

nature ダイジェスト

科学が深まる、世界が広がる

09
2016

人工多能性幹細胞の10年

- ▶ 04 琥珀に恐竜時代の鳥類の翼
- ▶ 23 地球の内核と地場形成に新たな議論!
- ▶ 32 抗ウイルス応答を利用したがんワクチン
- ▶ 08 FROM 日経サイエンス
遺伝子注入で絶滅回避

長田重一（ながた・しげかず）
大阪大学免疫学フロンティア研究センター教授。アポトーシス研究の第一人者。ロベルト・コッホ賞（1995）、日本学士院賞・恩賜賞（2000）などを受賞。文化功労者（2001）、日本学士院会員（2011年）、米
国科学アカデミー外国人会員（2015年）。

長田重一



長田重一・大阪大学免疫学フロンティア研究センター教授は、アポトーシス（プログラム細胞死）の分子メカニズムの解明など、素晴らしい業績を残してきた。いくつもの論文が引用ランキングに並ぶ。その始まりは、1980年に成功したインターフェロン α 遺伝子のクローニングだった。

ウェブサイトにて記事全文をご覧ください。

nature.asia/nature-interview

混沌状態をすつきりさせるような研究が好き

（前編）

追試実験から発見を手にした幸運

研究の世界に進んだ動機は何ですか。

長田氏：生物学の研究をしたいと思ったきっかけは、東京大学教養学部でのまるやまこうさく丸山工作先生（後に千葉大学学長）の講義です。DNA、RNA、セントラルドグマなど、分子の言葉で生命を語ることに、それがすごく新鮮でした。

生命の謎解きに興味を持ち、ドロドロしたことをやりたいと思って、大学院では東京大学医科学研究所（以下、医科研）のかじろよしと上代淑人先生の研究室で生化学を習いました。

テーマはブタ肝臓からの酵素精製です。朝5時、品川の東京食肉市場に行って新鮮なブタの肝臓を手に入れ、医科研へ持って帰り、ホモジナイズする。米国の生化学雑誌に、「ペプチド鎖延長反応を触媒する因子EF-1をウサギの網状赤血球から精製した」と報告されました。この実験の追試です。ブタ肝臓から同じ方法を用いてEF-1を精製しようとしたのです。しかし、なかなかうまくいきません。「君は追試もできないのか」。散々でした。あるとき、この酵素がとても不安定なことに気がきました。安定化して精製すると、ウサギのEF-1とは分子量が異なるが、強い活性を持つ分子が精製されました。これこそ、本来のEF-1だったのです。米国のグループはほとんど活性を失った凝集体をウサギEF-1として報告していたのです。ずっと苦勞し悩んでいたことが、ある日突然クリアになる。感動しました。それが修士2年の時。それからやみつきになりました。

成功したのは腕がよかったからですか。

修士ですから技術なんかない。緩衝液のpHを変えてみたり、塩の濃度を変えてみたりして、酵素の安定化、精製の最適条件を探していくという作業を、毎日繰り返しました。それが偶然うまくはまったのです。

でも失敗する人もいるわけですね。

私の恩師の1人、ほやいしおさむ早石修先生は、「研究者



「研究者には『運、鈍、根』が**必要だ**」と言われました。

には『運、鈍、根』が**必要だ**と言われました。「運」をつかむためには、半端な仕事ではうまくいかない。「根」氣よく続けるのが大切だと。頭が良すぎてもダメ。良すぎると「こうすればこうなる」と思ってしまう。「鈍」、バカになってやること。そのとおりだと思います。

大学院の時代、実験がうまくいなくて泣きたくることが多々ありました。そんな時は、バイクに乗って横浜へ行き、海を見ながら泣きました。研究者は皆同じような経験をしていると思います。

インターフェロン (IFN) のクローニングに成功

チューリッヒに行かれたのはいつですか。

チューリッヒ大学 (スイス) のワイスマン研究室に行ったのが77年11月。組換えDNA技術が登場して間もない時代です。この技術を用いた仕事は日本では誰もやっていない時代です。当時、私は27歳。テクニックを学んで帰ればいいかな、というくらいに考えていました。

なぜワイスマン先生のところに行かれたのですか。

「組換えDNA技術を習えるところに留学したい」と上代先生に相談したところ、ワイスマン先生を紹介してくださいました。上代先生とワイスマン先生は、同じ時期にニューヨーク大学 (NYU) のセベロ・オチョア先生 (ノーベル賞受賞者) の研究室でポスドクをしていたのです。

ワイスマン研では、^{たにくちただつく}谷口維紹先生 (現 東京大学生産技術研究所特任教授) とご一緒されているんですね。

1年間のオーバーラップで、谷口先生の最後の1年と私の最初の1年が一緒でした。IFN (インターフェロン) を担当していた谷口先生が癌研に戻り、私はその後を引き継いでIFNをやり始めました。がん研究所 (東京都) で谷口先生がIFN β 、ワイスマン研で私がIFN α のクローニングに取り組むことになりました。当時、私たち以外にも、米国や欧州のたくさんの研究室で同じことが試みられ、ものすごい競争になっていました。

その戦国時代を勝ち抜かれた……。

すごい競争でしたが、それを気にしていても始まらない。クローニングにほぼ1年かかりましたが、幸いなことに成功しました。そして、成功した時の反響は想像を絶していました。

当初、IFNクローニングの論文は、PNAS (米国科学アカデミー紀要) に投稿するつもりで準備していました。ところが、投稿直前になってワイスマン先生、「PNASではなくNatureに投稿しよう」と言い出されました。急いで原稿を書き直し、先生自らロンドンのNature編集部を持って行かれました。郵送ではなく、自分で持って行かれた。意気込みが違ったのですね。

それは長田先生の世界デビュー論文でもあったわけですね。

1980年3月の私を筆頭著者としたNatureのArticle。チューリッヒへ渡航して2年半、初めての論文です。そして6月には谷口先生と共著でIFN α と β が似ているという論文、10月にはIFNの染色体遺伝子の構造を記載した論文が、いずれもNatureのArticleとして載りました。結局、4年間のチューリッヒ留学中にNatureの論文4報を含め12本の論文を書きました。

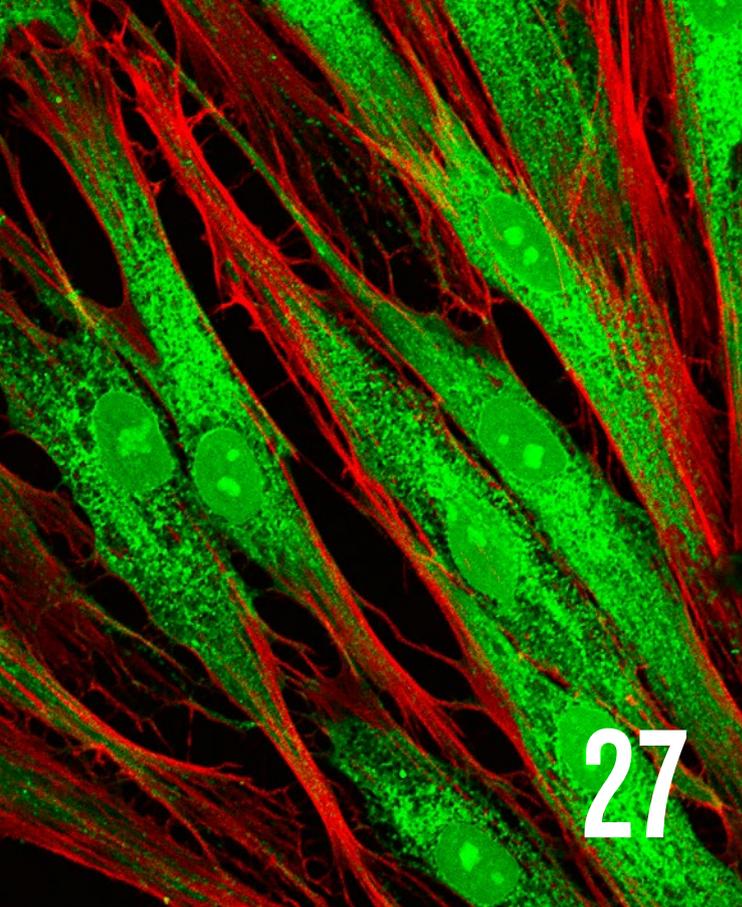
Natureの存在は大きいと思われましたか。

最初の論文を出した時の反響はとても大きく、リプリントの請求が山ほど来ました。普通に対応できる量ではありません。IFNががんの薬になるかもしれないという期待があったことから、患者さんからの反応もすごかった。世界中から、IFNを分けてほしいという手紙が来たのです。ワイスマン先生は、全ての人に「今はそんな状況ではない。薬として使えるようになるには数年かかるであろう」と返事を書かれました。1000通は超えていたと思います。

サイエンスが社会にいかに大きなインパクトを与えるか。それにいかに対応すべきか。教えられました。

(▶後編へ続く)

聞き手は松尾義之 (科学ジャーナリスト)



27

NEWS FEATURE

iPS細胞の10年

成体マウスの皮膚細胞に4つの遺伝子を導入すると、胚性幹細胞のような見かけと振る舞いの細胞になる……樹立報告から10年が経ち、医療革命の訪れを告げる使者だと期待された人工多能性幹(iPS)細胞は、現在、医学生物学の研究ツールとして世界を大きく変えつつある。

NEWS IN FOCUS

05 RESEARCH HIGHLIGHT | うろこと毛の起源は同じ

06 情報の最小単位が原子に！
次世代メモリー誕生

原子1個につき1ビットの情報を持たせることのできる記憶デバイスが開発された。

09 英国のEU離脱に戸惑う科学者ら

英国の研究者たちは、科学研究をこれまでと同様に維持するよう政府に働きかけようとしている。

12 ホビットの祖先？小型成人の骨発見

謎の多いフローレス原人の遺跡の近くで、その祖先の可能性のある化石が発掘された。

14 鏡像型DNAを複製できる酵素、登場！

左巻きDNAを複製することができるポリメラーゼが作製された。鏡像生化学への一歩となる。

16 ペット医療で活況のバイオテック市場

ペットが長生きするようになったことで、免疫抗体から細胞治療といった新しいタイプの医療が行われ始めている。

nature ダイジェスト

#09

SEPTEMBER 2016

www.nature.com/naturedigest

2016年9月1日発行
© 2016 Nature Japan K.K. All rights reserved.
掲載記事の無断転載を禁じます。

COVER IMAGE: VSHIVKOVA/ISTOCK/GETTY IMAGES PLUS/GETTY

18 免疫応答の男女差という 「不都合な真実」

医学では感染に対する免疫応答の男女差を見過ごしてきたが、研究者たちは目を向け始めている。

19 arXiv がリニューアルを計画

一方の利用者たちは、現状に満足しており、大幅な変更には警戒感を持っていることも分かった。

21 探査機ジュノーが木星周回軌道に

木星周回軌道に探査機が到達したのは1995年以来。巨大ガス惑星の観測を通じてその進化と太陽系の起源に迫る。

NEWS IN JAPAN

26 老化研究に大きな予算

文部科学省は、老化研究を本格化させる方針を固め、2017年度予算の概算要求に盛り込むという。

NEWS & VIEWS

32 腫瘍を抗ウイルス応答で撃退する がんワクチン

樹状細胞に腫瘍抗原を含むナノ粒子を送達し、抗ウイルス応答に似た抗腫瘍免疫応答を誘導する免疫療法が開発された。初期の臨床試験では有望な結果が得られている。

34 精子が卵と出会う時

精子と卵の結合を仲介する精子のIzumo1と卵のJunoの相互作用の詳細はよく分かっていない。このたび、それぞれ単独の構造と複合体の構造が報告された。

NEWS SCAN

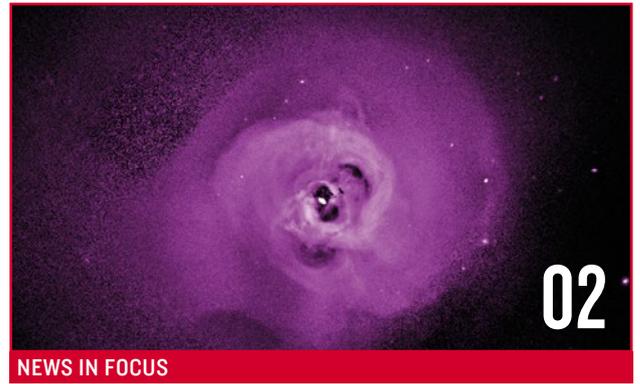
08 遺伝子注入で絶滅回避

EDITORIAL

37 Nature 掲載論文のエッセンスをあなたにも

HIGHLIGHTS

38 2016年7/7～7/28号



NEWS IN FOCUS

X線天文衛星「ひとみ」の遺産

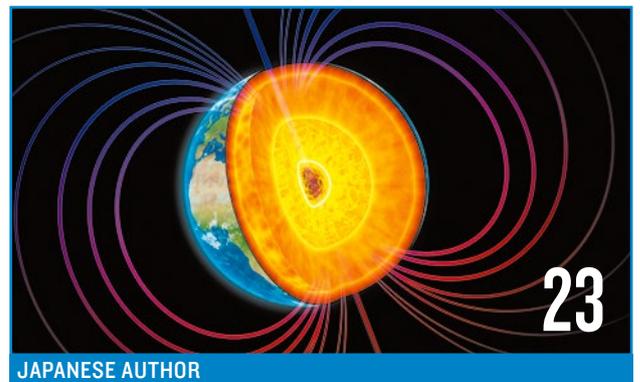
「ひとみ」が装置準備段階で観測したペルセウス座銀河団のデータから、銀河の形成と進化の謎を解く新たな手掛かりが得られた。



NEWS IN FOCUS

琥珀に恐竜時代の鳥類の翼

白亜紀の幼鳥の翼入りの琥珀が発見された。この時代の鳥類が骨や羽毛、皮膚などの立体構造を保持した状態で見つかったのは初。



JAPANESE AUTHOR

地球の内核と磁場形成に新たな議論!

地球に磁場というバリアができたのは、内核ができたからだ。東京工業大学の太田健二講師らは、地球深部の条件下で鉄の電気伝導度を実測し、内核形成時期を導き出した。

巨大なペルセウス座銀河団の中心付近にある活動銀河ペルセウスA（写真）。

NASA/CXC/STANFORD/I. ZHURAVLEVA ET AL

X線天文衛星「ひとみ」の遺産

本格運用前に空中分解した日本のX線天文衛星「ひとみ」は、観測装置の立ち上げ段階でペルセウス座銀河団を観測しており、銀河の形成と進化の謎を解き明かすための新たな手掛かりを置き土産にしていた。

2016年2月17日に打ち上げられた日本のX線天文衛星「ひとみ」は、3月26日に通信が途絶した。その後の宇宙航空研究開発機構（JAXA）による調査から、「ひとみ」はソフトウェアの問題と人為的ミスによって高速で回転し始め、構造的に弱い部位が破断・分離してしまっていたことが明らかになった。しかし、試験観測中だった2月25日と3月4

日に、地球から2億5000万光年の彼方^{かなた}にあるペルセウス座銀河団を詳細に観察していた。ペルセウス座銀河団は、宇宙で最も質量の大きい天体の1つだ。

今回、ケンブリッジ大学（英国）の天文学者で、国際研究チームのメンバーであるAndrew Fabianらは、「ひとみ」の観測データから、ペルセウス銀河団中心部の超高温に熱せられたガ

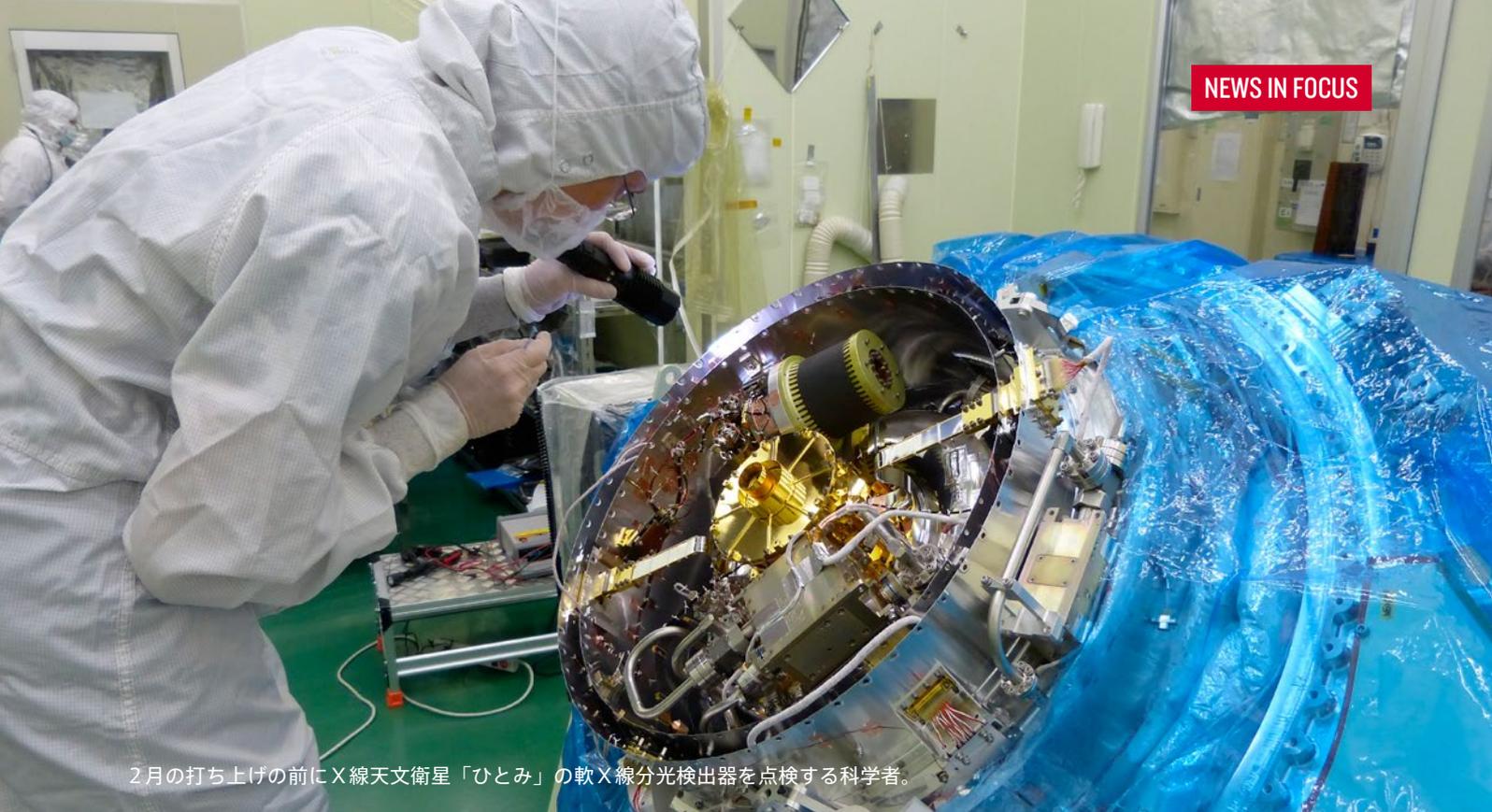
スの運動が、予想よりもはるかに穏やかであることを明らかにし、2016年7月7日号の*Nature*に報告した¹。

銀河団中心の高温ガスがどのようにかき混ぜられているか観測することで、銀河の形成と進化の過程を解き明かすためのヒントが得られる。バージニア大学（米国シャーロットビル）の天文学者Craig Sarazinは今回の研究には関与していないが、「宇宙論の研究では、銀河団は最も重要な探査手段の1つです」と説明する。

Fabianは、「宇宙のガスのほとんどは銀河と銀河の間にあります」と言う。つまり、「ひとみ」による今回の観測結果は、宇宙に存在する物質の大部分に対する科学者たちの見方を変える可能性がある。

たまたま行われた観測

今回の成果が得られたのは偶然で、科学者たちが「ひとみ」をペルセウス座



2月の打ち上げの前にX線天文衛星「ひとみ」の軟X線分光検出器を点検する科学者。

NASA

銀河団に向けたのは、本格運用の前、技術者がまだ較正をしていた時期だった。

銀河団には、観測可能な恒星や「見えない」暗黒物質の形で膨大な質量があり、巨大な重力の井戸にガスを引き込んでいる。ガスはこの過程で圧縮されて5000万°Cという高温になり、X線の波長で強烈に輝いている。

ペルセウス座銀河団については、これまでも、米国航空宇宙局 (NASA) のX線天文衛星チャンドラと欧州宇宙機関 (ESA) のXMM-ニュートン衛星が、銀河間のガスの圧力を調べている。「ひとみ」は今回、銀河団内部のガスの運動の乱れを観測した。こうしたガスの運動は、銀河団の質量の測定や、銀河の集合過程の推定に影響を及ぼす可能性がある。

「ひとみ」に搭載されていた軟X線分光検出器により、ペルセウス座銀河団の中心から10万~20万年の範囲のガスの運動の速さを測定したところ、

秒速164kmであることが明らかになった。これは意外な結果だった。測定が行われた領域には巨大なブラックホールなどがあり、こうした天体物理学的に激しい活動が起きている場所では、ガスの運動はもっと高速だと予想されていたからだ。

沈黙の中の音

Fabianは、銀河団のエネルギーの大半は、外に向かって放出される音波などの何らかの他の過程によって散逸しているはずだと考えている。「銀河団には、我々がまだ完全には理解していない側面があるのです」。

ボストン大学 (米国マサチューセッツ州) の天文学者Elizabeth Blantonは、「ひとみ」は全ての較正が終わる前に失われてしまったので、その測定データは当初の予定ほどは正確でない、と指摘する。それでも、ペルセウス座銀河団の観測は、「ひとみ」の主要な科学

的遺産になるだろう。

「私たちは、もっと多くの銀河団を観測するプログラムを持っており、『ひとみ』が生きていたら、今後数年かけて計画を実行していくつもりでした」とFabian。「ドアが短時間だけ開いたような感じです。『ひとみ』のおかげで、全く新しい、わくわくするような景色を垣間見ることができましたが、ドアは私たちの鼻先でバタンと閉じられてしまいました」。

次の大型X線天文衛星計画はESAのATHENA計画だが、その打ち上げは早くとも2028年になる予定だ。■

(翻訳：三枝小夜子)

Dead X-Ray satellite reveals galaxy cluster surprise

doi: 10.1038/nature.2016.20212
2016.7.6 (Published online)

Alexandra Witze

1. The Hitomi collaboration. *Nature* **535**, 117–121 (2016).

琥珀に恐竜時代の鳥類の翼

白亜紀の幼鳥の翼が、琥珀こはくの小片の中からありのままの姿で発見された。その特徴の数々は、この原始的な鳥類が、現生鳥類とさほど変わらぬ翼を持っていたことを物語っている。

ミャンマー北東部にある中期白亜紀の琥珀鉱床で採集された、わずか数cm³ほどの2つの琥珀片から、約9900万年前に樹脂に閉じ込められたとみられる鳥の翼2枚が発見された。標本はいずれも翼の一部だが、骨や羽毛の他、皮膚などの軟組織の痕跡が立体構造を保持したまま残っており、ここまで見事な鳥類の羽衣の証拠が得られたのは、この年代では初めてのことだという。この発見は、中国地質大学（北京）の古生物学者Lida Xing（邢立達）率いる研究チームによって、6月28日付で*Nature Communications*に報告された¹。

白亜紀（1億4500万～6600万年前）の鳥類の羽衣を示すこれまでの証拠は、圧縮化石に残された平面的な標本か、琥珀の中に保存されているものの、どの種のものか全く手掛かりのない単独の羽毛だけだった。

論文の共著者であり、王立サスカチュワン博物館（カナダ・レジャイナ）で琥珀に封入された化石について研究している、古無脊椎動物学の学芸員Ryan McKellarは、「羽毛が骨格と組織を伴う形で発見されたのはこれが初めてです」と話す。

細部に宿る真実

標本の1つでは、翼の先端に見られる小さな爪を取り巻く琥珀部分に、いくつかの爪痕も認められた。その位置関係や周囲の気泡の特徴などから、これらの爪痕は、粘性の高い樹脂にまみれて翼が樹皮から剥がれなくなってしまった鳥が、死に際にもがいたときにできたものだと考えられる。

2枚の翼には共に、羽毛の本来の色合いが残されていた。大部分は暗褐色だが、大羽はやや淡い色のものから白っぽい帯状の模様を持つものまでさ

CHUNG-TAT CHEUNG



翼が樹脂に張りついてしまったエナンティオルニス類の鳥（想像図）。

今回発見された化石標本の1つ。翼の下面から見たもので、前縁の羽毛の暗褐色と、白っぽい綿羽および大羽が認められる。

まざままで、「小翼羽」と呼ばれる前縁中央部の羽の付け根部分には、白い斑点も見られた。一方、綿羽（下羽）は主に白色だった。

また、羽毛の構造や配置は現生鳥類のものと同様だった。それぞれの骨のサイズがハチドリよりも小さく、発達が不完全なことから、これらの翼は共に幼鳥のものだったことが示唆される。さらに指骨の特徴からは、これらの個体がおそらく、恐竜とともに約6600万年前に絶滅した、爪のある翼と歯を持つ原始的な鳥類エナントオルニス類の一種であったと考えられる。

ところが、骨は未発達なのに対し羽毛はむしろ成鳥のものに近く、換羽し



た形跡も認められなかった。これは、この鳥類の発達が速く、現生鳥類に見られるような綿羽のみに覆われた幼鳥期が全くなかったことを示唆している。「簡単に言うなら、この鳥たちは孵化した瞬間から飛べたということです」と

McKellarは説明する。

フィールド博物館（米国イリノイ州シカゴ）で恐竜の研究をしている学芸員のPeter Makovickyは、今回の知見で、二次元の化石から三次元の模型を推測する際に必要な「謎解き」作業がいくらか軽減されるだろうと喜ぶ。

「色や模様が保存されています。そして羽毛の配置も、それらと骨格との関係が三次元で正確に保存されているのです。これほど細かい情報が得られるなんて、本当に素晴らしい標本です」。

（翻訳：小林盛方）

Bird wings trapped in amber are a fossil first from the age of dinosaurs

doi: 10.1038/nature.2016.20162
2016.6.28 (Published online)

Rachel Becker

1. Xing, L. et al. *Nature Commun.* **7**, 12089 (2016).

RESEARCH HIGHLIGHT

うろこも毛の起源は同じ

哺乳類の毛、鳥類の羽毛、爬虫類のうろこは、上皮組織の一部であり、その細胞構造を共通の祖先である爬虫類から受け継いでいる。これらは独立に進化してきた皮膚付属器なのか、単一の起源を持っているのか論争が続いていた。

ジュネーブ大学（スイス）のN. Di-PoiとM. Milinkovitchはこのたび、ナイルワニ（写真右）、コーンスネーク、フトアゴヒゲトカゲのそれぞれの胎児における皮膚の発生過程を調べた。その結果、爬虫類にも、鳥類の羽毛や哺乳類の毛（写真左はマウス胎児）の原基である「解剖学的プラコード」（濃青色の点）が存在し、うろこはそこから発生することが分かった。解剖学的プラコードは、ヘビやトカゲで



A. C. TZIKA, N. DI-POI & M. C. MILINKOVITCH

は発生の際にごく短時間しか現れないためにこれまで見落とされ、爬虫類には存在しないとされていた。

爬虫類のプラコードでも、鳥類や哺乳類のプラコードと同じ発生遺伝子が発現しており、現生動物の毛と羽毛とうろこが共通の起源を持つことが示唆される。

（翻訳：三枝小夜子）

Sci. Adv. **2**, e1600708 (2016)

情報の最小単位が原子に！ 次世代メモリー誕生

格子状に並んだ塩素原子を原子操作で任意の場所に動かし、原子と空孔の並び方を利用して、原子1個につき1ビットの情報をを持たせることのできる記憶デバイスが開発された。8000以上の原子ビットからなる約1キロバイトのこの「原子メモリー」は、1平方インチ当たり502テラバイトという桁外れの面記録密度を持つ。

年々性能が向上しているスマートフォンやタブレット。だが、こうしたデバイスに持たせることのできる演算処理能力には物理的な壁がある。「チップに搭載できるトランジスタの数は2年ごとに2倍になる」という『ムーアの法則』は有名だが、デバイスの微細化というトップダウン方式の小型化は、際限なく続けられるわけではないからだ。

こうした小型化の壁を乗り越えるべく、研究者たちは今、物質の基本構成要素である原子を出発点としてデータ容量の増大を図るボトムアップ方式の発想で、この問題に取り組んでいる。デルフト工科大学（オランダ）の物理学者 Sander Otte らは今回、微小な銅表面上に塩素原子を並べ、個々の塩素原子と隣接した空孔の組にそれぞれ1ビット

の情報をを持たせることで、計1キロバイト以上のデータを記憶する書き換え可能な「原子メモリー」デバイスを実現した。このデバイスは桁外れの面記録密度を有し、銅表面の面積を1cm²まで拡大すれば約10テラバイトの情報を記憶できるようになるという。この成果は、2016年7月18日付で *Nature Nanotechnology* に報告された¹。

「原子スケールで組み立てられた構造体としては、これまでで最大になります。しかも、最先端のハードディスクドライブと比較して、単位面積当たりのデータ容量が3桁も優れているのです」と Otte は説明する。

パズルのピース

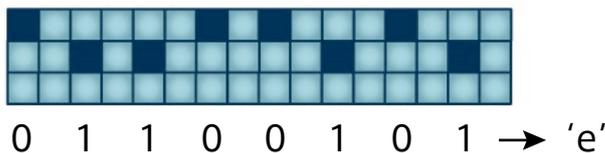
今回の手法は、走査トンネル顕微鏡

(STM) の鋭い探針を使い個々の原子を素早く確実に移動させて配置替えする、「原子操作」の技術を利用している。この技術は、1990年にIBMの科学者たちが、ニッケル表面上で35個のキセノン原子を並べて「IBM」の文字をつづったときに初めて実証された。今回 Otte らのチームは、この原子操作の概念をさらに発展させた。

銅の単結晶表面を塩素化すると、塩素原子は銅表面上で自己組織化して格子状に整列する。研究チームはこの現象を利用し、処理時間を調節して塩素原子が存在しない空間、すなわち空孔が多数存在する状態を作り出し、これらの空孔を、STMの探針で隣接原子を移動させることで任意の場所に移動させた。ちょうど、スライドパズルでピースをスライドさせるのと同じ原理である。

この配列において、塩素原子1個と空孔1個の対は1ビットに相当し、上段・下段の順に「空孔-塩素原子」となる組は「0」、「塩素原子-空孔」となる組は「1」の情報を持つ。従って、塩素原子と空孔の場所を入れ替えることで、コンピューターコードの基礎である1と0のスイッチングが可能になる。

研究チームは、空孔同士が隣り合ってしまうのを避けるために、各ビット間を塩素原子の列で区切った。また、原子操作の段階では空孔の数を変えることができないため、8ビット（デジタル情報単位で1バイトに相当）×8列からなるブロックに分割して、各ブロック間を4列の塩素原子で区切ることで、空孔の数が足りなくなるのを防いだ。さらに、各ブロックの左上隅にコード列の「始まり」や「終わり」を示す原子マーカーを配置することによって、符



原子（水色）と空孔（青色）からなる格子の一部。塩素原子1個と空孔1個の対が1ビットに相当し、上段・下段の順に「空孔-塩素原子」で「0」、「塩素原子-空孔」で「1」を意味する。この列は1バイト（8ビット）のデータに相当し、アルファベットの「e」を表す。

号化された情報の読み出しに必要な時間を短縮した。このデバイスでは情報の読み取りや書き換えの際、こうしたマーカーを頼りに必要な部分だけ読み進めればよく、またこれらのプロセスは全て自動化されていることもあり、以前の原子デバイスでは数日かかっていた作業が、数時間で済むようになった。

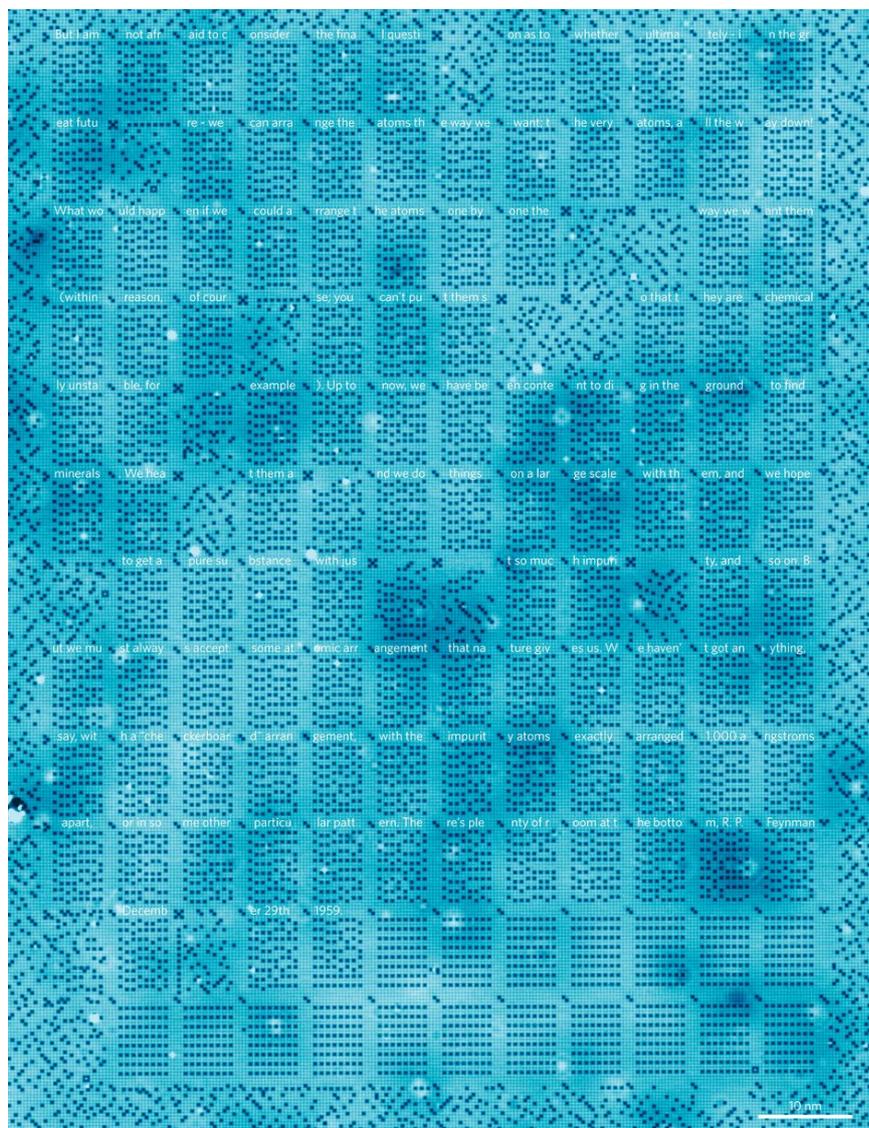
今後に期待

今回のメモリーデバイスの大きな欠点は、温度を -196°C に維持しなければならないことである。これ以上の温度では、塩素原子と空孔とで構成される格子が不安定になってしまうからだ。この温度は液体窒素の沸点に相当し、室温からはかけ離れた低温だが、過去の原子メモリー開発では、さらに低い温度を保つために液体ヘリウム冷却剤が用いられたことを考えると、温度とコストの両方が大幅に改善されたといえる。

「見事な原理証明研究です。原子操作で機能性メモリーデバイスを実現できる可能性を示した、最初の一步といえるでしょう」とポールドルーデ固体エレクトロニクス研究所（ドイツ・ベルリン）の材料科学者Stefan Fölschは評価する。

Otteらの手法をスケールアップしてより大きな構造体を実現し、それらのグリッドを三次元配置できれば、世界最大の図書館である米国議会図書館の全情報に相当する数百テラバイトものデータを、塩粒ほどの立方体に収めることも可能になる。さらに改良が進み、クラウドのデータストレージに役立つともなれば、新たなデータセンターは不要になるかもしれない。

だが、こうしたデータ記憶は、今回の技術の数ある応用の1つにすぎない。「Otteの研究は、我々が原子スケール



今回開発された計1016バイト（8128原子ビット）の原子メモリーのSTM画像（サイズ：96×126nm、トンネル電流：2.00nA、サンプル側のバイアス電圧：+500mV、温度：1.5K）。記録された情報は、ナノテクノロジーの始まりとも称されるリチャード・ファインマンの有名な講義『There's plenty of room at the bottom』の一節。127の機能ブロック、17の損傷ブロックからなり、全体的な面記録密度は0.778ビット/nm²に上る。

で何をしようとしているのか、人々に興味を持って想像してもらう良いきっかけになります」とIBMアルマデン研究所（米国カリフォルニア州サンノゼ）の科学者Chris Lutzは言う。長い目で見れば、Otteらの研究は、原子単位の新材料設計に向けて道を開くことになるかもしれないのだ。

（翻訳：藤野正美）

Atom wranglers create rewritable memory

doi: 10.1038/nature.2016.20269

2016.7.18 (Published online)

Ramin Skibba

1. Kalf, F. E. et al. *Nature Nanotechnol.* <http://dx.doi.org/10.1038/nnano.2016.131> (2016).

遺伝子注入で絶滅回避

クロアシタチの遺伝的多様性を高めるため
失われた遺伝子を再導入する試み

1987年に18匹しか確認されていなかったクロアシタチは、飼育下繁殖と集中管理のおかげで、現在では数百匹に増えた。しかし、基本的にはどの個体も半同胞（片方の親が同じ）だ。遺伝的にクローンに近く、遺伝性障害や病原体、環境変化に対して同様の脆弱性^{ぜいじゃく}を持っているため、悪条件にさらされると全滅しかねない。

クロアシタチの遺伝的多様性と長期的存続の可能性を高めるため、米国魚類野生生物局（FWS）は、現在の集団が失ってしまったDNAを動物園や博物館に保存されている標本から取り出し、現存の個体に再導入するという大胆な手段を検討している。

クロアシタチの窮状は全くひどいものだった。30年近く前にFWSが米国のプレーリーから保護した18匹のうち、繁殖して遺伝子を次世代に残せたのは7匹だけだったのだ。「現在のクロアシタチは皆、この7匹の子孫なのです」とFWSクロアシタチ保護センターのKimberly Fraserは言う。「7人の人間から生まれた集団がどんなものになるか、想像してみてください」。

昨年、ロング・ナウ協会の「リバイブ・アンド・リストア」というプロジェクトから資金援助を受けたチームが、現存のクロアシタチ2匹のゲノムと、1980年代に死んでサンディエゴ動物園の冷凍動物園に保存されていた雄と雌の各1匹のDNA配列を決定した。これらを比較した結果、冷凍保存されていたクロアシタチには遺伝的多様性が存在し、クローン技術やCRISPR遺伝子編集などによって現存個体群に再導入できるだろうと考えられる。

この方法はリョコウバトなどの絶滅種を復活させる試みの中で研究されてきたもので、まず冷凍保存されていたクロアシタチのクローンを作り、それを生きているクロアシタチと交配させる。クローン作りの際に、クロアシタチがよくかかる感染症である腺ペストとイヌジステンパーに対する抗体を作る遺伝子を組み込むこともできる。あるいは、こうした病気に感染しやすくする遺伝子を除去してもよい。「遺伝的に異なる個体が2匹増えれば新集団の基礎として十分でしょう」とリバイブ・アンド・リストアの事務局長Ryan Phelanは言う。

この取り組みに当たってクロアシタチには有利な点がい

くつかある。繁殖が速いこと、そして生息数の多い近縁種がいて、この近縁種を用いてクローニングの予備研究ができることだ。だがこうした遺伝子操作には当然ながら、資金の確保や、絶滅危惧種の遺伝子改変にまつわる法的な問題など、困難が多い。また、生存能力のあるクローン動物の作製は非常に難しいし、追加・削除する遺伝子を決めるには長期にわたる検討が必要だ。リバイブ・アンド・リストアはサンディエゴ動物学協会の協力のもと、今年中にまず培養細胞で遺伝子編集作業を開始する計画だが、資金と研究者の確保はこれからだ。

キタシロサイなど他の動物でも

この遺伝子救済作戦がクロアシタチの増殖に役立った場合、ツボカビによって大打撃を受けた両生類や、感染性の顔面腫瘍によって絶滅の危機に瀕している近交系のタスマニアデビルなど、他の動植物でもうまくいけよう。実際、同様の遺伝的修復の取り組みが、わずか3頭しか残っていないキタシロサイを救うべく進行中であり、以前に死んだ雄の冷凍精子と、失われた変異遺伝子を幹細胞に導入して作り出した“人工生殖細胞”を使う予定だ。この計画に取り組んでいる国際共同チームは最近、*Zoo Biology*に同計画の詳細を報告し、「特別な手段を講じない限り、キタシロサイは絶滅を免れないと考えられる」と述べている。

これらのケースは倫理的な配慮が問われる。例えば絶滅種復活に対する主な反論として、守るべきゾウが現にいるのにマンモス復活に資金を浪費すべきではなく、限られた資金をゾウの生息地保護や密猟阻止活動の支援に回すべきだという主張がある。だがクロアシタチのプロジェクトは、絶滅種復活技術を現存の絶滅危惧種に適用して実際に保護できることを示すことになるだろう。Phelanは「状況が違っていたら持っていたはずの進化的適応能力を全て失ってしまった個体群を、どの時点で救い出すかの問題です」と言う。

FWSの最終目標は新たに育てた3000匹のクロアシタチを30の野生個体群に分散させることで、最終的には野生のクロアシタチを最後に発見した場所であるワイオミング州ミーティートスに復活させる計画だ。この遺伝子操作による復活を試みなければ、クロアシタチは、近親交配によって再び減少に逆戻りし、さらには絶滅しかねない。「飼育下の繁殖を100年も続けることはできないでしょう。自分が生きているうちに遺伝的救済がなされるよう願っています」とFraserは話す。

(翻訳協力：栗木瑞穂)



英国のEU離脱に戸惑う 科学者ら

英国が国民投票でEUからの離脱を決めた。英国の研究者たちは予期せぬ影響に備えて身構え、科学研究をこれまでと同様に維持するよう政府に働きかけようとしている。

英国で2016年6月23日に行われた国民投票で、投票者の52%が欧州連合(EU)からの離脱を選んだ。EU離脱決定による混乱は収まらず、離脱が英国の科学研究にどのように影響するのか、まだ誰にも分からない。多くの研究者は長期的な損失を心配し、予期せぬ副作用に備えて身構えている。

科学者たちは、短期的な経済への影

響だけでなく、英国の大学の研究費の約16%を占めるEUからの研究資金が途絶える可能性や、英国と大陸間の移動の自由が失われることを恐れている。EU加盟国民は、EU加盟国であれば原則として自由に居住、就労できたからだ。

「私は昨日、科学者のキャリアに関する討論会に参加し、若い科学者にとってチャンスに恵まれた素晴らしい場所

として英国を称賛したのですが、それは一夜にして変わってしまったように感じています」。インペリアル・カレッジ・ロンドン(英国)の感染症研究者Vanessa Sancho-Shimizuは、投票日翌日に行われた*Nature*のアンケート調査でこう回答した。彼女はスペイン国籍で、同じような感想を述べる科学者たちは多い。

研究者たちはすでに組織的な行動を起こしている。英国がEUの科学研究プログラムにとどまるよう、また、EU離脱に伴って発生するだろう研究資金の不足を国内の研究資金で補うため、政府に働きかけている。英国のEU残留を求める運動を行っている研究者らの組織「サイエンティスト・フォー・イーユー」の代表を務めるMike Galsworthyは「予期せぬ影響を早期につかみ、対策を実行するために、ある種の緊急の監視活動が必要です」と訴える。

素粒子物理学や宇宙科学などへの研究資金を管理している英国政府組織「科学技術施設協議会」(STFC)の最高責任者John Womersleyは「英国の科学者たちが英国の離脱交渉戦略に影響を持ちたいなら、科学者コミュニティにとっての優先事項は何かをはっきりさせ、それを強く訴え始める必要があります。私は、EUの研究補助金プログラム『ホライズン2020』に今後も参加できる保証を得ることこそ、科学者コミュニティにとって最高の、そして唯一の目標であるべきだと考えます」と話す。

ホライズン2020は、EUが1984年から行っている研究補助金制度の第8次プログラムであり、2014～20年の7年間でEU予算の約8%に相当する748億ユーロ(約8兆7000億円)を充てることになっている。

一方、英国のEU離脱を支持した、民間の教育コンサルタントJamie Martinは、今後を懸念している研究者たちにとって「究極の安心材料」になることを指摘したい、という。Martinは、大学などの研究者らの大半は英国のEU残留を支持していたことを踏まえ、「『離脱に投票を』運動の指導者たちの科学研究に対する考え方は、科学者たちと変わりありません。離脱派の指導者たちは、今後も技能を持った人々は他の国から受け入れる考えであり、また、研究資金が継続することの重要性も理解しています」と話す。

移民

英国が実際にいつ、EUを離脱するのかははっきりしない。英国政府がリスボン条約第50条に定められたEU脱退手続きを始める期日に決まりはない。英国が同条項の脱退手続きを始めれば、



GAVIN BLACK PHOTOGRAPHY

英国のEU残留を求める研究者らの運動を率いるMike Galsworthy。彼は、英国の科学研究を取り巻く状況を注意深く監視し、EU離脱のあらゆる副作用を早期に発見することが必要だと考えている。

交渉プロセスが始まり、2年以内に結論を出さなければならない。テリーザ・メイ(Theresa May)新内閣の外務大臣に就任した前ロンドン市長ボリス・ジョンソン(Boris Johnson)ら、離脱を支持した運動家たちは、このプロセスをすぐに始める必要はなく、まずはEUとの非公式な交渉が持たれる可能性がある、としていた。

EU離脱を支持する人たちは、英国がEUを離脱すれば、移民の総数を減らすことができる一方で、より多くの熟練した研究者たちを呼び寄せることができるだろうと言う。離脱支持の運動家たちは、オーストラリアのような点数に基づいた移民制度を支持していた。そう

した移民制度であれば、EU加盟国の研究者もEU非加盟国の研究者も公平に扱われることになるという主張だった。

しかし、英国が才能のある研究者たちにとってこれからも魅力的な国であるかは分からない。英国外からの研究者の中には、「今回の離脱運動で移民問題をめぐって過激な主張が叫ばれ、さらに国民投票は離脱を選びました。私たちはこの国ではあまり歓迎されていないと感じています」と話す者もいる。

カネ

主に英国籍の研究者が占めている研究室でも、今回の離脱決定を危機的状況とみているかもしれない。EUから英国

への研究資金は、この10年間で約80億ユーロ（約9300億円）に上った。

英国は、欧州投資銀行（EIB）から大学や研究所への貸し付け額が最大である国であり、英国の大学や研究所は、2005年以降で28億ユーロ（約3200億円）以上をEIBから借りている。この額は、EIBがこの期間に高等教育と研究に貸し付けた総額の約28%を占める。EIBのスポークスマンであるRichard Willisは「取り扱いについてはすでに合意があった貸し付けは安全ですが、検討が始まったばかりの貸し付けがどうなるのかははっきりしていません」と話す。

離脱を唱えた指導的な運動家たちは投票前、「現在、EUから研究資金を得ている英国の大学や科学者らは、離脱後も継続して研究資金を得られる」と約束した。

ホライズン2020に関して英国は、EU非加盟の15カ国がEUとの合意に基づき同プログラムに参加しているのと同様の参加形態を求めて交渉する可能性がある。しかし、多くの離脱支持者が要求していたように、英国が人々の自由な移動を制限することを選べば、それも難しくなるかもしれない。EU非加盟国のスイスはホライズン2020の「提携国」だったが、2014年の国民投票で移民を制限する決定をした後、「部分的提携国」に格下げされ、スイスの研究者たちはEU加盟国の研究者と同じようにはホライズン2020から研究資金を得ることができなくなった（Nature ダイジェスト2014年5月号「研究者の楽園スイスに垂れ込める暗雲」参照）。

カラム核融合エネルギーセンター（英国アビンドン）のセンター長であるSteven Cowleyは、「先のことまで考

えると本当に心配でたまりません」と話す。同センターは、欧州委員会（EC）との契約に基づき、核融合研究施設「欧州トールス共同研究施設」（JET）を運転している。JETに関する契約は2018年で切れるが、Cowleyは「契約は延長されると確信しています。なぜなら、フランス南部で建設中の国際熱核融合実験炉ITERに不可欠な専門的知見がJETで得られるからです」と言う。「真の問題は、欧州の次の大型核融合研究施設を誘致する競争に英国は加われないだろう、ということです」と彼は話す。

ITER計画において、EUは7つの主要な参加国・組織体の1つだ。英国はITER計画に参加し直す必要に迫られる可能性がある。そうなればその立場は、欧州原子核共同研究機関（CERN；スイス・ジュネーブ近郊）への参加形態と同じ、個別の国としての参加か、あるいはスイスのような、欧州組織の「準メンバー国」という形になるかもしれない。

政策

英国のEU離脱は、EUにとどまる国々の政治の動向にも大きく影響するかもしれない。

ドイツ、イタリア、オーストリアなどは、ヒト胚性幹細胞研究にEUが研究資金を出すことに反対してきた。一方、英国やスウェーデンなどは、適切な倫理的管理の下に研究資金が提供されることを求め、その結果、ヒト胚性幹細胞研究が禁じられた国からの研究者がヒト胚性幹細胞を自身で取り扱わない限り共同研究に資金提供してもよい、という取り決めにつながった。オランダのライデン大学医療センターの幹細胞研究者Christine Mummeryは「英国はこの問題に関し、許容可能で実

行可能な妥協点へ議論を導く先頭に立っていました。もしも今後、英国がこのような決定に参加できないなら不安です」と話す。

欧州の他の国の科学者たちは、英国の投票結果が他の反EU運動に力を与え、今後、自身の国の科学研究を支える基盤が危うくなることを心配している。すでにフランス、オランダ、デンマークの右翼ポピュリズム政治家は自国でも国民投票を行うことを求めている。

英国のシェフィールド大学の科学政策研究者James Wilsdonは、「EU離脱には、EUの研究資金や科学政策を今後も利用できるかという問題だけではなく、英国の研究者たちが向き合わなければならない、もっと根本的な問題があります」と指摘する。「それは、大学などの研究者や科学関係のロビー活動グループ、その他の専門家らの大半はEUにとどまることを支持したのに、一般の人々にはその声は無視された、という事実です」と彼は話す。

「今回、英国はEUを離脱すべきかという大きな問いがあり、それに対して科学界は、たくさんの根拠のある分析と経験的証拠をもとに『離脱すべきではない』と訴えてきました。しかし、一般の人々の52%はそれにノーを投じました。私たちはこの事実を前に、真剣に自己を見つめ、深く考えることが必要でしょう」とWilsdonは話す。 ■

（翻訳：新庄直樹）

UK scientists in limbo after Brexit shock

Vol. 534 (597-598) | 2016.6.30

Alison Abbott, Daniel Cressey,
Richard Van Noorden

Davide Castelvecchi と Elizabeth Gibneyも取材・執筆した。

ホビットの祖先？ 小型成人の骨発見

フローレス原人の祖先のものかもしれない化石がついに発見された。

現生人類に近縁の小型種がかつてインドネシア・フローレス島に住んでいたことが明らかにされたのが2003年。研究チームはその後フローレス原人（通称「ホビット」）の祖先につながる手掛かりを探していたが、10年以上経っても進展がなかった。2010年から、初めてフローレス原人が発掘されたリャンブア洞窟の近くで大規模な発掘調査を開始したものの、リーダーの1人、ウロンゴン大学（オーストラリア）の古生物学者 Gerrit van den Bergh は「必ず何らかの手掛かりを見つける」という誓いがゆらぎかけていた。そうした心境で迎えた2014年10月、その年の作業が終わるまであと数週間となった頃、地元の作業員によって70万年前の臼歯が発見された。そして立て続けに、他の歯と下顎骨のかけらも出土した。

「何かを見つけられるという望みは

失っていたのですが、逆転ホームランが出たのです」。こう語る van den Bergh と、彼が率いる研究チームは、その知見を *Nature* 6月9日号で2編の論文として発表した（G. D. van den Bergh *et al. Nature* **534**, 245–248; 2016、および A. Brumm *et al. Nature* **534**, 249–253; 2016）。「私たちは牛を1頭つぶして、踊って、それはそれは盛大な祝宴になりました」。

その異常に小さな下顎骨と歯は、少なくとも1人の成人と2人の小児のもので、フローレス島で発見された10万～6万年前のホビットの骨とよく似ていた。フローレス原人の祖先である可能性を持つ人類が初めて発見されたのだ。

フローレス原人には、研究者を悩ます2つの大きな謎がある。「フローレス原人はどこから来たのか、そしていかにしてこれほど小型化したのか」とい

うものだ。今回見つかった下顎骨と歯は、この疑問への答えを導くものと期待される。しかし、ホビットに関する他のあらゆる問題と同様に、研究者の間では意見がほとんど定まらず、確固たる結論を出すにはさらに多くの化石が必要だという声上がる。

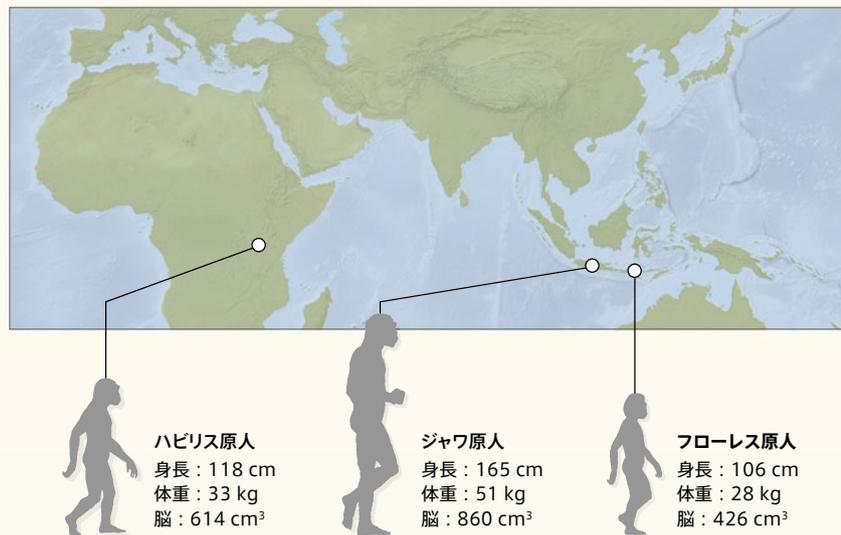
オーストラリアを拠点に活動していた岩絵の専門家、故 Mike Morwood が率いたチームが2003年にリャンブア洞窟でホビットを発見したことは、またたく間にセンセーションを巻き起こした。しかし、人類の系統樹上での位置付けについては意見が分かれている。Morwoodのチームは、それがジャワ原人（欧州やアジアまで広がり、アフリカではホモ・サピエンスに進化したと考えられるものと同じホモ・エレクトス種）が小型化したものではないかと考えた。フローレス原人について、長く平たい足といった特徴を調べた別の科学者は、もっと小型で原始的なハピリス原人などの近縁人類種、あるいはサハラ以南のアフリカで出土した化石からしか知られていないアウストラロピテクス（猿人）が起源だと考えている。

ホビットの祖先を求めて、Morwoodらは2004年、リャンブアから74 km離れたマタメンゲという遺跡に戻った。そこは、1960年代にゾウの骨や石器が発見された場所だ。当初、それは小規模な発掘だったが、チームは2010年に規模を大幅に拡大した。ブルドーザーで2000 m四方の土地を切り開き、それから週6日、100人を超える地元の人々がたがねとハンマーで掘削を行った。その結果、石器が数百点、ワニやネズミ、コモドオオトカゲなどの動物化石が数千点発見されたが、人類の骨は出てこなかった。

KINEZ RIZA



マタメンゲで発掘されたヒト族の下顎骨。



フローレス原人の祖先候補

ハビリス原人または体と脳が比較的小さい類似種が、200万年前までにアフリカを離れた後さらに小型化してフローレス原人になった可能性があるが、その証拠はまだ見つかっていない。別の可能性として、100万年前およびそれ以前に生息していたジャワ原人からフローレス原人が生まれたことも考えられるが、その場合、かなりの短期間で体と脳の大幅な小型化が起こったことになる。

Morwoodは、その頃には進行性の前立腺がんを患っており、現地を訪れたのは2012年が最後になった。「Morwoodは全力を挙げてその遺跡を丹念に見て回ろうとしていました。見るからにつらそうでしたが、とにかく綿密に気を配っていました」とvan den Berghは振り返る。「彼の『もっとたくさん、もっと速く穴を掘ってくれ』という要求は日増しに高まってきました。心から人骨の出土を願っていたのです」。

Morwoodは、歯と下顎骨の出土を待たず2013年に亡くなったが、日本、オーストラリア、インドネシアの科学者が共同でまとめたNature論文2編に著者として名を連ねている。

研究チームは、マタメンゲで発掘された下顎骨は、ビットよりもさらに小型の成人のもので（親知らずが萌出していた）、2本の犬歯は異なる2人の小児

の乳歯だと結論付けた。薄い下顎骨は、さらに原始的な人類であるハビリス原人ほど丈夫ではなく、ジャワ原人やフローレス原人のものに近かった。角型の歯は、ジャワ原人とフローレス原人の中間型だった。ある1本の歯と、その周囲の岩石から、今回の化石は約70万年前のものだと推定された。一方、その地域で最古の人工物については、ジャワ原人の一団がフローレス島に到達したのが約100万年前だったことを示唆している、とvan den Berghは話す。

食べ物で小型化

van den Berghらは、その化石から、ホビットの祖先として最も可能性が高いのは体の大きなジャワ原人だと考えられることを指摘し、資源の少ないフローレス島に適応してわずか数十万年の間に小型化したのではないかとみて

いる。ゾウなどの大型生物は、島嶼に典型的な食物不足に対処するため時間とともに小型化することが知られており、イギリス海峡ジャージー島のアカシカはわずか6000年の間に本来の大きさの6分の1まで小型化した、とvan den Berghは説明する。

ロンドン大学ユニバーシティカレッジ (UCL; 英国) の古生物学者Fred Spoorと、自然史博物館 (英国ロンドン) の古人類学者Chris Stringerは共に、現時点でホビットの祖先としてはジャワ原人が最もふさわしいという見方に賛同するが、Stringerは、その小型化がフローレス島で起こったとすることにはやや懐疑的だ。Stringerによれば、スラウェシ島など別の島で出現したホビットがフローレス島にやってきたことも十分に考えられるという。

しかし、ストーニー・ブルック大学 (米国ニューヨーク州) の古人類学者William Jungersは、その化石だけではジャワ原人起源説の十分な裏付けとはならないと話す。「いずれにせよ、今回新たに見つかった断片的な歯の標本が、フローレス原人の起源に関する仮説の対立を解決するとは考えられません」。

今回見つかった歯と下顎骨は、丘陵から流れる小川が堆積させた砂岩から出土したことから、van den Berghは、そこには他にも人類の化石が埋まっていると期待している。一方、van den Berghの同僚は、フローレス島北方のスラウェシ島で石器を発見した。今後ホビットがさらに発見される見込みは、それほど厳しいものではなさそうだ。■

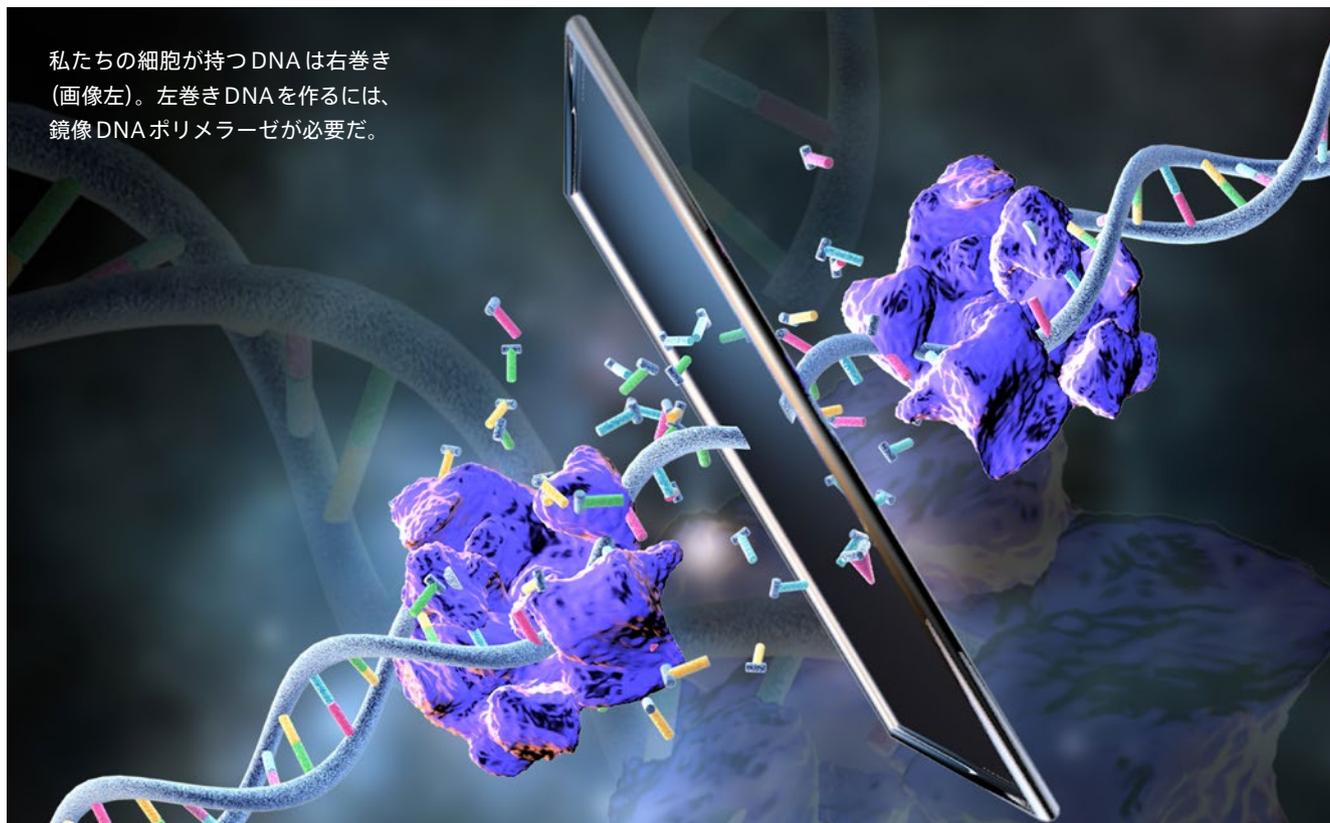
(翻訳：小林盛方)

Hobbit relatives hint at family tree

Vol. 534 (164–165) | 2016.6.9

Ewen Callaway

私たちの細胞が持つDNAは右巻き(画像左)。左巻きDNAを作るには、鏡像DNAポリメラーゼが必要だ。



ZIXUAN LI, XIN TAO, TING F. ZHU

鏡像型DNAを複製できる 酵素、登場!

左巻きのDNAを複製することができるポリメラーゼが作製された。
鏡像生化学への一歩となる。

それは生化学だが、私たちが知っている生化学とは違う。清華大学(中国・北京)の研究チームは、生物にとって極めて重要な「DNAの複製」および「DNAからRNAへの転写」という2つのプロセスを進行させるタンパク質の鏡像版を作製した。

ハーバード大学医学系大学院(米国マサチューセッツ州ボストン)の分子

生物学者Jack Szostakはその研究について、鏡像型生物の作製を目指す道のりの「小さな一歩」だと話す。「ですが重要な通過点です」と付け加えたのは、Szostakの同僚で共同研究者のGeorge Churchだ。彼は、いつか完全な鏡像細胞を作製することを思い描いている。

生体分子には「キラル」なものが多い。キラルな分子とは、手袋のように、

右手用と左手用のものが鏡像関係にあり、いくら回転させても重なり合わない形で存在するものを指す。しかし、生物はほぼ必ず一方の型だけを使う。細胞は左手型のアミノ酸を使い、右ねじのようにねじれたDNAを持つ、といったように。これらの分子の鏡像版でも、原理上、通常版と同じように機能するはずだ。その一方で、鏡像の世界で進化してこなかったウイルスや酵素による攻撃には強いかもしれない。

このような理由から鏡像生化学は、高収益ビジネスとなり得る可能性を秘めているとして注目を集めている。その実現を追求する1社が、ノクソン・ファーマ社(NOXXON Pharma; ドイツ・ベルリン)だ。同社は複雑な化学合成を利用して、「アプタマー」として作用する短いDNA鎖やRNA鎖の鏡像体を作製した。アプタマーとは、体

内でタンパク質などの治療標的に結合し、その活性を遮断する合成DNAおよびRNAのことだ。同社には、がんなどの疾患の臨床試験を行っている鏡像アプタマー候補が複数ある。鏡像ならば体内の酵素で分解されないため有効性が高いかもしれない、というアイデアに基づいている。鏡像DNAを複製するプロセスを利用すれば、はるかに簡単にアプタマーが作製できるかもしれない、と話すのは、同社の最高科学責任者 Sven Klussmann だ。

鏡を通して

鏡像DNAは数十年前から大量に作製されているため、清華大学の研究チームは、鏡像DNAを複製する研究に必要なものの多くを化学品サプライヤーに注文することができた。具体的には、原版となる鏡像DNA鎖、鏡像DNAの構成要素、そして、そうした構成要素を正しい順番で取り込む短い「鏡像プライマー」鎖だ。

難しいのは、複製プロセスを取り仕切る「DNAポリメラーゼ」という酵素の鏡像体を作製することだった。それは右手型のアミノ酸を材料に合成する必要があるが、一般に使われているポリメラーゼには600個を超えるアミノ酸がある。つまり、現在のタンパク質合成法で作出するには大きすぎるのだ。

そこで清華大学の研究チームは、知られているものの中で最小のDNAポリメラーゼに着目した。それはアフリカブタコレラウイルス (ASFV) の PolX (Xファミリーに属するDNAポリメラーゼ) で、含まれるアミノ酸はわずか174個だ。あいにくこのポリメラーゼは、おそらくその小ささゆえに、反応速度も極端に低いのだと、この研究を率いた合成生物学者 Ting Zhu (朱

昕) は言う。彼は、この研究の進展に寄与した Szostak の下で博士号を取得した。研究チームはこの酵素の鏡像体を作製し、それが天然型の酵素と同様に、12個のヌクレオチド (DNAの構成要素) からなる鏡像型プライマーを伸長させて、約4時間で18ヌクレオチドの鏡像DNA鎖を、36時間で56ヌクレオチドの鏡像DNA鎖を作れることを明らかにした。

この系の通常版と鏡像版を同一試験管内で混合すると、2つの複製プロセスは、互いに干渉することなく独立して進行した。また、この鏡像型DNAポリメラーゼは、やはり非常に低速ながら、鏡像DNAを転写して鏡像RNAを生じることもできた。これはDNAポリメラーゼとしては比較的まれな芸当だが、Xファミリーに属するDNAポリメラーゼでは報告があり、朱らはそれを試したのである。この研究成果は *Nature Chemistry* 2016年8月号の698ページに掲載された (Z. Wang *et al. Nature Chem.* <http://dx.doi.org/10.1038/nchem.2517>; 2016)。

Klussmannによれば、ノクソン・ファーマ社は、効率のよい酵素を用いた類似法を追求することに関心があるという。実際、朱らは次に、Dpo4というもっと効率の高いポリメラーゼの鏡像体を作製したいと考えている。これは352個のアミノ酸によって構成されている。

研究論文で清華大学の研究チームは、自らの成果について、生物のキラリティーがなぜこのようになっているのかを調べる研究としても紹介している。この問題は今なお謎に包まれている。偶然そうなたっただけかもしれないし、自然界の根本的な非対称性が引き金となったのかもしれないのだ。しかし、応用分

子進化財団 (米国フロリダ州アラチュア) の Steven Benner によれば、生化学的な生物の鏡像体を作製することでこの問題が解決されるとは考えにくいという。鏡に映してみれば、ほぼ全ての物理プロセスは同じ動きをするからだ。唯一の例外が「パリティー対称性の破れ」だが、これは素粒子物理学領域の事象であり、このような微視的な違いは生化学実験では現れてこないだろうと Benner は話す。Benner も、天然の酵素やウイルスに分解されないDNAの作製に関心があるが、鏡像DNAを用いるのではなく、自然界に存在しない構成要素を用いて人工DNAを作製している。

今回の朱らの研究により鏡像型の遺伝物質を合成できるようになったが、鏡像型の細胞を作製するという Church の最終目標達成には、まだ大きな課題が残っている。自然界のRNAは、リボソームという複雑な分子装置によってタンパク質へと翻訳される。「鏡像型リボソームの再構築はとても大変な作業になるでしょう」と朱は語る。代わりに Church は、通常のリボソームを変異させて、鏡像RNAを取り扱えるように改造しようと試みている。

Church は、どのアプローチが奏功するかは誰にも分からないと言う。しかし、鏡像版の生化学のプロセスを対象とする研究者は増えつつあると指摘する。「少し前までは、研究領域と呼べるものではありませんでした。でも今は、とても活気に満ちているようです」と Church は話す。

(翻訳：小林盛方)

Enzyme boost for
mirror-image life

Vol. 533 (303-304) | 2016.5.19

Mark Peplow



PK-PHOTOS/E+/GETTY

ペット医療で活況の バイオテク市場

ペットが長生きするようになったことで、免疫抗体から細胞治療と
いった新しいタイプの医療が行われ始めている。

12歳のマルチーズ犬Jonahは、以前にはその小さな体全体で痛みを表現していた。傷んだ膝のせいで、体を折り曲げこわばった姿勢で必死に歩いていたのだ。しかし、Jonahのかかりつけの獣医師、Kristi Livelyは、疼痛治療のための免疫抗体療法の治験にJonahを参加させた。治療開始後、再びヴィレッジ医療センター（米国テネ

シー州フェラガット）を訪れたJonahの飼い主は目に涙を浮かべていた。彼女の小さな友達は、苦しむ様子もなく飼い主の横を速足で歩いている。「私の犬は元通りに歩けるようになりました」と彼女は言った。

かつて、このような最先端医療の対象は人間に限られていた。けれども近年、飼い主の意識が変化したことで、

ペットのための高度治療ブームに火がついた。そして今、多くの治療法が市場に出回ろうとしている。2016年6月9日、この免疫抗体治験のスポンサーとなったネクスベット社（Nexvet；アイルランド・ダブリン）は、米国コロラド州デンバーで開かれた米国獣医内科学会フォーラムでその結果を発表した。他の会社も、骨髄移植、高度細胞治療、がんワクチンの開発に取り組んでいる。

「子どもの頃、私が今行っているようなことをするようになるとは夢にも思いませんでした」とテキサスA&M大学（米国カレッジステーション）の獣医腫瘍学者Heather Wilson-Roblesは言う。彼女はがん治療用のイヌ免疫細胞を作製している。

ペットの寿命が延びるに従って、加齢に関連するがんや関節炎といった病

気が多く見られるようになってきた。飼い主がペットに良い治療を受けさせるようになったこともその一因である。「1世代前には、とても愛されていたスヌーピーでさえも、裏庭の犬小屋に住んでいました」とペット医療会社、アラタナ・セラピューティクス社 (Aratana Therapeutics; 米国カンザス州リーウッド) の社長、Steven St. Peterは言う。今、ペットは家族の一員と見なされ、飼い主と同じベッドで眠ることも多い。そうした飼い主は、獣医師から高額な医療費を請求されても喜んで支払う。

多くの標準的なペット用の治療では、ヒト用の薬剤を、ペットの体のサイズを考慮して、用量を減らして与える。しかし免疫抗体や細胞治療の場合は一般に、別の動物種に用いると望ましくない免疫反応を必ず引き起こしてしまう。そしてヒト用の治療の中にはペットには効き目のないものもあり、多くのよく知られている鎮痛薬は猫にとって有毒だ。

2011年の設立以来、投資家から8000万ドル(約84億円)以上の資金を集めてきたネクスベット社は、ヒト医療用に認可された免疫抗体を使い、その構造を変えることでネコやイヌへの効果を持たせている。1つの医薬品リードから安全性試験に移行するのにおよそ18カ月を要すると、最高責任者のMark Heffernanは述べる。彼は、疼痛緩和を目的としたネクスベット社の免疫抗体治療は、年間約1500ドル(約16億円)の費用がかかるだろうと推定する。同社は現在、PD-1と呼ばれるタンパク質をブロックする免疫抗体の開発を検討している。PD-1がブロックされると免疫系が解除され、がんと闘うことができる。この手法は、ヒ

トではがん患者の治療に非常に有望だということがすでに示されている。

アラタナ社もペットのための免疫抗体治療法を開発中で、細菌を用いて悪性細胞を攻撃するがんワクチンの認可を規制当局に申請した。同社は細胞治療へと進んで、関節痛の治療用に脂肪から幹細胞を作出する方法を開発したいと考えている。St. Peterは、ヒトに対する幹細胞治療を開発している他の会社に先んじて、自分の会社が米国食品医薬品局(FDA)から最初の認可を取得することを望んでいる。

別の種類の細胞治療も、新しい獣医学的治療となるかもしれない。2015年7月、獣医腫瘍学者のColleen O'Connorは、がん治療会社CAVUバイオセラピーズ社(CAVU Biotherapies; 米国テキサス州ヒューストン)を設立した。CAVU社は、リンパ腫を治療するために、病気のイヌの免疫細胞を単離し、培養液中で細胞を活性化した後、それらを患犬の血液中に戻して免疫反応を誘発することを目指している。O'Connorは2011年に、同様の手法を、当時合衆国上院議員だったKent Conrad(ノースダコタ州の民主党員)が飼っていたビジョンフリーゼ犬Dakotaに用いた。「101番目の上院議員」として国会議事堂でおなじみだったDakotaは緩解に入ったが、後のがんで死亡した。

多くのペットの飼い主にとって、治療費は問題ではない。ノースカロライナ州立大学(米国ローリー)の獣医腫瘍学者Steven Suterはイヌのための骨髄移植クリニックを開いており、リンパ腫の33%が治ると主張する。2008年の開設以来、治療には最高で2万4000ドル(約250万円)の費用がかかると飼い主に告知しているにもかかわらず、クリニックの予約は途切れる

ことがない。Suterは医療費を下げようと努力してきた。血液をフィルターにかけて幹細胞を採取するのに、彼のクリニックでは、シュナウザー犬に目がない医師から寄付された中古の機械を使っている。それでも、この金額になってしまうのだ。今年の前半には、いくつかの主要なペット保険会社が、支払いの対象となる治療のリストに骨髄移植を加えた。

しかし最近のペットの治療に関しては、ヒトの治療を適用できる動物種とそうでない種がある。Suterによれば、ネコは「生理学的に注意を要する」という。ネコは体が小さすぎるので、彼がいつも使っている機械では骨髄移植はできないだろうとSuterは述べる。そしてO'Connorも、「ネコの免疫系もヒトやイヌのものとは大いに異なっている」と指摘する。つまり、高度な免疫療法をネコ科動物の病気に適用できるようになるには、基礎研究がもっと必要ということだ。

Livelyのクリニックでは、多くのイヌやネコの飼い主が、自分たちのペットがネクスベット社の治験に参加できたことを感謝した。だが、治験が終わって1カ月もすると、免疫抗体療法の効果は弱まり始めた。Jonahの飼い主も、何とかもう一度治療を受けたいとLivelyに電話をかけてきたクライアントの1人だった。「残念ですが、この製品が市場に出るまで待たなければなりません」とLivelyは言う。■

(翻訳: 古川奈々子)

Demand for pet medicines sparks a biotech boom

Vol. 534 (303-304) | 2016.6.16

Heidi Ledford

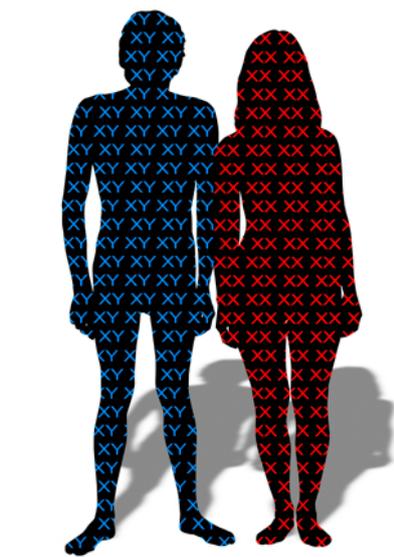
免疫応答の男女差という 「不都合な真実」

感染に対する免疫系の反応に男女差があるという事実は、今日の医学に大きな問題を投げかけるものだ。研究者たちは、この真実に目を向け始めている。

男女の免疫系が感染に対して大きく異なる反応をするという事実に、科学者たちが関心を寄せるようになってきた。2016年6月中旬に米国マサチューセッツ州ボストンで開催された米国微生物学会議（ASM 2016）で発表された研究成果は、この男女差が予防接種プログラムの策定に影響を及ぼし、標的を絞り込んだ治療法につながる可能性があることを示唆している。

実は、感染に対する反応に男女差があることは、かなり前から知られていた。1992年、セネガルとハイチで行われた新しい麻疹はしかワクチンの臨床試験が女児の死亡数の急増と関連付けられると、世界保健機関（WHO）は慌ててこのワクチンの使用をやめた。男児が影響を受けなかった理由はいまだに不明だが、この事故は科学者の目を免疫系の男女差に向けさせる最初の事例の1つとなった。

ハインリヒ・ペッテ研究所（ドイツ・ハンブルク）の免疫学者 Marcus Altfeld は、女性は胎児や新生児を守るために、特に迅速で強力な免疫反応を進化させてきたのかもしれない、と言う。しかし、その進化にはコストが伴う。免疫系が過剰に反応し、自分の体を攻撃することがあるのだ。男性より



も女性の方が多発性硬化症や狼瘡ろうそうなどの自己免疫疾患になりやすい理由は、これにより説明できるかもしれない。

しかし、男性と女性を別々に評価している研究は非常に少ないため、性特異的作用は見えにくい。さらに、月経周期と妊娠は臨床試験の結果を複雑にする可能性があるため、多くの臨床試験は男性のみを被験者としている。ユトレヒト大学医療センター（オランダ）の免疫学者 Linde Meyaard は、「免疫反応の男女差は『不都合な真実』なのです。人々は、自分が一方の性について研究していることが他方の性には当てはまらないことを知りたくないのです」と言う。

科学者たちは今、その詳細なメカニズムの解明に着手している。微生物学会議では、タスマニア大学（オーストラリア・ホバート）の感染症研究者 Katie Flanagan がガンビアの乳児への結核ワクチンの投与について報告を行い、ワクチンが女児では抗炎症性タンパク質の産生を抑制したのに対し、男児ではそうした作用は見られなかったことを明らかにした。このワクチンは女児の免疫反応を高め、ワクチンの効果を強めた可能性がある。

性ホルモンも影響を及ぼしている。エストロゲンは抗ウイルス反応に関わる細胞を活性化することができ、テストステロンは炎症を抑制する。

ジョーンズホプキンス大学（米国メリーランド州ボルティモア）の内分泌学者 Sabra Klein は、鼻の細胞をエストロゲン様化合物で処理してからインフルエンザウイルスに曝露ばくろさせる実験により、さらなる手掛かりを得ることができた。女性から採取した細胞のみが、このホルモンに反応し、ウイルスを撃退したのだ（J. Peretz *et al. Am. J. Physiol.* <http://doi.org/bj5w>; 2016）。

感染に対する免疫系の反応の男女差には、遺伝的要因も関与している可能性がある。Meyaard は、ウイルスを検知して免疫細胞を活性化させる TLR7 というタンパク質を研究している。X染色体上の遺伝子によってコードされるこのタンパク質が引き起こす免疫反応は、男性より女性の方が強い（G. Karnam *et al. PLoS Pathogens* <http://doi.org/bj5x>; 2012）。女性にはX染色体が2つあり、その一方が働かないようにしてタンパク質の過剰発現を防ぐプロセスがあるが、Meyaard は、TLR7 が何らかの方法によりそのプロセスを回避しているのではないか

と推測している。

年内には、生体防御において遺伝子とホルモンのそれぞれの影響を解き明かすのに役立つと思われる研究が始まる。Altfeldらは、性転換手術を受ける予定の40人の成人について研究を行うのだ。女性ホルモンが免疫反応に影響を及ぼしているなら、男性から女性に性転換した人は、女性から男性に性転換した人よりも感染に対して強い免疫反応を示すようになり、自己免疫疾患が増えると考えられる。

こうした研究の結果が、薬物の投与方法の変化につながるかどうかはまだ分からない。2014年には、米国立衛生研究所（NIH；メリーランド州ベセスダ）が研究者に対して、前臨床研究に使用した動物の性別を報告しなければならぬと通知している。欧州でも、同様の取り組みが進められている。しかし、米国政府監査院（GAO）による2015年の報告書は、NIHは男性と女

性の両方を臨床試験の被験者とするようにという研究者への要請を十分に守らせることができていないと指摘している（go.nature.com / 28ll4nb参照）。

GAOによるとNIHは、男性と女性の両方を被験者とする研究について、研究者が男女差の評価を行っているかどうかの確認をしていないという。Kleinは、このようなデータを収集することで、女性へのワクチン投与量を半分にするなど、より効果的なプログラムにつながるだろうと主張する。

「人々はぎりぎりまで『不都合な真実』を無視しようとし、とします」とFlanagan。「今後、驚くような発見がたくさん出てくるでしょう」。

（翻訳：三枝小夜子）

Sexes deal differently with infection

Vol. 534 (447) | 2016.6.23

Sara Reardon

arXiv がリニューアルを計画

arXivは近くリニューアルを計画しているが、利用者へのアンケート調査の結果、利用者たちは現状に満足しており、大幅な変更には警戒感を持っていることが明らかになった。

arXivは物理学者やコンピューター科学者や数学者が論文のプレプリントをオープンに共有できる人気のリポジトリだ。その刷新に向けて、数百万ドル規模の資金調達が行われることになっ

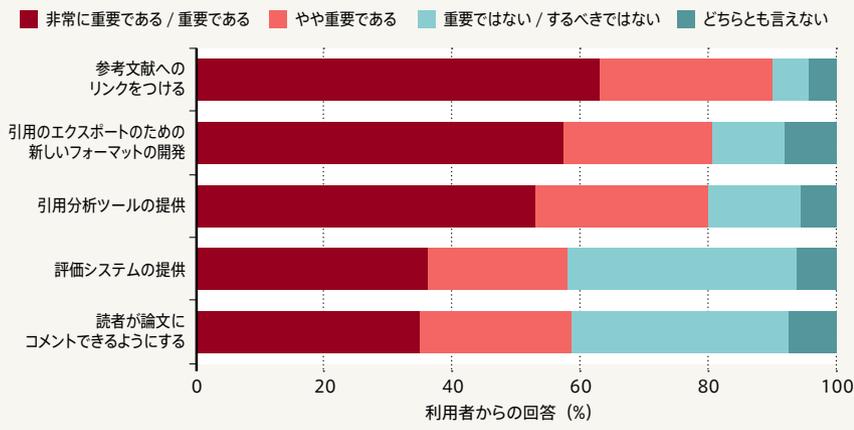
た。しかし、2016年6月下旬に発表された大規模な利用者調査の結果では、サイトの大幅な変更に対して研究者たちが強い警戒感を持っていることが明らかになった。

arXivは、すでに現代科学のインフラの一部として不可欠の存在になっている。2015年のarXivのダウンロード数は約1億3900万で、現時点では110万本以上の論文を無料で読むことができる。しかし、arXivのプログラム・ディレクターOya Riegerによると、このサイトは、脆弱なコードと、図書館および慈善財団からの寄付と、150人ほどのボランティアのモデレーター（投稿論文をチェックする人）の善意によって、やっとのことで維持されているという。2016年8月に設立25周年を迎えるにあたり、科学者と図書館員からなるarXivの諮問委員会は、プラットフォームを刷新するための250万～300万ドル（約3億6000万～3億2000万円）の資金調達を含めたりリニューアル計画を検討している。なお、この金額にはスタッフとサーバーを維持するための年間100万ドル（約1.1億円）の予算は含まれていない。arXivを運営するコーネル大学図書館（米国ニューヨーク州イサカ）は、「説得力あるビジョン」を掲げて支援者を集めたいと考えている。

科学者たちは、今のarXivを大いに気に入っているようだ。アンケート調査に回答した3万6000人のうち、arXivに「非常に満足している」あるいは「満足している」と答えた人は95%に上った。そして、ほとんどの人が、時代に合わせて変える部分があったとしても、基本的な部分は変えないでほしいと考えている。サイトの検索機能を向上させるような変更や、参考文献から論文に直接ハイパーリンクできるようにする変更については、支持する人が多かった（「arXiv利用者が求めていること」参照）。arXivの取り扱い分野を広げて化学なども含めることを希望する人もいた。ただ、arXivの科学諮問委員会の委

arXiv 利用者が求めていること

アンケート調査に回答した3万6000人は、arXivについて総じて高い評価をしているが、ソーシャルメディア機能を追加する必要があるかどうかについては、意見は一致していない。



員長David Morrisonは、そのためにはモデレーターになってくれる科学者を新たに集める必要があると指摘する。

食い違う要望

回答が大きく分かれた質問もある。arXivはもっと大胆に変わるべきか、具体的には、arXivをソーシャルフォーラムへと発展させて、科学者が論文にコメントを付けたり評価を残したりできるようにするべきかという質問だ。実際、まさにそうした目的のために、arXivの周りにはSciRateやArxiv Sanity Preserverなど、いくつかのソーシャルメディアサイトができています。そのため一部の人は、arXiv自体にそうした機能を持たせるべきだと主張している。ハーバード大学（米国マサチューセッツ州ケンブリッジ）の量子化学者Alan Aspuru-Guzikは、「arXivはもっとダイナミックに変わるべきです。読者もみ殻と小麦を分けられるようにする必要があります」と言う。とはいえアンケート調査では、そうした変更について、「非常に重要である」「重要である」と回答した人は全体の約3分の1で、

「重要ではない」「するべきではない」と回答した人もほぼ同数だった。

Riegerは、こうした食い違いは、arXivにオープンレビュー的な性格を持たせたいと考える研究者と、学術論文の迅速なやり取りを可能にするというコアミッションに集中するべきだと考える研究者の間の緊張関係を反映していると見ている。回答には世代による差もあるようで、30歳未満の回答者の方がコメントを可能にすることを支持する傾向があった。しかし、ソーシャル機能の導入を期待する回答者も、好き勝手にはコメントできない方式を強く望んでいた、とRiegerは言う。

コーネル大学（米国ニューヨーク州イサカ）の物理学者で、World-Wide-Web以前の時代の掲示板として1991年にarXivを立ち上げたPaul Ginspargは、「つまり、『論文を公開するという基本的な仕事に集中し、手を広げすぎたり商売に走ったりするな』ということでしょう」と分析する。

チェックとバランス

けれどもGinspargは、arXivの利用者

は、実際に手にしてみるまでは自分が何を望んでいるのかわかっていないことがある、と指摘する。arXivは現在、投稿された論文のテキストに他の論文との重複がないかをチェックし（潜在的な剽窃^{ひようせつ}のチェック）、論文を正しい主題領域に分類し、科学的価値がほとんどない論文を却下している。研究者たちはこうした品質管理サービスを気に入っているが、「実は、利用者からの要望を受けて始まったものではないのです」とGinspargは言う。彼は、この5年ほどの間に、毎月投稿される9000本以上の論文をフィルターにかけ、人間のモデレーターの注意を喚起する自動機械学習コードを導入した。

2016年9月にはarXivの諮問委員会が開かれ、今後の発展のロードマップを策定し、サイトの刷新に必要な資金を調達する方法について議論する。arXivは現在、メンバー機関（主に図書館だが、助成金提供機関もいくつか含まれている）とシモンズ財団（米国ニューヨーク）によって維持されているが、今後、米国立科学財団（NSF；バージニア州アーリントン）などの支援を受けることも議論されている。また、出版社や学会に支援を求める可能性もある、とRiegerは言う。

彼女はまた、そうした支援を受ける場合には、arXivが客観性を保てるように配慮しなければならないと考えている。「私たちは、arXivが中立で、信頼されるサービスであり続けられるようにしたいのです」。

（翻訳：三枝小夜子）

Preprint website plans revamp

Vol. 534 (602) | 2016.6.30

Richard Van Noorden

探査機ジュノーが木星周回軌道に

NASAの木星探査機ジュノーは、巨大ガス惑星の観測を通じて、その進化と太陽系の起源に迫る。

2016年7月4日、米航空宇宙局(NASA)は21年前のガリレオ・ミッションで着手した仕事の仕上げにかかった。2011年に打ち上げられた木星探査機ジュノーは、この日の午後8時18分(太平洋標準時)から35分にわたってメインエンジンを噴射して木星の極軌道に入った。その後の微調整により、現在は、木星の強力な放射線帯からの激しい放射線をできるだけ避けながら、荒れ狂う雲頂からわずか4200kmのところをかすめる軌道を飛行している。

太陽系最大の惑星である木星の周回軌道に探査機が送り込まれたのは、初

の木星探査機ガリレオ(1995年12月に木星周回軌道に到達)以来だ。ガリレオにできなかった観測を行うジュノーには、大気中の水の含有量、コアの有無、めったに見ることができない極地方で何が起きているかなど、木星をめぐる基本的な疑問に答えるための観測装置が搭載されており、ミッションの総額は11億ドル(約1200億円)に上る(「木星探査機ジュノー」参照)。

46億年前に、生まれただけの太陽の周りで渦を巻いていたガスから最初に凝縮してきた惑星は木星だったと考えられている。それに従えば、木星は

太陽系の中で最も原始的な材料からできているはずだ。木星が主として水素とヘリウムから構成されていることは分かっているが、科学者たちは、他の元素の正確な含有量も突き止めることを熱望している。

このミッションの主任研究員であるサウスウェスト研究所(米国テキサス州サンアントニオ)の惑星科学者Scott Boltonは、「木星のレシピが知りたいのです」と言う。

木星のレシピ

木星といえば、幅の広い茶色い帯と異様な大赤斑を見せている姿がおなじみだが、これらはアンモニアと硫化水素の渦巻く雲のいちばん上の部分にすぎない。雲の上から下界を覗き見ることができるローマ神話の女神ユノ(Juno)にちなんで名付けられた探査機ジュノーは、マイクロ波を使って木星の大気を数百km下まで見通す。

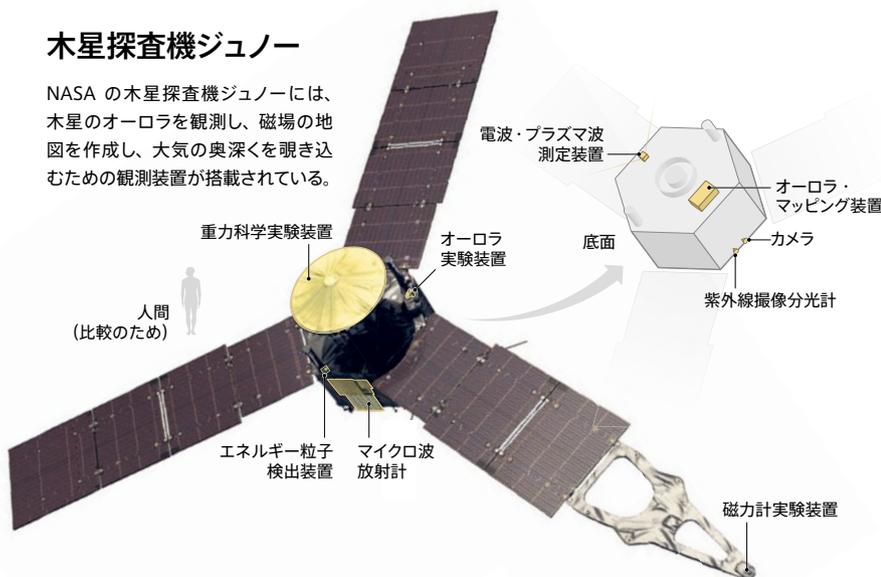
ジョージア工科大学(米国アトランタ)の電気工学者Paul Steffesは、木星の内部の探査により、木星大気の循環を引き起こす巨大な対流についての理解が深まることを期待している。

Steffesらは、木星大気のそれぞれの層の様子をシミュレーションするために、実験室で一連の実験を行った。そこから、木星大気の温度は、雲頂付近では -100°C だが、大気深部では 300°C 以上まで上昇するという結果を得ている。

科学者たちは、ジュノーからもたらされる木星の観測データを彼らのシミュレーションと比較することで、木星大気のさまざまな深さにアンモニア、水蒸気、およびその他の物質がどのくらいあるかを明らかにしたいと考えている。「木星の大気の組成を解明できれ

木星探査機ジュノー

NASAの木星探査機ジュノーには、木星のオーロラを観測し、磁場の地図を作成し、大気の奥深くを覗き込むための観測装置が搭載されている。





木星の大赤斑も、大気を貫いて渦を巻く気流が生み出す複雑な模様の一つだ。

ば、木星の進化の過程をもっとよく理解できるようになるからです」とSteffes。木星の形成過程をめぐっては、今日とは異なる場所で形成されたとするものを含めてさまざまな仮説があり、論争になっている。木星の大気に含まれる水の量は、木星が太陽からどのくらい離れたところで形成されたかによって変わってくるため、これを測定することができれば、論争の決着に役立つはずなのだ。

準備は万端

ジュノーが木星に到達する前から、多くの天文学者や天文愛好家が地上や宇宙の望遠鏡で木星を観察していたが、木星の大気に特に大きな変化はないようだ。NASAのゴダード宇宙飛行センター（米国メリーランド州グリーンベルト）の惑星科学者Amy Simonは、「木星はいつもどおりの状態です。これは良いことです」と言う。木星が「いつもどおり」なら、研究者たちはジュノーからの知見をしっかりと理解できるはずだ。

ここ数年の大赤斑の縮小傾向は現在も続いていて、両側のジェット気流との相互作用もどんどん小さくなっている。木星の赤道のすぐ北にある太い帯は2015年末から広がりつつあり、この変化は大気の深いところで起きているプロセスと関係している可能性がある。

レスター大学（英国）の惑星天文学者Leigh Fletcherは、「大気中のある高さで起きている出来事と別の高さで起きている出来事との関連を考えると、大気全体がどの程度結び付いているかが分かります」と説明する。

ジュノーが木星の大気をより深く探っていくと、高圧により水素が圧縮されて液体になっている層についての情報が得られるはずだ。この状態の水素は電気を通し（金属水素）、その対流が木星の強力な磁場を発生させると考えられている。さらに深いところではコアが存在している証拠を探す。ほとんどの科学者は、木星の中心部には重い元素からなる高密度の塊があると考えているが、まだ観察されたことはない。ジュノーは、木星の重力が機体を

どのように引っ張るかを正確に測定することで、コアの有無を明らかにする予定である。

放射線との戦い

これまで木星の極が観測されたことはなかったが、ジュノーは初めてこれを観測することになる。巨大なガス惑星を取り巻く危険な放射線帯を避けるため、ジュノーは細長い楕円軌道で木星の周りを周回するが、それでもミッションの間に歯科X線1億回分の放射線を浴びることになる。ジュノーは木星の強力な磁場が作り出すオーロラの真上を飛行するため、土星の北極で長年観測されている六角形に似た渦模様を観測対象にするかもしれない。

科学者たちが木星から学ぶ教訓は、太陽系外惑星を含めた、他の巨大ガス惑星にも当てはまる。「木星の成り立ちが解明されれば、他の恒星の周りの惑星系に巨大惑星が及ぼす影響をうまく扱えるようになるでしょう」とFletcher。

ジュノーは軌道を37周した後、生命が存在している可能性のある衛星エウロパを汚染することがないように、2018年初頭に木星に突入して雲の中で燃え尽きる。その後は、科学者が木星を間近から見る機会はしばらく来ない。現時点で計画されている木星ミッションは欧州宇宙機関（ESA）のJUICE（Jupiter Icy Moons Explorer）だけだ。この探査機は2022年に打ち上げられ、主として衛星ガニメデを観測する。■

（翻訳：三枝小夜子）

NASA spacecraft nears Jupiter

Vol. 534 (599-600) | 2016.6.30

Alexandra Witze

地球の内核と磁場形成に新たな議論！

地球の中心部は、「固体の鉄合金からなる内核」を「液体の鉄合金からなる外核」が覆った構造をしており、その物性が磁場形成やプレート運動などのカギを握っている。東京工業大学理学院地球惑星科学系の太田健二講師は、外核に相当する157万気圧、4500Kもの超高压高温環境を作り出し、鉄の電気伝導度を測定することに成功した。実測というインパクトとともに、「約7億年前」と導き出された内核形成の時期が、新たな議論を呼んでいる。

一貫して、地球の惑星深部を対象に研究されています。

私は出身も東工大なのですが、学部卒論研究時に地球内部の物性探索を続ける廣瀬敬教授ひろせ けいの研究室に入り、以来、再現実験による地球深部の物性研究を続けています。今では共同研究者でもある廣瀬教授は、2004年に、下部マントルのさらに最深部に存在する謎の層「D層」の正体がポストペロフスカイトと呼ばれる新たな鉱物であること示し¹、世界中の注目を集めました。

地球は厚さ約30kmの地殻の下に、約2900kmの厚さのマントルがあり、さらに2200kmの外核、1300kmの内核が続いています（図1）。深さ660～2900kmの下部マントルは、ペロフスカイトという結晶構造のマグネシウム珪酸塩（ $MgSiO_3$ ）からなるというのが定説だったのですが、2700～2900kmに位置する最深層（D層）だけ地震波の伝わり方が異なるなど、謎も残されていました。廣瀬教授は、D層の超高压高温状態（125万気圧

2200℃以上）を人工的に作り出す技術と装置を開発し、D層の $MgSiO_3$ がペロフスカイトとは異なる結晶構造（ポストペロフスカイト）を持つことを突き止めました。

当時の私は、ポストペロフスカイト中の「電気の流れやすさ（電気伝導度）」を実験で計測しており、2008年にペロフスカイトよりもはるかに高い値（100s/m）であることを突き止めました²。この成果は、D層と鉄からなる核との間に生じる力のやりとり（電磁氣的結合）が磁場や自転速度の変化をもたらし、一日の長さの微妙な変化を生じさせ得ることを示しています。

今回は、さらに深い核の電気伝導度を計測されました。

実は核の電気伝導度についても検討はしていたのですが、2012年に本格的な実験を始めることにしました。というのは、その年の*Nature*などに「コンピュータシミュレーションによる核の熱伝導率と電気伝導度についての



おた けんじ
太田 健二

東京工業大学理学院地球惑星科学系
講師

2010年、東京工業大学理工学研究科地球惑星科学専攻・博士課程修了。博士（理学）。大阪大学極限量子科学研究センターにて日本学術振興会特別研究員（SPD）として研究に従事した後、2013年より現職。研究の主要なテーマは、惑星形成物質の物性を明らかにすることで、地球などの惑星深部に相当する高温高压力条件を実験室で再現し、その条件下で惑星内部の物質の物性を測定している。

AUTHOR PROFILE

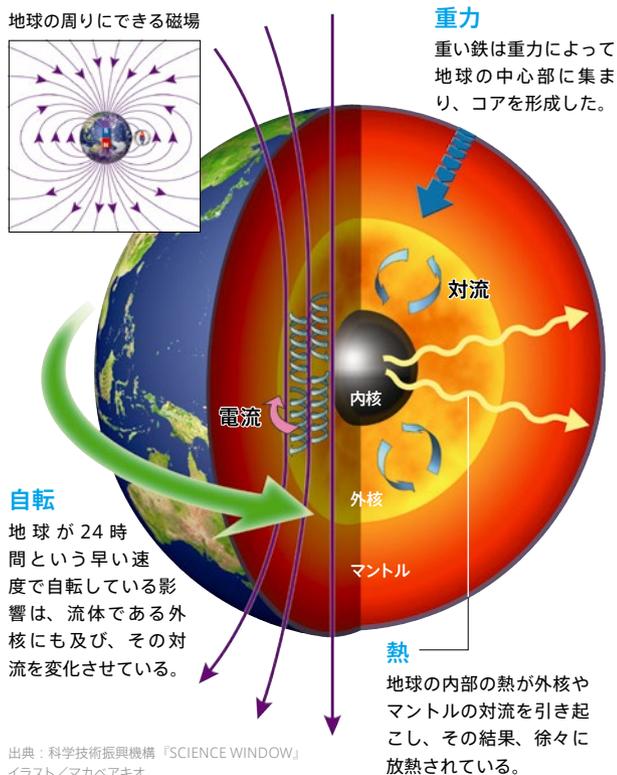


図1 地球内部の構造と磁場

論文」が掲載され^{3,4}、それらの値が多くの研究グループの予測値の3倍も大きかったからです。世界的にも論争が巻き起こり、自分の手で明らかにしようと考えました。

地球の中心部は5000ケルビン (K) の超高温ですが、地表は高くても30～40℃ほどです。このような大きな温度勾配は、熱が中心部から外に向かって逃げていることを示しています。もし、核の熱伝導率や電気伝導度が分かれば、熱や電気の流れ方を推定できます。安定した磁場がいつできたのか、また、内部が冷えて磁場やプレートの動きがなくなるのはどのくらい先なのか、といったことも計算できるようになります。

どのようにして実測したのでしょうか？

ポストペロフスカイト研究でも使った「ダイヤモンドアンビルセル」という超高压発生装置を利用しました(図2)。手のひらに乗るほどの大きさです。セルの内部は、先のとがった2つのダイヤモンドを先端部で向かい合わせ、計測したい試料を挟み込めるようになっています。ダイヤモンドの先端部を小さくすればするほど高い圧力を作り

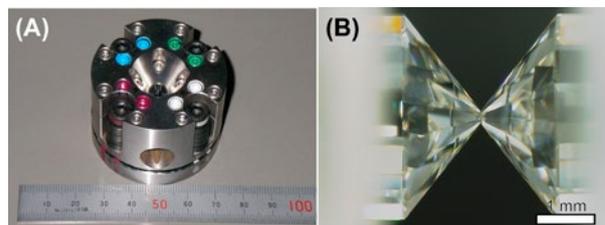


図2 ダイヤモンドアンビルセル装置

ダイヤモンドを用いた小型の超高压装置(図A)で、ダイヤモンドは圧力を発生させる尖頭状の部品(アンビル)として用いられている(図B)。2つのダイヤモンドで挟み込むことで超高压を発生させる。先端のサイズを小さくすることで、地球中心部に相当する圧力(約360万気圧)も作り出せる。

出せ、地球中心部と同じ360万気圧も作り出せます。

今回は、この装置に「電気抵抗を測るための微細な回路」を組み込みました。超高压力下で微小電流を流し、電圧を計測できるようにしたのです。さらに、試料にレーザーを照射することで、超高温環境を作り出せるようにもしました。このような準備をした上で、装置と試料の鉄を播磨にある大型放射光施設(SPring-8)に持ち込み、最高157万気圧、4500Kでの鉄の電気伝導度(電気抵抗率の逆数)と結晶構造を計測することに成功しました⁵(図3)。

どちらの値が正しかったのでしょうか？

得られた電気伝導度から計算されるコアの熱伝導率は約90W/(m・K)(ワット毎メートル毎ケルビン)と、これまでの値の約3倍になりました。つまり、従来の予測値は誤りで、シミュレーションで新たに示された値が正しかったこととなります。金属の熱伝導率は電気伝導度に比例するので(ヴィーデマン・フランツ則)、熱伝導率・電気伝導度共に、これまでの3倍高い値ということになったのです。

これらの値から地球内部の鉄が冷えて固体の内核ができた時期を計算したところ、約7億年となりました。地球は「大きな磁石」に例えることができ、磁気が働く空間が磁場となります。安定した磁場の形成には、外核内の液体鉄が活発に対流する必要がありますが、そのためには固体の内核が必要だとされています。つまり、「内核の誕生=安定した磁場の誕生」となり、安定した磁場も約7億年前に形成されたこととなります。

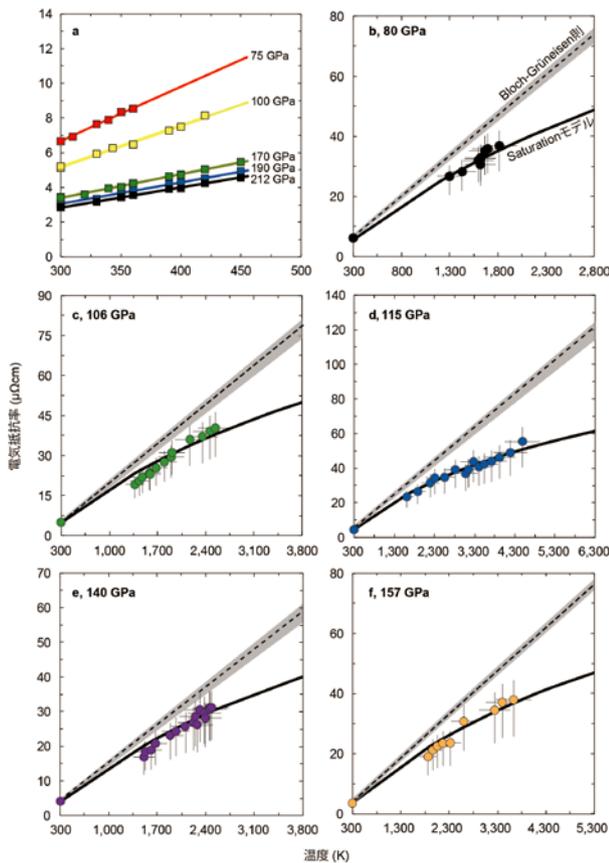


図3 SPring-8を用いて得られた計測データ
 純鉄の電気抵抗率（電気伝導度の逆数）の温度依存性。a, 75～212万気圧までの純鉄の電気抵抗率データ。b～f, それぞれ80, 106, 115, 140, 157万気圧における純鉄の電気抵抗率の温度依存性。点線はブロッホ-グリュネイゼン則から予測される電気抵抗率。実線は実験データをSaturationモデルと呼ばれる物理モデルでフィッティングした結果。

この「7億年」という値は、ちょっとした議論を巻き起こすことになりました。古い鉱物が記録した地磁気（地球磁場）を調べる古地磁気学によると、地球には約42億年前から磁場があり、約13億年前にその強度が増したとされているからです^{6,7}。

7億年だとしたら、どのような知見が得られるでしょうか？

私たち生き物が陸上で生息できるようになった一因には、安定した磁場の形成もあったと思われます。最初の植物が陸上に進出したのは約4億5000万年前で、昆虫の約4億年前、動物の約3億6000万年前と続きます。よって、磁場の形成が7億年前だとすれば、生物の陸上進出との整合性はあると思います。

ただし、「7億年」は確定ではありません。実は、私たちの論文が掲載されたNature 6月2日号には、別の研究チームによる熱伝導率についての論文も掲載されています。その値は、前述のシミュレーション値や今回の私たちの計算値の3分の1、つまり従来の値でした⁸。この研究チームも外核に相当する超高压高温環境を作って熱伝導率を実測したので、^{しんびょう}信憑性は高いと思います。彼らの値を用いると、内核形成は約30億年前となり、かなり古いということになります。

もしかしたら、正しいとして用いてきたヴィーデマン・フランツ則が超高压高温下では破綻しており、比例定数を関数に置き換ええないといけないのかもしれませんが。近いうちに電気伝導度とともに熱伝導率も同時計測しようと計画しています。

今回の論文はすんなり受理されたのでしょうか？

査読者とは1年ほどやりとりをし、実験数を増やしたりしましたが、比較的順調だったと思います。「鉄にレーザーを当てると表面から温度が上がっていくので、鉄試料内部の温度はデータよりも低い可能性がある」と指摘され、実測値のより高い正確性を求められたのです。そこで私たちは、数値計算によって試料内部の温度分布を計算し、試料表面と内部でほとんど温度に違いがないことを示し、実験の確かさをアピールしました。

今後の研究はどのような方向に？

まずは、「7億年」の議論を決着させたいと考えています。一方で、木星や土星といったガス惑星、天王星や海王星といった氷の惑星などの内部で何が起きているのか、その物性を再現するための手法開発や解析も進めています。人類は地球深部には絶対行けません。この「誰一人到達できない」という点に大きなロマンを抱いて研究を続けたいと考えています。

ありがとうございました。

聞き手は西村尚子（サイエンスライター）

1. Murakami, M. et al. *Science* **304**, 855–858 (2004).
2. Ohta, K. et al. *Science* **320**, 89–91, (2008).
3. Pozzo, M. et al. *Nature* **485**, 355–358 (2012).
4. de Koker, N. et al. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **109**, 4070–4073 (2012).
5. Ohta, K. et al. *Nature* **534**, 95–98 (2016).
6. Tarduno, J. A. et al. *Science* **349**, 521–524 (2015).
7. Biggin, A. J. et al. *Nature* **526**, 245–248 (2015).
8. Konôpková, Z. et al. *Nature* **534**, 99–101 (2016).

老化研究に大きな予算

「日本ではこれまで老化の研究、特に基礎研究にしっかりとした予算はついてきませんでした」と、文科省ライフサイエンス課担当課長補佐は説明する。従来から重点が置かれてきた研究領域は、がん、ゲノム、脳科学など。今回、老化研究もそれらと並び、日本社会にとって重要であるという判断が初めてなされたといえる。

文部科学省は、老化研究を本格化させる方針を固め、2017年度予算の概算要求に盛り込むことを、2016年6月20日に公表した。老化のメカニズムの解明が近年、世界的に大きく前進し、抗老化作用のある物質の開発が進むことを受けての決定だという。

実は先進国では、以前から老化の基礎研究の重要性が認識され、多大な国家予算が投じられてきた。例えば、米国にはNIH（国立衛生研究所）内にNIA（National Institute on Aging）が設立されており、NIAが米国の大学などの研究機関に研究費を配分するのだが、老化・寿命の基礎研究に充てられる2016年度予算は、1億8400万ドル（約202億円）にも上る（文科省ライフサイエンス委員会基礎・横断研究戦略作業部会の資料による）。

1997年に日本から米国に渡り、抗老化作用を持つサーチュイン（NAD依存性ヒストン脱アセチル化酵素）やNMN（ニコチナミド・モノヌクレオチド）などの研究で世界をリードしてきたワシントン大学セントルイス校の今井眞一郎教授は、「社会の高齢化から生じてくる諸問題を解決するための方策を見いだそうと、欧米は意欲的に研究に取り組

んできています。ですから、今、日本でこうした老化研究の国家プロジェクトが始まることは非常に素晴らしいことです。十分な予算をつけて本格的に行うことが重要だと思います」と語る。

では、老化研究が高齢化社会にもたらす恩恵とは何だろうか。老化とは、「加齢による肉体的・精神的機能低下」と定義されるが、加齢による機能低下には生物種間で進化的に保存されている制御メカニズムが働いているという点が、近年の発見に基づく極めて重要な捉え方なのである。そのメカニズムを解明し、老化を遅延させる方法が見つかれば、健康寿命（日常生活に制限のない期間）を延長できるだろう。つまり、老化の遅延により、アルツハイマー病や糖尿病、脳卒中などの高齢者がかかりやすい疾患を個別に予防するのではなく、まとめて効率的に予防できるのではないか。その結果、多くの人が望むといわれる「ピンピンコロリ」（死ぬ直前まで健康でいること）の達成につながると期待される。

とはいえ、老化の遅延により高齢者の寿命が延びれば、医療費や介護費などを増やすことにはならないだろうか。この疑問に対しては、ライフサイエン

ス課の資料によれば、マウスにおける種々の抗老化研究から、寿命の延長より健康寿命の延長の方が著しいと確認されている。もし、ヒトでも同様に健康寿命の延長が達成できれば、日本の介護費は、年間1.7兆円削減できると予測される。

文科省の発表に続く7月11日、慶應義塾大学は、NMNを人体に投与したときの安全性を調べる第一相臨床研究を始めると発表、現在研究が進行中だ。NMNはもともと生体組織に存在し、サーチュインを活性化して老化を遅延させることが、今井教授によりマウスで発見され、世界の抗老化研究の流れを作ったことでも有名だ。

今井教授は、「日本は高齢化の速度が最も速い国の1つ。薬やサプリメントをはじめ、応用を目指した展開を考えると、日本が主導することには大きな意義がある」と、NMNの臨床研究の重要性を指摘する。

もっとも、NMNの臨床研究は世界初であるが、サーチュインを活性化する効果は、実はNMNによく似た物質NR（ニコチナミド・リボサイド）にもあることが知られており、こちらはすでに臨床研究が欧米でスタートしている。NMNとNRの臨床研究は、今後激しい競争状態に突入するといえよう。

サーチュインの研究を今井教授とともに主導してきたレオナルド・ガレンテ教授（マサチューセッツ工科大学）は、今回の文科省の決定に対し、「日本の研究者は、老化や老化関連疾患の研究で重要な役割を果たしてきている。その基礎研究への本格的な投資は、健康維持、疾患予防に役立ち、活発で生産的な人生を人々にもたらすことに、大いに貢献するだろう」と期待を寄せている。■

藤川良子（サイエンスライター）

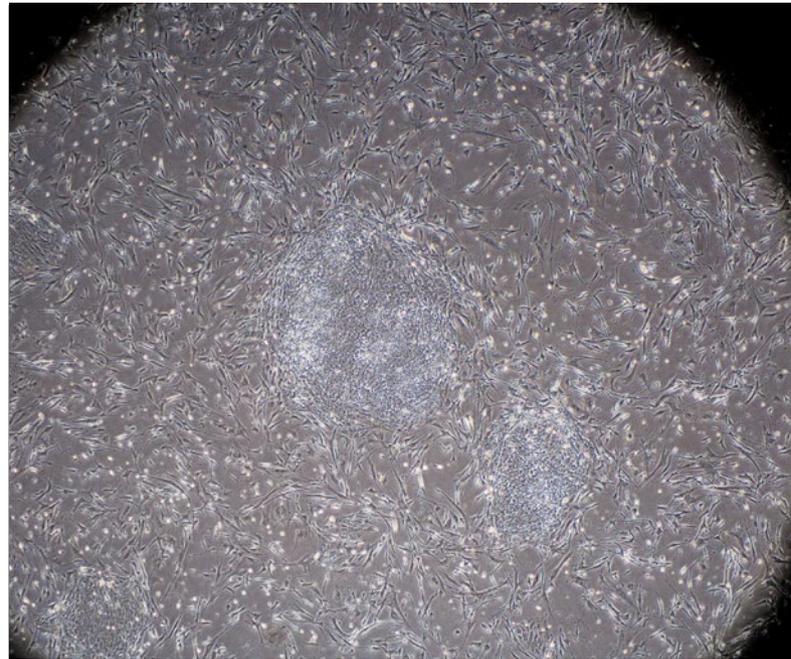
iPS細胞の10年

人工多能性幹（iPS）細胞は、医療革命の訪れを告げる使者だと考えられた。しかしその発見から10年経った現在、iPS細胞はむしろ生物学の研究を大きく変えるツールとなりつつある。

「コロニーができています」。ポストドクの高橋和利^{たかはしかずとし}がそう告げると、山中伸弥^{やまなかしんや}は驚いて顔を上げた。「コロニーができています」と高橋は繰り返した。京都大学の研究室で机に向かっていた山中は急いで立ち上がり、高橋の後について組織培養室に向かった。顕微鏡を覗くと、小さな細胞塊が見えた。5年越しの研究が結実し、山中自身も確信しきれていなかった成果への可能性が見えてきた瞬間だった。

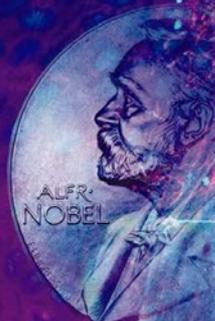
その2週間前、高橋は成体マウスから皮膚細胞を採取し、それらに、厳選した24種類の遺伝子を導入するために設計したウイルスを感染させていた。そして今、それらの細胞は形質転換を起こし、胚性幹（ES）細胞のような見た目と振る舞いをするようになっていた。ES細胞とは、皮膚や神経、筋肉など実質的にあらゆる細胞種に分化できる「多能性」細胞である。山中は、目の前にある「細胞の錬金術」の結果をじっと見つめた。「あのとき、『これは何かの間違いだろう』と思いました」と彼は振り返る。彼は高橋に実験を繰り返させたが、何度やっても同じだった。

その後、高橋は2カ月かけて、細胞分化の時計を巻き戻すのに必要な遺伝子を4種類まで絞り込んだ。山中はこの研究結果を、2006年6月にカナダ・トロントで開催された国際幹細胞学会（ISSCR）の年次総会で発表した。会場に居並ぶ研究者らは、それを聞いて度肝を抜かれた。山中は当初この細胞を「ES様細胞（ES-like cell）」と呼んだが、その後「人工多能性幹細胞（induced pluripotent stem cell；iPS細胞）」と名付けた。「多くの人はいこれを信じませんでした」と、マサチューセッツ工科大学（米国ケンブリッジ）の生物学者で、年次総会の会場にいたRudolf Jaenischは話す。しかし彼は、この発表を信じた。山中の研究ぶりを知っていたからだ。この研究は「独創的だ」とJaenischは思った。



こうして登場したiPS細胞は再生医療に大きく貢献するものと期待された。患者個人の皮膚や血液、その他の細胞を採取し、再プログラム化してiPS細胞を樹立すれば、それを使って、肝細胞やニューロンのような、疾患治療に必要などんな細胞でも作り出せるのではないかと考えられたのだ。こうした個別化療法であれば、免疫による拒絶のリスクを回避できるだろうし、胚由来の細胞を使うことの倫理的問題も避けることができるだろう。

しかし現在、ISSCR総会での発表から10年経ち、iPS細胞研究の目的は変化してきている。その理由の1つは、iPS細胞による個別化療法の開発が難しいことが分かってきたからだ。iPS細胞を使った治療法の臨床試験実施はまだ1件で、2014年に患者由来のiPS細胞が1人の患者に移植されたが、2015年に予定されていた2人目は見



山中伸弥は、成体細胞を胚様の状態に再プログラム化する研究によってノーベル賞を受賞した。

ILLUSTRATION BY ANDY POTTS; PHOTO: CHRIS GOODFELLOW/GLADSTONE INST.

送られたままである。

しかし、iPS細胞は別の方面で活躍している。ヒト疾患の研究やモデル作製のため、さらには薬剤スクリーニングのための重要なツールとなっているのだ。iPS細胞の樹立法が改良され、さらに遺伝子編集技術が進歩したことで、iPS細胞は研究室の重要な支え手となり、これまで入手できなかったヒト組織を研究に制限なく供給できるようになった。iPS細胞は特に、ヒトの発生や神経疾患の研究に役立っていると、ジョンズホプキンス大学（米国メリーランド州ボルティモア）の神経科学者で、2006年からiPS細胞を使っているGuo-li Mingは話す。

iPS細胞研究の分野はまだ、産みの苦しみを味わっている段階だ。iPS細胞を採用する研究室が増えれば増えるほど、研究者は一貫性を得ようと悪戦苦闘することになる。「最大の課題は、研究者全員が品質管理について共通の認識を持つようにすることです」と、スクリプス研究所（米国カリフォルニア州ラホヤ）の幹細胞生物学者Jeanne Loringは話す。「1つの細胞株で何か素晴らしい成果を出したという論文が発表されても、それを他の研究者が誰も再現できない場合がまだにあるのです」と

彼女は話す。「技術は全てそろっています。今必要なのは、研究者全員がこの細胞を正しく使うことです」。

皮膚から眼へ

2006年のISSCR総会での発表から6週間後、山中と高橋は、マウス成体細胞の再プログラム化に関わる遺伝子群の正体（つまり*Oct3/4*、*Sox2*、*Klf4*、*c-Myc*の4つ）を明らかにした¹。その後1年間に、山中自身も含めた3つの研究チームが、iPS細胞樹立の結果を確認し、再プログラム化の手法を改良した²⁻⁴。さらにそれから6カ月も経たないうちに、山中とウィスコンシン大学マディソン校（米国）のJames Thomsonは、成人由来の細胞を再プログラム化することにも成功した^{5,6}。世界中の研究者がこの技術に飛びつき、2009年末までにiPS細胞に関する論文が約300本報告された。

多くの研究室が取り組んだのは、どの種類の成体細胞を再プログラム化できるのか、またその結果樹立されたiPS細胞はどんな細胞種に分化できるのかを明らかにすることだった。その他に、再プログラム化の「レシピ」

をさらに改良することに取り組む研究室もあった。まずは、一部の細胞をがん化させる能力を持つ遺伝子*c-Myc*を外すこと⁷、次に、再プログラム化用の遺伝子群をヒトゲノムに組み込まずに外部から送達することに取り組んだ。ゲノムへ組み込んだ場合、iPS細胞を使う治療法の安全性について漠然とした懸念が残るためだ。

iPS細胞はES細胞に実際どのくらい似ているのか、という大きな疑問もあった。やがて両者の違いが分かり始めた。iPS細胞は、DNAに「エピジェネティックな記憶」、つまり元の細胞種を反映した化学的刻印パターンを保持していることが明らかになった⁸。しかし専門家らは、そうした変化がiPS細胞の治療への利用に影響することはないだろうと見ている。「iPS細胞はES細胞と少し違っているでしょうが、治療にはあまり関係ないと私は考えています」とJaenisch。

山中は2012年に、iPS細胞の研究によりノーベル医学生理学賞を共同受賞したが、そのときすでに、iPS細胞を使った治療の初のヒト臨床試験が計画されていた。理化学研究所の発生・再生科学総合研究センター（現・多細胞システム形成研究センター；CDB、兵庫県神戸市）の眼科医・高橋政代^{たかはしまさよ}は、山中が細胞の再プログラム化法を最初に発表した当時、網膜疾患にES細胞を使う治療法を開発していた。彼女はすぐにiPS細胞に切り替え、最終的に山中と共同研究を始めた。

2013年、高橋のチームは、加齢黄斑変性症（失明に至ることもある眼の疾患）の患者2人の皮膚細胞からiPS細胞を樹立し、それらを使って、臨床試験用に網膜色素上皮（RPE）細胞のシートを作製した。それから間もなく、別の細胞再プログラム化法を研究していたCDBチームに、論文捏造^{ねつぞう}の疑いが出てきた。iPS細胞とは無関係だったが、この騒動のせいで高橋は研究を進めにくくなった。それまでの研究の「穏やかな海に、逆風が吹いてきた」のだと彼女は思い返す。だが、彼女のチームは研究を前進させ、2014年9月12日に、70歳代の女性患者の右眼に、最初のRPEシートを移植した。この治療によって黄斑変性の進行が止まり、患者は明るく見えるようになったと高橋は話す。

しかし、高橋らが2人目の臨床試験を準備したところ、患者のiPS細胞とそこから作製したRPE細胞の両方に2カ所の小規模な遺伝的変化が見つかった。どちらの変異

も腫瘍形成に関係するという証拠はなかったが、山中からの「安全を第一に考えて」という助言を受けて、彼女は臨床試験を延期した。

この延期は、iPS細胞療法¹の臨床試験に関心を寄せていた他の研究者を戸惑わせた²と、カリフォルニア大学デービス校（米国）の幹細胞生物学者Paul Knoepflerは話す。「iPS細胞療法¹の臨床試験がどう進むかを知ろうと、世界中が注目しているのです」。ただし、iPS細胞の臨床利用が直面している困難はさほど特別なものではないと、オックスフォード大学（英国）で幹細胞の調整や製造について研究しているDavid Brindleyは話す。科学的な発見が臨床や商業に生かされるには普通、20年ほどかかり、iPS細胞も「それとほぼ同じ道をたどっている」と彼は言う。

米国では、アステラス製薬の再生医療研究所（旧・オカタ社。前身はES細胞を使った加齢黄斑変性の臨床試験を行ったことで知られるアドバンスト・セル・テクノロジー社；マサチューセッツ州マールボロ）が、iPS細胞を使ったいくつかの治療法（黄斑変性や緑内障などが対象）を開発過程に乗せていると、同社の科学部門主任Robert Lanzaは話す。こうした治療法では、適切な細胞種を十分な品質で作製するための適正な方法をつかむのに数年はかかる。「iPS細胞は、臨床利用がこれまで提案された治療ツールの中で最も複雑で動的なものです。私は、iPS細胞の臨床利用が実現してほしいと真っ先に考えた人間ですが、その利用には十分な注意が必要です」とLanzaは指摘する。

さらなる大きな課題は、iPS細胞療法¹の臨床試験が承認されるために何が必要かを明確にすることだ。Loringは、今後2年間でパーキンソン病のiPS細胞療法¹の臨床試験を開始させたいと考えているが、これは容易ではないだろう。この療法では個々の患者に由来する細胞を使うので、Loringは、個々の細胞株のチェックと妥当性確認という一連の複雑な手順を踏んで、米国食品医薬品局（FDA）に安全性を示すつもりでいる。

たとえ対象の患者が1人だけでも、治療法の開発と臨床試験から得るものはあったと山中は言う。この試験には1年と約1億円が費やされた。将来的には、個々の患者からiPS細胞を作るのではなく、細胞バンクに蓄えたドナー由来iPS細胞を使って治療することになると山中は考えている。

革命を導く

山中伸弥の発見がきっかけとなって、iPS細胞の性質や特徴、さまざまな利用法に関する論文が続々と発表された。

2006 山中（京都大学）は、わずか4種類の遺伝子によって、成体マウス細胞を胚性幹細胞のように「多能性」を持つiPS細胞に再プログラム化できることを示した。

2007 山中と、ウィスコンシン大学マディソン校の James Thomson の2つのチームが、ヒトiPS細胞の樹立を報告。

2008



培養皿内にパーキンソン病のモデルを作り出すため、患者の皮膚細胞に由来するiPS細胞からドーパミン産生ニューロンを分化させた。

2009 いくつかの研究チームが、ゲノムに遺伝子群を組み込まずにiPS細胞を作り出せることを示した。

2010

2011



2013 山中（写真右はスウェーデン国王のCarl 16世グスタフ）とケンブリッジ大学（英国）のジョン・ガードンが、成体細胞の再プログラム化が可能なることを示した功績でノーベル医学生理学賞を受賞。

2014 日本の研究チームが、眼の変性疾患治療の試みとして、iPS細胞由来の細胞を使ったヒトでの初めて（そして今のところ唯一）の臨床試験を開始。

2015 日本の臨床試験は現在、中断中。

高橋政代は、細胞バンクのiPS細胞と患者由来のiPS細胞を対照比較して、免疫応答の違いを見る予定だ。彼女は政府機関に、加齢黄斑変性症の臨床試験再開を「早急に」申請するつもりでいるが、インタビュー時に詳細なスケジュールについては語らなかった。

細胞の改良

細胞療法は足踏み状態が続いているが、他の研究領域では成果が出ている。iPS細胞を作製する手法は「5年前でもすでに洗練されていましたが、現在はさらに洗練されて無駄がなくなっています」と、Knoepflerは話す。

しかし、大半の再プログラム化手法は非効率的で、再プログラム化されるのはごく一部の細胞だけだ。また、あらゆる細胞系統と同様にiPS細胞も株ごとに違っている。そのため、実験で対照群を確立するのが難しい。

ロックフェラー大学（米国ニューヨーク）の神経科学者 Marc Tessier-Lavigne は、ニューヨーク幹細胞財団（NYSCF）の同僚らと、若年性アルツハイマー病や前頭側頭型認知症の患者由来のiPS細胞を使って研究を始めたときに、この難題に直面した。研究チームはすぐに、患者由来のiPS細胞と健康な対照者由来のiPS細胞を比較してもうまくいかないことに気付いた。両者のiPS細胞は培養であまりに挙動が違っていたのだ。おそらく、遺伝的背景や遺伝子発現がかなり違っているためだろう。「そこで我々は、遺伝子編集に乗り出しました」と Tessier-Lavigne。

近年急速に普及したCRISPR-Cas9系の遺伝子編集ツールによって、疾患に関連する変異をiPS細胞標本に導入して、それらを元の未編集の細胞株と比較することが可能になった。Jaenischの研究室では日常的にCRISPR-Cas9とiPS細胞を使っている。「今や我々は、望みのどんなゲノム操作でも可能なのです」と彼は話す。

新しい改良型の遺伝子編集技術はさらに有用なことが分かってきている。例えば、Tessier-Lavigneの研究室にいるDominik PaquetとDylan Kwartは、CRISPRを使ってiPS細胞に特定の点変異を導入し、1種類の遺伝子の2コピー両方ではなく1コピーのみを編集するための技術を編み出して2016年4月に報告した⁹。彼らはこの手法によって、アルツハイマー病関連の複数の変異を正

確に組み合わせて持つ細胞を作り出し、それらの変異の影響を調べることができた。

しかし、iPS細胞はES細胞に似ているため、認知症のような遅発性疾患を調べるには必ずしも適していない。そこで、細胞にストレスをかけたり、細胞を早く老化させるタンパク質を導入したりする方法が検討されている。「この問題は、明確にする必要のある懸案事項ですが未解決です。ただ、現実的に取り組むためのやり方はいくつかあります」と Tessier-Lavigne は話す。

iPS細胞によってヒトの初期発生が再現できるという事実から、別の領域での有用性も明らかになっている。現在、妊婦のジカウイルス感染が、生まれる子どもの小頭症につながる可能性があるのか、あるならどういう仕組みによるのかを早急に明らかにすべき事態となっている。MingらはiPS細胞を使って、脳のオルガノイド（発生中の器官に似た組織からなる三次元構造）を作り出した。そして、この構造をジカウイルスにさらしたところ、ウイルスが新生ニューロンよりも神経幹細胞の方に選択的に感染して神経幹細胞の細胞死を増加させ、その結果、皮質内のニューロン層の体積減少（つまり小頭症と似た状態）をもたらすことが分かった¹⁰。

他の複数の研究グループも、iPS細胞を使ってミニ腸管やミニ肝臓などのオルガノイドを作製しており、iPS細胞の利用による疾患関連の発見事項リストが徐々に充実してきている。このリストには、緑内障で1個の遺伝子重複が神経細胞群の死を引き起こす仕組みを示したものの¹¹や、ハンチントン病に関連する遺伝子や細胞の変化を再現した成果¹²が含まれている。

iPS細胞は、創薬の成功にも一役買っている。この技術によって、実験段階の薬剤をスクリーニングもしくは試験するための患者由来細胞を十分に供給できるからだ。例えば2012年、神経細胞の発生に異常がある疾患の患者由来のiPS細胞で神経堤前駆細胞を作製し、それを使って、約7000種類の低分子のスクリーニングが行われ、この疾患の治療薬になりそうな分子が1つ見つかった¹³。また2016年には、遺伝性疼痛障害の患者由来のiPS細胞から感覚ニューロンを作り出したことが報告された¹⁴。この研究から、ナトリウムチャンネルを遮断する化合物が、これらの患者でニューロンの興奮性を弱めて疼痛を減らすことが明らかになった。患者が特定の薬剤に反応するか

どうかをiPS細胞を使って予測できれば素晴らしいが、この戦略がうまくいくという証拠の積み重ねがまだ必要だろうと、ファイザー神経科学疼痛研究部門（英国ケンブリッジ）の研究フェローで、この研究を率いたEdward Stevensは話す。

細胞の再プログラム化法の発見から10年経った（「革命を導く」を参照）が、再プログラム化の過程が実際にどのように起こっているかは現在もよく分かっていない。iPS細胞の研究者らは、差し当たって、ゲノムや遺伝子発現パターンその他を調べることで、細胞株の性質や安全性を系統的に確認することに力を注いでいる。そうした取り組みの1つである欧州iPS細胞バンク（European Bank for Induced Pluripotent Stem Cells；EBiSC、本部は英国ケンブリッジ）は2016年3月に、疾患モデル作製の標準化したiPS細胞のカタログを公開した。山中も現在、将来の治療のためのiPS細胞バンクに携わっており、集団に対して広く免疫的に適合するような多様な細胞株を収集しているところだ。

山中によれば、今後の最大の課題は科学的なものではないという。この先は、細胞療法を進めるために製薬業界や行政からの強いサポートが必要となってくる。創薬や疾患モデル作製のために、研究者らは根気と忍耐を持って進まなければならない。iPS細胞はその道のりを短縮することはできても、完全に省くことはできないと山中は言う。「魔法などありません。iPS細胞を使っても他のどの新しい技術を使っても、治療の実現にはまだ長い時間がかかるのです」。

（翻訳：船田晶子）

A decade of iPS cells

Vol. 534 (310–312) | 2016.6.16

Megan Scudellari

（米国マサチューセッツ州ボストン在住の科学ジャーナリスト）

1. Takahashi, K. & Yamanaka, S. *Cell* **126**, 663–676 (2006).
2. Okita, K., Ichisaka, T. & Yamanaka, S. *Nature* **448**, 313–317 (2007).
3. Wernig, M. *et al.* *Nature* **448**, 318–324 (2007).
4. Maherali, N. *et al.* *Cell Stem Cell* **1**, 55–70 (2007).
5. Takahashi, K. *et al.* *Cell* **131**, 861–872 (2007).
6. Yu, J. *et al.* *Science* **318**, 1917–1920 (2007).
7. Nakagawa, M. *et al.* *Nature Biotechnol.* **26**, 101–106 (2007).
8. Kim, K. *et al.* *Nature* **467**, 285–290 (2010).
9. Paquet, D. *et al.* *Nature* **533**, 125–129 (2016).
10. Qian, X. *et al.* *Cell* **165**, 1238–1254 (2016).
11. Tucker, B. A. *et al.* *J. Stem Cell Res. Ther.* **3**, 161 (2014).
12. HD iPSC Consortium *Cell Stem Cell* **11**, 264–278 (2012).
13. Lee, G. *et al.* *Nature Biotechnol.* **30**, 1244–1248 (2012).
14. Cao, L. *et al.* *Sci. Transl. Med.* **8**, 335ra56 (2016).

腫瘍を抗ウイルス 応答で撃退するがん ワクチン

免疫療法

樹状細胞に腫瘍抗原を含むナノ粒子を送達し、抗ウイルス応答に似た抗腫瘍免疫応答を誘導する免疫療法が開発された。初期の臨床試験では有望な結果が得られている。

免疫療法の中で最も効果的な手法は、現時点ではおそらく予防ワクチンだ。しかし、ヨハネス・グーテンベルグ大学医療センター（ドイツ・マインツ）のLena M. Kranzらは今回、既存の腫瘍に対して効果を発揮するがんワクチン戦略を開発し、*Nature* 2016年6月16日号396ページに報告した¹。この手法では、ウイルスが血流に侵入した状態を模倣するように加工した、腫瘍RNAを含むナノ粒子を用いる。このナノ粒子は、リンパ組織に到達すると、樹状細胞などの免疫細胞において抗ウイルス型の防御機構を活性化できる。樹状細胞はナノ粒子から得られたRNAを翻訳して腫瘍抗原を発現し、攻撃対象の目印としてT細胞に提示する。そして、プライミングされたT細胞は、抗腫瘍免疫応答を開始する。

抗腫瘍ワクチンは、がんが既に確立し、しばしば全身に及んでいる場合に効果を発揮することが求められる。だが、がんに対する効果的なワクチン開発は、ウイルスに対する予防的なワクチンのようにはいかず困難だ。その理由の1つに、がん細胞が多くの点で正常細胞と似ていることが挙げられる。免疫系には自己への攻撃を避ける仕組み

があり、がん細胞は攻撃されにくいのだ。だが、がん細胞が、正常な成人細胞が通常発現していない抗原を発現していれば、強力な免疫応答が起こると予想される。また別の理由として、がんの増殖は、微生物感染の際に起こるような強い炎症シグナルを伴わないことも挙げられる。これは、がんの周囲に、免疫細胞ががんの増殖を許容あるいは促進するような腫瘍微小環境が作られることと関係している²。さらに、ほとんどのがんは、何年にもわたる免疫系との共存や共進化の結果、その腫瘍微小環境を免疫抑制性に変化させており、免疫反応が起こりにくい。

ワクチン療法では、特殊化した抗原提示細胞が非常に重要な役割を担っており、特に樹状細胞は効率よくT細胞を活性化できる。*in vitro*で抗原を提示させた培養樹状細胞をがん患者に移入すると免疫系を活性化できるが、現時点では臨床的有效性は限定的である³。これらのワクチンの大部分では、単球と呼ばれる白血球を*in vitro*で分化させて作った樹状細胞を使用する。また、通常血液中を循環している別の樹状細胞サブセットを*ex vivo*で活性化する方法も研究されており、この療法では、抗ウイルス活性を持つインターフェロン α (IFN- α)を高レベルで産生する形質細胞様樹状細胞⁴などの数種の樹状細胞が用いられる。

一方、手間がかかり高価な*in vitro*培養⁵を行わずに済むよう、患者自身の樹状細胞を*in vivo*で直接活性化することを目的としたワクチンも探索されている。このようなワクチンには少なくとも3つの構成要素が必要である。(1) 樹状細胞を標的とする「住所標識」(樹状細胞特異的に結合する抗体や、炭水化物などのリガンド分子)⁶⁻⁸ (2) 腫瘍抗原 (3) T細胞を完全に活性化できるように樹状細胞をプライミングする化合物 [通常はToll様受容体 (TLR) のリガンド] である。樹状細胞を標的とする抗体や他のリガンドを含んだナノ粒子は、抗原およびTLRリガンドと共に投与すると有効であることが動物モデルで証明されている⁹。現在は、樹状細胞を標的とする抗体に腫瘍抗原を結合させた抱合体の初回臨床試験が進行中¹⁰である。

Kranzらが開発したのは、上述のような樹状細胞を標的とする抗体あるいはリガンドを必要としないナノ粒子ワクチンで、RNA-脂質複合体からなる¹¹。Kranzらはまず、RNAと脂質の比を操作することでわずかに負に帯電させたナノ粒子を作製してマウスに静脈内投与し、脾臓や他の

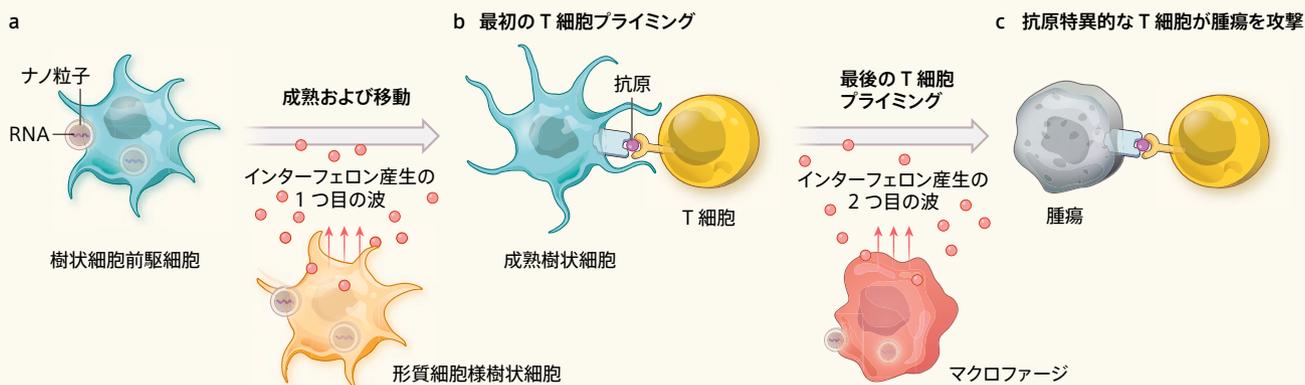


図1 抗腫瘍ナノ粒子ワクチン

- a Kranzらは¹、ナノ粒子（腫瘍抗原をコードするRNAを含む脂質複合体）を調整し、このナノ粒子がマウスにおいて樹状細胞およびマクロファージに送達されることを報告した。樹状細胞前駆細胞がこのナノ粒子を取り込むと、抗原を提示する成熟樹状細胞になり、T細胞に出会うために所属リンパ節へと移動する。一方、形質細胞様樹状細胞がナノ粒子を取り込むと、T細胞活性化の最初のプライミングに役立つインターフェロン α を分泌する（インターフェロン産生の1つ目の波）。
- b 成熟樹状細胞は、ナノ粒子内のRNAを翻訳して腫瘍抗原を発現し、それをT細胞に提示する。マクロファージがナノ粒子を取り込むと、インターフェロンを分泌する（インターフェロン産生の2つ目の波）。この波が、特異的抗原に対してT細胞を完全にプライミングする。
- c プライミングされたT細胞は、腫瘍細胞を攻撃する。

リンパ組織の樹状細胞を含む区画に送達できることを示した。次に、蛍光タンパク質をコードするRNA-脂質複合体を投与して体内での分布を調べたところ、ナノ粒子のリンパ組織での取り込みは、用いた脂質の種類よりも、ナノ粒子の全体的な電荷に依存していることが分かった。蛍光が観察されたのは、脾臓の辺縁帯や他のリンパ系器官に存在する抗原提示樹状細胞と、マクロファージと呼ばれる別の種類の抗原提示細胞で、両細胞とも分子マーカーCD11cを発現している。一方、CD11c発現細胞を除去したマウスでは、蛍光は観察されなかった。また、形質細胞様樹状細胞では蛍光が見られなかったが、ナノ粒子を取り込んだと考えられる他のシグナル伝達応答が見られた。

このRNAを含むナノ粒子の取り込みは、微飲作用 (micropinocytosis) と呼ばれる細胞膜を基盤とする過程によって起こったことが分かった。そして、ナノ粒子を最も多く取り込んだのはマクロファージであったが、RNAにコードされた蛍光マーカーの発現が最も高かったのは樹状細胞であった。このことは、樹状細胞の方が、取り込んだRNAを効率的に細胞質に到達させ、タンパク質に翻訳できることを示している。

ナノ粒子の投与後、一過性のIFN- α 産生の波が観察さ

れたことは興味深い (図1)。1つ目の波は、形質細胞様樹状細胞によって産生され、投与の2~3時間後でピークになる。2つ目の波は、マクロファージによって産生され、投与の約6~8時間後に生じる。また、IFN- α の分泌はTLR受容体によって仲介され、1つ目の波は樹状細胞前駆細胞が成熟して移動し、脾臓やリンパ節のT細胞に遭遇するのに必要であることが、さまざまな遺伝子改変マウスを調べて分かった。これが、マウスの腫瘍モデルにおいて種々の抗原に対する完全なT細胞応答 (IFN- α 分泌の2つ目の波に助けられる) を引き出し、ロバストで持続的な抗腫瘍応答を生み出している。

Kranzらはこの研究を拡大して、黒色腫患者3人に対して最初の臨床試験を行い、その結果を論文中で報告している。今後はより大きな無作為化された臨床試験での評価が必要だが、3人全ての患者で、IFN- α の産生と、免疫された抗原に対する強力なT細胞応答の誘起が確認されたことは素晴らしい。この応答は、マウスで投与された量よりも少ない量でも観察された。また、この強力なT細胞応答には、CD4 T細胞とCD8 T細胞の両方が関与している。抗ウイルス応答の特徴は細胞傷害性CD8 T細胞の活性化であるが、このナノ粒子は両方のT細胞

の応答を誘起し、これは通常、抗がん作用を増強する方向に作用する。

今回Kranzらは、ナノ粒子を送達するために静脈投与を用いたが、他の投与ルートを探索することも重要だ。投与ルートによりナノ粒子の分布も変わる可能性があるからだ。また、マウスでの実験のように主にCD11c発現細胞に送達されたかどうかを確認するために、ヒトにおいて、放射性標識したナノ粒子を用いてその組織分布を調べる必要もある。さらに、CD11cを発現している高い貪食能を持つ免疫系の他の細胞（好中球や単球など）も、ナノ粒子の構成要素を取り込み活性化されている可能性があるため、これらの細胞が免疫系のシグナルを作り出すのにどのように寄与しているかを明らかにする必要もある。

Kranzらの研究は、腫瘍に対してロバスタなT細胞応答を発揮させる際のIFN- α の役割を浮き彫りにした。今回のマウスおよびヒトの研究では、CD8 T細胞応答が（CD4 T細胞応答と同様に）観察されている。CD8 T細胞は腫瘍根絶に働く主要な種類の免疫細胞であることが以前から知られているが、樹状細胞の異なるサブタイプが異なる種類のCD8 T細胞を刺激することや³、CD4 T細胞の寄与が、小さく見積もられているかもしれない。今回マウスで検討された異なる種類の腫瘍抗原（成人組織に通常は発現していない抗原や腫瘍細胞内で生じた変異に基づくネオアンチゲン）の結果が良好であることを考えると、3人のがん患者でも同様の応答が見られたことは興味深い。このナノ薬剤のプラットフォームはワクチン分野への強力な後押しになり、この後の臨床研究の結果が非常に重要になるだろう。

■ (翻訳：三谷祐貴子)

Cancer vaccine triggers antiviral-type defences

Vol. 534 (329–331) | 2016.6.16

Jolanda De Vries & Carl Figdor

ラドバウド大学医療センター（オランダ・ナイメーヘン）に所属

1. Kranz, L. M. *et al.* *Nature* **534**, 396–401 (2016).
2. Joyce, J. A. & Fearon, D. T. *Science* **348**, 74–80 (2015).
3. Palucka, K. & Banchereau, J. *Nature Rev. Cancer* **12**, 265–277 (2012).
4. Tel, J. *et al.* *Cancer Res.* **73**, 1063–1075 (2013).
5. Tacken, P. J., de Vries, I. J., Torensma, R. & Figdor, C. G. *Nature Rev. Immunol.* **7**, 790–802 (2007).
6. Bonifaz, L. C. *et al.* *J. Exp. Med.* **196**, 1627–1638 (2002).
7. Bonifaz, L. C. *et al.* *J. Exp. Med.* **199**, 815–824 (2004).
8. Tacken, P. J. *et al.* *Blood* **106**, 1278–1285 (2005).
9. Cruz, L. J. *et al.* *J. Control. Release* **144**, 118–126 (2010).
10. <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=dec-205&Search=Search>
11. Kuhn, A. N. *et al.* *Gene Ther.* **17**, 961–971 (2010).

精子が卵と出会う時

..... 構造生物学

受精、つまり精子と卵^{らん}の結合は、精子のIzumo1と卵のJunoという2種類の細胞表面タンパク質が仲介する。それぞれのタンパク質について行われた構造解析と、Izumo1–Juno複合体の構造解析から、認識過程とそれに続く精子–卵融合^{おと とうめはる}についての手掛かりが得られた。

ヒトの受精は、精子が産生するIzumoと、卵に発現しているIzumoの受容体Junoの2種類のタンパク質相互作用により可能になる。しかし、この相互作用の詳細についてはよく分かっていなかった。このたび、トロント大学（カナダ・オンタリオ州トロント）のHalil Aydinら（562ページ）¹と、東京大学の^{おと とうめはる}大戸梅治ら（566ページ）²は、IzumoとJunoそれぞれのタンパク質の結晶構造と、この2つのタンパク質が複合体を形成した状態でのX線結晶構造を原子レベルの分解能で明らかにし、*Nature* 6月23日号で報告した。

ヒトの精子は性交後、卵管内にある卵に向かって移動する際に成熟する。通り道である^{ちゅう}腔内から卵管にかけての酸性環境は、精子を活性化^{ちゅう}する最初の引き金であり、ここで超活性化という運動性の変化が起こり、卵の外側を覆う保護層を通過できるようになる。活性化の第2段階は、保護層を通過した精子が透明帯（卵細胞膜の外側にある透明な膜）に結合する時点、あるいはその直前に、卵由来の物質により引き起こされる先体反応と呼ばれる現象で、先体（精子頭部の先端にある細胞小器官）が透明帯を破壊する消化酵素を放出するこの反応を経て、精子は受精が可能になる。そして、精子が卵細胞膜上のJuno

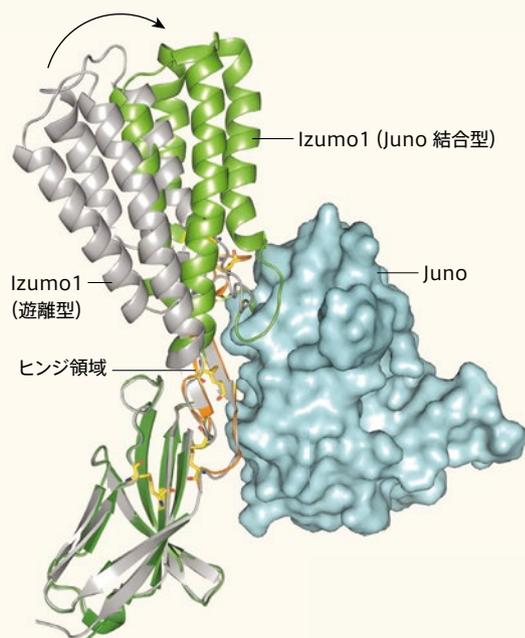


図1 JunoはIzumo1のヒンジ領域を安定化する

Aydinら¹、および大戸ら²は、ヒトの精子タンパク質Izumo1と、卵に存在するその受容体Junoの構造を解明した。Izumo1はリボン型、Junoは表面構造で示している。Izumo1は折りたたみドメイン2つから構成され、これらの2つのドメインがヒンジ領域(オレンジ色)でつながれている。遊離型Izumo1では、ヒンジ領域はJuno結合型よりも柔軟で、より曲がったコンホメーションをとる(可能なコンホメーションの変化を黒い矢印で示す)。Izumo1は、Junoとの結合により、そのヒンジ領域が安定化され、細長い棒状のコンホメーションに固定される。これにより、ジスルフィド交換反応のためのジスルフィド結合(S-S;黄色)が露出して、Izumo1の二量化とその後の精子-卵膜融合が促進される。

に結合すると、それに続いて精子と卵の細胞膜が融合し、最終的には精子と卵が融合する。融合の後、卵は透明帯の糖タンパク質を架橋する酵素を放出して透明帯を硬化することで、他の精子がこれ以上貫通できないようにし、複数の精子による受精(多精子受精)を防止する^{3,4}。

Izumo1は、2005年に岡部勝(おかべまさる)(大阪大学)らが、精子-卵の融合を阻害する抗体を用いて探し出したタンパク質で、縁結びの神として有名な出雲大社にちなんで名付けられた⁵。Izumo1は、細胞内の先体内膜上に存在しているが、先体内膜は先体反応によって精子細胞表面膜の一部となるため、細胞表面に露出する。一方のJunoは、Izumo1の発見から約10年後の2014年に卵に見つかった膜結合タンパク質で、雌の生殖能力、および精子-卵の膜融合に不可欠なIzumo1の受容体としての機能が確認され、ローマ神話の愛と結婚の女神にちなんで名付けられた⁶。2016年には、マウスのJunoの構造が相次いで報告された^{7,8}が、Izumo1の細胞外ドメイン、ヒトのJuno、Juno-Izumo1複合体の構造は分かっていなかった。

Junoはもともと、葉酸受容体 δ と呼ばれ、ヒトでは葉酸受容体(葉酸やその誘導体の受容体)と約60%のアミノ酸相同性を持つ⁶。マウスのJunoの構造^{7,8}や今回の2つ

の研究から、ヒトJunoタンパク質は葉酸受容体^{9,10}とほぼ同じ折りたたみ構造であることが明らかになった。Junoは、8つのジスルフィド結合(S-S)によって安定化される球状の構造をしていて、深いリガンド結合ポケットを持つ。しかし、Junoのリガンド結合ポケットの主要なアミノ酸残基のいくつかは葉酸受容体とは異なっており、これはJunoが葉酸に結合できないという事実に一致する⁴。

今回、両研究グループは、Izumo1の細胞外領域には、アミノ末端側に4本の α ヘリックスが束になったIZUMOドメイン、カルボキシ末端側に免疫グロブリン様ドメインがあることを明らかにした。これらの2つのドメインは、間にあるヒンジ領域(ループを持つ β ヘアピン構造からなる)のそれぞれの端でジスルフィド結合によってつなぎとめられている。また、Izumo1とJunoは1:1の比で高親和性複合体を形成することも分かった。Junoの表面はリガンド結合ポケットから離れた位置にあり、Izumo1のヒンジ領域の外側に結合することで、Izumo1の2つのドメインに接触している(図1)。

大戸らは、遊離型Izumo1、およびIzumo1-Juno複合体におけるIzumo1はいずれも、細長い棒状のコンホメーションであることを示した。それに対しAydinらは、

Izumol 単独ではブーメラン型のコンホメーションだが、Juno と結合することでヒンジ領域が真っすぐになり、Izumol に約 40° 接近できるようになることを示した。Aydin らが解析に用いたのは、X 線小角散乱 (SAXS) として知られる技術で、この手法では溶液中のタンパク質について低分解能だが全体的な構造情報が得られる。そのため結晶のパッキングに伴い生じるコンホメーションの偏りを回避できる。これらのデータから、溶液中での Izumol の優勢なコンホメーションは、おそらくブーメラン型であると考えられる。また、Juno はヒンジ領域表面の外側に結合するが、この結合によって最も安定化される領域はヒンジ領域の内側である。つまりヒンジ領域は Izumol 単独の場合にはさまざまな位置をとれるが、Juno が Izumol の 2 つのドメインに同時に結合することで、Izumol のコンホメーションが固定されることが示唆される。

タンパク質同士の結合界面は通常、タンパク質の表面で進化的に最も保存されているものだが、ヒトの Izumol-Juno の界面は既知のタンパク質の中で最も保存されていない。今回構造を報告した両研究グループは、結合表面の多様性が受精過程での種特異性に寄与する可能性があると考えている。というのも、種を超えた受精を阻止する役割を果たしている透明帯を除去した場合も、精子と卵の融合には何らかの特異性が見られるからだ¹¹。大戸らは、マウスの *Izumol* に遺伝的変異を導入すると、Izumol-Juno 相互作用の親和性が大きく低下することを明らかにしている。また、通常は *Izumol* を発現していないサル腎細胞に野生型の *Izumol* を発現させると、この細胞は透明帯を除去したマウス卵に効率的に結合できたが、変異体 *Izumol* タンパク質を発現する細胞はマウス卵に結合できなかった。これらの結果は、今回の結晶構造から明らかになった界面についての知見をはっきりと裏付けており、精子-卵結合の仲介において結合界面が重要であることを示している。

ではなぜこのタンパク質結合受容体は葉酸受容体から進化したのだろうか？ Juno のポケットには、葉酸以外の未知のリガンドが結合し、Juno の活性を調節している可能性も考えられないだろうか。葉酸受容体は pH 感受性が非常に高く、酸性条件で葉酸を放出する¹⁰が、大戸らは、*Izumol* に対する Juno の親和性は、わずかな酸性

化によって激減することも示した。以上のことから、Juno は、リガンド結合や pH の変化によってさまざまなレベルで *Izumol* との結合を調節している可能性がある。

精子-卵の認識や接着における *Izumol* と Juno の相互作用は構造的および生物物理学的に特徴付けられたが、最初の結合から膜融合に至るまでの過程は解明されていない。*Izumol* は結合後も膜に存在し続けるが、Juno にはシェディング (膜タンパク質の切断) が起こる。このシェディングにより、透明帯のゆっくりとした硬化が完了する⁶前に、多精子受精が迅速に阻止されるのかもしれない。これまでの研究から¹²、*Izumol* はジスルフィド交換反応により安定な二量体になり、Juno から解離して、膜融合装置を動員できるようになることが分かっている。実際に、大戸らは *Izumol* のジスルフィド結合が容易に破壊されるという証拠を示しており、おそらく Juno との結合後の *Izumol* 安定化により、ジスルフィド交換反応のためのジスルフィド結合が露出されと考えられる。この仮説を検討し、*Izumol*-Juno 結合が膜融合の引き金になる仕組みを明らかにするには、Juno のシェディング後に *Izumol* に結合するタンパク質を明らかにし、最初の結合に続いて細胞で起こる事象を再構築する必要があるだろう。

(翻訳：三谷祐貴子)

When sperm meets egg

Vol. 534 (484-485) | 2016.6.23

Karsten Melcher

ヴァンアンデル研究所 (米国ミシガン州グランドラピッズ) に所属

1. Aydin, H., Sultana, A., Li, S., Thavalingam, A. & Lee, J. E. *Nature* **534**, 562-565 (2016).
2. Ohto, U. *et al. Nature* **534**, 566-569 (2016).
3. Krauchunas, A. R., Marcello, M. R. & Singson, A. *Mol. Reprod. Dev.* **83**, 376-386 (2016).
4. Okabe, M. *Development* **140**, 4471-4479 (2013).
5. Inoue, N., Ikawa, M., Isotani, A. & Okabe, M. *Nature* **434**, 234-238 (2005).
6. Bianchi, E., Doe, B., Goulding, D. & Wright, G. J. *Nature* **508**, 483-487 (2014).
7. Han, L. *et al. Curr. Biol.* **26**, R100-R101 (2016).
8. Kato, K. *et al. Nature Commun.* <http://dx.doi.org/10.1038/ncomms12198> (2016).
9. Chen, C. *et al. Nature* **500**, 486-489 (2013).
10. Wibowo, A. S. *et al. Proc. Natl Acad. Sci. USA* **110**, 15180-15188 (2013).
11. Yanagimachi, R., Yanagimachi, H. & Rogers, B. J. *Biol. Reprod.* **15**, 471-476 (1976).
12. Inoue, N., Hagihara, Y., Wright, D., Suzuki, T. & Wada, I. *Nature Commun.* **6**, 8858 (2015).

Nature 掲載論文のエッセンスをあなたにも

Nature は、最新の研究論文を理解しやすいように論文著者自身による概説を掲載する実験を行います。

読者の皆様のご意見をお聞かせください。

Natureには1869年の創刊時から2つの目標があります。簡単に言ってしまうと、科学研究の成果とその意義を一般市民に伝えること、それから、各分野の研究者に伝えることです。一般市民向けの教育・啓蒙活動（パブリック・アウトリーチ）は、科学にとって大切です。そもそも科学研究の費用の大部分を負担しているのが一般市民なのです。そしてNatureのコンテンツのかなりの部分と論文の概要をジャーナリストに事前公開することを通して、かなりの量の良質の科学研究が一般市民に伝えられています。一方、各分野の研究者にNatureの科学研究全てを伝えるには、どのように提示するのが最適なのでしょう。

科学の全分野に向けて発行される論文誌が最も重要な研究成果を出版することを目指そうとすると、必ずこの問題に直面します。我々の願いは、Natureの掲載内容全てが必ず、どこかの誰かにとって有用で興味深いものになることです。しかし、研究の進展を報じる個々の論文の読者は、その分野の研究者をはじめとするほんの一部のNature読者でしかなく、どんなに楽観的なNatureの編集者であっても認めざるを得ません。科学が専門でない読者にとっては、Natureのどんな分野も科学なのですが、Natureの読者にとっての科学は、さまざまな専門分野と専門の研究者の集合体なのです。

Natureの読者のほとんどが、何らかの分野を専門とする研究者であり、Natureの掲載内容の大部分を読まないことは分かっています。研究者は忙しく、必読文献を読みこなすだけでも大変なことです。それに専門外の分野の研究論文になる

とタイトルからして理解不能なこともあるでしょう。でも、読者の皆さんに我々と似ているところがいづらあるのなら、科学の世界に飛び込もうと思った最初のきっかけの1つは、現在の専門分野という世界のほんの一部に対する好奇心だけではなく、科学の世界全体に対する好奇心でもあったはずで、専門分野以外の動向をよりよく理解することは、有用だけでなく、面白いことだと思いませんか？ 専門外であっても、せめてNatureに掲載された「重要な事柄である」というお墨付きのものだけでも読んでみませんか。

我々はこう思っていますが、同じ考えの読者がどれだけのかが分かりません。そこでそれを調べるための実験を6月16日から行っています。Natureの最近号に掲載された15編の論文を再検討し、それぞれの著者に2ページの要約記事の作成を依頼しました。この要約記事は、専門性が高いことには変わりなく、一般向け雑誌に適した記事ではありませんが、研究の進歩とその重要性を伝えることを目指しています。上記論文の著者は、読者層をできるだけ広げたいと考えて、今回の試みに熱心に取り組んでくれました。ご協力に感謝いたします。読者の皆さんにもお願いがあります。こうした取り組みについてどう思われるか教えてください。論文著者による要約記事はこちらのウェブサイトからご覧いただけます（go.nature.com/luhcy3x参照）。難解なことが予想される研究テーマを勇気を出して選び、サマリーを読んで、オンラインアンケートでご感想をお聞かせください。 ■

（翻訳：菊川要）

地球を形作る：プレートテクトニクスの物理学

表紙は地球の対流モデルの粘性力場と表面を示している、粘性の低い領域（赤色）はプレート境界に当たり、粘性の高い領域（濃青色）は大陸に当たる。内部はホットスポットを赤で、沈み込み帯を青で表している。地球の表面下の層は、さまざまな大きさや形状のテクトニックプレート（リソスフェリックプレート）が組み合わさったネットワークのように見える。しかし、マントル流とテクトニクス間の関連性や、プレート配置の起源はまだほとんど分かっていない。今回C. Mallardらはプレートに似た挙動を示すマントル対流の計算機モデルを開発し、それを使って、プレート境界のネットワークを時系列で予測する、一連の「仮想地球」を作製した。モデルでは、大きなプレートの配置は沈み込むスラブの間隔によって制御され、海溝の折れ曲がりによって生じる応力がプレートをより小さな断片に分裂させることが示唆されており、小さな背弧プレートの急速な進化が、主要なプレートテクトニクス再構成時のプレート運動に見られる非常に大きな変化を反映している理由が説明される。 Cover; 10.1038/nature17992



免疫学：ガスダーミンが誘導する細胞死の機序

ピロトーシスは炎症型のプログラム細胞死で自然免疫応答の1つであり、インフラマソームのタンパク質であるガスダーミンDのカスパーゼによる切断によって引き起こされることが明らかになっている。今回、ピロトーシスでのガスダーミンの働きを基盤となる分子機構が調べられた。J. Dingらは、ガスダーミンD、A、A3のN末端ドメインが細胞毒性を持つのは、小孔を形成することで細胞膜を破壊するためであることを、哺乳類細胞と人為的に形質転換した細菌で明らかにした。小孔のほとんどは直径が約10~14 nmで、16個の対称的なプロトマーからなる。もう1つの論文でJ. Liebermanらは、カスパーゼ11によるガスダーミンDの切断によってガスダーミンDのN末端ドメインのオリゴマー化が誘発され、小孔形成が起こるといった証拠を報告している。 10.1038/nature18590

化学物理学：極低温分子を制御する

極低温分子を研究する原子物理学の進展による恩恵が、化学にもたらされようとしている。特に、量子領域に到達して極低温分子の基本的な化学過程を調べれば、化学の基本的な構

成要素に関する豊富な知見が得られる可能性がある。今回T. Zelevinskyらは、極低温⁸⁸Sr₂分子の光解離を調べて、障壁のトンネリング、反応生成物の物質波干渉、禁制経路を含む多様な量子効果を明瞭に観察した。高いレベルで制御できる今回の手法によって、長距離分子ポテンシャルのような重要な量の高精度測定が将来できるようになる可能性がある。

10.1038/nature18314

森林生態学：熱帯林の攪乱は生物多様性を低下させる

熱帯林の保護は、多くの生物多様性保全戦略に不可欠である。そうした戦略は森林被覆度の維持に重点を置いているが、伐採や山火事、景観の攪乱といった形の人為的攪乱が、残存する熱帯林の保全価値を低下させている可能性がある。今回J. Barlowらは、こうした形の人為的攪乱がアマゾン川流域の原始林の保全価値に対して及ぼす複合的影響を、ブラジル・パラ州で森林被覆度の勾配に沿って収集された植物1538種、鳥類460種、および食糞性コガネムシ156種の存在データを用いて評価した。その結果、森林被覆度69~80%の集水域における生物多様性の喪失は、人為的攪乱があることで、森林伐採のみから予想される喪失の2倍以上になっていることが分かった。今回の知見は、熱帯林生態系の豊かな多様性を守ろうとするならば、森林被覆度の維持だけにとどまらない政策的介入が必要であることを示すものだと著者らは述べている。

10.1038/nature18326



HANNAH GRIFFITHS

攪乱されていない森林にのみ生息する、大型の食糞性コガネムシ *Coprophanaeus lancifer*。

ウイルス学：フラビウイルスの感染には宿主因子が必要である

今回J. Caretteらは、CRISPRスクリーニング手法を用いて、2つの重要なヒトフラビウイルスであるデングウイルスとC型肝炎ウイルスの生活環において重要な役割を持つ宿主細胞遺伝子を明らかにした。デングウイルスや他の近縁な蚊媒介性フラビウイルスによる感染には、オリゴ糖転移酵素 (OST)

タンパク質複合体などの小胞体関連タンパク質複合体が重要であるが、C型肝炎ウイルスは異なる侵入因子、RNA結合タンパク質、FAD生合成に依存していることが分かった。

10.1038/nature18631

生化学：GPCRでのアゴニスト結合

Gタンパク質共役受容体（GPCR）を介するシグナル伝達は、細胞が環境からの刺激を検出し、情報交換を行う主な機構である。膜タンパク質であるGPCRは、細胞外のアゴニストによって活性化されると細胞内Gタンパク質と結合して、下流のセカンドメッセンジャーやプロテインキナーゼ・カスケードを調節する。今回、 β_2 アドレナリン受容体（ β_2 AR）へのGタンパク質連結が、GPCRの「閉じた」コンホメーションを安定化することを示す薬理学的および生化学的証拠が報告された。GPCRのリガンド結合部位へのGタンパク質の影響は、アゴニストが結合していなくても生じることが分かった。これは、Gタンパク質のGPCRへの結合が、アゴニスト、部分アゴニスト、アンタゴニストやインパースアゴニストなどのあらゆるリガンドのGPCRとの相互作用を防止し得ることを意味している。すでにGPCRと結合しているリガンドは、Gタンパク質があると受容体から解離できない。ヌクレオチドを含まないGタンパク質がリガンド結合の速度論的性質へ及ぼす影響は、他のGPCRと共通で、アゴニスト親和性のGタンパク質による増強が共通の機構に基づいている可能性が考えられる。

10.1038/nature18324

2016年7月14日号 | Vol. 535 No. 7611

リボンの形成：グラフェンシート の自発的な自己組織化によって形成される 多層グラフェンリボン

表紙は、単層ホストグラフェンシートから3つのリボンが同時に自己組織化する様子を表している。20年以上前に、グラフェンはナノスケールの折り紙のように折ったり切ったりして有用な形にすることが可能だろうと予想されていた。今週号ではJ. AnnettとG. Crossが、折りたたみ、すべり、引き裂きのような過程によって単層グラフェンが自己組織化し、三次元構造を作る系を報告している。グラフェンシートのお小さなフラップ部分をグラフェン自体に触れるまで折り返すと、フラップ部分が自発的にすべり始め、その過程で引き裂かれてリボン状のグラフェン片ができる。二次元構造のグラフェン



は、いったん動力学的障壁を超えれば合体してもっとよく知られた三次元層状構造を形成する。この剥離現象を駆動するのは、室温の空気中でも広い面積にわたって働くのに十分ロバストな熱力学的機構である。今回の知見は、二次元物質を機械的に駆動する新規な機構としてだけではなく、二次元材料からもっと複雑な三次元構造を組み立てる新しい手段としても有望である。

Cover; 10.1038/nature18304

気候変動生態学：変化しつつある生物学的季節

気候変動に対する生物季節学的応答は生物種によってばらつきがあり、そのため重要な種間相互作用が次第に脱同期化して生態系機能に影響が及ぶのではないかという懸念が広がっている。今回S. Thackerayらは、1960～2012年の生物季節学的データセット1万組以上と温度および降水量のデータを合わせて用い、英国全土の陸上および水中の計812タクソンについて気候感受性を調べた。分類学的類縁性や栄養段階が共通する生物間に著しい不均一性があるにもかかわらず、全ての栄養段階にわたる生物季節学的な気候感受性の高さや方向性には系統的な差異が認められた。特に、二次消費者の気候感受性は一次生産者や一次消費者と比べて低かった。著者らは、こうした栄養段階による生物季節学的な気候感受性の差異が将来の季節的事象の脱同期化を生じる可能性を示唆している。

10.1038/nature18608



開花開始日のデータが指標として使われた、スノードロップ（ヒガンバナ科）。

創薬：新薬開発につながる抗腫瘍標的

サリドマイド、レナリドミド、ポマリドミドなどの免疫調節薬は、がんの1つである骨髄腫に有効であることが示されている。このような薬剤は、基質受容体の成分であるセレブロン（cereblon；CRBN）を介して、標的であるE3ユビキチ

ンリガーゼのCRL4^{CRBN} (CUL4-DDB1-RBX1-cereblon) に結合する。M. Matyskielaらは今回、これとは別の基質、すなわち翻訳終結因子GSPT1を標的とする新たな免疫調節薬CC-885を見いだした。急性骨髄性白血病患者由来の腫瘍細胞は、CC-885に対して極めて高い感受性を示した。また、CRBN-DDB1-CC-885-GSPT1複合体の結晶構造も解かれ、GSPT1は、その表面にある折れ曲がり構造を介してセレブロンおよびCC-885と結合することが明らかにされた。セレブロンのまた別の基質であるイカロス (Ikaros) も、類似の構造的特徴を介して薬剤-酵素複合体に結合するので、CC-885は基質動員のための共通モチーフを使っている可能性がある。

10.1038/nature18611

惑星科学：原始星のスノーラインの直接撮像

原始惑星系円盤内のスノーラインは、特定の揮発性ガスが凝固する、原始星からの距離である。水氷は、塵・微惑星の凝集効率や、彗星・氷惑星・巨大ガス惑星のコアの形成を決定するため、水のスノーラインは円盤進化において特に重要である。L. Ciezaらは今回、降着によるアウトバーストを起こしている、質量が太陽の1.3倍の原始星V883 Oriの周囲の円盤の長基線観測について報告している。このデータから、原始惑星系円盤の水のスノーラインの最初の直接画像が得られ、水のスノーラインは、原始星のアウトバースト中に外側に移動したことが示唆される。今回の結果は、太陽系を含む惑星系の形成の理解に影響を及ぼす。

10.1038/nature18612

神経発生学：チョウはカラフルな世界を見る

チョウの色覚には3タイプの個眼が関わっている。個眼とは複眼の構成単位で、この3タイプの個眼が網膜全体にほぼランダムに分布している。チョウよりも色彩への感受性に依存していないショウジョウバエ (*Drosophila*) などの昆虫では、2つの主要タイプの個眼しかなく、個眼の細胞の運命はR7視細胞で転写因子Spinelessが発現されているかどうかによって決まる。C. Desplanらは今回、チョウの網膜では個眼それぞれに、2種のR7様視細胞が含まれることを明らかにした。それによって、ショウジョウバエのような2通り (オンまたはオフ) ではなくて、3通りの結果 (オン/オン、オン/オフ、オフ/オフ) が生じる。著者らは、このような戦略が、発生の結果の多様性を増すための単純な進化的手段なのではないかと考えている。

10.1038/nature18616

発生生物学：哺乳類の原腸形成における単一細胞解析

哺乳類の体を作り上げる主要な3つの細胞系譜への分化は原

腸形成期に起こり、このとき胚の内側への細胞の移入が起こる。原腸形成の際に同時に運命指定される細胞の数はごくわずかであるため、原腸形成を指示する分子事象についてはまだ不明であり、この過程を解析することを難しくしている。これらの事象を単一細胞レベルで調べることで、器官が形成される仕組みを知る手掛かりが得られると考えられる。B. Göttgensらは今回、原腸形成期のマウス胚に由来する1000個以上の細胞について、単一細胞塩基配列読法によりトランスクリプトームを解析し、原腸形成期の初期中胚葉形成に関する予想外の手掛かりを得た。

10.1038/nature18633

分子生物学：アテローム性動脈硬化と脂肪性肝炎をダブルで防ぐ

全ゲノム関連研究から、tetratricopeptide repeat domain protein 39BをコードするT39遺伝子の一塩基多型が、高密度リポタンパク質コレステロール値の上昇と関連することが示されている。今回A. Tallらは、T39欠損マウスが、抗アテローム性動脈硬化活性を持つことが知られている転写因子の肝臓X受容体 (LXR) の安定化に参与する機構によって、アテローム性動脈硬化から保護されることを示した。合成LXRリガンドは脂肪肝を誘導するが、T39欠損は脂肪肝も防ぐことから、T39の阻害は心血管疾患と非アルコール性脂肪肝疾患の両方の治療手段になり得ると考えられる。

10.1038/nature18628

2016年7月21日号 | Vol. 535 No. 7612

予想を裏切る結果から学ぶ：サンゴ礁のブライトスポットは保全の道しるべとなる

表紙は、パプアニューギニアのキンベ湾の小島を取り囲むサンゴ礁。サンゴ礁生態系は多くの人々に財とサービスを提供しているが、サンゴ礁の健全性は世界中で低下しつつある。サンゴ礁生態系の有効な管理には、サンゴ礁の衰退を進める隠れた原因の解明が必要である。J. Cinnerらは今回、生態学と社会科学の間を橋渡しする研究を行い、世界中の2500を超えるサンゴ礁のデータを用いて階層ベイズモデルを構築し、さまざまな社会経済学的動因および環境条件に基づいてサンゴ礁魚類のバイオマスを予測した。その結果、サンゴ礁のバイオマスが予測を大きく上回る「ブライトスポット」が15カ所見つかつた。これらは、遠く離れて手付かずの状態にある代表



的な場所ばかりではなく、強力な社会文化的制度および地域住民の高度な関与がある場所でも見つかった。この分析結果に基づいて研究チームは、サンゴ礁保全活動は、手付かずの遠隔地を探し出して保護することから転じて、サンゴ礁の危機とうまく対峙してきた場所から解決法候補を見つけ出すことにもっと目を向けるべきだと論じている。

Cover; 10.1038/nature18607

神経科学：霊長類の脳における遺伝子発現

近年のマウスとヒトの脳における遺伝子発現アトラスの発表に続き、今回E. Leinらは、非ヒト霊長類の中でヒトの脳の発生や疾患の主要なモデルとされているアカゲザルの出生前と出生後の脳の発達について、高分解能の転写アトラスを示した。このデータは脳の成熟に関連させて全体的な転写動態を描き出しており、一方、比較解析ではヒト特異的な遺伝子発現の経過を明らかにしている。ヒトの神経発達障害と関連するリスク遺伝子候補群は、発達中のサルの新皮質で疾患特異的なパターンで共発現する傾向が見られた。 10.1038/nature18637

マイクロバイーム：腸内細菌と宿主のインスリン感受性

今回、腸内細菌のメタボロームとインスリン抵抗性との関連が調べられ、インスリン抵抗性が見られる個体ではリポ多糖と分枝アミノ酸 (BCAA) の生合成能が上昇していることが明らかになった。このことは、ディスバイオーシス、すなわち腸内細菌相のバランス異常により誘導される血清メタボロームの変化が糖尿病発症に関わっていることを示唆している。腸内細菌の機能とインスリン抵抗性の間の正の相関は、その大部分が少数の細菌種、特に *Prevotella copri* と *Bacteroides vulgatus* によるものであることが分かった。マウスに *P. copri* を投与すると、BCAAの循環血清レベルが上昇し耐糖能障害が悪化した。 10.1038/nature18646

がん治療：BRCA欠損がんで化学療法抵抗性が生じる新規な機構

乳がん感受性遺伝子の *BRCA1* および *BRCA2* は、DNA損傷からゲノムを保護する機能がある。そのため、臨床では *BRCA* 欠損がんの治療にDNA損傷薬が使われている。しかし、この治療法は有効期間が短いことがあり、多くのがんで治療抵抗性が生じる。A. Nussenzweigらは今回、細胞が薬剤耐性になるのはPTIPタンパク質が失われたためであることを明らかにしている。PTIPが存在しないと、DNA複製過程で立ち往生している複製フォークが分解から保護され、細胞が生存できるようにする。この研究は、がん治療に対する抵抗性を生

じさせる、これまで知られていなかった機構を明確に示したものだ。 10.1038/nature18325

細胞生物学：膵臓β細胞の成熟マーカー

膵臓のβ細胞は機能的に不均一であり、それらの特徴の差異がインスリン依存型糖尿病の背景に重要なかもしれない。H. Lickertらは今回、*Ftpt* レポーター遺伝子をマーカーとして特定した。この遺伝子は成熟したβ細胞集団では発現しているが、増殖型のβ細胞では発現していない。*Ftpt* の発現は、β細胞が集まって立体的な島を形成する際のWntシグナル伝達やβ細胞の極性化によって誘導され、著者らはこの構造の変化のみでマウスとヒトのβ細胞の成熟を誘導するのに十分であることを示した。 10.1038/nature18624

2016年7月28日号 | Vol. 535 No. 7613

快い音：西洋文化から隔離されてきたポリビアのチマネ族社会を対象とする研究は、音楽的協和音に対する選好が文化に起源を持つことを示唆している

西洋文化では、音楽的な音の組み合わせには、心地良く聞こえるもの、すなわち協和音として知覚されるものと、心地良くないもの、すなわち不協和音として知覚されるものがある。表紙は、協和音 (完全五度) および不協和音 (三全音) という2つの音程の周波数スペクトルを重ね合わせたもの。協和音程の合成周波数スペクトルは、倍音列のサブセット (共通基本周波数の整数倍; 白い線分) を形成する。対照的に、不協和音程の周波数スペクトルは非整数次倍音となる。協和音と不協和音との感覚的対比は生物学的に決定付けられていて、そのため人類に例外なく存在すると一般的に考えられている。J. McDermottらは今回、ポリビアのアマゾン雨林という遠隔地で、他に比べて西洋文化から隔離されてきたといえる「チマネ族」の先住民社会を対象として実験を行うことにより、こうした考え方を検証した。チマネ族は、協和音と不協和音のコードおよび発声音を等しく心地良いものとして評価することが分かった。対照的に、ポリビアの都会・都市に住む人々は、米国在住者ほどではないにせよ、協和音を好んだ。こうした知見は、不協和音よりも協和音を好むという傾向が普遍的なものではなく、特定の種類の多声音楽を聞くことから発達するらしいことを示唆している。



Cover; 10.1038/nature18016; 10.1038/nature18289

神経科学：ドーパミンの速い信号

線条体標的ドーパミン作動性ニューロンに関する、ある重要なモデルでは、一過的なドーパミン放出が報酬に基づく学習を駆動する一方、持続的な放出が系を運動の開始または終止に向かわせるとしている。しかし、今回M. HoweとD. Dombeckは、背側線条体のドーパミン作動性軸索の速い一過的な信号がマウスの運動の加速の際にも表れ、かつそれを引き起こし得ることを示した。さらに移動信号を担う軸索は黒質緻密部から発して主に背側線条体を標的とするが、報酬信号を担う軸索は腹側被蓋野から発して主に腹側線条体を標的とすることも分かった。これらの知見は、ドーパミン信号が報酬学習にも運動にも秒以下の精度で影響を与えられることを示しており、信号の正確なタイミングとニューロンのサブタイプがドーパミン関連障害の治療に関連することを示唆している。

10.1038/nature18942

微生物学：ヒトの微生物相から見つかった新規抗生物質

全身性細菌感染症の大半は、ヒト微生物相に由来する内在性病原菌によって引き起こされる。中でも日和見病原菌である黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*) は、外鼻孔の開口部によく見られ、多剤耐性株が蔓延^{まんえん}しているため、臨床的に最も重要な病原菌の1つである。病原菌の定着を許容あるいは防止する機構はいまだによく分かっていない。今回、黄色ブドウ球菌と鼻腔内ニッチを共有し、ヒトでの黄色ブドウ球菌の保菌率低下と関連付けられている共生細菌 *S. lugdunensis* が、動物モデルで黄色ブドウ球菌の定着を防止する新規の環状ペプチド抗生物質「lugdunin」を産生することが示された。lugduninは、主要な病原菌に対して殺菌効果を示し、黄色ブドウ球菌での耐性出現の傾向がないことから、lugduninあるいはlugduninを産生する共生細菌はブドウ球菌感染を防止するのに役立つ可能性がある。

10.1038/nature18634

構造生物学：コレステロール付き Smoothened の構造

Gタンパク質共役受容体である Smoothened (SMO) は、全ての動物でヘッジホッグ (Hh) シグナルを膜を越えて伝達する。SMOは発生の重要な調節因子であり、またがんタンパク質でもあって、がん研究の分野では薬剤標的となっているにもかかわらず、その活性化機構はまだ解明されていない。今回、システインに富んだ細胞外ドメイン (CRD) とリンカー、それに7ヘリックス膜貫通ドメイン (TMD) を持つSMOの3.2 Å分解能での結晶構造が解かれた。意外なことに、CRDの結合部位でSMOにコレステロール分子が結合していることが見いだされた。コレステロール結合を阻害すると予想さ

れる変異体は、SMOの本来のリガンドであるHhによるシグナル伝達活性を減弱させた。強力なアンタゴニストである抗がん剤のビスモデギブの結合は、多数のコンホメーション変化とCRD-リンカードメイン-TMD界面からのコレステロールの解離を引き起こすことも分かった。

10.1038/nature18934

宇宙物理学：全対流状態にある恒星内の太陽型ダイナモ

X線活動と恒星の自転の関係は、恒星ダイナモのふるまいを表すよく確立された代理指標となっている。今回、N. WrightとJ. Drakeは、全対流状態にある4つの恒星を観測して、太陽のような部分対流している恒星とは内部構造が異なるにもかかわらず、X線活動と自転の関係が太陽型の恒星のものに似ていることを報告している。こうした結果は、両方のタイプの恒星において、内部構造がかなり異なるにもかかわらず、同じ種類のダイナモ機構が働いていることを示唆している。

10.1038/nature18638

免疫学：スーパー抗HIV抗体の臨床試験結果

HIV-1 Envタンパク質のCD4結合部位を標的とする広範囲中和抗体3BNC117の投与が、HIV-1に慢性的に感染している患者で抗レトロウイルス療法の中断後のウイルスリバウンドを遅らせることが、第IIa相臨床試験によって明らかになった。3BNC117が解析目的での治療中断の間にHIV-1リザーバーからの抗体感受性ウイルスの出現を効果的に阻害することが実証された。これはHIV-1治療の行動計画に重要な意味を持つ結果である。

10.1038/nature18929

遺伝学：ミトコンドリアDNAは代謝や老化に影響する

今回、ミトコンドリアDNA (mtDNA) の配列のばらつきの影響が、J. Enríquezらによってマウスのコンプラスティックシステムを用いて調べられた。コンプラスティックなマウスは、同一の核ゲノムを持つが、ミトコンドリアDNAは異なっている。そして、ミトコンドリアゲノムは、インスリンシグナル伝達、肥満、テロメアの短縮などのさまざまな生理学的性質に強い影響を及ぼし、その結果平均生存期間に違いが出るようになった。従って、病的なものではないmtDNAバリエーションでも代謝に対しては幅広い影響をもたらすし、高齢期になるとその影響が大きく現れる。著者らは、ミトコンドリアゲノムと核ゲノムとの相互作用がこの現象に影響する重要な要因かもしれないと考えている。このことは、ミトコンドリア置換療法の分野に大きく関係してきそうだ。

10.1038/nature18618

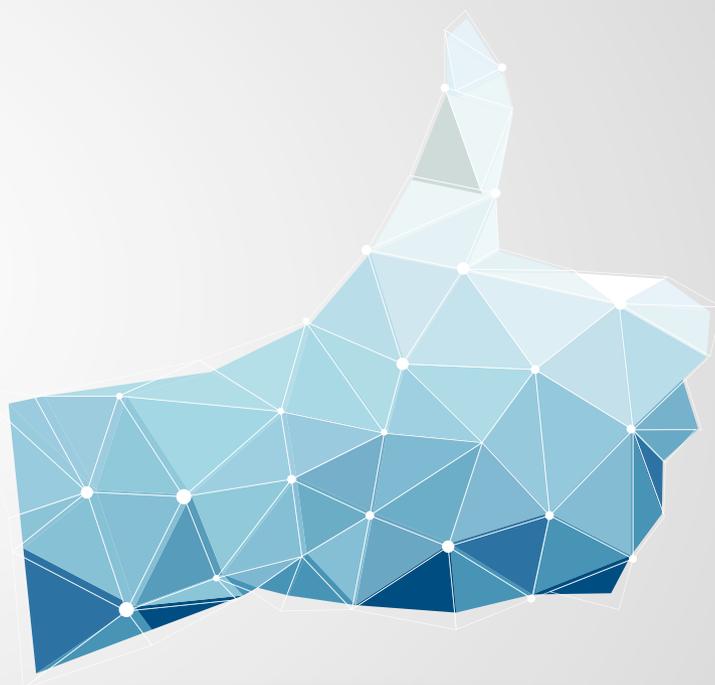
nature ダイジェスト

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!

SPRINGER NATURE

EDITOR'S NOTE

美しい飴色をした宝石「琥珀」は、植物の樹脂が地中で化石化したものですが、樹脂の粘度の高さゆえに、固化前に昆虫や植物が取り込まれてしまうことも少なくありません。「虫入り琥珀」という琥珀の種類が存在することからも、それがいかに多いかが分かります。一方、虫以外の生物が入った琥珀はかなり珍しく、滅多にお目に掛かれません。これまでに、カエルやトカゲ、哺乳類の毛や鳥の羽毛などが発見されていますが、科学的には、それがどの程度完全な形であるかがカギになります。そういった意味では、今年は琥珀に封入された化石の当たり年と言えるかもしれません。今号で紹介した恐竜時代の鳥類の翼の発見（4ページ）に加え、3月には、同じくミャンマー産の琥珀の中から、異なる複数の種に属する12ものトカゲの標本が発見されたことが報告されているのです。中には立体構造の維持された骨格だけでなく、表皮や内臓、舌まで保存されているものもあったとか。また、今回の鳥の翼と同様、現生種に極めて近い特徴も多数見つかりました。短期間に驚異的な変化を遂げた生物がいる一方で、こうして環境が変わっても1億年近くほとんど姿を変えずにいる生物もいることに、「進化」というものの意味について改めて思いを巡らせている私です。

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

SPRINGER NATURE

シュプリンガー・ネイチャー

〒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. All rights reserved.

掲載記事の無断転載を禁じます。



自分だけの Nature ダイジェストを始めてみませんか？

個人向けプランはいつでもどこでも読み放題！

オンラインマガジンは
バックナンバーも
読み放題で

PDFもダウンロードできて

2011年までぜんぶ読めます！

年間購読

8,210円（税込）

Nature ダイジェスト・コンボなら

アプリでも
読み放題

アプリは通常価格 5,200円（iOS/Android）

4,200円もお得！

年間購読

9,210円（税込）

さらに
+1,000円
で

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

SPRINGER NATURE