

日本語で読む世界の最新科学ニュース

成人クローン胚からも ES 細胞

nature ダイジェスト

渡り鳥を惑わす電磁ノイズ

受精に必須の卵タンパク質

Y 染色体の進化学

07
2014

新しいがん免疫療法

海洋からエネルギーを取り出す

急増するオーファンドラッグ

次世代シーケンサーで
研究も医療も変わる!

RNA 干渉治療法で
初の成果

コペルニクス計画
最初の衛星打ち上げ成功

FROM 日経サイエンス

ハチのフログミ再利用
大気を汚す樹木

本体価格 648 円 + 税

Nature ダイジェストアプリで nature を 始めよう!

Download FREE from



App Store
からダウンロード



Google play
で手に入れよう



リリース記念! 2014年4月号無料!
FREE



2014年5月、待望の iOS/Android 版 Nature ダイジェストアプリをリリースいたしました。

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



30日間アクセス 300円

1年間アクセス 3,300円

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

目と耳で楽しむ!



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



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

26種類のキーワード別に 記事を表示!



最新号 Nature ダイジェスト 6月号も
充実したコンテンツでお届けします。

「充電電池開発の最前線」

私たちの日常生活に不可欠な充電電池の価格低下と容量増を目指す研究者の取り組みを紹介。

「高齢者の脳を保護する因子」

健康な高齢者の脳にだけ存在し、ニューロンの保護と認知能力の維持に重要なタンパク質が発見された。

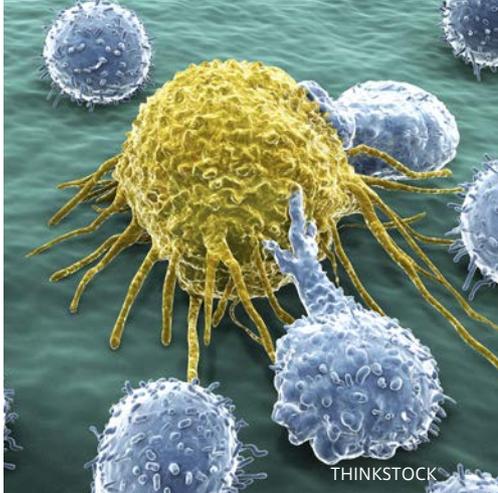
他、最新の科学ニュースが多数!

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

Nature ダイジェストを今すぐダウンロード!

<http://nature.asia/nd-app>

nature publishing group



THINKSTOCK

長い低迷期を抜けた免疫療法 18

表紙画像：THINKSTOCK

免疫療法の世界に「免疫チェックポイント阻害剤」という新機軸が登場したことで、この分野が盛り返してきた。

NATURE NEWS

- 02 成人クローン胚からもES細胞ができた！
- 03 精子との結合に必要な卵表面のタンパク質を発見
- 08 再注目されるRNA干渉の臨床応用
- 22 オープンアクセス化の履行強化に乗り出した研究助成機関
- 23 コペルニクス計画、幸先の良いスタートを切る

NEWS SCAN

- 05 ハチのプラごみ再利用
- 05 大気を汚す樹木

NEWS & VIEWS

- 25 Y染色体の進化学
- 27 小惑星表面でのレゴリス形成

EDITORIAL

- 29 銅に期待される新たな役割

HIGHLIGHTS

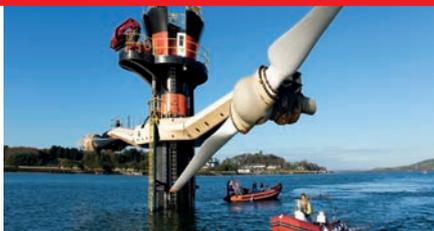
- 30 2014年5/1～5/29号

RESEARCH ROUND-UP

- 35 Nature Genetics / Nature Medicine より

10 海洋発電が波に乗る日

クリーンで安定供給が見込める海洋エネルギー。だが過酷な環境に耐え得る装置ははまだ登場していない。その潮流が変わり始めた。



SIEMENS AG

14 次世代シーケンサーで、研究も医療も変わる！

活発に使用されるようになってきた次世代シーケンサーについて、菅野純夫教授と小川誠司教授に話を聞いた。



04 渡り鳥を惑わす電磁ノイズ

人間が作り出す電磁放射が、渡りをするヨーロッパコマドリの磁気コンパスを狂わせることが分かった。



HENRIK MOURITSEN

06 急増するオーファンドラッグ

疾患の分類が細分化したことで、米国や欧州では希少疾病用医薬品の指定申請が急増している。様々な優遇措置がその一因だ。



THINKSTOCK

成人クローン胚からもES細胞ができた!

Stem cells made by cloning adult humans

MONYA BAKER 2014年4月28日 オンライン掲載 (doi:10.1038/nature.2014.15107)

2つの研究チームが独立に、成人の体細胞クローンからのES細胞株作製に成功した。

ヒト成体細胞から作ったクローン胚由来の胚性幹(ES)細胞株を、2つの研究チームが独立に樹立した。1型糖尿病などの変性疾患の治療として患者特異的な置換組織を作製する研究が再び活気づくかもしれない。

最初にヒトクローン胚からのES細胞株作製を報告したのは、オレゴン健康科学大学(米国ビーバートン)のShoukhrat Mitalipovらだ(*Nature* 2013年5月16日号 295~296ページ、*Nature* ダイジェスト2013年8月号6ページ参照)。これらの細胞のゲノム(つまり核)は、胎児もしくはは乳児(8カ月)の細胞のものであり¹、さらに年長のヒトの核を用いてもこれが可能かどうかは不明であった。

2014年4月17日、CHA大学(韓国ソウル)のYoung Gie Chungらの研究チームは、35歳と75歳の2人の健康な男性から得た核を使用して、クローン胚からES細胞株を作製したと報告した²。一方のニューヨーク幹細胞財団研究所(米国)の再生医療専門家Dieter Egliらの研究チームは、32歳の1型糖尿病の女性の核を用いてこれを作製し、2014年5月16日に*Nature*に発表した³。さらにEgliは、このES細胞をインスリン産生細胞に分化させることにも成功した。

核移植

上記3つのチームは、体細胞核移植(SCNT)と呼ばれる手法を改良してクローン胚を作製した。SCNTは、1996年にクローン羊「ドリー」を生み出したテクニックで、核除去済みのヒト未授精卵にドナー細胞の核を注入することで、

ドナーDNAを持つ細胞を胚性状態に再プログラム化する。今回、この手法が成体細胞でも使えることが分かり、さらに複数の研究室で同様の結果が得られたことは、この分野における大きな前進といえる。今回の成果について、「いくつかの理由で重要です」と、英国ロンドンのMRC国立医学研究所の幹細胞生物学者Robin Lovell-Badgeは指摘する。

現在のところ、細胞治療の候補を試験する研究は、ES細胞を使った試験の方が人工多能性(iPS)細胞を使った試験に比べて規制当局の認可が下りやすい。iPS細胞と比べるとES細胞は変化が少ないからだと言っている。さらに、非クローンES細胞(多くは不妊治療で残った胚から作られている)を使用した脊髄損傷と眼疾患の治療では、すでにヒトで臨床試験が行われているので、クローン成体細胞から作られた幹細胞となれば、移植時の拒絶リスクは低くなる。

倫理的な問題

しかし、ヒトクローン胚から幹細胞を作ろうとする研究者が大幅に増えると予想する人は少ない。費用がかかり、技術的に難しいことに加え、倫理的な問題があるからだ。このやり方では、幹細胞を採取するためだけに胚を作製する。また、ホストとなるヒトの卵は、健康な若い女性から侵襲的技法で採取するため、規制当局の認可が必要な上に、被験者にはその代価を支払わねばならない。

10年ほど前には、クローン胚からヒトES細胞を作製する研究は最も注目を集める分野の1つだったとEgliは振り返

る。iPS細胞が登場したことで、ほとんどの幹細胞生物学者は焦点をそちらに移した。だが、Egliはそうしなかった。「重要なのは変性疾患の治療法を見つけることです。たった1つのアプローチしか試みないのは良くないと思いました」。

Egliは、iPS細胞株は薬剤スクリーニングや基礎研究には特に有用と考えている。だが、どちらが治療に向いているかはいまだにはっきりしない。仮にクローンES細胞の方が治療に適していると判明しても、患者ごとに幹細胞株を作製する必要はないだろう、とChungらの論文の共著者で、アドバンスト・セル・テクノロジー社(マサチューセッツ州マールボロ)の最高科学責任者Robert Lanzaは言う。彼は、置換組織を必要とする患者のための細胞株バンクを作る構想を描いている。

悪い科学者

しかし、それが実現する可能性は何年も先のことだろう。研究者たちは、同じ人から作製したiPS細胞とES細胞を比較する研究を始めたところだが、米国ではクローンES細胞の研究に政府の資金を使用できないため、研究は遅々として進まないと言っているMitalipovは指摘する。

Egliは、今回の研究成果によって、クローンES細胞の研究を離れた専門家たちがこの分野に戻ってくることや、さらには、研究資金の制限が緩和される可能性についても期待する。だが、この分野で失われたものは多いため、進歩は遅いだろうと彼は警告する。

一方で、クローン人間に対する一般市民の懸念は根強い。これに対し、Mitalipovは、技術的な理由から成功する見込みはまずないと考えている。「懸命な努力にもかかわらず、サルスのクローンベイビー作出には成功しませんでしたから」とMitalipovは言う。

(翻訳: 古川奈々子、要約: 編集部)

1. Tachibana, M. et al. *Cell* **153**, 1228-1238 (2013).
2. Chung, Y. G. et al. *Cell Stem Cell* <http://dx.doi.org/10.1016/j.stem.2014.03.015> (2014).
3. Yamada, M. et al. *Nature* <http://dx.doi.org/10.1038/nature13287> (2014).

精子との結合に必要な 卵表面のタンパク質を発見

Scientists find protein that unites sperm and egg

ERIKA CHECK HAYDEN 2014年4月16日 オンライン掲載 (doi:10.1038/nature.2014.15058)

受精において極めて重要な役割を担っている精子表面の
タンパク質 Izumo1 のパートナーが、ようやく見つかった。

精子の表面に存在する Izumo1 が、卵との結合に必要な「受精」タンパク質であることが2005年に報告された¹。しかし、Izumo1 に結合する卵側のタンパク質はこれまで明らかになっていなかった。今回、ウェルカムトラスト・サンガー研究所(英国ケンブリッジ州ヒンクストン)の生化学者 Gavin Wright が率いる研究チームは、Izumo1 と結合する卵表面のタンパク質を突き止め、*Nature* 2014年4月24日号に発表した²。今回の成果は、受精過程を理解するために非常に重要であり、今後、新しい避妊法や不妊治療法の開発に結び付くと考えられる。

マウント・サイナイ医科大学アイカーン医学部(米国ニューヨーク)の生化学者で発生生物学者でもある Paul Wassarman は、「今回の研究により、受精に必要な一対のタンパク質が明らかになりました。これは非常に重要な成果です」と言う。彼は、今回の研究には関与していない。

精子と卵の結合過程に関与するタンパク質は、その分子同士の結合が非常に弱

いと考えられるため、見つけるのが困難であった。そこで、Wright の研究チームはまず、Izumo1 の細胞外ドメインを5量体化させ、相手との結合の安定化を図った。次に、細胞培養系でのマウス卵 cDNA 発現ライブラリーを培養細胞発現させる「発現クローニング」によって、この5量体化 Izumo1 に結合する卵タンパク質を探索した。Wright は、この方法を主に衣類の着脱を自在にするのに用いられているマジックテープの仕組み(微少なフック状の起毛が多数のループ状の繊維に引っ掛かることで接着する)になぞらえ、「それぞれの小さなフック同士の接着は弱いですが、フックが多数密集していれば、ほんの一瞬の相互作用でも安定化されます。だから、相互作用するタンパク質が検出できるのです」と説明する。

Wright らはこの方法により、マウスの卵表面に存在する葉酸受容体4 (Folr4) と呼ばれるタンパク質が Izumo1 と結合することを突き止めた。この卵タンパク質 Folr4 は、その名称に反し、実際には

葉酸に結合しない^{3,4}ため、Izumo1 という名称を念頭に、ローマ神話の結婚と出産の女神にちなんで、Juno と改名することを提唱している。なお、Izumo1 という名前は、日本の縁結びの神として知られる出雲大社にちなんで命名された。

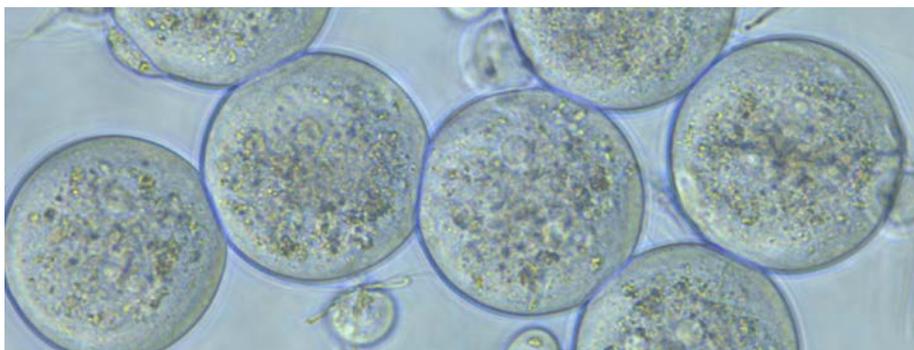
研究チームはまた、Juno がヒトを含む哺乳動物にも存在すること、Juno を欠失させるとヒトの卵と精子は結合できないこと、そして、Juno を欠損する雌マウスは健康だが、不妊であることを明らかにした。Wright らは「受精には、Juno-Izumo1 の相互作用が不可欠なのです。この相互作用が、生物において見いだされたのは、今回が初めてです」と言う。

研究チームはさらに、Juno が多精子受精を阻止するという重要な役割を担っていることも明らかにした。Juno は、1個の精子が卵に結合すると30~45分以内に卵表面から消失し、他の精子が卵に結合するのを阻止していたのだ。

「今回の知見はすぐに不妊治療に利用できるでしょう」と Wright は言う。例えば、不妊に悩む女性に対し、Juno タンパク質に欠損あるいは異常があるかどうかの検査を実施することが考えられる。異常がある場合は、卵細胞質内精子注入法(1個の精子の卵細胞質内への注入)が有効な手立てとなるかもしれない。ただし、Juno の欠損・異常と受精率との関係はまだ明らかではないため、どれだけ恩恵を被ることができるかは分からない。

また今回の発見は、新たな避妊方法につながる可能性もある。Wright らは現在、Juno-Izumo1 複合体の構造を研究している。「うまくいけば、Juno と Izumo1 の結合を阻害する新しい種類の避妊薬が開発されるでしょう」と Wassarman は言う。

(翻訳：三谷祐貴子)



1. Inoue, N., Ikawa, M., Isotani, A. & Okabe, M. *Nature* **434**, 234-238 (2005).
2. Bianchi, E., Doe, B., Goulding, D. & Wright, G. J. *Nature* **508**, 483-487 (2014).
3. Chen, C. et al. *Nature* **500**, 486-489 (2013).
4. Wibowo, A. S. et al. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **110**, 15180-15188 (2013).

渡り鳥を惑わす電磁ノイズ

Electronics' noise disorients migratory birds

JESSICA MORRISON 2014年5月7日 オンライン掲載 (doi:10.1038/nature.2014.15176)

人間が作り出す電磁放射がコマドリの磁気コンパスを狂わせる。

我々が日常的に使っている電子機器やAMラジオ信号による干渉が、渡り鳥の磁気コンパスを狂わせている恐れがあるという研究結果が、*Nature* 2014年5月15日号353ページに報告された¹。この知見は、都市の存在が鳥たちの渡りのパターンに重大な影響を及ぼしている可能性を示唆している。

数十年にわたる実験から、渡り鳥の体内には地球の磁場を感知するコンパスが備わっており、鳥たちはこれを使って定位を行い、渡りの経路をたどることが分かっている。けれどもこれまで、人間が作り出す電磁放射がこのプロセスに影響を及ぼしていることを裏付ける証拠はほとんど得られていなかった。

磁気受容の研究を行う生物学者の多くは、電磁ノイズであふれた都市部から遠く離れた田舎で野外研究を行っている。この論文の著者の1人であるHenrik Mouritsenも、かつてはそうした環境で研究を行っていたが、2002年にドイツの人口16万の都市にあるオルデンプルク大学に移り転機が訪れる。彼はそこで、磁気コンパスを使う動物がその情報を脳のどの領域で処理しているのかを特定する研究の一環として、渡り鳥のヨーロッパコマドリ (*Erithacus rubecula*) を大学構内にある木製の小屋の中で飛ばす実験を始めたのだ。小屋の中で飛ばすのは、太陽や星を手掛かりにできないようにするためであり、磁気情報を利用した鳥の定位飛行の研究では標準的な手法である。ところが彼は、オルデンプルク大学構内での実験では、鳥たちが本来の渡りの方向を見失ってしまうことに気付く。

「思いつくかぎりのことを試しましたが、なかなかうまくいきませんでした」とMouritsenは言う。「それがある日、小屋をアルミニウム板で遮蔽した途端、鳥たちは方向感覚を取り戻したのです」。

迷いから覚める

Mouritsenらは、小屋をアルミニウム板で覆い、接地(アース)をして、AMラジオ放送に用いられる周波数帯域を含む50kHz～5MHzの電磁ノイズを遮断した。するとノイズの強さは約2桁小さくなり、この環境では鳥たちは無事に定位を行うことができた。

研究チームが接地を外してみたところ、アルミニウム板だけでは人工的な電磁ノイズを遮断することができず、鳥たちは再び方向感覚を失ってしまった。さらに、電磁ノイズの影響を確認するために市販の信号発生器を使って人工のノイズを再現したところ、鳥たちはやはり方向感覚を失った。

実は、この結果を発表する前に、研究チームは7年かけて二重盲検試験を行っていた。異なる世代の学生たちで同じ実験を繰り返して、結果を独立に再現したのだ。「この現象が実在すると報告してよいのか、確認したかったのです」とMouritsenは言う。

本当に影響はあるのか？

今回の知見は、渡り鳥の飛行が、人工的な電磁ノイズに感受性のある生物学的システムによって制御されていることを示唆しているが、その生物物理学的メカニズムは不明である。この論文に関する解

説²を執筆したカリフォルニア工科大学(米国パサデナ)の地球生物学者Joseph Kirschvinkは、今回の研究がきっかけとなり、問題の帯域の電磁波の使用を中止すべきかどうかという論争が始まるかもしれないと指摘する。

一方、フランクフルト大学(ドイツ)で渡り鳥の研究をしているRoswitha Wiltschkoは、そのような影響を目にしたことはないという。「私たちの実験では遮蔽を用いたことはありませんが、鳥たちは問題なく定位ができていました。鳥たちの方向感覚を失わせるような強い電磁場があると聞いて、本当に驚きました」。

Wiltschkoは、電磁ノイズが全ての都市の渡り鳥に影響を及ぼすと安易に結論付けるべきではないと警告するが、実際にこうした現象を目にしたことがあるという研究者も複数いる。ヴァージニア工科大学(米国ブラックスバーグ)の感覚生物学者John Phillipsは、「この効果は現実のものです」と断言する。彼は、マウスやイモリなどを使って動物の移動や空間記憶に関する行動研究を行っているが、電磁干渉は実験結果をねじ曲げるとして、実験では電磁ノイズの遮蔽を欠かさない。「閃光電球(瞬間的に強い光を発する電球)が不規則な間隔で光るところで視覚のメカニズムの研究をしようとは思わないでしょう?」と彼は言う。

Mouritsenは今後、ヨーロッパコマドリの磁気感覚の詳細な働きを解明するために、電磁ノイズの影響に関する研究をさらに進めたいと考えている。けれども彼は、電磁ノイズはすでに鳥たちにとって現実的な問題となっている可能性があると言う。「鳥たちが、これほど重要な磁気コンパスを都市部で使えないとすれば、彼らの生存の可能性はどうなってしまおうのでしょうか?」

(翻訳：三枝小夜子)

1. Engels, S. et al. *Nature* <http://dx.doi.org/10.1038/nature13290> (2014).
2. Kirschvink, J. L. *Nature* <http://dx.doi.org/10.1038/nature13334> (2014).

ハチのプラごみ再利用

都市部のハチは巣作りに活用している

ニワシドリは廃プラスチックを好む。ニワシドリの雄は色とりどりのプラスチックの破片を使って巣の外に手の込んだ求愛場所を作り、雌の気を引く。最近の研究で、別の生物もプラごみを利用していることが分かった。都市部では、2種のハチがプラスチック片で巣を作るようになっている。

ヨーク大学（英国）の生態学者J. Scott MacIvorが調べているこのハチは社会性ではなく、ミツバチなどとは違って集団生活用の大きな巣は作らない。植物の茎や木の穴、柵の支柱などに小さな巣を作る。その巣作り行動を詳しく調べるため、MacIvorは2012年春にカナダ・トロントの市民科学者に協力を呼び掛け、街中に人工巣箱を設置してもらった。

同年秋に巣箱を調べたところ、予想外の発見があった。世界で最も一般的に養蜂されているハチの一種であるアルファルファハキリバチ (*Megachile rotundata*) が、通常の植物の葉に加えてレジ袋の破片を巣に組み込んでいた。また、メガキレ・カンパヌラエ (*M. campanulae*) というハチは、通常なら巣の小区画を樹脂でふさぐところを、コーキング材などプラスチックの充填剤を使っていた。

*Ecosphere*に掲載されたこの発見は、巣をプラスチックで作る昆虫を世界で初めて報告した科学文献となる。ストローなどプラスチック製品の中にハチが棲みつく例はよくあるが、「自分で積極的にプラスチックを集めている点で新しい」と、アメリカ自然史博物館（ニューヨーク）の研究者John Ascherは言う。

今回の研究は、生物が人間の生活環境にいかによく適応するかを示す例をまた1つ増やすことにもなった。「適応的な形質や行動の柔軟性を備えた生物は常にいるもので、人間が乱した環境の中でしっかり生き延びていくのです」とMacIvor。そう願いたいものだ。 ■

（翻訳協力：栗木瑞穂）



大気を汚す樹木

揮発性有機物が思わぬ影響

交通量の多い道路沿い、ポプラやヌマミズキの街路樹の下で深呼吸したくなくても、ちょっと待った。これらの木々は酸素を吐き出しているが、別の化学物質も放出している。そうした物質が空気中で化学反応すると、肺を傷つけるオゾンを作り出す場合がある。オゾンは酸素分子の一種で、ぜんそくや気管支炎などの呼吸器疾患に関係している。

「この現象には驚いた」と、高等サステイナビリティ研究所（ドイツ）の研究者Galina Churkinaは言う。樹木の種類によっては、街路樹として植えることで、その周囲のオゾン濃度がかなり上がることがあるのだ。

樹木は、自動車や発電所と同様に、揮発性有機化合物（VOC）と呼ばれる化学物質を空気中に放出している。VOCは、日光の存在下で自動車の排ガスに含まれる窒素酸化物と反応してオゾン形成する。

VOCは化石燃料を燃やした副産物として自動車の排気管や工場の煙突から出ているが、樹木がVOCを放出する目的は、昆虫を遠ざけたり花粉媒介者を引き寄せたりするためだと考えられている。カバノキやチューリップ、シナノキなどが出すVOCはごく少量だが、ヌマミズキやポプラ、カシ、ヤナギなどは大量のVOCを生じ、放出量の少ない樹木に比べると、その周囲のオゾン濃度が8倍になることもある。

ChurkinaらはVOC放出量の多い樹種が過剰に植えられている都市を特定してはいない。それは都市計画担当者の仕事だ。オゾンの形成には日光が必要で、生成反応は温度が高いほど活発になるので、寒冷で曇りがちな都市は、暖かく晴れの日が多い街よりも心配が少ない。

ということは、VOC放出量の多い街路樹は切ってしまうべきなのか？ Churkinaの答えは「ノー」だ。放出量の最も多い木であっても散在している程度なら問題ない。

だが、シナノキはポプラよりも良いと理解しておけば、大都市でこの問題を避けるのに役立つ。例えば二酸化炭素を吸収して気温上昇を緩めたり、雨水を吸収したりするために、都市部に多くの木を植えようというプロジェクトが盛んになってきている。「そうした場合、慎重に考えて最良の樹種を選んでほしいと思う」とChurkinaは言う。彼は2014年夏にベルリン市の当局者と会う予定である。また、米国コロラド州ボルダー市もこの問題の検討を始めている。

もちろん、別の解決法もある。自動車の排ガスを減らせば、そもそも街路樹の作用を心配する必要はなくなる。 ■

（翻訳協力：栗木瑞穂）

急増するオーファンドラッグ

Regulators adopt more orphan drugs

SARA REARDON 2014年4月3日号 Vol. 508 (16-17)

疾患の定義が厳密になり分類が細分化したことで、
米国や欧州ではオーファンドラッグ（希少疾病用医薬品）の指定申請が急増し、
それが医薬品監督官庁の医療財源を圧迫し始めている。

リンパ腫の分類は、がん細胞が分裂するのと同じように、次々と細分化してきた。米国には約70万人のリンパ腫患者がいるが、リンパ腫はここ数十年の間に、がん化する免疫細胞の型に基づいて数十種類もの細かい小群に分けられるようになった。製薬業界はこうした小群に目を付け、それらを「希少疾病 (orphan disease)」と見なすよう求めてきた。というのも、米国の場合、薬が希少疾病を対象とするもの、つまり米国食品医薬品局 (FDA) の指定基準である「罹患患者数が20万人未満で、治療法がない疾患のみを対象とする」医薬品であれば、オーファンドラッグ指定を受けることができ、その指定を受けた薬にはさまざまな優遇措置が設けられているのだ。

2013年にFDAは、オーファンドラッグ開発支援として特定のリンパ腫用医薬品の臨床試験を指定し、その助成の回数は少なくとも21回に及んだ。また、同年にオーファンドラッグの申請があった医薬品のうち、FDAの希少疾病用医薬品開発室 (OOPD) が進めるプログラムで希少疾病用として指定されたものの数は、2012年の指定件数より38%も多く、史上最多の260件に上った。

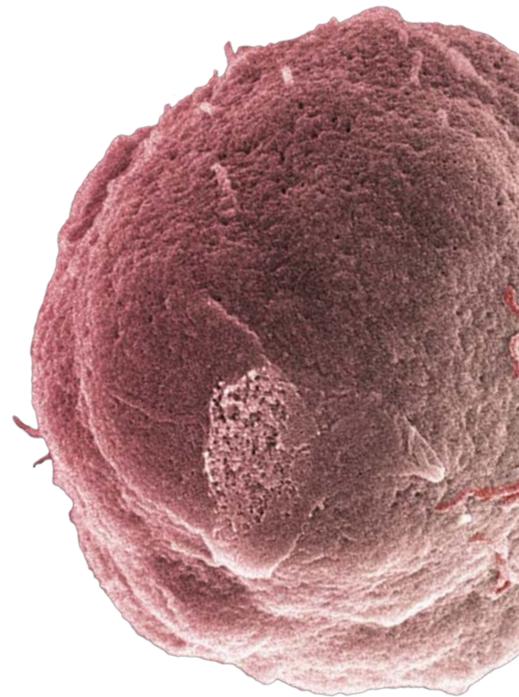
しかし、精密医療 (precision medicine)；厳密に絞り込んだ患者群を対象とするきめ細かな医療) を目指す流れは依然として続いており、このペースで進めば、OOPDの指定プログラムが自らの驚異的成功に食われてしまうと危惧する関係者もいる。事実、オーファンドラッグが

とんでもなく高額なのは、このプログラムが開発企業に対し市場独占権などの優遇措置を設けていることが一因である。また、ありふれた疾患を対象とする医薬品の申請件数がこのところ低迷しているため、FDAの大きな財源の1つは危うい状況になっている。

「言うなれば、希少疾病がFDAを乗り取りつつあるのです」と、OOPDの前室長で現在はCotéオーファンコンサルティング社 (米国メリーランド州シルバースプリング) を営むTimothy Cotéは話す。2013年の1年間でFDAが承認した新薬のうち、3分の1以上がオーファンドラッグだったのだ。

1983年に米国で制定されたオーファンドラッグ法は、製薬会社にとって投資価値の低い希少疾病用の製品開発を促進するために、手厚い優遇措置を設けることを目的としたものだ。通常、企業は薬剤開発プロセスの早期にオーファンドラッグの指定申請をする。その申請が受理されオーファンドラッグ指定を受けた医薬品が、最終段階である製造販売の承認を受けた場合、企業はFDAに新薬審査費用として支払うべき217万ドル (約2億1700万円) の「受益者負担金」を免除される。さらに企業は、臨床試験で発生した費用に対する税金控除に加え、7年間の市場独占権も付与され、その期間中は類似薬の申請がシャットアウトされる。

欧州でも米国と似たような政策がとられている。欧州医薬品庁 (EMA) は1999年に、欧州での発生率が1万人に5人未



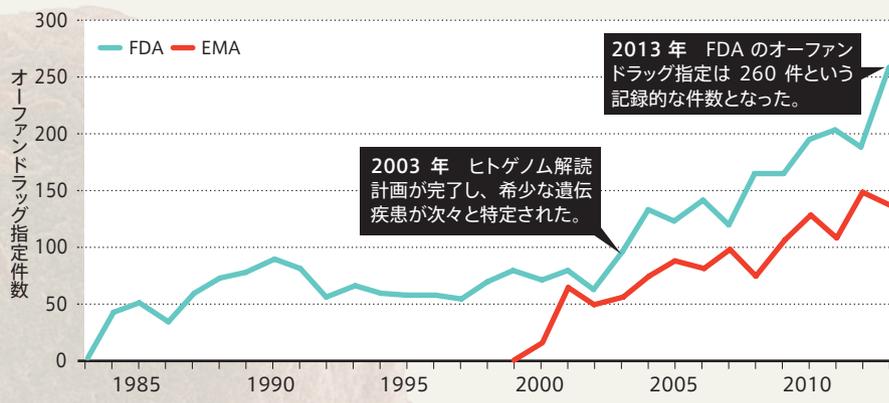
リンパ腫は、がん化する免疫細胞の種類に基づいて数十種類に細かく分類されている。

満の疾患を希少疾病として指定し、それを対象とする医薬品の開発促進を狙ったオーファンドラッグ規制を制定した。このプログラムでは、際立った特権として10年という長期の市場独占権を企業に与えており、それが功を奏し、ここ数年のオーファンドラッグ指定件数には着実な増加が見られる (「オーファンドラッグの指定件数はうなぎ上り」参照)。

現在、製薬企業はオーファンドラッグに群がっている状態である。その原因の一部は、ありふれた疾患を対象とする医薬品がすでに十分供給されている上に、既存のもの以上に著しく優れた治療薬を見つけることが難しくなっている点にある。例えば、糖尿病についてはすでに数十種類の治療薬があり、その多くは有効性が高いことが分かっている。「ブロックバスター (画期的な薬効と莫大な利益を生み出す大ヒット新薬) の時代はどう

オーファンドラッグの指定件数はうなぎ上り

オーファンドラッグ指定の制度は、希少疾病の治療薬を見つけようとする製薬企業に特権を与えるもので、米国食品医薬品局（FDA）でも欧州医薬品庁（EMA）でも指定件数が増加の一途をたどっている。



SOURCE: FDA/EMA

やら終わったようです」とCotéは話す。

その一方で、薬剤開発企業は、一部のオーファンドラッグ市場が一般に考えられているより大きいことにも気づき始めた。例えばファイザー社（米国ニューヨーク）は、鎌状赤血球症のオーファン治療薬を開発中である。この遺伝性疾患は米国では希少（患者は10万人未満）だがアフリカでは広く見られ、その点をファイザー社は考慮に入れているのだと、同社の希少疾病研究部門（米国マサチューセッツ州ケンブリッジ）の最高執行責任者である Alvin Shih は話す。彼によれば、ファイザー社は、希少疾病が良い投資対象になると判断して2010年にこの部門を立ち上げたのだという。

たとえ疾患が極めてまれな場合でも、オーファンドラッグが利益を生み出せる場合がある。例えば、2012年にFDAは、バーテックス・ファーマシューティカル

ズ社（米国マサチューセッツ州南ボストン）のカライデコ（一般名:イバカフトール）という商品名の薬剤を承認した。これは、^{のうほう}囊胞性繊維症という米国に約3万人の患者がいる疾患の原因となる、ある特定の遺伝子変異を標的とする薬剤だ。カライデコが効くのは^{のうほう}囊胞性繊維症患者の約4%にすぎず、患者はこの薬に年間37万3000ドル（約3730万円）も支払っている。

一部の批判的な人々は、企業が意図的に疾患を「細分化」しかねないとして懸念を示している。そういった事態を防ぐため、FDAは2013年6月にある規則を発令し、その姿勢を明確にした。その規制は、指定申請者は対象疾患の唯一性を示す科学的な説得力のある証拠を提供しなければならないというものだ。しかし、科学が発展すれば、そうした指定申請を正当化できるチャンスは増してい

く。今日では、遺伝学者らは小さな変異とまれな症候群を結び付け、ウイルス学者らはインフルエンザウイルスの表面にある受容体の進化を追跡し、生化学者らはアルツハイマー病などの疾患に見られる折りたたみ異常タンパク質を発見しているのだ。

「1999年の時点で発症機序が分かっていた疾患は1000種類に満たなかったのだが」と話すのは、国立先端トランスレーショナル科学センター（米国メリーランド州ロックビル）の所長を務める Christopher Austin だ。ところが現在では、5000種類を超える疾患の発症機序が明らかになっている。「ありふれた疾患として扱われていたものが希少疾病となり、その一方で希少疾病はより明確に定義されるようになってきているのです」と Austin。

FDAのオーファンドラッグの定義は、

非常に特異な疾患の治療薬という狭い枠組みにとどまらない。ありふれた疾患の一部の患者集団（うつ病治療を以前受けたが症状が改善しなかった人々など）に対しても、希少疾病の指定が可能なのだ、OOPDの現室長であるGayatri Raoは話す。特殊な抗生物質耐性を持つ細菌による感染症でも、希少疾病の指定を受けられる可能性がある。

これらの例や、がんのさまざまなサブタイプは、希少疾病プログラムが設立されるきっかけとなった、ごくまれな各種の遺伝病とは性質が大きく異なるものだ。当初想定された対象疾患は、早老症の一種であるプロジェリアなどで、これは全世界で患者が250人に満たない疾患だ。「当時は、腫瘍学が現在のような細分化の方向に進むとは予想してい

なかったのです」と、英国の製薬企業団体であるバイオ産業協会（ロンドンに本部）の会長のSteven Batesは言う。

Cotéによれば、希少疾病がいずれFDAの薬剤承認件数の大半を占めるようになり、最終的にFDAから大きな収入源を奪ってしまうという展開は、十分にあり得ることだという。FDAが運営の財源の1つとしている「217万ドルの受益者負担金」は、10年前の57万3500ドル（約5800万円）からすでに大幅に増額されていることを、Cotéは指摘する。彼は、受益者負担金の増額について、いかなる負担金も必要としないオーファンドラッグの数が増えていることが原因の1つだと考えている。

欧州では、一部のオーファンドラッグの法外なコストが、保険業者や国の医療

制度にとって心配のタネとなりつつある、とBatesは話す。英国の国立医療技術評価機構（NICE）は対処方法を検討中であり、その中には、こうした高価な薬に対して価格の上限を定めたり、企業に薬の価格が正当なことを証明させたりすることなどを盛り込むことを考えている。

医薬品の監督官庁は最終的に、戦略を練り直す必要が出てくるだろうとRaoは話す。だが現在のところFDAは、希少疾病プログラムが十分浸透したことに満足している。「これらの問題は時間をかけて考えていく必要がありますが、我々はまだそこに至っていません。当面は、さらに多くのオーファンドラッグを登場させることが優先されるでしょう」と彼女は言う。

（翻訳：船田晶子）

再注目される RNA 干渉の臨床応用

RNA interference rebooted

ERIKA CHECK HAYDEN 2014年4月24日号 Vol. 508 (443)

遺伝子サイレンシング技術から肝臓関連の障害に有望な治療法が得られた。

2006年にノーベル生理学・医学賞が贈られた遺伝子サイレンシング技術「RNA干渉（RNAi）」は、スタートこそ多難だったが、このところ勢いを増している。

2013年11月、アルナイラム・ファーマシューティカルズ社（米国マサチューセッツ州ケンブリッジ）は、同社で最初の大きな成果を発表した。RNAiによる治療で、希少な神経変性疾患患者において有害な肝臓タンパク質のレベルを劇的に低下させることに成功したのだ。それを契機に、バイオテクノロジー企業は2014年4月時点で、RNAi型医薬品の開発用としてすでに10億ドル（約1000

億円）近い資金を調達しており、約150種類の治療法が患者で試験されている。アルナイラム社の最高経営責任者John Maraganoreは、「RNA薬は実現するのか？」はもはや過去の問いであり、問題は「いつ実現するのか？」なのだと言語。

バーデン＝バーデン（ドイツ）在住のバイオテクノロジー・アナリストDirk Hausseckerによれば、アルナイラム社をはじめ、RNAi治療を追求している企業は、2つの大きな問題を克服したという。つまり、RNAを治療するためのハサミを「適切なタイミングで、狙った細胞に」送達する方法を編み出したこと

と、血液から巨大分子を吸収する肝細胞の性質を利用して標的を肝疾患に絞込んだことで、実用化が見えてきたのだ。「RNAi Therapeutics」というブログ（go.nature.com/gtekccを参照）を書いているHausseckerは、「長い間、この技術による医薬品の実用化は不可能と考えられてきましたが、ここ2年の臨床試験結果がその見方を覆しました」と話す。

それでもなお、RNAiの時代はまだ来ないと主張する懐疑論者もいる。RNAi治療の臨床試験結果は現時点では限定的であるため、重大な副作用が生じないとはまだ言い切れない、というのだ。2010年以降、複数の大手製薬企業がRNAi研究から撤退した、という指摘もある。事実、ごく最近では2014年4月14日にノバルティス社（スイス・バーゼル）が、RNAi治療の「製剤と送達に伴う現状の課題」に言及してごく一部の病態にしか作用しないという見通しを示し、RNAi研究計画を大幅に縮小すると発表した。

RNAiは、1998年に2人の米国人遺伝

学者によって発見された。その2人とは、現在はスタンフォード大学(米国カリフォルニア州)に所属するAndrew Fireと、マサチューセッツ大学ウスターがんセンター(米国)に所属するCraig Melloである。この技術は、DNAをタンパク質に翻訳する細胞RNAに対して相補的なRNA断片を細胞に注入すると、それが細胞RNAに結合して翻訳を阻害するというものだ。科学者たちは以前から、RNAiによって、疾患の原因となる異常なタンパク質をコードする変異遺伝子を遮断できるのではないかと期待を寄せていた。

しかし、小さくて取り扱いの難しいRNAを細胞内に投入することは容易でなかった。そして、RNAiを使った新薬の最初の大きな臨床試験が黄斑変性患者に対して実施された際、失明を引き起こす場合があるという報告が出されたため、それは2009年に中止された。この試験で使用された小さなRNAは、ほとんど手を加えずに送達すると、長さが21塩基以上の任意のRNAによって活性化される免疫経路を介して細胞死を引き起こした。

その試験の失敗以降、大手製薬会社はRNAi医薬に対する関心を失っていたが、それ以外の企業は送達法の研究を続けた。テクミラ社(カナダ・バーナビー)が開発した送達法では、脂質ナノ粒子が利用されている。トランスサイレチン型アミロイドーシスという希少疾患の治療用にアルナイラム社が開発した薬剤「パチシラン(Patisiran)」は、脂質ナノ粒子に封入された小さなRNAの静脈注射剤で、極めて小さな油滴の懸濁物のようなものだ。この薬剤は、トランスサイレチンと呼ばれる肝臓タンパク質の産生を抑制することを目的としている。変異型トランスサイレチンは、血中を循環して他の組織に沈着するため、神経の損傷を引き起こし、死亡につながることも多い。

患者29例の試験でアルナイラム社は、トランスサイレチンの血中レベルがパチシラン投与によって96%も低下することを示した。同社はすでに規模を拡大

した臨床試験を開始しており、2017年に計画を完了する予定という。同社はまた、別のRNAi型薬剤も試験中だ。その薬剤は、独自の送達担体である糖分子を小型のRNAに結合させて、標的である肝細胞上の受容体に送達するものだ。

また、アローヘッド・リサーチ社(米国カリフォルニア州パサデナ)は、「標的細胞にRNAを蓄積させるカスタマイズ可能なポリマー」という第3の優れた送達法を考案し、現在、臨床試験が進行中だ。同社の最高経営責任者Christopher Anzaloneは、「送達問題の解決には苦労があり、多大な時間がかかりました」と語る。

アルナイラム社のかつての幹部で現在はスコルコボ科学技術研究所(ロシア)のRNAセンターを率いるVictor Kotelianskiは、用心深くなってしかるべきだと話す。パチシランの大規模な試験の結果、小規模試験で示唆されたほど正確に標的を攻撃しないとなれば、表面化していなかった副作用が報告されるかもしれない。Kotelianskiによれば、血中の異常なトランスサイレチンタンパク質を除去することが患者の症状の解消に結び付くかどうか、まだ証明されていないという。

RNAiの有用性に関しては、大手企業に二の足を踏ませるのに十分な問題がまだ残されている。「RNAiのような技術は、臨床でどのように応用可能か必ずしも明確に分かるものではありません。その用途は大手製薬会社の目標に合わなかったり、受け入れられないものだったりするかもしれません」とHausseckerは話す。ノバルティス社がRNAi薬開発の多くを中止すると決定したのに先立って、メルク社(米国ニュージャージー州)は2014年1月12日、低分子RNA薬の探索事業を1億7500万ドル(約175億円)でアルナイラム社に売却したことを発表した。それは、メルク社が2006年にRNAi研究を開始したときに投じた11億ドル(約1100億円)を大幅に下回る金額だ(「浮き沈み」参照)。

浮き沈み

大手製薬企業はRNA干渉(RNAi)の研究を中止したが、中小のバイオテクノロジー企業は研究を続けている。

2006年10月

米国の遺伝学者Andrew FireとCraig MelloがRNAiでノーベル賞を受賞。

2006年10月

RNAiのパイオニア、サーナ・セラピューティクス社(米国カリフォルニア州)をメルク社が11億ドル(約1100億円)で買収。

2009年3月

オプコヘルス社(米国フロリダ州マイアミ)がRNAiによる黄斑変性治療の第III相試験を中止。

2010年11月

ロシュ社(スイス・バーゼル)が3年の歳月と5億ドル(約500億円)の資金を費やしたRNAi研究を中止。

2013年11月

アルナイラム社が肝臓関連疾患用RNAi薬の第II相試験の成功を報告。

2014年1月

アルナイラム社がメルク社から1億7500万ドル(約175億円)でサーナ社を買収。

2014年4月

ノバルティス社がRNAi研究の多くを中止。

それでもMaraganoreは、RNAi治療をモノクローナル抗体になぞらえて強気だ。モノクローナル抗体医薬は、大手製薬企業ではなくそれに特化したバイオテクノロジー企業が発売を果たした。「技術開発において、大企業がいい仕事をすることはありません。筋書きは抗体のときと同じで、私たちはそれを再現しようとしているのです」とMaraganoreは言う。

(翻訳:小林盛方)

海洋発電が波に乗る日



Blue energy

JEFF TOLLEFSON
2014年4月17日号
Vol. 508 (302-304)

長らく停滞していた海洋発電研究が、実用化に向けて動き始めた。

マリン・カレント・タービンス社
が開発した潮力発電システム。

西 オーストラリア州パース近郊では、沖合数kmの海底に係留された3個の巨大なブイが、インド洋の波のリズムによって発電を開始しようとしている。オレンジ色のずんぐりしたブイは、巨大なカボチャのようだ。その直径は11m、高さは5mもあるが、全体が波の下に隠れているので、海面を見つめる船乗りの目に留まることもない。ブイが波にもまれるたびに、ブイにつながっている海底のポンプが稼働し、高圧の水を陸上の発電機に向かって送り出す。こうして、波の動きは720kWの電力へと変換され、近くの海軍基地に供給される。

これは、カーネギーウェーブエナジー社（オーストラリア・ノースフリマントル）の最新の海洋発電システムであり、同社はこの波力発電装置について、2014年6月頃の稼働を目指している。マスコミはこの試験プロジェクトにつ

いて大々的に報道するだろうが、海洋発電の専門家は慎重に見守ることだろう。というのも、海洋エネルギー開発は進歩が遅い。これまでに無数のシステムが開発されてきたが、過酷な海洋環境で長期間持ちこたえられたものはほとんどなく、競争の激しいエネルギー市場で価値を認められたものは1つもない。この10年間、10社以上の大手企業が潮力発電と波力発電に総額約7億3500万ドル（約735億円）もの投資をしてきたにもかかわらず、どちらの研究開発も順調であるとは言い難い。海洋発電は、いまだに地球上で最も高くつく発電方法のままである。

けれどもここにきて、海洋発電の見通しが少し明るくなってきた。近年、複数の大手企業が、潮力発電分野の新設企業を買収したのだ。潮力発電は、海洋エネルギーを利用する発電方法の中では最も

容易なものである。この3月には、潮の干満差が非常に大きいことで知られるカナダのファンディ湾で3つの潮力発電プロジェクトが承認された。一方、波力は潮力よりもはるかに大きなエネルギーを持っているが、利用しにくいという難点がある。こちらはいくつかの挫折も経験していて、2014年3月には、米国オレゴン州沖の波力発電アレイの建設計画の縮小が決まっている。けれども、潮力発電も波力発電も、今後、成長していくことは確実だ。コンサルタント会社のブルームバーグ・ニュー・エナジー・ファイナンス社（英国ロンドン）が2013年に発表した予測によると、2020年までに22の潮力発電プロジェクトと17の波力発電プロジェクトが実施され、その発電量の合計は1メガワット以上になるといえる。これは約250世帯に電力を供給できる発電量だ。

理論的には、海洋エネルギーは、大気中に汚染物質を放出することなく、全世界が必要とするエネルギーを供給することができる。海洋発電は、風力発電や太陽光発電に比べて発電量が安定している上、地理的にも都合が良い。世界人口の約44%が、海岸線から150km以内のところに住んでいるからだ。

一部の国々は、何十年も前から入り江を封鎖する巨大なダムのような構造物を建造し、潮流を利用して発電を行っているが、最近のアプローチでは、これほど邪魔にならない構造になっている。こうした発電施設が環境に及ぼす影響についてはまだ調査中であるものの、多くの研究者は、海は風よりもさらに環境に優しいエネルギー源であることが明らかになるだろうと予想している。

エネルギーの専門家は、将来的には、世界中の島々や急成長する臨海都市に、かなりの量のカーボンフリー（二酸化炭素を排出することなく作られた）電力が海から安定供給されるようになるだろうと期待している。世界有数の波力・潮力発電実験施設である欧州海洋エネルギーセンター（英国オークニー諸島）の所長Neil Kermodeは、「当初の予想よりも困難であることが分かりましたが、不可能でないことも分かりました。私たちは海水の動きを利用して発電できることを示しただけですが、それだけでも大きな前進なのです」と言う。

変わる潮流

ベルファスト（英国北アイルランド）の南東部にあるストラングフォードという小さな入り江には、1日に2回、約3億5000万 m^3 の潮水が海峡から流れ込んできては、外海に出ていく。その際潮水は、水路の底に固定された塔に取り付けられた長さ16mの1対のプロペラの周りを流れていく。このときの水の力は、風速に換算すると秒速150m以上の強さになり、最大でプロペラを1分間に15回転させ、1.2MWの電力を生成することができる。

潮力発電システムの研究開発を行う企業は、伝統的なプロペラに加えて、らせん形の装置や水中翼や水中^{だこ}なども試してきた。けれども、最も高性能なのはストラングフォードで使われている装置である。この装置を建造したマリン・カレント・タービズ社（英国プリストル）によると、これまでに潮力発電で生成した電力の90%以上が、このデザインの装置で発電されたものであるという。

マリン・カレント・タービズ社のこの業績が、エンジニアリング系コングロマリットであるシーメンズ社（ドイツ・ミュンヘン）の興味を引き、マリン・カレント・タービズ社は2012年にその傘下に入った。同社は現在、2016年までにウェールズ沖に2MW級の発電装置を5基設置する準備をしている。ちなみに、1基当たりのコストは約900万ポンド（約150億円）である。同社社長のKai Kolmelは、装置を大型化すると同時に第3のブレードを追加することで、振動を軽減して耐久性を高めていると説明する。けれども彼は、潮力発電の進歩は緩やかなものにしかならないだろうとくぎを刺すのを忘れない。「一部のベンチャー投資家は幻滅するでしょうが、潮力発電はあぶく銭を期待できるような分野ではないのです。風力発電がすぐには軌道に乗らなかったのと同じです」。

オーシャン・リニューワブル・パワー・カンパニー社（米国メイン州ポートランド）社長のChristopher Sauerは、シーメンズ社のような大企業が参入してきた今も、技術開発と試作品の製作に必要な資金を集めることが最大の問題であることに変わりはないと言う。Sauerの会社は、コンバインの回転ブレードのようなユニークな発電装置を開発して、短期間ではあるがメイン州沖に設置したことがある。同社は現在、第2世代の装置を製作していて、早ければ2015年にも設置の準備が整うという。「私たちは、今ある資金でできるだけのことをやっています」と彼は言う。

波力発電が直面する問題

波の力は途方もなく大きいですが、そのエネルギーを安定的に取り出すことと、時に過酷なものとなる環境に耐えられる装置を開発することとは、全く別の話である。企業は、ぱたぱたと開閉するフラップから、船の揺れを円運動に変換して船上の発電機を駆動するジャイロスコープのような装置まで、さまざまなデザインを試してきた。どのデザインにも長所と短所があるが、カーネギーウェーブエナジー社がオーストラリアで実験しているシステムは、ブイが海中にあるため、海面の荒波にさらされずに済むという長所がある。また、海中のブイは人目につくこともないため、風力発電施設のように美観を損ねる心配もない。

波がブイを上下に動かすと、海底に設置されたポンプが、陸上の発電施設までつながる長さ約3kmに及ぶ閉ループ循環路内の液体を循環させる。（「最新の海洋発電システム」参照）。このシステムの仕組みはバグパイプに似ていて、圧力を蓄え、それを徐々に放出することにより、安定した電流を作り出す。3基の装置のそれぞれが最大240kWの電力を発電することができる。

カーネギー社の最高経営執行者であるGreg Allenは、「これが商用発電プロジェクトでないことは明らかですが、現時点では、商用波力発電施設は世界のどこにも存在していないのです」と言い、自社の装置が着実に進歩していることを強調する。彼によると、現在の装置の1基当たりの発電量は、2011年に同じ海域で試験した装置の3倍になっていて、2018年にも最初の商用プロジェクトに着手する予定であるという。市場参入の足掛かりをつかむため、同社は離島で利用されることの多いディーゼル発電装置と競争できるシステムの開発を目標にしている。

ペラミス・ウェーブ・パワー社（英国エディンバラ）は別のアプローチをとっている。同社の波力発電装置は5個のブイがつながった形をしていて、海面に浮

かんで波を受け、ヘビのように身をくねらせる。各セグメントは独立に動き、接合部の油圧ポンプが、この動きを利用して装置に搭載されている発電機に液体を送り込む。同社は現在、オークニー諸島の試験海域で2基の750kW級の装置の試験中である。そのうちの1基の試験は、スコティッシュ・パワー・リニューワブルズというグラスゴーの公益事業体と提携して進められている。彼らは、新たな要素を追加することにより油圧システム内部の摩擦を軽減することに成功し、現在は、装置の16個の油圧ポンプを独立に調節して、波の上での発電量を最大にするためのアルゴリズムを開発している。

ペラミス社は去年、大きな危機を経験した。同社がオークニー諸島で試験を行っているもう1基の装置は、E.ON社というドイツの大手エネルギー企業と提携していたが、3年間のプロジェクトの終了を機にE.ON社が協力関係を解消したのだ。ペラミス社の設立者で社長のRichard Yemmは楽天的で、この装置はまだ海にあって発電を続けていると言うものの、自分の会社がエネルギー産業との結び付きを強める必要があることは認めている。「私たちには、大企業が持つ大規模スキルが必要なのです」とYemmは説明する。

民間調査会社ブルームバーグ・ニュー・エナジー・ファイナンス社で編集長を務めるAngus McCroneは、電力会社が波力エネルギーにあまり興味を持たない理由の1つに、長期にわたって海の荒波に耐え、昼夜を分かたず電力を生成し続けることのできる機械を誰一人として製作できていないことが挙げられると言う。「電力会社は波力発電システムの開発に多額の資金を投じてきましたが、これを商用化するためには、さらに多くの資金を投じなければならないことを知ったのです」とMcCrone。

環境に優しい発電装置

近年、風力発電所のタービンに巻き込まれた鳥の死が大きな問題となっているこ

とで、規制当局は、海洋発電にも海洋動物への配慮を求めるようになった。マリン・カレント・タービズ社は、試験開始の許可を得る前に、アザラシが近づいたら緊急停止ボタンを押す「アザラシ監視員」をタービンの上に配置しなければならなかった(幸い、そのような事態は一度も起こらなかった)。また、オープンハイドロ社(アイルランド・ダブリン)が設計した海底設置型タービンは、シャチをタタキにしてしまうかもしれないという懸念を理由に、ピュージェット湾(米国ワシントン州シアトル近郊)での試験の申請を却下されそうになった。

メイン大学(米国オロノ)の魚類生物学者Gayle Zydlewskiは、オーシャン・リニューワブル・パワー社の潮力発電ユニットの周囲を泳いだり、これを擦り抜いたりする魚については、わずかなデータしか得られなかったと言う。たいていの魚はタービンを避けて泳ぐように見えたが、「隣にもう1つタービンがあったらどうなるかは分かりません」と彼女は言う。Zydlewskiのチームは、基準となるデータの収集を現在も続けており、それを基にモデルを改良して、装置が及ぼす影響を突き止めるのにどの程度の野外調査が必要なかを明らかにしたいと考えている。

安全性の確認は、海だけでなく研究室でも行われている。米国エネルギー省の生物学者たちは、タービンの近くに魚を放って間を擦り抜けさせたり、電力を海から陸に送る送電ケーブルの周囲に発生する電磁場と同じ程度の電磁場にさらしたりして影響を調べてきたが、どちらも永続的なダメージは及ぼさないようである。ピュージェット湾のシャチについては、同省のパシフィックノースウェスト国立研究所(米国ワシントン州リッチランド)とサンディア国立研究所(米国ニューメキシコ州アルバカーキ)の研究者たちが、好奇心に富むシャチがタービンに頭を突っ込んだらどうなるか、という最悪のシナリオを検討した。研究チームは文献を調べ、各種のゴムがシャチの

皮膚の代わりになるかどうかテストしてモデルを製作し、シャチがブレードに衝突した場合の影響を調べた(go.nature.com/aapt2参照)。2013年、シアトルに近い海岸に死んだシャチが打ち上げられたときには、科学者たちは頭蓋骨のCT撮影を行って皮膚と脂肪層の厚みを調べ、その情報を利用してモデルを改良した。シャチの皮膚も採取して、研究室で強度を調べた。

彼らの研究結果は2014年1月に発表された。研究チームを率いたパシフィックノースウェスト国立研究所の生物海洋学者Andrea Coppingによると、タービンのブレードに頭をぶつけたシャチは、おそらく打撲傷を負う程度で泳ぎ去っていくだろうとのことだった。「シャチが船に衝突した際、致命傷になるのは顎の骨折です。タービンのブレードに衝突しても、顎の骨を折るほどの力は生じません」と彼女は言う。米国連邦エネルギー規制委員会は、この研究結果を受けて、ピュージェット湾でのタービンの試験を3月20日に承認した。

Coppingは、潮力・波力エネルギー開発に関する全ての環境研究をまとめる国際協力チームも率いている。その目標は、どのような影響が生じやすいかを特定して、集中的に研究を行うことにある。

2013年1月には、海洋発電について①動物との相互作用、②タービンの騒音、③海洋システムからのエネルギー抽出が水の流れに及ぼす影響、という3つの領域に注目して調査した最初の報告書が発表された。研究チームによると、これまでのところ、海洋発電が海洋動物や水の流れに重大な影響を及ぼすことを示唆する証拠はないが、大規模発電アレイが及ぼす影響を予測するのは難しいという。

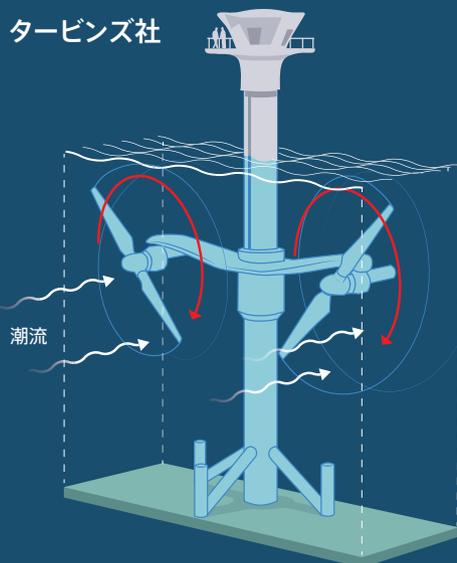
騒音の問題は、さらに厄介だ。研究者は、個々の装置について詳細な測定を行ったり、何らかの理由でタービンのそばから離れられない状況に陥った魚が24時間に経験するレベルの騒音に魚をさらしてみたりした。Coppingによると、魚の組織にわずかな損傷(おそらく、

最新の海洋発電システム

潮力エネルギーと波力エネルギーを捉えるため、企業はさまざまなデザインの発電システムをテストしている。

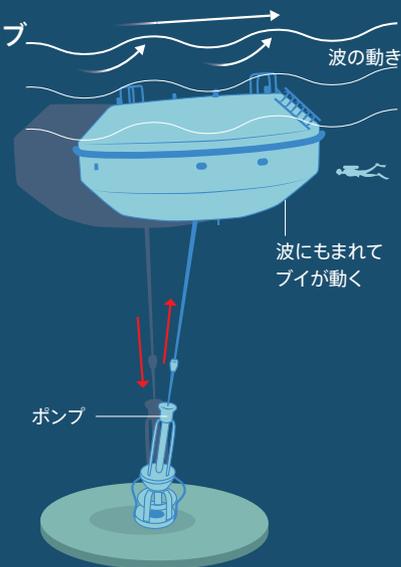
マリン・カレント・タービズ社 潮力

ベルファストの発電ユニットには長さ 16m のプロペラが取り付けられている。



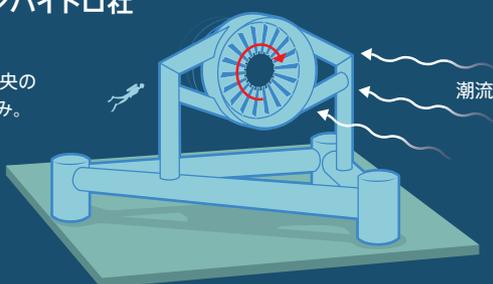
カーネギーウェーブ エナジー社 波力

波の動きで海底のポンプを動かし、陸上の発電機へと液体を循環させる。



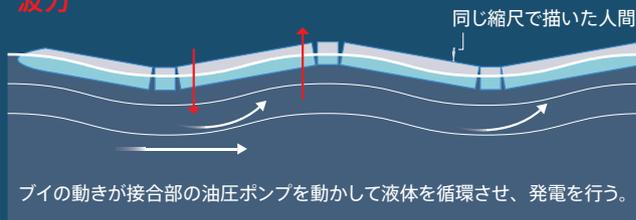
オープンハイドロ社 潮力

可動部は中央のローターのみ。



ペラミス・ウェーブ・パワー社 波力

同じ縮尺で描いた人間
ブイの動きが接合部の油圧ポンプを動かして液体を循環させ、発電を行う。



ティーンエイジャーがロックコンサートで経験する程度の組織損傷)が見られた以外は、大丈夫そうであったという。けれども、水が動く音や船の大きなエンジン音でいっぱいの海域に複数の発電装置を設置した場合に、広い範囲にどのような影響が及ぶかを予測するのは難しい。わずかな騒音ならば、動物が装置を回避するのに役立つかもしれないが、大き過ぎる騒音は、コミュニケーションに音を利用するクジラなどの動物に悪影響を及ぼすだろう。「こうしたプロジェクトのほとんどに、十分な監視が必要になるでしょう。海は全ての生き物の庭なのですから」と Copping は言う。

海洋発電が経済と環境に及ぼす影響を

理解するには、もっと多くの装置を海中に設置する必要があるという点について、開発者も研究者も、そして環境問題専門家も同意見である。ブルームバーグ社の McCrone は、波力発電に対する産業界の関心が低下し一部のプロジェクトが中止されたことを受けて、同社の次の報告書では、波力発電の展望はやや暗いものになるだろうと言う。けれども彼は、潮力発電も波力発電も、いつかは成熟してくるはずだと信じている。

現在、海洋発電のホットスポットの1つになっているカナダのファンディ湾では、3つのプロジェクトが進められる予定である。その1つは、オープンハイドロ社の2基の装置を設置して行う4MW

規模の実験で、2015年までに1000世帯に電力を供給できるだけの発電を行うことになっている。順調にいけば、同社はアレイを拡張し、ゆくゆくは300MW級の発電施設とする予定である。これは小規模な石炭火力発電所並みの発電量にすぎないが、海洋発電にとっては大きな一歩となるはずだ。

「海洋発電は、いつかは波に乗るはずですよ」と McCrone は言う。「海には膨大なエネルギーがあるのですから」。

(翻訳：三枝小夜子)

Jeff Tollefson は、エネルギーと環境に関する記事を *Nature* に寄稿している。

東京大学大学院新領域創成科学研究科メディカルゲノム教授

菅野 純夫

対 × 談

小川 誠司

京都大学大学院医学研究科腫瘍生物学教授

ゲノム配列を高速で解読できる次世代シーケンサーが米国などの数社から製品化され、さまざまな基礎研究や応用分野で活発に使用されるようになってきた。この装置で具体的にどんなことが可能なのか、ゲノム解析技術の開発や整備に長年関わってきた東京大学の菅野純夫教授と、次世代シーケンサーを使った研究成果を次々と発表している京都大学の小川誠司教授に、医学や医療の分野を中心に話を聞いた。

——Nature ダイジェスト：2003年に完了したヒトゲノム計画で使用されたのは第1世代のシーケンサー。そして、現在出回っているのは「次世代型」。両者の違いは？

🗨️ 菅野純夫：DNAの塩基配列を解読する装置をシーケンサーと呼びますが、第1世代と次世代型では、DNAの処理スピードが全く違います。ヒトゲノムを解読するのに、第1世代では3年以上を要したのですが、次世代型ではわずか6日程度でできるのです。

🗨️ 小川誠司：私は、もともとは血液内科医で、がんの研究をしてきました。がんはゲノムの変異により引き起こされる病気なのですが、2000年代初頭に、患者さんのゲノムを網羅的に調べる方法はないかという模索していたのです。2005年、京都で開かれた国際ヒトゲノム会議で、米国のベンチャー企業ソレクサ社の若い人が当時開発中の次世代シーケンサーについて発表しているのを見て、感心しました。

長いゲノム配列を25塩基ずつに切断して読み、ヒトゲノムの参照配列と比較すれば、その25塩基の位置を決めることができる。そこで、25塩基を200万個読めば、ヒトゲノムの相当部分が読破できる。塩基の解読は、一塩基ずつが発する光を写真に撮って検出する、といった斬新な仕組みなのです。これが実用化

日本でも
次世代シーケンサーの活用に、
今こそ本腰を入れるときだと
感じています。

菅野 純夫
すみお 純夫

東京大学大学院新領域創成科学研究科メディカルゲノム教授。
1978年 東京医科歯科大学医学部卒、1982年 東京大学大学院医学系研究科修了。東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センター助教授などを経て、2004年より現職。
研究テーマは、ゲノム解析と方法論の開発。2014年より、CREST「統合1細胞解析のための革新的技術基盤」の研究統括。

次世代シーケンサーで、

されればゲノム配列を直接解読できると期待が膨らみました。ソレクサ社はその後イルミナ社に買収されて、イルミナ社から現在主流の次世代シーケンサーが発売されたわけですが。

◎菅野：小川さん、そんなに早くから注目していたの？ すごいな。

実際に市販されたのが、2年後の2007年。その年に、私が所属する東大は、日本の1号機を入手しました。市販後も、「次世代」という名称が使われ続けています。

全ゲノム解読が爆発的に進む

——その後、次世代シーケンサーを用いた生物・医学研究が爆発的に活発化しました（図1）。

◎小川：翌年の2008年には、ワシントン大学の研究グループが白血病患者の全ゲノム配列を解読し、*Nature*に発表しました¹。それを見て感銘を受けました。

◎菅野：あれは驚きました。

◎小川：実は次世代型といっても、当時の装置は25塩基ずつしか読めないわけですから、その後の計算処理が大変でした。だから、あの論文の解析結果には誤りも多かった。でも、未来を指し示す論文だったと思うのです。次世代シーケンサーが医学研究の新たな世界を切り開いていくという……。

◎菅野：医学だけでなく、理学、農学、薬学、環境学など生命科学全般に大きな

影響力を与えていますよ。

◎小川：そして、がんの分野でいえば、TCGA (The Cancer Genome Atlas；がんゲノムアトラス) やICGC (国際がんゲノムコンソーシアム) などの世界的なプロジェクトから、がんゲノム (がん患者の生殖細胞やがん組織の) を解読した論文が次々と発表されました。その勢いは現在まで、衰えることを知りません。

◎菅野：次世代シーケンサーの性能はその後も向上し続け、配列解析のコストを10分の1に下げるといった目標の下、技術革新が続きました。現在、コストは6分の1程度にまで下がっています。

——次世代シーケンサーで調べる配列には、どのようなものがありますか？

◎菅野：ヒトゲノムは30億塩基対ありますが、それら全部 (全ゲノム) を調べる方法の他に、遺伝子の配列 (エクソーム) だけを調べる方法もよく使われます。また、特定の遺伝子領域だけを標的に網羅的に解読することもあります。

ゲノムDNAから転写されて作り出されたRNAを解読して、遺伝子発現を調べることも可能です。RNAの場合は、相補的なDNA配列に変換してから配列解析します。それから、免疫沈降反応を利用したChIP-seqという方法で、クロ

個人のゲノム配列の違いを知り、
その上で治療に臨むことが
重要だと思えます。

おがわ せいし
小川 誠司

京都大学大学院医学研究科腫瘍生物学教授。
1988年 東京大学医学部卒、1993年 東京大学大学院医学系研究科博士課程修了。東京大学医学部附属病院助手、同大学院医学系研究科特任准教授などを経て、2013年より現職。
研究テーマは、分子遺伝学および分子生物学による疾患の理解と克服。

研究も医療も変わる！

マチンのメチル化修飾をゲノムワイドに調べることも可能です。

——次世代シーケンサーで解析する内容も多彩ですね。

小川：生まれながらに持っている変異、体細胞で新たに起こった変異、あるいはがんの経過を調べるなど、さまざまなことに利用可能です。

菅野：最近では米国の研究グループが、非小細胞肺癌の患者の血中腫瘍DNA量を調べることで、がんの検出ができる可能性なども報告していますね²。

——DNA診断など、医療への応用も進むのでしょうか。

小川：つい最近聞いた話なのですが、米国の聖ジュード小児研究病院では、今後、入院患者全員のゲノム配列を解読していくことを決定したそうです。

菅野：いよいよ実施ですか。配列解読は外注するのかな？

小川：詳細はまだよく分からないですが、1人1人のゲノム配列には多様性があるので、得られたゲノム配列情報は、診断や治療薬の選択に使用されたり、データを蓄積することで病因の解明などに有効に利用されたりするはずですよ。

菅野：遺伝情報の取り扱いに関する倫理問題などは、実際にやりながら整理していくのでしょうか。

日本の現状は？

——次世代シーケンサーは身近な装置になってきたんですね。

小川&菅野：いえいえ。確かに、世界的には、次世代シーケンサーの活用が活発化しています。しかし残念ながら、研究費の配分などを見ても、日本ではこうした動きが遅いです。

——例えば日本で、普通の研究者が次世代シーケンサーを使って研究したいと思ったら、どうしたらいいでしょうか。

菅野：日本での配列解析の拠点となっているのは、私の所属する東大、それに国立遺伝学研究所、理化学研究所、東北大学の4カ所です。諸外国に比べて規模は大きくありませんが、共同研究や解析の支援などを行っています。配列解読するには、シーケンサーで配列を読んだ後、情報解析の専門家の手を借りてコンピューター解析する必要がありますが、そうした設備や専門家も備わっています。

それから、予算が許すならば、企業に外注することもできます。

小川さんの研究室でも、次世代シーケンサーを使用されていますね。

小川：2台リースしています。現在主流のHiSeq（イルミナ社）です。小型のMiSeq（イルミナ社）を所有する研究室も多いようですが、私たちはヒトの全ゲノムを扱える容量を備えたHiSeqを

使っています。MiSeqも導入したいのですが、予算の問題もあり……。

菅野：小川さんの研究室は極めて優秀で、自分たちでしっかり情報解析できるけど、一般の研究室ではなかなかそうはいかないことでしょう。現在のゲノム解析拠点をもっと充実させて、多くの研究者が利用できるようなればいいのでしょうかね。シーケンサー代、コンピューター代、試薬代、電気代、人件費、維持費などは高額になりますが、国は拠点の充実を図るべきでしょう。

シーケンサーを何十台も備えた巨大なセンターが、米国、欧州、韓国、中国、などに整備され、最近では中東にも建設されつつあります。しかし日本には、そうした規模の施設がありません。

小川：ぜひ充実させるべきでしょう。

菅野：企業外注といえば、海外の企業の中には、韓国のマクロジェンのように安い受託費用をうたって取引先を増やすことに力を入れている所もあります。

小川教授の研究戦略

——小川教授は、次世代シーケンサーを用いた研究を次から次へと発表していらっしゃいますね。

小川：最初の論文は、2011年にNatureに出すことができました³。骨髄異形成症候群という白血病の原因遺伝子の発見です。その後も、白血病や腎がんなどの原因遺伝子を見つけましたが、方法的には同じです。まず、比較的少ない人数（数十人くらい）の患者さんのがんゲノムを丁寧に調べて、変異遺伝子に目星をつけます。私が調べたのはエクソンです。次に、大規模（数百人）の患者さんで確認するというやり方です。

情報解析に関しては、ヒトゲノム解析センターの宮野 悟先生にご協力いただき、数理統計の研究者の方を1年間派遣していただきました。そして、情報解析のパイプライン（プログラム）を研究目的ごとに構築しました。方法論は共通ですから、ひとたび確立すれば、効率よく解析できるのです。さらに、こうした大

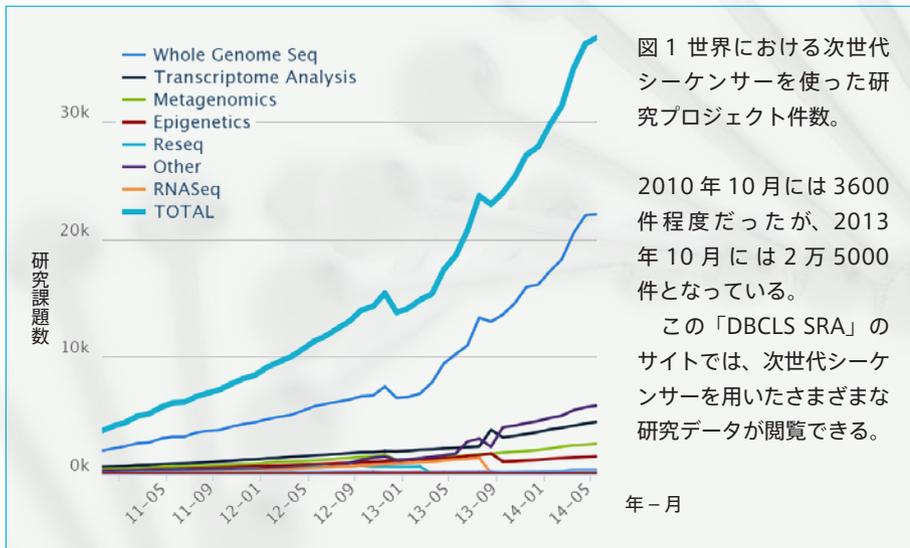


図1 世界における次世代シーケンサーを使った研究プロジェクト件数。

2010年10月には3600件程度だったが、2013年10月には2万5000件となっている。

この「DBCLS SRA」のサイトでは、次世代シーケンサーを用いたさまざまな研究データが閲覧できる。

規模な解析には高性能のコンピューターが必須で、私はヒトゲノム解析センターのスパコンを、使用料を払った上で使わせていただいています。

スパコンの整備には大変な労力とお金が必要ですから、宮野先生のご尽力には敬服するばかりです。

進化し続ける次世代シーケンサー

——一口に次世代シーケンサーといっても、さらに新しいタイプが登場しましたね。

◎ 菅野：一分子シーケンサーと呼ばれる PacBio (Pacific Biosciences 社/日本代理店はトミー社) です。すでに日本では10か所以上の施設に導入されています。DNA サンプルを PCR 増殖の必要がなく、1分子ずつ解読するという装置です。この機器には1万塩基連続で読める「ロングリード」といわれる大きな特徴もあります。

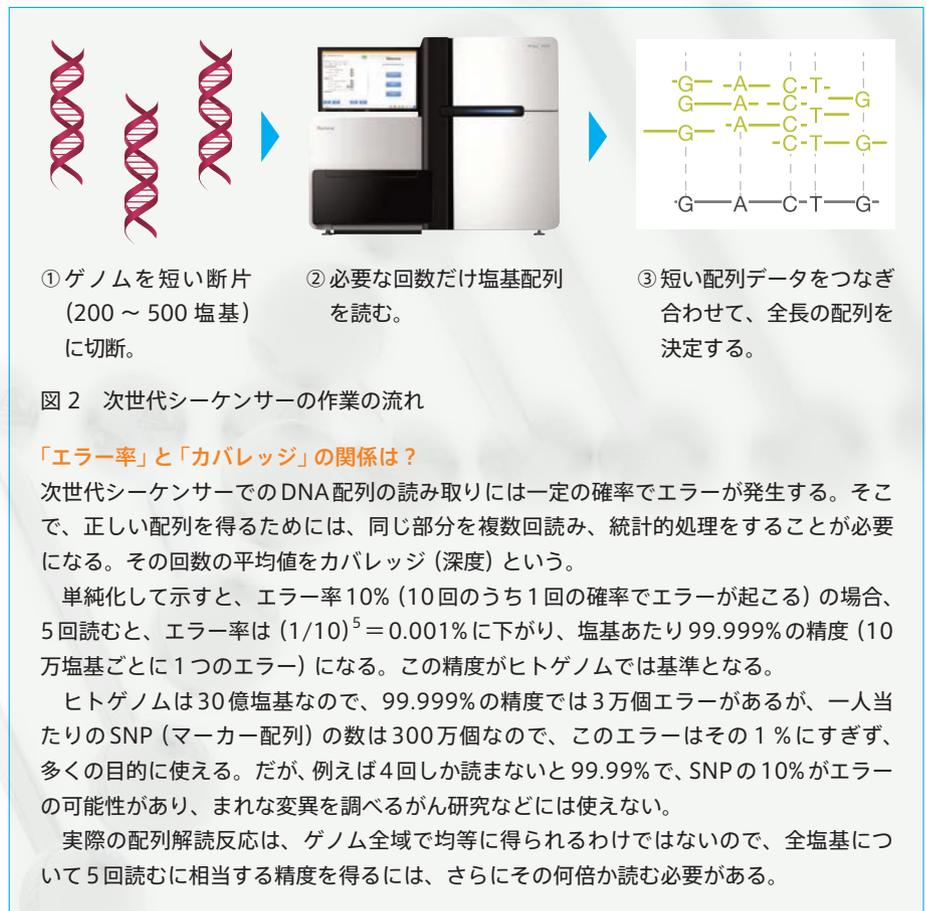
◎ 小川：長い塩基配列でも分断せずに読めるため、ロングリードは魅力的です。がんで重要な Alu 配列は、同じ配列が反復して長くなったものなので、ショートリードでは解読できないのです。

今主流の HiSeq や MiSeq はショートリードで、100～200塩基程度。一般的には、100塩基で使うことが多いですね。ロングリードのシーケンサーは「第三世代」と呼ばれるだけのことがあり、数千～数万塩基が連続的に解読できるのです。

◎ 菅野：でも、PacBio は現時点ではまだエラー率が10～15%程度ありますから、単独でのヒトへの使用は厳しいものがあります。3～4年はまだ、ショートリードのシーケンサーで配列決定し、それをロングリードのデータで補足するといった使い方になるでしょう。米国の臨床現場でも、まだショートリードが中心です。ロングリードに変わるのは数年後、いいものが出てきてからのことでしょう。

——次世代シーケンサーの性能は、いろいろな側面から判断されるのですね。

◎ 菅野：処理スピード、ランニングコスト、リード長などが重要なファクター



です。例えば臨床現場での DNA 診断では、MiSeq のように、処理スピードの速いものが適しているわけです。

次世代シーケンサーでは原理上、ある一定の割合で配列決定時にエラーが生じますが、エラー率は処理スピードやランニングコストに影響してきます。エラー率が高いと、同じ精度を得るためには、カバレッジ (あるいは深度) を上げる必要があります。例えば、エラー率 10% の場合、カバレッジ 20 くらいで、全域の精度が 99.9% 程度になります (図2)。必要な精度には幅があるので、何回繰り返すかは目的に応じて使用者が判断します。いずれにしても、回数が増えればコストも時間も増えます。

ちなみに、1細胞単位でゲノム配列の違いを調べたいときには、DNA は1細胞中に2コピーしかありませんから、DNA から転写された RNA を読んで元の DNA の配列を知るのがよい場合が多い、と思っています。RNA は多数のコピーが存

在するので、何回も読むことが可能です。

◎ 小川：ヒトのゲノム配列は1人1人異なり、それがヒトの多様性の基盤となっています。ゲノム情報が全てを決めるわけではありませんが、病気を知るには、まず個人のゲノム配列の違いを知り、その上で治療に臨むことが重要だと思います。

◎ 菅野：今、小川さんがおっしゃったことは、世界の医学研究の基本となる考え方です。将来 DNA 診断が医療現場で活用されるだろうと、ずっと言われ続けてきましたが、10～15年かかっているといよいよそのときが近づいてきています。日本でも次世代シーケンサーの活用に、今こそ本腰を入れるときだと感じています。

——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. Ley, T. J., et al. *Nature* **456**, 66-72 (2008).
2. Newman, A. M., et al. *Nat Med* **20**, 548-554 (2014).
3. Yoshida, K., et al. *Nature* **478**, 64-69 (2011).

長い低迷期を抜けた免疫療法

The killer within

HEIDI LEDFORD 2014年4月3日号 Vol. 508 (24-26)

免疫系はがんと闘うための強力な武器となり得る。

これを利用する免疫療法の世界に「免疫チェックポイント阻害剤」という新機軸が登場したことで、免疫療法が盛り返してきた。

弁護士Mark Gormanの体に最初に現れた黒色腫は、首の左側の小さな腫瘍だった。医師らはそれを切除し、「がんはもうなくなった」と彼にはっきり告げた。

ところがその8年後の1998年に受けた定期検診で、腹部を触診していた医師が突然驚いた表情になり、「酒を飲み過ぎていないか」とGormanに尋ねてきた。診断の結果、Gormanの肝臓には黒色腫が広がっており、心臓に血液を送る下大静脈の周囲にも播種^{はしゅ}して、手術不能の状態であることが分かった。

進行した黒色腫と診断された患者の余命は、通常、わずか6～10カ月であり、Gormanも、医師から「身辺整理をするように」と言われた。このまま死を待つわけにはいかないと考えたGormanは、妹から米国コロラド州の病院で黒色腫の化学療法薬とインターロイキン2 (IL-2) と呼ばれる薬剤が併用されていることを聞き、その治療法を試してみようと、当時住んでいたメリーランド州シルバースプリングからはるばる出掛けていった。

IL-2は、免疫応答が起こる際に、白血球の一種であるT細胞から産生されるタンパク質である。これを大量に投与すると、T細胞を強く活性化させて、がん細胞を認識・攻撃する可能性を高める。Gormanはこの療法を受け、それから15年経った今も、無がん状態を維持している。「医師の話では、私の免疫系は実によくやっているらしい。もちろん、自分が幸運だということとはよく分かっていますよ」と彼は話す。

Gormanの命を救った薬剤は、がんに対する免疫系の応答を活性化させるものとして米国食品医薬品局 (FDA) が承認した最初の治療薬だ。この治療法は「免疫療法」と呼ばれる。1992年にこれが承認された後、研究者や製薬企業はGormanのような成功例が見込める新しい免疫療法を開発しようと何年も費やしてきた。しかし、そうした試みは、臨床試験で期待された成果を挙げることができず、失望のうちに年月が過ぎた。

ところが、ここにきて風向きが変わり

つつある。新世代の免疫療法の臨床試験がここ5年ほどの間にいくつか成功し、この療法が、従来型の治療法に抵抗性を示す数種類のがんに対して有効な可能性が示唆されているからだ。一部の分析からは、今後10年間で、進行がん患者の60%に免疫療法が使われるようになり、市場規模は350億ドル(約3兆5000億円)に達すると予想されてもいる。この現状に、がん免疫療法に特化した事業展開を行うジャウンス・セラピューティクス社 (Jounce Therapeutics; 米国マサチューセッツ州ケンブリッジ) の最高責任者Cary Pfefferは、「ちょっとした狂乱状態です。研究者や企業がこの分野に殺到しているのです」と話す。

しかし、この業界は旧来の免疫療法で厳しく低迷した状況を経験したため、関係する多くの研究者や医師は用心深くなっている。IL-2には確かに驚異的な効果が見られるが、これで完全寛解(がんが完全になくなること)が得られるのは黒色腫患者のわずか約6%にすぎない。

また、この療法を受けた患者のうち2%が死亡している。そのため研究者らは競い合うように、免疫療法が効く患者の数を増やす方法や、危険な副作用を減らす方法を探っている。「うれしいことに、そして困ったことに、免疫系は信じられないほどの威力を持っているのです」と、ジャウンス・セラピューティクス社の事務部長である Robert Tepper は言う。

チェックメイト

がん化学療法の歴史は1891年に始まる。「細菌感染に対する免疫応答は腫瘍も攻撃するのではないか」と考えたニューヨークの外科医 William Coley が、患者の腫瘍内に細菌を注入したのである。当時すでに、確率はかなり低いものの細菌感染後にがんが消えるという不思議な現象が知られており、Coley はそのパワーを何とか活用できないものかと考えたのだ。

しかし、事はそう簡単には進まなかった。免疫系の最も強力な「対がん兵器」である T 細胞に対して、腫瘍はさまざまな防衛策をとってくる。T 細胞は、問題のある細胞を捜し出して排除しようとするが、がん細胞は T 細胞に見つからないように正体を隠してしまう。また、腫瘍は免疫系の攻撃を回避するために、周辺の T 細胞の働きを抑制するタンパク質も発現する。

ワクチンによって免疫系にがん細胞への警戒態勢をとらせる方法も、数十年前から可能性が検討されているが、この種の研究はほとんどが失敗に終わっている。FDA が承認した唯一の治療用がんワクチンに前立腺がん用のものがあるが、これは複雑でコストも高い。何より、このワクチンが患者に十分有効かどうかすら、今も議論が続いている状態だ。

この分野が新しい局面を迎えたのは2011年のことだ。FDA が、エルボイ (Yervoy；一般名はイピリムマブ) という新しい種類の免疫療法薬を承認したのである。ブリストル・マイヤーズ スクイブ社 (米国ニューヨーク) が開発したエルボイは、免疫応答の進行を制御す

る CTLA-4 と呼ばれる T 細胞上の「免疫チェックポイント」タンパク質に結合する。免疫チェックポイントタンパク質は、免疫細胞が正常な組織を攻撃しないように抑えているが、エルボイが CTLA-4 に結合して「ブレーキ」が解除されると、T 細胞は腫瘍を破壊できるようになる。

エルボイも IL-2 と同様に、患者に対して長期の免疫応答をもたらすことができる。最初の臨床試験では、寛解状態が13年間も続いた被験者がいたと、テキサス大学 M.D. アンダーソンがんセンター (米国ヒューストン) のがん免疫学者 James Allison は話す。しかし、そうした臨床的な治癒が見られるのは患者の約8%と、ごく一部である。また、エルボイは T 細胞をがんと闘わせるが、そうした T 細胞が健康な組織も攻撃してしまう場合がある。最大規模の臨床試験でエルボイを投与された540人のうち、15%もの人々が深刻な副作用を経験し、7人が免疫関連の事象で死亡している。がん専門医の中には、この薬剤を使いたがらない人もいるのだと、ジョーンズホプキンス大学医学系大学院 (メリーランド州ボルティモア) で黒色腫を研究する Suzanne Topalian は話す。

それを鑑みても、エルボイの性質は有望であった。また、免疫チェックポイント阻害剤ががんにも有効と分かったことから、他の標的タンパク質候補の探索が始まった。そして、エルボイが承認された頃に注目され始めたのが、PD-1 だ。これも免疫チェックポイントタンパク質の一種で、一部のがんはこれを使って、周囲に集まってきた T 細胞の活動を抑制している。

PD-1 は CTLA-4 と違って、がん細胞と直接相互作用するので、その阻害剤はエルボイよりも強力で毒性が少ない可能性がある。初期の臨床試験からは、実際にそうであることが示唆されている。主要な PD-1 阻害剤であるニボルマブ (ブリストル・マイヤーズ スクイブ社*) を投与後、進行性黒色腫患者の28%で腫瘍の縮小が見られたのだ。FDA は、遅

くとも2015年前半までにニボルマブを承認するかどうかの判断を下す見通しである。(※編集部註：ニボルマブの開発・商業化は、北米ではブリストル・マイヤーズ スクイブ社が担っているが、日本では共同創製企業である小野薬品工業が担っている。)

PD-1 阻害剤への期待は大きい。ある程度の副作用はあるが、エルボイよりも毒性は少なく、一部の被験者は何も問題を感じずに済んでしまう。「先生、私が投与されているのは本当に薬なんですか、と多くの患者さんに言われるんですよ」と、PD-1 阻害剤の臨床試験に関わったカリフォルニア大学ロサンゼルス校の黒色腫専門医 Antoni Ribas は話す。「でも、そのうち腫瘍が消え始めて、患者さんにも効果が分かるようになります」。

研究者らは免疫療法をさらに推し進めたいと考えている。スローン・ケタリング記念がんセンター (ニューヨーク州) のがん専門医でがん研究者でもある Michael Postow は、「治療への反応率を現状よりも高めたい」と話す。現在、これら2つとは別の免疫チェックポイントタンパク質阻害剤が臨床試験に入ろうとしており、そのうち患者は、自分のがん細胞が発現するタンパク質に最も効果がありそうな阻害剤を選べるようになる日が来るかもしれない。

中には、この種の薬に反応しない患者もおり、そうした患者の場合はまず、腫瘍に T 細胞を引き寄せることが課題なのかもしれない。PD-1 阻害剤は単に、腫瘍のそばに集まってきた T 細胞の「ブレーキ」を外すだけで、T 細胞を引き寄せさせる働きはないのだと、ジェネンテック社 (米国カリフォルニア州サウスサンフランシスコ；スイスの大手製薬会社ロシュの子会社) の免疫療法開発部の部長である Daniel Chen は話す。「一部の患者では、そもそも阻害剤が効果を発揮する前提となる免疫応答が起こっていないようなのです。そこで、免疫応答を引き出すものを加える必要があります」と彼は説明する。

免疫機能を後押し

免疫系のT細胞は、体内を巡回し、異物と認識したものを攻撃する強力な兵士だ。T細胞ががんを攻撃するのを後押しする有望な方法がいくつか見つかりつつある。

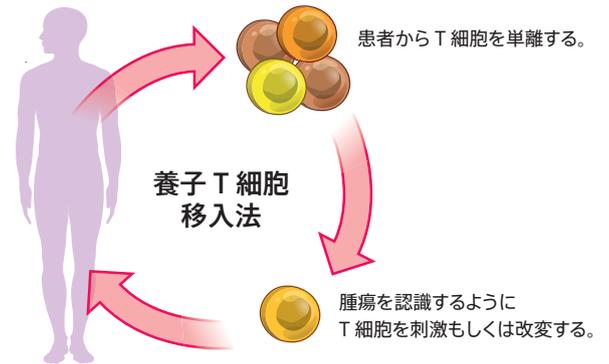
免疫チェックポイント阻害剤

免疫チェックポイントタンパク質は、T細胞の活性化を抑える「ブレーキ」の働きをする。こうしたタンパク質の阻害剤によって、免疫応答のさまざまな段階でT細胞のブレーキを解除できる。



CTLA-4 チェックポイントタンパク質は、樹状細胞によるT細胞の活性化を抑制しており、CTLA-4からのシグナルを受け取ったT細胞は腫瘍を認識しない。CTLA-4阻害剤によって、この抑制が解除される。

がん細胞は、T細胞からの攻撃を抑制するのに、T細胞上にあるPD-1チェックポイントタンパク質を悪用している。PD-1阻害剤によって、T細胞はがんを攻撃するようになる。



一緒ならもっと良い

T細胞を誘引するカギは、複数の薬剤や手法を組み合わせることで腫瘍を「炎症状態」にすることだとPostowは言う。エルボイとPD-1阻害剤についてはすでに、互いの併用や他のさまざまな手段との併用によってT細胞に黒色腫の存在を気付かせる方法が開発され、臨床試験に入っている。例えば、放射線照射によってがん細胞を物理的に破壊してがん抗原を放出させることで、免疫応答を引き起こすことができる。また、腫瘍細胞のみが過剰に発現するタンパク質を含む実験的「がんワクチン」を使って、患者の免疫系ががんに対して攻撃態勢をとるように仕向けるという方法もある。「今後は間違いなく併用療法が主流になるでしょう」と、セルデックス・セラピューティクス社 (Celldex Therapeutics; 米国ニュージャージー州ハンプトン) の最高責任者 Anthony Marucci は話す。

究極的には、免疫チェックポイント阻害剤を、「養子T細胞移入法」と呼ばれる免疫療法と組み合わせることも可能だろう。これは個別化療法の1つで、患者からT細胞を分離し、その中から、がんに応答するものを選別する。次に選別したT細胞を増殖させて、IL-2などの分子

で刺激を与えた後、患者の血中へ戻す。国立がん研究所 (メリーランド州ベセスダ) の腫瘍免疫学者 Steven Rosenberg が率いたこの療法の臨床試験では、治療を受けた進行性黒色腫患者の半数以上に腫瘍の縮小が見られ、20%が完全寛解に至った。

さらに新しい養子T細胞移入法には、抽出したT細胞の遺伝子を操作して、「キメラ抗原受容体」と呼ばれる人工の腫瘍標的受容体を発現させるものがあり、これは黒色腫以外のがんにも広く利用できるのではないかと期待されている(「免疫機能を後押し」参照)。実際、B細胞(T細胞とは別の白血球)を標的にするよう遺伝子操作したT細胞を、B細胞性の急性白血病患者16人に投与する臨床試験が実施され、14人でがんが一掃された (M. L. Davila *et al. Sci. Transl. Med.* 6, 224ra25; 2014)。

しかし、技術的な難しさから、養子T細胞移入法はまだあまり広まっていない。そのため、この治療法はいまだに、いくつかの学術系医療機関でしか行われていないのが現状だ。「我々が最初の研究結果を報告した後、黒色腫の患者さんから問い合わせが殺到しましたが、問い合わせしてきた患者さん全員を私のところ

で治療することはおそらくできないでしょう」と Rosenberg は言う。

この治療法は、開発の初期段階から研究者らによるプロトコルの簡略化と標準化が行われてきた。そうした点と、白血病での目覚ましい成果は、企業投資家たちを引きつけた。ノバルティス社 (スイス・バーゼル) は、米国各地の患者から抽出したT細胞の処理操作用に、ニュージャージー州のとある施設を買い取った。同社はこの施設を拠点として、2014年内にも臨床試験を拡大し、もっと多くの場所で行う計画である。それより小規模な企業も後に続く動きを見せており、カイト・ファーマ社 (Kite Pharma; カリフォルニア州サンタモニカ) は、ある種のリンパ腫について養子T細胞移入法の多施設臨床試験を2015年初めに開始させたいとしている。このリンパ腫は、診断後5年以内に患者の約37%が死亡する深刻なものだ。

真の標的

養子T細胞移入法には取り組むべき大きな課題がもう1つある。それは、応用範囲を広げるために、特定の種類の腫瘍へT細胞を誘導しつつ、健康な細胞には危害が及ばないようにする新たな分子標的

を見つけることだ。こうした取り組みは、B細胞の関わる白血病などのがんではうまくいっている。B細胞だけが発現するCD19というタンパク質を標的とするよう、T細胞を遺伝子操作することで達成できるからだ。この療法では、がん化したB細胞だけでなく健康なB細胞も一掃してしまうが、これは患者にとって割と耐えられる副作用である。しかし、白血病などの液性腫瘍に比べて構造的に均一性に乏しい固形腫瘍に関しては、同様の標的をなかなか見つけられずにいる。「この点が研究の律速要因となっています。CD19については大いに期待できますが、それに次ぐ優れた標的が何になるか、まだ分かりません」とRibasは言う。

研究者らは現在、最善の候補分子を見つけ出そうと、日々拡大する遺伝子発現データベースを探索している。ただし、「特定のタンパク質に対する免疫応答の誘導」というやり方は危険性ははらむ。数年前、MAGE-A3というタンパク質を発現する細胞を攻撃するよう遺伝子改変したT細胞を移入する臨床試験が行われ、4人の患者が死亡した。このタンパク質を発現するのは胚細胞と成人の一部のがん細胞のみであるため（つまり、成人の正常細胞には発現しない）、理想的な標的とみられていた。ところがその後、この遺伝子改変T細胞が心臓や脳に存在する類似タンパク質を攻撃することが明らかになった。カイト・ファーマ社の最高責任者であるArie Belldegrunは、「これらのT細胞は、容赦ないプロの殺し屋みたいなものです。もし正常細胞に標的分子が少しでも発現していれば、この殺し屋はその細胞を見つけて破壊しようとするでしょう」と話す。

こうした臨床試験での患者死亡を受けて、免疫療法を扱うイムノコア社（ImmunoCore；英国アビンドン）は、T細胞の標的分子候補が正常組織で発現しているかどうかを知るための新しいバイオインフォマティクス手法を開発した。同社はまた、生体内の環境をよく再現した三次元的な培養法で増やした細胞を用

いて、最初の安全性試験を開始した。同社はこのやり方で、さまざまながんについて20個以上の標的分子候補をすでに得ている。一方、スローン・ケタリング記念がんセンターのがん遺伝学者Michel Sadelainは、2種類の標的タンパク質を認識できるT細胞を遺伝子操作で作りたいと考えている。つまり、標的分子を2つそろって発現している細胞だけをT細胞に破壊させようというのだ。健康な細胞の表面に2種類の標的分子が発現する確率はかなり低いことから、このアイデアを思いついた、とSadelainは話す。

より多くの標的分子が見つかるほど、より多くの種類のがんで免疫療法を行えるようになるだろう。これまでは黒色腫や腎臓がん免疫療法の研究が集中してきた。その理由は、初期の臨床試験で治療への反応が非常に良かったことと、免疫系にとってこれらのがんが特に「見つけやすい」と考えられることが挙げられる。

Rosenbergは今、さまざまながんに対する養子T細胞移入法の臨床試験を計11件行っているところだという。その中には、頻度は低い致死的な中皮腫というがんも含まれている。がん免疫療法により広い応用への道が開けたのは、2012年のことだ。免疫チェックポイント阻害剤であるニボルマブをある種の進行性肺がん患者に投与すると、18%に腫瘍の縮小が見られたのである（S. L. Topalian *et al.* *N. Engl. J. Med.* **366**, 2443-2454; 2012）。肺がんは世界的に患者数の多いがんの1つであるため、この研究結果から、免疫療法によってがんによる死亡者数を大きく減らせるのではないかという期待が出てきた。「肺がんは免疫原性（免疫応答を誘導する性質）がほとんどないと考えられていました」とRibasは話し、エルボイもIL-2も肺がんの腫瘍を縮小できなかったことを指摘する。「我々は、免疫療法にはあまり見込みがないと思っていたのです」。

一方、ピッツバーグ大学（米国ペンシルベニア州）のがん研究者Lisa Butterfield

は、肝臓がんなどの一部のがんは免疫療法での取り組みがまだ難しいかもしれないと話す。肝臓は、血中の病原体や抗原を処分する場所であり、肝臓では免疫細胞は、個体内の正常細胞を標的にする免疫応答を起こさないように入念に制御されているからだ。乳がんや大腸がん、膵臓がん、卵巣がんでも、免疫細胞の抑制が巧みに行われている。複数の療法を併用することで、がんの巧妙な回避術を打破できるかもしれないと彼女は話す。

併用療法は、がんワクチンにとっても救いの神になるかもしれない。今までのところ、がんワクチンの臨床試験はうまくいっていないが、他の免疫療法と組み合わせることで相乗的に働く可能性がある。テキサス大学M.D.アンダーソンがんセンターのがん研究者Willem Overwijkは話す。

免疫療法は、長年にわたって残念な結果に終わっていた。だが、ここに来てにわか期待感が高まっており、その変わりように、多くのがん研究者のみならず、がん患者やその家族も驚いている。冒頭に登場したGormanは、進行がんから奇跡の生還をしたものの、黒色腫患者支援団体を通じて親しくなった患者が命を落とすたびに悲しく悔しい思いをしてきた。ところが数年前、彼は新しい体験をした。近しい友人がエルボイを投与され、完全寛解に至ったのだ。

Gormanは現在も2年ごとに、黒色腫が新しくできていないかどうかを調べるためにスキャン検査を受けている。2014年2月、彼は次回のスキャン検査を予約する時期が来たことを思い出したが、予約をためらった。彼は数年前から、「黒色腫が再発するかもしれない」という恐怖を抱かなくなっていたからだ。「今はとても落ち着いた気持ちです。私の免疫系はがんを制圧しているのですから」と彼は話す。

（翻訳：船田晶子）

米国マサチューセッツ州ボストン在住のHeidi LedfordがNatureのために取材。

オープンアクセス化の 履行強化に乗り出した研究助成機関

Funders punish open-access dodgers

RICHARD VAN NOORDEN 2014年4月10日号 Vol. 508 (161)

論文の一般公開を行わない研究者に対し、
有力な研究助成機関は助成金の支払いを保留するようになった。

世界最大級の研究助成機関である米国の国立衛生研究所 (NIH; メリーランド州ベセスダ) と英国のウェルカムトラスト財団 (WT; ロンドン) は、長年にわたって、研究者によるオープンアクセス規定遵守を徹底させるための奨励策を着実に打ち出してきていた。

これまでは「餽」^{あめ}だけだったが、両機関は、「鞭」^{むち}を取り出してきた。論文の一般公開をしない研究者に対する断固たる措置を、周到かつ慎重に実施し始めたのだ。

いずれの機関もこうした措置を受けた研究者の氏名を公表してはいないが、WTはこの1年間に、同機関の研究助成によって作成された論文がオープンアク

セスになっていないことを理由に、助成金の付与を63回保留した。一方、NIHは、2013年7月以降、NIHのオープンアクセス規定の違反を理由に、一部の助成金の継続付与を延期した。ただし、NIHは、その正確な数を把握していない。

その結果、NIHのオープンアクセス規定を遵守する研究者の数が著しく増えた、とNIHの職員は話す。NIHの規定によれば、助成を受けた研究者は、論文発表から1年以内にPMC (旧PubMed Central; 米国医学図書館が運営する無料の論文アーカイブ) のデータベースに論文を寄託しなければならないことになっている。2014年に入り、この規定を遵守する論

文が、全体の82%に達した(「論文の一般公開」参照)。かつて、この遵守率が約75%で伸び悩んだ時期が2年以上続いた、とNIHの外部研究局の政策責任者であるNeil Thakurは話す。一方のWTの遵守率は、2012年3月に55%だったものが69%に上昇した、と話すのは、WTのデジタル事業の責任者Robert Kileyだ。

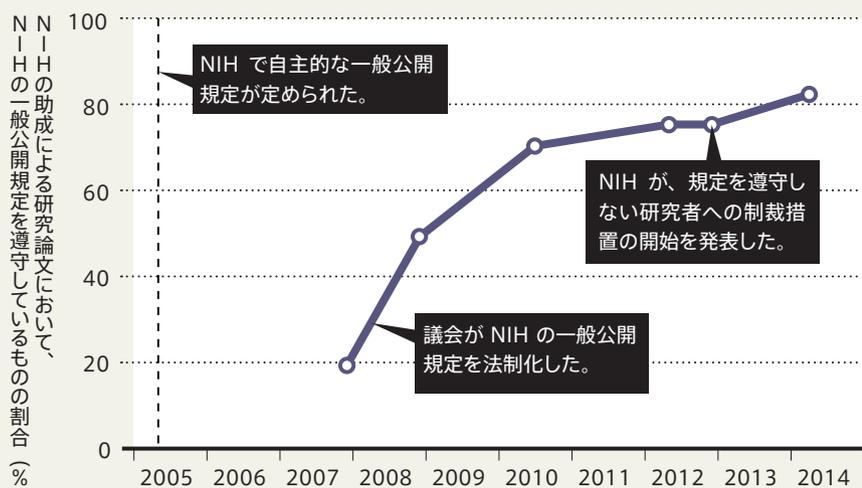
WTが規則の施行強化に着手したのは2012年6月のことである。当時の理事長Mark Walport (現・英国政府最高科学顧問) は、WTの助成を受けて発表に至った研究論文の約半数が有料コンテンツなのは「とても受け入れ難い」と語った。WTは、助成した研究成果の一般公開を2006年から義務付けていたが、その遵守を強制することはなかった。他方のNIHがWTと同様の強硬な方針を発表したのは、2012年11月のことである。NIHは、2008年から一般公開を法定要件としていたが、やはり遵守の強制をすることはなかった。

これまでのところ、オープンアクセス規定の違反を理由に助成金交付を保留した研究助成機関は、世界中でWTとNIHだけだ。英国、米国以外にもドイツ、フランス、オーストラリアなどの研究助成機関もオープンアクセス規定を定めているが、原則として、遵守率の追跡調査は行っていない。しかし、これらの機関もWTとNIHの強硬な姿勢を踏襲し始める可能性がある、とハーバード・オープン・アクセス・プロジェクト (米国マサチューセッツ州ケンブリッジ) のディレクター Peter Suberは指摘する。

規則の遵守を強制するために研究助成機関が繰り出す手段は、助成金交付の保留だけではない。2014年3月31日、英国の4つの高等教育助成機関が、新しい評価制度REF (Research Excellence Framework) の対象を、2016年からはオンラインの機関アーカイブに掲載されたオープンアクセス論文に限ると発表した。REFとは、学術研究の格付けを行い、英国の大学に対する資金配分の指針とすることを目的として定期的に行われる研

論文の一般公開

米国国立衛生研究所 (NIH) のオープンアクセス規定では、助成を受けた研究論文は、発表後1年以内に、無料の論文アーカイブであるPMCで公開することが義務付けられている。遵守強制が強化されてから、これを遵守する研究者が増えている。



究監査のことだ。各大学はREFによる格付けをととも気にしていることから、この新しい方針が「試合の流れを変える」だろうと、ロンドン大学ユニバーシティカレッジの図書館業務担当ディレクター Paul Ayris は話す。

オープンアクセス規定遵守のボトムアップ活動を通じて、研究論文の一般公開を確実なものにしていく上で、研究機関には、強制ではなく手助けできる余地もある、とリエージュ大学（ベルギー）の Bernard Rentier 学長は言う。リエージュ大学では、昇給や昇進などの内部評価の対象を地元のリポジトリに寄託された論文に限定している。Rentier の話では、リエージュ大学から発表された論文の約50%が無償で閲覧可能とのことだ。これに対して、遵守の強制を伴わないオープンアクセス規定を設けているマサチューセッツ工科大学（米国ケンブリッジ）では、2009年以降に発表された論文のうち地元のリポジトリで公開されているのは、わずか37%にすぎない。

どんなに鞭を振るっても、研究者自身が積極的に取り組まないかぎり事態が改善しないことを研究助成機関は知っている、と Kiley は話す。その一方で、自分が不利益を受ける可能性に気付いていない研究者もいる。Nature ニュースチームは、数百編の論文を発表しているシェフィールド大学（英国）の組織工学者 Sheila MacNeil に取材を行った。WT から助成を受けた角膜治療に用いる幹細胞の三次元培養の研究に関する彼女の2013年3月の論文について、オープンアクセスにすべきなのにそうならないと Nature が指摘したところ、MacNeil は、この論文をオープンアクセスにしたいと思っていると答え、こう続けた。「私はオープンアクセス自体に不慣れなのです。オープンアクセスに同意するのは簡単ですが、実際にオープンアクセスにするのは簡単なことではありません」。

（翻訳：菊川要）

コペルニクス計画、 幸先の良いスタートを切る

Earth observation enters next phase

DECLAN BUTLER 2014年4月10日号 Vol. 508 (160-161)

欧州は、新しい地球観測プログラム「コペルニクス計画」を担う
最初の人工衛星の打ち上げに成功した。

2014年4月3日、ソユーズロケットがセンチネル1A衛星を軌道に投入することに成功した。この人工衛星は、欧州の極めて野心的な地球観測プログラム「コペルニクス計画」を担う衛星コンステレーション（協調して運用される人工衛星群）の先陣を務めるものである。

コペルニクス計画は、欧州委員会が進める84億ユーロ（約1兆1800億円）規模の長期的な地球観測計画であり、センチネル衛星はその中核となる観測装置だ。同計画は、今後2010年代末までにセンチネル1B～6衛星を次々と打ち上げて、地表と海面と大気について、前例のない長期観測を行うことを計画している。また、センチネル衛星の他にも約30の人工衛星、海洋観測ブイ、気象観測所、大気汚染観測網からもデータが提供されることになっている。

リモートセンシング技術を利用して植生の研究を行っているウロンゴン大学（オーストラリア）の Zbynek Malenovsky は、「センチネル衛星とコペルニクス計画は、世界で最も包括的な地球観測システムになる可能性があります」と期待を寄せる。

コペルニクス計画は、欧州委員会と欧州連合（EU）加盟国が環境政策を定めるのに有用なデータを集め、その効果の監視に役立つよう、EUと欧州宇宙機関（ESA）によって立案された。収集されたデータは、氷のマッピング、農業経営、気候変動予測、災害対応など、あり

とあらゆる実用的な活動に役立てられることになる。このプログラムの特徴として、気象観測と同じように画像や地図やモデルをほぼリアルタイムで作成可能なこと、気象観測よりもはるかに多くの変数を扱っていることが挙げられる。

センチネル衛星は、これまでの地球観測ミッションの大部分とは異なり、古くなるに従って新しいものと交換されて維持される予定である。LATMOS 大気環境宇宙観測研究所（フランス・パリ）の大気科学者 Cathy Clerbaux は、こうしたシステムによって、長期にわたって相互校正された画像データや測定データを生成できると指摘する。「ミッションごとに違う観測装置を使っていて、その間に空白期間がある場合、汚染物質やオゾン、温室効果ガスなどの観測データを組み合わせるのは容易ではありません」と彼女は言う。

コペルニクス計画のデータは、誰でも無料で閲覧・利用が可能だが、専用のヘルプデスクやサポートなどの恩恵を受けられる正式利用者は研究者と公的機関とされている。ESA のコペルニクス計画事務局長 Josef Aschbacher は、「昔の地球観測システムは、運用サイドの便宜ばかりを考えていて、科学者をないがしろにしているところがありました。けれども今回のシステムは、ユーザーとなる科学者のことをよく考えたものになっています。これからは、科学者が一番のユーザーになるでしょう」と説明する。

空の歩哨

全てのセンチネル衛星が稼働するようになれば、コペルニクス計画はこれまでで最も包括的な地球観測プログラムになるはずだ。2012年に欧州のエンピサット衛星の運用が終了してから途切れている大気データの空白期間をできるだけ短くするため、2016年にはセンチネル5 プリカーサー衛星も打ち上げられる予定である。

センチネル1衛星

打ち上げ日：1A：打ち上げ済み；1B：2015年
ペイロード：全天候型レーダー
再訪時間：1～3日
用途：海氷と北極の監視、地表運動のリスク評価、災害対応

センチネル2衛星

2A：2015年；2B：2016～17年
13バンドの光学センサー
2～5日
土地利用変化、農業と生態系、火山と地滑りの監視

センチネル3衛星

3A：2015年；3B：2016～17年
海陸温度放射計、海陸色測定器
1～2日
海面および陸水のトポグラフィ測定、海陸の表面温度と色を測定



センチネル4衛星

2010年代末頃
紫外/可視/近赤外分光計
静止衛星、欧州と北アフリカを1時間ごとに観測
大気汚染、成層圏のオゾン、太陽放射を監視

センチネル5衛星

2010年代末頃
紫外/可視/近赤外/短波赤外分光計
17日
大気汚染、成層圏のオゾン、太陽放射、気候を監視

センチネル6衛星

検討中
レーダー高度計
検討中
海洋学と気象研究のために全世界の海面高度を測定

センチネル1衛星は同じ形をした1Aと1Bの2基から構成されていて、1Bの打ち上げは2015年11月の予定である。光学観測機器を搭載する多くの地球観測衛星とは異なり、センチネル1衛星はA、B共に暗闇や雲を見通すことのできるレーダーシステムを搭載しており、熱帯雨林などの雲の多い地域の画像も連続的に撮影できる。センチネル1衛星は2基を連携して運用し、衛星が同じ地点の上空を通過する時間間隔（再訪時間）を短くして、地震による地面の変形などの画像を立て続けに撮影することもできる。

センチネル2～5衛星には別の目的があり、光学センサーや放射計や分光計を用いて、海水温から大気汚染まで、ありとあらゆる測定を行う予定だ。欧州による大気データの収集は2012年に地球観測衛星エンピサットの運用が終了して以来中断しているが、データの不足を最小限にするため、2016年にセンチネル5プリカーサー衛星が打ち上げられる予定である。センチネル6衛星は海面の高さを測定するレーダー高度計で、これを打ち上げるかどうかについてはまだ議論がある（「空の歩哨」参照）。

米国大気研究大学連合（コロラド州ボルダー）の名誉会長Richard Anthesは、地球システムの主要要素をさまざまな手法で測定することで、センチネル衛星は極めて価値あるものになると言う。「地球を相互に連絡したシステムとして観測し、理解するためには、バランスよく組み合わせられた観測装置が必要です」。

例えば、Clerbauxによると、センチネル4衛星は静止軌道から大気汚染物質を観測する初代の衛星となるのと同時に、1つの地域（この場合は、欧州の大部分と北アフリカ）を1時間ごとに測定する最初の衛星になるという。

一対の高分解能撮像デバイスからなるセンチネル2衛星も、大いに期待されている。この衛星の仕様は米国の地球観測衛星の中核をなすランドサット8号よりも優れており、ランドサット8号の空間分解能が30mであるのに対して、こちらは10mである。また、再訪時間も短く、中緯度地方ではわずか2～3日だ。この性能は、ある地域の作物の状態変化を数日ごとに調べることを可能にする。

カーネギー研究所（米国カリフォルニア州スタンフォード）の地球科学者Gregory

Asnerは、「センチネル2衛星は地球観測を一変させるでしょう。この衛星は、土地被覆と土地利用の変化の監視と分析に革命を起こすはずですよ」と断言する。

センチネル2衛星とランドサット8号の科学者チームは協同して、おのおののデータを互換性のあるものにした上で共同アーカイブを構築しようとしている。カナダ林野局（ビクトリア）の科学者で、ランドサットの科学チームのメンバーであるMike Wulderは、この試みは仮想衛星コンステレーションの概念を評価するものになる、と指摘する。「センチネル衛星によって生成されるデータが、個々のセンサーに制限されることなく、複数の宇宙局や各種のセンサーの相補的プラットフォームを結び付けるものとなれば、そのデータの質は飛躍的に向上するでしょう」とWulder。

Malenovskyは、センチネル衛星のカギは互換性だと考えている。「さまざまな人工衛星からのデータを組み合わせて仮想衛星コンステレーションを構築できれば、センチネル衛星の科学的価値を最大にできるでしょう」と語る。

（翻訳：三枝小夜子）

遺伝学

Y 染色体の進化学

The vital Y chromosome

ANDREW G. CLARK 2014年4月24日号 Vol. 508 (463-465)

Y 染色体は、進化の初期に多数の遺伝子が喪失したものの、現存生物種の Y 染色体に残っている遺伝子は極めて安定していることが、さまざまな哺乳動物の Y 染色体塩基配列の比較から明らかになった。

哺乳類の性を決定する X 染色体と Y 染色体は、1 対の常染色体から進化した。そして Y 染色体は、祖先染色体から遺伝子が急速に失われたことで進化したと考えられている。Y 染色体が急速に退化したという考え方¹は、ショウジョウバエでの観察結果により支持されている。ショウジョウバエでは、ネオ Y 染色体（常染色体と性染色体との融合によって作られた染色体）、または新たな Y 染色体断片が出現する際にこうした退化が観察されているのだ²。Nature 2014年4月24日号では、Daniel W. Bellott ら³ (494 ページ) と Diego Cortez ら⁴ (488 ページ) が、Y 染色体上の遺伝子の進化について詳しく説明している。彼らは、Y 染色体の進化の初期には急速な退化と遺伝子喪失の時期があったものの、現存する哺乳動物の Y 染色体および鳥類の性を決定する W 染色体に保存されている遺伝子は、遺伝子喪失以後、著しく安定していたことを示した。彼らはさらに、性染色体に影響を与える進化の推進力についても詳細に示しており、彼らが比較に用いた動物種全体にわたって Y 染色体連鎖遺伝子に機能的な一貫性が見られる理由についても、妥当な説明を提供している。

Y 染色体は、遺伝学的にも分子生物学的にも研究が非常に難しいことがよく知られている。実際、雄のゲノムは、全ゲノム塩基配列解析プロジェクトの初期段階で解析の対象に含まれていなかったにもか

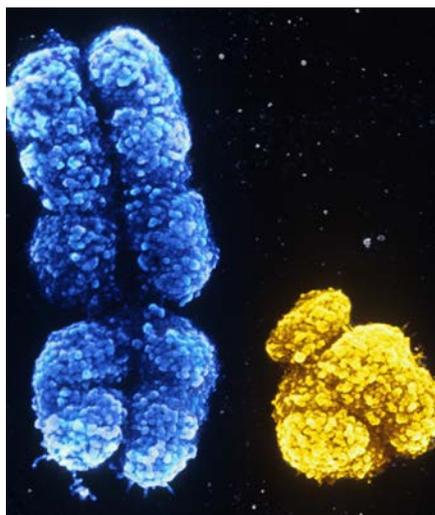


図1 小さいが、安定している Y 染色体

ヒトの Y 染色体 (右) は、X 染色体 (左) よりもはるかに小さい。これは、Y 染色体の進化の初期に起こった大規模な退化の結果である。今回、Bellott ら³ と Cortez ら⁴ が他の哺乳類の Y 染色体と比較したところ、この初期の遺伝子喪失後 Y 染色体に残った遺伝子は、著しく安定していたことが分かった。

わらず、Y 染色体には反復配列やパリンドローム (回文) 配列が多いために有益なデータを得るのが難しく、ほとんど研究されてこなかった。

今回 Bellott らは、以前報告された手法⁵、すなわち研究対象となる DNA 領域を細菌の人工染色体に挿入してクローニングするという方法を用い、4 種の有胎盤哺乳類 (ラット、マウス、雄ウシ、マーモセット) および有袋類のオポッサムに

ついて、Y 染色体由来の DNA 塩基配列を採取し、再構成した。彼らはこの再構成した塩基配列を、別の 3 種の有胎盤哺乳類 (アカゲザル、チンパンジー、およびヒト) の既存の塩基配列と比較した。すると、約 3 億年前に祖先性染色体上に存在していたと Bellott が推定している 184 個の遺伝子のうち、こうした哺乳動物の少なくとも 1 種の Y 染色体に残存しているのはわずか 3% ということが分かった (図 1)。

これは以前の研究報告と一致する結果であり、哺乳類の Y 染色体の進化史の早期に、大規模な退化と遺伝子喪失が確かに起こったことを意味している。しかし、この試練を受けた後に残った遺伝子は、Y 染色体上で際立った安定性を示していた。さらに Bellott らは、調べた 8 つの動物種全てに共通し、かつ X と Y の両方の染色体に存在する 36 個の遺伝子が、過去 2500 万年の間、安定した状態で存在し続けてきたことも発見した。また、ダマヤブワラビー、タスマニアデビル、およびオポッサムの Y 染色体に共通する遺伝子が 10 個見つかり、これらの遺伝子は有袋類系列で 7800 万年間、安定して Y 染色体に存在し続けてきたことが示された。Y 染色体特有の遺伝子群に見られる能動的機能が自然選択のどのような作用によって保持されてきたかを深く理解する上で、こうした研究結果は、重要な意味を持つ。

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

出版倫理の世界的権威
リズ・ウェージャー氏緊急来日!
下記セミナーを開催『受理される論文投稿戦略』
7月26日(土)10時~17時
会場・A P 品川『研究キャリアを守るための
研究・出版倫理ガイド』
7月25日(金)18時30分~21時30分
会場・日本創生ビレッジ(新丸ビル10階)

講師 リズ・ウェージャー

出版倫理委員会(COPE)元議長

世界医学雑誌編集者協会(WAME)倫理委員会委員

editage®
by CACTUS

エディタージュ

エディタージュはカクタス・コミュニケーションズ株式会社の
サービスブランドです。

www.editage.jp

一方Cortezらは、Y染色体特有の遺伝子をもとに、より迅速な方法で性染色体の進化を探索した。雄にだけ発現するRNA分子を探し、そうしたRNAをコードする遺伝子が、雄のゲノムDNAにだけ見られることを確かめたのである。この手法により、Cortezは10種類の哺乳動物でY染色体から転写される134個の遺伝子を特定し、それらのY染色体遺伝子の進化的運命を追跡することができた。Cortezらは、これらのデータにニワトリ(雄は2つのZ染色体を、雌は1つのZ染色体と1つのW染色体を持つ)とカモノハシ(X染色体とY染色体を5個ずつという奇妙な組み合わせを持つ単孔類)を含めることで、性染色体進化についてより広い全体像を描いた。最も注目すべき点は、有胎盤哺乳類、鳥類、および単孔類の性染色体が本質的に独立した起源を持つという彼らの考察である。つまり、それらの動物のYまたはW染色体における喪失した遺伝子と保持された特定の遺伝子の種類について、パターンを比較できるということだ。

Cortezらのデータは、X染色体とY染色体の塩基配列が組換えをやめた時期および、その後に分岐していった時期を示した、性染色体の進化的『階層』モデル⁶に深みと信頼性を加える。興味深いことに、有胎盤哺乳類、単孔類、および鳥類は独自の起源を持つにもかかわらず、それらの性染色体の最古の階層が生じた年代は、それぞれ1億8100万年前、1億7500万年前、1億3700万年前と、驚くほど近いことを著者らは見いだした。

性染色体の遺伝子のもう1つの重要な特徴は、遺伝子量感受性である。遺伝子量非感受性の遺伝子とは、1個だけあれば完全に機能する遺伝子の中で、XまたはY特異的な遺伝子になる可能性が特に高い。対照的に、遺伝子量感受性遺伝子の場合、体を健康的な状態に保つには同じ遺伝子が2個必要で、そのような遺伝子はX染色体とY染色体それぞれに保持されていることが多い⁷。転写因子をコードする遺伝子など、転写調節に関わ

る遺伝子は、通常1個だけでは正常に機能しない。このことから、転写調節に関わる遺伝子がなぜY染色体に残っているかを説明できそうだ。

Y染色体には転写を調節する遺伝子が豊富に存在しているため、Y染色体に備わる機能が発生初期に切り替わる雄性決定スイッチだけとは考えにくい。Y染色体はむしろ、雄のゲノム全体にわたる遺伝子調節に影響を与えており、生まれてから死ぬまで、あらゆる組織で生物学的機能に関わっている可能性がある。我々は、雌雄の分子生物学的相違の全体像を理解し始めたばかりであり、まだ解明されていない疑問がたくさん残っていると、言っても差し支えないだろう。例えば、Y染色体因子との特異性相互作用によって、雌雄の違いがどの程度引き起こされるのだろうか?

ヒトの場合、Y染色体における個人差は、他の染色体よりもかなり小さい。しかし、Y染色体に連鎖した塩基配列の変化によってゲノム全体で遺伝子発現の変化が引き起こされる場合があり、その結果として男性の個体差が大きくなる可能性がある。成熟したY染色体に含まれる遺伝子量は比較的安定であるにもかかわらず、Y染色体上のDNA塩基配列はX染色体上のものよりも進化が速いことはよく知られている。一般にこれは、Y染色体では遺伝子組換えが停止しているために自然選択の影響を受けにくい⁸結果と考えられているが、Y染色体は著しく急速な適応性進化的変化も仲介している可能性があるように思われる。

(翻訳: 古川奈々子)

Andrew G. Clark は、コーネル大学(米国ニューヨーク州イサカ)の分子生物遺伝学部に所属。

1. Charlesworth, B. & Charlesworth, D. *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B* **355**, 1563-1572 (2000).
2. Bachtrog, D. *Nature Rev. Genet.* **14**, 113-124 (2013).
3. Bellott, D. W. et al. *Nature* **508**, 494-499 (2014).
4. Cortez, D. et al. *Nature* **508**, 488-493 (2014).
5. Skaletsky, H. et al. *Nature* **423**, 825-837 (2003).
6. Lahn, B. T. & Page, D. C. *Science* **286**, 964-967 (1999).
7. Wilson Sayres, M. A. & Makova, K. D. *Mol. Biol. Evol.* **30**, 781-787 (2013).
8. Wilson Sayres, M. A., Lohmueller, K. E. & Nielsen, R. *PLoS Genet.* **10**, e1004064 (2014).

太陽系

小惑星表面でのレゴリス形成

Cracking up on asteroids

HEATHER A. VILES 2014年4月10日号 Vol. 508 (190-191)

小惑星の表面にある岩石もまた、年月の経過とともに風化によって崩壊し、やがては粉末状の破片へと変わっていく。この風化現象はこれまで、大小さまざまな流星体の衝突が原因だと考えられていたが、今回、室内実験とシミュレーションモデルを組み合わせた研究から、少なくとも小型の小惑星では、昼夜の温度変化が主な原因であることが分かった。

太陽の周りを回る小惑星の表面は、地球の土壌の非生物成分に似た「レゴリス」と呼ばれる微粒子で覆われていることが分かっている。レゴリスの形成の主な原因はこれまで、小惑星などの大気のない岩石質の天体の場合は、流星体（メテオロイド；宇宙空間を移動する小さな固体物質で、地球表面に達した場合は隕石と呼ばれる）や微小流星体（流星塵）の衝突が原因だと考えられていた。つまり、流星体の衝突が岩を割って小さな破片にし、微小流星体（直径数ミリメートル以下）の衝突が岩や破片をより細かい粒子へと徐々に粉砕すると考えられていたのである。そんな中、コートダジュール天文台（フランス・ニース）のMarco Delboらは今回、キロメートルサイズ以下の小型の小惑星におけるレゴリス形成の主な原因は昼夜の温度変化の繰り返しであり、より大きな小惑星上（図1）におけるレゴリス形成にもこうした温度変化が寄与している可能性がある、という仮説の真偽を調べるため、室内実験とシミュレーションモデルによって検証を行った。そしてこの仮説が正しいことを確かめ、*Nature* 2014年4月10日号233ページに報告した¹。

地球やその他の惑星体（惑星、準惑星、大型の衛星や小惑星など）の表面にある岩石が、昼夜の温度変化によって力学的に破壊されている可能性については、1

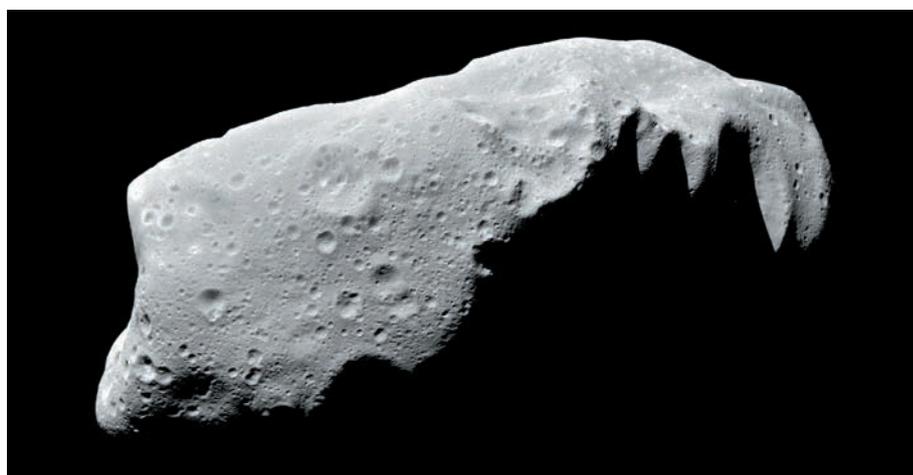


図1 小惑星帯にある、全長が50km以上あるS型小惑星イダ

1993年8月28日に米航空宇宙局（NASA）の木星探査機ガリレオの搭載カメラで撮影された画像を加工したもの。場所による色の変化は、イダ表面の起伏に富んだ地形と、レゴリスのさまざまな物理的状態および組成を反映している。

世紀以上も前から議論されてきた。特定の方向からの太陽放射による加熱と冷却は、岩石の表面温度を大きく変化させる。岩石を構成する物質の熱伝導率によって程度の差はあるものの、こうした温度変化は岩石の表面と内部の間に大きな温度勾配をもたらして力学的応力を生じ、これが何度も繰り返されることで岩の亀裂や劣化につながる可能性がある。この現象は「熱風化」と呼ばれている。

野外観察や室内実験、シミュレーションモデルに基づく研究から、地球の砂漠や火星などの惑星体では熱風化が実際に起きていることが確認されているが²⁻⁴、

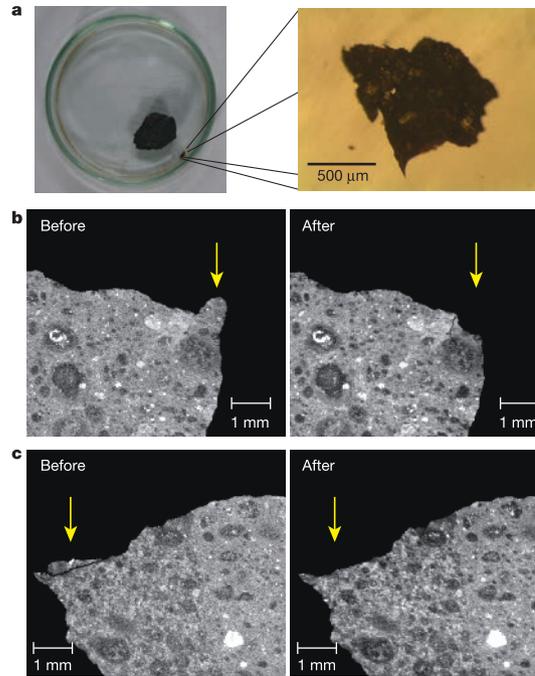
これが支配的なプロセスかどうかは分かっていなかった。Delboらは今回、隕石の風化に関する実験結果とマイクロメカニクスに基づくシミュレーションモデルとを組み合わせた手法によって、周期的な温度変化による亀裂の成長が引き起こす岩石破壊の速度を定量化し、それを微小流星体の衝突による粉砕速度と比較することに成功した。

Delboらは、石質隕石の大部分を占めるコンドライトのうち、最もありふれた「普通コンドライト」と黒っぽく反射率の低い「炭素質コンドライト」の2種類の試料（共に直径約1cm）で実験を

図2 温度サイクル実験による隕石の破片生成

a: 炭素質コンドライトであるマーチソン隕石の試料 (左) と、温度サイクル実験で剥離した微小破片の拡大図 (右)。

b および c: 温度変化にさらす前 (左) と後 (右) の試料 (マーチソン隕石) の断層画像。b と c は同じ試料の別の部分で、矢印はそれぞれ、試料から剥離した部位を指している。



行った。これらの試料を、昼夜の温度差 190K (最低温度 250K、最高温度 440K) という地球近傍小惑星の環境を模擬した温度変化に、2.2 時間を 1 サイクルとして計 407 回さらした。そして、76 回の温度サイクルと 407 回の温度サイクルを終えた後に、隕石に元から存在した亀裂を X 線 CT スキャンを使って観察し、その長さを測定して亀裂の成長速度を求めた。この時、わずか 76 回のサイクルの後でも、両方の試料で亀裂の明らかな成長が見られた。Delbo らはまた、マイクロメカニクスに基づくシミュレーションモデルを作成し、このモデルが実験で測定された亀裂成長を再現することを確認した上で、このモデルを使って温度サイクルの影響を予測した。その結果、初期の長さ $30\mu\text{m}$ の亀裂を急速に成長してセンチメートルサイズの岩石を破壊し、さらに粒の細かい微粒子の形成につながっていくことが分かった。

Delbo らのモデルによると、太陽から 1 天文単位 (AU; 1 AU は地球と太陽の間の平均距離) に位置する S 型小惑星 (ケイ酸塩鉱物を多く含む小惑星) では、温度変化による岩石の破壊速度は、微小流星体衝突による破壊速度に比べて少なくとも 10 倍速いと予測された。また、大

きな岩石が割れるのにかかる時間は、小さな岩石が割れるのにかかる時間よりも短いことが分かった。温度変化による破壊速度と微小流星体衝突による破壊速度の差は、1 AU に位置する C 型小惑星 (炭素質の小惑星) ではさらに大きく、直径 10 cm の岩石が破壊されずに形を保つ期間は、微小流星体による粉砕の場合は 1000 万年であるのに対し、温度変化による亀裂成長の場合は 1000 年未満と予測された。この結果は、地球近傍の軌道に C 型小惑星が少ないことの説明になるかもしれない。このモデルはまた、太陽からさらに遠い小惑星上の岩石、例えば火星と木星の軌道の間にある小惑星帯の内側領域の場合でも、温度サイクルによる破壊の方が、微小流星体の衝突による破壊よりも速いことを示した。

今回の知見は、昼夜の加熱と冷却の繰り返しが、惑星体上の岩石の破壊に関与していることを説明する興味深いものだ。しかし、それをより確かなものにし、発展させるためには、さらなる実験と検証が必要だ。制御された実験室環境での隕石を使った実験は、小惑星表面の環境や物質の不完全な類似物にすぎない。もっと幅広い実験を行ってモデルの予測と比較することは有用だろう。例え

ば、亀裂の成長という段階から岩石の破壊という段階への移行は、Delbo らのモデルでは $10^7 \sim 10^8$ 回のサイクル後に起こると予測されているが、今回の実験よりも長期の実験を行えばこの現象を捉えることができるだろう。一方で、1 つの岩石で複数の亀裂が成長し急激な破壊が起きる、という状況まで盛り込んだ、さらに高度なモデルの開発も必要だろう。また、微小流星体衝突と熱風化プロセスとの相乗作用の研究も有益なはずだ。

洞察力に優れた Delbo らの今回の研究によって、小惑星やその他の大気のない岩石質の天体上における岩石破壊とレゴリス形成についての理解は、今後さらに深まるだろう。今回の結果はまた、小惑星の表面地形の研究にも間違いなく影響を及ぼすはずだ。というのも、昼夜の温度変化はこれまで、小惑星の表面の変化やレゴリス形成には大きく影響しないとして無視されてきたからだ。しかし今後は、熱風化も他の宇宙風化作用と同様に、さまざまな大きさの特徴を持つ岩の破片を生むプロセスと見なされるべきであり、このため、遠隔観測で得られた小惑星の分光データの解釈にも影響するだろう⁵⁻⁷。

今回の研究は、地球や火星における岩石破壊とレゴリス形成の研究にも関係してくる。Delbo らは今回、室内実験による亀裂成長の定量化とマイクロメカニクスに基づくシミュレーションモデルを結び付ける方法を開発した。大気のある惑星表面の環境はもっと複雑だが、乾燥した条件下で昼夜の温度変化が地球や火星表面の岩石破壊に果たす役割を調べるのにも、この方法が有効である可能性がある。

(翻訳: 新庄直樹)

Heather A. Viles は、オックスフォード大学地理・環境学部 (英国) に所属。

1. Delbo, M. *et al. Nature* **508**, 233-236 (2014).
2. Viles, H. A. *et al. Geophys. Res. Lett.* **37**, L18201 (2010).
3. Molaro, J. & Byrne, S. J. *Geophys. Res.* **117**, E10011 (2012).
4. Eppes, M. C., McFadden, L. D., Wegmann, K. W. & Scuderi, L. A. *Geomorphology* **123**, 97-108 (2010).
5. Clark, B. E., Hapke, B., Pieters, C. & Britt, D. in *Asteroids III* (eds Bottke, W. F. Jr, Cellino, A., Paolicchi, P. & Binzel, R. P.) 585-599 (Univ. Arizona Press, 2002).
6. Pieters, C. M. *et al. Nature* **491**, 79-82 (2012).
7. Gaffey, M. J. *Icarus* **209**, 564-574 (2010).

銅に期待される新たな役割

Copper rewired

2014年4月10日号 Vol. 508 (150)

古くから使われてきた銅。今回 *Nature* に、触媒反応とがん治療法での新たな役割を示唆する 2 編の論文が掲載された。

2009年に発表された欧州銅研究所（ベルギー・ブリュッセル）のプロモーション用映像は、視聴者に銅のない生活を想像させておいて、銅のある生活との違いを見せないという奇妙な内容だった。銅には、それほど活発なプロモーションが必要ないということなのだろう。銅は、古代の金属細工師によってキプロス島の丘の腹で初めて掘り出され、さまざまな道具へと加工されて以来、需要は高いままである。そのため、2014年2月に発表された研究報告では、世界の銅生産量が数十年以内にピークに達するという見通しが示された（ちなみに、銅が初めて発掘されたキプロス島の銅山は、銅の元素記号Cuを通して現代も生き続けている。というのも、Cuは、「キプロス島の金属」という意味のラテン語 *Cyprium aes* に由来しているのだ）。

Nature 2014年4月10日号は、銅抜きでは語れない。銅が中核を占める2つの発見について報告する論文が、4月9日の *Nature* オンライン速報版に掲載されたのだ。

第1の論文で、スタンフォード大学（米国カリフォルニア州）の化学者Christina W. Liらは、銅本来の触媒特性を改善することに成功したと発表した。この方法を使って、エタノール生産の合理化が期待できると報告している（*Nature* 2014年4月24日号504～507ページ参照）。この報告で重要なのは、エタノール生産の効率を向上させたことだけではない。銅に触媒されるこの化学反応の出発物質

は、温室効果ガスの二酸化炭素なのだ。理論的には、銅触媒の質を高くすることで、二酸化炭素を炭素系液体燃料に変換する効率的な方法が得られる可能性が生まれる。

質の高い銅触媒のある生活を想像してほしい。出力が不安定な再生可能エネルギー（例えば、風力エネルギーや太陽光エネルギー）を、銅に触媒される燃料生成反応の駆動に利用することも考えられるだろう。つまり、人間活動によって生じる二酸化炭素の使い道が生まれ、また再生エネルギーの貯蔵と輸送の方法にも利用できるということになれば、環境問題とエネルギー問題という2つの主要な課題に一度に取り組めると考えられるのだ。そのためのロードマップが、*Nature* 2014年4月24日号460～461ページのNews & Viewsで示されている。

第1の論文は、気候変動との戦いで、我々が手詰まり状態に陥ったわけではないことを明らかにした。今後、さらに研究が進んで、品質と効率の向上した技術が登場すれば、全く新しい手法を開発できると期待される。

従来の銅触媒を用いた二酸化炭素から液体燃料への変換は、一酸化炭素という中間体を介して進行する。一酸化炭素が生成されるまでの第一段階を実施できる触媒は数多く存在するが、一酸化炭素を水と混合させて燃料を生成できる触媒は銅だけだ。ただし、そうした期待は、ほとんどが理論的なもので、これまでのと

ころ、この手法による燃料への変換反応の効率と選択性が低過ぎて実用化には至っていない。

第1の論文で、Liらは、銅を酸化させた後、銅に還元することで、銅の触媒特性が高まることを明らかにした。この改良された触媒を用いると、従来の銅触媒よりも高い効率でエタノールを生成できる。Liらは、触媒特性の変化は、銅触媒に生じた微小な割れに起因する可能性を示唆しており、亀裂が入ったことで銅触媒の作用範囲が広がったと考えている。

一方、第2の論文では、Donita C. Bradyらが、がん遺伝子 *BRAF* に典型的な変異を有するがんにおいて、腫瘍の増殖とシグナル伝達に銅が必要なことを実験によって明らかにした（*Nature* 2014年5月22日号492～496ページ参照）。体内に過剰に存在する銅を除去する治療法は、すでにウィルソン病などの銅蓄積性疾患に適用されている。そのため、既存の治療薬でこうしたがん細胞の増殖も阻害できると考えられる。つまり、Bradyの今回の報告は、マウスと培養ヒト細胞を用いた実験ではあるが、*BRAF* の変異により引き起こされるがんに「銅キレート剤」を幅広く用いる治療法が有益である可能性を示唆しているのだ。銅の重要性をうたう欧州銅研究所には申し訳ないが、銅のない生活や少量の銅のある生活の方がよい、という人もいるのだ。 ■

（翻訳：菊川要）



Volume 509
Number 7498
2014年5月1日号

チェックして均衡を取る：シナプス前抑制が四肢の滑らかな動きを確保する仕組み

CHECKS AND BALANCES: How presynaptic inhibition ensures smooth limb movement

人間の腕の動きを連続写真のように表した Peter Jansen の彫刻『Heel Daoyin』(表紙)は、シナプス前抑制が失われた場合に起こる四肢の振動性の動きに似ている。ヒトなどの動物は、四肢の運動を何の苦もなく正確に行っているように見えるが、これは感覚フィードバック、そして抑制性局所回路による感覚フィードバックの精密化に依存している。今回 T. Jessell らが、脊髄内のシナプス前抑制、つまり *Gad2* を発現する一群の GABA 作動性介在ニューロンが仲介する調節性フィルターを明らかにした。この介在ニューロンは感覚求心路と結合しており、運動を滑らかにを行うのに重要な内在性ゲイン制御系の一部となっている。著者らは、*Gad2* 発現介在ニューロンの活性化が感覚求心路からの神経伝達物質放出を阻害することを実証した。マウスで *Gad2* を発現するニューロンを選択的に除去すると、前肢の目標到達運動の際に、顕著な振動性の動きが生じた。この行動は高ゲインでの感覚フィードバックのモデルで表すことができる。

宇宙：トッスピンで自転する系外惑星がか座β星b

Top spin for exoplanet β Pictoris b

若い系外巨大ガス惑星がか座β星bの自転速度を近赤外分光観測によって直接測定することに成功した。この惑星は、質量が重い惑星ほど自転速度が速いという太陽系で観測される一般的な傾向を示し、質量と自転速度の関係からは毎秒約 50 km で自転すると予測されるが、観測された自転速度は毎秒約 25 km であった。この理由について著者らは、がか座β星bがまだ若く暖かいことを指摘している。時間がたてば、この惑星は冷えて収縮し、自転速度は加速するだろう。

細胞：タンパク質合成の微妙なバランス

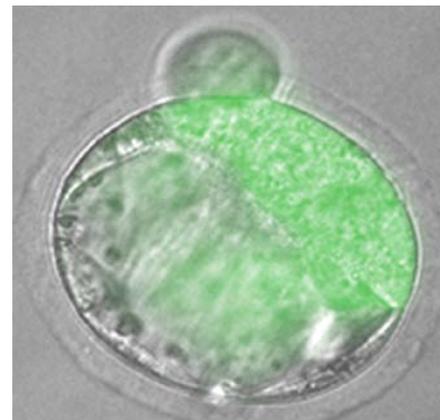
A delicate balance of protein synthesis
タンパク質合成は、ほとんどの細胞で同程度に行われている「日常的」な機能という考え方は、反証するデータがなかったため広く受け入れられてきた。しかし今では、ピューロマイシン類似体投与により、*in vivo* でのタンパク質合成速度の定量がマウスで可能とな

り、この説の検証が可能となった。今回 S. Morrison らは、この手法とフローサイトメトリーを併用して、造血幹細胞(HSC)および造血前駆細胞のタンパク質合成量を調べた。その結果、HSCでの1時間当たりのタンパク質合成速度は、他のほとんどの種類の造血系細胞よりも低いことが分かった。また、HSCの機能は、タンパク質合成速度が増加しても減少しても損なわれることが遺伝学的手法により示された。以上から、HSCの維持はタンパク質合成速度の高度な調節に依存していること、また、適切なタンパク質合成量の維持が細胞の恒常性に極めて重要であることが示唆される。

細胞：初期胚を再プログラム化する

Reprogramming the early embryo
体細胞核移植などを行った後に起こる再プログラム化は、分裂中期で厳密に停止しているレシピエントの細胞質に依存すると考えられている。今回 S. Mitalipov らは、間期の2細胞期マウス胚が、移植された体細胞核の再プログラム化と、胚性幹細胞またはクローン化マウスの作

製を補助することを示した。つまり、多能性を誘導できる因子が間期の細胞質に存在すること、また、こうした細胞から核を除去しても、必要な再プログラム化因子がレシピエントの卵から失われるわけではないことが示唆された。間期の細胞(受精卵)は、中期のもの(未熟な卵細胞)よりも利用しやすいため、今回の知見は再生応用目的でのヒト胚性幹細胞作製を後押しするかもしれない。



間期の2細胞期マウス胚に Oct4-GFP を持つドナー核を移植して得られた胚盤胞。

構造生物学：血小板凝集に関わる重要な GPCR の構造

Key platelet aggregation GPCR structures

ヒト P2Y₁₂ 受容体の結晶構造が2つのグループによって報告された。一方のグループは、抗血栓薬 AZD1283 との複合体の構造を、もう一方は完全アゴニストおよび部分アゴニストとの複合体の構造を明らかにした。P2Y 受容体群は G タンパク質共役受容体 (GPCR) ファミリーの1つで、細胞外ヌクレオチドによって活性化される。P2Y₁₂ 受容体は主に血小板の表面に存在して血小板活性化と血栓形成を調節しており、抗血栓薬の標的となっている。P2Y₁₂ 受容体の全体的な構造は他の GPCR と似ているものの、リガンド結合ポケットの形と位置が独特であることが分かった。今回示された3種類の構造の比較から、アゴニストの結合が GPCR の細胞外ドメインの大規模な再編成を引き起こすことが明らかになった。



Volume 509
Number 7499
2014年5月8日号



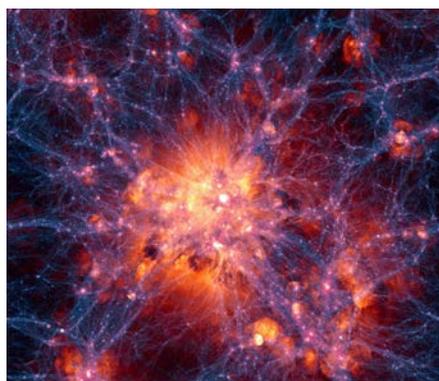
研究分野の境界を越えて：合成生物学の未来を築く BEYOND DIVISIONS: Building the future of synthetic biology

遺伝子工学を基盤として誕生した合成生物学は、10年余りの間に多面的分野へと発展した。昨今は、刺激的な研究報告がなされており、時に論争を引き起こすこともある。現在では、現存する天然の生物系を特定の仕事を遂行できるように再設計したり、自然界で達成されているもの以上の能力を備えた新しい生物系を設計・構築したりすることを可能にする手段も開発されている。今号では、*Nature Methods* や *Nature Reviews Microbiology* の論文と連携した一連のレポートやコメントリーで、合成生物学の現状を概観し、近い将来にどのような目覚ましい進展が期待できるかを予想している。

宇宙：宇宙を再現する

Modelling the Universe

これまで確立された銀河形成と進化に関する宇宙モデルは限定的で、楕円銀河や渦巻銀河が混在する集団を作り出すことはできていない。今回、計算能力とアルゴリズム開発での近年の発展を十分に活用した新しいシミュレーションが報告された。このモデルは楕円銀河と渦巻銀河の集団をうまく作り出した上、銀河団内で観測された銀河分布、大規模なスケールでの水素の特徴と、暗黒物質や目に見える物質の進化を再現した。さらに、小規模スケールでの銀河の金属（ヘリウムよりも重い元素）や水素の量とも一致した。今回の宇宙モデルは、ビッグバン直後から現在まで、つまり宇宙進化の130億年以上にわたる銀河の進化を、今までにない精度で再現している。



シミュレートされた宇宙の中心部で形成された大規模銀河団と暗黒物質ハロー。



神経科学：視覚発達での MHC 分子の役割

Role for an MHC molecule in eye development

ニューロンには発現しないとこれまで考えられてきた主要組織適合遺伝子複合体 (MHC) クラス I の分子 H2-D^b が、視覚系の発達時のシナプス除去に必要なことが分かった。C. Shatz らは、MHC クラス I の 2 種の分子 (H2-D^b, H2-K^b) を欠損したマウスでは、網膜膝状核経路で起こる、網膜と外側膝状核の間の正確な結合を確実にするシナプス除去に、機能的にも形態的にも障害が生じることを報告した。こうした障害は、ニューロンに H2-D^b を選択的に発現させることで回復した。H2-D^b は、可塑性生起時にも働く分子であるため、シナプス除去と学習規則変更との間に MHC クラス I 分子が介在する分子的なつながりがあることが示唆される。

宇宙：ガンマ線バーストの可視光残光に見られた円偏光

Circular polarization in a GRB optical afterglow

スウィフト衛星によって2012年10月24日に検出されたGRB 121024Aは、長期間持続するガンマ線バースト (GRB) で、赤方偏移 $z = 2.298$ にある。K. Wiersema らは、GRB 121024A の残光をバーストの0.15日後に測定し、その中に0.6%の円偏光した可視光を検出

したことを報告した。この円偏光は残光に固有のもので、塵による散乱やプラズマ伝播の影響により生成された可能性は低い。これまで理論モデルでは、初期バーストの大部分のエネルギーが爆風として伝播した頃には直線偏光は低度になり、また円偏光はゼロになることが予想されていた。今回観測された偏光のこの予想外の挙動は、GRB の前方衝撃波残光における電子のピッチ角の等方分布という、以前からの仮定に疑問を呈するものだ。

材料科学：摩擦と破壊を結び付けているのは何？

What links friction and fracture?

摩擦と破壊の関係は、材料科学、工学、地震ダイナミクスなどのさまざまな分野で重要である。摩擦と破壊の過程には共通の特徴があるという考えは以前からあるものの、摩擦と破壊の関連性については明らかになっていないことも多い。I. Svetlizky らは、乾燥した脆性ポリマーブロック間のすべり界面に注目し、このモデル系における静摩擦と動摩擦の間の遷移を調べた。その結果、この遷移の大部分は、脆性破壊の記述に用いるものと同じ理論的枠組によって定量的に捉えられることが明らかになった。しかし、破断速度が界面に沿った音波の伝搬速度に近づくにつれて、この対応関係からずれが見られるようになることも分かった。

免疫：食細胞での活性酸素種産生

Reactive oxygen species production in phagocytes

ロイシンリッチリピート構造を持つタンパク質 NRROS (negative regulator of reactive oxygen species) の性質はこれまで不明であった。今回、NRROS が小胞体で食作用に関わる NADPH オキシダーゼを調節しており、NRROS の働きによって、組織は炎症過程における副次的な損傷から守られていることが分かった。NRROS 欠損マウスでは、活性酸素種濃度が上昇するため、侵入細菌の増殖抑制能は高まったが、中枢神経系は酸化による組織損傷を受けるため、重度の自己免疫性脳脊髄炎を発症した。



Volume 509
Number 7450
2014年5月15日号



方向性を失う：電磁ノイズは渡り鳥のコンパスによる 定位飛行能力を破壊する

LOST BEARINGS: Electromagnetic noise disrupts compass orientation in a migratory bird

多くの渡り鳥の方向感覚は、地球の磁場に依存しているが、地球磁場のような極めて弱い磁場を検知する仕組みは分かっていない。H. Mouritsenらは、夜間に渡りをするヨーロッパコマドリについて、2004年の秋から2006年の秋にかけてオルデンプルク大学構内の木造の小屋で観察した際、適切な渡りの方角を決められないことに気付いた。著者らがこの原因を明らかにするための対照実験を行った結果、この鳥は、振幅変調中波帯の低レベルの電磁ノイズ（約20 kHz～20 MHz）を浴びると地球磁場を検知できなくなることを突き止めた。このノイズは、家庭用の電気・電子機器から日常的に発生している部類のものである。この電磁ノイズの磁気成分は、世界保健機関（WHO）の現行の指針の曝露下限値の1000分の1という弱さだが、これが高等脊椎動物の1種で感覚系全体の機能を破壊する能力を持っていたのである。また、2 kHz～5 MHzの周波数帯の電磁ノイズから遮蔽したり、電磁ノイズのない地方環境でテストしたりすることで、この鳥の地球の磁場に対する定位能力を回復させられることが分かった。

宇宙：銀河系の広がった外部フレア円盤 に見つかった若いケフェイド

Young Cepheids in the flared outer disk of the Galaxy

天の川銀河（銀河系）の構造と歴史は、ほとんど何も分かっていない。それは、銀河中心の向こう側にある星の円盤の大部分が、球状のバルジ内に密集した星によって隠されているからである。しかし、OGLE（可視光重力レンズ効果実験）チームが多数のケフェイド型変光星の候補天体、つまり天文学の「標準光源」を見つけたことで、銀河系の遠い側を調べる機会がもたらされた。P. Whitelockらは、銀河系バルジの方向に観測された5つのケフェイドが実際に、バルジの裏側の銀河系円盤の外側部分にあることを実証した。これらの星の位置は、原子状水素の観測から推測されていた外部円盤の厚くなった部分、すなわち「フレア部分（flaring）」と一致する。

免疫：細菌 vs 自然免疫系

Bacteria versus the innate immune system

インフラマソームは多数のタンパク質から構成される複合体で、炎症の主要なメディエーターであるカスパーゼ-11活性化のプラットフォームとして機能する。グラム陰性細菌由来のリポ多糖（LPS）は、I型インターフェロンによって活性化され、カスパーゼ-11を標的とする新規のインフラマソーム経路によって感知される。今回、マウスを使った研究で、小胞内に取り込まれた病原菌によるカスパーゼ-11の活性化に、インターフェロン誘導性低分子GTP分解酵素（いわゆるGBPタンパク質）の発現が必要であることが示された。GBPタンパク質は、病原体を含む小胞の膜を攻撃して分解を誘導し、次いでカスパーゼ-11が仲介するインフラマソームの活性化を引き起こす。今回の知見は、病原体を含む小胞、つまりファゴソームの宿主によって誘導される破壊が免疫機能として非常に重要であり、また、細胞質の自然免疫センサーが小胞内細菌を確実に認識するための仕組みとなっていることを実証している。

神経科学：子育て行動を制御するニューロン群

Neuronal control of parental behaviour

雄のマウスが仔マウスに対してどのようにふるまうかは、交尾経験によって根本的に変化する。つまり、交尾経験のない雄は仔マウスを攻撃するが、交尾経験を経た父マウスは子育て行動を示す。今回C. Dulacらは、フェロモンを感知できないようにした交尾経験のない雄マウスは、仔マウスを攻撃しないことを明らかにした。交尾経験のない雄マウスでガラニン（神経ペプチドの一種）を発現する視床下部ニューロンの一団を活性化すると、攻撃性が抑えられ、仔マウスに対してグルーミングを行うようになることも分かった。一方でガラニン発現ニューロンを遺伝学的に除去した母親および父親の場合は、子育て行動が著しく損なわれた。雌雄両方の子育て行動を制御するニューロン群が分子レベルで明らかになったことから、この研究は神経科学や動物行動学分野から広く関心を集めそうだ。

合成生物学：拡張された遺伝アルファベットを用いる細菌

A bacterium using an expanded genetic alphabet

合成生物学では、全ての生物で使われているA-TとG-Cという単純な遺伝暗号に、非天然型のヌクレオチドや塩基対を組み込んで拡張することが目標の1つだった。実現すれば、目的に合わせて生物を作り替える道が開かれるからだ。この目標は、*in vitro*では原理証明実験により達成されたものの、*in vivo*では拡張遺伝暗号の安定した伝播は実証されていなかった。今回F. Romesbergらが、外来性の藻類ヌクレオチド三リン酸輸送体を発現する大腸菌の増殖中に、培地に2種の疎水性ヌクレオチドd5SICSTPとdNaMTPを添加したところ、これらはゲノムに組み込まれた上、修復経路はそれを損傷と認識しないことが分かった。従って、非天然型塩基対が組み込まれたDNAは複製され、細胞の増殖は大きな影響を受けないことが示されたわけだ。



Volume 509
Number 7451
2014年5月22日号

型にはまった性：ゾウリムシで見られるEとOという接合型はどのようにして遺伝するのか

TYPE CAST: Mechanism of E and O mating-type inheritance in *Paramecium*

表紙画像は、接合中のゾウリムシ (*Paramecium*) の共焦点顕微鏡写真。接合型がO型の細胞は変形していて、繊毛タンパク質(黄色)を発現しており、O型とE型の細胞共に、抗チューブリン抗体(赤色)で染色されている。原生動物のゾウリムシは典型的な繊毛虫として広く研究されており、多くの場合は二分裂によって無性的に増殖するが、特定の条件下では有性生殖を行う。EとOという2つの接合型は1937年に発見され、接合時に合核するにもかかわらず、分離後は親の接合型を維持することが知られていたが、その分子基盤は分かっていなかった。E. Meyerらは今回、ヨツヒメゾウリムシを使って、接合型が維持される機構を明らかにした。E接合型は、発生・成長の間に発現する膜貫通タンパク質 mtA に依存して決定され、一方のデフォルトであるO接合型は、mtA プロモーターが scnRNA により除去されることで決定される。scnRNA は「スキャン」を行う低分子 RNA の1種で、有性生殖の際に入り込んだ塩基配列を認識して除去することで、ゾウリムシゲノムを親の接合型を再現するように再プログラム化する。同胞種の *P. septaurelia* では、これと類似の切り替え機構が独立に進化しており、この過程に別の遺伝子 mtB が関わっていた。

量子物理学：安全な量子暗号の効率をもっとよくする

Secure quantum cryptography made more efficient

量子暗号では、量子状態に信号を載せた情報を2者間で秘密裏に交換できる。こうした情報交換を盗聴しようとする試みは全て、検出可能な乱れを生む。この乱れは傍受される情報の量と相関するためだ。しかしこうした量子暗号は、あらゆる盗聴を推定しなければならず、交換する情報の一部を犠牲にしている。こうした情報の犠牲が、安全に情報を交換できる効率を制限していた。今回小芦雅斗(東京大学)らは、量子暗号の最終段階を、つまり信号の乱れの監視段階を省略した新しい方法を実証した。このプロトコルは、レーザーパルスを使って数百の量子系に量子情報を広めることによって機能する。盗聴者は数ビットを傍受できるが、固有のランダム性のため

にその鍵を決定することはほぼ不可能である。この方法で使用するレーザーは通常のもので十分で、安全性を監視する費用が不要なため、非常に実用性の高い技術となる可能性がある。

宇宙：IIb型超新星に進化するウォルフ・ライエ星

Progression from Wolf-Rayet star to type IIb supernova

ウォルフ・ライエ星は、水素に富んだ外層が吹き飛ばされた大質量天体で、IIb、Ib、Ic型超新星爆発の前駆天体候補として考えられている天体の1つである。今回、IIb型超新星 SN 2013cu の爆発のわずか15時間後の初期スペクトルに強い輝線が検出され、SN 2013cu の前駆天体がウォルフ・ライエ星であることと矛盾しないことが報告された。この高密度の超新星風の規模は、爆発の直前に前駆天体からの質量損失が増加した可能

性を示唆しており、最近の理論予測と一致する。

免疫：腸粘膜の抗炎症性 IL-10

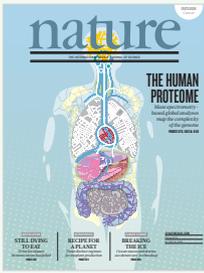
Anti-inflammatory IL-10 in the intestinal mucosa

腸上皮細胞(IEC)は粘膜の恒常性に重要で、物理的障壁として機能し、環境因子に対する粘膜免疫細胞の応答を調節している。今回、脂質抗原の提示に関わる糖タンパク質である CD1d が、腸上皮内で防御的な粘膜免疫の自己増強的経路を誘導することが示された。この経路は調節性のサイトカイン(IL-10)や熱ショックタンパク質(HSP-110)によって仲介され、CD1dを含めこの経路に関連するどの分子が障害されても、制御不能な腸炎につながった。今回得られた知見は、炎症性腸疾患や類似の病態と関連している可能性もある。

構造生物学：好アルカリ性細菌 *Bacillus halodurans* 由来 YidC の構造

Structure of YidC from *Bacillus halodurans*

細菌のタンパク質 YidC は、ミトコンドリアの Oxa1 や葉緑体の Alb3 のホモログで、Sec 装置と協働し、その基質である膜タンパク質の正しい折りたたみや膜トポロジー形成を助けるシャペロンとして機能する。YidC はこの機能に加え、Sec とは無関係に、複数の一回または二回膜貫通型タンパク質の膜への組み込みも行っている特殊なタンパク質であるため、その構造解明が長く待たれていた。今回、^{ぬれきおさむ} 濡木理(東京大学)らは、YidC の構造を明らかにし、その構造から、YidC の2つ目の役割に関する知見が得られた。YidC は、ポリペプチドを通過させるチャンネル様構造をとっておらず、タンパク質中の新規の折りたたみによって、正に荷電した親水性の溝が形成されていた。著者らは、構造ベースの機能解析から、YidC による基質の膜への組み込みには、溝の中の保存された Arg 残基と基質タンパク質の N 末端領域にある酸性残基の間の静電的相互作用が必須であることを示した。



Volume 509
Number 7452
2014年5月29日号

ヒトのプロテオーム：質量分析に基づく全域にわたる解析でゲノムの複雑性をマッピング

THE HUMAN PROTEOME: Mass spectrometry-based global analyses map the complexity of the genome

ヒトの組織、体液、細胞などの質量分析データに基づいて、ヒトプロテオームの大半をマッピングした結果が、独立した2つの研究グループにより報告された。A. Pandeyらは、タンパク質をコードする1万7294個の遺伝子を明らかにし、それらの発現プロファイリングによって、組織あるいは細胞特異的に発現されるタンパク質を見つけ出した。注釈付けされた偽遺伝子や非コードRNA、非翻訳領域から翻訳されるタンパク質が明らかになったことで、プロテオゲノミクス解析の重要性がはっきりと示された。このデータセットは、www.humanproteomemap.org から利用できる。一方B. Kusterらは、1万8097個の遺伝子について、タンパク質として翻訳されるかどうかについての証拠を集め、そのデータを ProteomicsDB (<https://www.proteomicsdb.org/>) にまとめた。翻訳される lincRNA や、薬剤感受性マーカーが数百個見つかり、また、組織中の mRNA とタンパク質レベルの間の量的関係が明らかになった。

気候科学：海氷は波浪が苦手

Sea ice shrinks from the ocean waves

波浪は、海氷を不安定化させ破壊する傾向にあり、海氷後退の1つの要因である。しかし、観測による確かな制約条件がないため、その影響は、氷縁から遠ざかるにつれて指数関数的に減少すると仮定されてきた。しかし今回 A. Kohout らは南極で得られた観測結果を用いて、波高が3 m より高い波の破壊的影響は、線形的にしか減衰しないことを示した。つまり、氷縁から数百 km 離れた所でも波浪の影響を被っていることがある。波浪とそれを生み出す暴風は、海氷全体の変化傾向と空間変動に、これまで考えられていた以上に重要な役割を果たしていることが示された。

神経科学：非神経細胞であるメルケル細胞は触覚に関わっている

Non-neural Merkel cells stay in touch

メルケル細胞は、脊椎動物の表皮に見られる非神経細胞である。だが、隣接する細胞と「シナプス様」の接続を形成していることがある。そのためメルケル細胞

は、触覚に関連すると考えられてきたものの、立証が難しく、論争が続いていた。今回2つの研究チームが、メルケル細胞は軽い接触を覚覚するのに不可欠な自律的機械刺激感知センサーであることの明確な証拠を報告した。メルケル細胞は機械刺激感受性チャネル Piezo2 を発現しており、このチャネルにより、接触に対する体性感覚ニューロンの応答を能動的に調整できるのである。これらの結果は、静的刺激を伝達するメルケル細胞と動的刺激を伝達する神経が結び付いた複合的な受容器系モデルに一致している。

神経科学：攻撃行動を引き起こす視床下部ニューロン

Hypothalamus neurons that mediate aggression

マウスの視床下部腹内側部には、エストロゲン受容体 Esr1 の発現に差があるニューロン集団が混在する。このうちの Esr1⁺ ニューロンは、人為的に活性化させると攻撃行動が誘発されることが知られている。今回 D. Anderson らは、Esr1⁺ ニューロンの活性化の程度に応じ

て、社会行動の連続的な変化に沿って段階的な行動反応が起こることを示した。Esr1⁺ ニューロンの弱い活性化では、遭遇相手の詳細探査が始まった。さらに刺激を続けると、雄は、雌雄いずれの相手に対してもマウンティング行動をとった。刺激の強度をさらに増すと、マウンティング行動は攻撃行動に移行した。これらの結果から、ニューロン活動の程度によって段階的に変化する一連の社会行動の性質を制御する神経回路の存在が明らかになった。

発生生物学：カイコの雌化因子 The silkworm feminizing factor

勝間進^{かつますむ} (東京大学) らは、カイコガなど多くの鱗翅目昆虫の W 染色体がどのようにして雌性を決定するのかという、80年以上にわたって昆虫遺伝学者たちを悩ませてきた疑問に答えを示した。鱗翅目昆虫では、雄は2本の Z 性染色体を、雌は Z と W の性染色体を1本ずつ持つ。今回、雌化因子は、W 染色体に由来する単一の piRNA (PIWI-interacting RNA) であることが突き止められた。この piRNA は、CCCH タイプのジンクフィンガータンパク質をコードする Z 染色体上の遺伝子 (*Masc* と命名。雄の胚での遺伝子量補正と雄化を制御する) の産物を抑制する。このサイレンシングは次に、胚の性決定カスケードの下流末端で働く *doublesex* 遺伝子の雌特異的アイソフォームの産生に重要となる。

||||||| 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)

**ダウン症候群での HMGN1 の過剰発現
が白血病の発症につながる**

マウスとヒト細胞を用いた研究で、ダウン症候群と B 細胞急性リンパ芽球性白血病 (B-ALL) とを結び付けている遺伝的な原因が明らかになった。同時に、ダウン症候群の患者の B-ALL を治療する際の有望な薬物標的も同定された。

ダウン症候群の患者は、白血球のがんである B-ALL を発症するリスクが通常より 20 倍高い。今回、D. Weinstock らは、21 番染色体上の 31 個の遺伝子からなる小さな領域の三重化が、このがんの発生十分条件であることを見いだした。この研究では、マウスの実験とヒト細胞の実験を組み合わせることで、HMGN1 というタンパク質の発現量が増加すると、このがんの広がりに必要な複数の遺伝子が活性化することが判明した。HMGN1 の発現量増加は、ダウン症候群に併発する B-ALL に特異的であった。著者らは、HMGN1 の阻害薬がダウン症候群の患者が発症する B-ALL の治療に役立つ可能性があると推論している。

**プラダー・ウィリー症候群に関連する
インプリント座位間のクロストーク**

プラダー・ウィリー症候群 (PWS) は、長鎖非コード RNA の IPW を含む、15 番染色体のインプリント座位での父親由来発現遺伝子の欠損によって引き起こされる。IPW が、母親由来発現遺伝子の発現調節に関して、重要な役割を *trans* に担っていることが明らかになった。この結果はインプリント遺伝子ネットワークの理解にとって重要である。

A. Murrell

easiRNA 生合成の新しいモデルの探索
植物ではサイレンシングを受けたトランスポゾンが、ストレスあるいは発生

過程で再活性化され得るが、その有害な効果は、トランスポゾン由来のエピジェネティックに活性化された短鎖干渉 RNA (easiRNA) によって阻止される。新しい研究により、再活性化されたトランスポゾンと内因性マイクロ RNA の間のセレンディピティ的な相互作用が、easiRNA の生合成を開始すると考えられる仕組みが示され、これらのサイレンシング機能を持つ 2 種類の短鎖 RNA 間の予期せぬ関連が明らかになった。

A. Sarazin & O. Voinnet

**肺の微生物が喘息を防ぐ**

出生直後のマウス肺への微生物の定着が、成体になってからの喘息の発生を防ぐことが明らかになった。

B. J. Marsland らは今回、マウス新生仔はアレルゲンに曝露^{はくろ}されると肺の炎症などの気道疾患を発症しやすいが、もっと後になると同じアレルゲンに対して耐性が見られるようになり、成体では病気を発症しないことを明らかにした。マウスの肺は、出生時には無菌状態にあるが、生後 2 週間の間に微生物が住み着き、それが抗炎症作用を持ち、気道疾患や喘息を抑制する種類の免疫細胞の発生につながる。無菌条件下に置いて微生物の定着を防止したマウスはアレルゲンに対して感受性となり、その結果成体になってから気道疾患を発症する。この研究は、成長の初期に微生物が肺へ定着する時期があって、これが免疫細胞の発生に影響を及ぼすことを明らかにしており、ある種の微生物が新生児を守る役割を果たすという疫学データを裏付けている。

**若者の血で老人の脳が若返る**

加齢に伴う認知能力低下はヒトを含む多くの哺乳類で見られ、その原因は海馬の機能低下であり、この機能低下は海馬の

神経回路のシナプス可塑性低下と関連付けられている。新たな研究で、老齢マウスで見られる認知障害が、若齢マウスの血液への曝露によって大きく改善されることが示された。

S. M. Paul & K. Reddy

**iPSC によって明らかになった、心筋症、
ミトコンドリア、バース症候群の関係**

バース症候群は、tafazzin (TAZ) 遺伝子に生じた変異によって引き起こされるまれな X 連鎖性遺伝疾患であり、拡張性心筋症や骨格筋ミオパシー、好中球減少症などの症状が現れる。tafazzin はミトコンドリアに関わる機能を持っており、今回バース症候群患者由来の誘導多能性幹細胞 (iPSC) から作製した心筋細胞を使った新しい研究によって、ミトコンドリアでの活性酸素種 (ROS) 産生の増加が、心臓の収縮不全を引き起こす重要な介在因子の 1 つであることが突き止められた。

K. K. Raval & T. J. Kamp

**血液がんでアポトーシスを引き起こす、
もう 1 つの DNA 損傷応答経路**

血液のがんではゲノムが不安定になるが、このようながん細胞が DNA 損傷に誘導される細胞死を回避する仕組みはほとんど分かっていない。新たな研究から、Hippo シグナル伝達経路の転写調節因子 YAP1 が、DNA 損傷にตอบสนองして、ABL1/p73 の関与するアポトーシス促進作用を活性化することが明らかになり、YAP1 が腫瘍抑制機能を持ち、この Hippo 経路がヒトのがんで治療標的候補になる可能性が示された。

J. M. Luk & K-L Guan

**赤ちゃんが教えてくれること：HIV-1 広
範囲中和抗体の誘導**

乳児を対象とした新しい研究で、HIV に対する広範囲中和抗体 (bNAbs) は生後早い時期から生じる可能性があるのが明らかになり、こうした抗体が乳児の免疫系によって誘導可能なことが初めて実証された。

G. D. Tomaras & B. F. Haynes

掲載論文一覧

ARTICLES

- 大腸がん：東アジア人の大規模遺伝研究で大腸がんリスクに関連する6個の新しい座位を検出
- 血中代謝物：ヒトの血中代謝物に対する遺伝的影響の全容
- プラダー・ウィリー症候群：非コードRNAである*IPW*はプラダー・ウィリー症候群の誘導多能性幹細胞モデルにおいてインプリントされた*DLK1-DIO3*座位を調節する
- レトロトランスポゾン：哺乳類幹細胞の詳細なトランスクリプトーム解析により、多能性維持におけるレトロトランスポゾンの制御的な役割が支持された
- ワタ：ワタ栽培種 *Gossypium arboreum* のゲノム配列
- 胃がん：全ゲノム配列決定および包括的分子プロファイリングから胃がんの新しいドライバー変異が同定される



LETTERS

- びまん性胃がん：びまん性胃がんにおける反復性の機能獲得型 *RHOA* 変異
- 細胞周期：全がん遺伝解析から *PARK2* を G1/S サイクリンの主要な調節因子として同定
- 横紋筋肉腫：MYOD1 の反復性ネオモルフ変異は、PI3K-AKT 経路の変異との共存によって、進行性の胎児性横紋筋肉腫を引き起こす
- 筋原性腫瘍：ジストロフィンヒトの筋原性腫瘍の腫瘍抑制因子である
- 副腎皮質がん：副腎皮質がんの統合ゲノム解析による特徴付け
- 副腎腫瘍：コルチゾール産生副腎腫瘍で *PRKACA* の活性化変異が頻発
- ダウン症候群と白血病：21q22 領域の三重重複は *HMG1* の過剰発現やヒストン H3
- Y 染色体欠失：末梢血中の細胞での Y 染色体のモザイク喪失は、生存期間短縮とがんリスク上昇に関連する
- 血液学：CXCR2 をはじめとする遺伝子群のコード配列内の希少および低頻度バリエーションは血液学的形質と関連している
- 小児心筋症：小児発症拡張型心筋症にみられる *RAF1* 変異
- 乳児脳症：*HCN1* の *de novo* 変異は早期乳児てんかん性脳症を引き起こす
- 運動性繊毛：*CCNO* の変異は、運動性多繊毛の低形成を引き起こし、先天性粘液繊毛クリアランス異常の原因となる
- イネ：ヘテロ三量体 G タンパク質がイネの窒素利用効率を調節する

COVER

- 老齢マウスは、若齢マウスの血液に全身を曝露するとシナプス可塑性と認知機能が改善する。S. A. Villeda らは、並体結合を行った場合だけでなく、若齢マウス由来の血漿の全身注入によっても、このような効果が生じることを立証した。だが、同様な効果がヒトでも見られるかどうかを明らかにするには、さらなる研究が必要である。



BRIEF COMMUNICATION

- がん：RNA サーベイランス関連遺伝子 *UPF1* は肺の腺扁平上皮がんでは一般に変異している

ARTICLES

- がん：Hippo コアキチベーター YAP1 の救済は血液がんでは DNA 損傷誘導性アポトーシスを引き起こす
- がん：腫瘍内皮の FasL は選択的な免疫障壁を構築して腫瘍に対する免疫寛容を促進する
- 心疾患：誘導多能性幹細胞とオンチップ心臓技術を用いてバース症候群ミトコンドリア心筋症モデルを作製する
- 心疾患：心臓の BIN1 は T 管膜を折りたたみ、イオン流出を制御して不整脈を制限する
- 免疫：インターロイキン 35 は自己免疫疾患を抑制する制御性 B 細胞を誘導する

LETTERS

- 免疫：肺の微生物叢は新生児でのアレルギーに対する耐性を PD-L1 を介して促進する
- 免疫：腸内細菌の腸管外移行に対して動員された好中性顆粒球は組織傷害を介して移植片対宿主病を悪化させる
- HIV：HIV-1 に感染した乳児での広範囲中和抗体の早期発生
- 老化：マウスでは若齢個体の血液が、認知機能とシナプス可塑性の加齢に関連した障害を回復させる
- 糖尿病：プロテクチン DX はミオカイン - 肝血糖調節経路の活性化によりインスリン抵抗性を改善する
- 骨疾患：トランスフォーミング増殖因子 β シグナル伝達の過剰は骨形成不全症に共通する発症機序である

TECHNICAL REPORTS

- がん：担腫瘍マウスで骨髄系由来サプレッサー細胞を激減させる新しい治療用ペプチドの作製
- がん：ホルマリン固定してパラフィン包埋した腫瘍標本の全エキソーム塩基配列解読と臨床的解釈から得られるがん精密医療の指針

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 を創刊しました。

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。

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

Follow us:



<http://nature.asia/scientificdata>

nature publishing group 

EDITOR'S NOTE

7月号は、偶然にも、「再注目され始めた研究」の話題が多くなりました。どれも、突如問題が解決してうまく進み始めたというような、ターニングポイント的な話ではありません。大企業が頓挫した分野で、決して大きくない企業が地道に研究を重ねてきた結果です。特に海洋エネルギー発電は、日本にとってカギとなるはずですが、日本は海に囲まれ、排他的経済水域は世界第6位の広さを誇ります。また、太平洋側には黒潮と親潮が、日本海側には対馬海流が流れます。これから暑い夏を迎えますが、今号をお読みくださった後、海に思いを馳せる理由がもう1つ増えているかもしれません。(う)

2014年6月号に誤りがございました。訂正してお詫びいたします。

p.14 「米国の大麻研究を妨害する連邦政府の官僚主義」

誤：(翻訳：小林盛方) → 正：(翻訳：三枝小夜子)

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

nature publishing group 

ネイチャー・パブリッシング・グループ

〒162-0843

東京都新宿区市谷田町 2-37 千代田ビル

Tel. 03-3267-8751 (代表)

Fax. 03-3267-8754

www.naturejpn.com

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

広告のお問い合わせ

Tel. 03-3267-8765 (広告部)

Email: advertising@natureasia.com

編集発行人: Antoine Bocquet

副発行人: 峯村宏

編集: 宇津木光代、松田栄治、菘蒲さやか、

石田みか

デザイン/制作: 中村創

広告: 米山ケイト、藤原由紀

マーケティング: 池田恵子



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

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

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



BRITISH AIRWAYS

自分だけの時間



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

今すぐ、ba.comでご予約ください。



平成26年6月25日発行 第11巻 第7号
編集発行人: Antoine Bocquet

発行所: ネイチャー・ダイジェスト株式会社
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

