

特異体質性の薬物毒性は医薬品の開発段階で見出すことは困難であり、その発現予測ならびに機序解明は、重要な課題である。近年、特異体質薬物毒性の発症とヒト白血球抗原 (HLA) との関連性が数多く報告されていることから、我々は HLA を発現する遺伝子改変マウスを作出し、特異体質毒性を動物で再現すること、さらにその機序を明らかにすることを目的に、特に *HLA-B*57:01* 多型に焦点を当てて研究を行った。

ヒト HLA をマウス体内で安定的に発現させるために、一部ドメインをマウス型に改変したキメラ型とすること、および共役タンパク質である β_2 ミクログロブリン (β_2m) を共発現させることを可能とするベクター構築を行った。そのキメラ型 HLA-B*57:01 タンパク質は抗ウイルス薬であるアバカビルと特異的に相互作用することが確認された。また、キメラ型 *HLA* 遺伝子導入マウスの組織・臓器 HLA 発現を調べたところ、免疫担当細胞である樹状細胞に発現が認められ、さらに検討した各種臓器においても導入 HLA タンパク質の発現を観察することができた。

今後、本マウスを用いた、薬物曝露時の毒性発現の再現など、臓器特異性を含めた毒性惹起にいたる機序解明が期待される。

キメラ型 HLA タンパク質の機能確認とその導入マウスにおける HLA 発現

A) キメラ型 HLA-B*57:01 タンパク質とアバカビルとの相互作用 (BLQ: 定量下限以下、サンプル数: 3、誤差範囲: SD)、B) キメラ型 *HLA-B*57:01* 遺伝子導入マウスより単離・精製した末梢血単核細胞 (PBMC) 中のリンパ球における HLA 発現 (CD11c: 樹状細胞マーカー)、C) キメラ型 *HLA-B*57:01* 遺伝子導入マウスより単離した脾臓および胸腺における導入 HLA および β_2m タンパク質の発現。

