

2. NK 細胞によるウイルス感染細胞認識機構

荒瀬 尚, 白鳥 行大

大阪大学微生物病研究所免疫化学分野

科学技術振興機構 PRESTO

NK 細胞はウイルス感染細胞や腫瘍細胞に細胞障害性を持つ細胞として、生体防御において重要な機能を担っていると考えられている。NK 細胞の標的細胞認識機構は長年不明であったが、最近、ようやくある種の NK 細胞レセプターが特異的にウイルス産物を認識することが明らかになってきた。さらに、NK 細胞レセプターは、活性化と抑制化からなるペア型レセプターを形成するが、それらによるウイルス感染細胞の認識パターンがウイルスに対する感染抵抗性を決定していることが判明した。そこで、本稿では NK 細胞によるウイルス感染細胞の認識機構を中心に、最近の知見をふまえて紹介する。

はじめに

NK 細胞は、ウイルス感染細胞を直接認識して細胞障害性やサイトカイン産生を示すが、T 細胞や B 細胞とは異なり、標的細胞を認識する抗原レセプターの遺伝子組み換えを示さない。従って、NK 細胞は限られたレセプターで標的細胞を認識するが、その認識機構の 1 つとして、「非自己」の認識機構があげられる。つまり、NK 細胞は MHC クラス I 抗原を認識する抑制化レセプターを用いて、MHC クラス I 抗原を発現している細胞を自己と見なし、発現していない細胞を非自己と認識する¹⁾。実際、持続感染を示すウイルスの感染細胞や一部の腫瘍細胞では MHC クラス I の発現が低下していることが多い。このような MHC クラス I 抗原の発現抑制は、T 細胞による認識を逃れたためと考えられるが、その結果、これらの細胞は NK 細胞の抑制化レセプターで認識されないため、NK 細胞に傷害される。このように、NK 細胞は、生体防御において重要な機能を担うと考えられている。例えば、ヒトにおいてサイトメガロウイルスの初期感染は持続感染となるが、通

常は特に問題となるような臨床症状を呈しない。ところが、胎児や免疫機能が低下している患者では、サイトメガロウイルスは重大な感染症を引き起こすことがある。実際、NK 細胞の機能不全患者では T、B 細胞が正常にも関わらず重篤なサイトメガロウイルス感染症や単純ヘルペス感染症に陥ることが報告されている²⁾。また、X 連鎖リンパ増殖疾患においても、NK 細胞の機能障害が認められ、EB ウイルスによる伝染性単核球症や B 細胞リンパ腫が頻発する。そこで、本稿では NK 細胞のウイルス感染細胞認識機構について最近の知見を紹介するとともに、私どもが考えているウイルスと宿主免疫の攻防についての新たな仮説を紹介する。

NK 細胞レセプター

NK 細胞が発現する一連の NK レセプター群は主として Ig スーパーファミリーの多くがコードされる LRC (ヒト 19 番染色体, マウス 7 番染色体)、及び、C-type レクチンの多くがコードされる NKC (ヒト 12 番染色体, マウス 6 番染色体) の 2 つの遺伝子座にクラスターを形成して存在している³⁾。さらに、ほとんどの NK レセプターは、細胞外領域は非常に高い相同性を示すにもかかわらず、相反する機能をもった活性化・抑制化レセプターから成る、いわゆる“ペア型レセプター”として存在している (表 1)。活性化レセプターは細胞膜貫通領域に陽性荷電アミノ酸を有し、細胞膜貫通領域に陰性荷電アミノ酸を持つ DAP12, CD3 ζ あるいは FcR γ といった ITAM 配列を有したアダ

連絡先

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘3-1

TEL : 06-6879-8292

FAX : 06-6879-8290

E-mail : arase@biken.osaka-u.ac.jp

表1 活性化・抑制化型から成るペアー型レセプター

抑制化レセプター	リガンド	活性化レセプター	リガンド
Ly49A, C, I, etc. NKRPI1D ⁷⁾	H-2K, D, L Clrb	Ly49D, H, etc. NKRPI1F	H-2?, m157 ¹⁸⁾ , others? Clrg
KIR2DL, 3DL	HLA-A, B, C	KIR2DS, 3DS	HLA?, ?
CD94/NKG2A	HLA-E (Qa-1)	CD94/NKG2C, E	HLA-E (Qa-1), others?
SIRP α ⁸⁾	CD47	SIRP β	?
CD85I, F ¹⁰⁾	MHC class I	CD85B, D, G, H	?
PIR-B ⁹⁾	?	PIR-A	?
MAIR-I ¹¹⁾	?	MAIR-II	?
DCIR ¹²⁾	?	DCAR	?
PILR α ¹⁴⁾	PILR-L	PILR β	PILR-L (low affinity)
CD200Ra ¹³⁾	CD200	CD200Rb	?

表に示した抑制化レセプターは全て細胞内領域に ITIM 配列 [(I/V/L/S) -x-Y-x-x- (L/V) (x は任意のアミノ酸)] を有する。一方、活性化 NK レセプターは細胞膜領域に荷電アミノ酸を持ち、ITAM 配列 [Y-x-x-L-x (6-8) -Y-x-x-x-L] を有するアダプター分子と会合し活性化のシグナルを伝える。Ly49, KIR, SIRP β , MAIR-II, PILR や CD94/NKG2 は DAP12 と、また PIR-A, DCAR や CD85 は FcR γ といった活性化アダプター分子と会合する。

プター分子と会合し活性化シグナルを伝達する。一方、抑制化レセプターは細胞質内領域に ITIM 配列を有し、SHP-1 などのホスファターゼを動員することで、活性化レセプターからのシグナルを遮断する。これらの抑制化レセプターの多くは MHC クラス I を認識するため、クラス I の発現が正常な自己細胞に対して傷害性を示さない。ヒトでは LRC にコードされ Ig 様構造を持つ抑制化 KIR、マウスでは NKC にコードされる C 型レクチン様構造を持つ抑制化 Ly49 が知られている。興味深いことに、抑制化 Ly49, KIR はともに自己の MHC クラス I を認識するのに対し、活性化型 Ly49, KIR は自己の MHC クラス I をほとんど認識しない。

一方、NKC には Ly49 の他に、ヒト、マウスで共通に認められる NKG2, CD94, NKRPI 等の NK レセプターも存在する。そのうち CD94 と NKG2 はヘテロダイマーとして発現するが、やはり抑制化と活性化からなるペアー型レセプターとなっている。CD94/NKG2 は、Ly49 や KIR とは異なり、HLA-E や Qa-1 といった非古典的クラス I を認識する。また、NKG2D は、CD94 とヘテロダイマーを形成する他の NKG2 と異なり、ホモダイマーとして発現する。NKG2D は活性化レセプターの一つであり、ヒトでは MIC や ULBP、マウスでは RAE-1, H60 や Mult-1 などウイルス感染や細胞の癌化によって誘導される宿主クラス I 様分子を認識する。NKG2D には PI3 キナーゼ結合モチーフである YINM モチーフを細胞内領域に持つ DAP10 が会合し、DAP10 が NKG2D のシグナル伝達を担う。特に、DAP10 は CD28 と同様な補助シグナルを伝達することにより、NK細胞の活性化に重要な役割を担っている⁴⁾。さらに、最近、マウスでは alternative splicing により生じる NKG2D のアイソフォームが DAP12 と会合し、ITAM を介したシグ

ナルを伝達することも報告されている⁵⁾。

初めて NK 細胞レセプターの候補として同定された NKRPI1 レセプターに関しては、活性化レセプターである NKRPI1C (NK1.1) が B6 マウスの NK 細胞及び NKT 細胞の特異的な表面マーカーとして使用される以外、そのリガンド等、機能は長い間不明であった⁶⁾。しかし、最近、抑制化 NKRPI1D が同じく NKC にコードされている Clr-b を、活性化レセプターと思われる NKRPI1F が Clr-g を認識することが明らかになった⁷⁾。このことはクラス I 分子で説明されてきた「非自己」の認識に、NK レセプター様分子自体が関与している点で興味深い。

また、表 1 にも示したが、活性化と抑制化型レセプターから成るペアー型レセプターは NK レセプターばかりではなく、マクロファージ等に発現が認められるものもある。このようなペアー型レセプターには SIRP⁸⁾、PIR⁹⁾、CD85 (ILT, LIR)¹⁰⁾、MAIR¹¹⁾、DCA (I)R¹²⁾、CD200R¹³⁾ 等のほか、最近我々が明らかにした PILR¹⁴⁾ がある。例えば、CD47 を認識する SIRP α はマクロファージなどに発現しており、マクロファージによる赤血球の貪食を防いでいる⁸⁾。一方で SIRP β は DAP12 と会合する活性化レセプターであるが、CD47 には結合せずリガンドは不明である。また、NK 細胞や樹状細胞に発現する PILR もユニークな I 型膜タンパクである PILR-L を認識するが、活性化レセプターは抑制化レセプターに比べて非常に弱いアフィニティーしか示さない¹⁴⁾。この様に、免疫細胞には様々なペアー型レセプターが存在することがわかってきたが、少なくとも抑制化型レセプターは、免疫細胞の自己応答性を抑えるためのものであると考えられる。それに対し、多くの活性化レセプターのリガンドは不明であり、その機能は明らかになっていないものが多い。なぜ、このような活性化レセプ

ターが存在し、抑制化型レセプターとともにペア型レセプターを構成しているのだろうか。そこで、以下の章では、活性化レセプターの存在意義について、サイトメガロウイルスに対する感染防御機構を例にとり、我々の仮説を紹介したい。

ウイルスによる MHC クラス I の発現抑制機構

既述のように、多くのウイルス、特に持続感染をおこすウイルスはキラー T 細胞による攻撃を回避するために宿主クラス I 分子の発現を抑制する。例えば、HCMV が持つ US2, US3, US6, US11 はクラス I が ER から細胞膜表面に輸送される過程を阻害する。興味深いことに、US2, US11 はキラー T 細胞への主な抗原提示分子である HLA-A, B を阻害するにもかかわらず、NK 細胞の抑制化レセプターのリガンドである HLA-C, E は阻害しない。また、クラス I を ER 内にて拘束する US3 や ER 内腔側より TAP 複合体のペプチド結合部位と競合する US6 は、クラス I の発現を非特異的に抑制するが、ウイルス自身のクラス I 類似分子であり、抑制化レセプター CD85 (ILT) のリガンドである UL18 の発現には影響しない。また、MCMV ゲノムがコードする m04 は、クラス I と複合体を形成し、細胞膜表面への発現を阻害せずにキラー T 細胞への抗原提示を阻害する。ところが、興味深いことに m04 は抑制化 NK レセプターによるクラス I の認識に影響を与えない。

一方、MHC クラス I の機能を押さえるウイルス分子ばかりでなく、NK 細胞の抑制化レセプターのリガンドの発現を増強するものも知られている。HCMV の UL40 は自身の配列中の nonamer ペプチドを利用し、抑制化レセプター NKG2A/CD94 のリガンドである HLA-E の発現を増強する。しかも UL40 ペプチドと HLA-E の結合は TAP 非依存的であり、前述 U6 蛋白による非特異的なクラス I の発現抑制に影響されない。また、HIV の Nef は MHC クラス I や CD4 の発現を抑制し、T 細胞による認識から逃れる。ところが、Nef が発現を抑制するのは、キラー T 細胞等が主に認識する HLA-A, B のみであり、主として NK 細胞の抑制化レセプターのリガンドになっている HLA-C, E の発現は抑制しない。このように、ウイルスは様々な分子を用いて、キラー T 細胞の認識を阻害する一方、NK 細胞の抑制化レセプターに対する認識を保持していると考えられる。

ウイルス MHC class I 類似分子による宿主免疫逃避機構

上述のように、多くのウイルスは、キラー T 細胞による攻撃を回避するため宿主の MHC クラス I 分子の発現を抑制する。しかし、クラス I 分子は NK 細胞が発現する多くの抑制化レセプターのリガンドであるため、単にクラス I の発現を低下させるだけでは、NK 細胞に「非自己」の異常細胞として認識され攻撃されることになる。そこで、ウイルスはこれを回避するため、抑制化レセプターのリガ

ドとして様々な MHC クラス I 類似分子を獲得してきた。HCMV の UL18 は、MHC クラス I 分子と相同性が高く、当初より抑制化レセプターによって認識されるクラス I 類似分子であると考えられてきた¹⁵⁾。実際、MHC クラス I の発現を欠失する 721.221 細胞に UL18 を発現させた場合、CD94/NKG2A に依存した NK 細胞障害活性の抑制が認められる¹⁶⁾。一方で、B細胞や単球、ある一部の NK 細胞サブセットで発現が認められる抑制化レセプター CD85J (ILT-2, LIR-1) も UL18 を認識することから、CD94/NKG2A および CD85J 双方が UL18 を介した抑制効果に関与していると考えられる¹⁰⁾。また、MCMV もクラス I 類似分子である m144 を発現しており、MCMV の免疫逃避機構に関与していると考えられている。実際、m144 欠損ウイルス株は低病原性であり、m144 を発現させた RMA-S 細胞はクラス I の発現が低いにも関わらずレシピエントに拒絶されないなどの免疫抑制効果が報告されている¹⁷⁾。しかし、m144 を認識する抑制化レセプターは同定されておらず、今後の検討課題である。

最近、筆者らが明らかにした MCMV のクラス I 類似分子 m157 はマウスの系統に依存した NK 細胞の活性化、抑制化機構の両者に関与する¹⁸⁾。マウスでは MCMV 感染抵抗性の系統と感受性の系統が存在し、抵抗性マウスである C57BL/6 では NK 細胞を抗体で除去した場合、感染後の脾臓や肝臓でのウイルス力価が約1000倍にも増加し、容易に死亡する¹⁹⁾。一方、BALB/c, DBA/2, 129/J などのマウスは MCMV 感受性であり C57BL/6 マウスなどの抵抗性マウスと比べて約1000倍高いウイルス力価が認められる。この MCMV 感染に対する抵抗性は 6 番染色体上の単一遺伝子 *cmv-1* に起因し、最近この *cmv-1* 遺伝子が活性化 NK レセプター Ly49H であることが明らかとなった¹⁹⁾。すなわち MCMV 抵抗性マウスでは Ly49H を発現するのに対し、MCMV 感受性のマウスでは Ly49H を発現していない。

さらに、Ly49H によって認識される分子を検索したところ、上述の m157 であることが判明した¹⁸⁾。興味深いことに m157 の一次構造はクラス I を含め他の既知分子と全く相同性を示さないが、2 次構造を基に立体構造上の相同性を検索すると、CD1 や H-2M3 といった非古典的 MHC クラス I 分子と相同性を示す。つまり、m157 は m144 と同様に、ウイルスが獲得した MHC 様分子であると考えられる。MCMV 感染抵抗性 C57BL/6 マウスでは活性化レセプター Ly49H のリガンドとなり、MCMV 感染細胞は NK 細胞によって除去される。しかしながら、m157 を含むいくつかの遺伝子が欠損している変異ウイルスでも *in vitro* の増殖能は正常であり、m157 はウイルスの増殖に必須な遺伝子ではない。それでは、なぜ、ウイルスは m157 を発現しているのだろうか。そこで、MCMV 感受性である 129/J マウスを解析すると、興味深いことに m157 はクラス I に対する抑制化レセプターである Ly49I によって認識される

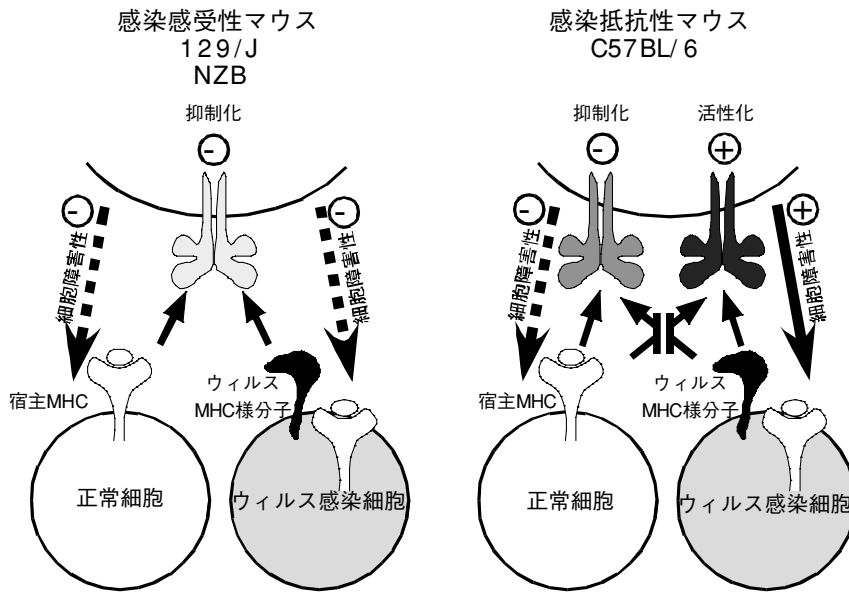
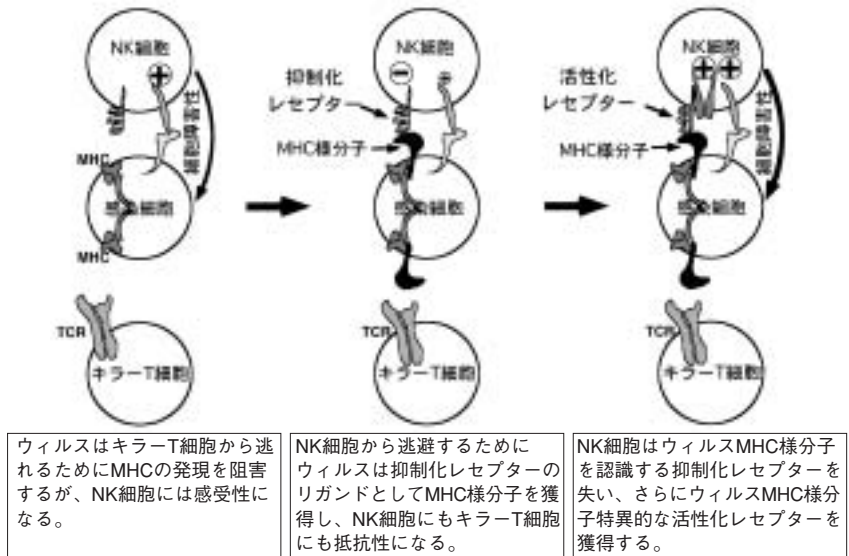


図1 抑制化および活性化レセプターによるサイトメガロウイルス感染細胞の認識機構

ウイルスは、MHC の発現を低下させキラー T 細胞による認識を逃れ、さらに、NK 細胞の抑制化レセプターのリガンドとして MHC 様分子を発現することにより、NK 細胞による細胞障害性からも逃れている。一方、感染抵抗性のマウスの NK 細胞では、宿主 MHC 特異的な抑制化レセプターを発現することにより、MHC の発現したウイルス感染細胞を異常細胞として認識できる。さらに、ウイルスの MHC 様分子に対する活性化レセプターを発現することによって、ウイルス感染細胞を積極的に障害する。



ウイルスはキラーT細胞から逃れるためにMHCの発現を阻害するが、NK細胞には感受性になる。	NK細胞から逃避するためにウイルスは抑制化レセプターのリガンドとしてMHC様分子を獲得し、NK細胞にもキラーT細胞にも抵抗性になる。	NK細胞はウイルスMHC様分子を認識する抑制化レセプターを失い、さらにウイルスMHC様分子特異的な活性化レセプターを獲得する。
---	--	---

図2 ウィルスとNK細胞の攻防

持続感染するウイルスにはキラー T 細胞による抗原認識を逃れるため、MHC の発現を低下させるものがある。しかし、そのようなウイルス感染細胞は NK 細胞の抑制化レセプターに認識されなくなるため、NK 細胞に傷害されるようになる。そこで、ウイルスは、NK 細胞の活性化を阻止するために、NK 細胞のインヒビトリーレセプターのみで認識される MHC 様分子を発現し、NK 細胞から逃避するようになった。一方、NK 細胞などの免疫細胞は、抑制化レセプターに変異をおこし、自己の MHC を認識するが、ウイルスの MHC 様分子を認識しない抑制化レセプターを発現する。さらに NK 細胞は強力にウイルス感染細胞を除去するために、抑制化レセプターを活性化レセプターに進化させた。その結果、ウイルス感染に対して強力な抵抗性を獲得したと考えられる。

細胞内領域

KIR2DL2 (抑制化レセプター)

```

          ITIM                                ITIM
AGNRTANSEDSDEQDPQE VTYTQLNHCVFTRKQITRPSQRPKTPPTDI IVYTELPNAESRSKV
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
AGNRTVNRSEDSDEQDPQQ VSYA*LDHCVFTRKQITRPFQRPKTPPTDT SVYTELPSPAEPRSKV

```

KIR2DS2 (活性化レセプター)

図3 活性化 KIR レセプターの3'非翻訳領域には ITIM配列が存在する。

KIR2DL2 (抑制化) 及び KIR2DS2 (活性化) の C 末端細胞内領域の配列を比較した。太字は ITIM 配列のコンセンサス配列 (I/V/L/S)-x-Y-x-x- (L/V) を示した。

ことが判明した。さらに、感染抵抗性である C57BL/6 マウスの Ly49I は、クラス I を認識するにもかかわらず、m157 を認識しない。このように MCMV は元来、抑制化 Ly49 レセプターによって認識されるために m157 を獲得したと考えられる。それに対し C57BL/6 のような感染抵抗性マウスでは Ly49I を変異させ、宿主クラス I に対する結合性を保ったまま m157 を認識しないようになり、さらに、Ly49I の遺伝子重複により、m157 を認識する Ly49H を獲得したと考えられる (図1)。その他にも、MCMV に関しては m144, m157 に加え、現在までに約10種類のクラス I 疑似分子が存在すると考えられている²⁰⁾。これらはいずれも m157 同様、立体構造的にクラス I と相同性を示すものであり、一次構造を基にした検索では分からなかった分子である。今後、これら遺伝子が NK 細胞をはじめとする宿主免疫系にどの様な影響を及ぼしているか、また MCMV 以外のウイルスが持っているクラス I 疑似遺伝子候補の同定など詳細な解析が待たれる。

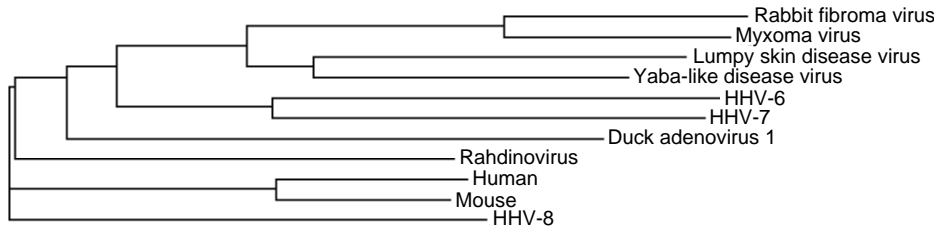
ウイルス感染と NK レセプターの進化

前述のように私どもは、ウイルス感染細胞が、活性化、および、抑制化 NK レセプターのどちらによって認識されるかで、ウイルスに対する感染抵抗性が決定されることを明らかにしてきた¹⁸⁾。このことから、活性化と抑制化レセプターから成る“ペア型レセプター”の存在意義について、筆者らは、新たな仮説を提唱している²¹⁾ (図2)。既述のように、NK 細胞は自己の細胞に対する応答性を抑えるために、クラス I に対する抑制化レセプターを発現している。そのため、NK 細胞はキラー T 細胞による認識を逃れるためにクラス I の発現が低下しているウイルス感染細胞や腫瘍細胞を「非自己」として認識することができる。その一方で、ウイルスは抑制化レセプターのリガンドとしてクラス I 様分子を獲得し、NK 細胞による攻撃を回避する。それに対し、NK 細胞はウイルス MHC 様分子を認識

せず、自己のクラス I のみを特異的に認識するように抑制化レセプターを対応させた。さらに、NK 細胞はそのようなウイルス MHC 様分子を認識する活性化レセプターを獲得することで、ウイルスに対する抵抗性を獲得したと考えられる。

実際、細胞外領域の相同性は、抑制化、活性化レセプター間で極めて高い。また、活性化レセプターは細胞膜貫通領域の電荷を持ったアミノ酸を介して DAP12 等のアダプター分子と会合し、活性化シグナルを伝達するため、細胞膜貫通領域 1 アミノ酸の置換で、抑制化レセプターは活性化アダプター分子と会合できるようになる。さらに、細胞内領域 ITIM 配列前に終止コドンを導入するような点変異、あるいはミスセンス変異を入れることで抑制化シグナルを伝達する ITIM 配列を削ることができる。このように、抑制化レセプターは、比較的容易に活性化レセプターに進化することが可能である。実際、全ての活性化ペア型レセプターは、CD3 ζ , FcR γ , DAP12 といった ITAM を持ったシグナル伝達アダプター分子と会合して、活性化シグナルを伝達する。また、ヒト NK レセプターである活性化型 KIR 遺伝子の 3' 非翻訳領域を翻訳すると、抑制化 KIR の細胞内領域と同位置に ITIM 配列が認められる (図3)。活性化レセプターが 3' 非翻訳領域にあえて ITIM 配列を持つ生理的な意義は無いことから、活性化 KIR 遺伝子は抑制化レセプターより進化したと考えるのが妥当である。また、ほとんど全ての抑制化レセプターには対応する活性化レセプターが存在することを考えると、何らかの強力な要因が抑制化レセプターから活性化レセプターを進化させたと考えられる。この要因を類推するのは、困難であるが、進化を引き起こすような致死的な要因としては、感染症を引き起こすウイルス感染等の可能性が高いと考えられる。すなわち、活性化レセプターは、抑制化レセプターに対するリガンドを獲得したウイルス等に対処するために免疫システムが獲得した分子ではないかと考えられる。

A Phylogram



B

	Human	Mouse	HHV-6	HHV-7	HHV-8
Human		73	24	24	31
Mouse	73		16	24	32
HHV-6	24	16		39	10
HHV-7	24	24	39		19
HHV-8	31	32	10	19	

図 4 HHV-6, 7, 8 の CD200 疑似分子とヒト及びマウス CD200 との相同性

様々なウイルスの CD200 疑似分子の細胞外領域のアミノ酸相同性を示した。A. Clustalw にて、細胞外領域のアミノ酸相同性調べた。B. HHV-6, 7, 8 の CD200 疑似分子のヒト及びマウス CD200 の細胞外領域とのアミノ酸相同性を示した。その結果、 β -ヘルペスウイルスである HHV-6, 7 の CD200 疑似分子は、それぞれ互いに相同性は高いが、 γ -ヘルペスウイルス HHV-8 の CD200 疑似分子とは相同性が低かった。特に HHV-8 に対する相同性より、ヒトおよびマウスの CD200 に高い相同性を示したことから、HHV-6, 7 と HHV-8 とは CD200 疑似分子を独自に獲得した可能性が考えられる。

ウイルス CD200 疑似分子

CD200 および CD200 レセプターは、それらの欠損マウスでは自己免疫疾患が発症することから、免疫応答の制御分子として重要な機能を担っていると考えられている²²⁾。マウスでは、CD200 レセプターは 1 種類の抑制化レセプターと 3 種類の活性化レセプターから成っている¹³⁾。一方、ヒトでは、CD200 を認識するレセプターは抑制化 CD200 レセプターが 1 種類存在するが、活性化レセプターはゲノム上に存在しトランスクリプトも認められるにもかかわらず、Ig ドメインに必要なシステインが欠損しているため、細胞表面には発現しない。すなわち、ヒトでは実質、抑制化 CD200 のみ存在する。興味深いことに、ヘルペスウイルスやポックスウイルスの中には図 4 に示すように CD200 に相同性を持ったウイルスがある。これらのウイルス CD200 間の相同性はあまり高くなく、むしろそれらの宿主の CD200 にホモロジーが高い。このことから、CD200 レセプターのリガンドとして、それぞれのウイルスが独自に獲得したものではないかと考えられる。そこで、私どもは、ウイルスの CD200 疑似分子がどのような機能を担っているかを明らかにするため、HHV-6, HHV-7, HHV-

8 より CD200 疑似分子をクローニングし、ヒト抑制化 CD200 レセプターに認識されるかどうかを解析した。その結果、これらのウイルス CD200 は抑制化ヒト CD200 レセプターのリガンドであり、ウイルス感染細胞は CD200 レセプターを介して NK 細胞やマクロファージの活性化を抑制することから、これらのウイルス CD200 は、ウイルスの免疫逃避機構に関与していることが明らかになった (Shiratori et al. 投稿中)。

前述のように、私どもは、活性化レセプターは抑制化レセプターのリガンドを獲得したウイルス等に対処するためのものではないかと考えている。そうすると、ヒトでは、活性化レセプターが存在しないことから、ウイルス CD200 を持つ致死的なウイルスはもはや存在しないと考えられる。実際、健康人に HHV-6, HHV-7, HHV-8 は、重篤な感染症を起こすことはない。一方、マウスは活性化 CD200 レセプターを 3 種類も持っていることから、CD200 疑似分子を持ったマウスに致死的な感染症を引き起こすウイルスが存在するのかもしれない。現在のところそのようなウイルスは明らかではないが、野生のマウスに感染しているウイルスにはそのようなものが存在する可能性がある。また、ヒトにも不十分な活性化 CD200 レセプターが存在してい

ることを考えると、今後、CD200 疑似分子を持った致死的なウイルスが出現した場合、活性化 CD200 に変異があり、機能的な活性化 CD200 レセプターを持っている個体のみが生き延びることがあるのかもしれない。今後、さらに、ウイルスの CD200 と宿主の CD200 レセプターを解析することにより、ウイルスの宿主免疫の進化過程を垣間みる可能性もある。

おわりに

ペア型レセプターによるウイルス感染細胞の認識機構は、ウイルス感染における免疫応答のメカニズムを解き明かす上で、重要な鍵になると考えられる。ただ、現在のところほとんどのペア型レセプターの機能については明らかになっていない。したがって、ウイルスがこれらのペア型レセプターをどのように利用し、免疫システムがそれにどのように対応しているかを明らかにすることが重要課題であり、今後の研究の発展が期待される。

文 献

- 1) Karre K, Ljunggren HG, Piontek G, Kiessling R. : Selective rejection of H-2-deficient lymphoma variants suggests alternative immune defense strategy. *Nature*. 319 : 675-678, 1986.
- 2) Biron CA, Byron KS, Sullivan JL. : Severe herpesvirus infections in an adolescent without natural killer cells. *N. Eng. J. Med.* 320 : 1731-1735, 1989.
- 3) Yokoyama WM, Plougastel BF. : Immune functions encoded by the natural killer gene complex. *Nat Rev Immunol.* 3 : 304-316, 2003.
- 4) Wu J, Song Y, Bakker ABH, Bauer S, Groh V, Spies T, Lanier LL, Phillips JH. : An activating receptor complex on natural killer and T cells formed by NKG2D and DAP10. *Science*. 285 : 730-732, 1999.
- 5) Gilfillan S, Ho EL, Cella M, Yokoyama WM, Colonna M. : NKG2D recruits two distinct adapters to trigger NK cell activation, costimulation. *Nat Immunol.* 3 : 1150-1155, 2002.
- 6) Giorda R, Rudert WA, Vavassori C, Chambers WH, Hiserodt JC, Trucco M. : NKR-P1, a signal transduction molecule on natural killer cells. *Science*. 249 : 1298-1300, 1990.
- 7) Iizuka K, Naidenko OV, Plougastel BF, Fremont DH, Yokoyama WM. : Genetically linked C-type lectin-related ligands for the NKR1P family of natural killer cell receptors. *Nat Immunol*, 10, 2003.
- 8) Oldenburg PA, Zheleznyak A, Fang YF, Lagenaur CF, Gresham HD, Lindberg FP. : Role of CD47 as a marker of self on red blood cells. *Science*. 288 : 2051-2054, 2000.
- 9) Blery M, Kubagawa H, Chen C-C, Vely F, Cooper MD, Vivier E. : The paired Ig-like receptor PIR-B is an inhibitory receptor that recruits the protein-tyrosine phosphatase SHP-1. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 95 : 2446-2451, 1998.
- 10) Cosman D, Fanger N, Borges L, Kibin M, Chin W, Peterson L, Hsu M-L. : A novel immunoglobulin superfamily receptor for cellular and viral MHC class I molecules. *Immunity*. 7 : 273-282, 1997.
- 11) Yotsumoto K, Okoshi Y, Shibuya K, Yamazaki S, Tahara-Hanaoka S, Honda S, Osawa M, Kuroiwa A, Matsuda Y, Tenen DG, Iwama A, Nakauchi H, Shibuya A. : Paired activating and inhibitory immunoglobulin-like receptors, MAIR-I and MAIR-II, regulate mast cell and macrophage activation. *J Exp Med.* 198 : 223-233, 2003.
- 12) Kanazawa N, Tashiro K, Inaba K, Miyachi Y. : Dendritic cell immunostimulating receptor, a novel C-type lectin immunoreceptor, acts as an activating receptor through association with Fc receptor gamma chain. *J Biol Chem.* 278 : 32645-32652, 2003.
- 13) Gorczynski R, Chen Z, Kai Y, Lee L, Wong S, Marsden PA. : CD200 is a ligand for all members of the CD200R family of immunoregulatory molecules. *J Immunol.* 172 : 7744-7749, 2004.
- 14) Shiratori I, Ogasawara K, Saito T, Lanier LL, Arase H. : Activation of natural killer cells and dendritic cells upon recognition of a novel CD99-like ligand by paired immunoglobulin-like type 2 receptor. *J Exp Med.* 199 : 525-533, 2004.
- 15) Beck S, Barrell BG. : Human cytomegalovirus encodes a glycoprotein homologous to MHC class-I antigens. *Nature*. 331 : 269-272, 1988.
- 16) Reyburn HT, Mandelbom O, Vales-Gomez M, Davis DM, Pazmany L, Strominger JL. : The class I MHC homologue of human cytomegalovirus inhibits attack by natural killer cells. *Nature*. 386 : 514-517, 1997.
- 17) Cretney E, Degli-Esposti MA, Densley EH, Farrell HE, Davis-Poynter NJ, Smyth MJ. : m144, a Murine Cytomegalovirus (MCMV) -encoded Major Histocompatibility Complex Class I Homologue, Confers Tumor Resistance to Natural Killer Cell-mediated Rejection. *J Exp Med.* 190 : 435-444, 1999.
- 18) Arase H, Mocarski ES, Campbell AE, Hill AB, Lanier LL. : Direct Recognition of Cytomegalovirus by Activating and Inhibitory NK Cell Receptors. *Science*. 296 : 1323-1326, 2002.
- 19) Brown MG, Dokun AO, Heusel JW, Smith HR, Beckman DL, Blattenberger EA, Dubbelde CE, Stone LR, Scalzo AA, Yokoyama WM. : Vital involvement of a natural killer cell activation receptor in resistance to viral infection. *Science*. 292 : 934-937., 2001.
- 20) Smith HR, Heusel JW, Mehta IK, Kim S, Dorner BG, Naidenko OV, Iizuka K, Furukawa H, Beckman DL, Pingel JT, Scalzo AA, Fremont DH, Yokoyama WM. : Recognition of a virus-encoded ligand by a natural killer cell activation receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 99 : 8826-8831, 2002.
- 21) Arase H, Lanier LL. : Specific recognition of virus-infected cells by paired NK receptors. *Rev Med Virol.* 14 : 83-93, 2004.
- 22) Hoek RM, Ruuls SR, Murphy CA, Wright GJ, Goddard R, Zurawski SM, Blom B, Homola ME, Streit WJ, Brown MH, Barclay AN, Sedgwick JD. : Down-regulation of the macrophage lineage through interaction with OX2 (CD200). *Science*. 290 : 1768-1771, 2000.

Recognition of virus infected cells by NK cells

Hisashi Arase and Ikuo Shiratori

Department of Immunochemistry, Research Institute for Microbial Diseases, Osaka University
3-1 Yamadaoka, Suita, 565-0871, Japan
E-mail: arase@biken.osaka-u.ac.jp

NK cells show cytotoxicity against virus-infected cells and tumor cells and play an important role in host defense. Although mechanism of target cell recognition by NK cells have been unclear for a long time, it has recently been elucidated that certain NK cell receptors specifically recognize virus products. Furthermore, expression pattern of NK cell receptors, which consist of activating and inhibitory receptors, determines susceptibility to virus-infection. Here, we review recent progress of mechanism of recognition of virus-infected by NK cells.