

令和 4 年 5 月 30 日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K10069

研究課題名(和文) クリニカルシーケンス実現へ向けた舌癌多段階発がんモデルにおける基礎的研究

研究課題名(英文) Basic research on multi-step tongue carcinogenesis model for realizing clinical sequence

研究代表者

田沼 順一 (Tanuma, Junichi)

新潟大学・医歯学系・教授

研究者番号：20305139

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(OSCC)の発生は、正常から上皮性異形成を辿ることが多く、これまでの口腔がん研究は、点(de novo)をターゲットにしたもので、ヒト癌で見られる多段階発がんの解明に不可欠な線(Carcinoma Sequence)を理解する解析方法が無かった。そこで本研究は、LBC法を口腔がん発生モデルに応用する事で、同一検体から免疫細胞染色や遺伝子解析を可能にした。そしてこの結果から、Brd4とc-Mycが経時的及び早期段階(NILMとLSILの間)で発現量が上昇することは、口腔細胞診の判定の精度を向上させるだけでなく、口腔がん早期発見に有用なマーカーになると期待できる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本邦の口腔がんは、過去10年間で2倍以上増加し、年間8千名の死亡者と報告されているが、厚生労働省がんでは“希少がん”に分類されているために広く国民に知られてなく、また有力なマーカーや治療薬がない上に口腔がん検診の予防対策も不十分なままである。

そこで口腔がん発生モデル動物をLBC法に応用すれば、発がん段階で屠殺せず経時的かつ同一検体内で観察が可能である。また標本や免疫染色及び次世代シーケンスやメタボロミクス解析が可能となることから早期判定用マーカーを見出すだけでなく、革新的な診断や分子標的療法が確立でき、クリニカルシーケンスに繋がる個別医療などに対してもブレイクスルーが期待できる。

研究成果の概要(英文)： OSCC arises from oral epithelial dysplasia; however, there is no useful marker for early OSCC detection, likely owing to the inability to continuously observe the carcinoma sequence. We aimed to establish an experimental model to observe changes in the sequential expression patterns of mRNAs and proteins in the same rat using liquid-based cytology techniques. Cytology specimens were collected from a 4NQO-induced rat tongue cancer model at every 3 weeks. We examined candidate biomarker expression using immunocytochemistry and qRT-PCR. The labeling index (LI) was calculated as the percentage of positively stained nuclei. Brd4 and c-Myc mRNA levels were upregulated during progression from NILM to OSCC. BRD4- and c-Myc-LI were increased in LSIL, HSIL, and OSCC.

BRD4 and c-Myc are effective in classifying lesions of NILM and LSIL or higher, and could be useful diagnostic markers for the early detection of oral cancer.

研究分野：口腔病理学分野

キーワード：口腔細胞診 液状化検体細胞診(LBC) 口腔がん モデル動物 Carcinoma Sequence クリニカルシーケンス

### 1. 研究開始当初の背景

本邦の口腔・咽頭領域の悪性腫瘍は WHO(2018)によると、罹患率は過去 10 年間で 2 倍以上増加し、年間 8 千名の死亡者と報告されているが、厚生労働省がん対策推進議会では“希少がん”に分類されているために広く国民に知られていないのが現状である。また有力なマーカーや治療薬が存在しない上に口腔がん検診などの予防対策も十分に対応されてなく、研究面でもモデル動物、解析および評価方法が未だに曖昧なままである。

一般に癌は多段階で発がんすることは知られているが、多段階過程を継続的に捉える実験方法や手法はこれまでほとんど存在していなかった。通常はがん培養細胞やモデル動物を用いた発がん実験で発症過程ごとに焦点を絞り層殺などをして標本作製や試料採取したもので解析を行う以外に手段がなかった。つまりこれまでヒトが発がんする病態的变化を継続的かつ同一検体内で再現した方法・手段はなく、実は忠実に再現できていなかったのである。

またこれまで、ただやみくもにヒト検体を用いた口腔癌の研究は数多くあるが、焦点がぼけてしまい、明確で新たな結果が得られていない。これに対し、きっちりと動物実験を基本にヒトへ応用させるアプローチは一見遠回りのようだが、この様な基本を行えば確実に且つ容易に実現化できることは、これまでの我々の発がん研究を含め他の結果からも明らかである。同時に我々が確立した低侵襲的評価法の LBC 法を用いた舌癌の発がんモデル動物による解析方法は、正常から扁平上皮癌に至る発がんの過程を分子生物学的方法や免疫染色の手法を用いて、詳細にすることが可能な研究発表の準備を行ってきた。

### 2. 研究の目的

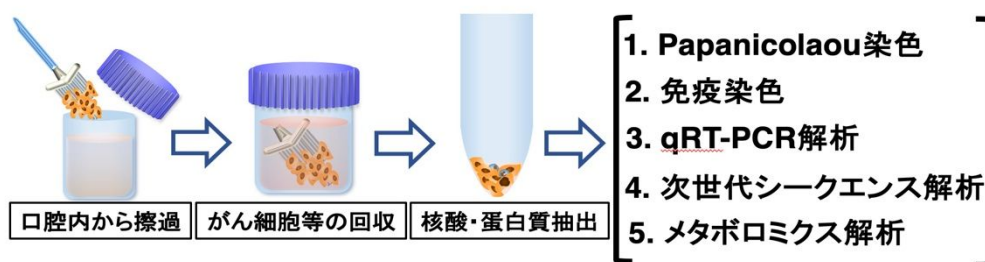
本研究は、口腔がんの各発がん段階における様々な候補遺伝子を追究し、病理診断と治療の臨床へ成果を還元することを目指したトランスレーショナルリサーチである。未知の遺伝子を巨視的に見渡す必要があるため、これまでの発がん研究の成果を基盤とした候補因子解析に加え、想定を超える新規因子探索を目的とした網羅的解析を行う。

### 3. 研究の方法

#### (1) 口腔がん発生モデルを用いた各発がん過程に対するマーカーの同定

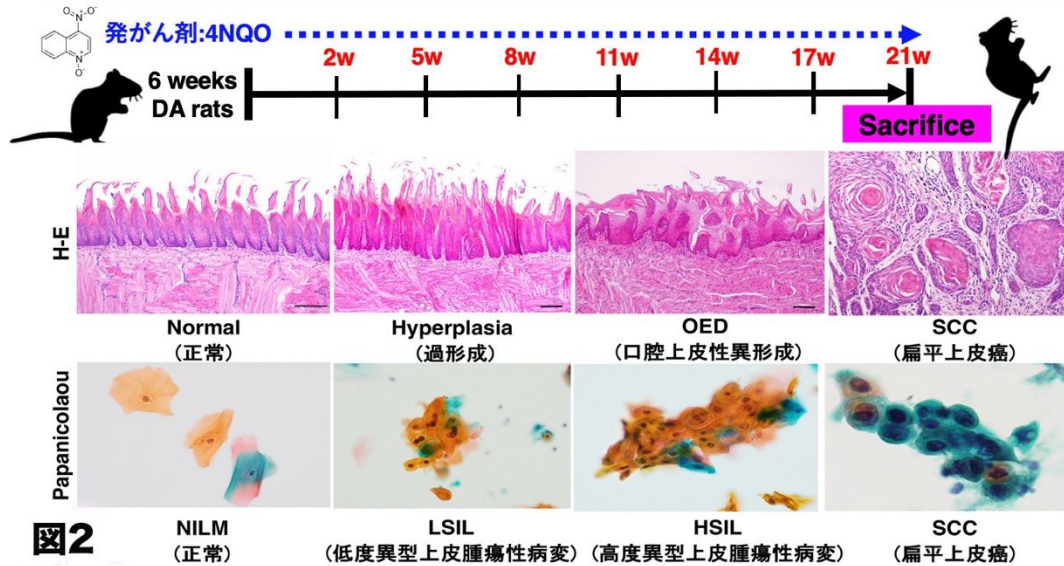
我々は既にモデル動物による解析を進めている前癌病変である過形成・上皮性異形成・上皮内癌および癌において、HE 染色のみでは病理診断が難しい症例を対象に、モデル動物による実験を行い、各段階にて LBC 法による Papanicolaou 染色や免疫染色による標本作製と RNA 抽出により次世代シーケンス解析でモデル動物における候補遺伝子を選抜する(図 1)。

図1 液状化検体細胞診(LBC)法による様々な解析



51 匹の雄性 Dark-Agouti 系ラットに、6 週齢から 0.001%4NQO 水溶液を飲用水として与え、3 週間ごとにラットの舌背部から歯間ブラシで 20 回擦過する事で細胞を採取した。採取した細胞診検体は Papanicolaou 染色を行い口腔 Bethesda システムで形態変化を、免疫細胞染色で蛋白質発現変化を qRT-PCR で遺伝子発現変化を経時的に評価した。なお、蛋白質発現量は Labeling index で評価した。その算出方法は 200 倍の視野で陽性細胞を多く認める視野を 6 カ所選択し、キャプチャーした画像を用いて、画像解析ソフト e-Count2 で細胞数を計測し、Brd4, c-Myc, p53 の核陽性が占める割合を算出した(図 2)。

## 口腔がんモデル動物によるCarcinoma Sequenceの組織像と細胞診像



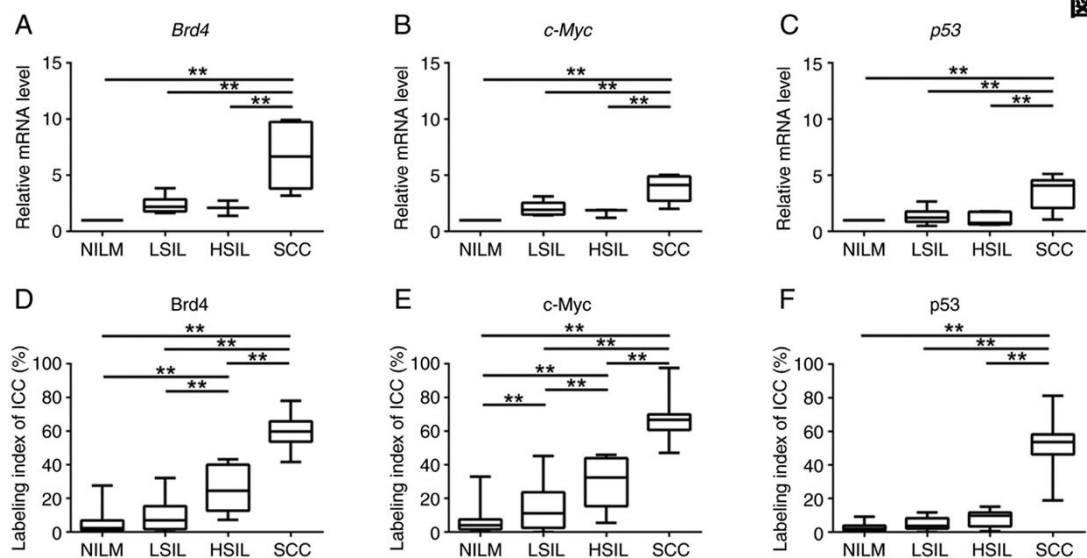
### (2) ヒト舌癌の各発がん段階における細胞診・組織診・免疫染色・網羅的解析

これらの候補遺伝子を中心に発がんの各段階におけるヒト組織検体を用いて、診断に応用可能な免疫組織化学的マーカーを確定する。ヒト口腔がんの各段階(過形成・上皮性異形成・上皮内癌・癌) 100 症例の検体は、次世代シーケンス解析を行い、特異的遺伝子や発現の差異から見出す。また候補遺伝子解析と同様に免疫染色の標本で発現様式を比較し、未知の病理診断マーカーと分子標的候補を見出す。

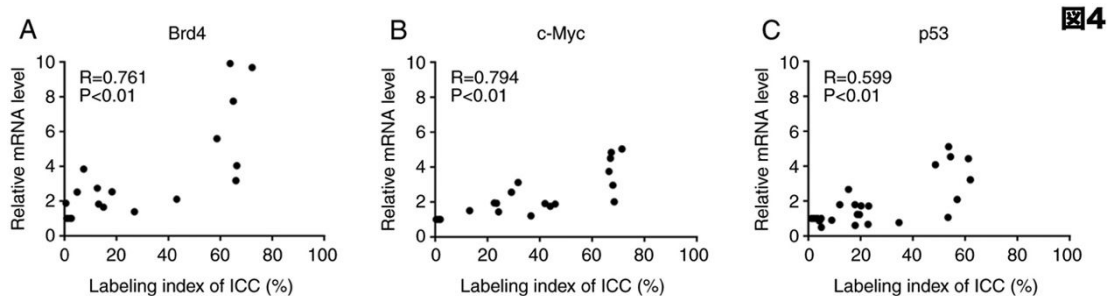
## 4. 研究成果

### (1) 研究結果

4NQO 投与 14 週目でラット舌背部に白色病変を認め、17 週目以降では潰瘍や腫瘍の形成を認めた。細胞診の結果では、投与 14 週目で LSIL、17 週目で HSIL、21 週目で全例 SCC の判定となった。免疫細胞染色の結果から Brd4 や c-Myc は LSIL 以上の病変で陽性細胞の出現を認める一方で、p53 は SCC にのみ陽性細胞を認めた。各候補マーカーの蛋白質発現量は Brd4 と c-Myc は LSIL 以上の病変で、p53 は SCC で Labeling index の有意な増加を認めた。一方、遺伝子発現量はいずれの候補マーカーも SCC の時点で有意な増加を認めた。また、蛋白質発現量と遺伝子発現量に有意な相関関係を認めた(図3)。



各候補マーカーの NILM と LSIL 以上の病変を区分する診断精度を検証するため ROC 解析を行い、その結果、Brd4, c-Myc, p53 いずれも ROC 曲線下面積は 80% を超えており高い診断精度が示された。さらに、ROC 解析から算出した cut-off 値より高い値を示す LSIL 以上の検体は Brd4 と c-Myc の方が p53 よりも多く同定できていた (図 4)。



免疫組織化学染色標本で各候補マーカーの発現様式を評価した結果、Brd4 は過形成で、c-Myc は上皮性異形成で表層細胞に陽性細胞を認めるのに対して、p53 は過形成や上皮性異形成の段階では表層細胞に陽性細胞は認められず、SCC の時点で表層に陽性細胞が出現していた (図 3)。また、次世代シーケンスによる網羅的解析の結果、上記候補遺伝子は有力な遺伝子であることを裏付けていた。

## (2) 考察

4NQO 誘発ラット口腔がん発生モデルに LBC 法を応用した新規実験モデルは、同一個体の発がん過程で生じる形態変化や遺伝子・蛋白質発現変化を経時的に捉えることが可能であった。また、本研究の解析結果より 2 つのことが明確になった。

Brd4 と c-Myc は OSCC 早期発見に有用な細胞診の候補マーカーになる。

候補マーカーは遺伝子レベルよりも蛋白質レベルで捉えた方が早期に発現変動が検出できる。特に細胞診の検体は、主に表層細胞で構成されているので、口腔 Bethesda システムによる形態変化の評価は時に、反応性変化と腫瘍性変化の区分に難渋する事があり、この点が口腔細胞診の診断精度を低下させる要因となっている。我々は口腔細胞診で早期に正確に OSCC を同定するためにも、発がん段階の初期に表層細胞で生じる分子の発現変動を捉える必要があると考えている。免疫組織化学染色の結果から Brd4 と c-Myc は過形成や上皮性異形成の段階で表層細胞に陽性細胞が出現しており、つまり免疫細胞染色で早期に発がん過程を同定できると考えられる。

一方で、p53 は OSCC の組織病理学的診断の補助として有用であるが、SCC の時点まで表層細胞に陽性細胞は認められず、口腔細胞診において早期発見に有用な診断・判定用マーカーになりえないことが示された。また、候補マーカーを遺伝子レベルで捉えるには、細胞診検体全体を評価している。一方、蛋白質レベルで捉える場合には、陽性細胞が多い場所を選択的に評価している。これらのことから、蛋白質レベル Labeling index で評価した方が、OSCC 早期発見に有効である。

以上より、日常臨床で行われている細胞診の診断・判定する際には、Brd4 と c-Myc の免疫細胞診染色を併用する事で、形態評価では検出できない腫瘍性変化を示す細胞診検体を検出し、口腔細胞診の診断・判定の精度向上に寄与すると思われる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計20件（うち査読付論文 18件 / うち国際共著 10件 / うちオープンアクセス 9件）

1. 著者名 Kawaharada Masami, Katagiri Wataru, Maruyama Satoshi, Nishiyama Hideyoshi, Hayashi Takafumi, Kobayashi Tadaharu, Tanuma Jun-ichi	4. 巻 33
2. 論文標題 Low-grade myofibroblastic sarcoma of the tongue with difficulty of diagnosis: A case report and review of the literature	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine, and Pathology	6. 最初と最後の頁 93~97
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/J.AJOMS.2020.07.011	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 Kiguchi Tetsuo, Kakihara Yoshito, Yamazaki Manabu, Katsura Kouji, Izumi Kenji, Tanuma Jun-ichi, Saku Takashi, Takagi Ritsuo, Saeki Makio	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 該当する
1. 著者名 田沼順一	4. 巻 68
2. 論文標題 口腔細胞診のベセスダシステムとLBC法の標本作製 -NILM、LSIL、HSILおよびSCCの鑑別点-	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 細胞検査士会会報	6. 最初と最後の頁 3-6
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 無
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 田沼順一	4. 巻 50(1)
2. 論文標題 口腔疾患に対する口腔の液状化検体細胞診の有用性-早く・安く・正確な口腔細胞診-	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 新潟歯学会誌	6. 最初と最後の頁 1-6
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 田沼順一	4. 巻 38(2)
2. 論文標題 口腔細胞診のベセスダシステムとLBC法の標本作製 - NILM, LSIL, HSILおよびSCCの鑑別点.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 診断病理	6. 最初と最後の頁 136-145
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 Maruyama Satoshi, Mori Taisuke, Yamazaki Manabu, Abe Tatsuya, Ryo Eijitsu, Kano Hiroyuki, Hasegawa Go, Tanuma Jun-ichi	4. 巻 16
2. 論文標題 Central mucoepidermoid carcinoma arising directly from a glandular odontogenic cyst of the mandible: a case report	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Diagnostic Pathology	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/s13000-021-01124-0	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 Haga Kenta, Yamazaki Manabu, Maruyama Satoshi, Kawaharada Masami, Suzuki Ayako, Hoshikawa Emi, Chan Nyein Nyein, Funayama Akinori, Mikami Toshihiko, Kobayashi Tadaharu, Izumi Kenji, Tanuma Jun-ichi	4. 巻 14
2. 論文標題 Crosstalk between oral squamous cell carcinoma cells and cancer-associated fibroblasts via the TGF- /SOX9 axis in cancer progression	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Translational Oncology	6. 最初と最後の頁 101236 ~ 101236
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tranon.2021.101236	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 Kawaharada Masami, Maruyama Satoshi, Abe Tatsuya, Yamazaki Manabu, Kurokawa Akira, Katagiri Wataru, Takagi Ritsuo, Hayashi Takafumi, Kobayashi Tadaharu, Tanuma Jun-ichi	4. 巻 132
2. 論文標題 Other iatrogenic immunodeficiency-associated lymphoproliferative disorders in the oral cavity: a clinicopathologic study of 4 cases and literature review	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology	6. 最初と最後の頁 687 ~ 697
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.oooo.2021.05.015	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 Takeuchi Ryoko, Funayama Akinori, Oda Yohei, Abe Tatsuya, Yamazaki Manabu, Maruyama Satoshi, Hayashi Takafumi, Tanuma Jun-ichi, Kobayashi Tadaharu	4. 巻 100
2. 論文標題 Melanotic neuroectodermal tumor of infancy in the mandible	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Medicine	6. 最初と最後の頁 e28001 ~ e28001
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 該当する

1. 著者名 Kawaharada Masami, Yamazaki Manabu, Maruyama Satoshi, Abe Tatsuya, Chan Nyein, Kitano Taiichi, Kobayashi Tadaharu, Maeda Takeyasu, Tanuma Jun-Ichi	4. 巻 23
2. 論文標題 Novel cytological model for the identification of early oral cancer diagnostic markers: The carcinoma sequence model	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Oncology Letters	6. 最初と最後の頁 1-9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ol.2022.13196	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 Kawaharada Masami, Maruyama Satoshi, Abe Tatsuya, Hayashi Takafumi, Kobayashi Tadaharu, Tanuma Jun ichi	4. 巻 12
2. 論文標題 Metastasis of pulmonary adenocarcinoma to the oral cavity: A case report and literatures review of the last 30?years	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Oral Science International	6. 最初と最後の頁 1-6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/osi2.1130	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 田沼順一	4. 巻 50 (1)
2. 論文標題 The usefulness of oral LBC for oral diseases- Fast, cheap, and accurate of oral cytology-	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 新潟歯学会	6. 最初と最後の頁 1-6
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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Sakurai K, Nakamori K, Yamazaki M, Tanuma J.	4. 巻 49 (10)
2. 論文標題 An Ectomesenchymal Chondromyxoid Tumour on the Lateral Border of the Tongue.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Oral Maxillofac Surg.	6. 最初と最後の頁 1290-1293
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijom.2020.04.010. Epub 2020 May 4.	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 Yamazaki M, Maruyama S, Abe T, Tsuneki M, Kato H, Izumi K, Tanuma JI, Cheng J, Saku T.	4. 巻 392 (1)
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 Exp Cell Res.	6. 最初と最後の頁 11203
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. Epub 2020 Apr 19.	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 Kawaharada M, Katagiri W, Maruyama S, Nishiyama H, Hayashi T, Kobayashi T, Tanuma J.	4. 巻 33 (1)
2. 論文標題 Low-grade myofibroblastic sarcoma of the tongue with difficulty of diagnosis: a case report and review of the literature.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine and Pathology, 2020.	6. 最初と最後の頁 93-97
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajoms.2020.07.01	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 Ohashi R, Umezu H, Sato A, Abe T, Kondo S, Daigo K, Sato S, Hara N, Miyashita A, Ikeuchi T, Motoyama T, Kishi M, Nagaoka T, Horiuchi K, Shiga A, Okuda S, Sekiya T, Ohtsubo A, Ichikawa K, Kagamu H, Kikuchi T, Watanabe S, Tanuma J, Schraml P, Hamakubo T, Tsuchida M, Ajioka Y.	4. 巻 9(11)
2. 論文標題 Frequent Germline and Somatic Single Nucleotide Variants in the Promoter Region of the RibosomalRNA Gene in Japanese Lung Adenocarcinoma Patients.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cells	6. 最初と最後の頁 2385
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cells9112409.	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 田沼順一	4. 巻 68
2. 論文標題 口腔細胞診のベセスダシステムとLBC法の標本作製 NILM,LSIL,HSILおよびSCCの鑑別点	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 細胞検査士会会報	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 無
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 Ito G, Kodama Y, Ohnuki H, Takamura M, Hayashi T, Abe T, Tanuma J, Kobayashi T, Takagi R.	4. 巻 50(2)
2. 論文標題 A case of fibrous dysplasia of the maxilla requiring re-osteotomy 17 years later.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 新潟歯学会	6. 最初と最後の頁 41-47
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 Kobayashi R, Takagi R, Nikkuni Y, Maruyama S, Yamazaki M, Uenoyama A, Tanuma J, Hayashi T, Kodama Y.	4. 巻 32(4)
2. 論文標題 A case of primary intraosseous carcinoma related impacted lower third molar.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Society of Oral Oncology	6. 最初と最後の頁 243-250
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 Mikami T, Funayama A, Nishiyama H, Yamazaki M, Tanuma J, Kobayashi T.	4. 巻 66(11)
2. 論文標題 Adenocarcinoma not otherwise specified (NOS) arising from the anterior lingual salivary gland: a case report.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Jpn. J. Oral Maxillofac. Surg.	6. 最初と最後の頁 553-558
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23件（うち招待講演 11件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 田沼順一
2. 発表標題 ワークショップ「口腔領域細胞診」
3. 学会等名 第7回宮崎県臨床細胞学会総会・学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田沼順一
2. 発表標題 特別講演1「口腔細胞診の診断における現状と問題点」
3. 学会等名 第7回宮崎県臨床細胞学会総会・学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田沼順一
2. 発表標題 「口腔細胞診の診断における現状と問題点」
3. 学会等名 令和2年度 健診従事職員研修会 新潟県健康づくり財団（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田沼順一
2. 発表標題 口腔細胞診の現状と問題点-口腔がん早期発見に向けた口腔細胞診-
3. 学会等名 新潟市歯科医師会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 阿部達也, 山崎 学, 丸山 智, 河原田壮史, ニェイン ニェイン チャン, 味岡洋一, 田沼順一
2. 発表標題 口腔扁平上皮癌におけるladmin-1:細胞遊走極性と上皮・間葉転換.
3. 学会等名 第110回日本病理学会総会, 東京
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山崎 学, 阿部達也, 丸山 智, ニェイン ニェイン チャン, 河原田壮史, 田沼順一
2. 発表標題 死細胞によって誘導される口腔扁平上皮癌細胞の活性化機構.
3. 学会等名 第110回日本病理学会総会, 東京
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 河原田壮史, 山崎 学, 丸山 智, 阿部達也, 田沼順一
2. 発表標題 LBC法に発癌モデルを応用して見出したc-Mycを起点とした口腔がんバイオマーカーの検索
3. 学会等名 第62回日本臨床細胞学会総会(春期大会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 阿部達也, 山崎 学, 丸山 智, 田沼順一
2. 発表標題 口腔扁平上皮癌におけるladinin-1の細胞遊走および上皮-間葉転換制御機能.
3. 学会等名 第17回日本病理学会カンファレンス 2021 新潟
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 阿部達也, 山崎 学, 丸山 智, 田沼順一
2. 発表標題 口腔扁平上皮癌における上皮-間葉転換制御と上皮内進展・間質浸潤.
3. 学会等名 第63回歯科基礎医学会学術大会, 神奈川大学
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 河原田壮史, 丸山 智, 山崎 学, 阿部達也, 北野太一, 田沼順一
2. 発表標題 口腔細胞診の診断精度向上を目的としたマーカーの探索 舌癌ラットモデルを用いて.
3. 学会等名 第60回日本臨床細胞学会秋期大会, 米子市
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 羽賀健太, 山崎学, 丸山智, 船山昭典, 三上俊彦, 新美奏恵, 小林正治, 田沼順一
2. 発表標題 癌関連線維芽細胞は口腔扁平上皮癌においてTGF- $\beta$ /SOX9経路を介して遊走および浸潤を促進する
3. 学会等名 第74回日本口腔科学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山崎 学, 丸山 智, 阿部達也, 朔 敬, 田沼順一
2. 発表標題 がん細胞による死細胞貪食は細胞遊走とDKK1発現を促進する
3. 学会等名 第109回日本病理学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 丸山 智, 山崎 学, 田沼順一
2. 発表標題 低酸素環境下における唾液腺多形腺腫由来細胞は増殖・遊走を亢進する
3. 学会等名 第109回日本病理学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 河原田壮史, 山崎 学, 丸山 智, 阿部達也, 笠原 映, 吉原 光, 田沼順一
2. 発表標題 LBC法を用いたラット舌癌モデルにおける経時的な発癌過程の解析
3. 学会等名 第61 回日本臨床細胞学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高村真貴, 小林亮太, 新國 農, 勝良剛詞, 山崎 学, 丸山 智, 田沼順一, 林 孝文
2. 発表標題 早期舌癌の術前DOI計測におけるCT, MRI, 口腔内USの比較
3. 学会等名 第53回新潟歯学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 羽賀健太, 山崎学, 丸山智, 船山昭典, 三上俊彦, 新美奏恵, 小林正治, 田沼順一
2. 発表標題 癌関連線維芽細胞は口腔扁平上皮癌においてTGF- $\beta$ /SOX9経路を介して遊走および浸潤を促進する
3. 学会等名 第62回日本基礎歯科医学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 田沼順一
2. 発表標題 口腔細胞診の診断における現状と問題点
3. 学会等名 第7回宮崎県臨床細胞学会総会・学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田沼順一
2. 発表標題 口腔細胞診の診断における現状と問題点
3. 学会等名 新潟県・（公財）新潟県健康づくり財団・新潟県検診機関協議会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田沼順一
2. 発表標題 口腔細胞診の診断における現状と問題点
3. 学会等名 新潟県歯科医師会，口腔がん（口腔粘膜疾患）研修会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田沼順一
2. 発表標題 口腔上皮性腫瘍の病理学的考察：口腔の前癌病変と早期癌に関する問題点。
3. 学会等名 第108回日本病理学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田沼順一
2. 発表標題 口腔細胞診の現状と問題点 口腔がん早期発見に向けた口腔細胞診
3. 学会等名 新潟県臨床細胞学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田沼順一
2. 発表標題 液状化検体細胞診について
3. 学会等名 新潟県歯科医師会・講演会・講習会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田沼順一
2. 発表標題 口腔細胞診の現状と問題点 口腔がん早期発見に向けた口腔細胞診
3. 学会等名 新潟県歯科医師会・講演会・講習会（招待講演）
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計3件

1. 著者名 田沼順一、松坂賢一編著	4. 発行年 2021年
2. 出版社 医歯薬出版	5. 総ページ数 124
3. 書名 口腔細胞診入門 歯科医院で取り組むLBC	

1. 著者名 下野正基, 高田 隆, 田沼順一, 豊澤 悟	4. 発行年 2021年
2. 出版社 医歯薬出版	5. 総ページ数 363
3. 書名 新口腔病理学 第3版	

1. 著者名 恒吉正澄, 小田義直, 相島慎一, 田沼順一	4. 発行年 2021年
2. 出版社 南江堂	5. 総ページ数 354
3. 書名 わかりやすい病理学 第7版	

〔産業財産権〕

〔その他〕

新潟大学歯学部口腔病理学分野 <a href="https://www5.dent.niigata-u.ac.jp/~opatho/">https://www5.dent.niigata-u.ac.jp/~opatho/</a> 新潟大学歯学部口腔病理学分野 <a href="https://www5.dent.niigata-u.ac.jp/~opatho/index.html">https://www5.dent.niigata-u.ac.jp/~opatho/index.html</a>
--

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	山崎 学  (Yamazaki Manabu)  (10547516)	新潟大学・医歯学系・講師    (13101)	



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	丸山 智  (Maruyama Satoshi)  (30397161)	新潟大学・医歯学総合病院・講師    (13101)	

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