

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 10 日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25462849

研究課題名(和文) 口腔扁平上皮癌の浸潤開始スイッチ関連分子のプロテオーム解析

研究課題名(英文) Proteome analysis of invasion starter molecules in oral squamous cell carcinoma

研究代表者

程 くん (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) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：口腔扁平上皮癌の浸潤性が獲得される機序の詳細は未だ不明である。そこで、非浸潤性の上皮内癌と明瞭な遊離胞巣を伴う浸潤癌の組織標本を用いて病巣周囲に発現している蛋白質を網羅的に解析して、腫瘍実質と周囲正常粘膜、腫瘍実質-間質界面で、癌細胞と非癌細胞または癌細胞と宿主間質細胞のあいだにどのようなクロストークが生じて浸潤性の決定がなされるのかを免疫組織化学法を応用して顕微組織分画した試料をプロテオーム解析した。その結果、浸潤界面形成を特徴づける蛋白質分子群を同定し、浸潤開始の機序を理解する端緒としえた。病理組織学的な浸潤レベルの認知・判定を科学的客観的に評価する方法にも展望が得られた。

研究成果の概要(英文)：The molecular mechanism of invasion of oral squamous cell carcinoma still remains unknown. To understand what sort of crosstalk between cancer cells and surrounding non-cancerous epithelial cells or stromal cells, we performed proteome analyses of laser-capture microdissected samples obtained from the interfaces between cancer cell nests and their surrounding non-cancerous epithelium of the oral mucosa or stromal tissues, which were objectively visualized by the aid of immunohistochemistry. As a result, we have determined proteins which were specifically expressed at both cancer and non-cancer sides of the interface zone. They were immunohistochemically identified to be expressed more in cancer or non-cancer sides. Thus, these newly identified molecules are considered to function in regulating squamous cell carcinoma cells to start to invade. It is expected to understand the machinery of cancer invasion when these molecules are investigated more in detail.

研究分野：口腔病理学

キーワード：口腔癌 扁平上皮癌 浸潤制御 実質-間質 分子病理学

1. 研究開始当初の背景

申請者らは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解析してきた。これまで唾液腺腺様嚢胞癌由来細胞ACC2/ACCM等あるいは口腔粘膜扁平上皮癌由来細胞ZK-1/MK-1等を用いて、試験管内で、細胞種による細胞外基質(ECM)分子産生特性を解析し、上皮性細胞によるECM生合成による間質形成能を確定した。ECMのなかでも、とくに基底膜型ヘパラン硫酸プロテオグリカンのパールカンについては、正常細胞から癌細胞まで解析し、ついで腫瘍性ファイブロネクチンの性格付けも行うなど、腫瘍性ECMの理解に貢献してきたと自負している。

その後、申請者らは生体内の口腔粘膜上皮内癌(CIS)の実質胞巣内にパールカンなどのECMが配置されることを示し、<上皮内間質intraepithelial stroma>と呼ぶべき癌細胞間スペースの存在とその意義を強調してきた。それから癌の生物学のみならず病理診断学的にも有用な概念と認識された。一方、線維芽細胞等の間質細胞の誘導する結合組織性間質の存在と機能も重要で、扁平上皮癌(SCC)細胞が浸潤を契機に自主的に行っていたECM産生を間質細胞に依存するようになる実質-間質のECM代謝交替現象を発見した。この現象は試験管内での癌細胞・線維芽細胞の共培養実験で確認し、さらに生体の癌組織ではECMシグナル受容は単純なものではなく、同一のECM分子をインテグリン等の複数の受容体分子が癌組織空間内の位置特異的に配置することも判明した。以上の結果から、申請者らは口腔SCCの<浸潤とは腫瘍性間質が誘導されることと同義である>の概念のもとに、腫瘍性間質の出現をパールカンの免疫組織化学で客観的に明示して、口腔癌の浸潤性の病理学的判定に応用してきた。

一方、一般的通念に従って、申請者らも胞巣遊離のない非浸潤性の上皮内癌には間質誘導はないと規定してきたが、果たしてそうなのか疑問もあった。というのは、上皮内癌の病理診断基準として申請者らは基底膜ゾーンが肥厚する所見を重要視してきたが、同時に基底膜領域周縁にも線維化を含めて間質空間の改造現象の出現していることに気づいてきたからである。しかし、口腔粘膜には食道以下の消化管の粘膜筋板のような組織学的な浸潤判定の指標がないので、SCC胞巣が三次元的に遊離している様子をパールカンで特徴づけられる間質誘導との関連を明らかにしたいと考えた。同時に、その浸潤のスイッチが入

る分子機序という発想に至ったのであるが、それには浸潤界面に発現している蛋白質を網羅的に解析し、それらを整理することによって、浸潤開始に関わる蛋白質を決定することができるのではないかと考えた。

2. 研究の目的

上記の研究展開のとおり、日常の病理診断業務で最も困難な口腔扁平上皮癌の浸潤性の判定を科学的根拠に基づき高精度に実施するという懸案は、腫瘍間質の基礎研究をもとにトランスレーショナルに解決を図るしかないことを認識してきた。その経過で、申請者らは、癌浸潤という現象を病理組織学的にどのように捉えるかの基本的命題に正面から向き合うには、組織学的には非浸潤性の上皮内癌を取り巻く間質環境が浸潤癌のそれとどのように異なっているかを明らかにし、癌の浸潤性が実現される分子機構を理解する必要があると考え、癌細胞と非癌細胞(上皮・間質細胞)の界面に注目して浸潤制御の分子機構を究明すべく本研究課題を計画した。とくに癌・非癌界面には、細胞競合現象が惹起されているのではないかと想定し、合わせて癌浸潤と細胞競合との関連を明らかにできるものと期待した。

3. 研究の方法

(1) 免疫組織化学的実験と三次元再構築: 口腔粘膜扁平上皮癌の外科摘出材料ホルマリン固定パラフィン包埋標本について、それぞれパールカンほかのECMあるいは細胞骨格・細胞死関連分子の免疫組織化学の結果をもとに、連続切片200枚作製し、ECM分子とケラチン分子種とで腫瘍性間質と癌胞巣を識別し、バーチャルスライド法で写真撮影を行い、三次元的に再構築した。

(2) Laser-capture microdissection (LCM)法による組織切片の選択的顕微切り出し回収: 免疫組織化学的に描出した連続切片を参考にして、浸潤癌の粘液様基質を伴う炎症性細胞浸潤のない線維芽細胞主体の間質とその取り囲む実質とを、遊離胞巣のない上皮内癌では癌胞巣周囲の結合組織層と上皮層あるいは側方進展部界面を、扁平上皮癌では、癌胞巣最外層(基底第一層)、傍基底層(基底第二層)、より上方層あるいは癌胞巣中心部、胞巣周囲間質、遠位間質をそれぞれ区別して回収し、遺伝子ならびに蛋白質抽出実験に供した。

(3) プロテオーム解析による界面に発現の上昇ならびに減弱した蛋白質の同定：上記の LCM 試料を可溶化後、チューブゲル法などを利用してペプチド抽出し、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。emPAI 法による定量的解析で、界面特異的蛋白質を選択した。組織切片と口腔扁平上皮癌由来細胞株 HSC-2 で、それらの発現状態を確認した。

(4) 組織ならびに細胞における LC-MS/MS 法同定蛋白質の発現状況の確認：酵素抗体法または蛍光抗体法によって、上記実験で同定された各分子の抗体をもちいて、実際の CIS・SCC 組織または SCC 由来細胞における発現状況を確認した。

(5) 口腔 CIS と SCC の特異的機能分子の発現の意義：これまで同定してきた CIS または SCC に特異的に発現する機能性蛋白質を同定してきていたが、それらの分子の具体的な機能を決定するべく、SCC 由来細胞を用いた試験管内実験を行った。

4. 研究成果

(1) 免疫組織化学的実験と三次元再構築によって、癌胞巣と腫瘍性間質の三次元的関連を明らかにし、浸潤癌の胞巣の連続性・分離性を検討すると共に腫瘍性間質の誘導レベルとの相関性について検討した。結果として、二次元で見られた扁平上皮癌の遊離胞巣の形成は真の癌の浸潤性性格を判定するのではなく、癌胞巣周囲に囲まれたパールカン陽性間質は、癌の浸潤性格を獲得したのちに誘導された癌性固有間質であり、そのパールカン陽性の間質の出現は、より客観的な口腔癌の判断基準になるべきことが判明した。パールカンという細胞外基質の沈着が浸潤の前後で癌胞巣内外にスイッチする現象を捉え、病理組織学的浸潤の客観的判定に有用であることを確認できた（業績⑨）。

また、細胞外基質パールカンとその受容体 VEGF、KGF、flt-1、SHH などの細胞増殖因子の関連性について検討し、正常粘膜上皮では発現しないに対し、異型上皮・上皮内癌・浸潤癌においては、前癌病変からの細胞増殖性や浸潤性格の獲得に一致して、発現レベルが増強した結果が得られ、パールカンとそれら細胞増殖因子は、癌の増殖性だけでなく、浸潤性にも機能することを明らかにした（業績⑩）。

さらに、口腔扁平上皮癌角化胞巣についても

連続切片法で解析し、いわゆる癌真珠の分解崩壊にいたる過程では、インタクトステージ、好中球のリクルートステージ、好中球優勢ステージ、CD163 陽性、CD204 陽性マクロファージ優勢ステージという四つの段階を経て完成させる自然史を明らかにした（業績⑥）。

(2) 免疫組織化学的に描出した連続切片を参考にして、上皮内癌の側方進展部界面について、癌胞巣遠位端、癌胞巣側方界面、非癌上皮部界面、非癌上皮遠位端を区別して回収し、遺伝子ならびに蛋白質抽出してプロテオーム解析を行ったところ、非癌部では 1,000 強の分子が発現されているの比べて、癌胞巣からは 4,000 以上の蛋白質が同定され、癌胞巣における細胞活性化状況がまず確認された。癌胞巣は免疫組織化学的に keratin (K) 17 陽性・K13 非陽性で識別したが、プロテオーム解析結果でも、K17 の癌胞巣における 10 倍以上の発現亢進と K13 の 60 倍を超える発現低下が確認され、免疫組織化学的な癌・非癌同定法の正当性ととも LCM 法の手技の正確さが証明された。

(3) 界面を形成していた癌部では、emPAI 高値の tubulin alpha-1A chain、histone H1.4 ほか 7 分子を同定した。非癌側からは uncharacterized protein C2orf54 ほか 8 分子が特異的と判定した。癌部と非癌部の隣接・遠位二区分間を比較したところ、角化細胞分化関連分子 CALML5、基底膜(ECM)関連分子 LAD1、プロテクチン RPL、細胞骨格関連分子 RHOA などの上昇傾向と同時に、MUC21 など癌胞巣で発現しない分子のあることも明らかにできた。

(4) 以上の特定された分子の癌・非癌部特異的発現状況は口腔 SCC・CIS 組織切片と培養 HSC-2 細胞において免疫組織化学的に確認できた。すなわち、われわれのプロテオーム解析の技術精度が高いことが確認できた。一方、当初期待していた細胞競合の関わる既知の関連分子あるいは細胞死関連分子は今回のプロテオーム解析では同定されなかった。したがって、浸潤開始には細胞競合による細胞死という現象とは関連せず進行する現象である可能性が示唆された。

(5) 口腔粘膜 SCC・CIS に関する分子病理学的実験により、とくに CIS を中心に、がん特異的機能分子の発現様式を同定し、浸潤性獲得、分化発現の分子機構をあわせて検討し、その生物

学的意義について培養口腔癌細胞系を用いて裏付けをとる実験を重ねた。それらの代表的な成果は以下のとおりである。

① 口腔がんの生物学的特性の解明について、すでに口腔 SCC の診断マーカーであるポドプラニンという分子を同定していた研究経緯で、業績①は初めて口腔癌細胞におけるポドプラニンの機能が細胞外器質を介して細胞同士を繋ぎ止めることにあり、その結果、増殖浸潤に関与していることを明らかにした。業績⑤は癌細胞のなかに生じるアポトーシス細胞の自己食食が癌細胞自身の浸潤・増殖に貢献していることを証明した。業績⑫では、PAR-2 という扁平上皮角化誘導因子が SCC 細胞の増殖と浸潤を制御していることを明らかにした。その他、connexin 43 などの gap junction 分子と claudin 1・zonula occludens 1 などの tight junction 分子についても、それらの局在と ECM の動態関連を確認できた。

いずれも細胞生物学的な試験管内データによる解析で、ヒトの口腔がんとして圧倒的多数を占める扁平上皮癌の生物学的特性を多面的に解析して、将来の制がん対策の基礎となることを目指したトランスレーショナルな視点で実施されたものである。いずれも扁平上皮癌細胞の増殖のメカニズムに切り込んだもので、これらの分子経路を遮断して細胞増殖を制御するという治療開発への可能性を示した。

② 扁平上皮細胞の角化分化の概念を導入した口腔 CIS の病理診断基準の策定について、われわれはすでに口腔粘膜上皮細胞が悪性化過程で K13 という分子の発現を停止するメカニズムを説明した。そこから出発して、業績⑫は癌細胞で K17・K10 が発現するのが上皮層・癌巣内の出血に起因するヘモグロビン食食によることを明らかにし、いわゆるがん真珠の生成機序を説明した。業績④は K17 の発現が癌細胞の増殖性を安定化することに意義があることを証明した。いずれも、日本臨床口腔病理学会が提唱してきた口腔上皮内癌診断基準にケラチン分子種の免疫組織化学を導入すること（業績⑧）に、科学的な根拠をあたえたもので、橋渡し研究としての意義が特記される。また、これらの知見を口腔の嚢胞性病変について応用して興味ある成果を発表することもできた。

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 12 件)

- ① Hasegawa M, Cheng J, Maruyama S, Yamazaki M, Abe 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)
- ② Essa AAM, Yamazaki M, Maruyama S, Abe T, Babkair H, Raghib 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): 219-227, 2016. (DOI: 10.1016/j.pathol.2016.02.006)
- ③ Al-Eryani K, Cheng J, Abe 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): 991-999, 2015. (DOI: 10.1016/j.humapath.2015.03.003)
- ④ Mikami T, Maruyama S, Abe 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): 559-569, 2015. (DOI: 10.1007/s00428-015-1735-6)
- ⑤ Yamazaki M, Maruyama S, Abe 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): 1260-1272, 2014. (DOI:10.1038/labinvest.2014.108)
- ⑥ Essa AAM, Yamazaki M, Maruyama S, Abe 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): 778-784, 2014. (DOI: 10.1111/jop.12197)
- ⑦ Miyota S, Kobayashi T, Abe 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: 823968 (9 pages), 2014. (DOI: 10.1155/2014/823968)

- ⑧ 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): 397-406, 2014. (DOI: 10.1016/j.ajoms.2013.11.003)
- ⑨ Maruyama S, Shimazu Y, Kudo T, Sato K, Yamazaki M, Abe 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): 627-636, 2014. (DOI: 10.1111/jop.12184)
- ⑩ Maruyama S, Itagaki M, Ida-Yonemochi H, Kubota T, Yamazaki M, Abe T, Yoshie H, Cheng J, Saku T. Perlecan-enriched intercellular space of junctional epithelium provides primary infrastructure for leukocyte migration through squamous epithelial cells. *Histochemistry and Cell Biology*, 査読有, 142(3): 297-305, 2014. (DOI: 10.1007/s00418-014-1198-x)
- ⑪ 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): 921-932, 2013. (DOI: 10.1038/labinvest.2013.86).
- ⑫ Al-Eryani K, Cheng J, Abe 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): 1977-1988, 2013. (DOI: 10.1002/jcp.24364)

[学会発表] (計 25 件)

- ① Abe 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)
- ② Abe 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. 7th Annual Meeting of Asia Society of Oral &

Maxillofacial Pathology, October 17-18, 2015, Howard International House, Taipei (Taiwan)

- ③ Babkair H, Yamazaki M, Abe 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)
- ④ 山崎 学, 丸山 智, 阿部達也, 程 珺, 朔 敬. GAS6/MERTK axis in oral squamous cell carcinoma: a possible mechanism for apoptotic cancer cell clearance by cancer cells and macrophages. 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)
- ⑤ 阿部達也, 丸山 智, 山崎 学, Babkair Hamzah, 隅田賢正, 程 珺, 朔 敬. YAP は口腔扁平上皮癌の増殖-分化の分岐スイッチの役目を担っている: 正角化関連分子の動態解析から. 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)
- ⑥ 隅田賢正, 程 珺, 丸山 智, 船山昭典, 小林正治, 西山秀昌, 林 孝文, 朔 敬. 上顎骨腫瘍. 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)
- ⑦ Babkair H, Yamazaki M, Abe T, Maruyama S, Sumita Y, Cheng J, Saku T. Tight junction molecules are differentially involved in malignant transformation steps of oral squamous epithelial cell towards squamous cell carcinoma. 平成 27 年度新潟市学会第 1 回例会, 2015 年 7 月 11 日, 新潟市学歯学部講堂(新潟県・新潟市)
- ⑧ 阿部達也, 丸山 智, 山崎 学, Babkair Hamzah, 隅田賢正, 程 珺, 朔 敬. 口腔扁平上皮癌における皮膚型角化の文化誘導と細胞増殖の調整機構. 平成 27 年度新潟市学会第 1 回例会, 2015 年 7 月 11 日, 新潟市学歯学部講堂(新潟県・新潟市)
- ⑨ Babkair H, Yamazaki M, Abe 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)
- ⑩ 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)

- ⑪ Cheng J, Al-Eryani K, Abe 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)
- ⑫ Cheng J, Wu L, Ahsan S, Maruyama S, Yamazaki M, Abe T, Saku T. Histopathological varieties of intraductal papilloma of the oral cavity. 93rd General Session & Exhibition of the International Association of Dental Research, March 9-14, 2015, Hynes Convention Center, Boston (USA)
- ⑬ Babkair Hamzah, 程 瑠, 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)
- ⑭ Abe T, Maruyama S, Yamazaki M, Babkair H, Cheng J, Saku T. Orthokeratinization-related factors in the oral dysplasia squamous cell carcinoma sequences. 17th International Congress on Oral Pathology and Medicine, May 25-30, 2014, Istanbul Military Museum, Istanbul (Turkey)
- ⑮ Essa Ahmed, 常木雅之, 山崎 学, 丸山 智, 阿部達也, Babkair Hamzah, 程 瑠, 朔 敬. Connexin 43 and podoplanin as novel myoepithelial cells markers in salivary gland tumors. 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)
- ⑯ Babkair Hamzah, 山崎 学, 阿部達也, Essa Ahmed, 丸山 智, 程 瑠, 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)
- ⑰ 阿部達也, 丸山 智, Essa Ahmed, Babkair Hamzah, 山崎 学, 程 瑠, 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)
- ⑱ 山崎 学, 程 瑠, 丸山 智, 阿部達也, 朔 敬. 口腔扁平上皮癌細胞における MFG-E8 発言の意義: 過剰発現細胞系による解析. 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)
- ⑳ Babkair H, Cheng J, Maruyama S, Yamazaki M, Abe T, Essa AA, Saku T. Tight junction molecules 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)

- ㉑ Essa AA, Yamazaki M, Maruyama S, Abe 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)
- ㉒ 程 瑠, 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)
- ㉓ Essa Ahmed, 山崎 学, 丸山 智, 阿部達也, Babkair Hamzah, 程 瑠, 朔 敬. Stromal macrophages in oral squamous cell carcinoma. 第 102 回日本病理学会総会, 2013 年 6 月 6-8 日, ロイトン札幌 (北海道・札幌市)
- ㉔ 山崎 学, 程 瑠, 丸山 智, 阿部達也, 朔 敬. MFG-E8 は口腔扁平上皮癌の進展と死細胞貪食を促進する. 第 102 回日本病理学会総会, 2013 年 6 月 6-8 日, ロイトン札幌 (北海道・札幌市)
- ㉕ 阿部達也, 丸山 智, Essa A, Babkair H, 山崎 学, 程 瑠, 朔 敬. 口腔扁平上皮癌の側方進展界面における細胞死. 第 102 回日本病理学会総会, 2013 年 6 月 6-8 日, ホテルロイトン札幌 (北海道・札幌市)

[その他] ホームページ等

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

6. 研究組織

- (1) 研究代表者
程 瑠 (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
研究者番号: 40145264
- (3) 連携研究者
なし