



DNA物語 (15)

2010年11月号に掲載した第8回のDNA物語で、フランスのパスツール研究所のジャコブ (François Jacob) とモノー (Jacques Lucien Monod) らが、大腸菌の β ガラクトシダーゼという乳糖を分解する酵素の遺伝子の働きを研究中に、遺伝子 (DNA) からタンパク質ができる際には、Xという未同定の物質が関与しているという考えに至り、そのXが、ちょうどその頃ヴォルキンとアストラカンの見いだした「DNAに似たRNA」ではな

いかということから、メッセンジャーRNAと名付けられたという経緯を述べました。今回は、時系列的に少し遡りますが、ジャコブとモノーらの研究者がどのようにしてそのような考えに至ったのかということを説明します。そのために、当時彼らが行なった研究で、遺伝学・分子生物学の発展の歴史の中で非常に重要な位置を占める「 β ガラクトシダーゼ遺伝子の発現とその制御機構」についての研究の概要を述べます。

ジャコブとモノーらは、当時「適応酵素」と呼ばれていた β ガラクトシダーゼがどのように作られるのかに着目しました。この酵素がどうして適応酵素と呼ばれてい

たかと言いますと、大腸菌は培地に乳糖がなければβガラクトシダーゼを作りませんが、培地に乳糖を与えると直ちにβガラクトシダーゼを作って乳糖を分解して摂取することがわかったためです。つまり、見かけ上、βガラクトシダーゼは乳糖があるかないかという状況に適応して作られる酵素のように思われたのです。そこでジャコブとモノーらは、大腸菌がどのようにして状況に適応するのかということを解明しようと試みました。そのために彼らのとった戦略は、大腸菌のいろいろな突然変異株を分離し、それらを遺伝学的・生化学的に詳細に解明するというものでした。つまり彼らは、多数の「ペトリ皿」【コッホの弟子であったドイツ人のペトリ (Julius Richard Petri) が考案したとされる直径10センチほどの蓋付きの円形のガラス容器。通常シャーレとも呼ばれ、培地を寒天で固めて使用するために用います】を使用し、いろいろな糖の誘導体、および、与えた糖が分解されれば色の変わる色素を加えた培地 (図1に例を示します) を使うことによってこの問題に挑戦したのです。そして、分離した膨大な数の突然変異株とそれらのかけ合わせによる遺伝学的解析結果から彼らは、「遺伝子の中には他の遺伝子の発現を制御する遺伝子がある」という驚くべき結論を導いたのです。

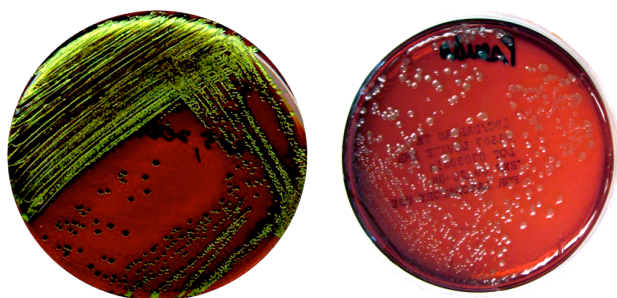


図1：大腸菌の乳糖を利用できる株とできない株

培地にエオシンとメチレンブルーという二つの色素を加え、乳糖のみを糖として培養する (EMB-乳糖培地) と、野生型の大腸菌は乳糖を分解できますので、金属光沢をもった青黒いコロニーを生じます (左)。しかし、突然変異によって乳糖を分解できなくなりますと、コロニーは無色透明になります (右)。ジャコブ・モノーらはこのようにして分離同定した多数の突然変異株を用いてさまざまなかけ合わせを行い、その結果を解析したのです。

ジャコブとモノーらの行なった各種の実験から得られた結論であるラクトースオペロン (オペロンとは、特定の働きに関連した一つ以上の遺伝子をもち、遺伝子の発現を調節する仕組みを含んだ機能の単位) の構造とその働きを概略を示しますと図2のようになります。この図は、培地中に乳糖のある時とない時で何が異なるのかということに焦点を当てて説明を簡略化したものであり、そのもっとも重要な点は、リプレッサー遺伝子という他の遺伝子を制御する遺伝子の存在を予測したことです。後年、実際にリプレッサータンパク質が単離され、この考えの正しかったことが実験的に証明されました。最初

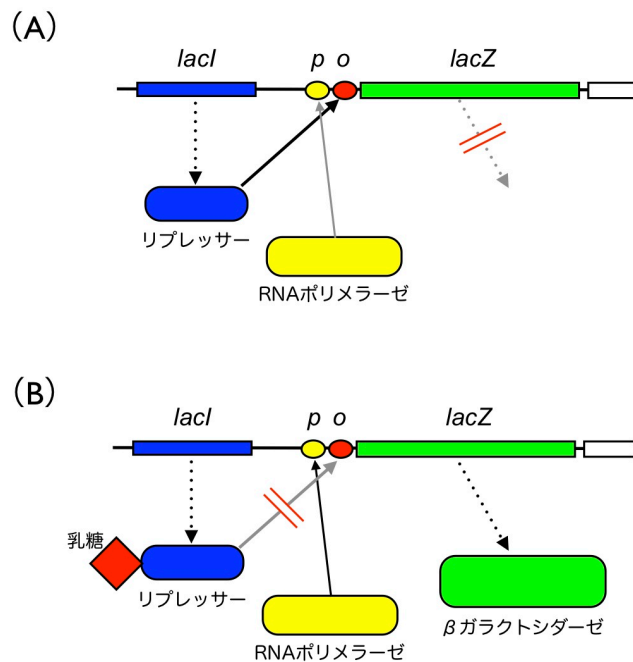


図2：大腸菌のラクトースオペロン (簡略化したもの)

図は、大腸菌の乳糖分解酵素であるβガラクトシダーゼについて行われた一連の遺伝学的な実験の結果得られたものをまとめたものです。βガラクトシダーゼを作る遺伝子 (*lacZ*) にはオペレーター (作用子) と呼ばれる領域があり、培地中に乳糖のない時 (Aの場合) は、ここに*lacI*と名付けられた遺伝子から作られるリプレッサーと呼ばれるタンパク質が結合する結果、*lacZ*遺伝子の転写が起りません。しかし、培地に乳糖を加えると (Bの場合)、乳糖からできる化合物がリプレッサーに結合して不活化し、その結果*lacZ*遺伝子の転写が起り、βガラクトシダーゼが作られるのです。

にジャコブ・モノーらが考えたラクトースオペロンの説明図はほぼ図2に示したものと同じでしたが、その後、グルコース (ブドウ糖) が存在すると、たとえ乳糖を加えてもβガラクトシダーゼは作られないことがわかり、実際にはこの図に示したよりもさらに複雑な系であることがわかりました。

このようにしてその働きが解明されたラクトースオペロン (ジャコブとモノーらは1965年にノーベル医学生理学賞を受賞) ですが、その後の研究から、このオペロンの働きを利用した応用例が多数生まれました。特に、DNAの人工的な繋ぎ換えができるようになると、*lacZ*遺伝子を他の遺伝子の発現調節領域に結合させ、その遺伝子の発現量を簡単かつ定量的に測定できるβガラクトシダーゼの活性に置き換えて測定することや、βガラクトシダーゼで切断されると水に不溶性の化合物を遊離して青色を呈するX-galという特殊な糖の化合物を利用し、特定の遺伝子の発現領域に結合させた*lacZ*遺伝子が生体内のどの部位で発現するかを、X-galから遊離する化合物の青色を目印として観察するなどという応用例は、いろいろな生物の遺伝子の作用を調べる上で極めて有効な方法だったのです。