

## 次世代シーケンサーとゲノム研究

森 英郎\*・川口 哲

次世代シーケンサーの登場により、シーケンシングのスループットが飛躍的に向上し、今や1度にヒトゲノム2人分のデータを産出するシーケンサーが汎用的に使用されている。このような圧倒的な配列解析能力は何をもたらすのであろう。

まず向かう先はやはり医療研究とゲノム研究の融合である。欧米と中国の国際コンソーシアムによるヒトの1000ゲノムプロジェクトが2008年に立ち上がっている。本プロジェクトの主要な目的は、ヒトの遺伝子型と表現型の関係を解明するための基盤情報として、ヒトゲノム配列の多型性データを提供することにある。昨年<sup>1)</sup>の報告では、これまで知られていない約1,500万の一塩基多型 (SNPs)、約100万の短い挿入や欠失、約2万の構造変化が同定された。解析データは公開され、ヒト遺伝学研究を加速させ、医療へ大きなインパクトを与えるものと期待されている<sup>1)</sup>。日本においては、昨年7月に総合学術会議が科学技術重要施策アクションプランを発表した中で、ゲノム情報を中心に据えた大規模コホート研究を重点施策の1つとして取り上げた(ゲノムコホート研究と医療情報の統合による予防法の開発)。10万人の登録者について、生体試料の検査測定を行い、健康情報の追跡調査をすることで、疾患に関わるマーカーの同定、遺伝・環境因子の特定と相互作用の解明を目指している<sup>2)</sup>。次世代シーケンサーは、ヒトという小宇宙を解明するためのツールとして、医療ゲノム分野でその力を存分に発揮するであろう。

また合成化学と生物学の融合から、合成生物学が生まれた。Venterらは昨年、合成DNAをつなぎ合わせた人工ゲノムを持つ細菌細胞を創出した<sup>3)</sup>。当初作られた人工ゲノム中の必須遺伝子 *dnaA* には1塩基の欠失があり、機能的なDnaAが供給できないがゆえに、細胞への移植導入が成立しなかった。この1塩基欠失を修正した人工ゲノムを再構築することにより、初めて人工ゲノム細胞の創出に成功している。機能的なゲノムを構築するには、1塩基の違いが命取りになる場合があり、人工ゲノムの配列確認は重要な作業工程となる。Venterらが人工合成したゲノムは約1.1 Mbpである。バクテリアゲノムの中でも短い方ではあるが、サンガー法で変異点を見つけ

るとすれば、数カ月の単位の作業となる。ここでも次世代シーケンサーは、必需品であろう。ゲノムレベルまで行かなくとも、期待される機能を発揮させるためには、正確な塩基配列を持つ遺伝子が必要なことは言うまでもない。今後の合成生物学研究は、想定する機能に基づいて多数の遺伝子を搭載したDNAあるいはゲノムをデザインし、実際に合成して細胞の中でその機能を評価する、というサイクルを回して経験を積んでいくことになるであろう。正確な長鎖DNA合成技術と、配列確認の効率化が揃うことで、初めて合成生物学分野の研究開発が成立する。現状の合成生物学は、自然界の生体システムやバクテリアを人工的に模倣しているにすぎない。この分野の研究開発が、人類が直面しているエネルギーや環境問題の解決策を提示するまでに熟成するためには、DNA合成技術の更なる進展とともに、次世代シーケンサーの圧倒的なパフォーマンスを推進力にする必要がある。

生物多様性の研究分野においても、シーケンサーの能力向上が、新しい研究開発を可能にしている。メタゲノム解析しかり、品種改良した動植物の変異点解析しかり、さらには絶滅危惧種のゲノム配列を保存することも次世代シーケンサーの登場を待って実現化したものである<sup>4)</sup>。

ゲノムは、遺伝情報の起点であり、様々な研究分野を融合させる求心力を持っている。新型シーケンサーの登場で、ゲノム情報の求心力が高まり、今後ますます分野間の融合化が進むであろう。生物、化学、工学、情報、環境等々幅広い分野で活躍する生物工学会こそ、次世代ゲノム研究の場に積極的に進出すべきである。次世代ゲノム研究に欠かせないバイオインフォマティクス研究者を育てる場所としても、生物工学会の活動に期待している。

- 1) The 1000 Genomes Project Consortium: *Nature*, **467**, 1061 (2010).
- 2) <http://www8.cao.go.jp/cstp/output/20100708ap.pdf>
- 3) Gibson, D. G. *et al.*: *Science*, **329**, 52 (2010).
- 4) Locke, D. P. *et al.*: *Nature*, **469**, 529 (2011).