

平成 29 年 5 月 31 日現在

機関番号：34408

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2015～2016

課題番号：15K15693

研究課題名(和文) 口腔扁平上皮癌細胞におけるヘモグロビン誘導性角化機序と角化細胞死への経路

研究課題名(英文) Molecular pathways and functional varieties of hemophagocytosis-induced keratinization in oral squamous cell carcinoma cells: from cell death to proliferation and invasion

研究代表者

朔 敬 (SAKU, Takashi)

大阪歯科大学・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) 2,700,000円

研究成果の概要(和文)：口腔扁平上皮癌における角化は形態学的には皮膚型の正角化で特徴づけられ、分子レベルではケラチン17の発現亢進で規定されることを確立した。異角化特異的ケラチン17の発現は、血管外漏出した赤血球由来のヘモグロビン貪食によって惹起され、ヘモグロビン刺激は口腔扁平上皮癌細胞にケラチン17のみならず、OH-1、PAR-2、14-3-3、YAPなどの機能分子の発現を誘導し、細胞死経路への誘導のみならず細胞増殖と細胞遊走・浸潤性にも寄与していた。この異角化分子機序は当初は想定外の口腔扁平苔癬における細胞死誘導に適用され、角化を指標にした細胞診断への応用にまで展開し、挑戦的萌芽研究に相応しい成果となった。

研究成果の概要(英文)：We have defined the keratinization of oral squamous cell carcinoma as skin-type orthokeratinization due to keratin 17 expression which never occurs in normal oral mucosa. Such an expression of dyskeratotic keratin 17 was shown to be induced by hemophagocytosis-derived hemoglobin released from erythrocytes and to mediate expressions of OH-1, PAR-2, 14-3-3, and YAP. These functional factors contributed to molecular pathways not only for cell death but for cellular proliferation and invasion in oral squamous cell carcinoma. In addition, cell death in oral lichen planus was explained by similar mechanisms starting from hemophagocytosis because hemorrhage often occurred along the epithelial interface, and keratinization-based cellular evaluation was confirmed to be useful in oral cytology to diagnose malignancy. This much functional varieties of phagocytosis-mediated keratinization were never expected, when we formulated our hypothesis that keratinization is initiated by hemophagocytosis.

研究分野：口腔病理学

キーワード：病理学 実験腫瘍学 口腔扁平上皮癌 ヘモグロビン誘導 角化機序

## 1. 研究開始当初の背景

口腔粘膜の上皮内癌の病理診断はヘマトキシリン・エオジン染色 (HE) では限界があり、免疫組織化学的染色や遺伝子学的解析の補助が必要であるとの認識のもとに、われわれは各種新技法の適用により従前はHE標本上で見過ごされていた病理組織学的所見を説明するなどの作業を積み重ね、口腔上皮内癌の病理診断の科学的根拠の確立に努力してきた。

この経緯で、最も注目された上皮内癌の病理組織学的特徴のひとつは、通常の粘膜上皮層に相当する粘膜表層に限局する上皮内癌胞巣のなかを表面まで貫く微小血管の分布配置であった。その認識は血管がCD31等の血管内皮細胞マーカーやIV型コラゲン等の基底膜マーカーによって免疫組織化学的に容易に描出できるようになった時代的背景があって可能であった。その後、これらの血管を《上皮内血管intraepithelial blood vessels》と呼ぶことにし、HE標本で上皮内血管を認識することが上皮内癌診断の重要なポイントとなることを、診断症例を重ねて確定してきた。われわれの「上皮内血管」の概念と成果は、狭帯域(青色)光(NBI)内視鏡による粘膜早期癌の微細血管網検出の理論的根拠として、口腔外科や消化器科等の診療現場で活用されてもきた (Funayama et al., *Virchows Arch* 2012)。

以上の研究経過で、上皮内癌では腫瘍細胞増殖に伴って上皮内血管が梗塞し、漏出・破綻性出血が生じている事実が新たに認識されるようになった。驚くべきことに、赤血球分布域の扁平上皮細胞が角化傾向を示し、それら角化細胞が同心円状に配列して円形異角化巣を形成することにも気づくことになった (Al-Eryani et al., *J Cell Physiol* 2013)。

## 2. 研究の目的

以上を背景に、「扁平上皮癌の癌真珠の形成は上皮内血管破綻と出血に誘導される角化分化による癌細胞死経路である」との仮説を立て、その検証には、赤血球貪食で誘導される扁平上皮細胞角化現象の分子機序を解明する必要があることを認識し、本研究課題を計画した。

## 3. 研究の方法

(1) 口腔扁平上皮癌・上皮内癌・扁平苔癬の組織内血管網と赤血球分布：パラフィン連続切

片を用いて、CD31、IV型コラゲン、平滑筋アクチンの免疫組織化学で血管を描出した。病変カテゴリ毎に血管の分布数を計測し、micro-vessel density (MVD) として評価した。それらの血管分布を背景に、血管遊出した血球の性状を解析し、間質形成との関連も検討した。

(2) 扁平上皮癌細胞分化(とくに正角化)と血管配置、ヘモグロビン局在の免疫組織化学的解析：口腔扁平上皮癌細胞ならびに口腔扁平苔癬粘膜上皮細胞の角化分化の判定はHE染色のほかに、ケラチン(K)10およびK17、K23などのケラチン分子種、インボルクリン、カスパーゼ14、yes-associated protein (YAP)などの角化関連分子の免疫組織化学によって、角化領域と脱核・角化死細胞を可視化した。具体的には、連続切片を赤血球関連分子の描出と交互に対比して、癌組織あるいは扁平苔癬粘膜での血管走行異常と赤血球分布あるいは溶血分布範囲とを対比し、角化域ならびに脱核・角化死細胞との関連を検討した。

合わせて、口腔扁平上皮癌細胞診における角化に伴う細胞質の変化を悪性判定の評価基準にできないかを検討した。これには細胞診断士らの協力を得て、主として従来の核異型によるベセスダ方式との比較によりその精度を検定した。

(3) 口腔扁平上皮癌由来細胞におけるヘモグロビン刺激実験：ZK-1はじめ口腔扁平上皮癌由来細胞株7種を用いて赤血球刺激に反応する細胞株をスクリーニングした。赤血球刺激としては、高度精製ヘモグロビンを準備し、ヘモグロビンの蛋白質濃度と経時的な貪食量と角化亢進レベルを観察して、適切な添加量を決定した。

口腔癌細胞のヘモグロビン貪食のスクリーニングによって口腔癌細胞株ZK-1とMK-1について、①蛍光抗体法、②ウェスタンブロット法、③逆転写ポリメラーゼ連鎖反応(RT-PCR)法を用いて、K10/17そのほかの角化関連分子、heme oxygenase-1 (HO-1)等の酸化ストレス受容関連分子の発現レベルを確認したうえで、赤血球・ヘモグロビン貪食性を誘導するprotease-activated receptor 2 (PAR-2)の活性化実験、RNAi法を用いたHO-1、PAR-2発現抑制実験系等の機能的実験を加え、さらにケラチン分子種の発現を制御する14-3-3ファミリー等のアダプター蛋白質の機能調節性も検討し、同貪食機序の解明に加えて誘導角化亢進細胞の細胞死経路の主たる制御機構を明らかにした。細胞増

殖については④CellTiter 法、細胞浸潤・遊走性については⑤マトリゲル浸潤試験ならびに⑥創傷治癒試験で評価した。

(4) 口腔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に関する網羅的解析：口腔扁平上皮癌・上皮内癌症例から明瞭な側方進展界面形成例 112 界面を抽出、形態学的に検討したのち、とくに明瞭な界面を形成した 10 症例について、パラフィン切片上で(1)界面-癌組織、(2) 界面-非癌組織、(3) 非界面-癌組織、(4) 非界面-非癌組織をレーザキャプチャー法によって顕微採取して、LC-MS/MS によるプロテオーム解析を行い、角化を規定するケラチン分子群を中心に特徴的な蛋白質分子の発現を癌部と非癌部について確定し、必要に応じて口腔扁平上皮癌由来細胞株を用いて機能解析を行った。

#### 4. 研究成果

##### (1) 口腔扁平上皮癌における正角化の意義の検討

口腔扁平上皮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ことである。この角化は口腔粘膜という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。そこで、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。

##### (2) 口腔扁平上皮癌における血管分布とマクロファージ動員と間質形成に関する検討

口腔扁平上皮癌の間質は、密な線維組織からなる束状型と、疎で粘液様の結合組織からなる網状型に区別され、いずれのタイプの間質でも MVD が 85 以上の領域にマクロファージ動員密度が高いことが判明した。それらの動員マクロ

ファージは CD163・CD204 陽性の M2 マクロファージで、それらは血管分布の豊富な間質で分化する可能性が示された。そこで、口腔扁平上皮癌由来細胞系 ZK-1 とヒト末梢血単球を混合培養したところ、癌細胞との接触によって単球の M2 マクロファージ分化が誘導されることが判明した。血管分布は口腔扁平上皮癌細胞だけでなく間質細胞の分化誘導、ひいては癌増殖性を制御していることが示唆された。

##### (3) 口腔扁平上皮癌の細胞診における角化所見の重要性の検討

口腔細胞診においては核異型性が判定の基準として用いられてきたが、細胞質所見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。

##### (4) 口腔扁平上皮癌細胞におけるヘモグロビン貪食によって発現する PAR-2 の細胞骨格再配置と細胞増殖の制御に関する検討

先行研究で、口腔扁平上皮癌細胞への赤血球酸化刺激は HO-1 等酸化ストレス受容分子の発現上昇と同時に K17・K10 の発現を亢進させ、角化分化を誘導することを明らかにしていたので、本研究課題では、HO-1 によって誘導される PAR-2 の口腔扁平上皮癌細胞における機能を検討した。免疫組織化学的には、PAR-2 はヘモグロビンと共に口腔扁平上皮癌・上皮内癌の細胞質内に局在し、PAR-2 陽性細胞は Ki-67 免疫陽性の増殖期細胞であることが確認され、PAR-2 発現が細胞増殖と関連していることが示唆された。そこで、口腔扁平上皮癌由来細胞系 ZK-1 にヘモグロビン投与して、貪食させたところ、用量依存的に PAR-2 の遺伝子・蛋白質ともに発現上昇が認められた。さらに RNAi 法によって PAR-2 発現を抑制したところ、ZK-1 細胞の増殖と遊走性が阻止された。すなわち、ヘモグロビン貪食に由来して、HO-1、K17、PAR-2 が順次発現上昇される結果、細胞骨格の再配置によって糸状仮足等が形成され、細胞運動性と細胞増殖を制御していることが判明した。

合わせて、K17 遺伝子の発現を RNAi 法で抑制すると、14-3-3σ 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。口腔扁平上皮癌と上皮内癌において、K17 と 14-3-3σ の共局在は組織レベルでも確認されたので、ヘモグロビン貪食に開始する分子カスケードがK17等による異角化を誘導し、その結果細胞増殖性を規定していることが判明したわけで、赤血球由来ヘモグロビンの口腔扁平上皮癌細胞貪食によって招来される多彩な細胞機能が明らかになった。

(5) 口腔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

口腔扁平上皮癌のなかでも上皮内癌は多発性が特徴であり、古くよりフィールド発がんの概念はこれをモデルとして提唱されたほどで、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。浸潤界面には、口腔扁平苔癬で出現することの知られるシバット小体様の硝子体が出現していた。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えた。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) 口腔扁平苔癬における血管配置と扁平上皮細胞異角化に関する検討

本検討は主として口腔扁平苔癬の組織学的な手法によるもので、同症例について病理組織学的に再検討し、臨床データと対比しながら典型的症例を選択し、それらのパラフィン連続切片を作製して免疫組織化学に供した。口腔粘膜組織上で血管を描出するため、内皮細胞と内皮・周皮の基底膜マーカーについて免疫組織化学を行って、免疫組織化学的に描出された血管の分布を確認するとともに、角化関連分子の発現状況を検討した。

口腔扁平苔癬の角化領域とくに脱核・角化死細胞を可視化したところ、シバット小体(CB)

出現に注目された。CBはK10・K17陽性で、無核であるが扁平上皮細胞の異角化産物とみなされ、扁平苔癬に多数出現するアポトーシス小体(AB)がカスパーゼ3陽性・TUNEL反応陽性を示したのに対して、CBはカスパーゼ3陽性・TUNEL反応非陽性であった。したがって、CBはカスパーゼ3の活性化が関与した細胞死経路によって生じることが示唆された。また、CB形成域でCD31陽性血管走行が不明瞭化し、周囲にヘモグロビン陽性の上皮細胞が配置し、一部のCBでもヘモグロビンが点状陽性を示し、血管破綻を契機に上皮細胞のヘモグロビン貪食が生じて、CB形成機転の背景となった可能性が示された。すなわち、脱核の機序は不明ながら、ヘモグロビン貪食が口腔扁平上皮細胞のK17陽性の異角化を誘導すると、細胞増殖とは逆方向の脱核を伴う細胞死経路が活性化されることも判明した。その詳細な分子機序は今後の検討課題である。

(7) 研究総括

以上のとおり、口腔扁平上皮癌における角化は皮膚型の正角化の表現で特徴づけられ、ケラチン分子のなかではK17の発現で規定されることが判明した。その特異的K17の発現は、少なくとも破綻性出血等により血管外に漏出した赤血球に由来するヘモグロビンの貪食によって惹起されることが確認された。当初の研究計画の想定以上に研究主題が派生し、ヘモグロビンによる酸化刺激は口腔扁平上皮癌にK17の発現のみならず、OH-1、PAR-2、14-3-3σ、YAPなどの機能分子を誘導し、細胞増殖と細胞遊走・浸潤性に寄与することまで明らかとなった。ヘモグロビン貪食に開始する口腔扁平上皮癌のK17発現という異角化現象は従来ほとんど注目されなかったが、今回、挑戦的萌芽研究に採択されることによって、様々な分子機能を誘導することが解明され、萌芽的研究に相応しい成果がえられたと考えられる。

## 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 Ito D, Sugawara Y, Jinbu Y, Nakamura S, Fujibayashi T, Maeda H, Hasegawa H, Saku T, Tanaka A, Komiyama K. A retrospective multi-institutional study on the clinical categorization and diagnosis of oral lichen

- planus. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine, and Pathology*, 査読有, in press, 2017. (DOI:10.1016/j.ajoms.2017.03.010)
- 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)
- ③ 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)
- ④ 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)
- 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 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)
- ⑦ 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)
- ⑧ 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)
- ⑨ 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)
- ⑩ 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)
- 〔学会発表〕 (計 17 件)
- ① 朔 敬. 白板症型の口腔がんの増加 - 悪性境界病変の病理診断の重要性 -. 鹿児島市歯科医師会平成 28 年度後期学会, 2017 年 3 月 4 日, 鹿児島市歯科医師会館 (鹿児島県・鹿児島市)
- ② 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)
- ③ Saku T, Maruyama S, Yamazaki M, Abé T, Babkair H, Sumita Y, Cheng J. Oral squamous cell papillomas arise in the dual opening of mucous glands. 23<sup>rd</sup> Congress of the European Association for Cranio-maxillo-facial Surgery. September 13-16, 2016, The Queen Elizabeth II Conference Centre (London, UK)
- ④ 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)
- ⑤ 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)
- ⑥ 朔 敬, 丸山 智, 山崎 学, 阿部達也, バブカイル ハムザ, 隅田賢正, 程 珺.

口腔粘膜乳頭種は粘液腺導管開口部に発生する。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)

- ⑦ 阿部達也，丸山 智，山崎 学，許 波，Babkair H，隅田賢正，程 珺，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)
- ⑧ 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)
- ⑨ 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)
- ⑩ 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)
- ⑪ 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)
- ⑫ 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)
- ⑬ Babkair H，Yamazaki M，Abé 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)
- ⑭ 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)

- ⑮ 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)
- ⑯ 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)
- ⑰ 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)

[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  
朔 敬 (SAKU, Takashi)  
大阪歯科大学・歯学部・客員教授  
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 (ABE, Tatsuya)  
新潟大学・医歯学総合病院・医員  
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
- (3) 連携研究者  
なし