



### 追悼 H. Gobind Khorana 教授 (1922-2011)

昨年9月11日に Khorana 先生が天寿を全うされたとはいえ逝去されたという悲しい知らせがありました。いち早く New York Times には生い立ちからノーベル賞受賞に到る追悼記事が載り、Nature, Cell などには教えを受けた弟子達の追悼と感謝を込めた業績の紹介があり、今更のように Chemical Biology の Pioneer としての偉大な業績と広い分野への貢献を認識させられました。

Khorana 先生は1998年の札幌で開催された生化学会と分子生物学会との合同年会で光受容体としてのロドプシンの構造と機能について特別講演をされ、本会名誉会員にされましたが、1966年、東京での国際生化学会では2年後のノーベル生理・医学賞共同受賞のテーマである遺伝暗号決定の講演の中で遺伝子合成への挑戦を示唆されています。生物学の革命と言われる遺伝子解析やその後のヒトゲノム研究を可能にした核酸化学の進展はその頃から始まっていました。

Khorana 先生はインドの寒村で育ち、才能を認められてパンジャブ大学で有機化学の修士課程を終え、インド政府の奨学生として英国リバプール大学で博士号を取得し、スイスの Prelog 研でさらに研鑽を積み重ねました。当時の有機化学の先進国留学を目指して夜学でドイツ語を学び、貯金をしてスイス留学を果たしますが、1年足らずで底をついたとのことでした。幸いペプチド学者 Kenner の助けで、英国の Cambridge 大学のフェローシップを得、Todd 研で DCC などのカルボディイミドを中心とする研究を展開することができました。この研究は単著となり、今も私の本棚にあります。

インドで職が得られなかった Khorana 先生は1952年カナダの Vancouver で国立研究所の独立した職に就くことができました。当初、DCC によるペプチド合成の研究を目指したそうですが、現在のペプチド合成の根源であるように思われます。一方、Todd 研では核酸の基本骨格が解明され、インターヌクレオチド結合を持つダイマーが初めて発表された頃でした。Todd からはペプチドに専念するよう言われていたそうですが、DCC を5'-チミジル酸と反応させたところ、直鎖や環状のオリゴマーが得られることがわかりました。保護基を開発することによって、任意の長さのオリゴマーの合成に成功し、コエンザイム A を頂点とするヌクレオチド補酵素合成と共に1960年頃のアメリカ化学会誌には毎号のように成果が発表されました。合成補酵素は天然物以上の活性があることがアメリカの生化学者達に注目され、1960年、Khorana 先生は Wisconsin 大学の酵素研究所の co-director として招かれました。

当時、北海道大学医学部薬学科には学年進行で大学院が作られ、私のテーマはグアノシンを原料とする補酵素 GDPM の合成でした。大学院を卒業した1963年、私は運よく Khorana 研の NIH グラントのポスドクとして採用され、遺伝暗号解読のための核酸合成に参加することができました。保護したジヌクレオチドを重合させ、繰り返しのあるデオキシオリゴマーを得、相補鎖と二本よりにして A. Kornberg のポリメラーゼで長鎖の DNA を生成させ、RNA ポリメラーゼで転写

させると繰り返しの RNA が得られます。Nirenberg と Ochoa が酵素合成したリボオリゴマーを用いて 3 個の塩基が 1 アミノ酸に対応するという実験を発表していました。配列既知の長鎖 RNA は有用なモデルメッセンジャー RNA でした。西村暹博士がテネシーから移って来られて、Khorana 研では生化学の実験が可能となりました。その頃、トリヌクレオチドがリボソームの存在で対応する tRNA と複合体を形成することがわかり、64 種のリボトリプレットを急遽合成することになりました。ドイツ人ポスドク二人と来たばかりの早津彦哉博士に私も加わって 65 年春のフェデレーション大会までにアミノアシル tRNA との複合体形成の実験をしました。Holley がアラニン tRNA の配列決定をすると、アンチコドンにはアラニンコードと相補的なリボトリプレットが存在することがわかり、遺伝暗号は確かなものとなりました。

この業績によって 1968 年に、ノーベル生理医学賞を共同受賞していますが、その後のアラニン tRNA 遺伝子から始まる遺伝子合成が大きく評価されています。当初、A. Kornberg のポリメラーゼで相補的オリゴマーをずらしながら鎖を延ばす着想だったようですが、混在するスクレアゼのために成功しませんでした。運よく DNA リガーゼという結合酵素が発見され、接着末端を持つ短鎖二本鎖を結合して、遺伝子を合成することができました。この方法は現在の遺伝子操作の基本とでも言えるものです。

1970 年 MIT に移った Khorana 先生はチロシンサプレッサー tRNA 遺伝子合成し、ラムダファージの大腸菌溶菌によって合成遺伝子の生物学的活性を初めて示し、当時 Khorana 研で活躍した関谷剛男博士によって、ニュースとして伝えられました。1972 年 J. Mol. Biol. の 12 月号はアラニン tRNA 遺伝子合成の 15 報の論文で占められ、さらに多くの論文が続きの号や J. Biol. Chem. に発表されています。

次には膜の構造と機能という新しいテーマへの挑戦が始まりましたが、蛋白化学に遺伝子レベルでの変異の手法を導入することによって、蛋白質の分野に新しい道を開きました。バクテリオロドプシンの遺伝子の塩基配列決定に始まった研究は部位特異的変異体を使うことによって、それまでの予測を大きく変えたということでした。その後、視覚物質としてのロドプシンの研究が行われ、全長 348 アミノ酸からなる蛋白の遺伝子合成に成功し、COS 細胞や酵母の系での発現によって純粋なオプシンや変異体を得られるようになりました。光受容体の化学は 1950 年代の終わり頃の核酸化学と類似した状態で、混沌としているところが興味を惹かれる所以であるとお聞きしたことがあります。1996 年の特別講演では光によって活性化される受容蛋白の構造変化とシグナル伝達を新しい方法によって解析する、意欲的なものでした。このように Khorana 先生は常に深く考えて、新しいテーマを見つけては挑戦し、努力するという信念を持たれていたように思われます。天は自ら助けるものを助けるという言葉があてはまるような先生ですが、自らをディレクタントと称されるように芸術を愛し、化学を専攻しなければ英文学をやりたいかった、第二外国語にペルシャ語を選択したのは父親の口ずさむ詩の美しさのためであったと言われました。インドを離れる時には非常に心細かったそうで、厳しい働き方の伝説もありますが、外国人ポスドクには親切でした。特に晩年は非常に穏やかに多くの弟子や友人に大きな影響を与え、その喪失は計りしれないものと思われます。

大塚 榮子

(北海道大学名誉教授 産総研名誉フェロー 本会名誉会員)