

## HLA-G-LILRB 複合体構造を基にした機能解析

黒木喜美子\*、松原永季\*、神田 諒\*、宮下尚之\*\*、白石充典\*\*\*、  
福永裕子\*\*\*\*、上敷領淳、福永 淳\*\*\*\*、福原秀雄\*、廣瀬 薫\*\*\*\*、  
Joan S Hunt\*\*\*\*\*、杉田有治\*\*、喜多俊介\*、尾瀬農之\*、前仲勝実\*

*Journal of Immunology*, **203**, 3386-3394 (2019).

### **Structural and Functional Basis for LILRB Immune Checkpoint Receptor Recognition of HLA-G isoforms**

Kimiko Kuroki, Haruki Matsubara, Ryo Kanda, Naoyuki Miyashita,  
Mitsunori Shiroishi, Yuko Fukunaga, Jun Kamishikiryo, Atsushi Fukunaga,  
Hideo Fukuhara, Kaoru Hirose, Joan S Hunt, Yuji Sugita, Shunsuke Kita,  
Toyoyuki Ose and Katsumi Maenaka

**ABSTRACT:** Human leukocyte Ig-like receptors (LILR) LILRB1 and LILRB2 are immune checkpoint receptors that regulate a wide range of physiological responses by binding to diverse ligands, including HLA-G. HLA-G is exclusively expressed in the placenta, some immunoregulatory cells, and tumors and has several unique isoforms. However, the recognition of HLA-G isoforms by LILRs is poorly understood. In this study, we characterized LILR binding to the  $\beta$ 2-microglobulin ( $\beta$ 2m)-free HLA-G1 isoform, which is synthesized by placental trophoblast cells and tends to dimerize and multimerize. The multimerized  $\beta$ 2m-free HLA-G1 dimer lacked detectable affinity for LILRB1, but bound strongly to LILRB2. We also determined the crystal structure of the LILRB1 and HLA-G1 complex, which adopted the typical structure of a classical HLA class I complex. LILRB1 exhibits flexible binding modes with the  $\alpha$ 3 domain, but maintains tight contacts with  $\beta$ 2m, thus accounting for  $\beta$ 2m-dependent binding. Notably, both LILRB1 and B2 are oriented at suitable angles to permit efficient signaling upon complex formation with HLA-G1 dimers. These structural and functional features of ligand recognition by LILRs provide novel insights into their important roles in the biological regulations.

抄録 ヒト白血球 Ig 様受容体 LILRB1 および LILRB2 は、HLA-G を含む多様なリガンドに結合することにより、幅広い生理的応答を制御する免疫チェックポイント受容体である。HLA-G は、胎盤、一部の免疫調節細胞、および腫瘍において排他的に発現し、いくつかのアイソフォームを有する。本研究では、 $\beta$ 2- ミクログロブリン ( $\beta$ 2m) を含まない HLA-G1 アイソフォームへの LILR の結合を詳細に解析した。多量体化した  $\beta$ 2m フリー-HLA-G1 アイソフォームは、LILRB1 との親和性を失っていたが、LILRB2 とは強

く結合していた。また、LILRB1 と HLA-G1 の複合体は、古典的な HLA クラス I 複合体の典型的な構造をとっていた。LILRB1 は  $\alpha$  3 ドメインとフレキシブルに結合するが、 $\beta$ 2m とは密接に結合しており、 $\beta$ 2m 依存的な結合様式となっていることが明らかになった。また、LILRB1 と B2 の両方が適切な角度で配向しており、HLA-G1 ダイマーとの複合体形成時に効率的なシグナル伝達を可能にしていることが明らかになった。このような LILR によるリガンド認識の構造的・機能的特徴は、LILR の生物学的制御における重要な役割についての新たな知見を与えるものである。

\* 北海道大学薬学部

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Hokkaido University

\*\* 理化学研究所

RIKEN

\*\*\* 九州大学薬学部

Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyushu University

\*\*\*\* 九州大学生体防御医学研究所

Medical Institute of Bioregulation, Kyushu University

\*\*\*\*\* カンザス大学医療センター

Department of Anatomy and Cell Biology, University of Kansas Medical Center