

(続紙 1)

京都大学	博士 (生命科学)	氏名	麻 実乃莉
論文題目	ペプチドとリポペプチドを結合するHLAクラスI分子のX線結晶構造解析		
(論文内容の要旨)			
<p>Major histocompatibility complex (MHC) クラスI分子は、重鎖：<math>\beta 2</math>ミクログロブリン (<math>\beta 2m</math>) ヘテロ二量体に構築された抗原結合溝にペプチドリガンドが結合することにより安定的な三量体を形成し、ペプチド抗原提示分子として機能する。多くのMHCクラスI：ペプチド複合体のX線結晶構造解析から、抗原結合溝には6つのポケット (A・Fポケット) が存在し、このうちN末から2番目のアミノ酸 (P2アミノ酸) を結合するBポケットとC末アミノ酸を結合するFポケットがペプチドリガンドレパトアの形成に重要であることが知られている。これに対して、N-ミリスチル化ウイルスタンパク質のN末端リポペプチド断片を結合するアカゲザルMHCクラスI分子 (以下LP1分子と総称する) が発見され、BポケットにはC14直鎖脂肪酸であるミリスチン酸が結合することが明らかとなった。そこで申請者は、アカゲザルLP1分子のBポケット構造の特徴を切り口として、リポペプチド結合能を有するヒトMHCクラスI分子の同定を目指した研究を推進した。</p> <p>まずP2アミノ酸とミリスチン酸の分子形状の違いから、ミリスチン酸を収容するBポケットは深く大きいことが予想された。実際、Bポケット底面を構成するポジション9において、アカゲザルLP1分子ではコンセンサスアミノ酸 (Tyr9) ではなく小さなアミノ酸 (Ser9あるいはGly9) が配置されていた。そこで、Ser9を有し日本人においてメジャーなMHCクラスI分子であるHuman leukocyte antigen (HLA)-A*24:02とHLA-C*14:02を絞り込み、リポペプチド結合能を検証した。それぞれの重鎖：<math>\beta 2m</math>二量体はリポペプチド存在下で安定三量体を形成した。この三量体を結晶化し、X線結晶構造を決定したところ、Ser9側鎖は水素結合によりBポケットとは反対側に配向し、深く広いBポケットにミリスチン酸が収納されることが判明した。他方、これらのHLAクラスI分子はペプチドも結合することがわかっている。そこでペプチド結合複合体とリポペプチド結合複合体の結晶構造を比較したところ、Ser9を介した水素結合ネットワークがリガンドの種類に応じて再構築され、ミリスチン酸だけでなくP2アミノ酸を結合できるBポケット構造が生み出されていた。したがって、これらのHLAクラスI分子は、Bポケットリモデリングの機構によりリガンドレパトアを拡大し、効果的な抗ウイルス免疫応答を誘導すると考えられた。</p>			

(論文審査の結果の要旨)

アカゲザルにおいてN-ミリストイル化リポペプチドを結合するMHCクラスIサブセット (LP1) の存在が明らかになっている。しかし、ヒトを含め他の哺乳類においてLP1の存在は不明のままであり、その検証は重要な免疫学的課題である。申請者は、アカゲザルLP1分子がリポペプチドリガンドのミリスチン酸部分を収納する特異なポケット構造を有することに着目し、データベースに登録されたヒトMHC (HLA) クラスI分子群から2つのヒトLP1候補分子 (HLA-A\*24:02, HLA-C\*14:02) を絞り込んだ。そして、リガンドを結合したMHCクラスI複合体をゲル濾過クロマトグラフィーで検出する生化学的手法を構築し、これら2つのHLAクラスI分子が従来知られていたペプチドだけでなく、N-ミリストイル化リポペプチドを結合する能力 (dual binding potential) を有することを実証した。このdual binding potentialは既知のアカゲザルLP1分子には見られない特徴であったことから、その構造学的基盤を解明するため、ペプチドおよびリポペプチドを結合したHLA-A\*24:02とHLA-C\*14:02のX線結晶構造を高解像度で解明した。その結果、これらのHLAクラスI分子においては、ポケット構造の構築に寄与する水素結合ネットワークがリガンドの種類に応じて最適化される結果、化学物性の異なるリガンドを結合できることが示された。

本論文の新規性・独創性は以下の2点に集約される。(1) ヒトリポペプチド結合分子を初めて同定した。(2) 免疫系が抗原レパトアを拡張する新たな機構 (可塑的なポケットリモデリング機構) を解明した。他方、本研究における未達の目標はヒトリポペプチド結合分子の抗原提示能の実証を含めた生物学的意義の検証である。この点については公聴会において深い議論が行われ、申請者がヒトリポペプチド結合分子を発現したトランスジェニックマウスの樹立に成功していることを踏まえ、その多角的解析が重要であるとの結論に至った。

以上のように、本論文は生命科学に関する高度で幅広い学識、免疫学・構造生物学分野における優れた研究能力、そして生命科学の理解・発展に寄与する新しい発見及び概念が示されており、論理的かつ一貫性を持って記述されている。よって博士 (生命科学) の学位論文として価値あるものと認めた。更に、令和5年1月24日論文内容とそれに関連した口頭試問を行った結果、合格と認めた。

論文内容の要旨及び審査の結果の要旨は、本学学術情報リポジトリに掲載し、公表とする。特許申請、雑誌掲載等の関係により、学位授与後即日公表することに支障がある場合は、以下に公表可能とする日付を記入すること。(ただし、学位規則第8条の規定により、猶予期間は学位授与日から3ヶ月以内を記入すること。)

要旨公開可能日： \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日