



### 追悼 関口睦夫先生

日本生化学会名誉会員の関口睦夫先生は、2019年12月2日にお亡くなりになりました。87歳でした。関口先生はDNA修復とゲノム維持機構の研究分野の世界的なリーダーの一人としてその生涯を研究と若手研究者の育成に捧げられました。ここに謹んで、哀悼の意を表します。

関口睦夫先生は、1955年に大阪大学理学部生物学科卒業後、同大学大学院理学研究科に進学され、吉川秀男先生が主宰されていた遺伝学教室で学ばれました。当時ようやく遺伝子の本体として定着していたDNAの複製機構を解き明かしたいと考えられ、カイコの絹糸腺、ウサギの虫垂およびファージ感染大腸菌を用いて核酸の合成を中心に研究されました。博士課程修了後、1960年4月に金沢大学医学部の生化学教室（高木康敬教授）に助手として赴任されました。翌年にフルブライト奨学生として米国に留学され、最初の2年間は米国ペンシルヴァニア大学のSeymour S. Cohen教授のもとでファージ誘導酵素系について、その後は米国パーデュー大学のSeymour Benzer教授のもとでT4 $rII$ 遺伝子について研究されました。1965年11月に帰国され、高木先生が主宰されていた九州大学医学部第一生化学教室で、核酸の生化学に関する研究を展開されました。1969年3月には、九州大学理学部生物学科に開設されたばかりの分子遺伝学講座の初代教授として着任され、生涯の研究テーマとなったDNA修復の研究を始められました。1985年4月には高木先生の後任として医学部第一生化学教室の教授に迎えられ、1991年10月から生体防御医学研究所教授として生化学部門を担当されました。翌年4月から

退官までの4年間生体防御医学研究所長を務められ、30年5か月間に亘り、九州大学での教育と研究に専念されました。

関口先生は、紫外線照射でDNA中に生じたピリミジン二量体を修復する酵素をバクテリオファージT4が感染した大腸菌から同定し、1970年に世界で初めて報告されました。その後、精製・純化した酵素（T4エンドヌクレアーゼV）と本酵素の欠損変異体を用いた解析から、DNA修復酵素の生化学的機能と生物学的意義を世界に先がけて明らかにされ、DNA修復機構の研究分野を開拓されました。

関口先生は、その後大腸菌をモデル生物として用い、DNA損傷修復機構と突然変異制御機構の研究を展開されました。DNA上に塩基配列として保存された遺伝情報はアデニンとチミン、グアニンとシトシンの相補的な塩基対によってその半保存的複製が保障されていますが、関口先生は鋳型DNA鎖に相補的なDNA鎖を正確に複製するには、一分子ずつ相補的なヌクレオチドを対応させる複製機構とともに、鋳型DNA鎖の損傷や複製の誤りをなおす修復機構の大がかりな分子装置が必要であることを明らかにされました。関口先生は、自然突然変異および誘発突然変異を高頻度に生じる大腸菌の変異株を多数分離し、さらにそれぞれの遺伝子を世界に先駆けてクローン化し、その生化学的な機能を解明されました。その結果、鋳型DNA中に蓄積した損傷を複製の前に修復する一群のDNA修復酵素、DNAポリメラーゼやその関連分子、さらに間違っ

新生DNA鎖に取り込まれたヌクレオチドを除去する校正3'→5'エキソヌクレアーゼ (*dnaQ* 遺伝子産物) と、複製後まで取り残されたDNA損傷や誤対合したヌクレオチドを修復する酵素 (*uvrD* 遺伝子産物) などが遺伝情報維持に重要であることを明らかにされました。

関口先生は、大腸菌において最も強力な自然突然変異抑制遺伝子 *mutT* の解析から、MutTタンパク質がDNAポリメラーゼの基質ヌクレオチドプール中に蓄積した酸化ヌクレオチド (8-oxo-dGTP) を分解することで、自然突然変異を非常に低いレベルに保つことを明らかにされ、ヌクレオチドプールの浄化機構が遺伝情報維持の上で非常に重要であることを世界で最初に明らかにされました。さらに、哺乳動物からMutTと相同のタンパク質を同定し、それをMTH1 (MutT Homologue 1) と名付けました。MTH1を欠くマウスを樹立して解析したところ、複数の臓器で自然発がんの頻度が高くなることが明らかになりました。

九州大学での関口先生の研究は国内外から高く評価され、「DNA傷害の修復と遺伝情報の維持機構の研究」の成果に対して、1997年度の日本学士院賞が授与されました。

関口先生は、九州大学退官後は福岡歯科大学において研究を推進されるとともに、若手研究者の育成に尽力されました。この間、活性酸素によるDNAの酸化損傷が自然突然変異および自然発がんの原因として重要であることを、マウスを用いた研究で明らかにされました。また、発がん物質であるアルキル化剤による突然変異誘発と細胞死の誘発機構の研究を展開し、この2つの過程はDNA修復酵素 (MGMT) とアポトーシス誘導に関わる因子 (MLH1) の欠損によって大きく突然変異誘発、そして発がんへと傾くことを明らかにされました。さらに、関口先生は自然状態の細胞内で酸化をひき起こす要因の実体が細胞の代謝に伴って生じる活性酸素であることを明らかにされました。特に酸素ストレスによるRNAの酸化が細胞機能障害や老化などの重要な要因になることを示されました。関口先生は酸化RNAの細胞内での動態を調べ、酸化されたRNAに結合して細胞をアポトーシスに導くタンパク質PCBP1を同定し、PCBP1や関連するタンパク質が細胞の老化、ひいては個体の老化を抑えている可能性を示唆されています。

関口睦夫先生はその生涯を通して、遺伝子DNAの修復機構を分子遺伝学と生化学的アプローチで徹底的に研究され、突然変異の分子機構の実体と本質とを明らかにし、さらに老化に関与するRNA損傷応答機構を発見されるなど、常に世界をリードする研究を展開されてきました。2006年には、その成果に対して瑞宝中綬章が授与されました。

2019年3月末に福岡歯科大学を退職される際には、「私は今月末で福岡歯科大学での仕事を終え退職することにな

りました。今後は少しのんびりし、興味ある問題については私なりに考えていこうと思っています。」とのメッセージを先生の教えを受けた門下生の同門会である「睦門会」のメンバーに宛てて、近況を綴られていました。関口睦夫先生は、11月14日の朝に体調を崩され、緊急入院されていましたが、12月2日の夕方6時半に眠るように旅立たれました。

関口睦夫先生、長い間お疲れさまでした。そして、ありがとうございました。心よりご冥福をお祈り致します。

九州大学生体防御医学研究所長  
中別府雄作

## 故 関口睦夫先生 略歴

### 経歴

昭和30 (1955) 年 3月	大阪大学理学部生物学科卒業
昭和32 (1957) 年 3月	大阪大学大学院理学研究科修士課程修了
昭和35 (1960) 年 3月	大阪大学大学院理学研究科博士課程修了 (理学博士)
昭和35 (1960) 年 4月	金沢大学医学部助手
昭和40 (1965) 年 11月	九州大学医学部助教授
昭和44 (1969) 年 3月	九州大学理学部教授
昭和60 (1985) 年 4月	九州大学医学部教授
平成 3 (1991) 年 11月	九州大学生体防御医学研究所教授
平成 4 (1992) 年 4月	九州大学生体防御医学研究所長
平成 8 (1996) 年 3月	九州大学生体防御医学研究所 退職
平成 8 (1996) 年 4月	福岡歯科大学教授
平成 8 (1996) 年 5月	九州大学名誉教授
平成14 (2002) 年 3月	福岡歯科大学教授 退職
平成14 (2002) 年 4月	技術研究組合生物分子工学研究所 理事・研究所長
平成17 (2005) 年 4月	福岡歯科大学客員教授・学術フロンティア研究センター長
平成20 (2008) 年 12月	福岡歯科大学客員教授・先端科学研究センター長
平成31 (2019) 年 3月	福岡歯科大学客員教授・先端科学研究センター長 退職

### 主な受賞歴

平成 4 (1992) 年	日本遺伝学会木原賞
平成 9 (1997) 年	日本学士院賞
平成12 (2000) 年	西日本文化賞
平成18 (2006) 年	瑞宝中綬章