

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第1部門第1区分

【発行日】平成18年1月5日(2006.1.5)

【公表番号】特表2005-500854(P2005-500854A)

【公表日】平成17年1月13日(2005.1.13)

【年通号数】公開・登録公報2005-002

【出願番号】特願2003-523683(P2003-523683)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/09 (2006.01)
A 6 1 K 31/7088 (2006.01)
A 6 1 K 48/00 (2006.01)
A 6 1 P 1/00 (2006.01)
A 6 1 P 13/02 (2006.01)
A 6 1 P 17/06 (2006.01)
A 6 1 P 21/04 (2006.01)
A 6 1 P 25/00 (2006.01)
A 6 1 P 29/00 (2006.01)
A 6 1 P 37/06 (2006.01)
C 1 2 Q 1/02 (2006.01)
C 1 2 Q 1/68 (2006.01)
G 0 1 N 21/27 (2006.01)
G 0 1 N 21/64 (2006.01)
G 0 1 N 21/78 (2006.01)
G 0 1 N 33/15 (2006.01)
G 0 1 N 33/50 (2006.01)
G 0 1 N 33/543 (2006.01)
G 0 1 N 33/564 (2006.01)
A 6 1 K 38/00 (2006.01)
G 0 1 N 27/447 (2006.01)

【F I】

C 1 2 N 15/00 Z N A A
A 6 1 K 31/7088
A 6 1 K 48/00
A 6 1 P 1/00
A 6 1 P 13/02
A 6 1 P 17/06
A 6 1 P 21/04
A 6 1 P 25/00
A 6 1 P 29/00 1 0 1
A 6 1 P 37/06
C 1 2 Q 1/02
C 1 2 Q 1/68 A
G 0 1 N 21/27 C
G 0 1 N 21/64 F
G 0 1 N 21/78 C
G 0 1 N 33/15 Z
G 0 1 N 33/50 Z
G 0 1 N 33/543 5 7 5
G 0 1 N 33/543 5 9 5

G 0 1 N 33/564 Z
A 6 1 K 37/02
G 0 1 N 27/26 3 0 1 A

【手続補正書】

【提出日】平成17年8月17日(2005.8.17)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

自己免疫疾患、たとえば全身性エリテマトーデス(SLE)に有効な薬剤を同定する方法であって、以下の、

- a) (i) OBF-1タンパク質、またはその断片、変異体、もしくは誘導体、
(ii) OBF-1応答性ヌクレオチド配列に対して機能するように連結されたレポーター遺伝子をコードしているヌクレオチド配列を含む核酸、
を含む細胞を準備すること、
b) 前記細胞を、インビトロで、試験薬剤と接触させること、および
c) 試験薬剤と接触させていない対照細胞と比較することにより、前記レポーター遺伝子の発現レベルを測定すること、
を含む、方法。

【請求項2】

自己免疫疾患、たとえばSLEに有効な薬剤を同定する方法であって、以下の、

- a) (i) OBF-1タンパク質、またはその断片、変異体、もしくは誘導体、
(ii) OBF-1応答性ヌクレオチド配列に対して機能するように連結されたレポーター遺伝子をコードしているヌクレオチド配列を含む核酸、
を含んでいる細胞から細胞抽出物を準備すること、
b) 前記細胞抽出物を、試験薬剤が存在する場合または存在しない場合で、インビトロ転写させること、および
c) 前記試験薬剤が存在する場合または存在しない場合で、前記レポーター遺伝子の発現レベルを
測定すること、
を含む、方法。

【請求項3】

自己免疫疾患、たとえばSLEに有効な薬剤を同定する方法であって、以下の、

- a) OBF-1タンパク質、またはその断片、変異体、もしくは誘導体、oct-1タンパク質およびoct-2タンパク質、およびOBF-1応答性ヌクレオチド配列に対して機能するように連結されたレポーター遺伝子をコードしているヌクレオチド配列を含む核酸を準備すること、および
b) 前記OBF-1、oct-1、oct-2、および前記核酸構築物をいっしょに、試験薬剤のある状態またはない状態で、インビトロ転写させること、および、
c) 前記試験薬剤が存在する場合または存在しない場合で、前記レポーター遺伝子の発現レベルを測定すること、
を含む、方法。

【請求項4】

Aiolosタンパク質の活性を調節することができる薬剤のスクリーニング方法であって、以下の、

- a) (i) Aiolosタンパク質、

(ii) Aiolos応答性ヌクレオチド配列に対して機能するように連結されたレポーター遺伝子をコードしているヌクレオチド配列を含む、核酸、を含む細胞を準備すること、
b) 前記細胞を、インビトロで、試験薬剤と接触させること、および
c) 試験薬剤と接触させていない対照細胞と比較することにより、前記レポーター遺伝子の発現レベルを測定すること、を含む方法。

【請求項5】

Aiolosタンパク質が、Aiolosタンパク質の変異、不活性または部分的に不活性な形態である、請求項4に記載の方法。

【請求項6】

自己免疫疾患、たとえばSLEに有効な薬剤を同定する方法であって、以下の、
a) Aiolos応答性ヌクレオチド配列に対して機能するように連結されたレポーター遺伝子をコードしているヌクレオチド配列を含んでいる核酸を含む細胞を準備すること、
b) 前記細胞を、インビトロにて試験薬剤と接触させること、および
c) 試験薬剤と接触させていない対照細胞と比較することによって、前記レポーター遺伝子の発現レベルを測定すること、を含む方法。

【請求項7】

前記測定段階が、たとえば、逆転写酵素ポリメラーゼ連鎖反応(RT-PCR)、定量的RT-PCR、リアルタイムRT-PCR、ノーザンブロットング、RNAse保護アッセイ、プライマー伸長アッセイまたは蛍光インサイツハイブリダイゼーション(FISH)による、前記レポーター遺伝子のRNA産物の測定を含む、請求項1~6のいずれかに記載の方法。

【請求項8】

前記測定段階が、前記レポーター遺伝子のタンパク質産物を測定することを含む、請求項1、または請求項4~6のいずれかに記載の方法。

【請求項9】

前記0BF-1応答性エレメントが、コンセンサス配列ATGCAAATまたはその逆相補体(ATTTGCAT)を有するオクタマーモチーフを含む、請求項1~3、7または8のいずれかに記載の方法。

【請求項10】

前記レポーター遺伝子が、たとえばプラスミドまたはウイルスベクターのようなベクター内に含まれる、請求項1~9のいずれかに記載の方法。

【請求項11】

前記レポーター遺伝子が、クロラムフェニコールアセチルトランスフェラーゼ(CAT)、ルシフェラーゼ、緑色蛍光タンパク質(GFP)または分泌型アルカリホスファターゼ(SEAP)から選択される、請求項1~9のいずれかに記載の方法。

【請求項12】

前記細胞が、真核生物細胞であり、酵母、糸状菌、初代もしくは二次細胞株、または不死化細胞株より選択される、請求項1~11のいずれかに記載の方法。

【請求項13】

前記細胞が、ヒト由来のものである、請求項1~12のいずれかに記載の方法。

【請求項14】

前記細胞が齧歯類由来、たとえばラットまたはマウス由来の細胞である、請求項1~12のいずれかに記載の方法。

【請求項15】

自己免疫疾患、たとえばSLEに有効な薬剤を同定する方法であって、以下の、
a) 0BF-1タンパク質、またはその断片、変異体、もしくは誘導体を準備すること、
b) oct-1タンパク質、oct-1タンパク質のPOUドメイン、oct-2タンパク質またはoct-2タンパク質のPOUドメインから選択した、octタンパク質を準備すること、

c) 前記0BF - 1タンパク質を、試験薬剤が存在する場合または存在しない場合で、前記octタンパク質と接触させること、

d) 前記試験薬剤が存在する場合または存在しない場合で、前記0BF - 1タンパク質の、前記octタンパク質への結合を測定すること、
を含む、方法。

【請求項16】

前記結合が、任意の1つまたはそれ以上の、酵素結合免疫吸着法(ELISA)、電気泳動移動度シフトアッセイ(EMSA)、蛍光共鳴エネルギー伝達(FRET)、表面プラズモン共鳴(SPR)または蛍光相間分光法(FCS)のような蛍光に基づくアッセイによって測定される、請求項15に記載の方法。

【請求項17】

前記0BF - 1タンパク質と前記octタンパク質がインビトロで結合する、請求項15または請求項16に記載の方法。

【請求項18】

自己免疫疾患、たとえばSLEに有効な薬剤を同定する方法であって、以下の、

a) (i) 0BF - 1タンパク質、またはその断片、変異体、もしくは誘導体、

ii) oct - 1タンパク質、oct - 2タンパク質、oct - 1タンパク質のPOUドメイン、またはoct - 2タンパク質のPOUドメインから選択したoctタンパク質、
を含む細胞を準備すること、

b) 前記細胞から抽出物を調製すること、

c) 前記抽出物を、試験薬剤が存在する場合または存在しない場合で、oct - 1またはoct - 2タンパク質結合部位、たとえばオクトマー部位を含む標識核酸プローブと混合すること、および、

d) 試験薬剤が存在する場合または存在しない場合で、前記0BF - 1タンパク質、前記octタンパク質および前記核酸プローブ間での複合体の形成を測定すること、
を含む方法。

【請求項19】

前記測定段階d)が、前記抽出物/核酸プローブ混合物について電気泳動移動度シフトアッセイを行うことを含む、請求項18に記載の方法。

【請求項20】

前記測定段階に、酵素結合免疫吸着法(ELISA)、蛍光に基づくアッセイおよび超ハイスループットアッセイ、たとえば表面プラズモン共鳴(SPR)または蛍光相間分光法(FCS)アッセイから選択されるアッセイを含む、請求項18に記載の方法。

【請求項21】

oct - 1(またはoct - 1のPOUドメイン)およびoct - 2(oct - 2のPOUドメイン)が前記細胞内に含まれる、請求項18~20のいずれかに記載の方法。

【請求項22】

前記抽出物が核抽出物である、請求項18~21のいずれかに記載の方法。

【請求項23】

前記細胞が、原核生物細胞、たとえばグラム陽性またはグラム陰性細菌である、請求項18~21のいずれかに記載の方法。

【請求項24】

前記細胞が真核生物細胞、たとえば酵母、糸状菌、初代もしくは二次細胞株、または不死化細胞株である、請求項18~22のいずれかに記載の方法。

【請求項25】

自己免疫疾患、たとえばSLEに有効な薬剤を同定する方法であって、以下の、

a) 0BF - 1遺伝子を含む細胞を準備すること、

b) 前記細胞を、インビトロで試験薬剤と接触させること、および

c) 試験薬剤が存在する場合または存在しない場合で、発現レベルを比較することにより、前記0BF - 1遺伝子の発現を測定すること、

を含む方法。

【請求項 26】

自己免疫疾患、たとえばSLEに有効な薬剤を同定する方法であって、以下の、

- a) Aiolos遺伝子を含む細胞を準備すること、
 - b) 前記細胞を、インビトロで試験薬剤と接触させること、および
 - c) 試験薬剤が存在する場合または存在しない場合で、発現レベルを比較することにより、前記Aiolos遺伝子の発現を測定すること、
- を含む方法。

【請求項 27】

前記測定段階c)が、RNA産物を測定することを含む、請求項25または請求項26に記載の方法。

【請求項 28】

前記測定段階c)が、タンパク質産物を測定することを含む、請求項25または請求項26に記載の方法。

【請求項 29】

前記0BF-1遺伝子がベクター中で提供される、請求項25に記載の方法。

【請求項 30】

前記0BF-1遺伝子が前記細胞のゲノム中でコードされる、請求項25に記載の方法。

【請求項 31】

前記Aiolos遺伝子がベクター上で提供される、請求項26に記載の方法。

【請求項 32】

前記Aiolos遺伝子が前記細胞のゲノムによってコードされている、請求項26に記載の方法。

【請求項 33】

自己免疫疾患、たとえばSLEの素因を診断する方法であって、インビトロにて、個体からのAiolosタンパク質アミノ酸配列の全てまたは一部を決定することを含む、方法。

【請求項 34】

前記アミノ酸配列が、前記個体の核酸配列から推測される、請求項33に記載の方法。

【請求項 35】

自己免疫疾患の素因を診断する方法であって、個体由来の試料中のAiolos遺伝子の発現レベルを測定することを含む、方法。

【請求項 36】

前記測定段階に核酸のレベルを測定することが含まれる、請求項35に記載の方法。

【請求項 37】

前記測定段階にAiolosタンパク質のレベルを測定することが含まれる、請求項35または請求項36に記載の方法。

【請求項 38】

医薬品としての使用のための、Aiolosタンパク質またはその誘導体もしくは断片。

【請求項 39】

治療での使用のための、Aiolosタンパク質をコードしている核酸。

【請求項 40】

自己免疫疾患、たとえばSLEの処置のための医薬品の製造における、Aiolosタンパク質の使用。

【請求項 41】

自己免疫疾患、たとえばSLEの処置のための医薬品の製造における、Aiolosタンパク質をコードしている核酸の使用。

【請求項 42】

Aiolosタンパク質、またはその断片、変異体、もしくは誘導体を含む、自己免疫疾患、たとえばSLEの予防または処置のための、医薬組成物。

【請求項 43】

Aiolosタンパク質、またはその断片、変異体、もしくは誘導体をコードしている核酸を含む、自己免疫疾患、たとえばSLEの予防または処置のための、医薬組成物。

【請求項44】

有効量のAiolosタンパク質、またはその断片、変異体、もしくは誘導体を投与することを含む、自己免疫疾患、たとえばSLEの処置のための方法。

【請求項45】

有効量のAiolosタンパク質、またはその断片、変異体、もしくは誘導体をコードしている核酸を投与することを含む、自己免疫疾患、たとえばSLEの処置のための方法。

【請求項46】

自己免疫疾患、たとえばSLEに有効な薬剤を同定する方法であって、Aiolos欠損マウスに試験薬剤を投与すること、およびマウスでのSLEの症状に対する試験薬剤の少なくとも1つの効果を測定することを含む、方法。

【請求項47】

さらに、効果が対照との比較によって決定されるように、試験薬剤を、Aiolos欠損ではない対照マウスに投与することを含み、ここで必要に応じて前記対照マウスが野生型マウスである、請求項46に記載の方法。

【請求項48】

前記Aiolos欠損マウスがメスである、請求項46または請求項47に記載の方法。

【請求項49】

前記効果が、以下、

尿中のクレアチニンおよび/または尿素のレベルの減少、

尿中のタンパク質尿素の減少、

腎臓中の免疫複合体形成の減少、

腎臓の糸球体中でのIgMの蓄積の減少、

腎臓炎症の減少、

好ましくは、抗原でマウスのチャレンジを行わない場合の自発的胚中心形成の減少、

血清IgG2A、IgAまたはIgG1の減少、

低親和性自己応答性抗体、たとえば血清IgMの増加、

のいずれか1つまたはそれ以上である、請求項46～48のいずれかに記載の方法。

【請求項50】

自己免疫疾患、たとえばSLEに有効な薬剤を同定する方法であって、試験薬剤を、Aiolos欠損マウスに投与すること、マウスからB細胞またはB細胞前駆体を抽出すること、B細胞をインビトロで培養すること、およびB細胞に対する試験薬剤の少なくとも1つの効果を測定することを含む、方法。

【請求項51】

さらに、試験薬剤をAiolos欠損ではない対照マウスに投与すること、前記マウスよりB細胞またはB細胞前駆体を抽出すること、B細胞をインビトロで培養すること、およびB細胞に対する試験薬剤の少なくとも1つの効果を測定することを含む方法であって、必要に応じて、マウスおよび得られるB細胞培養が野生型である、方法。

【請求項52】

マウスがメスである、請求項46または請求項51に記載の方法。

【請求項53】

試験薬剤が、静脈内で投与される、請求項46～52のいずれかに記載の方法。

【請求項54】

自己免疫疾患、たとえばSLEに有効な薬剤を同定する方法であって、Aiolos欠損B細胞を、インビトロにて試験薬剤と接触させること、およびB細胞に対する前記試験薬剤の少なくとも1つの効果を測定することを含む、方法。

【請求項55】

さらに、効果が対照との比較によって測定されるように、Aiolos欠損ではない対照B細胞を、インビトロで試験薬剤と接触させることを含み、必要に応じて対照B細胞が野生型

である、請求項54に記載の方法。

【請求項56】

Aiolos欠損B細胞がメス遺伝型である、請求項54または請求項55に記載の方法。

【請求項57】

前記B細胞が、脾臓または胸腺B細胞である、請求項50～56のいずれかに記載の方法。

【請求項58】

前記効果が、以下、

好ましくは活性化マーカーの発現の増加によって決定される、B細胞の活性化、
B細胞の増殖、好ましくは、B細胞の過剰増殖、
dsDNA、ssDNA、ヒストンまたはANAに反応性の抗体の減少、
B1a細胞の増加、
活性化マーカー-MHCII抗原のレベルの減少、または
脾臓B細胞上のCD23の発現の減少、

の1つまたはそれ以上である、請求項46～57のいずれかに記載の方法。

【請求項59】

前記B細胞が、1つまたはそれ以上の有糸分裂促進物質の存在下で培養される、請求項50～58のいずれかに記載の方法。

【請求項60】

前記有糸分裂促進物質が抗 μ 、抗CD40+IL4より選択される、請求項59に記載の方法。

【請求項61】

自己免疫疾患、たとえばSLEに有効な薬剤の同定のための、Aiolos欠損マウスの使用。

【請求項62】

SLEに有効な薬剤の同定が、実施例46～53または58～60の任意の方法にしたがって実施される、請求項61に記載の使用。

【請求項63】

自己免疫疾患、たとえばSLEに有効な薬剤の同定のための、インビトロでのAiolos欠損B細胞の使用。

【請求項64】

SLEに有効な薬剤の同定が、実施例54～60の任意の方法にしたがって実施される、請求項63に記載の使用。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0024

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0024】

0BF-1遺伝子を発現しているトランスフェクトした細胞株および形質転換細胞株を、当該分野で公知であり、(そのすべてが本明細書に組み込まれている)国際特許第W095/32284号により詳細に記載されている、技術およびベクターを用いて構築することができる。特に好ましいベクターとして発現ベクターを挙げることができ、ここでは、0BF-1コード領域が、選択した宿主細胞内での高レベルの発現の提供が可能であるプロモーター領域およびエンハンサー領域のような調節配列に機能するように連結されている。発現ベクターは、プラスミド、ファージ、組換え体ウイルスまたは他のベクターのような、組換え体DNAまたはRNA構築物であり得る。適切なクローニングおよび発現ベクターを使用することは、明らかに当業者の力量の範囲内である。本発明の方法のための細胞を作製するために使用するベクターは、当該分野で非常によく知られている技術にしたがって構築することができる。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0078

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0078】

ELISAによる自己抗体およびIgの検出

自己抗体を、ssDNA、ヒストン、ANA (Euroimmune) およびdsDNA (Euroimmune、sigma) に関して、先にコートしたプレートを用いてELISAによって検出した。使用した血清希釈は、1:50であった。一部の二重変異マウスについては、1:5の血清希釈物を使用した。西洋ワサビペルオキシダーゼ (HRP、Santa Cruz) で標識した抗マウスIgGを、二次抗体として使用した。野生型血清で得られたODの平均+2標準偏差を、陽性とスコアされるべき試料の下限と設定した。免疫グロブリンを、捕捉抗体である抗IgM、抗IgA、抗IgE、抗IgGおよび抗IgGサブクラス (Southern Biotechnology) を用いて、ELISAによって定量した。APと結合させた関連するイソ型抗体を二次抗体として使用した。

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0079

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0079】

フローサイトメトリー分析

単細胞懸濁液を、脾臓および骨髄より調製した。以下の抗マウス抗体を使用して、直接または間接的な免疫蛍光検査において、表面マーカーを検出した。抗CD45R - FITC (B220)、抗c-kit - ビオチン、抗CD25 - ビオチン (TAC)、抗IgM - ビオチン、抗IgD - ビオチン、抗CD23 - PEおよび抗CD40L - PE。ビオチニル化抗体は、ストレプトアビジン - PEで発色させた。3×10⁵の事象を、FACScaliburを用いて、リンパ球ゲート上で回収した。

【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0081

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0081】

Aiolos (-/-) マウスは腎臓に免疫複合体を有しており、血清自己抗体について陽性である。

Aiolos変異マウス (-/-) を、Wang, JHら Immunity 9, 543 - 553 (1998) にしたがって作製した。これらのAiolos変異マウス由来の腎臓切片を、免疫複合体の存在について染色した。図1aにて示すように、重IgG、IgMおよび補体 (C) 3の蓄積は、Aiolos - / - マウス由来の系球体で同定されたが、WTマウスでは検出されなかった。血清自己抗体も、検出され、dsDNA、ssDNA、ヒストンおよびANAに対する自己抗体について陽性であるAiolos変異体マウスの割合は、年齢が同じ野生型マウスに比べて、有意に高く、Aiolos変異マウスの82%が、抗dsDNA抗体を産出した (表1)。抗dsDNA抗体について陽性である全てのマウスはまた、その腎臓に免疫複合体が蓄積していた。さらに、自己抗体について陽性であるすべてのAiolos - / - マウスの割合は、抗ヒストンをのぞいて、オスよりもメスで有意に高かった (表2)。この傾向は、以前の観察 (Lahita, R. G. Curr Opin Rheumatol 11, 352 - 356 (1999)) と一致し、性ホルモンがSLEの発症に役割を果たしていることを示唆している。加えて、腎臓の組織学的染色は、重度の炎症が、断片化された系球体または拡大した系球体の形態の免疫複合体の蓄積によって引き起こされたことを示した (図1b)。

【手続補正6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0087

【補正方法】変更

【補正の内容】

【 0 0 8 7 】

Aiolos - / - 、 OBF - 1 - / - 二重変異体マウスは自己抗体を有さず、糸球体中で免疫複合体の蓄積を示さない

Aiolos - / - マウスを、OBF - 1 - / - マウスと交配させ、dsDNA、ssDNA、ヒストンおよびANAに対する自己抗体を、二重変異体マウスの血清中で検出した。表2に示すように、二重ノックアウトマウスは、試験したもっとも低い血清希釈(1:5)でもなお、完全に自己抗体を欠いた。この結果は、OBF - 1が、Aiolos - / - マウスで観察された自己免疫応答の発症に必須であることを示している。さらに、上記の観察と一致して、免疫複合体の蓄積は、Aiolos - / - OBF - 1 - / - マウスの糸球体では見られず(図1a)、腎臓形態の組織学的試験では、これらのマウスについては正常な糸球体を示した(図1b)。すべてのこれらの結果は、OBF - 1の欠失が、Aiolos - / - マウスにおけるSLEの発症を妨げるという結論を裏づけている。

【 手 続 補 正 7 】

【 補 正 対 象 書 類 名 】 明 細 書

【 補 正 対 象 項 目 名 】 0 0 9 0

【 補 正 方 法 】 変 更

【 補 正 の 内 容 】

【 0 0 9 0 】

Aiolos - / - マウスによって示されるB細胞の過剰増殖は、二重ノックアウトB細胞では弱まる

精製した異なる遺伝子型の脾臓B細胞の、LPS、抗 μ および抗CD40+IL4のような有糸分裂促進物質に应答してインビトロで増殖をする能力を試験した。LPS刺激をのぞくすべての場合で、Aiolos - / - B細胞は、WT細胞と比較して、増大した ^3H -チミジン取り込みを示し(図4b)、これは、以前の知見(Wang, J. H.らImmunity 9, 543 - 553(1998))とよく一致する。Aiolos欠損B細胞は、野生型細胞を活性化させない濃度でもなお、抗 μ によって増殖している状態にあり、このことは、Aiolosの欠失が、BCR経路の限界を低下させることを示唆している(Wang, J. H.らImmunity 9, 543 - 553(1998))。この過剰増殖は、二重ノックアウトB細胞では弱まり(図4b)、このことは、正常なOBF - 1の機能が、Aiolos欠損B細胞の過剰活性に不可欠であることを示唆している。さらに、OBF - 1 - / - マウスの脾臓B細胞は、抗 μ 刺激にはあまり应答せず(図4b)、したがって、BCRにより媒介されるシグナル伝達ができないことが、OBF - 1 - / - マウスにおけるTIおよびTD応答の減少に関与している可能性がある。