

日本語で読む世界の最新科学ニュース

nature ダイジェスト

10
2014

太陽系外からの宇宙塵？

がれき型小惑星をまとめる力

パンコムギゲノム解読

クモの複雑な進化過程

核融合発電に挑む

「液体生検」によるがん診断

アルパイン断層掘削計画

統合失調症に関連する
108の遺伝子座

超弾性有機結晶

インターフェロンは両刃の剣

FROM 日経サイエンス

鼻で闘う味の受容体

誘発地震

本体価格 648 円＋税

NATURE JAPAN



つながろう!

最新情報をフォローしよう!

日本語で、*Nature*、*Nature* 関連誌、*Scientific Reports*、*Scientific Data* などに関する最新研究や情報を発信しています。



www.facebook.com/NatureJapan

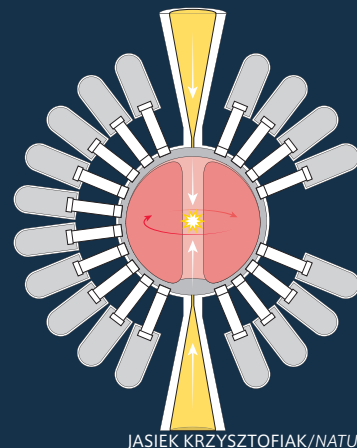


twitter.com/naturejapan



Nature ダイジェストの twitter アカウントはこちら
twitter.com/NatureDigest

nature publishing group 



JASIEK KRZYSZTOFIK/NATURE

核融合発電に挑むベンチャー企業 12

表紙画像: HUBERT KANG PHOTOGRAPHY

トカマク型に代わる新方式の核融合炉の開発に熱い視線が注がれている。それを支えるのはベンチャーキャピタルと人々の夢だ。

NATURE NEWS

- 03 ラブルパイル小惑星を
1つにまとめている力
- 04 「曲者」のパンコムギゲノム、解読!
- 05 遺伝子が示すクモの複雑な進化
- 07 電気薬学に熱い視線が集まる
- 10 断層深部で次の巨大地震を待ち受ける
- 17 天然物の特許適格性の
審査基準を示した米国特許庁

NEWS SCAN

- 06 鼻で闘う味の受容体
- 06 誘発地震

JAPANESE AUTHOR

- 20 遺伝情報の転写時に、
短い RNA が作られる仕組みを解明!
—— 山口 雄輝

NEWS & VIEWS

- 26 超弾性有機結晶
- 27 インターフェロンは両刃の剣

EDITORIAL

- 30 ネオニコチノイド系農薬は、
もはや無視できない

HIGHLIGHTS

- 31 2014年8/7 ~ 8/28号

RESEARCH ROUND-UP

- 35 Nature Genetics / Nature Medicine

02 太陽系外から来た 初めての塵?

NASA の探査機が捕らえた微粒子サンプルに星間塵候補粒子が含まれていたことが、市民科学プロジェクトで明らかになった。



NASA/JPL-CALTECH

08 バイオセーフティー 管理の危うい現状

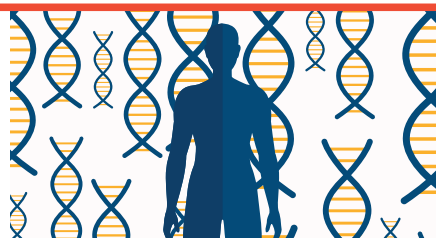
バイオテロ監視機関でもある米国疾病対策センターで、炭疽菌と高病原性インフルエンザウイルスの事故が続けざまに起こった。



TODD PARKER/CDC

18 遺伝子探索が 精神医学にもたらす恩恵

15万人以上の試料をもとに遺伝子探索が行われ、統合失調症に関連する染色体上の領域が大量に突き止められた。



THINKSTOCK

22 血流が運ぶ情報

循環血中に存在する DNA の情報は、最適な活用法を見つけることができれば、がん治療の優れたツールとなりそうだ。



GETTY IMAGES

太陽系外から来た初めての塵？

First dust grains from outside the Solar System

NICOLE SKINNER 2014年8月14日 オンライン掲載 (doi:10.1038/nature.2014.15720)

NASAの探査機が捕らえた微粒子サンプルに星間塵候補粒子が含まれていたことが、市民科学プロジェクトで明らかになった。

2006年1月、米航空宇宙局(NASA)の探査機「スターダスト」が7年間に及ぶミッションで採取した惑星間^{すいせい}や彗星周辺の微粒子サンプルが、カプセルに収められて無事地球に帰還した。この貴重なサンプルは、その後8年間の歳月をかけ、総勢65人の科学者チームを中心に世界中の市民科学者たちの手で調べられ、そのうち7個が太陽系外由来の星間塵である可能性が判明した。これが確認されれば、地球に初めて星間塵がもたらされたことになる。

星間塵は太陽系内に絶えず流れ込んでいるが、その量は非常に少なく、まばらにしか存在しないため、塵粒子の捕捉は決して容易ではない。そのため、星間塵に関する我々の知識はこれまで、星間物質による光の散乱・吸収スペクトルの分析という間接的な手段に頼るしかなく、個々の星間塵粒子の性質に関する情報までは得ることができなかった。

ところが今回、スターダストの採取装置(超軽量材料であるエアロゲル製のタイルが並んだもの)に残された微小な塵粒子衝突痕という直接的なサンプルが調べられ、その成果が2014年8月15日、*Science*に掲載された¹。またその翌週には、*Meteoritics & Planetary Science*に12編の論文が掲載された。

史上初の快挙

カリフォルニア大学バークレー校(米国)の物理学者で*Science*掲載論文の筆頭著者であるAndrew Westphalは、「それまで誰も目にしたことがない星間塵を

見つけて、それを太陽系内の惑星間塵と区別するのは困難でした」と言う。ただ、太陽圏という、太陽風の影響が及ぶ領域を星間塵粒子がどういった軌道で進むかは予想できたという。つまり研究者たちは、宇宙の特定の方向からやって来る塵粒子を探していたのだ。

7個の星間塵候補粒子のうち、直径2 μ m前後と比較的大きい3個はスターダストの採取装置のエアロゲルタイル上で見つかった。残りの4個は直径が0.1 μ m台と小さく、タイル同士をつなぐアルミホイル中で見つかった。未調査のタイルはまだ半分近く残っているが、Westphalは最終的な候補粒子の数が12個を超えることはないだろうと推測する。

星間塵候補粒子のうちの2個については2010年の学会で存在が明かされていたが(*Nature* 2010年3月3日オンライン記事 doi:10.1038/news.2010.106参照)、研究チームがこれらの分析結果を論文として発表したのは今回が初めてだ。

ワシントン大学(米国シアトル)の天文学者でスターダスト・ミッションの主任研究者であるDon Brownleeによると、ミッションチームの面々はこの結果に大満足だという。「星間塵の捕捉はこれまで一度も成功していないので、エアロゲルタイルやアルミホイルを使った採取方法でうまくいくのかどうかも分らなかったのです」。

分析の結果、7個の星間塵候補粒子の全てが、構造の点でも組成の点でも互いに異なっていることが判明した。「当初の予想よりはるかに価値の高い多様な粒

子を採取できたことが明らかになり、とてもうれしいです」とWestphalは言う。

大当たり

今回の発見が重大なブレイクスルーになるかもしれないと考える天文学者は少なくない。シカゴ大学(米国イリノイ州)の天文学者Priscilla Frischもその1人だ。「今回の結果を考慮に入れて、塵粒子モデルを改良する必要があります」と彼女は言う。「星間塵粒子は、微視的表の物理現象を研究するための宇宙実験室と見なすことができるだけでなく、その分析結果は、星間塵の帯電や、これによる放射の散乱を評価するための現実的な基礎となるでしょう」。

今回のプロジェクトでは、3万714人のボランティアが非常に重要な役割を果たした。Stardust@homeは最も初期のオンライン市民科学イニシアチブであり、参加者たちは、エアロゲルの拡大画像を計1億枚以上も見て、星間塵による微小な衝突痕を探したのだ。

英国バッキンガムシャーに住むNaomi Wordsworthは、BBC放送でプロジェクトの広告を目にし参加を決意した。4年間の活動の末に自分が星間塵候補粒子の発見者だと連絡を受けた時は、「まるで宝くじに当選したような気分」だったという。発見の褒賞として名前を選ぶ権利を獲得した彼女は、実家の屋号にちなんでこの粒子を「ハイラブルック」と名付けた。

次の重要なステップは、質量分析法で塵粒子の酸素同位体比を測定し、今回得られた予備的な結果を確認することだ。しかし、サンプル数が極めて少なく貴重なため、取り扱いには細心の注意が必要になってくる。「これから3年ほどかけて技術を磨き上げる予定です」とWestphalは言う。

(翻訳：三枝小夜子、要約：編集部)

編集部註：探査機スターダストは、当該ミッション終了後も2007年より彗星探査の延長ミッションを遂行、2011年3月に残存推進剤の最終噴射を行い、その運用を終了した。

1. Westphal, A. J. et al. *Science* **345**, 786-791(2014).

ラブルパイル小惑星を 1つにまとめている力

Near-Earth asteroid held together by weak force

ALEXANDRA WITZE 2014年8月13日 オンライン掲載 (doi:10.1038/nature.2014.15713)

がれきが緩く集まった「ラブルパイル小惑星」を

1つにまとめている力の正体が明らかになった。

地球に衝突する小惑星の軌道を変える方法のヒントにもなりそうだ。

直径1.3kmほどの地球近傍の小惑星(29075) 1950 DAは、将来わずかながら地球に衝突する可能性がある。テネシー大学(米国ノックスビル)の惑星科学者Ben Rozitisらが今回、この小惑星の密度を観測結果をもとに計算したところ、この小惑星はがれきが緩く集まった「ラブルパイル(破碎集積体)型」の小惑星であることが分かった。さらに、自転による遠心力は重力よりも大きく、このがれきでできた小惑星が1つにまとまっているためには、重力、摩擦力に加えて凝集力(ファンデルワールス力)も働いている必要があることが示され、*Nature* 2014年8月14日号に掲載された¹。ファンデルワールス力は、月のレゴリス(表土)の粒子間でも働いている。

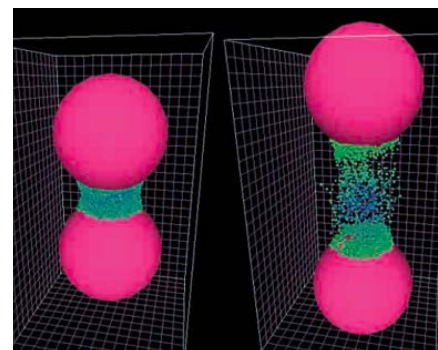
これまで、一部の小惑星、特に土砂と岩が集まってできているラブルパイル小惑星が1つにまとまっているのは、未検出の凝集力が働いているためと考えられてきた²。ラブルパイル小惑星の中には自転速度が遅いために、粒子間に働く重力だけで1つにまとまることのできるものも確かに存在する。しかし、自転速度が速い場合は、重力よりも遠心力の方が大きくなるため、こうした小惑星はばらばらになってしまうはずだ。

1950 DAは、高速で自転している小惑星であり、2880年に地球近傍を通過する。その際、地球に衝突する確率は、4000分の1と見積もられている³。

Rozitisらは、自転する小惑星が太陽光で加熱されて発する熱放射でその軌道が変わる効果を踏まえ、小惑星の形状、小惑星表面の熱特性、および軌道の観測結果を基に1950 DAの密度を計算した。その結果、1950 DAの密度は驚くほど小さく、水のわずか1.7倍であることが分かった。「この結果は、1950 DAにはたくさんのすき間があることを意味します。このため、1950 DAはラブルパイル小惑星と結論しました」とRozitisは話す。

1950 DAが高速で自転するラブルパイル小惑星であるなら、1つの塊にまとまっているためには、重力以外の力も働いている必要がある。1950 DAが重力だけでまとまっているならば、計算上は、約2.2時間に1回より速く自転できない。だが実際は、1950 DAの自転速度はそれより速く、2.1時間に1回である。Rozitisらは、1950 DAで働いている凝集力の単位面積当たりの大きさは、手のひらに置かれた100円玉が手のひらに及ぼす圧力の半分ほどと見積もった。

Nature 同号で今回の研究についてのNews & Viewsを執筆したコロラド大学ボルダー校(米国)の航空宇宙工学者Daniel Scheeresは、「小惑星を月の軌道へ引っ張ってきて調べる米航空宇宙局(NASA)の探査計画(*Nature* ダイジェスト 2013年10月号9ページ)や、小惑星の資源採掘計画を発表している民間企業にとって、今回のような凝集力の解



図は、コンピューターシミュレーション。2個の岩を重力に等しい力で上下に引き離そうとしても、レゴリスによる凝集力のために離れない(左)。重力をある程度上回る力で引っ張ると引き離される(右)。レゴリスはのりの役目をしている。

明は大いに役立つ可能性があります」と指摘する。

今回明らかになった凝集力に関する知見は、地球に向かっていて小惑星が発見された場合にも重要になるだろう。小惑星の軌道を変える方法を検討する際には、凝集力も考慮する必要があるからだ。1998年に公開された米国のSF映画「アルマゲドン」では、地球に向かってくる小惑星を爆破によってばらばらにしたが、そうした方法よりも小惑星を新たな軌道に徐々に誘導する方が安全な選択肢といえるかもしれない。Rozitisは、「小惑星に直接働きかけることは賢明な方法とはいえません」と話す。

地球に向かう小惑星の軌道をそらせる有望な方法の1つに「重力トラクター」がある。「重力トラクター」とはある種の宇宙船で、この宇宙船は小惑星に沿って飛び、宇宙船の重力場で小惑星を引っ張って新たな軌道に導く。Rozitisは、「重力トラクターは、小惑星を爆破してばらばらにするよりも良い方法です。小惑星を爆破するとき、この凝集力がどのように影響するかはまだ正確に分かっていないからです」と話す。

(翻訳：新庄直樹、要約：編集部)

1. Rozitis, B., MacLennan, E. & Emery, J. P. *Nature* **512**, 174-176 (2014).
2. Scheeres, D. J. et al. *Icarus* **210**, 968-984 (2010).
3. Farnocchia, D. & Chesley, S. R. *Icarus* **229**, 321-327 (2014).

「曲者」のパンコムギゲノム、解読!

Fiendish wheat genome reveals grain's history

HEIDI LEDFORD 2014年7月17日 オンライン掲載 (doi:10.1038/nature.2014.15577)

複雑で巨大なパンコムギのゲノム塩基配列が解読された。

育種の取り組みが一層加速すると予想される。

国際コムギゲノム解読コンソーシアム (IWGSC) が、パンコムギ (*Triticum aestivum*) のゲノムの概要を初めて明らかにし、2014年7月17日に一連の論文を *Science* に掲載した¹⁻⁴。コムギは、世界的に極めて重要な作物であり、その概要ゲノム塩基配列は、新品種育成を加速させるとともに、古来の主要農産物の複雑なゲノム史を明らかにしてくれるだろう。

パンコムギの概要ゲノムデータを得るまでには長い時間が必要だった。コムギは、全人類の30%が食糧とし、カロリーの20%を供給している作物である。だが、残念なことに、そのゲノム塩基配列は解読が最も困難な部類に入る。というのも現代のコムギのゲノムは、異なる種の度重なる交雑の結果として生まれたからだ。そのため、コムギのゲノムは今、3組のほぼ同じ「サブゲノム」によって構成された6倍体 (AABBDDと説明されることが多い) で、それぞれのサブゲノムには7本の染色体が含まれている。コムギ遺伝学者にとって、3組のサブゲノムの遺伝子を区別することは難問だった。

また、そうして生じた21対、計42本の染色体は反復配列だらけで、短い断片をアルゴリズムでつなぎ合わせてひとつながりの全体像を得ることが難しい。研究者たちは、その困難な作業を克服するには、染色体を手作業で1本ずつに分けて選択的に塩基配列を解読する必要があると判断した。

植物の完全なゲノム塩基配列が最初に発表されたのは、2000年のことだ。IWGSCの常任理事 Kellye Eversoleによ

れば、最初に解読されたシロイヌナズナという雑草のゲノムは、パンコムギの21対の染色体のどれよりも小さいという。コムギゲノムは全体で170億塩基から構成され (ヒトゲノムの5倍以上)、含まれる遺伝子は約12万4000個に上る¹。

今回IWGSCが発表したのは、21対の染色体のうちのわずか1対 (3B染色体) の最終的な「参照」ゲノムだ²。しかし残り20対の塩基配列が明らかにされるのももうすぐで、研究チームは3年以内にゲノム全体を完成させることを目指している。

コムギの育種家によれば、今回発表された概要ゲノムにはすでにインパクトがあるという。IWGSCには参加していないが、カリフォルニア大学デービス校 (米国) でコムギの研究を行っている Jorge Dubcovsky は、「画期的な報告です。農業上重要な遺伝子を同定しようとする全ての計画が加速されるでしょう」と話す。

農学者たちは、増大する人口の要求を満たすための小麦増産を求める圧力にさらされながら、作物に対する気候変動の影響とも戦っている。

コロラド州立大学 (米国フォートコリンズ) でコムギの育種を行っている Scott Haley によれば、ゲノム情報を手に入れることで、病害抵抗性や穀粒品質などの重要な形質に関係する遺伝子マーカーを選択し、植物体の生育の重要な局面に影響する遺伝子の候補を発見することができるようになるという。2013年後半から公開リポジトリが利用できるようになり、Haleyの研究チームはそれ以来そこに登録されたデータを活用してい

る。「伝統的な植物育種にとって、大きな前進です」と彼は話す。

3組のサブゲノムのほぼ同一の遺伝子を区別する能力が向上したことは、重要な進歩の1つだ。ノルウェー生命科学大学 (オース) の遺伝学者 Odd-Arne Olsen が率いる研究チームは、今回の概要配列を利用して、サブゲノムの働きが対等ではないことを明らかにした。ある遺伝子は、特定の種類の細胞や発達段階でしばしば優勢になるという³。これは育種家にとって重要な情報になる可能性がある、Olsenは話す。これは同時に、注目する形質について、各サブゲノムの寄与を評価する必要があることを示唆している。「やるべきことがたくさん出てきたのです」と Olsen は言う。

IWGSCはまた、今回の遺伝子データを利用して、コムギの栽培化史の見直しも行った。現代のパンコムギの混成的なゲノムは、古代の3種間の交雑が起源となっている。しかし、ゲノム塩基配列を解析した結果、その交雑の時期はかつての想定と異なる可能性があることが示唆されたと、Olsenは語る⁴。

Eversoleによれば、IWGSCがこれまでに計上した費用は約5000万ユーロ (約69億円) に上り、事業の完結にはさらに1200万ユーロ (約16億円) 近くかかると思われるという。しかしこれらを合計しても、シロイヌナズナのゲノムが初めて解読されたときの費用ほどではないと Eversole は指摘する。

「コムギゲノム解読事業が、本当にそれに値するのかとよく聞かれました。冗談ではありません。コムギのためにこの情報は絶対に必要なのです。とても重要な食用作物なのですから」と Haley は力を込めた。

(翻訳: 小林盛方)

1. The International Wheat Genome Sequencing Consortium *Science* <http://dx.doi.org/10.1126/science.1251788> (2014).
2. Choulet, F. et al. *Science* <http://dx.doi.org/10.1126/science.1249721> (2014).
3. Pflieger, M. et al. *Science* <http://dx.doi.org/10.1126/science.1250091> (2014).
4. Marcussen, T. et al. *Science* <http://dx.doi.org/10.1126/science.1250092> (2014).

遺伝子が示すクモの複雑な進化

Spider gene study reveals tangled evolution

EWEN CALLAWAY 2014年7月21日 オンライン掲載 (doi:10.1038/nature.2014.15578)

遺伝子データを基にした系統樹が作成され、

同じような網を作るクモであれば近縁である、という長年の定説が覆された。

飛んでいる虫を捕らえる方法はいくらでもある。そして、昆虫を捕らえる完璧なわなに思われる「クモの巣(網)」ですら、選択肢のうちの1つでしかないのかもしれない。最新の研究で、数百個の遺伝子に基づいてクモの系統樹が作成された結果、網以外の方法で獲物を捕ることを選択し、造網をやめたクモが多く存在することが示唆されたのだ。丸い形の規則性のある網を作るクモがみな近縁なわけではなく、そうしたクモの種の中には別の方法で獲物を捕る種の方が近い場合もあることがこの研究で示され、数十年来の定説が覆されることになった。

オーバーン大学(米国アラバマ州)の進化生物学者Jason Bondは、「クモの巣は、私たちが考えていたクモの進化の完成型などではなかったのです。これはすごいことです」と話す。Bondの研究チームは、33科の300個を超える遺伝子を分析することにより、クモの進化的関係を明らかにした¹。その論文と、別の研究チームによる類似研究の成果²が、共に2014年8月4日に*Current Biology*に掲載された。

これまでに命名されているクモは約4万5000種あり、それらは100を超える科に分類されている。丸い網を作るクモは主に、コガネグモ科、もしくは、あまりお目にかからないメダマグモ科に属している。両者は、化学的に異質な糸で網を作る。コガネグモ科のクモの糸は繊維に粘性があり、メダマグモ科が作るさらさらした糸よりも効率よく網を作ることができる。それにもかかわらず網の作

り方が似ているため、クモ学者たちは長年、両者を系統樹上で円網性クモ類として1つの群にまとめていた。

ところが今回発表された分子系統樹では、ずいぶん異なる構図が描かれている。この分子系統樹は、多くのクモ間に対応関係のある数百個の遺伝子においてDNAの違いを比較して作成された。その内容は、糸に土と植物を混ぜて地中にわなを作るトクテグモの特殊性など、クモの類縁関係に関する従来の考え方の多くを裏付けるものであったが、円網を作るコガネグモとメダマグモが、これまで考えられていたほど近縁ではないことを示唆するものでもあったのだ。

ハーバード大学(米国マサチューセッツ州ケンブリッジ)の進化生物学者Rosa Fernándezが率いる研究チームは、12科のクモの2000個を超える遺伝子から作成した系統樹を用いて同じ結論に至った。メダマグモは網を作る習性を持っているものの、これに近縁なのは、同じような円網を作るコガネグモよりも、獲物に忍び寄る習性を持つコモリグモ科やカニグモ科なのだという。

今回の発見から、クモの網の進化に関する説明には2通りが考えられる。1つは、「クモの巣」の出現が科学者の想定よりもはるかに古く、多くの科の共通祖先の時代にそれが出現し、それから一部の種が造網を行わなくなったというものだ。これは、多くの研究者がこれまで支持してきた考え方である。もう1つは、造網と糸を紡ぐ能力が複数回進化したという考え方だ。Fernándezによれば、

メダマグモ科のクモは、さらさらした糸で丸い網を作る。



MATJAZ KUNTNER

どちらもあり得る話で、もっと多くの科のクモから遺伝子データを得なければこの謎は解決できないという。

一方、Bondは、太古に生まれた造網の習性が進化の過程で失われたという考え方を支持する。網を作るのに必要な一連の行動は、何度も進化するほど単純なものとは考えられないというのだ。Bondらは、自らの知見に基づき、円網が出現したのがジュラ紀前期(2億100万～1億8700万年前)であり、多くのクモの祖先が他の捕食法を選んで造網をやめたのではないかと考えている。

しかし、クモはなぜ網を作らなくなったのだろうか。「進化は予測不能なのです」というのが、スロベニア芸術科学アカデミー(リュブリャナ)の進化生物学者Matjaž Kuntnerの答えだ。「対称的な円はきれいですが、それが理想的な構造であるのは一部の環境、一部の獲物の場合に限られると思われます」とMatjaž。

カンザス大学(米国ローレンス)のクモ類古生物学者Paul Seldenも、多くのクモが造網をやめたと考える1人であり、こう述べる。「網は、飛んでいる昆虫を捕らえるのに役立ちますが、一方で、そこにクモがいることを捕食者に知らせるものでもあるわけです。より進化したクモは、造網をやめて別の方法を編み出したとしても不思議ではないでしょう?」。

(翻訳: 小林盛方)

1. Bond, J. E. et al. *Curr. Biol.* **24**, 1765-1771(2014).

2. Fernández, R., Hormiga, G. & Giribet, G. *Curr. Biol.* **24**, 1772-1777 (2014).

鼻で闘う味の受容体

苦味受容体が細菌の侵入と闘っている

私たちの鼻には苦味を感じる受容体があるが、食べ物の味やにおいを感じるのには役立っていない。アイオワ大学(米国)の研究グループが2009年にそう結論付けて以来、科学者たちはこの受容体が鼻にある理由をずっと探してきた。1つの推測は、有害物質を検知して警告しているというもの。だが、別の役割も果たしている可能性がある。感染症との闘いに一役買っているかもしれないのだ。

鼻の苦味受容体は通常の苦い化合物に加え、細菌がコミュニケーションに使っている化学物質にも反応する。そこでペンシルベニア大学(米国フィラデルフィア)の耳鼻咽喉科医Noam Cohenは、この受容体は副鼻腔炎^{ふくびくうえん}の原因となる病原体を検出しているのではないかと考えた。彼のチームは2012年の研究で、細菌の化学物質によって鼻と上気道の細胞に細菌と闘う2種類の反応が誘発されることを発見した。細胞突起を動かして有害物質を体外に追い出す反応と、細菌を殺す一酸化窒素の放出だ。

鼻炎に強いスーパーテイスター

この発見は臨床に応用できるかもしれない。最近、Cohenが慢性副鼻腔炎患者の苦味受容体遺伝子を解析した際、人口の約25%を占めるとされる「スーパーテイスター」が1人もいないことに気付いた。スーパーテイスターは味の刺激に強く反応する人たちで、特に苦味化合物に非常に敏感だ。私たちは皆、スーパーテイスターか味盲(ある種の苦味物質を全く感じない)、あるいはその中間のどこかに位置しており、これはT2R38という受容体の遺伝子を反映している。

Cohenは、スーパーテイスターは鼻にいる細菌が出す苦味化合物に活発に反応するので副鼻腔炎になりにくいと考えている。対照的に味盲の人はこの反応が弱いので、細菌が繁殖して副鼻腔炎を引き起こす。簡単な味覚テストによって、副鼻腔炎の再発リスクが高く積極的な治療が必要な人を予測できることを、この結果は示している。

(翻訳協力：栗木瑞穂)



誘発地震

induced seismicity :

人間の活動によって引き起こされる地震

少し前まで、米国オクラホマ州で地震はまれだった。今やそうではない。2009年にはマグニチュード3以上の地震が20回あった。2008年以来、同州の地震活動は40倍に増えている。その原因は？ *Science*に報告された研究によると、人間だ。この研究は地質学者がかねて疑ってきたことを確証した。つまり石油・ガス掘削企業による地下への水の廃棄が地震を引き起こすのである。

オクラホマ州では、地下から石油や天然ガスを抽出するのに伴って毎月何千tもの廃水が生じる。各社はこの廃水を井戸に注入して地下に捨てており、これが地下水圧を上げて断層にストレスを加える可能性がある。

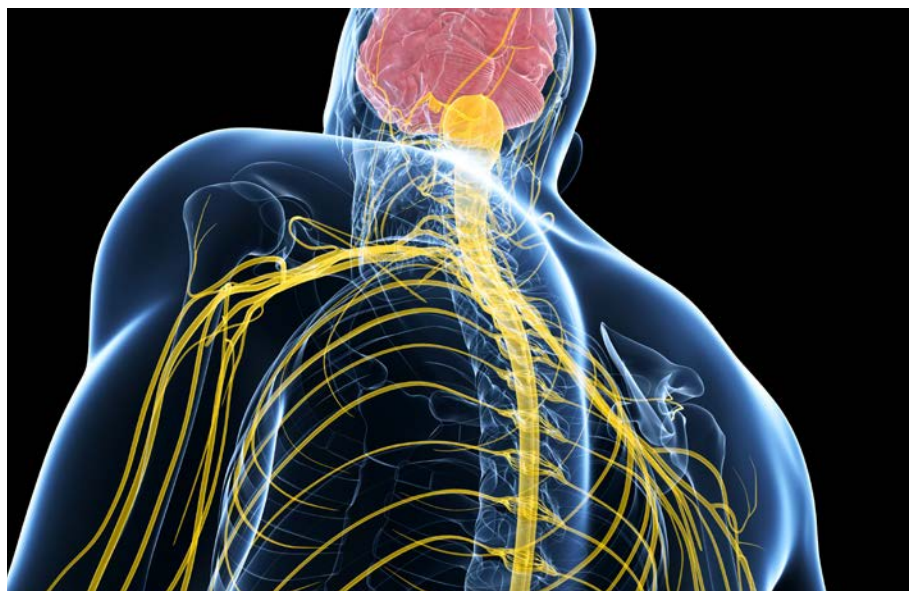
「通常、地震はプレート運動によって自然に起こる」とコーネル大学(米国ニューヨーク州イサカ)の地球物理学者がこの研究論文の筆頭著者であるKatie Keranenは言う。「だが大量の水を地下に注入すると地震のサイクルに影響が生じ得ます」。

Keranenらは水文地質学モデルと地震活動データを組み合わせて解析し、オクラホマシティの南東にある4つの廃水井戸が「ジョーンズ群発地震」の原因らしいと結論付けた。この群発地震は2008～2013年に米国の中部と東部で発生した地震の20%を占める。研究チームはまた、廃水注入が井戸から30kmも離れた地点で地震を誘発したことを見いだした。その影響は従来の想定をはるかに超えていたのだ。

「誘発地震」という術語は採鉱やダム、地下核実験、廃水注入などによって引き起こされる地震を示すのに使われてきた。石油・天然ガスの採掘技術が広がり、廃水注入と地震を結び付ける研究結果が増えるにつれ、この用語は目を離せないものになりそうだ。

(翻訳：日経サイエンス編集部)





電気薬学に熱い視線が集まる

Electroceuticals spark interest

SARA REARDON 2014年7月3日号 Vol. 511 (18)

神経を電気刺激して病気を治療する方法の開発に、
産業界も学術研究機関も力を注いでいる。

薬の力では膵臓すいぞうの細胞にインスリンを作らせたり、動脈を弛緩させて血圧を下げさせたりすることができない場合には、適切な電気刺激によって良い効果を得られる可能性がある。ペースメーカーと人工内耳による治療の数十年にわたる成功、そして小型化技術の進歩に後押しされ、今「電気薬学 (electroceuticals)」に対する関心が高まっている。電気薬学療法とは、生体電子装置インプラントにより神経を刺激して病気を治療する方法だ。

2014年7月、国立衛生研究所 (NIH；米国メリーランド州ベセスダ) は、身体の電気回路図を明らかにし、電気薬学的装置を開発することを目的とした、予算2億4800万ドル (約250億円) の計画を発表した。この計画はSPARC (Stimulating Peripheral Activity to

Relieve Conditions；症状緩和のための末梢神経活動刺激) と仮称されている。同様の計画は、大手製薬会社グラクソ・スミスクライン (GSK；英国) 社でもすでに始動しており、製品の発売を目前に控えているバイオ企業もいくつかある。

2014年5月1日、米国食品医薬品局 (FDA) は、インスパイア・メディカル・システムズ社 (Inspire Medical Systems；米国ミネソタ州ミネアポリス) が開発した装置を承認した。これは気道の筋肉を刺激して、睡眠中の呼吸を調節することにより睡眠時無呼吸を治療する装置である。さらに6月17日、FDA諮問委員会は、エンテロメディックス社 (EnteroMedics；米国ミネソタ州セントポール) が開発した体重管理装置を承認するようFDAに勧告した。この装置は食道と胃の間に埋め

込まれ、迷走神経を刺激することで、満腹だと患者に感じさせる。

科学者たちは、こういった装置がもっとたくさん登場するだろうと予測する。「神経系は内臓にくまなく張り巡らされ、臓器の機能の多くの局面を支配しています」と、ロンドンのGSK社のバイオエレクトロニクス部門長 Kristoffer Famm は言う。薬物で細胞を標的として働きかけるのではなく、主要な神経に電気パルスを送って器官が受ける指令を変化させることで、その器官の機能を制御する、という治療が可能になり得ると彼は言う。

そのような方法をとることで、薬物療法よりももっと精密な治療が行えるようになるかもしれないと、ペンシルベニア大学 (米国フィラデルフィア州) の生体工学研究者 Brian Litt は言う。例えば、自己免疫疾患の場合、薬剤で免疫系全体を狙うよりもむしろ、慎重に選ばれた神経に電気薬学的装置を設置する方が理にかなっているだろう。また、複数の神経入力によって機能が制御されている膀胱や、炎症反応や食欲など多数の局面で役割を担っている迷走神経などが関わる疾患には、電氣的介入が向いているように思われる。

「新薬を開発して錠剤を服用する、という伝統的なやり方が治療法として最適とはいえない疾患も多数あるでしょう」と、デューク大学 (米国ノースカロライナ州ダラム) の生物医学工学研究者で、膀胱機能の電氣的制御を研究している Warren Grill は言う。

そうしたことを考慮し、2013年12月、GSK社は、特定の電気シグナルを読み取ってある組織を刺激し、60日間安定して特定の機能を営ませ続けることができた埋め込み式小型装置を最初に開発したチームに100万ドル (約1億円) の賞金を与えると発表した (*Nature* 2013年4月11日号、159～161ページ)。同社は社内の電気薬学研究に5000万ドル (約50億円) を投じており、また、25の大学の科学者たちからなるコンソーシアムを立ち上げるための資金を提供している。コ

ンソーシアムはより広い範囲の研究者たちが利用できる装置の開発を目指している。Fammは、心血管疾患からリウマチ様関節炎、そしてがん^{がん}に及ぶ20の異なった疾患に対する電気薬学研究を進めていると述べる。「胸が躍りますね。とはいえ、全ての臓器がおとなしく言うことを聞いてくれるわけではないと思いますが」とFamm。

電気薬学インプラントは有望に思えるが、それが働く仕組みについてはよく分かっていないことがしばしばだ。「現時点では、多くのことが現象論に基づいています。体に電極を埋め込んで刺激してみる、すると効果が表れる、というわけです」と、国立神経疾患・脳卒中研究所（米国メリーランド州ベセスダ）の神経工学プログラムのディレクター Kip Ludwigは言う。

SPARCでは、一歩後退して、臓器系の電気制御の基礎となるメカニズムの解明に焦点を合わせて知識の溝を埋めることを計画している。最初の研究助成金は2015年前半に付与される予定だ。NIHは、この先の6年間で、5つの器官系（どれになるかはまだ決定していない）の神経と電気的活動をマッピングし、その後、それらの神経に装着できる電極装置を開発して、高分解能の記録・刺激インターフェースを数十年にわたって損傷なしに神経とともに維持できるようにしたいと考えている。

最も挑戦しがたいのある難題は、各器官へ、そして各器官から伝えられる数百のシグナルを個別のシグナルに分けることだろう。目標は、体の他の部分の機能を変えずに、所期の効果を引き出すシグナルのみを狙える装置を作ることだ、とLittは語る。これはとてつもなく難しい仕事だと彼は付け加える。「高速道路に装置を設置し、通りすぎる車をただ観察するだけで、どの車がどの出口から出るかを判別しようとするようなものなのですから」。

（翻訳：古川奈々子）

バイオセーフティー管理の危うい現状

Biosafety controls come under fire

DECLAN BUTLER 2014年7月31日号 Vol. 511 (515-516)

米国疾病対策センターで、炭疽菌^{たんそ}と高病原性インフルエンザウイルスが関係する事故が続けざまに起こった。

それを受けて、バイオ実験施設により強力な「安全文化」を求める声が上がっている。

米国疾病対策センター（CDC；ジョージア州アトランタ）で、致死的な病原体の関係する事故が2度にわたって起こった。この事故によって、バイオセーフティー管理の大規模かつ広範な再検討の必要性が明らかになった、と専門家らは指摘する。

CDCの報告によれば、致死的なH5N1型インフルエンザウイルスと炭疽菌がそれぞれ関係する2件の事故が、2014年の3月と6月に起こった。3月の事故では、別の研究室へ送った毒性の低いインフルエンザウイルス試料に、致死的なH5N1型鳥インフルエンザウイルスを誤って混入させてしまっていた。6月の事故では、不活化が不十分だった可能性のある炭疽菌が、手違いによって、封じ込め実験室であるバイオセーフティー・レベル3（BSL-3）の研究室からそれよりレベルの低いBSL-2の研究室へと送られた。それを受け取った研究室には、生きた炭疽菌を扱えるような設備はなかった。これらの事件から、たとえ高度に安全な施設があっても、バイオセーフティーを確保しようとする強い「文化」がなければ手違いが起こりやすくなり、研究者や一般市民を危険にさらす可能性があることがはっきり示されたとバイオセーフティーの専門家らは述べている。

バイオセーフティー政策に助言する非営利団体「International Council for the Life Sciences」（米国バージニア州マクレーン）の常任理事を務めるTim Trevanは、これまでのバイオセーフ

ティーの内容のほとんどは、物理的な生物学的封じ込めと、安全規則や広く認められた標準的な操作手順の順守に関するものだったと話す。しかし、研究機関はより強固な安全性の精神を育てることに注力する必要がある、「今回の事件を契機に、CDCだけでなく、高度の生物学的封じ込め実験室のある研究所全てにおいて、安全文化の大変革が起こってほしいと思います」と彼は言う。

CDCで発生した2件の事故はメディアや行政に騒乱を引き起こし、その結果、CDCや米国の他の研究機関に対して安全策の改善を促す大きな圧力がかった。7月16日、CDC所長のThomas Friedenは、下院の委員会で問題の炭疽菌誤送事件について証言するために召喚された。「こうした最高レベルの研究所で今回のような事故が起こったことは憂慮すべきであり、CDC全体で安全文化をチェックする必要があると考えています。我々が直面しているのは、米国中ひいては世界中の研究所に関わる問題なのです」と彼は公聴会に先立って述べた。

7月下旬、CDCは安全対策を見直すための第三者委員会を設立すると発表し、この委員会が8月に1回目の会合を開き、安全文化など複数の議題について話し合う予定であると述べた。

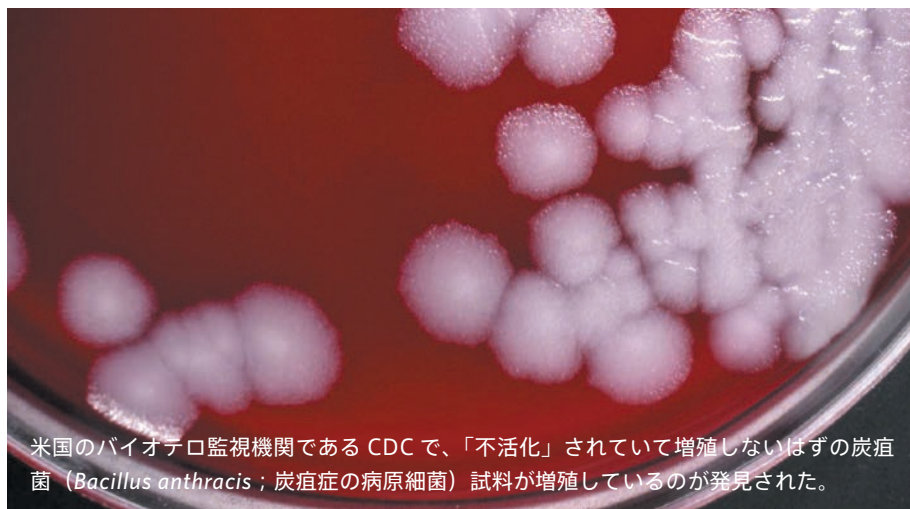
「安全文化（culture of safety）」という言葉はバイオセーフティーだけに用いられる「村言葉」ではない。組織業務の安全性を確保するための管理体制は、例えば航空業界や原子力業界ではかなりよ

く確立されているとTrevanは言う。そうした安全文化を育て上げるには、リスクへの体系的な取り組みや、業務運営の恒常的な監視および改善に重点を置いた訓練や研修が求められる。しかし現実には研究者や監視機関がやっているのは、ほとんどの場合、チェックリストの□に印を付けるだけの「チェックボックス文化」だとTrevanは指摘する。

このチェックボックス文化は、「実験計画の当事者でもないかぎり、その計画が正しく稼働するかどうかは気にかけない」という管理者的な考え方に行き着く可能性がある。B-BIS社 (Behavioral-Based Improvement Solutions; 米国ジョージア州ウッドストック) の社長Sean Kaufmanは話す。同社は、生物学的封じ込めレベルの実験施設で働くスタッフの研修を行っている。Kaufmanによれば、多くの場合、研究機関は慣習の改善にはリソースの投資を惜しむ傾向があるという。「普通、研究機関の首脳部はバイオセーフティーに対して限られた投資しか行おうとしません。機関をトラブルなくコンプライアンスに沿って維持するのに必要な最低限の投資で済ませようとしています」。

この10年でバイオセーフティーを専門とする研究者の数が増え、それに伴ってバイオ研究の安全文化への関心も高まってきた。2008年に欧州標準化委員会 (CEN; ベルギー・ブリュッセル) は、危険な病原体を扱う施設の組織的安全管理の枠組みとして「CEN Workshop Agreement (CWA) 15793」を導入した。CENが自主作成したこの枠組みは、国際的に初めて認知されたものであり、現在、国際標準化機構 (ISO) の規格の1つとなるべく改良を加えているところで、ISOが採用すれば世界全体の認知が得られるだろう。

世界保健機関 (WHO) は研究機関がCWA 15793を採用することを推奨していると、WHOでバイオセーフティーおよび実験室バイオセキュリティの担当責任者を務めた経験のあるNicoletta Previsaniは話す。現在、WHOポリオ



米国のバイオテロ監視機関であるCDCで、「不活化」されていて増殖しないはずの炭疽菌 (*Bacillus anthracis*; 炭疽症の病原細菌) 試料が増殖しているのが発見された。

TODD PARKER/CDC

撲滅プログラムでウイルス封じ込めの責任者となっているPrevisaniは、「CWA 15793の本領は考え方の大幅なシフトにあります。ただし、これを実践するにはかなりの投資が必要になります」と付け加えた。

WHOは、現存する最後の天然痘ウイルスを保管する2つの研究所 (米国アトランタにあるCDCの研究所とロシアのノボシビルスクにある研究所) を監督するための基準として、CWA 15793を採用した。WHOはさらに、インフルエンザウイルスに何らかの機能を獲得させる研究を行っている研究施設に対して、CWA準拠かそれと同等の基準に従うよう勧告した。こうした研究はウイルスの感染力や病原性を高め、宿主の範囲を広げる危険なものだからだ。

しかし、これまでのところCWA 15793の浸透度は限られている。例えば、CDCでもCWA 15793を完全には実践していない。また、欧州バイオセーフティー学会 (EBSA) の会員118人を対象とした2013年の調査では、そのうち4分の3がバイオセーフティーの専門家だったにもかかわらず、所属する研究機関でCWA 15793を採用していると答えたのはわずか33%で、15%はCWA 15793という名称すら知らなかった。CWA 15793を実践しない理由としては、「割けるリソースがない」「そこまでやる必要はない」「国が定めた同様の

基準が利用できる」などが挙げられた。

しかし現在では多くの研究機関がCWA 15793を採用しつつあり、公的認証のための時間や費用をかけずにバイオセーフティー管理を向上させていると、英国のバイオセーフティー・コンサルタントでCWA 15793開発グループの副委員長だったGary Burnsは話す。もし、CWA 15793がISOの規格として採用されれば、公式・非公式を問わずより広く使われるようになるだろうと彼は期待している。

ただし、こうした安全管理基準は「特効薬」ではないと、国際バイオセーフティー学会連盟 (IFBA; カナダ・オタワ) の事務局長Maureen Ellisは言う。その理由は、基準が有効に機能するためにはスタッフ全員がそれを受け入れる必要があるからだ。研究者らは多くがバイオセーフティーを余計な負担だと感じており、「規則にあるからそうするだけ」程度の意識しか持っていないのだと彼女は説明する。

IFBAは、研究機関のバイオセーフティー文化を向上させるための資金提供を呼びかけているが、資金提供組織の関心は薄い。その一因は、結果を具体的に数値化するのが難しいことにあるとEllisは言う。「病気の診断や研究のためなら金を出す、優先順位の低いバイオセーフティーに出せる金はない、というのが現在の^{すうぜい}趨勢なのです」と彼女は話す。■

(翻訳: 船田晶子)

断層深部で次の巨大地震を待ち受ける

Project drills deep into coming quake

KATIA MOSKVITCH 2014年7月31日号 Vol. 511 (516-517)

ニュージーランドの地震断層に深い掘削孔を掘ってセンサーを設置し、次の断層破壊に至る変化を観察するプロジェクトの第2ステージが始まる。
掘削深度は前回の一桁上を予定している。



HANNAH SCOTT

研究チームはニュージーランドのファタロア村の近くの地震断層に深さ 1.3km の掘削孔を掘ろうとしている。

地震断層の深部にセンサーを設置し、応力の蓄積から巨大地震の発生に至る過程を記録する世界初の研究プロジェクト、「断層深部掘削プロジェクト2」(Deep Fault Drilling Project 2; DFDP-2) がニュージーランドで始動する。

国際研究チームは、南島のアルパイン断層に深さ 1.3km の掘削孔を掘り、未来の地震を予知するのに役立つ可能性のある重要なデータを収集することを計画している。アルパイン断層は、約 330 年に一度のペースで破壊して、最大でマグニチュード 8 の地震を引き起こしている (K. R. Berryman *et al.* *Science* 336,1690-1693; 2012)。ここで最も新しい地震が発生したのは 1717 年で、今は、次の地震がいつ発生してもおかしくない時期に来ている。

このプロジェクトのリーダーで、ニュージーランド政府の地球科学研究機関である GNS サイエンス (ロワーハット) に所属する構造地質学者の Rupert Sutherland は、「この場所で記録を続けていくうちに次の地震が発生すれば、我々の実験は特別なものになるでしょう。大地震に至る過程で生じる事象と大地震の発生中に見られる事象を完全に記録することができれば、他の地質断層での地震を予知するための基礎となるからです」と説明する。

ニュージーランド南島の西岸沿いに約 600km にわたって走るアルパイン断層は、太平洋プレートとオーストラリアプレートの境界線を形成している(「アルパイン断層」参照)。2つのプレートはお互いに対して毎年約 2.5cm ずつすべって圧力を高めていく。Sutherland によると、地質学者たちは、この断層が「今にも破壊して次の地震を引き起こそうとしている」ことを確信しており、今後 50 年以内に破壊する確率を 28% と見積もっているという。今回アルパイン断層が掘削サイトに選ばれた理由は、この断層が地震サイクルの末期にあるからなのだ。

2011 年、Sutherland のチームは断層深部掘削プロジェクト 1 (DFDP-1) と

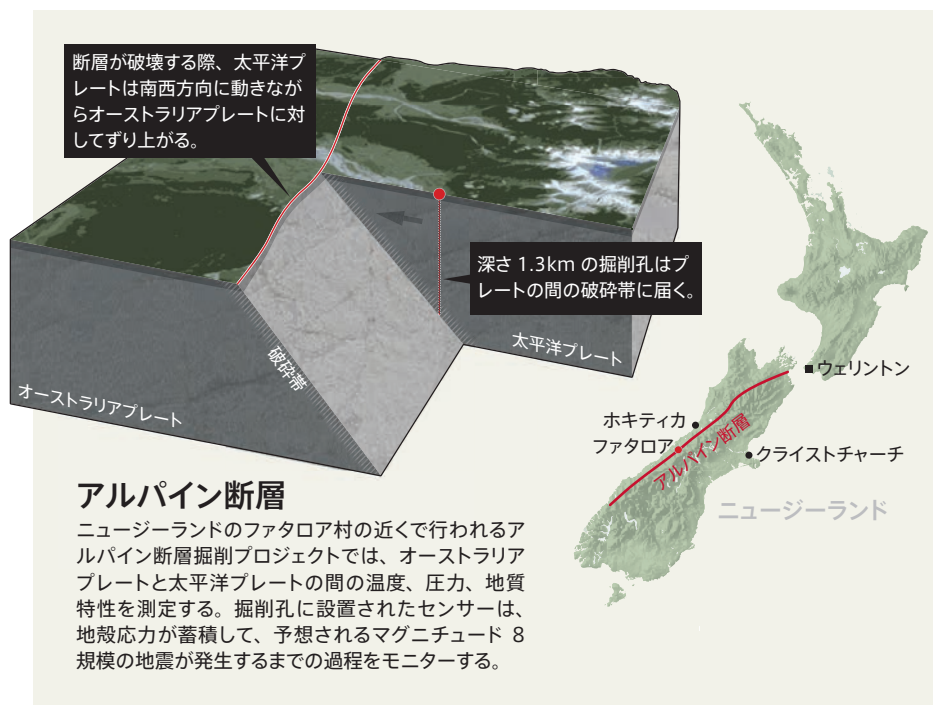
いう試験段階を終了した。DFDP-1では断層に2本の掘削孔を掘ったが、深い方の掘削孔でも151mという浅さだった。2014年8月には、ファタロア村に近い同じ掘削サイトに直径10cm、深さ1.3kmの掘削孔を掘る「DFDP-2」に向けた現地での準備作業が始まる（訳註：GNSサイエンスのウェブサイトによれば、掘削開始は2014年10月上旬に予定されている）。この深さまで掘ると、2つのプレートが出合う「破砕帯」に到達するため、地震が発生する地殻深部の典型的な状態を測定できるようになる。

DFDP-2の費用は米ドルにして約200万ドル（約2億円）に上り、国際陸上科学掘削計画（ドイツ・ポツダム）とニュージーランド王立協会（ウェリントン）マースデン基金が支援している。

実験ではまず、地質サンプルを収集し、浅い掘削孔に断層内部の温度と圧力を測定するためのセンサーを挿入する。次に、掘削孔を補強してもっと深くし、地震活動のカギとなる指標（画像、音、温度、圧力など）を記録できる観測装置を断層内部に下ろす。研究チームは、2014年12月上旬までには掘削と掘削孔へのセンサーの設置を完了したいと考えている。

センサーが収集したデータは、断層破壊過程の理論を検証するためのコンピューターシミュレーションに利用される。このデータを利用して、地震サイクルのさまざまな時点での断層のふるまいにつき、詳細なモデルを構築することもできるだろう。また、断層の両側の地下水圧に大きな差があるかどうかは地震の切迫性の指標となるか、といったことも検証できるかもしれない。

このプロジェクトに参加しているヴィクトリア大学ウェリントン校（ニュージーランド）の地震学者John Townendは、「現在、この断層は不透水壁を形成しているように思われます。そうした場合、断層の両側での地下水圧の差の時間依存性変化は、震源核の形成過程や地震波の放射を決定する要素の1つになって



いる可能性があります」と指摘する。

英国地質調査所（カーディフ）の地質学者David BoonはDFDP-2に関与していないが、この研究はプレート境界の力学と地震ハザードに関する理解を深めるのにも役立つだろうと期待する。「今回の掘削は、地殻応力の蓄積と解放のモデル化の科学に裏付けを与えます。特に、地殻応力の解放は、破壊的な巨大地震や、津波、地すべり、液状化（地震の際に地盤が液体のようにふるまう現象）のような二次災害を引き起こす恐れがあるので重要です。

深部掘削データはこれまでもモデル作りに利用されてきたが、それらは地震発生後のものだった。けれどもSutherlandは、「地震が発生する過程をコンピューターでシミュレーションするためには、破壊されようとする地質断層内部の初期条件に関する情報が必要不可欠なのです」と言う。また彼は、「DFDP-2が実施されれば、観測に基づく現実的なデータを利用したモデル作りが可能になり、そうしたモデルは今日のモデルよりはるかに価値あるものになります」と語る。

活断層の内部を探る過去の本格的な試みとしては、米国カリフォルニア州パークフィールドの近くで深さ3.2kmの掘削孔を掘るサンアンドレアス断層掘削計画（San Andreas Fault Observatory at Depth ; SAFOD）しかないが、掘削が行われたのは低い頻度で大規模な破壊が起こる場所ではなく、定期的に小さな地震が起こる「クリープ」が生じている場所だった。

DFDP-2に参加しているウィスコンシン大学マディソン校（米国）の地震学者Cliff Thurberは、このプロジェクトではSAFODほど深いところまで掘削しないが、SAFODの経験は非常に参考になる、と言う。SAFODでは、地下深部の高温・高圧という環境のために装置が壊れるなどの技術的失敗があり、こうした失敗から学ぶところは大きいからだ。Thurberは、今から次の掘削計画のことも考えている。震央にもっと近いところで掘削を行いたいのだ。「DFDP-2は偉大なプロジェクトですが、私としては、そう遠くないうちに、もっと深く掘り進むDFDP-3を実現させたいのです」。

（訳註：三枝小夜子）



核融合発電に挑むベンチャー企業

今、トカマク型に代わる新方式の核融合炉に熱い視線が注がれている。
その研究開発を支えているのはベンチャーキャピタルと人々の夢だ。

M. MITCHELL WALDROP 2014年7月24日号 Vol. 511 (398-400)

THE FUSION UPST



ジェネラル・フュージョン社の核融合炉は、液体鉛の回転する渦の中の燃料を巨大なピストンで圧縮する。

核 融合研究に従事する企業には多かれ少なかれ秘密めいた部分があるものだが、米国のトライアルファ・エナジー社 (Tri Alpha Energy; 以下、トライアルファ社) の秘密主義は突出している。同社はカリフォルニア州アーバインのすぐ東、サンタアナ山脈の麓に広がる郊外型のオフィスパーク内にあり、曲がりくねった道を車で進んでいくと、何の目印もない大きな本部施設の外に着く。

秘密保持誓約書にサインをしていない部外者は、ここまでしか近づくことができない。同社は企業秘密を厳重に管理していて、ウェブサイトさえ持っていない。けれども、これまでに漏れ出てきた断片的な情報から、この建物の中で米国最大規模かつ最も革新的な「核融合実験」を行っていることが判明している。トライアルファ社は、40年以上にわたって核融合エネルギー研究の主流であったドーナツ状の「トカマク型」核融合炉ではなく、線形核融合炉の試験を行っているのだ。同社によると、線形核融合炉はトカマク型核融合炉に比べて小型で単純、かつ安価である。そのため、トカマク型核融合炉による商業発電が実現までに30～50年かかると予想されることが多いのに対して、線形核融合炉はわずか10年余りでこれを可能にするという。

トライアルファ社の主張が魅力的に聞こえるのは、EU、インド、日本、中国、ロシア、韓国、米国が中心となって進めている「国際熱核融合実験炉」(ITER; イーター) のプロジェクトが、スケジュールの遅れとコスト超過で窮地に陥っていることと無関係ではない。フランスのカダラッシュで建造が始まったITERは巨大なトカマク型核融合炉で、プラズマ燃料の持続的な燃焼により、投入したエネルギーより多くのエネルギーを発生させることのできる最初の核融合炉となることが期待されている。しかし、その建設費用は当初の見積り約10倍の500億ドル(約5兆円)に膨れ上がり、核融合実験に着手できるのは計画

より11年も遅れた2027年以降になると予想されている。

米国の核融合エネルギー研究予算の大半がITERに費やされているため、トカマク型に代わる核融合炉の研究に対する米国政府からの支援は非常に少ない。それでも、トカマク型技術へのいら立ちが募るにつれて、トライアルファ社をはじめとする米国やカナダの多くの物理学者が、これとは別のアプローチを模索し始めた。こうした反主流派の研究者たちは、トカマク型に代わるデザインの核融合炉を開発しようと、過去15年間に少なくとも半ダースの会社を設立している。中には有望そうな結果を報告している会社もあり、当然、かなりの額の投資を引きつけている。トライアルファ社も、マイクロソフト社(米国ワシントン州レッドモンド)の共同創設者で億万長者のPaul Allenやロシアの政府系投資会社ロスナノ(Rusnano; モスクワ)などから1億5000万ドル(約150億円)の資金を調達している。

けれどもトライアルファ社は、多額の資金調達に成功したが故に、その大胆な約束を守ることができるのか綿密に調査されるようになってしまった。マサチューセッツ工科大学(MIT; 米国ケンブリッジ)の原子核物理学者Jeffrey Freidbergは、トライアルファ社は「核融合炉のスケールアップに着手するに当たり、非常に困難な問題に直面しています」と指摘する。例えば同社は、他の核融合プロジェクトとは異なる燃料を利用しようとしているが、その燃料に点火するのに必要な10億ケルビン(K)という超高温を実現できることを証明する他、発生したエネルギーを電気に変換する現実的な方法も実証しなければならない。米国核融合協会(Fusion Power Associates; メリーランド州ゲイサースバーグ)会長のStephen Deanは、核融合研究に従事する他の会社も同様の問題点を指摘されるかもしれない、と言う。「正直なところ、どの企業も、すぐに核融合発電を実証できるような段階にはないのです」とDean。

トカマク型に代わる核融合炉の研究を進める企業は、今の勢いを失うことなく、設立者の楽観的な見通しを正当化することができるのだろうか？ それとも、多くの核融合研究がそうであったように、はかない夢として消えてしまうのだろうか……。

地上の太陽

核融合炉の建造は、原理的には太陽を模倣することだといえる。もう少し詳しくいうと、水素などの軽い元素の適当な同位体を高温にして、原子核から電子が剥ぎ取られた「プラズマ」と呼ばれる状態にする。このプラズマを圧縮し、高密度状態をしばらく保持して、原子核同士が融合して質量の一部がエネルギーに変換されるようにするのだ。原理的にはこれだけだが、実際にやってみようとする、技術的に非常に難しい。例えば、磁場中に閉じ込められた高温のプラズマは、捕まったヘビが逃げようとしてのたうち回るように、くねくねと曲がってしまうのだ。

核融合研究者たちはこれまでずっと、荒れ狂うプラズマを閉じ込めるにはトカマク型核融合炉が最適であると考えてきた。1950年代に旧ソビエト連邦の物理学者によって開発され、その10年後に西側諸国に公表されたトカマク型核融合炉は、プラズマの密度、温度、閉じ込め時間の点で、既存のどの核融合炉よりも優れていた。そして、物理学者たちがトカマク型核融合炉のデザインを改良するにつれ、高エネルギープラズマの制御方法も改良されていった。

しかしながら、商用規模の発電量を得られるまでトカマク型核融合炉をスケールアップすることができるかについては、当初から多くの物理学者が疑問視していた。代替方式の研究者に言わせれば、トカマク型核融合炉は複雑過ぎるのだ。ドーナツ型の容器に多数の電磁コイルを巻きつけてプラズマを閉じ込める磁場を作り出さなければならないし、ドーナツの孔にもコイルを入れて、プラズマ

中に大きな電流を誘導しなければならない（「核融合の火を閉じ込める」参照）。

燃料となるのは、水素の同位体である重水素（D）と三重水素（トリチウム；T）の混合物だ。重水素と三重水素は、他のどの組み合わせよりも低い温度（たったの1億K！）で点火し、はるかに多くのエネルギーを発生するため、核融合炉の燃料として唯一現実的な組み合わせであるとされている。けれども、D-T反応で生成するエネルギーの80%は高速中性子の形をとり、この中性子は核融合炉の炉壁を傷つけ、強く放射化してしまう。また、高速中性子のエネルギーを利用して水を加熱し、おなじみの蒸気タービンを回して発電するプロセスの効率は、わずかに30～40%である。

トカマク型をはじめとする磁場閉じ込め方式に代わる方式として最も有力視されているのは「慣性閉じ込め」方式だが、コストの高さ、複雑さ、進歩の遅さという問題を抱えているのはこちらも同じである。凍結させた燃料ペレットを高出力レーザービームで爆縮させるこのアプローチにも、政府から多額の資金が提供されてきた。しかし、ローレンスリバモア国立研究所（米国カリフォルニア州リバモア）の国立点火施設（National Ignition Facility；NIF）などのイニシアチブは、数十年にわたる努力にもかかわらず、いまだに慣性閉じ込め方式による核融合発電を実現できずにいる（*Nature* 2012年12月8日号、159ページ参照）。

大胆な一歩

トカマク型核融合炉へのこうした懸念から、近年、「ヘリカル型」核融合炉が注目を集めるようになっていく。これはトカマク型核融合炉の一部の要素を単純にしたドーナツ型の核融合炉だが、さらに複雑な磁石を必要とする。それにもかかわらず、主流派のプラズマ物理学者のほとんどが、プラズマ物理学さえ完成すれば技術的問題はどうかなるとして、問題解決を先送りしている。一方、核融合研究を独自に切り開いてきた異端児たち

は、根本的な解決が必要であると考えている少数派だ。彼らは、電力会社が実際に購入したくなるような単純で安価な核融合炉をデザインして技術的問題を解決するのが先で、プラズマを行儀よくさせる方法を考えるのはその次だ、と主張する。

その1人であるカリフォルニア大学アーバイン校の物理学者Norman Rostokerは、1998年に72歳でトライアルファ社を共同設立した。彼らは、重水素と三重水素ではなく、陽子（p）とホウ素11（ ^{11}B ）を燃料とすることを提案した。ホウ素11は、天然のホウ素の約80%を占める安定同位体である。 $p\text{-}^{11}\text{B}$ 燃料に点火するためには、約10億Kという高温が必要だ。これは、太陽の中心核温度の約100倍に相当する。その上、1回の核融合反応で発生するエネルギーは、D-T反応で放出されるエネルギーの約半分にすぎない。しかし、 $p\text{-}^{11}\text{B}$ 反応からは高エネルギーヘリウム原子核（ α 粒子）が3個生成するだけで、厄介な中性子はほとんど生成しない。また、 α 粒子は荷電しているため、磁場を使って「逆サイクロトロン」内に誘導し、そのエネルギーを90%前後の効率で電流に変換することができる。

ここで、10億Kの $p\text{-}^{11}\text{B}$ プラズマをトカマク型核融合炉内で燃焼させることは問題外だ。大きな理由は、これを閉じ込められるほどの強い磁場を発生させることができないからだ。そこでRostokerらは、2門の大砲の砲身を向かい合わせたような線形核融合炉を設計した。それぞれの砲は、リング状の非常に安定なプラズマ（プラズモイド）を発射する。このプラズマ中のイオンの流れが磁場を生成させ、この磁場によってプラズマを閉じ込めた状態に保つ。ワシントン大学（米国シアトル）のプラズマ物理学者Alan Hoffmanは、これを「考えられる中で最も理想的な構成」とであると評価する。

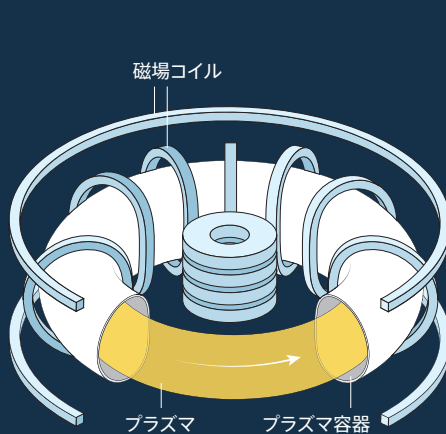
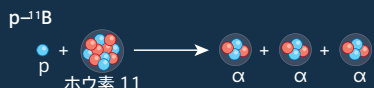
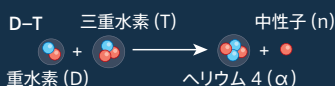
核融合炉を始動させるためには、それぞれの砲が中央容器内にプラズモイドを発射し、そこで2つのプラズモイドを融合させて、より大きなプラズモイドを形成させる。このプラズモイドは容器内

核融合の火を閉じ込める

超高温のプラズマを磁場中に閉じ込めると、逃れようとして大暴れる。核融合炉は、原子核が融合してエネルギーを発生できるだけの時間、プラズマを閉じ込められるように設計されている。

よく用いられる燃料

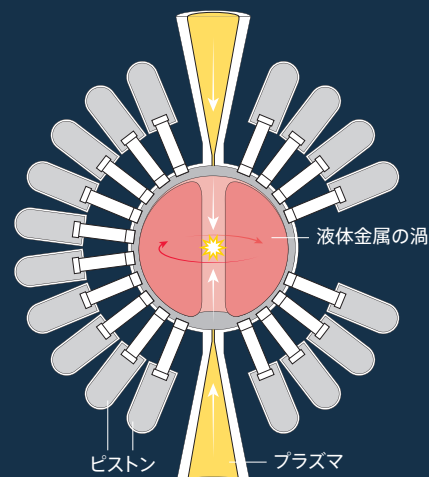
軽い元素の多くが核融合反応によりエネルギーを生成する。重水素 (D)・三重水素 (T) の混合物は、最も低い約 1 億 K という温度で点火するが、反応により中性子が生成するため、原子炉が放射化してしまう。他の燃料ではそのようなことはないが、点火温度ははるかに高い。



トカマク型

(ITER など多くの核融合炉)

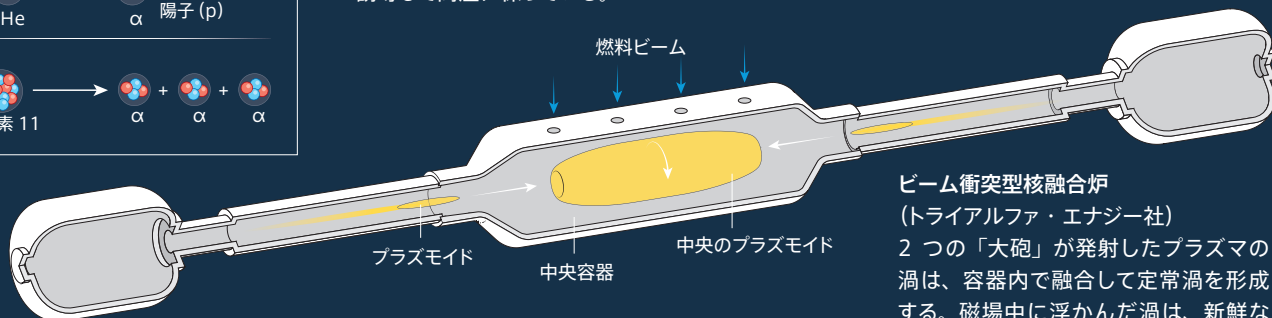
多数のコイルで磁場を発生させることにより、プラズマを容器内に閉じ込める。中心の孔を貫くコイルは、プラズマ中に電流を誘導して高温に保っている。



磁化標的核融合炉

(ジェネラル・フュージョン社)

リング状の磁化プラズマを液体金属の渦中に注入する。ピストンが液体金属を押し込み、プラズマを圧縮して核融合に点火する。



ビーム衝突型核融合炉

(トライアルファ・エナジー社)

2 つの「大砲」が発射したプラズマの渦は、容器内で融合して定常渦を形成する。磁場中に浮かんだ渦は、新鮮な燃料ビームにより高温に保たれる。

に浮かんだ状態で存在し、燃料が追加されるかぎり持続する。反応により生成する α 粒子は、別の磁場に誘導されて大砲内を回り、エネルギー変換器に捕らえられる。

トライアルファ社の研究チームがこの概念を発表した 1997 年には¹、米国エネルギー省は、より確実そうに見えたトカマク型核融合炉の開発に投資を集中していて、同社の装置の開発に資金を提供するつもりがないことは明らかだった。「トカマク型核融合炉の大規模実験には何十年も資金が提供されているため、設定した目標を達成できることはほぼ確実です」とワシントン大学のプラズマ物理学者 John Slough は言う。「一方、それ以外の方式の研究に資金提供を始めると

なると、全てが不確実なところから出発しなければならないのです」。

そこで Rostoker らは、米国の活気あるハイテク起業文化とベンチャーキャピタルの投資を利用することにした。彼らは会社を設立して、 $\text{p-}^{11}\text{B}$ 反応の生成物である 3 個の α 粒子にちなんで「トライアルファ」と命名し、100 人以上の社員を雇い入れられるほどの資金を調達することができた。

トライアルファ社がこれほどまでに秘密主義である理由について、Dean は、起業家に特有のものの考え方で説明できるかもしれないと考えている。「ベンチャーキャピタルからの資金調達を成功させるためには、誰にも気付かれないうちにアイデアを発展させる必要があるか

らです」と彼は言う。とはいえ同社は 5 年ほど前から、社員に論文を発表させたり、学会で発表を行わせたりするようになっている。トライアルファ社は、全長 10m の現在の試験核融合炉 C-2 を使って、衝突したプラズモイドが予想どおり融合していることを示した他²、燃料ビームが供給されているかぎり、この火の玉が最大で 4 ミリ秒持続できることも示した³。4 ミリ秒という持続時間は、プラズマ物理の基準からするとかなり長い。2013 年には、トライアルファ社の研究員 Houyang Guo が、米国テキサス州フォートワースで開催されたプラズマ学会において、燃焼の持続時間が 5 ミリ秒まで伸びたと報告した。同社は現在、より大型の装置を建造するための資金を求めている。

Allenがトライアルファ社に投資すべきかどうかを決定する際に同社の研究を評価する仕事を引き受けたHoffmanは、「科学プログラムとしては非常にうまくいっていますが、それは $p\text{-}^{11}\text{B}$ 反応ではありません」と言う。彼によると、トライアルファ社のC-2は重水素を燃料にしていて、最終的な燃料を燃焼させるのに必要な極端なプラズマ状態を実現できるのはまだまだ先のことだという。

トライアルファ社は α 粒子から電気への直接変換も実証していない。米国エネルギー省の核融合エネルギー諮問委員会の前会長であるMITの物理学者Martin Greenwaldは、「実用化できそうな案は、まだ見たことがありません」と言う。実際、トライアルファ社の計画では、第一世代の発電用核融合炉は従来型の蒸気タービンシステムを利用することになっている。核融合炉開発に挑む他の起業家たちも同様の問題に直面することになるが、その困難さが彼らを躊躇^{ちゅうちよ}させることはない。Sloughは、大型トラックに載せて運べる程度の大きさのビーム衝突型線形核融合炉を開発しているヘリオン・エナジー社(Helion Energy; 米国ワシントン州レッドモンド)の科学最高責任者である。同社の核融合炉は、両側から容器内に向かってプラズモイドの定常流を発射する。燃料はそこで磁場によってつぶされて、核融合反応が始まる。1秒にも満たないうちに核融合生成物が容器の外に送り出され、次のプラズモイドのペアが入ってくる。「この仕組みは、ディーゼルエンジンに例えられます」と、同社の最高責任者であるDavid Kirtleyは言う。「ストロークのたびに燃料を送り込み、ピストンで圧縮することで火花なしに燃料に点火し、その爆発でピストンを押し戻すのです」。

ヘリオン社は、3分ごとにプラズモイドを発射するD-D核融合炉によってこの概念を実証し⁴、現在は、D-T燃料を使って均衡点(核融合炉に投入されるエネルギーと発生するエネルギーが等しくなる点)に到達できるフルスケールの

核融合炉を開発するため、今後5年間に1500万ドル(約1億5000万円)の民間資金を求めている。同社は、この核融合炉が将来的には重水素とヘリウム3を反応させるのに必要な、より高い温度を達成できるようになることを期待している。これも、副産物として中性子を生成することなく α 粒子と陽子だけを生成する組み合わせである。

Kirtleyは資金調達の見通しについて楽観的だ。「低コストで、安全で、クリーンな電力を求める市場は巨大です。我々は、代替エネルギー開発に投資を行う民間投資家から強く支持されています。資金調達がうまくいけば、6年後には試験発電施設を稼働させる予定です」と話す。

未来は不透明

その他の代替方式はいずれもD-T燃料の使用を考えているが、閉じ込め方式はさまざまだ。ジェネラル・フュージョン社(General Fusion; カナダ・バーナビー)の研究チームは、D-T燃料のプラズモイドを液体鉛の回転する渦の中に注入し、多数のピストンによりこれを圧縮する核融合炉を設計した。数マイクロ秒以内に圧縮することができれば、プラズマが爆縮して核融合反応が起こり得る状態を作り出す⁵。2002年に同社を設立したMichel Labergeによれば、この設計の長所として、液体鉛が中性子に衝突されても劣化しないことを挙げている。

ジェネラル・フュージョン社は、火薬で駆動するピストンを使った小規模の装置によってこの概念を実証し、ベンチャー投資家とカナダ政府から約5000万ドル(約50億円)の資金を調達した。あと2500万ドル(約25億円)も調達できれば、おそらく2年以内に、核融合反応を引き起こすのに必要なレベルまでプラズマを圧縮できる頑丈な爆縮システムを建造することができるだろう、とLabergeは言う。

このように、トカマク型に代わる核融合炉を模索する企業はいずれも楽観的だが、Deanは、そうした方式を採用する

核融合発電所が実際に建設されるまでには、少なくとも10年、もしかするともっと長い時間がかかるかもしれないと見ている。実証すべき新技術が多過ぎるのだ、と彼は言う。「彼らはやる気満々ですし、支援を受けてしかるべきでしょう。けれども、今はまだ飛躍的進歩が期待できる時期ではないと思います」。

そうした支援のうち、米国エネルギー省からの支援がどの程度の割合を占めることになるかは不明である。同省の核融合エネルギープログラムは、ヘリオン社と、トカマク型に代わる核融合炉を研究している小規模な学術研究機関に、わずかな額の資金を提供している。ハイリスク・ハイリターン⁶のエネルギー研究に対して資金提供を行う同省のエネルギー高等研究計画局(ARPA-E)も一部の代替方式に興味を示していて、2013年にワークショップを開催している。核融合エネルギー諮問委員会は、2015年に始まる10年間の研究計画を準備しているため、起業家たちは支援を受けやすくなるかもしれない。とはいえ、彼らに供給される資金は潤沢とはいえず、相変わらずITERばかりが巨額の資金を受け取ることになると予想される。

まとまった額の資金が必要ならば、当座は民間セクターから調達するしかないだろう。技術的難関は多いが、投資家たちはこの賭けに前向きであるように見える。

「他のやり方もあるかもしれないと人々が考えるようになっているのです。それが本当かどうか、数百万ドルを投じて確かめる価値はあるかもしれません」とSloughは言う。

(翻訳: 三枝小夜子)

M. Mitchell Waldrop はワシントン D.C. 在住の *Nature* の特集記事担当編集者。

1. Rostoker, N., Binderbauer, M. W. & Monkhorst, H. J. *Science* **278**, 1419-1422(1997).
2. Binderbauer, M. W. et al. *Phys. Rev. Lett.* **105**, 045003(2010).
3. Tuszewski, M. et al. *Phys. Rev. Lett.* **108**, 255008(2012).
4. Slough, J., Votrubaek, G. & Pihl, C. *Nucl. Fusion* **51**, 053008(2011).
5. Laberge, M. *J. Fusion Energy* **27**, 65-68(2008).



米国法の下では、海産巻貝類の毒のような天然物を用いた薬剤の特許を取得することが、ますます難しくなっている。

天然物の特許適格性の 審査基準を示した米国特許庁

Biotech reels over patent ruling

ERIKA CHECK HAYDEN 2014年7月10日号 Vol. 511 (138)

米国特許庁が、天然物と「有意に異なる」発明でなければ
特許を付与しないというガイドラインを公表したことで、
バイオテクノロジー業界と製薬業界は特許を維持・取得する方法を模索している。

2014年3月、広範囲の天然物、自然現象、自然法則に対する特許付与を拒絶することを定めた米国特許庁のガイドラインが公表された。このガイドラインは、最近の2つの米国最高裁判決を受けて米国特許庁が公表したもので、7月31日まで国民の意見を受け付けていた。

2012年3月の判決では、代謝物の濃度を用いて医薬品の用量を決定する方法に対する特許を無効とし、プロメテウス・ラボラトリーズ社 (Prometheus Laboratories; カリフォルニア州サンディエゴ) が敗訴した。また、2013年6月の判決では、ミリアド・ジェネティクス社

(Myriad Genetics; ユタ州ソルトレークシティ) の乳がんに関連するDNA塩基配列の特許を無効とし、他社による乳がんリスクの遺伝子検査法の開発に道を開いた。いずれの判決も「自然法則、自然現象および抽象的な観念」の特許適格性を否定する特許法第101条の解釈に基づいている。特許庁は、2つの最高裁判決がさまざまな自然現象と天然物が関係する過去の判例をもとにして組み立てられているため、そのような自然法則を引用した特許請求や自然法則が関係する特許請求の全てに対し、判決に示された方針を適用すべきだと判断したのである。

しかし、この新しい基準では、数多くの既存の医薬品が特許によって保護されなくなり、当然付与されるべき特許が拒絶される、という批判がある。「特許を取得できないということは、医薬品ができないということなのです」。こう話すのは、マクドネル・ボーネン・ハルバート・バーグホフ法律事務所 (イリノイ州シカゴ) の特許専門弁護士 Kevin Noonan だ。

また、ジョージア州アトランタに拠点を置く弁護士で、グラクソ・スミスクライン社の主任特許顧問であった Sherry Knowles は、このガイドラインが適用されると、1981～2010年に米国で承認された医薬品の約半数の特許が拒絶されると推定する。こうした医薬品は、天然物や天然物の誘導体、または抗体などの生体分子を含有するものであったり、遺伝子やタンパク質などの天然成分が含まれていることの多いワクチンだったりするからだ。

Knowlesをはじめとする専門家は、ミリアド判決で無効とされたのは「天然物から単離されたDNA」の特許だけだったにもかかわらず、特許庁は判決を拡大適用した方針を打ち出したと指摘し、この方針の影響を受ける天然物を用いた製品やプロセスが多過ぎると主張する。このガイドラインでは、例えば、果汁飲料の製造過程で鮮度を保つためにビタミンEを添加する方法は、果汁も保存料もその天然状態と有意に異なるものではないため、特許適格性が認められない可能性が生じることを特許審査官に示している。それに対し、特許庁の法律顧問 June Cohan は「2つの最高裁判決では、『天然物』はDNAに限定されていません」と説明する。

ただ、このガイドラインが発表される前から、特許出願者は最高裁判決の影響を受けていたようである。ブルームバーグBNA社 (メリーランド州ベセスダ) が2014年6月25日に公表した調査結果によれば、このガイドラインの適用対象で、2011年4月以降に特許庁に出願された約1000件の特許出願のうちの40%

が拒絶されており、その大半がプロメテウス判決後に審査を受けていた。拒絶されたものには、診断用タンパク質、海洋生物から抽出された医薬品、養殖魚の特定の遺伝的形質を検出するための検査法がある。

この結果に弁護士は懸念を持っている。バイオテクノロジー産業協会（ワシントンD.C.）の次席法務顧問（知的財産担当）Hans Sauerもその1人だ。「ミリアド判決は、射程範囲が比較的狭く、過去の判例を徐々に発展させる趣旨だったことが、かなり明白です。その結果が、洗濯用洗剤に添加する工業用酵素や抗生物質に関する特許出願の拒絶で本当に良いのでしょうか？」とSauer。

これに対しては、政府はなすべきことをそのとおりに行っていると評する者も

いる。クリーブランド・クリニック（オハイオ州）の医師で、ミリアド訴訟の原告団に加わった米国分子病理学協会（メリーランド州ベセスダ）の専門職種間交流委員会の委員長を務めるRoger Kleinは「科学、医学、患者にとって正しいことをしていると思いますよ」と話す。

特許庁は、国民からの意見を受けてその方針を修正する義務を負っているわけではないが、修正する可能性は非常に高い、と特許庁の広報官Patrick Rossは話す。「受け取ったコメントの検討がすでに始まっており、方針の修正可能性を模索しています」とRossは付言する。ただし、方針の修正に期限は定められていない。

ブルームバーグBNA社の調査では、特許出願した発明が自然界に存在するものと有意に異なっていることを特許

審査官に明確に示すことで、多くの企業は特許出願拒絶を回避してきたことも指摘されている。例えば、前述の養殖魚の事例では、特許出願者が養殖に適したタラを飼育するために遺伝的情報を用いた過程を明確に示したことで特許が認められた。

ブルームバーグBNA調査報告書の執筆者の1人であるロビン・キャプラン・ミラー&シレッズ法律事務所（ニューヨーク）の特許専門弁護士Matthew McFarlaneは、「各社が待ちの姿勢に転じ、問題を避けるために何ができるのか見極めようと努力しています。ルールが変わるときはいつもこうなるのです」と話す。

（翻訳：菊川要）

遺伝子探索が 精神医学にもたらす恩恵

Gene-hunt gain for mental health

SARA REARDON 2014年7月24日号 Vol. 511 (393)

**15万人以上の試料をもとに遺伝子探索が行われ、
統合失調症に関連する染色体上の領域が大量に突き止められた。**

統合失調症をはじめとする精神疾患の複雑な遺伝的基盤を解明するという目標に向かって、研究者たちは大きな一歩を踏み出した。*Nature* 2014年7月24日号421ページで発表された論文¹で、108カ所の染色体上の領域が統合失調症と結び付けられた。その大部分は今回初めて明らかにされたものであった。

この有望な結果の発表と同じ日に、ブロード研究所（米国マサチューセッツ州ケンブリッジ）のスタンレー精神医学研究センターには、精神疾患研究の拡大のためにと6億5000万ドル（約650億円）

が寄付された。この巨額な寄付を行ったのは、慈善家でスタンレー精神医学研究センターの創設者であるTed Stanleyだ。ブロード研究所はこの金額について、精神医学分野への寄付としては史上最高額だと説明している。

「この寄付によって当センターが非常に長く存続できることが保証されたため、野心的な長期プロジェクトを実施したり、リスクのある知的な探究を行ったりすることもできるようになりました」と、センター長のSteven Hymanは言う。

同センターはこの寄付金を遺伝学的研

究だけでなく、統合失調症や自閉症や双極性障害といった疾患に関わる生物学的経路の研究の資金として使うつもりだ。さらに、精神障害の解明のためにより良い動物モデルと細胞モデルの探究にも努力が注がれるだろうし、薬剤開発につながる化学物質の研究も行われるだろう。

*Nature*に前掲論文¹を発表したのは、ブロード研究所の他80以上の研究機関からなる研究共同体、精神医学ゲノミクス・コンソーシアム（PGC；Psychiatric Genomics Consortium）である。PGCの数百人に及ぶ研究者は、15万人以上の人々（そのうち3万6989人は統合失調症と診断されていた）から試料を集め、その情報を共有した。この莫大な数の試料によって、統合失調症に関連する108の染色体上の領域（座位）を見つけて出すことができた。これらの座位の塩基配列は、統合失調症患者と健常な人々では異なっていることが多い。「この論文はいろいろな意味で、ゲノミクスは役に立つ研究だという証拠になります」とHymanは言う。

国立精神衛生研究所（NIMH；米国メリーランド州ベセスダ）の所長Thomas

Inselは「この分野の歴史におけるかなり興味深い瞬間といえるでしょう」とこれに同意する。彼はこの研究に関わっていない。

多様体（形質の相違を生む塩基配列上の差異。バリエーションともいう）の多くは一般的なものであるようで、ほとんどの人がそうした多様体をいくつか持っている。しかし、統合失調症患者にはそうした多様体がより多く存在し、おのおのが発症のリスクを全体的に少しずつ高めている。このため小さい規模の試料数では多様体を見つけるのが難しいのである。それ故、PGCの共同研究がとても重要なのだとInselは言う。「一般的な多様体を探すのであれば、たくさんの仲間と共同で研究しなければなりません」。

また、試料数の規模が大きいことにより、各多様体が統合失調症にどの程度のリスクを提供するかを示す「リスクスコア」を計算するアルゴリズムを開発することもできた。将来的には、このリスクスコアをもとに統合失調症を発症する可能性があるかどうかを予測したり、確実な診断をつけにくいときの裏付けに使用したりすることが可能になるかもしれない、とInselは言う。NIMHは近いうちに、徹底的な遺伝子の探査と、その結果から得られた遺伝学の手掛かりを追求する研究にさらなる資金を投じることになるだろうと彼は言い添える。

PGCの論文で特定された108の座位のうちの83は、これまでの研究では見つかっていなかったものである。一方で、今回特定された座位の多くは、統合失調症やその他の精神障害に関わると考えられている遺伝子の中あるいは近傍に位置する、とカーディフ大学（英国ウェールズ）の精神科医でこの研究を率いたMichael O'Donovanは言う。そうした座位の1つにドーパミン受容体DRD2をコードする遺伝子を含むものがある。DRD2は、現在使われている全ての統合失調症治療薬の標的の1つだが、リスク因子として名前が挙がったことはこれまで一度もなかった。また、この座位に



は、ニューロン間の電氣的シグナルの伝達と、脳細胞間の接続の形成に関わる数個のタンパク質をコードする遺伝子も含まれていた。

統合失調症に関連するいくつかの座位は免疫系に絡むタンパク質をコードしている。免疫系は以前から統合失調症の引き金になるのではないかと考えられてきた。O'Donovanは、そうした関連は興味深い、その重要性はまだ明確ではないと言う。

「統合失調症に関わる遺伝的因子がこれほどたくさん存在することが確認されたのは衝撃的です。これまでの研究でも、そうしたヒントは得られていましたが、今回の研究でレベルが一段階上がりました」と、ニューヨークのマウント・サイナイ医科大学の精神医学遺伝学研究者でこの論文の共著者であるPamela Sklarは説明する。PGCは来年までに統合失調症患者の試料数を倍にする計画を立てており、それによって最も重要な多様体を突き止めることができるようになるはずだとO'Donovanは期待する。

また、研究チームは、さらにデータを拡大して世界中の人々のDNAを含むようにすることを計画している。現在のところ、およそ20万のサンプルが集

まっているが、それらは主に北欧系子孫のものである。「私たちは全世界の人々の健康を平等に改善したいと考えており、世界の一部の人々だけを対象とした治療の開発は望んでいないのです」と、Hymanは語る。

チームが研究に取り組んでいる疾患は統合失調症だけではない。今回Natureに発表された統合失調症の論文の共著者の多くが、Nature Genetics 2014年7月20日号に発表された²自閉症に関する論文の著者として名を連ねている。この研究では、466人の自閉症患者と、約2500人の自閉症でない人のゲノムを調べ、自閉症のリスクの約52%は遺伝的なものであると推定した。先天的に受け継がれたものではなく、発生中に自然に生じた突然変異に関連付けられたリスクは2.6%のみであった。統合失調症同様、自閉症も一般的な多様体の特定の組み合わせによって主に発症するようだが、自閉症患者は少数のまれな多様体を遺伝的に受け継いでいる傾向も強く、そうした多様体のそれぞれがリスクを大きく高めている、と著者たちは示唆する。そして、こうした多様体は非常にまれであるため、本当に重要なものがどれなのか見極めるには、試料数の規模をもっと大きくする必要があるだろう、とこの研究を率いたマウント・サイナイ医科大学の分子生物学者Joseph Buxbaumは述べる。

さらにPGCは、神経性やせ症や強迫性障害など、これまであまり研究されてこなかった疾患を含むいくつかの精神疾患に関連付けられているゲノム領域を標的とする「PsychChip」という遺伝子解析用プラットフォームも使用している。研究チームは今年中に精神病患者10万人分の試料について塩基配列を解読したいと考えているとSklarは言う。これだけの数が集まれば、非常に重要な関連を見つけ出すことも可能になるだろう。■

（翻訳：古川奈々子）

1. Ripke, S. et al. *Nature* <http://dx.doi.org/10.1038/nature13595> (2014).
2. Gaugler, T. et al. *Nature Genet.* <http://dx.doi.org/10.1038/ng.3039> (2014).

遺伝情報の転写時に、 短い RNA が作られる仕組みを解明！

遺伝子の情報はいったん mRNA に写し取られるが、mRNA は「ただ写し取られた」ものではない。mRNA は作られる過程で不要な部分が切り取られたり、末端に特定の配列が付加されたりするなどの加工を受ける。山口雄輝教授は、山本淳一^{やまもとじゅんいち} 研究員とともに、作られる RNA の長さを適切に制御する仕組みを発見した。この発見は RNA の長さは DNA に刻み込まれているとされていた従来の概念を覆すものだ。



山口 雄輝

—— Nature ダイジェスト：東京工業大学で学ばれ、一貫して RNA を研究対象にされていますね。

山口：はい、学生として RNA の転写反応^{はん だ ひろし}を解析していた半田 宏教授（現 東京医科大学特任教授）の研究室に入り、学位取得後も東工大に残りました。半田教授の退官後は私が研究室を引き継ぎ、現在に至ります。留学も共同研究のために短期間行っていただけなので、もう20年以上も東工大に在籍することになります。

遺伝情報が機能を発揮するには、遺伝子配列と相補的な mRNA が合成されなくてはなりません。この仕組みを「転写」といい、RNA を作り始める「開始段階」、合成して伸ばす「伸長段階」、合成をやめる「終結段階」からなります。このうち、開始については約30年前から研究が始まっています。今では、遺伝子の転写開始領域（プロモーター）に RNA ポリメラーゼ（RNA ポリメラーゼ II）といくつかのタンパク質がセットされると、そこにヌクレオチドが取り込まれるように

なり、mRNA の合成が開始されるといったことが分かってきました。ただし、伸長と終結については分かっていませんでした。遺伝子発現のスイッチは開始段階で制御されており、伸長段階は重要ではないとされていたからです。教科書でもほとんど触れられていませんでした。

半田教授は、「それならば伸長の仕組みを解明しよう」と考えました。転写開始の仕組みがほぼ解明された1990年代半ばのことです。まず、伸長に関与するタンパク質の探索を行いました。試験管内の実験で、細胞の抽出液を用いた「mRNA が伸長する系」を再現し、作られる RNA の長さを左右する因子群を探し出したのです。その結果、DSIF（DRB-sensitivity inducing factor；DRB感受性誘導因子）と NELF（negative elongation factor；転写伸長抑制因子）という2つのタンパク質を突き止めることに成功しました^{1,2}。

—— 2つの因子は、どのような機能を持っていたのでしょうか？

興味深いことに、両者が互いに協調して働くことで mRNA の伸長を抑制する機能がありました。mRNA を合成中に DSIF と NELF が RNA ポリメラーゼ II に結合し、RNA 合成を止めることが分かったのです²。RNA ポリメラーゼ II によるエンジン機能を、2つのブレーキで抑制するといったイメージです。一方で、RNA ポリメラーゼ II の特定部位（C 末端ドメイン中のリピート配列の一部）が別の因子によってリン酸化されると、それがブレーキを解除するスイッチとなって NELF は再び RNA ポリメラーゼ II から離れ、転写伸長が再開されることも分かりました（図1）。

つまり、それまで、RNA は継続して一気に合成されると考えられていましたが、実際はそうではなく、伸長と中断を繰り返していたのです。RNA ポリメラーゼ II を介する転写機構は真核生物に共通して見られることから、ほぼ全ての遺伝子の転写伸長に関与していると考えられます。

—— 今回は、終結について解析されたのですね。

そのとおりです。実は、終結の機構についても2000年以降少しずつ解析されるようになってきました。このような先行研究により、終結段階において mRNA の3' 末端が加工される仕組み（3' プロセッシングと呼ばれる）には、以下の3つの経路が報告されていました（図2）。

1. タンパク質をコードする遺伝子の大部分（数千～2メガ塩基対）から作られる mRNA が進む経路。切断酵素

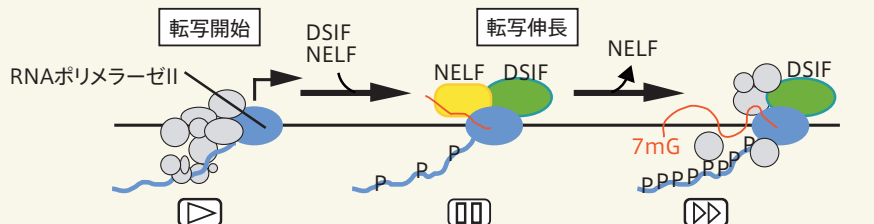


図1 DSIF と NELF が協働して RNA 伸長を抑制する仕組み

DSIF と NELF は転写開始後の RNA ポリメラーゼ II に結合し、転写開始部位から比較的近いところで RNA ポリメラーゼ II の一時停止を引き起こす。この一時停止は、RNA ポリメラーゼ II の C 末端ドメインのリン酸化によって解除される。

がmRNAの特定配列を認識し、3'末端にポリAを付加する。

2. DNAを束ねるヒストンタンパク質の遺伝子(500~700塩基対)から作られるmRNAに特異的な経路。ヒストンmRNAにはポリAが付加されずに切断反応が起きる。

3. 100塩基ほどの短いRNA(snRNA)を作るための経路。2と同様に、ポリA付加を受けず切断反応が起きる。

私たちは今回、ある偶然の発見から、NELFが3の経路に関与する証拠を得ることができ、その詳細についてNELF遺伝子をノックダウンしたり他の阻害剤を用いたりして調べました。その結果、NELFが働かないと、snRNAが本来の3'プロセッシングを受けただけでなく、ずっと下流でポリA付加を受けて転写を終結させ、異常に長いsnRNAができてしまうことが分かりました³。

実はこれとよく似た現象を以前に発見しており、大変驚きました。その現象とは、2の経路において、NELFが働かないとポリAを持った異常に長いヒストンmRNAができてしまうというものです⁴。つまり、3'プロセッシングの「デフォルト経路」は1であり、短いRNAが作られる2や3の経路にNELFが重要であることが分かったのです。もちろん、正しいプロセッシングを受けなかった異常なRNAは、本来の機能を果たすことができませんでした。

——どのような知見が得られたのでしょうか？

私たちは、NELFはRNAポリメラーゼIIに結合して、「RNAポリメラーゼIIがどこで転写を止め、どの3'プロセッシング経路をたどるか」を指令しているのではないかと考えています。遺伝子の数からみても1の経路が多数派なので、RNAポリメラーゼIIは本来、非常に長い遺伝子を転写するための酵素だといえます。つまり、すぐに転写が終結してしまっ

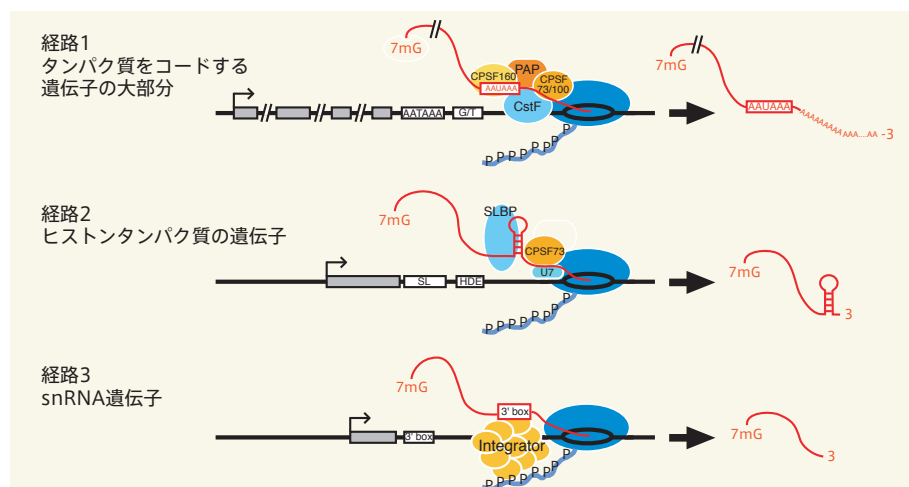


図2 終結段階で見られる3経路の3'プロセッシング
各経路には異なるタンパク質因子とRNA上の特異的塩基配列が関与する。

外的に短い遺伝子を転写する場合には、RNAポリメラーゼIIによる転写をすぐに止めてもらわないと困ります。NELFは、転写が始まって間もないうちは1の経路を阻害し、2と3の経路にだけゴーサインを出すことによって、短いRNAの合成を可能にし、遺伝子ごとの異なるニーズを満たしているのだと思います。

——残る1の経路にNELFは関与していないのでしょうか？

その点は、まさに今、解析中です。実はタンパク質をコードする長い遺伝子上にもNELFは多く存在しているので、ヒストン遺伝子やsnRNA遺伝子で見られたのと同じように、作られるRNAの長さをNELFが調節しているのではないかと考え、その分子機構の解明に取り組んでいるところです。

——NELFは病気とも関連がありそうでしょうか？

「DNAを束ねる」というヒストンタンパク質の機能は、生命を根元で支える仕組みといえますので、NELF遺伝子を欠損した生物は、そもそも生まれてくることができません。そのため、遺伝子変異体を使って解析するということが非常に難しく、NELFと病気との関連はよく分かっていません。ただし、悪性度の高い

がん細胞のmRNAには正常のものよりも上流でポリAが付加されているとの報告もあり、NELFが何らかの形で関与していることもあり得るのではないかと考えています。

今後は引き続き、作られるRNAの長さをNELFが制御する仕組みの解明を進めていきたいと考えています。さらに、mRNAの長さを制御する因子が他にもあるかといった検討や、生きた細胞中でmRNAの伸長を観察する技術開発などもできればよいと考えています。

——ありがとうございました。

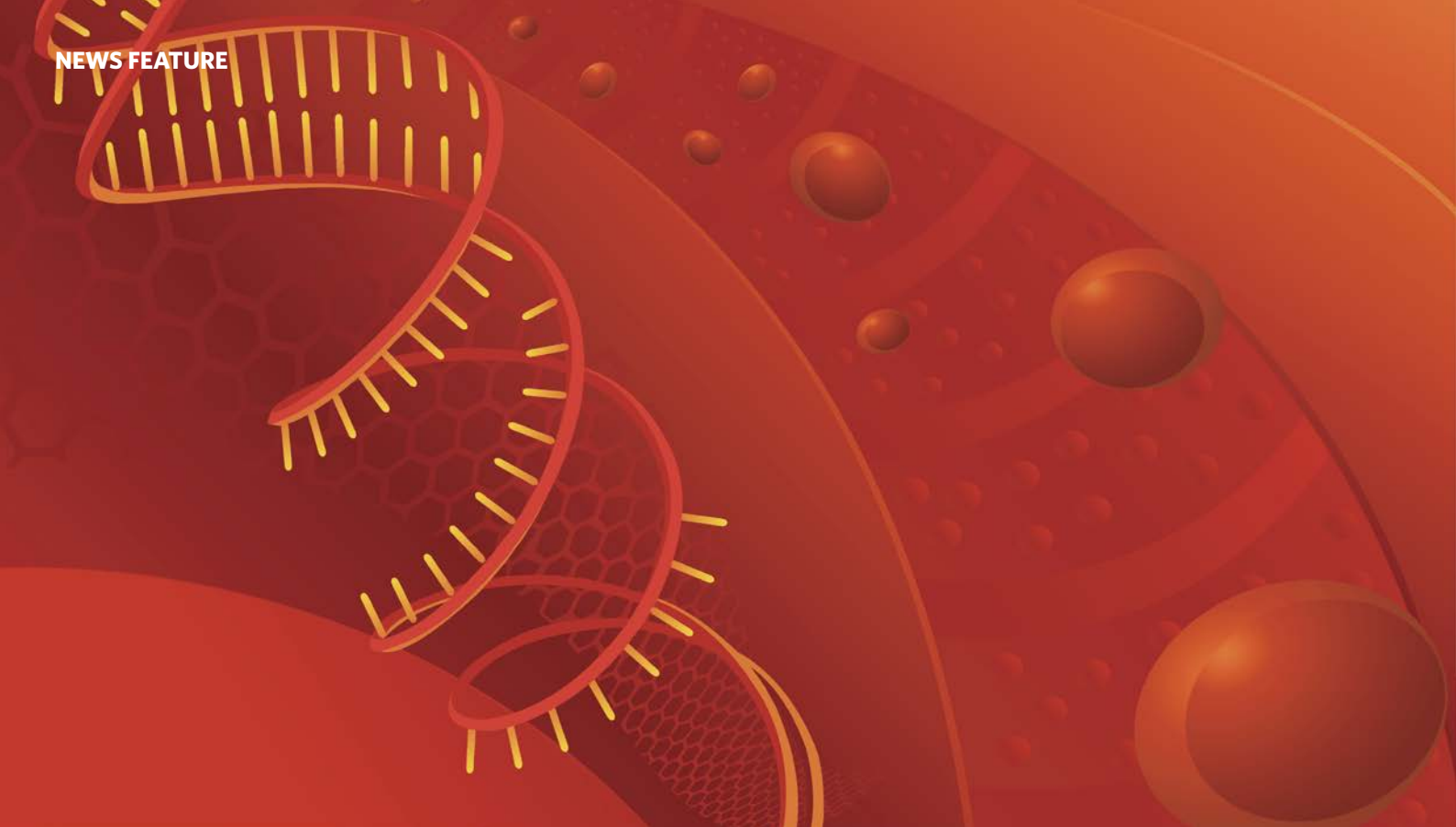
聞き手は西村尚子（サイエンスライター）。

1. Wada, T., et al. *Genes Dev.* **12**(3), 343-356(1998).
2. Yamaguchi, Y., et al. *Cell* **97**(1), 41-51(1999).
3. Yamamoto, J., et al. *Nature. Communications.* **5**, 4263 (2014).
4. Narita, T., et al. *Mol. Cell* **26**(3), 349-365 (2007).

AUTHOR PROFILE

山口 雄輝（やまぐち・ゆうき）

東京工業大学生命理工学研究科 教授（生命情報医科学講座）。1995年、東京工業大学生命理工学部卒業。1999年、同大学大学院生命理工学研究科修了（工学博士）。学術振興会特別研究員、JST さきがけ研究者、東京工業大学生命理工学研究科 助手、助教、准教授を経て、2013年より現職。



血流が運ぶ情報

Written in blood

Ed Yong 2014年7月31日号 Vol. 511 (524-526)

循環血中に存在する DNA は、最適な活用法を見つけることができれば、がん治療の優れたツールとなりそうだ。

2012年、英国ロンドンがん研究所の Charles Swanton は、がんの最も「いやらしい」性質の1つに直面して暗たんたる気持ちになった。それは、彼の研究チームが数個の腎腫瘍から採取した DNA の塩基配列を解読したときのことであった。当初の予想は、さまざまに異なる変異が多数見つかるだろうという程度のものであった。ところが、1個の腫瘍でも、その内部には幅広い遺伝的多様性が存在していることが分かり、Swanton らはこの結果に衝撃を受けた。1個の腫瘍の端から採取した細胞と別の端から採取した細胞で変異に差異があり、腫瘍の塊全体に共通する変異の数は全変異のわ

ずか3分の1にすぎなかったのだ。腫瘍細胞が患者体内の他の部位に拡散・定着してできた二次腫瘍（いわゆる転移がん）でも変異に差異があった¹。

これらの結果から、がんの標準的な診断手順である「生体組織診断」（生検；病変組織の一部を採取して顕微鏡で調べる検査）がかなり不十分な検査法であることが確実となった。街の1つの通りだけを調べて国民のふるまいを把握しようとするようなものだからだ。1回の生検だけでは数cm離れた箇所に存在する変異を見逃してしまうかもしれない、そうなれば患者の生存確率は大きく変わってしまう可能性がある。また、生検

では、腫瘍の分子標的療法の標的となる特定の変異についてのデータが得られるものの、そうした情報は検査時の一瞬を切り取った静的なものであり、がんが「進化」するにつれて正しい情報ではなくなっていく。

Swanton のチームが暴き出した腫瘍内の多様性は、対処できるとは到底思えないものであった。「正直なところ、私は今もまだこの事実打ちのめされています。そして、あのとき分解能のもっと高い分析を行っていたら、この程度の困惑では済まなかったでしょう」と彼は話す。

しかし、1人の患者のがんについて詳しい情報を得るだけでなく、そのがんを

経時的に追跡することもできる方法がすでに見つかっている。がん細胞は、破裂して死ぬときに内容物を放出するが、そこにはゲノムのDNA断片も含まれている。これらのDNA断片が血流に乗ったものは、「循環血中腫瘍DNA (ctDNA)」と呼ばれる。正常細胞が死ぬと、その破片は普通、マクロファージなどの「掃除屋」細胞によって片付けられるが、腫瘍は大きくて腫瘍細胞の増殖も速いので、そうした掃除屋では完全に処理できないのである。

血流中の腫瘍DNAの量を測定したり塩基配列を解読したりする方法の開発・改良によって、採血が「液体生検」になりつつある。これによって、従来の生検などで得られる「鍵穴から見える部分だけの姿」でなく、包括的ながんの全体像に迫ることができる。例えば、経時的に採血することで、治療が効いているか、また、腫瘍が薬剤耐性を進化させているかどうかを知ることができるのだ。

ご多分に漏れず、この方法にも注意すべき点がある。ctDNA量は個人差が大きく、また検出が難しい場合もあり、早期の小さい腫瘍の場合は特に検出が困難だ。さらに、これまでの研究の多くは、少数かせいぜい数十人の患者しか対象にしておらず、腫瘍の型も数種類にすぎない。それらの研究結果は期待できるものだったが、もっと大規模な研究で正当性を確認する必要がある。そうした研究によって、ctDNAから本当に正確な情報が得られるのかどうか、もっと重要なことを言えば、ctDNAによって患者の命が救えたり延命できたりするのかどうか明らかになるはずだ。「腫瘍を監視するというだけでは不十分なのです。我々が直面している難題は、ctDNAの真の有用性を見いだすことなのです」とジョンズホプキンス大学(米国メリーランド州ボルティモア)のがん専門医Luis Diazは言う。

これらのハードルがクリアできれば、より良い治療法の選択や、病状の変化に応じた治療法の変更に液体生検が役立つ

だろう。ジョンズホプキンス大学の遺伝腫瘍学者Victor Velculescuはそう話す。さらに、ctDNAの研究から新しい治療標的も見つかるかもしれない。「ctDNAは個別化医療の実現に役立つでしょう。医療のあり方を変えるほどの存在になります」とVelculescu。

遅れてきた検査法

ヒトの血中をDNAが循環していることが初めて報告されたのは、1948年のことである²。その後、1977年になって、がん患者の循環血中のDNA量に関する研究結果が報告された³。がん患者の循環血中DNAに、がんに特徴的な変異(つまり腫瘍由来のDNAという証拠)があると分かったのは、それからさらに17年後の1994年のことである^{4,5}。

循環血中DNAが最初に活用されたのは、がん以外の分野だった。現在は香港中文大学(中国)にいる化学病理学者Dennis Loが、腫瘍から血液へDNAが放出されているのなら胎児でもきっと同じだろうと考えたのだ。彼は1997年に、妊娠中で胎児が男の子であることが分かっていた女性の血中に、Y染色体由来、つまり胎児由来のDNAが存在することを示した⁶。この発見によって、妊娠初期に胎児に害を及ぼすことなく性別を判定することが可能になった。また、さらにその後、ダウン症候群などの発達障害を、侵襲的な検査に頼らずにスクリーニングすることも可能となり、出生前診断の分野に変革をもたらした(*Nature* 2014年3月6日号19ページ参照)。

「がんへの応用は出遅れてしまいました」と英国ケンブリッジがん研究所のゲノミクス研究者Nitzan Rosenfeldは言う。その一因は、腫瘍DNAの検出が胎児DNAに比べてはるかに難しい点にある。通常、血中の腫瘍DNA量は少なく、変動も大きい。かなり進行したがんの患者では、循環血中DNAの大部分の供給源が腫瘍だと考えられるが、普通、ctDNAは循環血中DNAのせいぜい1%で、0.01%程度しかない可能性もある。

初期の頃の塩基配列解読技術には、これを検出できるほどの精度がなく、ctDNAを高い信頼度でバイオマーカーとして常に使うことはどう見ても無理だった。

しかし、ここ十年ほどの間に、微量DNAの検出や定量ができる高感度の技術が次々と登場した。例えば「BEAMing」という、循環血中DNAの1分子を1個の磁気ビーズ上に固定し、フローサイトメトリーを用いて定量する変異解析法を使えば、たとえ健康な細胞由来のDNAがctDNAの1万倍あったとしてもctDNAを検出することができる。

この手法を開発したのは、ジョンズホプキンス大学の遺伝腫瘍学者Bert VogelsteinとKenneth Kinzlerだ。彼らは2007年の論文⁷で、大腸がんの治療を受けている患者18人にこの手法を使ってctDNAを追跡したことを報告した。これらの患者のctDNA量は手術後に99%減少したが、多くの場合、完全には消失しなかった。術後の経過観察のための最初の外来診察でctDNAが検出可能な量だった患者のうち、1人を除く全員が最終的に腫瘍を再発した。一方、術後のctDNAが検出不能な量だった患者では1人も再発しなかった。

これらの結果から、ctDNAを利用して、その患者に手術がどれくらい有効か、また、なかなか消えないがん細胞を消し去るために化学療法が必要かどうかを見極められると考えられた。Rosenfeldは、英国ケンブリッジがん研究所の同僚のJames BrentonやCarlos Caldasとともに、進行した卵巣がんや乳がんの正確な情報をctDNAから得られることを示した⁸。またジョンズホプキンス大学のDiazのチームは、これまでで最大規模の研究を行い、進行した腫瘍(膵臓、膀胱、皮膚、胃、食道、肝臓、頭部および頸部という多様な臓器の腫瘍)を持つ患者の少なくとも75%でctDNAを検出した⁹(ただし、脳のがんは例外で、ほとんど検出されなかった。これは、血液脳関門があるために腫瘍DNAが血流へ入らないためだと考えられる)。

より優れたバイオマーカー

研究者らはこの数十年にわたって「タンパク質」バイオマーカーを探し求め、あるいは改良してきたが、循環血中DNAはそれより優れたマーカーになるかもしれない。タンパク質バイオマーカーは現在、診療現場で疾病の診断や治療中の患者の経過観察に使われている。例えば、前立腺がんのバイオマーカーは前立腺がんの特異的な抗原を用いているが、がん以外の理由でもその抗原の血中値が上昇することがあり、偽陽性になる場合がある。それに対し、ctDNA法ではがん細胞の特徴である変異や他のゲノム変化をもとに判定するため、偽陽性はもっと少なくなると考えられる。また、多くのタンパク質バイオマーカーは血中に数週間とどまるが、ctDNAは半減期が2時間未満と短く、そのため腫瘍の過去ではなく現在の様子がはっきり捉えられる。ケンブリッジ大学とジョンスホプキンス大学の各チームはそれぞれ、乳がん¹⁰および大腸がん⁹に関して、ctDNAの方がタンパク質バイオマーカーより高感度であり、腫瘍の消失や拡散、再発をより正確に追跡できることを明らかにした。

また、どちらの大学のチームも、循環血中の腫瘍細胞よりもctDNAの方がマーカーとして高精度であることを見つけた。循環血中腫瘍細胞 (CTC; Circulating Tumor Cell) とは、ctDNAと同様に血流に乗って体内を循環する遊離がん細胞のことで、がん研究のテーマの1つとなっている。Diazのチームは患者16人に関する予備調査で、血中にctDNAと腫瘍細胞の両方が存在している場合、ctDNAはCTCに比べて50倍も存在することを明らかにした⁹。また、CTCがあればctDNAも常に存在していたが、検出可能なctDNAが存在してもCTCが見当たらない患者が13人いた。

しかし、研究者にとって最もうれしいのは、腫瘍が時間とともに進化し適応していく過程を捉えられることだとDiazは言う。「ctDNAは、これまで答えが得られなかった腫瘍学上の疑問を解く助け

となるでしょう」。

そうした例の1つが、なぜこれほど多くの分子標的療法が失敗に終わっているのか、という疑問だ。上皮細胞増殖因子受容体 (EGFR) は細胞増殖や細胞分裂に関わるタンパク質で、多くのがんで過剰に活性化している。このEGFRの阻害剤として、ゲフィチニブやパニツムマブなどの分子標的薬がある。患者がこれらの薬剤を服用すると、当初は非常に効き目があるが、数カ月もすると患者のがんは十中八九、耐性を獲得する。この耐性獲得には多くの場合、さまざまながんで変異しているKRASなどの他の遺伝子の変化が関わっている。

患者の経過観察と今後の治療法を検討するには、複数の生検を行うのが一般的である。しかし、進行がんの患者には多くの場合、検査すべき腫瘍が数個あり、その全ての腫瘍が部分ごとに異なる経緯を経て耐性を獲得していると考えられる。生検は侵襲的で、リスクもあり、肺などの検査機器が届きにくく破損しやすい臓器では難しい。「失敗した後、患者さんに生検をもう5回やりますとはさすがに言えません」とVelculescuは話す。それに比べれば採血ははるかに簡単だ。

Diazのチームは、EGFR阻害剤を投与されている患者のctDNAを調べ、その結果を2012年に発表した¹¹。ctDNAからは、がん耐性を獲得させるKRAS変異が42種類見つかった。これらが見つかった時期は、画像化法によって腫瘍が進行中だと判明した時期より、平均して5カ月も前だった。DiazのチームはKRAS変異を特異的に調べてこれらの変異を発見したが、Rosenfeldのチームは完全に手探りの状態からctDNAを利用して耐性獲得変異を突き止めた。2013年にRosenfeldのチームは、進行した乳がん、肺がんや卵巣がんの患者計6人から採取した血液試料中の全エキソーム (ゲノムのうちタンパク質をコードする1%の領域) の塩基配列解読と解析結果を報告した¹²。5人の患者では、Rosenfeldらの焦点を絞らない方法によって耐性獲

得への複数ルートが明らかになり、その中には薬剤が標的タンパク質に結合できなくなる変異も含まれていた。

早い段階で薬剤耐性が分かれば、体に害があつて高価で、しかも効き目の持続する可能性が低い薬剤を患者に投与しなくて済む。また、耐性の原因となっている変異を突き止めれば、有効な代替薬や薬剤併用法を見つけることもできる。「がんが、死の病ではなく、持病の1つとして扱えるようになってほしいですね。受けている治療の効き目がなくなったら、効果のある別の治療法に切り替えるわけです」とVelculescuは話す。

臨床応用へのハードル

ctDNAは、期待されてはいるものの、臨床で主役を務められる段階にはまだない。問題の1つは、ctDNAを最も高感度で検出できるBEAMingなどの手法だと、探すべき変異についてある程度の情報が事前に必要になることだ。つまり、生検を行って変異の塩基配列を明らかにした上で、その配列を標的にする患者特異的な分子プローブを設計し、それを使って血液試料を分析するという手順が事前に必要になる。この面倒な手順を、患者1人1人について繰り返さねばならない。これに代わる方法は、Rosenfeldのチームが行ったようなエキソーム塩基配列解読の利用だ。この方法には、対象のがんに関する事前情報は必要ないが、希少な変異DNA断片を検出できる読み取り深度 (分解能) で全ての試料の配列を解読して解析することが必要で、とんでもない費用がかかる。

そこで、スタンフォード大学 (米国カリフォルニア州) の放射線がん科医 Maximilian Diehn は、上記2つの方法のいいところを組み合わせることにした。その結果、肺がんで頻繁に変異する、ゲノムのわずか0.004%でしかない小領域を突き止めることに成功した¹³。研究チームは新しい血液試料を入手するたびに、この小領域の配列解読を1万回繰り返している。こうすることで、ごく少数の変

異DNA断片でも拾い出すことができ、焦点を絞ることで費用も低く抑えられる。肺がん患者のほぼ全員がこのゲノム領域に1個以上の変異を持っているため、この検査法はほぼ全ての患者に有効だろうとDiehnは言う。彼のチームは現在、他の複数種類のがんについても同じような変異を拾い出そうと研究中だ。また、臨床試験でもこの検査法の正当性を確認する予定であるが、それには数年かかる見込みだ。

Diehnの開発したこの検査法は、早期がんの検出という点ではあまり有効でなく、その点は実質的に全てのctDNA生検法と同様である。この方法を使った小規模な研究¹³では、ステージIIかそれ以降のステージの肺がんが全て検出できたが、ステージIだと半数しか検出できなかった。この結果は、進行したがんがより多くのDNAを放出するとすれば理解できるが、がんスクリーニング用のツールとしてのctDNAの可能性は狭まる。

Diehnは、もっと高感度の検査法があればこの問題を克服できると話すが、Diazの考えは異なる。「ctDNAの可能性を制限しているのは生物学的な特性そのものです。そもそも血流中にはDNA断片があまり存在しないのです」と彼は言う。それに、もしctDNA検査でこれまで未検出だったがんの存在を察知した場合、どうすればいいのだろうか。「たとえば血中DNAに変異を見つけても、それがどこから来たのかは分かりません」とDiazは指摘する。

分からないことは他にもある。ctDNAから得られる情報は本当に元のがんに対応しているのだろうか。他の臓器に転移した腫瘍は元の腫瘍と同じくらいの量のDNAを放出するのだろうか。また、1個の腫瘍内の全ての細胞がそれぞれ同じ量のctDNAを放出するのだろうか。これらの疑問を解くには、「死後の迅速な剖検 (warm autopsy)」を行うしかないと言います。つまり、患者の死後すぐに腫瘍の全てから試料採取して特徴を解析し、それらを、生存中に採ったctDNA



血流中のDNAの情報をもとにがんの検出や治療効果の判定が行えるようになれば、体の負担は格段に減る。

と比較するという方法だ。「これは大仕事ですが、ctDNA研究の発展のために行う必要があるでしょう」と彼は話す。

そして最も重要な疑問がまだ残っている。腫瘍量の正確な把握や、次々と生じる変異のリアルタイム検出が、果たして本当に患者を救い、生活の質を向上させることにつながるのか、という疑問だ。患者の腫瘍に耐性獲得変異が1個生じていることが分かっても、その変異の分子標的薬がなければ、見つけた情報は役に立たないことになる。「この限界が分子標的療法の現状なのです。体内にある腫瘍に関する情報を全て得られたからといって、それでどうなりますか。がんを解明するための取り組みばかりが大きく進み、現行の治療の選択肢では得られた情報に対応しきれないのです」とVelculescuは語る。

現状では、ctDNAが臨床でがんの転帰を左右することはまだない。だが、研究用ツールとしては極めて有用だと考えられるため、ctDNAの日常的な収集が始まっている。例えばSwantonは、「TRACERx」(Tracking Cancer Evolution Through Therapy; 治療によるがん進化の追跡)と呼ばれる1400万ポンド(約24億円)の肺がん研究を主導し

ている。これは、従来の生検法と3カ月に1度の採血によるctDNA検査法を併用する予定だ。循環血中DNAから、被験者にとって有益な手掛かりが得られるかどうかは分からない。しかし、これによって少なくともSwantonは、肺がんの進化の仕方やその進化を制御する方法をさらに解明できるだろう。

Rosenfeldが言うように、ctDNAの情報は、ないよりはあった方がいい。彼は現時点でこう述べている。「我々は今、暗闇を手探りで進んでいます。何が起きているかを少しでも見ることでできる方法があるなら、それを使わない手はないでしょう」。

(翻訳：船田晶子)

Ed Yongは、ロンドンに活動拠点を置く科学ジャーナリスト。

1. Gerlinger, M. et al. *N. Engl. J. Med.* **366**, 883-892 (2012).
2. Mandel, P. & Metais, P. C. R. *Séances Soc. Biol. Fil.* **142**, 241-243 (1948).
3. Leon, S. A., Shapiro, B., Sklaroff, D. M. & Yaros, M. J. *Cancer Res.* **37**, 646-650 (1977).
4. Vasioukhin, V. et al. *Br. J. Haematol.* **86**, 774-779 (1994).
5. Sorenson, G. D. et al. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* **3**, 67-71 (1994).
6. Lo, Y. M. D. et al. *Lancet* **350**, 485-487 (1997).
7. Diehl, F. et al. *Nature Med.* **14**, 985-990 (2008).
8. Forshe, T. et al. *Sci. Transl. Med.* **4**, 136ra68 (2012).
9. Bettgeowda, C. et al. *Sci. Transl. Med.* **6**, 224ra24 (2014).
10. Dawson, S.-J. et al. *N. Engl. J. Med.* **368**, 1199-1209 (2013).
11. Diaz, L. A. Jr et al. *Nature* **486**, 537-540 (2012).
12. Murtaza, M. et al. *Nature* **497**, 108-112 (2013).
13. Newman, A. M. et al. *Nature Med.* **20**, 548-554 (2014).

材料科学

超弾性有機結晶

A superelastic organic crystal

池田富樹、宇部達 2014年7月17日号 Vol. 511 (300-301)

相転移を伴う弾性の一種「超弾性」が、純粋な有機結晶で初めて観察された。

この超弾性有機材料はマイクロ流体デバイスなどへの応用が期待される。

「超弾性」とは、固体材料において、機械的負荷により結晶構造が変化することで形状が変化するが除荷後は元の状態に戻る、という特殊な性質のことをいう。超弾性は1932年に金-カドミウム合金で初めて発見¹されて以来、有機結晶では観察されたことがなかった。そんな中、横浜市立大学大学院生命ナノシステム科学研究科の高見澤聡^{たかみ ざわ さとし}および宮本泰広^{みやもと やすひろ}²は今回、テレフトラミドという単純な有機分子の単結晶において超弾性を発見し、*Angewandte Chemie* 誌 (2014年5月6日付オンライン版) に報告した。

金属合金やセラミックス材料は、個々の成分が互いに強く結合して硬い結晶を形作っている。こうした材料の中には超弾性を示すものがあり、応力をかけると相転移を起こして巨視的に変形するが³、応力を除去すると転移後の相が不安定になって転移前の相が再び出現するために、形状は元に戻る。超弾性を有する材料といえば、形状記憶合金がよく知られている³。この材料は、元のサイズの10%まで変形しながら、応力を除去すれば変形前の形状に戻ることができる。主な形状記憶材料としてはチタン-ニッケル合金があり、これは医療用ステントやメガネのフレームなどに広く利用されている⁴。

高見澤と宮本は今回、厚さ約150 μm 、幅59 μm の軟らかいテレフトラミド結晶について実験を行った。「母相 (ここではテレフトラミドの α 相)」と呼ばれる転移前の状態にある結晶の1辺に、幅

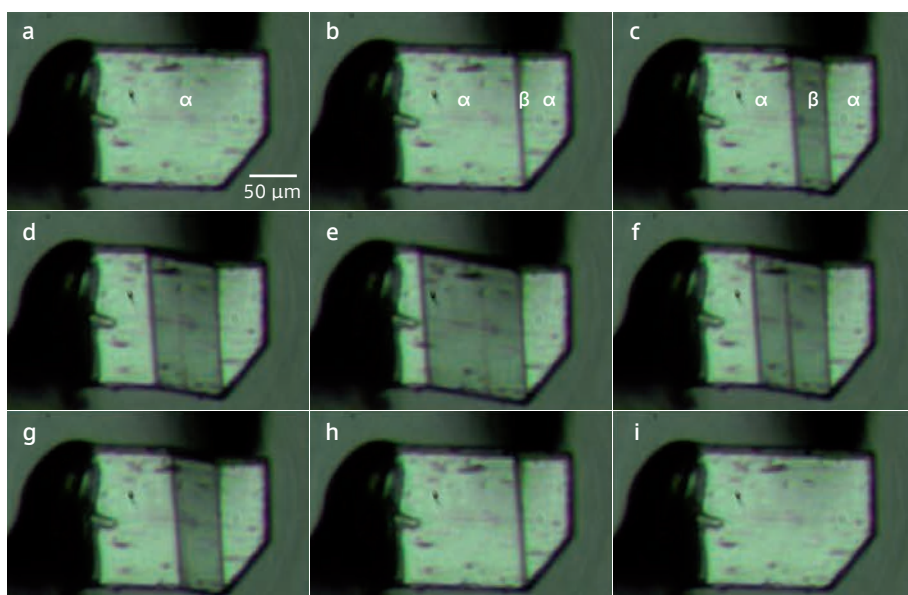


図1 テレフトラミド有機単結晶の可逆的な変形

- 変形前の結晶状態。ここではテレフトラミドの α 相が母相となる。
- 結晶表面を金属ブレードで押し付けると、応力が一定値に達した時点で、ブレードと接している部分が娘相である β 相へと相転移し、 β 相はブレードを押す方向に成長する。
- c~e. β 相がブレードを押す方向に対して垂直に成長し、 α 相と β 相の界面で結晶が折れ曲がる。
- f~h. ブレードを戻して除荷すると、結晶は徐々に α 相へと戻っていく。
- i. 最終的に全て元の形態に戻る。

25 μm の金属ブレードを500 $\mu\text{m}/\text{分}$ の速度で押し付けたところ、印加応力が一定値に達した時点でブレードと接する部分に相転移が起こり、「娘相 (β 相)」に変化した。興味深いことに β 相は、最初はブレードを押す方向に成長していたが、結晶の底面に到達して行き場がなくなると、今度は押す方向に対して直角方向に成長し始めた (図1)。 β 相の領域が成長・伝搬した際、結晶は2つの相の界面で折れ曲がっていた。

次に、ブレードを外して除荷すると、今度は β 相領域が減少し始め、結晶は逆の相転移を起こして最終的に元の形状に戻った。高見澤らはこのサイクルを100回繰り返し、反復後も材料の疲労や転移性質の変化は見られないこと、そしてこの相転移によって結晶が元の形状の最大11.34%まで変形することを示した。 α 相から β 相への転移を誘起するのに必要な応力は、典型的なチタン-ニッケル合金で同等な転移を誘起するのに必要な応

力のおよそ1000分の1であった。

テレフトラミドの結晶は、複数の分子が水素結合ネットワークにより会合して層状構造をとっている。各テレフトラミド分子には、ベンゼン環の両端に第一級アミド基 (CONH_2) が1つずつあり、各アミド基の2つの水素原子はそれぞれ、長軸方向および短軸方向にある隣接分子のアミド基の酸素原子と水素結合を結ぶ。つまり、長軸方向の片側で水素結合を2本、短軸方向の片側で水素結合を2本形成し、1分子につき6部位、計8本の水素結合で隣接分子とつながっていることになる。こうした綿密な水素結合ネットワークにより二次元の層状構造が形作られ、さらにこの構造が積み重なって三次元結晶を形成しているのだ。高見澤と宮本は、機械的負荷がかかって生じた β 相では、 α 相よりも分子が密に詰まっているにもかかわらず、水素結合ネットワークは維持されたままであることを見いだした。実は、この水素結合ネットワークこそが超弾性のカギであった。

有機結晶で分子と分子とをつなぎ合わせている「分子間力」は通常、合金やセラミックスで原子と原子とをつなぎ合わせている「共有結合力」よりもはるかに弱い。しかし今回の系では、テレフトラミド分子の長軸方向と短軸方向の両方に張り巡らされた水素結合ネットワークにより、本来なら弱いはずの分子間力が、応力を印加しても結晶が破壊しない程度まで強化されていたのである。

より一般化すれば、高見澤らの今回の研究は、ソフトマテリアルの超分子構造における水素結合の重要性を実証するものといえよう⁵。水素結合は共有結合よりもはるかに弱いいため、水素結合に基づく超分子構造は、機械的負荷や熱、光といった摂動に対して柔軟である。この柔軟性のおかげで、外部刺激が与えられた際にも超分子構造の構成成分が容易に解離や会合を起こし、加えられた摂動をスムーズに消散することができるのだ⁶。

超弾性ソフトマテリアルには、いくつかの応用が考えられる。例えば、マイク

ロ流体デバイスでは、マイクロチャネルの損傷を防ぐためにチャネル内を流れる流体の圧力をある一定のレベル未満に維持する必要がある。通常、こうした流圧の調節には外部ポンプや内部バルブが使われるが、圧力測定用に独立したセンサーが必要になる。一方、今回提示されたような超弾性有機結晶を利用すれば、圧力の検知と調節を両方こなすことのできる内部バルブが作製できるだろう。さらに、超弾性ソフトマテリアルは、衝撃や振動を吸収・軽減するよう設計された衝撃吸収材の充填剤としても使用できるかもしれない。

(翻訳：藤野正美)

いけだ とみ き う べ と お る
池田富樹および宇部達は、中央大学研究開発機構に所属。

1. Ölander, A. J. *Am. Chem. Soc.* **54**, 3819–3833 (1932).
2. Takamizawa, S. & Miyamoto, Y. *Angew. Chem. Int. Edn* **53**, 6970–6973 (2014).
3. Otsuka, K. & Ren, X. *Prog. Mater. Sci.* **50**, 511–678 (2005).
4. Jani, J. M., Leary, M., Subic, A. & Gibson, M. A. *Mater. Design* **56**, 1078–1113 (2014).
5. Kato, T., Mizoshita, N. & Kishimoto, K. *Angew. Chem. Int. Edn* **45**, 38–68 (2006).
6. Prins, L. J., Reinhoudt, D. N. & Timmerman, P. *Angew. Chem. Int. Edn* **40**, 2382–2426 (2001).

HIV

インターフェロンは両刃の剣

The mixed blessing of interferon

AMALIO TELENTI 2014年7月31日号 Vol. 511 (537–538)

サルでの研究から、インターフェロンの作用には二面性があり、
感染の防止に働く場合と、慢性感染の状態を悪化させる場合があることが明らかになった。

1980年代前半に後天性免疫不全症候群 (AIDS) が流行したことで、ヒト免疫不全ウイルス (HIV) 感染者へのインターフェロン (IFN) 治療について、多くの研究グループから報告がなされた。IFNは、ウイルス感染時に感染細胞から分泌されるサイトカインで、ウイルス増殖の抑制や免疫系の調節を行う作用を持ち、

現在、主にウイルス性肝炎や多発性硬化症の治療に用いられている。これらの報告に基づく当時の総説¹によれば、IFNによる治療に「AIDSの原因となる免疫異常に対する有益な効果の証拠」があるのか依然としてはっきりせず、また、HIV誘発性の免疫抑制が進行した多くの患者のIFN値は、全ての症例でIFN投

与前にすでに上昇していた、と結論付けられた。しかし今回、国立衛生研究所 (米国メリーランド州ベセスダ) のNetanya G. Sandlerら²が、HIV感染とIFNについての興味深い知見を、*Nature* 2014年7月31日号601ページに報告した。彼らは、アカゲザルでの実験で、IFN α 2a (図1) をサル免疫不全ウイルス (SIV)

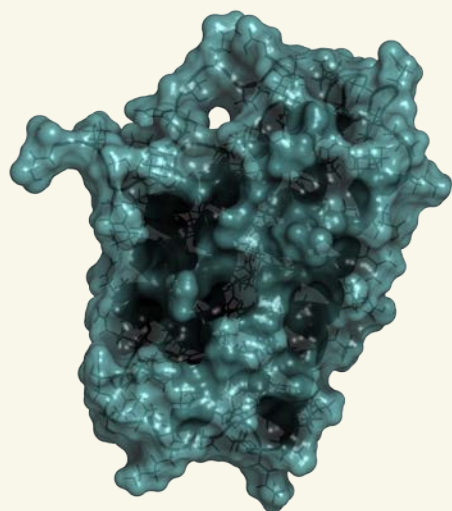


図1 IFN α 2aの分子モデル

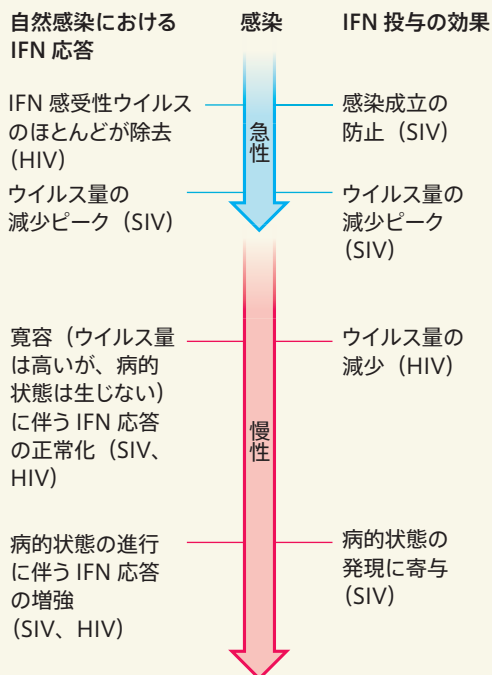


図2 急性および慢性の感染時のIFN

Sandlerらの知見²は、SIVあるいはHIVの感染時にインターフェロン (IFN) を実験的に投与した場合に観察される効果と、SIVあるいはHIVの自然感染時の内因性IFN 応答の効果の間に、急性および慢性の両方の段階で、多くの類似点があるというこれまでの証拠^{4,5,7-9,12}と合致している。

曝露前に投与するとウイルスの全身感染が防止されたこと、また、このサルにIFN受容体拮抗薬を投与すると重篤な感染症が引き起こされたこと、そしてIFN投与が長期にわたると有害な影響が見られることを示したのだ。

では、Sandlerらの研究において、IFNの有益な効果を仲介する真の因子は何なのだろうか？ IFN 応答が始まると、数百個の遺伝子の発現が誘導される³。しかし、ほとんどではないにしても、IFNによって誘導される多くの因子については、その役割、特異性共に分かっていない。IFN誘導性の因子の中にはHIV/SIVを選択的に標的とするものがあり、これらは一般的に「制限因子」と呼ばれている⁴。制限因子のおかげで、ヒトには他の生物種からのレトロウイルスが伝播しない。しかしヒトの制限因子は、チンパンジーからのSIVの伝播を防止できない。このことから、HIVは、SIVがヒトに種間伝播した結果生じたウイルスと考えられている。残念なことに、ヒトにおけるHIV株と自然宿主におけるSIV株は、制限因子を回避する機構

を発達させてきた。従って、Sandlerらが観察したSIVに対するIFN投与の有益な効果はおそらく、IFN 応答の別の側面か、もしくはSIVに対し一般的あるいは特異的に作用するのに十分な抗ウイルス活性を保持する「未知のIFN誘導性因子」による結果であると考えられる。しかし、こうした説明では、「AIDS治療戦略に対するヒトの応答の理解」という目的を十分に果たしているとはいえない。

SIV感染初期のIFN投与が、全身感染に対する宿主抵抗性を増加させるという知見は、非ヒト霊長類における研究から得られたこれまでのデータを補強するものであり、また、ヒトにおけるIFN投与の有効性を示すこれまでの報告とも合致する(図2)。HIV感染者⁵と、HIVとC型肝炎ウイルス両方の感染者⁶にIFNを投与すると、血液中のHIVウイルス量はある程度減少することも報告されている。従って、SandlerらによるSIV感染に対するIFN長期投与の効果の評価は、理論的な流れといえる。

Sandlerらの研究では、プラセボとの比較において、IFNを感染初期に投与する

と有益な効果が見られた。だがその投与をさらに継続すると、感染感受性の増加、CD4⁺ T細胞 (SIV/HIVの感染の標的となる免疫細胞で、感染により細胞死が引き起こされる) の大幅な減少、およびIFN誘導性遺伝子の発現低下が観察された。

Sandlerらは、感染初期での投与と長期間に及ぶ投与ではその応答に矛盾が見られる理由について、IFNに対する中和抗体が産生されたためではなく、IFN脱感作状態が誘導されたためであることを実証した。興味深いことに、IFNの誘導が繰り返されることで細胞がIFN不応性になることがこれまでの研究でも示されている⁷。また、HIV感染の慢性期におけるIFN誘導性遺伝子の発現上昇という異常なIFN 応答の持続が、ウイルス量の増大や疾患の悪化と関連する、という報告もある^{8,9}。従って、IFNの長期投与とIFN誘導性遺伝子の持続的な発現上昇はいずれも、HIV/SIV慢性感染の転帰不良と関連していると考えられる。

HIV感染の慢性期にはIFN抵抗性は生じないと考えられているが、最近のデータでは逆の可能性が示唆されている¹⁰。

さらに、宿主がウイルスを除去できない場合は、IFN シグナル伝達の持続が免疫抑制経路を誘導して慢性感染に伴う炎症を制限する¹¹ ことに対して懸念が高まっている。こうした応答は、宿主が病原体の量にかかわらず感染時に生じる生体への負の影響を減少させようとする「寛容」の概念であるとされる¹²。寛容は、自然宿主では非病原性SIV感染時に観察されることが多い。例えば、真猿類のスーティマンガベイのSIV感染では、感染初期にはウイルス量は多く、IFN誘導性遺伝子の広範な発現上昇が観察されるが、病的状態の発現は最小限に抑えられており、感染の初期段階を過ぎるとIFN応答は正常化される⁹。残念ながらHIV感染では、宿主にとって最適な状態となるウイルス量、病的状態およびIFNの条件を目にすることはめったにない。ヒトではHIV感染の際に寛容が見られることは

ほとんどなく¹³、大抵の場合、進行性の免疫抑制が見られるのである。

総合すると、SIVの実験的感染における計画的なIFN投与の効果と、HIV/SIVの自然感染における内因性IFN応答の結果には、多くの類似点がある(図1)。Sandlerらの研究は、IFN投与のタイミングと投与期間の重要性を強調するとともに、感染時のIFNシグナル伝達経路への介入の正確な理解が困難であることも浮き彫りにしている。

自然免疫応答はいまだ未知の分野であり¹⁴、IFN応答においても、真のエフェクター分子群や、そうしたエフェクター分子の病原体の侵入開始時の役割、また個々のエフェクター分子の急性および慢性疾患での作用について、現在も分かっていないため、IFN経路を標的とした治療のためには、IFN応答の詳細な解明が欠かせない。ただ、IFNが誘導する

複雑な抗ウイルス応答は、HIV治療においては決定的な効果が見られないことから、「多芸は無芸」ということわざに例えられるようなものである可能性も考えられる。

(翻訳: 三谷祐貴子)

Amalio Telenti はローザンヌ大学 (スイス) に所属。

1. Longo, D. L. et al. *Ann. NY Acad. Sci.* **437**, 421-430 (1984).
2. Sandler, N. G. et al. *Nature* **511**, 601-605 (2014).
3. Schoggins, J. W. *Curr. Opin. Virol.* **6C**, 40-46 (2014).
4. Harris, R. S., Hultquist, J. F. & Evans, D. T. *J. Biol. Chem.* **287**, 40875-40883 (2012).
5. Asmuth, D. M. et al. *J. Infect. Dis.* **201**, 1686-1696 (2010).
6. Torriani, F. J. et al. *N. Engl. J. Med.* **351**, 438-450 (2004).
7. Borden, E. C. & Murphy, F. A. *J. Immunol.* **106**, 134-142 (1971).
8. Rotger, M. et al. *PLoS Pathog.* **6**, e1000781 (2010).
9. Bosinger, S. E. et al. *J. Clin. Invest.* **119**, 3556-3572 (2009).
10. Fenton-May, A. E. et al. *Retrovirology* **10**, 146 (2013).
11. Ivashkiv, L. B. & Donlin, L. T. *Nature Rev. Immunol.* **14**, 36-49 (2014).
12. Medzhitov, R., Schneider, D. S. & Soares, M. P. *Science* **335**, 936-941 (2012).
13. Rotger, M. et al. *J. Clin. Invest.* **121**, 2391-2400 (2011).
14. Rausell, A., McLaren, P. J. & Telenti, A. *F1000Prime Rep.* **5**, 29 (2013).



Faculty Positions Open

Marine Science
Medical Physics
Biology

Okinawa Institute of Science and Technology (OIST) is a new, English-language graduate university offering a world-class research environment and a highly diverse, international research community with faculty, staff and students from over 40 countries. It is located in Okinawa on a beautiful campus overlooking the East China Sea.

Suitably qualified candidates will be appointed as Professors, Associate Professors or Assistant Professors. Professors and Associate Professors are usually appointed with tenure; Assistant Professors are tenure-track appointments, with an initial period of 7 years and a tenure review in the 5th year. The scope of this broad search is guided by the following:

- ◆ *At least one tenure-track professor in **Marine Science**, including physiology, marine genomics and coastal ecology (Reference V1401)*
- ◆ *Two appointments, at least one of which is a tenured professor, specializing in the **Medical Physics** area covered by Radiation Physics, Radiobiology and Medical Imaging (Reference V1402, V1403)*
- ◆ *At least one appointment, to include a tenured professor, in **Biology**, including cell biology, mammalian developmental biology and stem cell biology (Reference V1404)*

For all positions we seek applicants with strong interdisciplinary interests and outstanding scientific records of creativity and productivity. Detailed descriptions of all posts and the application procedure may be accessed at <https://groups.oist.jp/facultypositions>

Inquiries about any of these positions should be directed to Professor Ken Peach, Dean for Faculty Affairs, OIST, faculty-recruiting@oist.jp

Applications should be made online before 30th November 2014.

OIST Graduate University is an equal opportunity, affirmative action educator and employer and is committed to increasing the diversity of its faculty. We strongly encourage women and minority candidates to apply.



ネオニコチノイド系農薬は、もはや無視できない

Be concerned

2014年7月10日号 Vol. 511 (126)

ネオニコチノイド系農業用殺虫剤の使用と鳥類の個体数減少が結び付いている可能性があり、懸念を持たざるを得ない。

よくある質問の1つに「スズメバチを食べる生き物なんているのでしょうか」というのがあり、そこから一連のベストセラー本が生まれている(訳註: 科学雑誌ニュー・サイエンティストのQ&Aコラム本の1つに「Does anything eat wasps?」がある)。ただ、その答えは思ったほどおもしろくない。「たくさんいますよ。まず、もっと大きなスズメバチです。それに、ハチクイという鳥もいます。その他、数百種類の鳥類がスズメバチを食べます」。これなら「スズメバチを食べない生き物なんているのでしょうか」という質問にすべきかもしれません。

このように多数の鳥類がハチやその他の昆虫を食べている。そのため、「昆虫が減れば、それを餌とする鳥類の数も減るのか」という質問が出て不思議ではない。しかし、これは実は難問で、簡単には答えられない。

Nature 2014年7月17日号341～343ページに、一部のハチの個体数減少との結び付きが長い間取り沙汰されている一般的な農業用殺虫剤が鳥類にも悪影響を及ぼす、という刺激的な研究結果が報告された。しかし、問題が複雑であるため、この報告は論点の提起と捉えるべきものであり、最終的な答えと見なすべきではない。

この論文の著者であるCaspar A. Hallmannらの見解は、オランダの一部の農地において、鳥類個体群の個体数減少とネオニコチノイド系農業用殺虫剤の使用との間に相関が認められたことに基づいている。彼らの解析結果は、農業用殺虫剤の使用によって鳥類の餌となり得

る昆虫の個体数が減少する可能性があり、ネオニコチノイドが野生生物に及ぼすリスクがこれまで考えられていた以上に大きいことを示唆している。また、Hallmannらは、鳥類の個体数に影響を及ぼす土地利用変化や農薬使用以前から見られた鳥類の個体数減少傾向による交絡作用は排除済みであると述べている。

ただ、相関関係は、因果関係と同義ではない。このことは、今後、Hallmannらの論文を取り上げる科学ブロガーが必ず指摘するであろう。今回報告された「鳥類の個体数減少の原因がネオニコチノイド系農業用殺虫剤であることを示す証拠」は、オランダ国内の鳥類の個体数減少率が最も高い地域ではイミダクロプリド(ネオニコチノイド系化合物の中で最も多用されている農業用殺虫剤)の水中濃度が最も高い、という状況証拠でしかないのだ。

昆虫は、多くの鳥類種にとって繁殖期間中の食餌の大部分を占め、幼鳥の養育に欠かせない。Hallmannらが調べた15種の鳥類のうち9種は昆虫だけを食べ、15種全部が幼鳥に昆虫を与えていた。この結果は、農業用殺虫剤の使用が鳥類の食料源を減らすことにつながり鳥類の個体数に悪影響を及ぼす、という学説を裏付けている。ただ、多くの鳥類がハチ類を食べるのは確かだが、Hallmannらの研究では、一定量のハチ類を日常的に食べる鳥類は確認されなかった。そのため、「農業用殺虫剤によって鳥類が死んでいるのなら、どのような過程でそうなるのか」という新たな疑問が浮かび上がった。

この疑問について、生態学者Dave

Goulsonが前掲号のNatureのNews & Views (295～296ページ)で1つの仮説を示している。ネオニコチノイド系農業用殺虫剤は、使用後に汚染物質として土壌と水の中に残留するため、その一部が生垣の灌木などの作物以外の植物に取り込まれる可能性がある。そして、汚染された食料と水に取り囲まれた水生昆虫とバッタ目類、甲虫類、毛虫(チョウ・ガ類の幼虫)がハチ類と同じように死滅し、鳥類の餌が減る可能性があるというのだ。

ただし、全容は十分には解明されていないため、Goulsonが引き合いに出したレイチェル・カーソンの『沈黙の春』(生態系の破壊を警告した書物)のような状況だと断定するのは時期尚早と思われる。しかし、このような主張をしているのはGoulsonだけではない。2014年6月下旬、ネオニコチノイドの影響可能性に関して科学者(Goulsonを含む)による国際的な評価結果が公表された。その内容は、生物多様性と人類への食料供給に重大な影響が及ぶ可能性を警告するものであった(go.nature.com/gzhg94参照)。また欧州では、広く用いられている3種類のネオニコチノイド系農業用殺虫剤の顕花作物への使用を2年間禁止する措置がすでに実施されている。

「スズメバチを食べる生き物なんているのでしょうか」という質問に再び答えてみよう。スズメバチを食べる生き物は存在しており、そうした状況を確実に維持するための活動を強化しなければならない、というのが答えだろう。

(翻訳: 菊川要)



Volume 512
Number 7512
2014年8月7日号



成長因子:合理的に設計されたエンドキャップを種に育つ 構造的に純粋な単層カーボンナノチューブ

GROWTH FACTOR: Structurally pure single-walled carbon nanotubes seeded from a rationally designed end cap

単層カーボンナノチューブ (SWCNT) は数多くの応用に有望であるが、その電子物性は、その精密構造の影響を極めて受けやすい。SWCNT の技術的潜在能力を十分活用するためには、1 種類の SWCNT のみで構成されたサンプルが必要である。今回 J. R. Sanchez-Valencia らは、光検出器や光起電素子、電界効果トランジスターやセンサーに利用可能なナノチューブ系材料を得るのに役立つと考えられる方法を開発した。著者らは、まず設計した前駆体分子を白金 (111) 表面に析出させ、次に、表面上での触媒脱水素環化反応により前駆体分子を折り曲げて「エンドキャップ」を合成した。続いて、このエンドキャップをシードとして機能させることで、構造純度の高い無欠陥 SWCNT を成長させた。今回の手法で必要な温度はそれほど高くないため、現在使われている相補型金属酸化物半導体技術に十分適合可能である。



がん:大腸がんのトランスクリプトーム の特徴

Transcriptome characteristics of colorectal cancer

大腸がんの腫瘍発生に関係するトランスクリプトームの変化と遺伝子調節状況の変化の全体像が報告された。大腸がん患者 103 人に由来する腫瘍標品と、同一患者の正常粘膜標品の RNA 塩基配列解読が行われ、さらに対立遺伝子特異的な発現が調べられた結果、生殖系列の遺伝子型が腫瘍でも対立遺伝子発現の重要な決定因子であることが明らかになった。また、大腸がんでドライバーの役割を果たすと考えられる 71 個の遺伝子、そして新しい発現量的形質座位 (eQTL) も突き止められ、特定された eQTL の 36% が大腸がん限定されることが分かった。さらに、腫瘍特異的 eQTL 遺伝子が生殖系列由来の調節性ドライバーとなっていることも明らかになった。

進化:歯の発生から進化をたどる

Tooth development down the ages

進化は従来、時間経過につれて変化する連続的な成体形態として表される。歯は、考古学において最良、そして唯一の

証拠品となる場合が多いため、化石種の類縁関係の決定には歯の形質が広く利用されている。今回 J. Jernvall らは、過去 5000 万年にわたる齧歯類の歯の進化を発生生物学の手法により再現した。モルフогенのエクトジスプラシンを産生できない変異マウスは、基本的な形態の歯を持つようになる。しかし、この変異体の歯の外植片にエクトジスプラシンを少量添加すると、齧歯類の歯で進化的時間にわたって起こった既知の形態変化が再現されたのだ。今回著者らが構築した歯の発生の計算モデルに実装したインターフェース「ToothMaker」は、種の類縁関係を解明するための新しい手段となる。

宇宙:Iax型超新星の前駆天体

A type Iax supernova progenitor

Iax 型超新星は、最初は一部の Ia 型超新星に分光学的に類似しているが、時間とともに Ia 型超新星との違いが大きくなり、エネルギーのはるかに弱い、暗い天体となるため「ミニ超新星」と呼ばれることもある。しかし、Iax 型超新星爆発のきっかけについてはよく分かっていなかった。今回、リック天文台超新星探査で 2012 年 1 月 29 日に発見された Iax

型超新星 SN 2012Z のホスト銀河である NGC 1309 の深観測によって、Iax 型超新星の前駆天体が見つかった。可視光でのその特性と、ヘリウム新星であるとも座 V445 との類似性から、SN 2012Z は、ヘリウム星である伴星からの降着を受けている白色矮星の爆発と考えられる。



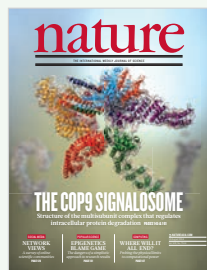
爆発前後の SN 2012Z。108 万光年かなたのホスト銀河 NGC 1309 の深観測により Iax 型超新星の前駆天体が明らかになった。

NASA AND ESA

構造生物学:サリドマイドの2通りの 作用機構

Thalidomide's dual mechanism of action

サリドマイドは緩和な鎮静剤として 1957 年に欧州で導入され、つわりを和らげる薬としても妊婦に広く使用された。その結果、さまざまな障害を持つ子どもが数多く生まれ、この薬は 1962 年に市場から引き上げられた。しかしその後、サリドマイドとその誘導体は、多発性骨髄腫やその関連疾患の治療薬として有効なことが明らかになっている。サリドマイドの標的は CRBN で、このタンパク質は E3 ユビキチンリガーゼ複合体 CUL4-RBX1-DDB1-CRBN (CRL4^{CRBN}) の構成要素である。今回 N. Thomä らは、サリドマイドおよびその関連薬であるレナリドマイド、ポマリドマイドと結合した状態の DDB1-CRBN E3 ユビキチンリガーゼの結晶構造を示した。その構造から、CRBN のエナンチオ選択的な作用の基盤となる分子機構が明確になった。さらに構造-機能解析から、これらの薬剤が 2 通りの機能を持つことが明らかになった。一部の細胞内基質が E3 リガーゼに結合するのを阻害する一方で、それら以外の物質の結合は促進して細胞内タンパク質の分解を調整するのである。



Volume 512
Number 7513
2014年8月14日号

COP9 シグナロソーム：細胞内タンパク質分解を調節する多サブユニット複合体の構造

THE COP9 SIGNALOSOME: Structure of the multisubunit complex that regulates

COP9 シグナロソーム (CSN) は大型のタンパク質複合体で、ユビキチン-プロテアソーム細胞内タンパク質分解経路で機能している。CSN はシロイヌナズナ実生の成長に関与するタンパク質複合体として 20 年前に初めて見つかり、現在は全ての動物、植物、および菌類で、タンパク質分解調節装置の一部として働いていると考えられている。今回 N. Thomä らは、8 つのサブユニットからなる完全なヒト CSN の 3.8 Å 分解能での結晶構造を示し、その分子構成や作用機構に関する考察を報告した。この構造から、CSN 複合体がその基質に対して際立った特異性を示す仕組みが明らかになった。

材料科学：純金属でガラスを作る

Glass formation in pure metals

どんな金属液体でも、十分速く冷却すれば、凍結してガラス状態になり得ると考えられている。こうしたガラス化により、通常とは異なる有用な機械的特性を持つ固体金属が得られる可能性がある。ただ、こうしたガラス形成が起こるのは、2 種類以上の元素からなる金属にほぼ限られている。単原子金属ガラスの場合、形成に必要な冷却速度が大き過ぎて、実験的に実現できないからだ。今回 L. Zhong らは、単原子金属生成の実験上の困難を回避する方法を見いだした。著者らは、パルス電流で局所的に金属を溶かし、一時的に少量の金属液体を生成するナノスケール加熱システムを開発したのだ。金属液体部分の熱は周囲のバルク固体に急速に奪われ、単原子金属ガラスが生成された。こうして得られたサンプルは、構造と特性の研究に適している。

がん：乳がんに見られる細胞不均一性

Cell heterogeneity in breast cancer

ヒトの乳がんでは腫瘍内にゲノム不均一性が見られる場合が多いため、臨床診断が難しく、研究結果の解釈も一筋縄ではいかない。今回、この問題に取り組むための新しい全ゲノム単一細胞塩基配列解読法が開発された。この手法は、細胞周期の S 期で生じる自然のゲノム重複を

利用するもので、平均カバー率は 91 % に達する。そして、この手法を用いて、単一の正常核およびエストロゲン受容体陽性の乳がんトリプルネガティブの乳がんから得た単一の腫瘍核について塩基配列解読が行われた。異数体の再構成はがん化の初期事象として起こり、クローン増殖の間も安定して残っていた。対照的に、点変異は徐々に進化するように、広範なクローン多様性を生み出していた。今回のデータは、腫瘍細胞では遺伝学的に全く同一の細胞が存在しないことも示しており、クローンの厳密な定義に関して興味深い疑問を提起している。

分子生物学：いちかばちか進化に賭ける

Take a chance on evolution

進化生物学は予測的科学となることができののだろうか。この疑問に対する答えは、進化の道筋の形成過程で偶然に起こる歴史的事象の役割を定量的に測る方法を開発できることが示せるかどうかに大きくかかっている。これを念頭に、M. Harms と J. Thornton は、グルココルチコイド受容体の祖先型タンパク質の数千に及ぶ変異体のデータベースを出発点として、新たなリガンド特異性を生み出すような、より影響力の強い変異の出現につながる変異を探索した。そして、そのような変異は歴史的な許容の変異の他には無いことが分かった。今回の結果

から、このクラスのホルモン受容体の進化は、まれで非決定的な事象に極めて強く依存しており、タンパク質の生物物理学的性質によって制限されることが明らかになった。進化の偶然性は、小惑星の衝突あるいは気候変動による絶滅などの偶然の外力という形で見られることがしばしばだが、この研究は生命系固有の構成がより強力な偶然性の源であることを示している。

老化：衰える血液幹細胞

Blood stem-cell decline

E. Passegué らは、加齢とともに造血幹細胞 (HSC) 機能が低下する仕組みについて、DNA 損傷の役割に注目した研究を行い、複製ストレス (異常な複製によって引き起こされる DNA 複製フォークの遅延や停止) が、生理的な老化の過程で HSC 機能を低下させる強力な駆動因子であることを見いだした。老化 HSC で見られる細胞周期の異常や染色体のギャップ、切断頻度の上昇は、DNA 複製装置のミニクロモソーム維持ヘリカーゼ構成要素の発現低下に関連している。

神経科学：アルコール乱用を予測する因子

Factors predictive of binge drinking

アルコール乱用のリスクに寄与する因子は多数見つかっているが、その相対的な重要度を定量的に示すのは、これまで難しかった。R. Whelan らは今回、英国、アイルランド、フランス、ドイツで 14 歳の子ども 2000 人以上を対象に、危険な行動について調べた「IMAGEN プロジェクト」のデータを使って、現時点および将来の青年期大量飲酒に関するモデルを作成した。著者らは、現在および将来のアルコール乱用予測因子のモデルを機械学習によって作成し、生活史、個人の性格の違い、脳の構造、遺伝子型など、多くの因子の関与を評価した。その結果、性格因子は意外にも将来のアルコール乱用にはあまり関係ないという結果が得られた。対照的に、未熟な神経発達、脳の特定の構造的・機能的指標、性体験、出生前のアルコール曝露が、現時点および将来の大量飲酒に関連していた。



Volume 512

Number 7514

2014年8月21日号



Podcast



早くから始まっていた適応：最初期STEM哺乳類での食餌の特殊化

EARLY ADAPTERS: Dietary specialization among the earliest stem mammals

表紙は、ジュラ紀前期の代表的な原始的哺乳類「モルガヌコドン」と「キューネオテリウム」が好物の餌を狩っているところを描いた、John Sibbick のイラストである。約 2 億年前の三畳紀後期およびジュラ紀前期に生息していたごく最初期の哺乳類は小型で、広食性の昆虫食者と考えられている場合が多い。今回、モルガヌコドンおよびキューネオテリウムについての詳細な研究が行われ、これらの生物が出現して間もない時期にニッチ分割と食餌の特殊化が進捗していたことが分かった。歯の摩耗と顎の生体力学的特徴の分析から、モルガヌコドンが強力な顎を持ち甲虫類のような硬い食べ物をかみ砕くことができた一方で、キューネオテリウムはシリアゲムシのような軟らかめの餌動物をぱくっと食べるのに適応していたことが明らかになった。

古人類学：ネアンデルタール人の緩やかな排除



Gradual displacement of Neanderthals

解剖学的現生人類はネアンデルタール人と共存していたのだろうか。この疑問を解こうとする試みは困難である。試料の年代が 5 万年前に近づくと、炭素 14 の残存量がほとんどなくなり、正確な測定結果が得にくくなるからだ。T. Higham らは今回、試料の処理法および加速器質量分析による放射性炭素年代測定法を改良し、ネアンデルタール人の存在を示すと考えられている「ムステリアン石器文化」の最終出現年代に基づいて確実な年表を構築した。その結果、ネアンデルタール人は、消滅時期は地域によって異なるものの、流入した現生人類と約 2600 ~ 5400 年にわたって共存していたことが示された。この研究は、従来の急速な排除のモデルとは異なるモデル、つまりネアンデルタール人と現生人類の間に数千年間にわたって文化的および生物学的な交流があった可能性を示す複雑な全体像を示唆している。

細胞：胚の造血幹細胞

Haematopoietic stem cells in the embryo
脊椎動物発生中の造血幹細胞（HSC）の

産生に体節が関与することが、2 つの論文によって示された。体節とは、胚の前後軸に沿って形成される一対の中胚葉細胞集団を指す。P. Nguyen らは、これまでに知られていなかった体節区画を明らかにし、エンドームと名付けた。エンドームは内皮前駆細胞を供給することで胚の背側大動脈の形成に寄与する。エンドームの形成は、ホメオボックスを持つ転写因子 Meox1 の活性により調節される。小林 功（米国カリフォルニア大学サンディエゴ校）らは、HSC の前駆細胞が胚期の移動中に体節と直接接触すること、その相互作用は必須の Notch シグナルを受容するために必要であることを報告した。彼らは、接触を担うのが HSC 前駆細胞で発現する Jam1a と、体節で発現する Jam2a という 2 つの接着分子であることを明らかにした。

分子生物学：リボソームフレームシフトによる免疫応答の微調整

Ribosomal frameshift tunes the immune response

マイナス 1 リボソームフレームシフト (-1 PRF) とは、翻訳中のリボソームが 1 ヌクレオチド分ずれてリーディングフレームが変化する現象で、ウイルスでは

広く研究されているものの、哺乳類細胞での機構はほとんど分かっていなかった。今回、ヒト CCR5 mRNA で伸長中のリボソームを未成熟終止コドンへと移動させる、プログラムされた -1 PRF シグナルが明らかにされた。このシグナルは、ナンセンス変異介在 mRNA 分解経路により CCR5 mRNA を不安定化する可能性があるという。CCR5 が介在する -1 PRF は、2 個の miRNA によって促進され、そのうちの 1 つは -1 PRF シグナルに直接結合してシグナル構造の再編成を引き起こすことが分かった。miRNA 調節性 -1 PRF の可能性は、他のサイトカイン受容体でも示された。これらの結果は、哺乳類細胞で免疫応答を微調整する新しい機構の存在を実証している。

地球：2014 年イキケ地震の検証

2014 Iquique earthquake examined

2 つのグループにより、2014 年 4 月 1 日にチリ北部沖で起きたイキケ地震の地震学的状況が解析された。イキケ地震が起こったのは、1877 年の大地震以降、地震活動が静穏化していた地震帯である。G. Hayes らは、この地区の巨大逆断層に沿って、地震災害の危険性が残っている地域と増大している地域を特定し、2014 年イキケ地震は予想されていた地震とは異なっていると結論した。チリ北部沈み込み帯の大部分は約 150 年間破壊していないため、将来、2014 年イキケ地震活動の南部で巨大地震が発生する可能性が高く、北部で発生する可能性もあると示唆された。B. Schurr らは、2014 年イキケ地震では、過去 100 年間破壊していなかった南アメリカプレート境界の最後の主要部分である「チリ北部地震空白域」の中央部が破壊したことを示した。2013 年 7 月 ~ 2014 年 4 月の地震で、プレート境界のこの空白地域に沿って 3 回の群発地震が特定された。この群発地震はそれぞれ 2 ~ 3 週間続き、地震の最大マグニチュードは増加していった。Schurr らは、こうした群発地震とすべりの過渡変動は、地震空白域中央部の緩やかな弱さを反映していて、これが最終的な破壊の開始を助けたと結論した。



Volume 512
Number 7515
2014年8月28日号

学習の進行と神経ネットワーク再構成：学習によって発生する脳内神経活動パターン

IN THE LOOP: Learning to generate neural activity patterns in the brain

ある行動は他の行動より学習しやすいが、あるニューロンの活動パターンが他より発生しやすいということがあるのだろうか。今回、A. Batista らは、運動皮質のさまざまな活動パターンを使ってコンピューターのカーソル操作を学習するアカゲザルでの神経ネットワークの再構成について調べた。その結果、新しい神経活動パターンの一部は他より形成されやすいことが分かり、形成されやすいものは実験開始時のネットワークのトポロジーから数学的に予測可能と考えられる。著者らは、今回の結果が行動や思考における適応性と持続性のバランスについて、神経レベルで説明する際の基盤になると考えている。

有機化学：ベンゼンの C-C 結合切断を容易に

Benzene C-C bond breakage made simpler

炭素-炭素結合の遷移金属による切断は、化学合成、石油化学や生物系における主要な反応である。しかし、これまで合成化学の分野で、遷移金属を使ったベンゼンの切断は実現できていなかった。今回 Z. Hou らは、「三核チタンポリヒドリド錯体」という性質がよく分かっている分子系による、ベンゼンの炭素-炭素結合の切断と骨格変換の初めての事例を報告した。この反応では、ベンゼン環は、複数のチタン活性部位での芳香族炭素骨格の切断を経て、メチルシクロペンテニル種、2-メチルペンテニル種に順次変換される。今回の結果は、多核チタンヒドリドが芳香族分子を活性化させるプラットフォームとして使用でき、これによって不活性芳香族化合物を変換する新しい触媒の設計が容易になる可能性を示唆している。

ゲノミクス：遺伝子調節回路の比較マッピング

Comparative mapping of gene regulatory circuits

ショウジョウバエと線虫は、ヒトの生物学的研究の主要モデルとして長らく調べられてきた。遺伝子調節の進化的保存に

関しては、これまで主に個々の DNA エlement や因子に注目した研究が行われてきた。modENCODE コンソーシアムは、転写調節特性の基本原則の大規模な比較解析を行うことを目的としている。そして今回、ヒトで 165 個、線虫で 93 個、ショウジョウバエで 52 個の転写調節因子の結合部位について、さまざまな細胞種、発生段階および条件下でゲノム規模でのマッピングが行われた。総合的に見ると、個々の因子でこれまで観察されていた遺伝子調節特性が後生動物における遺伝子調節の一般的な原理であり、このような原理は、個々の調節ネットワーク接続の機能的分岐が大きいにもかかわらず極めてよく保存されていることが明らかになった。この遺伝子調節回路の比較マップは、モデル生物の生物学的特性の調節基盤がヒトの生物学的特性、発生および疾病とどのように関連するかを解明する助けとなるだろう。

ゲノミクス：ヒトからショウジョウバエや線虫にわたって広く保存されている遺伝子群

Conserved genes from humans to fly and worm

ENCODE および modENCODE コンソーシアムが、ヒト、キイロショウジョウバエおよび線虫の一種 *Caenorhabditis elegans* の複数の細胞株、また複数の発

生段階のデータから得たゲノム規模クロマチンデータセットが多数報告された。この結果は、クロマチン構造の多くの特徴がこれら 3 種の生物で高度に保存されていることを示しており、一方で、抑制的クロマチンの組成と位置には違いがあることも明らかにしている。

ゲノミクス：ショウジョウバエトランスクリプトームの複雑さ

Drosophila transcriptome complexity

1 個体の動物の全ての細胞は同じ遺伝子を持つが、転写産物一式、つまりトランスクリプトームには、細胞ごと、組織ごとに非常に大きな違いが見られる。トランスクリプトームのこうした多様性の実態を明らかにするために、modENCODE コンソーシアムはキイロショウジョウバエのさまざまな培養細胞株と解剖した器官系を使って、トランスクリプトームの変動について調べた。ほぼ神経特異的な少数の遺伝子群はそれぞれ広範囲にわたる選択的なプロモーターの使用や RNA スプライシングを介して、数千の mRNA 転写産物をコードする能力を持っていた。また、生殖巣はこれまで知られていなかった数百のコード RNA と長鎖非コード RNA を発現しており、その中にはタンパク質をコードする遺伝子に対するアンチセンス鎖や、短鎖調節 RNA を産生するものもあった。ショウジョウバエのトランスクリプトームは明らかに、これまで考えられていたよりもずっと複雑である。

||||||| ネイチャーからのご案内 |||||

naturevideo

Web: www.youtube.com/NatureVideoChannel

モバイル:



携帯電話で Nature Video チャンネルの科学関連動画を見ることができます。(一部の機種を除く)

naturepodcast

Web: www.nature.com/nature/podcast

モバイル:



Nature に掲載された研究成果をポッドキャストでチェックできます。(英語; iPhone™のみ対応)

**免疫抑制剤の副作用リスクに関連する遺伝子の同定**

クローン病の患者が一般的な免疫抑制剤による治療を受けた後に白血球減少症を起こすことがあるが、その発症リスクと *NUDT15* 遺伝子の関連性が見つかった。この新知見は、こうした免疫抑制剤の副作用リスクの高い患者を見つけ出す上で役立つ可能性がある。がん、炎症性腸疾患などの疾患の患者に一般的に用いられているチオプリン製剤の副作用に、チオプリン誘発性白血球減少症がある。クローン病患者におけるチオプリン誘発性白血球減少症の発症率は、アジア系の人々（30%超）の方が、欧州系の人々（約5%）よりもかなり高い。今回、K. Song たちは、韓国人のクローン病患者 978 人の遺伝的データを解析した。これらの患者の中には、チオプリン誘発性白血球減少症を罹患したことのある人が含まれている。その結果、酸化によって損傷した特定の DNA のヌクレオチドを分解する酵素をコードする *NUDT15* 遺伝子のバリエーションと白血球減少症との間に強い関連があることが判明した。白血球減少症の発症リスクと関連する *NUDT15* 遺伝子バリエーションの出現頻度は、アジア系集団の方が高く、最大 13% となっている。

パーキンソン病の 6 つのリスク遺伝子の新規同定

パーキンソン病の発症リスクに関連する 6 つの遺伝子が同定され、脳における遺伝子調節が重要な役割を果たすことが示された。これまでにパーキンソン病に関連する遺伝子が数多く同定されているが、発症リスクに関係する遺伝子の発見は、今後も続くものと予想される。今回、A. Singleton らは、パーキンソン病に関する既存の遺伝子型データを全て組み合わせて、これまでサンプルサイズが小さかったために同定されなかった複数の関連遺伝子を新たに見つけた。彼ら

は、13,708 人の患者と 95,282 人の対照群の遺伝的データを解析に用いた。その結果、パーキンソン病と有意に関連する 28 の遺伝子領域が同定され、そのうちの 6 つは、今回初めて関連が認められた。この新知見は、独立したサンプル（5,000 例以上のパーキンソン病症例と対照群 5,000 例）で確認された。

**がん遺伝子の発見に向けて**

ヒト細胞に体細胞性の挿入変異を誘発するための新しいツール Lentihop が報告された。この系をがんゲノムデータと組み合わせることで、肉腫の発生に関与する新しい遺伝子や経路が多数明らかになったが、がんのドライバー遺伝子の完全なカタログを得るには、まだ先が長いようだ。

L. van der Weyden, M. Ranzani & D. J. Adams

2 種のイネの進化についてゲノムが語る

アフリカイネ (*Oryza glaberrima*) の栽培化は、現在ほかに広範囲に栽培されているアジアのイネ種 (*Oryza sativa*) の栽培化とは独立して起こった。アフリカイネの全ゲノム配列解析から、並行して進化した別々の事象に同じ遺伝子群が関与していることが示された。

M. D. Purugganan

**がんへの効率のよい薬剤送達に道を開く**

通路
齧歯類の細胞にある輸送用の入り口を使えば、血液中から固形がん内部へ抗体などを能動的に運び込めるようになることが報告された。この発見によって、少ない投与量でも腫瘍内部に迅速に浸潤する新しい治療薬や画像化用薬品の開発への道が開かれるかもしれない。

がん研究では、薬剤送達を妨げる障壁

を乗り越えるという問題は、あまり研究されてこなかった。固形がんを特異的に標的とするように設計された、いわゆる「スマートドラッグ」も登場しているが、実際には抗がん剤の多くは有害となるのに近い高用量を投与しなければならず、そうやっても腫瘍内部に浸潤するのはごく少量にすぎない。それは、血管を介した受動的な薬剤送達に頼っているためである。J. Schnitzer らは、腫瘍の画像化とタンパク質の発現プロファイリングを行い、膜結合タンパク質アネキシン A1 の切断型が、ヒトと齧歯類の腫瘍の脈管構造にあるカベオラ（輸送小胞）だけに高濃度で存在することを見いだした。そこで、この膜結合タンパク質を標的とする特異抗体を作製したところ、カベオラはこの抗体を血液中から取り込み、さらに血管壁を通過して腫瘍内部へと、濃度勾配に逆らって迅速に輸送することが分かった。

**リボソーム内への進入を活性化してデュシェンヌ型筋ジストロフィーを治療する**

ジストロフィンをコードする *DMD* 遺伝子の変異は、最も一般的なタイプの複数の筋ジストロフィーの原因となっている。マウスモデルで、配列内リボソーム進入部位からの *DMD* 翻訳を強制的に行わせると、デュシェンヌ型筋ジストロフィーの症状が緩和されることが明らかになった。

Z. Yang & W. C. Greene

Janus キナーゼの阻害による円形脱毛症の治療

円形脱毛症は免疫が関与する非瘢痕型^{はんこん}の脱毛症である。ヒトの臨床検査検体とマウスモデルを使った新しい研究から、CD8αβ⁺NKG2D⁺ エフェクター記憶 T 細胞が、Janus キナーゼ (JAK) シグナル伝達を介して円形脱毛症の一因となっていることが明らかになり、円形脱毛症が JAK 阻害剤で治療できる可能性が示された。

S. J. Divito & T. S. Kupper

掲載論文一覧

ANALYSIS

- ・**頭頸部がん**：頭頸部がんの多層的ゲノム解析は *TP53* 変異を 3p 欠失に関連付ける



ARTICLES

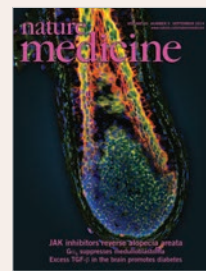
- ・**自閉症**：ヒトの疾患における *de novo* 変異を解釈するためのフレームワーク
- ・**高所適応**：チベット人の高所適応についての遺伝的機序
- ・**尿道下裂**：ゲノムワイド関連解析から同定された、尿道下裂に関連する発生遺伝子群のバリエーション
- ・**変異誘発**：遺伝的解析が容易な変異誘発法でヒト体細胞に肉腫を作製
- ・**転写制御**：非コード領域の転写における鎖特異的な切り替えは Polycomb/Trithorax response element の機能を切り替える
- ・**イネ**：アフリカイネ (*Oryza glaberrima*) のゲノム配列と単独の栽培化の証拠

LETTERS

- ・**パーキンソン病**：ゲノムワイド関連解析データの大規模メタ解析から新たに同定された 6 つのパーキンソン病リスク座位
- ・**脾臓がん**：ゲノムワイド関連解析によって脾臓がんの易罹患性座位を複数同定
- ・**食道扁平上皮細胞がん**：中国人集団を対象にした 3 種類の食道扁平上皮細胞がんのゲノムワイド関連解析のジョイント分析
- ・**フォークト・小柳・原田症候群**：ゲノムワイド関連解析から、フォークト・小柳・原田症候群易罹患性に関連する 2 カ所の新たな座位が 1p31.2 と 10q21.3 に同定された
- ・**脊髄障害**：ゲノムワイド関連研究で脊椎後縦靱帯骨化症の感受性座位を同定
- ・**白血球減少症**：*NUDT15* の一般的なミスセンス変異はチオプリン誘発性白血球減少症の感受性に寄与する
- ・**骨髓系細胞**：*JAGN1* 欠損は骨髓系細胞の恒常性異常と先天性好中球減少症を引き起こす
- ・**真菌感染**：*Jagunal homolog 1* は真菌に対する宿主防御において好中球機能の重要な調節因子である
- ・**トマトゲノム**：ストレス耐性のある野生トマト *Solanum pennellii* のゲノム

COVER

- ・**円形脱毛症**は、免疫系による毛囊の攻撃と脱毛を特徴とする自己免疫疾患である。L. Xing らは、マウスでの円形脱毛症の発症には、細胞傷害性 T 細胞の存在が必要かつ十分であることを見いだした。インターフェロンや共通ガンマ鎖サイトカインの抑制、あるいは JAK 阻害剤の投与はこの疾患の進行を防止し、また JAK 阻害剤は疾患確立後の患者とマウスで、毛髪の再成長を促進する。表紙は、円形脱毛症患者の皮膚に常在する毛球で、緑は IL-15、赤は IL-15 受容体 α 、青は核 (DAPI) である。



ARTICLES

- ・**筋疾患**：*DMD* エキソン 5 である IRES の翻訳からは、ヒトとマウスでジストロフィン異常症を軽減する機能的ジストロフィンアイソフォームが生じる
- ・**糖尿病**：中枢で肥満と老化によって誘導されるトランスフォーミング増殖因子 β の過剰は RNA ストレス応答を介して糖尿病発症を促進する
- ・**骨粗鬆症**：*Wnt4* シグナル伝達は NF- κ B 阻害により骨格老化と炎症を防止する
- ・**造血**：ストレス造血を調節する酢酸スイッチ
- ・**がん**：*ALK* 融合遺伝子陽性の肺がんでは IGF-1R と *ALK* を共標的化することへの論理的根拠
- ・**がん**：*G* タンパク質 α サブユニット $G\alpha_s$ はソニックヘッジホッグが引き起こす髄芽腫における腫瘍抑制因子である

LETTERS

- ・**免疫**：円形脱毛症は細胞傷害性 T リンパ球によって引き起こされ、JAK の阻害により回復する
- ・**薬剤開発**：*CAPON-nNOS* 結合が新しい不安緩解薬開発の標的となる可能性
- ・**神経変性疾患**：水溶性ニューレグリン 1 はシャルコー・マリー・トゥース病 1A 型の齧歯類モデルで病因に影響を及ぼす

TECHNICAL REPORTS

- ・**がん**：カベオラの *in vivo* プロテオーム画像化解析から明らかになった、固形腫瘍に浸潤するためのポンプ系
- ・**マラリア**：標識を使わずにマラリアを迅速診断するためのマイクロ磁気共鳴緩和時間測定法
- ・**測定法**：眼圧自己測定のための埋め込み型マイクロ流体デバイス

Nature ダイジェストアプリで nature を始めよう！



待望の iOS/Android 版
Nature ダイジェストアプリをリリースいたしました。

Download FREE from



アプリ内課金*で、2013 年 1 月以降の
バックナンバー～
最新号まですべての
記事にアクセス！

¥ 30 日間アクセス 300 円
1 年間アクセス 3,300 円

*アプリ内課金は自動継続です。キャンセルする場合は、購読期間終了の 24 時間以上前に自動更新設定をオフにしてください。

26 種類のキーワード別に
記事を表示！



目と耳で楽しむ！



「ハイライト」セクションにはポッドキャスト（英語）をリンク。研究者の生の声を聞くことができます。科学英語の学習にも最適！



最新研究を目で見て楽しむ Nature Video（英語）へのリンク。Nature オリジナルのとおき動画を多数ご用意。

Nature、Nature ダイジェスト個人・法人定期購読者の方の Nature ダイジェストアプリへのアクセス権はございません。

Nature ダイジェストを今すぐダウンロード！
<http://nature.asia/nd-app>

nature publishing group 

EDITOR'S NOTE

私は今回、星間塵の記事（2 ページ）を担当するまで、NASA の探査機スターダストは「はやぶさ」のように地球に帰還したのだと思っていました。ところが調べてみると、スターダストが「持ち帰った」塵サンプルは帰還用カプセルに入れて送り届けられただけで、探査機自体はその後宇宙空間にとどまり、まだまだ現役続行できるほど「元気」だということで新たなミッションを与えられていたのです。そしていよいよ燃料が残り少なくなり「引退」が決定したわけですが、最後の推進剤噴射でさえ残存燃料の量を地上に知らせる重要な「任務」だったとのこと。交信が途絶えた瞬間のことを思うと、なんだか感慨深く胸が熱くなってしまいました。（あ）

*翻訳記事は、原則として原文に沿っております。一部、編集部でより分かりやすいように編集しております。

nature publishing group 

ネイチャー・パブリッシング・グループ
〒162-0843
東京都新宿区市谷田町 2-37 千代田ビル
Tel. 03-3267-8751 (代表)
Fax. 03-3267-8754
www.naturejpn.com

©2014 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group.
All rights reserved. 掲載記事の無断転載を禁じます。

広告のお問い合わせ
Tel. 03-3267-8765 (広告部)
Email: advertising@natureasia.com

編集発行人: Antoine Bocquet
副発行人: 峯村宏
編集: 宇津木光代、松田栄治、菖蒲さやか、
石田みか
デザイン/制作: 中村創
広告: 米山ケイト、藤原由紀
マーケティング: 池田恵子



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

宛先: naturedigest@natureasia.com
(「Nature ダイジェスト」ご意見係)

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



BRITISH AIRWAYS

自分だけの時間



ネイチャー・ダイジェスト
10月号

受賞歴のあるビジネスクラス「クラブワールド」では、自分だけの時間をお楽しみいただけます。静かなラウンジ、そして機内では自分だけの快適な空間。お客様のスペース、プライバシーを大切にしたキャビンでは、お好きな時間に、お仕事、ご就寝、おくつろぎいただくことができます。

今すぐ、ba.comでご予約ください。

平成26年9月25日発行 第11巻 第10号
編集発行人: Antoine Bocquet

発行所: ネイチャー・ジャパン株式会社
東京都新宿区市谷田町2-37 千代田ビル

発売所: 日本出版貿易株式会社
ISSN: 1880-0556



定価 本体 648 円 + 税

Printed in Japan

雑誌 07271-10



4910072711048
00648