

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 29 年 6 月 14 日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(B) (海外学術調査)

研究期間：2013～2016

課題番号：25305035

研究課題名(和文) アジア民族間の口腔表在性癌発症背景の分子病理疫学的比較研究

研究課題名(英文) Molecular patho-epidemiological study on the etiological background for oral superficial carcinoma among Asian ethnic groups

研究代表者

程 クン (CHENG, Jun)

新潟大学・医歯学系・准教授

研究者番号：40207460

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,000,000円

研究成果の概要(和文)：高齢化社会への移行に伴い口腔がん、とりわけ表在性扁平上皮癌、が増加しているが、その発生背景を究明するため、アジア諸国とわが国の口腔表在性癌症例を比較検討することを計画して、各地で症例を収集した。まず、科学的根拠に基づく病理診断基準を確立し、その基準にしたがった診断法を各地の研究施設間で均霑化した。ついで、口腔表在性癌の病因は各地で大きく相違するにも関わらず、特定分子の発現を客観的指標に診断を実践することの正当性を証明した。とくに、口腔表在性癌に特徴的に高分化傾向はケラチン(K)17発現で規定される皮膚型正角化という特異的共通項で括られるという事実を確認し、その細胞生物学的意義も説明した。

研究成果の概要(英文)：To investigate the epidemiological and biological backgrounds for the occurrence of oral superficial carcinomas, which are recently increasing in number in Japan with an aging population, we collected those cases from several Asian countries as controls. We firstly established a science/evidence-based standard for histopathological diagnosis of oral superficial carcinomas, with which we eliminated diagnostic disparities among hospitals from those countries. As a result, we confirmed that our new diagnostic standard based on combined expressions of some particular molecules was useful for any cases whose ethnic and etiological backgrounds were obviously different from each other. Hence, we were successful in demonstrating the diagnostic standard certainly worked in any occasions. Among the expressions of the particular molecules, those of keratin 17 were shown by our cell machinery investigations to characterize dyskeratotic carcinoma cells, which mimicked epidermal orthokeratosis.

研究分野：口腔病理学

キーワード：病理学 口腔癌 アジア民族 口腔粘膜表在性癌 分子病理疫学

## 1. 研究開始当初の背景

口腔粘膜癌の発生要因は飲酒、喫煙や嗜好品等の食生活習慣であると一般に信じられてきた。近年わが国では高齢化にともなって口腔がんが増加傾向にあるが、それは主として口腔内に多発性・表在性で浸潤傾向の少ない扁平上皮癌、即ち申請者らが《superficial carcinoma 表在性癌》とよぶタイプの口腔癌（口腔がんはほぼ扁平上皮癌なので以下口腔癌と記載）の増加によるもので、表在性癌患者には飲酒・喫煙の習慣は少ない。われわれは科学研究費補助金の支援を得て、表在性癌の発症状況をわが国と中国を中心に東アジア地域で疫学的調査を実施すると共に病理学的にも比較検討して、発生実態とその生物学的性格付けを行った。その研究経緯で、表在性癌の多発・再発傾向が病理診断精度に関連しており、客観的診断指標となる所見項目を整理することで診断精度が向上し、適切な臨床対応で再発も抑制できることを明らかにし、臨床現場にも有用な貢献を果たしてきた(Kobayashi T, et al., *Histopathology* 2012ほか)。

また、われわれは過去十数年間にわたる中国はじめ各地の大学・研究機関との共同研究によって、まず唾液腺腫瘍のEBウイルス（EBV）の感染状況の実態を調査し、リンパ上皮性癌の発生にEBVが特異的な役割を果たしていることを明らかにした（Jen KY, et al., *Int J Cancer* 2005ほか）。ついでこの共同研究ネットワークを口腔表在性癌調査にも転用して、上記の通りの成果を挙げることができた。この間、たとえばウイルス検出を例に挙げれば、各地の病理標本の遺伝子保存状態によってはDNAならびにRNAの断片化が亢進している場合も多いが、そのような困難な場合でもPCR増幅やin-situ組織化学が可能となる実験技術を開発してきた。

口腔表在性癌の診断のポイントは、この病態が異型上皮から上皮内癌、さらに微小浸潤癌に至るまでのいわゆる悪性境界病変複合体で、口腔表在性癌はフィールド発がん理論の具体例ともいべき病態であるということ認識し、それぞれの段階の病変を細胞分化と細胞増殖帯位置などの客観的根拠に基づいて仕分けするところにあった(Alvarado CG, et al., *Histopathology* 2011ほか)。われわれが提案してきた診断方法によれば、その仕分けは長い経験によらずとも論理的に実施できるので、この診断方法を各地の病理医に技術移転すれば、①口腔癌の多発する南アジア諸国と、②わが国のように口腔癌頻度の低い地域、③中国やインドネシア、ミャンマーなどの口腔癌頻度が中間に位置する東・東南アジアの地域の三群の地域における表在性癌の正確な発生状況が把握できると期待された。

## 2. 研究の目的

以上を背景に、表在性癌という病態に特化して初期病態を確実に把握することで、口腔癌の背景要因を明晰に解析できるようになるが、表在性癌症例を的確に抽出した上でなければ、各地域の発生状況を種々の因子と対比検討するのは無意味となる。その問題を解決した上で口腔癌発症の背景を探るべく、また、これまでの現地踏査で認知し得えた、「口腔癌患者には共通して不良口腔衛生状態があるにもかかわらず口腔癌発生頻度の高い地域と低い地域がある」という興味深い事実に注目し、これまでの病理組織・遺伝子解析主体のアプローチに加えて、現地で実際に調査可能な全身栄養因子の解析もとりにいれて、本研究課題を計画することになった。

## 3. 研究の方法

(1) 症例収集：口腔癌およびその前癌病変症例を、中国・ミャンマー・台湾・インドネシア等の各共同研究者方々に、それぞれ抽出を担当してもらい、肉眼的診断（写真撮影を含む）、口腔細胞診、採血、生検等の試料採取にはそれぞれの大学付属病院の歯科医師に協力を得た。これらの症例については、研究代表者程および日本側研究分担者が各施設に出張し、現地共同研究者と共同で組織標本を検鏡して、われわれの確立してきた口腔表在性癌の診断基準を理解してもらい、診断の均てん化を図った。すなわち、ケラチン分子種ならびに細胞増殖マーカー、細胞外基質の免疫組織化学によって、異型上皮・上皮内癌・微小浸潤癌を的確に区別して正確な診断のうえ症例収集し、抽出した症例をバーチャルスライド化し、その初期の診断基準に関する技術移転は極めて重要なステップとなった。

(2) 疫学調査：各国の海外共同研究者およびその研究協力者ら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、口腔粘膜表在性癌の患者の氏名、年齢、性、住所、民族、初診時期、歯科治療・口腔衛生状態視診、口腔症状、経過、処置、予後等を調査した。その結果については、海外の各共同研究者が新潟に出張して検討し合い、データを確認した。日本国内では新潟県症例を用いた。基本的に前向き調査であった。

(3) 細胞・血液試料採取：(1)項で収集して病理組織診断した症例の一部については、同時にブラシ擦過細胞診と採血をおこなって、各地の病院において細胞診の方法を均てん化した。細胞擦過標本は現地で固定後直ちにパパニコロウ染色を施し、細胞診断をすると同時に、細菌等の混入量を顕微鏡画像解析装置によって定量・数

値化し、肉眼的口腔病態所見写真と照合した。

(4) 口腔粘膜表在性癌に関する病理組織学的評価：(1)項で収集した症例のうち、病理組織学的に口腔粘膜表在性癌が示唆された症例のパラフィンブロックから連続切片を作製し、各種ケラチン(K)19/13/17/10の各分子の発現様式、Ki-67等の細胞周期を免疫組織化学的方法により表在性癌を特異的に鑑別するとともに、異型上皮・上皮内癌・微小浸潤癌の病変域を組織上で決定した。

(5) 口腔粘膜表在性癌におけるケラチン分子種発現動態と口腔衛生・感染・全身栄養パラメータとの関連性評価：各種ケラチン分子の発現動態と細胞診・細菌感染・HPV感染、血清検査結果との二次元、三次元の相関性について解析をおこなった。

(6) 口腔粘膜表在性癌発症背景の特異的分子発現プロファイルの検討：(4)項までに判明した異型上皮・上皮内癌・微小浸潤癌の病変域をLaser-capture microdissection (LCM)法による選択的に切り出し回収し、遺伝子ならびにタンパク質抽出して実験に供した。それら病変の界面に上昇ならびに減弱したタンパク質を液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法でプロテオーム解析した。

#### 4. 研究成果

(1) 口腔粘膜表在性癌症例組織標本のバーチャルスライド化と診断の均てん化

口腔癌およびその前癌病変症例を、中国では上海交通大学口腔医学院と四川大学華西口腔医学院、ミャンマーでは国立医学研究所、台湾では国立台湾大学歯学部、インドネシアではジェンバー大学歯学部、スマトラ・ウタラ大学歯学部、バイチュラハマン大学歯学部から、それぞれ抽出し得た。それら症例の組織標本のバーチャルスライドを蓄積し、コンピュータネットワークによる相互観察討議ができるような環境の基盤整備をおこない、稼働を開始した。申請者らの確立してきた口腔表在性癌の疾患概念と診断基準をより具体的に理解してもらい、診断の均てん化をはかった。とくに免疫組織化学による異型上皮・上皮内癌・微小浸潤癌を的確に区別して正確な診断をおこなう技術的協力インフラストラクチャを確立した。よって、異型上皮・上皮内癌・微小浸潤癌を的確に区別して正確な診断をおこなうことが可能であるという共通認識を確立できた。

本診断基準を反映した術中迅速診断がおこなわれることによって、手術断端からのがん再発が抑制されることも判明した。

(2) 口腔粘膜表在性癌における正角化の意義と細胞診における角化所見の重要性の検討

口腔粘膜表在性癌の病理組織学的特徴は高分化すなわち角化傾向が顕著な点にある。この角化は口腔粘膜では生理的には錯角化しか生じない扁平上皮細胞が皮膚型の正角化をきたすという特異的なものである。そこで、正角化型異型上皮症例の標本ならびに口腔扁平上皮癌由来細胞系 HSC-4 等を用いて正角化関連分子の動態を免疫組織化学的に検討した。その結果、K10とカスパーゼ 14 の陽性は口腔扁平上皮癌と正角化型異型上皮の共通の特徴であること、さらにそれらの陽性細胞では、Hippo 経路の主要な因子である yes-associated protein (YAP)が核から細胞質に移行していることが判明した。さらに試験管内で YAP の RNAi 抑制実験を行ったところ、扁平上皮癌細胞の増殖が抑制され、正角化マーカーとしての K10 とカスパーゼ 14、フィラグリン、インボルクリンの発現が増強された。すなわち、YAP は口腔扁平上皮癌細胞の増殖と角化分化の二つの相反する方向性を調節するスイッチ因子であることが示唆された。

(3) 口腔粘膜表在性癌におけるケラチン 17 発現の意義

口腔扁平上皮癌と上皮内癌の免疫組織学的特徴としての K17 の発現の意義を解明するために、遺伝子の発現を RNAi 法で抑制する実験を実施した。その結果、K17 抑制下ではアダプター分子 14-3-3sigma の発現が細胞質から核内へ移行し、細胞サイズが縮小した。ただし、細胞遊走性に変化はなかった。K17 と 14-3-3σ の共局在は組織レベルでも確認されたので、K17 による異角化現象が細胞増殖性を規定して癌細胞としての特性を制御していることが判明した

(4) 口腔粘膜表在性癌における細胞診判定基準

口腔細胞診においては核異型性が判定の基準とは従来看過されてきた。そこで、細胞質性状、とくに角化に注目して検討した。すなわち、①同心円状角化細胞配置構造、②多数の角化細胞の出現、③奇妙な角化細胞形状、④角化球、⑤不規則な線維状細胞質の五項目の出現が口腔扁平上皮癌のとくに高分化型症例に特徴的であり、それらを認知することによって核異型に依存するベセスダ方式より診断精度の高いことを証明した。なお、口腔細胞診における混入異物については噛みタバコ関連の食物残渣の可能性が示唆されたものの完全な同定には成功していない。

(5) 口腔粘膜表在性癌の側方浸潤界面におけるケラチンならびに特異的分子発現のプロテオーム解析による検討

口腔粘膜表在性癌のなかでも上皮内癌は多発性が特徴であり、癌と非癌組織が多数の界面を形成しているが、界面での細胞動態は未詳であった。浸潤界面部の癌組織と非癌部の粘膜上皮から蛋白質を抽出し、質

量分析法によってそれぞれに発現する蛋白質を網羅的に解析した結果、癌部で最大約1800、非癌部で約1300の蛋白質が同定された。癌で特異的に同定された分子のうち、12種以上のケラチン分子群のなかでK17の増加とK13の減少が顕著で、異角化としてのK17発現が口腔扁平上皮癌を特徴づける形質であることを再確認した。そのほかにはSpliceosome関連分子などの増加が認められた。癌界面で増加した数分子のうちladinin-1は、HSC-2細胞株でのsiRNA発現抑制実験から、癌細胞の増殖あるいは生存に関連する可能性が示唆された。したがって、癌-非癌界面で特定分子の動態のあることが示唆された。

#### (6) 研究総括

以上のように、口腔粘膜表在性癌について、新たな疾患概念を確立し、その疾患概念は国際的にも認知されるようになった。その疾患概念は最終的には病理組織学的に規定できるものとしたが、そのための生物学的ならびに疫学的根拠を明らかにする過程が重要であったので、科学研究費補助金の支援により、多方向からの解析が可能であったことが大きな推進力となった。

### 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18件)

- ① Hara H, Misawa T, Ishii E, Nakagawa M, Koshiishi S, Amemiya K, Oyama T, Tominaga K, Cheng J, Tanaka A, Saku T. Differential diagnosis of well-differentiated squamous cell carcinoma from non-neoplastic oral mucosal lesions: New cytopathologic evaluation method dependent on keratinization-related parameters but not nuclear atypism. *Diagnostic Cytopathology*, 査読有, 45(5), 2017, 406-417. (DOI: 10.1002/dc.23685)
- ② Abé T, Maruyama S, Yamazaki M, Xu B, Babkair H, Sumita Y, Cheng J, Yamamoto T, Saku T. Proteomic and histopathological characterization of the interface between oral squamous cell carcinoma invasion fronts and non-cancerous epithelia. *Experimental and Molecular Pathology*, 査読有, 102(2), 2017, 327-336. (DOI: 10.1016/j.yexmp.2017.02.018)
- ③ Babkair H, Yamazaki M, Uddin MS, Maruyama S, Abé T, Essa A, Sumita Y, Ahsan MS, Swelam W, Cheng J, Saku T. Aberrant expression of the tight junction molecules claudin-1 and zonula occludens-1 mediates cell growth and invasion in oral squamous cell carcinoma. *Human Pathology*, 査読有, 57(1), 2016, 51-60. (DOI: 10.1016/j.humpath.2016.07.001)
- ④ Hasegawa M, Cheng J, Maruyama S, Yamazaki M, Abé T, Babkair H, Saito C, Saku T. Differential immunohistochemical expression profiles of perlecan-binding growth factors in epithelial dysplasia, carcinoma in-situ, and squamous cell carcinoma of the oral mucosa. *Pathology-Research and Practice*, 査読有, 212(5), 2016, 426-436. (DOI: 10.1016/j.prp.2016.02.016)
- ⑤ Hara Y, Ikeda N, Takagi R, Horino K, Iida A, Nishiyama H, Hayashi T, Cheng J, Saku T. Basaloid squamous cell carcinoma of the uvula: Report of a case and review of the literature. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine, and Pathology*, 査読有, 28(3), 2016, 234-238. (DOI: 10.1016/j.ajoms.2015.10.004)
- ⑥ Essa AAM, Yamazaki M, Maruyama S, Abé T, Babkair H, Raghieb AM, Megahed EMED, Cheng J, Saku T. Tumor-associated macrophages are recruited and differentiated in the neoplastic stroma of oral squamous cell carcinoma. *Pathology*, 査読有, 48(3), 2016, 219-227. (DOI: 10.1016/j.pathol.2016.02.006)
- ⑦ Dhanuthai K, Rojanawatsirivej S, Somkotra T, Shin HI, Hong SP, Darling M, Ledderhof N, Khalili M, Thosaporn W, Rattana-Arpha P, Saku T. Geriatric oral lesions: A multicentric study. *Geriatrics & Gerontology International*, 査読有, 16(2), 2016, 237-243. (DOI: 10.1111/ggi.12458)
- ⑧ Al-Eryani K, Cheng J, Abé T, Maruyama S, Yamazaki M, Babkair H, Essa A, Saku T. Protease-activated receptor 2 modulates proliferation and invasion of oral squamous cell carcinoma cells. *Human Pathology*, 査読有, 46(7), 2015, 991-999. (DOI: 10.1016/j.humapath.2015.03.003)
- ⑨ Mikami T, Maruyama S, Abé T, Kobayashi T, Yamazaki M, Funayama A, Shingaki S, Kobayashi T, Cheng J, Saku T. Keratin 17 is co-expressed with 14-3-3 sigma in oral carcinoma in situ and squamous cell carcinoma and modulates cell proliferation and size but not cell migration. *Virchows Archiv*, 査読有, 466(5), 2015, 559-569. (DOI: 10.1007/s00428-015-1735-6)
- ⑩ Yamazaki M, Maruyama S, Abé T, Essa A, Babkair H, Cheng J, Saku T. MFG-E8 expression for progression of oral squamous cell carcinoma and for self-clearance of apoptotic cells. *Laboratory Investigation*, 査読有, 94(11), 2014, 1260-1272. (DOI:10.1038/labinvest.2014.108)
- ⑪ Essa AAM, Yamazaki M, Maruyama S, Abé T, Babkair H, Cheng J, Saku T. Keratin pearl degradation in oral squamous cell carcinoma: reciprocal roles of neutrophils and macrophages. *Journal of Oral Pathology and Medicine*, 査読有, 43(10), 2014, 778-784. (DOI: 10.1111/jop.12197)
- ⑫ Miyota S, Kobayashi T, Abé T, Miyajima H, Nagata M, Hoshina H, Kobayashi T, Saku T. Intraoperative assessment of surgical margins of oral squamous cell carcinoma using frozen sections: a practical clinicopathological management for recurrences. *Biomed Research International*, 査読有, 2014, 2014, 823968 (9 pages). (DOI: 10.1155/2014/823968)

- ⑬ Metwaly H, Abdel-Moniem ME, Saku T. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and inducible nitric oxide synthase (iNOS) in oral lichen planus: An immunohistochemical study for the correlation between vascular and lymphocytic reactions. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine, and Pathology*, 査読有, 26(3), 2014, 390-396. (DOI: 10.1016/j.ajoms.2013.09.009)
- ⑭ The Working Committee for New Histopathological Criteria for Borderline Malignancies of the Oral Mucosa, the Japanese Society of Oral Pathology (JSOP) (including Saku T, Cheng J). Carcinoma in-situ of the oral mucosa: its pathological diagnostic concept based on the recognition of histological varieties proposed in the JSOP Oral CIS Catalog. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine and Pathology*, 査読有, 26(3), 2014, 397-406. (DOI: 10.1016/j.ajoms.2013.11.003)
- ⑮ Maruyama S, Shimazu Y, Kudo T, Sato K, Yamazaki M, Abé T, Babkair H, Cheng J, Saku T. Three-dimensional visualization of perlecan-rich neoplastic stroma induced concurrently with the invasion of oral squamous cell carcinoma. *Journal of Oral Pathology and Medicine*, 査読有, 43(8), 2014, 627-636. (DOI: 10.1111/jop.12184)
- ⑯ Maruyama S, Itagaki M, Ida-Yonemochi H, Kubota T, Yamazaki M, Abé T, Yoshie H, Cheng J, Saku T. Perlecan-enriched intercellular space of junctional epithelium provides primary infrastructure for leucocyte migration through squamous epithelial cells. *Histochemistry and Cell Biology*, 査読有, 142(3), 2014, 297-305. (DOI: 10.1007/s00418-1198)
- ⑰ Tsuneki M, Yamazaki M, Maruyama S, Cheng J, Saku T. Podoplanin-mediated cell adhesion through extracellular matrix in oral squamous cell carcinoma. *Laboratory Investigation*, 査読有, 93(8), 2013, 921-932. (DOI: 10.1038/labinvest.2013.86).
- ⑱ Al-Eryani K, Cheng J, Abé T, Yamazaki M, Maruyama S, Tsuneki M, Essa A, Babkair H, Saku T. Hemophagocytosis-mediated keratinization in oral carcinoma in-situ and squamous cell carcinoma: a possible histopathogenesis of keratin pearls. *Journal of Cellular Physiology*, 査読有, 228(10), 2013, 1977-1988. (DOI: 10.1002/jcp.24364)
- [学会発表] (計 25 件)
- ① Essa AAM, Yamazaki M, Maruyama S, Abé T, Babkair H, Raghieb AM, Megahed EMED, Cheng J, Saku T. Tumor-associated macrophages are recruited and differentiated in the neoplastic stroma of oral squamous cell carcinoma. Cell Symposia 100 Years of Phagocytes, September 19-22, 2016, Giardini Naxos, Sicily (Italy)
- ② Sumita Y, Maruyama S, Yamazaki M, Abé T, Babkair H, Takagi R, Cheng J. SOX9 expression in oral epithelial lesions and squamous cell carcinoma. 18<sup>th</sup> International Congress on Oral Pathology and Medicine. September 8-11, 2016, ITC Grand Chola Hotel, Chennai (India)
- ③ Saku T. Histopathogenetic varieties of mucous gland ductal openings in the oral mucosa. 39<sup>th</sup> Annual Congress of the Association for Dental Sciences of the Republic of China, September 2-4, 2016, Taipei International Convention Center, Taipei (Taiwan)
- ④ Abé T, Maruyama S, Yamazaki M, Babkair H, Sumita Y, Cheng J, Saku T. Proteome profiling at the lateral interface of oral squamous cell carcinoma/carcinoma in-situ. 第 27 回日本臨床口腔病理学会総会・学術大会, 2016 年 8 月 10-12 日, 広島大学広仁会館 (広島県・広島市)
- ⑤ Yamazaki M, Maruyama S, Abé T, Babkair H, Sumita Y, Cheng J. Apoptotic cell clearance upregulates cancer cell activities in oral squamous cell carcinoma. 第 27 回日本臨床口腔病理学会総会・学術大会, 2016 年 8 月 10-12 日, 広島大学広仁会館 (広島県・広島市)
- ⑥ 隅田賢正, 丸山 智, 山崎 学, 阿部 達也, バブカイル ハムザ, 高木律男, 程 瑠. 口腔扁平上皮癌における SOX9 発現様式の解析. 第 27 回日本臨床口腔病理学会総会・学術大会, 2016 年 8 月 10-12 日, 広島大学広仁会館 (広島県・広島市)
- ⑦ 丸山 智, 山崎 学, 阿部 達也, バブカイル ハムザ, 隅田賢正, 程 瑠. 口腔表在性病変における P53 免疫組織化学的検索の取り組み. 第 27 回日本臨床口腔病理学会総会・学術大会, 2016 年 8 月 10-12 日, 広島大学広仁会館 (広島県・広島市)
- ⑧ 山崎 学, 丸山 智, 阿部達也, 近藤英作, 程 瑠. がん細胞による死細胞処理: その生物学的意義. 第 13 回日本病理学会カンファレンス, 2016 年 7 月 29-30 日, 六甲山ホテル (兵庫県・神戸市)
- ⑨ 阿部達也, 丸山 智, 山崎 学, 許 波, Hamzah Babkair, 隅田賢正, 程 瑠, 山本 格, 朔 敬. 口腔表在癌と非癌部粘膜上皮との界面における細胞競合現象の解析. 第 105 回日本病理学会総会. 2016 年 5 月 12-14 日, 仙台国際センター会議棟・展示棟, (宮城県・仙台市)
- ⑩ Abé T, Maruyama S, Yamazaki M, Cheng J, Saku T. Proteomics of the lateral interface of oral squamous cell carcinoma. The Global Oral Cancer Forum, March 4-5, 2016, New York University's Kimmel Center, New York (USA)
- ⑪ Saku T. Histopathological diagnostic criteria of oral carcinoma in-situ: The first and key step for better treatment of oral cancer to be shared equally across the world. 7<sup>th</sup> Annual Meeting of Asia Society of Oral & Maxillofacial Pathology, October 17-18, 2015, Howard International House, Taipei (Taiwan)
- ⑫ Abé T, Maruyama S, Yamazaki M, Babkair H, Sumita Y, Cheng J, Saku T. YAP modulates proliferation-differentiation phase switching in oral squamous cell carcinoma and its differentiation represents skin-type orthokeratosis. 7<sup>th</sup> Annual Meeting of Asia Society of Oral & Maxillofacial Pathology, October 17-18, 2015,

Howard International House, Taipei (Taiwan)

- ⑬ Babkair H, Yamazaki M, Abé T, Maruyama S, Sumita Y, Cheng J, Saku T. Tight junction molecules are differentially engaged in the neoplastic process of oral squamous epithelial cells towards squamous cell carcinoma. 第 26 回日本臨床口腔病理学会総会・学術大会, 2015 年 7 月 29-31 日, 北海道大学学術交流会館 (北海道・札幌市)
- ⑭ Babkair H, Yamazaki M, Abé T, Maruyama S, Cheng J, Saku T. Tight junction molecules are involved in the neoplastic process of oral squamous epithelial cells. 第 104 回日本病理学会総会. 2015 年 4 月 30 日-5 月 2 日, 名古屋国際会議場 (愛知県・名古屋市)
- ⑮ 阿部達也, 丸山 智, 山崎 学, Babkair Hamzah, 程 珺, 朔 敬. 口腔扁平上皮癌および正角化型異型上皮における正角化関連分子の動態. 第 104 回日本病理学会総会. 2015 年 4 月 30 日-5 月 2 日, 名古屋国際会議場 (愛知県・名古屋市)
- ⑯ Cheng J, Al-Eryani K, Abé T, Maruyama S, Yamazaki M, Babkair H, Saku T. Protease-activated receptor-2 modulates proliferation and invasion of oral squamous cell carcinoma cells. Asian Oncology Summit 2015, April 10-12, 2015, Shanghai International Convention Center, Shanghai (China)
- ⑰ Cheng J, Wu L, Ahsan MS, Maruyama S, Yamazaki M, Abé T, Saku T. Histopathological varieties of inarticulate papilloma of the oral cavity. 93<sup>rd</sup> General Session & Exhibition of the International Association of Dental Research, March 9-14, 2015, Hynes Convention Center, Boston (USA)
- ⑱ Babkair H, Yamazaki M, Maruyama S, Abé T, Cheng J, Saku T. Tight junction molecules are expressed in oral squamous cell carcinoma. 93<sup>rd</sup> General Session & Exhibition of the International Association of Dental Research, March 9-14, 2015, Hynes Convention Center, Boston (USA)
- ⑲ Babkair Hamzah, 程 珺, 阿部達也, 丸山 智, 山崎 学, 朔 敬. 頬粘膜腫瘍. 第 25 回日本臨床口腔病理学会総会・学術大会, 2014 年 8 月 27-28 日, 新潟日報メディアシップ (新潟県・新潟市)
- ⑳ Ahsan MS, Cheng J, Maruyama S, Saku T. Intraductal papilloma of minor salivary glands: its differential diagnosis from pleomorphic adenoma by immunohistochemistry. 17<sup>th</sup> International Congress on Oral Pathology and Medicine, May 25-30, 2014, Istanbul Military Museum, Istanbul (Turkey)
- ㉑ Abé T, Maruyama S, Yamazaki M, Babkair H, Cheng J, Saku T. Orthokeratinization-related factors in the oral dysplasia squamous cell carcinoma sequences. 17<sup>th</sup> International Congress

on Oral Pathology and Medicine, May 25-30, 2014, Istanbul Military Museum, Istanbul (Turkey)

- ㉒ Babkair Hamzah, 山崎 学, 阿部達也, Essa Ahmed, 丸山 智, 程 珺, 朔 敬. Tight junction molecules claudin 1 and zonula occludens 1, in oral squamous cell carcinoma. 第 103 回日本病理学会総会, 2014 年 4 月 24-26 日, 広島国際会議場 (広島県・広島市)
- ㉓ 阿部達也, 丸山 智, Essa Ahmed, Babkair Hamzah, 山崎 学, 程 珺, 朔 敬. 扁平上皮癌シーケンスにおける正角化関連分子の発現動態. 第 103 回日本病理学会総会, 2014 年 4 月 24-26 日, 広島国際会議場 (広島県・広島市)
- ㉔ Essa AA, Yamazaki M, Maruyama S, Abé T, Cheng J, Saku T. Connexin, a gap junction molecule, in oral carcinoma in-situ and squamous cell carcinoma. 第 24 回日本臨床口腔病理学会総会・学術大会, 2013 年 8 月 28-30 日, 日本大学理工学部 1 号館 CST ホール(東京都・千代田区)
- ㉕ 程 珺, 丸山 智, 阿部達也, 山崎 学, 朔 敬. 口蓋腫瘍. 第 24 回日本臨床口腔病理学会総会・学術大会, 2013 年 8 月 28-30 日, 日本大学理工学部 1 号館 CST ホール(東京都・千代田区)

[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

程 珺 (CHENG, Jun)

新潟大学・医歯学系・准教授

研究者番号: 40207460

### (2) 研究分担者

丸山 智 (MARUYAMA, Satoshi)

新潟大学・医歯学総合病院・講師

研究者番号: 30397161

山崎 学 (YAMAZAKI, Manabu)

新潟大学・医歯学系・助教

研究者番号: 10547516

阿部 達也 (ABE, Tatsuya)

新潟大学・医歯学総合病院・医員

研究者番号: 70634856

朔 敬 (SAKU, Takashi)

新潟大学・医歯学系・教授

(平成 28 年度 4 月 1 日より

大阪歯科大学・歯学部・客員教授)

研究者番号: 40145264

### (3) 連携研究者

なし