

令和元年9月5日現在

機関番号：37114

研究種目：基盤研究(B) (海外学術調査)

研究期間：2014～2018

課題番号：26305032

研究課題名(和文) ミャンマーにおける噛みタバコ習慣関連口腔がん発症に関する分子病理疫学的研究

研究課題名(英文) Pathogenesis of chewing-related oral cancer in Myanmar: a molecular pathoepidemiological study

研究代表者

朔 敬 (Saku, Takashi)

福岡歯科大学・口腔歯学部・客員教授

研究者番号：40145264

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,300,000円

研究成果の概要(和文)：口腔癌と上皮内癌を含む前癌病変症例をミャンマーの研究協力者の支援により収集し、わが国の症例を加えて、それら病理組織標本についてバーチャルスライドを利用した双方向検討で、上皮内癌の診断根拠となる病理組織所見を抽出し、同所見を口腔癌細胞の生物学的特性の解析実験から説明し、科学的根拠に基づいて病理診断精度を高めることができた。ミャンマーでの調査では、噛みタバコ常習者担癌患者群・非常習者からなる対照群について解析し、黄緑色野菜・果物摂取量の高い対照群で口腔粘膜病変の頻度が低く、血中カロチン高レベルとの相関も判明した。ミクロ・マクロ双方向アプローチで口腔癌の診断と予防に関する提言を行うことができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年わが国では口腔癌の発生が増加しているが、患者受診の遅延に加え早期段階での病理診断が困難なことが問題点である。これまでに噛みタバコ習慣が口腔癌発症に関連することを明らかにしてきたので、同習慣普及地域の中では口腔癌頻度の比較的低いミャンマーでコホート調査を実施し、カロチン含有果物・野菜摂取者では血中レベルも高く口腔病変出現が低減されていることを見出した。また上皮内癌の病理組織所見を細胞実験結果をもとに解釈し、科学的根拠に基づいた診断基準を確立して早期診断を可能とした。細胞実験でミクロな視点から口腔癌の早期診断という学術的意義、疫学調査でマクロな視点から癌予防法の提案という社会的意義があった。

研究成果の概要(英文)：Based on our international collection of oral cancer cases including precancerous lesions and our newly developed virtual microscopy network, we listed up new and important histopathological findings of oral carcinoma in-situ. Then, we explained the significance of those histopathological features by various experiments by using oral squamous cell carcinoma cells in culture. As a result, we were successful in proposing science-based diagnostic criteria of oral carcinoma in-situ. In Myanmar, we carried out cohort study series in areas where betel chewing habits were highly prevalent. Frequencies of oral cancer and mucosal lesions were more frequent among chewers, while control residents who took beta-carotene containing fruits and vegetables with their high beta-carotene blood levels had less mucosal troubles. The present micro-level and macro-level approaches have achieved valuable future prospects for more accurate diagnostic methodology and more efficient prevention for oral cancer.

研究分野：口腔病理学

キーワード：病理学 口腔癌 噛みタバコ ミャンマー 分子病理疫学

1. 研究開始当初の背景

口腔がんは世界的規模で見れば最も多いがんのひとつで、とくにアジア地域では口腔がん頻度は全身のがんの中で第一位とされ、わが国および欧米先進諸国でも増加傾向にある。口腔粘膜のがん発生には、飲酒、喫煙等の食生活習慣が大きな要因とみなされているが、それらを直接に関連づけることは意外に困難で、具体的な研究が実施されてきたわけではなかった。

研究代表者らは自らの研究成果をもとに、アジア地域で口腔がんが高率に発症している要因には噛みタバコ習慣があることを指摘してきた。噛みタバコの習慣は台湾・東南アジアからインド等の南アジアに広がり、同地域の口腔がんの高頻度発生状況とよく対応している。噛みタバコは地域によってやや内容物が異なるものの、基本的にはアレカナッツ(ピンロウジュの果実)・タバコ・石灰ペースト(アルカリ性にしてナッツアルカロイド抽出効率を高める工夫)をベテル葉(コショウ科草本のキンマ)で包んだもので、これを習慣的に噛み続け、口腔粘膜炎から粘膜下線維症を惹起し、口腔がん発症に至る。

上記のとおり噛みタバコ習慣地域での調査を拡大してきた経緯で、ミャンマーを新たなフィールドとして調査開始したところ、同国には噛みタバコ習慣の頻度の極めて高い地域があることをみだした。そこで同地域に特定したコホート研究を計画する展開となり、現地政府との交渉を始め、噛みタバコ常習者群と非常習者群を前向きに比較調査する計画の承認を得てきた。即ち、同地域の基幹病院における口腔癌症例の後ろ向き調査と合わせて、噛みタバコの刺激と口腔がんの発生の関連を分子病理疫学的に解明することを目的とした国際共同研究プロジェクトの立案である。

本研究課題で注目したのは、噛みタバコ習慣が広がる国々の口腔癌の高頻度発症と関連しているにも関わらず、それらの諸国の中でミャンマーの口腔癌頻度が必ずしも高くはない点であった。そこで、ミャンマーにおける噛みタバコ習慣常用者の口腔粘膜状態と食餌あるいは抗酸化物質レベルを解析することで、ミャンマーで口腔癌頻度が比較的低い理由を明らかにすることが主要な目的となった。

近年わが国で、高齢化に伴って増加している口腔癌は主として口腔内に多発性・表在性で浸潤傾向の少ない表在性癌というタイプで、表在性癌患者には飲酒・喫煙の習慣の少ない高齢女性が多い。われわれはこれまでに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し、表在性癌の多発・再発傾向が病理診断精度に関連していること、客観的診断指標となる所見項目を整理して診断精度を向上させれば再発も抑制できることを明らかにしてきた。

以上のようにわれわれが提案してきた診断方法を海外各地の病理医に技術移転すれば、表在性癌をふくむ口腔癌の正確な発生状況が把握できることも期待された。病理組織診断にとどまらず、ミャンマーの現地でも容易に適用可能な細胞診についても口腔癌独自の診断基準の導入も急がれていた。

2. 研究の目的

ミャンマーにおけるコホート調査では、口腔細胞診から血液試料による血糖・抗酸化物質レベル測定までを実施する計画であった。前者の病理標本では、噛みタバコ粘膜(chewers' mucosa)から扁平上皮癌までの判定を行うほか、真菌等の感染検査も含めて細胞診検査を合わせて実施し、噛みタバコ習慣者の口腔状態を客観的に把握することを第一の目的とした。

口腔癌患者には共通して口腔衛生状態不良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着目し、現地で実際に調査可能な全身栄養因子の解析することを目的に、調査対象住民の食生活の聞き取り調査を実施して、抗酸化物質とくにカロチンの食餌摂取背景を明らかにし、血中カロチンレベルとの相関、口腔粘膜状態との関連を検討した。

調査地域の病院では、噛みタバコ習慣関連口腔癌・前癌病変症例の病理組織標本を収集した。その対照として、噛みタバコ習慣の全くないわが国の口腔粘膜異型上皮・上皮内癌・扁平上皮がん症例を用い、食生活習慣背景の異なる症例を対比して、上皮内癌の病理組織診断の重要所見項目が共通したものを再確認し、それらの項目について試験管内実験を通して細胞レベルでの科学的意味付けを實踐して、診断基準の客観性を強固にすることも本研究課題のもう一方の目的であった。

以上のとおり、本研究課題では、口腔癌の原因が明らかなミャンマーの噛みタバコ普及地域での調査というマクロなアプローチと細胞レベルで病理組織・細胞所見を実験的に説明するというミクロなアプローチの双方向から口腔がんの成立を究明したいと考えた。

3. 研究の方法

(1) 症例収集：ミャンマー国立医学研究所・マンダレー総合病院における倫理委員会で承認を受け、口腔癌およびその前癌病変症例を、Yi Yi Myint博士ほかのミャンマー側の研究協力者に依頼して抽出した。対照として国内症例も収集した。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地域基幹病院の医師・歯科医師らの協力を得た。これらの症例については、研究代表者らが各施設に出張し、現地共同研究者と共同で組織標本を検鏡して、われわれの口腔癌・前癌病変の診断基準を解説し、診断精度の均霑化を図った。免疫組織化学的にケラチン13・17・19、細胞増殖マーカーKi-67、細胞外基質パールカン等の免疫組織化学の補助によって、異型上皮・上皮内癌・微小浸潤癌を的確に区別して診断したうえで、抽出症例はバーチャルスライド化してサーバ上にデータベース化し、日本側とミャンマー側での相互観察を可能とした。

(2) 疫学調査：ミャンマーの研究協力者らによって現地において対象住民にインフォームドコンセントを得た後、対象者の氏名、年齢、性、住所、民族、宗教、教育レベル、職業、噛みタバコ習慣、喫煙習慣、飲酒習慣、既往歴、妊娠の有無、歯磨き習慣、歯科治療・口腔衛生状態・口腔症状の視診、病変のある場合は病歴経過、処置、予後等を調査した。さらに基幹病院では、噛みタバコ常習の口腔癌患者群と噛みタバコ習慣のない非癌患者からなる正常群との2群に分けて、上記事項について調査した上で、以下の聞き取り調査を実施した。

(3) 口腔所見：口腔衛生状態は視診で確認するとともに、歯ブラシ・口腔洗浄の日常使用の有（良好の評価）・無（不良の評価）を確認した。一般口腔診査に加えて、いわゆる噛みタバコ常習者粘膜（chewers' mucosa）の所見を精査した。すなわち、赤褐色で表面粗造で剝離傾向のある口腔粘膜の有無である。それら病変については綿棒を用いて擦過細胞診を実施した。

(4) 細胞・血液試料採取：(2)項で収集した症例の一部には擦過細胞診と採血を行い、現地病院に移転したわれわれの細胞診判定基準による判定を実施した。細胞擦過標本は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・異物等の混入を確認した。

(5) 栄養調査：(2)項で聞き取り調査した対象では、毎日の食餌摂取、とくにカロチン含有食物としてニンジン、ジャガイモ、カボチャ、パパイア、オレンジ、サツマイモ、ブロッコリー、バナナ、マンゴー、緑色葉野菜を提示して、このうち二種以上を毎日摂取する場合「十分」と評価し、それ未満を「不十分」と評価した。

(6) 血中カロチン濃度測定：(2)項での調査対象の一部は、基幹病院で、(4)項のように採血を行い、血糖値ならびにカロチン濃度を測定した。前者には簡易測定キットを現地で調達して用いた。後者については、血漿分離の後、島津製分光光度計UV-1601を用いて、453 nm波長での吸光度にカロチンの吸光係数2,592と血漿量で除算して算出した。

(7) 口腔扁平上皮癌・上皮内癌の総括病理学的解析：(1)項で収集した上皮内癌を中心とした症例の病理組織学的所見項目について以下の検討を行った。口腔扁平上皮癌の術中迅速診断の意義：術中に癌病変切除断端をわれわれの提唱する診断基準で診断した場合の臨床経過を解析した。老人性口腔病変における口腔癌の頻度：新潟大学と世界各地における65歳以上患者の疾患を分析し、口腔癌の頻度を算出した。口腔扁平上皮癌における細胞外基質の受容様式と間質マクロファージ分布の解析：口腔癌の浸潤性の客観的指標となる細胞外基質パールカンの受容体分布について検索した。また間質のパールカン沈着度とマクロファージ分布の関連を解析した。口腔癌におけるPAR-2発現の意義：すでに口腔癌の酸化ストレスによってPAR-2発現上昇する事実を報告していたので、その分子機能を口腔癌細胞で解析した。口腔癌・前癌病変における正角化と細胞接着因子の発現様式とその意義：口腔癌では口腔粘膜型の角化から皮膚型の角化に転換しているが、正角化に関わる分子と接着因子の発現状況について、さらに角化真珠の形成過程とその処理機構について検討した。また、血清による角化関連分子発現制御と密着結合形成への影響についても細胞レベルで解析した。口腔癌における死細胞処理機構：口腔癌組織に出現するアポトーシスの処理機構について検討した。

口腔癌におけるケラチン(K)17発現の意義：K17が口腔癌に発現する意義について、RNAi法によって遺伝子発現を抑制して試験管内で検討するとともに、口腔細菌による影響の可能性についての実験を行った。口腔細胞診の判定基準の策定：従来の細胞核を重視するベセスダ法では口腔の高分化型扁平上皮癌細胞を的確に判定することが困難であったので、新たに細胞質に視点を移した判定法を検討した。上皮内癌浸潤界面における発現分子の特異性：上皮内癌の側方浸潤界面を抽出し、癌領域と非癌領域の隣接面と各遠位域をLaser-capture microdissection法によって選択的に切り出し回収し、蛋白質を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分子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) 口腔扁平上皮癌・上皮内癌症例組織標本のバーチャルスライド化と診断の均霑化

国内およびミャンマーの口腔癌およびその前癌病変症例の組織標本のバーチャルスライドをサーバ上に蓄積し、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環境を整備した。われわれの口腔表在性癌の疾患概念と各病変の診断基準を解説し、免疫組織化学による鑑別診断技術を移転して診断の均霑化をはかった結果、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行うことが可能であるという共通認識を確立できた(学会)。

さらに、本診断基準を反映した術中迅速診断が行われることによって、手術断端からの癌の再発が抑制されることが判明した(論文)。ついで、所属機関における65歳以上の高齢者における口腔癌頻度を国際的に比較し、世界7地点ともに口腔癌が最も高頻度な疾患であることを確認して、高齢化の進行とともに口腔癌対応がますます重要になることを再認識した(論文)。ついでパルカン豊富な癌間質に癌関連マクロファージが誘導されること(論文 ;学会)、パルカン受容体が異型上皮・上皮内癌の上皮性細胞に発現して増殖に関与する可能性を示し(論文)、PAR-2が口腔癌細胞増殖に関与することから上皮内癌における上皮内血管配置の意義が説明できるようになった(論文)

(2) ミャンマーにおける口腔調査

バゴー市タンゲー地区における総計897人(男388、女509)の15歳以上の住民について口腔内診査を行った結果、41.5%に粘膜病変があり、38%に「噛みタバコ粘膜」の所見が見出された。噛みタバコのなかでもインド式添加物を加えたものの常習者(42.4%)に口腔衛生状態不良が多く(21.9%)。カロチン含有果物野菜を摂取していなかった(58.4%)。したがって、インド式添加物の噛みタバコ常用と黄緑色野菜果物不足が口腔粘膜状態に影響していると結論できた。

(2) 血中 カロチンレベルの測定

マンガレー総合病院と国立医学研究所の協力を得て、口腔癌患者30人、噛みタバコ習慣のない正常人30人ずつの2群について血中 カロチン値と血糖値を測定したところ、がん患者はすべて噛みタバコ常習者で喫煙飲酒歴があり、カロチン含有果物野菜の摂取が不十分であった。血糖値に明らかな差異はなかったが、癌患者群のカロチン値($\mu\text{g/ml}$)は 0.54 ± 0.08 で正常群の 0.624 ± 0.161 よりも有意に低値をしめした($P=0.012$)。さらに聞き取り結果から、噛みタバコ($P=0.000$)、喫煙($P=0.001$)、飲酒($P=0.002$)は口腔癌の危険因子であり、黄緑色野菜摂取が口腔癌の予防因子($P=0.002$)であることが判明した。

(3) 口腔癌における正角化の意義と細胞死の検討

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で、生理的には錯角化を呈す口腔扁平上皮細胞が皮膚型の正角化をきたす。そこで、正角化型異型上皮症例と口腔癌由来細胞系HSC-4等を用いて正角化関連分子の動態を検討した結果、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、yes-associated protein (YAP)がその調節因子であることを示した(学会)。さらに角化真珠の形成後に好中球が浸潤して角化細胞を分離した後にマクロファージが出現して角化細胞を貪食処理するという順序を明らかにした(論文)。また、血清中のビタミンAによってclaudin-4・occludin・zonula occludens (ZO)-1・E-cadherinの発現レベルがレチノイン酸受容体を介して角化分化を制御していることが判明した(論文)。また、claudin-1とZO-1の発現が口腔粘膜悪性化過程に対応していることを明らかにした(論文)。口腔癌死細胞は隣接癌細胞によってMFG-E8を介して同種貪食され、貪食癌細胞の増殖浸潤を促進していることを発見した(論文 ;学会)。

(4) 口腔癌におけるケラチン17発現の意義

口腔癌マーカーとしてのK17の発現意義についてRNAi法を中心に検索した結果、K17抑制下ではアダプター分子14-3-3 sigma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。K17・14-3-3 sigma共局在は組織レベルでも確認され、K17による異角化現象が癌細胞増殖性を規定していることが判明した(論文)。また、口腔内細菌感染が口腔粘膜上皮細胞に何らかの影響を及ぼしていることは従来から推測されていたが、 $47\mu\text{g/ml}$ 以上の乳酸菌由来の機能分子Nisin濃度で口腔上皮内癌細胞HaCaTの細胞周辺分布K17がリング状・網状の異常配置を示した。したがって、口腔粘膜上皮細胞は口腔内細菌によって影響を受ける可能性を初めて明らかにできた(論文)。

(5) 口腔癌における細胞診判定新基準

口腔細胞診においては核異型性が判定の基準であった。そこで、従来看過されていた細胞質性状、とくに角化に注目して検討した。すなわち、同心円状角化細胞配置構造、多量の角化細胞の出現、角化細胞の奇怪な形状、角化球、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高分化型症例に特徴的であり、それら五指標を認知することによ

ってベセスダ方式より診断精度が高くなることを証明した(論文)。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。

(6) 口腔粘膜表在性癌の側方浸潤界面における特異的分子発現のプロテオーム解析による検討

多発性が特徴の口腔上皮内癌では、癌と非癌組織が多数の界面を形成している。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 1,800、非癌部で約 1,300 の蛋白質が同定された。癌界面の増加分子 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(論文；学会)。

(7) 研究総括

以上、ミャンマーにおける調査から、噛みタバコ関連口腔癌はカロチン豊富な食物の摂取によって予防できる可能性と噛みタバコ・喫煙・飲酒が口腔癌危険因子であることを示した。早期段階の上皮内癌を含む口腔癌の診断に有用な所見項目を整理すると共に、それらの生物学的意義を多方向から細胞レベルで解析し、診断根拠を客観的かつ強固にした。

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 18 件)

- Kitagawa N, Otani T, Inai T. Nisin, a food preservative produced by *Lactococcus lactis*, affects the localization pattern of intermediate filament protein in HaCaT cells. *Anatomical Science International*, 査読有, 94(2), 2019, 163-171. (doi: 10.1007/s12565-018-0462-x)
- Ozaki A, Otani T, Kitagawa N, Ogata K, Iida H, Kojima H, Inai T. Serum affects keratinization and tight junctions in three-dimensional cultures of the mouse keratinocyte cell line COCA through retinoic acid receptor-mediated signaling. *Histochemistry and Cell Biology*, 査読有, 151(4), 2019, 315-326. (doi: 10.1007/s00418-018-1741-2)
- 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)
- 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)
- 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)
- 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)
- 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)
- 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)
- 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)
- 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)
- 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)
- 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)

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)

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)

[学会発表] (国際会議を中心に抄録)

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)

Saku T. Histopathogenetic varieties of mucous gland ductal openings in the oral mucosa. 39th Annual Congress of the Association for Dental Sciences of the Republic of China, September 2-4, 2016, Taipei International Convention Center (Taipei, Taiwan)

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)

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 Kimmel Center (New York, USA)

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. 7th Annual Meeting of Asia Society of Oral & Maxillofacial Pathology, October 17-18, 2015, Howard International House (Taipei, Taiwan)

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. 7th Annual Meeting of Asia Society of Oral & Maxillofacial Pathology, October 17-18, 2015, Howard International House (Taipei, Taiwan)

6 . 研究組織

(1) 研究代表者

朔 敬 (SAKU, Takashi)
福岡歯科大学・口腔歯学部・客員教授 (平成30年度)
大阪歯科大学・歯学部・客員教授 (平成28-29年度)
新潟大学・医歯学系・教授 (平成26-27年度)
研究者番号: 40145264

(2) 研究分担者

程 珺 (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

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 (ABÉ, Tatsuya)
新潟大学・医歯学総合病院・医員 (平成26-28年度); 同・医歯学系・特任助教 (平成29-30年度)
研究者番号: 70634856

田中 昭男 (TANAKA, Akio)
大阪歯科大学・歯学部・教授
研究者番号: 10121823

稲井 哲一郎 (INAI, Tetsuichiro)
福岡歯科大学・口腔歯学部・教授
研究者番号: 00264044

(3) 連携研究者

なし