DNA における塩基分布の不均一性について

——その普遍性と起源および生体機能上の意義——

山 岸 秀 夫*

1. はじめに

遺伝情報が DNA 上の塩基配列の中によりこまれていることはすでに周知のことである。ところですべての DNA は二本鎖である限りほとんど例外なくプリン塩基とピリミジン塩基とのモル比 (A+G/T+C) は 1 である。しかし AT 対と GC 対との相対的な比は生物種によってそれぞれ固有の値を示し、たとえばバクテリアの場合、種によって G+C 含量およそ 25% から 75% 位までのひろがりを示す。バクテリオファージの場合にも同様なひろがりを示すが興味深いことに、進化的にいわれる高等生物といわれるものになるにつれてひろがりの巾がせばめられてきて、哺乳動物の場合には大体 42% 前後の値をとる。

DNA の G+C 含量は CsCl の平衡密度勾配遠心法で測定することができる。すなわち CsCl の溶液を拡散と沈降とが平衡状態に達するまで遠心力の場におくと密度勾配を形成するので、DNA をこの中にいれておくと DNA はその密度に対応した位置に明確なバンドを形成する¹⁾。その後このようにして見出された DNA の浮遊密度 (ρ) はその DNA の G+C 含量と密接な関係を持ち ρ は G+C の一次関数として近似されることが確立された。ところが G+C 含量において広いひろがり示す細菌 DNA も一つの種の DNA について調べてみるとたとえ分子量を 10^6 位 (1700 塩基対相当) の小断片にして調べてみても CsCl 中でのバンドのひろがりはかなりせまくそれぞれの小断片の間での有意義な G+C 含量の差をみとめることができなかった^{3,4)}。CsCl 法によって測定される密度は $\pm 0.001 \text{ gcm}^{-3}$ の範囲まで正確に測定され、これは G+C の差にすると 1% に相当するが、これは DNA 分子がかなり高分子であって拡散が少なく一成分系の場合のことである。小

断片になると DNA 分子自体の拡散が大きくこのことを考慮すると G+C 含量の分布の標準偏差 (σ) が $\pm 3\%$ G+C 以下である場合には G+C 含量の有意な差を検出することは不可能であった。いずれにせよ当時の結論としては、細菌およびファージ DNA 上での塩基配列はむしろ統計学的に randomness からあまりはずれておらず均一な分布をするというのが定説となり、ごく最近にいたるまで十数年以上にわたって信じられてきたことである。

Sueoka と Freese は以上の事実を説明するためにそれぞれの種の平均的な G+C 含量というものは GC 対と AT 対との間の相互変換の種に固有な速度の平衡関係によって定まるという仮説をたて、平衡状態に達した状態での G+C 含量を次の式によって表わした。すなわち、

$$G+C \xrightleftharpoons[u]{v} A+T \text{ とすると } G+C = \frac{v}{u+v}$$

ところで遺伝物質である DNA の塩基組成とその表現型である蛋白質のアミノ酸組成との間にはなんらかの関係がみだされるはずである。Sueoka は G+C 含量のことなるいくつかの細菌について、その全蛋白質のアミノ酸分析を行なった。一般的には、G+C 含量と特定のアミノ酸との間にはそれほど強い相関関係はみられなかったが、グリシン・アラニン・アルギニンなどは G+C 含量と弱いけれども有意な正の相関を示し、リジン・グルタミン酸・イソロイシンなどは負の相関を示した。これは細菌 DNA の上の遺伝情報が全部同じようによまれているものという必ずしも正しくない仮定があるにしても、確立された Genetic Code の表からみてかなり納得できるものである。このことは遺伝子がつくっている蛋白質のアミノ酸組成に偏りがあれば同時に DNA 上に G+C 含量の局部的な偏りを生ずる可能性を意味していた。

生命というものは非常に複雑な調節機構を備えた一種の開放系である。現在の技術ではまだこのような開放系の生体ロボットは作りえない。この場合生体のも

Non-random distribution of nucleotides in DNA¹;

* Hideo YAMAGISHI 京都大学理学部生物物理学教室
(Department of Biophysics, Faculty of Science, Kyoto University, Kyoto, Japan)

っている情報量はロボットと比較にならぬぐらい非常に多く、しかも巧妙な高次の規則性をもった暗号をくみこんでいるはずである。はたして四文字(ヌクレオチド)が統計学的に random に近い分布を示すような文章の中に、このように多くの情報量を規則正しく、くみこむことができるものであろうか。これが著者の第一に投げかけた疑問であり、著者の最近の研究を通じてそれに対する一つの答を用意し本稿とする。

2. 塩基分布の偏りをどのようにして測定するか

前節で述べたように DNA を切断したのち CsCl 中での断片の浮遊密度の分布をしらべれば、塩基分布の DNA 上での偏りを測定することとなる。技術的に分離能をさらに高める目的で水平バケット式のローターを使う代わりに定角ローターを用いて遠心することもできる。しかし、すでに述べたように G+C% がごく僅小異なるものについての分画は困難である。

ところで、DNA が種々の重金属塩と結合することはよく知られていたが、1955—1956年に Davidson らによって特定の条件下では水銀イオン (Hg^{++}) が AT 対⁹⁾と、銀イオン (Ag^+) が GC 対¹⁰⁾と特異的に配位結合することが示された。他に銅イオン¹¹⁾も塩基と反応するが同時に磷酸基とも反応し、マンガン・マグネシウム・コバルト等は主として磷酸基と反応する。したがって水銀の場合は AT 対に富む DNA とよく結合してその浮遊密度を高めることになり、銀イオンの場合は GC 対に富む DNA と結合して同じく浮遊密度を高めることになるので G+C 含量の異なる DNA を非常に効果的に分離することができるわけである。なお、この結合は完全に可逆的であって、EDTA や塩基イオンを加えてやると重金属がキレートされて DNA からはずれ、DNA の形質転換能などの生物学的活性も完全に回復される¹⁵⁾。水銀は pH 9.0 の条件で AT 対から 2 個のプロトンを放出してチミンの N_1 とアデニンの 6-アミノ基の N との間に配位結合をされると考えられている⁹⁾(図 1)。銀の場合は、pH 5.6 と pH 8.0 の場合とで塩基に対する結合様式はかなり異なる。GC 対に

図1. AT 対と Hg^{++} との結合様式

する特異性は pH 5.6 の場合の方が明確でこの場合銀イオンがグアニンのアミノ基の π 電子と同一鎖上でとなり合っている次の塩基の π 電子系との間にサンドイッチされた状態にあると考えられている。したがってこの場合はプロトンの放出はない。pH 8.0 の場合は、pH 5.6 の場合に生ずる反応の他に図 2 に示すように

図 2. pH 8.0 における AT 対 (a), GC 対 (b) と Ag^+ との結合様式

AT 対、GC 対両者に対してそのピリミジンの N_1 とプリン¹⁶⁾の N_1 との間にある水素結合からプロトンを 1 個放出して銀イオンが入りこむようになる。この場合、 N_1 — N_1 間の距離を 3.0 Å から 3.8 Å にまでひき伸すことになるので DNA の二本鎖構造がある程度歪みをうける。なお一本鎖 DNA に対しては水銀・銀両イオンとも二本鎖 DNA 以上に強く結合するが塩基に対する特異性は減じてしまうので、G+C 含量の異なる一本鎖 DNA を分画することはできない。ただし最近メチル水銀塩を用いることによってこのことはある程度可能になってきた¹⁶⁾。なお G+C 含量の異なる二本鎖 DNA の分画に当っては、その DNA が部分的にせよ変性されないように注意することが肝要である。その反面一本鎖 DNA を二本鎖 DNA から効率よく分離する目的に対しては、本方法が有効に利用される¹⁷⁾。

実際は CsCl を用いると重金属がハロゲンと反応してしまうので CsCl のかわりに CS_2SO_4 の溶液を用い、 Hg^{++} を用いる場合は pH 9.0 に、 Ag^+ を用いる場合は pH 8.0 に調整し適当量の重金属塩を加えて密度平衡に達するまで遠心するわけである。この際最も重要な点は DNA 量に対して加えるべき重金属イオンのモル比である。1 塩基対あたりの重金属イオンのモル比 (rf) が 0.5 を超えるぐらい大量に重金属を加えると NAD は変性してしまうので rf は 0.5 以下でなければならない。分解能の良さは CS_2SO_4 の濃度と rf 値によって決まるとなる。もちろんこの条件は、用いる DNA 種によって変えなければならないので、こ

こでは一般的に述べることはできない。著者と共同研究者であった Skalka が我々の経験を中心としてその詳細を他に記述しているので参照されたい。¹⁸⁾

3. 塩基分布の偏りの実際

一般に塩基分布の偏りという場合には (1) 1 分子の DNA 内における GC 対と AT 対の分布に偏りがある場合の他に (2) Szybalski らによって明らかにされたように 2 本鎖のうちの一方の鎖の側のみピリミジン塩基が群をなして存在する場合とが考えられる。後者は DNA に 2 次構造の歪みをもたらし転写の機構と密接な関係をもつことが明らかにされつつあるがこれらについては他にゆずり本稿では主に前者について扱うことにする。実験としては、まづ DNA を水力学的な力によって約 2000 ヌクレオチド対位の大きさの断片に切断し前節で述べたような方法 (Hg-CS₂SO₄ 法) によってその密度分析を行なうことから始める。²⁰⁾

λ DNA についてはすでに従来の塩化セシウムを用いる方法²¹⁾あるいはメチル化アルブミンカラムを用いる方法によっても塩基分布の不均一性は明らかになりつつあったが、Hg-CS₂SO₄ 法を用いることにより詳細な分析が可能になった。 λ DNA の場合には互いに相補的な関係にある 20 ヌクレオチドの長さからなる一本鎖 DNA が λ DNA 分子の 5'-両末端に突出していわゆる附着端を形成しているのでこの特長を利用して GC 対の偏りの末端からの距離を決めることができ²³⁾いわゆる λ DNA の物理地図が完成された。図 3 には、 λ DNA の小断片の Hg-CS₂SO₄ 中における密度分布と実際の G+C 含量の実測値が示されている。平均 G+C% が 37%, 43%, 48.5%, 57% を示す 4 つの単位

図 3. λ DNA 小断片の Hg-CS₂SO₄ 中における密度分布ヒストグラムとその塩基組成²³⁾

図 4. λ DNA 上の塩基分布のモデル (a)²³⁾ および (b)²⁶⁾. 直線上方の数字はその分節内の G+C 含量%, 直線下方の数字は λ DNA の長さを 1.00 としたときの各分節の相対的な長さを表わす。

成分がみつめられるが、これらの成分の DNA 分子上での配列順序を示したのが図 4 a) である。なおこの物理地図は、その後のさらに詳細な分析と Bear & Skalka²⁴⁾ による C₁ 領域の G+C% の研究および Westmoreland²⁵⁾ らによる電子顕微鏡下で測定された C₁ 領域の位置の決定等を参考にして現在は図 4 b) のように改訂されている。この物理地図は λ DNA を 50°C 前後の低温で加熱したり、約 pH 11.0 の弱アルカリで処理することにより部分変性させた後電子顕微鏡下で DNA の 2 次構造のくずれを直接観察し変性され易い領域すなわち AT 対に富む領域を定めた変性しやすい部分を示す地図 (Denaturation map) とよく一致するものである。図 3 をもとにした著者の計算によると平均 G+C% およびその標準偏差は 50±6.7% ということになる。この値は実測の塩基分析の値から計算したものであるので CsCl 法で通常為される場合と異なり、DNA 分子の拡散による誤差が入っていないことに注目されたい。図 5 はこのような λ DNA 断片を Hg-CS₂SO₄ 法と CsCl 法とで分画したものを比較して示している。^{29 a)} CsCl 法によってもかなり広い密度広分布が

図 5. λ DNA 小断片の Hg-CS₂SO₄ (a) と CsCl (b) 中における密度分布 (H. Yamagishi: 未発表) 遠心は、NO. 40 定角ローターを用い 36000 rpm, 4°C, 48時間。液体量は約 5 ml.

みられるが Hg-Cs₂SO₄ 法の場合のように明確な 4 成分の分離はみられない。なお G+C% と密度との関係は両方法の間で逆になっていることに注意されたい。Skalka は Hg-Cs₂SO₄ 法をその他のテンペレートフェージ³⁰⁾³¹⁾ 434, 82, 21, φ80, 186, P₁, P₂, P₂₂ についても行ない程度に差はあっても塩基分布の不均一性がむしろこれらテンペレートフェージの普遍的な性質でありしかも特定の G+C% によって特長づけられるような分節が存在し、分節内部での塩基分布はかなり均一で、分節間の境界はむしろ非常にきわだっていることを示した。著者らはまた T₂, T₃, T₇ のようないくつかの毒性フェージやチミンの代わりにデオキシウリジンをもっている枯草菌フェージ等について分析を行ない、これらでは分節は明らかでなく G+C% の分子内分布はかなり均一であることを見出した。³¹⁻³³⁾ 著者はこれらの所見をフェージの起源と関連させて他に考察している。³²⁾ 図 6 は Hg-Cs₂SO₄ 法を大腸菌 DNA に応用したものである。²⁹⁾³⁴⁾

図 6. 大腸菌 DNA の大きい断片 (分子量 70×10^6 daltons) (a) と小断片 (分子量 1.3×10^6 daltons) (b) との Hg-Cs₂SO₄ 中での密度分布ヒストグラムとその塩基組成³⁴⁾

(a) は平均約 10^5 スクレオチド対に相当する大きな DNA 断片について行なった結果であるが、48% から 51% までの G+C% における有意な差がすでにみられている。(b) は約 2000 スクレオチド対に相当する小さな断片について得たもので G+C% にして 39% から 56% まで非対称的に分布し、A+T に富む領域に偏り、平均 G+C% と標準偏差は 51 ± 3.8 % である。そこで著者は λ DNA の場合と同様細菌 DNA に関しても塩基分布は分節的であろうと考え以下の解析を行なった。^{32)P} で標識した大腸菌 DNA を異なった水力学の力によって種々の長さをもった断片に切断しこれに ³H-チミジ

ンで標識された λ DNA の小断片をマーカーとして加えて Hg-Cs₂SO₄ 法で分析し 39% G+C を有する DNA 分画の出現頻度を種々の長さの断片について測定した。その実測値は表 1 に示されている。39% G+C を

表 1. 大腸菌 DNA の断片の大きさと Hg-Cs₂SO₄ における G+C 含量の低い分画への DNA の分布²⁹⁾

Size of fragments (daltons $\times 10^{-6}$)	Percentage of fragments	
	39% G+C	39 to 46% G+C
65	0.00	1.47
35	0.00	2.12
20	0.67	2.94
8.0	1.48	5.85
3.1	2.10	8.36
1.5	3.00	9.76
1.3	3.29	12.22
0.8	3.33	11.70

有する DNA の分節の長さが均一であると仮定すると次のような計算が可能である。

$$y = \frac{n(D-x)}{L} \quad (1)$$

$$y_0 = \frac{nD}{L} \quad (2)$$

$$n = \frac{L(y_0 - y)}{x} \quad (3)$$

x = DNA 断片の長さ

y = 39% G+C をもつ断片の出現頻度

$y_0 = y$ の最大値

D = 大腸菌 DNA に実際に存在する 39% G+C をもつ分節の長さ

n = 大腸菌 DNA に存在する 39% G+C 分節の数

L = 大腸菌 DNA の全長

x, y はそれぞれ表 1 に与えられている。 $L = 3 \times 10^9$ daltons (分子量単位) とすると L/x が求められる。表 1 から $y_0 = 0.033$ である。したがって (3) 式からそれぞれの異なった断片について n が計算される。したがって (2) 式から D も求められる。実際 n は 4~10 したがって D は $1 \sim 2.5 \times 10^7$ daltons という値がえられる。スクレオチド対に換算すると 15,000~37,000 である。実際はこのような分節の長さが一定であるという仮定をおく根拠は全然ない訳であってかなり長いものから短いものまで種々さまざまであろう。したがって著者は表 1 で得られた DNA の最小断片の長さ約 1000 スクレオチド対位から最高 30,000 スクレオチド対位までの長さのいくつかの分節が存在すると推定した。これらは最小 1 シストロンから数オペロンの大きさにわたるものである。この解析は分節的塩基分布が大腸菌の場

合にも存在することを示している。図3と図6(b)とのヒストグラムの違いはそれぞれを構成する成分の数の差を反映しており、成分が少ないほど成分の分離がよくなることを示している。

なおテンプレートファージ λ や $\phi 80$ の溶原化している近くには *gal*, *bio*, *SuIII*, *trp* などの遺伝子が存在し特殊ケースとして *lac* 遺伝子が $\phi 80$ の附着位置の近くに転座されていることがある。そこでこれらの遺伝子の一部を形質導入するファージの DNA から宿主細菌 DNA を分離し、Hg-Cs₂SO₄ 法で分析することにより、これら特定の遺伝子に対応する大腸菌 DNA の塩基分布を調べることができる。³⁵⁾³⁶⁾ 実際 G+C % が大腸菌 DNA の平均である51%と一致し均一分布するのはガラクトースの分解³⁵⁾酵に関与する遺伝子 *gal* だけでそれ以外のものはすべて平均 G+C % からはずれた特長のある分布を示した。

図7. 枯草菌 DNA 小断片の Hg-Cs₂SO₄ 中における密度分布ヒストグラムとその塩基組成¹⁵⁾

なお図7に示すように枯草菌 DNA 断片についても大腸菌 DNA 同様の分析を行なったところ G+C % は35%から50%までの範囲に非対称的に分布し、A+Tに富む領域に偏り、平均 G+C % と標準偏差は $44 \pm 3.4\%$ であった。¹⁵⁾ 以上のように分画された DNA についてそれぞれの形質転換活性を調べると共に、リボソーム RNA との雑種形成能を調べた。^{15)15a)} これら形質の分布を密度の低い順番からすなわち G+C 含量の高い順番から並べてみると *ade* > *rRNA* > *trp* = *tyr* > *Sm^r* > *met* のようになり特にアデニン要求性に関与する遺伝子 *ade* は図7のヒストグラムのうちの末尾の分画にみとめられた。^{37) 38)} Sueoka, 高橋は CsCl 法を用いて同様の試みをしたが、特に後者の結果との比較は大変興味深い。すなわち高橋は枯草菌 DNA を 9×10^6 daltons すなわち 14,000 ヌクレオチド対位の DNA 断片としたのち定角ローターを用いて CsCl 法で DNA を分画し形質転換能を調べた。密度の高い順にすなわ

ち G+C 含量の高い順番に並べると *rRNA* > *ade* > *Sm^r* > *trp* > *met* のようになり著者のそれと比較するときストレプトマイシン抵抗性 *Sm^r* とトリプトファン要求性 *trp* について、*rRNA* と *ade* についてはその順序が逆転している。この不一致は、高橋の用いた DNA 断片と著者の DNA 断片と大きさを比較すると前者は後者に比べて約7倍も長いことに起因するのか、それとも *Sm^r* が *rRNA* 遺伝子の近傍に位置すること等からして *Sm^r* から *rRNA* 遺伝子にかけての領域の DNA が G+C % と CsCl 中での密度とが対応しないようななんらかの特殊事情、たとえば Watson & Crick 型の2本鎖 DNA の典型からはずれたある程度の歪みを持つことに起因するのかはまだ不明である。表2に示されているように *rRNA* 遺伝子 DNA においてピリミジンが一方の鎖に遍在する特殊性を考えると後者の可能性は十分考慮されるべきことである。

ところで以上のべたように λ ファージ DNA, 大腸菌 DNA, 枯草菌 DNA 小断片の Hg-Cs₂SO₄ 中における分布からその G+C % の平均値と標準偏差を求めると、それぞれ $50 \pm 6.7\%$, $51 \pm 3.8\%$, $44 \pm 3.4\%$ でありこれら平均値は、それぞれの分画される以前の DNA の G+C % の値と一致した。また塩基対の分布が完全に統計学的に random であると仮定したとき、2,000 ヌクレオチド対の DNA 断片の標準偏差は1.1%となるので、以上分析したどの DNA の塩基分布も random ではないことを示している。なお第1節で述べたように、CsCl 法では標準偏差が $\pm 3\%$ G+C 以内の分布を示すものについてはその分析限界を超える。 λ DNA はともかく大腸菌, 枯草菌に関する限りその塩基分布の実際は Hg-Cs₂SO₄ 法を用いることによって初めて可能になったといつてよい。さらにこのように平均値からかなりはずれた G+C % をもつ DNA 断片も決して宿主に寄生しているプロファージのようなものでなく正常の構造遺伝子中にも存在していることが示された。

なお哺乳動物の DNA 例えばマウスなどでは特に CsCl 中での密度が異常に低い Satellite DNA が全体の10%位存在することがみとめられているが、⁴⁰⁾ 最近の報告によるとこれらと相同な部分が染色体の紡錘糸附着端部分に濃縮されて存在しているとのことである。⁴¹⁾⁴²⁾ Schildkraut らによって各染色体を分離する技術も進んできており、またレーザー光を用いて染色体の一部を除去する技術も Berns らによって開発されてきて

いるので哺乳動物の染色体における塩基対の不均一分布の研究も $\text{Hg}-\text{Cs}_2\text{SO}_4$ の技術と併用することにより近い将来可能になることと思われる。我々の研究室では、コラーゲンを構成する主要アミノ酸がプロリン(ハイドロキシプロリン)、アラニン、グリシンであることに注目し実際のアミノ酸組成⁴⁴⁾とその Genetic Code からその DNA の G+C 含量はおそらく 70~80% であろうと推定し、コラーゲン遺伝子の濃縮精製にとりかかっている。ごく最近 Corneo⁴⁵⁾ らは人間の胎盤から DNA を抽出し、 $\text{Ag}-\text{Cs}_2\text{SO}_4$ および $\text{Hg}-\text{Cs}_2\text{SO}_4$ 法を用いて分画し、再び CsCl 中での浮遊密度を測定して全体の 2% しか存在しない密度の低い Satellite DNA を検出した他、全体の DNA は CsCl 中の密度にして $1.690-1.720 \text{ gcm}^{-3}$ まで分布することをたしかめた。人間の DNA の平均 G+C% は 40% であるが Schildkraut²⁾ の式から G+C% を推定すると 30~60% ということになり、細菌と異なり平均値より G+C% の高い方に分布がひろがっている。同様な塩基分布は HeLa DNA でもみられた。^{45a)} 各染色体ごとに G+C% が異なるのかそれとも一本の染色体内部でも G+C% の分布に不均一性があるのかは今後に残された大変興味深い問題である。

なお 5' 末端を ^{32}P で標識した各種デオキシヌクレオチドを DNA polymerase で DNA の 3'-OH 末端にくっつけた後、*Micrococcal* DNase と *Splenic* diesterase で 3' 末端に ^{32}P の標識されたデオキシヌクレオチドに分解し、特定の塩基の隣りにくる塩基の相対的頻度を調べるいわゆる Nearest Neighbour Analysis⁴⁶⁾ を用いてすでに 1961 年に Kornberg⁴⁶⁾ らはとなりあう塩基の出現の相対的頻度は random でないことを示したが、本節で述べたような、かなり大きな DNA 断片について塩基分布の non-randomness が示されたことはなかった。

4. 塩基分布の偏りの起源

第 1 節で述べたように、Sueoka, Freese の説に従うと結局は、どの DNA も進化を経て GC 対と AT 対との相互変換が平衡に達した状態ではそれぞれの種に固有の変換速度 μ および ν によって G+C 含量が定まり、その分布は均一となる。この仮説のうちたてられた根拠となった実験事実の解釈そのものには問題が残っている訳であるが、著者らによって見出された細菌 DNA 上の分節的塩基分布も、もし種間での遺伝物質の

交換というのが進化途上で行なわれていると考えるならば Sueoka, Freese の説を修飾することによって説明可能である。実際大腸菌 (*Escherichia coli*) とネズミチフス菌 (*Salmonella typhimurium*) との間には性決定因子を用いて遺伝物質を互いに導入することは可能であり両者の雑種を実験的につくる^{47,48a)}ことができる。^{48,49)} またバクテリオファージでは λ と $\phi 80$ との雑種を典型例とするように種間の遺伝物質の交換^{50,51)}というものは案外容易に行なわれているものである。

第 2 の考えは、Yanofsky^{50,51)} らによって示されたような突然変異誘起遺伝子 (mutator gene) にもとづくものである。この遺伝子が存在すると AT $\rightarrow$ CG の transversion が起こり易くなり実際実験室内で 1200~1600 世代のうちに G+C% が 0.4~0.7% 増加したというものである。T₄ rII 領域については逆に GC $\rightarrow$ AT の transition が起こるという現象もみられているが、この mutator gene の産物は一種の DNA ポリメラーゼかあるいはそれを修飾するような因子であろうと考えられている。これは Sueoka, Freese によって仮定された GC と AT の相互変換速度を決める実体であろう。このように GC 対を AT 対にかえたりまたはその逆の働きが DNA 上の特定の領域におよぶならば領域によって G+C 含量が異なってくることになるう。

第 3 の考えは第 1 と第 2 の考えを内蔵したものである²³⁾。仮に「間接的選択説」とよぶことにする。ある特定の DNA はその生存に必須の機能に関係した特定の塩基配列をそのごく一部分に含んでいるとする。この塩基配列は蛋白の重要な部分に対応する情報はもちろん、DNA の複製やその転写・翻訳を支配する情報をも含むものとする。この塩基配列はその種に不可欠のものなのでそのすべてが同時に変異に対して生きのこらねばならない。そのためには、これらのすべての塩基配列が変異に対して生きのこるという点において共通の性質をもった方が有利であろう。このような共通の性質とは塩基の配列にくみこまれた情報に、になわれているものであろう。いいかえれば我々のまだ解読していない暗号が DNA 上にくみこまれているであろう。DNA にくみこまれているこのような情報を認識し正しく複製していくものがこの配列に特有の DNA ポリメラーゼであろうということになる。こうして選択された特定の遺伝子群の存在はおそらくその他の第 2 次的に種に必要な機能を果たしている DNA 部分の変異に対しても影響を及ぼすはずであり、した

がってその DNA 分子全体としては、その種特有の塩基組成をもつこととなろう。これは結局結果において Sueoka, Freese によって提出された AT 対と GC 対との遺伝的に支配される突然変異の平衡関係を反映する説となる。これは既述した mutator gene の発見によって一部現実的なものとされた訳である。

したがって λ 大腸菌 DNA のいくつかの分節はそれぞれ独立に別々の DNA 種から派生し進化途上、種間での遺伝物質の交換を通じて 1 分子として結合され、たまたま共通の種としての性質をもつことによって生きのこったものという解釈が成立する。この場合、それぞれの分節はそれぞれに必須の塩基配列をもっているはずであり、これらはそれぞれ異なった変異の性質に適応しているはずである。おそらくこの変異の性質は DNA 合成酵素の構造によって決められているものであろう。⁵³⁾ もしそうなれば λ が増殖する際にこれらの分節はそれぞれに固有の DNA ポリメラーゼによって複製されていることを予測させる。実際有名な Kornberg の DNA ポリメラーゼ⁵⁴⁾ 以外の DNA ポリメラーゼの存在とその多様性については最近 Cairns らによって示唆された。⁵⁵⁾

第 4 の考えは仮に「直接的選択説」²³⁾ とよぶことにする。これも Hershey らによって唱えられたのであるが、池村も独立に考えていた。すなわち DNA の平均的な塩基構成が DNA の機能に影響すると考えると種に固有な機能を維持するためには DNA に対し特定の平均的な G+C% を持つものを選択し、それと G+C% が異なる DNA を排除する。たとえば蛋白合成(翻訳)の速度はその蛋白を構成するそれぞれのアミノ酸に対してただ一種の遺伝暗号 (code) を DNA に指定するかそれとも 2 種以上の code をどのような頻度で指定するかによって速くもなれば、おそくもなりうる。もちろん code に対応する tRNA の量が一定であると仮定した場合であって tRNA 量が異なれば翻訳速度は tRNA 量によっても支配されることになろう。また転写の速度もその RNA ポリメラーゼと DNA 上の 2 次構造との同時適応によって決められるものであろう。したがって特定の DNA の分節に固有の翻訳・転写の速度というものはその DNA の平均的な G+C% と密接な関係をもつこととなる。実際 λ DNA の場合、左半分の分節は G+C% が高く、この部分は頭部・尾部蛋白の合成に関与しており、右半分は G+C% が低く初期感染反応に関係した酵素類をつくっているが、 ϕ 80 DNA でも同じ現象がみられている。⁵⁷⁾⁵⁸⁾

第 5 の考えは主として Orgel⁶⁰⁾ らによって唱えられた prebiotic な条件での核酸合成と関連するものである。すなわち Carbodiimide のようなものの存在では酵素蛋白の助けをかりることなくヌクレオチドが脱水縮合してヌクレオチド結合をつくるのが実験室で可能であるがこのような条件は Orgel に従えば原始地球でも存在しえたことである。酵素蛋白の存在しない条件でのオリゴヌクレオチドの生成はおそらく大変効率の悪いものであったに違いないが、いったんオリゴヌクレオチドが形成されるとそれに相補的な関係にあるオリゴヌクレオチドは、もとのものを鋳型として割合容易につくられることがすでに示されている。形成された相補的なオリゴヌクレオチドは容易に鋳型からはずれるであろうし、両者は再び carbodiimide のようなものの存在で脱水縮合され共有結合を形成してさらに高分子のポリヌクレオチドへと伸長していったに違いない。したがってこのようにしてつくりあげられたポリヌクレオチドの G+C 含量は結局最初に種(鋳型)となったオリゴヌクレオチドの G+C 含量によって決まることとなり、内部の塩基配列には互いに相補的な関係が重複して存在することとなり、GC 対の分布は均一であるということになる。ところで最初に種となるオリゴヌクレオチドはおそらく原始地球のいろいろ異なった場所で作られたであろうし、その際の塩基配列はその場の界面の性質、利用しうるヌクレオチドの種類・濃度などによって色々と異なったものが生成されたであろう。このようにして種々異なった G+C 含量をもったポリヌクレオチドが生成したのち、互いに再び結合してさらに高分子の核酸を構成したと考えるならば、現在の核酸の塩基の分節的な分布というものはこのような原始地球で進行したであろう核酸合成の道筋を根源的には反映しているとみることができよう。原始地球ではおそらく現在知られている主要核酸構成塩基の他にさまざまなものが存在したであろうが結局進化の過程でふるい落とされていさぐく少量のものが微量塩基として特定の役割をになって生きのこっているであろう。もちろん多くの微量塩基は酵素の働きで合成され 2 次的に加ったものであろう。核酸が合成される途中には特定のオリゴヌクレオチドが酵素的な働きをした時期もあろうし、やがて本当の酵素蛋白も生成されたであろう。多くの核酸のうち環境に適応し自己複製能力をもったものが蛋白質と結びついて生命の起源となったのであろう。Orgel は彼の論文の巻頭において 1) 核酸のない条件下での蛋白合成は可能か。

2) 蛋白のない条件下での核酸合成は可能かという2つの問いを発生し、いずれも実験室的には可能であるけれども生命の属性としての自己複製を考えたときに結局合成された蛋白はたとえ環境に適応し得ても、核酸系によらなければ自己複製能を欠くために消滅してしまうので、蛋白を第1義的に考えて生命の起源を論ずるのは不可能であると判断した。核酸系を用いないポリペプチドの酵素蛋白による合成は倉橋らによって研究されたグラミシジンのようにせいぜい8~10個のアミノ酸からなるポリペプチドが限度であろうと考えられる。

5. DNA 上の塩基分布の偏りの生体内での意義

特定のG+C含量を示す分節の大きさは第3節で推定したように1シストロンから数オペロンの機能単位に相当した。ところで種間での遺伝物質の交換の単位がその機能単位と異なるものならば、分節の大きさは種間での組みかえ現象を通じてだんだんに減じていくことであろう。ところで実験室内でこのような種間での遺伝物質の交換を再現させることのできる細菌群、すなわち大腸菌とネズミチフス菌との遺伝子地図を比較するとき相互の相似性に気づく。前節の第1および第3の考えのように分節が形成されたと仮定しその分節が現在なお保持されているとするならば、種間の組み換えは機能単位の境界で起こるに違いないとの結論にみちびかれる。²⁹⁾⁶⁴⁾

ところでかなり均一なGC対の分布を示す1つの分節内での実際のGC対の分布はどうなっているのだろうか。DNA上の実際の塩基配列については、基質特異性をもったDNaseが少ないためにRNAフェージの場合のような詳細な知識を持ち合わせていない。著者らの分析に用いられたDNA断片の大きさはおよそ1000~2000ヌクレオチド対の大きさであるのでたとえばその内部でGC対やAT対のみが50位のヌクレオチド対の単位で群をなしていたとしてもGC対とAT対とがかなり均一に分布しているものと区別することは困難である。便宜上後者のモデルをAモデル、前者のモデルをBモデルとよぶ。その他、分節内部がいくつかの相補的な小単位のくりかえし順列からなっている可能性もありこれをCモデルとよぶ。以下この3種のモデルについて議論をすすめる。

⁶⁵⁾
Aモデル) Jukesらは昨年「非ダーウィン主義的進化」という興味深い考えを発表した。すなわち20種のアミ

ノ酸は59種の遺伝暗号 (Triplet code) に対応するが、トリプトファンのように唯一のcodeに対応するものはむしろ例外であって、ロイシン、アルギニンなど蛋白質の構成成分としてかなり多く存在するものでは6種類のcodeを有している。ところでこれら同一のアミノ酸に対応するcodeの間の違いはむしろその第3番目に位置する文字の違いであることが多い。したがって各codeの第3番目にくる塩基に起こるtransversionやtransitionの変異というものは、対応するアミノ酸の変化を伴わず全く同じ蛋白質を合成することができるので表現型として全く同じはずである。したがってこのような変異は、変異と淘汰を骨子とするダーウィン主義によって方向づけられることのない変異であるというのである。これを彼は同義的突然変異 (synonymous mutation) とよんでいる。ところですでに述べたように mutatos gene の存在において1200~1600世代のうちに細菌のG+C含量が0.4~0.7%も増加したにもかかわらず細菌は見かけ上何の異常もなく増殖し機能しつづけたということはこのような塩基対の変異がcodeの第3番目の塩基に起こったSynonymous mutationであったことを意味するのかもしれない。

一方細菌DNAはG+C%において25%から75%までの広い範囲にわたって分布するが、⁷⁾ [Sueokaによって研究されたように細菌の全蛋白質を構成するアミノ酸成分はG+C%の異なる細菌の間においてもほぼ同じであり顕著なアミノ酸構成と塩基構成との相関関係がみられなかった。これは、やはりJukesらのSynonymous mutationの考えを支持するものである。この考えを同一細菌DNA分子内での塩基分布の偏りにまで適用するならば、細菌内で合成される蛋白質のアミノ酸構成にはあまり大きな違いはなく、分節間での塩基構成の差はcodeの第3番目に位置する塩基によって説明されることになる。ところでJukesらと同じ線⁶⁶⁾に沿った考えは福留によっても独立に考えられており彼は20種のアミノ酸が同一の頻度で蛋白に出現すると仮定して、第3番目の塩基にGCに富むcodeのみを使った場合とATに富むcodeのみを使った場合を想定して計算したところ全体としてのG+C%の分布は33%から66%まで及ぶうことを見出した。これは実際の細菌のDNAのG+C%の分布が25%~75%であるということ、大腸菌DNAの分子内部でのG+C%の分布が39%~56%であるということとかなりすぐれた一致を示している。この考えに基づくとG+C%が

25%に近い細菌や75%に近い細菌ではそれぞれ非常に限られた code すなわち第3番目が AU に富むもの、あるいは GC に富むもののみを使っていることとなる。

Bモデル) GC 対が分節内で50対位群をなして存在しているようなものとすると、物理化学的に大変興味深い現象が生じてくることが最近のX線回折その他の物理化学的方法を用いた知見から明らかとなってきた。普通 DNA は右巻きの2重ラセンでありラセンが一周すると34Å隔り、その間に10個の塩基対が存在することはよく知られた事実であるが、Wells および Langridge の poly d(I-C)・poly d(I-C) および poly d(G-C)・poly d(G-C) を用いた研究によるとラセンの一周間隔は25ÅでX線回折像の中に7本の強い層線が見出され結局8個の塩基対ごとにラセンが一周し、その間隔は25Åであるということが判明した。ところがこれらのパラメーターを用いて Watson & Crick 型の右巻き二重ラセンモデルをつくると糖と塩基との間隔が短くなりすぎた。そこで Mitsui は左巻き2重ラセンモデルを考えたところ上記のX線回折で得たパラメーターと素晴らしい一致を示すことがわかった。今まで左巻きの2重ラセンというのはエチザウム・プロマイドをDNAに加えたときにひき起こすことではしたが、このように合成ポリマーそのものでみつかったのははじめてであり、もしこういうようなGC対が群をなしてDNA分子の内部にあるということになれば、部分的に2重ラセンの巻き方が反転するわけであり、DNAの複製・転写の上に重要な影響を及ぼすことになる。

また Michelson & Pochon の poly G・poly C や poly I・poly C を用いた研究によると、pH を下げると2本鎖が分離される以前に特別の2次構造の変化がひき起こされるということである。すなわちプロトネーションはシチジン N₁ とグアニン N₇ の位置に起こるのであるが、グアニン N₇ でのプロトネーションのはじまるときにすでにシチジン N₁ でのプロトネーションは約50%起こっており、pH 3.5 ではグアニジン2-アミノ基はすでに水素結合からはなれて自由になっていることが示された。図8にプロトネーションの様子を示している。この反応が起こるとGC対の間の3本の水素結合は2本となり、水素結合に関与していたシチジン6-アミノ基とグアニジン2-アミノ基とは水素結合に関与しなくなり新しく水素結合が形成されることとなるので水素結合が一本づつ横にずれることにな

図 8. poly G・pol C の pH 3.5 におけるプロトネーション

る。これは大変重要なことであり、他の DNA 部分の塩基の対合による力に打ちかつ位 GC 対の長さが長ければ当然その部分の2次構造を変化することであろう。実際生体内での水素イオン濃度というものはかなり局在して濃淡があるであろうし、一種の pH 勾配を形成することもあるであろう。ここで問題にしている pH 3.5 は生体にとって問題にならないような非常識な pH の領域ではない。このような条件では、今まで信ぜられていたように GC 対に富む領域は AT 対に富む領域よりもはるかに熱に対して安定であるという常識は必ずしも通用しない。実際 *Micrococcus lysodeikticus* という細菌の DNA の平均 G+C% は 72% という異常に高い値でその変性温度は pH 7.0 では 100°C であるが、pH 3.5 では 49.9°C、pH 3.0 にすると 21.3°C というように極端に低下する。

以上の考察は GC 対に富む領域が重要な生物機能と関連しうことを示唆している。Sueoka は、枯草菌 DNA において複製の開始点から終了点にかけて G+C% が徐々に減じていることを示唆した。また Novak は *Micrococcus* から RNA ポリメラーゼをとり枯草菌 DNA を鋳型として転写を行なわせたのち膀胱の DNase で処理すると RNA ポリメラーゼに結合している部分だけがこわされずに残ることをみつけ、転写を開始させる直前と RNA の転写速度が元の15%位におちたときとで同じ処理を行なって DNase に抵抗して残る部分の G+C% を調べたところ、転写直前のものでは 42% G+C ではば枯草菌の平均 G+C% に近いが、転写速度のおちたところのものでは平均 G+C% は 52~62% ということになり異常に高い値を示した。Novak は転写を終了させるシグナルは G+C 含量の高い塩基配列の中にあると結論しているが、転写の終了に関係した因子として最近知られてきた ρ 因子と G+C 含量の高い DNA 断片との結合は興味ある課題

である。

また *Xenopus laevis* というカエルでは、リボソームを合成している領域の DNA の研究が大変進んでいる。すでに電子顕微鏡による直接の観察もありリボソーム RNA の遺伝子 DNA (rDNA) が群をなして染色体上に存在しそれら rDNA の間には一定の間隔があることが明らかとなった。rDNA は長さ 2.5×10^6 daltons の前駆体 rRNA として転写され、この前駆体 rRNA が特定の場所で切断されて 1.5×10^6 (28 s rRNA) と 0.7×10^6 (18 s rRNA) daltons の 2 種類の rRNA をつくる。前駆体 rRNA の長さから 2 種類の rRNA の長さを差引くと 3.8×10^5 daltons の RNA が残るが、これは rRNA になりえなかった前駆体 RNA の一部分であって、86% G+C, A+G/U+C=2.7 という異常に高い値を示すことが推定されている。最近非細胞系で rRNA 前駆体から rRNA 相当の分子が切り出されたが、おそらくこの期待される酵素の基質特異性と G+C 含量の高い領域は関係があるかもしれない。また Brown⁷⁶⁾ は rDNA 相互の間にはさまれ、転写されない部分の DNA の G+C% は 77% であると報告している。この部分は前駆体 rRNA の転写にあたって非常に強い開始 (initiation) と終了 (termination) のシグナルを持っている部分にちがいない。これもまた既述したような GC 対に富む部分の特殊な性質と大いに関係しているようにみえる。同様のことはヒトの細胞である HeLa⁷⁷⁾⁷⁸⁾⁷⁹⁾ でもみられている。表 2 に細菌 rRNA との比較を行な

表 2. リボソーム RNA とその前駆体 RNA の塩基組成。
Pu/Py はプリン・ピリミジン比を表す。

Species	Molecular weight	Pu/Py	G+C(%)
Bacteria	1.1×10^6 (23 S)	1.34	53.1
(35—72% G+C)	0.56×10^6 (16 S)	1.29	53.9
<i>Xenopus laevis</i>	2.5×10^6 precursor	1.320	63.3
(40% G+C)	1.5×10^6 (28 S)	1.208	63.5
	0.7×10^6 (18 S)	1.101	52.8
	0.38×10^6 excess	2.7	86
	(Spacer DNA)		77
HeLa	4.4×10^6 (45 S) precursor	0.90	70.9
(43% G+C)	2.2×10^6 (32 S) precursor	0.96	70.1
	1.75×10^6 (28 S)	1.04	67.3
	0.7×10^6 (18 S)	1.03	57.8
	2×10^6 (45 S—28 S—18 S)		
	excess	0.78	76.5
	0.45×10^6 (32 S—28 S)		
	excess	0.77	77.1
	500 (6 S) Heavy part of		
	45 S	0.77	67.7
	100 (4 S) Light part of		
	45 S	2.04	70.1

っている。

果たしてこのような G+C 含量の高い領域が複製や転写の開始と終了に重要な関係をもつことを一般化することができるならば、この領域は水素イオン濃度に対して大変敏感な 2 次構造をとっているわけで、細胞内の代謝の結果生ずる水素イオン濃度の変化すら、DNA の複製、すでに rDNA についてみられているような遺伝子コピーの局部的増加、転写の頻度など、ひいては細胞自身の分化にも影響を与えることが考えられる。

Cモデル)すでに第 4 節で第 5 番目の可能性として示したもの、すなわちこのような分節の起源は遠く原始地球において蛋白質の助けをかりずに発生したポリヌクレオチドの持っていた始原的な性質が、進化発展してきた今日もお核酸の中に内在しているという立場にたてばこの分節内部での塩基配列はその一本鎖の中に互いに相補的な塩基配列の短いくりかえしを含んでいるということになる。したがって一本鎖の DNA を分離したのち、水素結合をつくらせるような条件におけるクロバ型 tRNA 分子で知られているような短い 2 本鎖部分が生成するはずである。事実 Studier⁸¹⁾ は T₇ DNA を用いてその存在を明快に示した。λ DNA の場合、Skalka⁸²⁾ が λ の初期機能と後期機能との関連においてこの問題を研究中である。小関はコラーゲン遺伝子を構成する 3 つの主要アミノ酸、グリシン・アラニン・プロリンの code が、それぞれ GGX·GCX·CCX とかけることから図 9 に示すような仮想的なコラーゲン mRNA の 2 次構造を予測している。

図 9. 仮想的なコラーゲン mRNA の 2 次構造⁸³⁾

このように、DNA の 1 本鎖内部での相補性の存在はそのまま DNA から転写される mRNA の 2 次構造に結びつくが故にきわめて大切な問題を含んでいる。すなわち RNA フェージの RNA を安定な mRNA とみなすならばこのことの意義はすでに証明されたといつてよいのではなからうか。

Sanger のグループで開発された技術を用いた RNA フェージの RNA の塩基配列の研究の進展のすばらしさは、今さういうまでもないことであるが、フェージ RNA が 2 次構造をとりうることを、そして実際翻訳にあたっての開始と終了を司どっている code がその 2

85~87)
次構造ループの末端の一本鎖部分に存在すること、開始・終了に関連した code はその他の部分にも見出されるが、これらは実際には機能しているようにはみえないことなどは mRNA の 2 次構造に反映されている DNA の 1 本鎖内部での相補性というものがいかに重要な意義を翻訳レベルでの調節の上にも持っているかを示すものである。

6. おわりに

著者は本稿において DNA 上の塩基分布の中に生命現象の謎をとく重要な多くの鍵が今なお秘められていることを示唆した。しかしこれは必ずしも全ての生命現象をときあかす鍵が DNA のみに内在していることを意味しない。おわりに DNA 以外にも遺伝現象に重要な役割を果たしているもののあることを紹介して本稿を閉じたい。

従来遺伝学においては生物の遺伝子構成 (genotype) と、その識別できる形質への発現 (phenotype) とを区別することが重視されてきた。一般に同一の遺伝子構成をもっていても実際の形質発現は発達段階や環境因子や突発事故などによって妨げられその形質から遺伝子構成を類推することはそう容易でない。メンデルによって遺伝子構成の数学的な解析がはじめられ、1940 年 Beadle と Tatum によるアカパンカビを用いた遺伝生化学的研究からこの遺伝子は一酵素 (より正確には一ポリペプチド) に対応するという仮説が提出され、以後分子生物学の発展と共に本質的には表現型は DNA の表現型であるとされ、遺伝における DNA の重要性がくりかえし確認されてきた。蛋白質の 3 次構造は、そのアミノ酸の 1 次構造によって定められさらにはフェージ粒子の形態形成にみられるように全形態といえども蛋白質のサブユニットの集合としてとらえられるようになってきた。

しかし果たして全ての表現型は DNA の表現型として理解できるものであろうか。Hershey⁸⁸⁾ はそのエッセイの中で若き意欲にもえる分子生物学徒に対して Tartar: The Biology of Stentor⁸⁹⁾ (1961) の精読をすすめている。Stentor とは図 10 に示すような原生動物のラッパ虫のことである。これは多核体であるとはいえ、1/80 位の大きさの細胞断片をつくっても核があるかぎり再び細胞を構成し立派に再生する。頭部にあたるラッパ形の広がった一部分に口があり、反対側の細くなった部分が尾部で附着器官をもっている。体側に

図 10. ラッパ虫 *Stentor coeruleus*

は明暗の縦縞が交互に走り、明るい縦縞にはセン毛がついている。縞の巾は腹部 (口のある側) からはじまり脊部を回って再び腹部にかけてだんだん細くなり、腹部では太い縞と細い縞とが接続して明らかな境界をなしている。普通の細胞分裂のときや、あるいは再生のときには、口部が新しくつくられるわけであるが、必ずこれは太い縞と細い縞とが接続する部分に口部原基が出来ることから始まる。しかしラッパ虫を縦切りにして腹部と脊部に分けても、脊部の新しくつくられる太縞と細縞との接続部から口部原基が出来上る。この部分には特別などんな構造もみとめられない。すなわち体側を走る横の極性によって口部原基の位置が決められているのみである。尾部も口部同様特別な遺伝する原基から出来るのではなく、下側にあたる極から形成され、これは体側を走る縦の極性によって支配されている。またラッパ虫を上下に切り、一方を水平方向に 180° 回転させ横の極性を乱すと、再び回転してもどったり、お互の縞模様を他方に延長するなどして正常の極性をとりもどすし、細胞皮層の一部を切りとりその断片を上下逆にしてうえつけ縦の極性を乱すと、上下に回転して宿主の極性に従ったり、退化したり、あるいは自身の極性に従うモザイクをつくったりする。さらに驚くべきことには、大核を取り出した細胞断片

でもしばらく生存し、上記のようなそれ自身の極性に従った形態形成を行なうのであるが、やがて無核のために物質の供給が涸渇して死んでしまう。これらの場合には、核は単に細胞の生長と分化のための素材を提供しているだけであって、核も細胞質もこのような細胞器官の形成には何の役割も果たしておらず、細胞の外皮層にうめこまれているパターンのみが、分子レベルの形態形成に重要な役割を果たしているようにみえる。そしてこの表層パターンこそが、接合や細胞分裂を通じて保存され、遺伝していくのである。また表層パターン⁹⁰⁾の遺伝における重要性は、Sonnebornらによるゾウリムシの研究でも明らかにされたが、すでに図⁹¹⁾によって紹介されている。もちろん核によって支配される形質も存在する。その例は同一種のラッパ虫でも系統により、蛍光色を発するものと発しないものがあるが、これは相互の核移植などによって、核に支配される形質であることが確認された。

以上要約するならば、分子生物学の発展と共に遺伝学は分子遺伝学として発展し、フェージにおける形態形成を典型とするように、DNA → RNA → Protein → Subunit → Structure として DNA を基礎にした直線的な理解を深めてきた。しかしながらラッパ虫やゾウリ虫の例で明らかのように、DNA とは一見無関係に遺伝しうる重要な形質が存在することもまた事実である。このような形質は必ず高等生物の遺伝現象にも発見されるはずである。

最後に C. C. Lindegren⁹²⁾ の名言を記してこの稿をとじることとする。

「シカゴは今日電気に全く依存してしまっており、電気無しでは今日のシカゴは存在できない。しかしながら電気が利用される以前にもシカゴはすでに存在していたのである」

文 献

- 1) M. Meselson, F. W. Stahl, J. Vinograd: *Proc. Natl. Acad. Sci., Wash.*, **43**, 581 (1957)
- 2) C. L. Schildkraut, J. Marmur, P. Doty: *J. Mol. Biol.*, **4**, 430 (1962)
- 3) R. Rolfe, M. Meselson: *Proc. Natl. Acad. Sci., Wash.*, **45**, 1039 (1959)
- 4) N. Sueoka, J. Marmur, P. Doty: *Nature*, **183**, 1429 (1959)
- 5) N. Sueoka: *Proc. Natl. Acad. Sci., Wash.*, **48**, 582 (1962)
- 6) E. Freese: *J. Theoret. Biol.*, **3**, 82 (1962)
- 7) N. Sueoka: *Proc. Natl. Acad. Sci., Wash.*, **47**, 1141 (1961)
- 8) A. D. Hershey, E. Burgi, C. I. Davern: *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, **18**, 675 (1965)
- 9) U. S. Nandi, J. C. Wang, N. Davidson: *Biochemistry*, **4**, 1687 (1965)
- 10) R. H. Jensen, N. Davidson: *Biopolymers*, **4**, 17 (1966)
- 11) G. L. Eichhorn: *Nature*, **194**, 474 (1962)
- 12) G. L. Eichhorn, P. Clark: *Proc. Natl. Acad. Sci., Wash.*, **53**, 586 (1965)
- 13) J. Eisinger, R. G. Shulman, B. M. Szymanski: *J. Chem. Phys.*, **36**, 1721 (1962)
- 14) W. F. Dove, N. Davidson: *J. Mol. Biol.*, **5**, 467 (1962)
- 15) H. Yamagishi, I. Takahashi: *J. Mol. Biol.*, 投稿中
- 15a) H. Yamagishi (未発表)
- 16) D. W. Gruenwedel, N. Davidson: *J. Mol. Biol.*, **21**, 129 (1966)
- 17) W. Colli, M. Oishi: *Proc. Natl. Acad. Sci., Wash.*, **64**, 642 (1969)
- 18) A. Skalka: *Methods in Enzymology*, Vol. XII, Part C, "Nucleic Acids" (in the press)
- 19) W. Szybalski: *Proc. of the Eighth Canadian Cancer Conference*, **8**, 183 (1969)
- 20) 山岸秀夫: 「蛋白質・核酸・酵素」, **15**, 902 (1970)
- 21) A. D. Hershey: *Carnegie Institution Year Book*, **62**, 481 (1962); **63**, 577 (1963)
- 22) D. S. Hogness, J. R. Simmons: *J. Mol. Biol.*, **9**, 411 (1964)
- 23) A. Skalka, E. Burgi, A. D. Hershey: *J. Mol. Biol.*, **34**, 1 (1968)
- 24) P. D. Bear, A. Skalka: *Proc. Natl. Acad. Sci., Wash.*, **62**, 385 (1969)
- 25) B. C. Westmoreland, W. Szybalski, H. Ris: *Science*, **163**, 1343 (1969)
- 26) A. Skalka (私信)
- 27) R. B. Inman: *J. Mol. Biol.*, **18**, 464 (1966); **28**, 103 (1967)
- 28) R. B. Inman, M. Schnös: *J. Mol. Biol.*, **49**, 93 (1970)
- 29) H. Yamagishi: *J. Mol. Biol.*, **49**, 603 (1970)
- 29a) H. Yamagishi (未発表)
- 30) A. Skalka: *J. Virology*, **3**, 150 (1969)
- 31) A. Skalka: In A. D. Hershey, *Carnegie Institution Year Book*, **68**, 667 (1970)
- 32) 山岸秀夫: 「ウイルス学の進展」, **10**, 京都大学ウイルス研究所 印刷中 (1970)
- 33) H. Yamagishi (未発表)
- 34) H. Yamagishi: In A. D. Hershey, *Carnegie Institution Year Book*, **68**, 666 (1970)
- 35) H. Yamagishi: *J. Mol. Biol.*, (in the press)
- 36) H. Yamagishi, A. Skalka: *J. Mol. Biol.*, (in the press)
- 37) N. Sueoka: In *Cell Synchrony* (ed. by I. C. Cameron & G. M. Padilla) pp. 38-53, Academic Press Inc., New York (1966)
- 38) 高橋秀夫: 「蛋白質・核酸・酵素」, **14**, 959 (1969)
- 39) D. Dubnau, C. Goldthwaite, I. Smith, J. Marmur: *J. Mol. Biol.*, **27**, 163 (1967)
- 40) C. L. Schildkraut, J. J. Maio: *Biochim. Biophys. Acta*, **161**, 76 (1968)
- 40a) K. W. Jones: *Nature*, **225**, 912 (1970)

- 41) J. J. Maio, C. L. Schildkraut: *Methods in Cell Physiology*, 11, 113 (1966)
- 42) J. J. Maio, C. L. Schildkraut: *J. Mol. Biol.*, 24, 29 (1967)
- 43) M. W. Berns, D. E. Rounds: *Sci. Amer.*, 222, 99 (1970)
- 44) A. Nordwig, U. Hayduk: *J. Mol. Biol.*, 44, 161 (1969)
- 45) G. Corneo, E. Ginelli, E. Polli: *J. Mol. Biol.*, 48, 319 (1970)
- 45a) C. L. Schildkraut, J. J. Maio: *J. Mol. Biol.*, 46, 305 (1969)
- 46) J. Josse, A. D. Kaiser, A. Kornberg: *J. Biol. Chem.*, 236, 864 (1961)
- 47) M. Demerec, N. Ohta: *Proc. Natl. Acad. Sci., Wash.*, 52, 317 (1964)
- 47a) M. Demerec, K. New: *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 18, 652 (1965)
- 48) N. C. Franklin, W. F. Dove, C. Yanofsky: *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 18, 910 (1965)
- 49) 中村桂子, 小関治男 (未発表)
- 50) C. Yanofsky, E. C. Cox, V. Horn: *Proc. Natl. Acad. Sci., Wash.*, 55, 274 (1966)
- 51) E. C. Cox, C. Yanofsky: *Proc. Natl. Acad. Sci., Wash.*, 58, 1895 (1967)
- 52) E. B. Freese, E. Freese: *Proc. Natl. Acad. Sci., Wash.*, 57, 650 (1967)
- 53) J. F. Speyer: *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 21, 6 (1965)
- 54) C. C. Richardson, C. L. Schildkraut, A. Kornberg: *Cold. Spr. Harbor Symp. Quant. Biol.*, 28, 9 (1963)
- 55) P. De Lucia, J. Cairns: *Nature*, 224, 1164 (1969)
- 56) 池村淑道 (私信)
- 57) A. Skalka: *Proc. Natl. Acad. Sci., Wash.*, 55, 1190 (1966)
- 58) A. Skalka, B. Butler, H. Echols: *Proc. Natl. Acad. Sci., Wash.*, 58, 576 (1967)
- 59) A. Skalka: *J. Virology*, 3, 150 (1969)
- 60) L. E. Orgel: *J. Mol. Biol.*, 38, 381 (1968)
- 61) K. Kurahashi, M. Yamada, K. Mori, K. Fujikawa, H. Kambe, Y. Imae, E. Sato, H. Takahashi, Y. Sakamoto: *Cold Spr. Harbor Symp. Quant. Biol.*, 34, 815 (1969)
- 62) A. L. Taylor, C. D. Trotter: *Bact. Rev.*, 31, 332 (1967)
- 63) K. E. Sanderson: *Bact. Rev.*, 31, 354 (1967)
- 64) F. W. Stahl: *J. Cell. Physiol.*, 70, (Suppl. 1) 1 (1967)
- 65) J. L. King, T. H. Jukes: *Science*, 164, 788 (1969)
- 66) 福留秀雄 (私信)
- 67) R. Wells: W. Szybalski への私信 (*J. Cell Physiol.*, 74, (Suppl. 1), 33 (1969) 参照)
- 68) R. Langridge: *J. Cell Physiol.*, 74, (Suppl. 1), 1 (1969)
- 69) Y. Mitsui: 上記文献68)中に引用されている。
- 70) M. Gellert: *Proc. Natl. Acad. Sci., Wash.*, 57, 148 (1967)
- 70a) L. V. Crawford, M. J. Waring: *J. Mol. Biol.*, 25, 23 (1967)
- 70b) R. Radloff, W. Bauer, J. Vinograd: *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 57, 1514 (1967)
- 71) A. M. Michelson, F. Pochon: *Biochim. Biophys. Acta*, 174, 604 (1969)
- 71a) A. O'Sullivan, H. Yoshikawa, N. Sueoka: *Bacteriol. Proc.*, 65, 13 (1965)
- 72) R. L. Novak: *Biochim. Biophys. Acta*, 149, 593 (1967)
- 73) R. L. Novak: *Fed. Proc.*, 28, 680 (1969)
- 74) J. W. Roberts: *Nature*, 224, 1168 (1969)
- 75) U. E. Loening, K. W. Jones, L. M. Birnstiel: *J. Mol. Biol.*, 45, 353 (1969)
- 75a) M. Hughes, F. C. Kafatos: *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 39, 1108 (1970)
- 76) D. Brown, I. B. Dawid, R. H. Reeder, P. Wensink: *Carnegie Institution Year Book*, 68, 505 (1970)
- 77) F. Amaldi, G. Attardi: *J. Mol. Biol.*, 32, 737 (1968)
- 78) P. Jeanteur, F. Amaldi, G. Attardi: *J. Mol. Biol.*, 33, 757 (1968)
- 79) P. Jeanteur, G. Attardi: *J. Mol. Biol.*, 45, 305 (1969)
- 80) F. Amaldi: *Nature*, 221, 95 (1969)
- 81) F. W. Studier: *J. Mol. Biol.*, 41, 189 (1969)
- 82) A. Skalka (私信)
- 83) 小関治男 (私信)
- 84) F. Sanger, G. G. Brownlee, B. G. Barrel: *J. Mol. Biol.*, 13, 373 (1965)
- 85) J. M. Adams, P. G. N. Jeppesen, F. Sanger, B. G. Barrel: *Nature*, 223, 1009 (1969)
- 86) J. A. Steiz: *Nature*, 224, 957 (1969)
- 87) J. L. Nichols: *Nature*, 225, 147 (1970)
- 88) A. D. Hershey: *Nature*, 226, 697 (1970)
- 89) V. Tartar: *The Biology of Stentor*, Pergamon Press, Oxford (1961)
- 90) J. Beisson, T. M. Sonneborn: *Proc. Natl. Acad. Sci., Wash.*, 53, 275 (1965)
- 91) 団勝磨: 現代の生物学 (伊勢村寿三他編), 1, 1, 岩波書店, 東京 (1965)
- 92) C. C. Lindegren: *Nature*, 176, 1244 (1955)

■京都大学生物物理学教室人事公募■

公募人員 教授 1名

研究分野 生命現象の基礎機構に対して、生体高分子を基礎とした解明を指向する分野

公募人員 助教授 1名, 助手 1名

研究分野 分子レベルの形態形成 (分野は広く解釈してください)

応募のための添付資料

(a)従来の研究内容および主要発表論文リスト (なお、重要論文の別刷を添付くださるようお願いします。)

(b)今後の研究計画 (c)経歴

なお、他薦の場合は以上の書類を推薦者が可能な限り揃えていただき、他に推薦理由書をお付けください。

応募締切 10月31日

送り先および問い合わせ先

〒606 京都市左京区北白川追分町 京都大学理学部
生物物理学教室主任 寺本 英
電話 (075) 771-8111 内線3066