

平成 21 年 6 月 1 日現在

研究種目： 基盤研究 (B)
 研究期間： 2007～2008
 課題番号： 19390141
 研究課題名 (和文) レセプターシグナル伝達系の再構築による B 細胞増殖・分化制御
 研究課題名 (英文) Regulation of B-cell proliferation and differentiation by reorganization of receptor-signal transduction machinery.

研究代表者
 北村 大介 (DAISUKE KITAMURA)
 東京理科大学・生命科学研究所・教授
 研究者番号： 70204914

研究成果の概要：プレ B・B 細胞の分化・増殖に伴う多様なイベントを引き起こすシグナルは pre-BCR・BCR から単一の Ig α/β を介して細胞内に送られるので、多様な細胞内シグナル伝達系が想定される。この多様性は BLNK を含む限られた数のシグナル伝達因子の分化段階や活性化状態の変遷に応じた再構成によって創出されることが示唆された。すなわち、BLNK の機能が pre-BCR・BCR の下流で増殖の誘導から抑制へと転換する再構成の分子機構が明らかになった。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	7,600,000	2,280,000	9,880,000
2008 年度	6,900,000	2,070,000	8,970,000
年度			
年度			
年度			
総計	14,500,000	4,350,000	18,850,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学・免疫学

キーワード：シグナル伝達・細胞増殖・B 細胞分化・B リンパ球・免疫学・抗原受容体・プレ B 細胞レセプター

1. 研究開始当初の背景

骨髄内の造血幹細胞からプロ B、プレ B 細胞という初期分化段階を経て発生した B 細胞は、末梢リンパ組織へと移動して、そこで主に濾胞 B 細胞として成熟する。成熟 B 細胞は抗原を認識すると増殖し、形質細胞あるいは記憶細胞へと分化する (後期分化)。B 細胞および T 細胞の初期分化は抗原受容体遺伝子の V(D)J 再構成とそれによる著しい多様化という際立った特徴をもつ。また、この抗原受容体のレパートリー増大を目的とした初期分化は抗原受容体そのものにより制御される。すなわち、プロ B 細胞において免疫グロブリン

ン(Ig)H 鎖遺伝子が再構成に成功すると、産生された膜型 μ H 鎖が代替 L 鎖 (VpreB および $\lambda 5$) とともにプレ B 細胞受容体 (pre-BCR) として細胞表面に発現する。pre-BCR からのシグナルはプレ B 細胞移行 (transition)、すなわちプレ B 細胞の増殖 (ここでは増殖相と呼ぶ) と、その後の小型プレ B 細胞への分化、L 鎖遺伝子再構成 (分化相と呼ぶ) を誘導する。さらに表面に IgM を発現する B 細胞となると、この IgM は自己抗原の結合の有無によって異なるシグナルを送る。すなわち、非結合 IgM からは再構成停止と細胞生存、自己抗原結合 IgM からは receptor editing、アネル

ギーあるいはクローン除去が誘導される。そして末梢リンパ組織では抗原の結合により抗原受容体 (BCR) から B 細胞後期分化が誘導される。pre-BCR/BCR シグナルに加えて、初期分化においては IL-7、後期分化においては BAFF, IL-4, CD40L 等のサイトカイン、膜結合リガンドによるシグナルも重要な役割を担っている。B 細胞増殖に対し分化を誘導制御するシグナル経路の解明はその実験系が容易でなく、これまであまり進展していない。

このような抗原受容体を主軸とする B 細胞分化制御は、自己無反応でかつ機能的な抗原受容体を持つ B 細胞レパトリーの増大 (初期分化)、および抗原特異的なクローン増大と抗体産生、記憶形成 (後期分化) にとって合目的的であり極めて効率的といえる。しかし、抗原受容体 (BCR/pre-BCR) からのシグナルを細胞内に伝える役割を担うのは唯一 $I\alpha/\beta$ しか知られておらず、この単一のユニットからどうして分化段階や抗原感作に応じてこれほど多様な細胞内イベントが誘導されるかはほとんど未解明である。例えば細胞増殖と DNA 組換えのように同時に起こるべきでないイベントの両方が $I\alpha/\beta$ からのシグナルにより誘導されるためには、両者のための異なるシグナル経路が厳密に使い分けられる必要がある。さらに多くのイベントのためのシグナルを厳密に制御するためには、多数の異なるシグナル経路が存在すると考えるよりも、分化過程あるいは活性化に伴って限られた数の構成因子が再構成することによってシグナル経路が順次再構築されると考えた方が理解しやすい。

BCR が抗原によって架橋されると細胞膜上の lipid raft と呼ばれる微細領域に移行し、lipid raft 下の Lyn 等の Src ファミリーキナーゼ (SFK) により $I\alpha/\beta$ の ITAM という配列のチロシンがリン酸化される。さらに Syk, Btk 等のチロシンキナーゼ, PI3K, PLC γ , BLNK, PKC, Vav, Ras, Rac 等のシグナル伝達因子も集まり、いわゆるシグナロソームが形成されてシグナル伝達が開始される。BLNK, Btk, PLC γ から DAG, Ca²⁺の生成、さらに PKC β から NF- κ B へ、また、Vav-Rac あるいは Ras から JNK, p38, ERK という MAP キナーゼへ、Ca²⁺は NF-AT へと、それぞれのシグナル経路がリン酸化を主とする因子の修飾により活性化される。一方、pre-BCR は恒常的に lipid raft にあるとされ、BCR と同様のシグナロソームを形成していると想定されている。マウスでは Syk/ZAP70, SFK, PLC γ 1/2, BLNK/SLP76 がそれぞれ部分的に重複して B 細胞初期分化に重要な働きをしていることが証明されているが、それ以下の経路については不明である。これらのシグナル因子のそれぞれのノックアウト (KO) マウスは作製されているが、イベント特異的なシグナル経路の詳細はまだ明

らかになっていない。

われわれおよび他のグループの作製したアダプター分子 BLNK (SLP65, BASH とも呼ばれる) の KO マウスでは、骨髄に pre-BCR 陽性の大型プレ B 細胞が蓄積し、それ以降の分化が強く抑制されていた。pre-BCR の高い発現にもかかわらずこの大型プレ B 細胞の細胞周期は G1 期で抑制されていた。この表現形は CD19, Btk, PLC γ 2, LAT あるいは SLP76 との二重欠損によって著しく強調された (Hayashi et al, Immunity, 2003; その他)。したがって、他の分子による部分的な機能補填はあるものの、BLNK は (1) プレ B 細胞の増殖、(2) pre-BCR の発現抑制、(3) 小型プレ B 細胞への分化、(4) L 鎖遺伝子再構成を誘導する pre-BCR シグナル伝達に重要であることが明らかになった。また、BLNK KO マウスの一部には大型プレ B 細胞由来の急性リンパ性白血病 (ALL) が発症した。われわれはこの白血病細胞より樹立したプレ B 細胞株を用いて、BLNK - PKC η/ϵ - Raf-1 というシグナル経路が L 鎖遺伝子再構成を誘導することを明らかにした (Yamamoto et al, Blood, 2006)。BLNK, PKC η/ϵ は pre-BCR 発現抑制、細胞の小型化、増殖抑制も誘導したが、Raf-1 はそれらを誘導しなかった。これより、BLNK の下流で異なるシグナル因子により異なるイベントが引き起こされる可能性が示され、生理的には L 鎖遺伝子再構成の誘導の起こる前の段階で pre-BCR シグナル経路の再構築が起こることが示唆された。また、プレ B 細胞の増殖については、IL-7 存在下での ex vivo プレ B 細胞の増殖能は野生型より BLNK KO マウスの方が著しく高い。これは上述の in vivo でのプレ B 細胞の表現形とは逆である。Btk についても同様の現象が報告されている (Kersseboom et al, J. Exp. Med. 2003: 198, 91)。この一見矛盾する現象は、想定される骨髄内の pre-BCR リガンドの有無によって増殖誘導性の pre-BCR シグナル経路が BLNK により正負逆に制御されると考えると理解できる。すなわち、pre-BCR がそのリガンドから離れると BLNK を含むシグナル経路の再構築が起こり、BLNK は増殖抑制に働くと考えられる。

一方、B 細胞では、BCR シグナル伝達において BLNK は Btk による PLC γ 2 の活性化、Vav による Rac の活性化を仲介するとされ、IgM 架橋による NF- κ B および MAP キナーゼの活性化を正に制御し、B 細胞活性化・増殖に必須である。BLNK 欠損マウスでは B 細胞分化障害により成熟 B 細胞が著減し、血中自然抗体価も低い。T 細胞非依存性抗原に対しては無反応であり、T 細胞依存性 (TD) 抗原による 1 次免疫でも正常より遅れて低い抗体価の IgG を産生する (Yamamoto et al, Int. Immunol. 2004)。ところが TD 抗原で 2 次免疫すると、正常マウスより多くの高親和性 IgG1 が産生

され、それが長期に維持され、より高い記憶応答を示した。よって、TD 応答においては形質細胞、記憶細胞あるいは記憶型形質細胞の形成が BLNK を介する BCR シグナルによって負に制御されていると考えられる。これはナイーブ B 細胞における BLNK の働きとは逆である。このことから、T 細胞依存性の B 細胞活性化に伴い BCR シグナル伝達経路が BLNK 依存性から逆に BLNK により抑制される経路に再構築されたと考えられる。

2. 研究の目的

上述のように、プレ B 細胞・B 細胞の分化・増殖に伴う多様なイベントを引き起こす pre-BCR および BCR からの多様なシグナルが厳密に制御されるためには、リガンド結合の有無、分化段階や活性化状態の変遷に応じて限られた数の構成因子がダイナミックに再構成することによってシグナル伝達経路が漸次的に再構築されることが必要であると考へた。この仮説を分子レベルで検証し、レセプターシグナルによる B 細胞分化と増殖の制御機構の本質を理解することが本研究の目的である。

3. 研究の方法

BLNK 欠損マウスに発生した白血病細胞から樹立した大型プレ B 細胞株(まとめて BKO と呼ぶ)はいずれも pre-BCR 陽性、L 鎖陰性、RAG1/2 陽性、L 鎖遺伝子は未再構成型である。この BKO 細胞を PMA で最短 2 時間刺激すると細胞表面の pre-BCR の発現低下、細胞の小型化、増殖停止、L 鎖遺伝子再構成、L 鎖の発現がこの順序で起こる。よってプレ B 細胞移行の分化相の良いモデルと考えられる。これらの細胞にレトロウイルスベクターを用いて BLNK を導入すると同じイベントがすべて同じ順序で起こった。従って、BKO 細胞では pre-BCR は自律的活性化状態にあるが、BLNK 欠損のために分化が停止していることがわかった。同様に活性化型 PKC η / ϵ を導入するとすべてのイベントが起こったが、活性化型 Ras や IKK β では何も起こらず、Raf-1 により L 鎖遺伝子再構成と L 鎖発現のみ誘導された。よって、上記の分化イベントの誘導には pre-BCR - BLNK - PKC η / ϵ という経路が必要で、その下流で Raf-1 が L 鎖遺伝子再構成を誘導し、それ以外の分子が細胞小型化、増殖停止、pre-BCR 発現低下を誘導すると考えられた (Yamamoto et al, Blood, 2006)。以上をふまえて、BKO 細胞をモデルとしてまずそれぞれの分化イベントに特異的なシグナル経路を解明し、漸次的なシグナル経路の再構築を解明する。また、全細胞で BLNK の機能を誘導するために、エストロゲン受容体のホルモン結合ドメイン (ER^{T2}) と BLNK との融合蛋白 (BLNK-ER^{T2}) の遺

伝子を安定導入した BKO 細胞を用いる。

また、B 細胞において、B 細胞抗原受容体 (BCR) のシグナル再構築を明らかにするため、mIgM と mIgG のシグナル伝達経路の違いを調べる。この研究には、本来 mIgG を発現する B 細胞株 A20 に mIgM を導入し、さらに shRNA の安定導入により BLNK の発現を抑制した垂株を用いる。さらに、より生理的状态に近い mIgG 陽性 B 細胞を得るため、BAFF・CD40L を発現させたフィーダー細胞を用いた胚中心様 B 細胞培養系を確立した。この培養系では IL-4 存在下で脾臓 B 細胞は IgG1 ヘクラススイッチし、胚中心 B 細胞マーカーを発現し、最終的に約 1000 倍まで増殖する。BLNK 欠損マウス B 細胞を用いてこれを行い、BLNK が IgG1 型 B 細胞の増殖・分化を制御しているのかを明らかにする。

4. 研究成果

pre-BCR シグナルによる増殖・分化制御を調べるために、BLNK 欠損プレ B 細胞株 (BKO) を用いた。BKO 細胞に BLNK あるいは活性化型 PKC η / ϵ または Raf-1 を導入すると L 鎖遺伝子再構成、L 鎖発現、pre-BCR 発現低下といった分化が誘導される。タモキシフェン誘導性 BLNK (BLNK-ER^{T2}) のシステムにより BLNK が PKC η の細胞膜移行を促すことも分かっている。本研究ではまず、L 鎖遺伝子再構成を誘導する PKC η の下流のシグナル経路を解明しようとした。その結果、pre-BCR シグナルによる L 鎖遺伝子再構成には PKC η とその下流で発現が誘導される転写因子 IRF-4 が必要であることが明らかになった。

次に pre-BCR によるプレ B 細胞の増殖制御について BKO 細胞を用いて調べた。BKO 細胞では Jak3-STAT5 経路が恒常的に活性化しており、それが増殖維持に必要であること、またそれが自ら発現する IL-7 のオートクラインによることが分かった。IL-7 受容体 (R) から Jak3-STAT5 を介するシグナルが p27kip1 の発現を抑制し、それが増殖に必要なことも分かった。BLNK を BKO 細胞に発現させると増殖停止が起こるが、その時 Jak3 と STAT5 の活性が抑制され、p27 の発現が誘導された。また、BLNK はチロシン 96 を介して Jak3 と直接結合し、その活性を抑制することが明らかになった。

BLNK 欠損マウスのプレ B 細胞の増殖が in vivo では抑制されているのに対し、in vitro の IL-7 培養系では亢進しているという事実と上述の結果をあわせると以下のようなシナリオが考えられる。すなわち、プレ B 細胞に pre-BCR が発現すると Ig- α / β に会合した BLNK は増殖促進のシグナルを伝えるが、その後 pre-BCR のエンドサイトーシスに伴い Ig- α / β から遊離した BLNK は IL-7R のもとに移行し Jak3 を抑制し、細胞増殖を止めて小

型プレ B 細胞への分化を促す。骨髄内のストローマ細胞上には pre-BCR に結合する何らかのリガンドが存在し、それが pre-BCR のエンドサイトーシスを抑制するが、プレ B 細胞の増殖とともにこの結合がはずれて、pre-BCR は自己架橋によりエンドサイトーシスされると考えられる。このエンドサイトーシスにも BLNK が必要である。このように、pre-BCR によるプレ B 細胞の増殖とその後の増殖停止・分化は、時間軸に沿った pre-BCR と IL-7R のシグナル伝達機構の再構築によって説明することができた。

また、BKO/BLNK-ER^{T2} 細胞をタモキシフェン存在下で培養すると、pre-BCR の発現低下と L 鎖発現が誘導されたが、増殖停止は起こらなかった。タモキシフェンにより PKC η の活性特異的リン酸化は変化しないが、その局在が細胞質から細胞膜へと変化することから、BLNK は直接あるいは間接的に PKC η を細胞膜にリクルートし、その結果、IRF-4 の発現誘導を介して L 鎖遺伝子領域を活性化するシグナルが発信され、同時に pre-BCR のインターナリゼーションが開始されると考えられる。BLNK-ER^{T2} が増殖停止を起こさないことから、BLNK の C 末端が Jak3 との結合に関与していると考えられた。

BLNK によるシグナル制御を解明するために、BLNK と結合する蛋白質を新たに同定した。その 1 つ、H-Ras は活性化型のみ BLNK と結合した。また、H-Ras と結合する BLNK 内のドメインを同定し、この結合が BCR 架橋による Erk の活性化および BCR キャップ形成に必要であることを見出した。以上より、BLNK は複数のドメインを使って、pre-BCR/BCR シグナル再構築に重要な働きをしていると思われる。

B 細胞に発現する BCR のシグナル伝達機構も B 細胞の後期分化に従って変化すると考えている。mIgM と mIgG を発現する A20 細胞を用いて両者のシグナル伝達における BLNK の役割を調べたところ、BLNK をノックダウンした方の細胞では選択的に mIgG 架橋による NF- κ B 活性化経路が亢進していた。ナイーブ B 細胞における mIgM 架橋による NF- κ B 活性化には BLNK が必要であることから、BCR が mIgG へスイッチすると BLNK が NF- κ B 活性化を負に制御するようにシグナロソームが再構築されると考えられる。

胚中心様 (GCL-) B 細胞培養系では IgG⁺ B 細胞を強く増殖させることができた。BLNK 欠損 B 細胞を同様に培養すると、形質細胞へ分化しやすく、より多くの抗体を産生した。また、野性型 B 細胞の場合 BCR の架橋は細胞増殖および形質細胞への分化を抑制するが、BLNK 欠損 B 細胞では BCR の架橋は逆にそれらを促進した。この結果から、胚中心において BLNK は B 細胞の増殖と形質細胞への分化を負に制御する BCR シグナルに関与すると考えら

れた。胚中心における BCR シグナル伝達の負の制御は抗原認識による B 細胞応答の閾値を上げるものと考えられ、B 細胞の末梢性自己寛容の維持に寄与している可能性がある。

一方、GCL-B 細胞をマウスに移入すると長期生存する IgG1 型記憶 B 細胞が脾臓に認められ、それらには記憶免疫応答能力があることが分かった。したがって、本培養系は記憶前駆細胞への分化を支持すると言える。また、IL-4 の後 IL-21 に変えて培養を続けると (2 次培養) さらに細胞は増殖したが、記憶 B 細胞分化能が抑制された。これらの培養系を用いて、記憶 B 細胞特異的に発現する Ig 様受容体である gp49 が GCL-B 細胞の記憶 B 細胞への分化能と相関していることを見出した。今後はこの培養系を用いて、gp49 の発現を指標として BCR シグナルが記憶細胞への分化をどう制御するのか、その際、抗原の親和性やエピトープの価数等がどのような影響を与えるかを調べ、高親和性 B 細胞の選択に関わる BCR シグナル伝達機構を解明したい。

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. Okamoto, N., Okamoto, M., Araki, S., Arakawa, H., Mizuta, R. and Kitamura, D. Possible contribution of DNase γ to immunoglobulin V gene diversification. *Immunol. Lett.* (査読有) 2009, in press.
2. Imamura, Y., Oda, A., Katahira, T., Bundo, K., Pike, K.A., Ratcliffe, M. J.H. and Kitamura, D. BLNK binds active H-Ras to promote B cell receptor-mediated capping and ERK activation. *J. Biol. Chem.* (査読有) 284 : 9804-9813, 2009.
3. Nakayama, J., Yamamoto, M., Hayashi, K., Satoh, H., Bundo, K., Kubo, M., Goitsuka, R., Farrar, M. A. and Kitamura D. BLNK suppresses pre-B cell leukemogenesis through inhibition of JAK3. *Blood* (査読有) 113: 1483-1492, 2009.
4. Kahner, B. N., Dorsam, R. T., Kim, S., Shankar, H., Kitamura, D., Kunapuli, S. P. Hematopoietic lineage cell-specific protein-1 (HS1) regulates PAR-mediated ERK activation and thromboxane generation in platelets. *Platelets* (査読有) 19: 614-623, 2008.
5. Oda, A., Ono, T., Yamamoto, M., Goitsuka, R. and Kitamura, D. PKC η directs induction of IRF-4 expression and Ig κ gene rearrangement in pre-BCR

- signaling pathway. *Int. Immunol.* (査読有) 20:1417-1426, 2008.
6. Shinohara, M., Koga, T., Okamoto, K., Sakaguchi, S., Arai, K., Yasuda, H., Takai, T., Kodama, T., Morio, T., Geha, R. S., Kitamura, D., Kurosaki, T., Ellmeier, W. and Takayanagi, H. Tyrosine kinases Btk and Tec regulate osteoclast differentiation by linking RANK and ITAM signals. *Cell* (査読有) 132: 794-806, 2008.
 7. Hidano, S., Sasanuma, H., Ohshima, K., Seino, K.-I., Kumar, L., Hayashi, K., Hikida, M., Kurosaki, T., Taniguchi, M., Geha, R. S., Kitamura, D. and Goitsuka, R. Distinct regulatory functions of SLP-76 and MIST in NK cell cytotoxicity and IFN- γ production. *Int. Immunol.* (査読有) 20:345-352, 2008.
 8. Goitsuka, R., Chen, C.L., Benyon, L., Asano, Y., Kitamura, D. and Cooper, M.D. Chicken cathelicidin-B1, an antimicrobial guardian at the mucosal M cell gateway. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* (査読有) 104:15063-15068, 2007.
 9. Kahner, B.N., Dorsam, R.T., Mada, S.R., Kim, S., Stalker, T.J., Brass, L.F., Daniel, J.L., Kitamura, D. and Kunapuli, S.P. Hematopoietic lineage cell specific protein 1 (HS1) is a functionally important signaling molecule in platelet activation. *Blood* (査読有) 110:2449-2456, 2007.
 10. Shiokawa, D., Shika, Y., Araki, S., Sunaga, S., Mizuta, R., Kitamura, D. and Tanuma, S. Stage-specific expression of DNase gamma during B-cell development and its role in B-cell receptor-mediated apoptosis in WEHI-231 cells. *Cell Death Differ.* (査読有) 14:992-1000, 2007.
- [学会発表] (計 13 件)
1. 小田朗永、小野友宏、山本睦美、後飯塚僚、北村大介 : pre-BCR シグナル伝達経路において IRF-4 の発現と L 鎖遺伝子再構成は PKC η により誘導される. 第 38 回日本免疫学会総会・学術集会、京都、2008 年 12 月 1-3 日.
 2. 河野洋平、大内田理佳、王継揚、山本睦美、北村大介、鳥山一 : B 細胞初期分化に重要な pre-BCR の発現制御における LAPT5 の役割. 第 38 回日本免疫学会総会・学術集会、京都、2008 年 12 月 1-3 日.
 3. 宮崎敦子、北村大介 : 抗原受容体シグナル伝達における新規膜タンパク質 CMT7 の役割. 第 38 回日本免疫学会総会・学術集会、京都、2008 年 12 月 1-3 日.
 4. 野嶋卓也、白鳥行大、北村大介 : IL-4 promotes memory-like B cell generation in vitro. 第 38 回日本免疫学会総会・学術集会、京都、2008 年 12 月 1-3 日.
 5. 有木玲菜、森川暁、飛騨野真也、北村大介、中村卓郎、松崎有未、後飯塚僚 : ホメオドメイン転写因子 Meis1 による骨髄造血細胞の維持. 第 38 回日本免疫学会総会・学術集会、京都、2008 年 12 月 1-3 日.
 6. 平山雄啓、後飯塚僚、飛騨野真也、河合康洋、丸太博之、北村大介、中村卓郎 : Meis1 欠損マウスにおける胸腺形成異常. 第 38 回日本免疫学会総会・学術集会、京都、2008 年 12 月 1-3 日.
 7. 飛騨野真也、有木玲菜、北村大介、後飯塚僚 : SLP-76 is required for the high affinity IgE receptor- and cytokine receptor-induced activation of basophils. 第 38 回日本免疫学会総会・学術集会、京都、2008 年 12 月 1-3 日.
 8. 水田龍信、鈴木浩平、荏原翔太、古川祐樹、北村大介 : ネクロシス DNA 断片化酵素 DNase γ の生理的機能. 第 31 回日本分子生物学会、神戸、2008 年 12 月 10 日.
 9. 水田龍信、北村大介 : DNase γ はネクロシス DNA 断片化酵素である. 第 30 回日本分子生物学会年会、横浜、2007 年 12 月 11-15 日.
 10. 與五沢里美、引場樹里、北村大介 : B 細胞抗原受容体のエンドサイトーシスに関与する CMT3/BNAS2 の機能解析. 第 30 回日本分子生物学会年会、横浜、2007 年 12 月 11-15 日.
 11. 河野洋平、山本睦美、北村大介、鳥山一 : Molecular mechanism of BASH-mediated preBCR down-regulation. 第 37 回日本免疫学会総会・学術集会、東京、2007 年 11 月 20-22 日.
 12. 廣田朋子、飛騨野真也、河合康洋、北村大介、後飯塚僚 : A Gads-binding RXXX motif determines the differential membrane targeting and functions of SLP-76 and MIST in Fc ϵ RI signaling in mast cells. 第 37 回日本免疫学会総会・学術集会、東京、2007 年 11 月 20-22 日.
 13. 野嶋卓也、白鳥行大、北村大介 : Toward the establishment of germinal center-like B cell culture system. 第 37 回日本免疫学

会総会・学術集会、東京、2007年11月20-22日.

[図書] (計2件)

1. Kitamura, D. Self-nonsel self recognition through B-cell antigen receptor. In: Kitamura, D. eds. How the Immune System Recognizes Self and Nonsel self: Immunoreceptors and Their Signaling. Springer; 2007:99-132.
2. 北村 大介 「抗原受容体シグナル伝達と B 細胞分化・活性化」免疫応答と免疫病態の統合的分子理解. 南山堂. 2007:77-86

6. 研究組織

(1) 研究代表者

北村 大介 (DAISUKE KITAMURA)

東京理科大学・生命科学研究所・教授

研究者番号：70204914

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

白鳥 行大 (IKUO SHIRATORI)

東京理科大学・生命科学研究所・助教

研究者番号：90379090

野嶋 卓也 (TAKUYA NOJIMA)

東京理科大学・生命科学研究所・助教

研究者番号：10434036