

遺伝学から見た組換え DNA 技術の効罪



原 島 俊*

Recombinant DNA technology : Contribution to and unfavorable influences on Genetics

Key Words : Genetics, Recombinant DNA technology Gene cloning, Mutant hunting

1. はじめに

「卒業研究の時に訓練を受けた考え方が、その人の科学者あるいは技術者としてのその後の研究において案外大きな影響を及ぼしてしまう」とはよく言われることである。私の場合、先代の教授の大嶋泰治先生(大阪大学名誉教授, 現関西大学工学部生物工学科教授)と当時助手であられた東江昭夫先生(現東京大学大学院理学研究科教授)に古典遺伝学(メンデル遺伝学)の「考え方」をみっちり訓練して頂いた。卒業以来25年の間に、生命科学の分野においても、「組換えDNA技術」を初めとする様々な新しい「技術」が登場し、その進歩は著しいが、問題解決に向かう「遺伝学的な考え方」自体は、25年経った今でも、私自身あまり変える必要性を感じない。それは、「考え方」というものが確立した学問体系に基づくものであれば、何年たっても古くはならないものであるということを実に示しているのかもしれないし、また、それと同時にいくら新しい「技術」が開発されようと、それはやはり「技術」であって、「考え方」とはやはり別次元のものであるという当

たり前のことを意味しているのかもしれない。もちろん「技術」が「考え方」、あるいは「学問」を変化させるということはおおいにあると思うし、なにも技術を軽視しているわけではないが、若い人達には、「技術」の前にやはり、まず「専攻する学問における考え方」というものをしっかり身につけて欲しいと思う。

本稿では、こうした事に関連して、私の専攻する「遺伝学」というほんの狭い学問領域についてのことであるが、この「学問」と新しく発展した「組換えDNA技術」という「技術」との関わりについて、最近の若い学生達を見ていて感じる事をするし、研究ノートとさせて頂きたい。研究における個人的な覚え書きのようなものであるが、お許しを願う次第である。

2. 遺伝学と遺伝子クローニング

生命現象の解析法は、大きく3つに分けることができると言われている。形態学的方法、生化学的方法、遺伝学的方法である¹⁾。もちろん実際には、これらを複合した解析法が適用されることが多いわけであるが、私の場合、卒業研究以来、研究対象を決めると、まず遺伝学的方法によって現象解明にアプローチするというところを行ってきた。遺伝学的解析法には色々なものがあるが^{2),3)}、「突然変異株が分離されて、初めて遺伝学が始まる」と言われるくらい、その中では、「突然変異株の分離」が重要である。遺伝学者が予想するような突然変異株が分離できること、それ自体が既に現象についての重要な情報となるが、それに続く種々の遺伝学的解

* Satoshi HARASHIMA

1949年5月21日生

現在、大阪大学大学院工学研究科、
応用生物工学専攻、生物情報工学
研究室、教授、工学博士、応用分
子遺伝学

TEL 06-879-7420

FAX 06-879-7421

E-Mail harashima@gen.bio.

eng.osaka-u.ac.jp



析によってさらに色々な情報が手に入る。例えば、変異が劣性か優性かを調べる「優性・劣性試験」によって、扱っている変異が、「遺伝子の機能欠損によって生じたのか(劣性変異)、それとも新しく機能が生成して起こったのか(優性変異)」がわかるし、2つの変異が互いに相補するかどうかを調べる相補性試験によって、「それらの変異が同じ遺伝子に起こったかどうか、ひいては着目する現象に一体いくつ位の遺伝子が関わっているのか」などがわかってくる。また、二重変異株を作成して行方上位・下位試験によって、「2種類の突然変異形質に責任のある遺伝子が、遺伝学的に細胞内でどのような順序で作用しているか」が想像できる。さらに連鎖分析によって「変異の同一性や、想定する遺伝子の染色体上の位置」が明らかとなる。こうした情報をもとにして、我々遺伝学者は、いつの時代にも、まず着目する生命現象の遺伝学的モデルを頭に描くことを行ってきた。また、そうした遺伝学的モデルを描くために、「突然変異株の性質を詳細に観察し、遺伝学的に丁寧に解析する」という作業を注意深く行ってきたものである。

しかし、その後の「組換えDNA技術」の発展により遺伝子クローニングが可能になると、突然変異株は、その変異に対応する野生型遺伝子をクローニングするために利用されるようになった。遺伝子がクローニングできれば、確かに遺伝学的解析では得られない情報も手に入れることができるので、最近では、突然変異株の分離は、専ら遺伝子をクローニングするための材料を得る目的で行うものと誤解している学生も少なくない。「組換えDNA技術」の発展によって、古典遺伝学のエッセンスともいべき突然変異株の分離に、遺伝子クローニングへの利用という新しい次元がつけ加えられた意義は大きいが、その結果、「どのような突然変異株をどのような目的で分離するかということをよく考え、また分離した突然変異株の性質を注意深く観察し、遺伝学的に丁寧に解析する」という姿勢が、若い人達の間で希薄になってきたように思われて仕方がない。

3. 突然変異株の分離と組換えDNA技術

突然変異株の分離では、従来、着目する種々の最終表現型(例えば、微生物についての簡単な例では、栄養物質の要求性や薬剤に対する感受性・耐性、あるいは少し複雑な例では、細胞の大きさや形)をシャーレの上のコロニー形成の有無などで簡便に判定できる検定法を工夫して、それを指標とする手順がとられてきた。従って、遺伝学者の楽しみ(苦しみ?)は、他の研究者によって今までに分離されていない表現型を示す新しい突然変異株を、如何に他人が思いつかなかつたりまいトリックを弄して、選別分離するかということであった。

しかし、「組換えDNA技術」が可能になって色々な遺伝子がクローン化されるようになると、遺伝子の発現(ON, OFF)を調節している領域(プロモータと呼ばれる)と「レポーター遺伝子」と呼ばれるある種の遺伝子とを連結した「融合遺伝子」を作成し、これを利用して突然変異株を分離するという新しい分離法が加わった。レポーター遺伝子とは、一般にそれから生産される酵素の活性検出が容易で、簡単な染色法でコロニーを染色するなどにより、その酵素が生産されているかどうかを、視覚的にも簡単に判断できる便利な遺伝子のことである。このレポーター遺伝子の使用によって、確かに、以前には分離することができなかったタイプの突然変異株も分離できるようになった。従って、遺伝学の研究において最も重要な突然変異株の分離法に、「組換えDNA技術」が、ここでも新しい次元をつけ加えたと言える。

しかし、このレポーター遺伝子による突然変異株の分離法は、研究者がどの遺伝子を使うかを決めさえすれば、後の手順はいずれの遺伝子についても全く同じである。従って、最近の若い学生は、突然変異株分離の論理をあまり深く考えることなく、安易にこの方法に頼ってとにかく突然変異株を分離しようとする傾向があるように思える。ここでも、「組換えDNA技術」の発展が、従来の古典遺伝学的突然変異株の分離、すなわち、丸ごとの細胞を対象に、色々な表現型検定法を工夫して、多様な突然変異株を

分離してくるといふ知恵、あるいは考える力を、若い人達から奪ってしまうように作用していると思えてならない。

4. 逆遺伝学と組換えDNA技術

既述のように、突然変異株が分離されなければ遺伝学は始まらないと言るのが25年前の常識である。しかし、「組換えDNA技術」はこの常識を簡単に覆してしまった。突然変異株が分離されていなくとも、なんらかの手段によって野生型(正常型)遺伝子がクローン化されると、これを「組換えDNA技術」によって試験管の中で改変し、突然変異遺伝子を作成することができる。従って、この変異遺伝子を野生型細胞に導入して正常遺伝子と入れ替えれば、特定の遺伝子に変異を持つ突然変異株を人工的に作成できる。この方法は、従来の遺伝学とは全く逆のやり方であるので、逆遺伝学(Reversed Genetics)と呼ばれている。多くの細胞集団の中から目的の突然変異株を選択分離してくるといふ古典的な方法ではなく、「組換えDNA技術」は、もっと積極的に突然変異株を作成することを可能にしたのである。「組換えDNA技術」が遺伝学者の活躍の場をさらに広げることにおおいに貢献したと言える。しかし、一方では、こうした便利なやり方が確立することによって、ここでも、「組換えDNA技術」が、丸ごとの細胞を相手にして、現象解明のために多様な突然変異株を分離してくるといふ「底力」を訓練する機会を若い人達につい忘れさせるように作用していると思えてならない。

5. おわりに

組換えDNAの時代になり、多くの人がこの

技術を使って遺伝子をクローニングし、塩基配列を決定し、転写産物を調べ、遺伝子がコードするタンパク質を作り、それを抗原として抗体を作成するなど諸々のことに忙しい。確かに「組換えDNA技術」は、それが無かった時代には得られなかった多くの情報をもたらしてはくれる。しかし、そうした「技術」は、どのように高等なものであろうと、結局は「技術」であって、それを使って得た情報をもとにして現象をどのように考えるか、あるいはそれを「創造」にどのように結実させるかということとは別である。新しい技術は、積極的に取り入れて行かなければならないとは思いますが、多くの若い人が、どうも「技術」を駆使することに忙しく(少なくとも生命科学、あるいは生物工学の分野では)、そこから得られた情報を1つのストーリーに作り上げる努力を随分怠りがちであるように思われる。識者には、「なにを今更」と言われそうであるが、「技術」にとられるあまり、物事を考える深さや幅が薄れていかないように充分心しなければいけないと、自分自身をいましめている今日この頃である。

文 献

- 1) 柳田友道 著：微生物科学1，学会出版センター pp229-237，1980.
- 2) 原島 俊・大嶋泰治：真核微生物の遺伝子分析法，石川辰夫 編：微生物遺伝学実験法，共立出版，pp48-77，1982.
- 3) 原島 俊・大嶋泰治：遺伝学的解析法，酵母分子遺伝学実験法，大嶋泰治 編著，学会出版センター，pp35-61，1996.

