

ゲノム解析によるオルガネラの起源と進化の解明

Genome analyses: origin and evolution of organelles

埼玉大学理学部分子生物学科 分子生物学科 太田 にじ 佐藤 直樹

Origin and evolution of organelles (mitochondria and plastids) has long been an important subject of biological researches. To shed light on this theme, mitochondrial and plastid genome of *Cyanidioschyzon merolae*, one of the most primitive plants and can be a link between prokaryotes and organelles of higher organisms, have been determined and the genes contained in the organellar genomes are analyzed.

1. ゲノム計画の実施による全塩基配列の決定

ゲノムとは、生物の持つDNA全体、すなわち全ての遺伝子と遺伝子間領域を指す。DNAは、リン酸、デオキシリボース、塩基を1つの構成単位（ヌクレオチド）とした高分子化合物である。ヌクレオチドは、デオキシリボースとリン酸の間で3'-5'リン酸ジエステル結合をつくってポリヌクレオチドとなる。塩基には、アデニン (A)、グアニン (G)、シトシン (C)、チミン (T) の4種類があり、A-T、G-C間で水素結合をした二重らせん構造をしている (図1)。これがDNAである。DNAの中で直接の遺伝情報となるのは、4種類の塩基の並び方である。例えば、アミノ酸をコードする暗号 (コドン) の場合には、塩基がA-T-Gと並んでいればメチオニン、C-C-Cと並んでいればプロリンである。

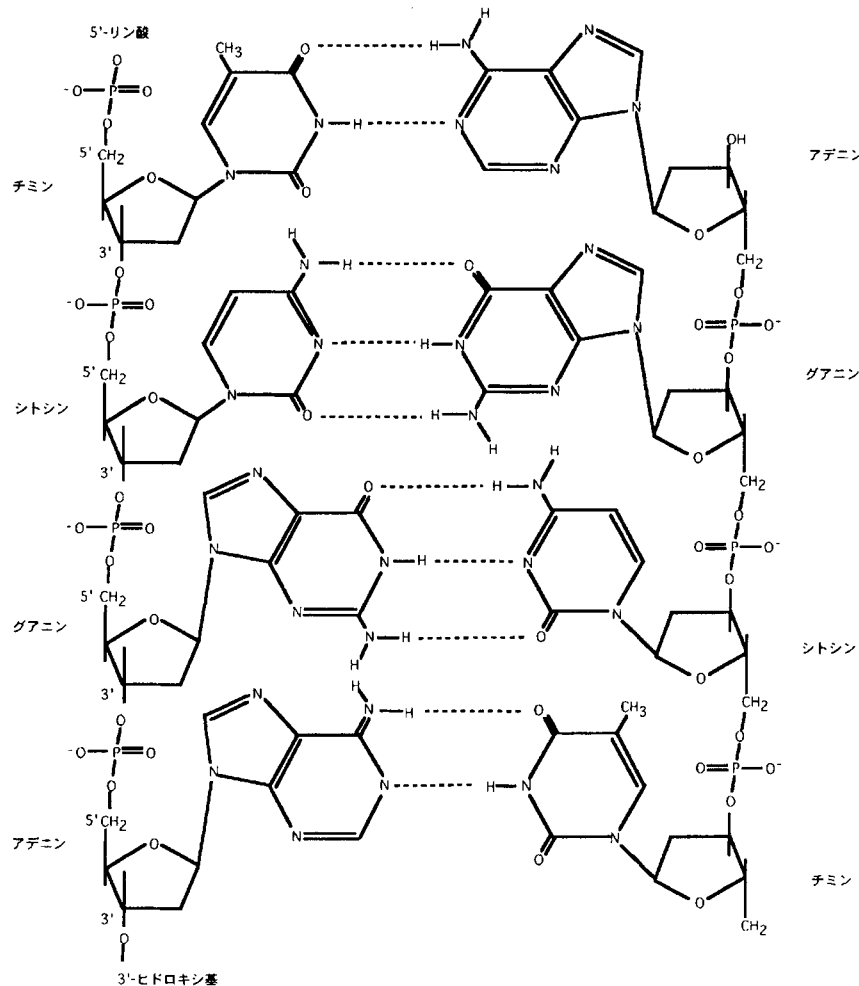


図1. DNAの構造

生物を作っている情報は全てゲノムに塩基配列として記録されているので、ある生物の全塩基配列を解析すれば、その生物を構成する全てのタンパク質やRNAなどを知ることができる。RNAはDNAが直接転写されて合成されるが、タンパク質の合成は複雑である。はじめにDNAが転写されてmRNAになり、このmRNAの配列に応じたアミノ酸をtRNAがリボソームに運搬し、運ばれてきたアミノ酸はリボソーム上でペプチド結合を形成してタンパク質になる。タンパク質を構成するアミノ酸は20種類あり、並んでいる3塩基が1つのアミノ酸の暗号になっている。DNAの塩基配列と翻訳されたアミノ酸の例を図2に示す。この配列は、筆者らが決定した*Cyanidioschyzon merolae* (単細胞の紅藻) の色素体ゲノムに含まれる*lpxC* (UDP-3-O-アシルN-アセチルグルコサミンデアセチラーゼ遺伝子) のコード領域の塩基配列及びアミノ酸配列を示したものである(1)。

```

ATGAATACATTAGCTAAAGTCATAAATGTAAAGGGAATAGGGTTACATACAGGGCGATTGGTGAAGTAAAGATGTATGCTCATGAATAC 90
M N T L A K V I N V K G I G L H T G R L V Q V K M Y A H E Y

AAGTGCATACATTTTGTAAAGACAGATAGAAAATGATGTACCTATTGTAGCAGAACGCCATTGTGTATTGCAGACCAATCTATGCACGAAA 180
K C I H F V R T D R N D V P I V A E R H C V L Q T N L C T K

ATTGGTAGCAGTCATTCTAATTGTGTAAAGTACAGTTGAACATTTGATGGCTGCATTAACATTGAATGGGATTGAAAAAGTAAGAATTGAG 270
I G S S H S N C V S T V E H L M A A L T L N G I E K V R I E

TTAAGTGGTGAAGAAGTACCTATTTTAGATGGTTCAGCCATCATCTGGAGTAGGATGATTGAAGATGCAATAGATAGAGAAGATAAGAAA 360
L S G E E V P I L D G S A I I W S R M I E D A I D R E D K K

GATAGAGAAGATAAGAAAAGCAAATAGGAAAAGACAAAGTCAAAGTATGAAACTCGTTCAAAGAGTAGATAGTTTTGTTTTGTCTCTGGGCA 450
D R E D K K A N R K R Q S Q S M K L V Q R V D S F V L L W A

CATCAAGATACTCAAATCCATGCCAGTATTGAGTTTGGAGCCTGGTATGAATCCTATCATTATACCTGGTCAAAAAGAACAATTTTAGGT 540
H Q D T Q I H A S I E F G A W Y E S Y H Y T G Q K E Q I L G

GCGCGTAGTTTTGTATTAGAAGAGTGGATTGAAGCATTAACAAAATGACAGAATCTTAGGGGCTCAATTAACGAATGGATTAGTTAAA 630
A R S F V L E E W I E A L K Q N D R I L G A Q L T N G L V K

ACAAACAAGGGTGGAGAAATGGGCCATTAAGATGGGAAAACGAAGCAGCAAGACATAAAGTGTAGATTGATAGGGGATTTAAGTTTA 720
T N K G W R N G P L R W E N E A A R H K V L D L I G D L S L

GCCCATCTATCTCAAAAACATATGATGATTAGTTATAAAAAGTGGTCAATTCCTTACATATAGCTATGACGCAAATCATATAA 801
A H L S Q K H M M I S Y K S G H S L H I A M T Q I I *

```

図2. *lpxC*遺伝子の塩基配列と推定されるアミノ酸配列

塩基配列やアミノ酸配列の情報をもとにすれば、生物の普遍的な特徴や、ある生物に固有の特徴に関する遺伝子の配列の情報を得ることができる。全ゲノムを解析することで、有用な遺伝子の探索や、遺伝資源の保存、特定のタンパク質遺伝子の改良など、広い範囲に応用が期待できる。そのため、近年では、全ゲノムを解析する「ゲノム計画」が生物学の一つの中心的研究方法となってきた。

1995年に初めて原核生物であるマイコプラズマの全ゲノムの配列が決められて以来(2)、大腸菌、ラン藻(3)、枯草菌(4)、酵母などの全ゲノムが解析された。現在では、これらの十～百倍以上のゲノムサイズを持つイネ、ヒト、アラビドプシス、センチュウ、ショウジョウバエなど、高等な生物のDNAの塩基配列の解析が進んでいる。

2. 塩基配列の解析法

塩基配列の解析を行うには、解析を行おうとしているDNAの部分を「クローン化」することから始まる。目的のDNA断片をプラスミドやファージなどのDNAに挿入して組み換えたDNAを大腸菌に取り込ませ、この大腸菌を大量培養して、大腸菌内で増殖したプラスミドやファージを再びDNAとして取り出すという方法である。ここで得られたプラスミドやファージから、さらに必要な部分だけを取り出したり、小さく分けたりして再びクローン化(サブクローニング)することで、DNAを利用しやすくする。

DNAの塩基配列の決定は、基本的にはDNAの複製反応を応用して行われる。DNA鎖の伸長は、

ポリヌクレオチドに次のデオキシNTP（NはACGTのいずれかの塩基）が結合することによって進むが、反応液中にジデオキシNTPを加えておくことで伸長反応をストップさせることができる。ジデオキシNTPは、次の伸長反応に必要なOH基がなく、デオキシNTPを結合させることができないからである。この反応がランダムに起きるようにジデオキシNTPの濃度を調節しておけば、開始点から伸長反応が始まると、全ての塩基に対応する部分の長さに対応する一本鎖DNAが合成されることになる。この一本鎖DNAの電気泳動を行う。この時に、プライマーまたはジデオキシNTPにラベルを入れておくことで、電気泳動された一本鎖DNAの長さをもとに塩基配列を決定することができる。

かつては、DNAをラベルするためにアイソトープを用い、手動で電気泳動をして、オートラジオグラムを行い、決定した塩基配列を手作業でコンピューターに入力していた。この作業は熟練を要し、しかも、電気泳動を行って配列を決める部分は、2日間で最大1,800bpが決定できるに過ぎなかった。

現在では、「DNAシーケンサー」を用いることによって、電気泳動の作業能率は以前に比べて飛躍的に向上した。ラベルには蛍光ラベルを用いるので、アイソトープによる被爆や汚染の危険もなくなった。また、塩基配列は自動的にコンピューターに登録されるので、入力作業は不要となった。シーケンサーから得られる塩基配列データを図4に示す。波形が電気泳動をされて流れてきたDNAを、その上に示されている文字が波形から読みとられた塩基を示す。

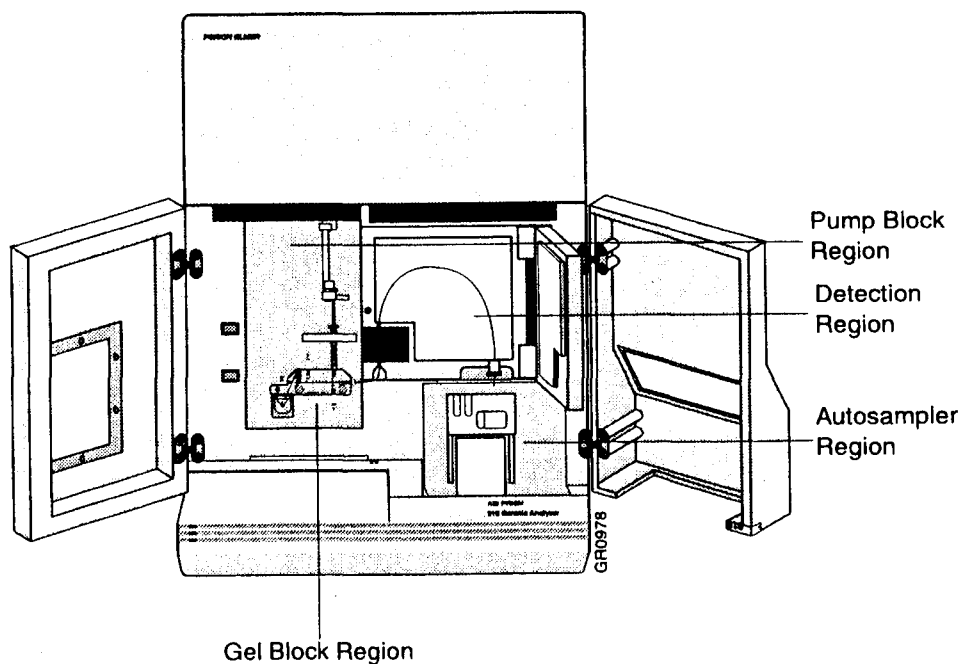


図3. シークエンサーの概観

現在の標準的な機種では、ポリアクリルアミドゲルを用いて電気泳動を行う。この場合、8時間で最大38,400 bp、即ちマニュアルで行った場合の約20倍の早さで配列決定を行うことができる。現在、分子生物学科には、簡易タイプのDNAシーケンサーがある（図3）。この場合はキャピラリー電気泳動を行うことによって、2日間で最大4,000bpの塩基配列が決定できる。マニュアル及びシーケンサーによる塩基配列決定法の比較を表1に示す。2日間で決めることのできる塩基対の数(bp)が、ゲル型のシーケンサーでは飛躍的に増加していることに注目されたい。

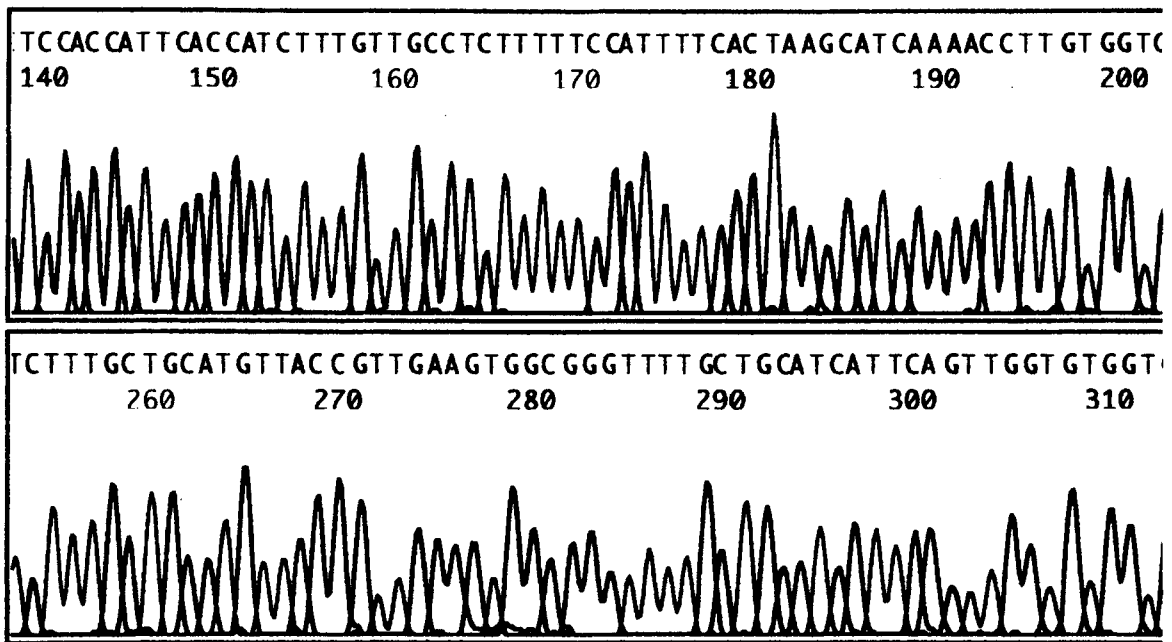


図4. シークエンサーによる塩基配列解析データ例

3. 塩基配列解析の系統進化解明への応用

生物はゲノムの情報を親から受け継ぐので、塩基配列の解析結果を生物間で比較することは、進化を知るための最もよい手がかりとなる。従来、生物の系統進化の解析は形態的な観察をもとにして行われることが多かった。しかし、この解析方法では主観の入る余地が大きいこと、解析を行うために用いる形質の数が少ないことなどから不正確な結果になったり、着目する形質が異なると矛盾した結果が得られたりすることも度々あった。

その後、塩基配列の解析結果が利用されるようになって、生物の系統進化の解析結果は正確になったため、進化に関する研究は大きく進歩した。解析を行おうとしている生物が共通して持っている1個の遺伝子の配列を統計的に比較する方法である。しかし、解析を行うにあたって1個の遺伝子だけを用いる方法には問題点もあった。例えば、全ての生物に共通に存在する16sリボソームRNA遺伝子をもとに作成した系統樹では、生物自体の系統関係ではなく、DNAのGC含量を反映したものとなってしまうことがある。また、植物で多く用いられる*rbcL*（リブローズ1,5-二リン酸カルボキシラーゼ大サブユニット）を用いた場合には、遺伝子が他の生物から水平移動を行った結果を反映してしまっている（5）。これら危険性を排除するためには、系統進化の解析に複数の遺伝子を用いることや、遺伝子自体の並び方を比較することが必要であると筆者らは考えてきた。従来は塩基配列の解析は非常に時間のかかる作業であり、複数の遺伝子を系統解析に用いる方法は難しかった。生物の全ゲノム配列の解析が盛んになった現在では、ゲノム全体に存在する遺伝子の種類と配置順序の情報が得られるので、これらの解析方法が可能となるであろう。筆者らの研究テーマである「細胞内共生によって生じたオルガネラの起源と進化」を解明するにあたって、全ゲノムの塩基配列の解析結果は最も大きな情報となる。例えば、リボソーム遺伝子クラスターの遺伝子の配列順とアミノ酸配列による系統解析を組み合わせることで、色素体の進化についてのよい知見が得られる（6）。

4. 細胞内共生

地球上の生物は、他の生物と競合して生きている一方で、互いに協力しながら生きる「共生」の関係にあるものが多い。アリとアリマキや、イソギンチャクとクマノミなどがよく知られてい

る例であろう。さらに共生が進んだ例になると、ある生物の中に別の生物が住み着いて生きている例もある。最も身近な例で言えば、人間の腸内には大腸菌などの腸内細菌が共生している。腸内細菌は人間が摂る食料から栄養分を得ている一方で、人間が自分では作り出せない一部のビタミン類などを合成している。人間はこれらを利用して生きている。

生物は細胞からなり、細胞は生命の単位であるが、細胞自体も祖先にさかのぼってみれば単一の生物ではない。「細胞内共生」によって、複数の生物が共生関係を作り上げて成立したものであると考えられる(図5)。細胞を大きく2つに分類すると、最初の生物である「原核細胞(細菌類の細胞)」と、その後に生じた「真核細胞(動物、植物、菌類の細胞)」とに分類される。真核細胞には、ミトコンドリアと色素体(葉緑体)というオルガネラ(細胞内小器官)が存在する。この2つのオルガネラは、もとは原核生物であったと考えられる。色素体の祖先はラン藻、ミトコンドリアの祖先は α -プロテオバクテリアであろうと考えられるのである。そして、真核細胞の祖先である「原真核生物」を宿主として、その中に原核細胞が共生することによって現在の形になったとされている。

ミトコンドリアと色素体が細胞内共生によって生じたという説は、最初は形態観察の結果から得られたものである(7)。顕微鏡で観察すると、ミトコンドリアと色素体は細胞内に生息するバクテリアのように見えるからである。その後、オルガネラには独自のDNAが存在すること、このDNAがオルガネラの中で自己複製と遺伝子発現を行うことがわかった。

オルガネラは真核細胞の中に存在するので、オルガネラでも真核生物と同じ遺伝子発現様式を行ってもよいはずである。ところが、オルガネラの遺伝子発現系は、宿主の真核細胞のものとは異なっていた。リボゾームサブユニットの大きさやプロモーター領域の構造などが原核生物のものと類似していたのである。これらのことにより、細胞内共生説は一般的に認められるようになった。

5. オルガネラゲノムの成立

ミトコンドリアと色素体がDNAを持ち、遺伝子発現を行っていると言っても、これらのDNAにはオルガネラが機能するために必要なすべての遺伝子がコードされているわけではない。むしろ、必要な遺伝子の大部分は核ゲノムにコードされている。高等動物のミトコンドリアDNAのサイズは約17kbpであるし、色素体DNAは約150kbpである。1個の生物を作るために必要な遺伝子をカバーするために必要なゲノムサイズは約1Mbp(1000kbp)であることから、現在のオルガネラゲノ

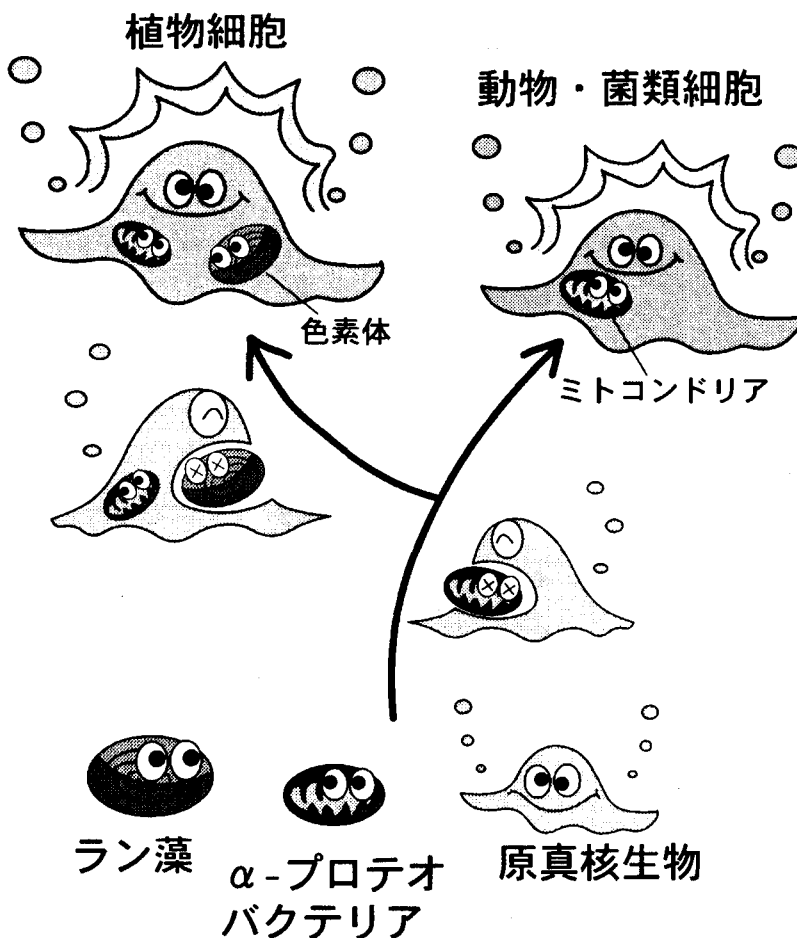


図5. 細胞内共生の概念図

ムでは、85%~98%のDNAを失ってしまったと考えられる。

細胞内共生とオルガネラの進化に関しては多くの疑問点がある。(a) 共生体のゲノムサイズは経時的に徐々に減少して現在の形になったのか、あるいは共生後のある時期に一挙に少なくなったのか。(b) ミトコンドリア、色素体の祖先は全ての生物で共通であるのか、異なるのか。(c) オルガネラゲノムには原核生物であったときの名残と考えられる遺伝子が存在するのか、などである。

原核生物が細胞内共生をして現在のオルガネラになるまでの間で、最も大きく変化した時期は、オルガネラの成立時であろう。オルガネラの起源と進化を知るためには、原始的な生物のオルガネラゲノムの解析を行う必要がある。

筆者らは、最も原始的な植物の一つであると考えられる、原始紅藻類に属する *Cyanidioschyzon merolae* をオルガネラゲノム解析の候補として選んだ。*C. merolae* は、酸性の温泉中に生息する。細胞の大きさがわずか $2.5 \mu\text{m}$ と小さく、ゲノムサイズは約14Mbpで、真核生物としては最も小さいゲノムを持つものの一つである (8)。色素体DNAは色素体の中心部に局在し、色素体の形態的は、その祖先とされているラン藻とほぼ同じである。

C. merolae が最も原始的な植物であろうということは以前から知られていたが、遺伝子の解析は全く行われていなかった。筆者らは、この生物から細胞核、ミトコンドリア、色素体のDNAを単離する方法を確立した(9)。さらに、いくつかの色素体ゲノムに含まれる遺伝子の系統解析を行った結果も、*C. merolae* が最も原始的な植物の一つであることを支持した (10)。そこで、ミトコンドリア及び色素体の全塩基配列を決定し、原核生物のゲノムや高等生物のオルガネラゲノムと比較検討することによって、オルガネラの起源と進化の解明を行っている (11)。

実験の流れは以下の通りである。はじめに、細胞を破壊し、プロテアーゼ処理・フェノール抽出・塩化セシウム密度勾配遠心分離などによって、細胞核、ミトコンドリア、色素体DNAをそれぞれ単離する。制限酵素で処理してDNAを断片化し、ファージやプラスミドに断片を挿入してクローン化し、サザンハイブリダイゼーションなどを用いて物理的地図を作製する。このクローン断片を適当な長さにサブクローニングして、塩基配列を決定する。このようにして、*C. merolae* ミトコンドリアゲノム32,211bp、色素体149,647bpの全塩基配列を決定した。

6. ミトコンドリアゲノムの解析


真核生物は動物、菌類、植物の3種に大きく分類されるが、ミトコンドリアゲノムの全塩基配列の解析は、1981年にヒトで報告されたものに始まる。(12)。動物のミトコンドリアゲノムはサイズが約17~19 kbpと小さいこと、種が異なってもミトコンドリアゲノムの構造や遺伝子組成が非常に似ていることから、その後多くの生物で全塩基配列が決められた。

ミトコンドリアの細胞内での主な機能は、ATPを産生することである。動物ミトコンドリアゲノムには、ATPアーゼとアルコール脱水素酵素のサブユニットの遺伝子、tRNA、rRNAの遺伝子が共通に含まれてる。このゲノムは環状DNAで、遺伝子の中にはイントロンがなく、遺伝子間領域も非常に短い。菌類のミトコンドリアゲノムは、含まれている遺伝子の数は動物よりもわずかに多い程度であるが、長さが長い。サイズは17 kbp~176 kbpで、形状は線状のものが多い。動物よりもゲノムサイズが大きい理由は、遺伝子内部にイントロンを含むことと、遺伝子間の領域が長いことである。

高等植物のミトコンドリアゲノムは、動物や菌類のものと構造が異なる。1つのミトコンドリア中に含まれるDNAは約100 kbpであるが、ミトコンドリア毎に異なるDNAが存在する。しかし、これらのミトコンドリアDNAはお互いに重複した部分を持っているので、重複部分をつなぎ合わせるができる。DNAをつなぎ合わせると、約500 kbpのマスターサークルができる。

7. 葉緑体ゲノムの解析

葉緑体は光エネルギーと二酸化炭素を用いて、光合成を行うことが主な役割であるが、アミノ酸、脂肪酸、ビタミンなどの合成も葉緑体の中で行われている。従来から研究の進んでいる高等植物の色素体ゲノムには、光合成の遺伝子と遺伝情報系の遺伝子以外はほとんど含まれていないことが知られていた。*C. merolae*の色素体ゲノムは、サイズは他の植物の色素体ゲノムとほぼ同じ約150kbpであったが、含まれている遺伝子の数は、今まで知られている色素体ゲノムの中では最大の212個である。

この中には、他の植物の色素体ゲノムにコードされていない多くの遺伝子が含まれていた。特に重要であるのは、原核生物の細胞壁を構成するペプチドグリカン合成酵素の遺伝子群である。*lpxA* (アシル-[アシルキャリアタンパク質]-UDP-N-アセチルグルコサミン *o*-アシルトランスフェラーゼ) 遺伝子と、 *lpxC* (UDP-3-*O*-アシル N-アセチルグルコサミンデアセチラーゼ) 遺伝子である。真核生物にはペプチドグリカンが存在しないことから、色素体が細胞内共生により生じたという重要な証拠となる。筆者らは、さまざまな生物の遺伝子を用いた系統解析を含め、色素体ゲノムの解析を現在さらに進めているところである。

細胞内共生には、多くの問題が残されている。筆者らは、今後、*C. merolae*の核ゲノムの塩基配列を決定する計画である。*C. merolae*の核のゲノムサイズは14Mbpであるので、解析は大変な作業である。しかし、全塩基配列が決定されれば、生物の起源と進化の研究は大きな進歩を遂げることになるであろう。

参考文献

- (1) Ohta, N., Sato, N. and Kuroiwa, T. (1999) In J. Seckbach (ed.), Enigmatic microorganisms and life in extreme environments, 139-149. Kluwer Academic Publishers. Netherlands.
- (2) Fraser, C. M., Gocayne, J. D., White, O., Adams, M. D., Clayton, R. A., Fritchman, J. L., Weidman, J. F., Small, K. V., Sandusky, M., Fuhrmann, J., Nguyen, D., Utterback, T. R., Saudek, D. M., Phillips, C. A., Merrick, J. M., Tomb, J.-F., Dougherty, B., A., Bott, K. F., Hu, P.-C., Lucier, T. S., Peterson, S. N., Smith, H. O., Hutchison, III, C. A. and Venter, J. C. (1995) *Science* 270: 397-408
- (3) Kaneko, T., Sato, S., Kotani, H., Tanaka, A., Asamizu, E., Nakamura, Y., Miyajima, N., Hirosawa, M., Sugiura, M., Sasamoto, S., Kimura, T., Hosouchi, T., Matsuno, A., Muraki, A., Nakazaki, N., Naruo, K., Okumura, S., Shimpo, S., Takeuchi, C., Wada, T., Watanabe, A., Yamada, M., Yasuda, M. and Tabata, S. (1996) *DNA res.* 3: 109-136.
- (4) Kunst, F., Ogasawara, N., Albertini, A. M., Alloni, G., Azevedo, V., Bertero, M. G., Bessieres, P., Bolotin, A., Borchert, S., Borriss, R., Boursier, L., Brans, A., Braun, M., Brignell, S. C., Bron, S., Brouillet, C., Bruschi, C. V., Caldwell, B., Capuano, V., Carter, N. M., Choi, S.-K., Codani, J.-J., Connerton, I. F., Cummings, N. J., Danielc R. A., Denizot, F., Devinec K. M., Dusterhoft, A., Ehrlich, S. D., Emmerson, P. T., Entian, K. D., Errington, J., Fabret, C., Ferrari, E., Foulger, D., Fritz, C., Fujita, M., Fujita, Y., Fuma, S., Galizzi, A., Galleron, B., Ghim, S.-Y., Glaser, P., Goffeau, A., Golightly, E. J., Grandi, G., Guiseppi, G., Guy, B. J., Haga, K., Haiech, J., Harwood, C. R., Henaut, A., Hilbert, H., Holsappel, C., Hosono, S., Hullo, M.-F., Itaya, M., Hones, L., Jpris, B., Karamata, D., Kasahara, Y., Klaerr-Blancard, M., Klein, C., Kobayashi, Y., Koetter, P., Koningstein, G., Krogh, M., Kumano, M., Kurita, K., Lapidus, A., Lardinois, S., Lauber, J., Lazarevic, V., Lee, S.-M., Levine, J. A., Liu, H., Masuda, S., Mauel, C., Medigue, C., Medina, N.,

- Mellado, R. P., Mizuno, M., Moestl, D., Moszer, I., Nakai, S., Noback, M., Noone, D., O'Reilly, M., Ogawa, A., Ogiwara, A., Oudega, B., Park, S-H., Parro, V., Pohl, T. M., Portetelle, D., Porwollik, S., Prescott, A. M., Rivolta, C., Rocha, E., Roche, B., Rose, M., Sadaie, Y., Sato, T., Scanlan, E., Schroeter, R. Sorokin, A., Tacconi, E., Takagi, T., Takahashi, H., Takemaru, K., Takeuchi, M., Tamakoshi, A., Tanaka, T., Terpstra, P., Tognoni, A., Tosato, V., Uchiyama, S., Vandebol, M., Vannier, F., Vassarotti, A., Viari, A., Wambutt, U., Yamamoto, H., Yamane, K., Yasumoto, K., Yata, K., Yoshida, K., Yoshikawa, H.-F., Zumstein, E., Yoshikawa, H. and Danchin, A. (1997) *Nature* 390: 249-256.
- (5) Delwiche, C. F. and Palmer, J. D. (1999) *Mol. Biol. Evol.* 13: 873-882.
- (6) Ohta, N., Sato, N., Nozaki, H. and Kuroiwa, T. (1997) *J. Mol. Evol.* 45: 688-695.
- (7) Schimper, A. (1883) *Bot. Ztg.* 41: 105-114.
- (8) Kuroiwa, T., Kuroiwa, H., Mita, T. and Ohta, N. (1994) In J. Seckbach (ed.), *Evolutionary Pathways and Enigmatic Algae: *Cyanidium caldarium* (Rhodophyta) and Related Cells*, 239-253.
- (9) Ohta, N., Nagashima, H., Kawano, S. and Kuroiwa, T. (1992) *Plant Cell Physiol.* 33: 657-661.
- (10) Ohta, N., Sato, N., Ueda, K. and Kuroiwa, T. (1997) *J. Plant Res.* 110: 235-245.
- (11) Ohta, N., Sato, N. and Kuroiwa, T. (1998) *Nucl. Acids Res.* 26: 5190-5198.
- (12) Anderson, S., Bankier, A.T., Barrell, B.G., de Bruijn, M.H., Coulson, A.R., Drouin, J., Eperon, I.C., Nierlich, D.P., Roe, B.A., Sanger, F., Schreier, P.H., Smith, A.J., Staden, R. and Young, I. G. (1981) *Nature*, 290, 457-465.
- (13) Oda, K., Yamato, K., Ohta, E., Nakamura, Y., Takemura, M., Nozato, N., Akashi, K., Kanegae, T., Ogura, Y., Kohchi, T. and Ohshima, K. (1992) *J. Mol. Biol.*, 223, 1-7.
- (14) Ohta, N., Suzuki, K., Kawano, S. and Kuroiwa, T. (1993) *Cytologia*, 58: 471-476.
- (15) Lang, B.F., Burger, G., O'Kelly, C.J., Cedergren, R., Golding, G.B., Lemieux, C., Sankoff, D., Turmel, M. and Gray, M.W. (1997) *Nature*, 387, 493-497.
- (16) Leblanc, C., Boyen, C. Richard, O., Bonnard, G., Grienenberger, J.-M., Kloareg, B. (1995) *J. Mol. Biol.*, 250, 484-495

表1. 塩基配列決定法の比較

方法	DNA のラベル法	塩基入力	塩基対 bp	価格 (円)
マニュアル	アイソトープ	手入力	1,800	-
キャピラリー型*	蛍光色素	自動	4,000	1.1×10 ⁷
ゲル型 (旧モデル)	蛍光色素	自動	21,600	2.1×10 ⁷
ゲル型 (新モデル-1)	蛍光色素	自動	38,400	2.4×10 ⁷
ゲル型 (新モデル-2)	蛍光色素	自動	57,600	2.8×10 ⁷

* 分子生物学科で所有

表1. 塩基配列決定法の比較