

平成 26 年 5 月 20 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(S)

研究期間：2009～2013

課題番号：21229007

研究課題名(和文) 液性免疫記憶の生成・維持・活性化機序

研究課題名(英文) Mechanisms of Generation, Maintenance, and Activation of Humoral Memory

研究代表者

黒崎 知博 (Kurosaki, Tomohiro)

大阪大学・免疫学フロンティア研究センター・特任教授

研究者番号：50178125

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 163,400,000円、(間接経費) 49,020,000円

研究成果の概要(和文)：免疫システムは、一度経験した病原体に対して記憶(メモリー)が成立し、同じ病原体の再感染に対し、迅速に対応できるようになっている。この「免疫記憶」機能を担うのは、メモリーB/T細胞であるが、本研究では、この迅速反応性を支えるメカニズムを探索した。まず、メモリーB細胞が空間的に再度の病原体侵入にアクセスしやすい場に存在すること、又、このメモリーB細胞は転写因子Bach2の発現低下により分化能が増強していること、更に、メモリーB細胞は迅速にメモリーT細胞を活性化し、このメモリーB/T相互作用が寄与していること、これら3つのメカニズムが協調的に働いていることを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：Once the pathogen invades into our body, the immune system operates and remembers this pathogen even after the pathogen is eliminated from the body. Then, when the same pathogen is invaded again, our immune system is able to respond to it quickly, thereby eliminating the pathogen very efficiently. Here, we have been addressing the mechanism underlying such quick responses. First, we have shown that memory B cells reside in the place, where these B cells easily access to the invaded pathogen. Second, memory B cells acquire the rapid differentiation activity through down-regulation of the transcription factor Bach2. This down-regulation took place during primary infection. Finally, memory B cells activate memory T cells quickly, which, in turn, facilitate differentiation of memory B cells. The above three mechanisms are operating in a cooperative manner.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：免疫学

キーワード：液性免疫記憶 免疫記憶 存在部位 メモリーTfh 細胞増殖 メモリー亜集団

1. 研究開始当初の背景

免疫システムは、まずウイルスをはじめとする侵入異物を局所で感知し、一時防御機構を發動し、続いて全身に配置されたリンパ組織における効率的な防御反応を開始・継続しながら、タイムリーな終焉を迎える。さらには、「免疫記憶」により、予想される外来異物の再侵入への準備を可能にするとともに、再侵入に対して迅速に対応できるようになっている。

この「免疫記憶」機能を担うメモリーB・T細胞は一次免疫反応中に生成されるわけであるが、ナイーブ細胞とは異なり、長期の寿命を有し維持され、異物の再侵入(二次免疫)により迅速・効率的に、メモリーB細胞の場合、長期抗体産生細胞へと分化し、再侵入異物を速やかに排除する。このような機能的な重要性にもかかわらず、メモリーB細胞のユニークな機能(迅速反応性・長期寿命)を支える分子機序に関する研究はほとんど進展してこなかった。この点を明らかにするためには、まず、生体内でメモリーB細胞がどのような分化経路により生成されるのか、又、生成されたメモリーB細胞は生体内の何処に存在するのかが、明らかにされなければならない根源的課題である。

2. 研究の目的

本研究では、従来の研究手法に加えて、メモリーB細胞の動態を *in vivo* で追跡する実験系またメモリーB細胞の *in vivo* 機能アッセイ系の開発、を行い、これら実験手法を駆使して、この根源的課題を解決することを目的とする。

3. 研究の方法

外来性抗原モデルとして、メモリーB細胞のトレースが最も確立しているNPを用いたハプテン抗原系を用いる。又、感染モデルとしてはインフルエンザウイルスを用いる。

メモリーB細胞の分化経路の検索に関しては、以下の実験手法を用いてアプローチする。メモリーB細胞は、従来、胚中心(Germinal Center; GC)B細胞から分化してくると考えられていたが、GC形成のないマウスでもメモリーB細胞が発生することより、この考えは再検討を要する重要な課題と考えられる。この課題解決には、GC-B細胞特異的プロモーターを用いて、このプロモーターが発現した後の細胞系列では蛍光蛋白が不可逆的に発現する Fate-mapping マウスを作成し、このマウスを用いて検定する。

メモリーB細胞の存在部位の同定に関しては以下の方法を用いる。メモリーB細胞を新規 fate-mapping 法を用いて蛍光ラベルする。この蛍光を発している細胞がリンパ節のどの部位に存在するかを蛍光顕微鏡を用いて詳細に観察していく。

4. 研究成果

1)IgMメモリーB細胞は胚中心(GC)過程を通過するものと、通過せずに生じるものが存在する。

in vivo で一次抗原に感作されたかどうかを検定できる AID-fate mapping マウスを用いて、古

典型的なクラススイッチしたメモリーB細胞(例えば IgG1メモリーB細胞)だけではなく、IgMタイプのメモリーB細胞が存在することを明らかにした。このIgMメモリーB細胞は、GCを経ずに体細胞突然変異が生じないものと、GCを経て、生じているものの2つの亜集団が存在することが明らかになった。

2)クラススイッチしたメモリーB細胞は、生体内のどこで感染が生じたかの位置情報をも獲得し記憶している。

IgG1メモリーB細胞は脾臓に生じたGCの近傍に存在することを、組織染色、AID-Creを用いた fate-mapping マウスを併用して明らかにした。又、1次免疫と同様の部位で2次免疫を行なうと、迅速にGC近傍のIgG1メモリーB細胞が反応した。更に、局所への抗原投与ではdrainingリンパ節に生じたGCの近傍に存在することが明らかになった。このことは、メモリーB細胞は感染の近位のリンパ節に dominant に存在して、どこで感染が生じたかの位置情報を獲得していることを意味する。このことを、更に検討するために、インフルエンザ感染システムを用いて検討した。IgAメモリーB細胞、IgGメモリーB細胞はインフルエンザ感染した肺、及び最も近位のリンパ節に存在して、2次感染に即答することを明らかにした。

3)IgG1メモリーB細胞の2次応答迅速反応性を支える、外的・内的メカニズムの提唱。

IgG1メモリーB細胞が迅速に2次免疫に応答するのは、IgG1メモリーB細胞は抗原にアクセスしやすい部位に存在している(メカニズム1)。生体内で、メモリーT/B細胞が空間的近傍に存在しており、2次抗原侵入時に迅速に互いの細胞が相互作用し、迅速反応性に寄与している(メカニズム2)。更にIgMナイーブB細胞とIgG1メモリーB細胞の *in vivo* 機能検定をおこなうと、IgG1メモリーB細胞は迅速にプラズマ細胞へ分化する(メカニズム3)。

少なくとも、この3つのメカニズムが協調的に働いて、IgG1メモリーB細胞の迅速反応性が生じているとモデル提唱に至った。

4) 転写因子 Bach2 の発現低下がIgG1メモリーB細胞迅速分化能獲得に寄与している。

上記メカニズム3を支えるB細胞内因性ファクターの同定を行った。B細胞の分化を調節する転写因子としては、Pax5, Bach2, Bcl6, Blimp-1, Xbp-1, IRF-4がよく知られている。これら転写因子の発現量をIgG1メモリーB細胞とIgMナイーブB細胞を用いて詳細に検討した結果、メモリーB細胞ではBach2の発現がナイーブに比して約20%に低下していることが判明した。又、ナイーブB細胞にshRNAを用いてBach2の gene-silencing を行った結果、IgG1メモリーB細胞同様の迅速分化能獲得を認めた。従って、IgMナイーブB細胞からIgG1メモリーB細胞生成過程の間に転写因子Bach2の発現低下が生じ、それが一因となってIgG1メモリーB細胞の迅速分化能が獲得されたと結論した。

この結果は、重要な示唆を含んでいる。従来の説では、IgG1 メモリーB 細胞の迅速分化能は一義的に、IgG1 H 鎖細胞内領域が、IgM H 鎖と異なり、シグナル伝達能力を有しており、この領域に依存すると考えられていた(BCR 内因性説)。これに対して、私たちの結論は IgM ナイーブ B 細胞が、一度抗原に暴露されている過程の間に、BCR 以外のファクター(この場合転写因子)に量的変異をきたし、これが主因となっていることを示唆している(BCR 外因説)。これら 2 つの説のうち、どちらが、より重要であるかを更に確かめる実験を以下行った。

5)BCR 外因説の証明

2つの説を区別するために、IgG1 タイプの BCR を発現しているが、まだ一度も抗原に暴露されていない(ナイーブ)B 細胞を保持するマウスの作成に成功した。この B 細胞は、BCR 内因説が優勢であると、既に迅速分化能を有することが予測される。しかし、予測に反し、IgG1 タイプにもかかわらず、IgM ナイーブ B 細胞の性質であった。単純な結論は、私たちが提唱するような BCR 外因説優勢である。しかしながら、IgM ナイーブ B 細胞がクラススイッチして IgG1 メモリーB 細胞になる過程で、IgG1 H 鎖細胞内領域が転写因子 Bach2 の発現低下に関与する可能性は十分考えられる。このアイデアでは、IgG1 H 鎖は間接的に IgG1 メモリーB 細胞の迅速分化能獲得に寄与していることになる。

6)メモリーT 細胞の迅速活性化を支えるメカニズム

2 次抗原侵入時の迅速抗体反応はメモリーB・T 細胞の相互作用が必要と考えられている。従ってこれら2種類の細胞の活性化動態と、相互依存性を検索した。その結果、メモリーT 細胞が2 次抗原侵入時に迅速に転写因子 Bcl6 の活性化が見られるが、これは、1)メモリーB 細胞が抗原提示細胞となってメモリーT 細胞を直接活性化していること、2)メモリーT 細胞が内因的に転写因子 Bcl6 の迅速活性化能を獲得していること、これら2つのメカニズムが存在することを明らかにした。さらに、このメモリーT 細胞の迅速活性化によりサイトカイン IL-21 が分泌され、メモリーB 細胞が迅速に分化することを示した。

7)IgG1 メモリーB 細胞の長期寿命に必須の分子の同定。

IgG1 メモリーB 細胞の長期寿命のメカニズム探索の第一歩として、シグナル分子 PLC γ -2 をメモリーB 細胞を樹立した後、誘導的に欠損させた。コントロール細胞に比べて、IgG1 メモリーB 細胞の数が激減した。PLC γ -2 は BCR を介するシグナル伝達に必須の分子であることを考えると、BCR を介するシグナルが IgG1 メモリーB 細胞の生存に必須であることを強く示唆している。

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48件)

1. Ise, W., Inoue, T., McLachlan, JB, Kometani, K., Kubo, M., Okada, T., Kurosaki T. “Memory B cells contribute to rapid Bcl6 expression by memory T_{FH} cells” *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* (in press) 査読有
2. Furukawa, Y., Teraguchi, S., Ikegami, T., Dagliyan, O., Jin, L., Hall, D., Dokholyan, N.V., Namba, K., Akira, S., Kurosaki T., Baba, Y., Standley, D.M. Intrinsic disorder mediates cooperative signal transduction in STIM1. *J Mol Biol.* 426:2082-97 (2014) doi: 10.1016/j.jmb.2014.03.006. 査読有
3. Shinohara, H., Behar, M., Inoue, K., Hiroshima, M., Yasuda, T., Nagashima, T., Kimura, S., Sanjo, H., Maeda, S., Yumoto, N., Ki, Sewon, Akira, S., Sako, Y., *Hoffmann, A., *Kurosaki T., *Okada-Hatakeyama, M. Positive Feedback Within a Kinase Signaling Complex Functions as a Switch Mechanism for NF- κ B Activation. (*co-corresponding authors) *Science* 344:760-764 (2014) doi: 10.1126/science. 査読有
4. Hartmann, J., Karl, R.M., Alexander, R.P., Adelsberger, H., Brill, M.S., Rühlmann, C., Ansel, A., Sakimura, K., Baba, Y., Kurosaki T., Misgeld, T., Konnerth, A. STIM1 Controls Neuronal Ca²⁺ Signaling, mGluR1-Dependent Synaptic Transmission, and Cerebellar Motor Behavior. *Neuron.* 82:635-44. (2014) doi: 10.1016/j.neuron.2014.03.027. 査読有
5. Yasukawa, S., Miyazaki, Y., Yoshii, C., Nakaya, M., Ozaki, N., Toda, S., Kuroda, E., Ishibashi, K., Yasuda, T., Natsuaki, Y., Mi-ichi, F., Iizasa, E., Nakahara, T., Yamazaki, M., Kabashima, K., Iwakura, Y., Takai, T., Saito, T., Kurosaki T., Malissen, B., Ohno, N., Furue, M., Yoshida, H., and Hara, H. An ITAM-Syk-CARD9 signaling axis triggers contact hypersensitivity by stimulating IL-1 production in dendritic cells. *Nature Comm.* 5:3755. (2014) doi: 10.1038/ncomms4755. 査読有
6. Masahata, K., Umemoto, E., Kayama, H., Kotani, M., Nakamura, S., Kurakawa, T., Kikuta, J., Gotoh, K., Motooka, D., Sato, S., Higuchi, T., Baba, Y., Kurosaki T., Kinoshita, M., Shimada, Y., Kimura, T., Okumura, R., Takeda, A., Tajima, M., Yoshie, O., Fukuzawa, M., Kiyono, H., Fagarasan, S., Iida, T., Ishii, M., Takeda, K. Generation of colonic IgA-secreting cells in the cecal patch. *Nature Comm.* 5:3704 (2014) doi: 10.1038/ncomms4704. 査読有

7. Kuwahara, M., Suzuki, J., Tofukuji, S., Yamada, T., Kanoh, M., Matsumoto, A., Maruyama, S., Kometani, K., Kurosaki, T., Ohara, O., Nakayama, T., Yamashita, M. The Menin-Bach2 axis is critical for regulating CD4 T cell senescence and cytokine homeostasis. *Nature Comm.* 5:3555 (2014) doi: 10.1038/ncomms4555. 査読有
8. Zhang, H., Clemens, R.A., Liu, F., Hu, Y., Baba, Y., Theodore, P., Kurosaki, T., and Lowell, C.A. The STIM1 calcium sensor is required for activation of the phagocyte oxidase during inflammation and host defense. *Blood.* 123 : 2238-49 (2014) doi: 10.1182/blood-2012-08-450403. 査読有
9. Baba, Y., Matsumoto, M., Kurosaki, T. Calcium signaling in B cells: Regulation of cytosolic Ca²⁺ increase and its sensor molecules, STIM1 and STIM2. *Mol. Immunol.* (2013) doi: 10.1016/j.molimm.2013.10.006. 査読無
10. Capietto, A.H., Kim, S., Sanford, D.E., Liehan, D.C., Hikida, M., Kurosaki, T., Novack, D.V. and Faccio, R. Downregulation of PLCγ2/β-catenin pathway promotes activation and expansion of myeloid-derived suppressor cells in cancer. *J. Exp. Med.* 210, 2257-2271 (2013) doi: 10.1084/jem.20130281 査読有
11. Sasaki, Y., Sano, S., Nakahara, M., Murata, S., Kometani, K., Aiba, Y., Sakamoto, S., Watanabe, Y., Tanaka, K., Kurosaki, T., and Iwai, K. Defective immune responses in mice lacking LUBAC-mediated linear ubiquitination in B cells. *EMBO J.* 32, 2463-76 (2013) doi: 10.1038/emboj.2013.184. 査読有
12. Dieterle, A.M., Böhler, P., Keppeler, H., Alers, S., Berleth, N., Drießen, S., Hieke, N., Pietkiewicz, S., Löffler, A.S., Peter, C., Gray, A., Leslie, N.R., Shinohara, H., Kurosaki, T., Engelke, M., Wienands, J., Bonin, M., Wesselborg, S., and Stork, B. PDK1 controls upstream PI3K expression and PIP3 generation. *Oncogene* (2013) doi: 10.1038/onc.2013.266. 査読有
13. Kometani, K., Nakagawa, R., Shinnakasu, R., Kaji, T., Rybouchkin, A., Moriyama, S., Furukawa, K., Koseki, H., Takemori, T. and Kurosaki, T. Repression of the Transcription Factor Bach2 Contributes to Predisposition of IgG1 Memory B Cells toward Plasma Cell Differentiation. *Immunity* 39, 136-147 (2013) doi: 10.1016/j.molimm.2013.10.006. 査読有
14. Tsukumo, S., Unno, M., Muto, A., Takeuchi, A., Kometani, K., Kurosaki, T., Igarashi, K., Saito, T. Bach2 maintains T cells in a naive state by suppressing effector memory-related genes. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 110:10735-40. (2013) doi: 10.1073/pnas.1306691110. 査読有
15. Takahashi, Y., Onodera, T., Kobayashi, K., and Kurosaki, T. B-Cell Responses to Pulmonary Virus Infection. *Infec. Disord. Drug. Targets.* 12:232-40 (2012) doi: 10.2174/187152612800564400 査読無
16. Onodera, T., Takahashi, Y., Yokoi, Y., Ato, M., Kodama, Y., Hachimura, S., Kurosaki, T., and Kobayashi, K. Memory B cells in the lung participate in protective humoral immune responses to pulmonary influenza virus reinfection. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 109: 2485-90 (2012) doi: 10.1073/pnas.1115369109. 査読有
17. Kometani, K., Yamada, T., Sasaki, Y., Yokosuka, T., Saito, T., Rajewsky, K., Ishiai, M., Hikida, M. and Kurosaki, T. CIN85 drives B cell responses by linking BCR signals to the canonical NF-κB pathway. *J. Exp. Med.* 208: 1447-1457 (2011) doi: 10.1084/jem.20102665. 査読有
18. Kurosaki, T. Regulation of BCR Signaling. *Mol. Immunol.* 48: 1287-1291 (2011) doi: 10.1016/j.molimm.2010.12.007. 査読無
19. Limnander, A., Depeille, P., Freedman, T.S., Liou, J., Leitges, M., Kurosaki, T., Roose, J.P. and Weiss, A. Stim1, PKCδ and RasGRP set a threshold for pro-apoptotic Erk signaling during B cell development. *Nat. Immunol.* 12:425-433 (2011) doi: 10.1038/ni.2016. 査読有
20. Matsumoto, M., Fujii, Y., Baba, A., Hikida, M., *Kurosaki, T. and *Baba, Y. (*equally contributed) The calcium sensors STIM1 and STIM2 control B cell regulatory function through IL-10 production. *Immunity* 34, 703-714 (2011) doi: 10.1016/j.immuni.2011.03.016. 査読有
21. Yasuda T., Kometani, K., Takahashi, N., Imai, Y., Aiba, Y. and Kurosaki, T. ERKs induce expression of the transcriptional repressor Blimp-1 and subsequent plasma cell differentiation. *Sci. Signal.* 4, (169) ra25, (2011) doi: 10.1126/scisignal.2001592. 査読有
22. Kurosaki, T., Aiba, Y., Kometani, K., Moriyama, S., and Takahashi, Y. Unique properties of memory B cells of different isotypes. *Immunol. Rev.* 237: 104-16 (2010) doi: 10.1126/scisignal.2001592. 査読有

23. Aiba, Y., Kometani, K., Hamadate, M., Moriyama, S., Sakaue-Sawano, A., Tomura, M., Luche, H., Fehling, H.J., Casella, R., Kanagawa, O., Miyawaki, A., and Kurosaki, T. Preferential localization of IgG memory B cells adjacent to contracted germinal centers. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 107:12192-7 (2010) doi:10.1073/pnas.1005443107. 査読有

24. Numaga, T., Nishida, M., Kiyonaka, S., Kato, K., Katano, M., Mori, E., Kurosaki, T., Inoue, R., Hikida, M., Putney, J.W.Jr and Mori, Y. Ca²⁺ influx and protein scaffolding via TRPC3 sustain PKC β and ERK activation in B cells. *J. Cell. Sci.* 123, 927-938 (2010) doi: 10.1242/jcs.061051. 査読有

25. Moreno-Garcia, M.E., Sommer, K., Shinohara, H., Bandaranayake, A.D., Kurosaki, T., and Rawlings, D.J. MAGUK-controlled ubiquitination of CARMA1 modulates Lymphocyte NF- κ B activity. *Mol. Cell. Biol.* 30, 922-934 (2010). doi: 10.1128/MCB.01129-09. 査読有

26. Sasaki, Y. and Kurosaki, T. Immobile BCRs: The safety on the signal trigger. *Immunity* 32: 143-144 (2010). doi: 10.1016/j.immuni.2010.02.007. 査読無

27. Shinohara, H. and Kurosaki, T. Comprehending the complex connection between PKC β , TAK1, and IKK in BCR signaling. *Immunol. Rev.* 232: 300-318 (2009) doi: 10.1111/j.1600-065X.2009.00836.x. 査読無

28. Kochi, Y., Kyouzen, K., Yamada, R., Suzuki, A., Kurosaki, T., Nakamura, Y., and Yamamoto, K. FCRL3, an autoimmune susceptibility gene, has inhibitory potential on B-Cell receptor-mediated signaling. *J. Immunol.* 183: 5502-5510 (2009). doi: 10.4049/jimmunol.0901982. 査読有

29. Baba, Y. and Kurosaki, T. Physiological function and molecular basis of STIM1-mediated calcium entry in immune cells. *Immunol. Rev.* 231: 174-88 (2009) doi: 10.1111/j.1600-065X.2009.00813.x. 査読無

[学会発表](計 59 件)

1. Kurosaki, T. “Calcium Signaling in B Lymphocytes.” Keystone Symposia: Biology of B Cell Responses. Feb 11, 2014, Keystone, USA

2. 黒崎知博「免疫レセプター抑制(ITIM)モチーフの発見」文部科学省卓越プログラムシンポジウム免疫科学のフロンティア—牟田達史博士メモリアルシンポジウム。12月21日、2013、仙台

3. Kurosaki, T., Kometani, K., Ise, W., Shinnakasu, R. “B cell intrinsic and extrinsic mechanisms for rapid responsiveness of IgG1 type memory B cells” 第36回分子日本分子生物学学会総会。Dec 5, 2013, 神戸

4. Kurosaki, T. “B cell intrinsic and extrinsic mechanisms for rapid responsiveness of IgG1 type memory B cells” 2013 Oversea Scholar Seminar, Tsinghua University. Nov 14, 2013, Beijing, China

5. Kurosaki, T. “Calcium Signaling in B Lymphocytes” Immune-related Pathologies: Understanding Leukocyte Signaling and Emerging therapies – IMPULSE 2013. Sep 2, 2013, Matrahaza, Hungary

6. Kurosaki, T. “Cellular and molecular mechanisms for rapid responsiveness of humoral memory responses” Seminar, Okinawa Institute of Science and Technology Graduate University. May 24, 2013, Okinawa

7. Kurosaki, T. B Cell Intrinsic and Extrinsic Mechanisms for Rapid Responsiveness of IgG1 Type Memory B Cells. Keystone Symposia: B Cell Development and Function. Feb 13, 2013 Keystone Resort, USA

8. Ise, W., Kurosaki, T. The 41st Annual Meeting of the Japanese Society for Immunology. “Regulation of memory antibody response by antigen-specific memory CD4 T cells.” Dec 6, 2012, Kobe, Japan

9. Kurosaki, T. Signaling to Control Developmental Transitions. Keystone Symposia “Regulation of Lymphocyte Signaling.” Mar 14, 2012, Keystone, USA.

10. Kurosaki, T. Contribution of transcription factors to rapid responsiveness of IgG type memory B cells. 第40回日本免疫学会学術集会。Nov 28, 2011 千葉

11. Takahashi, Y. Protective memory B cell responses to influenza virus infection. 第40回日本免疫学会学術集会。Nov 28, 2011 千葉

12. Kurosaki, T. Function of Calcium Signaling in B Lymphocytes. The 1st International Meeting on Ion Channel Signaling Mechanisms: from Basic Science to Clinical Application. Nov 1, 2011, Marrakesh, Morocco

13. Kurosaki, T. Calcium Signaling in immune cells. FASEB Summer Research Conferences – Signal Transduction in the Immune System. Jun 21, 2011, Snowmass, USA

14. Kurosaki, T. Function of Calcium in Lymphocytes. *Advances in Immunology and Cancer Biology*. Apr 17, 2011, Istanbul, Turkey

15. Kurosaki, T. Function of Store-Operated Calcium Entry in B Lymphocytes. *Keystone Symposia, B Cells: New Insights into Normal versus Dysregulated Function*. Apr 13, 2011, Whistler, Canada

16. Kurosaki, T. Store-operated Calcium Entry in B cells. *Symposia Track 4-1: Lymphocyte Signaling. The 14th International Congress of Immunology*. Aug 23, 2010, Kobe, Japan

17. Kurosaki, T. Preferential localization of IgG memory B cells adjacent to contracted germinal centers. *The 4th International Symposium on B cells and Autoimmunity*. Aug 20, 2010, Nara, Japan

18. Kurosaki, T. Unique properties of memory B lymphocytes. *Freiburg Institute for Advanced Studies Monday Seminar Series*. Jun 21, 2010, Freiburg, Germany

19. Baba, Y. 「ストア作動性カルシウム流入活性化機構とその生理的役割」 第 87 回日本生理学会大会。 May 19, 2010, 盛岡

20. Kurosaki, T. Regulation of B Cell Development. *Renal Transplantation Forum 2010*. May 15, 2010, Tokyo, Japan

21. Baba, Y., Matsumoto, M., Kurosaki, T. Store-operated calcium entry in B cells. 第 39 回日本免疫学会学術集会。 Dec 3, 2009, 大阪。

22. Kurosaki, T. Role of PLC γ 2 in humoral memory. *EMBO Conference Signaling in the Immune System: Lymphocyte signaling from development to effector function*. Sep 15, 2009. Siena, Italy

〔図書〕(計 0 件)

〔その他〕

新聞報道

日経産業新聞(10面)「免疫細胞の記憶解明」
2013年7月12日
化学工業日報(9面)「転写因子発現量に依存」
2013年7月12日
日経産業新聞(10面)「多発性硬化症 悪化防ぐ仕組み解明」
2011年7月15日
化学工業日報(朝刊9面)「B細胞 活性化の仕組み解明 アダプター分子『CIN85』シグナル伝達に必須」
2011年6月28日
日刊工業新聞(朝刊27面)「肺炎球菌へのB細胞抗体 必須分子を特定」
2011年6月

28日

日刊工業新聞(朝刊24面)「免疫システムの形成過程可視化」
2011年6月17日

化学工業日報(朝刊9面)「免疫応答の可視化成功」
2011年6月3日

科学新聞(4面)「Bリンパ球の抗体産生細胞への分化」
2011年4月29日

アウトリーチ活動

黒崎知博「超初心者向け『先生、免疫って何ですか』」ラボカフェ、10月25日、2013、大阪

黒崎知博「免疫記憶の謎に挑む」WPI6 拠点合同シンポジウム世界トップレベルの科学を愉しむ。11月24日、2012、つくば

黒崎知博「いちばん新しい免疫の話」サイエンスカフェ・オンザエッジ、11月10日、2012、福岡

審良静男、黒崎知博「第3回免疫の不思議」サイエンスカフェ・オンザエッジ、1月18日、2011、大阪

ホームページ

http://lymph.ifrec.osaka-u.ac.jp/research_j.html

6. 研究組織

(1)研究代表者

黒崎 知博 (KUROSAKI, Tomohiro)

大阪大学・免疫学フロンティア研究センター・特任教授

研究者番号：50178125

(2)研究分担者

馬場 義裕 (BABA, Yoshihiro)

大阪大学・免疫学フロンティア研究センター・特任准教授

研究者番号：20415269

* H22.3 離脱

(3)連携研究者

高橋 宜聖 (TAKAHASHI, Yoshimasa)

国立感染症研究所・免疫部・室長

研究者番号：60311403