



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	HLA-G2によるLILR受容体群を介した免疫調節の分子基盤解明 [全文の要約]
Author(s)	渡邊, 紘士
Description	この博士論文全文の閲覧方法については、以下のサイトをご参照ください。 https://www.lib.hokudai.ac.jp/dissertations/copy-guides/
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(薬科学)
Dissertation Number	甲第15788号
Issue Date	2024-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/92567
Type	doctoral thesis
File Information	Hiroshi_Watanabe_summary.pdf



学 位 論 文 の 要 約

博士の専攻分野の名称 博士（薬科学） 氏名 渡邊 紘士

学 位 論 文 題 名

HLA-G2 による LILR 受容体群を介した免疫調節の分子基盤解明

ヒト白血球抗原(HLA)-G は非古典的な HLA クラス I 分子であり、複数のスプライシングアイソフォームを有する。その中の一つである HLA-G2 は重鎖 $\alpha 2$ ドメインを欠損し、非共有結合性のホモ二量体を形成し、主に胎盤や腫瘍細胞、ウイルス感染細胞などに発現し、妊娠時の母子間免疫寛容や腫瘍の免疫逃避に寄与することが知られている。主要なアイソフォームである HLA-G1 は抑制型受容体 LILRB1 及び LILRB2 に結合するため、白血球機能を広く抑制する。一方、HLA-G2 は LILRB2 にのみ、HLA-G1 よりも高い結合親和性で結合するため、抗原提示細胞のみに作用し、免疫寛容を誘導する。

本研究では、全身性エリテマトーデス (SLE) モデルマウスにおける HLA-G2 の *in vivo* 効果を検討した。HLA-G2 を症状発症前のマウスに対して投与したところ、主要な診断マーカーである自己抗体(抗 dsDNA 抗体) 価を有意に抑制し、糸球体腎炎の指標である尿中蛋白量や患者、モデルマウスで発現が増強する B 細胞刺激因子 (BLyS) の血漿中濃度がいずれも HLA-G2 投与群では低い傾向を示した。以上の結果から、HLA-G2 が SLE モデルマウスにおいて免疫抑制作用を有することが初めて確認され、既存の SLE 治療薬とは異なる作用機序を持つと考えられる HLA-G2 が SLE の治療薬として有用であることが示唆された。

SLE モデルマウスの系において HLA-G2 の症状発症抑制効果が認められたことから、HLA-G2 の製剤化が期待された。そこで、ヒト生体内での作用機序の理解するために、HLA-G2 の作用点となるヒト HLA-G2 受容体の同定とその機能の解明を目的とした。その結果、新規 HLA-G2 受容体が見出され、この受容体が複数の分子形態を取り、HLA-G2 認識に影響することが予想されたことから、この新規受容体の分子形態の解析、リガンドへの結合能評価を行った。

まず、これまで HLA-G1 受容体として報告のあるヒト受容体に着目し、表面プラズモン共鳴法を用いて相互作用を検討した。その結果、新規 HLA-G2 受容体を見出し、HLA-G1 に対する結合よりも高い親和性を持つことが明らかとなった。また、HLA-G2 受容体 LILRB2 と新規受容体は競合的に HLA-G2 に結合することが明らかとなった。以上の結果から、本研究にて同定した新規 HLA-G2 受容体は、既知 HLA-G2 受容体 LILRB2 と競合して、HLA-G2-LILRB2 を介した免疫抑制作用を調節する機能を持つことが示唆された。

また、この新規受容体が複数の分子形態を取り、HLA-G2 認識に影響することが予想されたことから、この新規受容体の分子形態の解析、リガンドへの結合能評価を行った。

その結果、新規受容体の分子形態の変化によりリガンドへの結合能が向上することが明らかとなった。

本研究により、発症機序が不明な指定難病である SLE のモデルマウスに対しても HLA-G2 が症状抑制作用を発揮することが明らかとなった。また、HLA-G2 を製剤としてヒトに投与することを想定した際、本研究により明らかとなった新規 HLA-G2 受容体が HLA-G2 と LILRB2 の相互作用を阻害することを明らかにした。さらに、新規 HLA-G2 受容体の形態変化によるリガンド結合能の向上により、新規受容体のアンタゴニストとしての機能向上が予想される。本研究の結果は、HLA-G2 が様々な疾患に適応できる可能性を示すとともに、HLA-G2 の LILRB2 や新規 HLA-G2 受容体を介した免疫調節機能の分子認識基盤を明らかにするものである。