

# 大腸菌の遺伝子研究いまむかし\*

永田 俊夫\*\*

## 1. はじめに

私は専門が遺伝学で生物学畑の人間ですが、1970年にアメリカから帰国して京都大学ウイルス研究所に奉職し大学院の関係教官になったとき、理学研究科化学専攻の協力講座だったために、化学専攻の大学院生諸君を受け入れ、それで私も化学教室の方へ大学院の講義に行かせていただいたりしました。その後2~3年で、同じ理学研究科で新設の生物物理学専攻が整備され、こちらが私どもの専門分野の分子生物学・分子遺伝学を包含するので移籍いたしました。

そのようなわけで、「京都化学者クラブ」月例会の卓話として、私がずっと手がけてきた大腸菌の遺伝子研究に関する話題を提供させていただくこととなり、ご縁の深さにいささかの感慨を禁じ得ません。

## 2. Mendel から Watson & Crick へ

さて大腸菌の遺伝子研究ですが、では「一体なぜ大腸菌なんだ？」とまず疑問を抱かれるのではないのでしょうか。しかしそれにお答えする前に、「なぜ遺伝子なんだ？」ということについてお話しするのが順序かと思えます。もちろん遺伝子の意義や重要性など、今日で

は分かり切ったことで、いまさら何も言う必要はないかもしれませんが。しかし私が大学に入った頃はそうではなかったと思います。

私は昭和28年入学ですが、当時の遺伝学は、一方では伝統的ないわゆる「メンデル=モルガンの遺伝学」というものがありました。しかしそれに対して、それに真っ向から対立する「ミチューリン=ルイセンコ遺伝学」というものが、物凄い勢いで一世を風靡していたのです。それで我々学生仲間の間では、それこそ文字通りケンケンガクガクの議論を、毎日のように繰り返すという有様でした。

ところが、じつはこの昭和28年というのは西暦1953年でして、イギリスのCambridgeのCavendish研究所にいたJames D. Watson (1928~) とFrancis H. C. Crick (1916~) がDNAの二重らせん構造を発見した年だったのです。その翌年、私、大学2回生の頃と思いますが、このことを当時出ている『自然』という雑誌で読みました。

そこで私は、伝統的な遺伝学研究の結果から生まれてきたこのDNA構造の発見のことを友人達にも話をして吹聴しましたし、それで、「やっぱりルイセンコよりも、メンデルやモルガンの

\*第120回京都化学者クラブ例会 [2000年6月3日] 講演

\*\*京都大学ウイルス研究所 〒606-8264 京都市左京区北白川小倉町50-105

遺伝学の方が正しいのだ」などと言って議論をしていたわけです。

けれども当時の日本では、学生がDNAの研究や勉強ができるような大学の研究室というものは、まだほとんどないという状態でした。それでそれならいっそのこと、アメリカへでも行くのが早道だろうというわけで、私は大学院修士課程の1年目が終わったところで休学し、New YorkのColumbia大学へ留学しました。

ここで指導を受けたのがProfessor Francis J. Ryan (1917~1964)です。この先生から、私は初めて大腸菌の遺伝子研究について、本当に手取り足取りの、じつに懇切丁寧な手ほどきを受けました。大変惜しいことに、1964年、まだ47才の若さで心臓麻痺のため急逝されました。

Ryanの研究室はSchermmerhorn Hallという建物にありました。迂闊にも私は行くまで知らなかったのですが、この建物には有名なThomas Hunt Morgan (1866~1945)の「ハエの部屋 The Fly Room」が1910年代の当時のままに残されており、学生の動物学実習室として使われていました。Morganは、ショウジョウバエ *Drosophila* という小さなハエを遺伝学研究の実験材料として開発した元祖です。ですから、彼の研究室が「ハエの部屋」と呼ばれていたのです。先にも申しましたように、伝統的な遺伝学のことを「メンデル=モルガン遺伝学」と言ったりしますが、遺伝学はGregor Mendel (1822~1884)に始まり、Morganに至って確立されたといえるわけです。

つまり、1865年、Mendelによって初めて遺伝子の概念が生まれました。そしてそれから半世紀ほどして、1910年代の頃に、Morganとその学生達の研究によって、遺伝子というものが単なる概念的な存在というだけでなく、実際に細胞の核の中の染色体に存在する実体的なものだということが明らかにされたのです。

Mendelは実験材料としてエンドウマメを用いましたが、その後トウモロコシやコムギなどの栽培植物が盛んに研究されました。動物ではマウスやラットなどが昔も今も重要ですが、Morganが始めた *Drosophila* の利点は世代時間の短さ(1~2週間)、扱える個体数の圧倒的な大きさ、染色体解析の容易さなどで抜群でした。

さらに1940年代には、アカパンカビ、サルモネラ菌、大腸菌、種々のバクテリオファージと新しい研究対象が続々と登場しました。これらの世代時間はますます短くなり、実験個体数も飛躍的に増大し、加えて生化学的解析に最適の材料として画期的な成果を生み出すこととなりました。

ヨーロッパで勃発した第二次大戦でアメリカへ亡命したMax DelbruckとSalvador Luriaが、1940年、California工科大学でファージ・グループを結成しました。このメンバーの中からAlfred D. Hershey、Jim Watson、Matthew Meselson、Frank Stahlなど、後に分子生物学の生みの親たちとなる面々が輩出したのです。

1941年、George BeadleとEdward Tatumがアカパンカビの生化学遺伝学

の研究成果として、「1 遺伝子 1 酵素説 (one gene-one enzyme hypothesis)」を発表しました。1944 年には、Oswald Avery らが肺炎双球菌の解析結果から毒性の原因因子は DNA にあることをつきとめました。同年、量子力学の理論物理学者 Erwin Schrödinger が生物学に興味を示し、“What is Life?” を出版して、遺伝現象も物理法則に従うはずだと説きました。1950 年、Erwin Chargaff は、多数の生物の DNA 組成分析の結果から、[アデニン+グアニン] と [チミン+シトシン] との等量性が普遍的であることを指摘しました。1952 年、ファージ T<sub>2</sub> と放射性同位元素を用いた実験で、Hershey と Martha Chase は遺伝子の本体が DNA であることを決定的に証明しました。

これらの研究の集積から、1953 年、ついに Watson と Crick の発見がもたらされ、分子生物学・分子遺伝学の幕開けとなったのです。

### 3. 分子生物学と大腸菌

ファージの研究には、その宿主菌が不可欠です。それには当初から、サルモネラ菌や大腸菌が特によく用いられました。その過程で、ファージの構造や性質の解明とともに、宿主菌の解析も同時進行しました。例えばファージの感染に抵抗性の突然変異菌の研究 (1943 年、Luria と Delbruck) とか、Watson と Crick が予想した DNA の半保存的複製が Meselson と Stahl の大腸菌実験で証明されたこと (1957 年) とか、初めて DNA ポリメラーゼが Arthur Kornberg らによって大腸菌から精製さ

れた (1957 年) とか、以上はほんの代表例でその他枚挙にいとまがありません。

ところがこれらの研究の流れと平行するかのようになり、もう一つの大きな流れが起こりました。すなわち大腸菌の遺伝解析です。これを可能にしたのが 1947 年、Josua Lederberg と Tatum による大腸菌の雌雄の性別の発見です。

大腸菌などは、いわゆる原核生物なので、より高等な真核生物がもつような性別はありません。しかし特殊なプラスミドという環状二重らせん DNA が菌細胞中に寄生的な存在を保持することにより、これが雄菌となります。保持しない雌菌と接合しますと、雄菌のプラスミドおよび宿主の雄菌染色体が雌菌へ移入されます。そして遺伝的組換えを起こす現象を利用して、エンドウマメやショウジョウバエで有効だったのと原理的に全く同等の遺伝解析が可能となりました。

こうして 1960 年代頃には大腸菌の染色体ゲノム DNA のサイズ (約 470 万塩基対)、遺伝子連関地図、複製による自己増殖、遺伝子組換えや損傷の修復、遺伝暗号及び遺伝子の転写と翻訳による遺伝形質の発現とそれらの調節などのあらましが分かってきました。やがて、その原理的な構造と機能やメカニズムは、ただ大腸菌に限らず、地球上の全生物に共通して普遍的であることが徐々に解明されてきました。

### 4. DNA 複製のメカニズム

このように大腸菌はつねに分子生物学研究の歴史において先頭をきって貢献してきました。その全貌をここで概

説するのはとても無理なので、複製に関する1例だけについて述べてみましょう。

大腸菌の染色体ゲノムDNAは極めて細長い巨大高分子です。これが複製して自己増殖するとき、必ずその起点から終点へ向かって規則正しく進行し、周期性をもって細胞増殖のサイクルと同調していることが1963年頃に、私やJohn Cairnsやその他の人々によって示されました。

二重らせんDNAの各単鎖は互いに相補的で、しかもそれぞれが逆の方向性(5'→3')をもっています。半保存的複製は、これらの単鎖が開いて鋳型となりそれぞれに相補的な子孫単鎖が重合的に合成されて自己増殖を達成します。この重合を触媒するのがDNAポリメラーゼです。ところがこの酵素は重合の方向が必ず5'→3'に限られているのです。大腸菌だけでなく、調べられたあらゆる生物のポリメラーゼがそうなのです。

複製方向に対して3'→5'である単鎖が鋳型となる場合の子孫鎖は、5'→3'方向に重合が進むので問題ありません。ところがその逆の5'→3'となっている鋳型に対しては、子孫鎖は複製方向に対して3'→5'となり、一見不都合です。

この難題をどう解決するか。1960年代、私を含め何人かの人々は、複製方向と逆行する短い子孫鎖が不連続的に順送りに合成され、それらが最終的に連結されればよいのではないかと勝手な想像をたくましくしておりました。ところがこの想像は的中しました。1968

年、今は故人となられましたが当時名古屋大学におられた岡崎令治博士とそのグループの人たちが、放射性前駆体のパルス標識実験に成功し、不連続複製による短い子孫鎖の一時的な存在を証明しました。現在この短い鎖はokazaki fragmentと呼ばれていて、ヒトを含めて普遍的に存在することが分かっています。同じ頃、DNAリガーゼが発見され、実際にこれらを連結するメカニズムも解明されました。

## 5. 終わりに

現在では大腸菌ゲノムDNAの全塩基配列も解明されましたし、これはもうヒト・ゲノムにも及んでいることは周知のとおりです。ここに至る歴史の中で、大腸菌が果たしてきた役割の片鱗でもお伝えできたこととすれば幸甚です。この機会を与えていただいたことに深甚の謝意を表します。

## 参考文献

- 永田 俊夫 ('65) 染色体におけるDNAの複製 (日本生物物理学会編「生物物理学講座 I」) pp.53~97) 吉岡書店
- 永田 俊夫 ('89) 原核生物の遺伝子系 (日本分子生物学会編「シリーズ分子生物学の進歩 1」) pp.75~98) 丸善株式会社
- 永田 俊夫 ('93) 原核生物ゲノムの自己増殖制御 (学術月報 Vol.46, No.6, pp.528~534) 日本学術振興会
- 小関 治男・永田 俊夫・松代 愛三・由良 隆 ('00) 生命科学のコンセプト・分子生物学 化学同人