

教授退任特別寄稿

2004年から2017年までの岩手医科大学歯学部口腔顎顔面再建学講座 口腔外科分野（旧・口腔外科第二講座，歯科口腔外科学講座） の基礎研究について

杉山 芳樹

岩手医科大学名誉教授

（受付：2017年11月20日）

（受理：2017年11月21日）

本学歯学部口腔外科学第二講座は、1973年に初代教授として大橋靖先生が開講し、大橋教授が退職後に関山一郎先生が教授を担当されてきた。そして関山教授の退職に伴い2004年に私が教授を拝命した。

大学臨床講座の役割としては教育、臨床、研究があげられる。このうち、本講座は研究については、従来から、あくまでも臨床に則したテーマを選択してきた。その伝統を継承するために、教室員とともに研究テーマの意義を明確にして、常に臨床に還元することを念頭において研究活動を行ってきた。

今回、私の在任中である2004年から2017年までの研究内容の概要を、口腔機能再建のための基礎的研究、口腔悪性腫瘍に関する基礎的研究、口腔粘膜疾患の基礎的研究、口腔外科における個別化医療に関する研究に分けて報告する。

1. 口腔機能再建のための基礎的研究

私は本学赴任前の研究で、ポリ乳酸製(PLLA)の顎骨接合用吸収性プレート¹⁾やアテロコラー

ゲンとシリコン膜からなる人工真皮の開発研究を行い²⁾、製品化をしてきた。これは現在でも、口腔外科だけでなく、形成外科、耳鼻咽喉科、整形外科、脳外科などの診療各科で骨接合用や組織再建用材料として使用されている。吸収性のPLLAプレートは、それまでの金属製プレートと異なり、骨創治癒後の固定用材料の除去手術が不要である。また、アテロコラーゲンとシリコン膜による人工真皮は、粘膜欠損に対する治療である縫縮、皮弁、遊離植皮、二期治癒に次ぐ治療方法として臨床応用されている。この経験から、新たな人工材料の開発は、それまでの外科治療の内容そのものを変えうという考えに至った。そこで、教授就任後は本学においても新材料の開発研究に力を注いできた。

1-1 人工骨補填材料の基礎的研究

口腔外科領域では高い頻度で骨欠損の治療が行われる。これらの骨欠損の治療には、下顎区域切除や半側切除術後の再建のように多量の採骨が必要なものもある。しかし、口唇裂・口蓋裂患者における顎裂への二次的骨移植や歯科用

Basic researches from 2004 to 2017 conducted at Division of Oral and Maxillofacial Surgery, Department of Reconstructive Oral and Maxillofacial Surgery in School of Dentistry, Iwate Medical University
Yoshiaki SUGIYAMA

Emeritus Professor, Department of Reconstructive Oral and Maxillofacial Surgery, Iwate Medical University
1-3-27 Chuodori, Morioka, Iwate, 020-8505, Japan

岩手県盛岡市中央通 1-3-27 (〒020-8505)

Dent. J. Iwate Med. Univ. 42 : 87-93, 2018

インプラント治療時のサイナスリフトなど、比較的小さな骨欠損への骨移植も多い。われわれは、骨採取という患者負担の軽減のために、このような小骨欠損への治療に対する再生医学的アプローチの基礎研究を行った。

人工材料の再生医学的アプローチについては細胞成分、成長因子、足場材料の三要素を考慮しなければならない。ただ小さな骨欠損の場合には、周囲の骨組織や骨膜からの細胞成分の供給が期待できる。そこで、われわれは成長因子と足場材料を組み合わせたラット骨再生モデルを作製した。そして最初に、このラット骨再生モデルの骨再生の評価法の検討を行った。

本講座の澤田は医療工学講座（旧・歯科理工学講座）と解剖学講座機能形態学分野（旧・口腔解剖学第1講座）の協力を得て、骨成長因子であるbFGFと、bFGFの徐放効果を有する酸性ゼラチンを足場材料とした人工骨補填材を、ラットの頭頂部に埋入するラット骨再生モデルを作製した。そして一定期間経過後、骨欠損に再生した骨再生組織の単純X線写真での骨塩量測定とマイクロフォーカスX線CTを比較検討した³⁾。骨成長因子にbFGFを、足場材料として酸性ゼラチンを使用したのは、両者ともに既に臨床応用を認可されているからである。その結果、再生骨の体積は、埋入後4週および8週後ともにbFGF含有群が生食含有対照群に対し有意に高値を示した。さらに8週後では、bFGF10.0 μ g含有群は対照群およびbFGF1.0 μ g含有群よりも有意に高値を示していた。この結果は、本講座のbFGFと酸性ゼラチンによるラット骨再生モデルと有用な再生骨の評価法の確立を示していた。

このように、現在では再生医療の技術で骨や上皮などの組織を作製することができることは広く知られている。再生医療のアプローチで組織や臓器を作製することは、今後多くの施設で研究が行われ、将来的にその技術の確立が予想できる。

しかし、これらの再生された組織や臓器が実際の臨床の場で応用される場合、その再生組織

が生着し、そこに長く留まり機能することが重要である。さらに、口腔外科治療に期待される骨や上皮組織の再生治療は、再生組織が口腔内という細菌感染が成立しやすい環境に晒される点を考慮しなければならない。このために重要なのは、recipient siteからの再生組織への血行と思われる。実際にこれまでの臨床で応用されている皮膚や粘膜組織の遊離移植でも、移植組織への早期の血液循環の回復が生着の成否に大きく関与している。したがって、血管の構築が明確でない再生組織の生着にとっては、血行の問題が従来の遊離組織移植以上に高いハードルとなることが考えられる。

そこで本講座の大橋は、医療工学講座と解剖学講座機能形態学分野の協力のもと、これまで本講座が作製したラット骨再生モデルで頭頂部骨欠損に対する骨再生組織と血管新生の関係を検索した⁴⁾。その結果、再生移植骨組織への血管は、1週、4週ともにbFGF含有酸性ゼラチンディスク埋入群が対照群（生食含有群）よりも多く認められた。さらに血管径をみると、bFGF含有酸性ゼラチンディスク埋入群の方が対照群と比較して1週目では10 μ m以下の血管が多く観察されるが、4週目になると10 μ mを超える太い血管が多く観察されることを示した。

また増田は、解剖学講座発生生物・再生医学分野の指導で、マウス頭蓋骨欠損モデルを用いて、最も骨再生に効果的な増殖因子の投与方法の検索を行った⁵⁾。その結果、増殖因子としてはBMP-2とHGFの同時投与が非常に高い骨再生能力を示すことを見いだした。また、この骨再生のメカニズムを解析するために、血管内皮細胞がGFP蛍光を発するトランスジェニックマウスを使用した。その結果、同様に増殖因子としてBMP2、HGFの同時投与モデルでも、骨欠損部の周囲に著明な血管新生を誘導することを示した。そしてこの骨再生効果は、HGFの血管新生促進効果によるものであることを明らかにした。この研究は、2016年度硬組織再生生物学学会賞を受賞した。

一方、西平は生化学講座・細胞情報科学分野

(口腔生化学講座)で、骨や血管に分化する間葉系幹細胞 (mesenchymal stem cell: MSC) の増殖・分化や移動能力を自在にコントロールする技術について、血管内皮細胞接着因子 (VCAM1) の発現メカニズムと、細胞動態への役割を検討した⁶⁾。その結果、MSCにおける血管内皮細胞接着因子 (VCAM1) の発現が細胞密度依存的に増加し、その発現増加はMSCの遊走を抑制することを見出した。さらに、VCAM1の発現経路についてはN-cadherinを介した細胞間接着が起点となり、PDGFリセプター β およびNF κ B経路を介して誘導され、本研究でMSCの動態を制御するシグナル伝達系の1つを明らかにした。

これらの一連の研究成果から、われわれの作製した成長因子、足場材料の組み合わせは、骨再生能力、血管新生の面から考えると、将来的に十分に臨床応用に耐えうるものと思われた。

1-2 BRONJの基礎的研究

前述の通り、移植骨組織の口腔常在菌の感染は、口腔外科医療で治療予後を左右する問題である。実際の臨床においては、移植組織の着生は血行再開と細菌感染成立との時間的な競争となる。再生骨組織の臨床応用には感染への対策が必須であると同時に、感染した顎骨への治療法の確立は急務を要する。

この口腔常在菌の顎骨への感染は重篤な骨髄炎を起こすことがある。一般に骨髄炎の治療は、有効な治療方法が確立されておらず、癌よりも治療方法の選択に難渋する。特に近年、多用される骨粗鬆症治療薬のBP (bisphosphonate) 製剤投与によって顎骨壊死 (bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: BRONJ) がみられることが問題となっている。

このBRONJについても、われわれは基礎的な研究を行った。BP製剤の生体に対する影響として、硬組織に対しては破骨細胞の抑制があり、間葉系の細胞に対しては内皮細胞の増殖および遊走を阻害による血管新生の抑制があげられる。また、口腔軟組織へは上皮細胞や線維芽細胞への影響があり、軟組織に対する毒性も看

過出来ないと考えられている。さらに、免疫系への影響から顎骨の口腔細菌の易感染性が考えられている。したがってBP製剤は、顎骨壊死を惹起しやすいかどうかは明確に示されていないものの、結果的に抜歯窩自体の治療遅延や骨髄炎を起こしやすくと考えられている。

BRONJをはじめとする薬剤性顎骨壊死についての研究報告には、これまで硬組織に関するものが中心で、軟組織に関するものは少ない。そこで小松は、生化学講座細胞情報科学分野の指導で口腔軟組織である歯肉線維芽細胞に着目して研究を行った⁷⁾。その結果、炎症創において、歯肉線維芽細胞はTGF- β 刺激により細胞増殖能、線維産生能、細胞遊走能が増加することが知られているが、BP製剤で事前に処理した歯肉線維芽細胞はTGF- β 刺激に対する感受性が低下することを示した。さらにTGF- β 受容体の発現減少が、この感受性低下の一因であること示した。これにより、BP製剤は歯肉線維芽細胞においてTGF- β 受容体の発現量を減少させることで、正常な細胞機能を阻害する可能性を示唆した。BP製剤が受容体発現を抑制する機序に関して解明されておらず、今後の研究課題と思われる。

2. 口腔悪性腫瘍に関する基礎、臨床的研究

2-1 ¹⁸F-FDG, ¹⁸F-choline-PET 画像診断について

本講座の外来は、北東北地域における口腔外科医療の拠点病院として機能している。口腔悪性腫瘍の新患は旧歯科口腔外科だけでも年間30~40名と他施設に比べ多く^{8,9)}、臨床研究だけでなく基礎研究についても悪性腫瘍は重要なテーマの1つである。

悪性腫瘍の予後は、言うまでもなく早期発見・早期治療が大きく影響する。良好な予後のためには、悪性腫瘍の診断、全身転移の有無などの情報を得ることが重要である。そのために、現在、PET (positron emission tomography) 検査が広く臨床で活用されている。一般的なPET検査は、癌組織が糖質代謝が旺盛なことを利用

して、トレーサーにグルコースの炭素原子の一部を¹⁸Fに置き換えた¹⁸F-FDGが使用されている。岩手医科大学は滝沢市にある仁科記念サイクロトロンセンターに近接しているために、以前から各種のトレーサーを合成したPETの医療応用に関する研究が盛んであった。我々の講座でも、これまで口腔癌の診断、治療に他大学に先駆けて¹⁸F-FDG PETを応用してきた¹⁰⁾。ただ、¹⁸F-FDGは糖尿病患者には応用が難しいこと、脳や唾液腺への集積が高いこと、投与後の組織集積に時間がかかるなどの欠点がある。そこでわれわれは、口腔顎顔面学講座歯科放射線学分野(旧・歯科放射線学講座)と共同で、これらの欠点を解決するために、¹⁸F-FDGのかわりに¹⁸F-CholineをトレーサーとしたPETの応用研究を行った¹¹⁾。そして、口腔悪性腫瘍の原発巣への集積の有無、原発巣に集積する¹⁸F-FDGと¹⁸F-Cholineのtime courseの比較、頭頸部領域の¹⁸F-Cholineの生理的集積などを検討した。その結果、口腔癌原発巣への診断に対し¹⁸F-FDGと同等の集積を示し、しかも検査時間が短縮できるなど、その有用性を明らかにした。

2-2 口腔癌の生物発癌について

一方、口腔癌の発癌について、口腔内常在菌である*Streptococcus anginosus* (*S. anginosus*)も原因細菌の一つの可能性が報告されている¹²⁾。胃癌における*Helicobacter pylori* (*H. pylori*)のように、*S. anginosus*は上部消化管の扁平上皮癌組織から高頻度で検出されている。*H. pylori*による発癌メカニズムの全てが明確になってはいない。しかし、*H. pylori*感染では活性化誘導シチジン脱アミノ酵(activation-induced cytidine deaminase: AID)の発現が発癌に関与することが注目されている。通常、AIDはBリンパ球にのみに発現し、遺伝子を改変することでBリンパ球が産生する抗体の多様化の獲得に寄与している。このAIDが、Bリンパ球以外に異所性に発現した場合、発癌に繋がる可能性が示唆される。

そこで本講座の岩崎らが、本学歯学部微生物

学講座・分子微生物学分野(旧・口腔微生物学講座)の指導で、口腔扁平上皮癌における*S. anginosus*感染とAID異所性発現の関連について検討を行った¹³⁾。その結果、口腔扁平上皮癌組織を検体として用いた検索では、*S. anginosus*感染とAID異所性発現に正の相関関係が認められること、そして培養上皮細胞を用いた検索では*S. anginosus*由来抗原刺激によってAIDの発現が誘導されることを明らかにした。したがって、*S. anginosus*はAID異所性発現誘導を通じて、口腔扁平上皮癌の発癌機序に関わっている可能性が示唆された。本研究は、平成27年度岩手医科大学歯学会の優秀論文賞を受賞した。

3. 口腔粘膜疾患の基礎的研究

3-1 健常人、口腔粘膜疾患患者の口腔粘膜含有微量元素分析

本講座では、2004年以前から粒子励起X線分光法(particle induced X-ray emission method: PIXE)を利用して、口腔粘膜組織の微量元素分析を行ってきた。このPIXE法は、少量の組織から、簡便に、しかも同時に多種の微量元素を高精度で定性、定量できるのが特長である。したがって、口腔粘膜組織のように少量の生体組織の元素分析には非常に適した方法である。しかし、陽子を加速するためのサイクロトロンを使用しなければならないのが欠点であり、使用できる施設が限られている。幸い岩手医科大学は、近隣に仁科記念サイクロトロンセンターがあり、ここには数少ない元素分析用にも使用できるサイクロトロンが設置されている。

最初にわれわれは、手術材料から得た100例の健常人(健常群)の口腔粘膜の微量元素の定性・定量を行い、これまで存在しなかった口腔粘膜に含有する微量元素の健常値を作成した¹⁴⁾。その結果、25種の必須元素と14種の非必須元素(汚染元素)を検出した。興味深いことに、本来生体に不要な汚染元素のAlとPbは、健常人100人全員の口腔粘膜から検出された。この健常人の微量元素の値を対照として、疾患粘膜や口腔の他組織の分析結果を比較することがで

きる。

口腔扁平苔癬は口腔外科臨床で遭遇する機会が多い粘膜疾患で、難治性の慢性炎症を示し、皮膚にも同様の疾患が存在する。原因には金属や薬剤のアレルギー¹⁵⁾、C型肝炎ウイルスの感染、精神的ストレス、免疫異常などがあげられている。しかし、口腔扁平苔癬は原因が明確でないため、治療は副腎皮質ステロイド薬含有軟膏や免疫抑制剤の局所塗布による対症療法が行われている。この口腔扁平苔癬の原因として有力なのは金属アレルギーである。金属アレルギーでは、原因金属がハプテンとしてタンパク質と結合して抗原性を示す。したがって、病変組織には原因となる金属が含まれることが考えられる。原因が明確になれば、難治性の疾患に新たな治療法が開発される可能性がある。

そこで飯島らは、岩手医科大学医学部サイクロトロンセンターと病理学講座病態解析学分野の協力で病理組織学的に口腔扁平苔癬と診断された44例の病変粘膜（OLP群）の微量元素分析を行い、健常人の口腔粘膜の分析結果（健常群）と比較した^{16,17)}。その結果、口腔扁平苔癬患者の口腔粘膜の含有元素は患者個々に相違があり、疾患に特有の元素は明確でなかった。しかしOLP群では、本来生体に不要な汚染元素は、健常人よりも検出頻度は低かったが、検出された元素の含有量自体は多い傾向を示した。特にAlは健常群では検出率が100%であるのに対し、OLP群では68.2%と有意に低いが、含有量は健常群の2倍以上の値を示していた。これら口腔粘膜の汚染元素の検出率が低い原因として、病変粘膜はびらんや潰瘍のように上皮組織を脱落させ、汚染元素を体外に排出している可能性も考えられた。さらに、同一個体で唾液、血清、口腔粘膜組織を比較すると、汚染元素は血清よりも唾液に多く、食物や飲料水など外部から体内に吸収し、口腔粘膜に蓄積されることが示唆された。今後はマイクロPIXE法などにより、病変組織内の微量元素の詳細な分布を検索する必要があると思われる。

3-2 口腔粘膜角化病変発症に関する基礎的研究

口腔扁平苔癬、白板症などの発症に関しては、アレルギーだけでなくストレスも考えられている。熊谷、角田らは、口腔粘膜角化病変患者の全身的、局所的な各種の抗酸化物質と酸化ストレスマーカーを評価した¹⁸⁾。その結果、血清中の抗酸化物質としてビタミンCが、非角化病変と比べ扁平苔癬、白板症の患者で有意に低かった。また、病変組織中には酸化ストレスマーカーとしてHezanoyl-Lysの局在性が明らかになり、これらの角化病変は酸化ストレスの影響があることを示唆するものであった。

3-3 口腔粘膜疾患、口腔癌のコホート調査研究

2011年の東日本大震災後に、岩手医科大学では厚生労働科学特別研究「東日本大震災被災者の健康状態等に関する調査」を行った。この調査の一環として、本学歯学部では2011年から岩手県大槌町の約2,000名の町民に対して歯科健診を行っている。これは通常の歯科健診と同時に、口腔外科の医局員が口腔粘膜疾患だけを専任で健診するものである。方法としては、大槌町の公民館や体育館などで、視診にてWHO口腔粘膜疾患調査基準に準じて部位、疾患名を分類した。そして、病変が発見された場合、病理診断と治療は可能な限り岩手医科大学にて行った。この口腔粘膜健診は、2011年12月に第1回を開始し、2017年現在でも継続している。観察的疫学研究の疾患発症率については、第1回での健診で発見された口腔粘膜疾患は、健診以前の発症例として除外し、2012年から2015年までの年平均被検者数1,382名を分母として算出した。その結果、4年間で新たに悪性腫瘍が発見されたのは2名で、その疾患発症率は0.14%であった。また、白板症は32名で発症率は2.32%、口腔扁平苔癬は23名で1.66%であった⁹⁾。

この口腔粘膜疾患の健診結果は、疫学調査としては母集団が明確なコホート研究によるもので、歯科学の観察的疫学研究としては、エビデンスレベルが高く、学術的には貴重なものと思われる。今後、さらに長期に経過を観察し、生

活習慣や血液検査結果などの内科的健診データを組み合わせることで、より精度の高い口腔粘膜疾患発症率の算定や発症因子の解析ができるものと思われる。

4. 口腔外科における個別化医療に関する研究

高齢社会になり、口腔外科では高齢の患者に投薬する機会が非常に増えている¹⁹⁾。高齢の患者は全身疾患を有することが多い。また、薬剤に対するだけでなく、種々の身体への負荷に対する予備能力の低下がみられ、これは患者個人による差が大きい。そこで宮形は、歯科医療センター受診者に内服している率の高い抗凝固療薬のワルファリンをモデルに、総合歯科学講座歯科内科学分野にて口腔外科での投薬の個別化医療を目指した研究を行った²⁰⁾。

ワルファリンの抗凝固作用はS体がR体に比べて5倍強力であり、S体は主にシトクロームP450 (CYP2C9) によって代謝される。また、VKORC1がワルファリンの感受性に関わるといわれている。われわれはワルファリン内服患者でのCYP2C9とVKORC1の遺伝子多型の検索を行った。その結果、今回の研究では、CYP2C9患者は全て野生型であった。しかし、VKORC1遺伝子多型は、CC型のワルファリン維持量は4.5mg、CT型3.4mg、TT型2.9mgであった。CYP2C9とVKORC1の遺伝子多型解析はワルファリン維持量の予測に有用であることを示した。

口腔外科では、抗菌薬、抗がん剤など多くの薬剤を使用する。今後のこの研究は、口腔外科における投薬への個別化医療の発端となることを期待している。

以上、私の教授の在任中の基礎的な研究内容の要約と同時に、各研究課題の今後の研究の方向性も記載した。研究内容の詳細は引用文献を参考にさせていただきたい。これらの研究には多くの宝の原石が存在する。今後の医局の方々の努力を大いに期待したいと思う。

最後になりましたが、各研究をご指導いただ

いた岩手医科大学の各分野の先生方に深謝いたします。

引用文献

- 1) 杉山芳樹：吸収性骨接合材料について—高強度 PLLA 材料を中心として。岩医大歯誌, 30:121-131, 2005.
- 2) 杉山芳樹, 徳島貴子, 石井良昌, 石井正俊, 榎本昭二, 藤田浄秀, 北進一, 小浜源郁, 大橋靖, 天笠光雄, 河合幹, 作田正義, 梶山稔: 真皮用グラフト (SS-D) の口腔粘膜欠損への使用経験。基礎と臨床, 28: 244-254, 1994.
- 3) 澤田剛光: bFGF 含有酸性ゼラチンを用いた骨再生モデルに対する X 線学的検討。岩医大歯誌, 32:1-24, 2007.
- 4) 大橋祐生, 藤村朗: bFGF 徐放性材料を用いた骨再生モデルにおける骨再生と血管新生の検討。岩医大歯誌, 36:19-34, 2011.
- 5) Masuda, T., Otsu, K., Kumakami, S., Fujiwara, N., Ema, M., Hitomi, J., Sugiyama, Y. and Harada, H.: Combined administration of BMP-2 and HGF facilitate bone regeneration through angiogenic mechanisms. *Journal of Hard Tissue Biology*. 24:7-16, 2015.
- 6) Nishihira, S., Okubo, N., Takahashi, N., Ishisaki, A., Sugiyama, Y. and Chosa, N.: High-Cell density-induced VCAM1 expression inhibits the migratory ability of mesenchymal stem cells. *Cell Biology International*, 35:475-481, 2011.
- 7) Komatsu, Y., Ibi, M., Chosa, N., Kyakumoto, S., Kamo, M., Shibata, T., Sugiyama, Y. and Ishisaki, A.: Zoledronic acid suppresses transforming growth factor- β induced fibrogenesis by human gingival fibroblasts. *International Journal of Molecular Medicine*. 38:139-147, 2016.
- 8) 大橋祐生, 熊谷章子, 星秀樹, 泉澤充, 杉山芳樹: 当科で治療を行った過去 10 年間にわたる口腔領域扁平上皮癌の臨床統計学的検討。日本口腔腫瘍学会雑誌, 28:41-48, 2016.
- 9) 杉山芳樹, 野宮孝之, 熊谷章子, 星秀樹, 山田浩之, 岸光男: 口腔癌検診—岩手県における現状と今後—。口腔腫瘍学会雑誌, 28:207-215, 2016.
- 10) 船木聖己, 星秀樹, 双木均, 杉山芳樹, 関山三郎: 口腔悪性腫瘍に対するポジトロン CT (PET) による治療効果判定と予後。頭頸部腫瘍, 27: 132-137, 2001.
- 11) Saito, K., Izumisawa, M., Hara, Y., Terasaki, K., Iwata, R. and Sugiyama, Y.: Increase in ^{18}F -FDG accumulation in gingival cancer with bone resorption compared with ^{18}F -choline. *Dent J Iwate Med Univ.*, 41:29-38, 2017.
- 12) Sasaki, H., Ishizuka, T., Muto, M., Nezu, M., Nakanishi, Y., Inagaki, Y., Watanabe, H. and Terada, M.: Presence of *Streptococcus anginosus* DNA in

- esophageal cancer, dysplasia of esophagus and gastric cancer. *Cancer Res.*, 58:2991-2995, 1998.
- 13) 岩崎賢介, 松本直子, 佐々木実: ヒト口腔扁平上皮癌における *Streptococcus anginosus* 感染と activation-induced cytidine deaminase (AID) 異所性発現. *岩医大歯誌*, 40:26-37, 2015.
 - 14) 石橋 修, 杉山芳樹, 中村ますみ, 関山三郎: 口腔健常粘膜の微量元素分析, *岩手歯学会雑誌*. 28:76-84, 2003.
 - 15) Kumagai, A., Matsuo, M., Hoshi, H., Sato, H., Takeda, Y. and Sugiyama, Y.: Oral Lichenoid Drug Reaction with Autoantibodies in Peripheral Blood: Case Report. *Oral Science International*, 8:29-33, 2011.
 - 16) Iijima, S., Sugiyama, Y., Matsumoto, N., Kumagai, A., Ishibashi, S. and Sera, K. PIXE analysis of trace elements included in oral lichen planus-affected mucosa. *Int Journal of PIXE*, 25:85-92, 2015.
 - 17) 飯島 伸, 石橋 修, 原 康文, 世良耕一郎, 武田泰典, 杉山芳樹: 口腔扁平苔癬患者粘膜組織に含まれる微量元素の PIXE 分析, *岩手歯学会雑誌*, 42:33-44, 2017.
 - 18) Tsunoda, K., Kumagai, A., Yamada, H., Hoshi, H. and Sugiyama, Y.: Influence of oxidative stress as the pathogenesis of oral hyperkeratosis. 23th Congress of the European Association for Cranio Maxillo-Facial Surgery. Sep, 2016. London, UK.
 - 19) 古内秀幸, 杉山芳樹: 抗血栓療法を受けている患者の抜歯. *岩医大歯誌*, 32:120-125, 2007.
 - 20) Miyagata, Y., Nakai, K. and Sugiyama, Y.: Clinical Significance of combined CYP2C9 and VKORC1 genotype in Japanese patients requiring warfarin. *International Heart Journal*, 52:44-49, 2011.