



産業技術総合研究所 名誉フェロー  
北海道大学名誉教授

大塚 榮子

【略歴】

1936年 札幌生まれ

1963年 北海道大学医学部薬学科博士課程修了

1984年 北海道大学薬学部 教授

1999年 北海道大学名誉教授

2001年 産業技術総合研究所 フェロー

2005年 産業技術総合研究所 名誉フェロー

## 「化学とバイオの狭間の50年」

昨年は北大医学部薬学科の大学院博士課程を終了し、4月に米国 Wisconsin 大学酵素研究所 Khorana 研究室に留学してから50年でした。その秋にケネディー大統領が暗殺され非常に驚きましたが、50年後にご息女が日本の大使になるという記念の年でした。1962年には20世紀最大の発見と言われる Watson と Crick の DNA 二重らせん構造発見があり、それから60年でした。

日本の薬学は長井長義のエフェドリン合成から始まり、医学部の中で有機化学を担当するという役割でしたが、学部となってからは生命科学に多角的にアプローチするようになりました。1954年に北大に薬学科が創設され、一期生として学部移行し、4年の配属では伝統的な異項環有機化学の延長として核酸塩基から代謝拮抗薬の開発を目指す水野義久研究室に入りました。1957年には当時の杉野目晴貞学長のご友人のケンブリッジ大学の Todd 教授が核酸有機化学の業績でノーベル化学賞を受賞し、北大にも講演に来られたことを記憶しています。大学院ではヌクレオチド系補酵素の合成をテーマにしていますが、筋収縮研究用 ATP アナログの合成も行いました。Khorana はコエンザイム A の合成をはじめ核酸断片の合成法を毎号のようにアメリカ化学会誌に発表する最先端の研究者でした。私の補酵素合成の論文を評価してもらえたのか、初めての日本人ポスドクとして、ドクター取得の直後から採用してもらえることになりました。ようやく遺伝暗号が解読されようとしている時で、Khorana 研では合成DNAとさらに短いRNAが使われようとしていて、その研究に参加することになりました。

### 遺伝暗号決定の研究に参加

1963年頃には、タンパクのアミノ酸配列はRNAの塩基3個によって決まるということが推定され、Nirenberg は ribooligomer と対応する tRNA と ribosome との複合体形成を利用し、Khorana らは64種の合成 ribotrimer 用<sup>1)</sup>、1965年遺伝暗号表を完成させました。Holley はアラニン tRNA の配列決定し、anti-codon に相補的配列が存在することを証明し、1968年には遺伝暗号解明の業績で Holley, Khorana, Nirenberg がノーベル生理・医学賞を受賞しました。

## 遺伝子合成とRNA合成

1966年には北大の薬学部で講座増設があり帰国できることになりましたが、次のテーマである遺伝子合成に誘われ、帰国を半年延期しました。自分は遺伝子合成をするので、私にはRNA合成を続けるようにと Khorana 先生に激励されましたので、あとには引けなくなりました。合成断片を DNA ligase によって結合するアラニン tRNA 遺伝子の合成法は基本法として生きていますが、生物学的活性のあるものとしては tyrosine suppressor tRNA 遺伝子合成で示されました<sup>2)</sup>。その後合成法の進歩もあり、インターフェロン遺伝子などが合成され、日本でも阪大池原研でヒト成長ホルモン遺伝子合成が行われ<sup>3)</sup> 北大では国立がんセンター西村研との共同で ras 遺伝子合成を行いました<sup>4)</sup>。大腸菌中の大量発現によって Kim らとの X 線構造解析が可能になり、同様の方法で修復酵素 T4 エンドヌクレアーゼ V の合成と発現を行い、チミンダイマーを含む基質との複合体の構造解析を蛋白工学研森川らと行うことができました。この酵素による基質認識と反応機構をはじめて明らかにしましたが<sup>5)</sup>、これには10年かかっています。

RNA 結合酵素が発見され、合成断片を結合することが可能となり、阪大ではホルミルメチオニン tRNA 合成<sup>6)</sup>、を行いました。触媒活性のあるリボザイムは1989年に早くもノーベル賞の対象となりました。北大でのRNA合成研究では切断活性の特性を生かして、変異のある ras 遺伝子の発現を制御するリボザイムの研究<sup>7)</sup>や活性に必須な構造の解析などを行いました<sup>8)</sup>。

## 多様性の受容と紛争のない世界

生物学の革命と言われる遺伝子の時代に生きたことは幸運としか言いようがありませんが、これからの日本を考えると人口減少をカバーするべく女性が頑張っていかなければならないと思います。女性が働けるように社会全体のサポートが望まれます。女性が受け入れられるということは多様性を認めるということです。人種の違いも宗教の違いも受け入れられれば、世界の紛争が減少するのではないかと思います。これからの若い人々にはそれを目標にしてもらいたいと願っています。

### 【引用文献】

- 1) Soll D. et al. (1965) Proc, Natl. Acad. Sci. USA, 54, 1378-1381.
- 2) Khorana H.G. (1979) Science, 203, 614-625.
- 3) Ikehara M. et al. (1984) Proc, Natl. Acad. Sci. USA, 81, 5956-5960.
- 4) Miura K. et al. (1986) Jpn. J. Can. Res. 77, 45-51.
- 5) Vassilyev D.G. et al. (1995) Cell, 83, 773-782.
- 6) Ohtsuka E. et al. (1981) Proc, Natl. Acad. Sci. USA, 78, 5493-5497.
- 7) Koizumi M. et al. (1989) Nucleic Acids Res. 17, 130-142.
- 8) Komatsu Y. et al. (1994) J. Am. Chem. Soc. 116, 3692-3696.