科学が深まる、世界が広がる

nature ダイジェスト

05
2015

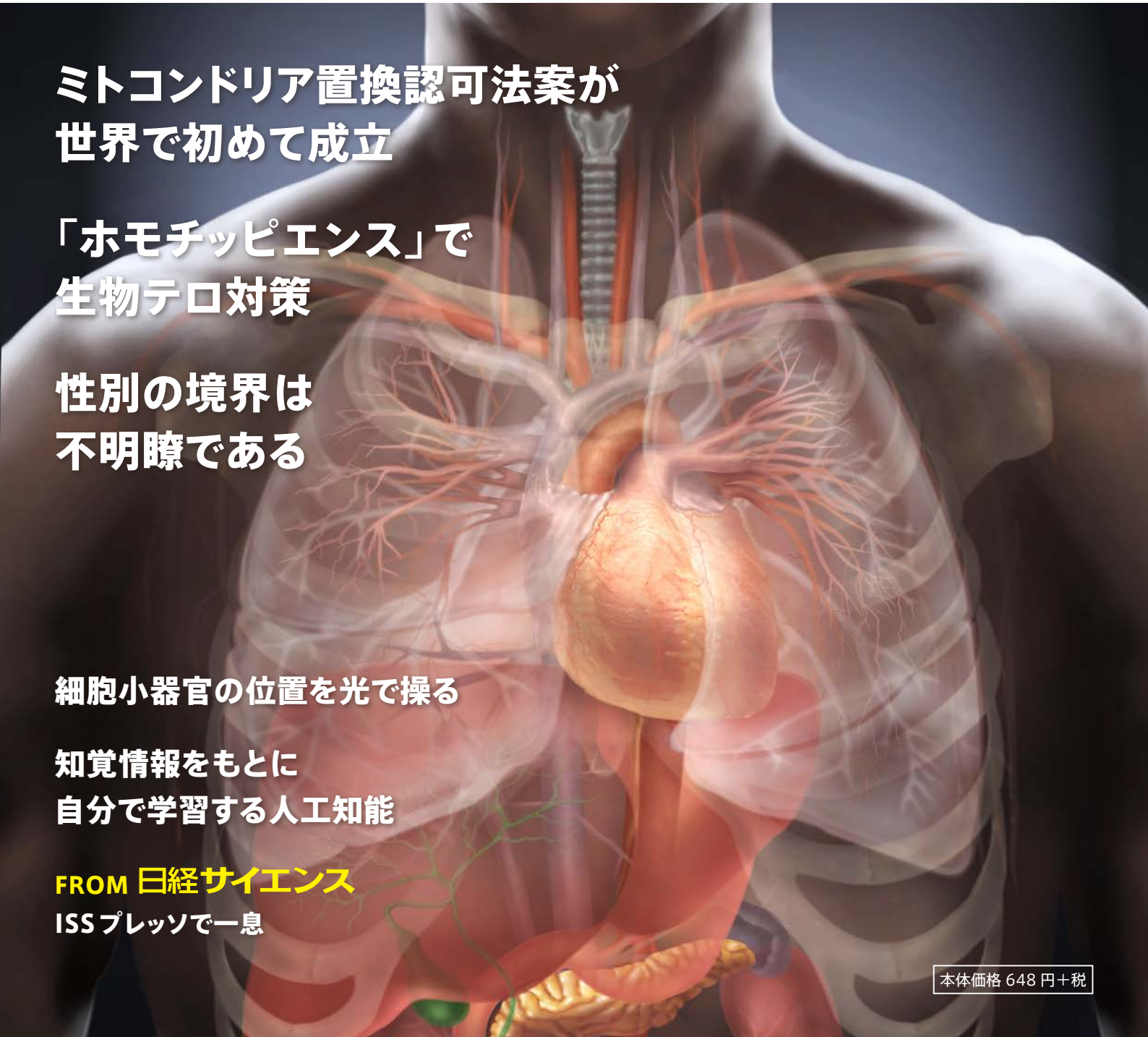
食品添加物で肥満や腸疾患に

ヒト属最古の化石発見！

シリセン製トランジスター登場

有機化合物の全自動合成装置

体の中を透視する新技術



ミトコンドリア置換認可法案が
世界で初めて成立

「ホモチッピエンス」で
生物テロ対策

性別の境界は
不明瞭である

細胞小器官の位置を光で操る

知覚情報をもとに
自分で学習する人工知能

FROM 日経サイエンス
ISSプレッソで一息

本体価格 648 円＋税

nature ダイジェスト

NOW ONLINE!

オンライン化記念！
4月号
無料公開中
2015年5月31日まで

2015年3月25日、
ついに *Nature* ダイジェストの
オンラインマガジン版が登場しました。

プリント版ではご提供できなかった、便利で楽しい機能をご用意しています。

「1冊分をまとめて読みたい」という方のために、毎号1冊分のコンテンツがまとめてダウンロードできるPDFも掲載しています。

購読キャンペーン実施中

5/31までにお申し込みいただくと
もれなくアプリさしあげます！

※アプリからのアクセスは、2015年4月～12月の間ご提供予定です。期間中はバックナンバーもお楽しみいただけます。

ぜひ、オンラインマガジン *Nature* ダイジェストをお楽しみください。

定期購読中の方：http://nature.asia/ndigest_renew
新規お申し込み：http://nature.asia/ndigest_new

nature publishing group npg

nature ダイジェスト
05
2015
2015 年 4 月 25 日発行
©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。
www.nature.com/naturedigest

MARCELC/ISTOCK/THINKSTOCK

天文光学で生体イメージング 20

表紙画像：JIM DOWDALLS/SCIENCE SOURCE/GETTY IMAGES

天文学の補償光学技術をヒントに、不透明な物質を透視する手法が最近開発された。非侵襲的でより高分解能な生体イメージングを実現しようと、研究が熱を帯びている。

NATURE NEWS

03 エチオピアでヒト属最古の化石発見！

05 複雑な有機化合物を
ボタン 1 つで全自動合成

06 新種が続々！ 海洋生物リスト

12 チップ上の人体
「ホモチッピエンス」作製を目指す

13 RESEARCH HIGHLIGHT | ダーウィンフィンチの謎に
ゲノムから迫る

14 シリセン製トランジスター早くも登場！

16 高評価の事例から助成機関が求める
「インパクト」が見えてきた

NEWS SCAN

08 ISS プレッソで一息

JAPANESE AUTHOR

18 生物非対称性の研究も
センター運営も、皆で手を携えて
── 濱田 博司

NEWS & VIEWS

29 知覚情報をもとに
自ら学習する人工知能

32 光で細胞小器官の位置を操る

EDITORIAL

34 ダブルブラインド査読選択制の
運用開始

HIGHLIGHTS

35 2015 年 3/5 ～ 3/26 号

RESEARCH ROUND-UP

39 *Nature Genetics* / *Nature Medicine*

02 食品添加物と肥満・腸疾患が初めて結び付いた

加工食品中の乳化剤には、大腸の細菌構成を変化させ、炎症性の大腸炎を引き起こすものがあることが、マウスで示された。

FUSE/THINKSTOCK

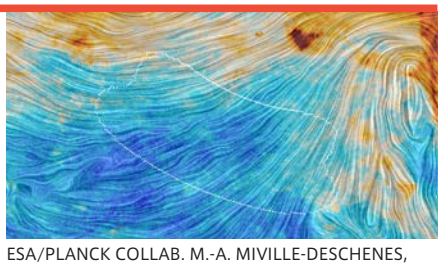
09 「3 人の親による体外受精」にゴーサイン

先駆的な生殖医療技術の法的認可に向けた英国の動きは、他の国々にも規制緩和の流れを引き起こしそうだ。

CRE8TIVE_STUDIOS/ISTOCK/THINKSTOCK

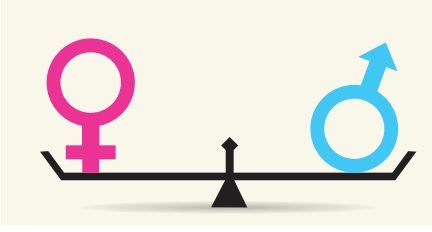
10 重力波探索は新たな段階に

BICEP2 チームによる「宇宙誕生直後の重力波検出」という発表は、衛星観測データを踏まえた分析により白紙に戻った。


ESA/PLANCK COLLAB. M.-A. MIVILLE-DESCHENES, CNRS, UNIV. PARIS-XI

24 揺れる性別の境界

最近の研究で、性別は単純に二元化できるものではないことが分かってきた。細胞単位で差があり、バランスが重要らしいのだ。


GRAPHICSDUNIA4YOU/ISTOCK/THINKSTOCK

©2015 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

食品添加物と肥満・腸疾患が初めて結び付いた

Food preservatives linked to obesity and gut disease

SARA REARDON 2015年2月25日 オンライン掲載（doi:10.1038/nature.2015.16984）

食品に広く添加されている乳化剤の中には、大腸の細菌構成を変化させ、その結果、炎症性の大腸炎を引き起こすものがあることが、マウスでの実験で示された。特筆すべきは、米国では「安全」と見なされ、試験が免除されている化合物であっても、同様の作用が観察されたことだ。

乳化剤は、アイスクリームの食感を滑らかにしたり、マヨネーズの分離を防いでその状態を長持ちさせたりする用途で、広く加工食品に添加されている。米国食品医薬品局（FDA）などの規制当局は、一般的に用いられている約15種の乳化剤について、哺乳類においてがんのリスクを上昇させる、あるいは毒性を引き起こすという証拠がないことから使用を認めており、またその一部については「一般に安全と見なされる物質（GRAS）」に分類し、食品添加物から除外している。

しかし、ジョージア州立大学（米国アトランタ）の免疫学者Andrew Gewirtzらは、乳化剤として使用されている化合物によって、炎症性腸疾患や代謝性疾患のリスクが上昇する可能性があるという研究結果を得、これを*Nature* 2015年3月5日号92ページに発表した[1]。Gewirtzらは、一般的な乳化剤であるカルボキシメチルセルロース（CMC）およびポリソルベート80（P80）を、マウスの飲み水に加えて経口摂取させ、その影響を調べた。その結果、食餌を一切替えていないにもかかわらず、マウスは肥満になり、耐糖能異常などの代謝障害を発症した。また、炎症性腸疾患を発症しやすいよう遺伝子改変を行ったマウスで同様の実験を行うと、炎症性の大腸炎の重症度が増し、その頻度が増加する傾向が見られた。

そうした傾向が最も顕著に表れたのは、乳化剤含有量が1％の水を与えられたマウスのグループだったとGewirtzは言う。この濃度は、FDAが定める使用基準値以内であり（P80では1％、CMCでは2％）、アイスクリームのみを食事として食べ続けた人と同程度の摂取量といえる。しかし、乳化剤含有量がその10分の1のグループでも、同様の傾向が確認された。

大腸の細菌コロニー

乳化剤の経口摂取後にマウスに代謝障害などが現れた理由を調べるため、Gewirtzらはマウスの大腸から細菌を採取して解析した。すると、乳化剤を摂取したマウスの大腸では、微生物種の多様性が健康なマウスに比べ低下していたことが分かった。また、これらの微生物が腸管内腔を覆う上皮細胞のより近くに迫っていることも示された。この結果からGewirtzらは、乳化剤が哺乳類の腸管内腔を覆う多層構造の粘液層を破壊するのではないかと思い至った。粘液層は、腸上皮細胞に細菌が直接接触しないよう距離を保つ働きをしている。この仮説に基づけば、腸内細菌が腸に炎症を引き起こし、それが代謝の変化をも引き起こし得ることに不思議はない。今回の研究では、乳化剤は直接粘液層を破壊するわけではないが、腸内細菌の組成を変化させ、間接的に粘液層に影響を与えている可能性が示唆された。

新しく開発された食品添加物の安全性試験では、ヒトの健康を損なう恐れがないかを幅広い対象者において検討する。そのため、炎症性疾患や代謝性疾患にかかりやすい遺伝的背景や腸管微生物構成を持つ人に表れる微細な影響はいずれも隠れてしまい、従来の研究ではこれらの疾患との関連が見逃されていた可能性があるとGewirtzは指摘する。規制当局に対して彼は、「感受性は個人間で差があるかもしれないという発想は、彼らには全くなかったでしょう」と言う。

このような「感受性の差に対する認識の欠如」は、栄養学者や公衆衛生当局が栄養指針を頻繁に改訂している理由の説明になるかもしれない。例えば、2015年2月に米国政府の諮問委員会は、コレステロール消費に関する指針の削除を勧告した。ワイツマン科学研究所（イスラエル・レホヴォト）の免疫学者Eran Elinavは「50年間の推移を眺めると、勧告の多くが削除された後に追加され、また削除される……という具合に堂々巡りをしていることが分かるでしょう。健康に関する研究の多くはよく計画されており、誰も虚偽の報告や不正を行ってはいません。でも、全ての研究が大規模な集団を見ているのです」と言う。

Elinavの同僚で、ワイツマン科学研究所の計算生物学者Eran Segalは、2014年に、サッカリンなどの人工甘味料の経口摂取によって、マウスでもヒトでも腸の細菌構成が変化し、肥満や糖尿病などの代謝性疾患が引き起こされ得ることを発見した[2]（*Nature*ダイジェスト2014年12月号11ページ）。現在彼らは、約1000人のボランティア（被験者）について、遺伝学的データとマイクロバイオームデータのデータベースを作成した上で、さまざまな試験食物に対する代謝応答を測定している。Segalらは最終的な

©2015 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

目標について、栄養士がこれらのパラメーターを基盤として、個人を対象に個別の栄養食事指導を行えるようになればと考えている。

さらなる問題点

ElinavとSegalは、前述の研究に、乳化剤、甘味料および他の食品添加用の化合物の消費に関するデータも取り入れたいと考えている。だが、炎症性疾患や代謝性疾患には多くの因子が関与しているため、注意深く行う必要がある。これらの化合物が炎症性腸疾患の「ただ1つの促進因子でないことは確実」であるとElinavは言う。

「規制当局が添加物承認法の変更を検討するまでには、もっと多くのヒトや動物を対象とした研究を完了させねばなりません」とGewirtzは言う。結局、食品に保存料の使用を認めないと、すぐに腐敗し、異なる健康上のリスクが生じることになるからだ。Gewirtzは、腸内細菌の大腸での生息場所が細菌種により異なるかをヒトで調べる研究にすぐに着手したいと考えており、すでに外科患者から生検試料を採取している。

今回のマウスでの結果を受け、少なくとも論文を発表したGewirtzと共著者のジョージア州立大学の微生物学者Benoit Chassaingは、食品の成分表示を意識するようになった。しかし、2人とも乳化剤を完全に排除しているわけではない。「オーガニック食品」にも添加されることが多いため、完全に無添加の食品を見つけることは難しいのだとGewirtzは言う。「我々の研究を含め、食品添加用の化合物に関する研究結果は数多く公表されています。自分の意志で決定できるなら、加工食品はなるべく控えた方がいいでしょう」。■

（翻訳：三谷祐貴子）

1. Chassaing, B. *et al. Nature* **519**, 92-96 (2015).
2. Suez, J. *et al. Nature* **514**, 181-186 (2014).

エチオピアでヒト属最古の化石発見！

Ethiopian jawbone may mark dawn of humankind

EWEN CALLAWAY　2015年3月4日　オンライン掲載（doi:10.1038/nature.2015.17039）

人類の出現時期を50万年さかのぼらせるエチオピアの新たな化石と、ホモ・ハビリスの基準標本の再復元で得られた3次元モデルから、人類の誕生とその進化の過程は予想以上に込み入っていたことが示された。

エチオピア・アファール州レディ・ゲラル（Ledi-Geraru）調査地区で出土した、280万年前の下顎骨の破片の分析結果が報告された。その特徴から、この骨はヒト属の化石として最古のものと見られる。また、別の研究チームにより、重要な初期人類種として50年前に報告されホモ・ハビリスの基準（ホロタイプ）となった化石の再分析結果が報告され、この化石標本が、過去にこれと同種とされたより古い人類化石群や同年代の他種とは異なる特徴を持つことが明らかになった。これらの結果は、我々ヒト属の黎明期には多様な進化系統が存在していたことを示している。

現生人類「ホモ・サピエンス」は、ヒト属の系統では最も新しい種で、500万～700万年前に、人類に最も近縁の2現生種（チンパンジーおよびボノボ）との共通祖先から分岐した。だが、「系統の鎖」は、化石記録の上では完全にはつながっていない（次ページ「人類の誕生？」参照）。これは、鎖を構成する環がいくつか未発見であること、そして研究者たちにとって進化の行き止まり（系統樹の中の側枝）と真の人類祖先とを区別することが困難だったことを意味している。

ホモ・エレクトスが祖先の1種であることは、多くの研究者が認めている。この種は、約200万年前にアフリカ東部に出現した。その大きな脳と高い身長は、いずれも現生人類に近い。もう一方の鎖の先には、現生人類の鎖とつながると考えられる種がいる。400万～300万年ほど前に存在したさらに類人猿様の生物、アウストラロピテクス・アファレンシスだ。この種は直立歩行していたものの、身長はわずか1m余りで、脳が小さかった。そして、この両者の間をつなぐと考えられている種はホモ・ハビリスだが、鎖がつながらない300万～200万年前の間に「初期ヒト属」種が少なくとも2種いたと推測する研究者もいる。

最初の古代人？

2013年1月29日、エチオピア北東部のアファール地域一帯を調査していたアリゾナ州立大学（米国テンピー）の古人類学者たちは、280万年前の地層に下顎骨を発見した。この下顎骨を分析したネバダ大学ラスベガス校（米国）の古人類学者Brian Villmoareによれば、その歯は他のヒト属種と同じく小ぶりで、放物線状をした顎の形状は、アウストラロピテクス属よりもヒト属に分類する方が適しているという。つまり、最古のヒト属種、ことによると最初の古代人のものである可能性がある。Villmoareらのこの成果は、付随するもう1編の論文とともに*Science*オンライン版に3月4日に掲載された[1]。だが研究チームは、その顎に種名をつけることを思いとどまった。さらに骨が見つかるのを待つことにしたのだという。「何としてでも発見するつもりですが、全ては運次第です」とVillmoareは言う。

ジョージ・ワシントン大学（米国ワシントンD.C.）の人類学者Bernard Woodは、「彼らの分析結果は、その顎がヒト属最古

©2015 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

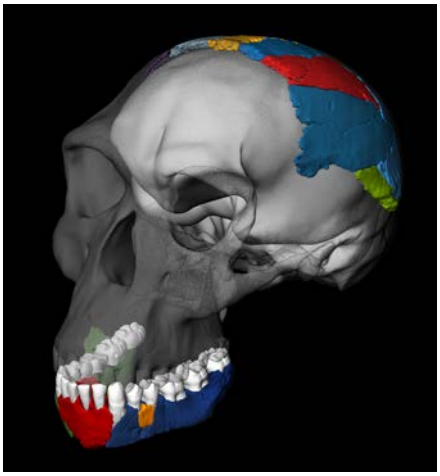
の証拠でなかったとしても、その近くに位置付けられる類いの生物を強く裏付けるものなのは間違いないと思います」と語る。ハーバード大学（米国マサチューセッツ州ケンブリッジ）の古人類学者Daniel Liebermanは、その顎の正確な年代測定値に触れ、「ヒト属のようですが、骨自体の数値を知りたいですね」と是認する。

この研究チームによるもう1編の論文は、発掘現場の気候や環境に関するもので、それによれば、約280万年前に気候が変化し、アファール地方の森林が草原に変わったという[2]。「そのときの身の振り方は2通りありました。1つは絶滅すること、もう1つは何らかの進化的適応を行うことです」とVillmoareは言う（彼はこの論文には名を連ねていない）。彼の推測によれば、ホモ・サピエンスの祖先は獲物を捕らえることを選び、最終的に脳が大型化して体が敏捷になったのではないかという。

複雑な歴史

Villmoareらの論文が掲載されたのと同じ日、*Nature*には、ホモ・ハビリスを再定義する論文が掲載された[3]。180万年前の化石標本が再分析されたのだ。

1960年代前半、古人類学者のLouis LeakeyとMary Leakeyを中心とする研究チームは、変形した下顎、手、そして頭蓋断片をタンザニアのオルドバイ峡谷で発見した。「とても簡素な形式で*Nature*に報告されました[4]。『前略、骨を見つけたので写真をご覧に入れます。草々』のような感じだったのです」とロンドン大学ユニバーシティカレッジの古人類学者Fred Spoorは語る。Leakeyらは後に、その骨を新種としてホモ・ハビリス（「器用な人」の意）と命名した[5]。さらに、その数年前に近くで発見されていた石器はホモ・ハビリスたちが作ったのだと主張した。



オルドバイ峡谷で出土した骨に基づいて復元されたホモ・ハビリスの頭蓋。

PHILIPP GUNZ, SIMON NEUBAUER AND FRED SPOOR

しかし、その標本は極めて貧弱だったため、その後は他のあらゆる種類の化石がホモ・ハビリスとされた。

「ホモ・ハビリスという混乱状態への取り組みが、古人類学者としての私の始まりです。たった1種に詰め込むには多様性があり過ぎることが極めて明瞭になったのです」とLiebermanは言う。

その混乱状態を解消する一助として、Spoorの研究チームはLeakeyの最初のホモ・ハビリス化石に立ち返り、その下顎骨の本当の形を明らかにした。コンピューター断層撮影法（CT）のスキャナーを利用して下顎骨の3次元モデルを作成した結果、この化石は無数の小さな破損により変形していたことが分かったのだ。

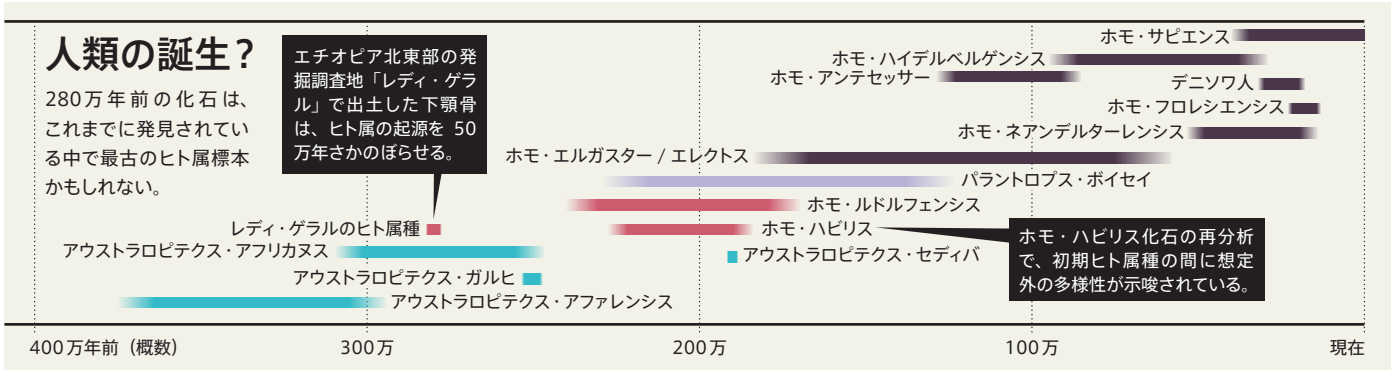
下顎骨の破片を復元すると、予想以上に原始的な顎の外観が姿を現した。その形は細長く、両側の歯列がほぼ平行になっており、丸くなった人類の顎よりもアウストラロピテクスに近かった。一方、復元された頭蓋骨からは、脳容積が予想より多く、ホモ・エレクトスと同等であったことが示された。

Spoorらによれば、彼らが新たに復元したLeakeyのホモ・ハビリス化石の顎と、過去に発見されホモ・ハビリスとして分類された上顎化石（230万年前のものとされている）は、外観上あまりにも異なっており、同一種とすることはできないという。このことから、ホモ・エレクトス以前のヒト属は多様な種で構成されていたことが示唆される。

Liebermanによれば、今回の2編の論文から、「初期ヒト属」種には多様性が多いが、ホモ・エレクトスの明らかな祖先として突出したものではないことが明確になったという。「誰もが、初期ヒト属誕生までの過渡期と、（出現した）初期ヒト属の中で何が起こったのか、ということを知りたがっているのです。今後どのような展開になるのか誰にも分かりません」とLiebermanは話す。■

（翻訳：小林盛方）

1. Villmoare, B. *et al. Science* **347**, 1352-1355 (2015).
2. DiMaggio, E. N. *et al. Science* **347**, 1355-1359 (2015).
3. Spoor, F. *et al. Nature* **519**, 83–86 (2015).
4. Leakey, L. *Nature* **189**, 649–650 (1961).
5. Leakey, L. S. B., Tobias, P. V. & Napier, J. R. *Nature* **202**, 7–9 (1964).



©2015 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

複雑な有機化合物をボタン１つで全自動合成

Complex molecules made to order in synthesis machine

KATHARINE SANDERSON 2015年3月12日 オンライン掲載（doi:10.1038/nature.2015.17113）

レゴ®・ブロックを組み立てるように分子を順番につなげることで、
複雑な化合物を作る作業を全自動で行うことのできる装置が開発された。

複雑な有機化合物の合成は、ひどく手間のかかる作業で、多くの化学者にとって日々の苦行といえるかもしれない。しかし今回、イリノイ大学アーバナ・シャンペーン校（米国）の化学者Marty Burkeが、複雑な有機化合物の合成を、ボタン1つで自動的に行う装置を開発し、*Science*[1]に報告した。

この装置を使えば「専門家以外の人たちでも、合成ができるようになるでしょう」とBurkeは言う。彼の開発した合成装置は、コンピューター制御のシリンジポンプシステムが、化合物の入った溶液をあちこちに送り出す。流路に化合物溶液を流し、流れの中で合成を進めていくプロセスを「フローケミストリー」という。彼が開発したフローケミストリー装置では、化合物が流されていくうちにブロックが次々とつながってどんどん大きくなり、複雑な分子に変わるのだ。

有機ホウ素化合物と有機ハロゲン化物を用いて分子と分子をつなげる反応は、「鈴木・宮浦クロスカップリング（SMC）」として知られ、学界から産業界まで日常的に利用されており、2010年のノーベル化学賞にも輝いた。有機ホウ素化合物としてボロン酸（ホウ素含有有機酸）がよく使われるが、ボロン酸は不安定で、連続反応には向かなかった。Burkeは、ボロン酸をMIDA（*N*-メチルイミノ二酢酸）で保護することで安定化できることを見いだし[2]、その後、さまざまな構造のボロン酸MIDAエステル（MIDAボロネート）を開発してきた。今では約200種類のMIDAボロネートが市販されている。MIDAボロネートは、両端部の末端化学基が容易に反応するよう設計されており、2つの異なるMIDAボロネート同士をつなぎ合わせることで新しいMIDAボロネートを合成することができる。Burkeは、MIDAボロネートの適切なブロックを適切な順番でつなぎ合わせれば、さまざまなポリエン分子が合成できることを2014年に報告している[3]。

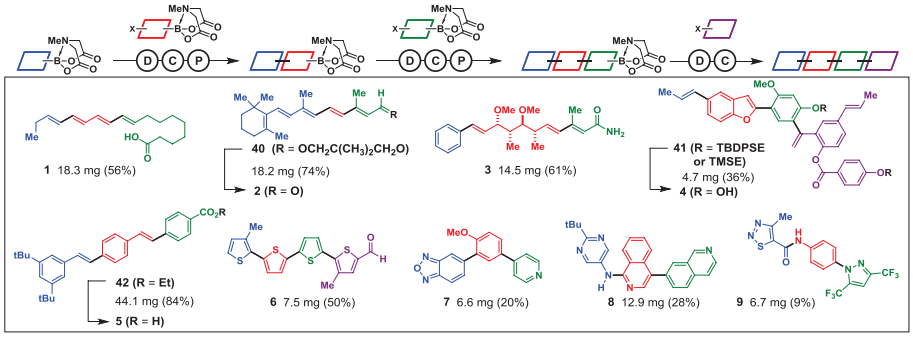
しかし、全自動化のためには単純なフローケミストリーだけでは不十分で、2つのブロックをつなぎ合わせるたびに、新しい化合物から不要な副生成物や不純物を洗い流し、精製する必要がある。精製過程は、通常手作業だ。さらに、精製後に別のブロックと反応させるためには、合成された新しい化合物を回収する過程も必要だ。

Burkeらのチームは今回、こうした精製・回収過程を自動化する方法を開発した。反応で生成した新しいMIDAボロネートはシリカゲルに吸着するので、この性質を利用してシリカゲルに吸着しない他の化学物質を簡単に洗い流すことができる。シリカゲルに吸着したMIDAボロネートは、テトラヒドロフラン（THF）と呼ばれる溶媒を加えるだけで溶離させることができるため、洗い落として回収すれば、次の反応にそのまま使用できるというわけだ。「始めから終わりまでの一連の過程を、全て装置が自動で行うのです」とBurkeは言う。また、マサチューセッツ州ボストン（米国）を拠点とする工業化学者でブロガーのDerek Loweは「THFを使った溶離技術がなかったら、自動化は不可能だったでしょう」と話す。

機械的に合成する

ペプチド（アミノ酸同士が複数つながったもの）合成では、すでに自動化が実現している。アミノ酸残基は限られているため、これらを直線状につなぎ合わせるのは比較的容易で、ペプチド鎖を樹脂に固定した状態で成長させながら、未反応のブロックを洗い流していくだけでよい。だがBurkeは、アミノ酸と比べて複雑なさまざまな構造の化合物ブロックを使って、枝分かれや環を持つ複雑な化合物の自動合成に成功した。

Loweは、「私がこの技術で興味深く感じたのは、自動化という機構ではあ



さまざまな構成ブロック（異なる色で示している）を用いることで、天然物、材料、医薬品、生物学的プローブなどさまざまな化合物の自動的な合成を達成した。TBDPSE；*tert*-ブチルジフェニルシリルエチル、TMSE；-トリメチルシリルエチル

FROM LI, J. *ET AL. SCIENCE* **347**, 1221-1226 (2015). REPRINTED WITH PERMISSION FROM AAAS.

 ©2015 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

りません」と言う。彼が最も興味深いと思ったことは、化学合成を「ブロックの単なる継ぎ合わせ」と考える概念そのものであった。「私たち合成有機屋は、全ての複雑な化合物を、遠くに見える全く新しい風景や、登るべき新しい山と考えることに慣れ過ぎてしまっています。そろそろ有機合成が別の目的を達成する手段になるときです。そのためには有機合成の大部分の過程をルーティン化すべきだと思います」とLowe。

Burkeの自動化システムは創薬分野で役立つだろう、と蔚山（ウルサン）科学技術大学校（韓国）の化学者Bartosz Grzybowskiは述べる。創薬分野では、疾患の治療薬を求めて巨大な新分子ライブラリーのスクリーニングが行われる。「今回の成果は、医薬品業界にとって喜ばしいことでしょう」と彼は言う。一方で、さまざまなMIDAボロネートが市販されているものの、「その中に目的分子の合成に最適な組み合わせがいつでもあるかどうかは分かりません」と言う。

Loweは、「いろいろなMIDAボロネートブロックを組み合わせればさまざまな化合物が作れると思いますが、化学者が望んでいる全ての化合物の合成は到底できそうにありません」と言う。「今回開発された装置は『どんな有機化合物でも作る』ものにはならないでしょうが、そんなことは誰も要求しないと思います。この装置は、規定の化合物を数多く合成する素晴らしい方法になる可能性を秘めています」。

Burkeの装置が近いうちに化学研究室で身近なものになるかというと、必ずしもそうではないようだ。自動化の主要技術は特許化され、Burkeが共同設立者となっているレボリューションメディシン社（Revolution Medicines；米国カリフォルニア州レッドウッドシティー）に独占的にライセンスされているからだ。レボリューションメディシン社の最高責任者Mark Goldsmithは、「次のステップは、Burkeの自動合成装置が、創薬にどれほど役立つ可能性があるかを確認することです。将来的には、他の企業パートナーと協力関係の構築を試みるかもしれません」と話す。■

（翻訳：藤野正美）

1. Li, J. *et al. Science* **347**, 1221–1226 (2015).
2. Gillis, E. P., Burke, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **129**, 6716 (2007).
3. Woerly, E. M., Roy, J. & Burke, M. D. *Nature Chemistry* **6**, 484–491 (2014).

新種が続々！ 海洋生物リスト

Dolphins, diatoms and sea dragons join census of all known marine life

Daniel Cressey 2015年3月12日 オンライン掲載（doi:10.1038/nature.2015.17094）

海洋生物の正式な学名や分類学的情報を網羅すべく、
過去の全記載情報を洗い直している国際プロジェクト「WoRMS」のデータベースが
ほぼ完成。22万を超す生物種が「有効」であると確認された一方で、
19万400種が重複を理由にリストから削除された。

地球表面の7割を占める海洋。この広大な水の世界には一体何種類の生き物が生息しているのだろうか？　この疑問に答えるには、まず既知の生物種の数を正確に把握する必要がある。この目的を達成するため、海洋生物の学名と分類学的情報を集積したデータベースの構築に取り組んでいるのが、「WoRMS（World Register of Marine Species）※」と呼ばれる、大規模な国際プロジェクトである。WoRMSは2008年、フランダース海洋研究所（ベルギー）を拠点に活動を開始した。世界各地の研究機関に所属する200人以上に上る分類学の専門家たちが「編集者」となり、それぞれが専門とする海洋生物種について過去の文献を確認・精査している。

2015年3月12日付のWoRMSの最新報告によると、これまでに記載された海洋生物の総数は41万9000種近くで、そのうち同プロジェクトによって有効性が確認されたのは22万8445種、記載が重複しているとしてリストから外されたものは19万400種になるという。また、新たに発見・報告され、リストに追加されたものは、2014年だけで1451種に上る。WoRMSで副委員長を務める、フランダース海洋研究所の所長Jan Meesは、8年間にわたる活動を経て、「これまでに発見・記載されている全海洋生物の目録はほぼ完成している」と話す。しかし、世界の海洋には真核生物が70万～100万種ほど存在すると考えられており、WoRMSの仕事はまだ始まったばかりともいえる。

2008年以降に新種としてリストに載った生物の1つに、オーストラリア北部からニューギニア島にかけての海域に生息するウスイロイルカの1種「オーストラリアウスイロイルカ（*Sousa sahulensis*）」がいる（写真1）。このイルカは、2013年に遺伝学的データと形態学的データを組み合わせた研究に基づいて独立した種であることが提案され[1]、翌2014年に正式に命名された[2]。

この新種のイルカに比べ、体はずっと小さいものの色鮮やかさではるかに勝るのが、オーストラリア西岸沖に生息する「ルビーシードラゴン（*Phyllopteryx dewysea*）」だ。名前が示すとおり、鮮やかな赤色をしたこのシードラゴンは、今年リストに加わったばかりの新顔で、

©2015 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

シードラゴンとしては3番目の種となる。ルビーシードラゴンのホロタイプ（正基準標本）は2007年に発見されたものだが、これまでずっと既知の2種（ウィーディーシードラゴンとリーフィーシードラゴン）のいずれかだと考えられていた。今回、西オーストラリア博物館（パース）とスクリプス海洋研究所（米国カリフォルニア州ラホヤ）の研究者らによって、同博物館に収蔵されていた上記標本のDNAの塩基配列が解読され、全くの新種であることが確認されたのである[3]。

2014年に新たに登録された種には、ある大物スターの名を冠したものもいる。その名も「ジェニファー・ロペス」ダニ（*Litarachna lopezae*）だ（写真2）。このイソダニは、プエルトリコ沖の水深70mのサンゴ礁で発見されたもので、モンテネグロ大学（ポドゴリツァ）の生物学者Vladimir Pešićらは研究報告の中で、「プエルトリコ系の有名歌手ジェニファー・ロペスにちなんで名付けた」と明記している[4]。

WoRMSリストの新顔には、さらに微小な生物種も含まれており、チュニジアの礁湖からは、強力な神経毒であるドウモイ酸を産生するマイクロメートルサイズの珪藻（けいそう）*Nitzschia bizertensis*が発見されている[5]。

このように、興味深い新種が数多くリストに追加された一方で、WoRMSのデータベースからはそれをはるかに上回る数の「種」が姿を消した。独立した種ではなく、それらが既存種の別名（異名）にすぎないと確認されたためである。WoRMSは2008年の時点ですでに、データベース中に5万6400の異名を見つけたことを発表していた。こうした異名に関しては、最も古い記載名が「有効な学名」として選ばれ、その他の記載名は種名としては認められなくなる。ただし、その存在が完全に削除されることはなく、異名としてデータは保持される。

例えば、*Halichondria panicea*として統合されたイソカイメン類のナミイソカイメンには、それまで学名が56通りもあった。だが、これで驚くのはまだ早い。最新報告では、なんとその2倍の異名を持つ動物種が明らかになったのだ。「異名の問題については知っていましたが、これほどの数になるとは思ってもいなかったので、本当に驚きでした」とMeesは語る。新たに記録保持者となったのはホッキョクタマキビ（*Littorina saxatilis*）という巻貝（写真3）で、最初の記載以降、これまで113通りもの学名が記載されており、今回WoRMSから「分類学的な重複のチャンピオン」の称号が与えられた。

分類学者たちからは、「自分たちのやっていることが正当に評価されておらず、最近資金が集まらない」という声をよく聞く。しかしMeesは、コミュニティーが力を合わせさえすれば、WoRMSのように科学界を後押しするような大きなことも成し遂げられる、と説明する。彼はまた、深海やアフリカ沿岸など、まだあまり探査が進んでいない海洋領域で新種を探すことが重要だと語る。とはいえ、世界各地の研究室には、手付かずの状態で日の目を見るのを待ちわびている海洋生物標本が、推定1万点存在することも事実だ。■

（翻訳：小林盛方）

※訳註：WoRMSは、海洋生物の多様性を解明する目的で2000～2010年に実施された、大規模な国際研究計画「海洋生物のセンサス（CoML；Census of Marine Life）」の関連プロジェクトとして開始した。CoMLの調査結果は「OBIS（Ocean Biogeographic Information System）」という世界最大規模の海洋生物データベースに登録されており、OBISにはWoRMSの学名が使用されている。OBISの管理・運営はCoMLの活動終了後、ユネスコ政府間海洋学委員会（IOC）へと引き継がれた。

1. Mendez, M. *et al. Mol. Ecol.* **22**, 5936–5948 (2013).
2. Jefferson, T. A. & Rosenbaum, H. C. *Mar. Mamm. Sci.* **30**, 1494–1541 (2014).
3. Stiller, J., Wilson, N. G. & Rouse, G. W. *R. Soc. Open Sci.* **2**, 140458 (2015).
4. Pešić, V., Chatterjee, T., Alfaro, M. & Schizas, N. V. *ZooKeys* **425**, 89–97 (2014).
5. Smida, D. *et al. Harmful Algae* **32**, 49–63 (2014).

1

2

3

WORMS PHOTO GALLERY/ROBERT PITMAN

LITARACHNA LOPEZAE: WORMS PHOTO GALLERY/HARRY SMIT
SEA SNAIL: WORMS PHOTO GALLERY/ANTONIO FRANÇA

©2015 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

ISS プレッソで一息

宇宙ステーションにコーヒーメーカー

15年前、国際宇宙ステーション（ISS）の乗組員たちは初のトイレ設備搭載を待ち望んでいたものだ。低軌道生活の利便性は、今や地上とそう変わらなくなり、宇宙飛行士はおしゃれなカフェの常連客よろしくエスプレッソをすすることになりそうだ。微小重力環境で機能するように作られた初のコーヒーメーカーが登場したのだ。

この「ISSプレッソ」という装置は、イタリア宇宙機関とイタリアのエンジニアリング会社アルゴテック社（Argotec）、トリノにある創業120年のコーヒー焙煎（ばいせん）業者ラバッツァ社（Lavazza）が共同開発した。航空宇宙用アルミニウム合金でできた電子レンジほどの大きさの電気器具で、宇宙飛行士たちはこれを調節可能な鎖を使ってステーションの壁に固定し、夜明けのコーヒーを入れることになる（宇宙飛行士は1日に15～16回、日の出を経験する）。

このシステムによって、コンソメや紅茶、スープなどをいずれは微小重力下で味わえるかもしれないと、アルゴテック社のDavid Avinoは言う。「食品実験室です」。■

（翻訳協力：鐘田和彦）

抽出口

小袋からピストンで水をくみ出し、ヒーターを通して抽出部に送る（抽出部は位置や向きに関係なく機能するようにできている）。お湯がエスプレッソ・カプセルを通り、2番目の小袋をコーヒーで満たす。この小袋はカップ兼用だ。所要時間は約3分。

頼りのストロー

コーヒーが満たされる2番目の小袋には、ストローが組み込まれている。現在、コーヒーに空気を含ませるような設計にストローを改良中で、香りを楽しめるようになるはずだ。カフェインの目覚まし効果は抜群だが、「非常に落ち着かない状況でリラックスできる」のもコーヒーだとAvinoは言う。

全部真っ白

ISSの規定により、宇宙ステーションに搭載する機器は全て同じ色と反射特性でなければならない。でないと乗組員の注意がそらされるからだ。このマシンは規定どおりの白。

耐圧パイプ

地上のエスプレッソマシンの場合、プラスチック製の管の中を湯が通るが、ISSプレッソではこれを鋼鉄とテフロンでできた管に置き換えている。400バールを超える軌道圧力に耐えられる（海水面の大気圧が1バール）。

安全ドア

扉は透明で、宇宙バリスタはコーヒーが泡立つ過程を観察できる。扉は安全対策でもあり、扉が開くと抽出が止まる仕組み。空中に浮かぶコーヒーによるやけどを防ぐ。

COURTESY OF NASA

Scientific American trademarks used with permission of Scientific American, Inc.

「3 人の親による体外受精」によって、ミトコンドリア DNA の有害な変異が母親から子どもに伝わるのを防ぐ。

TED HOROWITZ/CORBIS

「3 人の親による体外受精」にゴーサイン

World hails embryo vote

Ewen Callaway 2015 年 2 月 12 日号 Vol. 518 (145–146)

先駆的な生殖医療技術の法的認可に向けた英国の動きは、他の国々にも規制緩和の流れを引き起こしそうだ。

かつて英国では世界に先駆けて体外受精 (IVF) が行われた。あれから 37 年後の今、この国が再び生殖医療の分野をリードすることになるかもしれない。2015 年 2 月 3 日、英国議会下院である法案が可決された。「ミトコンドリア置換 (mitochondrial replacement)」 もしくは「3 人の親による体外受精 (three-person IVF)」と呼ばれる遺伝子改変型の生殖医療技術の実施を認める法案である。英国は世界で初めて、この技術の解禁に向けて一歩踏み出したことになる。

ミトコンドリア置換の目的は、ミトコンドリア DNA の変異が原因で起こる疾患 (ミトコンドリア病) が子どもに伝わらないようにすることである。ミトコンドリアは細胞のエネルギー生成を担う小器官で、ミトコンドリア DNA に変異が生じると、脳や心臓、筋肉といったエネルギー消費量の多い組織に障害が出ることがある。ミトコンドリア DNA は全て母親から受け継がれ、中にはミトコンドリア DNA に有害な変異があっても自身に症状が現れない女性もいる。そうした女性から生まれた子どもは疲れやすくなったり、時には筋ジストロフィーや心疾患などの致死的病態が現れることもある。ミトコンドリア病を持って生まれてくる子どもは推定で 5000 人に 1 人の割合という。

ミトコンドリア置換では、置換用のミトコンドリア供給源としてドナーが提供した卵子を用いる (ドナー受精卵を脱核し、カップルの受精卵の核を移植する、もしくは、ドナー卵子に母親由来の卵子の核を移植する方法がある)。つまり、生まれてくる子どもは、カップル 2 人の DNA とドナーの女性のミトコンドリア DNA を持つことになる。

下院での評決は賛成 382 票、反対 128 票となって可決され、まだ上院の可決を待つ段階だが、大方の予想では上院でもこの法案が通るとみられている (訳註：2 月 24 日、上院でも賛成多数でこの法案が可決された)。法的に認められると、英国の生殖医療規制機関である「ヒト受精・胚機構 (HFEA)」が、医療機関にミトコンドリア置換実施ライセンスを付与することが可能となる。ただし、ヒトでの最初の臨床試験が始まるまでにはもう少し時間がかかるかもしれない。

多くの生殖生物学者は、英国のこの動きが、世界の生殖医療に影響を及ぼすほどの大きな一歩になるとみている。「英国が先頭に立ってくれるだろうと思っていました」と話すのは、オレゴン健康科学大学 (米国ポートランド) の幹細胞学者 Shoukhrat Mitalipov だ。彼のチームは、米国食品医薬品局 (FDA) に、ミトコンドリア置換の臨床試験の実施許可を申請したいと考えている。法的規制をめぐる米国の議論は英国に多少の後れを取ったが、「米国は英国と同じ道筋をたどることになるでしょう」と Mitalipov は話す。

おそらく英国 HFEA は、ミトコンドリア置換の実施を希望する医療機関に許可を出す前に、この手法が安全であることを示すさらなる証拠を求め、また、実施の申請を個別に検討することになるだろう。

英国はこれまで、ミトコンドリア置換を法律で明確に禁止してきた。だが、そうした国は少ない。中国や日本などいくつかの国では、この技術に規制がかかっているものの、指針による規制であり、

 ©2015 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

その撤廃は議会の承認などがいらないため容易なはずだと、北海道大学の生命倫理学者、石井哲也（いしいてつや）は話す。

同じことは米国にもいえる。米国では、ニュージャージー州のある生殖医療機関が受胎率を上げるためにミトコンドリア置換と似た方法（患者の卵子にドナー卵子の細胞質を注入する技術で、卵子細胞質移植と呼ばれる）を実施していたことがあった。これを受けてFDAは、2001年からミトコンドリア置換の一時禁止措置を取ってきた。ミトコンドリア置換の臨床試験開始を熱望するMitalipovの奮闘により、科学的、倫理的および政治的な一連の再検討が促され、それらは現在も続いている。

2014年2月には、FDAの諮問委員会が2日にわたる会合で、ミトコンドリア置換の科学的な検討を行った。この会合では、ミトコンドリア置換の実施許可へと動き出す前に、より多くのデータが必要な分野（この置換法を施したサルの長期的な健康状態の追跡など）が明確化された。こうした情報の不足部分を埋めるには、おそらく2〜5年かかるだろうと、諮問委員会の議長を務めるサンフォード・バーナム医学研究所（カリフォルニア州ラホヤ）の幹細胞生物学者Evan Snyderは話す。

オーストラリアも、3人の親による体外授精について検討中である。同国の議会は、2011年にヒトクローン作製を規制する法律（Prohibition of Human Cloning for Reproduction）の見直しを行い、規制緩和をしない道を選択した。今回の英国議会での可決は、方向転換を求める人々にとって「心強い援護射撃になる」と、メルボルン大学（オーストラリア）の遺伝学者David Thorburnは話す。ただし彼は、「個人的な感触では、英国でこのミトコンドリア置換が実際に行われるまで、オーストラリアの規制が緩和されることはないでしょう」と付け加えた。 ■

（翻訳：船田晶子）

重力波探索は新たな段階に

Gravitational-wave hunt enters next phase

Elizabeth Gibney 2015年2月5日号 Vol. 518 (16-17)

「重力波検出」という2014年3月の衝撃的な発表は、
衛星観測データを踏まえた分析により白紙に戻った。
しかし、宇宙の始まりに生じたさざ波の探索競争は一層激しさを増している。

米国を中心とした国際共同研究グループが2014年3月、南極点近くに設置した電波望遠鏡「BICEP2」を使って、宇宙からやって来る電波の中から、宇宙が誕生直後に急速に膨張したために生じた重力波の痕跡を発見した、と発表した（*Nature* ダイジェスト 2014年5月号「宇宙急速膨張の証拠、検出される」および「重力波に関するQ&A」参照）。BICEP2チームの一員である、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）の宇宙論研究者Colin Bischoffは、「重力波の痕跡は、見つかるとしても極端にかすかなはずで、その検出は長い時間をかけて取り組まなければ成し遂げられないと私たちも考えていました」と振り返る。しかし、この観測に限っては、自然は研究者たちに優しくあろうとしているかのようだった。

BICEP2チームは、重力波検出レースの勝者になることが確実であるように思われた。けれども、現実はそう甘くなかった。大きな注目を集めた発表から間もなく、疑問の声が上がり始めたのだ。

宇宙論研究者は、宇宙はその誕生直後、極めて短時間にすさまじい膨張（インフレーション）を起こしたと考えている。しかし、それを裏付ける証拠はまだ得られていない。インフレーションに伴って空間と時間の波である原始重力波が生じ、その原始重力波がビッグバンの残光である宇宙マイクロ波背景放射の偏光（電磁波の振動方向の偏り）にBモードと呼ばれるねじれたパターンを作ったと考えられている。BICEP2の観測は、このBモード偏光を検出しようというものだった。しかし、宇宙空間に存在する固体微粒子である宇宙塵（うちゅうじん）も、偏光した光を放つ。2014年9月、欧州宇宙機関（ESA）の宇宙背景放射観測衛星プランクの観測結果が発表され、BICEP2が捉えたBモード偏光は、銀河系内の宇宙塵から放射された光（電波）である可能性が示された。

そして2015年1月30日、BICEP2とプランクの両研究チームが共同で行った分析結果がついに発表され、BICEP2が捉えたBモード偏光は、やはり銀河系内の宇宙塵によるものだったことが明らかになった（go.nature.com/muyr3zを参照）。両チームの研究者は、BICEP2が記録した観測データと、プランクが空の同じ部分をより高い周波数で観測したデータとを比較した。この高い周波数で観測されるBモード偏光は、ほとんどが宇宙塵由来であることが分かっている。BICEP2が観測したBモード偏光から、プランクの高い周波数での観測結果から計算で求めた宇宙塵由来分を差し引くと、わずかな超過分しか残らないことが分かった。この超過分の統計的信頼性は重要な発見に必要なレベルに比べてはるかに低い。BICEP2が宇宙塵以外の何かを捉えたと考える理由はもはやなくなった。

それでも、既存の超過分をさらに詳細に調べたり、空をさまざまな周波数で観測したりすることで、宇宙マイクロ波背景放射の中に重力波の証拠を見つけるこ

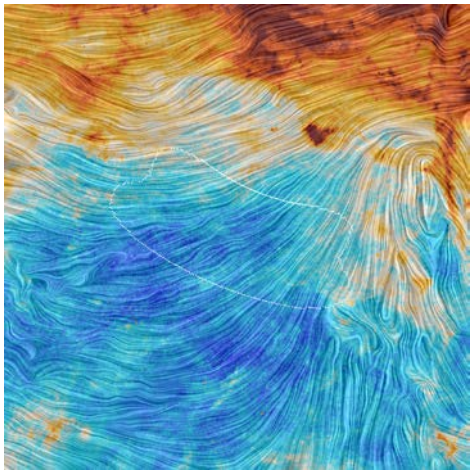
©2015 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

とは可能なはずだ。BICEP2チームは、彼ら自身の観測結果とプランクの観測結果から多くを学んでおり、その知見を新たな検出器群に生かそうとしている。

BICEP2チームがプランクチームとの共同研究論文を仕上げていた2014年12月のある晴れた日、Bischoffは、ハーバード・スミソニアン宇宙物理学センター内の巨大でほとんど何も置かれていない格納庫にいた。彼は、ケックアレイと呼ばれる望遠鏡群を構成する5基の望遠鏡の1つを改良中で、その仕上げを行っていたのだ。ケックアレイも南極点に設置されており、2011年に観測を始めた。その観測結果は、プランクチームとの共同分析にも取り入れられている。また、重力波探索の次の段階でも不可欠なものになるだろう。

ケックアレイの5基の望遠鏡は、それぞれがBICEP2と同じくらい高感度で、温度のわずかな違いという形で捉えられるかすかな偏光を、BICEP2よりも高精度に測定できる。ケックアレイの新たな役割は、宇宙塵の寄与を詳細に調べることだ。5基のうちの2基は、偏光した光をBICEP2よりも高い周波数で検出するよう調整された。宇宙塵由来の偏光は、この高い周波数ではさらに強いと考えられるからだ。BICEP2のデータに残る小さな超過分が原始重力波によるものならば、宇宙塵による偏光をプランクよりもさらに正確に測定することで、超過分の統計学的重率が得られる可能性がある。

さらに、BICEP2の後継機であるBICEP3もBモード偏光の測定に加わる。BICEP3は、1基でケックアレイと同じ感度を持つ望遠鏡で、試験的な観測をすでに始めており、南極の夏が終わる2015年2月末には本格的な観測の準備が整う予定だ。BICEP3も、BICEP2同様、原始重力波によって引き起こされたBモード偏光を探すが、その精度と感度はBICEP2よりも優れており、宇宙マイクロ波背景放射の中のさらにかすかな痕跡でも見つけることができるはずだ。



BICEP2の観測領域。この図の色は、銀河系（天の川銀河）に充満する宇宙塵の放射の強さの観測結果を示している。茶色の場所は放射が強く、青色の場所は弱い。観測衛星プランクがマイクロ波で観測した。図の上方に銀河面があり、そこでは放射が強い。白い点線で囲った領域が、BICEP2とケックアレイが観測した空の領域。縞模様は銀河系の磁場の方向で、これは宇宙塵の放射の偏光方向から得られた。この画像の1辺は60度。

ESA/PLANCK COLLAB. M.-A. MIVILLE-DESCHENES, CNRS, UNIV. PARIS-XI

またBICEP3は、BICEP2よりも低い周波数である95ギガヘルツ（GHz）で空を探索する。これについてBischoffは、「プランクは、最高857GHzまでのさまざまな周波数で空を走査しました。プランクチームとの共同分析の結果、宇宙塵の影響は95GHzでは小さいことが分かりました。95GHzは原始重力波によるBモード偏光を見いだすために最適な周波数なのです」と説明する。

南極大陸は、宇宙マイクロ波背景放射の中の小さなねじれを探すには最適な場所だ。晴天に比較的恵まれている上、乾燥していて大気中にマイクロ波を吸収する水が少ない。Bischoffらは今、BICEP3の準備のため、残り少ない南極の夏の間、大急ぎで作業を進めている。Bischoffは、「南極は世間から隔離されていることさえも好都合で、仕事を成し遂げるにはいいところです。しかもとても美しい」と話す。

それでも、BICEP3とケックアレイがライバルに出し抜かれる可能性もある。ライバルたちも、BICEP2と同じ空の領域を狙っている。しかし、その領域はかつて考えられていたよりも宇宙塵で汚染されていることが明らかになった。サセックス大学（英国）の宇宙論研究者Peter Colesは、「南極点望遠鏡（SPT）あるいは望遠鏡『POLARBEAR』が先んじる可能性もあります。ただ、私は勝者になりそうな研究チームを選びたくはありません」と話す。南極点望遠鏡は、感度は低いが、空のより広い範囲をより高い分解能で走査する。一方POLARBEARは、2012年にチリのジェームズ・アックス天文台に設置された望遠鏡だ。BICEPチームは、南極点望遠鏡の研究チームとも共同で分析を行っている。もし原始重力波によるBモード偏光が極めて弱いなら、重力レンズ効果と呼ばれる別のBモード源との区別が難しくなるが、南極点望遠鏡は重力レンズ効果の観測に最適化されているからだ。

ケンブリッジ大学（英国）の宇宙論研究者Anthony Challinorは、BICEPチームが最初に重力波を見いだす可能性は高いとみている。BICEPチームは、宇宙マイクロ波背景放射の分析に関して経験を積んでいる上、さまざまな周波数で得られた観測結果がBICEPチームの役に立っている。「これは競争の非常に激しい研究分野です。他の研究チームはBICEPチームに追いつこうとしていますが、BICEPはまだ先んじています」とChallinorは話す。

2014年3月の重力波検出の発表をめぐる騒動は、BICEPチームに影響していないのだろうか。Bischoffは、「2014年にはいろいろあった」と認めつつ、肩をすくめる。「振り返れば、私たちはもっと慎重であることもできました。しかし、たとえ控えめに発表していたとしても、どのみち大きな反響があったはずです。私たちは、おおむね着実にやってきたと思っています」と彼は話す。■

（翻訳：新庄直樹）

©2015 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

チップ上の人体「ホモチッピエンス」作製を目指す

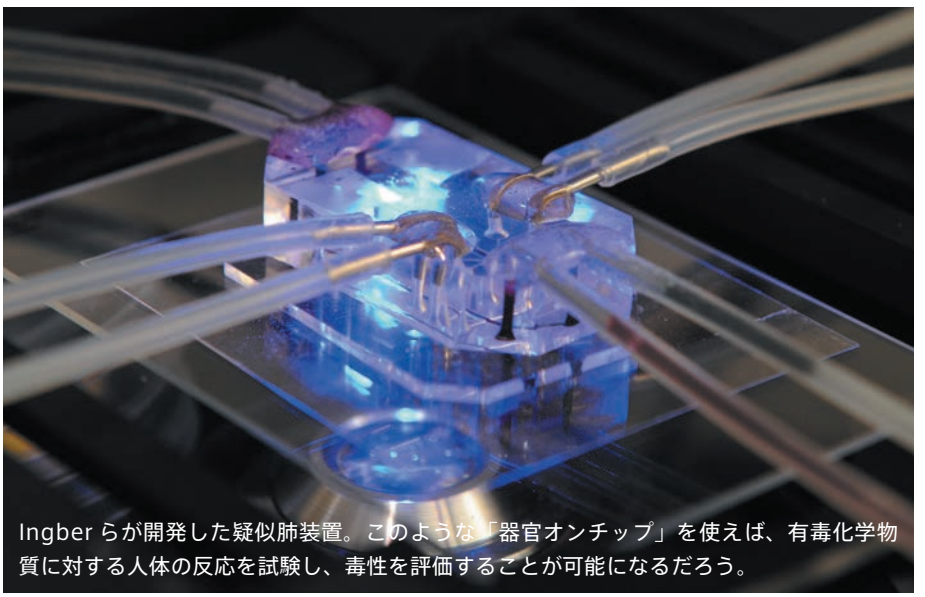
Scientists seek '*Homo chippiens*'

SARA REARDON 2015年2月19日号 Vol. 518 (285–286)

三次元培養系のモデル器官装置をつないで全身の生理機能を模擬した系を構築し、これを生物テロ対策に利用しようという計画が米国で動き出した。

米国政府は、生物テロ、化学テロ、放射線テロが起こった場合に備えて、その対策となる医薬品の備蓄に毎年何億ドルもの予算を割いている。これらの医薬品の多くは、倫理的な理由から、人体で一度も試されたことがない。そうした中、米国陸軍および民間の科学研究機関は現在、臨床試験に代わる次善の策として、プラスチックのチップ上に作られたヒトのミニチュア器官の開発を後押ししている。

「福島の原発事故レベルの放射線に人間を被曝(ひばく)させて調べるのは非倫理的なことですが、そうした災害に備えておく必要があるのです」と語るのは、ハーバード大学ワイス研究所（米国マサチューセッツ州ボストン）の生物工学研究者Donald Ingberだ。写真の装置は、彼が率いる研究チームが開発した疑似肺[1]で、最近では脾臓(ひぞう)を模した人工の血液浄化装置[2]も発表している（*Nature*ダイジェスト2014年11月号5ページ参照）。彼は現在、米国食品医薬品局からの助成を受け、自らが開発した「骨髄オンチップ」を用いて、有害な放射線の影響と実験的治療法の効果を調べている。骨髄オンチップとは器官オンチップ（organs-on-chips）と呼ばれる三次元培養系のモデル器官だ。このような装置は一般に、小さなプラスチックのチップ上の溝に細胞をまいたものに、血液のように栄養豊富な液体をシステム全体に流して細胞に養分を供給する構造になっている。器官オンチップは個別に使用することもできるし、別のタイプの器官オンチップと連結させて生物学的システムを模倣することもできる。ゆくゆくは「人体をそっくりまるごと」模擬することが目標だ。



Ingberらが開発した疑似肺装置。このような「器官オンチップ」を使えば、有毒化学物質に対する人体の反応を試験し、毒性を評価することが可能になるだろう。

WYSS INSTITUTE/HARVARD

これらの複雑な三次元培養系を使えば、シャーレで培養されている細胞や実験動物よりも人体の生理学的機能をうまく模擬できるのではないかと期待が高まっている。2015年2月9～11日にワシントンD.C.で開かれた米国微生物学会（ASM）の生物テロ対策会議では、同様の研究を行っている研究者たちがこうしたモデル器官の生物テロ対策への応用について討議した。

また2015年3月には、米国環境保護庁（EPA）が「肝臓オンチップ」を胎膜、乳腺、および発生中の肢(あし)を模擬するチップにつないだ化学毒性試験装置を開発するために、同庁の助成プログラムを通じて計1800万ドル（約21億円）を3つの大学に分配すると発表した。最終的な目標は、ダイオキシンやビスフェノールAなどの環境汚染物質が肝臓で処理されると、こうした器官で代謝がどのように変化するかを調べることである。

危険な病原体の研究をしている科学者にとって、動物実験にかかる費用と順守しなければならない安全上の規制を考えれば、モデル器官系が持つ柔軟性はとりわけ魅力的である。ASM会議では、太平洋岸北西部国立研究所（米国ワシントン州リッチランド）の微生物学者Joshua Powellが、ウサギの肺細胞から作られた三次元「肺」に対する炭疽(たんそ)菌の芽胞の感染能を調べた実験の結果を発表した。肺細胞は本物の肺のように、液体と空気との境界面に配されている。

Powellは、米国国土安全保障省（DHS）が「炭疽菌芽胞が人体にいくつ入ると病気が引き起こされるのか」などの疑問に答えるために、この系の利用に関心を示していると述べる。

特にいくつかのウイルスに関しては、「メカニズムが全く分かっておらず、新しい薬剤標的を見つけるにはその解明が必要です」とIngberは言う。モデル器官

©2015 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

を感染させることで、研究者たちは遺伝子発現や代謝がどう変化するかをリアルタイムで観察することができるだろう。

また、この種の情報は、化学、生物または放射線テロ攻撃に際し、既知の物質に関する基本データとの比較によって未知の物質の正体を特定することにも利用できる。バンダービルト大学（米国テネシー州ナッシュビル）の生理学者、John Wikswoらは、細胞の代謝活性を分析することによって迅速にリシンやボツリヌス毒素などの毒素を区別できると報告している[3]。そして現在、モデル器官を用いた手法を適用しようとしている。

すでに何十もの個々のモデル器官が開発されている。次なる挑戦は、それらをつなぎ合わせて人体全体をチップ上で作るという究極の目標を達成することだと、国立先端トランスレーショナル科学センター（NCATS；米国メリーランド州ベセスダ）のプログラムマネジャーKristin Fabreは言う。これによって、薬剤や毒素などの物質が、ヒトの生理機能にどのような影響を与えるかをより正確に把握できるようになるだろう。

Wikswoはそのような系に対し、ホモサピエンスに引っ掛けて「ホモチップエンス」というあだ名を付けているが、人体を模擬するのは容易なことではないと慎重だ。行く手にはさまざまな難題があるが、例えば、モデル器官の中を流れる代用血液は、正しい順序に正しい量が届けられなければならず、また、各器官にとって適切な栄養分を運べなければならない。

しかし、多くの人々がこの研究に励んでいる。NCATSが助成するあるプロジェクトでは、少なくとも4個のチップをつなぎ合わせることを目指しており、11の研究チームがこれに参加している。また、米国防総省の国防高等研究計画庁は、10個の器官を連結する技術の開発を援助しており、同省の国防脅威削減局は4器官の系を2つを作ることを目標としている。

Fabreは、これらのシステムのうちのいくつかは5年以内に学術機関および産業界で利用可能になるかもしれないと予測する。また彼女は、これらの系が動物モデルではヒトの生理機能を再現しにくいケースで特に有用なことが証明されるのではないか、と期待している。研究者たちがその目標に徐々に近づいていくにつれ、「まるでSF世界が現実のものとなるかのようです」と彼女は言う。■

（翻訳：古川奈々子）

1. Huh D. *et al. Nature Protocols* **8**, 2135–2157(2013).
2. Kang J. H. *et al. Nature Medicine* **20**, 1211–1216(2014).
3. Eklund S. E. *et al. Sensors* **9**, 2117–2133(2009).

RESEARCH HIGHLIGHT

ダーウィンフィンチの謎にゲノムから迫る

Finches sequenced

MAGDALENA SKIPPER

2015年2月19日号　Vol. 518 (308)

P. R. GRANT

ダーウィンフィンチは、「自然選択による進化」という理論の構築に重要な役割を果たしたことで知られ、選択圧により比較的短期間に多数の種に分岐した「適応放散」を象徴するモデルとなっている。この度、ダーウィンフィンチでは初めてとなる大規模なゲノム解析が行われ、この鳥の急速な進化は、適応の過程を通して種間の交雑が続いたことでもたらされた、という意外な事実が明らかになった。

南米エクアドル西のガラパゴス諸島には共通祖先から進化した14種のダーウィンフィンチが生息しており、それぞれ別のニッチを占めている。そして、ガラパゴス諸島の約700km北東に浮かぶココ島にも1種が生息する。ウプサラ大学（スウェーデン）のSangeet Lamichhaneyらは、この全15種および2近縁種の120個体の全ゲノム配列を解読し、その結果を*Nature* 2月19日号371ページで報告した（S. Lamichhaney *et al. Nature* **518**, 371–375; 2015）。

ダーウィンフィンチの形態は幅広く研究されており、特にくちばしの多様な形状は注目されてきた。Lamichhaneyらはこの研究の中で、自前の豊富なデータセットを利用してくちばしの形状の遺伝的基盤を調べ、頭蓋顔面の形態に関与しているゲノム領域を6カ所突き止めた。そのうちの1カ所はタンパク質ALX1をコードし、ダーウィンフィンチ全般でも、そのうちの1種であるガラパゴスフィンチ（*Geospiza fortis*）の中でも、くちばしの形状に認められる急速な進化に強く関与していた。ALX1の機能は進化的に保存されており、その遺伝子の変異はヒトやゼブラフィッシュの頭蓋顔面の発生に影響を及ぼすことが知られている。

（翻訳：小林盛方）

©2015 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

シリセン製トランジスター早くも登場！

Silicene makes its transistor debut

Mark Peplow 2015年2月5日号 Vol. 518 (17–18)

「ケイ素版グラフェン」とも呼ばれる新材料「シリセン」を使った電子デバイスが作製された。これを機に、二次元材料分野の研究がさらに加速するかもしれない。

8年前、「シリセン」は理論上の夢物語にすぎなかった。炭素原子1個分の厚みしかないハニカム構造シート材料、グラフェンが熱狂的ともいえる関心を集めていた2007年当時、研究者たちは同じ14族元素であるケイ素（silicon）でも同様の原子シートが作れるのではないかと考え、この未来材料を「シリセン（silicene）」と名付けたのだ。こうしたケイ素シートが実現し、それを使った電子デバイスの作製が可能になれば、半導体業界は究極の小型化を実現できるはずだ、と期待された。

こうした予想は2012年、複数の研究チームがシリセンの作製を報告したことで、一歩現実に近づく。そして今回、テキサス大学オースティン校（米国）のナノ材料研究者Deji Akinwandeをはじめとする国際共同研究チームによって、初のシリセン製電界効果トランジスターが作製され、夢の実現にまた大きく近づいたのである。このトランジスターの詳細は、*Nature Nanotechnology* 2015年3月号で報告された[1]。

今回開発されたシリセントランジスターは、性能が飛び抜けて優れているというわけではなく、寿命はわずか数分だ。それでも、シリセン製デバイスの概念実証研究としては初めてのものであり、すでに数々の学会で評判になっている、とAkinwandeは言う。エクス・マルセイユ大学（フランス）の材料科学者Guy Le Layも今回の成果を高く評価し、「数年前まで存在すらしなかった材料で、これほど短期間にトランジスターができるなんて、誰も予想していませんでしたからね」と説明する。

Le Layは、2012年に初めてシリセンを作製した[2]科学者の1人だ（「シリセンの台頭」参照）。シリセンが誕生したちょうどその頃、「グラフェンはトランジスターに適さない」という認識が広まっていた。グラフェンには、既知の物質の中で最も優れた導電性が備わっているとされるものの、トランジスターをはじめとする電子デバイスの構築に不可欠な「バンドギャップ」が存在しないのだ。バンドギャップとは、物質の電子構造におけるエネルギーギャップ、つまり電子が電流に寄与する前に飛び越えなければならないエネルギー障壁のことで、半導体デバイスはこのバンドギャップのおかげで、オン・オフ切り替えやビット単位の「論理」演算を行うことができる。

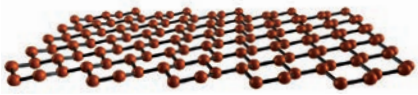
バンドギャップのないグラフェンに「論理回路への応用は望めない」とLe Layは言う。これに対しシリセンには、バンドギャップの導入が可能だ。完全に平面なグラフェンとは異なり、シリセンは一部の原子が浮き上がって座屈した凹凸構造（「バックリング構造」と呼ばれる）をとるからである。一方で、電子チップメーカーも、数十年に及ぶシリコン製品製造の歴史を捨ててカーボン製品に乗り換えることに慎重だったと、シタデル軍事大学（米国サウスカロライナ州チャールストン）の理論物理学者Lok Lew Yan Voonは言う。Lew Yan Voonは、2007年にケイ素版グラフェンを「シリセン」と名付け、モデルを用いて特性予測を行ったまさにその人物である[3]。

ところが、シリセンには欠点がある。作製に手間がかかる上、取り扱いが非常に難しいのだ。グラフェンは、黒鉛（グラファイト）の塊に粘着テープを貼って剥がすことで簡単にシートを得ることができるが、ケイ素にはグラファイト構造をとる単体が存在しないため、シリセンの作製には、真空チャンバー内でケイ素原子の高温蒸気を銀の単結晶表面に蒸着させるという方法がとられる。また、物理的に安定で丈夫なグラフェンとは異なり、シリセンは空気にさらされると極めて不安定になるため、作製したシートをトランジスターの心臓部などの有用な基板上に移動させるのは容易ではない。実際、その扱いの難しさから「シリセン製トランジスターは本当に実現可能なのか？」という声がつい最近上がったほどだ。

こうした背景から、Akinwandeと共

シリセンの台頭

グラフェンの注目度は依然として高いが、シリセンも追いつきつつある。



1994 ケイ素の二次元結晶構造（図）とゲルマニウムの二次元結晶構造が初めて計算で予測される。

2004 Andre Geim と Konstantin Novoselov がグラフェンの単離を報告。

2007 「シリセン」という名前が考案される。

2009 シリセンナノリボンの形成が観察される。シリセンおよびゲルマネンに関する理論的論文が次々と発表され始める。

2010 GeimとNovoselovがグラフェンに関する実験でノーベル物理学賞を受賞。

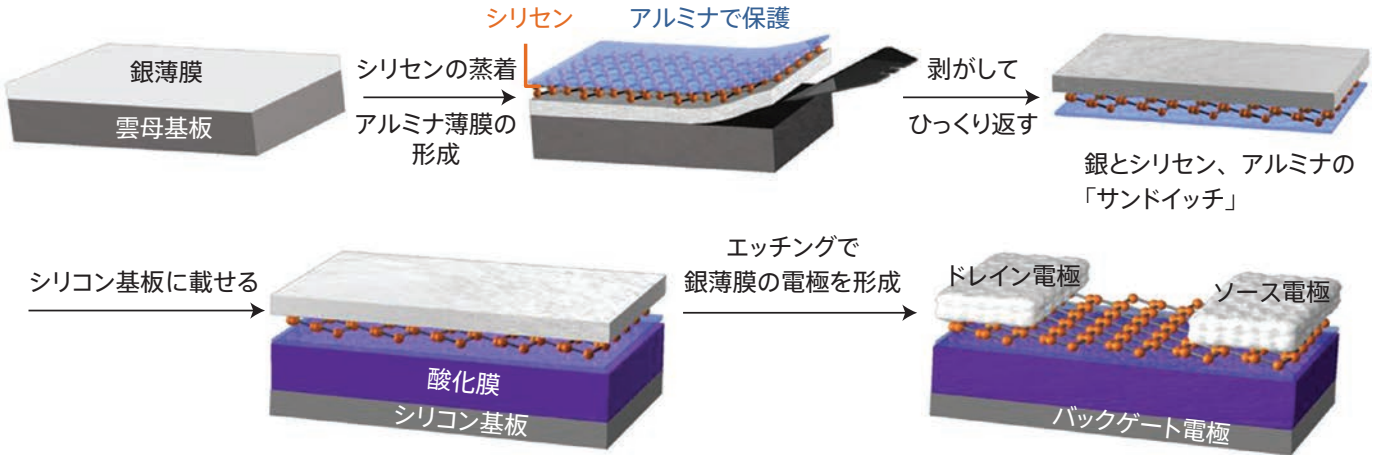
2012 銀上にシリセンシートを作製したという研究成果が別々に6件報告される。

2015 シリセントランジスターが初めて実証される。

SOURCE: SILICENE LABS; IMAGE: REF. 1

©2015 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

シリセントランジスターの作製方法



REF. 1

同研究者であるマイクロエレクトロニクス・マイクロシステム研究所（イタリア・アグラーテブリアンツァ）のAlessandro Molleは、どうすればシリセンを保護できるかを検討し、シートの作製と剥離、転写、デバイス加工を組み合わせた方法を考案した。手順はこうだ。①バルクの銀結晶の代わりに、雲母基板に銀薄膜を形成させたものの上にシリセンを蒸着させ、シートを形成する。②そのシート上に厚さ5 nmのアルミナ（酸化アルミニウム）薄膜を形成させて、シリセンを保護する。③銀とシリセン、アルミナの3層からなる薄膜の「サンドイッチ」ごと雲母基板から剥がし、銀薄膜が上になるようにひっくり返して酸化膜（二酸化ケイ素）付きのシリコン基板上に載せる。④表面の銀薄膜を、シートの両端に電極となる「島」が残るよう、シリセンの急激な酸化を防ぐために独自開発したエッチング液を用いて取り除く（「シリセントランジスターの作製方法」参照）。この方法を用いれば、シリセンを保護した状態でデバイス基板へと移動させるとともに、電極を後付けする必要のないシリセン製デバイスの作製が可能となる。

「とても賢い方法ですね」とLe Layは言う。だが、このシリセントランジスターがすぐに携帯電話で使われるようになるかというと、そうはいかない。銀薄膜で覆われていない部分のシリセンは、約2分で劣化して特性が変化してしまうからだ。それでも、2分もあれば特性評価は可能だろう。今回作製されたデバイスでは、電子の動きはグラフェンに比べて遅いものの、小さなバンドギャップが実際に存在することが確認された。

シリセントランジスターをさらに別の層でコーティングすれば、寿命を延ばすことも可能かもしれない。Akinwandeはこれまでに、同じく空気に敏感な性質を持つリンの二次元材料「フォスフォレン（phosphorene）」薄片をテフロンで保護することで、寿命を数カ月まで延ばすことに成功している[4]。また、シリセンシートを複数重ねることで、上層のシリセンが犠牲となって下層のシリセンを24時間保護できることを示した研究者もいる[5]。重要なのは、今回の技術が、空気に敏感なさまざまな材料を使ってあらゆるアイデアを検証するのに役立つ可能性があることだ。実際、Le Layのチームは、2014年に作製に成功したばかりのゲルマニウムの二次元材料「ゲルマネン（germanene）」[6]に、この方法を応用しようとしている。「こうした汎用性のある技術が流れを変えるのです。こんな論文を待っていました」とLew Yan Voonは絶賛する。

しかし、誰もがシリセンの可能性に熱狂しているわけではない。「シリセンやフォスフォレン、ゲルマネンは大いに話題になっていますが、現在のところは、まだまだ問題が山積みなのです」と話すのは、チャルマース工科大学（スウェーデン・ヨーテボリ）のJari Kinaretだ。彼は、二次元材料の研究と応用開発を行う10億ユーロ（約1300億円）規模の研究プロジェクト、EUグラフェン・フラッグシップのディレクターを務めている。

それでも、Le Layの確信は揺るがない。「今回シリセン製のデバイスが作製されたことで、他の科学者たちも、シリセンがもはや夢の材料ではなく、現実的なものだと気付くでしょう。これからは、シリセンの時代です」。■

（翻訳：藤野正美）

1. Tao, L. *et al. Nature Nanotechnol.* http://dx.doi. org/10.1038/NNANO.2014.325 (2015).
2. Vogt, P. *et al. Phys. Rev. Lett.* **108**, 155501 (2012).
3. Guzmán-Verri, G. G. & Lew Yan Voon, L. C. *Phys. Rev. B* **76**, 075131 (2007).
4. Kim, J.-S. *et al.* Preprint at http://arxiv.org/abs/1412.0355 (2014).
5. De Padova, P. *et al. 2D Mater.* **1**, 021003 (2014).
6. Dávila, M. E., Xian, L., Cahangirov, S., Rubio, A. & Le Lay, G. *New J. Phys.* **16**, 095002 (2014).

©2015 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

高評価の事例から助成機関が求める「インパクト」が見えてきた

Seven thousand stories capture impact of science

Richard Van Noorden 2015年2月12日号 Vol. 518 (150-151)

英国の大学に助成金を配分する英国高等教育財政審議会は、新評価制度の一環として英国の各大学に「研究がインパクトを与えた事例」を示した報告書を提出させた。*Nature*は、約7000件に上るそれらの事例について独自に言語解析を行い、報告書で使用された単語と審査員による評価結果との相関関係を調べた。

科学が社会にもたらす恩恵は実にさまざまだ。それにもかかわらず、世界の研究助成機関は今、インパクトの大きい研究を探し出し、そうした研究を奨励する方法を見いだそうと躍起になっている。

2015年1月、この問題に関する新たなデータが英国から提出された。英国の各大学の研究がもたらした経済的・文化的・社会的恩恵に関する約7000件の事例だ。これは、英国高等教育財政審議会（HEFCE）が、そのユニークな研究評価制度の一環として各大学に提出させたものである。*Nature*は独自にこれらの分析を行い、研究者がHEFCEに自分の研究の価値をアピールするためにどう表現したかを明らかにした他、「million」「market」などの言葉を多用した事例が高評価を得ていたことを突き止めた。

多くの研究助成機関は、助成金申請者に対して「大きなインパクトを与える研究を計画するように」と要請している。これに対して英国は、すでに達成されたインパクトに対して報奨を与えようと考えたと、HEFCEの研究政策部長を務めるSteven Hillは説明する。英国には監査の文化が根付いている。各大学の研究は、数年ごとに質を評価されて等級をつけられ、この評価に基づいて年間総額20億ポンド（約3600億円）の助成金の分配を受けている。一方、評価の体系は研究卓越性枠組（Research Excellence Framework；REF）と呼ばれている。2014年版では規定の一部が改定されて、大学の等級を決定する際に、研究のインパクトが20%の割合で考慮されることになった。それに伴い各大学は、2008～2013年の間に自分たちの研究が及ぼした広範なインパクトに関する詳細な事例研究報告書も提出することになった（http://doi.org/zx8; 2014参照）。

規定の変更を受け、各大学は大変な手間暇をかけて事例研究を行った。中には、専門のライターやコンサルタントを雇い入れる大学もあった。ロンドン大学ユニバーシティカレッジの研究副学長David Priceによると、同大学は300件の事例研究を行ったが、15人が1年がかりで行うほどの膨大な作業量になったため、その手伝いにフルタイムのスタッフを4人も雇い入れたという。

これらの事例は、世界に強烈な印象を与えた。ジョージア工科大学（米国アトランタ）で科学技術政策を研究しているDiana Hicksは、「どこの国の政府も、研究が社会に及ぼす影響を知りたがっていますから」と言う。また彼は、「散発的な事例研究しか行われていない場合、広範囲にわたる分析を行うことは困難です。英国はその問題を解決し、素晴らしいデータ源を作り出したのです」と話す。

ロンドン大学キングスカレッジの公共政策研究者Jonathan Grantは、各大学が提出した事例は「驚くべき広さと深さにわたっている」と評価する。その内容は、ナノ粒子を使って16世紀に沈没した軍艦の木製部分を細菌による腐食から守るという化学者の研究から、メキシコとコロンビアの貧困家庭への現金給付の効果を検証するという経済学者の研究まで、多岐にわたっていた。

さらなる知見を引き出すため、*Nature*はテキストマイニングの経験のあるコーネル大学（米国ニューヨーク州イサカ）の物理学者Paul Ginspargに、各大学の事例に使用された単語の分析を依頼した。

単語数を単純に数えてから「the」や「and」などの単語を除外したところ、最も多く使われていた単語は予想どおり「research（研究）」で20万回、次に多く使われていた単語は「impact（インパクト）」で13万5000回だった。「development（成長、発展、開発）」「policy（方針、政策）」「health（健康）」も多かった。注目すべきは、報告書に190以上の国名が登場していたことで、研究が非常に広い地理的範囲に及んでいることが分かる。

Ginspargはさらに、特定の単語の使用と得点との間に統計的に有意な相関関係がないか探った。その結果、どの研究分野でも、「million（100万）」「market（市場）」「government（政府）」「major（大きい、主要な）」「global（地球全体の、包括的な）」などの単語を多く使用する内容に高得点が与えられる傾向が見られた。これは、審査員が「重要性」と「到達範囲」に基づいてインパクトを評価するように指示されていたからだろう。一方、「conference（会議）」「university（大学）」「academic（学術的な、学者）」「project（プロジェクト）」などの単語を多用する内容は、低い等級と相関していた（「評価を左右した言葉」参照）。

ブルネル大学（英国ロンドン）の研究者で、今回の事例収集過程とその評価結果を検証しているGemma Derrickは、「特定の単語の使用と得点との間に相関関係が見られるからといって因果関係があることにはならないが、審査員が経済

©2015 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

的なインパクトを特に重視していることを示唆しているようだ」と指摘する。

一方、Priceは、「私は当初、インパクトの評価に懐疑的でしたが、今では良いことだと思っています」と言う。大学の事例研究を通じて説得力ある物語が見えてきて、助成機関だけでなく提携企業や政府、卒業生に対しても、それを示せるようになったからだという。

英国の学者の一部は、新評価法により、各地域の研究助成機関が資金を配分する方法が変化するのだろうか、変わらないとしたら、インパクトを考慮に加える必要はあるのだろうかと問い掛ける。HEFCEは、評価の結果を助成金の配分に関連付ける具体的な方法をまだ発表していないが、研究成果を評価する従来の監査で高得点を挙げてきたオックスフォード大学、ケンブリッジ大学、ロンドン大学ユニバーシティカレッジなどは、インパクトにおいても高得点を挙げていることがすでに分かっている（訳註：3月末、HEFCEのウェブサイトに、2015年度の助成金分配方法と分配結果が掲載された。それによれば、分配額は2014年版のREFに基づいて決定したという。また新評価法から、英国の研究レベルの高さが明確になったとしている）。

国際的には、より定量化しやすい経済的な尺度を追跡することなく、事例研究を利用して研究のインパクトを見極めようという発想を批判する研究者もいる。米国研究学会（ワシントンD.C.）の経済学者で、以前、米国政府のSTAR METRICSプログラムを率いていたJulia Laneは、「科学コミュニティがなぜ、あんなに負担が大きくローテクなシステムに従わなければならないのかと、戸惑いを感じます」と批判する。STAR METRICSは、研究に使われた資金がもたらす経済的な恩恵（雇用の創出、特許、副産物として誕生した会社など）をモニターするプログラムだ。2015年1月27日には、経済学者を中心とする欧州の研究者のネットワークがベルギーのブリュッセルで初の公式会合を開き、欧州における科学助成が社会全体の富と雇用につながる仕組みを解明しようと試みた。この取り組みは、STAR METRICSから強い影響を受けている。

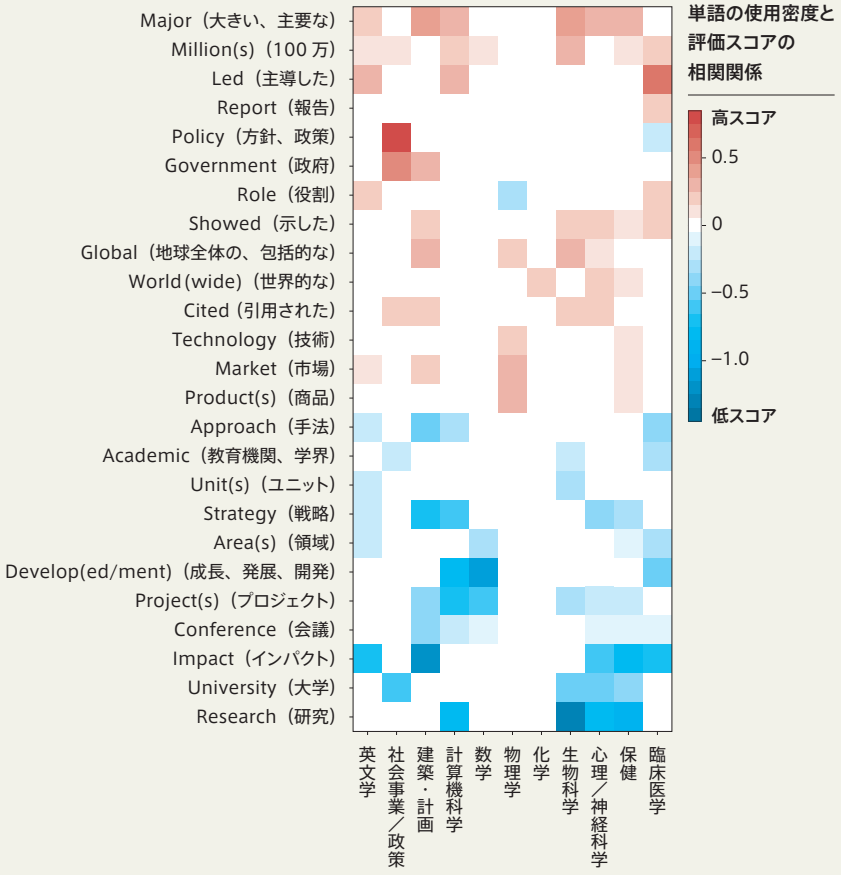
研究の評価にインパクトも考慮するという英国のやり方に倣おうとする国があるかどうかは分からない。オーストラリアやイタリアをはじめ、世界のほとんどの国が研究の質を国家レベルで評価するシステムを導入しているが、インパクトの評価は行っていない。一方、スウェーデンとチェコ共和国の政府は現在、REFのような評価を行うことを検討している。

英国の研究者たちは、早くも2020年に実施される次の監査の準備に取り掛かっているが、その思いは複雑だ。オックスフォード大学の神経心理学者Dorothy Bishopは、「全ての研究者が、事例研究で取り上げやすい研究活動を増やすように求められることになります。専門分野によっては、それで良いこともあれば悪いこともあるというのに、そんなことはおかまいなしなのです」と不満げだ。「今後、自分の研究のインパクトを評価するのに時間を取られ、実際の研究活動を行う時間が減ってしまうのではないかと心配です」と彼女は言う。 ■

（翻訳：三枝小夜子）

評価を左右した言葉

テキストマイニングの結果、英国の REF2014 では、研究のインパクトの評価を受けるための事例研究で「major（大きい、主要な）」「million（100万）」などの言葉を多く使った大学が高得点を得ていたことが明らかになった。



+0.5 という値は、全体平均の 2 倍の密度でその言葉を使っている事例が、平均より 0.5 高い評価スコアと相関していることを意味する（今回の評価では 1 から 4 までのスコアが与えられた）。図に示した言葉は、いずれも高い頻度で使われていて、複数の分野で統計的に有意な相関が見られたものである。評価を受けた 36 分野のうち 11 分野を示す。それぞれの研究に対する個別的なスコアは公表されていないため、事例は 1 つのまとまりとして分析した。
拡大図と分析方法については http://nature.asia/ND05_textmining を参照されたい。

SOURCE: PAUL GINSPARG/HEFCE

©2015 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

生物非対称性の研究も センター運営も、皆で手を携えて

「心臓はなぜ体の左側にあるのか」といった左右非対称性の研究で、その分野を開拓しリードしてきた発生生物学者・濱田博司氏。2015 年 4 月、理化学研究所 多細胞システム形成研究センターの新センター長に就任した。左右非対称性の仕組み解明を目指す研究者としての取り組みと、新センター長としての抱負について伺った。

濱田 博司

―― Nature ダイジェスト：体の左右非対称性について研究されてきました。

濱田：私たち哺乳類の体は外見的には左右対称ですが、体の内部はそうではありません。心臓、胃、血管など、多くの器官が左右非対称です。

発生初期のマウスの体を観察していて、体の左側だけで発現していた遺伝子を発見し、*Lefty*と名付けました[1]。この発見をきっかけに、動物の体の発生過程で左と右が生じる仕組みを探る研究が、私のメインテーマになりました。

培養細胞からマウス個体へ

―― どのようにして、*Lefty* 遺伝子の発見にたどり着いたのですか。濱田先生が研究者の道を歩み始められた頃は、ちょうど分子生物学が盛んになってきた時代でしたね。

そうですね。1970年代後半、当時の日本で、分子生物学的な研究ができる数少ない研究室だった徳島大学の村松正實（むらまつまさみ）教授の所で、核酸（DNAやRNA）について学びました。その後、米国やカナダで、胚性腫瘍細胞を実験材料に用いて、遺伝子を単離する研究を行いました。

「何か面白い遺伝子を発見しよう」といろいろ考えて、未分化なときと分化したときとで発現が変わる遺伝子に着目しました。そして1990年に発見したのが、転写因子Oct3/4です[2]。当時はそれほど注目されなかったのですが、今では初期化因子「OSKM」の１つとして有名です。

―― やがて、発生生物学の方に進まれて。

1993年、都立臨床医学総合研究所で自分のラボを持つことができました。遺伝子ノックアウト技術が世の中に出始めた頃です。

今後は、マウス個体で遺伝子機能を調べる発生工学が重要になるに違いない。でも当時の臨床研にはその実験設備がなかった。それなら、将来に備えて、研究材料としておもしろそうな遺伝子の候補を単離しておこう。そう考え、せっせとスクリーニングをしました。*Lefty*も、実はそのとき候補に含まれていたのです。

そして２年後、大阪大学に移りました。ここには、マウスの発生工学技術をお持ちの近藤寿人（こんどうひさと）教授がいらっしゃいます。そこで、近藤先生から私のラボの若手（目野主税（めのちから）さん、現・九州大学教授）に、ノックアウト実験法を直接伝授いただくことができたのです。

図１　マウス初期胚（8.5 日）で、左側に限局（青黒い部分）して発現する *Lefty* 遺伝子。

左右が決まる仕組みを解明

―― それが、左右非対称性の研究へと発展したのですね。

はい、*Lefty*の発見は1996年でした。そして、この遺伝子を欠損させたノックアウトマウスを作ると、マウスの体の左右が異常になることを確認できたのです[3]。

その後、詳細に仕組みを解析した結果、体の左側を作る上でアクセルの役割をするのは別な遺伝子（*Nodal*）であって、*Lefty*はブレーキの役割をすること。そして、この２つの遺伝子の働きによって左側と右側が作られることを突き止めました[4]。

―― そもそも、これらの遺伝子が左側で発現するのは、なぜなのですか。

それについても、明らかにしてきました。東京大学の廣川信隆（ひろかわのぶたか）教授が1998年に、マウスの胚発生過程で左右対称性が初めて崩れる出来事を発見されたことがきっかけになりました。胚発生期にはノードと呼ばれるくぼみが一時的に胚表面に現れます。ここの繊毛が回転することによって、胚を包む体液（羊水）に右から左に向かう水流が生じ、この水流が左右対称性を崩すのです。水流の方向を別の繊毛が感知して、左側での遺伝子発現が起こることも分かっています[5]。ただし、この仕組みには未解明の部分がまだ残されており、全容解明に向けて取り組んでいるところです。

―― 計画的に研究を進め、とても順調に成果を挙げられてきたのですね。

そんなことはありません。振り返って見るから、歩んできた道がくっきり見えるだけで、最初から、このように進

©2015 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

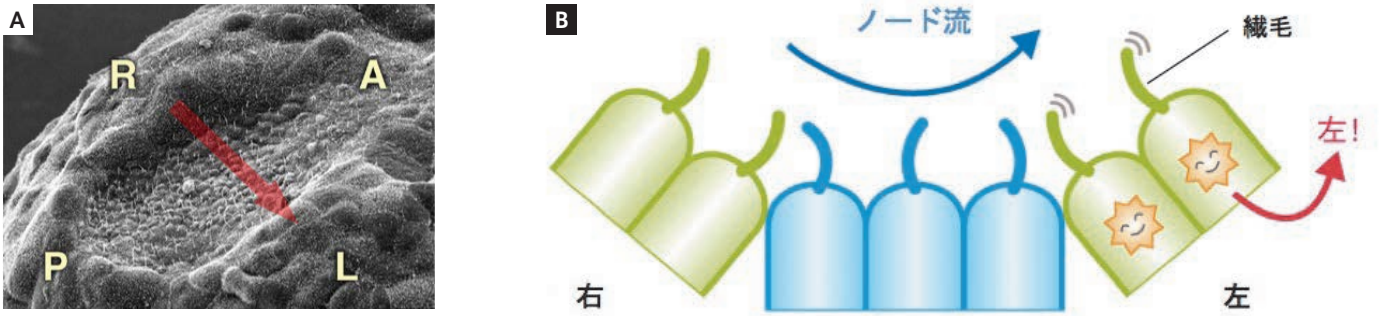


図 2（A）ノードと呼ばれる胚の小さいくぼみに、右から左に向かう体液の流れ（ノード流）が観察される。L：左、R：右、A：頭、P：尾
（B）繊毛（青色）の自発的な回転運動により、ノード流が生じる。別なタイプの繊毛（緑色）が流れの向きを感知する。

吉場聡子・濱田博司

もうとしてきたわけではありません。得られた実験データに基づき、それを評価し、判断し、さらに研究を進めてきただけです。

廣川先生の研究が発表されたときは、大変なショックを受けました。廣川研究室の野中茂紀（のなかしげのり）さん（現・基礎生物学研究所）らはマウス胚を観察し、水流があることに気付かれた。一方、私たちは分子しか見ていないことが多い。広い視野を持つことの重要性を痛感しました。

実験データが、自分の予想と違うことが多々あります。そういうときには、自分が考えてきたことに固執せず、出てきたデータを大事にして、それをもとにどうするか考えてきたつもりです。

―― ご自身の研究室での、不正防止対策についてお聞かせください。

個人の実験ノートは、ラボの誰でも見てよいことにしています。また、1カ月に一度は、実験の進展をラボ内で発表するプログレスレポートを行うのですが、私のラボでは、必ず生データを見せることにしています。そして、うまくいった実験だけでなく、うまくいかなかった実験も発表するようにしてきました。

これは不正防止に役立つでしょうが、そればかりでなく、実験している本人は気が付かない大事なことに、他の人が気付くかもしれないという利点があります。本人は失敗だと思っていても、実はそこにおもしろいデータが入っているかもしれません。ラボの皆さんはそれぞれの目を持っているので、皆さんの目を通すことにしているのです。

新センター長として

―― 2015 年 4 月より、多細胞システム形成研究センター（CDB）の新センター長に就任されました。

研究所の人たちに、なるべく研究しやすい環境を作ること。それがトップの役割だと思います。研究所の皆さんと手を携えて進んでいきたいと考えています。

―― 新センター長の就任決定は 1 月。周囲の反応は？

「なぜ引き受けたの？」と驚かれました。世間の注目を集めた研究所だから大変だろうと、皆、心配して言ってくれているのだと思いますが。でも、私はあまり心配していませんでした。CDBはもともと、優秀な若い研究者が多い所。その人たちが今、自分たちの手で新しい研究所を作っていこうと前向きにスタートを切っているのですから。

実はもう1つ、周囲が心配する理由があって……、私にはそもそも組織の運営が向いていないのではないかと……。ロビー活動なども苦手だし（笑）。確かに私は、トップとして皆をぐいぐい引っ張っていくタイプではありません。むしろ、若い研究者とも話をして、積極的に彼らの意見を取り入れたいと思っています。最後の決断と責任は私にありますが、運営は皆で、それが理想です。

―― 就任会見で、透明性のある運営を行うとおっしゃっていましたね。

以前はシニアしか参加しなかった運営会議ですが、今は若い人たちも参加しています。会議の内容もオープンにしています。その辺りは、私が決めたというより、すでにアクション・プランとして実行されてきています。

―― 2015 年は大阪大学教授を兼任し、2016 年からは研究拠点も CDB へ移されるのですね。

私自身が良い研究を続けることによって、センター長としてばかりでなく研究者としても、若い人たちから尊敬される存在になれるよう努めます。

―― ありがとうございました。 ■

聞き手は、藤川良子（サイエンスライター）。

1. Meno, C., Saijoh, Y. *et al. Nature* **381**, 151-155 (1996).
2. Okamoto, K. *et al. Cell* **60**, 461-472 (1990).
3. Meno, C. *et al. Cell* **94**, 287-297 (1998).
4. Saijoh, Y. *et al. Mol. Cell*, **5**, 35-47 (2000).
5. Yoshiba, S. *et al. Science* **338**, 226-231 (2012).

AUTHOR PROFILE

濱田 博司（はまだ・ひろし）
理化学研究所 多細胞システム形成研究センター センター長。岡山大学医学部卒業、1979 年 同大学院医学研究科修了（医学博士）。カナダ・メモリアル大学、東京大学助教授、東京都臨床医学総合研究所を経て、1995 年 大阪大学細胞生体工学センター教授。2002 年 大阪大学生命機能研究科教授。2015 年 4 月より、現職を兼任。紫綬褒章、慶應医学賞ほか受賞。

©2015 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

天文光学で生体イメージング

Super Vision

Zeeya Merali 2015年2月12日号 Vol. 518 (158-160)

天文学の補償光学技術をヒントに、不透明な物質を透視する手法が最近開発された。非侵襲的でより高分解能な生体イメージングを実現しようと、研究が熱を帯びている。

トゥエンテ大学（オランダ・エンスヘーデ）の物理学者Allard Moskは、「うまくいき過ぎて、自分の目が信じられませんでした」と回想する。それは2007年のことだった。彼はそのとき、研究チームのIvo Vellekoopという学生と一緒に、表面を白く塗ったガラススライドに可視光線を照射し、普通なら白い表面に散乱されてほとんど通り抜けられない光を通り抜けさせ、スライドの向こう側で収束させる実験を行っていた。特段の応用を考えての実験ではなかった。「それまで誰もやったことがなかった実験を、自分でやってみたかっただけだったのです」とMoskは言う。「正直なところ、ぼんやりした光のしみ以上のものが得られるとは期待していませんでした」。

ところが最初の実験[1]で、2人の予想よりも100倍も明るい、針で刺したようにシャープな光の点が得られた。「実験の初日に、そんな結果が出るはずがありません。自分たちのやり方がまずくて、スライドに光を通す孔が開いていたのだろうと思いました！」。

けれども、そこに孔はなかった。それどころか、彼らが論文[1]を発表した直後に、別の研究チームも同様の技術に関する研究を独立に進めていたことが分かった[2]。こうして、「不透明な障壁を透かして見る」技術の研究が始まった。現時点では、この技術はまだ実験的なものにとどまっているが、進歩は早い。研究者たちはすでにマウスの耳などの薄い組織を透かして質の良い画像を得ることに成功しており[3]、もっと深い組織を探れるようにしようとしのぎを削っている。動いている組織や伸びる組織を扱うことは難しいが、それが可能になれば、潜在的な応用はいくつも考えられる。例えば、体内深部の可視光画像が得られるようになれば、侵襲的な生検は必要なくなるかもしれない。脳内の動脈瘤（どうみゃくりゅう）にレーザーの焦点を結ばせて治療を行ったり、手術ができない部位の腫瘍を標的にしたりすることも可能になるかもしれない。

「ほんの10年前には、可視光線を使って体内の深さ1cmの所の高分解能画像を得ることさえ想像できませんでしたが、今では実現しているのです」と話すのは、ワシントン大学（米国ミズーリ州セントルイス）の生物医学工学者Lihong Wangだ。「突拍子もないことを言っていると思われるでしょうが、私は、将来的には可視光で全身を見られるようになると信じているのです」と彼は語る。

貴重な情報源

X線や超音波を使って体内の様子をのぞき見ることは、すでに可能になっている。けれども、そうした方法で得られる画像は粗く、可視光を使えばもっと鮮明な画像が得られるはずだと期待されている。理由の1つは、可視光画像は分解能が高い上、可視光は有機分子との相互作用が強いからだ、とWangは説明する。つまり、生体組織に反射した光に、生化学的変化、細胞の異常、血糖値、血液中の酸素濃度などに関する情報を載せることができる。

けれども、こうした相互作用によって、可視光は散乱されたり吸収されたりする。吸収の場合は、どのような画像化の試みも絶望的だ。光子が物質に吸収される際に、持っていた情報も失われてしまうからだ。これに対して、散乱には希望がある。皮膚や白い塗料や霧などの「不透明」な物質の多くは、その中を通り抜ける光子が物質の粒子にぶつかってあちこち跳ね返されるうちにすっかり撹乱（かくらん）されてしまうため、不透明に見えているにすぎない。つまり、光子は失われていないため、原理的には、時間を巻き戻して撹乱される前の状態に光を復元させれば画像を得られる。

天文学の分野でも、恒星や惑星や銀河からの光が地球の大気に散乱されることで生じる星像の歪みが問題になっていたが、補償光学（Adaptive Optics；AO）という技術によって解消された（*Nature* 2015年1月22日号430ページ参照）。その原理は次のとおりだ。まずは、基準と

©2015 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

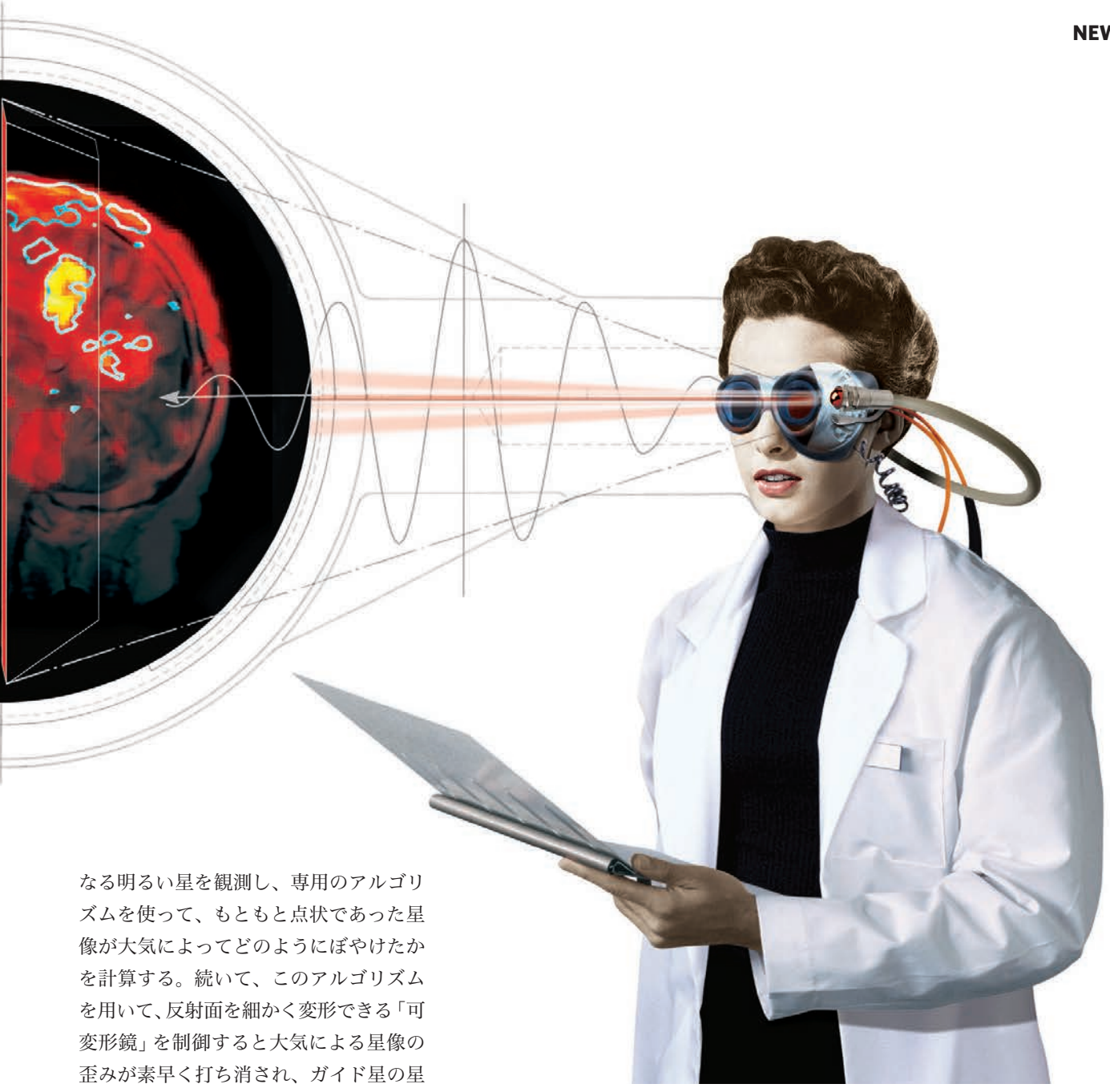


ILLUSTRATION: VIKTOR KOEN

なる明るい星を観測し、専用のアルゴリズムを使って、もともと点状であった星像が大気によってどのようにぼやけたかを計算する。続いて、このアルゴリズムを用いて、反射面を細かく変形できる「可変形鏡」を制御すると大気による星像の歪みが素早く打ち消され、ガイド星の星像が点状になる。この方法で、他の遠方の天体の像も鮮明に見えるようになる。

残念ながら、この技術を体内で使用するのは困難だ。星は光を発するが、生体組織の深部にある標的は光を発しないので、外側から照らす必要がある。また、生体組織中の散乱体の密度は、大気中に比べてはるかに高い。ランジュバン研究所（フランス・パリ）の光物理学者Ori Katzは、「卵の殻が引き起こす散乱を補償するためには、数十億個の可動部分からなる可変形鏡に相当するものが必要です」と説明する。MoskとVellekoopが当初、この研究がうまくいくことをあまり期待していなかったのもそのせいだった。それでも実験に踏み切ったのは、これまでの技術の進歩に勇気づけられたからだ。「ほんの少し前まで、100万ピクセルを制御することなど不可能だと思われていましたが、2007年には、ごく普通のスマートフォンでそれができるようになっていました」とMoskは言う。

MoskとVellekoopは、「空間光変調器」というスマートフォンの液晶ディスプレイに似た装置を利用した。この装置は、1本のレーザー光線をいくつもの部分に分割し、部分ごとに相対的な遅れを与えることにより、各光線の透過率を制御することができる。彼らは、変調器を通したレーザーを色を塗ったガラススライドに照射し、スライドの反対側に設置した検出器がどれだけの光を捉えられるか、コンピューターを使ってモニターした。そして、変調器のピクセル1つ1つの遅れを足したり引いたりして試行錯誤を重ね、スライドを通り抜けるレーザー光線の散乱を最小にするにはどのようにピクセルを変化させればいいかをコンピューターで解析した。これは、不透明な壁が、入射する光に対しちょうど散乱を相殺するような歪みを与えることに相

©2015 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

当する。アルゴリズムを1時間以上も走らせた結果は、彼らの予想をはるかに上回っていた。収束した光は、背景シグナルの1000倍も強かったのだ[1]。

「Moskの実験結果には、本当に驚きました。彼は、可視光でできることに関する私たちの認識を一変させました」とKatzは言う。

実験に成功した直後、Moskは、カリフォルニア工科大学（米国パサデナ）の生体工学者Changhuei Yangのチームが同様の研究を行っていたことを知った。

Yangらは、散乱された可視光線を収束させるのにMoskらとは異なる技術を用い、不透明物質も異なるもの（ニワトリの胸肉の薄片）を使っていたが[2]、Yangらもその簡単さに驚いた。「私たちは、実験に半年はかかると思っていました。半年やってうまくいかなかったら、良い経験になったとして実験をやめるつもりでした。けれども実際には、そんなに大変ではなかったのです」とYangは言う。

2本の論文が発表された途端、大勢の物理学者が参入してきて、この分野は大きな進歩を遂げた。その1人である光物理学者のJacopo Bertolottiは、2010年にMoskと共同研究を始めた。現在エクセター大学（英国）に所属している彼は、自分がこの分野に来たのは「実験の美しさ」と医療画像への応用の可能性に惹かれたからと話す。そして、ゴールはまだ遠いことも認識しているという。

Bertolottiが直面した最初の問題は、Moskのオリジナルの手法では、不透明な表面の向こう側にカメラを設置する必要があることだった。医療への応用を考えると、手術で皮膚の下にカメラを入れるようなことは好ましくない。そんな侵襲的で危険な方法で得られる画像に、リスクに見合うような価値はまずないからだ。そこで、BertolottiとMoskらは、レーザー光源と検出器の両方を不透明な組織表面の手前に置く方法を考案し、2012年に発表した[4]。

彼らは、不透明な薄いスクリーンの背後に、「π」というギリシャ文字の形をした細胞サイズ（50μm）の蛍光物体を置き、これを標的とした。生体組織に蛍光色素を注入して明確な画像を得る医療技術を意識したのだ。レーザーのスイッチを入れると、光はスクリーンで拡散され、πの字全体を照らす。πの字で反射された光はスクリーンを通って戻ってきて、こちら側にぼやけたスペックルパターン（斑点状の模様）を作り出す。それは、シャワーカーテン越しにものの形を見ようとするのに似ている。

しかし、πの字の形はまだ、散乱された光の中に暗号化されている。その形を取り出すため、研究チームは、レーザーを動かしてさまざまな角度からのスペックルパターンを記録した[4]。そして、スペックルパターンの点1つ1つをコンピューターで比較することで、パターンの相関を明らかにし、そこからさかのぼって隠れたπの字を再構成することができた。

Bertolottiは、この手法は以前のものより進歩しているが、医療への応用を考えると、十分ではないと考えている。「この手法は、画像化したい物体が散乱体の向こう側にある場合にしか使えないからです」と彼は言う。組織中に埋もれていることの多い脳や血管の内部を見るのには適していないのだ。

見えないものを見る

YangのチームやWangのチームをはじめとするいくつかの研究チームは現在、散乱媒質の内部の画像化という困難な課題に取り組んでいる。2013年にはYangのチームが、生物学者Benjamin Judkewitzらとの共同研究により、2つの人工の不透明層の間に挟まれた直径わずか1μmの蛍光ビーズの姿を、これまでにない高分解能で捉えることに成功した[5]。

この研究では、不透明な媒質に光を照射し、媒質中で反射しながら反対側まで通り抜けた光を「時間反転鏡」を使って跳ね返すことにより、全ての光線にもと来た経路をたどらせる。しかし、全ての光線がもと来た経路をたどってしまったら、媒質中で反射が起こらなかったことになってしまう。そこで研究チームは、散乱されにくい超音波ビームを媒質中の1点に収束させた。収束点を通過する可視光線は周波数がわずかに変化する。周波数が変化した光のみを跳ね返すように調整した時間反転鏡を反対側に設置しておくと、時間反転した細い光線が収束点を通って後戻りし、そのエネルギー分が入射光線に追加されることになる。これにより、超音波の収束点を放射強度が比較的高い点とみなすことができる。現在シャリテ大学病院（ドイツ・ベルリン）に所属しているJudkewitzは、これを「壁の中のたいまつ」と表現する。さらに、超音波の収束点を、媒質中で走査させると、それがビーズの上を通るときにビーズが蛍光を発する（「光と音のによる生体イメージング」参照）。

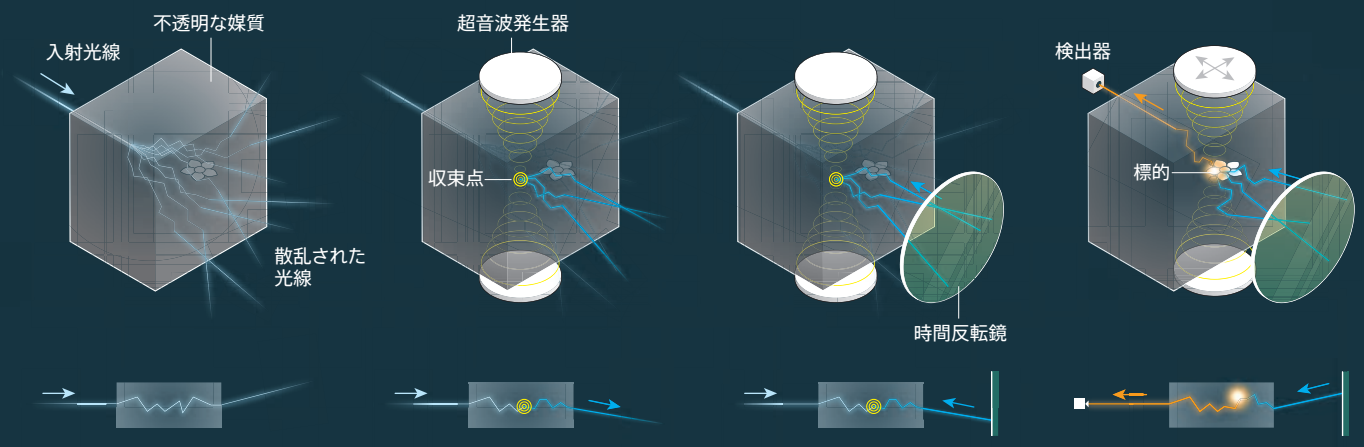
けれども、この技術で生体組織の深部を探れるようになるのはまだまだ先のことであり、そのためには、これまでよりはるかに困難な課題に挑む必要がある。問題は、組織が血流と呼吸によって絶えず動いていることにある。ランジュバン研究所の物理学者で、1990年代に超音波のみを用いる時間反転技術を最初に開発したMathias Finkは、「これらの技術は、散乱媒質が完全に静止しているときにしか使えないため、医療への応用を考えられる段階には来ていません」と説明する[6]。Moskの当初の試みでは画像化に1時間程度の時間を要したが、現在では、ほとんどの研究チームがこの時間を数十秒にまで短縮することに成功している。これは、ビーズやπの字を画像化するには問題ない時間だが、生体内の腫瘍を見るには長過ぎる、とKatzも言う。

2014年、カスラー・ブロッセル研究所（フランス・パリ）の物理学者Sylvain Giganをリーダーとする、KatzやFinkを含む研究チームが、カメラで撮影された1枚の画像から、不透明な散乱媒質の背後に隠された物体の画像を再構成する方法を実証した[7]。「アルゴリズムが最終的な画像を再構成していく様子は、魔法を見ているようです」とGiganは言う。

©2015 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

光と音による生体イメージング

不透明な媒質の内部を見る方法の１つに、超音波と、全ての光線の進行を厳密に逆転させる「時間反転鏡」システムを組み合わせて用いる手法がある。



光の撹乱

生体組織、白色塗料、霧などの多くの不透明な媒質では、光は実際には吸収されておらず、媒質中であちこち反射しているうちに撹乱され、像を作れなくなっているだけである。

超音波ビームの収束

超音波ビーム（黄色の輪）を媒質の内部で収束させる。たまたま収束点を通って反射した光は、周波数がわずかに変化する（青い光）。

時間反転

時間反転鏡は周波数が変化した光のみを跳ね返す。光がもと来た経路をたどるとき、超音波の収束点を通って、入射光線にそのエネルギーを追加する。

媒質内部の走査

収束点を動かして媒質中を走査する。収束点が蛍光色素で標識された標的の上を通るとき、標的は検出可能な光を発するので、これを利用して媒質内部の地図を作成できる。

JASIEK KRZYSZTOFIAK/*NATURE*

スピードが肝心であることには、Wangも同意する。「あらゆるものが絶えず動いているのに、私たちが画像生成に使える窓（測定時間）にはミリ秒単位の幅しか残されていません」と彼は言う。Wangのチームが2015年1月に発表した論文[3]の方法では、そのスピードは5.6ミリ秒だった。「対象は限られますが、生体内イメージングも可能です」と彼は言う。この実験で彼らが標的としたのは、インクで着色したゼラチンを、麻酔をかけたマウスの耳とすりガラスの間に挟んだものだった。Bertolottiは、生きたマウスでの画像化に成功したのは素晴らしいと賞賛しつつも、「比較的薄いマウスの耳から、ヒトの皮膚や肉の画像化へと進むためには、さらなる研究が必要です」と指摘する。

現在、さまざまな画像法が開発されているが、Bertolottiは、どのアプローチにも一長一短があり、目立って優れているものはないと考えている。「あらゆる場面で使える技術を１つ開発するよりも、将来、組み合わせて１つの装置として使えるような複数の技術を開発する方がいいと思います」と彼は言う。「それがいつ頃実現するかは分かりませんが、この研究分野は若く、動きも速いので、数年以内に可能になるかもしれません」。

この技術は現在、医療への応用を期待する生体工学者と物理学者によって牽引（けんいん）されているが、他にも多くの応用が考えられる。例えばMoskは、芸術作品の修復に利用できると考えている。「ほとんどの画家が作品を何層も重ねていますが、下にある層が表面の絵の具の化学的・物理的劣化に影響を及ぼすことがあります。芸術作品を適切に保存するためには、表面の下に何が隠されているかを知っておくことが重要なのです」。また、散乱された光を復元する技術は、遠距離通信の分野で、散乱光による光ファイバー内のノイズの低減に利用できるだろう。

Finkは、軍事産業にも重宝されると予想している。この技術を利用すれば、戦場の兵士が、敵から身を隠すために使用する携帯型シールド（物理的な遮蔽や煙幕など）の中にいながら、それを透かして周囲を見ることができる、と彼は考えている。「透明人間になれるわけではありませんが、自分の姿を見られることなく敵の姿を見ることができます」とFink。

この新しい研究分野の科学者の多くが、興奮して応用方法を語る。けれどもGiganは、道理にかなった応用だけを考えるべきだと主張する。「私たちの研究について説明すると、シャワーカーテンの中をのぞける携帯アプリは作るのかと聞いてくる人が必ずいます。それは可能ですが、やるつもりはありません」。■

（翻訳：三枝小夜子）

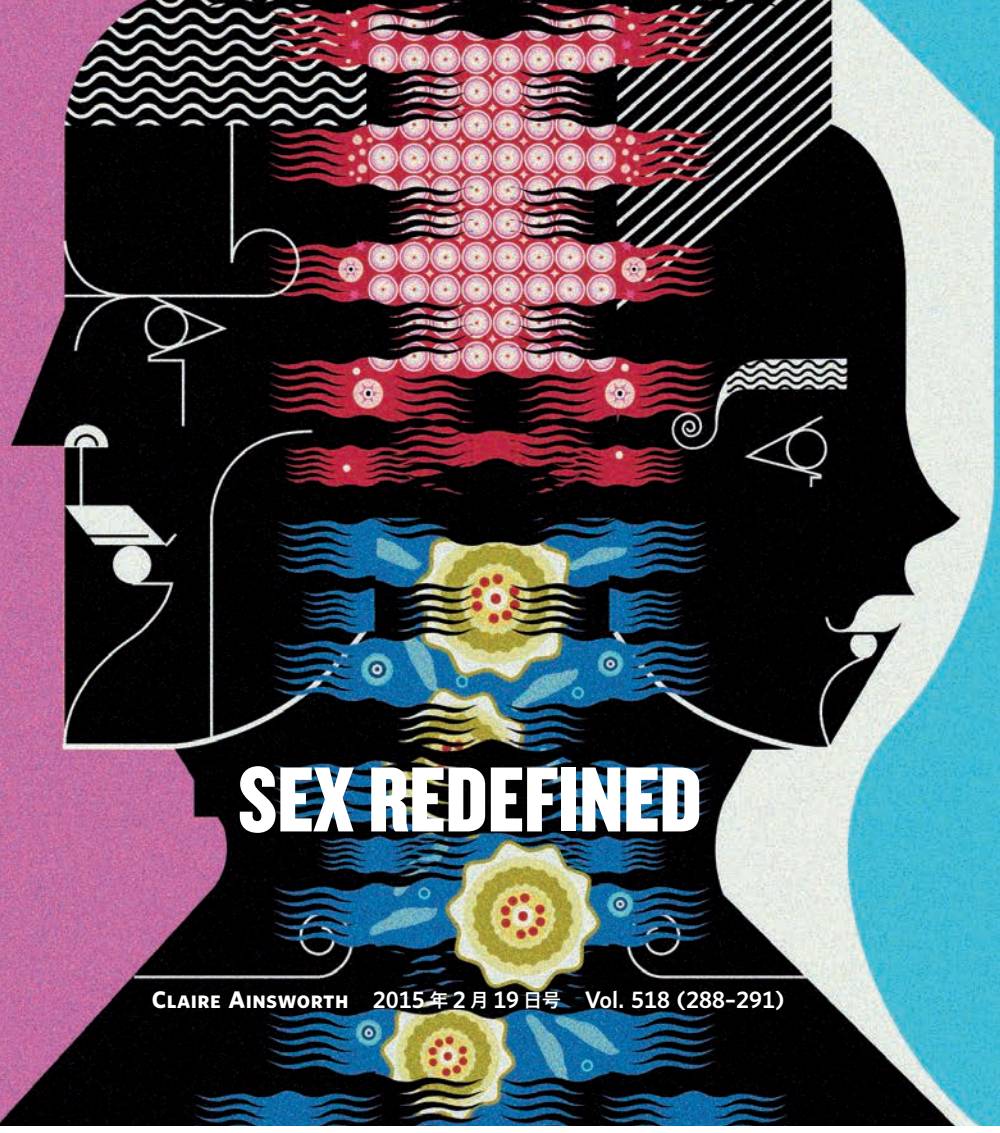
Zeeya Merali はロンドン在住のフリーランスライター。

1. Vellekoop, I. M. & Mosk, A. P. *Phys. Rev. Lett.* **101**, 120601 (2008).
2. Yaqoob, Z., Psaltis, D., Feld, M. S. & Yang, C. *Nature Photon.* **2**, 110-115 (2008).
3. Liu, Y. *et al. Nature Commun.* **6**, 5904 (2015).
4. Bertolotti, J. *et al. Nature* **491**, 232-234 (2012).
5. Judkewitz, B., Wang Y. M., Horstmeyer, R., Mathy, A. & Yang, C. *Nature Photon.* **7**, 300-305 (2013).
6. Cassereau, D. & Fink, M. *IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control* **39**. 579-592 (1992).
7. Katz, O., Heidmann, P., Fink, M. & Gigan, S. *Nature Photon.* **8**, 784-790(2014).

©2015 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

揺れる性別の境界

一般社会では、性別が二元的に男か女かに分けられている。
だが、生物学的な研究が進んだことで、
性別は単純に二元化できるものではないことが分かってきた。



CLAIRE AINSWORTH 2015年2月19日号 Vol. 518 (288-291)

ILLUSTRATION BY JONNY WAN

王立メルボルン病院（オーストラリア）の臨床遺伝学者Paul Jamesは、仕事柄、患者と非常にデリケートな問題を話し合うことには慣れている。しかし、2010年初めのある日、彼は頭を抱える出来事に遭遇した。特に性別に関して、何とも話しづらい気持ちにならざるを得なかった。

Jamesの診察室を訪れたのは46歳の妊婦で、お腹の赤ちゃんの染色体異常を羊水穿刺（せんし）で検査した結果を聞きに来たのだ。赤ちゃんには問題がなかったが、補足の検査によって母親の方に意外な事実が判明した。彼女の体は、2個体に由来する細胞でできていたのだ。この2個体はおそらく、彼女の母親の子宮内で発生した双子の胚だったと思われる。ところが話はそれで終わらなかった。一方の細胞セットには、通常の女性と同じく2本のX染色体があったが、もう一方の細胞セットにはX染色体とY染色体が1本ずつあったのだ。この女性は、40代半ばすぎという高齢で第三子を妊娠したことで初めて、自分の体の一部が染色体的にみて男性であることを知ったわけである[1]。「羊水穿刺の検査を受けに来ただけなのに、SFの世界に引きずり込まれたような気分だったでしょう」とJames。

性別というものは、これまで考えられていたよりもずっと複雑なのかもしれない。大事なのはY染色体の有無で、これがあれば男性、なければ女性となる、と単純に捉えられてきた。しかし医学の世界では、性別の境界をまたぐような人々がいることが以前から知られている。保有する性染色体からみると男性もしくは女性だが、生殖巣（卵巣や精巣。生殖腺、性腺とも呼ばれる）や性別を示す体の構造は別の性のものという具合である。こうした状態は、生物学的には「間性（intersex）」というが、医学的には「性分化疾患（Disorders of Sex Development/Differences of Sex Development；DSD）」と呼ばれる。この疾患を持つ子どもの親は、子どもを男か女のどちらとして育てるか、という難しい判断を迫られる場合が多い。そして現在、一部の研究者によれば、何らかの種類の性分化疾患を持つ人は100人に1人に上るという[2]。

遺伝学を考慮に入れると、男女の境界はさらに曖昧（あいまい）になる。主な種類の性分化疾患に関わる遺伝子はすでに多数見つかっており、これらの遺伝子に存在していて、個人の解剖学上もしくは生理学上

©2015 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

の性的特性に微弱な影響を及ぼす多様性についても明らかになっている。さらに、DNA塩基配列解読や細胞生物学の新技術によって、ほぼ全ての人の体は、程度の差はあれど、遺伝学的に異なる細胞がパッチワーク状になっていることや、一部の細胞の性別が残りの細胞の性別と一致しない場合があることも分かっている。さらに、細胞の性別はその細胞の挙動に影響を及ぼしており、そこには分子レベルの複雑な相互作用ネットワークが関わっていることが一部の研究から示唆されている。「男性にも女性にも相当大きな多様性があり、男女という二元的な性別では容易に定義できないオーバーラップ領域が確実に存在していると考えています」と、ロンドン大学ユニバーシティカレッジ児童健康研究所で性分化と内分泌学を研究するJohn Achermannは話す。

しかし、この種の発見は、性別を男か女かという二元的言葉で定義する一般社会ではなかなか受け入れられない。生物学的な性別に何らかの曖昧さを認める法制度はほとんど存在せず、出生証明書に書かれた性別によって、個人の法的権利や社会的地位が大きく影響されることになる。

「強固な二分法の適用には、ある重要な問題が付随します。その枠組みに収まらない中間の例が存在しているため、男性と女性を分ける境界線の正確な位置を見つけ出さなくてはならないことです」と、カリフォルニア大学ロサンゼルス校（米国）で生物学的な性差を研究するArthur Arnoldは話す。「そして、これは往々にして非常に難しい問題です。なぜなら性別の定義には何通りかあるからです」。

性分化の始まり

男女が身体的に異なることは明白だが、胚発生の初期には体の違いが明確でない。受精から5週目のヒトの胚は、男性と女性どちらの構造も形成できる能力を秘めている。腎臓の発生に続いて、生殖隆起と呼ばれる2つの膨らみが、2対の管に沿って生じる。それらの管のうち1対は子宮や輸卵管（雌性生殖輸管）になることができるミュラー管で、もう1対は男性の内性器（精巣上体、輸精管、精嚢（せいのう））となる中腎管（ウォルフ管）である。6週目になると、生殖巣は卵巣もしくは精巣になるための発生経路のスイッチを入れる。精巣になるとテストステロンを分泌し、輸精管（雄性生殖輸管）の発生を促す。精巣はその他に、ミュラー管を強制的に退縮させるホルモン（ミュラー管抑制因子）も産生する。一方、生殖巣が卵巣になるとエストロゲンを分泌する。この場合、テストステロンが存在しないために男性内性器は退縮する。性ホルモンは外性器の発生にも影響を及ぼし、また、春機発動期（思春期）に再び働いて乳房や顔ひげなどの二次性徴を誘導する。

以上の過程のどれが変化しても、個体の性別に大きな影響が及ぶ可能性がある。生殖巣の発生に影響を与える遺伝子変異によって、XYの性染色体を持つ人が通常の女性の特徴を持って生まれてきたり、ホルモンのシグナル伝達が変化することで、XXの性染色体を持つ人が男性的な体になったりする場合があるのだ。

発生における性別のデフォルトプログラムは女性であって、男性になるのはY染色体に存在する特定遺伝子によって能動的にスイッチが入るからだと、長年考えられてきた。この遺伝子の正体が1990年に明らかになり[3,4]、大きなニュースとなった。*SRY*と呼ばれるこの遺伝子は、単独で、哺乳類の生殖巣の分化を卵巣から精巣へと切り替えることができる。例えば、性染色体がXXでも*SRY*を含むY染色体断片がある人は、男性になる。

しかし、2000年頃には、女性への発生が「受動的で、デフォルトな選択肢」だとする考え方は撤回された。卵巣の発生を能動的に促し、精巣形成プログラムを抑制する*WNT4*などの遺伝子が発見されたからだ。XYの人が*WNT4*の遺伝子コピーを余分に持つと、非定型的な性器や生殖巣を発生したり、子宮や卵管が未発達になったりすることがある[5]。2011年には、別の卵巣関連遺伝子*RSPO1*が正常に働かない場合に、XXの人が卵巣領域と精巣領域の両方を含む生殖巣（卵精巣という）を発生させることが明らかになった[6]。

こうした発見から、性決定が実際には複雑な過程であることが明らかになってきた。つまり、生殖巣の「性別」は、2つの相反する遺伝子活性ネットワークの間の競い合いで決まるのである。これらのネットワークでWNT4などの分子の活性や量が変われば、バランスが変化して、持っている性染色体どおりの性別に近づいたり離れたりすると考えられる。「ある意味、性別に対する我々の見方が哲学的に変化しました。つまり問題はバランスなのです」と、カリフォルニア大学ロサンゼルス校の「ジェンダーに基づく生物学センター」（Center for Gender-Based Biology；CGBB）の所長Eric Vilainは話す。「これは、システム生物学に近い見方で捉えた性の世界です」。

体の中の、男と女の闘い

一部の研究者によれば、発育が一段落して時間がずいぶん経過した後であっても、性別に関わるバランスが変わる場合があるという。マウスでの研究から、生殖巣は一生を通じて、雄と雌の状態間をふらふらしており、同一性を保つには絶えず維持する必要があることが示唆されている。2009年には、雌の成体マウスで*Foxl2*という卵巣関連遺伝子を不活性化する研究が報告された[7]。この研究で、卵形成をサポートする顆粒層（かりゅう）細胞が、精子形成をサポートするセルトリ細胞に転換することが明らかになった。その2年後には、別のチームが逆の転換を報告した[8]。*Dmrt1*という遺伝子を不活性化すると、成体マウスの精巣細胞は卵巣細胞に転換されるのだ。「これには大変驚きました。出生後も転換が起こり得る状態が続くわけですから」と、MIMR-PHI医学研究所（オーストラリア・メルボルン）で生殖巣分化を研究する遺伝学者Vincent Harleyは話す。

©2015 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

性別のスペクトル

典型的な男性はXY染色体を持っており、典型的な女性はXXである。しかし中には、遺伝学的な多様性や胚発生期の偶発的な出来事によって、男女のどちらかにきっちり当てはまらない人々がいる。一部の人々は、保有する性染色体が体の構造の性的特徴と一致しない性分化疾患（DSD）として分類される。

- 染色体
- 生殖巣
- 性器
- その他の特徴 / 例

典型的な男性	わずかな多様性	中程度の多様性	46,XY 型の性分化疾患
XY	XY	XY	XY
精巣	精巣	精巣	精巣
男性の内性器および外性器	男性の内性器および外性器	男性の外性器だが陰茎下面の尿道下裂などの構造的多様性が見られる。	多くは形成不全
男性の二次性徴	精子産生低下などのわずかな差異。一部は性分化関連遺伝子の多様性によって起こる。	250～400 人に 1 人の割合で起こる。	ホルモン障害のミュラー管遺残症候群では、男性の外性器や精巣だけでなく子宮や卵管が形成される。

性の多様性の発生源となるのは生殖巣だけではない。生殖巣やその他の腺からのホルモンシグナルに応答する機構が変化したことによって、性分化疾患が引き起こされている場合もあるのだ。例えば完全型アンドロゲン不応症（CAIS）は、細胞が男性ホルモンに応答しないために起こる。これは通常、男性ホルモンに応答するはずの受容体がちゃんと働かないためである。CAISの人はY染色体を持ち、精巣を体内に持ってはいるが、外性器は女性であり、思春期に女性として発育する。

こうした状態も性分化疾患の医学上の定義に当てはまる。つまり、その人の解剖学的な性別が、染色体上もしくは生殖巣からみた性別と一致しないように見える場合である。しかし、こうした例はごくまれで、4500人に1人ほどだ[9]。現在では、男女の定義を、軽度の尿道下裂（男性で尿の出口が陰茎先端よりも手前にある）など、構造上のわずかな違いまで含むよう拡大すべきだと言う研究者もいる。Vilainによれば、最も広義の定義だと100人に1人が何らかの性分化疾患を有していることになるという（「性別のスペクトル」参照）。

しかし、それ以上に多様性が存在している可能性が示唆されている。1990年代以降、性分化疾患に関係する遺伝子が25個以上見つかっており、ここ数年の間に次世代DNAシーケンサーを用いた塩基配列解読法が台頭してきたことで、これらの遺伝子には、性分化疾患を引き起こすほどではないが個体に軽度の影響を及ぼし得るさまざまな多様性があることが明らかになってきた。「生物学的な言い方をすれば、性別のスペクトルです」とVilainは言う。

例えば、先天性副腎過形成（CAH）と呼ばれる性分化疾患は、男性ホルモンの過剰産生を引き起こす。XX染色体を持っているCAHの人は、外性器形成不全（肥大した陰核や、癒合して陰嚢のようになった大陰唇）を伴って生まれてくる。CAHの原因は通常、21水酸化酵素の欠損などである。しかし、変異により軽度の異常が生じた場合、その女性は「非古典型」のCAHになる。これは1000人に約1人の割合で現れ、男性のような顔ひげや体毛、生理不順、不妊問題を伴うことがあるが、明らかな症状が全くない場合もある。*NR5A1*という遺伝子に変異がある場合は、生殖巣の発達不全となることもあれば、軽度の尿道下裂（男性）や早期閉経（女性）しか表れないこともある。その幅広い影響から[10]、現在、この遺伝子に研究者の関心が集まっている。

自身の性分化の状態を知ったのは不妊治療に訪れたときという人が多いが、中には別の診療や検査で初めて知る人もいる。例えば、ある外科医グループは2014年に、1人の男性のヘルニアを手術していて、その体内に子宮があることに気付いたと報告している[11]。男性は70歳で、4人の子どもの父親だった。

細胞レベルの性別

性分化疾患の研究から、性は単純に二分できるものではないことが明らかになってきた。しかし、個々の細胞レベルで見ると、事はもっと複雑だ。「人体の全ての細胞は同一の遺伝子セットを持つ」という一般的な想定は誤りだからだ。

一部の人々の体はモザイク状態であり、単一の受精卵から発生していても遺伝的構成の異なる細胞がパッチワーク状になっている。そうした状態は、胚発生初期の細胞分裂で性染色体が均等に分配されなかった場合にも発生し得る。例えば、最初はXY染色体を持っていた胚で、一部の細胞がY染色体を失ってしまうことがある。もし大部分の細胞が最後までXY状態なら典型的な男性の体となるが、大部分の細胞がXのみであればターナー症候群と呼ばれる状態の女性になる。ターナー症候群は身長が低めで卵巣は未発達となる傾向がある。この種のモザイクはまれで、1万5000人に1人ほどの割合で見られる。

性染色体モザイクの影響は、さしたる問題のないものから重篤な異常まで幅がある。希少な例として、XXY型のモザイク胚が、性別の異なる2つのモザイク胚になった例が報告されている[12]。X染色体を2本持つ細胞と、X染色体2本とY染色体1本を持つ細胞が混合した胚が、その後、発生初期に二分して「一卵性」双生児になったとみられる。双子にはともにクラインフェルター症候群の症状が見られたが、モザイクの分布が異なるため、性別は異なっている。

1人の体が染色体的に異なる性別の細胞で構成されるようになる仕組みが、もう1つある。その例が冒頭に出てきた

©2015 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

	卵精巣性性分化疾患	46,XX 型の精巣性性分化疾患	中程度の多様性	わずかな多様性	典型的な女性
● 染色体 ● 生殖巣 ● 性器 ● その他の特徴 / 例	● XX、XY もしくは両方の混合 ● 卵巣と精巣の両組織 ● 形成不全 ● XY 優占型の人が妊娠して健康な子どもを授かった例はわずか。	● XX ● 小さい精巣 ● 男性の外性器 ● 通常は男性の性決定遺伝子 *SRY* の存在によって起こる。	● XX ● 卵巣 ● 女性の内性器および外性器 ● 卵巣の成熟前の活動停止などの性分化多様性。一部は性分化関連遺伝子の多様性によって起こる。	● XX ● 卵巣 ● 女性の内性器および外性器 ● 男性ホルモン過剰や多嚢胞性卵巣などのわずかな差異。	● XX ● 卵巣 ● 女性の内性器および外性器 ● 女性の二次性徴

Jamesの患者で、キメラと呼ばれるものだ。これは体が2個の受精卵に由来し、通常は子宮内の二卵性双生児にあたる胚同士が融合することで生じる。この種のキメラで性分化疾患となるのは非常にまれであり、全ての性分化疾患の約1%でしかない。

しかし現在、別の種類のキメラ現象も広く存在することが確認されている。これは「マイクロキメリズム」と呼ばれるもので、胎児由来の幹細胞が胎盤を通過して母体に移動したり、逆に母体の細胞が胎児に移動して定着した場合に起こる。この現象が初めて見つかったのは1970年代前半で、それから20年後、衝撃的な事実が明らかになった。移動したこれらの細胞は、外来組織であるから理論上は移動先の体に拒絶されるはずなのに、定着して長く存続することが分かったのだ。1996年の研究では、出産して27年後でも、血中に胎児由来の細胞がある女性が複数例報告された[13]。また別の研究では、母親由来の細胞が成人した子どもの体内に残っていることが明らかになった[14]。こうした研究によって、性別というものが一層曖昧になった。なぜなら、男性の体内にはかなりの率で母親由来の細胞が存在し、また、男児を妊娠したことのある女性の体内には胎児から移動してきた細胞が少量存在している可能性があるからだ。

マイクロキメリズム由来の細胞は多くの組織で見つかっている。例えば2012年にワシントン大学（米国シアトル）の免疫学者Lee Nelsonのチームは、複数の女性の死後脳標本で、XY細胞を見つけた[15]。その中で最高齢の女性は94歳だった。他の研究から、こうした移住細胞がただ「いるだけ」ではないことも明らかになっている。つまり、これらの細胞は新しい環境に溶け込んで、特殊な機能（マウスでは少なくとも脳内ニューロンを形成）を獲得していたのだ[16]。ただし、女性の体に男性の細胞が少数入り込んだり、その逆のことが起こったりした場合に、健康や組織の特性にどのような影響が出るかはまだよく分かっていない。例えば、男性の細胞が溶け込んだ組織では男性がかかりやすい疾患にかかりやすくなるかどうかは明らかでない。「これは重要な問題だと思いますが、基本的に全く取り組みがなされていません」とNelsonは言う。ヒトの行動面から見るかぎり、女性の脳内に男性の細胞がマイクロキメリズムで少数存在しても、女性に大きな影響が出る可能性はなかろう、というのが現時点の統一見解である。

また、XX細胞とXY細胞の挙動の仕方が異なっていることが最近分かってきた。さらに、この挙動は性ホルモンの作用によるものではない可能性が明らかになってきている。「実をいうと、性染色体の作用がどれほど大きいかを知って本当に驚きました」とArnoldは話す。彼のチームは、マウスの体にX染色体を入れると代謝に影響が出ることを示し[17]、試験管内での複数の研究からは、XX細胞とXY細胞が分子レベルで異なる挙動をとること（ストレスに対して異なる代謝応答をするなど）が示唆されている[18]。今後の課題はその機構解明だとArnoldは話す。彼のチームは現在、男性よりも女性で活性が高いことが分かっているX染色体上の数個の遺伝子を調べているところだ。「細胞には、現時点で分かっているよりも大きい性差が存在していると思います」とArnoldは話す。

二元的な性を超えて

生物学の分野では性別についてさらに細かい見方がされているようだが、社会はまだそこまでいっていない。確かに、レズビアンやゲイ、バイセクシャル、トランスジェンダーのコミュニティの人々による改革運動はすでに半世紀以上にわたっており、性的指向やジェンダーに対して社会は柔軟な対応をするようになってきた。多くの社会は現在、従来の社会的常識を超えるような外見や服装、職業、性的パートナーを選択する男性や女性を受け入れるようになってきている。しかし性別のこととなると、二元的なモデルに従わせようとする強い社会的圧力がまだ存在している。

こうした圧力の結果、明らかに性分化疾患を持って生まれた人々の多くは、性器を「正常化」する手術を受けてきた。そうした手術は通常、乳幼児の段階で行われるが、治療に対する同意を本人から得るにはあまりに幼く、また、その子の最終的なジェンダーアイデンティティ（性自認；本人が自覚する性別）と異なる性別の体になってしまう危険性もあるため、議論の的となっている。こうしたことから、性分化疾患の支援団体は、医師

©2015 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

や親は少なくとも子どもが自分の性別を他人に伝えられるくらいの年齢（普通は3歳前後）、もしくは、本当に手術を受けたいかどうかを本人が判断できる年齢になるまで待つべきだと主張してきた。

この問題は、2013年5月に米国サウスカロライナ州で起こされた訴訟によって注目されるようになった。訴えたのは、卵精巣性性分化疾患（外性器が形成不全で、卵巣組織と精巣組織の両方が生殖巣に含まれる）を持って生まれてきた「MC」という名の子どもの養父母だ。MCが生後16カ月のとき、医師らがこの子を女性と見なして手術したが、MCは男性としての性自認を持つようになり、現在8歳になっている。MCは手術時には州政府の保護下にあったため、この訴訟では、手術が医療過誤であっただけでなく、彼の身体的完全性を保つ憲法上の権利や生殖行為を行う権利を州が侵害したという主張がなされた。2015年1月、裁判所は連邦裁判所管轄の事件としないことを決定したが、州管轄の事件として裁判は今も続いている。

「これは、性分化疾患を持って生まれてきた子どもにとって極めて重要な判決となる可能性があります」と話すのは、ジェンダーと性に関連する法的問題の専門家であるトーマス・ジェファーソン法科大学院（米国カリフォルニア州サンディエゴ）のJulie Greenbergだ。米国内の医師は、MC事件の訴訟をきっかけに、医学的な必要性に疑問がある場合には性分化疾患を持つ乳幼児への手術を控えるようになるだろうと、彼女は話す。また、ネバダ大学（米国ラスベガス）で性分化疾患やジェンダーの問題を研究する社会学者Georgiann Davisは、「性分化疾患の人々は、自分が社会に溶け込むのを医師らが“助けたい”と思っていることを知っているため、心と体の相克を我慢してしまう」と説明する。そして、自身もCAISを持って生まれてきたDavisは、この事件によって社会に現状を知ってもらえるだろうと話す。

医師や科学者はこうした問題に理解を示す。その一方で、性別の生物学について解明すべきことがどれだけ多いかも分かっているため、MCの事件に幾ばくかの不安も感じている[19]。彼らは、裁判の判決をもって治療法を変えることは理想的とはいえないと考えており、最善の治療指針を決めるための材料として、手術の予後データ（生活の質や性的機能など）をもっと集めたいと思っている。研究者らはすでにその一部に着手しようとしている。

性分化疾患の診断は、かつては、ホルモン検査や解剖学的な検査、画像診断を行った後、時間のかかる検査法で遺伝子を1個ずつ調べて下された。現在では、最初から遺伝子診断を行って一度に多数の遺伝子を解析するので、検査時の家族のストレスは軽減された。例えばVilainは、性分化疾患を持つXY型の人には全エキソーム塩基配列解読法（全ゲノムのタンパク質コード領域の塩基配列解読）を使っている。彼のチームは、こうした解読法を用いることで、遺伝学的な原因がつかめなかった被験者の35％に確度の高い診断を下すことができたと2014年に報告している[20]。

Vilain、HarleyそしてAchermannは、現在では医師らが性器の手術に対してより一層慎重な姿勢を取るようになっていると話す。性分化疾患を持つ子どもには、多分野の人間がチームを組んで個別の対応を行い、子どもとその家族のサポートなどをしつつ治療を行う。ただし治療の範疇（はんちゅう）には、手術を行わずに子どもを男性もしくは女性として育てるという方法も含まれる。科学者や支援団体もこの方向性にほぼ賛成しているとVilainは話す。「子どもが世の中に存在しないジェンダーを持って育つことは難しい」だろうし、多くの国では男性でも女性でもない状態でいることは法的に不可能だからだ。

しかし、生物学者らが「性別はスペクトルだ」と示し続ければ、やがて社会や国がこの問題の影響に取り組まざるを得ず、線引きの場所ややり方をはっきりさせることになるだろう。トランスジェンダーや性分化疾患の活動団体の多くは、個人の性別もしくはジェンダーが重要でない世界になってほしいと考えている。一部の国や自治体はこの方向に動いているが、Greenbergは少なくとも米国でこの夢が実現される見込みは薄いと見ている。「書類などの性別欄を完全になくしたり、男女どちらにも決められない第三の性別欄を設けられるようにすることは難しそうに思います」。

それでは、法律によって個人が男女どちらかであることを求められる場合、その性別は、解剖学的構造、ホルモン、細胞もしくは染色体によって決めるべきなのだろうか、またそれらのデータで一致した性別にならない場合にはどうすべきなのだろうか？ 「他の全ての生物学的パラメーターをしのぐようなパラメーターは存在しません。結局は、性自認が最も合理的なパラメーターだと思っています」とVilainは言う。つまり、もし誰かが男性なのか女性なのかを知りたかったら、本人に直接聞くのが一番ということだろう。 ■

（翻訳：船田晶子）

Claire Ainsworthは、英国ハンプシャーに活動拠点を置くフリーランスライター。

1. James, P. A., Rose, K., Francis, D. & Norris, F. *Am. J. Med. Genet. A* **155**, 2484–2488 (2011).
2. Arboleda, V. A., Sandberg, D. E. & Vilain, E. *Nature Rev. Endocrinol.* **10**, 603–615 (2014).
3. Sinclair, A. H. *et al. Nature* **346**, 240–244 (1990).
4. Berta, P. *et al. Nature* **348**, 448–450 (1990).
5. Jordan, B. K. *et al. Am. J. Hum. Genet.* **68**, 1102–1109 (2001).
6. Tomaselli, S. *et al. PLoS ONE* **6**, e16366 (2011).
7. Uhlenhaut, N. H. *et al. Cell* **139**, 1130–1142 (2009).
8. Matson, C. K. *et al. Nature* **476**, 101–104 (2011).
9. Hughes, I. A., Houk, C., Ahmed, S. F., Lee, P. A. & LWPES1/ESPE2 Consensus Group *Arch. Dis. Child.* **91**, 554–563 (2006).
10. El-Khairi, R. & Achermann, J. C. *Semin. Reprod. Med.* **30**, 374–381 (2012).
11. Sherwani, A. Y. *et al. Int. J. Surg. Case Rep.* **5**, 1285–1287 (2014).
12. Tachon, G. *et al. Hum. Reprod.* **29**, 2814–2820 (2014).
13. Bianchi, D. W., Zickwolf, G. K., Weil, G. J., Sylvester, S. & DeMaria, M. A. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **93**, 705–708 (1996).
14. Maloney, S. *et al. J. Clin. Invest.* **104**, 41–47 (1999).
15. Chan, W. F. N. *et al. PLoS ONE* **7**, e45592 (2012).
16. Zeng, X. X. *et al. Stem Cells Dev.* **19**, 1819–1830 (2010.
17. Link, J. C., Chen, X., Arnold, A. P. & Reue, K. *Adipocyte* **2**, 74–79 (2013).
18. Penaloza, C. *et al. FASEB J.* **23**, 1869–1879 (2009).
19. Warne, G. L. *Sex Dev.* **2**, 268–277 (2008).
20 Baxter, R. M. *et al. J. Clin. Endocrinol. Metab.* **100**, E333–E344 (2014).

©2015 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

人工知能

知覚情報をもとに自ら学習する人工知能

Learning to see and act

Bernhard Schölkopf 2015年2月26日号 Vol. 518 (486–487)

コンピューターゲームのプレイ方法を、深層学習と強化学習によって自ら学習する人工知能が開発された。
この人工知能は、古典的な49種類のコンピューターゲームのうち29種類でプロのゲーマーと同等以上の成績を収め、
人工知能がさまざまなタスクに適応可能なことを実証した。

大量のデータが処理できるようになったことで、それに関連した多くの研究分野も発展してきた。人工知能（AI）もその1つである。機械学習の進歩に伴い、明確にプログラムすることで機械に知的な行動をとらせるのではなく、知的行動を直接データから学習することができる機械が開発されるようになった。例えば、「ビッグ・データ」の出現により、かなりの正確性をもって物体や音を認識できるシステムが登場した。そうした中、グーグル・ディープマインド社（英国）のVolodymyr Mnihら[1]は、大規模データセットを使用して、家庭用ゲーム機アタリ（Atari）2600の49種類の古典的なコンピューターゲームの攻略法を自ら編み出すことができるエージェント（自律的に各種処理を行う仮想代理人ソフトウエア）を開発し、*Nature* 2015年2月26日号529ページに報告した。このエージェントは、ゲーム画面上のピクセルを見ることで、どう動けばゲームスコアを上げることができるか自分で学習し、何種類ものゲームでプロのゲーマーを打ち負かした。これはAIの進歩の中でも、驚くべき例といえる。

機械学習では、システムを、観察データからパターンを推論するよう訓練する。入力と出力間の関係をマッピングするような特に単純なタイプのパターンは、「教師あり学習」と呼ばれるプロセスを介して学習できる。教師あり学習システムでは、AIは「例となる入力」と「例に対応する出力」からなる訓練データを与えられ、それらのデータを説明付けるモデル（有用な特徴）を考え出す（このプロセスは、関数近似と呼ばれる）。このプロセスでAIは、システムの設計者によって設定されたモデルをクラス分類されたものの中から選び出すという作業を行う。それ故、このクラスの設計には高度な技術を要する。クラスのサイズと複雑さには利用できる訓練データの量が反映されていなければならないし、その内容にはシステム設計者が目の前の問題の解決に役立つと考える「既存の知識」が反映されていなければならないからだ。これら全てがうまく行われれば、導き出されたモデルは訓練データセットだけでなく、同様の基本パターンを固守する他のデータにも適用できるといえる。

データセットが急速に増加したことで、機械学習は、複雑なモデルのクラスを複数利用できるようになり、その結果、非常に重要な推論問題に取り組むことが可能になった。通常、推論問題にはいくつかの特徴がある。①データが多次元であること、②基本となるパターンが複雑であること（例えば、非線形である、可変的であるなど）、③設計者は問題に関する詳しい知識を事前にほとんど持っていないこと、とりわけ機構に関する理解が欠けていること、などが挙げられる。

人間の脳は、日常生活の中で、重要な推論問題を繰り返し解決し、高次元の知覚データを解釈して、体中の筋肉を最もうまく制御する方法を決定している。こんな芸当は、単純な教師あり学習だけではできるようにならないのは明白である。私たちは、この方法を自分で学習している。つまり、「教師」に仮想の入力–出力関数からの出力を教えてもらわなくても、自分で学習して強化しているのだ。というわけで単純な教師あり学習で予測精度が向上しない場合は、「強化」が学習行動で中心的役割を持つようになる。機械学習では、この考え方が採用され、強化学習アルゴリズムが開発された。このアルゴリズムでは、「教師」は数的報酬信号の形であり[2]、システムにとっての目標は、現状を考慮して、報酬の蓄積量を最終的に最大にするためにはどの動きをするのがよいかを決める方策を学習することである。

今回Mnihらは、システムにアタリ2600の49種類の古典的なコンピューターゲームのプレイ方法を教えるために、強化学習の一種であるQ学習[3]を用いて、システムに数的報酬であるゲームスコアを増加させる方法を学ばせた。Q学習では、$Q^*(s,a)$は、状態sでシステムが最初にaという動きをし、引き続き最適な方策に従うならば、蓄積された報酬はQ^*になるはず、ということを表している。システムは、多層の人工ニューラルネットワーク（生物学的神経ネット

 ©2015 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

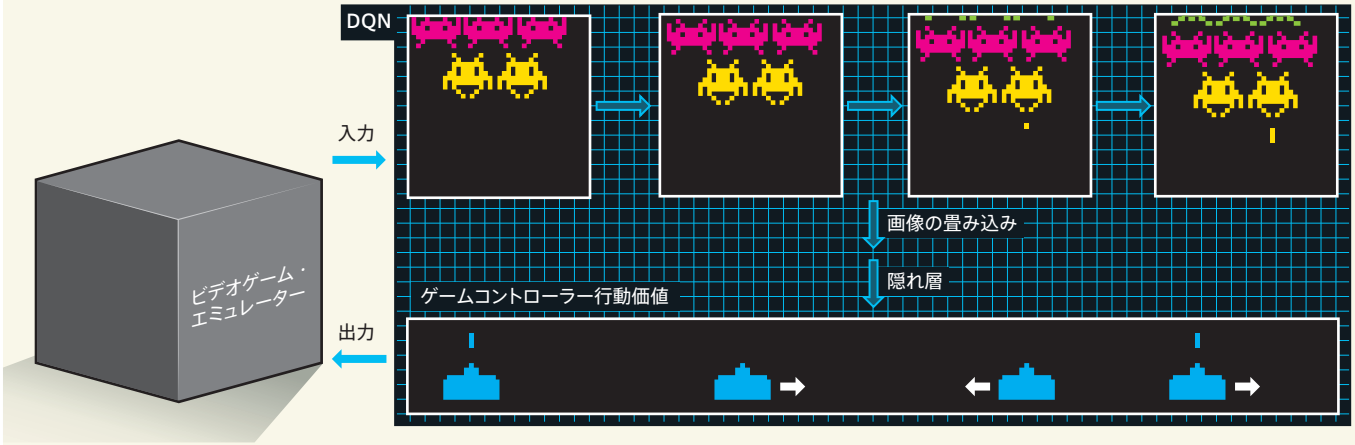


図1　コンピューター・ゲーマー

Mnihら[1]は、「ディープQネットワーク(DQN)」を使用して49種類のテレビゲームの攻略法を学習する人工知能システムを設計した。DQNは、連続した4コマのゲームスクリーンを同時に分析する。そして、とり得る動き1つ1つに対し、ある動きを選択してその次に最良の動きをしたならば、将来のゲームスコアが最高になると見込まれる結果を近似する。DQNの最初の層は、ゲームスクリーンのピクセルを分析して、特殊化した視覚的特徴をどんどん抽出していく(画像の「畳(たた)み込み」という)。さらに、接続されている隠れ層が、抽出された特徴から「動きによって生じる価値」を予測する。最後の層は出力、つまりDQNがとる動きである。システムからの出力結果は、プレイするゲームごとに異なるが、出力結果以外は、49種のゲームのどれでも同じである。

ワークから着想を得た関数近似器)を使用して深層学習(deep learning)することで、Q^*の値に近づこうと試行錯誤する。Mnihらのニューラルネットワークは、Q学習を組み合わせていることからディープQネットワーク(DQN)と呼ばれている。DQNの入力(4コマの連続したゲームスクリーンから得たピクセル)は、接続されたコンピューターの「隠れ」層で処理される。隠れ層は、特殊化した視覚的特徴をどんどん抽出していき、入力と、可動域で特定の動きを選択する価値(value)との間の複雑な非線形のマッピングの近似を助ける。例えば、スペースインベーダー・ゲームをプレイしているときに、実行可能な動き1つ1つについて価値を評価することなどだ(図1)。

システムは、ゲームの報酬構造に関する自らの知識を利用してQ^*の現在の推定値を導き出し、それに基づいて出力動作を選ぶ。そして、予測された最良の動きをランダムな動きに混ぜて、未踏の領域を探検する。するとゲームはそれに応じて、次のゲームスクリーンへと移り、報酬信号としてゲームスコアを変化させる。ネットワークは入力と報酬を使用してDQNパラメーターを定期的にアップデートし、Q^*により近づこうとする。これを正確に実行するために非常に多くの思考がつぎ込まれたと考えられる。エージェントは自身のトレーニングデータを時間経過に即して集めるからだ。従って、データは統計的な観点からみて独立性が保証されておらず、統計理論のほとんどは適用されないと考えられる。著者らは、システムのメモリーに過去の経験を格納し、次にそれらに基づいて再訓練した。彼らはこの手順を、睡眠中の海馬のプロセスに例える。また彼らは、得た経験をランダムに並べ替えることが、システムにとって有用であると報告している。

Mnihらの論文には興味深い側面がいくつかある。第1に、システムの性能は人間のプロのゲーマーに匹敵していること、第2に、この手法は非常に優れた適応性を示すことだ。各システムは1つのゲームから得たデータを使用して訓練され、システム設計に使われた既存の知識は49種のどのゲームについても本質的に同じだった。つまり、各システムの基本的な違いは学習に使われたデータだけだったのである。第3に、使用された主要な方法は、過去数十年間使われてきたものであることだ。それ故になおさら、Mnihらの功績は賞賛に値するものといえる。

Mnihらのシステムや、別のDQNシステム[4]において、目覚ましい性能をもたらした要因は一体何だろうか？　それは、ディープネットワークを使用して改良された関数近似と大きく関わっているのだろう。今回エミュレーターによって作り出されたゲームスクリーンのサイズは、システムによって84×84ピクセルにまで縮小させたにもかかわらず、推論問題の次元数は、強化学習の既知のアプリケーションの大部分よりもはるかに高い。さらに、Q^*の非線形性も高いため、近似器として用いるためには非常に多くの非線形関数のクラスの使用が求められる。つまり、このタイプの近似が正確に行えるのは、膨大なデータセット(ゲー

©2015 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

ム・エミュレーターなら生産できる）と、最先端の機能学習、そしてかなりの計算力が使用できる場合だけである。

それでも、基本的な問題がいくつか未解決のままだ。私たちは、強化学習を従属データから数学的に理解して、証明可能なアルゴリズムを開発することができるのだろうか？　例えば、あるピクセルが他のピクセルに影響を及ぼす場合、どのピクセルが原因なのかを類型化するには、統計学的な関連を学習するだけで十分なのか、あるいは基礎となる原因構造を考慮する必要があるかは分かっていない。こうした問題が解決されれば、状態空間の関連領域を見つけるのに役立つ可能性がある。例えば、スペースインベーダーでのエイリアンのような、意味を持つエンティティー（ゲーム内で実体化可能な要素）を形成するピクセルのセットを特定するといったことだ。つまり、「迷信」行動（統計学的関連を因果関係と誤って解釈すること）を避けたり、データセットのシフト（例えば、ゲームキャラクターの行動や見た目が変わることなど）に関してシステムをもっと頑強にしたりすることにつながるかもしれない[3,5,6]。

取り組むべき問題はまだある。私たちは潜在的な学習を行っている。つまり、生物学的システムは全く報酬が存在していないときにも学習する、という事実をどのように扱うべきなのだろうか？　この問題は、意味を持たない莫大な情報の中に、次元数がさらに高く、重要な報酬値が隠されているようなケースを扱うのに役立つのだろうか？

初期のAIは、プロのチェスプレーヤーを負かすことが究極の基準とされていたが、この目標はすでに達成されている。コンピューターにとって他の問題の方がはるかに困難であることが理解されるにつれ、目標は移行してきた。コンピューターは、高次元でノイズの多い入力が関わる問題がとりわけ苦手だ。これこそが現実世界の問題であり、こうした問題については、生物学的知覚–行動システムの方が勝っている。しかし、新たな成果により、機械学習は従来の工学的方法をしのぐようになった。Mnihらは、今回の研究に正しいツールを選んだかもしれない。テレビゲームのセットはチェスよりも現実世界のより良いモデルとなるだろう。少なくとも、AIが関係している場面では。■

（翻訳：古川奈々子）

Bernhard Schölkopf は、マックス・プランク・インテリジェントシステム研究所（ドイツ）に所属。

1. Mnih, V. *et al. Nature* **518**, 529–533 (2015).
2. Sutton R. S. & Barto A. G. *Reinforcement Learning: An Introduction* (MIT Press, 1998).
3. Watkins, C. J. C. H. *Learning from Delayed Rewards.* PhD thesis, Univ. Cambridge (1989).
4. Guo, X., Singh, S., Lee, H., Lewis, R. L. & Wang, X. *Adv. Neural Inf. Process.* Syst. 27 (2014).
5. Bareinboim, E. & Pearl, J. in *Proc. 25th AAAI Conf. on Artificial Intelligence* 100–108 (2011).
6. Scholkopf, B. *et al.* in *Proc. 29th Int. Conf. on Machine Learning* 1255–1262 (Omnipress, 2012).

SCIENTIFIC REPORTS
論　文　募　集
CONTINUOUS PUBLICATION
PEER-REVIEWED
ONLINE
ORIGINAL RESEARCH
OPEN ACCESS
MULTIDISCIPLINARY
最新 Impact Factor : 5.078*
Scientific Reports は、自然科学と臨床科学の全領域を対象とするオープンアクセス、オンラインのジャーナルです。わかりやすい投稿プロセス、迅速な査読、nature.com 上での出版を通じて、**あなたの研究を幅広い読者に、最短で伝えます。**
月間平均ページビュー：1,230,000!
日本語サイト：
nature.asia/srep-japan
ジャーナルサイト：
nature.com/scientificreports
nature publishing group npg
*2013 Journal Citation Reports® (Thomson Reuters, 2014)

©2015 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

細胞生物学

光で細胞小器官の位置を操る

Organelles under light control

Franck Perez 2015年2月5日号 Vol. 518 (41–42)

細胞小器官の位置は細胞機能に影響を及ぼすと考えられているが、それを正確に調べる術がなかった。このたび、光遺伝学の手法を使って、細胞小器官の位置や運動性を自在に操り、細胞内構造を狙ったとおりに再編成できる技術が開発された。

細胞は、内部構造を細かく調整しており、その動力学的性質は細胞内で絶えず変化している。これは、特定の膜結合小胞や細胞小器官が特定の反応を担っている真核生物（植物、動物および真菌）の細胞において、特に顕著である。これまでの研究から、適切な細胞機能の確保には、細胞小器官が適切な場所に正確に位置決定されている必要があることが分かっているが[1]、細胞内の小胞や細胞小器官の位置を迅速かつ可逆的に変化させることは、これまで難しいか、あるいは不可能であった。ユトレヒト大学（オランダ）のPetra van Bergeijkらはこのたび、光を当てるとモーター分子などに結合するように操作したタンパク質を細胞内に発現させることで、光により細胞内の細胞小器官の位置や運動性を正確かつ迅速に制御できる手法を開発し、*Nature* 2015年2月5日号111ページに報告した[2]。

細胞の膜構造は、細胞骨格（特に微小管や、アクチンを主構成要素とするミクロフィラメント構造）に依存しており、細胞骨格はまた、細胞内の輸送に関与している。そして細胞は、細胞骨格のネットワークをレールとして、モータータンパク質（微小管上を移動するキネシンとダイニン、アクチンフィラメント上を移動するミオシンなど）を走らせ[3]、異なる細胞内領域に異なる細胞小器官を分布および位置させていることが明らかになっている[4]。例えばペルオキシソームと呼ばれる脂肪酸鎖を分解する細胞小器官は、核周辺の領域に存在していることが多い。また、さまざまな細胞表面タンパク質を細胞内に取り込むことで知られる初期エンドソームは、細胞の辺縁部に位置している。一方、分子の再利用（リサイクリング）に関与するエンドソームは、細胞の中央部に位置しており、ATP分子を産生するミトコンドリアは、微小管に沿って放射状に分布している。このような細胞小器官の分布は、ニューロンや移動細胞などの極性が顕著な細胞では特に重要と考えられており、例えばシナプス接合部でのシグナル伝達や極性分泌のような特殊化した機能は、細胞の特定領域で維持されている必要がある。

光遺伝学の手法を用いれば、レーザー光の照射により、細胞あるいは組織の特定の領域において光感受性タンパク質を導入したドメインと相互作用するドメインを迅速かつ可逆的に調節できることが、すでに実証されている[5-7]。このたびvan Bergeijkらは、光遺伝学的ツールを用いてモーター分子を特定の膜へと迅速に動員することに成功した。現在、いくつかの光遺伝学系が存在しているが、彼らは光の感知に関わる植物のセンサータンパク質「LOV（Light – Oxygen – Voltage）」のドメインと、モータータンパク質と結合するように設計したタンパク質結合ドメイン「PDZ」を基盤とした「LOV – ePDZb1」系を主に用いた[6]。今回用いた修飾LOVドメインは、青色レーザー光に応答してコンホメーションが変化し（隠れていたアミノ酸モチーフが露出したり、表面にあったアミノ酸モチーフが隠れたりする）、ePDZb1ドメインに結合できるようになる。

van Bergeijkらは、修飾LOVドメインを、特定の細胞小器官の膜上に位置するタンパク質と融合させた。例えば、ペルオキシソームの場合はPEX3、リサイクリングエンドソームの場合はRab11、およびミトコンドリアの場合はTOM20のタンパク質である。一方の、ePDZb1ドメインは、キネシンKIF1A（タンパク質を細胞の辺縁部に輸送する）、ダイニン動員ドメインを持つBICD2（タンパク質を細胞の中央部に引き寄せる）、ミオシンVb（ニューロンの樹状突起棘を標的にする）などのモータータンパク質と融合させた。その結果、青色の光を当てると、対象の細胞小器官を目的のモータータンパク質に間接的に係留することができ、細胞骨格ネットワーク上を移動させることができた（図1）。また、ePDZb1ドメインをシンタフィリンタンパク質（微小管に安定に結合している）あるいはミオシンVb（非極性細胞において細胞骨格に安定に結合している）に融合すると、細胞小器官や小胞を一過性だが不動化することができた。

次にvan Bergeijkらは、この手法を使って、ほぼ瞬時に細胞小器官の位置を変化させることができ、数分程度で細胞

©2015 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

の構造に変化を引き起こせることを示した。この系は可逆性であり、レーザー光を間欠的に繰り返し当てることで、細胞小器官の移動とその正常な位置の回復の両方を研究できる。レーザー光の照射範囲は、250nm幅程度の点からもっと広い領域まで調節できるので、細胞内の特定の領域で細胞小器官を本来の位置とは異なる場所に移動したり、輸送小胞を瞬時に不動化したりすることができる。

さらに、この系は多くの応用が可能であることも実証された。例えばvan Bergeijkらは、ニューロンにおいてレーザー光を局所照射し、ePDZb1と融合させたBICD2あるいはKIF1Aを、修飾LOVと融合したRab11が局在するリサイクリングエンドソームに動員することで、リサイクリングエンドソームの細胞内局在を変化させた。その結果、神経成長円錐（成長中の神経突起の先端に形成される構造で、運動性が高く、神経突起を正しい方向へ伸長させる役目を持つ）でのリサイクリングエンドソーム量の減少あるいは増加が引き起こされた。Rab11エンドソームは軸索成長に関与することがこれまでに示されているが[8,9]、van Bergeijkらはさらに、成長円錐でのリサイクリングエンドソームの増加が軸索伸長に直接相関することを示したのだ。

また、van Bergeijkらは、樹状突起棘と呼ばれる樹状突起から突き出た部分における細胞小器官の位置決めについての「綱引きモデル」も検討した。このモデルは、細胞小器官の位置決めの調節には安定な係留とモーターによる力の間のバランスが不可欠であるとするものだ。彼らは自身の系を使って「綱引きモデル」を証明し、極性のある細胞小器官の輸送における特定のモータータンパク質および係留因子の正確な役割を明らかにした。これらの結果から、van Bergeijkらが開発した強力なツールは、高い時空間分解能を持ち、選んだ細胞内領域でリアルタイムに細胞過程を変えられる光遺伝学の能力を証明した、素晴らしい例といえる。

技術革新により、異なる観点から細胞過程を解析するツールが得られることが多い。例えば、RNA干渉法、超分解能蛍光画像化法、および電子顕微鏡法の開発とその後の改良などである。このような方法全てが、細胞生物学者が細胞について考え直すのに役立つ手段であった。次の課題は、既存のツールの改良だけではなく、包括的および統合的に新しい疑問に答えるさらなる手法の開発である。

van Bergeijkらの方法を含む光遺伝学的戦略は、今後、この分野の大勢を占めると予想される。例えば、これらの方法で生み出された量的な時空間データは、生物学系や理論的モデル化系などの分野で非常に役立つと考えられる。また、組織や1個体全体のレベルで細胞生物学を研究する場合にも、この手法は役立つだろう。特定の細胞種において特定の細胞小器官の位置や動力学的性質を瞬時に変更できるので、その後に誘導される異常を追跡することができるからだ。現在、遺伝子編集技術を使って、主要な細胞調節因子に修飾を加えた分子を簡単に作製することができる[10]。遺伝子編集と光遺伝学的開発を組み合わせれば、細胞の構造を正確に制御し、また、細胞機能におけるその役割を知ることができると考えられる。細胞生物学には輝かしい未来が待っている。■

（翻訳：三谷祐貴子）

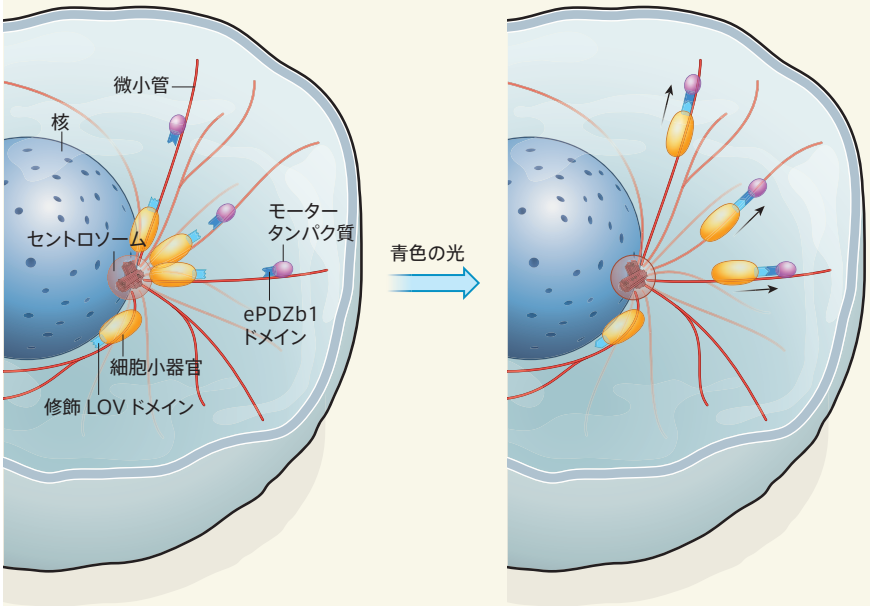


図 1　光による細胞小器官の制御

細胞小器官や小胞などの細胞内構造物の位置は、細胞の細胞骨格の一部である微小管によって調節されている。van Bergeijkらは、レーザー光を照射することで、細胞小器官を細胞内の別の場所に移動させることができる手法を開発した[2]。彼らはまず、モータータンパク質にePDZb1タンパク質ドメインを、細胞小器官関連タンパク質に修飾LOVタンパク質ドメインを融合させた。修飾LOVドメインは、青色の光に曝露されると、コンホメーションが変化してePDZ結合モチーフが露出する。従って、青色レーザー光を当てると、修飾LOVドメインはePDZb1ドメインに結合できるようになる。よって、細胞小器官はモータータンパク質に係留されるようになり、その細胞内の位置は微小管に沿ったモータータンパク質の移動によって変化する。ここでは、核周辺から細胞の辺縁部への移動を示す。

Franck Perezは、CNRSキュリー研究所（フランス）に所属。

1. Bornens, M. *Nature Rev. Mol. Cell Biol.* **9**, 874–886 (2008).
2. van Bergeijk, P., Adrian, M., Hoogenraad, C. C. & Kapitein, L. C. *Nature* **518**, 111–114 (2015).
3. Schliwa, M. & Woehlke, G. *Nature* **422**, 759–765 (2003).
4. de Forges, H., Bouissou, A. & Perez, F. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* **44**, 266–274 (2012).
5. Gautier, A. *et al. Nature Chem. Biol.* **10**, 533–541 (2014).
6. Strickland, D. *et al. Nature Methods* **9**, 379–384 (2012).
7. Kennedy, M. J. *et al. Nature Methods* **7**, 973–975 (2010).
8. Bhuin, T. & Roy, J. K. *Cell Tissue Res.* **335**, 349–356 (2009).
9. Eva, R. *et al. J. Neurosci.* **30**, 11654–11669 (2010).
10. Hsu, P. D., Lander, E. S. & Zhang, F. *Cell* **157**, 1262–1278 (2014).

©2015 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

ダブルブラインド査読選択制の運用開始

Nature journals offer double-blind review

2015年2月19日号　Vol. 518 (274)

*Nature*および月刊のNature関連誌では、2015年3月より、従来の査読に加え「ダブルブラインド査読」を選択できるようになりました（*Nature Communications*は2015年後半に導入予定）。

これまで私たちが実施してきた査読方式はシングルブラインド査読と呼ばれており、査読者の匿名性は守られている一方で、論文投稿者の素性（氏名や所属機関など）は査読者に明かされます。一方、ダブルブラインド査読方式では、査読者と論文投稿者がお互いの素性を知らない状態で査読を行います。

従来の査読方式に代わる方法はこれまでに数多く提案されており、論文著者と査読者の氏名が公表される「完全オープン査読」方式もその一つです。この方式の支持者は、透明性の高さから、丁寧な言葉遣いで書かれた心のこもった査読コメントを増やす1手段となり得ると考えていますが、査読者の批判的な姿勢が鈍ることを懸念する声もあります。一方、ダブルブラインド査読の支持者は、この方式により論文投稿者のジェンダー、年齢、名声、所属機関といった、査読者の個人的な偏見の要因となり得る情報を取り除くことができると考えています。

オープン査読もダブルブラインド査読も学術出版で既に幅広く用いられていますが、いずれが優れているのかという点に関して意見の一致はありません。*Nature*は、2006年にオープン査読の実験的運用を行いましたが、オープン査読を選んだ論文投稿者と査読者は少なかった上、査読結果に技術的妥当性は認められませんでした。しかし、ジャーナル数誌が現在も実験を続けており、この方式に対する見方は変わっていくと考えられます。これに対して、ダブルブラインド査読に対する意見は一貫しています。

2009年に4000人以上の研究者を対象に、査読に関する国際的かつ分野横断的な大規模調査が行われました。その結果では、ダブルブラインド方式が有効な査読方式だと答えた人が全回答者の76％を占めました（オープン査読支持は全体の20％、シングルブラインド査読支持は全体の45％）（A. Mulligan, L. Hall & E. Raphael *J. Am. Soc. Inf. Sci. Technol.* **64**, 132–161; 2013）。また*Nature*が独自に行った調査でも、ダブルブラインド査読の支持率が高いことが確認されました。また、*Nature*の編集者による聞き取り調査で、世界の若手研究者たちの意見もこれと同調するものであることが分かりました。この結果には大きな意味があります。論文著者の素性に基づく偏見がシングルブラインド査読に影響を及ぼす、という見方が広く存在していることが実証されたからです。

これまで*Nature*とNature関連誌の編集者は、ダブルブラインド査読に反対する姿勢を示してきました。その理由として、編集者自身がこの方式の有効性に懐疑的であることや、レフェリーの採用難が懸念されること、また、偏見を取り除くのは編集者の任務だとする見解があることなどが挙がっていました。編集者1人1人はこれからも、偏見をなくすという任務に真摯（しんし）に向き合い、査読者を注意深く選定し、ご意見に耳を傾けていきます。また、選択された査読法のいかんにかかわらず、論文投稿者から特定の査読者の排除要請があり、それが合理的な場合には、今後も対応していきます。ただし、当然のことながら、無意識の偏見を発見し、排除することには困難が伴うと考えられます。特にジェンダーに対する無意識の偏見は、例えば、研究所職員の採用、引用論文の好みや傾向、学会での講演者の人選などで確認されているという研究報告があります。

Nature Geoscience と *Nature Climate Change*では、2013年6月以降ダブルブラインド査読を選ぶことが出来るようになりました。しかしながらその選択率は、これらジャーナルの月間投稿数の約20％にとどまっています。また、査読の質に対する目立った影響も現時点では確認されていません。それでも、調査に参加した論文投稿者は、両誌での実験的運用に対して好意的な反応を示しています。私たちは議論を重ねた結果、*Nature*と月刊のNature関連誌での、ダブルブラインド査読選択制の運用開始を決定するに至りました。

ダブルブラインド査読を選択した場合、論文原稿を匿名化する責任は論文投稿者が負います。特に小規模で専門性の高い研究分野では、論文投稿者の匿名性を守れない場合があります。また、学会での発表やプレプリントサーバーへの登録によってデータを早期に公開して論文発表前に議論をしたい、と考える方もいることでしょう。それを支援する施策も引き続き推進していきますが、匿名性が損なわれる可能性があります。ダブルブラインド査読が論文投稿者の選択に委ねられている理由はそこにあります。

ダブルブラインド査読の運用については今後も検討を続けます。また、関係者皆様のご意見も歓迎しています。■

（翻訳：菊川要）

©2015 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

Volume 519
Number 7541
2015 年 3 月 5 日号

生まれ変わったホモ・ハビリス：*Homo habilis* を代表するタイプ標本をデジタル技術でイメージチェンジ

HANDY MAN REBORN: A digital makeover for iconic *Homo habilis* type specimen

表紙は、オルドバイ峡谷（タンザニア）出土のタイプ標本 Olduvai Hominid 7（OH 7）の 180 万年前の骨に基づいて復元されたホモ・ハビリス（*Homo habilis*）の頭蓋である。透明な部分は、ケニア出土の頭蓋 KNM-ER 1813 に基づくもので、OH 7 に合うように変形させている。ホモ・ハビリス（「器用な人」の意）と名付けられた種は、*Nature* 1964 年 4 月 4 日号に最初の報告が掲載され、当時知られていたものの中で最古のヒト属種とされた。それ以後ずっと難問となっていたのは、他のどの化石が同じホモ・ハビリスに属するのかを明らかにすることだったが、OH 7 の下顎がゆがんでいて本来の形状が分からなくなっていたためにこの作業は厄介なものとなっていた。今回、OH 7 の下顎および頭蓋冠の骨について、コンピューター断層撮影法と 3D 画像化技術を用いて破損した部分を再編成するという最先端のバーチャル復元法が適用され、ホモ・ハビリスのタイプの見直しが行われた。その結果新たに浮かび上がったのは、「ルーシー」に代表されるアウストラロピテクス・アファレンシス（*Australopithecus afarensis*）に似た原始的な形状の顎と初期のホモ・エレクトス（*Homo erectus*）に匹敵する大きさの脳を組み合わせた形の頭蓋だった。この新証拠は、ヒト属の多様な進化系統が 200 万年以上前にすでに存在していたことを示している。

医学：炎症の有益な作用

Beneficial effects of inflammation

炎症は、自然免疫や適応免疫を活性化するだけでなく、組織の修復や再生も誘導するが、そこに関与する機構はまだほとんど分かっていない。今回、実験的大腸炎のマウスモデルで、インターロイキン 6 ファミリーのサイトカインの共受容体である gp130 と、その下流エフェクターである Src や Yes、YAP、Notch が関わる過程を介して、STAT3 に依存しない治癒経路が活性化されることが明らかになった。

有機化学：アリル炭素 – 水素結合の直接アリール化

Direct arylation of allylic carbon–hydrogen

今回 J. Cuthbertson と D. MacMillan が、アリル sp^3 C–H 結合を直接アリール化する新しい一般的な方法を開発したことを報告した。この方法を用いれば、外部からの官能基の導入なしに、単純で通常は不活性な構成要素をカップリングして複雑な有機分子を構築する手法が得られる可能性がある。光酸化還元触媒反応とチオール系有機触媒反応を組み合わせたこの過程は、反応条件も温和であり、さまざまなアルケンや電子不足型アレーンをカップリング相手として適用できる。

生化学：天然変性タンパク質が担う調節機能

Regulatory role of a disordered protein

天然変性タンパク質（intrinsically disordered protein ; IDP）は生理的条件下で決まった三次元構造をとることができないタンパク質だが、転写や翻訳といった細胞過程では重要な役割を果たしている。このようなタンパク質は、小さな領域が「結合に際して折りたたまれる」ことによって標的と相互作用することが多い。eIF4E に結合する翻訳開始調節因子の 4E-BP2 の場合には、54 番目から 60 番目までのアミノ酸からなる YXXXXLΦモチーフがこのような領域に当たる。J. Forman-Kay らは、完全長 4E-BP2 のアミノ酸残基 T37 と T46 がリン酸化されると、T19–R62 領域の無秩序な構造が秩序立った構造へと変化し、これによってリン酸化部位とは離れた位置にある 54-YXXXXLΦ-60 モチーフが β ストランドの中に埋もれることを明らかにした。IDP がリン酸化に応じて折りたたまれ、結合部位が隠されるという仕組みは、シグナル伝達を調節するためのこれまで知られていなかった、そしておそらくは広く使われている方式であり、がんや自閉症スペクトラム障害の治療に応用できるかもしれない。

分子生物学：IRES はオールマイティ

One IRES to rule them all

翻訳は全ての生物の遺伝子発現の中心であるが、リボソームの動員やタンパク質の合成開始に用いられるシグナルは、生物のドメインによって異なっている。真核生物も原核生物も mRNA を翻訳するために高度に保存されたコアリボソーム構造を用いているものの、リボソームが認識する mRNA 内のシグナルは真核生物と原核生物でそれぞれ独特である。J. Kieft らは、真核生物にも原核生物にも認識できる普遍的なシグナルがあるのではないかと考え、今回、ウイルス由来の真核生物エレメント IRES（internal ribosome entry site）がこの特性を持つことを報告している。IRES は、構造依存的に細菌および真核生物のリボソームに同様に結合するが、細菌では、IRES が結合するとリボソームの位置の変化が誘導されるのに対し、真核生物のリボソームではこのような変化は見られない。

©2015 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

Volume 519
Number 7542
2015 年 3 月 12 日号

人類の時代：人新世（Anthropocene）を定義する

THE HUMAN EPOCH: Defining the Anthropocene

完新世はすでに終結し、人類が優占する新たな地質年代「人新世（Anthropocene）」が始まっているという考え方については、盛んに議論されている。人新世がいつ始まったと思われるのか、それについての正式な見解の一致にはまだ至っておらず、人新世を正式な地質年代単位としてその始期を規定するには、層序学的な媒体に記録されている地球の状態中に、時代の移行を示す全球的なマーカーを据えなければならない。S. Lewis と M. Maslin は今回、地質記録中の人類によって残されたことが明らかな痕跡を、新たな年代の承認に必要な公式要件と照らし合わせて評価し、西暦 1610 年および 1964 年という 2 つの時点が人新世の始期を示す可能性があることを明らかにしている。

実験進化学：大きな細胞集団の進化動態

Evolutionary dynamics of large cell populations

細菌や真菌、寄生生物、がんなどの大きな無性細胞集団が進化する際の動態は、競合する系統が多数関与しているため、まだよく解明されていない。そのような動態を調べるため、S. Levy らは、出芽酵母で塩基配列解読に基づく超高分解能の系統追跡システムを構築し、それを用いて約 50 万系統の相対頻度を同時に追跡した。その結果、個々の変異はランダムに生じるが、集団全体としての初期の動態は、集団サイズと変異率分布がそれぞれ適応度に及ぼす影響の結果として予測可能であり、再現性も極めて高いことが分かった。

免疫学：細菌による侵入ウイルス認識

Bacterial recognition of viral invaders

細菌にも免疫記憶があるかもしれないという考えが事実として受け入れられるようになったのは、CRISPR–Cas 遺伝子座が、ファージの短い塩基配列、すなわちスペーサーを獲得して迅速に進化することが分かったからである。こうした配列は CRISPR リピート配列の間に組み込まれ、ファージ感染の記録となる。これらのスペーサーは転写されて小型の CRISPR RNA（crRNA）となり、侵入してくるウイルスの DNA を標的とするのに使われる。今回 2 つの研究グループが、侵入したウイルスに関する DNA 記憶を細菌が作り出す仕組みの詳細を分子レベルで明らかにしている。J. Doudna らは、大腸菌由来の精製した Cas1–Cas2 複合体が、レトロウイルスのインテグラーゼや DNA トランスポザーゼとよく似たやり方で、基質であるオリゴヌクレオチド DNA をアクセプター DNA へと組み込むことを明らかにした。Cas1 は触媒サブユニットで、Cas2 は組み込み活性を高める働きをし、この 2 つが組み合わさってスペーサー獲得に必要な最小限の装置が形成される。L. Marraffini らは、化膿性連鎖球菌の II 型 CRISPR–Cas 系では、crRNA を目印として使って侵入ウイルスの DNA を不活性化する Cas9 ヌクレアーゼが、新しいスペーサー配列の取り込みにも必要なことを明らかにしたが、その仕組みはまだ解明されていない。

宇宙物理学：巨大銀河の星形成率

Star formation rates in giant galaxies

今回 M. Voit らは、熱不安定性によって高温ガスから低温の雲が降下するというモデルを裏付ける銀河冷却のシミュレーション結果を報告している。こうした降下のしきい値は、銀河団の半径、銀河団の質量、宇宙時間の広い範囲にわたって適用されることが分かった。このシミュレーション結果と観測結果の比較から、銀河団中の高温ガスの熱力学的状態、また宇宙で最大級の銀河での高温星の形成率が調節される仕組みが説明される。

惑星科学：エンセラダスにおける熱水活動の証拠

Evidence of hydrothermal activity on Enceladus

H. Hsu らは、土星系内に存在するケイ素に富んだナノメートルサイズの塵のストリーム粒子について、カッシーニ探査機に搭載された宇宙塵分析器を使って分析を行った。この粒子はもともと、エンセラダス内の地下水から噴出した氷粒子に埋め込まれていたものであって、その後、土星の E 環内でスパッタ浸食によって放出されたシリカ粒子であると考えられることが、実験やモデリングによって示された。こうした特徴は、塵のストリーム粒子が、エンセラダスの海洋底で高温熱水反応によって形成され、プルームまで輸送されたことを示唆している。

進化学：胚葉の年代記

A germ-layer chronology

胚葉説とは、体のあらゆる細胞や組織は、3 つの基本的な層にグループ分けできるとする理論であり、この説が生まれたのは 150 年前の発生生物学分野の根源にまでさかのぼる。皮膚や多くの外部器官は外胚葉から、腸管は内胚葉から、筋肉や骨などの中間の器官は中胚葉から形成される。中胚葉は 3 つの胚葉のうち最後に進化したとみられており、I. Yanai らは線虫の 1 種 *Caenorhabditis elegans* の胚における遺伝子発現を研究して、それを確認した。だが、外胚葉と内胚葉はどちらが先に現れたのだろうか。明瞭な胚葉を持たない海綿動物 *Amphimedon queenslandica* をはじめとして、さまざまな動物についてさらなる研究が行われ、外胚葉よりも内胚葉の方が進化的に古い遺伝子を発現していることが分かった。著者らは、最も原始的な動物は、後に内胚葉となる細胞からできており、外胚葉は摂食という原始的機能が失われた細胞として分化してきたのではないかと推測している。

©2015 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

Volume 519
Number 7543
2015 年 3 月 19 日号

英国の遺伝子：英国人集団の微細スケールでの遺伝的構造

Britain's genes: The fine-scale genetic structure of the British population

遺伝学的データは、集団の歴史や移動を解明するための情報源として広く用いられている。一塩基多型(SNP)データのゲノム全体にわたる解析、つまりゲノム塩基配列中の1つの位置に関する個人間での変動をカタログ化することが始まった現在、ヒト集団間に見られる微細スケールでの遺伝的変動が、歴史上の人口統計学的事象を示す痕跡として使えるようになった。P. Donnelly らは今回、英国人2000人以上を選び出すことで得られた、地理的に多様なサンプルに由来するこのようなデータを用いて、遺伝的クラスターと地理とが極めてよく一致することを明らかにしている。今回の結果は、英国における人々の居住状況のさまざまな側面に新たな光を投じるものだ。例えば、英国南東部ではアングロ・サクソン系移住者による遺伝的寄与は半分以下であり、これは中石器時代以降、ローマ帝国時代以前の時期にヨーロッパ大陸からの集団移動があったことを示唆している。このデータはまた、非サクソン地域には一般的な「ケルト系」集団ではなく、遺伝的に分化した亜集団が存在することも明らかにしている。

構造生物学：複製開始複合体 ORC の構造

Structure of replication initiation complex ORC

真核生物は、6個のサブユニットからなる DNA 結合複合体である複製起点認識複合体（ORC）を用いて、DNA 複製を開始する。J. Berger らは、270 kDa のこの複合体の構造を 3.5 Å 分解能で解いた。ORC の輪状構造には切れ目があるために、二本鎖 DNA を取り囲むことができるらしく、MCM2–7 ヘリカーゼ複合体と結合するドメイン面が明らかになった。Orc1 サブユニットが占める位置から、このサブユニットが複合体の自己阻害状態を調節し、細胞周期や発生の合図に応じて複製を開始する仕組みと考えられるものが示された。

生物物理学：DNA の動的構造を可視化

The dynamic structure of DNA visualized

DNA については、水素結合が形成された状態の構造が使われることが普通だが、これは静止状態に当たるもので、この分子の実際の動態を表していない。実際には、DNA は核酸塩基の過渡的な変化状態を次々と反映していくので、定量化や可視化が難しい。H. Al-Hashimi らは、このようなごく短時間だけ現れる形態の特徴を NMR 法を用いて調べた。データから、このような形態は複製や翻訳の信頼性に影響を及ぼすのに十分なレベルで存在することが示された。特に、DNA や RNA の二本鎖中に存在する非典型的な dG•dT や rG•rU のような「ゆらぎ」誤対合は、互変異性で陰イオン性のまれな塩基により安定化されて、通常のワトソン・クリック型の誤対合へと一時的に変わることが見いだされた。

有機化学：メタ位選択的 C–H 結合の活性化

***Meta*-selective C–H bond activation**

今回、C–H 結合の官能基化を目的として、離れたメタ位 C–H 結合を選択的に活性化するまた別の新しい手法が報告されている。この方法は、複雑なテンプレートを共有結合で付加する必要がないという点で、最近開発された U 字形テンプレートを用いるプロトコルよりも優れている。著者らは、過渡的メディエーターとしてノルボルネンを用いて、単純で汎用的なオルト配向基によるメタ位選択的 C–H 結合の活性化を実現した。最初のオルト位 C–H 結合の活性化後、ノルボルネンによってパラジウム触媒をメタ位につなげるために、新たに開発されたピリジン系配位子が極めて重要な役割を果たしている。今回の成果は、製薬業界で応用される可能性のある新たなアレーン合成法を提示するものである。

実験進化学：進化は倍数性によって加速する

Evolution accelerated by polyploidy

倍数化とは、染色体の数が通常の染色体数または半数体数の2倍より多くなる現象で、菌類、植物、動物に共通して見られるが、それが進化に与える影響は不明である。今回、酵母の無性生殖株の半数体、二倍体、四倍体を用いて進化の卓上実験が行われ、炭素源の乏しい環境での増殖への適応は倍数性によって加速されることがあり、中でも四倍体の適応が最も速いことが明らかになった。このような急速な進化は、有益な変異が次々に獲得されていくことによって駆動される。倍数性は不安定な場合があるものの、このような状況では、異数性、協調的染色体消失、点変異の全てが、適応度の大幅な上昇につながる。

がん：抗腫瘍免疫療法のための新戦略

A novel anti-tumour immunotherapy strategy

膠芽腫（こうがしゅ）患者での小規模臨床試験で、樹状細胞ワクチンに対する免疫応答および抗腫瘍応答が、破傷風ジフテリア（Td）トキソイドを用いたワクチン接種部位の前処置によって増加したことが報告された。マウスでの実験でも同様の効果が見られていて、Td での前処置によって樹状細胞の腫瘍への遊走が増強され、その一因がサイトカイン CCL3 の作用であることが実証された。今回の臨床試験は小規模なものだが、これらの知見は抗がんワクチンの有効性改善につながる新たな道を開くと考えられる。

©2015 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

Volume 519
Number 7544
2015 年 3 月 26 日号

風の中で育つ：降着円盤風は超大質量ブラックホールとそのホスト銀河の進化を駆動する

GROWING IN THE WIND: Accretion-disk winds drive evolution of supermassive black holes and their galaxies

表紙は、中心領域から強力で大規模なアウトフローが吹き出している銀河の想像図である。F. Tombesi らは、近傍（z = 0.189）にあって、可視光により 1 型に分類され、強力な分子アウトフローが存在する超高光度赤外線銀河の IRAS F11119+3257 の X 線スペクトルに、やや相対論的な速度を有する強力な降着円盤風が検出されたことを報告している。こうした風のエネルギー特性は、活動銀河核の風が星間物質にエネルギーを移行させる効率的な方法となり得るという考え方と一致していて、そのような風が超大質量ブラックホールとそれらのホスト銀河の進化に影響を及ぼしているとする理論を裏付けている。

量子物理学：集団での量子エンタングルメント

Quantum entanglement en masse

エンタングルメントは、古典的には不可能な用途のために量子技術が利用する極めて重要なリソースである。エンタングルした粒子の大きな集団は、量子計測に役立つと期待されるが、生成するのが難しい。V. Vuletić らは、レーザーからの単一光子で原子集団と相互作用するものを検出して、約 3000 個の原子のエンタングルメントを生成する方法を実証した。原子数の多い原子集団のエンタングルメントは以前にも生成されているが、そうした集団は、ウィグナー関数によって定量化されたように非古典性の弱い兆候しか示さなかった。しかし、今回報告されているエンタングルした原子は負のウィグナー関数を示し、非古典性が非常に高いので、大きな原子集団における「シュレーディンガーの猫」状態への現実的な経路が得られる。今回の結果は、計測用途で量子的な優位性が得られるような最適化はまだされていないが、この目標への重要な一歩となる。

細胞生物学：細胞周期の長さへの隠れた影響

Hidden influences on cell-cycle duration

細胞周期の長さの変動は、メッセンジャー RNA やタンパク質の生産や分解といった基本的な分子過程のランダムなゆらぎから来ると考えられている。今回 N. Balaban らは、数千個の哺乳類細胞で細胞周期の長さを正確に測定し、そのデータに基づいて、いとこ同士に当たる細胞間には存在するが、母細胞と娘細胞の間では失われている、直感に反するような相関性について報告している。著者らは、これらのデータを再現できる完全に決定論的なモデルに基づき、抗生物質などの薬剤投与に対する応答について細胞間で見られる不均一性が、これまで考えられていたほどランダムではない過程に起因する可能性を示唆している。

物理化学：閉じ込められてできた二次元正方格子状の氷

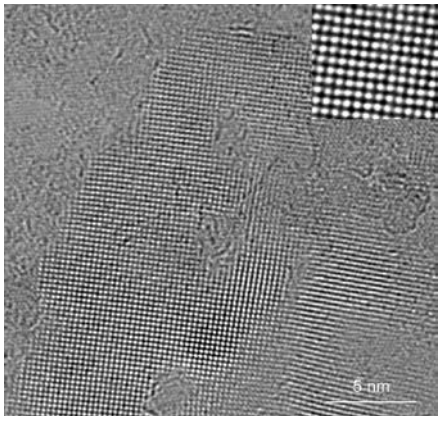
Ice squares up in confined spaces

界面に吸着した水や微小な細孔に閉じ込められた水は、材料科学や地質学から生物学、ナノテクノロジーまでの多くの分野で重要な役割を果たしている。このような「低次元」水の理論的構造は多数提示されているが、それらの構造を実験的に調べることは難しい。今回、2 枚のグラフェンシートに挟まれた水の画像が高分解能電子顕微鏡法を用いて得られ、水分子が二次元正方格子状に並んだ「スクエアアイス（square ice）」相の存在が明らかになった。この相は、水素結合の構造が他の水の相とは全く異なる。分子動力学シミュレーションから、水を閉じ込めているグラフェンシートによる圧力がスクエアアイス相の安定化を助けていることが明らかになり、この新たに確認された水の結晶形は疎水性ナノチャネル内に、厳密な原子的性質とは無関係に存在することが示唆された。

細胞生物学：心疾患の新たな治療法

A new treatment for heart disease

バイアグラなどによってホスホジエステラーゼ 5A（PDE5A）を阻害すると、一酸化窒素により産生された cGMP の分解が防がれて病的ストレスから心臓を保護できることが動物実験で示されている。しかし、一酸化窒素シグナル伝達は心血管疾患ではしばしば抑制されており、臨床試験における PDE5A 阻害が期待外れの結果に終わっているのはこれによって説明できるかもしれない。今回 D. Kass らは、ナトリウム利尿ペプチドに共役し、一酸化窒素には依存しない cGMP シグナル伝達を特異的に調節する PDE9A が、また別の標的となり得ることを明らかにした。PDE9A はヒトの心不全を起こした心臓で発現が上昇しており、マウスで PDE9A を阻害すると、すでに成立したストレス誘発性心疾患を改善できる。PDE9A 阻害薬はヒトでは忍容性が高く、神経認知疾患の臨床試験が行われている。今回の新たな結果から、これらの阻害薬は心疾患にも適用できる可能性がある。



UNIVERSITY OF ULM, GERMANY

透過型電子顕微鏡（TEM）が捉えた「スクエアアイス」。暗点は酸素原子に対応。

©2015 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

nature genetics
Volume 47 Number 4

HIGHLIGHT

鉤虫ゲノムから鉤虫感染症の治療と予防のヒントを得る

寄生性のセイロン鉤虫（*Ancylostoma ceylanicum*）のゲノム配列が解読され、セイロン鉤虫とその近縁鉤虫に対するワクチン開発の可能性が示された。

ヒトに感染する鉤虫は貧血症と白血球減少症の原因となる。妊婦が感染すると命に関わることがあり、幼児が感染すると認知障害を起こすことがある。鉤虫感染症の治療法はあるが、正確な診断が困難なこともあり、ワクチンは存在しない。

今回、E. Schwarz たちは、セイロン鉤虫のゲノム配列を解読し、生物学的性質の解明と近縁種間の比較を行った。セイロン鉤虫のゲノムが選ばれたのは、この鉤虫がヒトだけではなく、他の動物にも感染するため、鉤虫感染のモデルになるからだ。Schwarz たちは、鉤虫の間で保存され、哺乳類には見られない遺伝子を探索し、ワクチン開発の標的候補を同定した。特に有望なものは、ハムスターの感染実験で発現レベルが上昇した 13 個の遺伝子である。これらの遺伝子が産生するタンパク質は、鉤虫の宿主への感染、または宿主体内での生存に必要なタンパク質群に属する。

NEWS & VIEWS

植物と共生真菌の相互作用がすっかり明らかになった

宿主植物の根に生息する菌根菌は、全森林生態系の重要な構成要素である。大規模な真菌ゲノミクス研究から、菌根菌の進化に関する新たな示唆が得られた。今後、真菌と植物との共生関係を分子的および遺伝学的に詳細に明らかにする多様性の研究が大きく進むだろう。

L. Venturini & M. Delledonne

ゲノムで明らかになる擬態の進化

多様な形態を示す擬態が単純なメンデル因子により決まるのではないかということは、100 年以上前から知られていた。具体的な座位についての解明は進んでいなかったが、最近、擬態遺伝学が大きく前進した。そして今回、アゲハチョウ（*Papilio*）2 種のゲノム配列から、擬態の基礎となる 1 座位が正確に同定されるという非常に重要な成果が得られた。

J. Mallet

腫瘍関連間質による転写の模倣

近年、大腸がん（CRC）の転写特性に基づく分子レベルの分類により、間葉系の特徴を示す予後不良の CRC サブタイプが明らかになっている。CRC のトランスクリプトームデータを調べる今回の研究では、上皮間葉転換（EMT）の遺伝子シグネチャーに類似するのは腫瘍関連間質であり、腫瘍細胞にはそうした特徴は見つからないことが分かった。

H. Kim & R. G. W. Verhaak

nature medicine
Volume 21 Number 4

HIGHLIGHT

咳止め薬で 2 型糖尿病の症状を改善する

一般用医薬品の咳止め薬デキストロメトルファンとその代謝物は、マウスとヒトで糖尿病合併症を改善するらしい。この知見は、2 型糖尿病の補助療法に結び付く可能性がある。

2 型糖尿病の特徴は、インスリンの分泌不足と血中グルコース濃度の上昇である。広く処方されている抗糖尿病薬は病気の進行は抑えられないし、血糖値の極端な低下を引き起こしかねない。こうした低下は命に関わることもある。デキストロメトルファンは市販されている咳止め薬の多くに含まれる活性成分で、副作用はほとんど見られず、*N*- メチル-D-アスパラギン酸（NMDA）受容体の阻害によって作用する。インスリンを産生する膵臓β細胞の小集団では NMDA 受容体が発現されているが、その生理的役割はよく分かっていなかった。

E. Lammert たちは、マウスやヒトの正常な膵臓の組織標品で、NMDA 受容体の重要な一部分を遺伝的に欠失させるか、デキストロメトルファンのような薬剤でその機能を薬理学的に阻害してやると、グルコースによって誘導されるインスリン分泌が増強されることを見いだした。2 型糖尿病のマウスモデルにデキストロメトルファンを投与した場合も同様な結果が見られ、血糖値のコントロールも改善した。著者たちは、2 型糖尿病の男性患者 20 人を対象にした小規模な早期第 2 相臨床試験を行い、デキストロメトルファンが血清中のインスリン濃度を上昇させ、血糖値を下げることを明らかにしている。

NEWS & VIEWS

血液型が A 型か、O 型かでマラリア感染赤血球の粘着性を変える因子

マラリアはヒトの ABO 式血液型の世界的分布を形作るのに大きく関わったと考えられているが、この過程の基盤となる分子レベルの事象の解明は、最近やっと始まったばかりである。新たに行われた研究で、マラリア原虫が ABO 式血液型のそれぞれの特徴を示す糖と相互作用して、重症マラリアにつながるロゼット形成を引き起こす仕組みについての手掛かりが得られた。

L. Mancio-Silva & M. M. Mota

ベータ細胞グルタミン酸受容体のアンタゴニストが糖尿病の新規の経口治療薬になる？

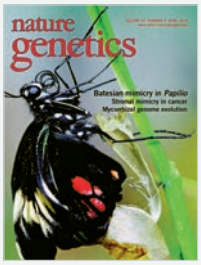
2 型糖尿病は、インスリン抵抗性が生じた個体で増加しているインスリン要求量を膵臓β細胞が満たせなくなった場合に起こる。β細胞表面のグルタミン酸受容体を標的とする新しい治療法ではインスリン分泌が改善され、β細胞の量も維持される。

C. B. Wollheim & P. Maechler

©2015 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

掲載論文一覧

ANALYSIS



- **大腸がん**：大腸がんのトランスクリプトームから判明した間質の寄与

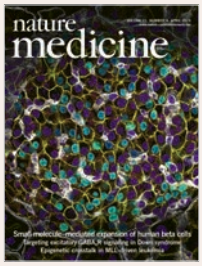
ARTICLES

- **大腸がん**：間質の遺伝子発現プロファイルから判明した、予後不良な大腸がんサブタイプ
- **白血病**：*MLL* 再構成型の乳児急性リンパ性白血病における体細胞変異の実体
- **転写**：転写伸長因子複合体とコヒーシンを機能的に関連させる *AFF4* の生殖細胞系列での機能獲得変異が発達障害の見られる症候群を引き起こす
- **転写産物アイソフォーム**：ヒト全血の転写産物アイソフォーム産生を制御する一般的な遺伝的バリアントの同定
- **発現調節**：遺伝的に遠く離れたマウス間の交配における対立遺伝子特異的発現解析により、広範な対立遺伝子の不均衡が同定された
- **宿主指向性**：自然に生じた一塩基変異が病原菌の宿主指向性を変化させる

LETTERS

- **がんの細胞系譜**：多巣性前立腺がんの遺伝的類縁関係を解析し、腫瘍性および形態学的に正常な前立腺組織に複数の異なるクローン増殖を同定した
- **乳がん**：120,000 人以上を対象にした全ゲノム関連研究で 15 個の新規の乳がん感受性座位を同定
- **糖尿病**：1 型糖尿病感受性座位の詳細なマッピングおよびその原因変異体がリンパ系遺伝子エンハンサーに局在する証拠
- **落屑症候群**：*CACNA1A* に位置する一般的なバリアントが落屑症候群の感受性に関連している
- **てんかん性脳症**：*KCNA2* の *de novo* 型機能喪失および機能獲得変異はてんかん性脳症を引き起こす
- **組換え頻度**：組換えはヒト集団における有害変異かつ疾患関連変異の蓄積に影響する
- **擬態**：*Papilio* 属のアゲハチョウにおけるメス限定のベイツ型擬態の遺伝的メカニズム
- **菌根**：菌根の共生種における分解機構の収斂的な喪失と共生遺伝子の急速なターンオーバー
- **鉤虫**：人獣共通感染鉤虫であるセイロン鉤虫（*Ancylostoma ceylanicum*）のゲノムとトランスクリプトームの解析から感染特異的な遺伝子ファミリーが明らかになる

COVER



小分子のハルミンがヒトβ細胞の分裂促進因子であることを、P Wang たちがハイスループットスクリーニングを使って明らかにした。ハルミンは DYRK1A（dual-specificity tyrosine-regulated kinase-1a）を介して作用してベータ細胞の増殖を促し、複数の *in vivo* 前臨床モデルで血糖コントロールを改善した。表紙は、成体マウスのランゲルハンス島中の免疫染色したβ細胞。

ARTICLES

- **ダウン症候群**：ダウン症候群モデルマウスでは興奮性 $GABA_AR$ シグナル伝達の機能逆転は、シナプス可塑性と記憶を回復する
- **ウイルス感染**：プロスタグランジン E2 と programmed cell death 1 を介するシグナル伝達は協同的に働いて、慢性ウイルス感染の際の CTL の機能と生存を障害する
- **がん**：*MLL* 遺伝子再構成を伴う白血病で、DOT1L は SIRT1 を介したエピジェネティックなサイレンシングを抑制して白血病遺伝子の発現を維持する
- **がん**：去勢抵抗性前立腺がんでの MLL 複合体の標的化
- **心疾患**：虚血心での心筋の治癒には Reg3 β に依存したマクロファージ集積が必要である
- **糖尿病**：膵 NMDA 受容体の糖尿病治療薬標的としての特性の解析
- **ニコチンとインスリン抵抗性**：脂肪細胞での AMPK α 2 活性化は、*in vivo* でニコチンによって誘導されるインスリン抵抗性に必須である

LETTERS

- **創薬**：ハイスループット化合物スクリーニングによって明らかになった、ハルミン介在性 DYRK1A 阻害によるヒト膵臓ベータ細胞の複製増大
- **代謝**：クローン化したヒト成体褐色脂肪細胞の遺伝学的および機能的特性解析
- **てんかん**：脳での *MTOR* 体細胞変異は限局性皮質異形成 II 型を引き起こし、難治性てんかんにつながる
- **免疫**：細菌のサイクリックジヌクレオチドは細胞質の監視経路を活性化し、結核に対する自然抵抗性を誘導する

TECHNICAL REPORTS

- **検査法**：質量分光法を使って、組織生検検体を恒久的に保存できる定量デジタルプロテオームマップへ迅速に変換する

©2015 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

First Issue Now Online

nature plants

From Bench to Biosphere

Nature Plants は、2015 年 1 月創刊いたしました。
Nature Plants は、遺伝学、細胞分子生物学、生態学、進化、農学、バイオテクノロジー、経済学といった植物研究すべての側面を取り上げます。

創刊号フルテキストを無料公開中です。
最先端の植物研究をお楽しみください！

http://nature.asia/nplants-ad

FOLLOW US

nature publishing group npg

EDITOR'S NOTE

先日、茨城県の海岸でカズハゴンドウの集団座礁がありました。地震との関連が騒がれ、報道で目にした人も多いと思います。鯨類の集団座礁は、近年その報告例が増えてきていることから、人間活動との関係がよく取り上げられますが、その記録は、古くは古代ギリシャの哲学者アリストテレスのものまでさかのぼり、また数年前には、900 万～ 600 万年前のものと見られる集団座礁した鯨類の化石も発見されています。ソナーや騒音の影響が原因という研究結果があるので、人為的影響も一因だとは思いますが、これだけの歴史を考えると、「集団座礁」という結果だけでひとくくりにしてしまうにはあまりに大きすぎる、複雑な問題なのかもしれません。（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 npg

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

©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

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、菖蒲さやか、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。

©2015 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

BRITISH AIRWAYS
自分だけの時間

oneworld

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。

ネイチャー・ダイジェスト
5月号

平成27年4月25日発行 第12巻 第5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

定価 本体648円＋税 Printed in Japan

雑誌 07271-05

4910072710553
00648