

## 「ナチュラルキラー(NK)細胞とは？」

反町典子

NK 細胞は、予め抗原に感作されることなくがん細胞やウイルス感染細胞を殺傷することができるリンパ球集団です(図 1)。リンパ球の中でわずか数%程度しか存在しない NK 細胞は、私たちの生体防御システムでどのような機能を果たしているのでしょうか？

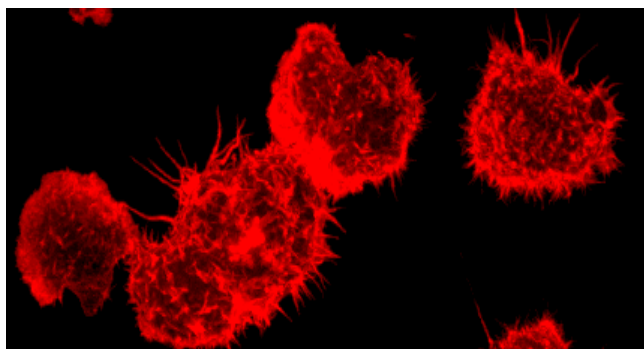


図 1. マウス NK 細胞。IL-2 で活性化した NK 細胞のアクチンを蛍光染色したもの。

ヒトでは NK 細胞だけを欠損するような疾患は報告されていませんが、モデルマウスを用いた実験では、NK 細胞を欠損するマウスでは、がんの転移が昂進することが報告されており、これは生体内で NK 細胞ががん細胞の排除に重要な役割を果たしていることを示しています。また、NK 細胞が存在する正常マウスではウイルスを感染させても、生体からウイルスが排除されてマウスは生存できるのに対し、NK 細胞を欠損するマウスではウイルスを排除できず、その結果として著しい生存率の低下をきたします。このことは、ウイルス感染細胞を殺傷し、ウイルスを生体から排除するための免疫反応に NK 細胞が必須であることを示しています。また、長期大規模コホート研究による結果では、末梢血中の NK 細胞活性が高いヒトではがんの発生率が有意に低く、NK 細胞活性が低いヒトではがんの発生率が高くなることや、末梢血中の NK 細胞活性は、NK 細胞数に相関することが明らかとなり、これらのことから、NK 細胞が体の中からがん細胞を排除するのに重要な細胞の一つであることが理解できます。しかしながら、決して NK 細胞が万能ということではなく、どんな種類のがん細胞やウイルス感染細胞でも完全に排除できるわけではありません。がん治療や感染症治療に有用な免疫療法に NK 細胞を応用するためには、まだ解決されなければならない問題が山積しています。

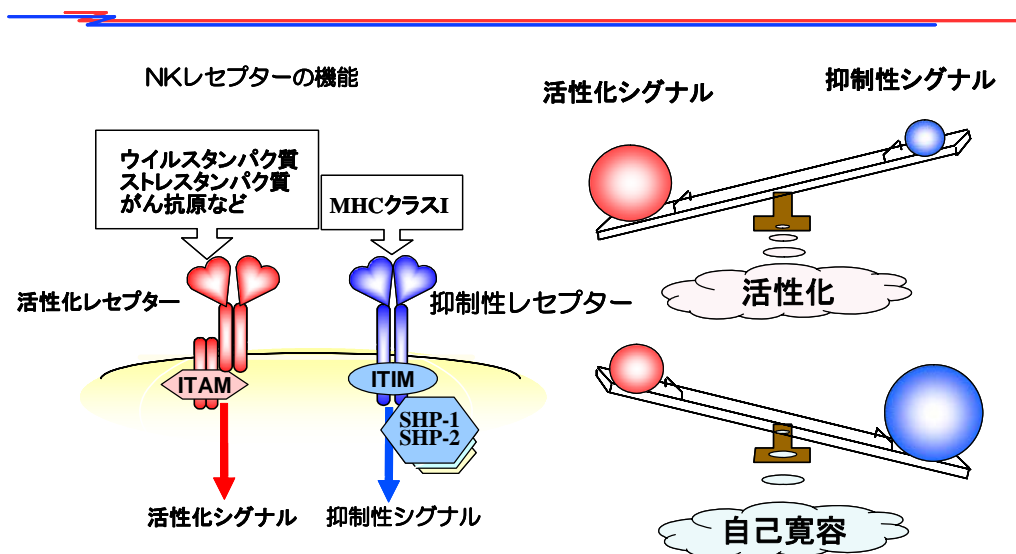
では、NK 細胞はどのように殺傷するがん細胞やウイルス感染細胞を見つけ出し、殺傷しているのでしょうか？正常な自分の細胞は殺傷せずに、自分の細胞に由来するにも関わらずがん化した細胞やウイルス感染細胞を見分けるために、NK 細胞は NK レセプターと呼ばれる一群の細胞表面タンパク質を用いていま

す(図2)。

NK レセプターは、活性化レセプターと抑制性レセプターの2種類に分類され、活性化レセプターはウイルス抗原、がん抗原、ストレス誘導性タンパク質などを認識することによって、NK 細胞の細胞傷害活性やインターフェロン $\gamma$ などのサイトカインの産生を誘導するような活性化シグナルをNK 細胞に伝達します。活性化シグナルを受け取ったNK 細胞は、細胞内顆粒に含まれるパーフォリンと呼ばれる補体に類似したタンパク質と、グランザイムと呼ばれるタンパク質分解酵素を放出したり、Fas リガンドや TRAIL と呼ばれるアポトーシス誘導分子を細胞表面に発現することによって、標的細胞のアポトーシスを誘導します。

一方、抑制性レセプターは、自分のMHCクラスIを認識することによって、細胞傷害活性やサイトカイン産生を抑制する抑制性シグナルを伝達します。この抑制性レセプターは、正常な自分の細胞をむやみに傷害しないための安全装置であると同時に、がん化やウイルス感染によってしばしば起こる、MHCクラスIの発現低下を感知するセンサーとして機能します。すなわち、がん化やウイルス感染によってMHCクラスIの発現が低下した細胞では、細胞傷害活性やサイトカイン産生を抑制するシグナルが減弱するため、NK 細胞はそのような細胞に対して細胞傷害活性を発揮できるということになります。

## NK細胞の標的認識機構



ITAM: immunoreceptor tyrosine-based activation motifと呼ばれる、活性化シグナルに必須のアミノ酸モチーフ  
ITIM: immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motifと呼ばれる、抑制性シグナルに必須のアミノ酸モチーフ  
SHP-1, SHP-2: チロシン脱リン酸化酵素

図2. NK 細胞の標的認識機構

NK 細胞は、活性化レセプターと呼ばれる一群の膜タンパク質を用いて、ウイルスタンパク質やがん抗原、ストレスタンパク質などを認識し、活性化レセプターを介する活性化刺激によって、細胞傷害活性やIFN $\gamma$ 産生が誘導されます。一方、抑制性レセプターは、自己のMHCクラスIを認識することにより、チロシン脱リン酸化酵素を介して抑制性シグナルを伝達し、NK 細胞が正常な自己の細胞を殺傷しないよう、安全装置として機能しています。NK 細胞は、この活性化シグナルと抑制性シグナルのバランスによって、殺傷すべき標的細胞を識別していると考えられています。

NK 細胞はまた、骨髄移植の成績に大きな影響を与える細胞でもあります。骨髄移植の前処置に照射される放射線に対して、NK 細胞は比較的耐性です。MHC クラス I 不適合の移植骨髄の場合、宿主に残存した NK 細胞によって移植骨髄細胞が殺傷され、移植骨髄の拒絶が起こってしまう場合があります。

このように、私たちの体の中で重要な役割を果たしている NK 細胞の機能とその制御機構をより詳細に理解していくことによって、NK 細胞を免疫療法に活用することが可能になると考えられます。

キーワード

ナチュラルキラー(NK)細胞、MHC クラス I、がん、ウイルス感染、骨髄移植