

# nature ダイジェスト

科学が深まる、世界が広がる

07  
2018

医療の効果を左右する概日時計

- ▶ 02 ヒト形成体の存在をニワトリ胚を使って確認
- ▶ 13 インフルエンザゲノムをRNAのままシーケンス
- ▶ 23 認知症に脳の炎症の影
- ▶ 06 FROM 日経サイエンス  
運動不足と性格の変化

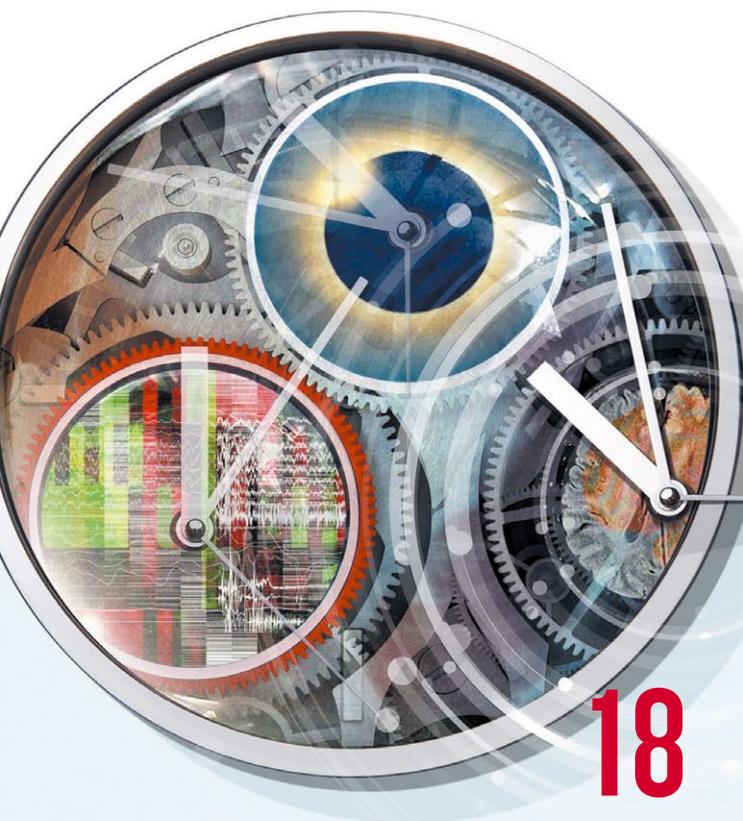


ILLUSTRATION BY VIKTOR KOEN

## NEWS FEATURE

# 医療の効果を 左右する「時計」

概日時計を考慮して特定の時刻に薬剤を投与する「時間治療」。服薬や手術の時刻を変えるだけで、副作用低減や余命延長、生活の質向上を実現すると期待される。臨床試験数が少ないことや、バイオマーカーが十分そろっていないことなど課題は多いが、普及への取り組みが始まっている。

## NEWS IN FOCUS

### 02 ヒト形成体の存在をニワトリ胚を使って確認

ヒトの胚を用いずにヒトの初期発生の仕組みを解明することを可能にする、新たな技術が開発された。

### 03 チューリングの数理生物学研究に着想を得た脱塩フィルター

数学者アラン・チューリングの唯一の生物学論文で予想された構造を持つ膜は、脱塩フィルターとして利用できる。

### 05 体内の生細胞を探る最先端の顕微鏡

イメージング技術の進歩により、機能している細胞の三次元映像がかつてないほど詳細に捉えられた。

### 07 グレートバリアリーフの被害状況が明らかに

2016年に記録的な海洋熱波が発生した。追跡調査から、直後に白化したサンゴの大量死と、サンゴ礁の3分の1で大規模な種組成変化が観察されたことが報告された。

### 08 米国政府が地球観測画像の有料化を検討

広範な研究分野で利用されているランドサット衛星と農業測量プログラムの画像が、有料になるかもしれない。

# nature ダイジェスト

# #07

## JULY 2018

[nature.com/naturedigest](http://nature.com/naturedigest)

2018年7月1日発行

© 2018 Nature Japan K.K. Part of Springer Nature.

掲載記事の無断転載を禁じます。

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

## 12 致死率の高いダニ媒介性感染症が 東アジアで急増中

マダニが媒介する SFTS ウイルス。治療薬の臨床試験などの対策が進められているが、感染者数急増の理由は不明だ。

## 13 インフルエンザゲノムを RNA のまま シーケンス

ゲノム RNA を直接シーケンスする技術が登場した。謎に包まれた RNA 修飾の役割に迫ることができるかもしれない。

### PUBLISHING ACADEMY

## 28 学術界サバイバル術入門 第3回

### NEWS & VIEWS

## 30 脊椎動物の RNA ウイルスの進化の軸

脊椎動物に感染する RNA ウイルスがこのほど包括的に調査され、未知のウイルスが大量に発見された。

## 32 銀河系の中心部に数千個の ブラックホール？

銀河系の中心部の狭い領域に、恒星質量ブラックホールを含んだ連星が 12 個見つかった。この結果から、この領域内に未発見のブラックホールが数千個あることが示唆される。

## 34 「顔認識」触媒で $S_N1$ 反応がエナンチオ 選択的に

$S_N1$  反応において、平面状の反応中間体の片面を認識して作用し、鏡像異性体の一方のみを生成する触媒が報告された。

### NEWS SCAN

## 06 運動不足と性格の変化 / 南極の真菌

### EDITORIAL

## 37 特注ソフトウェアも査読対象に

## 38 科学雑誌ネイチャーに関する俗説と真実

### HIGHLIGHTS

## 39 2018 年 5/3 ~ 5/31 号



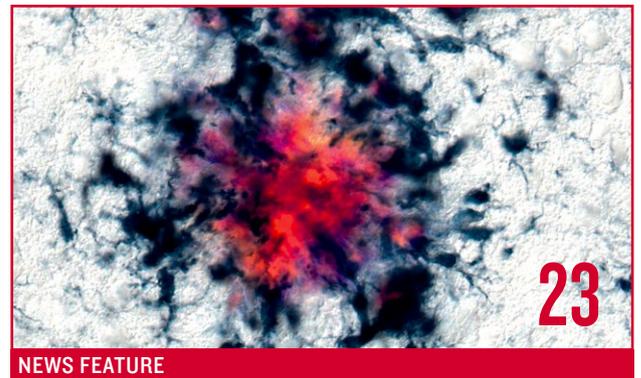
NASA'S GODDARD SPACE FLIGHT CENTER

10

NEWS IN FOCUS

## 地球の近くにある系外惑星を探す

探査機ケプラーの後継として期待される NASA の新しい宇宙望遠鏡 TESS が、2018 年 4 月 18 日に打ち上げられた。



NEHER LAB/DZNE/HH

23

NEWS FEATURE

## 認知症に脳の炎症の影

アルツハイマー病などの神経変性疾患は、脳の免疫系が引き起こした軽度の炎症と関係しているという報告が相次いでいる。



MICROSTOCKHUB/ISTOCK/GETTY IMAGES PLUS/GETTY

15

JAPANESE AUTHOR

## スピンを活用し、ひずみ方向検知に 初成功

柔らかいひずみセンサーの動作実証に世界で初めて成功した千葉大地氏、太田進也氏、安藤陽氏の 3 人に話を聞いた。

# ヒト形成体の存在をニワトリ胚を使って確認

ヒトの胚<sup>はい</sup>を用いずにヒトの初期発生の仕組みを解明することを可能にする、新たな技術が開発された。

細胞塊が胚へと発生していく前に、まずはどちらが上側か決定される必要がある。しかし、ヒト胚におけるこの過程は、これまで観察できなかった。このほど、ヒト幹細胞をニワトリ胚に移植することで、ヒト初期発生でも「形成体（オーガナイザー）」と呼ばれる領域が存在し、この領域の細胞によって胚の上下前後の形成が誘導される様子が初めて観察された。*Nature* 2018年6月7日号に報告された<sup>1</sup>この手法は、ヒト胚を用いた研究の制約を回避することから、ヒト胚を使ういくつかの実験に取って代わる可能性がある。

形成体は、1924年に2人のドイツ人発生生物学者ハンス・シュペーマンと

ヒルデ・マンゴールドによって発見された<sup>2</sup>。イモリ初期胚の背側から採取した細胞を別の個体へ移植すると、その部位にイモリの二次的な体軸（二次胚）が形成されたのである（図a）。この結果から、胚の背側には、周囲の細胞を複雑な一連の構造へと組織化して動物個体を作り上げる、特別な細胞があることが示唆された。

以降、他の動物の胚でも形成体の存在が明らかにされたが、ヒトの初期胚でそのような細胞を観察するのは不可能だった。というのも、米国をはじめとする多くの国や医学系の学会では、法律や倫理ガイドラインによって、形成体が現れ中枢神経系が作られるであ

ろう受精後14日目以降のヒト胚を実験に用いることを禁止しているためだ。

「受精卵が子宮に着床した後に何が起きるのか、誰も知りませんでした」。今回の研究の筆頭著者で、ロックフェラー大学（米国ニューヨーク）の発生生物学者 Ali Brivanlou は言う。

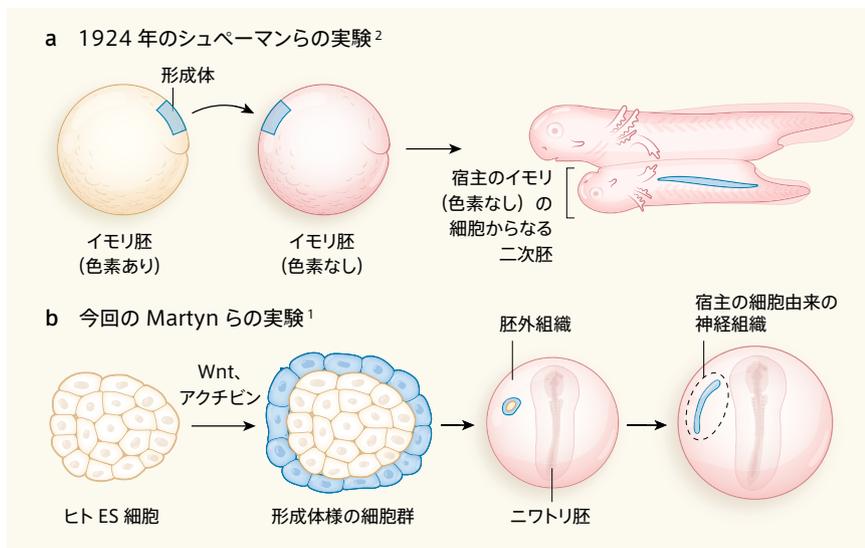
## 2つを1つに

Brivanlouらは2016年に、ヒト胚を培養皿中で受精後13日目まで成長させることに初めて成功した<sup>3</sup> (*Nature* ダイジェスト 2016年8月号「ヒト胚の体外培養で最長記録達成」参照)。しかし、胚が四肢や器官の発達につながる複雑な再編成を始める前に、倫理ガイドラインに従って、彼らは研究を中断した。

今回の研究で、Brivanlouらは、ヒト胚性幹（ES）細胞から胚様の構造体を成長させることで、14日ルールを回避した。彼らは、22 mm 四方のカバーガラス上に、微小なドット状に細胞外マトリックスを塗布し（細胞外マトリックスがある部分にだけ細胞が接着する）、その上にES細胞を播種<sup>はしゅう</sup>して培養することで、通常は水平に広がってしまう細胞に立体的なコロニーを作らせた。播種したES細胞は、初期胚において種々の細胞層の形成を促す一連の増殖因子で処理した。そうしてできた胚様細胞塊を解析すると、他の動物種の形成体で見られるような遺伝子発現を示す細胞群が含まれていた。

Brivanlouらは次に、この胚様のヒト細胞塊を、受精後12時間のニワトリ胚（ヒト14日胚に相当）に移植した。すると、移植されたニワトリ胚の発生が進むにつれて、移植したヒト細胞塊はニワトリ細胞を分化させ、ニワトリの二次的な神経系の形成を誘導した（図b）。Brivanlouによれば、今回の

NATURE 558, 35–36 (2018).



ハイブリッド胚は孵化には至らないものの、得られた結果は1924年のイモリの実験とよく似ているという。

### 今後の展望

この研究結果に感銘を受けた研究者の1人、ジャクソン研究所（米国メイン州バーハーバー）の幹細胞研究者 Martin Pera は、「この実験系から、非常に多くの知見が得られるでしょう」と話す。流産の原因となるヒト胚の初期発生異常に関して理解を深めることや、この胚様細胞塊とヒト幹細胞培養の比較によって幹細胞の能力の解明を進めることも可能になるだろうと、彼は期待を寄せる。

この技術はヒト胚を用いた研究の倫

理的課題を回避することにもつながるだろう。「本当に大きな進展です。胚を使わずに研究が行えるようになったのは素晴らしいことです」と話すのは、ホーエンハイム大学（ドイツ・シュトゥットガルト）の発生生物学者 Martin Blum だ。「基本的な課題を解明するためにヒト初期胚が必要となる研究の例は、今のところ思い付きません」。

だが、当の Brivanlou はこれには同意していない。「本当の胚を用いた研究の代用にはなり得ません。モデル化すると、他の要因がどうしても単純化されてしまうからです」。

次のステップは、ヒト形成体がいかに正確に周囲の細胞に影響を及ぼすかを明らかにすることだと、Brivanlou

は考えている。これにより、器官や組織の再生治療の一環として行われている、ヒト幹細胞を操作して特定の組織や構造へと変化させる取り組みにも、有益な情報がもたらされるだろう。■

（翻訳：山崎泰豊）

### Hybrid human-chicken embryos illuminate key developmental milestone

doi: 10.1038/d41586-018-05202-0  
2018.5.23 (Published online)

Sara Reardon

1. Martyn, I. et al. *Nature* <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0150-y> (2018).
2. Spemann, H. & Mangold, H. *Arch. Mikrosk. Anat. Entwicklungsmech.* **100** (3-4), 599-638 (1924).
3. Deglincerti, A. et al. *Nature* **533**, 251-254 (2016).

## チューリングの数理生物学研究に着想を得た脱塩フィルター

数学者アラン・チューリングが発表した唯一の生物学論文で予想された三次元構造を持つ膜は、脱塩フィルターとして利用できる。

このたび、浙江大学（中国杭州市）の材料科学者 Lin Zhang（張林）が率いる研究チームが、従来のナイロン製脱塩フィルターの3倍の速さで機能するフィルターを開発し、*Science* 2018年5月4日号518ページに報告した<sup>1</sup>。この膜は、暗号解読者としても知られる英国の数学者アラン・チューリング（Alan Turing）の数理生物学研究に着想を得て、ポリマー糸を合成する際に

混ぜ合わせる2つの材料の反応速度を調整し、管状のユニークなナノ構造を自律的に形成させたものである。

研究者らは、今回のフィルターは、これまでで最も精巧に作られた「チューリング構造」（チューリング・パターンの三次元版）の例であり、初の実用的な応用だと評価する。フリードリヒ・ミーシャ研究所（ドイツ・テュービンゲン）のシステム生物学者 Patrick Müller は、

「驚異的な三次元構造です」と言う。彼によると、このフィルターの管状構造の直径はわずか数十 nm で、3D印刷など他の方法では作り出すことはできない。

チューリングは第二次世界大戦中に英国政府のために暗号解読を行った功績で有名だが、現代計算機科学と人工知能の父としても知られる。彼はさらに、死のわずか2年前の1952年に、当時芽生えたばかりであった数理生物学の分野でも独創的な研究をしていた<sup>2</sup>。

チューリングはこの論文で、胚が肢や骨や器官などの構造を形成し始める過程の数学モデルを提案している。彼が考察した過程では、拡散速度の大きく異なる2種類の物質が相互に連続的に反応しながら、容器中を拡散してゆく。速く拡散する方の物質（抑制因子）が遅く拡散する方の物質（活性因子）を押し戻す結果、反応生成物が集められて点状や縞状のパターン（チューリング・

パターン) ができる (用語は1972年に同等の理論を独立に定式化した生物学者 Hans Meinhardt と Alfred Gierer によって作られたものである)。

### チューリング構造を作る

Müllerによると、チューリングが考察したような過程が細胞レベルで実際に起こるかどうかを巡っては論争が続いているという。しかし、こうした反応拡散挙動は、シマウマの縞模様や、砂漣 (砂丘など) ができるさざ波模様、金融市場の変動など、自然界や社会で見られるパターンの説明に用いられてきた。

こうした構造を実験室で合成する試みはこれまでもあったが、主として二次元のパターンに限定されていた。

Zhang らの研究チームは、ピペラジンとトリメシン酸クロリドとの化学反応によって生成するポリアミドを使って3次元チューリング構造を作ることに挑戦した。ナイロンもポリアミドの1種である。従来の過程では、トリメシン酸クロリドはピペラジンより速く拡散するが、その速度差はあまり大きくなく、チューリング構造を形成するほどではなかった。Zhang は今回、ピペラジンにポリビニルアルコールを添加するという工夫によって拡散速度をもっと遅くし (ピペラジンがポリビニルアルコールに吸着する

ようになり、その拡散速度が遅くなる)、抑制因子のトリメシン酸クロリドに対する活性因子として作用できるようにした。

その結果、目の粗い多孔質の網状組織が形成され、これを電子顕微鏡で観察すると、チューリング・パターンに似たナノ構造が確認できた。チューリングのモデルからは点状と管状の2種類の自己組織化構造が生じると予想されており、研究チームは実際に、どちらの構造も作ることができた (図)。

チューリング構造を作れたことに有頂天になった Zhang をさらに驚かせたのは、その膜が効率の良い脱塩フィルターとして機能したことだった。その性能は、いくつかの点で従来のナイロン製フィルターを上回っていた。

漢陽大学 (韓国ソウル) の膜科学者 Ho Bum Park は、このフィルターは管状構造を持つため従来のフィルターよりも表面積が大きく、膜を通る水の流れが増加したと説明する。従来の膜は山と谷が連なっているような構造であるが、今回の膜の構造はそれを改良したものだという。「実にスマートなアプローチです」。

Zhang らが行った試験では、管状構造を持つチューリング型フィルターを1回通すと、薄い食塩水に含まれる塩化ナトリウムを半分除去することができた。塩化ナトリウム以外にも、塩化マ

グネシウムは90%以上、硫酸マグネシウムは99%以上除去することができた。著者らは、1m<sup>2</sup>のチューリング型フィルターは、約5気圧という比較的低い圧力によって、1時間に125ℓの水を処理することができるという。Zhang によると、これは典型的な市販のフィルターの処理速度の3倍であり、今回のフィルターは汽水や産業廃水の浄化にも利用できるかもしれないという。

### 広がる用途

Park によると、今回の膜はある種の不純物の除去には有効だが、塩化ナトリウムの除去効率は比較的 low、海水の脱塩に利用するのは実用的でないという。これに対して Zhang は、海水淡水化プラントでこの膜を前処置に使い、塩化ナトリウムは逆浸透法などの従来の方法で除去できると言う。

Müller は、こうした構造が形成されるかどうかの予測は不確実であるため、今回の結果を他の材料で再現するのは難しいかもしれないとも釘を刺す。だが、チューリング構造の技術を一般化することができれば、こうした管状構造を人工血管や人工骨の作成に応用するなどして再生医療に役立てられるだろうと言う。「細い管を作る方法が分かった今、これらをアレンジして、高次構造、もしかすると臓器さえ作れるようになるかもしれません」。

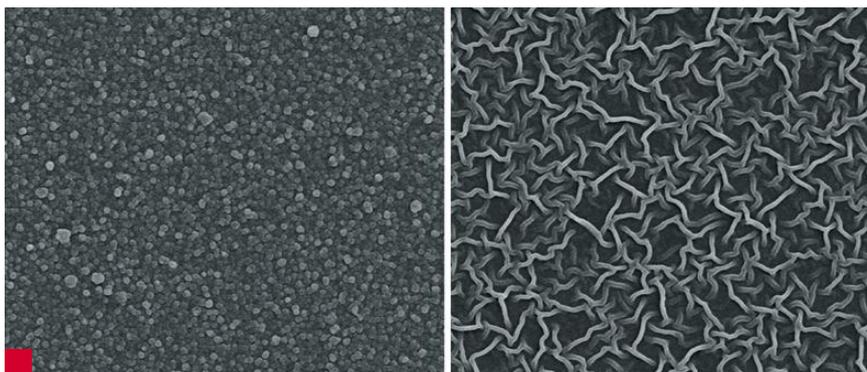
(翻訳：三枝小夜子)

#### Water filter inspired by Alan Turing passes first test

doi: 10.1038/d41586-018-05055-7  
2018.5.3 (Published online)

Mark Zastrow

1. Tan, Z., Chen, S., Peng, X., Zhang, L. & Gao, C. *Science* **360**, 518–521 (2018).
2. Turing, A. M. *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B* **237**, 37–72 (1952).



点状と管状のチューリング構造を持つ膜の走査電子顕微鏡像。

# 体内の生細胞を探る 最先端の顕微鏡

イメージング技術の進歩により、機能している細胞の三次元映像が  
かつてないほど詳細に捉えられた。

格子光シート顕微鏡法と補償光学という2つのイメージング技術を組み合わせた顕微鏡が開発され、生物の体内の生きた細胞の三次元映像を捉えることができた。2つの技術のうちの1つは、天体望遠鏡用に開発された技術である。

この手法は、生きている組織中の細胞を画像化するという長年の問題に取り組んだものだ。ハワード・ヒューズ医学研究所が創設したジェネリア・リサーチキャンパス（米国バージニア州アシュバーン）の物理学者で、この顕微鏡開発チームを率いたEric Betzigは、「光はさまざまな形状や物質と相互作用するため、隣の細胞と並んで存在する1つの細胞を捉えようとするのは、ビー玉袋の中で1つのビー玉を捉えようと目を凝らしているようなものです」と説明する。そのため従来の顕微鏡では、鮮明な画像を作り出すために、対象物をスライドグラス上に隔離したり、光（有害な可能性がある光量）を照射したりすることが多かった。

しかし、「スライドグラスに隔離された細胞を観察することは、動物園に行っ  
てライオンの行動を研究するようなもの」と、超高解像度蛍光顕微鏡の研究で2014年にノーベル化学賞を贈られたBetzigは言う（*Nature* ダイジェスト2014年12月号「化学賞は細胞内部を



ゼブラフィッシュの24時間胚

観察できる顕微鏡の開発に」参照）。彼のチームはこのほど、細胞を本来生きている場所で観察できる技術を開発した。報告された映像には、ゼブラフィッシュ胚において内耳の外リンパ腔内を1つの免疫細胞が移動する様子を示したものもある。Betzigらは、この成果を2018年4月19日に*Science*に発表した<sup>1</sup>。

カリフォルニア大学サンフランシスコ校（米国）の生化学者Tom Kornbergは「これまでは、機能を推測してから細胞構造を観察していましたが、この技術により機能している状態をいきなり見られるようになりました」と言う。

## 生きたまま

Betzigらは、従来の顕微鏡が用いている強い光の使用を避けた。強い光は生細胞に損傷を与えたり、細胞死を起こさせたりするからだ。代わりに、格子

光シート顕微鏡法と呼ばれる技術を用いた。この顕微鏡法では、生きている組織に非常に薄いシート状の光を高速で上下に繰り返し通過させることで、細胞への損傷を最小限に抑えている。

さらにBetzigらは、細胞が存在する環境の画像に生じる歪みを補正するために、補償光学装置を用いた。彼らの手法は、天体望遠鏡の画像を補正するためによく用いられる技術の1つを基盤としたもので、標的組織全体にレーザーを照射し、レーザーが組織を通過する前後の光の形状を比較して、組織による光の歪みを形状可変鏡で打ち消す。それにより、顕微鏡は画像を補正でき、鮮明な画像が得られるわけだ（*Nature* ダイジェスト2015年5月号「天文光学で生体イメージング」参照）。

この2つの技術により、生物の内部を観察でき、これまでにない分解能で三次元の細胞間の相互作用を捉えることができた。Betzigのこの顕微鏡システムは現在のところ3mのテーブルを占領するぐらいの大きさだが、研究チームはより小さく、より使いやすくすることに取り組んでいる。

南カリフォルニア大学（米国ロサンゼルス）の生物物理学者Scott Fraserは「Betzigらのこの映像を不鮮明にした上に10コマごとにしか見られないぐらいにすると、私たちが今まで見ていた映像になるでしょう。Betzigらの新しい装置は、のぞいている鍵穴を広げただけでなく、鍵穴を窓に変えたのです」と言う。 ■

（翻訳：三谷祐貴子）

Cutting-edge microscope spies  
on living cells inside the body

doi: 10.1038/d41586-018-04760-7  
2018.4.19 (Published online)

Alex Fox

1. Liu, T.L. et al. *Science* **360**, eaaq1392 (2018).

## 運動不足と性格の変化

不活発な暮らしを続けると協調性が乏しくなるようだ

運動不足はかねて不健康と関係付けられてきたが、性格にも影響する可能性をうかがわせる証拠が増えている。以前の調査研究で、運動不足の人は4～10年後に誠実性などの性格特性が当初よりも低下する傾向が示されていた。最近、この種の解析としては過去最大規模の研究が行われ、追跡期間を延長した結果、両者の関連が確認された上、この関連が20年近く持続していることが示された。

モンペリエ大学（フランス）の心理学者のYannick Stephanが率いる研究チームは、2つの大規模調査研究データを統合してこの結論に達した。1つはウィスコンシン州の高校を1957年に卒業した人とその兄弟姉妹の一部を追跡した「ウィスコンシン縦断研究（WLS）」、もう1つは全米から参加者を募った「米国の中老年のストレスと健康に関する調査（MIDUS）」だ。どちらの調査研究も、1990年代の開始時に被験者に性格アンケートを実施し、運動習慣や健康状態に関する質問に答えてもらっていた。

### 誠実性、開放性、協調性、外向性の低下

合計約9000人の被験者は20年近く後に同じ質問を受けた。その結果、調査開始時の性格や健康状態の違いを考慮して補正しても、活動性の低下が大きいと答えた人ほど、誠実性と開放性、協調性、外向性の低下が平均して大きいことをStephanらは見いだした。これらの特性はいわゆる「ビッグファイブ（性格特性の主要5因子）」のうち4つで、5つ目の神経症的傾向についての関連は認められなかった。性格特性の変化は小さいものの、運動との関連性は比較的強かった。例えば病気の有無よりも運動量の方が性格の変化をより正確に予測した。この成果は2018年4月の*Journal of Research in Personality*に報告された。

さまざまなメカニズムが関与していると考えられるが、相関は因果関係を証明しない。遺伝や以前の体験などの付加的な因子が運動量と性格の両方に影響している可能性もある。異文化の集団などで再現する必要もあるだろう。

それでも今回の新解析は、性格が人生を通して変化し得るという見方を裏付けており、性格が健康状態に関連することを示した研究とも一致する。「中高年に身体運動を勧める必要性をさらに強調するものです」とStephanは言う。 ■

（翻訳協力：栗木瑞穂）

## 南極の真菌

新規化学物質を作り出しており、医薬品に使える可能性も

南極に木材を分解する微生物などいないと思えるだろう。この氷の大陸には木がなく、腐敗を進めるような暖かく湿った環境もない。だが近年、20世紀初頭の南極探検家たちが建てた木造建築物に数種類の真菌が見つかった。これら異色の微生物の一部を実験室で培養した結果、これまで知られていなかった化学物質を作り出すことが分かった。

ミネソタ大学（米国）の森林病理学者Robert A. Blanchetteらは8回の南極遠征を行って、これらの真菌を採集した。真菌は、抗生物質ペニシリンや免疫抑制薬シクロスポリン、コレステロール低下薬ロバスタチンなど、多くの薬の基礎となっているので、Blanchetteは南極の真菌も有用分子を作るのではないかと考えた。そこで同大学の創薬デザインセンターの科学者Christine Salomonとチームを組んで真菌の産生物を分析した。Salomonは、過酷な環境に生息する微生物は「自分の縄張りを守る」必要があり、抗生物質を作り出して他の真菌や細菌に対する競争優位を維持しているという仮説の検証に取り組んでいた。そうした化学物質は待望の医薬品になる可能性がある。

### 興味深い新規化学物質

Salomonは南極で採集したカドフォラ属（*Cadophora*）の真菌数種を培養し、これらが9種類の新規化合物を作り出すことを*Phytochemistry* 2018年4月号に報告した。ただし、どの化合物も人間に感染する病原菌を殺す効果は見られず、哺乳動物の2種類のがん細胞にも毒性を示さなかった。Salomonは「この結果は大きな驚きであると同時に、ある意味がっかりだった」と認めながらも、医薬品になる可能性が絶たれたわけではないという。

研究チームが調べた真菌の中に、「colomitide C」という化合物を大量に作り出す種があった。よく似た化合物を作り出す通常の真菌や細菌に比べると約1000倍の高濃度だという。未発表の研究では、この化合物がゼブラフィッシュで急速に再生している組織の成長を止め、腫瘍の急成長を阻害する作用があることをうかがわせている。研究チームはまた、colomitide Cがマウスの乳がん細胞の増殖を逆転させることを示す暫定的な証拠も発見した。共同研究者が現在、これらの発見の再現を試みている。 ■

（翻訳協力：栗木瑞穂）

# グレートバリアリーフの被害状況が明らかに

2016年に発生した記録的な海洋熱波で、グレートバリアリーフではサンゴの白化が観察されていた。追跡調査から、白化後のサンゴの大量死と、サンゴ礁の3分の1の大きな変化が明らかになった。

オーストラリア北東部の海岸沿いには、グレートバリアリーフと呼ばれる、全長2300kmにもなる世界最大のサンゴ礁地帯が広がる。同海域の貴重なサンゴの健康状態を追跡している研究から、2016年に同海域を襲った海の熱波、つまり極端な海水温上昇をもたらした被害は、初期の調査で示された規模よりもはるかに深刻なものであったことが報告された。この海洋熱波は広い範囲でサンゴの白化を引き起こしたことから、世界中から注目されていた。

ジェームズ・クック大学（オーストラリア・クイーンズランド州タウンズビル）のサンゴ礁センター所長Terry Hughesを中心とする研究チームはこのほど、グレートバリアリーフのサンゴは先例のない規模の深刻な白化後に大量死したことを明らかにした。また、大量死の結果、グレートバリアリーフを構成する3863のサンゴ礁の3分の1近くで、サンゴの種組成が劇的に変化したことも判明した。この結果は、*Nature* 2018年4月26日号492ページに報告された<sup>1</sup>。

グレートバリアリーフが近いうちに回復するとは考えられない。Hughesは、今回の調査結果は、熱帯のサンゴ礁の豊かな生態系が、温暖化した未来によってどのような影響を受けるかを示す前

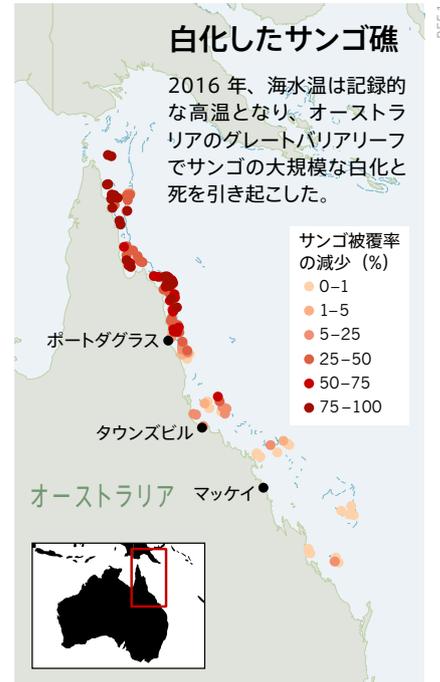
兆だと言う。「私たちが気候変動の抑制に失敗し、世界の気温が（産業革命以前と比べて）2°Cより大幅に上昇したら、サンゴ礁の生態系が数億人にもたらしている恩恵を失うことになるでしょう」。

## 致命的な損失

Hughesと生態学者らの研究チームは、2016年に発生した海洋熱波後のグレートバリアリーフの状態を詳細に調査した。上空からの広域調査から、2016年3～4月の期間に広い範囲でサンゴの白化が発生したことが明らかになった。サンゴの白化は、サンゴ礁を形成するサンゴと共生関係にある褐虫藻という藻類が、高温によって死滅したときやサンゴから排出されてしまったときに起こる。褐虫藻は光合成で生産したエネルギーと栄養分をサンゴに提供しているため、褐虫藻がいなくなると、サンゴは死んでしまうことが多い。

熱波による被害を正確に見積もるため、Hughesのチームは、白化のピークが観察された3～4月とその8カ月後の両方で、より包括的な海中調査を行ってサンゴの死滅の状況を確認した。

多くのサンゴが死滅しており、特にグレートバリアリーフの北部3分の1では、サンゴは熱ストレスを受けた直後に死



でいた。他の場所では、熱ストレスでパートナーである褐虫藻が排出されてしまった後に、よりゆっくりと死んでいった。グレートバリアリーフを構成する数百のサンゴ礁のサンゴの種組成は、熱波からわずか数カ月の間に激変していた。白化が深刻だったサンゴ礁では、成長が速い種類のサンゴ（複雑な形をしていて、生物群集の重要な生息地となる）が、成長の遅い種類のサンゴ（より多様性の少ない生物群集の生息地となる）に取って代わられていた。

ランカスター大学（英国）の海洋生態学者Nick Grahamは、「この研究は、グレートバリアリーフのサンゴが死滅した範囲を明確に描き出し、厳しい状況にあることも示しました」と言う。2016年、世界のサンゴ礁の約3分の1が、サンゴの白化による影響を受けた。グレートバリアリーフでは、白化現象が生じなかったサンゴ礁は10%未満だった（「白化したサンゴ礁」参照）。ちなみに、過去にグレートバリア

リーフで発生した白化事象の調査では、40%以上のサンゴが白化を免れていた。「法整備や現地の管理により、繰り返し発生する熱波の間にサンゴが最大限に回復できるようにする方法を理解することが重要です」とGrahamは言う。

野生生物保護協会（ケニア・モンバサ）の保全動物学者Tim McClanahanは、この研究は、他のサンゴ礁が温暖化した地球にどのように対処していくかを予言するものではないかもしれないと言う。サンゴ礁の反応は、そのサンゴの生活史や現地の環境条件によって変わってくる可能性があるからだ。「地球温暖化により、熱ストレス事象の回数は増加します」と彼は言う。けれども、「サンゴが環境に順応できること

を示す証拠も蓄積してきています」。

2016年の海洋熱波以前には、世界的なサンゴの白化は1998年と2002年の2回しか観察されていない。熱ストレスに最も弱いサンゴは、成長が特に速いサンゴ種であることなどを考えれば、サンゴのコロニーは、そうした事象から回復することができるはずだ。しかし、有害な温暖化事象の発生頻度は増えていて、科学者らは、完全な回復は難しくなっていると考えている<sup>2</sup>。

研究チームはまた、サンゴを高温による被害から守るには、地元の人々によるサンゴ礁や周辺海域の保全活動では歯が立たないことも明らかにしている<sup>3</sup>。一方で、海洋酸性化などの地球規模の変化は、環境ストレスをさらに増

大させている可能性がある。従って、グレートバリアリーフを含む熱帯のサンゴ礁の運命は、気候変動を和らげる取り組みにかかっていると、Grahamは言う。「サンゴ礁とその豊かな多様性、そして、これらの恩恵にあずかる人間の暮らしを未来に残すために必要な条件は、ごく単純です。炭素排出量を急激に削減するしかないのです」。

（翻訳：三枝小夜子）

Great Barrier Reef saw huge losses from 2016 heatwave

Vol. 556 (281-282) | 2018.4.19

Quirin Schiermeier

1. Hughes, T.P. et al. *Nature* **556**, 492–496 (2018).
2. Hughes, T.P. et al. *Science* **359**, 80–83 (2018).
3. Hughes, T. P. et al. *Nature* **543**, 373–377 (2017).

## 米国政府が地球観測画像の有料化を検討

科学者は現在、米国のランドサット衛星や農業測量プログラムの画像を無料で使用することができるが、今後については不明だ。

米国政府は、広く利用されている2つの地球観測画像提供サービスについて、利用料を徴収するべきかどうかを検討中だ。そのうちの1つは、地質調査所が運用する代表的な地球観測衛星ランドサットの画像提供サービスで、もう1つは、農務省の航空測量プログラムの画像提供サービスである。地質調査所を監督する内務省は、ランドサットのデータを有料化した場合に科学者や

他の利用者にどのような影響が出るか調査するよう連邦諮問委員会に依頼しており、年内に結果が出る予定だ。一方農務省は、データの有料化を2019年から実施することを目論んでいる。

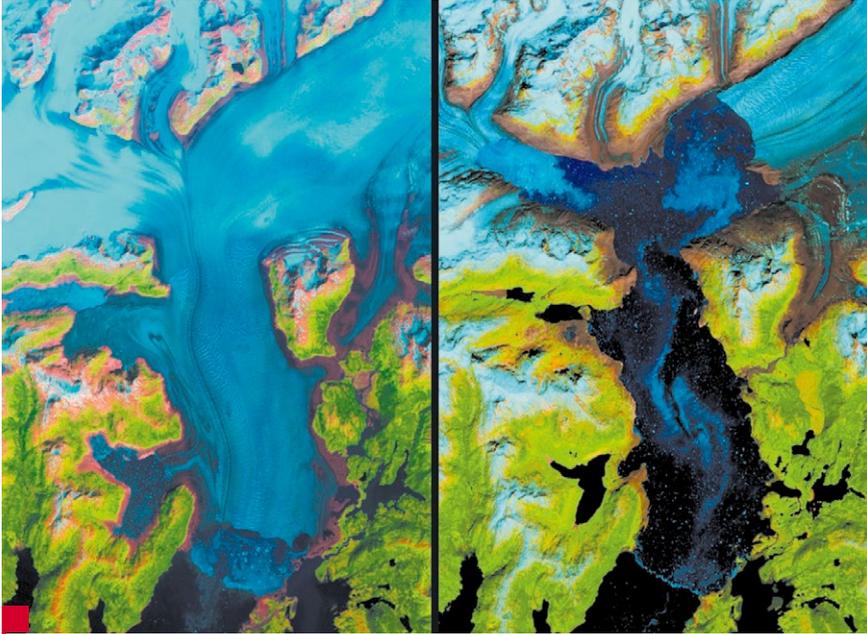
これらのデータを利用する研究者らは、有料化によってデータが入手しにくくなり、環境、自然保護、農業、公衆衛生分野の広範な研究に悪影響が及ぶことを懸念している。遠隔探査を専

門とする地理学者で、地質調査所地球資源観測科学センター（サウスダコタ州スーフォールズ）を退職したばかりのThomas Lovelandは、「研究の大きな妨げとなるでしょう」と言う。

ランドサットプログラムは1972年に打ち上げられた1基の衛星から始まった。その後7基が打ち上げられて、世界で最も長期にわたり、継続的に衛星画像データを生成してきた。現在運用中の2基の衛星は、8日ごとに解像度30mの写真を撮影している。

ランドサットの画像は2008年まで有料だった。そのため当時の研究者は、データ購入費をなるべく抑えられるように研究をデザインすることが多かったとLovelandは言う。

地質調査所がデータを無料化して以来、データのダウンロード数は100倍以上に跳ね上がった。ランドサット画像は特に、森林、表流水、都市の変化に



アラスカのコロンビア氷河の融解の進行を示す1986年と2017年のランドサット画像。

ついて先駆的な研究を可能にした。現在、Google Scholarで「Landsat」という単語を検索すると、2008年以降に出版された論文が10万編近く見つかる。

地質調査所は2013年に、ランドサット画像の無料配布が生み出す経済的利益が毎年20億ドル（約2200億円）以上であることを利用者調査から明らかにした。同プログラムの現在の年間予算は約8000万ドル（約88億円）で、利益に比べると大した金額ではない。調査に回答した約1万3500人の利用者のうち、半数以上が学者で、約4分の3が外国人だった。

2017年7月、内務省は利用者からランドサット運用費の回収が可能か調査するよう、外部の諮問委員会に依頼した。委員会は現在、2018年内の白書公開を目指して準備中である。委員会のメンバーであるGoogle Earth Engineの技術部長Rebecca Mooreは、「真摯に議論しています」と言う。

Lovelandは、ランドサットプログ

ラムに自分の運用費を稼がせようとする試みは裏目に出るかもしれないと指摘する。データ有料化に伴い利用数が減少し、一方で支払いを処理する管理費が収入に食い込むことになるだろう。「有料化には多額の費用がかかるのです」と彼は言う。

連邦諮問委員会は2012年にも、ランドサット画像の再有料化の是非を検討したことがある。このときは「ランドサットは費用よりはるかに大きな恩恵をもたらしている」という結論に至った。委員会はさらに、衛星データの有料化は金の浪費であり、科学と革新を抑制し、政府が国家の安全保障を監視する能力を損なうものだとも指摘した。

有料化が検討されているもう1つのサービス、農務省の全米農業画像プログラム（NAIP）は、2003年以来、企業に委託して航空画像を収集している。航空写真の解像度は1mで、科学者は木や建物を個別に確認できる上、最低でも3年に1度は全米をカバーしている。

航空画像を侵略的外来植物種と火災のリスクの研究に利用しているアイダホ大学（米国モスコ）の生態学者April Huletは、NAIPのデータは「米国西部の（土地）管理をする上で、なくてはならないもの」だと言う。このため、農務省が情報を有料化しても、資金があれば利用を続けたいという。

農務省は、2019年からのデータ有料化を認可すべきかどうかを検討中だ。これは、2017年11月に開かれた米国の地理空間政策を監督する省庁間パネルの会合で作成された覚書に従ったものである。農務省の航空写真管理拠点（ユタ州ソルトレークシティ）のディレクターを務めるDenny Skilesによると、同省は夏の終わりまでに原案を準備し、その後、パブリックコメントを募集する予定だという。

ランドサットやNAIPの画像の完全な代替になるものはない。プラネット（Planet）社やデジタルグローブ（DigitalGlobe）社のように高解像度の衛星画像を収集する企業は、一部のデータを科学者に無料で提供しているが、広い地域や長い期間をカバーする市販の画像は、多くの研究者にとって高価すぎる。ワーヘニンゲン大学（オランダ）のリモートセンシングの専門家Martin Heroldによると、欧州宇宙機関（ESA）のセンチネル2衛星は解像度10mの地球の画像を無料で提供しているが、ランドサットの46年間の記録には、はるかに及ばないという。

（翻訳：三枝小夜子）

US government reviews  
data fees

Vol. 556 (417-418) | 2018.4.26

Gabriel Popkin

# 地球の近くにある 系外惑星を探す

NASAの新しい宇宙望遠鏡TESSは、地球の近くにある明るい恒星の周りを回る系外惑星を探す。

2009年の打ち上げ以来、数多くの観測結果をもたらしてきたNASAの系外惑星探索衛星ケプラー。これまでに知られている3700個以上の系外惑星のうち4分の3近くを発見しており、さらに数千個の系外惑星候補が確認を待っているが、NASAは2018年3月に、「あと数カ月でケプラーの燃料は枯渇するだろう」と発表している。

後継ミッションが惑星の発見数という意味でケプラー以上の功績を上げるのは容易ではないだろう。そこでNASAは、次の惑星探索ミッションでは異なるアプローチを採用した。「狭い範囲をより遠くまで」から「より近く、広範囲を」探索することにしたのだ。2018年4月18日NASAはトランジット系外惑星探索衛星TESS (Transiting Exoplanet Survey Satellite) の打ち上げに成功した。ミッションの総額は3億3700万ドル(約370億円)で、地球の近くにある20万個の恒星の周りを回る惑星の兆候を詳しく調べる。TESSが発見する惑星の数は、おそらくケプラーに比べて少ないが、より科学的価値の高い惑星が見つかりそうだ。

マサチューセッツ工科大学(MIT; 米国ケンブリッジ)の天体物理学者でTESSの科学担当次長のSara Seagerは、「私たちは惑星の『数』より、『近

くの恒星の周りを回っているという事実』の方に興味があります」と言う。

TESSが探す系外惑星は、地球から十分近いところにあつて、天文学者が詳細に調べることのできるものである。チームの科学者たちは、TESSは地球の2倍以下の大きさの系外惑星を500個以上発見するだろうと見積もっている(P. W. Sullivan et al. *Astrophys. J.* **809**, 77; 2015)。これらの惑星から、今後数十年間のさらなる研究の基礎となる情報が得られるだろう。生命の兆候の探索もその1つだ。「系外惑星に関する全く新しい研究の始まりを目にすることになるでしょう」とSeagerは言う。

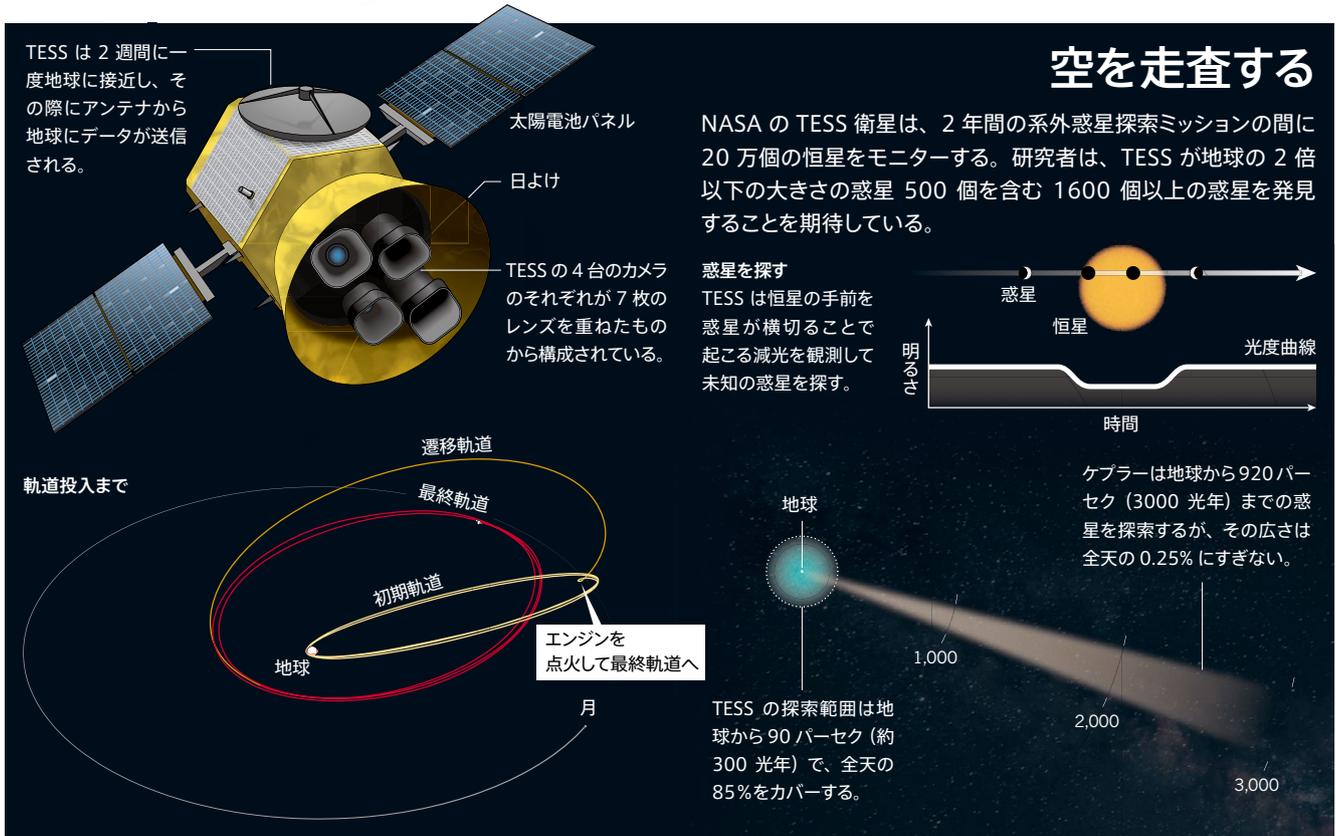
ケプラーもTESSも、空を走査して惑星によるトランジットを探す。トランジットとは、惑星が主星の手前を通過して一時的にその光を遮ることで、主星がわずかに暗くなる現象だ。ケプラーは、そのミッションのほとんどの期間、全天のわずか0.25%という狭い範囲を、地球から約920パーセク(3000光年)の彼方まで観測していた。この観測により、銀河系内の至る所に惑星があることが示された。NASAのゴダード宇宙飛行センター(米国メリーランド州グリーンベルト)の天体物理学者Elisa Quintanaは、「私たちは惑星がどこにでもあることを知ったのです」と言う。

## 隣人と出会う

これに対して、TESSが観測する距離は地球から90パーセク(約300光年)以内だが、範囲は全天の85%である。搭載された4台の広範囲カメラにより、TESSの視野はケプラーの20倍にまで広がった(「空を走査する」参照)。TESSは最初に南天を走査し、1年後からは北天に目を転じる。

各半球の観察区画は、南黄極および北黄極(地球の公転面に垂直な2点)で重なることになる。これは意図的なものである。この領域は、2020年に打ち上げが予定されているNASAのジェームズ・ウェッブ宇宙望遠鏡(James Webb Space Telescope; JWST)も常時観測することになっているからだ。JWSTの6.5mの主鏡により、系外惑星の大気の詳細な分光観測が可能になる予定であり、系外惑星探索以外の天文学研究分野からも高い需要があるだろう。MITの天体物理学者でTESSの主任研究者であるGeorge Rickerは、「JWSTの使用時間は非常に貴重なものになるでしょう」と言う。

TESSが面白そうな系外惑星候補を発見したら、欧州南天天文台ラ・シヤ天文台(チリ)の高精度視線速度系外惑星探査装置HARPS (High Accuracy Radial velocity Planet Searcher) や、オーストラリアのトゥウンバ近郊に建設が計画されている6基の0.7m望遠鏡からなるミネルヴァ・オーストレイリス(MINERVA-Australis)などの地上の天文台群が、さらなるデータ収集に乗り出す。ちなみにMINERVAはMINIature Exoplanet Radial Velocity Array(系外惑星の視線速度の小型観測装置)の頭字語で、Australisはラテン語で「南の」という意味である。サザンクイーンズランド大学(オーストラリア)の天文



学者で、ミネルヴァ・オーストレリスの研究チームを率いるRob Wittenmyerは、「必要とあらば、毎晩でも標的を観測する能力があります」と言う。

これら地上に設置される望遠鏡は、TESSが発見した惑星の質量を推測し、その質量から惑星の組成、すなわち岩石か、氷か、ガスか、あるいはそれ以外のものからできているかを明らかにすることができるだろう。

### 全く新しい世界

最近の研究から、TESSが予想以上に多くの収穫をもたらす可能性が示唆されている。2018年になって、MITの天文学者Sarah Ballardは、低温で数の多いM型矮星と呼ばれるタイプの恒星の周りを回る惑星をTESSが何個発見できるかを再計算し、従来の予想の1.5倍

に相当する約990個と見積もった (S. Ballard Preprint at arxiv.org/abs/1801.04949; 2018)。発見される惑星の数が多ければ、天文学者はさまざまなタイプの系外惑星を比較できるようになり、例えば恒星のフレアが惑星の大気にどのような影響を及ぼしているか、あるいは、異なる年齢の恒星の周りにどのようなタイプの惑星があるかといったことが明らかになるだろう。

TESSには間もなく仲間ができる。欧州宇宙機関 (ESA) が、2018年末までに系外惑星解析衛星CHEOPS (CHaracterising ExOPlanet Satellite) の打ち上げを計画しているからだ。CHEOPSは、地球の近くにある恒星の周りを回る既知の系外惑星のうち、地球よりわずかに大きいものからほぼ海王星サイズ (地球の3.9倍) のものまでの大きさ

を測定する。ESAは2020年代にさらに2つのミッションを計画している。1つは地球サイズの系外惑星によるトランジットと星震を調べるPLATO (PLANetary Transits and Oscillations of stars) で、もう1つは赤外線により多数の系外惑星の大気を調べるARIEL (Atmospheric Remote-sensing Infrared Exoplanet Large-survey) だ。

ケプラーに残された時間はあとわずか。次世代の系外惑星探索ミッションは、まさにぎりぎりのタイミングで開始された。

(翻訳: 三枝小夜子)

Exoplanet hunter will seek worlds close to home

Vol. 556 (158-159) | 2018.4.12

Alexandra Witze

# 致死率の高いダニ媒介性 感染症が東アジアで急増中

マダニが媒介するSFTSウイルス。治療薬の臨床試験などの対策が進められているが、感染者数急増の理由は不明だ。

ダニが媒介する致死性ウイルスへの感染者が年々増加している。2009年に報告されたこのウイルスは、重症熱性血小板減少症候群（SFTS）と呼ばれる疾患を引き起こすことからSFTSウイルス（SFTSV）と呼ばれる。東アジアの研究者らは、SFTSの発生率が上昇していることや、このウイルスに想定以上に容易に伝播できる兆候が見られることから、感染拡大を懸念している。2018年3月には日本でSFTS治療薬の最初の臨床試験が始まったが、一部の研究者は、このウイルスに対する社会の関心を高め、研究を促進するためには、政府が資源をさらに投じる必要があると言う。この臨床試験の開始に助力した、国立感染症研究所（東京）のウイルス学者である西條政幸は、「私たちには有効な治療法を考え出す責任があります」と話す。

SFTSの最初の症例は、2009年に中国から報告された（X. -J. Yu *et al.* *N. Engl. J. Med.* **364**, 1523-1532; 2011）。高熱、胃腸障害、白血球数減少、血小板数減少（血小板減少症）などの症状を複数共有する一群の人々の血液試料から、原因となるウイルスが見つかったのだ。

その年、このウイルスは中国で感染者の30%を死に至らしめた。2013年に日本と韓国で最初の症例が確認され

た際には、致死率ももっと高く、日本の感染者の3分の1以上、韓国の感染者の約半数が死亡した。

以来、各国の症例数は急上昇している。韓国では、2013年に36症例が報告されたが、2017年には症例数は270症例に激増した。中国では2010年の症例数は71であったが、2016年には約2600となった。日本での2017年の症例数は、前年の50%増となった。

この3カ国は、SFTS流行地域の医師や市民に対し、ダニに噛まれるリスクについて教育する措置を実施している。その結果、現在では感染者の死亡率は改善しており、2016年には中国では約3%、日本では8%に低下した。韓国では、2013年は47%であったが、2017年には20%まで低下した。SFTSに特異的な治療法はまだないものの死亡率が低下したことについて、研究者らは、より早期に感染を認識して一般的な感染に対する治療を実施したことや、より広範囲にわたってこの感染症の発生動向調査（サーベイランス）を行い、医師が重症患者に加え、軽症患者も把握できるようになったことが大きいとみる。

SFTSウイルスは、エボラのような迅速に伝播する感染症には進化しないと考えられている。また感染は、一般的には、SFTSウイルスが感染したフタトゲチマ



フタトゲチマダニ (*Haemaphysalis longicornis*) は致死性の可能性がある新興ウイルスをヒトに伝播する。

ダニ (*Haemaphysalis longicornis*) などのマダニ類に寄生された動物との接触がある人や、マダニ類が多い草むらや藪などの場所に入る人に限られる。

しかし、ウイルスによる犠牲者や脅威の可能性は正しく評価されていないといわれている。済州大学校（韓国）の微生物学者Keun-Hwa Leeは、「感染者の予後は良好ですが、現在でもSFTSウイルスは、他のどの感染症よりも死亡率が高いのです」と言う。

人はヤギやウシ、ヒツジ、シカなどの身近な動物を介してダニに曝されており、これらの動物は感染が起こっても症状が現れない場合が多い。江蘇省疾病管理予防センター（中国南京市）の生物統計学者Bao Chang-jun（鮑昌俊）は、「既知の流行地域を中心とした現在の疾患管理では成功しないでしょう。SFTSの流行の過程は、ヒトの活動や気候の変化に伴って変化すると考えられます。流行のリスクがある地域について研究を行う必要があります」と言う。

日本では2017年に、ネコに咬まれたことで感染した女性1例と、飼っているイヌから感染した男性1例につい

て厚生労働省が報告したことで、特に懸念が高まった。「数年前に出された注意喚起に、病気の家畜やペットに触れるリスクを追加しなければなりません」と、国立感染症研究所の感染症疫学センター長である大石和徳<sup>おおいしかずのり</sup>は言う。

### 臨床試験

2018年3月に日本では、抗インフルエンザ薬ファビピラビルのSFTSを対象とした臨床試験が始まった。この薬剤は、西アフリカで2014年に大発生が起こったエボラ出血熱の治療にも使われた。「ファビピラビルは、RNAポリメラーゼ阻害剤といわれる種類の薬剤で、RNAウイルスの増殖を抑制します。

エボラウイルスやSFTSウイルスも、RNAウイルスです」と西條は言う。

一方、症例数が急激に上昇した理由について、サーベイランスの増加や意識の高まりのためなのか、ダニの数が実際に増加し、ダニに寄生された動物が増えたためなのか、SFTSが流行している地域にヒトが侵入することでリスクが高まったためなのかは、分かっていない。国立感染症研究所の獣医学部長である森川茂<sup>もりかわしげる</sup>は、「日本では野生動物を狩る人が減ったため、シカやイノシシの数が激増しダニの数も増加した、と考える研究者もいます」と言う。

研究者らは、SFTSウイルスや、このウイルスが伝播する仕組みについて、

まだ多くの疑問があると言う。そして東アジアは、人々がダニと接触する機会が増えるアウトドアシーズンを迎える。感染者が増えるとSFTSウイルスの解明は進むかもしれないが、研究者たちはマダニ類に咬まれる人が減ることを願っている。「それでも、感染者数は去年より多いと予想しています」と、国立感染症研究所の感染病理部長である長谷川秀樹<sup>はせがわひでき</sup>は言う。

(翻訳：三谷祐貴子)

East Asia braces for surge in deadly tick-borne virus

Vol. 556 (282-283) | 2018.4.19

David Cyranoski

## インフルエンザゲノムをRNAのままシーケンス

ゲノムRNAを直接シーケンスする技術が登場した。謎に包まれたRNA修飾の役割に迫ることができるかもしれない。

遺伝物質（ゲノム）をRNAの形で保存しているインフルエンザウイルス。そのゲノム塩基配列が、RNAのまま初めて完全に解読された<sup>1</sup>。インフルエンザウイルスをはじめ、遺伝物質をRNAで保存するウイルスはこれまで全て、RNA分子をDNA分子に写し取ることによって解読されてきた。今回のインフルエンザウイルスゲノム「原本」は、ナノポア（nanopore；ナノサイズの穴の意味）塩基配列解読法を利用して明らか

かにされた。この技術では、RNAの鎖が細孔をすり抜けるときのイオン電流の変化（塩基により異なる）に基づき個々の塩基配列を読み取る（*Nature* ダイジェスト 2014年6月号『「1000ドルゲノム」成功への軌跡」参照）。

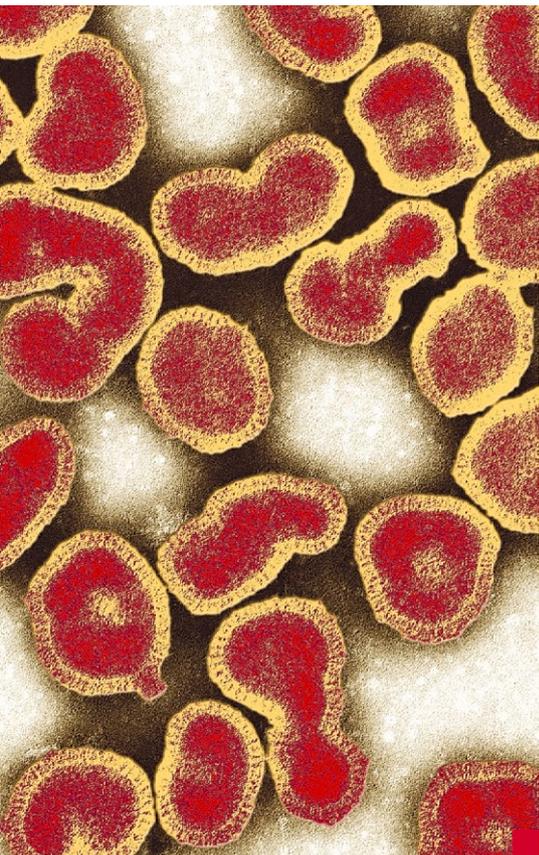
この研究を主導し、4月12日付でバイオアーカイブ（bioRxiv）サーバーにプレプリントを投稿した米国疾病管理予防センター（CDC；ジョージア州アトランタ）の微生物学者John Barnes

は、「初めて、ゲノムの姿をその本来の状態、実際に見ることができるようになりました。それにより、まさに多くの可能性が開かれようとしているのです」と話す。

Barnesをはじめとする科学者たちが高い関心を寄せているのは、ウイルスゲノムだけではない。ヒトを含め、生物種ごとに多種多様なRNAの構造を生み出す化学的な飾りも、その対象である。RNA分子にはさまざまな化学修飾が施されており、それが細胞内でのRNAの機能に影響を与えている可能性があるのだが、調べることはこれまで容易ではなかった。「今回の本当の焦点はRNA修飾です」と話すのは、欧州分子生物学研究所（EMBL）の欧州バイオインフォマティクス研究所（EBI；英国ケンブリッジシャー州ヒンクストン）の共同所長Ewan Birneyだ。彼によれば、このたび報告された手法は「状況を一変させる」ものだという。

RNAは、よく知られている同類分子のDNAと化学的に類似している。細胞からなる生物においてRNAは、ゲノムDNAがコードする遺伝子とタンパク質との仲立ちとして働くことに加え、それ以外の役割も果たしている。一方、ウイルスにおいては、ポリオウイルスやエボラウイルス、普通の風邪を引き起こすウイルスをはじめ、RNAの形で遺伝情報を保存しているものが多い。CDCのインフルエンザゲノミクスチームを統括するBarnesによれば、インフルエンザウイルスのRNAゲノム塩基配列解読は不可能に近いと思われていたため、誰も行ったことがなかったという。RNA鎖そのものの塩基配列を明らかにする方法は1970年代後半に編み出されているが、1回に1塩基（すなわち1文字）を分解する必要があり、発明さ

DR. GOPAL MURTI/GETTY



れて以来<sup>2</sup>ほとんど進歩していない。その欠点を補うため、ほぼ全ての「RNA塩基配列解読法」は、逆転写酵素と呼ばれるウイルス酵素を利用する。この酵素は、RNAをシーケンサーと相性の良いDNAの鎖としてコピーする。

### 小さいことはいいことだ

この技術の開発で先頭を走るオックスフォード・ナノポア・テクノロジーズ社（英国）の研究チームは2018年1月、MinIONという小型の装置を用いてRNAの塩基配列を直接解読した<sup>3</sup>。その研究が着目したのはメッセンジャーRNAという転写物だ。この一群のRNA分子は、DNAの情報をタンパク質の産生へつないでいる。

Barnesらはこの方法をA型インフルエンザウイルスのゲノム解読に応用した。このウイルスゲノムは、長さがRNA約1万3500文字であり、8つの分節で構成されている。Barnesによれば、今回報告した手法はまだ広く利用できるものではないという。大量のインフルエンザウイルスが必要で、解読エラーを解消するために生データを何度も処理しなければならなかったからだ。しかし、ナノポア技術は急速に進歩しており、さらなる改善により、RNAウイルスの直接解読が日常的な作業になるとBarnesは期待する。

Barnesや他の科学者たちが実現を望む技術として一番に挙げるものは、RNAの化学修飾を明らかにする方法だ。RNA修飾は、これまでに100種類以上が明らかにされているが、その多くは何

インフルエンザウイルスは、ゲノム塩基配列がその本来の状態で解読された最初のRNAウイルスとなった。

をしているのかほとんど分かっていない。それは、体系的な研究をこれまで実施できなかったことによる部分が多い。オックスフォード・ナノポア・テクノロジーズ社のチームは、一般的な2つのRNA修飾、すなわち「タグ」を見つけ出すことができた。同社から報酬を受けて顧問を務めているBirneyは、タグの特徴を解明するのに機械学習アルゴリズムが利用されるようになれば、タグはもっと発見されるだろうと期待する。

RNAの修飾塩基の配列解読は、この領域にとって「重大な出来事」になるだろうと、デューク大学（米国ノースカロライナ州ダーラム）のウイルス学者Bryan Cullenは予想する。2017年、Cullenの研究チームはマウスを使った実験で、m<sup>6</sup>Aというタグがインフルエンザウイルスの遺伝子発現を変化させてウイルスの複製を促進するという観察結果を報告した<sup>4</sup>。彼は、そのような修飾を検出するための従来の方法は時間とコストがかかるのだと補足する。

Birneyによれば、Barnesの手法はまだ完全ではないものの、まもなくウイルスゲノムや他のRNA分子の全塩基配列を「もともとのRNAの形」で解読できるようになる可能性について、生物学者は今なお楽しみにしているという。「それを行うための技術が突然手に入ったのです。何とも驚きです」。

（翻訳：小林盛方）

### Flu virus finally sequenced in its native form

Vol. 556 (420) | 2018.4.26

Ewen Callaway

1. Keller, M. W. et al. Preprint at bioRxiv <https://doi.org/10.1101/300384> (2018).
2. Peattie, D. A. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **76**, 1760-1764 (1979).
3. Garalde, D. R. et al. *Nature Meth.* **15**, 201-206 (2018).
4. Courtney, D. G. et al. *Cell Host Microbe* **22**, 377-386. e5 (2017).

# スピンを活用し、ひずみ方向検知に初成功

磁性体（磁石）が変形すると磁化方向が変わる性質を利用して、変形の方角を検出できる柔らかいひずみセンサーの動作実証に、千葉大地・東京大学大学院准教授と大学院生の太田進也さん、安藤陽・（株）村田製作所シニアプリンシパルリサーチャーの3人が世界で初めて成功し、新創刊の *Nature Electronics* 2月号に発表した。電子の磁氣的性質であるスピンを活用する「スピントロニクス」と、折り曲げることができる電子部品を創造する「フレキシブルエレクトロニクス」を融合した新しいデバイス開発に道を開くものだ。3人に研究の背景、今後の方向性などについて聞いた。

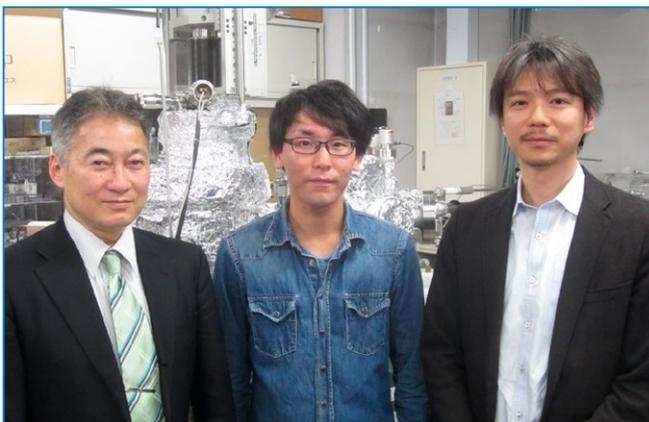
## 研究の背景を教えてください。

**太田：**磁性体を伸ばしたり、変形させたりすると磁化の向きや強さなどが変化する現象は逆磁歪効果<sup>ぎやくじわい</sup>と呼ばれます。特に柔らかいフレキシブルフィルム上に磁性体薄膜を載せ、可逆的にひずみを大きく加えると、逆磁歪効果も大きくなることを実証してきました。ここに巨大磁気抵抗効果（GMR）を加えると、新しい機能を持たせることができるのではないかと考えたわけです。GMRは、厚さ数nm程度の磁石の層と、磁石でない層を重ね合わせた磁性多層構造の薄膜に磁界を加えると、電気抵抗が大きく変化する現象です。ハードディスクメモリーの記録密度を飛躍的に向上させたことから、最初にこの原理を発見した Albert Fert 氏と Peter Grünberg 氏には、2007年、ノーベル物理学賞が贈られました。逆磁歪効果により、変形

によって磁化の方角が変化すると、磁界が変化し、その結果、GMRにより電気抵抗の変化として検出できると考え、それが実際に可能なのか実証しようと思ったのです。

## 従来のひずみセンサーはどんなものなのですか？

**太田：**ひずみセンサーは、物体の加重、変位置、振動などを測定するのに広く用いられています。従来のセンサーは、非磁性体の金属を使って、金属が変形すると電気抵抗値が変化することを利用します。素材に電流を流しておき、変形すると電流が流れる断面積や長さが変わるので抵抗値が変わるという原理です。しかし、従来のセンサー単一ではひずみの方向が分かりません。あらかじめ設定しておいた方向のひずみの「大きさ」しか検出できないからです。



ちば だいち  
千葉 大地 (右)

東京大学大学院 工学系研究科物理工学専攻 准教授

おおた しんや  
太田 進也 (中央)

東京大学大学院 工学系研究科物理工学専攻 博士課程2年

あんどう あきら  
安藤 陽 (左)

株式会社村田製作所 シニアプリンシパルリサーチャー

AUTHOR PROFILE

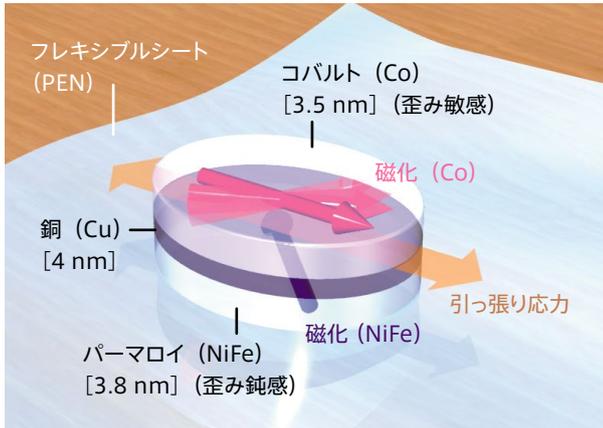


図1 今回作製した素子

フリー層（ひずみ敏感層）にコバルト、ピン層（ひずみ鈍感層）にパーマロイを使い、銅のスペーサーを挟んである。フレキシブルシート上に形成した。

今回の研究は、ひずみの方向も分かるセンサーなのですね。

千葉：そうです。ひずみの方向が分かるように、柔らかいセンサーを開発しようと思いました。作ったセンサーは、2枚の磁石の層の間に金属を挟み込んだ三層構造の薄膜で、スピンバルブと呼ばれるものです。それを柔らかいシート「フレキシブルフィルム」上に載せてあります。これにより、どちらにひずんでも方向を検出することが可能になります。

スピンバルブについて少し説明してください。

太田：2つの磁石に非磁性の金属が挟んでありますが、上下の磁石の性質は異なります。一方は、微弱な磁界でも磁化が変わりやすいという性質があり、「フリー層」と呼ばれています。もう一方は、強い磁界がないと磁化の方向が変化しない性質で、固定されるという意味から「ピン層」と呼ばれます。フリー層は外部磁界の方向に向きやすく、フリー層とピン層では磁化の向きが異なります。この相対角度に応じて、GMRによって電気抵抗が変化し、180度のときに最大となります。抵抗の大きさから外部磁界の方向を検出でき、またフリー層の磁化方向に応じて、同じ電圧をかけた場合の電流量がバルブのように調整可能となります。スピンバルブと呼ばれるのはそのためです。スピンバルブは、ハードディスクの読み出しヘッドとして用いられる磁界検出センサーや、固体磁気メモリ（MRAM）に使われています。

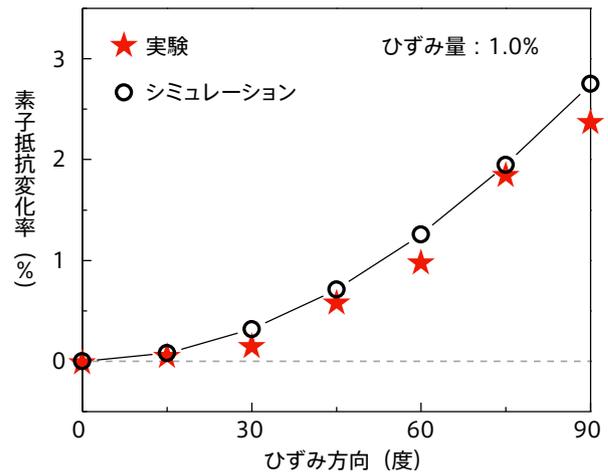
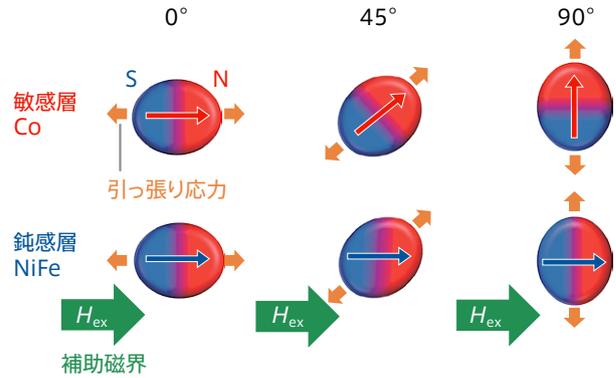


図2 素子を引っ張って変形させたときの素子抵抗の変化

横軸はひずみ鈍感層の磁化方向と加えたひずみの相対角度を表す。引っ張りひずみの方向に応じて、素子抵抗が予想通り変化した。

こうした性質をもとにひずみを検出できる素材を作ったのですね。

千葉：GMRを示す組み合わせという条件の下、どんな素材がひずみに敏感で磁化の方向が変化しやすいのか、逆に変化しにくいのか、いろいろ探索しました。その結果、「ひずみに敏感」な磁石層にはコバルトが、「ひずみに鈍感」な磁石層には鉄・ニッケル合金「パーマロイ」が適していることが分かりました。この二層の磁石の間に、非磁性の銅を挟み込んでいます。薄膜の各層の厚さはわずか数nmしかありません。通常のスピンバルブは、「磁化応答の敏感度の差」で、フリー層、ピン層を分けていましたが、今回作った素子は、「ひずみへの敏感度の差」でフリー層とピン層を作り分けたといえます。もちろんひずみに敏感な方がフリー層です。

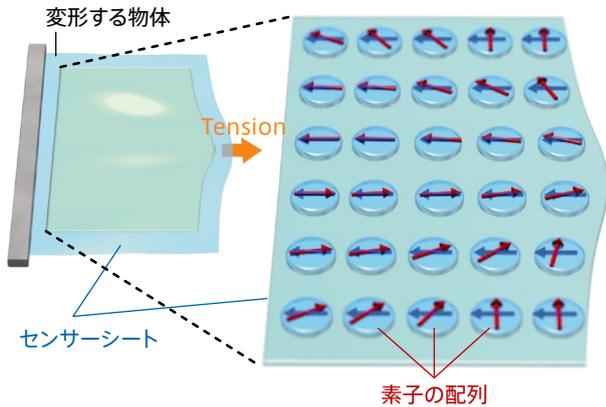


図3 この素子を集積化したフレキシブルひずみセンサーのイメージ図

この素子が実際に、ひずみの方向を検出できたのですね。

**太田:** この素子を使って、引っ張りの実験をしました。変形すると、敏感層のコバルト層の磁化だけが、変形と同じ方向に変化することが分かりました。我々は、敏感層の磁化の向きと鈍感層の磁化の向きの相対角度を0度から90度になるまで変形させ、角度が大きくなる変形ほど抵抗値が大きくなる予想しました。結果は、予想通りでした。この抵抗の変化を調べることで、ひずみの大きさだけでなく、方向を検出することに成功したのです。

ひずみの感度はいかがでしょうか？

**千葉:** 今回の実験では、素子抵抗の変化率は、数%程度しかなく、はっきり言ってセンサーとしての感度は高くありません。実験では、鈍感層（ピン層）の磁化を安定させるため、外部から補助磁界を20mTかけていました。そのため敏感層にも磁界がかかります。少ないひずみ量ではこの磁界に打ち勝つことができないので、実験では0.5～1%程度の大きなひずみを与えなければなりませんでした。

感度を良くする方法はありますか？

**千葉:** 実は、補助磁界をゼロに近づけると、小さなひずみ量でも即座に抵抗値が変化し、飽和状態になりやすくなります。飽和とは、ひずみが大きくなっても、それ以上抵抗値が変化しない状態のことです。このように補助磁界なしで動作をさせることは感度の面でも実デバイスとしても重要なことですが、これまでのスピントロニクス技術の知見を用いれば困難ではないと考えています。

また、補助磁界を使わないこと以外にも、磁石層に挟むスペース層を金属ではなく絶縁体にする、抵抗変化率が数十倍向上します。トンネル磁気抵抗効果と呼ばれる現象によるものです。抵抗値の変化が向上すれば、より小さな変形でも検出が可能となります。ひずみの方向だけでなく、量センサーとしても飛躍的に感度が向上する可能性を秘めています。

柔らかい素材にひずみセンサーを載せることで、どんな使い道がありますか？

**安藤:** 企業としても、このスピントロニクスとフレキシブルエレクトロニクスの融合を、新たなビジネス領域として注目しています。全てのものをネットでつなぐIoTが今後ますます進展しますが、そのつなぐ機能を担うのが多種多様なセンサーです。例えば人体の情報を取り出すためには、フレキシブルなセンサーが都合が良く、今回開発したセンサーを「ウェアラブルセンサー」などとして身体に装着することで、健康管理やスポーツなどのボディメカニクスといった、さまざまな応用につながると考えられます。このようなセンサーの市場は「つながる社会」の進展とともに爆発的に拡大していきます。また今回開発したセンサーは大面積化が容易なので、巨大建造物の状態モニタリング（インフラモニタリング）、生体磁界センサーなど、多くの用途に応用展開できるのではないかと期待しています。

**千葉:** この素子は小型で集積も可能なので、図3のような集積化されたシート状のセンサーでは、局所的なひずみや変形のマッピングも可能になります。

今後の研究の方向性について教えてください。

**千葉:** 今後は、センサーの感度を上げて、実用化に向けた研究を進め、スピントロニクスとフレキシブルエレクトロニクスの融合分野、「フレキシブルスピントロニクス」を開拓していければいいですね。またこうした応用分野だけでなく、スピントロニクスの新しい原理を見つけ、それを使って新たな機能を引き出すような学術的な研究も進めていければと考えています。それらはどちらも大事ですので、両輪でやっていきたいと思っています。

ありがとうございました。

聞き手は玉村 治（サイエンスジャーナリスト）



特定の時刻に薬剤を投与する「**時間治療**」の有望性がさまざまな臨床試験で示されている。しかし、現実的な課題も多く、それを乗り越えるには試験のデータだけでは不十分なようだ。

ILLUSTRATION BY VIKTOR KOEN

## 医療の効果を左右する「時計」

Carole Godain は、9年前に被験者として参加した時間治療の臨床試験のことを今も細かく覚えている。時間治療の投薬のために押す青いボタンや、薬剤が静脈に流れ込んでいることを知らせる緑のランプ、そしてもちろん時刻についてもだ。薬の投与は毎回必ず午後10時だった。

当時、誰が見ても Godain に残された時間はそう長くなかった。結腸がんの最初の治療は失敗に終わり、最後に撮ったスキャン画像からは、肝臓内にも腫瘍が27個できていることが分かっていたからだ。そこで、フランス・ツール出身の心理学者である彼女は、ポール・ブルース病院（フランス・ヴィルジュイフ）の臨床試験に被験者として参加するというチャンスに飛び付いた。この試験の目的は、1日の特定の時刻に薬を投与することで、薬の効果を高められるか、あるいは有害な副作用を低減さ

せられるかを調べるというもので、どちらの効果も達成できれば理想的だった。「自分が治癒する可能性を少しでも高めたいと思いました」と Godain は話す。

そして現在、43歳になる Godain にがんはない。彼女を治療したがん専門医 Francis Lévi によれば、こうした成功例は特異ではあるものの、新たに得られつつある証拠によって、「時間治療 (chronotherapy または chronomedicine)」という概念に対する関心が今後高まっていくはずだという。これは、薬剤の効果が最も高く、有害な作用が最も小さくなるように投与の時刻管理をする治療手法だ。

投薬や治療的処置に対する患者の反応に体の日周リズム（概日リズム）がどのように影響している可能性があるかは、40年以上前から喘息やてんかん発作などさまざまな病態で研究されている。胸焼け用の薬や勃起不全治

療薬といった、現在最もよく売れている薬の大半は、1日の特定の時間帯に服用するとよく効くことが研究で示唆されている。現在ウォーリック大学医学系大学院（英国コベントリー）にも所属し、フランス国立保健医学研究所（INSERM；パリ）との連携チームを率いているLéviは、「薬を投与するときは常に用量を念頭に置きます。しかし場合によっては、投与のタイミングが用量よりも重要であることを我々は見いだしたのです」と話す。

とはいえ、臨床診療や薬剤開発プログラムの世界では、時間治療は依然として異端視されている。その理由はいろいろある。まず、約10年前までは、こうした概日的な効果の土台にある分子機構を説明できなかった。また、臨床データに一貫性が見られない。例えば、Léviが初期に行った2件の臨床試験では、時間治療を受けた患者に明らかに有益な効果が見られたが、その後の大規模な臨床試験では成否が混在した結果になった。大半の患者はGodainのような幸運に恵まれなかったのだ。

メイヨークリニック（米国ミネソタ州ロチェスター）のがん専門医Axel Grotheyによれば、時間治療が直面する課題は2つあるという。「まず、もっと確かなデータが必要です。そして次に、時間治療が実現可能なことを示す必要があります」。がん治療では時間治療の実現が難しいかもしれないと彼は言う。彼の化学療法ユニットの診療は、映画館の客席と同じように予約制である。「午後4時の回は席が足りなくなってしまうかもしれません。治療を開始しなければならない患者がその時刻に集中するわけですから」とGrothey。

ただし、Léviや他の研究者は楽観的だ。国際的な非営利研究組織であるラドウィッグがん研究所（米国ニューヨーク）の科学ディレクターChi Van Dangは、彼が「時間治療への関心の復活」と呼ぶものに言及している。この復活を後押しするのは、概日リズム研究の急速な進展や、個人の概日時計へ働きかける方法を個別に調整することを目指した数件の臨床試験や技術である。こうした取り組みは、臨床試験の結果の矛盾を解明し、時間治療を医師と患者の両方にとってより実用的なものにするために役立つだろうとLéviは話す。Dangは、2017年9月に米国立がん研究所（NCI；メリーランド州ベセスダ）が開催した時間治療のワークショップで基調講演を行った。その数カ月前、がん研究への世界最大の資金提供機関であるNCIは、概

日リズムががんの進行や治療への反応にどう影響するかを調べる研究を募集すると発表していた。「証拠から時間治療の有益性は明らかであり、それを無視することはできないと思います。時間治療が直面している課題に必要なのは、もっと巧みに取り組むことだけです」とDangは話す。

## 治療の時刻を見極める

時間治療は2017年にちょっとした話題になった。NCIのワークショップのちょうど1週間後に、概日リズムを制御する細胞機構を解明した功績で3人の研究者がノーベル医学・生理学賞を受賞したのだ（*Nature* ダイジェスト 2017年12月号「概日時計の機構解明にノーベル医学・生理学賞」参照）。概日時計は驚くべき機構である。脳の視床下部にある体内時計中枢が、体のほぼ全ての器官や組織の末梢時計ネットワークを統合・調整し、多数の遺伝子をオン状態にしたりオフ状態にしたりしている。そうした遺伝子の中には、薬剤の分子標的や薬剤を分解する酵素をコードするものも含まれている。これらの時計遺伝子は、がん中で特に重要である。細胞周期や細胞増殖、細胞死、DNA損傷修復という、がん中で異常をきたしている可能性のある過程を支配しているからだ。

がんの中でも概日時計に頼って生存しているものがあり、その概日リズムをがん治療に利用しようという試みも行われている。ワシントン大学医学系大学院（米国ミズーリ州セントルイス）の神経腫瘍専門医Joshua Rubinは同僚らと、膠芽腫という致死的な脳腫瘍の時間治療の臨床試験に着手しようと考えたが、そのためには、膠芽腫が時間とともにどう振る舞うかを調べる必要があった。そこで彼のチームは、患者の膠芽腫に由来する細胞を遺伝子操作し、複数の重要な時計遺伝子がオン状態のとき常にルシフェラーゼ（ホタルの発光反応を触媒するタンパク質）を発現するようにして観察した。「その様子はとてもダイナミックでした。光がついたり消えたりするんです」とRubin。チームが、腫瘍細胞の概日周期のさまざまな時刻に薬剤を投与してみたところ、1日の中でコア時計遺伝子*Bmal1*の発現が最大になる時刻付近で、経口抗がん剤テモゾロミドに対する腫瘍細胞の感受性が最も高くなることが分かった<sup>1</sup>。膠芽腫の標準治療薬の1つであるテモゾロミドを、*Bmal1*の発現が最大になる時刻

に服用するよう患者に指導できれば、この抗がん剤はより効果を発揮するだろうとRubinは推論した。彼のチームは現在、マウスモデルと20人余りの患者を対象に、1日のさまざまな時刻で薬を服用させてこの仮説を検証している。

この臨床試験は、膠芽腫に時間治療を初めて適用した試験であり、がんで概日時計を考慮した米国内で唯一の現行試験でもある。米国内の過去数件の臨床試験では、時間治療が卵巣がん<sup>2</sup>や乳がん<sup>3</sup>、非小細胞肺癌<sup>4</sup>の治療に有効な可能性が示唆された。しかし2016年の調査によると、現在、世界中で進行中の何万件もの臨床試験のうち、時刻の検討を組み込んだものは1%にすぎない<sup>5</sup>。

それにもかかわらず、一部の人は時間治療の展望に期待感を持っている。その理由の1つは簡便さだ。「服用スケジュールを変えるだけで、副作用の低減や、余命の延長、生活の質の向上を後押しできるなら、素晴らしいことですよね」と、カリフォルニア大学サンディエゴ校（米国）の神経腫瘍専門医Jeremy Richは言う。また、過去に試験で得られた知見は直観に訴えるものだ。例えば、体内のステロイド値は概日時計とともに自然に周期性を示す。合成コルチコステロイドのメチルプレドニゾロンを関節炎や喘息の治療に使うときは、朝に服用した方が他の時間帯よりも安全であることが、1960年代後半に明らかになった。この理由は、コルチゾール放出を制御する視床下部内のフィードバックループが、朝に最も抑制を受けにくくなるからだ。概日リズムは放射線治療に対する反応にも影響しているかもしれないと、フレッド・ハッチンソンがん研究センター（米国ワシントン州シアトル）の神経外科医Eric Hollandは言う。Hollandは既に、ヒトでコルチコステロイドが放射線治療の効果を減少させる可能性があること<sup>6</sup>や、マウスの放射線治療に最適な時間帯があること<sup>7</sup>を示している。

Léviのチームは、がん時間治療臨床試験の結果を1997年に発表しており<sup>8</sup>、この研究は、被引用件数がこれまでで最も多い論文の1つとなっている。この研究では、186人の直腸がん患者を時間治療か標準治療のどちらかにランダムに振り分けた。化学療法薬の点滴注入を概日リズムと同調させた患者のうち半数余りが、Godainと同様に治療に反応したが、それに対して、標準的スケジュールで投与された患者で反応したのは29%だった。また、2018年1月には、外科治療に関する研究結果<sup>9</sup>が報告さ



れた。それによれば、心臓手術を受ける患者を298人ずつランダムに午後のグループと午前のグループに振り分けたところ、持続的で深刻な心臓障害が続発するリスクは、午後に手術を受けた患者では午前を受けた患者の半分であることが示された。この研究では、外科医の選択でこうした差異が生まれる可能性を回避するために、同じ医師が午前と午後の両方の手術を行った。

最適な時間帯は、治療の種類によってさまざまであるようだ。フランシス・クリック研究所（英国ロンドン）の医師で研究者のAkhilesh Reddyは、心臓手術に関する知見は他の外科治療にも当てはまる可能性があるが、最適時間帯は、各組織において特定の酵素の発現量がピークになる時間帯に依存するのではないかと考えている。放射線治療に関しては、2017年にDangが他の研究者らと、午後よりも午前の方が好ましいことを見いだしている<sup>10</sup>。しかし、放射線治療も化学療法薬の投与と同様に、腫瘍の種類や個人によって反応が異なる可能性があることDangは話す。時刻を定めた薬の投与が有益かどうかを調べた臨床試験の多くは、曖昧な知見を得るにとどまっているが、その理由はこうした反応の違いで説明できるのではないかとLéviや他の研究者は考えている。これまでで最大規模のがん時間治療の臨床試験（これもLéviが率いた）では、

## 時間治療の課題

ノースウェスタン大学ファインバーグ医学系大学院（米国イリノイ州シカゴ）の睡眠医学の主任であるPhyllis Zeeによれば、時間治療は大きな可能性を秘めているが、治療に最適な時間帯を特定するには、複数の実用的なバイオマーカーの助けを借りる必要があるという。「それらは、時間治療を実際の臨床に生かすための基盤となります。時間治療を臨床応用するには、準備がまだ十分でない可能性があります」と彼女は言う。

Léviは、個人の概日リズムをうまく追跡するための研究も続けている。彼によると、Godainには、自宅での時間治療計画を開始する前に、概日リズムを記録する腕時計風のデバイスを装着してもらったのだという。Godainの睡眠-覚醒の周期は非常に規則正しく、それがおそらくGodainの時間治療の成功につながったのではないかとLéviは考えている。Léviや他の研究者らは現在、胸部装着型や体内取り込み型の温度センサー、血液試料や唾液検査など、より高度なツールを巧みに使って、概日リズムのタイミングを見定めている。ペンシルベニア大学（米国フィラデルフィア）の研究チームは、ウェアラブル・デバイスやスマートフォンのアプリ、生理学試料から得たデータを統合し、個人の「クロノバイオーム (chronobiome)」を明確にしたり、時間治療の最適化に最も役立つ予測因子を特定したりすることに取り組んでいる。

ある意味、時間治療は治療の個別化に取り組むためのもう1つの手段といえるかもしれない。「『時間』という次元を個別化医療の領域に加えることで、大きな変化をもたらされるのではないかと思います」と、ヴァージニア工科大学（米国ブラックスバーグ）の分子生物学者Carla Finkelsteinは話す。「我々は今、実に優れた分子レベルの基盤を手に入れています。これが起点になることを期待しています」。

実用面の課題は他にも残っている。コストと利便性は、診療現場のさまざまなスケジュール決定を左右する重要な問題だ。リール大学（フランス）の分子薬理学者で、前述の心臓外科手術<sup>9</sup>の上席論文著者でもあるBart Staelsは、心臓手術を特定の時間帯に限定するのは現実的ではないことを認めている。しかし、医師らが合併症のリスクが高い患者を特定し、そうした患者の手術を優先的に

転移性大腸がん患者564人で化学療法薬を時間治療もしくは従来のやり方で投与して調べ<sup>11</sup>、全体として、生存期間はどちらの集団も同じという結果であった。ところが結果を性別ごとに見ると、時間治療では早期死亡のリスクが男性では25%低下したが、女性では38%上昇していた。

こうした性別と関連した違いが生じる理由はまだよく分かっていないが、Léviはその一部を解明し始めている。彼のチームが2017年9月に示した知見は、ある種類の抗がん剤に男性が最も耐性を示す時刻が、女性よりも4～7時間早いことを示唆したものだ。Léviはまた、一般的に男性よりも女性の方が、がん治療による有害作用がより大きく出ることも示唆している。

年齢も、個人の生体リズムに影響を与える可能性がある。ヒトの体内時計は、青年期に変化する傾向があり<sup>12</sup>（それゆえ10代の若者は夜更かしや朝寝坊をしがちである）、年を取るにつれて元に戻る<sup>13</sup>。Léviは、全体的に見ると患者の約半数が似たような概日パターンを示すことに気付いた。また、残りのさらに半数（全体の4分の1）は周期がそれより早めに始まり、半数は遅めに始まる。後者2つの集団はおそらく、世間でいう「朝型人間」と「夜型人間」に相当するのだろう。結論として、全ての人に当てはまる時間治療の時刻というものはないのである。

午後に実施することは可能だろう。あるいは、「時差ボケ」を人工的に生じさせ、実際には午後に行っている手術を朝の手術だと、患者の心臓に勘違いさせるような薬剤を使える日がいずれ来るかもしれないとStaelは話す。

製薬会社はいくつかの理由から時間治療への取り組みに消極的だと、マンチェスター大学（英国）の内分泌学者David Rayは話す。時間に関係なく患者に薬を服用してもらっただけでも十分に難しい場合があるからだ。世界保健機関（WHO）によれば、慢性疾患のある人のうち、治療勧告に従うのは約50%しかいない。その上、特定の時間帯に最適化された薬を市場に出すには、その時間スケジュールから外れた場合のリスクの警告も付け加えることが必要だと、規制当局が言い出す可能性もある。服用時刻の最適化は、法的責任を心配する製薬会社にとっては優れたセールスポイントにはならず、時刻による反応を調べる研究も、行うほどの価値がないことになる。Rayによれば、ある薬を特定の時刻に服用する方が別の時刻に服用するよりも効果があることを示すには、通常2倍の試験群が必要になるという。また製薬会社は、すでに売れている薬をまた見直して最適な時間帯を特定しようとはしないだろう。

Rayや他の研究者は、1日1回服用型や他の長時間作用型の製剤を作り出そうとする製薬会社の傾向に対して、懸念を抱いてもいると話す。彼らによると、そうした傾向が予期せぬ結果を招く恐れもあるという。例えば、炎症分子TNF- $\alpha$ を標的とする薬剤の量を一定に維持することで、免疫系が一日中損なわれた状態になる可能性があるのだとRayは話す。関節リウマチなどの病態では、「TNFをブロックするのは、実際には重要な4~5時間だけでいいのです」と彼は説明する。

ペンシルベニア大学の概日生物学者John Hogeneschによれば、治療の時間帯に注意を払うことが、最終的に企業にとってコスト削減につながるのではないかという。「時間帯を考慮することでノイズが減って、対照群と臨床治療群を比較して見えてくる『シグナル』がより明確になります。そのことを人々が理解すれば、おのずと意識改革が訪れると思いますよ」とHogeneschは言う。Rayによれば、これによって、開発初期にふるい落とされる90%の薬剤候補のうち一部が救済されるかもしれないという。

Rubinのチームは、米国での臨床試験で次のフェーズ

を目指しており、その際には被験者の概日リズムを測定し、それに応じてテモゾロミドを投与する予定だという。一方、欧州では、研究者らが携帯デバイスを使って、患者数千人で24時間の血圧を追跡し、従来の高血圧治療薬は夜に服用するのがベストだとする証拠を積み重ねようとしている。2018年2月に発表された研究<sup>14</sup>は、就寝前に薬を服用した患者では朝に服用した患者と比較して、心臓発作や脳卒中その他の大きな心血管系事象が67%少なかったことを報告している。この高血圧研究に関わったビゴ大学（スペイン）所属の医師Juan Crespo Sabarísは、ビゴで活動する医師らは現在、簡単で低コストな時間治療として就寝前の薬服用を指導していると話す。

Léviをはじめとする推進派の目から見れば、時間治療の将来は明るい。しかし、臨床試験の成否が混合した結果や、実用化のための現実的な課題を踏まえて、多くの研究者、中でもがん治療の研究者は慎重な姿勢を崩していない。「いずれどこかの時点で、時間治療を一から再検討し、さらなるデータを集めて時間治療が有効に働くよう努力する必要に迫られるかもしれません。あるいは、『時間治療は腫瘍学の歴史の脇役にすぎなかった』という評価が下される可能性もあります」とGrotheyは話す。彼は、約20年前にがん研究を始めた頃の時間治療を巡る束の間の興奮を覚えている。「我々の多くは、面倒すぎるからといって時間治療を切り捨ててしまいました。当時は技術がなかった。現在はその点が違っているかもしれません」。

（翻訳：船田晶子）

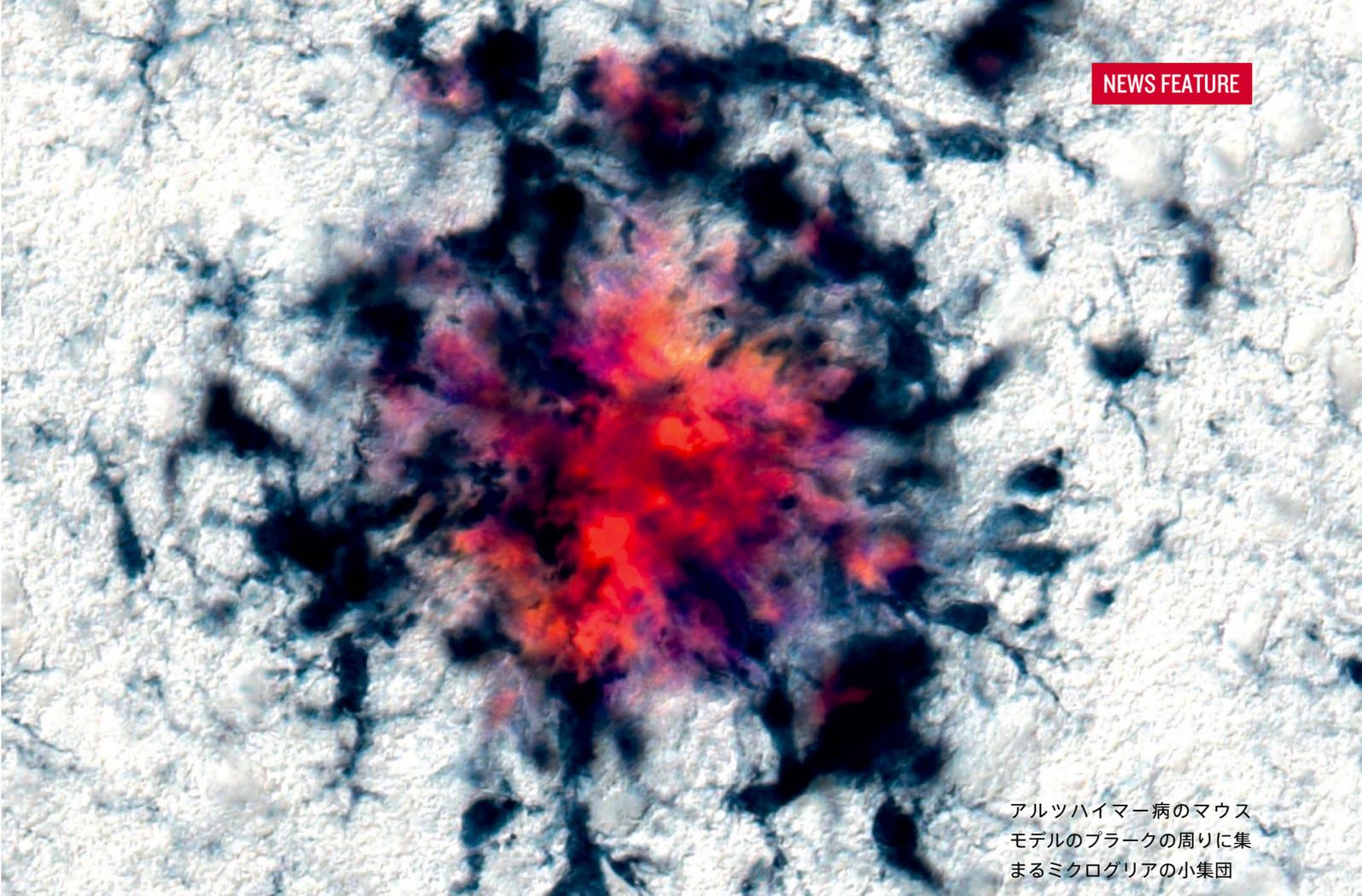
### Time trials

Vol. 556 (290–292) | 2018.4.19

Lynne Peebles

（米国ワシントン州シアトルを活動拠点とする科学ジャーナリスト）

1. Slat, E. A. et al. *J. Biol. Rhythms* **32**, 121–129 (2017).
2. Kobayashi, M., Wood, P. A. & Hrushesky, W. J. M. *Chronobiol. Int.* **19**, 237–251 (2002).
3. Giacchetti, S. et al. *Cancer Res.* **77** (Suppl. 4, abstr. P4-06-06) (2017).
4. Li, J., Chen R., Ji, M., Zou, S. L. & Zhu, L. N. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **76**, 651–655 (2015).
5. Selfridge, J. M. et al. *Drugs* **76**, 1507–1521 (2016).
6. Pitter, K. L. et al. *Brain* **139**, 1458–1471 (2016).
7. Leder, K. *Cell* **156**, 603–616 (2014).
8. Lévi, F., Zidani, R. & Misset, J.-L. *Lancet* **350**, 681–686 (1997).
9. Montaigne, D. et al. *Lancet* **391**, 59–69 (2018).
10. Chan, S. et al. *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.)* **29**, 231–238 (2017).
11. Giacchetti, S. et al. *J. Clin. Oncol.* **24**, 3562–3569 (2006).
12. Fischer, D., Lombardi, D. A., Marucci-Wellman, H. & Roenneberg, T. *PLoS ONE* **12**, e0178782 (2017).
13. Chen, C.-Y. et al. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **113**, 206–211 (2016).
14. Hermida, R. C., Ayala, D. E., Fernández, J. R., Mojón, A. & Smolensky, M. H. *Eur. J. Clin. Invest.* <https://doi.org/10.1111/eci.12909> (2018).



アルツハイマー病のマウスモデルのプラークの周りに集まるミクログリアの小集団

NEHER LAB/DZNE/HHI

## 認知症に脳の炎症の影

脳の免疫系が、アルツハイマー病などの神経変性疾患を引き起こしている可能性が次々と報告されている。科学者たちはそれを食い止めることができるだろうか？

ドイツ神経変性疾患センター（ボン）の神経科学者のMichael Henekaは、革命的な概念には説得力のあるデータが必要だということを知っている。2010年の時点では、脳の免疫系が認知症に極めて重要な役割を持つという彼の考え方に同意した研究者仲間はほんのわずかしかなかった。そのため、その年の5月に、いくつかの新しい結果からこれまでで一番強力な証拠が得られて彼の説が裏付けられたとき、興奮が湧き上がるのと同時に、不安な気持ちにもなったのだった。

彼の研究チームは、通常アルツハイマー病様の症状が出るマウス系統から、重要な炎症遺伝子を除去した。改変されたマウスは完全に健康に見えた。彼らは、記憶テストに難なくパスし、また、アルツハイマー病の顕著な特徴である粘っこいタンパク質のプラークが現れる兆候はほとんど見られなかった。しかし、Henekaは、この結果は見事すぎて、同分野の研究者たちは真実とは考えないだろうと思った。

彼自身でさえ、マウスが非常に健康であることに驚い

た。彼は、*Nlrp3*と呼ばれる遺伝子の除去により、脳が多少は保護されると予想していたが、まさか認知症の症状をほとんど防ぐところまでいくとは考えていなかった。「私は、実験で何かミスがあったに違いないと思いました」とHanekaは言う。

彼は結果を何度も分析し直した。ついに、どうやらこの結果は本当らしいと認めたときには真夜中を過ぎていた。

それから2年ほどの月日をかけて、彼は実験に全く不備がなかったことを確認した。研究チームのメンバーたちと共に、追試を行って、結果を詳しく報告した<sup>1</sup>。それ以来、多数の研究が、認知症と脳の免疫系との関連を支持するようになり、関与する細胞やシグナル分子がはっきりと示されるようになった<sup>2</sup>。しかし、両者の関連を完全に裏付けた研究は1つもなかった。関連は不安定で、動的であり、疾患の進行とともに変化するように思われる。

たとえそうだとしても、この考え方は、手つかずの大きな市場に目を向けている製薬業界の投資家たちの関心をかき立てた。世界中で約5000万人が認知症を患っていると推定されており、世界保健機関（WHO）が算出したこの数字は、2030年までに8200万人に達するだろう。慈善団体と製薬会社からなるイギリスを拠点とするグループ、「認知症コンソーシアム」は、8つの創薬プロジェクトに450万ポンド（約6.8億円）をつぎ込んでおり、そのうちの4つのプロジェクトは炎症を研究目標にしている。

だが、その先には障害が横たわっている。疾患の異なる段階において、免疫系を抑制すべきなのか、活発化にすべきなのかについては、まだ科学者たちの意見は一致していない。それに、アルツハイマー病の臨床試験には、いくつかの現実的な問題がある。完全なマウスモデルがないことや、研究に参加する患者を十分早期のうちに募ることが難しいことなどだ。黒雲のようにこの分野の上に覆いかぶさっているのは、アルツハイマー病の全ての臨床試験がこれまでのところ失敗しているという事実である。

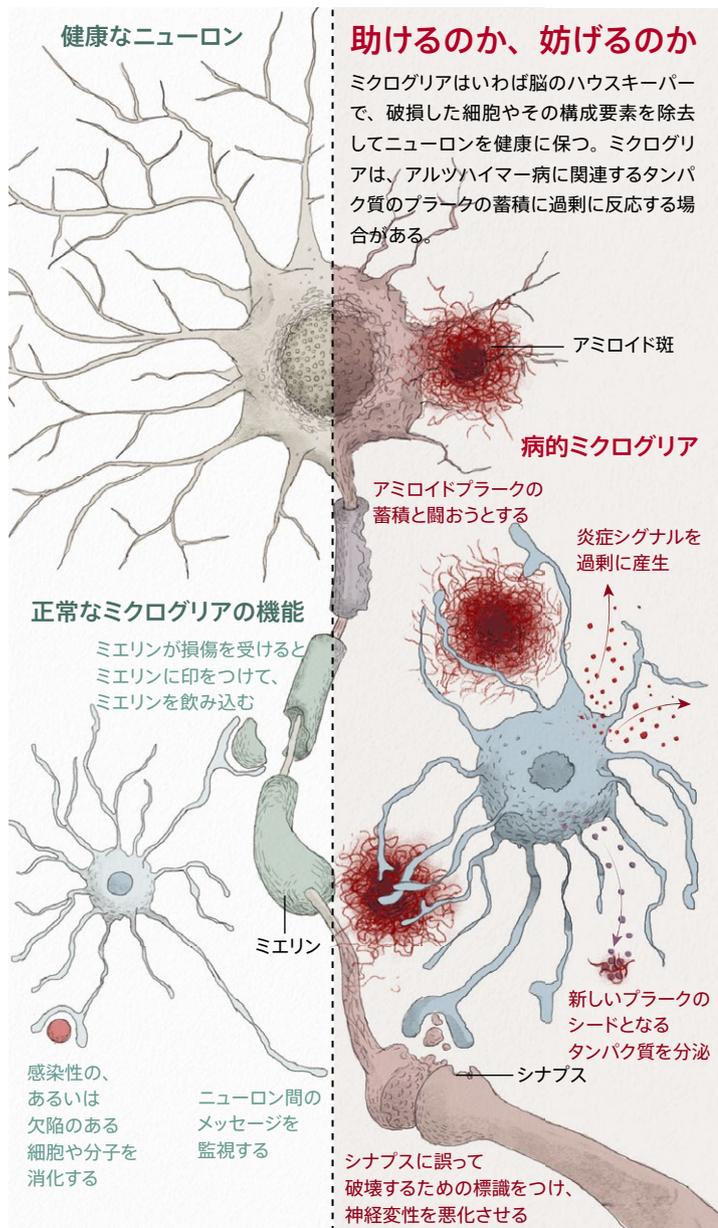
それでも、フラウンホーファー研究所 アルゴリズム・科学計算研究所（ドイツ・ザンクトアウグスティン）に所属する薬学研究を専門とするバイオインフォマティクス研究者Martin Hofmann-Apitiusは、炎症関連の標的に関するいくつかの特許が申請中だと述べている。彼は、「間もなく、臨床試験がどんどん始まることでしょう」と予測する。

## 粘りついて、腫れる

20世紀前半に認知症の症状と病理について初めて説明したのは、ドイツ人精神科医のアロイス・アルツハイマー（Alois Alzheimer）だった。彼は、認知機能低下を彼自身が観察した女性の脳を顕微鏡で調べ、そこに斑点ができていることを認め、詳細に描画した。現在ではその斑点にはアミロイドβという物質と、タウと呼ばれるもつれたタンパク質が含まれていることが知られており、これら2つを合わせてこの病気の特徴とされている。また、アルツハイマーはこれらの罹患した脳組織の最も初期の描画で、ミクログリアもスケッチしている。ミクログリアは脳の免疫細胞の一種で、ニューロン周囲に存在している。「アルツハイマー本人が、その細胞に気づき、ニューロンに沿って多数のミクログリアを描いたのです」と、Henekaは言う。

そうしたスケッチはミクログリアと疾患とのより深い関連を示したわけではなかったが、1990年代の半ばに炎症とアルツハイマー病との関連がいわれ始めたとき、Henekaはそのスケッチのことを思い出した。彼は、いくつかの抗炎症剤（例えば、リウマチ様関節炎の治療薬）を投与された人々がアルツハイマー病を発症するリスクは、一般の人々より低いように思われることを示すいくつかの疫学的観察に好奇心をそそられていた。彼は、ミクログリアがプラークや脳の変性領域の周りに集まり、炎症反応を誘導するサイトカインなどのシグナル分子が患者の脳脊髄液に蓄積するという報告に励まされるようになった。ほとんどの科学者は、これらの観察は組織損傷に対する受動的な応答を反映していると考えた。しかしHenekaは常に、炎症が能動的に病気を引き起こしている可能性があるのではないかと疑っていた。

ミクログリアは炎症と神経変性との関連で中心的な役割を果たしていることが判明した（「助けるのか、妨げるのか」を参照）。ミクログリアには、2つの主要な機能がある。まず、ニューロンとそのシナプスの全般的な健康を保つ働きをしている（シナプスとは、ニューロン間の結合部位で、そこでニューロン同士は情報のやり取りをする）。そして、脳内をパトロールして、脅威や問題がないかを調べる。炎症や、アミロイドβなどの異常な分子、あるいは損傷を受けた細胞の残骸などを検知すると、ミクログリアは活性化して他のミクログリアに「一緒に掃除を



NIK SPENCER/NATURE

しよう」とシグナルを送る。特定のミクログリアタンパク質は集まってインフラマソームと呼ばれる大きな複合体を作る（インフラマソームの主要な要素はHenekaの研究で使われたNLRP3タンパク質である）。インフラマソームは掃除シグナル（免疫反応を開始するために活性化された分子）を大量に作り出す。通常、インフラマソームは仕事を終わるとだんだん衰えていくが、アルツハイマー病では活性化したままであるようで、炎症分子を分泌し続けるにもかかわらず、掃除は適切に行われない。

2013年、ミクログリアはアルツハイマー病研究で重要

視され始めた。マウスでは炎症を予防するとアルツハイマー病の症状を防ぐことができるとHenekaが論文で発表したのとはほぼ同じ時期に、アルツハイマー病に関連する遺伝子バリエーションに関する2つの大規模研究が*New England Journal of Medicine*に発表された<sup>3,4</sup>。どちらの研究も、後期発症型アルツハイマー病のリスクをTREM2と呼ばれる遺伝子と関連付けていた。TREM2はミクログリアの細胞膜に存在するタンパク質の1つを作る遺伝子だ。

神経科学者たちも注意を向け始めた。そして免疫学者たちも。ほどなく、神経免疫学者たちの学際的共同体が生まれた。「突然、大きな機会が開かれたのです」と、イタリアのミラノ大学の神経科学者Michela Matteoliは言う。彼女は現在、隣接するヒューマンタス研究所の免疫学部で神経科学プログラムを指揮している。同研究所でMatteoliは、免疫系の特定の要素を欠いているマウスモデルの宝庫を見つけた。これまで、これらのマウスモデルを脳機能の研究に使おうとした免疫学者はいなかったのだ。「私たちが必要とするツールの多くが利用可能なのです」と彼女は言う。

### ヒーローと悪者

脳を良い状態に保つために進化したミクログリアが、アルツハイマー病を発症させる引き金になる仕組みはどのようなものなのだろうか？ Henekaらは2017年に、少なくとも彼らが実験に使ったマウスにおいて、発病のスイッチとなると考えられるメカニズムを示唆する証拠を得たことを発表した。彼らは、活性化したミクログリアが、スペックと呼ばれる凝集塊としてインフラマソームの残骸を放出すると、スペックが新しいアミロイドβのクラスタのシードとなり、疾患を脳全体に広げることを見いだした<sup>5</sup>。「大嵐ともいえる破滅的な状況です」と、Henekaは言う。「毒性のアミロイドβが炎症を促進し、炎症がより毒性の高いアミロイドβの産生を促進するのです」。

彼は、ボン大学の免疫学者Eicke Latzと共同で、インフラマソームの形成を抑止する薬剤を開発中だ。それによってミクログリアは、掃除のために徴用されることなく、脳のハウスキーパーにおける他の重要な役割を続けることができるだろう。つまり、大嵐を寄せ付けずにいられる。

Latzは2016年に米国マサチューセッツ州ボストンでIFMセラピューティックスという新興企業を共同設立した。この会社は2017年、製薬会社のプリストル・マイアーズスクイブによって買収されたが、既にインフラマソームの形成を抑制するいくつかの候補薬物を見つけており、LatzとHenekaはこれから2年ほどの間に臨床試験を始めたいと考えている。

一方、世界中の神経免疫学者たちは、ミクログリアの生物学的性質をより深く理解して、アルツハイマー病や他の神経変性疾患に使える免疫ベースの療法を設計する別の方法があるかどうかを検討しようとしている。科学者の中には、ミクログリアの健康な活動を高めることで、より効率的に毒性のアミロイド $\beta$ を除去し、大嵐を避けることができると考える人もいる。

マウスとヒト死後脳の2つの研究で、脳のプラークの周りに集まっているミクログリア小集団は非常に特殊であることが示された<sup>6,7</sup>。この小集団では、通常のミクログリアよりもいくつかの遺伝子の発現レベルが上昇または低下していたのだ。そうしたパターンからは興味深い物語が見えてくる。細胞は、プラークと闘うために、正常なハウスキーピング業務を調整しようとしているように思えるのだ。それらの遺伝子のいくつかは、細胞の活性化につながる経路から安全装置（または「チェックポイント」）を外す。他の遺伝子は、ダメージを感知する経路、またはミクログリアが異常な分子を飲み込むことを促進する経路に含まれる遺伝子だ。どの場合も、こうした遺伝子発現パターンは、ミクログリアが脳を保護するために、そうしたハウスキーピング業務を強化しようとしていることを示している。

ヒトのアルツハイマー病のリスク要因として、こうした遺伝子の変異が既に10以上明らかにされていると、ワイツマン科学研究所（イスラエル・レホボト）の免疫遺伝学者で、遺伝子発現パターンを調べた研究の1つ<sup>6</sup>を率いたIdo Amitは言う。

Amitは、細胞がそこにいるのは明らかに理由があつてのことであり、従って、それを利用できるかもしれないと言う。「この結果はこのシステムの生物学的性質に関する強いメッセージを私たちに伝えているように思えました」。ミクログリアが自身の通常の業務をより効率的に実行できるように助けてやれば、そしてミクログリアが掃

除に励みすぎないようにできれば、ミクログリアは病状を悪化させるよりもむしろ病気の発症を遅らせる助けになるだろう。

では、ミクログリアは悪者なのだろうか。ヒーローなのだろうか。疫学研究では、生涯にわたる感染の負荷により、晩年になってからの認知障害や認知症のリスクが高まることが示されている<sup>8,9</sup>。そして2018年4月初めには、ドイツ神経変性疾患センター（チュービンゲン）のJonas Neherらが、リポ多糖（LPS）と呼ばれる分子をマウスの腹部に注入して炎症を引き起こすと、それらの分子自体は脳に入らなくても、脳ではミクログリアの遺伝子発現が持続的に変化することを示した<sup>10</sup>。少量のLPSを投与すると、アミロイド $\beta$ とプラークのレベルの増加につながり、高用量の場合は負荷が低下したのである。認知症のメカニズムにおけるミクログリアの重要性に関する疑問は、これらの論文で解消されるはずだ。加えて、体内のどこかで起こった炎症によって、ミクログリアは活性化の準備が整うことさえある、ということも示している。

ミクログリアは他の神経変性疾患にも関わっている可能性がある。同様の研究結果が筋萎縮性側索硬化症（ALS）とパーキンソン病のモデルで観察されているからだ<sup>11</sup>。そして、Matteoliらの研究では、ミクログリアが、レット症候群として知られている稀な神経発生障害<sup>まれ</sup>などの脳の異常にもっと広く関係している可能性が示唆されている<sup>12,13</sup>。

## 嵐からの保護

Amitは現在、ミクログリアのハウスキーピング活動を上昇させる方法について、企業パートナーたちと議論している。「ダメージを制御しきれなくなったときに、人間の体の自然な防御機構を再活性化することができるでしょう」と、彼は言う。

他の人々は、アルツハイマー病の後期にもっと多くのミクログリアを活性化させると事態が悪化するのではないかと心配する。「ミクログリアの生物学的性質はまだ十分理解されてはいません」と、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）の神経免疫学者Oleg Butovskyは言う。彼はミクログリアの遺伝子発現に関するもう一方の研究<sup>7</sup>を率い、アルツハイマー病

の異なるステージの脳でそれらを特定するバイオマーカーを開発中だ。彼は、ミクログリアを活性化すべきか抑制すべきかについてははっきりと分かっていないし、疾患の進行に伴って異なる時期に異なる戦略を使うことができるかどうかすらも明確ではない、と述べる。

そして、全ての科学者が、神経変性における免疫系の役割がミクログリアだけで終わると考えているわけではない。コロンビア大学（米国ニューヨーク）の神経科医のPhilip De Jagerは、ミクログリアを標的とするアルツハイマー治療法を開発しているが、体の免疫系以外の細胞、例えば脳では非常に少数しか存在しないT細胞なども関連していることが判明するかもしれないと言う。

臨床上の関心が急増しているが、2つの扱いにくい重要な問題が存在している。1つは、アルツハイマー病の研究に使用されるマウスモデルは、ヒト疾患の代理とするには満足できるものではないこと、もう1つは、新しい療法を試験するための良い候補となる人を見つけるのが難しいことである。

アルツハイマー病の傾向を示す遺伝子変異を持つマウスは、いくつかのいかにもアルツハイマー病らしい症状を示すが、症状が現れるのが早すぎる。そのため、いつ治療を始めるべきかを特定するのが困難だ。「私たちのモデルでは、発症が加速され過ぎています」と、ワシントン大学医学系大学院（米国ミズーリ州セントルイス）のMarco Colonnaは言う。彼は、TREM2の生物学的特徴を詳しく調べてきた。「我々の研究分野では、アミロイドがより自然に蓄積するモデルを開発することが優先事項だと考えられています」。

また、試験薬が効くチャンスを得るために、疾患の進行において十分に早い時期にアルツハイマー病の人を特定することも難題だ。アルツハイマー病研究者たちは、以前の臨床試験の多くが失敗に終わったのは、アミロイドβとタウがアルツハイマー病に重大な関わりを持つという自分たちの仮説が正しくなかったからではなく、治療を行った時期が遅すぎるためだと考えている。一般に、患者が臨床試験に参加するのは、プラークの負荷と神経変性が進み、おそらく回復の見込みがない時期になってからだ。そしてこれはまた、ナプロキセンやロフェコキシブなどの抗炎症剤の臨床試験が他の可能性のある治療法と同じ道をたどり、アルツハイマー病患者に何の恩恵ももたらさな

いと示された理由の1つでもあるかもしれないと、Henekaは言う。アルツハイマー病のまさしく最初期の段階にある人々を特定するバイオマーカーはようやく最近、利用可能になった。それでも、検査には脳スキャンと脊椎穿刺が必要で、非常に高価な上に、重い負担となる。さらに、そうしたバイオマーカーは、実際の臨床でまだ完全に有効性が認められているわけではない（*Nature* ダイジェスト 2018年4月号「脳のアルツハイマー病変を血液で検出可能に！」参照）。

だが不明確なことがまだたくさんあるからといって、熱意が冷めているわけではない。「ここ数年はワクワクする日々が続いています」と、De Jagerは言う。この分野の科学者たちは、免疫系を後押しして腫瘍を攻撃させる「免疫療法」と類似した手法が有効かもしれないと考えている。「従来、免疫性であるとは考えられていなかった疾患が、実は免疫学的基盤を持っているように思われます」とDe Jager。

Henekaは、予想外に認知症状を示さなかったマウスの実験のことを思い出す。そして、免疫ベースの療法がアルツハイマー病に効くかもしれないと、慎重さを保ちながらも楽観的に考えている。繰り返しになるが彼は、アルツハイマー病にかかっているはずのマウスがこれほど見事に記憶テストにパスするのを見たことがなかった。新しい臨床試験では、以前の試みを苦しめた問題に真正面から取り組む必要がある。アプローチがそれとは別の理由で失敗するのを見たいと思う人はいないと、Henekaは言う。

（翻訳：古川奈々子）

### The brain inflamed

Vol. 556 (426–428) | 2018.4.26

Alison Abbot (*Nature*の上席欧州特派員)

1. Heneka, M. T. et al. *Nature* **493**, 674–678 (2013).
2. Salter, M. W. & Stevens, B. *Nature Med.* **9**, 1018–1027 (2017).
3. Jonsson, T. et al. *N. Engl. J. Med.* **368**, 107–116 (2013).
4. Guerreiro, R. et al. *N. Engl. J. Med.* **368**, 117–127 (2013).
5. Venegas, C. et al. *Nature* **552**, 355–361 (2017).
6. Keren-Shaul, H. et al. *Cell* **169**, 1276–1290 (2017).
7. Krasemann, S. et al. *Immunity* **47**, 566–581 (2017).
8. Wallin, K. et al. *J. Alzheimer's Res.* **31**, 669–676 (2012).
9. Bu, X.-L. et al. *Eur. J. Neurol.* **22**, 1519–1525 (2015).
10. Wendeln, A.-C. et al. *Nature* <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0023-4> (2018).
11. Yeh, F.L. et al. *Trends Mol. Med.* **23**, 512–533 (2017).
12. Tomasoni, R. et al. *eLife* **6**, e21735 (2017).
13. Derecki, N. C. et al. *Nature* **484**, 105–109 (2012).



# 学术界サバイバル術入門

Powered by Nature Research Academies

## TRAINING 3

### 英語論文の読み方

**貴重な時間を犠牲にせずに最新情報を  
知るためには、戦略が必要です。**

研究者として成功するには、情報を常に最新に保つことが不可欠です。最新の文献に精通していれば、その分野の傾向をつかむことができ、それを糸口に、あなたの専門分野を進歩させ得る「疑問」を見つけ出すことができます。また、文献を読んでいるうちに最新の技術や方法に慣れ、研究に取り入れることができます。そして、あなた自身の論文の中で最新の技術や方法に関する貴重点を考察すれば、あなたの信頼性が確立され、良い評判につながります。ほとんどの研究者がそれを分かっているのに、皆さん「時間が足りない!」と答えます。そこで今回は、効率的に論文を探し出すための戦略と、効率的に論文を読み解くための戦略をお話します。

#### 効率的に論文を探し出す

あなたは普段、研究テーマに関連する論文をどうやって見つけますか？ ほとんどの研究者は、Web of ScienceやScopus、PubMedやGoogle Scholarなどの索引データベースを利用しています。これらのデータベースの違いを知っておくと、論文を絞り込む際に役立ちます。

このようなデータベースは一般に、2つに分けられます。データベースへの登録に学術誌からの申請が必要なもの(Scopus、PubMed、Web of Scienceなど)と、不要なもの(Google Scholarなど)です。前者は、編集の質と内容について厳しい選抜基準があります。例えば、Scopusの採択率は25~30%、Medlineを介するPubMedは15%、Web of Scienceは10%です。つまり、ある論文がこの3つのデータベース全てで検索できるとしたら、その論文が

掲載された学術誌は、3つの独立した外部の評価を受けて質が認められていることを意味します。

一方のGoogle Scholarは、おそらく世界中のさまざまな研究分野全体で最も一般的に使用されているデータベースで、オンラインで発表された学術的な内容のものならここで発見できるでしょう。しかし、ここで見つけた論文が掲載された学術誌が査読者による徹底的な評価を行っているという確信が持てない場合は、論文中のデータをより注意深く精査した方がいいでしょう。とはいえ、Google Scholarの利点は、創刊から間もない学術誌の論文を見つけられること(ほとんどの学術誌は、Scopus、PubMed、またはWeb of Scienceで論文が検索可能になるまで創刊から数年かかる)、そして書籍や学会資料なども検索可能なことです。

1つのデータベースに頼ってはい、知識を常に最新に保つことはできません。ScopusやWeb of Scienceのような適度な質と量のデータベースを少なくとも1つ使い、さらに広範囲をカバーするGoogle Scholarも併用することをお勧めします。

役に立つヒントをもう1つお教えしましょう。キーワードを入力して検索するのは、たった一度でいいのです。「え?」と思うかもしれませんが。上記のデータベースで一度キーワード探索を行えば、その検索内容を保存してアラートを設定できるのです。以降は、あなたが検索したキーワードに関連する論文がデータベースに収録されると、メールで知らせてくれます。あとはメールに目を通して、最新情報を仕入れるだけです。

シュプリング・ネイチャーは、Recommendedと呼ばれる独自のサービスを無料で提供しています。この

サービスは、あなたがNature.comかSpringerLinkで最近読んだ100編の論文の傾向に基づいて、4万5000の学術誌全体から（CrossRefを介して）関連があると思われる別の論文をメールで知らせます。

1日に20～30分ほどかけて、メールで送られてきた論文抄録を読み（コピーを1杯飲みながら読むと楽しめますよ）、それらの中から全文を読みたいと思う論文を見つけるといいでしょう。

### 効率的に論文を読み解く

時間が限られている上に非常に忙しい皆さんが、全ての論文を最初から最後まで読み通す時間はおそらくないでしょう。あなたにとって最も重要な内容を確実に効率的に見つけるには、まず、「私は何を探しているのか?」と自分に問いかけ、キーワードをはっきりさせることが重要です。あなたは何らかの理由でその論文をダウンロードしました。その論文には、学びたいと考えていた何かがあったはずで、それは何でしょうか?

次のステップは、論文のどこを読めばその情報が見つかるかを知っておくことです。どの論文も、「Introduction（緒言）」「Methods（方法）」「Results（結果）」「Discussion（考察）」という見出しを使って、読者が効率的に読めるように構成されています。

「Introduction」の大部分は論文を理解するための背景知識的な情報です。あなたがそのテーマに精通しているなら読む必要はないかもしれません。しかし、この研究を行う動機となった「疑問」を知りたい場合は違います。著者がなぜこの研究が必要だと考えたかについては、通常このセクションの最後の方で述べられていて、大抵「however」という単語の後に書かれています。こ

の単語を見つけたら、流し読みをやめて次の文章を注意深く読みましょう。研究の目的を捉えて論文を読み進めることができるでしょう。

次に、図やグラフ、表に目を通しましょう。目を通したら、著者が得たデータを評価するために、図表の説明文を検討します。このとき、もしこのデータがあなた自身のものなら、どのように解釈するか考えてみましょう。①次に何をやるか? ②そうした追加実験は行われているか? ③もし行われていないなら、その理由は? このような問いから、この研究を足掛かりに、あなた自身が研究をどのように進めたいかも見えてくるかもしれません。

特定の傾向や関係性を明確につかみ切れない場合には、「Results」の該当箇所を見てみましょう。ここでは、読者に研究内容をよりよく理解してもらうために、データの傾向がよりはっきりと書かれています。①著者が説明する傾向や関係性に同意できるか? ②論文で説明されていない傾向を見いだしたか? こうした問いもまた、あなた自身の研究計画の基盤となる研究の糸口になるかもしれません。

最後に、「Discussion」（論文によっては「Results-Discussion」としていても）を通読しましょう。このセクションで著者たちは、すでに知られていることに照らして、今回の研究結果の解釈を述べます。①著者の解釈に同意できるか? ②関連している（とあなたが考える）他の研究が、この論文で議論されているか? ③この研究には方法や分析に制約があり、その影響が及んでいる可能性があるか? 疑問点は、論文の責任著者（Corresponding author）に遠慮なく連絡を取って議論することをお勧めします。彼らは研究

に関心を持ってくれたことに感謝するでしょうし、あなたは新たな学問的ネットワークを作り上げることになります。世界中の研究者仲間とネットワークを作り上げることは、評判を上げるための最良の方法の1つです。

専門的知識を築き上げるために本当に重要なものを抽出するには、このように「能動的に」論文を読む必要があります。慣れるまでは、ガイドとして上述の質問を書き留めておき、都度見直すことをお勧めします。訓練を積めば、すぐに自然とこれらの質問が浮かんでくるようになり、さらに効率が上がることでしょう。

### まとめ

論文を読むことは、生産的な研究者であるために不可欠な要素です。研究計画の改善に役立つだけでなく、専門的知識を蓄積することにもなり、名声を築き上げることに繋がります。限られた時間の中で貴重な情報を拾うためには、効率的な戦略を実行しましょう。

（翻訳：古川奈々子）

NEXT TRAINING: 「学術英語」は9月号掲載予定です。



nature research  
ACADEMIES

### ジェフリー・ローベンス (Jeffrey Robens)

ネイチャー・リサーチにて編集開発マネージャーを務める。ペンシルベニア大学でPhD取得後、シンガポールおよび日本の研究所や大学に勤務。自然科学分野で多数の論文発表と受賞の経験を持つ研究者でもある。学術界での20年にわたる経験を生かし、研究者を対象に論文の質の向上や、研究のインパクトを最大にするノウハウを提供することを目的とした「Nature Research Academies」ワークショップを世界各国で開催している。

# 脊椎動物の RNAウイルスの 進化の軸

## 進化

脊椎動物に感染するRNAウイルスがこのほど包括的に調査され、未知のウイルスが大量に発見された。その分析から、ウイルスは宿主の種を飛び越えられるが、数億年にわたって宿主と共進化してきたものが極めて多いことが分かった。

普通の風邪から致死的な出血熱まで、ヒトの疾患にはRNAウイルスによって引き起こされるものが多い。こうしたウイルスのほとんどは、哺乳類に感染する近縁種から生じたと考えられている<sup>1,2</sup>ため、ウイルス探索研究は哺乳類と鳥類に的を絞ったものが多数を占めている<sup>3</sup>。しかし、RNAウイルスは地球上の生物の最終共通祖先よりも以前から存在していたと推測されている<sup>4,5</sup>。ウイルスの長期的な進化を完全に理解しようとするなら、他の脊椎動物綱のRNAウイルスに関する詳細な遺伝情報がどうしても必要だ。今回、中国疾病対策予防センター（北京）、復旦大学（上海）およびシドニー大学（オーストラリア）に所属するMang Shi（施莽）らは、これまで未同定だった脊椎動物のRNAウイルスをさまざまな進化的タイムスケールから発見したことを、*Nature* 2018年4月12日号197ページで報告した<sup>6</sup>。

研究チームは、「メタトランスクリプトーム塩基配列解読法」という、試料中の全RNAの塩基配列を明らかに

する方法を用いて、脊椎動物186種に存在するウイルスを解析した。試料は、哺乳類と鳥類を除く全ての脊椎動物綱、すなわち、無顎魚類、軟骨魚類、硬骨魚類、両生類、および爬虫類から採取された。これらの試料からは合計214種のウイルスが発見され、それぞれの脊椎動物綱で同定されたRNAウイルスの数は劇的に増加した。例えば、両生類に感染するRNAウイルスはごくわずしか知られていなかったが、今回20種以上が同定された<sup>7-9</sup>。

また、今回の解析では、ウイルスの驚くべき生物多様性も明らかになった。哺乳類に感染することが知られるほぼ全てのRNAウイルスの科または属で、未知のウイルスが同定されたのだ。これらの中には、インフルエンザウイルス属やアレナウイルス属、フィロウイルス科など、ヒトに対する病原性が高く、魚類や両生類では過去に報告例のなかったウイルスも含まれている。

Shiらはこの情報を用いて、ウイルス同士の進化的関係を示す系統樹を構築した。その結果、RNAウイルスの系統関係は、概してウイルスの宿主である脊椎動物の系統関係に近いことが明らかになった。このことは、RNAウイルスが脊椎動物と似たような進化の軌跡をたどり、数億年にわたって宿主と共進化してきたことを示している（図1）。脊椎動物は5億年以上前に進化が始まり、複数の綱の魚類に分かれた後、その一部が両生類へと進化を遂げ、上陸するに至った（www.onezoom.org）。Shiらの知見から、哺乳類のRNAウイルスの起源はおそらく魚類に感染するウイルスであり、これが後に脊椎動物と一緒に陸に上がった可能性が高いと考えられる。

Shiらはさらに、一部のウイルスが複数の宿主に感染できることも明らかにした。このことから、ウイルスは共進化したばかりでなく、宿主の種の壁を飛び越えられることが示された。実際、ヒトでのウイルスの大流行には、近年アフリカ西部で流行したエボラウイルスのように、動物からヒトへの伝播（種間伝播）で生じたものが多い<sup>10</sup>。種間伝播事象は、感染が限定的であったり、持続しなかったりする場合が多く、ウイルスが定着する能力は、宿主の違いを含むさまざまな要因に依存する<sup>11</sup>。従って、同一綱の脊椎動物間での伝播（例えば、哺乳類同士であるコウモリからヒトへ）の方が、異なる綱の脊椎動物間の伝播（例えば爬虫類から哺乳類へ）よりも起こりやすい。しかし、Shiらの系統分類から、ウイルス

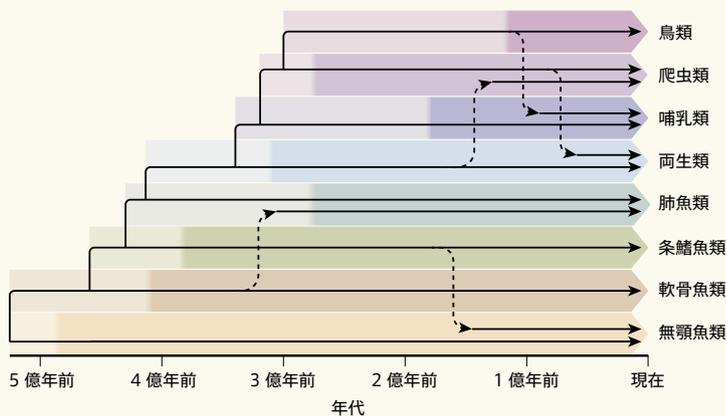


図1 RNAウイルスの進化をたどる

Shiら<sup>6</sup>が、さまざまな脊椎動物綱に感染するRNAウイルスの塩基配列を明らかにし、進化の系統樹を構築したところ、RNAウイルスが宿主の脊椎動物と共に分岐してきたことが示唆された（この図はウイルスの進化を総体的に示すために単純化しており、Shiらが報告した進化の年代や種間伝播事象を正確に反映したものではない）。ブロック矢印は各脊椎動物綱を、黒矢印はウイルスの進化を表す。各ブロック矢印の起点は、その脊椎動物綱が前の綱から分岐した時期を示し、色の濃い部分の起点は、その綱の現生種最終共通祖先が生じた時期を示している。各脊椎動物綱は独自のRNAウイルス群を有するが、時として種間伝播が起こる（破線矢印）。

が脊椎動物の綱を飛び越え、その後の伝播にも成功して、何億年も存続する例が珍しくないことが明らかになった。

今回の研究は、脊椎動物ウイルスの進化に関する知識を著しく増大させたが限界もある。まず脊椎動物には、鳥類と哺乳類を除いても5万を超える種が存在する。今回の研究はこの手のものとして最大級であるとはいえ、Shiらが収集した試料はその0.5%にも満たない上に、<sup>じょうき</sup>条鰭魚類（現生の硬骨魚類の多数を含む）などの一般的な分類群に集中しており、両生類は比較的少ない。つまり、今回の知見はRNAウイルスの多様性全体のごく一部を示したにすぎないのだ。より詳細な進化的タイムスケールからRNAウイルスの試料を採取することによって、ウイルスの進化に関する我々の理解は深まっていくだろう。

今回の研究のもう1つの限界は、ウイルスの同定手法にある。この種の研究にはありがちなことだが、過去に塩基配列が明らかにされているウイルスとの遺伝的類似性に基づいて、新たなウイルスが同定されている。この戦略は偏りを生みかねず、検出できないウイルス群は丸々手つかずとなっている可能性がある。

最後に、ヒトに感染する恐れがあるRNAウイルスはごく一部に限られることが明らかになりつつある。その一方で、ヒトに感染するウイルスを出現させる要因は、十分には理解されていない。Shiらが示したように、系統解析は過去に起こった種間伝播を明らかにする強力なツールだが、宿主種の飛び越しやウイルスの出現を予測することはできない。種間伝播したウイルスの定着を左右する

要因は非常に複雑なため、非ヒトウイルスの多様性をマッピングして疾患の出現を予測しようとしても、なかなかうまくいかないのだ<sup>12</sup>。今回のShiらの研究は、RNAウイルスの進化と多様性についてより根本的な理解をもたらすものであり、こうした研究は、将来のヒトへの影響を監視する上で極めて重要な情報を与えてくれるだろう。

脊椎動物の進化史の基礎が明らかになるまで何十年もかかった。RNAウイルスに関して、その膨大な多様性や、ヒトをはじめとする脊椎動物との複雑な関係を「理解しつつある」と自信を持って言えるようになるには、さらに長い時間を要するだろう。Shiらは、この目標に向かって突き進んでいくための刺激的な出発点をもたらしてくれた。■

（翻訳：小林盛方）

### Backbone of RNA viruses uncovered

Vol. 556 (182–183) | 2018.4.12

Mark Zeller & Kristian G. Andersen

スクリプス研究所（米国）に所属

1. Wolfe, N. D., Dunavan, C. P. & Diamond, J. *Nature* **447**, 279–283 (2007).
2. Woolhouse, M. E. J. & Brierley, L. *Sci. Data* **5**, 180017 (2018).
3. Olival, K. J. et al. *Nature* **546**, 646–650 (2017).
4. Holmes, E. C. *J. Virol.* **85**, 5247–5251 (2011).
5. Koonin, E. V., Senkevich, T. G. & Dolja, V. V. *Biol. Direct* **1**, 29 (2006).
6. Shi, M. et al. *Nature* **556**, 197–202 (2018).
7. Tristem, M., Herniou, E., Summers, K. & Cook, J. J. *J. Virol.* **70**, 4864–4870 (1996).
8. Reuter, G. et al. *J. Gen. Virol.* **96**, 2607–2613 (2015).
9. Ip, H. S., Lorch, J. M. & Blehert, D. S. *Emerg. Microbes Infect.* **5**, e97 (2016).
10. Holmes, E. C., Dudas, G., Rambaut, A. & Andersen, K. G. *Nature* **538**, 193–200 (2016).
11. Faria, N. R., Suchard, M. A., Rambaut, A., Streicker, D. G. & Lemey, P. *Phil. Trans. R. Soc. B* **368**, 20120196 (2013).
12. Geoghegan, J. L. & Holmes, E. C. *Open Biol.* **7**, 170189 (2017).

# 銀河系の中心部に 数千個のブラック ホール？

天体物理学

銀河系の中心部の狭い領域に、恒星程度の質量のブラックホールを含んだ連星が12あることがX線観測で分かった。これは、この領域内に未発見のブラックホールが数千個あることを示唆し、銀河系の中心部にはブラックホールが集まっているはずだという恒星系力学の予測を支持する。

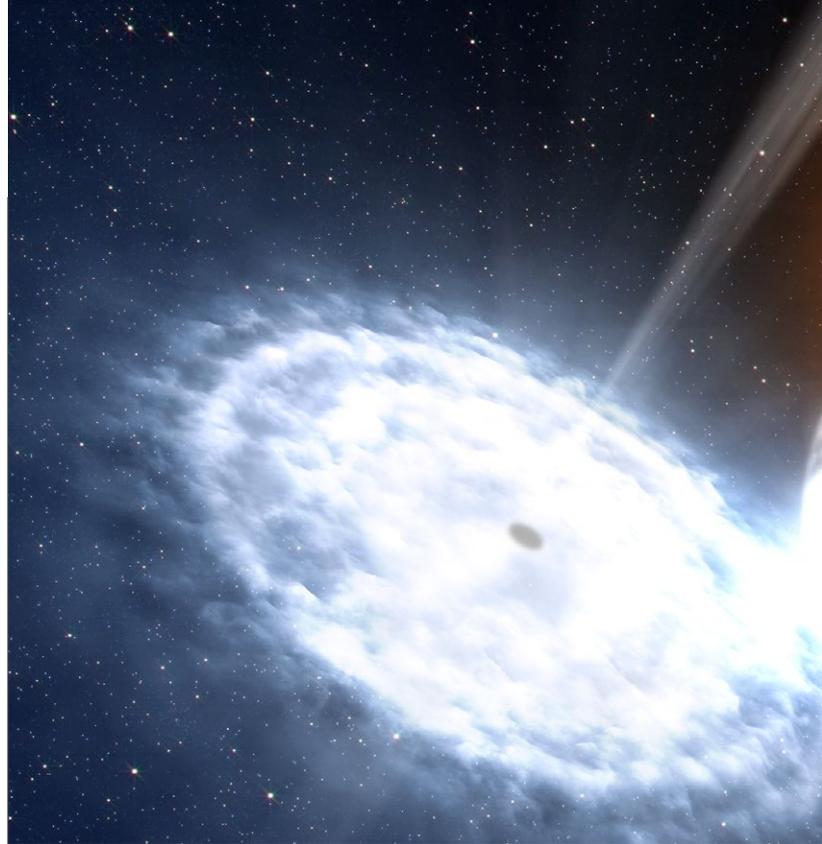
銀河系(天の川銀河)の中心にある超大質量ブラックホールは、星の高密度の集団で囲まれている。この集団の中で生き、死ぬ星たちは、強く集中した質量による重力によってほぼ常に束縛されている。この結果、大質量星の死で残るブラックホールが、銀河系の存続時間内に、銀河系の中心から半径1パーセク(3.26光年)以内に集積したとみられている。この領域内にある恒星質量ブラックホールの数の理論的見積もりは、数千個から数万個までさまざまだ<sup>1-3</sup>。今回、コロンビア大学(米国ニューヨーク)のCharles J. Haileyらは、そのようなブラックホールクラスターの最初の観測的証拠とみられる結果を得て、*Nature* 2018年4月5日号70ページで報告した<sup>4</sup>。

全ての星はX線を放出するが、銀河系の中心部では最も明るい星状X線源のみが観測され得る。にもかかわらず、米航空宇宙局(NASA)が1999年に打ち上げたチャンドラX線観測衛星の高度CCD撮像分光計(ACIS)は、

銀河系中心方向への単一視野内で数千個のX線源を検出した。このほぼ全てが、通常の星とコンパクト星(高密度星ともいい、白色矮星<sup>わいせい</sup>、中性子星、ブラックホールなど)の伴星からなる近接連星系に見つかる。連星の通常の星からガスが引き出され、伴星の上へ、あるいは中に移動させられる(降着する)とき、ガスは強く加熱される。X線は、そうしたガスによって生じる。

X線源のほとんどは、白色矮星を伴星として含む連星だ。このような系は激変星と呼ばれる。降着流によって白色矮星の表面上に物質が蓄積し、何回かの激しい核燃焼が白色矮星で起こるからだ。伴星が中性子星かブラックホールである連星は、銀河系中心ではずっと少ない。これらの系は、通常の星の質量が比較的小さい場合、小質量X線連星(LMXB)と呼ばれる。一方、大質量X線連星は、通常の星が大質量で非常に明るく、赤外サーベイを使って容易に観測することができる。Haileyらが今回調べた銀河系の中心領域に存在する大質量X線連星は、これまでの観測結果を基に除外された<sup>5,6</sup>。

ブラックホール小質量X線連星(ブラックホールを含む小質量X線連星)は通常は少ないが、銀河系中心でこれを相殺する要因が質量分離という現象だ。このプロセスでは、銀河系中心の周りを回る星の重力相互作用により、最も重い星や連星たちは中心の近くへ移動し、最も軽い星たちは外側へと移動する<sup>1-3</sup>。典型的な恒星質量ブラックホー





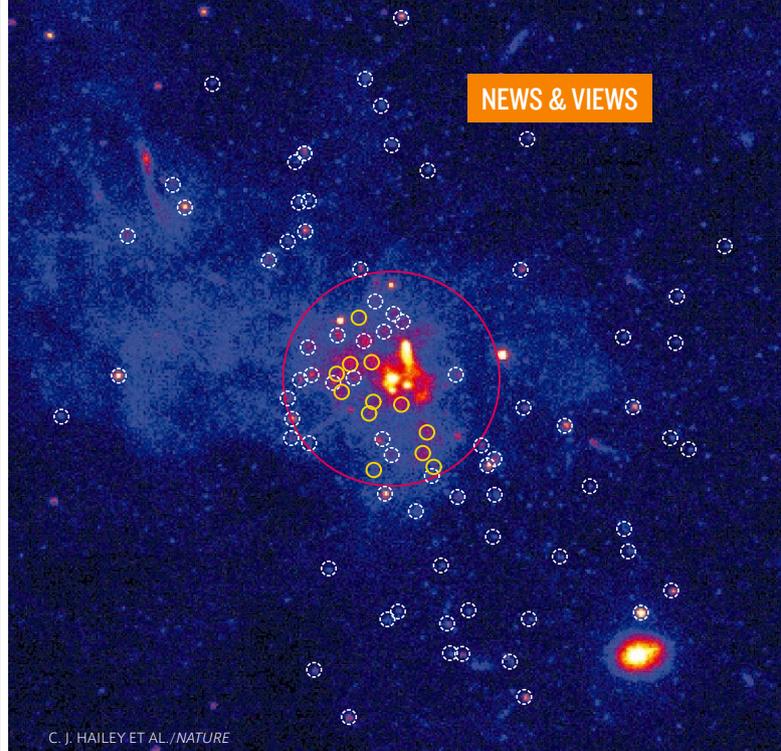
ブラックホール（左）と通常の星（右）からなる  
小質量 X 線連星の想像図。

ESO/L. CALÇADA

ルは太陽の5倍から15倍の質量を持つ。これは、この環境でのたいていの他の星の質量よりもずっと大きい。だから、こうしたブラックホールは、孤立しているか連星系の一部であるかには関係なく、銀河系中心に強く集まるはずだ。中性子星は通常、太陽質量の1倍から2倍の質量を持つので<sup>7,8</sup>、銀河系中心に集まる効果はずっと弱いはずだ。

Haileyらは、銀河系中心のX線源スペクトルの大ざっぱな調査を使い、小質量X線連星と、数の多い激変星を区別した。激変星は、熱放射プロセスに特徴的なスペクトルを持ち、鉄に伴う顕著なスペクトル線が見られる。一方、小質量X線連星は、非熱的で特徴のないスペクトルを持ち、非常に高速の粒子からの放出を示す。

Haileyらは、中性子星小質量X線連星は、チャンドラが銀河系中心を監視してきた18年よりも短い時間スケールでX線の激しいアウトバースト（急激な増光）を起こすという事実を利用し、中性子星小質量X線連星とブラックホール小質量X線連星を区別した。ブラックホール小質量X線連星のアウトバーストはずっと長い時間スケールで繰り返すので、特定のブラックホール小質量X線連星が観測期間中にアウトバーストを起こす可能性は小さい。アウトバーストを起こしている中性子星小質量X線連星（X線突発天体とも呼ばれる）が銀河系中心で1ダース以上見つかり、中心から1パーセクをはるかに超えて散らばっているが、これはそうした天体の



C. J. HAILEY ET AL./NATURE

図1 銀河系中心からのX線放出

Haileyらは、銀河系の中心部の最も明るい星状X線源のスペクトルを調べた<sup>4</sup>。これらのX線源の位置は、小さな円で示されている。Haileyらは、小質量星とブラックホールの近接連星系とみられる特徴を持つ、12のX線源（黄色の円）を見つけた。これらのX線源は、銀河系の中心から1パーセク（3.26光年、赤色の円で示されている）以内にある。この領域の中心に超大質量ブラックホールがあり、それ自体が突出したX線源だ。画像の色はX線放出の強さを表し、黒色が低く、黄色が高い。

ほぼ全数なのかもしれない<sup>9</sup>。

Haileyらが激変星と中性子星小質量X線連星とみられる天体を明らかにした結果、ブラックホール小質量X線連星とみられる特徴を持つ12のX線源が残り、その全てが銀河系の中心から1パーセク以内にあった（図1）。この結果は、ブラックホールは、銀河系中心に集められているという仮説を支持する強い証拠になる。もちろん、この数は近接連星系しか含んでいない。おそらく、同じ体積の中に、はるかに多くの孤立した、今のところ観測不可能なブラックホールがあり、その数は場合によっては1万個にも上るとみられる。しかし、近接連星を作るさまざまなメカニズムの有効性は不確かなので、そうした外挿は難しい（ただし、参考文献10を参照）。

こうした環境での近接連星の寿命も不確かだ。例えば、近接連星を構成する天体を、やがては1つの天体に合体させる既知の効果が2つある。1つ目の効果は、他の星との近接した重力的遭遇が、連星の構成天体の距離をその対

が合体するまで減少させるものだ。2つ目の効果は、その領域の全ての連星系がその周囲を回っている、銀河系の中心の超大質量ブラックホールが、より短い時間スケールで合体を押し進めるものだ。これは、超大質量ブラックホールの重力が、連星を作っている星の軌道の離心率を徐々に大きくするために起こる。やがて軌道は引き延ばされ、2つの構成天体は接触し、比較的激しい合体を起こす<sup>11,12</sup>。

合体しつつあるブラックホール小質量X線連星は、質量が増加した1つのブラックホールになるだろう。もしも、この新しい天体が別の連星系を形成し、それが合体し、そうした事象の連鎖が続けば、最大で太陽の数十倍の質量のブラックホールを作ることが可能だろう<sup>13</sup>。この質量は、連星ブラックホールなどの合体による重力波の観測データを説明するために決定された質量範囲にある<sup>14</sup>。それほど大質量のブラックホールが、非常に大質量の星の1回の超新星爆発で作られ得るかははっきりしていない。Haileyらの発見は、そのような大質量のブラックホールがどのようにして作られ得るかだけではなく、それらが連星系になる過程の解明へも道を開く。

Haileyらは既に、チャンドラの既存の観測データベースの多くを彼らの分析で使ってしまったため、次の観測結果が待ち遠しい。銀河中心のブラックホールクラスターは、ありふれたものである可能性がある。ブラックホールの中心クラスターを理解するため、近い将来、連星系の動力学的形成と進化の理論的研究が不可欠になるだろう。

(翻訳：新庄直樹)

### Bounteous black holes at the Galactic Centre

Vol. 556 (319–320) | 2018.4.19

Mark R. Morris

カリフォルニア大学ロサンゼルス校 (米国) に所属

- Miralda-Escudé, J. & Gould, A. *Astrophys. J.* **545**, 847–853 (2000).
- Morris, M. *Astrophys. J.* **408**, 496–506 (1993).
- Freitag, M., Amaro-Seoane, P. & Kalogera, V. *Astrophys. J.* **649**, 91–117 (2006).
- Hailey, C. J. et al. *Nature* **556**, 70–73 (2018).
- Mauerhan, J. C. et al. *Astrophys. J.* **703**, 30–41 (2009).
- Laycock, S. et al. *Astrophys. J.* **634**, L53–L56 (2005).
- Raithe, C. A., Sukhbold, T. & Özel, F. *Astrophys. J.* **856**, 35 (2018).
- Özel, F. & Freire, P. *Annu. Rev. Astron. Astrophys.* **54**, 401–440 (2016).
- Degenaar, N. et al. *Astron. Astrophys.* **545**, A49 (2012).
- Generozov, A., Stone, N. C., Metzger, B. D. & Ostriker, J. P. Preprint at <https://arxiv.org/abs/1804.01543> (2018).
- Naoz, S. *Annu. Rev. Astron. Astrophys.* **54**, 441–489 (2016).
- Stephan, A. P. et al. *Mon. Not. R. Astron. Soc.* **460**, 3494–3504 (2016).
- Antonini, F. & Rasio, F. A. *Astrophys. J.* **831**, 187 (2016).
- Abbott, B. P. et al. *Phys. Rev. Lett.* **118**, 121101 (2017).

## 「顔認識」触媒で S<sub>N</sub>1 反応が エナンチオ選択的に

有機化学

平面状の反応中間体の片面の特徴だけを認識して作用し、単一の鏡像異性体のみを選択的に生成する触媒が開発された。注目すべきことに、この反応はこれまでこうした選択性を持たないとされてきた機構で進む。

複雑な三次元 (3D) 構造を持つ分子は日常生活の至る所に存在し、高性能材料からスマート医薬品まで、あらゆる物体でさまざまな機能を発揮している。こうした巨視的スケールの物体で3D形状が機能を左右することが多いのと同様に、微視的な分子でも3D構造が分子の振る舞いを決定する。そのため、特定の応用を念頭に3D分子を構築する際には、最終生成物において各原子が正確に配置されるように合成ルートを開発しなければならない。しかし、原子の配置を精密に制御できたとしても、目的分子が鏡像異性体 (エナンチオマー) を有する場合は生成物が鏡像体の混合物となるため、鏡像体同士で特性が大きく異なる際には実際の用途に影響が及んでしまう。そんな中、ハーバード大学 (米国マサチューセッツ州ケンブリッジ) の化学者 Alison Wendlandtらは今回、単一の鏡像異性体だけを選択的に合成できる (つまり、エナンチオ選択性を有する) 画期的な触媒反応を開発した<sup>1</sup>。しかもこの反応は、通常ならエナンチオ選択性に欠く一

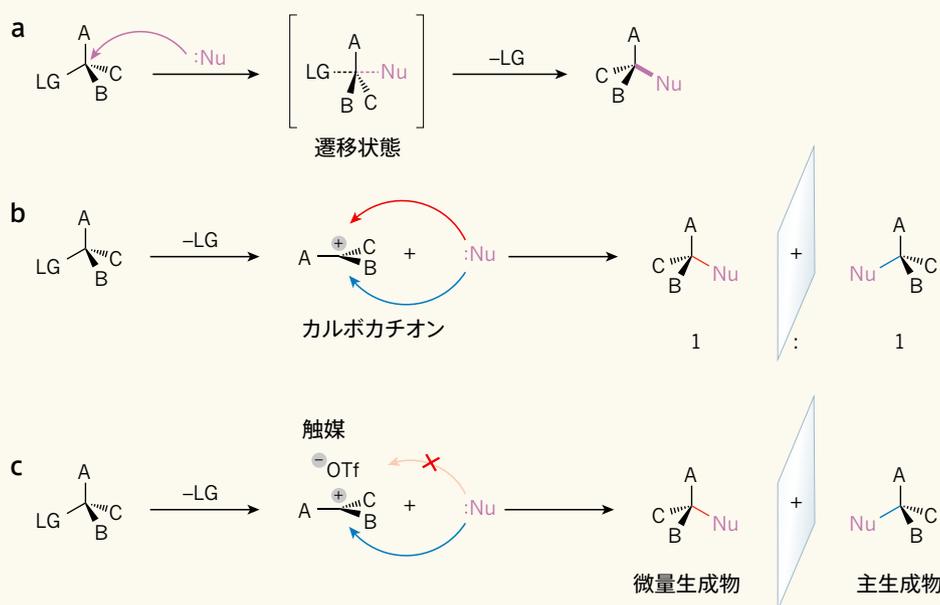


図1 求核置換反応におけるエナンチオ選択性

- a** 二分子求核置換反応 (S<sub>N</sub>2 反応) では、求核剤 (Nu; 2 個の点は孤立電子対を表す) が、求電子剤の中心の炭素原子を脱離基 (LG) の反対側から攻撃する (A、B、C は原子または原子団を表す)。遷移状態において、Nu に攻撃された炭素原子は LG との結合が部分的に切断される一方、Nu との結合が部分的に形成される (部分的に切れた結合と部分的に形成された結合を点線で表す)。その後、LG との結合が完全に切れて、Nu と結合した単一生成物が形成される。
- b** 一分子求核置換反応 (S<sub>N</sub>1 反応) では、まず LG が放出され、カルボカチオンと呼ばれる正電荷を持つ平面状の中間体が形成される。Nu はカルボカチオンのどちらの面からも同等に攻撃できるので、生成物是一对の鏡像異性体 (エナンチオマー) の等量混合物となる。
- c** Wendlandt ら<sup>1</sup> が報告した S<sub>N</sub>1 反応では、小分子触媒とルイス酸であるトリフラート (OTf) からなる負電荷を持つ複合体がカルボカチオンの片面だけを認識して結合するため、Nu が反対側の面に誘導され、結果として単一の鏡像異性体が優先的に生成する。

分子求核置換反応 (S<sub>N</sub>1 反応) 機構で進む。この成果は *Nature* 2018年4月26日号447ページで報告された。

分子の断片を十分予測可能な様式で結合させるのに利用できる合成方法は、既に数多く存在する。中でも、S<sub>N</sub>1 反応と二分子求核置換反応 (S<sub>N</sub>2 反応) に代表される求核置換反応は、最も有効な合成方法の1つだ。求核置換反応とは、電子が豊富な化学種 (求核剤) が電子が不足した化学種 (求電子剤) を攻撃して脱離基と呼ばれる原子団と置き換わる反応のことで、反応機構の違いによっていくつかの種類に分けられる。

S<sub>N</sub>2 反応では、求核剤が求電子剤の反応中心に接近すると求電子剤上から脱離基が押し出され、求核剤が脱離基と置き換わる (図1a)。このとき、求核剤は脱離基の反対側から接近するため、反応中心と他の原子団との結

合はちょうど強風にあおられて裏返る雨傘の骨のように振る舞い、分子の立体配置は反応の前後で反転する。このうまく連動した機構によって、求電子剤の四面体構造に符号化された立体配置に関する「情報」(立体化学情報) は反応後も保持される。そのため、この反応では常に単一の鏡像異性体しか生成しない。

これに対し、S<sub>N</sub>1 反応では、まず求核剤の接近とは無関係に求電子剤から脱離基が外れ、正電荷を持つ「カルボカチオン」と呼ばれる分子種が中間体として生成する (図1b)。このカルボカチオンは平面状の構造をしていて求核剤はどちらの面からも同等に反応中心に近づけるため、反応の生成物是一对の鏡像異性体の等量混合物 (ラセミ混合物) となる。つまり、求電子剤の立体化学情報は反応の過程で失われてしまう。ところが、Wendlandt

らは今回、通常はエナンチオ選択性を欠くこの $S_N1$ 反応で、単一の鏡像異性体のみを選択的に合成できることを実証し、長年にわたる立体化学の制約を克服した。

Wendlandtらの方法では、小分子触媒を用いて、中間体であるカルボカチオンの2つの面を識別している。これは、生体認証における顔認識技術の模倣と考えることができる。顔認識システムでアルゴリズムがさまざまな顔の構造的特徴を効率よく解析するのと同様に、この触媒はカルボカチオンの片方の面の特徴のみを識別することができる。そして触媒がその面から反応中心と相互作用することで、求核剤を反対側の面に誘導するのである(図1c)。カルボカチオンの「顔」を識別する能力は、この反応に高いエナンチオ選択性を付与する。結果としてラセミ混合物の生成は阻止されるのだが、この反応は、生成物の立体配置が出発物質(求電子剤)の立体配置に左右されないという点で $S_N2$ 反応とは異なる。得られる鏡像異性体の種類が触媒によって決まることから、この反応は「エナンチオ収束的」であるといえる。

この反応で、小分子触媒は、ルイス酸(他の分子から電子対を受け取る分子)と結合した負電荷を持つ複合体の形で使われた。触媒とルイス酸の組み合わせは自然界でよく見られ、多くの場合、触媒単独では進まない反応を進行させることから、こうした複合体は触媒の「活性型」と考えられている。Wendlandtらは今回、活性型の触媒として水素結合ドナー型触媒と強いルイス酸の組み合わせを用いた。この活性型触媒は、求電子剤である酢酸プロパルギルに作用して酢酸エステル基を脱離基として除去することで、通常はイオン化しにくいこの分子を活性化し、カルボカチオンを生成させる。この正電荷を持つ中間体は負電荷を持つ活性型触媒と相互作用してイオン対を形成するが、このとき活性型触媒はカルボカチオンの特定の面だけを認識してその面からのみ接近するため、求核剤が相互作用できるのはその反対側の面のみとなる。つまり、Wendlandtらの $S_N1$ 反応では、求電子剤がラセミ混合物であっても、片方の鏡像異性体のみが優先的に生成することになる。活性型触媒とカルボカチオンとの間のイオン対形成は、以前にもエナンチオ選択的な触媒反応に用いられたことがあるが、それはあらかじめ安定化されたカルボカチオンに限定されていた<sup>2</sup>。今回のWendlandtらの反応では、安定化されていないカ

ルボカチオンでイオン対が形成されており、こうしたエナンチオ選択的触媒反応は前例がないという。

Wendlandtらの研究は、 $S_N1$ 反応をエナンチオ収束的な触媒反応に変えたばかりでなく、エナンチオ選択的な合成が難しいことで有名な「第四級炭素中心」<sup>3,4</sup>と呼ばれる構造モチーフの有効な合成ルートを確立している。第四級炭素中心とは、異なる4つの炭素置換基が結合した炭素原子のことで、こうした構造要素は、モルヒネや各種ステロイドなど生物活性を持つ天然化合物に広く見られる。各置換基を少しずつ変えることで膨大な構造多様性が得られることから、第四級炭素中心は非常に価値のある創薬の出発点といえる。今回の研究は、出発物質を容易に得られるラセミ混合物の形で用い、迅速な処理で第四級炭素中心を持つ複雑な分子骨格を合成できるという点で、実に画期的だ。

今回Wendlandtらは、さまざまな求電子剤を評価した上で、中間体であるカルボカチオンを安定化させるのに適した特別な構造を持つものを用いて反応の実証を行った。しかし、その根底にある概念は普遍的なものであり、今後、関連する一連の反応に適用されることは間違いないだろう。さらに、今回の反応生成物では第四級炭素中心と結合した4つの炭素原子が多様な電子軌道( $sp$ 、 $sp^2$ 、 $sp^3$ )をとっているため、非常に魅力的だ。これは、中心炭素の周りの原子団がそれぞれ大きく異なる立体配置と反応性を有することを意味する。従って、将来的には、これら4つの基を変えていくことで、広範な合成反応に使える多種多様な分子ライブラリーが得られると期待され、膨大な「ケミカルスペース」の探索、すなわち考えられる無数の分子全てが検討可能になるだろう。 ■

(翻訳：藤野正美)

### Facial recognition for molecules

Vol. 555 (438–439) | 2018.4.26

Tobias Morack & Ryan Gilmour

ミュンスター大学(ドイツ)に所属

1. Wendlandt, A. E., Vangal, P. & Jacobsen, E. N. *Nature* **556**, 447–451 (2018).
2. Brak, K. & Jacobsen, E. N. *Angew. Chem. Int. Edn* **52**, 534–561 (2013).
3. Quasdorf, K. W. & Overman, L. E. *Nature* **516**, 181–191 (2014).
4. Feng, J., Holmes, M. & Krische, M. J. *Chem. Rev.* **117**, 12564–12580 (2017).

## 特注ソフトウェアも査読対象に

研究が特注ソフトウェアに支えられたものである場合、  
論文を投稿する際にソフトウェアのプログラムも提出して、査読を受けることを推奨します。

科学者によって書かれたコンピューターコードを基盤とする研究とその結果を報告する論文が、多くの分野で増えていきます。そのため、こうした実行可能なアルゴリズムも査読対象とする論文の数を増やすべきだと、私たちは考えます。そこで*Nature*と*Nature*関連誌では、研究の中心的な主張や主たる新規性にコンピューターコードが極めて重要な役割を果たしている論文を扱う場合には、コードの効果について、編集者が状況に応じて査読者に調査・報告を依頼します。

計算機科学は、他の研究分野と同様に、再現性の問題に取り組んでいます。その理由の1つは、特注のアルゴリズムやソフトウェアに基づいた研究結果を再現することが難しいと研究者が感じていることにあります。近年、データの処理と解析に用いた特注ソフトの詳細を公表することを論文著者に求めるケースが増えており、私たちの新方針は、そうした傾向に立脚し、コンピューターコードを用いる研究の信頼性を高めることを目指しています。

今回の新方針は、研究コミュニティ全体に及ぶ技術的変化に対応することを目指したものです。例えば、全ての*Nature*関連誌では、論文著者は、読者から請求のあった資料、データ、コードおよび関連プロトコルを速やかに提供しなければならないことを既に決定しています。2014年には、「コードの利用可能性」の方針を採用し、研究の結論に非常に重要な意味を持つと見なされる特注コードを使用した全ての論文には、特注コードへのアクセスの可否とアクセス方法を示したステートメントが必ず添付されるようになりました。アクセスを制限する場合には、その理由が述べられています。

一部のジャーナルでは、これをさらに一歩進めて、新しいコードまたはソフトウェアを査読者がチェックし、論文とともに出版することを数年前から行っています。また、*Nature Methods*と*Nature Biotechnology*、そして、最近では*Nature*

や*Nature Neuroscience*などでも、論文著者に対して、必要に応じてソースコードとインストールガイド、サンプルデータセットを、査読者がコードをチェックできる形で提供してチェックを受けることを推奨しています。

*Nature*は、論文著者が査読のためにコードをコンパイルして提出するのを手助けするため、投稿の手引きを改訂し (go.nature.com/2d2i80d)、コードとソフトウェアの投稿チェックリスト (go.nature.com/2h9ouaj) を用意しました。研究者に対しては、論文の投稿と出版のためにコードを共有できるようにしているGitHubなどのリポジトリの利用を強く推奨します。

*Nature*の投稿の手引きでは改訂後、論文著者に対し、コンピュータープログラムへのアクセスに対する制限を全て開示することを求めています。商用アプリケーションなどであるため、論文著者が詳細を全て開示できない場合は、論文の出版のためにコードまたは数学アルゴリズムを紹介することとし、発表方法については編集者と査読者が共同で決定することとしました。この他にも、例えば、スーパーコンピューターなどの専用ハードウェアが必要な場合や、実行時間が非常に長いために査読者が十分にチェックを行えない場合も、例外的措置が実施されます。

科学の他の分野と同様に、計算機ツールの影響力は、その採用数によって決まります。また、オープンインプリメンテーションを実施することで、他の研究者が論文著者の技術を利用し、さらに発展させる可能性も増します。そのため、論文発表時にコードを公表するという考えを既に多くの研究者が持っています。実際、2017年には*Nature Methods*と*Nature Biotechnology*で、新しいコードまたはソフトウェアを基盤とする47編の論文が出版され、そのうちの約85%に査読のためのソースコードが含まれていました。私たちの新方針によっても、そうした人々が増えることを期待しています。 ■

(翻訳：菊川要)

## 科学雑誌ネイチャーに関する俗説と真実

*Nature* の投稿の手引きは、編集過程・方針の一部に関する記述が十分に明瞭でないと思われるため、常に誤解が流布している。

この社説で、それらを一掃するとともに、我々が投稿規定の改訂に取り組んでいることも伝えたい。

**俗説1** プレプリント論文を *Nature* に投稿すると審査が免除される **誤り**

社説で何度も説明しているが、プレプリントは学会発表と同じ扱いというのが、ここ20年以上にわたる *Nature* の方針だ。学会発表は研究者間のコミュニケーションであり、非公式のフィードバックを活発に行うことは、論文の質の向上に役立つと考えている。

**俗説2** 査読過程は秘密裏に行われる必要があるため、*Nature* と *Nature* 関連誌は、査読依頼を受けた年長の研究者が職場の後進にそれを手伝わせることを望んでいない **誤り**

我々は、大学院生や博士研究員が経験を積む場を提供したいと考えており、しかるべき監督の下であれば、そうした関与を積極的に奨励している。その場合は、査読に協力した若手研究者の氏名を明記してほしい。我々は、その者の功績を認め、その後の論文では直接助言を求める可能性もある。

**俗説3** 査読者が論文の誌上掲載を拒否できる

**ただし、専門的な事項に限られる**

論文の重要性を評価する際、査読者の下した評価に影響力があることは確かだ。しかし、*Nature* に掲載する論文を選定するのが編集者であることは揺るがない。我々は、専門的な事項に関する査読者のコメントには耳を傾けるが、誌上掲載の妥当性に関しては査読者の勧告に反対する権利を有している。

**俗説4** *Nature* が投稿論文の査読や出版を決定する際、著者が誰であるか(国籍と所属機関を含む)に影響される **誤り**

我々は、初めて著者となった研究者の論文を出版することが多い一方で、非常に高名な研究者の論文については、重要性に欠けるという純粋な編集的観点から不受理とすることも多い。また、我々は無意識のバイアスの可能性も認識しており、著者の希望に応じてダブル・ブラインド査読を実施している。

**俗説5** *Nature* の編集者は、マスコミ報道や高い被引用数が予想される論文を選び出している **誤り**

大事なのは、「重要な論文である」という評価結果だ。数多くの研究分野では、被引用数は重要性を確かに反映しており、我々は、そうした実績を価値あるものと考え。しかし、*Nature* に掲載される論文の多くは、被引用数が低く、今後、高い被引用数を記録する見込みもない。それでも我々は、その論文自体に関心を引き付けるものがある、または社会に重大な影響を及ぼす可能性がある場合、出版の価値があると考え。

**俗説6** *Nature* の編集者は、投稿論文を十分に読まずに不受理とすることがある **そのようなことはしていない**

**俗説7** 論文の著者は、*Nature* の非常に特異な書式ガイドラインに沿って論文を作成し、投稿しなければならない **誤り**

我々が問題とするのは、投稿論文が、規定の長さにはほぼ適合しているかという点と、編集者と査読者が論文に示された主張と根拠を理解できるかという点だ。論文を投稿する段階で、図表と凡例を論文の末尾に添付する必要はない。論文の書式が重要視されるのは、誌上掲載に動き出した段階でのことだ。

**俗説8** *Nature* と *Nature* 関連誌の枠組みの中では、不受理とされた論文を別のジャーナルに転送することを著者に勧める場合があるが、編集者は転送された論文を過小評価する **誤り**

編集者は、それぞれのやり方で論文の評価を行っている。また編集者は、関連各誌の基準を知っており、転送されてきた論文には、転送した編集者による検討過程が付記されているため、査読が実施される確率が高くなる。例えば、2018年2月に関連各誌の間で転送された投稿論文が外部の査読者に送られる確率は、直接投稿された論文の約2倍であった。

**俗説9** *Nature* の編集者は、異議の申し立てを考慮しない **誤り**

(翻訳：菊川要)

2018年5月3日号 | Vol. 557 No. 7703

### 天文学：親星の風に吹き飛ばされる大気

ヘリウムは、宇宙で2番目に多い元素であり、系外惑星の大気に含まれていると予測されているが、スペクトルにその証拠を見つけることはまだ成功していない。今回J. Spakeらは、親星をトランジットしている惑星 WASP-107bの観測において、波長1万833 Åに励起ヘリウムの狭い吸収の特徴を発見したことを報告している。吸収の深さから、この惑星には広がった大気があって徐々に失われていることが示唆される。この惑星には、親星の輻射圧によって成形された彗星状のガスの尾が、親星とは反対の側に存在している可能性がある。



10.1038/s41586-018-0067-5

### 超分子化学：柔軟な自己修復結晶

結晶材料を柔軟にするには、原子成分や分子成分の相互作用の程度についてトレードオフが求められる。つまり、一般的に相互作用を増やすと結晶性が維持されるが、相互作用を減らすと柔軟になる。そのため、結晶の柔軟性（すなわち結晶格子の膨張性）の程度が制限されることになる。今回A. Tezcanらは、フェリチンタンパク質結晶の多孔性を利用して、フェリチン結晶内にポリマーネットワークを注入した。このタンパク質とポリマーの複合材料は、水を加えると、周期性を維持しつつ等方的に膨張してサイズが約2倍になる。この膨張は可逆的であり、塩を加えると収縮する。この複合材料は、フェリチン格子とポリマーネットワークの間の非共有結合性相互作用によって、それぞれの単独成分よりも丈夫になるとともに、傷つけると自己修復挙動を示す。この新たなクラスの複合材料は、フェリチン結晶の構造秩序とポリマーヒドロゲルの化学的な調整能を併せ持っている。

10.1038/s41586-018-0057-7

### 素粒子物理学：本格化する反物質の分光測定

電荷-パリティ対称性や電荷-パリティ-時間対称性などの基本的な対称性の検証においては、水素の反物質である反水素の研究とその特性の精査が最も重要である。2017年、CERNのALPHAコラボレーションは、レーザーに誘起される反水素の1S-2S遷移の実験的観測を報告した。ALPHAコラボレーションの研究者らは今回、この遷移の1つの超微細構造成分の詳細な特性評価を提示している。彼らは、2カ月にわたり合計約1万5000個の反原子を用いてデータ収集を

行い、対象となる反水素の遷移で測定された共鳴周波数が、水素において予測される周波数と2兆分の1の精度で一致することを示した。これは、今までで最も精密な反物質の分光学的特性評価であり、反原子の分光測定法が確立されたツールであることを実証している。

10.1038/s41586-018-0017-2

### 構造生物学：ガスダーミンが膜に形成する小孔の構造

ガスダーミン類は膜に小孔を形成するタンパク質で、その一部は炎症シグナルにより活性化されて細胞死を引き起こす。H. Wuらは今回、マウスのガスダーミンA3が形成する膜小孔の高分解能クライオ（極低温）電子顕微鏡構造を報告している。この構造によって、小孔形成の詳細な機構についての手掛かりが得られた。このタンパク質ファミリーでは、がんに関係するいくつかの変異が以前に見つかっており、今回の結果はこれらの変異の影響を説明する助けにもなりそうだ。

10.1038/s41586-018-0058-6

### 微生物学：ミトコンドリアの祖先を再検討する

真核細胞の進化における重要な出来事は内部共生細菌の獲得であり、これが最終的にミトコンドリアになったとされている。ミトコンドリアは、細胞内寄生体であるリケッチア目の細菌、またはその他のアルファプロテオバクテリアであると考えられている。しかし、最初期の化石真核生物は約20億年前のものであり、分岐からは非常に長い時間が経過しているため、長枝誘引（long-branch attraction ; LBA）に関する多くの問題があることが示唆される。また、その後の進化による形質転換は、特に細胞内寄生体に対してヌクレオチド組成バイアスの変化を引き起こした。そのため、ミトコンドリアとリケッチア目細菌との間の類似性の一部は収斂である可能性がある。しかし、これまで行われた比較研究では、農業的あるいは医学的に重要な細菌が用いられる傾向があり、まだ採取されていない膨大な数の多様な微生物の中に真の答えがある可能性は検討されていない。今回T. Ettemaらは、海洋表層水由来のメタゲノムで探索を行い、既知のアルファプロテオバクテリアのゲノム試料が大幅に増えた。モデル化からは、ミトコンドリアとリケッチア目細菌との間の近縁性が除外され、ミトコンドリアの祖先がアルファプロテオバクテリアであるとすれば、非常に初期に分岐した絶滅系統に由来することが示唆された。

10.1038/s41586-018-0059-5

### 古生物学：祖先的鳥類の頭蓋が明らかに

白亜紀の海鳥イクチオルニス (*Ichthyornis dispar*) は、原始的な初期鳥類とより現代的な鳥類との間という系統発生的

に重要な位置を占めている。その進化的重要性が疑われたことは一度もないが、1880年代以降、イクチオルニスの頭蓋の重要な標本は新たに報告されておらず、他の化石鳥類の頭蓋は破砕および変形しているものが多い。今回B. Bhullarらは、1点の極めて完全な頭蓋を含む、三次元的構造が保持されたイクチオルニスの新たな頭蓋化石標本4点について報告している。彼らはまた、恐竜化石ハンターであるオスニエル・マーシュにより発見されイクチオルニスのホロタイプとなった標本に、これまで見過ごされていた2つの要素を見いだした。これら複数の標本のコンピューター断層撮影により得られた三次元復元像からは、イクチオルニスのくちばしが従来の想定よりもはるかに原始的なものであり、側頭部には化石鳥類の頭蓋ではほとんど知られていなかった、恐竜に似た特徴が見られることが明らかになった。 10.1038/s41586-018-0053-y

MICHAEL HANSON AND BHARTANJAY S. BHULLAR



ステム群有歯鳥類イクチオルニス (*Ichthyornis dispar*) の頭蓋の復元像と、これを基にして描いた頭部の想像図。

2018年5月10日号 | Vol. 557 No. 7704

### バタフライ効果：外来植物を好む傾向が局所個体群を絶滅に追いやる

1993年に *Nature* に掲載された論文で、米国ネバダ州カーソンシティの牧草地におけるエディタヒョウモンモドキ (*Euphydryas editha*) の隔離個体群が、畜産牧場の経営によってその地域に導入された非在来植物ヘラオオバコ (*Plantago lanceolata*) への選好性を進化させ始めたことが明らかにされた。25年が経過し、今回M. Singer



とC. Parmesanは、このチョウ個体群がこの外来植物に対して完全な依存性を進化させたことを報告している。2005年に牧場が閉鎖されると、周囲に繁茂したイネ科植物によってヘラオオバコは埋もれ、環境が冷却され幼虫が必要な熱を得られなくなったことで、この地域のチョウの個体群は絶滅した。その後、2013～2014年には従来の寄主を利用するエディタヒョウモンモドキが自然に再定着し、摂食対象も原点に立ち戻った。この知見は、自然個体群に対して致死的になりかねない「進化・生態学的わな」が、人間の活動によって意図せず生み出される可能性を例証しており、人間が手を加えた生息地の保全においてこうしたわなを考慮することの重要性を明らかにしている。 Cover: 0.1038/s41586-018-0074-6

### 神経科学：怯えたマウスを逃げ出させる脳回路

マウスは、頭上から迫り来る暗い刺激に遭遇すると、身をすくませるか安全な避難場所に素早く移動するかのどちらかの反応を示す。今回A. Hubermanらは、知覚した視覚的脅威への反応として行動決定するのに必要な神経回路を解き明かした。腹側正中視床の2つの領域内で活動が高まると、脅威への反応が、すくむまたは隠れるのどちらかから、走り出したり、攻撃的に「尾を打ち鳴ら」したりといった、運動性のより高い状態に移行することがある。著者らは、こうした異なる行動応答は、マウスの覚醒状態によってもたらされる結果であり、腹側正中視床が覚醒レベルを必要に応じて上昇させていると考えている。 10.1038/s41586-018-0078-2

### 構造生物学：反応中のヒトテロメラーゼの構造

ヒト染色体の末端にはテロメアと呼ばれる保護キャップがあり、これは靴ひもの両端についているプラスチック製の小さな覆いに例えられることが多い。テロメアは、細胞が分裂するたびに少しずつ短くなり、結局はそのために分裂が止まって細胞が死んでしまう。テロメラーゼは保護キャップを伸ばすことによって、このような事態を防いでいる。この酵素の構造解明は長く待たれていたが、今回K. Collinsらが、基質と結合したヒトテロメラーゼホロ酵素の構造をクライオ（極低温）電子顕微鏡を使ってついに明らかにした。

10.1038/s41586-018-0062-x

### 宇宙物理学：磁気再結合の決定的証拠

磁気再結合は、ねじれた磁力線がしばしば爆発的に再配置される現象である。理論的に「Xライン」から離れる方向に加速していると予想されているジェットが、新たに再結合した磁力線の位置を示す。地球の磁気圏などの乱流プラズマでは、

この再結合がエネルギー散逸に重要な役割を果たしている可能性がある。再結合はまた、地球の磁気圏や太陽における基本過程であるとも考えられているが、予想されているジェットを示す証拠はなかった。今回T. Phanらは、太陽風が磁気圏の周りを緩く取り巻いている場所である地球の磁気シースを、高い時間分解能・空間分解能で観測した結果を報告している。彼らは、電子スケールの電流シートから放出される双方向性の電子ジェットを確認した。受け入れられている磁気再結合の描像とは異なり、このシートは、より広いイオンスケールの電流層を伴ってはならず、イオンのジェットは見られなかった。

10.1038/s41586-018-0091-5

### 微生物学：Spaidはショウジョウバエの雄を殺す

昆虫の共生細菌の中には、感染を広げるために宿主の生殖を操作するものがある。スピロプラズマ属細菌 *Spiroplasma poulsonii* はショウジョウバエ (*Drosophila*) の共生細菌で運動性を持ち、感染した雌の子のうち、雄だけを発生中に殺すが、その仕組みは不明であった。今回、<sup>はるもととしゆき</sup>春本敏之とB. Lemaître (スイス連邦工科大学ローザンヌ校) は、この細菌から雄殺しに関わるタンパク質を突き止めてSpaidと名付け、これが細胞死と神経の異常を誘発することを明らかにしている。また、このタンパク質が、性決定に関わる遺伝子量補償複合体を標的とすることも示している。

10.1038/s41586-018-0086-2

2018年5月17日号 | Vol. 557 No. 7705

### 健全な研究室を作り上げるには：実り多い研究グループを作り維持する方法

健全な研究環境は、良質な科学の基本である。しかし、それはめったに議論されることのない側面でもある。理由の1つは、研究室の「健全性」は複雑で、評価するのが難しいことである。

研究室の健全性とはつまり、一体感やコミュニケーション、期待やトレーニングといった多くの要素から生まれるものだ。本号の特集では、作業環境がどのように研究の質や意欲を形作るのか、そして、研究事業を強化するためにできることは何かについて検討する。今回 *Nature* は、3000人以上の研究者を対象に、研究文化を育み改善する方法に関する直接的経験について調査を行い、その結果に基づいて、研究室の機能を妨げ得る問題点や、研究室を最も働きやすい場所にするのを助ける重要事項を解き明かしている。Cover; [nature.com/collections/pmlcrkkyqy](http://nature.com/collections/pmlcrkkyqy)



### 集団遺伝学：古代ゲノムから明らかになった人類史とヒト肝炎の手掛かり

今週号の2報の論文でE. Willerslevらは、ヒトの古代ゲノム解析により得られた、人類史と肝炎についての手掛かりについて報告している。1報目の論文では、過去4000年間にわたるユーラシアのステップ全域に由来する137例のヒト古代ゲノムについて、塩基配列の解読結果が示されている。自己申告に基づく系統が中央アジア、アルタイ、シベリア、およびコーカサスである現代人502人に関する遺伝子型を用いた解析からは、ユーラシアステップ中央部の集団史のモデルが示され、これは、例えば青銅器時代におけるユーラシア西部系統の牧畜民から東アジア系統の多い騎兵馬への漸進的な移行など、この地域についてのこれまでの歴史言語学的研究の結果と一致していた。2報目の論文では、前期青銅器時代から中世にわたるユーラシア中央部および西部のヒト骨格304体に由来する古代DNAの塩基配列を解析し、その中にB型肝炎ウイルス (HBV) の塩基配列を探索した結果が報告されている。完全または部分的に復元したHBVゲノム12例について、現代人HBVおよび非ヒト霊長類HBVの塩基配列と共に解析したところ、ユーラシア全域の人類が数千年にわたってHBVに感染していたことが示唆された。

10.1038/s41586-018-0094-2; 10.1038/s41586-018-0097-z

### 細胞再プログラム化：ニューロン再プログラム化ツールボックスを拡張

ニューロンの転写因子の特定の亜集団を一過的に発現させることにより、繊維芽細胞をニューロンの性質を持つ細胞へと再プログラム化できることが、数年前に明らかになった。しかし、この再プログラム化特性は、限定された転写因子セットによってのみ起こるのか、それとも他の転写因子を使って出力のより大きな多様性を生み出すことが可能なのかは、分かっていない。今回K. Baldwinらは、約600対の転写因子をスクリーニングし、ニューロン再プログラム化活性を持つ76対を特定した。彼らは、これらの誘導ニューロンを用いて、ニューロンのアイデンティティーの細胞自律的特性を明らかにした。著者らは今回の結果が、将来の研究のために、特定の特徴を持った誘導ニューロンを作出する助けになると期待している。

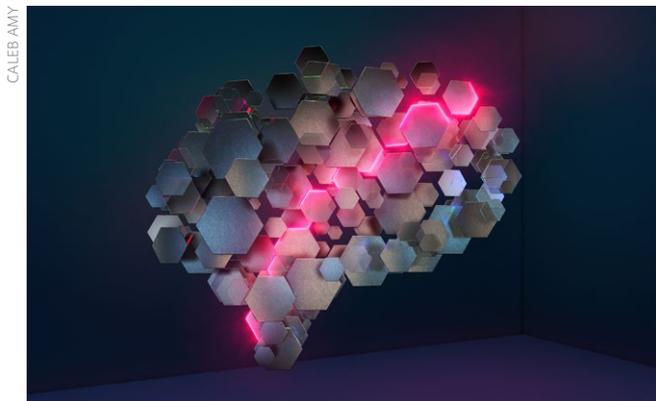
10.1038/s41586-018-0103-5

### 構造生物学：新規なアレスチン活性化機構

アレスチンはGタンパク質共役受容体 (GPCR) の重要な結合相手の1つで、受容体のインターナリゼーションやGタンパク質に依存しない経路を介したシグナル伝達を促進する。

受容体へのアレスチンの結合は、受容体尾部のリン酸化を必要とすると広く考えられてきた。しかし今回、アレスチン尾部に依存しない触媒的活性化機構を明らかにした研究が2つ報告されている。M. von Zastrowらは、生細胞中ではアレスチンのこの触媒的活性化機構が、GPCR膜貫通コアとの一時的な結合だけによって作動することを報告している。アレスチンは受容体から解離した後も、活性化した挙動を示し続ける。解離後のアレスチンは膜リン脂質やクラスリンとの相互作用によって活性化状態が安定化され、クラスリン被覆を持つ構造に集積する。受容体も同じようにそこに集積するかどうかは、その後にGPCRの尾部によって決定される。一方、R. Drorらの研究では、分子動力学シミュレーションや蛍光分光法による実験から、GPCRのコアと尾部によって引き起こされる多様なアレスチン活性化機構についての構造情報が示されている。これらの知見は、細胞でアレスチンが機能する際の機構に関する我々の理解を広げるもので、また選択的なアレスチンシグナル伝達を解明する際に重要となるだろう。

10.1038/s41586-018-0079-1; 10.1038/s41586-018-0077-3



CALEB AMY

### 計算論的神経科学：近道を探す神経ネットワーク

空間内で周期的に発火する嗅内皮質ニューロン（「グリッド細胞」と呼ばれる）は、脳に位置決定システムを提供すると考えられているが、哺乳類の空間ナビゲーションの際にこれらの細胞がどのような特異的演算を行っているかは、仮説の段階にとどまっている。今回、D. Kumaranらは深層強化学習を利用して、人工エージェントに経路積分を行わせる訓練をすると、あらかじめ「グリッド細胞」様性質を人為的に組み込まなくても、そうした性質が現れ得ることを示した。彼らは次に、その人工ネットワークに手を加えることにより、（ベクトルベースの）目的地指向ナビゲーションにおいて人間以上のレベルでその次の行動をとるにはグリッド細胞の存在が必要であることを示した。

10.1038/s41586-018-0102-6

### 天文学：ビッグバン<sup>ほしもとたくや</sup>の2億5000万年後に始まった星形成

現代天文学の大きな問題の1つは、第一世代の星がいつ形成されたかということである。橋本拓也（大阪産業大学ほか）らは今回、赤方偏移9.1096に、重力レンズ効果を受けた銀河からの2階電離酸素の輝線を観測したことを報告している。精密な赤方偏移測定によって、「静止系」では可視光波長範囲に見られる赤色光が赤外領域に観測され、それがビッグバンの約2億5000万年後の時代の星の成分から生じていることが分かった。これは、赤方偏移が約15の時期に星形成が始まったことを意味している。

10.1038/s41586-018-0117-z

### 大気科学：オゾン層を破壊する化学物質の復活

モントリオール議定書は、大気中のオゾン層破壊物質の量を減らすことで成層圏オゾン層を保護するために策定された。今回、そうした物質の1つであるトリクロロフルオロメタンの減少速度が、2012年以降約50%低下したことが報告されている。著者らは、国連環境計画のオゾン事務局には報告されていない、新たな生産に伴うトリクロロフルオロメタンの排出量増加によって、この減速を最もよく説明できると示唆している。1980年代後半の生産管理の実施以降、最も量が多く寿命の長い3つのクロロフルオロカーボンのうちの1つが持続的に増加したことが明らかになったのは、これが最初である。

10.1038/s41586-018-0106-2

2018年5月24日号 | Vol. 557 No. 7706

### 最適な車両数：道程のネットワーク分析によって最適化されたニューヨークのタクシーの数

タクシーは、世界の都市の大半における一般的な交通手段であるが、タクシーを利用した移動の回数や性質に対して現在の車両数は最適なのであるか。今回M. Vazifehらは、乗客を遅刻させたり乗客に相乗りを求めたりせずに、配車しているタクシーの数をより少なくできることを明らかにしている。著者らは、輸送ネットワーク全体で個々の乗車ではなく個々の車両が共有されているようなネットワークを基盤とした方法を用いて、1年間にわたってニューヨーク市で利用された膨大な回数のタクシー移動に対して彼らのスキームを検証した。その結果、タクシーを利用した移動についての先行知識があれば、実際に利用されているよりも40%少ない車両数で同様のサービスを提供できた可能性がある<sup>と</sup>算定された。このス



キームを、リアルタイムの情報で機能するように修正すると、車両数を約30%少なくできる。今回の結果は、現在のタクシー車両数だけでなく、将来的な自動運転車の運用の可能性にも関係してくる。表紙の画像は実行中の最適化モデルの様子で、ニューヨーク市におけるタクシー利用の1分間が描かれている（点が目的地で線が移動経路を表す）。イラストの右側（黄色の線）は現在の状況であり、左側（青色の線）は、今回のモデルを用いて実現できる可能性がある車両数が少なくなった状況を示している。 Cover; 10.1038/s41586-018-0095-1

### 人類学：ヒトの脳サイズ進化の駆動要因

ヒトはなぜ、単位体重当たりの脳がこれほど大きいのだろう。その説明としては、「不経済組織」仮説（肉食によって脳が腸を犠牲にして進化することができた）から、「社会脳」説（集団での生活が知能を促進する）まで、後付けの説が複数唱えられている。しかし、さまざまな要因を考慮し、化石記録に照らして結果を検証できる、ヒトの脳サイズの増加だけでなく減少にも対応したモデルは欠落していた。今回 M. González-Forero と A. Gardner は、ヒトの脳サイズが、異なる複数の要因に応答して進化したことを明らかにしている。主な要因は、生態学的要因（60%）および協同（30%）であり、集団間競争（10%）がそれに続く一方、個人間競争は重要でなかった。 10.1038/s41586-018-0127-x

### 神経変性：α-シヌクレインの凝集と闘う

パーキンソン病や、アルツハイマー病の一部をはじめとする、ある種の神経変性疾患では、誤って折りたたまれたα-シヌクレイン（α-Syn）タンパク質が、レビー小体（LB）やレビー神経突起としてニューロンに凝集するのに対して、多系統萎縮症（MSA）ではα-Synは主に、グリア細胞質内封入体（GCI）としてオリゴデンドロサイトに蓄積する。LB内のα-SynとGCI内のα-Syn（それぞれLB-α-Syn、GCI-α-Syn）は、同じアミノ酸配列を持ちながら、構造的にも機能的にも異なる。感受性マウスの脳に注入すると、MSAのα-SynはヒトMSAと似た致命的疾患を引き起こすが、LB病に関連するα-Synタイプ（株）では起こらない。今回 C. Peng らは、これらの異なるα-Syn株は、異なる細胞内環境で作られることを示している。MSAの非常にアグレッシブな性質と一致して、GCI-α-Synは、LB-α-Synよりも緻密な構造を形成し、α-Synの凝集においては1000倍強力なシードであった。意外にも、オリゴデンドロサイトはα-SynをアグレッシブなGCI様株に転換するが、ニューロンではそういうことは起こらない。一度転換されると、ニューロンに伝播した<sup>でんぱ</sup>場合でも、そのアグレッシブな性質は維持され

る。従って、α-Syn株の違いは、誤って折りたたまれたシードと細胞内環境の両方によって生じる。 10.1038/s41586-018-0104-4

### 発生生物学：肢発生におけるR-spondin 2の独立した役割

R-spondinリガンド類は、いずれも特異的なLGR受容体を介して作用して、WNT分子からのシグナル伝達を増幅すると考えられている。今回 B. Reversade らは、このシグナル伝達経路の変異を特定することにより、R-spondin 2（RSPO2）がヒトの四肢の位置や数の特定に果たす役割が、LGRとは独立していることを明らかにしている。一連の結果は、ヒトにおいて肺の形成不全と四肢の完全欠損を特徴とするテラ・アメリカ症候群を引き起こすRSPO2の一連の劣性（潜性）対立遺伝子変異に関する解析や、ヒト細胞やアフリカツメガエル（*Xenopus*）における、このシグナル伝達経路の構成要素の解析から得られたもので、アフリカツメガエルでは、この経路の変化が過剰肢発生の誘発に十分であることが判明した。 10.1038/s41586-018-0118-y

2018年5月31日号 | Vol. 557 No. 7707

### トカゲ類の起源：Megachirellaの化石の分析によって爬虫類の系統樹の空白が埋まった

表紙は、中期三畳紀のトカゲ *Megachirella wachtleri* の想像図である。イタリア・アルプスで発見されたこの生物の化石は、2003年に初めて記載された。今回、T. Simões らは、高分解能マイクロフォーカスX線コンピューター断層撮影を用いた、この化石の詳細な分析について報告している。その結果、トカゲ類やヘビ類を含む<sup>はちゅうるい</sup>爬虫類の一群である<sup>ゆうりんるい</sup>有鱗類の起源に新たな光が当てられた。著者らは、*M. wachtleri* が既知最古の有鱗類化石より7500万年古いことを見いだし、これによって化石記録の空白が部分的に埋められた。さらに、系統発生解析からは、有鱗類の進化においてヤモリ類がイグアナ類よりも早く出現したことが示され、主要な爬虫類系統の最初の多様化が、2億5200万年前のペルム紀-三畳紀境界より前に生じていたことが明らかになった。

Cover; 10.1038/s41586-018-0093-3

### 神経科学：ニューロンのバランスを取る

皮質回路が特定の比率の興奮性ニューロンと抑制性ニューロンで構成されていることは広く知られているが、このバラン



すがどのような機構で達成されるのかは、あまり分かっていない。今回、O. Marínらは、脳発達中のある時間枠における介在ニューロンへの興奮性入力、それらの介在ニューロンが生存するかどうかを決め、また、この興奮性入力により介在ニューロンの生存が予測できることを明らかにした。入力の増加は、PTENシグナル伝達と負に相関しており、介在ニューロンを細胞死から守る。従って、回路における興奮と抑制のバランスは、活動依存的な機構によって決められている可能性がある。

10.1038/s41586-018-0139-6

### 構造生物学：原核生物が隠し持つユビキチン化の仕組み

ユビキチンは、E1、E2およびE3という酵素が触媒する一連の反応を経て細胞内の他のタンパク質に結合し、その安定性や活性を変化させる。原核生物はユビキチンを持たないが、病原菌にはタンパク質のユビキチン化に影響を及ぼすことができる酵素が複数存在する。例えばレジオネラ菌は、感染の際にSdeAというエフェクターを産生し、これが単独で、宿主のユビキチン化装置とは無関係に基質タンパク質をユビキチン化する。その代わりに、このエフェクターには触媒プラットフォームが2つ、すなわち、ユビキチンのADPリボシル化を触媒するモノADPリボシルトランスフェラーゼ (mART) ドメインとホスホリボシル化されたユビキチンの基質タンパク質への連結を触媒するホスホジエステラーゼ (PDE) ドメインがあると考えられている。今回、3つの研究チームがそれぞれ別個に、SdeAが実行するユビキチン化の分子機構に関する手掛かりを明らかにしている。これらの知見によって、この珍しい様式のユビキチン化の細菌感染での役割や、原核生物以外でおそらく果たしている役割について、今後の研究の道が開けるだろう。

10.1038/s41586-018-0146-7;

10.1038/s41586-018-0147-6; 10.1038/s41586-018-0145-8

### 核物理学：大質量星内で促進される炭素燃焼

炭素燃焼は、大質量星の内部や質量降着を伴う中性子星表面で起こる重要な物理過程であるが、その核融合反応率は、これに関連する温度領域では技術的に難しいため測定されていない。恒星モデルで使われる反応率は、もっと高い温度から外挿されたものであり、共鳴が存在する可能性を無視している。今回A. Tuminoらは、天体物理学的に有意義な温度域での反応率を測定した。そして、温度5億Kで反応率が25倍に増大することを見だしている。これによって、炭素燃焼が大質量星内部で始まる温度や密度が下がり、質量降着を伴う中性子星表面でのスーパーバースト点火の深さが浅くなる可能性がある。

10.1038/s41586-018-0149-4

### 幹細胞：Notch-コラーゲンV-カルシトニン受容体シグナル伝達が幹細胞の静止状態を維持する

筋幹細胞である衛星細胞は、筋と直接接触する特定の場所に限定して存在するが、このようなニッチに衛星細胞が保持される仕組みは分かっていない。今回P. MourikisとS. Tajbakhshの研究チームは、マウスで、衛星細胞が産生するコラーゲンが、カルシトニン受容体との相互作用を介して、衛星細胞の静止状態の維持に関与するNotchシグナル伝達経路を細胞自律的に調節し、さらにNotchがコラーゲンの発現を調節することを示している。コラーゲンに変異を持つマウスでは、カルシトニンの送達により、コラーゲンを必要としなくなり、筋幹細胞の静止状態や自己複製の異常が救済された。

10.1038/s41586-018-0144-9

### 免疫学：ミクログリアによるアストロサイト機能の制御機構

中枢神経系における炎症環境は、ニューロンとグリア細胞集団間での複雑な相互作用により決定される。F. Quintanaらは今回、多発性硬化症 (MS) の実験的な自己免疫脳炎マウスモデルにおいて、ミクログリアがアストロサイトの機能を正と負に調節する機構について調べ、ヒトMSでも対応する分子により同様の機構が働いていることの裏付けを得た。食物中のトリプトファン代謝産物によって、アリアル炭化水素受容体を介してミクログリアが活性化され、アストロサイトの転写プログラムと中枢神経系の炎症が調節されることが分かった。

10.1038/s41586-018-0119-x

### 分子生物学：ADNPは調節複合体を形成して遺伝子発現を抑制する

ADNP (activity-dependent neuroprotective protein) は胚の発生に不可欠な転写因子だと考えられており、ADNP遺伝子の変異は、神経発達障害であるHelsmoortel-Van der Aa症候群の原因となる。今回M. Bühlerらは、ADNPがクロマチンリモデリング因子CHD4やヘテロクロマチンタンパク質HP1と相互作用して複合体ChAHPを形成し、ヒストンH3リシン9のトリメチル化 (H3K9me3) 修飾とは独立に遺伝子発現を抑制することを明らかにしている。ChAHPは、神経外胚葉の分化中に内胚葉遺伝子の転写を抑制して、細胞系譜の正しい指定を保証する。Helsmoortel-Van der Aa症候群の患者で見つかった変異は、このChAHP複合体の完全性を破壊する。

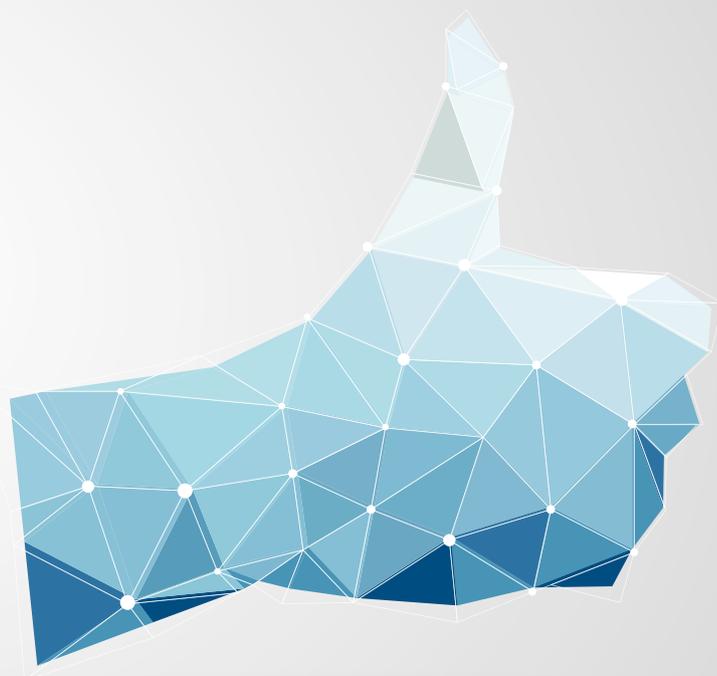
10.1038/s41586-018-0153-8

# nature ダイジェスト

## FOLLOW US!

  @NatureJapan

 [go.nature.com/jp-register](mailto:go.nature.com/jp-register)



**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!**

 @NatureDigest

[nature.asia/ndigest](http://nature.asia/ndigest)

### EDITOR'S NOTE

学術界サバイバル術入門は3回目を迎えました。Jeffrey Robensが厳しくも温かい言葉で、若手研究者やその卵にアカデミアで成功するためのノウハウを伝授する人気連載です。今回のトレーニングは『英語論文の読み方』ですが、「これ、会議でも大事だわ」とニヤリとしました。まず、知りたいことを明確にしておき、次に、これがもし自分のデータだったら、「私なら次に何をやるか？ それは実施されているか？ されていないならその理由は？」と問いかけ続けます（問いは、まだまだ続きます）。その思考の過程で、情報の更新だけでなく独自のアイデアも生まれる、というわけです。セミナーや会議で実行すれば、実りが多い上に、お互いの時間も節約できます。「受動的に向き合っているのは本当に重要なものを抽出できない」というメッセージは、時短術の本質ではないでしょうか。

仕事の時間は自分の手で制御できますが、人生には突然、誰かに寄り添って一緒に過ごすだけ、しかも、それがどのくらい続くか分からない、という時期が訪れます。今回のトレーニング、より多くの仕事を成功させるためにも、また、あなたを必要とする誰かに寄り添うための時間を生み出すためにも、ぜひご活用ください。

**MU**

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

宛先：[naturedigest@natureasia.com](mailto:naturedigest@natureasia.com)

(「Nature ダイジェスト」ご意見係)

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

広告のお問い合わせ

T 03-4533-8094 (広告部)

E [advertising@natureasia.com](mailto:advertising@natureasia.com)

編集発行人：大場郁子

編集：宇津木光代、松田栄治、菫蒲さやか、泉奈都子、山西三穂子

デザイン/制作：中村創 広告：高井優子 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

〒105-6005 東京都港区虎ノ門 4-3-1 城山トラストタワー 5F

T 03-4533-8050 (代表)

[www.natureasia.com](http://www.natureasia.com)

© 2018 Nature Japan K.K. Part of Springer Nature.

掲載記事の無断転載を禁じます。

# nature metabolism

ネイチャー・ダイジェスト 7月号

## 投稿論文募集！

### Metabolic pathways in health and disease

2019年創刊の *Nature Metabolism* は、オンライン限定ジャーナルで、代謝についての基礎科学研究から生物医学研究やトランスレーショナル研究まで、代謝研究の全領域を対象としています。

Find out more [nature.com/natmetab](https://nature.com/natmetab)

 @NatMetabolism

平成30年7月1日発行 第15巻 第7号  
編集発行人：大嶋節子

発行所：ネイチャー・ジャパン株式会社  
東京都港区虎ノ門4-3-1 城山トラストタワー5F

発行所：日本出版貿易株式会社  
ISSN：2189-7778