

# 核酸化学から分子生物学へ

## —— 牧野堅のテトラヌクレオチド構造を中心に ——

21 世紀は生命科学の世紀だといわれる。医学生物学領域でも進化、発生、免疫、発ガン、脳神経、ホルモン、性、遺伝子工学などその期待はきわめて広く大きい。

また、現代の生命科学は、1953 年の Watson-Crick の DNA の二重らせん構造の発見にはじまるともいわれる。たしかに二重らせん構造発見以後の爆発的發展は誰しもみとめるところである。

しかしだからといって、それまで営々として築いてきた核酸 (DNA, RNA) の実体的・化学的研究のことも忘れてはならないだろう。とくに Watson-Crick の少し前には核酸の構造としてテトラヌクレオチド構造というのが有力であり、それを多くの研究者が信じていたのである。二重らせん構造はむしろテトラヌクレオチド構造を足場にして、それを乗り越えるかたちで誕生したのであった。

しかもこのテトラヌクレオチド構造の改訂版ともいえる環状テトラヌクレオチド構造は若き日の牧野堅（東京慈恵会医科大学名誉教授）によって提出されたものであった。本小論ではこのテトラヌクレオチド構造の科学的意義を論考してみたい。

### I. 核 酸 の 発 見

1869 年、Miescher, J.F. (1844-1895) はチュービンゲン大学の Hoppe-Seyler 教授のもとで膿汁中の細胞の化学的組成を研究していた。細胞の構造と化学的組成との関係を調べるためであった。彼は病院の外科で使った包帯から得た膿汁細胞を薄い酸やアルカリで壊し、中にある細胞核をとり出した。そしてこれにアルコール処理やペプシン処理などを加えて、それまでまったく知られていない新しい物質を得ることに成功した。彼はこの物質に、細胞核 (nucleus) に由来するという意味でヌクレイン nuclein と命名した (1871)。

Miescher の得た物質は、窒素含量は 14% と蛋白質に近いが、多量のリン酸（リン含量 3%）を含んでいるのが特徴であった。ヌクレインは酸性を示すために、後に Altmann によって核酸（nucleic acid）と命名されたが、その酸性はこのリン酸に由来するのである。

現在、核酸といえばすぐ遺伝情報と考えるが、発見者 Miescher はそのようには考えなかった。むしろそのような考えには強く反対で、遺伝物質はやはり蛋白質そのものであり、ヌクレインつまり核酸はむしろそれを保護する入れ物のようなものだろうと考えていた。このことは生化学史からみても非常に興味深いことであり、その後の核酸研究の歩みにも大きい影響を残した。

Miescher のヌクレインという名称は Altmann が 1889 年に核酸と改名してからもしばらく用いられたが、本小論では煩雑をさけるため、この後の記述はすべて核酸に統一する。

## II. 核酸の構成成分

Miescher は過酷な研究生生活を続けたためか、結核にかかり、51 歳の若さで世を去った。そして Miescher の研究は Kossel, A. (1853-1927) に引き継がれた。Kossel もまた Hoppe-Seyler の弟子であった。

Kossel は酵母、膿、赤血球（アヒル）、胸腺（仔牛）などから核酸を調製し、まずその成分を分析した。そして酵母の核酸からアデニン adenine とグアニン guanine を分離した（1886）。これらは分子中に窒素原子を多く含み、化学的には塩基（base）とよばれる物質であった。Kossel は続いて胸腺の核酸からチミン thymine という塩基を分離し（1893）、さらに翌年には同核酸からシトシン cytosine 塩基を分離した。また彼の協力者 Ascoli は酵母の核酸からウラシル uracil という塩基を分離した（1900）。これで核酸のなかにはアデニン、グアニン、チミン、シトシン、ウラシルという 5 種の塩基が存在することが明らかになった。ただチミンは胸腺の核酸にのみ、ウラシルは酵母の核酸にのみ存在することは興味深いことであった。参考のため図 1 にこの 5 つの塩基を図示する。

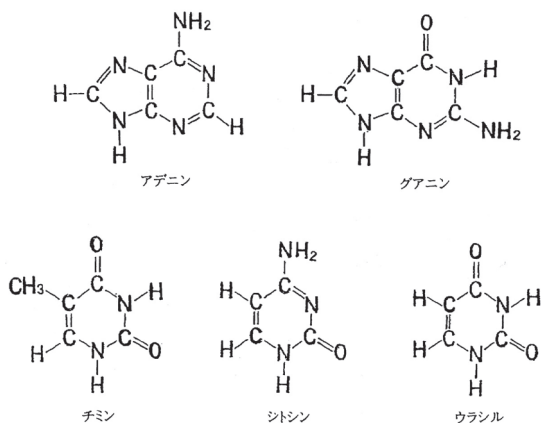


図 1. 核酸の塩基成分の構造

Kossel は、その業績「蛋白質と核酸の化学的研究」によってノーベル生理学医学賞を受賞した (1910)。興味深いことに Kossel もまた Miescher と同様、核酸と遺伝との関係には否定的であった。当時、染色体のクロマチン部分と核酸との類似性から、遺伝と核酸との関連が云々されたが、彼はいつも「異なる生物の核酸も化学的にはすべて同じように見える。したがって特異的遺伝子をもつ染色体遺伝の学説は、我々がこれまで得た核酸の化学的事実からは支持されない」と答えていた。

核酸のなかに糖 (sugar) が存在することや、胸腺の核酸と酵母の核酸の糖が異なることを明らかにしたのも Kossel であった (1893)。しかし何といっても核酸の糖の化学的研究でもっとも成果をあげたのはロックフェラー医学研究所の Levene PAT (1869-1940) であった。

Levene はペテルブルグ軍医学校出身の軍医大尉であったが、ユダヤ人であったため難を逃れて一家とともにニューヨークに移住した (1891)。そしてそれからドイツに留学して Fischer, H.E. や Kossel について蛋白質、核酸の化学を学んだ。

1909 年、Levene は酵母の核酸から糖を分離し、それがリボース ribose で



Levene, Phoebe Aaron Theodor  
(1869-1940)  
丸山工作・生化学の黄金時代・  
東京：岩波書店：1990. より転載

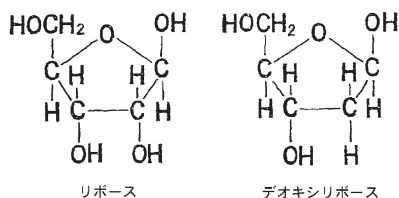


図2. 核酸の糖成分の構造

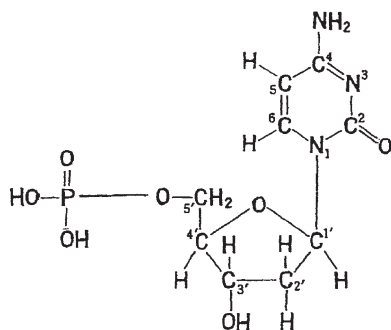


図3. 核酸の構成単位・ヌクレオチドの構造  
デオキシリボースを糖成分とし、シトシンを  
塩基成分とするヌクレオチドの例

あることを明らかにした。さらに1929年には、苦勞のすえ胸腺の核酸の糖はリボースとは異なるデオキシリボース deoxyribose であることを明らかにした(図2)。このことから酵母の核酸はリボ核酸 ribonucleic acid (略して RNA)、胸腺の核酸はデオキシリボ核酸 deoxyribonucleic acid (略して DNA) と呼ばれることになった(1931)。

この2種類の核酸の成分をまとめると、RNAの糖はリボース、塩基はアデニン、グアニン、シトシン、ウラシルの4種であり、DNAの糖はデオキシリボース、塩基はアデニン、グアニン、シトシン、チミンの4種であるということになる。さらに両核酸ともリン酸をもう一つの成分としていることは言うまでもない(RNA, DNAは、このように研究史的には、それぞれ酵母、

胸腺から取り出されたわけであるが、両核酸ともすべての細胞、組織に共存し、それぞれ異なる働きをしていることは現在よく知られている通りである)。

さらに Levene らは核酸の分解実験から、核酸分子のなかでは塩基、糖、リン酸は図 3 のように結合しあって一つの単位になっていることを明らかにし、この単位にヌクレオチド nucleotide と命名した。つまり核酸はこのようなかたちの 4 種のヌクレオチドが相互に結合しあったものと考えたのである。

### III. 核酸のテトラヌクレオチド構造

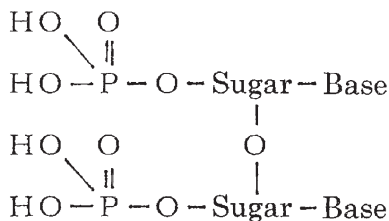
1908 年、Levene は、核酸は 4 種のヌクレオチドをほぼ同数含んでいると仮定し<sup>1)</sup>、さらにその分子構造としては 4 種のヌクレオチドが 4 個ずつ結合しあったテトラヌクレオチド tetranucleotide 構造であろうと考えた(1912)<sup>9)</sup>。テトラとは「4」という意味であり、この命名は Levene の師 Kossel に依ったといわれている(ただこの構造を提案するには、当時の核酸成分の分析技術がまだ不十分であったことは十分留意すべきであろう)。

テトラヌクレオチド構造では、その分子量はほぼ 1,300 程度の小さいものであるが、ヌクレオチド相互の結合様式についてはその確定にまだ少し時間が必要であった。

#### 1. 鎖状テトラヌクレオチド

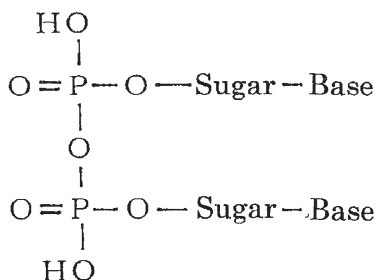
ヌクレオチド相互の結合様式について先ず一案を提出したのはジョンズ・ホプキンス大学の Jones, W. であった。それはヌクレオチドの糖と糖がエーテル結合をする図 4. [I] (258 頁) のような構造であった<sup>2)-5)</sup>(この構造はヌクレオチドの糖部分が一個のリン酸エステル結合と 2 個のエーテル結合をせねばならないので、糖部分がリボースである RNA においてのみ可能である)。

この構造は、RNA をアンモニア水で部分水解して得られたジヌクレオチドの化学構造が



のようであると見なして推論されたのであった<sup>2)-5)</sup>。

これについてドイツのフライブルグ大学の Klein, W., Thannhauser, S.T. らはリン酸どうしが脱水縮合した失水型といわれる図 4.[II] の構造を提案した (258 頁)。DNA を腸液で部分水解して得られたジヌクレオチドの化学構造が

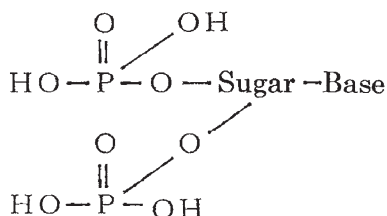


のようであると見なして推論されたのである<sup>6)-8)</sup>。

しかしこれら二つの構造 ([I], [II]) は、その根拠として上に示したジヌクレオチドがいずれも単なるモノヌクレオチドの混合物であることが判明したので大変疑わしくなった。

それらを考慮してつぎに提出されたのは、テトラヌクレオチドの基本構造の提案者である Levene のものであった。各ヌクレオチドが糖の 3', 5' の位置で互いにリン酸エステル結合 (ホスホジエステル結合) した図 4.[III] の構造である (258 頁)。それは DNA の酸による水解物や RNA の弱アルカ

りによる水解物の中に化学構造が



と考えられるヌクレオシド-3', 5'-二リン酸が分離, 同定されたからであった<sup>9)-12)</sup>。水解物のなかにこのヌクレオシド-3', 5'-二リン酸が存在することは, この結合様式を決定するのにきわめて重要な根拠になった。これは先の [I] や [II] の分解物の中には決して存在しえない物質だからである。

この Levene の [III] にしめすエステル型結合様式はそのまま現在の DNA, RNA の結合様式として受け継がれている。

Levene もまた核酸は純粋の物質であり, 蛋白質のような多様性・個別性をもたず, そのゆえに遺伝的な機能を期待するのは無理であると考えていた。核酸化学の指導者 Miescher, Kossel, Levene らがこのようにそろって核酸の遺伝への関与を否定していたことは実に興味深いことである。いずれも核酸の構造がいたって単純であるという先入観からそのような結論にいたったのであろう。蛋白質については, それが 20 種ものアミノ酸から成り, そのことが多様性の原因になっていることが十分知られていた。

余談になるが, Levene もまた一時期ノーベル賞受賞候補に目されたことがあった。生体成分の構造決定に多くの業績を残したからであるが, なかでも最大の業績は上述の核酸に DNA と RNA の二種類が存在することを明らかにしたことであった。

## 2. 環状テトラヌクレオチド

1935 年, 大連病院 (満州) の牧野堅 (1907-1990) は図 4.[IV] の環状テトラヌクレオチド構造を提出した (彼は Kossel の孫弟子であり, のちに東京慈恵会医科大学・医化学教室 (現生化学講座) の教授に就任した). それまでの [I]-[III] はすべて鎖状であり, 頭部と尾部があったが, 牧野の場合は頭部と尾部のあいだにもう一つのリン酸エステル結合をつくって環状にしたのである. そしてこの構造は DNA, RNA に共通して妥当であるとした. またヌクレオチド相互の結合様式はすべて Levene と同じリン酸エステル結合であった<sup>13)-15)</sup>.



牧野 堅 (1907-1990)

牧野がこの構造を提出した根拠は, 核酸 (DNA, RNA) をアルカリで滴定するとき, 滴定可能な酸性基はリン酸あたり (つまりヌクレオチドあたり) 1 個であり, テトラヌクレオチドあたりにすると 4 個であることを認めたからであった (リン酸部分の OH 基の数と考えてよい). Levene の構造 [III] のままでは図でわかるようにどうしても 5 個になってしまうのである. このテトラヌクレオチドあたり 4 個という数値は後に Gulland や Allen らによっても確認された. この数値を説明するには環状構造にするのがもっとも合理的なのである (Levene は電気滴定で酸性基は期待値どおり 5 個であったと主張したが<sup>11)</sup>, 牧野はその実験法には無理があり信用できないと反論した).

また図の [I] と [II] は, その構造から推して酸性基はそれぞれ 8 個と 2 個になるはずであり, 牧野の実験値 4 からは遠く, 妥当な構造とは考えられなかった.

実は, 牧野が環状構造を提出する前に (1932), 千葉医科大学 (現千葉大学医学部) 赤松茂教授門下の高橋等が RNA の構造として類



似のものをすでに提出していた<sup>16)</sup>。牧野はそのことを知らずに第1報<sup>13)</sup>をだしたのであったが、第2報（受付日1935年6月）<sup>14)</sup>ではそれを知り高橋の論文を引用している。

高橋は、リン酸エステル酵素である phosphomonoesterase (M 酵素と略) と phosphodiesterase (D 酵素と略) を部分精製して RNA に働かせたところ、この M 酵素だけでは無機リン酸の遊離が全く無いのに、両酵素を同時に働かせると有意の無機リン酸が放出されたことから、RNA (テトラヌクレオチド) の頭部のリン酸は隠れており (つまり [IV] の構造をとっており)、おそらく D 酵素で各

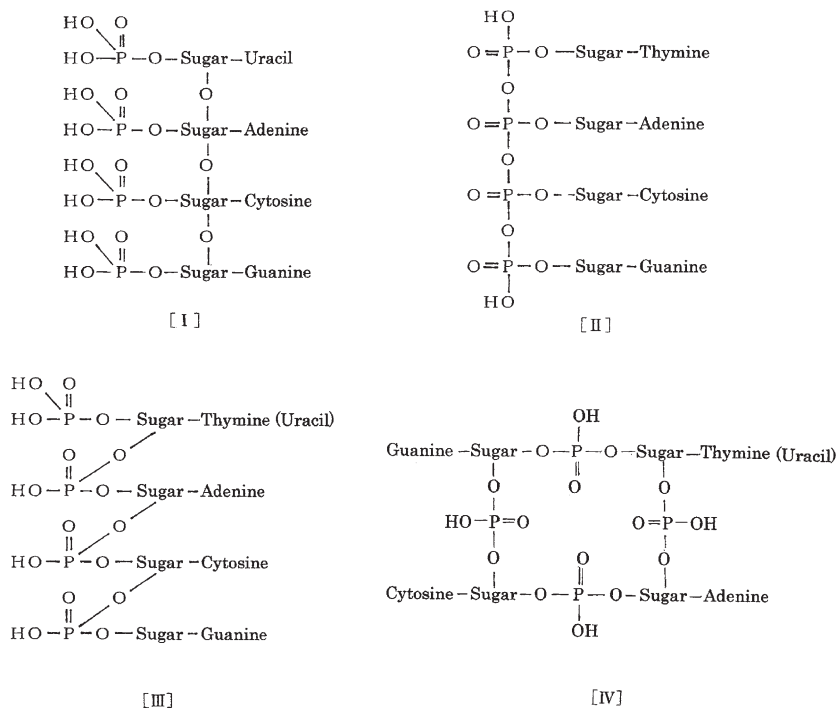


図4. 核酸のテトラヌクレオチドの構造

[I] Jones の構造. [II] Klein-Thannhauser の構造. [III] Levene の構造.  
[IV] 牧野 堅の構造.

ヌクレオチドに分解されてから、これに M 酵素が働いて無機リン酸を放出したのだろうと考えた<sup>16)</sup>。

残念なことに、この実験につかった酵素標品の特異性ははっきりせず、先出の Klein らによって追試不可能として完全に否定されてしまった（この Klein らの否定論文<sup>8)</sup>の受付日は 1934 年 12 月 14 日であるから、牧野が第 2 報を投稿するときにはすでに否定されていたのである）。

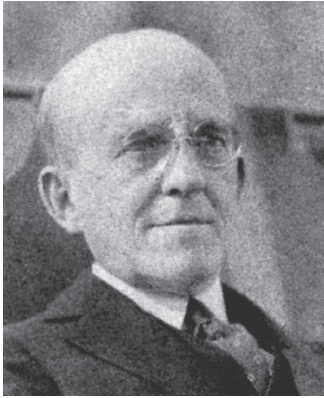
しかし高橋の実験結果は否定されたとしても、その構造決定法の理論そのものは非常に優れたものであり、当時の日本の生化学者の優秀さを示すものとして永く記憶されるべきだと考える。

#### IV. DNA は遺伝物質であった

牧野は上のように核酸の滴定値からその環状テトラヌクレオチド構造を提案したのであるが、しかしそれは核酸が長い鎖状ポリヌクレオチド構造であることを否定するものではなかった。長い鎖状ポリヌクレオチドであっても、（鎖が長くなればなるほど）滴定値にたいする頭部リン酸基（酸性基）の寄与は相対的に小さくなり、彼の「酸性基はヌクレオチドあたり 1 個」という実験値の適合性はより完全に残ることになるからである。

牧野のこの気持は、Fruton, J.S. の名著「生化学史」（水上茂樹訳）にもこのように書かれている。「1935 年に牧野は、核酸がリン 1 原子あたり 1 塩基性酸として反応することを発表し、核酸が鎖状テトラヌクレオチドではなく環状テトラヌクレオチド構造であるとしたが、しかしこの実験結果は長鎖ポリヌクレオチド構造を否定するものではなく、それにも完全に適合するものであった。そしてそのことはすぐ後に、注意深く調製した核酸は巨大な鎖状のポリヌクレオチド分子であることが実証された」と。

実際 1940 年代になって、拡散装置、超遠心分離機、電子顕微鏡などの実験装置が出現するにおよんで、次々と核酸が巨大分子（分子量・数万、数百万～）であることが実証されていった。しかも電子顕微鏡によって DNA はきわめて長い鎖状構造であることも示された。テトラヌクレオチドでは分



Avery, Oswald Theodore  
(1877-1955)



Chargaff, Erwin (1905-2002)  
丸山工作編. ノーベル賞ゲーム.  
東京：岩波書店：1998 より転載

子量はせいぜい 1,300 程度であるから比較にならないのである。

さらに核酸化学者を驚かせたのは、DNA が遺伝物質そのものであるらしいという大発見であった(1944)。発見者はロックフェラー医学研究所の Avery, O.T. (1877-1955) であった。それまでは上述のように核酸研究の先駆者たち Miescher, Kossel, Levene らはみな、DNA はその組成、構造上の単純さのゆえに遺伝子（遺伝物質）にはなり得ないとしてきたのである。

Avery の研究というのは、肺炎双球菌の DNA による形質転換というものであった。この菌は肺炎の病原菌であるが、いくつかのタイプがあり大別すると、強い病原性をもつ S 型と病原性をもたない R 型である。S 型、R 型はそれぞれ遺伝的であり、そのままでは何度分裂しても S 型は S 型、R 型は R 型である。ところが Avery が S 型菌（有毒）をすりつぶし、その上澄みから得た DNA 分画を R 型菌（無毒）の培地に加えたところ、この R 型菌が S 型菌つまり有毒菌に変ってしまったというのである<sup>17)</sup>。DNA 分画に DNA を分解する酵素を作用させるとこの形質転換能は完全にその力を失うので、彼の結論に間違いはなかった。

Avery の研究は多くの核酸化学者、生化学者に驚きと感動をあたえた。Avery の論文を読んでとくに深く感動した一人にコロンビア

表 1. 各種生物の DNA の塩基組成 (%)

	A	G	C	T	A/T	G/C	A+T/G+C
ヒト 胸腺	30.9	19.9	19.8	29.4	1.05	1.01	1.52
ヒト 脾	30.3	19.5	19.9	30.3	1.00	0.98	1.53
ニワトリ	28.8	20.5	21.5	29.2	0.99	0.95	1.38
大腸菌	26.0	24.9	25.2	23.9	1.09	1.04	0.99
結核菌	15.1	34.9	35.4	14.6	1.03	0.99	0.42

A: アデニン    G: グアニン    C: シトシン    T: チミン

荒谷真平ほか, 一般医化学, 第 4 版, 東京: 南山堂; 1980 より抜粋

大学の Chargaff, E. (1905-2002) がいた。彼はそれまでテトラヌクレオチド説にはかなり批判的であったが、その上この Avery の研究を視てからは、それまでの研究をすべて捨てて DNA の研究にのめりこんでいった（生物の形質の違いが DNA の違いによるのなら、化学的にも DNA の間にどこか違いがあるはずだ!）。

そして Chargaff は、核酸はテトラヌクレオチドがしめすような単純な構造でないことを次々と示していった。幸いその頃は核酸塩基の分析はクロマトグラフィーと紫外吸収スペクトルによってようやく可能になっていたのである。彼はいろいろな生物種の DNA を分析して、各塩基の含量比は生物種によってかなり変動するのに、同じ生物種のなかではどの組織、細胞をとってみてもその含量比はみな一定であることを認め、DNA が遺伝子の資格を十分もっていることを納得した（表 1）。つまりテトラヌクレオチド構造の成立条件であった各塩基の分子数は等しいという事実は（正確には）認められないのである。

彼はさらに多くの DNA を分析していくうちに、各塩基含量のあいだにきわめて重要かつ興味深い規則が存在することを発見した（Chargaff の規則）<sup>18)</sup>。それはどの DNA においてもアデニン (A) とチミン (T) の分子数は等しく ( $A/T=1$ )、グアニン (G) とシトシン (C) の分子数も等しい ( $G/C=1$ ) というものであった（表 1）。そしてこのアデニン数 = チミン数、グアニン数 = シトシン数という関係は、のちに Watson と Crick が DNA のよ

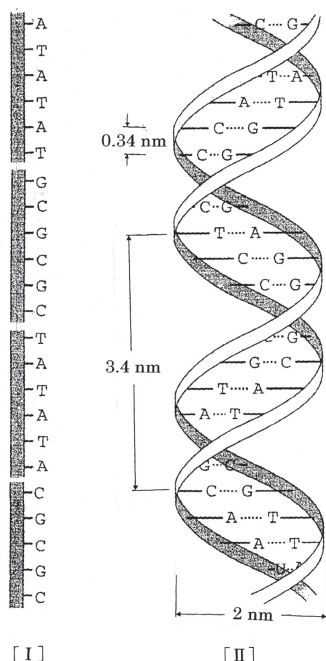


図5. DNA のポリヌクレオチド構造  
 [I] Chargaff がはじめ考え間もなくとりやめた構造  
 [II] Watson・Crick が提出した二重らせん構造

り高次の構造を考える時にきわめて重要な意味をもつことになった。

Chargaff は、このパズルを解く鍵はヌクレオチドの並び方（つまり塩基の並び方）にあると考えた。はじめ彼は、図5の [I] のようなアデニン (A) とチミン (T), グアニン (G) とシトシン (C) がつねに隣り合っている構造を仮定した（つまり A-T 群と G-C 群がポリヌクレオチド鎖全体に散在している構造である。こうすれば一応 Chargaff の規則は成立するのである）。しかし実際に DNA を部分水解して隣り合う塩基を調べてみると、期待する A-T (T-A), G-C (C-G) のほかに A-G (G-A), C-T (T-C) などすべての組み合わせが高い頻度で見つかるので、このような仮定ではこのパズルは解けないことがわかった。このパズルを解くにはもう少し次元の高いモデルが必要であった。

## V. DNA の二重らせん構造

アデニン数=チミン数 ( $A=T$ ), グアニン数=シトシン数 ( $G=C$ ) が何を意味しているのか、というこのパズルをはじめて化学構造的に解いたのは英国キャヴェンディッシュ研究所の Watson, J.D. (1928-) と Crick, F.H.C. (1916-2004) であった。Watson は米国から留学してきたまだ 25 歳の青年であった。

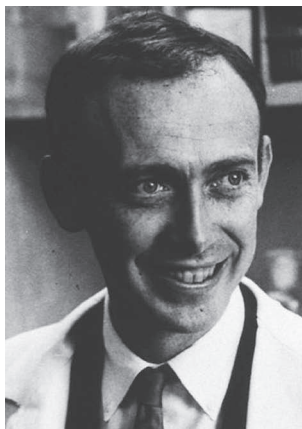
DNA が遺伝物質（遺伝子）であるなら膨大な数の情報を収められる構造

でなければならない。この謎（すなわち構造）を解くための方法として大きく貢献したのは X 線回折であった。ある規則的繰り返し構造をもつ物質に X 線を照射すると、X 線波の干渉によって特有な回折像を得るが、その回折像から物質の立体構造を推定するという方法である。

DNA については英国キングズ・カレッジの Franklin, R.E. (1920-1958) と Wilkins, M.H. (1916-2004) らが熱心に研究していた。彼らによると DNA は長い二本の分子（ポリヌクレオチド鎖）がらせん状に巻いたものであり、直径は 2 nm、塩基と塩基（ヌクレオチドとヌクレオチド）の間隔が 0.34 nm で連なっているという構造であった。Watson と Crick はこの Franklin らの結論を基礎にして DNA の分子模型を組み立てていった。

彼らはポリヌクレオチド鎖のリン酸エステル結合を外側にして、塩基が内側に向く二本のらせん構造を考えた。つまり図 5.[II] に示すねじれたはしごのような構造である。この二本のらせん状ポリヌクレオチド鎖の内側にどのような塩基をはめ込むかが問題であるが、各塩基の分子模型をはめ込んでいくうちにアデニン (A) とチミン (T)、グアニン (G) とシトシン (C) が対になるようにすると、らせん構造の直径が 2 nm になることがわかった (図参照)。さらに、らせん軸にそって 3.4 nm すすむごとに 1 回転して、その間に 10 個の塩基対が入るようにすると塩基対の間隔は 0.34 nm になった。これらの数値は先の X 線回折像から得られた数値に完全に一致することがわかった (図参照)。そしてアデニンとチミン、グアニンとシトシンの間には化学構造上水素結合が成り立ち、二本のポリヌクレオチド鎖をたがいに結びつける力になることもわかった (図中、点線部分)。これが Watson-Crick の DNA の二重らせん構造の全貌である<sup>19)20)</sup>。この構造によって Chargaff が提出した A=T, G=C というパズルも合理的に説明することができたのである (このように分ってみると、DNA 構造にむかってその最短距離にまで肉薄していた Chargaff にとっては、なんだか突然“とんびに油げさらわれた”ような感じになったのではないだろうか)。

このようにして DNA すなわち遺伝物質の構造がはっきり決まると、それまで空想的にすぎなかった DNA と蛋白質のあいだの情報論的な関係や、そ



Watson, James Dewey (1928- )  
NLM Visible Proof



Crick, Francis Harry Compton (1916-2004)  
Oxford Science Archive/Heritage-Images

こに働く RNA の役割などが、今や現実的問題として浮上してきた。

まず DNA の塩基（ヌクレオチド）配列と蛋白質のアミノ酸配列との関係に一案を投じたのは宇宙物理学者 Gamow であった（1954）。DNA の 3 つの塩基（ヌクレオチド）の並び順を変えるだけですべてのアミノ酸を規定することができるというのであった。それに続いて新しい研究成果が続々とあらわれてきた。Kornberg による DNA ポリメラーゼ（自己複製酵素）の発見（1956）、Hoagland によるトランスファー RNA の発見（1957）、Crick によるセントラル・ドグマ説の提唱（1958）、Weiss による DNA 依存 RNA ポリメラーゼの発見（1959）、Nierenberg らによる遺伝暗号コドンの証明（1961）、Jacob・Monod によるメッセンジャー RNA の発見とオペロン説の提唱（1961）などである。現在の分子生物学の骨幹をなす事柄がすべて出揃った感じであった。DNA のらせん構造の発見（1953）からわずか 7, 8 年の出来事である。

1962 年には、これらの研究成果を代表するかのよう Watson と Crick と、それに X 線回折で協力した Wilkins の 3 人にノーベル生理学医学賞が授与された（X 線回折データの直接の提供者であった Franklin 女史はがんのためすでに亡くなっていた）。DNA の構造解明に肉薄し、二本のらせんが対をつ



くる条件にもなった塩基の数量的規則（Chargaff の規則）を提示した Chargaff には授与されなかった。また DNA が遺伝物質（遺伝子）そのものであることを始めて提示した Avery にも授与されなかった。とくにこの Avery の研究は、それまで一つの化学物質に過ぎなかった DNA に遺伝情報という新しい概念を導入し、分子生物学誕生の強い動機になったきわめて重要な研究であったのである（現在でも Avery にノーベル賞が与えられなかったのは科学史上最も不当な出来事であったと云う人が多い）。

Watson らがノーベル賞を受賞する少し前（1958 年頃）、Chargaff が慈恵医大に牧野堅教授を訪ねたことがあった。その頃は Watson らの DNA の二重らせん構造はすでに Nature 誌上に発表されていたが、その構造のなかに自分の発見した塩基数の規則（Chargaff の規則）が大きく寄与しているというプライドはまだ残っていたであろう。牧野を訪問したのは（筆者の想像では）、かつて牧野らのテトラヌクレオチド構造を批判した自分が、こんどは若い Watson らに乗り越えられてしまった運命について語り合ってみたかったのではないかと思うのである。

Chargaff はやや小柄ではあるが、ゆったりした教養ゆたかな紳士にみえた。また生化学をはじめたばかりの筆者などにも研究のことなどを気さくに話しかけてくれる優しい性格にみえた。

## VI. エピローグ

Miescher が細胞核から核酸をとりだしてから今年（2011 年）ではほぼ 140 年になる。その前半 70 年間はおそらくその化学的実体の研究であった。そしてたどり着いた成果がテトラヌクレオチド構造（最終は環状テトラヌクレオチド構造）でもあった。それは構成単位がたった 4 種のヌクレオチドであり、遺伝現象のような複雑な機能はもちえないだろうという先入観から提案された構造であった。遺伝物質はあくまでも特異的な構造をもつ蛋白質であり、核酸はむしろその蛋白質を保護する入れ物のような役割をしているにすぎないと考えていたのである。



ところがこのテトラヌクレオチド説がまだ華やかであった1944年に、DNAは遺伝物質そのものであることがAveryによって発見されたのである。彼はそれまでの生化学にはなかった情報という概念をDNAに導入したのである（DNAは物質と情報の統一体ということになったのである）。この発見に感動し、あらためてその面からDNAの構造を吟味しはじめたのがChargaffであり、それを完成したのがWatson-Crickであった。AveryからWatson-Crickまでの数年間が核酸化学から分子生物学への脱皮期間だったと考えられる（ここでいう分子生物学とは、DNAの遺伝情報を基盤にしてすべての生命現象を解明しようとする体系である）。いうならば、核酸化学から分子生物学への変化は、核酸化学の成果であるテトラヌクレオチド説を足場にして大きく飛躍した一種の科学革命だったと思うのである。

ところが不思議なことに、現在、科学史書にみられるこのテトラヌクレオチド説にたいする評価は必ずしも高くない。次のような例が見受けられる。

「テトラヌクレオチド仮説は科学史のなかでもっとも愚かなあやまちであった。自分の成果にたいするおごりがもたらしたのであろう」とか、「この仮説は、一時大いに幅をきかせたが、いまでは科学史の昔話の一つでしかない。ただ二重らせん構造の成立に直接かかわるので触れないわけにはいかない」とか、「この説は1909年から1940年なかばまでまかり通ったが、それは研究者の思い込みと自負がアンタッチャブルなものにしていたのである」などである。

しかしどうであろう、科学史的にみて、ある時代を支配していた学説がその学説では説明できないある事実に遭遇したときには、それを説明できるより高次の統一的な学説に発展していくのが当然の成り行きではないだろうか。新しい学説は古い学説の矛盾を解きながら、それを大きく統一・飛躍していくのが普通のかたちなのである。その際、新しい学説は古い学説のことを嘲笑気味に“思い込みと自負による愚かな学説”などとは言わないのではないだろうか。

かつて古典力学（ニュートン力学）は物体の粒子性と波動性を統一的に理解することができず、その席を量子力学にゆずったわけであるが、だからと

いって量子力学はニュートン力学のことを“思い込みと自負による愚かな学説”などとは言わなかったのではないだろうか。周知のようにニュートン力学から量子力学への発展はパラダイム変革をとまなう明白な科学革命であった。

核酸化学から分子生物学への発展も同様にパラダイムの変革をとまなう一種の科学革命であったと思うのである。

終わりに、写真の複写に協力して下さった生化学講座の平河多恵さんに衷心感謝申し上げます。

## 文 献

- 1) Levene PA. Über die Hefenucleinsäure. Biochem Z 1909; 17: 120-31.
- 2) Jones W, Richards AE. The partial enzymatic hydrolysis of yeast nucleic acid. J Biol Chem 1914; 17: 71-80.
- 3) Jones W, Germann HC. Hydrolysis of yeast nucleic acid with ammonia. J Biol Chem 1916; 25: 93-102.
- 4) Jones W, Read BE. Adenine-uracil dinucleotide and the structure of yeast nucleic acid. J Biol Chem 1917; 29: 111-22.
- 5) Jones W, Read BE. Uracil-cytocine dinucleotide. J Biol Chem 1917; 31: 39-45.
- 6) Klein W. Experimentelle Studien über den Nucleinstoffwechsel. XXXI. Mitteilung. Über die fermentative Depolymerisierung der tierischen Nucleinsäure. Hoppe Seylers Z Physiol Chem 1933; 218: 164-72.
- 7) Klein W, Thannhauser SJ. Experimentelle Studien über den Nucleinstoffwechsel. XXXII. Mitteilung. Über die Ribodesose-Guanylsäure. Hoppe Seylers Z Physiol Chem 1933; 218: 173-80.
- 8) Klein W, Rossi A. Experimentelle Studien über den Nucleinstoffwechsel. XXXVI. Fermentative Untersuchungen über den Aufbau des Polynucleotidmoleküls. Hoppe Seylers Z Physiol Chem 1935; 231: 104-14.
- 9) Levene PA, Jacobs WA. On the structure of thymus nucleic acid. J Biol Chem 1912; 12: 411-20.
- 10) Levene PA. On the structure of thymus nucleic acid and on its possible bearing on the structure of plant nucleic acid. J Biol Chem 1921; 48: 119-25.
- 11) Levene PA, Simms HS. Nucleic acid structure as determined by electrometric titration data. J Biol Chem 1926; 70: 327-41.
- 12) Levene PA, Tipson RS. The ring structure of thymidine. J Biol Chem 1935; 109: 623-30.

- 13) Makino K. Studien über den Nucleinstoffwechsel: VII Mitteilung. Über die Polynucleotidase. J. Biochem 1935 ; 22 : 93-96.
- 14) Makino K. Über den Nucleinstoffwechsel V. Mitteilung : Über die Konstitution der Nucleinsäure. Hoppe Seylers Z Physiol Chem 1935 ; 232 : 229-35.
- 15) Makino K. Über die Konstitution der Nucleinsäure. Hoppe Seylers Z Physiol Chem 1935 ; 236 : 201-7.
- 16) Takahashi H. Über Fermentative Dephosphorierung der Nukleinsäure. J Biochem 1932 ; 16 : 463-82.
- 17) Avery OT, MacLeod CM, McCarty M. Studies on the chemical nature of the substance inducing transformation of pneumococcal types. J Exp Med 1944 ; 79 : 137-58.
- 18) Chargaff E. Chemical specificity of nucleic acids and mechanism of their enzymatic degradation. Experientia 1950 ; 6 : 201-209.
- 19) Watson JD, Crick FHC. Molecular structure of nucleic acid : A structure for deoxyribose nucleic acid. Nature 1953 ; 171 : 737-8.
- 20) Watson JD, Crick FHC. Genetical implications of the structure of deoxyribonucleic acid. Nature 1953 ; 171 : 964-7
- 21) Crick, Francis Harry Compton. Photograph. Encyclopedia Britannica Online. Web. <http://www.britannica.com/EBchecked/media/17888>. [accessed 2011-10-12]