

令和 5 年 6 月 3 日現在

機関番号：32650

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19K10366

研究課題名(和文) 口腔扁平苔癬の治療方針にエビデンスを与える

研究課題名(英文) Providing evidence for a treatment strategy for oral lichen planus.

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) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：口腔扁平苔癬(OLP)は口腔潜在性悪性疾患であり、癌化率は0.4-12.5%とされる。OLPの癌化メカニズムは解明されておらず、積極的に切除するか、経過観察するか根拠をもって判定できない現状がある。本研究は分子生物学的にOLPの癌化メカニズムの解明を試みた。その結果、HSP90、Transketolase、Ezrin、PDE5、AMBP、Caspase-3、ANXA1、SIRT1などの発現量の増減がOLP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OLP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

OLP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軽度のOLP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、OLP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 lichen planus (OLP) is classified as an oral, potentially malignant disorder. The canceration rate is said to be 0.4% to 12.5%. The canceration mechanism of OLP 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 OLP using molecular biological analysis. Our results indicated that alteration in the expression levels of proteins, such as HSP90, Transketolase, Ezrin, PDE5, AMBP, Caspase-3, ANXA1 and SIRT1 may be associated with the carcinogenesis of OLP. Although further analysis is required, we inferred that the expression status of these proteins could contribute to the diagnosis of OLP, determination of prognosis, planning of treatment policy, and development of treatment methods.

研究分野：外科系歯学

キーワード：口腔扁平苔癬 口腔潜在性悪性疾患 口腔がん 口腔扁平上皮癌 オミックス解析 プロテオーム解析 免疫組織化学染色

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

口腔扁平苔癬 (oral lichen planus: OLP)は、口腔粘膜の角化異常を伴う原因不明の慢性炎症性疾患であり、口腔潜在性悪性疾患(oral potentially malignant disorders: OPMD)に分類されている。病理組織学的には口腔粘膜上皮下の高度なリンパ球浸潤と、上皮固有層境界部の液状変性により基底細胞が傷害され、その結果としておこる上皮釘脚の鋸歯状変化や棘細胞症など一連の炎症性反応を特徴とする病変である。

以前より、口腔癌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、白板症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 OLP、梅毒、粘膜下線維症、鉄欠乏性嘔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、口腔白板症およびOLP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、口腔白板症の癌化率はわが国では3.1-16.3%、OLPの癌化率は0.4-12.5%と報告されている。OLPの悪性転化には2つの仮説が考えられている。1つは、慢性炎症によって生じた活性酸素などが酸化ストレスを誘導し、基底細胞のDNAに障害を与え細胞が癌化するという説である。もう1つはT細胞由来のケミカルメディエーターが基底細胞の蛋白の発現を変化させ癌化を誘導するという説である。しかしながら、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、OLP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。OLP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OLP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

OLPの治療方針は、まずは発症誘因または増悪因子として可能性のある薬物、病変と直接接触している金属補綴物、口腔内の歯科用金属、歯科用充填剤、過労、ストレス、肝炎、酒、タバコ、口腔カンジダ症、ヘルペスウイルス感染症等の因子があれば、それを改善除去して経過観察を行う。その後必要があれば切除することもある。何年経過観察を行っても全く変化を認めないOLPがある一方で、OLP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。OLP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。OLP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OLP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発展させて、分子生物学的解析技術を駆使してOLPの癌化メカニズムを解明し、生検時の臨床検体を用いたOLP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OLP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

東京歯科大学水道橋病院口腔外科、東京歯科大学市川総合病院口腔がんセンター、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OLPと診断されたOLP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82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、口腔扁平苔癬の確定診断後、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グループは口腔扁平苔癬の確定診断後、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(OLP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)これまでに口腔粘膜由来表皮角化細胞と口腔扁平上皮癌由来細胞株とのプロテオーム解析で、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HSP90、Transketolase、Ezrin、PDE5、AMBP、Caspase-3、Annexin A1、SIRT1の8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 OLP (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 OLP 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 OLP 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 958 号)。

4. 研究成果

これまでに研究代表者が口腔扁平上皮癌細胞のプロテオーム解析から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 HSP90、Transketolase、Ezrin、PDE5、AMBP、Caspase-3、Annexin A1、SIRT1 の 8 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。

(1) HSP90

プロテオーム解析から HSP90 は口腔扁平上皮癌細胞において発現亢進が認められる候補タンパク質であった。NT 群と比較して、G1 群では HSP90 の発現量が亢進する傾向が認められた。G1 群と G2A 群との発現量に著変はなく、OLP では HSP90 が高発現を示す症例が多い傾向であった。また、G2A と G2B を比較すると、癌化前の G2A よりも癌化後の G2B の方が HSP90 を高発現する傾向が認められた。

(2) Transketolase

プロテオーム解析から Transketolase は口腔扁平上皮癌細胞において発現亢進が認められる候補タンパク質であった。NT 群と比較して、G1 群および G2A 群の Transketolase の発現量に大きな変化は認められなかった。NT 群、G1 群および G2A 群と比較して、G2B 群の Transketolase の発現量は亢進する傾向が認められた。OLP では Transketolase の発現量には変化がなく、癌化後に発現が亢進する傾向が認められた。

図 1：各組織における HSP90 タンパク質の発現状態

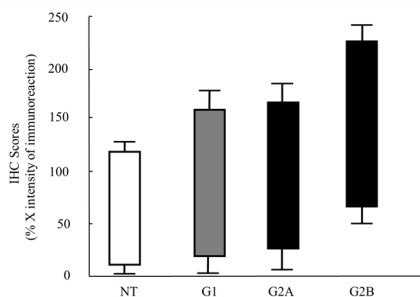
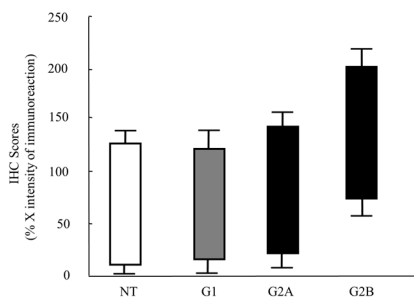


図 2：各組織における Transketolase タンパク質の発現状態



(3) Ezrin

プロテオーム解析から Ezrin は口腔扁平上皮癌細胞において発現亢進が認められる候補タンパク質であった。NT 群と比較して、G1 群の Ezrin の発現量に著変は認められなかったが、G2 群 (G2A 群および G2B 群) においては発現が亢進する傾向が認められた。

(4) PDE5

プロテオーム解析から PDE5 は口腔扁平上皮癌細胞において発現亢進が認められる候補タンパク質であった。NT 群と比較して、G1 群の PDE5 の発現量に著変は認められなかったが、G2 群 (G2A 群および G2B 群) においては発現が亢進する傾向が認められた。(3)の Ezrin のタンパク質発現パターンと類似した発現パターンであった。

図3：各組織におけるEzrinタンパク質の発現状態

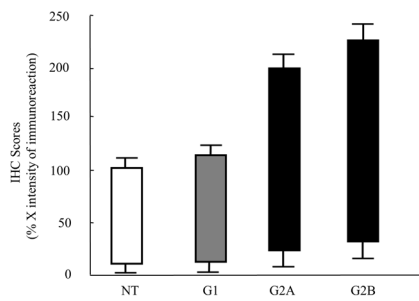
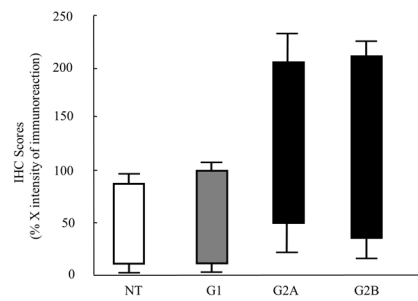


図4：各組織におけるPDE5タンパク質の発現状態



(5) AMBP

プロテオーム解析から AMBP は口腔扁平上皮癌細胞において発現低下が認められる候補タンパク質であった。NT 群と比較して、G1 群および G2A 群の AMBP は若干高発現を示す傾向であった。G2A と比較して G2B 群においては、AMBP の発現量が低下する傾向であった。

(6) Caspase-3

プロテオーム解析から Caspase-3 は口腔扁平上皮癌細胞において発現低下が認められる候補タンパク質であった。NT 群と比較して、G1 群および G2A 群の Caspase-3 の発現に大きな変化は認められなかった。一方で、G2A と比較して G2B 群においては、Caspase-3 の発現量が低下する傾向であった。

図5：各組織におけるAMBPタンパク質の発現状態

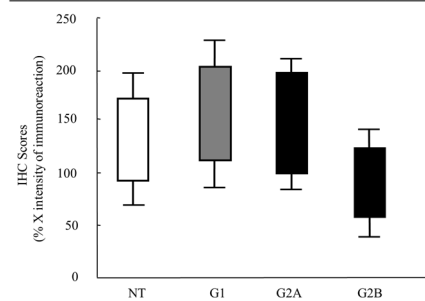
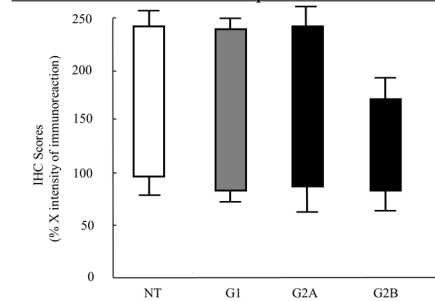


図6：各組織におけるCaspase-3タンパク質の発現状態



(7) Annexin A1

プロテオーム解析から Annexin A1 は口腔扁平上皮癌細胞において発現低下が認められる候補タンパク質であった。NT 群と比較して、G1 群の Annexin A1 は若干発現が亢進する傾向が認められた。NT 群と比較して、G2A 群の発現量に大きな変化は認められなかった。一方で、G2A 群と比較して G2B 群においては、Annexin A1 の発現量は低下する傾向であった。

(8) SIRT1

プロテオーム解析から SIRT1 は口腔扁平上皮癌細胞において発現低下が認められる候補タンパク質であった。NT 群と比較して、G1 群および G2A 群の SIRT1 発現量に大きな変化は認められなかった。NT 群と比較して、G2A 群の発現量に大きな変化は認められなかった。一方で、G2A 群と比較して G2B 群においては、SIRT1 の発現量は低下する傾向であった。

図7：各組織におけるAnnexin A1タンパク質の発現状態

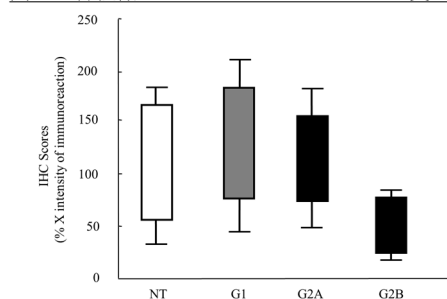
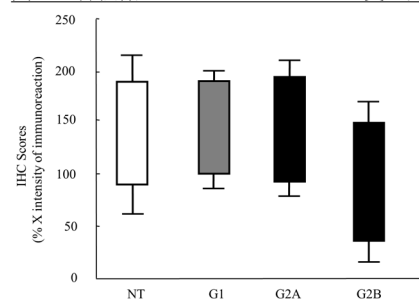


図8：各組織におけるSIRT1タンパク質の発現状態



以上の結果から、NT 群と比較して G1 群および G2 群で発現量が変化するタンパク質や、G1 群および G2 群のタンパク質発現量に著変は認められなかったが、癌化後に発現量が異常を示すタンパク質、G1 群の発現量に著変は認められないが、G2 群において発現量が変化するタンパク質

等様々な発現パターンを示す候補タンパク質が存在することが確認され、OLP の癌化に関与している可能性が示唆された。今後、さらなる解析が必要ではあるが、HSP90、Transketolase、Ezrin、PDE5、AMBP、Caspase-3、Annexin A1、SIRT1 等の候補タンパク質の発現量を測定することにより、OLP 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期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計30件（うち査読付論文 26件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 17件）

1. 著者名 Onda T, Hayashi K, Katakura A, Takano M	4. 巻 90
2. 論文標題 Oral leukoplakia and oral cancer	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cleve Clin J Med	6. 最初と最後の頁 79-80
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3949/ccjm.90a.22044	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, Katakura A, Takano M	4. 巻 26
2. 論文標題 Tongue haemangioma with fading colour due to compression	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Oxf Med Case Reports	6. 最初と最後の頁 omac100
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/omcr/omac100.	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, Katakura A, Takano M	4. 巻 24
2. 論文標題 Mucous lesion diagnosed as a Blandin-Nuhn cyst	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Oxf Med Case Reports	6. 最初と最後の頁 omac117
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/omcr/omac117.	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, Katakura A, Takano M	4. 巻 13
2. 論文標題 Geographic tongue: A tongue that changes appearance.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Int J Case Rep Images	6. 最初と最後の頁 135-136
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5348/101344Z01T02022CI	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, Katakura A, Takano M	4. 巻 13
2. 論文標題 Fissured tongue: Tongue with numerous deep grooves	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Int J Case Rep Images	6. 最初と最後の頁 128-129
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5348/101342Z01T02022C1.	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, Katakura A, Takano M	4. 巻 89
2. 論文標題 Spontaneous oral hematoma diagnosed as angina bullosa hemorrhagica	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cleve Clin J Med	6. 最初と最後の頁 615-616
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3949/ccjm.89a.22040.	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, Takano M	4. 巻 104
2. 論文標題 Dorsal pigmentation of tongue	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Eur J Intern Med	6. 最初と最後の頁 105-106
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejim.2022.08.006.	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, Katakura A, Takano M	4. 巻 26
2. 論文標題 Compound odontoma obstructing the eruption of a mandibular premolar	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Oxf Med Case Reports	6. 最初と最後の頁 omac102
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/omcr/omac102.	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 Honda Hirona, Onda Takeshi, Hayashi Kamichika, Shibahara Takahiko, Takano Masayuki	4. 巻 in press
2. 論文標題 Comparison of topical agents that are effective against oral mucositis associated with chemotherapy using a rat anticancer agent-induced oral mucositis model	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 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajoms.2021.11.010	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 IWASAKI TAKAHIRO, ONDA TAKESHI, HONDA HIRONA, HAYASHI KAMICHIKA, SHIBAHARA TAKAHIKO, NOMURA TAKESHI, TAKANO MASAYUKI	4. 巻 41
2. 論文標題 Over-expression of PDE5 in Oral Squamous Cell Carcinoma - Effect of Sildenafil Citrate	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 2297 ~ 2306
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancer.15005	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 Takeshi, Hayashi Kamichika, Takano Masayuki	4. 巻 in press
2. 論文標題 Lymphangioma in a Child Managed With Debulking Surgery	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clinical Gastroenterology and Hepatology	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.cgh.2021.10.025	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 Watanabe Katsuhito, Hayashi Kamichika, Onda Takeshi, Takano Masayuki	4. 巻 34
2. 論文標題 Mandibular glandular odontogenic cyst: A report of two cases	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine, and Pathology	6. 最初と最後の頁 190 ~ 194
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajoms.2021.09.003	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 Kamichika, Onda Takeshi, Honda Hirona, Takata Mitsuru, Matsuda Hiroyuki, Tamura Hidetoshi, Takano Masayuki	4. 巻 2021
2. 論文標題 High Submandibular Anteroparotid Approach for Open Reduction and Internal Fixation of Condylar Fracture	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Case Reports in Dentistry	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) 10.1155/2021/5542570	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 恩田健志	4. 巻 5099
2. 論文標題 治療法の再整理とアップデートのために 専門家による私の治療 顎骨腫瘍 (エナメル上皮腫)	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 日本医事新報	6. 最初と最後の頁 49~50
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 恩田健志	4. 巻 5101
2. 論文標題 治療法の再整理とアップデートのために 専門家による私の治療 齶蝕, 歯髄炎	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 日本医事新報	6. 最初と最後の頁 48~49
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 恩田健志	4. 巻 5102
2. 論文標題 治療法の再整理とアップデートのために 専門家による私の治療 慢性歯周炎	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 日本医事新報	6. 最初と最後の頁 48~49
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 恩田健志	4. 巻 5104
2. 論文標題 治療法の再整理とアップデートのために 専門家による私の治療 侵襲性歯周炎	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 日本医事新報	6. 最初と最後の頁 45～46
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 Naoki Shiraishi, Takeshi Onda, Kamichika Hayashi, Kaoru Onidani, Katsuhito Watanabe, Shoichi Sekikawa, Takahiko Shibahara	4. 巻 45
2. 論文標題 Heat shock protein 90 as a molecular target for therapy in oral squamous cell carcinoma: Inhibitory effects of 17 DMAG and ganetespib on tumor cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Oncology Reports	6. 最初と最後の頁 448-458
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, Azusa Yamazaki, Kamichika Hayashi, Takahiro Iwasaki, Kazuhiko Hashimoto, Masayuki Takano	4. 巻 62
2. 論文標題 Ameloblastic Fibroma in the Mandibular Anterior Tooth Region: A Case Report	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Bulletin of Tokyo Dental College	6. 最初と最後の頁 49-54
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 Kamichika Hayashi, Takeshi Onda, Takahiro Iwasaki, Mitsuru Takata, Kiyotaka Mori, Hiroyuki Matsuda, Shinya Watanabe, Hidetoshi Tamura, Takahiko Shibahara, Masayuki Takano	4. 巻 -
2. 論文標題 A Case of a Stafne Bone Defect Associated with Sublingual Glands in the Lingual Side of the Mandible	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Case Reports in Dentistry	6. 最初と最後の頁 1-4
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, Takahiro Iwasaki, Masayuki Takano	4. 巻 19
2. 論文標題 A case of dental implant maintenance compromised by dementia	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Jpn J Maxillo Facial Implants	6. 最初と最後の頁 309-313
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, Masashi Migita, Takahiro Iwasaki, Takeshi Onda, Masayuki Takano, Takashi Takaki	4. 巻 -
2. 論文標題 A case report of isolated zygomatic arch fracture by modified towel clip method	5. 発行年 2020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) 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 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/tdpublication.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/tdpublication.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 -

〔学会発表〕 計13件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 岩崎敬大, 恩田健志, 本多佑名, 鬼谷薫, 渡邊豪士, 関川翔一, 林宰央, 高野正行
2. 発表標題 Hsp90 inhibitorによる抗腫瘍効果
3. 学会等名 第66回日本口腔外科学会総会・学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 本多佑名, 恩田健志, 林宰央, 柴原孝彦, 高野正行
2. 発表標題 In vitroにおける半夏瀉心湯構成ハーブ7種のフリーラジカル除去作用
3. 学会等名 第66回日本口腔外科学会総会・学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 恩田健志、岩崎敬大、川上真奈、岩本昌士、林宰央、高野正行、片倉朗
2. 発表標題 口腔扁平上皮癌組織におけるTransketolaseの発現異常
3. 学会等名 第34回日本口腔診断学会、31回日本口腔内科学会合同開催学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 本多佑名、恩田健志、林宰央、小澤夏生、大畠仁、柴原孝彦、高野正行
2. 発表標題 抗癌剤誘発性口内炎に対する半夏瀉心湯構成生薬の検討
3. 学会等名 第65回日本口腔外科学会総会・学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 林宰央、恩田健志、本多佑名、小澤夏生、大畠仁、田村英俊、柴原孝彦、高野正行
2. 発表標題 抗癌剤誘発性口内炎に対する漢方薬外用効果の解析
3. 学会等名 第65回日本口腔外科学会総会・学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岩崎敬大、恩田健志、林宰央、柴原孝彦、野村武史、片倉朗、高野正行
2. 発表標題 Phosphodiesterase 5阻害剤Sildenafil citrateの抗腫瘍効果
3. 学会等名 第30回日本口腔内科学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 林 宰央, 恩田 健志, 重野 健一郎, 大金 覚, 大畠 仁, 田村 英俊
2. 発表標題 顎関節部に初発症状を認めた多発性骨髄腫の1例
3. 学会等名 日本顎関節学会
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 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 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, 大昌仁, 柴原孝彦
2. 発表標題 顎関節症患者における下顎頭骨髄異常の検討
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

〔図書〕 計6件

1. 著者名 恩田健志	4. 発行年 2020年
2. 出版社 東京臨床出版	5. 総ページ数 -
3. 書名 ;知っておきたい小児の歯科外科処置と顎顔面疾患	

1. 著者名 恩田健志	4. 発行年 2020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 2020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 2020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 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 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	

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

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
---------	---------