

● 国際学会印象記 ●

第20回国際NKワークショップに参加して

屋部 登志雄

東京都赤十字血液センター技術部

第20回国際NK細胞ワークショップ(第8回自然免疫学会も兼ねる)は2004年4月24~28日の5日間、オランダのLeiden市郊外の海岸に近い保養地Noordwijkerhoutにおいて開催された。ちょうどチューリップの開花時期であり会場周辺の畑にも美しい原色の花々が一面に咲き誇っていた。会期中は天候に恵まれ陽気も良く、一日中室内に篋っているのが勿体無いような毎日であった。本ワークショップは基礎研究者や臨床応用研究者が約1年半に一度集まって、最新のNK細胞関係の知見を発表、討議すると同時にNK細胞の定義や受容体の命名法などを打ち合わせる場でもある。今回は通常よりも多めの400名近くの参加があり、日本からは7施設の10名、海外からも6名ほどの日本人が参加していたようだ。ポスター発表(186演題、基礎と臨床に分けていた)と各15~30分の口頭発表5演題のトピックス(12テーマ、計60演題)が単一の会場で行われるという密度の濃いワークショップであった。冒頭で今回の大会チェアマンのDr. Kuppen (LUMC) 及び学会長であるDr. Seaman (UCSF) の挨拶に引き続いてDr. Kärre (Karolinska Institute) による「NK細胞解析の歴史」の特別講演が1時間半ほど行われた。30年ほど前になるNK細胞の発見のいきさつや、T細胞研究者からの厳しい批判にさらされたNK研究受難の時代のこと、1980年代終盤に彼が提起したNK細胞の標的認識についての卓越した「Missing Self 説」を如何にして考えたかについて、さらには実際には16回しか開催されてないのに今回を第20回目とする謎(Missing Workshop?) などについてのユーモアをふんだんに交えた話で聴衆には大変受け

ていた(残念ながら筆者の英語力ではジョークの大半が理解できなかったが)。

12のテーマ内容は「分化と増殖」、「標的細胞傷害」、「抗原提示」、「受容体」、「感染症」、「細胞内シグナル伝達」、「サイトカイン調節」、「妊娠」、「ガン」、「自己免疫とNKT細胞」、「ポスター討論: 基礎」、「ポスター討論: 臨床」であった。ワークショップ全体の印象としては、今回は抑制型NK細胞受容体に加えて活性化型受容体(特にNKG2DとNCR)とそのリガンドの解明が進んだためNK細胞の反応機構の詳細が明らかとなり、感染、抗腫瘍、自己免疫、妊娠、移植との関わりもより具体的に示されてきて、疾患治療への応用の可能性が随分と開けてきたことを感じた。以前に参加した第17回(6年前)に比べヒトNKの研究が大幅に増えていた(一方でラット解析は大幅に減少した)。また受容体リガンド結晶構造やシナプス解析など三次元立体構造解析が急速に進んでいたし、NK細胞とDC細胞、T細胞との相互作用やサイトカインの解析も増えていた。またNKG2受容体ファミリーに関連する演題が20件以上あり、15年前にそれらの遺伝子クローニングに関わった者としては個人的に大変嬉しかった。以下、主にヒトNK解析の中から筆者が興味をもった発表を取り上げる。

組織適合性研究者になじみのある演者としては“超”大御所のDr. Strominger (Harvard Univ.) が子宮NK細胞についての講演を行った。子宮のリンパ球の大部分を占めるNK細胞は末梢血中のNK細胞とは異なりCD56強陽性であり傷害活性は低い。両者を比較したところパーフォリンの局在やMicro-

筆者連絡先 〒150-0012 東京都渋谷区広尾4-1-31
東京都赤十字血液センター技術部
屋部 登志雄

電話 03-3406-1211
FAX 03-3406-7892
E-mail to-yabe@tokyo.bc.jrc.or.jp

tubule organizing center (MTOC) の形成に違いがあったので Affimetrix チップで約 3 万個の遺伝子について発現量の比較をしたところダイニン調節をしているダイナクチンが子宮 NK 細胞で少ないことが解った。また Dr. Parham (Stanford Univ.) が Killer Ig-like Receptor (KIR) ハプロタイプの人種間の差、特に日本人 KIR ハプロタイプの特徴、さらに骨髓移植の患者ドナー間での KIR ゲノタイプおよび発現レパートリーの移植成績への影響を報告した。アリル解析を含めた KIR 多型解析の詳細については彼のグループの Yawata 夫妻がそれぞれポスターで発表した。HLA についての発表の多くはクラス I 抗原 (HLA-A, B, C, E, G, MICA, ULBP) をリガンドとする KIR, LIR (ILT), NKG2 受容体との関連を疾患感受性との相関や造血幹細胞移植成績との相関で見たものであった。Dr. Maenaka (Kyushu Univ.) は ILT ファミリー (CD85) と HLA クラス I 抗原の認識と結合性についての詳細な解析結果を報告した。HLA-G との結合性や CD8 との競合による T 細胞への影響など興味深いものであった。

Dr. Colonna (Washington Univ.) はインターフェロン産生樹状細胞 (IPC, pDC) と NK 細胞との相互作用について報告した。サイトメガロウィルスを IPC の Toll-like Receptor TLR9 が認識し MyD88 経路の刺激で産生された IFN- α , IL-2 により NK 細胞が活性化する。彼は新しい NK 細胞受容体 Tactile (CD96) について、リガンドであるポリオウィルス受容体 (PVR, CD155) との相互作用も報告した。この Tactile と相同性を持ちリガンドも共有する DNAM-1 (CD226) については Dr. Shibuya (Tsukuba Univ.) がもう一つのリガンドの nectin-2 (PRR-2/CD112) を含めた相互作用や NK および T 細胞の傷害性誘導などを報告した。Dr. Davis (Imperial College London) は NK 細胞の免疫シナプス形成プロセスを三次元画像解析で示した。抑制型と活性化型 KIR ではシナプス構造が異なることや MICA-NKG2D シナプスの特徴、T 細胞受容体シナプスとの比較は興味深かった。さらに細胞間を細い繊維が繋いでいてその上を膜成分(受容体, リガンドも含めて)が双方向に移動するという Nanotubular highway network を印象的な動画で見せてくれた。Dr. Sun

(NIH) は受容体-リガンド複合体を結晶構造解析し、NKG2D とそのリガンド分子群との結合の接触面の特徴を詳細に報告した。この解析からなぜ多型性に乏しい NKG2D が異なるアミノ酸配列をもつ多数のリガンド (MICA, MICB, ULBP1-4, RAE1, H60) と結合できるかを説明した。

疾患と NK との関連では Dr. Ogasawara (UCSF) が I 型糖尿病モデルの NOD マウスのすい臓 β 細胞上に NKG2D リガンドの RAE1 が発現し、一方組織に浸出しているインシュリンペプチド特異的自己反応性 CD8 陽性 T 細胞は NKG2D を発現していて、これらの相互作用が発症に必要であることを抗 NKG2 抗体投与実験などにより明らかにした。妊娠と NK 細胞の関係では後期妊娠中毒症のひとつである pre-eclampsia (子癇前症) について幾つかの報告がされた。Dr. Moffett (Cambridge Univ.) は母が KIR の AA ハプロタイプ(活性化 KIR を殆ど持たない)で胎児に HLA-C の KIR リガンドグループ C2 をもつ組み合わせが患者に多いことを報告した。活性化受容体を多くもつと発症危険度が下がることもわかった。これはいくつかの人種で AA ハプロタイプ頻度と C2 頻度間で逆相関が見られることに関連しているかもしれない。Dr. Yokoyama (Washington Univ.) は NKR-P1D と F のリガンド同定を行い、同じレクチン様ファミリーの CLRG であることを示した。これらの遺伝子座は隣接しており座間での組み換えが抑制されていた。マウスサイトメガロウィルス (MCMV) ゲノムにはクラス I 様分子 m157 がコードされている。MCMV 感染細胞は宿主の傷害性 T 細胞から攻撃されないようにクラス I 発現を低下させるが、NK 細胞側は抑制型 Ly-49 受容体でクラス I 低下を監視し感染細胞を攻撃する。そこで MCMV のクラス I 様の m157 を感染細胞表面に発現させ抑制型 Ly-49 受容体に認識させ NK 細胞からの攻撃から逃れる。しかし宿主 NK 細胞にはこの m157 を認識する活性化型 Ly-49H 受容体をもつものがありこれで感染細胞を見分け攻撃するというモデルが考えられている (Arase et al. Science 2002, 296: 1323-6)。今回彼らは唾液腺に潜伏感染していた MCMV ウィルスに m157 の欠損変異を起こしているものを発見した。これは Ly-49H 認識から逃れ

るための機構の可能性があり興味深い。

筆者の研究テーマである造血幹細胞移植とNK細胞についても多数の発表(ポスター 12, 口演 8)があった。イタリアからは Velardi (Perugia Univ.) と Moretta (Genova Univ.) のグループで計 6 題の報告があった。彼らはドナーの成熟 T 細胞を殆ど除去し CD34 選択をした純化幹細胞を移植するレジメを用いた急性白血病における血縁者間の HLA ハプロ一致移植の KIR リガンド適合性を調べ「GVH 方向 KIR リガンド不適合」の場合に急性 GVHD 発症率及び移植片拒絶率が低いこと, AML 患者の場合は再発率が低く生存率が高いという以前の報告 (Ruggeri et al. Science 2002, 295: 2097-100.) について解析検体数を増やし検証したところほぼ同様な傾向が得られたことを報告した。今回は新たに KIR ゲノタイプを解析し, ドナーが活性化型 2DS2 陽性の時に生存率が高い傾向(有意差はないが)を示した。一方非血縁者間の移植では愛知がんセンター森島泰雄先生との共同研究の成果を筆者がポスター発表した。これは国内の骨髄バンクを介した約 1500 症例と KIR 適合性を解析したものである。「GVH 方向 KIR リガンド不適合」の場合に急性 GVHD 発症率が高く生存率が低下すること, ドナーが 2DS2 陽性の場合にはさらに急性 GVHD 発症率が高まるという結果で, イタリアグループとは対照的なものである。Dr. Witt (Perth) の報告は「GVH 方向 KIR リガンド不適合」の場合に急性 GVHD 発症率が高く生存率が低下するという我々と同様な結果だったが, ドナー 2DS2 陽性の場合では GVHD 発症率が低くなり生存率が高くなるという正反対の結果を示した。他のグループからも色々な結果が報告された。KIR 適合性の移植成績への効果が多様な理由は移植のレジメの違い, 疾患の種類, 人種差など多くの因子が影響している

と思われるが, 中でも幹細胞の CD34 選択や T 細胞除去, ATG 投与, GVHD 予防薬投与などで移植幹細胞中のドナー由来成熟リンパ球の含量とその活性の強さが大きく異なることが最も重要な要因ではないかと筆者は考えている。今後はそれらを考慮しながら研究者間での活発な意見の交換と得られた個々の結果についての国際的な共同解析作業が重要であろう。

全体としてはとても良く組織されたワークショップであったが, ポスター会場が狭くまたポスターを見る時間, 討論の時間がともに少なかったことだけは残念であった。一方若手研究者への旅費援助賞が 14 名, そして最後に審査員が選考したベスト発表賞が 4 名に送られたことは若い研究者の励みとなるのでとても良い試みであった。学会場と宿泊が 5 日間とも同一施設であり食事と一緒に周辺にはお花畑しかないということで参加者研究者間の交流は早朝から深夜にまで及び楽しいものであった。27 日の午後には会場からバスで Hague へ向かい, 市内観光をして Madurodam というミニチュアシティ(オランダ国内の有名, 無名の建物を正確に 1/25 縮小して再現した所で東武ワールドスクエアと同様なもの)で学会ディナーが開かれた。3 日後にオランダ女王の日(前女王の誕生日で国中が祝福するそうである)を控えていたため街中はきれいに飾りつけられておりとても賑やかであった。

今回のワークショップはハワイカウアイ島の Sheraton Kauai Resort において 2005 年 11 月 4~8 日に開かれる予定である。大会チェアマンの Dr. Yokoyama は日本から多数の研究者の参加を期待しているので, 組織適合性学会員で NK 細胞に興味のある方には是非お勧めしたい。