

令和 2 年 6 月 4 日現在

機関番号：32650

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K11701

研究課題名(和文) 早期に癌化する白板症を生検時に確実に判定し見逃さない

研究課題名(英文) Don't overlook leukoplakia, which can turn into cancer-assess it by biopsy.

研究代表者

恩田 健志 (Onda, Takeshi)

東京歯科大学・歯学部・講師

研究者番号：30433949

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：口腔白板症(OL)は口腔潜在性悪性疾患であり、その癌化率は3.1-16.3%とされる。OLの癌化メカニズムは解明されておらず、積極的に切除術を要するのか、あるいは経過観察でよいのか、エビデンスをもって判定できない現状がある。本研究では、分子生物学的解析手法を用いてOLの癌化メカニズムの解明を試みた。その結果、PDE5、SIRT1、HSP90、AMBIP、SYK、ANXA2などのタンパク質の発現量の増減がOLの癌化と関連している可能性が示唆された。さらなる解析が必要ではあるが、これらのタンパク質の発現状態からOLの診断、予後の判定、治療方針の立案、治療法の開発等に貢献できる可能性が考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

OLの正確な癌化メカニズムは解明されておらず、積極的に切除術を要するのか、経過観察でよいのか、エビデンスに基づいた判定が行われていないのが現状である。確定診断のための生検時に採取した組織検体を使用して、早期に癌化するか否かを判定することができれば、癌化する可能性が高い症例については軽度のOLであっても、早期に十分な安全域を設定した切除術を施行することにより、癌化を未然に防ぎ、治癒させるなど、治療方針の決定に強いエビデンスを提供することが可能である。わが国は、先進国の中で口腔がんが増加している稀な国であり、OLの癌化を阻止することができれば、口腔がんを減少させる一助となり得ると考えている。

研究成果の概要(英文)：Oral leukoplakia (OL) is classified as an oral, potentially malignant disorder. The canceration rate is said to be 3.1% to 16.3%. The canceration mechanism of OL has not been established, and it is currently not possible to determine whether aggressive resection is required or follow-up is sufficient. In this study, we attempted to elucidate the carcinogenic mechanism of OL using molecular biological analysis. Our results indicated that alteration in the expression levels of proteins, such as PDE5, SIRT1, HSP90, AMBP, SYK and ANXA2 may be associated with the carcinogenesis of OL. Although further analysis is required, we inferred that the expression status of these proteins could contribute to the diagnosis of OL, determination of prognosis, planning of treatment policy, and development of treatment methods.

研究分野：口腔外科学

キーワード：口腔白板症 口腔扁平上皮癌 癌化 発癌 バイオマーカー 口腔潜在性悪性疾患

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

口腔白板症 Oral leukoplakia (OL)は口腔潜在性悪性疾患(Oral potentially malignant disorders: OPMD)であり、口腔粘膜の角化亢進によって生じる白斑状の病変で「他のいかなる疾患としても特徴づけられない著明な白色の口腔粘膜の病変」と定義されている。

以前より、口腔がんの発生に深く関連する粘膜の病的状態として前癌病変と前癌状態に分類されてきた。前癌病変は、「あきらかに正常な部分と比較して癌がより一層生じやすいように形態的に変化した組織」と定義され、OLと紅板症が該当する。前癌状態は「癌の危険性を著しく増加させるような一般的な状態」と定義され口腔扁平苔癬、梅毒、粘膜下線維症、鉄欠乏性嚥下困難症などがあげられる。2017年に改訂されたWHOの頭頸部腫瘍分類(第4版)では、前癌病変と前癌状態を一つの疾患概念としてまとめてOPMDという用語が提示された。特にOPMDの中でも、OLは日常臨床においてきわめて頻回に遭遇する疾患であり、その癌化率は、わが国では3.1-16.3%と報告されている。癌化には、性、年齢、臨床型、部位、発症様式、上皮異型性の有無等が関与しているとされるが、詳細は不明である。OLの正確な癌化メカニズムは解明されておらず、積極的に切除術を要するのか、対症療法を中心に経過観察でよいのか、エビデンスに基づいた判定が行われていないのが現状である。確定診断のための生検時に採取した組織検体を使用して、早期に癌化するの可否かを判定することができれば、癌化する可能性が高い症例については積極的に早期に切除し、口腔扁平上皮癌の発がんを未然に防ぐことが可能であると考えている。わが国は、先進国の中で口腔がんが増加している稀な国であり、OLの癌化を阻止することができれば、口腔がんを減少させる一助となり得ると考えている。OLの癌化メカニズムに基づいた、癌化能の判定を高精度に行うためには、臨床的な観察研究からでは困難で、バイオマーカーを用いたOLの癌化メカニズムの解明と、癌化能判定方法の樹立が不可欠であると考えられる。

### 2. 研究の目的

OLは、口腔粘膜に生じた摩擦によって除去できない白色の板状あるいは斑状の角化性病変で臨床的あるいは病理組織学的に他のいかなる疾患にも分類されない病変と定義されている。OLの治療方針は、まずは原因の除去と経過観察を行い、必要があれば切除となることが多い。何年経過観察を行っても全く変化を認めないOLがある一方で、OLを切除してみたら、すでに癌であったということもしばしば経験される。OLの正確な癌化メカニズムは解明されておらず、積極的に切除術を要するのか、対症療法を中心に経過観察でよいのか、エビデンスに基づいた判定が行われていないのが現状である。OLの癌化メカニズムに基づいた、癌化能の判定を高精度に行うためには、臨床的な観察研究からでは困難で、バイオマーカーを用いたOLの癌化メカニズムの解明と、癌化能判定方法の樹立が不可欠である。

本研究では、これまでに研究代表者が科研費により行ってきた口腔扁平上皮癌のバイオマーカーに関する研究を進展させて、分子生物学的解析技術を駆使してOLの癌化メカニズムを解明し、生検時の臨床検体を用いたOLの予後の判定方法の確立と治療方針の決定方法を樹立することを目的とした。ターゲット分子としては、生検によりOLと確定診断を得ると同時に免疫組織化学染色でバイオマーカーの発現状況を検査可能な為、タンパク質をターゲットにした解析を行った。

### 3. 研究の方法

東京歯科大学千葉歯科医療センター口腔外科を受診し、病理組織学的にOLと診断されたOL患者のうち患者およびその家族に十分なインフォームドコンセントを行った上、利用可能な150症例の生検時切除標本を用いた。この生検時組織標本は2グループに分けた。第1グループ(G1)は、口腔白板症の確定診断後、5年以上経過観察が可能で、5年間癌化しなかった群。第2グループは口腔白板症の確定診断後、5年以内に同部位から癌化が認められた群である。さらに第2グループ(G2)は、生検時(OL診断時)の組織標本(G2A)と扁平上皮癌確定診断時の組織標本または腫瘍切除後の組織標本(G2B)に分類し、使用した。各切除組織の切除断端部の組織を正常口腔組織(NT)としてコントロールに用いた。

(1)これまでに科研費による研究で、研究代表者がリストアップしてきた口腔がん関連バイオマーカー候補のうちPDE5、SIRT1、HSP90、AMBP、SYK、ANXA2の6種類のターゲットタンパク質の発現状況を、モノクローナル抗体を用いた免疫組織化学染色法により解析した。NTとOL(G1とG2)の発現量の比較、G1とG2における発現量の比較、G2AとG2Bの発現量の比較を行い、5年以内に癌化能を獲得したOL症例に特異的なバイオマーカーの検出を試みた。なおNTは、切除断端の安全域部分を使用した。免疫組織化学染色の評価方法は、Carl Barrettらの方法に準じて半定量的に行った。

(2)(1)でリストアップしたバイオマーカー候補のG1とG2群における発現量と、臨床指標を比較検討する。また、G1とG2群の臨床指標を比較し、単変量解析、多変量解析などの統計学的手法を用いてOLの癌化に関するリスクファクターの検出を試みた。なお、本研究は東京歯科大学倫理委員会の承認を得た上で行った(承認番号709号)。

#### 4. 研究成果

これまでに研究代表者がリストアップしてきた口腔がん関連バイオマーカー候補のうち PDE5、SIRT1、HSP90、AMBP、SYK、ANXA2 の 6 種類のターゲットタンパク質の発現状況を、免疫組織化学染色法により解析した。NT と比較して、G1 群の PDE5 と HSP90 の発現量に著変は認められなかったが、G2A 群の発現量は高発現を示す症例が多い傾向であった。また、G2B の PDE5 と HSP90 発現量は高発現を示す症例が多かった。

図 1：各組織におけるPDE5タンパク質の発現状態

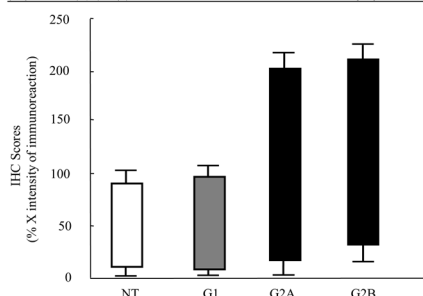
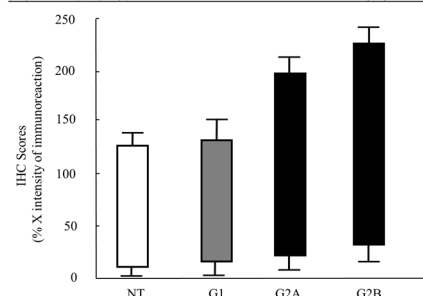


図 2：各組織におけるHSP90タンパク質の発現状態



一方で、NT と比較して、G1 群および G2A 群の SIRT1、AMBP、SYK 発現量に著変は認められなかったが、G2B における SIRT1 と AMBP、SYK の発現量は低発現を示す症例が多かった。

図 3：各組織におけるSIRT1タンパク質の発現状態

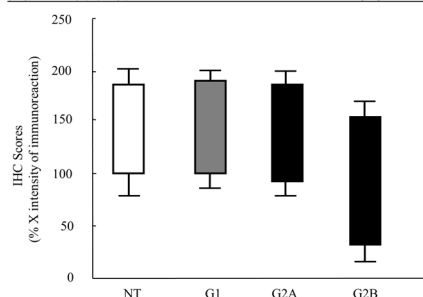


図 4：各組織におけるAMBPタンパク質の発現状態

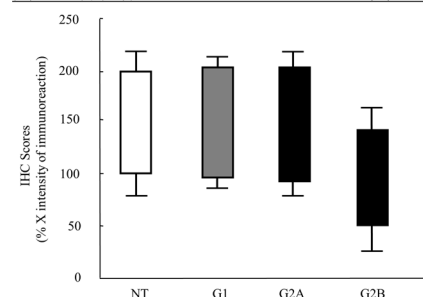


図 5：各組織におけるSYKタンパク質の発現状態

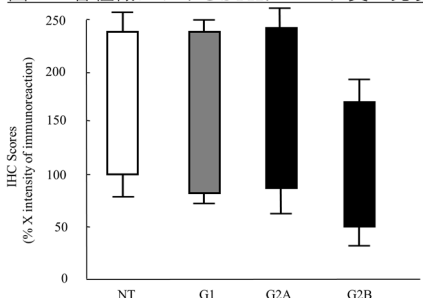
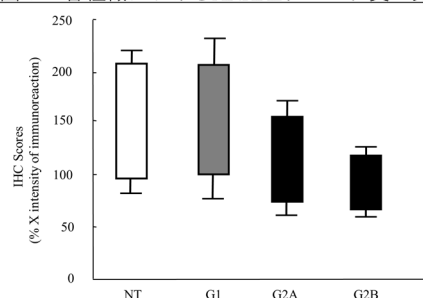


図 6：各組織におけるANXA2タンパク質の発現状態



ANXA2 の発現状態は、NT と G1 群との間には、著変は認められなかったが、G2A 群の発現量は低下を示す症例が多い傾向であった。G2B における ANXA2 の発現量は低発現を示す症例が多かった。

以上の結果から、今後さらなる解析が必要ではあるが、PDE5、SIRT1、HSP90、AMBP、SYK、ANXA2 などのタンパク質の発現量の増減が 0L の癌化と関連しており、その発現状態を測定することにより、白板症の診断、予後の判定、治療方針の立案、治療法の開発等に貢献できる可能性が示唆され、期待される。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計31件（うち査読付論文 31件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Ozawa N, Onda T, Hayashi K, Honda H, Shibahara T	4. 巻 12
2. 論文標題 Effects of Topical Hangeshashinto (TJ-14) on Chemotherapy-Induced Oral Mucositis.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Management and Research	6. 最初と最後の頁 1069-1078
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2147/CMAR.S238306. eCollection 2020	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 Hayashi K, Onda T, Honda H, Ozawa N, Ohata H, Takano N, Shibahara T	4. 巻 20
2. 論文標題 Effects of ozone nano-bubble water on mucositis induced by cancer chemotherapy.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Rep	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) 10.1016/j.bbrep.2019.100697. eCollection 2019 Dec	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 Hayashi K, Yamada S, Onda T, Shibahara T	4. 巻 61
2. 論文標題 A Case of Fibrolipoma of the Hard Palate.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Bull Tokyo Dent Coll	6. 最初と最後の頁 53-60
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2209/tdcpublication.2019-0010. Epub 2020 Feb 20	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 Osaka R, Hayashi K, Onda T, Shibahara T, Matsuzaka K	4. 巻 60
2. 論文標題 Evaluation of Liquid Based Cytology for Tongue Squamous Cell Carcinoma: Comparison with Conventional Cytology.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Bull Tokyo Dent Coll	6. 最初と最後の頁 29-37
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2209/tdcpublication.2018-0015. Epub 2019 Jan 31	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 Onda T, Kamio T, Hayashi K, Honda H, Takano N, Shibahara T	4. 巻 -
2. 論文標題 Examination of a case that led to a definitive diagnosis other than temporomandibular joint disorder during MR examination for temporomandibular joint disorder-like symptoms.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Oral science in Japan	6. 最初と最後の頁 49-51
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 -

1. 著者名 Onda T, Hayashi K, Sekikawa S, Honda H, Takano N, Shibahara T	4. 巻 -
2. 論文標題 Expression of oncometabolite 2HG in oral squamous cell carcinoma cells.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Oral science in Japan	6. 最初と最後の頁 1-3
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 -

1. 著者名 Hayashi K, Onda T, Ogane S, Kamio T, Ohata H, Takano N, Shibahara T	4. 巻 31
2. 論文標題 Idiopathic first bite syndrome treated with Rikkosan: A case report.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine, and Pathology	6. 最初と最後の頁 350-355
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 -

1. 著者名 大金 寛, 鈴木英子, 恩田健志, 野村武史, 片倉 朗, 柴原孝彦	4. 巻 65
2. 論文標題 硬口蓋に発生した上皮筋上皮癌の1例	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日本口腔外科学会雑誌	6. 最初と最後の頁 318-322
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 -

1. 著者名 Kamichika Hayashi, Takeshi Onda, Satoru Ogane, Takashi Kamio, Hitoshi Ohata, Nobuo Takano, Takahiko Shibahara	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 Idiopathic first bite syndrome treated with Rikkosan: A case report.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine, and Pathology	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 -

1. 著者名 Kamichika Hayashi, Sachi Yamada, Takeshi Onda, Takahiko Shibahara	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 A Case of Fibrolipoma of the Hard Palate.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Bull Tokyo Dent Coll	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 -

1. 著者名 Onda T, Hayashi K, Sekikawa S, Honda H, Takano N, Shibahara T	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 Expression of oncometabolite 2HG in oral squamous cell carcinoma cells.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Oral science in Japan	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 -

1. 著者名 Onda T, Hayashi K, Sekikawa S, Honda H, Takano N, Shibahara T	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 Examination of a case that led to a definitive diagnosis other than temporomandibular joint disorder during MR examination for temporomandibular joint disorder-like symptoms.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Oral science in Japan	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 -

1. 著者名 Sekikawa Shoichi, Onda Takeshi, Miura Nami, Nomura Takeshi, Takano Nobuo, Shibahara Takahiko, Honda Kazufumi	4. 巻 53
2. 論文標題 Underexpression of $\alpha$ -1-microglobulin/bikunin precursor predicts a poor prognosis in oral squamous cell carcinoma	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 International Journal of Oncology	6. 最初と最後の頁 2605 ~ 2614
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ijco.2018.4581	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 Onda T, Hayashi K, Sekikawa S, Watabe Y, Takano N, Shibahara T	4. 巻 -
2. 論文標題 Odors of Oral Cancer Cells: Potential Use in Oral Cancer Diagnosis.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oral science in Japan	6. 最初と最後の頁 13 ~ 14
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 -

1. 著者名 Osaka Ryuta, Hayashi Kamichika, Onda Takeshi, Shibahara Takahiko, Matsuzaka Kenichi	4. 巻 60
2. 論文標題 Evaluation of Liquid Based Cytology for Tongue Squamous Cell Carcinoma: Comparison with Conventional Cytology	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Bulletin of Tokyo Dental College	6. 最初と最後の頁 29 ~ 37
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2209/tdcpublish.2018-0015	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 -

1. 著者名 Saito Akiko, Ooki Akio, Nakamura Takashi, Onodera Shoko, Hayashi Kamichika, Hasegawa Daigo, Okudaira Takahito, Watanabe Katsuhito, Kato Hiroshi, Onda Takeshi, Watanabe Akira, Kosaki Kenjiro, Nishimura Ken, Ohtaka Manami, Nakanishi Mahito, Sakamoto Teruo, Yamaguchi Akira, Sueishi Kenji, Azuma Toshifumi	4. 巻 9
2. 論文標題 Targeted reversion of induced pluripotent stem cells from patients with human cleidocranial dysplasia improves bone regeneration in a rat calvarial bone defect model	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Stem Cell Research & Therapy	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) 10.1186/s13287-017-0754-4	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 -

1. 著者名 Kanio Takashi, Hayashi Kamichika, Onda Takeshi, Takaki Takashi, Shibahara Takahiko, Yakushiji Takashi, Shibui Takeo, Kato Hiroshi	4. 巻 4
2. 論文標題 Utilizing a low-cost desktop 3D printer to develop a "one-stop 3D printing lab" for oral and maxillofacial surgery and dentistry fields	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 3D Printing in Medicine	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) 10.1186/s41205-018-0028-5	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 -

1. 著者名 林宰央, 恩田健志, 重野健一郎, 大金覚, 成田真人, 薬師寺孝, 大畠仁, 高木多加志, 高野伸夫, 柴原孝彦	4. 巻 118
2. 論文標題 陳旧性顎関節脱臼の臨床的検討	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 歯科学報	6. 最初と最後の頁 533 ~ 540
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 -

1. 著者名 林宰央, 恩田健志, 柴野正康, 大金覚, 薬師寺孝, 大畠仁, 柴原孝彦	4. 巻 26
2. 論文標題 多発性口腔粘膜腫瘍を伴った結節性硬化症の1例	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 有病者歯科医療	6. 最初と最後の頁 367 ~ 372
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 -

1. 著者名 Onda T, Hayashi K, Shiraishi N, Takano N, Shibahara T	4. 巻 59
2. 論文標題 Verruciform Xanthoma with Equivocal Exfoliative Cytological Diagnosis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The Bulletin of Tokyo Dental College	6. 最初と最後の頁 193 ~ 200
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 -



1. 著者名 Hayashi K, Onda T, Ogane S, Shibano M, Kamio T, Ohata H, Takano N, Shibahara T	4. 巻 -
2. 論文標題 A Case Report: Oral Appliance Therapy for a Severe Ulcerative Stomatitis of the Oral Dyskinesia Patient	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oral science in Japan	6. 最初と最後の頁 55 ~ 56
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 -

1. 著者名 Hayashi K, Onda T, Ogane S, Shibano M, Kamio T, Ohata H, Takano N, Shibahara T	4. 巻 -
2. 論文標題 A Case of Mandibular Osteomyelitis in an Elderly Person during Tocilizumab Treatment	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oral science in Japan	6. 最初と最後の頁 51 ~ 52
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 -

1. 著者名 Hayashi K, Onda T, Ogane S, Shibano M, Kamio T, Ohata H, Takano N, Shibahara T	4. 巻 -
2. 論文標題 A Case of Cheilitis Granulomatosa Suspected of Dental Focal Infection	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oral science in Japan	6. 最初と最後の頁 53 ~ 54
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 -

1. 著者名 恩田健志, 柴原孝彦	4. 巻 36
2. 論文標題 歯原性腫瘍の臨床	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 病理と臨床	6. 最初と最後の頁 312 ~ 317
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 -

1. 著者名 高野伸夫, 齋藤寛一, 大金覚, 小坂井絢子, 林宰央, 川上真奈, 恩田健志, 渡邊章, 成田真人, 石井悠佳里, 米津卓郎	4. 巻 23
2. 論文標題 口腔領域に発生する水泡形成疾患	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 小児歯科臨床	6. 最初と最後の頁 75~77
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 -

1. 著者名 Takeshi Onda, Kamichika Hayashi, Shoichi Sekikawa, Yukio Watabe, Nobuo Takano, Takahiko Shibahara	4. 巻 4
2. 論文標題 Odors of Oral Cancer Cells: Potential Use in Oral Cancer Diagnosis.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oral science in Japan 2017	6. 最初と最後の頁 13-14
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 -

1. 著者名 Takeshi Onda, Kamichika Hayashi, Naoki Shiraishi, Nobuo Takano, Takahiko Shibahara	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 A Case of Verruciform Xanthoma with a Equivocal Exfoliative Cytological Diagnosis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Bulletin of Tokyo Dental College.	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 -

1. 著者名 恩田健志, 柴原孝彦	4. 巻 36
2. 論文標題 頭頸部腫瘍 歯原性腫瘍の臨床	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 病理と臨床	6. 最初と最後の頁 312-317
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 -

1. 著者名 渡部幸央, 鬼谷薫, 松本暢久, 林宰央, 森川貴迪, 恩田健志, 薬師寺孝, 大畠仁, 高野伸夫, 柴原孝彦	4. 巻 63
2. 論文標題 口腔扁平上皮癌の予後予測における術前末梢血リンパ球数・単球数比の有用性に関する単施設後ろ向き研究	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 日本口腔外科学会雑誌	6. 最初と最後の頁 185-192
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 -

1. 著者名 Takeshi Onda et al.	4. 巻 28
2. 論文標題 Malignant transformation of oral leukoplakia with a focus on low-grade dysplasia.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine, and Pathology	6. 最初と最後の頁 26 - 29
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 -

1. 著者名 恩田健志, 林宰央, 渡部幸央, 大畠仁, 高野伸夫, 柴原孝彦	4. 巻 116
2. 論文標題 アルツハイマー型認知症を伴った口腔がん患者の終末期医療経験	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 歯科学報	6. 最初と最後の頁 478 - 484
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 -

〔学会発表〕 計46件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 恩田健志, 白石尚基, 渡邊豪士, 林宰央, 柴原孝彦
2. 発表標題 口腔扁平上皮癌におけるGanetespibの抗腫瘍効果
3. 学会等名 第74回NPO法人日本口腔科学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 恩田健志, 本多佑名, 渡邊豪士, 林宰央, 重野健一郎, 岩本昌士, 柴原孝彦
2. 発表標題 認知症によりメンテナンスが不能となったデンタルインプラントの1例
3. 学会等名 第29回日本有病者歯科医療学会総会・学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 本多佑名, 恩田健志, 林 宰央, 小澤夏生, 柴原孝彦
2. 発表標題 難治性口内炎を改善する半夏瀉心湯構成生薬の検討
3. 学会等名 第64回日本口腔外科学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 重野健一郎, 林 宰央, 恩田健志, 大畠 仁, 柴原孝彦
2. 発表標題 顎関節症患者における下顎頭骨髓異常の検討
3. 学会等名 第32回日本顎関節学会総会・学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 恩田 健志, 林 宰央, 関川 翔一, 本多 佑名, 柴原 孝彦
2. 発表標題 口腔扁平上皮癌細胞におけるOncometaboliteの発現状態
3. 学会等名 第30回日本老年歯科医学会総会・学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山崎 梓, 関根理予, 林 宰央, 関川翔一, 柴野正康, 池田千早, 恩田健志, 橋本和彦, 高木多加志, 柴原孝彦
2. 発表標題 小児の下顎前歯部に発生したエナメル上皮線維腫の1例
3. 学会等名 第207回(公社)日本口腔外科学会関東支部学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 白石尚基, 恩田健志, 林宰央, 関川翔一, 高野伸夫, 柴原孝彦
2. 発表標題 口腔白板症組織および口腔扁平上皮癌組織における HSP90 の発現状態
3. 学会等名 第63回(公社)日本口腔外科学会総会・学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 関根理予, 森川貴迪, 黒田英孝, 大野啓介, 菅原圭亮, 恩田健志, 薬師寺孝, 高野正行, 齋藤力, 柴原孝彦
2. 発表標題 拡大内視鏡を用いた口腔扁平上皮癌診断法の確立～正診率の向上を目指して～
3. 学会等名 第63回(公社)日本口腔外科学会総会・学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 恩田健志, 林宰央, 関川翔一, 白石尚基, 小澤夏生, 柴原孝彦
2. 発表標題 口腔扁平上皮癌細胞の揮発性有機化合物を標的とした診断
3. 学会等名 第63回(公社)日本口腔外科学会総会・学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小澤夏生、恩田健志、林宰央、本多祐名、関川翔一、柴原孝彦
2. 発表標題 抗がん剤による口内炎に対する半夏瀉心湯の口内炎改善メカニズム
3. 学会等名 第63回（公社）日本口腔外科学会総会・学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 柴野正康、青木勇介、古瀬健、稲川元明、本多佑名、山崎梓、林宰央、恩田健志、薬師寺孝、柴原孝彦
2. 発表標題 直接経口抗凝固薬服用患者の抜歯後出血リスクに関する臨床的検討
3. 学会等名 第63回（公社）日本口腔外科学会総会・学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 別所央城、恩田健志、野村武史、山本信治、片倉朗、柴原孝彦
2. 発表標題 口腔がん検診ナビシステム
3. 学会等名 第63回（公社）日本口腔外科学会総会・学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山崎梓、林宰央、関川翔一、恩田健志、成田真人、大畠仁、柴原孝彦
2. 発表標題 多発性口腔粘膜腫瘍から診断に至った結節性硬化症の1例
3. 学会等名 第63回（公社）日本口腔外科学会総会・学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 林宰央、恩田健志、翁長欣子、渡部幸央、神尾崇、大畠仁、柴原孝彦
2. 発表標題 上顎洞内に生じた厚い骨殻を有する歯根嚢胞の1例
3. 学会等名 第63回（公社）日本口腔外科学会総会・学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 本多佑名、恩田健志、林宰央、関川翔一、柴野正康、大畠仁、柴原孝彦
2. 発表標題 頬粘膜に生じた紡錘細胞脂肪腫の1例
3. 学会等名 第63回（公社）日本口腔外科学会総会・学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 関根理予、角屋貴則、有泉高晴、関川翔一、渡邊美貴、中島啓、岩本昌士、恩田健志、松坂賢一、柴原孝彦
2. 発表標題 口蓋に発生したメトトレキサート関連リンパ増殖性疾患の1例
3. 学会等名 第37回日本口腔腫瘍学会総会・学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岩崎敬大、恩田健志、関川翔一、林宰央、高野伸夫、柴原孝彦
2. 発表標題 口腔扁平上皮癌における Phosphodiesterase 5 発現の免疫組織化学的検討
3. 学会等名 第37回日本口腔腫瘍学会総会・学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 恩田 健志, 林 宰央, 関川 翔一, 本多 佑名, 柴原 孝彦
2. 発表標題 口腔白板症組織および口腔扁平上皮癌組織における長寿遺伝子Sirt1の発現状態
3. 学会等名 老年歯科医学 33巻2号
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山田 祥, 川上 真奈, 恩田 健志, 神尾 崇, 柴原 孝彦
2. 発表標題 当科において入院加療を行った下顎骨骨折66例の検討
3. 学会等名 口腔顎顔面外傷
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 恩田 健志, 林 宰央, 関川 翔一, 本多 佑名, 柴原 孝彦
2. 発表標題 口腔扁平上皮癌細胞におけるオンコメタボライト2HGの発現状態
3. 学会等名 日本口腔科学会雑誌67巻2号
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 本多 佑名, 恩田 健志, 林 宰央, 関川 翔一, 大畠 仁, 高野 伸夫, 柴原 孝彦
2. 発表標題 口内炎に対する半夏瀉心湯構成生薬成分の抗炎症作用の検討
3. 学会等名 日本口腔科学会雑誌67巻2号
4. 発表年 2018年



1. 発表者名 林 宰央, 恩田 健志, 関川 翔一, 本多 佑名, 益田 遼, 大金 覚, 大畠 仁, 高野 伸夫, 柴原 孝彦
2. 発表標題 抗がん剤誘発口内炎に対するオゾンナノバブル水の効果
3. 学会等名 日本口腔科学会雑誌67巻2号
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小澤 夏生, 林 宰央, 本多 佑名, 関川 翔一, 恩田 健志, 柴原 孝彦
2. 発表標題 がん化学療法に併発する口内炎に対する支持療法の探索
3. 学会等名 歯科学報118巻3号
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 林 宰央, 恩田 健志, 関川 翔一, 川上 真奈, 大金 覚, 大畠 仁, 高野 伸夫, 柴原 孝彦
2. 発表標題 特発性First Bite Syndromeに対して立効散が有効であった1例
3. 学会等名 日本顎関節学会雑誌30巻Suppl.
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 恩田 健志, 神尾 崇, 林 宰央, 関川 翔一, 山田 祥, 川上 真奈, 柴原 孝彦
2. 発表標題 顎関節症様症状に対して施行したMR検査で顎関節症以外の確定診断に至った症例の検討
3. 学会等名 日本顎関節学会雑誌30巻Suppl.
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 角屋貴則, 左右, 林宰央, 柴野正康, 恩田健志, 成田真人, 大畠仁, 高木多加志, 柴原孝彦
2. 発表標題 小児に認めた腺腫様歯原性腫瘍の一例
3. 学会等名 第29回日本小児口腔外科学会学術大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 白石尚基, 恩田健志, 林宰央, 松本暢久, 関川翔一, 渡部幸央, 高野伸夫, 柴原孝彦
2. 発表標題 舌扁平上皮癌組織におけるHSP90の発現異常
3. 学会等名 第62回日本口腔外科学会総会・学術大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 関川翔一, 鬼谷薫, 松本暢久, 林宰央, 恩田健志, 野村武史, 高野伸夫, 柴原孝彦, 本田一文
2. 発表標題 AMBpは口腔扁平上皮癌の細胞浸潤・遊走およびリンパ節転移と関連する
3. 学会等名 第62回日本口腔外科学会総会・学術大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 恩田健志, 林宰央, 松本暢久, 関川翔一, 柴原孝彦
2. 発表標題 口腔癌細胞の臭気を利用した口腔がん診断の可能性
3. 学会等名 第27回日本口腔内科学会第30回日本口腔診断学会合同学術大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 松本暢久, 恩田健志, 林宰央, 関川翔一, 柴原孝彦
2. 発表標題 口腔白板症組織および舌扁平上皮癌組織におけるPDE5タンパク質の発現異常
3. 学会等名 第27回日本口腔内科学会第30回日本口腔診断学会合同学術大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 恩田健志, 林宰央, 関川翔一, 松本暢久, 益田遼, 柴原孝彦
2. 発表標題 舌扁平上皮癌組織における長寿遺伝子Sirt1の発現異常
3. 学会等名 第28回日本老年歯科医学会学術大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 林宰央, 恩田健志, 大金覚, 松本暢久, 薬師寺孝, 大畠仁, 高野伸夫, 柴原孝彦
2. 発表標題 オーラルジスキネジアに伴う難治性潰瘍に対するオーラルプライアンス治療の1例
3. 学会等名 第28回日本老年歯科医学会学術大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 林宰央, 恩田健志, 関川翔一, 松本暢久, 大金覚, 小澤夏生, 神尾崇, 薬師寺孝, 大畠仁, 高野伸夫, 柴原孝彦
2. 発表標題 抗がん剤誘発口内炎に対するラットを用いた治療薬の探索
3. 学会等名 第71回NPO法人日本口腔科学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 神尾崇, 松本暢久, 林宰央, 恩田健志, 薬師寺孝, 高木多加志, 柴原孝彦, 澁井武夫
2. 発表標題 FDM方式3Dプリンタの歯科口腔外科領域への応用と課題
3. 学会等名 第71回NPO法人日本口腔科学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 松本暢久, 林宰央, 恩田健志, 関川翔一, 益田遼, 小澤夏生, 白石尚基, 柴原孝彦
2. 発表標題 口腔扁平上皮癌細胞におけるPDE5の機能解析
3. 学会等名 第71回NPO法人日本口腔科学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 恩田健志, 松本暢久, 林宰央, 川上真奈, 柴原孝彦
2. 発表標題 擦過細胞診で擬陽性と診断された疣贅型黄色腫の1例
3. 学会等名 第26回日本有病者歯科医療学会総会・学術大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 14. 成田真人, 林宰央, 岩本昌士, 森川貴迪, 右田雅士, 恩田健志, 薬師寺孝, 柴原孝彦
2. 発表標題 頸部郭清術後の頸部検出菌種に関する検討
3. 学会等名 第26回日本有病者歯科医療学会総会・学術大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 恩田健志, 松本暢久, 林宰央, 川上真奈, 柴原孝彦
2. 発表標題 擦過細胞診で擬陽性と診断された疣贅型黄色腫の1例
3. 学会等名 第26回日本有病者歯科医療学会総会・学術大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 成田真人, 林宰央, 岩本昌士, 森川貴迪, 右田雅士, 恩田健志, 薬師寺孝, 柴原孝彦
2. 発表標題 顎部郭清術後の顎部検出菌種に関する検討
3. 学会等名 第26回日本有病者歯科医療学会総会・学術大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 川口太郎, 法月良江, 恩田健志, 大金覚, 古谷義孝, 伊藤太一, 柴原孝彦, 矢島安朝
2. 発表標題 口腔癌術後に埋入したインプラントの周囲より発癌した2症例
3. 学会等名 第20回日本顎顔面インプラント学会総会・学術大会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Nobuhiko Matsumoto, Takeshi Onda, Kamichika Hayashi, Shouichi Sekikawa, Yukio Watabe, Nobuo Takano, Takahiko Shibahara
2. 発表標題 Molecular targeted therapy of oral squamous cell carcinoma targeting Phosphodiesterase 5 (PDE5)
3. 学会等名 12th Asian Congress on Oral and Maxillofacial Surgery (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 別所央城, 恩田健志, 薬師寺孝, 大金 寛, 野村武史, 山本信治, 高野伸夫, 片倉 朗, 柴原孝彦
2. 発表標題 東京歯科大学で行っている口腔がん検診ナビシステム
3. 学会等名 第61回日本口腔外科学会総会・学術大会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 渡部幸央, 鬼谷 薫, 松本暢久, 林 宰央, 森川貴迪, 恩田健志, 薬師寺孝, 大畠 仁, 高野伸夫, 柴原孝彦
2. 発表標題 術前末梢血リンパ球数・単球数比は口腔扁平上皮癌患者の予後予測因子である
3. 学会等名 第61回日本口腔外科学会総会・学術大会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 白石尚基, 恩田健志, 林宰央, 松本暢久, 関川翔一, 渡部幸央, 高野伸夫, 柴原孝彦
2. 発表標題 口腔扁平上皮癌由来細胞株におけるHSP90の機能解析
3. 学会等名 第302回東京歯科大学学会(総会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 松本暢久, 林 宰央, 恩田健志, 大畠仁, 柴原孝彦
2. 発表標題 癌化学療法の副作用として発現する口内炎に有効な外用薬の探索
3. 学会等名 第26回日本口腔内科学会・第29回日本口腔診断学会合同・学術大会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 恩田健志, 白石尚基, 林 宰央, 関川 翔一, 松本暢久, 渡部 幸央, 高野 伸夫, 柴原 孝彦
2. 発表標題 Heat Shock protein 90阻害剤併用による抗がん剤増強作用
3. 学会等名 第70回NPO法人日本口腔科学会学術集会
4. 発表年 2016年

〔図書〕 計6件

1. 著者名 恩田健志	4. 発行年 2019年
2. 出版社 デンタルダイヤモンド社	5. 総ページ数 249
3. 書名 新・口腔外科はじめましょう	

1. 著者名 恩田健志	4. 発行年 2019年
2. 出版社 クインテッセンス出版	5. 総ページ数 128
3. 書名 一般社団法人日本小児口腔外科学会編著 子どもの口と顎の異常・病変	

1. 著者名 恩田健志	4. 発行年 2019年
2. 出版社 デンタルダイヤモンド社	5. 総ページ数 256
3. 書名 口腔外科のレベルアップ&ヒント	

1. 著者名 恩田健志	4. 発行年 2019年
2. 出版社 日本医事新報社	5. 総ページ数 80
3. 書名 日本医事新報 4986	

1. 著者名 恩田健志	4. 発行年 2019年
2. 出版社 日本医事新報社	5. 総ページ数 80
3. 書名 日本医事新報 4987	

1. 著者名 恩田健志、柴原孝彦	4. 発行年 2019年
2. 出版社 デンタルダイヤモンド社	5. 総ページ数 256
3. 書名 口腔外科のレベルアップ&ヒント	

〔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
---------------------------	-----------------------	----