

日本語で読む世界の最新科学ニュース

nature ダイジェスト

06
2014

充電電池開発の最前線

小惑星に環を発見

優しいアノマロカリスがいた

高齢者の脳を守る因子、発見

体内で溶ける生分解性電池

「1000ドルゲノム」
成功への軌跡

海もカバーできる
地震観測網、開発中

がん幹細胞を正常細胞に

精神疾患の臨床試験の
あり方を見直す動き

マントルダイナミクスの
謎を解くカギ

FROM 日経サイエンス

長髪の物理学

てんかん治療に大麻成分

本体価格 648 円+税

Scientific Data では投稿を募集しています!

研究データをもっと有効に利用するための方法、データの生成と共有に尽力した研究者の功績を明示するための優れた方法を、誰もが待ち望んでいました。こうしたニーズに応えるため、**2014年5月、Scientific Data を創刊します。**

本誌は、データセットの詳細な内容を発表するためのオンライン限定の査読付きオープンアクセスジャーナルで、投稿データの発見、解釈、再利用に役立つ **Data Descriptor** という新しいタイプのコンテンツを導入しています。

主要なインデックスサービスに索引登録されます。自らのデータの共有化を図ることが可能な上、データが再利用されることで著者の功績が相応に認められるのです。



クレジット

引用可能な形で研究データを公開でき、研究データの登録や共有に対するクレジットが得られます。



再利用

完全なデータ記述をキュレーションによって標準化し、公開されたデータの再利用に役立てます



発見

自らの研究に関係のあるデータセットを発見できます。

広範な科学分野からの投稿を受け付けますが、
当面は、生命科学、生物医学、環境科学分野からの投稿に限らせていただきます。

Scientific Data は、あなたの研究データの可能性を世界に広がります。

Follow us:



<http://nature.asia/scientificdata>

nature publishing group





充電電池開発の最前線

20

表紙画像: STEFAN SCHULZE/E+/GETTY IMAGES

充電式電池（二次電池）のさらなる価格低下と容量増を実現するために、化学者は全く新しいデザインの電池を模索している。

NATURE NEWS

- 03 小惑星に環を発見
- 04 酵母の染色体1本を人工合成することに成功
- 07 精神疾患の臨床試験のあり方を見直す動き
- 08 海に広がる地震観測網
- 14 米国の大麻研究を妨害する連邦政府の官僚主義
- 16 米国ソフトウェア特許の今後を占う訴訟の口頭弁論が始まった
- 28 RESEARCH HIGHLIGHT | 植物にナノチューブを埋め込むと光合成が活性化

NEWS SCAN

- 06 長髪の物理学
- 06 てんかん治療に大麻成分

JAPANESE AUTHOR

- 18 がん幹細胞を正常細胞に変える方法を確立し、がん完治を目指す！
— 佐谷 秀行

NEWS & VIEWS

- 27 マントルダイナミクスの謎を解くカギを発見

EDITORIAL

- 29 研究データを共有する際の礼儀作法

HIGHLIGHTS

- 30 2014年4/3～4/24号

RESEARCH ROUND-UP

- 34 Nature Genetics / Nature Medicine / Nature Chemistry より

02 体内で溶ける生分解性電池

体内で溶ける電池が開発された。役目を終えたら消えてなくなる「埋め込み型の医療用機器」が実現するかもしれない。



UNIV. ILLINOIS

05 カンブリア紀の「優しい巨人」

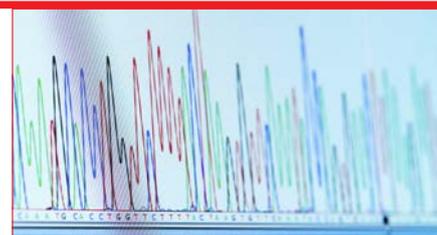
どう猛な捕食動物として描かれてきた大型遊泳動物「アノモロカリス」には、濾過摂食する種類がいたようだ。



BOB NICHOLLS/BRISTOL UNIVERSITY

11 「1000ドルゲノム」成功への軌跡

米国政府は、ヒトゲノム配列解読コストを目標額まで低下させた。その成功のカギは、政府肝煎りのプログラムにあった。



THINKSTOCK

25 高齢者の脳を保護する因子

加齢脳ニューロンの細胞死の抑制と、高齢者の認知能力の維持に中心的な役割を果たしているタンパク質が見つかった。



THINKSTOCK

体内で溶ける生分解性電池

Biodegradable battery could melt inside the body

MARK PELOW 2014年3月24日 オンライン掲載 (doi:10.1038/nature.2014.14919)

体内で溶ける電池が開発された。これを利用すれば、役目を終えたら消えてなくなる「埋め込み型の医療用機器」が実現するかもしれない。

イリノイ大学アーバナ・シャンペーン校の材料科学者John Rogersらによって、体内に埋め込むことのできる生分解性電池が開発された¹。こうした電池は、組織のモニタリングや治療を行った後に体内で溶けて吸収される生体医用機器の開発に役立つだろう。

「本当に大きな進歩ですね。ドレイパー研究所(米国マサチューセッツ州ケンブリッジ)の生物医学エンジニアJeffrey Borensteinはこう話す。「最近まで、この分野には大きな進展が見られなかったのです」。

2012年、Rogersは、温度や機械的ひずみをモニタリングし、結果を外部装置に無線で送信し、組織を加熱して感染を防ぐこともできるさまざまな生分解性シリコンチップ²を発表した(*Nature* 2012年9月27日オンライン掲載、<http://nature.asia/nd1406-n1>参照)。このチップのうちの一部は、誘導コイルを利用して外部電源からワイヤレスで電力を得ていた。

しかし、そうした機器を組織の深部や骨の下に埋め込む場合、ワイヤレス電力伝送技術を利用するのは難しい。電力を受ける部品がかなり複雑になり、「何を埋め込んで場所を取ることになるのです」とBorensteinは言う。この問題をすっきり解決する方法として、Rogersらは完全生分解性電池の開発を目指した。

溶けるデバイス

Rogersらのデバイス²は、アノード(負極)にマグネシウム箔を、カソード(正極)に鉄、モリブデン、タングステンの



生分解性材料でできた4セル電池は、3週間後、完全に水に溶ける。

いずれかを用いている。これらの金属は全て体内でゆっくり溶解し、イオン化したそれらの金属は、低濃度なら生体適合性がある。また、2つの電極間を満たす電解質はリン酸緩衝生理食塩水溶液であり、系全体を包み込むのはポリ酸無水物という生分解性ポリマーである。

電流と電圧は、カソードの金属によって変わる。例えば、厚さ50 μm のマグネシウムアノードと厚さ8 μm のモリブデンカソードを持つ1 cm^2 のセルは、2.4mAの定常電流を発生させる。電池が溶解すると9mg未満のマグネシウムが放出される。これは臨床試験で長期にわたる安全性が確認された冠動脈用マグネシウムステント³の放出量の約2倍程度であり、体内では問題にならない濃度だ、とRogersは言う。電源内蔵型生分解性インプラント機器の作製に必要な「主要部品がこれでほとんどそろったことになりまし」と彼は話す。

今回作製された電池は全て、1日以上定常的出力を維持できるが、それではあまり長持ちするとはいえない。そこで研

究チームは、マグネシウム箔の表面にパターンを形成して表面積を増やすことによって反応性を高め、電池の電力密度(単位重量当たりの電力)を高めたいと考えている。Rogersらの推定によれば、面積0.25 cm^2 、厚さわずか1 μm の大きさで、埋め込み型ワイヤレスセンサーに一日中電力を供給できるようになるという。

野外で利用

生分解性デバイスは環境分野にも応用できる可能性があるという。例えば、海上で流出した石油の浄化作業に役立たせるべく、環境当局が油膜に何十万個もの微小ワイヤレス化学センサーを投下するなどの使い方も考えられる。投下された化学センサーは海に溶けるため、回収の必要がない。こうした応用では、空間的制約があまりないので、例えば、セルを数個重ねて1.6Vまで電圧を高めることができる。この電圧なら、発光ダイオードの動作や無線信号の発生に十分である。

マグネシウム電池は有望であるが、唯一の解決策というわけではない。2013年にカーネギー・メロン大学(米国ペンシルベニア州ピッツバーグ)の生体材料科学者Christopher Bettingerは、電極がメラニン色素で作られており、食べることができるナトリウムイオン電池を発表したのだ⁴。これに対してRogersらは、マグネシウム電池の方が電流と電力密度が高く、寿命が長いと報告している。

いずれのタイプの電池も今後の研究が進み、最終的には無線信号で制御できたり、てんかん発作などの急性症状にตอบสนองして投薬できたりするなどのさまざまな機能を持つ「埋め込み型薬物送達装置」が実現されることを、Borensteinは期待している。

(翻訳: 藤野正美)

1. Yin, L. et al. *Adv. Mater.* <http://dx.doi.org/10.1002/adma.201306304> (2014).
2. Hwang, S.-W. et al. *Science* **337**, 1640-1644 (2012).
3. Erbel, R. et al. *Lancet* **369**, 1869-1875 (2007).
4. Kim, Y. J. et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **110**, 20912-20917 (2013).

小惑星に環を発見

Asteroids can have rings, too

ELIZABETH GIBNEY 2014年3月26日 オンライン掲載 (doi:10.1038/nature.2014.14937)

巨大惑星以外で環を持つ太陽系天体が初めて見つかった。

カリクローという小惑星に環^わがあることが、ブラジル国立天文台(リオデジャネイロ)などの観測で分かり、2014年3月26日の*Nature* オンライン速報版で発表された¹。カリクローは、土星と天王星の間の軌道で太陽を回っている直径わずか250kmの小天体で、現時点で、環を持っていることが分かった最小の天体となった。太陽系の天体でこれまで環が発見されていたのは、巨大惑星(木星、土星、天王星、海王星)だけだった。

この発見は、環を持つ天体が、これまで考えられていたよりもありふれたものである可能性を示している。論文の主著者であるブラジル国立天文台の天文学者Felipe Braga-Ribasは、「環は偶然見つかったもので、驚きました」と振り返る。環は、天体の興味深い特徴の1つである。環の形成は惑星とその衛星が形成される過程の第一段階であることが多いからだ。

しかし、重力が小さい天体の周囲では、環が安定でいることは難しいはずだ。「天体が環を持つかどうかは、その天体の質量で決まるのだろうと私たちは考えていました。このため、カリクローのような小天体で環を発見するとは思っていませんでした」と彼は話す。

カリクローはケンタウルス族と呼ばれる小惑星のグループに属し、1997年に発見された。ケンタウルス族は外部太陽系の不安定な軌道にあり、このグループの天体の中には小惑星的な性質と同時に彗星的な性質を持つものもある。「ケンタウルス族の小惑星は小さく、暗く、遠くにあるので、調べるのは難しいので

す」とBraga-Ribasは話す。

Braga-Ribasらの研究チームは2013年6月3日、カリクローが遠い星と地球との間を通過し、星からの光をさえぎる様子を、欧州南天天文台ラ・シヤ天文台(チリ)の口径1.5mの望遠鏡など南米の8カ所の望遠鏡で観測して環を発見した。

カリクローが星の前を横切ったとき、星の明るさは予想どおり一時的に暗くなった。しかし、Braga-Ribasらは、カリクローが星の前を通過する前にも、通過した後にも、一時的に星の明るさがわずかに暗くなったことに気付いた。そこで研究チームは、8カ所の望遠鏡で得られた観測結果を突き合わせ、明るさの一時的減少は、2つの高密度で幅の狭い環(軌道半径391km、幅7kmと軌道半径405km、幅3km)によって引き起こされた^{と結論した}。カリクローの環を発見した今回の観測方法は、1977年に天王星の環を見つけた方法と同じものだ。

なぜ環ができた？

Braga-Ribasによると、環の発見により、カリクローにまつわる謎が解決されたという。カリクローから届く光を分析すると、カリクローの組成は時間とともに変化するように見えることが分かっていた。「このカリクローの組成の見かけの変化は、氷でできた環を正面から見たり、細い線のように見える側面から見たりしていたと考えることでうまく説明できます」と彼は話す。

ハーバード・スミソニアン宇宙物理学センター(米国マサチューセッツ州ケンブリッジ)の惑星科学者Francesca

DeMeoは、「Braga-Ribasらの結論は、とても説得力があります。今回の観測結果を環以外の要因で説明することはまず無理でしょう」と話す。

ただ、環がどのようにしてできたかは謎に包まれたままだ。Braga-Ribasらは、別の小天体がカリクローに衝突し、両方の天体から生じた破片が環を作ったのかもしれない、と提案している。この他、カリクローが自転するにつれて振り落とされた物質から環ができた、カリクローが宇宙を旅する間に彗星のように塵や氷を放出してそれらが環を形成した、など「あらゆる可能性があり得ます」とDeMeoは話す。

大きな謎は、カリクローの質量は小さいのに、どうして環は安定なのか、ということだ。もしも衝突で環ができたのなら、衝突で生じた破片がカリクローの周回軌道にとどまるためには、衝突は非常に小さな相対速度で起こらなければならないはずだ。「環がどのようにしてできたにしろ、数km程度の大きさの『羊飼衛星』が存在し、環がばらばらにならないように保持しているのでしょう」とBraga-Ribasはみている。

米航空宇宙局(NASA)ジェット推進研究所(カリフォルニア州パサデナ)の天文学者James Bauerは、「環の組成を調べれば、環がどのようにしてできたのか、ヒントが得られるはずですよ」と指摘する。外部太陽系には、カリクローをはじめ数百個の小天体が存在するが、こうした小天体は今のところほとんど調べられていない。「環を持つ天体の中で、カリクローが特異な存在である可能性は低いでしょう」とBauerは話す。「外部太陽系の別の小天体に環が見つかる可能性は高いと思います。例えば、あなたがバードウォッチングを始めたばかりで、初めて1羽の鳥を見つけたとします。その鳥は、あなたの知らない鳥だったとしても、珍しい鳥ではないのが普通でしょう」。

(翻訳:新庄直樹)

1. Braga-Ribas, F. et al. *Nature* **508**, 72-75 (2014).

酵母の染色体 1 本を人工合成することに成功

First synthetic yeast chromosome revealed

EWEN CALLAWAY 2014年3月27日 オンライン掲載 (doi:10.1038/nature.2014.14941)

染色体の1つが合成染色体に置き換えられた酵母は、野生型の酵母と同様に成長し、合成染色体が正常に機能していることも確かめられた。

2010年、J. クレイグ・ヴェンター研究所(米国メリーランド州ロックビル)の遺伝学者Craig Venterは、原核生物のマイコプラズマ・ミコイデス(*Mycoplasma mycoides*)ゲノムの人工的な合成に成功した。彼はそれを達成するまでに、4000万ドル(約40億円)と15年の歳月を費やした。しかし、今回、ニューヨーク大学(米国)の酵母遺伝学者Jef Boekeらが、パン作り用に用いられる出芽酵母(*Saccharomyces cerevisiae*)が持つ染色体の1本を新しく設計・合成し、その合成染色体を野生型の染色体と置き換えることに成功した。さらに、その染色体が完全に機能する上に、125世代まで安定に子孫に伝わることも確かめられた。人工生命体作製に向けて大きな一歩となった

この成果は、*Science*に報告された¹。驚いたことに、この論文の共著者のほとんどは大学生である。

出芽酵母は、当然のことながらVenterが合成した原核生物よりも複雑なゲノムを持つ。今回Boekeらが合成・置換した出芽酵母の第3染色体「synIII」は、野生型の第3染色体から複数のDNA配列やエレメントが削除された27万2871塩基対で、その長さは、全長1200万塩基対からなる出芽酵母全ゲノムの約2.5%に相当する。研究チームはすでに、酵母ゲノム合成プロジェクト「Sc2.0」を発足させており、5年以内の出芽酵母の全ゲノム合成を目指している。

「今回の成果は、単に染色体1本に相当するDNAを合成したというのではな

く、真核生物の染色体そのものを作り変えることが可能ということを示した、非常に素晴らしい成果です。生物学の新时代的幕開けです」と、今回の研究には関与していないエール大学(米国コネチカット州ニューヘイブン)の生物工学者Farren Isaacsは言う。

Boekeらが今回の出芽酵母ゲノムの合成に着手したのは、2010年の後半のことだ。このとき彼は、Venterら²よりも劇的な変化をパン酵母ゲノムに加えようと考えていた。

2010年5月、Venterの研究チームが短いDNA鎖を化学的に合成し、それらをつなぎ合わせて、マイコプラズマ・ミコイデスの110万塩基対に及ぶDNAゲノムを作製した²とき、彼らはこの合成ゲノム配列に、有名な名言・名句や研究チームのメンバーの名前など複数のコードを「透かし」として書き込んだ。しかし、合成細菌ゲノムは、「透かし」や他のわずかな変更を除けば、細菌本来のゲノムと同一だった。

対照的に、Boekeらは、ゲノムの特定の領域を削除し、その領域が有する特徴の重要性を検討すれば、酵母の全染色体を合成する莫大な費用や労力を少なくできると考えた。「合成の合理化は間違いないかと思っていました。問題は、野生型の染色体にどうやって変更を加えるのかということと、どんな変更ならば実際に有意義なのか、ということでした」と、Boekeは説明する。

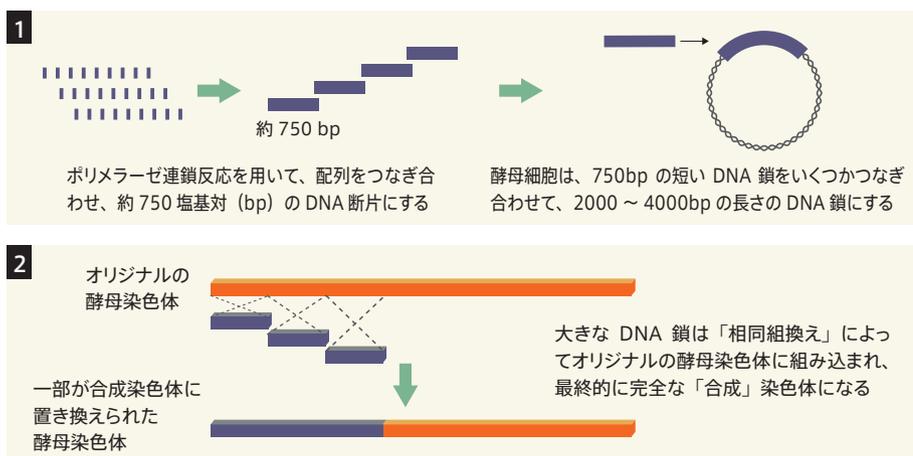
「ゲノムを作ろう」講座

Boekeの研究チームは合成染色体を設計するに当たり、まず、ゲノム内を移動できるトランスポゾンと呼ばれるエレメント、そして遺伝子間のタンパク質をコードしていないイントロンと呼ばれる領域を削除することに決めた。さらに、ある遺伝子が生存に不可欠かどうか検討できるように、遺伝子を入れ替えたり、削除したりできる「SCRaMbLE」と呼ばれるシステムもゲノムに挿入した。

このプロジェクトでは、当初、酵母ゲ

生命の構築

完全な機能を備えたパン酵母(*Saccharomyces cerevisiae*)染色体の合成。合成染色体の全長は、27万2871塩基対で、パン酵母の1200万塩基対のゲノムの約2.5%に相当する。



ノムの合成を、外部のDNA合成会社に委託していた。しかし、最初に注文した出芽酵母の第9染色体の9万塩基対のDNA合成³に、約5万ドル(約500万円)の費用と1年の歳月を費やした。このときBoekeは、「このプロジェクトが完了する頃には、私はとくに死んでいるだろう」と思ったという。そのため彼は、別の方法を思案し始めた。

Boekeは、研究をかじってみたいと思っている大学生が大勢いることに気付いた。そして彼は2007年、ジョンズホプキンス大学(米国メリーランド州ボルチモア)で夏の学校「ゲノムを作ろう」講座を開講した。以来ほぼ毎学期に開講されている。

この講座では、各学生が、DNA合成装置を用いて酵母ゲノムの短い断片を合成し、その短いDNA断片をつなぎ合わせて、より長いDNA断片にする。次に、こうした断片を、相同組換えと呼ばれる過程を介して、少しずつ酵母の染色体に組み込む。学生たちの手を借りたこうした一連の作業によって、最終的に合成染色体「synIII」が完成し、野生型の第3染色体がこれと置き換わった出芽酵母が作り出された。その結果、多くの学生がScienceの論文の共著者となったのだ。

「今回の出芽酵母は、25万塩基対の染色体のうち5万塩基対以上が欠失や挿入、変更を受けたにもかかわらず、機能し、野生型の酵母と全く同様に成長したのは驚きです。注目すべき成果でしょう」と、Boekeは説明する。

また彼は、「今後、酵母と認識できる生きた細胞を作り出すこともできるでしょう。出芽酵母のDNA配列の半分は、Sc2.0プロジェクトによってすでに作製済みなのです」と話す。 ■

(翻訳：三谷祐貴子、要約：編集部)

1. Annaluru, N. et al. *Science* <http://dx.doi.org/10.1126/science.1249252> (2014).
2. Gibson, D. et al. *Science* **329**, 52-56 (2010).
3. Dymond, J. S. et al. *Nature* **477**, 471-476 (2011).

カンブリア紀の「優しい巨人」

Prehistoric 'weird shrimps' traded claws for nets

JESSICA MORRISON 2014年3月26日 オンライン掲載 (doi:10.1038/nature.2014.14934)

どう猛な捕食動物として描かれてきた

古生代前期の大型遊泳動物「アノマロカリス」に、
濾過摂食する種類がいたことを示す化石が見つかった。

今から5億年前、カンブリア紀の海には、鋭い鉤爪状の^{かぎづめ}前部付属肢で獲物を捕える、どう猛な捕食動物が泳ぎ回っていた。この動物群は当初、エビの胴体に似た付属肢部分のみで単独の生物体を構成すると誤解されており、頭部に該当する構造がないことから、ギリシャ語で「奇妙なエビ」を意味する「アノマロカリス」と名付けられた。体長は最大1mと当時の動物としては巨大で、多くの生物が飛躍的に進化を遂げたカンブリア紀の海洋生態系において最上位捕食者として君臨していたと考えられている。ところが今回、*Nature* 2014年3月27日号496ページに報告された研究¹によると、その仲間の少なくとも1種類は「優しい巨人」だったようだ。

2009年と2011年にグリーンランド北部で発掘されたアノマロカリス類 *Tamisiocaris borealis* の複数の化石から、この種には、長さ約12cmの付属肢に細長い棘が等間隔に並んだ櫛状構造があることが明らかになり、この構造の分析から、*T. borealis* が最小で0.5mmまでの大きさのプランクトンをすくい取って食べていたことが示唆されたのである。*T. borealis* も、他の多くのアノマロカリス類と同様、5億2000万年前のカンブリア紀前期に繁栄を遂げた。

研究者たちは、*T. borealis* が、他の上位捕食者と進化の「軍拡競争」を繰り返す中で、大型の獲物を捕える摂食法を捨て、微小な獲物を濾過する摂食法を進化させたと推測している。摂食戦略を変

更させたことで *T. borealis* は、海洋に存在する限られた量の食物をめぐる最強クラスの動物たちとの過酷な競争から解放されたのだと、論文の共著者であるブリストル大学(英国)の古生物学者Jakob Vintherは話す。「その結果、*T. borealis* はどの動物にとっても脅威とならず、またどの動物からの脅威も受けずに済んだのです」と彼は説明する。

Vintherによると、濾過摂食という行動様式は地球史の中で複数回進化し、それらはいずれも海洋の食餌供給量が豊富な時期に起こったという。その中で *T. borealis* は、現在のところ最古の濾過摂食性大型遊泳動物といえる。

一方で、以前の化石証拠から、アノマロカリス類の付属肢は獲物を突き刺したり捕捉したりするのに適していたことが分かっている。ポモナカレッジ(米国カリフォルニア州クレアモント)の生物地理学者Robert Gainesは、これはアノマロカリスがどう猛な海の捕食者であったことを示す証拠だとしながらも、今回発見された *T. borealis* の付属肢にある羽毛のような細い棘毛については、「小型プランクトンもしくは動物プランクトンを濾過するための古典的な適応です」と話す。現代のクジラ類やサメ類のように、太古のアノマロカリス類もまた、異なる摂食様式を持つ複数の種類で構成されていたのかもしれない。 ■

(翻訳：船田晶子、編集：編集部)

1. Vinther, J., Stein, M., Longrich, N. R. & Harper, D. A. T. *Nature* **507**, 496-499 (2014).

長髪の物理学

自然にカールした長髪の数理モデルは、アニメ制作をさらに高度化

ドリームワークス・アニメーションの「シュレック」シリーズで、フィオナ姫はほぼ例外なく髪を後ろで束ねている。フィオナ姫がこのヘアスタイルを好む理由はファッションよりも物理学と関係がある。髪を束ねていない状態をアニメーションでリアルに描くには一連の複雑な方程式を計算する必要があるため、アニメ制作者はほどけたロングヘアよりもショートカットやアップの髪形を選ぶことが多い。同様に、大写しになる人物の髪は巻き毛ではなくストレートがほとんど。その方が三次元描画に要する計算が簡単で済むからだ。

だがアニメ制作のツールは進歩しており、リアルな巻き毛のキャラクターがドリームワークスやピクサーの作品にあふれるようになるかもしれない。最近、マサチューセッツ工科大学（米国ケンブリッジ）などの研究チームが一束の巻き毛の物理学を解きほぐし、結果を *Physical Review Letters* に発表した。「自然な巻き毛の完全な三次元形状を記述したのはこれが初めてだ」と、共著者である Pedro Reis は言う。「何しろ、巻き毛の幾何学形状は著しく非線形、つまり複雑なのです」。

Reisらは初めから巻き毛の数理モデルを作ろうとしていたわけではない。海底ケーブルや石油・ガス管、細菌の鞭毛^{べんもう}など、細長い構造物の曲率を調べるのが目的だった。

彼らはまず中空チューブ状の型を作り、これを真っすぐ伸ばすか、直径3.2cm～1mの円筒形の物体に巻きつけた。そこにゴムのような材料を注入し、乾燥させ、さまざまな曲率の柔軟な棒を作った。それらをつり下げ、重力が棒の形状にどう影響するかを調べた。つり下げた棒の様子は巻き毛とそっくりで、それらが組み合わさってストレートやアフロなどさまざまな髪形になると驚くほど似ていた。

そこで、約1万1000回のコンピューターシミュレーションを実行し、つるされた細長い構造物がどんな幾何学形状を取るかを4つの性質（曲率、重さ、長さ、剛性）の関数として表す状態図を作成した。こうしたツールは最終的にアニメ制作ソフトに組み込まれる可能性があるが、そのためには頭髮全体がどう相互作用するかや、風など外力の影響をどう受けるかを調べる必要があるだろう。

このモデルは鋼管その他の巻き取り材料の曲率を計算するのにも使えそうだ。「私たちはそもそも実用的で役に立つ問題解決を目指していた」と Reis は言う。「私はプロのヘアスタイリストではありません。実際、私の頭はハゲてますし」。

（翻訳協力：鐘田和彦）

てんかん治療に大麻成分

米国で臨床試験が計画されている

てんかんの発作を軽減するために代替医薬を使う例が米国で増えている。問題の代替薬は大麻 (*Cannabis sativa*) だ。米国には標準的な抗痙攣薬^{けいれん}が効かない「難治性てんかん」の小児患者が10万人近くおり、その一部が大麻を使っている。他の標準薬が効かないときも、大麻なら子どもの発作抑制に役立つと報告する親もいる。

だが大麻を製剤化した医薬品はない。このため、小児患者の親は医療用大麻を薬局で個人的に購入するしかなく、違法に入手している例もおそらくあるだろう。

カンナビジオールに注目した新薬候補

発作の抑制に関与していると考えられる大麻の化学成分を分離すれば、この状況は一変するだろう。カンナビジオールは大麻から抽出された純粋な化合物で、成人と小児の発作を共に抑えられると期待されている。

この物質は医療用大麻のその他の効能にも関与しており、「エピディオレックス (Epidiolex)」という研究中の新薬の主な活性成分となっている。エピディオレックスはGW ファーマシューティカルズ社（英国ソールズベリー）が製造しており、他にも数種類のカンナビノイド化合物を含んでいるが、ハイな気分をもたらすテトラヒドロカンナビノールは除外してある。

認可済みのいくつかの発作治療薬と同様、カンナビジオールが抗痙攣薬として機能するメカニズムは正確には分かっていない。だが生理学的な基礎がどうであれ、カンナビジオールは効くようだ。動物実験と成人による予備的な研究は、カンナビジオールが発作をかなり抑え、耐性が高く安全であることを示している。

現在、難治性てんかんの小児患者を対象にカンナビジオールの効果を試す正式な研究が始まろうとしている。1年間の臨床試験で、標準的な発作治療薬が効かない小児150人のてんかん性活動を抑えられるかどうかを検証する予定だ。エピディオレックスの効果が証明されれば、大麻が将来の医薬品開発に利用できそうな化合物の宝庫かもしれないことを示す新たな証拠となるだろう。

（翻訳協力：粟木瑞穂）

精神疾患の臨床試験のあり方を見直す動き

NIH rethinks psychiatry trials

SARA REARDON 2014年3月20日号 Vol. 507 (288)

米国立精神衛生研究所 (NIMH) は、
精神疾患の根底にある原因を探らずに症状の軽減だけを目指す研究には、
今後、資金を提供しない意向を明らかにした。

米国メリーランド州ベセスダに本部を置くNIMHの所長であるThomas Inselは、「下手な鉄砲も数撃ちや当たる」方式の臨床試験のあり方に以前から少々うんざりしていた。精神医学的な療法の臨床試験がたとえ失敗しても、研究者は少なくとも試験の過程で脳に関する何らかの情報を得るべきだ、というのが彼の考えだ。

そして現在、Inselはその考えを実行に移しつつある。NIMHはすでに、患者の症状を軽減する対症療法だけを目的とする臨床試験への資金提供をやめることを決定した。Inselは2014年2月27日付のブログ投稿で、今後の臨床試験について、「試験する治療的介入が治療法として期待できるかどうかを見るためだけでなく、疾患の発症機序に関する情報を得るための『探針』にもなるように、実験医学的な取り組み方をさせていただきます」と、方針転換を告知したのだ。この資金提供条件の転換は2、3カ月以内に実施される予定で、これが研究助成金に影響を及ぼすことは必至であり、抽象性の強い精神医学から神経生物学的な疾患原因への重心移動というNIMHの姿勢は一層強まることになる。

「これは我々にとって全く新しい試みです」と、NIMH成人トランスレーショナル研究部門のディレクターである臨床心理学者Bruce Cuthbertは話す。Inselの指摘によれば、2013年にNIMHが臨床試験に費やした金額はおおよそ1億ドル

(約100億円)に上った一方で、助成を受けたプロジェクトの半数以上は、疾患に関連する生物学的プロセスの検証を何一つ求められることなく資金を受け取っていた。「否定的な結果が得られてもその理由が分からず、別の実験を手当たり次第に試みるということになれば、多くの場合、とんでもない浪費につながります」とCuthbert。

新しいルールは、2014年6月に始まる助成金サイクル(申請から助成を受けた試験の終了までの一連の手続き)から適用される予定で、透明性を高めるために、オンラインでのより迅速な臨床試験登録や、より厳しい結果報告ガイドラインへの対応を求めている。この新しいガイドラインを満たすためには研究の練り直しが必要になる可能性があることをInselは認めており、「この改革は不評を買うでしょう」と話す。

もっとも、議論が巻き起こることをInselが恐れていないのは過去の経緯からみても明らかである。彼は2013年4月に、NIMHは今後、米国精神医学会による診断ガイド『精神障害の診断と統計の手引き』の最新版である第5版(DSM-5)を使って精神疾患を分類しないと発表して、関係者を驚かせた前歴があるからだ(Nature 2013年5月10日オンライン掲載 <http://doi.org/rvd> 参照)。DSM-5では患者を症状ごとに分けて扱おうとしているが、症状に注目しても、患者の脳

Insel 所長の決断は、賛否両論あるが、対症療法になりがちであった精神疾患治療を根本から変える可能性を秘める。



THINKSTOCK

のどこに異常があるのか正確につかめないことが多いのだ、と彼は話す。こうした行き当たりばったりの臨床試験のやり方では、たとえ症状が軽減されても症状の原因は解明できないと考えられる。「我々がこれまで調べてきたのは薬剤の効果であって、疾患そのものではなかったのです。現在の臨床試験は、とにかく何かを標的に投げつけて、Pの値が0.05未満(つまり統計的に有意)という結果が得られれば勝ち、というゲームにすぎません」と彼は話し、そうした考え方は時間とお金の無駄だと付け加える。

コロンビア大学(米国ニューヨーク州)の精神科医Michael Firstは、試験対象とする患者群の選択を誤った場合にも、試した治療法の効果が実際よりも低く見える可能性があると話す。例えば、DSMの基準では「うつ病」と診断された人を対象にした治療で、ごく一部のみにしか効果が見られなかった治療法は、日々を楽しく過ごすことが困難であるなどの「具体的な」形質を持つ全ての人々にとっては非常に効果的なものかもしれない。治療法が効く仕組みに関して何らかの仮説をもって臨床試験に臨むことで、その試験を拡大するかやめるかを迅速に決めることができるのではないかとFirstは言う。製薬会社はこうしたやり方を導入することで、新しい種類の精神疾患治療薬を開発しようという気持ちを維持できるかもしれない。多くの企業は、数十年にわたって研究の失敗を重ね

た結果、新しい種類の治療薬の開発を諦めてしまっているのが現状なのだ。

しかし、Firstと同じコロンビア大学の精神科医Harold Pincusは、NIHMが考えるデータ重視のやり方は確実とは言えないと警告する。臨床試験の焦点をより具体的な生物学的標的に集中させるためには、被験者たちを動員および分類する方法について非常に慎重に考慮する必要があるからだ。カーディフ大学(英国)の神経科学者Michael Owenもこの意見に賛同し、「実験群の選定にこの診断ルールブック(DSMのこと)を用いないというのであれば、先の見通しは誰にとっても非常に残念なものになるでしょう」と彼は話す。

他の人々は、NIMHの新しいやり方に強く反対している。デューク大学(米国ノースカロライナ州ダラム)の名誉教授である神経科医Allen Francesは、脳

科学への重点化は患者を犠牲にして成り立つものだと懸念を示し、「達成が非常に難しいことに、持てるもの全てを賭けてはいけません。目の前にいる患者さんたちを無視するのは恥ずべき問題であり、また、未来になれば科学で全てが解決されるなどという話は絵空事です」と指摘する。もちろん、脳の働きの解明は目標として素晴らしいものだが、「そうした研究が誰かの役に立つまでには何十年もかかるでしょう」と彼は話す。

一方、Inselは、NIMHが資金提供する臨床試験に対して、「患者の症状を改善し続けること、またそれと同時に、患者の脳がどう働いているかも探り続けることを求める」という主張を崩さない。生物学的な機序を重要視する彼の姿勢は、NIMHの母体組織である米国立衛生研究所(NIH)においては珍しいものではない。同じくNIHの傘下にある米国立

神経疾患・脳卒中研究所(NINDS;米国ベセスダ)は、抽象的な一連の症状ではなく、脳内の特定の標的を狙う治療へと徐々に重心を移しつつある。「これまで我々は皆、脳をブラックボックスとして扱うことで、かなり痛い目にあってきたのです」とNINDSの副ディレクターである神経学者Walter Koroshetzは話す。

Koroshetzはそれに加えて、仕組みが解明されているか否かで違いがあると話す。例えばパーキンソン病などの神経疾患の仕組みについてはすでに多くのことが分かっているため、動物で効果のあった薬剤をヒト用に調整するなどの別の課題に取り組むことができる。精神医学がそうした適切な標的をつかめるようになるまでの道のりは長い。「関係者の皆さんには申し訳なく思っていますが」とKoroshetzは語った。■

(翻訳: 船田晶子)

海に広がる地震観測網

Global seismic network takes to the seas

NICOLA JONES 2014年3月13日号 Vol. 507 (151)

2つの新しい地震観測システムが地震観測網の盲点を解消する。

設立から四半世紀を経て、米国の研究機関が主導するグローバル地震観測網(Global Seismographic Network; GSN)が、ついにその名にふさわしい存在になる希望が見えてきた。現在、GSNには150カ所以上の観測ステーションがあり、地震や核実験による震動を記録したり、地球物理学者が地球の内部を想像する役に立ったりしているが、全ての観測ステーションは陸上にしかないため、観測できる範囲は限られている。新しい方式の地震観測システムが完成すれば、近い将来、海という巨大な盲点を解消してくれると期待が高まっているのだ。

新しい観測システムは比較的安価で、2014年4月から6月にかけて実地試験が行われることになっている。スクリプス海洋研究所(米国カリフォルニア州ラホヤ)の地球物理学者John Orcuttは、本当の意味で「地球規模の観測」が可能になる日を待ちわびている。「陸地は地球表面の30%を占めているにすぎません。この部分しかカバーしていない観測網で、地球内部の仕組みを解明するのは非常に困難です」と彼は言う。

地震学研究連合(IRIS;米国ワシントンD.C.)と米国地質調査所(USGS;バージニア州レストン)が共同で運営する

GSNは、当初は地球全体をカバーできるように観測ステーションを設置する予定だった。けれどもその後、海底に永久的に地震計を設置するには膨大な費用がかかることが判明した。海底の地震計から海面のブイまでリアルタイムにデータを送信するには数千mのケーブルが必要であり、大型の観測装置を海底に設置するには高価な調査船を使わなければならない。GSNの設立当初からプロジェクトに関わっているスクリプス研究所(米国カリフォルニア州ラホヤ)の地球物理学者Jonathan Bergerは、「調査船の運航時間はとんでもないことになりませ」と言う。ニース=ソフィア・アンチポリス大学(フランス)の地球物理学者Guust Noletによると、海底に約400km間隔で2250カ所の地震観測ステーションを設置し、それらを維持するには、5年間で7億~10億ドル(約700億~1000億円)の費用がかかるというのだ。

法外な値札を突きつけられた研究者らは、妥協せざるを得なかった。彼らは、ケーブルでリアルタイムにデータを

送信することを諦め、代わりに、船を使って観測地点まで装置を運び、それを海底に置いて一定期間データを蓄えさせる方式にした。データの取得は通常は1年に1回で、船で観測地点を訪れて海底の装置を回収する。現在は、数百カ所のステーションが常時観測を行っている。最も多くのステーションを監督しているのが、全米科学財団 (NSF) から資金提供を受けている海底地震計共同管理機関 (OBSIP) である。海底の装置に一時的にデータを蓄えるこうした地震観測ステーションは、地震が地球の隅々に反響する過程を追跡するなどの過去にさかのぼって経時的变化を追う「遡及的 (retrospective)」分析に便利であり、マントル内部の溶融したプルームの位置を計算するのに役立っているが、地震のモニタリングなど、リアルタイムのデータを必要とする研究には利用できない。

地震のモニタリングに関しては、日本やカナダなどの数カ国が、多数の観測ステーションを沖合に並べた高価な観測システムを敷設している。そうした観測装置は、光ファイバーケーブルで電力を受け取ったり、データを送信したりするようになっている。米国も間もなく、NSFの海洋観測イニシアチブの一環として、独自の観測ステーションアレイを設置する予定である (*Nature* 2013年9月26日号 480～482ページ)。けれども地球全体のモニタリングのためには、より実用的で経済的な方法が求められていた。

Bergerは近年、自律展開式深海地震観測システム (Autonomously Deployed Deep-Ocean Seismic System ; ADDOSS) の実地試験を広い範囲で開始した。ADDOSSは、波の動きを推進力に変換する「グライダー」を使用する。グライダーは、水中に沈んでいる部分と海面に浮かぶサーフボード大のフロートからなり、フロートはソーラーパネルとGPSを搭載していて、海底の地震計からのデータを無線で取得することができる (「海中の地震観測システム」参照)。このシステムはリキッド・ロボティクス社

海中の地震観測システム

新しい通信技術によって、海底での地震活動のモニタリングが安価かつ容易になる。



(米国カリフォルニア州サニーベール)が開発したもので、その重量は特殊な調査船でなくても設置・管理が可能な程度である。グライダーには、問題が発生したら岸に向かって「泳いで」くるようにプログラミングを施すことができる。Bergerによると、観測地点までグライダーで引っ張っていくことが可能な滑らかな形の海底地震計についても、まだ製作していないものの設計済みという。

カリフォルニア大学サンタクルーズ校 (米国) の地震学者 Thorne Lay は、このプロジェクトには参加していないが、「ADDOSSの技術は、基礎科学研究と地震災害研究の両方において、長年夢見てきたことをついに可能にしてくれるものです」と期待する。沖合で発生する小さな地震は、陸上の観測装置では検出できない。海の観測ステーションは、こうした地震の検出を可能にし、地球のマントルについて多くの発見をもたらすだろうと彼は言う。

Bergerは、ADDOSSの最初の長期試験を2013年10月から行っていたが、グライダーに問題が生じて中断している。再挑戦は2014年5月か6月の予定だ。順調に進めば、世界中の海の20カ所に約2000km間隔で観測ステーションを設置したいと考えている。各観測ステーションの設置・管理費用は20万ドル (約

2000万円) 未満であり、GSNの陸上に設置済みの観測ステーションと同程度だ。

一方のNoletは、MERMAID (Mobile Earthquake Recorder in Marine Areas by Independent Divers) というシステムによって、さらに安価に海をカバーしようと試みている。MERMAIDでは、水中聴音機を搭載したフロートを海に浮かべる。フロートは海底の動きを検出する装置ではなく、海流に乗って浮動しながら、大きな地震や近くの地震からの圧力波を検出する。Noletは、こうした装置が300台あれば、2400万ドルで地球全体をカバーできると見積もっている。彼は2013年12月、インド洋で4台のフロートの試験を行い、荒れた海のノイズを通して地震の「音を聞く」ことに成功した。

Noletは2014年4月に、さらに10台の装置を配備し、ガラパゴス諸島の地下にあるマントルプルームのイメージングを行う予定である。プルームをマッピングするこれまでの試みには、OBSIPが用いられていた。USGSの地震学者 Cecily Wolfeは、「OBSIPは素晴らしいプログラムですが、莫大な費用がかかる上、何でもできるわけではありません」と指摘する。彼女はこの観測網を利用して、ハワイの地下にあるプルームの研究を行った。将来的には、NoletのMERMAIDやBergerのADDOSSのような技術によって、同じような研究をもっと安価に実施できるようになるかもしれない。さらに、これらの観測データをOBSIPの観測データとあわせて解析することで、研究者は観測範囲の外からくる地震信号による「汚染」を認識して除去することもできるだろうとWolfeは説明する。

Orcuttは、新しい技術がうまくいけば、地球科学は大きく変貌すると予想している。けれども、新しい観測システムがその能力を十分に発揮できるようになるまでには、しばらく時間がかかるだろう。「いろいろなことが明瞭になってくるまでには、20年は観測を続ける必要があるでしょう」と彼は言う。 ■

(翻訳：三枝小夜子)

光がもたらす未来の技術

光技術はどのように社会に貢献できるのか？



ジェレミー・オブライアン

トーマス・クラウス

ケシャブ・ダニ

nature café REPORT 第14回

日時：2014年3月14日（金）

会場：グランフロント大阪 ナレッジキャピタル 7階 ナレッジサロン

共催：英国総領事館、一般社団法人ナレッジキャピタル

協力：沖縄科学技術大学院大学



British
Consulate-General
Osaka

KNOWLEDGE
CAPITAL



ナレッジキャピタル

今、我々にとって最も身近なものである「光」に世界の注目が集まっている。今回、英国から量子光学専門のジェレミー・オブライアン教授（ブリストル大学、量子フォトニクスセンター所長）とトーマス・クラウス教授（ヨーク大学）、そして沖縄科学技術大学院大学からケシャブ・ダニ准教授をパネリストに迎え、光テクノロジーの未来像について語っていただいた。

14回目を迎えた Nature Café は、昨年開業した大阪・梅田の複合施設「グランフロント大阪」で開催された。日本と英国間の国際協力を推進し、科学の発展とイノベーションの創出を積極的に後押しする英国総領事館の協力のもと、「グランフロント大阪」中心部「ナレッジキャピタル」の中でも一際存在感を放つ「知」の交流サロン「ナレッジサロン」に国内外から70名が集まった。

来年2015年は、「光と光技術の国際年」であり、今、「光」に大きな注目が集まっている。今回、光研究の第一人者たちが、光テクノロジーのさまざまな応用例について、その未来像を語ってくれた。

光量子コンピューターの小型化を目指し、集積素子開発に取り組んでいるオブライアン教授は、近未来の遠隔医療が量子情報通信を駆使したものになる可能性があると話す。個人の健康状態の変化は、量子力学を採用した携帯電話で検出、医師は量子コンピューターで診断、そして薬の処方量は量子シミュレーターで行われる。個人データは、量子暗号通信技術により、厳密かつ安全に管理できるという。実際、量子技術に着目している多くの企業や研究機関が、ブリストル大学と共同開発を行っており、関心の高さがうかがえる。オブライアン教授は、「量

子コンピューターは、技術的にはすでに応用化が可能な段階にあり、この技術の応用が発展するかは、今後のこの技術への投資にかかっています」と付け加えた。

フォトニクス結晶の研究を専門とするクラウス教授は、生活に身近なヘルスケアと太陽電池を例に、フォトニクス技術の応用を紹介した。プレス・アナライザーは吸収分光学の手法を使っており、今ではアルコールだけでなく、がんや糖尿病も検出・測定できるようになっている。また、液体分析にはラマン分光法が用いられており、ウイスキーや尿、血液などの成分検査ができるという。さらに、光学と遺伝学を融合させた光遺伝学の手法を用いると、脳機能をバイオセンサーで制御できるというのだ。ただし、クラウス教授によると、この技術はアルツハイマー病の治療に役立つ可能性があるものの、実用化にはまだ時間がかかるかと補足した。

また、彼は、太陽電池の課題であるエネルギー変換効率が、ナノフォトニクス技術により解消できると話す。この技術によって、光の反射をより少なくし、エネルギーのより効率的な吸収が実現できるというのだ。「21世紀後半には、世界の発電の半分以上を太陽光発電が占めるという

研究結果も報告されています。今後、太陽電池の接続部などにかかるコストが改善され、エネルギー変換効率が高まれば、太陽光発電は、十分競争力のあるエネルギー源になるでしょう」とその未来を予想する。

フェムト秒分光の研究を専門にしているダニ准教授は、そのレーザーを使った応用について解説した。金属を通常のレーザーで切断した場合、切断時に熱が発生する。しかし、強力で超高速のフェムト秒分光レーザーでは、熱を発生させることなく一瞬にして、化学結合を部分的に切断できるという。このレーザーを用いれば、周りの組織を破壊することなく目的の箇所のみを切断できるというわけだ。フェムト秒分光レーザーは今後、精密金属加工だけではなく、柔らかい素材への応用が期待されており、数年内に角膜の手術に応用される可能性もあるという。また、「フェムト秒レーザーは、雷の方向を変えたり、台風をコントロールできる可能性があります」とダニ准教授。光には自然現象をも制御できる能力があるのだ。

光研究の第一人者たちが光の性質、そしてその応用例を分かりやすく解説してくれたおかげで、さまざまな分野で次世代の技術を切り拓いている光の魅力と重要性が十分伝わるイベントとなった。

US\$100 million

「1000ドルゲノム」 成功への軌跡

\$10 million

\$1 million

\$100,000

\$10,000

\$1,000

コンピューターのコストに関する
ムーアの法則。

2002

ゲノム配列解読の
コスト。

2004

2006

2008

次世代シーケンサーが市場に投入され、
価格が急落した。

The \$1,000 genome

ERIKA CHECK HAYDEN

2014年3月20日号 Vol. 507 (294-295)

米国政府は、ヒトゲノム配列の解読コストを待望された目標レベルまで低下させることに成功した。その成功のカギは、政府肝煎りのプログラムにあった。

シリコンバレーにおいて、アイザック・ニュートンが確立した自然界の法則に匹敵する地位を占めているように思われるのが「ムーアの法則」である。インテル社の共同創業者 Gordon Moore が「コンピューターの性能は2年ごとに2倍に向上し、それ故その価格は半分になる傾向がある」という特徴を観察結果から得て提唱したもので、理論のわずかな見直しは必要だったものの、コンピューター業界は今日までの約50年間、この法則に当てはまる形で急速に発展を遂げてきた。しかし、それ以上の急速な変化を体験したゲノム研究者たちはこれを鼻で笑う。

DNA配列解読の急激なコストダウンは、過去数年にわたる数十件の発表の中で、ムーアの法則のグラフの傾きと比較されてきた。しばらくの間、両者のペースは互角だったが、2007年頃から乖離が大きくなった。平均的なヒトゲノムの配列解読コストは、わずか6年の間に、約1000万ドル(約10億円)から数千ドル(数十万円)まで急落した。その変化の速度は、単にムーアの法則を越えているだけではなく、かつては限りない進歩に関する強力な予測法だったムーアの法則を、全く平板なものに見せるほどであった。そして、パソコンの普及によって世界が変わったように、猛烈なスピードで進むゲノム技術開発は、生命科学に革命をもたらした。同時に、医療にも大変革を引き起こそうとしている。

この成功に米国立ヒトゲノム研究所 (NHGRI; 米国メリーランド州ベセスダ) の助成金計画「高度配列解読技術賞 (Advanced Sequencing Technology awards)」が不可欠であったと考える人は多い。この助成金は、「1000ドルゲノム」や「10万ドルゲノム」プログラムという呼び名で広く知られている。2004年に始まったこの計画は、学术界と産業界の科学者グループ97組に助成金を授与してお

ヒトの全ゲノム配列の解読コストが5000ドル(約50万円)程度で推移し、今後さらに低下することが期待される。

り、受賞者には配列解読領域の各有力企業のチームも名を連ねる。

2003年のヒトゲノムプロジェクト終了に伴い、この分野はすっかり停滞してしまうことが広く懸念されていた。だが、この助成金が科学技術者の流動性と協力を促進し、数十社の競合企業の設立を後押ししたことで、ひとまずそれは回避された。「この領域の有力企業は配列解読法を一変させました。それは全てNHGRIの資金で始まったのです」とGina Costaは話す。有力な企業5社で働いた経験を持つCostaは現在、ゲノム解析を行うサイファー・ジェノミクス社(米国カリフォルニア州サンディエゴ)の副社長を務めている。

巨人伝説

目標達成が近づいている1000ドルゲノムプログラムは、2014年の助成金が最後になる。技術の虫が今後の課題に目を向ける中、米国政府は次の中間目標として、「約2億3000万ドル(約230億円)の政府プログラムがどうやって成功を取めたのか、その勝利の方程式は他の課題に応用できるのか」を導き出す必要がある。このプログラムは、思いがけず時機が一致したことで、確立された産業がなかったことが幸いした。それに対し、NHGRIのゲノム科学部門を統轄し、当初からそのプログラムを運営してきたJeffery Schlossは、その成果は官民共同事業を成功させる方法があることを示唆するものでもあるという。「難しいのは、政府の正しい役割が何なのかを明確にし、民間部門の技術開発を妨げないで前進させることです」とSchlossは説く。

最初の「ヒトゲノムを解読する」という目標は、巨大な企てだった。1990年から概要配列が発表された2001年までの間、30億ドル(約3000億円)の予算があてがわれた事業に200人を超える科学者が参加し、一丸となってヒトの遺伝物質を構成する約30億塩基のDNAの解読を行った(国際ヒトゲノム配列解読コンソーシアム; *Nature*2001年2月15日号860～

921ページ参照)。この最初の計画は大きな成功を取めたが、反省点もあった。この計画の推進派は当初、この計画により「生命の取扱説明書」が明らかになるといったが、実際には、DNAにコードされた情報を生物学に転換して解釈できるようになったわけではない。DNAが実際に健康と病気に影響を及ぼす仕組みを明らかにするには、遺伝子と生物学的情報とのつながりを示す事例を、何千人、何百万人、あるいはそれ以上の人間において調べる必要があるだろう。

当時、技術の主流はサンガー法だった。この方法は、基質に仕掛け(取り込まれると鎖の伸長が止まる化学修飾と塩基を区別する蛍光標識)を施しておくことで、対象DNAがコピーされる際にさまざまな長さの断片が出来上がることを利用する。その長さをもとに塩基配列を割り出すため、労働集約型の上に時間も要した。アプライドバイオシステムズ社(米国カリフォルニア州フォスターシティ)は、少数の顧客(多くは政府が資金面で支援する大規模な研究室)に対して圧倒的多数のDNAシーケンサーを供給していたが、同社には、中核的なその技術を更新する動機がほとんどなかった。

それでも、一部の人力作業を肩代わりするロボットや、少量の液体を取り扱うことができる装置の改良などにより、一定の進歩が見られた。こうした技術革新の結果、2002年にNHGRIが主催した会議では、次の5年でコストは100分の1以下に下がるという見通しが出された。しかし、それではヒトゲノム解読を社会に浸透させるには不十分だった。

MRI検査のように、医師が患者の診断のために当然のごとくゲノム配列解読を活用ようになるには、一体どのくらいの金額に設定する必要があるのか、会議の参加者たちは議論した。「思いもよらないことでしたが、誰かが『1000ドル』と言ったのです」とSchlossは振り返る。

当時の技術水準を考えると、それはあまりに欲張りなものだった。米国政府の国防高等計画研究局を退官して現在は同

国バージニア州レストンでコンサルティング活動を行っているEric Eisenstadtは、「それに伴うリスクは、普通の投資家が喜んでお金をを出してくれるレベルではありませんでした」と語る。

そこでSchlossとNHGRIは一步踏み込み、全く新しい配列解読法の基礎研究と、そうした技術を商業化するための実用開発研究に対し、資金の拠出を開始した。NHGRIの属する米国立衛生研究所(NIH)が、単一プログラムの中で応用研究と学術研究とを同時に手掛けるのは珍しいことだった。またその計画では、有望だがリスクがあると考えられる事業に対する小規模の助成を認めたため、通常のNIHの助成金プログラムよりも小回りが利いた。「NIHにとってその柔軟性は異例です」とSchlossは言う。

さらにこのプログラムでは、アプライドバイオシステムズ社と競合することが見込まれる配列解読企業に対しても支援を行った。第1回の助成金を受けた企業の1社である454ライフ・サイエンス社(米国コネチカット州ブランフォード、2007年よりロシュ傘下に入るも2013年10月に閉鎖が発表された)は、起業家Jonathan Rothbergの発案によるものだった。同社は、サンガー法と比較してはるかに簡単な試料調製法を利用し、固体表面上で多くの配列解読反応を同時に行うことにより、スピードと経済性に勝る方法の開発を目指した。しかし、資金をかき集めようとしたRothbergは、投資家から散々、「どうして高速でDNA配列解読がしたいのですか。ヒトゲノムプロジェクトはもう終わったのですよ、と言われ続けたのです」と振り返る。

NHGRIから700万ドル(約7億円)の助成金を得た同社は、パイロシーケンシングと呼ばれる技術の実用化に成功した。この技術は、アプライドバイオシステムズ社の独占状態にあったシーケンサー業界に初めて風穴を開けるものだった。

NHGRIによる資金拠出は、一方で、その市場に民間の投資家を呼び込むことにもつながった。パシフィックバイオ

サイエンス社（米国カリフォルニア州メンローパーク）の創業者で最高技術責任者のStephen Turnerによれば、同社が2005年にNHGRIから受けた助成金660万ドル（約6億6000万円）は、後続のベンチャーキャピタル資金を引き寄せるのに役立ったという。合成されるDNAをリアルタイムで観察する技術の実用化を目指していた同社は、NHGRIのお墨付きにより、必要としていた額よりもはるかに大量の資金を投資家から集めることができた。「配列解読技術の専門家が我々に好意的な評価を示してくれました。この影響がとてつもなく大きかったです」とTurnerは話す。

通常はせいぜい数百万ドル程度、というNHGRIの投資額では、それ単独で1つの技術を実験室から市場化まで育てることはとうてい不可能であった。そこでNHGRIは、色素や回路、レーザーの改良に関する研究、あるいは構成要素の組み合わせ試験など、一部分に絞って投資することにした。

このプログラムはまた、ナノポアとナノギャップに基づく技術に対しても8800万ドル（約88億円）を投資した。この技術で市場に最も近いものとしては、ゲノムが細孔を通過するときに塩基を読み取るものがある（*Nature* 2008年11月6日号23～25ページ参照）。この方法は、処理中のDNAを読み取る方式のため、コストと時間を圧縮できると以前から期待が高かった。つまり、分子を大量にコピーするための高コストで時間のかかる反応を不要にするものなのだ。しかし、どうすればDNAが読み取りに十分な低速で細孔を通過できるかなど、基本的な問題を解決する必要がある、これが大きな課題となっていた。NHGRIは、パシフィックバイオサイエンス社の協力企業で現在その概念を市場に送り届けているオックスフォード・ナノポア・テクノロジーズ社（英国；*Nature* 2014年2月14日オンライン掲載 <http://doi.org/rvm>参照）に930万ドル（約9億3000万円）を提供するなど、課題克服のための研究に

資金を投入した。Turnerによれば、そうした投資のおかげで配列解読コストが下がり、技術が実用化できたのだという。

1000ドルゲノム計画は極めて多くの企業と実験室を育成し、技術とともに産業そのものを定着させたと、配列解読分野の研究者たちは口をそろえる。その恩恵を受けた企業の1社であるイルミナ社（米国カリフォルニア州サンディエゴ）は現在、シーケンサー市場のトップ企業だ。短いDNA鎖の配列を大量に読み取る技術を持つ同社は、複数の企業を買収し、大勢の科学者を獲得している。それらの多くは、かつてNHGRIの支援を受けていた。同社の最高技術責任者Mostafa Ronaghiは、「企業買収と人材獲得こそ、イルミナの力の源なのです」と話す。

しかしSchlossのプログラムは資金を投下する代わりに、ライバルたちに年次進捗会議で技術交換することも求めたため、この会議は技術者たちにとって必ず出席しなければならない行事になった。「配列解読技術の開発で何が起きているかを把握しておく上で、とても重要な場の1つです。この会議では、生まれてくる知識が惜しみなく公開されるのですから」とTurnerは言う。

コストダウンが底を打つ

科学者の間からは、そのプログラムによる選択を疑問視する声も出ている。例えばCostaは、「ナノポアの領域には多額の資金がつぎ込まれたが、ナノポアという目標は、実は的外れだ」と言う。

CostaとともにSOLiD (Sequence by Oligo Ligation and Detection ; DNA断片を結合させる酵素を用いた配列解読技術)の開発に携わったKevin McKernanは、1000ドルゲノムプログラムから資金を受けた企業の多くが最終的には失敗していることを指摘する。「おそらく、その的中率がベンチャー投資家よりもずっと高いということはないでしょう」とMcKernanは推測する。

一方、失敗に直面しながらも進歩を図るのに十分な多様さで各種の学術的・

実用的研究に対して広く投資したとして、Schlossとそのプログラムを評価する声もある。NHGRIが資金を供与した企業は、前述の454ライフ・サイエンシズ社やヘリコス・バイオサイエンシズ社（米国マサチューセッツ州ケンブリッジ、2012年11月破産保護申請）を含め、多くがすでに過去のものとなっているが、他の助成金受給企業がこの領域を進歩させており、消滅した企業の発想がそこで生かされていることも多い。

「NHGRIは小さな企業や学術研究グループに資金を与えて技術の供給ルートを構築しました。特定の技術を選んで資金を与えたわけではありません」とRonaghiは語る。

SchlossとNHGRIが新しい技術の実現に向けて次の策を練る中で、重要な問題が浮かび上がってきた。1000ドルゲノムプログラムが何を成し遂げたのか、明確にすることである。配列解読は、特に質の面で、まだまだ改善の余地がある。サンガー法は高コストだが、精度に関しては今なお基準となっている。そして配列解読コストは、もはや数年前ほど急速に低下してはいない。

しかし研究者たちは、別の技術が出現してイルミナ社を脅かすだろうと楽観している。この領域の重要な問題は「技術そのもの」ではなくなるだろうと考える人が、実は非常に多いのだ。現在、全患者のゲノム、あるいは少なくともそのタンパク質コード領域の検査を語るのに十分なほど配列解読コストが下がったものの、その情報を医療の改善につなげる方法はいまだにはっきりしない（*Nature* 2014年3月11日オンライン掲載 <http://doi.org/rvq>参照）。そうしたより複雑な問題には、ゲノム科学の新たな大飛躍が必要だ。ムーアの法則は簡単に打ち破れる！と思わせるような大飛躍である。■

（翻訳：小林盛方）

Erika Check Hayden は米国カリフォルニア州サンフランシスコから *Nature* に寄稿している。

米国の大麻研究を妨害する 連邦政府の官僚主義

Federal red tape ties up marijuana research

HELEN SHEN 2014年3月27日号 Vol. 507 (407-408)

米国では2つの州で嗜好用大麻が合法化された。
一方で、大麻の生物医学研究は、連邦法によりいまだに規制されている。

マンハッタン島の南端部に位置するニューヨーク大学(米国)のキャンパスには、大麻から抽出した「エピディオレックス」という薬物が入ったガラス瓶が何百本も保管されている。このガラス瓶は、カギのかかった部屋にある重さ0.5tの鋼鉄製の金庫にしまわれ厳重に管理されている。エピディオレックスは、米国連邦政府にとって、「乱用の恐れが極めて高い、世界で最も危険な物質の1つ」である。しかし、同大学の神経学者Orrin Devinskyにとっては、難治性てんかんに苦しむ小児の発作を抑える可能性のある薬物である。

GWファーマシューティカルズ社(英国ソールズベリー)が開発したエピディオレックスは、精神機能には影響を及ぼ

さない。それにもかかわらず、エピディオレックスを使った臨床試験を国と地元の規制当局に申請していたDevinskyは、その認可を得るのにたっぷり半年も待たされ、試験は2014年1月ようやく開始となった。「勘違いしたティーンエイジャーが盗んでいったとしても、期待するような効果は一切得られないのに」と彼は言う。エピディオレックスを包囲する物理的・法律的な制限は、大麻とその誘導体(誘導体)に押された烙印が消えていないことの証拠であり、こうした物質の研究を妨害する壁となり続けている。米国のコロラド州やワシントン州など、大麻の販売と使用の合法化に舵をきった州でさえ、大麻の研究は自由に行えないままだ(「規制と合法化のジレンマ」参照)。

コロラド州の合法的な大麻販売は2014年1月から始まり、その売れゆきは好調という。同州の州議会議員は、エピディオレックスの治療薬としての可能性を検証するための研究に700万ドル(約7億円)を提供する法案の提出を検討している。しかし、その法案が成立したとしても、コロラド州の研究者が地元で栽培された大麻を研究に用いることが許されない現状は変わらないままで、臨床試験の実施に必要な何段階もの行政機関の認可が不要になることはないだろう。連邦麻薬法に従う米国麻薬取締局(DEA)は、大麻をいまだにヘロインやLSDとともに、「現時点で医療目的での使用は認められておらず、乱用の可能性が高い物質」に分類しているからだ。

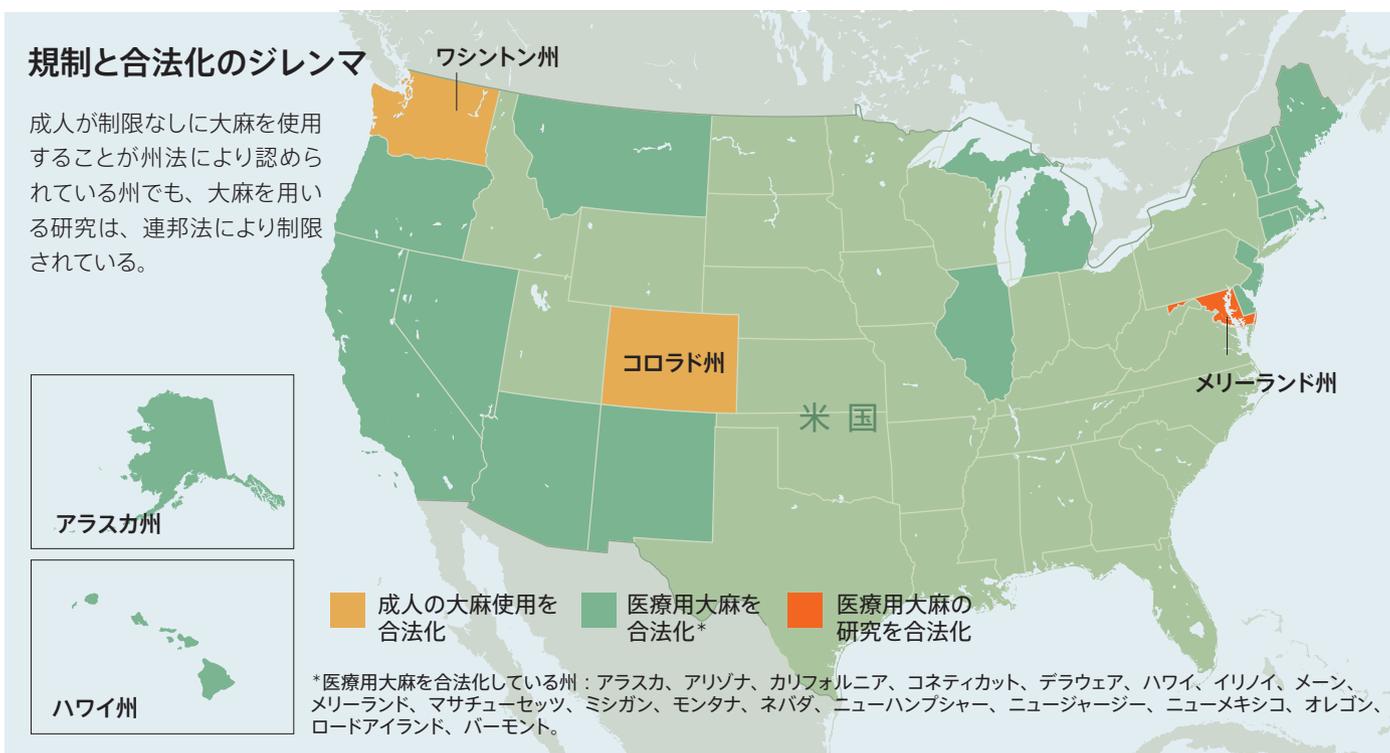
「全くひどい矛盾です。連邦政府は、私たちが実施できるはずの研究を厳しく制限しているのです」とDevinskyは言う。

現在、米国連邦政府の認可を受けている大麻農場は米国内ではただ1つで、米国立薬物乱用研究所(NIDA)が運営している。ここで生産された大麻は、契約により研究用としてミシシッピ大学(オックスフォード)に提供される。研究者が大麻株を入手するためには、その研究資金の出所が民間や地方自治体であっても、米国保健社会福祉省(DHHS)もしくは米国立衛生研究所(NIH)の認可に加え、米国食品医薬品局(FDA)の認可を受けねばならない。認可が必要なのは研究者だけではない。研究を行う施設も、DEAと地元の麻薬規制当局から大麻の安全な保管と取り扱いに関する認可を受けねばならない。この認可プロセスには何年もかかることがある。

アリゾナ医科大学(フェニックス)の臨床精神科医Suzanne Sisleyは、そのことをよく知っている。彼女は2011年に、米国退役軍人の心的外傷後ストレス障害(PTSD)の治療に大麻を用いる臨床試験を行う認可をFDAから取得した。けれども、DHHSからこの臨床試験の認可を得られたのは、FDAの認可取得から3年近くが経過した2014年3月のことだった。



ミシシッピ大学(米国オックスフォード)は米国内で大麻の栽培を認可されている唯一の施設であり、米国内での研究に用いられる大麻を育てている。



Sisleyが計画している臨床試験の規模は70人程度で、すでに十分なボランティアが集まっている。それにもかかわらず、連邦政府が唯一認可する大麻株をほんの少し受け取るために、彼女の研究室はこれから、薬物規制当局による視察を受けて合格しなければならないのだ。

NIDAの農場で栽培している大麻株は、大麻の主要な精神作用活性成分であるテトラヒドロカンナビノール (THC) を比較的豊富に含む他、カンナビジオール (CBD) という物質も少量含んでいる。前者はすでに向精神薬などに用いられている一方、後者も治療薬として使える可能性があり、前述のエピディオレックスの主成分でもある。ミシシッピ大学でNIDAの大麻プロジェクトチームを率いるMahmoud ElSohlyは、徹底的な管理下で研究用大麻を栽培することは、その化学的性質を一定に保つのに役立つと説明する。

けれども彼は、そう遠くないうちに、他の種類の大麻、特にCBDの含有量が高いものについても「研究したいので裁

培してほしい」という要請が出てくると予想する。近年のデータから、CBDが鎮痙作用、抗炎症作用、疼痛緩和作用を有する半面、THCのように精神機能に作用することはなく、むしろ、それとは逆の作用をもたらす可能性があることが示唆されている¹⁻³。それに加え、小児の難治性てんかんの治療に大麻産物を用いた少数の事例が世に喧伝されたこともあり、CBD含有量の高い大麻株に対する市民の関心は非常に強い。Devinskyらは、子どもの治療のためにCBDを求めてコロラド州に移住する家族もあるという報告を根拠に、CBDの科学的研究をもっと速く進める必要があると主張する。

ElSohlyはすでに、CBCとTHCを同量ずつ含有する種類の大麻を用意している他、2014年中に、CBD含有量が高くTHC含有量が低い種類の大麻の栽培に取りかかりたいと考えている。「これだけ話題になっているのですから、研究者からその栽培を求める声上がるのは確実です」と彼は言う。

コロラド州の市場には、嗜好品の大麻

株（「レモンスカンク」「ゴールドエンゴート」「ババクシュ」など）がどつと流れ込んできた。けれどもこれらは、研究用大麻の空白を埋める役には立たないだろう。というのも、コロラド大学は2014年3月、NIDAの大麻株だけでは市内の人々が入手・利用する多種類の大麻株が有する薬理作用は研究できない可能性があるとの認識を持ちながらも、連邦政府が認可したルートでのみ研究を行うようにと教職員に指示したからだ。同大学のスポークスマンKen McConnellogueはその理由を、「連邦政府から財政援助と研究助成金を受ける大学として、私たちは連邦法を遵守しなければならないからです」と説明する。

そんなコロラド州とワシントン州で今後盛んになりそうな研究分野は、公衆衛生学である。大麻の入手が容易になることで、社会が大麻に対して寛容になり、どちらの州当局も大麻に関する大規模データを入手できるようになる。彼らは現在、大麻の使用率がどのように変化するかを長期的に追跡する調査・研究

を行う準備をしている。コロラド大学（米国オーロラ）の臨床薬理学者Laura Borgeltは、「大麻の使用者が増えるにつれ、人々は大麻を使用していることを打ち明けやすくなります」と言う。彼女は、妊娠中の女性による大麻の使用が子どもの発育にどのような影響を及ぼすかを調べたいと考えている。

その他の興味深い研究テーマとしては、アルコールや他の薬物の使用、自動車事故や危険行動の傾向、学校の成績などが、大麻の使用によって変化するかどうかを調べるものがある。コロラド州とワシントン州による大麻の合法化は、自然の疫学的実験であるとも言える。NIDAは去年、この2つの州で上に列挙

したような問題のいくつかを調べるため、5つの研究グループに100万ドル（約1億円）以上の追加助成金を提供した。

大麻の使用と販売が合法化されたことによる影響は、予測したくても利用できるデータがほとんどない。カリフォルニア大学バークレー校（米国）の社会心理学者Robert MacCounによるオランダの「寛容政策」の研究からは、同国における大麻の消費量が、大麻を販売する「コーヒーショップ」が広まった1980年代に増加したことが示唆されている⁴。けれども全体としては、オランダにおける大麻使用者の割合は、他の欧州諸国と同程度にとどまっている。

MacCounによると、オランダと米国

では文化が異なるため、オランダでの知見を米国にそのまま当てはめることはできないという。彼の研究グループは、すでにワシントン州における薬物使用のパートナーの分析に着手している。彼は、コロラド州の研究者のデータを見るのを楽しみにしている。「こうした研究から何が明らかになるのか、非常に興味深いです」とMacCounは話す。

（翻訳：三枝小夜子）

1. Izzo, A. A., Borrelli, F., Capasso, R., Di Marzo, V. & Mechoulam, R. *Trends Pharmacol. Sci.* **30**, 515-527 (2009).
2. Hill, A. J., Williams, C. M., Whalley, B. J. & Stephens, G. J. *Pharmacol. Ther.* **133**, 79-97 (2012).
3. Niesink, R. J. & van Laar, M. W. *Front. Psychiatry* **4**, 130 (2013).
4. MacCoun, R. J. *Addiction* **106**, 1899-1910 (2011).

米国ソフトウェア特許の今後を占う 訴訟の口頭弁論が始まった

Software patents await legal fate

HEIDI LEDFORD 2014年3月27日号 Vol. 507 (410-411)

米国では、ソフトウェア特許が判例上認められてきたが、
現在最高裁で審理中の訴訟での判決次第で、
医療診断業界にも影響が及ぶ可能性がある。

米国の最高裁判所が、30年以上の空白を経て、ソフトウェアの特許性という特許法上の最も厄介な問題の1つに再び取り組んでいる。最高裁の判決は、今後の個別化医療に影響を及ぼす可能性がある。

2014年3月31日、米国最高裁で、金融取引上のリスク軽減を目的としたソフトウェアに関する4件の特許をめぐり、Alice Corporation（以下、アリス社）対CLS Bank International（以下、CLS銀行）の訴訟の口頭弁論が開かれる。

米国特許商標庁は、発明に対する商業的保護を安易に認めることで悪名高

い。これに対して最高裁は、ここ数年それを抑制する判決を下しており、この訴訟に対する判決はその最新事例となるかもしれない。最高裁は、2012年に医療診断検査法を保護する特許を無効とし、2013年には、自然に存在する遺伝子に対する特許付与という30年来の実務に終止符を打たせているのだ。

今回の訴訟では、最高裁はソフトウェア特許に制限を加える可能性があり、その影響はハイテク業界のみならず医療診断企業にも再び及ぶ、とシカゴ大学法科大学院（米国イリノイ州）の

副学部長で知的財産権法を専門とするJonathan Masurは話す。「その重要性は甚大です」。

ソフトウェア特許をめぐるのは論争がある。ソフトウェア特許に批判的な論者は、この種の特許は曖昧で、自明な発明（先行技術に基づいてその技術分野の専門家が容易にできる発明）であっても認められる傾向があり、これがイノベーションを妨げていると主張する。それにこうした特許は、パテントトロール（特許を幅広く収集して、それをもとにライセンス料の支払いを強要する事業活動）の誘因にもなっているのだ。また、批判派の中には、コンピュータープログラムは数式の表現にすぎないため、抽象的な観念と見なすことができ、自然法則と同様に特許性がないと主張する者もいる。

一方、最高裁は、1981年の判決で一部のソフトウェアに特許性を認めたため、それ以降、ソフトウェアの特許件数は急増した。

今回のアリス訴訟では、CLS銀行（米国ニューヨーク）が、アリス社（オーストラリア・メルボルン）が所有する4件の特許の無効を主張し、2007年に同社を提訴した。これに対して、アリス社は

CLS銀行を相手取り、この4件の特許の侵害を理由とする反訴を提起した。ただし、近年、最高裁が特許性の範囲を狭めることに関心を示していることを思えば（「もっともな懸念」参照）、CLS銀行が有利かもしれない。

また、一部の論者は、この事件を機に最高裁がソフトウェア特許の有効性を判断する際の具体的な基準を提示してくれることを期待する。「これまで、その判断が非常に主観的になされていたことが問題でした。つまり、裁判官が各々の考えで、特許請求の対象となるかどうかを決定していたのです」。こう話すのは、Fenwick and West法律事務所（米国カリフォルニア州サンフランシスコ）のパートナーであるRobert Sachsだ。

CLS銀行は、その主張を補強するため、2012年のMayo Collaborative Services（以下、メイヨ社）対Prometheus Laboratories（以下、プロメテウス社）事件を引用している。この事件では、プロメテウス社が所有する2件の医療診断技術の特許を無効とする判決が下され、医療診断業界に激震が走った。これらの特許は、自己免疫疾患の治療に用いる特定の医薬品の適切な用量を決定するのに欠かせない代謝産物の測定技術を対象としていた。最高裁の9人の裁判官は、全員一致で、この2件の特許が体内での医薬品の分解に関する自然法則に対する権利を主張したものにすぎないとし、特許を無効とした。

このメイヨ判決が「大きな転機となった」と話すのは、医療診断会社を顧客に持つBarnes & Thornburg法律事務所（ミネソタ州ミネアポリス）に所属する特許弁護士のBrian Dornだ。「動きにくくなりました。この判例を根拠とした出願却下処分を次々と受けているのです」とDornは話す。メイヨ判決の結果、米国での医療診断会社に対するベンチャーキャピタルの投資額が減ったと非難する者もいる。ロンドンを本拠とするコンサルタント会社PricewaterhouseCoopersによれば、2011年に3億9500万ドル

（約395億円）だった投資額が2013年には2億7800万ドル（約278億円）に減ったという。

メイヨ判決は、下級審にとっての先例にもなっている。2013年10月に、カリフォルニア州の地方裁判所が、医療診断会社シーケノム（Sequenom；カリフォルニア州サンディエゴ）が保有するダウン症候群の非侵襲的出生前診断に関する著名な特許を無効とする判決を下した際、メイヨ事件の判例および遺伝子に関する特許を無効とした2013年の米国分子病理学協会（Association for Molecular Pathology）対Myriad Genetics（以下、ミリアド社）の判例（*Nature* 2013年6月20日号281～282ページ参照）を引用した。この地裁判決は、メイヨ判決を厳格に解釈したもので、「今後、裁判所がメイヨ判決をこのように利用していくのであれば、業界の風向きは非常に悪くなると言える」とミズーリ大学カンザスシティ校法科大学院教授で法律学を専門とするChristopher Holmanは話す。

今回のアリス訴訟は、最高裁にとっては、メイヨ判決をどのように解釈すべきかを明確に示すチャンスかもしれない、とMasurは話す。メイヨ事件のような自然法則への特許付与に関する主張には、抽象的な観念に関する判決が適用されることが多い（アリス訴訟でも、そうした判決が下される可能性が高い）。もし最高裁が、例えば、数々の種類のソフトウェア特許を無効とするようなことになれば、医療診断会社はもっと深刻な事態に直面する可能性がある、とMasurは説明する。

コロラド州立大学（フォートコリンズ）で知的財産を研究する農業経済学者Gregory Graffは、最高裁が特許付与を制限する傾向を示していることを懸念する。彼は、米国の特許制度の改革は、一連の極端な判決によってなされるべきではなく、むしろ、さまざまな技術分野の進化に応じた法整備と特許商標庁の手続規定の手直しによることが望ましい、と主張している。「特許性の範囲を狭める

もっともな懸念

米国の最高裁判所は、特許を付与できる発明の種類を絞り込んできている。

1972年11月

Gottschalk 対 Benson 事件

コンピュータープログラムは、数学の計算を行うためだけのものならば、特許は与えられない、とされた。

1981年3月

Diamond 対 Diehr 事件

コンピュータープログラムによって制御されたデバイスの特許性が認められた。ソフトウェア特許への道が再び開かれた。

2007年4月

KSR International 対 Teleflex 事件

調節可能なアクセルペダルの特許について、自明すぎるとして無効とされた。

2010年6月

Bilski 対 Kappos 事件

ビジネスモデル特許について、抽象的観念に基づくとして無効とされた。

2012年3月

メイヨ社 対 プロメテウス社 事件

2件の医療診断特許について、自然法則に基づくものとして無効とされた。

2013年6月

米国分子病理学協会 対 ミリアド社 事件

自然に存在する遺伝子は特許の対象にならない、という判断が示された。

2014年

アリス社 対 CLS 銀行 事件

ソフトウェア特許に関して口頭弁論が開かれた。

ために核兵器を使う必要はないのです」とGraffは話す。

（翻訳：菊川要）

編集部註：ソフトウェア特許の扱いは各国で異なる。日本では、2002年の特許法改正で明確に認められた一方で、欧州では特許性除外の対象であることが明示されている（ただし、コンピューターを動作させる以外に技術的效果や技術的寄与があれば、その対象から外れる）。

がん幹細胞を正常細胞に変える方法を確立し、がん完治を目指す！

一貫して、がん幹細胞を対象に研究を続ける、慶應義塾大学医学部 先端医科学研究所 遺伝子制御研究部門の佐谷秀行教授。今回は、信末博行特任助教らとともに「細胞の形の変化が、その細胞の運命を決める」との、逆説的にも思える成果をもたらした。研究は、治療の難しいがん幹細胞を正常な脂肪細胞へと導く新たな治療法につながる可能性を秘めるという。



佐谷 秀行

—— Nature ダイジェスト：がん幹細胞とは、どんなものですか？

佐谷：がん幹細胞は、自己複製しつつ、がん細胞の供給源にもなる非常に未分化な悪性細胞です。普通のがん細胞は、化学療法、放射線、分子標的薬などで死滅しますが、がん幹細胞はこれらの治療ではたたくことができないため、がんの完治は難しいのです。

私たちはがん幹細胞を詳細に調べ、そのでき方は、大きく2通りに分けられることが分かりました。1つは、正常な幹細胞そのものががん化したもので、小児がんや血液がんなどで多く見られます。このタイプは一般的な幹細胞の性質をよく保っており、増殖がゆっくりであるために抗がん剤などが効きにくい。もう1つは、ある程度分化した細胞が長期にわたる炎症を背景にがん幹細胞化したもので、壮年期以降に発症する一般的ながんに見られます。比較的増殖が早いものの、酸化ストレスや抗がん剤に抵抗性を示します。

より治療が難しいのは前者です。私たちは、何としてもがん幹細胞を退治する治療を開発したいと考え、小児がんの代表とも言える骨肉腫をモデルに、がん幹細胞の動態や遺伝子発現、性質などを調べてきました。骨肉腫は、間葉系幹細胞が起源となってきた腫瘍で、間葉系幹細胞は骨、軟骨、脂肪の3種の細胞に分化する能力を有します。

骨肉腫の研究を通し、がん幹細胞を本来とは別の方向に分化誘導することでが

んを治療できないかと考えるようになりました。

—— がん幹細胞を「別の方向」に分化させるとは？

骨肉腫のがん幹細胞を脂肪に分化させれば悪性化を防げるのではないかと思いついたのです。そこでがん幹細胞に転写因子を導入して脂肪への分化誘導を試みました。結果は予想通りで、脂肪に分化転換させたがん幹細胞は、分化に伴って悪性度が極めて低くなりました¹。この成果を得て、生体内でも骨肉腫のがん幹細胞を脂肪細胞に分化させたいと思いました。そのためにまず、脂肪細胞分化のメカニズム解明に取り組むことにしました。

—— それで、今回、脂肪細胞に関する研究成果²を発表されたのですね。

はい、そのとおりです。直接のきっかけは、脂肪細胞分化研究の第一人者である加野浩一郎教授（日本大学 生物資源科学部）の下で研究していた信末博行さん（現 特任助教）が、私たちの研究室に赴任してきたことです。加野教授は、脂肪細胞の分化研究に使えるマウス由来の多能性細胞（脱分化脂肪細胞；DFAT）を開発されました。

DFATにホルモンなどの複数の因子（カクテル）を作用させると脂肪細胞に分化誘導できることは、経験的に分かっていました。ただし、その分子メカニズムでは、転写因子PPAR γ （ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 γ ）が関与

することしか分かっていませんでした。今回、PPAR γ を介した脂肪細胞への分化機序、つまり分化の引き金に相当する部分を解明したと言えます。

—— その糸口となったのは？

DFATは線維芽細胞のような細長い形態をしています。分化して細胞内に脂肪滴をため込み始めると丸くなります。信末さんは、DFATから脂肪細胞に至るまでの形態変化と細胞内の現象を詳細に観察しました。まず細胞を染色したところ、細長い形をした未分化な状態ではアクチン（細胞骨格を構成するタンパク質）の太いファイバーが細胞の中を貫いていますが、分化に伴ってアクチンが「ファイバー状」から「細かく分断された粒状」に変化し、細胞の縁へと移動することが分かったのです²。

ただし、この変化がPPAR γ の発現によって起こるのか、あるいは発現前から起きているのか謎でした。信末さんは、「もしPPAR γ 発現前に細胞の形が変わっているとすれば、細胞の形の変化という物理的な要素が分化に関与していることになり非常に興味深い」と考え、さらに実験を続けました。というのも、最近になって、幹細胞が力学的なストレスに応じて分化状態を変えたとの報告が相次いでいたからです^{3,4}。

—— なるほど。

実は、DFAT自体が、成熟した脂肪細胞を無理やりプラスチックのプレートに貼

りつける「ストレス」によって得られたものです⁵。脂肪細胞は培養液中では浮き上がってしまい、通常は培養プレートには貼りつかないのですが、加野教授らは培養液で満タンにした培養用フラスコの中に脂肪細胞を入れ、フラスコの天井に貼り付けました⁶。この培養法は「天井培養」と呼ばれ、1986年に杉原 甫 教授（元 佐賀医科大学、現 国際医療福祉大学）が確立されました。増殖して表面を埋め尽くしたところで容器を逆さまにして培養を続けると、細胞は内部の油滴を吐き出して細長い姿に形を変え、未分化な状態、つまり脱分化した細胞に変化します。驚いたことに、この細胞は脂肪細胞のみならず、骨や軟骨や筋肉の細胞にも分化可能だったのです。

—— 具体的には、どのような実験をされたのでしょうか？

まず、DFATにカクテルを入れるとPPAR γ が発現し、脂肪分化が始まることを確認しました。次に、PPAR γ の発現がどのようにして誘導されるか解析したところ、引き金を引くのは「アクチンフィラメントが脱重合してバラバラになること」と分かりました。しかし、脱重合直後はPPAR γ が発現していなかったのです。そこで、アクチンの形態を変化させている可能性のある因子を網羅的に探索することにしました。この段階で私は、細胞骨格の制御に関わるRhoAタンパク質の変化が関与しているのではないかと直観しました。細胞内のアクチン線維の動態とRhoAシグナルを結びつけて考えるのは、細胞生物学では一般的なことで、この系を遮断するとストレスファイバー（アクチンの太い線維）の形成が抑制されることも知られていたからです。

私自身もRhoAの活性を操作する実験系を持っていましたので、DFAT、既存の脂肪細胞前駆細胞株（3T3L1）、分化能を持たない線維芽細胞株の3種に対してRhoAシグナルを遮断する薬剤を投与し、細胞の変化を観察しました。すると、DFATと3T3L1ではカクテルを加えなく

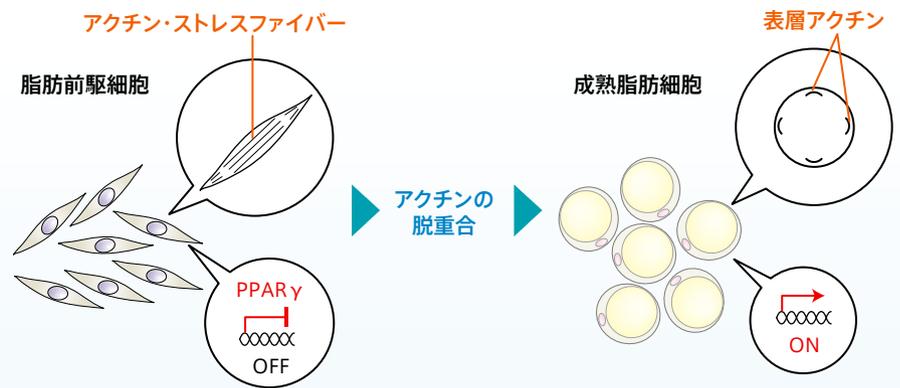


図1 線維芽細胞様の脂肪前駆細胞と、脂肪細胞におけるアクチンの状態と分布の違い。線維芽細胞様の未分化な脂肪前駆細胞において、アクチンは細胞中央を縦走する太い線維の線維（ストレスファイバー）を形成している。ところが、分化を開始すると脱重合し、成熟脂肪細胞になったときには、細胞の縁で弧を描くように配置される。

てもPPAR γ が発現し始め、極めて短時間で脂肪への分化が誘導されることが分かりました。線維芽細胞についてもカクテル抜きでPPAR γ を発現させることができ、脂肪細胞分化への一步を踏み出しましたが、細胞内に油滴がたまるころまではいきませんでした。普通の細胞が脂肪細胞への分化を完了するには、さらなる未知の段階が必要なのだと思います。

今回、①脂肪分化を誘導するためにはアクチンは完全なモノマーまで分解される必要があり、ダイマーでは機能しないこと、②モノマーのアクチンは細胞質でMKL1という転写調節因子と結合することで、核内でPPAR γ の発現抑制が解除されて脂肪分化に進むこと、③モノマーになったアクチンは細胞の縁に再配置され線維を形成し、中に脂肪をため込み始めること、などもあわせて確認しました。

—— 一連の結果から得られた成果と課題は？

最大の成果は、RhoAシグナルの阻害剤やアクチンの脱重合を促進する薬剤を用いることで、未分化な細胞を脂肪細胞に分化させることができたことです。この概念を利用すれば、がん幹細胞を別の細胞へと分化誘導することで、がんを根本から治療できるかもしれません。今後は動物モデルによる非臨床の試験が多く必

要ですが、段階を踏んで進めていきたいと考えています。

一方で、アクチンが完全にモノマーになった後の分化の完了・維持のメカニズムについてはまだ未解明ですので、引き続き脂肪細胞をモデルに解析を進める予定です。最終分化メカニズムまで分かれば、発生や分化の基盤解明が進むことにもなり、再生医療などへの応用も可能になると期待できます。

—— ありがとうございました。 ■

聞き手は西村尚子（サイエンスライター）。

1. Shimizu, T., et al. *Oncogene* **29**(42): 5687-5699 (2010).
2. Nobusue, H., et al. *Nat. Commun* **5**: 3368 (2014).
3. McBeath, R., et al. *Dev. Cell* **6**(4), 483-495 (2004).
4. Engler, A.J., et al. *Cell* **126**(8), 677-689 (2006).
5. Nobusue, H., et al. *Cell Tissue Res.* **332**(3), 435-446 (2008).
6. Sugihara H., et al. *Differentiation* **31**(1): 42-49 (1986).

AUTHOR PROFILE

佐谷秀行（さや・ひでゆき）

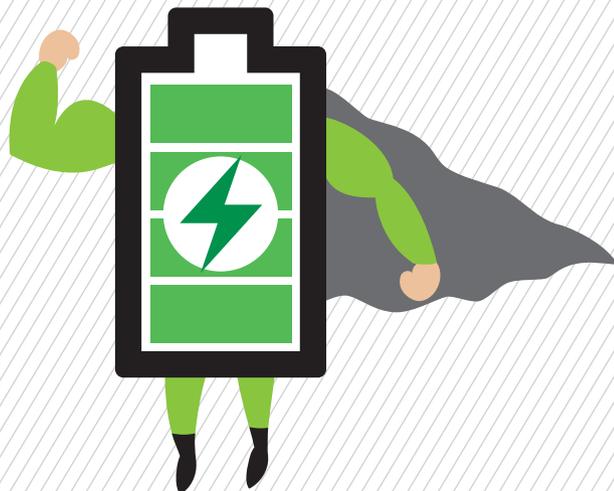
慶應義塾大学医学部 教授（先端医科学）。1981年、神戸大学医学部卒業。脳神経外科研修医。1987年、神戸大学大学院医学研究科修了（医学博士）。1987年、米国カリフォルニア大学サンフランシスコ校 研究員（脳腫瘍研究センター）。1988年、米国テキサス大学 M.D. アンダーソンがんセンター Assistant Professor。1994年、熊本大学医学部 教授（腫瘍医学）を経て、2007年より現職。

充電電池開発の最前線

A better battery

RICHARD VAN NOORDEN 2014年3月6日号 Vol. 507 (26-28)

充電式電池（二次電池）のさらなる価格低下と容量増を実現するために、化学者は全く新しいデザインの電池を模索している。



2013年、世界で購入されたリチウムイオン電池の数は50億個にも上った。それらは、電力を食うノートパソコン、カメラ、携帯電話、電気自動車に使用するためのものだ。モバイル機器が氾濫する現代社会は、現時点で最高の充電式電池である「リチウムイオン二次電池」に著しく依存している。アルゴンヌ国立研究所（米国イリノイ州シカゴ近郊）にある米国エネルギー貯蔵共同研究センター（JCESR）の所長 George Crabtree は、「リチウムイオン電池は、これまでで最高の二次電池技術です」と断言する。そう言いつつも彼は、さらに優れた二次電池を夢見ている。

リチウムイオン二次電池は、1991年に Sony（ソニー株式会社）によって初めて発売された。それと比較すると、今日のものは重量エネルギー密度（単位重量当たりの蓄電量）が2倍以上、価格は10分の1以下になっている。けれども、その進化は限界に近づいているようなのだ。ほとんどの研究者は、リチウムイオン電池を今後どんなに改良しても、重量エネルギー密度はせいぜい30%しか増やせないだろうと考えている（「より強力な電池を目指して」参照）。つまり、リチウムイオン電池を搭載した電気

自動車の航続距離をガソリン車並みの800kmにしたり、消費電力の大きいスマートフォンを1回の充電で何日も使えるようにしたりするのは不可能である、ということだ。

2012年、米国エネルギー省は、リチウムイオン電池技術を超える技術を開発するための資金として、JCESRに1億2000万ドル（約120億円）を提供した。JCESRは5年後の目標として、市販の電気自動車用二次電池パックの大ききまでスケールアップしたときに、現在の標準的な電池の5倍のエネルギー密度で、5分の1の価格になるような電池を開発することを掲げている。これは、2017年までに400Wh/kgという重量エネルギー密度を達成することを意味する。

Crabtreeは、この「極めて野心的」な目標を自慢するが、ダルハウジー大学（カナダ・ハリファックス）の二次電池のベテラン研究者 Jeff Dahn は「不可能」と断言する。今日の充電式電池のエネルギー密度は、1900年代に登場した鉛やニッケルを使った初期の二次電池の6倍程度にしかなっていないからである。とはいえ、JCESRが掲げた目標によって、太陽エネルギーを夜間や雨の日に備えて蓄える技術など、再生可能エネルギーへの転

換に不可欠な技術が今後注目を集めることになるだろう、と Dahn は言う。新しい二次電池を探し求めているのは JCESR だけではない。アジアや欧米の多くの研究チームや企業が、リチウムイオン電池の次に来る電池を探し出し、これを王座から引き降ろすための戦略を練っている。

🔋 重さを削る

ローレンス・バークレー国立研究所（米国カリフォルニア州バークレー）の化学工学者 Elton Cairns は、2013年の初頭、コイン大の充電式電池を開発した。その電池は、数カ月にもわたる連続的な充放電を経ても劣化が見られなかったため、彼は、有望ではあるが扱いの難しい「二次電池化学」をついに飼いならすことに成功したのではないかと思った。7月になり、このときすでに1500回の充放電サイクルを経ていたにもかかわらず、彼の電池の容量は半分も残っていた¹。これは、最高のリチウムイオン二次電池に匹敵する性能である。

Cairnsの二次電池は「リチウム・硫黄」電池技術に基づいている。これは、極めて安価な材料を使う技術で、その重量エネルギー密度は、理論的にはリチウムイオン電池の5倍以上になるとされている

(研究者らは、実際には2倍程度にしかないだろうと考えている)。リチウム・硫黄電池は40年も前に提案された二次電池だが、そのサイクル寿命を100以上に延ばすことができずにいた。けれども、今では多くの研究者が、リチウムイオン二次電池の次に市場で成功を収めるのはリチウム・硫黄電池だろうと予想する。

リチウム・硫黄二次電池の主な長所の1つは、リチウムイオン二次電池のような「デッドウエート（動かない部分の重さ）」がないことである、と Cairns は言う。典型的なリチウムイオン電池の内部は、グラファイト電極層が大きなスペースを占めているが、このスペースはリチウムイオンを入れる以外の役には立っていない。リチウムイオンは、電荷を運ぶ電解質という液体を通して、金属酸化物電極層へと流れ込む。どんな二次電池にも言えるように、電流の発生は、電荷のバランスをとるために電子が外部の回路を流れねばならなくなった結果だ（「電池のデザイン革命」参照）。二次電池を充電するときは、電圧をかけて電子の流れを逆転させて、リチウムイオンを元の位置に戻すのである。

リチウム・硫黄二次電池では、グラファイトは銀色の純粋な「金属リチウム」に置き換えられている。金属リチウムは、電極とリチウムイオンの供給源という2つの役割を果たしており、二次電池の放電によって小さくなり、充電により再形成される。また、金属酸化物は、より安価で、軽量で、リチウムを詰め込むことのできる「硫黄」に置き換えられている。リチウムイオン電池では複数の金属原子が1個のリチウム原子と結合するのに対し、リチウム・硫黄電池では1個の硫黄原子が2個のリチウム原子と結合するのである。こうした性質が、リチウム・硫黄電池技術の際立った軽さとコストの低さにつながっている。

問題は、リチウムと硫黄の間で起こる反応だ。電池が充放電を繰り返すにつれ、可溶性のリチウムと硫黄の化合物が電解質中に漏れ出し、電極を分解して二次電池の電荷を失わせ、劣化させてしまうのである。この反応を防ぐために、Cairns はナノテクノロジーと電解質化学の最新技術を駆使した。具体的には、硫黄電極に酸化グラフェン結合剤を混ぜたり、リチウムと硫黄の分解が進みにく

い電解質を独自に調整して用いたりする工夫を施した。Cairns は、市販の大きさの電池なら約500Wh/kgのエネルギー密度を達成できると予想している。彼によると、他の研究室からも同様の結果が報告されているという。

この成果に二次電池研究者たちは沸いた。だが一部の研究者は、これがそのままビジネスとして成功することはないと考えている。実験室ではしばしば、硫黄の割合を低くして大量の電解質を用いる。こうした系は、機能させるのは比較的容易だが、エネルギー密度の高い二次電池にすることができないからだ。Cairns の研究室から西にわずか5kmの場所にあるポリプラス社（パークレー）という二次電池メーカーで20年以上にわたってリチウム・硫黄電池の研究に従事している Steve Visco は、硫黄の割合をもっと高くして電解質の量を減らすと、電池はすぐに劣化してしまうだろうと指摘する。彼はまた、広い範囲の温度で動作する安価な市販用電池を作ることも難しいと予想する。

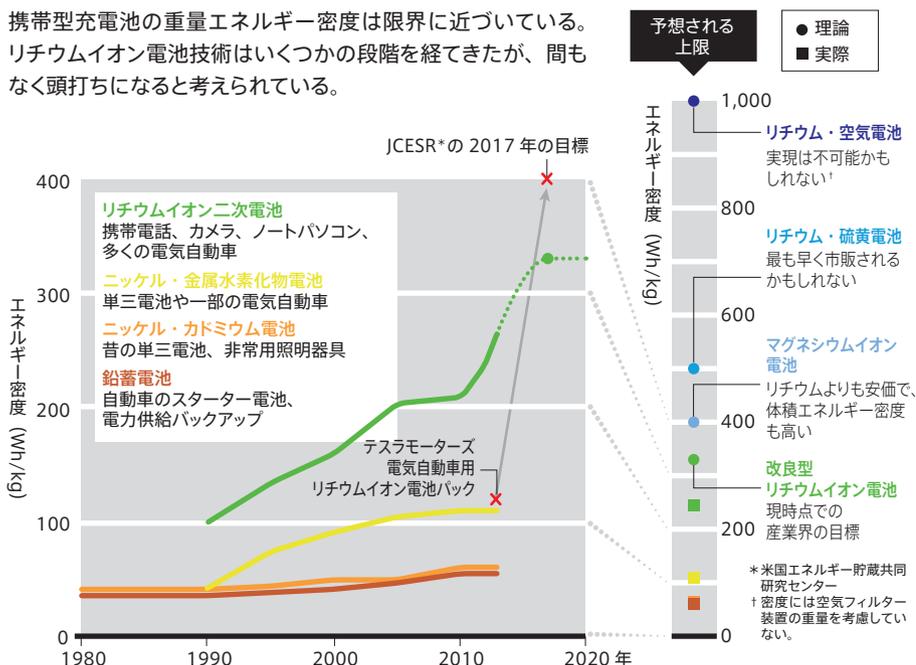
リチウム・硫黄電池の将来を有望視している企業が少なくとも1社ある。オクシス・エナジー社（英国アビンドン）は、今日のリチウムイオン電池に匹敵するエネルギー密度の大型のリチウム・硫黄電池を、900サイクルも充放電させたという。同社とロータス・エンジニアリング社（米国ミシガン州アナーバー）との共同プロジェクトは、電気自動車用二次電池のエネルギー密度を2016年までに400Wh/kgにすることを目標にしている。

多価イオン電池

最も軽い金属であるリチウムを使えば、電池の重さを軽くできるという大きな利点がある。けれども一部の研究者は、次世代の電池にはマグネシウムなどの重い元素を使うべきだと主張する。リチウムイオンが一度に1個しか電荷を運べないのに対して、2価のマグネシウムイオンは一度に2個の電荷を運べるため、同じ体積から放出する電気エネルギーを直ち

より強力な電池を目指して

携帯型充電機の重量エネルギー密度は限界に近づいている。リチウムイオン電池技術はいくつかの段階を経てきたが、間もなく頭打ちになると考えられている。



に2倍にすることができるからだ。

とはいえ、マグネシウムにも特有の問題がある。リチウムは電解質や電極の中を高速で移動するのに対し、2価のマグネシウムはシロップの中を泳ぐようにもたついてしまうのだ。

アルゴンヌ国立研究所でJCESRと共同研究を行っている二次電池の専門家Peter Chupasは、マグネシウムの動きが遅くなる理由を探るために、各種の電解質中のマグネシウムに高エネルギーX線を照射している。彼のチームはこれまでに、マグネシウムが周囲の溶媒中の酸素原子に強い引力を及ぼし、溶媒分子をいくつも引き寄せた結果、まとわりつかれて動きにくくなってしまふことを明らかにしている。Crabtreeによると、こうした基礎研究はよりよい二次電池を開発するためのカギとなるが、産業界ではあまり行われないう。「産業界での典型的な研究開発のやり方は、基礎研究ではなく試行錯誤を重ねることで進められているのです」と説明する彼は、JCESRが行う研究はその点で役に立つと話す。

ローレンス・バークレー国立研究所の材料科学者Kristin Perssonは、新しいタイプの二次電池の内部をスーパーコンピューターを使ってシミュレーションし、マグネシウムが通り抜けやすい電極と電解質の組み合わせを特定しようとしている。「今は、約2000種類の電解質についてシミュレーションを行っています」と彼女は言う。

Perssonとマサチューセッツ工科大学(米国ケンブリッジ)の材料科学者Gerbrand Cederは、こうした多価イオン二次電池を開発するための企業を設立した。ペリオン・テクノロジーズ社(ケンブリッジ)は、その研究成果については口を固く閉ざしていて、電解質に関する論文を1本発表しているだけである²。2013年末に公開された多数の特許は、同社がマグネシウムイオンの移動を促すために、より開放的な電極構造を開発していることを示唆している。トヨタ、LG、サムスン、日立などの主要なエレク

トロニクス企業も、そうした二次電池の開発に挑戦しているが、ときどきティザー広告中で断片的な情報をちらつかせる以外、ほとんど何も発表していない。

企業が秘密裏に競争を繰り広げている一方で、Perssonは、彼女自身が言うところの「電解質ゲノム」を調べる研究を続けている。スーパーコンピューターを利用して有望そうな電解質を選び出すアプローチは、アルミニウムやカルシウムなど、マグネシウム以外の多価金属を用いる二次電池の探索にも役立つだろう。Cederは、結果を出すことを焦ってはならないと言う。何しろ、リチウムイオン二次電池化学の研究は多価イオン二次電池の研究より40年も早く始まっているのだ。「多価イオンについて私たちが持つ情報は、非常に少ないのです」とCeder。

呼吸する電池

IBM社のナノ科学技術部門(米国カリフォルニア州サンノゼ)を率いるWinfried Wilckeは、テスラモーターズの電気自動車「モデルS」を所有している。彼は、お気に入りのこの自動車が、二次電池研究の優先順位に関する自らの考え方を改めるきっかけになったと振り返る。

彼は5年前に、航続距離800kmの電気自動車用二次電池を開発するプロジェクトを社内立ち上げた。彼は当初、空気から取り出した酸素でリチウムを酸化させるという、理論的には究極の高エネルギー密度電気化学蓄電デバイスに注目していた。こうした「呼吸する」二次電池は、主要な材料の1つを持ち運ぶ必要がないため、他の種類の二次電池に比べて重さの点で非常に有利である。リチウム・空気二次電池のエネルギー密度は、理論的にはガソリンエンジンと同程度、今日の自動車用電池パックの10倍以上になる。

けれども、モデルSの走行距離が2万2000kmを超えた頃、Wilckeは自分がこの自動車の400kmという航続距離に満足していることに気がついた。本当の問題はコストなのだと言ふ。電気自動車

の電池パックの価格は1kWhあたり500ドル(約5万円)以上にもなる。「電気自動車が十分に普及しない主な理由は、エネルギー密度ではなく価格なのです」と彼は言う。そこでWilckeは現在、ナトリウム系の安価な「呼吸する電池」の研究に力を入れている。ナトリウム・空気電池のエネルギー密度は、理論的にはリチウム・空気電池の半分しかないと予想されているが、それでもリチウムイオン二次電池の5倍もある。さらに、ナトリウムはリチウムよりも安価であるため、Wilckeは、ナトリウム・空気電池はJCESRなどが手頃な価格としている1kWh当たり100ドル(約1万円)という目標に近づくことができると期待している。

Wilckeの心境が変化したことに、多くの人がリチウム・空気電池への期待を失ってしまったという事実が関係していることも明らかだ。過去20年間、この電池を働かせるために努力を重ねてきた研究者らは、望ましくない副反応と格闘してきた。電解質や電極材料中の炭素がリチウムや酸素と反応して炭酸リチウムを形成するため、充放電1サイクルごとに電池の容量が5~10%も失われてしまうのである。これでは、50サイクル程度で電池は「窒息」してしまう。1970年代にリチウムイオン電池の概念を考案し、今日もなお、その性能を極限まで高めようと模索しているビンガムトン大学(米国ニューヨーク州)のStanley Whittighamは、「つまり、リチウム・空気電池は、電気自動車に使用できる可能性がゼロということですよ」と言う。リチウム・空気電池の息を吹き返させようとする研究者の1人であるセントアンドリュース大学(英国)の化学者Peter Bruceは、「数年前に比べると、求めるものに近づいています」と主張する。けれども多くの研究者は、成功の見込みはないと考えている。

Wilckeは去年、ナトリウム系の呼吸する電池に興味を持つようになった。そのきっかけとなったのは、ユストゥス・リービヒ大学ギーゼン(ドイツ)のJurgen JanekとPhilipp Adelheimを合

む研究チームによる驚くべき発見であった。彼らは、ナトリウム・空気電池がリチウム・空気電池よりも効率よく充電可能で、副反応による問題もないことを明らかにしたのである³。「私たちは実際にそれを試し、非常に驚きました」とWilckeは言う。その上、この電池は安価な電極と電解質で機能する。Janekによると、この電池が少なくとも100サイクルは充放電できることを証明済みという。この技術がまだ初期の段階にあることを考えれば、まずまずの結果である。現在、世界有数の化学会社であるBASF社が彼らと共同研究を進めている。

けれどもDahnは納得していない。呼吸する電池には、空気から酸素を取り入れるための重いフィルター装置が必要ではないかという議論があるからだ。その場合、重量エネルギー密度が高いという長所は小さくなるか、最悪の場合、失われてしまうだろう。「ナトリウム・空気電池は、最新の流行にすぎません」とDahnは言う。一方Wilckeは、そうではない可能性に賭けている。

大きくても問題なし

マサチューセッツ工科大学の材料化学者Donald Sadowayが思い描く未来の電池は、精錬プラントに似ている。それは、海上輸送用コンテナほどの大きさの箱に冷蔵庫程度の大きさの鋼鉄製のブロックが20個入っているもので、個々のブロックには500°Cに熱せられた熔融金属と塩が満たされている。つまり、「液体金属電池」である。

こんな二次電池を自動車に搭載することはできないし、その重量エネルギー密度はリチウムイオン電池にも劣る。けれども、送電網など、携帯する必要のない用途なら、この蓄電システムの大きさは問題にならない。こうした場合に必要とされるのは、小型で軽量のパンチが利いた二次電池ではなく、大小の電気を安価に出し入れすることができ、メンテナンスの手間がかからない二次電池なのである。JCESRはそうした二次電池に、

電池のデザイン革命

リチウムイオン電池は、今日の携帯型充電電池の中で最も優れたものである。しかし、電極や電解質や電荷を運ぶイオンを変更することにより、もっとよい電池を実現できるかもしれない。研究者は、他のデザインも検討している。

リチウムイオン電池

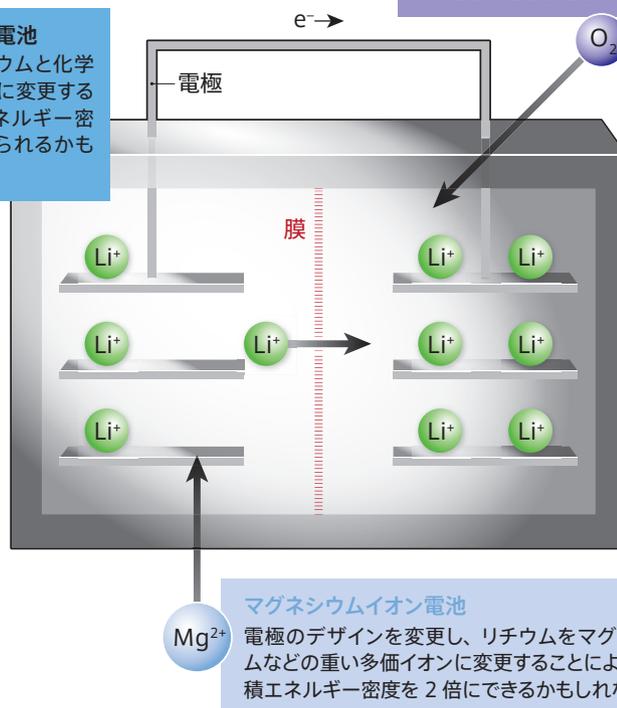
リチウムイオンが化学エネルギー勾配に従ってグラファイト電極から膜を通り抜けて金属酸化物電極へと移動すると、電子が閉回路を流れる。

リチウム・空気電池

空気中の酸素を取り入れる二次電池は、大きな技術的問題を克服することができれば、電池を大幅に強化することができるかもしれない。

リチウム・硫黄電池

電極を固体リチウムと化学的に活性な硫黄に変更することで、重量エネルギー密度をさらに高められるかもしれない。



マグネシウムイオン電池

電極のデザインを変更し、リチウムをマグネシウムなどの重い多価イオンに変更することにより、体積エネルギー密度を2倍にできるかもしれない。

7000サイクルの充放電が可能で、約20年は持つことを求めている。

「この分野には新規参入の余地がいくらでもあります」とCederは言う。送電業者は、昔ながらの安価な鉛蓄電池やリチウムイオン電池を利用してきた。現在、研究者がしのぎを削って開発中の二次電池には、亜鉛・空気電池やナトリウムイオン電池などを含め、膨大な種類があり、そのほとんどが、JCESRの目標価格である「1kWh当たり100ドル」の5倍程度のところで健闘している。

Sadowayが開発中の二次電池では、2層の熔融金属が電極となり、電極はその密度の違いと1層の熔融塩電解質によって隔てられている。2つの金属層は、イオンが両者の間を行き来するのに伴って膨張したり収縮したりして、エネルギー

を貯蔵したり放出したりする。固体電極は数千サイクルの充放電後にひびが入ることがたまにあるが、Sadowayの二次電池は全てが液体であるため、そのような心配もない。

CrabtreeやDahnは、Sadowayの電池の材料を熔融状態に保つのに必要なエネルギーの供給方法を心配する。けれどもSadowayは、充放電過程で自然に十分な熱が発生するという。彼が設立したアンブリ(Ambri)社(米国マサチューセッツ州マールボロ)は、今年、ハワイとマサチューセッツ州ケープコッドの軍事基地に試験用二次電池を設置し、それぞれ数十kWhの電力を供給する予定である。

Sadowayの液体電池ほど大胆なものではないが、「流動電池」を開発している研究グループもある。流動電池は、2

種類の液体がイオン交換膜を介してイオンをやりとりする構造になっており、その理論は約40年前に提唱された。電気を蓄える液体は電池の外部のタンクに入れておき、必要に応じてポンプで流し込むことができるため、タンクの容量次第でいくらでもエネルギーを蓄えることができる。ただしそれには、Sadowayが言うところの「メンテナンスが必要な」ポンプとバルブが必要だ。

市販の流動電池は、イオン交換膜の両側がバナジウムイオンを含む液体で満たされている。けれども、バナジウムもイオン交換膜も高価である。世界最大の流動電池は中国の風力発電所に設置されているもので、中国科学院大連化学物理研究所のHuamin Zhangの見積もりによると、そのコストはおそらく1kWh当たり1000ドル(約10万円)である。ハーバード大学(米国マサチューセッツ州ケ

ンブリッジ)の材料科学者Michael Azizは、「バナジウムのコストだけで大変な負担です」と言う。

2014年の1月には、Azizの研究グループが、キノンという安価な有機化合物を臭素などの標準的な液体電極と組み合わせた流動電池について報告した⁴。Azizはこの系で100サイクル以上の充放電を行ったが、まだ十分な容量があるという。彼は、この電池のコストを、目安である1kWh当たり100ドル以下まで引き下げたいと考えているが、「現時点では実験室のドラフトチャンバーの中のおもちゃにすぎません」と言う。「大量生産しないかぎり、真のコストを知ることはできません」。

Crabtreeはこの研究を有望視している、JCESRも流動電池用の有機化合物を探しているという。JCESRが検討しているもう1つの方式は、液体リチウム・硫

黄と固体リチウムを用いる半固体流動電池である。

「研究は始まったばかりです。人々は次々と珍しい系に目を付けては、電池のサイクル寿命を長くし、コストを下げる方法を模索しています」とDahnは言う。JCESRは、基礎研究によって技術開発の隙間を埋めて、新しい二次電池技術が確立されることを期待している。「リチウムイオン電池は限界に近づいていますが、それ以外の系はほとんど手つかずの状態にあり、可能性に満ちています」とCrabtreeは言う。

(翻訳:三枝小夜子)

Richard Van Noorden はロンドン在住のNature 上級記者。

1. Song, M.-K., Zhang, Y. & Cairns, E. J. *Nano Lett.* **13**, 5891-5899(2013).
2. Doe, R.E. et al. *Chem. Commun.* **50**, 243-245(2014).
3. Hartmann, P. et al. *Nature Mater.* **12**, 228-232(2013).
4. Huskinson, B. et al. *Nature* **505**, 195-198(2014).

玉川大学 大学院脳科学研究科 心の科学専攻(修士課程) 脳科学専攻(博士課程後期)

脳神経科学研究は、近年、自然科学、人文科学、社会科学などの複数の学問分野を巻き込む学際的な展開によって著しく発展しております。このような脳神経科学の多様化にあわせて、玉川大学では、平成26年4月に脳科学研究科・心の科学専攻(修士課程)／脳科学専攻(博士課程後期)を新規に設置致しました。人間の心のはたらきを科学的に明らかにする脳情報科学、神経科学、人間科学を担う技術者、教育者、研究者(修士(学術)または修士(工学))を育成し、脳の神経情報処理を解明し計算科学に応用する脳型計算論研究、人の情報創成メカニズムを学際的な視点で研究する脳・神経学際研究を担う研究者・技術者(博士(学術)または博士(工学))を養成します。医学、理学、工学系のみならず、心理学、保育・教育学系など幅広い分野からの応募を求めます。

大学院生募集

● 受験資格 ●

修士課程:大学等を卒業(平成27年3月卒業見込を含む)し、学士の学位を取得した方
博士課程後期:大学院修士課程修了者(平成27年3月修了見込を含む)、あるいは医学部、薬学部、獣医学部等6年制大学卒業(平成27年3月卒業見込を含む)の方

● 選考方法 ●

願書受付:【I期】平成26年9月11日～9月17日
【II期】平成27年1月14日～1月20日

入 試:筆記・口述
【I期】平成26年9月27日(土)
【II期】平成27年2月14日(土)

問い合わせ:玉川大学入試広報部

E-mail:gbs@tamagawa.ac.jp

大学院説明会のご案内

オープンキャンパス

● 日 時 ●

平成26年6月28日(土)
13:30～15:30(説明会後各研究室見学)

● 場 所 ●

玉川大学
大学8号館2階第1・2会議室

問い合わせ:玉川大学入試広報部

E-mail:gbs@tamagawa.ac.jp

詳細に関しては、以下のウェブページを御覧ください

玉川大学大学院脳科学研究科
玉川大学脳科学研究所

www.tamagawa.jp/graduate/brain/index.html
www.tamagawa.ac.jp/brain/index.html

アルツハイマー病

高齢者の脳を保護する因子

A protective factor for the ageing brain

LI-HUEI TSAI & RAM MADABHUSHI 2014年3月27日号 Vol. 507 (439-440)

REST と呼ばれるタンパク質が、加齢脳でのニューロンの細胞死の抑制と、高齢者の認知能力の維持に中心的な役割を果たしていることが明らかになった。

アルツハイマー病は認知症の主な原因である。米国では、65歳以上の人のおよそ13%、そして85歳以上の高齢者の約3人に1人がアルツハイマー病にかかっている¹。現状ではアルツハイマー病に対する効果的な治療法がないため、人口の高齢化に伴ってその患者数は急増すると予想される。しかし、解剖学的にも分子レベルでもアルツハイマー病の特徴を示しているにもかかわらず、認知能力が衰えない人々もいる。これはなぜなのか。今回、ハーバード大学医学系大学院（米国マサチューセッツ州ボストン）のTao Luら²は、この重要な疑問への答えの可能性となる研究成果を*Nature* 2014年3月27日号に報告した。

Luらは、若い人の脳のニューロンでは通常ほとんど発現していないREST (repressor element 1 silencing transcription factor) と呼ばれるタンパク質が、高齢者の脳では非常に高レベルに発現していること、そして、軽度認知障害（しばしば認知症に先行する症状）がある人とアルツハイマー病患者のニューロンの核ではRESTの発現レベルが著しく低下していることを明らかにした。Luらはさらに、以前に神経精神病的評価を受けた人々の前頭前皮質の死後サンプル³を分析し、ニューロンの核でのRESTレベルと認知機能との間に正の相関が見られることを発見した。こうした知見を総合すると、認知機能低下とアルツハイマー病の予防には、加齢脳で

RESTタンパク質の発現レベルを維持することが重要と考えられるのである。

健康な人とアルツハイマー病患者の加齢脳に起こる変化については、これまで遺伝子発現に注目した研究が行われており^{4,6}、以下のような特徴が明らかにされている。一般に、健康な人でもアルツハイマー病患者でも、シナプス伝達（神経接合部でのシグナル伝達）、カルシウムシグナル伝達および抑制ニューロンの機能に関係する遺伝子はニューロンでの発現が低下している一方で、ストレス応答、DNA損傷応答、免疫応答、およびアポトーシス性細胞死に関連する遺伝子は、ニューロンでの発現が上昇していることが知られている。しかし、両者の間で重要な違いもある。例えば、アルツハイマー病のマウスモデルとアルツハイマー病患者の脳では、アルツハイマー病に関連する神経変性に特徴的に見られる神経毒性刺激によって、神経可塑性（神経の経路および接合の変化）に関係する遺伝子の発現が遮断されやすくなる⁷。

今回Luらは、さまざまな実験手法を駆使して、RESTの神経保護機能の低下がアルツハイマー病患者の脳におけるニューロンの脆弱性^{ぜいじやく}の原因になっていることを証明した。著者らは、健康な高齢者の脳のニューロンでは、核のRESTが、複数のアポトーシス促進遺伝子とアルツハイマー病の発症に関わる酵素をコードする遺伝子を標的としており、それらを抑制していることを見いだした。一方

で、アルツハイマー病に罹患^{りかん}した脳では、RESTによるそれらの抑制が失われており、結果として、それがニューロンの喪失と神経変性を引き起こす遺伝子群の誘導につながるということが分かったのだ（図1）。

さらに著者らは、RESTが欠失しているマウスでは、1カ月齢の段階ではニューロン喪失が見られないものの、8カ月齢になるとニューロン喪失が見られるようになったとも報告している。この知見と合致して、*spr-1*、*spr-3*、および*spr-4*（RESTと同じ先祖遺伝子から進化した遺伝子）に変異を持つ*Caenorhabditis elegans*（線虫の一種）は、酸化ストレスに対する感受性が高く、野生型の*C. elegans*よりも短命であることが分かった。つまり、RESTが仲介する転写抑制は、さまざまな状況において神経毒性ストレスに対する抵抗性をニューロンに付与しているのである。

Luらは、培養ヒトニューロンを酸化剤である過酸化水素で処理した後、その培養液の一部を未処理のニューロンの培養液に添加すると、RESTのメッセンジャーRNAの発現が明確に増加することを示した。このことから、ニューロンは酸化ストレスを受けると、可溶性のREST誘導因子を産生するようになることが示唆される。さらに著者らは、高齢者の前頭前皮質からの抽出物は*in vitro*で神経細胞でのRESTの発現を顕著に誘導するが、若年者の前頭前皮質からの抽出物ではこうした現象は見られないことも明らかにした。逆に、アルツハイマー

患者の皮質からの抽出物は、年齢のマッチした対照群のもの比べてREST誘導活性が低いことが分かった。

RESTは、Wnt/ β -カテニンシグナル伝達経路の標的である⁸。Luらは、Wntファミリーに属する2つのタンパク質Wnt-3aとWnt-7aによってRESTが誘導されること、そしてWnt受容体アンタゴニストがRESTの誘導を部分的に抑制することを示した。つまり、ストレスによってWntシグナル伝達が増強され、それによってRESTの発現が誘導される可能性が示唆されるのだ。ただ、Wntレベルが脳の特定位でだけで上昇してRESTに影響を及ぼすかについては今後はつきりさせる必要がある。というのも、Wntシグナル伝達は、海馬と前頭皮質では見られるものの、小脳では見られないことを著者らが示したからだ。また、観察されたWntシグナル伝達の変化がニューロンに由来するものなのか、脳内の他の細胞に由来するものなのかについても詳しく調べる必要があるだろう。

Luらはさらに、軽度のアルツハイマー病(AD1)患者でも重度のアルツハイマー病(AD2)患者でも、ニューロン核のRESTの喪失が、アポトーシス関連遺伝子とアルツハイマーの病理に関係する遺伝子の大幅な発現上昇に関連していることも示した。しかし、意外にも、RESTが標的とする別の遺伝子群(シナプス伝達などの神経接合部機能に関係する遺伝子群)は、初期のAD1患者では発現が上昇するが、AD2患者では発現が低下することが分かった。AD1患者でこうした遺伝子の発現が上昇しているのは、神経の恒常性を維持するための代償機構である可能性が高い。神経細胞の特定のサブタイプでの遺伝子発現をさらに詳しく分析すれば、今回観察された遺伝子発現パターンが、どのような経緯で起こるかを明確にする助けになるだろう。

また、著者らが得た知見から、AD1患者とAD2患者とでなぜ遺伝子発現プロフィールが異なるのか、という新たな疑問も生まれる。発現プロフィールが異

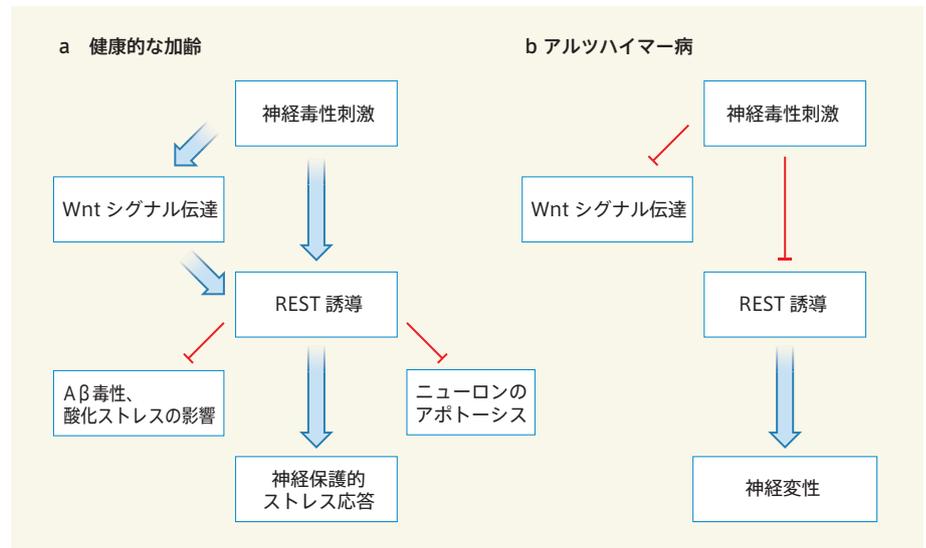


図1 健康な高齢者の脳とアルツハイマー病患者の脳では、RESTの活性化状態は異なっている。

- a 健康な高齢者の脳では、神経毒性刺激によってRESTタンパク質の発現が増加する。この作用は部分的にはWntシグナル伝達経路に依存している。RESTの誘導により神経保護的ストレス応答経路が活性化され、また、ニューロンのアポトーシス性細胞死、およびアミロイド β (A β)の蓄積と酸化ストレスの上昇による毒性の影響が抑えられる。
- b アルツハイマー病患者の脳では、Wntシグナル伝達とREST誘導の両方が抑制されて、神経変性につながる。

なる遺伝子群のクロマチン(DNAとタンパク質の複合体)の状況、そして若年者、高齢者、AD1患者またはAD2患者の脳において、そうした遺伝子の調節領域での他の転写因子の結合についてさらに詳しく調べることで、この疑問に対してさらに踏み込んだ洞察が得られるはずだ。

今回の研究では、若年者、高齢者、およびアルツハイマー病患者の集団を区別する脳内の分子マーカーが初めて詳細に調べられた点が特に興味深い。また、脳では、加齢に伴って特定のストレス応答プログラムが活性化される可能性が明らかになったことで、このプログラムを維持し続けられれば、神経変性を防げるのではないかという期待も持てる。実際、今回の研究で解析された100歳以上の健康な高齢者のサンプルは全て、一様にRESTのレベルが高かったのである。

では、脳のニューロン核のRESTの活性化を誘導すれば、アルツハイマー病などの変性疾患を予防できるのだろうか? Luらの研究結果を踏まえれば、高齢者でWntシグナル伝達を活性化することが

1つの戦略となるだろう。しかし、Wntシグナル伝達の活性化はがんの発生に関係すると考えられているため⁹、この戦略をとる場合には、脳に限定したWntの活性化が必要となるはずだ。その他の戦略としては、Wntとは別のREST活性化物質や、ニューロン核からのRESTの排除を防ぐ小分子を見つけることなどが挙げられる。加齢脳におけるRESTの活性化を支配する分子機構の詳細が明らかになれば、このような試みを成功に導くカギとなるだろう。

(翻訳: 古川奈々子)

Li-Huei Tsai と Ram Madabhushi は、マサチューセッツ工科大学(米国)の脳・認知科学科、ピコワー学習記憶研究所に所属。

1. Alzheimer's Association *Alzheimer's Dement.* **8**, 131-168 (2012).
2. Lu, T. et al. *Nature* **507**, 448-454 (2014).
3. Bennett, D. A. et al. *Neurology* **66**, 1837-1844 (2006).
4. Lu, T. et al. *Nature* **429**, 883-891 (2004).
5. Loerch, P. M. et al. *PLoS ONE* **3**, e3329 (2008).
6. Cooper-Knock, J. et al. *Nature Rev. Neurol.* **8**, 518-530 (2012).
7. Graff, J. et al. *Nature* **483**, 222-226 (2012).
8. Willert, J., Epping, M., Pollack, J. R., Brown, P. O. & Nusse, R. *BMC Dev. Biol.* **2**, 8 (2002).
9. Anastas, J. N. & Moon, R. T. *Nature Rev. Cancer* **13**, 11-26 (2013).

地球科学

マントルダイナミクスの謎を解くカギを発見

Missing link in mantle dynamics

GREG HIRTH 2014年3月6日号 Vol. 507 (42-43)

地球の上部マントルに最も多く含まれる鉱物であるカンラン石中に、
回位（ディスクリネーション）と呼ばれる、結晶格子の欠陥が見つかった。
これにより、数十年にわたって鉱物物理学者を悩ませてきた問題が解決されるかもしれない。

地球の上部マントルの粘度は、地震後の地震波や表面変形速度の減衰から、テクトニックプレートのダイナミクスやマントル対流に関係する全球規模の低速流動に至るまで、広範な地球科学的過程を左右する。この上部マントルの粘度は、主要構成鉱物であるカンラン石の物性に支配されると考えるのが論理的だろう。ちなみにカンラン石は、他の地球型惑星（火星、金星、水星）と月の上部マントルにも存在する。このたび、Patrick Cordier¹は、カンラン石の粒界（結晶粒子の境界面）における微細構造を解析する新たな手法を用いて、カンラン石中に「回位（ディスクリネーション）」と呼ばれる結晶の格子欠陥を発見し、*Nature* 2014年3月6日号51ページで報告した¹。回位の観察は、おそらく地質物質では初めてであり、今回の発見により、マントルダイナミクスを支配する過程の理解が進むと考えられる。

カンラン石の固体流動特性に関する実験的・理論的評価には、実に半世紀以上の月日が費やされてきた。中でも、材料科学の原理への深い関心から、カンラン石単結晶およびカンラン石集合体（カンラン岩）における格子欠陥（主に線状の格子欠陥である転位）の動きやすさとクリープ挙動（連続的応力下で起こる変形）の関係を理解しようとする取り組みに、重点が置かれている。

地球内部で実際に起きている変形の規

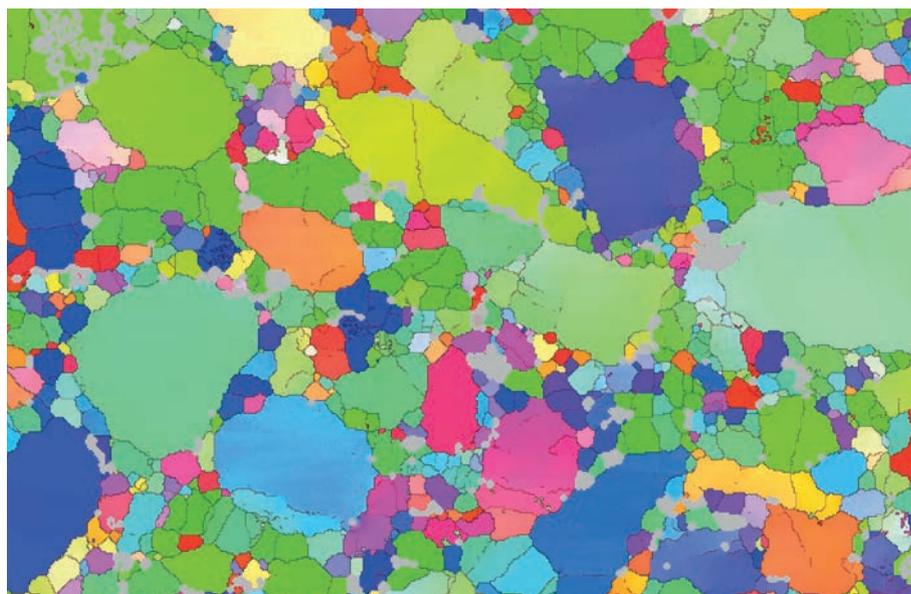


図1 カンラン石多結晶体の画像化

電子線後方散乱回折法を用いた解析により得られた、カンラン石多結晶体の断面画像。高応力により変形した結晶構造が確認できる。色の違いは、集合体を構成する結晶の配向性の違いを意味する。

模は極めて大きいため、実験室で得られた結果を実際のスケールに当てはめて考察するには、空間や時間、応力について何桁も外挿する必要がある。通常、データ的大幅な外挿では実測値との間に差異が生じやすいが、カンラン石研究においては、外挿に基づく予測と独立した地球物理学的観測の結果はよく一致しており、また、山地帯や捕獲岩（火山噴火に伴い地表に出てきた深部岩石）から採取したマントルサンプルの微細構造と、実験サンプルで観察される微細構造との間

には顕著な類似点が多いことから、外挿による検証は妥当に見える。しかしながら、こうした関係をそのままマントルダイナミクスに適用するのは適切ではない。多結晶集合体における応力とひずみ（変形）の関係は、塑性流動（降伏）が生じ始める応力状態を定めた「ミーゼスの降伏条件（von Mises criterion）」という基本原理に従うが、カンラン石についての実験結果はこれまで、この条件と相入れ難いものだったからだ。

ミーゼスの降伏条件では、多結晶集合

体における各結晶粒の均一な変形には、5つの独立したすべり系（欠陥が移動する結晶面と方向の組み合わせ）が必要とされる。ただし、結晶粒が不均一に変形する場合は、独立すべり系は4つでよい²。ところが、カンラン石の単結晶については、これまで実験室条件および自然条件で広範な研究が行われてきたにもかかわらず、妥当な応力状態下では、独立したすべり系が3つしか存在しないことが示唆されている。この矛盾を説明するため、次のような仮説が生まれた。それは、転位上昇という過程あるいは粒界すべりを経て鉱物成分の拡散によって調節される変形^{3,4}が存在し、これがミーゼスの降伏条件で必要とされる変形のうち、「欠落した」変形に相当するのではないかと、いうものだ。だが、カンラン石では、観測されている拡散速度が極端に遅いことや、粒界すべりが限られた範囲の粒径でしか観測されていないことから、この仮説は疑問視されてきた。そんな中、Cordierらは、このミーゼス問題を解くカギは「粒界の回位」にあるのではないかと考えた。「回位」という格子欠陥の概念が初めて

報告された⁵のは、100年以上も前のことだが、最近、顕微鏡学の進歩⁶や粒界の欠陥構造に関する理論の発展⁷により、その重要性が再認識されつつある。回位（および転位）は、円筒のひずみに関係する線状欠陥として視覚化できる。例えば、ねじれ回位は、円筒の縦軸方向に入った切り込みに垂直な軸を中心とした回転によって定義される。こうした線状欠陥付近に応力が集中すると、結晶の原子結合面の切断に必要とされる理論応力よりはるかに低い応力で結晶内変形が起こる。今回、Cordierらは、電子線後方散乱回折法（EBSD）と呼ばれる分解能の高い結晶解析手法を利用して、カンラン石中の粒界回位を確認した（図1）。

この回位仮説が、カンラン岩におけるミーゼス問題の解決にどの程度有効かについては、まだ多くの疑問が残されている。例えば、①カンラン岩の粒界回位の密度と移動度は、変形の過程で、また熱力学的条件の変化によりどのように変わっていくのか、②カンラン石における回位のダイナミクスと異方性（方向依存性）弾性はどのような関係にあるのか、

③粒界回位は粒界すべりにどのように関与するのか、④多結晶変形モデルに回位を含めることで、高度に変形したカンラン岩における格子定向配列の発達に関する問題を解決できるのか、などである。地震波による地球のマントル構造の調査は、地球内部の対流運動を探る現時点で最良の観測手法だが、その解釈で非常に重要となる格子定向配列の問題が解決すれば、マントルダイナミクスの理解は大きく発展するだろう。こうした疑問についてのさらなる研究から、地球型惑星の内部の粘度に関する知見や、さまざまな地球物理学的観測結果の解釈に関する知見が得られるものと期待される。 ■

（翻訳：藤野正美）

Greg Hirth はブラウン大学（米国ロードアイランド州プロビデンス）に所属。

1. Cordier, P. et al. *Nature* **507**, 51-56 (2014).
2. Hutchinson, J. W. *Met. Trans. A* **8**, 1465-1469 (1977).
3. Hirth, G. & Kohlstedt, D. L. *J. Geophys. Res.* **100**, 15441-15449 (1995).
4. Hansen, L. N., Zimmerman, M. E. & Kohlstedt, D. L. *J. Geophys. Res.* **116**, B08201 (2011).
5. Volterra, V. *Ann. Sci. Ecole Norm. Sup.* **24**, 401-517 (1907).
6. Murayama, M., Howe, J. M., Hidaka, H. & Takaki, S. *Science* **295**, 2433-2435 (2002).
7. Hirth, J. P., Pond, R. C. & Lothe, J. *Acta Mater.* **54**, 4237-4245 (2006).

RESEARCH HIGHLIGHT

植物にナノチューブを埋め込むと 光合成が活性化

Nanotubes rev up photosynthesis

2014年3月20日号 Vol. 507 (276)

カーボンナノチューブを植物の葉に浸透させると、植物の光合成を活性化させられることが分かった。また、植物を「化学センサー」に仕立てられることも示された。

マサチューセッツ工科大学（米国ケンブリッジ）の Michael Strano らは、近赤外顕微鏡を利用して、シロイヌナズナ植物体の葉（写真）および葉緑体抽出物中の単層カーボンナノチューブ（SWNT）を追跡したところ、ナノチューブは葉緑体の外包膜に徐々に取り込まれていくことを見いだした。その葉緑体抽出物の光合成活性を調べたところ、カーボンナノチューブを取り込んでいない葉緑体に比べ3倍に高まっていることが分かった。半導性のカーボンナノチューブ SWNT により、葉緑体の電



BRYCE VICKMARK

子伝達が増強され光合成活性が高まったと考えられる。

研究チームはさらに、汚染物質である一酸化窒素の存在下で発光を停止するように設計した蛍光カーボンナノチューブを取り込んだ葉では、一酸化窒素への曝露で蛍光を発しなくなることでも確かめた。研究チームによれば、農薬など他の化学物質の検出も可能だろうという。 *Nature Mater.* <http://doi.org/rxc> (2014)

（翻訳：小林盛方）

研究データを共有する際の礼儀作法

Share alike

2014年3月13日号 Vol. 507 (140)

研究データの共有を促進するためには、データ提供者に対する「礼儀」の標準化が必要だ。

登山経験者なら、ようやく頂上にたどり着いたと思ったら、その先に本当の頂上が見えてガックリしたことがあるだろう。オープンアクセスという方法で研究成果を発表しようとしている科学者も似た経験があるのではないだろうか。研究論文を公開し共有するという大目的を達成した後、オープンデータ、つまり研究データの一般公開というさらなる高みと向かい合わねばならないからだ。

研究データのオンラインでの一般公開は、多くの研究分野では研究論文のオープンアクセス化のもう一段上の話である。ただ、生物学者は日常的に、DNA塩基配列データを公開リポジトリ（例えば、GenBank）に登録して、科学者全員のためのコモンズ（共有地）を作り出している。研究テーマ別のリポジトリは今や600以上存在し、それぞれコミュニティの基準に従って運営されている。

それでも、Public Library of Science (PLOS) が2014年3月に発表したデータ共有強化の方針に対する反応からは、オープンアクセスを熱烈に支持する研究者ですら「完全なオープンデータ」に躊躇していることが見て取れる。PLOSの新方針は、論文を投稿する著者は、論文の全ての基礎データを発表時にオンラインで公開しなければならない（ただし、守秘義務のある臨床試験参加者の個人情報などは除く）というものだ（go.nature.com/rd27aa）。こうした義務は *Molecular Ecology* などでは何年も前に定められているにもかかわらず、PLOSの新方針によって激しい議論が巻き起り、オンラインでのデータ共有の実践と倫理に関する重要

な未解決論点が浮き彫りになった。

数年前に実施された調査では、研究データをオンライン投稿しない理由として、科学者は時間と資金の不足や技術上の障害を挙げた (C. Tenopir *et al.* *PLoS ONE* 6, e21101; 2011)。データ作成に時間がかかるのは今も変わらないことだが、それ以外の言い訳は通用しなくなってきている。現在、汎用のデータ保管サイト（例えば Dryad や figshare）は安価な料金あるいは無料で利用でき、あらゆる種類のデータセットに対応している。一方、データジャーナルは、従来の方法を好む人々にも受け入れられつつある。そして他の研究者のデータセットを引用する際の基準も登場した (*Nature* 2013年8月8日号243～245ページ参照)。

だが、克服が難しいものもある。データ作成者の心に渦巻く「データ所有者としての感情」と「出し抜かれることへの恐怖」だ。今後10年は安泰と考えていた作成者にとって、別の研究者がオンラインでデータを即座に入手できるようになれば、苦労が水の泡となるかもしれないわけだ。とりわけ、キャリアの浅い研究者、それに小規模な生態学や環境科学の研究所でユニークなデータセットを用いて研究を行う者にとって死活問題に直結する。

こうした恐怖の背景には、「自分のデータが再利用されても、自分の名はクレジット表記されないのではないか」という懸念がある。さらに、リサーチ・アドミニストレーター（企業や機関で資金獲得のための研究戦略立案を担う役職）たちは、研究論文の著者に大きな意味を見いだす。よって、著者ではない研究者の

粒粒辛苦のデータセットに大きく依存し、その研究者から論文発表の機会を奪ってしまったかもしれない論文が発表された場合、たとえその研究者が引用されていたとしても、彼らには評価されない可能性が非常に高い。

これらの問題に対処するには、それぞれのコミュニティで、データ共有に関わる倫理の問題を議論し、その際の礼儀作法について合意を形成することが必要だ。例えば、ある研究者が別の研究者のデータに依存する場合には、データ提供者を共著者として招聘することを標準的な慣行にするという考えがある。生態学者の C. Duke と J. Porter は、そうした招聘を決定する際のガイドラインを *BioScience* 誌上で提案した。彼らはそこで、①新たに実施された解析にとって提供者のデータが不可欠であること、②データがユニークあるいは特に新規なこと、③提供者が研究論文の草稿と最終版の承認を通じて論文原稿の作成にしっかり参加していること、などを挙げた。また、*PLoS Biology* 誌上では生態学者 D. Roche が研究者に対し、既存データを再利用していることを開示し、データの生成者と再利用者とのコミュニケーションを改善することを呼びかけた。

現在 *Nature* は、コミュニティに組織化されたデータリポジトリが存在する場合は、そこにデータを登録することを義務付けている（そうでない場合は、推奨している）。世界最高峰を極めるには、適切な安全対策と、最終目的地までの明確な地図を用意することが必要なのだ。■

（翻訳：菊川要、要約：編集部）



Volume 508
Number 7494
2014年4月3日号

悪いやつ同士の協力：サブクローンたちの共謀が Wnt によって生じる乳がんの増殖を維持する

MALIGN COOPERATION: Subclone collusion maintains growth in Wnt-initiated mammary cancer

表紙は、宿主に移植したドナーマウス由来の基底細胞様乳房腫瘍細胞（赤色）である。この細胞は、基底細胞系列マーカー（緑色）を発現し、宿主由来の上皮細胞と混在している。今回、Wnt シグナルにより生じる乳がんマウスモデルで、腫瘍の一部がニクローン性であること、つまり、それぞれ異なる遺伝的変異を持つ基底性細胞クローンおよび管腔性細胞クローンからなることが明らかにされた。腫瘍の増殖は、それぞれのクローンの協調によって維持されており、管腔細胞が産生する Wnt 分泌に依存していた。Wnt 産生を阻害したところ、基底性細胞クローンは、他の Wnt 産生細胞を誘引して腫瘍増殖を復活させた。一方で、他の Wnt 供給源がない場合には、基底性細胞クローンは、管腔性細胞クローンとの協調を回復するか、もしくは Wnt 経路を活性化する別の変異を獲得するような戦略をとるようだ。今回の知見から、不均質な腫瘍での複雑な細胞間相互作用が治療の転帰に影響を与える仕組みが明らかになった。

以外の試料では見られなくなった。一般に、マイクロ RNA の役割は、発生期に翻訳抑制調節から mRNA 分解調節へと変化することが知られており、今回得られた結果は、この変化の説明になると考えられる。なお、ポリ(A)尾部の長さを、単一 mRNA レベルの分解能で測定した今回の技術は今後、この種の翻訳制御に関する重要な情報をもたらすだろう。

光物性：高エネルギー光子に注目

Focusing on high-energy photons

軟γ線から硬X線の高エネルギー領域における光子のコヒーレントな操作は、さまざまな基礎的応用や実用的応用で求められているが、そうした操作の実現に利用できる手段はまだ少ない。今回 F. Vagizov らは、単一のγ光子の波形をコヒーレントに制御するスキームを考案し、それが実行可能であることを示した。量子通信や情報処理において、光学光子ではなく単一γ光子を利用できる可能性が出てきた。

細胞：ヒト繊維芽細胞から作製された肝細胞

Liver cells from human fibroblasts

ヒト胚性および誘導多能性幹 (iPS) 細胞からの肝臓細胞の作製は、すでに成功が報告されている。しかし、移植細胞が増殖しないという障害があり、こうした幹細胞からの肝臓組織の再生は失敗に終わってきた。今回 H. Willenbring らは、新しい戦略により、ヒト繊維芽細胞を成熟幹細胞に変換し、マウス肝臓を再生することに成功した。この戦略とは、ヒト繊維芽細胞の誘導万能性 (pluripotent) 状態への再プログラム化を中断させ、分化能が限定された誘導多能性 (multipotent) 前駆細胞 (iMPC) 状態を作り出すというものだ。著者らは、iMPC から、内胚葉前駆細胞 (iMPC-EPC) を得て、移植後も成熟して増殖する代理肝細胞を作製した。この研究は、*in vitro* で作製されたヒト肝細胞によるマウス肝臓の再生が可能であることを実証しており、この系がヒト肝疾患研究の自家治療モデルとして有望であることを示している。

免疫：ビタミン A は仔の免疫に必要とされる

Vitamin A needed for offspring immunity

ビタミン A 含有量が異なる食餌を与えた妊娠マウスの比較から、発生期に胎仔が自然免疫を確立する際に、母親由来のビタミン A 代謝産物、特にレチノイン酸が重要であることが明らかになった。ビタミン A は、胎児期に起こる二次リンパ器官の形成に必要とされ、母体のビタミン A 摂取レベルが、胎仔が成体になってからの免疫能力に影響を及ぼすことが示された。

血管生物学：神経活動に応じた血流量の変化

Blood flow response to neural activity

脳の血流動態が神経活動と関連することは以前から知られており、これは BOLD (血中酸素濃度依存性) 画像化法の基盤となっている。しかし、脳の血流量変化をもたらす機構は正確には分かっていない。今回、ニューロンの活動が毛細血管の周皮細胞の過分極を引き起こし、これ

によって細胞が弛緩して毛細血管が拡張することが明らかにされた。毛細血管の拡張は、神経活動に関連する血流量増加の 84% を担っていた。つまり、脳虚血時で周皮細胞が死んで不可逆的な閉塞が起これば、血液脳関門が傷害され、脳損傷が悪化する可能性がある。今回の研究は、周皮細胞が脳血流量の主要な調節因子、かつ、BOLD 画像化シグナルの発動因子であることを示唆している。

分子生物学：ポリ(A)尾部と翻訳制御

Poly(A) tails and translational control

真核生物のメッセンジャー RNA (mRNA) の大半は、3' 非翻訳領域の下流に、翻訳の鑄型とならないポリ(A)尾部を持つ。この尾部は、mRNA の安定化や、mRNA の細胞質への輸送の促進に関係している。今回、酵母、植物、脊椎動物および哺乳類由来の数百万個の RNA の塩基配列が解読され、ポリ(A)尾部の長さが比較検討された。カエルとゼブラフィッシュの胚では、尾部の長さが翻訳効率と関連していたが、こうした関連は初期発生期 (原腸形成期) に減少し、胚



Volume 508
Number 7495
2014年4月10日号

命に関わる接続のアトラス : マウス脳の 3D 配線図

VITAL CONNECTIONS: A 3D wiring diagram for the mouse brain

今回 H. Zeng らは、軸索投射の細胞種特異的追跡に基づきマウスの脳全体にわたる中規模のコネクトームを初めて明らかにした。表紙は、21 の皮質領域からの軸索投射パターンをそれぞれ異なる色で表したもので、皮質全体をサンプリングする目的で行われた 21 のマッピング実験から得られたデータを Brain Explorer プログラムにより三次元化したもの。線虫では完全な神経系の配線図がすでに得られており、以前から利用可能だったが、大型動物での神経接続に関するデータは不完全だった。今回得られた新しい三次元のアレン・マウス脳接続アトラスは全脳での接続マトリックスであるため、今後脳の各領域が連絡し合う仕組みについての手掛かりを提供してくれるはずだ。今回のプロジェクトを介して得られたデータは、ヒトでの神経ネットワーク研究にも役立つ。

がん : MTH1 は Ras に関連するがん治療標的である

MTH1 is Ras-linked target for cancer therapy

Ras 遺伝子の変異は、がんの予後不良と関連する。MTH1 は、損傷した塩基の DNA への取り込み防止に関わっているタンパク質で、その過剰発現は Ras が誘導する老化を阻害することが知られている。今回 T. Helleday らは、損傷デオキシヌクレオチド (dNTP) ががんを促進する仕組みを解明する研究から、MTH1 活性が形質転換細胞の生存に必須なことを明らかにした。また、MTH1 の低分子阻害剤として TH287 と TH588 の 2 つを見つけた。これらの阻害剤存在下では、がん細胞だけが損傷した dNTP を取り込み、細胞毒性が生じた。さらに、マウスの異種移植がんモデルでは、有益な応答が誘導された。一方、G. Superti-Furga らは、Ras 依存性がんに対する治療薬 SCH51344 の標的の探索から、この化合物が MTH1 を不活性化することを見いだした。Furga らはさらに、(S)-クリゾチニブが MTH1 を強力に阻害すること、大腸がんの動物モデルでは (S)-クリゾチニブ投与により腫瘍増殖が抑制されることを示した。

構造生物学 : 細菌の集光性複合体の構造

Structure of a bacterial light-harvesting complex

光合成生物は、太陽光エネルギーを細胞が利用できる形へと変換する。三木邦夫 (京都大学) らは今回、細菌の完全な集光性アンテナ-反応中心 (LH1-RC) 複合体のほぼ原子レベルの構造を初めて解いた。LH1-RC 複合体には、Ca²⁺ などのさまざまな補因子が結合していることが分かった。また、LH1 サブユニットは反応中心を取り囲む環を形成しており、補因子であるバクテリオクロフィルとスピリロキサンチンは環の内部に位置すること、Ca²⁺ は LH1 のペリプラズム側に位置することが分かった。こうした構造から、アンテナ色素から反応中心へとエネルギーが高い効率で移動する仕組みが説明付けられ、閉じた LH1 障壁をコビキノンが横断する方法も示唆された。

宇宙 : 小惑星表面は熱サイクルによって形作られる

Heat cycles shape asteroidal surfaces

小惑星の表面は、レゴリスと呼ばれる層に覆われている。一般的にレゴリスの大部分は、微小隕石衝突で作られた岩屑とされる。しかし、この考え方には疑問もある。微小隕石衝突では、その衝撃が大

きいため、岩屑の多くは小惑星表面に降り積もらず遠くに飛び去ると考えられるからだ。今回 M. Delbo らは、レゴリスは熱疲労によって形成された可能性が高いことを実証した。著者らは、マーチソン隕石とサハラ 97210 隕石のセンチメートルサイズの試料を連続的な熱サイクルにさらし、こうした岩石の破壊が、微小隕石衝突による場合よりも、温度の日変化で生じる熱破砕によって速やかに起こることを示したのである。

地球 : 大陸成長の新しいモデル

New models for continental growth

沈み込み帯は、1 つのプレートがもう 1 つのプレートの下に潜り込んでいる場所である。この場所は、浮力のある外来地殻を取り込もうとするとときに無理に詰め込まれた状態になる。今回 L. Moresi らが、大陸成長に関する新しい数値モデルを報告した。このモデルにより、初期の衝突状態からプレート境界が不安定な期間を経て安定した収束境界を再構築するまでの全過程を扱うことができる。さらに、造山帯の大きな曲率が発達する過程だけでなく、背弧地域がテクトニクスのにはみ出る機構も明らかになった。

医学 : 鳥インフルエンザウイルスの進化史

The history of avian influenza virus

インフルエンザウイルスなどの RNA ウイルスの出現の要因はよく分かっていない。今回、M. Worobey らは、鳥インフルエンザウイルスの進化を追跡する新しいモデルを考案した。このモデルには、宿主系統ごとに、独立のウイルス分子進化速度が組み込まれている。系統ゲノム解析によって、全ゲノム領域にわたる進化史が明らかになり、ウマ H7N7 系統が鳥、ヒト、ブタ由来株およびウマ H3N8 系統の姉妹分岐群で、これらの株との共通祖先が 19 世紀に存在したことが分かった。その後、西半球の鳥インフルエンザウイルス系統が生じ、この系統のゲノム領域の大部分が 1918 年のパンデミックウイルスに寄与し、またそれとは独立に 1963 年にウマ間で大流行した H3N8 系統にも寄与したことが分かった。



Volume 508
Number 7496
2014年4月17日号

影の外側：日食を題材とする芸術の600年を見る

OUT OF THE SHADOWS: Six centuries of solar eclipse art

表紙は、Howard Russell Butler (1856 ~ 1934年) による『Solar Eclipse, 1932』である。2014年には日食が2回あり、1回目は4月29日に起こる。その日食は、月の影の大部分が地球から完全に外れる非常に珍しいタイプの金環日食である。今回もたくさんの写真がTwitterやInstagramにアップロードされるだろうが、そうした写真は、写真がない時代の芸術家の作品と同じように、日食のインパクトを伝えるものとなるだろう。今週号ではJ. PasachoffとR. Olsonが、ルネサンス期から20世紀までの太陽を題材とする芸術を概観し、H. R. Butlerを日食絵画の世界に輝く「スター」と讃えている。

有機化学：エナンチオ選択的第四級立体中心の合成

Synthesis of enantioselective quaternary stereocentres

第四級立体中心とは、4つの異なる炭素置換基と結合した炭素原子のことで、多くの天然物や医薬品に共通する構造モチーフである。しかし、第四級立体中心を持つ化合物をエナンチオ選択的に有機合成することは非常に難しい。今回、触媒を用いるエナンチオ選択的な分子間ヘック型反応が報告された。この反応では、第四級全炭素置換β-, γ-, δ-, ε-, ζ-アリアルカルボニル化合物のいずれかを直接得ることができる。この方法により、エナンチオリッチな第四級立体中心を持つさまざまな構成要素の合成が可能になる。

遺伝学：ダウン症候群の遺伝学的全体像

The genetic landscape of Down's syndrome

ダウン症候群は遺伝子発現の乱れによって起こると考えられており、さまざま表現型の分子機構の理解には、ダウン症候群に典型的な21トリソミーを持つ細胞・組織のトランスクリプトームの差異を明らかにする必要がある。今回、21トリソミーに不一致が見られる一卵性双生児において胎児細胞のトランスクリプトームが解析された結果、双生児間で差異のある遺伝子発現は、全染色体にわたってドメインの形で存在することが明

らかになった。こうした遺伝子発現調節異常ドメインは、ダウン症候群マウスモデルで保存されており、ラミナ関連ドメインや複製ドメインと相関していた。なお、トリソミー細胞では、ゲノム全体のトポロジーは変化していないものの、トランスクリプトーム全体に影響を及ぼすクロマチン環境に変化があることが示された。

神経科学：精密な運動を制御する脳幹の回路

Brainstem circuits controlling precision movement

今回、到達などの運動を制御する脳-脊髄間回路の構成と機能に関する2つの論文が報告された。T. Jessellらは、マウスを用い、哺乳類で細かい前肢運動に関わるとされる一群の脊髄介在ニューロンについて調べた。それらのニューロンの上行枝を光遺伝学的に活動させると、小脳回路の活動が強化され、到達運動にも障害が生じたことから、脊髄介在ニューロンは、到達運動の際に運動出力を素早く更新する内部コピー経路の一部であり、脊髄運動指令と内部コピーシグナルの両方の伝達に適した解剖学的神経支配を持つことが示唆される。一方、S. Arberらは、ウイルスを用いた追跡法と遺伝学的手法を用い、肢運動を調節する運動ニューロンに投射するマウス脳幹のさまざまなニューロンの性質を調べた。その結果、延髄網様体腹側部 (MdV)

と呼ばれる領域が、前肢の運動制御のために機能的に特化していることが明らかになった。MdV領域のニューロンは、運動課題遂行時に前肢運動ニューロンの活動を増強させ、また、MdV領域のニューロンを不活性化すると、細かい運動ができなくなった。

地球化学：火星の硫黄化学

Martian sulphur chemistry

火星表面に働く地表面過程と地殻物質のマグマ同化については明らかになっていないことが多い。硫黄化学は、こうした疑問の解決に役立つと考えられる。今回、40個の火星隕石を新しい硫黄同位体分析法により分析した結果、大気硫黄化学、とりわけ隕石の硫化物や硫酸塩内に保存された光化学過程が、地球上のものとは大きく異なることが示唆された。また、火星マグマへの硫黄同化は、火星史の大部分を通じて広く生じていたことが示唆された。従って、硫黄の同位体分析学は、他の同位体系と微量元素の特性に関するデータと共に用いることで、火星の地質学的歴史の再構成に多に役立つと考えられる。

材料：SnSe結晶の優れた熱電性能

Impressive thermoelectric performance from SnSe crystals

熱電材料は、廃熱を電気エネルギーに変換する実用的な手段として有望だが、既存材料のエネルギー変換効率は低い傾向にある。材料の熱電効率向上に対する主な障害は、電気伝導率と熱伝導率に一般的な相互依存性に起因する。高い熱電効率は、高い電気伝導率と低い熱伝導率を必要とし、この組み合わせを実現可能にすると考えられる方法の1つが、ナノ構造化である。今回L. Zhaoらは、高い電気伝導率と低い熱伝導率を併せ持つ単純な層状結晶材料セレン化スズ (SnSe) について報告した。著者らは、SnSeの高い熱電性能の要因と考えられる結合構造の特徴を特定し、こうした特徴が高い熱電性能を持ち得る別の材料候補を発見するのに役立つ可能性があることを示している。



Volume 508
Number 7497
2014年4月24日号



Y染色体の存在理由：哺乳類Y染色体の進化と多数の機能

REASONS FOR Y: The evolution and multiple functions of the mammalian Y chromosome

哺乳類のY染色体は性決定と雄の生殖能力に関わることが知られている。しかし、Y染色体は反復配列を含むことが多く、ゲノムの他の部分よりも再構成が難しかった。H. Kaessmannらはこの問題に対処するために、雄特異的なRNA/ゲノム塩基配列解読データに基づく新たな転写産物アセンブリー技術を開発した。この方法を使って、哺乳類系列を代表する主要な15種でY染色体の進化について調べた結果、性染色体について、互いに独立した起源が哺乳類で2つ、鳥類で1つ存在することが示された。KaessmannらのY/W遺伝子レパートリーの解析から、空間的・時間的発現変化の結果として性決定に関して新規な機能を進化させたY遺伝子はいくつか存在するが、Y遺伝子のほとんどは、少なくとも初期には、遺伝子量の制約が生じた後に、そのままの状態で存続した可能性が示唆された。一方D. Bellottらは、有胎盤哺乳類7種と有袋類1種に由来するX-Y遺伝子対のゲノム塩基配列の包括的な比較解析を行い、Y染色体の進化を再構築した。Bellottらは、Y染色体の進化は、全身にわたって遺伝子発現を調節している相同なX-Y遺伝子対の元来の遺伝子量を維持するために、ヒトY染色体の遺伝子含量を選択により簡素化したと結論した。また、こうした遺伝子によって雄の生存^{りかん}に不可欠なものとなった経緯から、Y染色体は健康時と罹患時の性差に関係すると彼らは考えている。

細胞：骨髄ニッチの形成

Bone marrow niche development

骨髄の造血幹細胞ニッチの形成の分子基盤は明らかになっていない。今回、長澤^{ながさわ}丘^{たかし}司（京都大学）らは、転写因子Foxc1が、CXCL12が豊富なCAR (CXCL12-abundant reticular) 細胞に選択的に発現していることを明らかにした。CAR細胞は、*in vivo*での造血幹・前駆細胞(HSPC)の維持に不可欠である。胚発生中にCAR細胞でFoxc1を欠失させると、骨髄の脂肪細胞数の増加とHSPCの減少が起こることが分かった。著者らは、Foxc1が造血ニッチのCAR細胞の主要な調節因子だと結論している。

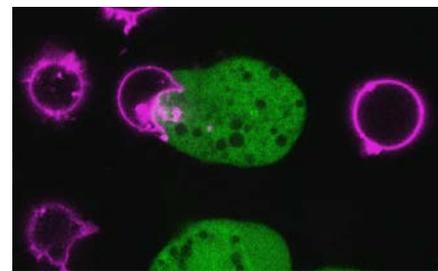
微生物学：赤痢アメーバは腸を食いちぎる

Entamoeba take a bite of intestine

赤痢アメーバ (*Entamoeba histolytica*) は、小児に致命的な下痢症を引き起

こし、特に途上国では問題となっている。*histolytica* は、宿主の組織を破壊する (histo = 組織, lysis = 溶解) ことに由来するが、この組織破壊作用の基盤となる仕組みは解明されていない。今回K. Ralstonらは、赤痢アメーバが、腸管上皮細胞を少しずつ食いちぎって破片を取り込むこと、それにより上皮細胞が死ぬことを明らかにした。この組織破壊過程は、免疫細胞間で見られるトロゴサイトーシス (細胞膜断片が抗原提示細胞からリンパ球に送られる過程) に似ている。赤痢アメーバが上皮細胞を殺すには食いちぎった細胞片を取り込むことが必要で、この機構は組織培養でも、腸管移植片への侵入の際にも作動していた。著者らは、トロゴサイトーシスを介した細胞間での膜断片受け渡しは、これまで考えられていたよりも進化的起源が古く、かつ広範に存在していたと推測している。また今

回の知見は、アメーバのトロゴサイトーシスが、アメーバ症に対する治療薬の新規標的になる可能性を示している。



ヒトT細胞性白血病由来株 Jurkat 細胞 (ピンク) に食い付く赤痢アメーバ (緑)。

生殖生物学：卵で見つかった「受精」タンパク質の Juno

'Conception protein' Juno identified in egg

精子と卵^{らん}が互いを特異的に認識する仕組みはよく分かっていない。2005年に、雄の受精能力に必要とされ、精子の細胞表面に存在しているタンパク質 Izumo が見つかった。しかし、Izumo のパートナーとなる、卵に存在する受容体は見つかっていなかった。今回 G. Wright らは、卵で Izumo に結合する受容体を突き止め、Juno と命名した。Juno を欠く雌マウスは不妊で、Juno を欠失した卵は正常な精子と融合しなかった。また著者らは、この相互作用が哺乳類で保存されていることを明らかにした。今回の発見は、不妊の新しい治療法や避妊薬の開発に新たな機会をもたらす可能性がある。

||||||| ネイチャーからのご案内 |||||

nature video

Web: www.youtube.com/NatureVideoChannel

モバイル:



携帯電話で Nature Video チャンネルの科学関連動画を見ることができます。(一部の機種を除く)

nature podcast

Web: www.nature.com/nature/podcast

モバイル:



Nature に掲載された研究成果をポッドキャストでチェックできます。(英語; iPhone™のみ対応)



HIGHLIGHT

小児性脳腫瘍に関連する遺伝子変異

子どもの命を奪う小児脳腫瘍に関連する遺伝的変異について報告する4編の論文が発表された。これらの研究で得られた知見は、ある種の小児脳腫瘍の原因解明に役立つ可能性がある。子どものがん関連死の主たる原因は脳腫瘍である。C. Hawkinsらは、小児脳腫瘍の一種であるびまん性内性橋髄腫 (DIPG) 検体の20%にACVR1遺伝子の変異があることを見つけた。一方、S. Bakerらは、DIPG検体の32%でACVR1遺伝子の変異を見つつけ、C. Jonesらは、DIPG検体の21%でACVR1遺伝子の変異を見つけた。現在のところ、DIPGに有効な治療法はない。これらのACVR1遺伝子の変異ががん検体から見つかったのは今回が初めてだが、これまでは、遺伝性筋疾患の一種である進行性骨化性線維形成異常症との関連が明らかになっていた。さらに、N. Jandoloらの研究では、別の小児脳腫瘍である高悪性度星状細胞腫の検体でACVR1遺伝子の変異が見つかった。



NEWS & VIEWS

MDA5と自己免疫疾患

細胞質の二本鎖RNAセンサーMDA5をコードするIFIH1の機能獲得性変異が、I型インターフェロン応答の亢進を引き起こすことが示された。このような変異を持つ人は、アICALディ・ゴーシェ症候群や全身性エリテマトーデスを含む自己免疫疾患と同様の表現型を示す。

J. J. Miner & M. S. Diamond

TDP2は脳を健康に保つ

遺伝性ヒトDNA修復異常症候群は顕著な神経機能障害を伴うことが多いが、通常、原因となるDNA損傷が知られていない。今回、トポイソメラーゼIIの活性の異常によって誘導されるDNA切断を防ぐことにより、神経系の保護に重要

な役割を担っているホスホジエステラーゼTDP2の働きが示された。

P. J. McKinnon



HIGHLIGHT

非侵襲性の腫瘍量スクリーニング

患者の腫瘍量を定量するための非侵襲性のバイオマーカーである循環血中の腫瘍DNA(ctDNA)を測定する非常に高感度の方法が開発された。この方法は既存の技術よりも安価で感度が高く、また頻発する変異に関するデータが知られている腫瘍のさまざまな遺伝子型のもを発症している患者にも適用できるため、非常に役に立つと考えられる。M. Diehnらは、400人を超える患者のデータを使って、肺がんで頻発する変異を網羅する塩基配列解読法を開発した。この方法によって、ステージII以上に進行したがんを持つ別の患者群由来の試料の全てで、またステージIの患者由来の試料の半数で、高感度でctDNAが検出された。測定されたctDNA量は治療過程での腫瘍量に比例しており、治療後に残存腫瘍のある患者を突き止めることも可能で、治療応答性についてはX線法よりも良い結果が得られることが分かった。この方法は、がんのスクリーニングに加えて、局所的に進行した腫瘍や転移性腫瘍を生検を行わずに見つけ出すことができるため、医療機関でがんの個別化治療に使えようと考えられる。



NEWS & VIEWS

PGE₂をアルブミンに結合させて肝硬変での免疫抑制を緩和する

急性非代償性肝硬変患者では自然免疫系の機能が抑制されていて、そのためにこうした患者は細菌感染症に罹患しやすい。新しい研究によって、免疫抑制性プロスタグランジンPGE₂の常在型マクロファージや循環血中の単球による合成増加と、肝臓でのヒト血清アルブミン(HSA)合成障害が、肝硬変で見られる免疫抑制

の主な原因であることが明らかになった。これらのデータは、急性非代償性肝硬変治療の新しい方向性を示唆している。

V. Arroyo & R. Moreau

新生児、抗生物質、それにマイクロバイオーム

母親の子宮を離れた新生児の体には、すぐに共生細菌が定着する。新生児の腸内のこのような微生物は循環中の好中球数の増加を促し、こうした好中球が感染症から体を守っていることが新たな研究で明らかになった。周産期の抗生物質投与によって新生児の腸内微生物相が変化すると、好中球の増加が障害されて、新生児が有害細菌による攻撃を受けやすい状態になる可能性がある。

A. Thanabalasuriah & P. Kuberski

MMP-12はプロテアーゼと転写因子の両方となってウイルスと闘う

マトリックスメタロプロテイナーゼ12(MMP-12)がこれまで知られていなかった抗ウイルス能力を持つことが明らかになり、マトリックス再構成から宿主防御に至る、この酵素の幅広いレパートリーがさらに拡大することになった。D. J. Marchantらは、ウイルス感染後にマクロファージがMMP-12を分泌することを明らかにした。このMMP-12は、1kDaの転写因子としてインターフェロンα(INF-α)分泌を誘導し、もっと後には細胞外のINF-αを分解することで炎症を消散させるという2つの働きをして、抗ウイルス免疫を調節している。

N. G. Dandachi & S. D. Shapiro

脳が代謝制御に果たす新しい役割

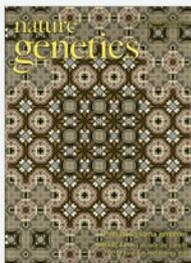
全身的栄養恒常性の中枢神経系(CNS)による制御は代謝調節の極めて重要な経路の1つだが、ほとんど解明されていない。新しい研究で、視床下部のRIP(Rat Insulin Promoter)発現ニューロンは、脾臓の迷走神経支配が介在する抗炎症作用によって、正常食と高脂肪食に対する末梢の代謝応答を調節していることが明らかになった。

J. B. C. Carvalheira et al.

掲載論文一覧

BRIEF COMMUNICATIONS

- 卵巣小細胞がん：卵巣小細胞がんにおける SMARCA4 変異の頻発
- 卵巣小細胞がん：高カルシウム血症を示す卵巣小細胞がんは SMARCA4 の生殖細胞系列および体細胞レベルの不活性化変異を頻発



ARTICLES

- 末梢血と eQTL：末梢血における遺伝子発現についての遺伝力ならびにゲノム特性解析

LETTERS

- 卵巣小細胞がん：SMARCA4 の生殖細胞系列および体細胞レベルの変異は卵巣小細胞がんの高カルシウム血症型に特徴的
- 神経膠腫：びまん性内在性橋膠腫と小児非脳幹性高悪性度神経膠腫のゲノム基盤
- 神経膠腫：びまん性内在性橋膠腫のゲノム解析から、3 種類の分子サブグループと ACVR1 の反復性活性化変異が明らかになった
- 神経膠腫：びまん性内在性橋膠腫において頻発する ACVR1 の活性化変異
- 星状細胞腫：小児正中高悪性度星状細胞腫における ACVR1 に頻発する体細胞変異
- 食道扁平上皮がん：食道扁平上皮がんのゲノムおよび分子的特徴付け
- 骨腫瘍：軟骨粘液繊維腫では遺伝子融合およびプロモータースワッピングによって GRM1 が活性化されている
- 黒色腫：POT1 の機能喪失型バリエントは家族性黒色腫の素因となる
- 黒色腫：POT1 のまれなミスセンスバリエントによって家族性皮膚悪性黒色腫の発症リスクが上昇する
- 乳がん：乳がんにおける APOBEC3A および APOBEC3B の生殖細胞系列コピー数多型と APOBEC 関連推定変異荷重との関係
- 肥満：唾液アミラーゼ遺伝子の低コピー数は肥満の素因である
- 骨関節炎：手の重度骨関節炎は ALDH1A2 遺伝子内の一般的なバリエントおよび 1p31 のまれなバリエントに関連する
- I 型インターフェロン：IFIH1 の機能獲得性変異は I 型インターフェロンシグナル伝達の上方向制御に関連する一連のヒト疾患表現型を引き起こす
- 巨脳症候群：サイクリン D2 の安定化を引き起こす CCND2 の de novo 変異は巨脳・多小脳回・多指・水頭症候群を引き起こす
- DNA 二本鎖切断：TDP2 は不完全なトポイソメラーゼ活性から転写を防御し、正常な神経機能に必要とされる

COVER

- ハンチントン病では、変異遺伝子の発現抑制が治療法になる可能性がある。こうした治療法で最大の効果をあげるには、マウスの脳のどの部分を対象にするべきかが、X. W. Yang らによって示された。表紙画像（写真提供：著者）の緑色部分は標識した大脳皮質、紫は線条体、赤色で示したのは脳全体のニューロンである。LETTER p. 536



ARTICLES

- 糖尿病：RIP-Cre ニューロンでの Pten 欠失は、anti-inflammatory reflex の活性化により 2 型糖尿病を防御する
- 免疫：抗ウイルス免疫においてマトリックスメタロプロテアーゼ 12 が転写に果たす新たな役割
- 免疫：インフルエンザ感染に対する免疫記憶の維持にオートファジーが果たす必須の役割
- 炎症：凝集した好中球細胞外トラップはサイトカインとケモカインを分解することで炎症を抑制する

LETTERS

- 肝疾患：急性非代償性肝硬変における免疫抑制はプロスタグランジン E₂ によって仲介される
- 免疫：腸管微生物叢は新生仔マウスで好中球の恒常性および大腸菌 K1 株による敗血症に対する宿主抵抗性を調節する
- 神経疾患：REDD1 はストレス誘導性シナプス喪失およびうつ行動に不可欠である
- 神経疾患：ハンチントン病マウスモデルで変異ハンチンチン発現を低減し疾患を軽減するための神経標的
- 心疾患：フリードライヒ運動失調症マウスモデルでの重度ミトコンドリア心筋症の遺伝子治療による防止と回復

TECHNICAL REPORTS

- がん：広範囲にわたる患者を対象にして循環血中腫瘍 DNA 定量するための超高感度の手法
- 画像化法：ニューロンが生理的状態および病的状態にある際のミトコンドリア酸化還元シグナルの多重パラメーターによる in vivo 光学解析

セリウムにクローズアップ

セリウムの少々不可解な酸化還元反応性と、それを利用した多様な応用について、ペンシルベニア大学の Eric J. Schelter が解説する。

58番元素セリウム (Ce) は、レア・アース (希土類) と呼ばれる金属のうちの1つである。「レア」と付くにもかかわらず、セリウムの地殻中の存在度は高く、銅 (Cu) よりもやや少ない程度だ。それ故セリウムは、現代生活のさまざまな場所で活躍している。例えば、酸化セリウム (IV) (CeO_2 ; 別名セリア) を含んだ水性スラリー (懸濁液) は、表面の塩基性サイトを化学的に攻撃する性質から、マイクロエレクトロニクス機器のウエハーや電子ディスプレイ用ガラス基板、眼鏡レンズなどの光学材料表面の化学機械研磨に用いられている。

また、セリウムの酸化物は、その酸素貯蔵量の高さから触媒としても重要である。酸化セリウムは、工業的に重要な水性ガスシフト反応 (一酸化炭素と水蒸気から二酸化炭素と水素を生成する反応) を促進する働きがあり、この反応が含まれる固体酸化物形燃料電池にも使用されている。また石油精製工程では、セリウムとランタン (La) を含むゼオライト (フォージサイトと呼ばれる) を燃料製造の際の接触分解触媒として用いる。さらに、燃料の燃焼により発生した有害な排ガスは、自動車の場合、三元触媒コンバーター (排ガス浄化装置システムの1種) 内のセリアと貴金属の働きにより、 N_2 と CO_2 、 H_2O へと変換される。つまり炭化水素燃料は、誕生するときも寿命を終えるときも、セリウムの世話になっているのだ。

他にも、セリアナノ粒子の活性酸素種

を取り込む性質を利用した、抗酸化治療薬の開発も進められている。

セリウムがこのようにさまざまな用途に使われる理由は、セリウムの Ce_2O_3 と CeO_2 という安定な2つの酸化状態、すなわち電子配置 $4f^1$ のセリウム (III) と電子配置 $4f^0$ のセリウム (IV) の相互変換が可能なることにある。これは希土類金属の中では特殊な挙動である。

また合成化学者にとっても、セリウムは、強力な酸化剤である硝酸セリウムアンモニウム (CAN) としておなじみだろう。CAN は、酸化反応の最終手段と位置付けられ、1電子酸化剤として有機・無機化学分野において幅広く用いられている。

セリウムがこれほど多用されているにもかかわらず、セリウム (IV) の配位化学や有機金属化学はそれほど進展していない。セリウム (III) 配位化合物を酸化してセリウム (IV) 生成物を高収率で単離することが難しいためである。その理由の1つに、それぞれ単一のセリウム陽イオンを持つ個々の錯体を合成する際には立体障害が必要であり、この立体障害によって酸化反応の速度が遅くなることが挙げられる。

我々の研究グループは最近、ヘテロバイメタリック錯体を用いることで、セリウム (III) を迅速かつ容易にセリウム (IV) へと変換することに成功した。この結果は、セリウム酸化反応が速度論的に制御されるという考えを裏付けている。

セリウムはその酸化還元活性ゆえに、他にもおもしろい性質を持つ。例えば、

8回対称のエクリプス型サンドイッチ錯体セロセン ($\text{Ce}(\text{C}_8\text{H}_8)_2$) などのセリウム化合物は、変わった電子構造をとることが分かっているが、化合物中のセリウム陽イオンの原子価はどういった状況なのか、まだ正確には分かっていない。このエネルギー分割解析の結果から、セリウム中心と各シクロオクタテトラエン環の間に強いイオン性相互作用があることが示唆されたのに対し、X線吸収分光法からは、セロセンが多配置性の強い基底状態を持つことが示されたのだ。つまり、この化合物中のセリウムは、非常に安定した開殻一重項基底状態を持ち、量子力学的に混ざり合った、セリウム (III) 状態とセリウム (IV) 状態の間に位置することになる。実際、その多配置性があまりに強いため、セロセンは今や「中間原子価」を持つと表現されるほどである。

これは、一見単純に見える化合物でも、「酸化状態」という概念では分子の本質が捉えられないことを示す非常に興味深い例である。セロセンの $4f$ 電子の同時局在 / 非局在性は、 f 電子元素超伝導体の挙動を彷彿とさせる。

こうした学問的探究の他にも、セリウム化学を研究するための立派な現実的動機がある。セリウムは、ネオジム (Nd) などの他の希土類元素とともにバストネサイトやモナザイトといった鉱物中に存在する。ネオジムは、風力発電機をはじめ、幅広い用途のある硬質磁性材料 $\text{Nd}_2\text{Fe}_{14}\text{B}$ をもたらす非常に価値の高い金属であり、ネオジウムを鉱物から分離する過程で、含有量がその3倍以上のセリウムは副産物として廃棄されてしまっているのである。セリウムの新たな応用手段を探索して「セリウム廃棄物」に価値を付加する必要があるのだ。 ■

(翻訳: 藤野正美)



「Nature ダイジェスト」は、オンライン版のみの購読が可能です！

Fujisan.co.jp
雑誌のオンライン書店

雑誌・定期購読専門オンライン書店で、
Nature ダイジェスト・デジタル版の取り扱いを始めました。



年間購読 5,500 円

(4月1日以降は、5,660円)

コンテンツはストリーミング形式です。

- ・パソコン、iPad/iPhone、Android スマートフォン・タブレットで読めます*！
- ・購入したデジタル雑誌はずっと読めます！
- ・テキスト検索、インデックス・サムネイルによるページ移動ができます。

Fujisan のデジタル雑誌の詳細については下記をご覧ください。

<http://www.fujisan.co.jp/info/readdigital/>

1号のみの購入もできます。510円(4月1日以降は、525円)

※プリントアウトはできません。

※定期購読の場合、アクセスできる号は、購読期間の号(12号)のみです。

*アプリのインストールが必要です。



Nature ダイジェスト・デジタル版 お申し込み
<http://fujisan.co.jp/pc/ND>

nature publishing group 

EDITOR'S NOTE

これまで長年、どう猛な海の捕食動物であると考えられてきた古代生物アノマロカリスに、プランクトンを濾し取って食べる種類がいたことが明らかになりました(5ページ)。「定説が覆される」ことは科学の常ではありますが、今回の発見は、個人的には、オピラプトルの汚名返上や、トリケラトプスとトロサウルスの同一種説と肩を並べるくらい衝撃的でした。太古の世界は実際に目にすることが不可能なだけに、何が「正しい」のかは結局のところ誰にも分からないのかもしれませんが、それが古生物学の魅力であり、だからこそ、新たな説が登場してその姿が書き換えられるたびに、これほどまでに心躍るのでしょうか。(あ)

*翻訳記事は、原則として原文に沿っております。一部、編集部でより分かりやすいように編集しております。



nature publishing group 

ネイチャー・パブリッシング・グループ
〒162-0843
東京都新宿区市谷田町 2-37 千代田ビル
Tel. 03-3267-8751 (代表)
Fax. 03-3267-8754
www.naturejpn.com

©2014 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group.
All rights reserved. 掲載記事の無断転載を禁じます。

広告のお問い合わせ
Tel. 03-3267-8765 (広告部)
Email: advertising@natureasia.com

編集発行人: Antoine Bocquet
副発行人: 峯村宏
編集: 宇津木光代、松田栄治、苅蒲さやか、石田みか
デザイン/制作: 中村創
広告: 米山ケイト、藤原由紀
マーケティング: 池田恵子

「Natureダイジェスト」へのご意見やご感想、
ご要望をメールでお寄せください。

宛先: naturedigest@natureasia.com
(「Nature ダイジェスト」ご意見係)

掲載内容についてのご意見・ご感想は、
掲載号や記事のタイトルを明記してください。今後の編集に活用させていただきます。
皆様のメールをお待ちしております。

受賞歴のあるビジネスクラス「クラブワールド」では、自分だけの時間をお楽しみいただけます。静かなラウンジ、そして機内では自分だけの快適な空間。お客様のスペース、プライバシーを大切にしたキャビンでは、お好きな時間に、お仕事、ご就寝、おくつろぎいただくことができます。

今すぐ、ba.comでご予約ください。



平成26年5月25日発行 第11巻 第6号
編集発行人：Antoine Bocquet

発行所：ネイチャー・ジャパン株式会社
東京都新宿区市谷田町2-37 千代田ビル

発売所：日本出版貿易株式会社
ISSN：1880-0556

