

文章编号: 1004-0374(2011)04-0342-06

# NK细胞和NKT细胞发育的转录调控

张秀凤<sup>1,2</sup>, 周翠红<sup>2</sup>, 高鸿翔<sup>2</sup>, 张岩<sup>2\*</sup>, 袁金铎<sup>1</sup>

(1 山东师范大学生命科学学院, 济南 250014; 2 中国科学院上海巴斯德研究所,  
中国科学院分子病毒学与免疫学重点实验室, 上海 200025)

**摘要:** 自然杀伤 (natural killer, NK) 细胞和自然杀伤 T (natural killer T, NKT) 细胞是参与机体抗病毒免疫和肿瘤免疫的两群淋巴细胞亚群, 是介导先天性免疫 (innate immunity) 应答和调节适应性免疫 (adaptive immunity) 应答的重要效应细胞。近年来, 随着对 NK 细胞和 NKT 细胞及其转录调控因子研究的不断深入, NK 细胞和 NKT 细胞的发育机制逐步被阐明, 这将为提高 NK 细胞和 NKT 细胞的抗病毒和肿瘤免疫疗效提供新的策略。

**关键词:** 自然杀伤细胞; 自然杀伤 T 细胞; 发育; 转录因子

**中图分类号:** Q25; R392; R730.51 **文献标识码:** A

## Transcriptional regulation of natural killer cell and natural killer T cell development

ZHANG Xiu-Feng<sup>1,2</sup>, ZHOU Cui-Hong<sup>2</sup>, GAO Hong-Xiang<sup>2</sup>, ZHANG Yan<sup>2\*</sup>, YUAN Jin-Duo<sup>1</sup>

(1 College of Life Sciences, Shandong Normal University, Ji'nan 250014, China; 2 Key Laboratory of Molecular Virology & Immunology, Institut Pasteur of Shanghai, Shanghai Institutes for Biological Sciences, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200025, China)

**Abstract:** Natural killer (NK) cells and natural killer T (NKT) cells are two subsets of lymphocytes that play critical roles in anti-tumor and anti-viral immunity. And NK cells and NKT cells are the important effector cells in innate immunity and adaptive immunity. Recent progress have begun to reveal the transcriptional regulation of NK and NKT cells development, and will benefit the clinical application of NK and NKT cell based therapeutic strategies against tumor and viral infections.

**Key words:** natural killer cell; natural killer T cell; development; transcription factor

### 1 NK细胞亚群

自然杀伤 (natural killer, NK) 细胞是参与机体抗病毒免疫和肿瘤免疫的重要免疫效应细胞, 是先天性免疫的第一道天然防线<sup>[1]</sup>。NK 细胞主要在骨髓中发育成熟, 其分布具有组织特异性。在外周血中, NK 细胞占淋巴细胞总数的 5%~10%。此外, 淋巴结、骨髓、脾脏、肝脏和肺脏中均有 NK 细胞分布<sup>[2]</sup>。NK 细胞具有细胞毒性, 无需抗原预先致敏即可发挥细胞毒作用杀伤靶细胞, 并可以分泌多种细胞因子及趋化因子, 调节其他免疫细胞的功能。NK 细胞不仅参与先天性免疫应答, 还参与适应性免疫的免疫应答, 在抗病毒免疫、肿瘤免疫, 以及

清除异己细胞中均发挥重要作用<sup>[2]</sup>。

### 2 NKT细胞亚群

自然杀伤 T (natural killer T, NKT) 细胞是一群细胞表面既有 T 细胞受体 (TCR) 又有 NK 细胞受体的淋巴细胞亚群<sup>[3]</sup>。NKT 细胞的分布与 NK 细胞分布相似, 也具有组织特异性, 在各组织, 如肝脏、骨髓、脾脏、淋巴结、外周血、肺脏和胸腺中所占

收稿日期: 2011-01-05; 修回日期: 2011-03-01

基金项目: 国家自然科学基金项目(30971672)

\*通讯作者: E-mail: yan\_zhang@sibs.ac.cn; Tel: 021-54653078

比例各不相同<sup>[4]</sup>。NKT细胞表面的TCR可以识别由胸腺细胞表面的CD1d分子(非经典MHC I类分子)所提呈的糖脂类抗原,并能够分泌大量细胞因子,参与机体的先天性免疫和适应性免疫<sup>[5]</sup>。NKT细胞在抗病毒免疫、肿瘤免疫,以及自身免疫性疾病中也发挥着重要作用。NKT细胞可分为3个亚群<sup>[3]</sup>:(1) Type I: 恒定型NKT细胞(iNKT, invariant NKT cell)亚群,表达恒定的TCR受体( $\alpha$ 链:小鼠中是V $\alpha$ 14-J $\alpha$ 18,人中是V $\alpha$ 24-J $\alpha$ 18;  $\beta$ 链:小鼠中是V $\beta$ 8.2、V $\beta$ 7或V $\beta$ 2,人中是V $\beta$ 11),可以结合胸腺细胞表面的CD1d分子所递呈的半乳糖苷基神经酰胺( $\alpha$ -GalCer)类糖脂类抗原;(2) Type II: CD1d依赖的NKT细胞亚群,含有不同的非Va14 TCR亚基;(3) Type III: CD1d不依赖的NKT细胞亚群,含有不同的TCR重排亚基。大部分的NKT细胞是Type I型NKT细胞,故本文主要是介绍Type I型NKT细胞。

### 3 NK细胞和NKT细胞发育的转录调控

#### 3.1 NK细胞发育的转录调控

NK细胞的发育,可分为3个阶段<sup>[2]</sup>,如图1所示:(1)NKp(NK cell precursors)阶段,其分子表面标志为CD122<sup>+</sup>和NKG2D<sup>+</sup>;(2)iNK(immature NK cells)阶段,其分子表面标志为CD122<sup>+</sup>、NKG2D<sup>+</sup>、NK1.1<sup>+</sup>、CD94<sup>+</sup>、Ly49<sup>+</sup>和NKp46<sup>+</sup>;(3)mNK(mature NK cells)阶段,其分子表面标志为CD122<sup>+</sup>、NKG2D<sup>+</sup>、NK1.1<sup>+</sup>、CD94<sup>+</sup>、Ly49<sup>+</sup>、DX5<sup>+</sup>、CD27、CD11b<sup>+</sup>和CD43<sup>+</sup>。

在NK细胞发育过程中,存在参与调控NK细胞发育的多种转录因子,如作用于CLP(common

lymphoid progenitors)至NKP阶段的转录因子Ets-1、PU.1、Ikaros和Id2,作用于NK至iNK阶段的转录因子Gata3、T-bet、IRF-2、E4BP4和TOX,作用于iNK至mNK阶段的转录因子MEF、MITF和CEBP- $\gamma$ 。下面分别介绍各转录因子在NK细胞发育分化中的功能。

Ets-1,是Ets转录因子家族的成员,它含有一个保守的DNA结合区(Ets区),该区与靶基因启动区结合后调节基因转录<sup>[6]</sup>。Barton等<sup>[6]</sup>研究发现,Ets-1<sup>-/-</sup>小鼠的许多组织如骨髓、脾脏和淋巴结中NK细胞数量显著减少,表明Ets-1在NK细胞的发育过程中起到重要作用。此外,缺失Ets-1后的NK细胞的细胞杀伤能力和产生细胞因子的能力也有严重缺陷。

PU.1,是Ets家族中另外一种重要的转录因子。与Ets-1相似,PU.1蛋白的C末端结合区域也含有保守的DNA结合区进而调节基因转录。Colucci等<sup>[7]</sup>研究发现,PU.1参与了NK前体细胞的发育调控,当将PU.1<sup>-/-</sup>的胚肝细胞(含有造血干细胞)移植入Rag2/ $\gamma$ c<sup>-/-</sup>免疫缺陷小鼠进行造血系统重建时,产生NKP细胞的数目显著减少,但是PU.1<sup>-/-</sup>NK细胞的细胞杀伤能力却不受影响。

Ikaros,属于Ikaros锌指蛋白转录因子家族(Ikaros zinc-finger family)。Boggs等<sup>[8]</sup>发现,在体外Ikaros<sup>-/-</sup>胚肝细胞无法有效地分化成有功能的NKP细胞。然而关于Ikaros是作用于NKP阶段还是NK细胞发育和分化的其他阶段(iNK stage、mNK stage),仍然不十分清楚。利用Ikaros<sup>-/-</sup>胚肝细胞进行造血系统重建,进而检测NK细胞的发育,将会有助于回答这一问题。

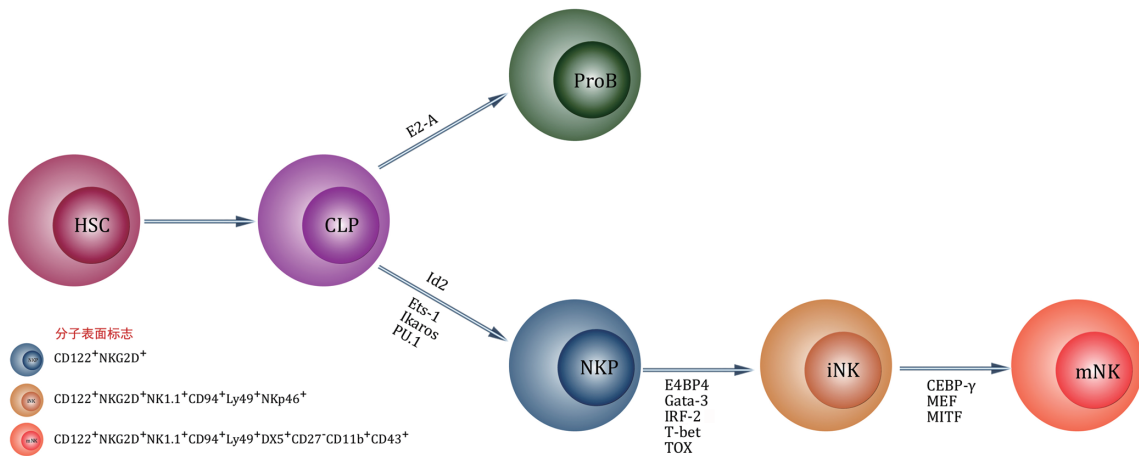


图1 NK细胞发育转录调控示意图

Id2(inhibitor-of-DNA-binding-2), 属于 DNA 结合抑制因子家族成员, 具有 4 个高度保守的螺旋—环—螺旋 (helix-loop-helix, HLH) 结构域。Yokota 等<sup>[9]</sup> 研究发现, Id2 主要是通过 HLH 结构域形成二聚体, 从而抑制 E 蛋白转录因子 (如 E2A、E2-2 和 HEB) 的活性。他们通过分析 Id2<sup>-/-</sup> 小鼠, 发现其骨髓中 NKP 细胞的数目明显减少。然而, Boos 等<sup>[10]</sup> 的研究却发现, Id2 的缺失并不影响骨髓中 NKP 细胞的数量, 而是引起 mNK 细胞数量的减少。Id2 对 NK 细胞发育的影响是通过对 E 蛋白活性的调控实现的。

Gata-3, 属于 GATA 转录因子家族成员, 含有 2 个 GATA 型锌指结构的 DNA 结合结构域, 以高亲和力结合于共同序列进而调节基因转录。Samson 等<sup>[11]</sup> 研究发现, 尽管 Gata-3 缺失后并不直接影响 NK 细胞的发育, 但 NK 细胞表现得相对不成熟。有趣的是, 虽然 Gata-3<sup>-/-</sup> NK 细胞的细胞杀伤毒性表现正常, 但其产生  $\gamma$  型干扰素 (IFN- $\gamma$ ) 的能力显著降低, 无法有效控制李斯特杆菌 (*Listeria monocytogenes*) 的感染。此外, Gata-3 缺失后, NK 细胞向肝脏的归巢 (homing) 能力也减弱。

T-bet(T-box expressed in T cells), 属于 T-box 转录因子家族成员, 含有 T-box 结构域。Townsend 等<sup>[12]</sup> 发现, T-bet 对 NK 细胞的成熟起着重要的促进作用。T-bet<sup>-/-</sup> 小鼠外周淋巴组织中成熟 NK 细胞显著减少, 与此同时 T-bet 缺失的 NK 细胞的增殖与凋亡都显著增加。此外, 造血系统重建实验的结果显示, T-bet 缺失后造成的 NK 细胞的异常是由细胞内的缺陷所致, 而非由于环境的原因。

IRF-2(interferon regulatory factor-2), 属于干扰素调节因子家族成员。Lohoff 等<sup>[13]</sup> 与 Taki 等<sup>[14]</sup> 的研究均发现虽然 IRF-2<sup>-/-</sup> 小鼠 NK 细胞发育异常, IRF-2<sup>-/-</sup> 小鼠骨髓中的 NK 细胞较多地表达 mNK 细胞的表面标志物, 这种异常也是由细胞内的缺陷所致, 而非由于环境造成。此外, Taki 等<sup>[14]</sup> 还发现 IRF-2<sup>-/-</sup> 的 NK 细胞产生 IFN- $\gamma$  的能力显著降低。不同的是, Lohoff 等<sup>[13]</sup> 发现 IRF-2<sup>-/-</sup> 的 NK 细胞的细胞杀伤毒性有严重缺陷, 然而 Taki 等<sup>[14]</sup> 的结果却显示 IRF-2<sup>-/-</sup> NK 细胞的细胞杀伤毒性并无改变<sup>[14]</sup>。

MEF(myeloid ELFl-like factor), 也是 Ets 家族中最重要的转录因子, 含有一个保守的 DNA 结合区 (Ets 区), 该区与靶基因启动区结合后调节基因转录。Lacorazza 等<sup>[15]</sup> 研究发现, MEF<sup>-/-</sup> 小鼠脾脏中 NK 细胞的数量显著减少, 而且其细胞杀伤毒性

也显著降低。MEF 还可以结合到穿孔素 (perforin) 的启动子区域, 从而调节 NK 细胞中穿孔素的表达, 最终影响 NK 细胞的细胞杀伤毒性。

MITF(microphthalmia-associated transcription factors), 即小眼畸形相关转录因子, 通过碱性螺旋—环—螺旋亮氨酸拉链 (basic helix-loop-helix-leucine zipper, bHLH-Zip) 结构域调控基因表达。通过对一种含有 MITF 天然突变小鼠品系 (mi 小鼠) 的分析, Ito 等<sup>[16]</sup> 发现 MITF 通过调节 NK 细胞中穿孔素的表达, 从而影响 NK 细胞的细胞杀伤毒性。

CEBP- $\gamma$ (CCAAT/enhancer-binding protein- $\gamma$ ), 属于亮氨酸拉链转录因子家族成员, 该家族含有一个高度保守的亮氨酸拉链结构域。Kaisho 等<sup>[17]</sup> 通过对 CEBP- $\gamma$ <sup>-/-</sup> 小鼠的研究发现, CEBP- $\gamma$  缺失后 NK 细胞数量没有显著的变化, 但是 NK 细胞的细胞杀伤毒性和产生 IFN- $\gamma$  的能力显著减弱。

Gascoyne 等<sup>[18]</sup> 与 Kamizono 等<sup>[19]</sup> 几乎同时发现了一类锌指蛋白家族转录因子家族成员 E4BP4(NFIL3) 参与了 NK 细胞发育的调控。E4BP4<sup>-/-</sup> 小鼠的脾脏、骨髓和外周血中 NK 细胞数量显著减少, 同时 E4BP4<sup>-/-</sup> 小鼠 NK 细胞的杀伤毒性与产生 IFN- $\gamma$  的能力也显著减弱。Gascoyne 等<sup>[18]</sup> 进一步的研究发现, E4BP4 作用于 Id2 的上游, 在 E4BP4<sup>-/-</sup> 的骨髓造血干细胞中过表达 Id2 可以重新诱导 NK 细胞的生成。

Aliahmad 等<sup>[20]</sup> 发现转录因子 TOX(thymocyte selection-associated high-mobility group box protein) 也参与了对 NK 细胞发育的调控。在 TOX<sup>-/-</sup> 小鼠的骨髓中, 尽管 NKP 的数量正常, 但 iNK 和 mNK 细胞的数目, 尤其是 mNK 的数目显著减少。与此同时, TOX<sup>-/-</sup> 小鼠的 NK 细胞的杀伤毒性显著减弱。

上述参与调控 NK 细胞发育的转录因子, 往往也参与了对其他多种细胞发育的调控。是否存在只参与调控 NK 细胞发育的特异性的转录因子目前尚不清楚。

### 3.2 NKT细胞发育的转录调控

NKT 细胞的发育, 可分为 4 个阶段<sup>[5]</sup> (如图 2 所示): (1) stage0 阶段, 其分子表面标志为 CD24<sup>hi</sup>、CD44<sup>lo</sup> 和 NK1.1<sup>-</sup>; (2) stage1 阶段, 其分子表面标记为 CD24<sup>lo</sup>、CD44<sup>lo</sup> 和 NK1.1<sup>-</sup>; (3) stage2 阶段, 其分子表面标记为 CD24<sup>lo</sup>、CD44<sup>hi</sup> 和 NK1.1<sup>-</sup>; (4) stage3 阶段, 其分子表面标记为 CD24<sup>lo</sup>、CD44<sup>hi</sup> 和 NK1.1<sup>+</sup>。此外, 在 NKT 细胞发育的 stage2~stage3 阶段, 胸腺中 stage2 阶段的 NKT 细胞有胸腺内

(intra-thymus) 和外周 (periphery) 两种发育途径<sup>[4,5]</sup>。

NKT 细胞的发育和成熟依赖于胸腺, 许多调控胸腺 T 细胞发育的转录因子同时也参与了对 NKT 细胞发育的转录调控; 另外, 一些调控 NK 细胞发育的转录调控因子也参与了 NKT 细胞的发育调控。尽管如此, 依然存在能够相对特异性地调控 NKT 细胞发育的转录因子。总之, 在 NKT 细胞发育过程中, 存在参与调控 NKT 细胞发育的多种转录因子, 如作用于 stage0 阶段之前的转录因子有 HEB、ROR $\gamma$ t、c-Myb、Runx1、TOX 和 Fra2; 作用于 stage0 至 stage1 阶段的转录因子有 c-Myc、Egr2、Gata-3、NF- $\kappa$ B 和 ThPOK; 作用于 stage1 至 stage2 阶段的转录因子有 c-Myc、NF- $\kappa$ B 和 PLZF; 作用于 stage2 至 stage3 阶段的转录因子, 胸腺内发育阶段有 c-Myc、NF- $\kappa$ B、T-bet 和 BATF, 外周发育阶段有 c-Myc、NF- $\kappa$ B、T-bet、Gata-3、Id2 和 BATF。

HEB, 属于 E 蛋白家族转录因子成员, 具有碱性螺旋—环—螺旋 (basic helix-loop-helix, bHLH) 结构, 在 stage0 阶段高表达, 在 stage1~3 阶段表达减弱。通过分析条件型 HEB 基因敲除小鼠, D`Cruz 等<sup>[21]</sup>发现 HEB 缺失后, NKT 细胞 TCR 的 V $\alpha$ 14-J $\alpha$ 18 无法发生重排, 其发育被阻断在 stage0 阶段。当引入 V $\alpha$ 14-J $\alpha$ 18 或者 Bcl-x<sub>L</sub> 转基因后, HEB 基因缺失的 NKT 细胞的发育可以恢复。

ROR $\gamma$ t(retinoid-related orphan receptor gamma t), 即维甲酸受体相关孤儿受体  $\gamma$ t, 它对 NKT 细胞发育早期阶段有重要作用。ROR $\gamma$ t 缺失后, DP(CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>) 阶段的 V $\alpha$ 14-J $\alpha$ 18 的 TCR $\alpha$  的重排受到抑制, 进而影响 NKT 细胞的发育<sup>[22,23]</sup>。此外, Bezradica 等<sup>[22]</sup>认为, 当引入 V $\alpha$ 14-J $\alpha$ 18 或者 Bcl-x<sub>L</sub> 转基因后, ROR $\gamma$ t 基因缺失的 NKT 细胞的发育可

以恢复。

c-Myb, 属于 Myb 家族成员, 含有 DNA 结合蛋白结构域。Hu 等<sup>[24]</sup>分析条件型 c-Myb 基因敲除小鼠, 发现 c-Myb 为 DP(CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>) 阶段的 TCR $\alpha$  的重排所必需。Bcl-x<sub>L</sub> 转基因可以恢复 c-Myb 基因敲除小鼠胸腺中 DP(CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>) 阶段的 TCR $\alpha$  的重排, 但是无法恢复 NKT 细胞的发育, V $\alpha$ 14-J $\alpha$ 18 转基因只能部分恢复 c-Myb 基因敲除小鼠 NKT 细胞的发育。

Runx1(Runt related transcription factor 1), 属于 Runx 转录因子蛋白家族中的成员, 它在 NKT 细胞的发育早期起着重要作用。Egawa 等<sup>[23]</sup>研究发现, Runx1 缺失后, NKT 细胞发育被阻断在 stage0 阶段, 进而影响 NKT 细胞的发育。

TOX(thymocyte selection-associated high-mobility group box protein), 为 DNA 结合因子。Aliahmad 和 Kaye<sup>[25]</sup>的研究显示, TOX<sup>-/-</sup> 小鼠胸腺中 NKT 细胞发育早期的细胞数目明显减少, 表明 TOX 为 NKT 细胞早期发育所必需。

Fra2(Fos-related antigen 2), 属于碱性亮氨酸拉链转录因子激活蛋白 1(AP-1) Fos 蛋白家族转录因子成员。Lawson 等<sup>[26]</sup>研究发现, Fra2<sup>-/-</sup> 小鼠胸腺中的 NKT 细胞发育早期的细胞数目明显增多, 而且 NKT 细胞的活性也增强, 表明 Fra2 是调控 NKT 细胞早期发育的负调控因子。

PLZF(promyelocytic leukemia zinc-finger transcription factor), 即早幼粒细胞白血病锌指蛋白, 含有 BTB(broad-complex tramtrack and bric-a-brac) 和 ZF(zinc-finger) 结构域, 在 NKT 细胞中高表达。PLZF<sup>-/-</sup> 小鼠胸腺中处于 stage0 与 stage1 阶段的 NKT 细胞数量正常, 但处于 stage2 与 stage3 阶段的 NKT

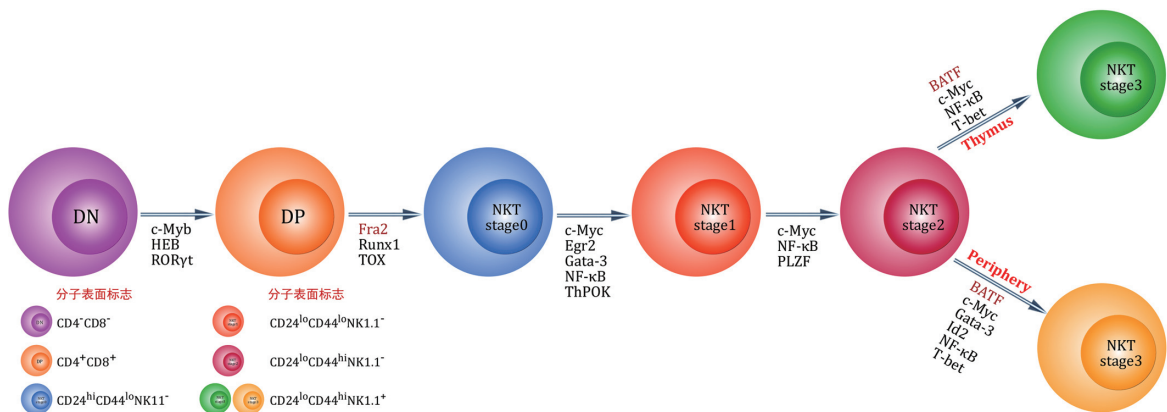


图2 NKT细胞发育转录调控示意图

细胞数量急剧减少<sup>[27,28]</sup>。然而, PLZF<sup>-/-</sup>小鼠的外周淋巴结中NKT细胞的数量却显著增加<sup>[27]</sup>。在激活条件下, PLZF<sup>-/-</sup>小鼠NKT细胞产生的IL-4与INF- $\gamma$ 的量都明显降低<sup>[28]</sup>。

NF- $\kappa$ B家族的转录因子也参与了NKT细胞发育的调控。NF- $\kappa$ B1与RelA、RelB缺失后, NKT细胞发育均被阻滞在stage2至stage3阶段之间, 胸腺和外周的iNKT细胞数目减少<sup>[29-31]</sup>。Sivakumar等<sup>[31]</sup>研究发现, RelB则是通过胸腺中的基质细胞实现对NKT细胞发育的调控。

Egr2(early growth response transcription factors2), 即早期生长应答转录因子2, 它位于钙依赖信号途径中转导因子钙调磷酸酶(calcineurin)和转录因子活化T细胞核因子NFAT(nuclear factor of activated T cells)的下游。Lazarevic等<sup>[32]</sup>研究发现, Egr2<sup>-/-</sup>小鼠的NKT细胞在stage0阶段发育正常, 但在stage1~3阶段的数目明显减少。此外, Egr2<sup>-/-</sup>小鼠中的NKT细胞的增殖与凋亡都显著增加。

Kim等<sup>[33]</sup>研究发现, Gata-3也对NKT细胞发育起重要作用。Gata-3<sup>-/-</sup>小鼠的脾脏和肝脏中NKT细胞的数量显著减少, 而且胸腺中CD4<sup>+</sup>NKT细胞的数目也明显减少。Gata-3还调控外周NKT细胞的成熟。

ThPOK(T-helper-inducing POZ/Krüppel-like factor), 属于BTB-POZ锌指蛋白家族的转录因子。Engel等<sup>[34]</sup>研究发现, ThPOK突变小鼠的NKT细胞上CD4的表达缺失, 而且NKT细胞产生IL-4与INF- $\gamma$ 的量都明显降低。

c-Myc, 为bHLH-Zip转录因子。c-Myc缺失后, 正常T细胞的发育影响较小, 然而NKT细胞在stage2和stage3阶段的发育受阻<sup>[35,36]</sup>。

T-bet对NKT细胞发育也起着重要作用。T-bet缺失后, NKT细胞发育阻断于stage2阶段<sup>[12]</sup>, 并丧失了产生INF- $\gamma$ 和杀伤靶细胞的功能<sup>[12,37]</sup>。

Monticelli等<sup>[38]</sup>研究发现, Id2虽然不调控胸腺中NKT细胞的发育和成熟, 但Id2缺失后, 肝脏和骨髓中成熟NKT细胞的数目明显减少, 表明Id2为外周NKT细胞的成熟所必需。

BATF(B cell-activating transcription factor), 属于碱性亮氨酸拉链转录因子激活蛋白1(AP-1)转录因子家族成员。Zullo等<sup>[39]</sup>研究发现, BATF转基因小鼠的胸腺、脾脏和肝脏中NKT细胞的发育和成熟受阻, 表明BATF是抑制NKT细胞发育成熟的转录因子。

## 4 总结与展望

由于NKT细胞的发育主要在胸腺中, 因此一些调控T细胞早期发育的转录因子, 如c-Myb、HEB、ROR $\gamma$ t、Runx1和TOX等, 也同样调控NKT细胞在胸腺的发育。NKT细胞在其特异性的TCR受体基因在胸腺中完成重排之后, 开始其细胞扩增过程并开始表达与NK细胞相似的表面分子标志, 预示着NK细胞与NKT细胞的发育也受类似的机制调控。事实上, 在转录调控因子中, 人们就已经发现一些同时调控NK细胞和NKT细胞发育的转录因子, 如Id2、Gata-3、T-bet和TOX等。此外, 尽管人们已经寻找到许多调节NK与NKT细胞发育的转录因子, 但是对于这些转录因子在调控NK、NKT细胞发育过程中的具体的分子机制, 以及这些转录因子在调控NK、NKT细胞发育过程中的相互协同作用或上下游的关系的研究依然处于初级阶段, 加强这方面的研究将会是这一领域未来重要的研究方向。值得一提的是, 研究NK与NKT细胞的发育调控, 离不开各种动物模型的制备与分析, 随着对更多基因敲除小鼠模型的构建与分析, 相信未来会有更多的调控NK与NKT细胞的转录因子被发现, 更深层次的调控NK与NKT细胞发育的作用机制会被阐明, 最终为利用NK细胞和NKT细胞实现在临床上抗病毒和抗肿瘤免疫治疗提供新的思路与策略。

## [参 考 文 献]

- [1] Ramirez K, Kee BL. Transcriptional regulation of natural killer cell development. *Curr Opin Immunol*, 2010, 22(2): 193-8
- [2] Di Santo JP. Natural killer cell developmental pathways: a question of balance. *Annu Rev Immunol*, 2006, 24: 257-86
- [3] D'Cruz LM, Yang CY, Goldrath AW. Transcriptional regulation of NKT cell development and homeostasis. *Curr Opin Immunol*, 2010, 22(2): 195-205
- [4] Godfrey DL, Stankovic S, Baxter AG. Raising the NKT cell family. *Nat Immunol*, 2010, 11(3): 197-206
- [5] Das R, Sant'Angelo DB, Nichols KE. Transcriptional control of invariant NKT cell development. *Immunol Rev*, 2010, 238(1): 195-215
- [6] Barton K, Muthusamy N, Fischer C, et al. The Ets-1 transcription factor is required for the development of natural killer cells in mice. *Immunity*, 1998, 9(4): 555-63
- [7] Colucci F, Samson SI, DeKoter RP, et al. Differential requirement for the transcription factor PU.1 in the generation of natural killer cells versus B and T cells. *Blood*, 2001, 97(9): 2625-32
- [8] Boggs SS, Trevisan M, Patrene K, et al. Lack of natural killer cell precursors in fetal liver of Ikaros knockout

- mutant mice. *Nat Immun Cell Growth Regul*, 1998, 16(4): 137-45
- [9] Yokota Y, Mansouri A, Mori S, et al. Development of peripheral lymphoid organs and natural killer cells depends on the helix-loop-helix inhibitor Id2. *Nature*, 1999, 397(6721): 702-6
- [10] Boos MD, Yokota Y, Eberl G, et al. Mature natural killer cell and lymphoid tissue-inducing cell development requires Id2-mediated suppression of E protein activity. *J Exp Med*, 2007, 204(5): 1119-30
- [11] Samson SI, Richard O, Tavian M, et al. GATA-3 promotes maturation, IFN- $\gamma$  production, and liver-specific homing of NK cells. *Immunity*, 2003, 19(5): 701-11
- [12] Townsend MJ, Weinmann AS, Matsuda JL, et al. T-bet regulates the terminal maturation and homeostasis of NK and  $V\alpha 14i$  NKT cells. *Immunity*, 2004, 20(4): 477-94
- [13] Lohoff M, Duncan GS, Ferrick D, et al. Deficiency in the transcription factor interferon regulatory factor (IRF)-2 leads to severely compromised development of natural killer and T helper type 1 cells. *J Exp Med*, 2000, 192(3): 325-36
- [14] Taki S, Nakajima S, Ichikawa E, et al. IFN regulatory factor-2 deficiency revealed a novel checkpoint critical for the generation of peripheral NK cells. *J Immunol*, 2005, 174(10): 6005-12
- [15] Lacorazza HD, Miyazaki Y, Di Cristofano A, et al. The ETS protein MEF plays a critical role in perforin gene expression and the development of natural killer and NK-T cells. *Immunity*, 2002, 17(4): 437-49
- [16] Ito A, Kataoka TR, Kim DK, et al. Inhibitory effect on natural killer activity of microphthalmia transcription factor encoded by the mutant *mi* allele of mice. *Blood*, 2001, 97(7): 2075-83
- [17] Kaisho T, Tsutsui H, Tanaka T, et al. Impairment of natural killer cytotoxic activity and interferon  $\gamma$  production in CCAAT/enhancer binding protein  $\gamma$ -deficient mice. *J Exp Med*, 1999, 190(11): 1573-82
- [18] Gascoyne DM, Long E, Veiga-Fernandes H, et al. The basic leucine zipper transcription factor E4BP4 is essential for natural killer cell development. *Nat Immunol*, 2009, 10(10): 1118-24
- [19] Kamizono S, Duncan GS, Seidel MG, et al. Nfil3/E4bp4 is required for the development and maturation of NK cells *in vivo*. *J Exp Med*, 2009, 206(13): 2977-86
- [20] Aliahmad P, de la Torre B, Kaye J. Shared dependence on the DNA-binding factor TOX for the development of lymphoid tissue-inducer cell and NK cell lineages. *Nat Immunol*, 2010, 11(10): 945-52
- [21] D'Cruz LM, Knell J, Fujimoto JK, et al. An essential role for the transcription factor HEB in thymocyte survival, Tcr $\alpha$  rearrangement and the development of natural killer T cells. *Nat Immunol*, 2010, 11(3): 240-9
- [22] Bezbradica JS, Hill T, Stanic AK, et al. Commitment toward the natural T(iNKT) cell lineage occurs at the CD4 $^+$ 8 $^+$  stage of thymic ontogeny. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102(14): 5114-9
- [23] Egawa T, Eberl G, Taniuchi I, et al. Genetic evidence supporting selection of the  $V\alpha 14i$  NKT cell lineage from double-positive thymocyte precursors. *Immunity*, 2005, 22(6): 705-16
- [24] Hu T, Simmons A, Yuan J, et al. The transcription factor c-Myb primes CD4 $^+$  CD8 $^+$  immature thymocytes for selection into the iNKT lineage. *Nat Immunol*, 2010, 11(5): 435-41
- [25] Aliahmad P, Kaye J. Development of all CD4 T lineages requires nuclear factor TOX. *J Exp Med*, 2008, 205(1): 245-56
- [26] Lawson VJ, Maurice D, Silk JD, et al. Aberrant selection and function of invariant NKT cells in the absence of AP-1 transcription factor Fra-2. *J Immunol*, 2009, 183(4): 2575-84
- [27] Savage AK, Constantinides MG, Han J, et al. The transcription factor PLZF directs the effector program of the NKT cell lineage. *Immunity*, 2008, 29(3): 391-403
- [28] Kovalovsky D, Uche OU, Eladad S, et al. The BTB-zinc finger transcriptional regulator PLZF controls the development of invariant natural killer T cell effector functions. *Nat Immunol*, 2008, 9(9): 1055-64
- [29] Stanic AK, Bezbradica JS, Park JJ, et al. NF- $\kappa$ B controls cell fate specification, survival, and molecular differentiation of immunoregulatory natural T lymphocytes. *J Immunol*, 2004, 172(4): 2265-73
- [30] Vallabhapurapu S, Powolny-Budnicka I, Riemann M, et al. Rel/NF- $\kappa$ B family member RelA regulates NK1.1 $^-$  to NK1.1 $^+$  transition as well as IL-15-induced expansion of NKT cells. *Eur J Immunol*, 2008, 38(12): 3508-19
- [31] Sivakumar V, Hammond KJ, Howells N, et al. Differential requirement for Rel/nuclear factor  $\kappa$ B family members in natural killer T cell development. *J Exp Med*, 2003, 197(12): 1613-21
- [32] Lazarevic V, Zullo AJ, Schweitzer MN, et al. The gene encoding early growth response 2, a target of the transcription factor NFAT, is required for the development and maturation of natural killer T cells. *Nat Immunol*, 2009, 10(3): 306-13
- [33] Kim PJ, Pai SY, Brigl M, et al. GATA-3 regulates the development and function of invariant NKT cells. *J Immunol*, 2006, 177(10): 6650-9
- [34] Engel I, Hammond K, Sullivan BA, et al. Co-receptor choice by  $V\alpha 14i$  NKT cells is driven by Th-POK expression rather than avoidance of CD8-mediated negative selection. *J Exp Med*, 2010, 207(5): 1015-29
- [35] Dose M, Sleckman BP, Han J, et al. Intrathymic proliferation wave essential for  $V\alpha 14^+$  natural killer T cell development depends on c-Myc. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106(21): 8641-6
- [36] Mycko MP, Ferrero I, Wilson A, et al. Selective requirement for c-Myc at an early stage of  $V\alpha 14i$  NKT cell development. *J Immunol*, 2009, 182(8): 4641-8
- [37] Matsuda JL, Zhang Q, Ndonge R, et al. T-bet concomitantly controls migration, survival, and effector functions during the development of  $V\alpha 14i$  NKT cells. *Blood*, 2006, 107(7): 2797-805
- [38] Monticelli LA, Yang Y, Knell J, et al. Transcriptional regulator Id2 controls survival of hepatic NKT cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106(46): 19461-6
- [39] Zullo AJ, Benlagha K, Bendelac A, et al. Sensitivity of NK1.1-negative NKT cells to transgenic BATF defines a role for activator protein-1 in the expansion and maturation of immature NKT cells in the thymus. *J Immunol*, 2007, 178(1): 58-66