

綜 説

デオキシリボ核酸の生合成について

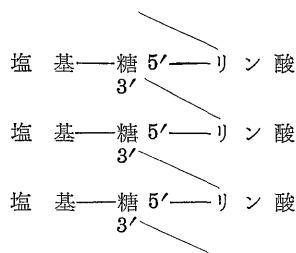
金沢大学医学部医化学教室

教 授 高 木 康 敬

生物学が生命の科学であり、その中で生化学は生命を化学的に明らかにしようとするものであることはいうまでもない。過去におけるすぐれた幾多先人の努力により生物学は遅々とした歩みではあるが着実にこの目的に近づき、今日では生命現象が酵素とよばれる特異的機能蛋白で表現され、蛋白こそは生命の担い手であることを明らかにするまでにいたつた。さらにこの蛋白の特異性を決定するものとして種々の高分子物質が考えられる中でとくに核酸が重要な役割を演ずることが多くの実験において示唆された。その結果核酸は蛋白と共に生命現象解明の鍵を握るもつとも根本的な物質として、広く生物学のあらゆる分野において現在非常に盛んに研究されているが、核酸のもつこのような生物学的機能が明らかになつたのは非常に最近のことであり、過去10数年を出ない位である。

核酸は1869年に当時 Hoppe-Seyler の研究室にいた若い生化学者 Friedrich Miescher が初めて膿球から分離したものであるが、その化学的成分はこの分野における多くのパイオニアたちの手によつて1930年頃までにほとんど全部明らかにされた。核酸には RNA と DNA との2種類があり、いずれもプリン、ピリミジンヌクレオシドが五炭糖の C-3 と C-5 の間をリン酸ジエステル結合でむすばれてできたポリヌクレオチドである。DNA は D-2-デオキシリボース、リン酸及び塩基としてアデニン、グアニン、チミン、シトシン時には少量の 5-メチルシトシンを含む。(大腸菌の T-ファージにはシトシンの代りに 5-ヒドロキシメチルシトシンが見出されている。) 一方 RNA では五炭糖が D-リボースであり、ピリミジン塩基としてシトシン、ウラシルが含まれている以外はすべて DNA と同様である。そして両核酸ともこれら4つの異なる塩基を含んだヌクレオチドが等モルに結合したテトラヌクレオチド構造をもつと初めは考えられていた。しかし分析技術の発達の結果、種々の材料から極めて純粋な形に核酸がとり出されるようになってみると、従

来考えられていたような簡単なものではなくその材料によつて塩基の分子比を異にする大変複雑多様な構造をもつことが明らかにされた。また DNA の構造に関して Watson, Crick は X-線回折の成績を因にして一つの模型を提唱し、2本のポリヌクレオチド鎖が共軸螺旋状に配列し、相互の鎖間にはアデニンとチミン、グアニンとシトシンが水素結合でむすばれていると考えたが、最近得られた多くの実験成績はいずれもこの模型を支持し、次第に一般の承認を得つつある。



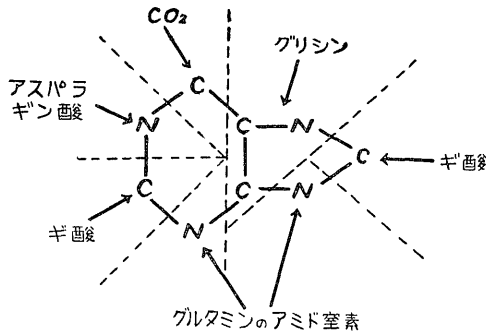
核酸の分布については直接組織化学的方法を用いたり、又は遠心分離にもとづく細胞分割法によつて多く研究されてきた。DNA は核にのみ限局して存在しており、細胞分裂に関連し、且つ他の生体成分とは異つて一旦合成されると容易に代謝されない安定なもので細胞の遺伝的単位をなすと考えられている。一方 RNA は核でも少量は核小体に集中して存在するが、大部分は細胞質にありとくにミクロゾームにもつとも多くみられる。細胞の endoplasmic reticulum を電子顕微鏡でみると RNA に富んだ小球が reticulum の表面に附着している。この RNA は DNA とは異なり代謝的に非常に活潑な成分で、蛋白合成に重大な関係をもつことが色々の立場から確認されており、現在では RNA はその細胞にすでに定まつた遺伝型に従つて特定の酵素の合成を支配するものとされている。

さてこのように機能が明らかになるにつれ、核酸は研究の対象としての重要性を絶えず増してきたが、その結果このものの生合成が多くの研究者の興味を惹

たのは当然であった。中でも米国において酵素化学の発達と相俟つてこの生合成に関する研究が劇しく競争的に行われた。そしてプリン核、ピリミジン核の各々について合成過程が酵素レベルで相次いで明らかにせられ、遂に1955年、56年に至り、Ochoa, Kornbergらによつて核酸合成酵素が見出されるに及び、ここに近代生化学の一つの絢爛たる華をさかせたのである。

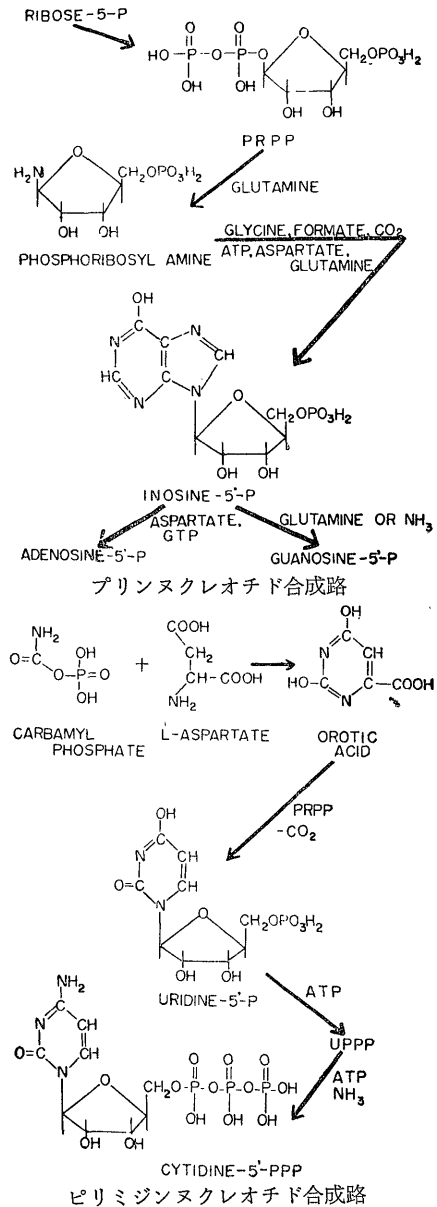
核酸の生合成に關する酵素系^{1) 2)}

同位元素が容易に入手でき、トレーサーとして生物学的研究に応用されるようになってまず明らかにされたことは核酸が遊離のプリン、ピリミジン塩基を骨子として合成されるものではなく、もつと簡単な分子から寄木細工のように合成されることであつた。



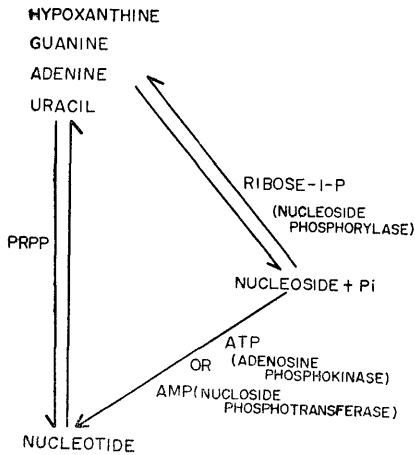
すなわちプリン核は上記のごとき分子から構成される。この合成経路には約10種の反応段階のあることが Buchanan, Greenberg 及びその共同研究者らによつて証明された。反応はリボース-5-リン酸が ATP によつて活性化されホスホリボシルピロリン酸(PRPP)となり、これがグルタミンのアミド窒素をうけてまずアミノリボチドが形成されることにはじまる。次にこのアミノ基の上にグリシン、ギ酸が加わつてホルミルグリシンアミドリボチドとなり核を閉じるとイミダゾールリボチドができる。さらにこれに CO₂, アスパラギン酸のアミノ基が入つてアミノイミダゾールカルボキシアミドリボチドになつてからギ酸をうけて核を閉じるとイノシン酸ができる。そしてイノシン酸を中心としてアデノシン-5'-リン酸, グアノシン-5'-リン酸がそれぞれ形成されることが認められた。

一方ピリミジン核の方はオロチン酸が合成過程の中心的存在をなすことがしられた。このものはアスパラギン酸と Lipmann らの見出したカルバミルリン酸とから合成され、ついでホスホリボシルピロリン酸(PRPP)と反応してリボチド型となつてのち脱炭酸されてウリジンヌクレオチドとなる。

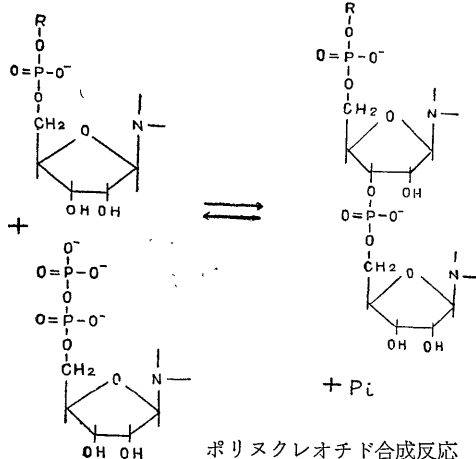
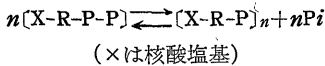


以上の経路はヌクレオチドの主な合成路と今日みなされているものであるが生体では1個の細胞内でさえこの他にも種々の合成路が働いていることが知られている。そして上記のごとく簡単な物質からの合成路は de novo (do-it-yourself) 合成路とよばれ、それに対して比較的弱いのがプリン、ピリミジン、またはそれらのヌクレオチドなどから作られる路が salvage の合成路といわれ区別されている。たとえば核酸塩基がまずヌクレオチドホスホリラーゼの作用でリボース-1-リン酸と反応してヌクレオチドとなりついでこれにリン酸が転移してヌクレオチドを形成する途である。ま

た細菌では塩基に直接ホスホリボシルピロリン酸が反応して直接ヌクレオチドを作る酵素も報告されている。このような合成路は今後さらに多く見出されるであろうが、*de novo*の合成が何らかの原因で阻害されたときは、これらの途が代償的に活動をはじめることが当然想像され、生体における核酸合成の真の姿を上るに重大なものである。

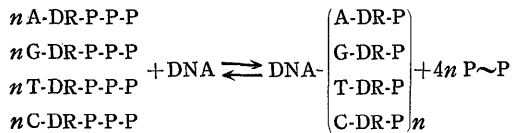


さてこのような反応系でヌクレオチドは形成されるが、これらの合成路で最初にできるものはいずれも一リン酸である。しかしこのもの自体には代謝的活性がほとんどなく、さらにリン酸化されて二または三リン酸になって初めて核酸の precursor となる。このポリヌクレオチドへの重合化反応は Ochoa ら²⁾⁻⁵⁾が *Azotobacter vinelandii* から精製した酵素 (ポリヌクレオチドホスホリラーゼ) によつて次のごとくヌクレオシド二リン酸から行われ、等モルのオルトリン酸を

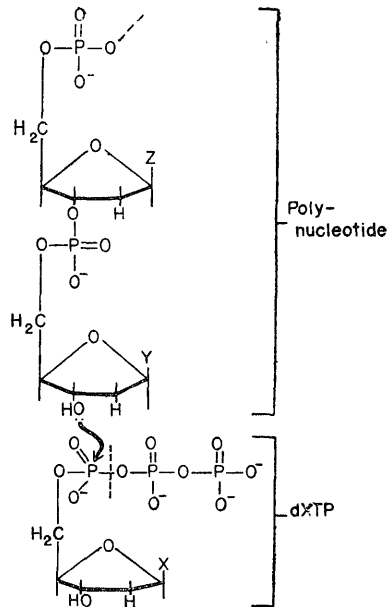


遊離することが証明された。

一方ヌクレオシド二リン酸は今日なお確証はないが、恐らく TPNH 関与の下にデオキシヌクレオシド二リン酸に還元されてから同様にリン酸化をうけて三リン酸となり、このレベルから Kornberg ら⁶⁾⁻⁷⁾の見出した酵素によつて DNA に合成される。この反応には primer として少量の DNA をあらかじめ加えておくことが必要であり、さらに DNA に含まれる4つのデオキシヌクレオチドがいずれも三リン酸の形で基質として存在するときのみ多量の新しい高分子物質が形成され、その4つのうちいずれの一つを欠いても合成量は 0.5%以下に減少する。

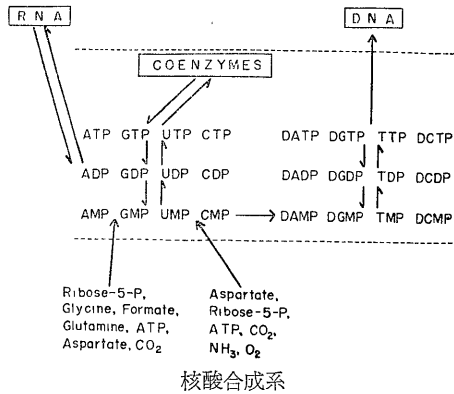


反応の機構は DPN が合成されるときのように primer DNA 分子鎖の末端ヌクレオチドが新しいヌクレオシド三リン酸を nucleophilic attack して1分子加え、同様の反応を反覆くりかえして鎖を長くしてゆくものと Kornberg らによつて説明されている。



以上が今日までに明らかにされた核酸合成系の輪郭であるが、これを要約すれば次表のごとく表わされよう。

さてこのようにして核酸の合成路はほとんど全部明らかにされた。とくに Ochoa, Kornberg らがホスホ



ゲエステル結合を行う酵素を明らかにしたことは核酸合成の機構を酵素的に究明する上にもつとも重要な知見をもたらしたまことに輝かしい業績であつたといえよう。この意味では核酸合成の研究はもはやその峠を越した観がある。しかしながら個々の酵素段階については詳細に研究されているに拘らず全体の合成系としての姿は未だあまり知られていないのである。たとえば生体内では核酸の合成は常に一定のバランスをもつて規則正しく行われているが、そのためには個々の酵素がいかに化学的に合理的に順次働いて複雑な核酸分子を合成しているかという点は全く不明である。また生体内の核酸は必ず特異的機能をもっているが、上記の核酸合成酵素により作られた高分子物質の機能が未だ明らかでない点も真の核酸分子の生合成とはやはり区別すべきであろう。したがって核酸合成に働く個々の酵素の知見を集約し、それらをもう一度生細胞のもつ全代謝系に反映して、これらの酵素が如何に正しくコントロールされながら相互に作用して核酸を合成し、またこのようにしてできた核酸が如何に特異的に機能しているかを検討することがのこされている。そしてそのような知見こそ我々の目的とする生命現象解明への窓を開くものであろう。以下にこの観点に立つて DNA 合成系に関し我々が最近行つた実験をのべてみたい。

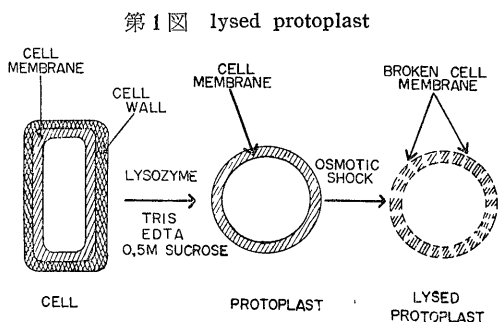
大腸菌の lysed protoplast における DNA 合成

DNA 合成は細胞分裂と関連しており、核の分裂像がみられるに先立つて二倍に増量することが知られている。したがって DNA 合成がいかなる条件によつて開始されるかを明らかにすることは同時に細胞分裂の機構を知る上にも重大な手掛りを与えるものである。もちろん今日までに色々の立場からこの問題はすでに研究されてきたが、いずれも細胞や細菌そのものを使用して行われたものであまりにも実験系が複

雑なため得られた結果を解析することは困難な場合が多かつた。一方 DNA 合成酵素そのものはすでに Kornberg によつて非常に精製され多くの知見が得られているが、この酵素と上記の全細胞を用いた実験との間の距離はあまりにも大きく、両者を直ちに結びつけることはできない。それで複雑な不明の因子による影響の少ないできるだけ簡単な実験系を用いることがどうしても必要である。最近蛋白質合成能をもつ sub-cellular preparation をとり出す方法が多くの研究室から相ついで報告されているので⁸⁾このような比較的簡単な系で DNA 合成が如何にしておこるかをみた。

富沢⁹⁾らはバクテリオファージ DNA 合成に先立つて蛋白質合成がおこることをクロラムフェニコールを用いて示した。Harold, Ziporin^{10) 11)}もマスタード処理、紫外線照射により DNA 合成能に障害を与えたとき、その恢復に先立つてまず蛋白質合成がおこることを認めた。また紫外線を照射して変異株を作るとき照射後に蛋白質合成を行わしめることが必要で、もしもクロラムフェニコールでこの合成を阻害したり¹²⁾、或いはアミノ酸アナログを加えて非天然な蛋白質を形成させる¹³⁾と変異株の出現率は減少するという。それで DNA 合成と蛋白質合成との関連にとくに重点をおいた。

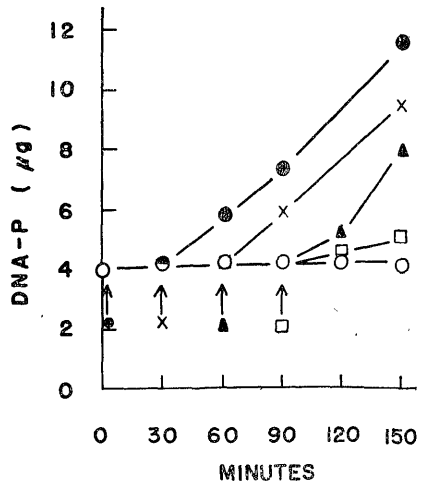
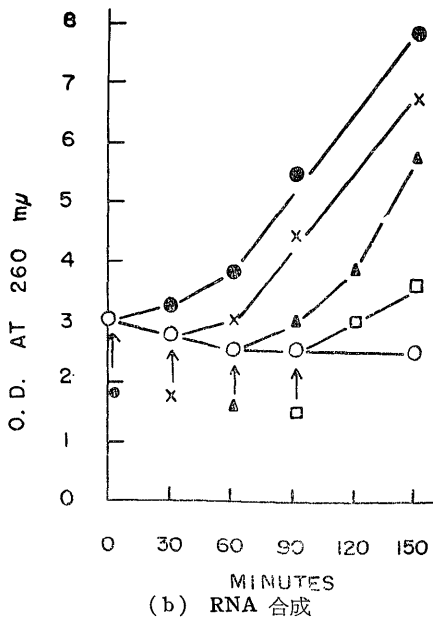
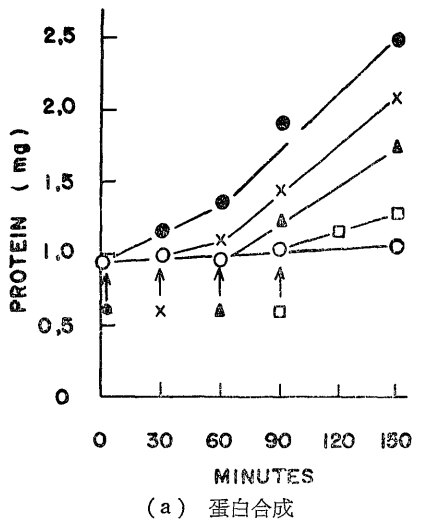
大腸菌 K-12 を増殖の盛んな時期にあつて第 1 図のごとく Tris 緩衝液, EDTA, 0.5M 蔗糖よりなる液中で lysozyme を 35°C 20 分間作用させると protoplast が得られる¹⁴⁾。これを 0.5M 蔗糖液に浮遊させ、さらに急激に浸透圧ショックを与えると、細胞膜及びその周辺の碎片よりなる lysed protoplast が得られる⁸⁾。



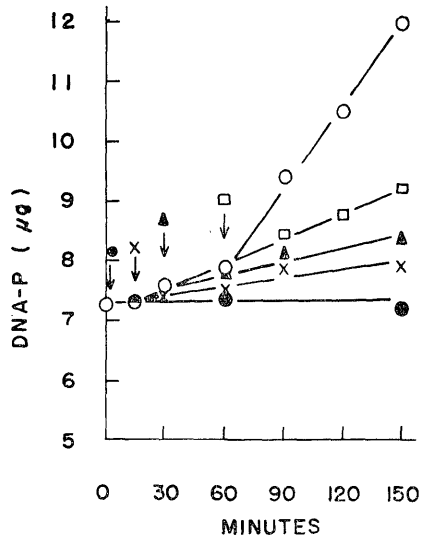
この lysed protoplast 標品はアミノ酸混合、エネルギー源として ATP, HDP, 及び Mg⁺⁺ Mn⁺⁺ 添加の下に蛋白質及び核酸を合成することができる。今これらの増加を時間的に追求すると (第 2 図) 蛋白質 (a), RNA (b) は incubation 後直ちに合成をはじめのに対し DNA (c) は約 30 分の lag phase 後に開始する。もしも反応液がアミノ酸混合を含まないときはいずれの合

成も全くおこらない。またこのような状態に予じめ preincubate しておき、一定時間後にアミノ酸混合を加えると蛋白, RNA は直ちに合成がおこるが DNA 合成は必ず約30分の lag phase を要することが認められた。一方蛋白合成を特異的に阻害することの知られているクロラムフェニコールを反応液に加えると(第3図)蛋白合成を阻害すると同時に DNA の増加も抑える。したがって lysed protoplast においても DNA 合成に先立つてまず蛋白合成のおこることがみとめられた。同様の現象は核酸塩基を要求する変異株

第2図 大腸菌 K-12 の lysed protoplast における合成能に対するアミノ酸混合添加の影響

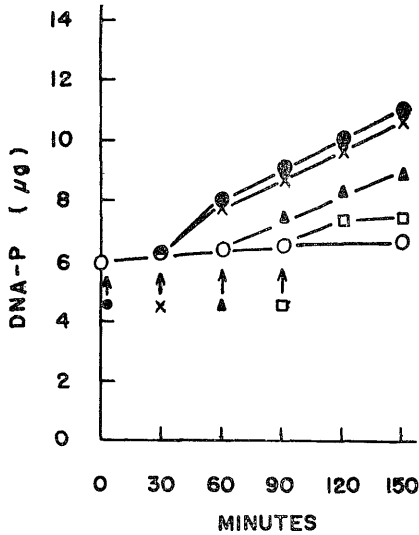


第3図 大腸菌 K-12 の lysed protoplast における DNA 合成に対するクロラムフェニコール添加の影響



においてもみられる。ウラシル要求株 (550-460) の lysed protoplast はウラシルを含まない反応液中では核酸はもちろん蛋白も合成しない。これは蛋白合成に RNA 合成が必要なことから当然であるが、これにウラシルを添加すると蛋白と RNA とは直ちに合成がはじまるのに対し DNA の増加は常に約30分おくれる。またチミン要求株 15T⁻ の lysed protoplast を予めチミンを含まない反応液に preincubate し、一定時間後にチミンを添加して DNA の増加を時間的に追求すると、第4図のごとくである。0分にチミンを加えると親株の場合と同様約30分の lag phase をもつて

第4図 大腸菌15T⁻チミン要求株の lysed protoplast における DNA 合成に対するチミン添加の影響



合成が開始されるのに対し、30分、60分後に加えるときは DNA 合成は直ちにおこる。この現象は 15T⁻ではチミンの存在しないとき DNA 合成はおこらないが蛋白及び RNA 合成はおこるといふ事実¹⁵⁾と考え合わせるとき、DNA 合成系に必要な蛋白がチミン欠乏状態に preincubate されている間にすでに作られるものと説明されよう。

以上の実験はいずれも大腸菌の lysed protoplast における DNA 合成に蛋白合成が先行し且つ必須の役割を演じていることを示す。したがって上記のごとく有害な処理で損傷された細菌の DNA 合成系が恢復する場合にも或いはここに示したように lysed protoplast における DNA 合成の際にも共に蛋白合成の先行を必要とすることは認められた。次の研究目標はこのような蛋白がどんな性質のものか、とくに Kornberg らの見出した DNA 合成酵素と如何なる関係にあるかであり現在検討中である。

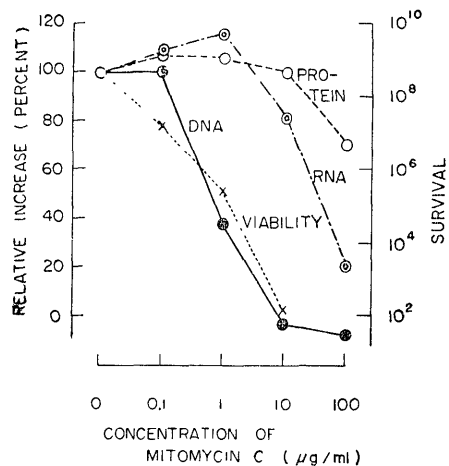
DNA 合成に対するマイトマイシンCの作用

紫外線、X線の照射、マスタード処理は DNA 合成を特異的に阻害するが同時に突然変異をおこす作用をもつことが知られている。したがってこれらの阻害作用を検討することは DNA 合成反応を知る上に役立つと共に変異に導く現象を生化学的に明らかにし生物学的機能をもつ DNA の合成を究明するのに有用な手掛りを与えるものであらう。われわれは最近これらと類似の作用をもつ新物質を見出したのでこの方面の今後の研究が大変容易となつた。

1956年協和醸酵の若木ら^{16) 17)}は *Streptomyces caespitosus* から新抗生物質マイトマイシン C (MC) を分離し、このものが抗腫瘍性をもつことを認めた。ところが最近大阪大学微生物病研究所の芝、川俣ら¹⁸⁾はこの物質が非常に低濃度で大腸菌 B 株の DNA 合成を選択的に且つ完全に阻害することを報告した。そこでわれわれはこの研究を発展させ DNA 合成系に対する阻害作用の機構を詳細に検討したところとくにフェージ感染菌について興味深い知見を得た。

グルコース塩類培地で大腸菌 B 株を浮遊し、種々の濃度に MC を添加して 30 分間振盪培養その間における蛋白、核酸の増加を比較すると第5図のごとくである。MC の低濃度添加では蛋白、RNA 増加は無添加の対照よりもむしろ多い位で 10 μg/ml に加えて初めて RNA 合成はやや抑制されるがなお80%を示す。これに対して DNA 合成は芝らの認めたごとく選択的に阻害され 1 μg/ml 添加ですでに対照の40%以下に抑制され、10 μg/ml では全くみられない。そして菌の増殖能も濃度上昇と共に非常に急激に低下することが認められた。また菌を MC に短時間接触させてから遠心沈澱し洗滌しても一旦阻害された菌の DNA 合成能は全く恢復されない。

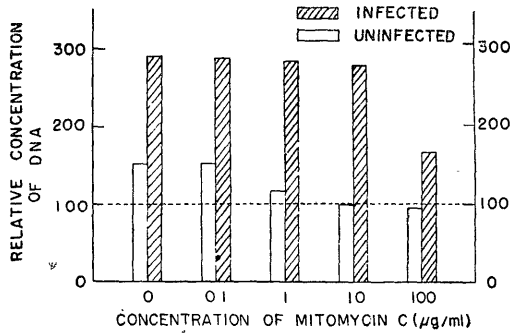
第5図 大腸菌B株の合成能及び増殖能に対するMCの影響



次に T₂ フェージ感染菌に対し MC がどんな影響を与えるかを検討した^{19) 20)}。

第6図は培養前の DNA 量を 100 とし30分培養後の含有量を表わしたものである。前の実験におけると同様、非感染菌では MC を 10 μg/ml 添加することによつて DNA 合成は完全に阻害される。しかるにフェージ感染菌にあつては同じ濃度の MC 存在下でも

第6図 T₂ フェージ感染菌及び非感染菌における DNA 合成に対する MC の影響

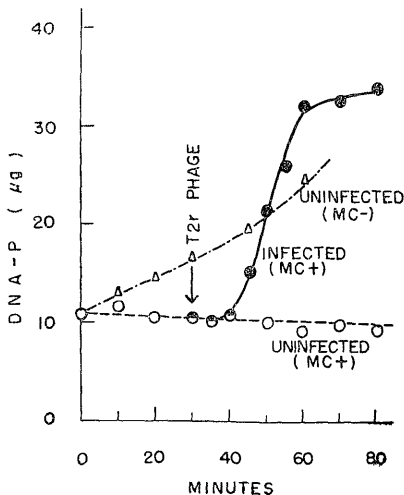


DNA 合成は全く抑えられず無添加の対照と同様に約3倍に増加する。100µg/ml の高濃度に加えると初めて可成り合成は減弱するがなお1.5倍に増加し、非感染菌と全く趣を異にしている。

また大腸菌を MC に30分間接触させると菌はすでに DNA の合成能を失っているにも拘らずこのときフェージを感染させると無添加時と同様約10分の lag phase の後に DNA 合成がおこつてくるのが認められた (第7図)。これらの成績は紫外線照射²²⁾ またはマスタード処理²³⁾ した菌がフェージ感染によつて DNA 合成能を恢復する事実を想起させる。したがつて MC の作用機構を検討し、紫外線、マスタードの作用と比較すれば DNA 合成について何か重大な知見が得られることが期待される。

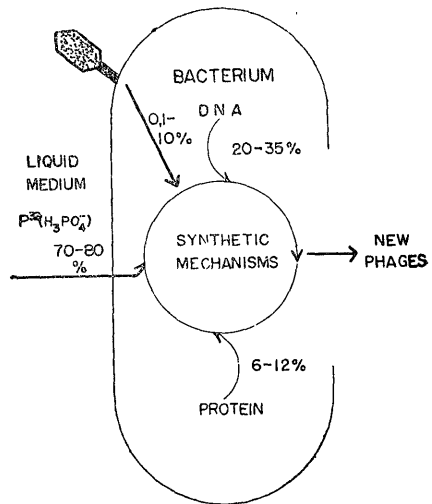
さてこの物質の阻害作用を検討するにあつて次の2つの点を明記すべきである。まず如何なる機構で大

第7図 大腸菌B株のフェージ感染菌、非感染菌の DNA 合成に対する MC の影響

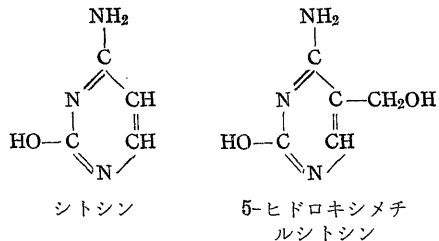


腸菌の DNA 合成を阻害するかということであり、次は大腸菌の DNA 合成を阻害するに拘らずフェージ感染菌には全く影響を与えない理由である。もちろん両者は相互に密接な関連をもち、同時に考慮されるべき問題であるが、これらの現象を説明する第一の可能性は MC が DNA precursor の合成を阻害し一方フェージ感染時には新たに合成される DNA の材料が感染した親フェージから持ちこまれることである。しかし乍ら実際は第8図のごとく新しいフェージの僅か0.1~10%が親フェージから由来する²⁴⁾ ことが報告されているから無添加時とほとんど同程度の DNA 合成がおこるのをこの可能性は説明することはできない。第二の可能性は

第8図 フェージの磷酸、窒素及び炭素源に関する模式図

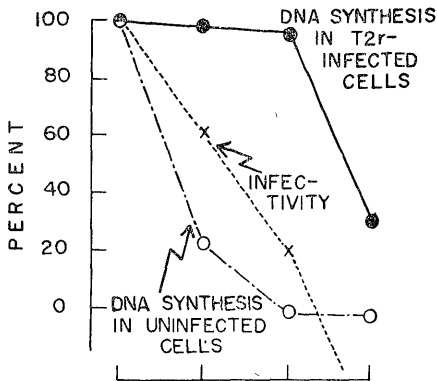


上記のように T₂ フェージ DNA には普通の DNA と異なりシトシンの代りに 5-ヒドロキシメチルシトシンが含まれている。

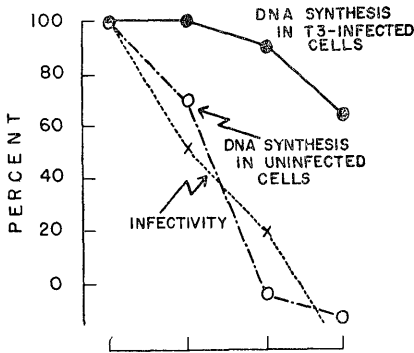


したがつてシトシンヌクレオチドの合成路だけが MC に感受性をもち、5-ヒドロキシメチルシトシンヌクレオチド形成は MC の影響をうけないという考え方である。しかし次の第9図に示すごとく T₂ のみならず、普通の DNA と同様にシトシンを含む他のフ

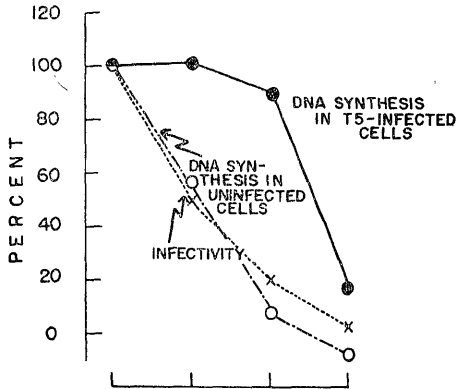
第9図 大腸菌B株に種々のファージ感染時 DNA 合成に及ぼす MC の影響



(a) T₂ ファージ感染時



(b) T₃ ファージ感染時

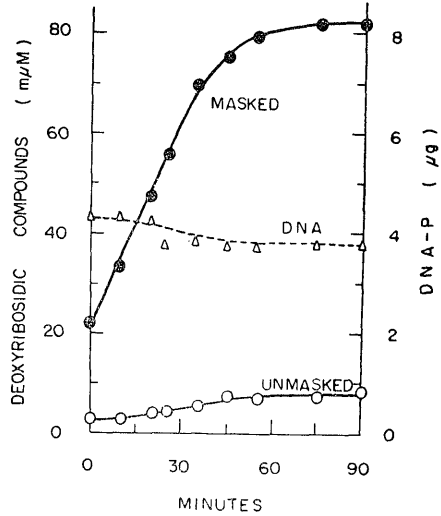


(c) T₅ ファージ感染時

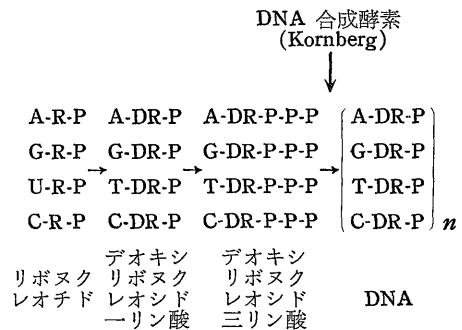
ファージ T₃, T₅ 感染でも MC 添加が全く阻害を示さないことが認められたのでこの可能性も除去された (図は MC 無添加時の DNA 増加量を 100 として MC の種々濃度存在下の合成量を表わしたものである.)

第三の可能性は MC に接触培養した大腸菌の菌体内に第10図のごとくデオキシリボシド化合物の蓄積することから示唆された。とくに“masked”が増加するからデオキシヌクレオチドかまたはオリゴデオキシヌクレオチドが増えることを意味している。

第10図 大腸菌B株の菌体内デオキシリボシド化合物の MC 添加による蓄積

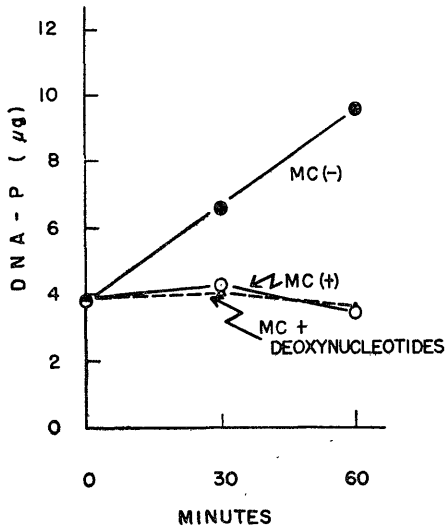


最初に記したごとく今日 DNA 合成に関与する酵素反応は次のごとく表わされるから、この成績は DNA 合成系



の中で MC が恐らく最後の重合化反応の段階を阻害することを示す。そして DNA の precursor である 4 つのデオキシリボヌクレオシドーリン酸を培養液中に加えても MC による DNA 合成阻害は恢復されないことも認められこの考えを支持した(第11図)。しかし乍ら

第11図 MCによる大腸菌のDNA合成の阻害とデオキシヌクレオチド添加の影響



実際に Kornberg の合成酵素を無細胞状態に抽出して実験を行ってみると MC の阻害作用はほとんど認められずこの可能性も否定されてしまったので、現在のところ MC の作用機構は不明である。生細胞内で Kornberg の酵素が働くことはほとんど疑いないところであるが、常に無秩序にこの反応を行っているのではなく実際には分裂に際してのみ必要に応じてこれを動かす、さらに高次の因子が別に存在しており、MC がそのような機構に作用するのかもしれない。もしもそうであればファージ感染時は MC に非感受性のこのような因子がファージから菌体に入りこみ、菌に既存の DNA 合成酵素を動かしてファージ DNA を作るのだろうか。いずれにしても今後の研究に俟たねばならない問題であるが、生細胞における DNA 合成の真の姿を知る上に甚だ興味深い。

溶原性細菌におけるファージ形成の誘導

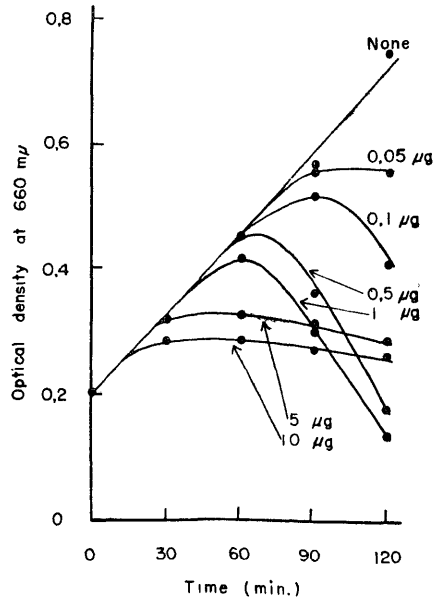
一般にファージを細菌浮游液に加えると、細菌内に侵入して増殖し、一定時間後に溶出してくる。しかしファージの中には細菌の中へ入っても細菌を溶かさなればかりかファージ自身もこわされないので、細菌の分裂と調子を合わせて分裂し各娘細胞に入つてゆくものがある。このようなファージを溶原性ファージといい、これをもつた細菌は溶原菌とよばれている²⁴⁾。

しかし乍らこのような溶原菌を人工的に壊わしてみても、活性をもつたファージ粒子は全く出てこないから、各細菌にファージが含まれているといつても、もともと同じ活性をもつたファージ粒子の状態で存在して

いるのではなく、全く活性のない形で入っているのである。しかも胞子を作る細菌胞子をよく洗つて外部のファージをできるだけ取去つて発芽させても、娘細胞はやはり溶原菌である。また大腸菌接合の実験では、溶原性ファージを溶出する性質が、他の形質と同じく染色体上の因子として分離されるから、溶原性ファージは宿主染色体の一定の場所に位置をしめ、ファージの活性をもたないプロファージとして存在するものと考えられている。さらに興味深いことには人為的に紫外線を照射するとこのプロファージからファージが誘導されてくることである。このプロファージの状態及びファージの誘導機構は今日全く不明であるが、DNA が遺伝的単位をなす事実と考え合わせて、DNA 合成系の研究にとりまことに興味深いものがある。

さて溶原菌、大腸菌 K-12 株を増殖の盛んな時期に集め、MC を種々の濃度に加えたグルコース塩類培地に浮游、はげしく振盪培養してその増殖を測定すると第12図のごとくである。0.05 µg/ml の低濃度では増殖は約90分間対照と同様にすすんで以後停止する。0.5 µg/ml 或いは 1 µg/ml 添加の下では増殖は約60分間正常通りすすみ、ついで急激に培養液の混濁度は減少する。2時間培養後培養液はほとんど透明でわずかの細胞碎片を含むにすぎない。さらに高濃度の MC を加えたときは培養液の混濁度は30分間わずかに上昇するだけで以後一定にとどまることが認められた。

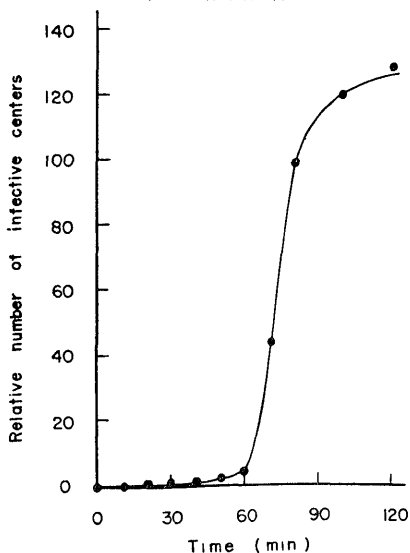
第12図 種々濃度の MC が大腸菌 K-12 の増殖に与える影響



このような増殖曲線は 適当量の紫外線照射²⁵⁾によ

り溶原性ファージが誘導されるときと非常によく似ている。そこでこの溶菌が活性ファージの形成によるものか否かを検討してみたところ第13図に示すごとく

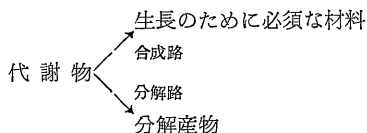
第13図 MC 存在下における入
ファージ放出曲線



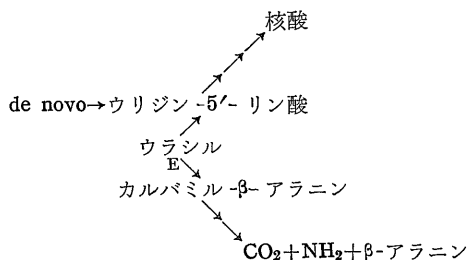
1 μ g/ml の MC が存在するとき、溶菌がはじまる60分附近より著明に活性ファージが培養液中に溶出されることが認められた。このようにして MC が紫外線照射と同様に溶原菌において活性ファージを誘導することが示された。おそらくおなじ機構によるものと思われるが、紫外線照射とは異なり MC を用いれば多量の菌について一度に誘導することが可能であり、従来にくらべ実験ははるかに容易となつたので現在これを用いて誘導の機構を DNA レベルで研究中である。

結 び

以上今日までに得られた核酸合成に関する酵素的研究を基礎として我々が DNA 合成系について最近得た知見をのべた。もちろんわずかに研究の手掛りを得たにすぎず、すべて今後の検討に俟たねばならないが、これらの点を発展させることにより生細胞内で核酸の合成が如何に行われているかを明らかにしたい。そしてこのような知見を通じて単に核酸代謝のみならず広く生細胞で種々の代謝系が如何に活動しているかを考察してゆきたい。一般に生体内の代謝物は必ず次の2つの途をもっている。



(例えばグルコースは CO₂ にまで燃焼する間種々の中間段階から蛋白、脂肪、核酸、coenzyme 合成へと用いられる。) この合成、分解のいずれの方向に流されるかは代謝系相互のバランスにより支配されるものであろう。したがって例えば合成が盛んになるのは合成路が一次的に強くなる場合と、分解路が細くなつたために二次的に合成が増大する場合との2つが考えられる。その1例としてウラシルを



水解してカルバミル-beta-アラニンとする酵素Eの活性をみると種々の条件下で次のごとく変化を示す。即ち

シロネズミ肝	90
〃 再生肝	22
〃 小腸	0
二十日ネズミ肝	85
〃 肝癌	1.2

正常状態では非常に高くウラシルはほとんど分解路へと流れているが、肝癌または再生肝のごとく核酸合成の盛んなときはこの分解路は非常に細くなつていことがわかる^{26) 27)}。このように両系間のバランスが如何に支配されるかは今日全く不明であるが、広く生細胞のもつ多くの代謝系が相互にどのように作用しあっているかを知り、生体のいとなむ代謝の真の姿を正しく理解することこそ明日の生化学に与えられた課題であり、生命現象の解明への礎ともなるものであろう。

文 献

- 1) 高木康敬：蛋白質、核酸、酵素、2, 334 (1957).
- 2) Grunberg-Manago, M., & Ochoa, S. : Fed. Proc., 14, 221 (1955).
- 3) Grunberg-Manago, M., Ortiz, P. J., & Ochoa, S. : Science, 123, 907 (1955).
- 4) Ochoa, S. : Fed. Proc., 15, 832 (1956).
- 5) Ochoa, S., Mii, S., & Schneider, M. C. : Proceedings of the International Symposium on Enzyme Chemistry, p. 44, Maruzen Co., Tokyo (1958).
- 6) Kornberg, A., Lehman, I. R., & Simms, E. S. : Fed. Proc., 15, 291 (19-

- 56). 7) Kornberg, A. : The Chemical Basis of Heredity, p. 579, Johns Hopkins Press, Baltimore (1957). 8) Spiegelman, S. : The Chemical Basis of Heredity, p. 232, Johns Hopkins Press, Baltimore (1957). 9) Tomizawa, T., & Sunakawa, S. : J. Gen. Physiol., **39**, 553 (1956). 10) Harold, F. M., & Ziporin, Z. Z. : Biochim. Biophys. Acta, **28**, 492 (1958). 11) Harold, F. M., & Ziporin, Z. Z. : Biochim. Biophys. Acta, **29**, 439 (1958). 12) Witkin, E. M. : Cold Spring Harbor Symposium on Quantitative Biology, **21**, p. 123, The Biological Laboratory, Cold Spring Harbor, New York (1956). 13) Schwarz, N. M., & Strauss, B. S. : Nature, **182**, 888 (1958). 14) Repaske, R. : Biochim. Biophys. Acta, **22**, 189 (1956). 15) Cohen, S. S. : The Chemical Basis of Heredity, p. 651, Johns Hopkins Press, Baltimore (1957). 16) Wakaki, S. : Antib. and Chemo., **8**, 228 (1958). 17) Hata, T., Sano, Y., Sugawara, R., Matsumae, A., Kanamori, K., Shima, T., & Hoshi, T. : J. Antib., Ser. A, **9**, 141 (1956). 18) Shiba, S., Terawaki, A., Taguchi, T., & Kawamata, J. : Nature, **183**, 1056 (1959). 19) Sekiguchi, M., & Takagi, Y. : Nature **183**, 1134 (1959). 20) 高木康敬 : 第15回日本医学総会学術集会記録, 印刷中. 21) Kozloff, L. M. : Cold Spring Harbor Symposium on Quantitative Biology, **18**, p. 209, The Biological Laboratory, Cold Spring Harbor, New York (1953). 22) Anderson, T. F. : J. Bact., **56**, 403 (1948). 23) Herriott, R. M. : J. Gen. Physiol., **34**, 761 (1951). 24) Lwoff, A. : Bact. Rev., **17**, 269 (1953). 25) Weigle, J. J., & Delbrück, M. : J. Bact., **62**, 301 (1951). 26) Rutman, R. J., Cantarow, A., & Paschkiss, K. E. : Cancer Res., **14**, 119 (1954). ; J. Biol. Chem., **210**, 321 (1954). 27) Canellakis, E. S. : J. Biol. Chem., **227**, 701 (1957).
-