

## 平成18年度科学研究費補助金（基盤研究（S））研究状況報告書

◆ 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））研究状況報告書記入要領」を参照してください。

ローマ字	TAKATSU KIYOSHI					
① 研究代表者氏名	高津 聖志		② 所属研究機関・部局・職	東京大学・医科学研究所・教授		
③ 研究課題名	和文	リンパ球のホメオスターシスと活性化の制御機構の研究				
	英文	Investigation of regulatory mechanisms for homeostasis and activation of lymphocytes				
④ 研究経費 18年度以降は内約額 金額単位：千円	平成16年度	平成17年度	平成18年度	平成19年度	平成20年度	総合計
	29,700	21,300	17,000	8,500	4,300	80,800
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）			
高津 聖志	東京大学・医科学研究所・教授	免疫学	IL-5とBリンパ球のホメオスターシスの制御に関する研究、研究の総括			
高木 智	東京大学・医科学研究所・助教授	免疫学	Bリンパ球のホメオスターシスと分化を制御するアダプター分子の研究			
田村 敏生	国立感染症研究所・ハンセン病研究センター・室長	免疫学	Tリンパ球のホメオスターシス制御に関する研究			
紅露 拓	東京大学・医科学研究所・助手	免疫学	B-1細胞とIL-5に関する研究			
刈米 アイ	東京大学・医科学研究所・助手	免疫学	Th1ペプチドによる免疫制御の研究			
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>Bリンパ球は骨髄幹細胞より発生分化し、最終的に抗体産生細胞に分化する。本研究は下記の各点よりBリンパ球のホメオスターシスと活性化の制御機構を多面的に明らかにすることを目的としている。</p> <p>（1）IL-5によるBリンパ球のホメオスターシス制御に関して：1）我々はB-1細胞の生存維持にIL-5が必須であることを示してきた。また、B-1細胞分化に必須であるBtkもIL-5により活性化されることを示した。そこで、Btkの活性化機序の解明、B-1前駆細胞の同定、IL-5によるB-1細胞維持の分子レベルでの解析、腸管におけるIL-5産生細胞の同定を行う。2）IL-5によるIgG1へのクラススイッチ機構に関してその分子機構をIL-4によるクラススイッチと比較解析するほか、IL-5産生Th細胞の活性化に関し、結核菌由来ペプチド応答TCRトランスジェニックマウスを用いて明らかにする。（2）アダプター分子によるBリンパ球のホメオスターシス制御に関して：Bリンパ球に高頻度に発現するLnkアダプター分子はBリンパ球前駆細胞の増殖を負に調節する。本研究において、1）Lnkが造血幹細胞に発現しているか、細胞表面マーカーの検索、Lnk欠損マウスやLnk遺伝子高発現マウスの細胞を用いて細胞移植実験や遺伝子導入などにより詳細に解析する。Lnk欠損マウスの造血幹細胞が正常な造血能を有するか放射線照射マウスに移入して解析する。ドミナントネガティブ型のLnkをレトロウイルスの発現系に組み込んで造血幹細胞に導入後放射線照射マウスに移入し、機能的な造血幹細胞が産生されるか、解析する。2）Lnkのシグナル伝達系を解析するため、幹細胞因子（SCF）以外で幹細胞のホメオスターシスを制御する分子の探索をする。</p>						

⑦これまでの研究経過 (研究の進捗状況について、必要に応じて図表等を用いながら、具体的に記入してください。)

### (1) IL-5 と B リンパ球のホメオスターシス制御

1) B細胞の初期分化におけるIL-5の役割を明らかにする目的で、マウス胎児肝血球系前駆細胞の培養系に、IL-5を添加し、プロB細胞の分化に及ぼす影響を調べた。IL-5を添加しても、樹立したプロB細胞の性状、絶対数に変化はなかった。プロB細胞をSCIDマウスに移入し、B-1細胞の構築を調べたが、B-1細胞数に変化がなかった。IL-5がB-1/B-2細胞の分化決定因子である可能性は低いと考えた。2) マウス骨髄中に、CD19<sup>+</sup> B220<sup>-</sup>細胞でIL-5受容体 $\alpha$ 鎖(IL-5R $\alpha$ )陽性細胞群を同定した。これらの細胞群は、近年Montecino-Rodriguezらにより報告された、B-1前駆細胞と同一のフェノタイプを示した。IL-5R $\alpha$ はB-1前駆細胞の最適の初期マーカーである可能性が初めて示唆された。B-1細胞はB-2細胞と異なる前駆細胞より分化すると考え、さらに解析を進めている。3) 成熟マウスにおけるB-1細胞の生存や恒常的な増殖応答、LPSに対する粘膜リンパ固有層でのIgA産生にIL-5が必須であることを初めて示した。4) 我々は、CD38刺激したマウス脾臓B(B-2)細胞をIL-5刺激するとIgG1へのクラススイッチ組み換えが惹起されることを初めて見出した。IL-5はクラススイッチ組み換えに必須のAIDの発現、抗体産生細胞への分化の誘導に必須のBlimp-1など多くの遺伝子発現を亢進した。5) 興味あることに、IgG1へのクラススイッチ組み換え因子である、IL-4は我々の培養系でIgG1へのクラススイッチ組み換えを惹起しなかった。ところが、8-mercaptopguanosine (8-SGuo)存在下にCD38刺激したB細胞をIL-4刺激するとIgG1へのクラススイッチ組み換えが惹起された。8-SGuoはCD38刺激B細胞にAIDの発現とDNAの二重鎖切断を惹起したが、 $\mu$ 鎖から $\gamma$ I鎖へのクラススイッチ組み換えを惹起しなかった。これらの事実は、IL-4が切断された二重鎖DNAの修復に関与する遺伝子の発現を亢進し、クラススイッチ組み換えを惹起することを示唆しており、現在解析中である。以上より、IL-5が自然免疫と獲得免疫の接点のサイトカインとして、Bリンパ球のホメオスターシスを制御していることが明らかになった。

6) T細胞依存性の免疫応答はTh1細胞とTh2細胞のバランスにより制御される。ナイーブなT細胞が効率よくTh1細胞に分化する際のT細胞抗原レセプター(TCR)の役割を明らかにするため、結核菌の分泌するAg85Bと、その主たるT細胞エピトープである、Peptide-25とI-A<sup>b</sup>を認識するTCR遺伝子を単離し、トランスジェニックマウス(P25 TCR-Tg)を作成した。P25 TCR-TgのナイーブCD4<sup>+</sup>T細胞は抗原提示細胞(APC)とPeptide-25刺激によりTh1に分化し、APCとPeptide-25の1アミノ酸変異体(APL)刺激によりTh2に分化することを見出した。7) IL-5がTh2細胞やマスト細胞以外の非造血系細胞により産生されることが示唆された。

### (2) アダプター分子による B リンパ球のホメオスターシス制御

1) Lnkは、APS、SH2-Bなどと類似の構造を保持しているアダプター分子である。遺伝子欠損マウスを詳細に解析し、LnkがB細胞の初期分化を抑制的に制御することを明らかにした。さらに、Lnk欠損によって造血幹細胞が著増すること、精製した造血幹細胞を個別に競合条件下に放射線照射したマウスへ移植することにより、個々の幹細胞の造血能が亢進していることを明らかにした。Lnkファミリー分子群のうちAPSが、LnkとともにLin<sup>-</sup>c-kit<sup>+</sup>Sca-1<sup>+</sup>造血前駆細胞の一部で発現していることを確認した。2) Lnk/APS重複欠損マウスを作製し造血前駆細胞への影響を検討したが、Lnk単独欠損と同様のフェノタイプしか見られなかった。造血幹細胞・前駆細胞では、Lnkファミリー間での重複作用はないと解釈した。3) Lnkを介する抑制性機構をコントロールすることで、造血幹細胞の造血能を向上させ、骨髄移植に伴うリスクの軽減ができるのではないかと考え、Lnk阻害分子の開発とその骨髄移植モデルにおける効果を検討した。種々のLnk変異体を作製し増殖抑制への効果を検討した結果、SH2領域の点変異にPHドメイン欠損とC末端領域欠損を組み合わせることにより、効果的に野生型Lnkの機能を阻害するドミナントネガティブ変異体として働きうることを明らかにした。このドミナントネガティブLnk変異体をマウス骨髄造血前駆細胞に発現させ移植すると、造血能の亢進が見られた。4) APSがB-1細胞の生存維持に関与することを明らかにした。APS欠損マウスを作製し、B細胞分布と抗体産生能を解析したところ、腹腔内のCD5陽性B-1a細胞が有意に増加し、血清中IgG3抗体の増加、2型胸腺非依存性抗原に対するIgM、IgG3抗体産生の亢進が認められた。APSトランスジェニックマウスでは、APS欠損マウスと逆に、腹腔B-1細胞の減少がみられ、BCR刺激によるB細胞増殖応答の低下が観察された。BCR刺激によるCa<sup>2+</sup>流入、チロシンキナーゼの活性化やc-Cbl、Vav等の他のアダプター分子群との会合、Akt、Erkの活性化等に野生B細胞と有意な差は見られなかった。興味あることに、F-アクチン量がAPS発現と相関すること、活性化B細胞でAPSの細胞内局在がF-アクチンと一致するなど、APSとアクチン細胞骨格の関与が示唆される結果が得られた。5) Lnk/APS重複欠損マウスのB細胞は、それぞれの単独欠損の表現型を合わせたものであり、末梢B細胞においてもLnkファミリー間で重複する作用はみられなかった。

### (3) その他

1) Peptide-25によるTh1誘導は、既知の副刺激分子を発現しておらず、サイトカイン産生をしないChinese Hamster Ovary細胞(CHO)にI-A<sup>b</sup>遺伝子を導入した細胞とPeptide-25刺激によっても再現できた。2) P25 TCR-TgのナイーブCD4<sup>+</sup>T細胞をI-A<sup>b</sup>を発現したCHOとPeptide-25により刺激すると3時間と15時間をピークとした二相性のTh1特異的転写因子T-betの発現が誘導され、Th2特異的転写因子GATA-3の発現が持続的に低下し、IFN- $\gamma$ 、IL-12非依存性にTh1細胞への分化が誘導された。一方、同じ培養条件化でAPL刺激をするとT-betの発現誘導は見られず、GATA-3の発現は維持された。これらのことから、TCRとペプチド/MHCクラス2分子の相互作用のみでヘルパーT細胞の分化が規定されることが示唆された。TCRからのシグナルのみでTh1への分化の運命づけがなされる可能性が示唆されたので、今後TCRとPeptide-25/MHC class II、APL/MHC class IIの親和性の違いや、それらを介するシグナル伝達の違いを分子レベルで明らかにする必要があると考え、準備を進めている。

⑧特記事項 (これまで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、学問的・学術的なインパクト等特記すべき事項があれば記入してください。)

### (1) IL-5 と B リンパ球のホメオスターシス制御

1) Bリンパ球には2つの異なる細胞群 (B-1 とB-2) がある。B-1 細胞の分化経路がB-2 細胞のそれとは異なる独自の分化系列であるか、B-2 細胞で自己抗原に应答する細胞群が正の選択を受けて増殖するのか、については論争的である。本研究で、マウス骨髄中にCD19<sup>+</sup> B220<sup>-</sup> IL-5Rα<sup>+</sup> B細胞群を見出したが、多くの状況証拠からそれらはB-1 細胞の前駆細胞である可能性が高い。IL-5Rα は成熟B-1 細胞に選択的な発現が見られる。我々の結果は、B-1 細胞とB-2 細胞が異なる前駆細胞から分化してくる仮説を支持するものであり、IL-5Rα の発現制御を司る転写因子がB-1 細胞系列の分化に重要な役割を持っている可能性も示唆するものである。これらの研究は、B-1 細胞の分化経路の解明や自己抗原应答性B細胞の選択のメカニズムの解明のみならず、B-1 細胞分化のマスター遺伝子の解明への手がかりを与えるものであり、独創性・新規性がきわめて高い。2) 抗体のクラススイッチ組み換えは、抗原特異性を保持しながら、その機能を変換するのに必須である。クラススイッチ組み換えにはAIDの発現、2重鎖DNAの切断と組み替え、その修復が必須である。しかし、AIDの発現制御の機構やDNA組み換えのメカニズムは不明の点が多い。本研究により、CD38 刺激したB-2 細胞を8-SGuo刺激するとAIDの発現は惹起されるがクラススイッチ組み換えが起こらないことが初めて示された。この実験系を利用することによりAIDの発現制御の分子機構と、クラススイッチ組み換えに関与する新規の機構が明らかにできると期待している。また、8-SGuoがどのような受容体を介してB細胞にAIDの発現を惹起するか解明できる。8-SGuo存在下にCD38 刺激したB 細胞をIL-4 刺激するとIgG1 へのクラススイッチ組み換えが惹起されるので、IL-4 によりコントロールされる切断二重鎖DNAの修復系も明らかにできる。このような実験系は極めてユニークであり、新規性に富む。

### (2) アダプター分子による B リンパ球のホメオスターシス制御

1) 我々は、Lnk が、c-Kit シグナル系を活性化し惹起される、細胞の増殖シグナルに拮抗して、細胞の増殖を制御することを報告してきた。本研究で得られた結果は、Lnk がアクチン細胞骨格制御にも参画し、免疫担当細胞の産生及び機能調節を行っている可能性を示唆している。Lnk のシグナル伝達系の同定、標的遺伝子群の発現変化などの解析を推進することにより、造血幹細胞をはじめ、B 細胞、肥満細胞、インスリン反応性細胞などの増幅・制御法の確立及び免疫システムの恒常性維持機構の理解に有用な情報が得られるものと期待している。結果として、アダプター蛋白質の作用機構および生理作用の理解に貢献するものと思われる。このような研究は国内外にあまり例がなく、新規性・独創性に富むと考える。2) 我々はマウス Lnk の機能を細胞内で制御しうる変異体を作成した。Lnk 変異体により造血前駆細胞に内因性に発現する Lnk の機能を阻害することが可能であり、造血能を亢進させることも骨髄移植モデルで確認した。Lnk ファミリー蛋白質群がアクチン細胞骨格制御に関与し細胞動態に影響しうることを考慮すると、造血前駆細胞の移植後早期の生着を亢進させる可能性もある。Lnk 変異体はプラスミド DNA の導入による一過性発現でも造血前駆細胞の骨髄再構築能の亢進に効果があり、染色体へのベクターの組み込みによる外来遺伝子の長期発現や異所性発現あるいは内因性遺伝子の破壊や制御異常などの副作用の危惧が非常に少ない方法にて、造血前駆細胞の骨髄再構築能の増強を達成した時点でインパクトが高い。骨髄への遊走、生着、骨髄微小環境内での増殖・分化等を検討するモデル系として使用できる。造血幹細胞の機能解明の面からも大変有用である。造血幹細胞の増幅・制御、免疫担当細胞の供給源の確立への応用も考えられ、新規性・独創性に富む。

### (3) その他

1) ナイブな Th 細胞から Th1、Th2 細胞への分化は TCR からのシグナル存在下にサイトカインや副刺激分子によって調節される。しかし、TCR シグナルそのものが分化を調節しうるかは明らかではない。我々は P25TCR-Tg マウスを作出し、Peptide-25/MHC class II による TCR からのシグナルのみで、Th1 細胞への分化の運命付けがなされるといふ、斬新な知見を示した。さらに、Peptide-25 の 1 アミノ酸変異体 (APL) が Th2 細胞への分化を規定できることも示した。今後 TCR と Peptide-25/MHC class II, APL/MHC class II の親和性の違いや、それらを介する細胞内シグナル伝達系を分子レベルで明らかにする必要がある。我々の知見は、これまでとは異なった観点から Th 細胞の分化を人為的に調節しうるシステムを開発出来る可能性を示しており、新規性・独創性が高い。2) P25 TCR-Tg マウスの T 細胞が結核菌感染マクロファージと応答して増殖することや、結核菌感染の標的細胞の同定や抗結核免疫のエフェクター T 細胞の動態解析にも利用できることで、世界各国の結核免疫研究の先駆者らと国際共同研究をスタートした。P25 TCR-Tg マウスがヒト結核ワクチンの開発研究や検定に貢献が大きいと期待している。3) APC のクロスプライミングのメカニズムは不明である。我々の開発した、クロスプライミング活性増強システムはユニークであり、その細胞性ならびに分子機構の解明に大きな貢献ができると期待している。

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、学会等における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。)

#### 論文発表

1. Iseki M, Kubo C, Kwon S-M, Yamaguchi A, Kataoka Y, Yoshida N, Takatsu K, Takaki S. 2004. Negative regulatory role of APS, adaptor molecule containing PH and SH2 domains in B-1 cells and B cell receptor-mediated proliferation. **Mol. Cell. Biol.** 24: 2243-2250..
2. Kubo-Akashi C, Iseki M, Kweon S-M, Takizawa H, Takatsu K, Takaki S. 2004. Roles o conserved family of adaptor proteins, Lank, SH2-B and APS fo mast cell development growth and functions: APS-deficiency causes impaired degranulation. **Biochem. Biophys. Res. Commun.** 315: 356-362.
- ③ Moon B-Y, Miyake K, Takaki S, Takatsu K. 2004. The role of IL-5 for mature B-1 cells in homeostatic proliferation, cell survival, and Ig production. **J. Immunol.** 172: 6020-6029.
4. Hirano M, Kikuchi Y, Nisitani S, Yamaguchi A, Sato A, Ito T, Iba H, Takatsu K. 2004. Btk enhances transcriptional co-activation activity of BAM11, a Btk associated molecule of a SWI/SNF complexes. **Int. Immunol.** 16: 747-57.
5. Tanaka H, Komai M, Nagao K, Ishizaki M, Kajiwara D, Takatsu K, Delespesse G, Nagai H. 2004. Role of IL-5 and eosinophils in allergen-induced airway remodeling in mice. **Am. J. Resp. Cell. Mol. Biol.** 31: 62-68.
6. Moon B-M, Takaki S, Nishizumi H, Yamamoto T, Takatsu K. 2004. Abrogation of autoimmune disease in Lyn-deficient mice by the deletion of IL-5 receptor a chain gene. **Cell. Immunol.** 228:110-118.
7. Wen X, Zhang D, Kikuchi Y, Jiang Y, Nakamura K, Tsurui, H, Takahashi K, Abe M, Ohtsuji M, Nishimura H, Takatsu K, Shirai T, Hirose S. 2004. Transgene-mediated over-expression of IL-5 inhibits autoimmune disease, but increases the risk of B-cell chronic lymphocytic leukemia in a model of murine lupus. **Eur. J. Immunol**, 34: 2740-2749.
- ⑧ Tamura T, Ariga H, Kinashi T, Uehara S, Kikuchi T, Nakada M, Tokunaga T, Wen Xu, Kariyone A, Saito T, Kitamura T, MaxWell G, Takaki S, Takatsu K. 2004. The role of antigenic peptide in CD4+ T helper phenotype development in a T cell receptor transgenic model. **Int. Immunol.** 15: 1691-1699.
9. Inoue H, Kato R, Fukuyama S, Nonami A, Taniguchi K, Matsumoto K, Nakano T, Tsuda M, Matsumura M, Kubo M, Ishikawa F, Takatsu K, Nakanishi Y, Yoshimura A. 2005. Spred-1 negatively regulates allergen-induced airway eosinophilia and hyperresponsiveness. **J. Exp Med.** 201: 73-82.
10. Iseki M, Kubo, S-M C. Kwon S-M, Yamaguchi A, Takatsu K, Takaki S. 2005. APS, an adaptor molecule containing PH and SH2 domains has a negative regulatory role in B cell proliferation. **Biochem. Biophys. Res. Commun.** 330:1005-1013.
11. Nagai Y, Kobayashi T, Motoi Y, Shiguro K, Akashi S, Saitoh S, Kusumoto Y, Kaisho T, Akira S, Matsumoto M, Takatsu K, Miyake K. 2005. Radioprotectiv 105-MD-1 links toll-like receptors 2 (TLR2) and TLR4-MD2 with antibody production to microbial membrane. **J. Immunol.** 7043-7049.
12. Ema H, Sudo K, Seita J, Maeda A, Morita Y, Osawa M, Takatsu K, Takak S, Nakauchi H. 2005. Quantification of self-renewal capacity in a single hematopoietic stem cell from normal and Lnk-deficient mice. **Dev. Cell** 8: 907-914.
13. Iwasaki H, Mizuno S, Mayfield R, Shigematsu H, Arinobu Y, Gurish MF, Takatsu K, Akashi K. 2005. Identification of eosinophil lineage-committed progenitors in the murine bone marrow. **J. Exp. Med.** 201: 1891-1897.
14. Takatsu K. 2005. Interleukin 5: Modulator of innate and acquired immunity. **Inflamm. Regener.** 25: 482-791

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、学会等における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。）

15. Itakura A, Szczepanik M, Campos RA, Paliwal V, Majewska M, Matsuda H, Takatsu K, Askenase PW. 2005. An hour after immunization peritoneal B-1 cells are activated to migrate to lymphoid organs where within 1 day they produce IgM antibodies that initiate elicitation of contact sensitivity. **J. Immunol.** 175: 7170-7178.
16. Kikuchi T, Uehara S, Ariga H, Tokunaga T, Kariyone A, Tamura T, Takatsu K. 2006. Augmented induction of CD8<sup>+</sup> cytotoxic T cell response and antitumor resistance by Th1-inducing peptide. **Immunology**, 117: 47-58.
- ①7. Takizawa H, Kubo-Akashi C, Nobuhisa I, Taga T, Kwon M-N, Iseki, M, Takatsu K, Takaki S. 2006. Enhanced engraftment of hematopoietic stem/progenitor cells by the transient inhibition of an intracellular adaptor protein, Lnk. **Blood**. 107:2968-2975.
18. Itakura A, Ikutani, M Kouro T, Takaki S, Askenase PW Takatsu K. 2006. Role of IL-5 in the elicitation of contact sensitivity that requires peritoneal B-1 cells and IgM production. **Int. Arch. Allergy Immunol.** in press.
19. Horikawa K, Takatsu K. 2006. IL-5 regulates the gene expression, involved in B cell terminal maturation. **Immunology**, in press.
20. Nagai Y, Garrett KP, Ohta S, Uleng B, Kouro T, Akira S, Takatsu K, Kincade PW. 2006. Toll-like receptors on hematopoietic progenitor cells stimulate innate immune system replenishment. **Immunity**, in press.

#### 学会発表

1. Takatsu K, Ariga H, Kikuchi T, Kariyone A, and Tamura T. Role of IFN- $\gamma$  in Induction and Differentiation of Th1 Cells. International Workshop, entitled "Immune system: Development, Activation, and Differentiation", Feb, 2004, Tokyo.
2. Takatsu K. Excitement of Immunology and Inflammation: Focused on IL-5. In "New Visions for Pacific Rim Biomedical Science", Feb, 2004, Kona.
3. Takatsu K. Role of Cytokines and Adapter Protein in B Cell Development and Function, In "Frontier of B cell immunology" March, 2004, Fukuoka.
4. Takizawa H, Kwon SM, Takatsu K, Takaki S. Enhancing repopulation ability of hematopoietic stem/progenitor cells by inhibiting intracellular adaptor protein, Lnk. Keystone Symposium 2004, March, 2004, Keystone.
5. Kubo-Akashi C, Iseki M, Kwon S-M, Takizawa H, Takatsu K, Takaki S: Roles of Lnk-Family Adaptor Proteins, Lnk, SH2-B and APS in Growth and Functions of Mast Cells: APS-deficiency Causes Augmented Degranulation and Reduced Actin Assembly. 12th International Congress of Immunology, July, 2004, Montréal.
6. Kikuchi T, Tamura T, Uehara S, Ariga H, Xu Wen, Kariyone A, Takatsu K. Enhancement of anti-tumor immunity by Th1-inducible peptide from Mycobacterium tuberculosis. 12th International Congress of Immunology, July, 2004, Montréal.
7. Iseki M, Kubo-Akashi C, Kwon S-M, Yamaguchi A, Kataoka Y, Yoshida N, Takatsu K, Takaki S: Control of actin reorganization and B-1 cell compartment size by adaptor molecule containing PH and SH2 domains,APS. 12th International Congress of Immunology. July, 2004, Montréal.

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、学会等における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。）

8. Takaki S, Kwon S-M, Takizawa H, Iseki M, Sudo K, Ema H, Seita J, Osawa M, Nakauchi H, Takatsu K. Control of Hematopoietic Stem/Progenitor Cells Expansion by Lnk Adaptor Protein, Which Functions as a Molecular Scaffold Linking RTKs with Cytoskeletal Regulatory Components. 12th International Congress of Immunology, July, 2004, Montréal.
9. Kariyone A, Nakada M, Tamura T, Takatsu K. Immunogenicity of Peptide-25 of Ag85B in Th1 development: Analysis of TCRV $\alpha$ 5+V $\beta$ 11+ T cells by anti-idiotypic antibody, KN7. 12th International Congress of Immunology, July, 2004, Montréal.
10. Ariga H, Tamura T, Kikuchi T, Wen X, Nakada M, Kariyone A, Takatsu K. Role of T cell receptor and Peptide/MHC interaction in The development by Peptide-25. 12th International Congress of Immunology, July, 2004, Montréal.
11. Takatsu K. Instruction of CD4+ T Cell Fate to Th1 Development by T Cell Receptor-Mediated Signals, "Center for Innovative Therapeutic Development Lymphocyte: Development and Immunological Disorders", Oct. 2004. Sendai.
12. Takatsu K. Peptide-25, a Peptide-derived from Ag85B of *M. tuberculosis* as a new immunomodulator, 2004 JSPS-KOSEF Asian Academic Seminar, "Development of Mucosal Vaccines From Basic Research to Clinical Application" International Vaccine Institute, Oct. 2004, Seoul.
13. Takatsu K. Instruction of CD4+ T cell fate to Th1 development by Th1-inducing peptide: role of TCR-mediated signals, "Genomic Analysis of Disease Model Animals with Multiple Genetic Alterations", Oct. 2004, Kyoto.
14. Takaki S, Moon B-G, Takizawa H, Kubo-Akashi C, Iseki M, Takatsu K. Signals Regulating B Cell Homeostasis and Activation, 45<sup>th</sup> US-Japan Cooperative Medical Research Program, Kyoto, Dec. 2004
15. Takatsu K. Instruction of CD<sup>+</sup>4 T cell fate to Th1 development by Th1 inducing peptide: Roles of T cell receptor-mediated signals. In "3<sup>rd</sup> FIMSA Congress", Apr. 2005, Hangzhu.
16. Kouro T, Ikutani M, Takatsu K. Possible participation of Interleukin-5 in the early differentiation of B-1 cells, In "Experimental Biology 2005", Apr. 2005, San Diego.
17. Moon B-M, Kouro T, Ooe-Kikuchi Y, Takaki S. Takatsu K. Role of IL-5 in the Immune System and Disease Control, "Uehara Memorial Foundation Symposium: The Innate Immune System: Strategies for Disease Control", Jul. 2005, Tokyo.
18. Takatsu K. Role of TCR Signal in the Th1/Th2 Regulation: A P25 TCR Transgenic Model, In "26<sup>th</sup> US-Japan Immunology Board Symposium", Jul. 2005, Seattle.
19. Takatsu K. Immunobiology of host pathogen interaction (*M. tuberculosis*) In "8<sup>th</sup> FIMSA/IIS Advanced Course on Immunology: Focus on Clinical Immunology", March, 2006, New Delhi.
20. 高津聖志、刈米アイ、田村敏生: 抗腫瘍免疫とTh1細胞の活性化、がん特定研究シンポジウム、2月、2004、東京
21. 高津聖志: アレルギー炎症と免疫応答 - サイトカインの役割、日本アレルギー学会春期臨床大会、6月、2005、岡山
22. 高津聖志: 化学物質と免疫、化学生物総合管理学会、11月、2005、東京