

# 1999 (第15回) 日本国際賞受賞者 1999 (15th) Japan Prize Laureate



ドン・ワイリー博士 (アメリカ合衆国)

ハーバード大学生化学・生物物理学教授  
1944年生まれ

**Dr. Don C. Wiley (United States of America)**

John L. Loeb Professor of Biochemistry and Biophysics,  
Harvard University Nationality United States of America  
Born in 1944.

## 主要組織適合抗原の三次元構造 主要組織適合抗原に拘束された抗原提示の理解へ向けて

### ドン・C・ワイリー

1999年の日本国際賞は、我々の研究室が成し遂げた4つの業績に対して贈られるものである。それは、主要組織適合抗原クラス I およびクラス II 分子の三次元立体構造の決定、そして、ペプチド抗原がそれらクラス I、クラス II 分子にどのように結合するか、その様式の発見である。これらの研究には、1979年から1994年に至る15年の歳月を要し、私以外にも多くの人々が携わった。実際、科学研究は、多くの人々の努力の結実であり、さながら、オーケストラによって奏でられる音楽のようである。私の研究リーダーとしての役割は、オーケストラの指揮者の役割と考えて良いかもしれない。

この一連の研究における第一の最も祝福すべき成果は、1987年、Harvard 大学においてなされた、エックス線結晶解析によるヒト主要組織適合抗原クラス I 分子の三次元構造の決定である。この研究は、私の研究室において、最初は大学院生であり、後にポスドクになった Pamela Bjorkman によって数年にわたって行われたものである。研究が終了した最後の年には、Mark Saper がポスドクとして参加し多に貢献した。この分子の三次元構造は、細胞免疫学の分野において長い間残されていた謎に対して

即座に解答を思いつかせる程、極めてエキサイティングなものであった。これによって、わずかに不明瞭な点を残して、ヒトの免疫系において、如何にしてペプチド抗原が細胞表面上の主要組織適合抗原クラス I 分子によって提示され、キラー T 細胞上の T 細胞受容体に認識されるかが明かになった。この三次元構造は、以後、免疫学における非常に数多くの実験の骨格として用いられ、より正確でより情報量の多い研究を可能にした。また臨床医学の場では、感染症や腫瘍に対するワクチンをデザインするのに有用となった。

第二の発見は、私の研究室の大学院生であった Dean Madden が、Jack Strominger 研究室のポスドクであった Joan Gorga、および私の研究室のポスドクであった Ted Jardetzky との共同研究によって明かにした、ペプチド抗原の主要組織適合抗原クラス I 分子への結合様式の原子レベルでの解明が挙げられる。Joan により、ヒトの自己免疫疾患に対する感受性と相関している HLA-B27分子が精製・結晶化された。Madden と Gorga は、以前の実験結果を踏まえ、その三次元構造を決定した。また Ted Jardetzky は、主要組織適合抗原分子に結合している数多

くのパプチドを精製しその配列を決定することにより、鍵となる重要なデータを提供した。結合ペプチドのより明瞭な像とそのペプチドのアミノ酸配列の情報の両者を考慮することにより、ペプチドと主要組織適合抗原分子間の相互作用を原子レベルでモデル化することが可能となった。すべての結合ペプチドにおいて保存されている部分（骨格となる原子）と主要組織適合抗原分子間で保存されている部分（非多型性領域）との相互作用が示され、如何にして主要組織適合抗原一分子が多くのペプチドと強く結合するか、という謎に解答が与えられた。このことはまた、如何にして一つの主要組織適合抗原分子が、Harvard 大学において Saper, Tom Garrett そして Bjorkman によって記載されたその多型性を認める抗原ポケットを使うことによって、選択的にそれに特異的なペプチド抗原群と結合するかが、原子レベルで明かとなった。

第三の成果は、主要組織適合抗原クラス II 分子の三次元構造決定である。クラス II 分子は、特別の免疫細胞上に認められ、外来抗原をペプチドとしてヘルパー T 細胞に提示し、細胞性免疫反応の制御の一端を担うものである。ヒトにおいては、クラス II 分子の異なる対立遺伝子が、例えば、関節リウマチ、多発性硬化症、インスリン依存性糖尿病など、多くの自己免疫疾患の疾患感受性と相関している。このクラス II 分子の三次元構造決定の研究は、ヒトのクラス II 分子である HLA-DR1 を、タンパク分解作用によって細胞表面上から切り出し、結晶化し得る状態に精製する方法を見出した Strominger 研究室の Joan Gorga が開始した。Gorga と私の研究室の大学院生であった Jerry Brown は X 線構造解析を始めたが、Ted Jardetzky が彼等の HLA-DR1 を用いた新しい結晶を発見するまでは、非常に困難であった。私の研究室の別のポスドクであった Larry Stern は、HLA-DR1 分子を昆虫細胞に発現させ、さらに別の結晶を作成した。Brown と Gorga が率先し、これら 4 人の共同研究によって、1993年、三次元構造が解

き明かされた。

Larry Stern は Jardetzky, Gorga そして Brown らとの共同研究を継続し、彼が昆虫細胞を利用して作った“空の” HLA-DR1 分子に（昆虫細胞は脊椎動物の免疫系で認められる主要組織適合抗原とペプチド抗原提示のシステムを持たない）、インフルエンザウイルス・ヘムアグルチニン蛋白由来の単一ペプチド抗原を結合させることによって、クラス II 分子へのペプチド抗原の結合様式を解明した。彼等によって解析された原子レベルでの X 線構造は、HLA-DR1 分子がインフルエンザペプチド抗原を提示する時にどのように見えるかを詳細に示しており、それはあたかも、インフルエンザに感染した人の細胞表面を見てきたかのようであった。ペプチド抗原のクラス II 分子との相互作用は、クラス I 分子の場合に観察されたものとは異なっていた。Stern と共同研究者によって見い出されたこの両者の相互作用は、多発性硬化症や関節リウマチの疾患感受性に相関している HLA-DR2 や HLA-DR4 分子を含む、他のクラス II・ペプチド複合体の総てにおいても同じように認められた。

ここまで、私は、その研究がここに述べた一連の発見に非常に重要であった 8 人の科学者の名を挙げた。私の研究室の他の多くの人々がこのプロジェクトに従事した。彼等はこの賞の文献日録に挙げられている (<http://www1.mesh.ne.jp/jstf/>)。研究グループをオーケストラに例えたが、両者の違いは、私の研究室のような大学の研究グループにおける科学者は、すべての者が訓練の途中にあるということである。ある者はここに概略した研究に参加し学位を得た大学院生であり、ある者は新しく学位を得た後、ポスドクの訓練を受けていた者である。そして、この研究成果は、ある者が研究室を去った時に新しい者が加わるという途切れの無い新生の過程の中で、いくつもの小さな科学者のグループによる一連の努力の結実として、大きく表に現われたのである。

# 1999 (第15回) 日本国際賞受賞者

## 1999 (15th) Japan Prize Laureate



ジャック・ストロミンジャー博士 (アメリカ合衆国)  
ハーバード大学分子細胞生物学教授  
1925年生まれ

Dr. Jack L. Strominger (United States of America)  
Higgins Professor of Biochemistry, Harvard University  
Nationality United States of America  
Born in 1925.

## MHC (主要組織適合抗原) 分子と疾患： 二つの免疫システムにおける認識機構の物語

MHC分子(ヒトではHLA分子とも称される)は、全ての脊椎動物において、主要組織適合抗原遺伝子領域によってコードされるヘテロダイマー型蛋白質であり、極めて多型性に富んでいる。この分子は、1930年代に移植片拒絶の研究を行っていた Peter Gorer 博士により移植抗原といわれていた分子と同一である。私はヒトMHCクラスIおよびクラスII分子の単離、同定ならびにその一次および二次構造の決定と各ドメインの構成やクラスI、クラスIIにおける三つのアイソタイプの決定を行い、これらの研究成果を基に Don Wiley 博士との共同研究により、最終的にMHC/ペプチド複合体の結晶化を行い、抗原ペプチドが“MHC分子の溝”に結合しているという3次構造を明らかにした。その結果、免疫系の認識、すなわち免疫応答の開始における相互作用の分子レベルでの理解が可能となった(同時に、移植片の拒絶におけるMHC分子の関与が、免疫応答におけるその生理的な機能の副産物であることも明らかになった)。さらに、Tリンパ球とナチュラルキラー細胞によって担われる2つの異なる免疫系のエフェクターシステムにおいてMHC分子が異なる役割を演じることも明らかとなった。非常に精巧に構築された免疫系においては驚くことで

### ジャック・L・ストロミンジャー

はないかもしれないが、MHC分子の各々の機能はヒトの疾患と関係することが知られている。

MHCクラスI分子であるHLA-A、BおよびクラスII分子であるHLA-DR、DQは外来抗原に由来するペプチドをT細胞受容体(TCR)に提示することで感染細胞に対する細胞傷害や抗体産生の補助といったエフェクター機能を誘導する。免疫系において、外来抗原由来のペプチドに対して免疫系が認識、作動するのに対して、MHC分子により提示される自己抗原ペプチドに対しては免疫寛容を誘導するという精巧なシステムが構築されている。この免疫寛容の破綻は自己免疫疾患、すなわち自己抗原ペプチドに対する異常な免疫系の反応につながる。私共で得た知見は、生理的条件下での免疫応答における外来抗原ペプチドの認識のみならず、自己免疫疾患における異常なTCR-MHC-自己抗原ペプチド相互作用を分子レベルで理解することを可能にした。このことは、自己免疫疾患の治療に対する新しいアプローチの開発につながるものであり、これについて言及したい。

ナチュラルキラー細胞は、T細胞とは異なる

リンパ球サブセットである。末梢Tリンパ球は通常活性化されていないが、特定の MHC/ペプチド複合体を認識する結果、増殖、サイトカインの分泌、あるいは細胞傷害活性という機能を示し活性化される。これに対して、ナチュラルキラー細胞は、通常活性化されているが、MHC クラス I 分子、特に HLA-C や HLA-E を認識することで、不活化される。ナチュラルキラー細胞の機能の一つは、MHC クラス I 分子の発現を失った細胞を除去することにある。このような状況は少なくとも以下の三つの場合において想定される。

1. 絨毛外細胞膜栄養層は胎児と母体との境界面を形成する。胎盤のこの細胞層は、通常 MHC クラス I 分子を発現していない。これは、ほとんどすべての他の胎児組織に発現している父親由来の MHC 分子に対して母親由来の T リンパ球が攻撃するのをのがれるために進化してきた生理的な調節機構であると考えられる。一方、この細胞膜栄養層には新しい MHC クラス I 分子である HLA-G が発現しており、これは母親由来のナチュラルキラー細胞による胎児に対する攻撃をのがれるための機構である。

2. 腫瘍細胞、例えば大腸癌や黒色腫細胞の幾つかの例においてもクラス I MHC 分子の発現を行わなくなっており、従ってナチュラルキラー細胞による細胞溶解の標的になるはずである。しかしながら、この認識を回避するための機構も同時に発達している。

3. ウィルスは免疫監視機構をのがれるため、MHC クラス I 分子の発現を負に制御するためのさまざまな機構を進化させてきた。その結果として、T リンパ球とナチュラルキラー細胞を含む生体防御機構とウィルスの間で複雑な相互作用が生じている。

これら三つの現象につき具体的に紹介したい。

MHC 分子とその自己および外来抗原由来ペプチドとの複合体、および免疫系の二つのエフェクター細胞との相互作用は、このように生理的なあるいは病的な状況での免疫系の認識につ

き多くの知見をもたらした。私共が得た分子レベルでの情報は精巧に構築された免疫系において生じるさまざまな異常に起因する病的な状況を理解するのに将来大変役に立つであろう。

しかしながら、現時点で我々が直面している、そして将来我々が直面してゆくであろう問題は科学的もしくは医学的というよりはむしろ社会的かつ経済的色彩が強い。この研究成果の進展を利益に結び付けるため、我々は互いに手を携えあって生きてゆくこと、かつ人それぞれの違いの真価を認めると共にその事実をいつも心に留めておくことを学んでゆかなければならない。同時に現在の我々自身、そして将来世代のためにも、この美しい地球資源を慈しみかつそれを保全してゆくことを学ばなければならない。過密な島国で比較的平和にそして繁栄のうちに暮らす日本人々からは学ぶことが多々あるだろう。それ故、日本政府の閣議了解を受けた国際科学技術財団により確立されたこの日本国際賞の真意を汲み、我々は「更に世界の平和と繁栄を推し進め、ひいては人類にとっての建設的発展に対し大きく貢献してゆくこと」ができるであろう。