

科学が深まる、世界が広がる

# nature ダイジェスト

12  
2015

## 人工分子マシンの時代到来

雄線虫のミステリーニューロン

10 万年前の中国に初期人類

脳スキャン画像が「指紋」に

ゾウががんになりにくい理由

ノーベル賞特集

脳抽出物で  
アルツハイマー病伝播？

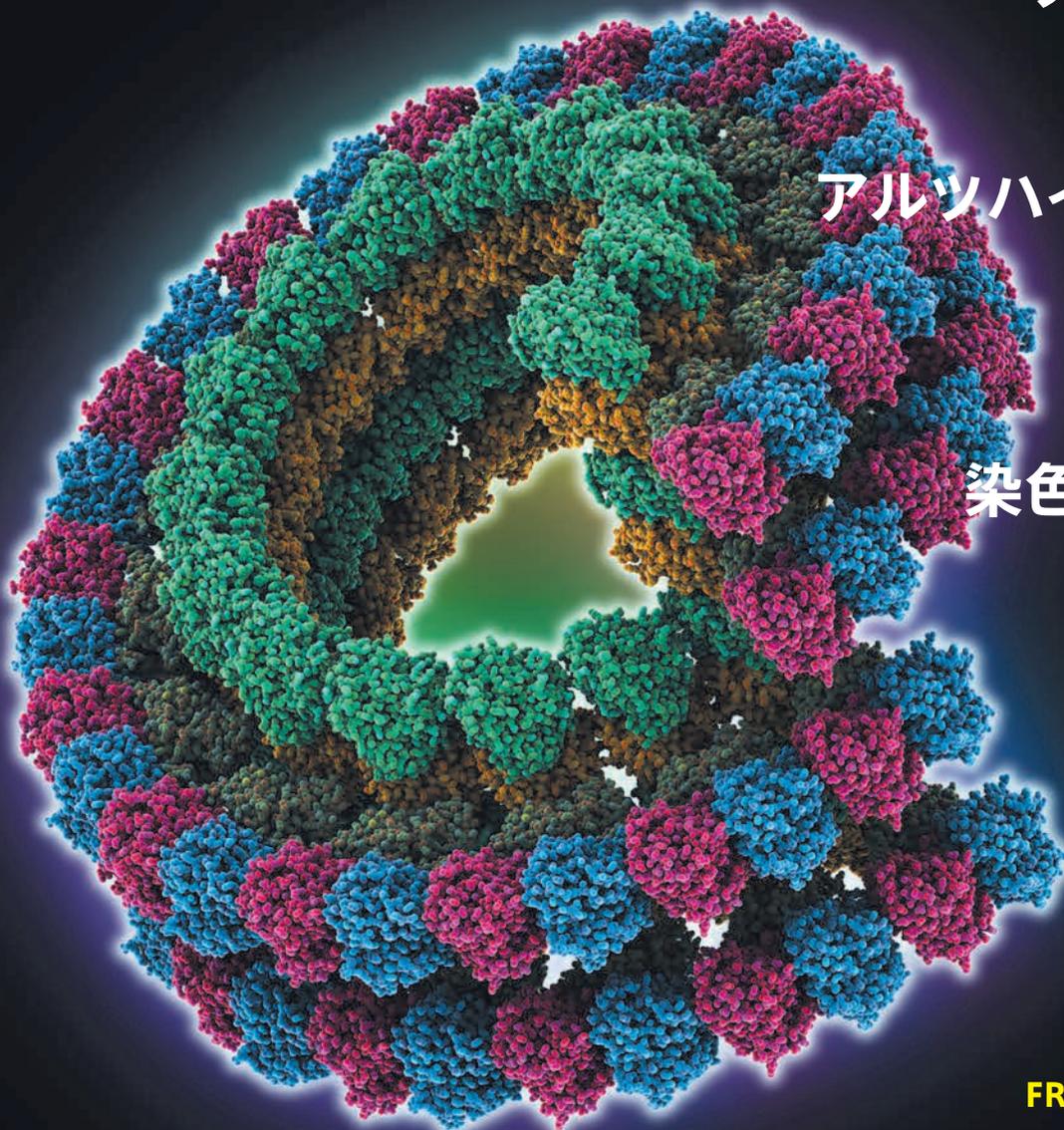
わずか 6 種の  
タンパク質で  
染色体凝縮を再現

心筋の治癒を促す  
タンパク質

海のプランクトンが  
雲を作る

FROM 日経サイエンス

サルが常用する薬  
合成リボソームで新タンパク質を

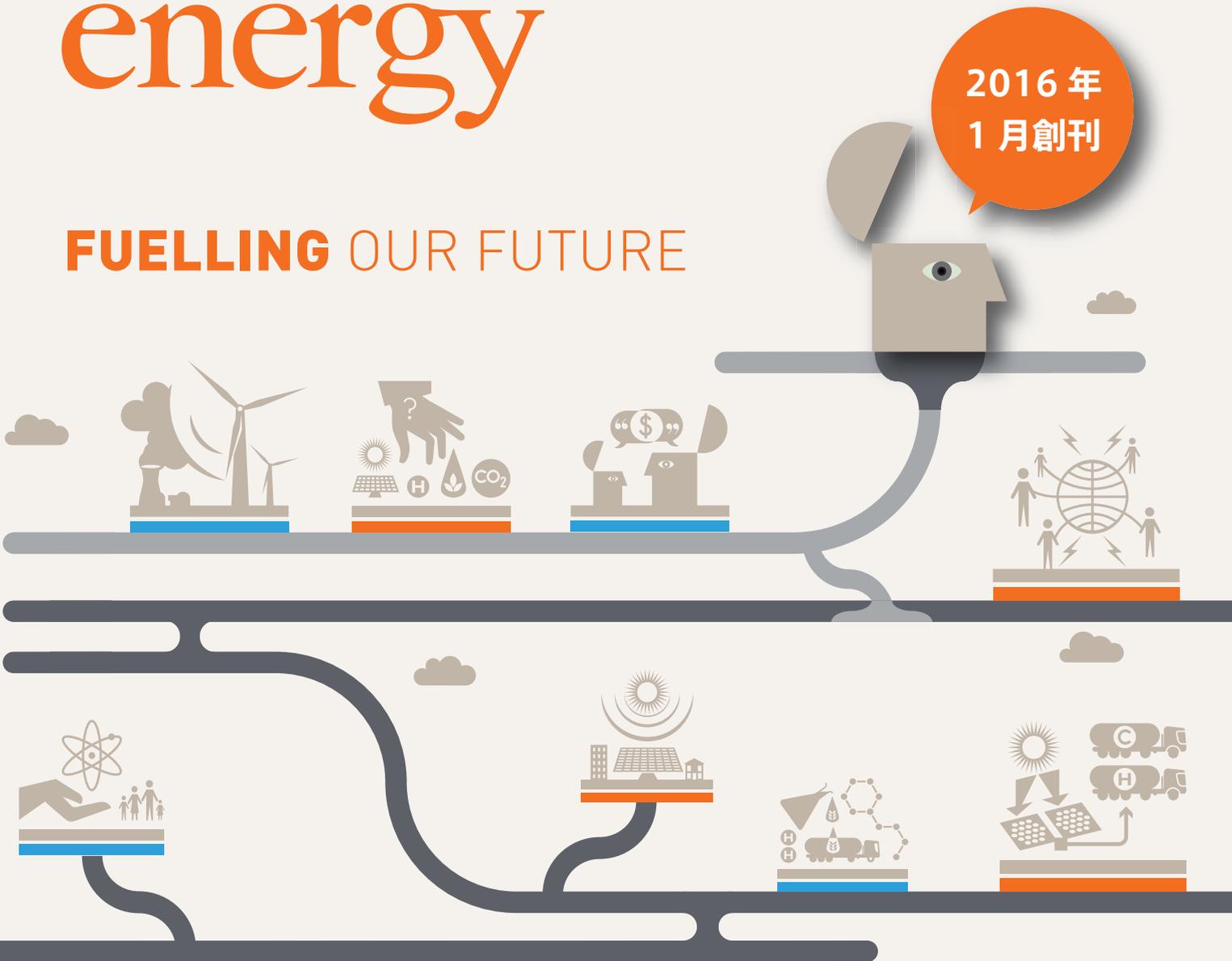


# nature energy

投稿論文募集

2016年  
1月創刊

FUELLING OUR FUTURE

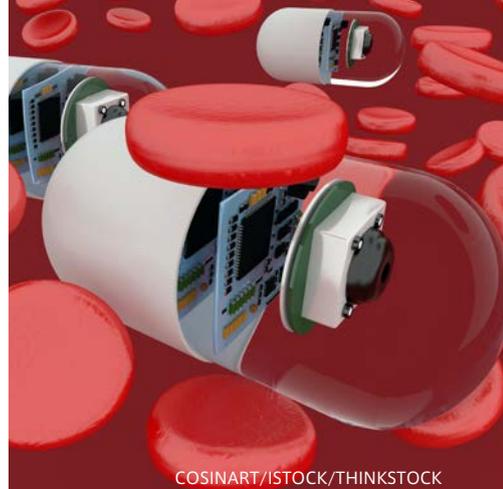


*Nature Energy* は、オンライン限定の月刊ジャーナルです。エネルギーの生成と貯蔵、供給と管理、さまざまな関係者のニーズや要求、エネルギー技術とエネルギー政策が社会に及ぼす影響などに関して、現在続けられている議論のすべての側面を探究することを目的としています。さらに、今ある知識を深め、次世代の技術とソリューションの発展に新たな知見をもたらす研究に注目しています。*Nature Energy* は、エネルギーの最前線で活躍するすべての関係者が集まって、エネルギー分野のさまざまな側面について学ぶことのできるフォーラムとなることを目指します。

*Nature Energy* について

<http://nature.asia/nenergy>

nature publishing group 



COSINART/ISTOCK/THINKSTOCK

## 分子マシンの時代がやってきた 22

表紙画像: GETTY IMAGES

生体分子をお手本に、化学者たちはさまざまなナノスケールの部品を創り出してきたが、いよいよ単体で働くスイッチやモーターなどの「分子マシン」が台頭してきた。

### NATURE NEWS

- 03 中国で出土した歯が示す、初期人類の旅
- 05 脳スキャンデータで個人を特定できる!
- 06 ゾウはなぜ、がんになりにくいのか
- 09 顧みられない熱帯病の治療薬を開発した3氏に医学生理学賞
- 10 ニュートリノ振動の発見にノーベル物理学賞
- 11 DNA修復の研究者3氏にノーベル化学賞
- 17 小児への脳刺激の有望性と懸念
- 20 86もの流星群を発見した CAMS

### NEWS SCAN

- 08 サルが常用する薬
- 08 合成リボソームで新タンパク質を

### NEWS & VIEWS

- 30 心筋の治療を促すタンパク質 Fstl1
- 32 海のプランクトンが雲を作る

### EDITORIAL

- 34 海洋汚染と引き換えの美しい肌なんていない

### HIGHLIGHTS

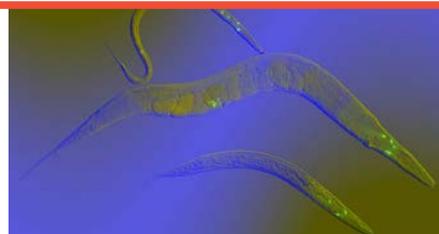
- 35 2015年10/1 ~ 10/29号

### RESEARCH ROUND-UP

- 40 Nature Genetics / Nature Medicine

## 02 雄の線虫で「ミステリー」ニューロン発見

調べ尽くしたはずの線虫の神経系に、未知のニューロンが見つかった。雄にしかなく、生殖か食事かの選択に関わるようだ。



HEITIPAVES/ISTOCK/THINKSTOCK

## 13 クラウドソーシングで掘り当てた未知の初期人類

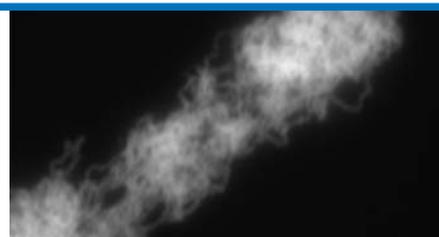
南アフリカの洞窟で未知の化石人類と思われる大量の骨が発掘された。この成功のカギは、ソーシャルネットワーク活用術だ。



WITS UNIVERSITY

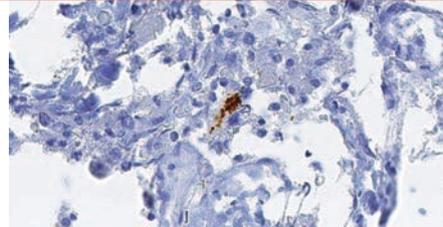
## 28 わずか6種のタンパク質で染色体凝縮を再現

染色体凝縮のカギ「コンデンシン」を1997年に発見した平野達也博士。今度は、染色体凝縮が起こる必要最小限の系を開発した!



## 18 成長ホルモン療法の患者にアルツハイマー病の恐れ

死後脳由来のヒト成長ホルモン剤によりクロイツフェルト・ヤコブ病で死亡した複数患者の脳で、アミロイド斑が見つかった。



JAUNMUKTANE ET AL./NATURE

# 雄の線虫で 「ミステリー」ニューロン発見

## Surprise 'mystery' neurons found in male worms

KERII SMITH 2015年10月14日 オンライン掲載 (doi:10.1038/nature.2015.18558)

調べ尽くされたと考えられていた線虫の神経系で、新たなニューロンが発見された。雄にしか見られないこの謎のニューロンに、神経科学者たちは関心を寄せている。

線虫の一種 *Caenorhabditis elegans* については、全神経系のマッピングがすでに完了したと神経科学者たちは考えていた。ところが今回、そんな *C. elegans* で新たに、対をなす2個のニューロンが発見された。

「これには少々驚かされました」と語るのは、発見者の1人であるロンドン大学ユニバーシティカレッジ (UCL; 英国) の発生生物学者 Richard Poole だ。問題のニューロンは、別の目的の研究中に偶然見つかかり、雄の線虫だけに見られることから MCM (mystery cells of the male; 「雄のミステリー細胞」の意味) と名付けられた。MCM は、線虫が食餌よりも交尾を優先させるべきタイミングを学習するのに役立っているらしい。一見単純に見える線虫の脳において、性によって様式の異なる複雑な行動を学習できることは実に興味深い。今回の成果は、*Nature* 2015年10月15日号385ページで報告された<sup>1</sup>。

*C. elegans* は、神経回路が非常に単純で、全てをマッピングできることから、神経科学研究で使われることの多いモデル生物である。雌雄同体と雄の2種類の性を持ち、より研究が進んでいる雌雄同体は、302個のニューロンを持つことが分かっている。これに対し、雄には生殖器官に関連した性特異的なニューロンが多く、今回発見された MCM 2個を加えるとその総数は385個になる<sup>1</sup>。

MCM の発見は実に予想外なものだっ



た。Poole の同僚である Arantza Barrios が、*C. elegans* で *pdf-1* と呼ばれる神経ペプチド (ニューロンで発現していることが多い) の分布を調べていたときに、線虫の頭部の先端付近の両側で細胞が光るのが観察されたのである。この場所は、雌雄同体では神経細胞体自体が存在せず、そもそも光るはずのない場所だった。そこで研究チームが、*pdf-1* と神経系に特有のタンパク質をそれぞれ標識して構造の再構築を行ったところ、これらの細胞 (MCM) がニューロンであることが確認された。さらに、MCM の発生が性成熟期であることも突き止められた<sup>1</sup>。

### 異性が餌か？

MCM の働きを調べるため、研究チームはまず、塩を飢餓と関連付けることにより塩を嫌悪するよう線虫を条件付けし、それから塩のある場所に交尾相手を置いた。雄の成虫では通常、学習された塩に対する嫌悪が異性の存在によって無効化されてしまう。しかし、発達中に MCM を除去した雄は、異性に近づこうとはしなかった。これは、線虫が交尾と食餌の

どちらかを選択する際に MCM が影響を及ぼしていることを示している。

MCM はまた、多数のニューロンが非常に密に接続し合っている「神経環」と呼ばれる部位の近くに位置している。このことから、ケンブリッジ大学 (英国) で *C. elegans* の神経回路を研究している Bill Schafer は「MCM はおそらく極めて重要な行動を制御していて、神経回路においても重要な意味を持つのでしょうか」と推測する。

研究チームがこのニューロンの起源をさらに詳しく調べたところ、完全に分化した「グリア」と呼ばれる非神経細胞から発生することが分かった。脊椎動物ではすでに同様のプロセスが確認されており、例えばラットでは、グリアは発達中の脳でニューロンに変わることが知られている<sup>2</sup>。しかし、無脊椎動物でグリア細胞がニューロンに変わることが示されたのは、今回が初めてだ。

それにしても、これほど重要な細胞が、最も解明が進んでいる動物モデルの1つである線虫で、なぜ見逃されてきたのだろうか？ Schafer は、*C. elegans* では、雌雄同体の方が雄よりもはるかに詳しく研究されてきたことを指摘する。「雄の神経回路については、実はよく分かっていることが多いのです」と彼は言う。また、雄の研究をしていても、性差がより明白な尾などの部分に注目しがちだった。「おそらく、頭部や脳には十分な注意を向けてこなかったのでしょうか」と Poole は述べる。

研究チームは今後、MCM が学習を支配する神経回路にどのように関与するのか、そして MCM がどのように脳に性差を与えるのかについて、明らかにしていきたいと考えている。「詳細を理解しようとしている細胞が数百個なのが幸いです。これが哺乳類なら数千億個の細胞を扱わなければなりませんからね」と、Schafer は言う。

(翻訳：古川奈々子)

1. Sammut, M. et al. *Nature* **526**, 385-390 (2015).  
2. Noctor, S. C. et al. *Nature* **409**, 714-720 (2001).

# 中国で出土した歯が示す、 初期人類の旅

## Teeth from China reveal early human trek out of Africa

EWEN CALLAWAY 2015年10月14日 オンライン掲載 (doi:10.1038/nature.2015.18566)

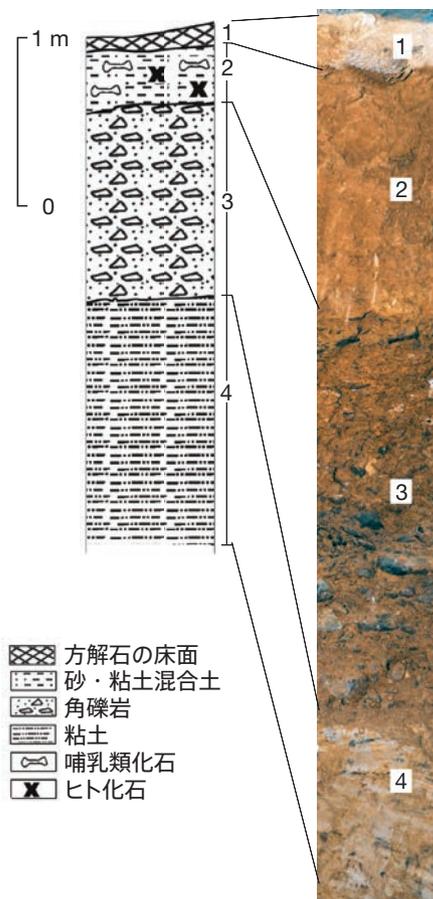
中国での「驚くべき」発見によって、ホモ・サピエンスが約10万年前に  
欧州へよりも先にアジアに到達していたことが明らかになった。

2015年10月14日にNatureに報告された、中国南部の洞窟で出土した歯化石によって、ホモ・サピエンスが約10万年前には中国に到達していたことが明らかになった<sup>1</sup>。これまで多くの研究者は、この年代に我々ホモ・サピエンスがアフリカから遠く離れた地域に達していたとは考えていなかった。

今回の研究には参加していないオックスフォード大学(英国)の考古学者Michael Petragliaは、「驚くべき第一級の成果です。過去10年間におけるアジアからの発見のうち、最重要なもの1つだといえるでしょう」と評価する。

中国湖南省の道県には石灰岩洞窟(鍾乳洞)が数多く口を開けている。その中の1つ、3 km<sup>2</sup>にわたって広がる福岩洞(Fuyan Cave)の洞窟系で発掘が行われ、ハイエナや絶滅したジャイアントパンダなど数十種の動物の骨化石とともに、ヒトの歯の化石が47本発見された。石器は発見されていないことから、この鍾乳洞はヒトが住居として利用していたものではなく、捕食動物が遺体を引きずり込んだ場所だと考えられる。

共同研究者である古脊椎動物古人類学研究所(中国北京)のWu Liu(劉武)およびXiu-jie Wu(吳秀傑)とともにこの



発掘現場における層序。ヒトおよび哺乳類の化石は全て、2の砂・粘土混合土層から出土した。



12万～8万年前のものだと判定されたこの47本のヒトの歯は、中国道県の石灰岩洞窟系で発見された。

研究を主導したロンドン大学ユニバーシティカレッジ（英国）の古人類学者 María Martínón-Torres によれば、この歯は間違いなくホモ・サピエンスのものだという。その小型のサイズ、細い歯根、そして平らな歯冠は、解剖学的に見た現生人類（ホモ・サピエンス）に典型的な特徴を備えていたからだ。これらの特徴を有した歯は、古代人だけでなく、現代人のものともほとんど見分けがつかない。

歯の年代の特定は容易ではなかった。この化石には放射性炭素（5万年でほぼ消滅する）が含まれていなかったのだ。そこで研究チームは、化石が含まれていた地層の上に堆積した方解石堆積物の年代測定を行った。その結果、この化石が少なくとも8万年より古く、また同時に発見された動物化石が更新世後期（約12万～1万年前）によく見られるものであることから、このヒトの歯がおそらく12万～8万年前のものであるという結論に達した。

### 初期の旅人たち

この結果は、「アフリカ生まれのホモ・サピエンスは約6万～5万年前にようやく世界に広がり始めた」という従来の定説に反していると、Martínón-Torres は

言う。この定説よりも古い現生人類の足跡は、これまでもアフリカの外で発見されてはいた。例えば、イスラエルのスフル洞窟やカフゼー洞窟で出土した約10万年前の人骨化石などである。しかし、これらの人骨について研究者の多くは、「広範囲への移動を試みたものの挫折した」ことを示す証拠にすぎないと主張していた。

初期現生人類が南寄りの経路でアジアを通して拡散したという説をかねてから主張していた Petraglia は、「今回の発見により、これまでの発見が拡散の挫折を示すものではなかったことが裏付けられました。この年代の東アジアに、明らかにホモ・サピエンスである初期の人類がいたことを示す動かぬ証拠なのです」と語る。一方、スフルとカフゼーの人骨が拡散の挫折を示すものだと主張していた自然史博物館（英国ロンドン）の古人類学者 Chris Stringer は、今回の道県における歯化石発見の報を受け、動揺していると打ち明けた。

DNA がなければ、道県で発見された歯の持ち主たちと現代アジア人を含む他の人類との関係の解明は不可能だ。しかし、マックス・プランク進化人類学研究所（ドイツ・ライプチヒ）の古人類学者 Jean-

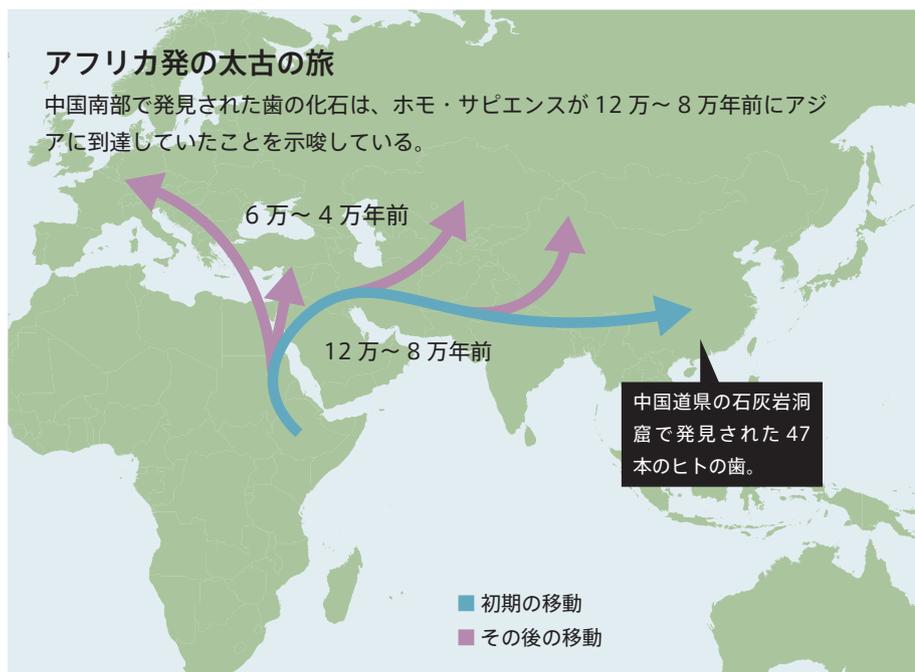
Jacques Hublin は、後に到来した人類が今回発見された歯の持ち主たちに取って代わったと考えている。Hublin はその理由として、これまでに得られている遺伝学的証拠から、現代の東アジア人の祖先が、約6万～5万5000年前にアジア西部でネアンデルタール人と混血した人類であることが示唆されていると指摘する。

また、歯の持ち主たちが、現生人類が欧州に到達するよりもはるか以前に東アジアに達していた理由も判然としない。これまでに欧州で発見されている最古の人骨は約4万5000年前のものだ。Martínón-Torres はこの事実について、欧州に到達した現生人類は、ネアンデルタール人に滅亡の危機が迫るまで足場を築けなかったのではないかと考える。また Petraglia は、アフリカに適応した人類にとって、氷河時代の欧州の極寒気候がもう1つの障壁になった可能性もあると話す。

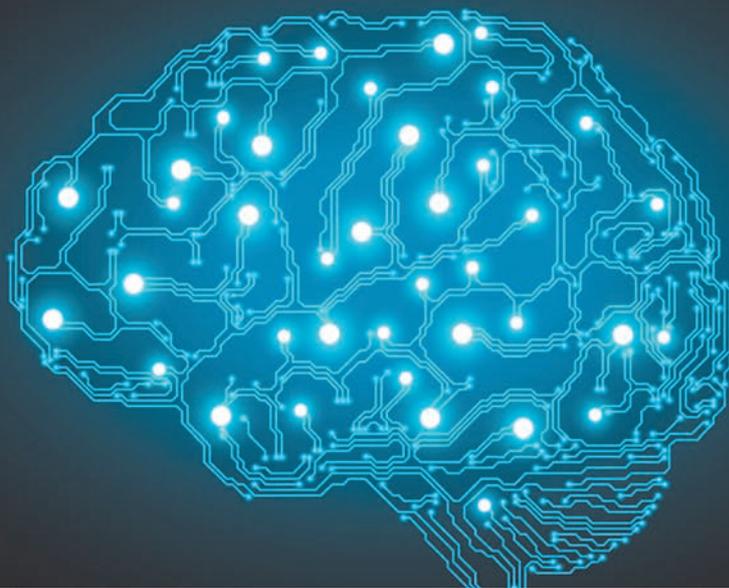
Hublin は、道県出土の歯化石を8万年以上前のものとするにはもっともな証拠があると言いながら、同時に複数の歯にう蝕が原因とみられる欠損（虫歯）が認められることも指摘する。虫歯は、5万年以上前のヒトの歯にはあまり見られない特徴だ。「熱帯アジアでは、現生人類が同時代の別地域の人類と比較して特殊な食物を摂取していた可能性もあります。しかし、虫歯の存在が疑念を呼び起こすことは間違いありません」と Petraglia は予想する。Martínón-Torres のチームは、歯の摩耗パターンを調査して、歯化石の虫歯と、その持ち主が食べていたであろう食物についてさらに精査する計画だという。

中国南部には、福岩洞に類似する洞窟が多数存在しており、ここから道具など、当時の人類について細部を彩るような発見がなされる可能性もある。「これは氷山の一角にすぎません。やるべき研究が数多く残されています」と Petraglia は語る。

（翻訳：小林盛方）



1. Liu, W. et al. *Nature* 526, 696–699 (2015).



脳スキャンデータに基づいた、前頭葉と側頭葉の神経回路の接続パターンを利用すれば、個人を識別することができる。

## 脳スキャンデータで個人を特定できる

### Brain scans pinpoint individuals from a crowd

RACHEL EHRENBERG 2015年10月12日 オンライン掲載 (doi:10.1038/nature.2015.18541)

脳領域間の神経接続のパターンには明確な個人差があり、「指紋」として利用できることが実証された。実際に個人を特定できるだけでなく、知能検査の成績を予測することもできるという。

私たちの脳の配線には非常に明確な個人差があり、脳スキャン画像を用いるだけで個人を特定できるという報告が、2015年10月12日に *Nature Neuroscience* に報告された<sup>1</sup>。

この研究結果は、エール大学(米国コネチカット州ニューヘイブン)の博士課程学生Emily Finnが、ヒト・コネクトーム・プロジェクト(Human Connectome Project)により収集されたデータのうち、記憶テストや言語テストなどの認知課題を遂行する際の脳活動をスキャンした成人126人のデータを分析して得たものだ。データを収集したヒト・コネクトーム・プロジェクトは、4000万ドル(約48億円)を投じて1200人の神経系の活動を

調べ、その接続の幹線道路地図を作成する国際的な取り組みである。

エール大学の研究チームは、接続パターンを調べるため、まず被験者の脳スキャンデータを268の領域(ノード)に分割して、同時に活動している領域を探した。各ノードの大きさは約2cm<sup>3</sup>で、数億個のニューロンから構成されている。神経科学を専攻しているFinnは、「268人編成のオーケストラで、同時に鳴っている楽器はどれかを調べるようなものです」と言う。

分析の結果、一部の脳領域(基本的な視覚や運動スキルを制御するネットワークに関わる領域など)では、ほとんどの人の神経回路はよく似た接続パターンにな

ることが分かった。これに対し、前頭葉などの接続パターンには個人差があるようだった。研究チームは、特定の被験者があるセッションで視覚課題を遂行しているときの脳活動のスキャンデータを、同じ被験者の別のセッションでのスキャンデータと対応させることができた。また、被験者がセッションのたびに異なる課題を与えられていても、対応付けは可能だった。

スタンフォード大学(米国カリフォルニア州)の認知神経科学者Russell Poldrackは、「各人の脳の接続パターンがどの程度固有なのか、私たちはこれまでしっかりと理解していなかったのです」と言う。

#### 接続パターンと知能の相関

研究チームによれば、接続パターンの多様性は、知能検査の成績とも相関しているという。ただし、ある人の頭の良し悪しが脳スキャンのデータから推定できるというわけではなく、「接続パターンの固有さと認知機能との間に、何らかの結びつきがあるように見えるのです」とPoldrackは説明する。特に、前頭前野内と側頭葉内、および両者の間の接続が強い人は知能検査の成績が良かった、と

Finn. これらは通常、難しい認知課題を遂行する際に特に活性化される領域だ。

神経接続パターンの「指紋」の特徴は、100%信頼できるわけではない。例えば、ある日、MRI装置で安静時の被験者の前頭葉、頭頂葉、側頭葉の神経回路をスキャンする。このデータを使えば、同じ被験者が別の日に撮った安静時の脳スキャンデータを98～99%の精度で当てることができる。しかし、被験者が撮像の1回目と2回目で異なる認知課題を遂行していた場合には、予想の精度は80～90%まで低下してしまう。

Finnは、個人の脳神経回路に関する知識は、将来的には、臨床医が患者1人1人の治療法を決定する際に役立つかもしれないと考えている。「神経精神疾患の治療薬は何百種類もあります、個々の患者の治療薬を決めるまでにはいまだに多くの試行錯誤があり、それを踏んでも治療に失敗することがあるのです。この技術は治療薬選択のヒントの1つになるかもしれません」と彼女は言う。

ハーバード大学(米国マサチューセッツ州ケンブリッジ)の神経科学者Jeff Lichtmanは、接続パターンの基礎にある脳の物理的構造の個人差について、「これから解明しなければならないことがたくさんあります」と言う。オーケストラの比喻でいえば、ティンパニとバイオリンが一緒に鳴っていることが多いのは分かるが、オーケストラがなぜそのように演奏しているのかは分からないし、「大きい音を出す」「小さい音を出す」「音を出さない」といった指示がどこから来ているのかも分からない。

「問題は『なぜ?』ということです。私たちは、この多様性の物理的な基礎が何なのかを知りたいのです」とLichtmanは言う。

(翻訳: 三枝小夜子)

1. Finn, E. et al. *Nature Neurosci.* **18**, 1664–1671 (2015).

## ゾウはなぜ、がんになりにくいのか

### How elephants avoid cancer

EWEN CALLAWAY 2015年10月8日 オンライン掲載 (doi:10.1038/nature.2015.18534)

「Petoのパラドックス」と呼ばれるこの問いに、  
答えの1つとなり得る発見があった。

ゾウはめったにがんにならない。その理由について2つの独立した研究チームが、ゾウは進化の過程で、抗がん作用を持つ遺伝子のコピーを多数持つようになったためだと報告した<sup>1,2</sup>。

「ゾウはなぜ、がんになりにくいのだろうか?」。これは、1970年代にオックスフォード大学(英国)の疫学者Richard Petoが投げ掛けた有名な難問である<sup>3</sup>。Petoは、動物のがん発生率と体サイズや年齢との間には概して相関性がほとんどないことを示した。これは実は不思議なことである。体の大きい、もしくは高齢の動物の細胞は、体が小さい、もしくは若い動物よりも多くの細胞分裂を経ているはずであり、そのためランダムな変異がより多く蓄積して、がんを生じやすくなると考えられるからだ。Petoは、動物が年を取り体が大きくなっても、細胞ががん化しないようにする生物学的機構がもともと備わっているのではないかと推測した。

2015年10月初旬に相次いで出された2つの研究チームからの報告は、この「Petoのパラドックス」に対する解答の1つといえそうだ。ゾウのゲノムには、がん抑制因子をコードするp53(別名TP53)遺伝子のコピーが20個もあることが分かったのだ。p53は、細胞がDNA損傷を受けると活性化してp53タンパク質を量産する。このタンパク質は転写因子として機能し、DNA損傷部分を修復する一連の遺伝子を誘導して修復を助け、また損傷が激しい場合には、その細胞死を誘導する遺伝子を活性化して異常

な細胞を消し去る。ただ、ヒトやその他の哺乳類には1コピーしか存在しない。

#### ゾウの物語

ユタ大学(米国ソルトレークシティ)の小児腫瘍医で科学者のJoshua Schiffmanは、p53が「Petoのパラドックス」に関わっているという着想を得てから論文発表にこぎ着けるまでに約3年かかった。彼が「Petoのパラドックス」について初めて知ったのは、3年前に開催された進化に関する会議だった。現在はアリゾナ州立大学(米国テンピ)にいる進化生物学者Carlo Maleyが、その会議の場で、アフリカゾウのゲノム内に多数のp53を見つけたことを明かしたのだ。

Schiffmanは、p53の2つの対立遺伝子のうち1つがない(この状態はがんにつながる)子どもの治療を専門に行っている。そのため彼は、Maleyの話聞いて、自分の患者を助けるのに役立つような生物学上の手掛かりをゾウから得られるのではないかと考えた。そこでSchiffmanは、まだ研究結果を発表していなかったMaleyとチームを組み、ソルトレークシティの動物園のゾウ飼育係に、p53タンパク質が哺乳類の白血球でどう働いているのかを調べるために血液を分けてくれるよう頼んだ。

一方、それとほぼ同時期の2012年中頃に、シカゴ大学(米国イリノイ州)の進化遺伝学者Vincent Lynchは、「Petoのパラドックス」に関する講義の準備をしながら、これを説明できそうな機構をいろいろ考えてみた。そして、「講義の直

ゾウががんになりにくいのは、がん抑制遺伝子 p53 のコピーを多数持っているおかげなようだ。



DIGITAL VISION/THINKSTOCK

前にゾウのゲノムの p53 を検索したところ、コードする部位が20カ所見つかったのです」と Lynch。

こうして、Schiffman のチームは *Journal of the American Medical Association* (JAMA) で論文を発表し<sup>1</sup>、一方 Lynch のチームはプレプリントサーバー bioRxiv.org で論文を公開することで<sup>2</sup>、それぞれ独自に知見を発表した (Lynch らの論文は現在、オープンアクセス学術誌 *eLife* で査読中である)。

Schiffman のチームは、動物園で死亡した、シマクサマウスからゾウまでさまざまなサイズの哺乳類36種の解剖記録を使って解析したが、体サイズとがん発生率の間に何の相関性も見いだせなかった (飼育されたゾウ数百頭の死亡例に関する Schiffman らの解析によれば、ゾウの約3%ががんになるという)。

また Schiffman らは、ゾウが p53 タンパク質を大量に産生していることや、ゾウの白血球が電離放射線による DNA 損傷に非常に敏感だとみられることを明

らかにした。ゾウの白血球は、ヒト白血球に比べて DNA 損傷に高率で応答して、アポトーシスと呼ばれる制御された自己破壊機構を起動するのである。こうしたことから、ゾウの細胞は、DNA が損傷したらそれを修復するのではなく、発生した腫瘍を早めに摘み取るために自身を殺すように進化したのではないかと Schiffman は考えている。「これは、Peto のパラドックスに対する1つの明快な答えとなります」と彼は話す。

### マンモスの遺伝子セット

Lynch のチームは、サンディエゴ動物園 (米国カリフォルニア州) から入手したアフリカゾウとアジアゾウの皮膚細胞を調べ、Schiffman らと同様の結果を得た。Lynch らはさらに、絶滅したマンモス2種には p53 遺伝子が約14コピーあるが、ゾウに近縁な現生哺乳類のマナティーやハイラックス (別名イワダヌキ) には1コピーしかないことも見つけた。Lynch は、現在のゾウにつながる系統が体サイズを

拡大するにつれて、p53 コピー数が徐々に増えていったのだろうと考えている。ただし彼は、Peto のパラドックスには他の生物学的機構も関与しているとみている。

Lynch のこの見解に、ロンドン大学がん研究所 (英国) のがん生物学者 Mel Greaves も賛同している。大型動物は成長して体が大きくなるにつれて動作がどんどん緩慢になり、そうすることで代謝速度や細胞分裂の速度を遅くしているのだと Greaves は話す。そして、がんに対する防御機構であっても、できることには限度がある、と彼は付け加える。「もしゾウが喫煙したり劣悪な食餌を取ったりしたらどうなるのでしょうか。それでも本当にゾウはがんにならずに済むのでしょうか。そうは思えません」。

(翻訳：船田晶子)

1. Abegglen, L. M. et al. *J. Am. Med. Assoc.* **314**, 1850-1860 (2015).
2. Sulak, M. et al. Preprint at bioRxiv <http://dx.doi.org/10.1101/028522> (2015).
3. Peto, R., Roe, F. J., Lee, P. N., Levy, L. & Clack, J. *Br. J. Cancer* **32**, 411-426 (1975).

## サルが常用する薬

樹皮を食べるのは病気を治すためらしい

サルが鼻風邪をひいたり頭痛になったりしても、薬棚から解熱鎮痛剤を取り出して飲むぜいたくはできない。野生の世界でサルたちは風邪や咳をどのように治しているのだろうか。

ジョージア大学(米国アトランタ)の生態学者 Ria R. Ghai は、ウガンダのキバレ国立公園でアカコロブス(サルの一類)の100頭以上の集団を4年間観察し、雨林が解熱鎮痛剤の代わりになるものを提供しているかどうかを調べた。

この結果、<sup>べんちゆう</sup>鞭虫が感染したサルは休んでいる時間が長く、動いたり毛づくろいしたり交尾したりする時間が短いことが分かった。また食事の時間や回数は同じなのに、感染サルは健康なサルに比べて樹皮を食べる量が2倍に達することも明らかになった。この成果は、2014年9月に *Proceedings of the Royal Society B* に報告された。

樹皮を食べると、その繊維質がサルの消化管から寄生虫を文字どおり掃き出してくれるのかもしれないが、Ghai はもっと説得力のある理由を考えている。病気のサルが好んで食べた9種の樹木・低木のうち7種は、滅菌や鎮痛などの薬理効果があることが知られているものだった。つまり、サルは自分で治療している可能性がある。他の可能性も否定できないものの、病気になったサルは地元の人々が寄生虫感染などの病気になったときに使うのとまさに同じ植物を使っていた。「単なる偶然とは思えません」と Ghai は言う。

(翻訳協力: 粟木瑞穂)

### アリさんの消毒薬

ヘルシンキ大学(フィンランド)の研究者たちが最近、アリが自分で病気を治療していることを示す初の証拠を発表した。数百匹のヤマアリ (*Formica fusca*) を危険な真菌に曝したところ、真菌が感染したアリの多くは普通の水よりも実験者が用意した濃度4~6%の過酸化水素水に浸かることを選んだ。健康なアリはこの家庭用薬品を避けた。過酸化水素水は少量で殺菌効果があるが、高濃度だとアリにも致命的だ。過酸化水素水を浴びた感染アリは真菌に屈して死ぬ率が低くなった。自然環境では、アリたちは過酸化水素を放出する植物を食べることによってアリマキ(アブラムシ)にたかられるのを避けているとみられる。

## 合成リボソームで新タンパク質を

人工細胞の実現に一步

どの細胞の中にもいわば“コック”がいて、生命を維持するための“ごちそう”、つまり多様なタンパク質を作っている。最近、科学者たちは異質なコックを生み出した。このコックは、人工DNAに書かれたレシピに従って、抗菌物質やバイオ燃料などの役に立つ新分子を作り上げる。

細胞内でコックの役割を演じているのはリボソームだ。RNAと一連のアミノ酸が一時的に結び付いた2つのユニットからなっており、これらが一緒に働いてタンパク質を作り、仕事が終わると解散する。

### 合成リボソーム Ribo-T

ノースウェスタン大学(米国)の Michael Jewett とイリノイ大学シカゴ校(米国)の Alexander Mankin は、2つのユニットをつないだ合成リボソーム Ribo-T を作成し、同じ指示に従ってそのタンパク質をずっと作り続けるようにした。2つのユニットがつながったりリボソームを持つ生物は、自然界にしろ実験室にしろ、これまで地球上に存在しなかった。

だが、この新しいコックは腕がよく、緑色蛍光タンパク質を作り出した。そして、この合成リボソームのみを持つ大腸菌を作ったところ、野生株とほぼ同じだけ生きた。さらに、この大腸菌は Ribo-T を次世代に引き継いだ。「この特殊なコックは通常のリボソームの働きの解明にも役に立つと思います」と Mankin は言う。

実際 Ribo-T によって、新たな知見がもたらされた。リボソームは2つのユニットが結合・解離を繰り返さなくても機能することが分かったのだ。両者をずっとつないだままにしておいても、細胞に害はない。さらに、この合成リボソームと通常のリボソームは共存して働くことができ、一方が新しいタンパク質を生産している間に、他方は細胞の生存に必要な酵素を生産するといったことが可能だ。この研究には、米国防高等研究計画局(DARPA)が、医薬用分子や優れたバイオ燃料などの新物質を生産する“生きた工場”を作る取り組みの一環として研究費を出している。

天然には存在しない塩基対、再編成された染色体、完全に人工的に合成されたゲノム——これらは全て近年に実現した。今回、この生物学者の合成ツールに、新しいリボソーム、つまり“非天然”のアミノ酸など新材料を使った新メニューを調理できる料理人が加わった。どんなおいしい料理ができるか楽しみだ。

(翻訳協力: 粟木瑞穂)

# 顧みられない熱帯病の治療薬を 開発した 3 氏に医学生理学賞

## China celebrates first Nobel

EWEN CALLAWAY & DAVID CYRANOSKI 2015年10月8日号 Vol. 526 (174-175)

寄生虫感染症の治療薬を発見した業績で、3人が共同受賞した。  
中国人研究者の受賞は初。

2015年10月5日、ノーベル医学生理学賞の受賞者が発表された。中国国内で研究活動を行う中国人研究者が自然科学分野のノーベル賞を受賞するのは初めてのことだ。

受賞者である薬理学者 Youyou Tu (屠呦呦) は、1960年代後半～1970年代に北京の研究チームを率いて、重要なマラリア治療薬アルテミシニン<sup>おおむらさとし</sup>を発見した業績が評価された。また、ドリュエ大学(米国ニュージャージー州マディソン)の William C. Campbell と北里大学の大村智の2人の微生物学者も、寄生性の線虫による感染症の治療薬を同じく1970年代に開発した業績で Tu と共同受賞となった。

「中国にとって、間違いなく素晴らしい

ニュースです。今後も受賞者が続くことを期待します」と、中国の主要な研究資金提供機関である国家自然科学基金委員会の主任 Wei Yang (杨卫) は話す。清華大学(中国・北京)のイノベーション研究専門家 Lan Xue (薛澜) は、この受賞に関するメッセージを山のように受け取ったという。「国民はお祝い気分でしょうが、冷静に見る目も持ってほしいですね。この受賞から得るべき教訓はたくさんあるからです」と Xue は話す。

Xue によれば、現在の中国の若手科学者は、海外に行って優れた研究を行い、国際的に認知された学術雑誌に多数の論文を掲載するようと言われているのだという。しかし、Tu は国外で研究をしたことが一度もなく、一流どころといわれ



アベルメクチン類の細菌 (*Streptomyces avermectiniae*) は、イベルメクチンを産生することが確認されている唯一の生物である。

る学術雑誌に論文が掲載されたこともない。「Tu は、現在のこうした海外志向からかけ離れたところにいましたが、研究の独創性が評価されて受賞しました。今回のノーベル賞受賞が中国の科学者にもたらした教訓として言えるのは、海外での研究がより良い選択肢だとは限らないということでしょう」と Xue。

### 画期的なマラリア治療薬

受賞対象となった Tu の研究は中国医学科学院(北京)で行われたもので、マラリアの新規治療法の発見に向け、国の主導で1967年に始まった。当時、マラリアの主な治療薬はクロロキンやそれ以前からあったキニーネだったが、耐性が生じて効かなくなってきていた。Tu のチームは、抗マラリア活性を持つ薬剤を探して、中国に古くから伝わる薬草の処方2000種類以上をスクリーニングした。その結果、ヨモギ属のクソニンジン (*Artemisia annua*) の抽出物が特に有効であることを突き止めた。さらに Tu らは、1972年までに、化学的に純粋なアルテミシニンの単離に成功した。

「今回の受賞は本当に喜ばしいことです。彼女はこの賞にふさわしい人ですよ」と、アルテミシニン発見の経緯を調べている北京大学(中国)の神経科学者



2015年のノーベル医学生理学賞を共同受賞した大村智、Youyou Tu、William C. Campbell。

Yi Rao (饶毅)は話す。ただし、この発見の功績をめぐっては少々議論があり、そのためTuは本国で大きな賞を一度ももらったことがないのだとRaoは言う。Tuは、国の最高研究機関である中国科学院と中国工程院のどちらの院士にもまだ選ばれたことがないのだ。

「研究には確かに他の人々も関わっていましたが、Tuは間違いなく、誰もが認めるリーダーでした。しかし、彼女が国内で正当に認められることはありませんでした」とRao。

アルテミシニン「おそらく何百万もの命を救っている」が、Campbellと大村が開発した治療薬も何百万もの人々を感染症から守っているのだと、リバプール大学熱帯医学校（英国）のStephen Wardは話す。Campbellと大村は共に、アベルメクチンと呼ばれる一群の化合物が、オンコセルカ症（別名、河川盲目症）やリンパ系フィラリア症などの感染症を引き起こす寄生性線虫を殺すことを発見した。

大村は日本で、抗菌特性を持つことが知られるストレプトミセス属（*Streptomyces*）の土壌細菌群の株単離を行っていた。1974年に静岡県伊東市のゴルフ場近くの土壌から有望な細菌を見つけ、それを他の土壌細菌と一緒に、米国メルク社の研究所（ニュージャージー州ローウェイ）のCampbellのチームに送った（大村の所属していた北里研究所は1973年から同社と共同研究を行っていた）。

Campbellのチームは、培養したその細菌からアベルメクチン類を単離し、最も有望な化合物の1つの構造を微調整して薬剤に仕立て上げた。それがイベルメクチンである。1987年にメルク社は、オンコセルカ症治療のためにイベルメクチンを必要とする全ての人にこの薬を無償提供することを発表した。その10年後に同社は、リンパ系フィラリア症の治療用にもイベルメクチンの無償提供を始めた。米国メルク/MSD社は現在、メクチザン無償提供プログラム（Mectizan

Donation Program；米国ジョージア州ジケーター）によって毎年この薬を約2億7000万人に無料配布している（メクチザンは同社によるイベルメクチンの商標）。

Wardによれば、今年のノーベル医学・生理学賞は、寄生虫感染症や顧みられない熱帯病（NTD）の総合的な重要性が世界中で認識されていることの表れだと

いう。「今回の受賞によって我々は、自然界に存在する膨大な種類の多様な生成物が創薬の重要な出発点になるという考え方に回帰することになるでしょう」とWardは話す。

（翻訳：船田晶子）

追加取材はAlison Abbottが担当。

## ニュートリノ振動の発見に ノーベル物理学賞

### Neutrino flip wins physics prize

ELIZABETH GIBNEY & DAVID CASTELVECCHI 2015年10月8日号 Vol. 526 (175)

ニュートリノの変わり身の謎を解いた2人の物理学者がノーベル物理学賞を受賞した。

ニュートリノ振動は、3種類（電子型、ミュー型、タウ型）のいずれかの形で存在するニュートリノが、飛行中にその種類（フレーバー）を変える現象だ。2015年のノーベル物理学賞は、このニュートリノ振動を実証して、ニュートリノが質量を持つことの証明に貢献した、東京大

学<sup>かした たかあき</sup>の梶田隆章とクイーンズ大学キングストン校（カナダ）のArthur McDonaldの2人に贈られた。

梶田のチームは神岡鉱山（岐阜県飛騨市）内の地下ニュートリノ観測装置スーパーカミオカンデ、McDonaldのチームはクレイトン鉱山（カナダ・オンタリオ



2015年のノーベル物理学賞を受賞した梶田隆章（左）とArthur McDonald（右）。

州)内のサドベリー・ニュートリノ観測所と、どちらも地中深くの施設でニュートリノ振動の証拠をつかんだ。

素粒子物理学の標準模型は、今のところ、この宇宙の素粒子や力について最もうまく説明できる理論であるが、この理論ではニュートリノに質量がある理由を説明できない。そのため、両チームによる1998年と2001年の発見をきっかけに、ニュートリノの特性を解明するための新しい実験が続々と始まっている。シカゴ大学(米国イリノイ州)の理論物理学者Daniel Hooperは、「ヒッグス粒子を除けば、ニュートリノ振動はこの30年の素粒子物理学における最大の発見です」と言う。

ニュートリノの3つのフレーバーは、一緒に生成する姉妹粒子にちなんで、それぞれ電子ニュートリノ、ミューニュートリノ、タウニュートリノと呼ばれている。また、ニュートリノは宇宙に存在する素粒子の中で光子の次に多く、地球でも1cm<sup>2</sup>当たり毎秒数百億個が通過している。けれども電荷を持たない粒子であるニュートリノと他の物質との相互作用は非常に弱いため、その性質は驚くほど知られていない。

ニュートリノが予想以上に奇妙な粒子であることを示唆する実験結果は1960年代初頭から得られ始めていた。しかし、この粒子について最も大きな謎を投げ掛けたのは、1960年代後半、米国サウスダコタ州のホームステイク金鉱で行われた実験の結果である。太陽から飛来する電子ニュートリノの数を調べたところ、理論家が予想する数より少なかったのだ(この実験を率いたRaymond Davisは、宇宙ニュートリノの検出技術を開発した業績により、東京大学の小柴昌俊とともに2002年にノーベル物理学賞を受賞している)。

「太陽ニュートリノ問題」として長年研究者を悩ませ続けたこの謎が解明に向かって大きく動き始めたのは、1998年に梶田のグループがニュートリノのフレーバーが飛行中に変化している可能性

を示唆する結果を得、報告したことによる。宇宙線が地球の大気に衝突する際に生成されるミューニュートリノは、亜鉛鉱山内の地下1000mに設置され、純水で満たされた鋼鉄製のタンク、スーパーカミオカンデに到達するまでの間に消滅するように見えたのだ。

しかし、この現象の最終的な証明には、特定のフレーバーのニュートリノの「消滅」だけでなく、別のフレーバーへの「変化」の証拠も示す必要があった。そして2001年、ニッケル鉱山内の地下2000mに水を満たしたタンクを設置したサドベリーの施設で観測を行っていたMcDonaldのチームは、太陽から地球に飛来するニュートリノのフレーバーが途中で変化している証拠をつかみ、発表した。

この発見には深遠な意味がある。ニュートリノ振動は、ニュートリノに質

量がある場合にしか起こらないからだ。これまで質量がないと考えられていた3種類のニュートリノに質量があることが明らかになった今、ニュートリノは3つの異なる質量状態の混合物(量子的重ね合わせ)からできていて、飛行中にその割合が変化すると考えられるようになっている。スイス連邦工科大学チューリヒ校のニュートリノ天文学者André Rubbiaは、ニュートリノとそれに対する反粒子である反ニュートリノの特性を明らかにすることは、標準模型を超えた物理学の理解につながるだろうと期待している。

「例えば、ニュートリノ振動と反ニュートリノ振動の違いは、今日の宇宙に物質ばかりがあり反物質がほとんどない理由の説明として最も有力だと思います」と、Rubbiaは語る。

(翻訳:三枝小夜子)

## DNA 修復の研究者 3 氏に ノーベル化学賞

### DNA-repair sleuths win chemistry Nobel

DANIEL CRESSEY 2015年10月15日号 Vol. 526 (307-308)

DNA 重要な3つの修復機構である塩基除去修復、ヌクレオチド除去修復、ミスマッチ修復の仕組みを明らかにした3氏が、化学賞を共同受賞した。

2015年のノーベル化学賞は、DNA修復に関する研究を行った3人の研究者、Tomas Lindahl、Paul Modrich、Aziz Sancar に授与された。選考を行うスウェーデン王立科学アカデミー(ストックホルム)は授賞理由を「細胞が損傷DNAを修復して遺伝情報を守る仕組みを分子レベルで明らかにした」と説明した。

DNAは安定した分子ではなく、時間の経過とともにゆっくりと損なわれていく。生物の存続には、その過程に抗う修

復機構が必要なことに最初に気付いたのは、1970年代当時、カロリンスカ研究所(スウェーデン・ストックホルム)で医学を学んでいたLindahlであった。

Lindahlが名誉グループリーダーを務めるフランシス・クリック研究所(英国ロンドン)でDNA修復について研究しているStephen Westによれば、それ以来、大勢の科学者たちが損傷DNA修復について数多くの仕組みを記録にとどめてきたという。「DNA修復は大きな分野

で、ノーベル賞の有資格者が数多くいるため、かえってこの分野にいる研究者の大半は『この分野に受賞者は出ないだろう』と考えていました」とWestは語る。

しかし、Westはノーベル賞に認められた今回の3つの修復機構が「おそらく重要度と理解度が最も高い機構」であり、授賞は「全く正当な評価」だと付け加えた。

## 修復という仕事

この分野の創始者の1人とされているLindahlは、特定の酵素がDNA分子中の塩基を認識、除去、補充する「塩基除

去修復」と呼ばれる機構を提唱した。サセックス大学(英国 Brighton)のDNA修復研究者で、かつてLindahlのもとで博士研究員として研究を行っていたKeith Caldecottは、Lindahlの研究以前に「DNAの安定状態の維持に、一連のハウスキーピング・プロセスの能動的な関与が必要であるなどと本気で考えている人はいなかったと思います」と話す。

トルコ・サウル生まれのSancarは、研究生活の大部分を米国で過ごし、現在はノースカロライナ大学チャペルヒル校(米国)に所属する。彼は1980年代に、紫外線や発がん物質により損傷した

DNAを酵素を使って除去した後に修復する「ヌクレオチド除去修復」という機構を明らかにした。

そして1989年、デューク大学医学系大学院(米国ノースカロライナ州ダーラム)に所属するModrichが、第3の機構である「ミスマッチ修復」に関する研究論文を発表した。これはDNA複製の際に生じるエラーを校正する仕組みだ。

細胞がDNAの損傷を修正する機構の研究には、2015年9月に権威あるアルバート・ラスカー基礎医学研究賞も贈られている。しかし、これを受賞したのは今回の3人とは別の研究者で、ラトガース大学(米国ニュージャージー州ニューブランズウィック)のEvelyn Witkinとブリガム・アンド・ウィメンズ病院(米国マサチューセッツ州ボストン)のStephen Elledgeの両氏だ。

## 広範囲への影響

ストックホルムで行われたノーベル賞受賞記者会見で、LindahlはDNA修復の理解が人間の健康と密接に関係することを指摘した。修復系に異常のある人は、有害な変異が放置される可能性が高いため、がん発症のリスクも高くなる。また、がん細胞自体もDNAの修復酵素を利用して損傷を切り抜けていることから、現在は腫瘍細胞のDNA修復経路を標的とする治療法に関心が集まっている(*Nature* ダイジェスト 2014年9月号「息を吹き返した抗がん剤「PARP阻害薬」参照)。「人間にとって、DNA修復機構は必要なものですが、がん細胞にDNA修復能があっては困るのです」とLindahlは言う。

この分野の研究は、他の領域にも影響を及ぼした。Lindahlの研究の影響力が明らかになったのは、古代DNAの抽出と解析が行われ始めた1980～90年代だ。Lindahlが特徴を明らかにしたDNA損傷のパターンは現在、出土したDNAが古代のものであって現代の汚染ではないことを示す信頼のしるしとして利用されている。

(翻訳：小林盛方)



2015年のノーベル化学賞は、塩基除去修復を提唱したTomas Lindahl(左)、ヌクレオチド除去修復の機構を解明したPaul Modrich(中央)、ミスマッチ修復の機構を解明したAziz Sancarの3氏が、共同受賞した。





Lee Berger (手前) はソーシャルメディアで細身の発掘者を募集して、南アフリカのライジング・スター洞窟から 1500 点以上の化石運び出した。

## クラウドソーシングで掘り当てた 未知の初期人類

### Crowdsourcing digs up an early human species

EWEN CALLAWAY 2015年9月17日号 Vol. 525 (297-298)

南アフリカの洞窟で未知の化石人類のものと思われる大量の骨が発掘された。このプロジェクトを率いる古人類学者は、ソーシャルネットワークを使って協力を呼び掛けることで発掘時から作業を進めてきた。現在は、化石データを公開して研究者らの意見を求めている。

「古人類学に携わる全ての人々の協力が必要です」。ウィットウォーターズランド大学(南アフリカ共和国・ヨハネスブルク)の古人類学者Lee Bergerは、2013年10月6日にソーシャルメディアにこんな書き込みをした。

Bergerは当時、大量の化石人骨が埋まっている小さな地下空洞の存在を協力者から聞かされたところだった。彼は、デリケートな化石人骨がこれ以上劣化してしまわないうちに発掘してくれる、熟練した発掘者を探していた。「腕がよけれ

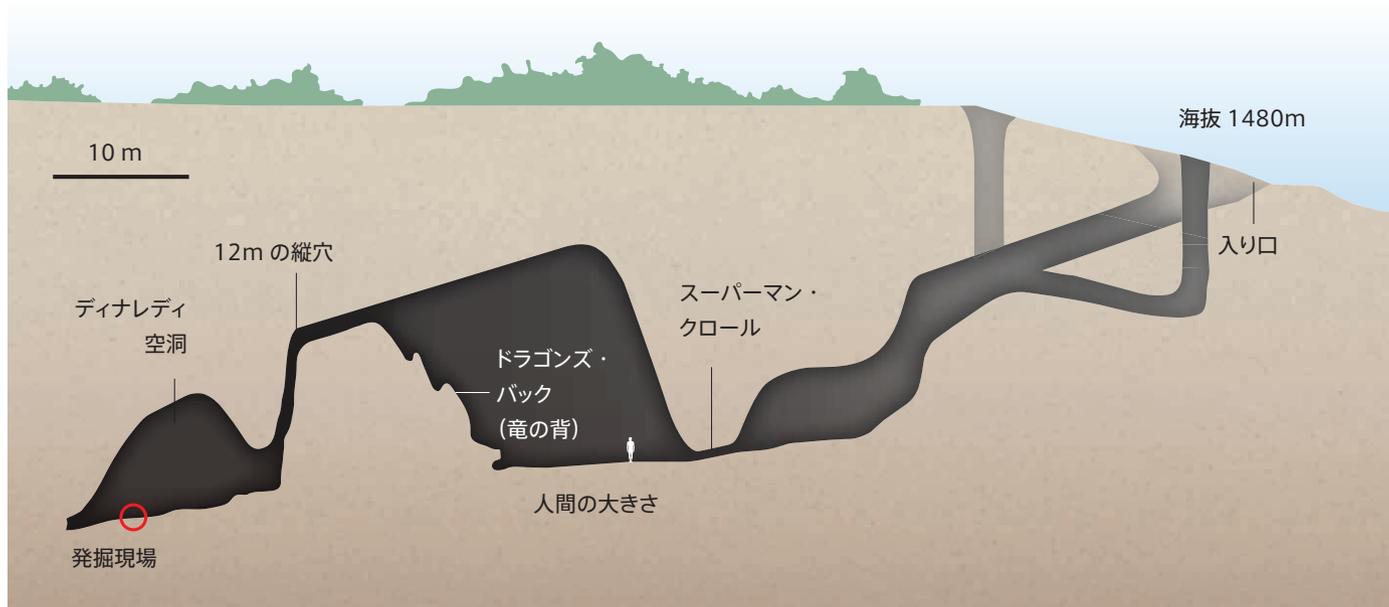
ば誰でもいいというわけではありませんでした。細身で、できれば小柄で、閉所が平気で、健康で、洞窟探検の経験がいくらある発掘者が必要だったのです」。

この書き込みから2年も経たないうちに、Bergerのチームはライジング・スター洞窟から化石人類の骨と歯を1500点以上も運び出すことができた。これは、アフリカで発見された化石人骨の量としては最も多い。骨を組み合わせてみたところ、今回運び出した分だけでも少なくとも15体分はあることが判明した。これらの骨には、これまでに記載されたどの化石人類とも異なる特徴が見られたため、Bergerらは「ホモ・ナレディ」(*Homo naledi*: 現地のソト語で「星の人」の意味)と呼ぶことにした。研究チームは、今回の発見に関する論文をオープンアクセス誌*eLife*に発表し<sup>1,2</sup>、ホモ・ナレディは人類史上最も早く意図的な埋葬を行っていたのかもしれないと提案した。古人類



## ライジング・スター洞窟断面図

多数の化石人骨が眠るディナレディ空洞はライジング・スター洞窟の奥深くにあり、6人の細身の発掘者たちは非常に狭い通路を往復しなければならなかった。途中の横穴は、スーパーマンが飛行するときのように片腕を頭上に伸ばした姿勢で腹ばいに進まないと通れないため、「スーパーマン・クロール」と名付けられた。



SOURCE: P. H. G. M. DIRKS ET AL. ELIFE 4, 09561 (2015)

学の世界では、一握りのエリート研究者が珍しい化石を抱え込み、何年もかけて分析するのが普通である。これに対してBergerは、発見した化石を科学界で速やかに分かち合うことで、古人類学を多くの人に開かれた研究分野にしようとしている。そんな彼にとって、今回の成果は非常に大きな意味があるものだった。

ケント大学(英国カンタベリー)の古人類学者Tracy Kivellは、「世の中には、少数の選ばれた人々しか見たことのない化石が多数あります。このような独り占めが、古人類学を駄目になっているのです」と言う。「Leeはそんな現状を変えて、私たちが求める新しいスタンダードを打ち立てようとしているのです」。Kivellは今回、ライジング・スター洞窟から発掘された手の骨を分析して、ホモ・ナレディについて記載する論文の共同執筆者となった。

テキサス大学オースティン校(米国)の古人類学者Denné Reedは、研究者の

世代交代により、Bergerのようなオープンな考え方をする人々が出てきたのだと考えている。「私たちはデータをオープンに分かち合うことに関心を寄せています。協力によりもたらされる恩恵は、それに伴うリスクよりはるかに大きいからです」とReed。

Bergerがソーシャルメディアに書き込みをした数週間前、彼に協力する洞窟探査家たちが、ヨハネスブルクから50kmほど北西に位置するライジング・スター洞窟内の空洞に人骨らしきものがあるのを発見した。Bergerは、ディナレディと名付けたこの空洞から一刻も早く骨を運び出したかったが、それには助けが必要だった。空洞は地下約30mの深さにあり、幅20cmほどの岩の隙間からしか入ることができないため(「ライジング・スター洞窟断面図」参照)、本人の言葉を借りれば、大柄なBergerは「洞窟内に入るには体型が不相当」だったからである。ソーシャルメディアでの呼び掛け

から1カ月後、Bergerは洞窟内で発掘作業に従事する6人の科学者を確保することができた。

### 驚異の発見

Bergerらは洞窟のすぐ近くのテントで待機し、洞窟内に入った発掘者たちが、頭骨、大腿骨、歯の他、数百点の化石を発掘する様子を映像でモニターした。「発掘作業が終わったときには、私たちは過去90年間に南アフリカで発見された全ての個体分より多くの化石人骨を手にしていました」とBerger。

Bergerが普段、化石人骨の分析を一緒に行っている研究チームは、2008年にライジング・スター洞窟の近くのマラパという場所で発見された別の化石の調査で忙しかった。そこで彼はソーシャルメディアで2度目の呼び掛けをした。化石の分析と記載を行う1カ月間のワークショップに参加可能な、30人以上の若手科学者を募集したのだ。

ライジング・スター洞窟の発掘とワークショップのコーディネートを手伝ったウィスコンシン大学マディソン校(米国)の古人類学者John Hawksによれば、彼らの異例のアプローチは激しく批判されたという。「この分野の研究者の多くが、私たちのことを、物事の進め方を知らない無法者の集まりと決めつけていました」。

研究チームは、この数カ月間に、ワークショップの成果を最低でも12本の論文として発表しようと計画している。9月に*eLife*に発表された2本の論文は、その最初のものである。論文では、発見の舞台となった発掘場所とホモ・ナレディの解剖学的特徴について述べられている。ホモ・ナレディの頭骨には、他の初期のヒト属や、もっと古いアウストラロピテクス属の脳に似た、こぶし大の小さな脳が入っていた。これに対して、ホモ・ナレディの体は現代人の体によく似ていて、二足歩行に適した下肢や足と、道具を正確につかむことができたと思われる手を持っていた。研究者らは、ホモ・ナレディの身長は1.5m未満で、体重は40～55kgだったと推測している(註:10月6日には、手と足の特徴に関する分析結果が*Nature Communications*に2編の論文<sup>3,4</sup>として発表された)。

「この組み合わせは非常に奇妙なのです。今まで見たこともなければ、これらの特徴を併せ持つ種が見つかるかと思いましたが、予想したこともありませんでした」とHawks。

### 抱え込みから分かち合いへ

ホモ・ナレディが、ホモ・エレクトス *Homo erectus* やホモ・ハビリス *Homo habilis* など、アフリカに生息していた他の初期人類とどのような関係にあったかは、まだ分からない。研究チームは洞窟内に堆積した方解石から化石人骨の年代を推定できると期待しているが、100万年以上前のものである可能性がある。

ディナレディ空洞には初期人類が生活していた痕跡はなく、ホモ・ナレディ以外の骨もないため、Bergerは、これら



ホモ・ナレディの頭骨はアウストラロピテクスの頭骨に似ている。



の骨は意図的に埋葬されたのかもしれないと考えている。もしかすると、これまで知られている中で最古の埋葬の痕跡の可能性もある。ちなみに、現時点で最も早く初期人類の埋葬が行われたとされている遺跡はスペインのアタプエルカ山のシマ・デ・ロス・ウエソス (Sima de los Huesos; 骨の採掘坑という意味) と呼ば

れる遺跡で、43万年前のものである。

ロンドン大学ユニバーシティカレッジ(英国)ロンドンの古生物学者Fred Spoorも、この骨が未知のヒト属のものであると考えていて、「いろいろな可能性を検討してみましたが、これらの骨が意図的に置かれたというBergerらの主張は正しいと思います」と言う。彼は、他の専門家た

ちがどのように解釈するのか楽しみにしている。

一方、ピッツバーグ大学(米国ペンシルベニア州)の進化生物学者Jeffrey Schwartzは、ディナレディ空洞から発掘された骨は単一の種のものと考えているには多様性があり過ぎると考えている。彼は、「これらの画像を私のところの学生に見せたら、同じ種のものではないと言うでしょう」と言い、1つの頭骨はアウストラロピテクスのものに似ているし、大腿骨の特徴のいくつかもアウストラロピテクスを思わせると指摘する。

間もなく、Schwartzをはじめとする全ての研究者が、ライジング・スター洞窟で発見された骨を自ら鑑定できるようになる。Bergerのチームは他の研究者による分析を歓迎していて、MorphoSourceというリポジトリに骨の3Dスキャンデータなどをアップロードしているからだ。このデータを使って模型を3D印刷すれば、誰でもホモ・ナレディの骨を分析することができる。Bergerは、マラパで2008年に発掘されたアウストラロピテクス・セディバ *Australopithecus sediba* についても、同じようにデータを公開している(*Nature* ダイジェスト2011年11月号「セディバ猿人は人類の祖先か」参照)。

Schwartzによると、化石人骨を発見した研究者の中には、科学誌に論文を発表した後になっても、他の研究者に分析させてくれない人たちがいるらしい。けれども彼が数年前に、アウストラロピテクス・セディバの化石から型を取った模型を売ってくれないかとBergerのチームに頼んだときには、無料で提供してくれたという。「こんな親切があるのでしょうか?」とSchwartzは言う。「Lee Bergerのようにいつでも標本を使わせてくれる研究者が出てきたのは、新鮮で、うれしいことです」。

(翻訳: 三枝小夜子)

1. Berger, L. R., et al. *eLife* **4**, 09560 (2015).
2. Dirks, P. H. G. M., et al. *eLife* **4**, 09561 (2015).
3. Kivell, T.L., et al. *Nature Communications* **6**, 8431 (2015).
4. Harcourt-Smith, W.E.H., et al. *Nature Communications* **6**, 8432 (2015).

RESEARCH HIGHLIGHT

## 見慣れた手をした初期人類

### Early human with a familiar handshake

2015年10月15日号 Vol. 526 (297)

最近発見された初期人類は、直立歩行をして道具を巧みに使っていたと考えられるが、木にも登っていたようだ。

2015年9月、研究者らが新種の初期人類の化石人骨を少なくとも15体分発見し、ホモ・ナレディ (*Homo naledi*) と名付けたと報告した。ケント大学(英国カンタベリー)のTracy Kivellが率いる研究チームは、今回発掘された骨のうち、1つの完全な右手(写真左)を含む150個近い手の骨の分析を行った。ホモ・ナレディの手はホモ・サピエンス (*Homo sapiens*) やネアンデルタール人など日常的に道具を使うヒト属の手によく似ていたが、長くて曲がった指骨から、しばしば木に登ったりぶら下がったりしていたことが分かる。

別の研究で、ニューヨーク市立大学(米国)のWilliam Harcourt Smithとダートマス大学(米国ニューハンプシャー州ハノーバー)のJeremy DeSilvaは、1つのほぼ完全な右足の骨(写真右)を含む107個の足の骨を調べ、ホモ・ナレディは直立歩行していたと結論付けた。しかし、その足には原始的な特徴もいくつか残っていて、一部の趾骨は現代人に比べて大きく曲がっていた。

*Nature Commun.* **6**, 8431-8432 (2015)

(翻訳: 三枝小夜子)



PETER SCHMID/WILL HARCOURT-SMITH

# 小児への脳刺激の有望性と懸念

## Brain stimulation in children spurs hope — and concern

LINDA GEDDES 2015年9月24日号 Vol. 525 (436-437)

学習障害のある小児の脳を電気刺激する試験が行われ、有望な結果が得られた。

その一方で、安易な使用などによるリスクの増大が懸念される。

ジャック（仮名）は通常の学校では苦労していた。彼は失読症および失語症の数学版である算数障害、そして統合運動障害と診断されていて、学校ではしばしば行儀の悪いふるまいをしたりお調子者の役を演じたりしていた。そんな彼を、学習困難の子どもたちを専門的に支援している学校、フェアリーハウス（英国ロンドン）が受け入れてくれると知って、両親は安堵した。フェアリーハウスはまた、生徒に脳への電気刺激を受ける機会を提供した世界で最初の学校かもしれない。

この電気刺激はある研究の予備実験として行われた。ジャックを含む8歳から10歳の12名の小児に電極を設置した帽子をかぶせて、テレビゲームをプレイさせた。2013年にこの予備実験を率いたオックスフォード大学（英国）の神経科学者Roi Cohen Kadoshは、小児の脳の特定の小領域を安全に刺激して、学習困難を克服できるかどうかを調べている世界で一握りしかいない研究者の1人だ。

「子どもの脳に有効な強度の刺激を与える方法が分かれば素晴らしい。そうすれば、発達障害によって子どもの学習能力が実際に後退してしまう前に、手を打つことができるようになります」と、スウォンジー大学（英国）の心理学者Nick Davisは言う。

精神疾患や学習障害を治療するために、あるいはただ認知能力を高めるために、マグネットや電流を使用するというアイデアは、過去10年間に大きな反響を呼んできた。この技術は、神経回路を活性化させる、またはニューロンで



小児の学習能力を高めることを目的とする研究は論争を巻き起こしている。

の発火を起しやすくなることによって働くと考えられている。研究はまだ揺籃期にあるが、少なくとも1万人の成人に行われており、今のところ短期的には安全な処置と思われる。例えば、そうした技術の1つに経頭蓋磁気刺激（TMS）と呼ばれるものがあり、成人の偏頭痛とうつ病の治療用として米国食品医薬品局（FDA）から認可を受けている。

最近では、この技術が小児でさらに大きな効果をもたらすかどうかに関心が集まっている。特に有望視されているのは、より安価でもっと携帯に便利なTMSの姉妹品、経頭蓋直流刺激（TDCS）だ。

小児の頭蓋骨は成人よりも薄い。そのため研究者たちは、小児では刺激がより深部に届く可能性が高く、また、成長中の脳にはより強い影響を与えるかもしれないと言う。しかし、恩恵の可能性を高める要素は、同時に懸念の種にもなる。「家を建てる時のようなものです。問題が

起こりそうな箇所は、後で直すよりも、初めのうちに直してしまう方がはるかに簡単です。しかしそうした部分を直すどころか駄目にしてしまう可能性だって大いに高いのです」とCohen Kadoshは言う。「電気刺激が発達中の脳とどのように相互作用するかは分かっていませんから」。

また、Cohen Kadoshはこの技術の乱用を心配している。医療用として使われる装置は、特定の安全基準を満たさなければならないが、現在、欧米では、単に認知能力を向上させたいと望んでいる人々に対するTDCSの使用を規制する法律はなく、実際にいくつかの会社がTDCSヘッドセットをオンラインで販売している。この状況下では、例えば、管理された実験室ではなく、自宅で自分たちの子どもの認知能力を高める技術を試してみたいと考える親たちが出てくるかもしれない。Cohen Kadoshは賛否両論をはかりにかけた後、試験を行うためにフェアリーハウスと交渉することに決めた。そのための倫理的承認も得た。フェアリーハウスで子どもたちと接している作業療法士Jenny Limは、「私たちは脳刺激を行うことに大きな不安を感じていました。学校として、私たちはその技術について何も知らなかったからです。けれども倫理面と安全面に関して安心を得ることができました」と、当時を振り返る。

### 学習能力向上装置

Cohen Kadoshは2013年に、経頭蓋ランダムノイズ刺激（TRNS）と呼ばれるTDCSの変法によって成人の数学的能力を改善できる可能性があることを示した<sup>1</sup>。小児での研究は、それに続くものだ。

フェアリーハウスの研究で、彼のチームは数学の学習困難を抱える12人の小児に20分間のトレーニングセッションを9回行った。被験者の半数は、計画や抽象的な推論などの過程に関わる脳領域を標的としたTRNSを受けた。残りの半数は、TRNS帽をかぶったが刺激は受けなかった。TRNSは学習中に脳の信号を変化させることによって働くと考えられている。こ

の課題では、子どもたちは、自分の体を左右に移動させることでスクリーン上のボールを動かし、数直線上の特定の点に置かなければならない。そしてレベルが上がるにつれて難易度が増す。

刺激を受けた子どもたちは、対照群の子どもたちよりも成績が大きく向上した。対照群の平均がレベル14だったのに対し、彼らの平均はレベル17に達した。同時に、一般的な数学のテストの得点でもかなりの改善が見られた。Cohen Kadoshはこの分析結果を2015年7月下旬にブリストルで行われた英国精神薬理学会で発表し（現在、論文を投稿中）、今後もこの研究を進めていくつもりだという。

しかし、ロンドン大学ユニバーシティカレッジ (UCL; 英国) の神経科学者 Vincent Walsh は、小児に対する脳刺激の研究は未熟な段階にあると考える。青少年で見られた効果が成人でも常に見られるとは限らないし、多くの電気刺激研究の結果はまだ再現性が確認されていない、と彼は言う。「小児に広げていいと言えるだけの科学的土台ができていないのです」。

それとは対照的に Davis は、このような実験は妥当性が認められていると考えている。ただし、正式な研究以外でこの技術を使おうとする傾向には懸念を示している。彼は、世界中で少なくとも1000人の小児が臨床実験の一部として何らかの脳刺激を受けたと見積もっており、その数は将来もっと増えていくだろうと予想する。また彼は、小児に対して行われたどんな研究の結果も発表されることが重要だと強調する。「小児や若年層に脳刺激を与える臨床試験を行ったときには、その結果を科学界で共有するよう、全ての科学者に強く求めます。そうすれば、失敗から学び、必要に応じてプロトコルを改良できます」と Davis は話す。

(翻訳: 古川奈々子)

1. Snowball, A., et al. *Curr. Biol.*, **23**, 987-992 (2013).

## 成長ホルモン療法の患者にアルツハイマー病の恐れ

### Alzheimer's fear in hormone patients

ALISON ABBOTT 2015年9月10日号 Vol. 525 (165-166)

死後脳由来のヒト成長ホルモン製剤の投与を受け、クロイツフェルト・ヤコブ病で亡くなった患者の脳内で、アミロイド斑が見つかった。この製剤を注射したことが原因でできた可能性が示唆されるという。

アルツハイマー病は人から人へうつるかもしれない。そんな考えを10年前にもし口にしたら、一笑に付されてしまっただろう。しかし近年、動物での研究から、アルツハイマー病の症状が組織を介して伝わる場合があることが分かってきた。そして今回、少なくとも特定の状況下では、ヒトでも同様の事態が起こる可能性があることを示唆する論文が、*Nature* 2015年9月10日号247ページに掲載された<sup>1</sup>。

この研究結果は、希少なクロイツフェルト・ヤコブ病 (CJD) で死亡した患者8人の脳の剖検研究から得られた。これらの患者はかつて、死者の下垂体から抽出された成長ホルモンを原料とする製剤の投与を受けており、製剤がCJD病原体で汚染されていたため、数十年後にCJDを発症した。ところが、そのうち6人の脳には、CJDによる病変だけでなく、アルツハイマー病を患っていたことを示す明らかなアミロイド病変が見られたのである。

「これは、アミロイド病変が実際に伝播することを示した初めての証拠です」と、ロンドン大学ユニバーシティカレッジ (UCL; 英国) の分子神経科学者 John Hardy は話す。「これは潜在的な懸念材料となります」。

下垂体から抽出されたヒト成長ホルモン (hGH) 製剤の投与を受けた人の数は、何万人にも上る。この知見がもし追認された場合、こうした人々にもアルツハイマー病になるリスクが見込まれることに

なる。また、一部の研究者は、今回の知見が意味するところはhGH製剤の問題にとどまらず、もっと幅広いのではないかと懸念している。現在のところ、アルツハイマー病が患者との通常の接触を介して伝播する可能性は示唆されていないが、CJDは輸血や汚染された外科器具などを介しても感染する場合があり、アルツハイマー病もそうした経路で伝わる可能性が浮上してきたからだ。

CJDは、プリオン病と総称される神経変性疾患の1つで、致死性である。プリオン病は、プリオン (PrP) と呼ばれるタンパク質が感染力のある折りたたみ異常型になることで起こる。この異常型プリオンは互いに接着しやすいため、凝集して塊になって蓄積し、神経細胞を破壊する。現在では、アルツハイマー病もCJDと同様に、タンパク質の折りたたみ異常によって引き起こされると考えられている。こちらの場合は、ペプチドであるアミロイドβが折りたたみ異常型となり、アミロイドβの「シード (凝集核)」を形成してアルツハイマー病特有の「斑」ができていく。マウスやマーモセットの脳にアミロイドβを含む脳抽出物を注入すると、アミロイド斑が生じ、マウスでは腹部に脳抽出物を注入しただけでも脳に斑が発生することがすでに明らかになっている。

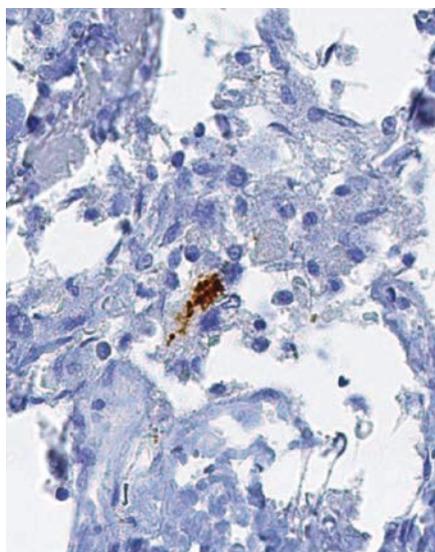
ヒトでもこの経路でアミロイド斑形成が引き起こされ得るとする説が、今回初めて裏付けられたわけである。ただし

「今回の論文だけでは、この説の決定的証拠として不十分だ」と、同論文に関する News & Views (同号 193 ページ) の共著者であるチュービンゲン大学 (ドイツ) の神経科学者 Mathias Jucker は話す。決定的証拠を得るには、対照群のある条件下で、問題となった死後脳由来の hGH を動物に注入し、その結果としてアミロイド沈着が起こるかどうかを調べる必要があるだろう。

しかし、問題とされる製剤の元となった hGH 抽出物は容易に入手できないかもしれない。こうした抽出物はさまざまな場所で製剤化されていたからだ。一部の抽出物は英国に保管されていることが分かっており、同国内では賠償の可能性に関する訴訟が進行中だが、その他にも保存されているかどうかは研究者にも分からないという。また、問題の hGH を注射された人々についても、あまりに年数が経っていて追跡するのは難しいだろう。UCL 付属病院の中には、hGH 注射後の CJD 発症リスクを心配する人に電話相談サービスを提供する国立プリオンクリニック (National Prion Clinic; NPC) があり、今回の新しい研究結果に関する問い合わせにも対応してくれる。

1958 年から、死後脳由来 hGH 注射の危険性が初めて認識された 1985 年までに、世界中で約 3 万人がこの製剤の筋肉注射を受け、そのほとんどが低身長などの成長障害の子どもだった。当時、hGH 製剤は、数千人の死者から抽出してプールした原料から作られた。一部の抽出製剤は CJD プリオンで汚染されていたことが明らかになり、2012 年までに 226 例の死に至る感染例が出ていて、その発生のほとんどはフランス (119 例)、英国 (65 例) および米国 (29 例) だった。この数は今もじわじわと増えているが、それは CJD の潜伏期間が長いためである。

今回の研究対象となった 8 人の患者は 36~51 歳で死亡しているが、生前にアルツハイマー病の臨床症状が見られた患者は 1 人もいなかった。アルツハイマー病の潜伏期間も CJD と同じく長い。アミロイ



脳内にアミロイド病変が広がった患者では、脳底部の直下にある下垂体にもアミロイドβタンパク質 (茶色) が見つかった。

ドβ病変のあった 6 人の患者のうち 4 人では、病変が脳内の広域に存在していた。

今回のような比較的若い年代でこの状態のアミロイド病変が見られることはめったにない。そのため著者の Sebastian Brandner らは、CJD プリオンと同様に、アミロイドの凝集核も hGH 注射で持ち込まれたのではないかと考えた。そこで彼らは、それ以外の説明を排除するために一連の調査を行った。

その結果、死亡した 8 人の患者のうち誰も、早期発症アルツハイマー病もしくは他の神経変性疾患の素因となる遺伝子を持っていないことが確認された。Brandner らはまた、CJD その他のプリオン病によって同程度の年齢で死亡した hGH 療法を受けた経験のない患者を対象に、有意のアミロイド病変のある例を探したが、見つからなかった。

Brandner のチームはさらに、アミロイド病変が脳から下垂体 (脳の外部にあり、脳底部直下に位置する) まで実際に広がり得るのかどうかを確かめた。そして、2013 年の米国チームの研究を追認する形で、原則として病変が広がり得ることを確認した。脳内にアミロイド斑のある死亡者 49 人の下垂体を調べたところ、7 人の下垂体でアミロイド沈着が認

められたのである。

従って、「hGH 療法歴のある CJD 患者脳で見られたアミロイド病変は、CJD プリオンだけでなくアミロイドβの凝集核でも汚染されていた一部の hGH 抽出製剤によって伝播し、発生したものだというのが、最も納得できる説明だと思います」と、この論文の共著者である UCL の神経科学者 John Collinge は話す。もしこの説明が当たっているなら、アミロイドβは PrP の場合よりもはるかに高頻度で、さまざまな hGH 製剤を汚染していることになる。アルツハイマー病はかなりありふれた疾患だからだ。

プリオンは細菌やウイルスよりも不活性化するのが困難である。プリオンは金属類に強く接着し、また、汚染を除去するには厳しい滅菌条件が必要で、そうした条件ではデリケートな医療器具が痛んでしまう場合もある。こうした理由から神経外科医はこの種の汚染除去を通常行わないのだと、あるドイツ人神経外科医はオフレコで話してくれた。さらにその外科医は、もしアルツハイマー病がプリオンと同様の経路で感染することが確定された場合、公衆衛生や外科診療に及ぶ影響は甚大であり、大きな代償を払うことになるだろうと付け加えた。

「我々は、hGH 製剤による CJD 伝播の経験から汚染除去について多くのことを学んできました。しかし今回の研究結果は医学界に対するさらなる警鐘であり、この事態には特別の注意を払うべきです」と、ピティエ・サルペトリエール病院 (フランス・パリ) の神経病理学者 Charles Duyckaerts は話す。

多くの問題はあるものの、研究者らは今回の研究結果の再現を独自に試みようとしている。Duyckaerts は、CJD によってフランスで死亡し、死後脳由来の hGH 投与を受けた治療歴のある 20~30 人の患者について、同様の調査を行う予定だと話している。

(翻訳: 船田晶子)

1. Jaunmuktane, Z., et al. *Nature* **525**, 247-250 (2015).

# 86 もの流星群を発見した CAMS

## Dates added to meteor calendar

ALEXANDRA WITZE 2015年9月17日号 Vol. 525 (302-303)

監視カメラを何台もつないだ「全天流星監視カメラ (CAMS) プロジェクト」により、これまで知られていなかった 86 の定常流星群が流星群カレンダーに加わった。

ペルセウス座流星群、しし座流星群、ふたご座流星群などの毎年見られる流星群 (定常流星群) のリストに、このほど新顔が加わった。防犯用ビデオカメラのネットワークを利用し、泥棒の代わりに地球大気に突入して燃え上がる宇宙の塵を監視している天文学者たちが、これまで知られていなかった 86 の流星群を発見したのだ。

新たに発見された流星群は、光は弱い重要だ。流星群は、彗星や小惑星が通った後に残る粒子の尾の中を地球が通過することによって起こる。つまり、この尾の地図を作成すれば、これまで知られていなかった塵の供給源を明らかにすることができるのだ。

SETI 研究所 (米国カリフォルニア州マウンテンビュー) の天文学者 Peter Jenniskens は、「このプロジェクトが素晴らしいのは、夜空の流れ星を見張っているだけではないということです。太陽系内の塵の分布の三次元地図も手にする

ことができるのです」と言う。

流星の原因となる粒子 (流星物質) の大半は砂粒ほどの大きさだが、大気中を落下する間に燃え尽きることなく、地上に到達して危害を及ぼす恐れがある大きさのものも少数ながら存在する。Jenniskens らは、*Icarus* に受理された 4 本の論文で、この発見について記述している。

天文学者は何世紀も前から流星群を記録してきた。最初は裸眼による観測だったが、最近ではレーダーやビデオ追跡装置も利用している。流星は 1 年を通して地球に降り注いでいるが、特に、多数の流星が天球上の一点 (放射点) から四方八方に流れるものを流星群と呼ぶ。世界の天体観測者たちは国際天文学連合 (IAU) に 750 以上の流星群らしき現象を報告しているが、本物と確認されているものはそのうちのごく一部だ。

### 防犯カメラで流星を監視

Jenniskens のチームは、こうした流星

群候補が本物かどうかを確認するため、米国カリフォルニア州北部の 3 カ所にカメラを設置した。CAMS (Cameras for Allsky Meteor Surveillance; 全天流星監視カメラ) と名付けられたこのプロジェクトは、60 台の防犯カメラを空のさまざまな方向に向けて、できるだけ多くの流星を捉えようとするものだ。個々のカメラの視野は狭いが、カメラの台数を増やすことで、天頂を中心とする仰角 30 度以上の空を広くカバーすることができる。

カーティン大学 (オーストラリア・パース) の惑星科学者 Phil Bland は、「CAMS ではカメラが捉えた全ての流星のデータを収集するため、散発的な流星の中から新しい流星群を探し出すことができるのです」と説明する。なお、彼が参加する DFN (Desert Fireball Network; 砂漠火球ネットワーク) プロジェクトでは、地上に落下した隕石を回収するため、オーストラリアの内陸部の砂漠にカメラを設置し、火球と呼ばれる特に明るい流星を監視している。

2010 年に始動した CAMS は、今日までに 25 万以上の流星を観測してきた。そのうちの約 4 分の 3 が単独でランダムに現れる流星で、4 分の 1 が流星群の流星だ。CAMS は、IAU の流星群候補リストに掲載されていた流星群のうち 81 を確認した他、86 の流星群を新たに発見した。

その中の 1 つは 12 月初旬に南半球の空に出現し、ほ (帆) 座を放射点としているようだ。Jenniskens によると、この流星群は今まで知られていなかったものとしては驚異的な規模だという。また、今回新たに確認された別の流星群が 2013 年 3 月に極大を迎えたときには、岩ほどの大きさの天体が月に衝突して発生した閃光が観測されている。

CAMS のチームは、オランダとニュージーランドにも小規模なカメラ網を設置して観測範囲を広げている。「サンプル数が増えれば、その分だけ、空で何が起きているかを詳しく把握できるようになるからです」と Jenniskens。

(翻訳: 三枝小夜子)



# データを活かせ！ 人類遺伝学会の2誌体制

— 編集長に聞く

Journal of  
Human Genetics  
Human Genome  
Variation

日本人類遺伝学会が世界に誇る2誌の英文ジャーナル、*Journal of Human Genetics (JHG)*と*Human Genome Variation (HGV)*。JHGは、60年の歴史を誇るヒト遺伝学の原著論文誌。HGVは、創刊2年目を迎えた新しいタイプのオープンアクセス誌で、簡易データベースを備え、遺伝子変異のデータレポートに重きを置く。日本人類遺伝学会がこの2誌を揃えた狙いはどこにあるのか。各誌の編集長、まつもとのおみち松本直通教授ととくながかつし徳永勝士教授が、新ジャーナル創刊のそれぞれの目指すところを語り合った。

## ワールドワイドのJHG

創刊60年の*Journal of Human Genetics (JHG)*。編集長の松本教授に最近の傾向を伺います。

**松本**：人類遺伝学分野の研究人気を反映して、投稿数が非常に増えています。とりあげる研究のトレンドは、次世代シーケンサーをはじめとする技術の急速な進歩を受けて、目まぐるしく移り変わっています。投稿に際しては、ここ1～2年の掲載論文を参考にしてください。

JHGには、年間で58もの国から投稿があるそうですね。

**松本**：発展途上国も含め、世界中から論文が集まります。JHGは、間違いなくワールドワイドなジャーナルですが、日本国内にエディトリアルオフィスがあるので、日本の研究者にとっては、編集部と十分なコミュニケーションがとれるというメリットがあります。データの公開に関する条件などについても、事前に確認できます。

## 基礎研究にも臨床研究にも役立つHGVの誕生

JHGの姉妹誌として*Human Genome Variation (HGV)*が2014年に創刊され、徳永教授が編集長に就任されました。HGV誕生のいきさつを教えてください。

**徳永**：欧米など世界の人類遺伝学のジャーナルの編集長たちが集まる機会に、「アクセプトできなくて残念な論文がある」という話題になりました。すでにある程度の確固たる理解が得られている疾患遺伝子の変異について、地域集団における多様性の例を報告するといった論文です。

**松本**：補足させていただくと、ある病気の原因となる遺伝子の変異がすでに解明されていて、それを別の国で調べたら、同じ作用をもたらす別の変異のバリエーションが見つかったというような論文ですね。

**徳永**：そうですね。そのような研究は、科学的にみると「新しさ」のインパクトには欠けることが多く、私もJHGの編集長だったときに、何度もリジェクトせざるを得ませんでした。しかしながら、臨床という観点からみると、実はこうしたデータには非常に価値があるのです。次世代シーケンサーにより有用な情報が膨大量生み出されている中で、それを発表できるジャーナルがないのは大きな損失だと思いました。

それならば、そういった情報を発信共有できる場を作ろうということで、バリエーションデータの報告（データレポート）に重きを置いたHGVの創刊に至ったわけです。シンプルで扱いが容易な、ジャーナル付属のデータベースも用意してあります。データとデータレポートがリンクしているので、とても便利です。

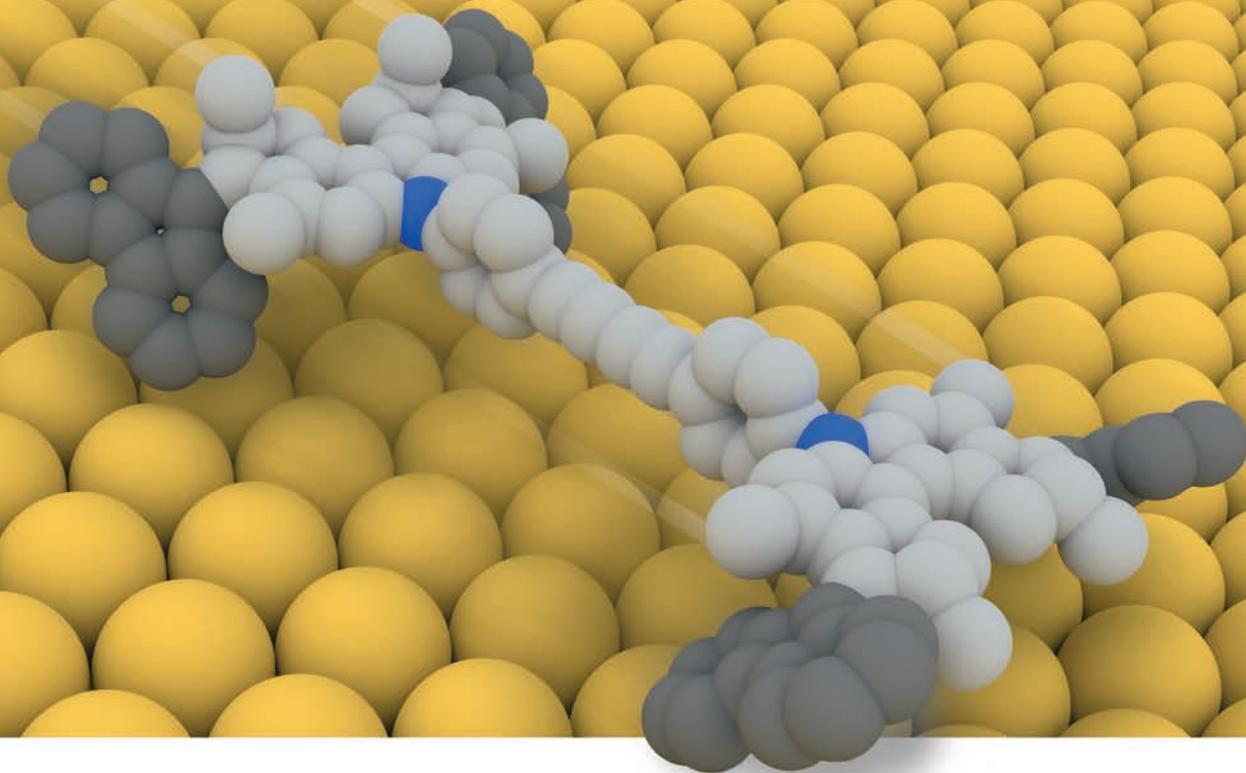
**松本**：JHGに投稿いただいた論文で「HGVが適切」と考えるものについては、HGVへのトランスファー（再投稿）をお勧めしています。

また、一研究者として思うのですが、HGVはデータを“死蔵”せずに済むのでとてもありがたいですね。これまでは、苦勞して解析した結果がすでに確立された遺伝子の変異と同じだと分かったときなど、それを発表できるジャーナルは存在しなかったのですから。

近々、HGVがPubMed Central® (PMC) に収録されるそうですね。

**徳永**：はい。審査が通り、掲載の準備が進んでいる段階で、早ければ2015年末にはPMCで掲載論文データの検索が可能になります。著者にとって自分の論文データがPubMedに載ることは大変重要ですので、収録が開始されれば、HGVへの投稿もデータの引用も増え、空気はすっかり変わってくるのではないのでしょうか。HGVのコンテンツには、基礎研究だけでなく臨床研究にも有用な情報が含まれており、広範囲の人たちに活用していただけると期待しています。（聞き手：藤川良子）

分子「ナノカー」は、結合変化を駆動力にして金属表面を動き回る。



# 分子マシンの時代がやってきた

## March of the machines

MARK PELOW 2015年9月3日号 Vol. 525 (18-21)

化学者たちは、生物から着想を得て、スイッチやモーター、ラチェットとして機能するさまざまな分子部品を創り出してきた。そして近年、これらの微細な部品を使ったナノスケールの機械が続々と発表されている。

**1** 台のロボットが軌道上をゆっくり移動している。一定間隔で立ち止まってはアームを伸ばし、慎重に部品を取り上げ、自身の背中に取り付けていく。前進・停止・取り付けを繰り返すうちに、背中の部品はどんどんつながって大きくなっていく。精密な設計に従って部品をつなぎ合わせ、精巧な構造物を作っているのだ。

組み立てラインの長さが数ナノメートルでなければ、ハイテク工場のワンシーンに思えるかもしれない。このロボットは、マンチェスター大学(英国)の化学者David Leighが作製したもので、アミノ酸という部品をつなげて小ペプチドという製品を作り出す仕事をする。これまで考案された分子スケールのマシンの中で最も複雑な部類に入るといってよい。

これはほんの一例にすぎない。生細

胞中では、微小な足場の上を歩くキネシンタンパク質や、遺伝暗号を読み取ってタンパク質を組み立てるリボソームなど、機械のような生体分子が活躍しているが、最近、そうした生体分子を模倣して分子マシンを作ろうとする化学者が増えている。Leighはその中の1人にすぎない。分子マシン研究者たちは、この25年間で、スイッチ、ラチェット、モーター、ロッド、リング、プロペラなど、数々の素晴らしい分子部品を開発してきた。これらの部品は、ナノスケールのレゴブロックのようにつなぎ合わせる事が可能だ。分析化学ツールが改良されたことや、大きな有機分子を容易に合成できる反応が開発されたことが、人工分子マシン分野の加速度的な進歩につながった。

そしてこのたび、この分野は転機を迎えた。「これまでに50~60種類のモーターを作製したでしょうか。でも今は、モーターを新たに作るよりも、それを実際に使ってみることに興味があります」。フローニンゲン大学(オランダ)の化学者Ben Feringaはそう話す。

Feringaと同様の考えは、2015年6月には明確に聞かれるようになった。影響力の大きい米国のゴードン会議の1つの分科会が、分子マシンとその潜在的な応用の可能性について初めて重点的に取り上げたのである。これは、この分野が十分成長したことを示す明確な証拠だと、会議のまとめ役を務めたワイツマン科学研究所(イスラエル・レホヴォト)の化学者Rafal Klajnは言う。

「15年後には、分子マシンが化学と材料設計の中核と見なされるようになるでしょう」とLeighは話す。だが、その域に達することは決してたやすくはない。それを実現するには、何十億個もの分子マシンを協調的に動かして、例えば、材料形状を人工筋肉として機能するように変化させるなどの、目に見える巨視的な効果を得る方法を研究者らが習得しなければならない。また、マシンの制御性を向上させるとともに、故障せずに無数の動作を実行できるようにしなければならない。

それ故、この分野の多くの研究者は、最初の実用化例は「精巧な構造を持つマシン」ではなく、「分子マシンの基本部品」になるとみている。例えば、標的薬物を放出する光駆動スイッチや、エネルギーを蓄えたり光に応答して伸び縮みしたりするスマート材料として、科学のさまざまな分野で使われるようになると予想している。従って、分子マシン研究者たちは、分子部品の恩恵を受けると思われる分野の研究者たちに働き掛ける必要があるとKlajnは言う。「分子部品がどれほど面白いものか、気付いてもらう必要があるのです」。

### 分子シャトル

今日の分子マシンの多くは、現在ノースウェスタン大学(米国イリノイ州エバンストン)に所属する化学者Fraser Stoddartが1991年に作製した、比較的単純なロタキサン構造のデバイスに起源を持つ。ロタキサン(rotaxane)は、ラテン語の輪(rota)と軸(axis)に由来する名のとおり、リング状の分子に棒状の「軸」分子が貫通した構造の分子集合体で、軸の両端には大きなストッパーが付いている。Stoddartは、軸の各末端付近にリングと結合可能な化学基を取り付けると、これらの2つの結合サイトの間でリングが往復することを見いだした<sup>1</sup>。これが初の「分子シャトル」だ。

1994年までに、Stoddartは設計を改良し、軸上に異なる2つの結合サイトを持つ分子シャトルを作った<sup>2</sup>。この分子シャトルの入った溶液の酸性度を変えると、リングが片方のサイトからもう片方のサイトへと可逆的に飛び移った。分子シャトルが可逆スイッチになったのだ。将来、同様の分子スイッチを利用することによって、熱や光や特定の化学物質に応答するセンサーが実現するかもしれない。他にも、ハッチをちょうどいいタイミングで開けて体内の狙った場所に薬物分子を送達するナノサイズのコンテナのようなデバイスが実現するかもしれない。

Stoddartのスイッチには2つの特性がある。1つは、リングと軸上の結合サイトとの結合が弱いことだ。つまり、分子内の原子間結合のような強い共有結合ではなく、弱くプラスに帯電した領域と弱くマイナスに帯電した領域の間に働く静電引力が利用されている。こうした結合は形成も切断も容易で、2本のDNA鎖の間で起こる水素結合の形成と切断に非常によく似ている。もう1つは、シャトルの往復に外部エネルギー源を必要としないことだ。シャトルは、溶液中の他の分子との衝突、すなわちブラウン運動というぶつかり合いの効果によって駆動される。この2つの特性は、その後登場した多くの分子マシンでも利用されている。

Stoddartの発表から間もなく、数多くの分子スイッチが次々と現れた。光や温度変化で制御されるスイッチもあれば、溶液中の特定のイオンや分子と結合することによって動作するスイッチもあった。後者は、化学シグナルに応答して開閉する細胞膜中のイオンチャネルに似ている。

ところが、Stoddartは意外な方向に研究を進めた。カリフォルニア工科大学(米国パサデナ)のJames Heathと共同で、何百万個ものロタキサンを使ってメモリーデバイスを作製したのだ<sup>3</sup>。シリコン電極とチタン電極の間に挟まれたロタキサンは電気的なスイッチングが可能で、この現象を利用してデータを記録できた。この幅約13 μmの「分子そろばん」には、16万個のビットが含まれ、各ビットが数百個のロタキサンで構成されている。密度は1 cm<sup>2</sup>当たり約100ギガビットで、現在市販されている最高のハードディスクに匹敵する。

Stoddartのチームは、性能の良い24個のビットを使って、カリフォルニア工科大学の略称である「CIT」という文字を記憶させ、読み出した。しかし、このスイッチはあまり丈夫ではなく、大体100サイクル以下で壊れてしまった。壊れやすさの問題を解決する有望な方法として、金属有機構造体(MOF; metal-

organic framework) という頑丈な多孔性結晶の中にスイッチを組み込むやり方がある。MOFはスイッチを保護するとともに、スイッチを組織化して精密な3Dアレイに仕立て上げる働きをする(*Nature* 520, 148–150; 2015参照)。

2015年にはすでに、ウィンザー大学(カナダ)のRobert SchurkoとStephen Loebが、1 cm<sup>3</sup>当たり約10<sup>21</sup>個の分子シャトルをMOFに充填できることを示した<sup>4</sup>。その年の8月、Stoddartは、スイッチング可能なロタキサンを充填した別のMOFを発表した<sup>5</sup>。このMOFを電極に載せて電圧を変化させることで、ロタキサンを一斉にスイッチングさせることに成功したのだ。

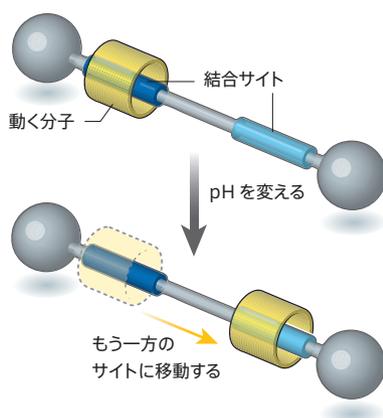
MOFを使ってこうした技術を開発している研究者らは、3D固体骨格を持たせることで、従来のシリコントランジスターを超える高密度スイッチが実現するばかりでなく、制御可能な方式で容易にスイッチングできるため膨大な量のデータ記憶が可能になると期待している。「SF的に考えれば、1分子は1ビットとして扱うのですが、現実的に考えると、数百個のスイッチを詰め込んだMOFの粒を1ビットとして機能させることなら可能でしょう」とLoebは言う。MOF粒の中の大半のスイッチが正しく機能するかぎり、データは集団的に確実にエンコードされる、と彼は言う。

ロタキサンを使ってスイッチング可能な触媒を作った研究者もいる。2012年、Leighは、ロタキサンの軸の中央部に窒素原子を持つ系を報告した<sup>6</sup>。軸の中央部はリングでカバーされているが、酸を加えるとリングが片側に移動して窒素原子が露出するため、窒素が化学反応の触媒として機能する。さらに、2014年11月、Leighは異なる2つの触媒サイトを持つロタキサンシステムを報告した<sup>7</sup>。このシステムは、リングを一方の触媒サイトから他方の触媒サイトへと移動させることにより、ロタキサンの活性を切り替えることができる。従って、分子混合物中の分子を2種類の触媒反応でつなぎ

## ナノマシン

### 分子スイッチ

リング状の分子に棒状の分子が貫通した構造をとる。リング状の動く分子は、周囲の溶液の酸性度に応じて2つの結合サイトの間を行ったり来たりする。

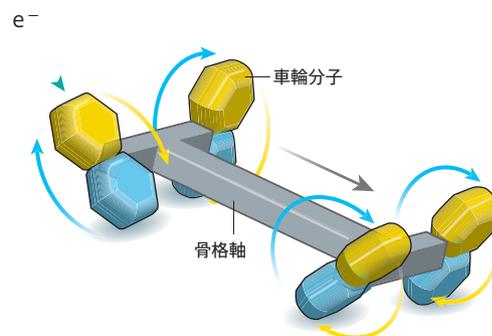


合わせるができる。Leighは、現在、同一溶液中にスイッチング可能な数種の触媒を入れる研究を行っている。すると触媒が順番に切り替わり、各触媒反応に関わるそれぞれの分子から複雑な生成物を作ることができる。つまり、細胞中の酵素の働きとよく似た仕組みで合成することができるのだ。

### ナノモーター

シャトルやスイッチを用いた初期の実験が行われた後、人工分子マシン分野は大きな一歩を踏み出した。1999年に、Feringaらによって初の合成分子モーターが作られたのだ<sup>8</sup>。それは、2個の「パドル」ユニットを炭素-炭素二重結合でつないだ単一分子だった。パドルは二重結合によって定位置に固定されているが、強い光を照射すると二重結合の一部が切れ、パドルが回転し始める。重要なのは、パドルが一方にしか回転できないような作りになっていることだ。光と

ニュートン力学よりも化学の法則によって支配される分子サイズの機械は、薬物送達からナノスケールのコンピューターメモリーまで、さまざまな用途に利用される可能性がある。



### ナノカー

走査トンネル顕微鏡のチップ(示されていない)から放出される電子が、「車輪」分子に飛び移ってその立体構造を変化させる。これにより車輪分子が回転し、ナノカーが前進する。

多少の熱を供給し続けるかぎり、モーターは回り続ける。

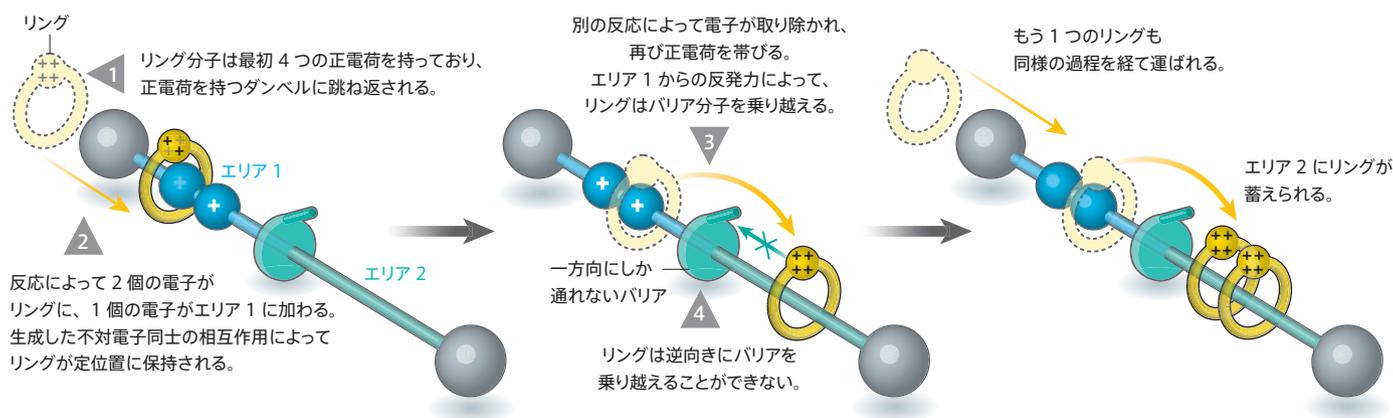
Feringaは次に、同様の分子モーターを用いて四輪駆動の「ナノカー」を作製した<sup>9</sup>。さらに彼は、液晶に微量の分子モーターを添加して、液晶にねじれを誘起した。そのフィルムの上に、長さ28μmのガラス棒(分子モーターの数千倍の長さ)を載せて光を当てると、ガラス棒はゆっくりと回転した<sup>10</sup>。

分子モーターは愛らしいが結局それだけでは役に立たない、と主張する化学者もいる。「人工分子モーターにはずっと少々懐疑的でした。作るのもスケールアップも難し過ぎます」とルートヴィヒ・マクシミリアン大学(ドイツ・ミュンヘン)の化学者Dirk Traunerは言う。

しかし、分子モーターの化学的原理は「非常に有用」といえるかもしれない。実際に、分子モーターと同じ光活性化機構を利用し、光に応答してオン・オフ切り替えが可能な「薬らしい」化合物が

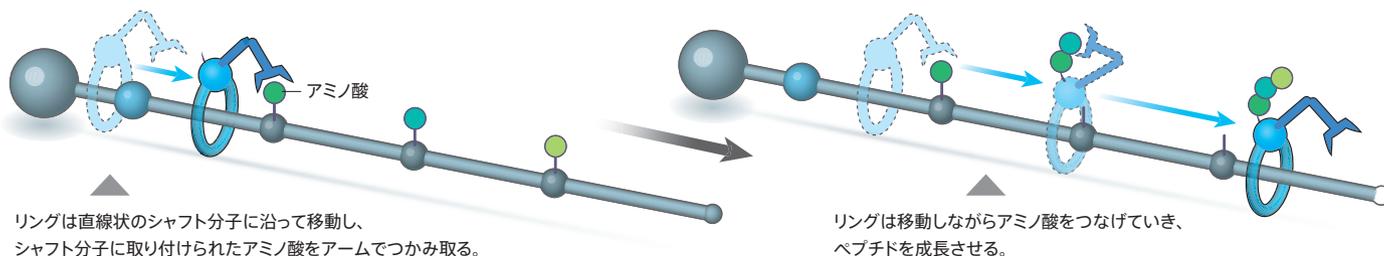
## 分子ポンプ

溶液中の化学反応によって2つの分子リングが保持エリアに運ばれる。



## 分子組み立てライン

「アーム」付きマシンが、アミノ酸をつなげてペプチドを作る。



100種類ほど開発されているからだ。

例えば2015年7月、Traunerが率いる研究チームは、光でスイッチ可能なコンプレスタチンA-4を報告した<sup>11</sup>。コンプレスタチンA-4自体は強力な抗がん化合物だが、腫瘍細胞も健常組織も無差別に攻撃するため重大な副作用がある。しかし、チームが開発したスイッチ可能な薬物は、全身の副作用を劇的に減らせる可能性がある。Traunerの薬物分子には窒素-窒素二重結合が含まれており、この結合により分子は2つのセクションに分けられ不活性化されているが、青色光を照射すると二重結合が切れ、結合軸の周りで両セクションが回転できるようになり、分子が活性化する。生体内では、柔軟な管を通して光を送るか、埋め込み型デバイスを用いて光を照射することによって、幅わずか10 μmの組織領域を特異的に標的化できるという。Traunerは、この化合物の抗がん効果を調べるためのマウス実験を計画中だ。

また、Traunerは、こうした光スイッチング化合物を用いれば、光を感じる桿体細胞や錐体細胞が変性する黄斑変性症や網膜色素変性症などの患者の視力を回復できると考えている。「これは易しい目標です。眼の場合、光を当てる方法で悩まなくてもよいからです」と彼は言う。2014年、DNAQという光スイッチング分子を盲目マウスの眼に注射したところ、数日で視力が部分的に回復し、明暗の区別がつくようになった<sup>12</sup>。現在、チームはこの手法を霊長類に適用しようとしている。そして2年後には臨床試験を開始したいと考えている。

いちばんの難題は、慎重な製薬業界に「人での実績はまだないが、光スイッチング薬物には可能性がある」という確証を抱かせることだと、TraunerとKlajnは一致した見解を示す。「製薬業界に光薬学の面白さを知ってもらい必要があります。価値を分かってもらえれば、順調に進められるでしょう」とTraunerは話す。

## DNA ウォーカー

はるか昔、生き物が陸地に移り住むずっと前から、細胞は細胞機構の一部として足を使っていた。典型的な例は、キネシンと呼ばれる二股のタンパク質だ。キネシンは、細胞内で微小管という堅い足場の上を2本の「足」を交互に出しながら歩き、積み荷分子を運ぶ。

キネシンに着想を得て、DNAでできた足で「歩く」人工分子(DNAウォーカー)を作った研究者もいる。DNAウォーカーは概して複数の足を持っており、それらの足は、軌道上に配置されたDNA相補鎖と結合することによって適所に固定される。競合DNA鎖を加えると足が解放され、一步前進することができる。最も印象的な例の1つが、ニューヨーク大学(米国)のNadrian Seemanによって2010年に報告された4つの「足」と3つの「手」を持つDNAウォーカーだ<sup>13</sup>。SeemanのDNAウォーカーは、折りたたんだDNAでできたタイルの上を動き回

りながら、手を使って金ナノ粒子をつかみ取ることができる。

その後間もなくDNAウォーカーの変種が他の研究室から続々と発表された。DNAウォーカーもその変種も、後退を防止するラチェットシステムを備えていなければ、あてもなくさまよい歩くことになる。多くのウォーカーでは、ラチェットは、足が結合する化学反応と足を解放する化学反応の相対速度と、解放された足を前に動かす激しいブラウン運動に基づいている<sup>14</sup>。

この数年で、こうした「ブラウン・ラチェット」機構が化学的に駆動される全ての分子マシン（多くの生物モーターも含む）の基礎となることが、詳細な化学研究や分子動力学シミュレーションによって示された。例えば、2013年、ミシガン大学（米国アナーバー）の化学生物学者 Nils Walter が率いるチームは、ス

プライセオソームにおいてまさに同じ機構を見いだした<sup>15</sup>。スプライセオソームとは、遺伝情報が翻訳されてタンパク質が合成される前に、RNAの一部を切り取る細胞内機械だ。「キネシンもリボソームも、そしてスプライセオソームも同じ機構を使うのです」と Walter は言う。

つまり、生物マシンも合成分子マシンも同じ原理に支えられていることが分かったのだ。従って、それぞれの分野に携わる研究者の間で知識を共有できる可能性がある。「現在、生物マシン分野と合成分子マシン分野は全く別の分野です。2つの分野の研究者が同じテーブルに着けば、次のブレークスルーが生まれると思います」と Walter は語る。

### 小さなロケット

一方、1966年のSF映画『ミクロの決死圏』（原題：Fantastic Voyage）に出てく

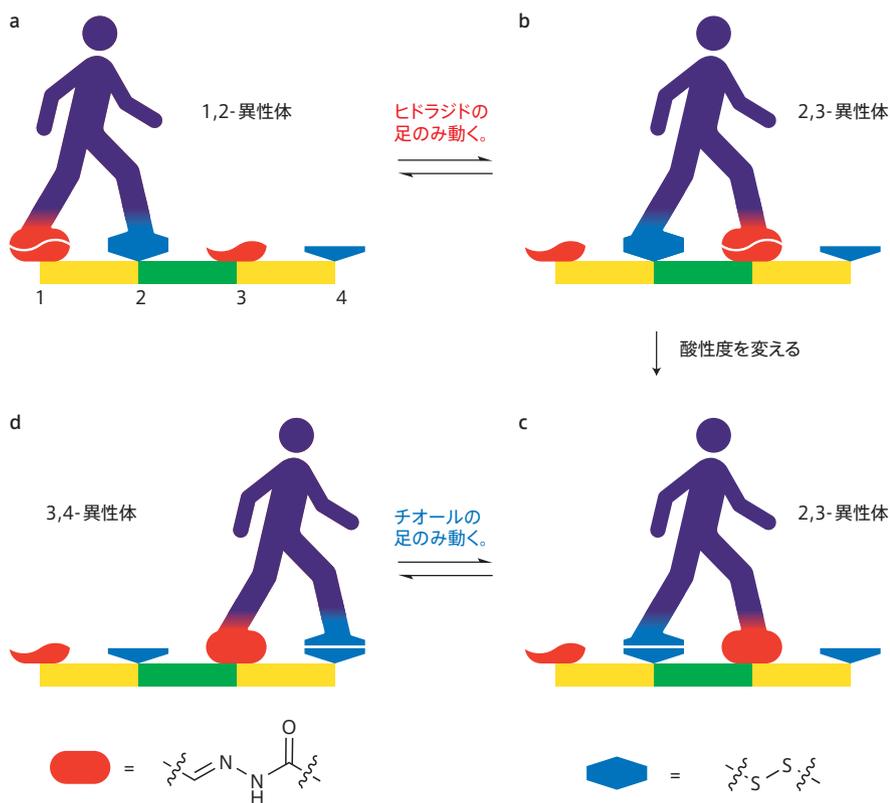
るマイクロ化した治療用潜航艇に着想を得て、液体中をロケットのように勢いよく進むマイクロメートルサイズの粒子やチューブを数多く作製した化学者たちがいる。

これらのモーターの中には、周囲の液体（過酸化水素が用いられることが多い）から泡の流れを作ることによって推力を発生させる触媒を積んだものもあれば、光や外部電場または磁場から直接推力を得るものもある（これらはチューブの誘導にも利用できる）。「こうしたナノモーターは、1秒間に全長の1000倍の距離を進むことができます。驚異的です」とカリフォルニア大学サンディエゴ校のナノエンジニア Joseph Wang は言う。彼は、最も有望な応用は高速薬物送達や環境汚染物質の低コスト浄化にあると考えている。ただし、この分野の多くの研究者は、ナノモーターが従来法に勝るものになるかどうか現段階では何とも言いえない、と指摘する。

過酸化水素は強力な酸化剤なので、体内ではなかなか使えない。「全ての研究に過酸化物を使っていたときは、大変懐疑的な見方をされてしまいました」と Wang は認める。しかし、2014年12月、彼は生きた動物での試験に適したマイクロスケールのモーターを報告した<sup>16</sup>。そのモーターは長さ約20 μmのプラスチックチューブでできており、内部に亜鉛の芯が充填されている。亜鉛と胃酸が反応して発生した水素の泡が、推進力を生み出す仕組みだ。

Wangはこの「ロケット」チューブを使って、金ナノ粒子を周りの胃組織に運び込んだ。マウスに投与されたチューブは、約10分間マウスの胃の中を問題を起こさずに駆け回り、胃内膜中の金の量は、金ナノ粒子だけを投与したマウスの3倍であった。

薬物や造影剤を微小ロケットに搭載すれば、迅速かつ効果的に胃組織に送達できるかもしれない、と Wang は示唆する。「今後5年間で、実用的な生体内応用に移行していく予定です。まさに『ミ



Leigh らが 2010 年に発表した分子ウォーカーの概念図。

ヒドラジドの足（赤）と、チオールの足（青）を使って、短い直線軌道をピボットで歩くことができる。酸性条件下ではヒドラジドの足を動かすことができ（上）、塩基性条件下ではチオールの足を動かすことができる（下）。



APARTMENT/ISTOCK/THINKSTOCK

クロの決死圏』の世界を実現しようとしているのです」と彼は言う。

今のところ、微小ロケットの研究と分子マシンの研究に重なる部分は少ない。「しかし、他分野の研究から多くのことが得られる可能性があります」とKlajnは言う。例えば、マイクロモーターを光応答性分子スイッチで覆うことで、マイクロモーターの動きをもっと正確に制御できるようになるかもしれません、と彼は示唆する。

## 分子ポンプ

研究者たちは、実際に役立つ分子マシンを創り出そうと、数種の部品を組み合わせたデバイスを作り始めている。2015年5月、Stoddartは、溶液中で2つのリング分子を選び取って、軸である保管用の分子鎖に移す人工「分子ポンプ」を発表した<sup>17</sup>。それぞれのリングは、鎖の一端に取り付けられたストッパーを滑るよう越え、スイッチング可能な結合ポイントに引き寄せられる。スイッチを切り替えると、2つ目のバリアを越えてリングが押し込まれ、保持エリアに到達する（「ナノマシン」参照）。

この分子ポンプシステムは、他のタイプの分子を選んで保管することはできない。つまり、分子マシンで分子濃縮がで

きるのだ。システムの開発で数多くの試行錯誤を経験したStoddartは、「長い道のりでした」とため息をつく。生物がイオンや分子の濃度勾配を作ることによって大量のポテンシャルエネルギーを蓄えるのと同じように、分子マシンを使って化学系を平衡から遠ざけられることを証明したのだ。「私たちはエネルギーラチェットの設計の仕方を習得しつつあるのです」と彼は言う。

分子マシンの開発は主として2つの方向に発展していく可能性がある。Stoddartは言う。1つ目は、ナノの世界にとどまること。つまり、分子マシンに、他の方法ではできない分子スケールの仕事をさせる技術の追求だ。2つ目は、巨視的な世界に踏み出すこと。例えば、アリの大群のように、何兆個もの分子マシンを同時に使って材料を整形したり、大きな荷物を動かしたりする技術を追求していくことだ。

おそらく、前者のナノアプローチの典型例は、Leighの分子組み立てラインだろう<sup>18</sup>。このデバイスはリボソームに着想を得たもので、ロタキサンシステムを利用している。軸に取り付けられたアミノ酸をつかみ取ってはつなげていき、ペプチド鎖をどんどん成長させていく。しかし、このデバイスは巨視的な応用も考えられる。36時間にわたって、 $10^{18}$ 個のデバイスを一斉に作動させると、数mgのペプチドができる。「このデバイスは、研究者が実験室で30分かけてもできないようなことをやってくれるわけではありません。そうはいつても、軌道上を移動しながら分子ブロックをつかみ取って組み立てていくマシンが手に入るようになったのです」とLeighは言う。現在Leighは、ブロックを順次つなげていく方式で、目的の材料特性を持つポリマーを組み立てるマシンを研究している。

逆にいうと、何兆個もの分子マシンを一斉に働かせれば、巨視的に見て材料特性を変えることができるかもしれない。例えば、光や化学物質に応答して伸び縮みするゲルは、調節可能なレンズやセン

サーとして利用できるようになるかもしれない。「これからの5年で、間違いなく初のスイッチ内蔵型スマート材料が誕生するでしょう」とFeringaは言う。

ロタキサンに似た分子がすでに市販品に応用され始めている。2012年に日産自動車が発表したスクラッチシールドiPhoneケースは、東京大学の伊藤耕三らの研究に基づくもので、8の字形に連結した2個のたる形シクロデキストリン分子にポリマー鎖を通した分子集合体できている。通常のポリマーコーティングは、圧力をかけると鎖と鎖の間の結合が切れるため傷ができる。しかし、スクラッチシールドでは、シクロデキストリン環が滑車のような働きをするため、圧力がかかってもポリマー鎖は切れずに滑る<sup>19</sup>。こうしたポリマー材料は保護膜としても使うことができる。もろいスクリーンも保護膜で覆ってしまえばハンマーで叩き続けても壊れないというわけだ。

Stoddartによると、こうした例から、分子部品がすでに実用化の時期を迎えたことが分かるという。「人工分子マシンの分野は大きく進歩しました。これからは、分子マシンが役立つことをアピールしていかなければなりません」とStoddartは言う。

(翻訳：藤野正美)

Mark Peplow は英国ケンブリッジを拠点とする科学ジャーナリスト。

1. Anelli, P. L., Spencer, N. & Stoddart, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **113**, 5131-5133 (1991).
2. Bissell, R. A., Córdova, E., Kaifer, A. E. & Stoddart, J. F. *Nature* **369**, 133-137 (1994).
3. Green, J. E. *et al. Nature* **445**, 414-417 (2007).
4. Zhu, K., O'Keefe, C. A., Vukotic, V. N., Schurko, R. W. & Loeb, S. J. *Nature Chemistry* **7**, 514-519 (2015).
5. McGonigal, P. R. *et al. Proc. Natl Acad. Sci. USA* **112**, 11161-11168 (2015).
6. Bianco, V., Carlone, A., Hänni, K. D., Leigh, D. A. & Lewandowski, B. *Angew. Chem. Int. Edn* **51**, 5166-5169 (2012).
7. Beswick, J. *et al. Chem. Sci.* **6**, 140 (2015).
8. Koumura, N., Zijlstra, R. W. J., van Delden, R. A., Harada, N. & Feringa, B. L. *Nature* **401**, 152-155 (1999).
9. Kudernac, T. *et al. Nature* **479**, 208-211 (2011).
10. Elkekma, R. *et al. Nature* **440**, 163 (2006).
11. Borowiak, M. *et al. Cell* **162**, 403-411 (2015).
12. Tochitsky, I. *et al. Neuron* **81**, 800-813 (2014).
13. Gu, H., Chao, J., Xiao, S.-J. & Seeman, N. C. *Nature* **465**, 202-205 (2010).
14. Astumian, R. D. *Nature Nanotechnology* **7**, 684-688 (2012).
15. Krishnan, R. *et al. Nature Structural Molecular Biology* **20**, 1450-1459 (2013).
16. Gao, W. *et al. ACS Nano* **9**, 117-123 (2015).
17. Cheng, C. *et al. Nature Nanotechnology* **10**, 547-553 (2015).
18. Lewandowski, B. *et al. Science* **339**, 189-193 (2013).
19. Noda, Y., Hayashi, Y. & Ito, K. *J. Appl. Polymer Sci.* **131**, 40509 (2014).

# わずか6種のタンパク質で 染色体凝縮を再現

1つのヒト細胞に含まれるゲノムDNAは、全長約2mに達する。分裂の過程で複製したDNAを正確に分配するには、規則正しく折りたたんで染色体へと「凝縮」させる必要がある。理化学研究所の平野達也主任研究員は、この過程のカギとなるタンパク質複合体「コンデンシン」を1997年に発見。さらに2015年、わずか6種の精製タンパク質から試験管内で染色体を作る実験系の開発にも成功した。



平野 達也

——「染色体の構築」という、生命現象の根幹部分を研究対象とされています。

平野：光学顕微鏡でも観察可能な細胞分裂は、古くから研究されてきました。19世紀末にフレミングが報告した「分裂直前に現れ、均等に二分される棒状の構造」は、現在では染色体と呼ばれています。ヒトの染色体では、DNAが1万分の1の長さまで凝縮されていますが、染色体の中にDNAがどのように折りたたまれているのか、いまだに多くの謎が残されています。私が大学院生として研究を始めた頃は、折りたたみの第一段階に当たるヌクレオソームの構造は解明されていましたが、より高次の段階については全く不明でした。一体どのようにして凝縮されているのか、そのメカニズムを知りたいと考えました。

現在の研究の発端は、カリフォルニア大学サンフランシスコ校（米国）への留学時代に、アフリカツメガエルの卵抽出液の実験系を使い始めたことにあります。大量の未受精卵を遠心することで得られる細胞質の濃縮液は、細胞分裂のM期（分裂期）に同調しており、そこにアフリカツメガエルの精子核を投入すると、染色体様の構造に変化することが分かったのです<sup>1</sup>。この反応は、受精の際に起きる染色体の構造変化の一部を、試験管内に再現したものといえます。さらに、この抽出液はカルシウムを加えることで間期（非分裂期）を誘導することもでき、染色体構築の研究にはもってこいの実験系でした。

——卵抽出液中のどの成分が機能したのでしょうか？

まさにそれが、次の研究課題でした。そこで、卵抽出液中で形成される染色体を電気泳動し、バンドとして現れたタンパク質の解析を始めました。すると、DNAを巻いてヌクレオソーム構造を作るヒストンと、2本鎖DNAの絡み合いをほどくトポイソメラーゼIIという既知のタンパク質に加えて、未知のバンドが数本認められました。まず、そのうちの2つについて詳しく調べたところ、互いにアミノ酸配列がよく似ていること、両者がヘテロ2量体を作って分裂期の染色体に結合することが分かりました。さらに、抽出液に抗体を加えて機能を阻害すると、染色体凝縮が起きなくなりました。私たちは、それぞれのタンパク質にCAP-CとCAP-Eという名前をつけ、一連の成果を1994年に発表しました<sup>2</sup>。

その翌年、コールド・スプリング・ハーバー研究所（米国）で研究室を主宰することになりました。そこでは、CAP-CとCAP-Eの構造と機能について、生化学的な解析を進めました<sup>3</sup>。その結果、これらがさらに別の3つのタンパク質（CAP-D2、CAP-G、CAP-Hと命名）と結合して巨大な複合体を構成していることを突き止め、「コンデンシン」と命名しました（図1）。電子顕微鏡で見るコンデンシンは、それまで誰も見たことのない奇妙な形をしており、この「未知の分子マシン」がどのようにして染色体を凝縮させるのか、夢は広がるばかりでした。

さらに数年後、ヒトの細胞にはもう1つ別のコンデンシン複合体が存在していることを見いだしました。そこで、既知の方を「コンデンシンI」、新たに見つかったものを「コンデンシンII」と呼ぶことにしました<sup>4</sup>。コンデンシンIIは、V字型のコア二量体部分はコンデンシンIと全く同じでしたが、その他の部分は異なっていました。アフリカツメガエルの卵抽出液を改めて調べてみたところ、ごくわずかですがコンデンシンIIも存在していました。現在では、多くの真核生物が両方のコンデンシンを持っていること

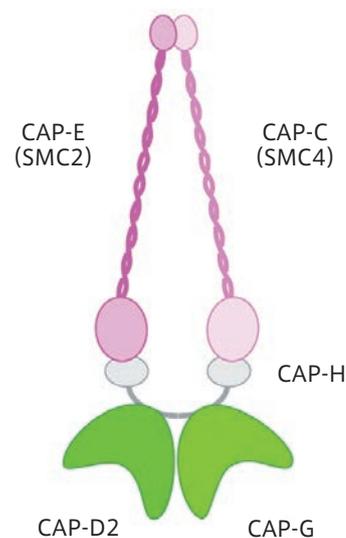


図1 コンデンシンIの基本構造

コンデンシンIは5つのサブユニットからなる巨大な複合体。CAP-CとCAP-Eは共にSMCと総称されるATPaseファミリーに属し、互いに結合して特徴的なV字構造をとる。CAP-D2とCAP-G（緑色）は、CAP-H（灰色）を介してSMC二量体に結合する。

が分かっています。ただし、一部の生物(酵母など)は進化の過程でコンデンシンIIを失っています。また面白いことに、ゲノムサイズの大きな生物においてコンデンシンIIの重要性が高い傾向にあることが示唆されています。

—— 今回の論文ではどのようなことに取り組まれたのでしょうか？

卵抽出液の実験系は、何千種類というタンパク質から構成される高濃度の溶液です。この中でいくつかのタンパク質が染色体を作るために必要なのか、見当もつきませんでした。そこで、研究員の新富圭史君の発案で、必要最小限の精製タンパク質を用いた実験系を開発できないかと考えました。

抽出液中で形成された染色体を単離してみると、そのタンパク質組成は驚くほど単純です。ヒストン、トポイソメラーゼII、そしてコンデンシンIの3種です。そこで、これらに「ヒストンをうまく働かせる」ヒストンシャペロン2種を加え、計5種の精製タンパク質を準備しました。精子核をこの5種と混ぜれば、凝縮した染色体が構築されるのではないかと期待したのです。

—— 染色体ができたのでしょうか？

いいえ、完全に失敗に終わりました。何かが足りなかったのです。長い試行錯誤の後、「卵抽出液を生化学的に分画し、活性を持つ分画を精製する」という古典的な手法をとることにしました。一筋縄ではいきませんでした。最終的に「FACT」と呼ばれる別のヒストンシャペロンにたどり着きました。そして、先の5種に精製FACTを加えると、今度は、精子核がきれいに凝縮しました<sup>5</sup>。論文発表時には、「たった6種のタンパク質で染色体ができるのか！」と驚きの声があがりましたが、私たちの結論は、これまでの知見をきれいに統合する、大変理解しやすいものだったと思います(図2)。

6種を同定できたのは大きな一歩でしたが、これは必要最小限のコンポーネン

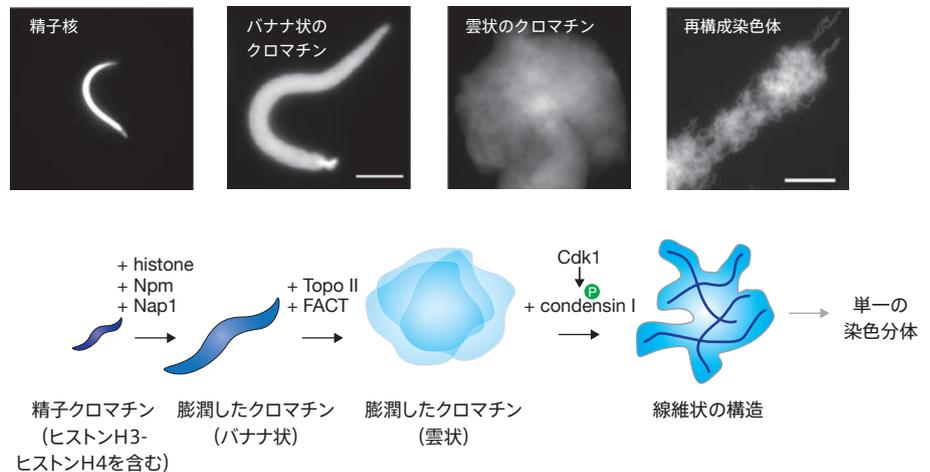


図2 試験管内で染色体を再構成

精子クロマチン(ヒストンH3-ヒストンH4を含む)を、ヒストンH2A-ヒストンH2Bと2種のヒストンシャペロン(NpmとNap1)と混ぜると、ヌクレオソームが形成されバナナ状のクロマチンができる。ここに、トポイソメラーゼIIともう1つのヒストンシャペロンFACTを加えると、雲状のクロマチンへと変換する。最後に、リン酸化されたコンデンシンIを加えると、線維状の染色体様構造が再構成される。以上6種のタンパク質のうちいずれか1つが欠けても、染色体は形成されない。

トに過ぎません。さらに付加すべき因子がないか今後も検討を続ける予定です。また、それぞれのタンパク質の分子レベルでの機能も理解しないとなりません。特に、コンデンシンIがヌクレオソーム線維に対してどのように働くのかという未解決の問題に力を入れています。

—— 疾患との関連や、成果の医療応用はどのようにでしょうか？

コンデンシンは細胞の増殖に不可欠なので、その機能を完全に欠損すると個体を形成できません。ただし、ごくわずかな制御異常が何らかの疾患に関与する可能性はあります。実際に、ある種のがん細胞ではコンデンシン遺伝子に変異が蓄積されやすいことや、小頭症の責任タンパク質の1つがコンデンシンIIの制御因子であることなどが報告されています。

今回発表した「染色体の再構成系」は、精子核が卵に侵入したとき、つまり受精時に起きる反応の一部を試験管内で再現しているともいえます。もしかしたら、精子に同様の前処理を施すことで人工授精の効率を上げることが可能かもしれま

せん。また、iPS細胞やES細胞のクロマチン制御の理解にも役立つ可能性があります。ただし、私自身は基礎研究に徹して、自ら発見したコンデンシンの分子メカニズムの解明をライフワークにしたいと考えています。

—— ありがとうございます。

聞き手は、西村尚子(サイエンスライター)。

- Hirano, T. & Mitchison, T. J. *Cell Biol.* **120**, 601-612 (1993).
- Hirano, T. & Mitchison, T. J. *Cell* **79**, 449-458 (1994).
- Hirano, T. et al. *Cell* **89**, 511-521 (1997).
- Ono, T. et al. *Cell* **115**, 109-121 (2003).
- Shintomi, K., Takahashi, T. S. & Hirano, T. *Nature Cell Biology* **17**, 1014-1023 (2015).

AUTHOR PROFILE

**平野 達也 (ひらの・たつや)**  
理化学研究所 平野染色体ダイナミクス研究室 主任研究員。1989年、京都大学大学院理学研究科 博士過程修了。理学博士。米国カリフォルニア大学サンフランシスコ校のポスドクを経て、1995年よりコールド・スプリング・ハーバー研究所で研究室を主宰。2003年、同教授。2007年より現職。

## 心臓生物学

## 心筋の治癒を促すタンパク質 Fstl1

## A protein for healing infarcted hearts

GORDANA VUNJAK-NOVAKOVIC 2015年9月24日号 Vol. 525 (461-462)

ヒトの心臓組織は再生する能力が非常に低く、損傷を受けると徐々に機能が低下していく。このたび、心臓の外膜領域の細胞が通常発現しているタンパク質 Fstl1 が、心臓発作により損傷した心筋の再生を誘導できることが分かった。

哺乳類の健康な心臓組織には、測定できるが、非常に低い再生能しかない<sup>1</sup>。ヒトの平均的な寿命では、一生のうちに心臓の筋細胞（心筋細胞）の約45%が更新されるが、残りの55%は出生時から存在する細胞である。この割合では、心筋梗塞あるいは心臓発作によって引き起こされる損傷を修復するには十分でないことがよく知られている。実際、梗塞が起こるとその領域を埋めるように繊維芽細胞が増殖し、収縮しないコラーゲン繊維性の癒痕が形成されるため、心臓のポンプ機能は徐々に低下する。従って、心臓の再生治療ではどんな手法であれ、心筋を適切に治癒できる細胞を（外部の供給源あるいは体内から）損傷部位に持ち込む必要がある<sup>2</sup>。そうした手法として有望視されているものの1つに、ヒト幹細胞由来の未成熟な心筋細胞を使用するものがあり、現在、精力的な研究が行われている<sup>3,4</sup>。しかし、カリフォルニア大学サンディエゴ校(米国)およびスタンフォード大学医学系大学院(米国カリフォルニア州)のKe Weiらは、幹細胞の利用とは異なる手法を用いて心臓の再生を促進したことを、*Nature* 2015年9月24日号479ページに報告した<sup>5</sup>。研究チームは、健康な心臓の心外膜領域に存在する（が、心筋梗塞後には心外膜から消失する）タンパク質 Fstl1 (follistatin-like 1) に、心臓の再生を誘導する能力があることを見だし、それを用いたのである。

Fstl1 は、これまでの研究から、トランスフォーミング増殖因子-β (TGF-β) ファミリーのタンパク質に結合してその機能を阻害することで、多くの臓器系の発生に関与していることが証明されている<sup>6</sup>。また、複数のシグナル伝達経路や炎症応答、免疫応答を活性化し、心臓発作から関節炎、肺繊維症、がんまでの広範な疾患に関与している。つまり Fstl1 は、臓器系により、炎症促進分子<sup>7</sup>としても、あるいは細胞保護因子<sup>8</sup>としても機能できるし、免疫応答を誘導することもできるタンパク質なのである<sup>6</sup>。

さらに Fstl1 は、心臓発生の調節因子として機能することも分かっており<sup>9</sup>、また心臓虚血（心臓に十分な血液が供給されない状態）、心肥大（心臓の異常な拡大）、末期心不全<sup>8</sup>の「マーカー」としても知られている。Fstl1 のこうした役割は一見、矛盾するように思える。例えば、Fstl1 はリン酸化されたキナーゼ酵素の AMPK を介してシグナルを伝達することで、心筋細胞をアポトーシスによる細胞死や肥大から防御するが、TGF-β ファミリーに属する BMP のシグナル伝達を阻害することで幹細胞から心筋細胞への分化を抑制する。また、心臓における Fstl1 の存在は梗塞面積の減少と機能的な回復に相関するが、この効果は心筋細胞の形成ではなく、血管の再形成（血管再生）や細胞生存の増強に起因している<sup>10</sup>。

今回 Wei らは、Fstl1 の生物学的機能の理解につながる新しい知見を示した。彼らの研究から、健康な心臓では、Fstl1 タンパク質が発生初期から生涯を通して発現しており、その発現場所は発生初期は心筋であるが、胎児期（妊娠中期）以降は心外膜（心臓壁は外側から心外膜、心筋膜、心内膜の3層からなる）に変化すること、また、心筋梗塞により Fstl1 の発現が心外膜から心筋に変化し、この発現の移行が心臓の再生能力を低下させることも観察した。心外膜に Fstl1 を再び発現させると、損傷を受けた心筋を再生できることがこの研究から分かったことは重要である。

Wei らは、心臓で梗塞が起こった際に心外膜上に Fstl1 を放出するパッチを置くと、それが Fstl1 の供給源として機能し、存在している心筋細胞の増殖を促進するのではないかと仮定した（図1）。この仮説を検討するために、心外膜細胞の培養上清（Fstl1 を含む）、あるいは細菌のタンパク質発現系から精製したヒト Fstl1 のどちらかを含むコラーゲンパッチを作製し、心筋梗塞モデルマウス的心臓に貼り付けた。4週間後、パッチを使用した梗塞心臓では、パッチを使用しなかった梗塞心臓よりも、多くの心筋細胞が存在し、心筋マーカー遺伝子の転写も高く、また、心筋細胞の周期的カルシウム濃度変化（心臓のポンプ機能の指標）も大きいことが分かった。外見上では、織

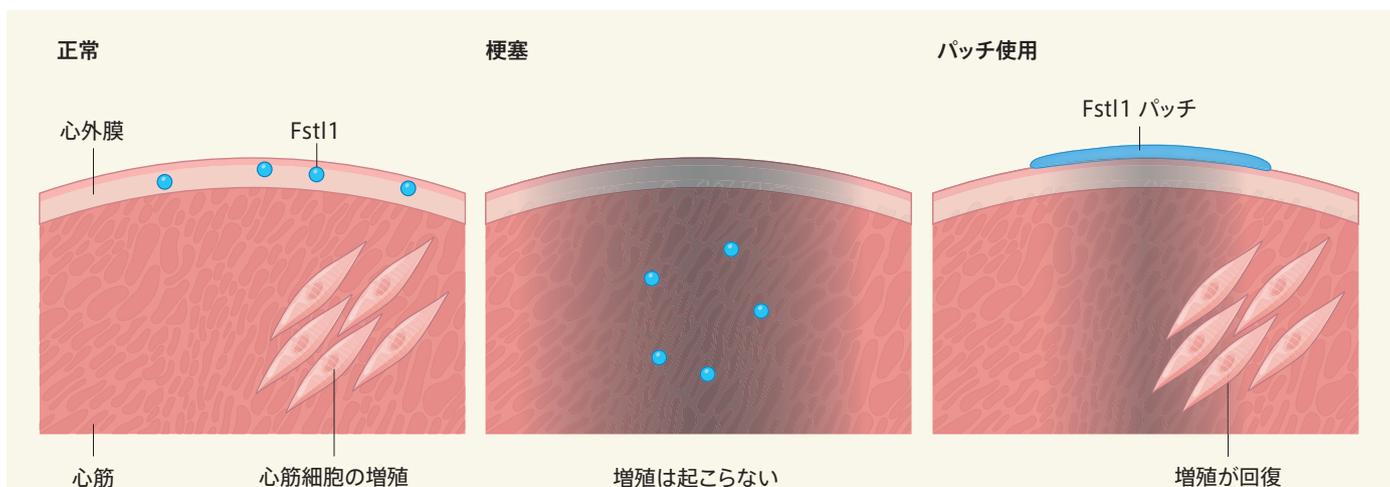


図1 パッチによる治癒の促進

心筋梗塞（心臓発作）が起こると、心臓の筋細胞（心筋細胞）が大量に消失するので、損傷を受けた部位を適切に再生し、心臓のポンプ機能を回復できるように治癒させなければならない。Weiらは<sup>5</sup>、タンパク質 Fstl1 が、通常は心筋（筋肉）を包む心外膜層に発現しており、心筋細胞の増殖を誘導できるが、心筋梗塞後に Fstl1 の発現が心筋に移行すると、この心形成的活性が喪失することを示した。しかし、梗塞直後にマウス心臓の心外膜に Fstl1 を含むコラーゲンパッチを使用すると、このタンパク質の心形成的活性が再び誘導され、心筋の再生が起こることが示された。

維性瘢痕組織の形成も少なく、梗塞部位の血管再生もより良好だった。これらの知見から、このような *in situ* での操作により、存在する心筋細胞の運命を制御することで、細胞移植を行わずに心臓の再生を達成できる可能性が示唆される。

この研究は、発生過程で保存されている調節経路を誘導して心臓の再生を促した素晴らしい例である。大動物モデルでさらなる研究を行い、このような手法が実際に有効であるかどうかを見極める必要があるが（著者らはブタで予備的研究を行ったが、3群に分けた6匹のみ）、今回提案された心外膜での Fstl1 発現の再誘導は心筋梗塞治療の全く新しい手法につながる可能性がある。

Fstl1 はいまだにほとんど特性が分かっていない謎のタンパク質であるが、今回、心臓病の診断や治療に大きな可能性を秘めていることが示された。ただ、この研究で観察された効果の根幹にある生物学的現象について、疑問も残っている。

興味深い疑問の1つは、梗塞によって誘導された心筋での Fstl1 の発現、あるいは実験的に誘導した心筋での Fstl1 の過剰発現でさえ、心臓の再生を誘導で

きないのに、パッチを利用して心外膜で Fstl1 を発現させると心臓の再生を誘導できるのはなぜか、ということである。著者らも、この結果に矛盾があることは分かっている、測定した心外膜の Fstl1 と心筋の Fstl1 では糖鎖付加の程度（Fstl1 に付着する炭水化物分子グリカンの数）に差があり、それによりグリカン構造に差異が生じ、Fstl1 の機能に影響を与えているのではないかと考えている。これらの差異が起源細胞特異的であるのかどうか、再生能力に糖鎖付加がどれほど重要であるのか、また、ヒト心臓の再生を誘導できるパッチに必要な特性は何であるのかは、まだ分かっていない。

今回観察された結果を組み合わせるとさらなる疑問も浮かび上がってくる。例えば、心筋の Fstl1 は心筋細胞を作り出さないが、未成熟な心筋細胞を保護している。一方、パッチによる心外膜に供給された Fstl1 は心筋細胞の増殖を増強するが、細胞保護的な働きはしない。Weiらが提案しているように、糖鎖付加が心保護の効果と心形成的効果の間の主要な決定要因であるかどうかを、さらなる研究で調べる必要がある。最後に、この研

究から非常に未成熟な心筋細胞だけが Fstl1 に反応することが示唆された。この Fstl1 に反応する細胞の遺伝学的な特徴や起源（もともと心臓に存在しているのか、動員されてくるのか）もまだ分かっていない。

これらの疑問解明は、さらに研究を進める動機になると考えられる。また、幹細胞生物学と組織工学の狭間で素晴らしい手法が次々と登場している。ヒト心臓組織の忠実度の高いモデルと今回のような知見を組み合わせれば、量的生物学研究や、新知見を心臓病の治癒を促す治療へとつなげる臨床トランスレーショナル研究が大きく前進するだろう。

（翻訳：三谷祐貴子）

Gordana Vunjak-Novakovic はコロンビア大学（米国ニューヨーク州）に所属。

1. Bergmann, O. *et al. Science* **324**, 98–102 (2009).
2. Laflamme, M. A. & Murry, C. E. *Nature* **473**, 326–335 (2011).
3. Chong, J. J. *et al. Nature* **510**, 273–277 (2014).
4. Menasché, P. *et al. Eur. Heart J.* **36**, 2011–2017 (2015).
5. Wei, K. *et al. Nature* **525**, 479–485 (2015).
6. Sylva, M., Moorman, A. F. M. & van den Hoff, M. J. B. *Birth Defects Res. C* **99**, 61–69 (2013).
7. Miyamae, T. *et al. J. Immunol.* **177**, 4758–4762 (2006).
8. Ogura, Y. *et al. Circulation* **126**, 1728–1738 (2012).
9. Mercola, M., Ruiz-Lozano, P. & Schneider, M. D. *Genes Dev.* **25**, 299–309 (2011).
10. van Wijk, B., Gunst, Q. D., Moorman, A. F. M. & van den Hoff, M. J. B. *PLoS ONE* **7**, e44692 (2012).

## 大気科学

## 海のプランクトンが雲を作る

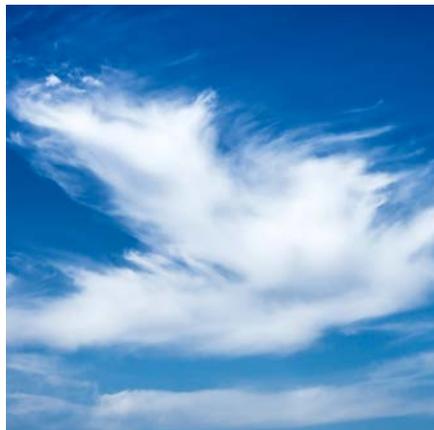
## Sea-spray particles cause freezing in clouds

LYNN M. RUSSELL 2015年9月10日号 Vol. 525 (194-195)

海洋上の大気中には、海面での泡の破裂などによって海洋生物由来の微粒子が舞い上がり、漂っている。今回、海の植物プランクトンなどに由来する微粒子が核となり、空気中の水分の凍結を促して氷雲（氷の微小な結晶でできている雲）を発生させていることが分かった。特に高緯度の海域では、これまで考えられていたよりも高い温度や低い湿度であっても氷雲が発生するとみられる。

海洋は、地球表面の3分の2を占めている。海水のほとんどは水と無機塩からなり、組成はかなり均一だ<sup>1</sup>。一方、海水には有機物もわずかに含まれている。有機物については、場所や時間によって濃度に変化する<sup>2</sup>こと以外あまり分かっていないが、大気中での氷の形成を促進する重要な成分である可能性がある。このたび、リーズ大学（英国）のTheodore W. Wilsonらの国際共同研究グループは、海面の最表層の数ミリメートル厚の海水層に濃縮される有機物が、大気中の水分を凍らせて氷雲を形成する「氷核生成」と呼ばれるプロセスに不可欠な結晶生成特性を持つことを見だし、*Nature* 2015年9月10日号234ページに報告した<sup>3</sup>。この成果は、今後の気候の予測精度の向上につながるかもしれない。

雲の中での氷の形成は、雨や雪や氷が雲から落下するかどうかや、落下する時と場所を左右することから、一連の降水プロセスの中核をなす過程といえる。気候モデルでは、大気中に存在すると考えられる粒子のタイプや濃度などに基づいて、氷雲発生のタイミングや場所、それに伴う降水を計算する。例えば、氷の核となる粒子が存在しないとき、大気中で水が凍るには、温度がほぼ $-40^{\circ}\text{C}$ まで低下して、湿度も氷に対する相対湿度（その温度での氷の飽和水蒸気圧に対する水蒸気圧の割合）で100%を大きく超えなけ



ればならない<sup>4,5</sup>。しかし、温度や湿度がこうした値に達していなくても、微小な粒子が存在する場合にはそれが核となって氷の形成を促進することがある。この現象は、粒子が過冷却した（凝固点以下に冷えた）水の小滴と接触したり、粒子が過冷却した水の小滴に浸されたり、粒子上に水が凝縮したり、粒子上で水蒸気から氷が直接昇華したりして起こる（図1）。

Wilsonらは今回、北極海や大西洋、太平洋北東部で、海洋の最表層と深さ数メートルの層の海水をそれぞれ採取し、それらの微小な水滴が凍る様子を観察した。その結果、最表層の試料は深さ数メートルの層の試料よりも高い温度で凍結することが分かった。次に、上空での氷雲形成環境を再現して比較したところ、深さ数メートルの層の試料を乾燥させて得られた粒子は、無機塩と同程度の

高い相対湿度でなければ凍結を引き起こさなかったのに対し、最表層の試料は陸地由来の塵（効果的な氷晶核）と同程度の低い相対湿度で凍結を引き起こした。最表層の試料に有機物を変質させるような熱処理を行うと、凍結を促す作用は低下した。また、試料に含まれる粒子の大きさをフィルター濾過を用いて測定したところ、最表層水で凍結を促した粒子の多くが $0.2\ \mu\text{m}$ 未満であることが判明した。さらに、X線顕微鏡などで分析すると、これらの粒子が植物プランクトン（海洋性珪藻）の細胞壁や浸出液などからなるとみられることが分かった。これらの結果は、大気中に塵が少なく、氷を効率的に形成できない場所（あるいは時期）での氷雲形成に、海洋生物由来の有機物粒子が寄与している可能性を示している。

$0.2\ \mu\text{m}$ 未満という大きさであれば、海洋の最表層に存在する有機物が、海面での泡の破裂により、大気中に粒子として舞い上がると考えられる。こうした粒子が氷雲の形成にこれまでの計算結果よりも大きな影響を及ぼしている可能性がある。Wilsonらが、全球大気シミュレーションにおける海のしぶき由来の粒子の効果を計算するモデル<sup>6</sup>に、今回測定された海水中の有機物の氷核生成能力を盛り込んだところ、大気中の塵の量が少ない高緯度領域での氷核生成に、海由来の有機物粒子がこれまで考えられていたよ

りも大きく寄与することが分かった。もしもこの結果が、地球全体の海由来の粒子についても正しいとすれば、気候シミュレーションにおける氷雲の発生状況は、相当変化する可能性がある。Wilsonらのモデルによると、こうした変化が最も顕著なのは、北太平洋や北大西洋、南大洋など、塵をもたらす大陸や砂漠地域が少ない高緯度だという。

海洋最表層に含まれる物質の水核生成特性はこれまでほとんど測定されていない。従って、Wilsonらのモデルは必然的に、北極海や北太平洋、北大西洋という限られた場所の試料のデータを全球に拡張したものとなる。そのため、モデルの精度を高めるには、例えば南大洋の表層海水で得られた有機物粒子が、他の緯度の海洋で採取された粒子とどの程度異なるのかを調べる必要があるだろう。また、海由来の有機物と有機物粒子の凍結特性を変化させる季節的要因や生化学的要因を調べることで、シミュレーションの改善が可能かもしれない。天候や、海洋に存在する利用可能な栄養素の量は年ごとに変動するため、これらが凍結を引き起こす有機物粒子の生成にどのように影響するのか、より長期間にわたる観測を行って評価することも必要だ。

Wilsonらの今回の成果は、今後数十年間に気候がどのように変化するか予測にも影響するかもしれない。例えば、地球が温暖化すれば、海面付近の大気中の氷雲形成は減少するかもしれないが、同時に、海洋表面での風は強まり、凍結を開始させる海由来の有機物粒子をより多く巻き上げるとも考えられる。この2つの効果は、互いに打ち消し合う可能性がある。一方、植物プランクトンが減少すれば、凍結を促す有機物粒子の生成が減少し、これは氷雲の形成を減らす方向に働くだろう。

Wilsonらの研究はまた、産業革命以前の大気では、有機物を含む海由来の粒子が、天然の水核生成粒子（氷晶核）の1つであったことを意味している。しかし、

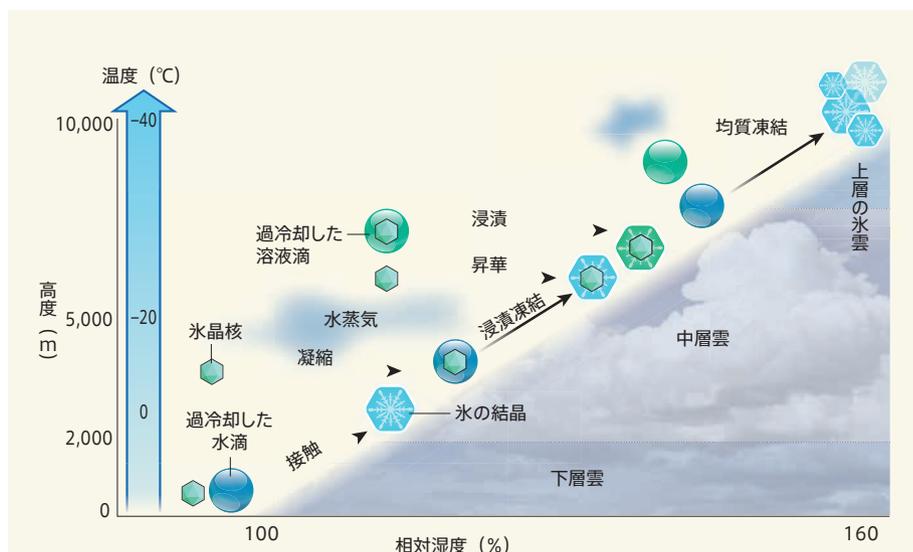


図1 雲での氷形成

大気中の氷形成の支配的なプロセスは、高度とともに変化する温度と、氷の飽和水蒸気圧に対する水蒸気圧の比である相対湿度によって決まる。下層の混合相雲（水の小滴と氷粒子からなる雲）では、凍結は、過冷却した水の小滴が氷核生成粒子（氷晶核）と接触するときに最も効率的に起こる。中層の混合相雲と氷雲では、水蒸気が氷晶核に凝縮するか、氷晶核が水小滴に浸されて、氷の結晶ができる。氷の結晶は、氷晶核が過冷却した溶液（例えば塩や有機化合物の溶液）の小滴に浸されたとき、あるいは、氷晶核上への氷の直接の昇華によっても生じる。上層の氷雲は、氷晶核なしに、過冷却した小滴が凍結するか、水蒸気が結晶化することにより、均質にできる氷を含んでいる。Wilsonらは今回、海洋の最表層由来の粒子が、氷晶核として働き得ることを報告した<sup>3</sup>。（図は、参考文献4と5から改変）

海由来の粒子全般については、分からないことがまだまだたくさんある。例えば、海由来の粒子はどのくらいの量が生成され、そのうちどれだけの割合が氷の凍結を促す有機物なのか。そして、これら2つの量に、海洋表面の風や海洋生態系、海の状態がどのように影響するのか。こうした根本的な疑問に取り組むには、さらなる研究が必要だ。

海面で泡が破裂して粒子が生成されるときに、その大きさと組成がどのような要因で決まるかについてはほとんど分かっていない。その解明にはまず、泡の破裂現象に関係する基本的な物理過程を理解することが不可欠だろう。大気中の海由来粒子の分布を計算する気候モデルを作りたくても、測定結果が限られ、パラメーター化も半経験的な現状では、その基礎ができているとはいえない。大気中の浮遊粒子の現在の分布についての情

報は、衛星観測によりいくらか得ることができる。しかし、海洋における粒子の生成機構を理解しなければ、こうした粒子が気候変動にこれまでどのように寄与してきたのかを知り、今後はどのように寄与するのかを予測しようにも、その精度も確実性も乏しいままになってしまうだろう。

（翻訳：新庄直樹）

Lynn M. Russell は、カリフォルニア大学サンディエゴ校スクリプス海洋研究所（米国ラホーヤ）に所属。

- Holland, H. D. *The Chemistry of the Atmosphere and Oceans* (Wiley, 1978).
- Hansell, D. A., Carlson, C. A., Repeta, D. J. & Schlitzer, R. *Oceanography* **22**(4), 202–211 (2009).
- Wilson, T. W. et al. *Nature* **525**, 234–238 (2015).
- Hoose, C. & Möhler, O. *Atmos. Chem. Phys.* **12**, 9817–9854 (2012).
- Wendisch, M. & Brenguier, J.-L. (eds) *Airborne Measurements for Environmental Research: Methods and Instruments* (Wiley, 2013).
- Burrows, S. M., Hoose, C., Pöschl, U. & Lawrence, M. G. *Atmos. Chem. Phys.* **13**, 245–267 (2013).

# 海洋汚染と引き換えの美しい肌なんていらぬ

## In the name of beauty

2015年9月24日号 Vol. 525 (425)

洗顔用スクラブなどに含まれるプラスチック製マイクロビーズは深刻な海洋汚染物質であり、早急な段階的廃止を求める。

CM映像に美しい女優が映し出され、肌の艶が良いのは「アビーノ社の Positively Radiant を使っているから」と語る。この製品はデイリー・スクラブという類の洗顔料で、皮膚の輝きを高めて「自然な美しさ」を叶えようとする。

この製品には「ジェントル・エクスフォリエーター」(古い角質や毛穴の汚れの除去剤)なる微小なプラスチック製ビーズが含まれており、このスクラブを洗い流すとビーズが下水道を通過して海に流れ込み、分解されずに溜まっていく。

この製品は不要なばかりか被害をもたらすため、使用禁止とすべきである、という意見に賛同者は多い。2015年9月10日にカリフォルニア州議会がジェリー・ブラウン州知事に対し、パーソナルケア製品に直径5 mm未満のポリエチレン、ポリプロピレンやその他のプラスチックの球体を使用することを2020年に禁止する法案(AB 888)を送付したのだ。この法案が立法化されれば、洗顔用スクラブとその他数百点の製品(歯磨き剤を含む)が使用禁止になり、数兆粒のプラスチックビーズが下水道に流れ込まなくなる。下水に入ったビーズの9割は下水処理場で回収されるが、残りのビーズだけでも相当な問題を引き起こしているのだ(一方、下水処理によって生じたプラスチックビーズを含む汚泥は作物に大量に散布されて、河川や湖沼に流れ込む)。2015年9月3日に発表された論文によれば、米国だけで1日に推定8兆粒のマイクロビーズが水生生態地に流出していると推定されるという(C. M. Rochman *et al. Environ. Sci. Technol.* 49, 10759–10761; 2015)。

マイクロビーズは、単なるゴミよりも有害だ。多くのプランクトン種とほぼ同じ大きさであるため海洋生物が食べてしまうからだ。2014年に発表された論文(O. Setälä *et al. Environ. Pollut.* 185, 77–83; 2014)では、いくつかの動物プランクトン種(アミ類、カイアシ類、ワムシ類、繊毛虫類など)がマイクロビーズを摂取しているという観察結果が示されている。そうした動物プランクトンの一部は、魚などのさらに大型の生物に摂取され、結果として、プラスチックに含まれる有毒化学物質だけでなくプラスチック粒子に付着した他の有毒化学物質ともども、我々の食卓に上っている可能性がある。

マイクロビーズの使用禁止はカリフォルニア州が初めてではないが、世界で7、8番目に大きな経済力を持つカリフォルニア州の動きには相当の影響がある。自動車の燃費基準や家具の可燃性基準の場合と同じように、カリフォルニア州が動けば米国の他の州や都市、米国以外の国や地域でも同様の動きが起こる。また、カリフォルニア州のこの法案はそれまでの禁止法より厳しく、「生物分解性」ビーズの使用を認めるという一般的な抜け穴を認めない。「生物分解性」ビーズが本当に分解するのは業務用コンポスター(生ごみから堆肥を作るための容器)の中だけだからだ。

このカリフォルニア州議会の決定は正しいが、完全禁止までの移行期間が長すぎる。ユニリーバ社は、同社の全ての洗顔用スクラブ製品とボディウォッシュ製品におけるマイクロビーズの使用中止を発表した。また、エクスフォリエー

ターの代替材には、クルミなど堅果の殻、砂、砂糖など十分に検査された材料がたくさんある。汚染防止に5年も待つ必要はないはずだ。

使用禁止と段階的禁止の効果はゆっくりとしか表れないが、オランダの非政府組織「プラスチックスプーン財団」と「北海財団」の資金で運営されている“Beat the Microbead”キャンペーンでは、洗顔用スクラブにマイクロビーズが使用されているか確認できるアプリが開発された。これは短期的には役立つ。だが、究極的な責任を消費者に負わせるのは筋が違う。

海洋におけるマイクロプラスチック問題の原因はマイクロビーズだけではない。プラスチック製品を製造するために用いられる微小なプラスチックペレットも海中に流出しており、プラスチックバッグやプラスチックボトルも時間が経てば細くなる。地球上のほとんどの浜辺の砂には、きらきら輝く微小なプラスチック粒子が混ざっているのだ。

また、マクロプラスチックという深刻な問題も残る。2015年8月に発表された研究論文では、海鳥の約90%の胃の中にプラスチックが存在していると推定されている(C. Wilcox *et al. Proc. Natl Acad. Sci. USA* 38, 11899–11904; 2015)。

どこにでもあるプラスチックが海洋生態系やヒトの健康に及ぼす影響については、活発な研究が行われている。しかし、一般市民と政策関係者は、詳しい研究報告を待たずに行動を起こすべきだ。マイクロビーズの使用禁止は、プラスチック汚染問題の解決に直結しないが、そのために簡単に踏み出せる第一歩である。■

(翻訳: 菊川要)



Volume 526  
Number 7571  
2015年10月1日号

## 始まりの終わり：1000 ゲノムプロジェクトは最終段階となり、ヒトの遺伝学的変動がマッピングされ、データが公開されている

**END OF THE BEGINNING: Final phase of 1000 Genomes Project maps human genetic variation in open-access resource**

今号には、1000 ゲノムプロジェクトの最終段階である第3フェーズについての報告が2つ掲載されている。2008年に始まったこのプロジェクトでは、世界の26の集団からの2500人以上のゲノムデータ（全てが、全ゲノム塩基配列解読、高深度エキソーム塩基配列解読、高密度マイクロアレイによる遺伝子型判定法を使って解析されている）を現時点で含むデータベースが作られ、公開されている。コンソーシアムからの主論文には、見つかった8800万の遺伝的バリエーション全ての重要な特徴が記述されている。一方、構造的変異解析グループからのさらに詳しい解析では、より大型でもっと複雑なバリエーションの詳しい説明が示されている。これらのデータは、[www.1000genomes.org/data](http://www.1000genomes.org/data) から入手できる。

## 材料科学：マグネシウムの構造特性を高める方法

**How to boost structural properties of magnesium**

マグネシウムはアルミニウムより軽いため、自動車や航空機に使われる構造用金属として関心が高い。しかし、マグネシウムには固有の限界があり、特に、加工硬化が大きく、延性が低く、非常に低いひずみで破壊する傾向がある。今回Z. WuとW. Curtinは、分子動力学シミュレーションによって、こうした問題の起源を明らかにし、改善された機械特性を有するマグネシウム合金を設計する方法を提案している。

## ゲノミクス：健康な状態と疾患におけるゲノムの多様性

**Genome variation in health and disease**  
UK10Kプロジェクトの異なる部門からのデータと初期の発見を組み合わせ、さまざまな疾患の患者群あるいは健康な集団に基づくコホートに属するほぼ1万人の低読み取り深度の全ゲノム塩基配列解読あるいは高読み取り深度のエキソーム塩基配列解読の結果から得られた知見が今回報告された。筆者らは、新たな塩基配列バリエーションの特徴を明らかにし、

高精度のインピュテーション参照パネルを作成し、脂質関連形質に関連する新たな対立遺伝子を明らかにしている。集団構造を記述し、まれな低頻度のバリエーションの機能的注釈付けを提供することに加えて、データを用いて関連解析のために塩基配列解読を行うことの利点の評価も行われた。

## 材料科学：新しいトランジスター技術の実証

**Novel transistor technology demonstrated**

従来のトランジスター技術は、その基本限界に急速に近づいており、次世代の高密度低消費電力チップエレクトロニクスでは、二硫化モリブデン ( $\text{MoS}_2$ ) などの二次元半導体材料がシリコンの代わりになると考えられている。特に有望なのは、従来型のシリコントランジスター (MOSFET) とは基本的に異なる方式で動作するバンド間トンネルトランジスターにおける二次元半導体材料の可能性である。しかし、総合特性がシリコントランジスターより優れたそうしたデバイスは、これまでほとんど実証されていない。今回K. Banerjeeらは、活性チャネルとして原子レベルの薄さの  $\text{MoS}_2$  を、ソース電極としてゲルマニウムを使って垂直

構造を作ることで、トンネルトランジスターを作製した。このトランジスターは、既存のシリコントランジスターより優れたターンオン特性と低消費電力動作を示した。今回の結果は、超高感度バイオセンサー、ガスセンサー、そして低消費電力集積回路など、さまざまな電子回路用途で興味深いと考えられる。

## ゲノム進化学：歯のエナメル質の起源を示す化石魚類からの手掛かり

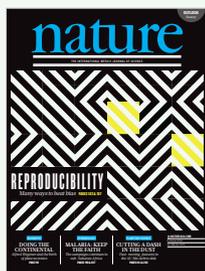
**Fossil fish clue to the origins of tooth enamel**

エナメル質は脊椎動物に特有の組織であり、現在は歯に付随して見られる。しかし、原始的な化石魚類の多くは、鱗上にガノインというエナメル様の組織を有している。このことはエナメル質の進化に関してさらなる疑問を提起する。エナメル質は歯で出現して鱗に広がったのだろうか、それともその逆だったのだろうか。今回P. Ahlbergらは、化石魚類 *Psarolepis* の標本と硬鱗 (ガノイン鱗) を身にまとった現生魚類ガーについて調べた。その結果、ガノインがエナメル質と相同であった、おそらく皮膚でガノインが生じ、その後、歯に移行したことを示す組織学および遺伝学的な証拠が得られた。

## がん：腫瘍転移における幹細胞様細胞

**Stem-like cells in tumour metastasis**

転移の動態を理解することは、新たながん治療を開発する上で非常に重要である。転移細胞の性質を明らかにし、腫瘍細胞量との関連を示すために、Z. Werbらは単一細胞ゲノミクスの手法を用いて、複数の異なる乳がんモデルに由来する個々のヒト転移性乳がん細胞における細胞分化を調べた。彼らは、初期の転移細胞は基底系と間葉系の性質を示し、休眠腫瘍細胞のマーカーを持っているが、同時に多能性マーカーを発現していることを見いだした。対照的に、後期の転移細胞は増殖性が高くなり、幹細胞性が減少して、分化マーカーを発現している。これらの違いにより、筆者らはマウスモデルで抗増殖化合物によって後期転移細胞を標的とし、転移腫瘍細胞量を減らすことができた。



Volume 526  
Number 7572  
2015年10月8日号

### 再現性：先入観に打ち勝つさまざまな方法

#### REPRODUCIBILITY: Many ways to beat bias

研究結果の再現や確証は、科学研究過程に必要な不可欠な部分である。しかし、現在の研究で使われている実験系や手法の複雑さによって、編集者や査読者がある研究結果について、これならば時の試練にも耐えるだろうと確信することは以前よりも難しくなっている。今号には、「再現不可能性 (irreproducibility)」の問題についての連載シリーズの一部として、観察バイアスを最小化する方法に関する2つの記事が掲載されている。Commentでは R. MacCoun と S. Perlmutter が、素粒子物理学で用いているような「ブラインド解析」をもっと多くの分野で採用すべきだと論じている。News Feature では R. Nuzzo が、他の人々と同じように科学研究者でも見られることがある「自己欺瞞」という人間の特質に対処するために、関係者が用いているさまざまな方策について報告している。再現不可能性に関する Nature の特集は [go.nature.com/huhbyr](http://go.nature.com/huhbyr) で閲覧できる。

### ウイルス学：SERINC5 は天然の抗レトロウイルス薬である

#### SERINC5 is a natural antiretroviral agent

HIV-1 に対するこれまで知られていなかった抑制因子が、M. Pizzato らのグループと H. Göttlinger らのグループによって明らかにされた。HIV-1 が Nef タンパク質を欠くと、宿主細胞の複数回膜貫通タンパク質である SERINC3 と SERINC5 が組み立て中のウイルス粒子へと取り込まれ、HIV-1 の感染を強く阻害する。Nef タンパク質は通常は HIV-1 で発現されていて、SERINC3 と SERINC5 を細胞表面から減らすことでその働きに対抗し、これらがウイルス粒子へ取り込まれるのを防いでいる。このような知見は、SERINC5 とそれよりは活性が弱い SERINC3 が長らく探索されていた抗 HIV-1 活性を持つ因子であり、その作用が Nef により抑えられていることを明らかにしている。今回の結果によって、SERINC5 が抗 HIV-1 治療の基盤になる可能性が浮上してきた。

### 構造生物学：グリシン受容体の作動機序

#### Glycine receptor mechanism

E. Gouaux らは、ゼブラフィッシュ由来

のストリキニーネ感受性グリシン受容体 (GlyR) について、アゴニストあるいはアンタゴニストが結合した状態の高分解能低温電子顕微鏡構造を決定し、チャンネルが開いた際に起こるコンホメーション変化を明らかにした。GlyR は、脊髄と脳幹の全体にわたって神経伝達を仲介していて、その機能障害は自閉症やびっくり病などの多数の神経障害に関係している。今号では X. Huang らも、アンタゴニストであるストリキニーネの存在下でのヒト GlyR の X 線結晶構造を報告している。

### 疫学：マラリア制圧のための介入策の評価

#### Malaria control measures assessed

サハラ以南のアフリカでは15年前から、歴史上最も大規模な公衆衛生活動の1つである協調的なマラリア制圧活動が繰り広げられている。蚊帳や抗マラリア薬などの介入策に数十億ドルが投じられてきたが、マラリアによる負荷に対する全般的効果はまだ明らかになっていない。今回、精緻な時空間モデル化の枠組みで約3万の集団(クラスター)から得られた実地調査データを用いた研究で、熱帯熱マラリア原虫 (*Plasmodium falciparum*) への感染リスクの変化や、マラリア介入策が果たした役割が定量化された。その

結果、2000年以降の症例発生率が40%減少したことや、約7億症例が予防されたことが明らかになった。目標のレベルには達していないものの、現在のマラリア制圧活動はアフリカ全土でマラリアの発生率を大幅に減少させている。この活動の今後の継続的成功は、これらの介入策の利用を増やせるかどうか、また、殺虫剤や薬剤に対する耐性に直面して介入策の有効性を維持させられるかどうかにかかってくるだろう。

### 分析化学：新しい糖分析法

#### A new approach to carbohydrate analysis

糖には枝分かれ構造や立体異性が存在するため、特に合成された糖の分析は困難である。今回 P. Seeberger らは、質量、電荷、サイズ、形状に応じて分子を分離するイオン移動度質量分析法 (IM-MS) で、グリカン (多糖類) の位置異性体や立体異性体を明確に同定できることを実証しており、組成、結合性、立体配置が異なる6つの合成糖異性体を分析できた。IM-MS は、短時間で済み、少量のサンプルしか必要としないため、複雑な糖の分析に極めて有効な手段になると思われる。

### がん：標的治療中の大腸がんのゲノミクス

#### Genomics of a cancer during targeted therapy

V. Velculescu らは、大腸がんにおける体細胞の遺伝的変化が、一般的な標的治療に対する感受性に及ぼす影響について調べた。エキソーム塩基配列解読、コピー数解析、および抗 EGFR 抗体薬阻害への腫瘍応答についての標的解析から、ERBB2、EGFR、FGFR1、PDGFRA、および MAP2K1 の変異が、この治療法に対する一次耐性の機構である可能性が明らかになった。腫瘍移植片モデルでは、EGFR の阻害に対する治療耐性が、利用可能な遺伝子標的治療を組み合わせることにより克服できるかもしれない。この研究は、抗 EGFR 療法に対する応答性の新たな機構を明らかにすることに加えて、大腸がんの治療介入の新たな道を示すものである。



Volume 526  
Number 7573  
2015年10月15日号

## マインド・ゲームス：現在の神経科学はヒト脳の機能について何を語れるのか

**MIND GAMES: What can modern neuroscience tell us about human brain function?**

表紙は、ヒト脳の閾値なし (unthresholded) 統計マップのリポジトリである Neurovault.org で公開されている 529 のデータセットから得られた統計マップの軸投影図で、独立成分解析 (ICA; independent component analysis) を用いての二次元空間投影により配置されている。ヒトの脳機能についての研究はメディアでは大きな関心を集めているが、重要なのは、用いられる方法論やその適用の仕方に固有の限界を十分認識することである。今号の総説では、R. Poldrack と M. Farah が、ヒトで脳機能を調べる際に現在用いられている手法を、特に「心」の神経基盤の研究に注目して検討し、その原因となる機序についての仮説を検証する際にこうした方法がどの程度の能力を発揮するかを論じている。また、ヒトの神経科学研究を現実世界へ応用することについて、実際に行われているものと可能性のあるもののいくつかのを検討し、さらにそれに関わる難問を考察している。

## 量子情報：シリコン CNOT 論理ゲート

### A silicon CNOT logic gate

さまざまな種類の量子ビットが実現されているが、今日のトランジスタやマイクロチップに使われる CMOS (相補型金属酸化半導体) 技術を用いて容易に集積できるシリコン系量子ビットが強く待ち望まれており、その開発に重点が置かれている。高忠実度のシリコン量子ビットは実証されているが、こうした量子ビットによる量子論理演算はこれまで行われていない。今回 M. Veldhorst らは、同位体濃縮シリコン中のスピンを利用した高忠実度の 2 量子ビット制御 NOT (CNOT) 論理ゲートを報告している。このデバイスは、量子計算を行うスケラブルな固体プラットフォームへの一歩となる。

## 構造生物学：ヒト GLUT3 の構造

### Human GLUT3 structures

SLC2 ファミリーのグルコース輸送体 (GLUT) は、グルコースなどの単糖類の生体膜を通過する輸送を促進する。GLUT3 は神経細胞で主に機能しているため、「神経細胞グルコース輸送体」と

して知られているが、精子や着床前胚<sup>はい</sup>、循環中の白血球細胞でのグルコース取り込みにも必要とされる。今回、ヒト GLUT3 について、細胞の外側に向けた開状態のコンホメーションと、やはり外向きだが閉状態のコンホメーションの X 線結晶構造が解かれた。さらに、このタンパク質の D-グルコース存在下での高分解能構造も解かれ、 $\alpha$ -D-グルコースと  $\beta$ -D-グルコースの両方との結合が可能になる仕組みが解明された。今回新たに得られた構造と、これらとは異なるコンホメーションにあるヒト GLUT1 の以前に報告された構造との比較から、この膜タンパク質が 1 回の輸送サイクル中どのように再配列を起こすのかを示すモデルが考えられた。

## 構造生物学：フルクトース輸送体 GLUT5 の構造

### Structure of fructose transporter GLUT5

SLC2 ファミリーのグルコース輸送体 (GLUT) は、グルコースをはじめとする単糖類が生体膜を通過するのを促進する。GLUT5 はフルクトースに特異的で、2 型糖尿病や肥満といった疾患に関連が

あり、ある種の腫瘍細胞ではこれが過剰に発現されている。今回、野村紀通<sup>のむらのりみち</sup> (京都大学) らは、ラット由来 GLUT5 の細胞の外側に向けた開状態のコンホメーションと、ウシ由来 GLUT5 の内向きで開状態のコンホメーションについて X 線結晶構造を解明した。これらの構造と、大腸菌 (*Escherichia coli*) 由来で近縁のプロトン共役型糖輸送体 XylE の以前に報告された構造との比較から、GLUT5 による輸送は「ロッカースイッチ」型の輸送機構と「ゲートで開閉する小孔」型の機構の両方によって制御されていると考えられる。

## 社会進化学：他者の富が見えると協力行動が損なわれる

### Conspicuous wealth undermines cooperation

富の不平等と富の可視性は、いずれも社会における協力行動のレベルや全体的な経済的繁栄のレベルに影響を及ぼす可能性がある。西晃弘<sup>にしあきひろ</sup> (エール大学) らは今回、オンラインゲームを用いて、この 2 つの要因がどのように相互作用するのかを調べた。意外なことに、プレイヤーが他者の富について知らないかぎり、富の不平等だけでは協力行動も全体の富も損なわれなかった。しかし、プレイヤーの富が他者に見える場合には、不平等が悪い影響を及ぼした。

## 神経疾患：レット症候群での脳深部刺激

### Deep brain stimulation in Rett syndrome

レット症候群は遺伝的疾患で、重度の知的障害をはじめ、さまざまな障害を引き起こす。今回 H. Zoghbi らは、レット症候群のマウスモデルの海馬採-脳弓(海馬への入力を伝える領域)に 2 週間にわたって毎日脳深部刺激を加える実験を行った。処置終了から 3 週間後に調べたところ、海馬に依存した記憶が回復した。さらに、海馬の長期増強とニューロン新生も回復した。これらの知見は、パーキンソン病やジストニアといった運動障害を伴う病気の治療にすでに使われている脳深部刺激が、レット症候群などの小児の知的障害でも、認知障害を緩和するための実行可能な方法になり得ることを示している。



Volume 526  
Number 7574  
2015年10月22日号

### 細胞培養で作られた腎臓：腎臓に含まれる細胞種を全部備えたヒトオルガノイド

**KIDNEY IN A DISH: A human organoid with a full set of renal cell types**

表紙は、腎臓オルガノイドの全体を連続的にスキャンしたタイルスキャン蛍光免疫画像で、複雑な構造が見て取れる（タイルの実寸は5.7 × 6.4 mm）。ヒト胚での腎臓の発生は2種類の幹細胞に依存しており、1つの幹細胞種からは集合管が、もう1つからは機能を備えたネフロンが作り出される。M. Little、高里実（オーストラリア・メルボルン王立小児病院ほか）らは以前に、ヒト多能性幹細胞（hPSC）からこの両方の種類の前駆細胞を分化させられることを示している。彼らは今回、これらの構造を誘導するだけでなく、間質組織や血管などの周辺に存在する細胞種を誘導するのにも必要なシグナル伝達条件を明らかにし、それを用いて胚性腎臓の機能的な領域化を再現する腎臓オルガノイドを成長させた。このようなオルガノイドで達成された組織複雑性や機能程度は実際の腎臓に及ぶものではないが、正常なヒト胚性腎臓を再現している。重要なのは、このオルガノイドが薬剤の毒性スクリーニング、遺伝的腎疾患のモデル化、あるいは細胞療法のための特定の腎細胞種の供給源として使用できる可能性を示す証拠が提出されていることであろう。

によって、非エルミート系でしか見られない非自明なトポロジカルモード構造が明らかになった。今回の知見は、ポラリトンを用いたオプトエレクトロニクスデバイスの新しい種類の動作原理への道を開くものである。

### 生態学：生物多様性の喪失が生態系の安定性を脅かす

**Biodiversity loss threatens ecosystem reliability**

極端な気象イベントが生態系に及ぼす影響を生物多様性が緩和しているのかどうかを検証した研究で、極めて対照的な結果が得られた。今回 F. Isbell らは、草原の植物多様性を操作して生産力を測定したヨーロッパと北米各地の実験区 46 カ所のデータを総合し、確かに生物多様性が、極端な気象イベントに対する生態系の抵抗性を高めていることを見いだした。種数がわずかな区画では、極端な気象イベントの期間中に生産力が 50% 低下したが、種数が多い区画では影響がその半分にとどまった。しかし、生態系の復元力には生物多様性の影響がほとんど認められず、生物多様性が低くても高くても、生態系は極端な気象イベントから 1 年以内に回復した。

### 太陽系外惑星：消えかかった白色矮星の周りを回る崩壊しつつある惑星

**A disintegrating planet orbiting a faded white dwarf**

白色矮星が核燃料を全て使い果たすと、ヘリウムよりも重い元素はその星の内部に沈降すると考えられている。しかし、多くの白色矮星の大気には重元素が含まれている。こうした大気における重元素存在比は太陽系の岩石質の天体に似ているため、この「余分な」元素が惑星に由来する可能性が示唆される。今回、白色矮星 WD 1145+017 を 4.5 ~ 4.9 時間の周期でトランジットしている、1 つ以上の崩壊しつつある微惑星の観測結果が報告されている。4.5 時間ごとに生じている最も強いトランジットシグナルから、この微惑星は塵状の流出物からなる彗星の尾のようなものを持つ小天体と考えられる。この系によって、重元素による白色矮星の汚染が、崩壊した小惑星や小さな天体などの岩石質に由来することを示す新しい証拠がもたらされた。

### 量子物理学：量子カオス励起子ポラリトン系における非エルミート動力学

**Non-Hermitian dynamics in a quantum chaotic exciton-polariton system**

開放系であり、利得や損失を受ける非エルミート系では、直観に反する異常な効果の原因となるスペクトル縮退である除外点が生じることがある。近年、非エルミート物理を観測しようと、集中的な取り組みがさまざまな光学系で行われているが、励起子ポラリトンではまだ行われていない。励起子ポラリトンは光と物質のハイブリッド粒子であり、半導体微小共振器において光子と励起子（電子-正孔対）が強く相互作用して形成される。こうした系は、エネルギーポンピングが絶えず必要で、絶え間なく崩壊してコヒーレント放射を放出しているため、大きく開いた量子系である。カオス的な励起子ポラリトンピリヤード（湾曲したポテンシャル障壁に囲まれた二次元領域）に対する注目すべき実験で、こうした非エルミート性が初めて実証された。この実験

### 遺伝学：タンパク質 FTO の動きのストレスによる調節

**Regulation of FTO by stress**

N<sup>6</sup>-メチルアデノシン (m<sup>6</sup>A) 塩基修飾の mRNA に沿った分布は一様ではなく、5' 非翻訳領域 (5' UTR) では他の領域に比べて m<sup>6</sup>A が少ない。今回 S. Qian らは、熱ショックのようなストレスを受けると、ストレスにより誘導された mRNA の主に 5' UTR に m<sup>6</sup>A 修飾が蓄積し、これが m<sup>6</sup>A と相互作用するタンパク質である YTHDF2 の核内移行により引き起こされることを見いだした。YTHDF2 は m<sup>6</sup>A を「消去するタンパク質 (eraser)」である FTO の作用を遮断するので、その結果としてこのような mRNA のキャップ非依存性翻訳が増加する。この過程はストレス応答性遺伝子が優先的に発現できるようになる機構の 1 つであるのかもしれない。



Volume 526  
Number 7575  
2015年10月29日号

### 新薬につながる非コード RNA : 細菌リボスイッチ中のバタフライ様に折りたたまれたエレメントを標的とする抗生物質 DRUGGABLE NON-CODING RNA: Antibiotics target butterflyfold element in a bacterial riboswitch

表紙は、細菌リボスイッチの RNA アプタマーに結合した低分子リボシル (ribocil) の共結晶構造。背景像は、このアプタマーの、リボシル結合時に観察されたバタフライ様に折りたたまれたコンホメーションを示している。新種の抗生物質が現在、可及的速やかに必要とされていることは周知のことである。メルク研究所 (米国) の T. Roemer らは今回、細菌のリボスイッチを標的とする新たな合成抗生物質について報告している。リボスイッチは非コード RNA 領域に存在し、その構造はリガンドの影響を受ける。リガンドは通常、リボスイッチを含む遺伝子によりコードされたタンパク質の機能に関連したものである。今回見つかった新薬のリボシルは、リボフラビン合成に必要な *ribB* 遺伝子の、フラビンモノヌクレオチド・リボスイッチが仲介する発現を抑制する。リボシルは細菌細胞の増殖を阻害し、マウスモデルでの細菌感染治療に有効であった。

### 宇宙 : 彗星 67P にある酸素分子

#### Molecular oxygen on comet 67P

酸素分子 ( $O_2$ ) は、木星や土星の衛星などの太陽系内の氷天体上で検出されているが、彗星ではこれまで発見されていない。今回 A. Bieler らは、2014 年 9 月から 2015 年 3 月の間にロゼッタ探査機搭載の ROSINA によってなされた、67P/チュリュモフ・ゲラシメンコ彗星のコマ内の  $O_2$  の検出と *in situ* 測定について報告している。データは、 $O_2$  の局所的な存在量が、 $H_2O$  量の 1 ~ 10% であることを示している。この  $O_2/H_2O$  比はコマ全体で一貫性があり、太陽からの距離に応じて系統的に変化しないため、彗星形成中に始原的な  $O_2$  が核に取り込まれたことが示唆される。現在の太陽系形成モデルでは、こうしたことが起こるような状況は予測されない。

### 免疫学 : ガスダーミン D の自然免疫における役割

#### Gsdmd role in innate immunity

*Gsdmd* 遺伝子はヒトとマウスで保存されているが、機能はまだ知られていない。この遺伝子の産物であるガスダーミン D が

炎症性カスパーゼの基質であることを、2つのグループが明らかにした。F. Shao らは、ゲノム規模での CRISPR-Cas9 スクリーニングによって、ガスダーミン D が炎症性カスパーゼの基質であることを突き止めた。カスパーゼ-1 およびカスパーゼ-4/5/11 は、アミノ末端のガスダーミン N ドメインとカルボキシ末端のガスダーミン C ドメインの間のリンカーを特異的に切断した。一方、V. Dixit らは ENU 変異誘発によるスクリーニングを行って、非古典的なインフラマソーム経路でピロトーシスを仲介するカスパーゼ-11 が、ガスダーミン D を基質として必要とすることを明らかにした。ガスダーミン D を欠くマウスは、致死量のリポ多糖に抵抗性を示した。2つのグループは共に、切断された N 末端ドメインだけで、プログラムされたネクローシス細胞死の一形態であるピロトーシスを誘導するのに十分であることを明らかにしている。

### 量子物理学 : ベル不等式の新しい検証

#### A new test of the Bell inequality

1964 年にジョン・ベルが発表した有名な定理であるベル不等式は、自然が局所

実在性を満たすかどうかを実験的に検証する基盤としての役割を長い間果たしている。今日まで行われた実験は全て、局所实在仮説が棄却されることを示唆している。しかし、実験には限界があるため、こうした検証は全て、局所性ループホールか検出ループホールのいずれかに悩まされた。今回 R. Hanson らは、こうしたループホールを閉じたベル不等式の検証を行っている。その結果は、局所实在仮説を 2 標準偏差でしか棄却していないが、ベル不等式の破れと一致している。今回の実験設定では統計について改善の余地があるため、より強固な結果が今後得られる可能性がある。ループホールのないベル不等式の検証は、基本的に重要であるだけでなく、量子情報処理における重要な構成要素となる。



実験が行われたデルフト工科大学 (オランダ) のキャンパス。両端のダイヤモンドはそれぞれ電子スピンの場所、中央やや左下は観測点、それぞれをつなぐ光線は電子間の光子の通り道を示す。電子スピン間の距離は 1.3 km。

### がん : 高リスク型の神経芽細胞種における TERT 変異

#### TERT mutations in high-risk neuroblastomas

交感神経系の小児がんである神経芽細胞腫の患者のおよそ半数は、臨床転帰の悪い高リスク型である。著者らは、そのような高リスク型の神経芽細胞腫 39 例と低リスク型の 17 例のゲノム塩基配列を解読し、高リスク型の約 4 分の 1 では、テロメラーゼ逆転写酵素遺伝子 (*TERT*) 付近に再編成が起こっており、低リスク型では再編成はないことを見いだした。*TERT* 再編成型の神経芽細胞種の細胞株は、そのような再編成のない細胞株に比べて、テロメラーゼ酵素活性が高い。これらの結果から、テロメラーゼタンパク質の阻害剤がさらに開発されれば、神経芽細胞腫の最もアグレッシブなサブグループに対する新たな治療選択肢となる可能性がある。

 HIGHLIGHT**閉経年齢に関連する遺伝子の多様性**

40歳までに閉経を迎える女性は、乳がんを発症する確率は低い一方で、骨粗鬆症や心血管疾患、2型糖尿病といった合併症を発症する確率は高いと考えられている。自然閉経（非外科的閉経）の年齢には遺伝的要因が関与しているが、関係する遺伝子の全容、また、こうした疾患の発症リスクにどのように遺伝的要因が関与するかは解明されていなかった。

今回、J. Perryらは、約7万人の欧州系女性を対象とした全ゲノム関連解析を実施して、自然閉経年齢に関連する56個の遺伝子バリエーションを同定した。そのうちの18個は過去の研究報告によってすでに知られている。これらの遺伝子バリエーションは、損傷を受けたDNAの修復に関与する遺伝子と原発性卵巣機能不全と思春期遅発症に関連する遺伝子に多く存在していた。この解析結果は、女性の生殖寿命の始まりと終わりの間に分子的つながりがある可能性を示唆している。また、今回の研究では、遅発閉経をもたらす遺伝子バリエーションが乳がんリスクを高めることを示す証拠も得られた。

**欧州諸国における身長とBMIの遺伝的な多様性は相関する**

国民の身長とボディマス指数（BMI）の平均値が欧州各国間で異なることについて、遺伝的基盤の研究が行われた。

身長やBMIなど多数のヒト形質には出身地に基づく差異が見られるが、そうした地域差が形づくられる際に遺伝子と環境が果たす相対的役割については解明されていない。今回、M. Robinson、P. Visscherらは、ゲノムワイド関連解析（GWAS）のデータを用いて、欧州14カ国の9416人の身長とBMIの差異について調べた。その結果、過去の自然選択によって各国間の遺伝的差異が生じたことが判明した。平均すると、身長の遺伝的差異の24%とBMIの遺伝的差異の8%

が、地域に基づく遺伝的な差によって説明することが可能だった。

Robinsonらは、身長を高くする遺伝子の頻度が高いとBMIを減らす遺伝子の頻度が高い傾向が強いという相関関係を見出した。このことは、平均身長の高い国民が、細身の体になる遺伝的要因を持つ可能性が高いことを示唆している。また、この新知見は、各国間の遺伝的差異が国民の平均身長の違いに対する1つの説明になる一方で、環境要因（例えば、食事）が国民のBMIの主な駆動要因であることを示唆している。

 NEWS & VIEWS**表現型情報の標準化がメンデル遺伝病の原因遺伝子同定を促進する**

全エキソーム塩基配列決定法は、希少で臨床的および遺伝学的異質性を示す疾患の疾患関連優性遺伝性バリエーションの解析に大きな変革をもたらしたが、劣性遺伝する遺伝子バリエーションの同定はあまり成功していない。今回新たな研究から、メンデル遺伝性バリエーションの選別と、患者の遺伝子型と表現型の統計的評価を統合する枠組みが示され、これにより劣性遺伝性疾患に関連する新規変異の発見が促進されると考えられる。

L. E. L. M. Vissers & J. A. Veltman

**小さな島での大きな遺伝学的発見**

サルデーニャ島住民について行われた3研究により、血中脂質、炎症マーカー、ヘモグロビン濃度、成人の身長の多様性に関する新規遺伝子および塩基配列バリエーションが見つかった。ヒトの複雑な表現型の遺伝学的解析においては、全ゲノム塩基配列決定を基盤とする大規模な遺伝子型インプューテーションが有効であり、特に隔離集団での解析の有用性が明らかになった。

G. Lettre & J. N. Hirschhorn

 NEWS & VIEWS**HIV-1 中和抗体の広範囲性を広げる方法**

中和の広範囲性は、HIV-1に有効なワクチンの重要な特性の1つと考えられている。今回、1人の感染患者で、広域性に必要な抗体前駆体に結合する特異的なHIV-1バリエーションが見つかった。それに加えて、中和の広範囲性をさらに広げるウイルス免疫型も明らかにされ、ワクチンでこの過程を模倣する方法についての手掛かりが得られた。

S. A. Smith & C. A. Derdeyn

**がん悪液質と関連する TGF-β 経路**

がんが進行すると「がん悪液質」と呼ばれる状態となり、骨格筋や脂肪組織の萎縮に起因する体重減少が避けられなくなる。今回、がん転移のマウスモデルを使った研究で、骨と筋肉の間のクロストーク経路が明らかになり、進行したがんで見られる消耗状態について新たな理解が得られた。

D. C. Guttridge

**hPSC を使って患者個人の状態に合わせた膵臓がんオルガノイドを作る**

ヒト多能性幹細胞（hPSC）由来のヒト膵臓オルガノイドを使って悪性形質転換のモデルを作製したり、がん由来ヒト膵臓腫瘍オルガノイドを用いて薬剤の効き方を調べた新しい研究で、膵臓がんのモデル作製や治療を個別化するための新しい手法が得られた。

H. C. Zhang & C. J. Kuo

**Toll 様受容体を標的にして慢性疼痛を治療する**

慢性疼痛に苦しむ人は世界で数百万人に上る。新しい研究によって、Toll 様受容体（TLR）5 を刺激してやると、傷害のある状況下で痛みを伝える太い感覚神経繊維に鎮痛性化合物 QX-314 が特異的に入り込んでその活動が抑制されるようになるという、有望な治療戦略が示された。

C. Peirs & R. P. Seal

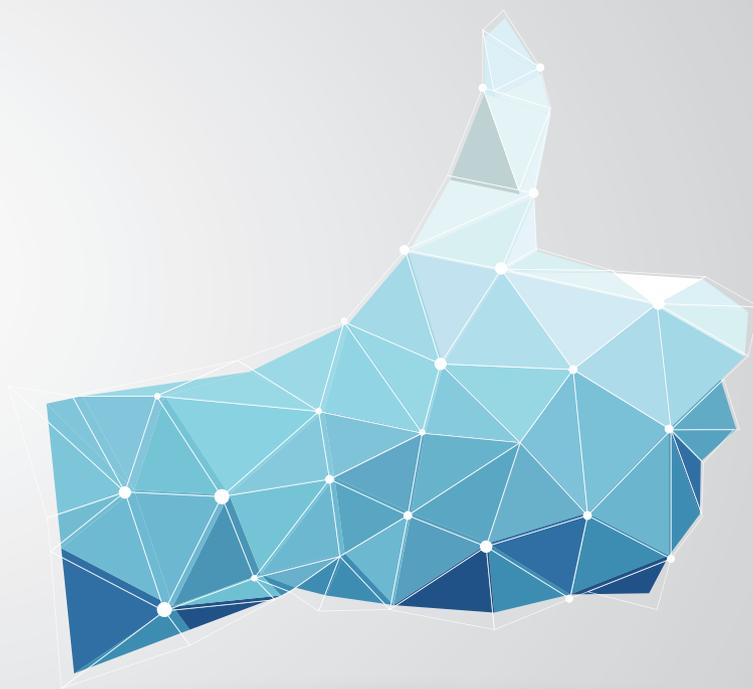
# nature ダイジェスト

## FOLLOW US!

 [www.facebook.com/NatureJapan](http://www.facebook.com/NatureJapan)

 [twitter.com/naturejapan](https://twitter.com/naturejapan)

 <http://nature.asia/jp-regist>



Nature、Nature ダイジェスト、Nature 関連誌の最新情報をフォローしよう!

nature publishing group 

### EDITOR'S NOTE

弊社は、第17回図書館総合展（11月12日、パシフィコ横浜）で、「オープンサイエンスの動向と研究データ公開の推進における出版社の取り組み」というフォーラムを開催致しました。私はその中で、「生物医学系研究における再現性」というテーマで講演を行い、再現性のない研究が多いことの背景や、データをオープンにすることの重要性、そして、再現性を高めるための弊社の取り組みなどについて、Nature ダイジェストの過去の記事を中心に紹介しました。今回の講演を通してNature ダイジェストに新たに興味を持っていただけた方も多く、皆様に直接お会いできる機会を今後増やしていければと考えております。（EM）

\*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](http://www.naturejpn.com)

©2015 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](mailto:advertising@natureasia.com)

編集発行人：大場郁子

編集：宇津木光代、松田栄治、菘蒲さやか、  
石田みか、山西三穂子

デザイン／制作：中村創

広告：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](mailto: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。



自分だけの Nature ダイジェストを始めてみませんか？

個人向けプランはいつでもどこでも読み放題！

オンラインマガジンは  
バックナンバーも  
読み放題で

PDFもダウンロードできて

2011年までぜんぶ読めます！

年間購読

8,210円 (税込)

Nature ダイジェスト・コンボなら

アプリでも  
読み放題

アプリは通常価格 5,200円 (iOS/Android)

4,200円もお得！

年間購読

9,210円 (税込)

さらに  
+1,000円  
で

詳しくは  
<http://nature.asia/ND-subscribe>

nature publishing group 