平成 28 年度認定 HLA 検査技術者講習会テキスト

HLA の立体構造と免疫制御受容体の分子認識機構

黒木喜美子¹⁾²⁾・喜多 俊介¹⁾²⁾・前仲 勝実¹⁾²⁾¹⁾ 北海道大学薬学研究院生体分子機能学研究室²⁾ 創薬科学研究教育センター

HLA は非常に遺伝子多型性が高く、多数の遺伝子ファミリーを形成することによって多重性も獲得し、自己・非自己認識を担っている糖タンパク質である。通常、幅広い抗原由来のペプチドを T 細胞へ提示するが、さらに、様々な免疫制御受容体との相互作用を介して免疫応答を多面的に調節し、個体の恒常性を維持していることが明らかになってきた。このような HLA が持つ多面的機能の理解には、X 線結晶構造解析による立体構造の決定や物理化学的な相互作用解析が大きな貢献を果たしてきた。本稿では、HLA の分子構造から特に HLA クラス I と受容体群との分子認識機構に着目し、どのように HLA が免疫反応を制御しているかを概説するとともに、疾患との関連を考察する。

キーワード：HLA, KIR, LILR, NKG2/CD94, X 線結晶構造解析

1. はじめに

ヒト主要組織適合性複合体 (major histocompatibility complex: MHC) であるヒト白血球抗原 (human leukocyte antigen: HLA) は細胞表面に発現し、細胞内で消化されたペプチドを提示することによって、自己・非自己認識に関与している糖タンパク質である。非常に多型性が高く、HLA による免疫制御の破たんが、移植時拒絶反応をはじめ、自己免疫疾患、ウイルス感染症など多数の疾患と関連を示すことが多くの研究成果からも示唆されてきた。しかし、HLA と疾患との関連について、分子機構の理解は進んでおらず、未だ不明な点が多い。

HLA 遺伝子はヒト第 6 染色体短腕にコードされ、最も多型性の高い遺伝子であると同時に、特定の対立遺伝子間には強い連鎖不平衡があり、ハプロタイプを形成している。この特徴は、進化的にウイルスをはじめとする病原体などによる選択圧によって獲得されたものと考えられてきた。その後、組換えタンパク質調製法の確立と X 線結晶構造解析の発展により得られた HLA の分子構

造から、配列多型性が非常に高く、さらに、コードする遺伝子構造が異なるにも関わらず、HLA クラス I, クラス II は非常に相同性が高い分子構造を保持することが明らかとなった。一方で、多型残基はペプチドが結合する領域に集積していることがわかった。自己および非自己ペプチドを選択的に結合するペプチド収容溝に多様性を獲得することによって、提示されるペプチドレパートリーは HLA アリル依存的となる。さらに、提示されるペプチドの結合様式、その特異性、T 細胞受容体をはじめとする受容体を介したシグナル制御に関する多くの知見が立体構造情報から得られてきた。特に HLA クラス I は、ペプチドをキラー T 細胞受容体に提示するだけでなく、様々な免疫細胞上のペア型受容体を利用して広範な免疫応答を調整していることが明らかとなり、その特異性や結合部位と機能の相関が非常に興味深い。本稿では、HLA クラス I, クラス II の分子構造の比較から、特に多様な受容体と相互作用する HLA クラス I に着目し、受容体群との相互作用解析と X 線結晶構造解析から得られる知見を中心に概説する。

受付日：2016 年 6 月 28 日，受理日：2016 年 6 月 28 日

代表者連絡先：前仲 勝実 〒060-0812 北海道札幌市北区北 12 条西 6 丁目 北海道大学薬学研究院生体分子機能学研究室
TEL: 011-706-3970 FAX: 011-706-4986 E-mail: maenaka@pharm.hokudai.ac.jp

2. HLA 分子の立体構造

1) HLA クラス I 分子

HLA クラス I は基本的にすべての有核細胞および血小板において発現する。本来の機能は、細胞内タンパク質がプロテアソーム等により分解されてできる、8-11 アミノ酸程度からなるペプチドと結合し、細胞表面でキラー T 細胞に提示することである。通常細胞においては内在性自己ペプチドを、感染細胞においてはウイルス由来非自己ペプチドを提示することによって、免疫反応を調節し、恒常性を維持している。クラス I は、T 細胞への抗原提示能をもつ古典的 HLA クラス I (HLA-A, B, C) と多様な機能を持ち、多型性の低い非古典的 HLA クラス I (後述) に大別されるが、通常、古典的クラス I のみをクラス I 分子と呼ぶことが多い。本稿でも古典的クラス I をクラス I とし、非古典的クラス I とは区別する。

HLA クラス I 分子は、3つのドメイン ($\alpha 1$, $\alpha 2$, $\alpha 3$) からなる重鎖と1つの免疫グロブリン様ドメインを形成する $\beta 2$ ミクログロブリン ($\beta 2m$)、および細胞内で消化されたペプチドから形成されるヘテロ三量体である (図 1)。 $\beta 2m$ はヒト 15 番染色体上に存在する単一の非 MHC 遺伝子にコードされ、HLA クラス I 複合体の共通ユニットであり、重鎖 $\alpha 3$ ドメインに非共有結合的に相互作用している。分子の全体構造は古典的、非古典的いずれの HLA クラス I でも、アミノ酸配列や提示するペプチドの種類に関わらず高度に保存されている。ペプチドが結合するペプチド収容溝は重鎖 $\alpha 1$, $\alpha 2$ ドメインからなる 8 本の

逆並行 β シートと 2 本の α ヘリックスから形成されている (図 1B)。HLA クラス I は通常細胞表面に発現する時はヘテロ三量体であり、いずれかの構成因子を欠くと安定構造を保てないと考えられるが、活性化した細胞上では $\beta 2m$ とペプチドが存在しない HLA クラス I 重鎖のみ (free heavy chain: fHC) として発現し、fHC 同士ホモ二量体または多数の他の受容体 (CD8, TCR/CD3, MHCI, MHCII, インスリン受容体など) とヘテロ二量体を形成しやすいとの報告もあり¹⁾、機能解明がその生理的理解につながると期待されている。

2) HLA クラス II 分子

HLA クラス II (HLA-DR, DQ, DP) はマクロファージ、樹状細胞、B 細胞などの抗原提示細胞に発現し、細胞外抗原由来のペプチドをヘルパー T 細胞に提示することによって、抗原特異的免疫反応を誘起する。HLA クラス II はそれぞれ 2 つのドメインからなる α 鎖 ($\alpha 1$, $\alpha 2$) と β 鎖 ($\beta 1$, $\beta 2$) およびペプチドからなるヘテロ三量体である。 α 鎖と β 鎖は非共有結合的に相互作用し、そのうち $\alpha 1$ および $\beta 1$ ドメインが立体障害無く組み合わせることで、クラス I と類似したペプチド収容溝を形成している (図 2)²⁾。クラス I と同様に、非常に多型性に富むにも関わらず、分子構造は高度に保存されているが、クラス I 分子では重鎖のみが膜貫通ドメインを持ち、細胞膜と結合しているのに比べて、クラス II 分子は α 鎖、 β 鎖ともに膜貫通ドメインを持ち、両方で膜に結合している (図 1A, 2A)。ペプチドは非共有結合により溝に結合し、ペプチド非存在下では安定な構造を保持できないため、クラス II の溝にペプチドが安定に結合した場合

図 1 HLA クラス I の立体構造

A. HLA クラス I 分子の模式図。

B. HLA-A2 細胞外ドメインの結晶構造 (PDB ID: 2BCK) の正面図 (左) とペプチド収容溝を上から見た図 (右)。重鎖を青、 $\beta 2m$ をシアン、ペプチドを黄色、膜貫通ドメインおよび細胞内ドメインを灰色で示した。

図2 HLA クラス II の立体構造

A. HLA クラス II 分子の模式図。

B. HLA-DR 細胞外ドメインの結晶構造 (PDB ID: 3C5J) の正面図 (左) とペプチド収容溝を上から見た図 (右)。α鎖をマゼンタ, β鎖を赤, ペプチドを黒, 膜貫通ドメインおよび細胞内ドメインを灰色で示した。

にのみ, 細胞外に輸送されると考えられる。

3) HLA のペプチド結合様式

前述したように, HLA クラス I とクラス II の全体構造は構成するサブユニットが異なるにも関わらず非常によく似ているが (図 1, 2), ペプチド収容溝に特徴的な差異が存在し, 一般的に HLA クラス I の方が溝の両端が閉じており, クラス II は開いている (図 3)。このことは, 提示するペプチドの長さにも関連し, クラス I が提示するペプチドは通常 8 ~ 11 アミノ酸残基に限定される傾向があるのに対し, クラス II は 10 ~ 30 残基以上のアミノ酸残基からなるペプチドを提示可能である。さらに近年, 通常速やかに細胞内で分解されるはずのミスフォールドタンパク質がクラス II 分子のペプチド収容溝に結合することによって細胞外へと輸送され, 自己反応性 B 細胞へと抗原提示すると報告され³⁾, 提示されるものがペプチド断片に限らない可能性が示唆された。自己抗体産生が寄与する自己免疫疾患発症に關与する新機構として興味深く, また, ミスフォールドタンパク質がどのようにクラス II 分子に提示されるのか, その構造情報の解明が期待される。

① HLA クラス I 分子

クラス I 分子のペプチドは, ユビキチン化された細胞内の自己または非自己抗原が細胞質内でプロテアソームにより消化された後, transporter associated with antigen processing (TAP) を介して小胞体に輸送され, さらに小胞体内に存在するアミノペプチターゼによるトリミングを受けてクラス I 分子と結合する。プロテアソームで

図3 HLA クラス I (左) とクラス II (右) のペプチド収容溝の比較

HLA-A2 と HLA-DR 分子をペプチド収容溝側からみた図。HLA を分子表面モデル, ペプチドをスティックモデルで示した。ペプチドはそれぞれ右が N 末端残基。

生成されるペプチド長は 8 ~ 16 アミノ酸であり, さらにトリミングを受けるため, クラス I に提示されるペプチドの長さはある程度固定される。近年, アミノペプチターゼの 1 種である endoplasmic reticulum aminopeptidase 1 (ERAP1) 多型と特定の HLA クラス I 陽性率が高い疾患との関連が報告された。強直性脊椎炎の HLA-B27 陽性患者においてのみ ERAP1 多型が有意な関連を示すこと⁴⁾, さらにベーチェット病においては HLA-B51 とエピソード的な関連を示すこと⁵⁾が明らかとなり, クラス I に提示されるペプチドレパートリーが直接疾患と關与する可能性を示す興味深い知見である。

クラス I に提示されるペプチドには, アンカー残基と呼ばれる重鎖が形成するペプチド収容溝内の特定のポケットと直接相互作用するアミノ酸残基が存在する。例えば, 強直性脊椎炎と強い関連を示す HLA-B27 はペプチド N 末端側から 2 番目のアミノ酸残基 (P2) がアル

ギニン残基 (Arg) である場合が多く、アンカーペプチドとして機能している (図 4)。クラス I の中には、ポケットの拘束性がそれほど高くないことも多く、アンカーペプチドとなるアミノ酸残基は HLA のアレル固有のものである。一方で、アンカー残基以外のアミノ酸残基は多様であり、幅広いペプチドを提示できる (図 4B)。

また、以前から薬剤副作用と HLA クラス I との関連が多数報告されていたが、近年、X 線結晶構造解析により、アバカビル過敏症の原因となる抗ウイルス薬が、遺伝的関連のある HLA-B*5701 のペプチド収容溝に結合し、T 細胞に提示されるペプチドレパートリーを変化させることによって異常免疫反応を引き起こしているという分子機構が明らかになった⁹⁾。HLA と低分子との結合による疾患発症機構という新たな HLA の機能が今後注目される。

②クラス II 分子

クラス II 分子は主に細胞外タンパク質抗原由来のペプチドを提示する。抗原はエンドサイトーシスによって細胞内に取り込まれ、酵素的に消化され、断片化される。

クラス II が存在する小胞とペプチド小胞が融合することによって、ペプチドはそれまでクラス II のペプチド溝にはまっていた class II-associated invariant-chain peptides (CLIP) に置き換わる形でクラス II に結合し、そのまま細胞外に輸送される。クラス I がペプチドの両端で重鎖ポケットと相互作用していたのと対照的に、クラス II とペプチドとの相互作用は溝全体に分布した比較的保存されたアミノ酸残基で形成されるポケットとの相互作用による (図 5C)。クラス II のペプチド収容溝は前述の通り、クラス I に比べて両端が開いた構造をしているため、アンカーペプチドで相互作用したペプチドは溝の両端から露出しても結合できる。そのため、クラス II に提示されるペプチドの長さは多様である。

3. HLA と T 細胞受容体の相互作用

1) HLA クラス I

キラー T 細胞上の T 細胞受容体 (T cell receptor: TCR) は MHC クラス I の多型性の高い $\alpha 1$ - $\alpha 2$ ヘリックスのペプチド溝および提示されたペプチドの中央部を認識することによって、自己の MHC クラス I に提示されたペプ

図 4 HLA-B27 結合ペプチド

A. HLA-B27/HIV ペプチド (KRWILGLNK) の結晶構造 (PDB ID: 2BSS)。ペプチド収容溝部位 (上) とペプチドのみ (下)。HLA-B27 重鎖を分子表面モデルおよびリボンモデル (青) で、ペプチドをスティックモデル (黄) で示した。ペプチドのアミノ酸残基を N 末端から P1-P10 で示した。

B. 既知の HLA-B27 結晶構造のペプチドの重ね合わせ図。アンカー残基である P2 (Arg) と C 末端側のアミノ酸残基の配向が重鎖ポケット側に保存されている一方、中央部の残基には多様性が認められる。アライメントに用いたペプチド配列およびそれぞれの PDB ID を示した。

図5 HLA クラス I (左) およびクラス II (右) と TCR によるペプチド認識

A. HLA クラス I と TCR 複合体の結晶構造 (PDB ID: 2VLR)。

B. HLA クラス II と TCR 複合体の結晶構造 (PDB ID: 1FYT)。

C. B. の構造のペプチド結合部位の拡大図。クラス IIβ 鎖を分子表面モデル、ペプチドをスティックモデル、TCR をリボンモデルで示した。ペプチド全体にわたって重鎖の複数のポケットと作用している一方で、外側を向いているアミノ酸残基は TCR との相互作用に関与していることがわかる。

HLA の色は図 1, 2 と一致させた。TCR は α 鎖を緑, β 鎖をパープルで示した。

チドを識別している (図 5A)。前述の通り、クラス I ペプチドの中央部は多様かつ溝の外側に露出している場合が多く、TCR はこの部分および HLA 重鎖を認識し、免疫反応を調節している。自己ペプチドに対してキラー T 細胞は通常活性化されないが、ウイルス感染細胞や腫瘍細胞に提示された非自己ペプチドに対して活性化する。一方で、ウイルス側はその免疫機構を逃れるために、自己タンパク質のクラス I ペプチドエピトープ内に変異を導入することによって、MHC クラス I 重鎖あるいは TCR との相互作用を弱め、免疫反応の誘導を抑制している場合がある。そのため、例えば変異導入率の高い Human immunodeficiency virus (HIV) に対する宿主免疫はウイルスに逃避されやすく、制御が困難である。

2) HLA クラス II

通常はミスフォールドした自己タンパク質由来のペプチドが HLA クラス II のペプチド溝に結合し、反応したヘルパー T 細胞は活性化されないが、病原体由来のペプチドを提示した自己 HLA クラス II に反応したヘルパー T 細胞は共刺激分子を介する補助シグナルを得て活性化され、免疫反応を効果的に誘起する。T 細胞は HLA クラス II に提示されたペプチドのうち、外側に露出しているアミノ酸残基を認識する (図 5B, C)。近年、CLIP ペプチドが HLA-DR1 に通常とは逆向き (P1 ポケッ

ト側にペプチドの C 末端側) に結合すると報告され⁷⁾、ほかにも逆向きに提示され、TCR を介する免疫応答に関与するペプチドが存在するのか非常に興味深い。

4. 非古典的 HLA クラス I 分子

非常に高い多型性を持ち、明確な抗原提示能を示す古典的 HLA クラス I 分子 (HLA-A, B, C) に比べ、多型性が低く、限られたペプチドおよび非ペプチドを結合する (またはペプチド提示能を持たない) クラス I 分子を非古典的クラス I 分子と呼ぶ。構造の保存性が低いことを反映してその機能は多岐にわたっている (表 1)。

1) HLA-E

HLA-E は、すべての有核細胞に発現しており、古典的クラス I に比べて多型性がほとんどない。HLA-E の 10 種類の報告アレルのうち、実質上 HLA-E*0101 と HLA-E*0103 の 2 つのアレルの頻度が高く、それぞれ 50% ずつ存在しており、お互いに 1 か所のアミノ酸残基が異なるのみである (Arg107Gly)。この 2 つのアレル産物では、細胞表面の発現量やペプチドとの親和性、ヘテロ三量体としての熱安定性に差があるとの報告もあり⁸⁾、疾患との関連が興味深い。HLA-E は主に他の HLA クラス I のリーダー配列に由来するペプチド断片を提示し、その発現はクラス I リーダー配列の存在に依

表1 非古典的クラス I 分子のリガンドおよび機能

非古典的クラス I	提示する結合分子	受容体
HLA-E	HLA クラス I シグナルペプチド 由来のペプチド	NKG2/CD94
HLA-F	不明	LILR?
HLA-G	ペプチド	LILRB1, LILRB2, LILRA3, KIR2DL4
CD1a, 1b, 1c	糖脂質	T 細胞上の TCR
CD1d	糖脂質	NKT 細胞上の TCR
CD1e	提示しない	不明
MICA, MICB	なし	NKG2D

存する。HLA-E 特異的受容体 NKG2/CD94 は HLA-E との結合を介して間接的にクラス I の発現レベルの変化を感知している（後述）。HLA-E の構造は古典的クラス I と非常によく似ているが、アンカーペプチドの数が多く（P2, P3, P6, P7, P9）、結合できるペプチド選択性がせまいことと一致している。

2) HLA-G

HLA-G は、ヒトの胎盤や一部の腫瘍細胞などで局所的に発現する非古典的 HLA クラス I である。胎盤では胎児が母体免疫を逃れ妊娠を成立させるために、HLA-G が免疫抑制に寄与していると考えられる。最近では制御性 T 細胞にも発現することが報告され、HLA-G の免疫抑制機構についての解析が進められている。HLA-G は古典的クラス I には見られない多数のアイソフォーム（HLA-G1 ～ G7）を持つとともに、特徴的なフリーのシステイン残基（Cys42）を分子表面に持っており、主要な保存されたヘテロ三量体を形成する主要なアイソフォーム HLA-G1（および分泌型 HLA-G5）は生体内でジスルフィド結合を介したホモ二量体を形成することが知られている。筆者らは HLA-G1 ホモ二量体の立体構造を明らかにし、Cys42 を介するホモ二量体形成によりペプチド収容溝の構造は乱れないこと、N 型糖鎖が付加する Asn86 はホモ二量体の外側に露出し、二量体形成の影響を受けないことを明らかにした⁹⁾。このホモ二量体は単量体よりも効果的に抑制性受容体をリクルートすることによって強いシグナル伝達能および *in vivo* での免疫抑制効果を示した^{9,10)}。また、ペプチド収容溝形成に寄与する $\alpha 2$ ドメインを欠いた HLA-G2（および分泌型 HLA-G6）アイソフォームが HLA-G1 同様免疫抑制能を保持していることもわかった¹¹⁾。今後 HLA-G を用いたタンパク質製剤の可能性が期待される。

3) CD1

CD1 は HLA クラス I 様の分子で、ペプチドではなく脂質や糖脂質を抗原として提示する（図 6）。ヒト CD1 分子は、CD1a, 1b, 1c, 1d と 1e の 5 つのアイソフォームを持ち、配列相同性から 3 つのグループに分類される（グループ I : CD1a, 1b, 1c, グループ II : CD1d, グループ III : CD1e）。グループ I, II の CD1 分子はリガンドを提示するが、CD1e は細胞表面に発現せず、リガンドを提示しない。CD1e はエンドソーム・リソソームのネットワークを行き来し、リガンドを他の CD1 分子に受け渡す役割を果たすと考えられている。グループ I に属する CD1 分子はげっ歯類類では保存されていないが、他の哺乳類（ブタ、イヌ、ウシ、ウサギなど）では保存されている。

CD1 は NKT 細胞や $\gamma\delta$ 型 T 細胞を活性化し、IFN- γ や IL-4 などのサイトカインの産生を誘導する。NKT 細胞には大きく分けて、I 型 NKT 細胞と II 型 NKT 細胞がある。I 型 NKT 細胞はごく限られた種類の TCR を発現しているため、(α 鎖は Va24Ja18, β 鎖は V β 11), invariant NKT (iNKT) 細胞、もしくは semi-invariant NKT 細胞などと呼ばれる（図 6）。I 型 NKT 細胞の大きな特徴は、糖脂質である α -ガラクトシルセラミド (α GalCer) を認識することである。 α GalCer は、 α 結合型ガラクトース頭部とセラミド尾部（18 炭素からなるスフィンゴシン鎖と 26 炭素からなるアシル鎖）を持ち（図 6）、マウスを用いた実験で α GalCer は抗腫瘍効果を持つ事が示されている。II 型 NKT 細胞は、CD1d 拘束性の細胞で、I 型 NKT 細胞と比較すると多様な TCR の組み合わせを発現しており、 α GalCer は認識しない。II 型 NKT 細胞の抗原特異性は、まだ完全には理解されていない。よく研究されている抗原の 1 つは、スルファチドである（図 7）。

CD1 分子は哺乳類に共通の骨格を持った内在性抗原

図6 HLA クラス I, HLA クラス II, CD1d による抗原提示の模式図

HLA クラス I は CD8 陽性 T 細胞, HLA クラス II は CD4 陽性 T 細胞にペプチドを提示する。他方, CD1d は iNKT 細胞に脂質や糖脂質を提示する。HLA クラス I や HLA クラス II が多様な TCR を介して T 細胞の活性を制御するが, CD1d は iNKT 細胞に発現している限られた種類の TCR を介して iNKT 細胞の活性を制御する。

から微生物に特有の外來性抗原まで、幅広い種類のリガンドを認識する。iNKT 細胞による内在性抗原の認識は、胸腺において起こると考えられている。しかし、内在性抗原を認識する iNKT 細胞が外來性抗原も認識することから、内在性抗原による反応と外來性抗原の反応は、ともに CD1 拘束性の T 細胞に必要であると考えられる。外來性抗原の 1 つである *Mycobacterium tuberculosis* の脂質は、グループ I に属する CD1 分子 (CD1a, 1b, 1c) によって提示される。これらはマイコレートや脂肪酸だけのミコール酸などの脂質、リポアラビノマンナンなどの糖脂質などを含む (図 7)。これらのリガンドによって活性化されるのは iNKT 細胞ではなく、T 細胞である。iNKT 細胞を活性化させるリガンドとして有名なのは α GalCer である。このリガンドは人工的に合成されたリガンドであり、類似化合物が天然に存在するかどうかは長らく疑問であったが、これまでに非病原菌である、 α -プロテオバクテリアの α 結合したスフィンゴ糖脂質が iNKT 細胞を活性化させることが判明した。内在性抗原に関しては、哺乳類のホスホグリセリド、例えばホスファチジルイノシトール、ホスファチジルグリセロール、ホスファチジリエタノールアミンなどが多様な NKT 細胞の集団

を活性化させることが知られている。また、ミエリンの主要な構成成分であるスルファチドも CD1a, 1b, 1c によって提示される自己抗原であり、T 細胞を活性化させることが知られている。

CD1 は他の MHC クラス I 様分子と同様、 $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\alpha 3$ ドメインによって構成され、 $\beta 2m$ とヘテロ二量体を構成する。 $\alpha 1$ - $\alpha 2$ ドメインのリガンド結合ポケットは、MHC クラス I と比較して、狭く深い溝となっており、疎水性の残基が並んでいる (図 7)。CD1 分子のリガンド結合部位に共通する特徴として、リガンドが結合する溝は A' と F' ポケットと呼ばれる大きなポケットによって構成されており (MHC の A, F ポケットに相当)、それぞれのポケットにリガンドの炭化水素鎖 (アルキル鎖) が収まることが結晶構造から示されている (図 7)。この 2 つの溝の大きさ、形状はアイソフォームによって異なり、各アイソフォームがそれぞれのリガンドに適したポケットを有することが判ってきた。例えば CD1b のポケットはファミリーの中で最も大きく、A' と F' ポケット以外に C' と T' ポケットを有する。全ての CD1 分子は、リガンド結合ポケットには F' ポケットの入り口に F' ポータルと呼ばれる入り口を持つが、CD1b, CD1c はそれ以

図7 CD1d と HLA-A2 の全体構造とリガンド結合ポケットの比較

A. CD1d の結晶構造 (PDB ID: 1ZT4) の正面図 (上) と $\alpha 1$, $\alpha 2$ ドメインを真上から見た図 (下)。CD1d と $\beta 2m$ をリボンモデル, α GalCer をスティックモデル, リガンド結合ポケットを分子表面モデルで示した。
 B. HLA-A2 の結晶構造 (PDB ID: 1DUZ) の正面図 (上) と $\alpha 1$, $\alpha 2$ ドメインを真上から見た図 (下)。HLA-A2 と $\beta 2m$ をリボンモデル, ペプチドをスティックモデル, リガンド結合ポケットを分子表面モデルで示した。
 C. A における α GalCer とリガンド結合ポケットを拡大した図。
 D. CD1 が提示するリガンドの構造式。

外にそれぞれ C' ポータル, D' ポータルを有する。C' ポータル, D' ポータルは, 大きなリガンドの一部が TCR に認識されない形で, 外部に露出するために必要と考えられている。

これまでに幾つかの CD1 分子について, TCR との複合体構造が解明されており, CD1 によって提示されたリガンドが TCR によってどのように認識されるかが明らかにされている (図 8)。I 型 NKT 細胞の TCR (V $\alpha 24$ -V $\beta 11$) と CD1d との複合体の構造, II 型 NKT 細胞の TCR (Va1J $\alpha 26$ -V $\beta 16$ J $\beta 2.1$) と CD1d との複合体の構造は, これまで解析された TCR と HLA との複合体構造とは TCR の配向が異なった。TCR が MHC を認識する場合は, MHC の $\alpha 1$, $\alpha 2$ ヘリックスに対して平行になるように真上から結合していた。I 型 NKT 細胞 TCR の場合, TCR の α 鎖, β 鎖が CD1d の $\alpha 1$, $\alpha 2$ ヘリックスに対して平行になるように結合し, F' ポケットの方に少し傾い

ていた。CDR1 α ループは α GalCer を認識しており, CDR3 α ループは CD1d と α GalCer の両方を認識していた。また, CDR2 β ループ (Tyr48, Tyr50) は CD1d の F' ポケットの上の部分の残基と相互作用していた。II 型 NKT 細胞 TCR の場合, TCR の α 鎖, β 鎖の並びが CD1d の $\alpha 1$, $\alpha 2$ ヘリックスに対して垂直になっており, A' ポケットの真上から結合していた。この TCR は, 主に CDR3 α ループが CD1d を認識しており, CDR3 β ループが α GalCer を認識していた。さらに, 複数の異なる II 型 NKT 細胞の TCR クローンを用いた変異体実験から, II 型 NKT 細胞の TCR はそれぞれ異なる結合モードを持つことが示された。

5. HLA クラス I 受容体との分子認識

1) HLA クラス I 受容体群

非常に保存性の高い HLA クラス I 構造を複数の免疫

図8 TCR-HLA 複合体と TCR-CD1d 複合体の比較

A. TCR と HLA-A2 複合体の結晶構造 (PDB ID: 5D2L)。TCR, HLA-A2 と β2m をリボンモデル、ペプチドをスティックモデルで示した。
 B. I 型 NKT 細胞の TCR と CD1d 複合体の結晶構造 (PDB ID: 2PO6)。TCR, CD1d と β2m をリボンモデル、αGalCer をスティックモデルで示した。
 C. II 型 NKT 細胞の TCR と CD1d 複合体の結晶構造 (PDB ID: 4EI5)。TCR, CD1d と β2m をリボンモデル、スルファチドをスティックモデルで示した。

細胞受容体がどのように認識し、免疫反応制御を行っているのか、HLA クラス I と受容体の複合体構造解析により明らかとなってきた。HLA クラス I 受容体としては、TCR, CD8 に加え、ペア型受容体に属する killer cell immunoglobulin-like receptor (KIR) および leukocyte immunoglobulin-like receptor (LILR), CD94/NGK2 ファミリーが報告されている (表 2)。それぞれの受容体は自身の

構造やクラス I に対する結合様式、特異性が異なっており、HLA クラス I が多種の受容体を用いて多面的に免疫制御を行っていることがうかがえる。

KIR, LILR および CD94/NGK2 は、いずれも相同性の高いリガンド結合部位を含む細胞外ドメインを持つが、抑制性受容体と活性化受容体がそれぞれペアで存在するペア型受容体である¹²⁾。抑制性受容体は細胞内に immu-

表 2 HLA クラス I をリガンドとする受容体

受容体	シグナル	リガンド
KIR2DL1	抑制型	グループ 2 HLA-C
KIR2DL2	抑制型	グループ 1 HLA-C, 一部のグループ 2 HLA-C, HLA-B
KIR2DL3	抑制型	グループ 1 HLA-C, 一部のグループ 2 HLA-C, HLA-B
KIR2DL4	活性型	HLA-G
KIR2DL5	?	?
KIR3DL1	抑制型	HLA-Bw4, 一部の HLA-A
KIR3DL2	抑制型	HLA-A3, A11, CpG ODN
KIR3DL3	?	?
KIR2DS1	活性型	グループ 2 HLA-C
KIR2DS2	活性型	HLA-A11, グループ 1 HLA-C ?
KIR2DS3	活性型	グループ 2 HLA-C ?
KIR2DS4	活性型	一部の HLA-Cw4, A11
KIR2DS5	活性型	?
KIR3DS1	活性型	HLA-Bw4, 一部の HLA-A ?
LILRB1	抑制型	HLA-A, B, C, E, F, UL18
CD94/NKG2A	抑制型	HLA-E
CD94/NKG2C	活性型	HLA-E
CD94/NKG2E	活性型	HLA-E
NKG2D/NKG2D	活性型	MICA, MICB, ULBP

noreceptor tyrosine-based inhibitory motif (ITIM) を保持し、抑制性シグナルを伝達する一方、活性化受容体は細胞膜貫通ドメイン内の正電荷を持つ Arg や Lys 残基を介して immunoreceptor tyrosine-based activation motif (ITAM) を細胞内に持つアダプタータンパク質と会合することによって活性化シグナルを伝達する。抑制性受容体は HLA クラス I を認識し、自己細胞に対する免疫反応を抑制しているが、ペアとなる活性化受容体は同一クラス I 分子に対して親和性が低く、自己に対する免疫細胞活性化は誘起されにくいと考えられている。一方で、活性化受容体は非自己リガンドに高親和性で結合し、感染細胞や腫瘍細胞に対する免疫反応を誘導する役割を担っているとも予想され、実際に非自己リガンドが同定されているものもある (表 2)。

2) KIR ファミリー

① KIR 分子

KIR は NK 細胞と一部の T 細胞に発現し、塩基配列レベルでの多型に加えて遺伝子座自体の有無による多型が存在する顕著に多型性の高いペア型受容体である。Ig 様ドメイン (D0, D1, D2) を細胞外に 2 個 (KIR2D) または 3 個 (KIR3D) タンデムに持っており、細胞内領域の長さによって short (S:活性型) と long (L:抑制型) に分けられる (図 9) が、いずれも HLA クラス I アリ

ル特異的かつペプチド依存的に結合する。KIR2DL および KIR3DL は細胞内領域に ITIM を持ち、抑制性シグナルを伝達する。一方、KIR2DS および KIR3DS は細胞内領域が短く、特徴的なモチーフを持たないが、膜貫通ドメイン内のリジン残基 (Lys) を介して ITAM を持つ DNAX activating protein of 12 kDa (DAP12) などと会合することによって活性型シグナルを伝達する。抑制型、活性型 KIR の細胞外領域は非常に相同性が高く、例えば KIR2DL1 と KIR2DS1 の D1D2 配列を比較すると、異なるアミノ酸残基は 5 か所のみである。

② KIR2D の HLA 認識

KIR2D の細胞外ドメインは、2 つの逆平行 β シートからなる免疫グロブリン様ドメイン (D1, D2) が鋭角状に連なった構造を持ち (図 10A)、HLA のアリル特異的に結合する (表 2)。その分子認識機構は X 線結晶構造解析によって明らかとなった。まず、KIR2D は HLA-C 特異的に結合するが、その特異性は HLA-C の 2 カ所のアミノ酸残基の組み合わせに依存しており、77 番目のアミノ酸が Ser, 80 番目のアミノ酸が Asn のグループ 1 HLA-C (Cw1, Cw3, Cw7, Cw8, Cw12, Cw13, Cw14) は KIR2DL2 と 2DL3, さらに結合能が大幅に落ちるものの KIR2DS2 に認識される。他方、77 番目のアミノ酸が Asn, 80 番目のアミノ酸が Lys のグループ 2

図9 KIR ファミリー分子

KIR2D はドメインの配列相同性から D1-D2 のものと、D0-D2 のものに分類される。細胞内に ITIM を持つ抑制型 KIR と ITAM を持つアダプター分子と会合する活性型 KIR に分類される。例外的に KIR2DL4 は ITIM を保持するにも関わらず、ITAM を持つ FcR γ と会合する。KIR2DL4 は可溶性 HLA-G に結合後、エンドソーム内に取り込み、血管新生促進サイトカイン分泌に関与するという特徴的なシグナル伝達経路を持つことが提唱されたが、未だ分子基盤は不明である。

図10 HLA クラス I 受容体の結晶構造

- A. KIR2DL1 細胞外ドメインの構造 (PDB ID: 2VLR)。
 B. LILRB1 D1D2 の構造 (PDB ID: 1G0X)。
 C. LILRB2 D1D2 の構造 (PDB ID: 2GW5)。

HLA-C (Cw2, Cw4, Cw5, Cw6, Cw15, Cw17, Cw18) は KIR2DL1 あるいは、KIR2DS1 と弱く結合する (表2)。また、HLA-Cw3 (グループ1) /KIR2DL2 および HLA-Cw4 (グループ2) /KIR2DL1 の複合体構造から、KIR はドメイン間のヒンジの部分で HLA-C の $\alpha 1$ - $\alpha 2$ ヘリックスおよびペプチドの7, 8番目の残基を認識することがわかった (図11A)。さらに、複合体の結合面から、HLA-C アリル特異性は、80番目のアミノ酸に対して、KIR 側 D1 の44番目のアミノ酸が直接相互作用することにより生じることがわかった。KIR の44番目のアミノ酸がリジン残基 (Lys) である KIR2DL2 場合、グループ1 HLA-Cw3 の Asn80 と間の水素結合

が、複合体の安定化に寄与している (図11B)。一方、44番目のアミノ酸がメチオニン残基 (Met) である KIR2DL1 と HLA-Cw4 との結合面では、HLA-Cw4 の Lys80 の側鎖が収容できるポケットが形成され、Lys80 が KIR2DL1 の Met44 と疎水結合し、さらにポケットに存在する Ser184 および Glu187 と水素結合や塩橋を形成していた (図11C)。KIR2DL1 の Met44 を Lys に変異させた場合、その Lys が HLA-Cw4 の Lys80 との静電的な反発や立体的な障害が生じて HLA-Cw4 と結合できないことが推測され、KIR のアリル特異的リガンド認識機構が構造から説明できた。KIR のペプチド依存的リガンド認識については、筆者らが KIR2DL3 と3種類のペプチ

図 11 KIR と HLA クラス I の分子認識機構

A. KIR2DL1 と HLA-Cw4 複合体の構造 (PDB ID: 1IM9)。提示されているペプチドは右が C 末端。
 B. HLA-Cw3/KIR2DL2 複合体 (1EFX) の構造。HLA-Cw3 の Asn80 は、KIR2DL2 の Lys44 と水素結合を形成する。
 C. HLA-Cw4/KIR2DL1 複合体 (1IM9) の構造。HLA-Cw4 の Lys80 は、KIR2DL1 内に形成されたポケットに収容され、Met44 と極性や疎水性結合を形成する。Lys80 は、KIR2DL1 の Ser184 および Glu187 と水素結合および塩橋を形成する。
 D. KIR3DL1 と HLA-B*5701 複合体の構造 (PDB ID: 3VH8)。KIR2D の結合様式と同様にドメイン間ヒンジ領域でペプチドおよび重鎖をイン指揮していることがわかる。KIR3DL1 をグレーで示した。

ドを提示した HLA-Cw7 との結合親和性を調べたところ、ペプチド配列の違いが結合の強さに関与していることがわかった (KYFDEHYEY: 結合しない, RYRPGTVAL: $K_d=6.9 \mu\text{M}$, NKADVILKY: $K_d=115 \mu\text{M}$)。ペプチドによってリガンドである MHCI との結合が検出できないほど弱くなることは、自己/非自己ペプチドの認識機構の面からも興味深い。また、最近になって、KIR2DS2 のリガンドが HLA-A11 との報告があり、KIR2D は HLA-C 特異的というルールには当てはまらない例が出てきた。まだ KIR-HLA 認識には未同定の認識の組み合わせがある可能性があるため、網羅的な結合解析の必要性がある。

③ KIR3D の HLA 認識

他方、KIR3D は HLA-A および HLA-B の一部を認識する (表 2)。X 線結晶構造解析において、KIR3DL1D1 ドメインが HLA-B のペプチド C 末端部位を認識していること、KIR3D に特徴的な D0 ドメインは、リガンド認識の特異性には関与していないことがわかった (図 11D)。また、KIR3DL2 は HLA クラス I に加え、細菌由来の CpG oligodeoxynucleotide (ODN) に結合し、TLR9 シグナル伝達系を介して NK 細胞を活性化する。このことは、KIR が直接微生物を認識し、自己 HLA クラス I 以外の標的も利用して免疫制御を行っている可能性を強

く示唆するものである。リガンド未同定の KIR もまだ存在する (表 2) ため、今後、非自己リガンドを含めた KIR のリガンド探索が期待される。

④ KIR/HLA クラス I と疾患

KIR は非常に多型性が高く、疾患との関連が多数報告されているが、リガンドである HLA クラス I アリルとの組み合わせによってさらに免疫機構の制御能が異なると予想され、KIR/HLA クラス I アリルを組み合わせた疾患との関連研究も進められてきた¹³⁻¹⁵⁾。特に移植においては、移植に適したドナーと患者の選択には、KIR とリガンド HLA の正確なタイピングが重要である。KIR 多型産物の中には細胞表面に発現しないものや発現量が明らかに低いアリルが存在したり、KIR リガンドとしての MHC アリルも詳細に結合実験することで訂正されたりしている。最近、ハイスループットな KIR と HLA クラス I リガンドのタイピング法が開発され^{16,17)}、今後正確なリガンド特異性の探索と迅速なタイピングによる、最適なドナー選択の実現が期待される。

3) LILR ファミリー

LILR ファミリーは偽遺伝子を除く計 11 個の糖タンパク質受容体からなり、抑制性受容体 (LILRB1-5)、活性化受容体 (LILRA1, 2, 4-6)、分泌型受容体 (LILRA3)

が存在し、リガンドについては未だ同定されていないものが多いものの、LILRB1, B2 は古典的クラス I だけでなく非古典的クラス I も広範に認識する (表 2)。KIR と LILR のアミノ酸配列の相同性は高いが、KIR に比べて LILR の多型性は低く、広範な免疫系細胞に発現している。細胞外の 4 つの免疫グロブリン様ドメインのうち、リガンド結合に寄与する N 末端側のリガンド結合ドメイン (D1D2) の立体構造は KIR2DL に類似しており、2 つのドメインが鋭角状に連なっている (図 10B, C)。構造的にも類似する KIR と LILR の HLA クラス I 認識における差異については、LILRB1/HLA-A2, LILRB2/HLA-G の結晶構造解析により明らかとなった。LILRB1, B2 とともに D1-D2 ドメイン間ヒンジ領域と $\beta 2m$ が、D1 と $\alpha 3$ ドメインが相互作用し、TCR や KIR の結合部位とは対照的であり、ペプチド周辺は結合に関与しないことが分かった (図 12)。免疫系の細胞に広く発現する LILR が多型性の低い $\alpha 3$ ドメインと、共通の $\beta 2m$ を認識する機能上の意味は、広範な自己 MHC クラス I を幅広く認識することで、全身の自己細胞に対する免疫反応を抑制することだと考えられ、ペプチドおよび HLA のアレル特異的に相互作用する TCR や KIR とは対照的な結合様式である。筆者らは、KIR と LILR の結合領域が異なることを、表面プラスモン共鳴法による競合阻害実験により、お互いの結合が競合しないことから確認した¹⁸⁾。一方で、機能的に広範なクラス I 分子と結合する必要がある T 細胞上の CD8 とは HLA クラス I に対して競合的に結合した¹⁸⁾。つまり、LILRB1, B2 は ITIM を介して抑制性シグナルを伝達すると同時に、CD8 が HLA クラス I に結合するのを物理的に競合することで、T 細胞活性化シグナル伝達の始動を制御している可能性が示唆された。さらに、予想された *in vivo* での T 細胞制御がマウスモデルにおいて確認された報告も出てきている¹⁹⁾。以上より、LILRB1, B2 は免疫系の細胞に広く発現し、自己 HLA クラス I を幅広く認識することで、全身の自己に対する免疫反応を制御していると考えられた。

興味深いことに、LILRB1, LILRB2 とともに HLA-G とは強い親和性で結合することから、HLA-G の免疫抑制機能には LILR が関与していることが示唆された。また、LILRB1 はヒトサイトメガロウイルス (HCMV) HLA クラス I 様蛋白質 UL18 の受容体でもある。LILRB1/UL18

図 12 LILRB1 と HLA-A2 の分子認識機構 (PDB ID: 1P7Q)

TCR, KIR ファミリーと異なり、HLA クラス I 分子上部のペプチド収容溝は結合に関与せず、保存性の高い $\alpha 3$ ドメインおよび $\beta 2m$ の 2 か所で相互作用していることがわかる。LILRB1 をオレンジのリボンモデルで示した。

複合体の結晶構造解析から、LILRB1 は HLA クラス I と同様に UL18 の $\alpha 3$ ドメインおよび $\beta 2m$ と相互作用しているが、 $\alpha 3$ ドメイン内の配列が異なるために、HLA クラス I に比べて 1000 倍程度非常に強く結合する親和性の違いを反映していると考えられた。さらに、UL18 は分子表面が広く糖鎖で覆われることにより、TCR, KIR, CD8 が結合できず、結果的に、抑制型受容体である LILRB1 にのみ強く結合することで、効果的に宿主免疫を抑制していると予想された。

4) CD94/NKG2 ファミリー

非古典的 HLA クラス I 分子である HLA-E は、NK 細胞による認識において非常に重要な役割を果たす。HLA-E は、HLA のリーダー配列となっている 9 残基の長さのペプチドを提示し、5 番目のアルギニン (Arg) 残基と 8 番目の疎水性残基は保存されている。HLA-E とペプチド複合体は、NK 細胞の表面に発現している NKG2 と CD94 ヘテロ二量体によって認識される。NKG2 と CD94 はともに C 型レクチン様受容体である。NKG2 ファミリーは 7 つのアイソフォーム (NKG2A, B, C, D, E, F, H) によって構成されている。NKG2 は NK 細胞の活性化制御に関与しており、アイソフォームによって、活性型と抑制型に分かれている (図 13)。CD94 は細胞質内にシグナル伝達モチーフを持たないため、活性型 / 抑制型の決定は NKG2 の細胞質内モチーフによって決定される。NKG2C, NKG2E, NKG2H は、膜貫通部分

図 13 CD94/NKG2 シグナリングの模式図

CD94/NKG2 ファミリー分子は、HLA-E を認識し、活性化のシグナル、抑制性のシグナルを伝達する。NKG2C は、膜貫通部分でアダプター分子の DAP12 と相互作用し、活性化型のシグナルを伝達する。NKG2A は、細胞質に ITIM モチーフを持ち、抑制性のシグナルを伝達する。

に荷電残基を持ち、ITAM モチーフを持つアダプター蛋白質の DAP12 と結合し、活性化型のシグナルを伝達する。NKG2A と NKG2B は、細胞質内に ITIM モチーフを持ち、抑制型のシグナルを伝達する。NKG2D も活性化型であるが、HLA-E とは相互作用しない。NKG2A/CD94 は NKG2C/CD94 よりも HLA-E に対して約 6 倍強い親和性を示すなど、NKG2 アイソフォームによって HLA-E との親和性が異なることがわかってきている。複数の受容体を駆使して、活性化型と抑制型のシグナルバランスは巧妙に調節されている。

NKG2A/CD94 と HLA-G のリーダー配列 (VMAPRTLFL) を提示した HLA-E との複合体構造が報告されている (PDB IDs: 3CII and 3CDG) (図 14)。抗原提示を担う $\alpha 1$ - $\alpha 2$ ドメインと提示されたペプチドは、NKG2A と CD94 の両方によって認識されていた。提示されたペプチドは、HLA-E の $\alpha 1$ - $\alpha 2$ ドメインの溝に結合しており、P5 の位置にある Arg と P8 の位置にある Phe の側鎖は溝から突き出し、NKG2A/CD94 側を向いていた。この突出した Arg と Phe は、主に CD94 側の残基と水素結合や疎水性相互作用を介して認識されていた。HLA-E と NKG2A/CD94 の相互作用面も CD94 が優勢であることから、NKG2A/CD94 による HLA-E と提示ペプチドの認識には、CD94 が重要な役割を果たしている。HLA-E との親和性に 6 倍の差がある NKG2A/CD94 と NKG2C/CD94 では、NKG2 と CD94 の境界面の配列が異なり、この部分が提示される P5 の位置の Arg と距離が近いことから、HLA-E との相互作用に影響していることが示唆されている。

図 14 CD94/NKG2A と HLA-G のリーダー配列 (VMAPRTLFL) を提示した HLA-E との複合体構造 (PDB ID: 3CDG)

提示されたペプチドは、HLA-E の $\alpha 1$ - $\alpha 2$ ドメインの溝に結合しており、P5 の位置にある Arg と P8 の位置にある Phe の側鎖は溝から突き出し、CD94/NKG2A 側を向いていた。

6. 今後の展望

以上のように、HLA は非常に保存された共通構造を保持しつつも、配列多様性を反映した立体構造をもち、TCR に限らず多様なレセプターとの相互作用により幅広い細胞の異常を感知する自己・非自己認識システムを確立していることがわかってきた。特に HLA-KIR 相互作用は移植をはじめとした多数の疾患との関連が強く示唆されており、これらのシグナル制御を目指すことが移植の成否や創薬開発につながると期待される。そのためには、HLA クラス I と受容体の分子認識機構を理解するために構造情報が必須となる。得られた構造情報を基に、早期に HLA を介する免疫制御機構の理解および創薬開発が進み、今後の臨床へと貢献することが期待される。

参考文献

- 1) Arosa FA, Santos SG, and Powis SJ: Open conformers: the hidden face of MHC-I molecules. *Trends Immunol* (28): 115–123, 2007.
- 2) Dai S, Crawford F, Marrack P, *et al.*: The structure of HLA-DR52c: comparison to other HLA-DRB3 alleles. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* (105): 11893–11897, 2008.
- 3) Jin H, Arase N, Hirayasu K, *et al.*: Autoantibodies to IgG/HLA class II complexes are associated with rheumatoid arthritis susceptibility. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* (111): 3787–3792, 2014.

- 4) Keidel S, Chen L, Pointon J, *et al.*: ERAP1 and ankylosing spondylitis. *Curr Opin Immunol* (25): 97–102, 2013.
- 5) Kirino Y, Bertsias G, Ishigatsubo Y, *et al.*: Genome-wide association analysis identifies new susceptibility loci for Behcet's disease and epistasis between HLA-B*51 and ERAP1. *Nat Genet* (45): 202–207, 2013.
- 6) Chessman D, Kostenko L, Lethborg T, *et al.*: Human leukocyte antigen class I-restricted activation of CD8+ T cells provides the immunogenetic basis of a systemic drug hypersensitivity. *Immunity* (28): 822–832, 2008.
- 7) Gunther S, Schlundt A, Sticht J, *et al.*: Bidirectional binding of invariant chain peptides to an MHC class II molecule. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* (107): 22219–22224, 2010.
- 8) Iwaszko M, and Bogunia-Kubik K: Clinical significance of the HLA-E and CD94/NKG2 interaction. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* (59): 353–367, 2011.
- 9) Shiroishi M, Kuroki K, Ose T, *et al.*: Efficient leukocyte Ig-like receptor signaling and crystal structure of disulfide-linked HLA-G dimer. *The Journal of biological chemistry* (281): 10439–10447, 2006.
- 10) Kuroki K, Hirose K, Okabe Y, *et al.*: The long-term immunosuppressive effects of disulfide-linked HLA-G dimer in mice with collagen-induced arthritis. *Human immunology* (74): 433–438, 2013.
- 11) Takahashi A, Kuroki K, Okabe Y, *et al.*: The immunosuppressive effect of domain-deleted dimer of HLA-G2 isoform in collagen-induced arthritis mice. *Human immunology* 2016.
- 12) Kuroki K, Furukawa A, and Maenaka K: Molecular recognition of paired receptors in the immune system. *Frontiers in microbiology* (3): 429, 2012.
- 13) Williams AP, Bateman AR, and Khakoo SI: Hanging in the balance. KIR and their role in disease. *Mol Interv* (5): 226–240, 2005.
- 14) Parham P: MHC class I molecules and KIRs in human history, health and survival. *Nat Rev Immunol* (5): 201–214, 2005.
- 15) Carrington M, and Martin MP: The impact of variation at the KIR gene cluster on human disease. *Curr Top Microbiol Immunol* (298): 225–257, 2006.
- 16) Hong HA, Loubser AS, de Assis Rosa D, *et al.*: Killer-cell immunoglobulin-like receptor genotyping and HLA killer-cell immunoglobulin-like receptor-ligand identification by real-time polymerase chain reaction. *Tissue Antigens* (78): 185–194, 2011.
- 17) Bari R, Leung M, Turner VE, *et al.*: Molecular determinant-based typing of KIR alleles and KIR ligands. *Clin Immunol* (138): 274–281, 2011.
- 18) Shiroishi M, Tsumoto K, Amano K, *et al.*: Human inhibitory receptors Ig-like transcript 2 (ILT2) and ILT4 compete with CD8 for MHC class I binding and bind preferentially to HLA-G. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* (100): 8856–8861, 2003.
- 19) Liang S, Zhang W, and Horuzsko A: Human ILT2 receptor associates with murine MHC class I molecules in vivo and impairs T cell function. *European journal of immunology* (36): 2457–2471, 2006.

参考になる読み物

エッセンシャル免疫学第2版 メディカルサイエンスインターナショナル社

Structures and receptor recognition mechanism of HLA molecules

Kimiko Kuroki¹⁾²⁾, Shunsuke Kita¹⁾²⁾, Katsumi Maenaka¹⁾²⁾

¹⁾Laboratory of Biomolecular Science, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Hokkaido University.

²⁾Center for Research and Education on Drug Discovery, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Hokkaido University.

Human Leukocyte Antigens (HLAs) are glycoproteins that exhibit unusually high genetic polymorphism as well as high polygenecity by forming a wide variety of gene families. HLAs generally display peptides derived from intracellular proteins to T cells, and furthermore, they interact with various immune cell surface receptors to control broad aspects of immune responses pleiotropically, resulting in the maintenance of homeostasis in our body. X-ray crystallography has remarkably contributed to understanding of precise mechanisms for these HLA interactions. In this issue, we describe molecular structures of HLAs and HLA-receptor complexes, showing how HLA molecules regulate immune responses, and further discuss about their relationship with diseases.

Key Words: killer cell Ig-like receptors, leukocyte Ig-like receptors, X-ray crystallography, nonclassical HLA, CD94/NKG2 receptors