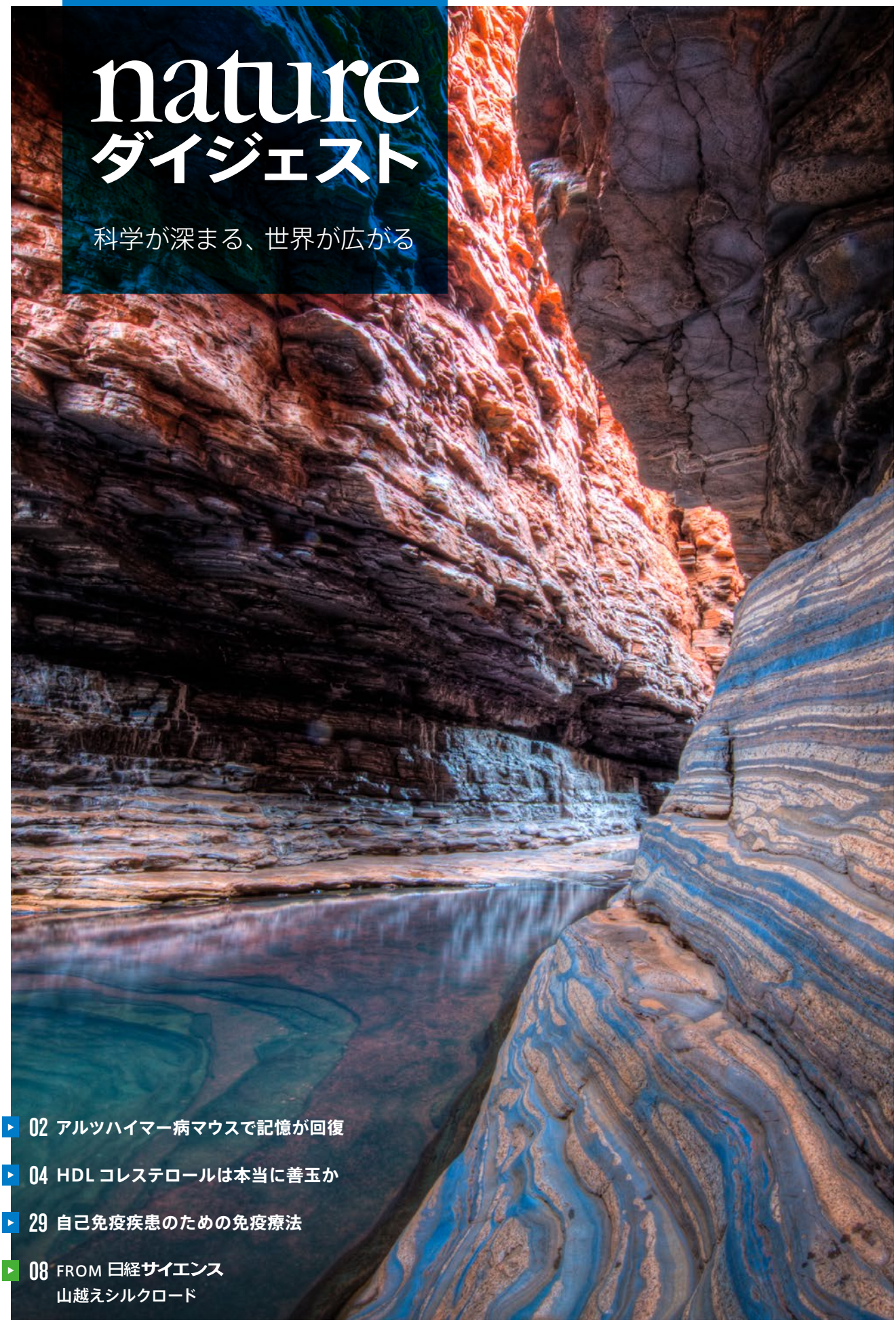
nature ダイジェスト

科学が深まる、世界が広がる

05
2016

カンブリア爆発の謎に新展開



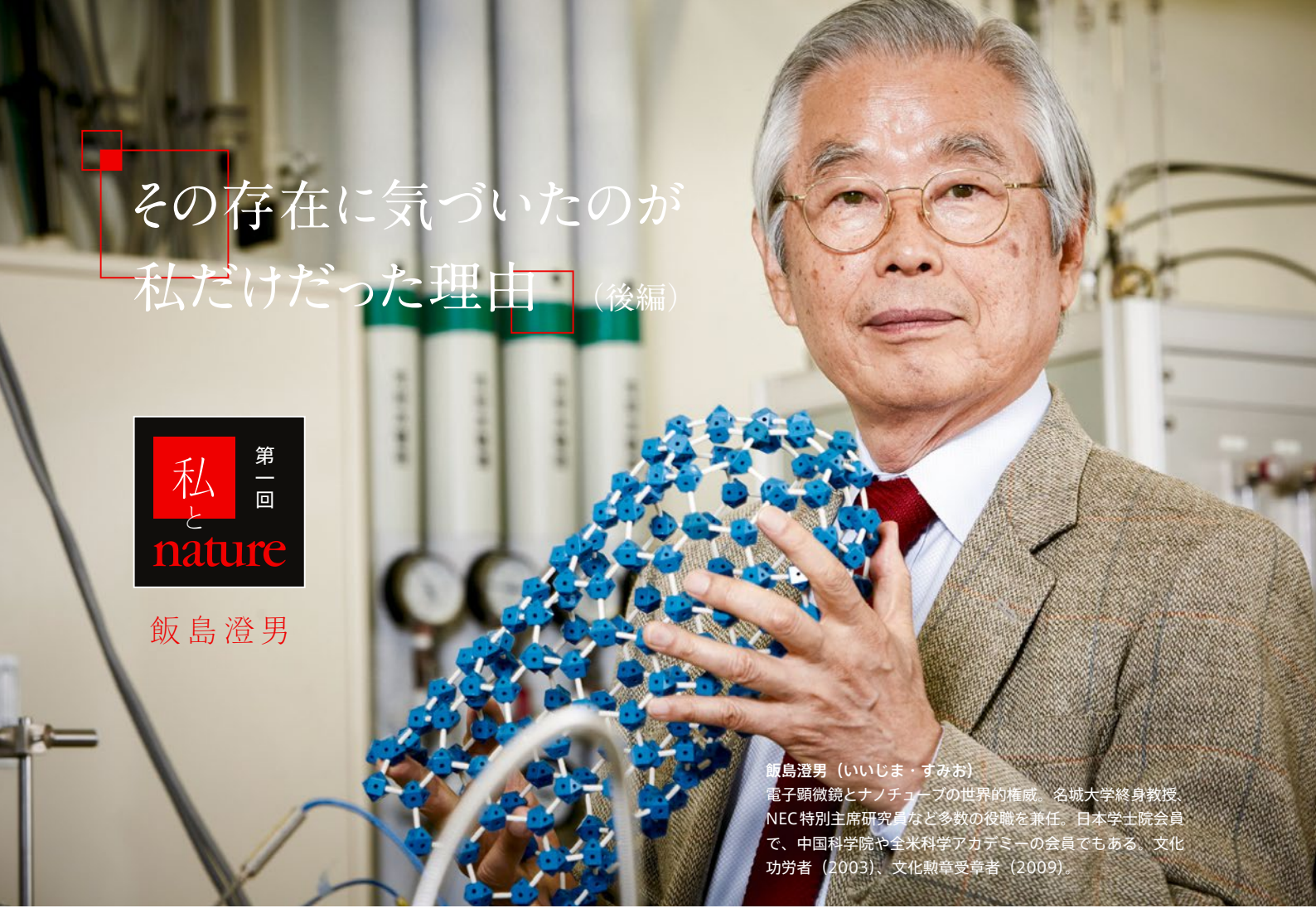
02 アルツハイマー病マウスで記憶が回復

04 HDL コレステロールは本当に善玉か

29 自己免疫疾患のための免疫療法

08 FROM 日経サイエンス
山越えシルクロード

www.nature.com/naturedigest



その存在に気づいたのが私だけだった理由（後編）

第一回 私とnature

飯島澄男

飯島澄男（いいじま・すみお）
電子顕微鏡とナノチューブの世界的権威。名城大学終身教授。NEC特別主席研究員など多数の役職を兼任。日本学士院会員で、中国科学院や全米科学アカデミーの会員でもある。文化功労者（2003）、文化勲章受章者（2009）。

EUROPEAN PATENT OFFICE

電子材料や構造材料として優れた性質を持つカーボンナノチューブ（CNT）。発見者の飯島澄男・名城大学終身教授は、フラーレンC_{60}が発見される5年前に球状グラファイトを電子顕微鏡で観察し、論文に記していた。その縁で、クロトー博士から「この分野をもっと調べてみろ」とけしかけられたのだった。さまざまな人との出会いや経験が大発見へとつながっていく。

ウェブサイトにて記事全文をご覧いただけます。
nature.asia/nature-interview

ナノチューブに取り組む直接のきっかけは何でしたか。

確かに、謎はいくつも残っていたので、「じゃあ、やってみるか」となったわけです。私の興味の1つは、「丸い形の分子がガスの中からどういうふうにできるのか」ということです。そこで、もう一度、昔のタマネギ状の球状グラファイトを調べ直してみました。

ERATOでは、私はフラーレンと同じ製造法を使って研究していたわけで、いわば、この道の先達でした。ただ、フラーレンが作れるカーボン（陽極）・カーボン（陰極）の組み合わせだけは試していなかった。ともあれ、皆さんはフラーレンをたくさん作るのが目的でした。しかし私の関心は別にあった。だから、フラーレンのある煤（すす）でなく、燃えさしの電極なんかを見ていました。そして陰極をはがしてみたら、なんとそこに、炭素原子でできたナノチューブがあったのです。それに気が付いたのが私だけだった理由は、皆とは別のことに関心を持っていたことや、電子顕微鏡の専門家であったこと、それに、いろいろな炭素材料を研究していたことなどが挙げられるでしょう。

人間は何か1つのことに興味を持てば、そこにのめり込むでしょう。そうなってほしい。研究者でもエンジニアでもいいです。

NEC基礎研究所に移られていた時のことですね。

*Nature*の1991年11月7日号の論文になりました。この論文によって、C_{60}の脇役から、ナノチューブの発見者として主役に躍り出たわけです。この論文は約2万7000回（取材時点）も引用され、歴代被引用論文ベスト100の第36位に入っています（http://nature.asia/top100papers）。

被引用論文リストで上位に来るのは、ほとんど全てが方法論（メソドロジー）の論文です。タンパク質の合成法とか、理論的な計算ソフトウェアやアルゴリズムの開発とか、研究者が日常的に使うものについて書かれた論文の引用が、圧倒的に多い。しかしカーボンナノチューブについては、単純に発見されたことが理由で引用されており、珍しい例だそうです。

発見としての重要度が高い、ということですね。

いまなお毎年約2000件も引用され続けているのは、いろいろな応用に使われつつあるためで、これから電子デバイスも登場してくるでしょう。こういうところにも、日本の科学力が反映していると思います。

被引用論文トップ100に、先生を含めて日本人研究者のものが4つ入っています。世界の科学に貢献しているのは嬉しいですね。

最初は多層のチューブだったのですが、私が単層のチューブを発表したのも93年の*Nature*です。まったく違う方法で作りましたが、これも、もとは超微粒子プロジェクトでやっていたことだったのです。

ERATOでは、磁気テープへの応用を意識して、鉄の超微粒子を作っていました。しかし、鉄の微粒子は空気中に出すと、酸化してすぐに燃えてしまう。そこで酸化しないように、炭素でコーティングしようと考えました。鉄の微粒子をメタン中で少し温度を上げると、炭素が堆積してうまくコーティングできました。

後年、単層のチューブを作ろうとした時に、偶然にこのときの写真を見直してみたのです。するとなんと、ヒゲのようなものが写っている！ これがまさしく単層のナノチューブだったのです。1987年時点では、単層ナノチューブの製造法とは気づかずに、鉄の超微粒子を作っていたのでした。

本末転倒というか、鉄の方が触媒として働く、ということですか。

そうです。単層ナノチューブの場合、鉄、ニッケル、コバルトの触媒微粒子がないとできないのですが、それを偶然やっていたわけですね。だからこの時の論文では、あえて6年前の写真を引用したのです。

好奇心が科学を前に進める

先生にとって科学とは何ですか。

やっぱり好奇心だと思います。「知りたい」という飽くなき動機ですね。私は学生時代、山に登っていました。岩山ですが、それは自分がどのくらいできるかという自分自身への挑戦です。40kgとか50kgとかの荷物を背負って苦しいのに山に登る。なぜ登るかといえば、登った時の達成感だけでなく、ここを登った向こうに何があるのか知りたいからで、希望や好奇心がつき動かすのですよ。

次の世代に何を伝えたいですか。

人間は何か1つのことに興味を持てば、そこにのめり込むでしょう。そうなってほしい。研究者でもエンジニアでもいいです。若い人には、これからいろいろなチャンスがある。だから、急ぐことはない。大学であれば4年間で進路を決めればいいわけです。今は、高校3年が終わった時点でだいたいの進路を決めてしまうけど、早過ぎると私は思います。もう少し時間を置いて考えて、本当に自分の好きなところを見つけたほうがいいです。1年でもいいから、例えば世界を見に行けばいい。私のような変わった人間が、もう少し受け入れられるようになるといいですね。

おもしろいお話をありがとうございました。

聞き手は松尾義之（科学ジャーナリスト）

18

AUSCAPE/UIG/GETTY

nature ダイジェスト

#05

MAY 2016

www.nature.com/naturedigest

2016 年 5 月 1 日発行

©2016 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。

COVER IMAGE: TYSON_CABLE/ISTOCK/GETTY

NEWS FEATURE

カンブリア爆発の「火種」

5 億 4000 万年前に起きた爆発的進化によって、カンブリア紀の海は驚くほど多様な動物でいっぱいになった。この事象は進化論では説明がつかず論争が続いていたが、酸素に関する新たな発見により、大変化のきっかけがついに見えてきた。

NEWS IN FOCUS

02 アルツハイマー病マウスで記憶が回復

アルツハイマー病の患者でも記憶を形成できることを示唆する研究結果が得られた。

06 ティラノサウルス類進化の謎を解く新種か？

新種の小型ティラノサウルス類の化石が発見された。その年代と特徴から、ティラノサウルス類は巨大化の前に感覚系を進化させていたと考えられる。

09 米国立がん研究所がモデル細胞株を刷新

抗がん剤スクリーニングに長年広く用いられてきたモデルが、マウス体内で増殖させたヒト腫瘍細胞に切り替わる。

10 「3 人の親」を持つ胚の作製を米国専門委員会が支持

ミトコンドリア置換法の臨床試験を支持する報告書が提出されたが、現状の連邦法の下では実施が認められない。

13 半合成マラリア治療薬が市場で大苦戦

市場は現在、供給過剰状態だが、需要の急増はいつ起こるか分からず、合成生物学的手法によるアルテミシニンを絶やすわけにはいかない。

15 論文の追試結果を発表する学術誌が始動

医学生物学論文の再現性について報告するオンライン学術誌が創刊され、アムジェン社が最初の論文を投稿した。

16 生物学研究者よ、プレプリントの投稿を

学術論文誌に掲載前の原稿を研究者自身がオンライン公開する動きが、生物医学分野でも広がりつつある。

23 RESEARCH HIGHLIGHT | 珍渦虫類の位置付け

脳も肛門も生殖巣もなければ、排泄器官も腸管もない。分類不能だった謎の動物の正体が、遺伝学の手法で明らかに。

NEWS & VIEWS

27 遺伝学と生理学がついに結び付いた

統合失調症発症のリスクと強い関連性がある遺伝的変異の１つが特定された。シナプスの刈り込みに関与すると考えられている補体因子 *C4* 遺伝子だ。

29 自己免疫疾患のための免疫療法

MHC クラス II 分子と自己抗原ペプチドの複合体で覆ったナノ粒子を投与すると、自己免疫応答が抑制された。

NEWS SCAN

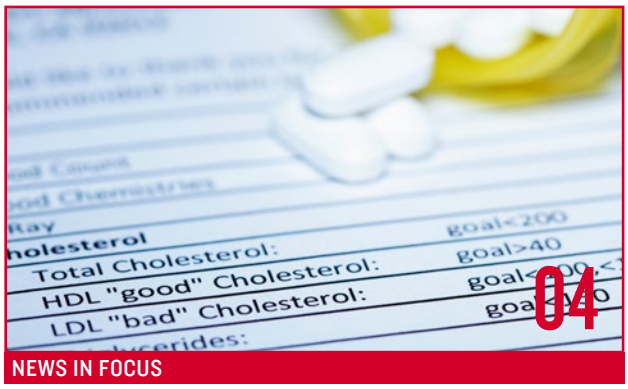
08 山越えシルクロード

EDITORIAL

32 食餌などの環境要因が動物研究に及ぼす影響

HIGHLIGHTS

33 2016 年 3/3 ～ 3/31 号



GIPHOTOSTOCK/CULTURA/GETTY

NEWS IN FOCUS

HDL コレステロールは本当に善玉か

「HDL コレステロール値を上昇させれば心疾患リスクを低減できる」という考えに反する研究結果が報告された。

NEUSTOCKIMAGES/ISTOCK/GETTY

NEWS IN FOCUS

指示されると責任を感じない

命令された人が抵抗なく他者に危害を加えることを示して物議を醸した「ミルグラム実験」。現代版でも、それを裏付ける結果が。

RIBEIRODOSSANTOS/ISTOCK/GETTY

JAPANESE AUTHOR

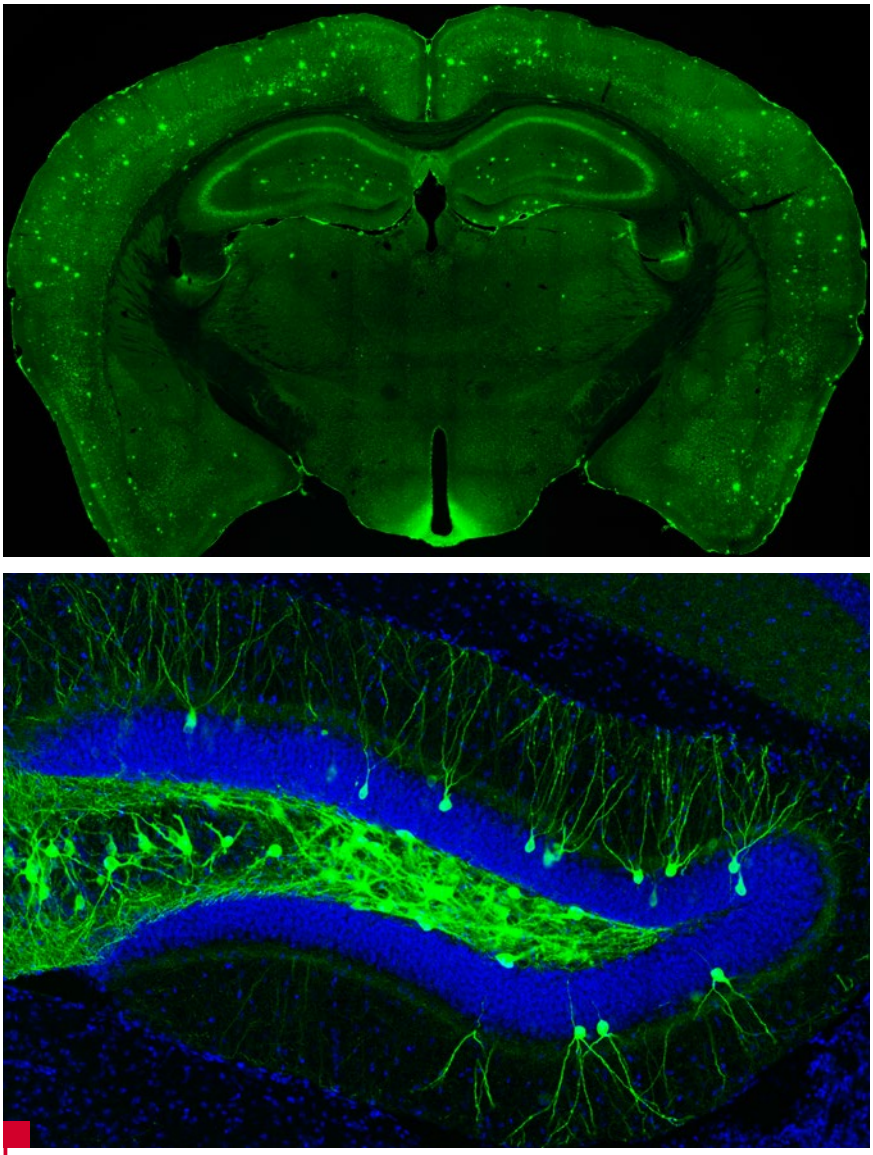
カメムシの腸内共生細菌は進化の途上

昆虫とその共生細菌は互いに不可欠な存在だが、その経緯は未解明だ。このたび、自然界で進行中の共生進化の過程が捉えられた！

アルツハイマー病マウスで記憶が回復

アルツハイマー病の患者でも記憶を形成できることを示唆する研究結果が発表され、新たな治療への期待が膨らんできた。

DHEERAJ ROY



上：マウス脳の横断面。グリーンの部分は、アルツハイマー病の進行に伴って蓄積するアミロイドタンパク質の凝集体。
下：一部のニューロン（上の写真のグリーンの部分）が光感受性タンパク質を作るように改変されたマウスを使い、記憶喪失の研究が行われている。

アルツハイマー病を患う人は、人の顔や、自分が普段よく使っている物を置いた場所を忘れてしまうことがある。その理由は、脳がそうした記憶の格納場所を見つけられなくなることにある可能性が、マウスを使った実験で示唆された。この研究成果は*Nature* 2016年3月24日号[1]に掲載された。

この実験結果は、アルツハイマー病は脳に新しい記憶が形成されるのを妨げるという考え方に反論を唱えるものだ。さらに、アルツハイマー病の初期の段階では、脳刺激によって一時的に患者の記憶力が改善する可能性があることも示唆している。

この研究は、理化学研究所（以下、理研；埼玉県和光市）脳科学総合研究センター長であり、理研がマサチューセッツ工科大学（米国ケンブリッジ）に設置した理研－MIT神経回路研究センターを率いる利根川進（とねがわすすむ）のグループで行われた。2015年、彼らはあるタイプの記憶喪失では、記憶は保存されているが想起できなくなっているという研究結果を発表している[2]。

ヒトにおける唯一の記憶の検査方法は、患者に情報を思い出してもらうことであるため、保存された記憶と想起された記憶を区別することは難しい。しかしマウスの場合、記憶を操作することが可能だ。そこで利根川らは、アルツハイマー病に関連付けられている遺伝子に変異を持つ2系統のマウス（アルツハイマー病マウス）を使って、アルツハイマー病でも記憶は保存されているが想起できなくなっているという仮説を検証した。

アルツハイマー病の患者の場合、病気が進むとアミロイドタンパク質の凝集体であるアミロイド斑が脳内に明白に広がるが、それが起こる数カ月～1、

©2016 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

2年前の早期において、すでに出来事記憶に支障が見られることが分かっている。実験で使用したマウスの場合でも、このような早期の状態を経てからアミロイド斑が広がる。利根川らは、病気が比較的早期のマウスを箱の中に入れ、そこで電気ショックを与えることにより、このような記憶喪失が起こっている状態を再現した。正常なマウスは箱を恐れることを学習したが、アルツハイマー病マウスは、電気ショックを受けたことを覚えていなかったため、箱を恐れることはなかった。

箱の中で考える

利根川らはウイルスを使った遺伝子操作により、このアルツハイマー病マウスの海馬（短期記憶を符号化する脳領域）のニューロン群で、光感受性タンパク質が作られるようにしておいた。そのマウスを箱に戻し、電気ショックの記憶が保存されているニューロン群に人工的に光を当てて発火させた。この刺激によって、マウスはショックを受けたときの記憶を取り戻し、怯えてすくんだ。マウスのこの動作は、ショックの記憶が作られ、脳内に保存されていたことを示唆している。しかし翌日、自然な方法で記憶を呼び戻すことはできなかった。つまり、これらのマウスでは記憶は作られるが、想起の段階がブロックされていたのである。

次に研究チームは、記憶が長期にわたり繰り返しアクセスされるときに自然に起こるプロセスをまねて、パルス光を複数回照射した。これによって、嗅内皮質と呼ばれる領域と海馬の間のつながりが強化された。この2領域間のつながりは長期記憶の保存を担っている。こうして記憶が強固になったマウスは、光を当てなくても箱に対する恐怖を思い出すことができた。

それらのマウスの脳を解剖すると、光パルスの刺激によって海馬と嗅内皮質のニューロンに、この2領域のつながりを強化させるスパインと呼ばれる棘状の構造が増加していることが分かった。スパインは、アルツハイマー病の進行に伴い失われていくことが分かっているため、この手法で患者の記憶を回復させることが可能かもしれない。しかし利根川らは、この手法が有効なのは、アルツハイマー病が始まってからマウスでは数カ月、ヒトでは2、3年程度だろうと考えている。アルツハイマー病が進行して、いくら神経のつながりを増やしても追いつかなくなると回復は望めない。

アルツハイマー病における記憶障害の仕組みについてのこのマウスモデルで得られた仮説は、患者に見られる症状と一致する。理由は分からないが、海馬は特にアルツハイマー病によって損傷を受けやすい。自分の車をどこに駐車したか、といった新しい記憶がまず損なわれるのはそのためだ。病気が悪化するにつれ、脳の他の部分も破壊されていき、患者は家族の名前など昔から知っていた情報も忘れるようになる。

記憶を刺激

「この研究で見事に実証されました」と話すのは、カリフォルニア大学ロサンゼルス校（米国）の神経外科医Itzhak Fried。しかし彼は、マウスを使ったこの研究結果と同じことがヒトの脳でも言えるかどうかは分からないと注意を促す。マウスでは、ヒトと全く同じ過程でアミロイド斑が沈着するわけではないからだ。それに、ヒトの脳を光で刺激する方法はまだ開発されていないため、アルツハイマー病では記憶想起に支障があるというこの仮説をヒトにも適用できるかどうかを調べることはできない。

コロンビア大学（米国ニューヨーク州）の神経生物学者Christine Dennyは、光遺伝学的手法が使えない部位でも、電気刺激なら成功するかもしれないという。数名のアルツハイマー患者を対象とした初期の臨床試験で、海馬の深部脳刺激によりニューロンの新生が起こり、記憶が改善することが示唆されている。だが、それがどのような機序によるのかは分かっていない[3]。

しかし利根川らの研究結果によって、より標的を絞った刺激ができるようになるかもしれない。特に、記憶が（長期に保存されるために）海馬からどのように移されるのかが分かれば、成功する可能性は高まる。Friedの研究チームをはじめとするいくつかのチームがすでに、記憶能力の回復を期待して、脳に損傷のあるてんかん患者の嗅内皮質に微調整された微小な電気刺激装置を移植している。

Friedは間もなくごく少数のアルツハイマー病患者を対象に、微小な局所刺激を試験するときが来るかもしれないと言う。彼は、特に霊長類を使った、より多くの動物実験を行うことが重要だと考えているが、同時にこう語る。「私たちは実際にひどく苦しんでいる患者たちの症状を緩和したいと切に願っているのです」。■

（翻訳：古川奈々子）

Memories retrieved in mutant 'Alzheimer's' mice
doi: 10.1038/nature.2016.19574
2016.3.16 (Published online)
Sara Reardon

1. Roy, D. S. *et al. Nature* **531**, 508–512 (2016).
2. Ryan, T. J., Roy, D. S., Pignatelli, M., Arons, A. & Tonegawa, S. *Science* **348**, 1007–1013 (2015).
3. Sankar, T. *et al. Brain Stim.* **8**, 645–654 (2015).

©2016 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

HDLコレステロールは本当に善玉か

「HDLコレステロール値を上昇させれば心疾患のリスクを低減できる」という考えに反する遺伝学的研究結果が報告された。

コレステロールは数十年にわたって、明確に2つに分けられてきた。心臓に対して悪い作用をもたらす「悪玉」の低密度リポタンパク質（LDL）コレステロールと、良い作用をもたらす「善玉」の高密度リポタンパク質（HDL）コレステロールだ。しかし今回、真実はそんなに単純なものではないとする証拠が新たに1つ付け加えられた。HDLコレステロール値が高くても心疾患のリスクが低減するわけでないことが、ペンシルベニア大学ペレルマン医学系大学院（米国フィラデルフィア）のDaniel Raderを中心とする研究コンソーシアムによって2016年3月10日に*Science*に報告されたのだ[1]。

この遺伝学的研究では、血中のHDLコレステロール値が高い852人とHDLコレステロール値が低い1156人（対照群）のゲノムが比較された。その結果、スカベンジャー受容体BI（SR-BI；scavenger receptor class B type I）と呼ばれるタンパク質にこれまで知られていなかった機能喪失変異が見つかった。SR-BIは、HDLの受容体として機能して、HDLコレステロールに結合し、コレステロールが肝細胞に取り込まれるのを促す（この取り込みが動脈硬化を防御していると考えられている）。この変異型SR-BIを持つ人たちは、コレステロールを肝臓にうまく取り込めないため血中HDLコレステロール値は高い。にもかかわらず、通説に反して冠状動脈性心疾患のリスクが上昇していた。

今回の論文の共著者であるマサチューセッツ総合病院（米国ボストン）の予防心臓専門医Sekar Kathiresanは「1992年に医学部に入学した時、HDLコレステロール値を上昇させるものは全て、健康に良いに違いないと教えられました。しかし今では、この考えをはっきりと否定しなければなりません」と話す。

原因と効果

LDLコレステロールは、血管壁に蓄積し、最終的には血流を妨げ、心臓発作や脳卒中を引き起こすと考えられている。この考えは、多くの遺伝学的研究や分子的研究、さらにはLDLコレステロールを低下させる複数の薬剤が大きな成功を収めていることでも裏付けられている。

これに対して、HDLの役割はそれほどはっきりとしていない。HDLコレステロール値の高さは、心疾患のリスクと負に相関していることは分かっているが、HDLコレステロールに心疾患を防ぐ効果があることを示す結果はヒトでは得られていない。

HDLコレステロール値を上昇させる可能性を持つ薬剤の探索には、さまざまな製薬会社が数百万ドルもの開発費を注ぎ込んでいるが、心臓を保護する効果を持つ薬剤は今のところ見つかっていない。メルク社（米国ニュージャージー州ケニルワース）が開発し、現在後期臨床試験中のアナセトラピブは有望な化合物の1つだが、HDLコレステロール値の上昇だけでなくLDLコレステロール値の低下も引き起こす。そのため、「アナセトラピブが心疾患のリスクを低下させる効果が、HDLコレステロールと本当に関係しているかどうかを推論するのは困難です」と、マサチューセッツ工科大学（米国ケンブリッジ）の分子細胞生物学者Monty Kriegerは注意を促す。

Kriegerたちは以前、SR-BIを欠損するマウスでは血中HDLコレステロール

©2016 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

GIPHOTOSTOCK/CULTURA/GETTY

多くの心疾患治療薬は、「悪玉」のLDLコレステロール値を低下させることを目的としている。

値が高いことを示している[2]。しかし、HDLコレステロールは「善玉」とされるにもかかわらず、SR-BI欠損マウスには、動脈に高率でプラークを発生させるアテローム性動脈硬化が見られた。

「これと同じ状態がヒトでも起こり得るかどうかを明らかにすることは重要でした」と、Kriegerは言う。マウスとヒトの生理には重要な違いがあるからだ。例えば、マウスではヒトよりもLDLが少ない傾向がある。

Raderらは今回、SR-BIの機能喪失変異を少なくとも1コピー持つ19人を見つけ出した。また、その変異を2コピー持つ女性も初めて1人見つかった。19人のうちの16人では、HDLコレステロール値も高かった。

より明確な研究

「今回の研究は突破口になります」と、ワシントン大学（米国シアトル）の内分泌学者Jay Heineckeは言う。ヒトの遺伝学的解析ではこれまで、トリアシルグリセロール（中性脂肪の1つでトリグリセリドとも呼ばれる）の濃度を変化させる遺伝子などを対象としてきた。こうした脂質分子は、動脈硬化に直接的に関与することに加え、HDLコレステロールの量に間接的な影響を及ぼしているため、HDLコレステロールへの影響は間接的であり、明確な結論が得られなかった。「今回の研究成果は、より直接的なものです。HDLコレステロールについて一から考え直すべきでしょう」と、Heineckeは言う。

Kriegerも、この研究成果は重要だと認めている。だが、SR-BIが未解明の機能を有する可能性や、HDLコレステロールが心疾患に対して防御作用を有することを示唆する研究結果が動物を用いた多くの研究で得られていることに留意すべきだと指摘する。

また、Raderらの研究成果からは、血中HDLコレステロール値が高いと、なぜ心疾患のリスクが低下するのか、という重要な疑問も浮かび上がる。動脈硬化に対する防御に重要なのはHDLコレステロールの他の機能であり、血中HDLコレステロール値ではこれが十分に反映されていないという人もいる。Kathiresanは、HDLコレステロール値が高い人は、血中からのトリグリセリドの除去が良好なのかもしれないと考えている。

今Kathiresanは、医師が患者へのHDLコレステロールについての説明の仕方を変えるべき証拠ができたと考えている。「善玉コレステロールという言葉の使用はやめるべきでしょう」とKathiresan。

また彼は、相関関係と因果関係は混同されやすいと付け加える。「私は比喩を使って説明しています。白髪がある人の方が心疾患のリスクが高いとします。しかし、白髪のせいで心疾患になるのではありません」。■

（翻訳：三谷祐貴子）

'Good' cholesterol mutation linked to heart disease
doi: 10.1038/nature.2016.19543
2016.3.10 (Published online)
Heidi Ledford

1. Zanoni, P. *et al. Science* **351**, 1166–1171 (2016).
2. Trigatti, B. *et al. Proc. Natl Acad. Sci. USA* **96**, 9322–9327 (1999).

©2016 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

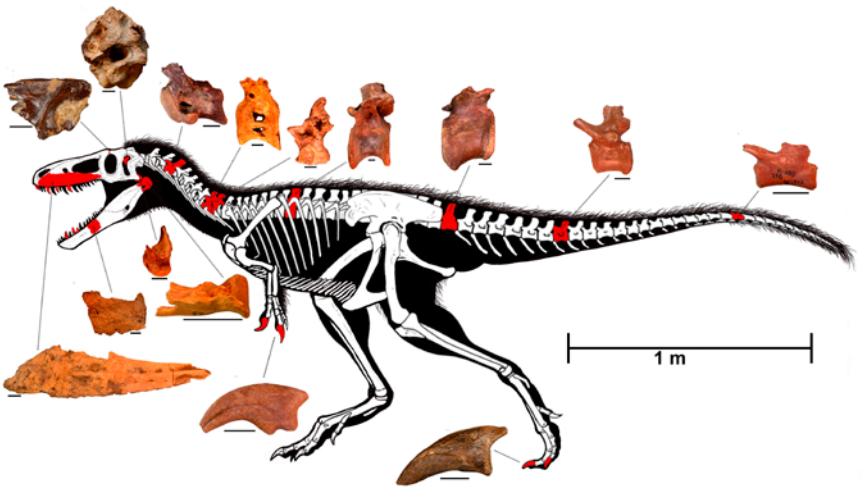
ティラノサウルス類進化の謎を解く新種か？

ウズベキスタンで、新種の小型ティラノサウルス類の化石が発見された。その年代と特徴は、ティラノサウルス類が複雑な感覚系を進化させてから急激に巨大化したことを示唆している。

ティラノサウルス・レックス（*T. rex*）に代表される後期白亜紀（8000万～6600万年前）のティラノサウルス類は、これまでに地上を歩いた最大級の肉食動物であり、その巨大さと優れた感覚系によりアジアや北米大陸の生態系において長く最上位捕食者として君臨したことが分かっている。しかし、中期ジュラ紀（約1億7000万年前）に出現したその祖先は、はるかに小型で、概してウマほどの大きさしかなく、後のティラノサウルス類とは対照的に頭が小さくて腕が長く、優れた嗅覚や低周波領域の聴覚もなかった。

後期白亜紀の巨大なティラノサウルス類の化石は数多く存在し、中期ジュラ紀～前期白亜紀（約1億年前）に生息した初期のティラノサウルス類の化石も続々と発見されている。しかし、その中間の中期白亜紀のティラノサウルス類の化石記録については約2000万年もの空白期間があり、ティラノサウルス類がいかにして鋭敏な感覚を持つ巨大肉食恐竜へと進化したのかは長く謎に包まれてきた。

今回、ウズベキスタンのキジルクム砂漠で以前発見されていた化石の断片が、この空白期間のちょうど真ん中に当たる9200万～9000万年前の新種の小型ティラノサウルス類のものであることが明らかになり、*Proceedings of the National Academy of Sciences* 2016年3月29日号で報告された[1]。研究を率いたエディンバラ大学（英国）の古生物学者Stephen Brusatteは、「こんな化石を待っていました」と喜ぶ。



*Timurlengia euotica*の復元骨格。赤色は化石が発見されている骨を示す。

PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES

耳ざとい恐竜

新種として記載されたこの恐竜は、14世紀、中央アジア一帯に大帝国を築いた征服者ティムール（別名タメルラン）と、その大きな内耳にちなんで、*Timurlengia euotica*（「耳のいいティムール」の意味）と命名された。オハイオ大学（米国アセンズ）で恐竜の頭部の軟部組織を研究するLawrence Witmerは、この恐竜が「ティラノサウルス類の進化的変遷における主要な段階を捉えている」と話す。

*Timurlengia*の標本は1997～2006年に約25個発見されていたが、Brusatteが最も重要な部分である脳函（のうかん）（脳頭蓋）を目にしたのは、2014年のことだった。同じ場所から膨大な数の標本が発掘されたため、処理に長い時間がかかっていたのである。ロシア科学アカデミー動物学研究所（サンクトペテルブルク）に保管されている*Timurlengia*の脳函は、この恐竜が体重約170～270kgと小型でありながら、すでに*T. rex*のように比較的長い管状の脳を有していたことを示唆している。また、体の他の部分と比べたときの頭部のサイズや厚みも、後のティラノサウルス類のものに近い。

脳函のCTスキャンからは、内耳の聴覚をつかさどる器官である「蝸牛管（かぎゅうかん）」が、他の獣脚類（ティラノサウルスやヴェロキラプトルなどの肉食恐竜を含む、二足歩行の恐竜の総称）よりも著しく長いことが分かった。これも後の大型ティラノサウルス類に共通した特徴であることから、*Timurlengia*も*T. rex*など

©2016 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

TODD MARSHALL

*Timurlengia euotica*の想像図。

のように、低周波領域の聴覚に優れ、遠くから獲物の物音を捉えることができたと考えられる。一方、鼻腔などについては、大型ティラノサウルス類に特徴的な複雑な構造は認められず、嗅覚がどの程度鋭敏であったかについては分からなかった。

進化の肯定

「今回の発見は、ティラノサウルス類が感覚系に磨きをかけた後で巨大化したことを示唆しています」と語るのは、アイオワ大学（米国アイオワシティー）で恐竜の進化史を研究するChristopher Brochuだ。ティラノサウルス類は、高度な感覚系を獲得したことで、後期ジュラ紀に繁栄した別の大型肉食恐竜アロサウルス（ティラノサウルス類とは別の分類群に属する）の絶滅後、食物連鎖の頂点にまで上り詰めることができたのかもしれない。

「*Timurlengia*は、年代と解剖学的構造の両方が、進化の過程の空白部分にまるでパズルのピースのようにぴったりはまります。進化の証拠として実に見事な中間体といえるでしょう」とWitmerは語る。

だが、この新発見は、2000万年という果てしなく長い空白期間における、たった1つのデータポイントにすぎない。それに、*Timurlengia*は、当時のティラノサウルス類からすると「例外」であった可能性もある。

実際、ティラノサウルス類は形態もサイズも著しく多様な分類群で、小型の種が大部分を占めていた1億年前にも、吻部（ふんぶ）の長い*Xiongguanlong baimoensis*や全長9mに及ぶ*Yutyrannus hualiな*ど、大型のティラノサウルス類は存在した。しかしこれらは、後期白亜紀に繁栄した巨大なティラノサウルス類の祖先ではない。Brusatteはこうした太古の大型種を「奇妙な枝分かれ」と呼ぶ。

「今後の新たな発見で、今回の研究結果のいくつかが覆されることもあるでしょう。でも私は、そうなってほしいと願っています。それは中期白亜紀の化石が質・量ともに充実するということですから」とBrusatteは語る。■

（翻訳：小林盛方）

Horse-sized dinosaur sheds light on *T. rex*'s origins
doi: 10.1038/nature.2016.19555
2016.3.14 (Published online)
Adam Levy

1 Brusatte, S. L. *et al. Proc. Natl Acad. Sci. USA* http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1600140113 (2016).

©2016 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

山越えシルクロード

チベットを行く交易路が浮上

東西の文化と物資の驚異的な交流を促した古代のシルクロードは、山麓丘陵地とゴビ砂漠の低地をくねるように抜けていたと考えられている。ところが、貴人の墓に隠されていた新たな考古学的証拠により、標高の高いチベットにもシルクロードが延びていたことが明らかになった。これまで知られていなかった交易路だ。

その1800年前の墓は2005年に修道僧が発見したもので、チベットのガリ地区という海抜4300mの場所にある。発掘が始まった2012年、調査チームは墓の中に多数の典型的な中国の物品を見つけて驚いた。歴史から失われたシルクロードのサブルートを通って、商人たちが中国からチベットへ旅していたことを示している。

「驚くべき発見です」と、中国科学院の地質・地球物理研究所（北京）の植物考古学者Houyuan Luは言う。発掘された人工物の中には、「王」や「侯」といった漢字が織り込まれた非常に美しい絹の布や、純金製の仮面、陶器や青銅の壺が含まれていた。

雲南のお茶がチベットに？

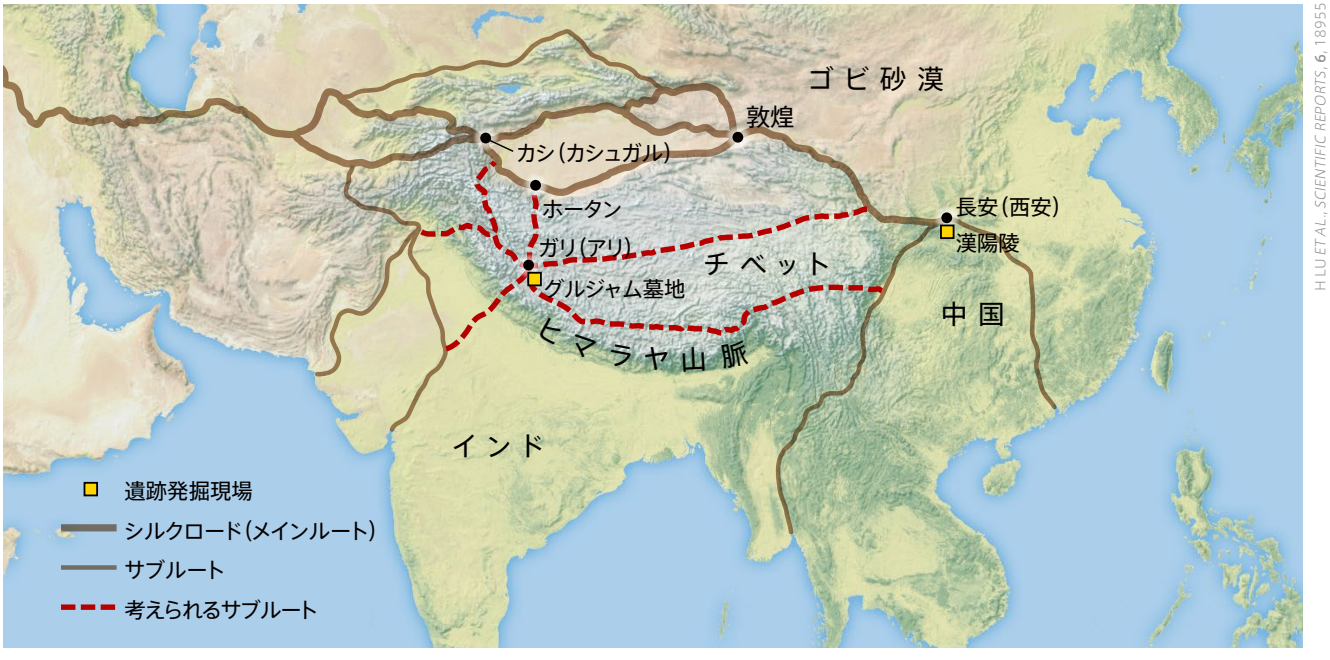
また、考古学者たちが驚いたことに、茶の芽のように見えるものが見つかった。チベットの茶に関する最初の文書は7世紀にさかのぼるが、今回見つかった芽はさらに400～500年古いとみられた。これを確かめるためLuらが標本の化学成分を分析したところ、カフェインとテアニン（茶に豊富に含まれるアミノ酸の一種）が多量に検出された。さらに、茶の残留物の化学的な特徴は2100年前の漢王朝の皇帝の墓から見つかったものと類似し、いずれも中国南部の雲南で栽培されていた品種だと考えられる。「これはチベットの墓で見つかった茶が中国から持ち込まれたことを強く示唆しています」とLuは言う。この成果は、2016年1月に*Scientific Reports*に掲載された。

古くからの山道

こうした初期のチベットと中国の接触は「シルクロードに、チベットの高地を通るルートで、これまでほとんど無視されてきた別ルートがあることを示しています」とケンブリッジ大学（英国）の植物考古学者Martin Jonesは言う。15世紀にオスマン帝国が閉ざしたシルクロードは東西の膨大な距離を横切るだけでなく、険しい山越えも含む三次元的なネットワークだったという全体像が浮かび上がってきた。

紀元前約3000年頃にアジアの山道に沿って交易が行われていたしるしを記録した研究はこれまでにもあった。「内陸アジア山岳回廊」と呼ばれる交易路だ。「これは山々が障壁ではなく、文化と思想、技術を交換するための効果的な経路になりうることを示しています」とハーバード大学（米国）の考古学者Rowan Fladは言う。■

（翻訳協力：鐘田和彦）



H LU *ET AL.*, *SCIENTIFIC REPORTS*, **6**, 18955

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

米国立がん研究所がモデル細胞株を刷新

抗がん剤スクリーニングに長年広く用いられてきたモデルを、マウス体内で増殖させたヒト腫瘍細胞（PDX）に切り替える方針だ。

米国立がん研究所（NCI；メリーランド州ベセスダ）は、大半の薬剤スクリーニングにおいてヒトがん細胞株パネル「NCI-60」の使用をやめることを決定した。NCI-60は、NCIが開発した培養ヒトがん細胞株60種からなる抗がん剤スクリーニング用パネルで、1990年以降の製薬業界および研究界は、NCI-60を使って10万種類以上の化合物をスクリーニングしてきた。NCIは、世界中の研究者に大いに利用されてきたこのパネルに変わる新生リポジトリを2016年夏前には開設するという。新しいがんモデルは、採取して間もない患者検体に由来し、詳細な臨床履歴の標識が付けられる。

NCIのこうした動きは、治療対象とする患者群との関連性がより高いがんモデルが広く求められていることに対応したものだ。2月11日には、米国がん研究会議（American Association for Cancer Research; AACR）の主催する会合がニューオーリンズ（米国ルイジアナ州）で開かれ、臨床検体からの新しいがんモデル作製について意見交換が行われた。

NCI-60が樹立された当時、がんに対する研究者の考え方は今と大きく異なっていたと、NCIがん治療・診断部門（メリーランド州ベセスダ）の責任者であるJames Doroshowは話す。「30年前には、6つの乳がん細胞株に効き目のある薬剤が見つかれば、それを乳がんの治療に使えるだろうと考えられていました。でも実際には、そううまくいきません」と彼は言う。

NCIは、今後もNCI-60細胞株を研究者に提供し続ける予定だが、何千世代と時間を経るうちに遺伝的構成や挙動が変化してきているため、薬剤スクリーニングは最終的に新しいがんモデルの方で行うことになるだろう。NCIが現在作ろうとしているのは、数百種類に及ぶ「患者由来異種移植片（patient-derived xenograft；PDX）」モデルである。これは、ヒト腫瘍の小塊を、培養よりも人体により近い環境であるマウス体内に移植したものだ。このマウス体内の腫瘍は、取り出して他のマウスに再移植することができるため、任意の腫瘍を複数の個体で調べることも可能だ。NCIは、PDXに由来する細胞にそれぞれの腫瘍のゲノム塩基配列や遺伝子発現パターン、およびドナーの治療履歴に関するデータを合わせた上で、配布することにしている。

NCIはまた、より詳細な生化学研究や薬剤スクリーニングに使うために、PDX由来の細胞株を樹立する予定だ。また、生検が困難な腫瘍のモデル樹立に向け、血中循環腫瘍細胞（CTC）に由来する培養細胞や異種移植片も作り出そうとしている。Doroshowの見積もりでは、NCIのリポジトリ開設時までに彼のチームが公的配布に備えて用意できるのは75種類のモデルだという。チームの第一段階の目標は、1000種類のモデルを作製することだ。

PDXの利用は世界的な流れだ。欧州の16の研究機関が立ち上げたコンソーシアム「EurOPDX」は、1500種類ものPDXを保有している。非営利企業のジャクソン研究所（米国メイン州バーハーバー）には450種類あり、さらに100種類を開発中である。製薬業界はその先を行っており、ノバルティス社（スイス・バーゼル）は2015年に1000種類のPDXを使った薬剤スクリーニングについて報告した（H. Gao *et al.* *Nature Med.* **21**, 1318–1325; 2015）。

PDXは、個々の患者の治療方針を決めるためのモデルとしても注目されている。つまり、PDXを持つマウスを、医師が最も有効な治療計画を探し出すための「アバター」として使おうというのだ。ただし、PDX作製には時間がかかるため、ドナーに利益を還元するところまでいかない場合が多いのだと、ジャクソン研究所の所長Edison Liuは話す。むしろノバルティス社のように、将来の患者を助けるためにPDXの大規模コレクションを研究する方が成果が期待できるとLiuは考えている。

PDXのようなモデルは、旧来の培養細胞や遺伝子操作したマウスよりも、ヒトのがんの遺伝学的複雑さを詳しく捉えることができる。しかし欠点もある。例えばPDXのほとんどは、正常な免疫応答が起こらないマウスで作製されている。ヒト免疫系のさまざまな面を備えたマウスを遺伝子操作で作り出

©2016 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

す取り組みも進行中だが、ヒト免疫系の複雑さを完全に再現したマウスは今のところ存在しない。

このように限界はあるものの、中にはPDXの結果を臨床での成功に結び付けた研究者もいる。トリノ大学（イタリア）のがん研究者Livio Trusolinoのチームは、600種類の大腸がんPDXからなる自前のコレクションを詳しく調べた。すると、一部の薬剤耐性腫瘍に由来するPDXが、乳がんに通常使われる治療薬の組み合わせに対してよく反応することが分かった。その後、この結果が小規模な臨床試験で確認されたことから、Trusolinoはニューオーリンズで開かれた2月11日のAACR会合で発表した。「これまでの研究人生の中で初めて、結果が患者の利益に結び付きました。とてもやりがいがあります」とTrusolinoは話す。■

（翻訳：船田晶子）

US cancer institute overhauls cell lines
Vol. 530 (391) | 2016.2.25
Heidi Ledford

「3人の親」を持つ胚の作製を米国専門委員会が支持

ただし現状の連邦法の下では、関係当局がこの種の臨床試験を承認することはできない。

米国科学工学医学アカデミー（National Academies of Sciences, Engineering and Medicine）は2016年2月3日、「米国食品医薬品局（FDA）は、一定の条件が満たされるなら、3人に由来する遺伝物質を持つ胚（はい）を作り出す遺伝子治療技術の臨床試験を承認すべきだ」とする報告書を提出した。

ミトコンドリア置換法（MRT）と呼ばれるこの生殖技術については議論が多い。ミトコンドリアはエネルギー産生を担う細胞小器官で、MRTにより、その機能に障害がある女性の卵（らん）のミトコンドリアを健康なドナーの卵のもので置き換えることができる。この治療の目的は、母親のミトコンドリアDNAの変異が原因で起こる重度もしくは致死的な疾患を子に伝えないようにすることだ。しかし、MRTの安全性に対する懸念や、遺伝学的な親を3人持つことが子どもに及ぼす心理学的および社会学的影響を踏まえて、米国の関係当局は保留の立場を取っている。さらに、2015年末に承認された連邦法により、現在FDAはその種のいかなるヒト臨床試験も承認することはできない。

米国科学工学医学アカデミーの委員会は、安全対策の1つとして、MRTの臨床試験を男子の胚に限定することを提案している。ミトコンドリアは母親から受け継がれるものなので、胚の性別が男であれば、置換されたミトコンドリアがそれより先の世代に受け継がれることはないからだ。

今回の報告書では、MRTの安全性を監視するための特別な取り組みもいくつか挙げられている。例えば、MRTで生まれた子どもたちを追跡する試みや、その結果得られたデータを研究者や社会と共有することなどだ。MRTの安全性が男子の胚で明らかになれば、この技術を女子の胚にも拡大できるだろうと同委員会は述べている。2015年にMRTが承認された英国では、対象とする胚の性別に制限を設けていない。

オレゴン健康科学大学（米国ポートランド）の生殖生物学の専門家Shoukhrat Mitalipovは、今回の委員会による報告を「むなしい勝利」だと評している。彼は2014年に、ヒト胚を使ったMRTの臨床試験実施をFDAに申請したが、実施は現状ではできないのだ。

一方で、委員会が出した結論に賛同しない人々もいる。非営利組織である遺伝学・社会センター（Center for Genetics and Society；CGS、米国カリフォルニア州バークレー）の事務局長Marcy Darnovskyは、今回の新しい報告書が、「さまざまな懸念があるにもかかわらず、事を進めてしまおうと結論を急ぎすぎている」として批判している。■

（翻訳：船田晶子）

US panel backs ‘three-person’ embryos
Vol. 530 (142) | 2016.2.11
Sara Reardon

©2016 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

指示されると責任を感じない

権威に指示された人が抵抗なく他者に危害を加えることを示して物議を醸した「ミルグラム実験」の現代版でも、人が指示に従って行動するときには、自分の行為にあまり責任を感じないことが確認された。

1960年代、エール大学（米国コネチカット州ニューヘイブン）の心理学者Stanley Milgramは、権威に指示された人が抵抗なく他者に危害を加えることを実験により明らかにして世界に衝撃を与えた。この有名な「ミルグラム実験」から半世紀以上が経過した2016年2月18日、認知科学者のグループが、そのアップデート版ともいえる実験の結果を発表した(E. A. Caspar *et al. Curr. Biol*. http://doi.org/bcnj;2016)。

今回の実験は、ミルグラム実験の不穏な結果に、ある程度の説明を与えているようだ。研究チームによると、人が指示に従って行動するときには、それが他者に危害を加えるものであっても無害なものであっても、自分の行為にあまり責任を感じていないという。

デューク大学（米国ノースカロライナ州ダラム）の神経倫理学者Walter Sinnott-Armstrongは、「他の研究チームがこの実験結果を再現できれば、大きなメッセージになります。そこから、ごく普通の人々が強制されることで他者に危害を加えることに抵抗がなくなる理由について、解明が始まるのかもしれません。この研究によれば、彼らはそれを自分自身の行為とは考えていないようですね」と言う。なお、彼は今回の研究には参加していない。

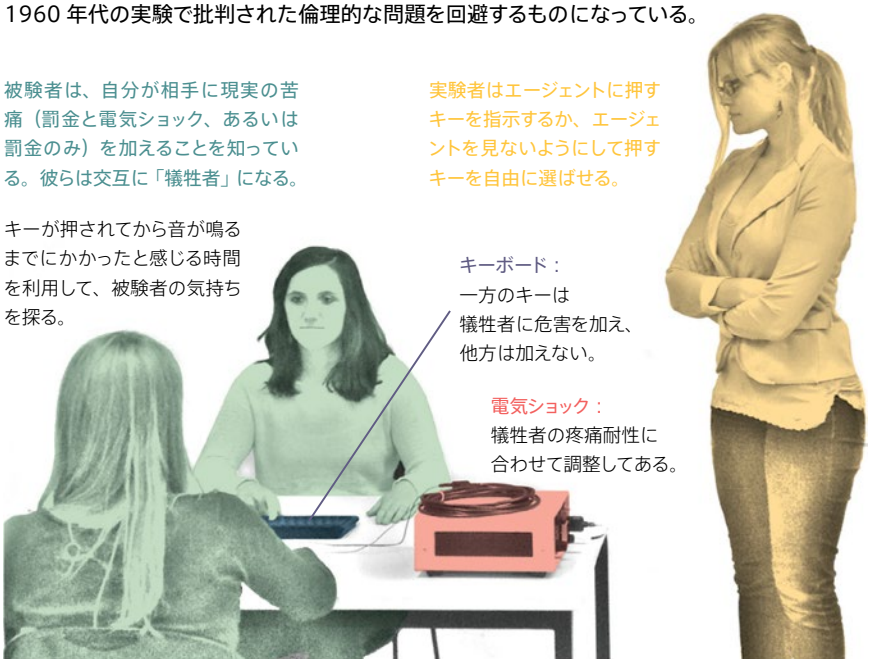
研究チームを率いたロンドン大学ユニバーシティカレッジ（英国）の認知神経科学者Patrick Haggardは、この研究は、指示に従って行動する者と指示を出す者の間で個人的な責任をどのように配分するかという長年の法律論争に影響を及ぼすかもしれないと言う。

Milgramがこの研究を思いついたきっかけは、ナチスによるユダヤ人虐殺の責任者だったアドルフ・アイヒマン（Adolf Eichmann）の裁判だった。彼は、自分が大勢のユダヤ人を死に至らしめたのは「命令に従っただけ」だと主張していたからだ。Haggardは、今回の知見は他者に危害を加える行為を正当化するものではないが、「命令に従っただけ」という弁明が、命令を受けて行動する人々の本心を吐露したものであることを示唆しているという。

Milgramは実験を行うに当たり、被験者たちにこう説明していた。ある男性が、隣の部屋で単語のペアを暗記する訓練を受けている。あなたの役目は、学習者が間違えるたびに手元のボタンを押して電気ショックを与えることだ。電圧は1回ごとに強くしていかなければならない。被験者がボタンを押すと、隣室から学習者の悲鳴が聞こえてくる。実は、学習者は俳優で、電気ショックは与えられていない。Milgramの目的は、指示を受けた被験者がどこまで電圧を上げるかを明らかにすることにあった。

現代版ミルグラム実験

権威に服従する人間の心理を暴き出したStanley Milgramの実験の現代版。1960年代の実験で批判された倫理的な問題を回避するものになっている。



ADAPTED FROM E. A. CASPAR *ET AL.* (2016)

©2016 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

驚いたことに、被験者のじつに3分の2が、学習者が気絶の演技をした後も、指示に従い電圧を上げていった。けれどもMilgramは、被験者は不快な行為を強制されているとして、その主観的な感情を評価することはしなかった。この実験は、電気ショックによるダメージを演じた点を批判されている。人に電気ショックを加えてしまったという思いは被験者の心に痛手を与える恐れがあるだけでなく、一部の被験者は電気ショックが加えられていないことを見破り、安心して電圧を上げていった可能性もあるからだ。

これまでにも複数の研究チームが、倫理的に問題の少ない方法でMilgramの研究を部分的に再現してきた。けれどもHaggardらは被験者の気持ちを知りたいと考え、実験の目的を完全に理解したボランティアが意識して現実の苦痛を交互に与え合う実験をデザインした。

Milgramの実験が引き起こした論争の激しさを知るHaggardは、「この研究をしようと決意するには、かなりの覚悟が必要でした」と言う。けれども彼は、誰が個人的な責任を負うのかという問いは非常に重要なので、「問題の核心に迫るために良い実験をしてみる価値がある」と思ったという。

Haggardの実験では、有志の被験者を募り（性別の影響を避けるため、実験者も含め全員女性とした）、被験者には20ポンド（約3200円）が与えられた。被験者は2人1組になり、テーブルを挟んで向かい合って座る。テーブルの真ん中にはキーボードが置いてある（「現代版ミルグラム実験」参照）。ペアは「エージェント」と「犠牲者」に分かれ、エージェントは、2つのキーのうちどちらか一方を押す。1つのキー

NEUSTOCKIMAGES/ISTOCK/GETTY

は、押しても何も起こらないが、もう1つのキーを押すと、一部のペアでは、エージェントは犠牲者から5ペンス（約8円）を得られる。それ以外のペアでは、犠牲者には罰金に加え腕に電気ショックが与えられる（ショックの強さは、被験者が耐えられる程度に調整されている）。ある実験では、実験者がエージェントの横に立って、押すキーを指示する。もう1つの実験では、実験者はエージェントの方を見ないようにしており、エージェントは押すキーを自由に選べる。

どちらのキーを選んでも、その数百ミリ秒後に音が鳴る設定になっており、両方の被験者はキーが押されてから音がするまでにかかった時間を見積もり答える。心理学研究により、人が自由意志により行動したとき（例えば、自分で腕を動かしたとき）には、同じ行動を受動的にしたとき（他人に腕を動かされたとき）よりも、行動から結果までの時間を短く感じることが分かっているからだ。つまり、被験者がキーを押してから音がするまでにかかったと感じた時間は、自分がその行動に責任があると思っているかどうかの指標になるのだ。

エージェントが実験者に押すキーを指示されたときには、押すキーを自由に選択できたときに比べて、音がするまでにかかったと感じた時間は長かった。この結果は、エージェントがその行動を受動的に行ったと思っていることを示している。

これとは独立の実験では、被験者の頭に電極をとりつけ、脳波検査により神経活動を記録しながら同様のプロトコルで実験を行った。エージェントが実験者に押すキーを指示されていたときの脳波は、指示がなかったときの脳波に比べて静かだった。Haggardによれば、この脳波は、彼らの脳が自分の行動の結果として処理していないことを意味するという。実際、一部の被験者は、自分の行為への責任をあまり感じていなかったと報告した。

予想外だったのは、キーを押しても相手に物理的・経済的な害を及ぼさない場合にも、キーを押せと指示されるだけで、この影響が生じたことだ。「誰かに何かをするように指示されるときには常に、指示の内容にかかわらず、自分に責任があるという感覚が弱くなるようです」とHaggard。

Sinnott-Armstrongは、今回の研究は法律論争に一石を投じることになるかもしれないが、社会の他の領域にも広く関連してくると言う。例えば、従業員に個人的な責任を感じさせたい（あるいは感じさせたくない）企業は、この知見が参考になるだろう。■

（翻訳：三枝小夜子）

How the brain reacts to orders
Vol. 530 (394–395) | 2016.2.25
Alison Abbott

©2016 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

半合成マラリア治療薬が市場で大苦戦

市場への影響がほとんどなかったのは、アルテミシニンの供給過剰が原因だ。しかし、マラリア治療薬の供給安定化には、半合成アルテミシニンが欠かせない。

FREDERIC J. BROWN/GETTY

主要なマラリア治療法であるアルテミシニン誘導体多剤併用療法（ACT）用の錠剤。

2014年、フランス・パリを本拠とする大手製薬会社サノフィ社（Sanofi）が遺伝子組換え酵母を利用して製造したマラリア治療薬の販売を開始したとき、この市場参入は合成生物学の勝利ともてはやされた。このマラリア治療薬は、酵母発酵で生成したアルテミシニン前駆体（アルテミシニン酸）をアルテミシニンに変換したもので、「半合成」アルテミシニン（SSA；semi-synthetic artemisinin）と呼ばれている。アルテミシニンから作られる誘導体は、現在最も効果的とされるACT（アルテミシニン誘導体多剤併用療法）と呼ばれる主要なマラリア治療に用いられる薬剤だ。マラリアは毎年世界中で50万人の命を奪う病気であり、サノフィ社の製薬プロセスによって、抗マラリア薬が安く豊富に供給されるようになることを多くの人々が願っていた。

ところが、*Nature*が入手した情報によると、サノフィ社は2015年にSSAを全く生産しておらず、しかも、SSAを製造していたイタリア・ガレッシオの工場を売りに出しているという。同社のSSA製薬技術はビル・アンド・メリンダ・ゲイツ財団から6400万ドル（約70億円）の支援を受けて開発されたが、この素晴らしい製薬技術が全く使われていない状況だ。

この事実は、マラリア治療薬市場に影響を及ぼす複雑に絡み合った経済勢力を如実に表している。ミシガン大学ウィリアム・デヴィットソン研究所（米国アナーバー）でACT市場を研究する健康政策研究者Prashant Yadavは、「複雑な協業・競合関係が存在すると、新しい製造プロセスのスケールアップがいかに困難になるか、ということを示す絶好の例です」と言う。

SSAが開発されるまで、アルテミシニンの供給源はクソニンジン（*Artemisia annua*）という植物だけだった。クソニンジンからアルテミシニンを発見した中国の科学者Youyou Tu（屠呦呦）は、2015年にノーベル医学生理学賞を受賞している。ただ、栽培によるアルテミシニンの供給は不安定であった。クソニンジンが不足すると価格が急騰し、それに惹かれてより多くの農家が栽培するようになる。そうなるとクソニンジンが市場に出回り過ぎて、価格が下落し新鮮なものが不足する（「アルテミシニン市場は安定か？」参照）。

補助策か救世主か？

アルテミシニン前駆体を合成生物学的手法によって安定して確実に供給できれば、こうした浮き沈みの激しさに歯止めがかかると期待された。サノフィ社は、毎年60トン（世界で必要とされる量の約3分の1）近くのSSAを製造する技術を開発し、別のACT薬製造会社にこれを供給しようと考えていた。

「実際は、そうはならなかったのです」とYadav。これまでサノフィ社は、SSAを用いて、世界需要の約10%に相当する3900万個以上の自社版ACT薬剤を製造したが、SSAを他の製薬会社には販売することはなかった。

これは、栽培によるアルテミシニンの供給過剰が一因である。サノフィ社がSSA製造技術を開発してから現在までの2年間、植物由来アルテミシニンの販売価格は1kg当たり250ドルだった。サノフィ社は「利益を上乗せしない原価」（no profit-no loss）で価格を設定していたが、それでも1kg当たり350～400ドルだ。アルテミシニン前駆体合成酵母株を初めて開発したチームを率いたカリフォルニア大学バークレー校（米国）のJay Keaslingは、「アルテミシニ

©2016 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

ンの価格がすでに十分に安く、クソニンジンが豊作であるならば、発酵槽を稼働する理由はありません」と話す。

中国の桂林製薬（Guilin Pharma）やインドのシプラ社（Cipla）といったACT薬製造会社も、アルテミシニンをサノフィ社から買いたがらない。ACT薬市場ではサノフィ社が直接のライバルだからだとYadavは説明する。

サノフィ社自身も、自社のACT薬の増産に価値を見いだせていない。ACTの需要が頭打ちになっているからだ。マラリアと診断された後に薬剤が投与されるようになったことが、その原因の1つだ。発熱すれば、マラリア感染の有無にかかわらず治療薬が投与されてきたのだが、診断が正確になれば、この薬剤が必要な治療の件数は減る。需要が再び増えるかどうかは、マラリアの発症に対して今後どのような国際的取り組みが行われるか、そしてACT薬の購入に利用できる資金がどれほどかにかかっている。

サノフィ社は、ガレッシオの製造工場の売却を2016年7月までに完了する。売却相手は、遺伝子組換え酵母による発酵を利用してサノフィ社向けにアルテミシニン酸を製造してきた契約製造会社のヒューヴェファルマ社（Huvepharma；ブルガリア）だ。

ヒューヴェファルマ社のイタリア支社（ローマ）のトップを務めるNicola de Risiは、SSA製造全工程（酵母から最終生成物まで）を制御することでコストを削減し、他のACT薬製造会社にも販売できるようになることを望んでいる。しかしヒューヴェファルマ社は、SSAにコスト競争力がつかなければ、植物由来アルテミシニンの使用に切り替える予定だと、de Risiは話す。

そうした状況ではあるものの、SSAの開発を調整したPATH（ワシントン州シアトルに本拠を置く国際保健医療に携わるNGO）は、合成マラリア薬プロジェクトを成功と見なしており、「SSAが市場に参入してから、アルテミシニンの価格は安定し、十分な量のアルテミシニンが供給されるようになった」と声明で述べている。

「SSAによる供給が価格の安定化にいくらか貢献したという主張には一理あります」とYadavは言う。しかし、安定化の主な理由は、ACT薬の需要が安定していることと、ACT薬製造会社は世界エイズ・結核・マラリア対策基金と長期購入契約を結んでいることにあると、彼は付け加える。

SSAの役割は、収穫の端境期を埋める補助的な供給源になることと、需要の急増に対処することであり、これは当初から変わっていないと、PATHとKeaslingは述べる。しかし、シティ大学ロンドン（英国）に所属する科学社会学者Claire Marrisは、自身の経験から、「この分野に携わる人は、SSAのことを、『低コストで大量生産できる、植物由来アルテミシニンの代替品』と表現します。いつもそう扱われてきたのです」と話してくれた。現在Marrisは、SSAの成果に対する非現実的な期待が災いして、合成生物学に対する一般市民の信頼が損なわれることを心配している。

ゲイツ財団が、2004年にSSAプロジェクトに対して初の助成金を出したとき、ACT薬1つに掛かるコストを2.40ドル（約260円）から「1ドル（約110円）を大きく下回る」まで下げることを明確な目標としていた。しかし、SSAが導入されるかなり前の2012年までに、サノフィ社のACT薬の価格の中間値はすでに大人1回分当たり0.92ドル（約100円）に下がっており、その後ほとんど変わっていない。

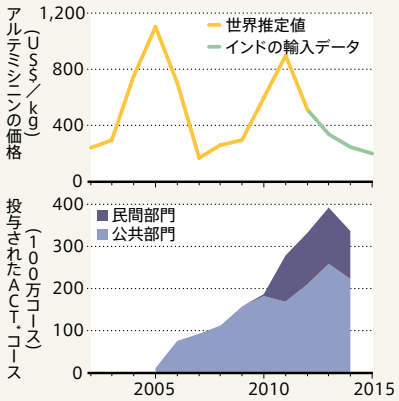
De Risiによると、ヒューヴェファルマ社は、2016年後半にはSSA生産を再開する予定で、サノフィ社は自社のACT治療薬を製造できるようになるという。Yadavは、「合成アルテミシニンにとって、良いことだと思います。ヒューヴェファルマ社自体はACT製造会社ではないので、ACT製造会社は直接のライバルに当たらない同社からならアルテミシニンを買いたいことでしょう」と指摘する。

一方、桂林製薬やシプラ社は自社製SSAを開発しようと計画している。研究開発が進めば、長期的に見て合成プロセスが低コスト化するとKeaslingは考えている。「SSAに主役を引き継いでもらいたいと思っています。いつかそうなるでしょう。それまでは辛抱です」とKeaslingは話す。■

（翻訳：藤野正美）

アルテミシニン市場は安定か？

マラリア治療薬アルテミシニンの価格は、10年間不安定な状態が続いた後に下落しており、需要の増大は止まっている。



*アルテミシニン誘導体多剤併用療法

SOURCE: WHO WORLD MALARIA REPORT 2015/A2S2/WILLIAM DAVIDSON

Synthetic malaria drug meets market resistance
Vol. 530 (389–390) | 2016.2.25
Mark Peplow

©2016 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

論文の追試結果を発表する学術誌が始動

医学生物学分野の論文の再現性について報告するオンライン学術誌が創刊され、バイオテクノロジー企業が最初の論文を投稿した。

産業界では通常、科学論文の結果を再現できなくても、その事実を発表することはない。けれどもこのほど、バイオテクノロジー企業のアムジェン社（Amgen；米国カリフォルニア州サウザンドオークス）が、追試によって結果を再現できなかった3つの研究に関する詳細なデータを公表した。ここで問題となった研究論文は、いずれも著名な科学誌に発表されたものだった。

アムジェン社は、これをきっかけに追試の結果を報告する動きが他社にも広がり、科学論文の結果を他の研究室で再現できない理由を科学コミュニティーが解明できるようになることを期待している。

同社の追試データは、オープンアクセス形式の新しいオンライン学術誌*Preclinical Reproducibility and Robustness*（前臨床における再現性・頑健性）に投稿された（go.nature.com/3zzea9参照）。この学術誌は、英国ロンドンに本部がある科学論文評価サービス「Faculty of 1000(F1000)」のオンライン出版プラットフォーム*F1000Research*のチャンネルの1つで、科学論文の追試の結果を速やかに発表することを目的としている。

新しいチャンネルのアイデアは、研究公正の向上のために2015年に開かれた会合での話し合いから生まれた。この会合で、アムジェン社の研究発見部門を率いるSasha Kambは、「自社の科学者が学術論文の追試をしても結果を再現できないことが多いのだが、追試の結果を発表したくても手間がかかりすぎるため発表できない」と打ち明けた。

これに対して、*F1000Research*の顧問の1人で、*Science*の前編集長であるBruce Albertsは、従来のシステムよりも格段に早く論文を発表できるF1000を利用することを提案した。*F1000Research*へのオンライン投稿（発表）の費用は150～1000ドル（約1.7万～11万円）で、研究論文は投稿後にオープン査読を受ける。F1000の編集者たちは、データが無料で入手できるか、実験手法が適切に記載されているかをチェックする。「要は、データを公表して批判的に見てもらおうという試みなのです」とAlberts。

再現性をめぐる問題の歴史

2012年、アムジェン社の研究者らは、がんに関する「重大」な論文53本のうち47本の発見を再現することができなかったと発表した[1]。機密事項との関係もあり、再現できなかったのがどの論文であったかを明かすことはなく、Kambによると、現時点では詳細を発表する計画もないという。なお、彼はこの研究には関与していない。

今回アムジェン社が投稿した3本の追試論文では、原著論文の結果と自分たちが得た結果を詳細に比較することはしていない。これは意図的なものだ。「『あの人の研究は明らかに間違っている』と強硬に主張することは避けたいのです」とKamb。

再現性が否定された研究は以下の3つだ。(1) あるがん治療薬がアルツハイマー病の治療薬になるかもしれないとする*Science*に掲載された論文[2]で、以前から批判されていたもの。(2) マウスのある遺伝子をインスリン感受性と関連付ける複数の論文[3,4]で、アムジェン社の研究者によるものも含まれている。(3) 特定のタンパク質を抑制することで神経変性疾患に関連した他のタンパク質の分解を促進できるとする*Nature*に掲載された論文[5]。Kambによると、アムジェン社の研究者らは、原著論文の執筆者たちに連絡せずに追試を行ったという。

広がる支持

科学コミュニティーはこれまで、主として「ほのめかし」という形で、再現性のない論文に関する情報を広めてきた。ノバルティスのバイオメディカル研究所（米国マサチューセッツ州ケンブリッジ）の神経科学部門の統括責任者Ricardo Dolmetschは、この方法は効率が悪いし、原著論文を執筆した研究者に対してフェアでないと言う。「科学文献のシグナルノイズ比を改善するために私たちにできることなら、何でも歓迎です」。

一方、スタンフォード大学（米国カリフォルニア州）で科学的頑健性について研究しているJohn Ioannidisは、

©2016 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

F1000の新たな試みは便利だとは思うが、論文の再現性についての報告を促すこれまでの試みはいずれも失敗に終わっていると指摘する。「科学コミュニティーでは、追試の価値は正当に評価されないものです」。

けれどもKambは、そのうち彼らも投稿してくれるだろうと言う。Kambはこれまで、自分たちの活動への支援を表明した業界の複数のリーダーと対話を重ねてきたからだ。バイオテクノロジー企業のジェネンテック社（Genentech；米国カリフォルニア州サウスサンフランシスコ）の副社長Morgan Shengは、自社の科学者たちもこのチャンネルにデータを投稿することになるだろうと言うが、「このようなチャンネルは、良い科学がバッシングされる場所になってしまう危険があります。生物学の実験は複雑で、制御が難しい変数が多いため、別の研究者が論文の結果を再現できないからといって、必ずしも『真実でない』わけではないのです」とも言い添えた。■

（翻訳：三枝小夜子）

Biotech giant posts negative results
Vol. 530 (141) | 2016.2.11
Monya Baker

1. Begley, C. G. & Ellis, L. M. *Nature* **483**, 531–533 (2012).
2. Cramer, P. E. *et al. Science* **335**,1503–1506 (2012).
3. Gardner, J. *et al. Biochem. Biophys. Res. Commun.* **418**,1–5 (2012).
4. Osborn, O. *et al. J. Clin. Invest.* **122**, 2444–2453 (2012).
5. Lee, B.H. *et al. Nature* **467**,179–184 (2010).

生物学研究者よ、プレプリントの投稿を

生物医学分野の研究論文原稿を、論文誌掲載前に研究者自身がオンライン公開することについて議論する会議が開かれた。

生物医学分野の研究論文原稿（プレプリント）を、査読（ピアレビュー）付きの論文誌に掲載される前に研究者自身がオンラインサーバーに投稿して公表する動きが少しずつ広がっている。この「プレプリント投稿」について考える会議の初回が、2016年2月16、17日にハワード・ヒューズ医学研究所（米国メリーランド州チェビーチェース）で開かれた。会議には、生物学研究者や出版関係者ら約70人が参加し、その是非や普及に何が必要かを話し合った。プレプリントの投稿は、物理学者、コンピューター科学者、数学者、経済学者らにとっては当たり前のものになっている。会議を組織した研究者らは、「プレプリント投稿は研究を加速します。懸念の多くは杞憂にすぎません」と話している。

この会議は「ASAPbio」（Accelerating Science and Publication in Biology）と呼ばれ、プレプリント投稿を推進する活動を行っている生物学研究者らが企画した。背景には、論文誌に論文が掲載されるまで、査読などで時間がかかり過ぎ、生物学研究者の不満が高まっていることがある（*Nature* **530**, 148–151; 2016参照）。会議の組織委員会の一員である、カリフォルニア大学サンフランシスコ校（米国）の細胞生物学者Ron Valeは、「掲載までに数年かかることもあります」と指摘する。論文誌に掲載されるまで研究成果が広く知られることのない現状では、研究者のキャリアに深刻な影響が出かねない。

「この問題を解決するには、生物学者たちも論文誌掲載前の論文原稿をプレプリントとしてオンラインサーバーに投稿することです」とValeは主張する。「そうすれば、研究結果を素早く広めることができます。学生やポスドクが自身の業績を引用する具体的な手段が生まれ、研究者間の議論と新たなアイデア創出を刺激します。生命科学研究はより効率的になり、加速するはずです」と彼は話す。

物理科学分野では、1991年にarXivプレプリントサーバーが設立され、論文誌掲載前のプレプリント投稿は当然のことになっている。生物学でも、物理科学分野に倣おうという動きが始まっている。2013年11月に、bioRxivと呼ばれる生命科学に限ったプレプリントサーバーが設立され、急速に人気を集めている（「bioRxivの投稿数」参照）。特に、計算生物学やゲノミクスなどの大量のデータを扱う分野での普及が進んでいる。

bioRxivの共同設立者で、コールド・

©2016 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

スプリング・ハーバー研究所出版局（米国ニューヨーク州ロングアイランド）の局長であるJohn Inglisは、「bioRxivに投稿されたプレプリントはすでに3100本を超えています」と話す。また、査読を経ていない生命科学論文を掲載するサイトは他にも複数誕生していて、例えば*F1000Research*は、投稿された論文をまずオンラインで掲載し、その後に査読を行っている。

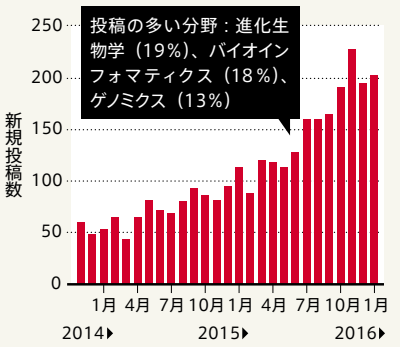
しかし、Valeは「プレプリントの投稿は、生物学者にはまだ馴染みの薄いものです」と話す。ロックフェラー大学（米国ニューヨーク）の神経生物学者Leslie Vosshallは「プレプリント投稿が生命科学でも当たり前になるためには、研究者の多くが抱いている懸念を解決しなければならないでしょう。例えば、プレプリントを投稿することで競争相手にアイデアを盗まれ、アイデアの発案者として認められなくなることはないのか、という懸念です」と話す。

ValeもVosshallも「そうした心配は誤解に基づくものです」と言う。Valeは「ほとんどの生物学者はプレプリントについて知らないか、知ってはいても極めて表面的な理解にとどまっています」と指摘する。コーネル大学ウェイル医学校（米国ニューヨーク）のがん生物学者で、会議の組織委員会の一員であるHarold Varmusは「プレプリント投稿の効果や影響についてあらゆる面から話し合う機会はこれまでなかったと思います」と話す。

プレプリント投稿が広く受け入れられるためには、「いかなる発見についてもプレプリント投稿でその先取権を確立できる」という合意が生命科学者たちの間にできあがる必要があると、ValeもVosshallも考えている。この点が会議の議題の1番目に挙げられた。

bioRxivの投稿数

生物学プレプリントサーバー bioRxiv が 2013 年 11 月に発足して以来、3100 本を超えるプレプリントが投稿された。



SOURCE: JOHN INGLIS/BIORXIV

また、行政機関が誰に研究資金を出すか、研究機関の委員会が誰を雇用するかを決める際に、プレプリントをどう扱うべきかという問題がある。Valeはこの問題も考えるよう、会議の出席者に求めた。

生命科学者たちのもう1つの懸念は、査読なしの研究成果がプレプリントサーバーに投稿されるようになったら、論文や研究の質が下がってしまうのではないか、ということだ。しかし、プレプリント投稿は、得られたばかりの研究成果をあらゆる人の目に触れる場に公表して批判にさらし、研究者自身の評価を左右する。研究者はこれまで以上に注意深くなるはずだ、とプレプリント支持者たちは考えている。

「プレプリント投稿した研究成果は査読付き論文誌に掲載されない恐れがある、という問題も解決されつつあります」とInglisは話す。bioRxivの発足以来、いくつかの論文誌は方針を変え、プレプリントサーバーに投稿済み論文の掲載も問題ないと表明した。*Nature*もプレプリント投稿論文の掲載を認めている。今回の会議では、生命科学におけるプレプリントの役割は今後大きくなっていくだろう、という点で意見が一致した。会議に先立って行われたアンケートでは、研究者の多くが「障害が取り除かれれば、プレプリント投稿を行いたい」と答えたことが報告された。ASAPbioは次に、研究資金提供機関や既存のプレプリントサーバーの代表らを対象にした会議を開く方針だ。

もっと急進的な変化を望む研究者たちもいる。多くの研究者が、GitHub、figshare、Zenodoなどのオンラインサービス（リポジトリ）を使って、新しいデータや仮説を即座にアップロードし、誰でもアクセスできるようにしている。また、彼らの研究のピアレビューはクラウドソーシング、つまり、オンライン投稿した論文などを不特定多数の研究者が見て自由にコメントを寄せる形で行われることを望んでいる。研究者の1人は「それが私の夢見る理想の世界です」と話す。

ただし、将来、研究結果の公表を全面的にプレプリントなどに頼るためには、研究成果が有名論文誌に掲載されたかによって研究者を評価している現状も変わる必要がある。Vosshallは、「耐えられないほど長い査読の後、私のプレプリントの全てが論文誌にも掲載されましたが、プレプリントと論文誌掲載論文のほとんどに大きな違いはありませんでした。この事実は、論文誌はもう不要なのではないか、という疑問を投げかけています」と話す。■

（翻訳：新庄直樹）

‘Hug a preprint, biologists!’
Vol. 530 (265) | 2016.2.18
Ewen Callaway and Kendall Powell

©2016 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

カンブリア爆発の「火種」

5億4000万年前に起きた爆発的進化によって、カンブリア紀の海は驚くほど多様な動物でいっぱいになった。この大変化のきっかけが、ついに見えてきたようだ。

ナミビアの草原に、高さが80mもある、黒っぽい色をした露頭がごつごつと切り立っている。その頂上のたたずまいは、失われた文明の埋葬塚や、砂に埋もれた巨大なピラミッドの頂点など、何か非常に古いものを連想させる。

実際、この岩石層は、今はなき帝国の記念碑なのだ。ただし、人間の手が彫り込んだものではない。5億4300万年前の「エディアカラ紀」と呼ばれる時代に浅い海底に生息していたシアノバクテリアが作った尖礁なのだ。この礁が広がっていた古代の海は、私たちが知る海とは似ても似つかぬ異世界だった。海中の酸素濃度は非常に低く、今日の魚を入れたら、たちまち動けなくなって死んでしまうだろう。海底は微生物のネバネバしたマットに覆われ、その上には謎めいた動物たちが暮らしていた。動物たちは、キルティングをした薄っぺらい枕のような体を持っていた。そのほとんどが動けなかったが、中には、マットの上を行き当たりばったりに這い回り、微生物を食べているものもいた。動物たちの生活は単純で、捕食者はいなかった。そんな静かな世界に、まもなく進化の嵐が吹き荒れることになる。

この単純な生態系は数百万年後に消滅し、今日の動物と同じ解剖学的特徴を持つ、高い運動能力を備えた動物の世界に取って代わられた。カンブリア爆発と呼ばれるこの変化により、脚と複眼を持つ節足動物や、羽のような鰓を持つ虫、歯に縁取られた顎で被食者を噛み砕く機敏な捕食者が誕生した。生物学者たちは、この爆発的進化の「火種」をめぐって、数十年にわたって議論してきた。ある研究者は、酸素濃度の急激な上昇が突然の変化のきっかけになったとし、別の研究者は、目などの革新的な器官が進化してきたからだと主張した。当時の物理的・化学的環境についてほとんど分かっていないこともあり、正確な原因は分からないままだった。

しかし、この数年間の発見から、エディアカラ紀の終わりの謎を解く糸口がつかめつつある。ナミビアの礁をはじめ、これまでの理論が単純すぎたことを示唆する証拠が集まってきたのだ。それらは、カンブリア爆発が、大きな進化のきっかけになる小さな環境変化がいくつも複雑に相互作用する中で起きたことを示している。

一部の科学者は、酸素濃度が一時的に小さく上昇した際に生態学的閾値（ある生態をこれまでとは違う状態へと急激に変化させる値）を飛び越え、それにより捕食者が出現したのではないかと考えている。肉食の開始によって進化の軍拡競争が始まり、今日見られるような複雑な体制（ボディプラン）や行動が生まれてきたのだ。クイーンズ大学（カナダ・キングストン）の古生物学者Guy Narbonneは、「これは、地球の進化にとって最も重大な出来事でした。酸素濃度の上昇により肉食が普及したことが、カンブリア爆発の主なきっかけだったのだと思います」と言う。

酸素をめぐる論争

現代に生きる私たちは、地球に複雑な動物が登場したのが比較的新しい出来事であることを忘れがちだ。30億年以上前に最初の生命が誕生して以来、地球の歴史のほとんどは単細胞生物に独占されていた。酸素のない環境で生きる彼らは、二酸化炭素、硫黄含有分子、鉄鉱物などを酸化剤として利用することで食物を分解していた。今日でも、地球の微生物圏の微生物のほとんどが、こうした嫌気的経路を利用して生きている。

一方、動物は酸素に依存している。酸素を利用する生き方は、利用しない生き方に比べて格段に豊かだ。酸素の存在下で食物を代謝するプロセスは、ほとんどの嫌気的回路よりはるかに多くのエネルギーを取り出すことが

©2016 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

オーストラリア・アデレードのエディアカラ動物群。

AUSCAPE/UIG/GETTY

できる。筋肉、神経系、防御や肉食に役立つ鉱物化した殻や外骨格や歯などを利用するには、大量のエネルギーが必要だ。動物たちは、こうした革新的な器官を動かすために、酸素を利用する強力な制御燃焼に頼っている。

研究者たちは、動物にとっての酸素の重要性に鑑み、海中の酸素濃度が今日に近いレベルまで急激に上昇したことがカンブリア爆発のきっかけになったのではないかと考えた。この仮説を検証するため、彼らはエディアカラ紀からカンブリア紀にかけての、約6億3500万年前～4億8500万年前までの海洋堆積物を調べた。

研究者たちは、ナミビアや中国をはじめ、世界中で古代の海底だった場所の岩石を採集して、鉄やモリブデンなどの金属の含有量を分析した。こうした金属の溶解度は酸素濃度に強く依存するため、古代の堆積岩に含まれる金属の量と種類は、堆積岩が形成された時代の海水に含まれる酸素の濃度を反映しているからである。

酸素の代理指標となる彼らの分析結果は、海水中の酸素濃度が段階的に上昇し、カンブリア紀の初め（約5億4100万年前）頃に、今日の表面海水の酸素濃度に近づいたことを示しているように思われた。これは、より新しいタイプの動物が突然出現して多様化していった時期の直前であり、酸素が爆発的進化の引き金になったという仮説を裏付けるものだった。

けれども2015年、古代の海底堆積物を調べる大規模な研究[1]の結果が発表されて、この仮説に異議をつきつけた。スタンフォード大学（米国カリフォルニア州）の古生物学者Erik Sperlingは、世界中から集めたエディアカラ紀～カンブリア紀の岩石4700点の鉄の含有量を測定した結果をデータベースにまとめた。それをもとに、エディアカラ紀とカンブリア紀の境目となった時期について低酸素水に対する高酸素水の割合を比較すると、統計的に有意な酸素含有量の増加は見られなかった。

「酸素化イベントは、多くの人が考えているよりはるかに小さかったはずです」とSperlingは結論付ける。「ほとんどの人が、酸素濃度はだいたい今日のレベルまで急上昇したと考えていますが、そうではなかったようです」。

他の科学者たちも、この決定的な時期に起こった海洋の酸素濃度の変化について再考を始めている。南デンマーク大学（オーデンセ）の地球生物学者Donald Canfieldは、酸素が初期の動物の限定要因になっていたとする従来の説を疑問視している。彼らが2016年1月に発表した研究[2]では、酸素濃度は、海綿などの単純な動物が現れる数億年も前から、これらが生きていける程度に高かったとしている。Canfieldは、カンブリア紀の動物たちは海綿などの初期の動物よりも多くの酸素を必要としただろうとは認めながらも、「エディアカラ紀とカ

©2016 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

ンブリア紀の境界で酸素濃度が上昇する必要はありません」と言う。酸素は「もっとずっと前から」豊富にあったというのが彼の考えだ。

カリフォルニア大学リバーサイド校（米国）の地球生物学者Timothy Lyonsは、「動物の出現に関して酸素が果たした役割をめぐる論争は、これまでもありました。けれども、今の論争がいちばん激しいのです」と言う。Lyonsは、酸素は動物の進化に一定の役割を果たしたと見ているが、モリブデンやその他の微量金属を使った彼自身の研究[3]では、カンブリア紀直前の酸素濃度の急上昇はいずれも数百万年ほどしか続かない一時的なピークでしかなく、酸素濃度は徐々に上昇していったことを示唆する結果が得られている（「生命進化が加速するとき」参照）。

ヒントは今日の海に

Sperlingは、今日の世界各地の酸素欠乏海域を調べることで、エディアカラ紀の海について知ろうとしている。酸素が動物の進化の方向を決定付けてきた過程を調べる際に、生物学者はこれまで間違ったアプローチをとってきた、というのが彼の意見だ。彼は、これまでに発表されたデータと自分で収集したデータとを合わせて分析することで、酸素濃度が極めて低い海底領域でも微小な蠕虫（ぜんちゅう）が生きていることを見いだした。その領域の酸素濃度は、世界の表面海水の平均値の0.5%未満であった。こうした酸素欠乏環境の食物網は単純で、動物は直接微生物を食べている。酸素濃度が表面海水の約0.5～3%とわずかに高い海底領域では、動物はもっと多いが、食物網はまだ限定されていて、動物たちは動物ではなく微生物を食べている。けれども3～10%あたりになると捕食者が現れて、他の動物を食べ始めることも分かった[4]。

Sperlingは、この発見は進化にとって非常に大きな意味があると考えている。カンブリア紀の直前に起こったと考えられる酸素濃度のわずかな上昇は、大きな変化を引き起こすのに十分だったかもしれないのだ。「酸素濃度が3%で、これが上昇して10%の閾値を超えたら、動物の初期の進化に非常に大きな影響を及ぼしたでしょう。動物の生態、生活様式、体の大きさには、酸素濃度がこのレベルになったときに劇的に変化しそうなものがたくさんあるのです」と彼は言う。

酸素濃度の小さな上昇により捕食者が出現したことは、防御機構を備えていないように見えるエディアカラ動物群にとっては大きな災難だったはずだ。「彼らは軟らかい体を持ち、ほとんど動かず、おそらく皮膚から栄養を吸収して生きていたからです」とNarbonne。

ナミビアの古代の礁の研究は、エディアカラ紀の終わりには動物たちが捕食者に食べられ始めていたことを示唆している。エディンバラ大学（英国）の古生物学者Rachel Woodが岩石層を調べたところ、微生物礁の一部がクロウディナ（*Cloudina*）という原始的な動物に取って代わられているのを発見した。クロウディナは円錐形をした生物で、海底に分散して広がることなく、密集したコロニーを作って生きていた。こうすることで、体の弱い部分を補食者から隠すことができるからだ。このような生態学的ダイナミクスは、今日の礁でも見られる[5]。

クロウディナは、鉱物化した硬い外骨格を形成した最も初期の動物の1つである。けれども、Woodが調べた礁で部分的に鉱物化した体を持っていた動物は、クロウディナの他に2種類いた。つまり、類縁関係のない複数の種類の動物が、だいたい同じ頃に外骨格を進化させていたのだ。「骨格を作り出すには大きなコストがかかります。動物がわざわざ骨格を作り出す理由としては、防御以外考えられないのです」とWoodは言う。彼女は、クロウディナの骨格は、新たに進化してきた捕食者からの防御に役立ったと考えている。この時代のクロウディナの化石のいくつかは、側面に穴があいていた。科学者たちは、この穴は捕食者の襲撃によってできたものだと考えている[6]。

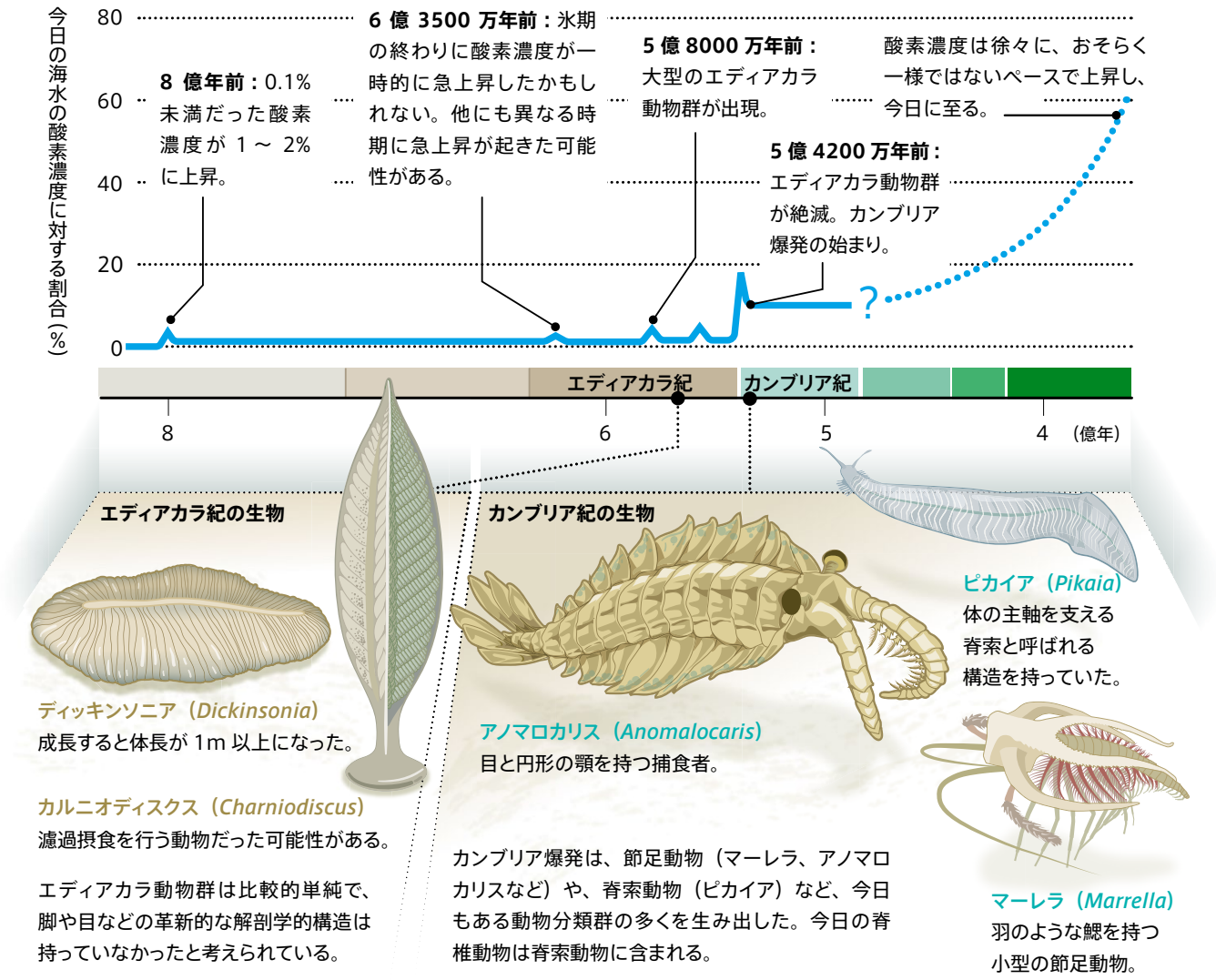
古生物学者たちは、エディアカラ紀末期までに動物たちがお互いを捕食し始めたことを示唆する証拠を他にも発見している。ナミビア、オーストラリア、カナダのニューファンドランド島にあるいくつかの海底堆積物には、未知の蠕虫のような生物が作った、風変わりなトンネルの痕跡が保存されている[7]。この穴は*Treptichnus pedum*と呼ばれる生痕化石で、微生物のマットの下にいる捕食者が、その上にいる被食者をしらみつぶしに探すように何度も枝分かれしている。*Treptichnus pedum*は、現代の海底で、よく似た方法で狩りをしている鰓曳（えらひき）動物（エラヒキムシ）という大食いの捕食者が作る穴に似ている[8]。

この時代に出現した捕食者たちは、エディアカラ紀の動くことのできない大型の動物に大きな被害を与えた。

©2016 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

生命進化が加速するとき

エディアカラ紀には大型の動物が出現したが、動きが遅いか、全く動けなかった。
この時代の終わりに海中の酸素濃度が上昇してきたことが、カンブリア紀の爆発的進化の引き金となった可能性がある。



NIK SPENCER/NATURE

「何もせずにじっとしている動物が不利になってしまったのです」とNarbonne。

三次元に広がる世界

ニューファンドランド島の南端にある古代の氷河に削られた露頭には、エディアカラ紀の世界からカンブリア紀の世界への移行の瞬間が記録されている。境界線の下には、キルトのようなエディアカラ紀の動物たちが地球上で最後に残した跡がある。そこから1.2mだけ高いところには、灰色のシルト岩に、何かが引っかいたような跡が残っている。この跡は、外骨格を持ち、節のある脚で歩いていた動物たち、最も早い時期の節足動物が残したものだと考えられている。

その間にある岩石がどれだけの時間経過を示しているかは分からない。もしかすると、ほんの数百年、数千年かもしれない。けれどもその短い間に、軟らかい体を持ち、動くことのできないエディアカラ動物群は、捕食者により絶滅に追いやられ忽然（こつぜん）として姿を消したのだとNarbonneは言う。

©2016 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

Narbonneは、この移行期を生き延びた少数の動物たちを詳しく調べた。彼の発見は、一部の動物たちが、より複雑な行動を新たに獲得したことを示している。いちばんの手掛かりは、微生物マットの上を這い回りながらこれを食べていた、平和な蠕虫様動物が残した生痕化石から得られた。約5億5500万年前の初期の痕跡は、曲がりくねり、でたらめに交差していて、この動物の神経系が、近くにいる仲間や捕食者に気付いて反応できるほどは発達していなかったことを示している。けれども、エディアカラ紀末期からカンブリア紀初期にかけての痕跡はもっと洗練されていて、動物たちは小さくターンし、狭い間隔で平行に進む痕跡を残している。曲線的な痕跡が突然直線になっていることもあり、Narbonneは、捕食者に気付いて逃げたのだろうと解釈している[9]。

動物たちの行動の変化は、カンブリア紀の初期に始まった微生物マットの断片化の一因となった可能性がある。Narbonneは、これに伴う海底の変化が「地球の生命史を一変させた」と主張する[10,11]。それまでは、微生物マットが食品保存用ラップのように海底をぴったり覆っていたため、マットの下の堆積物は無酸素に近い状態で、動物が住むことはできなかった。エディアカラ紀の動物たちが深い穴を掘れなかったことは、「生物の世界がマットに阻まれ、二次元的なものにとどまっていたことを意味します」と彼は言う。動物たちの微生物マットを食べる能力が向上したとき、彼らはついにマットを貫き始めた。穴があいたことで、マットの下の堆積物は初めて生物が生きられる状態となった。こうして生物の世界は三次元に広がった。

カンブリア紀初期の生痕化石は、動物たちがマットの下の堆積物に深さ数cmの穴をあけ始めたことを示している。彼らはこれにより、捕食者から避難するための場所とともに、それまで利用できなかった栄養素も手にすることができた。動物たちは、下だけでなく上にも進出していった。Sperlingは、動物たちは捕食者から逃れ、あるいは被食者を追いかけるために、海底を離れて海水の中へと泳ぎ出していったのかもしれないと言う。水深が浅くなれば酸素濃度が高くなるため、泳ぐのに必要なエネルギーが得られるからだ。

酸素濃度の閾値と生態に関する新たな証拠は、進化をめぐるもう1つの大きな問題にも光を当てた。それは、動物はいつ出現したのかという問題だ。動物であると断定できる最初の化石は、ほんの5億8000万年前のものだ。けれども、遺伝学的証拠は、基本的な動物グループが8億～7億年前に出現していたことを示唆している。Lyonsは、最初の動物が出現したのは、酸素濃度が現在のレベルの2～3%になったとき、つまり8億年前あたりではないかと言う。これだけの濃度があれば、今日の酸素欠乏海域と同じように、小さくて単純な動物なら生きていけるはずである。ただ、大きな体を持つ動物たちは、酸素濃度がそれよりも高くなるエディアカラ紀に入るまでは、進化してこられなかっただろう。

複雑な動物の出現に酸素が与えた影響を十分に理解するには、岩石からもっと微妙な手掛かりを取り出す必要がある。「化石を調べている研究者には、化石と私たちが調べている酸素の代理指標とをもっと密接に関連付けてほしいですね」とLyons。そうすれば、古代のさまざまな環境の酸素濃度が明らかになり、同じ場所で見つかった動物化石の特徴を酸素濃度と結び付けることができるからだ。

2015年の秋、Woodはシベリアを訪れて、エディアカラ紀の終わりに近い時期のクロウディナの化石と、同じく骨格を持つ*Suvorovella*という動物の化石を採集した。これらの化石は、酸素濃度の高い表面海水から、もっと深いところまで、古代の海のさまざまな深さで形成されたものである。彼女は、動物たちが硬い骨格を持つようになった場所と、捕食者による襲撃の有無と、酸素濃度との明確な関連の有無について、何らかのパターンがないか探そうとしている。「パターンが明らかになって初めて、物語を導き出すことができるのです」とWoodは言う。■

（翻訳：三枝小夜子）

What sparked the Cambrian explosion?
Vol. 530 (268–270) | 2016.2.18
Douglas Fox
（米国カリフォルニア州のジャーナリスト）

1. Sperling, E. A. *et al. Nature* **523**, 451–454 (2015).
2. Zhang, S. *et al. Proc. Natl Acad. Sci. USA* http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1523449113 (2016).
3. Sahoo, S. K. *et al. Geobiology* (in the press).
4. Sperling, E. A. *et al. Proc. Natl Acad. Sci. USA* **110**, 13446–13451 (2013).
5. Wood, R. A. *et al. Precambrian Res.* **261**, 252–271 (2015).
6. Bengtson, S. & Zhao, Y. *Science* **257**, 367–369 (1992).
7. Seilacher,A.,Buatois,L.A.&Mángano,M.G. *Palaeogeog. Palaeoclimatol. Palaeoecol.* **227**, 323–356 (2005).
8. Vannier, J., Calandra, I., Gaillard, C. & Zylinska, A. *Geology* **38**, 711–714 (2010).
9. Carbone,C.&Narbonne,G.M.*J.Paleontol.***88**, 309–330 (2014).
10. Mángano, M. G. & Buatois, L. A. *Proc. R. Soc. B* **281**, 20140038 (2014).
11. Buatois, L. A., Narbonne, G. M., Mángano, M. C., Carmona, N. B. & Myrow, P. *Nature Commun.* **5**, 3544 (2014).

©2016 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

GREG ROUSE

珍渦虫類の位置付け

深海に生息する海洋性蠕虫「珍渦虫（ちんうずむし）」（写真）は、実に驚きに満ちた生物である。体長わずか数センチメートルの平らな体には、脳も肛門も生殖巣もなければ、排泄器官も腸管もなく、その構造は極めて単純だ。ところが、1949年に初めて記載されて以来、珍渦虫類の分類学的位置付けについては長く混乱が続いてきた。

腸管を持たない単純な構造から、珍渦虫類は、同様に単純な動物である「無腸類」の仲間だと考えられている。しかし、珍渦虫類や無腸類が、系統樹において「左右相称動物」とどのような関係にあるのか、さらには左右相称動物を構成する「旧口動物（初期胚の原口が口になり、後に肛門ができる動物群）」や「新口動物（原口が肛門となり、後に口ができる動物群）」とはどのような関係にあるかについては諸説あり、統一見解は得られていない。

興味深い例として、分子系統学的研究から、珍渦虫類は著しく退化した軟体動物であるという結論が導き出されたことがある。しかし、この結果は後に試料のコンタミネーションによるものであったことが分かった。珍渦虫のものと考えられた遺伝情報が、実は餌として取り込んだ軟体動物のものだったことが判明したのだ。他には、その神経系や超微細構造、ミトコンドリアDNAの塩基配列などから、珍渦虫類と無腸類が、新口動物である「半索（はんさく）動物（ギボシムシやフサカツギとして知られる動物）」や「棘皮（きょくひ）動物（ウニやヒトデなどの放射対称性の海生動物）」に最も近縁であるとする説が存在する。しかし、珍渦虫には、全ての新口動物に共通する鰓裂（さいれつ）などの高度な特徴はないため、この説が正しいとすれば、そうした特徴が進化のどの段階で生じたかが問題になってくる。珍渦虫類は見かけほど単純ではなく、より複雑な祖先から、構造が退化して生まれたのだろうか？　それとも左右相称動物と祖先を共有する姉妹群なのだろうか？

こうした数々の疑問は今回、*Nature* 2016年2月4日号に掲載された2編の論文によってほぼ解決した。スウェーデン自然史博物館（ストックホルム）のJohanna Taylor Cannonらは89ページ[1]で、珍渦虫類および無腸類計11種の遺伝子転写産物プロファイルに基づく強固な系統発生解析の結果を示し、珍渦虫類と無腸類を含む複合的な分類群として最近提唱された「珍無腸動物門」が、左右相称動物の放散のごく基部に位置することを明らかにした。一方、カリフォルニア大学サンディエゴ校（米国）のGreg W. Rouseらは94ページ[2]で、東部太平洋で珍渦虫類の新種4種を発見したことを報告した。珍渦虫はこれまで、北大西洋（スコットランド沖とスウェーデン沖）でしか発見されていない。Rouseらによるこれらの新種の解剖学的・系統学的研究の結果は、珍渦虫類を左右相称動物あるいは旧口動物の姉妹群と位置付けており、Cannonらの結論とおおむね一致する。これでようやく、珍渦虫類の分類学的居場所が定まったわけだ。

（翻訳：小林盛方、編集：編集部）

1. Cannon, J. T. *et al. Nature* **530**, 89–93 (2016).
2. Rouse, G. W., Wilson, N. G., Carvajal, J. I. & Vrijenhoek, R. C. *Nature* **530**, 94–97 (2016).

 ©2016 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

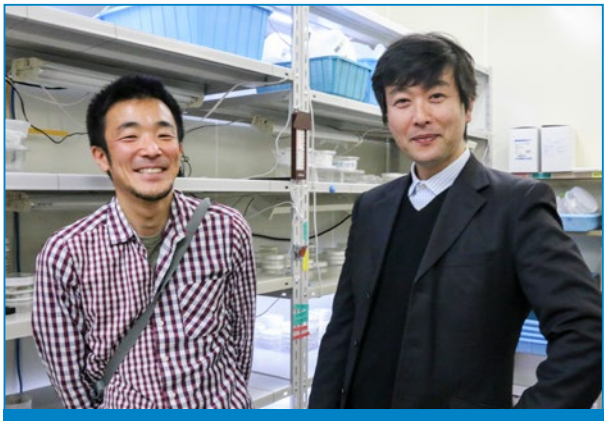
カメムシの腸内共生細菌は進化の途上

昆虫の体内に棲(す)みつき、昆虫にとって欠くことのできない役割を果たしている共生細菌。自然界で別々に暮らしていた昆虫と細菌が、長い進化の過程を経て、互いに不可欠な存在になったのだ。しかし、そのような関係に至った仕組みはまだ分かっていない。この謎に迫る重要な発見が*Nature Microbiology*の創刊号で報告された。自然界で現在進行中の共生進化の過程を捉えることに、日本の研究チームが成功したのだ。

いろいろな生物が、体内に微生物を共生させているのですね。

深津　体内に細菌を共生させる現象は生物界に普遍的に見られます。例えばヒトの腸管には数万種、1000兆個以上もの細菌が棲んでいて、その重さは1kgを超えると言われています。

多くの昆虫では、共生する細菌の種類が1～数種程度に限定されていて、宿主昆虫と共生細菌はしばしば高度な協力関係を築いており、細菌なしでは昆虫が生きていけない場合も少なくありません。これは共生細菌が宿主昆虫の生存に必須な生理機能などを担っているからです。一方で細菌の方も、昆虫の体内環境に高度に適応しています。共生進化の過程でゲノムが縮退して、単独では外界で生きていけない細菌も多いのです。



細川貴弘
九州大学大学院理学研究院
動態生物学講座 助教

深津武馬
産業技術総合研究所
生物プロセス研究部門
首席研究員

昆虫の共生細菌は、昆虫の体のどこにいるのですか？

深津　体表面、腸内、細胞内などさまざまです。高度な生物機能を担う共生細菌では、昆虫の体を構成する細胞の中にまで入り込んでしまっているものも珍しくありません。

今回の研究で私たちが用いたチャバネアオカメムシは腸内共生で、腸管の後部に盲腸のような小さな部屋がたくさん並んでいて、その中に共生細菌が収納されています（図1）。共生細菌は母親から子へ垂直伝達され、幼虫の生育に必須なのですが、その受け渡しのやり方が面白い。母親は産卵のときに細菌入りの分泌物を卵の表面に塗りつけます。孵化した小さな幼虫は直ちに卵表面をなめてこれを吸いとります。幼虫はこの行動を一生懸命に行い、生存に必須な共生細菌を獲得するのです。

チャバネアオカメムシを研究に用いた理由はいろいろあるのですが、まず、卵表面をホルマリンやエタノールで殺菌して共生細菌の伝達を妨げることで、共生細菌のいない虫を簡単に作ることができるという利点があります。また幼虫が共生細菌を経口摂取することを利用して、他の共生細菌、遺伝子操作した共生細菌、いろいろな環境細菌などを飲み水に混ぜて与えることができ、その影響を評価することも可能です。

今回の研究では、共生細菌の進化プロセスを明らかにされたそうですね。

深津　はい。カメムシ類と微生物の共生関係の研究で経験豊富な細川貴弘(ほそかわたかひろ)君（当時、深津ラボの特別研究員）が、南西諸島のあらゆる島嶼(とうしょ)を含む日本全国津々浦々を歴訪

©2016 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

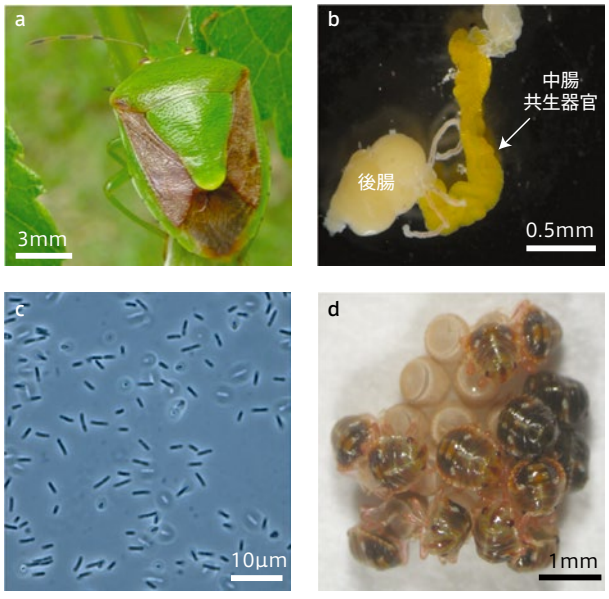


図1　チャバネアオカメムシ

柑橘などさまざまな農作物の害虫として知られる（a）。腸管後部の黄色い領域には多数の共生細菌のつまった小さな袋状の部屋が4列にならんでいる（b）。光学顕微鏡で見た共生細菌（c）。茶色く見えるのが孵化幼虫で、卵殻の表面に塗布された共生細菌を吸っている（d）。

し、カメムシ類の共生細菌を精力的に調査したのです。その過程で、次々と興味深い現象を発見しました。従来の考えを覆すような数々の仮説の提示にも至りました。そしてそれらについて、細川君が膨大な量の実験を行い、妥当性を検証しました。

今回の研究の結論を一言で言うと、チャバネアオカメムシの日本野外集団では、環境細菌から必須共生細菌への進化が現在進行形であるということです。カメムシの体の中でしか生きていけない必須共生細菌、カメムシの体の中でも環境中でも生きていける共生細菌、カメムシの体の中で生きていく能力を潜在的に持っているけれども通常は共生していない環境細菌などが、日本列島のカメムシ集団中に共存しているのです。このような状況が昆虫自然集団で見つかったのは初めてのことで、大変に驚きました。共生の起源を探る上で重要な洞察を与える発見であると考えています。

南の島のチャバネアオカメムシ

どのようにして発見されたのか、詳しく教えてください。

細川　2008年頃のことなのですが、南西諸島の各地で採集したチャバネアオカメムシの共生細菌を調べていた際に、同じ島で得られたカメムシなのに、個体によって検出される細菌が異なる場合が続出したのです。従来の考えでは、特別な腸内器官に入っている共生細菌は、同種のカメムシなら同一であるはずなのに、それに反する状況です。いったい何が起こっているのかと知りたくなったのがそもそものきっかけです。

日本列島全域から42集団448個体のチャバネアオカメムシを収集して、詳しく調べていく過程で、次から次へと驚くような発見が続きました。

計6種の細菌が見つかったのですが、うち1種は日本本土の全てのカメムシ個体に感染、もう1種は南西諸島の大部分の島で高頻度に感染、残りの4種は南西諸島のみで低頻度に感染していました。卵表面滅菌を利用して、親と異なる細菌を孵化幼虫に感染させたところ、どの共生細菌に感染したカメムシも正常に育ったため、これら6種の共生細菌はカメムシにとっての必須な機能を同様に果たしていると推定されました。

この6種類の細菌が、ダイナミックな進化過程を反映しているのですか。

細川　そう考えられます。さらに実験したところ、最初の2種の共生細菌はカメムシ体内でしか生きられませんが、残りの4種は通常の培地上で簡単に培養できることが判明しました。宿主の生存に必須な共生細菌は一般に培養困難であるという、従来の常識とは異なる結果でした。

そこで、体外で培養可能ということは、これらの共生細菌は自然環境中にも存在しているかもしれないと思いました。そして調べてみると、確かにそうだったのです。表面滅菌卵から孵化した無菌のカメムシ幼虫をシャーレに入れ、南西諸島で採取した土壌試料に曝露（ばくろ）したところ、大部分は幼虫のまま死にましたが、数%は成虫まで育ち、それらは培養できるタイプの共生細菌を腸内に獲得していたのです（図2）。本当に衝撃的な実験結果で、ダイナミックな進化過程にあることを実感しました。2011年頃のことです。

昆虫と微生物の強固な一体化が起こる前の段階が発見されたということですね。

深津　そうです。共生細菌が昆虫の体外でも体内でも生

©2016 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

図2　石垣島で採取した土壌にチャバネアオカメムシ幼虫（表面滅菌卵から生まれたもの）を触れさせると、一部の幼虫は共生細菌を獲得して生育できるようになる。

きられて、昆虫が死んだら環境中に戻っていく。また、昆虫の方も、環境中から細菌を獲得できるという、いわば環境細菌と必須共生細菌をつなぐ中間段階のような共生細菌の存在を実証したわけです。

細川　その後、論文としてまとめるためにさらに数多くの調査、実験、解析を重ね、2015年にようやく投稿することができました。

深津　*Nature Microbiology*に投稿することにしたのは、米国の学会に招待されたときに同誌の編集長も参加していて、この雑誌の創刊を知ったからです。幸い、2016年の創刊号で発表することができました。

フィールドワークからゲノム解析まで

共生細菌が担っている、チャバネアオカメムシの生存に必須の役割は何なのでしょう？

細川　それはこれからの研究課題で、今まさにゲノム解析や機能解析を進めているところです。

今回のチャバネアオカメムシの研究は、共生の起源を探る重要な第一歩になります。今後は野外集団を経時的にモニターするとともに、環境条件の影響や、共生細菌種間の競争などについて詳しく解析し、明らかにしていくつもりです。

論文が発表され、研究の競争も激しくなるでしょうね。

深津　あまり心配していません。私たちは非モデル生物を用いており、実験系の独自性が高いので、追随は容易ではないでしょう。とはいえ、こういう研究が可能であると示したことで、他分野からも同様のアプローチが出てくることを期待します。

この研究において、細川君はとてつもなく膨大な労力を要する大量の操作実験を行いましたが、それを可能にしたのは彼の研究への情熱と献身はもちろんのこと、研究対象を知りつくしたフィールドワーカーとしての高い能力です。日本のどこにいつ行き、どう探せば目的のカメムシに出会えるかを熟知し、それぞれに最適な飼育系を試行錯誤の上に確立していく。その上で難培養性微生物を対象とした各種の解析技術、次世代シーケンサーを駆使したゲノム解析などにより、ゲノムから集団までを俯瞰した共生進化の理解が可能になったわけです。

共生細菌の研究は近年急速に進展してきているのですね。

深津　ほとんどの共生細菌は宿主体外で培養できず、かつては認識すら容易ではありませんでした。1980年代のPCR法の開発によって検出や系統解析が可能になり、さらに近年の次世代シーケンサーの登場によって全ゲノム配列を解読して全代謝系の記載や生理機能の推定もできるようになり、研究がさらに大きく展開しました。

深津ラボの研究者は、フィールドワークや動物の観察から、分子生物学的研究やゲノム解析まで、全て手掛けるのですね。

深津　それが理想ですし、ラボの多くの人たちはそれを実践しています。共生細菌の機能解析の入り口として今やゲノム解析は必須ですが、生化学、生理学、遺伝学などを駆使した実験的検証なしに本物の理解は得られません。新しい面白い研究テーマはたいていの場合、自然界に見られる生物多様性の詳細な観察や記載から浮かび上がってきます。生き物丸ごとの操作実験からゲノムレベルの解析まで、利用可能なアプローチは全て利用するのが研究に取り組む上での誠実さであり、また醍醐味だと思います。

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. Hosokawa, T. *et al Nature Microbiology* **1** 15011 (2016).

©2016 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

遺伝学と生理学がついに結び付いた

統合失調症

統合失調症発症のリスクと強い関連性がある遺伝的変異の1つが特定された。シナプスの刈り込みに関与すると考えられている補体因子*C4*遺伝子だ。神経生物学とを結ぶ手掛かりがようやく得られ、創薬につながることが期待される。

統合失調症は世界人口の約1%が罹患（りかん）する重篤な慢性神経精神障害である。統合失調症の遺伝的リスク要因が明らかになれば、この病気の生理学的諸原因を特定できると長い間期待されてきたが、何十年にもわたる集中的な研究にもかかわらず、統合失調症の生物学的原因はいまだによく分かっていない。しかし、Aswin Sekarらが*Nature* 2016年2月11日号117ページに報告した見事なゲノム・神経生物学研究[1]により、ついに待望の結果がもたらされた。

創薬につながる典型的な道は2通りある。1つ目はセレンディピティである。時折、幸運に恵まれた研究者が、有効な物質を偶然見つけることがある。こうした思いがけない幸運がいくつかの最も重要な医薬品の開発につながったとはいえ、このような発見方法は体系化することができないし、その結果として生まれた治療法によって満足のいく回復に至らないこともしばしばである。現在の統合失調症の治療は一様にこのカテゴリーに分類される。それよりも望ましい第2の道は、病気の原因となっているメカニズムを理解して、根本的な原因に目標を定めた治療を設計することだ。

統合失調症の分子的基盤を解明しようとする際の主要な障害の1つは、関連性が明らかな生物学的変化がほとんど完全に欠如していることである。しかし、統合失調症は遺伝性の強い障害であり、この数十年間、関与する遺伝学的過程を理解することで、この疾患の生物学的側面を詳細に分析できる方法が見つかるかもしれないと、多くの研究者が考えてきた。だがこれまでのところ、こうした方面の研究からは有望な結果はほとんど得られていない。疾患のリスクをゲノムの特定の領域に結び付ける全ゲノム関連研究（GWAS）が登場する以前には、遺伝的変異と統合失調症リスクの間の推定に基づいた関連性が何百も報告されてきたため、この分野の研究は統計学的厳格さを欠き、またスタート地点を誤っていたために、成果が上がっていなかったのだ[2]。そして、GWASによって、初期に示されたこれらの関連性のほとんどが正しくなかったことが明らかになった[3,4]。

慎重に行われたGWASで、ついに遺伝子バリアントと統合失調症の間の本物の関連性が明らかにされ始めた。特に、莫大なサンプルの数と厳格な統計学的方法を使った2014年の研究では、統合失調症のリスクと関連性のあるゲノム領域（座）が少なくとも108あることが判明した[4]。しかし、1つの座を見つけたからといって原因となる遺伝子を特定できるわけではない。例えば、座は遺伝子をコードしない塩基配列に位置していることが多く、また、1つの領域から異なった多様体が多数生じることがあり、危険信号を発しているものがどれなのかを正確に指摘することが難しくなっている。実際、これら108のリスク要因は特定の遺伝子あるいはバリアント配列に起源をたどれなかった。そうした情報なしには、統合失調症の分子的病因への明確な手掛かりを得ることはできなかったが、Sekarたちは今回、重要な次のステップを踏み出した。

統合失調症の最も強いリスク関連性は主要組織適合遺伝子複合体（MHC）内に存在する。その領域は第6染色体上にあり、獲得免疫に関与する遺伝子群を含んでいる（図1）。MHCの中で、最も強いリスクは、補体因子（先天性免疫系の要素）をコードする遺伝子*C4*の近くの座と関連付けられている。この関連性から、著者らは、*C4*の多様体が統合失調症リスクに関係しているのではないかと考え、それを検証することにした。

ヒトでは、*C4*は、2つの異なる遺伝子（*C4A*と*C4B*）

©2016 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

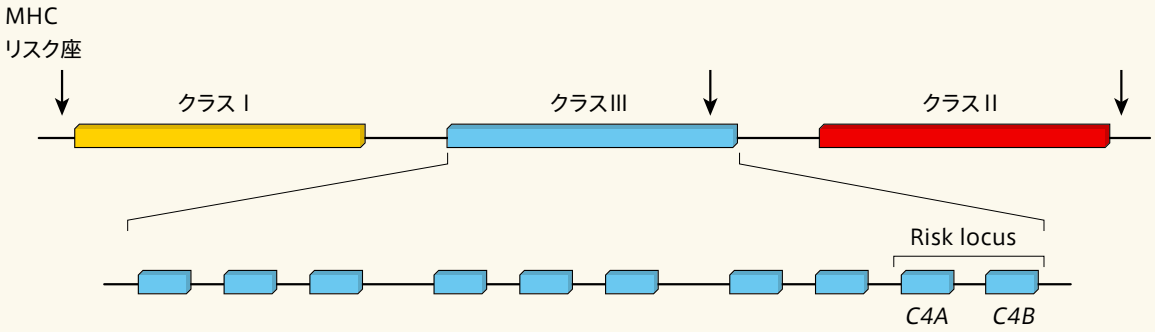


図 1　複雑な関連性

ゲノムの多数の領域における多様性が統合失調症リスクの増大と関連付けられてきたが、最も強い関連性の多くが主要組織適合遺伝子複合体（MHC）内に存在する。この領域は、長さが 360 万塩基もあって複雑な上に、免疫で異なる役割を持つ 3 つのクラスの遺伝子を含んでいるため、研究が難しい。リスクと関連付けられているゲノム領域（座）が、MHC 領域全体に見られるからだ（この図では簡略にするため、最も強い関連性のうちの 3 つのみを矢印で示した）。しかし、*C4A* と *C4B* の遺伝子バリアントがリスクの増大と最も強く関連付けられている。Sekar ら[1] は、MHC を研究するという難題を克服し、*C4* 遺伝子の多様性によって遺伝子発現レベルが変わり、その結果、リスクが増大する仕組みを明らかにした。

として存在し、各遺伝子のコピー数は人によって変わる。さらにことを複雑にするのが、*C4A* と *C4B* には長いタイプと短いタイプがあるという点だ。これらの遺伝子の長さは、非コード領域に HERV（Human Endogenous Retroviral; ヒト内在性レトロウイルス）挿入があるかないかによって決まる。Sekar らはそれぞれの遺伝子のコピー数を正確に調べる方法を開発し、次に RNA 発現データを用いて、遺伝子コピー数と HERV 状態を、*C4A* と *C4B* の遺伝子発現レベルに関連付けた。

これらのデータを手に、著者らは説得力のある証拠を示して、主要な MHC リスク関連性の根本的な原因の 1 つを明らかにした。彼らは、*C4* の多様性が、MHC 領域の他の遺伝的多様性とは独立に、統合失調症リスクと関連付けられることを発見した。さらに詳しく言うと、リスクレベルの違いは、*C4* コピー数と HERV 状態の遺伝的組み合わせの違いと関連していたのである。著者らは RNA データを使って、*C4A* と *C4B* の発現がコピー数に伴って増加すること、そして HERV 挿入があると、*C4B* に対する *C4A* の発現の比率が増大することを示した。さらに、*C4A* 発現レベルが高い場合、統合失調症のリスクも高くなることも分かった。

ここで、MHC 領域で原因となるバリアントを特定することは、ヒトの統計遺伝学で最も難しい問題の 1 つであることを強調しておかなければならない。MHC は長さが 360 万塩基あり、統合失調症リスクと関連付けられるバリアントはこの領域全体にわたって見つかっている。実際、この領域は非常に挑戦しがいのある場所なので、遺伝学者たちはよく「MHC 以外の場所で関連性を見つけたいものだ」と冗談まじりに言う。このような遺伝的に複雑な領域で因果関係を正確に指摘しようとするときには、極めて慎重に行わなければならない。しかし、Sekar らは、こうした難題を首尾よく克服したといえる。

補体経路はシナプス刈り込みに関与すると考えられてきた[5]。シナプス刈り込みとは発達過程の 1 つで、脳内のニューロン間のシナプス結合が成年早期まで継続的に除去されるというものだ。Sekar らはマウスモデルを使って、シナプス刈り込み期間中に *C4* 発現が上昇していることを見いだした。それとは対照的に、*C4* を欠くラットはシナプス刈り込みが減少している徴候を示した。そこで、著者らは統合失調症患者での *C4A* 発現上昇はシナプス刈り込みの増加を引き起こすのではないかと考えた。興味深いことに、統合失調症患者の脳の研究から、患者は健常な人に比べて皮質領域が薄くなり、シナプス構造が減少していることが示されている[6-8]。これらの発見は、過剰

©2016 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

なシナプス刈り込み活動によって説明できるかもしれない。

残念ながら、マウスは、ヒトに見られるような2つのタイプの*C4*を持たないため、統合失調症リスクがなぜ*C4A*発現レベルにのみ依存するのかという疑問は未解決のままだ。この疑問に答えることが現在の最優先事項であり、これが解ければ、機構に関するさらなる情報が得られると予想される。

Sekarらの研究によってようやく私たちは、統合失調症の分子レベルの原因についての、初めてにして本物の手掛かりを得ることができた。そしておそらく治療法開発の方向性もこの研究によって見えてきた。確かにシナプス刈り込みは治療の標的としては難しいものだが、著者らの優れた包括的研究は、神経精神疾患の生物学的性質についての理解をさらに深めるために遺伝学にてこ入れしようとしている全ての研究者たちに、大いに必要とされるインスピレーションを与えることだろう。■

（翻訳：古川奈々子）

From genetics to physiology at last
Vol. 530 (162–163) | 2016.2.11
Ryan S. Dhindsa & David B. Goldstein
コロンビア大学医療センター（米国ニューヨーク）の
ゲノム医学研究所に所属

1. Sekar, A. *et al. Nature* **530**, 177-183 (2016).
2. www.schizophreniaforum.org/res/sczgene
3. The International Schizophrenia Consortium. *Nature* **460**, 748-752 (2009).
4. Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. *Nature* **511**, 421-427 (2014).
5. Stevens, B. *et al. Cell* **131**, 1164.1178 (2007).
6. Cannon, T. D. *et al. Biol. Psychiatry* **77**, 147-157 (2015).
7. Glausier, J. R. & Lewis, D. A. *Neuroscience* **251**, 90-107 (2013).
8. Glantz, L. A. & Lewis, D. A. *Arch. Gen. Psychiatry* **57**,65-73 (2000).

自己免疫疾患のための免疫療法

自己免疫

MHCクラスII分子と自己免疫疾患に関連する任意のタンパク質断片の複合体で覆ったナノ粒子の投与により、免疫調節機構を患部器官の自己免疫応答を抑制する方向に転換できることが分かった。

自己免疫疾患は、免疫系が自己の組織を攻撃する疾患だ。患者の免疫細胞は、「自己」の何らかのタンパク質に対する寛容が不十分であるために、そのような自己タンパク質を外来タンパク質同様に攻撃する。自己免疫疾患に対する治療は現在、免疫系全体を抑制するか、T細胞の移動や機能を抑制するかであるが、このような手法は必然的に感染やがんのリスクを高めることになる。自己免疫疾患において中心的な役割を担っているのはヘルパーT（T_H）細胞だ。この細胞は、免疫系のB細胞、細胞傷害性T細胞、マクロファージなどの他の細胞の機能を調節する司令塔であり、T_H細胞の機能を「疾患の誘導」から「疾患の制御」へと方向転換できれば、その他の免疫系には影響を及ぼさない理想的な自己免疫疾患の治療となり得る。カルガリー大学（カナダ・アルバータ州）のXavier Clemente-Casaresらは、自己抗原–MHC（主要組織適合遺伝子複合体）の複合体で覆ったナノ粒子を使って、自己反応性の可能性があるT_H細胞の機能を「制御」の方向に変えられることを示し、*Nature* 2016年2月25日号434ページに報告した。

Clemente-Casaresらの手法は、ある種の抗原特異的免疫療法であると考えることができる。 抗原は、T細胞あるいはB細胞の活性化を引き起こす分子構造をしており、一般的にT細胞の場合はタンパク質の小さな断片（ペプチド）である。各T細胞は異なる抗原に対する表面受容体を発現できるので、免疫系はほぼ無限の抗原に応答でき、その中には自己抗原も含まれる。抗原特異的免疫療法は、特定の1抗原あるいは密接に関連する一連の抗

©2016 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

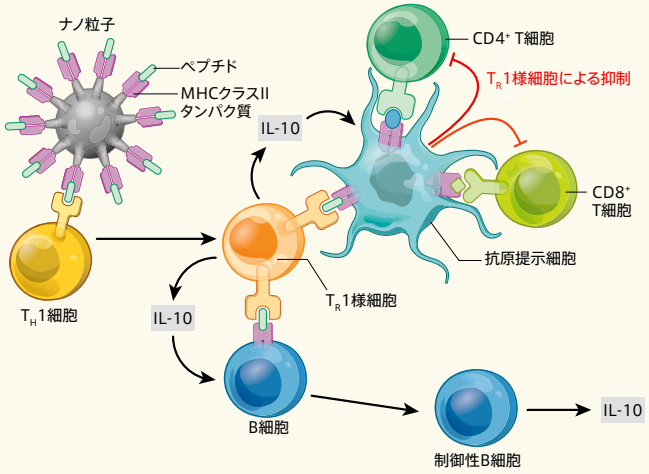


図1　被覆ナノ粒子は制御性T細胞の分化を誘導する

Clemente-Casaresらは、体の自己免疫疾患に関連する自己タンパク質由来のペプチド断片をMHCクラスIIタンパク質に結合させ、それで覆ったナノ粒子を作製した[1]。このようなナノ粒子を投与されたマウスでは、この特定のペプチドに対して特異的な受容体を持つT_H1細胞の機能が変化することが分かった。つまり、この自己タンパク質に対する免疫応答を誘導するのではなく、このT_H1細胞を、抗炎症タンパク質IL-10を分泌する制御性T細胞1型に似たT(T_R1様)細胞へと分化させる。IL-10は、B細胞に対しIL-10を分泌する制御性B細胞への分化を促し、また、免疫細胞に特異的ペプチドを提示する抗原提示細胞（APC）の能力も変化させる。その上、T_R1様細胞は、同一のAPCによって提示される他のペプチドに特異的なヘルパー（$CD4^+$）T細胞および細胞傷害性（$CD8^+$）T細胞の活性化を抑制できるので、バイスタンダー抑制を仲介できる。このように、T_R1様細胞は、自己免疫応答の影響を受ける組織のAPCを標的にでき、その結果、自己免疫疾患に関連する炎症を抑制できる。

原に対する免疫応答を低減する目的で設計される。この考えは、1世紀以上もの間、アレルギーの治療に用いられてきた[2]。一方、自己免疫疾患に対する抗原特異的免疫療法は、MHCクラスIIタンパク質に結合したペプチドによってT_H細胞が活性化されるという発見がなされるまで後れを取っていた。この発見により、自己反応性の細胞傷害性T細胞あるいはB細胞を活性化する危険を伴わずに、T_H細胞を選択的に標的とするペプチドの設計が可能になった[3]。

自己反応性T_H細胞を刺激することが知られているペプチドに曝露すると、どうして疾患が解消されるのだろうか？　これは、T細胞活性化の「2シグナル」ルールによってうまく説明できる[4,5]。全ての抗原は、抗原提示細胞（APC）に取り込まれた後、自己・非自己（外来）に関係なく切断されてペプチドになる。そのペプチドが、APC上のMHCクラスIIタンパク質に結合した状態でT_H細胞に提示されると、T_H細胞が活性化される。これがシグナル1である。さらにAPCは、同時にCD80やCD86などの副刺激分子の発現を上昇させて、T_H細胞の生存と増殖に必要なシグナル2も提供する。

T_H細胞がシグナル1を受け取る際にシグナル2を受け取らなかったら、何が起こるのだろうか？　このときにはアネルギーとして知られる不応答状態が誘導されると歴史的に考えられていた[6]。今回、Clemente-Casaresらは、MHCクラスIIタンパク質に結合したペプチドで覆ったナノ粒子でT_H細胞を処理すると（pMHC-NP処理）、シグナル1のみが誘導されることを示した。しかも、この処理により、単にアネルギーを誘導するというよりもむしろ、T_H細胞を制御性T細胞のように免疫応答を減弱させる働きを持つ細胞へと分化させることが分かった。

pMHC-NP処理により生じた制御性細胞は、抗炎症タンパク質のIL-10やTGF-βを分泌して、機能を発揮する。その上、この細胞の分化過程では転写因子T-betが発現し、シグナル伝達分子IFN-γが産生される。これらの特性から、この制御性細胞はT_H細胞のT_H1サブセットに由来すると考えられるため、Clemente-Casaresらはこれを「T_R1様細胞」とした（図1）。T_H1細胞からIL-10を分泌するT細胞の分化が誘導されるのは免疫調節機構の一環であり、この機構がさまざまな感染に対する過剰な免疫応答を防いでいることが知られている[7-9]。また、このような制御性細胞は負のフィードバック機構を仲介しており、APC上の副刺激分子の抑制およびAPCによっ

©2016 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

て分泌される炎症タンパク質の減少に関わっている[10]。

では、pMHC-NP処理で誘導されるT_R1様細胞の下流で起こる効果はどのようなものだろうか？　Clemente-Casaresらは、T_R1様細胞が、APCのT細胞活性化機能を抑制し、B細胞によるIL-10産生を促進することで免疫調節を増強していることを示した（図1）。彼らは自己免疫疾患の異なる実験モデルを用いることで、この手法の特異性について検証した。関節由来の抗原であるコラーゲンから生じたペプチドを結合させたpMHC-NPは、関節リウマチのマウスモデルで発症を抑制したが、多発性硬化症のモデルでは実験的自己免疫性脳炎（EAE）を抑制しなかった。逆に、中枢神経系由来の抗原から生じたペプチドを結合させたpMHC-NPは、EAEを制御できたが、コラーゲン誘発性関節炎を制御できなかった。このことから、pMHC-NP投与によって引き起こされる免疫調節は、抗原や組織に特異的であり、従って、疾患特異的でもあることが確認された。

その上、患部器官の全てのペプチドそれぞれに特異的なT細胞を標的としたpMHC-NPを作製する必要がないことも分かった。優位ではない抗原（疾患の引き金となったものとは別の、弱い抗原）から生じたペプチドでさえ、T_R1様細胞を誘導でき、患部器官の他の抗原に対する活性を持つヘルパーT細胞や細胞傷害性T細胞を抑制できたからだ（図1）。従って、投与したpMHC-NPは、導入期には高度に抗原特異的であっても、制御性B細胞活性の誘導や、異なる抗原に特異的なヘルパーT細胞や細胞傷害性T細胞の抑制を介して、他の免疫応答にも局所的に影響を与えることができるのである。しかしこの作用を引き起こすには、誘導抗原から生じたペプチド断片と他の抗原が、同一のAPCによって提示される必要がある。

このような非特異的な（バイスタンダー）抑制は、自己免疫応答に関与しない細胞も抑制して全身的な免疫抑制を引き起こし、感染やがんのリスクを高める恐れがあるのだろうか？　答えはNOである。バイスタンダー抑制は、患部器官に関連するリンパ節に制限されており、関連自己抗原を提示するAPCのみに影響を及ぼすと考えられる。Clemente-Casaresらは、pMHC-NPを投与されたマウスが、関連する自己免疫疾患からは防御されるが感染や外来抗原に対する応答は消失していないことを示し、このような特異性を証明している。

Clemente-Casaresらの研究では、特徴が明確に知られている自己免疫疾患モデルを用いて実験的治療が行われている。しかしこれは、マウスでは機能するが、ヒトでは機能しない、よくある治療手法ではないだろうか？

答えはNOであると思う。Clemente-Casaresらは、ヒトのT細胞やB細胞を移植した免疫不全マウスにおいて、pMHC-NP投与によりヒトT_R1様細胞の増殖と分化が引き起こされることを示し、pMHC-NP投与がヒト細胞で機能することを実証している。また、pMHC-NP投与は、MHCタンパク質–ペプチドのモノマーを同等の投与量で投与した場合より有効であると考えられることも分かった。その上、pMHC-NP投与はペプチドのみの投与より抑制効果が高いと見られる。しかし、これらの試験での投与量や投与ルートは比較できない。

ペプチド抗原がT_R1様細胞を誘導でき[11]、マウスとヒトの両方で自己免疫疾患を抑制する[9]という確かな証拠がある。pMHC-NP投与により、ペプチドのみの投与後に見られるのと同様のT_R1様細胞が誘導されるという事実は、*in vivo*で治療用ペプチドが結合するAPCをpMHC-NPが模倣していることを示している。このような手法それぞれでの取り組みから、ヒトの治療に最適な投与量や投与ルートが見つかるだろう。さまざまな選択肢が臨床試験に向けて前進すれば、それらの作用機構を詳細に調査することが重要になってくる。そうすれば、患者が自己免疫疾患の抗原特異的免疫療法から利益を的確に受ける取ることができるようになるだろう。■

（翻訳：三谷祐貴子）

Antigen-specific immunotherapy
Vol. 530 (422–423) | 2016.2.25
David Warith
ブリストル大学（英国）に所属

1. Clemente-Casares, X. *et al. Nature* **530**, 434–440 (2016).
2. Noon, L. *Lancet* **i**, 1572–1573 (1911).
3. Larché, M. & Wraith, D. C. *Nature Med.* **11**, S69–S76 (2005).
4. Lafferty, K. J. & Cunningham, A. J. *Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci.* **53**, 27–42 (1975).
5. Baxter, A. G. & Hodgkin, P. D. *Nature Rev. Immunol.* **2**, 439–446 (2002).
6. Schwartz, R. H. *Annu. Rev. Immunol.* **21**, 305–334 (2003).
7. O'Garra, A., Vieira, P. L., Vieira, P. & Goldfeld, A. E. *J. Clin. Invest.* **114**, 1372–1378 (2004).
8. Trinchieri, G. *J. Exp. Med.* **204**, 239–243 (2007).
9. Sabatos-Peyton, C. A., Verhagen, J. & Wraith, D. C. *Curr. Opin. Immunol.* **22**, 609–615 (2010).
10. Gabryšová, L. *et al. J. Exp. Med.* **206**, 1755–1767 (2009).
11. Burton, B. R. *et al. Nature Commun.* **5**, 4741 (2014).

©2016 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

社説

食餌などの環境要因が動物研究に及ぼす影響

科学者は、動物研究に対する食餌と環境のさまざまな影響にもっと注意を払うべきだ。

東北大学（宮城県仙台市）の研究チームが動物栄養学に関する驚くべき実験を行い、その結果報告が2015年に公表された。この実験に用いられたマウスは、研究史上最も餌が良かったと言えるかもしれない。餌の量が多かったというのではなく、餌の質が高かったのだ。

この実験用マウスの典型的な1日の食餌は、次の通りだ。朝食は、しらす干しとアオサ粉の混ぜご飯と煮豆、里芋と小松菜の味噌汁がある一群に与えられ、別の一群には、ベーコンエッグとトーストと茹でジャガイモが与えられた。昼食には、かぼちゃと鶏ひき肉の煮ものとわかめときゅうりの酢の物というメニューやハンバーガーとサラダというメニューがあった。

科学者が選んだ夕食のメニューには、海老のチリソース炒め、四川風麻婆豆腐、あじフライ、大根おろし、しめじ汁、あさりの酒蒸し、さわらの蒸し物などが含まれていた。実験用マウスは、このような食事を生まれてから死ぬまでずっと与えられた。デザート菓子はなかったが、おそらく苦情はなかったと思われる。

これらは、日本人の標準的な1週間のメニューだ。こうしたグルメ料理をそろえたのは、過去数十年間の典型的な日本食を再現して、健康への影響を調べるためだった。日本食（伝統食）には、体内と体表に存在する害のない微生物の保護作用を強化すると考えられる発酵食品が多く、日本人の平均余命が長いのは日本食のおかげだと考えられてきた。しかし、日本国内で入手できる食料はますます欧米化してきており、日本食が健康維持に有効かどうかが疑問視されている。そこで、マウスでの検証実験が行われたのだ。

1960、1975、1990、2005年の日本の典型的な家庭料理が再現され、それぞれの実験群に与えられた。これらの日本食はすりつぶされ、通常の「実験動物用標準飼料」に混ぜた状態で供された。その結果は、1975年頃の伝統的な料理を与えられたマウスが最も寿命が長く、長期間にわたって繁殖したというものであった（K. Yamamoto *et al. Nutrition* **32**, 122–128; 2016）。

この研究では注目すべき点が2つある。1つは、環境（この研究の場合には食餌）が健康に大きく寄与している点で、もう1つは、この実験によって、臨床試験ではできない方法で環境が健康に与える影響を評価できたことだ。

マウスを用いる実験を計画する科学者は、光、熱、食餌、同伴個体、運動、撹乱、ストレスを全て自由自在に調整できる。従って、外部要因により健康状態が変わる過程を調べる際には、こうした環境要素をわずかに変化させることで、重要かつ有用となり得る発見が可能になる。例えば、マウスがトンネル、階段、回し車で運動できるようにすることで、雌のマウスと仔マウスの相互作用がどのように変化し、その結果として仔マウスの脳の発達がどのように変化したかを調べる研究が行われたことがある（T. Begenisic *et al. Neurobiol. Dis.* **82**, 409–419; 2015）。一方で、疾患などの環境要因の影響を最小限に抑えるために用いられる最新の無菌状態の個別換気ケージの方が、マウスにとって静かで臭いが少なく、聴覚系と視覚系の刺激が減ることを示した証拠も得られている。

実験の結果が環境によって左右されることが分かっているのに、他の研究（例えば、治療法候補の影響を検証する研究）の環境設定に関する理解が進んでいないのは意外なことだ。*Nature* 2016年2月18日号264ページのNews記事によれば、マウスを利用する多くの研究者は、実験動物用標準飼料の中身を知らないし、研究内容によって飼料の中身がどのように変わるのかも知らない。科学者は、自らの研究の再現性を阻害する要因を探索するのだから、飼育条件のばらつきとそれをなくす方法にもっと注目すべきだ。■

（翻訳：菊川要）

©2016 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

2016年3月3日号 | Vol. 531 No. 7592

ミトコンドリア獲得のタイミング：エネルギーを生産するミトコンドリアは真核細胞へ進化しつつある、複雑化し始めた細胞中に出現した

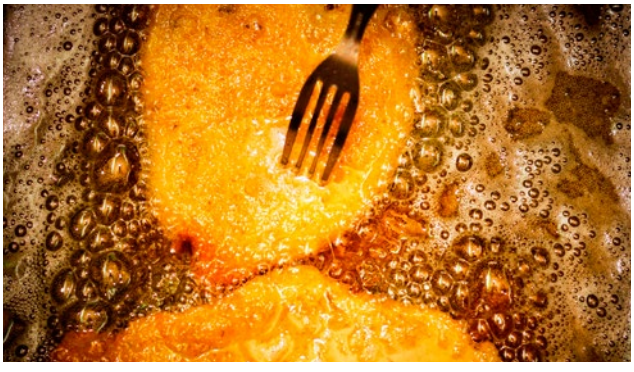
真核細胞は細菌やアーキアの細胞に比べてずっと大きく複雑であるため、その進化の過程を再現するのは難しい。現在広く支持されている説では、真核生物の進化はアーキアに類似した細胞が細菌を取り込んだことがきっかけで始まり、この細菌が後にミトコンドリアになったと考えられている。また別の説では、真核生物は現在の形へ向かう道をかなり進んだ後になって、後にミトコンドリアとなる細菌を取り込んだとされている。今回A. PittisとT. Gabaldónの研究により、後者の説が裏付けられた。この研究では、ミトコンドリア遺伝子は、他の多くの真核生物遺伝子とその類縁と推定される原核生物遺伝子との関係に比べると、近縁と考えられている細菌の遺伝子の方にずっとよく似ていることが明らかにされた。この結果は、現在通用している諸説に疑問を投げ掛けるもので、ミトコンドリアはすでに進化の途上にあった真核細胞に取り込まれたものであることを示している。

Cover: 10.1038/nature16941

がんの代謝：肥満を促す食餌の代謝への影響

肥満につながる食餌が組織の幹細胞機能をどのように変化させ、がんなどの病態にどのような影響を及ぼすのかはよく分かっていない。今回、高脂肪食が*in vivo*の哺乳類で腸幹細胞の数を増やし、高脂肪食の成分である脂肪酸を投与した腸オルガノイドでも腸幹細胞の数が増えることが報告された。著者らは、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体δ（PPAR-δ）を含む経路が、非幹細胞にオルガノイド形成開始能をもたらすことを見いだし、この経路が非幹細胞に、*Apc*腫瘍抑制因子の喪失後の*in vivo*での腫瘍形成を誘導することを明らかにした。

10.1038/nature17173



ANDRES RUFFO/EYEEM/GETTY IMAGES

高脂肪食が腸の幹細胞を増やすことが分かった。

化学：電気的に駆動される酸化還元触媒反応

理論的には、よく考えられがちな酸化還元反応だけでなく、多くの化学反応が、電場をかけることによって触媒される可能性があると示唆されている。今回、これを示す実験的証拠が、ディールス・アルダー反応における炭素–炭素結合形成の単一分子研究から得られた。電場が存在し、ジエノフィルからジエンへの電子の流れが有利になる方向を向いているときに、単一分子接合の形成頻度が5倍高くなることが、一連の走査型トンネル顕微鏡破断接合実験で観測された。電場によって化学反応を操作できることを実証した今回の実験は、新しい不均一触媒反応法の原理証明である。

10.1038/nature16989

進化生物学：初期の脊椎動物の脳を見直す

脊椎動物の脳は、系統的に近い被嚢（ひのう）動物や頭索動物といった無脊椎動物の脳と比べてはるかに複雑であるため、その起源や発生についてさまざまな疑問が持たれている。祖先的な脊椎動物である無顎類のヤツメウナギも、原始的で「祖先的な」脳を持つと考えられており、特にヤツメウナギの胚は、内側基底核隆起（MGE）と呼ばれる構造が欠損したマウス変異体と似た特徴を持つとされていた。今回、倉谷滋（くらたにしげる）（理化学研究所）らは、ヤツメウナギと近縁のヌタウナギが、有顎の脊椎動物（顎口類）の脳と同様に、MGEおよび菱脳唇に相当する2つの領域を発生させることを明らかにした。また、ヤツメウナギを詳細に調べたところ、それらと同様の領域がヤツメウナギにもあることが分かった。これらの知見から、顎口類に見られる脳の領域化は、5億年以上前の円口類と顎口類の分岐よりも前に存在した、最も近い脊椎動物の共通祖先までさかのぼることが示唆された。

10.1038/nature16518

構造生物学：翻訳開始因子2Bの構造

グアニンヌクレオチド交換因子eIF2Bは真核生物の翻訳開始に重要な働きを担っていて、eIF2のγサブユニット上で作用する。ストレスを受けるとeIF2のαサブユニットがリン酸化され、それによってeIF2Bの活性が阻害されて一般的な翻訳過程が抑制される。今回、横山茂之（よこやましげゆき）（理化学研究所ほか）らは、分裂酵母に由来し、10個のサブユニットからなるeIF2B複合体の構造を解明した。調節性六量体コアの両側には触媒作用を担うサブ複合体（二量体）が結合している。eIF2のα

©2016 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

サブユニット、γサブユニットとの結合部位も突き止められた。モデル作製により、αサブユニットのリン酸化がeIF2Bとの結合に影響する仕組みだけでなく、非生産的なeIF2–eIF2B複合体の集合がeIF2γサブユニット上でのヌクレオチド交換を阻害する仕組みも明らかになった。 10.1038/nature16991

2016年3月10日号 | Vol. 531 No. 7593

どちらを向いてもCRISPRばかり：遺伝子編集時代の夜明け

CRISPR–Cas9という遺伝子編集技術の開発は分子生物学に大きな変革をもたらした。この技術はウイルスや細菌、動植物のゲノム改変に使われ、ゲノム編成の謎の解明や疾患との闘い、作物の改良、「デザイナーペット」の作製など、さまざまな分野で機能を発揮する可能性がある。しかし、CRISPR–Cas9遺伝子編集技術がヒト胚のゲノムを改変するのに使われたことが公表されて事態は複雑化し、こうした全ての可能性が、規制機関が対処しなくてはならない手強い倫理的問題を提示することになった。今週号の特集では、CRISPR–Cas9の現状を概観した上で、「遺伝子編集が行われた世界がどのようなものであることを望むのか」という疑問を投げ掛けている。

学習と記憶：自分の位置を知る

哺乳類は海馬とそれに隣接する領域を基盤とするナビゲーションシステムを持ち、それによって移動中の自身の位置を追跡し続けていることが、ここ数十年間の研究で分かってきた。しかし、動物が移動をやめたときにも脳は位置を追跡するのか、するとしたらどのように行っているのかは、よく分かっていなかった。今回L. Frankらは、動物の脳は動いているときも動いていないときも常に位置を追跡し続けていることを報告している。著者らは、海馬のCA2領域に独特な海馬ニューロン群があり、覚醒して不動状態にあるときでも睡眠中でも現在位置の信号を発していることを明らかにした。 10.1038/nature17144

細胞生物学：監視機構の障害でタンパク質毒性が生じる

終止コドンを持たないタンパク質の翻訳は、リボソーム品質管理（RQC）複合体を利用した監視機構によって防止される。品質管理の障害はタンパク質毒性ストレスや神経変性を引き起こすことがある。U. Hartlらは今回、E3ユビキチンリガーゼ活性を持つRQCサブユニットであるLtn1pが存在しないと、別のRQCサブユニットであるRqc2pが、停滞したポリペプチドに尾部を付加し、それらの凝集を促進することを示した。形成された凝集体は複数のシャペロンを隔離して、正常なタンパク質品質管理過程に影響を及ぼす。これらの知見から、凝集体の毒性やタンパク質恒常性の障害の原因となる可能性のある一般的な機構が示唆された。10.1038/nature16973

有機化学：化学品の原料としての二酸化炭素

温室効果ガスである二酸化炭素を化学品の原料として使えるかもしれないという考えは、魅力的だが通常は非現実的である。二酸化炭素は炭素求核剤と反応しやすいものの、炭素求核剤の合成には高いエネルギー入力が必要になるからである。しかし今回A. Banerjeeらは、植物の炭素固定を触媒する酵素であるルビスコ（RuBisCO）に着想を得て、アルカリ金属を含有する中温溶融塩を用いることによって、炭酸塩で促進される非常に酸性度の低いC–H結合の高効率カルボキシル化を実現できることを実証している。著者らは、非可食バイオマスから容易に生成される2-フロ酸を、有用なバイオベース原料であるフラン-2,5-ジカルボン酸に変換することで、この化学過程の可能性を示している。 10.1038/nature17185

再生：アホロートルの肢再生シグナル

メキシコサンショウウオ（*Ambystoma mexicanum*；別名アホロートル）は、体の失われた部位を再生する能力が著しく高い。神経由来のシグナルに応答する再生芽の形成に先行する最初の増殖応答を誘導するシグナルの性質は分かっていない。今回E. Tanakaらは、分泌タンパク質であるMARCKS様タンパク質（MLP）が、創傷後に最初の細胞周期応答を誘導し、外肢再生に必要であること明らかにした。アホロートルのMLPが細胞外にどのように放出されるのか、そしてその細胞内シグナルの様式についてはまだ解明されていない。MLPのオルソログが他の種でも再生に関連しているのかどうかを調べることは、興味深い課題となるだろう。 10.1038/nature16974

植物科学：LURE1を追いかける多数の花粉管受容体

顕花植物では、胚珠内にある雌性配偶体は化学誘引性ペプチドを分泌して花粉管の伸長を誘導し、移動性の無い精子が雌性配偶体へと運ばれるようにしている。今週号では2つの論文が、モデル植物であるシロイヌナズナ（*Arabidopsis thaliana*）を使って、雌側のこのような誘引物質LURE1に対する、雄側の受容体（花粉管細胞表面にある）の性質を明らかにしたことを報告している。W. Yangらは、LURE1が受容

©2016 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

体様キナーゼ複合体でヘテロ二量体のMDIS1–MIKによって感知されることを示した。名古屋大学の東山哲也（ひがしやまてつや）と武内秀憲（たけうちひでのり）は、花粉管特異的な受容体様キナーゼ6（PRK6）がLURE1の感知に必要であり、PRK6は他のPRKファミリー受容体と協調して機能していることを報告している。どちらの研究グループも、シロイヌナズナの姉妹種であるルベラナズナ（*Capsella rubella*）の花粉管にシロイヌナズナ受容体の構成要素であるMDIS1やPRK6を遺伝学的操作により発現させると、この2種の間の生殖隔離障壁が部分的に崩壊することを明らかにしている。 10.1038/nature16975; doi: 10.1038/nature17413

がん：肝疾患と肝臓がんを結び付ける

非アルコール性脂肪肝疾患（NAFLD）は、慢性肝疾患の最も一般的な原因の1つであり、肝臓がんの代謝的素因であると考えられている。今回T. Gretenらは、マウスモデルと、NAFLD患者および健康な対照集団から得た試料を用い、NAFLDはリノール酸の産生、ミトコンドリア機能の阻害、そしてCD4⁺ T細胞の選択的消失を介して、抗腫瘍免疫の障害を引き起こすことで、肝細胞がんの発生を促進することを示している。 10.1038/nature16969

2016年3月17日号 | Vol. 531 No. 7594

エボラを打ち負かす：多種類のウイルスに効果のある抗ウイルス薬GS-5734はサルで有効であり、現在臨床試験が進行中

表紙は、2014年10月にスペイン赤十字社によってマドリッドで行われたエボラ出血熱に関わる医療従事者のための研修会で使われた後に干してある防護服。今週号では、エボラウイルスなどのフィロウイルスに対して抗ウイルス活性を示す低分子薬GS-5734が見つかったことが報告されている。GS-5734は、エボラウイルスに感染したマカクザルへの曝露（ばくろ）後投与で、感染サルの100%を防御することができ、現在臨床試験が進行中である（http://go.nature.com/PEW2Oi）。この薬の標的になるのは、ウイルスのRNA依存性RNAポリメラーゼで、将来の大流行に対して生産拡大が容易なことが分かっている。GS-5734は精巣、眼、脳などの、従来の薬剤が届きにくくウイルスの複製が続く「聖域」にも送達されるので、症状の再燃やウイルス持続感染を一掃することも可能かと期待されている。 Cover: 10.1038/nature16548

ナノスケール材料：半導体ナノワイヤーにおける結晶相の切り替わり

今回、閃亜鉛鉱型の安定なバルク相と準安定なウルツ鉱型相という2つの結晶相で成長するヒ化ガリウム（GaAs）ナノワイヤーの成長相の切り替わりを、電子顕微鏡によって詳細に*in situ*観察した結果が報告されている。得られた像から、成長しているナノワイヤー頂上にある液滴の形状が、どちらの相を成長させるかを、ファセット端の構造を通して制御していることが明らかになった。今回の研究は、非常に優れた技術的成果であり、ナノワイヤーの精密な相制御が可能になり、量子光学やナノエレクトロニクスでの応用に向けて大きな進展をもたらす可能性がある。 10.1038/nature17148

再生医療：細胞再生による視力回復

世界でも最も多い失明原因である白内障に対し、現在行われている唯一の治療法は、濁った水晶体を外科的に除去し、人工眼内レンズを移植することである。この技術にはいくつかの制限があるため、再生医学的手法の可能性に大きな関心が寄せられている。今回、2編の論文が、角膜を含めた眼科治療の新たな可能性を示唆する成果を報告している。K. Zhangらは、哺乳類の水晶体の上皮幹/前駆細胞を単離し、その再生には*Pax6*と*Bmi1*が必要であることを示している。Zhangらはまた、これらの細胞を維持した状態で白内障に罹患した組織を除去する手法を開発し、白内障のウサギ、マカク属サル、およびヒト幼児で水晶体を再生させた。一方、西田幸二（にしだこうじ）（大阪大学）らは、ヒト誘導多能性幹（iPS）細胞から*in vitro*でSEAM（self-formed ectodermal autonomous multi-zone）を形成させるプロトコルを報告している。従来の実験では、主に1つの細胞タイプを得ることに焦点を合わせていたが、SEAMは、眼表面外胚葉、水晶体、神経-網膜、網膜色素上皮に相当する異なる細胞系譜を含んでいる。西田らは、SEAM由来の細胞を増殖させて角膜上皮を形成し、それを動物の失明モデルに移植すると、視覚機能が回復することを示した。 10.1038/nature17181; doi: 10.1038/nature17000

構造生物学：ムスカリン性アセチルコリン受容体M1およびM4の構造

ムスカリン性アセチルコリン受容体はGタンパク質共役受容体（GPCR）で、中枢神経系や末梢神経系の多くの重要な機能の調節に関わっている。A. Christopoulosらは今回、この受容体のM1およびM4サブタイプのX線結晶構造を初めて明らかにした。この構造から、オルソステリックな結合部位とアロステリックな結合部位の違いが明らかになり、これ

©2016 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

はムスカリン性アセチルコリン受容体ファミリーを標的とする薬剤のサブタイプ選択性を説明するのに役立つ。受容体のM1およびM4サブタイプは、アルツハイマー病や統合失調症のような神経疾患を治療するための薬剤標的候補である。

10.1038/nature17188

ウイルス学：B型肝炎ウイルスに対する宿主の制限因子

B型肝炎ウイルスX（HBx）タンパク質の発現はウイルスDNAエピソームからの転写を促進することが知られている。M. Strubinらは今回、HBxが宿主細胞のユビキチン装置を乗っ取り、染色体の統合に広範にわたる役割を担っているSmc5/6複合体を標的として分解して、転写を促進することを明らかにした。Smc5/6複合体はウイルスゲノムに結合してその転写を阻害する制限因子として働いているらしい。この研究は、B型肝炎ウイルス感染に対する治療的介入のための新しい標的を示しており、また他のDNAウイルスもSmc5/6複合体による転写制限を受けている可能性を明らかにしている。

10.1038/nature17170

生物地球化学：サンゴに対する海洋酸性化の影響

海洋酸性化は、サンゴ礁生態系を脅かすと考えられている要因の1つだが、その影響と水温など他の要因からの影響を切り離すことは困難である。今回、天然のサンゴ礁群集の上に流れ込む海水に水酸化ナトリウムを添加する*in situ*操作実験が行われた。海洋の化学的条件を産業革命前に近い状態まで回復させると、群集の純石灰化は増進した。これは、現在の石灰化速度は酸性化の影響により、すでに産業革命前の速度を下回っていることを示唆している。海洋酸性化を相殺する地球工学的手法として計画的なアルカリ化が提案されており、今回の研究はその手法が有効である可能性を示唆しているが、その対象は、保護管理下にある入り江や礁湖など小規模な海域に限られると考えられる。

10.1038/nature17155

ONE TREE ISLAND RESEARCH STATION AT THE UNIVERSITY OF SYDNEY

実験が行われた、オーストラリア・グレートバリアリーフ南部にある疑似環礁ワンツリーリーフ。

2016年3月24日号 | Vol. 531 No. 7595

有機化学：触媒を用いたオレフィンメタセシス反応

ハロゲン置換基を持つオレフィンは、合成化学には欠かせない化合物である。しかし、多くの生物活性天然物を含む一般的な化合物類である非環状ハロゲン化アルケニルの高効率立体選択的合成の範囲は限られていた。今回A. Hoveydaらは、これまで知られていなかったハロ置換モリブデンアルキリデンという化学種は並外れて反応性が高く、非環状1,2-二置換*Z*-ハロゲン化アルケニルを生成する高収率オレフィンメタセシス反応に関与し得ることを示している。最高91％の収率と完全な*Z*選択性で、多くの塩化アルケニル、臭化アルケニル、フッ化アルケニルを得ることができた。

10.1038/nature17396

惑星科学：月の極移動

今回M. Sieglerらは、軌道上からの中性子分光法によって月の極で検出された水素堆積物が提起している、月の水素の空間分布に関する不可解な問題について報告している。水素の空間分布は、水氷の存在に起因すると考えられているが、現在の月温度から予想される分布とは一致していない。この問題は、「真の極移動」と呼ばれる、固体の天体上の標点が自転軸に対して回転する現象で説明できる可能性がある。著者らは、極地の堆積物の場所と月の形状の分析を基に、プロセラルム領域直下にある低密度の熱異常によって慣性モーメントが変化した結果、真の極移動が生じたと主張している。プロセラルム領域は月の歴史の初期において地質学的に最も活発だった場所であることから、真の極移動が始まったのは数十億年前のことであり、観測された極地の水素の大部分は古く、水は早い段階で内部太陽系に運ばれていたことが示唆される。

10.1038/nature17166

人間行動学：正直は最善の策

正直さは、全てのヒト社会において重要な性格特性の1つである。不正行為や規則違反を抑制する優れた制度は繁栄と発展に極めて重要であるが、自然界では欺きが多く、ヒトもその例外ではない。今回S. GächterとJ. Schulzは、個人レベルではうそを検知できないが集団レベルでは推測可能な、正直さを調べる行動研究を23カ国の若者を対象に行うことにより、規則違反指標スコアの高い国では個人の正直さが低いという関連を見いだした。

10.1038/nature17160

©2016 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

人類学：旧石器時代の食物加工

およそ200万年前のホモ・エレクトス（*Homo erectus*）の出現は、それまでのどのヒト族よりも格段に小さい歯をもたらした。こうした歯の小型化は、大型動物の活動維持に必要な量の食物を処理する能力が低下することを意味する。加熱調理の発達が歯の小型化を可能にしたと言われることが多いが、加熱調理が広く見られるようになったのは約50万年前になってからである。では、加熱調理が広まるはるか前、ホモ・エレクトスが出現するまでの過程で何が起こったのだろうか。K. ZinkとD. Liebermanは今回、肉食や食物の簡単な加工技術が、咀嚼（そしゃく）の労力や口内でのかみ砕きの効率に及ぼす影響について調べた。その結果、生でも非常に咀嚼しやすい肉を食餌に取り込んだことと、消化しにくいがデンプンを豊富に含み貯蔵可能な植物性素材を石器を使ってたたきつぶしたことが、咀嚼能力の違いを生んだ可能性があると示唆された。

10.1038/nature16990

進化生物学：中期更新世のスペインにいたヒト族はネアンデルタール人に近縁だった

スペイン、シエラ・デ・アタプエルカのシマ・デ・ロス・ウエソスで発見された中期更新世のヒト族について、新たに行われたゲノム解析から、このヒト族がデニソワ人よりもネアンデルタール人に近縁なことが明らかになり、ネアンデルタール人とデニソワ人の分岐が43万年以上前であることが示された。これらの標本のミトコンドリアゲノム解析に基づく以前の報告では、デニソワ人に近縁なことが示唆されていたが、それだと、後期更新世のネアンデルタール人と形態的特徴を共有していることなど他の考古学的証拠と符合しなかった。

10.1038/nature17405

MAX PLANCK INSTITUTE FOR EVOLUTIONARY ANTHROPOLOGY

シマ・デ・ロス・ウエソスで発見された40万年前のヒト族の切歯。現代人のDNAが混入しないよう、粘土で覆って保存されていた。

がん免疫学：転移に対する最初の免疫応答

患者の免疫系と腫瘍との間で、肺転移の最初の数分から数時間の間に起こる相互作用は、がんの進化における非常に重要な局面である。今回、循環中の腫瘍細胞の細胞運命を生体内画像化法によって追跡する実験から、腫瘍に由来する微小粒子が肺の血管構造に沿って移動することが明らかになった。微小粒子の大部分は肺間質の骨髄系細胞に取り込まれ、この過程は転移性播種の一因となる。微小粒子のごく一部は通常型樹状細胞に取り込まれ、こちらは流入リンパ節での抗腫瘍免疫応答の開始に関わると考えられる。 10.1038/nature16985

がん治療：発がん性非コードRNA

既知のがん遺伝子*MITF*は第3染色体の3p13–3p14領域にあり、この領域は黒色腫で増幅が見られ、予後不良と関連している。今回、長鎖非コードRNAの*SAMMSON*もこの領域に存在し、*MITF*と共に増加していることが報告された。*SAMMSON*はp32と相互作用し、発がん促進的な様式でミトコンドリア機能に影響を及ぼす。黒色腫細胞で*SAMMSON*を欠失させると、*in vitro*と患者由来の異種移植片モデルで、MAPKを標的とした治療に感受性を示すようになる。これらの結果は、*SAMMSON*が、悪性腫瘍の有用なバイオマーカーとなる可能性があること、そして抗黒色腫治療の標的となることを示している。 10.1038/nature17161

2016年3月31日号 | Vol. 531 No. 7596

構造生物学：プロモーターに結合したTFIIDの構造

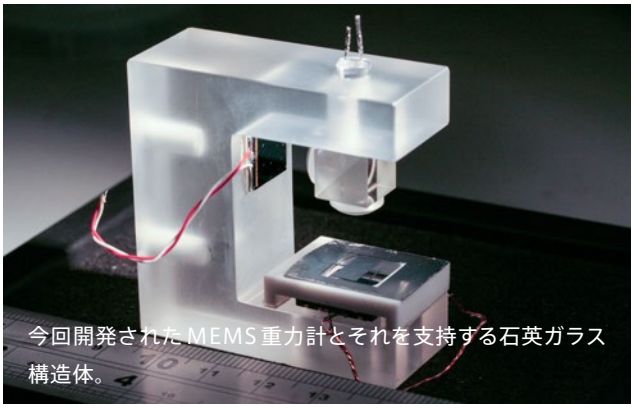
今回、ヒトの基本転写因子IID（TFIID）とコアプロモーターDNAとの相互作用が、低温電子顕微鏡を使って調べられた。TFIIDは、TATA結合タンパク質（TBP）と13個のTBP随伴因子［TBP-associated factor（TAF）1–13］から構成され、プロモーターでの転写開始前複合体（PIC）組み立ての際の核となることで、RNAポリメラーゼIIに依存する転写開始に中心的な役割を担っている。E. Nogalesらは、TFIIAとコアプロモーターDNAとに結合したTFIIDのサブナノメートル分解能での低温電子顕微鏡構造を決定し、さらにTAFを欠くヒトPICの完全に集合した構造を低温電子顕微鏡法を使って再構築した。TFIID–TFIIA–プロモーターの構造と、TAFを欠くPIC構造について共通する要素を重ね合わせることで、TFIIDを基盤とする完全なPICの構造モデルが考えられ、プロモーターの認識、PICの組み立ておよび転写開始におけるTFIIDの役割に関する手掛かりが得られた。 10.1038/nature17394

©2016 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

固体地球科学：潮汐を捉えることのできる、ドローンに搭載可能な重力計

重力計は局所的な重力加速度の微小な変化を測定でき、地球潮汐、すなわち太陽と地球と月の相対的な位置関係の変化によって生じる地殻の弾性変形を測定するのに十分な感度を持つ。既存の重力計は大きくて高価だが、今回G. Hammondらは、「反ばね」を新たに設計に取り入れて、小型かつ安価な微小電気機械式重力計を開発した。彼らはこれを使って、地球の潮汐を検出するのに十分な感度と安定性で重力加速度を測定した。このデバイスは、ドローンに搭載して測量や探査を行ったり、火山を監視するのに使ったり、マルチピクセル密度コントラスト撮像アレイに組み込んだりできる可能性がある。 10.1038/nature17397

GILES HAMMOND



今回開発されたMEMS重力計とそれを支持する石英ガラス構造体。

認知神経科学：リスク認識の神経相関

世の中には、リスクを避ける人とあえてリスクを選ぶ人とがおり、リスクを避ける人も時にリスクの高い選択をする場合がある。こうした変動の神経基盤は分かっていない。今回、K. Deisserothらはラットで、「意思決定」の際にドーパミンD2受容体（D2R）を発現する側坐核内の細胞の活動亢進は、以前の決定の「悪い」結果を反映しており、次の選択が安全なものになると予想されることを示した。この活動増大の規模の個体差は、リスク選好と相関していた。決定を下す際に人為的にD2Rニューロンの活動を上げると、リスク選好型ラットをリスク回避型ラットに転向させることもできた。これらの結果は、リスク選好の状態と形質の変動が、D2Rを発現する側坐核ニューロンによって制御されていることを示している。 10.1038/nature17400

内分泌学：動物の行動を遠隔操作

今回、自由に動いている動物のニューロンを、電波や磁場を用いた遠隔操作によって活性化したり阻害したりできる新しい技術が報告された。J. Friedmanらは、熱感受性タンパク質に連結した鉄結合タンパク質を使って、マウスの視床下部腹内側核のニューロンを興奮させたり、抑制したりした。グルコース感受性ニューロンを活性化すると血漿グルコースが上昇し、グルカゴンが増加し、血漿インスリンが減少し、摂食行動が促進された。阻害すると血糖値が下がり、血漿インスリンが増加し、低血糖に対する反応が抑制された。この方法は、基礎研究において細胞の活動を遠隔操作できるだけでなく、侵襲を最小限に抑えた、脳深部刺激に代わる治療法になる可能性がある。 10.1038/nature17183

がん免疫療法：T細胞の抗腫瘍活性を増強する

今回、T細胞のコレステロール代謝の調整を介したがん免疫療法の新しい手法が報告された。C. Xuらは、マウスでアセチルCoAアセチルトランスフェラーゼ1（ACAT1）およびACAT2の遺伝的除去あるいは薬理学的阻害により、細胞のコレステロールのエステル化経路を阻害すると、$CD8^+$ T細胞で細胞膜コレステロールレベルの上昇、T細胞受容体のクラスター形成およびシグナル伝達の増大が起こり、$CD8^+$ T細胞の抗腫瘍応答が顕著に増強されることを実証した。ACAT1が、がん免疫療法の薬剤標的になり得るかどうかを検討するために、アテローム性動脈硬化症治療の臨床試験に使われたことのあるACAT阻害剤アバシミブを黒色腫マウスに投与したところ、抗腫瘍効果が観察された。また、アバシミブと抗PD-1抗体の併用療法は、どちらかの単剤療法より高い有効性を示した。 10.1038/nature16965

細胞生物学：一次繊毛は本当にメカノセンサーか

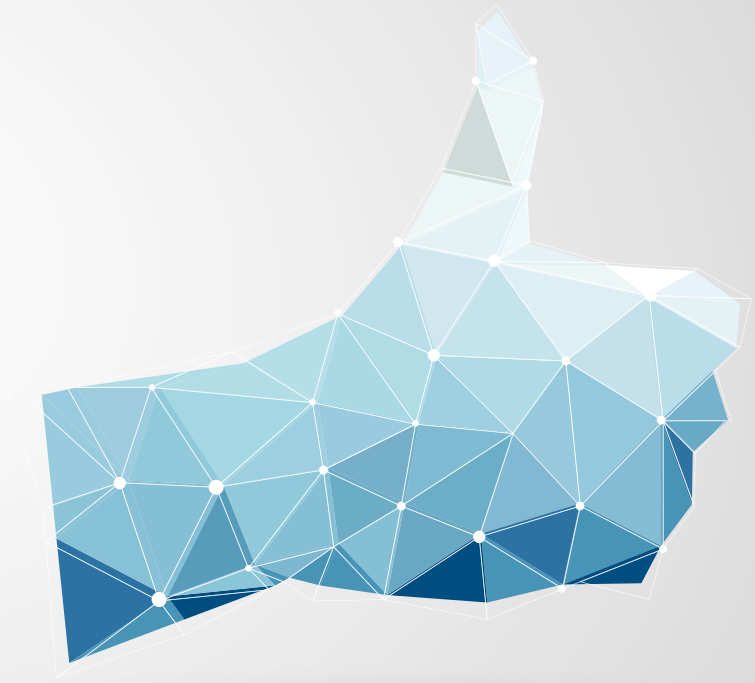
一次繊毛は細胞表面から突き出している単独の細胞小器官である。このアンテナ様の構造から、その機能は周囲環境の感知だろうと考えられてきた。具体的には、繊毛内部にあるカルシウム透過性イオンチャネルが機械力を感知し応答するという考えがこの仮説の中心であり、胚発生中の左右軸決定の制御から多発性嚢胞腎や一部のがんの成体での進行まで、広範囲にわたる生物学的応答を説明するのに使われてきた。しかし、D. Clapham らは今回、この仮説を否定する証拠を示している。彼らは、遺伝子工学の手法によりCa^{2+}に応答して蛍光を発するセンサータンパク質を発現させたマウスを使って、機械力を加えた後の一次繊毛でのCa^{2+}シグナルを測定したが、力によって駆動されるCa^{2+}流入を示す証拠は見つからなかった。もし一次繊毛で機械的刺激の変換が起こるならば、それはカルシウムシグナルを介するものではないと、彼らは結論している。 10.1038/nature17426

©2016 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

nature ダイジェスト

FOLLOW US!

www.facebook.com/NatureJapan
twitter.com/naturejapan
http://nature.asia/jp-regist



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

nature publishing group npg

EDITOR'S NOTE

恐竜の代名詞ともいえる「暴君トカゲ王」ことティラノサウルス・レックス。その姿や生態については数々の研究から次第に全体像が明らかになってきていますが、この賢くて巨大な肉食恐竜が小型で原始的な祖先種からどのように進化していったのかは、その変遷期と思われる時期の化石が見つかっていなかったため長く謎に包まれていました。それが今回、まさに「ミッシングリンク」と思われる種が発見されたことで、ティラノサウルス類は頭脳を発達させてからそれを利用して巨大化した、という進化の筋道が見えてきたのです（6ページ）。ところでみなさんは、古生物の記述に欠かせない地質年代の表記法にもJIS規格が存在するのをご存知ですか？　日本地質学会が中心となり検討・制定されたもので、各年代や層序の和名の他、それらを細分化する際の形容詞句の順序も定められています。例えば、「Late Cretaceous」はかつて「白亜紀後期」とするのが一般的でしたが、「early Late Cretaceous」などさらなる細分化の際に誤解や混乱を避けるため、それぞれ「後期白亜紀」、「後期白亜紀前期」とするのが望ましいとされています。これには反対意見もあり、今後方向性が変わることもあり得ますが、それまでは*Nature*ダイジェストも規格にならって表記していきたいと考えています。　SA

「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。

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：大場郁子
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：藤原由紀　マーケティング：池田恵子

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

© 2016 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。

*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。

ネイチャー・ダイジェスト　5月号
平成28年5月1日発行 第13巻 第5号
編集発行人：大場郁子
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：2189-7778

自分だけの Nature ダイジェストを始めてみませんか？

個人向けプランはいつでもどこでも読み放題！

オンラインマガジンは
バックナンバーも
読み放題で

PDF もダウンロードできて
2011 年までぜんぶ読めます！

年間購読
8,210 円（税込）

さらに
+1,000 円
で

Nature ダイジェスト・コンボなら
アプリでも
読み放題

アプリは通常価格 5,200 円（iOS/Android）
4,200 円もお得！

年間購読
9,210 円（税込）

詳しくは
http://nature.asia/ND-subscribe

nature publishing group npg