

科技部補助專題研究計畫成果報告

期末報告

口腔癌前病變及口腔癌之預防、治療及致病機轉之探討--
口腔癌前病變及口腔癌之預防、治療及致病機轉之探討(第
3年)

計畫類別：整合型計畫
計畫編號：NSC 100-2632-B-040-001-MY3
執行期間：102年08月01日至103年07月31日
執行單位：中山醫學大學牙醫學系(所)

計畫主持人：張育超
共同主持人：蔡崇弘、張文璋、楊順發、余承佳、余權航
計畫參與人員：碩士級-專任助理人員：莊宜婷
碩士級-專任助理人員：陳慧宇
博士班研究生-兼任助理人員：葉家銘

處理方式：

1. 公開資訊：本計畫涉及專利或其他智慧財產權，2年後可公開查詢
2. 「本研究」是否已有嚴重損及公共利益之發現：否
3. 「本報告」是否建議提供政府單位施政參考：否

中華民國 103 年 11 月 27 日

中文摘要： 口腔癌是全世界人類第五大癌症。台灣近年來嚼食檳榔的人數已多達兩百萬人，據國外有關嚼食檳榔的各種流行病學及病理學研究顯示，有嚼食檳榔習慣者會增加罹患口腔癌與口腔黏膜下纖維化的機率。然而台灣口腔癌患者的存活率仍然很低。如此低的五年存活率顯示出對口腔癌早期診斷、早期治療的重要性。而最好的預防策略是能於早期診斷出口腔癌前病變並加以治療，而防止其進一步演變成口腔癌。本整合型計畫，以五個子計畫進行以下的研究，(1)預防口腔癌之天然化合物開發及其作用機轉之探討：目前發現 wogonin、caffeic acid phenethyl ester、卷柏(*Selaginella tamariscina*)萃取物、銀合歡萃取物可抑制口腔癌細胞其轉移和侵襲；(2)探討口腔黏膜下纖維化上皮癌間上皮-間質轉換情況：目前發現檳榔素 arecoline 可能會誘發人類頰黏膜造纖維母細胞及上皮細胞轉變成 myofibroblast 其機轉係透過 ZEB1 (3)癌症轉移相關因子其基因外表型的調節作用在口腔癌前病變及口腔癌的相關性探討：目前發現口腔癌組織其腫瘤組織比較正常位置其 TIMP-3 的甲基化情況有明顯的上升 (4) 探討口腔癌癌症幹細胞之分子機轉來當作治療口腔癌新穎療法：水飛薊素能明顯抑制人類口腔癌幹細胞球體的增生能力、降低幹細胞球體自我更新能力、細胞侵襲力及降低抗藥性，水飛薊素應成為有潛力標靶口腔癌幹細胞之天然物。(5) 口腔癌前病變之光動力治療：光動力合併冷凍治療的方式，治癒了不同型態的疣狀增生，這些患者在治療後皆無明顯的疼痛感與副作用，且病變在治癒後無復發的跡象，傷口也沒有遺留疤痕，現仍持續定期追蹤之。

中文關鍵詞： 口腔癌、口腔黏膜纖維化、檳榔、化學預防、幹細胞、致病機轉、光動力治療

英文摘要： In Taiwan, there are two million people who have the areca quid chewing habit, which has been suspected to elevate the incidence of oral premalignant lesions; about 80% of all oral cancer deaths are associated with this habit. Because of the higher incidence rate of oral cancer in Taiwan, to investigate the carcinogenesis of oral cancer is urgent and the molecular mechanisms will provide useful knowledge in prevention, diagnosis, and therapy. The integrated project is organized with five sub-projects (1) The study and application of chemopreventive agents for oral cancer: wogonin, caffeic acid phenethyl ester, *Selaginella tamariscina* extracts were found to

inhibit oral cancer cell invasion and migration. (2) The study of epithelial-mesenchymal transition in the pathogenesis of oral submucous fibrosis: arecoline could induce myofibroblast transdifferentiation of BMFs via ZEB1 regulation. (3) The study of epigenetic regulation of metastasis-related gene in of oral precancer lesions and oral cancer: TIMP-3 methylation could play an important role in oral carcinogenesis. (4) Exploring the molecular mechanisms of oral cancer stem cells as novel targets for oral cancer therapy: Silibinin significantly downregulated the ALDH1 activity of head and neck cancer cells. It also reduced selfrenewal property and stemness signatures expression in head and neckcancer-derived sphere cells. (5) Photodynamic therapy for oral precancerous lesions: photodynamic therapy combined with cryotherapy is an effective treatment modality for oral verrucous hyperplasia lesion.

英文關鍵詞： oral cancer； oral submucous fibrosis；
chemoprevention； stem cell； pathogenesis；
photodynamic therapy

「私立大學校院發展研發特色專案計畫」成果報告

期中進度報告

期末報告

口腔癌前病變及口腔癌之預防、治療及致病機轉之探討

計畫類別：整合型計畫

計畫編號：NSC 100-2632-B-040-001-MY3

執行期間：100年8月1日至103年7月31日

執行機構及系所：中山醫學大學牙醫系所

計畫主持人：張育超

共同主持人：蔡崇弘、楊順發、余承佳、張文璋、余權航

計畫參與人員：

本計畫除繳交成果報告外，另含下列出國報告，共 ____ 份：

移地研究心得報告

出席國際學術會議心得報告

國際合作研究計畫國外研究報告

處理方式：除列管計畫及下列情形者外，得立即公開查詢

涉及專利或其他智慧財產權，一年 二年後可公開查詢

中 華 民 國 103 年 11 月 23 日

研究計畫成果報告內容

一、計畫方面：

(一) 計畫目前執行進度及是否達到預定目標

目前已發表 16 篇 SCI 學術期刊(表列如下)，初步達成預定目標，仍有第三年部分結果現仍持續整理中，準備投稿 SCI 學術期刊中。

(二) 計畫執行迄今之成果(請具體明列成果項目，如：論文/專利/重大突破/或其他…)

論文發表：

1. Peng CY, Yang HW, Chu YH, **Chang YC**, Hsieh MJ, Chou MY, Yeh KT, Lin YM, **Yang SF**, Lin CW (2012). Caffeic acid phenethyl ester inhibits oral cancer cell metastasis by regulating matrix metalloproteinase-2 and the mitogen-activated protein kinase pathway. *Evid Based Complement Altern Med* 2012, 732578. (SCI)
2. **Chang YC**, Chen PN, Chu SC, Lin CY, Kuo WH, Hsieh YS (2012). Black tea polyphenols reverse epithelial-to-mesenchymal transition and suppress cancer invasion and proteases in human oral cancer cells. *J Agric Food Chem* 60: 8395-8403. (SCI)
3. **Chang WW**, Hu FW, **Yu CC**, Wang HH, Feng HP, Lan C, Tsai LL, **Chang YC** (2013). Quercetin eliminates tumor initiating stem-like and mesenchymal transformation property in head and neck cancer. *Head & Neck* 35; 413-419. (SCI)
4. **Yu CC**, **Chang YC** (2013). Enhancement of cancer stem-like and epithelial-mesenchymal transdifferentiation property in oral epithelial cells with long-term nicotine exposure: reversal by targeting SNAIL. *Toxicol Appl Pharmacol* 266; 459-469. (SCI)
5. **Chang YC**, **Yu CH** (2013). Successful treatment of a large oral verrucous hyperplasia with photodynamic therapy combined with cryotherapy. *J Dent Sci* 8; 87-90. (SCI)
6. Chien MH, Liu YF, Hsin CH, Lin CH, Shih CH, **Yang SF**, Cheng CW, Lin CW (2013). Impact of VEGF-C gene polymorphisms and environmental factors on oral cancer susceptibility in Taiwan. *PLoS ONE* 8: e60283.
7. Yang JS, Lin CW, Hsin CH, Hsieh MJ, **Chang YC** (2013). *Selaginella tamariscina* attenuates metastasis via Akt pathways in oral cancer cells. *PLoS ONE* 8(6): e68035. (SCI)
8. Lee SS, **Tsai CH**, **Yu CC**, **Chang YC** (2013). Elevated Snail expression mediates tumor progression in areca quid chewing-associated oral squamous cell carcinoma via reactive oxygen species. *PLoS ONE*

8(7): e67985. (SCI)

9. Lin CW, Chen PN, Chen MK, Yang WE, Tang CH, **Yang SF**, Hsieh YS (2013). Kaempferol reduces matrix metalloproteinase-2 expression by down-regulating ERK1/2 and the activator protein-1 signaling pathways in oral cancer cells. *PLoS ONE*; 8: e80883.
10. Lee SS, **Tsai CH**, **Yu CC**, Ho CC, Hsu HI, **Chang YC** (2014). The expression of O6-methylguanine-DNA methyltransferase in human oral keratinocytes stimulated with arecoline. *J Oral Pathol Med* 42; 600-605. (SCI)
11. Tsai LL, Hu FW, Lee SS, **Yu CH**, **Yu CC**, **Chang YC** (2014). Oct4 mediates tumor initiating properties in oral squamous cell carcinomas through the regulation of epithelial-mesenchymal transition. *PLoS ONE* 9(1): e87207. (SCI)
12. Chou YE, Hsieh MJ, Hsin CH, Chiang WL, Lai YC, Lee YH, Huang SC, **Yang SF**, Lin CW (2014). CD44 gene polymorphisms and environmental factors on oral cancer susceptibility in Taiwan. *PLoS ONE* 9: e93692.
13. **Chang YC**, **Tsai CH**, Lai YL, **Yu CC**, Chi WY, Li JJ, **Chang WW** (2014). Arecoline-induced myofibroblast transdifferentiation from human buccal mucosal fibroblasts is mediated by ZEB1. *J Cell Mol Med* 18: 698-708. (SCI)
14. **Chang YC**, **Yu CH** (2014). Successful treatment of oral verrucous hyperplasia with photodynamic therapy combined with cryotherapy - report of 3 cases. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 11: 127-129. (SCI)
15. Ho YC, Lee SS, **Yang SF**, **Yu CC**, **Chang YC** (2014). Inhibitory effects of wogonin on the invasion of human oral cancer cells by decreasing the activity of matrix metalloproteinases and urokinase-plasminogen activator. *J Dent Sci* 9: 172-177. (SCI)
16. **Tsai CH**, Lee SS, **Chang YC**. Hypoxic regulation of plasminogen activator inhibitor-1 expression in human buccal mucosa fibroblasts stimulated with arecoline. *J Oral Pathol Med* (In press, doi: 10.1111/jop.12284) (SCI).

二、**團隊研究能力**：總計畫與各子計畫之間的分工架構、整合性及工作協調為何？(請提出具體作法說明)。

本研究計畫係整合本校牙醫系、口科所、醫研所、公衛系及本校附設醫院病理科、口腔外科進行臨床與基礎整合型計畫，涵蓋口腔癌及期癌前病變預防、治療及致病機轉之探討。每一位子計畫的主持人會依據各自的專長，分擔整合型計畫所需之工作內容。研究工作中所需之研究設備及技術，可由子計畫間共同使用及支援，且在人力配制上會以機動性的方式，協助研究團隊之成員，總計畫主持人會定期召開研究會議，除了立即檢視各計畫之執行進度外，亦藉由會議召開之機會，增加此團隊之研究成果與經驗之交流，使各個子計畫的研發能力能完全發揮。每一位子計畫的主持人會依據各自的專長，分擔整合型計畫所需之工作內容。例如，本研究團隊固定開會討論基礎與臨床的整合細節。由臨床醫師提供檢體及病理科醫師加入討論從臨床重要性切入主題。而基礎老師也適時在臨床檢體分析實驗之外，提供更詳盡的實驗方法已深入了解詳細機轉。

三、**學校方面**：

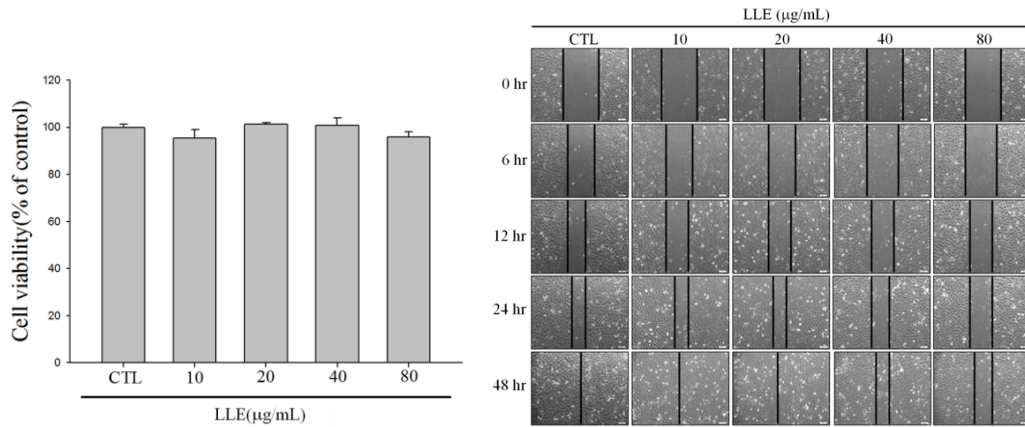
- (一) 學校提供之具體配套措施(如：配合款；相關行政、空間、設備等之支援及協助；獎勵等)，請提出已配合之措施辦法或具體資料證明。’
- (二) 學校對本計畫是否訂有考核機制？如有請列出，及考核結果為何？
- (三) 本計畫執行至今對於學校推展或提升研發環境有何具體成效？

學校依規定提供 20%的相對配合款，來支應本計畫所需要的儀器及耗材費用。另學校亦依校內規定提供此計畫管理費的 40%為經費獎勵。而在設備的支援及協助方面，學校亦提供此計畫使用付費的貴重儀器 9 折之優惠。

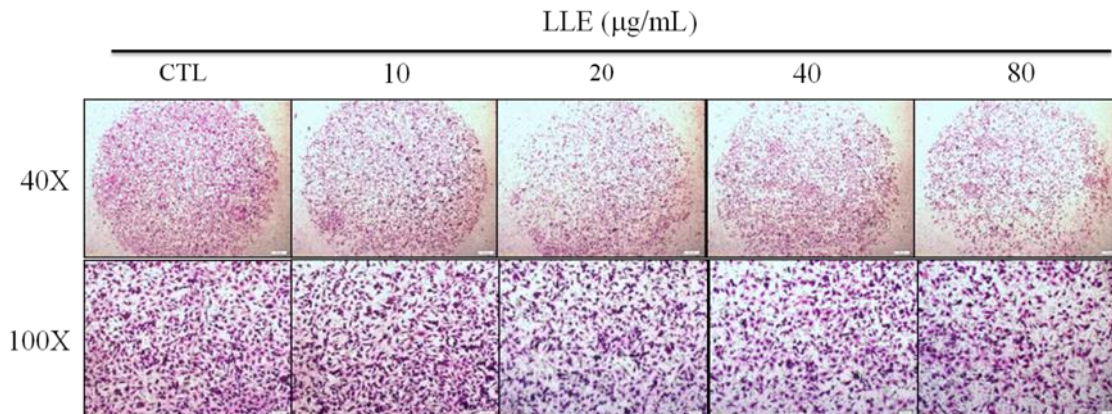
本計畫執行期間，共發表 16 篇與口腔醫學有關的 SCI 論文，對本校在推動特色研究(口腔醫學為本校四大特色研究之一)有極大的幫助，也提升了學校的研發動力。總主持人及子計畫一主持人更在執行計畫期間獲得「教育部補助大專院校實施特殊優秀人才彈性薪資」的獎勵。

(1) 預防口腔癌之天然化合物開發及其作用機轉之探討

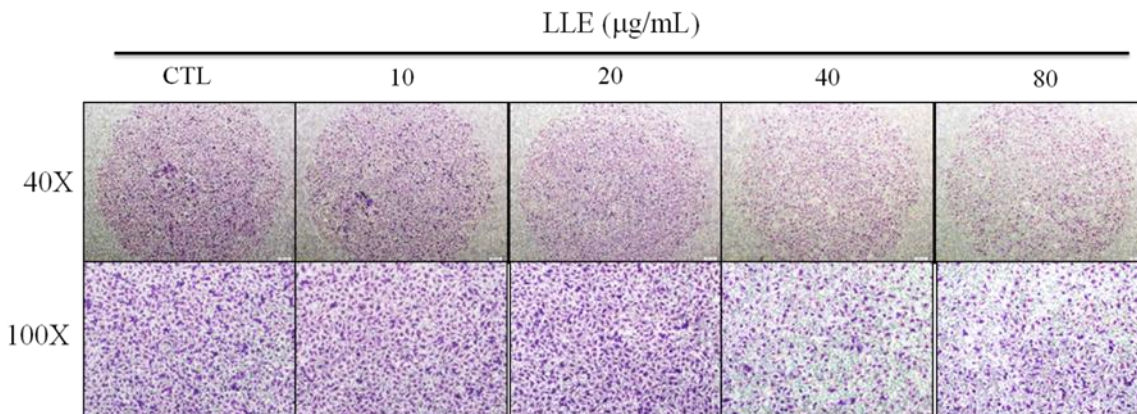
前兩年已發現 wogonin、caffeic acid phenethyl ester、卷柏(*Selaginella tamariscina*) 萃取物可抑制口腔癌細胞其轉移和侵襲(已發表列於果目錄中)；本年度發現銀合歡(*Leucaena leucocephala*) 萃取物可抑制口腔癌細胞其轉移和侵襲其機轉係經由抑制口腔癌細胞 SCC-9 分泌 MMP-2；而磷酸化 ERK1/2、p38 蛋白表現隨著銀合歡萃取物的濃度增加而減少，但磷酸化 JNK1/2 蛋白表現則不受到銀合歡萃取物的影響。



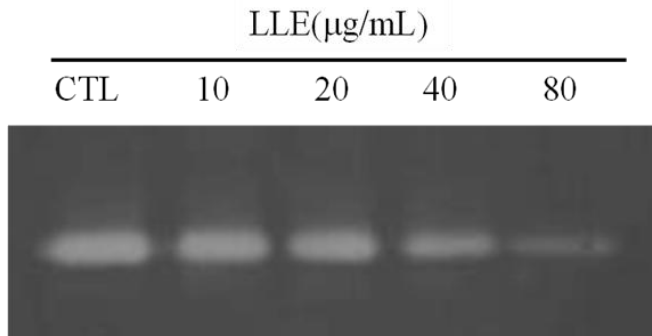
圖一、銀合歡萃取物在無細胞毒性劑量下會抑制人類口腔癌細胞株SCC-9細胞爬行能力



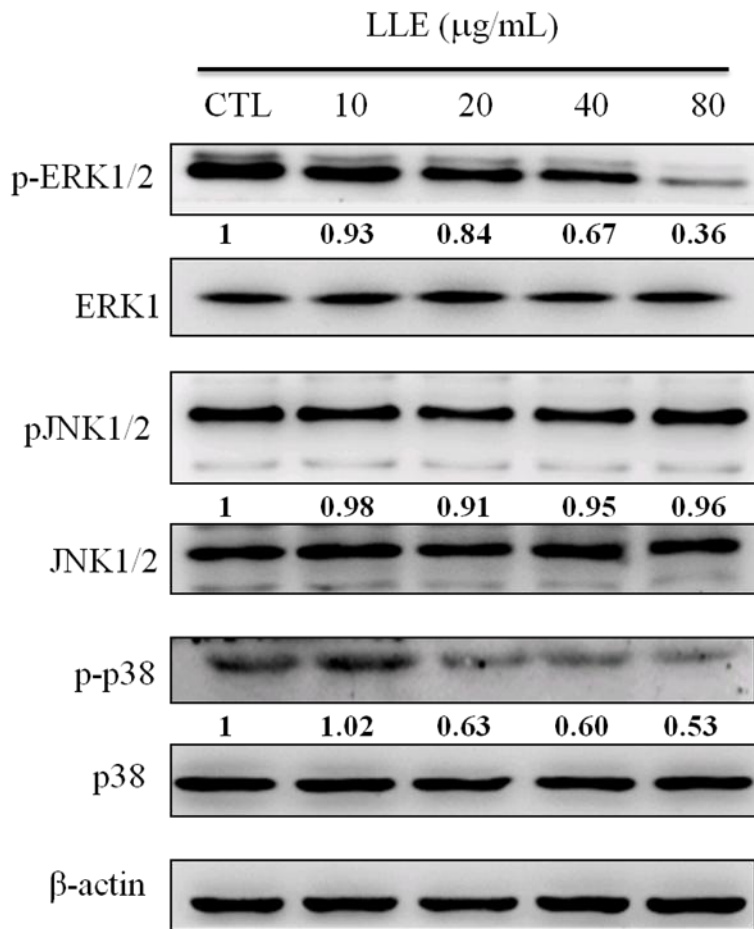
圖二、銀合歡萃取物在無細胞毒性劑量下會抑制人類口腔癌細胞株SCC-9細胞移動能力



圖三、銀合歡萃取物在無細胞毒性劑量下會抑制人類口腔癌細胞株SCC-9細胞侵襲能力



圖四、銀合歡萃取物在無細胞毒性劑量下會抑制人類口腔癌細胞株 SCC-9 分泌 MMP-2



圖五、銀合歡萃取物對於 SCC-9 細胞在訊息傳遞蛋白 ERK1/2、JNK1/2 與 p38 磷酸化表現之影響

(2) 探討口腔黏膜下纖維化上皮癌間皮-間質轉換情況

In the past two years, we have shown that ZEB1 may participate in the pathogenesis of areca quid-associated OSF by activating the α -smooth muscle actin promoter and inducing myofibroblast transdifferentiation from buccal mucosal fibroblasts (BMFs) (*J Cell Mol Med* 2014: **18**; 698-708). In this year, we found that resveratrol (3,5,40-trihydroxystilbene), a natural polyphenolic flavonoid could inhibit myofibroblast activity of human BMFs through epigenetic control mechanisms.

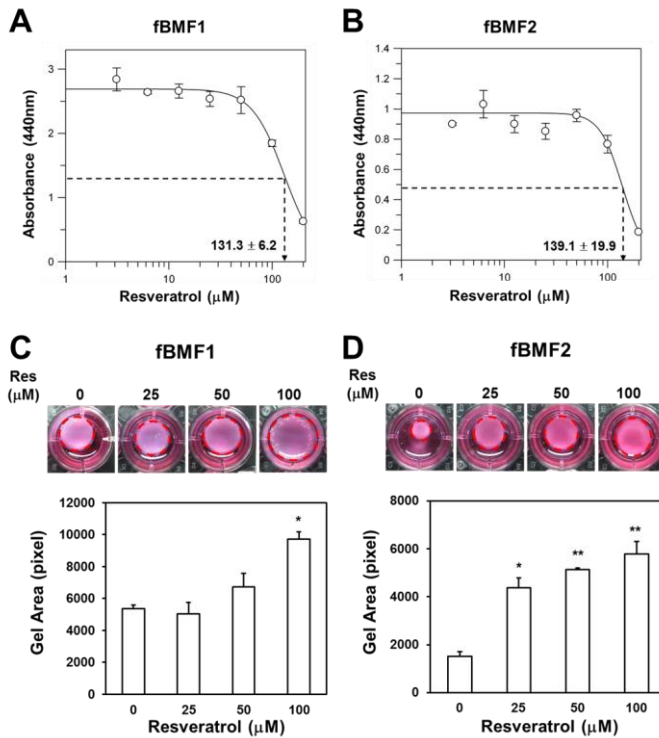


Fig. 1 Resveratrol inhibits contraction activity of fibrotic BMFs. (A, B) The effect of resveratrol in cell proliferation of fibrotic BMFs was determined by WST-1 assay. IC50 values were calculated by GraFit software. (C, D) The contraction activity of fibrotic BMFs was determined by collagen gel contraction assay. Images of gels were captured at Day5 and gel areas (dotted circles) were calculated by ImageJ software. *, $p < 0.05$; **, $p < 0.01$.

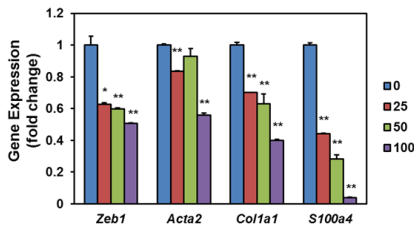


Fig. 2 Resveratrol down-regulates the expression of fibrogenic genes of fibrotic BMFs.

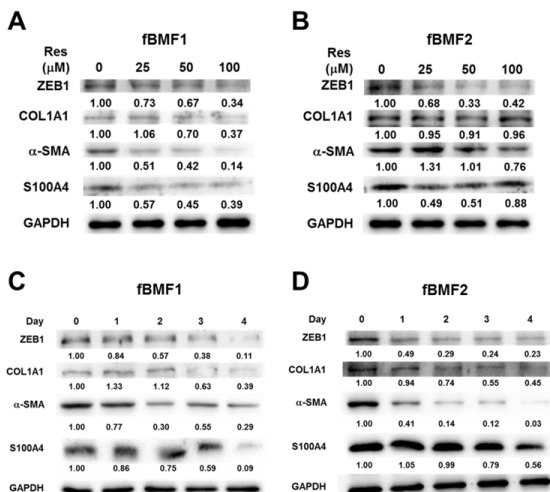


Fig. 3 Resveratrol down-regulates the expression of fibrogenic proteins of fibrotic BMFs. 1×10^5 /well of fibrotic BMFs (fBMF1 (A, C) or fBMF2 (B, D)) were seeded into 6 well plate and cultured at 37°C with 0, 25, 50, 100 μ M resveratrol for 48 hours (A, B) or with 100 μ M resveratrol for 1 to 4 days. Total proteins were extracted the expression of fibrogenic proteins were determined by western blot. The inserted numbers represented relative expression when compared with non-resveratrol treated group (A, B) or Day 0 group (C, D).

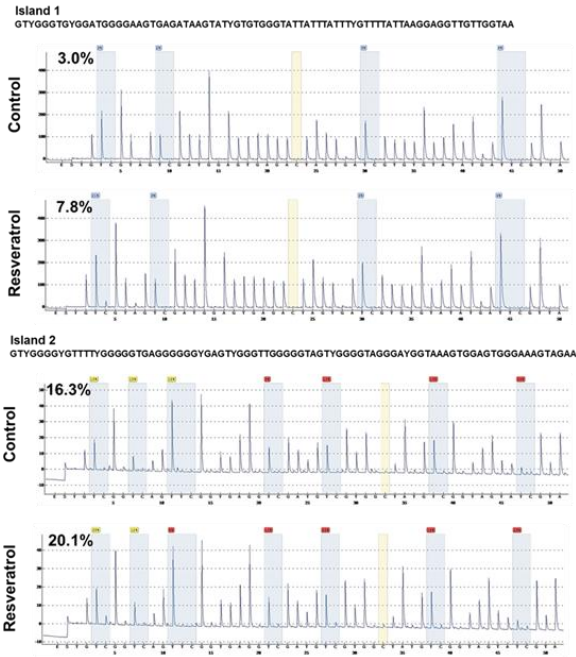


Fig. 4. Resveratrol up-regulates DNA methylation of ZEB1 promoter and miR-200c expression in fibrotic BMFs. 1x10⁶ fBMF2 were seeded into 10 cm dishes and cultured at 37°C with 100 μM resveratrol for 24 hours. The genomic DNA were extracted and 1 μg was taken for bisulfite reaction. DNA methylation was determined by pyrosequencing and presented as percentage of methylated CpG at each site. The average percentage of methylated CpG of island 1 or island 2 of control or resveratrol treated group was indicated.

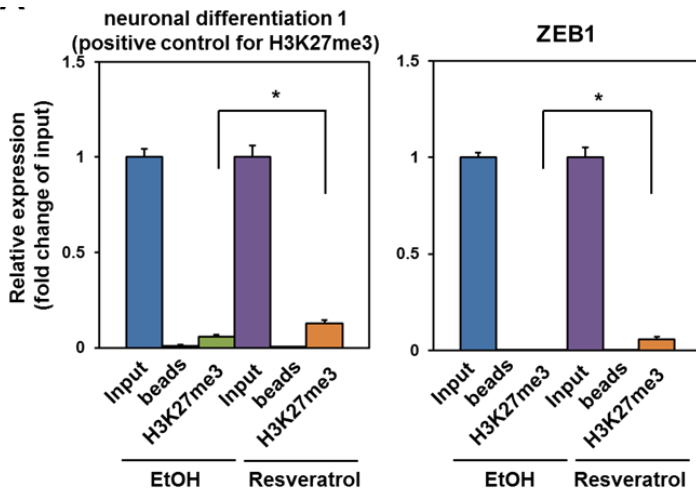
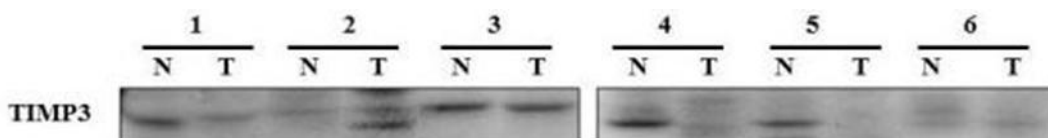


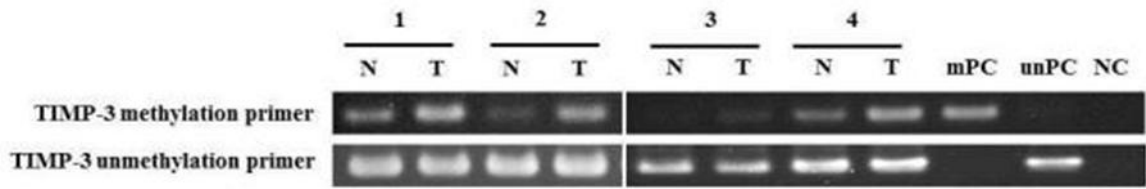
Fig. 5 Resveratrol up-regulates the binding of H3K27me3 to ZEB1 promoter and EZH2 expression in fibrotic BMFs. 1x10⁶ fBMF2 were seeded into 10 cm dishes and cultured at 37°C with 100 μM resveratrol for 24 hours. The binding of H3K27me3 on neuronal differentiation 1 or ZEB1 promoter was determined by chromatin immunoprecipitation and qPCR methods. Data were presented as fold change of input chromatins. *, p<0.05.

Taken together, resveratrol could epigenetically inhibit myofibroblast activity of fibrotic BMFs through up-regulation the expression of miR-200c and EZH2 to down-regulate ZEB1 expression. Resveratrol may serve as a diet supplement in OSF patients to improve the fibrotic condition of oral cavity.

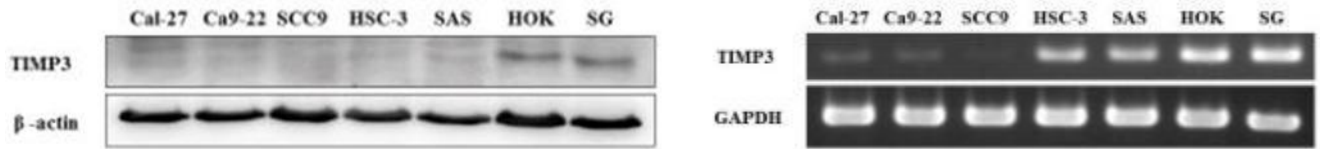
(3) 癌症轉移相關因子其基因外表型的調節作用在口腔癌前病變及口腔癌的相關性探討

TIMP-3 在口腔癌組織中都有被甲基化的現象，TIMP-3 在口腔癌細胞株的表現相對於正常口腔細胞株來的低；甲基化轉移酶抑制劑 decitabine (5-aza-2-deoxycyfidine) 會降低口腔癌細胞爬行及侵襲能力，E-cadherin 表現受到上游 TIMP3 的調控。

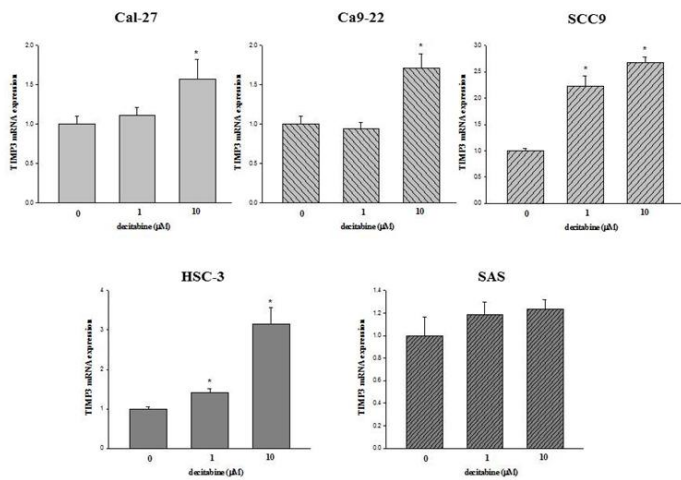




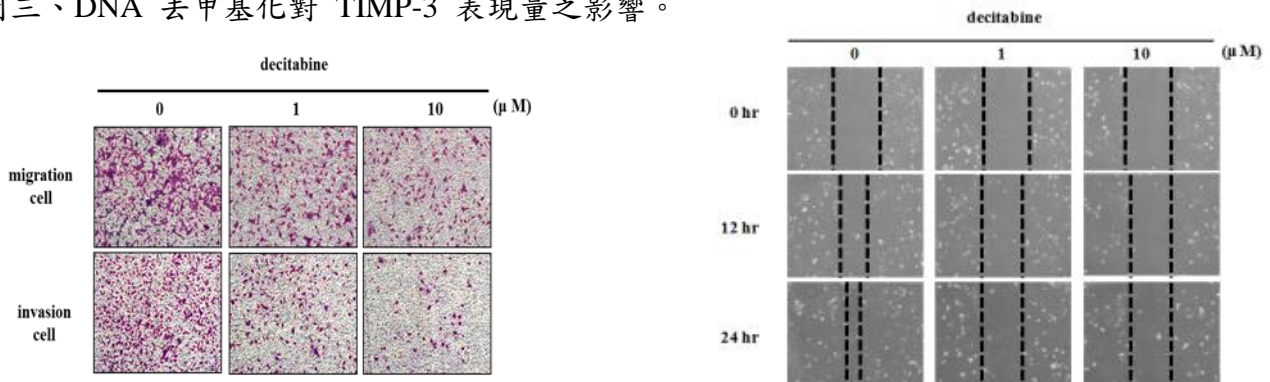
圖一、TIMP-3 及其啟動子甲基化在口腔癌病人組織中的表現。



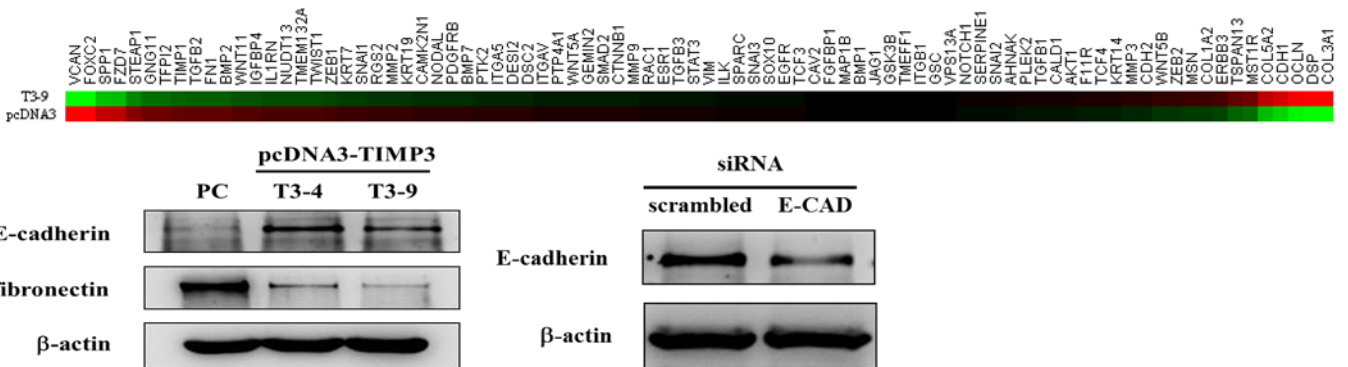
圖二、TIMP3 在口腔細胞株中的表現。



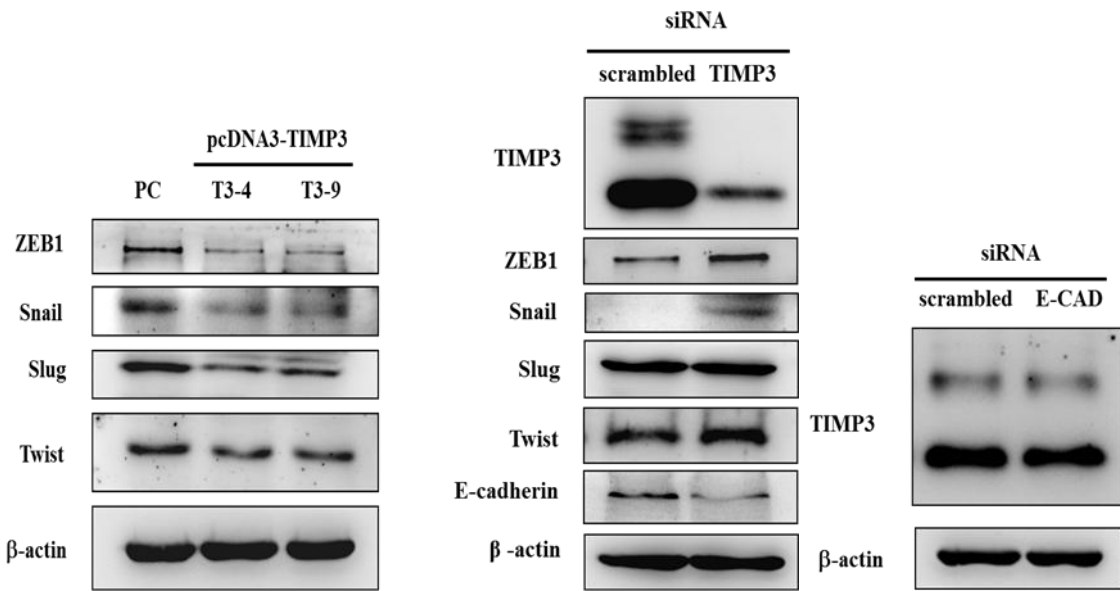
圖三、DNA 去甲基化對 TIMP-3 表現量之影響。



圖四、甲基化轉移酶抑制劑對口腔癌細胞爬行及侵襲能力之影響



圖五、TIMP3 大量表現對於下游骨架蛋白及細胞貼附能力之影響。



圖六、TIMP3 大量表現可能透過所影響 ZEB1、Snail、Twist 來影響下游 E-cadherin 的表現

(4) 探討口腔癌癌症幹細胞之分子機轉來當作治療口腔癌新穎療法

In the past two years, we have reported that (I) “Enhancement of Cancer Stem-like and Epithelial-Mesenchymal Transdifferentiation Property in Oral Epithelial Cells with Long-Term Nicotine Exposure: Reversal by Targeting SNAIL” (Toxicol Appl Pharmacol 2013; 266: 459-69) (II) Oct4 mediates tumor initiating properties in oral squamous cell carcinomas through the regulation of epithelial-mesenchymal transition (PLoS One 2014; 9:e87207). In this year, we found that the activation of microRNA-494-targeting Bmi1 and ADAM10 by silibinin may suppresses cancer stemness characteristics.

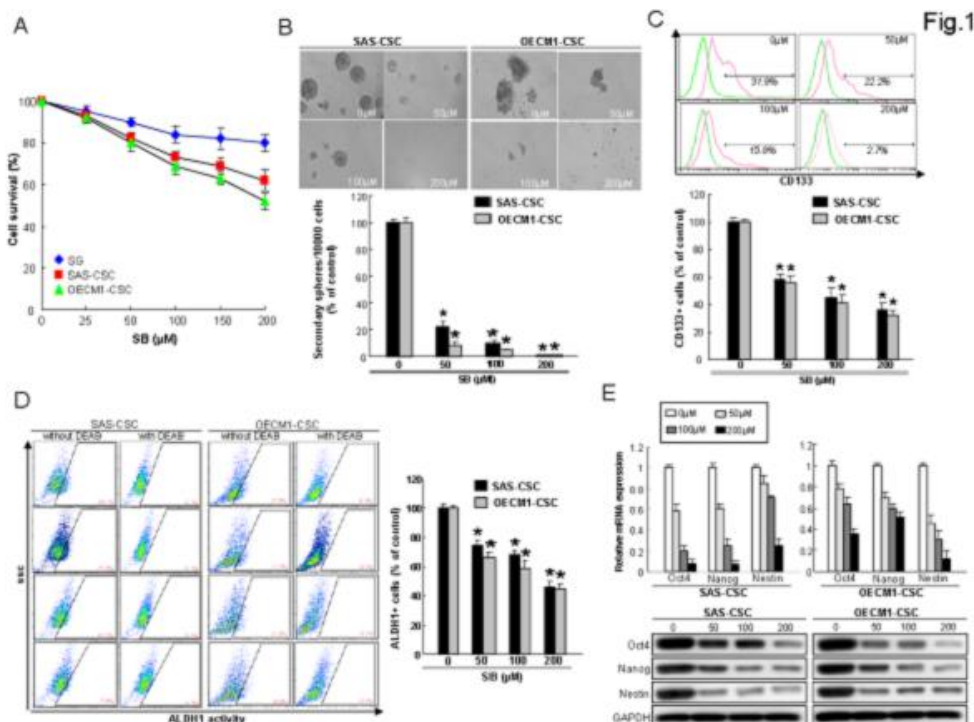


Fig.1. Silibinin effectively eliminates cancer stemness markers of head and neck cancer tumor initiating cells

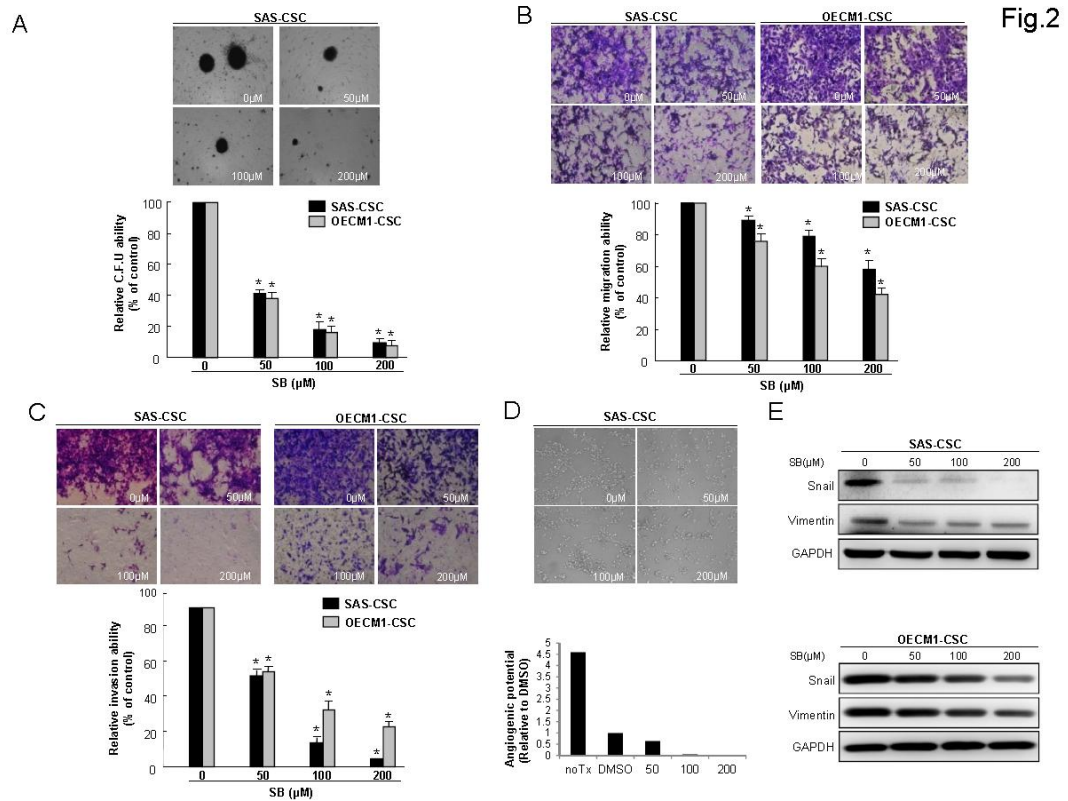


Fig.2. Anti-invasive, anti-angiogenesis, and EMT activity of SB in HNC-TICs

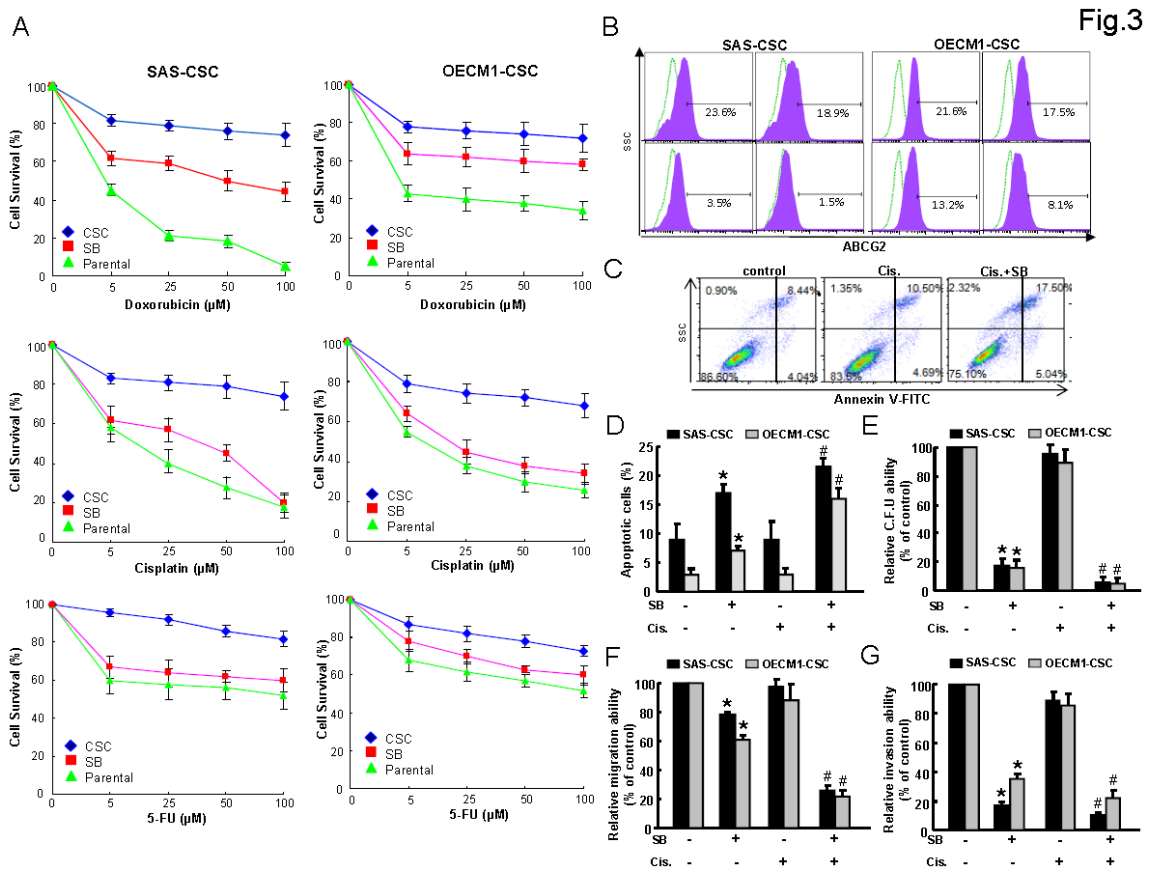


Fig.3. Enhanced chemosensitivity and apoptosis in HNC-TICs by SB

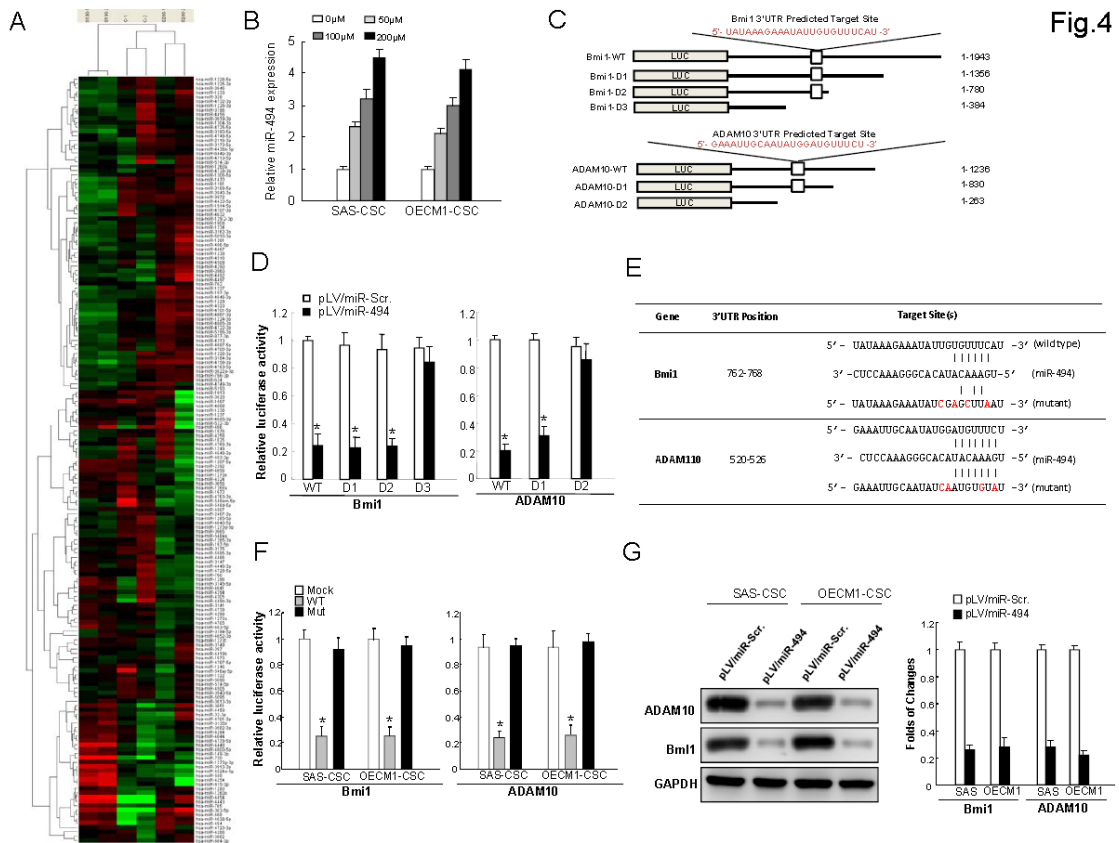


Fig.4. miR-494 directly targets Bmi1 and ADAM10

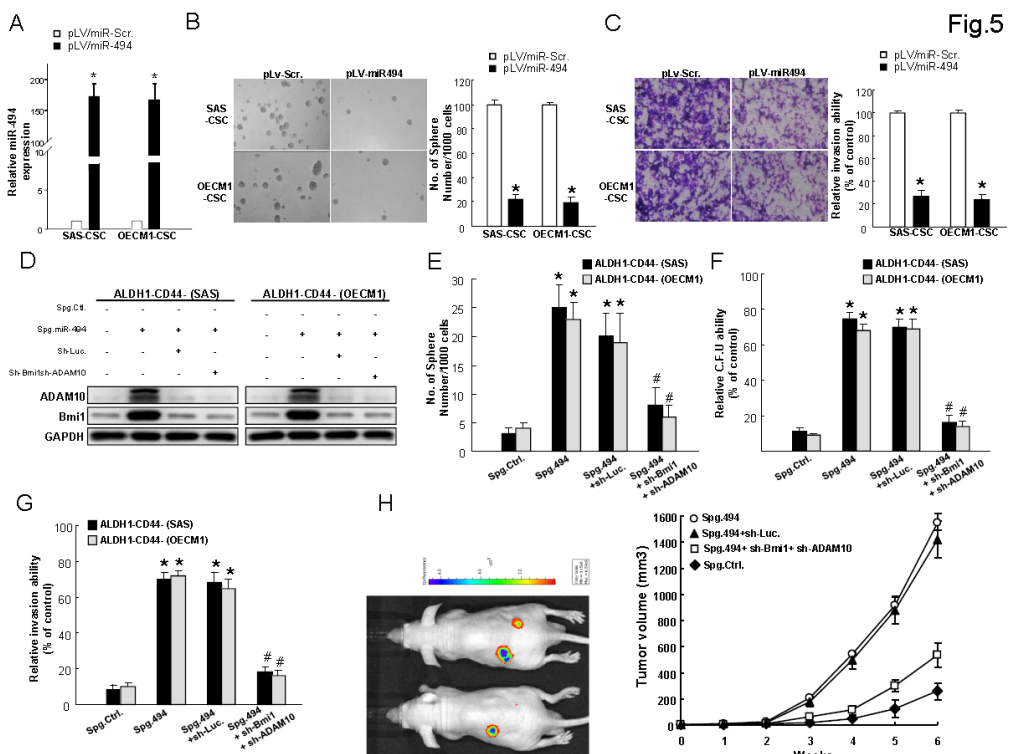


Fig.5. miR-494 modulates CSCs properties through targeting Bmi1 and ADAM10

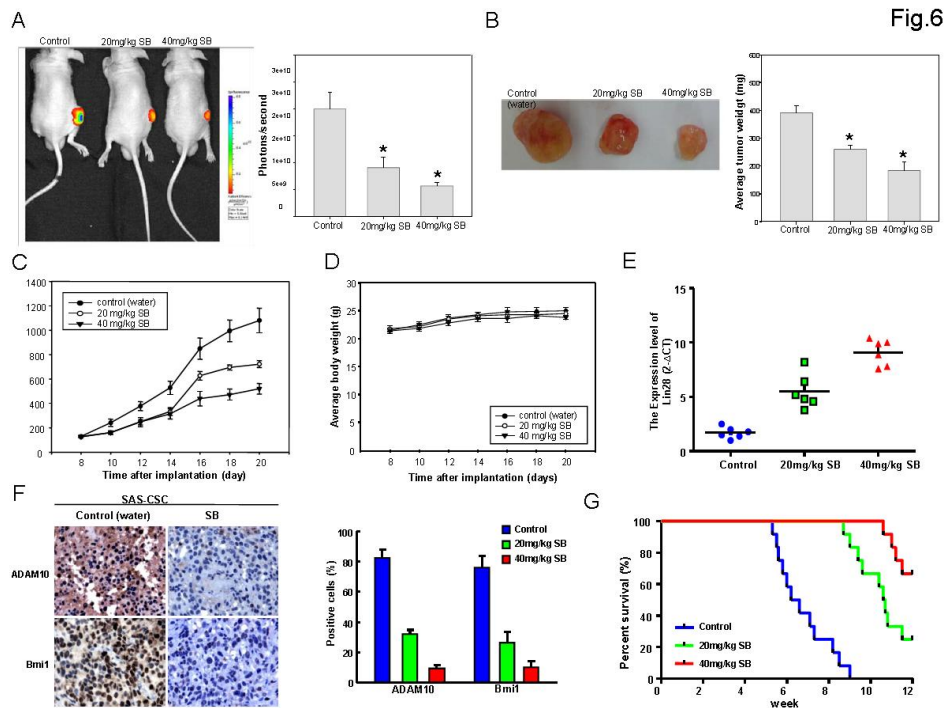


Fig.6. Therapeutic delivery of Silibinin in HNC-TICs-transplanted mice attenuated tumor progression in vivo through miR-494-targeting Bmi1 and ADAM10

(5) 口腔癌前病變之光動力治療

口腔白斑症、口腔紅白斑症和口腔疣狀增生，是台灣三大最主要的口腔癌前病變，此三種病變皆可能進一步轉變成口腔鱗狀細胞癌或口腔疣狀癌。雖然口腔白斑症、紅白斑症和疣狀增生，可用一般手術或雷射手術切除，但對於大的病變則會留下疤痕。過去的研究結果顯示，口腔疣狀增生可以有效的利用局部塗抹 5-氨基酮戊酸之光動力療法(ALA-PDT)加以治療。此外，對於口腔白斑症則可利用液態氮冷凍治療的方式加以治療，其療效也得到不錯的結果。

本研究採用 635-nm 雷射紅光為光源之局部 ALA 光動力療法或合併冷凍治療的方來治療口腔癌前病變。臨床操作步驟如下：當患者第一次至門診時，除了做完整的口腔檢查之外，會將口腔病變照相，並記錄其臨床表徵，如病變之大小、位置、外形及顏色等，再作活體切片檢查。患者約於一週後，第二次來門診，除拆線外，並告知病人其活體切片檢查之病理報告結果。此外，會詳細解釋光動力治療的過程以及治療期間及治療後所需要注意的事項。徵求病人同意之後，請病人簽署臨床試驗同意書，並於第三次就診時施行光動力治療。

當患者第三次來門診時，正式開始施予光動力治療，其治療步驟如下：先於口腔病變組織上塗抹 20% ALA，並請患者躺在治療椅上。為防止 ALA 被病人的口水所稀釋，會用紗布及棉捲置於主唾液腺開口處，並不定時地利用吸唾管將其唾液吸乾。約 10 分鐘後，請患者於候診區等候，並告知患者禁語、禁食、勿喝水及其它飲料，但可以走動散步。約於塗抹 20% ALA 1.5 至 2 小時後，再開始照光的治療。照光的方法是每照三分鐘、停三分鐘，至所有口腔病變組織之每一區域，皆照足 1000 秒為止，

因此小的口腔病變組織，約 15 分鐘，可以治療完成；但較大的口腔病變組織，則需花費半小時至一小時。照光中如患者感覺到不可容忍的刺痛感，也可以用 lidocaine 作病變組織下方的局部麻醉，以減輕患者照光時的刺痛感。當患者照光後，感覺疼痛難忍時，給予口服止痛劑或給予局部塗抹的止痛劑。此光動力治療以每週治療一次的方式進行，每位患者最多治療八次後，即評估其治療效果。

若以合併光動力與冷凍治療的方式，在完成光動力治療後，再以冷凍治療的方式加以治療，用來加強療效。我們使用的冷凍治療方式是以冷凍噴槍在病變處先噴以液態氮約五秒鐘，再等回溫，再噴液態氮，如此反覆約四次左右，即完成一次約診的治療。

本研究收案之病歷以表格呈現如下：

病歷 編號	年齡	性別	病變位置	病變大小 (公分)	治療次數	追蹤時間 (月)
1	65	男	右側頰黏膜	4.0 × 2.0 × 1.0	6	32
2	44	男	下唇	2.0 × 2.0 × 1.5	5	30
3	71	男	下顎牙齦	2.0 × 1.5 × 0.5	6	12
4	74	男	軟顎	1.0 × 1.0 × 0.5	1	12
5	55	男	右側頰黏膜	1.5 × 1.5 × 0.5	6	9
6	47	男	下顎牙齦	1.3 × 1.1 × 0.3	7	7
7	41	男	上唇	1.2 × 0.4 × 0.2	1	5
8	41	男	左側頰黏膜	1.0 × 1.0 × 0.2	2	3
9	41	男	右側頰黏膜	1.0 × 0.3 × 0.2	2	3
10	55	男	上唇	3.3 × 1.3 × 0.2	3*	3
11	55	男	軟顎	1.5 × 0.6 × 0.6	6*	-
12	76	男	右舌側	2.5 × 2.0 × 0.6	3*	-
13	69	女	左舌側	2.0 × 1.5 × 0.7	1*	-

*病歷編號 10 的病人接受 3 次的光動力合併冷凍治療，之後改以單純用冷凍治療的方式持續治療。病變在接受額外 7 次的冷凍治療後痊癒。

*病歷編號 11 的病人接受 6 次的光動力合併冷凍治療之後，因身體健康的因素，改以單純用冷凍治療的方式持續治療。病人目前仍以冷凍治療的方式持續治療中。

*病歷編號 12 的病人接受 3 次的光動力合併冷凍治療之後，因身體健康的因素，改以單純用冷凍治療的方式持續治療。病人目前仍以冷凍治療的方式持續治療中。

*病歷編號 13 的病人接受 1 次的光動力合併冷凍治療之後，因家庭因素而轉至南部住家附近的醫院治療。

研究結果已發表如下，J Dent Sci 2013; 8(1): 87-90、Photodiagnosis & Photodynamic Therapy, 2014; 11(2): 127-9、Successful treatment of a recurrent oral verrucous hyperplasia with photodynamic therapy combined with cryotherapy-a case report. 中華民國家庭牙醫學會第十六次學術研討會, 2013/3/31 高雄。

科技部補助計畫衍生研發成果推廣資料表

日期:2014/10/12

科技部補助計畫	計畫名稱: 口腔癌前病變及口腔癌之預防、治療及致病機轉之探討
	計畫主持人: 張育超
	計畫編號: 100-2632-B-040-001-MY3 學門領域: 牙醫學
無研發成果推廣資料	

100 年度專題研究計畫研究成果彙整表

計畫主持人：張育超		計畫編號：100-2632-B-040-001-MY3				
計畫名稱：口腔癌前病變及口腔癌之預防、治療及致病機轉之探討--口腔癌前病變及口腔癌之預防、治療及致病機轉之探討						
成果項目		量化			單位	備註（質化說明：如數個計畫共同成果、成果列為該期刊之封面故事...等）
		實際已達成數（被接受或已發表）	預期總達成數（含實際已達成數）	本計畫實際貢獻百分比		
國內	論文著作	期刊論文	2	2	100%	篇
		研究報告/技術報告	0	0	100%	
		研討會論文	1	1	100%	
		專書	0	0	100%	
	專利	申請中件數	0	0	100%	件
		已獲得件數	0	0	100%	
	技術移轉	件數	0	0	100%	件
		權利金	0	0	100%	千元
	參與計畫人力（本國籍）	碩士生	0	0	100%	人次
		博士生	1	0	100%	
		博士後研究員	0	0	100%	
		專任助理	2	0	100%	
國外	論文著作	期刊論文	12	0	100%	篇
		研究報告/技術報告	0	0	100%	
		研討會論文	0	0	100%	
		專書	0	0	100%	
	專利	申請中件數	0	0	100%	件
		已獲得件數	0	0	100%	
	技術移轉	件數	0	0	100%	件
		權利金	0	0	100%	千元
	參與計畫人力（外國籍）	碩士生	0	0	100%	人次
		博士生	0	0	100%	
		博士後研究員	0	0	100%	
		專任助理	0	0	100%	

<p>其他成果</p> <p>(無法以量化表達之成果如辦理學術活動、獲得獎項、重要國際合作、研究成果國際影響力及其他協助產業技術發展之具體效益事項等，請以文字敘述填列。)</p>	
---	--

	成果項目	量化	名稱或內容性質簡述
科 教 處 計 畫 加 填 項 目	測驗工具(含質性與量性)	0	
	課程/模組	0	
	電腦及網路系統或工具	0	
	教材	0	
	舉辦之活動/競賽	0	
	研討會/工作坊	0	
	電子報、網站	0	
	計畫成果推廣之參與(閱聽)人數		

科技部補助專題研究計畫成果報告自評表

請就研究內容與原計畫相符程度、達成預期目標情況、研究成果之學術或應用價值（簡要敘述成果所代表之意義、價值、影響或進一步發展之可能性）、是否適合在學術期刊發表或申請專利、主要發現或其他有關價值等，作一綜合評估。

1. 請就研究內容與原計畫相符程度、達成預期目標情況作一綜合評估

達成目標

未達成目標（請說明，以 100 字為限）

實驗失敗

因故實驗中斷

其他原因

說明：

2. 研究成果在學術期刊發表或申請專利等情形：

論文： 已發表 未發表之文稿 撰寫中 無

專利： 已獲得 申請中 無

技轉： 已技轉 洽談中 無

其他：（以 100 字為限）

3. 請依學術成就、技術創新、社會影響等方面，評估研究成果之學術或應用價值（簡要敘述成果所代表之意義、價值、影響或進一步發展之可能性）（以 500 字為限）

目前已發表 14 篇 SCI 論文 部分資料持續整理後 將投稿期刊
有關化學防癌部分 將來或可應用在預防醫學中