

## 遺伝子研究の冒険

シドニー・ブレンナー

遺伝学は、生物の設計プランを調べる学問で、とてもユニークな魅力にあふれた生物科学です。何世紀にもわたって、人類は‘カエルの子はカエル’ということを知っていましたが、メンデル (Mendel) が初めて、エンドウ豆を用いた実験で、この科学を創始しました。彼は、丈の高いエンドウと低いエンドウとを交配して得られた第一世代はすべて丈が高く、その中間のものはないということを見つけました。そして、この第一世代 (F1) 同士を交配すると、第二世代 (F2) では、丈の低いエンドウと高いエンドウとが 1 : 3 の比率で現れてきました。これらの観察から、彼が得た解釈は驚くべきものでした。彼は、外面的な性質、つまり丈の高さは、内的な因子によって決定されていると仮定しました。生物はそれぞれの性質に対して、二つずつの因子を持っており、その一つ一つをそれぞれの親から受け継いでいます。様々な因子が存在し、丈の高いことを特定している T 因子が、丈の低いこと（むしろ高いことの欠損）を特定している t 因子と、第一世代 F1 で対合したとき、メンデルが仮定したように、t は T に対して劣性なので、そのエンドウは丈が高くなります。次の世代では、それらの因子は分離し、1TT : 2Tt : 1tt の比率を生じるようなすべての組合せで受け継がれます。初めの二つの組合せは丈が高いため、高いエンドウと低いエンドウの比率は、3 : 1 となります。後にメンデルは、二つの異なる対の因子が独立に分離し、9 : 3 : 3 : 1 の比率になることを示しました。彼は、すべての因子についてそうなるだろうと考えましたが、後になって、モーガン (Morgan) は、そうではないことを示しました。遺伝について様々な法則がヨーロッパで仮定されたり、論議されたりしましたが、メンデルの仕事は 35 年間以上忘れ去られていました。1900 年、コレンス (Correns)、ツェルマク (Tschermak)、ド・フリース (de Vries) の三人によって、個々に、メンデルの仕事が再発見され、確認されて、遺伝学の近代化の時代が始まりました。新たな実験の生物材料、特に、キイロショウジョウバエ (*Drosophila*) が利用されるようになりました。メンデル因子は遺伝子ということになり、モーガンは、異なる遺伝子は独立して分離するということには常に例外があること、またある対は、他の

対よりももっと連鎖していることを示しました。分離の度合いは組換えによって、組換えの測定頻度は離れている距離に比例し、その距離は異なる対に対しては相加的でした。こうして彼は生物の遺伝子地図を作製し、この方法で検出される連鎖群が、可視的な染色体に相等することを示しました。後に、キイロショウジョウバエの巨大なバンドをもつ唾腺染色体が発見され、遺伝子地図上の突然変異の順番は、物理的な地図上の位置の順番に一致することが示されました。ほとんどの突然変異が劣性形質であることから、二つの異なる突然変異において、同一の遺伝子が欠損しているかどうかを決める遺伝学的な相補実験を行うことができました。雑種は次のようにして形成されます。生物が野生型（正常）であれば二つの異なる遺伝子が関与し、逆に、それが変異型であれば欠損は同一の遺伝子に存在することになります。後にミュラー（Müller）が電離放射線により突然変異が誘発されることを発見するまでは、ほとんどの突然変異は偶発的なものでした。誘導による突然変異によって、研究者が利用できる遺伝変異体のレパートリーを増やすことができました。

こうして、1930年代までに、遺伝子についての古典的な概念が形成されました。つまり、かつて遺伝子とは、突然変異と機能と組換えの単一の単位でした。

‘数珠玉’モデルはこうしたことを、簡明に絵画的に表現していました。一つ一つの数珠玉は機能を持つ一つの遺伝子であり、突然変異は玉の形を変形させ、そして組換えは玉と玉の間で生じるのです。しかし、遺伝子の機能とはいったい何なのでしょう。遺伝子は細胞分裂ごとに複製されなければならないことから、イラルダン（Ilaldane）は、1929年頃すでに、自己合成触媒モデルを案出し、遺伝子は細胞の中である触媒作用を有する酵素でなければならないだけでなく、遺伝子それ自身を合成することができるという特殊な酵素であると考えました。ビードル（Beadle）とテータム（Tatum）によるアカパンカビ（*Neurospora*）の生化学的突然変異体の研究で、注目すべき進展が得られました。彼らは栄養分の突然変異体を得て、1945年までにビードルは、一つ一つの遺伝子が一つの酵素の構造を特定する機能を有しているという仮説をたてました。それは、一遺伝子一酵素説として知られ、現代分子遺伝学の基礎の一つとなりました。これを普遍化することについては、懐疑的な考え方もずいぶんありました。一遺伝子一酵素説が生合成の経路に関して正しいらしいとすぐに理解できても、ほとんどの遺伝学者はもっと複雑な形態や発生の突然変異体を研究していて、生物の精巧な構造や機能が、酵素作用によって生じているという

考えを容易に受け入れることはできなかったのです。

生化学的な遺伝学の到来と、実験材料としての細菌、特に大腸菌 (*Escherichia coli*) の導入によって、生合成経路とその遺伝的特定に関する知識は大幅に進展しました。レーダーバーグ (Lederberg) の大腸菌の性の発見は、遺伝学的相補実験や遺伝子地図製作を可能にしました。例えば、あるアミノ酸要求性の突然変異体を容易に単離することができるようになったのです。相補性によって、どの突然変異が同一あるいは異なる遺伝子に存在するのかが示され、そうした遺伝子を地図上にマップすることができました。それぞれの遺伝子は、アミノ酸生合成経路の一過程を触媒する特定の酵素に対応しました。これこそが遺伝子の解析の有力な方法なのです。つまり、生合成経路を研究するうえで遺伝学者がやるべきことは、何らかの栄養要求性の突然変異体を単離し、遺伝学的相補性で遺伝子を一つ一つの表現型ごとに組分けをし、遺伝子地図上にマップするだけなのです。さらにこれを、生化学的分析と併用するので、突然変異細菌自身の利用価値は高まりました。なぜならそれは、突然変異細菌が欠損の過程の前で前駆物質を蓄積し、そのうえ試験管内で相補が生じるので、酵素を精製できるようになったからであります。突然変異を見つけだし、細菌から細菌へ遺伝子を移動させる簡単な方法で、遺伝学者は、単に細菌のコロニーが特別な条件下で成育できるかどうかを観察することにより、生物の一般的な生理学的構造についての奥深く驚くべき結論に到達することができ、同時に以前までは不可能だった新しい実験材料を利用できる道を開くことができました。

ほぼ同じ頃、バクテリオファージの研究が、自己複製の問題を解決する実験システムとして発達しました。ウイルス粒子は細菌の中に侵入し、20分から30分後には溶菌し、数百に及ぶ新たなウイルス粒子が放出されます。ウイルス粒子はDNAを含んでいますが、当時、すべての遺伝情報は、DNAに含まれていると信じる人はあまりいませんでした。実際、細菌がほかの異なる系統株からのDNAによって遺伝的に変換されるという、アベリー (Avery) とマッカーティ (McCarty) の肝炎双球菌の形質転換の初期の業績は、懐疑的な受けとめ方をもって迎えられました。裸の遺伝子そのものと細胞の遺伝的なかけ合わせがおこったと見なすことは、当時の科学者の一般的な概念を越えていたし、また誰もが遺伝子はタンパク質を含んでいるに違いないという観念にとらわれていて、遺伝子が自己触媒酵素であるという古い考え方を継承していたためであります。1952年、ハーシー (Hershey) とチェイス (Chase) は、バクテリオファージを

使った実験によって、感染後にウイルスのタンパク質のほとんどは細胞の外側に残ったままであるが、DNA のほとんどは細胞中に侵入することを示しました。今日でしたら、この論文は、多くの学術雑誌の厳しい掲載条件を満たせず終わってしまったことでしょう。それはタンパク質のすべてを排除したわけではないからです。それでも、この業績は、肝炎双球菌の研究を補強するうえでの精神的影響を与え、遺伝情報が DNA に担われているという考えにさらに強い信頼が得られるようになりました。

1953年、ワトソン (Watson) とクリック (Crick) による DNA 構造の発見は、分子生物学の新時代が到来したことを告げました。これで一挙に、遺伝子がどのようにして複製され、その機能がどのようにして対応するタンパク質の構造を特定することで発現されるかを理解する基礎ができあがりました。今では信じがたいことかも知れませんが、サンガー (Sanger) が 1952 年にインシュリンのアミノ酸配列の決定を成し遂げて初めて、化学者達はタンパク質がランダムなポリマーではなく、アミノ酸配列で限定された化学構造を持っていることを認めるようになりました。DNA とその最終産物のタンパク質とがどう結びつくのかは、フランシス・クリックが配列仮説と名付けたもので説明されました。つまり、ヌクレオチドの一次元的配列は、何らかの方法でポリペプチド鎖のアミノ酸の一次元的配列と対応して、このことがタンパク質の三次元的な折りたたみを決めているという仮定です。この対応こそが、もちろん、遺伝暗号ということなのです。

新しい分子遺伝学に最終的に重要な寄与をしたこととして、ベンツァー (Benzer) によるバクテリオファージ T4 の rII 遺伝子座の詳細な構造遺伝子地図の作製があげられます。この研究によって、突然変異と機能と組換えの単位としての遺伝子という古い考え方が、くつがえされました。グリーン (Green) やポンテコルボ (Pontecorvo) 等の遺伝学者たちはすでに、偽対立遺伝子 (pseudoalleles) と呼ぶものを見つけていました。これらは、たしかに機能面での相補実験では同一遺伝子中に存在する突然変異ですが、組換えではまだ分離可能でした。ベンツァーはこれを極限にまで押し進め、バクテリオファージ T4 の rII 遺伝子座の機能的に異なる二つの遺伝子のそれぞれは文字通り幾百もの異なる突然変異を有し、それらはすべて組換えで分離可能であることを示しました。さらにベンツァーは、詳細な構造地図の尺度は DNA 構造の分子の尺度と一致しており、突然変異の一つ一つが一個の塩基対に対応していることを示

しました。

私は、1954年の夏、コールド・スプリング・ハーバーでベンツァーに会って、この研究の開始について話を聞いたとき、これこそが遺伝暗号を研究する実証的方法になるだろうと気づいたのです。当時、生化学的なアプローチは、複雑な構造になるにきまっているものを試験管内で再構成する必要があり、問題外のことであり、ずっと先の将来まで着手できないと思われていました。私達は、生化学のブラック・ボックスを開けるには時間がかかりすぎて、生化学なしで進めていく方法を見いださなければと考えていました。その当時、実験をまったくせず解答を得ることができるし、遺伝暗号は理論的に導き出しようと考えている人たちがいました。こうして、提起された多くの特殊な暗号が不整合であることが証明され、1955年、私は当時知られていた少数のアミノ酸配列によって、それらを正確に利用すれば、もし与えられた遺伝暗号が普遍的であるならば、重なり合う、縮重したトリプレット暗号すべてを排除することができるということを示すことができました。暗号の理論的な研究は、論点の考えを明確にするのに歴史的な役割を果たしました。私は、この仕事から、理論とは正しいことが大切であるだけでなく、実際にありうるものでなくてはならないということ学んだのです。すなわち、どのような抽象的なモデルの生体補充にも、それが物理的にどういうことなのか、生物学的にありうる事例が存在しなくてはならないということです。

このようにして、遺伝子の微細構造とタンパク質の化学的配列との関連性を研究することが、遺伝暗号を解析するうえで、実用的な唯一の方法だとわかったのです。遺伝子がブラックボックスの一方の端から入って行って、タンパク質がもう一方の端から出てきます。つまり、私達は、この二つを比較検討して、この変換の規則性を探究しようとしていました。

私は、遺伝子からタンパク質への情報伝達がどのようにしてなされるかを研究するのに応用できる、遺伝子-タンパク質の対を見つけだす実験計画に乗り出しました。

遺伝子配列の微細構造を知るのは容易であり、その情報伝達のペアタンパク質は、バクテリオファージにあるはずであり、またその到達の可能性からそれはウイルス外被のタンパク質でなければならず、それはより簡単に精製できるだろうと考えました。ジョージ・ストレイシンガー (George Streisinger) は、

バクテリオファージ T2 の寄生範囲の遺伝学について仕事を始めましたし、私は 1955 年、南アフリカ共和国に戻り、近種のバクテリオファージ T4 のトリプトファンのコファクターの遺伝学についての仕事を始めました。イングラム (Ingram) がタンパク質のフィンガープリント法を開発し、鎌状赤血球細胞の突然変異がヘモグロビンの一個のアミノ酸の変換を引き起こしていることを示すことができたときには、この分野での私達の興奮は高まりました。これが、まさに私達が必要としていた方法だったのです。それはたとえ小さなタンパク質であってもその完全なアミノ酸配列を決定するということは当時ではとても手に負えないことであり、野生型といくつかの突然変異型について配列決定することは論外のことでした。フィンガープリント法を使えば、異なる小さなペプチドを調べるだけでいいことになりました。この初期の段階で、このアプローチによって解決することができるひとつの問題事項が、組織化されつつありました。つまり、一対一対応の問題です。皆がそうであることを確信していたにもかかわらず、その二つの配列が一対一対応であること、つまり、DNA 上の突然変異が一対一対応でポリペプチド鎖のアミノ酸の変換になっていることは、まだ証明されていませんでした。様々な遺伝子地図が想像されたので、私が 1957 年の初めにケンブリッジにおもむき、フランシス・クリックと分子遺伝学のグループを作ったとき、一対一対応であるということが、最初の私達の研究目標になりました。その年の終わりまでには、ジョージ・ストレイシガー、セイモア・ベンツァーと彼の学生、スウェル・チャンプ (Sewell Champe) という力強い仲間が私達に参加しました。私達は、バクテリオファージ T2 から尾部繊維を精製する仕事にとりかかりました。私達のアプローチは、ファージ粒子を種々の構造単位物にばらばらにし、簡単な手法で分離することでした。けれど、大部分のタンパク質化学者たちはこれをまったく意味のないことだと考えていて、まずファージの全タンパク質を可溶化し、それから一般的な方法で異なるタンパク質を分離するように私達に忠告してきました。幸いにも、私達は彼らの言うことを聞き入れませんでした。この仕事で私達は、ウイルス複合体の構造の分野の全貌を明らかにし、そのときの副産物として、私はロバート・ホーン (Robert Horne) と共に、生物構造の電子顕微鏡検査のための新しくて有力な方法として、ネガティブ染色法を開発しました。まもなくして、尾部繊維の企画は困難につきあたりました。尾部繊維は全ファージのほんの一部を形成しているだけですが、驚くべき大きい分子量を有しているように思えました。

私達は、尾鞘や頭部タンパク質などの主要成分の粒子の仕事に方向転換しましたが、これらに対する遺伝子を一つも特定できていませんでした。そうこうしているうちに、ほかの幾つかのグループが、主に細菌で、異なる対になる遺伝子とタンパク質でこの問題と取り組み始めたのです。競争相手はうまくいっているようにみえたのに、私達はタンパク質なしのすばらしい遺伝子か、遺伝子なしのすぐれたタンパク質しか持ち合わせていなかったのです。頭部タンパク質はバクテリオファージ粒子の主要成分で、ファージ全体のフィンガープリントは本質的にこのタンパク質のフィンガープリントを示すのです。したがって、このタンパク質を単離する仕事は、遠心分離器を使った一回だけの簡単な操作でファージを精製することに等しくなり、私はバクテリオファージ T4 の頭部タンパク質の遺伝系を見つけることに着手しました。私は、浸透圧ショックの性質を利用し、異なる浸透圧ショック耐性突然変異体を選別して単離する方法や、さらに重要な、ショックに敏感な組換え体を検出する方法を見つけました。こうして微細構造地図が製作されて、私は浸透圧ショック突然変異体が頭部タンパク質を特定する遺伝子の中に存在することを、T2 と T4 の頭部のフィンガープリントの相違がショック突然変異体を含んでいる遺伝子に遺伝的につながりがあることを観察することによって証明しようとしてしました。一時私は、浸透圧ショック突然変異体がちょうど頭部タンパク質の遺伝子の中までマップできたと考えましたが、結局突然変異体のフィンガープリントの相違の研究は実りなきものであるとわかりました。後に、浸透圧ショックは遺伝子 24 に位置していて、それは頭部タンパク質を特定する遺伝子 23 に隣合わせであることがわかりました。このようにほとんど正しいことは、まったく間違いであることとあまり違わないのです。しばらくして私達は、頭部タンパク質を使用し、まったく新規な方法で一対一対応であることを証明しました。アナンド・サラハイ (Anand Sarabhai) は、アンバーの一群のサプレッサー突然変異体がペプチド鎖の終結であることを発見しました。そうした突然変異体は、非許容的な条件下で生きたファージを作りますが、頭部タンパク質はファージ感染後期に合成される全タンパク質の主要成分となっていますから、私達はまったく精製する必要もなしに、簡単に頭部タンパク質のフィンガープリントをあるひとつの細胞という縮小版の中に見ることができました。鎖が終結したタンパク質はそれぞれ、ペプチド成分の異なるパターンを有することが示され、鎖が長ければすべてのより短い鎖の全ペプチドと、それに付け加わる部分の新しいペプチドの両方を

含んでいました。このような明快なトポロジー（位相数学）的論理によって、その部分の順序が判明します。私達は、これが微細構造の遺伝子地図上の突然変異の直線的な序列と同じであることを示しさえすればよかつたし、タンパク質の全配列を決める必要はまったくなかったのです。実際、そうした梯子状は、現在の配列決定において多くの順序決定の技術の基礎になっています。

私達は、突然変異生成そのものにも興味がありました。セイモア・ベンツァー（Seymour Benzer）とエルンスト・フリーセ（Ernst Freese）は、DNA 中に取り込まれて突然変異の誘発物であることがわかっている塩基アナログを使用して、rII 遺伝子座に化学的に生じる突然変異を研究しました。考えとしては、G-C→A-T というような特定の塩基対の置換のみを生じさせる特殊な突然変異誘発物を見つけだそうというものでした。遺伝子-タンパク質の一对があれば、それを利用して一対一対応であることを立証できるし、さらに、その特殊な誘発物で生じるアミノ酸の置換を観察することによって、遺伝暗号を解明できるのです。後ほど説明しますが、これは、ナンセンストリプレットの配分についての私達の仕事では部分的にしか成功しませんでした。タバコウイルスのタンパク質の突然変異体によって、遺伝暗号の決定に有力な証拠となる多くの情報が得られました。一方で、セイモア・ベンツァー、レスリー・バーネット（Leslie Barnett）と、私の3人は、プロフラビンというアクリジン染料によって生じる突然変異のスペクトルを観察することにしました。このアクリジン染料は私がずっと興味をもっていたもので、10年前の超生体染色の研究に使ったのが初めてのことでした。特筆すべき結果は、アクリジンによる突然変異は、以前決定されていた塩基アナログによる突然変異のスペクトル中の突然変異と、同じ場所にマップされるものは一つもないということでした。さらに重要なことは、後になって発見したことでしたが、どの塩基アナログ突然変異もアクリジンによって復帰することはないということでした。しかしながら、それぞれは自然発生的に復帰するし、それを起こしたのと同じの突然変異誘発物によってなら、高頻度に復帰するのです。これは矛盾でした。一見して、突然変異生成のこの研究での予測は、突然変異誘発物 M1 で起こる変異は、M1 で復帰しないけれども M2 では復帰し、そして、その逆も真となるような M1、M2 といった二つの突然変異誘発体が見つかるだろうということでした。例えば、G-C→A-T を生じるものと A-T→G-C を生じるものの二つといった、特定の誘発体が発見できるだろうということでした。しかしこれはあまりにも単純化しすぎて、すぐわか



りましたが、そんな純粋な結果を期待するのは間違いなのです。というのは、いつも例外というのはつきもので、それは、初めの突然変異とは異なる場所に、例えば同じトリプレット中にか、または遠く離れた箇所において、タンパク質の変異を補正してしまうような変異が生じることもあるのです。フリーセが、塩基アナログはトランジション (Pu-Py→Pu-Py) を生じ、プロフラビンはトランスバージョン (Pu-Py→Py-Pu) を生じると予測したとき、私達には、この理論がどちらの場合にも例外が予想されるため、それが正しくないことがわかっていました。厳密な実験事実によれば、突然変異の二つの群は、まったくかけ離れていました。フランシス・クリックと話していて、私はアクリジンによって、例えば短いそれも一つだけおこるような塩基の付加や欠失という特異な突然変異群が引き起こされるという考えがひらめきました。これによって、どのようにしてプロフラビンがアクリジンで生じた突然変異を復帰させるのか、一方でなぜ塩基アナログの突然変異は復帰しないのかが、同時に説明できるようになります。そうした付加や欠失が、遺伝子の機能に劇的な影響を与えているのではないかという議論をしていて、私達は、すぐに、プロモウラシルとアクリジンの両方では、rII 遺伝子にその産物があってもなくてもよいような突然変異を起こすけれども、プロモウラシルだけでは、h 遺伝子に重要なタンパク質産物をもつ突然変異を起こすということを示すことによって、この見解を支持することができました。

私達は、すでに、アクリジン突然変異の復帰がもともとの突然変異とはかけ離れた場所で起こることを示していました。だから、もし初めのものを (+) 記号で表記すれば、すべての抑制型は (-) であるように、これらの抑制型は初めのものの影響を補正もしているのです。これが遺伝メッセージの読み取りの相 (Phase) という考え方なのです。私達は、遺伝暗号の普遍的な性質を解析するのに、この純粋に遺伝学的方法が適応できることに気づきました。(+) 突然変異によって、メッセージ中に余分な塩基が導入されるとすれば、これは完全に相をはずさせてしまいます。例えば、もしメッセージが次の三文字の単位で読まれたとすれば、

CATCATCATCATCAT . . . . .

1 個余分な塩基が挿入されて相はずれます。例えば、

CAATCATCATCATCATCA . . . . .

+

これは、(－) 突然変異体によって、その変異のあとの読み取りの相が正しく維持されるように補正されます。例えば、

CAATCATCATATCATCAT · · · · ·

—

こうした二つの突然変異の間の距離は、そのタンパク質がどれだけ変異した配列を許容できるかに依存しています。これによって、確かめることのできる二つの結果がわかります。

遺伝暗号がトリプレット暗号であるとしたら、(－) と (+) の記号で表記できる二つの突然変異群がなくてはなりません。さらに同じ記号の突然変異体を 2 回同時に挿入しても、変異体のままですが、三番目に同じ記号のものをさらに挿入すれば、相は保持されることになります。私達は、これを証明できたのです。こうして私達は、突然変異の抑制の抑制がもとの突然変異と同じ記号を有していて、同じ記号の突然変異が 3 回起これば、事実、野生型に復帰することを示しました。タンパク質の厳格な配列をもつ必要はない rII 遺伝子の B シストロンのはじめの部域を研究することを選んだということ、そして、その多くが相のずれた配列で生じる、後に鎖終結突然変異体であることが判明するいわゆるバリエーションというものの重大性と意義をクリックが正しく理解したということは、まったくの幸運というだけではなくて、熟慮の賜物でもあったのです。この研究は、遺伝メッセージが三つの単位で読みとられていること、すなわち、それは重なり合わないトリプレット暗号だったことを証明しました。また、遺伝子のかなりの長さにわたって相のずれが生じたことから、暗号というものが、非常に変性の多いもので、無駄な情報がなく、大部分がアミノ酸に対応するトリプレットで構成されていることがわかります。そこには、もちろんまだ理解できていなかった変則的事例もありましたが、私達は、そのときには問題を未解決のままにすることに断固決めました。続く数年間はこれを解決するのに費やされましたが、面白いことには、それぞれの変則的事例に特殊で別個の解釈が必要だったのです。例えば、明らかに抑制された変異体がかがわれるけれども、もとの突然変異体一つだけが単離できる突然変異がありました。これらは、重複変異というもので、(+) 記号のもとの突然変異が重複した地点での (+) と、第一番目の突然変異の重複で生じた第三番目の (+) とによって補正されていたのです。また、アナンド・サラハイは、(0) である塩基アナログ突然変異がアクリジン突然変異を補正できないという仮定にはユニークな

例外があるということから、メッセージの読み取り相を修正するような遺伝子の中に新たな開始点があることを発見しました。

こうした遺伝学研究のほとんど奇跡的な性質を判っていただくことは、大変なことです。実験は簡明で、寒天培養の皿とわずかな試験管と紙切れがあれば十分でした。数百もの実験を同時に行うことができ、その結果は半日やそこらで得ることができました。観察は、ファージが成育したかしないかを 0 と 1 の数字で記録するだけです。バクテリオファージの生存数の単純な観察から、生命系の詳細な分子構造としくみについて、有力な推論が得られたのです。生化学というブラックボックスは開ける必要はありませんでした。けれども楽園というのは、そう易々と訪れないもので、この仕事での最も重要な段階としては、塩基アナログとアクリジン突然変異の正確な相違を理解したことであり、それらの物理的性質についてははっきりした見解を得たことでした。これなくしては、すべての実験が不可解な事柄の巨大な羅列におちいってしまいます。

ブラックボックスは開けねばなりませんでした。いろんなことが、次々と起こったのです。ザメクニク (Zamecnik) とその一派が、生化学的な試験管内でのタンパク質合成方法を開発しました。ホーグランド (Hoagland) はアミノ酸の活性化を発見し、ザメクニクは転移 RNA を発見しました。クリックのタンパク質合成のアダプター仮説は、完全に立証され、物理的に実証されました。タンパク質合成がリボソーム上で起こることは知られていましたが、遺伝子とタンパク質との間をつなぎ合わせる情報の中間体の性質については知られておらず、すべてがリボソーム RNA 自体がやっているのではないかと推測されていただけでした。パリでは、ジャコブ (Jacob) とモノ (Monod) が実験によって、比較的短命の中間体があるのか、それともいくつかのタンパク質は直接 DNA 上で作られるのかどちらかであろうという結論に達しました。莫大な数のタンパク質の合成をすることができる少数の特殊なリボソームが作られるのではないかという、もう一つの可能性も考えられていました。歴史的な議論がなされたのは、1960 年の春、ケンブリッジのキングス・カレッジの私の部屋でした。私は、その時突然、ボルキン (Volkin) とアストラチャン (Astrachan) によって発見されたバクテリオファージの感染後につくられる、少量の新しい RNAこそが、遺伝の中間体として予測される性質を有していることに気づいたのです。特に、この RNA は、宿主である大腸菌 (*Escherichia coli*) の DNA の、それよ

り高い A+T/G+C 比を持ち、大腸菌のリボソーム RNA とも違ったもので、見たところの塩基組成は、感染ファージ DNA とほとんど類似していたのです。当時の深刻な矛盾点の一つはこうだったのです。すなわち、異なる生物の DNA の A+T/G+C 比はいろいろと変動しますが、リボソーム RNA のそれは一定でした。この RNA が、たしかに遺伝子本体の複製であるならば、ありえないことではありませんか。ボルキンとアストラチャンは、その RNA は不安定で、すばやく作りかえられるとも実証していました。このことは、酵素誘導実験の結果を説明するのに本質的なものでしたが、どのようにしてファージ・メッセンジャーが感染後すばやく細菌の全タンパク質合成と置換されるのかを説明できる点が、私達にとっては特に重要なことだったのです。塩基組成こそが、重要な一里塚になりました。さてボルキンとアストラチャンの結果の解釈は、この RNA は、ファージ DNA の前駆物質であるということでしたが、一方しばらくして、スピゲルマン (Spiegelman) は、これは少数の新しいリボソーム粒子が、感染後、ファージのタンパク質を作っている証拠だと結論しました。現在よく知られているように、フランソワ・ジャコブと私は、1960 年の夏パサディナで極めて重大な実験を行い、メッセンジャー RNA の存在をすっかり確信できる証拠を発見しました。私達は、他の説明を排除するために、今日ではその大部分がまったく遠回りと思えるような、いくつもの対照実験をやったものです。

メッセージがリボソームの一部ではなく、リボソームに付け加えられるものであることが理解されて初めて、遺伝暗号は、生化学研究の直接の対象となりました。ニーレンバーグ (Nirenberg)、オチョア (Ochoa)、コラナ (Khorana) の 3 人の研究によって、アミノ酸に対する直接のトリプレットの割当てが、まずランダムな同一ポリマーに結合させることで、次に、特異的に合成した配列を使用することでわかってきました。やがて直接的に、暗号は決定されていき、ナンセンス鎖終結突然変異体についてのみ、遺伝学的アプローチの最後の花が咲きました。それは、C を C' に変化させることにより (つまりそれは、結果として T のようにふるまうわけですが)、ほかの変換をほとんど除外して、G-C → A-T という変換のみを引き起こす、ヒドロオキシルアミンのユニークな突然変異生成の特異性を基礎にした研究です。DNA のうちの一本鎖だけがメッセージを担っているのです。RNA へと複製されていくのはその鎖なのです。これの中に、変異配列があれば、メッセンジャーは突然変異型であり、機能しません。他方の鎖に変異があれば、正常な鎖から作られたメッセンジャーは正常ですが、機

能を持たないメッセンジャーは、その欠損が DNA の複製によってもう一方の鎖にコピーされたときにのみ現れます。鎖終結突然変異体の中でも特徴的な一群であるアンバー突然変異体は、ヒドロキシルアミンで誘発されることが知られていましたので、私達は異なる条件下で生じた、rII 遺伝子の誘発アンバー突然変異のスペクトルを比較する実験を行いました。まず初めに、突然変異をもつファージを、すべての突然変異が温存されたままになるように、その機能が要求されない株で、培養します。それとは別に、同じ突然変異を持つファージを rII 遺伝子の発現が成育に必要とされる株で培養します。メッセンジャーに複製される鎖の中の変化がすぐに発現されて、こうして生じたアンバー突然変異が消失されるようにするためです。同じ場所に再発する多くのアンバーを得るために、何千もの rII の突然変異が解析されました。その結果はとても満足すべきものでした。機能が要求される一群では見いだされない、いくつかのアンバーの場所がありました。それらは、メッセンジャーでの G→A の変換によっているのに違いないのです。したがって、アンバー・トリプレットは、1 個の A を持っていました。しかし、排除的な条件下でいくつかの場所だけが存在しないのですから、アンバー突然変異体は、メッセンジャーの中で C→U の変換によってもまた引き起こされえます。だから、そのトリプレットは U をもっているはずで、したがってその組成は、UA なのです。頭部タンパク質の鎖終結突然変異の研究で、私達は、アラン・ガレン (Alan Garen) の、ホスファターゼ遺伝子の研究同様、アンバーに関連したアミノ酸の決定には突然変異体を利用しました。例えば、アンバーは一段階でチロシンに復帰するけれど、これは塩基アナログの誘発物では引き起こされません。つまり、トランスバージョンなのです。私達はもう一つの鎖終結突然変異群であるオーカー (ochre) 突然変異がアンバー突然変異に変換されることがあり、これは塩基アナログ突然変異で高頻度で生じるけれども、ヒドロキシルアミンでは、生じないことを発見しました。こうして、アンバーは UAG あるいは UAC、オーカーは UAA か UAU、チロシンは U<sub>Apy</sub> か U<sub>Apu</sub> らしいことがわかりました。そして、これらのうち、初めのトリプレットこそが示した塩基の順に正しいことが証明されました。

その頃には、この分野は強力な生化学の基礎を持っていました。それも当然のことといえます。人は、独特な研究の時代が去っていったことを嘆くかもしれないけれど、すべてのことが化学で直接に解決されるようになると、もはや、優れて巧妙な実験をあみだすような必要性はなくなりました。私達は、抑制型

転移 RNA の研究には遺伝学を用いましたが、突然変異の表現型を解析する有力な手段は、遺伝学的解析の効率をかなり高めるという重要性を学んだのです。この場合、抑制型遺伝子とその産物が増幅されるような遺伝学的な仕掛けを用いました。それは今日では、クローニングと呼ばれています。そうすることによって、サンガー (Sanger) が開発した RNA 配列決定の新しい方法が利用できました。私は、フランシス・ジャコブと DNA 複製の研究をして、複製単位 (レプリコン) の仮説を案出し、DNA 複製の条件付きの突然変異体の研究を始めました。

しかしすでに、私の心は、ほかのことに向いていました。1960 年代の初め、私は、生物学の新しい領域を研究しようと真剣でした。そしてまたもや遺伝学と表現型の解析とを組み合わせることで、線虫の研究を開始しました。ほかのところで、私は、簡単に線虫 (*Caenorhabditis elegans*) をどのようにして始め、それでやろうとしたことについて概略を書いています。*C. elegans* は、小さな、自由生活の (寄生しない) 線虫で、研究室で安易に飼えますし、取り扱いが簡単で、また、世代交代が短く、わずかな細胞からなっています。約 300 個の細胞からなる神経系を持っています。発生や行動を変化させる突然変異を単離し、それらをできるだけ詳しく研究して、どのようにして複雑な生物が遺伝プログラムから作られていくのかを解明していくことが、着想でした。私は、その線虫の数千の突然変異株を得、それらを分類し、マップしました。私は、線虫の全解剖図を電子顕微鏡の連続切片によって、再構築する企画を始めました。多くの人はこの仕事をまじめに受け取ってくれませんでした。心優しい批評家達も、あまりにも長期的研究にすぎ、私は 20 年先にやるべき研究に無茶して手をつけたと考えました。しかし、もちろん、20 年間先のことを敢えてして、ほかの人が 20 年も待たなくてもよい、先駆になる人も必要なのです。成功する人は成功するし、成功しない人のことは誰にもわかりません。

私と共に線虫の研究を手伝ってくれる人も現れて、私達は、他の方面からの仕事、特に線虫が極めて重要な貢献をしている分野で、ある筋肉の分子生物学についての仕事を開始することができました。ジョン・サルストン (John Salston) は、ある有能な学生が始めた研究を受け継いで、線虫の完全な細胞系統を決定しました。遺伝学だけでどこまで到達できたでしょうか。少なくともいくつかの体系では、幅広い遺伝学的な論理体系は、線虫の細胞系統の突然変異体や性決定で利用された方法が役立ちそうです。しかし、あらゆるものをあ

らゆる人にとって変えてしまったものは、新しい遺伝学の発展なのです。

1970年代半ばから、DNAクローニングと配列決定という二つの技術の発展が、生物学研究の全分野に波及していきました。線虫の筋肉の遺伝学の研究も、その遺伝子をクローンし、構造を配列決定で解明できれば、分子レベルでできることがとても早い時期に私達にはわかっていたのです。ジョン・カーン（John Karn）とサンディー・マックレオド（Sandy MacLeod）の二人が、線虫のミオシン遺伝子をクローンしたとき、私達は実際突然変異体を使用することによってその遺伝子を見つけ出し、かつ、正しい遺伝子が発見されたことを証明したのは、満足すべきことでした。初めのうち、このアプローチに対する抵抗もいくらかはありましたが、分子遺伝学の新しい方法が生物学研究の全分野に普及して、線虫の研究は、多くの人々によって、だんだん大きな国際的影響を持つようになりました。

線虫の研究は、ファージの研究とはとても異なる体験でした。ファージの遺伝学では、考えていることがすぐに実験の実施にもっていけるし、そのためモデルと実験の構想の巧妙さが高く賞賛されました。明らかに才気煥発の華やかさがあつたので、ほかの研究が凡庸に思えました。それはまさに、若い科学者にふさわしい主題でした。一方、線虫の研究は、重々しい企画で、いろいろな長期的かつ戦略的な判断（私はそれを決断とは呼ばないのです）を必要とし、すぐに報いられることはほとんどありません。かなり危険性も伴う研究ですが、それでもずっと堅実な性格のもので、中年の世代の私に合っていました。ときには、頭脳的な遺伝学的実験も必要となりましたが、最も大切なことは、持続する力と忍耐ということだったのです。

話が終わりになってきました。新しい遺伝学は、生物学に革命を引き起こそうとしています。それは意義深い革命です。古典的な実験遺伝学では、私達は、突然変異対立座を見つけることでのみ野生型遺伝子を特定できたのですし、遺伝子を組分けし、マップするには交配実験に頼りきっていました。生物学の実験的研究全体が、遺伝子産物の機能の研究にゆだねられていました。今日では、すべては違ってきています。つまり、クローニングすることで遺伝子を同定し、配列決定することで遺伝子を性格づけています。生物の世代交代から自由になり、もはや遺伝配列を読み取る道具として生物を利用することはありません。それを直接やれるようになったのです。DNAが手に入れられるどんな生き物をも研究できますし、遺伝解析は、今では人類を含むすべてで可能です。ヒト・ゲ

ノム・プロジェクトとして知られるものの主たる理由は、それが現在可能だからであり、協力してやれば、より効率的にできることだからです。

しかし、この新しい仕事で最も重要なことは、それが、生物学的解釈のパラダイムをまったく変えてしまうのではないかということです。私達の解釈は、ほとんどメカニズムに頼りきってきました。私達は、このメカニズムがどのように機能するかを見つけ出すのは得手なのですが、それらの複雑な集合体を解析したり、その構成を理解したりするのは不得手です。これは、特に、自然選択による進化をとげたもの、また、機会ごと増加してふくれあがってきた生命系によくあてはまるといえましょう。注意深く研究すれば、設計者の理論的意図がわかってくるような人工物の組織とは異なっているわけです。生物をそのゲノムから、いわばその内側から研究していくことで、新しい観点が生まれるでしょう。私達は生物をそのゲノムで演算することが可能であるのか問いかけることができます。私は演算という言葉ができるだけ広い意味で使いました。つまり、私は、一方でゲノムが入力され、他方で生物が出力されるという自然の演算のシステムとして、生物を考察しているのです。これを成し遂げることは、完全な理解を得ることに等しいでしょうが、そうはいつでも、何らかのものすごい方程式を用いてできるのではなく、今わかっている生物学的知識の中にすべてを埋め込んでいくことで、なしとげられるのだと思います。これが、遺伝学の研究課題とは言い切れないにしても、宣言、と申しておきましょう。

私は、遺伝学は天文学のようになって、今では私達は、日々の実験的科学の実践を行っているというよりむしろ、胸躍る発見の航海に出ていると先日思ったのです。遺伝学の天体には、まだほとんど天体図がないようなものです。天文学では、非常に離れた物体を見るときに、私達が見ている光は、こちらに到達するまで長い時間がかかっているのです、私達は、時間を遡って観察することができます。天体望遠鏡は、天体の太古をさぐるクロノスコープになっています。私は、現在、配列を観察することに時間を費やしています。つまり配列とはシンボルの流れで、その多くは生物の現在の構造と機能の意義を有しており、残りは、おそらく意味がなく、遠い過去の遺物なのでしょう。私達が、これらを研究すれば、太古の生物の遺伝子を観察することになるでしょう。遺伝学の顕微鏡は、遺伝子の太古をさぐるクロノスコープになりうるのです。生物のゲノムは、生物が現在利用している遺伝子のライブラリーとなっているばかりでなく、過去を記録した莫大な情報をも含んでいて、両方ともに遺伝子の研究に



よって説明され理解されることができるようになるのは、誠に理にかなっていると見えましよう。