

機関番号：32622
 研究種目：基盤研究（C）
 研究期間：2008～2010
 課題番号：20592147
 研究課題名（和文） 口腔粘膜上皮異形成・上皮内癌のプロテオミクス解析
 —診断マーカーの確立を目指して—
 研究課題名（英文） Proteomic analysis for oral epithelial dysplasia/carcinoma in situ
 —Aiming to establish a diagnostic marker—
 研究代表者
 入江 太郎（IRIE TAROU）
 昭和大学・歯学部・講師
 研究者番号：00317570

研究成果の概要（和文）：口腔粘膜上皮異形成の上皮成分のみを laser microdissection 法により回収し蛋白質抽出後プロテオミクス解析を行った。その結果、正常粘膜上皮と比べ alpha 1 globin, beta globin, S100 protein A9, keratin 6, 14 や H2A histone family 等の蛋白質の発現量が増加していた。これらの蛋白質をマーカーとして用いた microscopy-based multicolor tissue cytometry を前癌病変へと応用したところ、本システムが前癌病変を定量的に区別し得る可能性が示された。本研究結果をさらに発展させることにより、主観性を完全に排した前癌病変の診断が可能になることが期待され得ると考えられる。

研究成果の概要（英文）：We performed proteomic analysis for oral epithelial dysplasia by means of laser microdissection. As a results, protein expression level of alpha 1 globin, beta globin, S100 protein A9, keratin 6, 14 and H2A histone family were increased than that in normal mucosal epithelium. Moreover, we applied microscopy-based multicolor tissue cytometry to analysis of epithelial dysplasia with the use of these proteins as a maker for epithelial dysplasia. The possibility was indicated that this system could distinguish epithelial dysplasia quantitatively. Further development of this system, it is expected that the way of pathological diagnosis of precancerous lesions without subjectivity will be established.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2009年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2010年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学・形態系基礎歯科学

キーワード：異形成、上皮内癌、プロテオミクス

1. 研究開始当初の背景

研究開始当初の時点では、口腔粘膜上皮異形成・上皮内癌においては、国内では本来ス

タンダードな診断基準とされるべき「頭頸部腫瘍取扱い規約」にその診断基準さえ規定されておらず、WHO 分類においても診断の実

情が十分反映されていないやや不明確な基準となってしまう状況にあった。われわれは、これまでに発現形質に基づいた客観的な異形成や癌の診断を実現することを目的として、レーザーマイクロダイセクションとマイクロアレイを用いてそれらの病変に対して「遺伝子発現」の側面から研究を進めてきた。

研究開始当初の時点になり、検出感度が高まり、われわれの実験系の要求感度に到達した蛋白質質量分析システム(LC/MS/MS)とレーザーマイクロダイセクションを用いて、「蛋白質発現」の側面から上皮異形成・上皮内癌を網羅的に解析し、実際の病理診断においてもその鑑別に苦慮することが多々ある「正常粘膜上皮と上皮異形成」や「上皮異形成と上皮内癌」の違いについて蛋白質レベルで明らかにすることを目指した。

われわれはそれまでに発現形質に基づいたより客観的な異形成や癌の診断を実現することを目的として、レーザーマイクロダイセクションとマイクロアレイを使用し、「前癌病変(上皮異形成)」、「上皮内癌」や「浸潤癌」から細胞を回収し、癌の組織発生、浸潤能の獲得から浸潤癌の成立までの遺伝子発現の変化について網羅的な検索を行ってきたが、マイクロアレイを用いた解析法においては、病変部位の細胞が必ずしも蛋白質レベルでその結果を十分に反映しないこともしばしば経験されることとなった。その原因としては、マイクロアレイが mRNA の発現量を定量的に比較するものであり、候補遺伝子が転写後の翻訳調節を受けている様な場合には、免疫組織化学的解析などとの比較・追証において矛盾が生じ得る余地があることが挙げられる。また、マイクロアレイに載っている遺伝子以外については当然検索ができず、真の意味での「網羅的」な解析とはなっていないこともデメリットである。この様なデメリットを踏まえて、以前からレーザーマイクロダイセクションを用いた病変部位の少数細胞から蛋白質そのものの網羅的解析を実現したいと考えていたが、当時の二次元電気泳動、液体クロマトグラフィや蛋白質質量分析では検出感度において、研究目的にかなう十分な実験系を確立することは困難な状況にあった。しかし、LC/MS/MS システムなど蛋白質質量分析機器や解析ソフトの急速な進歩により、超微量な蛋白質の検出が可能となり、従来では未踏の検出限界が達成されたことから、レーザーマイクロダイセクションを用いた病変部位の少数細胞からの蛋白質の網羅的解析を行うための実験系が成立し得ることとなったのである。

2. 研究の目的

これまでに発現形質に基づいた客観的な

異形成や癌の診断を実現することを目的として、レーザーマイクロダイセクションとマイクロアレイを用いてそれらの病変に対して「遺伝子発現」の側面から研究を進めてきたが、検出感度が高まり、われわれの実験系の要求感度に到達した蛋白質質量分析システム(LC/MS/MS)とレーザーマイクロダイセクションを用いて、「蛋白質発現」の側面から上皮異形成・上皮内癌を網羅的に解析し、実際の病理診断においてもその鑑別に苦慮することが多々ある「正常粘膜上皮と上皮異形成」や「上皮異形成と上皮内癌」の違いについて蛋白質レベルでそれら明らかにすることを目指した。同時に、浸潤癌へと移行しやすい「malignant potential」の高い上皮異形成の指標や、新たな上皮異形成・上皮内癌の診断基準の確立も目指す。本研究により診断精度の向上、個々の疾患に対する臨床的対応のスタンダード化やそれによる患者のQOL向上が期待し得ると考えた。

3. 研究の方法

Laser microdissection と LC/MS/MS システムによるプロテオミクス解析を、「正常粘膜上皮と上皮異形成」、「上皮異形成と上皮内癌」に対して行い、それらの違いを蛋白質レベルで明らかにすることである。具体的には、解析に用いる症例の臨床病理学的解析、laser microdissection の前準備と凍結標本薄切、laser microdissection により回収された細胞からの蛋白質抽出、LC/MS/MS システムによるプロテオミクス解析と得られたデータの免疫組織化学的解析によるフィードバックからなる。それら全ての解析結果を踏まえて、上皮異形成・上皮内癌の新規診断分子マーカーを基にした新たな上皮異形成・上皮内癌の診断基準の確立を目指した。

4. 研究成果

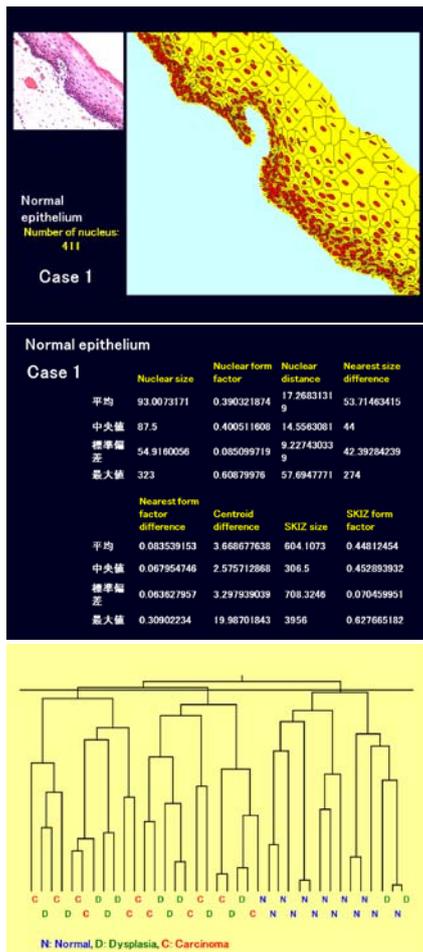
(1) 口腔粘膜上皮異形成のプロテオミクス解析を行うに当たり可能な限り主観性を排した形態学的診断に基づいた解析部位の分類を行うべきと考えられたため、まず以下の検討を行った。

口腔粘膜上皮異形成への morphometrical analysis の応用—口腔粘膜上皮異形成の客観的な評価法確立に向けて—

粘膜上皮異形成とは口腔粘膜の前癌病変である。口腔扁平上皮癌の発生ではこの粘膜上皮異形成を経て癌が生じるとする dysplasia—carcinoma sequence の概念が一般的である。実際の臨床の現場においても遭遇することの多い病変ではあるが、口腔粘膜上皮異形成の異型の程度によっては、再生性変化やある

いは上皮内癌ともその区別が困難である場合もあり、新たな明確な形態学的基準の策定が望まれているところでもある。その様な新たな診断基準策定のためには、可能な限り主観性を排したデータに基づいた解析がなされることが望ましいと考えられる。われわれは粘膜上皮異形成に対する morphometrical analysis を行ったところ、解析に用いたシステムが病理医の診断を反映し得る結果が得られたので報告を行った。

口腔粘膜上皮異形成を伴った粘膜病変症例 13 例について、正常部、異形成部、浸潤癌部の HE 染色標本の画像データを作製し、Gunmetry による morphometrical analysis を行った。この Gunmetry により画像データ上に認められる全ての細胞について解析が行われるが、計測を行った項目は、核の面積、核の形状係数、核間距離、最も近接する核同士の核間距離、ポロノイ領域の面積、ポロノイ領域の形状係数、ポロノイ領域の重心点と核の重心点のズレの距離を計測した。得られた各計測項目の値についてそれぞれ代表値を求め、それらすべてのデータを用いてクラスタ解析を行った。



クラスタ解析の結果、正常部と異形成ないし癌で比較的きれいなクラスタに分かれた。し

かし、癌と異形成についてはそれぞれのクラスタに分かれることはなかった。この結果は上皮異形成と上皮内癌の区別を「異型」のみで区別することは困難であることを裏付けるものであると考えられた。本システムは「病理医の目」を反映し得るものであることが示唆された。

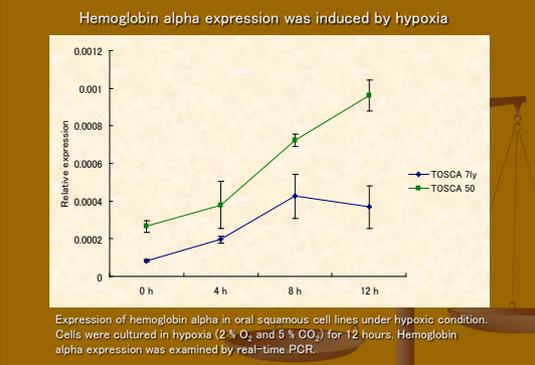
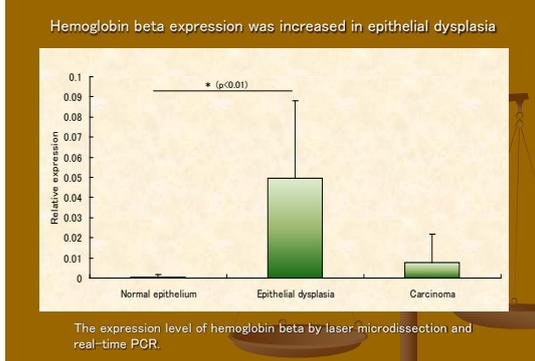
(2) 口腔粘膜前癌病変のプロテオミクス解析—前癌病変の客観的な診断基準確立にむけて—

【目的】口腔粘膜の前癌病変の疾患概念は、国際的には WHO 分類第 1 版と同第 2 版で導入されたものである。第 1 版と第 2 版においては、「dysplasia の程度をどの様に分けるか」、「severe dysplasia と carcinoma in situ をどう区別するか」については具体的な基準は記載されないままであった。2005 年の WHO 分類においては dysplasia の程度あるいは carcinoma in situ を異型細胞の上皮層内に占める「割合」で区別することが規定され、「異型の程度」という曖昧な基準のみだけではなく、子宮頸部異形成の診断基準と同様に「割合」という別の「尺度」が初めて導入された意義は大きい。本年になり「口腔癌取り扱い規約」が出版されたが、病理学的な診断基準については明確な表現が避けられた記載となってしまっている。何をもって上皮内癌とするか、さらに上皮内癌と上皮異形成の区別をいかに行うかについては明確な診断基準の策定が望まれる所である。われわれは、「異型上皮の非浸潤性上皮内増殖」を示す病変を「境界病変」との 1 つの entity として検索対象とすることにより、まず、その性格を把握することを目的としてプロテオミクス解析を行ったので報告する。

【方法】前癌病変を含む凍結切片からレーザーマイクロダイセクション法を用いて病変部の細胞を回収した。回収された細胞から蛋白質を抽出後、iTRAQ 法により蛋白質の標識を行い、LC/MS/MS によりプロテオミクス解析を行った。得られたデータは Analyst QS と ProteinPilot を用いて蛋白質の同定と定量を行った。解析結果を検証するためにレーザーマイクロダイセクション法と Real-time RT-PCR を用いて正常部、前癌病変と癌の mRNA の発現量を解析した。また、低酸素状態における hemoglobin mRNA の誘導の有無を解析するために 2 % O₂ , 5 % CO₂ 環境下で口腔癌細胞株を培養し、経時的に回収後 mRNA 抽出と Real-time RT-PCR を行った。

【結果】正常粘膜上皮に比較して、境界病変において alpha 1 globin、beta globin などの蛋白質の発現量の増加がみられた。また、多くの口腔扁平上皮癌細胞が hemoglobin 転写産物を発現していること、低酸素状態にお

いて hemoglobin の転写が亢進することが明らかとなった。



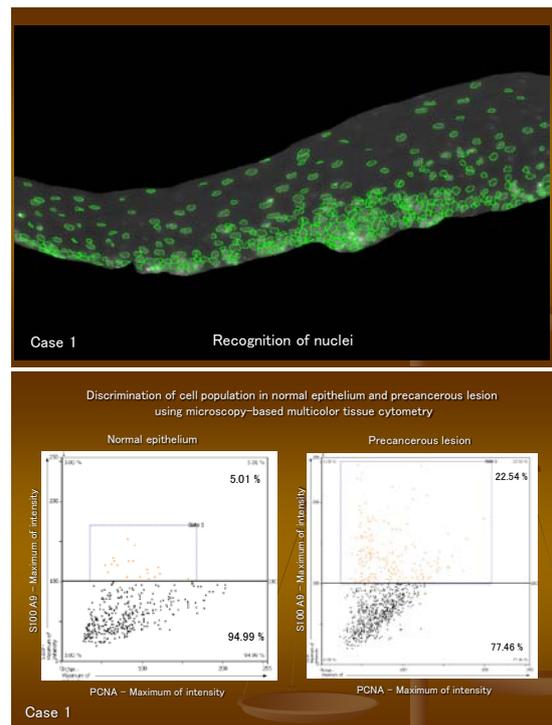
【考察】Keratin 6、14 や H2A histone family が前癌病変の診断に有用である可能性がある。また、hemoglobin beta が異型上皮細胞の低酸素耐性獲得に重要な役割を果たしている可能性や浸潤能獲得への promoter となっている可能性が示唆される。

(3) Microscopy-based multicolor tissue cytometry による口腔粘膜前癌病変の定量評価の試み—前癌病変の客観的な診断基準確立にむけて—

【目的】口腔粘膜前癌病変に関して「口腔癌取扱規程」が 2010 年度初めて制定された。そこでは反応性異型病変と鑑別が困難な境界病変を扁平上皮異形成 (squamous epithelial dysplasia; SED) とし、真の上皮内腫瘍性病変を口腔上皮内腫瘍 (oral

intraepithelial neoplasia; OIN) としており、反応性異型病変と真の上皮内腫瘍性病変の区別の難しさと共にその重要性も記載されている。口腔粘膜前癌病変の診断についてはその判断に悩むことがしばしばあり、より客観性の高い診断基準あるいは診断の際に併用し得る客観性の高い他の解析手法の新規確立が期待されている。今回われわれは組織標本上においてフローサイトメトリーに準じた解析を可能とする microscopy-based multicolor tissue cytometry の口腔粘膜前癌病変への応用を行ったところ、本システムが OIN を定量的に区別し得る可能性が示されたので報告する。

【方法】材料は口腔病理学教室において口腔粘膜異型上皮異形成と診断された標本。パラフィン包埋ブロックから 4μm 厚の連続切片を作成し、抗原賦活化後、一次抗体として proliferating cell nuclear antigen を反応させた。二次抗体としてヤギ抗マウス IgG 抗体 (Alexa633) を遮光下にて常温で 30 分間反応させた。核染色には SYTOX Green Nucleic Acid Stain を用いた。免疫染色標本は、TissueFax にて画像の取得を行い、得られた画像を TissueQuest software にて解析した。



【結果】正常粘膜上皮と前癌病変は核の信号強度の分散値と合計値を用いたサイトグラム上で異なる分布パターンを示した。各症例のそれらの変量の平均値による散布図により異なる症例群として認識可能であることが示された。

【考察】Microscopy-based multicolor tissue cytometry の口腔粘膜前癌病変への応

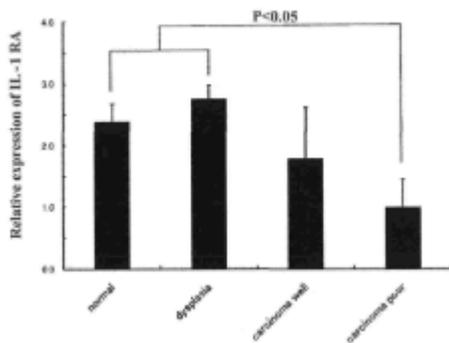
用により、主観性を完全に排した口腔粘膜前癌病変の診断システムの実現が期待し得るものと考えられる。

(4) 上皮性異形成および口腔扁平上皮癌における IL-1 receptor antagonist (IL-1RA) の発現様相

IL-1 は α と β の 2 種類の分子が存在しており、転移関連遺伝子や転写因子を介して腫瘍との密接な関連が報告されている。また IL-1 は、IL-1 受容体と結合するドメインを持つがシグナル活性化部位を持たない IL-1RA が存在することが知られている。近年、この IL-1RA は転移や予後などの腫瘍との関連が報告されている。また、IL-1RA には細胞七型と分泌型の 2 つのアイソフォームが存在することが明らかになっている。このうち細胞内型は主に上皮細胞に発現していることが知られているが、癌との関連は未だ未解明な部分が多い。我々は、口腔扁平上皮癌の凍結組織切片を用いて免疫染色を行い、IL-1RA の細胞内での局在が口腔粘膜上皮の癌化と関連がある可能性を見出した。また、レーザーマイクロダイセクション法とリアルタイム PCR 法により組織内の IL-1RA 遺伝子発現量解析を解析した結果、低分化型扁平上皮癌でその発現量が減少している結果を得た。これらの結果から、IL-1RA の細胞内局在と遺伝子発現量は、口腔扁平上皮癌の細胞分化度と密接に関連している可能性が示唆された。

【方法】免疫組織学的解析

昭和大学付属歯科病院で切除された手術材料より得られたパラフィン切片を用い、LSAB 法 (DAKO) により免疫組織学的検索を行った。脱パラフィン後、抗原賦活化処理としてクエン酸緩衝液中でオートクレーブ処理を行った。洗浄には TBS (Tris Buffered Saline: 17 mM, pH 7.6) を使用した。0.3% 過酸化水素加メタノールに常温下で 15 分間浸漬し内因性ペルオキシダーゼの除去を行った。



非特異反応ブロッキング試薬 (DAKO) で 5 分間反応させ、その後一次抗体として抗 1 : L

1RA ポリク争闘ナル抗体 (1 : 200, SANTA CRUZ) を用い 4°C で一晩反応させた。洗浄後、二次抗体を 10 分間反応させた後洗浄、ペルオキシダーゼ標識ストレプトアビジンにより、10 分間反応させた。発色は検鏡下で DAB (Diaminobenzidine Tetrahydrochloride) Liquid System (DAKO) を用いて行った。最後に対比染色 (ヘマトキシリン) を施し、通法に従い、透徹、封入を行った。

昭和大学付属歯科病院で得られた手術材料の一部より 7 μ m の厚さの凍結切片を作成し、マイクロダイセクション用の前処理を施したスライドガラスに貼付した。凍結切片は 100%メタノールで 3 分間固定を行った。1% トルイジンブルーを用いて染色をした後、RNase free H₂O で洗浄し乾燥させた。乾燥させた後、PALM Micro Beam (P. A. L. M. Microlaser Technologies) を用いてレーザーマイクロダイセクションを行った。これらの 1 サンプルあたりの回収細胞数は約 700-2500 個である。回収された細胞から、RNeasy Micro Kit (QIAGEN) を用いて totalRNA 抽出を行った。凍結切片から抽出した totalRNA 全量を使用し、プライマーは Random (OPERON) により Sensiscript RT (QIAGEN) を用いて逆転写、cDNA の合成を行った。合成された cDNA は TaqMan Universal PCR Master Mix (ABI) を用いて定量を行った。15 μ l の 2x TaqMan Universal PCR Master Mix, 1 μ l の Taq-Man プライマー, RNase free H₂O を加えて 28 μ l のマスターミックスを作成し、これに 2 μ l の cDNA を加え全量を 30 μ l とした。このサンプルを以下の PCR 条件で増幅し ABIPRISM 7000 Sequence Detection System を用いて検出した。PCR 条件は 95°C 15 分の後、95°C 15 秒、60°C 60 秒で 50 サイクルである。解析に用いたプライマーは GAPDH, IL-1RA (TaqMan Gene Expression Assay) である。口腔扁平上皮癌培養細胞株である SAS 細胞の cDNA を用いて 10 倍の希釈系列を作成することによりスタンダードカーブを作成し、ABIPRISM 7000 SDS Software version 1.0 により解析を行った。PCR 産物の発現量は、GAPDH の発現量を基準にして補正した。

【結果】免疫組織化学的解析の結果、IL-1RA は正常粘膜上皮において有棘層より上層の細胞の核に陽性像を認めた。しかし基底細胞層に位置する細胞には染色を認めなかった。中等度上皮性異形成においては正常粘膜上皮で認めた核の陽性像が消失し、基底細胞層に位置する細胞を含めて上皮層全層の細胞の細胞質に不均一な陽性像が認められた。高分化型扁平上皮癌においては、癌胞巣中心部の角化を示す部位に近接する細胞で核と細胞質に陽性像が認められた。また癌胞巣辺縁部の細胞ではほとんどの細胞の細胞質のみに陽性像が認められた。低分化型扁平上皮

癌においては、すべての癌細胞の細胞質のみに強い陽性像が認められた。

正常粘膜上皮、中等度上皮性異形成、高分化型扁平上皮癌、低分化型扁平上皮癌の各症例の凍結組織切片からレーザーマイクロダイセクション法を用いて標的細胞を回収し IL-1RA の遺伝子発現量の解析を行った。その結果、低分化型扁平上皮癌は正常粘膜上皮および中等度上皮性異形成と比較して、IL-1RA の遺伝子発現量が有意に減少していた。我々は同時に IL-1 α 、IL-1 β についても遺伝子発現量解析を行ったが検出感度以上のデータを得ることが困難であり十分な結果が得られなかった。

IL-1RA の遺伝子発現量は細胞の悪性度と関連して減少を示しているが、癌においてはむしろ細胞質内における IL-1RA の発現増加が重要な因子となっている可能性が高いことが示唆された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 11 件)

- ① Tanaka G, Nakazato Y, Irie T, Okada T, Abe M, Indeterminacy in the WHO classification of tumors: an example of the histopathological diagnosis of brain tumors, Brain Tumor Pathol, 査読有, 2011, Mar 11, [Epub ahead of print]
- ② Shizunari Obara, Gou Yamamoto, Shigeo Hayashi, Jun-ichi Tanaka, Tomohide Isobe, Chie Hokazono, Rika Yasuhara, Tarou Irie, Tetsuhiko Tachikawa, Expression of Keratin 75 (K6hf) in oral squamous cell carcinoma, Dental Medicine Research, 査読有, 31(1):28-34, 2011
- ③ Irie T, Ogawa I, Takata T, Toyosawa S, Saito N, Akiba M, Isobe T, Hokazono C, Tachikawa T, Suzuki Y, Sclerosing odontogenic carcinoma with benign fibro-osseous lesion of the mandible: An extremely rare case report, Pathology International, 査読有, 60: 694-700, 2010
- ④ Kimura Y, Hanazawa T, Okano T, Irie T, Tachikawa T, Two cases of lateral retropharyngeal node metastasis from squamous cell carcinoma of the buccal mucosa and review of reported cases in the Japanese literature, J Jpn Soc Oral Tumor, 査読有, 22:107-114, 2010
- ⑤ Hanazawa T, Kimura Y, Irie T, Tachikawa T, Okano T, A case of osteosarcoma in the mandibular bone, Japanese Journal of Clinical Radiology, 査読有, 55:1037-1042, 2010
- ⑥ Nampo T, Watahiki J, Enomoto A, Taguchi T, Ono M, Nakano H, Yamamoto G, Irie T, Tachikawa T, Maki K, A new method for alveolar bone repair using extracted teeth for the graft material, J Periodontol, 査読有, 81(9):1264-72, 2010
- ⑦ Masahiro Taguchi, Gou Yamamoto, Taku Matsunaga, Tomohide Isobe, Tarou Irie, Tetsuhiko Tachikawa, Expression of IL-1 receptor antagonist (IL-1RA) in oral epithelial dysplasia and squamous cell carcinoma, Dental Med Res, 査読有, 29(3):241-246, 2009
- ⑧ Enomoto A, Watahiki J, Yamaguchi T, Irie T, Tachikawa T, Maki K, Effects of mastication on mandibular growth evaluated by microcomputed tomography, Eur J Orthod, 査読有, 32(1):66-70, 2010
- ⑨ 田中 学, 入江太朗, 中里洋一, 立川哲彦, 阿部正文, 切り出し図における標本作製面の図示に関して, 病理と臨床, 査読有, 27(6):596, 2009
- ⑩ Watahiki J, Yamaguchi T, Enomoto A, Irie T, Yoshie K, Tachikawa T, Maki K, Identification of differentially expressed genes in mandibular condylar and tibial growth cartilages using laser microdissection and fluorescent differential display: Chondromodulin-I (ChM-1) and tenomodulin (TeM) are differentially expressed in mandibular condylar and other growth cartilages, Bone, 査読有, 2008 Jun;42(6):1053-60.
- ⑪ Nakamura E, Kozaki K, Tsuda H, Suzuki E, Pimkhaokham A, Yamamoto G, Irie T, Tachikawa T, Amagasa T, Inazawa J, Imoto I, Frequent silencing of a putative tumor suppressor gene melatonin receptor 1 A (MTNR1A) in oral squamous-cell carcinoma, Cancer Sci, 査読有, 99(7):1390-400, 2008

[学会発表] (計 2 件)

- ① 番場純子, 花澤智美, 木村幸紀, 入江太朗, 立川哲彦, 岡野 友宏, 顎骨骨肉腫-最近 20 年間の自験 5 例における画像診断学的検討- (第 29 回日本口腔腫瘍学会, 熊本, 2011 年 1 月)
- ② 花澤智美, 番場純子, 木村幸紀, 磯邊友

- 秀, 入江太朗, 立川 哲彦, 岡野 友宏, 舌下腺に発生したMAL Tリンパ腫の1例, (第29回日本口腔腫瘍学会, 熊本, 2011年1月)
- ③ 外菌知恵, 入江太朗, 磯邊友秀, 藤田温志, 新谷 悟, 立川哲彦, 片側舌下腺に生じたlymphoepithelial sialadenitis (LESA)の1例, -本症例のIgG4関連硬化性疾患の可能性-, (第55回日本唾液腺学会, 東京, 2010年12月)
- ④ Nampo T, Watahiki J, Taguchi T, Yamamoto G, Enomoto A, Ono M, Nakano H, Irié T, Tachikawa T, Maki K, Extracted teeth have potential as a bone graft material to replacing the other materials, (96th Annual Meeting of American Academy of Periodontology, October, 2010)
- ⑤ Taguchi T, Watahiki J, Nampo T, Yamamoto G, Enomoto A, Ono M, Irié T, Tachikawa T, Maki K, Gene expression profiles from jaw and alveolar bones are uniquely different from profiles of trunk and limb bones, (96th Annual Meeting of American Academy of Periodontology, October, 2010)
- ⑥ Tomohide Isobe, Gou Yamamoto, Sigeo Hayashi, Chie Hokazono, Tarou Irié, Tetsuhiko Tachikawa, Identiffication of cancer stem cell-like fractions in OSCC and expression of CK15 as a putative cancer stem cell marker, (第69回日本癌学会学術総会, 大阪, 2010年9月)
- ⑦ Irié T, Isobe T, Hokazono C, Tachikawa T, Squamous intraepithelial neoplasia can be discriminated and visualized by microscopy-based multicolor tissue cytometry(15th International Congress on Oral Pathology and Medicine, Seoul, Korea, August, 2010)
- ⑧ 南保友樹, 綿引淳一, 田口智博, 榎本明子, 小野美樹, 入江太朗, 中納治久, 立川哲彦, 榎宏太郎, 抜去歯を用いた新しい顎骨再生療法に関する基礎研究について, (第69回東京矯正歯科学会大会, 東京, 2010年7月)
- ⑨ Tomohide Isobe, Gou Yamamoto, Sigeo Hayashi, Chie Hokazono, Tarou Irié, Tetsuhiko Tachikawa, Identiffication of cancer stem cell-like fractions in OSCC and expression of CK15 as a putative cancer stem cell marker, (第19回日本がん転移学会学術集会・総会, 金沢, 2010年6月)
- ⑩ Tomohide Isobe, Gou Yamamoto, Chie Hokazono, Tarou Irié, Tetuhiko Tachikawa, Identiffication of cancer stem cell-like fractions in culatured oral squamous cell carcinoma and expression of keratin 15 as a putative cancer stem cell marker, (AACR 101st, Washington DC, 2010年4月)
- ⑪ Gou Yamamoto, Chie Hokazono, Mao Kawamoto, Tomohide Isobe, Tarou Irié, Satoru Shintani, Tetsuhiko Tachikawa, Search for biomarkers of oral lesion by laser microdissection and LC/MS/MS method, (AACR 101st, Washington DC, 2010年4月)
- ⑫ 入江太朗, 磯邊友秀, 外菌知恵, 山本 剛, 立川哲彦, 口腔粘膜前癌病変のプロテオミクス解析—口腔粘膜前癌病変の診断における新たな「尺度」を求めて— (第99回日本病理学会総会 コンパニオンミーティング, 東京, 2010年4月)
- ⑬ 山本 剛, 磯邊友秀, 安原理佳, 外菌知恵, 川本麻央, 入江太朗, 中村雅典, 立川哲彦, LC/MS/MSを用いたエナメル上皮腫組織切片からの網羅的タンパク質発現解析, (昭和大学ハイテクリサーチセンター, 東京, 2010年3月)
- ⑭ 磯邊友秀, 山本 剛, 入江太朗, 立川哲彦, 口腔扁平上皮癌の細胞分化および浸潤様式におけるケラチン15の発現変化, (昭和大学共同研究発表会, 東京, 2010年3月)
- ⑮ 入江太朗, 磯邊友秀, 山本 剛, 外菌知恵, 川本麻央, 安原理佳, 立川哲彦, 口腔粘膜前癌病変のプロテオミクス解析 -前癌病変の客観的な診断基準確立にむけて-, (昭和大学歯学部口腔腫瘍包括的研究センター平成21年度公開シンポジウム, 東京, 2010年3月)
- ⑯ 中山圭介, 磯邊友秀, 山本 剛, 入江太朗, 立川哲彦, 口腔扁平上皮癌の細胞分化および浸潤様式におけるケラチン15の発現変化, (第29回昭和歯学会例会, 東京, 2009年12月)
- ⑰ Nampo T, Watahiki J, Enomoto A, Nakano H, Taguchi T, Ono M, Irie T, Tachikawa T, Maki K, Development of a New Bone Regeneration Method to Replace the Iliac Bone Graft -the Use of Extracted Teeth for Grafting-, (第29回昭和歯学会, 東京, 2009年12月)
- ⑱ 南保友樹, 綿引淳一, 榎本明子, 中納治久, 小野美樹, 田口智博, 入江太朗, 立川哲彦, 榎 宏太郎, 従来の腸骨移植に代わる新たな骨再生法の開発検討 -骨補填材としての抜去歯の可能性-, (第68回日本矯正歯科学会, 福岡, 2009年11月)
- ⑲ 柳井みず紀, 田代千帆子, 島田幸恵, 井

- 上美津子, 入江太朗, 立川哲彦, 埋伏した下顎右側第二乳臼歯を萌出誘導した一例, 小児歯科学雑誌, 48:131, 2010年3月, (第24回日本小児歯科学会関東大会, 前橋, 2009年11月)
- ⑳ 木村幸紀, 花澤智美, 岡野友宏, 磯邊友秀, 入江太朗, 立川哲彦, 上顎骨中心性多形腺腫内癌が疑われた1例, (第45回日本医学放射線学会秋季臨床大会・第22回頭頸部放射線研究会, 和歌山, 2009年10月)
- ㉑ 綿引淳一, 南保友樹, 榎本明子, 小野美樹, 田口智博, 入江太朗, 立川哲彦, 榎宏太郎, 成熟個体の下顎頭における神経堤由来幹細胞の存在, (第22回日本顎関節学会, 東京, 2009年7月)
- ㉒ 磯邊友秀, 山本 剛, 入江太朗, 立川哲彦, (ワークショップ) 口腔扁平上皮癌の細胞分化および浸潤様式におけるケラチン15の発現変化, (第18回日本がん転移学会, 旭川, 2009年7月)
- ㉓ 入江太朗, 磯邊友秀, 山本 剛, 松永拓, 立川哲彦, 口腔粘膜悪性境界病変のプロテオミクス解析-境界病変の客観的な診断基準確立にむけて- 日本病理学会会誌, 364, 2009, (第98回日本病理学会総会, 京都, 2009年5月)
- ㉔ 入江太朗, 田中 学, 磯邊友秀, 山本剛, 松永 拓, 立川哲彦, 口腔粘膜上皮異形成へのmorphometrical analysisの応用-口腔粘膜上皮異形成の客観的な評価法確立に向けて-, (昭和大学歯学部口腔癌包括的研究センター平成20年度公開シンポジウム, 東京, 2009年3月)
- ㉕ Samir Kumar PAL, 山本 剛, 磯邊友秀, 入江太朗, 立川哲彦, 口腔扁平上皮癌におけるMALの発現様相, (昭和大学歯学部ハイテクリサーチセンター, 東京, 2009年3月)
- ㉖ 磯邊友秀, 山本 剛, 入江太朗, 立川哲彦, 扁平上皮癌における癌幹細胞の同定とその遺伝子解析, (昭和大学共同研究発表, 東京, 2008年11月)
- ㉗ 入江 太朗, (シンポジウム) 「かたち」と「形質」の統合 -レーザーマイクロダイセクション法を用いて-, 第50回歯科基礎医学会総会・学術大会プログラム抄録集, p97, 2008, (第50回歯科基礎医学会学術大会・シンポジウム, 東京, 2008年9月)
- ㉘ 松永 拓, 山本 剛, 磯邊友秀, 入江太朗, 立川哲彦, 第50回歯科基礎医学会総会・学術大会プログラム抄録集, p129, 2008, (第50回歯科基礎医学会学術大会, 東京, 2008年9月)
- ㉙ 磯邊友秀, 山本 剛, 入江太朗, 立川

哲彦, 扁平上皮癌における癌幹細胞の遺伝子解析, (第17回日本癌転移学会総会, 鹿児島, 2008年7月)

〔図書〕(計3件)

- ① Tarou Irié, Gou Yamamoto, Tomohide Isobe, Taku Matsunaga and Tetsuhiko Tachikawa, Screening of biomarker for oral squamous cell carcinoma correlating with clinicopathological findings using by laser microdissection and cDNA microarray, New Trends in the Molecular and Biological Basis for Clinical Oncology, Tokyo, 2008, Springer, pp106-116.
- ② Gou Yamamoto, Taku Matsunaga, Tomohide Isobe, Tarou Irié, Tetsuhiko Tachikawa, Expression of Rad21 Cleaved Products in Oral Epithelium, New Trends in the Molecular and Biological Basis for Clinical Oncology, Tokyo, 2008, Springer, pp157-167.
- ③ 田中 学, 入江太朗, 中里洋一, 立川哲彦, 阿部正文(分担執筆), 切り出し図における標本作製面の図示に関して, 病理と臨床 27, 596

〔産業財産権〕

○出願状況(計0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

○取得状況(計0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年月日:
国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等
なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

入江 太朗 (IRIE TAROU)
昭和大学・歯学部・講師
研究者番号：00317570

(2) 研究分担者

立川 哲彦 (TACHIKAWA TETSUHIKO)
昭和大学・歯学部・教授
研究者番号：10085772
山本 剛 (YAMAMOTO GOU)
研究者番号：80384189
磯邊 友秀 (ISOBE TOMOHIDE)
研究者番号：40515855

(3) 連携研究者

安原 理佳 (YASYHARA RIKA)
研究者番号：20453649