

Corticotropin-Releasing Hormone (CRH)에 의한 인간 자연 살해 세포(NK-92MI)의 Migration 억제

¹숙명여자대학교 이과대학 생명과학과 면역학실험실, ²성균관대학교 의과대학 성형외과학교실

천소영^{1,2} · 방사익² · 조대호¹

Inhibition of Cell Migration by Corticotropin-Releasing Hormone (CRH) in Human Natural Killer Cell Line, NK-92MI

Soyoung Cheon^{1,2}, Saik Bang² and Daeho Cho¹

¹Department of Life Science, Sookmyung Women's University, ²Department of Plastic Surgery, Samsung Medical Center, Sunbkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

ABSTRACT

Background: Natural killer (NK) cells are CD3 (-) CD14 (-) CD56 (+) lymphocytes. They play an important role in the body's innate immune response. They can induce spontaneous killing of cancer cells or virus-infected cells via the Fas/Fas ligand or the granzyme/perforin systems. The corticotropin-releasing hormone (CRH) is an important regulator for the body's stress response. It promotes proliferation and migration of various cancer cells through the CRH type 1 receptor under stress, and also inhibits NK or T cell activity. However, the relationship of CRH and NK cell migration to the target has not been confirmed. Herein, we study the effect of CRH on NK cell migration. **Methods:** We used the human NK cell line, NK-92MI, and tested the expression of CRH receptor type 1 on NK-92MI by RT-PCR. This was to examine the effect of CRH on tumor and NK cell migration, thus NK cells (NK-92MI) were incubated with or without CRH and then each CRH treated cell's migration ability compared to that of the CRH untreated group. **Results:** We confirmed that CRH receptor type 1 is expressed in NK-92MI. CRH can decrease NK cell migration in a time-/dose-dependent manner. **Conclusion:** These data suggest CRH can inhibit NK cell migration to target cells. (*Immune Network* 2005;5(4):247-251)

Key Words: Corticotropin releasing hormone (CRH), NK cell, migration

서 론

자연 살해 세포는 혈액 전체의 림프구 중 약 10%를 차지하는 CD3(-)CD14(-)CD56(+) 세포이고, 큰 과립을 가지고 있는 세포로서 선천성 면역 반응(innate immune response), 즉 숙주의 질병에 대한 초기 방어 시스템에 중요한 역할을 한다(1,2). 특히 세포 매개성 면역 반응을 유도하여 Fas/Fas ligand system이나 granzyme/perforin, TNF-α 등을 통하여 암세포나 바이러스에 감염된 세포를 공격하여 spontaneous killing을 유도한다(3).

이와 같이 자연 살해 세포가 면역 방어 시스템을 작동시키는 데에는 바이러스가 감염된 장소나, 암의 발생 부위에 이동하는 과정이 필요하게 되는데, 이러한 migration 과정은 다양한 분자들이 영향을 미치는 복잡한 과정이다. 자연 살해 세포뿐 아니라 대부분의 면역 세포가 특정 감염 장소로 이동하기 위해서는 adhesion molecule들이 중요하게 작용하여 세포들이 endothelial 세포에 약하게 붙어 천천히 이동하게 하다가 감염 등이 일어나 세

책임저자 : 조대호, 숙명여자대학교 제2 창학캠퍼스 B186호
☎ 140-742, 서울특별시 용산구 청파동 2가 53-12
Tel: 02-710-9416, Fax: 02-6359-6789
E-mail: cdhkor@sookmyung.ac.kr

이 논문은 2004년도 한국학술진흥재단의 지원에 의하여 연구되었음(KRF-2004-042-E00055).

포가 활성화되면 더욱 강한 adhesion molecule이 작용하여 endothelial 세포에 더욱 단단하게 붙어있게 하고 세포는 endothelial 세포 사이로 migration하게 된다(4). Adhesion molecule 외에도 chemokine 등에 의해 chemokine receptor를 발현하는 세포가 주화성을 일으켜 더욱 활발한 migration을 하게 된다. 특히나 세포를 둘러싸고 있는 세포 외 기질을 통과하기 위해서는 이런 기질들을 분해할 수 있는 효소가 필요한데, 자연 살해 세포에서는 CXCR4, CCR7와 같은 chemokine receptor를 물론이며, metalloproteinase-2 (MMP-2), metalloproteinase-9 (MMP-9)과 같은 효소가 많이 발현하고 있으며 이런 단백질들이 자연 살해 세포의 migration에 중요한 역할을 한다고 보고되고 있다(5-8).

스트레스는 현대인들의 많은 질병에 중요한 원인으로 작용하는 것으로, 스트레스를 받으면 여러 가지 면역 체계가 약화되면서 질병에 대한 적절한 방어를 유도하지 못하고 질병에 걸리게 된다. 특히, 스트레스를 뇌의 시상하부에서 인식하면 스트레스 반응의 중요한 조절자 역할을 하는 corticotrophin-releasing hormone (CRH)을 분비하고 되고 이것이 뇌하수체의 adenocorticotrophic hormone (ACTH)의 분비를 유도하여 생리적인 여러 가지 스트레스 반응을 일으키게 한다(9). 이런 스트레스 반응은 주로 CRH receptor의 두 가지 type 중 type 1을 통하여 면역 세포, 특히 자연 살해 세포나 T 세포의 target 세포를 죽이는 능력이 감소한다고 보고되고 있으며(10,11), 알츠하이머 병이나 파킨슨 병과 같은 퇴행성 신경 질환을 유도하고(12,13) 암세포의 경우에는 CRH가 세포의 migration을 촉진한다는 것이 보고되어 암의 전이에 스트레스가 중요하게 관여한다는 것을 증명하였다(14). 자연 살해 세포는 다른 세포와 비교하여 환경이나 스트레스에 민감하다고 알려졌으며, 스트레스를 받은 경우, 혈액 내의 자연 살해 세포 수가 감소되어 여러 가지 질병의 위험이 더욱 커진다고 하는데, 아직까지 자연 살해 세포가 target 세포로 이동하는데 스트레스가 어떤 역할을 하는지에 대해서는 거의 밝혀지지 않았고, 따라서 본 연구에서는 다양한 병원체에 대하여 killing할 수 있는 자연 살해 세포가 암세포나 바이러스 감염 부위 등으로 이동하는 과정에 스트레스 반응, 그 중에서 대표적인 스트레스 호르몬 CRH가 어떤 역할을 하는지 알고자 자연 살해 세포에서 CRH를 받아들일 수 있는 CRH receptor type 1이 발현하는지 확인하였고, CRH를 처리한 후에 CRH를 처리하지 않은 세포와의 migration 능력을 비교하였다.

재료 및 방법

세포 배양 및 시약. 인간 자연 살해 세포주인 NK-92MI는 ATCC (American Type Culture Collection, USA)에서 구입하여 2 mM L-glutamine, 20% 열-불활화시킨 FBS

(Fetal bovine serum)가 포함된 Alpha minimum essential medium (GIBCO BRL, USA)에서 배양하였으며 인간 위암 세포주인 MKN-28은 한국 세포주 은행에서 구입하여 2 mM L-glutamine, 10% 열-불활화시킨 FBS가 포함된 RPMI1640 medium (GIBCO BRL, USA)에서 배양하였고 배양 환경은 37°C, 5% CO₂ 상태를 유지시켜 주었다. 배양 기간 동안, 세포는 대수 성장기 상태를 유지하여 이 상태의 세포를 실험에 이용하였다.

RT-PCR. 인간 자연 살해 세포주인 NK-92MI와 CRH-R1의 양성 대조군으로 사용한 인간 위암 세포주인 MKN-28에서 easy blue (Intron, Korea)를 이용하여 total RNA를 분리하고, RNA의 purity와 양을 측정 후, RNA 5µg를 이용하여 역전사 과정을 거쳐 cDNA를 합성하였다. 합성한 cDNA를 CRH receptor type 1 primer (sense, 5'-ATT GGG AAG CTG TAC TAC GA-3'; antisense, 5'-TTT CAC AGC CTT CCT GTA CT-3'; target size, 183 bp)와 β -actin primer (sense, 5'-TAG GGG GGT TCA CCC ACA CTG TGC CCC ATC TA-3'; antisense, 5'-CTA GAA GCA TTT GCG GTG GAC CGA TGG AGG G-3'; target size, 661 bp)를 각각 사용하여 PCR을 시행하였으며, 각각의 PCR 조건은 CRH receptor type 1의 경우, 95°C에서 1분, 56°C에서 1분, 72°C에서 1분으로 40회 반복하였으며, β -actin의 경우, 94°C에서 30초, 56°C에서 30초, 72°C에서 1분으로 30회 실시했다. PCR 반응 생성물은 2% agarose gel에서 전기영동하여 확인하였다.

Migration assay. 세포의 migration은 polycarbonate membrane을 가지고 있는 transwell을 이용하여 실험했다. NK-92MI 세포의 경우, 2×10^6 /ml의 세포를 serum이 포함된 배지에 풀어 각 insert당 100µl씩 넣어주고 CRH 처리 group에는 처리 농도에 맞게 CRH를 co-treatment해 주었으며, transwell의 lower chamber에는 FBS 20%가 포함된 배지를 600µl씩 넣어준 후, 37°C, 5% CO₂ 조건에서 migration 시간 동안 incubation시켰다. Migration 시간이 지난 후, insert에서 FBS가 포함된 lower chamber로 이동한 세포를 직접 trypan blue extraction 방법을 사용하여 counting하였다. MKN-28의 경우에는 7×10^5 /ml의 세포를 serum이 포함된 배지에 풀어 각 insert당 100µl씩 넣어주고 CRH 처리 group에 200 nM의 CRH를 co-treatment하여, 37°C, 5% CO₂ 조건에서 migration 시간 동안 incubation시켰고, migration 시간이 지난 후에 FBS 1%가 포함된 lower chamber로 insert의 membrane으로 이동한 세포를 crystal violet으로 염색하고, 이것은 1% acetic acid에 녹여 570 nm의 파장에서 측정하였다.

결 과

자연 살해 세포, NK-92MI의 CRH receptor type 1의 발현. 스트레스 반응에 주요하게 관여하는 CRH receptor

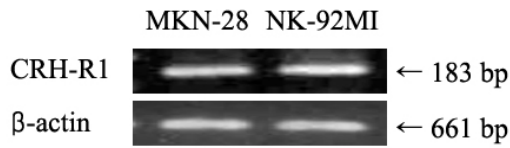


Figure 1. The expression of CRH receptor type 1 mRNA level in human natural killer cell line, NK-92MI. MKN-28 cells were used for positive control. Total RNA (5 µg) was isolated from NK-92MI and MKN-28 cells and examined for RT-PCR using CRH receptor type 1 and β-actin primers. Electrophoresis was performed on 2% agarose gel.

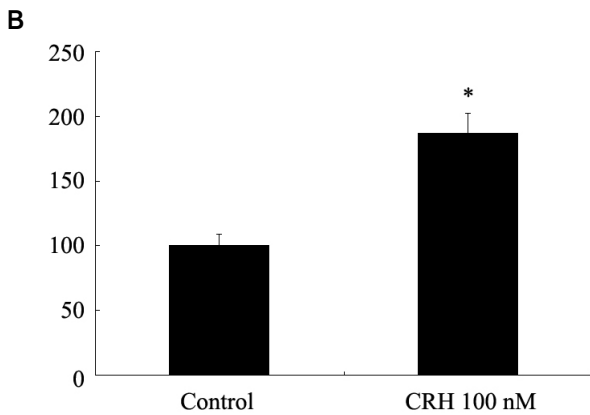
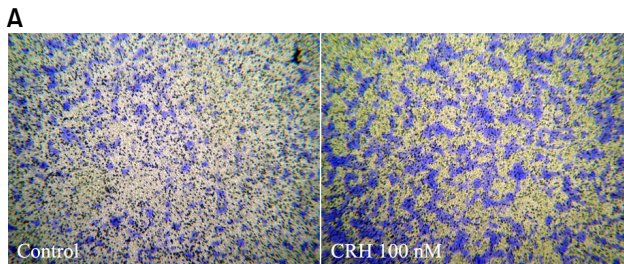


Figure 2. The enhancement of cell migration by CRH in gastric cancer cell line, MKN-28. MKN-28 cells (7×10^4) in 0.1 ml serum free media were placed in the insert with or without CRH 100 nM. Migration chamber was incubated at 37°C in CO₂ incubator for 48 h. Migrated cells were stained with crystal violet and then dissolved in 0.1% acetic acid. Product was measured at 570 nm (A) CRH-induced cell migration in MKN-28 by photography (magnification, $\times 100$). Left is control and right is CRH treated group. (B) CRH-induced cell migration in MKN-28 by bar graph. Data for bar graphs represent mean \pm SD. * $p < 0.05$ versus control.

type 1이 자연 살해 세포에 발현하는지 확인하기 위해 CRH-R1의 mRNA 수준을 RT-PCR로 확인하였다. CRH-R1이 발현한다고 보고된 MKN-28 세포를 양성 대조군으로 사용하여 비교한 결과(14), NK-92MI 세포에서도 CRH-R1이 높은 수준으로 발현하는 것을 확인하였고(Fig. 1), NK-92MI 세포에서도 CRH-R1을 통해 스트레스 반응을 통한 CRH가 작용할 수 있음을 알 수 있었다.

CRH에 의한 자연 살해 세포 migration의 감소. CRH가

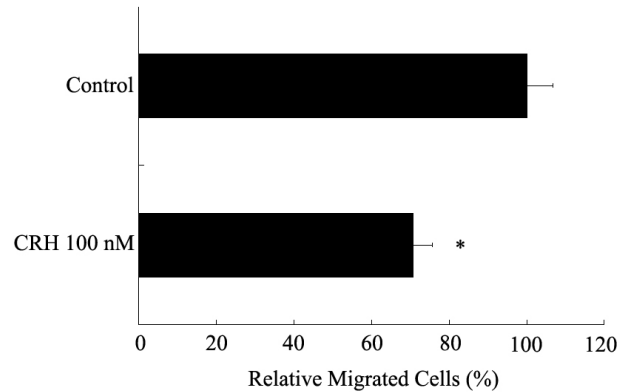


Figure 3. The inhibition of cell migration by CRH in human natural killer cell line, NK-92MI. NK-92MI cells (2×10^5) in 0.1 ml serum free media were placed in the insert with or without CRH 100 nM. Migration chamber was incubated at 37°C in CO₂ incubator for 24 h. Migrated cells were measured using trypan blue extraction. Data for bar graphs represent mean \pm SD. * $p < 0.05$ versus control.

면역세포의 migration에 어떤 영향을 미치는지 확인하기 앞서, CRH가 암과 같은 질병의 진행에 중요한 요소로 작용하며 특히 위암 세포의 migration을 유도하여 결과적으로 전이를 촉진시킬 수 있다고 보고되고 있어(14), 이를 확인하고자 위암 세포주인 MKN-28 세포에 CRH를 처리하여 CRH를 처리하지 않는 세포와 migration 능력을 비교하였다. 비교한 결과, 보고와 같이 CRH가 MKN-28 세포의 migration능력을 약 2배 정도 증가시키는 것을 확인하였다(Fig. 2). 다음으로, 스트레스 반응을 나타내는 CRH-R1을 발현하는 NK-92MI 세포의 migration에 CRH가 어떤 역할을 하는지 확인하기 위하여 CRH 100 nM을 transwell의 insert, 즉 upper chamber에 세포와 함께 co-treatment하고 24시간 동안 migration시켜 migration한 세포 수를 측정한 결과, 처리하지 않은 세포에 비해 약 25% 정도 migration이 감소하는 것을 확인할 수 있었다(Fig. 3).

CRH에 의해 자연 살해 세포의 migration이 감소하는 것이 시간 의존적으로 나타나는지 확인하기 위하여 역시 CRH를 100 nM을 세포에 co-treatment한 후, 12, 24, 36시간 동안 migration시키고, 각 시간대에 CRH를 처리하지 않은 세포와 migration 능력을 비교하였다. 그 결과, 12시간에는 CRH를 처리한 세포와 처리하지 않은 세포와 migration효과가 별 차이가 없는 것으로 나타났으나, 24시간에서 효과가 최대로 나타나 CRH를 처리한 세포가 현저하게 migration 능력이 감소하였으며, 36시간에서 그 효과가 사라지는 것을 확인할 수 있었다(Fig. 4). 다음으로는 CRH가 감소시키는 자연 살해 세포의 migration이 CRH의 농도에 의존적인지 확인하기 위하여 CRH 25, 50, 100 nM을 각각 처리한 후, 24시간 동안 migration시켜

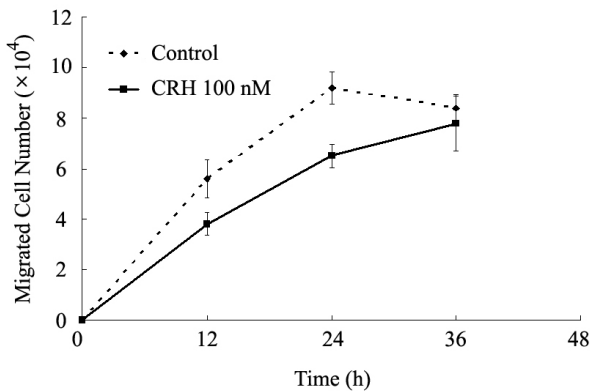


Figure 4. CRH-reduced cell migration in NK-92MI by time. NK-92MI cells were placed in the insert (2×10^6 /ml in serum free media) with or without CRH 100 nM and then incubated for 0, 12, 24, and 36 h. Migrated cells were measured using trypan blue extraction. Data for bar graphs represent mean \pm SD.

서 아무것도 처리하지 않은 세포와 migration 능력을 비교한 결과, 농도에 의존적으로 NK-92MI의 migration이 감소하여 100 nM일 때 그 효과가 최대가 됨을 확인하였다(Fig. 5).

고찰

스트레스는 면역세포의 activity를 감소시키며, 뇌의 질병의 진행에 중요하게 관여하고, 암세포의 활동을 촉진시킨다고 알려져 있어 많은 현대인이 가지고 있는 질병의 주요한 원인으로 작용한다고 알려져 있다. 이번 연구에서는 암세포의 제거에 효과적인 자연 살해 세포의 migration에 스트레스 호르몬인 CRH가 어떤 영향을 미치는지에 대하여 알아보았다. 결과를 살펴보면, CRH는 자연 살해 세포의 migration을 억제시키고(Fig. 3), 이러한 효과는 CRH를 처리하고 24시간 이내에 나타나는 것으로 24시간일 때 그 효과가 최대가 되며(Fig. 4), 역시 CRH의 농도에도 의존적이기 때문에 CRH의 농도가 높을수록 자연 살해 세포의 migration이 억제되고 그 효과는 CRH가 100 nM일 때 가장 큰 것으로 나타났다(Fig. 5). CRH를 처리하는 시간이 36시간일 때는 CRH를 처리한 세포와 처리하지 않은 세포와의 migration 차이가 없는 것으로 나타났는데, 이것은 스트레스를 받은 자연 살해 세포의 migration이 early stage에는 억제되고 시간이 지남에 따라 migration 능력을 회복하는 것을 나타내는 것으로 스트레스 호르몬이 면역반응의 초기에 중요한 역할을 한다는 것을 보여준다.

이러한 자연 살해 세포의 migration에 영향을 미치는 CRH의 효과는 암세포의 migration에 미치는 영향과는 상반된 것으로, 이미 이전 보고에서 CRH가 위암 세포의 migration을 촉진할 수 있다는 보고와 함께 이번 연구에서도 같은 양상을 나타내어(Fig. 2) CRH가 위암의 전이

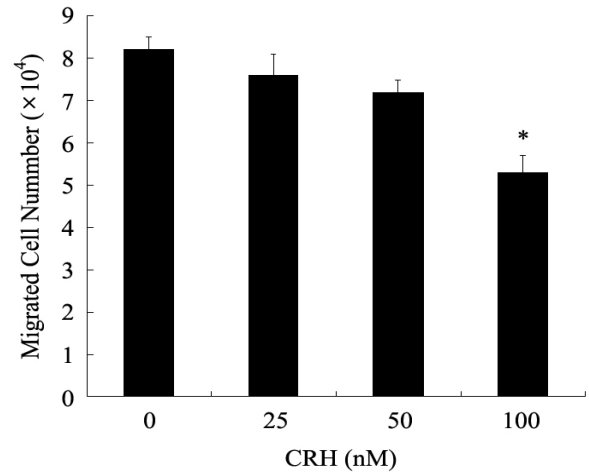


Figure 5. CRH-reduced NK cell migration by dose. NK-92MI cells were placed in the insert (2×10^6 /ml in serum free media) with or without CRH 0, 25, 50, and 100 nM and incubated for 24 h. Migrated cells were measured using trypan blue extraction. Data for bar graphs represent mean \pm SD. * $p < 0.05$ versus CRH 0 nM.

과정에 중요한 역할을 할 수 있다는 가능성을 제시한 것에 반해, 반대로 면역 세포는 스트레스, 즉 CRH에 의해 암세포나, 그 밖에 바이러스에 감염된 세포 등 target 세포로 이동하는 것이 억제되어 스트레스가 면역세포의 activity를 감소시키는 것과 더불어 세포 매개성 면역 반응에서 target 세포 자체에 이동하는 것을 억제시킨다는 것을 제시한다. 특히 자연 살해 세포는 선천성 면역 반응에 중요한 세포로 숙주에 감염된 세포가 나타나게 되면, 빠르게 이동하여 공격하는데, CRH의 효과는 자연 살해 세포 migration의 초기 단계를 억제시킴으로써 자연 살해 세포의 면역력을 억제하는 것으로 확인되었으며 이런 결과들은 자연 살해 세포가 암세포 등의 spontaneous killing을 유도하는데 스트레스에 의해 contact 자체가 억제되어 세포 매개성 면역 반응이 억제되고, 결과적으로 암세포들의 전이, 성장을 더욱 활발하게 할 수 있음을 의미한다. 특히 CRH는 체내에서 뇌하수체의 adenocorticotrophic hormone (ACTH)의 분비를 유도하여 생리적인 여러 가지 스트레스 반응을 일으키기 때문에 스트레스에 의한 자연 살해 세포의 migration 능력 억제가 CRH에 specific한지 알기 위하여 자연 살해 세포에 ACTH를 처리하고 처리하지 않은 세포와 migration 능력을 비교하였으나 ACTH는 자연 살해 세포의 migration에 영향을 미치지 않아 이런 결과가 CRH에 specific하여 직접적으로 migration을 억제시킴을 알았다(data not shown).

자연 살해 세포의 migration에는 adhesion molecule, chemokine receptor나 metalloproteinase와 같은 다양한 요인들이 관여하게 되는데, 실험에 사용한 NK-92MI 세포에는 CD54와 같은 adhesion molecule이 높게 발현하며,

CXCR4, CCR7과 같은 chemokine receptor도 높게 발현하여 adhesion molecule이나 주화성의 원리에 의하여 세포의 migration을 유도할 것이라고 예상되는데, 현재 CRH에 의해 이런 molecule 등이 어떤 변화를 일으키는지에 대한 연구가 부족하므로 이런 연구를 통하여 스트레스에 의한 면역 세포의 반응의 자세한 기작을 알 수 있을 것이다. 특히 다른 연구 결과에서 살펴보면, IL-18이 자연 살해 세포의 migration을 증가시키며 이때 세포 외 기질을 분해할 수 있는 metalloproteinase-2 (MMP-2)의 발현이 증가되는 것이 보고되었는데, IL-18은 자연 살해 세포를 활성화시킬 수 있는 cytokine으로 자연 살해 세포의 활성화를 유도하는 요인이 migration을 증가시킨다면 반대로 자연 살해 세포 활동을 억제시키는 요인인 스트레스, 즉 CRH는 MMP-2의 발현을 억제하고 migration을 감소시킬 것이라는 예상이 가능해진다. 자연 살해 세포에서 metalloproteinase가 여러 종류 발현함이 보고되고 있으나 아직 CRH와 MMP와의 상관관계 역시 밝혀지지 않았으므로 연구해야 할 과제이다.

또한, 선천성 면역 반응에 해당하는 면역 세포에는 자연 살해 세포 외에도 호중구(neutrophil)나 대식세포(macrophage) 등이 있는데, 호중구의 경우에는 박테리아 등에 감염이 있을 때 가장 먼저 감염 부위로 이동하여 병원체를 공격하는 세포로 이 역시 세포의 migration 능력이 면역반응에 중요한 요인으로 작용하는데, 이런 세포의 migration 능력에 CRH가 어떤 영향을 미치는지에 대한 연구를 살펴보면 스트레스가 전반적으로 면역 세포의 activity에 어떤 영향을 미치는지에 대한 연구가 필요하다.

결론적으로 이번 연구 결과는 대표적인 스트레스 호르몬인 CRH에 의해 암의 제거에 중요한 면역 세포인 자연 살해 세포의 target으로의 migration이 억제되며, CRH가 암세포의 migration을 더욱 촉진시키는 것과 더불어, 암과 같은 질병의 진행을 더욱 촉진시키는데 중요한 역할을 한다는 것을 제시하며, CRH에 집중하는 다양한 치료법의 필요성을 제시하였다.

참 고 문 헌

1. Freud AG, Becknell B, Roychowdhury S, Mao HC, Ferketich AK, Nuovo GJ, Hughes TL, Marburger TB, Sung J, Baiocchi RA, Guimond M, Caligiuri MA: A human CD34(+) subset resides lymph nodes and differentiates into CD56bright natural killer cells. *Immunity* 22;295-304, 2005
2. Hamerman JA, Ogasawara K, Lanier LL: NK cells in innate immunity. *Curr Opin Immunol* 17;29-35, 2005
3. Russell JH, Ley TJ: Lymphocyte-mediated cytotoxicity. *Annu Rev Immunol* 20;323-370, 2002
4. Gismondi A, Jacobelli J, Strippoli R, Mainiero F, Soriani A, Cifaldi L, Piccoli M, Frati L, Santoni A: Proline-rich tyrosine kinase 2 and Rac activation by chemokine and integrin receptors controls NK cell transendothelial migration. *J Immunol* 170;3065-3073, 2003
5. Franitza S, Grabovsky V, Wald O, Weiss I, Beider K, Dagan M, Darash-Yahana M, Nagler A, Brocke S, Galun E, Alon R, Peled A: Differential usage of VLA-4 and CXCR4 by CD3+CD56+ NKT cells and CD56+CD16+ NK cells regulates their interaction with endothelial cells. *Eur J Immunol* 34;1333-1341, 2004
6. Robertson MJ, Williams BT, Christopherson K 2nd, Brahmi Z, Hromas R: Regulation of human natural killer cell migration and proliferation by the exodus subfamily of CC chemokines. *Cell Immunol* 199;8-14, 2000
7. Kim MH, Albertsson P, Xue Y, Kitson RP, Nannmark U, Goldfarb RH: Expression of matrix metalloproteinases and their inhibitor by rat NK cells: inhibition of their expression by genistein. *In Vivo* 14;557-564, 2000
8. Albertsson P, Kim MH, Jonges LE, Kitson RP, Kuppen PJ, Johansson BR, Nannmark U, Goldfarb RH: Matrix metalloproteinases of NK cells. *In Vivo* 14;269-276, 2000
9. Aguilera G, Rabadan-Diehl C, Nikodemova M: Regulation of pituitary corticotropin releasing hormone receptors. *Peptides* 22;769-774, 2001
10. Hauger RL, Irwin MR, Lorang M, Aulir G, Brown MR: High intracerebral levels of CRH result in CRH receptor down-regulation in the amygdala and neuroimmune desensitization. *Brain Res* 616;283-292, 1993
11. Shibasaki T, Hotta M, Sugihara H, Wakabayashi I: Brain vasopressin is involved in stress-induced suppression of immune function in the rat. *Brain Res* 808;84-92, 1998
12. Pedersen WA, McCullers D, Culmsee C, Haughey NJ, Herman JP, Mattson MP: Corticotropin-releasing hormone protects neurons against insults relevant to the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis* 8;492-503, 2001
13. Roe SY, McGowan EM, Rothwell NJ: Evidence for the involvement of corticotrophin-releasing hormone in the pathogenesis of traumatic brain injury. *Eur J Neurosci* 10; 553-559, 1998
14. Cheon SY, Daeho Cho: Enhancement of cell migration by corticotropin-releasing hormone (CRH) in human gastric cancer cell line, MKN-28. *Immune Network* 4;224-249, 2004
15. Ishida Y, Migita K, Izumi Y, Nakao K, Ida H, Kawakami A, Abiru S, Ishibashi H, Eguchi K, Ishii N: The role of IL-18 in the modulation of matrix metalloproteinases and migration of human natural killer (NK) cells. *FEBS Lett* 569;156-160, 2004