

機関番号：13101

研究種目：基盤研究 (B)

研究期間：2007 ～ 2010

課題番号：19406030

研究課題名 (和文) アジアから東アフリカまで広がる噛みタバコ習慣による口腔がん  
発症機構研究課題名 (英文) Pathogenesis of oral cancer due to chewing habits spread in Asia to  
East Africa

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 (和文)：口腔がんの発症要因として特定されてきたアジア・アラビア・東アフリカに普遍的な噛みタバコ習慣による発癌と、発症要因の特定しえないわが国の口腔がんの発癌とを疫学的調査と分子病理学的解析で比較検討した。その結果、口腔粘膜下線維症が被覆上皮の悪性転化の背景となる組織構築を検討し、表在性癌の組織学的特異性、そのなかでも異型上皮と上皮内癌、微小浸潤癌の病理診断基準を実用的レベルでほぼ確立することができた。

研究成果の概要 (英文)：Since betel quid chewing in the south Asian area is the most representative causative factor of oral cancer, we surveyed oral cancer cases in Yemen, Jordan, Egypt, Sudan, Morocco, and Myanmar, where different sorts of chewing habits are performed. In those areas, chewing-related oral cancer was shown to be one of the most frequent cancers. Analyzing tissue specimens collected from there, we have established important histopathological diagnostic criteria for carcinoma in-situ and epithelial dysplasia both of which superficial carcinoma is comprised of. Their criteria were scientifically supported in multiple aspects by cell biology-based evidence.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	4,200,000	1,260,000	5,460,000
2008 年度	3,300,000	990,000	4,290,000
2009 年度	2,800,000	840,000	3,640,000
2010 年度	2,500,000	750,000	3,250,000
年度			
総計	12,800,000	3,840,000	16,640,000

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・7401

キーワード：口腔がん・噛みタバコ・発症機構・病理疫学・分子病理学

## 1. 研究開始当初の背景

口腔がんの発生には、飲酒や喫煙等の生活習慣が大きな要因となっていることは周知のとおりで、とくに口腔がんの発生が高率なアジア地域では、その発症要因として噛みタバコの習慣が重要視されてきた。噛みタバコ習慣は、台湾から東南アジア諸国さらにスリランカ・インドの南アジアを経て、アラビア半島から東アフリカまで広がっており、同地域の口腔がんの高頻度発生とよく対応している。一方わが国では、近年口腔がんは増

加傾向にあるが、噛みタバコ習慣は全くないと断言しても差し支えない。それにもかかわらず口腔がんは増加しているが、噛みタバコ習慣以外の要因は未だ特定できていない。このように社会、地域、民族、習慣等で口腔がんの発症機構は共通であるのか特異的なものかも不明である。しかし、地域や社会に特徴的な口腔がん発症構造を検討していくことで、地域としての特異性をこえた共通性要因が究明できる可能性が期待された。

## 2. 研究の目的

本研究課題では、口腔がんの発生要因として特定されてきたアジア・アラビア・東アフリカに普遍的な喫みタバコ習慣による発癌と、発生要因の特定しえないわが国の口腔がんの発癌とを、分子生物学的解析方法で比較検討するところである。上記アジア地域では、わが国に比べて口腔がんならびにその前癌病変の発生率が高く、環境要因のみならず、遺伝子レベルでの発生要因群も強調されているはずで、解析効率が極めて良好であると予測される。

われわれはこれまで中国、台湾、韓国、マレーシア、インドネシア、バングラデッシュ、スリランカ、インドの口腔がん研究者と連携して国際共同研究を実施してきた経験から、疫学的調査の実践、また過去のパラフィン包埋保存されている外科材料から効率良くDNAを抽出して解析する方法を確立してきた。したがって、これらの研究手技を応用して、さらにアジア・アフリカの喫みタバコ習慣の行われている地域で、口腔がんの発症とその背景としての喫みタバコ習慣との関連を明らかにしたいと考えた。喫みタバコ関連口腔がんとなが国の要因不明な口腔がんの比較検討によって口腔がん一般の発症機構解明の糸口となることが期待されるからである。

本研究課題における具体的な研究計画は以下のとおりとした。第一に、喫みタバコ習慣の広がるアジアからアフリカまでの地域における口腔癌の発生状況を正確に把握し、とくに地域を選択して前向きのコホート調査を実施することである。すなわちマクロの視点からの研究である。第二には、喫みタバコ習慣の背景有無にかかわらず、異型上皮と上皮内癌の病理組織学的特性を、上記各地域の口腔粘膜生検材料を用いて、種々の分子の発現動態を病変進行との関連で検討するとともに、口腔がんの初期像、すなわち異型上皮から上皮内癌の病理診断基準の確立することで、さらにその診断根拠となる病理組織学的所見あるいは免疫組織化学的所見を細胞レベルで検討し、診断基準を細胞生物学的に説明することを目指した。すなわちミクロの視点からの研究である。

## 3. 研究の方法

(1) 症例収集：口腔がんおよびその前癌病変症例を、これまでにアジア各地で抽出してきた経験をさらに進展させるとともに、その症例抽出の基本的方法を新規に踏査開始するアラビア・アフリカ地域：ミャンマーのイラワジ川流域とエジプトのナイル川デルタ地域、イエメンおよびスーダンの共同研究者と抽出方法の標準化をおこなった。

(2) 疫学調査：アジア・アラビア・アフリカ

の各国の海外共同研究者およびその共同研究者とそれぞれ現地において上記同様、疫学調査の具体的方法を協議した。すなわち、これまでの調査で作成・改良してきたプロトコールにしたがって、口腔粘膜扁平上皮癌および前癌病変の患者の氏名、年齢、性、住所、民族、初診時期、喫みタバコの種類と量およびその継続時間、口腔衛生状態、口腔症状、経過、処置、予後等を拠点病院で後ろ向きに調査した。また、ミャンマーでは特定の地域を設定して前向きのコホート調査を開始した。以上(1)-(2)については、海外の各共同研究者が新潟に出張するとともにわが国からも調査地域に出張して共同に調査するとともに、次項(3)-(4)に関する実験を実施した。

(3) 口腔粘膜異型上皮・上皮内癌の病理組織学的診断基準の確立：(1)で収集した症例のパラフィンブロックから連続切片を作製し、細胞分化マーカーとしてのケラチン分子種 4・5・6・10・13・14・16・17・18・19・20、細胞増殖マーカーとしての Ki-67、脈管マーカーとしての IV 型コラゲン、CD31、ポドプラニン、血液成分ならびに酸素化マーカーとしてのヘモグロビン、グリコフォリン、ヘムオキシゲナーゼ OH-1、プロテアーゼ活性化受容体 PAR-2 等、細胞外基質ならびにその受容体と分解酵素としてパルカン、テネイシン、エラスチン、インテグリン、ディストログリカン、MMP 各分子種、血管内皮増殖因子 VEGF、表皮増殖因子 KGF、ソニックヘッジホッグ SHH 等に関して組織化学的方法により解析した。細胞増殖性ならびに分化を指標にしながら、上皮内癌を異型上皮から鑑別するのに有用なマーカーを抽出し、上皮内癌に特徴的な病理組織像ならびに免疫組織化学的局在様式を決定することを試みた。なお、各症例の予後との相互検証から、再発性と組織像を対比して、悪性すなわち上皮内癌の臨床的側面からも特定することも計画した。パラフィン切片からは DNA あるいは RNA を抽出調整し、ポリメラーゼ連鎖反応 (PCR) 法による各遺伝子 DNA 断片増幅を行った。さらに口腔がん発症の背景としての口腔形状や唾液流出状況についても検討を加えるとともに、病理組織像の特徴的所見の画像解析による客観的評価法も導入した。

(4) 口腔粘膜異型上皮・上皮内癌の病理組織学的・免疫組織学的特性に関する分子細胞病理学的実験：(3)で採用した病理所見と免疫組織化学的所見のうち、(a)細胞増殖帯を構成する細胞における  $\beta$  カテニンの核移行ならびに E-カドヘリンの消失、(b)ポドプラニン発現、(c)上皮内血管と円形異角化症、(d)上皮内癌でのケラチン 17 発現、(e)上皮内癌におけるケラチン 13 消失、(f)上皮内癌と浸潤癌とで異なる細胞外基質分子の局在移動、(g)扁平上皮癌の浸潤等の現象に関して、蛋白質から

遺伝子レベルまでの機能的な解析を行った。

#### 4. 研究成果

##### (2007 年度)

口腔がんおよびその前癌病変症例の症例抽出の基本的な方法を新規に踏査開始するアラビア・アフリカ地域に技術移転をおこなうために、2007 年度はミャンマーのイラワジ川流域とエジプトのナイル川デルタ地域およびスーダンにおける抽出方法の標準化をおこなった。ミャンマーから共同研究者 Yi Yi Myint 部長ならび Htun Naing Oo 所長らを新潟に招聘して、エジプトには朔が、スーダンには朔とヨルダンの Faleh Sawair 准教授がそれぞれ出張して、詳細を検討した。その結果、二つの方法をとることを計画した。ひとつは過去の発生頻度をがん登録や病院病理ファイルから抽出して算出すること、もうひとつは新鮮例について患者の嘔みタバコ習慣の聞き取り調査を開始することであった。また、新規患者の喫煙ならびに嘔みタバコ習慣との関連を検討するため、アンケート用紙の様式を決定し、各病院に依頼して、新鮮症例の患者ごとに聞き取り調査を開始した。

エジプトでは、Shokria Ghoniam 教授はじめナイル川領域のタンタからアレキサンドリアの口腔病理学者には、嘔みタバコと水タバコの履歴調査を依頼した。スーダンでは、口腔癌のうちとくに口唇癌の頻度が高いこと、それは口腔前庭に刻みタバコを留置して嗜好する習慣と関連していることを確認した。また口腔癌患者はほとんど進行病期に受診するため、前癌病変の収集は困難なことが見込まれた。そこで、ハルツーム大学病院来院口腔扁平上皮癌患者の全身臓器癌との相対比率の算出から調査を開始することを Ahmed Suleiman 教授に依頼した。Sawair 准教授らはイエメンでの調査結果を公表した。

パラフィンブロックの保存状態を解析するために、現地で収集した扁平上皮癌・上皮内癌・異型上皮の症例の中から OSF の有無を評価し、パラフィンブロックから連続切片を作製し、パールカン、コラーゲン、テネイシン、エラスチン等の細胞外基質分子とそれらの細胞膜受容体インテグリン各鎖の免疫組織化学法により病理組織学的病期を分類し、OSF 進行に関わる MMP ほかの細胞外基質分解酵素の発現を形態学的に解析し、線維化背景が発がんに関与する可能性を指摘した。パラフィン標本の PCR を試みたが、組織保存状態が不良で、種々の工夫にもかかわらず増幅困難の場合が多かった。

免疫組織化学的な検討では、上皮内癌における K13 消失と K17 出現が Ki-67 陽性細胞の位置と関連していることから、基底第二層を増殖中心として病変を見直すことの重要性を提案した。また、上皮内癌では p53 遺伝子

変異の頻度上昇が確認された。

##### (2008 年度)

前年度につづき、2008 年度はミャンマーのイラワジ川流域およびモロッコにおける抽出方法を標準化した。ミャンマーでは、Myint 部長らがマンダレー総合病院およびヤンゴン総合病院で症例収集し、さらに患者にタバコ習慣に関するアンケート調査を実施した。その結果、ミャンマーでは、口腔がんは全身のがんのなかで 6 番目に多いこと、その背景として嘔みタバコと喫煙が重要であることが判明した。

モロッコには朔とヨルダンの Sawair 准教授がそれぞれ出張して、嘔みタバコ習慣の広がり調査し、口腔がん症例の抽出と全身臓器癌との相対頻度算出について現地共同研究者 Rifki Chouaib 教授らと協議を行った。

ミャンマーほかの口腔癌・前癌病変のパラフィンブロックから連続切片を作製し、PCR 増幅したが、DNA 保存状不良で結果を得ることは困難と判断した。台湾ならびに中国症例は同国病理医の協力が得られ、検討を開始した。免疫組織化学的には、パールカンの上皮内癌発現と浸潤後間質移行に関連して MMP7 や FGF7 等の発現が対応し、増殖・浸潤性との関連を示唆するデータが得られた。上皮内癌の血管配置に関連して円形異角化症が出現することを確認した。異型上皮と上皮内癌における二層性構造の下半層における増殖マーカーの発現を確認し、増殖細胞配置から病変の病理学的意義づけに成功した。K10 陽性正角化型異型上皮の病理学的概念を提案し、その悪性転化傾向の高いことを明らかにした。さらに K17 発現が癌細胞の増殖性に関与している可能性を 14-3-3σ の共発現から指摘した。

##### (2009 年度)

ミャンマーにおける調査では、Oo 所長と同国保健省の Mau 口腔保健部長との協議の結果、同国の石油発掘精製工場地帯のチャウ市（喫煙禁止区域）で、工場労働者のうち嘔みタバコ習慣のある 350 人と習慣のない 350 人のコホートを設定し、合計 700 人を調査対象となってもらうことを個々に承諾してもらい、口腔衛生状態の調査を開始した。口腔内病変が見出された場合はマンダレー他の歯科医師の協力をえて、病変の生検をおこなった。今後毎年追跡調査を行うことになった。

上皮内癌の円形異角化症において K10 と K17 が出現し、血管破綻が近傍に存在することから、赤血球ヘモグロビン刺激による細胞分化の仮説を提案し、試験管内で HO-1 や PAR-2 との発現と同調していることを検証し、上皮内血管の破綻の重要性を認識した。二層性下半層増殖細胞の β カテニン核移行と E-

カドヘリン消失が同遺伝子プロモータのメチル化によることを証明した。パールカン結合諸因子の二層性下半層での発現亢進を証明した。異型上皮と上皮内癌の組織学的鑑別に上皮釘脚形状の画像解析の手法を導入した結果、連続する二釘脚を抽出して、その類似性を検討することで両者の区別が可能であることを証明した。

(2010年度)

ミャンマーのチャウ市での工場労働者の嘔みタバコ習慣関連の口腔衛生状態に関して前向きコホート調査で調査を開始したところ、同国内不安定な政治状況によりマンダレー他の地域歯科医師の協力を得ることが困難な状況となったため、経過観察が実践できずに推移し、現地入りも困難となった。

上皮内癌に特徴的に発現するポドプラニンの機能的意義について試験管内で検討を開始した結果、同分子は細胞接着とともに増殖性を制御するが細胞遊走性には関与していないことを明らかにし、細胞外基質との分子応答性の仮説を提案した。上皮内癌と微小浸潤癌との鑑別のために、試験管内で共培養実験を行い、癌細胞の間質細胞との接触によってパールカン産生が癌細胞から間質細胞に転換することを証明した。三次元的にもパールカン陽性間質は浸潤癌胞巣深部の孤立胞巣周囲に特徴的に誘導されていることから、パールカンの免疫組織化学による浸潤性判定の科学的意義が確認された。また上皮内癌を中心とする表在性癌の概念を確定した。このほか、口腔粘膜扁平上皮苔癬と比較検討することによって、扁平上皮癌の死細胞に注目し、その判定方法を確立し、癌細胞による死細胞貪食が細胞増殖に関与する結果を明らかにした。正角化型異型上皮の構成細胞のテロメアを検討した結果、テロメア長の短縮と染色体不安定性が検証されたので、同病変の悪性背景としての認識が正当化された。上皮内癌症例の切片作製に上皮部分の伸展のために酢酸処理の有効性を報告した。

以上の疫学的、組織学的ならびに細胞学的検討から、四年の研究期間で、嘔みタバコ関連口腔がんを具体的に証明し、上皮内癌ならびに異型上皮の病理所見の分子機序を解明して科学的根拠を付すことにより、上皮内癌を中心とした口腔表在性癌の病理診断基準を実用的レベルでほぼ確立した。

## 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 30 件)

①Mikami T, Cheng J, Maruyama S, Kobayashi T,

Funayama A, Yamazaki M, Adeola HA, Wu L, Shingaki S, Saito C, Saku T. Emergence of keratin 17 vs. loss of keratin 13: Their reciprocal immunohistochemical profiles in oral carcinoma in situ. *Oral Oncology* 47 (6): 497-503, (2011). 査読有

②Funayama A, Cheng J, Maruyama S, Yamazaki M, Kobayashi T, Syafriadi M, Kundu S, Shingaki S, Saito C, Saku T. Enhanced expression of podoplanin in oral carcinoma in situ and squamous cell carcinomas. *Pathobiology* 78 (3):171-180, (2011). 査読有

③Alvarado CG, Maruyama S, Cheng J, Ida-Yonemochi H, Kobayashi T, Yamazaki M, Takagi R, Saku T. Nuclear translocation of  $\beta$ -catenin synchronized with loss of E-cadherin in oral epithelial dysplasia with a characteristic two-phase appearance. *Histopathology* 58: in press, (2011). 査読有

④Ahsan MS, Yamazaki M, Maruyama S, Kobayashi T, Ida-Yonemochi H, Hasegawa M, Adeola HA, Cheng J, Saku T. Differential expression of perlecan receptors,  $\alpha$ -dystroglycan and integrin  $\beta$ 1, before and after invasion of oral squamous cell carcinoma. *Journal of Oral Pathology & Medicine* 40 (6): in press, (2011) (DOI:10.1111/J.1600-0714.2010.00990.x). 査読有

⑤Oo HN, Myint YY, Maung CN, Oo PS, Cheng J, Maruyama S, Yamazaki M, Yagi M, Sawair FA, Saku T. Oral cancer in Myanmar: a preliminary survey based on hospital-based cancer registries. *Journal of Oral Pathology & Medicine* 40(1):20-26, (2011). 査読有

⑥Ahsan MS, Maruyama S, Cheng J, Al-Eryani K, Yamazaki M, Hasegawa M, Tsuneki M, Saku T. Acetic acid treatment for wrinkle-free oral mucosal epithelia in paraffin section preparation. *Microscopy Research and Technique* 74(3):264-268, (2011). 査読有

⑦Sami MM, Saito M, Muramatsu S, Mikami T, Saku T. A computer-aided distinction method of borderline grades of oral cancer. *IEICE Transactions on Fundamentals of Electronics, Communications and Computer Sciences* E93-A(8):1544-1552, (2010). 査読有

⑧Kobayashi T, Maruyama S, Cheng J, Ida-Yonemochi H, Yagi M, Takagi R, Saku T. Histopathological varieties of oral carcinoma in situ: Diagnosis aided by the immunohistochemistry dealing with the second basal cell layer as the proliferating center of oral mucosal epithelia. *Pathology International* 60(3):156-166, (2010). 査読有

⑨Sami MM, Saito M, Muramatsu S, Mikami T, Al-Eryani K, Sawair FA, Eid RA, Cheng J, Kikuchi H, Saku T. Twin-pair rete ridge

analysis: a computer-aided method for facilitating objective histopathological distinction between epithelial dysplasia and carcinoma in-situ of the oral mucosa. *Oral Medicine & Pathology* 14(3):89-97, (2010). 査読有

- ⑩ Maruyama S, Cheng J, Yamazaki M, Zhou XJ, Zhang ZY, He RG, Saku T. Metastasis-associated genes in oral squamous cell carcinoma and salivary adenoid cystic carcinoma: a differential DNA chip analysis between metastatic and nonmetastatic cell systems. *Cancer Genetics and Cytogenetics* 196(1): 14-22, (2010). 査読有
- ⑪ Sawair FA, Shayyab MH, Al-Rabab'ah MA, Saku T. Prevalence and clinical characteristics of tori and jaw exostoses in a teaching hospital in Jordan. *Saudi Medical Journal* 30(12): 1557-1562, (2009). 査読有
- ⑫ Sawair FA, Ryalat S, Shayyab M, Saku T. The unstimulated salivary flow rate in a Jordanian healthy adult population. *Journal of Clinical Medicine and Research* 1(4): 21-225, (2009). 査読有
- ⑬ Tilakaratne WM, Kobayashi T, Ida-Yonemochi H, Swelam W, Yamazaki M, Mikami T, Alvarado CG, Ahsan MS, Maruyama S, Cheng J, Saku T. Matrix metalloproteinase 7 and perlecan in oral epithelial dysplasia and carcinoma in situ: an aid for histopathologic recognition of their cell proliferation centers. *Journal of Oral Pathology & Medicine* 38(4):348-355, (2009). 査読有
- ⑭ Sawair FA, Al-Mutwakel 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. *International Journal of Environmental Health Research* 17(3):185-195, (2007). 査読有
- ⑮ Jayasooriya PR, Suraweera AK, Saku T, Tilakaratne WM. HBcl2 and Bax protein expression in basaloid squamous cell carcinomas of the oral cavity. *Sri Lanka Dental Journal* 38(1): 30-37, (2008). 査読有
- ⑯ 朔 敬. 口腔粘膜表在性癌 - 上皮内癌の病理診断を中心に - 病理と臨床 26(6): 548-561, (2007). 査読有

[学会発表] (計 45 件)

- ① Hasegawa M, Cheng J, Maruyama S, Yamazaki M, Saku T. Perlecan-binding growth factors in oral superficial carcinoma. 15<sup>th</sup> Biennial Congress of the International Association of Oral Pathologists, August 16-20, 2010, Seoul, South Korea.
- ② 丸山 智, 山崎 学, 程 瑠, 朔 敬. 口腔扁平苔癬のリンパ球浸潤域とパールカ

ン沈着: 異型上皮との鑑別の試み. 第 20 回日本口腔粘膜病学会・第 21 回日本臨床口腔病理学会, 2010 年 7 月 30 日 - 8 月 1 日, 枚方市.

- ③ 山崎 学, 丸山 智, 程 瑠, 朔 敬. 口腔扁平苔癬におけるケラチン 17 の発現様式: 異型上皮との鑑別. 第 20 回日本口腔粘膜病学会・第 21 回日本臨床口腔病理学会, 2010 年 7 月 30 日 - 8 月 1 日, 枚方市.
- ④ Ahsan MS, Maruyama S, Cheng J, Al-Eryani K, Yamazaki M, Hasegawa M, Tsuneki M, Saku T. Acetic acid treatment for wrinkle free oral mucosal epithelia in paraffin section preparation. 第 20 回日本口腔粘膜病学会・第 21 回日本臨床口腔病理学会, 2010 年 7 月 30 日 - 8 月 1 日, 枚方市.
- ⑤ 朔 敬. 口腔粘膜上皮内癌の病理診断の実践的方法とトランスレーショナル研究視点. 第 99 回日本病理学会総会, 2010 年 4 月 27-30 日, 東京都.
- ⑥ 相田順子, 小林孝憲, 丸山 智, 程 瑠, 朔 敬, 泉山七生貴, 他 6 名. 正角化型口腔異型上皮における構成細胞のテロメア長と染色体不安定性について: Q-FISH 法による解析. 第 99 回日本病理学会総会, 2010 年 4 月 27-30 日, 東京都.
- ⑦ Saku T. New tissue architecture of oral carcinoma in-situ characterized by intraepithelial stroma and intraepithelial blood vessels: Biological evidence for its histopathological diagnosis. 4<sup>th</sup> Meeting of Asian Society of Oral and Maxillofacial Pathology, November 6-7, 2009, Beijing, China.
- ⑧ Al-Eryani K, Cheng J, Maruyama S, Yamazaki M, Kobayashi T, Saku T. Hemophagocytosis-related keratinization in squamous cell carcinoma and carcinoma in-situ of the oral mucosa. Joint ECCO 15-34<sup>th</sup> ESMO Multidisciplinary Congress, September 20-24, 2009, Berlin, Germany.
- ⑨ Alvarado CG, Cheng J, Ida-Yonemochi H, Maruyama S, Ahsan MS, Takagi R, Saku T. Loss of  $\beta$ -catenin and E-cadherin in oral epithelial dysplasia with two-phase appearance. 第 98 回日本病理学会総会, 2009 年 5 月 1-3 日, 京都市.
- ⑩ 長谷川真弓, 丸山 智, 程 瑠, 齊藤 力, 朔 敬. 口腔粘膜二層性異型上皮における細胞増殖因子の発現. 第 98 回日本病理学会総会, 2009 年 5 月 1-3 日, 京都市.
- ⑪ Saku T. Recurrence of leukoplakias as evidence for malignancy: histopathological varieties of oral carcinoma in-situ. Asia-pacific congress on Oral Cavity Cancer, 12<sup>th</sup> annual Meeting of Taiwan Cooperative Oncology Group, December 6-7, 2008, Taipei, Taiwan.
- ⑫ Saku T. Clinical and histological manifestation

of oral lesions. The 3<sup>rd</sup> Indonesian Scientific Meeting and Exhibition for Dentistry, November 8-9, 2008, Jember, Indonesia.

- ⑬ 小林孝憲, 依田浩子, 丸山 智, 程 瑠, 高木律男, 齊藤 力, 朔 敬. 正角化型異型上皮: 新しい診断概念の確立とその意義. 第19回日本臨床口腔病理学会, 2008年8月20-22日, 東京都.
- ⑭ 三上俊彦, 程 瑠, 丸山 智, 小林孝憲, 依田浩子, 新垣 晋, 朔 敬. CK17と14-3-3σの共発現が口腔扁平上皮癌で強調される. 第19回日本臨床口腔病理学会, 2008年8月20-22日, 東京都.
- ⑮ Saku T. Histopathological diagnosis for oral cancer and precancer. Asian Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Lectures and Workshop, June 28-29, 2008, Bali, Indonesia.
- ⑯ Al-Eryani K, Maruyama S, Cheng J, Saku T. Pathogenesis of round-shaped dyskeratosis in oral carcinoma in-situ. 14<sup>th</sup> Congress of the International Association of Oral Pathologists, June 21-26, 2008, San Francisco, USA.
- ⑰ Sami MM, Kikuchi H, Saku T. Quantitative analysis of the rete processes for the diagnosis of borderline malignancies in microscopic oral cancer images. 5<sup>th</sup> International Workshop on Computational Systems Biology, WCSB 2008, June 11-13, 2008, Leipzig, Germany.
- ⑱ Saku T. New histopathological criteria for oral borderline malignancies. First Clinical Pathology Conference or the Chinese and Asian Academy of Oral Pathologists, May 18-20, Hangzhou, China.
- ⑲ 丸山 智. 口腔粘膜上皮内癌における p53 遺伝子変異の解析. ワークショップ「口腔粘膜上皮内癌: 診断の科学的根拠」. 第97回日本病理学会総会, 2008年5月15-17日, 金沢市.
- ⑳ 小宮山一雄, 朔 敬. ワークショップ「口腔粘膜上皮内癌: 診断の科学的根拠」. 第97回日本病理学会総会, 2008年5月15-17日, 金沢市.
- ㉑ 小林孝憲, 依田浩子, 丸山 智, 程 瑠, 齊藤 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.
- ㉒ Alvarado CG, Cheng J, Maruyama S, Ida-Yonemochi H, Al-Eryani K, Ahsan MS, 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.
- ㉓ Sami MM, Kikuchi H, Sawair FA, Al-Eryani K, Saku T. Towards a computer aided system for the histopathological diagnosis of oral borderline malignancies. Advances in Cancer

Research: From the Laboratory to the Clinic, American Association for Cancer Research, March 16-19, 2008, Dead Sea, Jordan.

- ㉔ Mikami T, Cheng J, Funayama A, Ida-Yonemochi H, Maruyama S, Shingaki S, Saito C, Saku T. Immunohistochemistry for CK17 in the differential diagnosis of oral borderline malignancies. The 3<sup>rd</sup> Meeting of Asian Society of Oral and Maxillofacial Pathology, November 17-18, 2007, Taipei, Taiwan.
- ㉕ 三上俊彦, 程 瑠, 丸山 智, 新垣 晋, 齊藤 力, 朔 敬. 口腔上皮内癌の診断に有効なケラチン組織化学. 第18回日本口腔病理学会学術大会, 2007年8月9-11日, 岐阜市.
- ㉖ Sawair FA, Al-Eryani K, Maruyama S, Cheng J, Saku T. High relative frequency of oral squamous cell carcinoma in Yemen: qat and tobacco chewing as its aetiological background. 第18回日本口腔病理学会学術大会, 2007年8月9-11日, 岐阜市.
- ㉗ Kundu S, Mikami T, Cheng J, Maruyama S, Kobayashi T, Ahsan MS, Al-Eryani K, Alvarado CG, Saku T. Differential expressions of retinoid receptors in oral squamous cell carcinomas. The 5<sup>th</sup> International Symposium of Molecular Pathology, July 31 – August 2, 2007, Kagoshima, Japan.

[その他] ホームページ等

<http://www.dent.niigata-u.ac.jp/patho/publication/s/index.html>

## 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

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  
(2007年度→2008年度)

山崎 学 (YAMAZAKI MANABU)  
新潟大学・医歯学系・助教  
研究者番号: 10547516  
(2010年度)

### (3) 連携研究者

なし