

総 説

NK 細胞と HIV
Natural Killer Cell and HIV

照 沼 裕

Hiroshi TERUNUMA

日本バイオセラピー研究所

Biotherapy Institute of Japan

キーワード : HIV, NK 細胞, 自然免疫

日本エイズ学会誌 8 : 21-24, 2006

NK 細胞とは

Natural killer (NK) 細胞は、特異的抗原認識機構を持たずに腫瘍細胞や感染細胞を認識して即座に破壊するリンパ球である。現時点ではヒト NK 細胞を同定できる細胞表面の単一分子は決定されておらず、CD3 分子が陰性で CD16 分子か CD56 分子が陽性のリンパ球として通常は解析が進められている。NK 細胞の割合は年齢、性別などで変動があるが、健康な成人では末梢血リンパ球中のおおよそ 5~20% くらいである。

NK 細胞は、自然免疫で中心的な役割を果たす細胞として、腫瘍細胞、ウイルス感染細胞、真菌、寄生虫、細菌などを破壊する。この NK 細胞の抗腫瘍・微生物活性の発現は、標的細胞に対する直接的細胞傷害活性、抗体依存性細胞傷害活性 (ADCC : antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity), Th1 タイプのサイトカインや CC-ケモカインの分泌、樹状細胞との相互作用など複数の機序によってなされており、自然免疫における働きのみならず、自然免疫から獲得免疫への橋渡しをする上でも重要な役割を果たしている。

NK 細胞の受容体と HIV

NK 細胞が直接的細胞傷害活性を発揮する際に、活性化受容体と抑制性受容体からのシグナルのバランスで細胞傷害活性の発現が調節されている。抑制性受容体は T リンパ球や B リンパ球ではほとんど発現が認められない。NK 細胞の抑制性受容体はヒトでは大きく 2 種類に分類され、immunoglobulin superfamily に属する受容体 (KIR : killer-

cell immunoglobulin-like receptor) と NKG2 ファミリーによって構成されるホモ、ヘテロダイマーであるレクチン様受容体 (KLR : killer-cell lectin-like receptor) である。このうち、KIR は遺伝子的に多様であるが、KLR は KIR と比べて多様性に乏しく進化の上でも比較的保存されている。

HIV 感染症では KIR のリガンドである HLA-Bw4 が高 HIV 血症やエイズ発症遅延に関連することが指摘され¹⁾、さらに、NK 細胞の活性化受容体である KIR3DS1 のアレルとそのリガンドである HLA-Bw4 Ile80 のアレルを同時に持つ個体でエイズ発症遅延を認めることが報告されている²⁾。

また、MHC class I 分子の発現が低下しているウイルス感染細胞や腫瘍細胞は細胞障害性 T リンパ球による傷害から逃避するが、通常、そのような細胞は NK 細胞により破壊される。しかし、HIV の感染した自己 T リンパ芽球では MHC class I 分子の発現異常があるにもかかわらず、NK 細胞によって破壊されなかった³⁻⁵⁾。このような例では、HIV 感染により HLA-A や HLA-B は発現が抑制されるが、KIR のリガンドである HLA-C や KLR のリガンドである HLA-E の発現はほとんど抑制されず、それによって CTL や NK 細胞による傷害から感染細胞は逃避していると考えられた⁴⁻⁶⁾。

NK 細胞の ADCC 活性と HIV

NK 細胞は抗原非特異的に働くだけでなく、ADCC によって抗原特異的な抗体を介して感染細胞を除去することができる。実際、HIV エンベロープ蛋白に特異的な ADCC 活性が高いほど HIV 感染症の病期が低いことが報告されている⁷⁾。また、抑制性 NK 受容体の働きを阻害することで抑制されていた抗体依存性細胞傷害活性が劇的に改善し、NK 細胞により抗 gp120 抗体が結合している HIV 感染細胞が破壊される⁸⁾。さらに、CD16 と強い結合能を持つ

著者連絡先 : 照沼 裕 (〒135-0051 東京都江東区枝川 2-4-8
日本バイオセラピー研究所)
Fax : 03-5632-6083

2006 年 1 月 31 日受付

IgG-IgA キメラ結合蛋白で ADCC を介して HIV 感染細胞を破壊することも可能になっている⁸⁾。我々は活性化した NK 細胞を *ex vivo* で大量に増殖し、ヒトに投与することを可能にしている。がん領域ではすでに Rituxan や Herceptin などの抗体医薬品が登場し、ADCC 活性が最も重要な抗腫瘍メカニズムであることが報告されている⁹⁾。今後、これらの結果を応用し、NK 細胞の ADCC を用いた感染細胞特異的で強力な治療法の開発が期待される。

ケモカインと HIV

NK 細胞は活性化により CC-chemokine receptor 5 (CCR5) のリガンドである CC-chemokine ligand 3 (CCL3, 慣用名 MIP 1 α), CCL 4 (慣用名 MIP 1 β), CCL 5 (慣用名 RANTES) などの CC-ケモカインを大量に産生, 分泌する。NK 細胞によるこれらの CC ケモカインの産生は、標的細胞への HIV の吸着を競合的に阻害し、HIV の複製を抑制する¹⁰⁻¹³⁾。一方、HIV 感染者で高 HIV 血症を認める場合には CC-ケモカインの産生量が著明に減少し、HIV により NK 細胞の機能が抑制される¹²⁾。この結果は、HIV 血症を抑制することで NK 細胞の CC-ケモカイン産生能を維持し、HIV の複製を抑制することにつながる可能性を示唆している。

樹状細胞, サイトカインと HIV

抗原特異的な免疫反応を誘導するための鍵となる樹状細胞は自然免疫の中心である NK 細胞を活性化する一方、活性化した NK 細胞は IFN- γ ・TNF・GM-CSF などの Th1 タイプのサイトカインを産生し樹状細胞の成熟や活性化を促し、自然免疫から獲得免疫への橋渡しもしている¹⁴⁻¹⁷⁾。しかし、高 HIV 血症の場合、NK 細胞の膜結合受容体である NKG2A や NKp30 の発現が低下し、IFN- γ ・TNF・GM-CSF の分泌低下が認められ、ウイルス血症のコントロール不良な感染者では NK 細胞の機能不全による樹状細胞の成熟不全が引き起こされている可能性が示唆される^{18,19)}。

機能不全の NK 細胞サブセット

高 HIV 血症に陥っている感染者では CD16 高発現 CD56 低発現の NK 細胞サブセットが減少し、CD16 陽性 CD56 陰性の NK 細胞サブセットが増えている^{18,20-22)}。この CD16 陽性 CD56 陰性の NK 細胞サブセットは CD16 高発現 CD56 低発現の NK 細胞サブセットと比べて抑制性 NK 受容体を多く発現する一方、活性化 NK 受容体は著明に減少し、実際の NK 活性も低下しており、サイトカイン産生能も低下している¹⁹⁾。このような高度な機能不全がある CD16 陽性 CD56 陰性 NK 細胞の増加は生体内での

NK 細胞の機能不全の一因であると考えられる。

NK 細胞の今後の可能性

HIV 感染者では NK 細胞の機能不全を認めることは 1980 年代から報告され^{23,24)}、その後も病期の進行に伴い NK 活性が抑制されることが報告されていた²⁵⁻²⁸⁾。1990 年代に抗 HIV 薬剤が出現し、HIV 血症が抑制されるようになると、日和見感染症が激減し、死亡率も減少した。HIV の高ウイルス血症は NK 細胞におけるフェノタイプや機能異常を誘導するので、抗 HIV 薬剤によりウイルス血症がコントロールされ、NK 細胞の機能改善による日和見感染症や悪性腫瘍に対する防御はエイズ発症を予防し、死亡率の減少に寄与しているのではないだろうか。

また、HIV 感染の高リスクにありながら数年間感染を免れている人たちでは、感染者や非感染コントロールの人たちに比べて、NK 細胞の細胞傷害活性が高く、ケモカインやサイトカインの産生能が高いこと、さらに、研究期間中に感染してしまった人は感染前も感染後も NK 活性、液性因子の産生能が低かったことが報告されている²⁹⁾。また、我々も日本の長期未発症者では末梢血中の NK 細胞数が高い傾向があり、CD4 陽性 T リンパ球数だけでは病期判定が難しい症例でも、NK 細胞数を同時にみることで病期判定がより容易になる可能性を報告した³⁰⁾。これらの結果は NK 細胞が HIV 感染予防においても重要な役割を果たす可能性を示唆している。

NK 細胞は T リンパ球や B リンパ球と比べてまだ不明な点が多いが、最近の活性および抑制性受容体の新知見や樹状細胞との相互作用などの研究により、その活性化の調節機構や免疫系における重要性が明らかになってきている。

今後、NK 細胞の活性を体内でより積極的に高めることにより、感染者の体から HIV そのものを排除することはできなくても、エイズに関連した日和見感染症や悪性腫瘍の予防や治療、QOL の高い状態の維持ができるようになるのではないだろうか。また、粘膜での自然免疫の活性化やワクチン接種の際に抗原特異的な免疫反応が獲得しやすい環境を NK 細胞を用いて積極的に整えることで感染防御にも役立つのではないだろうか。

NK 細胞についてさらに研究が進み、その研究結果が速やかに実際の臨床で有効利用されることが期待される。

文 献

- 1) Flores-Villanueva PO, Yunis EJ, Delgado JC, Vittinghoff E, Buchbinder S, Leung JY, Ugliero AM, Clavijo OP, Rosenberg ES, Kalams SA, Braun JD, Boswell SL, Walker BD, Goldfeld AE : Control of HIV-1 viremia and protection from AIDS are associated with HLA-

- Bw4 homozygosity. *Proc Natl Acad Sci USA* 98, 5140–5145, 2001.
- 2) Martin MP, Gao X, Lee JH, Nelson GW, Detels R, Goedert JJ, Buchbinder S, Hoots K, Vlahov D, Trowsdale J, Wilson M, O'Brien SJ, Carrington M : Epistatic interaction between KIR3DS1 and HLA-B delays the progression to AIDS. *Nature Genet* 31 : 429–434, 2002.
 - 3) Bonaparte MI, Barker E : Inability of natural killer cells to destroy autologous HIV-infected T lymphocytes. *AIDS* 17 : 487–494, 2003.
 - 4) Bonaparte MI, Barker E : Killing of human immunodeficiency virus-infected primary T-cell blasts by autologous natural killer cells is dependent on the ability of the virus to alter the expression of major histocompatibility complex class I molecules. *Blood* 104 : 2087–2094, 2004.
 - 5) Ward JP, Bonaparte MI, Barker E : HLA-C and HLA-E reduce antibody-dependent natural killer cell-mediated cytotoxicity of HIV-infected primary T cell blasts. *AIDS* 18 : 1769–1779, 2004.
 - 6) Cohen GB, Gandhi RT, Davis DM, Mandelboim O, Chen BK, Strominger JL, Baltimore D : The selective downregulation of class I major histocompatibility complex proteins by HIV-1 protects HIV-infected cells from NK cells. *Immunity* 10 : 661–671, 1999.
 - 7) Ahmad A, Morisset R, Thomas R, Menezes J : Evidence for a defect of antibody-dependent cellular cytotoxic (ADCC) effector function and anti-HIV gp120/41-specific ADCC-mediating antibody titres in HIV-infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr* 7 : 428–437, 1994.
 - 8) Gupta N, Arthos J, Khazanie P, Steenbeke TD, Censoplano NM, Chung EA, Cruz CC, Chaikin MA, Daucher M, Kottlil S, Mavilio D, Schuck P, Sun PD, Rabin RL, Radaev S, Van Ryk D, Cicala C, Fauci AS : Targeted lysis of HIV-infected cells by natural killer cells armed and triggered by a recombinant immunoglobulin fusion protein : implications for immunotherapy. *Virology* 332 : 491–497, 2005.
 - 9) Clynes RA, Towers TL, Presta LG, Ravetch JV : Inhibitory Fc receptors modulate in vivo cytotoxicity against tumor targets. *Nat Med* 6 : 443–446, 2000.
 - 10) Bluman EM, Bartynski KJ, Avalos BR, Caligiuri MA : Human natural killer cells produce abundant macrophage inflammatory protein-1 α in response to monocyte-derived cytokines. *J Clin Invest* 97 : 2722–2727, 1996.
 - 11) Fehniger TA, Herbein G, Yu H, Para MI, Bernstein ZP, O'Brien WA, Caligiuri MA : Natural killer cells from HIV-1 patients produce C-C chemokines and inhibit HIV-1 infection. *J Immunol* 161 : 6433–6438, 1998.
 - 12) Kottlil S, Chun TW, Moir S, Liu S, McLaughlin M, Hallahan CW, Maldarelli F, Corey L, Fauci AS : Innate immunity in human immunodeficiency virus infection : effect of viremia on natural killer cell function. *J Infect Dis* 187 : 1038–1045, 2003.
 - 13) Oliva A, Kinter AL, Vaccarezza M, Rubbert A, Catanzaro A, Moir S, Monaco J, Ehler L, Mizell S, Jackson R, Li Y, Romano JW, Fauci AS : Natural killer cells from human immunodeficiency virus (HIV)-infected individuals are an important source of CC-chemokines and suppress HIV-1 entry and replication in vitro. *J Clin Invest* 102 : 223–231, 1998.
 - 14) Cooper MA, Fehniger TA, Fuchs A, Colonna M, Caligiuri MA : NK cell and DC interactions. *Trends Immunol* 25 : 47–52, 2004.
 - 15) Degli-Esposti MA, Smyth MJ : Close encounters of different kinds : dendritic cells and NK cells take centre stage. *Nature Rev Immunol* 5 : 112–124, 2005.
 - 16) Moretta A : Natural killer cells and dendritic cells : rendezvous in abused tissues. *Nature Rev Immunol* 2 : 957–964, 2002.
 - 17) Zitvogel L : Dendritic and natural killer cells cooperate in the control/switch of innate immunity. *J Exp Med* 195 : F9–F14, 2002.
 - 18) Mavilio D, Benjamin J, Daucher M, Lombardo G, Kottlil S, Planta MA, Marcenaro E, Bottino C, Moretta L, Moretta A, Fauci AS : Natural killer cells in HIV-1 infection : dichotomous effects of viremia on inhibitory and activating receptors and their functional correlates. *Proc Natl Acad Sci USA* 100 : 15011–15016, 2003.
 - 19) Mavilio D, Lombardo G, Benjamin J, Kim D, Follman D, Marcenaro E, O'Shea MA, Kinter A, Kovacs C, Moretta A, Fauci AS : Characterization of CD56⁻/CD16⁺ natural killer (NK) cells : a highly dysfunctional NK subset expanded in HIV-infected viremic individuals. *Proc Natl Acad Sci USA* 102 : 2886–2891, 2005.
 - 20) Hu PF, Hultin LE, Hultin P, Hausner MA, Hirji K, Jewett A, Bonavida B, Detels R, Giorgi JV : Natural killer cell immunodeficiency in HIV disease is manifest by profoundly decreased numbers CD16⁺CD56⁺ cells and expansion of a population of CD16dimCD56⁻ cells

- with low lytic activity. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 10 : 331-340, 1995.
- 21) Lucia B, Jennings C, Cauda R, Ortona L, Landay AL : Evidence of a selective depletion of a CD16+CD56+CD8+ natural killer cell subset during HIV infection. *Cytometry* 22 : 10-15, 1995.
- 22) Tarazona R, Casado JG, Delarosa O, Torre-Cisneros J, Villanueva JL, Sanchez B, Galiani MD, Gonzalez R, Solana R, Pena J : Selective depletion of CD56dim NK cell subsets and maintenance of CD56bright NK cells in treatment-naïve HIV-1-seropositive individuals. *J Clin Immunol* 22 : 176-183, 2002.
- 23) Rook AH, Masur H, Lane HC, Frederick W, Kasahara T, Macher AM, Djeu JY, Manischewitz JF, Jackson L, Fauci AS, Quinnan GV Jr : Interleukin-2 enhances the depressed natural killer and cytomegalovirus-specific cytotoxic activities of lymphocytes from patients with the acquired immune deficiency syndrome. *J Clin Invest* 72 : 398-403, 1983.
- 24) Rook AH, Hooks JJ, Quinnan GV, Lane HC, Manischewitz JF, Macher AM, Masur H, Fauci AS, Quinnan GV Jr *et al* : Interleukin 2 enhances the natural killer cell activity of acquired immunodeficiency syndrome patients through a γ -interferon-independent mechanism. *J Immunol* 134 : 1503-1507, 1985.
- 25) Brenner BG, Dascal A, Margolese RG, Wainberg MA : Natural killer cell function in patients with acquired immunodeficiency syndrome and related diseases. *J Leukoc Biol* 46 : 75-83, 1989.
- 26) Ahmad A, Menezes J : Defective killing activity against gp120/41-expressing human erythroleukaemic K562 cell line by monocytes and natural killer cells from HIV-infected individuals. *AIDS* 10 : 143-149, 1996.
- 27) Ahmad A, Menezes J : Antibody-dependent cellular cytotoxicity in HIV infections. *FASEB J* 10 : 258-266, 1996.
- 28) Brenner BG, Gryllis C, Wainberg MA : Role of antibody-dependent cellular cytotoxicity and lymphokine-activated killer cells in AIDS and related diseases. *J Leukoc Biol* 50 : 628-640, 1991.
- 29) Scott-Algara D, Truong LX, Versmisse P, David A, Luong TT, Nguyen NV, Theodorou I, Barre-Sinoussi F, Pancino G : Increased NK cell activity in HIV-1-exposed but uninfected Vietnamese intravenous drug users. *J Immunol* 171 : 5663-5667, 2003.
- 30) 三間屋純一 : HIV-1 感染長期未発症者における宿主因子に関する研究. (主任研究者 岩本愛吉) 厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業「エイズ発症阻止に関する研究」平成 16 年度総括・分担研究報告書, 2005.