日本語で読む世界の最新科学ニュース

nature ダイジェスト

08
2014

カイコの性決定因子は RNA

タコの足が絡まらない理由

ゾウリムシの接合型継承

クシクラゲはエイリアン？

驚異の生命設計図

天然痘ウイルスを探して

ブラックホールは
複雑性に守られている？

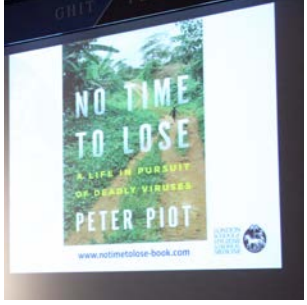
テキストマイニングで
未来の技術を予測する

幹細胞を用いた
心臓病治療法に疑義

血液脳関門の
門番タンパク質

FROM 日経サイエンス
土星で衛星誕生中
ちらりと見えた？　暗黒物質

本体価格 648 円＋税



開発途上国の感染症撲滅を目指して

GHIT Fund の挑戦

日本政府と製薬企業、そしてビル＆メリンダ・ゲイツ財団によって設立された画期的な共同組織であるグローバルヘルス技術振興基金（GHIT Fund（ジーヒット ファンド））。その１周年記念イベントで発信されたキーメッセージは、「Healthy People Create Healthy Economies. —— 健康な人々が健全な経済活動を生み出す」だ。

世界では、最貧困層の多くの人々が感染症で苦しんでいる。こうした感染症を制圧するための継続的な取り組みは、長きにわたる闘いだ。開発途上国で暮らす多くの人々が、マラリアや結核、顧みられない熱帯病（Neglected Tropical Diseases; NTDs）に苦しんでいる。しかし、日本発の団体であるGHIT Fundの試みにより、感染症との闘いに新しい視点のアプローチがなされるようになってきた。

GHIT Fundは、グローバルヘルスに関する研究開発を支援する国際的な非営利組織で、日本政府、日本の大手製薬企業、そしてビル＆メリンダ財団により今から1年ほど前に設立され、その資金は100億円を超える。こうした官民パートナップシップは日本初のものであり、世界的にも類を見ない。GHIT Fundは現在、すでに21の新薬開発事業を支援している。

グローバルヘルスを社会の重要な課題に

2014年6月6日、GHIT Fund設立1周年を記念したイベントが東京で開催され、GHIT Fundがグローバルヘルスに関する研究開発分野で取り組んでいる試みや課題が紹介された。GHIT FundのCEOのスリングスビー B.T.氏は、さまざまな分野からの参加者350名以上にまず歓迎の意を表し、Fundの設立の経緯、すなわち、このFundがグローバルヘルス分野の技術力を向上させ、世界の感染症を減らすことができるイノベーションを日本が起こしていけるよう設立されたと、説明した。

ロンドン大学衛生熱帯医学大学院学長であるピーター ピオット氏は、最初に日本における感染症対策の歩みを紹介した。こうした過去の経験が、GHIT Fundのミッションの主な動機となっている。戦前の日本では感染症や寄生虫による疾患が蔓延していたものの、第二次世界大戦後には公衆衛生が整備され、こうした感染性疾患の撲滅が率先して進められた。「戦後のこうした改善があったからこそ、

ADVERTISER RETAINS SOLE RESPONSIBILITY FOR CONTENT

日本は世界有数の経済大国となれたのだ」とピオット氏。

さらにピオット氏は、2000年に開催された九州沖縄G8サミットで、日本政府がグローバルヘルス分野を重要な政策課題として「沖縄感染症対策イニシアティブ」を世界に先駆けて発表したことにも触れ、「GHIT Fundは、こうした革新的な取り組みを引き継いでいる」と述べた。

ピオット氏は「GHIT Fundは、グローバルヘルス研究開発分野の先駆的事業となるだろう。こうした事業に製薬企業が加わるのは初めてのことで、さらに日本政府が積極的に参画することで、日本での新薬開発は躍進を遂げることとなるだろう」と述べた。

新しい抗マラリア薬

GHIT Fundの設立1周年イベントでは、その事業の重要性を背景に、著名なパネリスト6名が3つのプロジェクトについて議論した。

Medicines for Malaria Venture（MMV）と武田薬品工業株式会社は、2種の抗マラリア薬の共同研究を行っている。「当社は、製薬およびCMC（Chemistry Manufacturing and Controls）に関する知識・技術を活用することでMMVに協力していく」と、武田薬品の会長兼CEOである長谷川閑史（はせがわやすちか）氏は述べる。MMVと武田薬品との提携では、新たな製剤設計による抗マラリア薬の製剤化を目指しており、これにより既存の治療薬に代わる新たな治療薬の探索ができるようになる。

既存の治療薬に絶えず耐性を生じるような疾患に対して、新薬の創出は欠かせない。GHIT Fundの取り組みは創薬過程にも及んでおり、武田薬品などの日本の製薬企業が有する医薬品ライブラリーへのアクセスも可能にしている。MMVは、武田薬品とのパートナーシップ締結から一年もたってはいないが、既に医薬品ライブラリーのスクリーニングプログラムを通じて有用なデータを取得しており、こうしたデータを用いることで、製品開発に向け、次の段階に進むための評価が可能になる。

このパートナーシップは、これまで日本などの先進国を対象として、非感染性疾患の治療薬を開発してきた武田薬品にとっても実りのあるものとなっている。「GHIT Fundとの提携がなければ、マラリアのような感染症の治療薬の研究開発に注力する機会はなかったと思う」と長谷川氏は述べる。

MMVのCEO、デイヴィッド レディー氏は、「日本の製薬企業の資源は豊富であり、また、NPOと連携したいという大きな意欲を持っている。我々は、グローバルヘルス分野の諸問題に対して、同じテーブルで一緒に向き合っている」と述べた。

シャーガス病に対する併用療法

GHIT Fundが支援している2つ目の共同開発は、Drugs for Neglected Diseases initiative（DNDi）とエーザイが共同で取り組んでいるシャーガス病治療の臨床試験だ。シャーガス病は、原生動物の寄生虫であるクルーズトリパノソーマによる感染によって引き起こされる疾患で、ラテンアメリカやカリブ海で広く見られる。

これまで、臨床試験段階に進んだシャーガス病の治療薬はほとんどなかった。DNDiのエグゼクティブ・ディレクターであるベルナール ペクール氏によると、エーザイとの共同開発は、疾患の慢性期の治療につながる併用療法について研究しているという。この治療法は、エーザイが独自に開発した新しい抗真菌薬と既存の治療薬であるベンズニダゾールを組み合わせたものだ。なおこの臨床試験が成功すれば、新規治療薬は原価で提供されることになる。

DNDiは、これまでの成功に基づいて、エーザイとのパートナーシップのこれまでの成果に基づいて、こうした取り組みを、新薬候補化合物ポートフォリオの全てに拡げるべきモデルとしたいと、ペクール氏

ピーター ピオット氏
（ロンドン大学衛生熱帯医学大学院）

GHIT Fundは、グローバルヘルス研究開発分野の先駆的事業となるだろう

長谷川閑史氏（武田薬品工業株式会社）

GHIT Fundとの提携がなければ、マラリアのような感染症の治療薬の研究開発に注力する機会はなかったと思う

内藤晴夫氏（エーザイ株式会社）

感染症の新薬開発には
リスクと開発コストシェア
が重要であり、
その意味からも
GHIT Fund の取り組みは
大変優れたものだ

野木森雅郁氏（アステラス製薬株式会社）

当社が保有する製剤技術を
コンソーシアムに
提供することで、
幼い子どもへの投与に
適した錠剤を作りたい

黒川清氏（GHIT Fund）

グローバルな規模での
応用が進めば、
日本の先端技術は
より大きなインパクトを
与えることができるはずだ

は言う。

エーザイのCEOである内藤晴夫氏は、「このような連携には多くの利点がある」と述べる。

「今日の製薬企業は、先進諸国の疾病のみを対象に薬剤を提供するのではなく、開発途上国も含めたグローバル・コミュニティーに対しても新たな治療法を提供して貢献してゆくという使命がある」と内藤氏。

新薬開発には膨大なコストが必要なことから、感染症の治療法開発には官民が連携したパートナーシップが重要な仕組みとなる。「感染症の新薬開発にはリスクと開発コストシェアが重要であり、その意味からもGHIT Fundの取り組みは大変優れたものだ」と内藤氏は述べる。

就学前児童の住血吸虫症の治療

今回のイベントでのもう1つ大きなトピックは、住血吸虫症である。寄生虫が引き起こすこの疾患に、現在では78か国、2億4000万人以上が苦しんでいる。

この事業では、世界保健機関（WHO）が住血吸虫症治療薬として推奨する吸虫駆除剤プラジカンテルの、小児用の医薬品開発を目指している。この事業は、小児用プラジカンテル・コンソーシアムの6つのパートナーが共同で行っており、そのうちの1つが日本のアステラス製薬株式会社だ。

現在、プラジカンテルの小児への投与は、いくつかの問題点が指摘されている。4歳未満の子どもに関する臨床試験のデータはなく、また、子どもにとってプラジカンテルの錠剤は大き過ぎるために飲みこみにくく、粉末にした場合でも苦いために飲みづらい。

アステラス製薬の野木森雅郁代表取締役会長は、小児への投与時の問題を克服するため、「当社が保有する製剤技術をコンソーシアムに提供することで、口腔内崩壊錠様製剤で、より小さく、苦みの少ない、幼い子どもへの投与に適した錠剤を作りたい」と述べる。現在では、コンソーシアムのパートナーと連携することで、生産スケールを大きくし、その最適化を行っており、原則として、製剤は現地で製造され、住血吸虫症が蔓延している暑くて湿度の高い熱帯気候の国々においても保管ができるようになっている。

こうした新しい小児向け製剤は、臨床開発の段階へと移ろうとしている。これによって、製剤は、住血吸虫症が蔓延している国々で登録されるとともに、臨床応用へ進むために不可欠な小児のデータが得られるだろう。

「日本には、土壌を介して感染する寄生虫やマラリアに対して長きにわたって闘ってきた歴史があるため、企業のみならず、研究機関や大学、政府には、感染症治療薬を開発するノウハウがたくさん蓄積している。新たな治療薬の開発を加速・増加させるために、こうしたノウハウを官民パートナーシップの研究モデルの下に集約するというのは理にかなっている」と野木森氏は述べる。

ビル＆メリンダ・ゲイツ財団でグローバルヘルス部門のプレジデントを務めるトレバー マンデル氏は、「昨年のGHIT Fund発足後以降、このFundによって集まった複数の民間企業は、豊富なポートフォリオをすでに作り上げており、今後数年間で、こうしたパートナーシップをさらに広げていくことを強く願っているようだ」と喜びの気持ちを述べた。

閉会にあたり、GHIT Fundの代表理事・会長の黒川 清 氏は「グローバルな規模での応用が進めば、日本の先端技術はより大きなインパクトを与えることができるはずだ」と述べた。

グローバルヘルスに関するアイデア、ヘルスケアに関するイノベーションや知識を共有することで、日本企業は感染症との闘いに多大なる貢献が期待できる。ユニークな資金拠出や視点で設立されたGHIT Fundのおかげで、将来の見通しはかぎりなく明るいだろう。

GHIT Fund

Global Health Innovative Technology Fund

URL: www.ghitfund.org
Email: info@ghitfund.org

ADVERTISER RETAINS SOLE RESPONSIBILITY FOR CONTENT

nature ダイジェスト
08
2014

2014 年 7 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

MUNETAKA KAWAMOTO

特集：驚異の生命設計図

表紙画像：GETTY IMAGES

遺伝子レベルでの解析が進んだことで、思いもよらない生命維持の機構が次々と明らかになっている。生物の営みを支える驚異的な仕組みに関する最新知見を集めた。

特集：驚異の生命設計図

NATURE NEWS

02 カイコの性決定の最上流因子は タンパク質ではなくRNAであった！

03 タコの足が絡まらない理由

04 コオロギの「沈黙」という選択

14 深まるクシクラゲの謎

NEWS & VIEWS

27 ゾウリムシの「接合型継承の謎」を解明

NATURE NEWS

05 糖尿病治療に有効な インスリン分解酵素阻害剤の発見

07 心臓病の幹細胞療法に対する疑い

11 テキストマイニングで 未来の技術を予測する

12 「売り手市場」の マイクロバイオーム企業

NEWS SCAN

06 土星で衛星誕生中

06 ちらりと見えた？　暗黒物質

NEWS & VIEWS

29 血液脳関門を通過できる 2 つのルート

EDITORIAL

31 起こるべくして起こった事故

HIGHLIGHTS

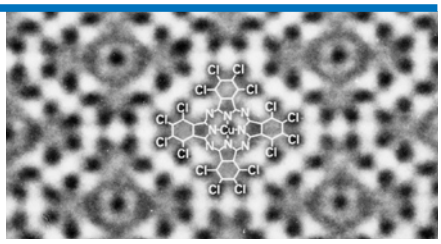
32 2014 年 6/5 ～ 6/26 号

RESEARCH ROUND-UP

36 *Nature Genetics* / *Nature Medicine* / *Nature Chemistry* より

20 極低温電子顕微鏡が可能にする、膜タンパク質の構造解析

藤吉好則・名古屋大学特任教授は、自らの手で極低温電子顕微鏡を開発し、膜タンパク質研究を牽引し続けている。



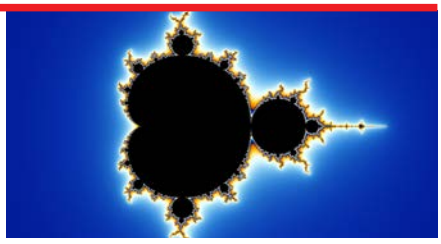
16 天然痘の監視は終わらない

1977 年に根絶宣言がなされた天然痘。冷凍のミイラなどからこの感染症が蘇ったときに、人類は十分に対処できるのだろうか。

MAFSO/P. GÉRARD/CNRS

24 地平線に見えてきた複雑性

コンピューター科学の「計算複雑性」という概念によって、ブラックホールのパラドックスを解消できるかもしれない。


THINKSTOCK

09 英国フランシス・クリック研究所の挑戦

2015 年開所のこの医学研究所では、物理科学の手法を積極的に取り入れること掲げ、物理学者や数学者を大勢雇用する予定だ。

JUSTIN PIPERGER PHOTOGRAPHY/WADSWORTH3D

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

カイコの性決定の最上流因子はタンパク質ではなくRNAであった！

Silkworm sex factor is no ordinary gene

EWEN CALLAWAY 2014年5月14日 オンライン掲載（doi:10.1038/nature.2014.15221）

カイコの性決定の最上流因子は80年間不明であったが、
今回、カイコの雌性がタンパク質ではなく
小分子RNAによって決定されていることが示された。
小分子RNAが性決定の最上流因子である生物はこれまで報告されていない。

絹ビジネスにおいて、カイコの性を操作することは収益に直結する。雄は雌よりも高品質の絹糸からなる繭を作るため、数十億ドル規模の養蚕業界では、雄だけを育てる簡単な方法が長年求められてきた。それが今、現実的な目標になった可能性がある。カイコガ*Bombyx mori*の性を決定する仕組みが明らかにされたのだ[1]。カイコの性決定を行う最上流因子は小さなRNA分子であることが分かった。タンパク質以外の物質が性決定のプロセスと結び付けられたのは、これが初めてだ。

ガやチョウを含む鱗翅（りんし）目に属するほぼ全ての昆虫における性決定は、哺乳類のXY型とは異なり、W染色体が雌を決定するWZ型である。雌のカイコはWとZの性染色体を持つ一方、雄にはZ染色体が2本ある。2013年、カイコの遺伝子を操作して雌に致死性のタンパク質を発現させる方法が示された（*Nature* 2013年4月8日オンライン掲載、http://nature.asia/nd1408nn1参照）。

しかし、カイコを雌にするW染色体上の遺伝子は特定されていなかった。というのも、W染色体にはタンパク質を作る遺伝子が全く見当たらず、ほとんどがトランスポゾンと呼ばれる寄生的な可動性遺伝因子をはじめとする反復配列が入れ子状に集積した領域ばかりだったのだ。2011年、東京大学に所属する昆虫学者の勝間進（かつまゝすすむ）を中心とする研究チームは、W染色体の性決定領域からトランスポゾンを前駆体とする小分子RNAが産生されていることを発見した[2]。

鱗翅目昆虫のラショナルコントロール

勝間 進（論文責任著者[1]）
東京大学大学院農学生命科学研究科
生産・環境生物学専攻 准教授

2007年に「プラチナボーイ」と呼ばれる雄のみが孵化（ふか）する蚕品種がすでに誕生しています。これは遺伝子組換えによってできたものではなく、長い年月をかけて高品質の絹糸を生産するために品種改良されたものです。それでは、カイコの性決定カスケードの解明にはどのような意義があるのでしょうか。まず、鱗翅目昆虫の性や妊性を論理的に短期間で改変することが可能になります。近年、遺伝子組換えカイコを用いて高機能シルクや医療用タンパク質の製造が行われています。それらを遺伝子操作によって次世代として残さない不妊系統にしておくことで、「組換え型遺伝子の封じ込め」や「系統の保護」に役立つと考えられます。一方、自然界では共生細菌が「雄殺し」など宿主昆虫の生殖操作を行うことが知られています。カイコでの知見を利用すれば、この現象の詳細な仕組みも解明できるでしょう。これは鱗翅目害虫の防除法の開発や新しい農薬ターゲットを見つけるのに役立つはずです。

性に特異的

勝間らは*Nature* 2014年5月29日号に発表した論文[1]で、この小分子RNAの1つを作り出す前駆体が雌のカイコに特異的なものであることを明らかにし、雌性決定因子を意味する*Feminizer*（*Fem*）と命名した。また勝間らの実験結果は、*Fem*がカイコの性決定の最上流因子であることを示唆している。*Fem*から作り出される小分子RNAは、Z染色体上の特定の遺伝子から発現されるメッセンジャーRNAを標的とし、これを分解するため、著者らはこのZ染色体上の遺伝子を雄性決定因子として*Masculinizer*（*Masc*）遺伝子と名付けた。*Masc*を抑制した胚（はい）では、雌の組織形成を決定する遺伝子発現が行われる。

この論文に関連するNews & Views（*Nature* 2014年5月29日号570～571ページ参照）を執筆したチェスケー・ブジェヨヴィツェ昆虫学研究所（チェコ共和国）の分子遺伝学者František Marecによれば、勝間らの成果は、*Fem* RNAが雌のカイコの性を決定することを強力に論証するものだという。Marecは、他の鱗翅目昆虫も同じ仕組みで性決定を行っているのではないかと考えている。実際、Marecが研究しているガでは、W染色体のごく一部を雄のゲノムに加えただけで、雄の変異体は胚のまま死んでしまった。

勝間らは、実用化を目指してカイコの人為的性操作に取り組んでいると話す。しかしMarecは、雄のカイコばかりになるような品種を得ることは容易でないと予想する。*Fem* RNAを遮断するだけでは、普通の雌（WZ）胚が雄に変わることはなく、雄（ZZ）胚の*Masc*を抑制すると、胚の段階で死んでしまったからである。全て雌になる遺伝子組換えカイコを作出する方が実現性は高いだろう、とMarecは話し、こう続けた。「雌の場合は自動的に死に至るような遺伝学的方法が必要なのです」。■

（翻訳：小林盛方）

1. Kiuchi, T. *et al. Nature* **509**, 633–636 (2014).
2. Kawaoka, S. *et al. RNA* **17**, 2144–2151 (2011).

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

タコの足が絡まらない理由

Why an octopus never gets tangled

Katia Moskvitch 2014年5月16日 オンライン掲載（doi:10.1038/nature.2014.15204）

タコは、触腕が絡まないように考えているわけではない。
では、なぜ絡まないのか？　今回、切断した触腕を使った実験から、
タコの触腕が中枢の脳による制御を受けずに動く仕組みが明らかになった。

タコの8本の触腕には数百個の吸盤があり、触れたもののほとんど全てに反射的に吸いつくが、触腕が自分の体に絡まってしまうことは決してない。けれどもタコは、自分の触腕が何をしているのか、常に把握しているわけではないことが知られている。このほど、タコは、皮膚にある化学物質によって、自分の体に吸盤が吸いついて触腕が絡まるのを防いでいることが明らかになった。

5月15日に*Current Biology*に掲載された論文の主要執筆者であるエルサレム・ヘブライ大学（イスラエル）の神経科学者Guy Levyは、「タコの触腕には、吸盤がタコの皮膚に吸いつくのを防ぐ機構が備わっているのです」と言う[1]。この研究は、運動制御における化学的自己認識機構を初めて実証したものであり、生物からヒントを得たソフトロボット（柔らかい素材で作られたロボット）の開発に役立つ可能性がある。

Levyらのチームは、タコの触腕が自分の体に絡まるのを防ぐ仕組みを解明するため、タコの触腕を切断して、いくつかの実験を行った（この実験はタコに過大な苦痛を与えるものではないとLevyは考えている。自然界ではタコが触腕を失うことは珍しくはなく、触腕が再生するまでの間も普通に暮らしているからだ）。

タコの触腕は切断後1時間以上にわたって活動することができ、触れたもののほとんど全てに強く吸いついた。吸いつかなかったものは、切り離された本体、生きたタコ（別個体）、他の切断された触腕の3つだけだった。「ところが、切断された触腕に、触腕の皮膚を剥いだ他の切断された触腕をあてがうと、タコ以外のものに触れたときと同じように強く吸いついたのです。これは意外でした」と、同じ大学の神経学者で、この論文の共同執筆者であるNir Nesherは言う。

また、触腕を切断したタコに切り取った触腕をあてがうと、しばしば異常な行動を示した。タコは、与えられた触腕の周りで踊るような動きをし、その表面をこすったが、吸盤で吸いつくことはなかったのだ（触腕を切断していないタコも、他のタコの切断された触腕に対して同様の行動を示した）。また、タコが触腕の切断面を探り当てたときには、さっと触腕でつかむこともあったが、すぐに口器で切断面をくわえなおした。その様子は、傷口を舐（な）めているようにも見えた。口器が切断面以外の部位をくわえることはなく、口器がくわえた触腕を別の触腕で触れることもなかった。

タコにとっての自己と他者

同大学の神経科学者で、今回の研究の主任研究者であるBinyamin Hochnerは、この研究により、タコは切断された自分の触腕を見分けられることも示された、と指摘する。「タコが他のタコの切断された触腕を餌として捕らえる頻度は、自分の切断された触腕を餌として捕らえる頻度に比べてはるかに高いからです」。切断された触腕を餌として捕らえたタコは、実際にその触腕を食べてしまうことが多かった。この実験に使われたタコはマダコ（*Octopus vulgaris*）という種類で、マダコは共食いをすることが知られる。

タコの脳は、8本ある触腕の全ての位置と運動を常に厳密にモニターしているわけではない。それぞれの触腕にはほとんど無限の自由度があるため、完全に把握することは非常に難しいのだ。代わりに、タコの触腕のそれぞれに、その運動を他の体部位とは独立に制御できるニューロンの集合があって、運動制御装置として機能している。

けれども時に、触腕の運動制御に脳が割り込んでくることがある。切断された触腕をあてがわれたタコがやがてそれをつかむようになったのに対して、切断された触腕の方は決してタコに触れなかったという事実は、触腕に「プログラム」された動作と脳が実行しようと決めた動作の間に衝突があることを示唆している。「タコの脳の決定は、触腕のプログラムよりもはるかに複雑で、高レベルの認知さえ関与しているのかもしれません」とLevyは言う。

レスブリッジ大学（カナダ・アルバータ州）の心理学者Jennifer Matherは今回の研究には参加していないが、この知見により、タコにとっては視覚は優位感覚ではなく、化学感覚と触覚が重要であることも示された、と指摘する。「この研究によって、タコの運動制御を構成する中枢性制御と末梢性制御の協同について調べることが可能になったのです」。

けれども彼女は、「この研究は始まりにすぎません」とも言う。「実験は粗雑ですし、タコの皮膚にあるという化学物質の正体についても何も分かっていません。中枢性制御と末梢性制御との相互作用の種類や、それが起こる位置も分かりません。ただ、どこを調べればよいかは分かりました」とMather。■

（翻訳：三枝小夜子）

1. Nesher, N., *et al. Curr.Biol.* **24**, 1271–1275 (2014).

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

コオロギの「沈黙」という選択

Evolution sparks silence of the crickets

Katia Moskvitch 2014年5月29日 オンライン掲載（doi:10.1038/nature.2014.15323）

ハワイに生息するコオロギの雄が、寄生虫から身を守るために鳴くのをやめた。しかもこの変化は、驚くほど短期間のうちに2つの島の異なる個体群で同時に並行して起きていた。

「鳴く昆虫」の代表ともいえるコオロギの中に、寄生バエの脅威から逃れるため、翅（はね）を進化させて鳴くのをやめた個体群がいる。米国ハワイ州の2つの島に生息する雄コオロギの個体群が、わずか20世代という短期間に、それぞれ別々に翅の形状を適応進化させ鳴く能力を失った、という研究報告が発表されたのである[1]。この発見は、収斂（しゅうれん）進化（別々の集団や個体群が、自然選択の作用を受けてそれぞれ独立して類似の適応を進化させること）の最初期段階の理解に役立つ可能性がある。

ナンヨウエンマコオロギ（*Teleogryllus oceanicus*）の雄は、両翅をこすり合わせることで、筋状の脈（翅脈）からなる構造を振動させ、その特徴的な鳴き声を発生させている。今回の研究を主導したセントアンドリュース大学（英国）の進化生物学者Nathan Baileyは、「くしの歯を爪で弾いて音を出すのに似ています」と説明する。

雄コオロギは、雌を誘い生殖を促進するために夜な夜なこのセレナーデを奏でているが、ハワイに生息するナンヨウエンマコオロギの雄にとって、それは命懸けの歌でもある。死をもたらす寄生バエ*Ormia ochracea*の雌をも引き寄せてしまうからだ。*O. ochracea*の雌は雄コオロギの鳴き声を聞きつけると、接近してその体表面もしくは付近に幼虫を産みつける。幼虫はその後コオロギの体内に潜り込んで成長し、約1週間後、宿主であるコオロギの命を奪って羽化する。

ナンヨウエンマコオロギも*O. ochracea*もハワイでは外来種であり、共に20世紀末に到来したと考えられている。ナンヨウエンマコオロギはオセアニア、*O. ochracea*は北米が由来だ。こうして新天地で新たな敵に直面したナンヨウエンマコオロギの雄は、その多くが身を守るために突然鳴くのをやめた。

「沈黙」を競う

ナンヨウエンマコオロギの雄は、翅の形状が翅脈の構造をほぼ完全に消失して平らに変わったことで、鳴く能力を失ったと考えられる。この変化は20世代足らずの間に成し遂げられたが、ナンヨウエンマコオロギの成体の寿命がわずか数週間であることを考えると、それがいかに急速な変化であるかが分かるだろう。ちなみに、この翅の形状変化は飛ぶ能力には影響していない。

ナンヨウエンマコオロギの雄の「沈黙」は、まずカウアイ島で確認された。そして2003年には、同島の雄コオロギの95％で鳴く能力が失われていることが判明する[2]。そのわずか2年後の2005年、今度はカウアイ島から101km離れたオアフ島でも、鳴かない雄コオロギが出現し始めた。Baileyによると、現在オアフ島の雄の約半数が鳴かなくなっているという。

研究チームは当初、カウアイ島の変異個体が船か飛行機に運ばれてオアフ島へ移動しただけだろうと考えていた。ところが、2島の変異個体の翅は、共に平らになってはいるものの、人間の肉眼でも識別が可能なほど形状が大きく異なっていたのだ（カウアイ島の変異個体の方が翅脈構造が少ない）。

この2島の雄コオロギ個体群のゲノムについて、DNAを断片化して数十万個に及ぶ遺伝子マーカー（ゲノム中の特徴的な小領域）を検出する技術を用い分析した結果、平らな翅に関連する遺伝子マーカーは、カウアイ島とオアフ島の個体群でかなり異なっていることが判明した。これは、これらの変異が別々の過程を経て起きたことを意味する。

進化の真っただ中

2つの個体群で独立した変異が起きたことを示唆する今回の結果について、コーネル大学（米国ニューヨーク州イサカ）の進化生物学者Richard Harrisonは、ハワイの鳴かないコオロギは「収斂進化の好例」になると話す。

今回の研究は、音に集まる寄生生物の攻撃に対する見かけ上似通った収斂的な解決策が「全く異なる方式で進展する場合がある」ことを示している、と語るのは、エクセター大学（英国）の進化生態学者Tom Tregenzaだ。「ゲノムは、全く異なる遺伝子の組み合わせを利用して同じような結果を生み出すことがあるのです」。

Baileyの研究チームは現在、この変異の関連遺伝子を特定するとともに、それがゲノムの他の部分とどう相互作用しているか解明を試みている。

Tregenzaは、この他にも、雄の沈黙が雌の配偶者選択能力にどのような影響を及ぼすのか、また、この変化が個体群全体の進化にどうつながっていくのかを調べることが、今後の研究にとって「興味深い道筋」になるだろうと話している。■

（翻訳：小林盛方）

1. Pascoal, S. *et al. Curr. Biol.* http://dx.doi.org/10.1016/j.cub.2014.04.053 (2014).
2. Zuk, M., Rotenberry, J. T. & Tinghitella, R. M. *Biol. Lett.* **2**, 521–524 (2006).

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

糖尿病治療に有効な インスリン分解酵素阻害剤の発見

Blocking insulin breakdown shows promise against diabetes

Heidi Ledford 2014年5月21日 オンライン掲載（doi:10.1038/nature.2014.15273）

インスリンを分解する酵素を生体内で阻害できる分子がようやく見つかった。
この分子を投与することで、マウスでは血糖を調節できることが示された。

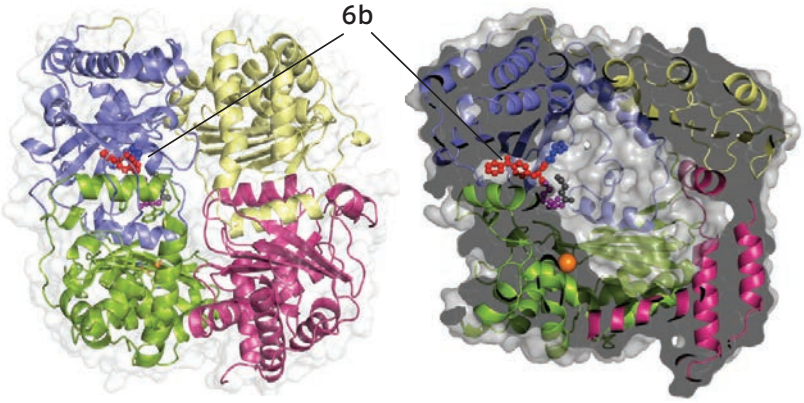
糖尿病治療のためには、生体内のインスリンの分解を阻害すればよいと長い間考えられてきたが、その阻害剤の開発は難航していた。今回、ハーバード大学（米国マサチューセッツ州ケンブリッジ）の化学生物学者David Liuらが、マウスの体内でインスリンの分解酵素を阻害する化合物を発見したことで、この治療法が実現する可能性がようやく見えてきた。この成果は、2014年5月21日に*Nature*オンライン版に報告された[1]。

この化合物は、マウスで、IDE（insulin degrading enzyme）と呼ばれるインスリン分解酵素を阻害する。「IDEを阻害すれば、体内のインスリン濃度が増加し、血糖値が低下するはずです」とLiuは言う。2型糖尿病患者はインスリン濃度が低い傾向にあるため、こうした阻害剤の発見は2型糖尿病の新しい治療法につながる可能性がある、と彼は話す。

IDEが初めて発見されたのは65年前のこと[2]だが、これまでの研究から、IDEの阻害は難しいことが分かっていた。これまでIDEの阻害剤候補となった化合物のほとんどは、生体内で安定して存在できなかったり、IDEに対する特異性の低さから別の重要なタンパク質も阻害してしまったりするため、問題があったのだ。

Liuらはこうした問題を解決するため、IDEを特異的に阻害し、かつ生体内で安定な化合物を求めて、さまざまな分子のスクリーニングを行った。その結果、6bと呼ばれる化合物を見いだした。次に、6bとよく似た構造の類似体を30種類合成し、その中で6bKが最も強力なIDE阻害作用を持つことを発見した。この6bKの効果を、ブドウ糖を投与した痩せマウスと肥満マウスを使って試験した。

Liuらが予想したとおり、グルコースの経口投与前に6bKを投与したマウスの血糖値は、痩せマウスか肥満マウスにかかわらず、対照マウスよりも速く低下した。ところが、研究チームは意外なことを見いだした。ブドウ糖を経口ではなく注射で投与した場合には、血糖値が上がってしまったのだ。



新しく発見された阻害剤分子と結合した状態のIDEの構造。6bが結合することによって、2型糖尿病患者でインスリンの過剰な分解を防ぐことができる。

REF. 1

予想外の発見

6bKが、ブドウ糖を注射投与した場合と経口投与した場合とでは逆の効果を示す理由について、Liuらは、IDEがインスリンだけでなく血糖を調節する別の消化管ホルモンであるアミリンとグルカゴンも調節しているためと推測している。6bKを投与したマウスでは、血糖値を上昇させるホルモンであるグルカゴンの濃度がブドウ糖注射後に高くなったからだ。一方で、ブドウ糖を経口投与したマウスでは、ブドウ糖を注射したマウスに比べ、インスリン濃度がはるかに高くなる傾向にあった。従って、「ブドウ糖を経口投与した場合には、グルカゴンなどに比べて高い濃度になっているインスリンに対する影響の方が相対的に大きく現れるため、他の影響が単純に打ち消されるのかもしれません」とLiuは言う。

トロント大学（カナダ）の内分泌学者Daniel Druckerは、「とても興味深い結果です」と話す一方で、糖尿病を治療する際、6bKのグルカゴンに対する作用が、その有用性を大きく左右するのではないかと懸念する。「インスリンの分解を慢性的に阻害すると何が起こるのか、という重要な疑問に対しても答えがまだ出ていません」。

だが、Liuは楽観的だ。「食前に服用する即効型・短時間作用型のIDE阻害剤の開発を目指せばいいのです」。また、グルカゴン濃度を下げるインクレチン関連薬との併用や、グルカゴン受容体拮抗（きっこう）剤との併用も有効だと考えられる。「それに、ランチを注射で摂る人はほとんどいませんからね」と彼は付け加えた。■

（翻訳：藤野正美）

1. Maianti, J. P. *et al. Nature* **511**, 94–98 (2014).
2. Mirsky, I. A. & Broh-Kahn, R. H. *Arch. Biochem.* **20**, 1–9 (1949).

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

土星で衛星誕生中

環の中で小さな月が生まれつつあるらしい

土星は美しい環（わ）の他、大小さまざまな62個の衛星群も従えている。だが最近、天文学者たちはこれまで見たことのないものを目にしているようだ。土星の壮大な環から、衛星が生まれつつあるらしい。

「この発見は偶然だった」とロンドン大学クイーンメアリー校（英国）の惑星科学者Carl Murrayは言う。彼は2013年4月、惑星探査機カッシーニが撮影した土星の衛星の新着画像を調べていて、A環の端に長さ1000kmを超える明るい部分があることに気付いた。A環は土星にある主要な3つの環のうち最も外側に位置する。

Murrayらは、この明るい場所では新しい衛星が生まれようとしている可能性があると*Icarus* 2014年7月1日号に報告。この衛生の直径は1km未満と小さ過ぎて確認できないが、昨年何かがこの衛星に衝突して輝きが生じたため、初めて目を引いた。A環で新たな衛星が生まれている可能性は十分にある。A環の外側に位置する比較的大きな衛星ヤヌスの重力の影響で、A環外縁部の粒子が凝集されるからだ。凝集塊が十分な大きさに発達すると、それ自体が重力によってさらに多くの物質を引き寄せ、ついには衛星が生まれるだろう。Murrayは今回の例は最近に形成されたものだと考えているが、数年前にできたのか数百万年前なのかは分からない。

うまく育つか、分解するのか

今回の発見には関与していないNASAエイムズ研究センター（米国カリフォルニア）のJeff Cuzziは、Murrayが初期の衛星を発見したのは間違いないとみる。より重要な問題は、この衛星の運命だという。環から抜け出して衛星としての地位を確立するか、それともばらばらに分解するのか？

この生まれたての衛星の行く手にはいくつかのハードルが待ち構えている。この衛星は、環と同様に氷でできていると思われるため、流星体の衝突によって今後数百万年で粉砕されてしまうかもしれない。

カッシーニが2016年にA環に接近して鮮明な画像を撮影すれば、衛星を直接確認できるだろうとMurrayは期待している。土星の環は平らで大質量天体の周りを回っている点で、若い恒星が持つ原始惑星系円盤に似ている。今回の衛星の形成から、惑星がどのように生まれるのかについて理解が進む可能性がある。土星の環は初期の太陽系など銀河の中で新たに生まれる惑星系の縮図といえるかもしれないのだ。■

（翻訳協力：鐘田和彦）

ちらりと見えた？　暗黒物質

銀河中心からの謎のガンマ線は暗黒物質粒子を示す初の信号かもしれない

暗黒物質は宇宙で最も分かりにくく、捉えどころのない構成要素だといえる。暗黒物質は、全宇宙の質量・エネルギーの約4分の1を占めている可能性があるが、実際に見た人はまだいないので、確かなことは分からない。しかし、その暗黒物質がついに姿を見せつつあるのかもしれない。

米航空宇宙局（NASA）のフェルミガンマ線宇宙望遠鏡が、暗黒物質から予測されるのとよく似た高エネルギーガンマ線が天の川銀河の中心から発せられているのを記録した。「これは現時点で最もエキサイティングな信号だと思います」と、パデュー大学（米国インディアナ州ウェストラファイエット）の物理学者Rafael Langは2014年4月にジョージア州サバンナで開かれた米国物理学会（APS）の会議で語った（Lang自身はこの研究に関与していない）。このガンマ線が本当に暗黒物質によって引き起こされたものなら、この正体不明の物質を構成する粒子を初めて間接的に検出したことになる。

WIMP対消滅で生まれた物質の発光？

暗黒物質はいわゆるWIMP（ウィンプ；他の物質とほとんど相互作用しない質量の大きな粒子）からできている可能性が高い。WIMPはそれ自体が自分の反粒子だと考えられ、従って2個が衝突すると互いに壊れてしまう。こうしたWIMP対消滅が起こると通常の物質粒子が生じ、それがガンマ線光子を生み出すと考えられている。暗黒物質は天の川銀河の中心核で最も密度が高いはずなので、この光を探索するなら銀河中心部が最適だ。

フェルミ望遠鏡は、銀河中心から予想以上に多くのガンマ線が出ていることを以前からつかんでいた。以前の解析が決め手を欠いていたのに対し、今回は明確な信号が見つかった。過剰なガンマ線光子が天の川銀河の中心から少なくとも5000光年の範囲にまで広がっていたのだ。「暗黒物質が存在したらこう見えるとずっと予想してきたのとぴったり一致する姿だ」と、研究論文の著者でフェルミ国立加速器研究所（米国イリノイ州バタビア）のDan Hooperは言う。

もちろん、特別な主張には特別な証拠が求められる。ほとんどの科学者はこの信号が他の計器や場所で観測されるまで判断を保留している。だが、暗黒物質の捉えにくさ具合は少しばかり緩んできたようだ。■

（翻訳協力：鐘田和彦）

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

CHAIWAT SUBPRASOM/REUTERS/CORBIS

世界中で多くの会社が心臓病患者に幹細胞療法を提供している。

心臓病の幹細胞療法に対する疑い

Doubts over heart stem-cell therapy

Alison Abbott 2014年5月1日号 Vol. 509 (15–16)

幹細胞を用いた心臓病治療の臨床試験についてのこれまでの報告を網羅的に分析した研究から、この心臓病治療の効果に疑義が浮上している。

成体幹細胞を用いた心臓病治療の効能が不適切に水増しされている、と多くの人が感じている。2014年4月29日、*BMJ*に掲載された論文[1]により、この治療法の効果に疑問が投げ掛けられた。

成体幹細胞を用いた治療法は、心臓発作と心不全の治療に有効という結果が複数の早期臨床試験で示されている。こうした結果を受けて、大きな富をもたらす可能性を秘めたこの市場に多くの企業がすぐさま進出を始めた。しかしながら、今回、患者自身の幹細胞を用いた治療法の効果を検討した臨床試験に見られる齟齬(そご)について包括的な分析を行った研究結果が*BMJ*に報告され、有望な結果が得られたと結論した臨床試験には、必ず何かしらの欠陥があることが明らかになった。その欠陥とは、研究のデザインが間違っている、あるいは報告の誤りがあるなどだ。一方で、誤りが見つからなかった臨床試験では全て、治療効果が見られなかったのだ。

現在、幹細胞治療に効能があるかどうかを最終的に確定させるためにデザインされた2つの重要な臨床試験が数千人の患者を募集している。この*BMJ*の報告はちょうど、それと時を同じくして発表された。

ローマ大学ラサピエンツァ校(イタリア)の幹細胞研究者、Paolo Biancoは、*BMJ*の論文は「治療的手法がすでに商業化されている故に、重大な意味があるのです」と述べる。「時期尚早な臨床試験は、患者に非現実的な希望を持たせます。また、より適切な治療法をデザインするのに不可欠な基礎研究から、リソースを奪ってしまう可能性があります」とBianco。

成体幹細胞を使用する治療法では、通常、患者の寛骨から採取した骨髄から間葉系幹細胞を集める。そしてこの細胞を注入によって患者の体内に戻し、損傷組織の修復の助けとする。当初、この治療法の効果は、患者の体内に戻された幹細胞が、分化して損傷組織の細胞を置換することで得られると考えられていた。だが、実はそうではないことが分かり[2]、今では臨床医の多くが、体内に戻した幹細胞が損傷組織で炎症を引き起こす分子を放出し、それに付随して損傷組織に酸素を届ける微小血管の成長も促されるために治療効果が得られる、と考えている。

成体幹細胞を注入する手法は、さまざまな形で治療に用いられ、世界中で商業化の波を引き起こした。今では、パーキンソン病から心不全まで多数の疾患に対する治療法を提供する企業が現れ始めている。しかし、幹細胞治療の効果はいまだ立証されていない。

*BMJ*に報告された研究[1]を率いた、ロンドン大学インペリアルカレッジ(英国)の心臓専門医Darrel Francisは、この論文中で、2013年4月までに発表された心臓発作または心不全の患者に対する幹細胞治療について、49の無作為化臨床試験に関する133編の報告を調査した。Franciscらは、入手可能な全ての無作為化試験を対象とし、その試験デザイン、方法、および結果についての齟齬を調べたのである。

その結果、なんと600以上の齟齬が発見された。齟齬の例として、患者の無作為化割り付けの方法に関する矛盾、図中・表中データの矛盾、および統計学的

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

にあり得ない結果などがあった。またFrancisらは、同じ患者が男性と女性の両方で記載されていたり、死亡と報告されていた患者が明らかに試験に参加し続けて症状を報告していたりする論文も複数発見した。ただし、必ずしもそうした誤りの全てが臨床試験の結論に影響しているわけではない、とも示唆している。

Francisの論文の最後に記載されている校正段階で付け加えられた注釈では、分析した論文のうちの4編は、すでに現役を退いた心臓専門医Bodo-Eckehard Strauerが2005～2010年に行った重要な臨床試験に関連するものだったことを指摘している。Strauerらの研究は、彼の以前の所属先であるデュッセルドルフ大学（ドイツ）によって科学的不正行為の証拠が発見され、現在、検察による調査を受けているところだ。

また、この注釈では、SCIPIO試験と呼ばれる臨床試験についても言及している。この試験では、異なる起源の幹細胞を用いており、それは患者の大動脈の組織から作り出した心臓幹細胞とされていたが、最近、その信憑性（しんぴょう）が疑問視されている。ハーバード大学（米国マサチューセッツ州ケンブリッジ）のPiero Anversaが指揮したSCIPIO試験の結果は2011年に*Lancet*で発表され、心不全患者に対する心臓幹細胞を用いた治療法は有望であるという結果が示された[3]。しかし現在、ハーバード大学は、いくつかのデータの真偽を調査しており、*Lancet*は、詳細には触れないままこの論文には「懸念があること」を、2014年4月12日に表明した。

Francisらの論文が*BMJ*に掲載されたのは、幹細胞治療に効能があるかどうかを最終的に調べるためにデザインされた2つの重要な国際的第III相試験が、治験参加者の募集を開始したときであった。1つは、モン=サン=ギベール（ベルギー）を拠点とするカーディオ3バイオサイエンシズ社（Cardio3 BioSciences）が主導する臨床試験で、同社の「C-CURE」幹細胞製剤（特殊処理された幹細胞であり、心臓の細胞に分化できるとされる）の並行群間比較試験に心不全患者480人を募っている。そしてもう1つは、欧州委員会が590万ユーロ（約8億2000万円）をかけ、全欧規模で後押しするBAMI試験だ。BAMI試験は、標準化されたプロトコルに従って作成された幹細胞の治療効果を試験するもので、心臓発作を最近起こした患者3000人を募っている。どちらの臨床試験の研究責任者も、こうした幹細胞治療はこれまでのところ安全だと証明されており、有効な可能性もあると述べている。

しかし今、C-CUREの早期臨床試験結果には疑問が投じられている。Francisの研究が終了してから3カ月後の2014年6月、C-CUREの早期臨床試験において「慢性の心不全に有効である証拠が得られた」という報告が、*JACC*（*Journal of the American College of Cardiology*；米国心臓病学会誌）に掲載された[4]。FrancisらがC-CUREの研究チームとは無関係にこの論文の内容を分析したところ、彼らが*BMJ*研究で明らかにしたものと同種の齟齬が数十カ所特定された。Francisは分析の詳細を*JACC*に送ったが、重要性の高い懸念のうちのいくつかについては、論文の著者からの回答は得られなかったと主張している。例えば、試験当初に設定された主要評価項目（治療上の効果を反映する評価項目）が明らかに変更されていること、および結果の要旨と患者データとの間に明らかに矛盾が見られること、などについてだ。

*JACC*の論文の共著者でメイヨークリニック（米国ミネソタ州ロチェスター）の心臓専門医Andre Terzicは、Francisの懸念に対処がなされなかったという主張を否定し、彼らの研究チームの結果は同じ分野の研究者によって査読を受けたことを強調する。さらにTerzicは、当初の主要評価項目であった「心臓内の放射性トレーサー動態をモニターすることによる拍動強度の測定」を評価しないことにしたという決断は、研究の運営委員会の助言に基づいてなされたものだと付け加えた。運営委員会は、そのような効能の評価が必要になるのは第III相臨床試験になってからだと述べたという。実施を計画している第III相試験は、現在、米国食品医薬品局（FDA）と欧州医薬品庁（EMA）によってすでに認可が下りている、とTerzicは言う。

*JACC*の論文の別の共著者で、アールスト心臓血管センター（ベルギー）のWilliam Wijns（カーディオ3バイオサイエンシズ社の役員の1人でもある）は*Nature*に対し、「この治療法の基礎となっている科学的根拠とC-CURE試験のデータには自信を持っています」と語った。カーディオ3バイオサイエンシズ社は、*JACC*での発表の数週間後に、第III相試験のための増資を募り、23万ユーロ（約3200万円）の資金を集めたと発表した。

BAMI試験の研究責任者であるロンドンのクイーンメリー大学（英国）のAnthony Mathurは、心臓発作後の幹細胞治療が有望かどうかをはっきり示したいと言う。彼は、BAMI試験で用いる幹細胞は、誰もが利用できる標準化されたプロトコルを使って作成したものであり、効果があることをはっきりと示した複数の早期臨床試験の結果に基づいたものだと説明する。

ライデン大学医療センター（オランダ）の心臓幹細胞研究者Christine Mummeryは、骨髄細胞を注入すると炎症が起こり、微小血管が発生することから、その後の心臓発作中の即時損傷を抑えることができるかもしれないと言う。「けれども、これが心臓の長期的な回復の助けになるのかは明確ではありませんし、また心不全における回復の機構も明らかにはなりません」と彼女は言い足す。

効能を確実に示す証拠が発表されていないにもかかわらず、多くの会社が商業化されたさまざまな間葉系幹細胞療法を心臓病患者に提供している。例えば、オーキアノス心臓研究所（Okyanos Heart Institute；バハマ・フリーポート）は、患者の脂肪組織から得られた間葉系幹細胞

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

を患者に注入している。同社の最高医学責任者であるHoward Walpoleからのコメントは入手できなかったが、Walpoleは自社のウェブサイトにこう書いている。「私たちは、冠動脈疾患の成体幹細胞治療で示された科学的根拠と結果を強く信じています。多くの心臓病患者には徹底的な研究が完了するのを何年間も待つ時間はないのです」。

米国カリフォルニア州サンディエゴを拠点とするカルジオ・セル社（CardioCell）は、患者自身の細胞ではなく、独自の標準化された特許製法による間葉系幹細胞製剤を用いている。同社の社長で共同設立者のSergey Sikoraによれば、この製剤は、幹細胞を低酸素状態に置いて新生血管の成長を促す能力を高めるという方法に基づいているという。また、同社は、アルタコ社（Altaco；カザフスタン・アスターナ）にその技術の使用を許可してもいる。Sikoraによれば、カルジオ・セル社がこの治療法を提供しているのは今のところ、米国における心臓発作と、あるタイプの心不全に対する自社の早期臨床試験のみであるが、アルタコ社は心臓発作治療の第III相試験をすでに始めている。

Francisは、幹細胞療法が実際に使われる前に、それが本当に有効であるという証拠をもっとたくさん見たいと考えている。「私は再生医療に大きな望みをかけていますが、我々が*BMJ*に報告した研究結果を見ると恐ろしくなります。せっかく得心のいく臨床効果が見られても、この15年間の不確かなデータのせいで信頼性が損なわれてしまい、有望な結果が無視されることになるかもしれないのですから」とFrancisは語る。■

（翻訳：古川奈々子）

1. Nowbar, A. N. *et al. Br. Med. J.* **348**, g2688 (2014).
2. Laflamme, M. A. & Murry, C. E. *Nature* **473**, 326-335 (2011).
3. Bolli, R. *et al. Lancet* **378**, 1847-1857 (2011).
4. Bartunek, J. *et al. J. Am. Coll. Cardiol.* **61**, 2329-2338 (2013).

英国フランシス・クリック研究所の挑戦

Biomedical institute opens its doors to physicists

Elizabeth Gibney 2014年5月29日号 Vol. 509 (544–545)

ロンドンに生物医学研究の新たな拠点が誕生する。
この研究所には物理学者や数学者が大勢雇用される予定で、
これは、生物学に物理学の専門知識を積極的に活用する動きが
活発化していることの表れだ。

生物学者にとって、物理学はますます欠かせない道具になりつつある。生物学における物理学の応用例は、せっけんの泡を使って細胞分裂をモデル化することから、同調した時計になぞらえて胚発生を理解することまで多岐にわたる。英国ロンドンに、近く開所予定である生物医学研究の新たな拠点、フランシス・クリック研究所でも、物理学の活用はその焦点になろうとしている。

建設費6億5000万ポンド（約1100億円）に及ぶこの研究所は、物理学から生物学に転向し、ジェームズ・ワトソンとともにDNAの構造を解明したフランシス・クリックにちなんで名付けられた。医学研究に役立つ物理科学の理論的・実験的方法を積極的に取り入れることを掲げており、2015年の開所時には、1250人の職員のうちの5分の1を物理学者、化学者、数学者、エンジニアが占める予定だ。彼らの仕事は、生物医学系の職員が病気の原因を解明し、新しい治療法を見つけるのを助けることである。

フランシス・クリック研究所の設立は、英国の学術振興団体である医学研究会議（MRC）、2つの医学研究支援団体（ウェルカムトラスト財団と英国がん研究所）、ロンドンにある3つの大学（ロンドン大学インペリアルカレッジ、ロンドン大学キングスカレッジ、ロンドン大学ユニバーシティカレッジ＝UCL）の共同事業だ。これらの機関は、異分野が共に研究を行う利点についての調査をすでに進めており、2014年6月には天文学と生物医学研究における画像撮影についての研究会を開いている。フランシス・クリック研究所の理事の1人で、MRC国立医学研究所の所長であるJim Smithは、「夜空の星を調べるとき、そのパターンと分布を分析して、それらが輝く仕組みを解明しなければなりません。顕微鏡をのぞき込むときも同じです。対象を調べる手順はとても似ていますし、似ていて当然です」と話す。MRC国立医学研究所は、フランシス・クリック研究所に組み込まれる予定である。

これまで生物物理学という言葉から連想されるのは、タンパク質の構造やイオンチャネルの機能の研究だった。しかし、物理学は生物学において新たな役割を担い始めている。フランシス・クリック研究所の設立もそうした動きの1つだ。UCLの細胞生物物理学者Ewa Paluchは、「物理学の新たな応用例として、例えば、生物システムで見られるさまざまなスケールの形やパターン出現のモデル化があります。分子から細胞が、細胞から組織が、生物から生物の集団がどのように生まれるのでしょうか。これを知るには、ミクロからマクロまでさまざまなスケールにわたる問題を扱わねばなりませんから、モデルなしには真に理解することができません。そこで物理学が必要になってくるのです」と話す。

「このアプローチにより、細胞レベル、組織レベルの振舞いが微視的過程からど

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

学際的な研究を行うフランシス・クリック研究所の完成予想図。ロンドン中心部に2015年に開所する。

JUSTIN PIPERGER PHOTOGRAPHY/WADSWORTH3D

のように生じるかを解明できる可能性があります。こうしたアプローチを後押ししてきたのが、画像撮影技術の進歩と、ソフトマター物理学の発展です」とPaluchは説明する。Paluchは、2014年秋に開所予定のUCL生体物理学研究所の所長を務める。

物理学の生物学への応用は、この10年で盛んになり、それとともに学際的な学会、大学院課程、研究資金も増えた。ドイツのマックス・プランク協会（MPG）は早い段階からこの動きを支援しており、同協会の分子細胞生物学・遺伝学研究所と複雑系物理学研究所（共にドレスデン）は、2002年から研究協力を始めた。オランダ発生生物学研究所（ユトレヒト）の定量生物学者Alexander van Oudenaardenは、「米国も先駆者でした」と話す。米国立衛生研究所（NIH）の一部である国立がん研究所は2009年、全米の12の研究機関に「物理科学・腫瘍学研究センター」を設けた。Oudenaardenは2012年までこのうちの1つでセンター長を務めていた。この取り組みは、乳がん研究などにおいて大きな成功を収めたため、NIHは2014年4月、センター設置申請の新たな募集を発表した。

「生物物理学の台頭は、新たな動きというよりもルネサンス（復興）という方がいいかもしれません」とPaluchは指摘する。「生物学では1950年代に『分子革命』が起こりましたが、そこに至るまでの過程では、クリックらによるDNAの二重らせん構造の解明が示すように、物理学が大きな役割を果たしました。しかし、分子革命により、生物学研究は再び遺伝学と分子生物学に重点を置くようになり、物理学の出番は少なくなったのです」とPaluchは話す。

英国ロンドンがん研究所の所長であるRichard Treismanは、「生物学者たちは今、大量の実験データを処理し、生物組織の画像を新たな方法で撮影して、物質をデザインしています。こうした作業に物理学が役立っているのです。現在の生物学には莫大な数の課題があります。研究者たちは好むと好まざるとにかかわらず、不満を口にし、悲鳴を上げながらも物理科学に引きずり込まれざるを得ないのです」と話す。

研究者たちのそうした気持ちは、異分野の研究者と協力する際の潜在的なデメリットを示している。つまり、文化の衝突だ。生物学者と物理学者の言語は異なっている。フランシス・クリック研究所の研究者たちはお互いの言語を知る必要があるだろう。

「フランシス・クリック研究所は、その過程を円滑にすることを目指しています」とSmithは話す。物理科学分野の全ての研究グループは、研究所の中でサバティカル（研究休暇）を取ったり、配置換えを要求したりすることができる。また、研究所の建物は、研究者同士の偶然の出会いを誘うように設計されており、研究者のアイデアを刺激する狙いがある。

生物医学研究の支援団体も、物理学を取り入れるメリットを理解している。英国がん研究所は2014年4月、新たな研究戦略の一環として、物理科学との共同研究のみを助成する500万ポンド（約8億7000万円）の研究資金の提供を発表した。これは、物理学を取り入れた研究方法の有効性を再検討した結果、なされた決定であった。

Paluchはこう話す。「このような積極的な動きは歓迎します。物理学と生物医学の共同の研究助成金が増加しているにもかかわらず、審査委員会を説得して学際研究に資金を出させることは簡単ではありません。そうした研究を発表することもまた簡単ではありません。多くの生物学の学術誌は、物理学で通常される説明とは異なる種類の説明を期待しているからです。それ故、生物物理学の論文を掲載してもらうことは必ずしも容易ではありません。これは私たちが常に直面している問題です」。■

（翻訳：新庄直樹）

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

テキストマイニングで未来の技術を予測する

Text-mining offers clues to success

Sara Reardon 2014年5月22日号 Vol. 509 (410)

米国の情報機関は、2011年から、特許や科学論文の文言を分析して今後の重要技術を発見するプロジェクトを進めている。このプロジェクトがいよいよ最終段階に入った。

次々と登場してくる新技術の中から、世の中の流れを変えることになる技術を探し出すのは難しい。しかし、米国の情報機関に設けられている情報高等研究計画活動（Intelligence Advanced Research Projects Activity；IARPA）が支援するプロジェクトによって、近い将来、こうした予測が容易になる可能性がある。IARPAが2014年5月に発表した研究成果によると、科学論文や特許の文言中の手掛かりや、これらの間の関係から、どの技術が成功するかを予測することができるという。

FUSE（Foresight and Understanding from Scientific Exposition；科学文献に基づく展望と理解）と名付けられたこのプロジェクトは、資金提供者が成功しそうな投資先を選ぶことや、政府が「破壊的技術」と呼ぶ、国家の安全保障の脅威となる恐れのある技術や規制をかいくぐる技術などに目を光らせることを可能にすると期待されている。過去の例としては、ナノテクノロジーや情報技術（携帯電話にGPS機能を組み込んで個人の動きを追跡できるようにする技術など）が、これに当たる。2011年に4年間のプロジェクトとして始動したFUSEは、2014年5月に最終段階に入り、3～5年後に成功する技術を予測しようとしている。

テキストマイニング（自然言語を分析することで有用な情報を探り出す手法）は、論文のアブストラクトからキーワードやその他の言語的手掛かりを探す目的で、これまでも用いられてきた。だが、FUSEをはじめとする最近のプロジェクトでは、この手法を用いて科学論文や特許の「全文」を対象に分析を行っている。FUSEプロジェクトのマネジャーであるDewey Murdickによると、彼らはすでに過去のデータを200万件以上も分析したという。これらの文献から、新しい協力関係や興奮を示す表現など、新興技術領域の重要性の指標が何百種類も特定された。

FUSEのソフトウエアは、3つのチームによって開発されている。その1つは、イノベーションセンターとして知られるSRIインターナショナル（米国カリフォルニア州メンロパーク）のコンピューター科学者John Byrnesのチームである。「私たちは、成功につながる物事の組み合わせを見つけたいのです」と話す彼は、学術論文の文言を調べて著者の見解を示すキーワードや引用、語句を探し出すことで予測を行うプログラムを構築している。

Byrnesは、ソーラーパネル技術を例に挙げる。現在主流となっているソーラーパネル技術は、ある技術的問題の解決をきっかけに急成長したものである。1990年代中頃には、水溶液を利用して太陽光のエネルギーを電力に変換する技術の開発に数百万ドルの資金が投入されていた。この技術は当初は有望そうに見えたものの、2008年には、もっと安定で効率の良い固体型ソーラーパネル技術に取って代わられてしまった。2014年5月に米国カリフォルニア州アナハイムで開催された米国エネルギー省主催のSunShotグランドチャレンジ・サミットで彼らのチームが発表した研究成果によれば、FUSEは液体型ソーラーパネル技術の凋落（ちょうらく）を予想できたかもしれないという。

科学文献の分析は「科学計量学（scientometrics）」と呼ばれ、数十年の歴史がある。情報企業のトムソン・ロイター社（米国ニューヨーク）などは、かなり前から科学計量学的な分析を利用して、特定の分野で最も影響力の大きい論文や研究者を探し出している。FUSEはこれをさらに進めて、科学文献で最も多く使用される英語と中国語の2つの言語で書かれた数百万件の論文と特許を調べるのだ、とMurdickは説明する。

BAEシステムズ社（米国マサチューセッツ州ウィンチェスター）のリサーチエンジニアで、別のFUSEチームを率いるOlga Babko-Malayaは、こうした分析と指標を利用して、新たに誕生した研究分野が大きく成長するか、一時的に話題になってすぐに消えてしまうかを予測することができる、と言う。

彼女のチームは、論文に用いられている自然言語に込められた「気持ち」を分析するソフトウエアアルゴリズムを利用する。論文の著者は、自分たちの研究が引用論文を発展させるものであると主張したり、反駁（はんぱく）するものであると主張したり、興奮を表現する記述言語を用いたりするので、こうした言葉に着目して分析を行うのである。

彼らは、有望な研究テーマでは独自の専門用語が造り出され、頭字語が多用されるようになることも見いだした。「略語の使用は、その技術がコミュニティーに受け入れられたことを意味し、技術の成熟度の指標となります」とBabko-Malayaは言う。

特定の研究分野におけるグループ間の協力関係の時間変化も、予測に役立つことがある。同じくFUSEの研究を行って

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

いるレイセオンBBNテクノロジーズ社（米国マサチューセッツ州ケンブリッジ）のLance Ramshawのチームは、各種の研究テーマ、キーワード、論文著者のネットワークを分析している。彼によると、有名な著者が共通の特徴を持つ一連の論文に関与し始めたときや、協力関係に変化が見られたときには、新しい研究テーマが生まれようとしているかもしれないという。

ジョージア工科大学（米国アトランタ）の技術予測の専門家であるAlan Porterは、ソーラーパネル技術の例のように、過去の重要な技術開発に関する文献を分析して、その技術の未来を予測する試みは、企業の研究開発プロセスのモデル化や、ある製品の歴史の追跡に役立つと指摘する。彼によると、もっと難しい課題は、そうしたネットワークを利用して「余白」を発見することであるという。技術クラスターの隙間に、新たに研究を始めるべき分野がないかどうかを探すのだ。

こうした分析により、サクセスストーリーに共通するパターンや転換点が見えてくれば、文句はないといえる。Babko-Malayaは、FUSEは将来、これらのパターンを利用して、特定の技術が製品化される時期や、規制当局が特定の薬物を認可するかどうかを予測できるようになるかもしれない、と説明する。

ソフトウエアを使った予測もかなりのところまで来ているが、最も優れているのは人間の分析に基づく予測である、とMurdickは言う。「知りたいことは何でも専門家に聞けばよいのです」とMurdick。

IARPAは、FUSEの他にForecasting Science & Technologyというプロジェクトも進めており、ジョージ・メイソン大学（米国バージニア州フェアファックス）と米国科学振興協会（AAAS）が運営するSciCastというオンラインクラウドソーシングプロジェクトに資金を提供している。このプロジェクトの目標は、1万人の科学者の意見を聞いて、高精度の予測方法開発に役立てることにある。「個人的には、人間とコンピューターが連携することが最も有用な評価への道と考えています」とMurdickは言う。■

（翻訳：三枝小夜子）

「売り手市場」のマイクロバイオーム企業

Microbiome therapy gains market traction

Sara Reardon 2014年5月15日号 Vol. 509 (269–270)

人体に定着している細菌から作られる医薬品が臨床化に近づいている、
という見方が投資家の間で広がっている。
製薬大手企業がその可能性に目を付け始めたためだ。

人体には何兆もの微生物があふれており、その微生物の世界には、2008年以来およそ5億ドル（約500億円）もの研究費が流れ込んでいる。しかし、生命を脅かす腸の感染症や炎症性腸疾患の治療に用いる糞便（ふんべん）移植などの少数の実用例を除き、ヒトのマイクロバイオームの研究から得られた治療法はこれまでほとんどない。

その状況が、変わり始めている。ヒトの体内あるいは体表に棲む細菌と宿主であるヒトとの相互作用を操作することに大手製薬会社が医療上の可能性を見出し、目をつけているのだ。

2014年5月2日、製薬大手のファイザー社（米国ニューヨーク）は、代謝障害患者と対照群を含む約900例のマイクロバイオームを研究する目的で、バイオ技術企業のセカンドゲノム社（Second Genome；米国カリフォルニア州サウスサンフランシスコ）と提携する計画を発表した。ファイザー社で社外研究開発を担当する副社長Barbara Sosnowskiは、「個人を理解するためのパズルのピースとして、マイクロバイオームの利用を考えています」と語る。その前日、エンテローム社（Enterome；フランス・パリ）は、腸内細菌の構成を利用した炎症性疾患や肝疾患の診断法を開発する目的で、ベンチャーキャピタルから1000万ユーロ（約14億円）を調達したことを明らかにしている。

専門家の間では、今後数カ月の間にそうした事業提携や投資のブームが訪れ、数年のうちにはマイクロバイオーム発の新しい医薬品や治療法が市場に登場すると予想されている。

プロバイオティクス（有益な腸内細菌）が治療法として広まったのは、ここ数年のことだ。テレビのコマーシャルでは、有名人がビフィズス菌入りのヨーグルトを宣伝し、消費者は、腸の不調などの異状を抑える乳酸菌入り錠剤の売り場に群がる。しかし、そのような対処法の有効性を疑問視する医師や科学者は多い。メイヨークリニック（米国ミネソタ州ロチェスター）の消化器専門医

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

Joseph Murrayは、「プロバイオティクスは比較的安全なものでしょうが、疾患や症状への影響という点ではとりわけ強力な効果はないと思います」と話す。

しかし、特定の細菌が人体に影響を及ぼす仕組みが研究で明らかになるにつれ、治療を受ける人の状態ごとに適した微生物の組み合わせを見いだすことは可能だと考える科学者が増えた。細菌と宿主との有益な相互作用を模倣する分子や、有害な相互作用を遮断する分子の開発も計画されている。スタンフォード大学（米国カリフォルニア州）の微生物学者Justin Sonnenburgは、「マイクロバイオームは、間違いなく腸内の小さな製薬工場です」と語る。

例えば、Murrayの研究チームは、遺伝子組換えでヒトの免疫系を再現したマウスにプリヴォテラ科の腸内細菌*Prevotella histicola*を摂取させると、多発性硬化症や関節リウマチの炎症が抑制されることを報告している。研究チームは、バイオ技術企業マイオーミクス社（Miomics；米国ニューヨーク）を利用して、そこから治療法を開発したいと考えている。同様に、ベダンタ・バイオサイエンシーズ社（Vedanta Biosciences；米国マサチューセッツ州ボストン）は、腸の炎症を抑える微生物を含む錠剤について、前臨床試験を行っている（Y. Furusawa *et al. Nature* **504**, 446–450; 2013）。

そして2013年6月、セカンドゲノム社は、新しい薬物と薬物標的の発見を目指して、潰瘍性大腸炎患者の微生物集団をヤンセン・ファーマスーティカ社（ベルギー・ベーアセ）と共同で研究する契約を発表した。セカンドゲノム社はその製品の詳細を明らかにしていないが、社長のPeter DiLauraによれば、同社は、マイクロバイオームを微調整して糖尿病や自己免疫疾患を緩和することができる低分子や生体物質（タンパク質など）を発見しようとしているのだという。

一方、セカンドゲノム社の科学顧問団の一員であるカリフォルニア大学サンフランシスコ校（米国）の生物工学者Michael Fischbachは、細菌の菌体上にある分子や細菌が産生する分子の中から、ヒト細胞の受容体と結合して免疫系や神経系に影響を及ぼす分子を見つけ出すツールを開発しようとしている。「これらの分子は薬物にただ似ているだけではありません。製造される本物の薬物なのです」とFischbachは説く。

腸内マイクロバイオームの「善玉菌」と「悪玉菌」のバランスが変化すると、例えば炎症、さらにはうつ病や不安といった健康状態にも影響が及ぶことがある。上市済み薬物の中には、この均衡を動かすことができるものがすでにたくさん存在するのかもしれない。また、腸から吸収されないせいで開発が中止された薬物や低分子は、腸のマイクロバイオームを特異的に狙い、それを1つの臓器として治療するのに役立つ可能性がある。例えば、Sonnenburgの研究チームは、シアル酸という化合物が腸内に蓄積すると、抗生物質投与により有益な細菌が死滅してしまった腸内で、有害な細菌の増殖が促進されることを明らかにした。研究チームは現在、シアル酸に似た化合物をマウスに与えたときにこの有害な変化が阻害されるかどうかを調べている（K. M. Ng *et al. Nature* **502**, 96–99; 2013）。

そしてバイオ技術企業のマイクロバイオーム・セラピューティクス社（Microbiome Therapeutics；米国コロラド州ブルームフィールド）は、糖尿病患者がインスリンをもっと楽に取り込めるようにするために腸内の「善玉菌」を選択する2種類の低分子について、臨床試験を行っているところだ。最高経営責任者Steven Orndorffによれば、2014年6月の国際内分泌学会大会（米国イリノイ州シカゴ）で最初の試験結果を発表する計画だという（編集部註：6月23日に口頭発表が行われた模様）。

腸のマイクロバイオームから診断ツールを作ろうとしている会社もある。エンテローム社は、炎症性腸疾患などの発現を知らせる糞便微生物の変化を検出する遺伝子配列解読法を開発した。同社は、侵襲的な結腸内視鏡検査の回避を目指し、そうした患者100例で疾患の進行を追跡した。

しかし、微生物の助けを借りた治療法の商品化にはいくつか課題がある。マイクロバイオーム・セラピューティクス社が開発したような低分子の場合は、通常の医薬品規制の手続きで済むと考えられる。しかし、例えば、アクトジェニックス社（ActoGeniX；ベルギー・ゲント）やバイセラ・ファーマシューティカルズ社（ViThera Pharmaceuticals；米国マサチューセッツ州ケンブリッジ）が開発中のものなどのように抗炎症物質を腸に届ける「遺伝子組換え細菌」の場合には、規制の面で別の、あるいは新しい障害が現れる可能性がある。天然に存在する細菌に関する知的財産権問題なども、製造物の商品化経路を複雑化させるかもしれない。

「小規模なベンチャー企業ならそうした問題を柔軟に切り抜けることができるが、製薬大手からの資金や助言は我々のような企業にとって助けにしかならない」とベダンタ社の最高執行責任者Bernat Olleは言う。ベダンタ社は2013年、炎症性腸疾患などの自己免疫疾患に対する潜在的治療法の開発に関して、ジョンソン・エンド・ジョンソン社（米国ニュージャージー州ニューブランズウィック）から、共同研究の一環として出資を受けることで合意している。

エンテローム社の最高経営責任者Pierre Belichardによれば、そのような投資は長らく待望されていたという。ところが今や、企業はマイクロバイオーム研究に群がっている。「この新しくて魅力的な科学の世界がなぜ投資先として見られないのか、という疑問が医師たちの間にはありました。2014年の年頭まで、それは至極もっともな疑問だったのです」とBelichardは語る。今は、どの投資家も「みんなマイクロバイオーム企業をポートフォリオに入れたがっている」のだそうだ。■

（翻訳：小林盛方）

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

Pleurobrachia bachei の概要ゲノム配列が得られ、一般的な遺伝子の多くが欠如していることが明らかになった。

LEONID L. MOROZ/MATHEW CITARELLA GENOMICS JELLY

深まるクシクラゲの謎

Jelly genome mystery

EWEN CALLAWAY 2014年5月22日号 Vol. 509 (411)

クシクラゲの概要ゲノム配列が発表され、独特の神経系が洗い出された。
他の生物とはあまりに異なる神経系が明らかになり、さらに謎が深まっている。

クシクラゲ（有櫛（ゆうしつ）動物）は、ミラーボールを小型化したような姿をしており、特殊化した毛を使って海中を泳ぎ回り、粘着性の触手で小さな獲物を捕らえる。「まるでエイリアンです」とフロリダ大学（米国セントオーガスティン）の神経科学者Leonid Morozは言う。

Morozの研究チームは、2014年5月21日の*Nature* オンライン版で、太平洋のテマリクラゲ（*Pleurobrachia bachei*）の概要ゲノム配列を報告した（*Nature* 2014年6月5日号に掲載された）。この結果が、有櫛動物の謎をさらに深めることとなった。通常であれば、免疫や発生、神経機能に関与するものなど、あらゆる動物に認められる全ての種類の遺伝子が、この生物では欠如しているのである。研究チームは、有櫛動物が独自に神経系を発達させたと考えている。

有櫛動物は分類学者を長年悩ませてきた。姿がクラゲに似ているため、系統樹上では、刺胞動物（クラゲを含む動物門）の姉妹群としての位置があてがわれている。また、光を検知して獲物を感じ取り、筋組織を動かすことができる神経系を持つ有櫛動物は、系統発生的な祖先子孫関係において、海綿動物や平板動物（いずれも神経系を持たない）の後に発生した、残り全ての動物の共通祖先から分岐した生物と考えられていた。今回、有櫛動物が共通遺伝子の多くを持たないことを示すデータが得られたことで、クシクラゲは共通祖先から分岐した最古の系統だと主張する科学者たちが現れた。

Morozらは、今回得られた*P. bachei* のゲノム配列が、他の有櫛動物の遺伝子発現データとともに、その考え方を支持すると主張する。例えば、他の動物では遺伝子発現を調節しているマイクロRNAが、このテマリクラゲのゲノムには全く存在しないのだ。

Morozにとって最も意外だったのは、神経系の標準的な構成要素の多くが太平洋のテマリクラゲに存在しないことであった。既知の神経系は、ほぼ全てが同じ10種類の基本的な神経伝達物質を利用しているが、この生物が利用しているのはわずか1～2種類のようなのだ。テマリクラゲは、専用のタンパク質ホルモンなど、この種では未発見の分子を利用して神経系を完成させているのではないか、とMorozは考えている。

この有櫛動物の神経系が特殊なものであると分かったことで、Morozらは、約5億年前に他の動物から分岐した有櫛動物の系統が、その後、一般的な動物とは別の神経系を独自に進化させたに違いない、と主張するようになった。「誰でも、このように複雑なことが行われるのは一度きりだと考えるものです。でも、この生物はそれが2回行われたことを示唆しているのです」とMorozは話す。

ルードヴィッヒ・マクシミリアン大学（ドイツ・ミュンヘン）の進化地球生物学者Gert Wörheideは、異なる動物の系統で神経系が2回進化したという説に興味を持っている。だが、有櫛動物が共通祖先から分岐した最初の系統だったと考えるのは誤りだと主張する。

全ての動物の共通祖先の姿はクシクラゲとは全く異なるものだったと考えられ、*P. bachei* の神経系はもっと後の適応によって構築されたものだろう、とWörheideは推測する。「有櫛動物の落ち着き先が最終的に決まるのは、まだ先のことだと思います」。■

（翻訳：小林盛方）

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

Human Genome Variation

ヒトゲノム研究者のニーズから生まれた新しいジャーナル

日本人類遺伝学会は、英文論文誌 *Journal of Human Genetics*（JHG）の姉妹誌として、この７月に新しいオープンアクセスジャーナル *Human Genome Variation*（HGV）を創刊しました。HGV は、人類遺伝学研究における新たな知見を報告する査読論文、総説をオープンアクセスという形で広く読者に提供する場であると同時に、“データレポート”という短報形式で、新たに発見、特定された疾患遺伝子変異やその頻度の報告を積極的に受け付け、出版することを主要な目的としています。また、データレポートで報告された疾患遺伝子変異の情報は、HGV ジャーナルの記載記事と相互リンクした簡易データベース “HGV Database” に登録され、データレポートの記事と共に、読者が自由に検索、活用できるパブリックデータとして公開されます。

徳永勝士教授

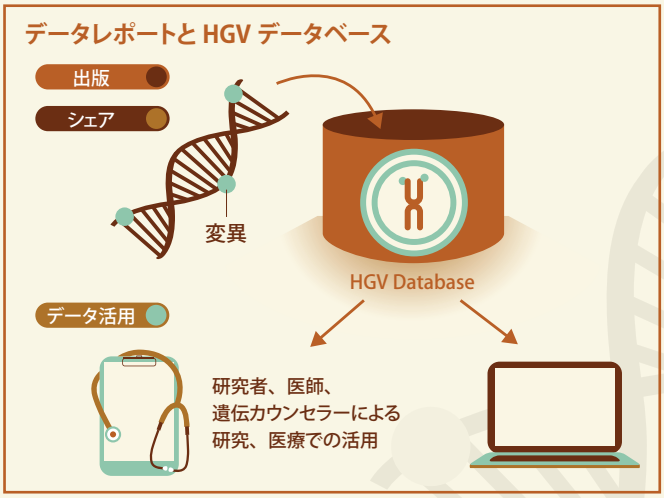
通常のジャーナルが担う役割を超えて、データベース機能を備えたジャーナルを作ることになった動機、背景について、HGV 編集長の東京大学医学系研究科人類遺伝学教室・徳永勝士（とくなが・かつし）教授にお話を伺いました。

「私はこれまで６年間、JHG の編集長として、投稿される論文の第一次評価や査読を監督する立場にありました。この分野では常に、新たに見出された疾患原因遺伝子の変異についてのレポートや論文がおびただしく生産され、出版の場を求めて投稿されてきます。しかしながら、限られた紙面の中で、インパクトがなるべく高い論文を出版することが求められがちな現代の学術出版事情があります。そのため、比較的小規模で少数の疾患遺伝子変異の発見を報告する短報や、これまで報告の少ない集団においてどの疾患遺伝子変異があるのかを報告する論文などを採択できるジャーナルは数少ないのが現実です。JHG にも、発見自体の価値はあるのですが、優先順位の問題でリジェクトせざるを得ない、少数の疾患原因遺伝子変異を報告するレポートが数多く投稿されていましたし、同様の経験をしているジャーナルは多いはずです。

新たに見出された疾患原因遺伝子変異の情報は、その分野の専門家のみならず、臨床遺伝学に携わる医師や遺伝カウンセラーにとっては有用な情報源となり得ます。それらの報告を出版し、そのデータを活用してもらえる仕組みをつくることは、論文発表の場を求める研究者にとって、また利用する側の研究者、医師、遺伝カウンセラーなどにとっても、有益なのではないかと考えました。一件一件の論文に報告される変異数は少なくても、その情報が蓄積されてゆけば、大きな情報のプールとしてその「場」の存在価値は増してゆくはずです。利用者が調べたいものの条件にマッチする遺伝子変異データを容易に検索し、関連の論文を特定してアクセスできるようにするため検索機能をつけた簡易なデータベース機能を付帯させれば、その蓄積されたデータプールの有用性はさらに高まるはず……出版の場を求める論文のための新しいジャーナルの構想は、このように周囲の先生方とのディスカッションを通して、様々なアイデアを付加しながら次第に発展していきました。まさに “personal genome” や “clinical sequencing” の時代にふさわしいジャーナルになると考えます。

このような特徴を備えつつ、*Human Genome Variation* は人類遺伝学のあらゆる分野を対象とし、通常の原著論文（Articles）や総説（Reviews）も出版いたします。

この構想は日本学術振興会・科学研究費・研究結果公開促進事業におけるオープンアクセスジャーナルの新規立ち上げ補助事業の対象として採択され、その支援を受けて創刊準備が進められてきました。いよいよ今月、無事に創刊を迎えられることになり、非常に楽しみにしています。HGV はオープンアクセスジャーナルですが、創刊後しばらくの間はデータレポートには APC（出版費用）の免除措置が適用される予定です。この機会に、ぜひ多くの方に投稿していただき、HGV と HGV Database の拡充にご協力を頂ければと思っています。皆様からのご投稿、そして、ジャーナルのご利用をお待ちしています。」



www.nature.com/hgv

nature publishing group npg

MAFSO/P. GÉRARD/CNRS

1

天然痘の監視は終わらない

Smallpox watch

Sara Reardon 2014年5月1日号 Vol. 509 (22–24)

史上最大級の恐ろしい疫病の名残が、冷凍のミイラや、手紙に同封されたかさぶたに含まれているかもしれない。
この感染症がゾンビのように蘇ったとき、私たちは十分に対処できるのだろうか。

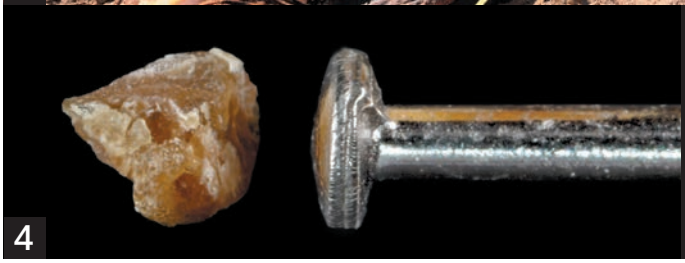
2011年、ニューヨーク市クイーンズ区の建設現場で作業員らが基礎工事のために地面を掘っていたところ、掘削装置が金属性の固いものに突き当たった。すると、そのがれきの中から死体が転がり出てきた。作業員らは、殺人の被害者の遺体を掘り起こしたのではないかと考え、すぐにニューヨーク市の検死局に連絡した。その遺体を検分するため、法医人類学者のScott Warnaschがチームを引き連れて車で駆けつけた。

その遺骸(いがい)は、すぐそばの教会の墓地に埋められていたものらしく、19世紀半ばのものであることが判明した。アフリカ系アメリカ人女性のミイラで、寝間着のナイトシャツと靴下を身に着けており、凝った装飾のある鉄製の棺のおかげで、保存状態が極めてよかった。しかし、法医学調査チームは何か奇妙に感じた。1800年代中頃の黒人女性が、こんな豪華な棺を入手できたとは思えなかったからだ。

やがて調査チームは、この遺体を覆う病斑や盛り上がった痘疱(とうほう)に気付いた。それらの特徴を見て、ニューヨーク市の法医人類学主任であるBradley Adamsは、かつて見た天然痘による死亡者の写真を思い出した。しっかり密封できる高価そうな棺は、裕福な人間の遺体を保護するためではなく、感染症を封じ込めるためのものであることを、調査チームは察知した。「思わず後ずさりしました」とWarnaschは述懐する。市の公衆衛生当局は、この場所の扱いをすぐに「犯罪現場」から「バイオハザードの可能性がある場所」に切り替え、米国疾病対策センター（CDC；ジョージア州アトランタ）に連絡して指示を仰いだ。

CDCの担当者は、感染リスクは低いと伝えて、ニューヨーク市の検死担当者らを安心させた。しかし、CDCはすぐに疫学者Andrea McCollumと科学者チームを派遣し、防護服を着用の上で遺

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



1. 300 年前の冷凍ミイラ。シベリアで発見された凝った装飾の棺の中にあった数体のうちの 1 つ。天然痘ウイルス由来の DNA が回収された。
2. 法医人類学者の Scott Warnasch が、米国ニューヨーク市クイーンズ区で偶然掘り出された 160 年前の遺骸を調べているところ。
3. 米国ヴァージニア州の博物館で、種痘用のかさぶたを同封した 1876 年の手紙が見つかり、ちょっとしたパニックが起こった。
4. 手紙に同封されたかさぶたを調べて、天然痘ウイルスに近縁なウイルスの DNA が含まれていることが分かったが、この近縁ウイルスは無害なものだった。

2, NYC OFFICE OF CHIEF MEDICAL EXAMINER; 3, SARA REARDON; 4, JAMES GATHANY/CDC

体の検死解剖と組織標本の採取を行わせた。実は、天然痘ウイルスがヒトの遺体で生存可能な期間は明確には分かっていない。そこでMcCollumらは、この遺骸からDNAもしくは感染能力のあるウイルス粒子を回収したいと考えたのだ。

2014年5月に、世界保健機関（WHO）の最高意思決定機関であるWHO総会がスイスのジュネーブで開催された。そこで、米国とロシアで厳重に管理・保管されている冷凍の天然痘ウイルスの廃棄時期について話し合われた。このウイルス廃棄事案は1980年代から延々と先送りされており、今回も先送りされた。しかし、こうした公的機関の保管ウイルスが破棄されても、世界のどこかの冷凍庫に天然痘ウイルスがこっそり保管されている可能性は残る。あるいは、クイーンズ区で見つかった女性の例のようにミイラ化した遺骸が出てきた際、そこから天然痘ウイルスがゾンビのように生き返る可能性だってあるのだ。

そうしたウイルスが世界的流行を引き起こすリスクは低いが、「それでも非常に現実味のある懸念です」とMcCollumは言う。しかし同時に、好機と捉えることもできる。実際、McCollumや複数の天然痘専門家は、むしろ、古代のポックスウイルス類が、生死どちらの状態であってもよいのでこの世のどこかに存在していてほしい、と考えている。数十年かそれ以上前のウイルス標本が見つかる可能性がほんのわずかでもあるならば、彼らはすぐに飛んでいって、手掛かりを得るためにその遺骸をくまなく調べるだろう。実際にそうした「掘り出しもの」が1つでも見つかれば、天然痘ウイルスがさまざまな条件下でどのくらい生存できるかを明らかにできるかもしれない。たとえ標本のウイルスに感染能力がなくても、かつて流行した天然痘のウイルスDNAを回収できる可能性はあり、そのDNAから、天然痘ウイルスの進化の経緯をより詳しく理解できるだろう。そこから、天然痘ウイルスが再出現した場合にどんな防御策をとればよいのか、ヒントが得られるはずだ。

歴史に残る痕跡

天然痘は史上最悪の疫病の1つとして恐れられてきた。この感染症はヒト集団内に急速に蔓延し、感染者の約3分の1を死に至らしめる。天然痘は世界各地で猛威をふるったが、特にアメリカ先住民やアフリカ人に及ぼした被害は甚大だった。16～18世紀にかけて欧州からの入植者がもたらした天然痘によって、一部の先住民集団は丸ごと消滅した。1966年の段階で、毎年世界で推定1000万～1500万人の患者が出ており、この年にWHOは戦略的な種痘と封じ込めの活動に一層尽力することを決め、1977年の末にはこの感染症を根絶させた。

しかし、天然痘の残存物は世界各地に散在している。過去の天然痘患者のかさぶた（痂皮（かひ））や、ラムセス5世（3200年前のエジプト王朝の王）のミイラをはじめとする遺骸から、皮膚病巣部やウイルス粒子、ウイルスDNAといった天然痘の痕跡が見つかっている[1]。しかし、遺骸から生きた天然痘ウイルスを回収したという報告は、今のところまだない。

クイーンズ区で見つかった女性の場合も例外ではなかった。CDCにとっては残念なことに、彼女の遺骸にあった天然痘

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

ウイルスのDNAは劣化していて、ウイルスの痕跡をとどめていなかったのだ。理論的には、他のミイラにこのウイルスが保存されている可能性もあるが、感染のリスクは非常に小さいと、国立アレルギー・感染症研究所（米国メリーランド州フレデリック）のウイルス学者Peter Jahrlingは話す。「しかし、もし、この種のものを掘り出した場合には、何らかの安全策をとった方がいいでしょう」と彼は言う。寒冷な気候では特に、このウイルスがよりよい状態で保存されている可能性がある。「低温の墓や安置所にあるミイラには、天然痘ウイルスが存在しているかもしれない、と考えてください」とJahrlingは話す。

ピッツバーグ大学健康危機管理センター（メリーランド州ボルティモア）のD. A. Hendersonは、ヒト組織内では天然痘ウイルスが極めて安定した状態にあることを指摘する。彼は、1960年代から70年代にかけてWHOで天然痘根絶計画の陣頭指揮に当たった人物だ。ヒトの皮膚にできた天然痘特有の痘疱が破れると、そこで血液が凝固し、繊維性タンパク質がウイルスの周りに網状構造を作り上げ、ウイルスはかさぶたの中に閉じ込められる。かさぶたが剥がれ落ちても、そこに閉じ込められているウイルスが空気中に漂い出したり、かさぶたに触れた人の皮膚に付いたりする可能性は低い。この安定性のおかげで、人痘接種という初期の予防接種法が開発できたのである。この人痘接種法は、天然痘患者のかさぶたの小片を皮膚の切開部位に挿入し、通常感染よりも軽度の天然痘を起こすというものだが、症状が軽くなる理由はいまだによく分かっていない。

人痘接種は、特に貧しい地域社会では20世紀になっても行われていたが、多くの医者は19世紀にはすでに、天然痘ウイルスに近縁だがさほど有害でない「ワクチニアウイルス」の接種に切り替えていた。どちらのウイルスでも、かさぶたが有用な接種ツールとなった。医者はかさぶたをケースに入れて持ち運び、また、かさぶたが郵便で送られることもあったようだ。2010年にヴァージニア歴史協会（VHS）博物館（米国リッチモンド）で、収蔵品の中に風変わりな1通の封書が見つかった。中の手紙には1876年の日付があり、ヴァージニア州リッチモンドに引っ越して間もないWilliam Massieが、シャーロッツビルにいる父親のHenryに宛てたものだった。「これが時間をかけずにそちらに届くことを願っています」と彼は細長い筆跡で走り書きしていた。この手紙には、「接種する前になくさないように」と、1回ひねった金属箔がピン留めされており、その中には親指の爪ほどの大きさのかさぶたが入っていた。そのかさぶたは「昨日、赤ん坊の腕から採取されたばかりで、とても新鮮」であり、それだけで12人に接種するのに十分なはずだと、息子のWilliamは書き綴っていた。

VHSの理事長であるPaul Levengoodは、このかさぶた入り封書から歴史の魅力的な一端が垣間見えると考えている。「これは、恐ろしい疫病から家族を守ろうとする、ある一家のささやかな物語なのです。1870年代のシャーロッツビルは辺境の地だったと思います。都会に出た人間は種痘を受けられたでしょうが、田舎に住む家族はそうはいきません。そこで、こんなふうにして家族の安全を守ろうとしたのでしょう」と彼は言う。

VHS博物館では、「oddities（奇妙な物事）」と題したコーナーで、この手紙とかさぶたを一緒に展示した。すると、その数カ月後にLevengoodの元にCDCから問い合わせが来た。新聞でこの展示の概説を見た誰かが、CDCに通報したのだ。

McCollumらは、このかさぶたにウイルスのDNAが含まれていることを期待して、回収のために車で駆けつけた。CDCでポックスウイルス研究を統括する分子ウイルス学者のInger Damonによれば、現在までに見つかっている感染能力のある最古の天然痘ウイルス標本は、1939年のものだという。「1800年代の標本の入手が極めて重要だと考えています」と彼女は話す。天然痘ウイルスの進化を調べることで、その祖先が動物からヒトに感染するようになった時期、あるいは、ポックスウイルス類が能力を強化するような進化の秘策を持っているかどうかを明らかにできるかもしれない。そうした情報は、現在アフリカで懸念が強まっているサル痘などのウイルスを研究する場合にも重要になる可能性がある。

VHS博物館のかさぶたには、確かに劣化したウイルスDNAが含まれていた。だが、それらは天然痘ウイルスのものではなく、近縁なポックスウイルス類のDNAである可能性が高い。CDCの調査グループの所には今のところ、18万6000塩基対（つまり天然痘ウイルス）の全ゲノム配列の解読結果は届いていない。「彼らは心底がっかりしたと思いますよ」とLevengoodは言う。調査グループは、念のために放射線を照射してから、かさぶたを博物館に返却した。かさぶたは、放射線照射によってもはや以前のような大きな形状ではないものの、現在も博物館でプラスチック製の試験管の中に保存されている。

CDCの研究者らは、保存されていたかさぶたが他にも出てきて、そこから良好な状態のDNA標本が見つかることを今も期待している。「本に挟まれたり屋根裏部屋に隠されたりしていた種痘用かさぶたから、わずかな断片ながらも情報が得られています」とDamonは話す。そうした例の1つが、ニューメキシコ州の図書館で古い本の中に挟まれていた、かさぶた入りの封筒である。2003年に、図書館員がその本を開いたときに出てきた。

保存されたかさぶたは、天然痘ウイルスの生存期間を知るための最良の証拠となる。1950年代にオランダの研究者らは、ある長期的な実験を開始した。天然痘患者から剥がれ落ちたばかりのかさぶたを集め、それらを封筒に入れて保存し、ウイルスがどのくらいの期間生存可能か調べたのだ。13年間は天然痘ウイルスを分離することができたが、かさぶたを使い果たしたためにこの実験は終了

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

してしまった。その後、この実験が繰り返されることはなかった。それでも、この知見から、温暖な気候の下では天然痘ウイルスが10年以上にわたって生存できることが明らかになった[2]。

感染症ウイルスが発見される可能性がさらに高いのは、凍った死骸だろう。インフルエンザウイルスは湖で冷凍状態のまま生き延びるとみられており、渡り鳥に感染するのはそのためではないかと考えられている[3]。また、シベリアの永久凍土層からアメーバに感染する3万年前の巨大なウイルスを復活させることに成功した研究者もいる[4]。この著者らは、地球温暖化によって永久凍土層の融解が続くことで、感染症ウイルスが凍土内から抜け出るのではないかと述べている。

シベリアのミイラ

掘削や建設工事、考古学の発掘などの人為的活動でも、ウイルスの隠れ家が暴かれることがある。2004年、ロシアのヤクーツク市でミイラを探していた人類学者チームが、ある墓地を見つけた。そこでは、保存状態のよい冷凍のミイラ5体が、装飾の施された1個の木製棺の中に一緒に入れられていた。この集団はおそらく家族で、どうやら1700年代初期に突然死亡したようであった。

その中で一番保存状態のよい若い女性の組織に、微量の天然痘ウイルスDNAが見つかった。そのDNAは、ゲノム全体の塩基配列を再構築するには劣化しすぎていたが、20世紀に欧州やアジアで広く蔓延した複数の天然痘ウイルス系統とは別の系統だということを知るには十分な状態だった。これらの断片的なDNAのおかげで、人類学者チームは天然痘ウイルスの進化史に関する新たな情報を得ることができ、その結果は最終的に、このウイルスが世界中にどのように広まったかを明らかにするのに役立った[5]。

ロシアのコルツォヴォにある国立ウイルス学・生物工学研究センター（VECTOR）の科学者らは、何年も前から古代ウイルス回収の可能性について考えてきた。1991年に、あるチームがヤクーツクの別の村へ出かけ、洪水後に土中から現れた数体の遺体からウイルスDNAを分離しようとした。しかし、感染能力のあるウイルスはおろか、ウイルスの形状を維持したものさえも見つからなかった。「大変残念な結果でした」とHendersonは言う。遺体の組織の保存状態は良好で、ウイルスが存在していてもおかしくなかった。しかし、ロシアはこの研究分野で世界最高レベルを誇るため、「彼らができなかったのなら、ウイルスの回収はやはり無理だったのです」とHendersonは話す。

ロシアの研究者らによれば、調査旅行はそれきりだったという。生きたウイルスの探索は、WHOなどの資金提供組織にとっていまだに優先順位が低いままだ。WHOにとってもっと差し迫った懸念は、何者かが秘密の研究室で天然痘ウイルスを人工的にたやすく作り出す可能性があることだ。このウイルスのゲノム塩基配列は、1990年代から入手可能な状態にある[6]。WHOの事務局長補（健康危機管理）の福田敬二（ふくだけいじ）が、今回のWHO総会で、WHO加盟国が天然痘ウイルス合成の可能性について検討し、その脅威の程度を評価するための作業部会を立ち上げることになるだろう、と話していたが、実際そのとおりに立ち上げられた。

もう1つの懸念は、天然痘ウイルスが秘密の貯蔵庫から漏れ出す可能性があることだ。天然痘ウイルスが保管されているのが、CDCとVECTORの2カ所だけだと信じているバイオセキュリティー専門家はほとんどいない。例えば、旧ソ連からの亡命者が冷凍庫に入れている可能性も十分にあると、Jahrlingは言う。しかし、それよりも、誰かが既存のポックスウイルスを改変して、宿主となる動物種を変化させたり、薬剤耐性をもっと強めたり、より容易に拡散しそうなものを生み出したりする可能性があることが心配されているのだ。

こうした諸々の懸念と、古代の天然痘ウイルスが復活する可能性を考えて、一部の研究者は、米露が保管するウイルスを保管し続けるべきだと主張している。天然痘根絶の後に生まれた人々の多くは、リスクを伴うなどの理由から、種痘を受けていない。また、天然痘の新しい治療法の試験用にウイルスを保管し続けることは道理にかなっていると、Jahrlingは主張する。彼のグループは、天然痘にかかった後に投与する抗ウイルス薬を開発している。「私はまだしばらく研究を続けたいと思っています」と彼は語る。

Damonは、より新しく安全なワクチンが開発途上にあり、天然痘ウイルスの現物を保管することは、ワクチンの試験にも役立つだろうと話す。彼女の願いは、米露に保管された天然痘ウイルスを破棄するという決定が、もう一度先送りになることであった。「ウイルスを廃棄してしまえば、全てを知ることはできなくなってしまうと思います」（編集部註：今回も廃棄が見送られたものの、最終的には廃棄されるべきだとして、米露は5年以内に廃棄日程に関する話し合いをもつ予定という）。

それと同時に、偶然見つかった遺骸やかさぶたから収集した天然痘ウイルスの進化史の断片をつなぎ合わせる努力も続けられている。「手紙に同封されたかさぶたは、そうした貴重な実例の1つであり、この小さなものからも天然痘の長大な歴史をひもとくことができるのです」とVHS理事長のLevengoodは語る。■

（翻訳：船田晶子）

Sara Reardon はワシントン DC に活動拠点を置き、*Nature* の生物医学系記事を担当。

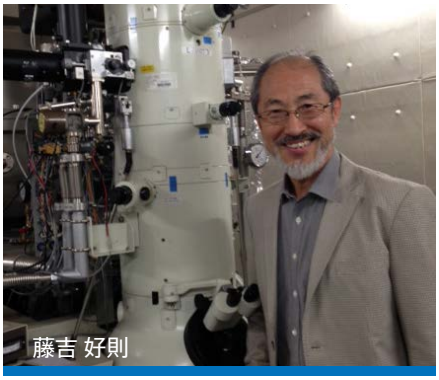
編集部註：7月8日、米国立衛生研究所（NIH）内の元研究施設で、天然痘ウイルスの入った瓶が複数発見された。瓶は開封された形跡がないことから、感染や曝露のリスクはないという。現在、ウイルスの状態や由来についてCDCが調査中である。

1. McCollum, A. M. *et al. Emerg. Infect. Dis.* **20**, 177–184 (2014).
2. Wolff, H. L. & Croon, J. J. *Bull. World Health Org.* **38**, 492–493 (1968).
3. Zhang, G. *et al. J. Virol.* **80**, 12229–12235 (2006).
4. Legendre, M. *et al. Proc. Natl Acad. Sci. USA* **111**, 4274–4279 (2014).
5. Biagini, P. *et al. N. Engl. J. Med.* **367**, 2057–2059 (2012).
6. Massung, R. F. *et al. Virology* **201**, 215–240 (1994).

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

極低温電子顕微鏡が可能にする、膜タンパク質の構造解析

酵素や転写因子などのタンパク質は、三次元結晶を用いたX線構造解析やNMRなどによる解明が進んでいる。一方、膜に埋まったタンパク質は、本来の構造を維持したままの結晶化が困難なことから解析が遅れている。そうした中、名古屋大学の藤吉好則特任教授は、自らの手で極低温電子顕微鏡と呼ばれる特殊な電子顕微鏡を開発し、膜タンパク質研究を牽引(けんいん)し続けている。


藤吉 好則

―― Nature ダイジェスト：極低温電子顕微鏡分野を牽引し続けていますね。

藤吉：初めはX線結晶学を志していたのですが、いくつかの理由により、電子線結晶学と呼ばれる電子顕微鏡（以下、電顕）による結晶解析に移ることになりました。1974年頃のことです。当時、電子線結晶学分野において、「原子そのものが見えるのか」という論争が起きていました。私は、塩化フタロシアニン銅という丈夫な有機物を用いて、塩素や銅の原子が観測できることを確かめました（図1）。電顕で像を得る際、焦点がごくわずかにずれるだけで全く異なる構造に見えてしまうので、念入りに焦点合わせを行います。その際、電子線を照射するわけですから、試料に損傷を与えてしまいます。これが問題でした。そこで、最少の電子線照射で焦点を最適化する装置（最少電子線照射装置）を開発し、塩化フタロシアニン銅の30分の1程度の電子線照射でも損傷を受ける分子（Ag-TCNQなど）からも原子像を得ることが可能になりました[1]。ただ、より損傷を受けやすい「タンパク質」を扱うには、さらなる技術革新を必要としていました。

その頃、ドイツの研究グループなどから、「電子線による損傷は試料を低温にすることで減らせる」という報告がなされていました。一方で、4.2K（-269℃）まで冷却しても、損傷は減らないばかりか逆にダメージが増えるといった意見もありましたので、かなり混乱した状況でした。そこで私は独自に実験を行い、液体窒素温度の-196℃よりも低温にすれば損傷が大幅に減ることを突き止めました。この流れで、極低温電子顕微鏡（以下、極低温電顕）の開発に着手することになったのです[2]。

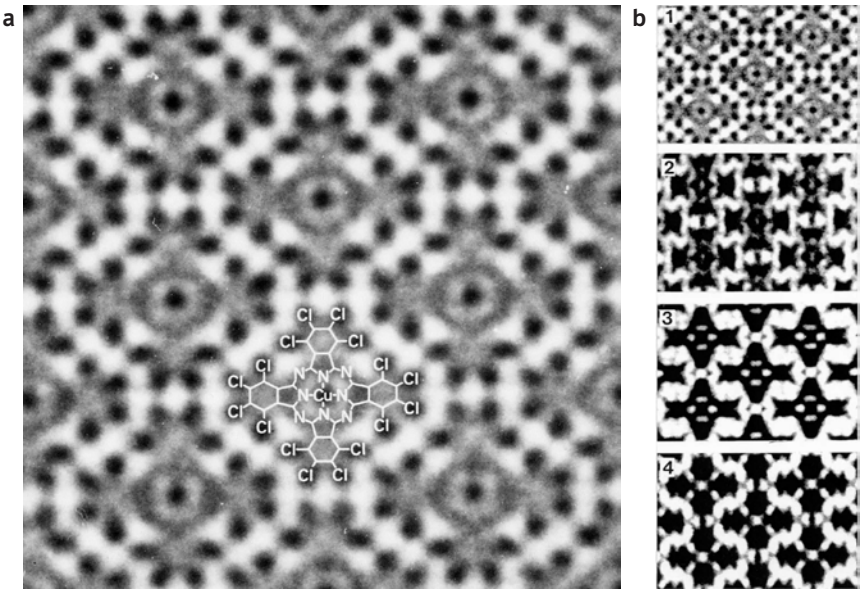


図1　塩化フタロシアニン銅の電顕写真
a は最適な焦点条件で撮影された塩化フタロシアニン銅の電顕像。中心の銅原子、ポルフィリン環、16個の塩素原子が分離して観察される。
b は同じ試料を同じ電顕で撮影した像、焦点条件がわずかにずれるだけで、全く異なる特徴を示す像となり、1の最適焦点条件の像以外では、化学構造を直感的に理解できる像にはならない。

――極低温電顕とはどんなものですか？

端的には、試料を液体ヘリウムで-269℃まで冷却した状態で高分解能の像を撮影する、電子線を使った顕微鏡です。開発を始めたとき、私は低温物理学を全く知らなかったのですが、当時、京都大学大学院理学研究科講師だった水崎隆雄(みずさきたかお)博士（現、京都大学名誉教授）に教えていただく機会を偶然に得ました。さらに、日本電子株式会社の青木好則(あおきよしのり)さんと共同開発を進めることになったのです。その結果、-269℃に保つための肝となる「液体ヘリウム部分を完全にシールドする技術」などを確立しました。

乗り越えなければならないことは他にもありました。極低温電顕で高分解能像を得るには、試料がわずか1Å（オングストローム）揺れることも許されません。そのため、液体窒素と液体ヘリウムが沸騰する際の振動を試料に伝えないように

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

する方法も考えねばなりませんでした。私たちは、試料台、液体窒素、液体ヘリウムの各部位の機械的な固いつながりを切り離すことでこの問題を克服しました。そうした試行錯誤の末、1986年に、分解能2.6Åで像を撮影できる第1世代が完成しました。

――X線結晶学との違いは？

X線結晶学による解析では、タンパク質を三次元結晶化した上で、さまざまな角度からX線を照射し、その回折データから構造を解析します。回折像の撮影だけで済む代わりに、大きな結晶が必要です。膜タンパク質の場合、三次元結晶を得るには脂質分子を溶かして除去する必要があり、界面活性剤の存在下で構造解析することになります。膜タンパク質は、その名前のとおり膜に埋まっており、役割は、受容体、ポンプ、トランスポーター、チャネルなど多岐にわたります。膜に埋まった状態のままの二次元結晶を解析できる極低温電顕で得られる像は、生命現象の解明や、創薬基盤技術の発展に役立つといえます。

――7世代にわたって極低温電顕の改良を進めてこられました。

はい。第1世代では液体窒素で冷やした液体エタン中に試料を落下させて急速に凍結し、厚さ約100ナノメートル程度の氷に試料を閉じ込め（氷包埋法）、霜が付かないように凍結したまま真空の電顕内に挿入する「凍結試料交換装置」を開発しました。しかし、操作性が悪かったため、第2世代（1988年完成）では容易に素早く試料交換できるようにしました。氷が薄過ぎると乾燥して試料が変性してしまい、逆に厚過ぎると電子線が通りませんから、ちょうど良い厚みの試料ができるまで何度も試料を交換する必要があったからです。また分解能を2Åまで向上させました。

第3世代（1994年）では、高分解能の像を撮影できるように、干渉性の良い電子銃（電界放射型電子銃）を備えた装置に改良し、完成度の高い極低温電顕となりました。第4世代（2001年）では、試料交換の自動化と、バックグラウンドノイズを減らすフィルターを搭載し、第5世代（2004年）では、単粒子解析法（結晶を作製しないで立体構造を解析する方法）に適した装置に。第6世代（2006年）では、電子線トモグラフィー解析用に試料を傾けて撮影するための傾斜機構を備えました。最新の第7世代では、傾斜に伴って試料位置を上下に移動できるようにしました。

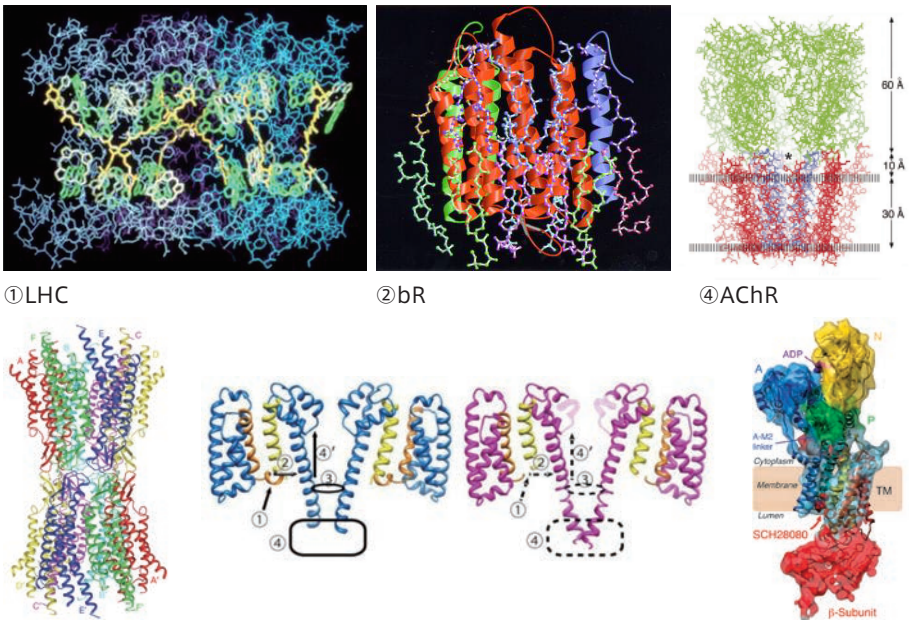


図2　主に極低温電顕を用いて解明されてきた、さまざまな膜タンパク質
①アンテナタンパク質（LHC）、②バクテリオロドプシン（bR）、④アセチルコリン受容体（AChR）、⑦コネキシン（Cx26）、⑧電位感受性ナトリウムイオンチャネル（Na^+ channel）、⑨プロトンポンプ（H^+,K^+-ATPase）。

――技術改良とともに、重要な膜タンパク質をいくつも解析されました。

1980年代から最近のものまで順に挙げますと、①光合成反応中心へ光エネルギーを集めるためのアンテナタンパク質（ソラマメの葉由来）、②プロトンを能動輸送するためのバクテリオロドプシン（好塩性バクテリア由来）、③水だけを選択的に透過する水チャネルのアクアポリン1（ヒト由来）、④シナプス部位のアセチルコリン受容体（シビレエイ由来）、⑤脳に多く発現するアクアポリン4（ラット由来）、⑥水晶体に多いアクアポリン0（ヒツジ由来）、⑦細胞を連結するチャネルのコネキシン（ヒト由来）、⑧電位感受性ナトリウムチャネル（バクテリア由来）⑨胃のプロトンポンプ（ブタ由来）などの構造解析を行いました（図2、図中文字は本文番号に対応）。

いずれも重要な膜タンパク質ですが、中でも「アクアポリン」と総称される水チャネルの構造解析は、世界的に高く評価されています。アクアポリンは原核生物を含むあらゆる生物に存在し、ヒトでは13種（アクアポリン0～アクアポリン12）が知られています。基本的には水分子だけを選択的に通し、イオン類は一切通しません。イオンは情報伝達の重要な信号なので、水とともにイオンが通ってしまうと情報伝達系が成り立たないわけです。

赤血球から発見されたアクアポリン1は、速く水分子を通す一方で、イオンなどは通さないチャネルであると予想されていましたが、その分子機構は不明でし

LHC : *NATURE* **367**: 614-621(1994) ; bR : *NATURE* **389**: 206-211(1997) ; AChR : *NATURE* **423**: 949-955(2003) ; Cx26 : *NATURE* **458**: 597-602(2009) ; Na^+ CHANNEL : *J. MOL. BIO.* **425**: 4074-4088(2013) ; H^+,K^+-ATPase : *NATURE COMMS* **2**: 155(2011)

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

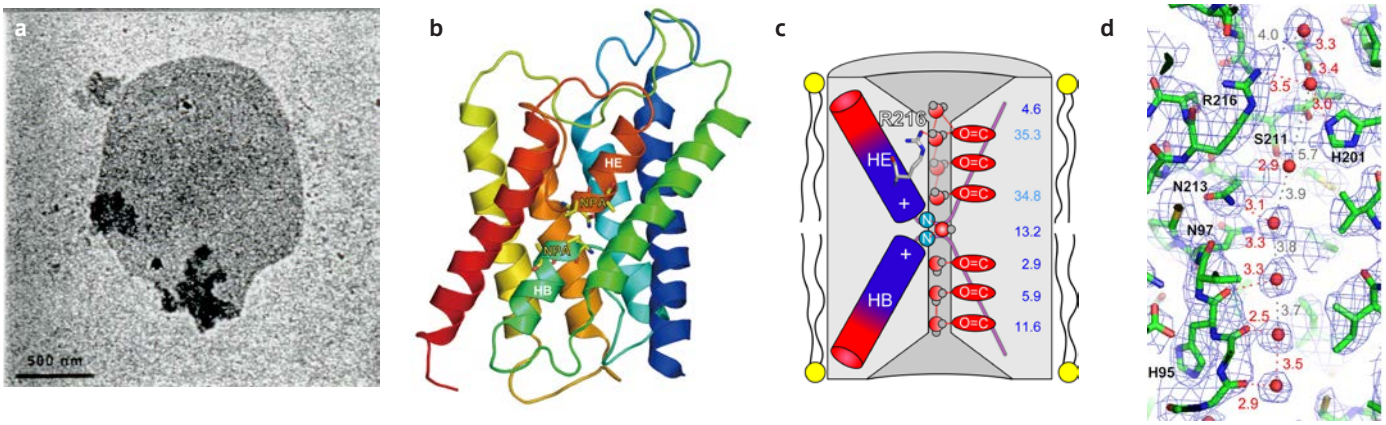


図3　アクアポリンの構造と分子機構
a は、アクアポリン1の二次元結晶の極低温電顕像。b は、アクアポリンフォールドの構造。ループB（緑）とE（柿）がそれぞれ細胞質側と細胞外側から膜内に挿入され、高度に保存されるNPAモチーフから短いヘリックス（HBとHE）がスタートし、互いにN末端を接した配置をとっていた。c は、水チャネル内の水分子の配置とそれを安定化させていると考えられるカルボニル基の配置の模式図。赤い点線は水素結合。HBとHEがチャネルの中心付近の一方の側に正の静電場を形成する（青で示す）。d は、2.8Å の分解能で解析した水チャネルの内部。

た[3]（図3）。というのも、水分子間は水素結合でつながっていますから、このネットワーク内を電子がドミノ倒しのように伝わるとプロトン（水素イオン）が伝搬してしまい、細胞内のpHを一定に保つことができません。実際にはこのようなことは起こっていませんから、水分子をつなぐ水素結合はどこかで断ち切られているはずです。しかし、水素結合を切るとなるとエネルギー障壁が高くなり、1秒間に30億もの水分子を通すことは不可能です。

―― 謎だった、その仕組みを解明されたのですね。

はい、1997年と2000年に*Nature*で2本の論文を発表することができ[4,5]、共同研究者のピーター・アグレ教授（ジョンズホプキンス大学）には2003年にノーベル化学賞が授与されました。

水チャネルは原始的な生物にも存在するので、私たちは当初、単純な構造をしているだろうと考えていましたが、そうではありませんでした。2つのループが膜内に突っ込んだ構造で、NPAモチーフの一部（アスパラギン残基のカルボニル基）が主鎖のNH基と水素結合することで短いヘリックスを作り、その結果、アスパラギン残基のアミド基が水の通り道に突き出ていました（図3b）。

興味深いことに、この短いヘリックスが静電場を作り出し、チャネル内を通る水分子の酸素原子をアミド基方向に配向させることで、酸素とアミド基との水素結合が円滑に形成されることが分かりました（図3c,d）。この結合によって、水分子の水素はチャネルの軸と垂直に配向させられ、この水分子の上下に位置する水分子とは遠くなり、水素結合を作り出せなくなります。つまり、ここで水素結合のネットワークが断ち切られ、プロトンの伝搬が阻止されるのです。NPAのところに来た水分子は2つのアミド基と水素結合を形成するので、エネルギー障壁は小さくなります。私たちはこの構造を「アクアポリンフォールド」と命名し、これこそが水チャネルの実体であることを明らかにしました。

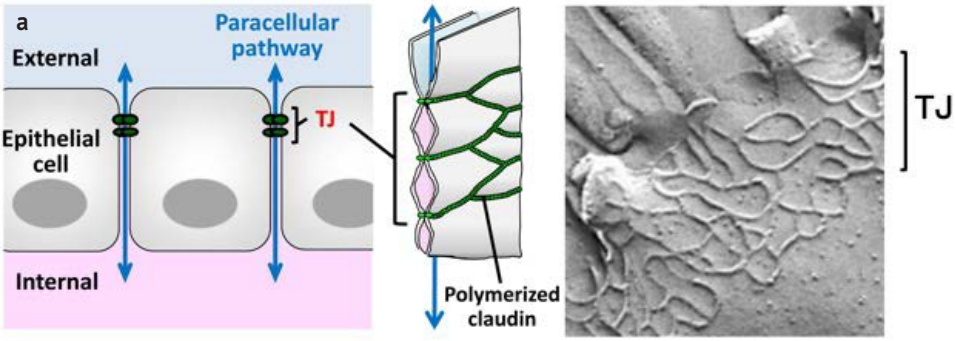
さらりと説明しましたが、実は、構造を解いてモデルを構築してから発表にこぎ着けるまでに3年もかかりました。構造解析結果から、チャネル内の構造は、アミド基と8つのカルボニル基を除き疎水的な残基からなることが明らかになりましたが、ヘリックスの配置なども含め、共同研究者ですら簡単には納得できない結果だったのです。水チャネルは、疎水環境によって水分子の居心地を悪くし、水分子を速やかに移動させていたわけです。水惑星の地球で生きる以上、生物に水チャネルは必須ですが、進化のごく初期にこのような仕組みを作り上げた自然はすごいですね。

その後、より良い二次元結晶を作製することができたので、アクアポリン0やアクアポリン4などを解析して、私の唱えたモデルが完全に正しいことを証明できました[6]。このうちのアクアポリン4は、弱い細胞接着機能も併せ持っており、ヒトの脳内において血流、グルコース濃度、浸透圧などを調節していることが示唆されています。しかも、その異常がうつ病などの精神疾患と関連している可能性もあり、さらなる解析を続けているところです。

―― つい最近、クローディンの成果も発表されましたね。

はい。こちらはX線構造解析による成果ですが、将来的には極低温電顕で解析しなければと思っているところです。クローディンは、細胞同士を密に接着させるための構造体（タイトジャンクション）として機能する膜タンパク質で、27種が知られています（図4）。生体は表皮細胞によって身体や器官の表面が覆われていることで内と外とが隔てられ、イオン、pH、水分量などの恒常性を維持し

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



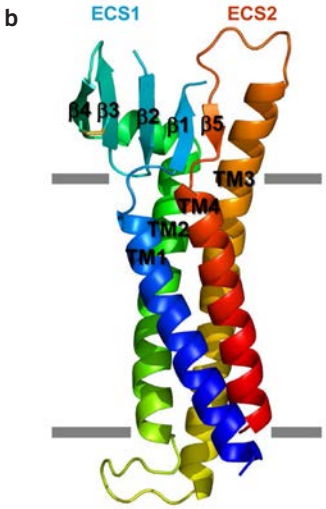


図４　タイトジャンクションの模式図とクローディン 15 の立体構造
a は、タイトジャンクションの模式図と小腸上皮細胞の凍結割断電子顕微鏡像。
b は、クローディン 15 の立体構造。膜には、左巻きの束をなしたヘリックスが４回貫通している。細胞の外側には２つのループが形成する計５つの β ストランドがシート状のドメイン構造を形作っていた。

ています。その要がクローディンであることは知られていましたが、どのような構造で、どう機能しているかは謎に包まれたままでした。

私たちは、東京大学の濡木理教授、大阪大学の月田早智子教授らとともにクローディン15の解析を行い、世界で初めて2.4Åの分解能で構造を明らかにすることができました[7]。クローディン15は細胞の外に向かって手のひらを向けたような構造をしており、それが脂質膜中で数珠つなぎに並んでタイトジャンクションの骨格を作っていること、手のひら状の構造が負の電荷を帯びることで正イオンを選択的に通すことなどが分かったのです。これらは、栄養分やイオンの保持に関わる仕組みの理解、脳への選択的な物質輸送（血液脳関門）におけるバリア機構の解明、新たなドラッグ・デリバリー・システム開発などにつながるものと期待されます。

クローディンは重合して機能する膜タンパク質ですから、きれいな二次元結晶を作るのは容易ではないのですが、今後は電子線トモグラフィーシステムを搭載した第７世代の極低温電顕も駆使し、10Åくらいまで分解能を上げて解析できればと考えています。

―― 極低温電顕のアドバンテージがますます高まりそうですね。

そうなのですが、実際には、日本において生命科学研究に極低温電顕を用いる研究者は多くありません。私たちと私の共同研究者以外では、モータータンパク質などを解明されている難波啓一教授（大阪大学）がいらっしゃるくらいです。重要性は認知されているのですが、１台４億円と高額で、安定したデータを得るには職人技的な要素も必要とされるために汎用されにくいのでしょう。その点、欧米では、液体窒素を用いたユーザーフレンドリーなものが市販されており、日本に比べて気軽に使われているようです。今後は汎用機の開発にも寄与できればよいと考えています。

ただし、X線構造解析による膜タンパク質研究では、日本にユニークかつ優秀な研究者がいらっしゃいます。カルシウムポンプを解明された豊島近教授（東京大学）、光合成反応中心を解明された神谷信夫教授（大阪市立大学）、前述の濡木教授、月原冨武教授などです。

創薬においては、標的となるタンパク質の約半分が膜タンパク質だと言われています。このことは、膜タンパク質の構造をきちんと解明することで、構造に基づいた創薬が可能になり、開発コストと時間を大幅に削減できることを示唆しています。私個人としては、脳内の膜タンパク質が記憶や学習などの高次機能にどのように寄与しているのかを明らかにすることや、生体にもともと存在する多能性幹細胞[8]などを活用した神経細胞の研究や新しい治療法の開発などにも興味を持って、研究を続けています。

―― ありがとうございました。 ■

聞き手は西村尚子（サイエンスライター）。

1. Uyeda, N., *et al. Nature* **285**, 95-97 (1980).
2. Fujiyoshi, Y., *Adv. Biophys.* **35**, 25-89 (1998).
3. Jung, S., *et al. J. Biol. Chem.* **269**, 14648-14654 (1994).
4. Walz, T., *et al. Nature* **387**, 624-627 (1997).
5. Murata, k., *et al. Nature* **407**, 599-605 (2000).
6. Gonen, T., *et al. Nature* **438**, 633-638 (2005).
7. Suzuki, H., *et al. Science* **344**, 304-307 (2014).
8. Kurada, Y., *et al. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **107**, 8639-8643 (2010).

AUTHOR PROFILE

藤吉 好則（ふじよし・よしのり）
名古屋大学大学院創薬科学研究科・細胞生理学研究センター　特任教授（構造生理学）。1971 年、名古屋大学理学部化学科卒業。1982 年、京都大学理学博士（1979 年、京都大学大学院理学研究科博士課程単位修得退学）。1980 年、京都大学化学研究所　教務職員。1985 年、同助手。1987 年、蛋白工学研究所　主任研究員。1988 年、同主席研究員。1994 年、松下電器国際研究所　リサーチディレクター。1996 年、京都大学大学院理学研究科　教授。2012 年、名古屋大学細胞生理学研究センター　教授・センター長を経て、2013 年より現職。

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

GETTY IMAGES

地平線に見えてきた複雑性

Complexity on the horizon

AMANDA GEFTER 2014年5月29日号 Vol. 509 (552–553)

コンピューター科学の分野で生まれたある概念が、基礎物理学においても重要な役割を果たし、時空の新しい理解への道を示す可能性がある。

物理学者のLeonard Susskindは、最近、講演を行うときに、「I ♥ Complexity（アイ・ラブ・複雑性）」というロゴの入った黒いTシャツを着ていることが多い。よく見ると、真ん中に描かれているのはハートではなくマンデルブロ集合（26ページ参照）だ。マンデルブロ集合はフラクタル図形で、最も美しい複雑性のシンボルとして広く親しまれている。

彼のメッセージのほとんどが、このロゴに集約されている。スタンフォード大学（米国カリフォルニア州）の74歳の理論家Susskindは、量子力学をアインシュタインの重力理論である一般相対性理論と統合する研究を長きにわたって先導してきた。困難な統一理論を模索する彼は、超弦理論や、我々の三次元の宇宙は二次元のホログラムであるとする概念など、直観的に捉えにくいアイデアを次々に提唱してきた。

彼は今も、他の少数の研究者とともに、これらと同じくらい奇妙な新概念を提唱し続けている。謎めいた「万物の理論」のカギは、計算複雑性理論として知られるコンピューター科学の1分野にあるというのだ。

計算複雑性理論は、物理学者が基礎

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

的な洞察を求めて首を突っ込むような分野ではない。この理論は、あるアルゴリズムを実行するためにはいくつの論理ステップが必要か、などの実践的な問題を扱うものであるからだ。けれどもSusskindは、このアプローチがうまくいけば、理論物理学者が近年直面している難問の1つを解決できるかもしれないと考えている。それは「ブラックホール・ファイヤーウォール・パラドックス」と呼ばれる問題で、これによると、量子力学か一般相対性理論のいずれかが間違っていることになってしまいそうなのだ。Susskindによると、計算複雑性理論は、このパラドックスを解決するだけではないという。情報に基づく概念を利用して量子力学と一般相対性理論を統合する全く新しい方法も与えてくれる、というのが彼の主張だ。

ファイヤーウォールの向こう側

全ては40年前に始まった。ケンブリッジ大学（英国）の物理学者Stephen Hawkingが、ブラックホールは量子効果によって光子やその他の粒子を放射するため、最終的には完全に蒸発してしまうことに気付いたのだ。

他の研究者たちが直ちに指摘したように、この思いつきは厄介な矛盾をもたらした。ブラックホールの中に落ちていく物体は、「事象の地平線（この境界の内側ではブラックホールの重力が強過ぎて、光でさえ逃げ出すことができなくなる）」を横切るときにも、全く同じ情報を持っている。また、量子力学の法則によると、ブラックホールから出ていく放射は、ブラックホールの内部に落ちた全てのものに関する情報を保持していなければならない。この2方向の流れは、「量子情報の完全な複製を作ることは不可能である」という量子力学の重要な定理（量子複製不可能定理）に反しているのだ。

Susskindらは1995年に、自然は2つの複製を同時に見るのを不可能にすることで、こうした矛盾が生じないようにしているようだ、とする考察を発表した[1]。事象の地平線の外側にとどまっている観察者は、ブラックホールの中に落ちた観察者と連絡をとることはできないというわけである。けれども2012年に、カリフォルニア大学サンタバーバラ校（米国）のAMPSと呼ばれる4人の物理学者（Ahmed Almheiri、Donald Marolf、Joseph Polchinski、James Sully）が、この法則の危険な例外に気が付いた[2]。彼らは、観察者がブラックホールからの放射に含まれる情報を解読してからブラックホールの中に飛び込んで、その情報を「禁じられた複製」と比較するというシナリオを発見したのだ。

このような困った事態を回避するために、自然は事象の地平線のすぐ内側に燃えさかる「ファイヤーウォール」を作り、そこを突破しようとする全ての観測者（全ての粒子）を焼き尽くしている、とAMPSは結論付けた。だが、アインシュタインの重力理論によれば、空間は事象の地平線でも完全に連続であるはずだ。AMPSの理論では、ファイヤーウォールで唐突に空間が途切れることになるため、彼らの理論が正しいなら、「一般相対性理論にとって恐ろしい打撃になります」と、カリフォルニア大学バークレー校の理論物理学者Raphael Boussoは言う。

計算複雑性理論

それ以来、基礎物理学は混乱の中にあり、専門家たちはパラドックスを解決しようと悪戦苦闘してきた。この論争に計算複雑性理論を最初に持ち込んだのは、スタンフォード大学の物理学者でコンピューター科学者でもあるPatrick Haydenと、プリンストン大学（米国ニュージャージー州）の物理学者Daniel Harlowだった。彼らは、ファイヤーウォールの議論がブラックホールから出る放射を解読する観察者の能力にかかっているのだとしたら、解読はどのくらい困難なのだろうかと考えたのだ。つまり、「解読のシナリオ」が本当に実現し得るかどうか、検討したのである。

その結論は、「不可能と言ってよいほど困難」だった。計算複雑性の分析は、ブラックホールから情報を持って出ていく放射粒子の数が増えるにつれて、その解読に必要なステップ数が指数関数的に増加することを示していた。ブラックホールが全エネルギーを放出し、禁じられた「情報の複製」とともに消滅してしまう前にこの計算を終えられるようなコンピューターなど考えられない。だから、そのようなファイヤーウォールが存在する理由はない。ファイヤーウォールの存在を要請するような「解読のシナリオ」が実現しないなら、パラドックスも消え失せることになる。

Haydenは当初、この結論に懐疑的だった。けれどもその後、彼とHarlowは、多くの種類のブラックホールについて同様の結論に達した[3]。「それは、確固たる原理であるように思われました。ブラックホールが消滅する前に解読を終えることを、自然の陰謀が阻止しているのです」とHaydenは言う。

HarlowとHaydenの主張は、計算複雑性理論と量子計算の限界について研究しているマサチューセッツ工科大学（米国ケンブリッジ）のScott Aaronsonに強い印象を与えた。「私はこれまで物理学とコンピューター科学を統合する試みをいろいろ見てきましたが、彼らの考察は特に優れたものの1つだと思います」。

彼らの主張は理論物理学者からも強く支持されたが、全ての研究者が納得したわけではない。計算が正しいにしても、「この枠組みの中で基礎理論を構築する方法など、見当もつかないからです」とPolchinskiは指摘する。

そうした意見があるにもかかわらず、物理学とコンピューター科学の統合に挑戦している物理学者もいる。理論物理学の分野では、自然法則は何らかの方法で情報に基づいていなければならないと広く信じられている。そこに、「自然法則が（情報の用語によって完全に定義される）計算複雑性に支えられている可能性がある」という着想を取り入れることができれば、物理学において全く新しい展

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

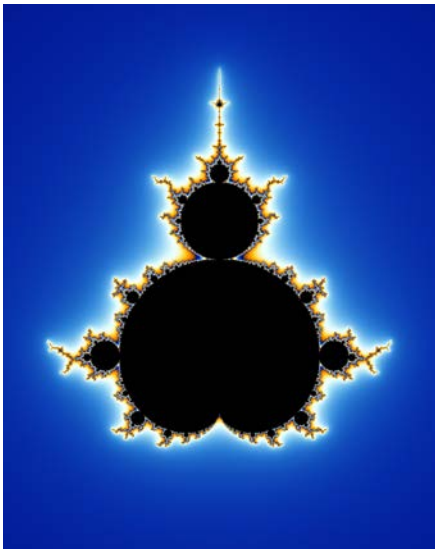
望が開かれることになるからだ。

実際、Susskindはこの着想から出発して複雑性の役割に関する考察を深めていった。数学的明確さのため、彼は「反ド・ジッター空間（AdS）」という理論的領域に計算を限定することにした。AdSの宇宙は、ブラックホールを含めた全てのものが重力に支配されているという意味では我々の宇宙に似ているが、境界がある点で我々の宇宙とは異なっている。この境界領域には重力がなく、素粒子と場は量子力学に従っている。このような違いがあるにもかかわらず、AdSの物理学的な検証からは多くの洞察が得られる。この空間内にある全ての物体と物理過程が、境界上の物体や物理過程に数学的にマッピングされるからだ。例えば、AdS内にあるブラックホールは、その境界にあるごく普通の量子的粒子の高温のガスに相当する。さらに都合の良いことに、ある領域では複雑な計算が、別の領域では単純になることがしばしばあるのだ。AdSでの計算が終わったら、その知見は、我々の宇宙に関する知見へと一般的に翻訳することができる。

増大する複雑性

Susskindは、AdS宇宙の中心にあるブラックホールを調べ、その境界の記述を利用してブラックホールの「事象の地平線」の内部で起こることを探ろうとした。それは、他の研究者も挑戦し、失敗していた研究だった。Susskindは、計算複雑性理論の観点からこの問題を検討することで、他の人々が失敗した理由を見いだした。AdS宇宙の境界からブラックホールの内部への翻訳には膨大な数の計算ステップが必要であり、事象の地平線に近づくにつれて、その数が指数関数的に増加してしまうのだ[4]。Aaronsonが言うように「ブラックホールの内部は計算複雑性の鎧（よろい）で守られている」のである。

さらにSusskindは、計算複雑性が時間とともに増大する傾向があることに気付いた。これは、日常の物理学でおなじみの無秩序さ（すなわちエントロピー）の増大とは別のものだ。境界の粒子間の相互作用が、その集合的な量子状態の複雑性を爆発的に増大させることにより生じる、純粋な量子効果である。



マンデルブロ集合
経済学者でもある数学者ブノワ・マンデルブロが見いだした図形で、数式の反復計算によって描き出される。フラクタル図形（自己相似な図形）の一種。

THINKSTOCK

この増大は何を意味するのだろうか？少なくとも、複雑性が重力場によく似た作用をすることを意味している、とSusskindは主張する。ブラックホールの外側に物体が1つ浮かんでいるところを想像してみてほしい。ここはAdSなので、物体は境界の粒子と場の構成によって記述される。境界の記述の複雑性は時間とともに増大する傾向があるため、物体は空間内の複雑性がより高い領域へと移動していくことになる。けれどもそれは、物体がブラックホールに引き込まれていくことを別の言葉で表現しているにすぎない、とSusskindは言う。彼はこの考察を、「物が落下するのは、複雑性を求める傾向があるからだ」という標語にまとめた[4]。

複雑性が増大することのもう1つの意味は、Susskindが去年、Juan Maldacenaとの共同研究として発表した主張と密接に関連している[5]。Maldacenaはプリンストン高等研究所（米国ニュージャージー州）の物理学者で、AdSのユニークな特徴に最初に気付いた人物である。一般相対性理論によれば、何光年も離れたところにある2つのブラックホールの内部が、ワームホールという時空のトンネルでつながっていることがあり得る、とSusskindとMaldacenaは指摘する。けれども量子力学によれば、遠く離れた2つのブラックホールは、その状態の「もつれ」（量子状態に関する情報が距離とは無関係に共有されること）によって結びつくこともできるという。

2種類の結び付きの多くの類似性を検討したSusskindとMaldacenaは、これらは同じものの2つの側面である、と結論付けた。すなわち、純粋な量子現象であるブラックホールの「もつれ」の度合いが、純粋な幾何学の問題であるワームホールの幅を決定するというのである。

Susskindの最新の研究からは、AdSの境界における複雑性の増大はワームホールの長さの増加として現れることが明らかになったという。これらを考え合わせると、量子もつれは何らかの方法で空間と関連していて、計算複雑性は何らかの方法で時間と関連しているようである。

Susskind自身、こうしたアイデアは示唆に富む提案にすぎず、成熟した理論ではないと認めている。けれども彼とその仲間たちは、このアイデアはファイヤーウォールのパラドックスを超越すると確信している。

「こうした考察がどこに向かうのか、私には分かりません」とSusskindは言う。「ただ、複雑性と幾何学とのこうした結び付きは氷山の一角にすぎないと信じています」。■

（翻訳：三枝小夜子）

Amanda Gefterは、米国マサチューセッツ州ケンブリッジ在住のフリーランスのライター。

1. Lowe, D. A., Polchinski, J., Susskind, L., Thorlacius, L. & Uglum, J. *Phys. Rev. D* **52**, 6997 (1995).
2. Almheiri, A., Marolf, D., Polchinski, J. & Sully, J. *J. High Energy Phys.* **2013**, 62 (2013).
3. Harlow, D. & Hayden, P. *J. High Energy Phys.* **2013**, 85 (2013).
4. Susskind, L. Preprint available at http://arxiv.org/abs/1402.5674 (2014).
5. Maldacena. J. & Susskind, L. *Fortschr. Phys.* **61**, 781-811 (2013).

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

エピジェネティクス

ゾウリムシの「接合型継承の謎」を解明

Keeping one's sex

DOUGLAS L CHALKER 2014年5月22日号 Vol. 509 (430–431)

原生生物であるヨツヒメゾウリムシは、接合後も子が親の接合型を常に維持している。
この遺伝の仕組みは、ゲノムに外来DNA塩基配列が入り込まないように、
RNA誘導型のDNA削除経路が働いてゲノムを守っている結果であることが明らかになった。

「正反対のもの同士は引かれ合う」という言葉がある。単細胞生物であるヨツヒメゾウリムシ（*Paramecium tetraurelia*）の場合、この「正反対のもの」に当たるのが2種類の接合型（E型とO型）だ。E型細胞とO型細胞の「交尾」は「接合」と呼ばれる。可逆的な細胞融合であるこの接合では、2つの細胞が接着して相手の細胞と遺伝物質を交換し合った後、元のように2つに分かれて「子」細胞となる。これら2つの子細胞はいずれも、両親のゲノムが混じり合った同一のゲノムを持って成長するにもかかわらず、どういうわけか、それぞれの細胞はその親細胞の接合型を維持している。つまり、E型細胞の子は必ずE型に、O型細胞の子は必ずO型になるのである。この特殊な「接合型の継承」は長い間謎に包まれていたが[1]、今回、高等師範学校（フランス・パリ）のDeepankar Pratap Singhらの研究でようやく解明され、*Nature* 5月22日号447ページで報告された[2]。ヨツヒメゾウリムシの接合で接合型に特異的な遺伝情報を親から子へと伝えているのは、「低分子RNA」であることが明らかになったのだ。

ゾウリムシ（*Paramecium*）は繊毛虫門に属する原生動物で、この仲間は生殖細胞系列ゲノムと体細胞ゲノムを持っており、「小核」と「大核」という機能の異なる2つの核にそれぞれ格納されている。ゾウリムシが互いに細胞を接着させて接合を始めると、それぞれの細胞では小核が減数分裂を経て2つの配偶核を形成し、次いでその1つを接合相手と交換し合う。すると2つの細胞内で、元からあった配偶核（静止核）と新たに受け取った配偶核（移動核）とが融合する。つまり、それぞれの細胞は遺伝的に同一な2つの接合子ゲノムを持つようになるのである。その後2つの細胞が分離すると、親が持っていた古い大核（旧大核）は廃棄され、それぞれの細胞に固有の細胞質内で、接合子ゲノムから新たな体細胞ゲノムと生殖細胞系列ゲノムが作られる。これらの新しいゲノムは、E型とO型の2つの親ゲノムが混ざり合ったものであるにもかかわらず、子細胞の接合型はそれぞれ、接合する前と同じままである（図1）。

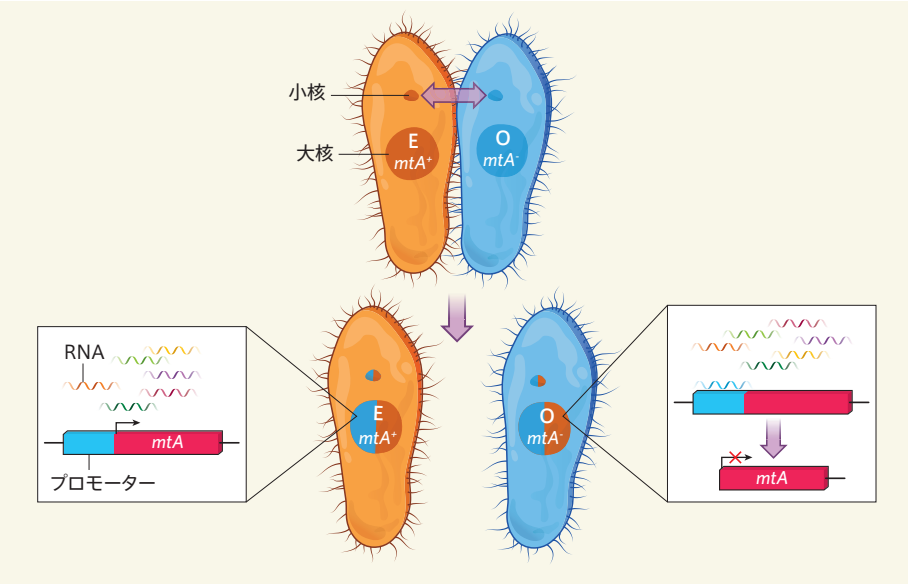


図1　ゾウリムシの接合型のエピジェネティックな遺伝
ヨツヒメゾウリムシにはE型とO型の2つの接合型があり、それぞれ、体細胞ゲノムを格納する大核と生殖細胞系列ゲノムを格納する小核を持つ。有性生殖では、まずE型とO型の親細胞同士が接合して生殖細胞系列ゲノムを交換し、その後この2細胞が分離すると、両親の遺伝情報を持った（図では2色で示す）新しい生殖細胞系列ゲノムと体細胞ゲノムができる。このとき、新しい生殖細胞系列ゲノムと親が元から持っていた体細胞ゲノムとが比較され、外来配列に相当するRNA分子が削除される。E型細胞でのみ発現するタンパク質mtAの遺伝子プロモーター領域は、E型の親細胞ゲノムにしか存在しないため、O型細胞の子孫のみで削除され、E型細胞の子孫では削除されない。こうしたDNA削除機構によって接合型が継承される。

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

新しい体細胞ゲノムの形成には大規模なゲノム再編成が関わっており、その1つが「転移因子の削除」である。転移因子は、トランスポゾンとも呼ばれる、ゲノム内を移動できる外部由来のDNA塩基配列だ。他にも、タンパク質コード領域内に多く存在する短い塩基配列（最も短いもので26塩基対ほど）が、数万も削除される[3]。2つの細胞が接合して間もなく、小核では、削除すべきDNAを検出するために生殖細胞系列の全ゲノムに相当する低分子RNAプールが作られる。これらの低分子RNAはまず、廃棄される前の旧大核に運ばれ、そこで親の体細胞ゲノムの塩基配列と比較され、一致する部分のある低分子RNAは全てプールから除去される（配列の比較は、実際には、減数分裂時に作られる低分子RNAと、親の体細胞ゲノムから発現した転写産物との間で起こると考えられている[4]）。

この過程で除去されずに残った低分子RNAは、生殖細胞系列ゲノムに存在するが親の体細胞ゲノムには存在していない塩基配列であることを意味する。従って、基本的に外来DNAに相当するといえる。こうした低分子RNAは次に、Piwi関連タンパク質と呼ばれる分子との結合によって成長中の体細胞ゲノムへと運ばれ、そこで、これらの低分子RNAと相同な塩基配列は全て削除される。そしてその結果、親細胞のゲノムを手本にして再編成された体細胞ゲノムが出来上がるというわけだ。繊毛虫類に見られるこのRNA誘導型のDNA削除経路は、進化的に見ると、多細胞生物の生殖系列細胞でトランスポゾンの発現を抑制するPiwi相互作用（pi）RNA経路に相当する[5]。Singhらは今回、ゾウリムシがこの経路を性決定の調節に適応させたことを明らかにした。

また、今回の研究で、E型細胞がO型細胞を引き付けるのは、E型細胞の細胞表面に発現するmtAというタンパク質であることが分かった。mtAは、E型細胞にしか発現しない。というのも、O型細胞の大核では、*mtA*遺伝子のプロモーター配列がトランスポゾン由来配列のように振る舞うために削除対象となる一方で（図1）、親の体細胞ゲノムにこの配列が存在するE型細胞の大核では、このプロモーター配列が削除されることはないからである。つまり、*mtA*遺伝子のプロモーター配列の有無に関する情報が、相同なRNAを介して親ゲノムから子ゲノムへと伝えられ、親に配列があればDNA削除を防止し、配列がなければ削除を促す、ということを効率よく行うのだ。こうして、ゾウリムシの接合型は世代を超えて確実に受け継がれていく。2つの子細胞が同じDNA塩基配列を持って成長を始めても異なる遺伝子活性パターンが受け継がれる、というこの過程は、エピジェネティクス現象の1つといえる。

このDNA削除過程は繊毛虫類でしか知られていないが、RNAが関与する遺伝子発現抑制は繊毛虫類だけに限らない。実際、いくつかの研究で、遺伝子発現や表現型の変化の世代間継承に低分子RNAが広く関わっていることが示唆されている。例えばショウジョウバエ（*Drosophila*）では、染色体末端に近い領域から作られる母系piRNAが、ゲノム内の別の場所に存在しているトランスポゾンや他の相同な配列の発現を抑制できる[6]。また線虫の*Caenorhabditis elegans*では、前の世代で存在もしくは発現していなかった実験的導入遺伝子に対して、3つの低分子RNA経路が共に働いて抑制し、それによってゲノム内の新たな外来配列をチェックしていることが示されている[7–9]。これらの例では、低分子RNAと、既存の利用可能なmRNA転写産物（ゲノムのタンパク質コード領域から作られたもの）との比較によって、現在の世代で発現しているゲノムの内容が次世代に伝えられる。しかしゾウリムシでは、タンパク質コード配列と非コード配列の両方が低分子RNAと比較されている可能性がある。Singhらの研究から、成長中の細胞では、全てのゲノム塩基配列に相当する「生殖細胞系列ゲノム由来の低分子RNA」と「体細胞ゲノム由来の転写産物」が作られることが示されたからだ[2]。

これまで、piRNA経路は主に、自己と非自己とを区別し、転写因子などのように外部からゲノムに侵入した配列の発現を抑制するための仕組みだと考えられてきた。しかしSinghらは今回、RNAの関与するゲノム防御経路が、エピジェネティック調節機構の進化に利用され得ることを示している。また、この経路の遺伝子調節への転用は今回の例だけにとどまらず、もっと頻繁にさまざまなところで起こっている可能性がある。Singhらは、ヨツヒメゾウリムシと同様にエピジェネティックな接合型継承が見られる近縁種も調べた。すると、そのうちの1種*Paramecium septaurelia*では、*mtA*プロモーターはいずれの接合型でも削除されないが、その代わりO型細胞で、*mtB*という別の遺伝子内の1配列が削除されることが分かった。*mtB*は*mtA*の発現に必要な転写調節タンパク質をコードしているため、この配列削除によって*mtB*が機能しなくなると、*mtA*も発現しない。これに対し、E型細胞ではこの配列が削除されないため、mtBタンパク質が発現して機能し、その結果mtAも発現する。

つまり、接合型の維持という形質1つをとっても、このDNA削除経路は、2つの異なる遺伝子をそれぞれエピジェネティックに調節するための適応を2回も遂げたことになる。こうして、ゾウリムシの有性生殖で接合型が受け継がれるという謎は、接合型の発見から75年以上を経てようやく解明された。今回の発見が呼び水となって、相同RNAが関与する細胞固有の遺伝子調節の例が他にも次々と見つかることを期待したい。 ■

（翻訳：船田晶子）

Douglas L Chalkerは、ワシントン大学（米国セントルイス）に所属。

1. Sonneborn, T. M. *Adv. Genet.* **1**, 263–358 (1947).
2. Singh, D. P. *et al. Nature* **509**, 447–452 (2014).
3. Arnaiz, O. *et al. PLoS Genet.* **8**, e1002984 (2012).
4. Lepère, G., Bétermier, M., Meyer, E. & Duharcourt, S. *Genes Dev.* **22**, 1501–1512 (2008).
5. Malone, C. D. & Hannon, G. J. *Cell* **136**, 656–668 (2009).
6. Josse, T. *et al. PLoS Genet.* **3**, 1633–1643 (2007).
7. Ashe, A. *et al. Cell* **150**, 88–99 (2012).
8. Lee, H.-C. *et al. Cell* **150**, 78–87 (2012).
9. Shirayama, M. *et al. Cell* **150**, 65–77 (2012).

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

生理学

血液脳関門を通過できる 2 つのルート

Double function at the blood-brain barrier

Christer Betsholtz
2014 年 5 月 22 日号　Vol. 509 (432-433)

血液脳関門では、脳への脂質の輸送と、トランスサイトーシスによる分子の輸送が行われているが、
この 2 つの過程がどちらも Mfsd2a という 1 つのタンパク質によって調節されていることが明らかになった。

血液脳関門（BBB）は諸刃の剣である。BBBは、脳の血管と脳細胞の間での物質交換を制限する機構で、神経機能に最適な環境を常に維持するのに役立っている一方、BBBがあることでほとんどの薬剤が血流から脳内へ移行できないため、脳を対象とする治療において大きな障壁でもある。BBBの血管内皮細胞は、密着結合により間隔が非常に狭くなっている。そのためBBBは、物理的な障壁として存在するとともに、脳に必要な分子と不要な分子の通過を調節する選択的な輸送系を併せ持つ。*Nature* 2014年5月22日号に、BBBについての我々の基本的な理解を大きく前進させる2つの成果が報告された。L. W. Nguyen らは、必須のオメガ3脂肪酸がBBBを通過して輸送される仕組みを明らかにし[1]、A. Ben-Zvi らは、血液中の血漿（けっしょう）成分が脳へと輸送されないように制限する機構を明らかにした[2]。

驚いたことに、無関係に見えるこの2つの過程は共に、内皮細胞（血管の内壁を覆う細胞）に特異的な膜貫通タンパク質をコードする「*Mfsd2a*遺伝子」に依存していることが明らかになった。脳の成長や機能に必須の脂質を輸送する一方で、同時に、BBBを通過する輸送ルートの抑制も行っているMfsd2aは、抗体のような複雑な薬剤の脳内への送達に理想的な経路であるかもしれない。一石二鳥のように思えるこの機構は、一方で、BBBの矛盾する特性をも浮き彫りにしている。

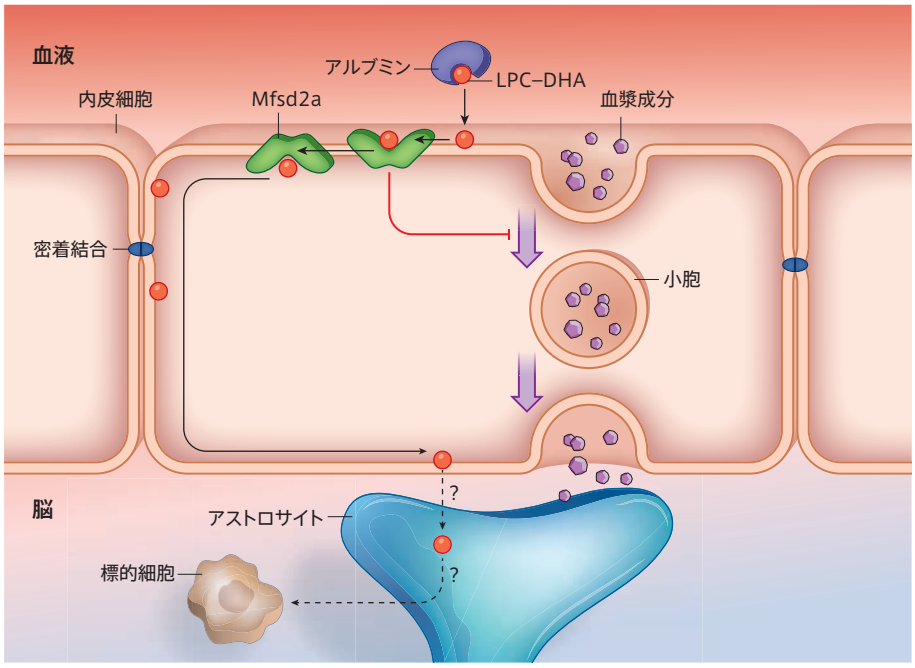


図 1　Mfsd2a の 2 つの役割
LPC–DHA は、血中ではアルブミンタンパク質に結合している。BBB に到達すると、LPC–DHA はアルブミンから遊離し、内皮細胞の細胞膜脂質層の外層に吸着される。Nguyen ら[1] は、Mfsd2a が LPC–DHA に結合し、LPC–DHA を脂質層の内層に輸送することで、内皮細胞間の密着結合を迂回して、脳に直面する反管腔側の細胞膜に到達できる可能性を示した。DHA については、脳内におけるその標的も、脳の血管を完全に覆うアストロサイトの「エンドフィート」構造を通過する方法も分かっていない。また、Ben-Zvi ら[2] は、Mfsd2a が内皮細胞のトランスサイトーシスを抑制していることも示した。

Mfsd2aは、溶質（プロトンやナトリウムイオンのことが多い）の電気化学ポテンシャルを用いて、特異的基質を脂質二重層構造の細胞膜の内外に輸送する「二次性能動運搬体[3]」と呼ばれるタンパク質で、MFS（major facilitator superfamily）に属している。しかし、MFS輸送体は、いまだ、その基質や機能が解明されていないものが多い[4]。これまでの研究から、*Mfsd2a*の発現は空腹時に肝臓由来の因子によって誘導されること[5]、また、Mfsd2aタンパク質は抗生物質の輸送[6]やヒト胎盤での細胞融合[7,8]に関与することも示されている。しかし、Mfsd2aは進化的に非常によく保存されている。胎盤でのヒト特異的な役割と矛盾すると考えられるこの事実は、Mfsd2a

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

には別に主要な機能があることを示唆している。さらに、Mfsd2aは肝臓では低レベルでしか発現していないが、脳全体では高発現が見られる種もある。また、Mfsd2aを欠損するマウスは、肝臓の代謝は正常であるものの、神経学的疾患を発症する[9]。今回、NguyenおよびBen-Zviの両研究チームは、Mfsd2aが脳の内皮細胞に特異的かつ構成的に発現していることを明らかにした。これはMfsd2aがBBBにおいて何らかの役割を担っていることを示唆している。

Nguyenらは、*Mfsd2a*を欠損するマウスの解剖学的および行動学的な特徴付けをさらに進めた。*Mfsd2a*欠損マウスでは、脳が小さく、さまざまな運動異常や認知障害が見られ、さらに、海馬と小脳でのニューロン数が減少していた。Nguyenらは、これらの異常がオメガ3脂肪酸欠損に類似していることに着目し、*Mfsd2a*欠損マウスおよび対照マウスの脳の脂質組成を比較し、その結果から、*Mfsd2a*欠損マウスの脳では、オメガ3脂肪酸の一種であるドコサヘキサエン酸（DHA）が減少していることを見いだした。*in vitro*での解析から、DHAが脂質であるリゾホスファチジルコリン（LPC）に結合している場合のみ、Mfsd2aにより輸送されることが明らかになった。*in vivo*での実験から、脳へのDHAの取り込みは、主にMfs2a依存的なLPC–DHAの輸送を介して起こることが確認された（図1）。脳の正常な成長や機能にDHAが重要なことはこれまでも知られていたが[10]、LPCがDHAの輸送体としての役割を担うことが今回明らかになったことで、必須の脂肪酸が脳内に入る仕組みに関する理解が大きく前進したといえる。

一方のBen-Zviらは、異なる観点からMfsd2aにたどり着いた。彼らは、血管細胞に発現し、BBBの形成と相関する遺伝子転写産物を探索していた。これまでの研究から、哺乳類では、BBBのうちの少なくとも一部は出生前に形成されることが分かっていたが、BBBが形成される正確な時期や、BBBに部位による差異があるかどうかは不明であった。Ben-Zviらは、BBBの形成過程を観察するために、胎仔マウスの肝臓に蛍光トレーサー染料を注入し、そこから染料が体循環に入るようにした。胎仔でのBBBの成熟を時空間的に高い精度で追跡可能になったことで、転写産物プロファイリングに適した発生段階を決定することができた。その結果、13.5日齢の胎仔の大脳皮質内皮では、肺血管内皮よりもMfsd2aが顕著に過剰発現していること、また、*Mfsd2a*欠損マウスのBBBは、15.5日齢から成体までの期間を通して透過性が上昇することが分かった。

また、Ben-Zviらは、対照マウスと比較して、*Mfsd2a*欠損マウスの脳の内皮細胞ではトランスサイトーシス（細胞外からエンドサイトーシスで取り込んだ分子を、小胞の形を保持したまま、その反対側へ輸送し、エキソサイトーシスで放出すること）が増加していることを見いだした（図1）。トランスサイトーシスの増加は、脳の周皮細胞（微小血管の内皮細胞を取り囲む細胞）の密度が低下したマウスでも報告されている[11,12]ことから、Ben-Zviらは、脳の内皮細胞でのMfsd2aの発現は周皮細胞の存在に依存することを見いだした。

トランスサイトーシスのルートは、薬剤送達という視点から特に魅力的である。というのは、このルートによって輸送される小胞内の物質の分子量あるいは物理化学的特性については、制限が存在する証拠が今のところ見当たらないからである[11]。周皮細胞はBBBの血液側ではなく脳側に存在するので、脳内への薬剤送達戦略として、周皮細胞を標的とすることは非論理的かもしれないが、内皮細胞の管腔（かんくう）側膜（血液に接触している）に存在するMfsd2aを標的とすることは実現可能かもしれない。

今回の2つの研究から、脳の内皮を通過する脂質とトランスサイトーシスの機構に関して、初めて分子的な知見が得られた。しかし、その詳細については調査すべき点がいくつかある。例えば、Mfsd2aはどのように内皮のトランスサイトーシスを調節するのだろうか？　また、その調節は直接的機構なのか、それとも、脳への脂質輸送障害を伴う間接的機構なのだろうか？　この疑問の答えは、DHAを含まない食餌などの、脂質欠乏を引き起こす他の原因から得られるかもしれない。

BBBを通過するDHAの輸送については、まだ第一段階が解明されたばかりである。今後は、Mfsd2aによって輸送されるDHA（あるいはその他の脂質類）が、多細胞からなるBBBを通過し、脳内に到達する仕組みが探索されると考えられる。Nguyenらの今回の研究成果は、Mfsd2aによってLPC–DHAが内皮細胞管腔側膜の外層から内層まで輸送されることを示唆するものである。内層の脂質（外層の脂質ではない[13,14]）を介せば、細胞間の密着結合を迂回（うかい）できるため、LPC–DHAが管腔側膜から脳に直面する反管腔側膜にまで拡散できると考えられるが、さらに脳内へとDHAが輸送される仕組みは分かっていない。また、脳でのDHAの機能についても、膜における構造的な役割や、細胞の挙動の調節に関係するシグナル伝達の役割を担うと考えられているが、不明な点が多い。*Mfsd2a*欠損マウスについてさらに研究を進めることで、これらの疑問に対する答えが得られるかもしれない。■

（翻訳：三谷祐貴子）

Christer Betsholtzは、ウプサラ大学（スウェーデン）およびカロリンスカ研究所（スウェーデン・ストックホルム）に所属。

1. Nguyen, L. N. *et al. Nature* **509**, 503–506 (2014).
2. Ben-Zvi, A. *et al. Nature* **509**, 507–511 (2014).
3. Shi, Y. *Annu. Rev. Biophys.* **42**, 51–72 (2013).
4. Law, C. J., Maloney, P. C. & Wang, D. N. Annu. Rev. Microbiol. **62**, 289–305 (2008).
5. Kadereit, B. *et al. Proc. Natl Acad. Sci. USA* **105**, 94–99 (2008).
6. Reiling, J. H. *et al. Proc. Natl Acad. Sci. USA* **108**, 11756–11765 (2011).
7. Esnault, C. *et al. Proc. Natl Acad. Sci. USA* **105**, 17532–17537 (2008).
8. Toufaily, C. *et al. Placenta* **34**, 85–88 (2013).
9. Berger, J. H., Charron, M. J. & Silver, D. L. *PLoS ONE* **7**, e50629 (2012).
10. Kidd, P. M. *Altern. Med. Rev.* **12**, 207–227 (2007).
11. Armulik, A. *et al. Nature* **468**, 557–561 (2010).
12. Daneman, R., Zhou, L., Kebede, A. A. & Barres, B. A. *Nature* **468**, 562–566 (2010).
13. Dragsten, P. R., Blumenthal, R. & Handler, J. S. *Nature* **294**, 718–722 (1981).
14. van Meer, G. & Simons, K. *EMBO J.* **5**, 1455–1464 (1986).

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

起こるべくして起こった事故

An accident waiting to happen

2014年5月15日号　Vol. 509 (259)

米国の放射性廃棄物貯蔵施設で起こった放射性物質の流出事故は、
安全への過信と安全規制の緩みというあまりにもありふれた状況の存在を浮き彫りにしている。

2014年2月14日、米国ニューメキシコ州カールズバッド近郊の砂漠に位置する核廃棄物隔離試験施設（WIPP）で放射性物質の流出が起こった。大惨事には至らなかったが、地下655mの保管庫で貯蔵されていた数千個の放射性廃棄物入りドラム缶が複数破裂していた。その原因は、化学反応か爆発であった可能性が非常に高い。WIPPは、米国で最も重要な放射性廃棄物の地層処分施設で、米軍の研究開発プログラムにより生じる低・中レベルの放射性残渣物を数千年間にわたって安全に貯蔵できるように設計されていた。高レベルのプルトニウムと使用済み核燃料も貯蔵できる施設へと拡張する提案もなされていたが、使用開始からわずか15年で急きょ閉鎖された。

今回の事故で、WIPPの複数箇所が長寿命放射性超ウラン元素（アメリシウム、プルトニウムなど）で汚染された。現在、担当者による原因究明が進められており、汚染の程度はまだ確定していないが、少量の放射性物質が地表に放出され、21名の作業員が低レベルと考えられる放射性物質に被曝（ひばく）した。5月初旬の当局者の発表によれば、WIPPは今後少なくとも18カ月間は閉鎖されるという（それ以上に長期化する可能性もある）。

この事故の規模や影響がこの程度で済んだことは、まさに幸運であったといえる。もっと深刻な事故になっていた可能性が明白に認められるからだ。今回の事故とは別に、2月5日にこの施設の地下で岩塩運搬車両の火災事故が発生し、2月6～10日にはフィルターが機能していない状態で換気が行われていた上、リアルタイム連続放射線監視装置のスイッチが切られていた。この間、毎朝作業員が行う放射線量測定でしか放射性物質の放出を検知できない状態だったのだ。事故がそのときに起こっていたら、作業員は放射能漏れを知らずに被曝し、さらに高濃度の放射性物質が環境中に放出されていた可能性がある。

2月14日午後11時14分、廃棄物貯蔵区域で高レベル放射線が連続放射線監視装置により検知され、警報が発せられた。このときに作動していた監視装置は、これ1台であった（その他は全て使用不能だった）。この警報により、施設内空気は高性能HEPAフィルターを通過するシステムに自動的に移行し、放射性微粒子は捕捉された。また、夜間勤務中の用心深い管理者が、警報が作動した直後に大型換気扇のスイッチを入れ、貯蔵施設内の汚染空気をHEPAフィルターにかけて環境中に排出した。こうした措置は、自動的に実施されるべきものであり、本来は手動で行う必要はないはずだが、数年前に手動に切り替えられていた。また、この換気システム自体にも問題があった。システムの一部に亀裂が生じていて核安全基準を満たす状態にはなく、放射性物質の一部が環境中に放出されていたのだ。この亀裂は、3月6日に高密度フォームで充填補修された。

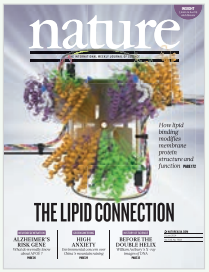
「クリーンな状態で始まり、クリーンな状態を保つ」というのがWIPPのうたい文句だった。事故は絶対に起こらない、と米国政府は発表していた。しかし、それが空疎なものだったことは、今回の事故に関する米国エネルギー省（DOE）の報告書に概説されているとおりだ（*Nature* 2014年5月15日号267ページ参照）。この報告書では、現状にあぐらをかいていることが指摘され、度重なる安全基準の緩和、手抜き、安全装置の老朽化、安全風土の劣化などの問題点が延々と列挙されている。また、事故自体に対するWIPPの対応は「遅きに失し、効果がなかった」と付記されている。

WIPPの放射性物質の放出による影響は、原子力発電所の場合と比べればかなり小さい。しかし、福島第一原子力発電所の事故と同様の特徴的な「誤り」が繰り返された。その誤りとは、上述の報告書で指摘された問題点と、独立した厳しい科学技術的監督体制の欠如のことである。つまり、核関連施設の安全な運用にとって必須の要素が欠落していることが、事故が起こって初めて明らかになったのである。

WIPPは、核廃棄物貯蔵施設の計画と設計に科学を組み込む方法としても、そうした科学に対する国民の信頼を高めるための方法としても、モデルとなるはずの事業だった。今や膨大な量の放射性廃棄物が蓄積し、その安全な処理方法を見つけることが急務となっている。こうした施設の維持においては、プロジェクトに対して透明で独立した科学的監督が最優先項目として実施されるよう、努力がなされるべきである。■

（翻訳：菊川要）

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



Volume 510
Number 7503
2014 年 6 月 5 日号

脂質との結託：結合した脂質が膜タンパク質の機能を調節する仕組み

THE LIPID CONNECTION: How lipid binding modifies membrane protein structure and function

膜タンパク質の多くに脂質が緊密に結合していることが次々と明らかになっている。しかし、こうした脂質が膜複合体の構造に及ぼす影響はよく分かっていない。今回 C. Robinson らは、脂質と結合して折りたたまれたタンパク質の立体構造に関してイオン移動度質量分析（IM-MS）法を用いて高分解能スペクトルを得る方法を開発した。これを使って、MscL、アクアポリン Z およびアンモニアチャネルの安定性を変化させる脂質を突き止めてランク付けし、ホスファチジルグリセロールが安定性を最も高める脂質であることを明らかにした。著者らはさらに、ホスファチジルグリセロールが結合したアンモニアチャネルの X 線結晶構造を決定し、ホスファチジルグリセロール結合部位が生じる仕組みを明らかにした。この研究から、膜複合体の安定性は、個々の脂質の結合によって変化することが示唆される。表紙は、IM-MS 法で捉えられた、脂質が結合したアポ状態のアンモニアチャネルの構造。

生体材料：注文に合わせて多成分タンパク質を設計する

Multi-component proteins to order

タンパク質を自己集合させようという試みが、材料科学で期待を集めている。今回 D. Baker らは、2 種類のサブユニットが共集合して特定の構造を形成するタンパク質ナノ材料を、コンピューターで設計する方法を開発した。著者らはこの方法を用いて、2 種類のサブユニットが 24 個集合したかご状のタンパク質ナノ材料を 5 種類設計し、これらの構造がコンピューターで設計したモデルとほぼ一致することを実証した。この方法は、精密な上に多様な 2 成分材料を設計できるため、機能性タンパク質ナノ材料を特定の用途に応じて設計する有望な技術となり得る。

細胞生物学：マイクロ RNA と呼吸器疾患

MicroRNAs and respiratory disease

miR-34/449 ファミリーに属する 6 個の miRNA は高い類似性を持つ。これらの miRNA の機能は重複しているため、それぞれの miRNA の特異的な生物学的役割を決定することは難しい。L. He らは今回、6 個の miR-34/449 miRNA を全て欠損したマウスでは、新生仔死亡、原発性繊毛ジスキネジアの一部の患者で見られる呼吸器合併症に似た呼吸機能障害、および不妊がしばしば引き起こされることを見いだした。これらの障害は基底小体の欠陥に起因しており、miR-34/449 欠損細胞では気道の細胞の繊毛が短くその数は著しく減少していた。著者らはさらに、miR-34/449 miRNA の標的候補を 57 個突き止めた。その中の 1 つは、繊毛の会合を抑制する中心小体タンパク質 Cp110 であり、Cp110 発現レベルの異常は呼吸器疾患と関連することがすでに報告されていることからも、今回の研究は興味深い。

気候科学：南極氷床の減少史

A history of Antarctic ice loss

約 2 万年前の最終氷期極大期以降、数メートル以上の海水準上昇をもたらす融解水パルスは複数回生じており、全球の海水準は 100 m 以上上昇した。最も劇的なパルスは、1 万 4600 年前の「融解水パルス 1A」で、海水準が約 16 m 上昇した。この上昇の程度から、南極の関与が示唆されるが、これまで物理的証拠は得られていなかった。今回 M. Weber らは、スコシア海で得られた氷山が運んだ岩屑の記録を示し、1 万 9000 年前という早い時期に南極から氷山がパルス的に放出されたことを示す証拠を明確に示した。最大の氷山の放出は、融解水パルス 1A の間に起きており、この海水準の急上昇に対する南極の寄与について、長く探し求められていた確証が得られた。

栄養：大気 CO_2 濃度が上昇すると作物の栄養素が減少する

Crop nutrient loss in high CO_2

今回 S. Myers らは、開放系大気 CO_2 増加実験からこれまでで最大規模のデータセットを収集し、今世紀半ばに予測される高い CO_2 濃度条件下では、C_3 植物であるイネ科穀類とマメ類の亜鉛および鉄レベルが低下することを明らかにした。C_4 光合成経路を用いる作物への影響は、C_3 植物への影響よりも小さい。今回の知見は、高い CO_2 濃度への感受性を低下させるための品種改良が、世界各地で公衆衛生上の重要な優先課題となる可能性を示唆している。

細胞生物学：リン酸化ユビキチンはパーキンの活性化因子である

Phosphorylated ubiquitin is a parkin activator

ユビキチンは、翻訳後修飾を行うタンパク質で、他のタンパク質に結合して、その活性や安定性を調節する。今回、ユビキチンがキナーゼである PINK1 の基質と分かった。PINK1 とユビキチンリガーゼであるパーキンは、劣性遺伝性パーキンソン病の原因遺伝子である。松田憲之（まつだ のりゆき）（東京都医学総合研究所）らは、ミトコンドリアの膜電位が低下した細胞で、PINK1 がユビキチンの 65 番目のセリン残基をリン酸化することを示した。リン酸化されたユビキチンはパーキンと相互作用し、パーキンも PINK1 によってリン酸化される。これらの相互作用によって、パーキンの酵素活性の完全な活性化が可能になり、ミトコンドリアに存在する基質へユビキチンを連結できるようになる。

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

Volume 510
Number 7504
2014 年 6 月 12 日号

南米の科学研究の「星」たち：出資の増大で、研究成果も向上中

SCIENCE STARS OF SOUTH AMERICA: As investment increases, researchers are raising their game

サッカーのワールドカップ本大会が開催されるブラジルとその近隣諸国には、今後数週間にわたりメディアの注目が集まると予想される。*Nature* では、南米の科学研究に注目した特集を組んだ。我々の「キックオフ」は、南米における研究開発の入力と出力の状況を詳細に描いた地図である（表紙）。特集記事では、南米の主要な研究機関や研究グループの評判を紹介し、また、最も優秀な南米の研究者の中から数人を取り上げ、さらに、経験を積ませることを目的として北米の研究室に留学させるプログラムや、海外で一定の成果を挙げている研究者を南米に呼び戻す取り組みなどについて論じる。そして、科学研究が南米での持続可能な経済成長という目標の達成にどのように役立てるかについても意見を聞き、検討している。

気候科学：予測されるインド洋の極端な気候

Indian Ocean climate extremes predicted

熱帯の南インド洋周辺諸国では、インド洋ダイポール（IOD）の気候サイクルが極端な正の位相にある時期に、広範囲にわたる洪水や干ばつが起こる傾向がある。例えば 1961、1994、1997 年などの気候状況の悪かった年では、インド洋の西側の領域に暖かい海水が現れて降水が増加していたのに対し、東側の領域では冷たい海水が支配的となり、降水は減少していた。今回、W. Cai らは、温室効果ガスの排出量を多めに設定したシナリオでの気候モデル予測を評価した。その結果、極端な正の IOD の頻度は、20 世紀の 17.3 年に 1 回から、21 世紀が終わるまでには 6.3 年に 1 回へと増加する可能性が高いことを見いだした。

免疫学：ヒト幹細胞の遺伝子編集

Gene editing of human stem cells

遺伝病の治療には遺伝子追加導入技術を用いることもあるが、導入遺伝子の遺伝子産物による毒性は大きな問題であり続けてきた。そのため代替案として、欠陥のある遺伝子のみを標的とする遺伝子修復が期待されている。L. Naldini らは今回、ヒト造血幹細胞（HSC）での標的ゲノム編集に成功したと報告した。著者らは、遺伝子送達プラットフォームと培養条件の調整により、これまでの障壁を乗り越えた。健常ドナーと X 連鎖重症複合免疫不全症（SCID-X1）患者それぞれに由来する HSC に対し、*IL2RG* 遺伝子の変異ホットスポットへ修正用 cDNA を挿入することで、この戦略が治療に使える可能性を示した。遺伝子編集された HSC が生み出したリンパ系細胞は、*IL2RG* 変異を持ち増殖できないリンパ系細胞に対して選択的な増殖優位性を示した。この方法は、SCID-X1 などの疾患に対して有効な治療法となる可能性がある。

宇宙：ALMA が暗黒γ線バーストに投げ掛ける新たな光

ALMA sheds new light on dark γ-ray bursts

持続時間の長いγ線バースト（GRB）は、大質量星の爆発に伴って生じると考えられており、星形成領域に存在すると予想されている。今回、廿日出文洋（はつかでぶんよう）（国立天文台）らは、ALMA 望遠鏡での観測によって、$z = 0.41$ と $z = 0.81$ にある 2 つの GRB の母銀河に、分子ガスのトレーサーである一酸化炭素（CO）輝線とミリメートル波長の連続放射を観測したと報告した。これらの観測結果は、持続時間の長い GRB が、分子ガス溜まりの内部にあって、星形成にエネルギー供給していることを示す初めてのものだ。これらの GRB は、分子ガスが少なく塵が多い領域で生じていた。γ 線と X 線放射では明るいが、可視光はほとんど、あるいは全く通さないという、見かけの上では異常な「暗黒」GRB は、塵による掩蔽（えんぺい）のためと説明できる可能性が考えられる。

がん：SMYD3 は抗がん剤の標的である

SMYD3 an anticancer target

SMYD3 は主として細胞質に存在するリシンメチルトランスフェラーゼで、複数のヒト腫瘍で過剰発現している。今回マウスモデルにおいて、Ras が誘発する腫瘍形成に SMYD3 が必要なことが分かった。SMYD3 は MAP3K2 をメチル化し、これによって MAP3K2 へのホスファターゼの結合が阻害され、Ras/Raf シグナル伝達が増強される。これらの結果から、キナーゼシグナル伝達経路におけるリシンメチル化の予想外の役割が明らかになり、また、SMYD3 が治療標的となる可能性を示している。

構造生物学：ヘリカーゼとポリメラーゼの協調

Helicase–polymerase coordination

DNA 複製の際には、個々のポリメラーゼの前方で、ヘリカーゼが 2 本の鎖を引き離し、それぞれをリーディング鎖複製装置、ラギング鎖複製装置へと誘導する。今回、3 つのグループによる共同研究で、酵母のレプリソーム中で DNA ヘリカーゼと DNA ポリメラーゼを結び付けている Ctf4 タンパク質の作用について、その構造基盤が調べられ、Ctf4 が DNA ヘリカーゼである Cdc45–MCM–GINS とポリメラーゼ α を結合させている仕組みが明らかになった。ヘリカーゼの GINS サブユニットとポリメラーゼ α は同じような相互作用で Ctf4 に結合しており、そして Ctf4 は三量体であることを鑑みると、ラギング鎖合成では 2 個のポリメラーゼが同時に 1 個のヘリカーゼと結合している可能性が考えられる。

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

Volume 510
Number 7505
2014 年 6 月 19 日号

冷却された水：超高速 X 線で結晶化寸前の過冷却水を調べる

WATER COOLED: Ultrafast X-rays probe upercooled water on the brink of crystallization

今回、水の過冷却について 2 つの研究成果が報告された。J. Sellberg らは、真空中で急速に冷却された水滴が氷になる寸前の様子を、フェムト秒 X 線レーザーの高強度パルスを使って調べた。その結果、不明確な中間領域、いわゆる「no-man's land」にある、過冷却が進んだ液体相に関する構造情報が得られた。こうした領域では、水の異例な特性が著しく強くなる一方で氷が迅速に形成されるために、通常の技術では測定できなかった。もう一方の J. Palmer らは、この領域にある水を先進的なシミュレーション法を使って調べ、構造が異なる 2 つの液体相間での相転移を見いだした。これにより、水の異例な性質の多くを説明できる可能性がある。

植物科学：ユーカリのゲノム塩基配列解読

***Eucalyptus* genome sequenced**

成長の速いユーカリの木は、世界の紙パルプ·化学セルロース産業を支えており、また、将来的にはバイオマス原料としても期待されている。今回、ユーカリの一種であるローズガムのゲノム塩基配列が解読された。その配列には、これまで解読された植物ゲノムの中で最多となる数の縦列重複が含まれていた。また、化学的防御物質として機能し、独特な薬用精油の原料にもなる特殊化した代謝産物の遺伝子群においても、既存の植物ゲノムの中で最も高い多様性が見られた。さらに、姉妹種であるブルーガムなどとの比較から、動的なゲノム進化および近交弱勢のホットスポットが明らかになった。今回得られた包括的なゲノムデータは、生産性や木材品質を高めるための育種サイクルの高速化や、さまざまな環境に適したユーカリ系統の開発に関する研究に役立つと考えられる。

細胞生物学：遺伝子発現の変動を追跡する

Tracking gene expression variation

ハイスループットの単一細胞トランスクリプトミクスは、細胞間での遺伝子発現の変動を偏りなく理解するための手法となる。今回、A. Regev らは、マウス骨髄由来初代樹状細胞について、マイクロ流体チャンバーに単離密封した細胞を個別に刺激したり、傍分泌シグナル伝達を遺伝学的にあるいは化学的に変化させたりするなどのさまざまな刺激にさらすことで、単一細胞 RNA-seq ライブラリーを得た。その結果、樹状細胞の抗ウイルス応答と炎症応答のモジュールが、変動の促進と抑制を行う正と負の細胞間傍分泌フィードバックループにより制御される仕組みが明らかになった。

微生物学：栄養不良への腸内微生物叢の応答

Gut microbiota response to malnutrition

乳幼児期の栄養不良は多くの低所得国の重大な健康問題の 1 つである。乳幼児期の栄養不良による死亡率は、治療的食餌介入によって低下させることは可能である。しかし、重度急性栄養不良の場合には健全な成長を完全に回復することは困難である。今回 J. Gordon らは、バングラデシュの健康な乳幼児からなるコホートで、出生後の微生物叢形成に関わる 24 種の細菌群を明らかにした。腸内微生物叢内でのこれら 24 種の比率により、生後 2 年以内に微生物叢が健全に形成されるかどうかが決まるのである。著者らは、個人間の比較を可能にする「相対的微生物叢成熟度指数」と「月齢に対する微生物叢の *Z* スコア」を定義し、これらの指標を用いて、重度栄養不良が微生物叢の顕著な相対的未成熟に関連していること、そして、広く用いられている 2 種の栄養学的介入ではこの微生物叢の未成熟が完全には改善されないことを実証した。この研究は、より長期的な食餌に基づく介入および / あるいは腸内微生物の追加が、乳幼児期の栄養不良による微生物叢の未成熟を持続的に修復し、臨床転帰を改善するのに必要である可能性を示唆している。

物理学：電子間の磁気相互作用

Magnetic interaction between electrons

電子は全て固有の磁気双極子モーメントを持っているため、2 個の電子は互いに磁力を及ぼし合うはずである。しかし、こうした磁力は非常に弱く、また、原子スケールではクーロン相互作用が支配的になるため、磁気相互作用の観測は極めて困難である。だが今回、S. Kotler らが、離れた場所に捕捉されている 2 個のストロンチウム 88 イオンで、電子同士の相互作用を測定することに成功した。この 2 個の電子は、コヒーレンスが発展する 15 秒間にわたってスピンもつれ生成を示した。また、電子間の距離を変化させることで、距離依存性が既知の逆 3 乗則と一致することが示された。

地球科学:シリカは沈み込み帯のゆっくり地震に関連している

Silica link to slow subduction earthquake

P. Audet と R. Bürgmann は、ゆっくり地震が繰り返し発生している沈み込み帯で収集した地震データを提示し、震源の上の前弧地殻の P 波と S 波の地震波速度の比 v_P/v_S と、ゆっくり地震の平均再来間隔が線形関係にあることを示した。著者らは、スラブ由来の流体からのシリカ濃縮の変動と石英岩脈内の上向きの鉱化によって、観測された v_P/v_S 値の範囲を説明でき、また、シリカに富んだ断層粘土における回復と透水性の低下の強い温度依存性によって、シリカの濃縮が進むにつれて微動再来間隔が短くなることを説明できるとしている。

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

Volume 510
Number 7506
2014 年 6 月 26 日号

耐性と闘うやつ:長く使われてきた β-ラクタム系抗生物質の作用を助けるコウジカビ属真菌由来天然物

RESISTANCE FIGHTER: An *Aspergillus* natural product boosts ageing β-lactam antibiotics

表紙は、真菌の一種 *Aspergillus versicolor* の分生子柄や胞子で、ラクトフェノール・コットンブルーで染色されている。NDM-1 や VIM などのメタロ-β-ラクタマーゼを持つグラム陰性病原菌による感染は大きな公衆衛生問題となりつつあり、ペニシリン系、セファロスポリン系およびカルバペネム系の抗生物質を使った感染病治療では脅威となっている。今回、G. Wright らは、環境微生物由来天然物の DMSO 溶解抽出物の大規模試料群に対して、NDM-1 の天然物阻害剤のスクリーニングを行った。抽出物の 1 つで *A. versicolor* 由来のものが特に強力な抗 NDM-1 活性を示し、これは、約 50 年前に葉のしおれに関連する天然物として発見されたアスペルギロマラスミン A（AMA）であることが分かった。AMA は、NDM-1 と VIM-2 の両方に対して強力な阻害作用を迅速に発揮し、VIM 型あるいは NDM 型の耐性遺伝子を保持する病原菌に対して *in vitro* および *in vivo* で抗生物質の効力を十分に回復させることが分かった。AMA には毒性がなく、忍容性も良好であることから、抗生物質アジュバントの実現が期待される。

構造生物学：tRNA が選択を誤らないように指令するのは変則的な塩基対

Wobble base pair dictates tRNA fidelity

遺伝暗号がタンパク質へと常に正しく翻訳されるようにするには、tRNA 合成酵素が tRNA に適切なアミノ酸を連結しなくてはならない。アラニン用の tRNA では、たった 1 つの非ワトソン・クリック型塩基対（G3•U70）が、アラニル tRNA 合成酵素（AlaRS）に正しいアミノアシル化を確実に行わせる働きをする。横山茂之（よこやましげゆき）（理化学研究所ほか）らは今回、古細菌 *Archaeoglobus fulgidus* 由来の AlaRS について、G3•U70 を持つ $tRNA^{Ala}$（$tRNA^{Ala}$/GU）、または A3•U70 を持つ変異体（$tRNA^{Ala}$/AU）と、アラニル AMP 類似体とが結合した 2 つの複合体の結晶構造を報告し、2 つの構造の比較から、tRNA 選択性の基盤が明らかになった。G3•U70 の独特な形状が tRNA の CCA 領域の向きを決め、末端のアデノシンを触媒部位へと誘導する。この機構によって、触媒部位から離れたところにある少数のヌクレオチドが、特定のアミノアシル化の反応性を決定できる仕組みが説明される。

物理学：ビッグ *G* への新しい道

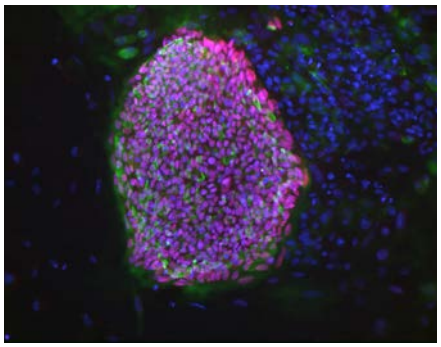
A new route to Big *G*

ニュートンの重力定数 *G* は、万有引力定数、あるいは「ビッグ *G*」と呼ばれ、2 つの物体間の重力を計算する際に使われる基礎物理定数である。*G* を高精度に測定する方法はいくつかあるが、測定方法によって得られる結果が異なるため、各実験に不明の誤差が介在していると考えられている。G. Rosi らは、こうした食い違いを生じる系統誤差を突き止め、そして最終的には除去することを目的として、レーザー冷却原子による量子干渉法を使って *G* の高精度測定を行った。これまでの測定とは根本的に異なる今回の実験によって、約 0.015％の精度で *G* の値が得られた。この精度は既存の測定結果とほぼ等しく、今後も相当の改善が見込まれる。測定結果の不一致という問題は、今回の測定でもまだ解決されないが、根本的に異なる今回のような手法を用いることで、これまでの系統誤差を明らかにできると期待される。

幹細胞｜成人糖尿病患者の体細胞を再プログラム化

Human adult somatic cells reprogrammed

成熟した細胞の核を、未受精で未成熟な卵細胞へと移植する体細胞核移植（SCNT）によって、ヒトの胎児や新生児の繊維芽細胞から多能性幹細胞株を樹立できることは、これまでの研究ですでに示されている。今回 D. Egli らは、SCNT によって、成人の 1 型糖尿病患者の皮膚細胞などの成人体細胞から、胚性幹細胞株の樹立に成功したことを報告した。著者らはまた、幹細胞樹立の効率や胚発生能に影響するパラメーターを体系的に調べた。このデータは、将来の治療への適用に向けた SCNT の改良に重要と考えられる。



1 型糖尿病患者由来の体細胞から作製した ES 細胞のコロニー。

BJARKI JOHANNESSON, NYSCF

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 7

HIGHLIGHT

KITLG 遺伝子とブロンドの髪の分子的つながり

DNA のたった 1 つの塩基対の違いが、髪の毛の色の違いに影響することが分かった。そして、その塩基対と離れた場所にある *KITLG* 遺伝子とブロンドの髪との関係が明らかになった。

KITLG 遺伝子は、動物とヒトのさまざまな細胞の発生に必須の遺伝子で、ブロンドの髪と関連することは以前から報告されていた。今回、D. Kingsley らはそれについて詳しく調べ、毛包における *KITLG* 遺伝子の発現量が、*KITLG* 遺伝子と別な場所に位置するエンハンサーのわずかな配列の違いにより変化することを見つけた。ブロンドの髪色に対応するエンハンサーを持つマウスは、明るい黄褐色の毛となり、別のエンハンサーを持つマウスは、暗色の毛になった。

今回の成果は、*KITLG* 遺伝子のような必須遺伝子が、髪の色の調節にどのように関与するかを解き明かす研究の先鞭となるだろう。

NEWS & VIEWS

鞭虫ゲノムで重要な分子を選別する

鞭虫症の原因となる鞭虫は、土壌を介して伝播する寄生虫だが、今回、鞭虫 3 種のゲノムデータが報告された。宿主－病原体の相互作用を理解し、蠕虫治療に有望な新たな薬剤標的を探索するための土台となるだろう。

E. Ghedin

インゲンマメ栽培化の複雑な歴史

インゲンマメ（*Phaseolus vulgaris*）のゲノムデータ、および野生品種と栽培品種ゲノムのリシークエンスデータが報告された。インゲンマメは、メソアメリカと南米において、少なくとも 2 回栽培化されたことがこの研究から確認できた。これらのゲノムデータは、栽培化に伴う表現型の変化に寄与した遺伝子を同定する枠組みにもなる。

B. S. Gaut

nature medicine
Volume 20 Number 7

HIGHLIGHT

ストレスが心臓を傷つける仕組み

慢性的なストレスは白血球数を増やし、動脈アテローム斑での炎症を悪化させて免疫系に強い影響を与えることが明らかになった。この知見は、ストレスが心臓発作のリスクを上昇させる仕組みを説明するのに役立ちそうだ。

M. Nahrendorf らは今回、病院の集中治療室で働く研修医 29 人を対象にして、慢性ストレスにさらされると 1 週間後の白血球数にどのような影響があるかを調べ、ストレスによって白血球が増加することを報告している。

著者らはさらに、健康なマウスでは、隔離したり、ケージを傾けたりするといった社会的要因や環境要因によって生じる慢性ストレスが骨髄の神経繊維を活性化し、幹細胞の増殖と白血球産生増加を引き起こすことを見いだした。アテローム性動脈硬化を起こしやすいマウスでは、白血球の増加が動脈のアテローム斑の炎症を引き起こすらしい。ストレスを受けたマウスのアテローム斑は、ヒトに見られる、破裂して心臓発作の原因になりやすい「脆弱な病変部」によく似ていた。

移植用臓器不足に対する解決策

ラット肝臓を臓器移植に使うために生存能力を保持したまま保存できる期間が、大幅に延びて最長 4 日間になった。この結果は、ヒトでの移植用臓器の不足という現在の危機的状況に対する直接的な対策となる可能性がある。

現在、一般的なヒト臓器の場合の保存の限界は約 6 ～ 12 時間と短い。そのため、臓器の保存可能期間が長くなれば、臨床での肝移植実施に大きく影響すると考えられる。保存期間が延びれば、最適なレシピエントを探すのに時間的ゆとりができると同時に、これまでよりも広い地域から移植用臓器を集めることも可能になるだろう。

K. Uygun らは今回、氷点下非凍結保存法に基づく方法、つまり組織を過冷却保存する方法と体外灌流装置を併用して 3 日間保存した肝臓を移植したラットでは、1 カ月後の生存率が 100％になることを示した。この方法を用いて肝臓を 4 日間保存した場合でも、約 60％のラットが 1 カ月以上生存した。これに対して、従来の方法を用いて 3 日間保存したラットの肝臓は、全てが生存能力を失っていた。

NEWS & VIEWS

ダイアモンド・ブラックファン貧血で見られる GATA1 の翻訳量低下

ダイアモンド・ブラックファン貧血（DBA）は、赤血球産生異常を特徴とする遺伝性の再生不良性貧血であり、全症例の半数以上でリボソームタンパク質遺伝子の不活性化変異が原因となっている。ヒト細胞を用いた新たな研究で、リボソームタンパク質のハプロ不全の結果として起こる転写因子 GATA1 の翻訳量低下が、DBA で見られる赤血球異常を引き起こす重要要因の 1 つであることが明らかになった。

J. Boultwood & A. Pellagatti

レプチンの欠如が 1 型糖尿病を誘発する

1 型糖尿病と関連付けられているレプチン欠乏が、この糖尿病の病態生理の極めて重要な因子であることが、ラットを使った新たな研究で示された。レプチンが欠乏すると、神経内分泌事象のカスケードが引き起こされ、それらが脂肪組織や肝臓に影響を及ぼして、結果的に高血糖やケトアシドーシスが起こるのである。

B. Mittendorfer & S. Klein

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

掲載論文一覧

BRIEF COMMUNICATION

- **副鼻腔肉腫**：二重表現型を示す副鼻腔肉腫での *PAX3-MAML3* 遺伝子融合の頻発

ARTICLES

- **肺活量**：ゲノムワイド関連解析から明らかになった努力肺活量に関連を示す 6 つの新規座位
- **鉄代謝**：鉄代謝における赤血球調節因子としてのエリスロフェロンを同定
- **調節配列の進化**：ショウジョウバエ *Drosophila* 属の 5 種についてゲノムワイドの定量的エンハンサー活性地図を作成し、シス調節性の進化における機能的エンハンサーの保存とターンオーバーを明らかにした
- **寄生虫**：鞭虫 2 種のゲノム解析およびトランスクリプトーム解析から、宿主ー寄生虫間の密接な相互作用を理解する分子的な手掛かりが得られる
- **寄生虫**：ブタ鞭虫（*Trichuris suis*）のゲノムおよびトランスクリプトーム
- **インゲンマメ**：インゲンマメの参照ゲノムと 2 回の栽培化に関するゲノムワイドな解析
- **イネ**：ゲノムワイド関連解析はイネ代謝における自然変異に対する遺伝的および生化学的な手掛かりを提供する

LETTERS

- **歯原性腫瘍**：エナメル上皮腫での *SMO* および *BRAF* 変異の頻発
- **脳腫瘍**：エキソーム配列決定により、脳幹神経膠腫における *PPM1D* の体細胞性機能獲得性変異を同定
- **脳・脊髄腫瘍**：テロメア長に影響を与える *TERT* および *TERC* の近傍の変異は高悪性度の神経膠腫の発症リスクに関連している
- **肺がん**：影響力の大きい *BRCA2* と *CHEK2* の稀少バリアントは肺がんリスクに関与する
- **自閉スペクトラム症**：純化淘汰下の脳発現エキソンでは自閉スペクトラム症の *de novo* 変異が豊富に存在する
- **髪色**：ヨーロッパ人の典型的なブロンド髪色の分子基盤
- **先天性形成異常**：*Myc* の発現を調節する長距離エンハンサーが正常な顔面の形態形成に必要である

COVER

- 髄膜炎菌（*Neisseria meningitidis*）感染の成立後に菌が血液に移行すると、髄膜炎と敗血症性ショックが起こり致命的となることがある。この菌が血管に接着し、さらに定着する際に利用する宿主細胞受容体については、まだ分かっていなかった。今回 S. C. Bernard らは、CD147 が髄膜炎菌のヒト血管への接着と定着に関わる内皮細胞受容体であることを明らかにしている。表紙は、マウスに移植したヒト皮膚の血管（基底層のコラーゲン IV は緑、アクチンは青）に定着した髄膜炎菌（ピンク）である。ARTICLE p. 725

ARTICLES

- **発生異常**：*VAMP7* 遺伝子のコピー数増加はエストロゲンの作用を変化させてヒト男性の尿生殖器の発生を障害する
- **感染症**：病原性の髄膜炎菌は CD147 を使って血管に定着する
- **がん**：ヘッジホッグ経路転写出力の、BET ブロモドメイン阻害を介したエピジェネティックな標的化
- **がん**：PAI-1 は 16K プロラクチンの血管新生抑制作用と繊維素溶解促進作用に関わっている

LETTERS

- **貧血**：ダイアモンド・ブラックファン貧血における GATA1 翻訳の変化
- **動脈硬化**：慢性的な種々のストレスは造血幹細胞を活性化する
- **糖尿病**：レプチンは視床下部 - 下垂体 - 副腎軸の抑制により糖尿病を回復させる
- **うつ病**：脳に高濃度で存在するマイクロ RNA で霊長類特異的な miR-1202 は大うつ病性障害と抗うつ剤治療に関与している

TECHNICAL REPORTS

- **がん**：初代培養オルガノイドで見られた多様な消化管組織の発がん性形質転換
- **がん**：がん特異的プラズモン性ナノバブルを用いた、化学放射線治療の細胞内オンデマンド増幅
- **画像化法**：マウス網膜と網膜色素上皮の、2 光子顕微鏡法による眼の瞳孔を介した非侵襲的画像化
- **臓器移植**：過冷却による保存は、4 日間保存後の肝臓の長期にわたる生着を可能にする

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

チタン活躍物語

歯磨き粉からテッペ試薬まで、チタン（Ti）のさまざまな側面をバイオメディシン社（Biomedisyn）の Michael Tarselli が解説する。

眼鏡フレーム以外にも、22 番元素チタン（Ti）は、私たちの身の回りで広く用いられている。酸化チタン (IV)（TiO_2；別名チタニア）の入った白い歯磨き粉や、あなたの部屋の壁の塗料、錠剤のコーティングにも使われているし、単結晶チタニア半導体は、太陽電池パネルやタブレット型コンピューター用の材料として、近い将来定着すると予想されている。

チタンは、ほぼ至るところに存在し、地殻中の存在度は 9 位という豊富さだ。古代ギリシャの不死の巨神ティターン (Titan) にちなんだ「チタン (titanium)」という名前は、これだけ広範囲に存在する金属の名としてまさにふさわしいといえよう。チタンは単離が難しく、自然界で金属状態のチタンを目にすることはまずない。精製には 300℃の高温とアルカリ金属還元剤が必要であり、純粋な金属チタンが容易に手に入るようになったのは、実は 20 世紀以降である。

チタン（s^2d^2）は、マンガン（Mn）やクロム（Cr）といった酸化還元の王者たちとともに、周期表では「*d* ブロック」の上端に位置している。当然ながらチタンも酸化還元反応が得意であり、通常、窒素（N）や硫黄（S）、酸素（O）などのヘテロ原子を伴って、+2、+3、または +4 の酸化状態で存在する。

ほとんどの有機化学者は、チタンといえば塩化チタン（IV）($TiCl_4$) を思い浮かべるだろう。4 個の価電子を全て失った塩化チタン（IV）は、アルドール反応から糖の脱保護に至るまで、さまざまな反応に関与する典型的な「ルイス酸」である。ラジカル反応がお望みなら、還元レベルを 1 つ下げて塩化チタン (III) ($TiCl_3$) にすればよい。そうすれば、イミンやカルボニルからピナコール付加体が得られるのだ。さらに、チタンの多彩な配位化学を最も顕著に表しているのが、「ハーフサンドイッチ」型錯体である。この錯体は、同時に 3 つの配位子を固定してまとめるので、短いオリゴマーを生成できる。ハーフサンドイッチにもう 1 つアレンを付加するとチタノセンになり、これはアルケンを得るテッペ試薬やペタシス試薬の作製などに用いられている。

では、ルイス酸として非常にうまく機能する「+4 酸化状態」チタンに価電子をいくつか戻してやるとどうなるだろう。電子が増えてチタン（II）になると、アルキンやカルボニルに配位して極性転換し、穏やかな塩基であるジアニオンを生成するのである。「低原子価」のチタン (II) 試薬を用いるクリンコヴィッチ反応は、アルデヒドからシクロプロピルアルコールを生成することができる。さまざまな環化反応に応用可能なこの反応は、チタンカップリング化学再興のきっかけとなった。この反応を利用して、これまでに Micalizio、Cha、Panek の研究グループをはじめとするいくつかの研究グループが、さまざまなアルカロイドやポリケチドを合成している。

このように多才なチタンは、ノーベル賞クラスの研究にも貢献している。例を挙げてみよう。Ziegler と Natta が開発した、安価ながら高い活性を示すチタン系オレフィン重合触媒は、ポリエチレン製のボトル作製に欠かせない。また、香月勗と Sharpless が提唱したチタン錯体を用いたエポキシ化反応では、キラル触媒によって単一エナンチオマーが生成することが証明されている。現在ではすっかりモリブデン（Mo）系やルテニウム（Ru）系が定着しているオレフィンメタセシス反応でも、初期の頃はチタンカルベノイドが用いられていた。さらに、最近では、日本とフランスの共同研究チームがチタン－シリレン錯体を経たケイ素（Si）版シクロブテン中間体の合成と特性研究を行っているので、チタンはケイ素版メタセシス反応でも名声を得ることになるかもしれない。

チタンは安価で存在量が多いため、上述の反応で生じたほとんど毒性のない副生成物を捨てても、もったいないと思うことはないだろう。ところが、最近、酸化チタン (IV) ナノ粒子による生物濃縮や土壌・水生バイオマスへの悪影響が *Analytical Chemistry* に報告された。今後環境問題を抑制していくには、かつて同じ遷移金属仲間の鉄（Fe）や銅（Cu）で行われたように、チタンの化学量論反応を触媒反応に変えていくことが解決策として考えられる。チタンの触媒としての前途は明るく、実際、代表的な光触媒として用いられている酸化チタン（IV）は、すでに環境に優しい水質浄化方法として使われている。この原理は、紫外光を照射すると、ドープ TiO_2 触媒が反応性酸素種を形成し、飲料水中のバクテリアや生物毒素を分解するというもので、さらに現在は、可視光を利用した同様の水質浄化方法も開発され始めているのである。■

（翻訳：藤野正美）

Nature Chemistry | In Your Element　2013 年 6 月号

K Ca Sc Ti V Cr Mn Fe Co Ni Cu Zn Ga Ge As Se Br Kr Rb Sr Y

©2014 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.
フルテキスト版：http://nature.asia/17i0gRC
Vol. 11 | No. 8 | August 2014

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げます。

Follow us:

http://nature.asia/scientificdata

nature publishing group npg

NPG よりお知らせ

Nature 2014年1月30日号641～647ページ、および676～680ページに掲載された小保方晴子氏ら（理化学研究所ほか）による論文2報について、論文中にいくつかの致命的な誤りがあることを理由に論文撤回の要請があり、弊社はそれを受理いたしました。撤回理由は、*Nature* 2014年7月3日号112ページ、および下記URLをご覧ください（ウェブページが最新情報になります）。*Nature* ダイジェスト 2014年3月号2～3ページでも、これらの論文に基づいた記事を掲載しておりました。

STAP 関連論文、撤回理由書

http://www.nature.com/nature/journal/v511/n7507/full/nature13598.html
http://www.nature.com/nature/journal/v511/n7507/full/nature13599.html

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
8月号

平成26年7月25日発行 第11巻 第8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 07271-08

4910072710843
00648