

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 26 日現在

機関番号：32650

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25463098

研究課題名(和文) 口腔癌特異的分子標的治療薬の開発

研究課題名(英文) The development of the specific molecular target drug for oral cancer

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) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：近年、すでに標準治療として臨床応用され、高い治療効果が報告されている分子標的治療薬が出現してきた。しかしながら口腔扁平上皮癌に対する分子標的治療は確立されておらず、有効な標的分子も確定されていない。研究代表者は、オミックス解析技術を駆使して口腔扁平上皮癌の標的分子候補167種類をリストアップしてきた。本研究は、リストアップした発現異常分子について腫瘍マーカーとしての有用性、妥当性を検証するとともに、動物モデルを用いた臨床前試験を行い、臨床試験への発展を試みるものであった。本研究の結果、HSP90およびPDE5が口腔扁平上皮癌に対する治療標的となり得る分子である可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：Recently, molecular targeted drugs have begun to emerge. They have recently been in use for clinical standard treatment and reportedly have a high therapeutic effect. However, molecular targeted therapy has neither been established for oral squamous cell carcinoma nor has been defined effective target molecules. A research representative has listed 167 target molecule candidates for oral squamous cell carcinoma by getting Omics analysis technology into full use. The present study intended to examine the serviceability and applicability of listed up abnormal molecule expression as a tumor marker and attempt the feasibility of developing into clinical tests after conducting pre-clinical test using animal models. The result of this study revealed that HSP90 and PDE5 have potentials to become good candidates as therapeutic targets for oral squamous cell carcinoma.

研究分野：口腔外科学

キーワード：口腔扁平上皮癌 分子標的治療 バイオマーカー トランスクリプトーム プロテオミクス メタボロミクス HSP90 PDE5

1. 研究開始当初の背景

近年の研究成果により、すでに臨床試験を終了し標準治療として臨床応用され高い治療効果が報告された分子標的治療薬が出現してきた。分子標的治療薬はがん細胞で特異的に発現している、あるいは過剰発現している分子を標的とすることから、これまでの抗がん剤に比べてがん細胞に対してより選択的に作用することができると考えられている。これにより、従来の抗がん剤がその作用機序のために抱え続けてきた副作用の発現を抑えることが可能である。分子標的治療薬の標的分子としては EGFR や VEGFR などのチロシンキナーゼ型受容体が代表的であり、それ以外には CD20 や cG250 といった抗原提示分子についての研究が先行している。それらの標的分子を攻撃する分子としては主にモノクローナル抗体、低分子有機化合物、オリゴヌクレオチド、ワクチンの四種類が考えられている。モノクローナル抗体は細胞表面に提示されたがん特異的な分子に結合し、抗原抗体反応を引き起こすことによってがん細胞を攻撃することができる。これらのモノクローナル抗体はヒト化されたものが基本になっているため、アナフィラキシー様症状などの副作用は軽減されている。高分子の分子標的治療薬であるモノクローナル抗体は免疫グロブリン製剤の一種であり、抗原抗体反応を利用して特定の分子の機能を阻害する。また、抗体による直接的な標的分子の機能阻害だけでなく、ADCC (抗体依存性細胞介在性障害作用) や CDC (補体依存性細胞障害作用) も治療効果に関与している。ADCC のエフェクター細胞である NK 細胞の活性化状態や Fc レセプターの多型もモノクローナル抗体の治療効果に関連すると考えられている。現在、口腔扁平上皮癌治療の第一選択である手術療法は術後に口腔顎顔面の欠損、審美、機能障害などの有害事象が発現することがあり、患者の治療後の QOL の低下がみられることがある。有効な分子標的治療が確立できれば治療後の QOL の向上が期待できる。

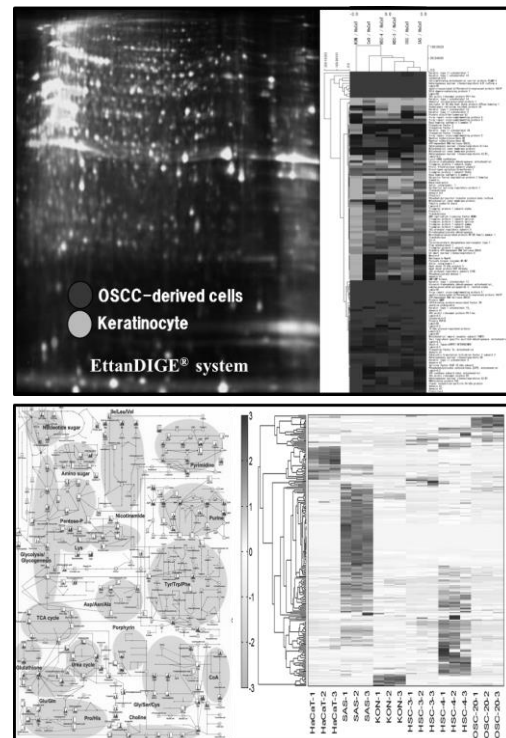
2. 研究の目的

特定の悪性腫瘍においては、臨床試験を終了し標準治療として臨床応用され高い治療効果が報告されている分子標的治療薬が出現している。しかしながら、口腔扁平上皮癌に対する分子標的治療は確立されておらず、有効な標的分子も確定されていない。研究代表者は、トランスクリプトーム、プロテオミクス、メタボロミクス解析技術を駆使して口腔扁平上皮癌の標的分子候補を多数同定し報告してきた。現在、口腔扁平上皮癌細胞が高頻度に発現異常を示す 167 種類の標的分子候補のリストアップが完了している。本研究ではリストアップした口腔扁平上皮癌細胞の発現異常分子について腫瘍マーカーとしての有用性、妥当性を検証するとともに、動

物モデルを用いた臨床前試験を行い、薬剤の安全性と有効性のデータを収集し、新規分子標的治療薬として臨床試験への発展を試みる。最終的には口腔扁平上皮癌に対する標準治療 (第一選択治療) となり得る分子標的治療の確立を目指す。

3. 研究の方法

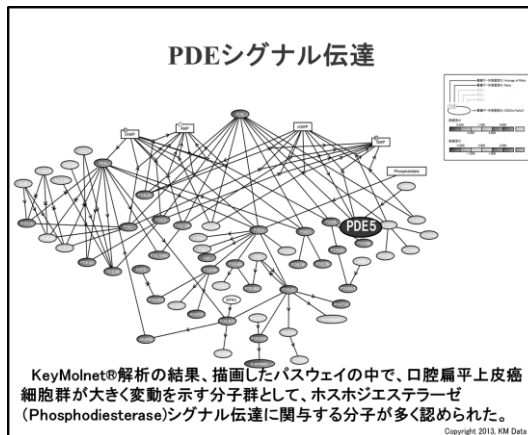
口腔扁平上皮癌由来細胞株 6 株、コントロールとして表皮角化細胞 (HaCaT) を使用した。DNA microarray 法、2D-DIGE 法、LC/MS/MS 法および CE-TOFMS 法を用いたオミクス解析を行い、発現異常分子を KeyMolnet®software を用いて統合し、パスウェイ図を描画した。



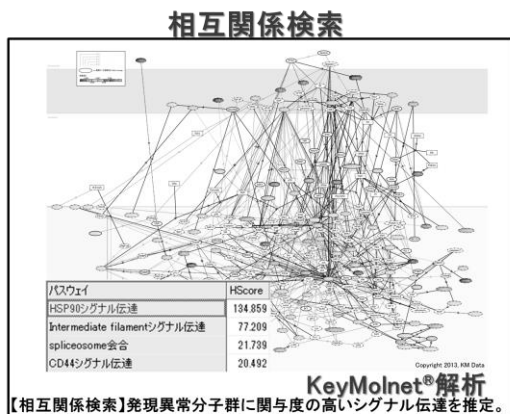
4. 研究成果

表皮角化細胞 (HaCaT) と比較して、口腔扁平上皮癌由来細胞株に共通して発現亢進を示す mRNA は 427 遺伝子、共通して発現低下を示す mRNA は、391 遺伝子であった。口腔扁平上皮癌由来細胞株に共通して発現亢進を示すタンパク質は 49 種類、発現低下を示すタンパク質は 77 種類であった。これらを質量分析し、翻訳後修飾などの影響で重複したタンパク質を除く 92 種類のタンパク質を同定した。CE-TOFMS 法の結果、カチオンモード 136 種類、アニオンモード 114 種類、合計 250 種類の化合物のピークが検出された。表皮角化細胞と比較して口腔扁平上皮癌由来細胞株に共通して統計学的に有意に発現亢進を示す低分子化合物は 148 種類、共通して発現低下を示す低分子化合物は 102 種類認められた。KeyMolnet®software を用いて描画したパスウェイの中で、口腔扁平上皮癌細胞群が大きく変動を示す分子群として、phosphodiesterase (PDE) シグナル伝達に関

与する分子が多く認められた。

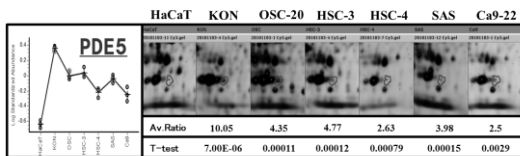


また、KeyMolnet®を用いた共通上流検索を行いHSP90が口腔扁平上皮癌細胞の増殖、生存に関与する多くのクライアントタンパク質の機能維持と安定性を調節するターゲットとして抽出された。

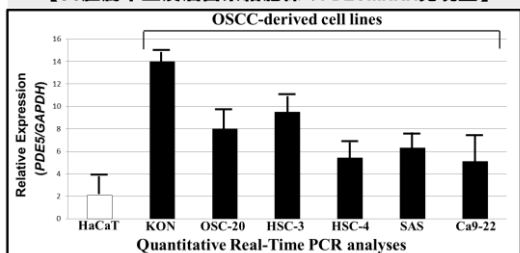


PDE5は、口腔扁平上皮癌由来細胞株に共通して、高頻度に発現亢進が認められた。

【口腔扁平上皮癌由来細胞株のPDE5タンパク質発現量】



【口腔扁平上皮癌由来細胞株のPDE5mRNA発現量】



PDE5は各種がんにおいて同様に発現亢進が報告され、PDE5阻害剤(Sildenafil Citrate)

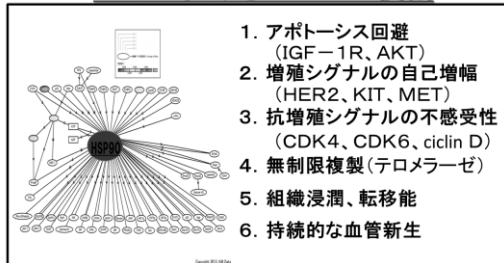
が存在し、阻害剤を用いた抗腫瘍効果と抗がん剤増強作用が報告されている。そこでPDE5高発現株HSC3にPDE5阻害剤であるシルデナフィルクエン酸塩(Sildenafil Citrate)を投与し、抗腫瘍効果を検討したところ、非投与群と比較して投与群の生細胞数の低下、細胞増殖抑制、浸潤能抑制などの抗腫瘍効果が認められた。また、PDE5高発現株KONにCCDP、S-1、セツキシマブ各々を単独投与した群とSildenafil Citrate併用投与群のMTT assay、Wound healing assayを行ったところ併用投与群の抗腫瘍効果の増強が認められた。PDEは細胞内セカンドメッセンジャーであるcAMPおよびcGMPを分解する酵素であり、哺乳類では11種類のファミリーを形成している。PDE5は脳腫瘍、胃がん、乳がん、前立腺がん、膵臓がん、多発性骨髄腫等で発現亢進が報告され、PDE5阻害剤を用いた抗腫瘍効果と抗がん剤増強作用が報告されている。PDE5阻害剤であるSildenafil Citrate(バイアグラ®)は男性機能障害、肺高血圧症への適応承認済みの薬剤でありドラッグリポジショニング的な性格を有する薬剤で、早期に臨床応用が可能と考えられる。Sildenafil Citrateを用いてPDE5を抑制したところ、口腔扁平上皮癌細胞に対する抗腫瘍効果と抗がん剤の増強作用が認められ、Sildenafil Citrateは口腔扁平上皮癌の化学療法へ貢献できる可能性が示唆された。また、PDEは口腔扁平上皮癌の治療標的となり得る可能性が考えられた。

癌細胞が異常を示す多数のシグナル伝達経路を調節している単一タンパク質を阻害できれば有効な癌治療法が確立できる。KeyMolnet®を用いた共通上流検索を行いHSP90が口腔扁平上皮癌細胞の増殖、生存に関与する多くのクライアントタンパク質の機能維持と安定性を調節するターゲットとして抽出された。

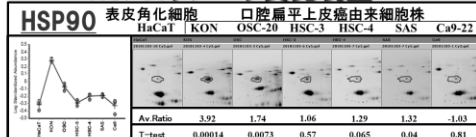
HSP90クライアントタンパク質

- キナーゼ: Src, Raf, MAP, Her2, EGFR, Akt, Abl
- 転写因子: HS, ステロイド受容体, HIF-1α, p53変異体
- その他: テロメラーゼ, Survivin, hTERT, ヒストンなど

がんにおけるHSP90の役割

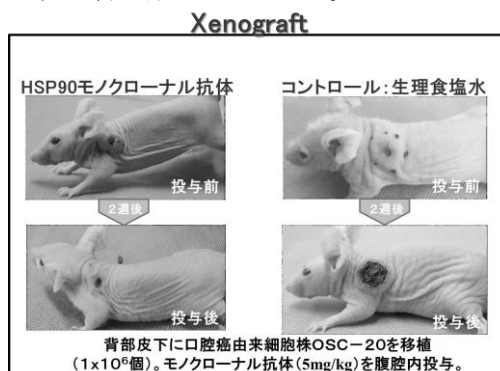


HSP90タンパク質発現量



口腔扁平上皮癌細胞にHSP90阻害剤を投与しHSP90を標的とした口腔扁平上皮癌の分子標的治療の可能性について検討した。HSP90高発現株KONにHSP90阻害剤17-allylaminogeldanamycin(17-AAG)を投与し、投与群と非投与群について、MTT Cell Proliferation assay、Wound-healing assay、Invasion assay、Apoptosis assayにより解析した。また、HSP90高発現株KONにHSP90モノクローナル抗体を投与し、投与群と非投与群について、MTT Cell Proliferation assay、Wound-healing assayにより解析を行った。4週齢ヌードマウス背部皮下に口腔扁平上皮癌由来細胞株OSC-20を 1×10^6 の6乗個移植し、2週間の生着、腫瘍形成を待機後、モノクローナル抗体を腹腔内投与した。モノクローナル抗体は7日に1度繰り返し投与した。

MTT Cell Proliferation assayでは17-AAG非投与群と比較して投与群の生細胞数の低下が認められた。Wound-healing assayでは17-AAG投与群で細胞増殖、浸潤が抑制された。Invasion assayでは17-AAG投与群で移動能、浸潤能が抑制された。Apoptosis assayでは17-AAG投与群でアポトーシスを起こした細胞数が増加した。さらに、モノクローナル抗体を投与したMTT Cell Proliferation assayではHSP90モノクローナル抗体非投与群と比較して投与群の生細胞数の低下が認められた。Wound-healing assayではモノクローナル抗体投与群で細胞増殖、浸潤が抑制された。In vivoでは、コントロール群は、腫瘍および潰瘍の増大を認めたが、モノクローナル抗体投与群では中央の潰瘍はわずかに残存したが、腫瘍の縮小を来した。



HSP90と相互作用するクライアントタンパク質には細胞増殖や分化に重要な役割を果たすシグナル伝達分子が多く含まれている。現在、HSP90阻害については肺癌、乳癌、前立腺癌、膀胱癌、大腸癌、胃癌等に対し臨床試験が進められている。本研究の結果、HSP90は口腔扁平上皮癌の有効な分子標的治療のターゲットとなる可能性が示唆された。モノクローナル抗体は細胞表面に提示された癌特異的分子に結合し、抗原抗体反応を引き起こすことによってがん細胞を攻撃することができる。また、抗体による直接的な標的分子の機能阻害だけでなく、ADCC(抗体依存性細胞介在性障害作用)やCDC(補体依存性細胞

障害作用)も治療効果に関与してくると考えられる。さらなる解析が必要ではあるが、HSP90モノクローナル抗体はIn vivoにおける抗腫瘍効果が認められ、口腔扁平上皮癌の有効な分子標的治療薬として貢献できる可能性が示唆された。

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6件)

- ① Yukio Watabe, Takeshi Nomura, Takeshi Onda, Takashi Yakushiiji, Nobuharu Yamamoto, Hitoshi Ohata, Nobuo Takano, Takahiko Shibahara, Malignant transformation of oral leukoplakia with a focus on low-grade dysplasia, *Journal of Oral and Maxillofacial surgery, Medicine, and Pathology*:28, 2016, 26-29. (査読あり)
- ② Onda T, Hayashi K, Takano N, Matsuzaka K, Shibahara T, A Case of Cystadenoma Arising in the Upper Lip, *Bulletin of Tokyo Dental College* 56(1):49-55. 2015. (査読あり)
- ③ 林 宰央、恩田 健志、大金 覚、右田 雅士、薬師寺 孝、高野 伸夫、柴原 孝彦、上唇に発生した基底細胞腺腫の1例、*日本口腔腫瘍学会誌* 27、2015、81-86 (査読あり)
- ④ Yamamoto N, Onda T, Sugahara K, Nomura T, Shibahara T, Molecular biological change in oral cancer, summary of our researches, *Japanese Dental Science Review*, 2014; Available online at www.sciencedirect.com (査読あり)
- ⑤ Akira Katakura, Nobuharu Yamamoto, Takumi Sakuma, Keisuke Sugahara, Takeshi Onda, Sunaki Noguchi, Takahiko Shibahara, A screening test for oral cancer using saliva samples: Proteomic analysis of biomarkers in whole saliva, *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine, and Pathology*, 2013. (査読あり)
- ⑥ 恩田健志、林宰央、野村武史、高野伸夫、柴原孝彦、片倉朗、唾液中のバイオマーカーを用いた早期診断の可能性、*口腔腫瘍* 25(3)89-97. 2013. (査読あり)

〔学会発表〕(計53件)

- ①恩田健志 他, Heat shock protein 90 阻害剤併用による抗がん剤増強作用, 第70回日本口腔科学会学術集会, 2016年4月(福岡市)
- ②恩田健志 他, 口腔扁平上皮癌細胞の細胞外分泌マーカー, 第34回日本口腔腫瘍学会総会・学術集会, 2016年1月(横浜市)
- ③恩田健志 他, 口腔に発生したリンパ上皮性嚢胞の2例, 第34回日本口腔腫瘍学会総会・学術集会, 2016年1月(横浜市)
- ④恩田健志 他, ラット化学療法誘発口腔粘膜炎症モデルに対する半夏瀉心湯の外用効果, 第24回日本有病者歯科医療学会総会・学術集会, 2015年4月(旭川市)
- ⑤恩田健志 他, アルツハイマー型認知症を伴う口腔がん患者の終末期医療経験, 第24回日本有病者歯科医療学会総会・学術集会, 2015年4月(旭川市)
- ⑥恩田健志 他, 口腔扁平上皮癌におけるBikunin併用療法の抗腫瘍効果, 第34回日本口腔腫瘍学会総会・学術集会, 2016年1月(横浜市)
- ⑦恩田健志 他, 認知症により術後管理に苦慮した口腔癌患者の一例, 第25回日本有病者歯科医療学会総会・学術大会, 2016年3月(東京都江戸川区)
- ⑧恩田健志 他, 口腔扁平上皮癌細胞に対するUrinary Trypsin Inhibitorの抗腫瘍効果, 第69回日本口腔科学会学術集会, 2015年5月(大阪市)
- ⑨恩田健志 他, 口腔扁平上皮癌細胞におけるSildenafil citrateの抗がん剤増強作用, 第69回日本口腔科学会学術集会, 2015年5月(大阪市)
- ⑩恩田健志 他, 口腔扁平上皮癌細胞における長寿遺伝子Sirt1の機能解析, 第26回日本老年歯科医学会総会・学術大会, 2015年6月(横浜市)
- ⑪Takeshi Onda et al, Molecular targeted therapy of oral squamous cell carcinoma targeting HSP90, 22nd International Conference on Oral and Maxillofacial Surgery, 2015年10月(Melbourne, Australia)
- ⑫Takeshi Onda et al, Peripheral ameloblastoma: case report and review of literature, 22nd International Conference on Oral and Maxillofacial Surgery, 2015年10月(Melbourne, Australia)
- ⑬Takeshi Onda et al, Clinical review of medication-related osteonecrosis of the jaw regarding risk factors for tooth extraction, 22nd International Conference on Oral and Maxillofacial Surgery, 2015年10月(Melbourne, Australia)
- ⑭恩田健志 他, 上唇に発生した嚢胞腺腫の一例, 第25回日本口腔内科学会学術大会, 2015年9月(大阪市)
- ⑮恩田健志 他, 口腔病変の悪性を捉え

- る, 第25回日本口腔内科学会学術大会(シンポジウム)(招待講演), 2015年9月(大阪市)
- ⑯恩田健志 他, 口腔扁平上皮細胞に対するPDE阻害剤の抗腫瘍効果, 第33回日本口腔腫瘍学会総会・学術大会, 2015年1月(奈良市)
- ⑰恩田健志 他, 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, 第33回日本口腔腫瘍学会総会・学術大会, 2015年1月(奈良市)
- ⑱恩田健志 他, 光学技術を用いた新たな口腔がんスクリーニング装置の開発, 第33回日本口腔腫瘍学会総会・学術大会, 2015年1月(奈良市)
- ⑲恩田健志 他, 上顎に発生した骨芽細胞腫の1例, 第33回日本口腔腫瘍学会総会・学術大会, 2015年1月(奈良市)
- ⑳恩田健志 他, 顎関節に発生した滑膜性骨軟骨腫症の1例, 第33回日本口腔腫瘍学会総会・学術大会, 2015年1月(奈良市)
- ㉑恩田健志 他, Low-grade dysplasiaを伴う口腔白板症の悪性化予測因子の検討, 第33回日本口腔腫瘍学会総会・学術大会, 2015年1月(奈良市)
- ㉒恩田健志 他, 上顎骨内に発生した孤立性神経線維腫の1例, 第33回日本口腔腫瘍学会総会・学術大会, 2015年1月(奈良市)
- ㉓恩田健志 他, インプラントに関連して発生したと思われる口腔扁平上皮癌の4例, 第18回日本顎顔面インプラント学会総会・学術大会, 2014年11月(出雲市)
- ㉔恩田健志 他, ヒトIPS細胞を用いた骨再生療法に関する基礎的研究, 第18回日本顎顔面インプラント学会総会・学術大会, 2014年11月(出雲市)
- ㉕恩田健志 他, 口腔扁平上皮癌細胞のエネルギー代謝, 第59回日本口腔外科学総会・学術大会, 2014年10月(千葉市)
- ㉖恩田健志 他, 当講座における口腔癌の分子疫学研究, 第59回日本口腔外科学総会・学術大会, 2014年10月(千葉市)
- ㉗恩田健志 他, 口蓋に発生した上皮筋上皮癌の1例, 第48回NPO法人日本口腔科学会関東地方部会2014年10月(東京都)
- ㉘恩田健志 他, 外科療法を施行した関節突起部骨折の臨床的検討, 第27回日本顎関節学会総会・学術大会, 2014年7月(福岡市)
- ㉙恩田健志 他, MRI T2 mapによる顎関節部組織の定量評価 簡易T2 mapの精度, 第27回日本顎関節学会総会・学術大会, 2014年7月(福岡市)
- ㉚恩田健志 他, 骨再生における自己組織化ナノペプチドハイドロゲルの応用, 第27回日本顎関節学会総会・学術大会, 2014年7月(福岡市)
- ㉛恩田健志 他, 口腔扁平上皮癌における長寿遺伝子Sirt1の発現異常, 第25回日本老年歯科医学会学術大会, 2014年6月(福岡市)
- ㉜恩田健志 他, トシリズマブ使用中に発

症した下顎骨骨髓炎の1例, 第25回日本老年歯科医学会学術大会、2014年6月(福岡市)

③恩田健志 他, 当科における過去3年間の入院手術症例の臨床的検討, 第297回東京歯科大学学会(例会)2014年6月(東京都)

④恩田健志 他, 大量骨融解症患者の抜歯経験, 第23回日本有病者歯科医療学会総会学術大会2014年3月(福岡市)

⑤恩田健志 他, 新規経口抗凝固薬服用継続下での抜歯に関する検討, 第23回日本有病者歯科医療学会総会学術大会2014年3月(福岡市)

⑥恩田健志 他, 口腔がん検診ナビシステム, 第32回日本口腔腫瘍学会総会・学術大会、2014年1月(札幌市)

⑦恩田健志 他, 上唇に発生した基底細胞腺腫の1例, 第32回日本口腔腫瘍学会総会・学術大会、2014年1月(札幌市)

⑧恩田健志 他, HSP90を標的とした口腔扁平上皮癌の分子標的治療, 第32回日本口腔腫瘍学会総会・学術大会、2014年1月(札幌市)

⑨恩田健志 他, FK506(タクロリムス)を用いたラット尾椎皮膚移植における拒絶反応の検討, 第17回日本顎顔面インプラント学会総会・学術大会、2013年11月(東京都)

⑩恩田健志 他, DDX3Xの発現異常と関連遺伝子間相互作用, 第58回日本口腔外科学総会会・学術大会、2013年10月(福岡市)

⑪恩田健志 他, 舌癌のゲノムコピー数異常とリンパ節転移, 第58回日本口腔外科学総会会・学術大会、2013年10月(福岡市)

⑫恩田健志 他, 口腔扁平上皮癌細胞のメタボローム解析, 第58回日本口腔外科学総会会・学術大会、2013年10月(福岡市)

⑬恩田健志 他, 癌転移抑制物質ピクニン前駆体の発現異常, 第58回日本口腔外科学総会会・学術大会、2013年10月(福岡市)

⑭恩田健志 他, 口腔扁平上皮癌における予後因子としてのSpleen Tyrosine Kinase, 第58回日本口腔外科学総会会・学術大会、2013年10月(福岡市)

⑮恩田健志 他, 口腔がんナビシステムを運用して, 第58回日本口腔外科学総会会・学術大会、2013年10月(福岡市)

⑯恩田健志 他, 歯性病巣感染が誘因と考えられた肉芽腫性口唇炎の1例, 第23回日本口腔内科学会2013年9月(東京都)

⑰恩田健志 他, 蛍光診断機器VELscopeを用いた口腔癌早期診断の可能性について, 第23回日本口腔内科学会2013年9月(東京)

⑱恩田健志 他, 歯性病巣感染が誘因と考えられた肉芽腫性口唇炎の1例, 第26回日本口腔診断学会2013年9月(東京都)

⑲恩田健志 他, 蛍光診断機器VELscopeを用いた口腔癌早期診断の可能性について, 第26回日本口腔診断学会2013年9月(東京)

⑳恩田健志 他, 口腔扁平上皮癌の遺伝子ネットワーク解析, 第51回日本癌治療学会

学術集会2013年9月(京都府)

㉑恩田健志 他, 若年者における口腔悪性腫瘍の検討, 第51回日本癌治療学会学術集会2013年9月(京都府)

㉒Takeshi Onda et al, Aberrant expression of secreted protein in oral squamous cell carcinoma, The 2nd Meeting of the International Association of Dental Research-Asia Pacific Region, Bangkok, Thailand from 21 to 23 August 2013.

㉓恩田健志 他, 超高齢者に発症した紡錘細胞癌の1例, 第24回日本老年歯科医学会学術大会、2013年6月(大阪市)

[図書](計8件)

① Takeshi Onda et al, JAPANESE STOMATOLOGICAL SOCIETY, Four cases of oral squamous cell carcinoma which are considered to be related to dental implant, Oral science in Japan 2015, 103-104.

② Takeshi Onda et al, JAPANESE STOMATOLOGICAL SOCIETY, Aberrant expression of longevity-related gene Sirt1 in oral squamous cell carcinoma, Oral science in Japan 2015, 5-6

③ Takeshi Onda et al, JAPANESE STOMATOLOGICAL SOCIETY, A Study of Tooth Extraction Under Continued Novel Oral Anticoagulant Therapy, Oral science in Japan 2015, 7-10

④ Takeshi Onda et al, JAPANESE STOMATOLOGICAL SOCIETY, A Clinical Study of Implant Migration Into the Maxillary Sinus, Oral science in Japan 2015, 83-84

⑤ Takeshi Onda et al, JAPANESE STOMATOLOGICAL SOCIETY, A case of epithelial-myoeepithelial carcinoma arising in the hard palate, Oral science in Japan 2014, 73-74

⑥ Takeshi Onda et al, JAPANESE STOMATOLOGICAL SOCIETY, Aberrant expression of OCIA domain containing 1 (OCIAD1) in oral squamous cell carcinoma, Oral science in Japan 2014, 27-30

⑦ Takeshi Onda et al, JAPANESE STOMATOLOGICAL SOCIETY, Development of Oral cancer navigation system by Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Oral science in Japan 2014, 47-48

⑧ Takeshi Onda et al, JAPANESE STOMATOLOGICAL SOCIETY, Clinical review and statistical analysis of oral squamous cell carcinoma, Oral science in Japan 2014, 99-100

6. 研究組織

(1) 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