



1999年(第15回)

日本国際賞 記念講演会

1999(15th)
JAPAN PRIZE Commemorative Lectures

財団法人 国際科学技術財団
THE SCIENCE AND TECHNOLOGY FOUNDATION OF JAPAN

1999年(第15回)

日本国際賞 記念講演会

1999(15th)

JAPAN PRIZE Commemorative Lectures

平成11年4月26日(月) 16:00~18:30

銀座ガスホール

16:00~18:30, April 26th(Mon.), 1999

Ginza Gas Hall

ごあいさつ

人類の平和と繁栄は、すべての人にとって共通の願いです。そのために科学技術の果たす役割は極めて大きなものがあります。

当財団は、科学技術の進歩をめざし、日本国際賞による顕彰を行うとともに、科学技術に関する知識及び思想の総合的な普及啓発の事業を行っており、その一環として、毎年日本国際賞週間中に、日本国際賞受賞者による記念講演会を催しております。

日本国際賞は、科学技術の研究で独創的・飛躍的な成果を挙げ、科学技術の進歩に大きく寄与し、人類の平和と繁栄に著しく貢献したと認められる人に贈られる賞で、1985年にその第1回の授賞が行われました。

第15回を迎えた本年は、

「情報技術分野」では、

ウェスリー・ピーターソン博士（アメリカ合衆国）

ハワイ大学マノア校 情報科学部教授

「生命科学における分子認識と分子動態分野」では、

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

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

の3博士が受賞されます。

今回の受賞記念講演会には、この3博士をお招きして講演を行っていただきます。「日本国際賞記念講演会」は、科学技術に関心をもつ一般の方々に受賞者が直接語りかけるパブリックスピーチの場として設定したもので、この講演会を通じて、多くの方、とくに次代の科学技術を担っていくであろう方々が多くの示唆をつかんでいただければ幸いに存じます。

1999年4月

財団法人 国際科学技術財団
理事長 近藤次郎

Message

Peace and prosperity are fundamental human aspirations, and the role that can be played by science and technology towards these ends is vast.

For the development of science and technology, The Science and Technology Foundation of Japan presents Japan Prize to promote the comprehensive spread and development of science and technology. Commemorative Lectures by the Prize Laureates are held annually during the Japan Prize Week.

The Japan Prize honors those who are seen to have made original and outstanding achievements in science and technology, and thus to the peace and prosperity of mankind.

The first Japan Prize was presented in 1985.

This year, 1999, the 14th Japan Prize will be presented to the following three laureates :

Category: Information Technologies

Laureate: Dr. W. Wesley Peterson (United State of America)
Professor, Information and Computer Science, University
of Hawaii at Manoa

Category: Molecular Recognition and Dynamics in Bioscience

Laureate: Dr. Jack L. Strominger (United State of America)
Higgins Professor, Biochemistry, Harvard University

Laureate: Dr. Don C. Wiley (United State of America)
John L. Loeb Professor, Biochemistry and Biophysics,
Harvard University

The three laureates have been invited to deliver Commemorative Lectures to the general public.

We sincerely hope that these Lectures provide inspirations and encouragement to those who will be leaders in science and technology in future generations.

Prof. Jiro Kondo
Chairman
The Science and Technology Foundation of Japan

講演会プログラム 4月26日(月)、銀座ガスホール
PROGRAM April 26 (Mon.), Ginza Gas Hall

開会 主催者挨拶 近藤次郎 財団法人国際科学技術財団理事長	16:00	Opening Remarks Prof.Jiro Kondo Chairman The Science and Technology Foundation of Japan
受賞者紹介 金子保久 財団法人国際科学技術財団事務局長	16:10	Introduction of the Laureate Mr.Morihisa Kaneko Executive Officer The Science and Technology Foundation of Japan
記念講演第一部 ウェスリィ・ピーターソン博士 「誤り検出・訂正における数学」	16:20	Lecture I Dr.W.Wesley Peterson “Mathematics in Error Detection and Correction”
休憩(15分)	17:05	Break(15min.)
受賞者紹介 金子保久 財団法人国際科学技術財団事務局長	17:20	Introduction of the Laureates Mr.Morihisa Kaneko Executive Officer The Science and Technology Foundation of Japan
記念講演第二部 ドン・ワイリー博士 「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」	17:30	Lecture II Dr.Don C.Wiley “The Role of Three-Dimensional Structures in Understanding MHC Restricted Antigen Presentation”
ジャック・ストロミンジャー博士 「MHC(主要組織適合抗原)分子と疾患：2つ の免疫システムにおける認識機構の物語り」		Dr.Jack L.Strominger “MHC proteins and human diseases:A tale of recognition in two immune systems”
閉会	18:30	Closing

1999 (第15回) 日本国際賞受賞者

1999 (15th) Japan Prize Laureate



ウェスリィ・ピーターソン博士 (アメリカ合衆国)
ハワイ大学マノア校情報科学部教授
1924年生まれ

Dr. W. Wesley Peterson (United States of America)
Professor of Information and Computer Sciences, University
of Hawaii at Manoa, Nationality United States of America
Born in 1924.

誤り検出・訂正における数学

本講演では、誤り検出・訂正における問題解決に数学がどのように使われるかをお話したい。

誤り検出の実用に際し用いられた最初の着想はパリティチェックであった。データはすべて2進表現され、1と0で表されているとする。7ビットで構成されるメッセージ M を $M=(a_6, a_5, a_4, a_3, a_2, a_1, a_0)$ と表す。ただし、各成分 a_i は1か0である。ここで、 M に含まれる1の数が偶数であるとき、 M のパリティは偶数である (または M は偶数パリティである) と言い、1の数が奇数であるときは、 M のパリティは奇数である (または M は奇数パリティである) という。送信側で偶数パリティのメッセージだけを送信し、受信側では、受信メッセージのパリティを検査することにすれば、メッセージの中に単一の誤りが発生した場合、パリティが奇数になるため、この誤りを検出することができる。

以下の説明では、算術演算において法を2とする演算を仮定する。すなわち、2は0に等しいと考えるのである。代数の通常の規則が、法を2とする代数でも成立し、代数で学んだ多くの考え方が適用できる。さて、 $M=(a_6, a_5, a_4, a_3, a_2, a_1, a_0)$ とすると、 $a_6+a_5+a_4+a_3+a_2+$

ウェスリィ・ピーターソン

a_1+a_0 の値は、 M が偶数パリティのときに0となり、奇数パリティのとき1となる。

ここで、再び $M=(a_6, a_5, a_4, a_3, a_2, a_1, a_0)$ と仮定し、 a_6, a_5, a_4, a_3 を情報とし、 a_2, a_1, a_0 は、それぞれ、次の式 (2) (1) (0) に現れる記号の部分集合に関するパリティチェックとする。

$$(2) a_2 = a_6 + a_5 + a_4, \text{ すなわち } a_6 + a_5 + a_4 + a_2 = 0$$

$$(1) a_1 = a_5 + a_4 + a_3, \text{ すなわち } a_5 + a_4 + a_3 + a_1 = 0$$

$$(0) a_0 = a_6 + a_5 + a_3, \text{ すなわち } a_6 + a_5 + a_3 + a_0 = 0$$

このような a_2, a_1, a_0 をチェックビットと呼ぶ。

ここで、見方を変えてみよう。これらの式において変数 a_i が式 j に含まれているとき、列 (i)、行 (j) の成分が1となる次のような行列を考える。

行\列	(6)	(5)	(4)	(3)	(2)	(1)	(0)
(2)	1	1	1	0	1	0	0
(1)	0	1	1	1	0	1	0
(0)	1	1	0	1	0	0	1

ここで、 $M=(1010011)$ とする。このとき、パリティチェック (2) は次式のように計算できる。

$$(M) \quad 1 \quad 0 \quad 1 \quad 0 \quad 0 \quad 1 \quad 1$$

$$(2) \quad \times 1 \quad \times 1 \quad \times 1 \quad \times 0 \quad \times 1 \quad \times 0 \quad \times 0$$

$$1 \quad + 0 \quad + 1 \quad + 0 \quad + 0 \quad + 0 \quad + 0 = 0$$

この M は、(2) (1) (0) の三つの式すべてについてパリティチェックが0になる。このような M

メッセージが送信すべきメッセージである。いま、このメッセージが送信され、誤りが一つ発生して次式の M が受信されたとする。

$$M=(1000011)$$

この M について三つのパリティチェックを計算したとすると、次の結果が得られる。

$$\text{パリティチェック (2)} \quad 1$$

$$\text{パリティチェック (1)} \quad 1$$

$$\text{パリティチェック (0)} \quad 0$$

単一誤りが生じたと仮定すると、誤りのある記号は式 (2) および式 (1) には含まれ、式 (0) には含まれない。上の行列をみると、このパリティチェックは列(4)と一致することがわかる。変数 a_4 は式 (2) と式 (1) に含まれるが、式 (0) には含まれない。これにより、誤りは変数 a_4 に生じたということになる。

上に示した行列のすべての列は異なっているので、それぞれの単一誤りに対し、パリティチェックを計算した結果は異なったパターンとなる。従って、この符号によって (チェックビットの誤りも含め) すべての単一誤りを訂正できる。この符号は、リチャード・ハミングにより見出されたものを少し変形したものである。

上に示した1、0を要素とする3行7列の行列を用いてメッセージ M のパリティチェックを計算する方法は、数学でよく知られている行列の乗算に他ならない。このことから、行列に関する膨大な数学理論が、符号の研究に応用でき、その理論的な枠組みとして有用となるのである。

メッセージ $M=(a_6, a_5, a_4, a_3, a_2, a_1, a_0)$ に対応して、次のような多項式を考えよう。

$$A(x) = a_6x^6 + a_5x^5 + a_4x^4 + a_3x^3 + a_2x^2 + a_1x + a_0$$

ある種の符号では、 $A(x)$ が特定の多項式 $P(x)$ で割り切れるという条件と、パリティチェックが満たされる (パリティチェックがすべて0になる) という条件とが同等となるように記号を配列することができる。上の符号の例では、 $A(x)$ が $P(x)=x^3+x+1$ で割り切れるとき、またそのときに限って、パリティチェックが満たされるように記号を配列してある。このため、受信

メッセージを $P(x)$ で割った剰余多項式の係数が、前述のようにして計算したパリティチェックと正確に一致する。

このようにして、誤り検出と訂正の理論に、多項式が導入され、それに伴って、多項式の因子分解、多項式の根の計算手法なども利用されるようになった。これらの概念は、誤り検出と訂正の理論に大きな進歩をもたらしたのである。

このような符号を用いると、誤り検出は非常に簡単になる。まず、多項式 $P(x)$ を選ぶ。送信側では、多項式で表したとき $P(x)$ で割り切れるようなメッセージを送る。受信側では、受信メッセージを $P(x)$ で割った剰余が0でないなら、誤りが生じたと判定する。 $P(x)$ による割り算と剰余の計算は極めて簡単である。これに要する回路は簡単なフィードバック・シフトレジスタである。これが、CRC (巡回冗長検査) として知られている誤り検出方式の基礎であり、その簡単さと強力な誤り検出能力とから、現在でも極めて広範に利用されている。特に、イーサネットやディスクにはすべてこの方法が用いられている。

以上により、誤り検出や訂正に対する数学の利用の仕方について何かを理解して頂けたのではないかと思う。私は、現在でも代数学を学んでおり、数学がこれまでに果たしてきた幾多の事績に改めて深い感銘を受けている次第である。

Mathematics in Error Detection and Correction

W. Wesley Peterson

I would like to show you how mathematics comes into solving problems in error detection and correction.

In practical error detection, the first idea used was the “parity check”. The data are all binary—1’s and 0’s. We can represent a seven-bit message M as $M = (a_6 a_5 a_4 a_3 a_2 a_1 a_0)$, where each a_i is either 1 or 0. We say that the parity of M is even if there are an even number of 1’s and the parity is odd if the number of 1’s is odd. If you always send messages that have even parity and you always check the parity of the received messages, then you will detect any single error in a message, because the parity will become odd.

From here on I will assume arithmetic modulo 2, which means considering 2 to be equal to zero. The ordinary rules of algebra are true with modulo 2 arithmetic and we can use many ideas learned from algebra. Now if $M = (a_6 a_5 a_4 a_3 a_2 a_1 a_0)$ then $a_6 + a_5 + a_4 + a_3 + a_2 + a_1 + a_0$ is equal to zero if M has even parity and is equal to 1 if M has odd parity.

Assume that $M = (a_6 a_5 a_4 a_3 a_2 a_1 a_0)$ again and assume that a_6, a_5, a_4 , and a_3 are information, and that a_2, a_1 , and a_0 are parity checks on subsets of the symbols, as follows:

- (2) $a_2 = a_6 + a_5 + a_4$, or $a_6 + a_5 + a_4 + a_2 = 0$
- (1) $a_1 = a_5 + a_4 + a_3$, or $a_5 + a_4 + a_3 + a_1 = 0$
- (0) $a_0 = a_6 + a_5 + a_3$, or $a_6 + a_5 + a_3 + a_0 = 0$

Let us look at this in a different way. In the following matrix, there is a 1 in column i and row j if variable a_i is in equation j .

Col.	(6)	(5)	(4)	(3)	(2)	(1)	(0)
(2)	1	1	1	0	1	0	0
(1)	0	1	1	1	0	1	0
(0)	1	1	0	1	0	0	1

Suppose $M = (1 0 1 0 0 1 1)$. You calculate parity check 2 as follows:

(M)	1	0	1	0	0	1	1
(2)	×1	×1	×1	×0	×1	×0	×0
	1	+0	+1	+0	+0	+0	+0 = 0

This M has zero parity for all three equations. It is a suitable message to send. Now suppose it is sent and received with one error:

$$M = (1 0 0 0 0 1 1)$$

If you calculate the three parity checks for M , they come out as follows:

- check (2) 1
- check (1) 1
- check (0) 0

So assuming that there was a single error, the digit with the error must have been in equation 2 and in equation 1 but not in equation 0. Looking at the table, we see that the parity checks match column 4. Variable a_4 is in equation 2 and in equation 1 but not in equation 0. The error must be in variable a_4 .

Since every column in the table is different, every single error will result in a different pattern of parity check failures. Therefore this code can correct all single errors (including errors in the check bits). This code in a little different form was first found by Richard Hamming.

The calculation of the parity checks for a message M using the 3 by 7 array of 1’s and 0’s is exactly what is known in mathematics as matrix multiplication. A good deal of the mathematical theory of matrices can be applied here and is helpful as a theoretical framework for studying codes.

Corresponding to a message $M = (a_6 a_5 a_4 a_3 a_2 a_1 a_0)$ you can make a polynomial

$$A(x) = a_6 x^6 + a_5 x^5 + a_4 x^4 + a_3 x^3 + a_2 x^2 + a_1 x + a_0$$

For some codes, the symbols can be arranged so that the parity check equations will be satisfied if and only if $A(x)$ is divisible by some polynomial $P(x)$. I have arranged the symbols in this code so that the parity equations are satisfied if and only if $A(x)$ is divisible by $P(x) = x^3 + x + 1$. The remainder after dividing the received message by $P(x)$ turns out to be exactly the three parity checks calculated as before.

Thus polynomials come into the theory of error detection and correction, and with them, factoring, finding roots of equations, etc. These concepts have led to very significant developments in error correction and detection.

Error detection is particularly simple with codes of this kind. You choose a polynomial $P(x)$ and then send messages that as polynomials are evenly divisible by $P(x)$. You divide the received message by $P(x)$, and if the remainder is not zero you have detected an error. Dividing by $P(x)$ and finding the remainder is quite simple. The required circuit is a simple feedback shift register. This is the basis of the detection scheme known as the CRC, and it is still being used quite widely because of its simplicity and strong error detection capability. In particular, it is used in all ethernet networks and all diskettes.

This, I hope, gives some idea of the way mathematics comes into error detection and correction. I am still studying algebra, and I am still impressed with what mathematicians have been able to do.

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。

The Role of Three-Dimensional Structures in Understanding MHC Restricted Antigen Presentation

Don C. Wiley

The Japan Prize of 1999 cites four scientific accomplishments from my research laboratory: the determination of the three dimensional structures of both Class I and Class II Major Histocompatibility Glycoproteins; and, the discovery of how peptide antigens bind to both of those molecules. That research spans a period of about 15 years, from about 1979 to 1994 and involved a number of individuals other than myself. In fact scientific research is usually the combined efforts of a number of individuals, somewhat like the music produced by an orchestra. My role as leader of the laboratory may be thought of as that of an orchestra conductor.

The first and most celebrated scientific result in this series occurred in 1987 when the three-dimensional structure of the human class I MHC molecule was determined by X-ray crystallography at Harvard. This was primarily the work of a graduate student and later postdoctoral fellow in the laboratory, Pamela Bjorkman, over a period of many years. In the final year of the work Mark Saper joined and made a significant contribution as a postdoctoral fellow. The structure was extremely exciting, immediately suggesting answers to long-standing puzzles in the field of cellular immunology. It showed, although only indistinctly, how peptide antigens could be presented by class I MHC molecules on the surface of human cells to be recognized by the receptors on T-killer cells of the human immune system. The structure has been used as the framework for countless experiments in immunology often permitting more precise and informative inquiries. At the clinical level it has been useful in the design of candidate vaccines for infectious agents and for tumors.

The second discovery, showing in atomic detail how class I MHC molecules bound peptide antigens was made by Dean Madden, a graduate student in my laboratory, in collaboration with Joan Gorga, a postdoctoral fellow in Jack Strominger's laboratory, and Ted Jardetzky a postdoctoral fellow in my laboratory. Joan purified and crystallized HLA-B27 a class I molecule associated with susceptibility to autoimmune diseases in humans. Madden and Gorga determined its three dimensional structure, using the earlier results as a starting point. Ted Jardetzky supplied key data by purifying and sequencing a number of the peptides that were bound to the MHC molecule. The combination of a more distinct image of the bound antigens and the knowledge of the amino acid sequence of the bound peptides allowed construction of an atomic model of the interactions between the peptides and MHC molecules. This addressed the mystery of how one MHC molecule could bind very tightly to thousands of different peptide antigens, when the presence of interactions between parts of the peptides and MHC antigens conserved in all peptides (backbone atoms) and MHC molecules (non-polymorphic residues) were described. It also described in atomic detail, how one specific MHC molecule selectively bound specific classes of peptide antigens using polymorphic pockets described earlier by Saper, Tom Garrett, and Bjorkman at Harvard.

The third accomplishment cited was the determination of the three dimensional structure of a class II MHC molecule. These molecules are found on specialized immune cells and present peptides from antigens found outside of cells but brought into cells for presentation to T-helper cells as part of the control and regulation of the cellular immune response. In humans

different alleles of class II molecules are associated with increased susceptibility to a number of autoimmune diseases such as Rheumatoid Arthritis, Multiple Sclerosis, and Insulin Dependent Diabetes. This work was started by Joan Gorga in Jack Strominger's laboratory, who discovered how to proteolytically dissect a human class II molecule, HLA-DR1, off the surface of a human cell and purify it in a form that would crystallize. Gorga and a graduate student, Jerry Brown, in my laboratory began the X-ray structure determination, which was quite difficult until Ted Jardetzky discovered a new crystal form using their HLA-DR1. Larry Stern, another postdoctoral fellow in my laboratory, expressed HLA-DR1 in insect cells and found yet another crystal. Led by Brown and Gorga, these four collaborated to solve the three dimensional structure in 1993.

Larry Stern led the continuing collaboration with Jardetzky, Gorga, and Brown to determine how class II molecules bound peptide antigens by loading a single peptide antigen from the haemagglutinin glycoprotein of influenza virus onto "empty" HLA-DR1 that he had produced in insect cells (that lacked MHC molecules and the peptide presentation system of the vertebrate immune system). The X-ray structure they produced showed in atomic detail what HLA-DR1 looked like when presenting the Flu peptide, just as though we had been looking at the surface of a cell in a person with an influenza infection. The interactions between peptide antigens and class II molecules are different than those seen in class I molecules. The interactions discovered by Stern and colleagues have subsequently been found in all other class II/peptide complexes including those from HLA-DR2 and HLA-DR4, which contribute to increased susceptibility to Multiple Sclerosis and Rheumatoid arthritis.

So far I have named 8 scientists whose research was critical to the discoveries cited above. A number of other members of my laboratory worked on these projects and they are listed in the bibliography cited with the award (<http://www1.mesh.ne.jp/jstf/>). A difference in the metaphor of an orchestra with a research group is that the scientists in an academic research group like mine at a University are all in training; some were graduate students receiving Ph. D. degrees for participation in the research outlined and others were recent degree recipients received postdoctoral training. The research results appeared incrementally, as the result of the sequential efforts of small groups of scientists, some of whom had left the laboratory by the time others arrived, in a continuous process of renewal.

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役役に立つであろう。

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。

MHC proteins and human diseases: A tale of recognition in two immune systems

Jack L. Strominger

MHC proteins (in humans also called HLA proteins) are polymorphic, heterodimeric proteins encoded in the major histocompatibility complex (MHC) of all vertebrate species examined. They were originally called transplantation antigens by Peter Gorer who named them during his studies of graft rejection in the 1930s. The isolation and separation of the two classes of human MHC proteins, description of their primary and secondary structures and their domain organization, and separation of three isotypes in each class led, in collaboration with Don Wiley, to their crystallization and, finally, to elucidation of their three dimensional structures, including that of bound peptides in the "MHC grooves." Thus a detailed description of the molecular interactions involved in immune recognition, i.e., in the initiation of an immune response became available (along with the knowledge that their role in graft rejection was a by-product of their normal role in the immune response). Soon an understanding of the different roles that these MHC proteins play in their interactions with two distinct effector systems, that mediated by the effector T lymphocytes and that mediated by Natural Killer lymphocytes became evident. Not surprisingly for such highly precise systems, each of them is also involved in important human diseases.

The class I HLA-A and -B proteins and class II HLA-DR and -DQ proteins, at least, present foreign peptides for recognition by receptors on the T lymphocytes leading to effector functions such as cytolysis of infected cells or T cell help for antibody formation. Exquisite mechanisms have evolved that result in tolerance to self peptides that are also presented by the MHC proteins while permitting recognition of foreign peptides. Breakdown in the mechanisms of self tolerance leads to autoimmune diseases, i.e., the

aberrant recognition of self peptides. The molecular understanding gained from our studies has allowed the precise definition of the self peptides recognized in these aberrant interactions in several autoimmune diseases (as well as of the foreign peptides involved in a normal immune response) and has also permitted rational therapeutic approaches. Examples of the application of these advances to develop approaches to therapy of autoimmune diseases will be described.

Natural Killer cells are the reciprocal of T cells. Peripheral T cells are normally inactive and are *activated* (for proliferation, cytokine release and cytolytic activity) by the recognition of specific MHC/peptide complexes. By contrast, Natural Killer cells are normally active and are *inhibited* (inactivated) by the recognition of class I MHC proteins, particularly HLA-C and HLA-E. One role of Natural Killer cells is to eliminate cells that have lost expression of class I MHC proteins. Class I MHC proteins are absent from cells in at least three circumstances:

1. The fetal extravillous cytotrophoblast forms the fetal-maternal interface. This cell layer of the placenta does not express the normal class I MHC proteins, a physiological regulation which must have evolved to prevent recognition by maternal effector T cells of paternal MHC proteins expressed on nearly all other fetal tissues. A special mechanism that utilizes a novel class I MHC protein (HLA-G) expressed only on the cytotrophoblast evolved to protect the fetus from attack by maternal Natural Killer cells.
2. Some tumor cells, for example, some colon carcinoma and melanoma cells, have also lost expression of class I MHC proteins, and should, therefore, be targets for lysis by Natural Killer cells. However, means of avoidance of this

recognition event have also evolved.

3. Viruses have evolved a variety of mechanisms to down-regulate expression of class I MHC proteins as a means of escape from immunosurveillance. A complex interplay between the virus and the host immune defenses involving both T cells and Natural Killer cells has resulted.

Examples of each of these three phenomena will be described.

The description of MHC molecules and their complexes with self and foreign peptide and their interaction with the two types of effector cells of the immune system has thus revealed many aspects of their normal and abnormal functioning. The molecular knowledge gained may in the future permit many advances in understanding aberrant conditions that result from abnormalities in this exquisitely tuned system.

But the problems before us now and in the future are not so much scientific or medical as they are social and economic. In order to reap the benefits of these advances we must learn to live together and to appreciate and treasure the differences among us and to also treasure and preserve the resources of this beautiful planet for ourselves in the present as well as for future generations. Perhaps we have something to learn from the Japanese people who now live in relative peace and prosperity on these crowded islands, so that in the spirit of the Prize established by the Science and Technology Foundation of Japan with the endorsement of the Japanese government, we may “further world peace and prosperity and thereby make a vital contribution to the positive development of mankind”.

財団法人 国際科学技術財団

〒105-0001 東京都港区虎ノ門4丁目9番20号 神谷町森ビル4階

THE SCIENCE AND TECHNOLOGY FOUNDATION OF JAPAN

Kamiyacho Mori Building, 4th Floor, 3-20, Toranomon 4-chome, Minato-ku, Tokyo, 105-0001 JAPAN

Tel. 03(3432)5951 Fax. 03(3432)5954

Internet: <http://www.mstf.tybf.jp/>

E-Mail: stf@mxn.nesh.tybf.jp

禁無断転載