



次世代シーケンサーで生命科学研究を加速 —全国多数の研究機関との共同研究に貢献—



中部大学 応用生物学部応用生物化学科 教授 鈴木孝征

塩基配列解読の歴史

『ANTENNA』No.155と同じ書き出しになりますが、生物の遺伝情報がDNAの塩基配列として親から子へと伝わっていることが明らかとなったのは20世紀の生物学の最大の発見です。DNAという物質はアデニン(A)、グアニン(G)、シトシン(C)、チミン(T)という4種類の塩基からなっていて、この4種の塩基が直列に延々と並んでいます(ヒトではその数およそ30億個)。今回はこの塩基配列の並びを調べる方法の進歩に触れつつ、次世代シーケンサーを使った研究を紹介します。

現在でもDNAの塩基配列を調べる方法としてよく使われているサンガー法は1977年に発表され、開発者のフレデリック・サンガー博士は1980年のノーベル化学賞を受賞しました。初期のサンガー法は、放射性同位元素で標識したDNA断片を大きなアクリアミドゲル(筆者が見たことがあるのは40×60cmぐらい)で分離していたため、手間と時間がとてもかかりました。その後、蛍光色素で標識する自動シーケンサーが登場し、さらに電気泳動も平板からキャピラリー(毛细管)へと改良され、今日に至っています。

塩基配列の解読は、昔はコストの大



次世代シーケンサー「NextSeq 500」

きい実験だったので、いかに意味のある部分に絞って読むかが重要でした。しかし、1990年に発足したヒトゲノム計画は意味のない部分も含めて全部読むことを目標に掲げ、10年以上の歳月と3千億円以上の費用を費やして2003年に完了しました。この頃から、塩基配列を安く大量に読む技術への需要が高まってきました。

2005年以降、サンガー法とは異なる仕組みを使ったシーケンサーが登場しました。それらはサンガー法の次の世代ということで「次世代シーケンサー」と呼ばれるようになり、その呼称は現在でも使われ続けています。次世代シーケンサーの特徴はそれが生み出す圧倒的なデータ量です。応用生物学部にある次世代シーケンサーの「NextSeq 500」(写真)と、キャピラリーシーケンサーの「3500 GeneticAnalyzer」とを比較すると、およそ30万倍の能力があることが分かります(表)。

次世代シーケンサーで加速する研究

筆者は主に国内の植物研究者と次世代シーケンサーを使った共同研究を実施しているため、この分野での活用を紹介します。

シロイヌナズナはモデル植物として世界中で研究されています。シロイヌナズナを研究に使う最も大きな理由は、変異株を使った遺伝学的な解析ができる点にあります。変異株とは遺伝子に

変異(DNAの塩基配列の一部が変わること)が起き、その元となった野生型株とは異なる表現型を示すようになったものです。変異株にどのような変異が起きたかを見つけることで、表現型の差を引き起こしている遺伝子を同定することができます。次世代シーケンサーの登場以前は、数年がかりの研究で探していた変異が、上手くいけば数カ月のうちに同定できるようになりました。『ANTENNA』No.152で報告した研究成果はこうした事例の一つです。

最も頻繁に行っている共同研究は、網羅的な遺伝子発現解析です。遺伝子の機能は転写、翻訳という過程を経て発現します。次世代シーケンサーでは主に転写によって生じるmRNAを調べます。mRNAはDNAの塩基配列を一部写し取ったものなので、その塩基配列を調べるとどの遺伝子のものかが分かります。シロイヌナズナには約2.5万個の遺伝子があり、それらに由来するmRNAを合わせて1千万分子ぐらい数えると、遺伝子ごとに転写が行われている頻度を推定することができます。『ANTENNA』No.150、154、155で紹介した研究成果はこうした方法を使っています。

ヒトゲノムの解読がもたらしたものの一つは、データが研究の方向を決めていくというデータドリブンへの転換です。以前は綿密な実験計画でデータを集めるというやり方でしたが、とりあえず全部のデータをとっておくというやり方によって変わってきました。生物学もコンピュータでビッグデータから宝を掘る(マイニング)時代になっています。

キャピラリーシーケンサーと次世代シーケンサーの比較

	3500 GeneticAnalyzer	NextSeq 500
リード長(塩基対)	700 - 1000	75
並列数	8	4億
1日あたりの最大稼働回数	12	1
1日あたりの出力(塩基対)	10万	300億