

nature ダイジェスト

科学が深まる、世界が広がる

07
2016

がんの進化を治療に利用する

- ▶ 02 たるんだ肌を若返らせる薄膜
- ▶ 03 うつ状態を改善するのはケタミン代謝産物?
- ▶ 15 実験用マウスの免疫系は未発達のまま
- ▶ 07 FROM 日経サイエンス
DNA鑑定の死角

がんの進化を利用した治療戦略

腫瘍は遺伝学的に異なる細胞の集まりだ。抗がん剤を投与すれば、自然選択により抵抗性の細胞が生き残り、それらは競争相手のいない環境で楽に増える。この「進化の原理」を逆手に取ったがん治療法の開発が進められている。

25

MARGARET OECHSLER

NEWS IN FOCUS

- 03 うつ緩和はケタミン代謝産物の作用か？
麻酔薬ケタミン投与で見られるうつ緩和作用は、分解産物によるものである可能性が、マウスでの実験で示された。
- 05 マクロライド系抗生物質候補の全合成に成功
単純な化合物を組み合わせる手法で、300 種以上の類似体できた。その中には多剤耐性菌に有効なものもあった。
- 08 「あかつき」から届いた最初の金星観測データ
見事な復活を遂げた日本の金星探査機が、試験観測ではあるが、我々が目にしたことのない画像を送ってきた！
- 11 ヒト脳プロジェクトが計算ツールを公開
欧州のヒト脳プロジェクト（HBP）が、研究を支援する計算ツールを公開し、計画は本格的に始動した。
- 12 量子の世界は直観できる？
人間の頭脳は、量子力学の奇妙な法則を「論理を介することなく」理解できることが、ゲームによって示された。

nature
ダイジェスト

#07

JULY 2016

www.nature.com/naturedigest

2016 年 7 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: SPL - MOREDUN ANIMAL HEALTH LTD/BRAND X PICTURES/GETTY

14 CRISPR マッシュルームは米国では 規制対象外に

CRISPR-Cas9 法で作製されたキノコが、当局の監督を受けずに栽培・販売できることになった。

15 実験用マウスの免疫系は未発達のまま

実験用マウスは、その飼育環境が原因で、免疫系が十分に成熟していないことが明らかになった。

17 RESEARCH HIGHLIGHT | 飛び回る蚊の軌跡を分析する アルゴリズム

蚊帳の中で寝ている人の周囲を飛行する蚊を特殊なビデオカメラで追跡すると、夜間は大抵、頭の近くにいるようだ。

18 ゲノム探索でヒットを狙う製薬会社

疾病に関連する「まれな塩基配列」を探し出そうと、大手製薬会社が 10 年がかりの大規模事業を開始する。

19 抗ヘビ毒血清不足に立ち向かうための 新手法

この問題に対処するため、ヘビ毒に代わる人工抗原や、毒素を中和する人工抗体の開発が進められている。

NEWS & VIEWS

33 受容体の構造から SSRI 系抗うつ剤の 作用機序が明らかに

セロトニン輸送体と選択的セロトニン再取り込み阻害剤の複合体の構造が解かれ、薬の作用機序がようやく分かった。

NEWS SCAN

07 DNA 鑑定の死角

EDITORIAL

36 助成金申請却下に不服申立てができる？

HIGHLIGHTS

38 2016 年 5/5 ~ 5/26 号

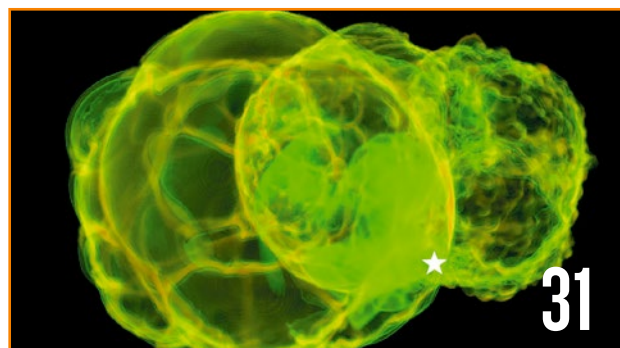


MELANIE GONICK/MIT

NEWS IN FOCUS

たるんだ肌を若返らせる薄膜

塗布するだけで、たるんだ皮膚に若々しい弾性がよみがえる、透明なシリコンポリマーが開発された。



ZENTRUM ASTRON ASTROPHYS., TU BERLIN, MICHAEL SCHULREICH

NEWS & VIEWS

ご近所にあった超新星

地球の生物進化に影響を及ぼす可能性があるほどの近距離で、多数の超新星爆発が起こっていたことが明らかになった。



JAPANESE AUTHOR

次世代電池を牽引する、全固体電池 開発

現在主流の Li-ion 電池の 3 倍以上の出力特性を持つ「全固体セラミックス電池」を開発した菅野了次氏と加藤祐樹氏に話を伺った。



CULTURA RM EXCLUSIVE/LIAM NORRIS/GETTY

たるんだ肌を若返らせる薄膜

塗布するだけで、たるんだ皮膚に若々しい弾性がよみがえる、透明なシリコンポリマーが開発された。

材料科学者と化粧品会社の共同研究により、たるんだ肌に若々しい弾力をもたらす透明なシリコン系薄膜が世界で初めて開発された。この研究を率いたマサチューセッツ工科大学（米国ケンブリッジ）の生物工学者Robert Langerによると、この薄膜は2種類の

ゲルを顔などの体表に塗布することによって形成され、ひとたび固まれば16時間以上も皮膚に密着できるという。この研究成果は2016年5月9日、*Nature Materials*のオンライン版に掲載された。

Langerらが「第二の皮膚」と呼ぶこ

の薄膜を塗布すると、目の下のたるみ（目袋）やしわが目立ちにくくなるだけでなく、皮膚の弾性が回復し、つまんでできたしわも元に戻りやすくなるという¹。さらにこの薄膜には、乾燥した皮膚から水分が失われるのを防ぐ防壁としての機能もあり、化粧品としての利用だけでなく、湿疹などの皮膚疾患の治療に軟膏^{なんこう}の代わりに利用できる可能性がある。ただし、後者の用途についての臨床試験はまだ行われていない。

Langerが共同設立したリビングプルーフ社（Living Proof；米国マサチューセッツ州ケンブリッジ）では、日常のケア用に、2014年から皮膚科医を通じてこのポリマーを販売している。同

社にはハリウッド女優のジェニファー・アニストン (Jennifer Aniston) も投資していて、2年前には美容ブロガーが、この製品を「まるで肌のための補正下着」と評している。

今回の研究論文は、リビングブルーフ社のポリマーについて詳細に報告する最初の科学文献であるが、Langerによると、同社が現在販売している製品は論文で報告した材料の「ごく初期のバージョン」であるという。

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）の皮膚科医で、論文の共著者である Barbara Gilchrist は、「皮膚の弾性を回復させる材料はこれまでありませんでしたが、この材料はそれを可能にするのです」と話す。また、イリノイ大学アーバナ・シャンペーン校（米国）の生体材料科学者 John Rogers は、研究チームの成

果に「強く感銘を受けた」と言う。

研究チームは、考えられるポリマーを100種類以上調べて、弾性がありながら透明な薄膜を作り出すことに成功した。実際に使用する際には、皮膚にまずシロキサン（ケイ素と酸素が交互に並んだ鎖を持つ化合物）を含有するゲル様ポリマーを塗り、その上に白金系触媒を含有する別のゲルを重ねる。この触媒がポリマー鎖を架橋させて材料を強化することにより、厚さわずか40～70μmの薄膜、Langerの言葉を借りれば「まず目に見えないはず」の第二の皮膚が完成する。

マンチェスター大学（英国）の皮膚生物学と皮膚再生の専門家である Ardy Bayat は、こう話す。「このポリマーは目袋やしわを治療するわけではなく、むしろ透明な化粧品のようなものです」。

Langer は、ポリマーの化学組成や塗

り方を変えれば、医療にも応用できるかもしれないと考えている。例えば、乾燥した皮膚に水分を補給したり、皮膚の表面に抗炎症作用のあるコルチコイド（副腎皮質ホルモン）を保持させて吸収を高めたりするのだ。Langer はリビングブルーフ社から分離独立した子会社オリボ研究所 (Olivo Laboratories；米国マサチューセッツ州ケンブリッジ) の顧問も務めており、そこではこうしたアイデアの実現に向けた研究が行われている。

(翻訳：三枝小夜子)

Transparent film smooths
sagging skin back into shape

doi: 10.1038/nature.2016.19876

2016.5.9 (Published online)

Linda Geddes

1. Yu, B. et al. *Nature Mater.*
<http://dx.doi.org/10.1038/NMAT4635> (2016).

うつ緩和はケタミン代謝産物の作用か？

麻薬ケタミンの分解産物で、ケタミンのような副作用なしでうつ状態を改善できることが、マウスでの実験で示された。

麻薬の一種で麻酔薬として利用されているケタミンは、即効性の抗うつ薬として期待が集まっているが、その作用機序はまだ科学的に解明されていない。今回、ある研究チームが、ケタミンの気分高揚効果は薬剤自身に由来するのではなく、体内でケタミンがより小さ

な分子に分解されるときに生じる産物の1つによる可能性があることを、*Nature* 5月26日号481ページ¹で報告した。マウスでのこの研究結果がヒトにも当てはまるなら、ケタミンで「ハイ」になるという副作用なく、うつ症状を素早く緩和できる治療法につなが

るかもしれない。このような薬は、現在入手可能な抗うつ薬では症状を軽減できない大うつ病性障害に苦しむ多くの患者たちにとって朗報となるだろう。

一般的な抗うつ薬は、完全なうつ症状緩和効果が表れるまでに数週間を要するのに対し、ケタミンは数時間で効き目が表れる。「この分野全体が、ケタミンに注目してきました。ケタミンは患者に対し、現時点で入手可能な他のいかなる薬とも異なる作用を示します」と、この研究でリーダーを務めたメリーランド大学医学系大学院（米国ボルティモア）の神経科学者 Todd Gould は述べる。

しかしケタミンには欠点がある。分離の感覚と知覚のゆがみを伴う「ハイな状態」が、約1時間続くことだ。一

部の患者はこの副作用に閉口するが、この効果が薬物乱用の誘因となってしまう場合もある。また別の問題も起きている。米国では、ケタミンはうつ病治療薬としてまだ認可されていないが、適応外にもかかわらず投与するケタミンクリニックが現れ始めているのだ。

それ故、研究者たちは競い合って、ハイの状態がなくケタミンの抗うつ作用だけを生み出す別の薬を見つけようとしてきたが、ケタミンがうつ状態を改善する仕組みがはっきりと分かっていなかったため、うまくいっていなかった。そうした研究努力の多くが脳細胞にあるNMDA受容体を標的とする薬に焦点を絞っていた。NMDA受容体はケタミンの標的と考えられていたが、この受容体を標的とする他の薬の臨床試験では抗うつ病効果がほとんど見られず期待外れの結果に終わってきたと、Gouldは述べる。

代謝産物による気分の高揚

「ケタミンはおそらくうつ病の治療の新しい扉を開くことでしょう」とカリフォルニア大学サンディエゴ校（米国）の神経科学者、Roberto Malinowは言う。「しかし、ケタミンの作用の仕組みには大きな疑問がいくつかあります」。

Gouldは知識のギャップを埋めるために臨床医、分析化学者、そして神経生理学者たちとチームを組んだ。Gouldらはマウスで一連の行動実験を行い、ケタミンの分解産物の1つで(2R, 6R)-ヒドロキシノルケタミン(hydroxynorketamine; HNK)と呼ばれる化合物がケタミンの抗うつ作用の主たる原因であることを明らかにした。

そしてGouldが驚いたことに、この代謝産物は、ケタミンが抗うつ作用を示す量の約40倍という高用量を投与



PASIEKA/SPL/GETTY

しても、マウスに副作用を引き起こさなかった。さらに、レバーを押せばその代謝産物を得られるようにして自己投与の選択肢を与えても、マウスがレバーを押す傾向は見られなかった。

研究者たちは、ヒトで(2R, 6R)-HNKの臨床試験を行うのに必要な安全性に関するデータを集めることを計画しているが、Gouldはそれにはまだ数年かかるだろうと慎重だ。

だが、ジョンソン・エンド・ジョンソン社傘下の製薬会社ヤンセン社（米国ニュージャージー州タイタスビル）の神経科学研究＆開発部門の長を務めるHusseini Manjiは、マウスでの結果がヒトでも実証されると決め込むのは早計だと注意を喚起する。「大事なのは齧歯類^{げっし}でのデータではなく、臨床データなのだということをいつも頭に置いておかなければなりません」と彼は言う。ヤンセン社はエスケタミンと呼ばれる特殊なタイプのケタミンを開

発しており、現在5つの大規模な臨床試験を行っている（*Nature*ダイジェスト 2015年4月号「うつ病治療薬として臨床試験が進むケタミン」参照）。

標的となる受容体

マウスでのGouldの研究にはもう1つの驚きがあった。(2R, 6R)-HNKはNMDA受容体を介して作用するわけではなかったのだ。研究チームはその直接の標的を見つけていないが、AMPA受容体と呼ばれる別の受容体群を刺激する証拠を見いだした。もし同じ結果がヒトにも当てはまるなら、NMDA受容体を標的とした薬ではケタミンの完全な作用を再現できなかった理由が説明できるだろう。「これはこの方面の研究に多くの金をつぎ込んできた製薬会社を揺さぶるでしょう」とMalinowが言う。

Manjiはこの研究は実に見事だと評するものの、この結果がヒトを対象とした研究で立証されるまでは、NMDA受容体を諦めるつもりはない。しかし彼は、AMPA受容体も重要であるかもしれないと考える研究者の1人だ。ヤンセン社などの製薬会社は、AMPA受容体と、それに結合するタンパク質を薬剤標的候補として追い続けてきた。「この論文はAMPA受容体を追いかける意欲をますますかきたててくれます」とManjiは語る。

（翻訳：古川奈々子）

How club drug ketamine fights depression

doi: 10.1038/nature.2016.19862
2016.5.4 (Published online)

Heidi Ledford

1. Zanos, P. et al. *Nature*
<http://dx.doi.org/10.1038/nature17998>



エリスロマイシンは、皮膚、肺、喉、耳などのさまざまな感染症に用いられている。

マクロライド系抗生物質候補 の全合成に成功

単純な構造の化合物のパーツを組み立てていくという手法で、300種以上のエリスロマイシン類似体が合成された。その中には、多剤耐性菌に対して抗菌活性を有するものもあった。

細菌のタンパク質合成を選択的に阻害するマクロライド系抗生物質エリスロマイシンは、感染症治療の要として60年以上もの間使われてきたが、抗生物質耐性菌の出現が問題となっていた。今回、化学者たちが抗生物質耐性に打ち勝つ方法を粘り強い努力によって編

み出したことで、エリスロマイシンが再び脚光を浴びている。

ハーバード大学（米国マサチューセッツ州ケンブリッジ）の化学者 Andrew Myers らは、エリスロマイシンに類似した化合物（エリスロマイシン類似体）を、一から組み立てていく手法（全合

成法）によって300種以上合成することに成功し、*Nature* 2016年5月19日号に報告した¹。通常、化学者が新しい抗生物質候補を探索する際は、既存の抗生物質を出発物質とし、これを化学的に修飾することで、構造が少しだけ異なる化合物を作製する（半合成法）。しかし、こうした従来の手法では、今回のように300種を超える類似体化合物の合成は実現しなかっただろう。

Myersが合成したエリスロマイシン類似体の中には、耐性菌に対して抗菌活性を示すものが数種類含まれていた。これらの化合物をヒトに使うまでには十分な試験が必要だが、ほとんどの化合物は有望だとスクリプス研究所（米国カリフォルニア州ラホヤ）の化学者 Phil Baran は言う。彼は、今回の研究は抗生物質の未来に可能性をもたらすものだと付け加える。「大掛かりな修飾を施したような類似体を、実用的な化学合成法で全合成できるようになったのです。これまで夢にも思わなかった抗生物質類似体がどんどん合成される可能性が出てきました」。

新しいレシピ

エリスロマイシンは、1952年に、フィリピンで採取された土壌サンプル中の放線菌 *Saccharopolyspora erythraea* から初めて単離された。しかし、天然のエリスロマイシンは優れた薬とはいえない。抗菌活性を有するものの、酸性条件下では不安定で、胃の中で化学変化を起こして毒性化合物を形成する。この問題に対処するため、エリスロマイシンを化学修飾によって安定化して毒性を軽減する方法が求められ、化学者たちはその技術をすぐに習得した。

しばらくすると、研究者たちは、別の理由からエリスロマイシン類似体の