최신 연구동향

자연살해세포 활성기전 관련 최근 연구동향

울산대학교 의과대학 김헌식

1. 개요

자연살해세포(NK cell)는 선천림프구세포 중의 하나로 암세포에 대해 선택적인 살해능력을 보이는 세포로써 그 존재가 알려졌다. NK cell은 다른 항암면역세포와 달리 추가적인 활성화과정 없이 암세포를 감지한 후 바로 제거할 수 있으며 이러한 선택성은 NK cell 표면에 존재하는 다양한 면역수용체(Immune receptor)를 통해 암세포와 정상세포를 구분할 수 있음에 기인한다 (Lanier, 2005; Long et al., 2013). 많은 암환자의 경우 NK cell의 수나 항암활성에 결함이 발견되고 있으며 NK cell의 기능 이상은 이러한 암의 발생과 밀접한 관련을 가지고 있음이 규명되었다. 따라서 NK cell의 활성은 생체 내 항암면역력의 지표로 간주되고 있으며 이를 측정함으로써 암의 진단, 예후예측 등에 활용될 수 있다. 또한 강력한 항암활성의 NK cell을 체외에서 대량 증식한 후 암환자에 투여하여 암을 치료하려는 다양한 임상연구들이 시도되고 있으며 특정 암들에 대해 유망한 결과들이 보고되고 있다 (Rezvani et al., 2015; Chouaib et al., 2014). NK cell은 특히 항암 면역치료제 개발 측면에서 다른 면역세포들에 비해 많은 장점을 가지는데 이는 NK cell이 암세포의 증식, 전이를 억제할 뿐만 아니라 암의 재발에 중요한 암 줄기세포를 효과적으로 제거할 수 있음에 기인한다 (Castriconi et al., 2009). 더불어 NK cell은 수지상세포 (DCs), 대식세포(macrophage), T cell과의 다양한 상호작용을 통해 생체 내 면역반응, 염증반응 조절에도 핵심적인 역할을 함이 규명되었다 (Vivier et al., 2008). 따라서 암과 바이러스 질환 뿐 아니라 염증질환, 자가면역 질환 및 천식 등 각종 난치성질환의 발병에도 중요한 역할을 함이 규명되고 있다. 그러나 NK cell의 다양한 인체 질환에서의 중요성에도 불구하고 아직까지 활성화 기전이 명확히 규명되지 않아 이를 새로운 치료제로 개발하는데 있어 큰 걸림돌이 되고 있다. NK cell 활성화의 가장 큰 특징은 특정 항원 수용체에 의존적인 T cell, B cell과 달리 세포표면의 다양한 활성화 및 억제 수용체의 특정 조합을 통해 통합적으로 활성이 조절된다는 것이다. 특히 아직까지 NK cell 활성화 수용체의 다양성 및 활성화 신호의 복잡성으로 인해 NK cell 활성화 수용체를 통한 활성화 기전에 대한 이해가 미흡한 편이다. 따라서 본 논고에서는 NK cell 활성화 수용체의 특징 및 이를 통한 신호전달을 중심으로 최근의 NK cell

활성화 기전관련 연구결과를 고찰해 보고 앞으로의 전망에 대해 논하고자 한다 (Kwon et al., 2017).

2. 자연살해세포 (NK cell) 활성화의 특징

NK cell은 T cell, B cell 같은 항원 특이적 수용체가 없는 대신 활성화를 유도하거나 억제하는 다양한 면역수용체를 발현한다. 현재 많은 NK 수용체들이 발견되고 그 역할이 규명되고 있으나 계속 새로운 수용체의 존재 및 그 역할이 보고되고 있는 상황이다. NK cell 활성화의 가장 큰 특징은 다양한 수용체를 통해 정상세포와 표적세포를 선택적으로 인식하고 이로써 유도되는 종합적인 신호전달 균형에 의해 그 활성이 조절된다는 것이다 (Long et al., 2013). 따라서 NK cell의 활성화 기전을 이해하기 위해서는 이런 다양한 수용체의 조합에 의한 NK cell 활성조절을 이해하는 것이 필수적이다. 그동안 많은 연구를 통해 NK 활성억제 수용체를 통한 NK cell 활성조절은 비교적 잘 규명되었으나 상대적으로 활성화 수용체를 통한 활성조절에 대한 이해는 부족한 상태였다. 이에 따라 기존의 NK cell기반 항암치료법은 활성억제 수용체에 의한 활성억제를 피하기 위해 동종 NK cell을 이용하거나 항체 등으로 활성억제 수용체를 차단하는 것이 대세였다. 최근 많은 연구를 통해 다양한 활성화 수용체를 통한 NK cell의 활성화 기전이 규명되어 NK cell의 항암활성을 촉진하기 위한 새로운 전략들이 마련되고 있다.

2.1. NK cell 활성화 (activation) 수용체

NK cell 활성화 수용체는 주로 표적세포가 비정상 상태에 있을 때 발현이 증가하는 ligand들을 인식한다. 대표적으로 NKG2D 수용체의 경우 염색체 손상, 암 발생, 감염 시 발현이 증가되는 세포 내 분자인 ULBPs와 MICA/B (사람), RAE1, H60, MULT1 (설치류)을 감지한다 (Raulet and Guerra, 2009). 이 외에도 사람의 NCRs (NKp30, NKp44, NKp46), 2B4, DNAM-1 수용체 등이 암의 발생을 감지하여 제거하는데 중요한 역할을 한다. 이 중 NKp30는 B7-H6 (Brandt et al., 2009), NKp44는 NKp44L, NKp46는 virus의 hemagglutinin과 host의 complement factor P (Narni-Mancinelli et al., 2017), 2B4는 CD48 (Brown et al., 1998), DNAM-1은 PVR과 Nectin-2 (Bottino et al, 2003)를 ligand로 인식한다. 또한 B cell에서 유래된 항체가 표적세포의 antigen을 인식하여 결합하는 경우 이런 표적세포는 NK cell의 low-affinity Fc 수용체인 CD16에 의해 감지되며 강력한 활성이 유도되는 ADCC에 의해 효과적으로 제거된다 (Lanier, 2005; Bryceson et al, 2006).

NK cell은 이러한 ligand 특이성이 다른 다양한 활성화 수용체를 통해 표적세포를 감지하는데 이들 수용체는 주로 인산화(phosphorylation)를 통해 활성화를 유도하는데

각각의 신호전달 특성이 매우 다르다. NKG2D는 YINM motif를 가진 DAP10 adaptor와 결합하며 PI3K 또는 Grb2-Vav1 복합체을 통해 신호를 전달한다. 이를 통해 Akt 및 MAPK Erk 및 Jnk의 활성화를 유도한다. 2B4는 ITSM motif를 가진 DAP10 adaptor와 결합하며 Fyn 인산화 효소와 복합체를 형성한다. 2B4 신호 전달은 Vav1, Erk, p38 MAPK 및 PLC-γ2의 활성화를 유도한다. 흥미롭게도 SAP 결핍된 상황 (예: XLP1 질환)에서는 2B4는 Fyn 대신 탈인산화효소 (예: SHIP-1)와 복합체를 형성하여 반대로 NK cell 활성 억제 수용체로써 작용한다. NCRs (NKp30, NKp44, NKp46)과 CD16의 경우 ITAM motif를 가진 FcRγ, CD3γ, DAP12와 복합체를 형성하여 T cell, B cell의 TCR, BCR과 유사하게 활성화 신호를 전달하는 것으로 알려지고 있다. CD16, NKp30, NKp46의 경우 FcRγ 또는 CD3γ과 복합체를 형성하며 NKp44의 경우 DAP12와 복합체를 형성한다. DNAM-1은 ITTM motif를 가지고 있으며 Grb2와 복합체를 형성하여 Vav1, PI3K-Akt, Erk 및 PLC-γ1 활성화를 유도한다.

2.2. NK cell 활성억제 (inhibitory) 수용체

NK cell의 활성억제 수용체는 주로 표적세포의 표면에 항시적으로 발현되는 세포 내 분자의 존재유무를 감지한다 (Long, 2008). 대표적으로 MHC Class I에 특이적인 억제 수용체를 발현하는데 만일 표적세포가 MHC Class I이 결핍되어 있다면 NK cell의 활성화를 억제하지 못해 제거된다. 표적세포의 MHC Class I은 일반적으로 암의 발생이나 감염에 의해 그 발현이 감소된다고 알려져 있다. MHC Class I 특이적 억제 수용체에는 사람의 KIR(killer cell immunoglobulin-like receptor)나 CD94/NKG2A 수용체, 생쥐의 lectin-like Ly49 수용체 등이 있다. 또한 추가적으로 표적세포의 non-MHC 분자들을 인식하는 다양한 억제 수용체도 발견되었으며 대표적으로 사람의 NKR-P1A(LLT-1 인식), 생쥐의 NKR-P1B(Clr-b 인식) 등이 있다. 이들 활성억제 수용체들은 공통적으로 ITIM motif를 가지며 주로 탈인산화효소 (예: SHP-1)와 복합체를 형성하여 NK cell 활성을 억제하는 것으로 이해되고 있다.

2.3. 기존 정립된 NK cell의 활성화 기전

NK cell의 활성은 다양한 활성화 및 억제수용체의 신호전달 균형에 의해 조절되는 것으로 알려져 있다. 정상세포의 경우 세포표면의 MHC Class I 등이 NK cell의 억제수용체에 의해 인식되어 NK cell의 공격을 피할 수 있다. 하지만 암세포나 감염된 세포의 경우 MHC Class I의 감소 또는 활성화 수용체에 대한 ligand 증가를 통해 NK cell에 의해 제거된다. NK cell의 활성조절 기전은 초창기 NK cell의 억제 수용체가 표적세포의 MHC Class I을 인식하는지 여부에 따라 결정된다는 "missing-self

model"로 이해되었다. 이 model에서는 KIR나 CD94/NKG2A 같은 억제수용체가 정상세포 표면의 MHC Class I을 인식하여 NK cell의 활성을 억제하나 암세포의 경우 MHC Class I 감소에 의해 NK cell 활성이 유도된다는 것이다. 그러나 NKG2D, 2B4, DNAM-1, NCRs 등과 같은 다양한 활성화 수용체의 발견을 통해 NK cell의 활성은 표적세포에 결합한 다양한 활성화 및 억제 수용체에서 유도된 종합적인 신호전달 균형에 의해 결정되는 것으로 현재 이해되고 있다 (dynamic equilibrium model) (Vivier et al., 2011). 이는 NK cell 활성화에 서로 다른 활성화 신호들의 통합이 필요하며 최종적으로 활성화/활성억제를 결정짓는 조절 기전이 존재한다는 것을 의미한다. 하지만 아직까지 다양한 활성화 신호의 통합·조절이 어떻게 NK cell 활성화를 결정되는지는 모호한 상황이다 (Holmes et al., 2011).

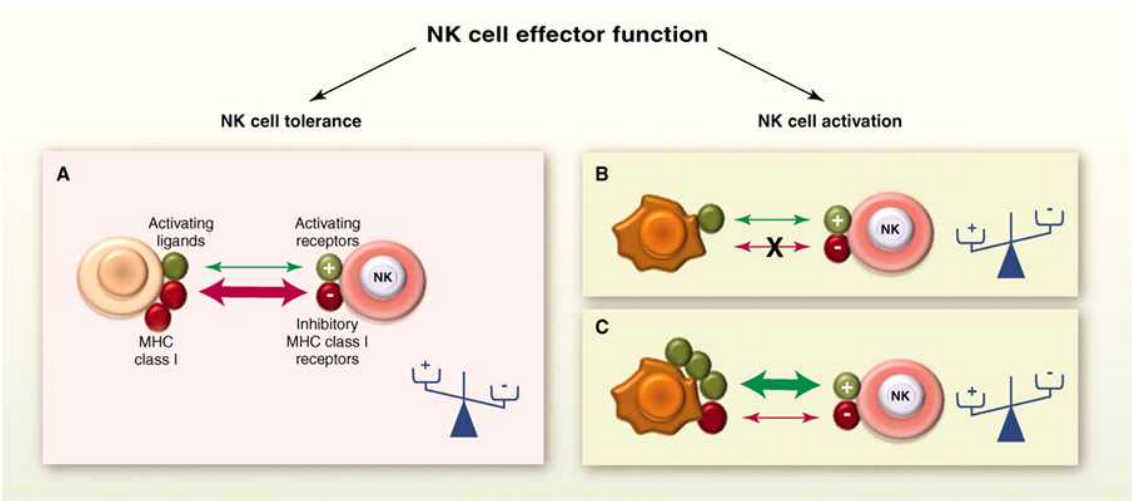

그림 1. The dynamic equilibrium model (Vivier et al., 2011). NK cell은 표적세표에 발현되는 다양한 NK ligand들의 양을 감지하며 이를 통해 유도되는 다양한 신호들의 통합에 의해 활성이 결정된다. NK cell은 항시적으로 MHC Class I 및 미미한 활성화 ligands를 발현하는 정상세포 (A)에는 영향이 없으나 MHC Class I 발현이 억제된 표적세포 (B), 과량의 활성화 ligand를 발현하는 표적세포 (C)를 감지하여 제거할 수 있다.

3. 다양한 활성화 수용체를 통한 활성조절 기전

CD16 매개 antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC)을 제외하고, 다른 활성화 수용체들의 경우 특정 수용체의 조합을 통해서만 효과적으로 NK cell의 세포살해활성을 유도할 수 있다 (Bryceson et al., 2006). 예를 들어 NKG2D, 2B4, DNAM-1, NKp46 자체로는 NK cell 활성화에 불충분하며 특정 수용체 조합 (예: NKG2D+2B4)을 통해서만 NK cell의 시너지 활성화를 유도한다. NK cell 시너지 활성화가 다양한 활성화 수용체의 조합들에 의해 유도되며 또한 ITIM motif의 활성억제 수용체에 효과적으로

억제되는 것을 통해 NK cell 활성화에 수용체 공통적인 활성조절 기전이 존재할 가능성을 제시되었다. 특히 IL-2, IL-15 같은 사이토카인 (cytokine)이 존재할 경우 NK cell의 활성화를 용이하게 하여 단일 활성화수용체를 통해서도 활성화가 유도됨이 보고되었다 (Watzl, 2014). 이를 통해 NK cell의 cytokine 전처치가 NK cell의 반응성 증가 및 대량 증식을 위한 효과적인 방안으로 간주되고 있다. 최근의 연구를 통해 많은 활성화 및 억제수용체에서 유도된 신호가 공통적으로 guanine nucleotide exchange factor인 Vav1을 조절한다는 것이 알려졌다 (Kim et al., 2010). 즉 다양한 활성화 수용체는 Vav1의 인산화를 유도하며 반대로 억제 수용체의 경우 Vav1의 탈인산화를 유도하여 NK cell의 활성을 조절한다는 것이다. 따라서 Vav1이 위에서 언급한 NK 수용체 공통적인 활성조절 분자일 가능성이 제시되었다. 또한 추가적인 연구를 통해 NK 활성화수용체에 공통적인 활성조절 분자로 SLP-76, NF-κB p65, c-Cbl, GSK-3 등이 제시되었다. 암세포의 경우 NK 활성화 수용체에 대해 상이한 ligands를 발현하는데 따라서 NK 활성화 수용체에 공통적인 활성조절 전략은 다양한 암에 대한 NK cell 항암활성을 증진시키는 좋은 치료전략이 될 수 있다 (Kwon et al., 2017).

3.1. SLP-76-Vav1 매개 활성화 신호통합

여러 연구들을 통해 Vav 단백질이 다양한 NK 활성화 수용체를 통한 NK cell 활성화에 중요함이 규명되었다. 이 중에서 특히 Vav1은 NKG2D, 2B4, DNAM-1에 의한 NK cell 시너지 활성화에 필수적임이 밝혀졌다. 이러한 시너지 활성화 유도에 Vav1의 인산화가 중요한데 흥미롭게도 시너지 활성화를 유도하지 못하는 수용체 조합 (예: NKG2D+DNAM-1)의 경우 Vav1의 인산화를 효과적으로 유도하지 못하였다. 이를 통해 Vav1의 인산화를 유도하는 상위의 조절기전이 존재함을 알 수 있으며 추가적인 연구를 통해 SLP-76의 상호보완적인 인산화를 통해 최적의 Vav1 인산화 및 NK cell 활성화를 유도한다는 것을 규명하였다 (Kim and Long, 2012). 구체적으로 NKG2D 및 DNAM-1은 공통적으로 SLP-76의 tyrosine 128번에 인산화를 유도하는 반면, 2B4는 tyrosine 113번에 인산화를 유도한다. 따라서 2B4 수용체의 경우 NKG2D나 DNAM-1 수용체와의 조합을 통해서만 SLP-76의 온전한 인산화를 유도할 수 있다. 반면에 단독으로 NK cell 활성화를 유도하는 CD16과 T cell의 TCR 자극은 그 자체로 SLP-76의 온전한 인산화를 유도하였다. 따라서 특정 활성화 수용체 조합에 의한 SLP-76의 상호보완적인 인산화는 NK cell 활성화의 고유한 특성이며 활성화의 안전장치 (checkpoint)로 작용한다.

3.2. NF-κB p65 매개 활성화 신호통합

NF-κB는 다양한 면역반응에 핵심적인 전사인자이며 NK cell을 포함한 다양한 면역세포의 활성화에 중요하게 작용한다. 그러나 NK cell에서 다양한 활성화 수용체 조합을 통한 NF-κB 활성조절 기전은 불분명한 상황이었다. 최근 연구를 통해 NK cell의 다양한 수용체 조합을 통한 표적세포 제거에 NF-κB의 시너지 활성화가 필요함이 규명되었다 (Kwon et al., 2016). 구체적으로 NKG2D, 2B4, DNAM-1 수용체의 경우 그 자체로 NF-κB 활성화를 유도하지 못하며 이들의 시너지 조합이 효과적인 NF-κB 활성화와 이를 통한 NK cell 활성화에 필요하였다. 특히 NK 활성화 수용체의 시너지 조합이 SLP-76의 상호보완적인 인산화와 더불어 NF-κB p65의 상호보완적인 인산화에도 필수적임을 규명하였다. 따라서 NK cell에서의 NF-κB 활성화는 SLP-76-Vav1에 의한 단계적인 NF-κB p65 인산화를 통해 안전하고 효과적으로 조절되며 NK cell 활성화의 추가적인 안전장치 (checkpoint)로 작용한다.

3.3. c-Cbl을 통한 활성화 신호 억제

c-Cbl 및 Cbl-b를 포함하는 Cbl 단백질은 E3 ubiquitin ligase 활성을 갖는 다기능 adaptor 단백질로 주로 림프구 수용체에 의한 활성화를 억제하는 것으로 알려져 있다. 생쥐에서 c-Cbl은 TCR ζ chain 및 Vav1의 ubiquitylation을 통해 TCR 신호를 억제하고 LAT의 내재화 (internalization)를 촉진함으로써 적절한 T cell 발달에 필요하다. 반면에 말초 T cell 활성화는 Cbl-b에 의해 매개되는데 이는 PI3K의 p85 subunit의 ubiquitylation을 통해 조절된다. 인체 NK cell에서는 Cbl-b가 아닌 c-Cbl이 NK cell 활성화를 억제하며 c-Cbl을 제거하면 다양한 활성화 수용체를 통한 세포살해활성과 cytokine 생성이 크게 증가한다 (Kim et al., 2010). 이러한 활성화는 Vav1 의존적인 신호전달 경로를 통해 매개된다. 특히 흥미로운 것은 c-Cbl 제거에 의해 NK cell이 NKG2D 및 2B4 수용체의 단독 자극에 의해서도 활성화 된다는 것이다. 하지만 이러한 활성화는 불충분하며 최적의 NK cell 활성화를 위해서는 수용체 시너지 조합이 필수적이다. 이를 통해 c-Cbl이 NK cell 활성화의 관문역할을 하며 특정 수용체 조합에 의해서만 NK cell이 효과적으로 활성화되는 안전장치의 역할을 한다. 따라서 NK cell에서 c-Cbl을 억제하는 것은 암세포 같이 다양한 수용체 결합이 일어나는 표적세포를 제거하는 효과적인 전략이 될 수 있다. 최근 연구에서 생쥐 NK cell에서 Cbl-b를 제거하면 유방암과 피부암 전이를 크게 억제할 수 있음이 보고되었다. 하지만 인체 NK cell에서 비슷한 효과가 있을지 추가 연구가 필요한 상황이다.

3.4. GSK-3를 통한 활성화 신호 억제

최근 연구에서 수용체 시너지 조합을 통한 활성연구 모델을 통해 다양한 활성화

수용체에 공통적인 활성억제 분자로 GSK-3가 도출되었다 (Kwon et al., 2015). GSK-3는 단백질 인산화 효소로써 다양한 신호전달 경로의 교차점으로 작용하며 면역반응을 포함한 많은 세포 반응을 조절한다. GSK-3, 특히 GSK-3β가 다양한 활성화 수용체를 통한 NK cell의 세포살해 활성과 cytokine 생성을 억제함이 규명되었다. 더욱이 이러한 과정에 GSK-3β의 인산화 효소활성이 중요함이 밝혀져 저분자 약물을 통한 GSK-3β 활성 억제가 NK cell 활성증진의 효과적인 방안임을 제시하였다. 또한 최근 연구에서 급성 골수성 백혈병 환자의 NK cell 활성에 결함이 관찰되었으며 이는 GSK-3의 과발현에 기인함이 규명되었다. 이때 GSK-3를 억제하거나 제거하면 NK cell 활성이 다시 회복됨을 규명하였다. 따라서 NK cell에서 GSK-3가 다양한 활성화 수용체를 통한 NK cell 활성억제를 매개함을 고려할 때, GSK-3 억제는 NK cell 기반 항암면역치료의 효과적인 치료표적이 될 가능성이 크다.

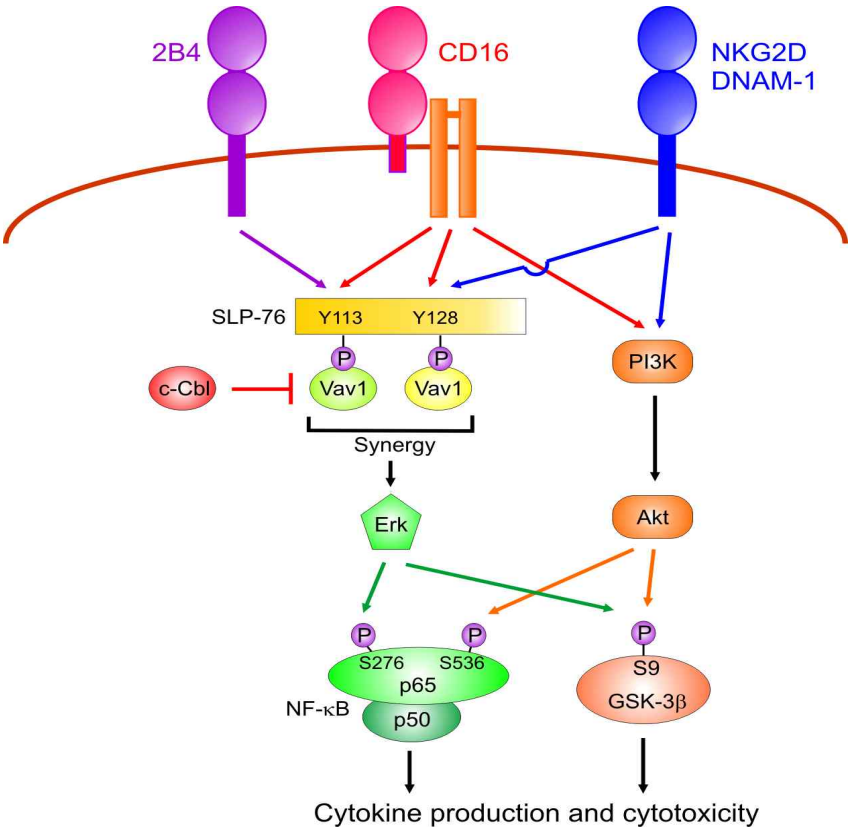

그림 2. 다양한 활성화 수용체를 통한 NK cell 활성화의 조절 분자 (Kwon et al, 2015, 2016, 2017). NK cell의 강력한 시너지 활성화에는 특정 수용체 조합 (예: 2B4+NKG2D 또는 2B4+DNAM-1)이 필요하다. 이들 조합은 SLP-76의 상호보완적인 인산화를 유도하여 c-Cbl에 의한 활성억제를 극복하고 Vav1 의존적인 시너지 활성화를 유도한다. NKG2D와 DNAM-1은 추가적으로 PI3K-Akt 신호전달을 유도한다. Erk의 시너지 활성화는 NF-κB p65의 serine 276과 GSK-3β의 serine 9을 인산화하며 이러한 조건하에서만 Akt는 추가적으로 NF-κB p65의 serine 536과 GSK-3β의 serine 9을

인산화 할 수 있다. 이러한 상호협력적인 인산화를 통해 NF-κB p65와 GSK-3β의 인산화가 최적화되어 효과적인 NK cell 활성화를 개시할 수 있다.

3.5. 추가적인 활성조절 분자

최근 보고에서 diacylglycerol kinase (DGK) ζ 결핍으로 인해 생쥐에서 cytokine 생성 및 세포살해 활성이 ERK 의존적으로 NK cell 기능을 증진시킨다는 사실이 밝혀졌다 (Yang et al., 2016). DGKζ 결핍 마우스는 NK cell 발달 및 분화에 별 영향이 없이 생체 내에서 종양을 더 효율적으로 제거하였다. 하지만 DGKζ는 자연조절 T cell (Tregs)의 발달을 억제하여 Tregs의 생성을 방해할 수 있음이 알려졌다. 따라서 암면역요법에서 DGKζ를 억제하는 것은 항암면역을 방해하는 Tregs의 생성을 증가시킬 수 있으므로 신중히 접근해야 한다. NK cell의 활성화와 증식에 cytokine IL-15이 중요한데 최근 연구를 통해 CIS가 이 IL-15 신호전달을 조절함으로써 NK cell 활성화의 중요조절 분자로 제시되었다 (Delconte et al., 2016). CIS 유전자는 IL-15에 의해 발현이 증가되며 만일 CIS가 제거되면 IL-15에 더욱 민감하게 반응한다. 따라서 CIS 결핍 생쥐는 다양한 암전이에 저항성을 보인다. 따라서 CIS를 억제하는 것은 NK cell의 항암효과를 증진시키는 효과적인 방안이 될 수 있다.

4. 고찰

NK cell은 다양한 암세포에 대한 선택성과 적용성으로 차세대 면역세포 치료제로써 많은 관심을 받고 있다. 특히 기존 항암치료에서 나타나는 여러 가지 부작용(세포독성, 면역력 저하 등) 없이 암세포의 증식, 전이를 억제하고 암줄기세포를 제거할 수 있어 큰 장점을 가진다. 하지만 이런 중요성에도 불구하고 NK cell의 활성화 기전이 명확하지 않아 이를 새로운 치료제로 개발하는데 있어 큰 걸림돌이 되고 있다. NK cell 활성화의 가장 큰 특징은 고유의 신호전달 특성을 갖는 다양한 활성화 수용체의 특정 조합을 통해 그 활성이 효과적으로 유도된다는 것이다. 하지만 최근 연구를 통해 다양한 수용체 조합을 통한 활성화가 ITIM 계열 억제 수용체에 의해 효과적으로 조절됨이 규명되었으며 이를 통해 다양한 신호전달이 통합·조절되는 공통적인 활성조절 분자가 존재할 가능성이 제시되었다. 암세포에서 활성화 수용체에 대한 ligand 발현은 매우 다양하고 복잡하기 때문에, 다양한 NK cell 활성화 수용체에 공통적인 활성조절 분자를 표적하는 것은 NK cell의 항암활성을 증진시키는 좋은 치료전략이 될 수 있다. 이러한 노력의 일환으로 다양한 활성화 수용체에 공통적으로 작용하는 활성조절 분자 SLP-76-Vav1, NF-κB p65, c-Cbl, GSK-3β가 보고되었으며 c-Cbl, GSK-3β가 제거된 NK cell의 경우 다양한 수용체를 통한 활성화가 촉진되는 것이 관찰되었다. 하지만 아직도 여러 암에서

NK cell 기반 항암면역치료 효과가 제한적임을 고려할 때 신규 활성조절 분자의 발굴이 필요하며 암세포에 따른 이들의 선택적이고 종합적인 조절방안 개발이 필요한 실정이다. 따라서 추가적인 연구를 통해 NK cell 활성화 기전에 대한 정확한 이해가 수반된다면 좀 더 효과적인 NK cell 기반 항암면역치료 방법이 개발될 것으로 기대된다. 더불어 암을 비롯하여 NK cell이 관여하는 다양한 감염/염증질환, 자가면역질환 및 기타 난치성 질환을 효과적으로 치료하는 방법이 개발될 것으로 예측된다.

참고문헌

Bottino C, Castriconi R, Pende D, Rivera P, Nanni M, Carnemolla B, et al. Identification of PVR (CD155) and Nectin-2 (CD112) as cell surface ligands for the human DNAM-1 (CD226) activating molecule. J Exp Med 2003;198:557-67.

Brandt CS, Baratin M, Yi EC, Kennedy J, Gao Z, Fox B, et al. The B7 family member B7-H6 is a tumor cell ligand for the activating natural killer cell receptor NKp30 in humans. J Exp Med 2009;206:1495-503.

Brown MH, Boles K, van der Merwe PA, Kumar V, Mathew PA, Barclay AN. 2B4, the natural killer and T cell immunoglobulin superfamily surface protein, is a ligand for CD48. J Exp Med 1998;188:2083-90.

Bryceson YT, March ME, Ljunggren HG, Long EO. Activation, coactivation, and costimulation of resting human natural killer cells. Immunol Rev 2006;214:73-91.

Castriconi R, Daga A, Dondero A, Zona G, Poliani PL, Melotti A, et al. NK cells recognize and kill human glioblastoma cells with stem cell-like properties. J Immunol 2009;182:3530-9.

Chouaib S, Pittari G, Nanbakhsh A, El Ayoubi H, Amsellem S, Bourhis JH, Spanholtz J. Improving the outcome of leukemia by natural killer cell-based immunotherapeutic strategies. Front Immunol. 2014;5:95.

Delconte RB, Kolesnik TB, Dagley LF, Rautela J, Shi W, Putz EM, et al. CIS is a potent checkpoint in NK cell-mediated tumor immunity. Nat Immunol. 2016;17(7):816-24.

Holmes TD, El-Sherbiny YM, Davison A, Clough SL, Blair GE, Cook GP. A human NK cell activation/inhibition threshold allows small changes in the target cell surface phenotype to dramatically alter susceptibility to NK cells. J Immunol 2011;186:1538-45.

Kim HS, Das A, Gross CC, Bryceson YT, Long EO. Synergistic signals for natural cytotoxicity are required to overcome inhibition by c-Cbl ubiquitin ligase. Immunity

2010;32:175-86.

Kim HS, Long EO. Complementary phosphorylation sites in the adaptor protein SLP-76 promote synergistic activation of natural killer cells. Sci Signal. 2012;5(232):ra49.

Kwon HJ, Choi GE, Ryu S, Kwon SJ, Kim SC, Booth C, Nichols KE, Kim HS. Stepwise phosphorylation of p65 promotes NF-κB activation and NK cell responses during target cell recognition. Nat Commun. 2016;7:11686.

Kwon HJ, Kim N, Kim HS. Molecular checkpoints controlling natural killer cell activation and their modulation for cancer immunotherapy. Exp Mol Med. 2017;49(3):e311.

Kwon HJ, Kwon SJ, Lee H, Park HR, Choi GE, Kang SW, et al. NK cell function triggered by multiple activating receptors is negatively regulated by glycogen synthase kinase-3β. Cell Signal. 2015;27(9):1731-41.

Lanier LL. NK cell recognition. Annu Rev Immunol 2005;23:225-74.

Long EO. Negative signaling by inhibitory receptors: the NK cell paradigm. Immunol Rev 2008;224:70-84.

Long EO, Kim HS, Liu D, Peterson ME, Rajagopalan S. Controlling natural killer cell responses: integration of signals for activation and inhibition. Annu Rev Immunol. 2013;31:227-58.

Raulet DH, Guerra N. Oncogenic stress sensed by the immune system: role of natural killer cell receptors. Nat Rev Immunol 2009;9:568-80.

Rezvani K, Rouce RH. The application of natural killer cell immunotherapy for the treatment of cancer. Front Immunol. 2015;6:578.

Vivier E, Raulet DH, Moretta A, Caligiuri MA, Zitvogel L, Lanier LL, et al. Innate or adaptive immunity? The example of natural killer cells. Science 2011;331:44-9

Vivier E, Tomasello E, Baratin M, Walzer T, Ugolini S. Functions of natural killer cells. Nat Immunol 2008;9:503-10.

Watzl C. How to trigger a killer: modulation of natural killer cell reactivity on many levels. Adv Immunol. 2014;124:137-70.

Yang E, Singh BK, Paustian AM, Kambayashi T. Diacylglycerol Kinase ζ Is a Target To Enhance NK Cell Function. J Immunol. 2016;197(3):934-41.