

分子生物学と発生

※渡辺敦光

はじめに

人の卵子は直径200 μ でやっと肉眼で見ることの出来る大きさである。それと何億といううちのたった1個の精子と受精した後、約10ヶ月後に2~3kgの新生児が誕生する。人の場合と同様に、カエルでもウシでもウマにおいても受精という現象は変わりなく、また発生の過程においてもそれ程大差はない。人の卵子が人となり、カエルはカエルにと、一見あたりまえに見える現象ではあるが、その複雑な過程を追って行くと神秘性だけが残されることに気付く。だから1個の卵子と1個の精子の働きにより、どうして親に似た姿になるのだろうかという単純な、子供じみた疑問が何時までも、一般の人々より一層強く発生学者達にまつわり付いて離れようとしないのである。最近では単に発生学を本職にしている人だけでなく、化学者や、物理学者もまた数学者でさえもが、「卵がどうして親になるのか」という問題に対して取り組み始めている。

発生とは「遺伝子の発現の機構」の問題であると言われている。すなわち卵の受精に始まり、1個体が完成するまで、その道筋のすべてに遺伝子が働き、人は人に、カエルはカエルにと方向付けられる。もっと細かな形態について、例えば目の色とか髪の毛の形がどの様に次の代に伝わるのか、その機構はどうかを考える時、これが遺伝学となる。一方多くの世代を経て累積される遺伝形質の変遷を系統的に追求するときは進化学となる。この様に考えると生物学のあらゆる分野が、もとを正せば遺伝子の作用に基

礎を置く生物現象を取り扱つかっていることになる。個体または群集のレベルで生物現象を考える生態学でさえも、遺伝子の作用にさかのぼって解釈することが可能であろう。

ここでは、下等生物で判明した遺伝子の発現機構を中心にして、それを基礎にした発生の仕組みを少し触れてみたい。

遺伝子

メンデルはエンドウマメで、ある形質が子孫に伝わる現象を観察し、遺伝子なるものを仮定した。モルガンはショウジョウバエの遺伝の研究から、染色体上に配列している遺伝子の存在を証明し、遺伝子地図を作成した。最近では遺伝子の実体とその作用機構が判明して来ている。

現在ではすでに教科書的となってきているが、細胞の核の中に存在する核酸、特にデオキシリボ核酸(DNA)が遺伝子であることがわかっている(細胞内の発電所であるミトコンドリアの中とか、緑色植物のクロロプラストの中にもDNAが存在し、独自の増殖を行うことが知られている)。今から約10年前、丁度著者が大学に入学した頃、分子のレベルで生命現象を考えようとする時代が来ていた。ワトソンとクリックや、ウイレンスン達により1950年代の初期にすでにDNAの模型が提出されており(彼等は1960年代にノーベル賞を受賞した)、かなりの事が解かれつつあった。

1960年代の初期においてでさえ、著者らがDNAだの、RNA(リボ核酸)だの言ってい

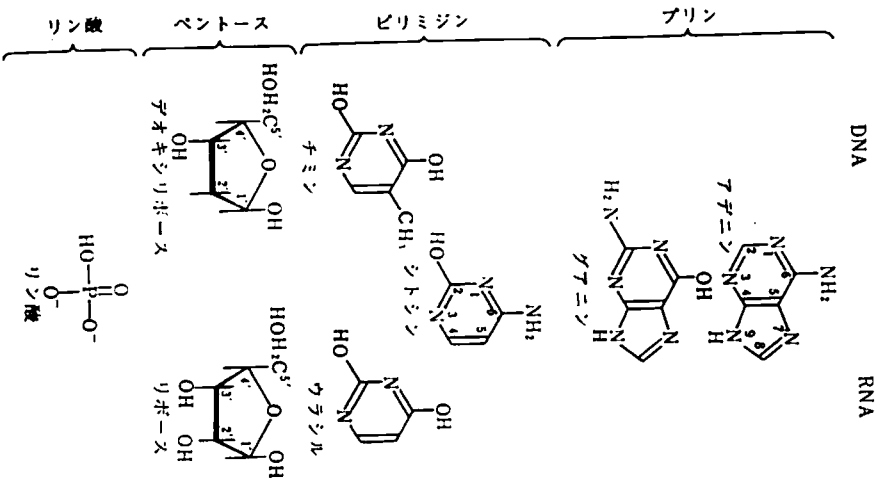
ると、それは本当の意味での生物学ではないと古い人々から言われた経験がある。ほんのこの10年たらずの進歩が生物学を完全に塗り換えたことを思うと、全く驚異に値する。この分子のレベルで生命現象を考えようとする学問分野(分子生物学、分子遺伝学、等々)から多くのノーベル賞受賞者を出したことも、この10年間の生物学の巨大な歩みを示している。当時生物学でないと言われていたこの学問も、現在では主流となり、古い頭の持主達、すなわちDNAや、RNAは生物学ではないと主張していた人々でさえも、彼等の講義の中で夢中になってその話を引用している。これ程DNAやRNAはポピュラーになって来た。

話は横道に逸れたが、細胞の核の中には一定量のDNAが含まれており、このDNAが遺伝子であることがいろんな方法で確められて来ている。その1つは肺炎双球菌の例である。この菌類は通常多糖類から出来ている莢膜を持っていて、病源性である。病源性のないものには莢膜を持たない。この莢膜は肺炎の毒性に関係しているのだから、莢膜を持たない菌をいくらネズミに注射してもネズミは肺炎では死なないがこれに莢膜を持つ殺した菌と一緒に注射するとネズミは死んでしまう。そして死んだネズミから肺炎双球菌を取り出すと、莢膜を持った生きている菌が分離された。この実験を死菌でなく、今度は死菌からのDNA抽出物と莢膜を持たない生きた菌と一緒に注射してやると、やはりネズミは死んでしまった。この場合でも莢膜を持った生きた菌が現われた。この実験事実は死んだ莢膜を持った菌のDNA分子が莢膜を持たない生きた菌の中に取り込まれ、そのDNA分子が働いて新しく莢膜を持つという性質に転換が行われた事である。その働きの本質は莢膜を持つ菌体のDNA分子そのものであることを示

している。

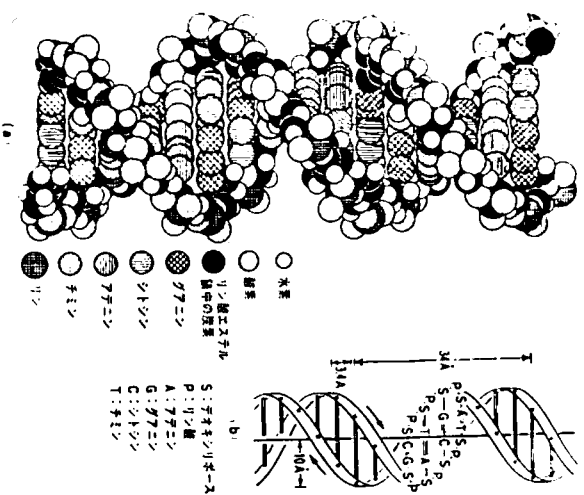
もう一つの例として、ファージの感染があげられる。ファージのDNAをアイソトープの P^{32} でラベルし、蛋白質を S^{35} で2重ラベルを行う。DNAにはリン酸基を持ち(第1図)、蛋白質を構成しているある種のアミノ酸がSを持っているのでこのことは可能である。この様にラベルされたファージを大腸菌に感汚させる。ある程度たった後に、まわりにあるファージ粒子を除き、大腸菌を外膜の部分と内部の部分に分け、そのどちらにどの様にラベルされた物質が存在しているかを調べた。すると内部に存在するラベルされた物質は P^{35} が大部分であり、菌体内に入らず膜の部分に残っているものには S^{35} のラベルが見られた。電子顕微鏡の観察はやはり同じ結論に達した。以上の事は遺伝子の本質がDNAである事を示している。

ではDNAはどのような分子の単位を持ち、どのような構造を取るのであろうか? DNAは遺伝子であるのでさぞかし複雑な物質で、しかも多くの化学成分で作られているに違いないと考えられる。しかし「アツと驚く為五郎」ではないが、4種類の塩基を持った、4種類の単位の組合せに過ぎない。4つの塩基とはアデニン(A)、グアニン(G)、チミン(T)、それにシトシン(C)である。そのそれぞれの塩基に糖であるデオキシリボースとリン酸が付いて、各単位を作っている。アデニンに糖が付き、3個のリン酸が結合したものはアデノシン3リン酸(ATP)と言って生体内のエネルギー源でもある。DNAでAとT、GとCとの比率が同じであることと、各塩基にそれぞれ、糖とリン酸結合であるということを基礎とし、それにX線回折の技術を使用して、前述したワトソン等によりDNAの構造が第2図の様に決められた。DNAは2重のラセン構造から成り、2本



第1図 DNA及びRNAの化学式

のラセンの糸はそれぞれAとTは2ヶ所で、GとCは3ヶ所で水素結合を介して結ばれている。1本のDNA糸の上のA、T、G、CはT、A、C、Gが結合して新たなDNAが複製される(第3図)。



第2図

Watson-CrickのDNA分子モデル (b)に於けるラセン構造の「チミン」は黒・グ・灰の「リボース」を示し、横段は塩基間の水素結合、縦線はラセンの中心軸であり、(a) (M. F. Foughelman et al., 1955; M. H. F. Wilkins, 1960)

高等生物においても基本的には遺伝子がDNAがあることには変わりないが、微生物と異り、蛋白質とDNAから出来た染色体という構造をとっている。この染色体の中でどの様にDNA分子が配列されているのかという構造的な面では残念なこと但现在のところ仮説は多くあるが、充分解かれてはいない。

アミノ酸の暗号解説

ところで遺伝子中に組込まれている情報はいかに発現されるのだろうか。DNAの複製と遺伝情報の発現という2つの働きは、お互いに切っても切れない関係にある。例えばDNAを複製しようとする場合に「複製するぞ」という情報が伝わらねばならないし、そしてその結果としてDNAを複製するための色々な酵素を作るための情報が流れ、酵素が作られることにより、2重ラセンがほどこけて、2組のDNAのセットが作られる。ある酵素を作るということは遺伝情報の発現の機構であり、その結果複製されるわけである。

遺伝子の発現、ここでは一定のアミノ酸配列をもった酵素がどの様にして細胞内で合成されるかについて述べてみよう。自然界の蛋白質はL型のアミノ酸20種類から出来ていることにする。DNA上の塩基が何等かの方法でアミノ酸の配列を定め、特定の蛋白質を作るという仮定をまず信じてもらうことにする。そうするともし4つの塩基がそれぞれ1つずつのアミノ酸に対応すると仮定する。そうするとたった4種のアミノ酸の配列しか指導できないことになる。次に2文字の塩基が1組になって1つのアミノ酸の場所を定めるとすると、AG、AC、などで4²の組み合わせが可能であり、16種のアミノ酸の配列を指導することが出来るが、まだ4種が不足する。今度は3文字の塩基、例えばCAT、GATとかが1つのアミノ酸に対応すると4³で64通りがアミノ酸に対応することとなる。しかし1対1の対応関係だと約40種以上が余るわけである。以上の3つの仮説のうちで種々の実験で、特に人為的に合成された塩基配列のわかったDNAの小片を用いることによって、3文字の塩基が1つのアミノ酸に対応することが証明された。第1表はクリックにより

作られた暗号解読表である。これはあとの説明でわかるようにDNAでなくRNAを基準として書いてある。第1図で示したようにRNAの場合、Tの代わりにU(ウラシル)が入り、構造的には5'の位置の-CH₃が-Hに変わったもので糖は2'の位置に-OHが入っただけの違いがある。この表では第1番目の文字、第2、第3と次々に読んで行く。例えば第1番目の文字がUで、第2文字がU、第3文字もまたUであると、UUUという組み合わせが出来る。これはフェニールアラニン(Phe)というアミノ酸に対応する。ある種のアミノ酸1種は2組の3文字が対応し、あるものでは1組のみ、時には何も対応しないで蛋白質の合成の終了を示すものもある。

第1表 遺伝子暗号表 (Crick, 1966より)

		第2番目文字					
		U	C	A	G		
第1番目文字	U	UUU } Phe UUC } UUA } UUG } Leu	UCU } UCC } Ser UCA } UCG }	UAU } Tyr UAC } UAA } OCHRE UAG } AMBER	UGU } Cys UGC } UGA } ? UGG } Tryp	U	C
	C	CUU } CUC } Leu CUA } CUG }	CCU } CCC } Pro CCA } CCG }	CAU } His CAC } CAA } GluN CAG }	CGU } CGC } Arg CGA } CGG }	U	C
	A	AUU } AUC } Leu AUA } AUG } Met	ACU } ACC } Thr ACA } ACG }	AUU } AspN AAC } AAA } Lys AAG }	AUU } Ser AGC } AGA } Arg AGG }	U	C
	G	GUU } GUC } Val GUA } GUG }	GCU } GCC } Ala GCA } GCG }	GAU } Asp GAC } GAA } Glu GAG }	GUU } GUC } Gly GGA } GGU }	U	C
						A	G

ヘモグロビンの合成を指導する遺伝子は、430近い塩基の配列をもっているが、単にその中の1つが入れ替わっているだけで、悪性の貧血となる場合が知られている。この病気はアフリカの赤道付近の現住民において知られている（鎌形赤血球症）。一般に正常な場合の赤血球においては球形をしているが、この病気の人の赤血球は酸素が不足すると鎌形になるのでこの様な名称がつけられている。日本にも類似の病気があり、両者は同様に遺伝病である。正常な成人のヘモグロビンは2本の α 鎖と2本の β 鎖から出来ていて、それぞれアミノ酸の配列まで決定されている。前者は141個のアミノ酸から、後者は146個から出来て、正常なものの β 鎖ではアミノ酸はバリン (Val) ヒスチジン (His) ロイシン (Leu) スレオニン (Thr) プロリン (Pro) グルタミン (Glu) グルタミン (Glu) リジン (Lys) の順で並んでいる。しかし鎌形赤血球の場合は Val - His - Leu - Thr - Pro - VAL - Glu - Lys であってグルタミンがバリンと入れ替わっている。またある別の貧血の場合には Val - His - Leu - Thr - Pro - LYS - Glu - Lys と同じように6番目のアミノ酸が入れ替わっている。第1表のアミノ酸の暗号表と比較してみると、グルタミンのコードはGAA、またはGAGで、バリンはGUU、GUC、GUA、GUGで、リジンはAAA、AAGである。GUUまたはGUCを除

第4図 グルタミン、バリン及びリジンの塩基対の暗号表(クリックより)との対応

バリン :	GUA、	GUG、	(GUU、GUC)
	↑	↑	
グルタミン :	GAA、	GAG	
	↓	↓	
リジン :	AAA、	AAG	

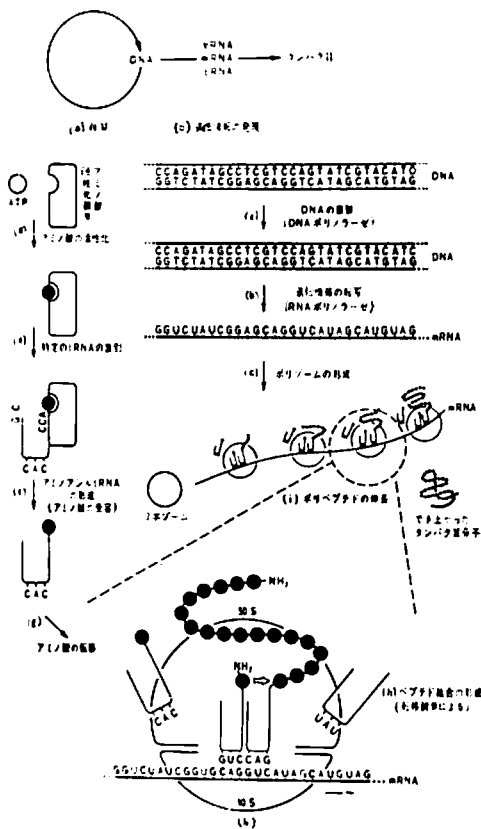
いて考えると、第4図で示すようなAがUに替ることでグルタミンがバリンに、GがAに替ることでグルタミンがリジンに替る。たった1個の塩基の配列の差が、アミノ酸の配列に影響し、貧血という大変な病気を起す原因となってしまふ。人の細胞の1個の中には1mのDNAの糸があると考えられている。この1mもあるDNAでも、誤った複製はされず、誤った読み取りをも行わない。またウイルスの場合においては、約20分間に数百倍にも増殖し、人間の考えるような時間のレベルや正確さにおいては理解出来ない現象である。天文学的数字とよく言われるが、生命現象の可能性を考えると、例えば1mもあるDNA上の塩基の3文字の組合わせ可能度、それに対応する蛋白質の種類は、と考える時、天文学的な数字ではなく、まさに生物学的数字と言い換えても言い過ぎではない。

遺伝子の発現による蛋白質の合成及び調節

DNA上の3文字が何等かの方法でアミノ酸の配列を定める事を前に述べたが、ここでは1体どのようにして遺伝情報が蛋白質の構造を支配するかについて今度は考えてみよう。

DNAの中に含まれた遺伝情報は2重らせんの糸の1部がほどけて露出すると、DNA上の塩基に対応して、RNAの塩基を作る単位が配列する。すなわちDNAのコピーがRNAに取られるのである。塩基の対応はAに対してU、Gに対してC、Cに対してGと言うことになる。この読み取られたコピーは伝達RNA(英語で messenger RNA と言い、mRNAと略す)と呼ばれ、この段階を転写段階と称している。DNA上の遺伝情報を受け取ったmRNAはDNA上から分離され、細胞質内にある蛋白質合成の場、すなわち、リボソームの上に行き、細胞質の中に存在する可溶性RNA(sRNAま

たは (tRNA) により運ばれて来るアミノ酸を mRNA 上の 3 文字に従って (第 1 表) 次々に並べペプチド結合を作り、蛋白質が合成される (第 3 図)。



第 3 図 DNA の働きと蛋白合成の模式図 (岡崎による 1967 年)

この読み取りが行われる場合、DNA 系の上にあるすべての遺伝情報が同時に読み取られるのではなく、細胞の種類に従って、卵の発生に従ってある特定のもののみが読み取られる。前述した赤血球の場合には特にヘモグロビン蛋白質の遺伝子が、昨年述べた水晶体ではクリスタリン蛋白質合成のための遺伝子が主として読み取られている。このことは、細胞ではある特定の遺伝子のみが活動するように調節する機構があることを示している。

またファージが出て来るが、それらの場合大腸菌に感染するとすぐに DNA の合成に必要な酵素をまず作り、その酵素の働きにより DNA が合成され、それが出来あがってしまう頃、鞘を作る蛋白質が合成される。このようにして、完成したファージが 20 分で 200 個以上作られるのである。

大腸菌においては培地にガラクトースという糖を入れてやるとガラクトシダーゼというその糖を基質として酵素反応を行う酵素が新しく出現する。培地からガラクトースを除いてやるとその酵素の合成は停止する。この実験がもととなって、遺伝子には構造遺伝子と調節遺伝子の別があって、On にして mRNA を合成したり、止めたりするような仕組みがあるということが解って来た。

またある場合には出来あがった蛋白質は電気回路でいうフィードバックによりある蛋白質の合成を抑える事も可能であり、直接遺伝子まで達しないで、調節を行っていることも考えられる。

受精における調節

調節の機構の大部分は下等生物で得られたものであり、高等生物、特に受精に始まる発生の過程で、分化は細胞質の因子に起因していると

考えられている。以下で受精及び細胞質因子の調節について考えてみよう。

まず第1に受精という現象が卵にどのような変化をもたらすかという点、精子の卵への侵入は丁度フアージが大腸菌の中に入って行く過程と似ている。精子の卵への侵入は、核物質のみで、殻の部分は卵の表面を被う原形質膜に組込まれるらしい。1匹の精子が侵入するともう他の精子の侵入は妨げられる。これは精子のDNAと卵のDNAが受精により2nになるということで、3n、4nとならないような自然な知恵であるかもしれない。

受精による次に大切なことは卵内容物の再配列があげられる。イモリやカエルの場合、精子の入った反対側の表層部分が移動し、周囲の細胞質よりも少し明るく見える部分が現われる。この部分を灰色新月環といって分化の進行に重要な役割を果たす。受精後、この部分を切り取っておくと卵割は進行するが、のう胚の時期となっても陥入は起さない。そこで灰色新月環の部分を切り取り、別の個体の灰色新月環の反対側に移植してやると頭を2つ持った個体となる。これは表層部分のみに存在し、のう胚形成を促進させるような物質がこの部分に局存在していることを証明している。このような例は両生類に特異的ではなく原索動物のホヤにおいても知られている。受精のことは一応おき、続けて細胞質の不均一性について述べて行こう。ツノガイの受精卵では第1回の卵割直前に静極で卵の1部が膨出して(極葉)、卵割が起るとき、この極葉は特定の割球に引き込まれ、次の卵割時に再び現われて来る。この極葉の部分を除いて発生を続けさせると、ある種のRNAの合成が正常に起らず、かつ顛頂器官とか繊毛環後部を欠いた胚が生ずる。この現象は形態的な面ですでに今世紀の初期にわかっていたことである

が、RNAの合成等の問題、特に細胞質因子による遺伝情報の発現機構の問題を解くために再びクローズアップされて来た現象である。クシクラゲ類では4回目の卵割で生じる16細胞のうち8個は大割球で、8個は小割球である。この小割球を1個以上除くと、これから生じるクシクラゲでは正常には8列あるクシの列が除いた数だけ消失する。またウニにおいても16細胞期になるとやはり同様に小割球が静極にあらわれる。この場合は大割球のみを発生させてもこの胚形成は起らない。これらは多かれ少なかれ受精と同時に卵自身の物質分布に局部的な差が現われることに原因があると思われる。卵そのものは未分化ではあるが、あとでの遺伝子活動の発現調節に細胞質の不均一分布が関係することを考えさせる。以前に主張されていた前成説とは別の観点に立って、現在では細胞質の不均一性という立場での前成説が注目されつつある。すなわち、発生の過程での遺伝子の調節は、受精と同時に起る卵物質の再配列であると考えられる。この細胞質の分布の差がDNAの働きをどのように調節しているかは不明であるが、今後解明されなければならない重要な問題の1つである。

細胞質因子が遺伝子を調節している事を証明する実験として、イモリの場合、2卵割以前に灰色新月環を両方に含むようにして一方のみに核が含まれるように分けると、核を持つ細胞質は卵割が進み、16細胞期に達した時、核の1つを核を持たない方に移してやると、未だ卵割をしていない方でも卵割を開始し、正常な胚に発生する。このことは16細胞期に進んだ胚の核の遺伝子でも変化を受けていないことを示している。このことをもっとはっきり示す実験がXenopus というアフリカ産のカエルで行われている。泳ぎ始めたオタマジャクシの腸上皮の

細胞の核を、核を除いた未受精卵に移殖すると、カエルまで発生することが出来るし、Rana というカエルの1種では始原生殖細胞からの核を未受精卵に移殖してやると完全なオタマジャクシになる。

以上は受精により卵物質の配列が変り、それにより、胚の各部位に遺伝情報の発現の差が現われる可能性について述べた。フアージが感染すると大腸菌の代謝が変ることを前述したが、卵の場合も同様で受精により、代謝のパターンが変って来る。すなわち新しいタイプの分子の出現と、リボソームにおける蛋白質合成装置の活性化が起る。受精により、新しくmRNAの合成も起るが、これは主にのう胚期以後に使用される場合が多く、のう胚期以前は卵形成の過程で作られていて、不活性のまま保留していたmRNAが受精と同時に活性化して機能を發揮するのであろうと考えられている。

おわりに

やっと受精と発生の初期の過程まで進んで来たが、人の卵子が人になったり、カエルの卵がカエルになるという常識的な現象も根本的には何もわかってはいない。分子生物学の発達には現今、確かに目ざましいものがあるが、鉦脈の1つを探しあてたに止っていて、生物学の将来に対しては暗中模索の状態である。かりに分子のレベルまで多くの生命現象が還元されて解かれたにしても、それらを再構成して始めて解明されねばならない現象もあるのであろう。すでに卵を単に擦りつぶして、問題を解決する方法

も行きずまりを感じざるを得ない。すなわち生物体には「形」というものがあり、「形」を離れては考えられない生命現象がある。今後の課題としては、分子生物学的な手法でいかに「形」をとらえながら進んで行くかということである。

謝 辞

本稿の御校閲と温やかな御助言と御批判を賜った九州大学理学部生物学教室の川上泉教授に謝意を表する。

文 献

1. 分子生物学関係

柴谷：生命の探求、中央公論社（1966年）
吉川他：遺伝 岩波書店（1967年）
ワトソン：遺伝子の分子生物学 東京化学同人（1968年）
イングラム：生体高分子の生合成 “（1967年）

2. 発生関係

林：卵はどうして親になるか 岩波書店（1969年）
イバート：発生 岩波書店（1967年）
ワディントン：発生と分化の原理 共立出版（1967年）
遠藤他：発生と分化 岩波書店（1966年）
ハリンスキー：発生学 岩波書店（1969年）