日本語で読む世界の最新科学ニュース

nature ダイジェスト

05
2014

ブドウに宿ったアクネ菌

チョウの擬態を担う単一遺伝子

老いた筋幹細胞の再生能を回復

重力波 Q&A

重力波の検出に成功

様変わりする世界の霊長類研究

感染病原体が犯罪を暴く

健常者 10 万人を
調べるプロジェクト

肝臓修復のカギは
血管内皮細胞にあった

クラウドソーシングを科学に

FROM 日経サイエンス

進化の小さな助っ人

一方通行の音

本体価格 648 円＋税

SCIENTIFIC DATA

2014年5月
創刊！

Scientific Data では投稿を募集しています！

研究データをもっと有効に利用するための方法、データの生成と共有に尽力した研究者の功績を明示するための優れた方法を、誰もが待ち望んでいました。こうしたニーズに応えるため、**2014年5月、*Scientific Data* を創刊します。**

本誌は、データセットの詳細な内容を発表するためのオンライン限定の査読付きオープンアクセスジャーナルで、投稿データの発見、解釈、再利用に役立つ **Data Descriptor** という新しいタイプのコンテンツを導入しています。

主要なインデックスサービスに索引登録されます。自らのデータの共有化を図ることが可能な上、データが再利用されることで著者の功績が相応に認められるのです。

クレジット	引用可能な形で研究データを公開でき、研究データの登録や共有に対するクレジットが得られます。
再利用	完全なデータ記述をキュレーションによって標準化し、公開されたデータの再利用に役立てます
発見	自らの研究に関係のあるデータセットを発見できます。

広範な科学分野からの投稿を受け付けますが、
当面は、**生命科学、生物医学、環境科学分野**からの投稿に限らせていただきます。

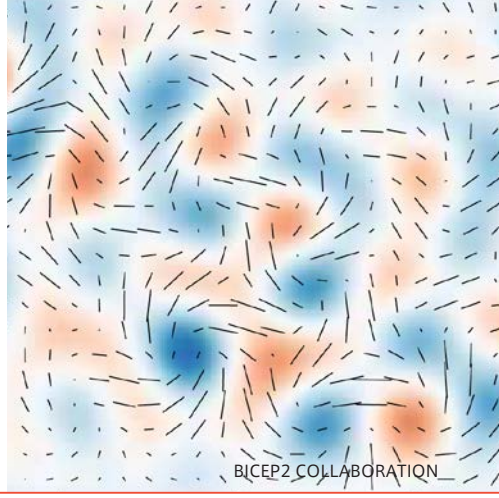
Scientific Data は、あなたの研究データの可能性を世界に広げます。

Follow us:

http://nature.asia/scientificdata

nature publishing group npg

nature ダイジェスト
05
2014
2014年4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


BICEP2 COLLABORATION

宇宙急速膨張の証拠、検出される 04

宇宙が生まれた直後に急激に膨張したことを裏付ける「重力波」の痕跡を捉えることに、ついに成功した！

表紙画像：STEFFEN RICHTER/HARVARD UNIVERSITY

NATURE NEWS
02 アクネ菌、ブドウに宿る
07 重力波に関する Q&A
09 研究者の楽園 スイスに垂れ込める暗雲
10 ロイヤル島から オオカミが消える日

NEWS FEATURE
14 様変わりする 世界の霊長類研究

NEWS SCAN
08 進化の小さな助っ人
08 一方通行の音

NEWS & VIEWS
25 遺伝子の調節で 老いた筋肉を若返らせる
27 肝臓修復のカギは 血管からのシグナル

EDITORIAL
29 クラウドソーシングによる 数学研究から学ぶべきこと

HIGHLIGHTS
30 2014年3/6～3/27号

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

18 ゲノム研究から先制医療へ

FANTOM をはじめ、数々のゲノム研究を推進してきた林崎良英氏が、今度は「予防医療・診断技術開発プログラム」を立ち上げた。

03 チョウの擬態を担う単一遺伝子

シロオビアゲハは個体により紋様が異なる。今回、この複雑な表現型がたった1つの遺伝子によるものと分かった。

WEI ZHANG

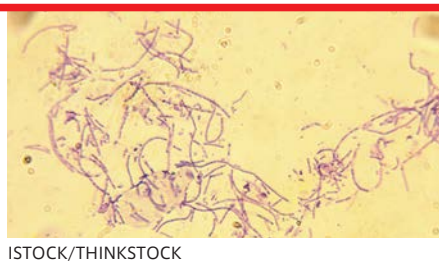
12 健常者10万人を調べるプロジェクト

健常者に対し詳細なモニタリングを行い、頻繁に生活習慣改善を促すことで、健康を維持できるか調べる試験が始まった。

ISTOCK/THINKSTOCK

20 感染病原体が犯罪を暴く

民事・刑事を問わず、事件の捜査で「法医系統学」なる新しい科学鑑定法が、じわじわと浸透しつつある。


ISTOCK/THINKSTOCK

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

アクネ菌、ブドウに宿る

How grapevines got acne bacteria

Karl Gruber 2014年3月4日 オンライン掲載（doi:10.1038/nature.2014.14812）

ヒトの皮膚常在菌の一種、アクネ菌がブドウにも存在することが明らかになった。これは、動物病原体の植物への宿主移行が確認された初めての例であり、アクネ菌の存在がブドウの栽培化に貢献した可能性も出てきた。

ティーンエイジャーの悩みの種であるニキビ。その原因の1つであるヒトの皮膚常在菌「アクネ菌（*Propionibacterium acnes*）」が、ブドウの木にも宿っていることが判明した。これは、ヒトの病原細菌が別の生物界の宿主に寄生するようになったことが確認された最初の例である。今回見つかった新型のアクネ菌は、ブドウの細胞の中でしか生きられない細胞内共生細菌とみられることから、このアクネ菌がブドウに適応したことによってブドウの栽培化が成功した可能性も示唆される。

この成果は、イタリアの研究チームによって、2014年2月 *Molecular Biology and Evolution* で報告された[1]。今回発見された新型のアクネ菌は、研究チームの1人が大ファンだというミュージシャン、故フランク・ザッパにちなんで *Propionibacterium acnes* Zappae型、略して *P.* Zappaeと命名された。

細菌やウイルス、その他の微生物が、種を飛び越えて新しいすみかを見つけることは、決して珍しくない。しかしこれまで、そうした寄生生物が新たな宿主と共生関係を築く場合、多くは近縁種の宿主への乗り換えであり[2-4]、近縁度が低い系統間での乗り換え例はごくわずかだった[5-7]。さらに、そうした例の中に、新たな宿主に適応したことでそれ以外の環境では生きられなくなった寄生生物はいなかった。

研究チームと *P.* Zappaeの出会いは、彼らがワイン用のブドウであるヨーロッパブドウ（*Vitis vinifera*）のDNAについて研究していたときに訪れた。このブドウの塩基配列の中に、そこに含まれるとは考えられない「細菌の遺伝子配列」が見つかったのだ。研究の中心的人物の1人、エドムンド・マック財団（イタリア・サンミケーレアッラディジェ）の進化生物学者Omar Rota-Stabelliは、「当時は新しい株だとは気付かず、サンプルが実験室で汚染されたために偶然入り込んだ一般的な *P. acnes* と思ったのです」と振り返る。しかし詳しい分析の結果、その細菌の塩基配列が、ブドウに常在する微生物のものでないばかりか、ヒトの皮膚に常在するアクネ菌と近縁でありながら、それとは遺伝的に異なる新しい型の株のものであることが分かったのだ。

研究チームは、複数のブドウの木から得た細菌のDNAをもとに、*P.* Zappaeが約7000年前にブドウに侵入したと推定した。研究チームによれば、それは人類が初めてブドウを栽培し始めた時期と一致するという。この乗り換えは、ブドウ栽培に不可欠な大規模剪定（せんてい）に起因した可能性がある。頻繁に行われた剪定のおかげで、この細菌は古代の農民の手からブドウへと乗り移ることができたと考えられるのだ。同じく今回の研究の中心的人物の1人であるマック財団の微生物学者Andrea Campisanoは、「この細菌がブドウとともに世界中に広がったとしても不思議ではありません」と話す。

P. Zappaeは、既知のアクネ菌と遺伝的に異なることに加え、そのDNA修復系が部分的に不活性化されていることが分かっている。この現象は、宿主の細胞修復機構を利用する、共生的な生活様式を取り入れた細菌によく見られる。

ヒトに宿る *P.* Zappaeの近縁株は、トリグリセリドなどの皮膚にある脂肪を餌にしている。*P.* Zappaeがブドウで快適に生きられる理由は、この「脂肪食性」にあるのかもしれない。「ブドウは脂肪酸を大量に含んでいるため、アクネ菌のように皮脂を食べる細菌にとって完璧な宿主といえるでしょう」とRota-Stabelliは説明する。

今回の研究には関わっていないケンブリッジ大学（英国）の進化生物学者Frank Jigginsは、「今回の論文で特に注目すべきは、2つの宿主が遺伝的に大きくかけ離れていることです」と語る。一般に、病原体は極めて多様な適応能力を持つため、別の生物内でも生きられるようになる。しかし、宿主の種が異なればその適応がうまくいかないことも多く、細菌が「系統樹を飛び越えて」宿主を乗り換えることは非常に珍しい、とJigginsは言う。

研究チームはまた、*P.* Zappaeが、それを持たない野生種に対して有利に働く何らかの効果を宿主に提供しており、結果的にブドウの栽培化に貢献した可能性があると考えている。「アクネ菌を含むプロピオニバクテリア属の細菌は、その学名の由来でもある『プロピオン酸』を産生します。このプロピオン酸がブドウに影響を与えたかどうか、現在調べているところです」とCampisanoは話す。我々が今こうしてワインを楽しめるのは、少なくともある程度は、ニキビのおかげといえるのかもしれない。■

（翻訳：小林盛方）

1. Campisano, A. *et al. Mol. Biol. Evol.* http://dx.doi.org/10.1093/molbev/msu075 (2014).
2. Walter, J., Britton, R. A. & Roos, S. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **108**, 4645–4652 (2011).
3. Russell, J.A. & Moran, N. A. *Appl. Environ. Microbiol.* **71**, 7987–7994 (2005).
4. Van der Merwe, N. A. *et al. Plant Pathol.* **62**, 642–648 (2013).
5. Neuhauser, S., Kirchmair, M., Bulman, S. & Bass, D. *BMC Evol. Biol.* http://dx.doi.org/10.1186/1471-2148-14-33 (2014).
6. Chaverri, P. & Samuels, G. J. *Evolution* **67**, 2823–2837 (2013).
7. Nikoh, N. & Fukatsu, T. *Mol. Biol. Evol.* **17**, 629–638 (2000).

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

チョウの擬態を担う単一遺伝子

Butterfly disguise down to single gene

EWEN CALLAWAY 2014年3月5日 オンライン掲載（doi:10.1038/nature.2014.14820）

チョウの擬態についての新たな知見が報告された。
擬態の進化に関する論争に一石が投じられそうだ。

シロオビアゲハ（*Papilio polytes*）の翅（はね）は、毒を持つ他のチョウの翅を模倣した紋様になっているが、この「擬態」はたった1つの遺伝子によって制御されていることが今回明らかになった。研究の成果は*Nature* 2014年3月13日号に掲載された[1]。

この発見は、捕食を免れるのに役立つ「擬態」の仕組みをめぐる議論を再燃させるものだ。「擬態は生物学において長年にわたる謎の1つです」と、今回の研究には関わっていないウィスコンシン大学マディソン校（米国）の進化発生生物学者Sean Carrollは語る。「系統的に近縁でない2つの生物種が互いによく似るというのは、自然界で最も驚くべき現象の1つです」。

シロオビアゲハの擬態は、150年以上前から科学者の関心を集めてきた。英国の博物学者アルフレッド・ラッセル・ウォレスは、1860年代に東南アジアへ探検旅行をした際に、このアゲハの雌だけが擬態していることを初めて見いだした。その2、3年前に、彼とチャールズ・ダーウィンはそれぞれ独自に「自然選択による進化」説を唱えており、ウォレスはこの説の具体的な裏付けとしてシロオビアゲハの擬態を用いた。

20世紀初頭になって、擬態のような複雑な形質が、徐々に出現したのか、それとも1回の飛躍的な革新によって突然現れたのかという議論が交わされるようになり、その際に注目されたのがチョウの擬態だった。1960年代に入ると、進化生物学の分野で、翅の紋様の擬態を担っているのは「超遺伝子」だとする説が登場した。「超遺伝子」とは、まとまって一緒に遺伝する遺伝子のセットで、ひとまとまりで子孫に受け渡されるか、全く受け渡されないかのどちらかになる。

「当時の研究者たちは、単一の遺伝子だけで擬態を十分に担えるとは考えなかったようです」と、今回の研究を率いたシカゴ大学（米国イリノイ州）の進化生物学者Marcus Kronforstは話す。

雄のシロオビアゲハは擬態せず、翅の大部分が黒色で、白い斑点がいくつかある。一方、雌の翅の紋様は雄より変化に富んでいる。一部の雌の翅には筋状の紋様や鮮やかな色の斑紋があり、この紋様は、ヘクトールベニモンアゲハ（*Pachliopta hector*）などいくつかの有毒なチョウ種の紋様とそっくりなのだ。

擬態の遺伝子地図

Kronforstのチームは、翅の紋様に多様性を生じる遺伝的機構を明らかにするため、シロオビアゲハのさまざまな個体群の雄と雌を交雑させた。こうしてできた子孫の雌について数百個体のDNAを解析し、擬態型の翅を持つ雌と持たない雌とで違いのあるDNA領域を探した。「この方法は、ヒト疾患の形質の遺伝子地図を作る場合と同じです」とKronforst。

その結果、両者に違いが見られる染色体領域が突き止められ、その領域には5個の遺伝子が含まれていた。これらのゲノム塩基配列をさらに詳しく調べたところ、*doublesex*という遺伝子が、雌の翅が擬態型の紋様になるかどうかを決定していることが分かった。*doublesex*遺伝子がコードするタンパク質は1つであり、このタンパク質は、多数の他の遺伝子の活性を制御する。また*doublesex*遺伝子は、ショウジョウバエなどの昆虫では性の決定に影響を与えることも知られている。

*doublesex*と擬態の関連性が今回明らかになったため、雄のアゲハが擬態型の翅の紋様でない理由について1つの説明が可能になる。昆虫では、同じ*doublesex*遺伝子から雄と雌で異なるタンパク質が作られることが分かっている。つまり、この遺伝子のDNA塩基配列のうち、それぞれ異なる部分を切り出してつなぎ合わせる「選択的スプライシング」という仕組みによって、雌雄で異なるタンパク質（アイソフォーム）が作られるのだ。しかし、この選択的スプライシングでは、雌の翅の紋様に見られる多様性を説明できないと思われていた。擬態型であっても非擬態型であっても、雌は、doublesexタンパク質の3種類のアイソフォームを同じように作り出していたからだ。

今回、研究チームは、シロオビアゲハの翅の紋様の異なる型の間で、*doublesex*遺伝子のDNA塩基配列にさまざまな多型があることを見つけた。これらの多型の多くは、*doublesex*がコードするタンパク質の性質を変化させるものだった。Kronforstは、雌の翅に多様な紋様が現れるのは、こうした多型のためではないかと考えている。多型によって、産生されるタンパク質が、発生中の翅で異なる遺伝子セットを活性化する可能性があるからだ。

一方Carrollは、*doublesex*遺伝子の活性化時の発現量や場所、タイミングに変化を与えるのは、この遺伝子「非コード」DNA塩基配列と考えることで、擬態における*doublesex*遺伝子の役割をよりうまく説明できるのではないかと推測する。「他のさまざまな実験の結果を踏まえると、調節配列の領域に、擬態に影響を及ぼす何らかの重要な変異がありそうです」。■

（翻訳：船田晶子、要約：編集部）

1. Kunte, K. *et al. Nature* **507**, 229-232 (2014).

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

南極点近くに設置された BICEP2 電波望遠鏡（手前）。後方は南極点望遠鏡。日没時に撮影。

STEFFEN RICHTER/HARVARD UNIVERSITY

宇宙急速膨張の証拠、検出される

Telescope captures view of gravitational waves

Ron Cowen 2014年3月20日号 Vol. 507 (281–283)

宇宙が生まれた直後に急激に膨張（インフレーション）したことを裏付ける重力波の痕跡が、南極での宇宙マイクロ波背景放射の観測で見つかった。

宇宙は、その誕生直後のごくわずかな時間のうちに、インフレーションと呼ばれるすさまじい膨張を起こしたとする説が有力視されている。ハーバード・スミソニアン宇宙物理学センター（米国マサチューセッツ州ケンブリッジ）の研究者ら米国を中心とした国際共同研究グループはこのほど、宇宙が生まれて間もない時代から地球に届く「宇宙マイクロ波背景放射」を、南極点近くに設置した電波望遠鏡で観測し、宇宙マイクロ波背景放射の中に重力波が残した痕跡を初めて検出したことを報告した。その痕跡は、インフレーションが起こったことを裏付ける確かな証拠になる。

宇宙は138億年前に極微の大きさで生まれ、直後にインフレーション、続いてビッグバン（火の玉宇宙）になり、インフレーションに伴って重力波が生じたと考えられている。今回観測されたのは、宇宙をさざ波のように広がり続けている重力波が、宇宙誕生から約38万年後に残した痕跡だ。

宇宙誕生から38万年後の時点では星はまだ誕生していなかった。この頃、物質は宇宙に薄いプラズマ（水素やヘリウムの原子核と電子などの電離気体）として広がっていたが、宇宙が冷えるにつれて原子核と電子が結合して中性の原子になったため、光はプラズマに妨げられずに遠くまで進めるようになった。こうして、白熱したプラズマから光が放出された。ビッグバンの残光といえるこの光は、その後138億年にわたって宇宙を旅する間に宇宙の膨張によってマイクロ波にまで波長が伸び、現在、宇宙マイクロ波背景放射として地球で観測される。今回、この宇宙マイクロ波背景放射の中に重力波が残した痕跡が見つかった。

量子現象であるインフレーションが重力波を作ったという事実は、重力が他の自然界の基本的な力と同様に量子的性質を持っていることを示している、と専門家は指摘する。さらに、重力波を捉えることは、地球上でのあらゆる実験装置で到達可能なエネルギーよりもはるかに高いエネルギーでの相互作用を調べる窓に

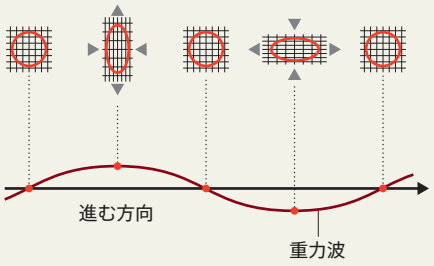
©2014 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

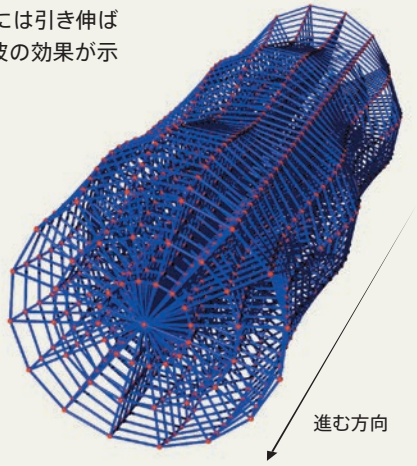
なる。また、研究チームがインフレーションを確認した方法は、それ自体に大きな意義がある。重力波は、アインシュタインの一般相対性理論によって予言されていた重要な現象だが、その検出は難しいからだ。今回の成果は、重力波が存在することを証明する、現時点で最も直接的な証拠でもある。

マサチューセッツ工科大学（MIT；米国ケンブリッジ）の理論物理学者で、1980年頃にインフレーション理論を提案した1人であるAlan Gutheは、「今回の成果は、宇宙の始まりにインフレーションが起こったという描像が間違っていないことを示す、全く新しい、独立な証拠です。今回の成果は、間違いなくノーベル賞に値します」と評価した。

重力波の効果

重力波が空間を通過するとき、重力波の進む方向に垂直な一方向に空間を圧縮し、両方向に垂直な方向には引き伸ばす。図には、青いチューブに沿って進む重力波の効果が示されている（重力波の一例）。





SOURCE: MARKUS PÖSSEL/EINSTEIN-ONLINE.INFO

重力波が残した渦

Guthのアイデアは、宇宙はその誕生後、10^{-35}秒ほどの間に指数関数的な速度で拡大し、原子よりもはるかに小さな大きさからサッカーボール大にまで、数十桁も膨張したというものだ。この理論により、観測可能な宇宙はなぜ端から端まで一様なのかなど、長年にわたって未解決だった複数の宇宙論の難問が解決する。インフレーション理論は、宇宙論に関わるこれまでに得られた全てのデータと矛盾しないものの、この理論を裏付ける決定的な証拠は見つかっていなかった。

しかし、インフレーションが起こったのであれば、特徴的な痕跡を残しているはずだということが分かっていた。初期宇宙の時空の量子揺らぎがインフレーションで引き伸ばされて重力波が生じていたはずで、この重力波は特に原始重力波と呼ばれている。重力波は、空間を一方向には圧縮し、その垂直方向には引き伸ばす（上図「重力波の効果」参照）。原始重力波は、今でも宇宙空間を伝播（でんぱ）しているはずだが、弱過ぎて直接検出することはできない。しかし、原始重力波は、宇宙マイクロ波背景放射に特徴的なしるしを残していると考えられた。放射の偏光（電磁場の振動方向の偏り）に、Bモードと呼ばれる、渦状のパターンを示す成分を生じさせたはずなのだ（6ページ「見えた重力波」参照）。

2013年7月、南極点近くに設置されたもう1つの望遠鏡、南極点望遠鏡（SPT）が、宇宙マイクロ波背景放射の中のBモード偏光を初めて検出した（*Nature*のNewsを参照。http://doi.org/rwt; 2013）。しかし、見つかったBモード偏光の角度スケール（現象の特徴的な大きさ）は1度（月の見かけの大きさの約2倍）未満と小さく、手前にある銀河が空間を曲げて起こる重力レンズ効果によるものだとされた（D. Hanson *et al. Phys. Rev. Lett.* **111**, 141301; 2013）。原始重力波によるBモード偏光の角度スケールはもっと大きく、1度から5度と予想されていた。

ハーバード・スミソニアン宇宙物理学センターのJohn Kovacらは今回、BICEP2と呼ばれる電波望遠鏡（口径26cm、主要部分の全長1.2m）を使って、まさしくこの角度スケールを持つBモード偏光を検出した。この観測は2010年から2012年にかけて行われた。BICEP2電波望遠鏡は、南極点から800m、競争相手の南極点望遠鏡からわずか20mほどの場所に設置されている。

微弱なBモード偏光を検出するためには、1000万分の1ケルビンの精度で宇宙マイクロ波背景放射を測定し、銀河の塵（ちり）など、他のマイクロ波源と原始重力波の効果とを見分ける必要がある。

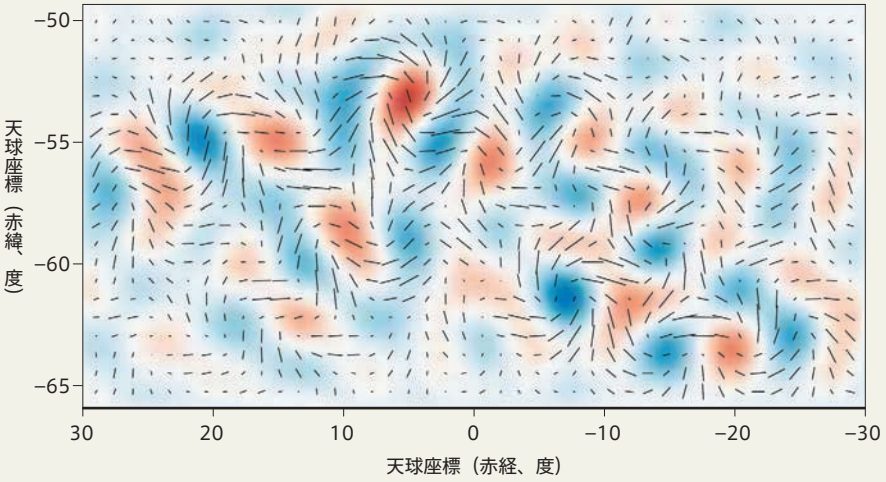
同センターの宇宙物理学者Daniel Eisensteinは、「重要な問題は、原始重力波のBモード偏光のように見えるものが前景にないかということです。しかし、私たちは今回のBモード偏光が、他のマイクロ波源によるものである可能性をほぼ除外することができました」と話す。研究チームは、512個の超伝導マイクロ波検出器のアレイであるBICEP2電波望遠鏡を、サザン・ホールと呼ばれる空の領域に注意深く向けた。サザン・ホールでは、観測のじゃまになる銀河などからの偏光がとても少ないからだ。彼らはまた、得られたデータを、以前行ったBICEP1観測で得られたデータと比較し、塵が出すマイクロ波は異なる色とスペクトルを持つはずだということも示した。

さらに同研究チームは、新たに開発した、より高感度な偏光観測用電波望遠鏡ケックアレイでも観測を始めており、ケックアレイで得られた偏光データもBICEP2のデータと同じ特徴を示しているという。ケックアレイは2012年に南極に設置され、今後さらに2年間観測を続ける予定だ。「他の2つの望遠鏡で同

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

見えた重力波

BICEP2電波望遠鏡で観測された、宇宙マイクロ波背景放射のBモード偏光。黒く短い線は、空の各点での偏光のBモード成分の強さと方向を示す。特徴的な渦巻きパターンが見られる。図の赤色と青色は、偏光のBモード成分が作る渦の強さ（Bモード偏光の強さを別の形で表したもの）を示している（■赤色が右回り、■青色が左回り）。さらに、赤色と青色部分は重力波の波の山と谷、つまり、空間の圧縮・伸張が大きい領域に対応している。研究チームのミネソタ大学（米国）の宇宙物理学者Clement Prykeは「さまざまな方向に伝播する多数の原始重力波の重ね合わせが見えているとみられます」と話す。



SOURCE: BICEP2 COLLABORATION

種の偏光が観測されたことから、今回の結果は信頼性が高いと考えています」とKovacは話す。

南極点望遠鏡の研究チームのリーダーである、シカゴ大学（米国イリノイ州）の天文学者John Carlstromは、「今後細かい点を詰める必要がありますが、私が把握している範囲で判断すれば、今回の成果は私たちが探していたものである可能性が極めて高いと思います。つまり、インフレーションが起こした重力波の発見です」と話す。

宇宙の始まりに迫る

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）の宇宙論研究者で、原始重力波の痕跡が宇宙マイクロ波背景放射にどのように現れるかを初めて計算した研究者の1人であるMarc Kamionkowskiも、「私には、今回の発見はどうみても真に確実な結果に思えます。ダークエネルギーの存在や宇宙マイクロ波背景放射の発見と同じくらい価値のあるもので、数十年に一度の発見といえるでしょう」と話す。

BICEP2電波望遠鏡が観測した偏光は、インフレーションによって生じた重力波によるものとみて全く矛盾はないが、研究者たちは当初、その強度に驚いた。偏光の強度に対応する量が、以前の観測から見積もられた値の2倍近かったからだ。この量は、原始重力波の強度でもある。理論研究によると、原始重力波の強度から、宇宙がインフレーションの間にどれほど速く膨張したかや、インフレーションのエネルギースケールが分かる。シカゴ大学の宇宙論研究者Michael Turnerは「原始重力波の強度からインフレーションがいつ起こったかを正確に知ることができます」と話す。今回の結果に照らせば、インフレーションが起こったのは宇宙が始まってから約10^{-37}秒後で、そのときの温度はエネルギーにして約10^{16}ギガ電子ボルト（GeV）に相当する、と彼は説明する。これは、素粒子の大統一理論において、自然界の4つの基本的な力のうち3つ（弱い力、強い力、電磁気力）が互いに区別がつかなくなると予想されているエネルギーと同じだ。

MITの宇宙論研究者Max Tegmarkは、「インフレーションは量子力学の支配下で起こったものであり、今回、その時代に重力波が発生したという証拠を捉えたことは、量子重力理論の最初の実験的証拠になります」と指摘する。つまり、他の3つの基本的な力と同様に、重力も本質的には量子力学的現象だということを示している。しかし、一般相対性理論と量子力学をどのようにして理論的に統一すればいいのかは、まだ分かっていない。

研究チームは、2014年3月17日にハーバード・スミソニアン宇宙物理学センターで記者会見を開き、今回の発見を報告した。また、その直前には、科学者を対象に専門的な報告を行い、研究結果についての複数の論文も発表している。インフレーションの痕跡を見つけようと競っていた研究グループには、南極点望遠鏡の他、気球で運ぶ観測機器を使うグループ、地上の観測機器を使うグループ、欧州宇宙機関（ESA）の宇宙背景放射観測衛星プランクを使うグループなど、数多くの研究グループがあった。BICEP2チームは、そうした他の研究グループに先んじた。

今後、Bモード偏光のより大規模な分布図（特にプランクを使ったチームが2014年のうちに発表するとみられている全天サーベイ結果）が得られれば、インフレーションがどのように進み、何がそれを駆動したかについて、さらに手掛かりとなるはずだ。今回の発見は、かつてなかったほど宇宙の始まりに近い時間に迫り、その状況を明らかにするものだ。さらに、同センターの宇宙論研究者でBICEP2チームには加わっていないAvi Loebは、「今回の成果は、世界で最も巨大な加速器である大型ハドロン衝突型加速器（LHC）で到達できるエネルギーの1兆倍のエネルギーの世界をのぞく窓になるものです」と指摘する。■

（翻訳：新庄直樹）

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

重力波に関する Q&A

All you need to know about gravitational waves

Ron Cowen 2014年3月17日 オンライン掲載（doi:10.1038/nature.2014.14886）

138億年前に宇宙が誕生した直後、宇宙の急激な膨張（インフレーション）に伴って生じた「原始重力波」の痕跡が検出された。この発見は、科学界の画期的な出来事として称賛されているが、重力波の概念は多くの人々にとってなじみが薄いことだろう。重力波について、よくある質問とその答えをお届けする。

今回のBICEP2チームの発表の意義は何か

科学者たちは、今回の発見の結果を今後何年にもわたって分析することになるだろう。しかし、主要な意義はすでに明らかだ。

- アインシュタインは、1916年に重力波の存在を予言し、理論計算によって重力波は極めて弱いことも予測した。このため彼は、重力波は決して検出されないだろうと考えていた。BICEP2チームの今回の発見は、直接検出を除けば、重力波が実際に存在することを示す最も説得力のある証拠だ。

- 今回の重力波の検出は、宇宙論の標準的な基礎理論であるインフレーション理論が正しかったという証拠になる。インフレーション理論は、宇宙が、誕生直後の極めて短時間（1秒の1兆分の1の1兆分の1のさらに10億分の1程度の時間）に指数関数的な膨張を起こしたというものだ。

- インフレーション時の宇宙の温度（ひいては素粒子のエネルギー）は、欧州原子核共同研究機関（CERN；スイス・ジュネーブ近郊）の大型ハドロン衝突型加速器（LHC）のような粒子加速器など、地球上の実験装置で現在到達できるエネルギーよりも数兆倍も高かった。つまり、今回の発見で超高エネルギー状態の世界をのぞく窓が得られたことになる。

- インフレーションは量子現象であるため、今回の発見によって量子力学と重力とを結び付けることができる。今回の成果は、重力が、他の3つの自然界の力（弱い力、強い力、電磁気力）と同じように量子的性質を持つことを示す、初めての証拠になる可能性がある（2013年9月27日オンライン掲載のNature News「How to see quantum gravity in Big Bang traces」参照）。

重力波とは何か

アインシュタインの一般相対性理論によれば、重力は、質量によって空間がゆがむ（曲がる）ために生じるとされている。空間は、質量のある物の近くではゆがむが、その空間のゆがみは、質量のある物の近くに常にとどまっているわけではない。地震波が地殻を伝わるように、空間のゆがみも宇宙を伝わることができることにアインシュタインは気付いた。重力波は空っぽの空間を伝わることができ、その伝播（でんぱ）速度は光の速さと同じだ。

もしも、自分に向かって来る重力波を正面から見ることができたら、空間が重力波によって上下方向と左右方向に、代わる代わる伸びたり縮んだりするのが見えるはずだ（5ページ、「重力波の効果」参照）。

インフレーションだけが重力波を作るのか

重力波を作るのはインフレーションだけではない。質量があり、加速度運動しているほとんどの物が重力波を作ると考えられている。ただし、実際に直接測定できる可能性のある重力波は、2個のブラックホールが衝突して1つに合体するなどの、大規模で激しい現象が生み出す重力波だけだろう。世界の複数の天文台が、そうしたブラックホールの合体が起こす重力波を捉えようと試みている※。

今回、なぜ重力波は直接には観測されず、電波望遠鏡で検出されたのか

インフレーションの際に生じた重力波は、今でも宇宙を進んでいるはずだ。しかし、それらは現在、直接検出するには弱過ぎる。その代わりに科学者たちは、重力波が残した痕跡を探した。重力波は、宇宙の誕生から約38万年後に、宇宙に充満していた光の中に痕跡を残した。その光を、現在の私たちは宇宙マイクロ波背景放射として見ている。このため、宇宙マイクロ波背景放射の中に重力波が残した痕跡は、マイクロ波を捉える電波望遠鏡で検出された。

今回の観測は、なぜ南極で行われたのか

BICEP2電波望遠鏡が設置されているアムンゼン・スコット基地は、海面より2800m以上高い南極の氷床上にある。この場所は標高が高いために、空気が薄く、とても乾燥している。つまり、宇宙から届くマイクロ波をさえぎる水蒸気が少ないのだ。また、南極はほぼ無人で、携帯電話、テレビ放送、その他の電子機器からの電波の干渉もない。■

（翻訳：新庄直樹）

※編集部訳註

日本では、岐阜県飛騨市神岡町池ノ山の地下に大型低温重力波望遠鏡（KAGRA；かぐら）の建設が進められている。2014年3月末、KAGRAを格納するためのトンネル掘削が完了した。2015年末に試験観測運転を開始し、2017年度に重力波観測運転を開始する予定である。

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

進化の小さな助っ人

ある淡水魚の適応を助けたタンパク質分子

生物にランダムな遺伝的変異が起こり、最も有利なものが自然によって選択されるというのが、進化の古典的な考え方だ。この考え方にひとひねりを加えた研究が最近、*Science*に掲載された。生物集団のゲノムに生じた変異は、ゆとりのあるときには隠れているが、ストレスの多い状況になると表れて、適応を助けるのかもしれないという。

変異を補正しているタンパク質

この説で中心的役割を果たすのは、HSP90（熱ショックタンパク質90）というタンパク質だ。HSP90は、他のタンパク質が適切に折りたたまれた状態を維持するのを助けている。この論文の共著者であるマサチューセッツ工科大学（米国ケンブリッジ）のSusan Lindquistは、新たなストレス環境などでHSP90の働きが鈍ると、均一だった形質が突然大きく多様化することを長年にわたる研究によって突き止めた。

考え方はこうだ。HSP90が他のタンパク質を一定の形に維持しているときは、何世代もかけてタンパク質に入り込んだわずかな変異が補正されている。このHSP90の仕事がストレスによって邪魔されると、変異したタンパク質がありのままの形で放出され、生物の形質が多様化する。こうして生じた新たな形質に自然選択が働いて、適応が進む。

魚の目に表れる変化で検証

同論文の筆頭著者であるハーバード大学医学系大学院（米国マサチューセッツ州ボストン）のNicolas Rohnerは、この考え方をメキシカンテトラという川魚で検証した。一部のメキシカンテトラは大昔に水中洞窟にすみつき、これらの洞窟型はそこの新環境に適応して目を失った。

Rohnerらは、目が退化していない地上型のメキシカンテトラを、HSP90阻害剤を加えた水の中で育てた。その結果、目と眼窩（がんか）の大きさが多様になった。また、地上型のメキシカンテトラに水中洞窟の水と同様の化学成分の水でストレスをかけた場合も、通常よりも目のサイズのばらつきが大きい子孫が生まれた。

この発見はHSP90によって隠されていた変異がメキシカンテトラの目に変化を起こした証明にはならないものの、その見方に妥当性を与えている。HSP90に対するストレスがどのように多様性を生み出すのかは謎のままだが、活発な研究は続いている。■

（翻訳協力：粟木瑞穂）

一方通行の音

音の伝播（でんぱ）を制御することに成功

マジックミラーも一方通行の道路も一方向の流れだけを許すが、音などの波動を一方向だけに伝えるものを作るのは難しい。これは「時間反転対称性」という基本的な性質による。AからBへ音が伝わった場合、通常はそれを逆転した過程も同様に起こり得る。あちらの音が聞こえるなら、こちらの音も届いているということだ。

テキサス大学オースティン校（米国）の電気工学者Andrea Alùらは1月、一方通行の音伝達を実現できそうな装置に関する研究結果を*Science*で発表した。「音響サーキュレーター」というこの装置は、電気通信やレーダーに使われているアイソレーターに似ている。アイソレーターはマイクロ波や電波の流れを一方向に制限するもので、磁場を印加した物質に電磁波を通す。磁気的に変化した物質を通ることで、電磁波の時間反転対称性が破れるのだ。

気流で時間反転対称性を崩す

アイソレーターのこの効果の音響版を作り出すため、Alùらは1個の共鳴金属リングに3つの小さなファンを取り付けた。ファンは音の周波数に合わせたある速度で、リングに空気（つまり音波を伝える媒体）を吹き込む。このリングは等間隔に配置された3つの穴につながっていて、この穴に音波が出入りできるようになっている。

ファンが止まっているとき、ある穴から入ってきた音は他の2つの穴に同じ強さで流れる。だがファンを回すと、気流中を通過する音波の時間反転対称性が乱される。この結果、音はほぼ全て1つの穴に伝わり、気流と反対方向にある他の穴には伝わらない。

既製の部品を使って作られたこの装置は、望ましくない方向に伝わる音を1万分の1に抑えることができた。「非常に巧妙なアイデアを使ってこれまでにないものを作り上げました」とデューク大学（米国ノースカロライナ州ダラム）の電気工学者Steven Cummerは評価する（Cummerはこの研究には加わっていない）。ただ、この装置はごく限られた周波数の音でしか機能しないので、より幅広い周波数の音を制御することが今後の研究のポイントになるだろうと指摘する。

Alùらは現在、可動部品のない一方向伝達装置も追求している。今回の発見は新種の防音や騒音抑制、ソナーにつながる可能性がある。また、将来の研究で光や電波を操る新しい方法が見つかるかもしれないと、Alùは言う。■

（翻訳協力：鐘田和彦）

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

研究者の楽園スイスに垂れ込める暗雲

EU-Swiss research on shaky ground

Quirin Schiermeier 2014年2月20日号 Vol. 506 (277)

移民規制をめぐる国民投票結果を受けたスイス政府の行動によって、
EU・スイス間の「ホライゾン2020」プログラムに関する交渉が停止した。

世界最高レベルの研究施設、豊富な研究助成金、雄大な山岳地帯と極上のチョコレートに恵まれた人口800万人の小国スイスは、長い間、科学者にとって楽園だった。しかし、2014年2月9日に右派政党の主導によって実施された「大量の移民」の規制をめぐる国民投票で過半数が規制に賛成したことで、スイスとEUの密接な関係が危機に瀕している。

スイス政府の政策立案者はすでに新しい移民制度の策定に着手している。国民投票の拘束力により、政府は3年以内に法制化しなければならないからだ。外国人の流入を規制するための「移民の年間割当枠」が定められることになる。

この動きに対して、EU本部（ベルギー・ブリュッセル）と欧州全土で抗議の声が上がった。EU非加盟国スイスは、EUとの間で研究、教育など重要な政策分野に関する二国間協定を結んでいる。スイスは、過去10年間、EUの複数年研究プログラムの共同研究参加国であった。2014年1月には、研究プログラム「ホライゾン2020」がスタートした。スイスに拠点を置く研究者は、このプログラムにおいてEUの研究助成金を申請でき、欧州での大型研究協力を主導できる。

2007年以降、スイスを拠点とする147人の研究者が欧州研究会議（ERC）の助成金を受けており、その数は欧州諸国中で5番目に多い。EUの最も野心的な研究計画の1つ、総額10億ユーロ（約1400億円）のHuman Brain Projectは、スイス連邦工科大学（EPFL；ローザンヌ）が主導している。科学研究分野全般において、スイスはその規模からは想像できない科学論文生産数を誇る国でもある（「高い論文生産性」参照）。

実は、スイスの科学者の半数以上は外国人である。スイス政府は、EUとの間で「人の移動の自由」に関する二国間協定を結んでおり、スイス国民とEU加盟国の国民は、EU加盟国（28カ国）と関連する数カ国で居住と就労の自由が与えられていることがその背景にある。

ところがスイス政府は現在、この二国間協定に違反しているという警告を受けているのだ。

今回の国民投票結果は、研究に関する協定にも影響を与えることになる。通常なら、総額800億ユーロ（約11兆2000億円）のホライゾン2020において、スイスの地位に関する合意は容易に得られると考えられ、またスイスは、このプログラムに対して35億ユーロ（約4900億円）以上の資金拠出を約束していた。しかし、国民投票の結果を受け、2月12日に予定されていた欧州委員会（EUの政策執行機関）とスイスの交渉担当者との協議が中止され、スイスのホライゾン2020への参加が危ぶまれている。

こうした状況下で、スイスで活躍する研究者は大きな懸念を抱いている。EPFLのスポークスマンJérôme Grosseは、「ショックを受けています。有権者は、この国民投票がスイスとEUの関係だけでなく、スイスでの研究とイノベーションにも悲惨な結果をもたらすことに考えが至らなかったのです」と話す。

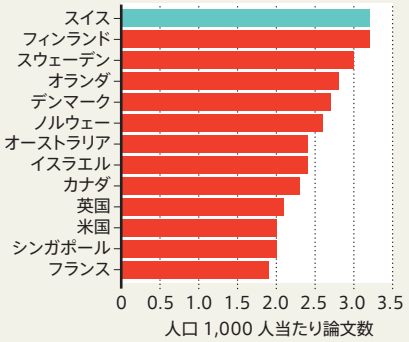
2月9日の週に、欧州委員会は、ホライゾン2020に関する協議の再開前に、EUの新規加盟国であるクロアチアの国民が欧州内を自由に移動できることにスイスが合意するという見通しを示したが、2月16日、スイス司法相Simonetta Sommarugaが、クロアチア国民に対しスイス国内でこの権利を付与しないことを、クロアチアと欧州委員会に通告した。これを受け、欧州委員会は、スイスとのホライゾン2020に関する交渉を停止した。

スイスがホライゾン2020でのこれまでの地位を拒否されることになったとしても、スイスで活動する研究者は、米国などの科学者と同じようにプロジェクト単位でホライゾン2020に参加可能だ。ただし、スイスの主催研究機関で研究を行う際に、ホライゾン2020において交付されるERCの助成金を使うことはできなくなる。それに加え、EUの助成に基づいた研究コンソーシアムを主導することもできなくなる。欧州委員会研究・イノベーション・科学担当委員Máire Geoghegan-Quinnのスポークスマン Nicholas Antonovicsは、Human Brain Projectに対する影響について現時点ではコメントできないと話す。

科学に対する悪影響を防ぐためには「トップレベルの外交努力」が必要と話すのは、スイスの教育研究イノベーション国家事務局のBruno Moor国際協力部長だ。「欧州がスイスを必要としているのと同様に、スイスも欧州を必要としています。私たちは、この危機の連鎖から

高い論文生産性

スイスは、2005～2009年の1人当たり研究論文生産量が世界一だった。



SWISS STATE SECRETARIAT FOR EDUCATION, RESEARCH AND INNOVATION

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

抜け出すために全力を尽くす責任を負っています」とMoorは言う。

一方、EUの研究プログラムにおけるスイスの地位を維持できない場合は厄介なことになると、スイスの主たる研究助成機関であるスイス国立科学財団（SNSF；ベルン）の会長Daniel Höchliは指摘する。SNSFをはじめとするスイス芸術科学アカデミー、各大学の学長、スイスの高等教育機関の長は、移民に対する規制に明確に反対している。

「3年の猶予期間中は、スイスの科学者が、ホライゾン2020に参加する完全な資格を保持することが理想的です。その間に、共同研究を行うための新たな方法についての交渉を行うことで、二国間協定が破棄される事態に備えることができると思います」とHöchliは話す。

能力の高い研究者を世界各国からスイスの研究機関に集めることが難しくなる恐れもあると、スイス連邦工科大学チューリッヒ校（ETH）に所属するドイツ人社会学者Dirk Helbingは警告する。彼は、「外国人が心から歓迎されていない国で研究生活を送ることに、二の足を踏むのではないでしょうか」と語る。■

（翻訳：菊川要）

ロイヤル島からオオカミが消える日

Iconic island study on its last legs

EMMA MARRIS 2014年2月13日号 Vol. 506 (140–141)

オオカミとヘラジカの生態学研究で有名な米国ロイヤル島。
そのオオカミ個体群が、絶滅の危機に瀕している。
数十年にわたって隔離され、同系交配が繰り返されてきたためだ。

米国ミシガン州スペリオル湖のロイヤル島に生息するオオカミ集団とヘラジカ集団は、閉鎖環境の生態系の研究材料として長年観察されてきた。調査開始は1958年で、それぞれの個体数が、お互いの個体数や病気の蔓延（まんえん）、気候に反応して増減する様子の記録は、捕食者と被食者の研究としては世界最長である。けれども今、ロイヤル島のオオカミ集団は危機的状況にある。10年前には30頭いたオオカミが、2014年に入って10頭しか確認できていないのだ。この原因は同系交配により弱い個体が多くなったことにあり、米国立公園局は、「遺伝的救済」のために島の外から新しい個体を連れてくることを考え始めているという。

2014年1月時点では、人間の代わりに自然が「介入」している。厳しい寒さによりスペリオル湖が6年ぶりに凍結し、ロイヤル島とカナダ本土が長さ24kmの氷の橋でつながったのだ。カナダのオオカミが米国のロイヤル島に渡ってくる可能性があり、新しい遺伝子がもたらされれば、ロイヤル島のオオカミ個体群は麻酔銃や運搬用木箱の使用なしに救われる可能性がある（「オオカミの島」参照）。一方で、数世代にわたって生態学のお手本のような知見を提供してきたこのプロジェクトが終わってしまう可能性もある。つまり、ロイヤル島の最後のオオカミたちが、異性を求めて島から出ていってしまうかもしれないのだ。

ロイヤル島のオオカミ個体群の研究からは、オオカミの個体数が急激に減少すると、ヘラジカの個体数が急激に増加する傾向があることが示された（「生態系の変遷」参照）。だが、捕食関係が被食者集団を形作る仕組みが明らかになっただけではない。オオカミの行動、ヘラジカの生理学、ヘラジカに寄生するダニのライフサイクルの他、オオカミの群れ形成の理由が狩りを有利にするためではなくカラスのような清掃動物を寄せつけなくするためであることなども分かったのだ。

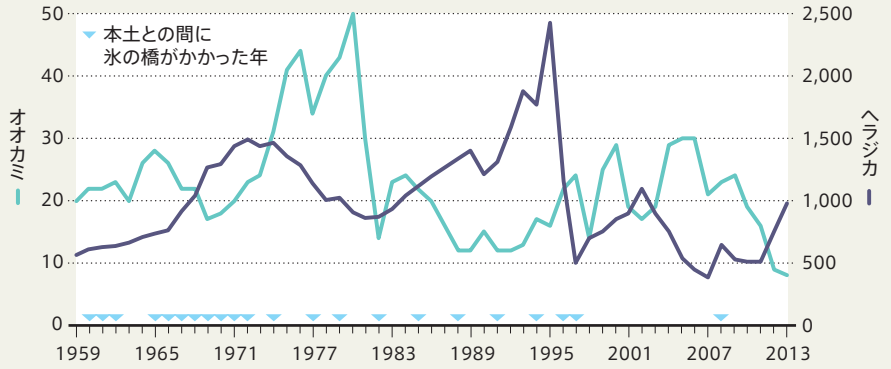
研究プロジェクトの開始から数十年の間に、ロイヤル島は本土の人間や動物集団から隔離され、生態系における因果関係の探究は格段に容易になった。けれども、スペリオル湖は時々凍結する。ロイヤル島に居着いた最初のオオカミは、実は1940年代初頭に形成された氷の橋を渡って島にやって来た。最初のヘラジカも、その約30年前に同じようにしてやって来た。研究が始まった当初は、スペリオル湖はほとんど毎年凍結していたが、徐々に凍結しにくくなっていった。氷の橋が前回形成されたのは2008年である。その前は1997年で、このとき、生物学者が親しみを込めて「灰色のやつ」と呼ぶ1頭の雄オオカミがロイヤル島に渡ってきた。2000年代中頃までにオオカミの個体数が2倍に増えたのは、この灰色のオオカミが34頭の仔を産ませて群れの遺伝子に勢いを与えたためだ。

今年の氷の橋を渡ってきたオオカミがいるかどうかは、すぐには分からない。毎年、オオカミ集団の個体数を調査するためにプロペラ軽飛行機で週に2、3回は島の海岸沿いを飛行するが、オオカミ

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

生態系の変遷

ロイヤル島のヘラジカ集団とオオカミ集団の個体数は、お互いの個体数や気候、病気に反応して増減してきた。現在、オオカミ集団の個体数は同系交配により激減している。



SOURCE: JOHN VUCETICH/ROLF PETERSON

の足跡はすぐに雪に覆い隠されてしまい、橋を渡った形跡を見つけるのは難しい。その存在の確認は、糞便（ふんべん）サンプルから抽出されたDNAによって行われるため、判明するのは数カ月後だ。

この研究プロジェクトのリーダーの1人であるミシガン工科大学（米国ホートン）の生態学者John Vucetichは、ロイヤル島のオオカミ集団には、緊急に新しい遺伝子を入れる必要があると主張する。20年前から、このオオカミたちの骨格に脊柱の変形が見られるようになったためだ。脊柱の変形によって神経が圧迫されると痛みを生じるため、オオカミの歩行に影響を及ぼして適応度を低下させる恐れがある。Vucetichと、同じくミシガン工科大学の生態学者であるRolf Petersonが中心となって行った研究によると、任意の頭数のオオカミが生きていくのに必要なヘラジカの頭数が増加していることは、これにより説明がつくかもしれない。つまり、島内のヘラジカの分布密度が高くなければ補食できないということであり、脊柱の変形によりオオカミの攻撃能力が低下している可能性があるのだ（J. Raikkonen *et al. Biol. Conserv.* **142**, 1025–1031; 2009）。

Vucetichが遺伝的救済の必要性を主張するのは、研究の連続性維持のためではなく、生態系の保全のためである。ヘラジカはモミの木を食べる。オオカミに捕食されなくなればヘラジカの個体数は増え、モミの若木はヘラジカが届かない高さに成長する前に食べられるため、モミの木は子孫を増やせなくなる。実はすでに、ロイヤル島のモミの木は、ヘラジカが島にやって来た1910年頃からオオカミがやって来る1940年頃までの世代が失われている。そのため、この島に生えているモミの木の大半は、樹齢が100年を超えて一生を終えようとしている老木か、ヘラジカに食い荒らされる高さの若木である。モミの若木が今後10年程度でヘラジカに食べられない高さまで成長することができなければ、「北方針葉樹林帯であるロイヤル島の生態系の大部分から、基本構成要素の針葉樹が失われるでしょう」とVucetichは言う。

ロイヤル島をよく知る科学者の多くがオオカミの遺伝的救済に賛成している。彼らが介入を指示するのは、オオカミが激減した原因が人間の活動にあるからだ。例えば、氷の橋の形成頻度が低下したのは、人間の活動による気候変動が原因である。また、1980年代初頭には、イエイヌからもたらされたと考えられるイヌパルボウイルス感染症により、約50頭いたオオカミは14頭まで減少した。さらに2012年には、廃坑の立て坑で3頭のオオカミの死体が発見された。

一方、米国地質調査所（バージニア州レストン）とミネソタ大学（米国セントポール）に所属するオオカミの専門家である生物学者David Mechは、「注意深く見守る」べきだと主張する。彼は、ロイヤル島のオオカミの観察を通じて、同系交配が集団の持続性に及ぼす影響について多くの知識が得られれば、それを絶滅危機種の同系交配集団の回復に役に立てられると言う。また、ロイヤル島のオオカミは前にも激減したことがあるが、その後、増加に転じたとも指摘し、絶滅した場合に外から新しいオオカミを連れてくればよいと提案している。

Vucetichは、それでは手遅れになると考えている。最後のオオカミが死亡した場合、その確認にまず5年、次に連邦政府の役人が遺伝的救済を承認し新しいオオカミの群れがヘラジカを捕食するようになるまでさらに5年かかるだろうと言う。ヘラジカを10年間も放置したら、島のモミの木は壊滅的な被害を受けると彼は考えている。

ロイヤル島国立公園の管理者であるPhyllis Greenの頭には、3つの選択肢がある。第一の選択肢は何もしないこと、第二の選択肢は、個体群を注意深く見守り、絶滅してしまった場合には外から新たにオオカミを連れてくること、第三の選択肢は遺伝的救済である。彼女はまだ正式な方針を決定していないが、「選択の余地がなくなる前」に、地域と国の責任者との協議を通じて方針を決定したいと考えている。

彼女の決定は重大な影響を及ぼすことになるだろう。米国立公園局は1916年の議会制定法により、「景観、自然、史跡、および、そこに生息する野生生物を保存し、将来の世代がこれらを享受できるような方法と手段で保全すること」を命じられている。これは、基本的には不介入を意味している。だが、ロイヤル島のオオカミに遺伝的救済が行われることになれば、気候変動の被害を受けている他の国立公園が介入を行う際の先例となり得るのだ。「非常に難しい問題なのです」と彼女は言う。 ■

（翻訳：三枝小夜子、要約：編集部）

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

健常者 10 万人を調べるプロジェクト

Medicine gets up close and personal

W. Wayt Gibbs 2014 年 2 月 13 日号 Vol. 506 (144–145)

長期的な試験により健常者を詳細にモニタリングし、
その結果に対処するよう頻繁に働きかけることで、
究極の個別化医療を実現しようという取り組みが始まった。

非営利団体であるシステムズ生物学研究所（ISB；米国ワシントン州シアトル）の創設者で所長を務めるLeroy Hoodは、自らがP4医療と呼ぶものの話が好きだ。それは、predictive（予測的）、preventive（予防的）、personalized（個別化）、participatory（参加型）のヘルスケアのことだ。今日の医療では、基本的に病気の症状に促されて医療介入が行われるため、医療介入は低頻度で病気に関連のあるもののみになっている。それに対してHoodは、全ゲノム配列解読とバイオマーカーをフル活用した連続的な健康管理によって、病気が足場を固める前にそれを治すことを提案している。

2014年3月、Hoodはその構想に関する最初の大きな検証に乗り出す。それはハンドレッド・パーソン・ウェルネス・プロジェクト（Hundred Person Wellness Project；HPWP）と名付けられた9カ月間にわたる予備的な試験で、100人の健常者を集中的にモニタリングし（「命を調べる」参照）、定期的なフィードバックを行って、食事や睡眠の習慣などの生活様式に改善を促すカウンセリングを行うものだ。そして、カウンセリングなどの介入による行動の変化が健康に与える影響を、一連の診断検査によって追跡する。

ISTOCK/THINKSTOCK

HPWPは、病気を初期のうちにたたく、究極の個別化医療につながる可能性を秘めている。

HPWPの試験では、一般的な治験デザインで定められる盲検化や無作為化を行うこともなければ、対照群も用意しない。しかしHoodは、HPWPには医療の古いしきたりを破るだけの威力があることを確信している。「対処可能な段階での介入が個人の健全性をどのように変化させたのか、あるいは病気を避ける方法をどのように意識させたのかについて、ストーリーの全容が明らかになることを期待しています」とHoodは話す。

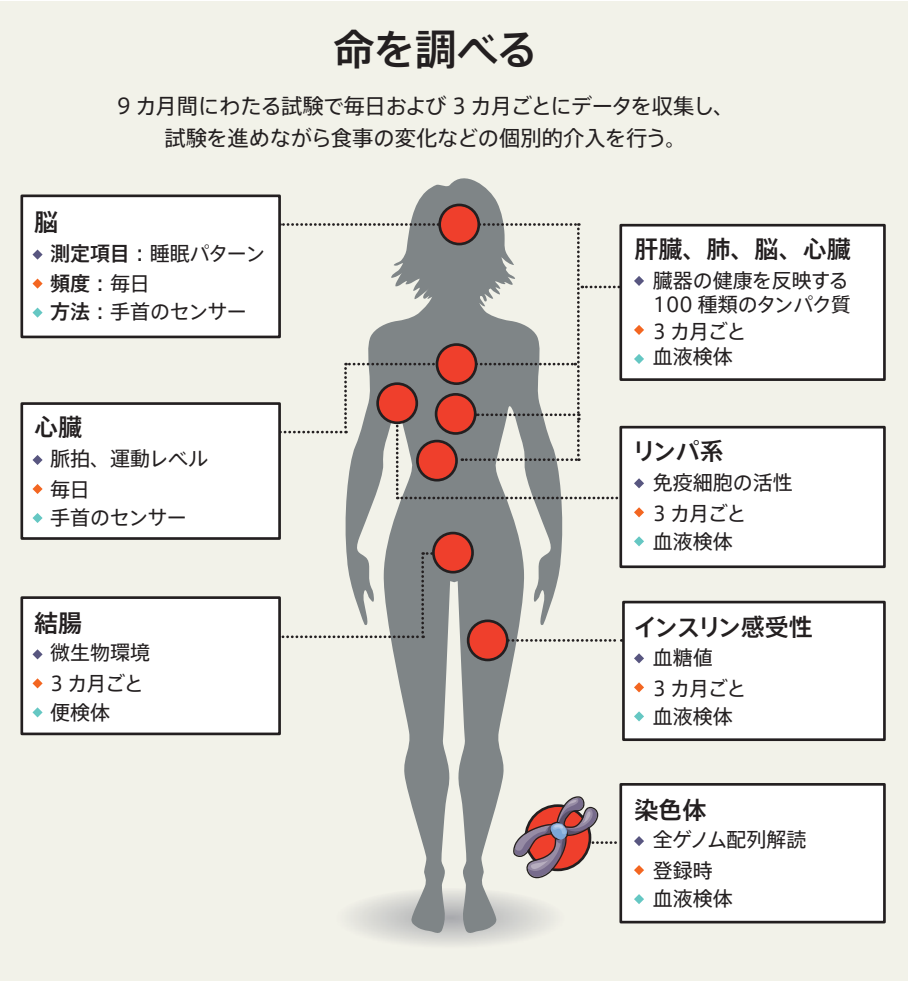
100人を調べる予備的な試験が期待どおりに行われれば、試験をさらに拡張し、25年をかけて、モニタリングする被験者が10万人に達するまで、数段階に分けて実施する予定である。ISBは最初の100人について、非公的な寄付によって費用を負担することにしており、1人当たり約1万ドル（約100万円）の予算を組んでいる。Hoodは、大型の試験であれば、スケールメリットと診断技術の急発展により、そのコストが劇的に下がるはずだと考えている。しかし、一世代にわたる試験にかかる数億ドルの資金調達が容易でないことは承知している。

予備的な試験の段階でさえ、このプロジェクトはとてつもなく徹底的なものだ。最初にISBは、参加者1人1人の全ゲノム配列を解読する。Hoodによれば、その後の段階では、エピジェネティクス的な検査を行い、メチル化などのDNA修飾（環境への暴露を反映するものもある）も調べるという。しかし、そのデータですら、それまでに収集されるデータ量に比べれば、ごく小さなものだ。

参加者には、運動や心拍数、睡眠パターンを連続的に記録するデジタル機器を装着してもらい、そのデータを定期的にISBのシステムにアップロードしてもらうことになっている。また研究者は、参加者から3カ月ごとに血液、尿、唾液、便の検体を収集し、唾液と尿については5種類の生化学的物質を分析し、便検体についてはDNA配列の解読を行って腸内の主要な微生物種の生態を追跡する。さらに、血液化学的スクリーニングは通常のコレステロールやグルコースの検査よりもはるかに細かく行い、C反応性タンパク質（高レベルの炎症を示す）など、普通はあまりモニタリングされない値も20項目検査する。また、マウスや細胞のモデルによって健康から病気への移行を高感度に検出可能なことが示されている臓器特異的なタンパク質についても、約100種類をモニタリングする。

HPWPの試験、およびP4医療全般で重要なのは、そうした変化を捉えて症状の発現前に対処することだ。そのために参加者（多くはソーシャル・メディアで募集した米国シアトル地区の居住者）は、全てのデータポイントを自分の個人的「クラウド」で閲覧することができる。十分な科学的訓練を受けてその中に飛び込み、自分のデータを自分で解釈する人もいるだろう。しかしHoodは、結果の解釈と医学的治療や食事・行動の変化のアドバイスについて、ISBが紹介する健康管理指導者や参加者それぞれのかかりつ

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



SOURCE: INSTITUTE FOR SYSTEMS BIOLOGY

け医に頼る人が多いだろうと予想する。

ワシントン大学医学系大学院（米国ミズーリ州セントルイス）の公衆衛生科学部門を率いるGraham Colditzは、「HPWPの試験で最も驚くことは、そうしたマーカーの一部について、3カ月ごとに繰り返し評価を行うことです」と語る。Colditzは、看護師衛生試験の主任研究者を務めていた。この試験では、37年にわたり、2年に1回のアンケートによって米国の約12万人の看護師を追跡し、部分集団からは、足指の爪の収集を1回と採血を2回行った。

一方で、参加者全員にフィードバックを行い、試験の最中に変化を促すISBの試験では、何が有効で何が有効でなかったかについての結論が得られなくなるのではないか、と懸念する研究者もいる。またColditzも、個別的な指導を受けない対照被験者がいない上、分析すべきデータの流れが大量かつ複雑であることから、データ中の真のシグナルをノイズから分離するのは困難なのではないかと考えている。

Hoodは、その問題が実際に起こる可能性を承知している。しかし彼は、既存の臨床試験システムについて、被験者の遺伝的背景と環境の違いを考慮に入れることができないため「完全に破綻している」と反論する。さらにHoodは、HPWPがそうした違いの重大さを認識しており、各参加者に対しその人自身の実験として取り扱うのだと付言する。「私たちは、参加者ごとに極めて注意深く追跡を行いますから、参加者がどう対処するかを把握することができるのです」とHoodは言う。

スタンフォード大学医学系大学院（米国カリフォルニア州）のシステム医療の責任者であるAtul Butteは、Hoodを温かく見守りたいと考えている。この種の革新的な試験は、病気の最初の手掛かりを実際に拾い上げるかもしれない、とButteは言う。「HPWPは、試験終了後に、試験から得られた知見を1つの特定の形に集約して参加者全員に提供する一般的な治験とは異なります。参加者全員がそれぞれ個別的な形で利益を享受できることを示せるかもしれないのです」とButteは説明する。

しかし、試験参加者の一部は、自分の活動や状態をつぶさに記録する「クオンティファイド・セルフ（自己定量化）」運動の先駆けであるカリフォルニア大学サンディエゴ校（米国）のコンピューター科学者Larry Smarrのような経験をする可能性もあり得る。Smarrは、血液、DNA、それにごく最近では便の検体を採取することにより、14年間にわたって自分の生物統計学的指標を定期的に測定してきた。そしてその結果を受けて、運動量を増やしたり大胆に食事を見直したりした。体を詳しく調べて生活を変化させることで、11kgの減量という大きな成果が得られたのである。

しかしそのおかげで、ギョッとするような免疫活性のスパイクと、腸内の異常な微生物環境が発見されることにもなったという。「10%ほどが大腸菌だったのです。健常者の平均は0.06%です」。医師からは遅発性のクローン病（大腸や小腸の粘膜に慢性的な炎症や潰瘍を生じる疾患）と告げられた。それについてSmarr自身は、食事の変化によって生じた可能性を疑っている。何としても自分の消化器系を回復させたい彼は、ISBのHPWP試験への参加を熱望している。

Hoodによれば試験には若干の残席があり、Smarrの参加を歓迎するという。「私は65歳ですから、（その長期の試験が終わりを迎えるまで）あと25年生きていられるかどうか定かではありません。しかし、私の状態が悪化するのを観察してデータをとるのは有意義かもしれませんよ」とSmarrは話している。■

（翻訳：小林盛方）

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

DENVER POST/GETTY IMAGES

様変わりする世界の霊長類研究

The changing face of primate research

Alison Abbott 2014年2月6日号 Vol. 506 (24-26)

欧州の研究者は、動物保護活動家による激しい攻撃から霊長類研究を守るための政治的勝利をようやく勝ち取った。だが、一部の地域では、それが骨抜きにされようとしている。

ブレーメン大学（ドイツ）の神経科学者Andreas Kreiterが、第二子を出産した妻とともに病院から帰ってきたときのことである。彼の妻が、自宅に届いていた一通の封書を開けて読んだところ、そこには「3歳になる長男を殺害する」と書かれていた。それは、Kreiterの人生において、最も血の気の引く出来事であった。

マカク属のサルを使って脳の研究を行っているKreiterは、16年もの間、動物保護活動家から激しい非難を浴び続けている。動物保護活動家の抗議活動の中には時に暴力的なものもあった。けれども彼は、サルを使った研究をやめなかった。抗議活動がピークに達した1990年代後半にも、警察の保護下で暮らしながら研究を続けた。「私は、熟慮を重ねた上で、研究に霊長類を使うことを決意したのです。ヒトの脳を理解するためには、霊長類を使った研究が絶対に必要なのです」とKreiterは語る。

彼はその後、なじみのない敵が自分の前に立ちはだかっていることに気付いた。霊長類研究を制限しようとする地元当局である。2008年に、Kreiterがマカク属サルの研究への使用許可を更新しようとブレーメン市に申請したところ、市の役人がそれを却下したのだ。以来ずっと、彼の研究は法的に棚上げ状態にある。

動物実験をめぐって法廷闘争を繰り広げているのは彼だけではない。研究にヒト以外の霊長類を用いることは、2010年のEU指令によって正式に認められている。それなのに、欧州の一部の地域で一貫性のない規制法が制定されて、EU指令の精神が歪められているのだ。研究者の中には、EU指令のおかげでようやく安心して研究できるようになったと言う者もいる。けれども、動物保護活動家は戦略を変えて活動を継続している。研究者に嫌がらせをするのをやめて、地方の政策立案者に圧力をかけるようになったのだ。それによって、新たな障害に直面するようになった研究者もいる。

基礎研究から医療への橋渡し（トランスレーショナル研究）の際には、霊長類を使った実験的治療法の試験が必要になることが多い。EUは、こうしたトランスレーショナル研究を推進しようとしているが、霊長類を使った研究をめぐる問題はいまだに解決されていない。近年、技術の飛躍的進歩に伴い、トランスレーショナル研究の必要性は高まっているが、霊長類を使った実験が制限されることで、新しい医療技術の開発に支障をきたす恐れがある。

けれども、こうした流れを受けて、一部の研究者は戦略を変え始めている。研究に霊長類を使っている欧州の研究者は、自身の研究について口を閉ざすのが一般的だったが、研究内容をオープンに語るようになってきているのだ。しかし、サルを使う研究を完全にやめてしまった研究者や、事態が泥沼化している欧州を嫌い、共同研究という形で欧州の外、特にアジアの研究機関に研究拠点を移す研

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

究者もいる。後述するように、後者についてはさまざまな問題が指摘されている。

ロンドン大学ユニバーシティカレッジ（英国）のRoger Lemonは、「私たち霊長類研究者は、常に圧力を感じているべきです。私たちが扱っている動物は、それだけ貴重で、傷つきやすいのですから」と言う。彼は、脳が手の細かい運動を制御する仕組みを研究しており、この研究が脳卒中後の機能回復を促す治療につながることを期待している。「欧州で動物福祉が重視されるにつれ、重要な研究が欧州の外へ、すなわち動物福祉をあまり重視しない国々に出て行ってしまうのです。悲しい皮肉です」とLemon。

研究環境の安定化のためのEU指令

霊長類研究者への圧力には、さまざまな形がある。例えば米国では、民間航空会社が国内線での霊長類の輸送を事実上停止したため、研究者は霊長類を輸送することが困難になった。欧州では、エールフランスは現在も霊長類の輸送を取り扱っているものの、多くの航空会社が輸送中止措置をとっている。

つい最近、EUは霊長類研究環境の安定化に向けて前進したかのようにみえた。2010年9月、10年以上にわたる公開討論を経て、EUは研究目的での実験動物の使用に関する指令を制定した。このEU指令は、動物の福祉と研究の必要性とのバランスを慎重にとることにより、霊長類研究をめぐる緊張を緩和するように思われた。例えば、全ての動物につき最低限の福祉要件を確立し、苦痛の強度を定義し、さらには大型類人猿を使う研究のほとんどを禁止した。その一方で、他の動物では実施できない研究に限り、ヒト以外の霊長類を用いた基礎研究を許可することも明記された。この条項は、生物医学コミュニティーによる必死のロビー活動の末に、土壇場になって付記されたものである。

EUは加盟国に対し、この指令を2013年1月1日までに国内法に組み込むことを要請した。さらに、国内法をEU指令よりも厳格にして動物実験の規制を強化することは禁じた。

それにもかかわらず、動物保護活動家は戦いを続けた。彼らは、効果的な活動によりマスコミの注目を集め、数カ国でEU指令の法制化を遅らせた。オランダとベルギーで活動する反動物実験連合（Coalition Against Animal Experiments；ADC）の活動マネジャーであるRobert Molenaarによると、動物保護団体は、現在、科学者ではなく政策立案者に焦点を絞って活動しているという。マスコミに取り上げられやすく、政治家に影響を及ぼしやすいという理由から、ADCは最初のターゲットに大学でのサルを使った研究を選んだ。

ADCは国際的な協力関係も築き上げようとしており、英国に拠点を置く姉妹団体の反生体解剖連合（Anti Vivisection Coalition；AVC）と緊密に連携している。AVCを率いるLuke Steeleは、医薬品開発業務受託会社であるハーラン研究所（英国ブラックソーン）のスタッフに対する嫌がらせ行為により、2012年に禁錮刑を言い渡された。9カ月の獄中生活はなかなか面白かったと語る彼は、その時間を利用して戦略を練り直したのだという。「研究者は、研究には革新を求めますが、自分自身は伝統主義的で、変化を嫌います。研究者の行動を変えるためには、彼らの思想を変えることより、政策立案者に圧力をかけて研究者を取り締まる法律を変えることの方が効果的であることに、私は気付きました」。

AVCとADCは、動物研究に関するEU指令の廃止と動物を使った研究の全面的な禁止を求める「ストップ生体解剖イニシアチブ（Stop Vivisection Initiative）」を牽引している。その嘆願書には、2012年11月のスタートから1年もしないうちに、欧州委員会に対して立法提案するのに必要な100万人以上の署名がEU全土から集まった。現在は、署名の確認作業が行われており、順調に進めば、2014年の早い時期に欧州委員会と欧州議会による聴聞会が開催されることになる。

2010年のEU指令の制定時に欧州委員会の顧問を務めたドイツ霊長類センター（ゲッチンゲン）所長のStefan Treueは、「聴聞会は、論争を再燃させるでしょう。欧州委員会、科学者、動物保護団体の三者が妥協点を見いだすために必要な労力の大きさを考えると、できれば避けたいところですが」と言う。

Treueは、「ストップ生体解剖イニシアチブ」の活動が欧州の法律を変えることはないだろうと考えている。新しい治療法の開発を求める政治的な声は非常に強いからだ。けれども彼は、サルを研究に使っている研究者は「沈黙を守る」という従来の戦術を捨てるべきであると言い、同僚の多くも彼と同じ考えであるという。研究者の沈黙は、主張を声高に叫ぶ動物保護活動家を有利にするだけであるというのだ。EU指令が採択された2カ月後、Treueは、動物実験を行う科学者によるバーゼル宣言の準備に協力した（*Nature* 2010年12月9日号、742ページ参照）。バーゼル宣言に署名した科学者は現時点で2500人を超えており、自身が行う動物実験についてオープンに語り、市民との対話に努めることを誓った。

バーゼル宣言は大きな変化を引き起こし、多数のイニシアチブが設立された。例えば、2013年にスイス霊長類研究開発センター（SPCCR）が設立され、霊長類を使った研究を実施しようとする科学者や技術者に訓練を行ったり、フリブール市民に教育用資料を提供したりしている。

科学者個人も、自分のウェブサイトではっきりと意見を述べるようになってきている。サルを使って研究を行っているオランダ神経科学研究所（アムステルダム）の神経科学者Pieter Roelfsemaは、同研究所の研究者が活動家に狙われたことはまだないと言うが、近いうちにこの状況が変わってしまう恐れがあると懸念している。2013年の春、オランダ動物党をはじめとするオランダ議会の少数野党が、サルを使った研究は本当に必要なのか、別の方法で研究することはできないのか、サルを使った研究を行う政府出

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

資研究機関の数を減らすことはできないのか、などの質問を正式に行ったのだ。

こうした現状に鑑み、Roelfsemaは、マックス・プランク生物サイバーネティックス研究所（ドイツ・チュービンゲン）の所長Nikos Logothetisのウェブサイトを参考にして、霊長類研究の価値に関する広報ウェブページを作成しようと計画している。毎週数千人が訪れるLogothetisのウェブサイトは、広報戦略の失敗から誕生した。2009年、彼は、国営テレビ放送局の調査ジャーナリストからなるチームを研究室に招いた。彼は、調査チームがサル収容施設のぜいたくな仕様に感心し、そこで動物たちがリラックスし満ち足りた様子であることに目を見張るだろう、と期待していた。けれどもジャーナリストが描き出したのは、苦しむ動物たちに囲まれてご満悦な、少々イカれた科学者の姿だった。この経験は、「エスカレートする反生体解剖活動家の不条理な行動に対して、科学研究機関がしっかり反応する必要があることを、私に痛感させたのです」とLogothetisは言う。

とはいえ、Kreiterを苦しめているブレーメン市とは違い、Logothetisのチュービンゲン市の政治環境は研究者に対して協力的だ。チュービンゲンの市長は「緑の党」の党員で、緑の党が動物実験を支持している様子はないが、この市長でさえ、活動家が配布したビラは事実に反していると公然と批判し、Logothetisが受けたひどい仕打ちを「容認することはできない」と述べている。

「つまり、欧州各地において、サルを使った研究のやりやすさを左右するのは地方政治なのです」とTreueは言う。なお、彼が所長を務めるドイツ霊長類センターは、ゲッチンゲン市の政治的支援による恩恵を受けている。Treueのような環境にいる科学者にとっては、EU指令は安定感をもたらしたといえる。

THINKSTOCK

欧州委員会は、動物福祉を重視しつつ創薬研究を推進するために新指令を制定したが、欧州の一部の地域では一貫性のない規制法が制定されている。

締めつけが強まったイタリア

一方、イタリアでは、そのような安心感はない。2012年には、ブレシア近郊のビーグル犬繁殖施設が活動家によって攻撃される事件が発生し、施設はその後閉鎖された。2013年には、ミラノ大学での実験が活動家による妨害を受けた。同大学は2014年1月にも、一部の研究者の顔写真と住所・電話番号が掲載されたビラが、彼らの自宅近隣の家に投函される事件が起こった。

2012年には、一部のポピュリスト政治家（大衆受けを基調とする政治家）が、動物保護活動家の主張を採り入れて動物の福祉向上を訴え、イタリアでのEU指令の法制化に影響を及ぼした。提出された法案はEU指令を上回る規制を課すもので、異種間臓器移植の禁止と依存症研究への動物の使用禁止を要請するものだった。

イタリアの科学者たちがこの脅威に気付き、彼らが動物を使う研究の擁護を求める嘆願書への署名運動を始めたときには（嘆願書には数週間で1万3000人の署名が集まった）、すでに議会はEU指令よりも明らかに厳しい法案の成立に向けて動き出していた。そしてこの法案は、2013年12月に議会を通過した。

研究にサルを使っている科学者は、イタリアの国内法では、ヒト以外の霊長類の研究を許可するEU指令の条項についての解釈が曖昧（あいまい）なことも心配している。ローマ・ラ・サピエンツァ大学の神経生理学者で、欧州神経科学会連盟実験動物委員会の委員長を務めるRoberto Caminitiは、「基礎研究が許可されているかどうか、全く分からないのです」と懸念する。

イタリアの規制法が成立すれば、ヒト以外の霊長類、ネコ、イヌを用いる全ての研究計画につき、高等保健協議会（Consiglio Superiore di Sanita）による許可が必要になる。その要請は広範にわたり、薬物使用の許可や臨床試験計画書の承認も含まれる。地元の倫理委員会からの認可に加えて、こうした追加的な取り締まりが行われたら、さまざまなプロセスは進まなくなり、不安定になるだろう、とCaminitiは指摘する。

この規制法は3月に成立する見込みだ。Caminitiらは、そのタイミングでEU司法裁判所に提訴しようと計画している。「EU指令を上回る規制は禁じられているのですから、私たちは必ず勝つはずです」と彼は言い、規制法成立までの間、霊長類を使っているイタリアの研究室は皆、自分たちの研究は人類の健康増進に役立つものなのだ、と主張するべきだと考えている。

ベルギー政府も、イタリアと同じよう

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

にEU指令よりも厳格な法律を制定しようと急いでいる。この法案も、霊長類を依存症研究に使用することを禁止し、ヒト以外の霊長類を使う研究プロジェクトは、地元の倫理委員会から認可を受けたものであっても、国の委員会からの認可も必要としている。特定のプロジェクトにゴーサインを出すかどうかを最終的に決定するのは保健大臣になると予想され、最終的な決定が、科学や倫理ではなく政治に基づいてなされる懸念が生じている。

EU非加盟国のスイスの場合、EU指令には縛られないが、ここでも霊長類を使った研究は政治判断の影響を受けている。2000年にスイス憲法が改正されて、動物の尊厳の保護が明記された結果、裁判所は、トランスレーショナル研究にサルを使うことを制限するようになったのだ。

フリブールの研究者は霊長類の脊髄損傷修復の研究を続けることができたが、チューリヒ当局は2004年以降、基礎研究における霊長類の使用許可を更新していない。神経情報学研究所（チューリヒ）の所長Kevan Martinは、マカク属サルの脳における機能的微小神経回路のマッピングを進めていたが、2006年にチューリヒ当局による許可が切れてしまったため、研究を中止せざるを得なくなった。Martinは、彼の研究が短期間で社会に実用的な恩恵をもたらしそうにないという理由で許可の更新が却下されたと分かったとき、大きなショックを受けたという。だが、その後のスイス最高裁判所への上訴が棄却されたときの方がショックが大きかったと話す。「基礎研究なくして応用研究などできるのでしょうか」と彼は問い掛ける。

海外脱出の動き

この流れを受けて、スイスの科学者の一部は、霊長類を使った実験を行うために外国の研究機関との共同研究に頼るようになってきている。フリードリヒ・ミーシャー生物医学研究所（バーゼル）のBotond Roskaとその同僚は、失明の一般的な原因である網膜色素変性症の実験的治療法を開発しようと、マウスを使って研究を進めてきた。この治療法のヒトでの臨床試験の準備はすでに整い、Roskaが共同設立者に名前を連ねる小さな生物医学会社GenSight Biologics社（フランス・パリ）でそれを行う予定である。「けれども、マウスからヒトへと一足飛びに進むことはできません。神経回路が同じであるかどうか分からないからです。ヒトがものを見る仕組みを調べるには、マウスは良いモデル動物とは言えないのです」とRoskaは言う。

スイスで迷っていても埒（らち）が明かないため、Roskaとその共同研究者（GenSight社とパリ視覚研究所）は、動物保護活動家があまり政治的支持を得ていないフランスで、霊長類を使った研究を行っている。Roskaは、1年以内に患者への最初の臨床試験を実施したいと考えている。

一方、スウェーデンのカロリンスカ研究所（ストックホルム）でも、Per-Olof Berggrenの研究がトランスレーショナル研究の段階に来ている。糖尿病マウスの実験的治療法を開発した彼は、現在、ヒトでの臨床試験に進む前に、霊長類を使った試験を行う必要に迫られている。彼はスウェーデン国内でこの研究の許可を受けたいと考えていたが、彼には許可を受けるのに必要なだけの資金がなかった。動物保護団体が非常に強い力を持つスウェーデンでは、規制が厳しく、霊長類を使って実験を行うには、大規模で高度に洗練された（従って高価な）研究施設が必要なのだ。そこでBerggrenは、シンガポールで研究を行うことにした。彼によると、シンガポールの施設は一流で、倫理基準も欧州並みに高いという。「シンガポールは伝統的に霊長類研究が盛んなので、べらぼうな費用を投じなくても研究ができるのです」。

Berggrenと同じ決断をする研究者は少なくない。欧州の研究者の多くが霊長類研究の拠点をアジアに移しており、そのことが科学コミュニティーを二分する論争を引き起こしている。反対する科学者の中には、アジアの一部の国々では研究倫理の監視体制が十分に整備されておらず、動物福祉への配慮が不足していると心配する者もいる。そしてMartinが指摘するように、欧州で霊長類を使った研究を行うグループの数が減るにつれ、すでに目に付き始めている技術の喪失がさらに進むことも懸念されている（欧州委員会によると、EU内で科学研究に利用されている霊長類の数は、2008年から2011年までの間に25%以上も減少したという）。「失われた技術を取り戻すことは、どんどん困難になるでしょう。すでに、霊長類の麻酔専門医と外科医を見つけることが難しくなっています」と彼は説明する。

最近、中国の代表的な研究機関に2週間滞在したという欧州のある科学者によれば、そこでは大勢の欧州の科学者が共同研究を行っていたという。けれどもそうした研究者らは、中国での共同研究について公衆の前で語りたがらない。自分が所属する研究機関の評判を傷つけることを恐れているからだ。

その科学者によれば、中国における研究倫理の監視体制に対する不安は見当外れのものであり、中国の研究機関の倫理基準はドイツや米国の基準と同等であると主張する。「私たちが中国で研究を行う理由は、倫理基準が緩やかだからということではなく、研究姿勢が前向きなことにあるのです。欧州では何をしようとしても『駄目』と言われますが、中国には活気と楽観的な雰囲気があるのです」。

ブレーメンでは、Kreiterが、裁判所から「研究を許可する」という言葉を聞けることを願って待ち続けている。彼は、大学から物心両面の支援を受け、5年以上にわたって法廷で地元当局と戦ってきた。彼は今、ライプチヒ高等裁判所の判決を待っている。「これが最後になるかもしれません。けれども、次に何が起こるかは誰にも分かりません」とKreiterは話す。■

（翻訳：三枝小夜子）

Alison Abbottは*Nature*の欧州上級通信員。

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

ゲノム研究から先制医療へ

その行動力で数々のプロジェクトを牽引（けんいん）し、ゲノム研究を推進してきた理研の林崎良英ディレクター。FANTOMコンソーシアムの設立、ノンコーディングRNAの発見、マイクロアレイやシーケンサー技術の導入など多くの成果を挙げてきた。親しみやすさと率直さがトレードマーク。「でも発言がストレートなので、誤解されやすいんですよ」と言う。今回新たに立ち上げたのは「予防医療・診断技術開発プログラム」。先制医療へ乗り出すのだという。林崎ディレクターは今、何を考える？

林崎 良英

——Nature ダイジェスト：今年の2月、理研でシンポジウムを開催されて……。

林崎：あいにく東京が大雪に見舞われた日だったのですが、大勢の人が参加してくれました。女優のアンジェリーナ・ジョリーさんに予防的乳房手術を行ったクリスティ・ファンク医師などをお招きし、講演してもらいました。

昨年、理研で「予防医療・診断技術開発プログラム」を設立したのですが、その開所記念シンポジウムに当たるものです。ファンク医師には具体的な情報をいろいろお聞きすることができ、有意義なものとなりました。

——予防医療・先制医療とは？

病気になる前に、発症を予防したり、治療介入したりすることを目指す医療です。特にジョリーさんの場合のように、疾患発症前に処置することを先制医療と呼んでいます。病気に先制攻撃を加えるのです。*BRCA*遺伝子に変異があると、彼女の場合、85％もの確率で乳がんを発症するのですよ。

あるいは、がんの転移性や抗がん剤の適性を患者さん個人に基づいて予測し、治療する。抗がん剤の使用を抑え、患者さんのQOL（quality of life；心身共に充実した生活を送れているかどうかの指標）の向上を図ることにつながります。

そのためには、診断技術の開発が重要で、医療の現場で実際に使える方法にまできちんと仕上げる必要があります。

——具体的には、どのように推進を？

現在はプランを練っている段階です。理研で行われているさまざまな分野の基礎研究、生命科学、工学、化学、光学、ナノ技術などから臨床応用の可能性のあるものを探しています。同時に、医療現場で何が必要とされているのか、そのニーズも探っています。パイロットプロジェクト的な位置付けで、順天堂大学病院の医師らと200回以上も面談しました。

個人の遺伝情報を臨床応用へ

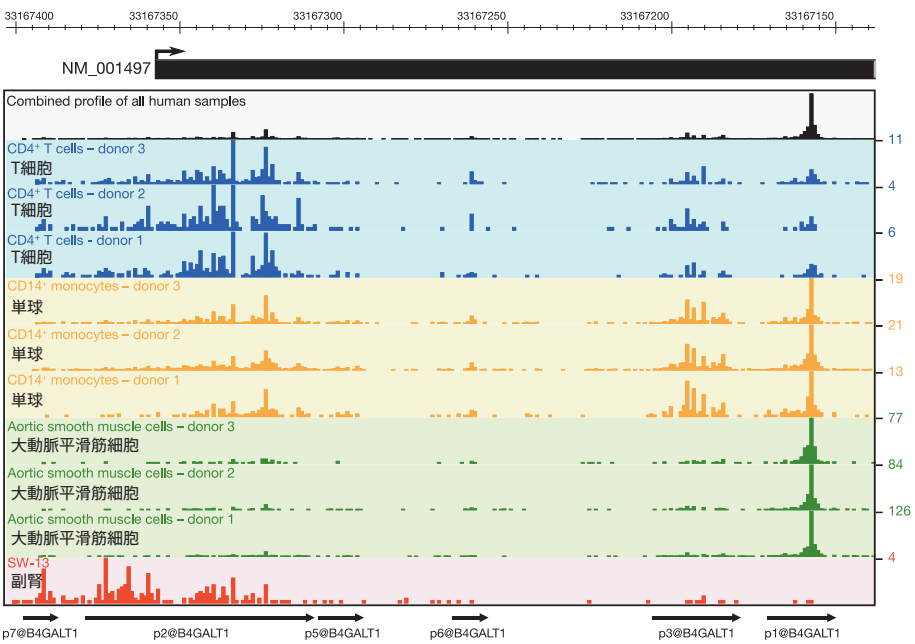
——では、これまで約18年間牽引してきたゲノムの基礎研究を、やめてしまうのですか？

よくされるのですよ、その質問。確かに、（ゲノム研究の）責任者のポジションは後進に譲りました。いつまでも上に居座っていたら、若手が成長しないしね（笑）。

でも、彼らと研究協力は続けていきますよ。それというのも、私の中では、これまでやってきた基礎研究と、これから展開する臨床応用は、1つのストーリーとしてつながっているのです。

——それは、どのように？

長年、遺伝子発現（転写）という観点からゲノムの基礎研究を行ってきたわけですが、その間に、臨床で役立ちそうな技術やシステムが蓄積されてきました。そ



一分子CAGE法の解析データ例。細胞の種類により、プロモーター活性のパターンが異なる。

REF.1

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

して、それらを応用に展開すべき時期が来たということだと思っています。今回*Nature*に発表したFANTOMコンソーシアムの研究[1,2]は、予防・先制医療や再生医療で使える技術に展開していきたいと考えています。

――今回 *Nature* に発表した研究について詳しく教えてください。

細胞を定義する方法を見つけたんですよ。ヒトの体は、神経細胞、筋細胞、線維芽細胞というように、何百種類もの細胞から成り立っています。細胞の定義が分からないと、例えば細胞を作る実験を行っていても、正しい細胞が作られているかどうかはっきりしない。

私たちは、遺伝子のプロモーターやエンハンサーの活性を測定することにより、細胞の種類と健康状態を簡単に判断できる方法を発見しました。そして、180種類のヒト細胞について調べ、データベースを作りました。

こうしたデータは、がん細胞の転移性を診断していく際の基準として、重要になるでしょう。またiPS細胞などの多能性細胞から、いろいろな細胞を作り出すときの指標にも使えるはずです。

――遺伝子のプロモーターやエンハンサーとは？

遺伝子の転写を開始したり、転写の量を調節したりするDNA配列のことです。遺伝子のすぐそばにあるのがプロモーター、どこか離れたところにあるのがエンハンサー。遺伝子が転写されて生じるRNA分子の量を測定することで、これらの活性を検出しました。

ただしそのためには、エンハンサーがどこにあるかを見つける方法を、まず開発しなければなりません。私たちは、ゲノム上のある点から両方向に転写されるRNA分子が、既知のエンハンサー部位に存在する場合が多いことに気が付き、両方向に転写される場所こそがエンハンサーであるという作業仮説を立てました。そして、エンハンサーが作用する標的プロモーターを、両者の活性の相関から突き止めることに成功し、仮説を実証することができました。

その結果、全部で約18万5000個のプロモーターと、約4万4000個ものエンハンサーを検出できました。画期的な結果といえるでしょう。

まず、計測技術の開発ありき

――RNAの定量は難しいと聞きます。

今回、一分子CAGE法という測定法を開発することで、定量を可能にしました。RNA分子を1分子レベルで塩基配列決定する方法です。

何かを研究しようとするときには、まず計測手段を開発する。これが、私たちが貫いてきた研究スタイルです。既存の方法や既存の材料で進めても、似たような結果しか得られないでしょ？

――米国のENCODE計画とFANTOMは似ている？

私たちは2000年に、FANTOMコンソーシアムの発足を世界に呼び掛けました。転写RNA分子に着目したのは、FANTOMが先行しています。ENCODE計画は2003年に、ヒトゲノムの機能領域の同定という目的で始まり、どちらかというと遺伝子発現のエピジェネティック制御に重点を置いています。

また、ENCODE計画がエンハンサー解析に用いているのはたった6種類の細胞株のみです。今回FANTOMでは、180種類のヒト細胞を解析したので、エンハンサーがどのプロモーターを制御し、またどの細胞を特異的に制御しているかまで、初めて明らかにできたのです。

――林崎先生たちが世界のゲノム研究に果たしてきた貢献は大ですね。

そう自負しています。他の人の後に続くのが嫌いで、オリジナリティーを大切にしてきたからこそ、転写ネットワークシステムやノンコーディングRNAなどを発見できたと思っています。山中伸弥（やまなかしんや）先生がiPS細胞を作る過程で、細胞の初期化に必要な遺伝子を探るときにFANTOMデータベースを利用してくださったのも、私たちのデータベースが他にはない有用なものだったからだと思っています。

――現在、臨床で使える遺伝情報は、乳がんなどの限られたもの？

そんなことはありません。役に立つ知見がすでにたくさん見つかっています。ただし、環境要因が非常に大きく影響する性格や才能の判定といったことに用いるのは不適切。医療の中で、きちんと使っていかなくてはいけません。

19年前にゲノム研究を立ち上げたときもそうでしたが、新しいプロジェクトを立ち上げた今この時期が、いちばん大変ですね。特に2014年度の予算は縮小されましたし。

私たちのゲノム研究は、当初は、国際標準のデータベースを作るという「縁の下の力持ち」的な基礎研究でした。それがようやく、人々の生活に役立つような技術を展開できるまでに機が熟してきたのです。そのゴールに向かって、なすべきことをなし、進んでいくつもりです。

――ありがとうございました。 ■

聞き手は藤川良子（サイエンスライター）。

1. The FANTOM Consortium and the RIKEN PMI and CLST (DGT). *Nature* **507**, 462-470 (2014).
2. Andersson, R., *et al. Nature* **507**, 455-461 (2014).

AUTHOR PROFILE

林崎 良英（はやしざき・よしひで）

理化学研究所 予防医療・診断技術開発プログラム（PMI）プログラムディレクター。1982年 大阪大学医学部卒業。同大学博士課程、国立循環器医療センター研究所を経て、1992年 理化学研究所研究員。1995年 同研究所主任研究員。1998年 同研究所ゲノム科学総合研究センター プロジェクトディレクター。2008年 同研究所オミックス基盤研究領域領域長を経て、2013年より現職。2007年、紫綬褒章受章。

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

感染病原体が犯罪を暴く

Disease detectives

SHAONI BHATTACHARYA 2014年2月27日号 Vol. 506 (424-426)

民事・刑事を問わず、事件の捜査で「法医系統学」なる新しい科学鑑定法が、じわじわと浸透しつつある。この鑑定法は強力だが、裁判への利用は、状況をよく見極めて慎重にすべきだ。

スペインのバレンシア地方の海辺に暮らす麻酔医Juan Maesoは、見たところ社会的地位のある立派な人生を送っていた。ところが彼には秘密があった。2つの病院で少なくとも10年にわたって、患者に投与するモルヒネの一部をかすめ取っていたのだ。彼は日常的に、患者にモルヒネを注射する直前に自分に少しだけ注射し、注射針を変えずに残りを患者に注射していた。

2007年にMaesoは、少なくとも275人の患者にC型肝炎を感染させた罪で有罪判決を受けた。その患者のうち4人は、C型肝炎の合併症のためにすでに亡くなっていた。Maesoは禁錮1933年の刑を受けたが、スペインの法律の下ではわずか20年の服役になると予想されている。

ILLUSTRATION BY KATIE SCOTT

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

Maesoは現在まで無実を訴えており、患者の1人が自分にC型肝炎ウイルス（HCV）を感染させたのだと主張している。しかし、2013年になってようやく、事件の科学的証拠が完全に公開され[1]、彼が無実ではないことが明確に示された。この事件の調査に当たったバレンシア大学のFernando González-Candelasらが、約4200個のウイルス塩基配列を解析して分類し、法医系統学（phylogenetic forensics）と呼ばれる手法を使ってHCVの感染経路を解き明かしたのである。

この手法は、古典的な進化生物学の方法と現代の塩基配列解読技術を組み合わせたもので、刑事および民事事件の捜査や、バイオテロなどからの防衛策（バイオディフェンス）のために徐々に普及しつつある。例えば、2014年2月にドイツ連邦軍微生物学研究所（バイエルン）が発表した論文[2]によれば、2009年以降に欧州各地で炭疽菌入りヘロインが出回りヘロイン使用者に死者が出た事件について、この手法を使って、出所と思われる起点までたどり着くことができたという。

しかし、この科学的手法と法制度の交わりは多くの人々を不安にさせている、とルーヴァン大学（ベルギー）の進化遺伝学者Anne-Mieke Vandammeは言う。彼女は、2002年以降19件の刑事事件を調査しており、そのほとんどは弁護側のためだった。世界中の法廷で日常的に使われているDNA鑑定とは異なり、法医系統学では決定的な結果はめったに得られない。「これで有罪を確定することはできないのです」と彼女は言う。

また、社会的な懸念もいくつかある。民事や刑事の事件で感染経路が追跡されることで、エイズなどの感染症がさらに白い目で見られてしまうのでないかと心配する患者も少なくない。現在この分野は、塩基配列解読の技術革新や分析装置の向上のおかげで十分成熟している。Vandamme率いる専門家チームは、こうした技術の進歩を受け、この捜査法の専門的技術と法廷での証拠提出の両面で最良の結果を出すための指針を練ろうとしている。Vandammeは、「弁護士や裁判官、検察官に、これらの手法の威力と限界を知ってほしい」と考えている。

ある「共通因子」

Maesoの不当な行為が明らかになったきっかけは、スペインの公益事業会社に勤める医師たちが、労働者の間でHCVへの集団感染が発生していると気付いたことだった。その医師のうちの1人であるManuel Beltranは、労働者たちの医療記録を見ていて、全ての感染者が、数カ月前にバレンシアにあるカーサ・デ・サルード（Casa de Salud）病院で簡単な手術を受けていることに気が付いた。

Beltranは地元の公衆衛生当局に連絡し、それが発端となって、大規模な調査が行われた。2つの病院にまたがる6万6000人以上の患者の記録が徹底的に調べられ、調査の早い段階で、肝炎症例の多くにMaesoが「共通因子」として関わっていることが明らかになったが、検察はさらに証拠が必要だと考えた。

そこで系統発生解析の出番である。HCVやHIV、インフルエンザウイルスなど一部のウイルスは、驚異的な速さで変異していく。そのため、複数の人から採取したウイルス試料の塩基配列を解読し、それらのゲノムのわずかな違いを比較することで、ウイルスの進化を追跡して、採取した個々のウイルスが進化系統樹のどこに位置するかを明らかにできる（23ページ「感染の法医学」参照）。「我々がやっていることは、ウイルスの系図作りです」と、オックスフォード大学（英国）で進化と感染症について研究しているOliver Pybusは説明する。

この解析プロセスによって、複数の感染例が互いに関係している確率はどの程度なのか、また、その関係はどんなものなのか、予測することができる。さらに、この技術は着々と改善されているため、得られた情報の有効性はますます高まっている。検察側がこの技術を意図的感染の調査に使った事例はすでにいくつもある。その1つがRichard Schmidtの事件だ。Schmidtは元ガールフレンドに、ビタミンB_{12}の注射と偽って、HIVやHCVで汚染された血液を注射していた。彼は1998年に、米国ルイジアナ州の裁判所で第二級殺人未遂の判決を受けた。その後この調査法は、2001年に米国の複数の政治家や報道機関に炭疽菌胞子（芽胞）が送りつけられた「米国炭疽菌事件」でも、起源を突き止める際の補助的手法として使われた。また、レイプ事件の告訴や、児童性的虐待事件（事件発覚の数年前に感染症の伝播が見つかっていた）の捜査でも、証拠を得るために使われている。

ただし実際のところ、系統発生解析による証拠は、陪審員にとってなじみのある「DNA鑑定」による証拠とは大きく異なるものだとVandammeは説明する。DNA鑑定は多くの場合、犯行への容疑者の関与をかなり確実に認定もしくは排除することができる。一方、系統発生解析では、人物Aで見つかったウイルスが人物Bから来たものである確率が非常に高い、という補助的証拠であり、この解析だけで直接感染を証明することは決してできないとVandammeは話す。例えばMaesoの事件では、検察側は、疫学調査で得られた証拠を補強するためにウイルスの系統発生図を使った。

González-Candelasの調査チームはまず、HCVゲノム内の極めて変異しやすい領域の変化パターンを使って、このウイルスをいくつかの分岐群（進化の類縁関係を表す系統樹の枝に相当）に分類した。次に、Maesoが感染させたと思われる322人と、地元のHCV感染患者で事件と関係のない42人の対照群から、ウイルスゲノム中の変異しやすい領域の塩基配列を1人当たり平均11カ所解析した。研究チームが復元したウイルス進化の系統樹をプリントアウトしたところ、その長さは11 mにも及んだ。

調査チームは、データを全て利用して、感染した個人それぞれの「尤度比」を決

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

定した。これは統計学的な数値のことで、この数値をもとに、ある前提条件の下では2つのうちのどちらの事象が起こる確率が高いかを判断する。例えば、ある感染者のウイルスが、Maesoや彼が感染させたと考えられる他人のウイルスと関係している確率と、事件とは無関係な発生源に由来するウイルスと関係している確率との比として表される。この事例では、サンプル数が非常に多かったため、系統発生学的な関連を示す強力な情報が集まり、調査チームが得た尤度比は高い値になった。大半が10^5を超えており、最高値は6.6×10^{95}で、この種の解析としては驚異的に強い裏付けとなった。

バレンシア大学チームの調査は、個々の感染者がHCVといつ接触したかを、「分子時計」技術を使ってピンポイントで明らかにしようとした点でも際立っていた。この技術は、DNAの塩基置換速度が一定であることを「分子時計」として利用して、進化系統樹の分岐がいつ起こったかを推定するものだ。これを応用するために、調査チームはまず、個々の感染者が持つウイルスの遺伝的多様性をサンプリングして、この集団発生におけるHCVの変異速度を求めた。次に、それを使ってそれぞれの感染がいつ起こったかを見積もったところ、それらの感染推定日のうち約3分の2は、患者がバレンシアの2つの病院を訪れた時期とぴったり一致した。これで、Maesoが感染源だったことを示す証拠がさらに増えた。

ただし、この種のデータを証拠として法廷に持ち出すことは容易ではなく、相当な準備を要した。González-Candelasと同僚のAndrés Moyaは、裁判官や弁護士が進化に関する用語や概念になじめるよう、2日間かけてレクチャーする必要があったし、その後の裁判での科学的な証言には3週間を要した。

難題の1つは、裁判官や弁護士に、従来のDNA鑑定法と今回使った系統発生学的な解析手法の違いを理解してもらうことだった。また、裁判所書記官などの裁判所職員にも、この解析法が本質的にDNA鑑定よりも大ざっぱなものであることを理解してもらう必要があった。つまり、HCVは高速で進化するため、感染している期間が長いほど、感染者の体内のウイルスの遺伝的多様性はより大きくなる、ということを知ってもらわねばならなかったのだ。

感染者が別の人にウイルスを感染させるときには、新しい変異ウイルスのいずれかが伝わると考えられ、また、法医学調査では必ずしも全ての変異ウイルスが試料として採取されるわけではない。従って、つながりが見逃される可能性や、近縁度の強さが誤って把握される可能性がどうしても残ってしまう。「接触のあった個人同士、あるいは単一の個人の生体内であっても、ウイルス株同士が完全に一致することは決してありません」とVandammeは言う。複数の個人に由来するウイルスが明らかに近縁な場合であっても、「考えられる系統樹は数種類あります。系統樹がどのような形になるかは、試料が採取された時期や、感染時に受け渡された変異ウイルスが何種類あったかによって決まります」と彼女は説明する。

Maesoの事件では、この手法によって、彼と一部の患者との間に何らかの関連がある確率が非常に高いことが分かった。その一方で、47の感染例については、それを証明できなかった。その結果、関連がはっきりしなかったこの患者たちは、補償の対象から外されてしまった。「我々の解析は諸刃の剣となったのです」とGonzález-Candelasは言う。

明快な説明

法医系統学の最大の強みは冤罪（えんざい）を明らかにできる点だと、多くの科学者が考えている。2004年5月、リビアのベンガジにあるアルファテ（al-Fateh）病院で426人の子どもにHIVを感染させたとして、5人のブルガリア人看護師と1人のパレスチナ人医師が死刑判決を受けた（*Nature* 2004年7月15日号、277ページ参照）。この「ベンガジの6人」は1999年から拘留され、報道によれば拷問を受けていた。

系統発生解析から、事件に関係した特定のHIV株は、容疑をかけられた外国人医療従事者たちが着任する前の数年間、ベンガジで流行していたものであることが示唆された。その結果は、2006年の再審の直前に*Nature*のオンライン版で発表された（その後*Nature* 2006年12月14日号、836～837ページに掲載された）[3]。この解析結果によって、当時のリビア最高裁判所の死刑判決が変わることはなかったが、外交関係には「かなり大きく」影響を与えたようだと、解析チームの一員だったPybusは話す。2007年になって死刑判決は終身刑へと減刑され、医療従事者たちはブルガリアに引き渡された後にブルガリア大統領の恩赦によって釈放された。

これらの事件が重大な転換点となり、その後、法医系統学は発展を遂げた。2010年には、テキサス大学オースティン校（米国）の進化生物学者David Hillisらが、ウイルスの感染方向の補強証拠（ある証拠の証拠能力を強める別の証拠）を提供する手法を初めて報告した[4]。

この手法では、感染者たちが保有するウイルスの集団を詳しく調べる。1人の感染者は多くの変異ウイルスを保有しているので、その感染者が誰かに新しく感染させる際には、遺伝的に多様なそれらの変異ウイルスのうち全部ではなく一部だけが受け渡される。この変異ウイルス群は、感染後に増殖して、高速で進化し続ける。つまりウイルスは、感染が起こったときに被感染者に株分けされる一方で、感染源の人の体内では変化し続ける。その結果、感染源の人が保有するウイルスの一部は、この人が保有する他のウイルスよりも、被感染者が保有するウイルスに近いと考えられる、とHillisは説明する。こうした近縁度を明らかにすれば、誰が誰に感染させたかという仮説を裏付けるのに役立つわけである。

塩基配列解読の新技術も、系統発生解析による捜査の威力向上を支えている。

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

感染の法医学

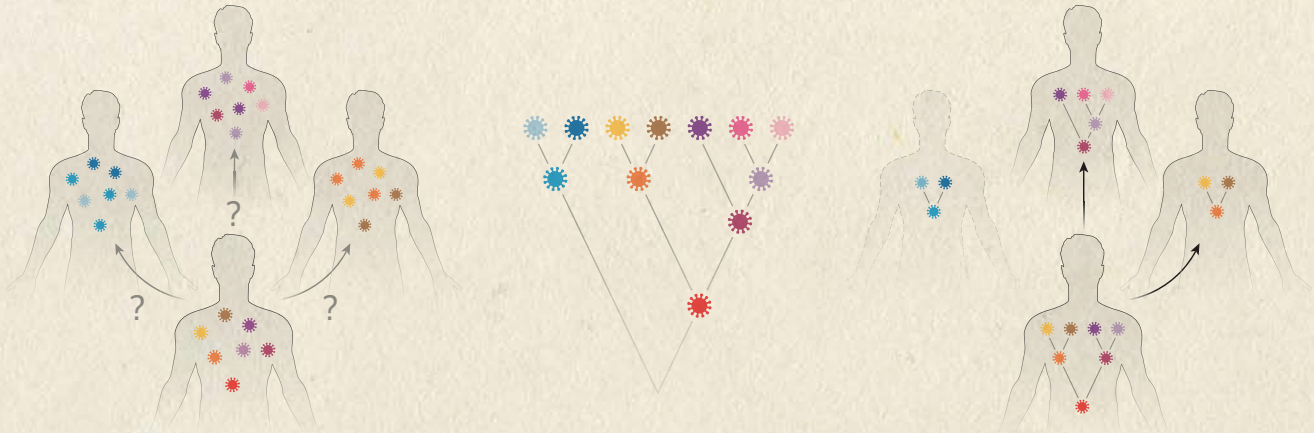
系統発生解析によって、複数の人に感染した微生物の間の近縁度を検証することができ、誰かがある感染症を他人に感染させた疑いがある場合に、補強証拠として利用できる。

1 ウイルスのゲノムは急速に変異して、感染個体内で遺伝的に多様なウイルスからなる集団を形成する。

2 ウイルスゲノムの高度に変異しやすい領域の塩基配列を解析することで、変異ウイルス同士の近縁度を表す進化系統樹を構築することができる。

3 ウイルス集団同士の近縁度は、誰が誰に感染させたかの仮説の裏付けもしくは判定に使うことができる。

4 変異ウイルスの多様性は、変異速度を分子時計として使うことで、感染時期の確証としても使える。



「サンプル数が多いほど、空白部分を埋めることができます」と、ベンガジ事件でPybusとともに調査に当たったエディンバラ大学（英国）のAndrew Rambautは言う。また、米国連邦捜査局（FBI）で研究者として26年間過ごしたBruce Budowleは、高速自動化した塩基配列解読法のおかげで膨大な量の情報が得られると話す。彼は現在、北テキサス大学保健科学センター（米国フォートワース）の応用遺伝学研究所（IAG）の所長を務めている。

ただし、問題が1つある。それは、得られた大量のデータを、法医学という目的に耐えられるやり方で処理する必要があることだとBudowleは話す。もし、系統樹を構築するためのソフトウエアや手法の正当性が確認されていない場合、調査結果が法廷で反証されてしまう可能性があるのだ。

捜査に有用そうなアプリケーションであっても、学術分野で開発されたものの多くは手法の正当性が確認されていないと考えられる。実際、そうした正当性の確認は研究の優先事項ではないため、科学捜査に用いられることになって初めて、正当性の有無を確認しなければならなくなる。「まず我々研究者が、系統発生解析法の素晴らしさに魅了されて研究を重ねるわけです。そのうち社会で何か事件が起こって、この技術を使う必要が出てくるという展開ですから、仕方ないことですが」とBudowleは言う。

Budowleらは、2001年の炭疽菌テロ事件でまさにそうした状況に置かれた。問題の炭疽菌の進化系統樹を組み立てるため、彼らは、北アリゾナ大学（米国フラグスタッフ）の微生物学者Paul Keimが開発した、まだ正当性が確認されていない手法を使う必要に迫られた。「結局、その手法を使うことで、何が起こったかをつかむことができました。自然界にある細菌株ではなく、実験用の株であることが明らかになったのです」とBudowle。

調査チームはこの方法の助けを借りて、事件の炭疽菌を「Ames」という名の実験用炭疽菌株までたどることができた。その後、この株の変異菌の1つが、米軍感染症医学研究所（メリーランド州フォートデトリック）の微生物学者Bruce Ivinsと関連付けられた。ただし、この事件の裁判は行われなかったので、系統発生解析のデータがどれくらい重要だったか知ることはできない。FBIが2008年にIvinsの捜査を始めた後、彼が自殺してしまったからだ（*Nature* 2008年8月7日号、672ページ参照）。

系統発生解析を使う事例には大きな利害関係が関わっている場合が多いため、他にも懸念が持たれている。中でも大きな懸念は、この手法がHIV感染者を非難したり、他人へのHIV感染を犯罪と見なしたりすることにつながりかねないという点だ。いくつかの国では、HIVをパートナーに意図せず感染させたり、HIV保有（感染だけでなく薬害などによるものでも）を公開しなかったりすることに対して、殺人、もしくは殺人未遂や身体的危害の罪で告発・起訴される。人々が検査や解析に対して前向きの姿勢をとれない理由はこうしたことにある、と一部の研究者は考えている。

上述の理由から、系統発生解析の分野にいる研究者の中には、刑事事件につい

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

ての調査を全くやらないか、もしくは事件を慎重に選んで調査を引き受けている人もいる。1990年代初め、史上初めて法医学のために系統発生解析を使った調査研究が行われ、HIVの進化を研究するエディンバラ大学のAndrew Leigh Brownはその手伝いをした。しかし彼は今では、その種の事件に関する調査を引き受けていない。

Leigh Brownは、2013年5月に国連合同エイズ計画（UNAIDS）が発表した方針文書の作成に関わった。この文書では、故意であることが明らかな事例以外のHIV感染を刑事訴追することをやめるよう呼び掛けている。故意だと思われる場合でも、法医系統学の適用は慎重に行い、他の補強証拠も併用すべきだと同文書は勧告している。検察側の立証責任は重くあるべきなのだ。

期待と落とし穴

Vandammeが残念に思っているのは、法医系統学に関わる研究者に対する指導や助言がまだ全く足りないことだ。彼女は、自分や他の懸念を持つ専門家たちが現在作成しているガイドラインが、誤った解釈を避けるのに役立ってほしいと考えている。解析で得られた知見を法廷で提示するための方法を教えるだけでなく、対照群の見つけ方や、ウイルスのどの遺伝的領域を検証すべきかなどの技術的問題についてコンセンサスを得たい、というのがVandammeの今の思いだ。「系統発生解析の専門家が法廷に呼ばれる事例は増え続けています。この指針は、法医学という枠の中で系統発生の専門的知識を生かすために役立つでしょう」と彼女は言う。

研究者が今後、事件の調査に取り組む際には、関わる事例を慎重に選ぶことになるだろう。「我々は確かにウイルスの類縁関係を明らかにできますが、だからといって、そうすることが必ずしも社会に最大の利益をもたらすわけではないのです」とHillisは話す。「私自身は、偶発的なウイルス感染ではないことが明らかな犯罪を検証する場合にのみ、この種の解析を使うことにしています。例えばレイプや殺人未遂などの事件ですね」。

バレンシアの事件は数年前の出来事であるにもかかわらず、そのデータが公表されると、法医系統学の利用法や落とし穴の可能性に関する議論は、裁判に用いたいと考える人々の間でも、バイオディフェンスに用いたいと考える人々の間でも、再び活発になった。これを受けてGonzález-Candelasは、2013年10月にクロアチアのザグレブで開催された会議の招聘（しょうへい）講演で、この研究分野が直面する重要な難問について取り上げた。

この会議の中で、米国科学アカデミーと英国王立協会が主催したワークショップは、調査結果を今なお発表していない。Budowleによれば、それには理由があるという。バイオセキュリティーおよび諜報（ちょうほう）の分野ではデータへのアクセスをめぐって大きな利害の対立があるため、リスクを懸念してデータを機密扱いにする意向なのだ。

調査結果が誰かの人生を左右するような場合には、中途半端でなくきちんと解決することが重要だとBudowleは言う。法医系統学で得られた答えが、個人を刑務所に送ったり、ある患者集団を排斥したりすることにつながる場合もある。生物兵器に関わる事例ともなれば、調査の結論が、どこかの国に対する制裁措置や、最悪の場合には戦争につながることもあるだろう。それだけに、ウイルス並みに速く進化するこの分野で、ツールや検査法の正当性を評価することは一層難しい。「法医系統学は、まだできたての分野なのです。現在使われている手法でも、2年後には使われなくなっているかもしれません」とBudowleは話す。■

（翻訳：船田晶子）

Shaoni Bhattacharyaは、ロンドンに活動拠点を置くフリーランスのサイエンスライター。

1. González-Candelas, F., Bracho, M. A., Wróbel, B. & Moya, A. *BMC Biol.* **11**, 76 (2013).
2. Hanczaruk, M. *et al. Emerg. Infect. Dis.* **20**, 322–323 (2014).
3. de Oliveira, T. *et al. Nature* **444**, 836–837 (2006).
4. Scaduto, D. I. *et al. Proc. Natl Acad. Sci. USA* **107**, 21242–21247 (2010).

nature
PUBLISHING INDEX 2013
ASIA-PACIFIC

Nature Publishing Index（NPI）は、ネイチャー・パブリッシング・グループが発行するジャーナルに掲載された一次論文について、研究機関に所属する著者がどの程度関わったかを表した指標で、所属機関別に数値を算出しています。*Nature Publishing Index 2013 Asia-Pacific* 特集号では、所属機関別の論文産出量の順位に加えて、2013年1月1日～12月31日までに掲載された論文に関する地域別の見解をご覧いただけます。

FREE DOWNLOAD PDF
nature.asia/publishing-index
nature publishing group npg

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

加齢

遺伝子の調節で老いた筋肉を若返らせる

Genetic rejuvenation of old muscle

Mo Li & Juan Carlos Izpisua Belmonte 2014年2月20日号 Vol. 506 (304–305)

筋肉の再生を担う幹細胞は、高齢になると、可逆的静止状態から不可逆的老化状態へと切り替わる。
今回、老化を推進する遺伝子を調節すると、筋幹細胞の再生能が回復することが明らかになった。

高齢になると体に表れる変化の1つ、それが、骨格筋量の減少と筋力の低下を主な特徴とするサルコペニアと呼ばれる現象だ。高齢者では、筋力は死亡率と逆相関しており[1,2]、筋力の衰えは「筋衛星細胞」と呼ばれる筋幹細胞の再生能力の低下に起因している。だが、これが、筋幹細胞自身の変化によるものか、あるいは筋幹細胞を取り巻く環境の変化によるものかは分かっていない。今回、Pedro Sousa-Victorらの研究チーム[3]が、この解明に役立つ結果を*Nature* 2014年2月20日号に報告した。彼らは、筋肉の維持（恒常性）および再生能の低下は、加齢に関連して起こる筋衛星細胞の機能異常という内因的側面によって説明できることを示したのである。また、この研究では、筋衛星細胞を若返らせる戦略も示唆されており、これを臨床に応用できれば高齢者や早老症患者にとって朗報となるだろう。

筋衛星細胞は、筋繊維と呼ばれる大きな筋肉細胞を取り囲むように存在していて、生後の筋肉の発達や損傷した筋肉の再生を担っている。通常の条件下では骨格筋のターンオーバー率は低いため、筋衛星細胞は可逆的な静止状態を維持している。しかし、恒常性による要求または損傷によって刺激を受けると、筋衛星細胞は活性化して細胞周期を再開し、筋芽細胞（筋繊維の前駆細胞。単核だが、分化後に融合して多核の筋繊維となる）を生み出すか、または自己複製して幹細胞集団を補給する（図1a）。

筋衛星細胞は、転写機構、転写後機構、翻訳後機構を介して能動的に静止状態を維持している[4,5]。そのため、静止状態の調節異常はしばしば幹細胞枯渇や再生不全を引き起こす[6]。また、加齢に伴って筋衛星細胞が衰退していくこともよく知られている。これは、筋衛星細胞を取り巻く環境における外因性の変化が原因であるため、若い環境に露出させればこの過程を逆行できることが、これまでの研究から示唆されている[7]。特に加齢環境では、隣接する細胞が作り出す繊維芽細胞増殖因子（FGF）-2が、筋衛星細胞の静止状態と自己再生を阻害することが示されている[8]。しかし現時点では、加齢に伴う筋衛星細胞自身の変化や[5,9]、筋衛星細胞自身の変化が再生能低下にどう関わっているかについては、ほとんど調べられていない。

こうした疑問を明らかにしようと、Sousa-Victorらはまず、さまざまな月齢のマウスで筋肉の特性を比較し、サルコペニアの特徴が高齢（28カ月齢以上）のマウスまたは早老症のマウスモデルに現れることを確認した。その際、高齢だがサルコペニアが見られないマウスと、サルコペニアが見られる老化したマウスに対し、毒素を使って筋肉損傷を誘導することで筋衛星細胞の再生能力を比較したところ、後者の方が再生能力の低下が著しいという重要な結果が得られた。筋衛星細胞数はどちらもほとんど同じであったことから、この現象は筋衛星細胞集団の減少では説明がつかないのだ。

次に著者らは、老化したマウスおよび高齢だがサルコペニアが見られないマウスの筋衛星細胞をそれぞれ若いマウスに移植した。その結果、老化したマウスで見られる再生能力の低下は宿主環境とは関係なく、筋衛星細胞自身の本質的な変化によるものであることがはっきりと示された。興味深いことに、老化した筋衛星細胞では、*in situ*でも移植後でも、細胞周期が停止しており、また、損傷に反応して活性化する能力が欠けていた。これは、可逆的な静止状態を維持できなくなっていることを示している。

では、静止状態を維持できなくなる要因は一体何だろうか。Sousa-Victorらは異なる月齢の静止した筋衛星細胞の遺伝子発現プログラムについて比較分析を行い、その結果、腫瘍抑制因子タンパク質$p16^{INK4a}$が細胞静止の主要な調節因子である可能性が高いことを突き止めた。一連の実験を進めた彼らは、$p16^{INK4a}$の抑制解除と筋衛星細胞活性化異常との間に関連があることを示す証拠を見つけた。

さらに著者らは、連続的に損傷を与えたマウスモデルでは、時間経過とともに老化した筋衛星細胞が徐々に自己複製しなくなっていく一方で、正常な筋衛星細胞は自己複製し続けることを観察した。損傷に応答して増殖しなければならないという圧力がかかると、老化した筋衛星細胞は完全な老化状態に変わるのである。このことは数個の古典的な老化マー

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

カーの発現により証明された。老化状態がリン酸化された網膜芽細胞腫（Rb）タンパク質レベルの低下、およびRbと転写因子E2Fにより調節されている遺伝子群の発現低下と相関していたことから、明確に定義されているp16^{INK4a}/Rb/E2Fのシグナル伝達軸が老化状態への変換を駆動していることが示唆されたのだ。

また、著者らが、p16^{INK4a}の発現を遺伝学的にサイレンシングしたところ、老化した筋衛星細胞で自己複製と増殖が回復することが分かった。この結果は、老化した筋衛星細胞と早老性の筋衛星細胞では、p16^{INK4a}抑制解除によって、可逆的な静止状態が失われて老化に似た状態（前老化細胞）に変換され、再生能が損なわれていることを示している（図1b）。彼らはさらに、ヒトの老化した筋衛星細胞でもマウスの場合と同様にp16^{INK4a}/Rb/E2F軸が異常を引き起こすことを発見しており、今回の成果はヒトの健康にとっても重要な意味を持つといえる。

以前にも、血液や神経、膵臓（すいぞう）の組織で、加齢に伴うp16^{INK4a}の発現が再生を妨げることが示されており[6]、また、遺伝子プロファイリング研究[4]も行われてきた。それにもかかわらず、加齢筋衛星細胞を用いて確かめた研究結果はこれまで一度も報告されていなかった。今回の発見をもたらしたカギは、明確にサルコペニアが見られる老化筋衛星細胞集団を使ったことにあるかもしれない。加齢に伴いp16^{INK4a}が誘発する老化によって幹細胞の再生能が制限され、それが加齢に関連する疾患の原因になっているという証拠が増えつつあるが[10,11]、今回の結果は、その説の新たな重要な証拠となる。また、p16^{INK4a}の発現は幹細胞の再プログラム化を妨げる要素の1つであるため[12,13]、再生医療においてp16^{INK4a}の一時的不活性化が役立つ可能性が高まった。

Sousa-Victorらの研究結果から、必然的にさらなる疑問が湧いてくる。例えば、加齢に伴ってp16^{INK4a}/Rb/E2Fの老化経路が誘発されるが、その引き金となるのは何だろうか？　最近の研究[9]によれば、加齢筋衛星細胞におけるDNA損傷の蓄積レベルが若い筋衛星細胞と比べて顕著であることを示す証拠は見つからなかったという。また、p16^{INK4a}の抑制解除は、軽度の全身性炎症や活性酸素種レベルの増加などの、隣接している老化細胞からのシグナルによって起こるのだろうか？

筋衛星細胞は均一な集団ではないので、集団の中に、静止状態から老化状態へと敏感に変換するものと、なかなか変換しにくいものが存在する可能性も考えられる。この線に沿って、損傷によって活性化された老化筋衛星細胞が、完全な「幹細胞性」を維持するかどうかを調べるのも興味深い。他にも、まだ突き止められていない加齢に関連する「環境要因」を中和すれば、サルコペニアの筋衛星細胞中でのp16^{INK4a}の誘導を遅延させられるのか、また、もしそうであれば、p16^{INK4a}誘導を遅らせるのに運動は有効なのかなど、興味は尽きない。

今回、加齢組織の再生能を改善する戦略として新たな可能性が示された[11,14,15]。加齢に関連した再生能の衰退を防ぐ観点からは、幹細胞で腫瘍抑制因子の発現レベルを一時的に低下させることには、検討の価値があるかもしれない。ただし、再生能を回復させることによる恩恵が、腫瘍抑制因子の発現を低下させることで生じるリスクの増加よりも大きいかどうかを見極める必要があるだろう。また、診療所で行うことのできる「人間の健康寿命を延ばすための方法」としてこれらの戦略が安全かどうかについては、今後、周到な研究が必要となるだろう。■

（翻訳：古川奈々子）

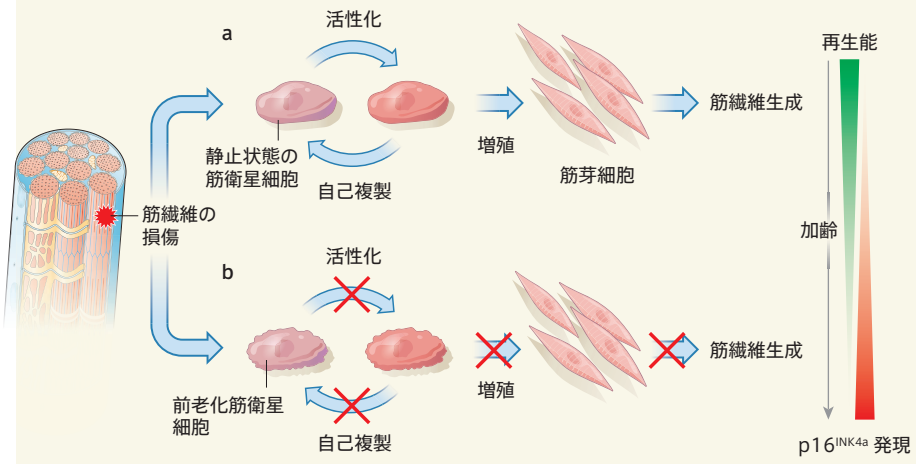


図1　加齢によって筋肉の再生が損なわれる。

a　筋肉幹細胞の一種である筋衛星細胞は、正常な状況では静止状態を維持している。筋肉が損傷を受けると、筋衛星細胞は活性化されて細胞周期を再開し、筋芽細胞を作り出して筋繊維を再生させる。また、筋衛星細胞は自己複製も行って幹細胞集団を補給する。

b　Sousa-Victorら[3]は、老化した筋衛星細胞では、細胞老化の調節因子であるp16^{INK4a}をコードする遺伝子が加齢に伴って抑制解除されるために可逆的な静止状態が失われ、その結果、筋衛星細胞が老化に似た状態（前老化細胞）になり再生過程が損なわれることを示した。

Mo Li & Juan Carlos Izpisua Belmonteは、ソーク生物学研究所（米国カリフォルニア州ラホヤ）に所属。

1. Ruiz, J. R. *et al. Br. Med. J.* **337**, a439 (2008).
2. de Brito, L. B. B. *et al. Eur. J. Prev. Cardiol.* http://dx.doi.org/10.1177/2047487312471759 (2012).
3. Sousa-Victor, P. *et al. Nature* **506**, 316-321 (2014).
4. Cheung, T. H. & Rando, T. A. *Nature Rev. Mol. Cell Biol.* **14**, 329-340 (2013).
5. Liu, L. *et al. Cell Rep.* **4**, 189-204 (2013).
6. Orford, K. W. & Scaden, D. T. *Nature Rev. Genet.* **9**, 115-128 (2008).
7. Jang, Y. C., Sinha, M., Cerletti, M., Dall'Osso, C. & Wagers, A. J. *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.* **76**, 101-111 (2011).
8. Chakkalakal, J. V., Jones, K. M., Basson, M. A. & Brack, A. S. *Nature* **490**, 355-360 (2012).
9. Cousin, W. *et al. PLoS ONE* **8**, e63528 (2013).
10. Lopez-Otin, C., Blasco, M. A., Partridge, L., Serrano, M. & Kroemer, G. *Cell* **153**, 1194-1217 (2013).
11. Baker, D. J. *et al. Nature* **479**, 232-236 (2011).
12. Li, H. *et al. Nature* **460**, 1136-1139 (2009).
13. Menendez, S. *et al. Aging Cell* **11**, 41.50 (2012).
14. Pajcini, K. V., Corbel, S. Y., Sage, J., Pomerantz, J. H. & Blau, H. M. *Cell Stem Cell* **7**, 198-213 (2010).
15. Shyh-Chang, N. *et al. Cell* **155**, 778-792 (2013).

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

再生生物学

肝臓修復のカギは血管からのシグナル

Take the brakes off for liver repair

Andrew G. Cox & Wolfram Goessling 2014年2月20日号 Vol. 506 (299–300)

損傷した肝臓の修復において、血管の内壁を覆う内皮細胞が産生するタンパク質が、
細胞増殖のタイミングを調節していることが突き止められた。
この発見は、組織再生において血管からのシグナルが重要な役割を担っていることを示す、新たな実証例である。

肝臓は優れた再生能力を持つ組織である。この再生能は、さまざまな因子が織り成す「シンフォニー」によって調整されており、肝臓の代謝やタンパク質合成が正確かつ最適なタイミングで回復できるのは、これらの因子の綿密な協調のおかげである。

肝臓再生機構の研究で、肝臓損傷のモデルとして最も一般的に用いられるのは、肝臓の部分的な外科的切除（部分肝切除）である。この方法では通常、組織損傷に伴う炎症や壊死（えし）を来すことなしに肝臓の再生過程を研究することができる。一般に、脊椎動物の肝臓は部分肝切除から5～7日間で再生することから、この時間枠は、個体が生存のために肝機能を取り戻さなければならない期限であると考えられる。

では、肝臓は一体どのようにして損傷を感知し、どのような仕組みで再生増殖を開始・終結しているのだろうか？　その機構はまだ完全には解明されていないが、肝臓再生における血管の役割は40年前に示唆されている[1]。今回、この血管の役割の詳細が、ドイツがん研究センター（ハイデルベルク）のJunhao Huらによって明らかにされた。彼らは、血管の最も内側に存在する内皮細胞が産生する「アンジオクライン因子」と呼ばれるシグナル伝達分子が、肝臓再生過程の時間的制御に関与する仕組みを解明し、*Science* 2014年1月24日号に発表した[2]。

部分肝切除の後に起こる肝臓再生の時系列はよく知られており、2つの段階に分けられる。最初の段階は、誘導期と呼ばれる肝細胞（肝臓を構成する主な細胞）が増殖してその数を増やす時期で、肝切除後1～3日目である。次の段階は、血管新生期（既存の血管から新しい血管の分岐が生じる過程）と呼ばれる肝細胞以外の全細胞種が増殖する時期で、肝切除後4～7日目であり、この過程が終わると肝臓の質量が元に戻る。

Huらは今回、マウスの肝類洞内皮細胞（LSEC）のトランスクリプトーム（全転写産物）について研究を行い、部分肝切除後の再生過程では、LSEC内の血管新生を促進するタンパク質アンジオポエチン2（Ang2）の発現が動的に調節されることを発見した（図1）。誘導期にはAng2の発現が低下し、これがトランスフォーミング増殖因子β（TGF-β）として知られる増殖阻害タンパク質の発現を低下させるとともに、サイクリンD1というタンパク質の発現を上昇させ、結果的に肝細胞の増殖が促進される。一方、これに続く血管新生期ではAng2の発現は回復し、血管内皮増殖因子受容体2（VEGFR2）およびWnt2タンパク質の発現に依存的な過程で、LSECの増殖が促進される。

著者らはまた、肝毒素である四塩化炭素への曝露（ばくろ）後に肝臓が受ける慢性化学損傷への応答においても、Ang2が重要な役割を担っていることを示している。つまり、LSECは、最初は「利他的に」働いて肝細胞の再生を促進し、その後に自身の増殖を高めると考えられる。興味深いことに、急性肝不全患者のAng2レベルを測定した研究報告[3]では、Ang2の値が高いほど臨床転帰が悪くなることが明らかになっており、Ang2シグナル伝達やAng2を産生する血管が、急性肝不全の臨床および治療に関連していることも実証されている。

以前、肝臓修復におけるLSECおよびVEGFR2の重要性を実証した別のグループによる研究[4]では、VEGFR2は血管新生期ではなく、最初の誘導期に関わると報告された。Id1やWnt2、肝細胞増殖因子（HGF）などのタンパク質の発現を仲介することで、肝細胞の増殖を誘導しているというのだ。その後、その研究グループは、急性損傷後の最適な肝臓修復と慢性的な損傷後の瘢痕（はんこん）化の間のバランスを制御しているのが、アンジオクラインシグナル伝達であることも示した[5]。このバランス制御には、LSECにおける受容体タンパク質CXCR7の発現が関与しており、急性損傷後には、CXCR7の発現が上昇して増殖促進性Id2-Wnt2/HGF応答が引き起こされるのに対し、慢性的な損傷後には、CXCR7の発現は抑制されて修復異常や瘢痕化が引き起こされる。

このように、肝臓再生の誘導期および血管新生期には、さまざまな因子が

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

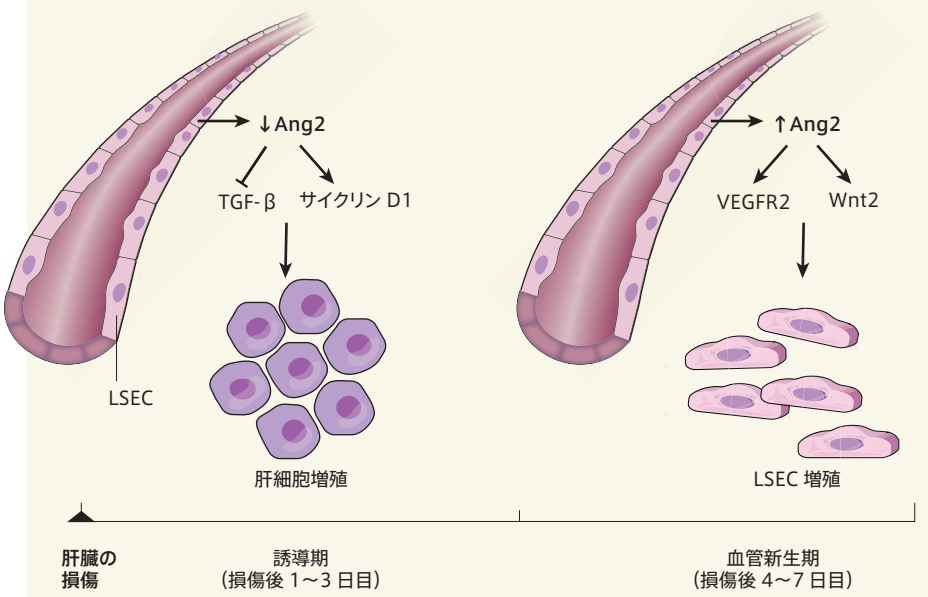


図 1　アンジオポエチン 2 の動的調節
肝臓損傷後の再生過程では、血管の内壁を覆う肝類洞内皮細胞（LSEC）に発現するタンパク質アンジオポエチン 2（Ang2）の発現量の時間的調節が、次の 2 つの段階にそれぞれ寄与している。損傷後 1 ～ 3 日目の誘導期では、Ang2 の発現は低下し、これがトランスフォーミング増殖因子 β（TGF-β）の発現低下およびサイクリン D1 の発現上昇を引き起こして、その相乗的な効果により肝細胞（肝臓を構成する主な細胞）の増殖が促進される。そして、これに続く損傷後 4 ～ 7 日目の血管新生期では、Ang2 の発現が上昇し、これにより血管内皮増殖因子受容体 2（VEGFR2）および Wnt2 の発現が上昇することで、LSEC の増殖が促進される。

複雑に絡み合って調節を行っている。こうした複雑な相互作用をひもとくには、Ang2 や VEGFR2 の細胞特異的不活化を用いて、さらに研究を進めることが有用かもしれない。しかし、今回の Hu らの知見は明らかに、Ang2 の発現が、部分肝切除後の再生過程で肝細胞と LSEC の増殖を全般的に調整していることを示している。Ang2 のこの血管新生作用は、Ang2 がストレスから血管を保護する役割を担うとする別の報告[6]とも一致する。

血管内皮で産生されるアンジオクライン因子で、同じく肝臓の再生に寄与することが明らかになっているものには、プロスタグランジン E2[7] やエポキシエイコサトリエン酸[8]、一酸化窒素[9] などがある。また、内皮細胞およびそのシグナルが再生に関わっていることは、肺[8,10] や造血幹細胞[11]、腎臓[8] でも確認されている。

肝臓は損傷に対して迅速に応答するが、こうした応答が肝臓の内皮細胞によって開始・調整されていると考えるのは妥当だろうか？ 答えは YES だ。部分肝切除後、残存する肝組織には損傷がなく、この部分は毒素にさらされてもいなければ、死にかけの肝細胞にも接していない。これに対して血管では、部分肝切除に伴い構造が変わり、血流が急激に変化するため、可溶性シグナル伝達因子への曝露にも変化が生じている可能性がある。肝臓に入る全血流は、それまでよりはるかに小さくなった肝細胞塊を循環することになるため、物理的な血流パラメーターや可溶性因子の濃度も変化すると考えられる。こうした変化が、損傷後の最初のシグナルとなり、LSEC で迅速に感知されるのだろう[1]。同様に、毒素による肝損傷では細胞の膨張や細胞死が起こり、こうした事象が血流動態を変化させる。従って、内皮細胞は、肝臓の完全性や大きさ、代謝能の変化を感知して、それらに迅速に応答する能力に非常に長けているといえる。

以上から、内皮細胞が、胆管上皮細胞や肝星細胞のような他の肝臓細胞種の増殖促進から、肝臓の修復が完了した際の増殖停止に至るまで、直接的な役割を果たしている可能性も想像できる。では、内皮細胞が産生する Ang2 たった 1 種類で、肝臓再生の全過程が調節されているのだろうか？　答えはおそらく NO だろう。肝臓損傷後の最適な再生はその個体の生存に不可欠であり、肝臓内では迅速かつ効率的な機能回復のために、多数の因子やシグナルが協調かつ重複して機能していることが知られているからだ。とはいえ、今回の Hu らの研究からは、肝臓の血管構造を形作る細胞から生じる複数のシグナルを介した動的な調節によって、肝臓修復の全時系列が支配されていることが実証された。この結果がもたらす教訓とは何だろう？　それは、最も重症な患者において肝臓の再生を促進するためには、再生機構の急激な活性化、つまりアクセルを踏むのと同時に、それを停止させているブレーキを解除する必要があるということだ。■

（翻訳：三谷祐貴子）

Andrew G. Cox と Wolfram Goessling は、ブリガム・アンド・ウィメンズ病院（米国マサチューセッツ州ボストン）に所属。

1. Fisher, B., Szuch, P., Levine, M. & Fisher, E. R. *Science* **171**, 575–577 (1971).
2. Hu, J. *et al. Science* **343**, 416–419 (2014).
3. Hadem, J. *et al. Crit. Care Med.* **40**, 1499–1505 (2012).
4. Ding, B.-S. *et al. Nature* **468**, 310–315 (2010).
5. Ding, B.-S. *et al. Nature* **505**, 97–102 (2014).
6. Daly, C. *et al. Proc. Natl Acad. Sci. USA* **103**, 15491–15496 (2006).
7. North, T. E. *et al. Proc. Natl Acad. Sci. USA* **107**, 17315–17320 (2010).
8. Panigrahy, D. *et al. Proc. Natl Acad. Sci. USA* **110**, 13528–13533 (2013).
9. Cox, A. G. *et al. Cell Rep.* **6**, 56–69 (2014).
10. Ding, B.-S. *et al. Cell* **147**, 539–553 (2011).
11. Kobayashi, H. *et al. Nature Cell Biol.* **12**, 1046–1056 (2010).

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

クラウドソーシングによる数学研究から学ぶべきこと

Parallel lines

2014年2月27日号　Vol. 506 (407)

数学分野でのオンライン共同研究プロジェクト「Polymath」には、大いに参考にすべき特徴がある。

数学の分野で、クラウドソーシングの手法を初めて導入したPolymathというプロジェクトが進められている。このプロジェクトでは、コーディネーターが設定した問いに対し、解を得るのに役立つと思われる発想や結果を誰でも投稿できる。一見すると、他の科学分野で何年も前から行われていたことを数学でもようやく採用しただけのことに思える。だがPolymathには、時代の先を行く側面がある。Polymathではこれまで9つの課題が提起され、全てに解が得られたわけではないが、「失敗」からも新たな成果が生み出されてきた。つまり、Polymathの参加者全員の努力は最高レベルの技術を集めた真の共同研究といえ、この点が大半のクラウドソーシング活動と異なる。

商業的なクラウドソーシング活動の場合、大部分は競争的で、賞金が設定されていることも多く、参加者はそこで「勝利」を競う。多くの場合、優勝者の発想はすぐに実用化できるものではないため、クラウドソーシングで真に有益な解を得られるとは限らないとの感想を漏らす利用者もいる。参加者は、実用化を目指す動機や時間がある人たちばかりではないのだ。

一方、Galaxy Zoo（銀河の形態的分類）、Foldit（タンパク質構造の予測）などのクラウドソーシング活動の場合、専門知識は必要としないが人手を要する。この手法は便利だが、科学を前進させる新たな概念は導き出せない。

大勢の人々の「英知」（単なる労働かもしれないが）を利用する活動にはそれぞれ果たすべき役割があるが、Polymathには、他の研究分野が学べる特徴が確かにある。その1つが、公開性が生み出す価値だ。Polymathのシステムは完全に民主主義的で、誰もがプロジェクトの提案や調整を行うことができる。Polymathの創始者Timothy Gowersは、「設定された課題について言いたいことがあれば、誰でも投稿できます。たとえ未完成の考えであっても、誤っている可能性のある発想であっても投稿できるのです」と説明する。これまでにPolymathで扱った課題はシニア研究者が提起したものだが、経験の浅い若い人々でも参加しやすい気風がある。

何より、Polymathで課題解決に用いられるのは対話であり、競争ではない。つまり、単なる問題解決活動でも、問題解決を中心とした活動でもない。むしろ、発想を分かち合う活動なのだ。「他の研究分野とのつながりや文献を集積できることが1つの強みです。従来の小規模な共同研究では偶然に頼るしかありませんでした」と、Polymathのもう1人のコーディネーターであるTerence Taoは話す。一方、この活動の限界に言及する参加者もいる。ヘブライ大学（イスラエル・エルサレム）のGil Kalaiは、「真に新しい発想が必要なプロジェクトでは、まだ大きな成功がありません。それを考慮すると、Polymathは具体的な問題を解くのではなく、理論の構築に的を絞った方がよいのかもしれません」と話す。

クラウドソーシングを対話のために最初に利用したのが数学者だったことは意外ではない。数学という研究分野は比較的小さく、連帯感が強い上、それほど競争が激しい分野ではなく、以前から活発なブログのコミュニティーもあった。それに、デジタルなペンと紙さえあれば、オンラインで課題に取り組むことができる。では、この手法で、例えば、実験室での作業を必要とする化学の課題を解決できる可能性はあるのだろうか？

Polymathで解の見つかった課題の一部は、小さく分割でき、個々の研究者が独力で取り組めるものだった。これと似ているのが、段階的に化学反応を組み合わせてより複雑な化合物を生成する有機化学合成だ。1944年、ロバート・バーンズ・ウッドワードとウィリアム・デーリングによりキニーネの全合成法が発表された。当時、複数段階からなるキニーネの合成プロセスは、すでに多くの研究者によってほとんど完成されており、彼らの報告は、実際は、最後の空白部分の合成プロセスの解明に基づいた主張であった（化合物自体の生成に基づいたものではなかったため、その後論争が巻き起こった）。こうした全合成では、Polymath的手法の方が効率的かもしれない。しかしそのためには、コミュニティーに浸透している「競争」「勝利」といった意識を変える必要がある。例えば、1994年に発表されたタキソールの全合成の場合では、そうした意識が強く表れていた。

Polymathは、百花繚乱の意見の中で最も香（かぐわ）しいものだけを選択する活動ではないし、参加者が一致団結して課題に取り組む活動でもない。市場の力ではなく、助け合いによって高い効率を達成した、クラウドソーシングの一例なのだ。■

（翻訳：菊川要、要約：編集部）

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

Volume 507
Number 7490
2014 年 3 月 6 日号

Podcast

探し出して破壊する：CRISPR/Cas9 ゲノム編集技術で PAM 配列は Cas9 エンドヌクレアーゼを誘導し、活性化する

SEEK AND DESTROY: PAM sequences recruit and activate Cas9 endonuclease in CRISPR/Cas9 genome-editing tool

CRISPR/Cas9 を用いる DNA 標的化は登場してすぐに、合成生物学やゲノム工学の分野で主要な技術となった。CRISPR/Cas9 システムで重要な細菌エンドヌクレアーゼ Cas9 は、RNA 分子を使って標的 DNA 配列に誘導することができるため、ガイド RNA 塩基配列にマッチするものならばどんな DNA 配列でも結合や切断の標的とすることが可能だ。今回、RNA により誘導された Cas9 が、数十億塩基対にも及ぶ DNA ゲノム内で独特な 20 塩基対の配列を見つけ出す機構が明らかになった。Cas9–RNA 複合体が標的候補の DNA 部位を見つける際や、Cas9 ヌクレアーゼ（茶色の輪郭線）が触媒活性を持つようになる際に、PAM（protospacer adjacent motif；3 個のヌクレオチドからなる。黄色部分）が担う役割が明確に示された。標的 DNA 配列は「ジッパーを上げる」ような機構によって認識されており、その部位では RNA–DNA 塩基対（赤色）の連続的な形成によって DNA 二重らせん（紫色および青色）の巻き戻しに必要なエネルギーが賄われていた。今回の研究はまた、Cas9–RNA が細菌の適応免疫のエフェクターとして働いて DNA を点検する仕組みも明らかにした。

オプトメカニクス：新しい観点で電波を見る

See radio waves in a new light

医用画像や電波天文学、航法、無線通信など電波の応用技術の多くには、微弱な高周波マイクロ波の忠実な伝送と検出が必要不可欠である。今回、E. Polzik らは、電波応用の全く新しい技術、すなわち、ナノ機械発振器によって微弱電波のレーザー信号への変換が実行可能なことを実証した。このナノ発振器は窒化ケイ素でできた膜で、電波信号との結合とその表面で反射された光との結合を同時に行うことができる。この特徴を用いることで、電波信号を光位相の変化として量子限界感度で測定することに成功した。この方法は室温で作動し、その信号は標準的な光ファイバーへ容易に伝送できる。

細胞：再プログラム化による染色体再生

Renewal through reprogramming

環状染色体は、先天異常、精神障害、成長遅延などに関連することの多い染色体の構造異常である。山中伸弥（やまなかしんや）（京都大学ほか）らは今回、大規模な欠失を伴う環状染色体を持つ患者由来の繊維芽細胞から、ヒト人工多能性幹（iPS）細胞を樹立した。すると、再プログラム化された患者由来細胞では異常な環状染色体が失われ、代償性の片親性ダイソミー機構によって正常な染色体が複製されていた。この結果から、iPS 細胞には、環状構造と数百メガ塩基にわたる DNA 欠失を伴う高度に損傷した染色体を除去するという固有の能力があることが示唆される。著者らは、再プログラム化にはこれまでに知られていない機能があり、それを使えば、環状構造を伴う大規模な染色体異常を持つ細胞の多数の遺伝子にわたる複合的な機能喪失を回復させる「染色体治療」が可能性になると考えている。

医学：インフルエンザウイルスの進化を把握

Keeping tabs on influenza virus evolution

インフルエンザウイルスの進化を予測するための計算手法が報告された。著者らは、これまでに見つかった全インフルエンザウイルス株の集団遺伝学データに基づいて、ウイルスのタンパク質であるヘマグルチニンの適応度モデルを考案した。このモデルを用いれば、現在見つかっている分岐群の今後の進化を予測でき、さらに、ワクチン用ウイルス株の選択手法の向上にもつながると期待される。

宇宙：星の周りで生まれつつある円盤内の化学構造

The chemistry of stellar disk formation

おうし座にある若い原始星 IRAS 04368+2557 は、回転しつつ落下する原始星エンベロープと原始星円盤に囲まれている。原始星円盤はエンベロープの内側にあり、ここで惑星系が生まれると考えられている。今回、坂井南美（さかいなみ）（東京大学）らは、原始星エンベロープにシクロプロペニリデン（環状 C_3H_2）が存在し、遠心力バリア付近では一酸化硫黄の濃度が高くなっており、エンベロープ内部で円盤が形成されつつあることを突き止めた。エンベロープと円盤との間の遷移領域の化学組成が初めて明らかにされたことで、恒星周囲での円盤進化の機構を理解する上で重要な手掛かりが得られた。

材料科学：新しい分子準結晶材料

New molecular quasicrystalline materials

近年、非周期的準結晶秩序が観察される系が次々と報告されており、今回、新たな系として小分子が自己集合した単層が加わった。N. Wasio らは、フェロセンカルボン酸が自身の水素結合パターンを駆動力として自己集合することで特殊な環状五量体を形成し、その 5 回対称性が二次元準結晶配列を促すことを見いだした。著者らは、多様な新規準結晶超分子集合体が、こうした分子骨格に基づいて形成されるだろうと予想している。

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 507
Number 7491
2014 年 3 月 13 日号

実践的マイクロ流体技術：生物医学研究と診断法におけるラボ・オン・チップ技術

PRACTICAL MICROFLUIDICS: Lab-on-a-chip technologies in biomedical research and diagnostics

マイクロ流体工学は、1 mm 未満のスケールの空間に閉じ込められた流体の特性を利用する、有用な操作技術であり、インクジェット印刷、DNA マイクロアレイ、ラボ・オン・チップ化学などの基盤となっている。マイクロ流体デバイスは、診断法や基礎生物科学研究を向上させる可能性が大きいことがこの 10 年間で示されてきた。今号の Review では、E. Sackmann、A. Fulton および D. Beebe が、最近のラボ・オン・チップマイクロ技術に見られる進歩を分析し、この技術による影響が最も大きい臨床分野および基礎研究分野について論じている。

細胞：肺の幹細胞の生活史

The life history of lung stem cells

肺でのガス交換は、2 種類の肺胞上皮細胞（AT1 と AT2）に覆われた肺胞嚢（はいほうのう）で起こる。AT1 細胞は、ガス交換を仲介する扁平（へんぺい）な細胞で、AT2 細胞は、呼吸時に肺胞虚脱を防止するサーファクタント（生体界面活性剤）を分泌する立方状の細胞だ。今回 M. Krasnow らは、肺胞マーカー、遺伝学的細胞系譜追跡およびクローン解析を用いて、マウスの一生にわたる肺胞の前駆細胞の動態を *in vivo* で明らかにした。発生過程では、AT1 と AT2 細胞は二分化能を持つ前駆細胞から生じていた。それに対し、出生後は、成熟 AT2 細胞が条件的な幹細胞として機能し、肺胞再生の際にはゆっくりと拡大する単クローン性細胞増殖巣を形成することが分かった。また、発がん性 *Kras(G12D)* 変異は、AT2 の自己複製を恒久的に活性化することで、肺がんを発生させることが明らかになった。

化学：離れた C–H 結合のサイト選択的活性化

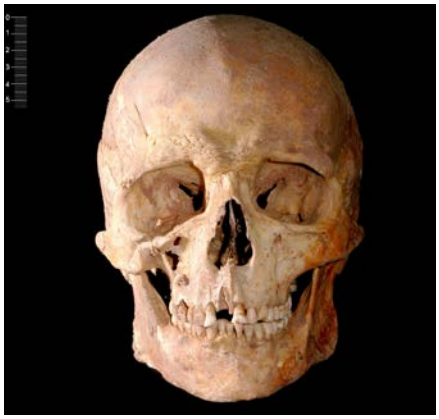
Site selective remote C–H bond activation

有機反応において炭素－水素（C–H）結合の活性化を実現するためには、既存の官能基に対してさまざまな相対的位置に存在する C–H 結合を選択的に活性化する手法の開発が重要である。今回 J. Yu らは、再利用できるテンプレートを用いて、アニリンとベンジルアミンのメタ位の遠隔 C–H 結合（最大で 11 結合離れている）のオレフィン化とアセトキシル化が可能であることを報告した。このテンプレートを用いて、テトラヒドロキノリン、ベンゾオキサジン、アニリン、ベンジルアミン、2- フェニルピロリジン、2- フェニルピペリジンなどの、創薬分野で構成要素として一般的に用いられているさまざまな化合物のメタ位選択的な C–H 官能基化を達成した。

遺伝学：最後の狩猟採集民

Last of the hunter-gatherers

ヒトの生理的特性は、農耕の出現によってさまざまな進化的な変化が起こったと考えられている。生理的特性の変化は化石記録によって明らかになってはいるが、実際どの特性が変化したかは正確に分かっていない。比較の基準となる農耕出現直前のヒトの生理的特性の記録がないためだ。今回 C. Lalueza-Fox らが報告したスペインの中石器時代の狩猟採集民のゲノムは、農耕出現直前のヒトの基準になるかもしれない。約 7000 年前に生存していたこの男性の遺伝子は、他の欧州人よりも、シベリアにいた古代人のゲノムとの共通点の方が多かったのだ。つまり当時のユーラシアには、全土にわたって、希薄ではあるが広範囲な遺伝的連続性が存在していたと考えられる。この男性は乳糖不耐性で、また、新石器時代の農耕民に比べてデンプンを含む食物の消化があまり得意ではなかったようだ。こうした生理的変化は、農耕とともに出現したと考えられる。さらに、この男性は肌が浅黒く、目が青かったことも明らかになった。つまり、中石器時代には、現代欧州人のような白い肌への移行は不完全で、目の色の変化の方が肌の色の変化よりも先に起こったらしい。



J.M. VIDAL ENCINA

ラ・ブラーニャ遺跡（スペイン）で発見された中石器時代の男性の頭蓋骨（とうがいこつ）。

神経科学：ショウジョウバエは求愛歌を変化させる

Fruitflies change their tune

多くの動物の雄は、雌との生殖の成功率を高めるために、決まったパターンの求愛歌を発する。そのため、求愛歌構造の変動は有害な「雑音」と見なされてきた。今回 M. Murthy らは、キイロショウジョウバエの雄が翅（はね）の振動で発生させる求愛歌について、シグナルパターン形成を調べた。すると、キイロショウジョウバエの雄は、視覚や自己の運動の感覚入力に応じて、交互に現れる 2 つのモードからなる求愛歌のパターンを調整していることが分かった。雌は、求愛歌のパターン調整を敏感に感じ取り、求愛歌の特徴と自身の行動状態に合わせて、歩く速度を変化させた。今回の結果は、求愛歌は固定的なパターンに従うという広く受け入れられた見方とは矛盾しており、ショウジョウバエが複雑な社会環境の下での迅速な意思決定の研究に役立つ有望な実験モデルになることを示している。

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

Volume 507
Number 7492
2014 年 3 月 20 日号

方向感覚：目の運動検知細胞が脳での正しい描像の構築を助ける仕組み

A SENSE OF DIRECTION: How motion-sensitive cells in the eye help the brain build the right picture

方向選択性神経節細胞（DSGC）は、網膜に存在し、視対象の移動を検出する。しかし、視覚情報処理における DSGC の正確な役割はいまだはっきり分かっていない。今回、A. Huberman らは、解剖学的手法と画像化技術を用いてマウス脳での DSGC の連結について調べ、DSGC が一次視覚皮質表層のニューロンと特異的に結び付いていることを明らかにした。複数の型の DSGC からの入力は外側膝状背側核で統合され、その後、方向についての情報と方位に関する情報として皮質に送られていたのだ。一方、網膜から非方向的に調整された情報は、皮質のさらに深い層へと送られていた。これらの結果から、マウスの視覚系には複数の機能的に異なる経路が並行して存在すること、また、皮質での方向選択性と方位選択性は、網膜内での動き検出細胞による視覚情報処理の早い段階で生じている可能性が示された。

創薬：明らかになった死細胞処分機構

Dead-cell disposal mechanism clarified

細胞膜に存在するパネキシン 1 チャネルは、アポトーシスを起こした細胞が食細胞を誘引するための分子シグナルである find-me の放出に関わっている。今回 K. Ravichandran らは小型分子を対象とした不偏スクリーニングを行い、キノロン系抗菌薬のトロバフロキサシンが、パネキシン 1 チャネル活性を直接阻害することを突き止めた。また、パネキシン 1 チャネルを阻害すると、アポトーシス細胞断片化の調節異常が起こった。今回の結果によって、パネキシン 1 チャネルと相互作用することのないキノロン系抗菌薬への関心が再び高まるかもしれない。トロバフロキサシンの臨床試験中に生じた独特の毒性が、パネキシン 1 チャネルによって説明される可能性が出てきたからだ。

宇宙：アンドロメダ座 II に見つかった矮小銀河の合体

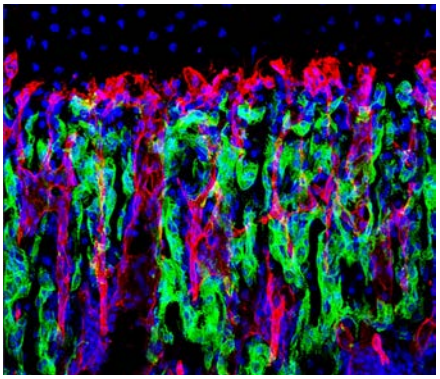
Dwarf galaxies merge in Andromeda II

銀河形成論では、低質量銀河同士の合体が予想されている。しかし、小さい系が天の川銀河のような大きい系へ降着する例は間接的に観測されているものの、総計の質量が太陽類似星の十億倍より小さい低質量銀河同士の合体は見つかっていない。今回、N. Amorisco らが、アンドロメダの伴銀河の 1 つである矮小楕円（わいしょうだえん）銀河のアンドロメダ座 II で、恒星流を力学的に検出したことを報告した。著者らは、そのデータが 2 つの矮小銀河が合体した残骸の観測結果だと結論した。この結果からは、銀河形成は質量の規模に依存しないという特性が示唆される。

発生生物学：骨の成長と血管新生は連動している

Bone growth and vascularization linked

骨の成熟と再生を支持するよう特殊化した内皮細胞が骨の血管構造に存在することを、R. Adams が率いる研究グループが 2 つの論文で報告した。A. Kusumbe らはまず、マウス骨格系に存在する毛細血管サブタイプの 1 つが骨成長に関わる重要な役割を担うことを示した。この毛細血管サブタイプには、H 型と呼ばれる内皮細胞が存在しており、H 型内皮細胞は骨前駆細胞と結合しやすく、その数は加齢に伴い減少する。さらに、H 型内皮細胞の維持に重要な因子として、低酸素誘導因子 1α（Hif-1α）が突き止められ、加齢に関連した骨変化には Hif-1α シグナル伝達の低下が関わっている可能性が示唆された。また、S. Ramasamy らは、骨での血管成長には Notch シグナル伝達が必要で、内皮細胞の出芽が起こらない特殊な型の血管新生が関与していることを明らかにした。



マウス長骨の染色画像。H 型内皮細胞を赤色で、骨前駆細胞を緑色で示す。青色は核。

MPI MUENSTER/SARAVANA K. RAMASAMY

進化遺伝学：ネアンデルタール人の遺伝子は今

Neanderthal genes today

現代人のゲノムには、ネアンデルタール人の痕跡が含まれている。しかし、ネアンデルタール人に由来する DNA はヒトゲノム全体に均一に分布しているのだろうか、それとも不均一に分布しているのだろうか。今回、S. Sankararaman らは、ネアンデルタール人由来の DNA が、ケラチンフィラメント（髪などの成分）に影響する遺伝子群を多く含むヒトゲノム領域内に比較的多く存在することを明らかにした。こうした遺伝子群は、現生人類がアフリカから出た後、より寒冷な環境に適応する際に役立ったことが示唆される。一方で、ネアンデルタール人由来の対立遺伝子の多くは疾患リスクと関連しており、負の側面があることも分かった。ネアンデルタール人由来の対立遺伝子は、ケラチンフィラメントに影響するゲノム領域以外にはあまり含まれておらず、他のネアンデルタール人由来遺伝子は進化の過程で積極的に排除されたことが示唆された。

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 507
Number 7493
2014 年 3 月 27 日号

Podcast

秘密を守る方法：量子暗号、ランダム性、それに熟練があれば、スパイを出し抜ける

HOW TO KEEP A SECRET: Quantum cryptography, randomness and cunning can outfox the snoopers

盗聴者から秘密を安全に守ることは可能だろうか。もちろん守れる、というのが A. Ekert と R. Renner の答えだ。彼らは、未発見の暗号解読技術が発見されたとしても、真の意味のプライベートな通信は常に可能であり続けるだろうと論じている。その理由は、近年、量子暗号が発展していることにある。ランダム性と非局所相関の性質に関する新しい考察から解決法が得られると考えられ、また、そうした方法を備えておけば、最も強力な監視手順であっても、その裏をかくことが可能になるだろう。

宇宙：準惑星セドナは独りぼっちではなかった

Dwarf-planet Sedna is not alone

準惑星セドナは、遠方にある直径 1000 km の天体で、その近日点は 76 天文単位（AU）である。セドナは、30 ～ 50 AU の軌道を回るカイパーベルト天体と太陽から約 10000 AU にある未発見の外オールト雲をつなぐ天体である可能性が、太陽系形成モデルから指摘されている。今回、近日点が 80 AU でセドナに類似した天体 2012 VP_{113} が報告され、セドナが孤立した天体ではないことが裏付けられた。これら 2 つの天体は、内オールト雲天体集団の一員の可能性がある。内オールト雲天体集団の天体の数は、力学的に安定な太陽系内の他の全ての天体よりも多い可能性があると考えられている。

遺伝学：ヒトの転写をマッピング

Mapping the human transcription

FANTOM5（哺乳類ゲノム機能アノテーション 5）は、ヒトの全細胞種を定義する転写調節ネットワークを詳細に調べることを目的とした国際協力研究の第 5 ステージである。今回、林崎良英（はやしざきよしひで）（理化学研究所）が率いるグループにより、このプロジェクトの最新成果の一部が 2 編の論文として報告された。1 つ目の論文では、組織および初代培養細胞について、ヒトの体全体にわたって *in vivo* で両方向に転写される活性なエンハンサーのアトラスが報告された。著者らは、活性なエンハンサーの特徴が、どちらの方向に転写されてもキャップが形成される RNA であることを示し、800 以上のヒトの細胞種および組織試料から 4 万個以上のエンハンサー候補を明らかにした。このエンハンサーアトラスは、異なる細胞種間の調節プログラムの比較や、疾患に関連する調節性 SNP の同定に用いることができ、また、細胞種特異的なエンハンサーに関する研究の情報源にもなるだろう。2 つ目の論文では、1 分子レベルでの塩基配列解読により、ヒトおよびマウスの数種類の初代培養細胞、細胞株および組織において、転写開始部位とその発現量をマッピングすることで、これまでで最も包括的な哺乳類遺伝子発現アトラスを作製したことを報告した。これによって、異なる細胞種におけるオープンリーディングフレームやプロモーターについての膨大な知見が得られる。また、このデータは、哺乳類の細胞種特異的トランスクリプトームの有益なアノテーションともなる。

気候科学：メタン放出は温度変化の影響を非常に受けやすい

Methane emissions highly sensitive to temperature

メタンは強力な温室効果ガスで、その地球温暖化係数（GWP）は二酸化炭素の 20 倍を超えるため、メタン放出の温度上昇に伴う変化の解明は気候予測に重要である。今回、実験室での培養、環境試料および全生態系についての研究から、メタン放出の温度依存性についてのメタ解析が行われた。メタン放出速度の温度上昇に伴う増加は、炭素循環の他の 2 つの重要な速度過程、つまり呼吸および光合成よりもずっと速いことが分かった。なお、温度がメタン放出に及ぼす影響は、実験室における個々のメタン生成菌の培養から全生態系に至るまで、全く同じ度合いだった。

進化：無顎から有顎への移行

The jawless-to-jawed transition

顎のない魚類から顎のある脊椎動物が誕生するには、顎のない頭部に顎が加わるだけではなく、頭蓋形態の抜本的な再編成が必要だ。しかし、現生の有顎脊椎動物は、現生の無顎脊椎動物（ヤツメウナギ類とヌタウナギ類）とは大きく異なるため、頭蓋形態の変化の過程の解明は難しい。板皮類（ばんぴるい）である化石魚類 *Romundina* は、非常に原始的な有顎脊椎動物であり、頭蓋形態の変化の過程の研究に適している。今回 V. Dupret らは、*Romundina* の頭部は、有顎脊椎動物の構造をしているものの、頭蓋および脳の比率は、ヤツメウナギなどの現生無顎脊椎動物や一部の化石無顎魚類のものと類似していることを明らかにした。従来、有顎脊椎動物を一般化したモデルとしてはサメ類の形態が用いられてきたが、*Romundina* の頭部、そして頭蓋や脳の比率の組み合わせは、サメ類とは根本的に異なっている。

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 4

HIGHLIGHT

エピジェネティックな変化により生じる白血病治療への耐性

T細胞性急性リンパ芽球性白血病（T-ALL）の治療の際に観察される治療抵抗性についてのエピジェネティックな機序について研究が行われた。M. Kelliher、B. Bernsteinらが、T-ALLの治療に用いるγセクレターゼ阻害剤に対して耐性を示すヒトT-ALL細胞を単離し、抵抗性の白血球細胞が生き残るために必須とする遺伝子群の同定を目的としたスクリーニングを行った結果、クロマチン調節因子が浮かび上がった。また著者たちは、クロマチン調節因子BRD4の低分子阻害物質JQ1が耐性細胞に細胞死を誘導すること、さらに、γセクレターゼ阻害剤とJQ1の併用療法は、単剤療法と比較して、初代ヒトT-ALLを移植したマウスの細胞生存期間を延長することを示した。この結果は、T-ALLの薬剤耐性が、エピジェネティックな変化に関係する調節因子を標的とする薬剤によって克服されることを示唆するものである。

NEWS & VIEWS

末梢性T細胞リンパ腫における *RHOA* 変異

末梢性T細胞リンパ腫は、成熟Tリンパ球あるいはナチュラルキラー（NK）細胞由来の、まれではあるが侵襲性の高い非ホジキンリンパ腫である。新しい研究から、これらのリンパ腫においてRHOA GTPアーゼ遺伝子に頻発するドミナントネガティブ変異が明らかになった。

J. Cools

亜鉛輸送と糖尿病のリスク

これまでのゲノムワイド関連研究により、亜鉛トランスポーターZnT8をコードする *SLC30A8* のバリアント（遺伝子多様体）は、糖尿病のリスクに関連していることが分かっている。今回、まれなバリアントについての関連研究から、意外にも、*SLC30A8* の機能喪失性変異は糖尿病を防御する方向に働くことが分かった。

E. Pearson

nature medicine
Volume 20 Number 4

HIGHLIGHT

がん細胞を画像化する新しい手法

ヒトの乳がん組織切片で、金属アイソトープで標識した臨床的に重要な抗体100種類を同時に可視化できる画像化法が報告された。免疫組織化学検査と免疫蛍光法は、組織切片を用いる臨床診断の基盤となっているが、組織や細胞で発現されている複数の抗原を定量的に分析するのに適しておらず、臨床で得られる生検試料の分子的性質や形態的性質を理解するには別の方法が必要になる。今回G. Nolanらは、多重イオンビーム画像化法（MIBI）という新しい分析方法を開発した。この方法では、診療施設で標準的なホルマリン固定後パラフィン包埋された腫瘍組織切片について、一度に多数の分子マーカーを高感度で解析できる。NolanらはMIBIを用いて、金属標識抗体で染色した乳がん組織切片の画像化を行い、この技術が診断に役立つ可能性を実証した。この方法はがん患者を分類するのに役立つだろう。

認知機能低下が始まる前に見つける

認知機能の正常な高齢者が2、3年以内に認知症を発症するかどうかを血液から90%の確率で予測できる方法が報告された。H. Federoffらは、細胞膜の構成成分やその誘導体である10種類の代謝産物からなる一連のバイオマーカーを見つけ出した。このバイオマーカー群は、認知症の発症よりも前に、脳内のニューロンに現れる初期の退行性変化を表している可能性がある。なお、アルツハイマー病は、早い段階で治療を開始する方が治療効果が上がると考えられており、簡便で確実性の高い予測技術が待たれている。

NEWS & VIEWS

ECMの硬さが腫瘍細胞に道を開く

乳腺では、細胞外マトリックス（ECM）のコラーゲンの剛性が腫瘍プログレッションや臨床転帰に影響を及ぼすと考えられている。今回、腫瘍細胞のプログレッションに微小環境が及ぼす物理的影響に、マイクロRNA回路によって調整される新しい機構が関わっていることが明らかになった。この知見によって、乳腺のマトリックスの硬さが増すことが生存率の低さと関連する仕組みを説明できるかもしれない。また、この結果は悪性度の高い乳がんの患者を見つけ出すのに役立つ可能性がある。

V. Seewaldt

赤血球形成の新発見の調節因子を標的にして貧血を軽減する

貧血は消耗性疾患であり、無効造血を併発している場合もある。2つの研究で、GDF11が赤血球形成の調節因子であることが確認され、無効造血を伴う貧血のマウスモデルでGDF11を阻害すると、正常な赤血球分化が回復して貧血が軽減されることが明らかになった。

R. F. Paulson

減量手術の効果のカギを握るのはFXRか？

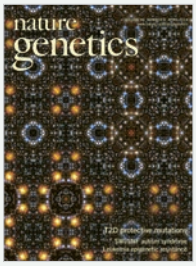
肥満に対する外科手術（減量手術）は病的肥満症患者の体重を減少させ、2型糖尿病などの肥満に関連する代謝異常に対して有益な影響がある。だが、代謝研究ではこの手術への関心が高まっているにもかかわらず、このような影響が得られる仕組みについては、まだはっきりしない部分が残っている。新たな知見から、胆汁酸によって活性化される核内受容体FXRが、特定の減量手術法を行った後に見られる代謝改善を仲介しており、これにはマイクロバイオームの変化が関わっていると考えられるようになった。

F. Kuipers & A. K. Groen

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

掲載論文一覧

BRIEF COMMUNICATIONS



- タイトジャンクション：*TJP2* 変異は進行性胆汁うっ滞性肝疾患引き起こす

ARTICLES

- リンパ腫：縦隔原発 B 細胞リンパ腫とホジキンリンパ腫の *PTPN1* に頻発する体細胞変異
- 口腔微生物：中世のヒトの口腔における病原体と宿主免疫
- 血中脂質濃度：コード配列の多様性を網羅的に評価することで、総コレステロールおよび心筋梗塞リスクに影響する原因配列の候補を *TM6SF2* に同定した

LETTERS

- 肝疾患：エキソーム全域関連研究から非アルコール性脂肪性肝疾患の感受性に関与する *TM6SF2* バリアントが同定される
- 糖尿病：*SLC30A8* の機能喪失性変異は 2 型糖尿病を防御する
- 白血病：T 細胞性急性リンパ芽球性白血病における標的療法耐性についてのエピジェネティックな機構
- T 細胞リンパ腫：血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫における *RHOA* GTP アーゼに頻発する不活化変異
- 血管肉腫：血管肉腫で *PTPRB* と *PLCG1* の変異が頻発
- 自閉症症候群：*ADNP* の *de novo* 変異によって引き起こされる SWI/SNF 関連自閉症症候群
- 過成長疾患：DNA メチルトランスフェラーゼ遺伝子 *DNMT3A* の変異は知的障害を伴う過成長症候群を引き起こす
- ミトコンドリア：卵形成期の機能的なミトコンドリア DNA の選択的伝播により有害なミトコンドリア変異の伝達が制限される
- ミトコンドリア：ショウジョウバエにおけるミトコンドリア変異の伝播と浄化選択の作用
- コメ：*Chalk5* はコメの乳白粒に影響する液胞のプロトン輸送性ピロホスファターゼをコードする
- 転写因子：転写因子の解離を直接測定することで、オペレーター占有という遺伝子調節についてのシンプルなモデルが除外された

TECHNICAL REPORTS

- 関連研究：配列ベースの関連解析のための祖先推定と集団構造の管理

COVER

- キンドラー症候群（KS）は表皮水疱症の一種で、皮膚がんのリスク上昇を伴う。R Fässler たちは、この疾患の新しいマウスモデルを作出し、それを使って KS の発症機序についての新たな手がかりを得た。表紙は、Kindlin-1 を欠失するマウスの尾の皮膚にある異所性毛包で、毛包バルジ（赤色）が肥大し、毛包原基（緑色）が小さくなっている。青色は核である。ARTICLE p. 350（画像提供：著者）

ARTICLES

- 幹細胞：Kindlin-1 は Wnt と TGF-β の利用可能性を調節して皮膚幹細胞の増殖を制御する
- がん：組織の機能的構造はマイクロ RNA に依存する PTEN 発現を調整して悪性腫瘍のプログレッションを調節する
- アテローム性動脈硬化：マイクロ RNA-126-5p は Dlk1 の抑制により内皮増殖を促し、アテローム性動脈硬化を制限する
- 肥満：ネトリン 1 は肥満の際に脂肪組織でのマクロファージ滞留とインスリン抵抗性を増進する
- 糖尿病：MST1 は糖尿病での β 細胞のアポトーシスと機能不全の重要な調節因子である
- サラセミア：アクチビン受容体 IIA のリガンド捕捉剤は β サラセミアでの無効造血を正常化する

LETTERS

- サラセミア：トランスフォーミング増殖因子 β スーパーファミリーのリガンド捕捉剤 ACE-536 は赤血球形成の後期段階の促進により貧血を治療する
- 神経変性疾患：血漿リン脂質は高齢者における記憶障害の前駆状態を明らかにする
- 感染症：エストロゲン関連受容体 γ のインバースアゴニストは宿主の鉄恒常性の調整によりネズミチフス菌感染を制御する
- エイズ：*in vivo* での HIV-1 潜伏の解除に有効な単剤と無効な単剤を区別する新規な *ex vivo* 手法

TECHNICAL REPORTS

- がん：循環血中の腫瘍 DNA から *KRAS* および *BRAF* の変異を検出する方法の臨床評価
- 画像化法：多重イオンビーム画像化法によるヒト乳房腫瘍の解析
- 画像化法：健常時および罹患時の有髄軸索の分光共焦点反射顕微鏡法による無標識 *in vivo* 画像化

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

アルミニウムの魅力

13 番元素のアルミニウム（Al）は、汎用性が高く、安価で、広く普及している金属だが、ほんの 150 年前までは珍しい金属と見なされ高価であった。ノースカロライナ大学の Daniel Rabinovich が、アルミニウムの歴史や特性、その利用について概説する。

その昔、アルミニウム（Al）は金より高価だった。19 世紀半ば、この金属をいたく気に入ったナポレオン 3 世が、特別な賓客をもてなす際にアルミニウム製の食器を使っていたという逸話さえある。アルミニウムの地殻中の存在度は約 8％と金属元素の中では最も高く、アルミニウムを含む鉱物は 270 種類に及ぶ。ところが、アルミニウムは酸素との親和力が強く、化学的に安定な酸化アルミニウム（Al_2O_3；別名アルミナ）やアルミノケイ酸塩（$Al_2O_3 \cdot SiO_2$）の形で存在するアルミニウムを単離するのは非常に困難であった。純粋なアルミニウムが初めて得られたのは 1827 年のことで、この偉業を成し遂げたドイツの化学者フリードリヒ・ヴェーラーは、単離成功後もアルミニウムの興味深い物理的・化学的特性について研究を続けた。

1854 年には、フランスの化学者アンリ・サントクレール・ドビーユが、アルミニウムの大規模製造法を開発した。彼はその数年後に、アルミニウムの製造や特性、応用の可能性について述べた初の総合的な本を出版している。

これを機に、最新金属「アルミニウム」の魅力的な特性が次々と明らかになった。密度が低くて引張強度や展性が高く（つまり軽量で剛性の高い構造が作れる）、熱や電気の良導体であり、耐腐食性に非常に優れている性質である。フランスの小説家ジュール・ヴェルヌが、著書『*From the Earth to the Moon*（邦題：月世界旅行）』（1865）で「この貴重な金属は、銀の白さ、金の変質しにくさ、鉄の引張り強さ、銅の可融性、ガラスの軽さを兼ね備えている。また、鋳造が容易で、広範に分布しており、さまざまな岩石の主成分となっている」と述べていることからも、その注目度が見て取れる。しかし、当時のアルミニウムの価格は銀と同程度だったため、大規模利用に向けた開発はなかなか進まなかった。

より経済的な製造法が求められていた中、1886 年に米国のチャールズ・マーティン・ホールとフランスのポール・エルーがそれぞれほぼ同時に、溶融氷晶石（Na_3AlF_6）にアルミナを溶解させて電気分解を行うアルミニウム製造法（ホール・エルー法）を考案した。その 2 年後には、オーストリアの化学者カール・ヨーゼフ・バイヤー（ドイツの有名な化学・医薬品会社の創業者の息子）が、最も重要なアルミニウム鉱石であるボーキサイトからアルミナを効率よく抽出・精製する方法を開発したことで、ホール・エルー法は採算の合う製造法として確立された。こうしてアルミニウムは、1960 年代初めには銅をしのぎ、世界で最も広く用いられる非鉄金属となったのである。

アルミニウムやアルミニウム合金は汎用性が高く、建設業や運送業から、電力線や包装材、調理器具、さまざまな日用品まで、幅広く使われている。また、リサイクルが容易なため（アルミニウムの二次地金の再生に必要なエネルギーは、ボーキサイトから新地金を生産する場合の約 5％）、埋立処分地の利用低減や温室効果ガスの排出削減につながる。

アルミニウムの純粋な金属としての歴史は比較的浅いが、その化合物は古くからよく知られており、カリウム（K）とアルミニウムの硫酸塩の水和物であるミョウバン（$KAl(SO_4)_2 \cdot 12H_2O$）などは、古代ギリシャや古代ローマで収斂（しゅうれん）剤や媒染剤として用いられていた。また、塩化アルミニウム（$AlCl_3$）は、フリーデル・クラフツアシル化反応やアルキル化反応に広く用いられる一般的なルイス酸であり、その水和物（$Al_2Cl(OH)_5$）は、多くの制汗剤で有効成分として用いられている。また、メチルアルミノキサン（トリメチルアルミニウムの部分加水分解によって得られる混合物の総称）は、チーグラー・ナッタ触媒を用いたオレフィン重合反応において大量に使用されている。

現在も、アルミニウムの化学は発展し続けている。利用可能なアルミニウム錯体の種類は増加し続け、特に触媒反応や有機合成への応用を見込んだ研究が活発に行われている。またその研究内容は、珍しいアルミニウム(I) 化合物の合成（有機アルミニウム化合物やメタロイドアルミニウムクラスターなど）から、有機リン系神経ガスや殺虫剤を効果的に分解するシッフ塩基誘導体の合成までと幅広い。アルミニウムは、研究者や技術者にとって今なお「魔法の金属」であるのと同じく、芸術家やデザイナーにとっても、インスピレーションの源であり続けている。■

（翻訳：藤野正美）

Nature Chemistry | In Your Element　2013 年 1 月号

Ne Na Mg Al Si P S Cl Ar K Ca Sc Ti V Cr Mn Fe Co Ni Cu Zn

©2014 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.
フルテキスト版：http://nature.asia/1gkbips
Vol. 11 | No. 5 | May 2014

FRAMED JOURNAL COVER IMAGE NOW AVAILABLE!

表紙画像を木製フレームに

価格：29,800 円（税別）／個
表紙印刷サイズ：判切（横：320mm × 縦：400mm）
額装外寸：（横：418mm × 縦：511mm）

- 対象雑誌は *Nature*、Nature 関連誌です。
- 送料は 2 個まで国内無料です。
- ご注文から約 3 週間で納品いたします。
- 著者以外の方もご注文いただけます。ギフトなどにもご活用ください。

ご注文は、弊社サイトの注文書 PDF をダウンロードしてお申込みください。
http://nature.asia/author-reprint

nature publishing group npg

EDITOR'S NOTE

インフレーション理論を裏付ける観測結果が報告されました（4 ページ）。物理学研究では、実験・観測で得られたデータを理論と比較して検証し、その検証結果を再び実験・観測にフィードバックするやり方が一般的で、理論の証明までに長い年月を要することもしばしばです。インフレーション理論提唱者の 1 人である佐藤勝彦先生は、今回の観測結果を受け、「理論を提唱したときには、宇宙が始まってすぐのデータが得られるとは思えなかった」とコメントされています。30 年以上前に提唱された理論とその実証とが見事に組み合わさり、宇宙研究が次の段階へと進んだ瞬間を体験でき、興奮せずにはいられません。（EM）

*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、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。

©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
5月号

平成26年4月25日発行 第11巻 第5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 07271-05

4910072710546
00648