

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しうるか、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、特別な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。