

「TOPICS」

自己免疫疾患とNK 活性化レセプター

小笠原康悦

国立国際医療センター研究所難治性疾患研究部臨床免疫研究室長



Frontiers in Rheumatology & Clinical Immunology Vol.2 No.1 (2008) 179-185

TOPICS

サマリー

自己免疫疾患は、自己反応性免疫細胞や免疫複合体が自己の組織を病的に破壊することによって生じる免疫病である。NK細胞やNKレセプターはその発見の経緯から、腫瘍の排除や感染症といった側面から研究されており、自己免疫疾患との関連についてはほとんど研究が進んでいなかった。近年、NK活性化レセプターのひとつであるNKG2Dの生体内での役割が明らかになるにつれて、NKG2Dが自己免疫性糖尿病の発症にも深くかかわっており、NKG2Dが自己免疫性糖尿病の新たな治療標的になりうることが判明した。また、NKG2Dが関節リウマチや自己免疫性腸疾患など種々の自己免疫疾患にも関与していることが明らかになってきた。

はじめに

免疫応答は、自己、非自己の認識に基づいて引き起こされる免疫反応である。たとえば、病原微生物など外来の異物を非自己と認識し排除するという免疫応答は、種々の感染症からわれわれを守っている。しかし、自己、非自己の認識機構に狂いが生じると、本来反応しないはずの免疫応答が自己の抗原を誤って認識して攻撃するという現象が生じる。自己免疫疾患は、このように本来反応しないはずの免疫応答が自己の組織に対して応答し、自己組織を病的に破壊する疾患である。自己免疫疾患には、自己反応性をもつT細胞、B細胞などの免疫細胞が深く関与しているとされており、NK細胞やNKレセプターの関与はほとんど研究がなされていなかった。しかし最近、われわれを含めNKレセプターが自己免疫疾患に関与しているという報告が相次いでなされ、にわかに自己免疫疾患におけるNKレセプターの役割が注目されている。本稿では、自己免疫疾患におけるNK活性化レセプターNKG2Dの機能を中心に解説する。

NK 活性化レセプター NKG2Dとそのリガンド

natural killer receptor complex と呼ばれる2Mbの領域がヒト chromosome 12, マウス chromosome 6にあることが知られている¹⁾。NKG2Dは、natural killer receptor complex内に存在する遺伝子であり、NKG2 family 遺伝子群のひとつとしてある。NKG2DはすべてのNK細胞、NKT細胞、 $\gamma\delta^+$ T細胞、活性化/メモリー型CD8⁺T細胞に発現しているC型レクチン様構造をもつco-stimulatory分子であり^{2,3)}、細胞膜表面ではジスルフィド結合によりホモダイマーのかたちで存在している³⁾。NKG2 family(NKG2A, NKG2C, NKG2E)のなかでは唯一の活性化型のレセプターであり、アダプター分子DAP-10と細胞膜ドメインで会合し

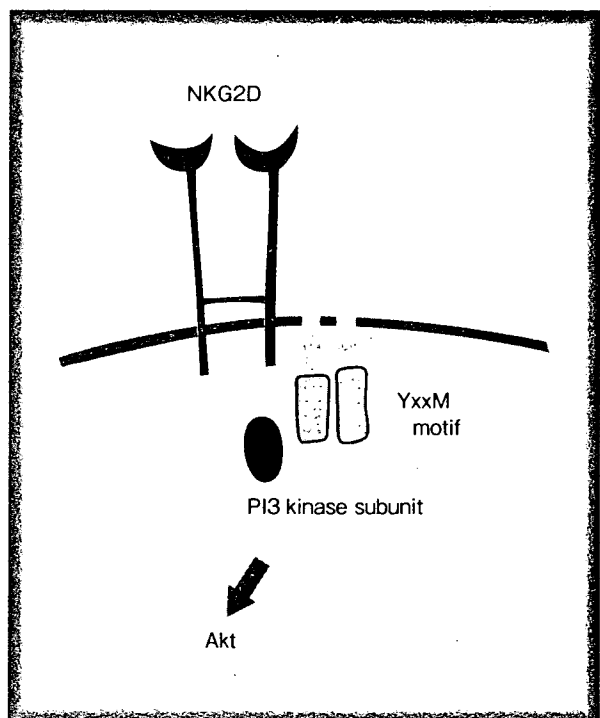


図1 NKG2Dの構造

NKG2Dは、アダプター分子DAP10と会合しており、PI3 kinaseを用いてシグナルを伝達している。

注：マウスNK細胞では、DAP12とも会合しうる。

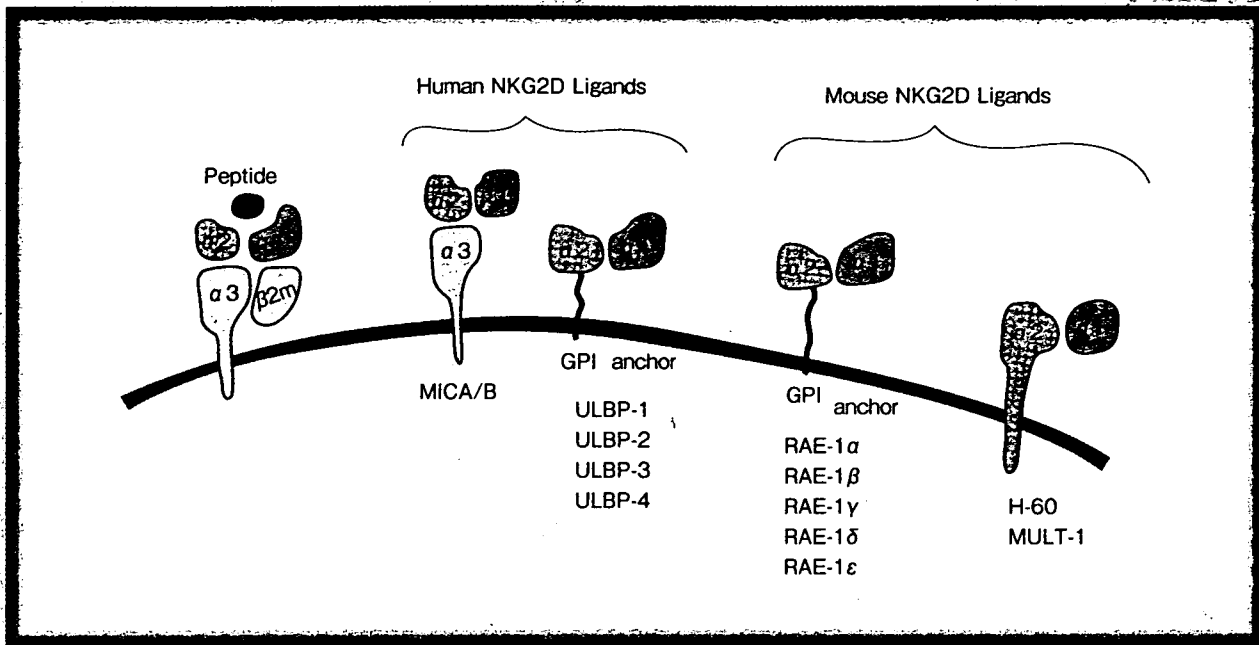


図2 NKG2Dリガンド

NKG2Dは、MHC Class Iに構造的に似ているリガンドと結合する。これまでマウスでは7種類、ヒトでは6種類のNKG2Dリガンドが同定されている。

YxxMモチーフに結合したPI3Kを介して活性化シグナルを伝達することが知られている(図1)。NKG2DはNK細胞の機能発現にきわめて重要であることが示されている⁴⁾。また、T細胞上では、共刺激分子(co-stimulatory molecules)として機能している。

NKG2Dのリガンドはヒトおよびマウスでクローニングされており、ヒトではMHC class I related chain (MIC) A/B、UL-16 binding protein (ULBP) ファミリーなど6種類が、マウスではretinoic acid early inducible-1 (RAE-1) α/β/γ/δ/ε、H60、murine ULBP-like transcript-1 (MULT-1)の7種類が報告されている^{2,3)}。NKG2Dリガンドはストレス誘導性分子として知られている(図2)。たとえば、ウイルスや微生物による感染および細胞の形質転換などによりNKG2Dリガンドの発現が誘導される。正常細胞においては、その発現はsilentであることが知られている^{2,3)}。

自 己免疫性糖尿病モデル NOD

自己免疫疾患には、自己免疫性糖尿病、関節リウマチ、自己免疫性腸疾患などをはじめとして多くの疾患が知られている。自己免疫性糖尿病は、1型糖尿病ともいわれ、膵臓にあるインスリン産生β細胞がT細胞によって破壊されることで発症する自己免疫疾患である⁵⁾。欧米では0.5%の人々が自己免疫性糖尿病を患っており、日本も含め世界中で患者は増加傾向にある。

NODマウスはヒト自己免疫性糖尿病のモデルとして広く用いられている⁶⁾。NODマウスにおいて、糖尿病の発症にはCD4⁺T細胞とCD8⁺T細胞の両方が必須である⁶⁾。約3週齢より膵島の炎症がみられ、T細胞の浸潤がみられるにもかかわらず、糖尿病自体は10~20週までは発症しないことが知られている⁶⁾。また、これまでの研究により、CD8⁺T細胞は自己免疫性糖



TOPICS

尿病の initial phase および effector phase の両方において関与していること, CD28, CTLA-4, CD40L, PD-1 などの co-stimulatory 分子が自己反応性 T 細胞の応答を制御し自己免疫性糖尿病の病態進行に影響を与えていること⁶⁾, NOD マウス由来 NK 細胞の細胞傷害活性は野生型と比較して低下していることなどが明らかとなっている⁷⁾.

自

自己免疫性糖尿病の発症における NKG2D の役割

われわれは NKG2D リガンドがストレスによって誘導されることから, 自己免疫疾患も一種のストレスと考えると, NKG2D リガンドが異常発現してい

る可能性が高いと仮定し, NKG2D リガンドと自己免疫疾患とのかかわりを検討した. NOD マウスの膵臓における NKG2D リガンドの mRNA の発現を定量的 PCR 法によって評価したところ, BALB/c マウス膵臓では NKG2D リガンドは発現がみられなかったが, NOD マウス膵臓においては NKG2D リガンドが異常発現していることが明らかとなった(図3). また NOD マウスの各組織のなかでも膵臓特異的に発現しているということが判明した. 次に, NKG2D の発現をフローサイトメトリーにより検討したところ, 膵臓に浸潤している CD8⁺T 細胞が NKG2D を発現していることが明らかとなった⁸⁾.

近年, NOD マウスにおいて自己反応性 CD8⁺T 細胞の認識する自己抗原のひとつが glucose-6-phosphatase catalytic subunit-related protein (IGRP) であること

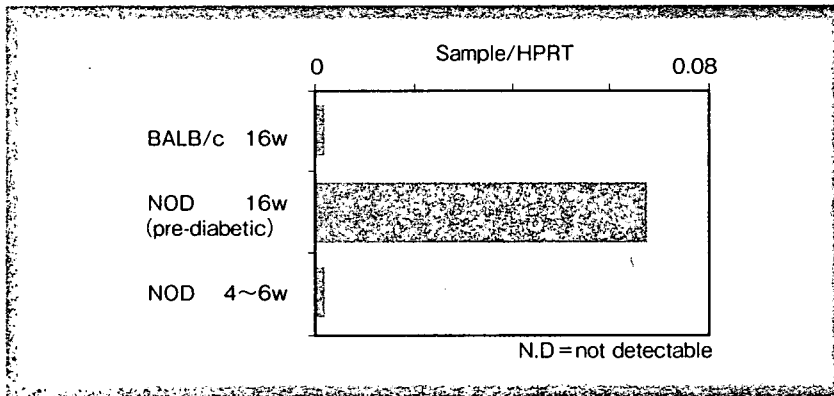


図3 マウス膵臓における RAE-1 の発現
Taqman PCR を用いた mRNA 発現解析で NKG2D リガンドのひとつ RAE-1 が, NOD 膵臓で異常発現していることが観察された.

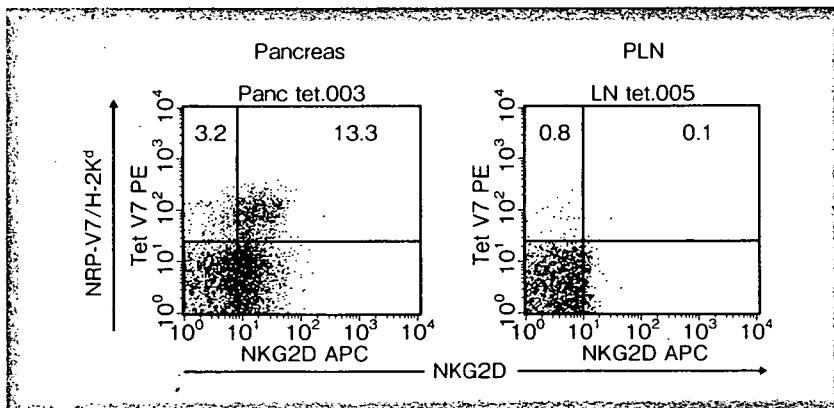


図4 自己反応性 CD8⁺T 細胞における NKG2D の発現
膵臓に浸潤した自己反応性 CD8⁺T 細胞のほぼすべてが NKG2D を発現している.

(文献8より引用)

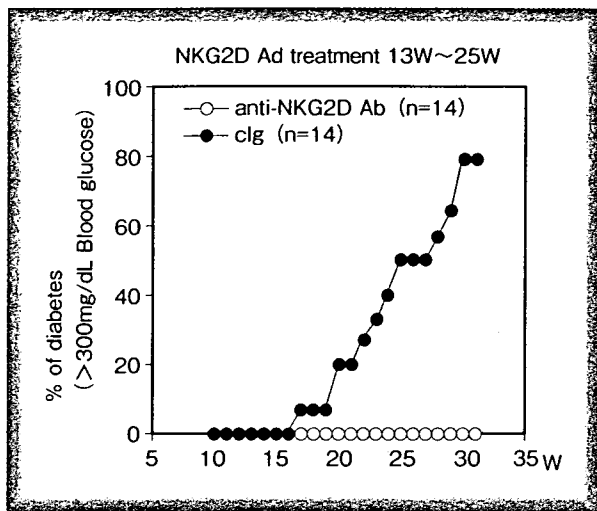


図5 抗NKG2D抗体投与による糖尿病発症の抑制
抗NKG2D抗体の投与は前糖尿病段階(12~13週齢)のNODマウスにおいても、100%その発症を抑制することができた。
(文献8より引用)

がSantamariaらによって示され⁹⁾、彼らは、このペプチドを用いてNRP-V7/H-2K^dテトラマーを合成し、自己反応性T細胞の検出に成功している。われわれは同様の手法で自己反応性CD8⁺T細胞を検出したところ、NRP-V7/H-2K^dテトラマー陽性CD8⁺T細胞は、NKG2Dを発現していることが明らかとなった(図4)⁸⁾。

自己免疫性糖尿病におけるNKG2Dの関与が示唆されたことから、われわれは抗NKG2Dモノクローナル(中和)抗体を用いた治療実験を行った。その結果、前糖尿病NODマウスにおいてもNKG2Dの機能の阻害により完全に糖尿病の発症を抑制することができた(図5)⁸⁾。また、NKG2D⁺活性型CD8⁺T細胞やNRP-V7/H-2K^dテトラマー陽性CD8⁺T細胞が脾臓で減少していることも判明し、自己反応性CD8⁺T細胞の浸潤も阻害されていることも明らかとなった⁸⁾。

以上の結果からNKG2Dは、自己反応性CD8⁺T細胞の増殖、活性化に関与しており、NKG2Dの機能阻害で自己免疫性糖尿病の発症を抑制できることから、NKG2Dは、1型糖尿病の新たな治療標的になりうるものと考えられる。

1

型糖尿病におけるNK細胞機能不全

以前より、自己免疫性糖尿病患者やNODマウスではNK細胞の機能低下により病原微生物に対する抵抗性が減弱していることが知られていた。NKG2DはNK細胞の機能発現においてきわめて重要であることから⁴⁾、われわれはNK細胞における機能不全とNKG2Dとの関連を追究した¹⁰⁾。まずNKG2Dの発現を調べると、C57BL/6マウスに比べNODマウス由来のNK細胞ではNKG2Dの発現量が約25%に減弱していることが判明した(図6)。この結果と一致して、NODマウス由来のNK細胞では野生型の約50%以下に細胞傷害活性が低下していた。驚くべきことに、通常発現の認められないNKG2Dリガンドが、NODマウスNK細胞で発現していることが明らかとなった。これらの結果は、NKG2Dリガンドの発現増加によりNKG2Dがdown modulationされている可能性が考えられ、NKG2Dの発現低下がNK細胞傷害活性を低下させている一因である可能性が示唆された。

このことを証明するために、NKG2Dリガンドのひとつ、RAE-1を強発現させたB16細胞とNK細胞とを共培養して、NK細胞上のNKG2Dのdown modulationについて検討した。その結果、RAE-1発現B16細胞と共培養したNK細胞においてNKG2Dの発現は20%以下に低下したことから、NKG2Dリガンドの異常発現がNKG2Dの発現低下を誘導していることが明らかとなった。さらに、NKG2Dのdown modulationの分子メカニズムを探ったところ、NKG2Dはアダプター分子であるDAPI0/PI3Kを介したシグナルによってdown modulationされること、DAPI0のシグナル伝達モチーフのチロシンに変異を入れた場合、NKG2Dのdown modulationが抑制されたことから、NKG2Dのdown modulationには、DAPI0/PI3Kが寄与していることが判明した¹⁰⁾。

以上の実験結果より、自己免疫性糖尿病にともなうNK細胞活性の低下はNK細胞がNKG2Dリガンドを



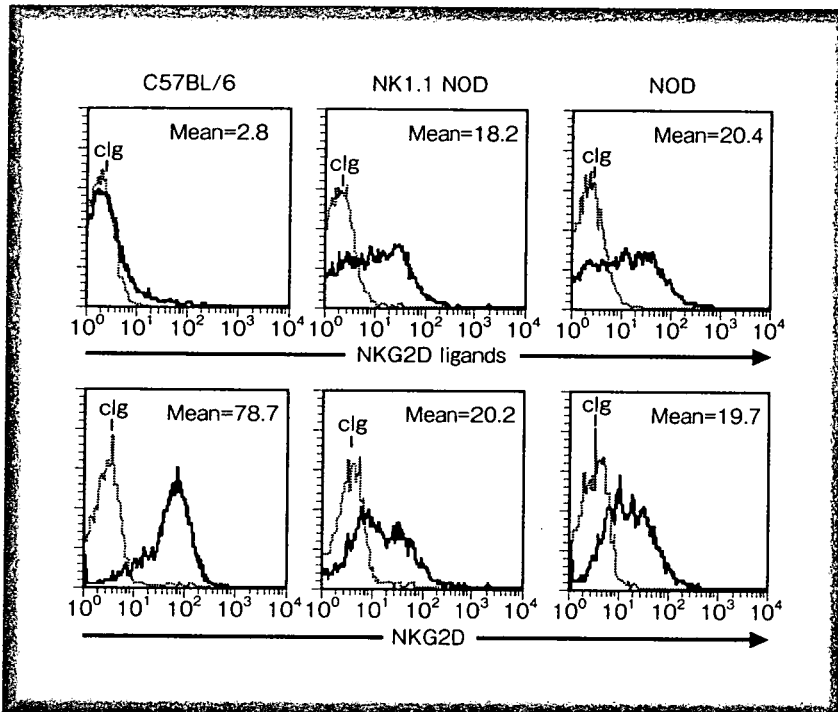


図6 NODNK細胞におけるNKG2Dリガンドの異常発現とNKG2Dの発現低下

活性化NODNK細胞では、正常では発現のみられないNKG2Dリガンドが異常発現している。それにともなって、NK細胞上のNKG2Dの発現低下が認められる。(文献10より引用)

異常発現することによりNKG2Dがdown modulationされ、NK細胞の機能が低下していることが明らかとなった。面白いことに、ある種の腫瘍細胞ではNKG2Dリガンドが異常発現している。このことは、腫瘍細胞が、NK細胞のNKG2Dのdown modulationを誘導し、NK細胞の機能不全を誘導し、NK細胞からの攻撃を逃れている可能性が考えられた。

関節リウマチ、自己免疫性腸疾患とNKG2D

NKG2Dは自己免疫性糖尿病のみならず、ほかの自己免疫疾患でもその関与が報告されている。たとえば、関節リウマチ(Rheumatoid Arthritis; RA)患者はT細胞の増加をともなって発症する自己免疫疾患であるが、RA患者の末梢血や滑膜組織には健康人ではほとんど存在しない細胞集団CD4⁺CD28⁻T細胞が存在すること、このCD4⁺CD28⁻T細胞は驚くべき

ことにNKG2Dが発現していることがSpiesらによって報告された¹¹⁾。NKG2Dは通常、NK細胞、CD8⁺T細胞、 $\gamma\delta$ ⁺T細胞などに発現がみられるもののCD4⁺T細胞では認められないことが知られており、RA特異的な現象なのか、CD4⁺CD28⁻NKG2D⁺T細胞を排除することにより病状を改善できるのか興味もたれる。

また、Celiac Diseasesと呼ばれる自己免疫性腸疾患において、NKG2Dリガンドの異常発現、およびNKG2D⁺CD8⁺T細胞の浸潤が疾患局所で観察され、NKG2DがCeliac Diseasesの発症にかかわっていることが示された¹²⁾。

このように、自己免疫疾患において、通常発現が認められないNKG2Dリガンドが異常発現すること、それにともなってNKG2D発現細胞が浸潤し異常な免疫反応を引き起こしていることが次々と明らかになった。これらの結果から、NKG2Dリガンドの発現調節機構を明らかにすることで、自己免疫疾患の原因遺伝子、候補遺伝子を発見できる可能性が高いものと考えられる。さらに、NKG2Dの機能を阻害するような物質、

たとえば、抗NKG2D抗体などは、自己免疫疾患の治療に役立つものと期待される。

おわりに

本来NKG2DはNK細胞において主要な役割を果たすレセプターであると考えられてきたが、その後の研究からCD8⁺T細胞やほかの細胞群でも発現し、機能していることが明らかとなった。今回われわれは、ヒト自己免疫性糖尿病のモデルであるNODマウスで、糖尿病の進行とともに膵臓に浸潤する自己反応性CD8⁺T細胞にもNKG2Dが発現しており、糖尿病の発症に深く関与していることを明らかにした。また、抗体による治療実験により、すでに前糖尿病段階後期においても糖尿病の発症を抑制することが判明し、NKG2Dが新たな治療標的となりうるということが判明した。これらの結果よりわれわれは、NKG2Dのリガンドがどのような発現調節を受けているのか、その異常発現の原因を究明し、自己免疫疾患の原因遺伝子、候補遺伝子の同定を目指している。

References

- 1) Yokoyama WM, Seaman WE : The Ly-49 and NKR-P1 gene families encoding lectin-like receptors on natural killer cells: the NK gene complex. *Annu Rev Immunol* 11 : 613-635, 1993
- 2) Ogasawara K, Lanier LL : NKG2D in NK and T cell-mediated immunity. *J Clin Immunol* 25 : 534-540, 2005
- 3) Lanier LL : NK cell recognition. *Annu Rev Immunol* 23 : 225-274, 2005
- 4) Jamieson AM, Diefenbach A, McMahon CW et al : The role of the NKG2D immunoreceptor in immune cell activation and natural killing. *Immunity* 17 : 19-29, 2002
- 5) Mathis D, Vence L, Benoist C : β -Cell death during progression to diabetes. *Nature* 414 : 792-798, 2001
- 6) Anderson MS, Bluestone JA : The NOD mouse : a model of immune dysregulation. *Annu Rev Immunol* 23 : 447-485, 2005
- 7) Kataoka S, Satoh J, Fujiya H et al : Immunologic aspects of the nonobese diabetic (NOD) mouse. Abnormalities of cellular immunity. *Diabetes* 32 : 247-253, 1983
- 8) Ogasawara K, Hamerman JA, Ehrlich LR et al : NKG2D blockade prevents autoimmune diabetes in NOD mice. *Immunity* 20 : 757-767, 2004
- 9) Lieberman SM, Evans AM, Han B et al : Identification of the β cell antigen targeted by a prevalent population of pathogenic CD8⁺ T cells in autoimmune diabetes. *Proc Natl Acad Sci USA* 100 : 8384-8388, 2003
- 10) Ogasawara K, Hamerman JA, Hsin H et al : Impairment of NK cell function by NKG2D modulation in NOD mice. *Immunity* 18 : 41-51, 2003
- 11) Groh V, Bruhl A, El-Gabalawy H et al : Stimulation of T cell autoreactivity by anomalous expression of NKG2D and its MIC ligands in rheumatoid arthritis. *Proc Natl Acad Sci USA* 100 : 9452-9457, 2003
- 12) Meresse B, Chen Z, Ciszewski C et al : Coordinated induction by IL15 of a TCR-independent NKG2D signaling pathway converts CTL into lymphokine-activated killer cells in celiac disease. *Immunity* 21 : 357-366, 2004



EXPERIMENTAL MEDICINE

実験医学



別刷



〒101-0052

東京都千代田区神田小川町2-5-1 神田三和ビル

TEL : 03-5282-1211 (代表) FAX : 03-5282-1212

E-mail : eigy@yodosha.co.jp

URL : <http://www.yodosha.co.jp/>

概論

NK細胞の制御シグナルと疾患

小笠原康悦

はじめに

本特集であるNK細胞と聞いても、知らない方も多いかもしれない。NK (natural killer) 細胞を含めて特に免疫学は、以前は、「概念的 content が多くわかりにくい」とよくいわれていた。実際、筆者も学生のころはそう思っていた。しかし、最近の研究の進歩により免疫学の概念的な部分も分子生物学的解析が進んで、免疫応答の実態が分子レベルで語られるようになり、より理解しやすくおもしろくなってきた。免疫応答の分子機構が次々に明らかになってくると、免疫反応が理解しやすくなると同時に、先人の研究者の概念がいかに正しかったかということも明らかとなり、筆者のような駆け出しの研究者にとっては、分子生物学的手法も何もない時代に概念を築き上げた免疫学者に尊敬の念を抱かずにはいられない。

NK細胞も「natural killing—前感作なしに細胞を傷害できる」性質をもつ細胞集団として、癌細胞の排除にかかわっていることが知られていたが、どうやって癌細胞を見分けるのか (NK細胞の認識機構) が長年の謎であった。これにはいろいろな仮説が提唱され、マスキング仮説、Hh antigen 仮説、ミッシングセルフ仮説などが考えられた。以前は、NK細胞受容体 (レセプター) などないのではないかと考えられていたのであるが、分子生物学的解析より今では多くのレセプターの存在が示され、活性化レセプターと抑制性レセプターの2種類でNK細胞は標的細胞を認識するというミッシングセルフ仮説が現在では正しいものと考えられている (概念図)。

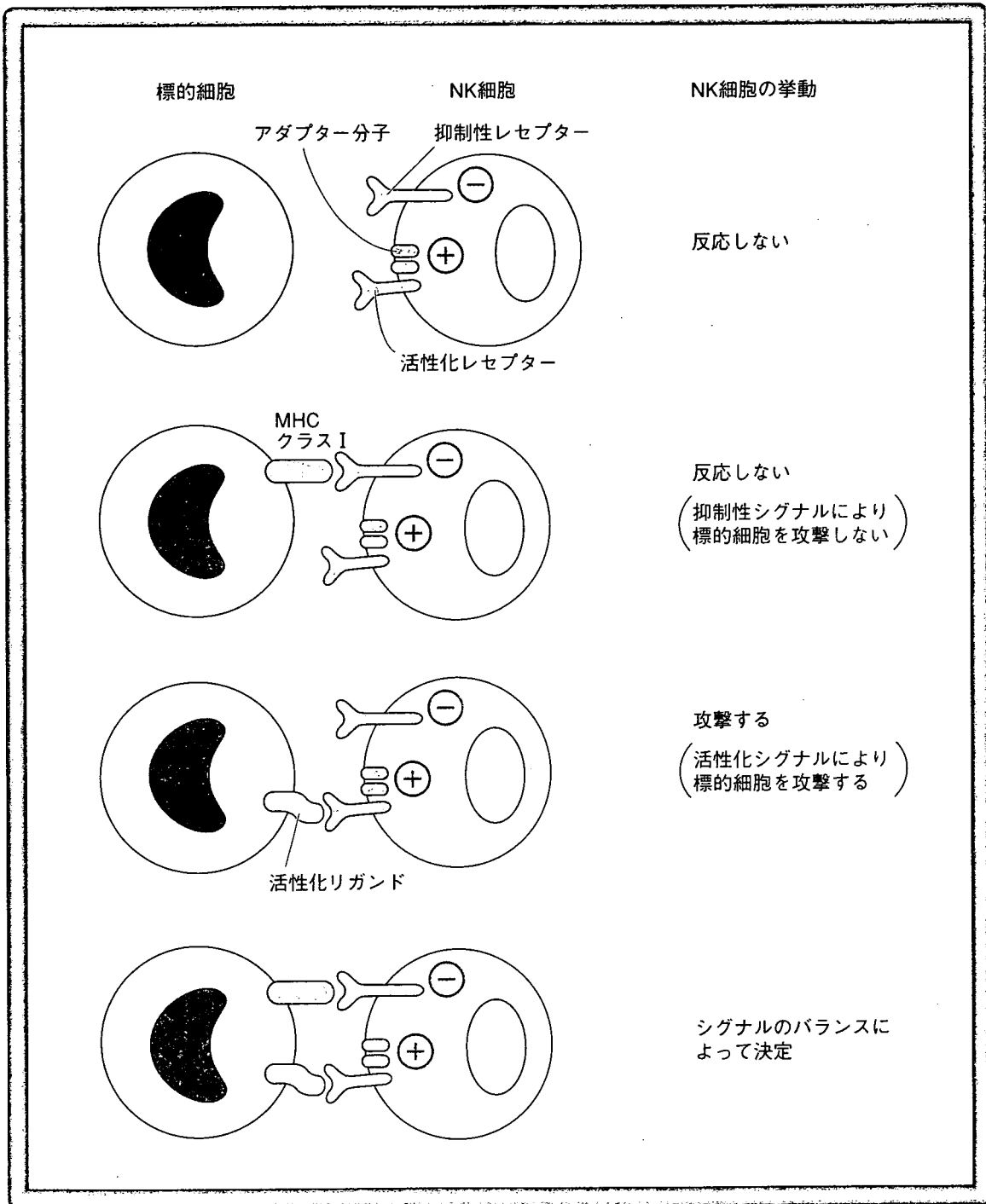
本特集では、NK細胞の認識機構において、活性化レセプター、アダプター分子を発見し、NK細胞のみならずペア型レセプター*の認識機構の概念の構築に大きく貢献した、アメリカ

※ ペア型レセプター

細胞外領域がほとんど同一で機能が異なるレセプター。抑制性レセプターは細胞内領域が長く抑制性シグナルモチーフをもち、活性化レセプターは細胞内領域が短く、活性化シグナルモチーフをもつアダプター分子と会合していることが多い。細胞内領域が異なるため、反対の機能をもつ。

NK cells and NK signaling molecules : Tumor, autoimmune and intractable diseases. New finding in target recognition and signaling

Kouetsu Ogasawara : Department of Intractable Diseases, Division of Clinical Immunology, The Research Institute, International Medical Center of Japan (国立国際医療センター研究所難治性疾患研究部臨床免疫研究室)



概念図 NK細胞の標的細胞認識機構

「MHCがないものを攻撃する」というミッシングセルフ仮説に基づき現在考えられている認識機構

免疫学会会長 (President, The American Association of Immunologists), Lewis L. Lanier 博士をはじめとした世界で活躍する研究者の方々にNK細胞研究について最新の知見を含めたわかりやすい総説をお願いした。NK細胞研究では、日本人研究者の貢献が大きいのだが、研究者人口は決して多くはない。本特集を通じて、他分野の研究者、学生の皆様にも興味をもつ

ていただけたら幸いである。

1 NK細胞の発見の歴史、何が謎で何がおもしろいか

NK細胞の発見は、もともと癌細胞と免疫細胞を混ぜて培養したとき、少し癌細胞が傷害されることが知られており、実験によるバックグラウンドとして見過ごされていたものを、1960年代にHerberman, 仙道らがそれを見逃さず「細胞傷害性」(natural killing)をもつ細胞集団の存在を明らかにしたことからはじまる^{1)~3)}。さらに、NK細胞は癌細胞を攻撃するが、その細胞傷害活性にはパーフォリンとよばれるタンパク質が必須であることを発見、奥村, 真貝, Podackらがその実態を解明した^{4) 5)}。NK細胞のCDマーカーなどの形態学的特徴も、湊, Lanier, 安保らが明らかにし、分類した^{6)~8)}。さらにNK細胞はインターフェロン (IFN) とよばれるサイトカインを産生することを熊谷らが発見した⁹⁾。このように歴史的にNK細胞研究において日本人研究者が大きく貢献してきた。

しかしながら十数年前まで、NK細胞は「細胞傷害性」をもつ免疫系の細胞であるがまだ多くの謎があった。

特に、①NK細胞はどのように標的細胞を認識するのか、②どのようにNK細胞が発生、分化するのか、③身体の中でNK細胞はどのような働きがあるのか、について不明であった。

癌細胞は、もともと自己の細胞から発生したものであり、細菌やウイルスなど外来異物、病原体とは違って自己の細胞の形質をもった異常な細胞である。癌細胞は正常細胞とは確かに違いはあるものの、もともと自己の細胞であるので免疫細胞においても見分けにくく、そのことが免疫系のみでは癌を克服できない理由の1つと考えられている。このような背景においてT細胞やB細胞のように高度な認識機構をもたないNK細胞が、癌細胞を認識するというのは到底理解し難いものであった。例えば、細胞傷害性T細胞は主要組織適合抗原 (MHC) とよばれる自己の細胞の目印となる分子を認識し機能するが、癌細胞などMHCの発現が消滅していると目印がなくなってしまうため、細胞傷害性T細胞は癌細胞を認識できず、癌を排除することができない。しかし、NK細胞はMHCという目印のない癌細胞を認識するのである。すなわち「MHCがないものを異物と認識する」というのがNK細胞の認識機構と考えられ¹⁰⁾、現在におけるミッシングセルフ仮説につながっている (概念図)。

また、T細胞やB細胞は多くの異物を認識できるようレセプターの再構成を経て発生、分化することが知られているが、レセプターの再構成に必要な因子を欠損させてもNK細胞は存在するし、胸腺のないヌードマウスでもNK細胞は存在することが知られ、T細胞やB細胞のような主たる免疫細胞とは異なった発生、分化をするものと考えられている¹¹⁾。和田の稿のように、最近Notchとよばれる分子群がNK細胞の分化にかかわっていることも明らかになってきた。

2 NK細胞認識機構

前述のように「MHCがないものを異物と認識する」という考えから発展し、MHCを認識する抑制性レセプターがNK細胞には存在するのではないかと考えられるようになった。Yokoyamaらは、Ly49とよばれるマウス抑制性レセプターの実態解明に望み、NK細胞には

抑制性レセプターが存在することが示され¹²⁾、ミッシングセルフ仮説が信じられるようになった。抑制性レセプターには抑制性シグナルを伝えるモチーフが存在するのであるが、レセプターのクローニングが盛んになると、細胞外領域は抑制性レセプターとほぼ同一なのにもかかわらず、細胞内領域が短く特徴的モチーフのないレセプターが存在することが明らかとなってきた。この発見と相前後して Lanier らは、DAP12 とよばれるアダプター分子のクローニングに成功し、DAP12 がこの細胞内領域が短いレセプターと会合して活性化シグナルを伝えることを明らかにした^{13) 14)}。このことから、NK 細胞上には抑制性レセプターと活性化レセプターが存在することが判明し、NK 細胞の機能の発現はこれらレセプターからのシグナルのバランスによって決定されるという考え方が一般的になった。加えて、細胞外領域はほぼ同一で機能が異なるペア型レセプターの存在が判明し、NK 細胞以外にもこれらレセプターが機能していることが明らかになってきている。アダプター分子やペア型レセプターについては Lanier の稿を、抑制性レセプターについては松本の稿、活性化レセプターについては渋谷の稿を参照されたい。

3 NK 細胞と疾患

NK 細胞は、癌細胞を傷害するだけでなく、骨髄移植のときの拒絶反応やウイルス感染細胞の排除にかかわっていることが知られていた^{15) 16)}。最近、NK 活性化レセプターや抑制性レセプターの発見、リガンドのクローニングなど実態が明らかになるにつれ、多くの疾患に NK 細胞や NK レセプターがかかわっていることがわかってきた。われわれは、自己免疫性糖尿病の発症に NK 活性化レセプターが関与していること¹⁷⁾、骨髄移植の拒絶反応に NKG2D とよばれるレセプターがかかわっていることを報告している¹⁸⁾。詳細は石崎らの稿を参照されたい。また、難治性自己免疫疾患についても NK 細胞の関与が指摘され、これについて荒浪、山村らにより解説をいただいた。

おわりに

10 年程前まで、NK 細胞には活性化レセプターなどないのではないかと考えられていたこともあった。クローニング技術が進んで、活性化レセプターの存在が明らかになり、NK 細胞の巧妙な標的細胞認識機構が明らかになってきた。それとともに自己免疫疾患などにも NK 細胞の関与が知られるようになった。このように急展開をみせている NK 細胞研究であるが、まだまだ不明な点が多い。本特集を通して多くの研究者が興味をもち、さらなる研究が展開されることを願ってやまない（本文中の研究者は敬称を略させていただきました）。

文献

- 1) Herberman, R. B. et al. : Int. J. Cancer, 15 : 230-239, 1975
- 2) Herberman, R. B. et al. : Int. J. Cancer, 15 : 216-229, 1975
- 3) Sendo, F. et al. : J. Natl. Cancer Inst., 55 : 603-609, 1975
- 4) Shinkai, Y. et al. : Nature, 334 : 525-527, 1988
- 5) Lichtenheld, M. G. et al. : Nature, 335 : 448-451, 1988
- 6) Minato, N. et al. : J. Exp. Med., 154 : 750-762, 1981
- 7) Lanier, L. L. et al. : J. Immunol., 136 : 4480-4486, 1986
- 8) Abo, T. & Balch, C. M. et al. : J. Immunol., 127 : 1024-1029, 1981

- 9) Handa, K. et al. : J. Immunol., 130 : 988-992, 1983
- 10) Karre, K. et al. : Nature, 319 : 675-678, 1986
- 11) Yokoyama, W. M. et al. : Annu. Rev. Immunol., 22 : 405-429, 2004
- 12) Yokoyama, W. M. & Seaman, W. E. : Ann. Rev. Immunol., 11 : 613-635, 1993
- 13) Lanier, L. L. : Annu. Rev. Immunol., 16 : 359-393, 1998
- 14) Lanier, L. L. : Annu. Rev. Immunol., 23 : 225-274, 2005
- 15) Trinchieri, G. : Adv. Immunol., 47 : 187-376, 1989
- 16) Biron, C. A. et al. : Annu. Rev. Immunol., 17 : 189-220, 1999
- 17) Ogasawara, K. et al. : Immunity, 20 : 757-767, 2004
- 18) Ogasawara, K. et al. : Nature Immunol., 6 : 938-945, 2005

参考図書

『NK細胞—基礎から臨床へ』(押見和夫/著), 金原出版, 1998
 『NKG2Dとそのリガンドの機能と役割』(小笠原康悦)『Annual Review 免疫 (2005)』(奥村 康他/編), 102-109, 中外医学社, 2004

Profile

著者プロフィール

小笠原康悦 : 1992年東北大学歯学部卒業。東北大学大学院にて熊谷勝男教授、高田春比古教授のもとでNK細胞、NKT細胞の研究に従事。大学院後期より東京大学大学院、谷口維紹教授のもとで転写因子IRFによるNK細胞分化の分子機構を解明。東京大学助手を経て、UCSF、Lanier教授のもとに留学。NK細胞認識機構、糖尿病や骨髄移植の分子機構の研究に従事。現在、国立国際医療センター室長、東北大学大学院客員教授。免疫、アレルギー疾患におけるNKレセプターのかかわりを追究している。共同研究者募集中。http://www.imcj.go.jp/rese/intr/nannchi-HP/ogasawara/rinshou-flame-set.html

免疫学全体をわかりやすく、くまなく網羅した秀逸なテキスト！

免疫学 最新イラストレイテッド

編/小安重夫



複雑な免疫学の全体をもれなくカバー！
 豊富なイラストが理解を助ける！

目次

- | | |
|------------------|-----------------|
| 1章 自然免疫とToll様受容体 | 7章 リンパ系の構築 |
| 2章 補体 | 8章 アレルギーと自己免疫疾患 |
| 3章 B細胞の分化と機能 | 9章 腫瘍免疫 |
| 4章 T細胞の分化と機能 | 10章 感染免疫 |
| 5章 抗原提示と樹状細胞 | 11章 移植免疫 |
| 6章 NK細胞とNKT細胞 | |

■ 定価 (本体4,900円+税) ■ B5変型判 ■ 248頁 ■ ISBN978-4-89706-372-0

発行 羊土社

EXPERIMENTAL MEDICINE

実験医学

月刊

別刷

 羊土社

〒101-0052

東京都千代田区神田小川町2-5-1 神田三和ビル

TEL : 03-5282-1211 (代表) FAX : 03-5282-1212

E-mail : eigyo@yodosha.co.jp

URL : <http://www.yodosha.co.jp/>

NK 活性化レセプター複合体

アダプター分子を介したシグナル伝達機構



Lewis L. Lanier (ルイス・ラニア)

免疫システムにおける多くのリガンド結合性受容体（レセプター）は、細胞内シグナル伝達の応答に必要な膜アンカー型アダプタータンパク質との非共有結合により会合している。多くの場合受容体は、この膜アンカー型アダプター分子なくしては細胞表面上での安定的な発現は不可能である。本稿ではNK細胞上に発現しているマルチサブユニットレセプター複合体、特にITAMモチーフをもつDAP12やFcεRIγ、CD3ζ、およびp85 PI3キナーゼ結合アダプター分子であるDAP10についての構造とシグナルの性質について概説する。

キーワード ● NK細胞, シグナル伝達機構, DAP10, DAP12, FcεRIγ, CD3ζ

はじめに

NK細胞は精巧なレセプター群をもち、それぞれのレセプターからNK細胞の増殖や細胞傷害活性、またサイトカインの産生を制御するシグナルが伝達される¹⁾。これらのレセプター群は、細胞の応答を抑制する抑制型と細胞の応答を惹起し増強するような活性化型に分類される。さらにNK細胞の応答を調節するレセプターは、他の細胞に発現しているリガンドを認識するものとサイトカインやインターフェロンのような液性因子を認識するものに分類できる。NK細胞に発現する多くの活性化型レセプターは非共有結合で膜アンカー型アダプタータンパク質と会合し複合体を形成している。本稿ではNK細胞上に発現しているマルチサブユニットレセプター複合体、すなわち活性化型NKレセプターの機能と構造について概説する。

1 ITAM型アダプタータンパク質

ITAM (immunoreceptor tyrosine-based activation motif) は、1989年にMichael RethによりT細胞レセプター (TCR) 複合体やB細胞レセプター (BCR) 複合体サブユニットの細胞内領域に存在するモチーフとしてはじめて同定された²⁾。典型的なITAMのコンセンサス配列はYxxL/I-(x)₀₋₈-YxxL/I (xは任意のアミノ酸) である。ITAMを共有するアダプター分子は細胞膜領域に電荷アミノ酸であるアスパラギン酸残基 (D) を有しており、多くの場合細胞膜領域にリジンやアルギニンといったアスパラギン酸とは逆に荷電しているアミノ酸を有するレセプターと非共有結合によって会合している。ITAMモチーフをもつ膜型シグナル伝達サブユニットは、T細胞ではTCRのサブユニットであるCD3γ, δ, ε, ζに、B細胞ではBCRのサブユニットであるIga, Igβ (CD79a, CD79b) にみられ、他にはFcεRIγやDAP12である。基本的にヒトやマウスにおけるすべてのNK細胞はFc

Multi-subunit activating NK receptor complexes

Lewis L. Lanier : Department of Microbiology and Immunology and the Cancer Research Institute, University of California San Francisco (カリフォルニア大学サンフランシスコ校微生物学免疫学講座)

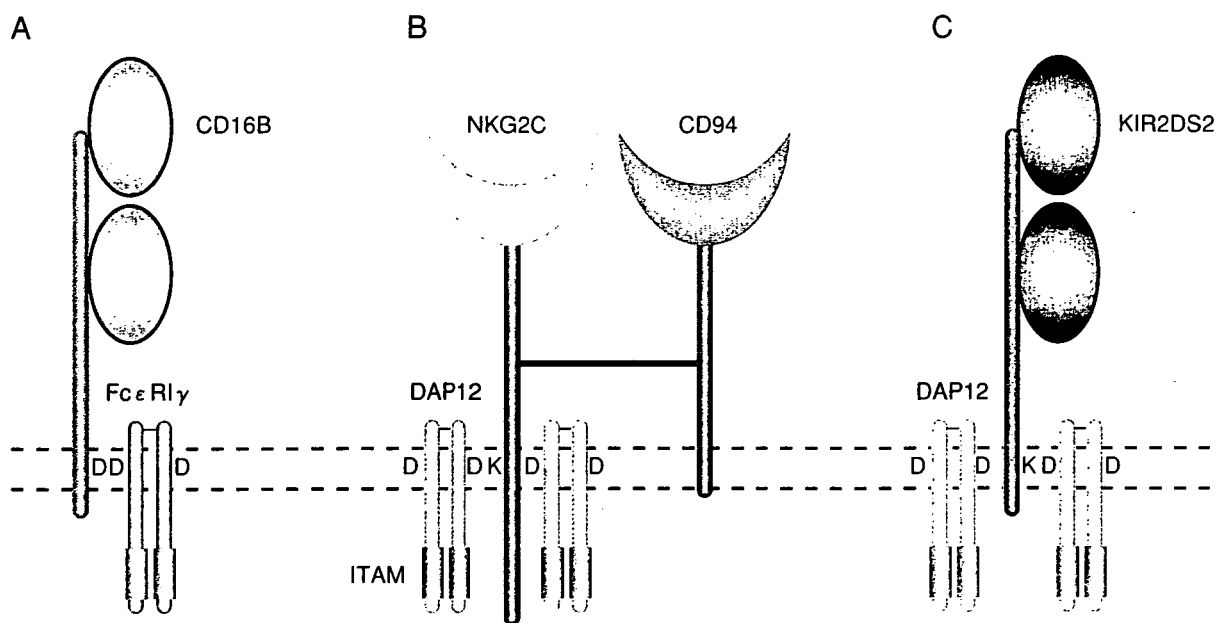


図1 ITAMをもつアダプターサブユニットからなるNKレセプター複合体

CD16BとFcεRIγホモ二量体複合体 (A)、CD94-NKG2Cヘテロ二量体とDAP12ホモ二量体複合体 (B)、KIR2DS2とDAP12ホモ二量体複合体 (C)を図示。KIR2DS2とCD94-NKG2Cヘテロ二量体は、2つのDAP12ホモ二量体と会合している¹⁹⁾。ヒトではCD16BはCD3ζホモ二量体またはCD3ζとFcεRIγヘテロ二量体と会合できる

εRIγ, CD3ζ, DAP12を発現している。

① FcεRIγとCD3ζ

FcεRIγは、最初に高親和性型のIgEレセプターのサブユニットとして同定されたが、現在までにB細胞やT細胞, NK細胞, 血小板, 骨髄細胞などの細胞でいくつかの異なるレセプターとも複合体を形成し、機能していることが知られている。FcεRIγは分子量約8 kDのI型タンパク質^{※1}で、細胞外領域は数アミノ酸残基とわずかであり、細胞膜領域にはアスパラギン酸残基がある。また細胞内領域にはITAMモチーフが1つある³⁾。さらにFcεRIγは、細胞外領域にあるシステイン残基同士がジスルフィド結合により二量体として細胞上に発現している。NK細胞において、FcεRIγはホモ二量体の他にCD3ζとヘテロ二量体を形成していることが確認されている⁴⁾。

CD3ζはFcεRIγと非常に類似した構造をしてお

り、遺伝学的にも関連性がみられる。このことから2つの分子は共通の起源をもっている分子であると考えられる⁵⁾。FcεRIγ同様にCD3ζも、細胞外領域はシステイン残基を含む数アミノ酸残基からなり、CD3ζとホモ二量体を形成するほかにFcεRIγとのヘテロ二量体を形成している。CD3ζの細胞膜領域のアスパラギン酸(D)残基はFcεRIγのアスパラギン酸残基と同様の位置にありCD3ζがレセプターと安定的な複合体を形成する際に必要である。CD3ζは分子量約16 kDであり、FcεRIγとの違いは、その細胞内領域にITAMモチーフが3つあるという点である。

NK細胞において、FcεRIγは低親和性型のIgGFcレセプターであるCD16B (FcγRⅢB)と会合する分子として最初に発見された(図1)⁶⁾。興味深いことに他のITAM型アダプタータンパク質と複合体を形成する分子と異なり、CD16Bは細胞膜領域にアスパラギン酸残基を保持している。FcεRIγとCD16B両分子のアスパラギン酸残基がFcεRIγとCD16Bとの安定的な複合体の形成に重要であり、アスパラギン酸残基を非荷電アミノ酸へ置換した分子では機能的なレセ

※1 I型タンパク質

ここでは、I型膜貫通受容体のこと。1回膜貫通I型受容体は、N末端が細胞外領域、C末端が細胞内領域になる。

プターの発現が阻害される。

ヒトではCD3 ζ もしくはFc ϵ RI γ のホモ二量体あるいはCD3 ζ とFc ϵ RI γ のヘテロ二量体がCD16Bと機能的に会合している⁴⁾⁷⁾。それに対してマウスでは、CD3 ζ ホモ二量体はCD16Bと複合体を形成できず、Fc ϵ RI γ のホモ二量体と機能的なレセプター複合体を形成している。さらにマウスCD16BはCD3 ζ とFc ϵ RI γ のヘテロ二量体と複合体を形成できる。しかしこの場合CD3 ζ サブユニットはその発現と機能が損なわれていることが明らかとなった⁸⁾。CD16Bレセプターは、NK細胞の抗体依存性細胞傷害活性(ADCC)やIgGを結合させた標的細胞に対するNK細胞の細胞傷害活性(reverse ADCC)に関与しており、またCD16Bを介した活性化によりIFN- γ 、GM-CSF、TNF α などのサイトカイン産生が誘導される。

NK細胞においてCD3 ζ 、Fc ϵ RI γ はNKp30⁹⁾、KIR2DL4¹⁰⁾、Nkp46¹¹⁾、NKR-P1C¹²⁾などのレセプターとも会合している。ヒトではNKp30、KIR2DL4レセプターが、マウスではNKR-P1C遺伝子(NK1.1など)のレセプター、Nkp46がFc ϵ RI γ と会合する。これらのレセプターはリジン残基(K)を細胞膜領域にもっているため、CD3 ζ とFc ϵ RI γ の細胞膜領域に存在するアスパラギン酸残基(D)と安定的に会合する。CD16Bのように、これらのレセプターの共架橋(クロスリンキング)はNK細胞に細胞傷害活性を惹起し、サイトカインの産生を誘導する。KIR2DL4は非古典的なMHCクラスI分子^{*2}であるHLA-Gを認識する¹³⁾。抗体を用いた実験で、腫瘍においてNKp30やNkp46が結合するリガンドが高頻度に発現しているとの報告や、未熟樹状細胞にNkp30が結合するリガンドが発現しているという報告があるものの、NKp30、Nkp46、NKR-P1Cの生理的なリガンドの実態は未だ明らかになっていない。

※2 MHCクラスI分子

主要組織適合抗原。MHCは大別してクラスIとクラスIIがあり、クラスIIは抗原提示細胞などの免疫細胞に発現し、クラスIはすべての細胞上に発現している。クラスIはCD8⁺T細胞の分化にかかわっており、クラスIの発現のない遺伝子欠損マウスでは、CD8⁺T細胞が存在しない。NK細胞においても分化の最終段階で必要な分子と考えられている。

② DAP12

ITAMを有しているレセプターであるDAP12はFc ϵ RI γ と非常に類似している。DAP12は分子量約10kDで細胞外領域は数アミノ酸残基からなり、システイン残基を介したジスルフィド結合によりホモ二量体を形成している¹⁴⁾。DAP12は他のITAM型アダプター分子とはヘテロ二量体を形成しないことが知られている。CD3 ζ 、Fc ϵ RI γ のアスパラギン酸残基が細胞外領域近傍にあるのとは異なり、DAP12のアスパラギン酸残基は細胞膜領域の中心付近にあり、細胞内領域にはITAMモチーフが1つある。DAP12は、NK細胞のみならずすべての骨髄系細胞に発現している。B細胞にもDAP12の弱い発現がみられ、ある種のT細胞、例えばNKT細胞にも発現がみられる。

細胞膜領域の中心付近にリジンやアルギニンといった塩基性のアミノ酸残基をもつ多くのレセプターがDAP12と会合している¹⁵⁾。NK細胞においては、ヒトKIRファミリーレセプターのアイソフォームやマウスLy49ファミリーレセプターがDAP12と会合している。加えて、ヒトNKp44¹⁶⁾はDAP12と会合する。しかしマウスではNKp44に相同する遺伝子は存在しない。CD94とNKG2Cのヘテロ二量体レセプターはDAP12を発現の安定化に必要とし、機能的なシグナル伝達を可能にしている¹⁷⁾。DAP12と会合している多くのNKレセプターに対するリガンドはほとんど同定されていない。これまで、Ly49H(DAP12と会合している活性化レセプター)のリガンドがマウスサイトメガロウイルス(MCMV)の糖タンパク質であるm157であること、CD94/NKG2CのリガンドがヒトではHLA-E、マウスではQa1^bであることが判明している。C57BL/6マウスはNK細胞の約50%がLy49Hを発現しているが、MCMV感染後Ly49Hを発現するNK細胞が増殖し、サイトカインを産生し、ウイルス感染細胞を攻撃する。このようにDAP12依存的なNK細胞の活性化の結果、MCMV感染を防御する。

WucherpfennigらはDAP12と会合するKIRとCD94/NKG2Cレセプター複合体の化学量論に関する実験を行っている。興味深いことにKIR2DS2 1分子は2つのDAP12ホモ二量体と会合する。また同じように1つのCD94/NKG2Cホモ二量体は2つのDAP12

ホモ二量体と会合する。NKG2Cは細胞膜領域に荷電アミノ酸があるがCD94にはない。すなわち、DAP12との会合はNKG2Cの細胞膜領域にある荷電アミノ酸リジンが必要となる(図1)。この会合の結果、それぞれの機能的なレセプター複合体は4つのITAMを保持する。現在までのところ確定的な知見ではないがDAP12と会合するLy49レセプターは2つのLy49サブユニットがホモ二量体を形成し結果として4つのDAP12ホモ二量体を会合させる可能性がある。

③ NK細胞におけるITAMを介したシグナル伝達

CD3 ζ 、Fc ϵ RI γ やDAP12などのアダプター分子と会合するレセプターをリガンドに結合させたり抗体で架橋したりするとITAM内のチロシン残基がSrcファミリーキナーゼによってリン酸化される。リン酸化されたチロシン残基にはZAP70やSykといった別のチロシンキナーゼがリクルートされる。これらのリン酸化カスケードにより下流の基質も次々にリン酸化され、MAPキナーゼやNF- κ B、NF-ATなどを活性化し、さらにはNK細胞の脱顆粒の誘導、サイトカインの産生、ケモカインの転写を促進する。このメカニズムは抗原刺激に対するBCRやTCR刺激の際の応答と非常によく似ている。

2 DAP10アダプタータンパク質

DAP10は膜アンカー型アダプター分子であり、DAP12遺伝子に近接する遺伝子である。DAP10はすべてのNK細胞やCD8 $^+$ T細胞、ある種の骨髄細胞に発現がみられる¹⁹⁾。DAP10はDAP12と同様にI型タンパク質であり、分子量は約8 kDである。DAP10の細胞膜領域の中心にはアスパラギン酸残基が存在する。DAP10はジスルフィド結合によりホモ二量体を形成するがDAP12など他のアダプター分子とはヘテロ二量体を形成しない。細胞外領域はDAP12より若干大きくグリコシル化されるセリン残基がある。このグリコシル化によりDAP10はより大きな分子量となり、SDS-PAGEの実験ではDAP10は複数の拡散したバンドとして検出される。DAP10はDAP12と異なりITAMはもっていない。しかしDAP10の細胞内領域にはPI3キナーゼのp85サブユニットとGrb2の結合

モチーフとして知られるYINM配列がある。DAP10に会合したGrb2はVav1をリクルートし、またp85PI3キナーゼとともに、NK細胞の細胞傷害活性を効率的に誘導する²⁰⁾。興味深いことにVav1はDAP10の活性化には必要であるが、DAP12はVav2、Vav3を用いてシグナルを伝達する²¹⁾。

多くのNK細胞や骨髄細胞のレセプターはDAP12と会合しシグナルを伝達するが、唯一DAP10と会合することが確認されているレセプターはNKG2Dである。NKG2DはII型タンパク質^{*3}でホモ二量体として存在し、全てのNK細胞や活性化CD8 $^+$ T細胞、 $\gamma\delta$ TCR $^+$ T細胞、NKT細胞上に発現している。NKG2Dの細胞膜領域にあるアルギニン(R)はDAP10のアスパラギン酸(D)との会合を可能にしている。NKG2DもDAP10も単独では細胞表面上に安定して発現することはできず、単独で発現させた場合は細胞内に留まり、分解されることが明らかとなっている。ヒトNKG2Dレセプターは六量体であり、おのおのNKG2Dは2つのDAP10ホモ二量体と会合している(図2)²²⁾。マウスにおいてはNKG2Dは選択的スプライシングにより2つのアイソフォームが存在する。1つはNKG2D-LでDAP10とのみ会合する。それに対してもう1つのアイソフォームであるNKG2D-SはDAP10およびDAP12の両者に会合する^{23) 24)}。ヒトではNKG2DはDAP10にのみ会合する²⁵⁾。結果としてNKG2Dを介したシグナルはヒトとマウスでは異なっている。例えばマウスにおいて細胞傷害活性は、NKG2D—DAP10およびNKG2D—DAP12レセプター複合体のどちらも誘導できるのであるが、サイトカイン産生はNKG2D—DAP12レセプター複合体がより効率的に誘導できる。

現在のところNKG2D-S—DAP12レセプター複合体の化学量論についてはよくわかっていない。NKG2D-Sホモ二量体、NKG2D-SとNKG2D-Lのヘテロ二量体は両者ともに形成されることが考えられるが、推定されるNKG2D-SとNKG2D-Lのヘテロ二量体は

※3 II型タンパク質

ここでは、II型膜貫通受容体のこと。I回膜貫通II型受容体は、N末端が細胞内領域、C末端が細胞外領域となり、I型とは逆になる。

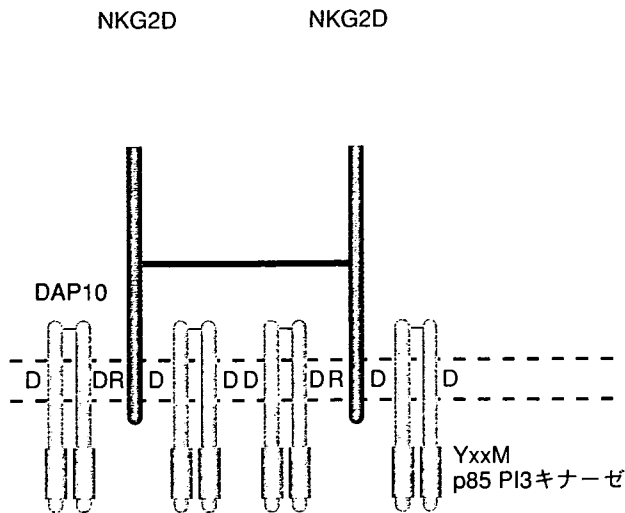


図2 NKG2DとDAP10複合体

ヒトNKG2Dホモ二量体と会合している4つのDAP10ホモ二量体からなるNKレセプター複合体。Wucherpfennigらが提唱した

DAP10およびDAP12ホモ二量体をリクルートできるのかどうかよくわかっていない。同様にNKG2D-Sホモ二量体がDAP10およびDAP12ホモ二量体とともに混合した形でリクルートできるのかどうかわかっていない。さらなる研究が必要である。

NKG2Dはウイルス感染細胞や腫瘍細胞に発現するMHCクラスI関連タンパク質ファミリーと結合する。これによりNK細胞の活性化が惹起される¹⁾²⁶⁾。ヒトNKG2DのリガンドはMICA, MICB, ULBP1, ULBP2, ULBP3, ULBP4が判明している。マウスではRAE-1ファミリーが知られており(RAE- α , β , γ , δ , ϵ)、これらはヒトのULBP, H60, MULT1の相同分子であると考えられている。NKG2D-DAP10を発現するNK細胞がNKG2Dリガンドを一定以上発現する標的細胞と結合した際、SrcファミリーキナーゼによりDAP10のYINMモチーフのチロシンリン酸化が誘導され、p85 PI3キナーゼとGrb2をリクルートする。またリガンド結合後NKG2DはPI3キナーゼ依存的なインターナリゼーションが誘導されることが知られている²⁷⁾。

おわりに

ITIM (immunoreceptor tyrosine based inhibitory

motif) をもつような抑制性レセプターとは異なり、多くの活性化レセプターはリガンド結合部位とシグナル伝達サブユニットが分かれている場合が多い。このしくみはより高度なレセプター複合体を構築することを可能にすると考えられ、1つのレセプターから多くのシグナルアダプターを介してシグナルを伝達することができる。レセプターはリガンドの変化に適応した進化をとげるが、効率よく機能するためのシグナルサブユニットは進化の間も保存されてきた。Ly49レセプターとKIRsの場合、これらのレセプターはエクソンのシャッフリングにより容易に抑制性レセプターから活性化レセプターへと変化することが可能である。この転換は抑制性レセプターの細胞膜領域と細胞内領域をコードするエクソンを荷電アミノ酸をもつ細胞膜領域をコードするエクソンに置き換えることによって成し遂げられ、活性型アダプター分子との会合を可能にさせる。

NKG2DやKIR, Ly49レセプターをコードする相同遺伝子は、哺乳類以外では同定されていないが、DAP10やDAP12, Fc ϵ RI γ アダプター分子をコードする相同遺伝子はフグにおいても保存されている²⁸⁾。おそらく、多くのサブユニットから形成されるレセプターの利点を表す最も優れた例はCD3 γ , CD3 δ , CD3 ϵ , CD3 ζ からなるT細胞レセプター(TCR)であると思われる。TCR複合体はリガンドが結合するCD3 $\gamma\delta$, CD3 $\delta\epsilon$, CD3 $\zeta\zeta$ 二量体と会合するTCR α -TCR β ヘテロ二量体から構成され少なくともレセプターあたり10個のITAMをもつ。これによりただ1つのMHC-ペプチド分子をもつ抗原提示細胞と結合した際にもシグナルを伝達することが可能となる²⁹⁾。以上のことからマルチサブユニット活性化型NKレセプターは(TCR複合体と比較しても)未だ「進化の過程」にあるのかもしれない。まさに時のみぞ知る事実であろう。

謝辞

私はAmerican Cancer Society Research Professorであり、NIH grants AI066897, AI068129およびCA095137により研究補助金を受けております。

(翻訳：小笠原康悦)

文献

1) Lanier, L. L. : Annu. Rev. Immunol., 23 : 225-274, 2005
 2) Reth, M. : Nature, 338 : 383, 1989
 3) Blank, U. et al. : Nature, 337 : 187-189, 1989
 4) Lanier, L. L. et al. : J. Immunol., 146 : 1571-1576, 1991
 5) Weissman, A. M. et al. : Science, 239 : 1018-1021, 1988
 6) Hibbs, M. L. et al. : Science, 246 : 1608-1611, 1989
 7) Lanier, L. L. et al. : Nature, 342 : 803-805, 1989
 8) Arase, H. et al. : J. Immunol., 166 : 21-25, 2001
 9) Pende, D. et al. : J. Exp. Med., 190 : 1505-1516, 1999
 10) Kikuchi-Maki, A. et al. : J. Immunol., 174 : 3859-3863, 2005
 11) Pessino, A. et al. : J. Exp. Med., 188 : 953-960, 1998
 12) Arase, N. et al. : J. Exp. Med., 186 : 1957-1963, 1997
 13) Rajagopalan, S. et al. : PLoS Biol., 4 : e9, 2005
 14) Lanier, L. L. et al. : Nature, 391 : 703-707, 1998
 15) Takaki, R. et al. : Immunol. Rev., 214 : 118-129, 2006
 16) Cantoni, C. et al. : J. Exp. Med., 189 : 787-196, 1999
 17) Lanier, L. L. et al. : Immunity, 8 : 693-701, 1998
 18) Feng, J. et al. : Immunity, 22 : 427-438, 2005
 19) Wu, J. et al. : Science, 285 : 730-732, 1999
 20) Upshaw, J. L. et al. : Nature Immunol., 7 : 524-532, 2006
 21) Cella, M. et al. : J. Exp. Med., 200 : 817-823, 2004
 22) Garrity, D. et al. : Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 102 : 7641-7646, 2005
 23) Diefenbach, A. et al. : Nature Immunol., 3 : 1142-1149,

2002

24) Gilfillan, S. et al. : Nature Immunol., 3 : 1150-1155, 2002
 25) Rosen, D. B. et al. : J. Immunol., 173 : 2470-2478, 2004
 26) Ogasawara, K. & Lanier, L. L. : J. Clin. Immunol., 25 : 534-540, 2005
 27) Ogasawara, K. et al. : Immunity, 18 : 41-51, 2003
 28) Guselnikov, S. V. et al. : Immunogenetics, 55 : 472-479, 2003
 29) Sykulev, Y. et al. : Immunity, 4 : 565-571, 1996

Profile

著者プロフィール

Lewis L. Lanier (ルイス・ラニア) : ノースカロライナ大学チャペルヒル校にて博士号を取得後、ベクトンディキンソンイムノサイトメトリー研究所(カリフォルニア, マウンテンビュー)にて, 上級研究員, 副部長となる。その後, DNAX研究所(カリフォルニア, パロアルト)免疫生物学講座部長を経て, 現在カリフォルニア大学サンフランシスコ校微生物学免疫学講座教授。2006~'07年, アメリカ免疫学会会長。

研究生活に欠かせない“スマートな英語表現”が身につく!

発行 羊土社

困った状況も切り抜ける
医師・科学者の英会話

本書掲載の英語表現を
 全て収録したCD付き!

“NO”を、英語でちゃんとと言えますか?

国際学会や海外ラボでの会話術と苦情, 断り, 抗議など
 厄介な対人関係に対処する表現法

著/Ann M. Körner 訳・編/瀬野悍二

本書の主な内容

- ◆ 相手の名前を忘れてしまったときの対処法
- ◆ 学会で発表するときの出だし文句
- ◆ 学会発表の質疑応答で質問をする
- ◆ 困った質問への対処法
- ◆ 懇親会で初めて会った相手と話す
- ◆ 共同研究の申し出を断る ……など

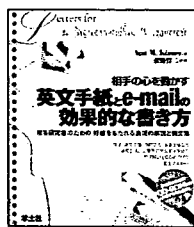
□ 定価(本体3,600円+税) □ B5変型判 □ 148頁+オーディオCD □ ISBN978-4-7581-0834-8



相手の心を動かす
**英文手紙とe-mailの
 効果的な書き方**

著/Ann M. Körner 訳・編/瀬野悍二

□ 定価(本体3,800円+税)
 □ B5変型判 □ 198頁 □ ISBN978-4-89706-489-5



日本人研究者が間違えやすい
**英語科学論文の
 正しい書き方**

著/Ann M. Körner 訳・編/瀬野悍二

□ 定価(本体2,600円+税)
 □ B5変型判 □ 150頁 □ ISBN978-4-89706-486-4

