

【目的】本研究は、失明率の高い難治性炎症疾患ペーチェット病（BD）発症との関連性が強く示唆されている HLA タンパク質の分子間相互作用に関する化学基盤の構築を目指す。

【方法】計算化学による相互作用メカニズムの解明と構造化学・構造生物学的研究に向けた試料調製を行った。具体的には、BD 発症者に高頻度に見られるハプロタイプ HLA-B*51:01 と HLA-A*26:01、BD 発症に関与しないハプロタイプ HLA-B*35:01 と HLA-A*11:01 に関して BD 発症に関与する可能性が示唆されている 9 アミノ酸残基の候補ペプチド（MICA-TM ペプチド）との複合体の分子動力学（MD）シミュレーションによって、HLA と MICA-TM ペプチドとの相互作用解析を行った。また、HLA の相互作用スクリーニングおよび構造生物学的研究を目指し、BD 発症に関与するハプロタイプ HLA-B*51:01 と HLA-A*26:01 の試料調製を進めた。

【結果】MD シミュレーションの結果、BD 発症に関わる HLA のエピトープ選択性を分子間相互作用の観点から計算化学的に明らかにすることに成功し、BD 発症に関与する相互作用に関する原子レベルの構造基盤を得た。また、HLA の組換えタンパク質の生産を検討した結果、大腸菌を用いた発現系を利用し、目的タンパク質の大量発現に成功した。本研究は、BD 研究のみならず強皮病等 HLA の関与が予想されている免疫疾患の病因・病態研究に資し、さらにはアバカビル・カルマゼピンに代表されるハプロタイプ依存性を有する薬剤過敏症・重傷薬疹の解決に向けた分子・原子レベルの研究へと繋がることが期待される。

HLA クラス I の基本構造

