

## 平成18年度科学研究費補助金（基盤研究（S））研究終了報告書

◆記入に当たっては、「平成18年度科学研究費補助金（基盤研究（S））研究終了報告書記入要領」を参照してください。

ローマ字		AZUMA MIYUKI					
①研究代表者氏名		東 みゆき			②所属研究機関・部局・職		東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・教授
③研究課題名	和文	口腔疾患における免疫補助シグナル分子の機能解析とその臨床応用にむけた展開					
	英文	Functional Analysis of Costimulatory Molecules in Oral Diseases and Their intervention for Clinical Application					
④研究経費 金額単位：千円	平成13年度	平成14年度	平成15年度	平成16年度	平成17年度	総合計	
	26,300	19,000	14,400	14,300	9,500	83,500	
⑤研究組織（研究代表者及び研究分担者） *平成18年3月31日現在							
氏名	所属研究機関・部局・職	現在の専門	役割分担（研究実施計画に対する分担事項）				
東 みゆき	東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・教授	免疫学	研究の総括・研究の施行 口腔疾患における補助シグナル分子研究展開				
橋口 昌章	東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・助手	免疫学	研究の施行 補助シグナル分子の基礎的発現および機能の解析				
⑥当初の研究目的（交付申請書に記載した研究目的を簡潔に記入してください。）							
<p>口腔免疫応答および口腔疾患における補助シグナル分子の働きを明確にし、口腔疾患における新しい免疫制御法開発の可能性を探ることを目的とする。本研究では、口腔という特殊な環境における免疫反応を全身の系統的免疫反応の一環としてとらえ展開する。口腔組織においては、全身の免疫反応にかかわる免疫担当細胞（T細胞、B細胞、樹状細胞、マクロファージ）にくわえて、骨代謝に重要な働きをする骨芽細胞および破骨細胞と口腔軟組織における上皮細胞（粘膜上皮細胞、腺上皮細胞）などが、口腔免疫応答に関与してきている。このような細胞間相互作用における補助シグナル分子の機能を明らかにすることは、口腔疾患の病態解明に役立つのみならず、経口免疫寛容や粘膜免疫研究の発展に寄与できるものと思われる。特に、①T細胞、②組織樹状細胞・マクロファージ、③破骨細胞、④粘膜上皮細胞の4群の細胞間相互反応に関わる補助シグナル分子の機能的役割を明らかにする。樹状細胞は自然免疫と獲得免疫の橋渡しの役割をし、免疫応答の質を決定する重要な細胞であるが、その機能の発揮には補助シグナル分子が深く関わっている。樹状細胞様の細胞が歯髄組織においても存在することが近年示され、その機能解析の必要性にせまられている。また、樹状細胞・マクロファージと破骨細胞が骨髄細胞より共通の過程を経て分化することが示され、共通の補助シグナル分子を発現していることから、T細胞と破骨細胞誘導が関連しあっていることが推察される。上皮細胞においては、炎症性サイトカイン等の刺激により数々の補助シグナル分子が発現されることが報告されているがその機能は明らかになっていない。本研究では、CD28-B7ファミリーの既知（CD28、CD152、PD-1）および新規分子とTNF-TNFレセプターファミリーのCD134(OX40)、CD137(4-1BB)、TRANCE(RANKL)とそのリガンド分子を研究対象とし、上記の点を明らかにしていく予定である。</p>							

⑦研究成果の概要（研究目的に対する研究成果を必要に応じて図表等を用いながら、簡潔に記入してください。）

## I. 補助シグナル分子の基礎的機能の検討

### プロジェクト1：新規に同定された補助シグナル分子の機能解析

本研究課題では、この5年間に次ページ右下図に示す正および負の補助シグナル分子（Co-stimulator/Co-inhibitor）について解析を進めてきた。

1) 発現および機能解析のためのツール作成——補助シグナル分子の遺伝子導入細胞株、分子特異的モノクローナル抗体、補助シグナル分子細胞外領域と免疫グロブリン Fc・部を融合させた遺伝子組み換え融合蛋白を作成した。

2) 標的補助シグナル分子の in vitro における機能解析 ——作成したモノクローナル抗体を用いて CD4 あるいは CD8T 細胞と抗原提示細胞あるいは代用抗原提示細胞としての遺伝子導入細胞株との反応系における各分子の Co-stimulator あるいは Co-inhibitor としての複雑な機能を明らかにしてきた。また、多くの共同研究をしながら、種々の免疫疾患モデルにおける抗体投与の影響における情報を得た。（論文 2-12, 14-18, 26-33）

## II. 口腔疾患への展開

### プロジェクト2：上皮組織における補助シグナル分子機能

1) 接触性過敏症モデルを用いた PD-1 抑制補助シグナルの関与について

ハプテン抗原特異的 T 細胞による皮膚・粘膜免疫応答に PD-1 : B7-H1 経路を介した制御機構が関与していることを明らかにした。2次リンパ組織における樹状細胞と局所上皮細胞上に B7-H1 が誘導された。

（論文 1, 13, 19, 21, 24）

2) 上皮細胞に誘導される B7-H1 の機能的関与について

上皮細胞上に誘導される B7-H1 の機能的関与を明確にするためにケラチノサイトプロモーター支配下に B7-H1 が発現されるトランスジェニックマウス（B7-H1Tg/KC）を作成した。免疫系に異常はなくマウスは正常に発育した。接触性過敏症誘導では、初期と後期における応答に違いが見られた。詳細は現在検討中である。（論文 13, 19, 21, 24, 29）

3) 口腔扁平苔癬における補助シグナル分子発現とその役割について

T 細胞介在性の慢性炎症性粘膜炎において、PD-1:B7-H1 経路は上皮細胞と T 細胞との相互反応に制御的に関与し、ICOS:B7h 経路は、血管内皮細胞を介しての T 細胞の組織への血管外漏出に関与している可能性を示した。（論文 24, 35）

4) 上皮樹状細胞に発現誘導される補助シグナル分子制御による免疫治療の可能性について

RNAi の粘膜治療への応用の可能性を検討し、2本鎖RNAでランゲルハンス細胞上の CD86 のノックダウンによる過敏症発症抑制に成功した（論文作成中）。

### プロジェクト3：歯髄樹状細胞の性状と機能の解析

マウス歯髄炎モデルとマウス歯牙新鮮凍結切片作成および高感度傾向免疫染色の技術を確立した。この新規手法を用いて、切削・酸処理後の歯髄細胞の動態を検討した。その結果、歯髄内に2種類の異なる樹状細胞が存在することをはじめて明らかにした。また、そのうちの一方の歯髄樹状細胞は抗原捕捉後、補助シグナル分子 CD86 を発現し、早期に所属リンパ節に遊走することを実験的に明らかにした。

（論文投稿中, 学会発表 10, 15, 18）。

### プロジェクト4：炎症性骨吸収と活性化 T 細胞の関連

1) 活性化 T 細胞上の RANKL 発現と骨吸収性疾患における関与について

活性化 T 細胞における膜型と可溶型 RANKL 制御システムを検討し、関節リウマチや歯周病患者における疾患局所浸潤 T 細胞における RANKL 発現を明らかにした。（論文 23）

2) 抑制補助シグナル分子欠損における骨代謝異常について

PD-1 欠損マウスにおける骨代謝を検討したところ、同じ抑制分子である CTLA-4欠損マウスの結果とは相反して、破骨細胞誘導低下による軽度の大理石骨病が起こっていることを明らかにした。（論文 25）

### プロジェクト5：口腔癌細胞と補助シグナル分子

口腔扁平上皮癌における5つの B7 分子発現を検討し、B7-H1 が in vitro および in vivo において容易に発現誘導され、内在的に誘導された癌細胞上の B7-H1 は、制御的に働いていることをマウスモデルで明らかにした。肺および食道扁平上皮癌において、B7-H1 発現と予後との関連についても見いだした。

（論文 4, 22, 28, 34）

⑧特記事項 (この研究において得られた独創性・新規性を格段に発展させる結果あるいは可能性、新たな知見、当該研究分野及び関連研究分野への影響等、特記すべき事項があれば記入してください。)

本研究プロジェクト3について

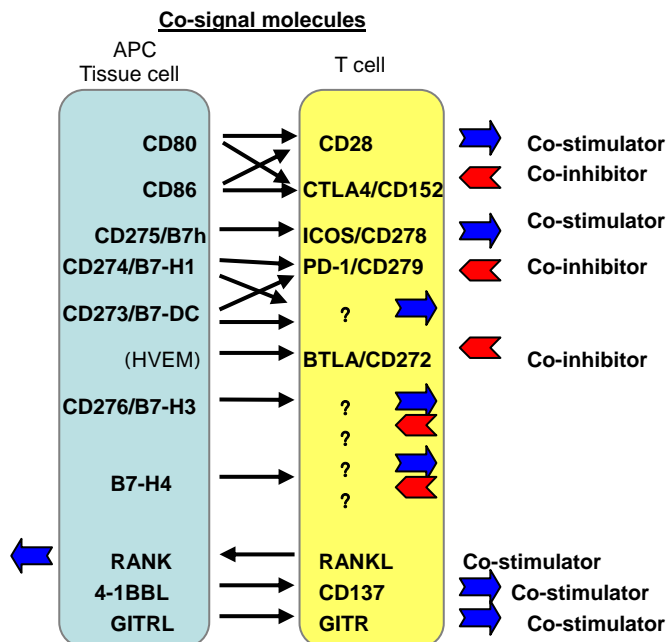
歯牙という生体内で最も硬い硬組織に囲まれた特殊な組織を生そのまま解析を進めるために、本研究では、ラットが主体であった歯牙の研究から、マウスというさらに小動物でのモデル作成に成功するとともに、硬組織における新鮮凍結切片作成の技術を確立した。脱灰切片を用いないことで、抗原を失活させることなく多種のモノクローナル抗体を用いて多くの分子の特異的な同定が可能になり、研究に要する時間も格段に短縮され、様々な細胞動態解析が可能になると考えられる。本技術確立にかなりの時間を費やしたために、論文としての研究成果はこれからであるが、本手法は、これからの歯学研究に画期的な変化を与えることができると思われる。

実際に、我々は本研究から、歯髄においても皮膚・粘膜と同じような生体防御機構が、外界からの最前線である象牙芽細管で象牙芽細胞と最前線樹状細胞との相互反応により営まれており、第2の樹状細胞が上記の刺激をうけて抗原と捕獲し、歯髄から所属リンパ節に遊走することにより末梢局所と所属リンパ節における免疫応答をリンクさせる可能性を実験的にはじめて明らかにしつつある。このことは、歯の保存修復に免疫系が積極的に関与しうる可能性を示しており、今後の齶蝕や歯髄炎の治療法開発に多大なる影響を与えるものと考えられ、これからの発展が多いに期待できるものである。

本研究プロジェクト2および5について

これまでの免疫研究の多くは、活性化分子とリンパ節や脾臓という2次リンパ組織における研究に主体がおかれていたが、PD-1, BTLA などのエフェクター T 細胞に発現される抑制シグナル分子の出現と、炎症環境において組織細胞上に誘導されてくる新規 B7 ファミリー分子群の出現により、研究の対象がリンパ組織から末梢の病変局所に移りつつある。本研究をさらに発展させることで、疾患の予後判定や局所における治療の可能性が見いだされるものと期待される。

図 研究対象とした補助シグナル分子群



⑨研究成果の発表状況 (この研究費による成果の発表に限り、学術誌等に発表した論文(掲載が確定しているものを含む。)の全著者名、論文名、学協会誌名、巻(号)、最初と最後のページ、発表年(西暦)、及び国際会議、学会、特許等の発表状況について記入してください。なお、代表的な論文3件に○を、また研究代表者に下線を付してください。)

1. Nuriya S, Enomoto S, Azuma M. The role of CTLA-4 in murine contact hypersensitivity. *J Invest Dermatol* 2001;116:764-768.
2. Ebata T, Mogi S, Hata Y, Fujimoto J, Okumura K, Azuma M. Rapid induction of CD95 ligand and CD4<sup>+</sup> T cell-mediated apoptosis by CD137 (4-1BB) costimulation. *Eur J Immunol* 2001;31: 1410-1416.
3. Nozawa K, Ohata J, Sakurai J, Hashimoto H, Yagita H, Okumura K, Azuma M. Preferential blockade of CD8<sup>+</sup> T cell responses by administration of anti-CD137 ligand monoclonal antibody results in differential effect on development of murine acute chronic graft-vs-host diseases. *J Immunol* 2001;167:4981-4986.
4. Mogi S, Ebata T, Toda H, Hirano Y, Enomoto S, Azuma M. The effect of recombinant CD80-Adenovirus and interleukin-12 on generation of cytotoxic T lymphocytes against autologous tumour in patients with oral squamous cell carcinoma. *Asian J Oral Maxillofac Surg* 2002;14:87-94.
5. Ohata J, Sakurai J, Saito K, Tani K, Asano S, Azuma M. Differential graft-versus-leukemia effect by CD28 and CD40 co-stimulatory blockade after graft-versus-host disease prophylaxis. *Clin Exp Immunol* 2002;129:61-68.
6. Iwai H, Kozono Y, Hirose S, Akiba H, Yagita H, Okumura K, Kohsaka H, Miyasaka N, Azuma M. Amelioration of collagen-induced arthritis by blockade of ICOS-B7h costimulation. *J Immunol.* 2002; 169:4332-4339.
7. Yamazaki T, Akiba H, Iwai H, Matsuda H, Aoki M, Tanno Y, Shin T, Tsuchiya H, Pardoll D M, Okumura K, Azuma M, Yagita H. Expression of PD-1 ligands by murine T cells and antigen-presenting cells. *J Immunol.* 2002; 169, 5538-5545.
8. Totsuka T, Knai T, Iiyama R, Uraushihara K, Yamazaki M, Okamoto R, Hibi T, Tezuka K, Azuma M, Akiba H, Yagita H, Okumura K, Watanabe M. Ameliorating effect of anti-Inducible Co-stimulator monoclonal antibody in a murine model of chronic colitis. *Gastroenterology* 124: 410-421, 2003.
9. Ansari M J, Salama A D, Smith R N, Yagita H, Azuma M, Iwai H, Khoury S J, Auchincloss Jr H, Sayegh M H. The programmed death-1 (PD-1) pathway regulates autoimmune diabetes in Nonobese Diabetic (NOD) mice. *J. Exp. Med.* 198: 63-69, 2003.
10. Shin T, Kennedy G, Gorski K, Tsuchiya H, Koseki H, Azuma M, Yagita H, Chen L, Powell J, Pardoll D, Housseau F. Cooperative B7-1/2 (CD80/CD86) and B7-Dc (PD-L2) costimulation of CD4 T cells independent of the PD-1 receptor. *J. Exp. Med.* 198: 31-38, 2003.
11. Salama AD, Chitnis T, Imitola J, Yagita H, Azuma M, Tushima F, Sayegh MH, Khoury SJ. Critical role of the programmed death-1 (PD-1) pathway in regulation of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J. Exp. Med.* 198: 71-78, 2003.
12. Pornpan Y, Kozono Y, Kozono H, Iwai H, Otsuki N, Jin H, Omura K, Yagita H, Pardoll DM, Chen L, Azuma M. Differential binding properties of B7-H1 and B7-DC to programmed death-1 (PD-1). *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 307: 672-677, 2003
13. Tsushima F, Iwai H, Otsuki N, Abe M, Hirose S, Yamazaki T, Akiba H, Yagita H, Takahashi Y, Omura K, Okumura K, Azuma M. Preferential contribution of B7-H1 to programmed death-1-mediated regulation of hapten-specific allergic inflammatory responses. *Eur. J. Immunol.* 33: 2773-2782, 2003.
14. Iwai H, Abe S, Hirose S, Tsushima F, Tezuka K, Akiba H, Yagita H, Okumura K, Kohsaka H, Miyasaka N, Azuma M. Involvement of inducible costimulator-B7 homologous protein costimulatory pathway in murine lupus nephritis. *J. Immunol.* 171: 2848-2854, 2003.
15. Kanai T, Totsuka T, Uraushihara K, Makita S, Iiyama R, Koganei K, Fukushima T, Akiba H, Yagita H, Okumura K, Machida U, Iwai H, Azuma M, Chen L, Watanabe M. Blockade of B7-H1 suppresses the development of chronic intestinal inflammation. *J. Immunol.* 171: 4156-4163, 2003.
16. Matsumoto K, Inoue H, Nakano T, Tsuda M, Yoshiura Y, Fukuyama S, Tsushima F, Hoshino T, Aizawa H, Akiba h, Pardoll D, Yagita H, Azuma M, Hara N. B7-DC regulates asthmatic responses by interferon-g-dependent mechanism. *J. Immunol.* 172: 2530-2541, 2004
17. Hase H, Kanno Y, Kojima M, Hasegawa K, Sakurai D, Kojima H, Ysuchiya N, Tokunaga K, Masawa N, Azuma M, Okumura K, Kobata T. BAFF/BlyS can potentiate B-cell selection with the B-cell co-receptor complex. *Blood* 103:2257-2265, 2004
18. Aramaki O, Shirasugi N, Takayama T, Shimazu M, Kitajima M, Azuma M, Ikeda Y, Okumura K, Yagita H, Niimi M. PD-1/PD-L1 interaction is essential for induction of regulatory cells by intratracheal delivery of alloantigen. *Transplantation* 77: 6-12, 2004
19. Nakazawa A, Dotan I, Brimnes J, Allez m, Shao L, Tsushima F, Azuma M, Mayer L. The expression and function of costimulatory molecules B7h and B7-H1 on colonic epithelial cells. *Gastroenterology* 126: 1347-1357, 2004.
20. Kanamaru F, Youngnak P, Takahashi T, Sakaguchi S, Ishikawa I, Azuma M. Costimulation via glucocorticoid-induced tumor necrosis factor receptor (GITR) in both conventional and CD25<sup>+</sup> regulatory CD4<sup>+</sup> T cells. *J. Immunol.* 172: 7306-7314, 2004-
21. Oei E, Kalb T, Beuria P, Allez M, Nakazawa A, Azuma M, Timony M, Stuart Z, Chen H, Sperber K. Accessory cell function of airway epithelial cells. *Am. J. Physiol Cell Mol Physiol* 287: L318-L331, 2004

⑨研究成果の発表状況（続き）（この研究費による成果の発表に限り、学術誌等に発表した論文（掲載が確定しているものを含む。）の全著者名、論文名、学協会誌名、巻（号）、最初と最後のページ、発表年（西暦）、及び国際会議、学会、特許等の発表状況について記入してください。なお、代表的な論文3件に○を、また研究代表者に下線を付してください。）

22. Konishi J, Yamazaki K, Azuma M, Kinoshita I, Dosaka-Akita H, Nishimura M. B7-H1 expression in non-small cell lung cancer and its relationship with tumor-infiltrating lymphocytes and their PD-1 expression. *Clin. Cancer Res.* 10: 5094-5100, 2004.
23. Kanamaru F, Iwai H, Ikeda T, Nakajima A, Ishikawa I, Azuma M. Expression of membrane-bound and soluble receptor activator of NF- B ligand (RANKL) in human T cells. *Immunol. Let.* 94 (3): 239-246, 2004.
24. Youngnak-Piboonratanakit P, Tsushima F, Otsuki N, Igarashi H, Machida U, Iwai H, Takahashi Y, Okura K, Yokozeki H, Azuma M. The expression of B7-H1 on keratinocytes in chronic inflammatory mucocutaneous disease and its regulatory role. *Immunol. Let.* 94 (3): 215-222, 2004.
25. Nagahama K, Aoki K, Nonaka K, Saito H, Varghese BJ, Azuma M, Ohya K, and Ohyama K. The deficiency of immunoregulatory receptor PD-1 causes mild osteopetrosis. *Bone* 35: 1059-1068, 2004.
26. Koga N, Suzuki J, Kosuge H, Haraguchi G, Onai Y, Futamatsu H, Maejima Y, Gotoh R, Saiki H, Tsushima F, Azuma M, Isobe M. Blockade of the interaction between PD-1 and PD-L1 accelerates graft arterial disease in cardiac allografts. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004 ; 24(11):2057-62.
27. Sandner SE, Clarkson MR, Salam AD, Sanchez-Fueyo A, Domenig C, Najafian N, Yagita H, Azuma M, Turka LA, Sayegh MH. Role of the programmed death-1 pathway in regulation of alloimmune responses in vivo. *J. Immunol.* 174: 2005
28. Ohigashi Y, Sho M, Yamada Y, Hamada K, Ikeda N, Mizuno T, Yoriki R, Tsurui Y, Kashizuka H, Yane K, Tsushima F, Otsuki N, Yagita H, Azuma M, Nakajima Y. Clinical significance of PD-L1 and PD-L2 expression in human esophageal cancer. *Clin. Cancer Res* 11(8): 2947-2953, 2005
29. Tsuda M, Matsumoto K, Inoue H, Matsumura M, Nakano T, Mori A, Azuma M, Nakanishi Y. Expression of B7-H1 and B7-DC on the airway epithelium is enhanced by double-stranded RNA. *Bioche Biophys Res Commun (BBRC)* 330: 263-270, 2005
30. Kojima T, Aoki K, Nonaka K, Saito H, Azuma M, Iwai H, Varghese B. J. , Yoshimasu H. , Baron R, Ohya K, Amagasa T. Subcutaneous injection of a TNF-a antagonist peptide inhibit both inflammation and bone resorption in collagen-induced murine arthritis. *J. Med. Dent. Sci* 52: 91-99, 2005
31. Ito T, Ueno T, Yuan X, Clarkson MR, Yagita H, Azuma M, Auchincloss Jr. H, Sayegh MH, Najafian N. Analysis of the role of negative T cell costimulatory pathways in CD4 and CD8 T cell-mediated alloimmune responses in vivo. *J. Immunol.* 174:6648-6656, 2005
32. Guleria I, Khouroshehi A, Ansari MJ, Habicht A, Azuma M, Yagita H, Noelle RJ, Coyle A, Mellor AL, Khoury SJ, Sayegh MH. A critical role for the programmed death ligand 1 in fetomaternal tolerance. *J. Exp. Med.* 202: 231-237, 2005.
33. Yamazaki T, Akiba H, Koyanagi A, Azuma M, Yagita H, Okumura K. Blockade of B7-H1 on macrophages suppresses CD4+ T cell proliferation by augmenting IFN- induced nitric oxide production. *J. Immunol.* 175: 1586-1592, 2005.
34. Tsushima F, Tanaka K, Otsuki N, Youngnak P, Iwai H, Omura K, Azuma M. Predominant expression of B7-H1 and its immunoregulatory roles in oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol.* 42(3):268-274, 2006. (published on line doi:10.1016/j.oraloncology.2005.07.013)
35. Youngnak-Piboonratanakit P, Tsushima F, Otsuki N. Igarashi H, Omura K, Azuma M. Expression and regulation of human CD275 on endothelial cells in healthy and inflamed mucosal tissues. *Scan. J. Immunol.* 63: 191-198, 2006

#### 国際会議

1. Tsushima F, Iwai H, Omura K, Yagita H, Okumura K, Azuma M. Role of PD-1 and its ligands in Murine Contact Hypersensitivity. *Biology 2002 American Association of Immunologist, USA, April 2002.*
2. Iwai H, Kozono Y, Akiba H, Yagita H, Okumura K, Kohsaka H, Miyasaka N, Azuma M. Blockade of ICOS-B7h Pathway Ameliorates Murine Collagen-Induced Arthritis. *Biology 2002 American Association of Immunologist, USA, 20-24 April 2002.*
3. Tanaka K, Tsushima F, Hashiguchi M, Kamimura Y, Youngnak P, Kanamaru F, Omura K, Azuma M. Preferential contribution of B7-H1 to PD-1-mediated T-cell regulation by antigen-pulsed DC. *Annual Meeting of The American Association of Immunologists. Washington DC, USA, April 17-21, 2004.*
4. Iwai H, Abe M, Hirose S, Tsushima F, Tezuka K, Akiba H, Yagita H, Okumura K, Kohsaka H, Miyasaka N, Azuma M. Involvement of inducible costimulator-B7 homologous protein costimulatory pathway in murine lupus nephritis. *Annual Meeting of The American Association of Immunologists. Washington DC, USA, April 17-21, 2004*
5. Yamazaki T, Akiba H, Azuma M, Yagita H, Okumura K. Role of B7-H1 in macrophage-mediated CD4 T cell activation. *12<sup>th</sup> International Congress of Immunology and 4<sup>th</sup> Annual conference of FOCIS, Montreal, Canada, July 18-23, 2004*
6. Azuma M. Manipulation of positive and negative costimulation in cancer immunotherapy. *International Conference of Oral Cancer, Island of Crete Greece, April 19-24, 2005*
7. Jian Z, Kawashima N, Suda H, Nakano Y, Takano Y, Azuma M. Existence of Sentinel and Interstitial Dendritic cells in the Dental pulp and their dynamics and functional properties. *Sino-Japanese Conference on Stomatology. Shanghai China, November 11-13, 2005*

⑨研究成果の発表状況（続き）（この研究費による成果の発表に限り、学術誌等に発表した論文（掲載が確定しているものを含む。）の全著者名、論文名、学協会誌名、巻（号）、最初と最後のページ、発表年（西暦）、及び国際会議、学会、特許等の発表状況について記入してください。なお、代表的な論文3件に○を、また研究代表者に下線を付してください。）

学会発表（関連67演題中19演題を下記に示す）

1. Youngnak P, Kozono Y, Iwai H, Akiba H, Okumura K, Yagita H, Omura K, Azuma M. Functional role of PD-L1 and PD-L2 in T cell activation. 第31回日本免疫学会、大阪、2001年12月。
2. 津島文彦、茂木世紀、ユアンナーク ポンパン、金丸史子、岩井秀之、大月典子、小園裕子、小村 健、東みゆき. マウス接触性過敏症モデルにおけるPD-1 抑制シグナルの機能解析. 第31回日本免疫学会、大阪、2001年12月..
3. 津島文彦、Pornpan Youngnak、高橋雄三、小村健、東みゆき. 新規B7ファミリー分子、B7hおよびB7-H1の口腔疾患における発現(1)- 口腔腫瘍における発現解析-; 第12回日本口腔粘膜学会総会、宇都宮、2002年7月
4. Pornpan Youngnak, Fumihiko Tsushima, Yuzo Takahashi, Ken Omura, Miyuki Azuma. Expression of new B7 family molecules, B7h and B7-H1 in oral diseases (2) -Expression analysis in oral lichen planus. 第12回日本口腔粘膜学会総会、宇都宮、2002年7月
5. 津島文彦、大月典子、小村健、東みゆき. 癌細胞におけるB7-H1の発現と抗腫瘍免疫応答における役割; 第61回日本癌学会総会、東京、2002年10月
6. Youngnak P, Kozono Y, Jin H, Otsuki N, Iwai H, Omura K, Azuma M. Analysis of relative affinity of PD-L1 or PD-L2 with PD-1. 第32回日本免疫学会、東京、2002年12月。
7. 金丸史子、大月典子、小園裕子、東みゆき、ヒトT細胞における膜型RANKLの発現とその機能解析. 第32回日本免疫学会、東京、2002年12月。
8. 津島文彦、ヨアンナークポンパン、金丸史子、岩井秀之、大月典子、小園裕子、小村健、東みゆき、癌細胞におけるPD-L1(B7-H1)発現とその抗腫瘍免疫応答における役割について. 第32回日本免疫学会、東京、2002年12月。
9. 津島文彦、田中香衣、小村健、東みゆき 抗腫瘍免疫応答における扁平上皮癌に発現されるB7-H1/ PD-L1の機能解析 第62回日本癌学会 名古屋 9.25-27、2003
10. Zhang Jian、川島伸之、中野紀子、高野吉郎、東みゆき The external stimulation via dentinal tubules induces the rapid migration of dendritic cells to the paraodontoblastic area. 第46回歯科基礎医学会学術大会 広島 2004.9.24.
11. 田中香衣、朴今花、小村健、東みゆき 可移植性マウス口腔癌モデルを用いたセンチネルリンパ節における免疫応答能の解析 第63回日本癌学会 福岡 2004. 9.29-10.1
12. 庄雅之、大東雄一郎、池田直也、水野崇志、樫塚久記、野見武男、明石諭、鶴井裕和、津島文彦、大月典子、八木田秀雄、東みゆき、中島祥介 癌転移機構におけるPD-1/PD-L経路の意義 第63回日本癌学会 福岡 2004.9.29-10.1
13. 大東雄一郎、庄雅之、池田直也、水野崇志、山田行重、上野正闘、津島文彦、大月典子、東みゆき、中島祥介 食道癌におけるPD-1/PD-L経路の臨床的意義 第63回日本癌学会 福岡 2004.9.29-10.1
14. 小西純、山崎浩一、横内浩、品川尚文、菊地英毅、菊地順子、東みゆき、西村正治 非小細胞肺癌切除病変におけるB7-H1およびB7-DCの発現と腫瘍浸潤リンパ球の減少とPD-1発現の低下 第34回日本免疫学会総会 札幌 2004.12.1-3
15. ZHANG J, AZUMA M. The microbial stimulation via dentinal tubules induces the rapid migration of DC in the dental pulp. 第34回日本免疫学会総会Sapporo 2004.12.1-3
16. 庄 雅之、野見武男、池田直也、水野崇志、樫塚久記、明石諭、金廣裕道、八木田秀雄、東みゆき、中島祥介 T Cell Negative Pathway 障害による癌転移抑制効果 第64回日本癌学会 北海道2005.9.14-16
17. 田中香衣、朴今花、小村健、東みゆき 担癌マウスに増加するCD11b<sup>high</sup> Gr-1<sup>+</sup>細胞の多機能変化について 第64回日本癌学会 北海道 2005.9.14-9.16
18. 張健、川島伸之、中野裕紀子、高野吉郎、須田英明、東みゆき マウス歯髄における樹状細胞とマクロファージの動態 第35回日本免疫学会 横浜 2005.12.13-15
19. Kamimura Y, Azuma M, B7-H4 positively regulates T cell activation. 第35回日本免疫学会 横浜 2005.12.13-15

特許等の発表 特になし