

分子生物学 (I)*

福留秀雄(京大基研)

I. 分子生物学の目指すもの

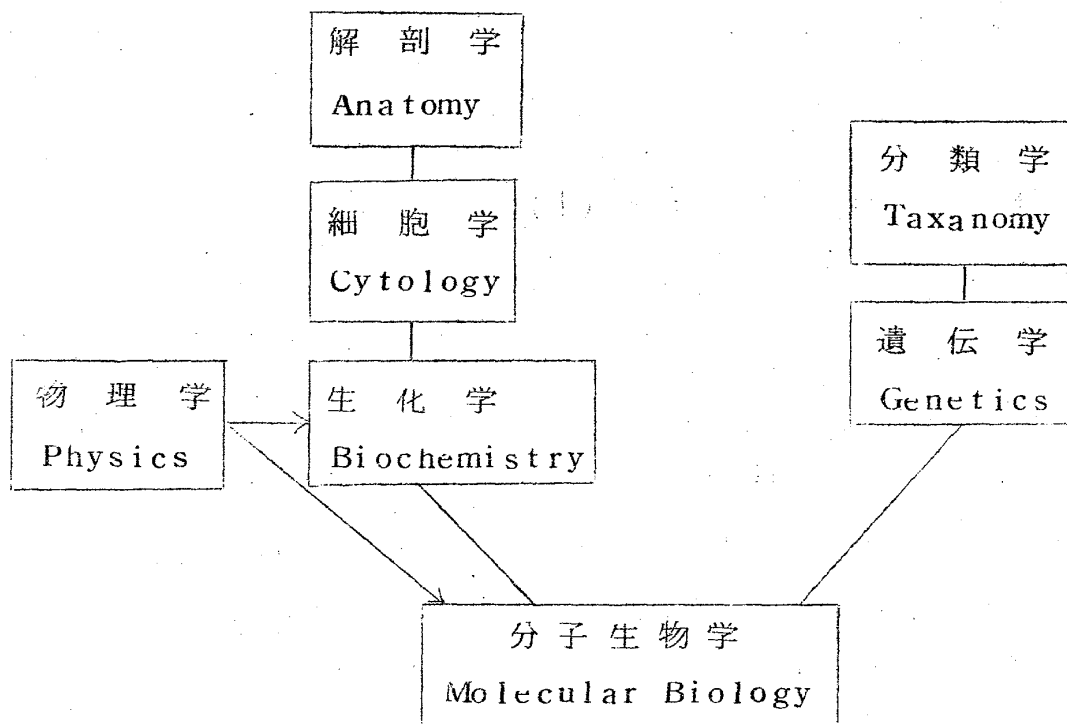
§ 1. 解析的生物学の historical approach

最近十数年間分子生物学はかつての量子力学の出現当時のように目覚ましい発展をとげた。この分子生物学という学問が何を目標としてどういう業績をあげて来たかという事がこの話の中心である。

生物は、古来人間が興味を持続け、古くから研究されてきたが、又同時にその多様性と複雑さのために最も長らく人間の理解をこぼみ続けてきた対象である。しかし最近になつて、この生物においてもそれを構成する分子の level においてその普遍的統一的理解が可能であるという事がわかつて来た。

生物の解析的研究の歴史の中で生物がどのような物質から構成され、その物質がどのように働いているかを究める事を目標としてきた一つの流れがある。それは第1図に示されるように解剖学、細胞学そして生化学という系列であつて解剖学での大きな生物の解体に始まり、細胞学に於ては、ウイルスを除くすべての生物がそれから成立つ細胞の level での理解が追求され、生化学に到つて細胞の中にどのような物質が存在し、どういう働きをしているかという事の理解が進められて来た。

*) この講義ノートは、福留秀雄氏が10月下旬名大理学部で行つた講義を、編集部の依頼によつて名大理・谷川義昭、吉森昭夫両氏が記録、福留氏が加筆訂正されたものである。



第 1 図

このような実体的構成が中心課題になつてきた流れと多少傾向の異なるものとして、生物の存在様式の法則性を解析的に研究しようとする流れがあつた。それは第1図にあるように分類学、遺伝学という系列で、分類学に於ては、生物は単に多種多様であるのではなく、同一形質を持つ個体群一種一として存在するという事実の上に立つて生物の存在様式が整理され、遺伝学に於てはその種としての形質がどのようにして親から子に伝えられてゆくかという法則性が研究されて来た。

そうした流れの中で、生物の存在様式の法則性を、生物を構成している実体としての分子の level で統一的に理解しようとする分子生物学が誕生してきた訳である。分子生物学の目ざすものは、生物の存在の法則性を、生物を構成している物質的な基盤のもとに理解するということで、しかもその物質的基盤というのは分子の level において始めてとらえられるというのが分子生物学の立場である。

このような分子生物学の立場の出現は生化学及び遺伝学の進歩の中で明らかになつて来た、生命現象において最も基本的な諸現象が細胞の中に存在する高分子物質と深いかゝわりがある、という知見の上に立っている。そして一方物理化学的方法の進歩によつて重要な生体高分子である核酸や蛋白質の分子構造に関する知見が増大して来たことが生体高分子が生命現象の基本的過程をどのようにになっているかを解析することを可能にした。こうして分子生物学は単なる生化学、遺伝学、生体物質の物理化学ではなく、それらの総合の上に立つて生命現象の最も基本的かつ普遍的な過程を分子の水準で捕えようとするものである。従つてそれが目指すものはあくまでも生物学であつて従来の生化学、生物物理学のように生物学が形容詞になるようなものではない。こうした分子生物学の立場の確立には、生命現象の最も本質的、普遍的と考えられる現象を、それをになう実体としての生体高分子との関連の下に、出来るだけ純粋にかつ不必要な細目を取り捨て、研究しようとした一群の先駆的な物理学者達の努力が大きな寄与をなしている。

生物というものの規定をここで試みてみると、先ず

(1) 物質及びエネルギーの変換系である、即ち細胞の中では諸々の物質が常に合成されたり、分解されたりしている(物質の代謝系)。又エネルギーはいろんな形に転換されている。又

(2) 自己増殖系である。ある一定の形質を持つた生物は、ある時点で突然現われることはなく、必らず親から子へと伝えられる。或は、

(3) 自己組織系である。生物はいろんな性質をもつていて、それは親から子へと伝えられるが、そうして伝えられた性質が性細胞なり、その他の細胞で生長してゆく過程で非常に regulate された仕方で発現してゆく。つまり1つの性細胞はそれ自身の中にそれが将来何になるかというすべての情報を含んでいる。それが分裂、増殖を重ねてゆくと、ある一定の形質をもつた特定の生物になるという自己組織化を行う。自己組織という言葉にはこの物質

福留 秀雄

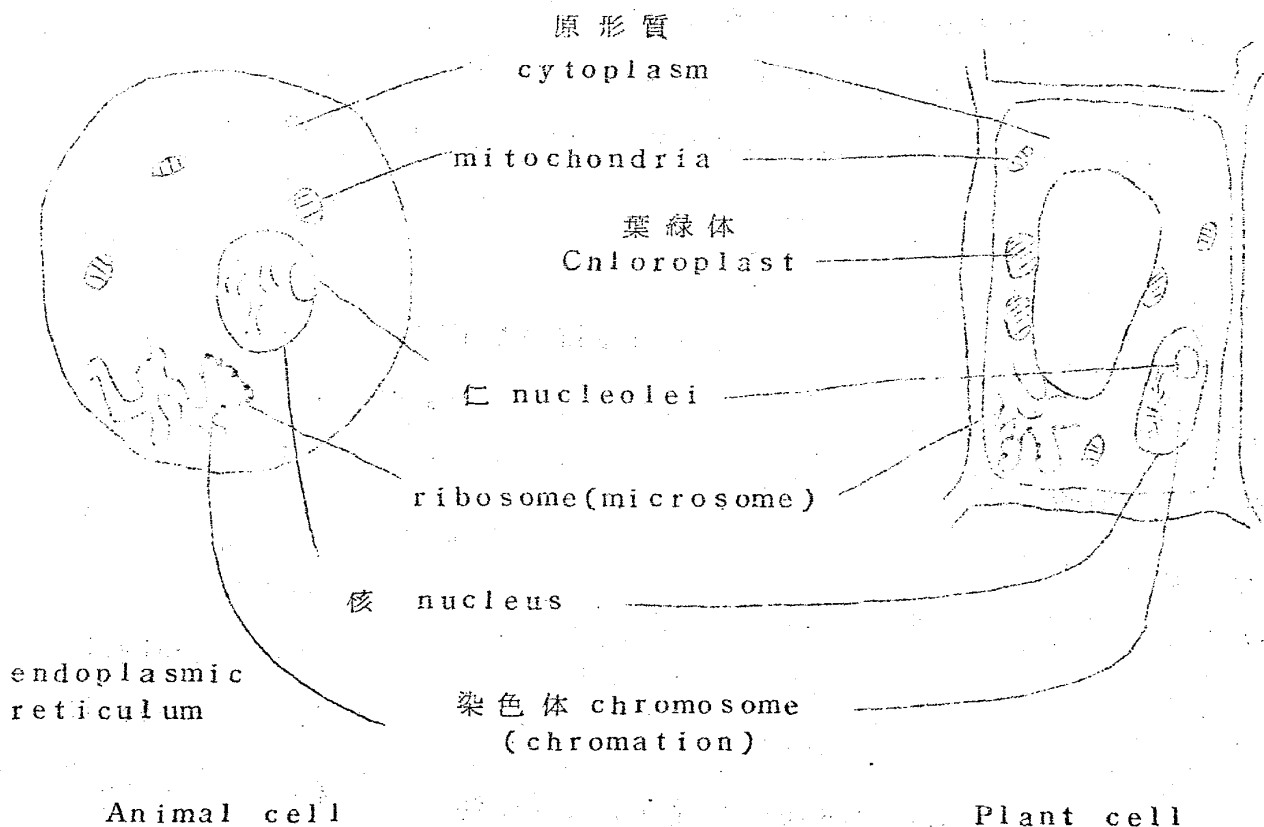
及びエネルギーの変換系が非常に合目的に組織化されていて、しかも環境の変化等に対して非常に adaptive なふるまいを示すことも含まれ、生物学における発生、分化、制御、進化等の一切の問題を含んでいる。

分子生物学は、このような生物の特徴を支えている物質的な過程がいかなるものであるかということの理解を目指しているものといえることができる。

Ⅱ. 予備知識

§ 1. 細胞の形態

第2図に示されるのは高等動物及び植物の細胞で、原形質 (cytoplasm)、核 (nucleus)、仁 (nucleolei)、染色体 (chromosome)、膜状構造物 (endoplasmic reticulum)、ribosome、mitochondria 等からなる。染色体は細胞分裂の時のみはつきり認められ、遺伝情報の担い手であり、このお話の中心課題である。膜状構造物は原形質の主体で ribosome は膜状

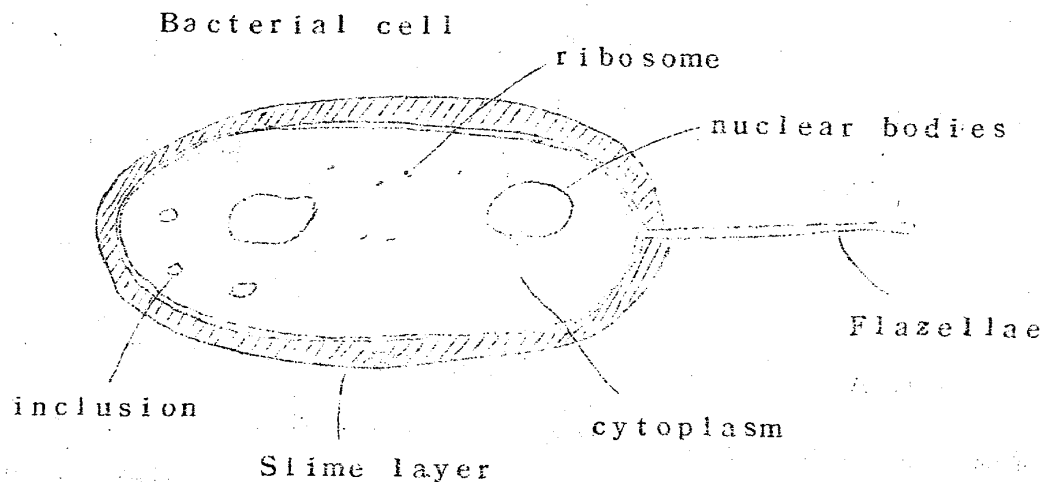


第 2 図

構造物に附着しており，蛋白合成工場であると考えられている，mitochondria は細胞のエネルギー生産に関係している*。

植物細胞にはこの他に葉緑体 chloroplast が含まれる，ここでは光合成が行われる。

第3図は単細胞動物の bacteria の cell で nuclear body, 原形質 cytoplasm, ribosome, flagellae, Slime layer そして inclusion



第 3 図

からなる。nuclear body は高等動物細胞の核に相当し，ribosome は遊離している。

Slime layer は細胞膜の外に存在する厚いかべである。染色体に相当するものは見えない。

§ 2. 細胞の構成物質

細胞をすりつぶして生化学的に調べたものの典型的な例を述べてみると，先ず70%は水で残りのdry weightは細胞当り 7×10^{-13} gr. 程度である。dry weight の内訳は第1表のようである。

第 1 表

物 質	dry weight percentage	存在場所
核 酸 { DNA	~ 5 %	核 (遺 伝 子)
RNA	~ 10 %	ribosome, cytoplasm
蛋白質	~ 70 %	仁
Lipid	~ 6 %	every where
phospholipid	~ 4 %	細 胞 膜
polysaccharide	~ 5 %	細胞表面
他の低分子物質	極めて少量	

核酸の中の DNA は後に述べるように遺伝情報の保持の役割を果し，RNA は形質発現にあずかる。蛋白質は酵素として働き，細胞機能の担い手である。lipid と phospholipid は細胞膜にあつて structure に関係し，polysaccharide は energy store にあずかり，又構造上のセメントのような役割もする。生物はほとんど第 1 表の核酸から polysaccharide 迄の高分子物質からなり，他の低分子物質（アミノ酸，ビタミン，ホルモン等）は種類は多いが量としては極めて少い。

Ⅲ．遺伝の決定者としての遺伝子

§ 1. Mendel の法則

I の § 1 で述べたように，遺伝ということに生物のもつとも生物らしい本質的なものが含まれていると考えて差支えない。増殖ということも，自己調節系であるという事も，それに含まれている。ところでその遺伝情報を担っている物質は前節に述べた細胞中の高分子物質のどれかに違いないのであるが，今日それは核酸であるということが判っている。先ず遺伝情報の担い手が核酸であるということが判る迄の歴史的ないきさつについて話を進めよう。

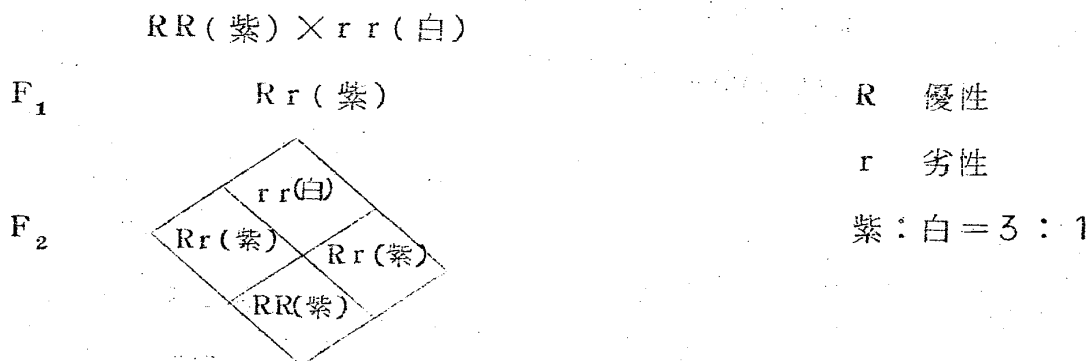
それには Mendel の法則の発見 (1865 年) から話を始めねばならない。

●分離の法則

今エンドウ豆で白い花を咲かせるものを r とし、紫色の花を咲かせるものを R とする。Mendel は、例えば R 同志の交配を行つても子孫に r が現われるものと R ばかりしか現われないものがあることを見出した。このように例えば R ばかり交配しては R だけしか現われない系列のことを純系というのであるが、その他に紫の花を咲かすけれども白い花を咲かす性質がかくされているものがあることが判つたわけである。

そこで今純系の R と純系の r の交配を行つて見ると、その第一代の子孫は全て紫になる。次に第一代同志の交配を行つてみると、今度は紫と白が 3 : 1 の比で現われることが見出された。

今最初の純系を 2 つの因子で RR 及び rr のように表わす事にする (第 4 図)、そして交配 ($RR \times rr$) の結果の第一代 (F_1) を両親の因子を一つづつとつて Rr と書く (この場合には Rr しかない)。次に第一代同志の交配 ($Rr \times Rr$) を行つた結果は同様に両親の因子一つづつとると第 4 図の



第 4 図

ように RR , Rr , rr の組合せの因子をもつた第二代 (F_2) が 1 : 2 : 1 の比で現われる。そこで大文字 R を優性、小文字 r 劣性とし、その意味は Rr では R の因子の形質が発現されるというように考えると、第一代に於て紫の花ばかりが現われ第二代で紫と白が 3 : 1 の比で現われることは容易に理解

福留 秀雄

出来る。

○独立組合せの法則

Mendel は又エンドウ豆の黄色 (A……優性) か緑色 (a……劣性) かという形質と丸い (B……優性) かシワがある (b……劣性) かという形質の二つについて純系のものをとって交配実験を行つた。第一代 (F_1) には黄色で丸いものばかりが出来、その第一代同志の交配から第二代 (F_2) には黄色で丸いもの、黄色でシワがあるもの、緑色で丸いものそして緑でシワのあるものが 9 : 3 : 3 : 1 の比で現われることから次のような法則を見出した。

前の場合にならつて第 5 図のように表わしてみると、交配 $AABB \times aabb$ によつて第一代には $AaBb$ という因子を持ったものばかりが出来、交配 $AaBb \times AaBb$ によつて第二代には可能な組合が 16 通りあることになる。この 16 通りの組合せは平等に起る筈で、A, B が優性、a, b が劣性であることに注意すれば、黄と緑が 3 : 1 で丸とシワが 3 : 1 で起り、そして黄丸、黄シワ、緑丸、緑シワは 9 : 3 : 3 : 1 で起ることが理解出来る。即ち、このように色、形等の形質は独立にかけ合せが行われている。

§ 2. 遺伝子としての染色体

Mendel の遺伝に関する数学的な関係を規定する仮想的な実体である遺伝子 gene は、実は染色体であるということを Morgan が言い出した。所で染色体の数は種によつて一定していて (人間なら 24) 普通の体細胞では必ず pair になつている。一方性細胞だけはその数が半分しかない。この性細胞がつくられる時の染色体の振舞は遺伝上非常に重要なので、先ずこれについて述べる。

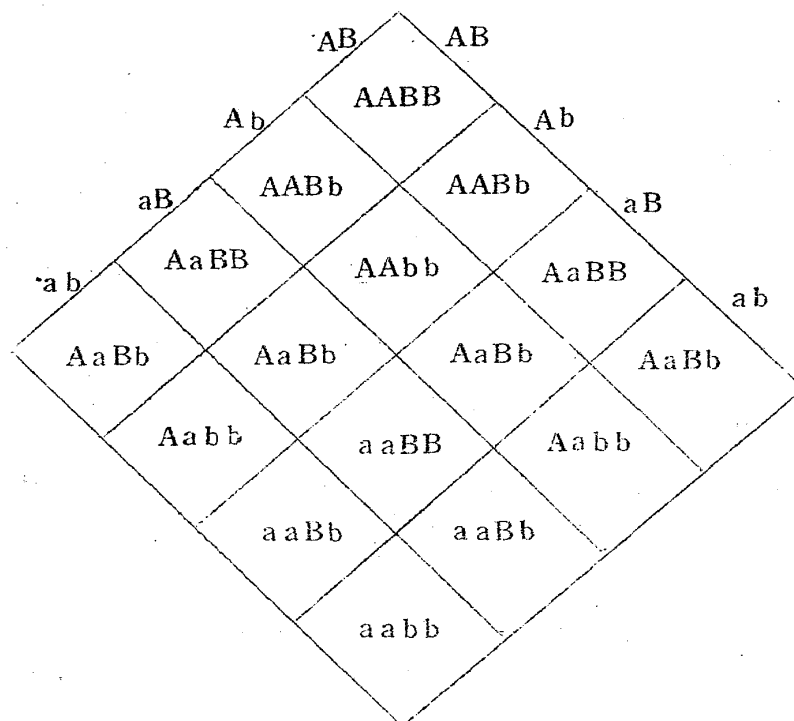
最初第 6 図 (a) の如く父からと母からきた homologous な染色体がびつたりとよりそい、次に (b) の如く一部に組み換え (recombination) が起る。

$AABB$ (黄丸) $\times$ $aabb$ (绿シワ)

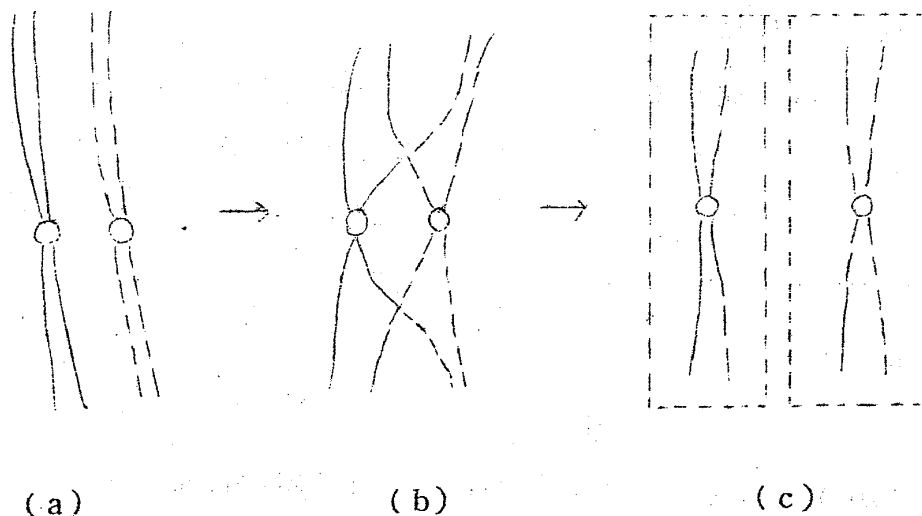
F_1

$AaBb$ (黄丸)

F_2



第 5 図

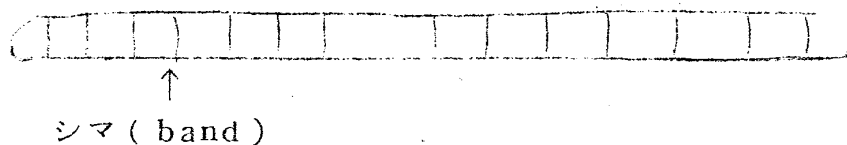


第 6 図

続いて(c)の如く組換えの起つた染色体が離れて、2つの細胞に分裂する。ここで大切なのは染色体は細胞が減数分裂をする時に、このような“組み換え”を起すということである。

さてMorganは次の様な実験を行つた。ショージョーバエの唾液腺細胞には非常に大きな染色体(giant chromosome)が4対あるがMorganはこのショージョーバエについてMendelと同じような交配実験を行つた。そしてある二つの形質を例にとるとMendelの独立組合せの法則に従わない即ち分離しないような二つの形質があることを見出した。このように独立組合せの法則で分離しない2つの性質のことを“互にlinkしている”という。ショージョーバエの諸形質をlinkしているかいないかでCategoryに分け、そのCategoryのことを“linkage group”と呼ぶとMorganは更にショージョーバエにはlinkage groupが4つあつて染色体が4対あることに対応させることが出来るのを見出した。

ショージョーバエの染色体を顕微鏡でみると第7図の様に棒状で、その中に縦にシマが入っている。所で突然変異mutationにより形質A(例えば目

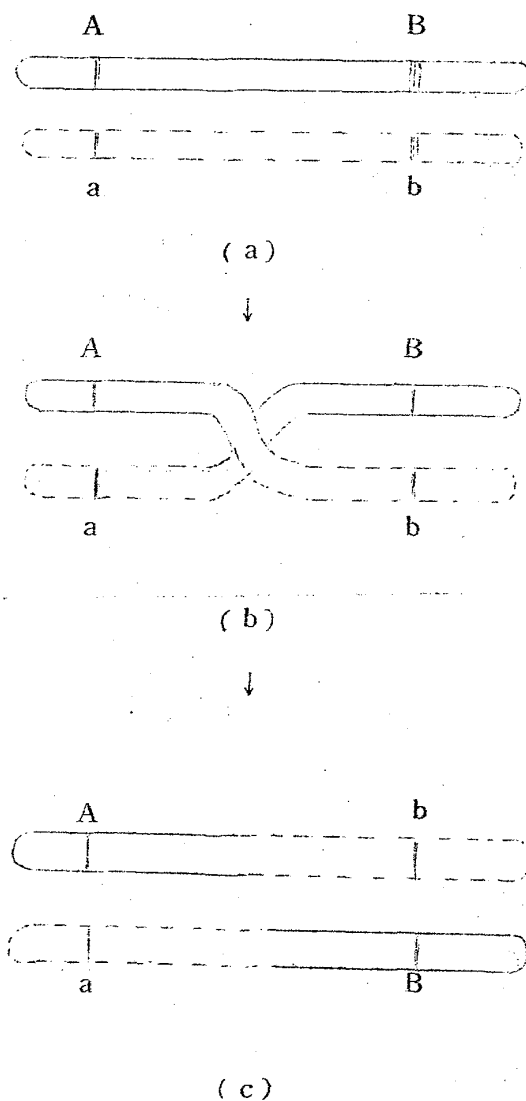


第 7 図

の色とか体の大きさ)がA'に変つたとすると、ある染色体の特定のシマbandに変化が現われる。つまり、ある突然変異にはある特定のシマの構造変化が対応している。しかも互にlinkした2つの形質が突然変異を起した時、変化の現われるbandは同一染色体の上についている。これらのことから遺伝的性質(形質)を決定するものが染色体のそれらbandの位置にあり、かつ1つのlinkage groupに属する形質には、同一染色体上の各シマが対応しているとMorganは考えた。

更にいろんな形質の linkage を研究していく中に今まで link して分離しないと思われていた2つの形質が低いひん度ではあるが分離を起す事が分つてきた。今このように特に取り上げた形質を genetic marker と呼ぶとこの低いひん度で起る二つの marker の linkage に対する分離は先に細胞の減数分裂の際の染色体のふるまいの所で説明した recombination で説明出来る。

即ち、第8図(a)のような形質A, Bに関して hetero (因子Aa をもつものを形質Aについて hetero と呼ぶ) な染色体対をもつ世代同志の交配を行うとき、もしこの染色体が切れないでAとB, 及びaとbはいつも一緒に行動するとすれば、このような対の2組から1本ずつ染色体をとってくる際の組合せは必ずAABB, AaBb, aabbのどれかであつて、AAなる因子をもつこととBBなる因子をもつことは同等であつて全く独立でない。AaとBb, aaとbbについても同様である。従つてこの2つの形質について独立組合せの法則は全く成り立たないが、もし図の(b)の様な recombination が起つて、図の(c)の様な染色体ができる事があれば、例えばAAなる因子をもつこととBBなる因



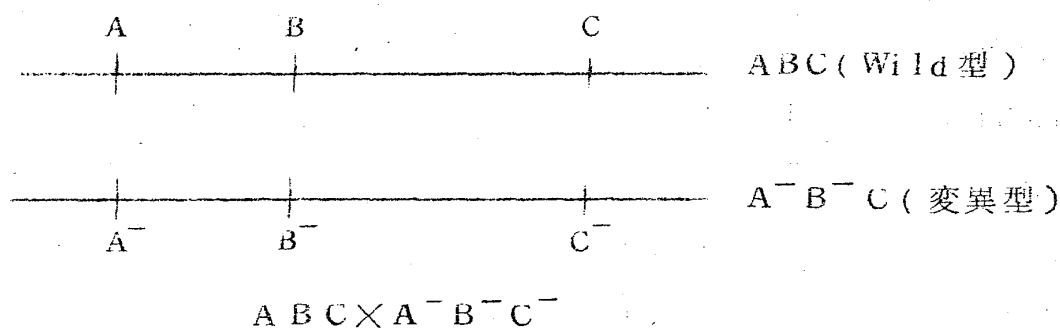
第 8 図

福留 秀雄

子をもつことは同等でなくなり AA をもつてかつ Bb 又は bb をもつ場合がでてくる。これが linkage の分離であつて、このように recombination が起ることと互に link した性質が低いひん度ではあるが分離してくることが対応しているのだと Morgan は考えた。

ところで、その低ひん度で起る分離が recombination によつていゝのなら、1つの染色体上にのつていゝ link した2つの形質 A, B が分離する確率 P_{AB} は、 AB 間の距離が大きいほど大きいに違ひない。

このことは次のような実験によつて検証することができる。三つの genetic marker A, B, C をもつもの (Wild 型) とそれら三つが変異した A^-, B^-, C^- なる形質をもつもの (変異型) の間で交配実験を行ふ。その時 A, B, C の



第 9 図

染色体上での位置を第9図のように仮定すると、

AB^- の出来る確率 $P_{AB} = AB$ 間で crossing の起る確率

AC^- " $P_{AC} = AC$ "

BC^- " $P_{BC} = BC$ "

の筈であるから、(AB 間で crossing を起す確率) $\propto$ (AB 間の距離) を仮定すれば $P_{AC} = P_{AB} + P_{BC}$ となる筈である。いろんな marker についてこゝういふ解析をしてみるとこのことは実験的に非常によい精度で成り立つ。

さて以上のことから recombination による linkage の分離の頻度を調べ

ることにより，ある遺伝学的な mark の位置を原点として 1 つの linkage group に属する遺伝的な marker の位置を示す 1 次元の地図をつくる事が出来る。この地図のことを "genetic map" という。この事から Morgan は染色体が遺伝を決定している座であり，遺伝上の諸々の性質はこの染色体上の各部位によつて決定されていると結論した。

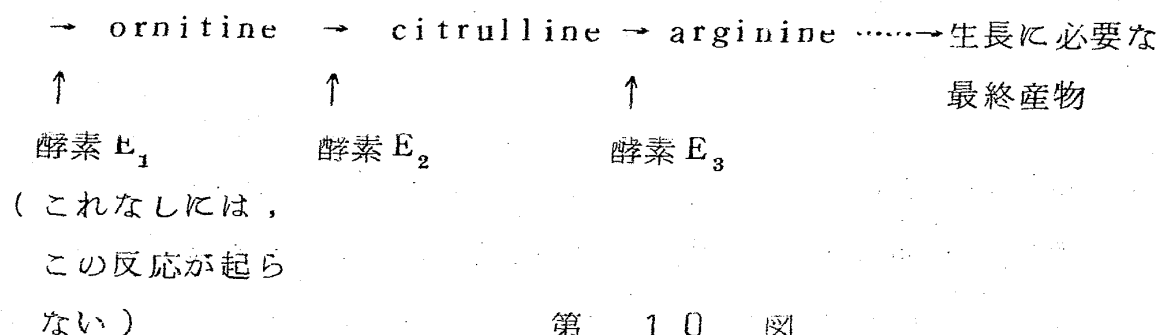
§ 3. 遺伝生化学

以上の古典的遺伝学では遺伝にあずかる物質が何であるかは問わず外に現われた遺伝的性質についてのみ遺伝法則が研究されて来たが，1940 年代の初めころから遺伝に関係して chemical に構造の判つた物質がどのような働きをしているかが判つて来た。生化学的な手段を用いて遺伝現象を解析していくこの新しい分野が遺伝生化学である。このような研究の最初のものである Beadle と Tatum の仕事について先ず述べる。

アカパンカビ *Neurospora* の野生株 (wild type) は glucose (糖) salts (無機塩) (Ca, Mg, S, リン酸等) biotin (ビタミンの一種) のみを含む培地に育つ。

つまり，これらがアカパンカビが育つための必要最少限の栄養である。このような培地を最少培地と呼ぶ。Beadle と Tatum は，mutation によつてこの最少培地の上には育たないが，そこに特定の物質，例えばあるアミノ酸を追加してやれば育つ変異株 mutant が，できることに注目した。このような変異株を defective mutant という。

あるアミノ酸を追加してやらなければ育たないと云うことは，その変異株はそのアミノ酸を合成する能力を失つたということである。実際，生化学的研究により最小培地で育つアカパンカビには，第 10 図のようなアミノ酸合成過程があることが分つていた。一方変異株の中に第 2 表に示されるような，ornitine, citrulline, arginine のどのアミノ酸をやつても育つ変異株 (これを①とかく) と，ornitineをやつたのでは育たないが，他の二つで育つ変



第 10 図

第 2 表

最小培地に対する 添加物	ornitine	citrulline	arginine
変異株 (1)	+(育つ)	+	+
" (2)	-(育たない)	+	+
" (3)	-	-	+

異株(2), 更に arginine では育つが, 他の 2 つでは育たない変異株(3)の 3 種
 の変異株がある。第 10 図のようなアミノ酸合成過程において, あるアミ
 ノ酸を合成する酵素が欠けていればその酵素が触媒する反応から後の生合成過
 程は stop する。このことを考えると, 第 2 表より第 10 図のアミノ酸合成
 過程において変異株(1)は酵素 E_1 (ornitine より 1 つ前のものを与えても
 育たないとすれば)を欠き, (2)は E_2 を(3)は E_3 を欠くと考えられる。

このように mutation の結果である一つの変異株に, 一つの酵素の合成能
 力が欠けることが対応していると考えられることから, 一つの遺伝子が一つ
 の酵素を決定しているのではないかと彼らは考えた。これが 1 gene $\rightarrow$ 1 en-
 zyme 説である。酵素が遺伝的に決定されることを示す他の例として, アカ
 パンカビの tyrosinase という熱処理に対して安定な酵素が突然変異によ
 って非常に heat unstable になる。そしていつたん heat unstable な
 tyrosinase をつくるようになった変異株はいつまでも同じ性質の子孫を

つくり，その遺伝的性質は Mendel の法則に従っている。

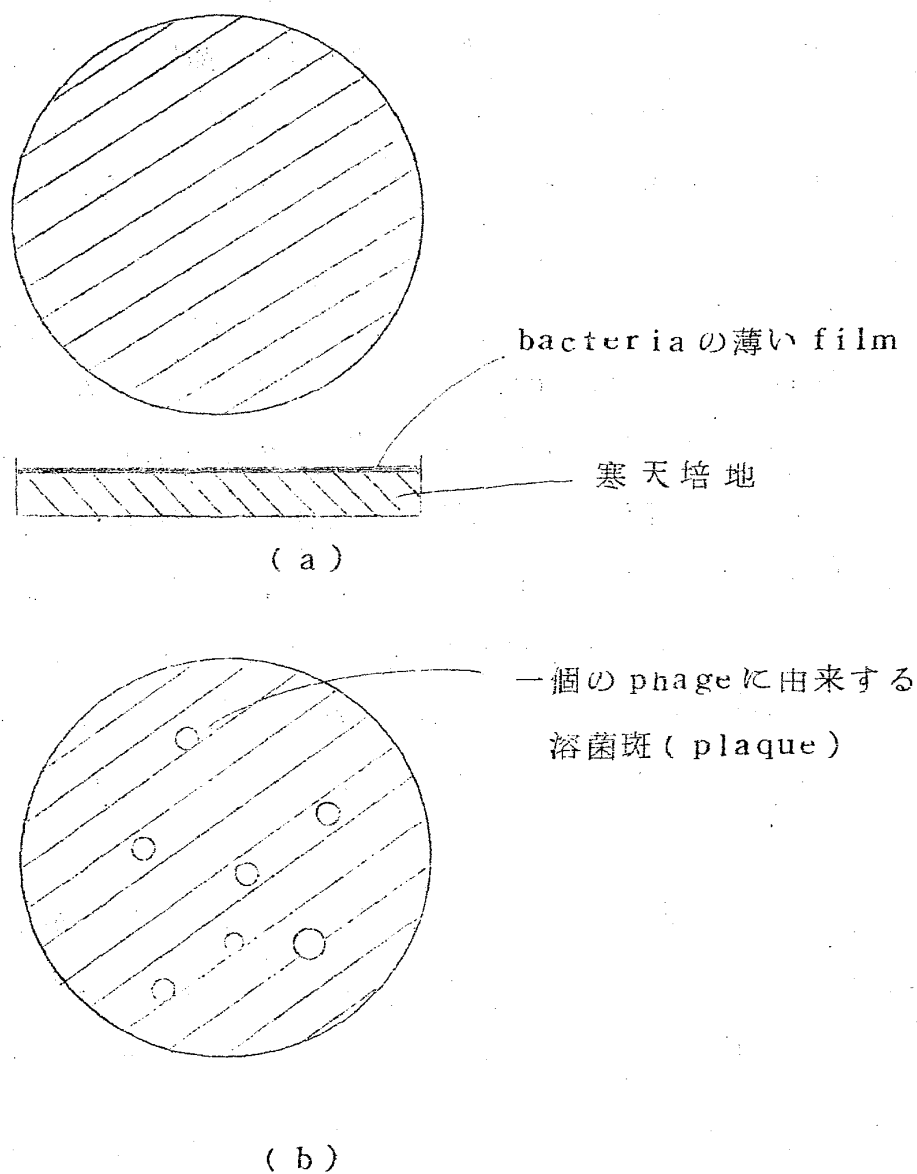
更に下等な生物であるバクテリアも遺伝の法則に従うということが Lederberg の次の実験によつて示された。大腸菌 E. coli K₁₂ は糖，無機塩類を最小培地として育つ。

ところでバクテリアの場合にも他の物質を添加してやらないと育たない，defective mutant がある。加えてやらねばならぬ物質が B である mutant には B⁻ なる記号をつけることにして，今 B (ビオチン)，M (メチオニン) をやらぬと育たない，B⁻M⁻TLB₁ で表わされる defective mutant と T (スレオニン)，L (ロイシン)，B₁ (ビタミン B₁) を与えないと育たない defective mutant BMT⁻L⁻B₁⁻…… のかけ合せをしたら，recombination により最小培地で育つ wild 型の BMTLB₁ が出てきた。これは，バクテリアの場合にも，遺伝的組換えが起ることを示す最初の実験であつた。

これまで細胞から成る生物について述べてきたが，地球上の生物で細胞をもたないものにウイルスがある。これは細胞に寄生して増殖する。バクテリアに寄生するウイルスであるバクテリオファージについても遺伝的法則が成り立っていることが 1940 年代に Delbrück, Luria 達によつて確かめられた。

その際大腸菌の場合は栄養要求性に関して遺伝的研究が為されたのであつたが，ファージの場合には host range (住みつくことのできる宿主に対する特異性) や plaque type について遺伝的解析が行われた。plaque (溶菌斑) type とはどんなものかと云えば，シャーレの“寒天”の上に大腸菌をまくと菌が増殖して第 11 図 (a) のような膜をつくる。その上にそのバクテリアに住みつくことのできるファージを 1 個落してやると，そのファージはそのバクテリアに感染してそれを溶かして増殖する。

その子ファージが更に周りのバクテリアを溶かして増殖を重ねると，膜のそ



第 1 1 図

の部分には第 1 1 図 (b) のような透明な小さな穴があく。この穴のことを plaque と云う。この穴の形 (plaque type) つまり集落のつくり方は遺伝的に決定されている。そして host range や plaque type についての組換えが起ることが確かめられた。

以上で、すべての段階の生物について遺伝的法則が成り立つことが分つたの

であるが、遺伝現象の解析に微生物を使うことに関しては非常に大きな利点がある。その利点を列挙すれば

(1) 非常に多くの個体と世代を取り扱うことが容易にでき、その結果非常に低ひん度（現在では 10^{-8} の order の確率）で起る事象をも見つけることができる。この 10^{-8} の order の確率で起る事象というのは後に述べるように遺伝物質である DNA 上で $10A^\circ$ くらい離れた 2 つの marker 間に組み換えが起ることに対応している。このような遺伝的研究によれば分子的な領域で起っている現象をも見つけ出すことが出来る。

(2) 最小培地を使うことによつて chemical analysis が容易にでき、分子 level において突然変異の生化学的解析が可能になる。

（ノート記録・名大理・谷川義昭，吉森昭夫）