

## 腫瘍に発現する NKG2D リガンドは ERp5 を介して分泌される

Lai, Ngit Shin

NKG2D (natural killer group 2, member D; 別称, KLRK1) は、natural killer (NK) 細胞の主たる機能を担う分子として注目されている活性化レセプターであり、全ての NK 細胞、一部の CD8+T 細胞、および $\gamma\delta$ T細胞などで発現している。また、NKG2D のリガンドは MHC クラス I と構造的に類似している糖タンパク質であり、ヒトでは MIC (MHC class I related chain) A, MICB, ULBP (UL-16 binding protein) が報告されている。多くの NKG2D のリガンドは正常細胞では発現していないが、病的な状態になると発現が誘導される。つまり、NKG2D のリガンドは、細胞が何らかのストレスを受け、異常をきたしたことを免疫系へと伝達する “danger signal” として機能していると考えられる。今回、NKG2D リガンドである MICA の分泌には細胞表面で endoplasmic reticulum protein 5 (ERp5; 別名、PDIA6 または P5) が必要であることが明らかにされたことを紹介する。

## 紹介論文

Kaiser. B., et al. Groh. V., Spies. T. Disulphide-isomerase-enabled shedding of tumour-associated NKG2D ligands. *Nature* **447**, 482-486 (2007). (Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle, Washington, USA )

## 要旨

多くのヒト腫瘍は抗腫瘍活性に対して、可溶性の MHC クラス I 関連リガンドである MICA を分泌し、NKG2D の細胞内取り込みおよび分解を誘導することがわかった。今回、腫瘍細胞表面で、MICA が ERp5 と結合することを示す。Protein disulphide-isomerase family タンパク質の一つである ERp5 は isomerase とシャペロン活性を持つ。Thioreductase 活性の阻害や ERp5 siRNA によって、MICA の分泌には細胞表面で ERp5 が必要であることが明らかにされた。ERp5 と膜結合型 MICA は一時的に disulphide 複合体を形成し、それが細胞膜近傍でタンパク質分解による切断を受けて可溶性 MICA がリリースされる。MICA の膜近位の  $\alpha 3$  ドメインにあつて、接近が不可能に思われる disulphide 結合の還元が、タンパク質の切断を可能にする大規模な構造変化にかかわっていると考えられる。これらの結果は、ドメイン特異的な構造変化が MICA タンパク質の分泌を制御しており、その結果、腫瘍細胞による免疫回避が促進されるという分子機構を明らかにするとともに、細胞表面の ERp5 が治療の標的になることを示すものである。

## 参考論文

Groh, V., Wu, J., Yee, C. & Spies, T. Tumour-derived soluble MIC ligands impair expression of NKG2D and T-cell activation. *Nature* **419**, 734-738 (2002)