

【目的】 本研究は、研究代表者がアカゲザルエイズモデルの解析をもとに世界に先駆けて発見した「MHC クラス 1 分子によるリポペプチド抗原提示」を土台として、サルからヒトへの展開と新たなヒト免疫病態の解明を目指すものである。リポペプチド免疫応答の視点から、ウイルス感染に伴って誘起される自己免疫疾患の成立機構を個体レベルで解明することを目的として、ヒトのリポペプチド提示 MHC クラス 1 (以下、LP1 と記載する) アリル群の同定と構造解析、ならびに LP1 トランスジェニック (Tg) マウスの作出と機能解析を行った。

【方法】 リポペプチド結合試験については、HLA (ヒト MHC) 重鎖の大腸菌リコンビナント蛋白質をリポペプチドあるいはペプチドリガンド存在下に緩衝液中にリフォールディングさせ、ゲル濾過クロマトグラフィーにて評価した。また、高度に精製した各 HLA 複合体を用いて X 線結晶構造解析を実施した。Tg マウスについては、HLA 遺伝子をマウス MHC クラス 1 遺伝子 (H2Kb) プロモーター下流につないだトランスジーンを作製し、これをマウス受精卵前核にインジェクションすることにより作出した。イミキモド乾癬モデルについては、イミキモドクリームをマウス右耳に 7 日間、連続塗布した後、組織解析に供した。

【結果】 サル LP1 分子のアミノ酸配列情報ならびに構造学的特徴をもとに、ヒト LP1 分子のスクリーニングを実施し、HLA-A*2402 および HLA-C*1402 において高いリポペプチド結合能があることを見出した。これらの HLA 分子はともにペプチド抗原提示分子でもことから、リポペプチド複合体ならびにペプチド複合体の X 線結晶構造解析を実施し、リポペプチドとペプチドという 2 種類のリガンドをともに結合できる dual function について、その構造基盤を解明した。リガンドを収納するポケット構成アミノ酸の一部が、その側鎖の配向をダイナミックに変化させることでポケット構造や水素結合ネットワークが再構築され、ポケットの大きさや疎水性環境がリガンドの種類に応じて最適化されることを見出した (図)。また、HLA-A*2402 については Tg マウスの作出を完了し、個体レベルでの解析準備が整った。さらに、先行していたアカゲザル LP1 (Mamu-B*098) Tg マウスを活用し、代表的な自己免疫モデルのひとつであるイミキモド乾癬モデルにおいて、non-Tg マウスと比較して、B*098 Tg マウスには顕著な炎症反応が惹起されることを見出した。

HLA-A*2402 と HLA-C*1402 によるリポペプチドならびにペプチド結合様式の分子モデル

