

令和 3 年 6 月 11 日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(A)（一般）

研究期間：2018～2020

課題番号：18H04066

研究課題名（和文）口腔慢性病変および口腔癌における負の免疫動態解析と全身への影響

研究課題名（英文）Dynamics of immune regulation in oral chronic inflammation and cancer, and their connection to systemic immunity

研究代表者

東 みゆき（Azuma, Miyuki）

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・教授

研究者番号：90255654

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 34,700,000円

研究成果の概要（和文）：口腔慢性病態における負の免疫の実態解明を目指して、口腔粘膜慢性病変および口腔扁平上皮癌における抑制性細胞の解析を行った。反復抗原刺激後の頬粘膜では、Foxp3+レジデントメモリー制御性T細胞、舌下粘膜では、樹状細胞の抗原提示能抑制に関与するIL-10産生CD206+マクロファージの存在が特徴として認められた。マウス扁平上皮癌モデルでは、同じPD-1阻害抵抗性のがんでも、がん微少環境（TME）に存在するミエロイド系細胞の違いが、併用療法の効果に違いを与えることが明らかになった。また、舌と皮下接種では、TMEへの免疫細胞プロファイルが異なることが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

口腔粘膜慢性炎症における制御細胞および制御分子を標的とした慢性炎症制御の可能性が示された。本研究を発展させ、口腔癌におけるがん微少環境の免疫プロファイリングを明確にし、予後評価の指標となる免疫スコア（バイオマーカー）を同定すれば、口腔癌治療の指針に組み入れることができ、再発・転移症例に減少に繋がると、その社会的意義は大きい。また、免疫チェックポイント阻害剤で効果が得られない症例把握も可能となる。

研究成果の概要（英文）：To clarify “negative immune responses” in the state of chronic clinical condition, we investigated regulatory cells in the chronic mucosal lesion and squamous cell carcinoma in the oral cavity. We observed two unique features of regulatory cells; Foxp3+ resident memory regulatory T cells in the buccal mucosa after repeated antigen painting, and IL-10-expressing CD206+ macrophages, which negatively regulate antigen-presenting capacity of nearby dendritic cells in the sublingual mucosa after repeated antigen painting. The studies using PD-1 immune checkpoint inhibitor-resistant squamous carcinoma cell models revealed that differences of myeloid cells in the tumor microenvironment (TME) affected the efficacies of additional immune therapy. Furthermore, our results demonstrated that immune profiles in the TME between tongue and skin inoculation were quite different.

研究分野：免疫学

キーワード：免疫制御 口腔粘膜 口腔癌 免疫チェックポイント分子 制御細胞

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

負の共刺激分子である CTLA-4 や PD-1 免疫チェックポイント分子阻害によるがん免疫療法は、これまでの癌治療を大きく変える有効な免疫治療法として期待されている。がん微小環境では、負の共刺激分子に加えて、制御性 T 細胞や制御性ミエロイド細胞などの種々の制御性細胞も、局所における免疫制御に関わっており、これらが協働して「負の免疫」がさらに増幅されていると思われる。口腔のがん微小環境では、特に制御性細胞の集積が強く、抗 PD-1 抗体 (ニボルマブ) が先行して保険認可された悪性黒色腫や非小細胞性肺癌と比較して、頭頸部 (口腔) 癌での治療成績は芳しくない。がんにおける負の免疫の実態を把握することで、さらに有効な治療法開発につながるとされる。また、炎症の免疫科学研究は、急性期の炎症から慢性期の炎症の実態解明に迫ろうとしている。「負の免疫」は、慢性炎症病変においては、自己寛容の維持と過度な免疫応答による組織傷害の防止に重要な働きをしている一方で、免疫エフェクター細胞の活性を阻害して、不都合な免疫抑制を惹起していると思われる。難治性の口腔慢性炎症性疾患である歯周病や扁平苔癬などで、なぜ細菌の排除応答が速やかに起らず慢性化するのか、なぜリンパ球浸潤が継続し続けるのかなどの疑問に答えるために、慢性経過における口腔粘膜局所の「負の免疫」の実態を知る必要があると思われる。

### 2. 研究の目的

口腔は、生命維持のための食物摂取・咀嚼という重要な機能を営んでおり、それゆえに病原体を含む外来性抗原や食餌性抗原に常に晒されている。そのために、有害な病原体を免疫応答により積極的に排除する抵抗性 (レジスタンス) と些細な病原体を無視し不必要な免疫応答による組織障害をできるだけ少なくするという寛容 (トレランス) の絶妙なバランスが要求される器官である。本研究では、複雑な解剖学的・生理的機能から形成される口腔の「負の免疫」の実態を分子・細胞レベルで明らかにすることを目的とした。(1) 口腔粘膜の慢性病変における負の免疫動態解析 (2) 口腔扁平上皮癌のがん微小環境 (TME) における負の免疫動態解析とその制御法開発のプロジェクトを実施した。

### 3. 研究の方法

#### (1) 口腔粘膜の慢性病変における負の免疫動態解析

##### 1) 慢性炎症状態におけるレジデントメモリー T 細胞の解析

BALB/c マウス頬粘膜に DNFB あるいは FITC ハプテン抗原を反復塗布し、粘膜上皮に浸潤する CD45 陽性免疫細胞中の T 細胞サブセットについてフローサイトメトリーで解析した。

##### 2) 反復抗原塗布によって舌下粘膜で増加する CD206<sup>+</sup>細胞の性状および機能解析

BALB/c マウス舌下粘膜 (SLM) への FITC あるいは卵白アルブミン (OVA) 反復抗原塗布によって誘導される CD11c<sup>low</sup>CD11b<sup>+</sup>CD206<sup>+</sup>マクロファージ様細胞の性状をフローサイトメーター、マイクロアレイ、定量 PCR 解析および免疫組織染色で実施した。また、OVA 抗原パルス骨髄由来樹状細胞 (BMDC) を LPS 刺激したものと反復 FITC 塗布 SLM-CD206<sup>+</sup>細胞を共培養し、BMDC 上の MHC class II および CD86, IL-12 発現をフローサイトメトリーで解析した、この培養系に IL-10 中和抗体を添加し、その影響を確認した。

##### 3) 歯肉基底上皮に過剰発現させた PD-L1 の歯周病発症への関与

野生型 BALB/c と K14 プロモーター存在下に PD-L1 を過剰発現させた K14/PD-L1 トランスジェニック (K14/PD-L1tg) BALB/c マウスを用いて、9-0 絹糸結紮誘導歯周炎モデルと比較した。結紮 7 日後の早期の歯周組織炎症を H&E 染色による組織学的解析、TRAP 染色による破骨細胞誘導、歯肉組織の炎症性サイトカインおよび骨代謝関連遺伝子発現で評価し、後期の 7 週後の歯槽骨吸収を  $\mu$ CT で測定した。

#### (2) 口腔扁平上皮癌の TME における負の免疫動態解析とその制御法開発

##### 1) マウス扁平上皮癌モデルでの負の免疫細胞解析と制御法開発

C3H/He マウス皮膚および舌癌由来扁平上皮癌細胞株 SCCVII および NRS-1 を同系マウス皮膚に接種する癌移植モデルで、抗 PD-L1 抗体投与効果と TME における免疫細胞分布を調べた。さらに、合成 TLR7 アゴニストであるレシキモド (resiquimod, RQ) および CD11b<sup>+</sup>Gr-1<sup>+</sup>細胞を効率的に除去可能なゲムシタピン(GEM)の併用効果について検討した。

## 2) 舌扁平上皮癌モデルでの TME における免疫細胞動態解析

SCCVII 扁平上皮癌細胞をマウス舌側縁に接種するマウス舌癌モデルを樹立し、TME における癌細胞 (EGFR 発現)、血管内皮 (CD31 発現)、T細胞 (CD4<sup>+</sup>Foxp3<sup>-</sup> conventional T/Tcon, CD8<sup>+</sup>T/CTL, CD4<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup> regulatory T/Treg) 動態の違いを、腹部皮下に接種した場合と比較検討した。

## 3) ヒト舌扁平上皮癌での免疫プロファイリング解析技術の樹立

ヒト舌癌手術材料 FFPE 切片を用いて、チラミド増幅法を利用したマルチプレックス免疫蛍光染色を実施した。同一切片で 6 抗原を同定し、2 枚の切片で 12 抗原を染め分けた。定量組織イメージングシステムで、8 種の免疫サブセットと各サブセットにおける PD-1 あるいは PD-L1 発現の評価を試みた。

## 4. 研究成果

### (1) 口腔粘膜の慢性病変における負の免疫動態解析

#### 1) 慢性炎症状態におけるレジデントメモリー T 細胞の解析

頬粘膜への DNFB あるいは FITC ハプテン抗原の反復塗布によって、CD69<sup>+</sup>CD103<sup>+</sup>のレジデントメモリー T 細胞 (Trm) が局所に出現するが、CD8<sup>+</sup> Trm より CD4<sup>+</sup> Trm の比率が多くみられ、また、Foxp3<sup>+</sup>制御性 T 細胞 (Treg) 比率が増強することが明らかになった。

#### 2) 反復抗原塗布によって舌下粘膜で増加する CD206<sup>+</sup>細胞の性状および機能解析

SLM への抗原反復塗布によって出現する CD206<sup>+</sup>マクロファージ様細胞は、CD11b<sup>+</sup>Ly6c<sup>+</sup>F4/80<sup>+</sup>CD64<sup>+</sup>の表現型をもち、免疫寛容誘導組織マクロファージに高発現する TIM-4 分子を高く発現していた。マイクロアレイ解析では、SLM-CD206<sup>+</sup>細胞は、貪食と恒常性維持に関わる遺伝子を比較的高く発現し、新規 B7 ファミリー負の共刺激分子を発現していた。さらに、*Fizz1*, *Aldh1a1*, *Aldh1a2* などの M2 型マクロファージに関連遺伝子がみられたが、*Ym-1* と *Arginase-1* の発現は低かった。CD206<sup>+</sup>細胞優位の状況の舌下粘膜では、OVA 抗原に対する CD4<sup>+</sup>T 細胞応答が抑制されており、同時に IL-10 発現 CD4<sup>+</sup>T 細胞と Foxp3<sup>+</sup>Treg 比率の増強が認められた。SLM-CD206<sup>+</sup>細胞を OVA 抗原パルス成熟 BMDC と共培養すると、MHC class II, CD86, IL-12 発現低下が観察され、抗原提示能の低下が示された。この低下は、IL-10 に対する中和抗体の添加で解除されたことから、IL-10 が CD206<sup>+</sup>細胞による樹状細胞の抗原提示能低下に関与していることが示唆された。以上の結果から、反復抗原塗布によって舌下粘膜に誘導される CD206<sup>+</sup>細胞は、寛容誘導マクロファージの特徴をもち、近傍の抗原提示細胞の機能を抑制することで、抗原特異的 CD4<sup>+</sup>T 細胞応答を抑制している可能性が示された。舌下免疫療法の効果発現にこの細胞が関与していることが考えられた。

#### 3) 歯肉基底上皮に過剰発現させた PD-L1 の歯周病発症への関与

K14/PD-L1tg マウスの歯肉基底細胞に PD-L1 の過剰発現が免疫組織染色から確認できた。組織学的炎症所見、*IL-1β*, *IL-6*, *TNF-α* の炎症性サイトカインおよび破骨細胞制御に関わる *Rankl*, *Opg* mRNA 発現、TRAP 染色による破骨細胞誘導によって評価された結紮後 7 日目の早期の歯周組織炎症は、K14/PD-L1tg マウスで野生型マウスと比較して明らかに軽減されていた。結紮 7 週後の後期における歯槽骨吸収も K14/PD-L1tg マウスで優位に抑制されていた。以上の結果から、PD-L1 の歯肉基底上皮における過剰発現が、歯周炎症の抑制に関与していることが示された。

### (2) 口腔扁平上皮癌の TME における負の免疫動態解析とその制御法開発

#### 1) マウス扁平上皮癌モデルでの負の免疫細胞解析と制御法開発

同系マウスに移植可能なマウス扁平上皮癌 SCCVII および NR-S1 は共に、抗 PD-L1 抗体単独では腫瘍拒絶が得られない PD-1 阻害抵抗性であり、TME における CD11b<sup>+</sup>ミエロイド細胞の顕

著な浸潤と、T細胞サブセット解析ではTregの高比率浸潤とCD8<sup>+</sup>T細胞の低浸潤および活性化抑制という共通の特徴が見られた。しかしながら、ミエロイド系細胞の詳細解析では、SCCVIIは、F4/80<sup>+</sup>のマクロファージ浸潤が主体で、NR-S1は、Ly6G<sup>+</sup>の顆粒球が主体であった。SCCVIIでは、レシキモドの併用投与で腫瘍縮小が得られたが、NR-S1では、その効果は見られず、さらにゲムシタピン低濃度前投与により、腫瘍縮小が得られた。レシキモドの効果は早期 plasmacytoid 樹状細胞 (pDC)の活性化に引き続く conventional DCの活性化であり、ゲムシタピンの効果は、全身循環系およびTMEにおけるCD11b+Gr-1<sup>+</sup>細胞の除去であった。以上から、腫瘍に浸潤するミエロイド系細胞の性状評価が、免疫チェックポイント療法抵抗性癌の併用療法の選択に役立つと考えられた。

## 2) 舌扁平上皮癌モデルでのTMEにおける免疫細胞動態解析

これまで報告されてきた口腔がん(舌がん)の実験的マウスモデルは、接種細胞数や細胞浮遊液の量などの観点から、実際のがんの進展とはかけ離れた不自然なモデルが殆どであった。接種細胞数と容量を減らすこと、さらには注射法を工夫することで、より自然な宿主・免疫細胞がん細胞間の応答を維持した舌癌モデルが樹立できた。がん微小環境における免疫細胞浸潤の違いを皮下接種モデルと比較したところ、腫瘍内全体にTregを主体としたT細胞浸潤がみられる皮下接種とことなり、舌接種では、腫瘍内ではなく腫瘍境界部のみにCD8<sup>+</sup>T細胞およびTreg主体の浸潤が認められた。本モデルは、舌がんの治療法を検討する有効なモデルになると思われた。

## 3) ヒト舌扁平上皮癌での免疫プロファイリング解析技術の樹立

口腔癌の治療成績向上には、再発・転移ハイリスク症例を把握することが重要である。また、免疫チェックポイント療法の有効性を事前に評価できるバイオマーカーも有用である。新規染色および解析手法を用いて、腫瘍内および腫瘍間質の8種の免疫細胞(CD45<sup>+</sup> leukocytes/CD8-CTL/CD4-Tcon/Treg/pan TAM/type-1 TAM/type-2 TAM/TAN)を同定し、癌細胞およびミエロイド系細胞上のPD-L1発現とT細胞上のPD-1発現比率を同定できる測定系を完成させた。今後、この評価系を利用して、再発・転移症例に特有の免疫プロファイリングを追求すると共に、免疫チェックポイント療法感受性/抵抗性に関わる免疫スコアの同定を目指す。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 11件／うち国際共著 2件／うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Wongtim Keeratika, Ikeda Eri, Ohno Tatsukuni, Nagai Shigenori, Okuhara Shigeru, Kure Keitetsu, Azuma Miyuki	4. 巻 -
2. 論文標題 Overexpression of PD L1 in gingival basal keratinocytes reduces periodontal inflammation in a ligature induced periodontitis model	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Periodontology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/JPER.21-0017	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Ao Xiang, Yang Yue, Okiji Takashi, Azuma Miyuki, Nagai Shigenori	4. 巻 89
2. 論文標題 Polymorphonuclear Myeloid-Derived Cells That Contribute to the Immune Paralysis Are Generated in the Early Phase of Sepsis via PD-1/PD-L1 Pathway	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Infection and Immunity	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1128/IAI.00771-20	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Takehara Tomohiro, Wakamatsu Ei, Machiyama Hiroaki, Nishi Wataru, Emoto Katsura, Azuma Miyuki, Soejima Kenzo, Fukunaga Koichi, Yokosuka Tadashi	4. 巻 4
2. 論文標題 PD-L2 suppresses T cell signaling via coinhibitory microcluster formation and SHP2 phosphatase recruitment	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Communications Biology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s42003-021-02111-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Rodriguez-Barbosa Jose-Ignacio, Azuma Miyuki, Zelinskyy Gennadiy, Perez-Simon Jose-Antonio, del Rio Maria-Luisa	4. 巻 69
2. 論文標題 Critical role of PD-L1 expression on non-tumor cells rather than on tumor cells for effective anti-PD-L1 immunotherapy in a transplantable mouse hematopoietic tumor model	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Immunology, Immunotherapy	6. 最初と最後の頁 1001 ~ 1014
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00262-020-02520-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Kashima Yoshihisa, Nishii Naoto, Tachinami Hidetake, Furusawa Emi, Nagai Shigenori, Harada Hiroyuki, Azuma Miyuki	4. 巻 526
2. 論文標題 Orthotopic tongue squamous cell carcinoma (SCC) model exhibiting a different tumor-infiltrating T-cell status with margin-restricted CD8+ T cells and regulatory T cell-dominance, compared to skin SCC	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 218 ~ 224
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2020.03.022	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Vu Chau Tran Bao, Thammahong Arsa, Yagita Hideo, Azuma Miyuki, Hirankarn Nattiya, Ritprajak Patcharee, Leelahavanichkul Asada	4. 巻 53
2. 論文標題 Blockade Of PD-1 Attenuated Postsepsis Aspergillosis Via The Activation of IFN- and The Dampening of IL-10	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Shock	6. 最初と最後の頁 514 ~ 524
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/SHK.0000000000001392	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Yang Yue, Nagai Shigenori, Kang Siwen, Xia Yulong, Kawano Yohei, Miyake Kensuke, Karasuyama Hajime, Azuma Miyuki	4. 巻 32
2. 論文標題 Tolerogenic properties of CD206+ macrophages appeared in the sublingual mucosa after repeated antigen-painting	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Immunology	6. 最初と最後の頁 509 ~ 518
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/intimm/dxaa014	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Mulati K, Hamanishi J, Matsumura N, Chamoto K, Mise N, Abiko K, Baba T, Yamaguchi K, Horikawa N, Murakami R, Taki M, Budiman K, Zeng X, Hosoe Y, Azuma M, Konishi I, Mandai M.	4. 巻 120
2. 論文標題 VISTA expressed in tumour cells regulates T cell function.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 British Journal of Cancer	6. 最初と最後の頁 115-127
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41416-018-0313-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tachinami H, Nishii N, Xia Y, Kashima Y, Ohno T, Nagai S, Li L, Lau W, Tomihara K, Noguchi M, Azuma M.	4. 巻 91
2. 論文標題 Differences of tumor-recruiting myeloid cells in murine squamous cell carcinoma influence the efficacy of immunotherapy combined with a TLR7 agonist and PD-L1 blockade.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Oral Oncology	6. 最初と最後の頁 21-28
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.oraloncology.2019.02.014	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Furusawa Emi, Ohno Tatsukuni, Nagai Shigenori, Noda Taisei, Komiyama Takuya, Kobayashi Katsunori, Hamamoto Hidetoshi, Miyashin Michiyo, Yokozeki Hiroo, Azuma Miyuki	4. 巻 139
2. 論文標題 Silencing of PD-L2/B7-DC by Topical Application of Small Interfering RNA Inhibits Elicitation of Contact Hypersensitivity	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Investigative Dermatology	6. 最初と最後の頁 2164 ~ 2173.e1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jid.2019.02.037	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Xia Yulong, Ohno Tatsukuni, Nishii Naoto, Bhingare Arundhati, Tachinami Hidetake, Kashima Yoshihisa, Nagai Shigenori, Saito Hirohisa, Nakae Susumu, Azuma Miyuki	4. 巻 518
2. 論文標題 Endogenous IL-33 exerts CD8+ T cell antitumor responses overcoming pro-tumor effects by regulatory T cells in a colon carcinoma model	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 331 ~ 336
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2019.08.058	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計22件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 6件)

1. 発表者名 Pissacha Droonpan, 加島 義久, 濱垣 美和子, 西井 直人, 津島 文彦, 原田 浩之, 池田 通, 東 みゆき.
2. 発表標題 マルチプレックス免疫組織染色による舌扁平上皮癌の免疫プロファイリング解析.
3. 学会等名 第75回日本口腔科学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 加島 義久、西井 直人、立浪 秀剛、永井 重徳、原田 浩之、東 みゆき.
2. 発表標題 境界部に限局したCD8+T細胞と制御性T細胞の浸潤を認める同所性マウス舌扁平上皮癌モデル.
3. 学会等名 第79回日本癌学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Widyagarini Amrita、永井 重徳、東 みゆき.
2. 発表標題 Binding and functional properties of VSIG4(V-set and Ig domain containing 4)-Ig fusion protein.
3. 学会等名 第62回歯科基礎医学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Wongtim Keeratika、永井 重徳、奥原 滋、東 みゆき
2. 発表標題 Gingival keratinocyte-associated immune checkpoint PD-L1 inhibits periodontal inflammation
3. 学会等名 第62回歯科基礎医学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Wongtim Keeratika、池田 恵莉、大野 建州、永井 重徳、奥原 滋、呉 圭哲、東 みゆき.
2. 発表標題 Overexpression of gingiva-associated PD-L1 inhibits gingival/periodontal inflammation.
3. 学会等名 第74回日本口腔科学会
4. 発表年 2020年



1 . 発表者名 Furusawa E, Ohno T, Nagai S, Noda T, Komiyama T, Kobayashi K, Hamamoto H, Miyashin M, Yokozeki H, Azuma M.
2 . 発表標題 Silencing of PD-L2/B7-DC by topical application of small iInterfering RNA inhibits elicitation of contact hypersensitivity.
3 . 学会等名 AAI 2019 (The American Association of Immunologists, Immunology2019) (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Azuma M, Tachinami H, Nishii N, Xia Y, Kashima Y, Nagai S, Li L, Tomihara K, Noguchi M.
2 . 発表標題 Differences of tumor-recruiting myeloid cells in murine squamous cell carcinoma influence the efficacy of immunotherapy combined with a TLR7 agonist and PD-L1 blockade.
3 . 学会等名 17th IUIS 2019 (International Congress of Immunology) (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Azuma M, Furusawa E, Nagai S, Yokozeki H.
2 . 発表標題 Silencing of PD-L2 by topical application of small interfering RNA inhibits elicitation of contact hypersensitivity.
3 . 学会等名 17th IUIS 2019 (International Congress of Immunology) (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Yang Y, Nagai S, Azuma M.
2 . 発表標題 Repeated antigen painting induces tolerogenic cells in sublingual mucosa.
3 . 学会等名 17th IUIS 2019 (International Congress of Immunology) (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1. 発表者名 加島 義久、立浪 秀剛、東 みゆき、原田 浩之.
2. 発表標題 マウス舌癌モデルの樹立と免疫組織学的解析.
3. 学会等名 第73回日本口腔科学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 立浪 秀剛、西井 直人、加島 義久、富原 圭、野口 誠、東 みゆき.
2. 発表標題 腫瘍に集積するミエロイド系細胞の違いはPD-L1阻害剤との併用免疫療法効果に影響を与える.
3. 学会等名 第73回日本口腔科学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 古澤 慧美、宮新 美智代、東 みゆき.
2. 発表標題 慢性口腔粘膜炎症におけるレジデントメモリーT細胞の性状と機能.
3. 学会等名 第84回口腔病学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yang Y, Nagai S, Azuma M.
2. 発表標題 Identification of a unique macrophage subset induced by repeated antigen painting in sublingual mucosa to regulate T cell tolerance.
3. 学会等名 第48回日本免疫学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Furusawa E, Ohno T, Nagai S, Komiyama T, Kobayashi K, Hamamoto H, Miyashin M, Yokozeki H, Azuma M.
2. 発表標題 One of PD-1 ligand, PD-L2 induced on Langerhans cells augments cutaneous T cell-mediated immune responses.
3. 学会等名 第48回日本免疫学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 立浪 秀剛、西井 直人、加島 義久、加藤 寛史、富原 圭、野口 誠、東 みゆき
2. 発表標題 2つのマウス扁平上皮癌モデルの癌微小環境におけるミエロイド系細胞の相違とTLR7アゴニストの投与効果
3. 学会等名 第72回日本口腔科学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Furusawa E, Ohno T, Miyashin M, Azuma M
2. 発表標題 Topical application of B7-DC/PD-L2 siRNA inhibits contact hypersensitivity
3. 学会等名 15th International Symposium on Dendritic Cells (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Nishii N, Tachinami H, Kondo Y, Xia Y, Kashima Y, Ohno T, Nagai S, Li L, Lau W, Harada H, Azuma M
2. 発表標題 Systemic administration of a TLR7 agonist attenuates regulatory T cells by dendritic cell modification and overcomes resistance to PD-L1 blockade therapy
3. 学会等名 15th International Symposium on Dendritic Cells (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yang Yue、永井 重徳、東 みゆき
2. 発表標題 Immunosuppressive status of CD206hl cells appeared in sublingual mucosa
3. 学会等名 第60回歯科基礎医学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 夏 玉龍、西井 直人、永井 重徳、東 みゆき、大野 建州
2. 発表標題 抗腫瘍応答における内因性および腫瘍内投与IL-33の機能評価
3. 学会等名 第77回日本癌学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 立浪 秀剛、西井 直人、永井 重徳、加島 義久、富原 圭、野口 誠、東 みゆき
2. 発表標題 2つのマウス扁平上皮癌モデルの癌微小環境におけるミエロイド系細胞の相違とTLR7アゴニストの投与効果
3. 学会等名 第77回日本癌学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Furusawa E, Noda T, Komiyama T, Ohno T, Yokozeki H, Kobayashi K, Hamamoto H, Miyashin M, Azuma M
2. 発表標題 Silencing effects of B7-DC in cutaneous DCs on allergic skin diseases
3. 学会等名 第47回日本免疫学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yang Y, Nagai S, Azuma M
2. 発表標題 Involvement of CD206+ cells in oral mucosal tolerance
3. 学会等名 第47回日本免疫学会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Miyuki Azuma, Hideo Yagita	4. 発行年 2019年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 326
3. 書名 Co-signal Molecules in T Cell Activation	

〔産業財産権〕

〔その他〕

abc
-----

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	永井 重徳  (Nagai Shigenori)  (50348801)	東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・准教授   (12602)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	河野 洋平  (Kawano Yohei)  (20401383)	東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・助教    (12602)	
研究分担者	大野 建州  (Ohno Tatsukuni)  (80435635)	東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・助教    (12602)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関