

令和 6 年 6 月 15 日現在

機関番号：17701  
研究種目：基盤研究(B)（一般）  
研究期間：2021～2023  
課題番号：21H02366  
研究課題名（和文）犬腫瘍トランスクリプトームの人工知能解析による病態関連因子の探索と臨床応用  
  
研究課題名（英文）Elucidating the pathophysiological factors for the clinical application using an artificial intelligence analysis to the snRNA transcriptome data of canine tumors  
  
研究代表者  
三浦 直樹（Miura, Naoki）  
  
鹿児島大学・農水産獣医学域獣医学系・教授  
  
研究者番号：80508036  
交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,300,000円

研究成果の概要（和文）：本申請課題では、腫瘍の新しい診断・治療ターゲットを選出し、病態への関与の解明を目的とした。犬の腫瘍組織、樹立腫瘍細胞株、さらに腫瘍分泌細胞外小胞体の網羅的遺伝子発現解析を行った。同時にターゲットの発現解析に人工知能（AI）手法を導入した。さらに、新規ターゲットの機能解析を細胞株で行い、病態との関連性を調査した。その結果、多くの腫瘍で問題となるマイクロRNAに関して、新規のターゲットを発見した。同時に、獣医腫瘍分野では報告の無いY RNAやtRNAフラグメントで腫瘍特異的な変化を確認した。また、マイクロRNA-450bや301aが腫瘍の悪性化に寄与することを細胞株モデルで解析、報告した。

#### 研究成果の学術的意義や社会的意義

本申請課題では、犬の腫瘍で発現するノンコーディングRNAの網羅的解析を複数の犬の腫瘍で行い、複数の国際専門誌に発表した。特に、獣医腫瘍学では例のないY RNAやtRNAのフラグメントが腫瘍で発現が著しく発現が低下すること、血液中でも減少することを報告した。特にY RNAは人医療でもほとんど報告されていない。これらの新発見は今後の臨床的にも意義が高い。また、犬のメラノーマ細胞外小胞体のノンコーディングRNAの発現が、転移病巣と関連することを世界で初めて確認した。さらに、マイクロRNA-450bや301aが腫瘍の悪性化に寄与することを観察した。これらは今後の治療標的となる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：This project aimed to select new tumor diagnostic and therapeutic targets and elucidate their involvement in pathogenesis. Transcriptional analysis of canine tumor tissues, established tumor cell lines, and tumor secretory endoplasmic reticulum has been done by NGS-RNA-Seq. Artificial intelligence (AI) methods were also introduced for target discovery analysis. Functional analysis of the novel targets was performed in cell lines. As a result, novel targets for microRNAs, which are problematic in many tumors, were identified. At the same time, we confirmed tumor-specific changes in Y RNA and tRNA fragments, which have not been reported in veterinary oncology. We also noted that microRNAs-450b and 301a contribute to tumor malignancy in a cell line model.

研究分野：臨床獣医学

キーワード：犬 人工知能（AI） ノンコーディングRNA 腫瘍 トランスクリプトーム Y RNA microRNA sncRNA

## 様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

この数年、人の腫瘍学では small RNA 分子であるマイクロ RNA が重要な役割を担うことが知られている。獣医領域でも、乳腺腫瘍、メラノーマ、リンパ腫、膀胱腫瘍、骨肉腫などに関する報告がある。申請者も若手研究(B)[H22-23]、萌芽研究[H27-28]と基盤研究(B)[H25-27&H28-31]の成果として、犬の腫瘍で特異的に発現変化するマイクロ RNA の存在や低酸素培養の影響などを報告した。

近年、RNA 分子ではマイクロ RNA 以外にも、ノンコーディング RNA 分子(長さの短い small-ノンコーディング RNA と長い long-ノンコーディング RNA に分けられる)の生物活性の重要性が見出されている。つまり、トランスクリプトームと呼ばれる DNA から転写産物である RNA 分子には、メッセンジャー RNA のみならず、多くの種が含まれ、それらが互いに関連し生物活性を持つ。生体内では各細胞は、少なくとも数千個のマイクロ RNA と数万個のメッセンジャー RNA、さらにノンコーディング RNA 分子が複雑に発現し、トランスクリプトームを構成する。当然のことながら、腫瘍のメカニズムを知るにはこれらすべての RNA 分子種の関連性を含めて解析する必要がある。さらに、血中の RNA 分子の多くは細胞外小胞体と呼ばれる小胞体に含まれ、腫瘍細胞からも分泌され、近年では液体バイオプシー(Liquid Biopsy: 体液[血液、尿、脳脊髄液など])に含まれる物質を利用して病態を診断するという新しい概念も確立された。一方で、伴侶動物領域では未だ腫瘍に関連する細胞外小胞体の報告は極めて少なく、獣医療における緊急な対応が必要な課題である。

一方で、この数年で医学領域では急速に人工知能(AI)を応用する試みが起こっている。しかし、獣医腫瘍学では AI 導入は未だ黎明期を迎えようとしている段階であり、早急に推し進める必要がある。AI では従来の人的解析では難しい異なる種類のデータ(モーダル)を統合して解析するマルチモーダル学習や、異なる複数のタスクをモデルの一部として共有して解析するマルチタスク学習、さらに、多数の異なる状況から抽出したデータにおける共通項目を捉えるような階層的な特徴量の自動獲得が可能である。さらには、教師なしデータからの解析から新規の発見につながることも分かってきた。まさに AI による新しい解析法は、全トランスクリプトーム(複数の RNA 種)を複数の解析標的(腫瘍、細胞株、細胞外小胞体という異なるリソース)に対して、統合解析ができる強力なツールである。

エピゲノムやプロテオームデータなどと腫瘍を比較する研究は人医療分野では報告されており、オミックスデータ解析の有効性は示されている。しかし、現時点で国内外の腫瘍研究でトランスクリプトームに含まれる異なる RNA 分子種を利用した AI によるマルチオミックス解析は前例がない。さらに、動物の腫瘍は自然発症し、マウスなどで人為的に作成したものに比較して人の腫瘍により近い。つまり、今回の犬の腫瘍を利用したより有効な治療ターゲットの探索と臨床外挿は腫瘍研究モデルとして動物医療には当然であるが、人医療にも新しい扉を開く可能性が高い。

本研究は、上述のような AI 解析の能力とバイオインフォマティクス解析を申請者のこれまでの研究データ(NGS による膨大なトランスクリプトーム解析データ、さらに追加のデータも加えて)に応用し発見したターゲットの腫瘍生物学の意味論を既に申請者が確立している細胞培養系で確認する。さらに、臨床実証研究を行うことで、全く新しい着眼点による腫瘍病態の解明を行う即効性のある臨床貢献テーマである。

### 2. 研究の目的

本申請では獣医療と人医療で問題である腫瘍病態に対して、新しい診断・治療ターゲットを選出し、病態への関与の解明と、実臨床応用を行う。犬の腫瘍組織、樹立腫瘍細胞株、さらに腫瘍分泌細胞外小胞体の網羅的遺伝子発現(トランスクリプトーム)データをメッセンジャー RNA、マイクロ RNA、ノンコーディング RNA(ノンコーディング RNA)、未知の RNA に分けて、腫瘍の病態解明を行う。この新規診断・治療ターゲットの発見にバイオインフォマティクス解析と人工知能(AI)解析を導入する。さらに、新規ターゲットの機能解析を細胞株で行い、同時に臨床マーカーとしての有用性を調査する。

本研究では犬腫瘍の真の悪性化機構や臨床病態、さらに治療ターゲットの新規探索を行う。特に、バイオインフォマティクスや AI 解析により、すべてのトランスクリプトームデータと各腫瘍との関連性を解析する。本研究では既に申請者が蓄積している犬の腫瘍(肝細胞癌、メラノーマ、乳腺腫など)と正常組織、さらに腫瘍株と血液中の細胞外小胞体で発現している遺伝子発現のデータも利用する(さらに追加のデータも蓄積する)。バイオインフォマティクスと AI 機械学習により、このデータから新規の病態関連ターゲットを探索し、さらに、得られたターゲット分子の遺伝子導入と発現抑制を細胞株(さらに、分泌細胞外小胞体も)で実施し、生物学的意味(転移能、増殖能、薬剤耐性能など)を解析する。

### 3. 研究の方法

本研究では、まず、腫瘍と細胞外小胞体のトランスクリプトームに対し、バイオインフォマティクスと AI 解析で新規のターゲットの発見を行う。既に申請者が蓄積している犬腫瘍サ

ンプル(肝細胞癌,メラノーマ,乳腺腫)と正常組織,さらに腫瘍分泌細胞外小胞体で発現しているメッセンジャーRNA,マイクロRNA,ノンコーディングRNA,未知のRNAのNGSデータを利用する.さらに,追加の腫瘍も解析する.このデータをバイオインフォマティクスとAIによる機械学習を利用して新規の病態関連ターゲットを探索することを最初の解析テーマとする.次に,得られたターゲット分子の生物学的意味を*in vitro*で解析する.得られたターゲットの遺伝子導入や発現抑制を細胞株で施し,細胞の表現系の変化,分泌細胞外小胞体含有遺伝子の発現変化とともに確認する.最後に,臨床現場に外挿する基礎-臨床横断モデルの確立に挑戦する.選択したターゲット分子の変化と臨床病態変化を調査することで,全く新しい腫瘍の診断・治療法の確立を行う.

実験は,申請者が保有する肝細胞癌,メラノーマ,乳腺腫瘍と正常組織のトランスクリプトームデータ(メッセンジャーRNAマイクロRNA,ノンコーディングRNA,未知のRNA)をバイオインフォマティクス解析ソフトCLC Work Benchで解析する.CLC Work BenchはNGS解析の生データを直接解析でき,各種ウェブデータベースと配列情報の比較が統合的に解析できるように設計されたものである.現在,生物学のゲノム,SNPsやトランスクリプトーム解析の専用ソフトとして最も汎用されている実績の高いソフトである.申請者は既に犬のメラノーマや牛乳房炎解析などでの実績があり,追加で解析対象サンプルを増やす.さらに,各RNA種におけるSNPsの解析を行う.同時に,腫瘍細胞株,腫瘍罹患犬と非罹患犬の血漿中の細胞外小胞体含有RNAの解析を行う.同時に症例台帳(犬種,年齢,発生状況,治療への反応性,予後など)を作成し,臨床基礎データの蓄積とサンプル採取を継続する.

バイオインフォマティクスのデータをAI機械学習解析などから,腫瘍関連RNA種(解析はメッセンジャーRNA,マイクロRNA,ノンコーディングRNA,未知のRNAそれぞれに対して,単独さらに相関性を確認しながら)を選別する.

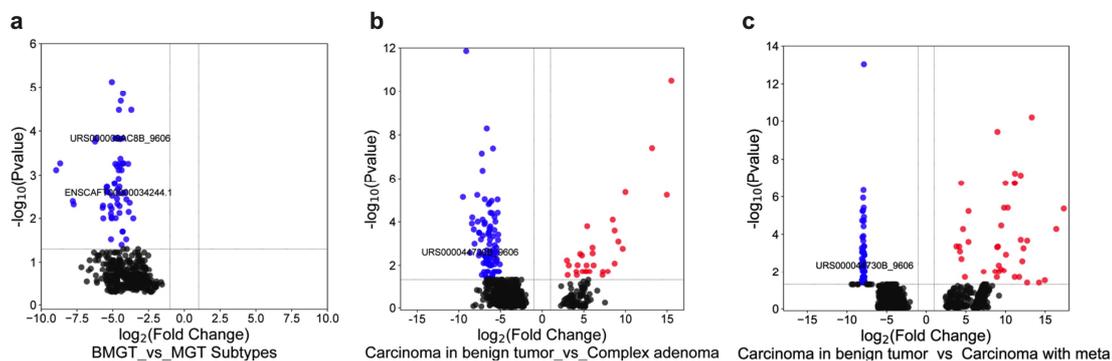
実験で,選択されたターゲットRNA分子を,培養細胞に遺伝子導入する方法を確立する.遺伝子組み込みによるターゲットの細胞への導入とRNA分子のターゲット部位の欠失細胞株を作成する.さらに,これらからの分泌細胞外小胞体の含有RNAの変化も解析する.細胞株では,形質変化を腫瘍形質獲得能などとも確認する.

#### 4. 研究成果

本申請課題では,獣医療と人医療で問題である腫瘍病態に対して,新しい診断・治療ターゲットを選出し,病態への関与の解明と,実臨床応用を行うことを目的とした.具体的には,犬の腫瘍組織,樹立腫瘍細胞株,さらに腫瘍分泌細胞外小胞体の網羅的遺伝子発現(トランスクリプトーム)データを利用し各種RNA分子を分けて,腫瘍の病態解明を行った.同時にターゲットの発見解析に人工知能(AI)手法を導入してターゲットを確認する試みを行った.さらに,新規ターゲットの機能解析を細胞株で行い,同時に臨床マーカーとしての有用性を調査した.

犬の腫瘍におけるノンコーディングRNAの網羅的発現解析(NGSによるRNA-Seq)の結果をPC上で*in silico*解析し,異なるRNA種(例えば(メッセンジャーRNA,マイクロRNA,その他ノンコーディングRNAやlongノンコーディングRNAの断片物)に分けて,各腫瘍における特異的発現変化を確認した.

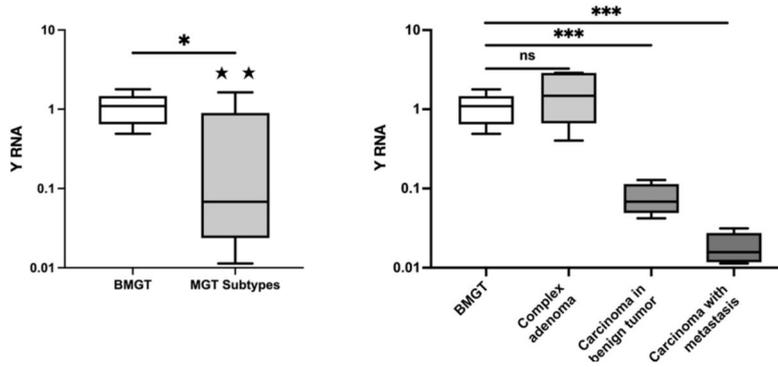
下記は,犬の乳腺腫瘍におけるノンコーディングRNAの比較の結果を示している.このように,まずは,腫瘍の群を分けて,各腫瘍グループでのノンコーディングRNA発現の差異を確認する.図は,病理学的に良性乳腺腫瘍(BMGT)とそのほかの乳腺腫瘍(MGT subtypes),腺癌(Carcinoma in benign tumor),混合腺腫(Complex adenoma),腺癌で転移のあるもの(Carcinoma with meta)に分けた比較を示している.この結果は,Hasanら BBRC, 2024 に掲載されている.



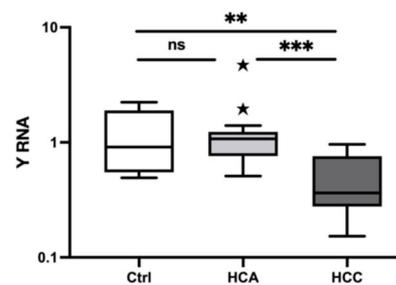
同様の解析を,メラノーマ,肝細胞癌でも行い報告した(Ushioら Animals, 2024, Hasanら Veterinary Quaterly, 2024).特に,これらの論文では,これまでに犬での報告は全くないYRNAに関する発現変化を世界で初めて報告している.YRNAは未だ明確な機能が判明していないが,今回の研究では,腫瘍では正常と比較して発現が減少すること,さらに,特に悪性化との関連性が考えられることがしめされた.乳腺腫瘍では,良性腫瘍に比較して,悪性腫瘍で発現が減少し,さらに,腺癌で転移のあるもの(Carcinoma with metastasis)の群が最も低い発現であった(下

図)。

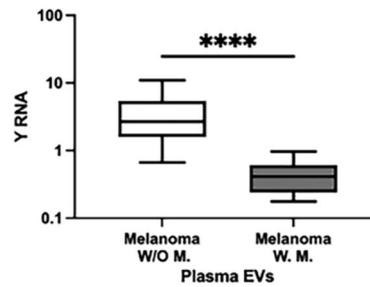
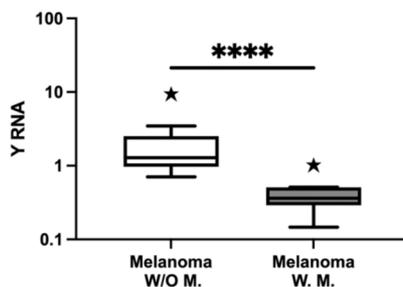
同様の結果は、メラノーマや肝細胞癌でも認められた。右図は犬の肝細胞癌における YRNA の



発現を、性状肝臓細胞 (Ctrl), 肝細胞腺腫 (HCA), 肝細胞癌 (HCC) の組織中での発現を比較している (Ushira, Animals, 2024)。YRNA の発現解析には、研究室で新たにデザインしたプライマー・プローブセットを使用して、独自で発現解析できるシステムも構築している。報告では、同時に血漿中や血中細胞外小胞体でも YRNA の発現を比較し、肝細胞癌 (HCC) 群で組織と同様に、発現が有意に低下していることを確認できた。これらの結果は、バイオマーカーとしても使用可能なことを示し、実際に、診断能を評価した結果、血中細胞外小胞体中の YRNA を利用すると、感度も特異度も 100% で肝細胞癌 (HCC) の症例を、正常や肝細胞腺腫 (HCA) の症例と鑑別できた。



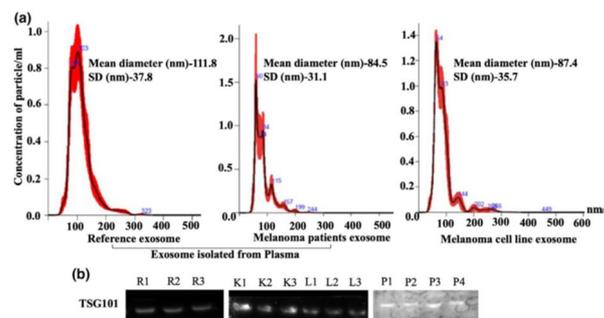
一方、メラノーマでは YRNA は悪性度に関与する可能性が示され。下図に示すように、メラノーマでは転移のある症例 (図中では W.M: with metastasis と示している。Wo は without の意)。同時に、肝細胞癌と同様に血中細胞外小胞体 (図中の Plasma EVs: Extracellular vesicles と表している) にも、反映され、98% 程度の診断率であることが判明した (Hasan ら Veterinary Quarterly, 2024)。



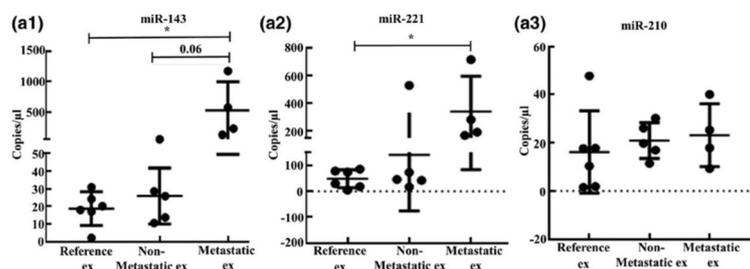
同様に、新規の RNA 分子として、近年、人腫瘍学で注目されつつある tRNA フラグメントでも腫瘍特異的な変化を確認し、国際専門雑誌に学術論文として報告した

新規ノンコーディング RNA 以外にも、従来から報告しているノンコーディング RNA の一つであるマイクロ RNA についても、乳腺腫瘍やメラノーマにおける新しい発見を報告した。特に乳腺腫瘍ではマイクロ RNA である miR-1 と miR-133 が腫瘍特異的に発現すること (Chen ら, Gene, 2022) 病理学的診断とマイクロ RNA の網羅的発現による分類の差異を報告し (Chen ら, In Vivo, 2022), 分子的な腫瘍の分類の必要性を確認した。

さらに、本研究では、腫瘍組織のみならず細胞外小胞体に含有されるノンコーディング RN も解析を行った。右図に示すように、犬の血液中細胞外小胞を抽出した。上記の結果にも示しているが、この特殊な細胞外小胞体にもノンコーディング RNA が含有され、それらが診断マーカーとして臨床応用される可能性がある。(Husuna ら, Pigment Cell Melanoma Res, 2021)



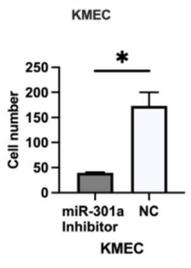
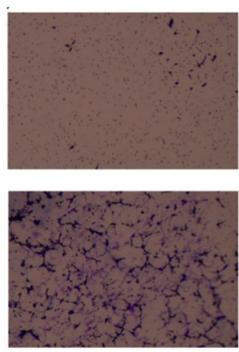
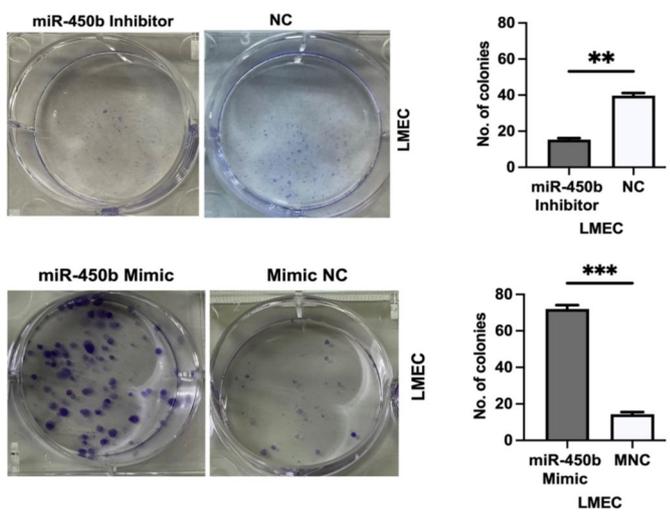
特に今回の解析では、メラノーマの転移症例で、細胞外小胞体含有マイクロRNA (miR-143 と miR-221) が、有意に増加することを見出し報告した(右図)。一方で、miR-210 は病態に依存した変化をしないことも確認し、miR-143 と 221 の変化が病態特異的(細胞外小胞体特異的ではない)であることを確認できた。



さらに、これら上記のバイオインフォマティクス解析の結果に合わせて人工知能(AI)解析によるターゲットの探索と選択では、各RNA種に腫瘍特異的なターゲットの選出、さらに、次世代シーケンスで得られる配列フラグメント毎の解析プログラムが作成できた。現在、学術論文として報告する準備を行っている。

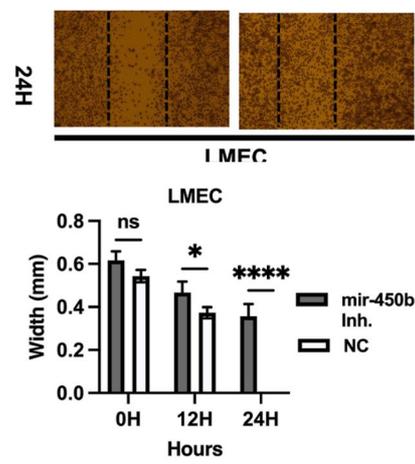
最後に、病態特異的なマイクロRNAの機能解析を細胞株で評価して国際誌に報告した(Hasanら、Vet Comp Oncol, 2024, Hasanら Noncoding RNA Res, 2024)。研究では、マイクロRNA-450b や 301a の阻害や過剰投与による腫瘍細胞の挙動変化と遺伝子発現(ターゲット遺伝子など)をメラノーマ細胞学で確認し、腫瘍の悪性化に寄与することを観察した。

研究では、右図に示すように、細胞株(メラノーマの細胞株の一つLMEC)に特定のマイクロRNA(本研究ではマイクロRNA450b: miR-450b)を阻害(Inhibitor)や導入(Mimic)して、細胞が受ける影響を、それぞれのネガティブコントロール(NC)と比較している。図では、マイクロRNA-450bを阻害するとコロニーの形成が抑制され、反対に導入すると多くのコロニーが形成されることを示している。つまり、マイクロRNA-450bは細胞の癌化の性質であるコロニーの形成に関与していることを示している。同様に細胞の分裂増殖にも影響していた(Hasanら、Noncoding RNA Res, 2024)



また左図はマイクロRNA301aに関する研究結果である。研究では、メラノーマの細胞株(KMEC)に対して、マイクロRNA301aを阻害して、腫瘍細胞の浸潤能を評価した。マイクロRNA301aの発現を阻害することで、細胞の浸潤が抑制(図中の写真では上の細胞が少ない方)されたことを証明した(Hasanら、Vet Comp Oncol, 2024)。同様な実験はマイクロRNA450bでも行い、マイクロRNA450bも同様に細胞の浸潤能に影響することも証明した(Hasanら、Noncoding RNA Res, 2024)。

さらに、細胞の浸潤能と同時に、細胞の移動能力の評価も行った。右図は、マイクロRNA450bの抑制を行うことで、細胞が増殖移動する能力が抑制されることを示した結果である。実験ではメラノーマの細胞株(LMEC)を使用して、培養した細胞の間に溝(細胞を人工的に除去)を作成して、どのくらいの速度で溝が埋まるかを確認する実験である。結果は、図に示すようにマイクロRNA450bを抑制すると、24時間では、溝が埋まらなかった。



逆に導入実験では早く溝が埋まった。この結果は301a出も同様であった。このように、本研究では新規に同定したノンコーディングRNAの機能解析も実施した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 10件 / うち国際共著 9件 / うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Hasan MD Nazmul, Rahman Md Mahfuzur, Husna Al Asmaul, Nozaki Nobuhiro, Yamato Osamu, Miura Naoki	4. 巻 691
2. 論文標題 YRNA and tRNA fragments can differentiate benign from malignant canine mammary gland tumors	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 149336 ~ 149336
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2023.149336	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Ushio Norio, Hasan Md Nazmul, Arif Mohammad, Miura Naoki	4. 巻 13
2. 論文標題 Novel Y RNA-Derived Fragments Can Differentiate Canine Hepatocellular Carcinoma from Hepatocellular Adenoma	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Animals	6. 最初と最後の頁 3054 ~ 3054
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ani13193054	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Hasan MD Nazmul, Rahman Md. Mahfuzur, Husna Al Asmaul, Arif Mohammad, Iwanaga Tomoko, Tsukiyama Kohara Kyoko, Jasineviciute Indre, Kato Daiki, Nakagawa Takayuki, Miura Naoki	4. 巻 22
2. 論文標題 Elevated expression of <sc>miR</sc> 301a and its functional roles in canine oral melanoma	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Veterinary and Comparative Oncology	6. 最初と最後の頁 78 ~ 88
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/vco.12954	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Hasan MD Nazmul, Rahman MD Mahfuzur, Husna Al Asmaul, Kato Daiki, Nakagawa Takayuki, Arif Mohammad, Miura Naoki	4. 巻 44
2. 論文標題 Hypoxia-related Y RNA fragments as a novel potential biomarker for distinguishing metastatic oral melanoma from non-metastatic oral melanoma in dogs	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Veterinary Quarterly	6. 最初と最後の頁 1 ~ 8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/01652176.2023.2300943	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Hasan MD Nazmul, Rahman Md. Mahfuzur, Husna Al Asmaul, Arif Mohammad, Jasineviciute Indre, Kato Daiki, Nakagawa Takayuki, Miura Naoki	4. 巻 9
2. 論文標題 Upregulation and functional roles of miR-450b in canine oral melanoma	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Non-coding RNA Research	6. 最初と最後の頁 376 ~ 387
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ncrna.2024.01.017	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 CHEN HUI-WEN, LAI YU-CHANG, RAHMAN MD MAHFUZUR, HUSNA AL ASMAUL, HASAN MD NAZMUL, HATAI HITOSHI, MIYOSHI NORIAKI, YAMATO OSAMU, MIURA NAOKI	4. 巻 36
2. 論文標題 NGS-identified miRNAs in Canine Mammary Gland Tumors Show Unexpected Expression Alterations in qPCR Analysis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 In Vivo	6. 最初と最後の頁 1628 ~ 1636
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/invivo.12873	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Jasineviciute Indre, Hasan Md Nazmul, Grigas Juozas, Pautienius Arnoldas, Stankevicius Arunas, Zymantiene Judita, Miura Naoki	4. 巻 24
2. 論文標題 microRNAs Are Abundant and Stable in Platelet-Rich Fibrin and Other Autologous Blood Products of Canines	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 770 ~ 770
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms24010770	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Husna Al Asmaul, Rahman Md Mahfuzur, Lai Yu Chang, Chen Hui Wen, Hasan Md Nazmul, Nakagawa Takayuki, Miura Naoki	4. 巻 34
2. 論文標題 Identification of melanoma specific exosomal miRNAs as the potential biomarker for canine oral melanoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pigment Cell & Melanoma Research	6. 最初と最後の頁 1062 ~ 1073
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/pcmr.13000	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Chen Hui-Wen, Lai Yu-Chang, Rahman Md Mahfuzur, Husna Al Asmaul, Hasan MD Nazmul, Miura Naoki	4. 巻 818
2. 論文標題 Micro RNA differential expression profile in canine mammary gland tumor by next generation sequencing	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Gene	6. 最初と最後の頁 146237 ~ 146237
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.gene.2022.146237	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Husna Al Asmaul, Rahman Md Mahfuzur, Chen Hui Wen, Hasan Md Nazmul, Nakagawa Takayuki, Miura Naoki	4. 巻 in press
2. 論文標題 Long non coding RNA and transfer RNA derived small fragments in exosomes are potential biomarkers for canine oral melanoma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Veterinary and Comparative Oncology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/vco.12818	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計13件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 8件)

1. 発表者名 MD Nazmul Hasan, Mohammad Arif, Daiki Kato, Takayuki Nakagawa, Naoki Miura
2. 発表標題 Upregulation of miR-450b promotes cell proliferation, migration, and clonogenicity, inhibits apoptosis, and alters the expression of PAX9, BMP4, and MMP9 transcripts in canine oral melanoma cell lines
3. 学会等名 WVCC2024Tokyo (国際学会)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Mohammad Arif, MD Nazmul Hasan, Daiki Kato, Takayuki Nakagawa, Naoki Miura
2. 発表標題 Hypoxia-related Y RNA fragments as a novel potential biomarker for distinguishing metastatic oral melanoma from non-metastatic oral melanoma in dogs
3. 学会等名 WVCC2024Tokyo (国際学会)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 三浦直樹
2. 発表標題 炎症の惹起と遷延化メカニズムと関連疾患
3. 学会等名 獣医アトピー・アレルギー・免疫学会 第18回シンポジウム(招待講演)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 MD Nazmul Hasan, Nobuhiro Nozaki, Mohammad Arif, Naoki Miura
2. 発表標題 Upregulation of mir-301a and its functional roles in canine oral melanoma
3. 学会等名 SaSSOH 2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Mohammad Arif, MD Nazmul Hasan, Nobuhiro Nozaki, Naoki Miura
2. 発表標題 Identification of novel Y RNA and tRNA fragments as a potential biomarker for differentiating benign from malignant canine mammary gland tumors using next-generation sequencing
3. 学会等名 SaSSOH 2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 杉山慶樹、杉山伸樹、三浦直樹
2. 発表標題 退形成性乏突起膠細胞腫に対して手術を行った犬の3例
3. 学会等名 令和4年度日本小動物獣医学会(九州地区)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 橋本砂輝、森田真央、島袋泰治、亀田景子、三浦直樹
2. 発表標題 肋骨に発生した血管肉腫に対し、拡大外科切除と術後化学療法を行い長期生存している若齢犬の1例
3. 学会等名 令和4年度日本小動物獣医学会(九州地区)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 三浦直樹、橋本砂輝
2. 発表標題 Differential expression microRNAs in canine hepatocellular carcinoma with some similarities to human equivalents
3. 学会等名 第81回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Naoki Miura
2. 発表標題 The Bio-Functional Aspect of Non-Coding Small RNA for Canine Melanoma
3. 学会等名 II. INTERNATIONAL VII. NATIONAL VETERINARY PHARMACOLOGY AND TOXICOLOGY CONGRESS (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 橋本砂輝、森田真央、島袋泰治、亀田景子、猪狩和明、高橋義明、三浦直樹
2. 発表標題 猫の鼻腔内リンパ腫20例における治療法と予後の検討
3. 学会等名 令和3年度日本小動物獣医学会(九州地区)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Md. Nazmul Hasan, Al Asmaul Husna, Md Mahfuzur Rahman, Hui-Wen Chen, Naoki Miura
2. 発表標題 Long non-coding RNA derived small RNA fragments in canine mammary malignant tumor
3. 学会等名 SaSSOH 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yasunori Hino, Md. Mahfuzur Rahman, Al Asmaul Husna, Hui-Wen Chen, Md. Nazmul Hasan, Takayuki Nakagawa and Naoki Miura
2. 発表標題 Hypoxic non-coding RNA signature in canine oral melanoma
3. 学会等名 SaSSOH 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Md. Nazmul Hasan, Md Mahfuzur Rahman, Naoki Miura
2. 発表標題 Expression of MicroRNA-301a and its Functional Roles in two Canine Oral Melanoma Cell lines
3. 学会等名 The 6th, AJIVE (国際学会)
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担者	川原 幸一  (Kawahara Ko-ichi)  (10381170)	大阪工業大学・工学部・教授    (34406)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	福島 隆治  (Fukushima Ryuji)  (10466922)	東京農工大学・(連合)農学研究科(研究院)・教授    (12605)	
研究分担者	丸山 征郎  (Maruyama Ikuro)  (20082282)	鹿児島大学・歯学総合研究科・特任教授    (17701)	
研究分担者	大和田 勇人  (Owada Hayato)  (30203954)	東京理科大学・理工学部経営工学科・教授    (32660)	
研究分担者	中川 貴之  (Nakagawa Takayuki)  (40447363)	東京大学・大学院農学生命科学研究科(農学部)・准教授    (12601)	
研究分担者	畑井 仁  (Hatai Hitoshi)  (40566535)	岩手大学・農学部・特任教授    (11201)	
研究分担者	後藤 章暢  (Gotoh Akinobu)  (70283885)	兵庫医科大学・医学部・教授    (34519)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------

ドイツ	ベルリン自由大学			
リトアニア	リトアニア保健科学大学			