

核酸塩基配列決定法の進歩

History of a sequencing method of deoxyribonucleic acid (DNA)

帝京大学薬学部医薬化学講座臨床分析学研究室 教授

Kiyoko Kaneko 金子希代子

Key Words

塩基配列,
DNAシーケンシング,
サンガー法,
電気泳動,
次世代シーケンサー

Summary

遺伝物質であるDNA(デオキシリボ核酸)が二重らせん構造をしていることが、1953年にワトソンとクリックにより提唱された。この二重らせんモデルにより、遺伝がDNAの複製によって起こることやDNAの塩基配列が複雑な遺伝情報を担っていることが説明され、分子生物学の発展に大きく寄与した。それから分子生物学分野は測定機器の開発や解析を行うコンピュータ能力の向上などにより飛躍的な発展を遂げ、50年後の2003年にヒトゲノム計画が終了した。その10年後の現在では、約30億個の個人の遺伝情報であるDNAの塩基配列をおよそ1,000ドルで解析できる次世代シーケンサーが開発され、それを利用した研究やビジネスが始まっている。本稿では、DNAの塩基配列を決定する方法の進歩について、歴史を追って紹介する。

1 DNAの構造

DNAはヌクレオチドから構築された重合体であり、2'-デオキシリボースを含む。また塩基として、アデニン、グアニン、シトシン、チミンを含む。あらゆるDNAにおいて、アデニンとチミン、グアニンとシトシンの含量はほぼ等しい。それは、DNAが図1に示すような二重らせん構造をしていて¹⁾、一方の鎖の塩基と他方の鎖の「相補的な」塩基とが水素結合で結びついているためである。アデニンはチミンと、グアニンはシトシンと相補的である。

2 化学分解法(マクサム-ギルバート法)

化学的にDNA配列を調べる方法として、マクサムとギルバートが1977年に報告したDNAを化学分解する方法がある²⁾。試薬を用いてDNA断片中の特定の塩基を修飾することで、その部位のリン酸ジエステル結合が切れやすくなることを利用している。用いる試薬と条件を変えることにより、DNA断片中の1ヵ所だけが修飾されるようにしておけば、特定の塩基の部位で