

機関番号：12602

研究種目：基盤研究（A）

研究期間：2008～2010

課題番号：20249075

研究課題名（和文） 口腔における免疫応答制御機構の解明と樹状細胞を標的とした新規制御法開発

研究課題名（英文） Analyses of Regulatory Mechanisms in Oral Immune Responses and Development of a New Immunotherapy Targeting Dendritic Cells

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

研究成果の概要（和文）：口腔粘膜から所属リンパ節に遊走した樹状細胞（DC）は、フェノタイプから、皮膚 DC と同様に4つの亜群に分類できた。最も速やかに遊走する CD207-CD11c<sup>hi</sup> F1-DC は、共刺激分子群を高く発現する一方、遅れて遊走する CD207+CD11c<sup>int/lo</sup> F3-DC は、CD103+CD207+粘膜下樹状細胞と CD103<sup>-</sup> 粘膜ランゲルハンス細胞(LC)にさらに分けられ、後者 LC は共刺激分子群発現が顕著に低いことから、寛容誘導との関連が示唆された。RNA 干渉を用いて皮膚局所 DC に誘導される CD86 共刺激分子発現制御は、早期の局所自然免疫応答と2次リンパ組織における適応免疫応答の両者を効果的に制御できることを皮膚アレルギーモデルで明らかにした。

研究成果の概要（英文）：Migrating dendritic cells (DC) from oral mucosa into regional lymph nodes were divided into four subsets similar to cutaneous migrating DCs. CD207-CD11c<sup>hi</sup> F1-DCs that migrated quickly, expressed the highest levels of co-signal molecules, whereas CD207+CD11c<sup>int/lo</sup> F3-DCs that migrated at the later time point were further divided into both CD103+CD207+ submucosal DCs and CD103<sup>-</sup> Langerhans cells (LCs) and the latter expressed the lowest co-signal molecules, suggest tolerogenic properties. We demonstrated that using mouse skin allergic models, silencing of CD86 co-signal molecule in skin DCs by RNA interference efficiently inhibited both early innate immune responses at the local site and adaptive immune responses in the secondary lymphoid tissues.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	14,700,000	4,410,000	19,110,000
2009年度	12,600,000	3,780,000	16,380,000
2010年度	10,000,000	3,000,000	13,000,000
年度			
年度			
総計	37,300,000	11,190,000	48,490,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学・病態科学系歯学・歯科放射線学

キーワード：免疫・感染・炎症

## 1. 研究開始当初の背景

う蝕・歯髄炎および歯周病は、難治性の慢性感染症で自然治癒機転が期待されていない。その理由として、複数の常在菌による複合感染であるという微生物学的特徴と歯・歯周の解剖学的特徴が考えられてきたが、最も重大な理由は、口腔における免疫応答が積極的に機能していないせいではないかとの仮説をたてた。多くの外来物質の侵入をうける口腔は、免疫寛容という負の状態がデフォルトなのではないかと推察される。しかしながら、それを明確に示した報告はない。口腔における免疫応答の特性を明らかにし、免疫寛容に至らしめる標的分子が明確になれば、これらの分子を標的とした口腔免疫応答の制御が可能となる。樹状細胞は、自然免疫および適応免疫システムに共通して、免疫応答の起動に関わり、その質と量をコントロールしている免疫応答の要となる細胞であることが近年明らかになってきた。しかしながら、口腔粘膜および歯髄の樹状細胞の特性についての研究は皆無である。近年飛躍的に発展した粘膜免疫・樹状細胞バイオロジー・免疫抑制メカニズムなどの研究手法と成果を取り入れて、いまここのような研究が必要とされるのではないかと考え本研究を提案した。

## 2. 研究の目的

口腔粘膜および歯髄における免疫応答の特性を明らかにするために、口腔粘膜および歯髄に存在する樹状細胞の機能的特性と免疫制御メカニズムを解明するとともに、樹状細胞を標的とした新規局所免疫制御法開発に向けた基礎的な検討を行う。

## 3. 研究の方法

### (1) 口腔粘膜樹状細胞の機能解析

ハプテン抗原として FITC を口腔粘膜（頬粘膜）に塗布後、所属リンパ節における FITC<sup>+</sup>CD11c<sup>+</sup>細胞を解析し、口腔粘膜から遊走してきた樹状細胞を表面抗原発現の違いや遊走時間の違い等から機能的に異なるいくつかのサブセットを同定し、その性状を解析する。共刺激分子、パターン認識受容体、ケモカイン受容体、サイトカイン発現などをフローサイトメトリーや定量PCR法などの手法を用いて調べる。

### (2) 歯髄樹状細胞の機能解析

歯髄に存在する少なくとも2種類の樹状細胞が、咬頭切削刺激後に象牙細管から侵入する刺激を受けて、所属リンパ節でどのよう

な変化が生じるかを、総細胞数、樹状細胞数、樹状細胞上の表面抗原型、サイトカイン産生の変化などに注目し検討する。歯髄から遊走する樹状細胞を同定する方法を探索し、それを利用して抗原刺激後の歯髄遊走樹状細胞の機能を検討する。

### (3) 樹状細胞を標的とした siRNA 局所療法開発

ハプテン誘導皮膚接触性過敏症モデルにおいて、抗原チャレンジ時にCD86 siRNA を皮膚に塗布することで、過敏症の抑制が得られることをすでに報告しているが、その効果発現メカニズムについて詳細な検討を加える。同様の手法が粘膜に適応できるか検討する。口腔疾患への応用を目指して、より効果的な皮膚・口腔粘膜・歯髄樹状細胞への共刺激分子発現制御方法を模索する。

## 4. 研究成果

### (1) 口腔粘膜から所属リンパ節に遊走する樹状細胞サブセットの解析

FITC を頬粘膜塗布後に所属リンパ節に遊走する樹状細胞 (DC) は、CD11c と CD207 の発現レベルの違いから、CD11c<sup>high</sup>CD207<sup>-</sup> DCs (F1)、CD11c<sup>low</sup>CD207<sup>-</sup> DCs (F2)、CD11c<sup>int/low</sup>CD207<sup>+</sup> DCs (F3) の3亜群にわけられ、F3-DCs は、さらにCD103 発現の有無から、CD103<sup>-</sup>ランゲルハンス細胞 (LC) と CD103<sup>+</sup>粘膜下樹状細胞 (SMDC) の2群に分類することができた。F1 は、CD11b<sup>high</sup> で早期に遊走するコンベンショナルレジデント DC であり、24h の早期において最も高い CD86/B7-DC などの正の共刺激分子発現が認められることから、免疫応答に積極的に関与していることが示唆された。これに対して、F3-DC は遅れて遊走し、特に CD103<sup>-</sup>LC は、共刺激分子群の発現が極端に低く、制御的に働いている可能性が示された。樹状細胞に発現する2つのPD-1 リガンドのうちB7-DC はCD86 発現とリンクして24時間をピークに早期に誘導され速やかに発現低下するという厳密な制御がされているが、B7-H1 およびCD40 は、72h をピークとして遅延して誘導されていることから、DC に発現する共刺激分子は異なる働きをしていることが強く示唆された。CD103<sup>+</sup> F3-DC は、皮膚CD207<sup>+</sup>間質樹状細胞に相当するもので、口腔粘膜では、この分画の72h後における増加が皮膚と比較して明らかに顕著であった。CD103<sup>+</sup> F3-DC と F1-DC の機能分担の違いおよびCD103<sup>-</sup> F3-LC の寛容誘導への関与については今後の課題として残された。

### (2) 咬頭切削刺激後の所属リンパ節の変化

咬頭切削刺激 24h 以内に所属リンパ節では、総細胞数の増加と CD86 および B7-DC を高発現する DC 比率の増加が 10h で認められた。B7-DC<sup>+</sup> DC 分画では顕著な IL-10 発現の増強が認められ、他部位の DC との相違が示唆された。遊走 DC を的確にとらえるためのさらなる工夫が必要と思われた。

### (3) 局所樹状細胞を標的とした免疫制御法開発

マウス接触性過敏症およびアトピー性皮膚炎モデルにおいて、抗原塗布時に CD86 siRNA を同時に塗布すると抗原特異的免疫応答の抑制が観察されるがそのメカニズムを解析したところ、局所 DC の CD86 発現抑制が、種々の炎症性サイトカインおよびケモカイン発現を低下させ、CD207<sup>+</sup> DC の所属リンパ節への遊走と皮膚局所における単球由来樹状細胞のリクルートを顕著に低下させていることが明らかになった。これらの効果は T 細胞非依存性であり、樹状細胞上の共刺激分子発現制御が早期の局所炎症応答を抑制するという新規の共刺激分子の役割を見いだした。また、この抑制効果は 1 ヶ月後でも保たれていることから、皮膚や粘膜局所の樹状細胞における共刺激分子発現制御が自然免疫と適応免疫応答の両者をコントロールできる可能性を示した。気道過敏症モデルにおける気道粘膜への siRNA 投与で或る程度の抑制効果が認められたので、デリバリー法の工夫いかんで口腔粘膜を対象とすることも可能かと思われた。

### 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 23 件)

すべて査読有

- ① Morita M, Fujino M, Jiang G, Kitazawa Y, Xie L, Azuma M, Yagita H, Nagao S, Sugioka A, Kurosawa Y, Takahara S, Fung J, Qian S, Lu L, Li X. PD-1/B7-H1 interaction contribute to the spontaneous acceptance of mouse liver allograft. *Am J Transplant* 10: 40-46, 2010
- ② Azuma M, Ritprajak P, Hashiguchi M. Topical application of siRNA targeting cutaneous dendritic cells in allergic skin disease. *Methods Mol Biol* 623:373-81, 2010.
- ③ Ritprajak P, Hashiguchi M, Tsushima F, Chalermarp N, Azuma M. Keratinocytes-associated B7-H1 directly regulates cutaneous effector CD8<sup>+</sup> T cell responses. *J. Immunol.* 184: 4818-4925, 2010.
- ④ Kobori H, Hashiguchi M, Piao J, Kato M, Ritprajak P, Azuma M. Enhancement of effector CD8<sup>+</sup> T cell function by tumour-associated B7-H3 and modulation of its counter receptor triggering receptor expressed on myeloid cell-like transcripts 2 (TLT-2) at tumor sites. *Immunology* 130 (3): 363-73, 2010.
- ⑤ Dias P, Giannoni F, Lee LN, Han D, Yoon S, Yagita H, Azuma M, Sarawar SR. CD4 T-cell help programs a change in CD8 T-cell function enabling effective long-term control of murine gammaherpesvirus 68: role of PD-1-PD-L1 interactions. *J Virol* 84 (16): 8241-9, 2010.
- ⑥ T Fukaya, H Takagi, Y Sato, K Sato, K Eizumi, H Taya, T Shin, L Chen, C Dong, M Azuma, H Yagita, B Malissen, K Sato. Crucial roles of B7-H1 and B7-DC expressed on mesenteric lymph node dendritic cells in the generation of antigen-specific CD4<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup> regulatory T cells in the establishment of oral tolerance. *Blood.* 116 (13): 2266-2276, 2010
- ⑦ J Hori, Taniguchi H, Eang M, Oshima M, Azuma M. GITR ligand-mediated local expansion of regulatory T cells contributes to immune privilege of corneal allografts. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 51 (21): 6556-65, 2010
- ⑧ Azuma M. Role of the glucocorticoid-induced TNFR-related protein (GITR)-GITR ligand pathway in innate and adaptive immunity. *Cri Rev Immunol.* 30 (6): 457-57, 2010.
- ⑨ Yamaura K, Watanabe T, Boenisch O, Yeung M, Yang S, Magee C, Padera R, Datta S, Schtton T, Kamimura Y, Azuma M Najafian N. In vivo function of immune inhibitory molecule B7-H4 in a murine vascularized model of cardiac transplantation. *American J Transplant* 10 (10): 2355-62, 2010.
- ⑩ Cao Y, Zhang L, Kamimura Y, Ritprajak P, Hashiguchi M, Hirose S, Azuma M. B7-H1 overexpression regulates epithelial-mesenchymal transition and

- accelerates carcinogenesis in skin. *Cancer Res.* 71 (4):1235-43, 2011
- ⑪ Cao Y, Zhang L, Ritprajak P, Tsushima F, Youngnak-Piboonratanakit P, Kamimura Y, Hashiguchi M, Azuma M. Mini-review; Immunoregulatory molecules B7-H1 (CD274) contributes to skin carcinogenesis. *Cancer Res.* in press
- ⑫ Chalermarp N, Azuma M. Identification of three distinct subsets of migrating dendritic cells from oral mucosa within the regional lymph nodes. *Immunology* 127: 558-566, 2009
- ⑬ Piao J, Kamimura Y, Iwai H, Cao Y, Kikuchi K, Hashiguchi M, Masunaga T, Jiang H, Tamura K, Sakaguchi S. Azuma M Enhancement of T cell-mediated anti-tumor immunity via the ectopically expressed glucocorticoid-induced tumor necrosis factor receptor-related receptor ligand on tumors. *Immunology* 127: 489-499, 2009.
- ⑭ Kamimura Y, Iwai H, Piao J, Hashiguchi M, Azuma M. The Glucocorticoid-induced TNFR-related protein (GITR)-GITR ligand pathway acts as a mediator of cutaneous dendritic cell migration and promotes T-cell mediated acquired immunity. *J Immunol* 182:2708-2716, 2009
- ⑮ Parekh VV, Lalani S, Kim S, Halder R, Azuma M, Yagira H, Kumar V, Van Kaer L. PD-1/PD-L blockade prevents anergy induction and enhances the anti-tumor activities of glycolipid-activated invariant NKT cells. *J Immunol* 182:2816-2826, 2009.
- ⑯ Kamimura Y, Kobori H, Piao J, Hashiguchi M, Matsumoto K, Horose S, Azuma M. Possible involvement of soluble B7-H4 in T-cell-mediated inflammatory immune responses. *Biochem Biophys Res Commun* 389:349-353, 2009
- ⑰ Fife BT, Eagar TN, Pauken KE, Wu J, Obu T, Tang Q, Azuma M Krummel MF, Bluestone JA. PD-1-PD-L1 interactions promote tolerance by blocking the T cell receptor stop signal. *Nature Immunol* 10: 1185-1193, 2009
- ⑱ Takahashi N, Matsumoto K, Saito H, Nanki T, Miyasaka N, Kobata T, Azuma M, Lee S, Mizutani S, Morio T. Impaired CD4 and CD8 effector function and decreased memory T cell populations in ICOS-deficient patients. *J Immunol* 182:5515-5527, 2009
- ⑲ Youngnak-Piboonratnakit P, Dhaunuthai K, Thongprasom K, Luckprom P, Sarideechighu W, Luangjarmekorn L, Azuma M. Expression of IFN- $\gamma$  before and after treatment of oral lichen planus with 0.1% fluocinolone acetonide in orabese. *J Oral Pathol Med* 38(9): 689-94, 2009
- ⑳ Ritprajak P, Hashiguchi M, Azuma M. Topical application of cream-emulsified CD86 siRNA ameliorates allergic skin disease by targeting cutaneous dendritic cells. *Mol Ther* 16 (7):1323-30, 2008
- ㉑ Igarashi H, Cao Y, Iwai H, Piao J, Kamimura Y, Hashiguchi M, Amagasa T. Azuma M. GITR ligand-costimulation activates effector and regulatory functions of CD4+ T cells. *Biochem Biophys Res Commun* 369: 1134-38, 2008
- ㉒ Matsumoto K, Fukuyama S, Eguchi-Tsuda M, Nakano T, Matsymoto T, Matsumura M, Moriwaki A, Kan-o K, Wada Y, Yagita H, Shin T, Pardoll DM, Patcharee R, Azuma M, Nakanishi Y, Inoue H. B7-DC induced by IL-13 works as a feed back regulator in the effector phase of allergic asthma. *Biochem Biophys Res Commun* 365: 170-5, 2008
- ㉓ Hashiguchi M, Kobori H, Ritprajak P, Kamimura Y, Kozono H, Azuma M. Trigerring receptor expressed on myeloid cell-like transcript 2 (TLT-2) is a counter-receptor for B7-H3 and enhances T cell responses. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 105:10495-500, 2008
- [学会発表] (計 36 件)
- ① Cao Y, Zhang L, Ritprajak P, Hashiguchi M, Azuma M. Overexpression of B7-H1 on epidermal keratinocytes promotes squamous cell carcinoma. 97th AAI Annual Meeting, American Association of Immunologists, *Immunology* 2010, 2010. 5. 7-11, Baltimore, USA.
- ② 荒牧 音、大槻 昌幸、田上 順次、東 みゆき. マウス臼歯切削後の所属リンパ節における免疫機能分子の解析. 第52回 歯科基礎医学会 2010. 9. 20-22, 東京
- ③ Cao Y, Zhang L, Ritprajak P, Hashiguchi M Hase H, Azuma M. B7-H1 on epidermal

- keratinocytes downregulates skin inflammation, but promotes squamous cell carcinoma formation. 第 69 回日本癌学会学術総会 2010. 9. 22-24, 大阪
- ④ Chalermarp N, Aramaki O, Azuma M. Identification of three distinct subsets of migrating dendritic cells from oral mucosa within the regional lymph nodes. 14th International Congress of Immunology (ICI), 2010. 8. 22-27, Kobe
- ⑤ Hashiguchi M, Kobori H, Ritprajak P, Kamimura Y, Azuma M Triggering receptor expressed on myeloid cells-like transcript 2 (TLT-2) is a counter-receptor for B7-H3 and enhances T cell responses in mice and humans. 14th ICI, 2010. 8. 22-27, Kobe
- ⑥ Morio T, Terada N, Nanki T, Miyasaka N, Kobata T, Matsumoto K, Azuma M, Mizutani S. Impaired CD4 and CD8 Effector Function and Decreased Memory T-cell Populations in ICOS-deficient Patients. 14th ICI, 2010. 8. 22-27, Kobe
- ⑦ Ritprajak P, Hashiguchi M, Azuma M. Keratinocyte-associated B7-H1 directly regulates cutaneous effector CD8<sup>+</sup> T cell responses. 14th ICI, 2010. 8. 22-27, Kobe
- ⑧ Azuma M, Ritprajak P, Akiba H, Yagita H, Okumura K, Hashiguchi M. Antibodies against B7-DC with differential binding properties exert opposite effects: Implication of dual functions in PD-1 and B7-DC interactions. 14th ICI, 2010. 8. 22-27, Kobe, Japan
- ⑨ Cao Y, Zhang L, Ritprajak P, Hashiguchi M, Azuma M. Overexpression of B7-H1 on epidermal keratinocytes promotes squamous cell carcinoma formation. 14th ICI, 2010. 8. 22-27, Kobe, Japan
- ⑩ Kobori H, Hashiguchi M, Azuma M. Enhancement of effector CD8<sup>+</sup> T cell function by tumor-associated B7-H3 and modulation of its counter receptor triggering receptor expressed on myeloid cell-like transcript 2 (TLT-2) at tumor sites. 14<sup>th</sup> ICI, 2010. 8. 22-27, Kobe, Japan
- ⑪ Kamimura Y, Piao J, Hashiguchi M, Azuma M. The GITR-GITR ligand pathway acts as a mediator of cutaneous DC migration and promotes T cell-mediated immunity. 14th ICI, 2010. 8. 22-27, Kobe, Japan
- ⑫ Hashiguchi M, Kobori H, Ritprajak P, Kamimura Y, Azuma M Triggering receptor expressed on myeloid cells-like transcript 2 (TLT-2) is a counter-receptor for B7-H3 and enhances T cell responses in mice and humans. 14th ICI, 2010. 8. 22-27, Kobe, Japan
- ⑬ Aramaki O, Chalermarp N, Kamimura Y, Hase H, Otsuki M, Tagami J, Azuma M. Comparative studies on migrating DCs from oral mucosal versus skin in the regional lymph nodes-Phenotypic properties in three distinct subsets. DC2010: Forum on Vaccine Science 2010. 9. 26-30, Lugano, Switzerland
- ⑭ Azuma M, Piao J, Kamimura Y. The GITR-GITR ligand pathway acts as a mediator of cutaneous DC migration and promotes T cell-mediated immunity. DC2010: Forum on Vaccine Science 2010. 9. 26-30, Lugano, Switzerland
- ⑮ Piao J, Kamimura Y, Cao Y, Hashiguchi M, Azuma M Enhancement of T-cell-mediated anti-tumor immunity via the ectopically expressed GITR ligand on tumors. 第 68 回日本癌学会学術総会 2009. 10. 1-3, 横浜
- ⑯ Kobori H, Hashiguchi M, Piao J, Azuma M Analyses of anti-tumor immunity enhanced by a B7-H3 costimulator. 第 68 回日本癌学会学術総会 2009. 10. 1-3, 横浜
- ⑰ Kobori H, Hashiguchi M, Piao J, Azuma M Tumor-infiltrating CD8<sup>+</sup> T cells express TLT-2, a counter receptor for B7-H3 and B7-H3-transduced tumors preferentially augment effector function of CD8<sup>+</sup> T cells. 第 39 回日本免疫学会 2009. 12. 2-4, 大阪
- ⑱ Piao J, Kamimura Y, Hashiguchi M, Cao Y, Azuma M Enhancement of T cell-mediated anti-tumor immunity via the ectopically expressed GITRL on tumors. 第 39 回日本免疫学会 2009. 12. 2-4, 大阪
- ⑲ Cao Y, Hashiguchi M, Azuma M. Roles of keratinocyte-associated B7-H1 in squamous cell carcinoma formation and growth of tumor cells. 第 39 回日本免疫学会 2009. 12. 2-4 大阪
- ⑳ Kamimura Y, Ritprajak P, Hashiguchi M, Azuma M. Mechanisms of effective inhibition by topical application of CD86 siRNA treatment in allergic skin disease. 第 39 回日本免疫学会

2009. 12. 2-4 大阪
- ②① Hashiguchi M, Kobori H, Azuma M Binding property, expression, and function of human TLT2, a counter-receptor for B7-H3. 第39回日本免疫学会 2009. 12. 2-4 大阪
- ②② Chalermarp N, Aramaki O, Kamimura Y, Azuma M. Differential expression of regulatory molecules in three subsets of migrating oral mucosal DCs in regional lymph nodes. 第39回日本免疫学会 2009. 12. 2-4 大阪
- ②③ 東 みゆき 口腔粘膜樹状細胞による免疫制御 第19回日本口腔粘膜学会 シンポジウム: 口腔粘膜疾患のトランスレーションリサーチ 2009. 6. 5 神奈川
- ②④ Chalermarp N, 荒牧 音, 東 みゆき. Phenotypic and functional analyses of dendritic cells in oral mucosa 第62回日本口腔科学会学術集会 福岡 2008. 4. 17-18
- ②⑤ Chalermarp N, 東 みゆき 所属リンパ節における口腔粘膜由来の異なる樹状細胞サブセットの同定 第50回歯科基礎医学会 2008. 9. 23-25, 東京
- ②⑥ Chalermarp N, Azuma M. Identification of different subsets of oral mucosa. 第38回日本免疫学会 2008. 12. 1-3, 京都
- ②⑦ Kamimura Y, Cao Y, Hashiguchi M, Azuma M. GITR-GITRL pathway modulates migrating capacity of cutaneous DCs in the skin. 第38回日本免疫学会 2008. 12. 1-3, 京都
- ②⑧ Kobori H, Hashiguchi M, Piao J, Azuma M Tumor-associated B7-H3 augments cytotoxicity of CD8<sup>+</sup> T cells at effector phase. 第38回日本免疫学会 2008. 12. 1-3, 京都
- ②⑨ Cao Y, Kamimura Y, Hashiguchi M, Azuma M. CD28 costimulation affects both susceptibility of effector T cells to regulatory T cells and inhibitory function of Treg. 第38回日本免疫学会 2008. 12. 1-3, 京都
- ③⑩ Chalermarp N, Azuma M. Identification of different subsets of oral mucosal DCs in regional lymph nodes. 第38回日本免疫学会 2008. 12. 1-3, 京都
- ③⑪ Igarashi H, Cao Y, Piao J, Kamimura Y, Hashiguchi M, Azuma M. GITR リガンド共刺激は CD4 T細胞のエフェクター機能と制御性機能の両者を活性化する 第38回日本免疫学会 2008. 12. 1-3, 京都
- ③⑫ Ritprajak P, Hashiguchi M, Azuma M.

Topical application of cream emulsified CD86 siRNA ameliorates allergic skin disease by targeting cutaneous dendritic cells. 第38回日本免疫学会 2008. 12. 1-3, 京都

- ③⑬ 東 みゆき 共刺激分子を標的とする免疫制御法 第62回日本口腔科学会 シンポジウム2 免疫制御の科学 4. 7-8, 2008 福岡
- ③⑭ 東 みゆき 共刺激分子による免疫寛容制御 第2回肝免疫研究会 特別講演 6. 6. 2008, 松山
- ③⑮ Azuma M T cell costimulation and immune regulation -Application to oral immunobiology- 31th Annual Scientific Meeting of ADS-ROC 2008. 11. 28 Taipei
- ③⑯ Azuma M T cell costimulation and immune regulation -Application to Oral immunobiology- Annual Meeting of Taiwan Association of Oral Pathology 2008. 11. 29 Taipei

[その他]  
ホームページ  
<http://www.tmd.ac.jp/mim/index.html>

## 6. 研究組織

### (1) 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

### (2) 研究分担者

橋口 昌章 (HASHIGUCHI MASAOKI)  
東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・助教  
研究者番号: 20372443  
(H20-21)  
長谷 英徳 (HASE HIDENORI)  
東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・准教授  
研究者番号: 70332997  
(H22)

### (3) 連携研究者