

平成 21 年 03 月 31 日現在

研究種目：基盤研究(B)  
 研究期間：2006～2008  
 課題番号：18390486  
 研究課題名（和文） 口腔癌細胞浸潤にともなう間質誘導スイッチング機構の分子病理学的解析  
 研究課題名（英文） Molecular and pathology analyses for switching mechanism of stromal inducement in invasive oral carcinoma  
 研究代表者  
 朔 敬 (SAKU TAKASHI)  
 新潟大学・医歯学系・教授  
 研究者番号：40145264

研究成果の概要：扁平上皮癌の腫瘍性間質誘導が、浸潤を契機に実質細胞から間質細胞に移管される（スイッチング）のではないかという仮説をたて、これを証明するために扁平上皮癌細胞と線維芽細胞の共培養系を作製して、細胞外基質分子代謝を軸に検討し、口腔癌組織の結果と照合した。その結果、上皮内癌に相当する分離共培養では癌細胞側に、浸潤癌に相当する混合共培養では、線維芽細胞側に ECM 産生の主体があり、間質誘導が扁平上皮癌浸潤によって開始することを証明し、この概念を病理診断の理論的背景として適用することに成功した。この結果、非浸潤性腫瘍の腫瘍細胞間隙の細胞外基質を腫瘍細胞によって産生される上皮内基質という概念でとらえることを提唱することになった。

## 交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006 年度	4,800,000	1,440,000	6,240,000
2007 年度	6,500,000	1,950,000	8,450,000
2008 年度	4,000,000	1,200,000	5,200,000
年度			
年度			
総計	15,300,000	4,590,000	19,890,000

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：口腔癌細胞；浸潤；間質誘導；細胞外基質；産生担当スイッチング

## 1. 研究開始当初の背景

われわれは癌実質細胞のつくる腫瘍間質と実質細胞自身との関わりを軸に癌の増殖浸潤転移機構を理解したいと考え、まずは、唾液腺腺様嚢胞癌由来細胞 ACC2/ACC3 において、ついで口腔粘膜扁平上皮癌由来細胞 ZK-1/ZK-2/MK-1 において、試験管内で、それら癌細胞が細胞外基質（ECM）分子を産生し、みずから多様性のある受容体分子インテグリン（INT）各鎖を発現していることを証明してきた。その結果、ECM と INT のクロストーク様式が各癌細胞種の生物学的態度を規定している可能性があることを示すこ

とができた。そこで、試験管内から生体内へ視点を移すと、腫瘍間質の形成にはむしろ間質細胞の役割が大きいことを再認識することになった。それは、異型上皮・上皮内癌では上皮層内に ECM が高度に産生・沈着されるものの、一旦浸潤性を獲得すると ECM は癌巣内からは消失し、間質空間に移行するというスイッチング現象のあることを蛋白質・遺伝子レベルの組織化学をもちいた予備実験で確認してきたからである。すなわち、口腔扁平上皮癌の浸潤性獲得とは腫瘍間質誘導と同義語であり、癌浸潤界面での実質-間質両細胞のコミュニケーションが間質誘

導に重要と想定された。

そこで、本研究課題では、生体における扁平上皮癌の腫瘍性間質誘導が、浸潤を契機に実質細胞から間質細胞に移行する、すなわち、腫瘍間質の細胞外基質の生合成担当は、浸潤前の上皮内癌では癌実質細胞が担当するが、浸潤後は間質線維芽細胞に移管される(スイッチング)のではないかという仮説をたて、これを証明するとともにその分子制御機構を明らかにすることを計画した。

## 2. 研究の目的

本研究課題では、癌細胞が浸潤性を獲得することで実質細胞から間質細胞へダイナミックに転換される分子機構がどのように制御されているのかを、ECM 分子と INT 各鎖の遺伝子発現を指標に、明らかにしたいと考えた。すなわち、<浸潤性獲得とは腫瘍間質誘導の同義語>であるので、試験管内実験では上記の癌細胞各種と間質細胞との共培養実験を主たる手法とし、これにレーザキャプチャーマイクロディセクション法、DNA チップ法等を駆使し、単細胞培養と比較し、どのような遺伝子の発現に変化があるのか、とくに ECM 分子遺伝子の転写・調節に関わる遺伝子とその経路をみだしたい。さらに、ヒト口腔癌外科材料をもちいて、生体内癌組織内でも特定された各転写・調節分子の発現状況を確認し、癌細胞-間質細胞間の ECM 産生担当のスイッチング、すなわちがん浸潤にどのように反映しているかを明らかにしたい。

## 3. 研究の方法

(1) 細胞培養：ヒト唾液腺腺様嚢胞癌由来細胞 ACC2/ACC3 細胞、ACC2 細胞よりクローン化した高転移能を有する ACC-M 細胞、舌扁平上皮癌由来細胞 MK-1、ZK-1、ZK-2 細胞と乳児口腔腫瘍由来線維芽細胞の初代培養細胞、そのほか各種ヒト由来株化線維芽細胞を、これまでに確立した方法で培養維持した。さらに、基底膜型 HSPG・パールカンをはじめとする各 ECM 分子が適切に発現される細胞数バランスで、各癌細胞と線維芽細胞系細胞とを共培養した。共培養は直接ならびに間接接触の二系統をトランスウェル等の培養皿を用いて準備した。培養は播種後集密化まで約 10 日間複数系列で継続し、24 時間毎に、固定、レーザキャプチャー・マイクロディセクション(以下 LC-MD) 法による細胞回収、RNA 抽出、RI 標識を行った。レーザキャプチャーには専用のフィルムコートした容器を用いた。

間質からの血管経由する赤血球あるいは溶血赤血球由来 hemoglobin の癌細胞への影響を検討するために、赤血球あるいは hemoglobin 添加実験系を作製した。

(2) レーザキャプチャー・マイクロディセク

ション法による細胞組織の選択的微小切り出し回収：前項で準備した培養細胞ならびに組織切片を、LC-MD(顕微切り出し)装置によって、実質と間質との界面域を中心に、癌細胞と間質細胞とを分離してそれぞれ回収した。回収した組織・細胞は、以下の RNA 抽出実験に供した。本法は、以下の標識培養にも適用した。

(3) 免疫およびハイブリッド組織細胞化学的実験：上記組織切片ならびに経時的に固定された培養細胞系列について、HSPG および FN の細胞外基質分子に対する抗体と抗 INT ( $\alpha 5\beta 1$ 、 $\alpha 2\beta 1$  および  $\beta 1/\beta 2/\beta 3$  鎖) 抗体を用いた酵素抗体法あるいは蛍光抗体法によって共焦点レーザ顕微鏡上で細胞内外の三次元的局在様式を観察して、癌細胞-線維芽細胞スイッチング現象が維持されている実験系であることを確認した、同時に、それぞれの RNA プローブによる in-situ ハイブリダイゼーションを実施し、以下の遺伝子解析実験の対照データとした。

(4) 定量 RT-PCR 法による細胞外基質、受容体および転写因子の遺伝子発現レベルの確認：上記(3)項により抽出された RNA より cDNA を調製し、パールカンほかの ECM 分子と INT 各鎖と、上記(4)項で ECM 産生・代謝を制御していると想定された転写調節因子についても逆転写ポリメラーゼ連鎖反応(RT-PCR) 法により各断片の cDNA を増幅してリアルタイムに定量をおこない、いかなる転写調節因子がダイナミックに変動しているかをより詳細に推定した。

(5) in-situ ハイブリダイゼーションによる遺伝子発現細胞の確定：(3)項で絞り込まれた転写・調整因子遺伝子のうち、(4)項でも定量的 RT-PCR の結果、共培養で変動したものをについて、RNA プローブを作製して、in-situ ハイブリダイゼーションを行い、共培養標本の線維芽細胞における発現を確認した。

(6) 標識培養および免疫沈降実験：(1)項のとおり培養された細胞を  $35^S$ -メチオニンで標識培養し、上記(2)項により分離採取し、上記(3)項と同様の抗体をもちいて免疫沈降をおこなった。沈降物は SDS ポリアクリルアミド電気泳動後にフルオログラフィーで可視化し、各癌細胞および線維芽細胞間における蛋白質分子としての発現量の多寡を確認した。

(7) ヒト口腔癌組織の調整：当研究室に保管している過去の口腔癌手術症例の組織パラフィンブロックまたは凍結ブロックから切片を作製し、免疫組織化学(蛋白質)およびハイブリッド組織化学(mRNA)に供した。症例は、口腔粘膜癌を中心とし、高分化型から低分化型までの浸潤型扁平上皮癌を各 10 例のほか、異型上皮ならびに上皮内癌各 20 例を準備する。上記(3)-(6)項で絞り込んだ転写・調節因子と ECM・INT 各分子の蛋白質な

らびに遺伝子レベルの発現状況を、免疫組織化学と in-situ hybridization 法によって対比確認した。とくに非浸潤性病変と浸潤癌との間で、上記(6)項までに絞り込んだ因子が生体内でも同様な傾向で発現しているかどうか注目した。さらに、赤血球あるいは hemoglobin を介した酸化ストレスの影響が、上皮内癌あるいは扁平上皮癌の間質血管の分布と関連しているかどうかを検討した。また、細胞外基質分子との結合することが判明しているソニックヘッジホッグ Shh および KGF 等の機能分子と Wnt シグナル経路との関連にも注目して種々の分子の発現様式を検討した。

(8) 遺伝子抑制による ECM 形質発現の確認：前項までに特定された ECM ならびに INT 分子遺伝子の転写・調節に関与する因子の遺伝子発現を抑制すれば、ECM 産生が低下するかどうかを確認し、それらの因子の特異性を確定する目的で、RNAi 法を適用した。RNA 断片を加えて 24 時間までに細胞を LC-MD 法によって分別回収した細胞の RNA 試料について定量 RT-PCR 法で ECM 分子遺伝子発現が抑制されているかどうかを確認した。同様に、蛋白質レベルあるいは形態学的手法によっても検討した。

#### 4. 研究成果

(2007 年)

口腔扁平上皮癌細胞と線維芽細胞の共培養実験系を確立するために以下の実験をおこなった。

(1) 細胞培養：ヒト舌扁平上皮癌由来 ZK-1 細胞、唾液腺腺様嚢胞癌由来 ACC2/ACCM 細胞と乳児口腔腫瘍由来線維芽細胞の初代培養細胞ほか各種線維芽細胞を共培養した。共培養はトランスウェル・プレートを用いた間接触の共培養と、両細胞を完全に混合して播種して維持する直接接触の共培養の二系統を作製した。その結果、直接接触共培養では、播種後三日程度で、癌細胞と間質細胞の増殖領域が明確に区分され、二次元的にも実質と間質が形成されることが判明した。

(1) の播種後集密化まで 7-10 日間複数系列で継続し、24 時間毎の変化を、蛍光抗体法と RT-PCR 法を主たる技術として、追跡した。また、単培養系でそれらの細胞について、同様の評価を行い比較した。その結果、基底膜型 HSPG・パルカンをはじめとする各 ECM 分子の発現を各癌細胞と線維芽細胞系細胞とで比較検討したところ、間接共培養では、癌細胞と線維芽細胞ともに ECM 産生が上昇し、直接共培養では、線維芽細胞においてより ECM 産生が上昇することが判明した。この結果は、扁平上皮癌のみならず、腺様嚢胞癌においても共通して得られたが、スイッチング効果は扁平上皮癌でより明確であった。すなわち、腺様嚢胞癌では、浸潤後も引き続

き腫瘍実質細胞で ECM 産生は持続する傾向があった。

(2) レーザキャプチャー・マイクロディセクション法による細胞組織の選択的微小切り出し回収：前項のように準備した組織切片ならびに培養細胞を、LC-MD 装置によって、実質と間質との界面域を中心に、癌細胞と間質細胞とを分離してそれぞれ回収し、RNA 抽出実験に供する技術をほぼ確立した。直接接触の共培養には、スライドガラスにフィルムをコートし、この上にガラス製リングを接着し、培養皿とした。実験後はそのリングを除去して、単層細胞の付着したフィルムを微小切り出しの対象試料とする方法を開発した。

(3) 組織レベルでの検討：二層性異型上皮ならびに上皮内癌、さらに唾液腺多形性腺腫の被膜浸潤部における各種 ECM 分子の発現状況を増殖因子と関連づけて検討した。その結果、パルカンおよび tenascin の異型上皮・上皮内癌胞巣内沈着と FGF、MMP 等の高発現が一致し、これらの増殖因子のリザーブとしての細胞外基質沈着の意義が示唆された。同様に、多形性腺腫に被膜浸潤部では、パルクンの豊富な粘液様基質が特徴的で、同部には各種細胞増殖因子が捕捉されている状況が確認された。

(2008 年)

前年度までの実験項をさらに繰り返し、発展させて細胞外基質 (ECM) 産生に関連する因子を特定する目的に以下の実験をおこなった。とくにレーザキャプチャー・マイクロディセクション法の手技を応用した。

(1) 試験管レベルの検討：ヒト舌扁平上皮癌細胞、唾液腺腺様嚢胞癌細胞と口腔腫瘍由来線維芽細胞の直接接触の共培養実験系を改良して、レーザキャプチャー・マイクロディセクション法によって細胞群を選択的微小切り出し回収した。癌細胞と間質細胞とを分離するには、癌実質胞巣をまず回収し、間質細胞はフィルム上に残存させ、それぞれ RNA 抽出実験に供した。具体的にパルカンほか、tenascin、laminin、type IV collagen、fibronectin の細胞外基質分子の生合成状況を RT-PCR および蛍光抗体法で確認し、癌細胞における細胞外基質分子局在が低下して、線維芽細胞におけるそれが上昇するスイッチング現象を様々な条件下で確認した。ECM 分子のうち、fibronectin は間接触でも線維芽細胞での産生レベルがより高かったが、直接間接ではさらに顕著となり癌細胞でのレベルはほとんど消失した。

一方、受容体レベルは、integrin  $\beta 1 \cdot \beta 4$  のほか、dystroglycan、podoplanin の発現が界面部の癌細胞に強発現した。しかし、その発現パターンは分子ごとに異なっていたので、これら受容体の認識する細胞外基質は胞巣の形成時期形状等に依存して異なることが示

唆された。

また、パルカンとの親和性の高い bFGF、KGF、VEGF については、とくに唾液腺癌細胞で検討したところ、高転移性細胞系 ACCM あるいは筋上皮性格の SMAP4 においてそれらの高発現が確認された。それらの受容は既知の KGF 受容体である FGFR2b はみられず、むしろ FGFR1/4 を介したオートクラインのシグナル伝達により増殖・転移が制御されている可能性が示唆された

(2) 組織レベルでの検討：二層性異型上皮ならびに上皮内癌、扁平上皮癌、さらに嚢胞性腫瘍の被覆上皮部を中心に上皮内間質形成段階と浸潤癌のそれぞれの病理組織標本をもちいて、各種 ECM 分子の発現状況を検討した。その結果、パルカンおよび tenascin の上皮内沈着、これにともなう細胞膜受容体としては、integrin のほかに dystroglycan についての知見を深めた。すなわち、免疫組織化学と in-situ hybridization によって上皮細胞における dystroglycan の発現がパルクンの受容体として細胞増殖に関連していることを確認した。さらに、上皮内 ECM 沈着が細胞膜接着因子 cadherin、細胞膜裏打ち分子 catenin、それらの代謝制御因子 MMP7 ほかの挙動にも関連することが判明した。とくに角化嚢胞性歯原性腫瘍では、きわめて高度な上皮内間質としてのパルクンの沈着を証明し、それが同腫瘍細胞の増殖背景として重要なことを示唆した。すなわち、上皮内基質(間質)という新たな概念を提案した。

以上の結果から、間質誘導の転換現象自体が確認されるとともに、上皮・間葉転換にも関連する重要な生命現象をとらえていることが示唆された。

(2009 年)

前年度までの実験をさらに繰り返し、発展させて細胞外基質 (ECM) 産生の病的沈着と、ECM 産生を活性化させる因子を特定するために以下の実験をおこなった。

(1) 各種口腔腫瘍性病変における ECM と関連因子の発現状況：ヒト舌扁平上皮癌、上皮内癌、異型上皮と歯原性腫瘍の角化嚢胞性歯原性腫瘍および石灰化歯原性上皮腫について、免疫組織化学的にパルカンおよび tenascin、fibronectin 等の ECM の発現様式を比較検討した。その結果、上皮内癌を中心として、増殖性の高い病変で、上皮内 ECM 沈着の亢進することを確認できた。上皮内沈着は、上皮細胞間隙とともに細胞質内にもみいだされ、とくに石灰化歯原性上皮腫では、幻影細胞化と ECM 細胞質内沈着との対応があった。したがって、ECM が細胞外に分泌することが障害されて幻影細胞化する可能性が示唆された。

ついで、パルカンと親和性の示唆されている機能分子、bFGF、KGF、VEGF、Shh の発現を検討したところ、パルクンの高発現

している、二層性異型上皮の下半層、あるいは角化嚢胞性歯原性腫瘍の被覆上皮層に、それらの高発現が確認された。したがって、上皮内間質の形成は、これらの細胞増殖因子を細胞間隙に貯蓄して、オートクラインに腫瘍実質細胞が利用している可能性が高いことが判明した。

(2) ECM 発現調節因子：異型上皮ならびに上皮内癌では、二層性の病理組織像を呈する病変の下半層は増殖帯を形成しているという仮説をもとに、下半層に高発現する分子を渉猟した。その結果、血管内皮増殖因子 VEGF、ゾニックヘッジホッグ Shh、MMP7、線維芽細胞増殖因子 bFGF・KGF 等の上昇が確認された。下半層をマイクロディセクション法によって切り出し、RNA を抽出して RT-PCR を行った。その結果、下半層では、E-cadherin の発現がそのプロモータのメチレーションのために低減し、反対に integrin  $\beta 1$  が上昇して、上皮層内においても ECM 発現と増殖性に協調性があることが確認された。すなわち、上皮内間質の増殖誘導に関する分子機構の背景が証明された。

(3) 上皮内血管による実質腫瘍細胞への酸化ストレス：前年度から開始した、上皮内癌に特徴的な上皮内血管の破綻に由来する赤血球ないしは hemoglobin の癌細胞による食食現象を形態学的に確定した。すなわち、共焦点蛍光顕微鏡法によって、試験管内で ZK-1 細胞に投与された赤血球および合成 hemoglobin が食食空胞に取り込まれていた。さらにそれらの食食細胞においてヘムオキシゲナーゼ 1 とともにケラチン分子の CK10 と CK17 の発現が亢進した。すなわち、間質に由来する酸化ストレスが実質細胞の分化を誘導することが判明した。

そこで、扁平上皮癌細胞 ZK-1 で CK17 の RNAi 実験をおこなったところ、アダプター蛋白質のひとつ 14-3-3 $\sigma$  の発現を細胞核から細胞質への移行が抑制されて、細胞発育に関与している結果がえられた。すなわち、間質侵入によって誘導された CK17 が細胞発育の背景になっている可能性が示唆された。

研究総括と今後の展望

以上の結果から、間質誘導は実質細胞の増殖回転亢進と関連があり、ECM とその受容体の発現状況から具体的にとらえることが明らかになった。

当初の仮説、「腫瘍間質の細胞外基質の合成担当は、浸潤前の上皮内癌では癌実質細胞が担当するが、浸潤後は間質線維芽細胞にスイッチされる」については、科学的な根拠をもって証明されたとかんがえている。上皮内癌では、したがって、上皮内基質(間質)が重要な働きをしており、今後細胞増殖における細胞外基質分子を介した増殖因子の制御

の詳細を解明するモデルとして注目された。

この結果は、病理組織診断の現場における上皮内癌と微小浸潤癌の鑑別という困難な作業に科学的根拠をもってあたる道筋をつけた点で有意義であった。すなわち、腫瘍性間質が腫瘍実質胞巣周囲に誘導されているならば浸潤であり、胞巣内に間質物質が沈着するならば上皮内癌とする客観的根拠を提供することになったからである。

上皮内基質を特徴とする上皮内癌または二層性異型上皮では、増殖帯細胞層の細胞接着因子に特徴的な発現パターンがあることに注目された。これらの有機的な接着因子の出現消失の制御のひとつはプロモータのメチレーションによることが明らかになったが、そのほかにどのような転写制御があるかについては、今後の詳細な検討が必要である。

さらに、間質と実質の相互作用によって癌実質細胞の細胞骨格発現制御への道筋がつけられたことは大きな収穫であった。CK17のような特定の細胞骨格蛋白質によって細胞増殖が制御されている可能性が示されたからである。ついで、ECM 分泌障害が実質細胞の形態学的特徴に影響しているという新たな発見もあったので、今後は分泌抑制の分子機構の検討という方向に研究を展開していく必要性を明確にできた。

#### 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 10 件)

- ① Maruyama S, Cheng J, Yamazaki M, Liu A, Saku T: Keratinocyte growth factor colocalized with perlecan at the site of capsular invasion and vascular involvement in salivary pleomorphic adenomas. *J Oral Pathol Med* 38(4): 377-385, 2009. 査読有
- ② Tilakaratne WM, Kobayashi T, Ida-Yonemochi H, Swelam W, Yamazaki M, Mikami T, Alvarado CG, Shahidul AM, Maruyama S, Cheng J, Saku T: Matrix metalloproteinase 7 and perlecan in oral epithelial dysplasia and carcinoma in situ: and aid for histopathologic recognition of their cell proliferation centers. *J Oral Pathol Med* 38(4): 348-355, 2009. 査読有
- ③ Maruyama S, Cheng J, Saku T: FGF/KGF enhances proliferation but suppresses invasion of adenoid cystic carcinoma. *Oral Oncology* 12(1): 243-250, 2008. 査読有
- ④ Tsuneki M, Cheng J, Maruyama S, Ida-Yonemochi H, Nakajima M, Saku T: Perlecan-rich epithelial linings as a background of proliferative potentials of Keratocystic odontogenic tumor. *J Oral Pathol Med* 37(5): 287-293, 2008. 査読有
- ⑤ 朔 敬: 口腔粘膜表在性癌. 病理と臨床 26(6): 548-561, 2008. 査読有
- ⑥ Hara H, Oyama T, Saku T: Fine needle aspiration cytology of basal cell adenoma of the salivary gland. *Acta Cytol* 51(5): 685-691, 2007. 査読有
- ⑦ Sawair FA, Al-Mutwakei A, Al-Eryani K, Al-Surhy A, Maruyama S, Cheng J, Al-Sharabi A, Saku T: High relative frequency of oral squamous cell carcinoma in Yemen: qat and tobacco chewing as its aetiological background. *Int J Environ Health Res* 17(3): 185-195, 2007. 査読有
- ⑧ Kundu S, Cheng J, Maruyama S, Suzuki M, Kawashima H, Saku T: Lymphatic involvement in the histopathogenesis of mucous retention cyst. *Pathol Res Pract* 203(2): 89-97, 2007. 査読有
- ⑨ Tilakaratne WM, Klinikowski MF, Saku T, Peters TJ, Warnakulasuriya S: Oral submucous fibrosis: review on aetiology and pathogenesis. *Oral Oncol* 42(6): 561-568, 2006. 査読有
- ⑩ Ida-Yonemochi H, Saku T: Perlecan, a heparan sulfate proteoglycan, is a major constituent of the intraepithelial stroma functioning in tooth morphogenesis. *J Oral Biosc* 48(4): 233-243, 2006. 査読有 [学会発表] (計 24 件)
- ① Saku T: Recurrence of leukoplakias as evidence for malignancy: histopathological varieties of oral carcinoma in-situ. Asia-Pacific Congress on Oral Cancer. 12<sup>th</sup> Annual Meeting of Taiwan Cooperative Oncology Group, Dec 6-7, 2008, Taipei, Taiwan.
- ② Saku T: Clinical and histological manifestation of oral lesion. 3<sup>rd</sup> Indonesian Scientific Meeting and Exhibition for Dentistry, Nov 8-9, 2008, Jember, Indonesia.
- ③ Saku T: Histopathological diagnosis for oral cancer and precancer. Asian Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Lectures and Workshop, Jun 28-29, 2008, Bali, Indonesia.
- ④ Saku T: New Histopathological criteria for oral borderline malignancies. First Clinical Pathology Conference of the Chinese Academy of Oral Pathology, May 18-20, 2008, Hangzhou, China.
- ⑤ 依田浩子, 朔 敬: ジストログリカン はマウス歯胚エナメル器細胞においてパールカン受容体として機能している. 第50回歯科基礎医学会, 2008年9月23-25日, 東京都.
- ⑥ Ahsan S, Cheng J, Maruyama S, Ida-Yonemochi H, Saku T: Multiple signaling pathways for perlecan in adenoid cystic carcinoma. 第19回日本臨床口腔病理学会総会, 2008年8月20-22日, 東京都.

- ⑦ Ida-Yonemochi H, Ahsan S, Saku T: Differential distribution modes of perlecan receptors, dystroglycan and integrin  $\beta 1$ , in ameloblastomas. 14<sup>th</sup> International Congress, International Association of Oral Pathologists, Jun 22-26, 2008, San Francisco, USA.
- ⑧ Maruyama S, Cheng J, Saku T: Survival of salivary pleomorphic adenoma cells in hypoxic condition. 14<sup>th</sup> International Congress, International Association of Oral Pathologists, Jun 22-26, 2008, San Francisco, USA.
- ⑨ Al-Eryani K, Maruyama S, Cheng J, Saku T: Pathogenesis of round-shaped dyskeratosis in oral CIS. 14<sup>th</sup> International Congress, International Association of Oral Pathologists, Jun 22-26, 2008, San Francisco, USA.
- ⑩ Maruyama S, Cheng J, Zhou XJ, Chen WT, Zhang ZY, Li J, Saku T: FGF7/KGF enhances proliferation but suppresses invasion of adenoid cystic carcinoma cells. International Congress on Oral Cancer, May 22-25, 2008, Shanghai, China.
- ⑪ 依田浩子, 小林孝憲, 丸山 智, 程 瑠, 朔 敬: 小唾液腺粘表皮癌の発生背景としての口腔粘膜前癌病変. 第 97 回日本病理学会総会, 2008 年 5 月 15-17 日, 金沢市.
- ⑫ 小林孝憲, 依田浩子, 丸山 智, 程 瑠, 齋藤 力, 高木律男, 朔 敬: 口腔粘膜扁平上皮癌・上皮内癌の再発に関する臨床病理学的検討. 第 97 回日本病理学会総会, 2008 年 5 月 15-17 日, 金沢市.
- ⑬ Ahsan S, Cheng J, Maruyama S, Ida-Yonemochi H, Kobayashi T, Al-Eryani K, Mikami T, Saku T: Comparative expression modes of dystroglycan and perlecan in oral carcinoma in-situ. 第 97 回日本病理学会総会, 2008 年 5 月 15-17 日, 金沢市.
- ⑭ Alvarado C, Cheng J, Maruyama S, Ida-Yonemochi H, Al-Eryani K, Ahsan S, Kundu S, Saku T: Immunohistochemical characterization of the two-phase appearance of oral precancerous lesion. 第 97 回日本病理学会総会, 2008 年 5 月 15-17 日, 金沢市.
- ⑮ Saku T: New parenchymal-stromal switching for extracellular matrix production: conceptual evidence for the histopathological judgment of micro-invasive of oral squamous cell carcinomas. The 3<sup>rd</sup> Meeting of the Asian Society of Oral and Maxillofacial Pathology, Nov 17-18, 2007, Taipei, Taiwan.
- ⑯ 朔 敬: 扁平上皮幹細胞またはがん幹細胞の概念と口腔粘膜上皮内癌の病理診断の立場. 第 17 回日本口腔粘膜学会総会・学術集会, 2007 年 7 月 5-6 日, 東京都.
- ⑰ 丸山 智, 程 瑠, 朔 敬: 腺様嚢胞癌細胞における KGF は細胞遊走を抑制して細胞増殖を促進している. 第 96 回日本病理学会総会, 2007 年 3 月 13-15 日, 大阪市.
- ⑱ Kundu S, Mikami T, Maruyama S, Funayama A, Ahsan S, Alvarado C, Al-Eryani K, Cheng J, Kawashima H, Saku T: A possible role of retinoid signals in keratin expression profiles of oral carcinoma in-situ. 第 96 回日本病理学会総会, 2007 年 3 月 13-15 日, 大阪市.
- ⑲ 船山昭典, 程 瑠, 丸山 智, 新垣 晋, 齊藤 力, 朔 敬: 口腔粘膜扁平上皮癌のポドプラニン発現様式は悪性化進行度に対応している. 第 96 回日本病理学会総会, 2007 年 3 月 13-15 日, 大阪市.
- ⑳ 依田浩子, 里方一郎, 朔 敬: パールカン過剰発現系トランスジェニックマウスにおける脱毛現象の解析. 第 47 回歯科基礎医学会, 2006 年 9 月 21-23 日, 横浜市.
- ㉑ 常木雅之, 丸山 智, 程 瑠, 鈴木 誠, 朔 敬: 角化嚢胞性歯原性腫瘍の細胞増殖背景としての被覆上皮層内パールカン沈着. 第 47 回歯科基礎医学会, 2006 年 9 月 21-23 日, 横浜市.
- ㉒ 丸山 智, 程 瑠, 朔 敬: 唾液腺多形性腺腫における被膜浸潤と血管侵襲. 第 17 回日本口腔病理学会学術大会, 2006 年 8 月 17-19 日, 新潟市.
- ㉓ 船山昭典, 程 瑠, 丸山 智, 新垣 晋, 齊藤 力, 朔 敬: 口腔粘膜上皮内癌の特徴的上皮層内血管侵入とリンパ管反応. 第 17 回日本口腔病理学会学術大会, 2006 年 8 月 17-19 日, 新潟市.
- ㉔ 山崎 学, 丸山 智, 程 瑠, 朔 敬: ヒト末梢血リンパ球およびパールカンとジストログリカンの発現. 第 38 回日本結合組織学会学術大会, 2006 年 5 月 11-12 日, 前橋市.

## 6. 研究組織

### (1)研究代表者

朔 敬 (SAKU TAKASHI)  
新潟大学・医歯学系・教授  
研究者番号: 40145264

### (2)研究分担者

程 瑠 (CHENG JUN)  
新潟大学・医歯学系・准教授  
研究者番号: 40207460

丸山 智 (MARUYAMA SATOSHI)  
新潟大学・医歯学総合病院・講師  
研究者番号: 30397161

鈴木 誠 (SUZUKI MAKOTO)  
新潟大学・医歯学総合病院・講師  
研究者番号: 50107778

依田浩子 (IDA HIROKO)  
新潟大学・医歯学総合病院・講師  
研究者番号: 60293213

### (3)連携研究者

なし