

令和 4 年 5 月 23 日現在

機関番号：37114

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K10101

研究課題名(和文) 口腔癌細胞の側方浸潤界面における非癌細胞との競合現象：新たな制癌戦略への基礎研究

研究課題名(英文) Cell competition at the lateral invasion front of oral squamous cell carcinoma

研究代表者

朔 敬 (Saku, Takashi)

福岡歯科大学・口腔歯学部・客員教授

研究者番号：40145264

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：口腔扁平上皮癌と非癌粘膜上皮組織の界面に細胞死が出現することを病理組織学的に見出していたので、同界面で細胞競合現象が惹起されているという仮説のもとに浸潤界面における細胞死の成立機序とその意義を形態学的・機能的に解析した。扁平上皮癌細胞がRac1依存的に同種癌アポトーシス死細胞を貪食して活性化し、癌細胞浸潤遊走先端に形成される糸状・葉状仮足形成にLAD1がアクチン線維とともに関与して側方への水平細胞運動を促進することを明らかにした。側方浸潤界面に出現する硝子体は口腔扁平苔癬のシバット小体と同様に異角化経路による細胞死の表現である可能性、口腔細胞診で異角化所見を診断指標とすることの有用性も示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

細胞競合で生じる細胞死の分子機序の一つとして、扁平上皮癌死細胞を同種癌細胞がRac1依存的に貪食して癌細胞が活性化することを明らかにしたが、この死細胞貪食機序が制癌対策に応用できる可能性を見出した。浸潤界面で癌細胞に高発現するLAD1がアクチン線維と共同して仮足形成に関与することが判明したので、LAD1の機能を消失させることによって、癌細胞の浸潤を抑制するという抗癌対応の可能性を示した。さらに、浸潤界面における硝子体出現が異角化現象による新たな細胞死経路であることを明らかにし、細胞死研究に新たな方向性を示し、細胞診の臨床現場で異角化所見を悪性判定指標とすることの有用性を提唱できた。

研究成果の概要(英文)：Based on our histopathological recognition of cell death occurring at the invasion front of oral squamous cell carcinoma cells against non-cancerous epithelial cells, we formulated a hypothesis that those dead cells are resulted from cell competition between them. We investigated the significance and cell machinery of cell death at the invasion interface using morphofunctional analyses, and showed that oral squamous cell carcinoma cells were activated by their own autophagocytosis of neighboring apoptotic carcinoma cells via a Rac1-dependent manner and that LAD1 functioned in filopodia/lamellipodia formation of carcinoma cells to form actin arc with actin filaments towards the lateral direction of invasion. In addition, we found that hyaline bodies arising at the invasion interface resembled Civatte bodies of oral lichen planus in terms of shape and possible generation route through dyskeratosis. Dyskeratotic features were shown to be useful in cytological diagnosis of oral malignancy.

研究分野：口腔病理学

キーワード：口腔がん 細胞死 細胞競合 扁平上皮癌 扁平苔癬 異角化 循環不全 酸化ストレス

1. 研究開始当初の背景

口腔がんは世界的規模で見れば最も多いがんのひとつで、とくにアジア地域では口腔がん発生頻度は全身のがんの中で第一位とされ、わが国および欧米先進諸国でも増加傾向にある。口腔がんの多くは口腔粘膜に生じる扁平上皮癌である。わが国では、従来は飲酒・喫煙に関連した中高年男性に発生する浸潤性扁平上皮癌が多数を占めていたが、近年は飲酒・喫煙習慣のない高齢女性に多発する傾向のある表在性扁平上皮癌が増加している。表在性癌とは、病理組織学的には上皮内癌を中心に同時に異型上皮あるいは微小浸潤癌を伴う病変複合体で、口腔内に多発し、再発も多い。

発がん機序としてクローン説とフィールド説が議論されて久しいが、後者は1953年にSlaughterらによって口腔の表在性扁平上皮癌が同時多発癌を形成することを例に提案された(Slaughter DP, et al. "Field cancerization" in oral stratified squamous epithelium. Clinical implications of multicentric origin. *Cancer* 1953;6:963-968)。以来70年が経過し、近年Slaughter論文が注目を浴びるようになったのは、正常粘膜内に癌細胞が多発する表在性扁平上皮癌では癌細胞と非癌細胞との間でなんらかのクロストークが起こっているであろうという想定のもとに、「細胞競合cell competition」という細胞生物学の重要な研究主題に関連づけられるようになったからである。フィールド発がんにおける細胞競合は概念としては興味深いものであったが、これまでの細胞競合現象の研究はもっぱら試験管内で行われてきて、その出発点となった口腔扁平上皮癌自体が直接振り返られることはなかった。すなわち、具体的にヒト疾患のどこに細胞競合が出現して特定の病態を引き起こすのかは未知の状況であった。

表在性癌は上記のとおり病変複合体で、その主体となる上皮内癌は基底膜が保持された状態で側方に浸潤する段階の病態である。われわれは<側方浸潤界面>をケラチン(K)分子種(K13 vs. K17)の免疫組織化学で可視化に成功してきたので、フィールド発がん概念の原点ともいえるべき口腔上皮内癌を対象とすれば、細胞競合の現場をヒト生体内で捉えられるのではないかという病理学的興味を持ったのは当然の展開であった。そこで、組織切片上で扁平上皮癌が浸潤して非癌扁平上皮細胞に衝突する界面の両側領域を顕微切片法によって切り出し、プロテオーム法によって癌側と非癌側のそれぞれで発現の増減する蛋白質を抽出したところ、それぞれに特異的に発現する分子を特定することができた(Abé et al. Proteomic and histopathological characterization of the interface between oral squamous cell carcinoma invasion fronts and non-cancerous epithelia. *Exp Mol Pathol*. 2017;102:327-336)。さらに、側方浸潤界面では無核の角化細胞が単離して出現することにも気づいたが、その本態は不明であった。

一方、病理組織学的に扁平上皮癌の浸潤先端ではアポトーシスによる死細胞がしばしば出現するのでその運命について探索したところ、同死細胞はマクロファージではなく隣接扁平上皮癌細胞によってMFG-E8を介して同種貪食されること、さらに貪食癌細胞では増殖浸潤が促進されることを見出した(Yamazaki et al. MFG-E8 expression for progression of oral squamous cell carcinoma and for self-clearance of apoptotic cells. *Lab Invest*. 2014;94:1260-1272)。したがって、口腔癌では増殖浸潤に伴って多様な細胞死現象が生じることが判明してきたわけであるが、それらの詳細な分子機構は不明で、その意義についても説明が待たれていた。

2. 研究の目的

上記の研究経緯から、われわれは、本研究課題では、まず「口腔上皮内癌が周囲の非癌組織に側方浸潤して衝突した際に形成された界面では細胞競合現象が生じて細胞死が誘導される」という仮説を設定して、界面に生じる細胞の形態変化と発現分子動態を多面的に解析することで、この仮説を検証し、将来的に細胞競合を利用した抗癌戦略研究へ展開する創造性と新規性のあるプロジェクトとしたいと考えた。

上記のとおりすでに、扁平上皮癌・上皮内癌の側方浸潤界面においては発現増減する分子の抽出を済ませていたので、そのうち浸潤側癌細胞でとくに高発現する ladinin-1 (LAD1)に注目し、その機能を解析することを第一の目的とした。次に、側方浸潤界面において細胞質を保持したまま核が消失する(脱核)硝子体タイプの癌細胞死の出現することを見出していたので、これとアポトーシス、ネクロトーシス等の既知の細胞死機序との異同を確認する必要があった。そこで、同様の硝子体がシバット小体と呼ばれて口腔扁平苔癬にも生じる事実が結びつけられ、同小体の性状とその処理機構も同時に解析することとした。後者の場合、浸潤による細胞競合は生じないので、その背景となる局所環境と

して高頻度に見出される上皮層界面出血との関連を検討することも重要となった。その展開となった段階では、出血と関連すると考えられる硝子様細胞変性現象は口腔乳頭腫でも見出されるので、これも合わせて比較検討する必要が生じた。

課題申請時はもっぱら試験管内実験を主体とした計画としていたが、上記の研究展開で、硝子体形成という異角化細胞死の形態学的探求にシフトした研究プロジェクトと変化してきた。ついで、癌細胞が同種死細胞を貪食する分子機構をさらに詳細に検討すること、さらには、臨床応用として、扁平上皮癌細胞の異角化死所見を指標として細胞診の判定基準に取り入れる可能性についても検討することも計画した。合わせて、分子シャペロン複合体 R2TP による扁平上皮癌細胞の増殖・遊走、さらに浸潤に関する制御状況を検討する機会をえた。

最終的には、口腔粘膜の癌から炎症までのスペクトラムにおける細胞変性から細胞死への機序を規定する一般原則を考察すべく、上記の各課題を総合的に考察して総括する計画とした。

3. 研究の方法

(1) 口腔扁平上皮癌の浸潤におけるLAD1分子の機能

これまでのプロテオーム解析により扁平上皮癌が浸潤して非癌扁平上皮細胞に衝突する界面の癌側と非癌側の各々で発現の増減する蛋白質を抽出していたが (Abé et al. *Exp Mol Pathol.* 2017、前出)、癌細胞側で高発現する分子のうちLAD1について、その機能と意義を検討するために、口腔扁平上皮癌由来細胞株HSC-2、-3、-4におけるLAD1蛋白質の発現を蛍光抗体法および構造化照明顕微鏡 (SIM) およびウェスタンブロット法によって検索した。また逆転写定量PCR (RT-PCR) 法によって遺伝子発現レベルを決定し、siRNA法によってLAD1遺伝子発現を抑制してHSC細胞の増殖と遊走、浸潤の機能におけるLAD1の関与を解析した。

(2) 口腔扁平苔癬におけるシバット小体 (死細胞硝子体) の形成機序

上記の口腔扁平上皮癌の側方浸潤界面において細胞質を保持したまま核が消失する (脱核) 硝子体タイプの癌細胞死の出現することを見出していたが、口腔扁平苔癬においても同様の硝子体シバット小体が出現する。その頻度は癌側方浸潤界面の硝子体のそれに比較して高いので、これを材料に硝子体の本態を形態学的に検索することにした。口腔扁平苔癬症例の生検材料パラフィン切片上で、同小体のケラチン分子種発現様式、TUNEL法によるアポトーシス、貪食状況、血管ならびに出血状況等を免疫組織化学的に検討した。

(3) 口腔乳頭腫および口腔粘膜異型上皮における硝子様細胞変性現象

上記の実験によって、口腔扁平苔癬シバット小体がアポトーシスではなく異角化経路の細胞死であることを見出し、その細胞死が血管崩壊と関連している可能性が示されたので、口腔乳頭腫症例と口腔粘膜異型上皮の一部の症例で特徴的な細胞膨化現象が出現する変性病態のあることを日常の病理組織診断業務を通して経験していたことから、同膨化細胞と血管崩壊の関連を、生検材料パラフィン切片を用いて免疫組織化学的に検討した。

(4) 口腔扁平上皮癌におけるRac1依存性同種死細胞貪食機構

これまでに、病理組織学的に扁平上皮癌の浸潤先端で多数出現するアポトーシス死細胞が隣接扁平上皮癌細胞によって MFG-E8 を介して同種貪食されることを見出していたので (Yamazaki et al. *Lab Invest.* 2014;94:1260-1272)、死細胞貪食が癌細胞活性に関与するのではないかとの仮説のもとに、マクロファージの貪食をアクチン線維再配置させることで制御する因子として知られていた RAS-related C3 botulinum toxin substrate 1 (Rac1)の口腔扁平上皮癌細胞における機能を解析した。紫外線照射アポトーシス死癌細胞と生癌細胞を共培養し、Rac1 阻害剤 NSC23766 を用いて、細胞遊走能と細胞活性因子発現状況を蛍光抗体法、電子顕微鏡法、RT-PCR 法、ウェスタンブロット法、フローサイトメトリ法、Rac1 活性化検定、サイトカインアレイ法等により検討して、Rac1 の機能を決定した。

(5) 口腔癌細胞診における異角化現象関連所見を指標とした診断法の開発

上記(2)-(3)項の実験結果から、異角化経路の細胞死現象に注目されたが、一方で、われわれは細胞診標本に異角化関連所見が出現し、それらのうち五項目を指標にすると (五指標法)、口腔の高分化型扁平上皮癌症例の診断精度が向上することを見出していた (Hara H, et al. *Diagn Cytopathol.* 2017;

45: 406-17)。そこで、低分化型を含む広く一般の口腔扁平上皮癌症例においても五指標法が機能するかどうかを検定するために、細胞診標本と組織標本が対応できる症例を抽出し、従来一般的に用いられてきたベセスダ法と五指標法との間で診断精度の対比検討を行った。

(6) 口腔扁平上皮癌における分子シャペロン複合体R2TPの機能

これまでに、酵母の熱ショック蛋白質Hsp90の共役蛋白質複合体として見出された分子シャペロン複合体R2TP（ポンチン、レプチン、RPAP3、PIH1D）がヒトにも存在することが明らかになっていたので、その機能を解析するために口腔扁平上皮癌細胞で免疫組織化学的局在を確認し、同複合体の発現抑制実験によって増殖・遊走への関与を解析した。

4. 研究成果

(1) 口腔扁平上皮癌の浸潤におけるLAD1分子の機能

口腔扁平上皮癌・上皮内癌の側方浸潤界面で顕著な発現亢進を示すLAD1が口腔扁平上皮癌細胞株HSC-2、HSC-3、HSC-4細胞で産生されていることをウェスタンブロット法で確認した。形態学的には蛍光抗体法とSIMによって、それらの細胞が形成するコロニーの最外側に位置する細胞の遠位縁のactin arcの基部に強発現していることを明らかにした。siRNA法によってLAD1遺伝子の発現を抑制すると、創傷治癒アッセイscratch wound assayでの側方遊走が阻害され、actin arcが不明瞭になり、糸状仮足filopodiaの形成と葉状仮足lamellipodia、波打ち運動rufflingが抑制された。しかし、三次元ゲルの浸潤アッセイでは逆にそれらの現象が亢進した。同時に細胞運動性関連遺伝子PAK1の発現が亢進、同CAV1発現は抑制された。したがって、LAD1は細胞遊走を制御する仮足形成にアクチン線維と協同して機能することが明らかとなった。ただし、側方水平運動と下方垂直運動ではLAD1の機能が相反する可能性が示されたので、上皮内癌での側方浸潤ではLAD1が要求され、LAD1が不要化されると浸潤癌に変化するという浸潤様式によって相反する現象が生じている可能性が示唆された。その詳細の分子機構を確定するための機能実験を実施してきたのであるが、研究期間内に確定的な結果を得ることができず、今後解明努力を継続していくことになった。

(2) 口腔扁平苔癬におけるシバット小体（死細胞硝子体）の形成機序

口腔扁平苔癬62症例について、ケラチン(K)17の免疫組織化学による解析で、K17強陽性シバット小体が容易に識別されることが判明し、その分布は上皮界面52.8%、上皮層内24.7%、粘膜固有層リンパ球浸潤域22.5%と区別して描出された。シバット小体の出現する領域の粘膜扁平上皮細胞はK17陽性で、共焦点顕微鏡法ではK17陽性細胞骨格線維の不規則な形状の凝集が観察された。すなわち、K17陽性細胞が濃縮してシバット小体化するものと考えられた。TUNEL陽性のアポトーシス小体がマクロファージに貪食されたのに対し、シバット小体はTUNEL非陽性でマクロファージに貪食されなかったことから、それはアポトーシスとは異なり、異角化細胞の脱核によって生じることが判明した。また、シバット小体の出現する領域では毛細血管が崩壊しており、出血・溶血に由来するヘモグロビンで酸化されることによる上皮基底側からの異角化が進行していく背景が推測された。すなわち、われわれがすでに明らかにしていたように、扁平上皮癌胞巣において血管崩壊による赤血球またはヘモグロビン被曝がK17の発現増強を誘導し、角化真珠の形成が促進される現象(Al-Eryani, K. *et al.* Hemophagocytosis-mediated keratinization in oral carcinoma in-situ and squamous cell carcinoma: a possible histopathogenesis of keratin pearls. *J Cell Physiol.* 2013;228:1977-88)と同様の機序で、シバット小体が形成される可能性が示された（5. 主な発表論文等〔雑誌論文〕欄）。

(3) 口腔乳頭腫および口腔粘膜異型上皮における硝子様細胞変性現象

口腔乳頭腫304症例および口腔扁平上皮癌292症例の癌胞巣に隣接する異型上皮病巣について病理組織学的に検索し、乳頭腫239例（78.6%）と異型上皮43例（14.7%）に共通して、弱好酸性の磨りガラス様に膨化した細胞質に萎縮核をいれた細胞（風船細胞と呼ぶこととした）が出現することが判明した。その出現頻度は乳頭腫ではヒトパピローマウィルス感染の指標とされるコイロサイトーシスの頻度81.3%に次ぐもので、乳頭腫の重要な病理組織学的所見とみなされた。また、風船細胞の出現する異型上皮が切除断端に残存した扁平上皮癌31症例中10例が再発していたので、風船細胞異型上皮はそれ自体悪性ではないものの、潜在的な悪性転化の可能性のあることが示された。風船細胞は免疫組織

化学的には異型上皮ではK13強陽性、乳頭腫ではK13およびK17強陽性で、乳頭腫でのK17陽性からはその腫瘍性格が確認された。さらに、K13およびK17陽性のプロフィールは上記シバット小体のそれと類似しており、異角化現象とみなされた。そこで、風船細胞の出現する領域について、血管ならびに血液内容物の動態を検討したところ、粘膜固有層あるいは間質でCD31陽性毛細血管の崩壊によってグライコフォリン陽性赤血球が上皮層内漏出しており、風船細胞およびその周囲の上皮細胞（風船細胞前駆細胞）にヘモグロビン、アルブミン、フィブリノーゲン、IgG、IgAの陽性がみられた。すなわち、血液内容物・溶血物質を上皮細胞が取り込んだ結果風船細胞の特徴を表現することになったものと考えられた。前項のシバット小体形成と同様、血管崩壊を介した口腔粘膜扁平上皮細胞異角化の変性機序が明らかになった（論文投稿中）。

(4) 口腔扁平上皮癌におけるRac1依存性同種死細胞貪食機構

扁平上皮癌細胞Ca9-22とSASを用いてアポトーシス死癌細胞と生癌細胞を共培養する最適条件を決定した上で共培養すると生細胞が死細胞を貪食するのが蛍光抗体法で確認された。透過電子顕微鏡法によれば死細胞は貪食空胞内で処理されていることが明らかになった。共培養で死細胞を貪食した生細胞は細胞遊走能が亢進し、腫瘍活性化因子DKK1を産生した。そこで、マクロファージ等で明らかになっているRac1の機能阻害剤NSC23766を用いると、共培養での生細胞の死細胞貪食が抑制され、細胞遊走能とDKK1分泌も低下した。したがって、口腔扁平上皮癌細胞はRac1依存性にアポトーシス死癌細胞を貪食し、その結果細胞遊走能を亢進させることが判明した。すなわち死細胞貪食が癌細胞浸潤に貢献しているわけで、浸潤先端でのアポトーシスを利用した癌細胞活性化機序の仕組みが解明された。この癌細胞活性化機序を抑制することによる制癌効果も期待され、本研究成果の臨床応用への展望が開かれた（5. 主な発表論文等〔雑誌論文〕欄）。

(5) 口腔癌細胞診における異角化現象関連所見を指標とした診断法の開発

ベセスダ法と五指標（#1同心円状角化、#2大量の角化細胞、#3奇怪形状の角化細胞、#4角化球、#5不規則なケラチン線維性細胞質）法を互いに独立的に用いて123例の扁平上皮癌と53例の非腫瘍性病変を診断した。その結果ベセスダ法に五指標法を併用すると診断精度は100%となった。五指標のうち三指標が含まれていれば悪性が確定し、とくに#1同心円状角化と#4角化球の異角化を表現している指標は確実に悪性の根拠となることも判明した。したがって、五指標法という診断基準が高分化型以外の口腔扁平上皮癌にも広く有用であることが明らかにされた。前項までの実験結果から異角化を経て細胞死に至る経路のあることを認知できたことで、細胞診の現場において異角化現象を意識的に把握するわれわれの視点を反映させることができた。すなわち前項までの研究成果の臨床応用として細胞診精度を向上させることができたことにトランスレーショナル研究としての大きな意義があった（5. 主な発表論文等〔雑誌論文〕欄；〔学会発表〕欄）。

(6) 口腔扁平上皮癌における分子シャペロン複合体R2TPの機能

分子シャペロン複合体R2TPは口腔粘膜正常扁平上皮細胞および扁平上皮癌細胞で発現していたが、とくに増殖癌細胞で高発現していた。発現抑制すると、RPAP3を除いて、HSC-4細胞の増殖と増進が阻害された。さらにポンチンは同細胞の変異p53の特定のセリン残基のリン酸化を制御することでその機能獲得に関与することが判明した。したがって、R2TPが口腔扁平上皮癌細胞の浸潤にも関与することが考えられた（5. 主な発表論文等〔雑誌論文〕欄）。

(7) 総括：口腔扁平上皮癌の浸潤における癌細胞死の意義

以上の(1)-(6)各項の実験を実施した結果、口腔粘膜の重層扁平上皮細胞由来の良・悪性腫瘍性病変のみならず反応性病変においても共通する細胞死を生じる環境要因と各病変に特異的な細胞死機序をそれぞれ明らかにすることができた。従来、様々な病変に生じる細胞死はネクローシスとアポトーシスに代表されるプログラム細胞死を区別するに留まり、それぞれにどのような背景や意義があるのか関心を向けられることは少なかったが、本研究では、新たに異角化を経て脱核へ至る細胞死経路が扁平上皮癌・上皮内癌の側方浸潤界面、異型上皮、乳頭腫のみならず非腫瘍性の口腔扁平苔癬にも存在することを示し、細胞診に臨床応用することができたのは有意義な成果であった。また、アポトーシス細胞貪食によって癌細胞自体が活性化する仕組みの解明は癌細胞の既存概念を覆すもので、科学的探求心を刺激されると同時に癌細胞の総合的理解の困難さを再認識することにもなった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

| | |
|---|----------------------|
| 1. 著者名 Manabu Yamasaki, Satoshi Maruyama, Tatsuya Abe, Masayuki Tsuneki, Hiroko Kato, Kenji Izumi, Jun-ichi Tanuma, Jun Cheng, Takashi Saku | 4. 巻 392 |
| 2. 論文標題 Rac1-dependent phagocytosis of apoptotic cells by oral squamous cell carcinoma cells: A possible driving force for tumor progression | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Experimental Cell Research | 6. 最初と最後の頁 112013 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.yexcr.2020.112013 | 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 Tatsuya Abe, Norio Kitagawa, Shohei Yoshimoto, Satoshi Maruyama, Manabu Yamasaki, Tetsuichiro Inai, Shuichi Hashimoto, Takashi Saku | 4. 巻 10 |
| 2. 論文標題 Keratin 17-positive Civatte bodies in oral lichen planus?distribution variety, diagnostic significance and histopathogenesis | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Scientific Reports | 6. 最初と最後の頁 14586 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-020-71496-8 | 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 Tetsuo Kiguchi, Yoshito Kakahara, Manabu Yamazaki, Kouji Katsura, Kenji Izumi, Jun-Ichi Tanuma, Takashi Saku, Ritsuo Takagi, Makio Saeki | 4. 巻 548 |
| 2. 論文標題 Identification and characterization of R2TP in the development of oral squamous cell carcinoma | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications | 6. 最初と最後の頁 161-166 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bbrc.2021.02.074 | 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 Hitoshi Hara, Tsunami Misawa, Eri Ishii, Miki Nakagawa, Saki Amemiya, Kenji Amemiya, Toshio Oyama, Takashi Saku | 4. 巻 66 |
| 2. 論文標題 Usefulness of Five-Parameter System reconfirmed for cytopathology of oral squamous cell carcinoma regardless of differentiation degree | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Acta Cytologica | 6. 最初と最後の頁 216-227 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1159/000521835 | 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2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

| |
|---|
| 1. 発表者名 原 仁, 小山敏雄, 石井恵理, 井上智美, 中川美紀, 雨宮健司, 雨宮早紀, 朔 敬 |
| 2. 発表標題 口腔細胞診における五指標方式 (FPS) : 乾燥および細胞数過少標本での有用性 |
| 3. 学会等名 第59回日本臨床細胞学会秋期大会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 原 仁, 小山敏雄, 石井恵理, 雨宮健司, 雨宮早紀, 中川美紀, 本田智美, 朔 敬 |
| 2. 発表標題 口腔扁平上皮癌の細胞診における五指標方式 (FPS) の有用性 |
| 3. 学会等名 第60回日本臨床細胞学会総会春期大会 |
| 4. 発表年 2019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 | 北河 憲雄 (Kitagawa Norio) (40628517) | 福岡歯科大学・口腔歯学部・講師 (37114) | |
| 研究分担者 | 阿部 達也 (Abe Tatsuya) (70634856) | 新潟大学・医歯学系・助教 (13101) | |
| 研究分担者 | 吉本 尚平 (Yoshimoto Shohei) (70780188) | 福岡歯科大学・口腔歯学部・講師 (37114) | |

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 |
|---------|---------|
|---------|---------|