

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 30 日現在

機関番号：32660

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2010～2012

課題番号：22390097

研究課題名（和文） B 細胞の親和性選択と記憶形成・維持の分子機構

研究課題名（英文） Molecular mechanisms for affinity-based selection, development and maintenance of memory B cells.

研究代表者

北村 大介 (KITAMURA DAISUKE)

東京理科大学・生命医科学研究所・教授

研究者番号：70204914

研究成果の概要（和文）：免疫記憶形成維持の分子機構の解明は有効なワクチンの開発や感染防御対策において極めて重要である。免疫応答の過程で、末梢リンパ組織内の胚中心において抗原に高い親和性をもつ B 細胞が選択されて記憶 B 細胞に分化し、その後長年に維持されるが、その過程の分子機構はほとんど分かっていない。本研究では、我々が確立した誘導性胚中心 B 細胞培養系を用いて、記憶 B 細胞の分化と維持に関わる因子の候補を同定することに成功した。

研究成果の概要（英文）：Elucidation of molecular mechanisms for development and maintenance of memory B cells is important for development of efficient vaccination and protective immunity. During immune responses, B cells that bind antigens with a high affinity are selected in the germinal centers of peripheral lymphoid tissues, develop into memory B cells, and maintained for a long time, mechanisms for which have largely been unknown. In this study, we utilized the induced germinal center B (iGB) cell culture system, and identified candidates for the factors involved in the development and maintenance of memory B cells.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	5,200,000	1,560,000	6,760,000
2011年度	4,600,000	1,380,000	5,980,000
2012年度	4,500,000	1,350,000	5,850,000
年度			
年度			
総計	14,300,000	4,290,000	18,590,000

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：B 細胞・免疫応答・免疫学的記憶・B 細胞・胚中心・親和性成熟

1. 研究開始当初の背景

(1) T 細胞依存性免疫応答における B 細胞記憶形成

抗原受容体 (BCR) により抗原を認識した B 細胞は、ヘルパー T (Th) 細胞から CD40 リガンド (CD40L) や IL-4 等を介して活性化され増殖し、一部はプラズマ細胞へと分化し抗体を産生するが、別の一部は濾

胞ヘルパー T (Tfh) 細胞の産生する IL-21 によりさらに増殖し胚中心を形成する。胚中心の B 細胞には免疫グロブリン (Ig) 遺伝子の IgG へのクラススイッチと体細胞超突然変異 (SHM) が起こり、BCR の抗原親和性が多様化し、その中から高親和性の B 細胞が選択される。選択されたクローンは増殖して、記憶 B 細胞か長期生存プラズマ (LP) 細胞へと分

化する。記憶 B 細胞はリンパ節や脾臓で長期に維持され、再び同じ抗原に遭遇すると速やかに増殖・分化して高親和性抗体を産生する。一方、LP 細胞は主に骨髄において高親和性抗体を産生し続け、液性免疫記憶を担う。このような TD 免疫応答の過程はよく知られているが、その分子機構、特に以下のことについてはほとんど分かっていない。

(2) 胚中心における高親和性 B 細胞の選択

ほとんどの B 細胞が抗原特異的である胚中心の中で、より親和性の高い B 細胞が如何に選択されるのかは未だ不明である。免疫抗原は抗体や補体との複合体の形で濾胞樹状細胞 (FDC) 上の Fc γ 受容体 (Fc γ R) や補体受容体 (CR) に結合して提示される。高親和性 B 細胞はこれに競合的に結合することで優位に FDC から何らかの生存シグナルを受ける、あるいは優位にその抗原を提示し Th 細胞からヘルプを受けると従来説明されている。しかし、胚中心反応のある時点で選択されるべき高親和性 B 細胞の数は抗原複合体の数よりはるかに少ないので、そのような競合が成立するか疑問である。実際、FDC 上の抗原抗体複合体が著しく増加した FcR γ 変異マウスにおいて抗体の親和性成熟を含む TD 免疫応答は正常であった (Vora et al, J Immunol, 1997)。一方、胚中心 B 細胞は Fas を発現し、Fas リガンド (FasL) によりアポトーシスに陥ることが知られているが、Fas 変異マウスでは高親和性 B 細胞の選択が障害され、Ig 遺伝子にランダムな変異が蓄積した記憶 B 細胞が増加すると報告された

(Takahashi et al, Immunity, 2001)。また、B 細胞特異的 Fas 欠損マウスでも胚中心 B 細胞と記憶 B 細胞の著しい増加が見られた

(Hao et al, Immunity, 2008)。以上より、Fas による B 細胞のアポトーシスが胚中心における親和性選択の基盤にあり、高親和性 B 細胞は何らかの機構で Fas シグナル耐性となると考えられる。それにしても、抗原に対し相対的に高親和性である B 細胞をどのように決定するかは依然不明である。

(3) 選択された高親和性 B 細胞の分化誘導機構

T 細胞分野では特徴的な細胞表面マーカーで同定・分画できる Th1, Th2, Th17, Treg といった各エフェクターサブセットを誘導する *in vitro* 培養系が確立され、その分化を決定するサイトカインや分化に必要な転写因子が同定され、その分化制御機構などの研究が盛んである。また、プラズマ細胞は CD138 というマーカーと抗体産生という機能から明確に定義することができ、Blimp1, Xbp1 といった特有の転写因子を含めてその分化機構の理解は進んでい

る。LP 細胞への分化には転写因子 Aiolos が必要であることも報告されている (Cortes et al, J Exp Med, 2004)。それに対して記憶 B 細胞の分化機構はほとんど分かっていない。従来、記憶 B 細胞は「TD 免疫後長期に維持される抗原特異的 IgG 陽性 B 細胞」と定義され、ナイーブ B 細胞や胚中心 B 細胞と区別するための特徴的なマーカーがなかったことがその大きな原因の 1 つである。そのため記憶 B 細胞の *in vitro* の分化誘導系の作成やその分化の評価が困難であった。

胚中心では、BCR の抗原親和性により選択された B 細胞が再び増殖過程に入り SHM を受け、親和性選択が繰り返されると考えられている。したがって、選択の後、再度増殖過程に入るか、それとも記憶 B 細胞か LP 細胞へと分化するかを決定する機構が存在すると思われる。胚中心においては時間経過に沿って多数の B 細胞の増殖・多様化・選択・分化が非同期的に進行するので、マウス個体を用いてこのような細胞分化の決定機構を解析することは困難であり、この問題の解決にはモデルとなる *in vitro* の実験系が不可欠である。

(4) 記憶 B 細胞の維持機構および応答様式

記憶 T 細胞の特性やその維持に必要なサイトカイン等についての研究はかなり進んでいるが、記憶 B 細胞についてはほとんど分かっていない。ヒト B 細胞のうち CD27 陽性画分を記憶 B 細胞として行われた研究はあるが、ヒトでは細胞移入実験や記憶応答実験はできないので CD27 が本当に記憶 B 細胞のマーカーとして適切かどうかは疑問が残る。マウスでは免疫後に得られる記憶 B 細胞の数は数千個にすぎず、その性状についてはアレイによる mRNA 発現解析や限られたフローサイトメトリーのデータしかなく、記憶 B 細胞の維持や応答に必要なサイトカインや膜分子、また、記憶 B 細胞の局在やニッチについてもほとんど不明である。

2. 研究の目的

上述のような問題を解決するために私たちは、胚中心様 B 細胞の著しい増殖、高率のクラススイッチ、抗原特異的 B 細胞の選択、記憶 B 細胞あるいは LP 細胞への条件的分化誘導が可能な *in vitro* の実験系、誘導性胚中心 B (induced germinal center B: iGB) 細胞培養系を確立した。本研究ではこの系とマウスを用いた *in vivo* の実験を組み合わせ、1) 胚中心において高親和性 B 細胞が選択される機構、2) 記憶 B 細胞への分化を決定するシグナルと分化を誘導する転写因子、3) 記憶 B 細胞の維持と応答に必要なシグナルを解明することを目標とした。

本研究の最大の特色は、*in vivo* では見えない胚中心で起こる B 細胞の増殖・選択・分化

を再現する新たな *in vitro* 実験系を確立したことである。従来の B 細胞培養法では生細胞数はせいぜい 10 倍程度にしか増えず数日で死滅する。後述するように、iGB 細胞培養系では IgG1 陽性 B 細胞が 10000 倍以上にも増殖し、条件により記憶 B 細胞あるいは LP 細胞への分化が誘導される。これはかつてない画期的な実験系であるといえる。しかも、脾臓や末梢血の B 細胞を特定のフィーダー細胞株とサイトカインのみで培養するという単純な系なので、再現性が高く、多くの研究者が容易に利用できる。また、iGB 細胞をマウスに移入した後に 10^5 個以上の記憶 B 細胞が得られるので、記憶 B 細胞の特性や反応機構の研究が飛躍的に進展すると期待される。

本研究は胚中心における高親和性 B 細胞の選択、記憶 B 細胞分化・維持・応答の制御機構の解明をめざすもので、その成果はより確実で強力に長く維持される新たなワクチンの開発に貢献するものと期待される。また、胚中心由来の自己抗体が原因である自己免疫病の治療法の開発にも本研究の成果とこの iGB 細胞培養系が大いに役立つと思われる。さらにこの研究をもとに、免疫を経ずに高親和性抗体を産生する *in vitro* システムの開発をめざしている。

3. 研究の方法

(1) 胚中心様 B 細胞培養系

私たちは CD40L と BAFF を発現する Balb/c 3T3 細胞 (40LB) を作製し、その上で B 細胞を著しく増殖させることができる iGB 細胞培養系を確立した。脾臓ナイーブ B 細胞を 40LB 上で IL-4 を添加して培養すると 4 日間で生細胞数が約 100 倍となり、その全てが胚中心 B 細胞の表現型 (GL7⁺, Fas⁺, PNA^{binding}) を有し、IgG1 (~60%) か IgE (~30%) を発現する (1 次培養)。この細胞をマウスに移入するとその数%が記憶 B 細胞の表現型をもつ induced memory B (iMB) 細胞として末梢リンパ組織に長期維持される。次に IL-4 に代えて IL-21 を添加して培養すると IGB 細胞は 4-6 日間でさらに 100-1000 倍に増殖し、IgG1 陽性細胞が優位となる (2 次培養)。この細胞は胚中心 B 細胞マーカーを維持しているが、約半数は CD138 陽性で抗体を産生している。2 次培養後の CD138 陰性の細胞をマウスに移入すると iMB 細胞とはならず、LP 細胞となり骨髄に長期維持される。さらに、2 次培養後の細胞をサイトカイン無添加で 40LB 上で 2 日間培養すると (3 次培養) 増殖率は低下するが iMB 細胞への分化能を回復する。以上より、この iGB 細胞培養系は胚中心における B 細胞の増殖と分化

をよく再現するかつてない *in vitro* 実験系と言える。この系を基本として以下の実験を行う。

(2) 胚中心における高親和性 B 細胞の選択機構の解明

TD 免疫応答で産生される抗体の抗原親和性は時間とともに上昇する。よってその時々で選択される B 細胞の BCR の親和性は相対的であるはずで、そのための基準が必要である。その基準は時間とともに変化するはずで、それは抗体以外にないと思われる。上述のように Fas による B 細胞淘汰が親和性選択の基盤にあるとすると、ある時点で存在する抗体より親和性の高い BCR を有する B 細胞だけが Fas シグナル耐性となり選択されるという機構が考えられる。これを証明するために以下のモデル系を作製した。まず FasL を発現する 40LB (40LB-FL) を作製し、これにモデル抗原である nitrophenyl (NP) と chicken γ -globulin (CGG) の共役物 (NP-CGG) を提示させるために、ニワトリ高親和性 FcY(γ) 受容体 (FcYR) を導入した (40LB-FL-FcYR)。抗 NP 抗体 B1-8 の VH ノックイン(KI)マウス (B1-8H) の B 細胞を培養して得た 2 次 IGB 細胞を、NP-CGG を結合させた 40LB-FL-FcYR 上で IL-21 を添加して培養すると、VH B1-8 との組み合わせで NP に結合する λ^+ B 細胞だけが生存し、 κ B 細胞は死滅した (NP 選択系と呼ぶ)。よって、抗原に結合した B 細胞はすべて Fas シグナル耐性となり生存するという基本システムができた。

また、40LB-FL-FcYR の代わりに 40LB-FL を用いると、NP-CGG 存在下でも VH B1-8H/ λ^+ B 細胞は生存しなかったことから、細胞膜に固定されない抗原に結合する B 細胞は Fas シグナル耐性とならないことも分かった。この NP 選択系を用いて以下の実験を行う。

① 精製した B1-8H/ λ^+ B 細胞を用いた NP 選択系にいずれも同じ IgG1 クラスの B1-8 抗体、B1-8 より NP 親和性の高い (C6)、あるいは低いモノクローナル抗体を添加する。上述のように、同時に存在する抗体より抗原親和性の高い BCR をもつ B 細胞だけが選択されるとすると、前 2 者の場合、B 細胞は Fas シグナル感受性となり死滅するはずである。

② ①で B1-8 および C6 添加により B1-8H/ λ^+ B 細胞が死滅した場合、これらの抗体が B 細胞上の Fc γ RIIB を介して BCR シグナルを抑制した可能性を検証するために、1) の実験に Fc γ RIIB をブロックする抗体 (2.4G2) を入れ、B 細胞死が抑制されるかどうかを調べる。

③ 蛋白抗原として膜型鶏卵白リゾチーム (mHEL) を細胞表面に発現する 40LB-FL-mHEL 細胞を用いて、HEL 特異的 BCR KI マウス (Hy10: 入手済) を選択する系を作製し、上記 1) 2) と同様の実験を行う。

(3) 記憶 B 細胞への分化を決定するシグナル

と分化を誘導する転写因子の同定

①新たな記憶 B 細胞マーカー gp49 の発見

(1) で述べたように、1 次および 3 次培養後の iGB 細胞をマウスに移入すると IgG1⁺, CD38^{hi}, Fas⁺, GL7⁺, B7.1⁺ といった記憶 B 細胞の表現型をもつ iMB 細胞に分化するが、骨髄の LP 細胞にはほとんど分化しない。B1-8H/λ⁺ B 細胞由来の 1 次/3 次 iGB 細胞をマウスに移入して得られた iMB 細胞を、CGG で感作された CD4⁺ T 細胞とともに別のマウスに移入し、そのマウスを可溶性 NP-CGG で免疫すると速やかに抗 NP-IgG1 抗体が産生された。よって、iMB 細胞は機能的にも記憶 B 細胞と言える。一方、2 次培養後の CD138⁺ 細胞をマウスに移入すると iMB 細胞はほとんど検出されないが、骨髄には多くの LP 細胞が ELISPOT 法にて検出された。

私たちは公開データから記憶 B 細胞に特異的に発現する遺伝子を探索し、膜蛋白 gp49 が B 細胞系列では記憶 B 細胞に特異的に発現することを見出した。gp49 は相同性の高い A、B 2 本の鎖からなる Ig 様受容体でマスト細胞や NK 細胞等に発現することが知られているが、そのリガンドや機能は不明である。そして、1 次培養および 3 次培養後の iGB 細胞にのみ gp49 陽性の細胞集団が現れること、さらに、iMB 細胞も生理的記憶 B 細胞と同様に gp49 陽性であることを明らかにした。したがって記憶 B 細胞への分化能と gp49 の発現が強く相関することが分かった。よって、2 次培養 iGB 細胞における gp49 の発現誘導を指標とすることで、記憶 B 細胞分化の決定シグナルおよび細胞内分化誘導因子の探索が可能となった。

②記憶 B 細胞への分化を決定するシグナルの解明

記憶 B 細胞への分化を決定する膜受容体の同定：(2)の NP 選択系では iGB 細胞が抗原に結合して生存しても gp49 の発現は起こらなかった。よって、BCR シグナルが記憶 B 細胞への分化を直接決定するのではなく、何か別のシグナルがそれを決定すると思われる。IL-21 が記憶 B 細胞分化を抑制しているとする、胚中心 B 細胞が記憶 B 細胞に分化するには IL-21R シグナルを抑制する細胞内シグナルが必要で、そのシグナルを発する何らかの膜受容体が新たに発現すると思われる。私達は独自の網羅的発現解析や公開データを基に、胚中心 B 細胞に特異的に発現する複数の膜受容体を同定した。その中から 2 次 iGB 細胞に発現しているものについてはそのリガンドを 2 次培養に添加し、発現のないものについてはレトロウイルスにより受容体遺伝子を導入した上でリガンドを添加し、その

結果、2 次 iGB 細胞に gp49 の発現を誘導する受容体を決定する。また、この gp49 を発現した細胞をマウスに移入し、iMB 細胞となることを確かめる。さらに同定した受容体をリガンドで刺激すると 2 次 iGB 細胞が IL-21 に無反応となるかどうかを細胞増殖によって調べる。最後に、決定した受容体の Fc 融合蛋白を作製して、これを免疫マウスに投与して、記憶 B 細胞の形成が阻害されるかどうか調べる。

③記憶 B 細胞への分化を誘導する転写因子の同定

網羅的発現解析により、2 次 iGB 細胞には発現せず、gp49 陽性の 3 次 iGB 細胞に発現する遺伝子をすでに同定した。そのうち、転写に関わる因子を選んでレトロウイルスベクターにより 2 次 iGB 細胞に導入し、まず gp49 陽性化を指標として、次にマウスに移入後の iMB 細胞形成を指標として記憶 B 細胞分化誘導因子を決定する。決定した転写因子については siRNA によりその発現を消失させると、3 次培養における gp49 発現誘導や in vivo での iMB 細胞形成が抑制されることを確かめる。また(3)で決定した受容体を刺激するとこの転写因子の発現が上昇するかどうかを調べる。これらの結果を基に、この転写因子の、胚中心以降の B 細胞に条件的な遺伝子欠損マウスを IgG1-Cre マウスを用いて作製する。

(4) 記憶 B 細胞の維持と応答に必要なシグナルの解明

① gp49 の役割

gp49A と gp49B の細胞内ドメインはそれぞれ細胞の活性化とその抑制の機能を持つが (Lee et al, J Immunol. 2000; Rojo et al, J Immunol. 1997)、両者の細胞外ドメインは相同性が高く現状では抗体で見分けられず、またリガンドも不明なので、その生理機能はよく分かっていない。gp49B 欠損マウスではマスト細胞、好中球、樹状細胞等の活性化が亢進し炎症が促進されるが、獲得免疫系の異常は報告されていない。gp49A 欠損マウスの報告はまだない。記憶 B 細胞に発現する gp49 の役割を理解するために、まず、gp49B 欠損マウス (Kasai et al, E.J.I. 2008 : 入手済) の B 細胞を B 細胞欠損マウスに移入して、同様に TD 免疫後の記憶応答を調べる。

② 3 次 iGB 細胞に選択的に発現するその他の膜受容体の機能解析

(3)-(3)で述べた 3 次 iGB 細胞に選択的に発現する遺伝子の中から膜受容体をコードするものを選択し、記憶 B 細胞や iMB 細胞におけるそれらの発現を調べる。抗体のないものについては、それらのリガンドの Fc 融合蛋白をすでに作製する。発現している受容体についてはその遺伝子の変異マウスを入手し、免疫後の記憶 B 細胞の維持と再免疫に対

する応答を調べる。

4. 研究成果

(1) 胚中心における高親和性 B 細胞の選択機構の解明

ある時点で胚中心に存在する抗体より親和性の高い BCR を有する B 細胞だけが Fas シグナル耐性となり選択されるという仮説を証明するために、FasL を発現し、モデル抗原 NP-CGG を提示する 40LB 細胞 (40LB-FL-FcYR) を作製した。その上で NP 特異的ノックインマウス由来の iGB 細胞が選択・濃縮される系を確立した。この系に、B1-8 と同じ親和性を有する抗 NP 抗体を加えて培養したが、iGB-21 の選択・濃縮に影響しなかった。

また、40LB-FL-mHEL 細胞をフィーダーとして、Hy10 マウス由来の HEL 特異的 iGB 細胞を選択する系も作成した。この系において HEL 特異的抗体を加えて培養したが、Hy10-iGB 細胞の選択的濃縮に影響はなかった。以上より、胚中心 B 細胞の親和性選択に抗原特異的抗体との競合が関与していることを示すデータは得られなかった。

(2) 記憶 B 細胞の維持と応答に必要なシグナルの解明

抗体染色により gp49 が iMB 細胞や生理的記憶 B 細胞、および marginal zone B 細胞に発現することを確認した。gp49B 欠損マウスの解析から、記憶 B 細胞には主に gp49B が発現することが明らかになった。gp49B 欠損マウスの免疫応答を解析したところ、1 次免疫後の IgM 抗体産生、また 2 次免疫後の IgG 抗体産生が亢進していた。以上より、marginal zone B 細胞と記憶 B 細胞の抗体産生応答が gp49B を介して制御されていると考えられた。また、T 非依存性抗原に対する抗体産生も亢進していた。よって、gp49B はリガンドとの相互作用によって marginal zone B 細胞と記憶 B 細胞の抗体産生細胞への分化を負に制御していることが明らかとなった。

(3) 記憶 B 細胞への分化を誘導する因子の同定

iGB-21 細胞と比較して iGB-4・iGB-m 細胞に高く発現する遺伝子の中から、さらに iMB 細胞にも高く発現するものを記憶 B 細胞分化誘導因子の候補として複数同定した。それらから膜受容体と転写因子に絞り、機能を解析している。それらをレトロウイルスベクターにより iGB-4 細胞に過剰発現させたところ、その後の CD138+ プラズマ系細胞の増加を抑制し、gp49B の発現を増強する遺伝子を見出した。また、その中には過剰発現により in vivo での iMB 細胞形成を促進する遺伝子が存在した。現在、それらのノックアウトマウスにおける記憶 B

細胞形成について解析中である。

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 12 件)

- ① Miyazaki, A., Yogosawa, S., Murakami, A. and Kitamura, D.: Identification of CMTM7 as a Transmembrane Linker of BLNK and the B-cell Receptor. *PLoS One* 7: e31829, 2012. 10.1371/journal.pone.0031829. 査読有
- ② Nojima, T., Haniuda, K., Moutai, T., Matsudaira, M., Mizokawa, S., Shiratori, I., Azuma, T. and Kitamura, D.: In-vitro derived germinal centre B cells differentially generate memory B or plasma cells in vivo. *Nat. Commun.* 2:465, 2011. 10.1038/ncomms1475. 査読有
- ③ Haniuda, K., Nojima, T., Ohyama, K. and Kitamura, D.: Tolerance induction of IgG⁺ memory B cells by T-cell independent type II antigens. *J. Immunol.* 186: 5620-5628, 2011. 査読有

[学会発表] (計 33 件)

- ① Daisuke Kitamura: Regulatory mechanisms for memory B cell development and function. The 1st Symposium of International Immunological Memory and Vaccine Forum. "Immunological Memory and Vaccine" 東京、2013 年 1 月 29 日.
- ② Saori Fukao, Kei Haniuda, Toshiyuki Takai, Daisuke Kitamura: A novel regulatory mechanism for T-dependent immune responses through gp49B. 第 41 回日本免疫学会学術集会、神戸、2012 年 12 月 5 日.
- ③ 北村 大介: 誘導性胚中心 B 細胞を用いた免疫応答機構の解明とその応用. 筑波大学・東京理科大学生命医科学研究合同シンポジウム 東京、2012 年 10 月 19 日
- ④ 北村 大介: B 細胞免疫応答の in vitro 解析とその臨床応用の可能性. Renal Transplantation Forum 2012 東京、2012 年 9 月 1 日
- ⑤ Saori Fukao, Kei Haniuda, Toshiyuki Takai, Daisuke Kitamura: gp49B regulates antibody production from marginal zone and memory B cells in the immune responses. 第 40 回日本免疫学会学術集会、幕張、2011 年 11 月 27 日.
- ⑥ Daisuke Kitamura: B-cell memory generation in induced germinal center B cells. The 2nd Synthetic Immunology Workshop. Kyoto, Japan, 2010, Dec. 17.
- ⑦ Takuya Nojima, Kei Haniuda, Tatsuya Moutai, Ikuo Shiratori, Daisuke Kitamura: The germinal center-like B cell culture system

revealed that IL-21 reversibly inhibits memory-B-cell generation in vitro. 14th International Congress of Immunology, Kobe, Japan. 2010, Aug. 26.

⑧ Kei Haniuda, Takuya Nojima, Daisuke Kitamura: T-cell dependent IgG1 B-cell memory is not activated, but tolerized, on binding with T-cell independent type II antigen. 14th International Congress of Immunology, Kobe, Japan. 2010, Aug. 26.

⑨ Atsuko Miyazaki, Satomi Yogosawa, Daisuke Kitamura: Role of the novel transmembrane protein CMTM7 in BCR signal transduction and endocytosis. 14th International Congress of Immunology, Kobe, Japan. 2010, Aug. 23.

〔図書〕（計 3 件）

羽生田圭、北村大介：科学評論社、II 型 T 細胞非依存性抗原による記憶 B 細胞の自己寛容誘導。臨床免疫・アレルギー科：2012 年 pp118-122.

〔産業財産権〕

○出願状況（計 1 件）

名称：抗原特異的 B 細胞集団の製造方法

発明者：北村大介

権利者：東京理科大学

種類：国際特許

番号：PCT/JP2010/068868

出願年月日：2010 年 10 月 25 日

国内外の別：国外

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.rs.noda.tus.ac.jp/~ribsjm/kitamuralab/indexj.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

北村 大介 (KITAMURA DAISUKE)

東京理科大学・生命医科学研究所・教授

研究者番号：70204914