

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。