



DNA物語 (14)

前回の物語でtRNAの構造と機能について述べました。その過程で、なぜtRNAにはいろいろな構造変化をもつ「修飾された塩基」があるかなど、まだ生物学的な意義のわからないことがあるということにも触れました。あまりに専門的になり過ぎるので詳細な説明は省きますが、tRNAに含まれる多数の修飾塩基の構造の解明には、国立がんセンター研究所の西村博士らが大きな貢献をされています。ところでそのこととは別に、tRNAについて触れなければならない生物学史上で極めて重要なもう一つの側面があります。それはインドからアメリカに帰化した生化学者であるコーナ (H. Gobind Khorana) らによるtRNA遺伝子の全人工合成です。

現在の若い研究者はさほど重きを置いていないように思いますが、Journal of Molecular Biology (JMB) という学術雑誌は、かつては次々と重要な論文を掲載したことで有名な雑誌であり、JMBに掲載された論文のもつインパクトは非常に大きなものでした。ただしその当時は、現在のように、学術雑誌が当該分野の研究者に与える影響力を示す指標としてのIF (impact factor; 影響力指数) というものはありませんでしたので、残念ながら現在の状況と比較することはできません。いずれにせよ、そのように大きな影響力をもつ雑誌であるJMBの丸々一冊 (1972年12月28日号) に、コーナらのtRNA遺伝子の全化学合成の詳細を報ずる、13編の論文 (総ページ数283ページ) が一挙に掲載されたのです。その標題は「出芽酵母のアラニンtRNA遺伝子の全合成」というものでした (ただし、この論文で「遺伝子」と呼んでいるのは、tRNAというRNA分子の塩基配列をDNAの塩基配列にしたものというだけの意味であり、発現に必要な塩基配列を含む遺伝学的な意味での遺伝子という意味ではありません)。前回の物語で詳細を述べましたように、ホーリーらが酵母のアラニンtRNAの塩

基配列を直接解析した結果、このtRNAにはジヒドロウリジンやリボチミジンといった多数の修飾塩基が存在していることがわかりましたが、コーナらが合成したのは、いわばそれらの塩基の修飾が行われる前の段階のtRNAの塩基配列に対応するDNA (遺伝子) であり、その時点ではホーリーらにより全長は77塩基であると報告されていたので、77塩基の長さをもつ二重らせんのDNAでした。

現在では、DNAの化学合成はコンピュータープログラムによって自動化された「DNA合成機」を使えば誰にでも容易にできますが、当時はもちろんすべての過程が経験を積んだ化学者の手作業に依っていました。DNAを構成する塩基には、化学的な反応性に富んだアミノ基や水酸基などの「官能基」が多く含まれていますので、コーナらは、それらの官能基を一時的に保護して部分部分の短いDNAを合成しては繋ぎ合せていくという作業を重ねて、最終的なアラニンtRNA分子の全長に対応するDNAを作り上げたのです。そして、このそれぞれの短いDNA断片の合成過程の詳細を記述したのが上記のJMBの13編の論文です。そのうち、最初と最後の論文は合成計画と合成過程のまとめですので、実際の合成過程の記述は残りの11編の論文になります。このようにして、生物学史上初めて、ひとつの小さな、しかし生物学的に意味をもつDNA分子 (遺伝子) が全くの手作業で化学的に人工合成されたのです。

現在でも、DNAの塩基配列を決定したり、細胞中の特定の遺伝子の働きを調べたりするためには、塩基配列のわかったDNAを化学的に合成することが必要不可欠です。上述したコーナらの研究は、そのように重要な意義をもつDNAの化学合成を初めて成し遂げたものです。昨年5月にベンターらによって報告されたヘモフィルス・インフルエンザ菌の全ゲノムDNA (約180万塩基) の人工合成は、いわば上述したコーナらの研究の延長上にあるものであり、その質的な差は、30年間の分子生物学のめざましい進歩を物語るものだと言えます。