日本語で読む世界の最新科学ニュース

nature ダイジェスト

03
2014

作物収量アップのカギは内生菌？

軟骨魚類に骨がない理由

ピロリ菌株との相性が重要

渡り鳥のV字形飛行は超絶的！

初期化の新しい原理発見！

医療用アイソトープが
不足する！

論文の不正検出システム

リンネのゾウ標本を
めぐる物語（上）

電子顕微鏡で
イオンチャネルの構造を決定

マウス脳で
超高速エンドサイトーシスを発見

FROM 日経サイエンス
iPS細胞をしのぐ万能性を確認

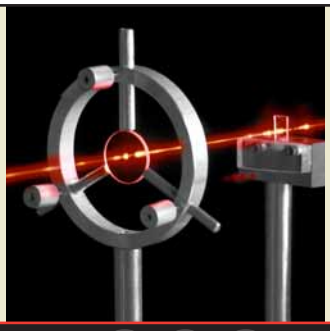
定価 680 円

nature に見る科学の歴史

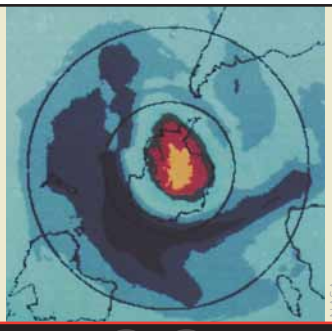
Nature は 1869 年の創刊以来、現代科学における重要かつ影響力の大きな論文を発表し続けています。
そしてこれからも、*Nature* は、著しい速さで進歩する科学の最先端の情報を発信していきます。

1896 初めての X 線撮影写真の報告

1953 DNA の二重らせん構造の提唱

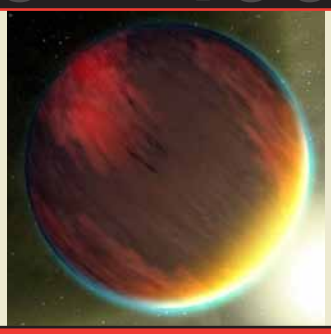


1960 世界最初のレーザー発明



NASA

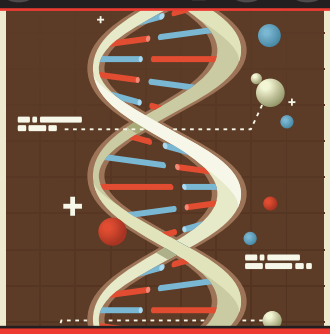
1985 南極に大きなオゾンホールがあることを発見



NASA

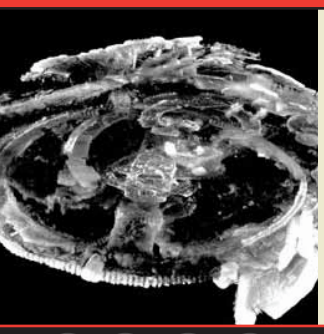
1995 太陽系外の恒星に木星型の惑星を発見

1997 クローン羊のドリー誕生を発表



2001 ヒトゲノムを解読

2005 チンパンジーゲノムの解読



2006 世界最古の科学計算機「アンティキティラ島の機械」の構造を解読

E SASAKI ET AL 2009

2009 トランスジェニック霊長類の作出に成功

QI ZHOU

2009 iPS 細胞からマウス個体の作製に成功

HARUKO OBOKATA

2014 刺激惹起型多能性獲得（STAP）の発見

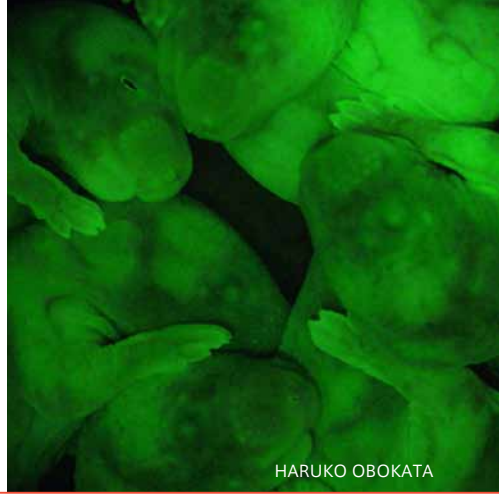
2014 年 4 月 1 日から消費税率が 5％から 8％に引き上げられることに伴い、弊誌におきましても、増税相当分をあてさせていただくこととなりました。そこで、2014 年 3 月 31 日までの期間限定で、消費税増税前キャンペーンとして、
***Nature* 1 年購読新規お申し込みを 10％ OFF にてご提供いたします。**ぜひ、この機会に *Nature* 定期購読をお申し込みください。

10% OFF

Nature 新規購読キャンペーンお申し込みウェブサイト
http://nature.asia/nature-new

nature publishing group npg

nature ダイジェスト
03
2014
2014 年 2 月 25 日発行
©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。
www.nature.com/naturedigest


HARUKO OBOKATA

外部刺激でも体細胞を幹細胞化できる！ 02

表紙画像：HARUKO OBOKATA

強く圧迫したり、酸性溶液に浸けたりするだけの手軽な方法で、体細胞を受精卵に近い状態へとリセットできることが明らかになった。

NATURE NEWS
07 軟骨魚類に骨がない理由
09 イタリア警察を動かした ゲル画像不正検出技術
16 ゲノミクス創成期のお宝を探して
20 リンネのゾウ標本をめぐる物語（上）

NEWS SCAN
04 iPS 細胞をしのぐ万能性を確認

JAPANESE AUTHOR
18 アポトーシスは脳の形作りに必須だった！ ── 三浦 正幸

NEWS & VIEWS
24 電子顕微鏡で イオンチャネルの構造を決定
26 マウス脳で 超高速エンドサイトーシスを発見

EDITORIAL
28 特許情報の透明性向上を目指して

HIGHLIGHTS
29 2014 年 1/2 ～ 1/30 号

RESEARCH ROUND-UP
34 *Nature Genetics* / *Nature Medicine* / *Nature Chemistry* より

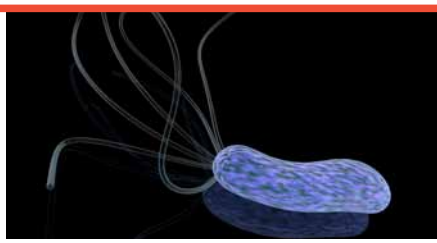
06 鳥のＶ字編隊飛行は、やはり合理的だった！

渡り鳥の群れが、驚異的ともいえる巧みな飛行制御能力で省エネ飛行を成し遂げていることが明らかになった。

THINKSTOCK

08 ピロリ菌株との相性が胃がんの発症を左右する

地域的な起源が異なるピロリ菌株に感染している場合に、胃がんが発症しやすくなることが明らかになった。


THINIKSTOCK

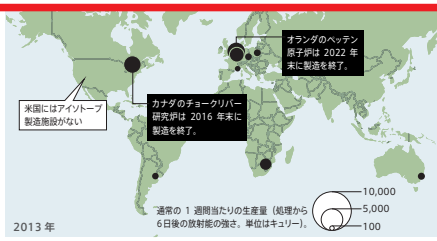
10 作物収量アップのカギは内生菌？

遺伝子組換えや育種によらずに作物を強化する方法として、植物の組織内に共生する真菌類の能力が評価され始めている。

THINIKSTOCK

12 医療用アイソトープが不足する！

これまでもたびたび起こっていた「テクネチウム 99m」の供給不足は、今後、より深刻な状況に陥ると考えられている。



©2014 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

ストレスによって多能性を獲得させた細胞に蛍光タンパク質を発現するよう手を加え、マウスの初期胚へ注入したところ、育った胎児の全身が蛍光を発した。

HARUKO OBOKATA

外部刺激でも体細胞を幹細胞化できる！

Acid bath offers easy path to stem cells

DAVID CYRANOSKI 2014年1月30日号 Vol. 505 (596)

強く圧迫したり、酸性溶液に浸けたりするだけの手軽な方法で、体細胞を受精卵に近い状態へとリセットできることが明らかになった。

2006年に山中伸弥（やまなかしんや）ら（京都大学）が、哺乳類の体にあるほぼ全ての細胞種に分化可能な「分化多能性」を持った細胞を作製する手法を報告した[1]。この細胞は人工多能性幹（iPS）細胞として、現在ではすっかりおなじみである。ところが今回、理化学研究所の発生・再生科学総合研究センター（兵庫県神戸市）の研究チームが、驚くほど簡単な方法で多能性細胞を作製できること、またその細胞は胎盤にまで分化可能なことを実証し、2編の論文として*Nature* 1月30日号に発表した[2,3]。細胞を低pH環境などのストレスにさらすこの方法では、より短時間に高効率で多能性細胞を作り出すことが可能な上、その細胞はiPS細胞よりも幅広い分化多能性を持つ。

「素晴らしい成果です。私自身、外部からのストレスが細胞にこのような効果をもたらすとは思ってもみませんでした」と、同研究センターの幹細胞研究者で2つの論文の共著者である笹井芳樹（ささいよしき）は話す。

この研究の牽引役を務めたのは、若手の幹細胞生物学者である小保方晴子（おぼかたはるこ）だ。彼女はこの手法を確立して笹井をはじめとする研究者たちを納得させるのに、5年を要した。「皆、実験上の人為的産物にすぎないと言うので、つらい日々を過ごしたこともあります」と小保方は回想する。

小保方によれば、細胞にストレスをかけると分化多能性を持つようになるというアイデアは、細胞の培養作業中に浮かんだという。細胞を実験用の毛細管に通すと、ぎゅっと圧迫された細胞の一部に、幹細胞と同程度の大きさに縮むものがあることに気付いた。そこで彼女は、細胞に熱や飢餓状態、高濃度カルシウム環境などのさまざまな種類のストレスを加えてみた。その結果、①細胞膜に穴を開ける細菌毒素、②低pH溶液に浸けること、③物理的な圧迫のいずれかによるストレスで、細胞が分化多能性を示すマーカーを発現するようになった。

しかし、細胞の名称に「多能性（pluripotent）」という言葉を入れるためには、これらの細胞が全ての細胞種に分化できることを示さなければならない。これを実証するために、作製した細胞に蛍光標識を付けてマウスの初期胚に注入し、それを仮親マウスの子宮に戻してマウスが生まれるのを待った。もし注入した細胞が多能性を持っていれば、生まれたマウスのあらゆる組織で、蛍光を発する細胞を見ることができるはずだ。そう考えた小保方は、マウス・クローン作製技術の先駆者である山梨大学の若山照彦（わかやまてるひこ）の助けを借りて、数百匹のマウスを作った。しかし、観察できた蛍光はかすかで、注入した細胞が生き残っただけである可能性を否定できなかったため、戦略の見直しが必要になった。若山は当初、このプロジェクトは徒労に終わるだろうと考えていた。それでも彼は小保方に、成体マウスではなく、生まれたてのマウスに由来する完全に分化した細胞にストレスを与えることを提案した。この方法を試したところ、全身が緑色に光るマウス胎児が得られたのである。

小保方は、論文の掲載には蛍光マウスが誕生したことだけで十分だろうと期待したが、その考えは甘かった。とにかく、このアイデアそのものが生物学の常識から大きく外れていたため、論文は何度も掲載を拒否されたと彼女は話す。

懐疑派を納得させるには、得られた多能性細胞が「成熟細胞から変換されたもの」であり、かつ「すでに体内にあった多能性細胞ではないこと」を証明する必要があった。そこで小保方は、白血球の一種であるT細胞を使って多能性細胞

©2014 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

を作り出した。T細胞は、発生の過程で遺伝子の再編成が起こるため、分化して成熟した細胞であることは塩基配列から明らかである。また彼女は、ビデオを使ってT細胞から多能性細胞への変換を捉えた。小保方はこの現象を「刺激惹起型の多能性獲得（stimulus-triggered acquisition of pluripotency；STAP）と名付け、この方法で再プログラム化された細胞をSTAP細胞と命名した。

この研究結果によって、長年続くある議論がさらに激しくなると考えられる。これまでさまざまな研究グループが、哺乳類の体内で多能性細胞を見つけたと報告していることと関係があるからだ。例えば、ミネソタ大学（米国ミネアポリス；論文発表当時の所属）の分子生物学者Catherine Verfaillieが報告した多能性成体前駆細胞（MAPC；multipotent adult progenitor cell）[4]などがそれに当たる※。ただ、MAPCにおいては、他のグループが再現しようとしてもなかなか成功しない。小保方は、ハーバード大学（米国マサチューセッツ州ケンブリッジ）の組織工学研究者Charles Vacantiの研究室に在籍中に、生体から多能性細胞と思われる細胞[5]を単離する実験を行っていた。今回のプロジェクトは、指導教官であるVacantiをはじめとする共同研究者らとともに立ち上げたものだ。最終的に彼女が示したのは、生体内の多能性細胞の存在を裏付けるものではなかった。つまり、物理的ストレスに耐え忍んだ体細胞が多能性細胞になり、外部からの刺激でも人為的に生み出せるというものだ。「こうした多能性細胞の生成は、母なる自然に本質的に備わっている、傷害に対処するための手段なのです」と、今回の論文[2,3]の共著者であるVacantiは説明する。

今回の研究成果にはさらに驚くことがある。STAP細胞は胎盤組織も形成できるのだ。この能力は、iPS細胞にも胚性幹（ES）細胞にもない。この胎盤形成能力によって、クローン作製が劇的に容易になる可能性があると若山は言う。現在、クローン個体を作製するには、未受精卵の採取、卵へのドナーとなる細胞核の移植、体外条件下での胚の培養、胚の代理母子宮内への着床という手順を踏む必要がある。もしSTAP細胞それ自身が胎盤を形成できるのであれば、この細胞を直接、代理母の体内に入れる方法でもクローンを作製できるかもしれない。しかし若山は、この考え方は現時点では「夢の段階」だと話し、あくまで慎重だ。

小保方はすでに、十数種類の細胞種を対象として再プログラム化に成功しており、その中には脳、皮膚、肺、肝臓などに由来する細胞が含まれている。さらに、この手法が体内のほとんどの細胞種に使えることも示唆している。彼女の説明によれば、平均して、処理した細胞の25％がストレスに耐えて生き残り、そのうちの30％が多能性細胞になるという。この変換効率はiPS細胞が約1％であることに比べはるかに高い。

小保方は現在、体内での細胞の再プログラム化が、幹細胞の活動にどう関係しているかを調べたいと考えている。また、マウス成体やヒト成人から採取した細胞でもSTAP細胞への変換を成功させようと、研究を重ねているところだ。

今回の成果について山中は、「細胞核の再プログラム化を解明するためにとても重要です。臨床応用を見据えた実用的な観点から、私は今回の成果を、iPS細胞に類似した細胞を得るための新たな方法と考えています」と話す。■

（翻訳：船田晶子）

※編集部訳註

2010年、東北大学（宮城県仙台市）の出澤真理らも、ストレス耐性のある成体内の多能性細胞としてMuse（Multilineage-differentiating Stress Enduring）細胞を報告している。

1. Takahashi, K. & Yamanaka, S. *Cell* **126**, 663–676 (2006).
2. Obokata, H. *et al. Nature* **505**, 641–647 (2014).
3. Obokata, H. *et al. Nature* **505**, 676–680 (2014).
4. Jiang, Y. *et al. Nature* **418**, 41–49 (2002).
5. Obokata, H. *et al. Tissue Eng. Part A* **17**, 607–615 (2011).

生命の奥深さ

産業技術総合研究所
幹細胞工学研究センター長　浅島 誠

今回の発見は、生命（細胞）というものは奥深く、色々な方法で分化多能性細胞になり得ることを示した大発見である。

生物（植物から動物まで）の持っている分化細胞が物理的、化学的刺激や処理によって脱分化することはこれまでも知られていた。例えば、イモリの肢を切断したときや、骨や筋肉が一時脱分化したときに、組織中に「小型で大きな核を持った細胞」が観察される。今回の発見でもそれとよく似た現象が観察されており、小保方博士らはその細胞を見事に選別し、培養に成功した。さらに、そうした細胞の脱分化の程度を分化多能性細胞（全能性）にまで持っていった点は極めて重要で、分化多能性細胞の作製方法としては、受精卵、胚盤胞からのES細胞、iPS細胞、核移植法によるES細胞に次ぐ5番目の方法と言える。

今後、次の事柄も検討しておくことが望まれる。①胎児と成体では、同じ組織からSTAP細胞ができる割合に違いはあるのか。成体で低下するとしたらなぜか。②1975年にはB. MintzとK. Illmenseeがマウスのテラトーマ細胞（腫瘍細胞の一種で分化多能性細胞）を胚盤胞に注入して胎仔を得ることに成功しており、また、刺激耐性のMuse細胞（多分化能細胞）が見いだされているが、これらとの違いは何か。③ヒトも含めた動物の体には、体性幹細胞と呼ばれる未分化な幹細胞が成体になっても存在する。それらは外部刺激により分化多能性細胞となり得るのか、④種によりSTAP細胞のでき方に差があるとしたらその原因は何か、である。

さらに再生医療への応用は、安全性、確実性、再現性、利便性、メカニズムの解明、倫理性をしっかり検討した上で進めることが大切だ。

幹細胞や分化細胞の活性化と脱分化、および分化多能性獲得メカニズムの解明がヒト細胞を含めてどこまで進むか、さらなる発展が大いに期待される。

©2014 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

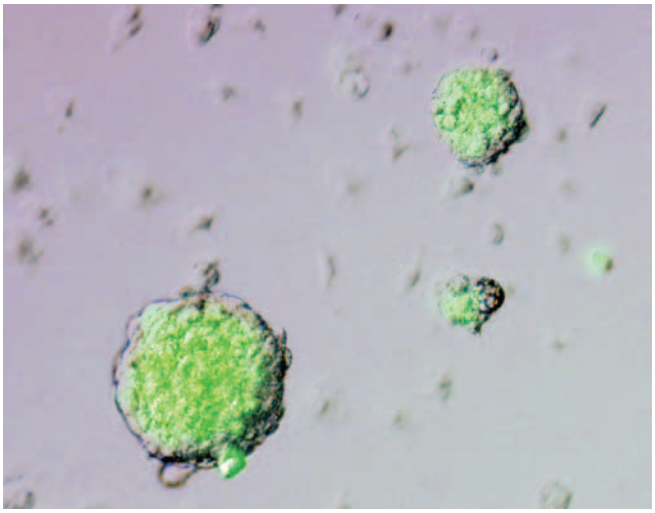
iPS細胞をしのぐ万能性を確認

理研など日米チームが体細胞を酸の刺激で効率的に初期化することに成功

幹細胞研究における素晴らしい発見が、日本を中心とする国際研究グループからまた飛び出した。理化学研究所の小保方晴子ユニットリーダーと山梨大学の若山照彦教授、ハーバード大学（米国）のCharles Vacanti教授らのグループが新しい多能性細胞「STAP細胞」を開発し、1月30日付の*Nature*に発表した。体細胞を酸性溶液に30分間浸すだけで細胞の初期化が起き、短期間で効率よく多能性細胞に転換できた。核移植、遺伝子導入に続く新しい初期化手法の発見で、医学・生物学に貢献する画期的な細胞操作技術を生み出すと期待している。

小保方ユニットリーダーは、多能性細胞に特異な遺伝子*Oct4*が発現すると緑色の蛍光を発する遺伝子操作したマウスの脾臓からリンパ球を分離し、酸性溶液（pH5.7、37℃）に30分間浸した。75％の細胞は死んでしまったが、生き残った25％の細胞のうちの約30％が2日以内に蛍光を発して初期化を起こし始め、7日後に数十個が凝集した。

この細胞は、試験管内で刺激してもマウスへの皮下移植によっても神経細胞や筋肉細胞、腸管上皮細胞などに分化し、多能性も備えていた。「刺激惹起性多能性獲得（Stimulus-Triggered Acquisition of Pluripotency）」の頭文字を取って「STAP細胞」と名付けた。STAP細胞はリンパ球の細胞だけでなく、マウスの他のさまざまな体細胞からも作製できることを確かめている。



理化学研究所

酸性処理したリンパ球から形成されたSTAP細胞が集合した塊。酸処理後、7日間培養したもの。緑色の蛍光は*Oct4*という多能性マーカー遺伝子が活性化していることを示す。

またSTAP細胞を胚盤胞に注入すると、胎仔部分だけでなく胎盤や卵黄膜にも分化する能力があった。同じく多能性を持つ胚性幹（ES）細胞や人工多能性幹（iPS）細胞では胎仔しか形成できておらず、今回の細胞は、受精卵の全能性に近い、より未分化な状態になったとみられる。

一方で、STAP細胞は増殖せず、大量に作成できない。さまざまな培養条件から、胎盤への分化能力は失いながらもES細胞と同様の多能性と増殖性を持つ「STAP幹細胞」と、全能性に近い多能性を保ちながら増殖可能な「Fgf4誘導性（FI）幹細胞」の2つの細胞株を確立したという。

簡単な手法に衝撃

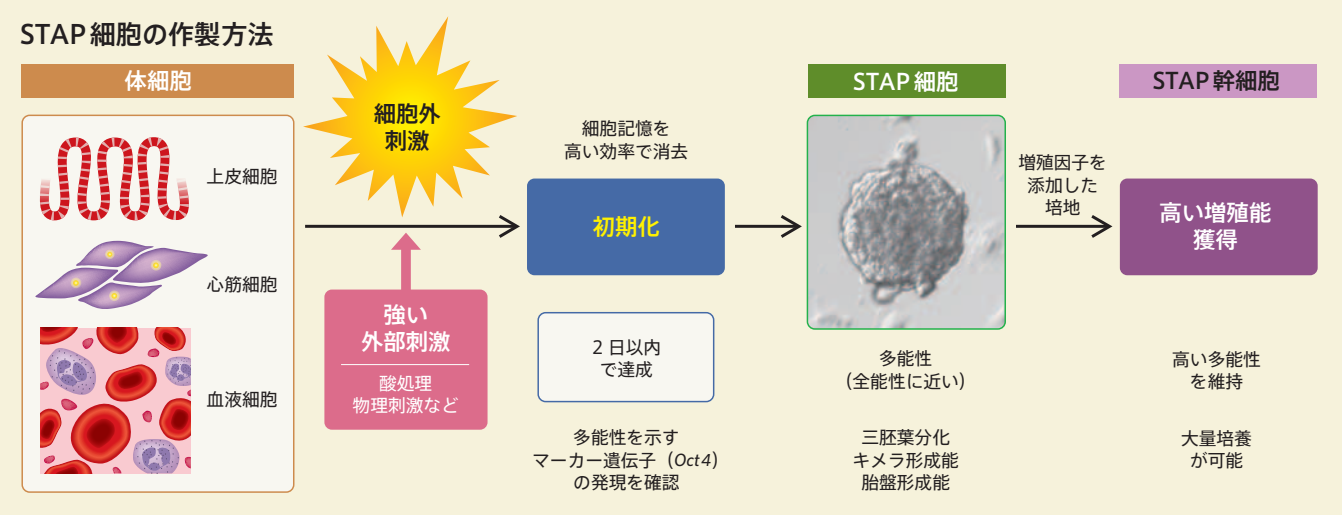
植物細胞では細胞をばらばらにして培養すると「カルス」という未分化な細胞の塊ができ、やがて元の植物の全体を形作る。細胞外の環境を変えるだけで分化した情報が消去され初期化されるこの現象は、動物細胞では起きないというのが生物学の常識だ。John Gurdon卿による核移植と、山中伸弥・京都大学教授による遺伝子導入は、動物細胞でも初期化が可能なことを示し、2012年のノーベル生理学・医学賞受賞に輝いた。今回は、これらとは全く違う手法によっても初期化が起きる初めての実証となった。

特にその方法が、酸性溶液に浸すというあまりにも簡単だったことが、多くの研究者を驚かせた。マウスのiPS細胞の場合は多能性獲得までに約3週間かかるが、STAP細胞ならほぼ3日で済む。採取できる効率もiPS細胞は最近20％までに高まってきたが、STAP細胞の場合、開発当初で約7％と高い。まだヒトでSTAP細胞ができるかどうかは確かめられていないが、ES細胞やiPS細胞と同様「マウス以外でもできるに違いない」と考えられている。この論文の発表から、世界でその競争が一斉に始まったに違いない。

大胆な発想と情熱と

小保方ユニットリーダーは2006年に早稲田大学理工学部の応用化学科を卒業し、東京女子医科大学の岡野光夫、大和雅之教授の下で再生医療と組織工学の手法を学んだ。2011～13

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



理化学研究所の資料をもとに作成

年に博士研究員としてハーバード大学のVacanti教授の研究室に在籍し、幹細胞研究に本格的に取り組み始めた。「極めて微細な細胞の中に幹細胞が存在する」という仮説の下で多能性細胞の選択に主眼を置いていた研究の中で、細胞外からの刺激で*Oct4*を発現する細胞を出現させられるという発想を思いつく。それを実証できる核移植や細胞培養技術がそろった研究所を探して、若山教授が当時所属していた理研の発生・再生科学総合研究センター（兵庫県神戸市）にたどり着いた。ハーバード大学の博士研究員のまま理研の客員研究員として細胞初期化の研究を始め、2013年から同センターの細胞リプログラミング研究ユニットのユニットリーダーに就任した。

ユニットリーダーとして採用する際、面接した理研発生・再生科学総合研究センターの笹井芳樹（ささいよしき）・副センター長は「米国の著名な発生学者、Johannes Holtfreterの再来みたいだ」と感じたという。発生学の歴史の中で酸性溶液を使う方法は古くからあり、Holtfreterは1947年に両生類の胚の細胞を酸性溶液に浸し神経細胞に分化する実験を報告し、この報告は、発生学の専門書に載っている。ただ未分化な細胞に変化する報告は全くなく、大胆な仮説に基づく研究と受け止めたようだ。

再生医療への貢献に期待

若山教授も最初、この研究が成功するかどうかは「分からなかった」と振り返る。ただ全く見込みがなさそうではなく、何より小保方ユニットリーダーの熱意に可能性を感じた。周りにいる多能性細胞や発生学の専門家からの助言も大きく、*Nature*掲載にこぎ着けた。若山教授は理研での記者会見で「これでハーバード大学を超えられたかな」とうれしそうに話した。

細胞に刺激を与える方法はいろいろあり、細いガラス管を繰り返し通す方法や、細胞膜に穴を開ける毒を振りかけるなどの方法でも、STAP細胞はできたという。ただ初期化の効率は低く、酸性溶液に浸すという方法がいちばん成績が良かった。

酸性溶液で初期化が起きるのであれば、私たちの体の中でも同様な現象が起きているのではないか。そんな疑問も浮かぶ。研究グループは分離した細胞ではなく組織を使って同様の実験を行っているが、初期化する現象は見つけられなかった。分化状態が強く記憶されているのか、初期化を妨げる組織ならではの仕組みがあるのか、これから解明すべきテーマだとしている。

厳しい刺激の下で生き残った細胞から、初期化を起こす細胞が出現する仕組みはまだ不明だ。「分化した細胞の状態を拘束する鎖をほどいてしまう、何らかのスイッチがあるのではないか」というのが研究グループの仮説だ。もし仮に、鎖をほどく緩やかな方法が分かれば、生物学の研究を大きく推進する操作技術になるだろう。ヒトのSTAP細胞が開発できるかどうかにもよるが、再生医療に貢献する可能性も秘めている。

山中教授はこの成果に対し「マウス血液細胞に強いストレスを加えると多能性が誘導されることを示した興味深い研究であり、細胞の初期化を理解する上で重要な成果である。医学応用の観点から、iPS様細胞の新しい樹立法とも捉えることができ、人間でも同様の方法で体細胞において多能性が誘導された場合、従来の方法とさまざまな観点から比較検討する必要がある」とコメントしている。 ■

（日本経済新聞編集委員　永田好生）

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

鳥のV字編隊飛行は、やはり合理的だった！

Precision formation flight astounds scientists

Chelsea Wald 2014年1月15日 オンライン掲載（doi:10.1038/nature.2014.14537）

渡り鳥の群れが、驚異的ともいえる巧みな飛行制御能力で省エネ飛行を成し遂げていることが明らかになった。

編隊を組んで飛行する渡り鳥の群れは、エネルギー消費を最小限にとどめるために、従来考えられていたよりはるかに巧妙に羽ばたきを調整していることが分かった。

2011年、超軽量飛行機に導かれ越冬地へと向かうホオアカトキ（*Geronticus eremita*）の群れは、見事なV字形の編隊を形成していた。この人工的な渡りは、ホオアカトキの野生復帰計画の一環で行われたもの。群れを構成するのは飼育下で繁殖された個体だ。今回、各個体の背中に位置と羽ばたきを詳細に記録するデータロガーを取り付けることで、鳥のV字隊形が空気力学を利用したエネルギー節約法であることを裏付ける、これまでで最も強力な実験的証拠が得られた。

渡り鳥に広く見られるV字編隊飛行が後続の鳥のエネルギー節約に役立っている可能性は、以前から複数の理論モデルで示されていたが、それは一方で、省エネ飛行の実現には隊形の形成が極めて精密でなければならないことも示唆していた。ロンドン大学ロイヤル・ヴェテリナリー・カレッジ（英国ハットフィールド）の生態生理学者Steven Portugalによると、多くの科学者は、飛行中の鳥にそんな芸当は無理だと考えていたという。

V字編隊の空気力学を最大限に活用するには、各鳥が、先行する鳥の翼端で生じる空気の渦の上向き部分に自分の翼を持っていく必要がある。ところが、先行する鳥は常に羽ばたいているため、その渦も翼の動きに合わせて上下する。従って、後続の鳥が先行する鳥の吹き上げ気流に乗り続けるには、的確な位置取りだけでなく、羽ばたきのタイミングも正確に合わせなければならない。しかもそのタイミングは、個体間の距離で変化する。こうした調節がいかに複雑かを知った科学者たちは、V字編隊飛行が省エネ目的ではなく、捕食者から身を守るため、あるいは、渡りに慣れた個体を群れの前方に配置させるためではないかと結論付けた。

V字を追う

Portugalらは今回、渡り鳥のV字編隊が空気力学に基づいているという仮説の検証を試み、その結果を*Nature* 2014年1月16日号399ページで報告した[1]。この研究では、Portugalらが数年がかりで開発した特別なデータロガーが使われた。このデータロガーは、羽ばたきの回数を加速度計で計測し、それに同期させたGPS（全地球測位システム）データを毎秒5回記録する。しかし、この研究にはまだ重要な問題が1つ残っていた。繰り返し捕獲できるほど人間に慣れていながら自由飛行を行う鳥の群れを、一体どうすれば確保できるのか？

答えは、オーストリアのとある保護計画にあった。欧州委員会（EC）から2013年に大型の活動資金を獲得したばかりの、生物学者Johannes Fritz率いるNGO団体「Förderverein Waldrappteam」が、欧州では約400年前に絶滅してしまったホオアカトキの保護と野生復帰に取り組んでいたのである。同団体は2003年以来、飼育下で繁殖・人工保育したホオアカトキの個体を人間の里親の後を追うように訓練し、超軽量飛行機を使って、オーストリアやドイツの繁殖地からイタリアの越冬地までの渡りを教えてきた。2011年8月、Portugalは、彼の研究に賛同したFritzの誘いを受け、14羽のホオアカトキの若鳥に独自開発のデータロガーを取り付けた。

Portugalは、小型機が先導した36日間に及ぶ渡りで3日分の飛行データを収集し、そこから7分間のデータを選出して分析を行った。その結果、鳥の群れの編隊飛行が空気力学的な理論予測と合致していることが判明したのである。「鳥たちは、自ら最適な位置を選んで飛び、最適なタイミングで羽ばたいていたのです」とPortugalは語る。

ホオアカトキの渡りには、他にも興味深い事実が隠されていた。群れの個体が頻繁に、先行する鳥の真後ろなど、一見最適ではない位置に移動して、吹き下ろし気流を避けるように羽ばたきを調節していることも分かったのだ。こうした個体が省エネ効果のあるV字編隊を離れるのか理由は不明だと、マックス・プランク鳥類学研究所（ドイツ・ラドルフツェル）の行動生態学者Martin Wikelskiは言う。水平位置と垂直位置を同時測定できる高度なGPS技術があればその答えが得られるかもしれない、と話すのは、ノースカロライナ大学チャペルヒル校（米国）の生物学者Ty Hedrickだ。

その理由が何であれ、ホオアカトキの気流を感じてそれに反応する能力が、研究者たちの予想以上に優れていたのは明らかだ。「鳥たちは互いに、仲間の鳥がどこにいて何をしているのか、本当によく理解しています。何よりもそのことに深く感心しました」とPortugalは話す。 ■

（翻訳：小林盛方）

1. Portugal, S. J. *et al. Nature* http://dx.doi.org/10.1038/nature12939 (2014).

©2014 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

軟骨魚類に骨がない理由

Why sharks have no bones

Brendan Borrell 2014年1月8日 オンライン掲載（doi:10.1038/nature.2014.14487）

今回、軟骨魚類として初めて、ゾウギンザメの全ゲノム塩基配列が解読され、脊椎動物の初期進化を知るための重要な手掛かりが得られた。

B. VENKATESH

ゾウギンザメは4億2000万年前からほとんど変わっていないため、そのDNA塩基配列は、他の脊椎動物種と比較解析を行う際の参照用データとして大いに役立つ。

鼻先が奇妙な形に飛び出たゾウギンザメ（*Callorhinchus milii*）のゲノム塩基配列が解読された。ゾウギンザメは、ゲノムがこれまでに解読された中で最も原始的な有顎脊椎動物（顎口類）である。この論文は*Nature*の2014年1月9日号に掲載された[1]。ゾウギンザメのDNA塩基配列データは、軟骨魚類がなぜ骨（硬骨）を持たないのか、また、ヒトを含む脊椎動物がどのようにして獲得免疫を進化させたのかを解明する上で役立つだろう。

ゾウギンザメは、サメ類やエイ類と同じ軟骨魚類に属し、軟骨魚類内の進化の過程で初期に枝分かれしたギンザメ類の一種である（ギンザメ類は系統分類的にサメ類とは別の一群である）。ゾウギンザメの生息地はオーストラリア南部やニュージーランドの沖の深海域で、その特徴的な鼻を使って、砂の中に隠れた貝や甲殻類を探し出して捕食している。背びれには長さ7cmの棘（とげ）があり、これを使って捕食者から身を守っている。

シンガポール科学技術研究庁の比較ゲノム解析専門家で、今回の論文の筆頭著者でもあるByrappa Venkateshは2007年、ゲノムを解読する最初の軟骨魚類としてゾウギンザメを選んだ。その理由は、ゲノムサイズがヒトの約3分の1と比較的小さかったからだ。「当時すでに、両生類や鳥類、哺乳類のさまざまなゲノムのデータが得られていましたが、軟骨魚類のゲノムデータはまだありませんでした」と、Venkatesh。

ゾウギンザメは非常に原始的な顎口類であり、その姿は約4億2000万年前にギンザメ類が出現した頃とほとんど変わっていない。そして今回の研究で、ゾウギンザメは、シーラカンスも含めた既知の脊椎動物の中でゲノムの進化速度が最も遅いことが明らかになった。従って、ゾウギンザメのゲノムは比較ゲノム解析を行うための重要な基準となる。「ゾウギンザメのゲノム配列は参照配列としてこの先長く使われるでしょう」とVenkateshは話す。

これまで硬骨魚類8種と、顎のない脊椎動物であるヤツメウナギ2種のゲノム塩基配列が解読されているが、軟骨魚類ではまだ1種もゲノム解読されていなかった。軟骨魚類は、骨格が主に硬骨ではなく軟骨でできており、系統的に他の顎口類とは離れたところに位置する。硬骨の形成に関与する遺伝子群はすでに分かっているが、軟骨魚類が骨格に硬骨を持たない理由について、もともとあった硬骨形成能力を失ったのか、あるいは最初からその能力を持っていなかったのかは明らかでなかった。ただし、どちらにしても、軟骨魚類の歯や鰭棘（ききょく）では硬骨が作られている。

今回明らかになったゾウギンザメのゲノム塩基配列から、軟骨魚類が、軟骨を硬骨へ変換する過程を調節する遺伝子ファミリーのうちの1つを持っていないことが分かった。また、硬骨魚類に見られるこの骨の変換機構は、1回の遺伝子重複によって生じたことも分かった。今回の研究で、実際にゼブラフィッシュで、これと同じ遺伝子群のうち1つの遺伝子を働かなくしたところ、硬骨形成能力が著しく低下した。

ゾウギンザメのゲノムは、獲得免疫の進化に関する重要な疑問を解く上でも重要な手掛かりを与えてくれた。ヒトを含む脊椎動物に備わる獲得免疫は、ワクチン接種の基盤となっている免疫機構であり、この機構があるおかげで、同じ病原体による2回目以降の感染を防ぐことができる。ゲノムの解析結果から、ゾウギンザメは、ウイルス感染した体細胞を直接破壊するキラーT細胞は持っているが、感染に対する免疫応答全体の調節に関与するヘルパーT細胞は持っていないことが分かった。つまり、獲得免疫が、従来考えられていたように一段階で進化したのではなく、二段階のプロセスを踏んで進化したことを、今回得られた塩基配列データは示しているのだ。

パラー連邦大学（ブラジル）の進化生物学者で、魚類の鰭（ひれ）からどのように四肢が進化したかを研究しているIgor Schneiderは、今回報告されたゲノムデータの活用法を想像して心が躍るという。「今回のデータは、ゲノムの比較解析を行う上で計り知れないほど貴重なものです。動物が遺伝学的にどのような段階を踏んで陸上生活をするようになったかを解明するのに役立つことでしょう」と彼は期待に満ちた表情で語った。 ■

（翻訳：船田晶子、要約：編集部）

1. Venkatesh, B. *et al. Nature* **505**, 174–179 (2014).

 ©2014 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

ピロリ菌株との相性が胃がんの発症を左右する

Human-microbe mismatch boosts risk of stomach cancer

Ed Yong　2014年1月13日　オンライン掲載（doi:10.1038/nature.2014.14501）

地域的な起源が異なるピロリ菌株に感染している場合に、
胃がんが発症しやすくなることが明らかになった。

アンデス山脈の高地に位置するコロンビアのトゥケレスという町は、胃がんの発生率が世界で最も高い場所の1つで、10万人当たり約150人が胃がんを発症する。一方、そこから200kmしか離れていない海岸沿いの町トゥマコで胃がんを発症するのは、10万人中わずか6人程度だ。

今回、この25倍という胃がん発生率の違いには、ヒトの祖先とピロリ菌の祖先の地域的な起源の不一致が関係していると、ヴァンダービルト大学医療センター（米国テネシー州ナッシュビル）のPelayo CorreaとScott Williamsが率いる研究チームが*Proceedings of the National Academy of Sciences*に発表した[1]。

胃がんの主因は、ヘリコバクター・ピロリ（*Helicobacter pylori*；以下、ピロリ菌）と呼ばれる細菌だ。世界人口の約半数がピロリ菌に感染しているが、この菌が腫瘍を引き起こす頻度はそれほど高くない。

ピロリ菌は、私たちの祖先がアフリカで誕生して以来ヒトに感染し続け、共進化してきた菌で、ヒトが世界中に拡散していくのとともに多様化した。しかし、南米などでは、欧州から植民地開拓者がやってきたことで、この共進化の長い歴史が破られた。一部の人々は、共に生きてきたピロリ菌とは祖先が異なる、欧州系のピロリ菌株を保菌するようになったのである。

研究チームによれば、祖先の地域的な起源の不一致が、通常は発がん性を持たないピロリ菌を、発がん性を持つものに変えてしまう可能性があるという。彼らは、宿主と微生物のゲノムを別個に分析するよりも、宿主と菌株の地域性（アフリカ系か、アメリカ先住民系か、欧州系かなど）を関連付けて分析することで、がんの発症リスクを予想しやすくなることを突き止めた。

「多くの人々がピロリ菌に感染していますが、がんになるのはごく一部の人です。それは微生物と宿主のどちらのせいなのでしょうか？」と、ニューヨーク大学医学部（米国）の微生物学者Matin Blaserは言う。「宿主の祖先と微生物の祖先の地域的な起源が一致していることが重要だという証拠を、この論文は示しています。これは非常に素晴らしい進歩です」。

祖先のルーツ

著者らはまず、沿岸地域のトゥマコの人々の祖先の多く（58%）と彼らのピロリ菌株の大部分は、アフリカに起源をたどれることを示した。トゥマコの住民の多くは、解放された奴隷または逃亡した奴隷の子孫であるからだ。対照的に、トゥケレスの山岳地帯の住民の67%はアメリカ先住民で、31%が欧州系である。トゥケレスの住民のピロリ菌株はほとんど欧州起源で、植民地開拓者によって持ち込まれて、何らかの経緯でアメリカ先住民の菌株と置き換わっていた。

そして研究チームは、ピロリ菌株の祖先と宿主の祖先の地域的な起源が異なる場合、胃がんの発症率が高くなる傾向があることを発見した。例えば、アフリカを起源とするピロリ菌株は、アフリカ系祖先の系統が強い人々に対してはほぼ無害であるのに対し、アメリカ先住民の系統が強い人々に対しては胃がんの発症を促しやすいのである。

「宿主と菌株に、うまく共生していく機会がなかったのでしょう」と、研究の共著者で同じくヴァンダービルト大学医療センターのBarbara Schneiderは言う。

ピロリ菌ががんを引き起こすかどうかには、*cagA*という遺伝子の影響が大きく関係することはすでによく知られていることだが、研究チームを驚かせたのは、胃がんの発症リスクに与える影響の大きさは、*cagA*よりも宿主の起源と微生物の起源の地域的な不一致の方がはるかに大きいという発見だった。実際、トゥマコとトゥケレスの人々の胃がんの発症リスクの違いは、宿主の祖先と微生物の祖先の地域的な違いによってほぼ完全に説明できたのだ。

ウォーリック大学（英国コベントリー）の微生物学者Mark Achtmanは、この論文で示された関係は新しく、また明確だと述べた上で、「この結果が食事や高度などの他の要因を反映したものではないことを裏付けるために、同様の結果が南米の他の場所でも再現されるのを見たいものです」と付け加える。

Williamsらも、胃がんの罹患率が並はずれて高い東アジア（胃がんの発症率は、男性10万人中約42人、女性10万人中18人）や、ピロリ菌感染レベルが高いにもかかわらず、胃がんの発症率が極めて低いアフリカでも同じ傾向が見られるかどうかを調べたいと考えている。■

（翻訳：古川奈々子）

1. Kodaman, N. *et al. Proc. Natl Acad. Sci. USA* **111**(4), 1455-1460 (2014).

©2014 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

イタリア警察を動かした ゲル画像不正検出技術

Image search triggers Italian police probe

Alison Abbott 2013年12月5日号 Vol. 504 (18)

世界中の科学文献の画像をチェックする新しい技術により、
イタリアの著名ながん研究者の多数の論文に不正な画像操作の形跡が見つかった。
この研究者は現在、警察の捜査を受けている。

2つの科学誌の編集長を務める細胞生物学者Gerry Melinoの元には、深刻さに差はあるものの、学術誌に掲載された論文データの正当性を疑う趣旨の電子メールが毎日大量に送られてくる。しかし、彼が担当する学術誌の1つである*Cell Death and Differentiation*に2006年に掲載されたある論文を批判する1通の電子メールは、並はずれたプロフェッショナリズムと正確さによって異彩を放っていた。彼は早速、問題の論文について独自調査を行った。そして2013年12月6日、同誌は、執筆者であるイタリアの著名ながん研究者Alfredo Fuscoらによりこの論文が撤回されたことを発表した。

Melinoが受け取った電子メールには、Fuscoの論文に「不適切に複製された」画像が含まれていると記されていた。このメールの送り主は、イタリア北部のポン・サン・マルタンでバイオ・デジタル・バレー（BioDigitalValley）社を経営するEnrico Bucciという名の人物だった。同社は、メタ分析サービスを提供する新設の小さな生物医学企業である。Bucciは、自身のデータベースから「汚染された」文献を除去するために世界中の生物医学論文を検索する過程で、Fuscoの論文に不自然な電気泳動ゲル画像が含まれているのを発見した。彼によると、これまでに同じ方法で調べた生物医学論文の約4分の1に不自然な画像が見つかったという。

ナポリ大学の教授で、イタリアの権威ある国立科学アカデミー、アカデミア・デイ・リンチェイ（Accademia dei Lincei）の準会員であるFuscoは現在、警察による捜査と大学による内部調査の対象になっている。

Fuscoは、Bucciの調査によって警察の捜査を受けることになった最初の科学者だが、彼以外にも、著作論文が綿密に調査されている科学者が現在いるかもしれない。それに今回の事件は、重大な事実をもう1つ明らかにした。それは、研究者の不正行為の告発を受けて調査を行うシステムがイタリアの大学には存在しないことである。

物語は、分子生物学者のBucciが2008年にバイオ・デジタル・バレー社を設立したことから始まる。同社が提供するサービスの1つに、出版された文献の中から特定の疾患や組織に関連したゲル電気泳動分析（タンパク質やRNAの配列などの大きな分子を分離・同定する分析法）の画像を全て集めるというものがあった。

Bucciらは、2000年以降に出版された入手可能な生物医学論文を全て集めたデータベースを構築した。しかし、科学的に問題のある論文をデータベースから除去する作業は、彼の予想以上に時間を要した。Bucciはまず、撤回された論文を除外した。次に、撤回論文の著者と3回以上共著で論文を執筆した科学者を調べ出してネットワーク化した。

リストアップされた科学者の人数が100万人以上になったため、Bucciはイタリア人研究者だけを調べることにした。バイオ・デジタル・バレー社は、論文からゲルなどの画像を抽出して、特定の単純な特徴（複製された形跡など）の有無をチェックすることができる独自のソフトウエアを持っている。彼はこのソフトウエアを使って、イタリア人研究者が出版した全ての論文の自動チェックを行った。そして、論文の被引用回数が多く、自動チェックにより不自然な画像が検出された論文が複数ある研究者に注目した。この作業で8本の論文が引っかかり、リストのいちばん上にきたのが、がん遺伝学の専門家であるFuscoだった。

バイオ・デジタル・バレー社のチームは、電気泳動ゲルをチェックするソフトウエアを使って、Fuscoの研究論文全てをより詳細にチェックし、再利用されたゲル画像や画像を切り貼りしたことを示唆する印などのさまざまな特徴を洗い出した。その結果、Fuscoが筆頭著者か最終著者（一般的に責任著者である場合が多い）になっている約300本の論文のうち、不正に改変された可能性のあるゲル画像が含まれているものは53本に上り、1985年にまでさかのぼることが明らかになった。

BucciはFuscoの行為を告発しようとしたが、イタリアの学術機関には研究者の不正行為に関する告発を受け付ける窓口がないことを知り、2012年2月にミラノ警察に接触した。

Bucciらは現在、自動チェックと共著者ネットワークを用いた調査でポイントが高かった数十人のイタリア人研究者についても、詳細な調査を行っているという。「科学者のネットワークを考慮する調査法の長所は、最初に簡単なチェックを行うだけで、綿密な調査が必要な著者を決定できることにあります」とBucciは説明する。

ゲル画像を含む論文全ての分析はまだ終わっていないが、ゲル画像作製について広く受け入れられているガイドライン

 ©2014 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

を逸脱した処理が行われている可能性がある論文は、これまでに調べた数千本の論文の約4分の1に上るとBucciは見積もっている。約10%の論文では、ゲルのバンドを切り貼りするなどの非常に明白な不正行為が行われているようである。なお、不正が疑われる論文の割合は学術誌によって違いがあり、インパクトファクターが高い学術誌ではそうした論文の割合がわずかに低い傾向があるという。彼は、調査結果の出版を計画している。

検察官は、今年の4月までにFuscoを起訴するかどうかを決めねばならない。警察に近い筋からの情報によると、現在、Fuscoが執筆した論文のうちの約60本について調査が行われているようだ。その中には、2007年に*Journal of Clinical Investigation*に掲載され、2013年11月に同誌の編集部によって撤回された論文も含まれているという。Fuscoは*Nature*への電子メールで、「調査が終了するまでコメントすることはできない」と述べた。

2013年10月に、この調査の詳細がイタリアの新聞にリークされると、Fuscoが所属するナポリ大学の学長は、同大学の副学長であるRoberto Di Lauroを委員長とする3人のメンバーからなる内部調査委員会を設置して、年内に報告を行うように指示した。Di LauroはFuscoと共同で9本の論文を執筆しているが、いずれかの論文が調査の対象になるようなことがあれば、委員を辞任すると言っている。

イタリアの大学では科学者の不正行為に関する告発を取り扱うためのガイドラインが確立されていないため、委員会は作業手順を制定しながら調査を進めている、とDi Lauroは話す。「つまり私たちは、大学が科学者の不正行為に関する告発をどのように取り扱うべきかについて、学長に進言する機会も与えられているわけです」とDi Lauro。

彼らの報告書は歓迎されるだろう。オーストリア研究公正機関（ウィーン）に所属し、欧州研究公正局の局長であるNicole Fogerは、「イタリアはこの種の取り組みが他の欧州諸国に比べ大きく遅れていますから。とはいえ、監視システムの整備が遅れている国でも、科学者の不正行為に関するスキャンダルがひとたび起これば、すぐに他国に追いついてくることが分かっています」と説明する。

MRC毒性学部門（英国レスター）とローマ大学トル・ベルガータ校の教授を兼任しているMelinoは、「私のような科学誌の編集者の元にはレベルの低い告発が毎日いくつも寄せられていて、とても対応しきれません。けれども、科学文献の汚染という純粋な問題に取り組むBucciの体系的なアプローチは非常に有用です」と話す。■

（翻訳：三枝小夜子）

作物収量アップのカギは内生菌？

Food fuelled with fungi

Nicola Jones　2013年12月12日号　Vol. 504 (199)

遺伝子組換えや育種によらずに作物を強化する方法として、
植物の組織内に共生する真菌類の能力が評価され始めている。

人口の爆発的増加と穀倉地帯を脅かす気候変動を受けて、農作物の収量を高める方策が模索されている。側面支援的な取り組みの中には、強い作物を育種や遺伝子組換えによって作り出すのではなく、植物の組織内に存在するさまざまな共生微生物を操作することでこれを得ようという考えがある。

この春、アダプティブ・シンバイオティック・テクノロジーズ（Adaptive Symbiotic Technologies）社（米国ワシントン州シアトル）は、作物を改良するのに使えるとして、内生菌を初めて商品化し、発売しようとしている。同社が販売を計画しているのは、イネとトウモロコシの種子を包み込むための真菌類の混合体で、過酷な条件でも水をあまり使わないで高い収量が得られるようになるという。創業者で植物生物学者のRusty Rodriguezは、「植物生態学の常識が劇的に変わると考えています。これまで弊社は、植物を動物と同じように個体として見つめてきました」と話す。

生物学者が人体の内外に存在する何兆個もの微生物の能力と影響を理解し始めているように、生態学者も、植物のマイクロバイオームを捉えつつある。その成果がもたらす威力は絶大だ。例えば耐塩性を持つ作物を得るために、共生微生物などがすでに持っている大量の相互作用遺伝子を利用できれば、耐塩性をもたらす遺伝子を発見して作物に導入する必要がなくなるからだ

従来の育種によって乾燥にいくらか強い品種を生み出すことはできたが、遺伝子操作による乾燥耐性獲得のための新規遺伝子導入には時間がかかっている。数十年にわたって研究されてきたが、米国で承認された乾燥耐性の遺伝子組換え作物はたった1つ、細菌由来のストレス応答遺伝子を発現するモンサント

©2014 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

(Monsanto) 社のトウモロコシ「ドラフトガード」だけだ。

マメ科植物の根に存在する窒素固定細菌に代表される「植物と微生物との共生関係」は何十年も前から知られていたが、この分野の応用研究は割合に歴史が浅い。ヒロハノウシノケグサを食べる牛で見られる中毒症状（フェスク中毒と呼ばれる）が、共生真菌が産生する毒素によるものだと分かったのは、1970年代になってからだ。その後ニュージーランドの科学者は、内生菌にたかられた草の中に、ゾウムシの攻撃に抵抗性を示す（ただし、家畜にも有害であった）ものを発見した。その結果、動物に無害でありながら害虫の攻撃を退ける内生菌を宿した芝品種の開発・販売を行うニッチ産業が生まれた。

現在、一部の研究者は、同じ発想を食用作物に応用しようとしている。Rodriguezはこれを、作物の滅菌と単純化の逆を行くものだと説明する。「前世紀の農業は、植物体内に存在する微生物を農薬や肥料によって除去しようとするものでした。私たちは今、それをひっくり返そうとしているのです」。

ラトガーズ大学（米国ニュージャージー州ニューブランズウィック）で内生菌を研究するJames Whiteも同じ考えだ。「多くの企業はそうは考えず、科学的制御に走ります。つまり、微生物は邪魔だと考えるのです。そのため、共生微生物が植物に大きな影響を与えているという考え方は支配的ではありません。でも実際は、微生物がもたらす影響は大きいのです」とWhiteは説く。世界には何百万という内生微生物がいると考えられている。分かっているものはごくわずかであるが、植物はどれも何百種類もの微生物を抱えている可能性がある。

Rodriguezの研究は、うれしい巡り合わせがきっかけだった。2000年代前半、彼は、イエローストーン国立公園（米国ワイオミング州）の地熱噴気孔付近の50℃にもなる高温の土壌で生育することができる、約10種の植物を調べていた。そして彼は、調べた植物全てに真菌が共生していることを発見した。植物も真菌も、単独では40℃の土壌に耐えることができなかったが、共生するとそれが可能になったのだ（R. S. Redman *et al. Science* **298**, 1581; 2002）。

トウモロコシは真菌の助けを得て乾燥を生き延びるかもしれない。

SAUL LOEB/AFP/GETTY

後にRodriguezらは、その真菌の移植が容易であることを発見した。真菌は、スイカからトウモロコシまであらゆる植物の中で増殖し、宿主作物に熱と乾燥に対する耐性を与えるのだ。「内生菌が何らかの形で植物を酸化から守ってくれるので、植物はストレス防御の全てを活性化させる必要がなくなります」とRodriguezは説明する。

この発見を皮切りに、Rodriguezは、気候変動の影響を受けると考えられる食糧用作物に最適な内生菌の探索を始めた（R. S. Redman *et al. PLoS ONE* **6**, e14823; 2011）。その成果は、6種程度の真菌を混合した商品となり、研究チームはそれを「バイオエンシュア（BioEnsure）」と名付けた。同社が実施または委託した野外試験で未処理の種子と比較した結果、ミシガン州が干ばつに見舞われた2012年は、バイオエンシュア処理のトウモロコシは85%増収となり、また、寒波襲来による5℃の環境でも種子の発芽率は2～5倍に上昇し、3分の1の水しか与えなくても栽培が可能であった。イネでは、乾燥や寒冷期の早期播種（はしゅ）にもかかわらず、2012年と2013年に3～6%の増収が認められた。そのときも、通常よりも25～50%少ない水で済んだ。

バイオエンシュアの使用は米国食品医薬品局（FDA）と米国農務省（USDA）の承認を受けており、第三者機関の試験で毒性がないことが示されている。Rodriguezは、大豆や小麦、大麦、サトウキビなどの他の作物に対しても、作物選択的な内生菌配合製品を開発する計画を持っている。

しかし、バイオエンシュアが実用条件で機能するかどうかは判断が難しい。アダプティブ・シンバイオティック・テクノロジーズ社の野外試験の結果は公開されているが、第三者による評価は行われていないのだ。オーストラリア連邦科学産業研究機構（キャンベラ）の植物産業部門で小麦の品種改良研究を主導するRichard Richardsはバイオエンシュアの効果に懐疑的だ。「通常、内生菌を宿すには代謝コストがかかりますから、作物は生育が遅れて生産性が下がると考えられます」と指摘する。これに対してRodriguezは、「15年かけて行った野外試験の全てにおいて、代謝コストを示唆する現象は全く確認されませんでした」と反論する。

一方で、慎重ながらも楽観的な意見もある。オルフス大学（デンマーク）で植物病原体を研究するMogens Nicolaisenによれば、小麦のサビ病菌などの病原体を含め、病害と乾燥の両方に対する抵抗性を導入する上で、内生菌は良い手だてになるかもしれないという（実際、Rodriguezは、小麦のサビ病菌対策にも取り組んでいることを明かした）。しかしNicolaisenは、内生菌を種子に導入し、さまざまな環境条件でその増殖を調節することの困難さも予想する。「制御はとても難しいでしょう」とNicolaisenは語る。■

（翻訳：小林盛方）

©2014 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

医療用アイソトープが不足する！

The medical testing crisis

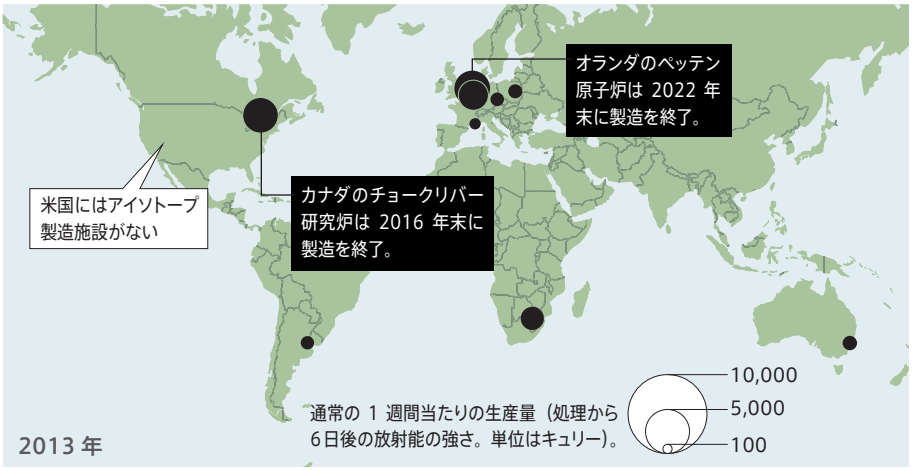
Richard Van Noorden 2013年12月12日号 Vol. 504 (202–204)

世界の原子炉の老朽化により、近い将来、医療用アイソトープは深刻な供給不足に陥ると考えられている。
それに備え、原子炉を使わない医療用アイソトープ製造法を模索している革新的な企業がある。

2009年、2基の研究用原子炉が修理とメンテナンスのために長期間停止した。停止したのは、チョークリバー研究所の研究炉（カナダ）とペッテン高中性子束炉（オランダ）で、どちらも建造から半世紀が経過していたため予測できないことではなかった。しかし、深刻な医療用アイソトープ不足に陥った。世界中で使用されている「テクネチウム99m」と呼ばれる放射性トレーサーのほとんどがこの2基で作られていたためだ。画像診断のためにテクネチウム99mを投与される患者は1日に7万人に上る。この事態に世界中の病院がパニックになった。

医療用アイソトープを突然入手できなくなった医師たちは、画像撮影を中止したり、手術を延期したり、また患者をより高い放射線量にさらしてしまう古い診断技術を用いたりして対応した。「停電に相当することが医療用アイソトープで起こったのです」と、停止したペッテン高中性子束炉を管理するRonald Schramは話す。エラスムス医療センター（オランダ・ロッテルダム）の核医学部門長Fred Verzijlbergenは、正確な被害の大きさは誰にも分からないと言うものの、「非常に深刻な事態でした。多くの病院が何週間もテクネチウムを入手できなかったのです」と回想する。

この出来事は、世界の医療用アイソトープ供給システムの脆弱（ぜいじゃく）性が危険なレベルにあることを痛感させた。世界中の医療用アイソトープは、1950～1960年代に建造された、政府から補助金を受けている4基の原子炉に強く依存している（上図）。医療用アイソトープの供給不足は、実は今日までに何度も起こっている。つい最近では、4基のうち2基が停止していた2013年11月に、またもやチョークリバー研究炉が数日間緊急停止した。



全世界で使用されているテクネチウム 99m は、わずか数カ所の原子炉で製造されている。こうした原子炉の多くが老朽化している上、一部は間もなく製造を終了する予定だ。

今後、さらなる供給不足がやってくる。現在世界の医療用アイソトープの3分の1近くを供給しているチョークリバー研究炉が、2016年末にその製造を終了する予定なのだ。

原子力工学者Greg Pieferは、この危機をチャンスとして捉えている。2005年、ウィスコンシン大学マディソン校（米国）で原子力工学博士号を取得して間もない彼は、放射性廃棄物問題を抱える原子炉の代わりに、加速器を用いてウランをテクネチウムに変換する方法を思いついた。彼のアイデアは、当初はほとんど注目されなかったが、2009年の供給危機により状況が一変した。各国の政治家が医療用アイソトープの新しい製造法を開発する必要があると考えるようになったのだ。特に米国は、世界の医療用アイソトープ需要の50%を占めているにもかかわらず国内でそれを生産する能力がないため、その動きが顕著であった。その結果、Pieferや他の野心的な起業家のアイデアが一躍脚光を浴びることになった。

技術的困難

北米には、医療用アイソトープの新しい製造法を数年以内に確立したいと考える企業や共同研究チームが少なくとも5つあり、PieferのSHINE Medical Technologies社（米国ウィスコンシン州マディソン）はその1つである。

テクネチウム99mは現代の医用画像技術を支える元素で、全世界で使用され

©2014 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

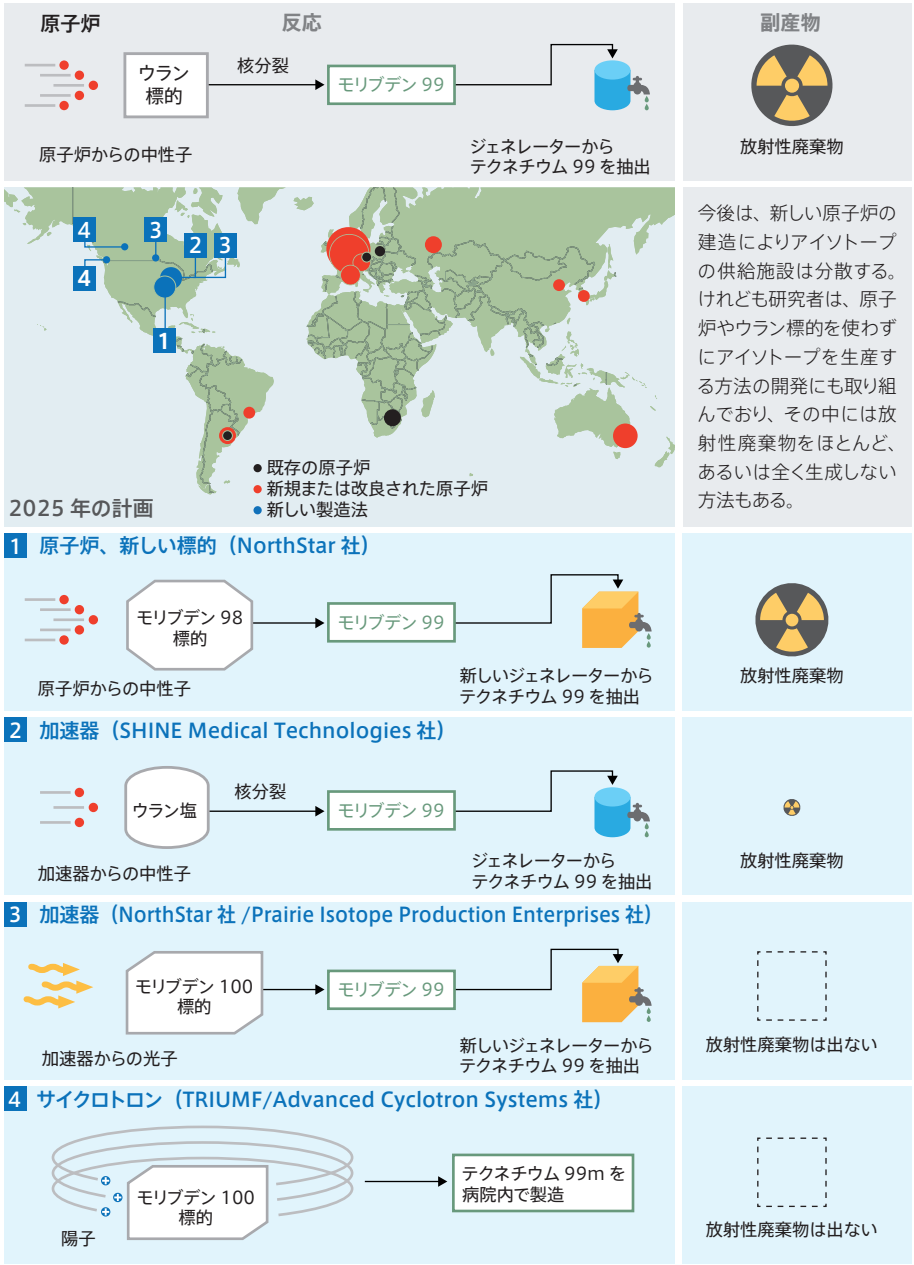
る医療用アイソトープの約80%を占め、その90%が画像診断に用いられている。テクネチウム99mは、半減期がわずか6時間で、γ線のみを放出し、目的の臓器を標的とする分子に付着させることができる。これが臓器に集積したら、SPECT（単光子放出コンピューター断層撮影）により、放射性同位体が放出する光を捉える。この手法は、心筋の血流状態をチェックしたり、骨にがんが転移しているかどうかを確認したり、脳の血流を評価したりするのに用いられる。

テクネチウム99mの製造は、世界的な規模の奇跡的な供給システムの上に成り立っている。システムは、米国で濃縮ウランが製造されることから始まる。出来上がった板状の濃縮ウランは、世界各地の研究用原子炉に送られる。この濃縮ウラン板に原子炉からの中性子を1週間にわたって照射すると、ウランの約6%が核分裂によりモリブデン99に変化する。モリブデン99の半減期は66時間で、徐々に崩壊してテクネチウムに変化する。世界各地の病院が購入するのは、モリブデン99をアルミナカラムに吸着させたペンキ缶ほどの大きさの「ジェネレーター」と呼ばれる装置で、病院の技術者が、生理食塩水を用いてここからテクネチウム99mを溶出させる（右図）。1つのジェネレーターからは、2週間にわたって新鮮なテクネチウムを取り出すことができる。この作業が乳搾りをイメージさせることから、ジェネレーターは「カウ（牛）」、テクネチウムを取り出す作業は「ミルキング」と呼ばれる。

アイソトープを生産するBR2原子炉（ベルギー・モル）を管理するBenard Ponsardは、最も効率的なモリブデン製造法は原子炉であると言う。多くの人がこれに賛同し、原子炉建設が計画されてきた。1990年代には、カナダで新しい原子炉の建設が計画され、これにより供給不足が回避できると期待された。この原子炉は、後に技術的な問題が浮上し、その是正には多額の費用がかかるとして、2008年から棚上げになっている。そこで他の国々は今、急いでこの穴を埋めようとしている。BR2原子炉は増産に向け、2014年末までに医療用アイソトープの生産能力の改良に着手することを目指している。また、OPAL原子炉（オーストラリア・サウスシドニー）は、2017年までに医療用アイソトープの供給量を4倍に増やすことを計画している。それ以外にもアルゼンチンから中国まで、世界各地で新しい原子炉の建造や既存の原子炉の改良が計画されている（「供給体制の立て直し」参照）。

生産能力の大幅アップが見込めるものの、問題を完全に解決できるかは分からない。アイソトープの流通管理を支援するために米国エネルギー省が2009年に設立した米国立アイソトープ開発センター（NIDC）の所長Robert Atcherは、新設の原子炉は、複数の原子炉の緊急停止によるアイソトープ供給量の激減を十分にカバーできるだけの供給はできないかもしれないと指摘する。

供給体制の立て直し



©2014 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

価格高騰

それに、原子炉で製造したモリブデンの価格が急騰する恐れもある。現在、研究用原子炉は政府から補助金が支給されており、市場価格よりも安くモリブデンを販売している。2009年の供給危機後の状況を分析した経済協力開発機構原子力機関（OECD/NEA；フランス・パリ）は、この補助金があるかぎり、企業が新しい生産施設に投資する動機はほとんどないと結論付けた。そこでNEAは補助金の打ち切り計画を承認し、医療用アイソトープの供給者は現在、価格調整などの準備を進めている。NEAの核開発部門長Ron Cameronは、補助金が打ち切られた後は、原子炉産モリブデンの価格は現在の7倍近くに跳ね上がるかもしれないと言う。一方、米国は、高濃縮ウランの輸出停止を決めた。核兵器製造用に盗難の恐れがあるというのがその理由だ。そのため2020年以降、原子炉でのモリブデンの製造は、低濃縮ウラン燃料や低濃縮ウラン板を使って行わなければならなくなる。その結果、モリブデン製造コストはさらに40%上昇する可能性がある。仲買人に支払う最終金額は「とんでもなく高騰するでしょう」と話すAtcherは、15倍程度になると具体的な数字を挙げる。

価格高騰が確実なモリブデンに対し、一部の人々は大胆な代替手段を模索するようになった。カナダ国立素粒子原子核物理研究所（TRIUMF；バンクーバー）の核医学部門長のPaul Schafferは、世界に数カ所しかない建造費数億ドルの原子炉を使わなくても、世界各地の病院にある建造費数百万ドルの小規模な医療用サイクロトロン施設で医療用アイソトープを製造できると言い、この方向で研究を進めている。

サイクロトロンで医療用アイソトープを製造するのに、原子炉もウランも必要ない。加速した陽子線を標的のモリブデン100に衝突させれば、テクネチウム99mを直接作ることができる。ただし、テクネチウムの半減期は6時間なので、製品を遠くに輸送することはできない。1基のサイクロトロンでカバーできる範囲は半径400km程度かもしれない。この問題を解決策として、主要な都市圏に多数のサイクロトロンを配置することが考えられる。TRIUMFの広報担当Tim Meyerは、決して途方もない企てではないと話す。多くの病院では、より進んだ画像撮影法であるPET（陽電子放射断層撮影）に用いるアイソトープを製造するために、病院内のサイクロトロンを使っているからだ。

2013年6月にはTRIUMFのチームが、改良型サイクロトロンを一晩稼働させることによって、バンクーバー市内の需要を満たせるだけのテクネチウムを製造できると発表した。TRIUMFの改良用装置を取り付ければ、「カナダにある既存の1ダースほどのサイクロトロンで、カナダの人口の90%、地理的範囲の50%をカバーできるかもしれません」とMeyerは言う。彼らは現在、カナダ保健省からの認可を待っているところである。認可が下りることはすなわち、彼らのテクネチウムが医療用アイソトープとして利用するのに安全なものだと保健省が確認したことを意味する。Schafferは、2016年までにカナダ全土の需要を満たせるだけのテクネチウムをサイクロトロンで製造することはできないだろうと考えている。「けれども長期的には、製造拠点を分散させてカバーできる地理的範囲を広げることは十分可能です」とSchaffer。

他の国も、この戦略に興味を持っているようだ。サイクロトロンを販売するAdvanced Cyclotron Systems社（カナダ・リッチモンド）も、現在、サイクロトロンでテクネチウムを製造する手法を開発中で、英国、サウジアラビア、タイなどから問い合わせを受けているという。同社のマーケティング・ビジネス展開部門長のJohn Taylor-Wilsonは、「多くの国の保健当局が、この手法に強い関心を寄せています」と説明する。

これに対してNIDCのAtcherは、サイクロトロンを利用するアプローチは、米国ではうまくいかないかもしれないと考えている。米国の病院にあるサイクロトロンの大部分は出力が低く、テクネチウムを大量に製造することができないためだ。例えば、1基のサイクロトロンが修理のために停止するだけで、1つの都市圏全体が核医学検査を行えない状態に陥る。

良きライバル

Pieferの計画は、サイクロトロンを利用する方法ほど急進的ではない。彼は、供給システムの心臓部である高価な原子炉だけをSHINE社の技術で置き換えて、現在のウランをはじめとする供給システムはそのまま利用しようと考えている。

SHINE社の技術では、線形加速器を使って重水素イオンを三重水素ガスに衝突させて、ヘリウムと中性子を生成させる。その中性子束は、原子炉からの中性子束に比べると桁違いに小さい。次に、生成した中性子を、小さい高濃縮ウラン板の代わりに数百リットルの温かい低濃縮ウラン塩に照射する。モリブデンはイオン交換樹脂を使ってすすぎ落とすことができるので、変化しなかったウランはリサイクルして同じ施設で使うことができる。Pieferによると、この手法でも放射性廃棄物が出るものの、原子炉燃料から出る量に比べればごくわずかだという。

Pieferは、ウィスコンシン州ジェーンズビルに、米国のテクネチウム需要の半分（世界の需要の約4分の1）を満たす製造施設を建造したいと考えている。けれども、建設はまだ始まっていない。ウランを扱う全ての米国企業は原子力規制委員会の許可を得なければならないが、これがまだ下りていないのだ。問題はそれだけではない、同社はこれまでに米国エネルギー省からの補助金と投資家から調達した資金を合わせて3000万ドル（約30億円）確保しているが、さらに1億5000万ドル（約150億円）を調達する必要がある。「十分な資金を調達できれば、2016年末までに生産を始められるでしょう」とPieferは言う。2016年末といえば、チョークリバー

©2014 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

研究炉が医療用アイソトープの供給を終了する時期だ。

PieferらのSHINE社があるマディソン市内には、NorthStar社という企業がある。NorthStar社も、SHINE社と同様に数年以内に米国で必要な医療用アイソトープの半分量を供給することを目指している。彼らはより長期的な目標としてさらに第二のプロジェクトを立ち上げて、アイソトープの生産量を2倍に増やしたいと考えている。彼らがSHINE社のこれほど近くに来たことについて、Pieferは「奇妙な偶然」と言い、2社の関係については「お互いの存在に励まされるのと同時に、ライバル意識も当然ある」と説明する。

SHINE社が原子炉は使わずにウラン標的を使い続けるのに対して、NorthStar社はその逆を目指している。すなわち、ウラン標的は使わないが、(少なくとも最初のうちは) 原子炉を使い続けるのだ。同社の短期計画では、ミズーリ大学コロンビア校 (米国) の研究用原子炉を使って中性子をモリブデン98標的に衝突させて、モリブデン99を生成させる。ここまでは単純だが、別の面で複雑になる。ウランからモリブデン99を単離するのは比較的容易なのだが、出発物質のモリブデン98から目当てのモリブデン99を単離する作業は非常に難しいのだ。そこでNorthStar社は、従来のジェネレーターに代わる新しいジェネレーターを設計した。新しいジェネレーターは電子レンジほどの大きさで、コンピューターやパイプやバルブを使ってテクネチウムを抽出する。病院にとって、これまでの生理食塩水を使った単純な溶出に比べると複雑な作業になる。

2013年3月、NorthStar社は、新しいジェネレーターで抽出したテクネチウムが従来のジェネレーターで抽出したテクネチウムと同等のものであることを証明するために、米国食品医薬品局 (FDA) に新薬承認申請を提出した。同社の主任科学者であるJames Harveyは、2013年末には最終的な回答を受け取りたいと言う。「そうなれば、2014年の中頃には、ミズーリ・プロジェクトがフル操業でアイソトープを生産しているでしょう」※。

NorthStar社の長期計画はさらに野心的で、最終的には原子炉の使用もやめるという。具体的には、線形加速器からの高エネルギー光子を使ってモリブデン100から中性子をはじき出し、モリブデン99を生成させる (カナダのウィニペグにある非営利法人Prairie Isotope Production Enterprises社も、これよりは小規模だが、同様のシステムの開発を目指している)。この製造法でも、同社の電子レンジサイズのジェネレーターを使う必要がある (もちろん、FDAの承認を得られたらの話ではあるが)。NorthStar社はすでに5000万ドル (約50億円) を調達したが、この計画を実現させるためにはさらに多くの資金が必要である。Harveyは具体的な数字は明らかにしなかったが、SHINE社が集めなければならない1億5000万ドルよりはずっと少ないと言う。

NIDCのAtcherは、NorthStar社の計画についても、またSHINE社の計画についても懐疑的である。「詰まるところ、どちらも新設企業です。2016年といえばそんなに先のことではないのに、彼らはまだプログラムに着手するための資金集めをしているのです」。

市場の力

こうした競争の根底には、明確に答えられない疑問がある。新しい技術で製造されるテクネチウムの価格も分からなければ、原子炉を使う製造法に取って代わるほど大量のテクネチウムを製造できるかどうかも分からないのだ。「どの競争者にも、自分が負っているハンデを跳ね返せると信じるだけの妙案があるのでしょう」とMeyerは言う。しかし、医療用アイソトープの製造に興味を示していたゼネラル・エレクトリック (General Electric) 社やバブコック・アンド・ウィルコックス (Babcock and Wilcox) 社などの大企業は、経済的な不確実性を理由に、2012年にこの分野から撤退した。

Atcherは、原子炉を使った製造法が今後も主流であり続けると考えているが、他の人々は、もっと多様性のある未来を思い描いているようだ。TRIUMFのSchafferは、「長期的なシナリオを決めるのは市場です。医療用アイソトープ市場は、電力市場と同じなのだと思います。電力市場には、原子力発電、風力発電、水力発電、太陽光発電などがあり、その市場占有率は、エネルギー源の価格によって決まる部分が大きいです。サイクロトロン、線形加速器、原子炉で製造した医療用アイソトープにも、同じことがいえると思います」と話す。

それでは、世界の病院は、チョークリバー研究炉がアイソトープの製造を終了する2016年末の供給危機を回避することができるのだろうか？ 「計算上は、他の施設がこの穴を埋めるはずです。けれども状況は刻々と変化しています」とSchafferは言う。NEAのCameronはもっと慎重で、どの原子炉や企業が生産量を増やせるかを見極められるまで、明確な答えは出ないだろうと言う。「本当に帳尻を合わせられるかどうかは、たくさんの足し算をしなければ分かりません」。

この技術を取り巻くさまざまな不確実性が、医師たちを不安にさせている。エラスムス医療センターのVerzijlbergenは、「楽観的な声が多く聞こえてきますが、本当に大丈夫と保証してくれることを示す証拠が必要です。医療従事者として、私は医療用アイソトープの安定供給に強い関心を寄せています」と話す。彼は、数年後に「テクネチウムの世界的な供給不足のため、必要な診断検査を実施することができません」と患者に告げなければならない事態に陥るのではないかと、今も心配している。 ■

(翻訳：三枝小夜子)

Richard Van Noordenは、ロンドン在住の*Nature*のシニアレポーター。

※ 訳註：2014年2月中旬の時点では、同社の申請が受理されたという発表はない

©2014 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

論文投稿サポートのエディテージ

英文校正
515の専門分野、21万稿以上の校正実績

学術論文翻訳
国際ジャーナル出版レベルの英語品質

論文投稿支援パック
論文投稿に必要な全ての作業をワンストップで代行

英語テープ起こし
英語のインタビュー、国際会議、講演・スピーチ

研究者キャリアアップ講座も充実

無料オンライン講座
『学術会議、こうすれば
有効活用できる!』
講師：Roohi Ghosh
3/5(水)19:00-20:00

大人気ワークショップ
『理系のための
英語論文の書き方』
講師：Melinda Hull
3/15(土)東京10:00-17:00
参加費(税込)22,000円

editage by CACTUS

エディテージ

エディテージはカクタス・コミュニケーションズのサービスブランドです。

カクタス・コミュニケーションズ株式会社
〒100-0004東京都千代田区大手町2-6-2
日本ビル10階 電話：03-6868-3348
www.editage.jp

ゲノミクス創成期のお宝を探して

Museums hunt for relics from genomics' early days

Heidi Ledford 2013年12月5日号 Vol. 504 (20-21)

ゲノミクス創成期に活躍した解析装置の多くが、
現在、時代遅れの不用品として廃棄されようとしている。
世界の科学博物館が結束して、こうした装置の収集に向けて動き出した。

かつて封筒工場だったその建物には、オーブンほどの大きさの灰色と青の箱型の機械が置かれている。これは、マサチューセッツ州にある科学博物館が2013年に10番目に入手した収蔵品で、コロニーピッカーと呼ばれる装置である。コロニーピッカーは、ロボットアームでペトリ皿から細菌コロニーをつまみ取り、96個のウェルが並んだトレイの中に落とすものだ。そうして得られたサンプルからその後、DNAを抽出して増幅し、塩基配列を解読していた。

今世紀の初頭、この装置はホワイトヘッド生物医学研究所（米国マサチューセッツ州ケンブリッジ）にあって、ゲノミクス研究の最前線で大いに活躍していた。現在は引退して、マサチューセッツ工科大学（MIT）博物館（米国ケンブリッジ）の倉庫で、1920年頃のミシンと1950年代のアナログコンピューターの間に置かれている。

ゲノミクス研究者には、コロニーピッカーのようなありふれた実験装置が博物館の収蔵品に加わったことが信じられないかもしれない。けれども、科学・技術博物館のキュレーター（高い専門知識を持ち、施設の展示企画と資料収集を行う人のことで、学芸員とも言われる）らは、その感覚が問題なのだと指摘する。

「こういう装置を保存しておきたいと考える科学者はほとんどいません。装置が古くなれば、ポイと捨ててしまうのです」と、コペンハーゲン大学医学博物館長Thomas Söderqvistは言う。

そこで、2011年頃、ゲノミクス革命の記念の品を保存する必要があるという一致した見解の下、10館前後の科学博物館が「Museum Genomics Initiative」（博物館ゲノミクスイニシアチブ）を立ち上げて力を合わせていくことにした。この取り組みは、博物館の予算がますます縮小される中、科学が生み出した人工遺物の収集がその革新のペースに追い付いていないことへの懸念とともに生まれた。一般向け展示施設であるウェルカムコレクションの生物医学史資料を収集し、このイニシアチブに参加しているウェルカム図書館（英国ロンドン）のSimon Chaplin館長は、この懸念はゲノミクスだけでなく科学のあらゆる分野に共通していると指摘する。けれども彼は、ゲノミクスに集中して取り組むことは理にかなっていると言う。というのも、この分野は医学にとって重要であり、一般市民に強くアピールすることができ、1990年代後半から急速に進歩しているからだ。「素早く行動しないと、ゲノミクス革命を記念する品々が失われる恐れがあります」。

コロニーピッカー横の遺物の1つは、まさにそうした運命をたどるところであった。巨大なこの装置には、コロニーピッカー上を走行するベルトコンベヤーが付いており、この装置の仕事は、コロニーピッカーの96ウェルトレイをベルトコンベヤー沿いのステーションに運ぶことであった（各ステーションは、ケンブリッジを走る地下鉄の駅名で呼ばれていた）。ステーションに運ばれたサ

©2014 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

MEDICAL MUSEION/UNIV. COPENHAGEN

コペンハーゲン大学医学博物館では、2011年に、600枚のマイクロアレイを光ファイバーで天井からつるす展示が行われた。

ンプルは次の過程でDNAシーケンサー用に調整される。MIT博物館長のJohn Durantは、約1年前にブロード研究所の倉庫をあさっていたときに、この装置を見つけた。

この装置は、初のヒトゲノム全塩基配列解読を目指す熱狂がピークに達していた時代に使用されていたものだが、処分される予定になっていた。「私たちはこれを目にした途端、『もらうよ！』と言っていました」とDurantは言う。

彼は、自分の仕事を現代美術作品のコレクターに例える。どちらの仕事も、どんな品物が数十年後に価値を保っているかを予想しなければならないからだ。キュレーターによる評価を手伝うのが、科学アドバイザーである。1世紀以上の歴史を持つロンドン科学博物館の科学・医学部門の主任キュレーターであるRobert Budは、博物館ゲノミクスイニシアチブの目的は、入手を推奨する品物のリストを作成することで、博物館の収蔵品集めに優先順位をつけ、強化することにあると言う。ロンドン科学博物館は、ポリメラーゼ連鎖反応によってDNA断片を増幅するPCR装置の元祖「Baby Blue」を収蔵しているが、Budは、自分の欲しい物リストの上位にくる品物の名前は明かしてくれなかった。「私がそれを口にした途端に価値が生じてしまうからです」とBud。

幸い、現代美術作品とは違って、不要になった実験装置に高い値札がつくことはめったにない。逆に、保管費用がかかるばかりで、特に大型の装置ではそれが顕著だ。さらに、装置を動態保存しようとすると、専門的な助言ができる技術者とスペア部品を探し出すための費用がかさむことがあると、バイオテクノロジーに関する歴史的情報の保存を目標とするNPO団体である生命科学財団（米国カリフォルニア州サンフランシスコ）会長のHeather Ericksonは指摘する。動態保存の重要性は、コロニーピッカーは一見ただの箱で、ロボットアームが動いていなければ人目を引かないことを考えれば、容易に理解できるであろう。

装置に視覚的な魅力を持たせられるかどうかの判断も難しいとSöderqvistは言う。過去50年間、電子機器は小型化され、製造過程が標準化されたことで、昔の特注品の装置に見られるような美しい外観は、ぱっとしない灰色の箱に取って代わられた。「私たちは、ますます抽象的なものを扱うようになっています。例えばDNAシーケンサーは、食器洗い機とどこが違って見えるでしょうか？」と彼は言う。

コペンハーゲン大学医学博物館のSöderqvistは、イニシアチブにおける自分の役割は、これらの「食器洗い機」に何らかの視覚的インパクトを与えることだと考えている。2011年には、糖尿病実験に使われたマイクロアレイを博物館で展示する企画のために尽力した。この展示では、1枚当たり2万個のDNA断片が固定されているマイクロアレイ約600枚に穴を開け、光ファイバーを使って天井からつるした。

他よりも分かりやすい魅力を持ち、キュレーターから熱い視線を浴びている装置もある。その1つが、ヒトゲノム計画が進められていた1990年代半ばにウェルカムトラストサンガー研究所（英国ケンブリッジ）の受付に掛けられていたディスプレーだ。そのディスプレーは、前日の作業で解読されたDNA塩基配列のデジタル速報機で、A、T、C、Gの文字が次々とスクロールされる速度は、塩基配列決定技術の進歩だけでなく、決定された塩基配列が広く利用されるようにするという同研究所のミッションをも強調していたと、MIT博物館のDurantはうっとりとした表情でその様子を語る。

このディスプレーは今もサンガー研究所にあり、見学者のために時々引っ張り出されているものの、受付で人々を迎えることはもうない。このシステムの表示速度では、現代の塩基配列解読速度についていくことができないからだ。Budは、このディスプレーを入手してロンドン科学博物館で展示したいと話す。

Budが入手を目指しているもう1つの装置は、オックスフォード・ナノポア・テクノロジーズ（Oxford Nanopore Technologies）社（英国）のDNAシーケンサーである。これは遺物ではなく、これから市販される予定の装置で、中にはヒトゲノムの全塩基配列をわずか15分で決定できるものもある。世界中の研究室が、最初に提供される装置を入手しようと順番待ちをしている状態だ（http://doi.org/p8j参照）。「これは、最も入手困難な装置の1つになるでしょう。けれども私たちは、100年もこんな仕事をしているのです。気長に待ちますよ」Budは言う。■

（翻訳：三枝小夜子）

©2014 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

アポトーシスは脳の形作りに必須だった！

多細胞生物には、細胞が自ら死に向かう「アポトーシス」が備わっている。特に発生過程では、アポトーシスが厳密に実行されることで、特定の大きさ、機能、形を持つ組織や臓器が作られる。このほど、東京大学大学院薬学系研究科の三浦正幸教授と山口良文（やまぐちよしふみ）助教らは、アポトーシスが、脳の発生を次の段階に進めるスイッチであることを初めて実証した。

三浦 正幸

――脳の発生とアポトーシスの研究に取り組むきっかけは？

三浦：もともと生物の発生に興味がありました。助手時代、ロバート・ホロビッツ博士（2002年ノーベル医学生理学賞受賞）が「線虫の発生では合計1090個の細胞ができ、そのうちの131個が必ず死ぬが、それは遺伝学的に制御されている[1]」ということを、実にスマートな研究で証明され、それに感銘を受けてアポトーシス研究に進みました。ホロビッツ博士らは線虫のアポトーシスを制御する*ced-3*遺伝子を突き止め、その変異体ではアポトーシスが一切起こらなくなることも突き止めました。ホロビッツ研究室に加わりたいと手紙を出したところ、希望者が多いからと断られましたが、同研究室で*ced-3*遺伝子をクローニングし、独立したばかりだったジュニン・ユアン博士を紹介いただき、1992年に弟子入りしました。

――そこではどのような研究を？

ユアン博士とともに、まず、哺乳類を対象にした*ced-3*相同遺伝子の探索と同定を始めました。配列情報からカスパーゼ遺伝子（*Caspase-1*）にたどり着き、調べてみると、アポトーシスを誘導することが分かりました[2]。

1994年に帰国後、発生過程におけるアポトーシスの意味を検討しました。線虫の*ced-3*変異体は生存も生殖も可能で発生にも大きな異常がないため、対象をショウジョウバエに変えました。そして、アポトーシス関連因子を網羅的に特定し、メカニズムの進化的な保存性を検証したのです。その頃、吉田裕樹（よしだひろき）先生（現 佐賀大学医学部）が、*Apaf-1*（Caspase-9の活性化を介しCaspase-3を活性化する遺伝子）のノックアウトマウス（以下、KOマウス）を作り、体はほぼ正常に発生するが、脳形成には異常が見られると報告したばかりでした。私たちもショウジョウバエで同じ遺伝子を突き止め、*dapaf-1*と命名しました。この変異体もまた、幼虫の頭部が異常に大きいなどの発生異常が見られました[3]。

次に、神経発生での細胞死の役割を直接調べるため、神経前駆細胞が蛍光を発するように細工して、さなぎの感覚神経の発生を時系列で追ったところ、神経前駆細胞が非対称に分裂しつつも規則正しく配置する様子が観察できました。正しい位置に並ばない細胞もかなりありますが、それらはアポトーシスにより素早く除去されます。除去された細胞は、表皮と神経の性質を両方持つなど、分化に失敗したものでした[4]。

一連の実験により、アポトーシスの生物学的な意味の1つは、発生中に生じた分化異常の細胞の除去であることを証明できました。

――今回は、マウスを対象にされました。

Apaf-1 KOマウスを使って、脳の発生初期にアポトーシスが多く起こる部位として知られる神経板の変化を追いました[5]。神経板は胎生7日頃にでき、発生が進むにつれて湾曲して、胎生9.5日

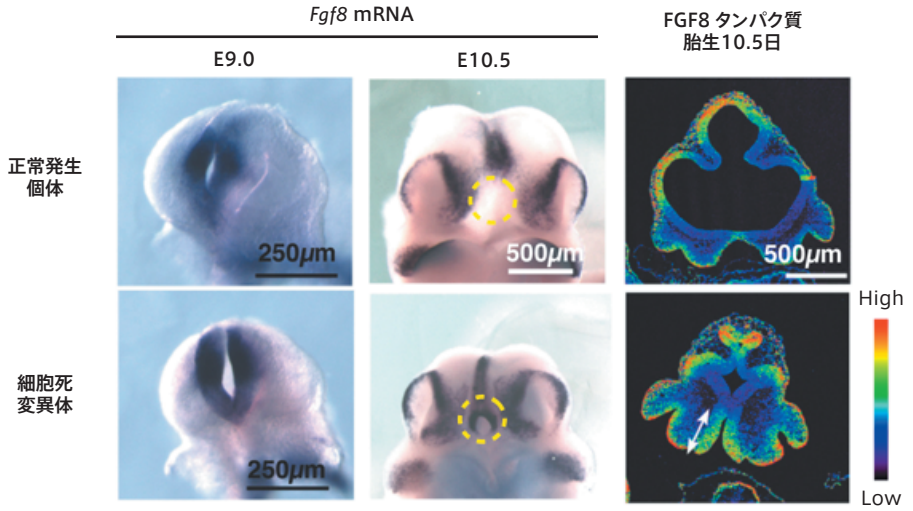


図1　正常なマウスと*Apaf-1*ノックアウトマウスの脳先端部の変化。FGF8を発現するシグナルセンター（濃青）では多くの細胞死が起こり、正常マウスではその一部（黄色点線円）が除去される。変異体では除去されずに残り、脳のパターニング異常と神経管閉鎖不全が起こる。

©2014 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

目に閉じて神経管になります（神経管閉鎖）。内部は脳脊髄液で満たされ、神経管はさらに脊髄や脳へと領域化します。

正常マウスでは、胎生9.5～10.5日目に、風船が膨らむように脳室の体積が増えます。神経管閉鎖をライブイメージングで観察すると、アポトーシスを実行するCaspase-3が神経板の縁で活性化しており、縁の細胞が死んでいくのに伴い神経管が閉じることが分かりました。ところがKOマウスでは、アポトーシス不全のために神経管が閉じるスピードが遅く、脳室が膨らむ時期までに神経管を閉じることができないために、脳脊髄液が漏れ出て脳室が膨らまなかったのです。

この研究の過程で、脳の前端にある「アポトーシスを起こす神経板の縁を含む領域」は、先行研究で報告されていた「FGF8が発現する部位」と一致していることに気付きました。FGF8は脳の前側を作るシグナル因子です。調べてみると、アポトーシスを起こす細胞は確かにFGF8を発現していました。また、発生が進むにつれ、FGF8発現細胞の一部の集団が除去されることも分かりました[6]。

つまりKOマウスでは、発生10.5日目に除去されるはずのFGF8発現細胞が、FGF8の発現を終了すべき時期を迎えても除去されないために、脳発生が次の段階に進まなかったわけです。

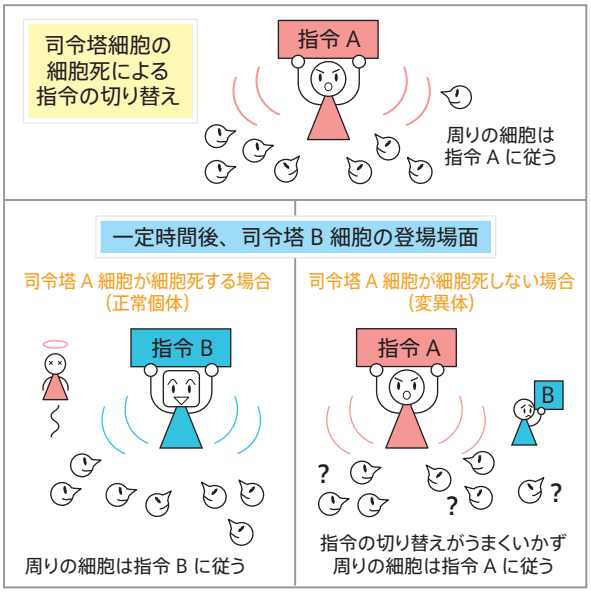


図２　今回の成果をまとめた概念図。シグナルセンターの細胞（司令塔細胞）は、周辺に対し、発生の適切な時期に一過性に指令を発する。このような司令塔細胞がアポトーシスによって除去されるとシグナルの切り替えが起こり、発生が次の段階に進む。

―― アポトーシスが、次の発生段階のスイッチとして機能していたのですね。

そのとおりです。FGF8が放出され続けると、脳の他の部位の発生が妨げられ、「脳のパターン化」が阻害されてしまいます。アポトーシスは、FGF8を発現するシグナルセンター（特定のシグナル分子を分泌し、パターン化を制御する細胞集団）そのものを除去し、次の段階へと進めるスイッチの役割をしていると考えています。

発生では、段階に応じてシグナルセンターを稼働させ、不要になったセンターは除去する仕組みが必須です。ところが、遺伝子をオフにするだけではmRNAやタンパク質がしばらく残ります。半日遅れるだけでもパターニングが狂う脳発生では特に、シグナルセンターごとmRNAなども除去する方がメリットが大きいと考えられ、今回、それを明確に示すことができました。

ちなみに、今回の研究では、当時大学院生だった野々村恵子（ののむらけいこ）さんが、脳全体の連続切片を作って細胞数を調べるという緻密な解析を行いました。その結果、興味深いことに、KOマウスでは野生型に比べて脳の前方で細胞数が多く、後部では逆に細胞数が少ないこと、一方で、脳細胞の総数は、KOマウスも野生型もほぼ同じであることなどが分かりました。この結果も、アポトーシスの機能が単なる細胞数の削減にとどまらないことを示していると考えています。

―― 医療に結び付く可能性は？

ヒトの神経管閉鎖の異常には無脳症や二分脊椎症などがありますが、共通の病態発生メカニズムは分かっていません。私は、これら疾患の一部に神経管でのアポトーシス異常が関わっていると考えています。

一方、細胞がアポトーシスに向かう際に増殖因子を出すことや、血球や臓器の細胞数を一定に保つためにアポトーシスが寄与していることを考えると、がん治療や再生医療などに応用できると思います。例えば、放射線治療の際に、死んでいくがん細胞がプロスタグランジンという生理活性物質を放出し、生き残ったがん細胞を活性化させることが分かっています。

私自身は、細胞死という現象の理解を通して、細胞社会の成り立ち、組織の恒常性を維持する仕組みを探っていきたいと考えています。

―― ありがとうございました。 ■

聞き手は西村尚子（サイエンスライター）。

1. Ellis, ME. & Horvitz, HR. *Cell* **44** (6), 817-829 (1986).
2. Miura, M. *et al. Cell* **75** (4), 653-660 (1993).
3. Kanuka , H. *et al. Mol. Cell* **4** (5), 757-769 (1999).
4. Koto, A. *et al. Curr Biol.* **21** (4), 278-287 (2011).
5. Yamaguchi, Y. *et al. J. Cell Biol.* **195** (6), 1047-1060 (2011).
6. Nonomura, K. *et al. Dev. Cell* **27** (6), 621-634 (2013).

AUTHOR PROFILE

三浦 正幸（みうら・まさゆき）

東京大学大学院薬学系研究科　教授（遺伝学）。1983年、東京都立大学（現首都大学東京）理学部生物学科卒業。1988年、大阪大学大学院理学研究科博士課程修了（理学博士）。慶應義塾大学医学部助手、筑波大学医学部講師、大阪大学医学部助教授、理化学研究所脳科学総合研究センターチームリーダー（細胞修復機構）を経て、2003年より現職。

©2014 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

リンネのゾウ標本をめぐる物語（上）

Linnaeus's Asian elephant was wrong species

Ewen Callaway 2013年11月4日 オンライン掲載（doi:10.1038/nature.2013.14063）

分類学の父と呼ばれるリンネが「アジアゾウ」の分類の基準とした
アルコール漬けの標本は本当にアジアゾウなのか？
この疑問が、最先端のプロテオミクスによって、300年の時を経て解明された。
顛末（てんまつ）を、*Nature* Podcast チームの Ewen Callaway が
過去と現在を織り交ぜながら詳しく掘り下げた。

リンネが「アジアゾウ」の基準として指定した標本。

SWEDISH MUS. NAT. HISTORY

自然史を主に扱う博物館には、展示されているもの以外にも、生物種を同定する際の基準となる貴重な生物標本が多数保管されている。基準になる標本は、発見者が新種として公式に命名して報告した論文に記載されたもので、「タイプ標本」と呼ばれる。わざわざ来館者に告げられることはないものの、博物館には種を誤って同定された生物標本が多数あり、タイプ標本にもそうした誤りがいくつも見られる。

スウェーデン自然史博物館（ストックホルム）には、アルコール漬けのゾウの胎児の標本がある。これは、18世紀に分類学の父と呼ばれるカール・リンネ（Carl Linnaeus）が、アジアゾウの基準の標本として指定したものである。

カール・リンネは、生物を体系的に分類する「分類学」の枠組みを作り、彼の種の記載方法は、他の動植物全ての分類の基礎となった。リンネの分類は、進化論が提唱される以前であったにもかかわらず、誤りよりも正しい場合の方が多かったことが分かっているが、中には誤りではないかと長い間疑いが持たれている標本もある。その1つが、このゾウの胎児だ。

この標本の種名が誤りかどうかを明らかにしようと、コペンハーゲンの研究チームが最新の技術をもって挑んだ。このとき彼らは、数世紀にわたる長い物語の最終章をまさか自分たちが飾ることになろうとは思ってもいなかった。

1753年、スウェーデンのウプサラにて

当時40代半ばであったリンネは、手に入れたばかりのゾウ胎児の標本を見て、興奮する気持ちを抑えられなかったようだ。後に「近代の分類学の父」と呼ばれる彼は、1753年5月18日付の友人宛ての手紙の中で、「この小さいゾウが到着して大変うれしく思います。かなりの費用がかかったとしても、それだけの価値があります。このゾウは、間違いなくダイヤモンドと同じくらい貴重なものです」と書いている。リンネに目をかけ

©2014 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

ていた当時のスウェーデン国王アドルフ・フレドリクは、アルコールで保存されたゾウ胎児標本を購入し、彼の膨大な博物コレクションに加えた。これは、リンネのたっての願いであった。当時はまだ、ゾウを実際に見たことのある人が欧州にはほとんどおらず、リンネはこの動物を、彼がライフワークとして改訂を重ねていた著書『自然の体系（Systema Naturae）』にぜひとも加えたいと考えていたのだ。

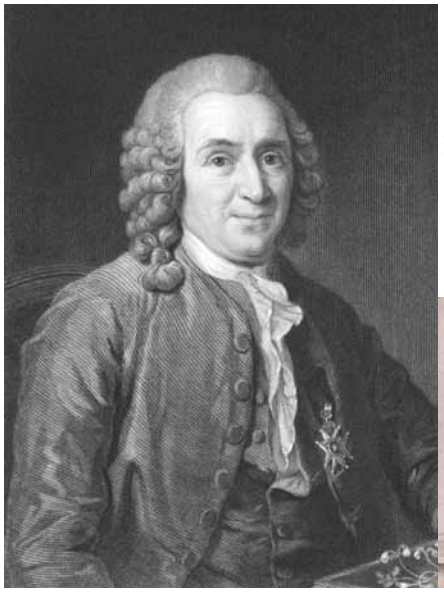
『自然の体系』は1735年に出版され、その後も定期的に版を重ねた。この本は、当時知られていた全ての生物を単純かつ大胆に記したカタログであり、リンネが形式を決めた「二命名法」による分類体系に従って構成されている。彼は生物を階層的に分類し、個々の生物種の名前をラテン語で、「属名と種小名」の2語で記述した。リンネの体系は「タイプ」という概念によるものだった。タイプとは、生物種の判定の際に参照基準とする個体のことで、いってみればキログラム原器のようなものだ。プラチナとイリジウムの合金でできた筒状の金属塊をキログラム原器とし、1キログラムはその質量で定義される。リンネの分類体系は現代でも使われており、現在はタイプ標本の指定には事細かな規約があるが、リンネはこの分類体系を作り上げた本人であったため、タイプ標本を好きに選ぶことができた。

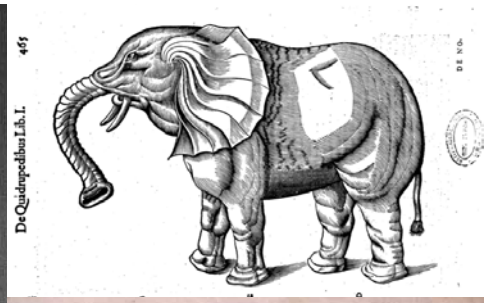
リンネは、ヒト（*Homo sapiens sapiens*）の記載報告では彼自身を標本として想定した可能性があるが（彼は1759年にヒトのタイプ標本を正式に指定した）、それ以外の1万種類以上の動植物については、国王所有の標本コレクションなどを頼りに記載を行った。問題のゾウ胎児は太ったネコほどの大きさだったが、ゾウのタイプ標本として『自然の体系』に収められた。

リンネはこのゾウの種を*Elephas maximus*と命名した。これは現在、アジアゾウの学名として知られている。彼は、世界にいるゾウは1種だけとの認識を持っていたので、この胎児標本をゾウの基準にしようと考えた。またリンネは、イングランド出身の博物学者のジョン・レイ（John Ray）がフィレンツェで記録したいくつかの歯やゾウの骨格標本など、他の標本のことも知っており、鼻の形が奇妙で四肢が短い獣の古い絵のいくつか（上図）に言及している。そしてリンネは、これら全てを*Elephas maximus*の標本として記載した。このような一連の標本群はタイプシリーズと呼ばれる。彼はこのゾウの産地（locality）を*Zeylonae paludosis*、すなわち現在のスリランカに当たるセイロン島としてリストに載せた。

リンネはゾウ類が南アジアに起源を持つと考えていたが、ゾウ類がアフリカにも生息していることは知っていたようである。例えば、彼はおそらく、BC 3世紀にカルタゴの将軍ハンニバルがローマ軍に仕掛けた戦争のことを知っていただろう。カルタゴ軍の先頭には、戦象と呼ばれる鎧を身に着けた数十頭の戦争用のゾウが置かれていた。

しかし、例のアルコール漬けの胎児標本がオランダ人コレクターを経由してアフリカから来たことを、リンネが知っていたのかどうかは、現在のところ分かっていない。





THINKSTOCKPHOTO

TOP: U. ALDROVANDI, 1616. DE QUADRUPEDIBUS SOLIDIPEDIBUS VOLUMEN INTEGRUM
BOTTOM: J. JOHNSTON, 1650. HISTORIAE NATURALIS DE QUADRUPEDIBUS LIBER 1.

1735年、アムステルダムにて

オランダで薬屋を営んでいたアルベルトゥス・セバ（Albertus Seba）は、本業で成功し財を築いた一方で、好きな博物学にも情熱を注いだ。彼は世界中の哺乳類や両生類にヘビや昆虫、さらには植物や鉱物までも収集し、彼の膨大なコレクションには当時存在が知られていたものの大半が含まれていた。セバは1717年に、大量のコレクションをロシアのピョートル大帝に売却し、その後また新たに収集を始めた。そして、新しいコレクションの目録を作成して図を入れ、4巻からなる『博物宝典（Thesaurus）』と呼ばれる書物にまとめた。その第1巻は1730年代半ばに刊行された。

セバが最後に入手したコレクションの中に、例のゾウ胎児の標本があった。これは、オランダ西インド会社が彼に売却もしくは譲渡したものだった。セバは1736年に死亡し、彼のコレクションは1752年に競売にかけられて、その売り上げは『博物宝典』の第3、4巻の出版費に充てられた。競売の便覧には、リンネがじきに手に入れることになるゾウ標本について、このように短い説明が書かれていた。「美麗で珍しいアフリカ産のゾウ胎児」。

©2014 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

18世紀後半、欧州の各地にて

リンネが産地を知っていたにせよ、知らなかったにせよ、そのアルコール漬けの厚皮動物（つまりゾウ胎児）はアジアゾウの基準の標本として固まってしまった。18世紀末になると、アフリカゾウはアジアゾウとは別の種として認められ、*Elephas africanus*と命名されていた。その1世紀ほど後には、アフリカゾウは生息域をもとに、シンリンゾウ（マルミミゾウ）とサバンナゾウ（ソウゲンゾウ）の2種に分けられた。どちらの種もその後、属名が*Elephas*から、*Loxodonta*（ギリシャ語で「斜めの面の歯」を意味する）へと変更された。つまり、現在、アフリカゾウ全体は、*Elephas*属ではなく*Loxodonta*属となっている。

成長したアジアゾウとアフリカゾウを見分けるのは簡単で、数ある違いの1つに、アフリカゾウ属の方が耳が長いことが挙げられる。しかし、胎児の段階では区別が難しい。19世紀初頭、問題のゾウ胎児標本は、ストックホルム郊外の王宮からスウェーデン自然史博物館の建物へ移された。すると、博物館の学芸員たちは、その貴重な標本に貼られているラベルは誤りではないかと疑い始めた。その標本はいくつかの点でアフリカゾウのように思えたのだ。そこで2人の学芸員は、学術的な会合などでそのことを示唆した。この胎児に関する疑惑は、1990年代にPer Ericson（現在のスウェーデン自然史博物館の科学ディレクター）が鳥類学担当の学芸員に就任したときも、まだ払拭されていなかった。

21世紀初頭、ロンドンにて

2000年代の初め、ロンドン自然史博物館（英国）の哺乳類担当の学芸員だったAnthea Gentryも、同じ疑いを持ち始めていた。

鳥類と哺乳類の専門家であるGentryが問題のゾウ胎児標本を初めて目にしたのは1999年のことだった。彼女は、リンネが記載報告した2つの標本がスウェーデン自然史博物館に保管されていると聞いて、それらをぜひ見たいと考えていた。スウェーデン自然史博物館を訪れた彼女は、液浸保存の標本コレクションを管理する担当者が3台のカートに何十体もの鳥類やリス、コウモリなどの動物の入った瓶を積み上げて運んできたのを見て、思わず息をのんだ。「コレクションは目を見張るものでした。これを調べてリンネの標本の内容を確認しようとした研究者はまだいませんでした」とGentryは話す。

Gentryは、このコレクションの記載に取りかかった。彼女は、リンネの記載の一部が現代の種の指定と適合しない可能性があると予想していた。そして彼女は、このコレクションの目録作成のために欧州連合の研究助成金を獲得し、後の研究のために標本群を詳しく写真に収めた。

2004年のある日のこと、Gentryは問題のゾウ胎児の写真を引っ張り出し、一緒に休暇を過ごしていた哺乳類古生物学者の夫にそれを見せた。「アジアゾウには思えないと夫に話すと、彼は『君が正しい。これはアフリカゾウだ』と言ってくれました」とGentryは回想する。その胎児の耳はアジアゾウにしては大き過ぎるように見え、頭もドーム形で、アフリカ産のゾウの頭に似ていたのだ。

2006年、Gentryは自分の直観が正しいことを確かめるため、その標本のDNAを解析することにした。その頃にはすでに、2000年前のミイラやさらに古いネアンデルタール人の骨からDNAの塩基配列をうまく取り出せるようになっていた。Gentryとロンドン自然史博物館の同僚たちは、300年前のゾウ胎児であれば、アフリカゾウかアジアゾウかを明らかにするのに十分なDNAが得られるだろうと期待した。しかし、純度の高いアルコールによってDNAが劣化しており、塩基配列解読では結論が出なかった。そこで研究チームは、コペンハーゲン大学（デンマーク）の古代DNA研究の専門家であるTom Gilbertの協力を仰いだ。だが、彼も失敗に終わった。当時の世界最先端のDNA配列解読技術をもってしても歯が立たなかったのだ。

ALBERTUS SEBA

2009年、コペンハーゲンにて

Gilbertは、その後もこのゾウ標本のことを考えていた。彼は、セバの図譜『博物宝典』の再販版である『Cabinet of Natural Curiosities（自然界の珍品集）』（TASCHEN社）を購入してヒントを探した。また彼は、耳を傾けてくれる相手を見つけると、片っ端からこのゾウ胎児やその身元に関する謎について説明した。

2009年、Gilbertは、研究室に加わったばかりの博士研究員Enrico Cappelliniにもそのゾウ標本について話し始めた。セバの図譜のページをパラパラとめくって見せるGilbertに、Cappelliniは困惑した。というのも、Cappelliniの専門はタンパク質化学で、彼は穀物の栽培化を研究するためにGilbertの研究室に入った。それなのに、「なぜ教授は私にゾウの話なんかするのだろう」とCappelliniは不思議に思ったという。

当のGilbertは、この問題を解決するためのアイデアを1つ持っており、それを成功させるにはCappelliniの助けが必

©2014 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

Tom Gilbert（左）と Enrico Cappellini は、
リンネのゾウ胎児標本がアジアゾウではなくアフリカゾウであることを確定した。

KIM MAGNUSSEN/UNIVERSITY OF COPENHAGEN

要だと考えていた。アルコールに300年漬かっていたことで、胎児標本のDNAのほとんどは破壊されていると思われたが、タンパク質など他の生体分子はまだしっかり残っていると彼は予想していた。そうでなければ、標本は液状化しているはずだからだ。「標本はまだしっかり存在しているので、タンパク質があるのは確実でした」と彼は話す。Cappelliniが以前に取り組んだ研究プロジェクトでは、コラーゲン（骨や結合組織に存在する主要なタンパク質）の解析によって、小さくて正体が曖昧な化石の種を確定することに成功していた。Gilbertは、リンネのゾウ標本からタンパク質を抽出して、その中にアジアとアフリカのゾウとで異なるタンパク質を見いだして判別しようと考え、Cappelliniに白羽の矢を立てたのだ。

Cappelliniはこの話に興味をそそられた。古代DNAの研究は、短いDNA鎖を高速で読み取る「次世代」型のDNA塩基配列解読装置によって革命的に変わった。この技術は、数世紀前の古くて細切れになったDNAを読み取るのに特に適していた。一方で、一度に多数のタンパク質を高速で解読する技術も普及しつつあった。2012年、CappelliniとGilbertは、4万3000年前のケナガマンモスの大腿骨（だいたい）から126個のタンパク質を同定したことを論文で発表した[1]。この研究によって、古い時代のタンパク質群を解析する「古代プロテオミクス」という学問の有用性が示された。

理論的には、Cappelliniはアフリカゾウとアジアゾウとで異なるタンパク質を1種類単離するだけでよかった。しかし、彼が以前解析に用いたコラーゲンは皮膚や血管に豊富に存在するものの、ゾウの種間では違いがないため、別の候補タンパク質を探さねばならなかった。また、候補を探すにしても、ゾウから入手できる遺伝情報、特にアジアゾウのものが乏しいせいもあって、両者を区別できるタンパク質の特定はなかなか進まなかった。

やがてCappelliniとGilbertは、アジアゾウの食道の組織片から、2種間でアミノ酸が1カ所だけ異なるタンパク質を見つけ出した。このタンパク質は、赤血球内で酸素を運搬するヘモグロビン複合体の構成成分で、1カ所のアミノ酸がアジアゾウではアスパラギン酸なのに対し、アフリカゾウではグルタミン酸になっている。Cappelliniの解析の結果、リンネのゾウ標本個体はグルタミン酸をコードしていることが確認され、長年の疑問がようやく解けた。つまり、リンネがアジアゾウの基準の標本とした胎児は、実際はアフリカゾウだったのである。

うれしさがこみ上げるのと同時に、Gilbertの中で、ある心配が頭をもたげた。アジアゾウの分類の基準となる標本が別の動物のものと分かったのだ。ゾウの分類の世界が大混乱に陥るのではないかと思った。　（次号に続く）■

（翻訳：船田晶子）

1. Cappellini, E. *et al. J. Proteome Res.* **11**, 917–926 (2011).

©2014 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

構造生物学

電子顕微鏡でイオンチャネルの構造を決定

Ion channel seen by electron microscopy

Richard Henderson 2013年12月5日号 Vol. 503 (93-94)

これまで解析が困難であった熱感受性TRPV1イオンチャネルの構造が、単粒子低温電子顕微鏡を使って解明された。

TRP (transient receptor potential) イオンチャネルとして知られる膜タンパク質は、酵母からヒトに至るまで、さまざまな種に存在する。この受容体ファミリーのメンバーは、視覚、味覚、高温または低温、pH、物理的な力など、膨大な種類の刺激の認識に関与する[1]。このたびカリフォルニア大学サンフランシスコ校(米国)のYifan ChengとDavid Juliusが率いる研究グループ[2]が、TRPV1(熱を感知するイオンチャネル)の構造を初めて高分解能(高解像度)で観察することに成功し、*Nature* 2013年12月5日号に発表した。さらに、同号に掲載された同グループのもう1報の論文[3]では、3種類のリガンド分子がTRPV1と結合する部位、そしてリガンドの結合によってチャネルが開く仕組みについて報告している。

現在、ヒトのTRP受容体ファミリーとして知られるタンパク質は27種類あり、そのメンバーはそれぞれ独自の機能を持ち、異なる組織分布を示す。TRPV1は、1997年にカプサイシン(唐辛子の辛味成分)の受容体として遺伝子がクローニングされた[4]。TRPV1チャネルは4つの同一サブユニットで構成され、今回の研究に使用された変異型TRPV1チャネルの総分子量は約300キロダルトンに及び、イオンチャネルとしては飛び抜けて大きい。

TRPV1は、トウダイグサ属植物のレシニフェラトキシンやタランチュラ毒に代表される「シスチンノット」を持つ神経ペプチドによっても強く活性化される。これらの刺激物質は、捕食者から身を守る手段として進化したと考えられており、このような物質にさらされた捕食者はTRPV1が活性化され、正常な熱感知ができなくなり灼熱感が引き起こされる。

研究グループがTRPV1の構造解明に用いた手法は、十分確立された構造生物学的手法であるX線結晶構造解析ではなく、単粒子低温電子顕微鏡(以下、低温EM)法だ。研究グループは、低温EMに先進技術を組み合わせることで高分解能での構造解析を実現した。彼らはまず、ラットTRPV1の一部を欠失させて生化学的に安定なコンストラクトを作製した。次に、このイオンチャネルを精製し、それを「アンフィポル」(両親媒性ポリマー)骨格[5]に移すことで、精製タンパク質の安定性と水溶性を維持した。そして、電子を直接検出(ノイズを最小限に抑えて照射時の画像ぼけを補償[6,7])するカメラと、統計的手法を利用した最先端のコンピュータープログラムを用いて、タンパク質粒子の向きを推定し、非常に正確に構造再構成の計算を行ったのである[8]。

研究グループは、最初にEMで分解能30オングストローム(Å)の構造を得た後、低温EMで分解能8.8Åの構造を得て、最終的に分解能3.4Åの領域を含むマップを得る、という手順で解析を進めた。3.4Åという分解能があれば、アミノ酸側鎖やβシートを認識できるし、タンパク質のポリペプチド骨格を探すこともできる。なお、低温EMを用いてTRPチャネルを解析した研究は過去にもある[9,10]が、そのときの分解能はせいぜい15～19Åであった。従って、今回の成果は、単粒子低温EM法を発展させたという点と、単粒子低温EM法を利用して他の手法では研究困難であった高分子複合体の構造に取り組んだという2つの点で、画期的であると言える。特筆すべきは、マップの最高分解能領域がTRPV1分子の中心付近にあったことだ。

また研究グループは、TRPチャネルの全体構造が電位依存性のナトリウムチャネルやカリウムチャネル[11]などの別グループのイオンチャネルと似ていることを確認した。イオンチャネルスーパーファミリーのメンバーは全て、中央部にイオンが通る細孔(ポア)を持っている。図1に示すように、各サブユニット(ナトリウムチャネルの場合は各ドメイン)は、カルボキシ末端側の膜貫通αヘリックス2本(S5、S6)、短いヘリックス(ポアヘリックス)を持つループ1本、アミノ末端側の4本の膜貫通ヘリックス(S1-S4)の束からなる電位センサーモジュールで構成されており、4つのサブユニットが取り囲むことによってポアが形作られている。しかし、TRPチャネルのS4は、電位依存性ゲーティング(膜を横切る電位差によるチャネルの開口)に関与する特徴的な塩基性アミノ酸残基を1個または2個しか持っていない。この点において、TRPチャネルは、MlotiK1と呼ばれるヌクレオチド依存性チャネル[12]に類似している。MlotiK1も、S4に塩基性アミノ酸残基がほとんど含まれておらず、密なS1-S4ドメインは膜電位に対する感受

©2014 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

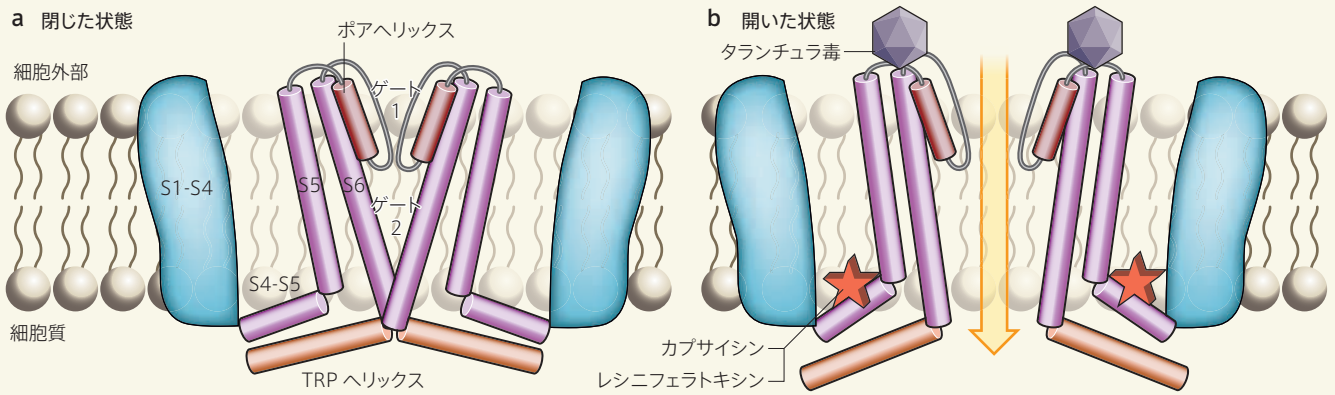


図 1　閉じた状態と開いた状態の TRPV1

低温電子顕微鏡を用いて決定された構造[2,3]に基づき、閉じた状態と開いた状態の TRPV1 イオンチャネルの断面を表した。チャネルは 4 つの同一サブユニットで構成されるが、そのうちの 2 つのみを図示している。各サブユニット中のヘリックスに名前を記したが、S1 から S4 までのヘリックスの束は 1 つの物体としてまとめて表した。**a.**　閉じた状態から、2 つのゲートの存在が見て取れる。ゲート 1 は細胞外表面の近くにあり、ゲート 2 はチャネルの深部にある。 **b.**　ゲート 1 はタランチュラ毒の結合に応答して開き、ゲート 2 はカプサイシンやレシニフェラトキシンが結合することで開く。矢印は、チャネルをカルシウムイオンが通過することを表す。

性が低い。そして研究グループが示したように、TRPV1 の S1-S4 は、活性化している間も動くことはない。それにもかかわらず、TRPV1 チャネルは、高温やリガンドの結合が引き金となって、電位にそれほど依存しない機構で開口する。では、その開口はどのような仕組みで起こるのだろうか？

研究グループは、リガンドの大きさによって TRPV1 の結合部位が異なることを見いだした。つまり、サイズの大きいタランチュラ毒の結合部位と、サイズの小さいレシニフェラトキシンとカプサイシンの結合部位は離れた場所にあるのだ。タランチュラ毒は、TRPV1 チャネルの細胞外表面のポアヘリックス付近に結合し、タランチュラ毒の 2 個のシスチンノット・ドメインがそれぞれ TRPV1 サブユニット間の接合部に結合する。これがきっかけとなり、細胞外側のゲート（図 1 のゲート 1）が開くというわけだ。

彼らはさらに、カプサイシンの結合部位（レシニフェラトキシンの結合部位と本質的に同じ）についても、やや不確かであるが、特定を行った。カプサイシンの結合部位は、細胞質側に向けて深く膜内に入り込んだ空洞部にあり、S3、S4、S4-S5 リンカー、隣接サブユニットの S6 によって囲まれている所と考えられる。結合したリガンドは、S4-S5 リンカーとの密接な相互作用を通して、TRPV1 チャネルの構造変化を誘発する。この構造変化によって S6 が移動し、ポアの直径が広がるのだ（図 1 のゲート 2）。このように、TRPV1 は、チャネルの両端に 1 つずつ、合計 2 つのゲートを持つようである。研究グループらの解析の大きな成果は、この二重ゲーティング機構を発見したことと、異なる刺激に応答する 2 つのゲートの相互作用が複雑である可能性を推測したことと言える。

S6 の C 末端に隣接するアミノ酸モチーフには、TRP チャネルに特徴的な TRP ボックスがある。今回決定された構造から、TRP ボックスは膜に平行な短い α ヘリックス（TRP ヘリックス）で構成されることが示された。この α ヘリックスは、S4-S5 リンカーともう 1 本のヘリックス（pre-S1 ヘリックス）の両方と相互作用しているが、活性化状態ではその位置関係が崩れる。

今回の研究では、TRPV1 が温度に応答して活性化される仕組みは明らかにされていない。温度による活性化はおそらく、開状態と閉状態の間のエネルギー差の微妙なバランスに依存しており、構造解析を通して取り組むことが難しいのであろう。それでも、今回決定された新しい構造を熱活性化のシミュレーションに役立てることができるはずだ。それは、今回の手法が熱によるチャネル開閉時のさまざまな状態を捉えるのに適している、という研究グループの示唆からも読み取れる。

今後は、検出器の効率向上、試料作成方法と画像処理ソフトウエアの改良によって、構造生物学分野の低温 EM 利用が進むはずだと考えられる。TRPV1 などのイオンチャネルは、鎮痛薬開発のターゲットになり得る。今回の研究成果がきっかけとなり、「合理的薬物設計に役立つ低温 EM 技術」の時代が幕を開けるかもしれない。 ■

（翻訳：藤野正美、要約：編集部）

Richard Henderson は、MRC 分子生物学研究所（英国ケンブリッジ）に所属。

1. Venkatachalam, K. & Montell, C. *Annu. Rev. Biochem.* **76**, 387–417 (2007).
2. Liao, M., Cao, E., Julius, D. & Cheng, Y. *Nature* **504**, 107–112 (2013).
3. Cao, E., Liao, M., Cheng, Y. & Julius, D. *Nature* **504**, 113–118 (2013).
4. Caterina, M. J. *et al. Nature* **389**, 816–824 (1997).
5. Popot, J.-L. *et al. Annu. Rev. Biophys.* **40**, 379–408 (2011).
6. Li, X. *et al. Nature Meth.* **10**, 584–590 (2013).
7. Bai, X. C., Fernandez, I. S., McMullan, G. & Scheres, S. H. W. *eLife* **2**, e00461 (2013).
8. Scheres, S. H. W. *J. Struct. Biol.* **180**, 519–530 (2012).
9. Mio, K. *et al. J. Mol. Biol.* **367**, 373–383 (2007).
10. Moiseenkova-Bell, V. Y., Stanciu, L. A., Serysheva, I. I., Tobe, B. J. & Wensel, T. G. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **105**, 7451–7455 (2008).
11. Long, S. B., Tao, X., Campbell, E. B. & MacKinnon, R. *Nature* **450**, 376–382 (2007).
12. Clayton, G. M. *et al. Proc. Natl Acad. Sci. USA* **105**, 1511–1515 (2008).

©2014 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

神経科学

マウス脳で超高速エンドサイトーシスを発見

Faster than kiss-and-run

Soyoun Cho & Henrique von Gersdorff 2013年12月12日号 Vol. 504 (220–221)

脳機能を支える重要なプロセスである神経接合部の小胞エンドサイトーシスに、超高速モードがあることが明らかになり、長年使われてきたエンドサイトーシスのモデルを再評価する必要がでてきた。

思考や夢、記憶といった我々の脳機能は、脳内のニューロン間で起こるシグナルの迅速な伝播(でんぱ)と交換によって、知覚刺激に関する情報が伝達されることにより支えられている。このシグナル伝達には、ニューロン間の接合部(シナプス)で神経伝達物質分子を分泌する小胞の恒常的な形成、吸収、およびリサイクルが必要とされる。今回、ユタ大学(米国ソルトレークシティー)のShigeki Watanabeら[1]は、2つの技術を巧妙に組み合わせることで、これまで知られていなかったエンドサイトーシスのモードを発見し、*Nature* 2013年12月12日号242ページで報告した。これは驚くべき発見であるのと同時に、この技術革新によって今後、小胞リサイクルの仕組みをこれまでにない高い時間分解能で明らかにできる可能性を示している。

シナプスは、相互接続したニューロン間で迅速なポイント・ツー・ポイント情報伝達が行われる主要な部位である。哺乳類の脳のシナプスの多くでは、シナプス前細胞の小さな神経終末(直径1μm未満)がシナプス後細胞の膜に接触している。このシナプス前終末はボタン状に膨らんでおり、中には約200個のシナプス小胞(直径30～40nm)が存在し、それぞれの小胞には約2000個の神経伝達物質分子が包み込まれている。

シナプス前終末の活性帯と呼ばれる特殊な膜領域(図1)には、5～10個ほどの小胞がドッキングしており、このうち1～3個が、プライミングと呼ばれる、神経伝達物質を放出する準備ができた状態になっていると考えられている。この状態で、シナプス前終末に神経インパルス(活動電位)が伝わると、細胞膜は脱分極し、電位依存性カルシウムチャネルが開いてカルシウムイオンが細胞内に流入する。これが引き金となり、活性帯にドッキングしていたシナプス小胞が膜と融合して、小胞内の神経伝達物質がシナプス後膜に向かって放出される。この一連の過程はエキソサイトーシスと呼ばれる。

小胞の枯渇を防ぐためには、細胞膜に融合した小胞膜をリサイクルして表面領域を融合前の状態に回復させる必要があり、この過程にはエンドサイトーシス(細胞膜の一部を陥入させて小胞を形成すること)が不可欠となる。いくつかの異なるタイプの神経終末では、高速モードと低速モードのエンドサイトーシスが共存しているが、その動態は、その前に起きたエキソサイトーシスの量に依存すると考えられている。低速モードは完了までに平均10～20秒を要し、軽度から強度の刺激の後に多くなる傾向がある。このモードは、小胞膜が神経終末膜に完全に融合した後に起こり、活性帯外の部位で膜をリサイクルするためにクラスリンやダイナミンなどのタンパク質を必要とすると考えられている[2]。

一方の高速モードは、弱度または軽度の刺激後に多くなり、平均0.3～1秒しかかからない。このモードを仲介する機構はまだよく分かっていないが、大小両方の神経終末で観察されており[3-6]、成熟した神経終末で最も顕著かつ活発に起こっているようだ[7,8]。高速エンドサイトーシスの機構に関する仮説の1つに、小胞は、一時的に開いた融合孔から神経伝達物質を放出した後、孔の閉口に伴って1秒以内に元の状態に戻り膜から解離する、というモデルがあり、これはキス・アンド・ラン(kiss-and-run)と呼ばれる[3,4]。融合と解離を繰り返すこの機構では、小胞膜の神経終末膜への完全な膜融合は起こらない。

エンドサイトーシスにはこの他にも、長期にわたる強い刺激の最中に顕著に見られ、複数の小胞の融合につながる第3のモードが存在する。刺激の開始から約1～2秒後に起こるこのモードでは小胞の大量リサイクルが可能で、細胞膜が神経終末内部へと大きく陥入し、そこから複数のクラスリン被覆小胞が出芽する[2]。

エンドサイトーシスとは対照的に、エキソサイトーシスは非常に速く、カルシウムチャネルの開口から5～20ミリ秒以内に、ドッキングしたシナプス小胞が融合孔を開いて完全に膜融合すると考えられている。そのため、ギリシャ文字のオメガ(Ω)の形をした小胞(完全な膜融合前に融合孔が開いた状態のシナプス小胞)を従来の電子顕微鏡(EM)で捉えるのは、これまで非常に困難だった。そんな中、Watanabeらは今回、独自の実験手法によって、オメガ形小胞のEM画像

©2014 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

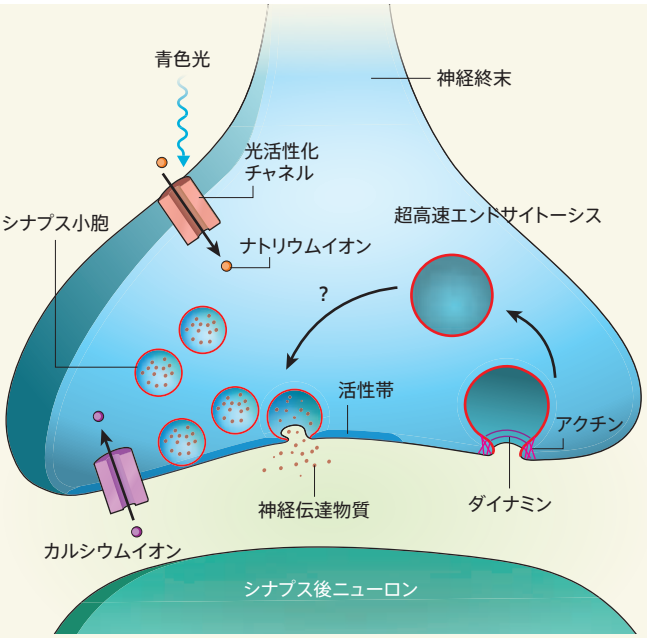


図 1　神経終末におけるエキソサイトーシスと超高速エンドサイトーシス
神経終末の細胞膜に発現させた光活性化チャネルに青色光を照射すると、ナトリウムイオンが細胞内に流入して細胞膜が脱分極する。そして、光照射終了時に活動電位が発生すると、活性帯でカルシウムチャネルが開いてカルシウムイオンが流入し、シナプス小胞の活性帯細胞膜への融合が起きて、神経伝達物質がシナプス後膜に向かって放出される（エキソサイトーシス）。一方、超高速エンドサイトーシスでは、アクチンやダイナミンを利用した大きな小胞の膜陥入が起こり、未知のプロセスによって小胞が再形成される。

を何百枚も得ることに成功したのである。

Watanabeらは、マウスの海馬ニューロンにウイルスベクターを用いて光活性化イオンチャネルタンパク質を導入し、これを発現させた。青色光を10ミリ秒間照射すると、このチャネルが活性化してナトリウムイオンがニューロン内に入り、神経終末が脱分極して1、2個の活動電位が生じる。すると、活性帯の電位依存性カルシウムチャネルが開いてカルシウムイオンが流入し、ドッキングしたシナプス小胞の細胞膜への融合と神経伝達物質の放出が引き起こされる（図1）。

この一連のイベントは数ミリ秒以内に完了してしまうため、Watanabeらは、小胞融合開始から約10ミリ秒間に、神経終末を約34℃から0℃付近まで急速に冷却して、その過程を「フリーズ」する装置を考案した。そして、この急速凍結法を使って撮影されたEM画像から、ドッキングしたプライミング状態の小胞の一部は細胞膜の活性帯に優先的に融合する、という長年の仮説が直接的に裏付けられたのである。彼らはまた、小胞が減少した活性帯には、約4～10秒以内にドッキング状態の小胞が完全に補給されることも観察した。この時間は、シナプス抑制（ニューロンが活動依存的かつ一時的に神経伝達物質を分泌できない状態になること）からの回復に必要な時間と一致しており、プライミング状態にある小胞の減少が、短期的なシナプス抑制の主要な機構の1つであることを示唆している。

Watanabeらはさらに、光刺激後の複数のタイムポイントで神経終末の細胞膜における形態変化を捉え、エキソサイトーシスの後に小胞膜が原形質膜に完全に融合して膜表面が平らになる様子を観察した。光照射開始後約50ミリ秒で、活性帯外で膜陥入の最初の兆候（エンドサイトーシスの開始）が見られ、光照射開始後50～100ミリ秒後には、大きな陥入が観察された（図1）。形成された小胞の表面積は一般的なシナプス小胞より4倍大きく、標準的なクラスリン被覆がないように見える。この超高速エンドサイトーシスを仲介する分子群の正体は不明だが、活性帯外の部位で起きていることから、キス・アンド・ランとは明らかに異なる機構と考えられる。

この超高速モードを引き起こすシグナルは、一体何だろう？　1つ考えられる可能性に、ドッキングした小胞が完全に膜融合して崩壊した後に起こる膜張力の急激な低下がある。実際、一部の神経終末では、ニューロンの静水圧と膜張力の増加によって速いエンドサイトーシスが妨げられることが分かっている[9]。

EMによるオメガ形の観察はこれまで、活動電位の持続時間を延長させるために、シナプスに薬剤処理を施して非生理的条件下で刺激するのが当然であった。今回Watanabeらは、1989年に発表された急速凍結EM法（シナプス小胞のエキソサイトーシスを介して神経伝達物質放出が起こることが初めて立証された）[10]と、最新技術である光刺激法を組み合わせ、技術的に大きな進歩をもたらした。これにより、今後、哺乳類中枢神経系のボタン型神経終末で起こるエキソサイトーシス直後の出来事を詳細に明らかにできるかもしれない。こうして、エキソサイトーシスとエンドサイトーシスを結び付ける複雑なナノ機構がこれまでになく高い時間分解能で解明されていくのを目の当たりにすると、「百聞は一見にしかず」という言葉があらためて思い出される。■

（翻訳：古川奈々子）

Soyoun Cho と Henrique von Gersdorff はオレゴン健康科学大学ボラム研究所（米国ポートランド）に所属。

1. Watanabe, S. *et al. Nature* **504**, 242-247 (2013).
2. Saheki, Y. & De Camilli, P. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* **4**, a005645 (2012).
3. Alabi, A. A. & Tsien, R. W. *Annu. Rev. Physiol.* **75**, 393-422 (2013).
4. Gandhi, S. P. & Stevens, C. F. *Nature* **423**, 607-613 (2003).
5. von Gersdorff, H. & Matthews, G. *Nature* **367**, 735-739 (1994).
6. He, L., Wu, X.-S., Mohan, R. & Wu, L.-G. *Nature* **444**, 102-105 (2006).
7. Renden, R. & von Gersdorff, H. *J. Neurophysiol.* **98**, 3349-3359 (2007).
8. Rose, T., Schoenenberger, P., Jezek, K. & Oertner, T. G. *Neuron* **77**, 1109-1121 (2013).
9. Heidelberger, R., Zhou, Z.-Y. & Matthews, G. *J. Neurophysiol.* **88**, 2509-2517 (2002).
10. Heuser, J. E. Q. *J. Exp. Physiol.* **74**, 1051-1069 (1989).

©2014 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

特許情報の透明性向上を目指して

The patent bargain

2013年12月12日号　Vol. 504 (187)

オープンソースの特許データベース“Lens”は、全世界で特許の透明性向上が求められていることを物語っている。

米国特許庁はこの30年間、自然に存在するヒト遺伝子を「発明」と見なし特許を付与していたが、その実務慣行に終止符を打つ判決が2013年6月に米国最高裁判所で下された（*Nature*ダイジェスト2013年9月号参照）。ただ、無効かどうかの判断は請求項ごとに行われ、特許化可能な「修飾されたDNA」の定義もはっきりしない。よって影響を受けるのは、DNA塩基配列が記載された7万2000件以上の米国特許のうちの約8000件程度と推定され、多くの特許が維持される。

企業は、残った特許の中に、自社の発明の商業化に影響を及ぼすものがあるかどうかを入念に調べねばならない。この作業が想像以上に厄介で難しいことを浮き彫りにしたのが、米国特許第7,777,022号だ。この特許の請求項自体は数個だが、420万件の塩基配列が列挙されており、その一部はコンピューター探索により見いだされた塩基配列の羅列だ。現在の検索ツールだけではこうしたデータを十分に分析できないため、企業は高度な訓練を受けた特許の専門家に多額の報酬を支払い、毎年数百万ドルの投資をしている。一方で、それができない企業は、自社内での発見に対し、特許を取得できないリスクや、訴訟を起こされるリスクを負わなければならない。

この問題の解決に向けた重要な一歩が踏み出された。技術ごとに関連特許の全容を把握できるオープンソースのデータベースが構築され、2013年12月6日の*Nature Biotechnology*に発表されたのだ。

このデータベースは“Lens”と呼ばれ、非営利団体Cambia（オーストラリア・キャンベラ）によって創設された（www.lens.org/lens）。Lensには、全世界の90以上の特許管轄機関の特許情報が集められており、いかなる種類の特許でも調べることが可能で、DNA配列とタンパク質配列に関する特許の分析には専用のツールが用意されている。今後は、回路、ソフトウエア、化学物質などの分析にも対応予定だ。Lensは、より明確な特許分析を可能にし、誰もが同じ結果を得られることを目指す大胆な事業なのだ。

だが、Lensは支援を必要としている。この事業は現在、8人の多忙なソフトウエアエンジニアが推進しており、活動資金は、さまざまな基金の寄せ集めとクイーンズランド工科大学（オーストラリア・ブリスベーン）からの財政支援だ。また、Lensを最も効果的に機能させるためには、ユーザーによる積極的なコンテンツの注釈付け、ツールの開発、分析結果の共有などのwiki方式が望まれる。

しかし、大学関係者や実業界のリーダーは多忙な上に、自分たちの事業のための資金を奪い合っている状態で、Lensのフォローどころではない。過去にも期待を持って迎えられたオープンソース事業があったが、学界からの参加はわずかだったことは、Cambiaの創始者で最高責任者のRichard Jeffersonも認めるところだ。そうならないためには、研究助成機関や研究機関が、オープンソースの特許データベース事業への参加を奨励する必要がある。

技術移転部署は、ライセンス供与と所有者変更の記録を可能なかぎり特許譲渡データベースに残すことで、透明性向上に寄与できる。デューク大学（米国ノースカロライナ州ダラム）の知的財産法の専門家Arti Raiらによれば、特許データベースには発明に対する連邦政府助成金の寄与を記載しなければならないところ、多くの大学がこれを実行していない（*Nature Biotechnol.* 2012年10月号953～956ページ）。この情報は、連邦政府が特許の権利主張を行うために欠かせない。

一方、米国連邦議会とオバマ政権は、かき集めた大量の特許財産をもとに訴訟をちらつかせて企業を脅す「パテントトロール」の発覚を受けて、特許の透明性向上に取り組んでいる（*Nature*ダイジェスト2013年12月号参照）。連邦議会は、個々の特許の所有者を明確化する上で役立つ報告義務の新設など、立法によるパテントトロール規制を検討している。

特許の追跡調査が難しい理由は他にもある。多くの国の特許は通常、機械可読形式で公開されておらず、検索と分析が困難だとCambiaの研究者が上述の論文で指摘している。

特許法入門の講義で学生が最初に教わるのは“patent bargain”だ。発明を公開した発明者は、そこからの新たな創造を可能にしたことの見返りに、その発明の保護を受けられるという考え方で、特許制度の基盤を成している。つまり特許は、技術革新情報を誰もが知り得る状態に置くことが前提となっているのだ。ところが現行制度には、こうした透明性を損なう抜け穴が至る所にある。今こそ“patent bargain”の根幹に立ち返り、透明性を高めるべきである。■

（翻訳：菊川要、要約：編集部）

©2014 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

Volume 505
Number 7481
2014 年 1 月 2 日号

海の変容：ハワイの黄金サンゴは小氷期以降の北太平洋での窒素急増を記録している

SEA CHANGE: Hawaiian gold coral records North Pacific nitrogen boost following Little Ice Age

北太平洋亜熱帯循環では、ここ数十年間で栄養素の供給量が減少しているにもかかわらず、一次生産力は上昇している。この理由は、生態系のプランクトン群集構造が変化したためだと考えられているが、原因については明らかになっていない。ハワイ深海で育つ黄金サンゴの *Kulamanamana haumeaae*（表紙）は極めて長命の種で、寿命が数千年に及ぶ場合もある。このサンゴは沈降してくる植物プランクトンなどを、タンパク質からなるサンゴ骨格に変換するため、その骨格を調べれば数千年規模の地球化学的時系列を知ることができる。今回 O. Sherwood らは、*K. haumeaae* の窒素同位体（$\delta^{15}N$）記録を用いて、窒素固定量の増加がすでに約 150 年前には始まっていたことを確かめ、それが小氷期末以降の北半球の気候変化と関係している可能性を示した。

医学：アルテミシニン耐性マラリアのマーカー

A marker for artemisinin-resistant malaria

東南アジアでは、マラリアの病原体である熱帯熱マラリア原虫の分離株にアルテミシニン耐性が広がっており、マラリア根絶への世界的な取り組みが脅かされている。耐性の監視が重要であるにもかかわらず、耐性の分子マーカーがなかったため、できなかった。今回 F. Ariey らは、マラリア原虫の K13-propeller に生じた変異が、昨今のアルテミシニン耐性の拡大に結び付いていることを明らかにした。2001 ～ 2012 年に集められた試料を比較すると、この変異の出現頻度の上昇が耐性の拡大と一致していることが示されたのだ。今回の知見は、耐性の有用なマーカー候補を明らかにしただけでなく、耐性出現の仕組みの解明を促し、新規抗マラリア薬の探索で耐性を回避する方法も示唆している。

材料：結晶への緩やかな道

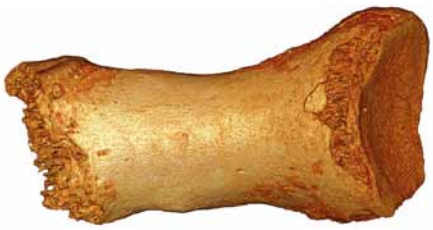
Slow route to crystals

ナノ粒子の結晶化過程は、原子の結晶化過程と比べてはるかに複雑であり、あまりよく理解されていない。今回 C. Mirkin らは、DNA を介したナノ粒子の集合には荷電生体分子が存在し、また粒子間距離が非常に長いにもかかわらず、その結晶化の過程は、原子の結晶化に似た経路をたどっていることを示した。DNA で修飾したナノ粒子の溶液を系の融点未満まで数日かけて非常にゆっくり冷却すると、予想どおりの平衡構造を持つ単結晶が生成した。この結果から、DNA を介したナノ粒子の集合は、複雑な結晶化現象の研究や、明確な法則を利用した狙いどおりの格子対称性と格子定数を持つナノ粒子結晶の生成に理想的な系であることが示唆された。今回の結晶化法を用いれば、実際にフォトニクスや触媒反応に応用できる有用な特性を持つ微小単結晶を作製できる可能性がある。

進化：ネアンデルタール人女性のゲノム塩基配列

Genome sequence of Neanderthal woman

2010 年にシベリア南部のアルタイ山脈にあるデニソワ洞窟の east gallery で見つかった約 5 万年前の趾（あしゆび）の骨から、高品質のゲノム塩基配列が得られた。この骨はネアンデルタール人女性のもので、そのゲノム塩基配列から、彼女の両親は近親者同士であり、おそらく異父母の兄弟姉妹か叔父とめいの関係にあることが分かった。このような近親交配は、この女性の近い先祖においても普通に行われていたことも分かった。また他の旧人類や現代人のゲノムとの比較から、ネアンデルタール人とデニソワ人、および初期現生人類の間で遺伝子流動が何度か起こっていたことが明らかになった。さらに、他の未知の旧人類集団が存在したこと、そしてその旧人類集団からデニソワ人への遺伝子流動があった可能性が高いことも分かった。今回得られた高品質のネアンデルタール人ゲノム塩基配列は、ネアンデルタール人とデニソワ人の祖先から分かれた後の現生人類に固定された塩基置換のリストを確定するのに役立つ。



BENCE VIOLA

デニソワ洞窟で発掘されたネアンデルタール人の趾の骨（背側から見た図）。

細胞生物学：CXCR7/CXCR4 のバランスと肝臓の修復

CXCR7/CXCR4 balance and liver repair

S. Rafii らは今回、肝臓が損傷した場合に、肝臓の類洞内皮細胞（LSEC）が再生と繊維形成のどちらの応答に向かうかは、SDF-1（stromal-derived factor-1）受容体である CXCR7 と CXCR4 との間のバランスによって決まることを示した。急性損傷後には、再生を促す CXCR7/Id1 経路の活性化が優勢となったのに対し、慢性的な肝損傷では、LSEC での FGFR1（fibroblast growth factor receptor 1）の持続的な活性化が引き起こされ、それによって CXCR4 の発現が増えた。CXCR4 の発現上昇は、保護的な CXCR7 シグナル伝達を妨げ、応答を繊維形成に向かわせた。これらの結果は、繊維形成を引き起こさずに肝臓の修復を促す治療法を開発するための戦略候補を示唆している。

©2014 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

Volume 505
Number 7482
2014 年 1 月 9 日号

Podcast

ゆったり進化する生きもの：進化速度が最も遅い脊椎動物ゾウギンザメのゲノム塩基配列

LIFE IN THE SLOW LANE: Genome sequence of the slowest evloving vertebrate — elephant shark

ゾウギンザメ（*Callorhinchus milii*）は、オーストラリア南部およびニュージーランドの沖の温水海域に生息する軟骨魚類である。今回、軟骨魚類として初めて、ゾウギンザメのゲノム塩基配列が解読された。他の脊椎動物ゲノムとの比較により、ゾウギンザメのゲノムの進化速度が、シーラカンスを含めた既知の脊椎動物の中で最も遅いことが明らかになった。またゲノム解析によって、CD4 受容体やそれに関連するサイトカイン類の一部を欠いた独特な適応免疫系の存在が明らかになり、軟骨魚類が始原的な顎口類適応免疫系を持つことが示された。さらに骨の形成に必要な分泌性カルシウム結合リン酸化タンパク質をコードする遺伝子が存在しないことも分かった。

電気化学：流動電池とともに歩む

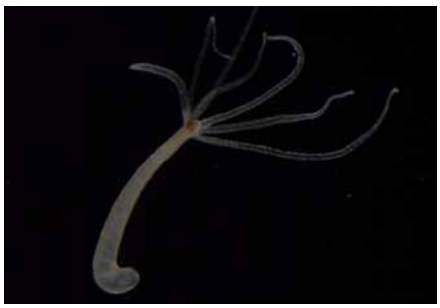
Go with the flow batteries

流動電池は、従来のタイプの電池とは異なり、電気活性成分が電池本体の外に流体の形で保持されるため、貯蔵できるエネルギー量を調節できる。従って、流動電池は、風力発電や太陽光発電などの断続的な電力源の出力を安定化する手段の候補として注目されている。しかし、流動電池には、電気活性物質の存在量および価格という大きな制限がある。このような制限を克服するために、B. Huskinson らは安価な非金属汎用化学薬品を利用した水系流動電池を開発した。この電池には、別の利点もあり、化学薬品の設計によって還元電位や溶解度などの重要な電池特性を調節できる。

老化：老化の仕方は種によってさまざま

Multiple approaches to growing old

老化には生殖能力の低下と死亡率の上昇が伴うと通常考えられている。しかし、O. Jones らがさまざまな動植物の生活史パターンを広く調べた結果、寿命の短い種でも長い種でも、加齢に伴う死亡率および繁殖率の変動は極めて多様で、全ての種に当てはまるような画一的パターンは存在しないことが明らかになった。老化と死亡率と繁殖の関係は明らかに複雑であり、概要を把握するには、老化の多様性をさらに的確に捉えることのできるモデルの開発を目指した理論研究や、より多様な種を対象にした実験研究が有用と考えられる。



RALF SCHAIBLE

淡水生物ヒドラは、適切な環境であれば成体の 5％が 1400 年後も生き続けると推定される。

化学：複雑な有機合成のための新たな代替案

Plan B for complex organic synthesis

これまで有機合成化学の分野では、炭素－炭素結合や炭素－ヘテロ原子結合を注意深く制御して作製することにより、これまで合成困難だった新しい興味深い分子骨格を生み出そうとしてきた。今回、I. Marek らは、結合の選択的開裂によって新規分子骨格を合成できることを実証した。著者らは、単一の有機金属試薬のみで、アリル C–H 結合と C–C 結合の連続活性化反応を経て複雑な分子骨格を構築した。得られた二官能性求核種は全炭素 4 級立体中心を持っているため、2 種類の求電子剤を加えて誘導体化することで、より複雑な分子を合成できる。

海洋：高速拡大海嶺における地殻形成

Crust formation at a fast-spreading ridge

赤道太平洋のヘス海淵（かいえん）の地溝帯で採取した、高速拡大海嶺（かいれい）で形成された下部深成地殻のコア試料部分の解析結果が報告された。センチメートルスケールで驚くほどモード的に層状を成す一方で、強い面構造を示す部分を持つ岩石が発見された。このような岩石は、高速拡大海嶺で形成される下部海洋地殻の重要な構成要素であると考えられており、今回の結果はそれを裏付けるものだ。この初生下部深成岩石の地球化学的分析結果と、浅部の深成岩やシート状岩脈と溶岩についてのこれまでの地球化学的データと併せることで、高速拡大海洋地殻の全岩組成について、これまでで最も絞り込まれた見積もりが得られた。

生物工学：褐藻類をバイオ燃料原料にする方法

Brown algae as a biofuel feedstock

大型褐藻類は、耕作地を使用せずに沿岸の海中で栽培が可能なため、バイオ燃料生産用の原料として有望視されている。しかし、大型褐藻類に最も多く含まれる糖類はアルギン酸、マンニトールおよびグルカンであり、大型褐藻類を燃料原料とするには、工業用微生物である出芽酵母のアルギン酸およびマンニトール異化経路の大幅な再設計が不可欠である。今回の研究で、不完全糸状菌 *Asteromyces cruciatus* に 4-デオキシ-L-エリスロ-5-ヘキソースウロース・ウロン酸輸送体が見つかり、このタンパク質を用いることで、大型褐藻類に特有の糖類を、原料に高効率でエタノール発酵可能な出芽酵母株が開発された。この人工酵母系は、適切な遺伝的改変を加えれば、他のさまざまなバイオ燃料や再生可能な化学物質の生産に利用することができる。

関連したポッドキャスト（英語）を上記 QR コードから無料配信中です（iPhone™のみ対応）。

©2014 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

Volume 505
Number 7483
2014 年 1 月 16 日号

Podcast

飛行計画：編隊飛行する鳥では、翼の羽ばたきの位相を正確に調節することが空気力学的利益を最大にする

FLIGHT PLAN: Precision phasing of flapping wings maximizes aerodynamic benefit to birds in formation

表紙は、人工的に誘導した渡りで V 字形の編隊を形成して飛ぶホオアカトキの集団の写真である。鳥類の中には、ほぼ完全な V 字隊形で飛ぶことができるほどに、飛行技術を高度化させた種が存在する。だが、V 字隊形をとる理由については、これまで推測の域を出なかった。今回、自由飛翔する渡り鳥であるホオアカトキから得られたデータを解析した結果、V 字隊形飛行には、エネルギー面で利点があることが示された。解析データから、飛行中の羽ばたきの制御過程が複雑かつ動的であることも明らかになった。V 字隊形を形成している鳥は、翼端経路が同調するような位相で翼を羽ばたかせ、先行する鳥が発生させる空気力学的な吹き上げを後続の鳥が利用できるようにしている。一方で真後ろを飛ぶ鳥は、先頭の鳥の翼が発生させる吹き下ろしの悪影響を最小化するために、位相が逆になるように羽ばたいていることが分かったのだ。

細胞生物学：コヒーシンのリングがDNA を囲い込む仕組み

How cohesin runs rings around DNA

DNA が関わる多くの細胞過程では、染色体をリング型のタンパク質複合体コヒーシンでまとめておく必要がある。この反応は、有糸分裂時に染色体が正確に分裂するのに不可欠であるにもかかわらず、これまで *in vitro* では完全には再現されていなかった。今回、村山泰斗（むらやま やすと）と F. Uhlmann（英国ロンドンがん研究所）は分裂酵母から精製されたタンパク質を使ってコヒーシンの結合の *in vitro* での再構成に成功した。再構成によって得られたデータから、ローダー複合体がコヒーシンの DNA へのトポロジカルな結合を媒介する仕組みに関する手掛かりが得られ、姉妹染色分体の接着が確立される機構の研究がさらに進むと考えられる。

分子生物学：RNA ポリメラーゼを DNA 修復のためにバックさせる

RNA polymerase reverses into DNA repair

紫外線曝露（ばくろ）によって DNA 中の塩基が損傷を受けると、転写が妨げられ、RNA ポリメラーゼは損傷部位で止まってしまう。UvrD はヌクレオチド除去修復に必要な DNA ヘリカーゼで、紫外線曝露による損傷部位の除去能を持つが、その正確な役割は分かっていなかった。今回 E. Nudler らは、UvrD が転写伸長因子であり、RNA ポリメラーゼが損傷部位で止まった際に、RNA ポリメラーゼに結合してその後退を促すことを明らかにした。また、別の転写伸長因子 NusA は、UvrD と協働して RNA ポリメラーゼの後退促進と、露出した損傷部位へのヌクレオチド除去修復酵素の誘導を行っていることも分かった。

宇宙：Be 型星に見つかったブラックホール伴星

Black-hole companion for Be-type star

連星系の進化モデルでは、高速回転する「輝線 B」型星、すなわち「Be」型星の赤道外層から降着を受けるブラックホールの存在が予測されている。Be 型星は、高温で青色の不規則変光星で、特徴的な水素のスペクトル輝線を示す。だが、Be 型 X 線連星にこれまで見つかっているコンパクトな伴星は、大部分が中性子星であり、ブラックホールを伴星に持つ Be 型星は見つかっていなかった。今回、Be 型星 MWC 656 の伴星を取り巻く降着円盤のスペクトル中に、これまでに確認されたことがない He II 4,686 Å の可視光輝線が発見された。この観測結果と他の情報とを併せると、MWC 656 は、伴星として太陽質量の 3.8 ～ 6.9 倍の質量を持つブラックホールを持つことを示している。

材料科学：ナノ粒子の「糊」でゲルをくっつける

Nanoparticle glue makes gels stick

ヒドロゲルは、多くの新しい工学的応用や生物医学的応用にとって非常に貴重な材料である。しかしヒドロゲル同士は普通の接着剤では接着できず、接着させるためには、加熱や化学反応など複雑な上に、ヒドロゲルを変質させる恐れがある処理が必要なため、ヒドロゲル集合体の作製は困難であった。今回、L. Leibler らは、ナノ粒子溶液をゲルの表面に塗り広げ、その上に別のゲルを押し付けるだけで、著しく膨潤したゲルを迅速かつ効率よく接着できることを示した。これは、ナノ粒子がゲル中のポリマー鎖と結合し、結果的に 2 つのゲル中のポリマー鎖をつなぐ働きをすることになるためである。今回の方法は一部の生物組織にも有効であり、2 つの仔ウシ肝臓片同士も接着できることが示された。

化学：単純なアルケンから生成できるキラル生成物

Chiral products from simple alkenes

アルケンは、汎用的な触媒反応によって容易に入手できる単純な化合物である。今回、このアルケン原料から、医薬品化学や生物学に用いられる複雑な生成物を速やかに合成できることが報告された。J. Morken らは、単一フラスコ内で一置換末端アルケンを多くのキラル生成物に変換できるエナンチオ選択的触媒変換法を開発した。この「タンデム型二ホウ素化 / クロスカップリング反応」では、さまざまな基質を使用でき、触媒は市販のものを少量使うだけでよく、高収率で高選択的に生成物を合成できる。

©2014 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

Volume 505
Number 7484
2014 年 1 月 23 日号

ミトリボソームの謎を解く：哺乳類ミトコンドリアリボソーム・39S サブユニットの構造

DECRYPTING THE MITORIBOSOME: Architecture of the 39S subunit of the mammalian mitochondrial ribosome

表紙は、哺乳類ミトコンドリアリボソーム大サブユニットのタンパク質および RNA 成分の複雑な折りたたみをキース・ヘリング風に描いた抽象画である。好気的呼吸により真核細胞にエネルギーを供給するミトコンドリアは、原核生物が起源で、数個の RNA 分子と少数のミトコンドリアタンパク質サブセットをコードしている。哺乳類細胞のミトコンドリアリボソームは、呼吸鎖の膜タンパク質の翻訳に特化している。N. Ban らは、低温電子顕微鏡法によって得られた 4.9 Å 分解能でのミトコンドリアリボソーム 39S 大サブユニットの三次元構造を解いた。その構造から、このリボソームに起こった大規模な変化に関する詳細な知見が得られた。この変化は、ミトコンドリアゲノムにコードされていた、非常に疎水性の高いタンパク質の翻訳を助けるためのものであった可能性がある。

がんゲノミクス：新たに見つかったがん遺伝子

New cancer genes identified

がん遺伝子の変異の頻度は、例えると、ある 1 種類の腫瘍の 5 つの検体を調べて見つかる程度のものである。よって、がん遺伝子を確実に見つけるには、変異率の不均一性を考慮して大規模なサンプリングを行う必要がある。今回、21 種類の腫瘍について、4700 以上の腫瘍とそれらに対応する正常組織の組み合わせを対象に統計分析が行われた。その結果、増殖、アポトーシス、ゲノム安定性、クロマチン調節、免疫回避、RNA プロセシングおよびタンパク質恒常性に関連する 33 個の今までに知られていなかった遺伝子が見つかった。

免疫：もう 1 つの AIDS 治療法

An alternative approach to AIDS therapy

$CD4^+$ T 細胞は、ウイルスが認識する CD4 抗原を持つヘルパー T 細胞で、AIDS 発症の根本に関わっている。今回、W. Greene らは HIV 感染の間に静止期リンパ系 $CD4^+$ T 細胞の数が大幅に減少する機序を明らかにした。自然なリンパ系環境を保持するヒトリンパ組織の *ex vivo* 培養系において、ウイルスの不稔複製によってカスパーゼ -1 を介したピロトーシスが誘導され、このピロトーシスが細胞死の原因となることが分かった。臨床試験で安全性が示されているカスパーゼ -1 阻害剤は、*in vitro* で HIV ウイルスによる細胞死を防止できた。この結果は、ウイルスではなく宿主の方を標的とした「抗 AIDS」治療薬の可能性を示唆している。

宇宙：小惑星ケレス表面の水蒸気

Water vapour on the asteroid Ceres

太陽系の主小惑星帯の中で最も大きいケレス表面には含水鉱物が存在するため、ケレスには水が存在する可能性がある。今回、欧州宇宙機関（ESA）のハーシェル宇宙望遠鏡によって得られた赤外スペクトルにより、ケレス表面もしくは表面近傍に水氷が存在することを決定付ける証拠が得られた。ケレスの中緯度領域に局在する発生源からは、少なくとも毎秒 10^{26} 個の速度で水分子が噴出している。水の蒸発は、彗星に似た昇華か、もしくは溶岩の代わりに水などの揮発性物質を噴出している氷火山に起因している可能性がある。今回の発見は、彗星のような氷天体が、初期太陽系を乾いた内領域と氷に富んだ外領域に分ける概念的な「スノーライン」の向こうから小惑星帯へ移動してきた可能性があるとする理論モデルを裏付けている。

量子エレクトロニクス：グラフェンのエッジ状態

Graphene on the edge

P. Jarillo-Herrero らは、トポロジカルな特徴によって擾乱に対してロバストとなる新しい電子状態を探索し、強い電子間相互作用から生じるグラフェンのエッジ状態を見いだした。トポロジカル絶縁体では時間反転対称性の破れが重要な役割を果たすことがよく知られているが、これとは対照的に、今回発見されたグラフェン状態は、対称性の法則によって保護されていた。この電子状態は、電子をスピンによって分離し、グラフェンの面に対して斜めに高磁場をかけた際に現れた。電子－電子相互作用への依存性から、電圧によるこうしたエッジ状態の制御が可能となり、可変な電子バンドギャップとそれに伴うスピン特性を持った根本的に新しい電子系が明らかになった。

細胞：血液幹細胞に見られる雌雄差

Male–female difference in blood stem cells

幹細胞が長距離シグナルと組織内の局所シグナルによってどの程度調節されるかは、幹細胞生物学における重要な疑問の 1 つである。最近の研究の多くは、組織内局所シグナルに対し、幹細胞ニッチがどう応答するかに焦点を置いている。しかし飢餓や妊娠などの状況では、全身性シグナルによって複数の組織で幹細胞機能が調節されている可能性が高い。今回、妊娠マウスで、エストロゲンが長距離シグナルとして造血幹細胞（HSC）に対する影響をもたらすことが実証された。S. Morrison らは、遺伝学的手法を用いて、HSC 刺激（母マウスの造血の要求増加と関係する）は、エストロゲン受容体（ER α）の発現に依存していることを示した。ホルモンレベル同様に、HSC にも雌雄差があった。つまり、雌マウスの幹細胞は、エストロゲンに応答して、雄マウスの幹細胞より有意に高頻度に分裂した。

関連したポッドキャスト（英語）を上記 QR コードから無料配信中です（iPhone™のみ対応）。

©2014 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

Volume 505
Number 7485
2014 年 1 月 30 日号

Podcast

100 歳になる結晶学：結晶から見える「景色」

CRYSTALLOGRAPHY TURNS 100: The view from here

マックス・フォン・ラウエが結晶による X 線の回折の発見によってノーベル物理学賞を受賞して、今年で 100 年になる。この間に X 線結晶学は科学のほぼ全ての分野で多大な成果を挙げてきた。今号では、「世界結晶年 2014」を記念する特集を組み、フォン・ラウエの手法やそこから展開されたさまざまな手法について、その影響を検証した。

細胞：多能性を誘導する新たな手段

A new way to induce pluripotency

哺乳類の体細胞の運命は、発生の細胞分化過程が完了する頃までにほぼ決まっていると考えられている。環境ストレスに応答して起こる再プログラム化は、植物では観察されていたが、哺乳類の細胞では確かめられていなかった。今回、小保方晴子（おぼかた はるこ）（理化学研究所ほか）らによる 2 編の論文で、これまで考えられていなかった再プログラム化現象が報告され、著者らはこれを刺激惹起型（じゃっき）多能性獲得（STAP）と名付けた。CD45$^+$ 造血細胞のなどのマウスの体細胞を一過的に低い pH にさらすと、細胞は多能性状態へと再プログラム化されたのだ。胎盤にも分化可能なことから、STAP 細胞は独特な多能性状態をとることが示唆される。

原子物理学：ディラック作用がなかなか見つからなかった単極子を生成する

Dirac action creates elusive monopoles

1931 年にディラックが磁気単極子に関する包括的な理論を構築して以来、物理学者は N 極か S 極のみの特徴を持つこうした仮想粒子の単離を熱心に試みてきた。磁気単極子に似たものはスピンアイスなどのエキゾチック系で見いだされているが、量子場によって記述される媒質中にディラック単極子が直接観測されたことはない。今回 D. Hall らは、スピノル・ボース・アインシュタイン凝縮体中の渦線の終端部に存在する単極子の実空間画像を撮影し、ディラック単極子の存在が実証された。制御された環境中においてディラック単極子を生成し、操作すれば、広範囲に及ぶ実験研究と理論研究の可能性が開かれる。

分子生物学：*in vivo* の RNA ストラクチュロームを調べる

Probing the *in vivo* RNA structurome

RNA は一本鎖であり、分子間や分子内での塩基対形成によって多様な二次構造を形成することができる。今回、RNA の *in vivo* での構造多様性、動態や機能的影響について詳しく調べた 3 つの研究結果が報告された。S. Assmann らは、モデル植物シロイヌナズナ（*Arabidopsis thaliana*）の 1 万を超える転写産物について、*in vivo* RNA 構造のマップを作成した。structure-seq と名付けられたこの方法では、*in vivo* での DMS（硫酸ジメチル）を使った検出と次世代塩基配列解読法とを組み合わせて、1 塩基レベルの精度でゲノム規模の解析を行うことができる。この方法を用いた解析の結果、コード領域、スプライス部位、ポリアデニル化部位に関連する構造パターンは、それぞれ異なっていることが明らかになった。今回の結果を従来の手法で得られた結果と比較したところ、一部の遺伝子群の RNA 構造については既存技術でもかなり正確に予想できていたものの、例えばストレス応答に関わる遺伝子など大部分の遺伝子の RNA 構造は正確に予想できていなかったことが分かった。このような遺伝子の RNA 構造は、ストレス条件にさらに適応するために変化した可能性がある。一方、J. Weissman らも、DMS-Seq 法を開発し、酵母と哺乳類細胞の RNA 構造を 1 塩基レベルの精度でゲノム全体にわたって解析した。こうして得られた知見を *in vitro* で得られた結果と比較することで、細胞内の RNA は予想されていたほど二次構造を形成していないという結論が得られた。細胞内では、熱に対して安定な RNA 構造でさえ変性を起こすことがあるため、Weissman らの結果は RNA 構造を調節する細胞過程の重要性を明確に示している。そして H. Chang らは、血縁者間の RNA の二次構造がトランスクリプトーム全体レベルではどのように変化しているのかを調べた。両親とその子どもの 3 者の RNA 二次構造を調べることで、転写された一塩基変異体の約 15％が、局所的な二次構造に影響を与えていることが明らかになった。一部の部位では「riboSNitch」（RNA 構造を変化させる一塩基変異）が非常に少なく、このような部位では特定の RNA 構造が重要だと考えられる。Chang らの研究により、RNA 構造の変化の中でも遺伝的変異によって生じる変化が遺伝子発現を変化させる仕組みについては、いまだ研究されていない問題が多いことがはっきりと分かった。

ネイチャーからのご案内

nature video

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）

nature podcast

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）

©2014 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

nature genetics
Volume 46 Number 2

HIGHLIGHT

まれな脳腫瘍のドライバー変異

頭蓋咽頭腫の「ドライバー」として作用する遺伝的変異が判明した。頭蓋咽頭腫は、まれな良性脳腫瘍で、激しい頭痛、睡眠障害、視覚障害、肥満などの臨床経過をたどる。今回の研究で、頭蓋咽頭腫の原因に関わる重要な経路と新薬開発の標的が同定された。G. Getz、S. Santagata らの研究チームは、15 人の患者から得た頭蓋咽頭腫のタンパク質コード領域の塩基配列決定を行い、さらに、別の 95 人の患者から得た頭蓋咽頭腫 98 例の標的塩基配列決定を行った。その結果、2 つの遺伝子に変異が頻発するのを発見した。つまり、小児に多く見られる頭蓋咽頭腫のサブタイプであるエナメル上皮腫型の頭蓋咽頭腫の 96% では *CTNNB1* 遺伝子の複数の部位に変異が見つかり、成人に多く見られる乳頭型の頭蓋咽頭腫の 95% では *BRAF* 遺伝子の 1 部位の反復変異が見つかった。乳頭型サブタイプに関連する遺伝的変異が報告されたのは今回が初めてだが、この発見は、頭蓋咽頭腫の臨床診断に役立つ可能性がある。

NEWS & VIEWS

HOXB13、*RFX6* および前立腺がんリスク

HOXB13 は、前立腺がん関連 SNP のリスク配列に優先的に動員され、前立腺がん細胞の移動のドライバーであり、さらに前立腺がんの進行の予測因子でもある *RFX6* の発現を上昇させることが示された。この研究は、単一のリスク座位が前立腺がんの発生率と疾患の進行に寄与する仕組みを、機能的な追跡調査により明らかにするものである。

I G Mills

膵島生物学を理解するためのシストローム解析のロードマップ

2 型糖尿病（T2D）のリスク上昇に関連する一般的な配列バリアントがたくさん見つかっているが、そのような配列が疾患感受性を上昇させる機構はほとんど分かっていない。ヒト膵島のシストロームをマッピングした新しい研究から、そのような配列の効果を探索するためのロードマップが得られ、また、エンハンサー機能の変化が T2D の遺伝的リスクとして一般的に寄与している可能性が示唆された。

D Avrahami & K H Kaestner

小児 ALL を発症させる RAG ドライバー

B 細胞分化に関与する遺伝子に影響を与えるゲノム異常は、B 前駆細胞性の急性リンパ芽球性白血病（ALL）の特徴である。今回、*ETV6-RUNX1* 陽性 ALL についての新しい全ゲノム配列決定研究から、RAG が仲介する組換え（これは、B 細胞分化過程で機能する遺伝子や調節エレメントを特異的に標的とする）が、この ALL の原因となる機構であることが明らかになった。

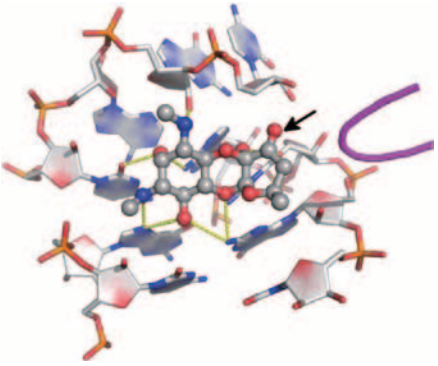
R P Kuiper & E Waanders

nature medicine
Volume 20 Number 2

HIGHLIGHT

スペクチナミドで結核を治療する

既存の薬に変更を加えて作られた薬剤が、臨床での結核治療薬候補として有望であることが分かった。マウスで行われたこの研究は、既存薬に修飾を加えて抗菌有効性を高め、当初とは異なる目的に使うという方法の有効性を実証している。 スペクチノマイシンは天然化合物で、細菌のリボソームに結合してタンパク質合成を阻害することで抗生物質として作用するが、結核菌（*Mycobacterium tuberculosis*）に対しては中程度の有効性しか示さなかった。R. Lee らは、スペクチノマイシンを合成する際に修飾を加えて、スペクチナミドと呼ばれる新薬を作製した。スペクチナミドは、培養系でも感染マウスでも、結核菌の増殖を強く阻害し、マイコバクテリアのタンパク質合成を選択的に阻害して、真核生物のリボソームには作用しない。その上、重要な薬物輸送体による細胞からの除去を受けにくいために、マイコバクテリアに対する殺菌作用が強くなっている。



NATURE MEDICINE 20,152–158 (2014)

NEWS & VIEWS

食物繊維の摂取量が増えると肺のアレルギー反応が抑えられる

マウスを用いた新しい研究で、食物繊維の摂取量、腸および全身の短鎖脂肪酸量、マイクロバイオームの変化、それに気道内のアレルギー反応の間に関連性があることが明らかになった。アレルギー疾患の治療に食餌療法が役立つ可能性が認められつつあるが、今回の知見はそうした考え方を裏付けるものである。

G B Huffnagle

薬剤耐性結核菌に対する必殺の一撃

抗生物質特性を持つ天然物に修飾を加えて、結核菌細胞から排出されにくくした新しい結核治療薬候補が開発され、期待できる治療プロファイルがマウスで得られた。

C Nathan

老化反応を白血病の治療に使う

レチノイン酸や三酸化二ヒ素は急性前骨髄球性白血病（APL）患者を治癒させる。マウスモデルでは、これらの薬は腫瘍抑制因子 p53 と PML タンパク質を活性化することでがん細胞の老化を引き起こし、それによって腫瘍細胞を根絶している。

V Bourdeau & G Ferbeyre

©2014 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

掲載論文一覧

PERSPECTIVE
- 混合モデル関連手法の応用における利点と落とし穴

ANALYSIS
- 臨床ゲノム：2,360 個の単一ミスマッチ修復遺伝子バリアントの 5 段階標準分類体系を InSiGHT の遺伝子座データベースに適用

ARTICLES
- 白血病：RAG が仲介する組換えは *ETV6-RUNX1* 急性リンパ芽球性白血病における発がん性再編成の主要なドライバーである
- 前立腺がん：6q22 の前立腺がん感受性配列は HOXB13 の染色体結合を修飾して *RFX6* の発現を増加する
- 2 型糖尿病：膵島エンハンサーのクラスターには 2 型糖尿病リスクに関連する配列バリアントが豊富に存在する
- イオンポンプ：イオン漏出が、さまざまな P 型 ATP アーゼに影響を与える優性遺伝性疾患変異の機能獲得効果をもたらす
- 筋萎縮性側索硬化症：eIF2α リン酸化の治療を目的とした調節は筋萎縮性側索硬化症の疾患モデルにおいて TDP-43 の毒性を救済する

LETTERS
- 頭蓋咽頭腫：エキソーム塩基配列決定により乳頭型頭蓋咽頭腫に *BRAF* の変異を検出
- リンパ腫：末梢性 T 細胞リンパ腫において高頻度で見つかるエピジェネティックな制御因子の変異、*RHOA* 変異、*FYN* キナーゼの変異
- リンパ腫：血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫における体細胞性 *RHOA* 変異
- 濾胞性リンパ腫:統合ゲノム解析によって明らかになった、濾胞性リンパ腫の発生および進展を促す高頻度変異とその進化パターン
- 多発性神経鞘腫：*LZTR1* の生殖細胞性機能喪失型変異は遺伝性疾患の 1 つである多発性神経鞘腫の素因となる
- ミトコンドリア：*MICU1* の機能喪失型変異によりミトコンドリアのカルシウムシグナル伝達を変化させることが脳筋症の原因となる
- 減数分裂の組換え：ユビキチンリガーゼ HEI10 と SUMO リガーゼ RNF212 の拮抗的な役割によって減数分裂期の組換えは調節を受ける

TECHNICAL REPORTS
- 希少変異：希少バリアントの関連解析のための遺伝子レベルの検定のメタ解析
- *cis* 相互作用：何百もの *cis* 調節の全体像を、ただ 1 回のハイスループット実験によって高解像度で解析する

COVER
- 腸内微生物相が食物繊維の代謝を介してアレルギー性気道疾患に影響を及ぼすことを、B Marsland たちが明らかにした。

REVIEW
- 神経変性疾患：神経変性疾患で見られる病原性タンパク質の細胞間伝播

BRIEF COMMUNICATION
- HIV：幹細胞に似た性質をもつ $CD4^+$ T 細胞内での HIV-1 の存続

ARTICLES
- インフルエンザ：広範囲中和性のヘマグルチニンストーク特異的抗体は *in vivo* での対インフルエンザウイルス防御に FcγR との相互作用を必要とする
- 結核：スペクチナミド類は細菌に備わっている薬剤排出能に負けない、新種の半合成抗結核薬である
- アレルギー：腸内微生物相による食物繊維の代謝はアレルギー性気道疾患と造血に影響する
- がん：PML-TP53 軸の活性化は急性前骨髄球性白血病治癒の基盤である
- 肥満：Mfge8 は食物脂肪や血清中脂肪酸の取り込みに関わることで肥満を促進する
- 心疾患：リアノジン受容体のカルシウムストア感知ゲートは Ca^{2+} ウェーブと Ca^{2+} 誘発性不整脈を制御する
- アテローム性動脈硬化：ヒト・アテロームには機能が損なわれたアポリポタンパク質 A1 が大量に存在する

LETTERS
- ゴーシェ病：RIPK3 はゴーシェ病の治療標的候補である

TECHNICAL REPORTS
- 画像化法:心筋でのクレアチンキナーゼ代謝の *in vivo* マッピングのための手法
- 画像化法：アテローム性動脈硬化に対する 2- デオキシ -2-[^{18}F] フルオロ -D- マンノース陽電子放出断層撮影画像

©2014 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

鉛を正しく理解する

古い歴史を持つ「鉛（Pb）」は、現代技術にも深い関わりのある元素だが、その使用には注意が必要だ。鉛の歴史、特性、用途についてインド科学振興協会の Somobrata Acharya が解説する。

82 番元素である鉛（Pb）は、人類が手にした最古の金属の 1 つである。その歴史は実に古く、新石器時代である BC6400 年頃のチャタルヒュユク遺跡でも発見されている。旧約聖書にも登場するこの金属は、ヘブライ語では *opheret*、古代ギリシャ語では *molybdos* と呼ばれていた。鉛は柔らかくて展性がある上、豊富に存在する使いやすい金属であることから、バビロンの「空中庭園」では湿気を保つシートとして使用されていたと考えられており、それ以外にも、ローマ帝国の水道管をはじめ、実にさまざまな用途に使用され、産業革命でも極めて重要な役割を果たした。

「Pb」という元素記号はラテン語で「柔らかい金属」を意味する *plumbum* に由来する。漠然と定義付けられていたため、実際に 16 世紀までは鉛とスズ（Sn）は明確に区別されていなかった。このラテン語名は、他の言語にも受け継がれており、フランス語で鉛は「plomb」、英語の「plumber（配管工）」や「plumbing（配管）」という言葉は、鉛がその優れた耐食性により配管材料として広く使用されていたことの名残である。

純粋な鉛は、光沢のある青みを帯びた白色をしており、結晶は面心立方格子構造で、同素体（同一の元素単体からなる、性質の異なる物質。酸素とオゾンがそれに当たる）は知られていない。湿気にさらすと表面に酸化物被膜が形成されて光沢が失われるが、この被膜によって、金属内部は性質が保護される。自然界では、鉛が純粋な金属の形で存在することはめったにない。多くは他の金属とともに鉱石として採取され、地殻中で最も存在量が多い鉛鉱石は方鉛鉱（硫化鉛；PbS）と呼ばれる。鉛の自然形成は、ウラン（U）やトリウム（Th）がラドン（^{222}Rn）を経て放射性崩壊することによって起こる。安定同位体としては、^{204}Pb、^{206}Pb、^{207}Pb、^{208}Pb の 4 種類が知られており、最初の 3 つは岩石の年代推定に用いられている。鉛化合物は、主に +2 または +4 の酸化状態で存在するが、+2 状態が一般的である。

鉱石から鉛を抽出する初期の方法では、鉱石を空気中で焙焼することにより、その主成分である硫化鉛を酸化鉛（PbO）や硫酸鉛（$PbSO_4$）に変換した後、石灰石（$CaCO_3$）とコークス（C）で溶錬して粗鉛を得る。今日では、鉛の供給源は鉱業とリサイクルが半々である。

鉛化合物は、現代科学技術に不可欠な数々の大発見に関係している。例えば、1874 年にはフェルディナント・ブラウン（ブラウン管の発明者）が、金属と方鉛鉱を点接触させることによって整流作用を発見し、1901 年にはジャガディッシュ・チャンドラ・ボースが、同じく方鉛鉱を用いて電磁波を検出しており、これらの発見によって無線通信技術の開発は一気に躍進した。また、鉛カルコゲナイド（鉛の硫化物、セレン化物やテルル化物）は赤外線検出器の検出素子としても利用されており、暗視技術や分光分析技術などの赤外線技術にも大きな発展をもたらした。また鉛カルコゲナイドには、小さなエネルギーで直接遷移（電子が荷電帯から伝導体に移動すること）が起こるという特徴がある。つまり、バンドギャップ（荷電帯と伝導体のエネルギー準位の差）が、結晶子の大きさによって異なるため、広いスペクトル範囲をカバーできる。量子閉じ込め効果と呼ばれるこの現象は、電界効果トランジスターや太陽電池、光検出器などのデバイスの応用の基礎となっている。

鉛は 20 世紀まで大規模に生産され、ガソリンや塗料、鉛蓄電池、放射線遮蔽材の他、ポリビニル系樹脂の安定剤などとして幅広く使用されてきた。しかしながら、鉛が体内に蓄積するとさまざまな生理機能が阻害され、幅広い症状を伴う神経毒性作用、すなわち鉛中毒が引き起こされる。鉛と病気の関連性は、古くはローマ時代から、鉛糖（酢酸鉛）と呼ばれる甘味料の摂取や鉛給水管の使用を通して認識されていたが、実際に対策が講じられたのは 20 世紀半ばになってからである。この時期を境に、鉛の使用は多くの国々で厳重に監視されるようになり、最終的にはガソリンや塗料への使用が禁止された。鉛中毒は現在、キレート剤（エチレンジアミン四酢酸など）を用いて治療可能だ。キレート剤と重金属との親和性の高さを利用して、体外に排出可能な錯体を形成させるのである。

人間が数千年にわたって依存してきたこの貴重な金属は、現在のペースで使用を続けた場合あと約 40 年で枯渇すると推定されている。これは残念なことであるが、一方で、人々がリサイクルや新たな燃料電池開発に関心を持ち始めたことは喜ばしいといえる。■

（翻訳：藤野正美）

Nature Chemistry | In Your Element　2013 年 10 月号

Au Hg Tl Pb Bi Po At Rn Fr Ra Ac Th Pa U Np Pu Am Cm Bk Cf Es

フルテキスト版：http://nature.asia/1fA5AQL

©2014 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

「Nature ダイジェスト」新規購読キャンペーン

2014 年 4 月 1 日からの消費税増税に伴い、*Nature*、Nature 関連誌、Nature ダイジェストの購読料（税込み価格）を変更いたします。

そこで、2014 年 3 月 31 日までの期間限定で、1 か月分の購読延長をプレゼントする「Nature ダイジェスト」新規購読キャンペーンを実施中です！

年間購読　7,980 円　　通常　12か月

今なら +1 か月分の購読期間延長！　13か月

消費税増税前のこの機会に、ぜひお得なこのキャンペーンで「Nature ダイジェスト」をお申し込みください。

「Nature ダイジェスト」新規購読キャンペーン
http://nature.asia/digest-new

nature publishing group npg

EDITOR'S NOTE

「STAP 細胞」には、早くも幹細胞治療への利用に期待が高まるなどの声を耳にしますが、それ以前に、これまでの基礎生命科学研究に大変な影響があるのではないでしょうか。この分野では、トリプシン処理、セルソーターや磁気による細胞単離、サイトカインや増殖因子への曝露、補体処理などによって「刺激された」細胞を動物の体内に戻し、その結果表れた現象を観察するのが一般的だからです。一方で浅島先生のお話からは、随分前から、多くの研究者が外部刺激と脱分化の間に関連があると感じていたことが伺えます。今回の発見は、生命科学研究や医療に間違いなく大きな影響を与えるものです。今後、この原理のさらなる解明が待ち望まれます。（う）

*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 npg

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

©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
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：池田三智世、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。

©2014 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

BRITISH AIRWAYS
自分だけの時間

oneworld

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。

ネイチャー・ダイジェスト
3月号

平成26年2月25日発行 第11巻 第3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 680円

本体 648円
Printed in Japan

雑誌 07271-03

4910072710348
00648