日本語で読む世界の最新科学ニュース

nature ダイジェスト

摘出臓器の移植可能期間を延長 カッコウの托卵を見破る鳥たち にがりで太陽電池製造を安全に

日光浴には中毒性がある!?

09 2014

アルツハイマー予見・治療



Call for papers

2015年創刊

nature plants

From Bench to Biosphere

Nature Plants は、基礎研究と応用研究を幅広くカバーし、植物に関する進化、発生や代謝、環境との相互作業、そして社会的重要性といったあらゆる側面を取り上げます。

皆様の研究成果を Nature Plants にご投稿ください。

http://nature.asia/nplants



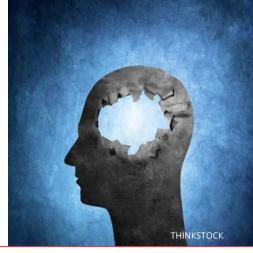


092014

2014年8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



忘却の遺伝子

表紙画像: GETTY IMAGES

14

1990年代にアルツハイマー病との関連が報告されたが無視された遺伝子 APOE。これに基づく発症予測と予防的投薬の試験が始まった。

NATURE NEWS

- **02** 「にがり」で太陽電池製造過程の 安全性が向上
- 04 卵の模様でカッコウの托卵に対抗
- 05 日光浴には中毒性がある!?
- **12** 息を吹き返した抗がん剤 「PARP 阻害薬」
- 13 SEVEN | 地球磁場の減衰が 衛星観測で明らかに

FROM NIKKEI SCIENCE

18 伝承を活かす~リバース薬理学の挑戦~

NEWS & VIEWS

26 ダイヤモンドをもっと硬く

EDITORIAL

28 続々登場する評価指標を うまく利用するには

HIGHLIGHTS

29 2014年7/3~7/31号

RESEARCH ROUND-UP

34 Nature Genetics / Nature Medicine / Nature Chemistry より

03 過冷却で肝臓の 移植可能期間を延長する

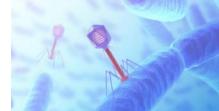
ラット摘出肝臓を凍らせずに冷却保存できる溶液が開発された。ヒト臓器にも有効なら、臓器移植が大きく広がる。



WALLY REEVES/KORKUT UYGUN/MARTIN YARMUSH/ HARVARD LINIVERSITY

10 見直され始めた ファージ療法

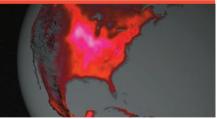
抗生物質に頼らない感染症治療法として 冷戦時代に東側世界で開発されたこの療 法に、今、関心が集まっている。



THINKSTOCK

08 地球の呼吸を探る、 NASAの炭素観測衛星OCO-2

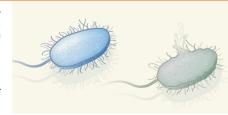
7月に打ち上げられた OCO-2 は、これまでになく高い精度で温室効果ガスの排出源と吸収源のマッピングを行う。



NASA GODDARD SPACE FLIGHT CENTER

<mark>24</mark> 耐性菌の抗生物質 耐性を無効化する天然物

真菌の一種が産生する天然化合物が、カルバペネム系抗生物質耐性細菌の薬剤耐性能力を無効化させることが分かった。



「にがり」で太陽電池製造過程の 安全性が向上

Bath-salt chemical promises safer solar cells

RICHARD VAN NOORDEN 2014年6月25日 オンライン掲載 (doi:10.1038/nature.2014.15464)

テルル化カドミウム太陽電池製造過程で必要な塩化カドミウム処理を、 塩化マグネシウム処理で置き換え可能なことが示された。

テルル化カドミウム (CdTe) 太陽電池 の製造に使用される「塩化カドミウム (CdCl₂)」は、高価な上に毒性のある物 質だ。これを、豆腐の凝固剤や、バス ソルトとして使用される「塩化マグネシ ウム (MgCl₂)」というありふれた物質で 代用可能であることが、リバプール大 学 (英国) の Jon Major らによって示さ れ、2014年6月25日にNatureオンライ ン版に掲載された」。この意外な発見に 全ての専門家が納得した訳ではないが、 Majorらは「CdTe太陽電池がより安全に より安く製造できるようになるだろう」 と話す。CdTe太陽電池は薄膜太陽電池 の一種で、世界の太陽光発電市場で5% のシェアを占める。

市販のほとんどの太陽電池モジュール には、超高純度シリコンウエハーが使用 されている。このシリコンが太陽光を吸 収すると、シリコン内部の電子が叩き出 されて動き出し、電流が発生する。太陽 電池のその他の作製方法として、シリコ ン系薄膜材料を用いる方法がある。この 方法は、ガラスや金属などの基板の上 に、薄膜状のアモルファスシリコンや微 結晶シリコンを形成させて作るため、純 粋なシリコンを使う必要がない上、膜は 迅速に形成される。さらに、膜の厚さは 約1μmと、シリコンウエハーの厚さの 約100分の1である。従って、従来型の 太陽電池よりも使用する材料が少なくて 済む。他にも、光をより強く吸収する GaAsやCdTeなどの化合物系薄膜材料

を使用する方法もある。基板として堅い ガラスの代わりにプラスチックやホイル といった曲げられる素材を使用できるこ とも薄膜太陽電池の利点である。

薄膜太陽電池が初めて提示されたとき、 特にCdTe薄膜太陽電池は、シリコン太 陽電池よりもやや変換効率が劣るものの、 安く製造できることが期待された。しか し、2009年、中国製のシリコン太陽電池 モジュールの価格が急落したため、ほと んどの薄膜太陽電池メーカー (多くの従 来型シリコン太陽電池メーカーも) が事業 から撤退した。今では、「CdTeは、電力 当たりのコストで結晶シリコンと厳しい 競争を強いられています」とブルームバー グ・ニュー・エナジー・ファイナンス社 (Bloomberg New Energy Finance; ス イス・チューリッヒ)の太陽光発電アナリ ストのJenny Chaseは言う。「効率の低 さを補うためには、販売価格を大幅に安 くする必要があるでしょう」と彼女は付け 加える。

カドミウムを排除する

CdTe 太陽電池の問題の1つは、変換効率向上のために、CdTe 層を $CdCl_2$ 溶液でコーティングする必要があることだと Major は指摘する。塩化物イオンは CdTe 層に溶け込んで半導体接合を形成し、電子を流れやすくする。一方、カドミウムイオンは水溶性であるため、 $CdCl_2$ は「恐ろしい」化学物質であると、Major は説明する。「 $CdCl_2$ は、発がん

性が疑われており、また、水生生物に長期的な悪影響を及ぼします」。 $CdCl_2$ を扱う化学者は、作業時に防護服を着用する必要があり、また、研究室や工場からそれを廃棄する場合には溶存カドミウムをろ過除去する必要があるなど、コストのかかる予防措置をとらなければならない。ただし、CdTe層のカドミウムは水に溶けないため、完成したモジュールは健康に害を及ぼさない。

Majorらは、塩素と結合して安価で安全な粉末を形成する元素を求めて周期表上をくまなく調べ、MgCl₂を用いて作製した太陽電池が、CdCl₂を用いた場合と同程度の効率をもたらすことを見いだした。

「MgCl。を使って作製した太陽電池は、 CdCl。を使ったどの太陽電池にもひけを とりません。MgCloなら、防護用の密閉 設備のない実験台の上で、オンラインで 購入可能な安価なスプレー装置を使っ てコーティングできます」とMajorは言 う。MgCl。は、豆乳を凝固させて豆腐を 作るときに使用されるにがりの主成分で あり、摂取しても安全な物質である。ま た、バスソルトや路面の凍結防止剤とし ても用いられている。その上価格も安く、 1kg 当たり1ドル (約100円) 程度である。 一方、CdCl。はその300倍の価格である。 ただし、コスト削減という点では、今 回の発見に対する産業界の反応は鈍い。 業界最大のファーストソーラー社 (First Solar;米国アリゾナ州テンペ)の最高技 術責任者のRaffi Garabedianは、「CdCl。 処理は、環境、健康、安全の管理にはコ ストがかかるものの、製造工程中の主な 原価作用因ではありません」と述べる。 また、CdTe太陽電池メーカーのカリク ソ社 (Calyxo;ドイツ・ビッターフェ ルト=ヴォルフェン)の最高技術責任者 Michael Bauerも「コストサイドへの影 響は限定的でしょう」と述べている。 ■

(翻訳:藤野正美、要約:編集部)

Major, J. D., Treharne, R. E., Phillips, L. J. & Durose, K. Nature 511, 334–337 (2014).

過冷却で肝臓の 移植可能期間を延長する

Supercooled livers last for days

SARA REARDON 2014年6月29日 オンライン掲載 (doi:10.1038/nature.2014.15465)

取り出したラットの肝臓を凍結させずに冷却保存できる溶液が開発された。 これによって、ヒトの臓器移植の可能性が広がるかもしれない。

ヒトの肝臓移植では、外科医に与えられ ている時間は、ドナーから臓器が提供さ れたときからわずか12時間ほどだ。そ の短い時間の中で、摘出された肝臓の移 植手術を行い、レシピエントの体内で血 流を再開しなければならない。それ以上 時間がかかると肝臓の組織が崩壊してし まうからだ。しかし、今回報告された緩 徐冷却法を用いれば、ラットでの実験で はあるが、肝臓を3日間新鮮な状態に保 つことができるという。この方法では、 まず肝臓を冷却し、それから氷点下まで 温度を下げていく。すると、肝臓は「過 冷却」状態になり、氷点下となっても凍 結しないため、新鮮なまま維持すること ができる。この方法がヒトの臓器にも有 効ならば、移植できる臓器の数が飛躍的 に増加する可能性がある。

臓器を輸送してレシピエントに適合さ せる時間を少しでも長く確保できるよ う、何十年も前から臓器を凍結させる研 究が行われてきた。しかし、凍結・解凍 を行うと、細胞に修復不可能なほどのダ メージを与えてしまう。特に、組織内に 氷晶ができてしまうと絶望的だ。そこ で、マサチューセッツ総合病院(米国ボ ストン) の臨床工学技士Korkut Uygun らのチームは、凍結時に氷晶が形成され る段階を回避する方法を開発した。

研究チームはまず、ラットの肝臓に大 量の酸素を送り込むとともに、冷却され た数種類の化学物質の混合液をたっぷり と灌流させた。この混合液には、細胞

が凍結するのを防ぐ3-O-メチル-D-グル コースと呼ばれるブドウ糖に似た化合物 が含まれている。こうすることによっ て肝臓はゆっくりと4℃にまで冷やされ る。研究チームは、その後、この肝臓を 凍結させることなく-6℃で維持した。

3日後、今度はその過程を逆行するこ とで肝臓を徐々に体温まで戻し、ラット に移植した。過冷却された肝臓を移植し た全てのラットは少なくとも3カ月以上 生存したが、現行の手法によって3日間 保存された肝臓を移植したラットは全 て死んでしまった。この研究はNature Medicine 2014年7月号¹に発表された。

Uygunは、冷却速度を調節するなど してこの方法に少々手を加えれば、ヒト の臓器のようなさらに大きな臓器にまで 用途を拡大できるはずであり、肝臓以外 にも応用可能だろうと述べている。「こ れは全ての臓器に使える方法といえるで しょう」と彼は言う。この手法で用いる 化学成分の大部分は、米国食品医薬品局 (FDA) によってすでにヒトでの使用が 承認されているため、Uvgunはより大 きな動物で実験を行った後、2~3年以 内に臨床試験を始めたいと考えている。

この保存方法が実用化されれば、これ まで廃棄を余儀なくされた臓器であって も移植に利用できるようになるかもしれ ない。ある推定によれば、この方法に よって、少なくとも年間さらに5000個 の臓器を患者への移植に利用できる可能 性があるという²。また、臓器をこれま



機械灌流装置の中で保存溶液に浸されてい る過冷却肝臓。この肝臓を移植されたラッ トは全て、少なくとも3カ月間生存した。

でよりも遠い場所に運ぶことも選択肢に なり得るだろう。そうなれば、移植を 待っている国外の患者に届けることさえ も可能になる。

米国カリフォルニア州フォンタナで低 温保存技術を提供する、21センチュリー・ メディシン社 (21st Century Medicine) の最高科学責任者であり、低温生物学者 のGregory Fahyは、「これは目覚ましい 進歩だと思います」と話す。しかし彼は、 まだ解決しなければならない問題がいく つかあると慎重な意見を述べる。例えば、 輸送中に過冷却された臓器が強い衝撃を 受けた場合には、それが刺激となって安 定した低温保存状態が壊されて凍結が始 まってしまう可能性がある。また、大き な臓器を均一に冷却するのは難しい。

しかし、可能性は大きく広がっている。 1980年代には、UWと呼ばれる化学溶 液が登場した。開発したウィスコンシン 大学(米国マディソン)にちなんで名付 けられたこの溶液は、臓器保存における 最も新しい大きな進歩であり、このおか げで移植数が大幅に増加したと Fahy は 考えている。そして彼は期待を込めてこ う述べる。「それに匹敵することが、今 まさに起ころうとしているのです」。

(翻訳: 古川奈々子)

Berendsen, T. A. et al. Nature Med. 20, 790-793 (2014).

^{2.} Izamis, M. L. et al. J Healthc Eng. 3, 279-298 (2012).

卵の模様でカッコウの托卵に対抗

Patterned eggs fend off cuckoo usurpers

KATIA MOSKVITCH 2014年6月23日 オンライン掲載 (doi:10.1038/nature.2014.15443)

カッコウの托卵被害に遭っている鳥たちが自らの卵を守るために描き出した戦略が、 視覚認識ソフトによって明らかになった。

カッコウ科の鳥は、他の鳥の巣に卵を産 みつけ、抱卵や子育てを巣の主 (host; 仮親) に押し付ける「托卵」という寄生行 動をすることで悪名高い。一方、一見無 力な被害者に見える仮親たちも、侵入者 の卵を発見しやすいよう、自分の卵を見 分ける際に目印となる特徴的な模様を進 化させることで托卵鳥の寄生に対抗して いることが知られている。今回、パター ン認識ソフトを使った研究から、仮親が こうした模様を作り出すために用いるさ まざまな戦略が明らかになり、2014年6 月18日付の Nature Communications で発 表された」。この研究ではまた、鳥類の 視覚情報処理の仕組みに関する知見も得 られた。

カッコウ (Cuculus canorus) の卵は、 托卵相手である仮親に見破られないよう に、仮親の卵によく似た外見をしている (編集部註:似ていないこともあるが、それはカッコウが托卵相手を乗り換えて比較的間もない場合だと考えられている)。 カッコウの卵は通常、仮親の卵よりも先に孵化し、誕生したヒナは仮親の卵やヒナを巣の外に放り出して自らの生存を確保する。そのため、托卵された鳥はそうした悲劇を回避するために、自分の巣に産みつけられたカッコウの卵を孵化前に発見して取り除かなければならない。

今回の論文の筆頭著者である、ハーバード大学 (米国マサチューセッツ州ケンブリッジ) の進化生物学者 Mary Caswell Stoddard は、「銀行がドル紙幣に特殊な透かしを入れるように、仮親たちも独自の防衛手段をとり得ることが分

かっています」と言う。

Stoddardらはまず、ロンドン自然史博物館(英国)に収蔵されている、カッコウに托卵されることが知られているアトリ(Fringilla montifringilla)やニシオオヨシキリ(Acrocephalus arundinaceus)など計8種類の鳥の卵689個について、鳥の目に見えるのと同じ波長の光を検知するカメラを使い、写真を撮影した。そして、画像解析を用いてこれらの写真を全て変換し、卵の模様が鳥たちにどのように見えているかを示す画像にした。

次に研究チームは、鳥が、卵の模様をどのように見て、その情報をどのように処理しているかを解明するため、鳥が視覚情報の評価に用いていると予想される方法で卵の殻の模様を分析する「NaturePatternMatch」というパターン認識アルゴリズムを作成した。

そしてこのソフトウエアを使い、それぞれの種について、ある雌が一度に産んだ卵同士、また、それらの一群を別の雌の卵と比較したところ、仮親の卵のほとんどに目印となる特徴的な模様があり、こうした模様はカッコウの托卵で大きな被害を受けている種ほど洗練されていることが分かった。論文の共著者であるケンブリッジ大学(英国)の進化生物学者Rebecca Kilnerによると、仮親にとって「いい特徴」とは、巣の中に紛れ込んだカッコウの卵を見分けて除去しやすい特徴を意味するらしい。

Stoddardらは他にも、こうした仮親 たちが、種ごとに異なる戦略を用いて カッコウの托卵に対抗していることを明 らかにした。例えば、セアカモズ (Lanius collurio) では一度に産む卵の間で模様がどれも非常によく似ているのに対し、ニシオオヨシキリでは一度に産む卵の模様の類似性は中程度であるものの、その模様は雌ごとに劇的に異なる。一方で、空間的複雑性の高い模様の卵を進化させた種もいる。まばらで不均一な模様のある卵を産むアトリがその一例で、これは非常に見分けやすい「いい特徴」だとKilner は言う。

これまでの学説では、仮親が托卵鳥の 卵を見分けるのに効果的な卵の模様に は以下の3つの特徴が必要だとされてき た。それは、①模様が複雑であること、 ②一度に産む卵同士で模様がよく似てい ること、③同じ種であっても雌ごとに卵 の模様が異なっていること、である。と ころが今回の研究結果は、これら3つの 戦略の全てを用いる必要はないことを示 している。これらの戦略はそれぞれが個 別に十分効果的で、仮親が自身の卵を認 識してカッコウの卵を排除することを可 能にしているのだ。

今回の研究には参加していないマッセイ大学 (ニュージーランド・オークランド) の生態学者 James Dale は、Stoddard らのソフトウエアについて「托卵行動に限らず、より一般的な視覚認識行動の理解に非常に有望であることが示されました」と評価する。

一方、ニューヨーク市立大学(米国)の生物学者David Lahtiは、コンピューター・プログラムが動物の脳の認知プロセスをどこまで模倣できるか確信は持てない、と警告しながらも、「どこかで一歩を踏み出す必要があるのも確かです」と言う。「研究者たちは早速、この新しい仮説を検証しようと、フィールドに飛び出していくことでしょう。私自身もその1人です」。

(翻訳:三枝小夜子)

Caswell Stoddard, M., Kilner, R. M. & Town, C. Nature Commun. http://dx.doi.org/10.1038/ncomms5117 (2014).

日光浴には中毒性がある!?

Sun-seekers court addiction

HEIDI LEDFORD 2014年7月19日 オンライン掲載 (doi:10.1038/nature.2014.15431)

マウスを低用量の紫外線に長期間さらすと、

β エンドルフィンというオピオイドが産生されることが明らかになった。 この物質は薬物依存症にも関連している。

快晴のビーチには、単なる楽しみや気晴らしを越えた魅力があるのかもしれない。紫外線に曝露したマウスが依存症に似た行動を示すことが明らかになったのだ。この成果は、2014年7月19日にCellに掲載された 1 。

マサチューセッツ総合病院 (米国ボストン)の腫瘍専門医 David Fisher らの研究チームは、低用量の紫外線を繰り返し浴びたマウスが「 β エンドルフィン」というオピオイドを産生することを発見した。 β エンドルフィンとは、痛覚を麻痺させる物質で、薬物依存症と関係している。今回の研究では、オピオイドの作用を遮断する薬剤を投与したマウスにおいて、四肢や歯の震えなどの離脱症状の徴候が認められることも示された。

こうした結果がヒトにも当てはまるならば、多くの日焼け愛好者がリスクをものともせず、場合によっては皮膚がんの診断を受けてもなお、日光を求め続ける理由を説明できる可能性がある。

今回の研究には関与していないテキサス大学サウスウェスタン医療センター(米国ダラス)の依存症精神科医Bryon Adinoffは、「紫外線照射がどのような報酬をもたらし、その結果どのように依存性を生じるのかに関して、明快な潜在的メカニズムが示されたのです。これは有意義な成果です」と話す。

不健康な報酬

Fisherらは、紫外線に曝露した皮膚の色素産生の分子機構を研究している中で、

日光依存症に興味を持つようになった。 彼らは今回の研究で、マウスの一部の皮膚細胞が、低用量の紫外線に長期間さら されると β エンドルフィンも合成する ことを明らかにした。

皮膚で生成された β エンドルフィン量は、マウスの疼痛耐性を高めて行動を変化させるのに十分なものだった。マウスは通常暗闇を好む。しかし、紫外線に曝露したマウスを暗い箱とオピオイド作用の遮断薬「ナロキソン」投与とを結び付けるように学習させると、このマウスは明るく照らされた箱を探し出そうとするようになった。しかし、遺伝学的に β エンドルフィンを産生できないようにしたマウスには、そのような行動変化が認められなかった。

ただし、マウスの太陽に対する反応は、 ヒトとは異なる可能性がある。今回は実 験用に毛をそったとはいえ、マウスは毛 で覆われた夜行性の動物なのだ。また Adinoffによれば、この研究では、マウ スが紫外線曝露の物理的報酬を経験した ことは示されているが、依存症になった ことまでは示されていないと指摘する。

さらに、 β エンドルフィンの作用は、モルヒネを投与したマウスでの先行研究で認められたほど顕著なものではなかった。それでも Fisher によれば、日光への曝露は、オピオイド薬よりもはるかに多くの人々に影響を及ぼすため、今回の研究結果がヒトに当てはまるとしたら、社会に対する影響は極めて大きい可能性があるという。



紫外線への依存症は、一部の日焼け愛好者 がリスクを十分に承知していながら日光を 追求し続ける理由を説明するのに役立つ可 能性がある。

軽視された問題

研究者たちは以前から、人間がなぜ日焼けに駆り立てられるのか知りたいと思っていた。例えばAdinoffらは、紫外線曝露により脳の報酬中枢への血流が増加することをヒトで明らかにしている²。

しかし、日焼けという行為に依存性を引き起こすほどの力があることは世間でほとんど知られていない、とウェイクフォレスト大学医学系大学院(米国ノースカロライナ州ウィンストンセーラム)の皮膚科医 Steven Feldman は話す。Fisherの研究は重要な洞察を与えてくれた。「この研究は、人類がすでに知っているべきだったかもしれないのに目を向けてこなかったことについて、確固たる科学的基盤を確立したのです」とFeldman は言う。

太陽に依存性があることが分かったとしても、人々、特に若者は、仲間たちの影響もあるので日光浴をやめないだろう、とFeldmanは指摘する。「日には当たらないように、と口を酸っぱくして言っているのですが、若者たちの間には、日焼けすればこの週末のデートのチャンスが増える、という思い込みがあるのです」。

(翻訳:小林盛方)

^{1.} Fell, G.L., et al. Cell **157**, 1527-1534 (2014).

Harrington, C. R., et al. Addict. Biol. 17, 680-686 (2012).

「データを再利用」する時代

2014 年 5 月に創刊された Scientific Data は、データが主役のオープンアクセスジャーナルだ。高品質のデータを紹介し、他の人による再利用を促進するのだ。来日した名誉アカデミックエディターの Susanna Sansone 博士は、「科学の新しい時代を作るのが、このジャーナルの使命」と語る。それは、どんな時代なのだろう。

オックスフォード大学(英国)のeリサーチセンター副所長である Susanna Sansone博士が2014年6月に来日し、理化学研究所でセミナーを開いた。彼女は、2014年5月にネイチャー・パブリッシング・グループより創刊された Scientific Data の名誉アカデミックエディターでもあり、このユニークなジャーナルを今なぜ世に送り出したのか、セミナーで詳しく語った。

そのジャーナルは、科学的な「発見」を掲載するものではない。そのような発見に使用するための「データ」を扱うジャーナルだという。データのための専門誌が必要とされる背景には、データの再利用を期待する世界の科学界の大きな潮流がある。

「計測機器の性能が上がった結果、データの作成される速度が増し、それを理解する速度が追いつかないのが現代である」と、セミナーに参加した粕川雄也博士(理研ライフサイエンス技術基盤研究センターユニットリーダー)は語っている。おそらくこの言葉が、このジャーナルが誕生した1つの背景を言い当てているのだろう。そして、多くの専門家が指摘するように、データ作成者以外の研究者にもデータを再利用してもらい、新たな、あるいはより多くの「発見」を引き出そうという考えが生まれたのだ。公的資金が投じられた研究で得られたデータを、より有効に活用しようという英国や米国などの政府機関の考えも、これを後押しする。ゲノム配列データを例にとると、分かりやすいだろう。すでにかなりのデータが公開されている。

だが、「データを公開するだけでは不十分」と、Sansone博士は強調する。そのデータが、どのような実験条件の下、どのような実験手法で作成されたのかといった、データ入手に関する詳細な説明がないと、そのデータは使えないに等しいからだ。Scientific Data が誕生した理由は、そこにある。データが作られた過程に関するそうした情報、すなわち、データの解説

(「メタデータ」と呼ばれる) を掲載し、データを利用可能なものとするためのジャーナルこそ、Scientific Data なのである。

「メタデータ」をいかに標準化するか

Scientific Data の査読で問われるポイントは、科学的な発見 や仮説の新規性などではなく、その実験がいかに厳密に行わ れ、データが高品質で再利用に適しているかである。そして 掲載されるのはタイトル、アブストラクト、背景、データ所 蔵場所、データ取得方法、データの品質を示す技術的分析な どだ。また、実験デザイン情報をコンピュータ処理可能な構 造化された形式 (「ISA-Tab」 形式) に落とし込んだ情報も記 載する。こう聞くと、情報学に不慣れな人はひるむかもしれ ない。しかし、心配は無用。「投稿者は、単にexcelのテン プレートに書き込むだけでもよい」と、Scientific Data 創刊 時にData Descriptor (「雄性ラット臓器 miRNA アトラス」 Scientific Data 1, Article number: 140005 doi: 10.1038/ sdata.2014.5) を発表した上原健城氏 (塩野義製薬株式会社) が教えてくれた。さらに安心なのは、Scientific Dataで情報 の品質管理を行うキュレーターが、記載内容の確認をもして くれることだ。

メタデータの記載をいかに分かりやすく整理し、標準化するかが、このジャーナルの最重要課題である。用語を標準化し、同じ言葉が同じ事柄を示すようにすることによって、メタデータの検索も有効になり、また、他のシステムでのメタデータの編集・加工も行え、多くの人へ再利用が広がっていくからだ。Sansone博士たちは、「こうした標準化は、ジャーナルが今後コミュニティーと相互作用していく中で、さらに充実が図られるだろう」と語った。

データと研究を別々に発表する

Scientific Data は、必要なデータの発見・再利用を促進する

Scientific Dataが切り開く

ために存在するので、そのデータを用いた研究論文は、当然 他誌に発表可能だ。データを Scientific Data に、研究論文 は他誌にと、分けて同時に発表することもできる。

前述の上原氏に尋ねてみると、Scientific Data に発表したデータを分析した研究成果は、現在、毒性学のジャーナルに投稿中だという。この論文中でのデータや実験方法の記載は、「Scientific Data 参照」とすればよく、「とても簡単に済んだ」とのこと。「今回は複数の企業が参加した研究プロジェクトで、実験データの取得は厳しく品質管理されていた。Scientific Data で発表することによって、毒性学の枠を超えて、より広範な分野の人々に認知され、利用されるだろうから、楽しみだ」(上原氏)。Scientific Data がなければ、毒性学の分野だけでのデータベース登録・論文発表にとどまっていたかもしれないという。

情報解析を専門とする粕川氏は、「運悪く、データから思ったような "発見" が得られなかったときでも、Scientific Dataによって、他の研究者へ別の "発見"をするチャンスを提供でき、データ自体が成果になる利点は大きい」と、データ作成者の思いを語る。今までは、そういったときには、データは公開されず、「死蔵」されてしまうことが多かったそうだ。また、メタデータを用意することにインセンティブが与えられるので、「従来の論文ではおろそかになりがちな実験データの入手方法や詳細説明の記載が充実し、情報系にも実験系研究者にも大きなメリットとなるはず」と評価する。

なお本記事の執筆時点では、Scientific Data は PubMed で検索できないが、今後検索可能となるように準備中であることを付け加えておく。

新しいジャーナルの挑戦

Scientific Data が扱う科学分野は、当面、生命科学、生物医学、環境科学に絞られている。データのオープン・アクセスを促進する動きは世界的に高まっているが、それに対する各研究者の反応は分野によって大きく異なり、現時点では当然ながら賛否両論がある。

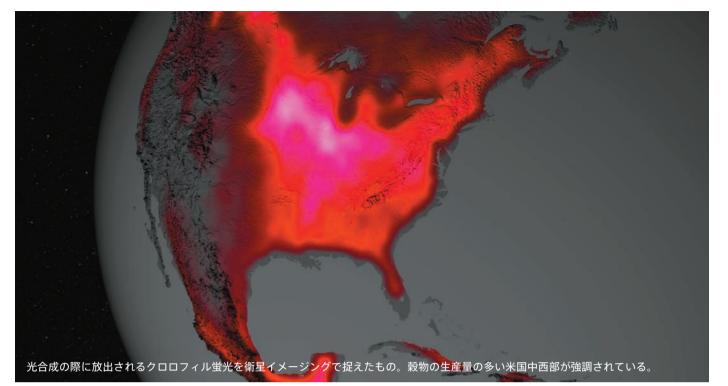
今回のSansone博士のセミナーを準備したPiero Carninci 博士(理研ライフサイエンス技術基盤研究センター 副セン ター長)は、Scientific Data の編集諮問委員でもあるが、「ゲノム科学の研究者であれば、このジャーナルのありがたみがすぐに分かる人が多いだろう」と語る。他の研究者のデータの所蔵先が見つからなかったり、実験条件が不明瞭だったりすることに頻繁に遭遇し、困惑する経験が多いからだという。だが、分野や研究によっては、オープン・アクセスの適・不適もあるだろうから、「私たちも慎重な態度が必要だと思う」とSansone博士は付け加えた。

最後に、環境科学や動植物学などの分野では、シチズン・サイエンスへの貢献という意味でも、Scientific Data の役割が期待されることに触れておきたい。例えば、ダイバーが各地のサンゴの写真を撮影して研究者に送り、環境のモニタリングに協力するプログラムがある(「Reef Life Surveyプログラムによるサンゴ礁の魚類群集の系統的全球的評価」Scientific Data 1, Article number: 140007 doi:10.1038/sdata.2014.7)。あるいは、子どもたちがチョウの写真を撮影して博物館に送り、チョウの分布状況のモニタリングに参加するような活動がある。こういった市民参加型調査は、世界的に精力的に行われており、こうした活動をシチズン・サイエンスと呼ぶ。データの作成者と利用可能なデータを紹介していくことで、「私たちのジャーナルは、こういう活動に光を当てることができる」と、Sansone博士は言葉を強めた。

シチズン・サイエンスだけでなく、現在 Scientific Data にはすでに多様なデータが発表されている。内容は神経科学、生態学、疫学、環境科学、機能ゲノミクス、メタボロミクス、毒性学など多岐にわたり、新規のデータから既出のデータの再編まで、アカデミックの世界から産業界、そしてシチズン・サイエンスの研究による単独のデータセットからデータの総覧までが含まれている。 Scientific Data は研究者にとって、発見の宝庫となっていくのだろう。

Sansone博士は、「私たちのジャーナルはまだスタートしたばかり。これからの展開が楽しみだ」と、取材中に何度も繰り返した。課題にぶつかるたびにそれを解決してきたという過程を背景に、このジャーナルはデータ再利用の時代の開拓者である、という意気込みが伝わってきた。

文:サイエンスライター藤川良子



地球の呼吸を探る、 NASA の炭素観測衛星 OCO-2

NASA carbon-monitoring orbiter readies for launch

LAUREN MORELLO 2014年6月26日号 Vol. 510 (451-452)

7月に打ち上げられた NASA の軌道上炭素観測衛星 OCO-2 は、 これまでになく高い精度で温室効果ガスの排出源と吸収源のマッピングを行う。

全てが計画どおりにいけば、NASA(米国ワシントンD.C.)は2014年7月1日に炭素観測衛星を打ち上げる予定である。これが成功すればNASAにとって最初の炭素観測衛星になるが、実は5年前に同種の衛星の打ち上げに失敗しているので、打ち上げ自体は2回目だ(訳註:7月1日の打ち上げは発射台のトラブルのため直前になって延期されたが、翌2日に無事に打ち上げられた)。

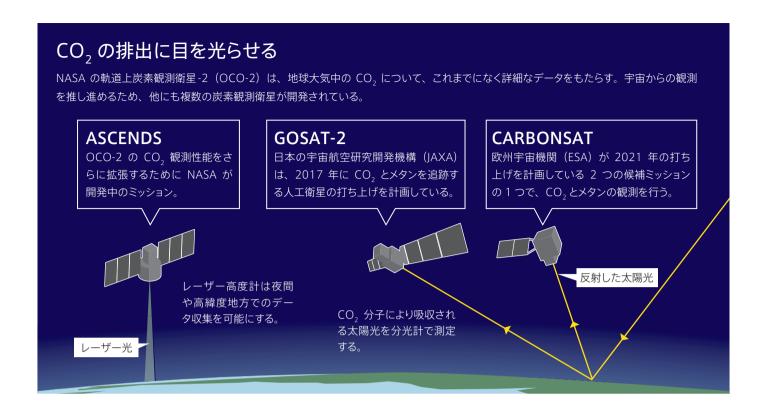
4億6500万ドル (約470億円) を投じ て開発された OCO-2 (Orbiting Carbon Observatory-2; 軌道上炭素観測衛星2) は、地球大気中の二酸化炭素 (CO₂) 濃度の正確な高分解能測定を行うための人工衛星である。NASAは、温室効果ガス (人為的要因によるものと自然要因によるものの両方)の排出源と吸収源の詳細な地図を作るための炭素観測衛星「OCO」を2009年に打ち上げたが、軌道投入に失敗して墜落し、科学者たちを落胆させた。OCO-2の構造は、そのOCOとほとんど同じである。

OCO-2が軌道に到達すると、搭載さ

れている分光計が高層大気から地表までの気柱のサンプリングを行う。衛星は毎日数十万回の測定を行い、地球全体を16日ごとに観測することができる。OCO-2は、地球大気中の CO_2 を宇宙から観測する衛星としては最初のものではない。

OCO-2の観測視野は約 3km^2 で(つまり、地表の約 3km^2 の区域の上空にある気柱のサンプリングを行う)、2009年に打ち上げられて同様の観測を行っている日本の温室効果ガス観測技術衛星「いぶき」(Greenhouse Gases Observing Satellite; GOSAT)の観測視野が 85km^2 であることを考えると、非常に狭いことが分かる。だが、すでに運用されている同種の衛星よりも高い分解能で観測を行うことができる。

NASAジェット推進研究所 (米国カリフォルニア州パサデナ) でOCO-2の副プロジェクトサイエンティストを務めるAnnmarie Eldering は、このように圧倒的に高い分解能を持つOCO-2 は、熱帯地方など雲の多い地域の CO_2 濃度をより正確に測定することを可能にする、と説明する。OCO-2 が森林や海洋などの



天然の大きなCO₂排出源や吸収源の上空を通る際に、無秩序に広がる都市圏や大規模な発電所から排出されるCO₂さえ検出できるのではないかと期待する科学者もいる。

カリフォルニア工科大学 (米国パサデナ)の大気科学者で、OCO-2 のデータの質を確かめるために利用される「地上観測ステーション」のネットワーク作りに協力した Paul Wennberg は、「ロサンゼルスなどの巨大都市圏がはっきり見えるようになるはずです」と言う。地上での観測により、ロサンゼルスとその近郊から排出される CO_2 が低層大気にたまる日にはパサデナ上空の CO_2 濃度がわずかに上昇することが知られており、彼は、衛星がこの観測結果を裏付けることを期待している。

アリゾナ州立大学 (米国テンピー) の 炭素生物地球化学者 Kevin Gurney は、 こうしたデータを地上での観測データや 化石燃料消費量の明細表と組み合わせれ ば、温室効果ガスの排出源を突き止める のに大いに役立つかもしれないと考えて いる。「政策立案者と話をするとき、『都 市全体の状態が1つの数字で表されるのは大変結構なのですが、我々が知りたいのは、何が CO_2 を排出しているかということなのです』と言われることが多いからです」とGurney。

OCO-2は、光合成をする植物が放出す る弱い蛍光を測定することにより、植物 による炭素の取り込みも詳細に観測する。 植物が光合成をする際には、クロロフィ ルという色素が太陽光を吸収してエネル ギーを取り出し、より長い波長の光子を 再放出するが、この蛍光を測定するのだ。 研究者らはすでに、日本の「いぶき」と 欧州気象衛星開発機構(EUMETSAT) のMetOp-A衛星に搭載されたGOME-2 (Global Ozone Monitoring Experiment-2; 全球オゾン観測実験2)という観測装置か らのデータを使ってこの手法を試し、驚 くべき結果を得ている。2014年4月に発 表されたGOME-2のデータの分析結果か ら、現在の炭素循環モデルでは光合成に よるCO。吸収量の最大値を過小評価して おり、インド、中国、アフリカのサヘル 地方の一部では50~75%、世界のトウ モロコシの40%以上を生産する米国中西 部の「コーンベルト」 地帯でも $40 \sim 60\%$ 少なく見積もられていることが示唆されたのだ (L.Guanter et al. Proc. Natl Acad. Sci. USA 111,E1327-E1333;2014)。

「その結果が意味するところは明らか でした」と、NASAゴダード宇宙飛行 センター(米国メリーランド州グリー ンベルト) の大気物理学者で、この論 文の共著者である Joanna Joiner は言 う。Joinerは植物のクロロフィル蛍光 を宇宙から観測する手法の開発に協力 し、OCO-2を利用した測定への強い意 欲を示す。OCO-2の観測視野は小さい ため、欧州のように細かく区切られた地 域でも植物からの蛍光シグナルを検出で きるようになると期待される。「いぶき」 やGOME-2による分析が、北米の針葉 樹林やアマゾンの熱帯雨林や米国のコー ンベルトのような広大な地域に限られて いたのとは対照的である。

OCO-2の運用期間は、予定ではわずか2年とされているが、NASAはこの衛星に $10 \sim 12$ 年間は稼働できる燃料を搭載している。NASAは現在、OCO-2の後継機となる炭素観測衛星として、

ASCENDS (Active Sensing of CO_2 Emissions over Nights, Days and Seasons; 夜間・昼間・季節間 CO_2 排出量能動センシング)ミッションの開発を進めている。ASCENDS 衛星に搭載される多周波数レーザーは、あらゆる季節に、夜間でも、高緯度地方でも、大気中の CO_2 濃度を測定することを可能にする。「いぶき」や OCO-2 の分光計は、 CO_2 の特徴的な吸収シグナルを検出するために太陽光を必要とするため、このような観測はできない(「 CO_2 の排出に目を光らせる」参照)。現在、日本も欧州も次世代炭素観測衛星を開発中だ。

NASAは2017年に国際宇宙ステー ション (ISS) にOCO-2の測定装置と 同じもの(もともとは予備として製作 されたもの)を設置したいと考えてい る。その費用は約1億2000万ドル(約 120億円) だ。OCO-2が太陽同期軌道 をとり、午後の早い時刻に観測地点 の上空を通過するのに対して、ISSは 低軌道をとるため、これに搭載され る分光計 (OCO-3と呼ばれている) は OCO-2とは異なる時刻にデータを収 集することができる。Wennbergは、 こうした測定結果をOCO-2のデータ と組み合わせることで、植物の光合成 や大都市圏のラッシュアワーの影響に よるCO。排出量の時間変動を検出で きるかもしれないという。

OCO-3の計画は2014年3月に打撃を受けた。米国のオバマ大統領が発表したNASAの予算案に、炭素観測プロジェクトのための予算が含まれていなかったのだ。けれどもNASAは、資金が確保できればOCO-3プロジェクトを復活させることは可能だという。NASAのOCO-2プログラム・エグゼクティブであるBetsy Edwardsは、「私たちはOCO-3プロジェクトを再開できることを願っています。いつでもプロジェクトに戻れる態勢になっています」と話す。

(翻訳:三枝小夜子)

見直され始めたファージ療法

Phage therapy gets revitalized

SARA REARDON 2014年6月5日号 Vol. 510 (15-16)

抗生物質耐性問題が拡大し続けていることを受け、 100年の歴史を持つファージ療法への関心が再燃している。

数十年の間、「鉄のカーテン」の向こうの 患者たちは、西側世界で開発された極め て強力な抗生物質の一部を利用すること ができなかった。その対策としてソビエ ト連邦は、感染症を治療するための「バ クテリオファージ」(細菌を殺すウイルス) の利用に多額の投資を行った。ファージ 療法は今なおロシア、グルジア、ポーラ ンドで広く利用されているが、それ以外 の場所では全く普及していない。「ウイル スなので、みんな怖がるのです」と話す Mzia Kutateladzeが科学評議会の議長を 務めるエリアバ研究所(グルジア・トビ リシ)は、100年近くにわたってファー ジを研究し、患者の治療に利用している。

現在では、迫り来る抗生物質耐性の恐怖に直面している西側の研究者と各国政府が、ファージを真剣に見つめるようになりつつある。2014年3月、国立アレルギー・感染症研究所(米国メリーランド州ベセスダ)は、抗生物質耐性に対処する計画の7戦略の1つとして、ファージ療法を挙げた。そして、2014年5月にボストンで開催された米国微生物学会(ASM)の大会では、ローザンヌ大学(スイス)のGrégory Reschが「Phagoburn計画」について発表した。これは、欧州委員会の予算で実施される、ヒト感染症のファージ療法に関する初の大規模な多施設臨床試験である。

テキサス A&M 大学 (米国カレッジステーション)のウイルス学者 Ryland Young によれば、かつて西側でファージ療法に目が向けられなかったのは、未知の感染症の治療に当たる医師がさまざ

まな細菌を殺す広域抗生物質を好んだためという。抗生物質とは異なり、ファージが殺す細菌はわずか1種、あるいは1系統だけなのだ。

しかし今、病原性細菌を攻撃するためにはもっと高精度な方法が必要であることを研究者たちは認識している、と話すのは、サウスカロライナ医科大学(米国チャールストン)の微生物学者 Michael Schmidt だ。切り札である抗生物質に対する耐性を備えた系統が増えるに従い、抗生物質が病原性細菌と同時に人体に有益な微生物をも駆逐してしまうことで、抗生物質耐性細菌が増殖する「余地」が作られる、という考え方が支持されるようになってきたのである。「抗生物質は大きなトンカチです。欲しいのは誘導弾なのです」と Schmidt は言う。

Youngによれば、標的の細菌に適した ファージを見つけ出すのはそれほど難し くないという。自然界には無尽蔵と言って よいほどの「ファージの蓄え」があり、全 く同一のファージが見つかった例はない。 細菌は、1種類のファージに対する耐性を 獲得するのに、ファージが侵入するとき に利用する細菌細胞表面の受容体を切り 捨てる。つまり、耐性の効力はその種類 のファージにしか及ばない。そこでエリ アバ研究所の研究チームは、患者に投与 するファージカクテルに対し、単純に別 のファージを加えている。Kutateladzeに よれば、カクテルは8カ月ごとに作り替え られており、カクテルに含まれるファー ジの正確な構成は必ずしも分かっていな いという。

Phagoburn研究の中心人物の1人であるReschは、その治療法が臨床試験の先まで進められる前に、規制当局によってこうした進化が急速な製品に対応するための監視方法が確立される必要がある、と考えている。Reschは、ファージ療法が、季節性インフルエンザワクチン(新しい系統のインフルエンザの出現に対して毎年作り替えられる)などと同じように取り扱われるようになってほしいと考えている。

欧州連合(EU)がPhagoburn研究に 380万ユーロ(約5億2000万円)を投 じようとしている事実から、EUがその 方法に前向きであることが分かる、と Reschは話す。また、フランス、ベル ギー、オランダの研究者たちは、2014 年9月以降、大腸菌や緑膿菌が患部に侵 入した熱傷患者を220例集め、臨床試験 を行うことを計画中である。その患者に は、フレシード・ファルマ社 (Pherecydes Pharma; フランス・ロマンヴィル) の ファージ製剤が投与される。同社は、下 水や河川水などから1000種類を超える ウイルスを分離し、それらが持つ病原性 細菌を死滅させる能力をスクリーニング している。耐性が出現する確率を下げる ため、患者には、細菌細胞に侵入する方 法が異なるファージを10種類以上混合 したものが投与される。そのファージ療 法が失敗した場合には、標準的な抗生物 質が投与されるという流れだ。

Youngによれば、各国政府はファージ療法に目を向けるようになってきたが、製薬会社はまだ乗り気ではないという。ファージ療法には100年近い歴史があるため、この治療法を知的財産として主張して投資を回収することは困難と考えられるからだ。また米国では、2013年に自然界の遺伝子に対する特許は認められないという最高裁判決が下されたため、自然界から分離されたファージにもそれが適用される可能性が高い、とYoungは言う。それに対し、フレシード社の最高経営責任者Jérôme Gabardは、特定の細菌を攻撃する天然ファージ



バクテリオファージは、薬剤耐性細菌感染と戦うための手段になるかもしれない。

の的確な組み合わせの開発と確定に特許 が認められるようになることを期待して いると漏らす。

理論的には、組換えファージならば特許が認められる。先月のASM大会では、マサチューセッツ工科大学(米国ケンブリッジ)の合成生物学者 Timothy Luを中心とする研究チームが、CRISPRと呼ばれる DNA 編集法を利用して抗生物質耐性細菌だけを殺すように改変したファージに関する研究成果を発表した。ファージが細菌に DNA を注入すると、細菌はそれを基にして RNA を作る。その RNA の配列が細菌 DNA に存在する抗生物質耐性遺伝子の一部と結合すると、そこに誘導された Cas9 と呼ばれる酵素が細菌 DNA を切断するため、細菌は死に至る。

最初の試験で、そのファージには、特定の抗生物質耐性遺伝子の配列を有する大腸菌細胞の99%以上を殺す能力があることが示された。一方で、抗生物質感受性の細菌細胞には影響を与えなかったという。耐性の大腸菌に感染したハチミッガの幼虫にそのファージを投与すると、幼虫の生存率は高くなった。研究

チームは現在、マウスでその方法の試験 を開始しようとしている(ヒトでの試験 はまだ先のことである)。

Gabardは、ファージ療法が抗生物質 に取って代わることまでは期待していな い。しかし、薬剤治療がうまくいかな かった患者用として規制当局が承認する ことは考えられるという。そして、抗生 物質耐性細菌に感染した人の間には、自 分の手で何とかしようとする動きが出始 めている。Kutateladzeによれば、EU ではファージ療法のためにグルジアを 訪れる患者が増えているという。また、 EUの一部の国の医師たちが患者の検体 をエリアバ研究所に送ると、同研究所は 感染原因の細菌に特異的なファージカク テルを送り返してくれるのだそうだ。「全 く希望がないならば、何でもやってみよ うと思うものです」とSchmidtは言う。

一方で研究者たちは、その技術が臨床 化されるための土台が築かれることを期 待しながら、興味深くPhagoburn研究 を注視している。「この分野が本当に脱 皮するには、真の大成功が1つあればよ いのです」とLuは語る。

(翻訳:小林盛方)

息を吹き返した抗がん剤 「PARP 阻害薬」

Resurrected cancer drug faces regulators

Heidi Ledford 2014年6月26日号 Vol. 510 (454)

いったんは開発が打ち切られた抗がん剤「オラパリブ」が、紆余曲折を経て、 現在、米国食品医薬品局に承認申請されている。

オラパリブは、損傷したDNA鎖を修復する酵素を標的とする、初めての薬剤の1つだった。トランスレーショナル(橋渡し)研究による成果の好例としてもてはやされたが、臨床試験が期待外れの結果に終わったためにいったんは見捨てられた。それが一転、この抗がん剤が上市する可能性が見えてきた。そして現在、この種の「ポリ(ADPリボース)ポリメラーゼ(PARP)阻害剤」と呼ばれる薬剤に、再び関心が集まっている。

オラパリブの開発を行っているアストラゼネカ社 (英国ロンドン) は2012年、残念な結果に終わったこの薬剤の臨床試験を中止した。だが、完了した中で最大規模の臨床試験¹から得られたデータを再解析²したところ、抗がん剤としての可能性が見いだされた。2014年春には優先審査指定を受け、最近では、同社は米国食品医薬品局 (FDA) に対し迅速承認を求める申請を行い、諮問委員会による厳重な審査を受けているところである。その会合では、一部の卵巣がんへのオラパリブ使用を年内に承認するかどうかについて、FDAの判断の大枠が決まるとみられている。

FDAの決定を心待ちにしているのは、オラパリブの製造元であるアストラゼネカ社だけではない。オラパリブにまだ利用価値があると考える学術研究者や、別のPARP阻害剤を開発中の製薬会社も注視している。

「この薬は2年半前には死んだも同然

でした」と、マサチューセッツ総合病院 (米国ボストン)のがん専門医Michael Birrer は話す。「でも今では、どこに行っ てもPARPの話題が出ます」。

絶好の機会

PARPはDNA損傷の修復を助ける酵素 だが、その存在が指摘されてから働きが 解明されるまでに約半世紀を要した。そ して、この成果から生み出されたのが PARP阻害剤のオラパリブである。理論 的には、DNAの二重鎖を修復しないで 損傷したままにしておけば、細胞死を引 き起こすことが可能である。健康な細胞 には、損傷DNAを修復する経路が複数 あるため、PARPの働きを阻害してもこ れらの細胞に細胞死をもたらす可能性は 低い。しかし、がん細胞は、PARP以外 の経路による修復ができないような変異 を持つことがあり、その場合、PARPの 阻害による影響を特に受けやすくなる。 つまり、PARP阻害剤の使用は、がん細 胞を標的とする一方で健康な細胞には害 をあまり及ぼさないため、従来の化学療 法の問題点とされる有害な副作用をある 程度同避できると考えられるのだ。

PARP阻害剤が最も有効な患者群は、遺伝子BRCA1およびBRCA2の特定の変異型を保有する人々であることが、マウス³や細胞⁴を用いた研究から示唆されている。この2つの遺伝子は、悪性の乳がんや卵巣がんの一部と関連付けられており、DNA修復に関わるタンパク質を

コードしていることが分かっている。

一方、アストラゼネカ社は、オラパリブが広範な卵巣がんに効果を発揮する可能性があるという証拠を得たことで⁵、オラパリブの臨床試験に参加するBRCA変異保有患者数を制限しないことを決めた。その結果、臨床試験ではオラパリブによる延命の形跡が見られず、多くの研究者は、BRCA変異型のがんに対する有効性の可能性は消えたと考えた。「薬剤開発を止める経緯の見本のような展開になりました」とBirrer。

それと同じ頃、サノフィ社(フランス・パリ)が開発した「もう1つのPARP阻害剤」という触れ込みのイニパリブでも、臨床試験が失敗に終わろうとしていた。研究者らはその後、イニパリブが真のPARP阻害剤ではないことを示そうとしたが、そうなる前に、PARP阻害剤への関心は徐々に薄れてしまった(Nature 2012年3月29日号、519ページ参照)。「イニパリブの失敗で事態は一層悪くなりました」と、メイヨークリニック(米国ミネソタ州ロチェスター)の卵巣がん研究者 Scott Kaufmann は話す。

アストラゼネカ社はPARPプログラムを中止し、他の複数の大手製薬会社も自社のプログラムを売却してしまった。副作用の小さい卵巣がん治療薬になるという期待は消え去ったように思われた。「我々はみな、無念の言葉をつぶやき、患者さんたちは嘆きの声を上げました」とBirrerは振り返る。

しかし、ロンドン大学ユニバーシティカレッジがん研究所のがん研究医Jonathan Ledermannが問題の臨床試験データを解析し直したことで、風向きが変わった。この再解析では焦点を変えて、がんと関連するBRCA1変異やBRCA2変異を持つ患者に注目した。その結果、オラパリブにはこれらの変異を持つ患者を延命する効果はないものの、がんの増殖を実際に遅らせる効果があることが明らかになった。この再解析結果は2013年に公表され、2014年5月に論文として発表された²。アストラゼネカ

社は現在、新たな主導体制を敷いてオラパリブの研究を再開しており、今後は同剤の後期臨床試験を2件実施することを発表した。

それらの臨床試験では今も患者を募集しているため、現在FDA諮問委員会が行っている審査においてオラパリブの評価に用いられるのは、主にLedermannの再解析結果である。Ledermannによれば、オラパリブに延命効果が見られないのは臨床試験の設計上の諸要因のせいだという。つまり、多くの患者がまだ生存していること、そして、プラセボ投与群に振り分けられた被験者の多くがこの臨床試験から脱退している(治療群に入れてほしいと希望しても叶わなかったために、PARP阻害剤を投与してもらえる見込みのある別の臨床試験に流れていった)ことから、データの解析が難し

くなっているというのだ。しかし、FDAが薬剤の承認にあたって一般的に求めることは、生存率の向上であるため、多くの関係者は、Ledermannらの再解析による説明付けをFDAがどう判断するのか、興味深く見守っている(編集部註:2014年6月25日、FDAはこの申請に対し、さらなる検証試験結果を提出するよう言い渡した。審査結果は10月頃までに発表される見込みである)。

オラパリブの厳しい審査と並行して、PARP阻害剤の効果を上げる試みも続けられている。例えば、他の薬剤と併用したり、PARP阻害剤が非常に有効な患者群を見つけ出したりすることなどだ。クロヴィス・オンコロジー社(Clovis Oncology;米国コロラド州ボールダー)は現在、BRCA1やBRCA2に変異がないのにDNA修復異常の見られるがんの保

有患者を拾い出す方法を開発中である。 もし、こうした患者が、同社の開発している「ルカパリブ」というPARP阻害剤に 反応すれば、PARP阻害剤で恩恵を受ける人の数はさらに増えると考えられる。

2年前には見通しがあれほど暗かったのに、今ではPARP阻害剤への関心がかつてないほど高まっていると、PARPを40年研究しているラヴァル大学(カナダ・ケベック州)の生化学者Guy Poirierは話す。「今まさに、この分野の黎明期を目にしているのだと感じます」。

(翻訳:船田晶子)

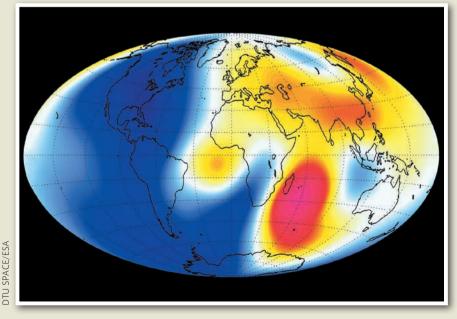
- 1. Ledermann, J. et al. N. Engl. J. Med. 366, 1382-1392 (2012).
- 2. Ledermann, J. et al. Lancet Oncol.
- http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70228-1 (2014).
- Rottenberg, S. et al. Proc. Natl Acad. Sci. USA 105, 17079–17084 (2008).
- 4. Farmer, H. et al. Nature 434, 917-921 (2005).
- 5. Gelmon, K. A. et al. Lancet Oncol. 12, 852-861 (2011).

S E V E N D A Y S

地球磁場の減衰が衛星観測で明らかに

Satellites show magnetic field in decline

2014年6月26日号 Vol. 510 (448)



欧州宇宙機関 (ESA) の地磁気観測衛星 SWARM (スウォーム) の初めての観測 結果が 2014年6月19日に公開され、地球の磁場が平均で100年間に約5% の割合で弱まっていることが分かった。地球の磁場は、太陽から放出される荷電粒子などから地球を守る働きをしている。SWARM は同一の3機の衛星からなり、2013年11月に打ち上げられた。

画像は観測結果で、2014年1月から6月までの間の地球表面での磁場の変化を示している。青色領域は磁場が弱まっている場所で、西半球(南北アメリカ大陸のある半球)での減少が最も大きい。黄色と赤色の領域は磁場が強まっている場所で、インド洋での増加が特に大きい。この観測ではまた、北磁極が北極圏を横切ってカナダからロシアのシベリアへと移動していることも確かめられた。科学者たちは、磁場の減衰の原因を解明するため、データの分析を続けることにしている。

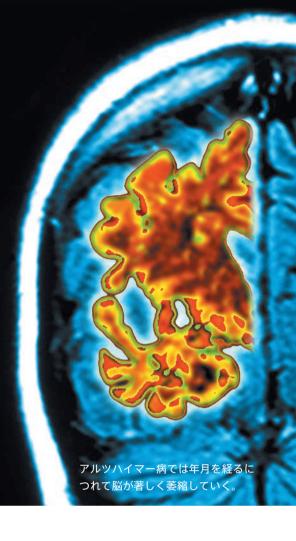
(翻訳:新庄直樹)

忘却の遺伝子

The forgetting gene

LAURA SPINNEY 2014年6月5日号 Vol. 510 (26-28)

アルツハイマー病の有力な遺伝的リスク因子が 20年余り前に報告されたが、 研究者の多くはそれをほとんど無視してきた。 しかし、その風潮がようやく変わろうとしている。



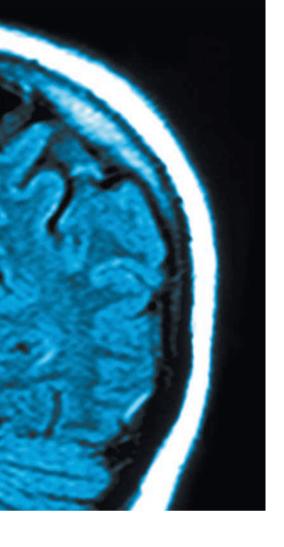
1991年のある日、神経学者のWarren Strittmatter は、彼が得た「困惑する結果」を示すデータを見てほしいと研究室のボスに頼んだ。Strittmatter は当時、アルツハイマー病患者の脳内で見つかる分子凝集塊の主要成分であるアミロイド β を研究していた。彼は脳脊髄液内のアミロイド結合タンパク質を探していて、アポリポタンパク質E(アポE)を見つけたが、アポEにはアルツハイマー病との明らかな関連がなかったため困惑したのだ。

Strittmatterのボスであるデューク大学 (米国ノースカロライナ州ダーラム)の遺伝学者 Allen Roses はすぐに、研究仲間が何か画期的なものを見つけたと気付いた。Rosesの研究チームはその2年前に、アルツハイマー病と第19染色体の一部領域との遺伝的関連を見つけていた。Roses は、アポEをコードする遺伝子も第19染色体上にあることを知っていた。「稲妻のようにひらめき、私の人生がそれで変わったのです」と彼は回想する。

ヒトには、アポEの遺伝子APOEの一 般的な変異体(つまりヒト集団内に広く 存在する対立遺伝子)が3種類あり、そ れぞれ2、3、4の番号が付いている。そ こで、研究の次のステップは、それぞれ のAPOE対立遺伝子がアルツハイマー病 の発症リスクに影響を及ぼすかどうかを 明らかにすることだとRosesは思った。 3種類の変異体は、ポリメラーゼ連鎖反 応 (PCR) と呼ばれる手法を使って互い に識別できる。しかし、Roses はPCR法 を使った経験がほとんどなかったため、 研究室の博士研究員にアルツハイマー病 患者群と健康な対照群から得た標本を調 べてくれと頼んだ。ところが、研究員ら はアルツハイマー病の原因遺伝子を探す のに忙しく、「APOEはその候補遺伝子 ではなさそうだから」とそれを断ったの だという。そのときの研究室には、「チー フがまたおかしなアイデアを押し付けて きた」という空気が漂っていたとRoses は思い返す。

そこで、Roses は妻の Ann Saunders に頼んでみた。彼女はマウス遺伝学の研究者で、PCR 法を使えたのだ。Ann はちょうど娘を産んで産体中だったため、取引が成立した。「彼女が実験をし、私が子守りをしたんですよ」と Roses。彼らは3週間足らずで、一連の画期的な論文を書けるだけのデータを集めた。そして、APOE4対立遺伝子がアルツハイマー病の発症リスクの高さと関連していることを示す論文を発表した¹。

それから20年余りたつが、APOE4は現在も、アルツハイマー病という最もよく見られる型の認知症に対する主要な遺伝的リスク因子である(「発症リスクの遺伝」を参照)。APOE4を1コピー受け継ぐと、その人がアルツハイマー病を発症するリスクは4倍になり、2コピーだと12倍にもなる。しかし、Rosesのデータに対する当時の反応は、ほとんどが批判か無視だった。その後2年もたたないうちに、研究者らがアミロイド β の研



究に殺到するようになったため、アポE への関心は薄れてしまった。アポEの探求を続けていた少数の研究室も、資金提供機関や神経科学界の冷淡さに直面し、実験の知見の正当性をさらに大規模な研究で検証するのに必要なリソースが得られなかったことで、やはりアミロイド β の研究に移行してしまった。

脳内でのアポEタンパク質の機能は、現在でもよく分かっていない。これほど有力な手掛かりが今まで無視されてきたことを、アルツハイマー病以外の分野の一部研究者は不思議がっている。ドイツのフランクフルトで開催された脳疾患フォーラムで、パスツール研究所(パリ)の自閉症研究者Thomas Bourgeronは困惑の気持ちを口にした。「こんなリスク因子を見つけたら、私なら懸命に追跡していますよ」。

その状況が変わってきた。現在、リポタンパク質への関心が高まっているのだ。その一因は、アミロイド β を標的

にする治療方法が大規模な臨床試験で何度も残念な結果に終わったことにある。 製薬業界はアミロイド主体のアプローチから手を引きつつあり、一部の学術研究者はアミロイドへの注力に疑問を持ち始めている。ここにきて初めて、アポE4タンパク質を対象とする薬剤の開発が始まり、製薬業界も関心を寄せている。

「アミロイド仮説は科学の通説となってしまい、証拠ではなく信念に基づいて受け入れられるようになりました。この疾患に関する基本前提が正しいかどうかという根本的な疑問にまで立ち戻った者は最近までいなかったのです」と、米国立衛生研究所 (NIH;メリーランド州ベセスダ)のアルツハイマー病関連研究の元調整役で、現在は非営利団体「Prevent Alzheimer's Disease 2020」の理事長を務める Zaven Khachaturian は言う。

過酷な競争

Roses の知見が無視された理由についてはさまざまな見方があるが、タイミングの悪さが一因だとする意見は多い。1991年に、John Hardy と David Allsopが「アミロイド・カスケード仮説」を提唱した。この仮説は、脳内にアミロイド β 塊(プラーク)が異常形成されることでアルツハイマー病が起こるとしている 2 。多くの研究者がこの説を支持し、それ以降、この説はアルツハイマー病研究に充てられた資金の大半を勝ち取ってきた。

しかし、Roses はアミロイド仮説を認めなかった。「アミロイドは、脳内で細胞が死んで萎縮が起こった結果プラーク内に蓄積される多くの物質の1つにすぎません。アミロイドが病因だとは全く思えませんでした」と彼は言う。彼がそうした意見を述べたことで、他の研究者はアポEとアミロイドに結び付きがあるなアポEとアミロイドに結び付きがある。といて2つの仮説が対立する状態を意図せずに招いてしまった可能性がある。彼はアポEに関する研究のための助成金を新たに受けることができなかったのだ。

ただし、アポE研究には技術的な障害もあった。このタンパク質は全身に存在するため、脳内のアポEを特異的に標的にするのが難しいのだ。また、アポEは脂質に結合するため、生化学分析では他の分子にくっついてしまう傾向があるのだと、アストラゼネカ社(英国マックルズフィールド)で低分子発見物の研究を先導する Menelas Pangalos は話す。彼は長年、アポEに関心を寄せてきた。

こうしたタンパク質を研究で扱うには、脂質の生化学的性質をよく理解する必要がある。「アポEを研究しようとすれば、アポEの扱い方を知るための専用の研究室が必要になります」と、ワシントン大学(米国ミズーリ州セントルイス)の神経学者 David Holtzmanは言う。Holtzmanはそれを実行に移し、中枢神経系のリポタンパク質を取り扱う技術を開発するための専用研究室を別に立ち上げた。

それに対しアミロイドは、アポEより も扱いやすい標的だった。そして20年 にわたる集中的な研究から、アミロイド βの代謝を変化させるさまざまな薬剤が 生み出された。だが、期待に応えるほど の薬効を持つものはいまだにない。2012 年に第I相もしくは第II相の臨床試験が 行われた6種類の薬剤のうち半数は、安 全性が懸念されるか有効性がないため に、以降は候補から外された。こうした 結果は、社会の高齢化、拡大し過ぎた 医療制度、アルツハイマー病治療薬の乏 しさなどの社会背景に逆行するものだっ た。「アルツハイマー病の主要な臨床試 験が次々と失敗して、みな血の気が引 きました。大手製薬会社もすっかり怖じ 気づいてしまいました」と、カリフォル ニア大学サンフランシスコ校グラッドス トーン研究所 (米国カリフォルニア州サ ンフランシスコ) の主任である Lennart Muckeは話す。

アミロイド β 標的薬として残る3種類の候補は現在、アルツハイマー病の患者、もしくは発症リスクは高いが未発症の人々を対象に試験が続けられている。また、画像化技術を使った研究からは、

高リスク群の人の場合、アルツハイマー 病発症の数十年前から脳の見た目や挙動 が対照群とは異なっていることが明らか can constant = canの蓄積や灰白質の萎縮が始まるずっと前 から差異が見られるのだ。3種類の薬剤 候補がアルツハイマー病を予防したり開 始を遅らせたりできるかどうかは、臨床 試験の結果で判断されるだろう。これら の試験は今後6年(2020年頃)で完了す る予定であり、これがアミロイド仮説に とって最後のチャンスになるという捉え 方が、この分野の研究界でも製薬業界で も強まっている。こうした問題がある中 で、アポEに再びスポットライトが当た るようになった。

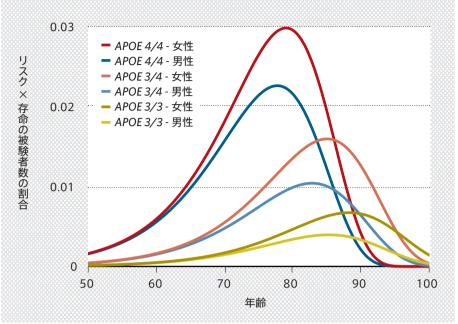
アミロイド β 標的薬候補によるアルツハイマー病発症予防の臨床試験がうまくいかなかった場合、前臨床および初期臨床実験の信頼できるデータを使って企業をテーブルに呼び戻せるかどうかは研究者らの腕次第だろう、と Mucke は話す。彼は、アポΕの研究者らがじきに製薬業界を呼び戻すだろうと楽観視している。研究上の障害は多々あるが、アポΕ4が発症リスクを上昇させる仕組みが新たに解明されている。これは、Holtzmanのグループや Mucke のグループが、ヒト型のアポΕを発現するトランスジェニックマウスを使って明らかにしたものだ。

どうやらアポEは2種類の経路でアルツハイマー病に関与していて、一方の経路はアミロイドに依存しているらしい。アポE4は動物でもヒトでも、アポE3に比べて脳内のアミロイド β 沈着を強く促進する。アポE3はアルツハイマー病のリスクに関しては「ニュートラル」な型だと以前から考えられている。また、アポE2はアミロイド β 沈着を減少させる予防的な型だと考えられている 4 。「これらは説得力あるデータです」とHoltzmanは話す。

もう一方の経路にはアミロイドが関与 しない。ニューロンは、ストレスを受け ると修復機構の一環としてアポEを産生 する。そして「悪さをする」アポE4は、

発症リスクの遺伝

アポ E 遺伝子の APOE4 変異体を保有する人は、APOE3 を 2 コピー持つ人よりも早くアルッハイマー病を発症する傾向がある。



毒性のある断片に分解されやすく、これらの断片が細胞のエネルギー生産工場であるミトコンドリアを損傷し、細胞骨格を変化させてしまう。

この2つの経路がアルツハイマー病の発症リスクにどのくらいの比率で関わっているのか分かっていないと Holtzman は話す。しかし彼も他の研究者も、有害な型のアポEを害の少ない型に変えることが有望な治療法になるのではないかと考えている。グラッドストーン研究所では、心血管研究者 Robert Mahleyが神経科学者 Yadong Huangのチームとの共同研究で、小型の「矯正」分子をすでに複数見つけている。これらの分子は、アポE4タンパク質をアポE3に似た構造に変えることで、異常な断片化を減らすのである5。

培養細胞では、これらの「矯正」分子を低濃度で存在させると、ミトコンドリア損傷やニューロンの機能異常を減らすことができる⁶。彼らは現在、さまざまな動物モデルでさらに厳密な試験を行っているところだ。もしこれらの分子が最終的にヒトで安全かつ有効だと分かれ

ば、アルツハイマー病のリスクが高いと 判断された人にこの分子が処方される日 が来るだろう、と Mucke は予想してい る。コレステロール値が高くて心血管疾 患リスクの高い人には現在、スタチンが 投与されているが、まさにそれと同じ使 い方である。

枠をはるかに超えて

こうした「矯正」分子薬はアルツハイマー 病以外の疾患にも関係してくるかもしれ ない。「ミトコンドリア損傷仮説は、ア ポE4が悪さをする理由を論理的に分か りやすく説明しており、アルツハイマー 病だけでなく他の疾患にも当てはまる可 能性があります」と Mucke は話す。 ミ トコンドリア損傷がパーキンソン病やて んかんでもリスク因子となっている可能 性を示す証拠はすでにある。また、脳損 傷の予後不良リスクの上昇や、HIV感 染で無治療の場合に急速な症状進行が見 られることとも関連付けられている。バ イオテク企業15社はすでにグラッドス トーン研究所と共同で、矯正作用を持つ これらの薬剤や類似薬を開発中である。

Roses は、助成金が得られなくてもアポEの研究を諦めなかった。しかし、彼の研究チームがアポEとアルツハイマー病の関連性を見つけた後の数年は、資金獲得をめぐる闘いに翻弄された。うんざりした彼は、学術機関を去って企業で10年を過ごし、そこで、特にアポEについての研究を続けた。その後2008年にデューク大学に戻り、2009年に彼のチームは、第19染色体のAPOEに隣接するTOMM40という遺伝子に非コードDNA配列があることを報告した。この配列は「523」と呼ばれ、長さにばらつきがある。そして、その長さによってTOMM40とAPOEの発現の程度が決まる⁷。

この発見が重要なのは、TOMM40のコードするタンパク質Tom40が、ミトコンドリアが健康な状態でいるために必須だからだとRoses は話す。Tom40は、ミトコンドリアの外膜にあるタンパク質搬入用のチャネルを形成している。このタンパク質がないと、ミトコンドリアは必要なときに分裂することができない。「Tom40欠損の影響の大きさは10年前から分かっていましたが、アルツハイマー病研究の分野ではあまり知られていません」とRoses。

Roses はさらに、523を利用してアル ツハイマー病の治療薬を開発したり、発 症リスクの試験法を改良したりできるこ とを示唆した。アルツハイマー病を発症 するのは、多くの人の場合かなり高齢に なってからであるが、APOE4対立遺伝 子を持つのは全体の25%にすぎない。そ のため、発症予測のためのAPOE4検査 では部分的な情報しか得られない。しか し、APOEとTOMM40の両方の遺伝子 型を判定することで、もっと幅広い集団 について情報が得られるだろうとRoses は言う。例えば彼のチームは、APOEの うちヒト集団内に最も高頻度で存在す るAPOE3が、通常は短い523配列か非 常に長い523配列のどちらかを持って遺 伝することを見いだした。APOE3対立 遺伝子を2個受け継いだ人のアルツハイ マー病発症年齢は、それと一緒に受け継 いだ2個の523変異体の組み合わせ方に 依存して異なっていたのである。

他の研究室でもRosesの仮説を裏付ける証拠が見つかっているが、TOMM40とAPOEの発現に関する彼の知見を再現しようとした研究は失敗に終わっている。2012年にHardy (現在はロンドン大学ユニバーシティカレッジ) はその同僚の遺伝学者Rita Guerreiroとともに、TOMM40は独立ではアルツハイマー病に影響を及ぼさないとする論説を書いている⁸。

Rosesの自説への信念は揺らいでおらず、自分が得た知見を機構的に正しく説明できると考えている。彼によると、自分の研究結果を再現できなかった全ゲノム解析研究には、TOMM40とアルツハイマー病の関連性を明らかにできるほどのパワーがなかったのだという。一方、Khachaturianは、Rosesの知見の適切な検証(大規模な患者コホートでRosesの手法を使用)はまだ行われていないと指摘する。

Roses は、もっと多くの臨床データで自分の知見の裏付けを早く得たいと考え、自分で一部出資して、ダーラムにジンファンデル・ファーマシューティカルズ (Zinfandel Pharmaceuticals)という会社を作った。同社は現在、日本の武田薬品工業 (大阪市)とともに「TOMMORROW」と呼ばれる第 III 相臨床試験に資金提供しており、この試験でRoses の説を検証する予定である。TOMMORROW は約5年かけて行われる見通しで、健康な高齢者を約6000人募集する。この試験では、年齢と APOE および TOMM40 に基づいて発症リスク評価を行うアルゴリズムについても調べられる。

またこの臨床試験では、リスク評価アルゴリズムでアルツハイマー病リスクが高いと判定された人々に、「ピオグリタゾン」という薬剤を低用量投与することで発症を遅らせることができるかどうかも調べる。ピオグリタゾンは、一部の2型糖尿病患者には高用量投与が認められている薬だ。動物実験や小規模なヒト集団の研究で得られた証拠から、ピオグリ

タゾンがアルツハイマー病に関係する病理や症状を予防もしくは改善できる可能性があることが示唆されている⁹。ピオグリタゾンのそうした効果は、ミトコンドリアの分裂を促進するためではないかとRosesは考えている(編集部註:2014年7月12日から17日までデンマーク・コペンハーゲンで開催された国際アルツハイマー病学会にて、武田薬品工業がTOMMORROW試験の最新データを発表した)。

現在進行中のこれらの臨床試験は、た とえ決定的な治療法を生み出せなくて も、影響が十分にあると考えられる。ア ルツハイマー病発症をわずか2年遅らせ るような治療法であっても、50年後の米 国内の症例数をそれを行わなかった場合 よりも200万例近く減らせることがすで に示されているからだ¹⁰。また、今後数 年にわたって臨床試験で得られる結果を 基に、認知症に関する情報の再検討が進 むだろう。そうなれば、複雑に相互作用 する複数の生理的な系の障害という「認 知症の真の姿」が見えてくるはずだ、と Khachaturian は言う。たとえアポE4が 関与していても、これらの系のいずれか 1つを単独で見るだけでは、脳の挙動の 変化を完全に説明できそうにない。「こ の分野では、現在のアプローチの限界を 感じて、少し後戻りしようとしています。 事態を素直に受け止めることで、また新 しい方向を見定めることができるでしょ う」と彼は言う。

(翻訳:船田晶子)

Laura Spinney は、スイス・ローザンヌを 活動拠点とするフリーランスのライター。

- Strittmatter, W. J. et al. Proc. Natl Acad. Sci. USA 90, 1977-1981 (1993).
- Hardy, J. & Allsop, D. Trends Pharmacol. Sci. 12, 383–388 (1991).
- 3. Filippini, N. et al. Proc. Natl Acad. Sci. USA **106**, 7209–7214 (2009).
- Kim, J., Basak, J. M. & Holtzman, D. M. Neuron 63, 287–303 (2009).
- Mahley, R. W. & Huang Y. J. Med. Chem. 55, 8997–9008 (2012).
- 6. Chen, H. K. et al. J.Biol. Chem. 287, 5253-5266 (2012).
- 7. Linnertz, C. et al. Alzheimers Dement.
 - http://dx.doi.org/10.1016/j.jalz.2013.08.280 (2014). Guerreiro, R. J. & Hardy, J. *Arch. Neurol.* **69**, 1243–1244 (2012).
- 9. Sato, T. et al. Neurobiol. Aging **32**, 1626–1633 (2011).
- 10. Brookmeyer, R., Gray, S. & Kawas, C. *Am. J. Pub. Health* **88**, 1337-1342 (1998).

伝承を活かす~リバース薬理学の挑戦~

伝統的な薬草について臨床試験を行うという新たな方法で有望な結果が得られている

Brendan Borrell



の高いフラニ族の女性が、王女のような装いで伝統治療師の小屋にやってきた。このマリ南部の遊牧民族がみんなしているように、長く流れるような青いドレスをまとい、唇をインディゴとヘンナで染め、大きな金色の三日月形の耳飾りをつけている。だが小屋に入ると、治療師は女性がふらついているのに気付いた。彼女は最近の出産で弱っており、手のひらは貧血のため青白く、額は熱かった。ひどく衰弱し、病状を話しながら意識が遠のくほどだった。治療師は「ソウマヤ」と宣告した。マラリアのことだ。

この様子を見守っていた2人の西洋医、スイスのローザンヌ大学のBertrand Grazと英国オックスフォード大学のMerlin Willcoxが仕事に取りかかった。女性はインフォームド・コンセントの用紙に署名し、病歴を伝え、マラリア原虫数などの検査のために採血された。黄色いケシの花の葉を煎じたハーブティーによる治癒率を評価する注目の研究に参加するのだ。3日後の再診時、彼女は順調に回復していた。

米国食品医薬品局 (FDA) が承認した薬には自然界由来のものが数多くあるが、伝統的な薬草で臨床試験を実施するのは主流ではない。天然の薬を探す従来の方法では、植物や真菌、細菌から純粋な化合物を単離し、実験室で有望なものを選抜して最適化し、動物で安全性を評価してから、ようやくヒトでの臨床試験に進む。

しかし、この従来法がもはや破綻していることに異を唱える人はほとんどいないだろう。治験薬の95%は臨床試験で失敗に終わっているのだ。あまりの失敗の多さに、製薬会社は天然化合物に目を向けなくなった。だが、莫大な数の合成化合物を小さな試験管で試験するという代替法も、あまりうまくいっていない。

こうした状況に、GrazとWillcoxは天然物探索法を逆転 しようと試みている。まずヒトの研究から始め、その後に活 性物質を単離するという順序だ。さまざまな伝統的薬草を 使っている患者を注意深く観察して最も有望なものを特定 し、その薬草で臨床試験を行う。最後に活性物質を特定し、 そこから新薬を開発する。

この方法は「リバース薬理学」と呼ばれ (23ページ、編集部ノート参照)、伝統医学のアーユルベーダから新薬を探索したインドの科学者の取り組みに端を発する。新薬の製造につながらなかった場合でも、どの薬草に効き目があってどの薬草にないかを伝統治療師や地元住民に助言できる利点がある。また、初期研究に必要なのは紙と鉛筆くらいなので、開発途上国の予算でも実施できる。彼らがマリで行ったケシの一種の研究で有望な結果が示されたのをきっかけに、世界の意外な保健機関も薬草を見直し始めている。

失敗続きの薬剤探索

アスピリンやコデインなど今日使用されている有名な薬には、薬草として使われていた植物の研究(民族植物学)から生まれたものがいくつかあるが、そうした成功例は今やほとんど見られなくなった。問題は、多額の投資を要する新薬開発に先立って植物の可能性を評価する明解な方法がなかったことにある。

一方の民族植物学は民族植物学で、分析よりも記述に重点が置かれてきた。人類学者がアマゾンでシャーマンと共に過ごして彼らが使う植物やその方法について記録しても、現地にとどまってそれらの調合薬の有効性を評価することはほとんどない。

また、さまざまな生物種を片っ端から集めて試験する方法 もうまくいかなかった。単離した化学物質がネズミやシャー レで有望そうに見えても、ヒトでは安全とも有効とも限らな い。その逆も言える。未知の作用メカニズムを持つ植物性化 合物の場合、実験室での一般的な試験では見逃されてしまう こともあるだろう。

そうした生物資源探査の有名な例に、1990年代にメルク社 (ドイツ・ダルムシュタット) がコスタリカ国立生物多様性研究所 (エレディア州) と共同で行った試みがある。コスタリカの国立公園に見られるあらゆるヤシやゾウムシを調べ、薬としての可能性を評価した。このプロジェクトは大当たりが1つもないまま6年前に打ち切られた。

大手製薬会社の研究者は基本的には自分で合成できる化合物を調べる方がよいと判断し、法務部門もその方が特許権を主張しやすいと気付いた。現在、これらの製薬企業はハイスループット・スクリーニングという自動システムを使って数百万もの合成化合物について生理活性の有無を評価している。

もちろん、生理活性化合物の特定は最初の一歩にすぎない。米国では創薬から当局の承認を得るまでに12年の歳月と8億ドル(約800億円)の費用がかかっている。また、サノフィ・アベンティス社(現サノフィ;フランス・パリ)の抗肥満薬アコンプリアや、ファイザー社(米国ニューヨーク)のコレステロール薬トルセトラピブなどの薬が、お金のかかる臨床試験の最終段階になって失敗に終わったことは有名で、このモデルが先進国でうまくいっていないことを裏付けてきた。途上国の顧みられない病気となるとさらに状況はひどく、ほとんどの人は薬(概して海外製)を買う余裕がない。

効果的な新薬がなく既存薬は高額過ぎるというこの状況は、マラリアに悩む地域では特に問題だ。熱帯諸国では蚊が媒介する寄生虫によるこの感染症に毎年2億人が感染し、50万人が死亡している。マラリアは研究者が講じてきた策にほぼことごとく抵抗性を進化させてきた。

世界のマラリア症例の85%を占めるアフリカでは、現在



キナノキ(Cinchona officinalis) キナノキの樹皮から抽出されるキニーネは、何百年も前からマラ リアの治療に使われてきた。

逆転の創薬アプローチ

- 従来の創薬は試験管で実験してから動物で試し、 ヒトで評価するが、ここ数十年間で商品化された 薬は少ない。
- そこで、一部の研究者は全く異なる方法を取り始めた。伝統的な生薬による治療を受けている患者を調べ、その中から最も有望なものを研究室で分析するのだ。

の代表的な治療法であるアーテミシニン併用療法に対する経済補助があり、国の診療所や村の売店で入手できる体制にはなっている。だが道路事情が悪かったり粗悪な薬が流通したりしているせいで、実際には期待したほどの効果は挙がっていない。最近マリで行われた調査では、マラリアにかかった子供の87%はまず自宅で治療を受け、4分の1は伝統的な薬だけを投与されていた。一部の研究者はこれらを考慮し、伝統的治療法はもっと詳しく調べるに値すると考えている。

だが、時間はあまりない。アフリカなどの地方の伝統薬は、遠く離れた村にまで出張所を展開する中国の漢方薬業界との激しい競争と近代化の双方に脅かされている。「今研究しなければ、伝統薬は一世代で世界のほとんどの地域から消えてしまうだろう」とGrazは言う。

花のカ

リバース薬理学の考えは、GrazとWillcoxがマリの魔法のようなケシに着目して試験を進める中で試行錯誤を重ねながら徐々に発展させてきたものだ。Grazは「観察的研究」を非常に重視している。これは観察に基づいて治療効果を推論するもので、患者を治療群と対照群に無作為に振り分ける「ランダム化比較試験」とは対照的だ。

Graz は薬の効果の有無を本当に確かめるにはランダム化 比較試験しかないことは認めているが、この試験は非現実的 な状況で一部の患者集団だけを対象に行われることが多いと 指摘する。観察的研究は実験ではないが、診療所で患者の経 過を記録・解析することで、現実世界で役に立つ優れたアイ デアが得られる。

そうした逆転の発想のもと、Grazは2002年12月にマリにやってきた。マリ国立公衆衛生研究所の伝統医学部門長 Drissa Dialloの協力を得て、自ら考案した「後ろ向き治療成績研究」という一種の観察的研究試験を企画した。

彼らのチームは何カ月もかけて、最近マラリアにかかった人のいる家庭を訪問し、治療のために単独または組み合わせて使われた66種類の植物をリストアップした。「効かなかったものが多い」とGrazは言うが、このデータには明るい材料が含まれていた。調査した952人の患者のうち30人は、メキシコ原産で19世紀にアフリカに持ち込まれたアザミゲシ(Argemone mexicana)の葉を煎じたお茶を飲み、全員が完全に回復したという。この研究は有望株を選び出すハイスループット・スクリーニングのようなものだが、実際の人間で調べているので、有望な結果はますます大きな意味を持つ。

Grazはこの情報をWillcoxに知らせた。Willcoxはマラリアに対する薬草の効果を調べる臨床試験をいくつか行い、まちまちの結果を得ていた。2人は以前に、Grazが後ろ向き治療成績研究で効き目のありそうな植物を特定したら、Willcox

が患者集団のその後を追跡するコホート研究を行う約束をしており、ゆくゆくは臨床試験もしたいと考えていたのだ。

だがGrazがマリ南東部のシカソ市のインターネットカフェに行ってアザミゲシに関連する事柄をウェブ上で調べたところ、気掛かりな情報が目に留まった。「アザミゲシ中毒: 2症例の剖検所見」という論文だ。1998年、インドのデリーで3000人以上が発病し、65人以上がリンパ液の蓄積によって浮腫が生じて死亡した。患者は全員がアザミゲシが混入したマスタードオイルを食べており、このアザミゲシがサンギナリンという毒物を含んでいたのだ。

GrazとWillcoxは不安になった。彼らが期待しているマラリアの天然薬は、患者を治すのではなく殺してしまうのだろうか? 効果的な薬の多くは用量を間違えば命に関わるが、そうした事例はマリでは起きていなかったようだ。彼らはアザミゲシ茶の致死量を調べるために少しずつ用量を上げてマウスに与えてみたが、何ら悪影響は見られなかった。最終的に、サンギナリンはアザミゲシの種子だけにあり、治療師がお茶に使う葉には含まれていないと判断した。

こうして、晴れて研究を進められるようになった。2004年9月、Willcoxはミシドゥーグーというマリの村に到着した。首長のTiemoko Bengalyは祖父からアザミゲシの利用法を教わった伝統治療師で、この植物の有効性を調べる研究に喜んで参加してくれた。Grazの後ろ向き研究が過去の事例を調べるのと対照的に、Willcoxの前向き研究では患者をこれから追跡していくため、より厳密な観察と検査が可能になる。

WillcoxはBengalyが所有する日干しれんがと藁葺き屋根の建物の1つにピカピカのソーラーパネルと自動車用バッテリーを設置し、顕微鏡と遠心分離機、心電計を動かした。Bengalyにはケシの種子を振り落としてからお茶を煎れるようにとだけ注意し、他はBengaly自身が長年やってきた方法を取ってもらった。まきを燃やした火に黒い大釜をかけ、葉を3時間煮出す。雨期の真っ盛りで、初日から100人近い患者が診察してもらおうと詰めかけた。

当初Bengalyはお茶を3日に1回飲ませていたが、Willcox は患者が回復していないことに気付いた。それが普通なのかと尋ねると、Bengalyはこの投与量の方がずっと"科学的"だと思うと答えた。疑問を感じ心配になったWillcoxは、普段はどのくらいの量を飲ませるのかと聞いた。Bengalyは決めていなかった。いつもは患者に乾燥した薬草を与え、1週間ほどできるだけたくさん飲むようにと伝えていたのだ。

この用量に上げたところ、効果が表れた。血液中のマラリア原虫の数は $1\mu\ell$ 当たり約3万から2000以下に低下した。2週後には成人患者の89%は熱が下がっていた。アザミゲシは効いているようだった。

マラリアに対するこの植物の有効性を証明するには、ラン



アザミゲシ (Argemone mexicana)

ダム化臨床試験を行ってこの型破りな創薬プロセスを完結させる必要があった。GrazとWillcoxはミシドゥーグーに戻り、301人のマラリア患者を臨床試験に登録した。患者を一定用量のアザミゲシ茶で治療するグループと、アーテミシニン併用療法で治療するグループに無作為に分け、28日間追跡した。

結果は2010年に発表され、アザミゲシでは患者の89%が、アーテミシニン併用療法では患者の95%が回復した。このアザミゲシの試験にかかった総費用は50万ドル(約5000万円)で、スイス開発協力庁が負担した。WillcoxとGrazは、アーテミシニン併用療法の代わりにこの薬草を使えば費用を75%削減できると見積もっている。

この比較的早期段階の研究で得られた結果が非常に説得力のあるものだったため、GrazとWillcoxはマリなどアザミゲシを栽培可能な辺境では、マラリアの成人患者には重症者を除きアザミゲシ茶を勧めるべきだと主張している。そうすればマラリアが現代の薬に耐性を獲得するのを防ぐことができ、脳障害や死につながる最重症例のために貴重な薬をとっておくのにも役立つだろう。

リバース薬理学では、ここから従来の創薬プロセスと同じ 過程をとる。アザミゲシから活性物質を単離して化学的特性 を高め、ネズミの実験やヒトでの明確な臨床試験で評価する。従来の創薬モデルでは最初に調べる化合物があまりに多いため、問題のありそうなものはすぐに切り捨てられるが、リバース薬理学では対照的に、効果が高くて安全であることが確実な化合物が候補に上ってくる可能性がある。

実際、従来モデルではアザミゲシはとっくにお蔵入りになっていただろう。このケシの成分で試験管では最も強い抗

マラリア活性を示すベルベリンは、マウスやヒトではマラリア原虫に対して効果を示さなかったからだ。植物全体を使うと効く理由はいまだに謎で、GrazとWillcoxは研究を進めて解明したいと考えている。

期待とリスク

リバース薬理学の手法はマラリアのような観察しやすい急性疾患に対する新薬を探すのに特に向いているが、それに限られるわけではない。10年ほど前、インドの大学と研究所、製薬会社が共同で、伝統的なアーユルベーダ医療から関節炎や糖尿病、肝炎に効く可能性のある薬をリバース薬理学的な方法を用いて特定する試みに乗り出した。インドのプネにあるリウマチセンターのArvind Chopra らは、アーユルベーダ治療師の全国調査をもとに関節炎に効果があるとみられる薬草をいくつかリストアップし、診療所での観察的研究と動物での薬理学的研究を始めた。

2013年8月、彼らは440人の患者を対象とした二重目隠しランダム化比較試験の結果をRheumatologyに発表し、4種類の薬草抽出物を混合したものがセレコキシブ(ファイザー社のセレコックス)と同程度に膝の痛みを和らげて機能を改善することを示した。

一方、WillcoxとGrazはリバース薬理学の普及に取り組み、アフリカの数カ国で、母乳の出を良くする薬草やHIV感染に伴う症状を改善する薬草を研究したいという科学者を訓練してきた。

2013年12月、Grazは糖尿病と高血圧に効果のある伝統薬を見つけるため、世界第7位の肥満国である太平洋諸島のパラオを訪ねた。30種の植物に対する後ろ向き治療成績研究の結果、コーヒーノキと同じアカネ科の植物であるヤエヤマアオキ(Morinda citrifolia)と体重減少の関連性や、ファレリア・ニシダイ(Phaleria nisidai)と血糖値低下の関連性が明らかになった。現在、ファレリア・ニシダイの臨床試験が行われている。先進国の糖尿病患者は数千万人に上るため、この試験が成功すれば製薬会社による天然物の探索は息を吹き返すだろう。

だが、この新しい創薬戦略を誰もが認めているわけではない。例えば、現在オックスフォード大学にいるNicholas White だ。彼は伝統薬の重要性を実体験を通じて知っている。1979年、彼は2200年以上前からマラリアの治療に使われてきたクソニンジン(Artemisia annua)という薬草に関する無名の論文を中国の医学雑誌で発見した。彼は実験を経て活性物質としてアーテミシニンを突き止め、標準的な厳しい安全性試験を経て1990年代にヒトで臨床試験を行い、成功を収めた。つまり従来の創薬モデルで成功したわけで、リバース薬理学にはかなり懐疑的だ。

「少し甘いと思う」とWhite は言う。治療師の基本的な観察はさておき、臨床試験の実施は倫理的な問題をはらむとみている。「マラリアは命に関わる感染症だ。患者に木の皮やヒキガエルを与えるのは正しいと言えるのか?」

WillcoxとGrazはこうした批判には慣れている。Willcoxが英国リバプールで開かれた英王立熱帯医学衛生学会で発表したとき、聴衆の1人がこのような臨床試験は審査を通らないだろうと指摘した。英国の倫理審査委員会のガイドラインは西欧医に西欧の標準的治療を行うことを求めているからだ。研究に費やした資金や労力を既存薬の投与に使うべきだったと言う者もいた。「この資金で2年ほどは既存薬を投与できたろうが、その後はどうするというのか?」とWillcoxは問う。

マリ国立公衆衛生研究所のDialloが共同研究を始めた理由の1つは、マリがすでに「改良型植物薬」を承認するシステムを持ち、承認薬の数と有効性を示す証拠を増やそうとしていたからだ。マリの倫理審査委員会はこの研究を認め、マリ国立公衆衛生研究所が現在、地元での製造・流通が可能な規格化されたアザミゲシ・シロップの開発に取り組んでいる。

またWillcoxとGrazは思いもよらず、ジュネーブを拠点とするメディシン・フォー・マラリア・ベンチャー社 (MMV) の協力を得ることになった。MMV科学主任のTimothy Wells は「興味深い取り組みだ」と評価する。

MMVはマラリアの治療法(ワクチンではなく)の研究を専門に行っている唯一の組織で、製薬業界のベテランスタッフを擁し、従来の創薬モデルにのっとったプロジェクトに資金を提供している。数年前、ノバルティス社(スイス・バーゼル)やグラクソ・スミスクライン社(英国ミドルセックス州ブレントフォード)などの製薬企業に資金を出し、企業が所有する600万種類以上の化合物の抗マラリア活性を試験して2万5000種類の当たりを得た。この研究によって、化合物がどのくらい強力ならさらに研究すべきかという基準を引き上げることにはなったが、新しい抗マラリア薬の発見に大きく近づけたわけではない。

Wellsはアザミゲシの臨床試験のデータを見て仰天した。「アーテミシニン併用療法ほどの効果はないが、重要なのはアザミゲシはまだ最適化されていないということだ」。例えばアーテミシニンの誘導体はより溶けやすいように設計されているし、今日使われているキニーネを成分とする薬は改良を重ね効果が高まっている。

アザミゲシについても最適化を進めるべく、MMVは現在、その活性物質を特定し、体内での代謝を調べる次の段階の研究に費用を出している。MMVはコンゴ民主共和国で行われた臨床試験で抗マラリア活性を示した別の薬草についても、活性物質を突き止める研究に資金提供している。



厳しい状況でも

2013年1月、Willcoxは前年に亡くなったBengalyの家族を 弔問しにミシドゥーグーを訪れた。その週、北部でフランス 軍によるイスラム過激派に対する空爆が始まった。この紛争 で、地元で調達できる薬がアフリカ人にとってどれだけ重要 かが浮き彫りになった。2010年、世界エイズ・結核・マラ リア対策基金はマラリアに関する1800万ドル(約18億円) の補助金を汚職の横行のため打ち切り、2012年には輸入業 者に助成金を出して信頼できる薬を村の商店に調達するのを 助けてきた同基金のマラリア治療薬購入促進機関を閉鎖する と発表した。

WillcoxとGrazはアザミゲシの奨励が公衆衛生に及ぼす効果を評価する計画だったが、政情不安のため先延ばしにした。Willcoxはあえてマリに1週間だけ滞在した。ある朝、彼が車に乗りながら窓の外を見ると、休耕地であの黄色いケシの花が風になびいていた。「あれは一時しのぎの保険のようなものだ」とWillcoxは言う。「他に何もないときに頼れる存在なのだ」。

(翻訳協力:千葉啓恵)

編集部ノート

リバース薬理学や逆転薬理学という用語は他の手法に対して も使われており、病状を軽減する薬剤からその作用機序を解 析する従来の薬理学とは逆に、ゲノム解析などから治療の標的となる遺伝子を特定し、それに作用する薬物を設計するアプローチを指すこともある。

著者 Brendan Borrell

ニューヨークを拠点とするサイエンスライター。SCIENTIFIC AMERICAN にたびたび寄稿しているほか、アリシア・パターソン財団の特別研究員として植物薬について報告している。

原題名

Seeds of a Cure (SCIENTIFIC AMERICAN June 2014)

もっと知るには…

- · Argemone mexicana Decoction versus Artesunate-Amodiaquine for the Management of Malaria in Mali: Policy and Public-Health Implications. Bertrand Graz et al. in *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, Vol. 104, No. 1, pages 33–41; January 2010.
- · Improved Traditional Medicines in Mali. Merlin Wilcox et al. in *Journal of Alternative and Complementary Medicine*, Vol. 18, No. 3, pages 212–220; March 2012.
- ・「新薬開発の民族植物学的アプローチ」、P. A. コックス/H. J. バリック、日経サイエンス 1994年8月号。
- ・著者のボレルがウガンダの現地取材で撮影した写真のスライドショーがScientificAmerican.com/jun2014/reverse-pharmacologyで見られる。

抗生物質耐性

耐性菌の抗生物質耐性を無効化する天然物

To the rescue of old drugs

DJALAL MEZIANE-CHERIF & PATRICE COURVALIN 2014年6月26日号 Vol. 510 (477-478)

カルバペネム系抗生物質は現在、重篤な感染症に対する最後の岩であるが、耐性菌の急増が世界的な公衆衛生問題になっている。 今回、真菌の一種が産生する天然化合物が、カルバペネム系抗生物質耐性細菌の、 カルバペネム耐性を無効化させることが分かった。

細菌における抗生物質耐性の出現とその 蔓延は、人類の健康を世界的に脅かす 可能性がある。抗生物質耐性を克服する ためには、新規の抗生物質、もしくはそ れを超えた戦略が急務である。そしてこ うした戦略には、感染症治療を継続して 行えることを保証するものであり、かつ 感染症のリスクを伴う臓器移植、化学療 法および手術などの医療処置の実施を保 証するものであることが求められる。抗 生耐性克服のためのアプローチの1つと して、抗生物質を、細菌の抗生物質耐性 機構を標的とする化合物と併用し、その 抗生物質の活性を増強する方法がある¹。 今回、マックマスター大学(カナダ)の Andrew Kingらは、このアプローチに使 用できる化合物を発見し、Nature 2014 年6月26日号503ページに報告した²。 Kingらは、真菌の一種が産生する天然 物のアスペルギロマラスミンA (AMA) が、腸内細菌科の細菌に抗生物質耐性を 付与する酵素の急速かつ強力な阻害剤で あることを見いだしたのだ 2 (図1)。

カルバペネム系抗生物質に対して耐性を示す細菌の蔓延は、大きな懸念になっている 3 。カルバペネム系抗生物質は、四員環である β ラクタム構造(β ラクタム環;薬効を発揮するのに不可欠)を含む抗生物質で、大腸菌(Escherichia coli)や肺炎桿菌(Klebsiella pneumoniae)などの腸内細菌科の細菌による肺炎、敗血症および髄膜炎などのさまざまな重篤な感

図 1 アスペルギロマラスミン A(AMA) の化学式

AMA 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が、今回、耐性菌の抗生物質耐性を無効化できることが示された。

染症治療に用いられている。

腸内細菌科の細菌は、セリン β-ラク タマーゼ、あるいはメタロβ-ラクタ マーゼ (MBL) という2種類のβラク タム環加水分解酵素のうちのどちらか1 つを産生できるようになれば、カルバ ペネム系抗生物質に対する耐性を獲得 する。セリン β -ラクタマーゼは、活性 中心のセリン残基がβラクタム環を開 裂することで、一方MBLは、活性中心 の亜鉛イオンが水分子の求核攻撃を活 性化してβラクタム環を開裂すること で、カルバペネム系抗生物質を無効化す る($\boxtimes 2$)。すでに複数のセリン β -ラク タマーゼ阻害剤が、抗生物質耐性克服の ために、臨床でペニシリン系抗生物質 と併用されている4(一般的な使用例の1 つとして、アモキシシリンにセリンβラクタマーゼ阻害剤のクラブラン酸を配合したオーグメンチンがある)。しかし、MBLの阻害剤については、研究が続けられているものの⁵有効なものはこれまで見つかっていなかった。

現在、我々が使用可能な抗生物質のほとんどは、土壌微生物が産生する天然物と呼ばれる化合物のスクリーニングから見つかったものだ 6 。Kingらは、この方法を用いることで、耐性菌を、再び抗生物質感受性に変える低分子を発見できるかもしれないと考えた。そして彼らは、微生物から抽出した天然物ライブラリーを用いて、ニューデリー型メタロ β -ラクタマーゼ (NDM-1) と呼ばれる MBLを阻害できる化合物のスクリーニングを行った。

Kingらは、スクリーニングにより、 真菌の一種 Aspergillus versicolor に由来 する抽出物から発見された AMAという 化合物が、NDM-1を産生する大腸菌株 を、再びメロペネム (カルバペネム系抗 生物質) 感受性にできることを明らかに した。AMAは、アンジオテンシン転換 酵素 (ACE) を阻害することがこれまで の研究で示されている。ACEは、ヒト などの動物体内で産生され、血管の収 縮を引き起して血圧を上昇させる物質 だ。ACEも MBL 同様の亜鉛依存性のメ タロプロテアーゼであり、MBLといく つかの機能的類似点を有している。この ことから AMA は、NDM-1 の亜鉛イオ ンと相互作用することで、NDM-1を阻害すると考えられた。実際にKingらは、AMAが、MBLと相互作用することが知られている金属結合分子と同様の方法でNDM-1から亜鉛イオンを除去することを見いだした 7 (図 2 b)。

AMAが抗生物質耐性を克服できるかどうか検討するため、Kingらは、10年以上にわたって世界各地の患者から単離したMBLを発現する229の細菌株に対し、AMAを添加した。その結果、AMAは、メロペネムとの併用で、NDM-1を産生する腸内細菌科の細菌株のうちの88%を再びメロペネム感受性にさせることが分かった。さらに特筆すべきは、NDM-1を産生する致死性肺炎桿菌株を感染させたマウスでは、AMAとメロペネムの単回投与で、感染5日後の生存率が95%以上になったことである。

また、Kingらは、AMAには選択性が あることを明らかにした。つまりAMA は、NDM-1や別のMBLであるVIM-2 (Verona integrin-encoded metallo- β -lactamase 2) に対して強力な活性を示 すが、ACEに対する活性はかなり弱い のである。そして、AMAは残念ながら、 他の抗カルバペネム酵素に対しても効果 を及ぼさない。このことから、抗生物質 とAMAとの併用療法が実施されるよう になれば、他の抗カルバペネム酵素を産 生する細菌がより一般的になり、再び耐 性菌の問題が生じると考えられる。その 上、MBLからの亜鉛イオン除去を目的 とする化合物による治療は、体内の他の メタロ酵素を阻害する可能性があり、深 刻な副作用を引き起こす可能性がある。 しかし、これまでの研究8では、AMA を投与されたマウスにはほとんど副作用 が見られず、また、AMA投与群の平均 動脈圧には変化が見られなかった。これ らの結果は、AMAが有望であることを 示しているが、この結果に基づいて薬 剤を開発する前に、他の哺乳類酵素で AMAの効果を検討することが必要だ。

Kingらの研究から、抗生物質と抗生物質耐性機構の阻害剤との併用によって、

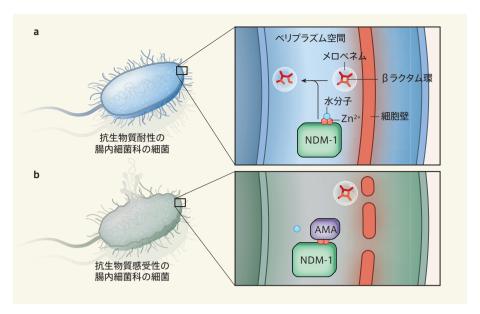


図 2 抗生物質耐性に打ち克つ

- a. 腸内細菌科の細菌による酵素 NDM-1 の産生が、カルバペネム系抗生物質への耐性を付与する。カルバペネム系抗生物質の 1 つであるメロペネムは、ペリプラズム空間で、細胞壁を標的として作用する。NDM-1 は亜鉛イオン (Zn^{2+}) を介してメロペネムを不活化する。亜鉛イオンは水分子の求核攻撃を活性化することで、メロペネムの β ラクタム環の切断を引き起こす。
- b. King ら ² は、真菌由来の天然物であるアスペルギロマラスミン A(AMA)が、NDM-1 の 亜鉛イオンと相互作用でき、メロペネムの不活化を防止することで、腸内細菌科の細菌の細 胞壁の破壊・殺菌に役立つことを報告した。

既存の抗生物質の寿命を延ばし、抗生物 質耐性菌の増加問題に対処できることが 実際に確認できた。このアプローチは、 理論的には、疾患の治療に影響を与え るあらゆる耐性機構に適用できると考え られる。しかし、多くの病原体は、特定 の種類の薬剤に対して耐性を示すように なる機構を2つ以上備えており 9 、 β -ラ クタマーゼの産生以外の耐性機構も有す る。例えば、細菌の細胞膜にある排出ポ ンプは、毒性のある化学物質(ほとんど の種類の抗生物質が含まれる)を細菌の 細胞内から除去することができる。それ 以外にも細菌は、抗生物質の標的を修飾 したり、その阻害剤を酵素的に分解した りすることもできる。このため、 β -ラク タマーゼ阻害剤だけでは薬剤耐性の問題 に対処できないのだ。細菌にはこうした 多面的な耐性の仕組みがあることから、 抗生物質を用いた治療が将来的には、が んやウイルス感染症の治療のように、「異 なる標的」を持つ薬剤の併用に依存せざ

るを得ないことを意味している。

新しい抗生物質の設計は、天然物の探索と、化合物の合成法の開発とを組み合わせて行う必要があるため容易ではない。それでも、抗菌活性のある天然物候補は他にもまだまだ存在しているはずだ。製薬会社の一般的な考えとは異なるが、天然物のスクリーニングから今回のような有益な化合物が得られる可能性は十分あるだろう。

(翻訳:三谷祐貴子)

Djalal Meziane-Cherif と Patrice Courvalin は、パスツール研究所(仏)に所属。

- 1. Kalan, L. & Wright, G. D. Expert Rev. Mol. Med. 13, e5 (2011).
- 2. King, A. M. et al. Nature **510**, 503-506 (2014).
- Woodford, N., Wareham, D. W., Guerra, B. & Teale, C. J. Antimicrob. Chemother. 69, 287–291 (2014).
- Drawz, S. M. & Bonomo, R. A. Clin. Microbiol. Rev. 23, 160–201 (2010).
- Fast, W. & Sutton, L. D. Biochim. Biophys. Acta 1834, 1648–1659 (2013).
- 6. Lewis, K. Nature Rev. Drug Discov. 12, 371-387 (2013).
- 7. Siemann, S. et al. Biochim. Biophys. Acta **1571**, 190–200 (2002).
- 8. Matsuura, A. et al. Jpn. J. Pharmacol. **63**, 187-193 (1993).
- Courvalin, P., Leclercq, R. & Rice, L. B. (eds) Antibiogram (ASM Press, 2010).

材料科学

ダイヤモンドをもっと硬く

Diamond gets harder

JAMES BOLAND 2014年6月12日号 Vol. 510 (220-221)

ダイヤモンド含有複合材料は世界で最も硬い材料の 1 つだが、極端な条件で使用すればやはり破損する。 「タマネギ状」のカーボン前駆体から作製したナノ構造化ダイヤモンドなら、この問題を克服できるかもしれない。

ダイヤモンドは、硬度が極めて高く耐摩 耗性に優れた「強い材料」として有名で ある。そのため、ダイヤモンドは古くか ら切削工具や掘削工具に使用されてきた が、熱的安定性が低いことから応用が限 られていた。今回、燕山大学(中国河北 省)のQuan Huangらは、ナノメートル サイズの結晶同士が格子点を部分的に共 有する「ナノ双晶」ダイヤモンドの合成 に成功し、それが、天然のダイヤモンド よりもはるかに硬く熱的に安定である ことを見いだした。この成果は、Nature 6月12日号250ページに報告された」。

ダイヤモンドを初めて工具として使 用したのは古代エジプト人だった、と いう説があるが、その根拠は定かでは ない。より確実な情報では、ダイヤモン ドの岩石掘削への利用は18世紀にさか のぼる²。その後、工業的な掘削や石油 探査用に強度が高く耐摩耗性に優れた ドリルビットの需要が高まったことで、 1980年代にダイヤモンド粒子を金属コ バルトで結合させた新種の超硬材料が開 発された。ところがこの材料には、温度 が700℃以上になるとコバルトが触媒と して働き、ダイヤモンドがグラファイ トに変化してしまうという欠点があっ た。同じ頃、結合材を金属コバルトから 炭化ケイ素系セラミック材料に置き換え たダイヤモンド複合材料が開発され、岩 石切削時の過酷で厳しい摩耗条件下でも 1200℃を超える温度まで安定であるこ とが明らかになった³。だが、この熱的 安定性の高いダイヤモンド複合材料もまた、コストの問題から、鉱業や掘削業、 製造業向けの切削工具部品としてはまだ 普及していない。

ダイヤモンド系複合材料は、破壊靭性が低く(すなわち亀裂が進展しやすい)、致命的な破壊が起こり得ることが大きな問題であった。ダイヤモンド複合材料は、ダイヤモンドの含有量が多ければ多いほど硬度は増すが、破壊靭性は低下してしまう。にもかかわらず、ダイヤモンド複合材料はその優れた耐摩耗性のために、機械的荷重が制御される場合に限るという制約付きではあるものの、長期使用を目的とした工業用工具の基盤となってきた。

材料の硬度は、組成だけで決まるわけ ではない。材料成分相の結晶粒径も硬度 を左右する要因となる。ダイヤモンド複 合材料などの硬くてもろい材料の場合、 ホール・ペッチの関係式で表されるとお り、粒径を小さくすると硬度と強度が向 上する4,5。しかし通常は、微粒化によっ て硬度を高めると、破壊靭性が低下して しまう。こうした硬度と破壊靭性の逆相 関は、一般的なモデルとして受け入れら れてきたが、ナノ構造化材料の機械的特 性が詳細に調べられるようになり、状況 は一変する。結晶粒径が約100nmを下 回ると、硬度と破壊靭性の逆相関が消失 し、粒径の減少に伴い破壊靭性も向上す る場合があることが分かったのである⁶。 こうしたナノ構造化材料は、ナノサイズ

の結晶粒成分を含有するダイヤモンド複合材料も含めて、極めて優れた破壊靭性を示すことが明らかになっている。

超高硬度材料の破壊靭性を高めるには、粒径を小さくする微粒化技術が有用であることが実証されたが、利用する材料や技術によっては限界があるように思われた。そのため、元来非常に高い硬度を持つ合金ナノ材料が発見されないかぎり、今後の改良の見込みはないと考えられていた。そんな中、Huangら」は今回、硬度に大きく影響する長さスケールをさらに短縮できること、つまり結晶粒のさらなる微粒化が可能であることを実証したのである。

研究チームのメンバーらは以前、窒化ホウ素のナノ双晶を作製する方法について報告している⁷。窒化ホウ素の原子配置はダイヤモンドと似ていることから、彼らは今回、同様の手法をダイヤモンドに適用できないか検討した。そして「タマネギ状」のカーボンナノ粒子として知られている同心円シェル構造のグラファイト状カーボンナノ粒子(図1)に、1850~2000℃の温度で18~25GPaの圧力をかけたところ、ナノ双晶構造を持つナノ結晶ダイヤモンドからなる透明材料が得られたのだ(図2)。

Huang らが作製したナノ双晶ダイヤモンドの硬度は、約200GPaに達する。単結晶ダイヤモンドの硬度が $60 \sim 130$ GPa、ナノ双晶構造を持たないナノ結晶ダイヤモンドの硬度が $130 \sim 145$ GPa

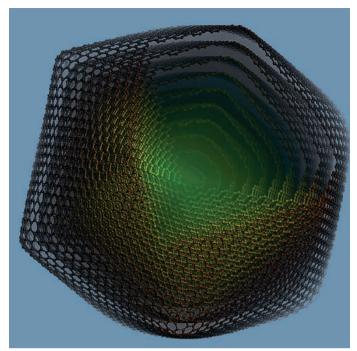


図 1 ナノ双晶ダイヤモンドの前駆体である、「タマネギ状」カーボンナノ 粒子のコンピューターモデル。

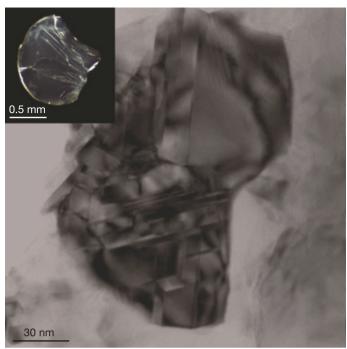


図 2 タマネギ状のカーボンナノ粒子に 2000℃の温度で 20GPa の圧 力をかけ、合成されたナノ双晶ダイヤモンドの透過型電子顕微鏡(TEM) 画像。枠内は透明なバルク試料(直径約1mm)の写真。

であること⁸を考えると、それがいかに高 い数値か分かるだろう。このナノ双晶ダ イヤモンドはまた、市販のダイヤモンド 複合材料をはるかに上回る、非常に高い 破壊靭性を持つ。さらに、この新材料が、 著者らの予想を超えて1000℃以上の温 度でも空気中での酸化に対して安定だっ たことは特筆すべきことだ。

Huangらは今回、実験室規模でミリ メートルサイズのナノ双晶ダイヤモンド を作製した。そのため、彼らの手法が工 業規模にも応用可能かどうかはまだ分か らない。成功のカギの1つは、高品質の 出発物質を作れるかどうかだろう。ナノ 結晶ダイヤモンドはすでに、地質物質の 高温高圧相の研究に用いるアンビルとし て、高温高圧での焼結によって製造され ている⁸。ナノ双晶ダイヤモンドでも類 似の科学的応用が期待されるが、それに はまず、クリープ特性(長期の機械的応 力に応じて永久変形する傾向)と疲労特 性を測定する必要がある。もしもその変 形機構が、固体材料を加熱したときに起 こる「超塑性」変形で一般的に見られる

ような、結晶欠陥に基づく機構から粒界 すべりに基づく機構への変化を伴うので あれば、粒界をピン止めする方法が必要 になるからだ9。

ナノダイヤモンドはこの10年ほどで、 好奇心をそそる想像上の材料から、幅広 い用途に実際に使用できて十分機能する 材料へと進歩した。個々のダイヤモンド ナノ粒子は、わずか数百個ほどの炭素原 子が並んでダイヤモンド構造を形成した ものであり、薬物送達や生体イメージン グ、組織生成など、さまざまな分野で利 用されている10。また、潤滑流体中のナ ノダイヤモンドは、凝集状態か否かにか かわらず、マクロスケールでもミクロス ケールでも可動部品表面の摩耗を減らす 低摩擦界面を形成する11。

ナノダイヤモンドを圧密化・焼結して 固体複合材料を作製する研究も同様に重 要であり、こうした革新的研究は現在急 速に進展している。ナノダイヤモンドの 固体複合材料は、高い熱伝導性や光透過 性、化学的不活性、放射線損傷に対する 高い耐性など、注目に値する多様な特性

を有する。かつて、作製できるナノダイ ヤモンド固体複合材料の大きさは、ナノ 粒子自体の大きさよりもわずかに大きい 程度であった。しかし今では、高温高圧 技術の著しい進歩に伴って材料の大型化 が可能になり⁸、さまざまな業種への応 用が期待できるようになった。こうした 複合材料にナノ双晶ダイヤモンドを導入 すれば、さらに並外れた特性を持つ材料 が誕生するかもしれない。

(翻訳:藤野正美)

James Boland は、オーストラリア連邦科学 産業研究機構 (CSIRO) 地球科学·資源工学 局に所属

- 1. Huang, Q. et al. Nature 510, 250-253 (2014).
- 2. Tolansky, S. in Science and Technology of Industrial Diamonds Vol. 2 (ed. Burls, J.) 341-349 (Ind. Diamond Inform. Bur., 1967).
- Wilks, E. & Wilks, J. Properties and Applications of Diamond (Butterworth-Heinemann, 1991).
- Petch, N. J. J. Iron Steel Inst. 174, 25-28 (1953).
- 5. Hall, E. O. Proc. Phys. Soc. Lond. B 64, 747-753 (1951).
- Zhao, Y. et al. Appl. Phys. Lett. 84, 1356-1358 (2004).
- Tian, Y. et al. Nature 493, 385-388 (2013).
- 8. Irifune, T. & Sumiya, H. in Comprehensive Hard Materials Vol. 3 (eds Mari, D., Llanes, L. & Nebel, C. E.) 173-191 (Elsevier, 2014).
- 9. Suryanarayana, C. & Al-Aqeeli, N. Prog. Mater. Sci. 58, 383-502 (2013).
- 10. Mochalin, V. N., Shenderova, O., Ho, D. & Gogotsi, Y. Nature Nanotechnol. 7, 11-23 (2012).
- 11. Ivanov, M. et al. Nanosyst. Phys. Chem. Math. 5, 160-166 (2014).

続々登場する評価指標をうまく利用するには

Metrics market

2014年6月26日号 Vol. 510 (444)

研究の影響度を測る指標はより高度化し、改善された商品が次々と市場に投入されている。 それを用いる各大学は、それぞれの評価指標の限界に留意すべきだ。

ブラジルでのFIFAワールドカップ開催 に合わせ、世界中の企業のマーケティン グ部門は、ワールドカップと自社のブラ ンドや商品を結び付けたキャンペーンを 展開した。

その中でも奇妙で現実離れしていたの が、情報分析会社トムソン・ロイター社 (米国ニューヨーク) が独自に企画した 「研究実績のワールドカップ」だ。その1 回戦は研究論文の被引用数で争われ、イ ングランドがイタリアに勝利し、FIFA ワールドカップでの敗戦の雪辱を果たし た。また、オーストラリアがチリを破り、 オランダ・スペイン戦は、本大会同様に、 オランダが圧勝した。2回戦から決勝ま では、国際共同研究の占める割合、被引 用数の非常に多い論文の数、世界での影 響度の高さなどの基準によって勝敗を決 し、準決勝の米国・スイス戦を心待ちに する人もいた。

ワールドカップにかこつけたこの仕掛 けは、トムソン・ロイター社の研究情報 分析サービス InCites の新しい書誌指標 のプロモーションである。書誌指標業界 では商品群の更新がトレンドで、2014 年に書誌指標商品を一新させた企業はト ムソン・ロイター社だけではない。

エルゼビア社 (Elsevier;オランダ・ア ムステルダム) も、2014年1月以降SciVal の次世代版のプロモーションを行ってお り、マクミラン・サイエンス・アンド・ エデュケーション(ネイチャー・パブリッ シング・グループの親会社) が支援する オルトメトリクス社 (Altometrics;米国

ノースカロライナ州ダーラム)は、研究 機関向けの商品として、所属研究員の学 術論文のオンラインでの影響度を測定す るツールを同年6月12日に発売した。ま た、同年4月には、非営利団体カムビア (Cambia;オーストラリア・キャンベラ) が、その運営によるLensデータベース で、研究者が自分の論文を引用した特許 の数を無償で調べられる、という興味深 い評価指標を公開した。ただし、現在の ところ調べられるのは、生命科学の論文 のみだ。

情報分析企業が発売している商品に は一見の価値がある。そうした商品を見 れば、たいていの研究機関での所属研究 員の追跡調査と評価の方法が分かるか らだ。上述した最新の商品では、研究 者1人1人はもちろん、1つの研究機関 に所属する研究者全員、国内の研究者全 員などのくくりに対しても、論文数の集 計の他、めまいがするほど多彩な評価 指標の計算を簡単に行えるようになっ

新世代商品のプラス面は、高度化が進 み、書誌指標の専門家による考察や批評 に配慮していることだ。最新のツールで は、論文が掲載された学術誌よりも個々 の論文に注目し、論文生産活動の中核と してそれらを評価する傾向がある。そし て、特定の状況下で評価指標を比較しな ければ意味がない、と考えるツールが増 える傾向にある。例えば、著者の年齢や 研究分野、発表誌の類似した論文に関し て研究実績の正規化が行われる。

だが、マイナス面もある。新商品に なっても誤用されやすいのだ。最新の 書誌指標商品は、個々の研究者に対す るマーケティング手段として、また、こ れまで知られていなかった優秀な研究者 が所属する機関を発掘する方法としても 有用であり、さらには、国や研究機関の ランキングを作成することも可能である が、ますます高度化する評価指標を購入 した各大学が、その限界を理解せずに実 績の追跡調査を行ってしまうリスクが 存在する。Nature 2014年6月26日号 470ページには、学術的影響度を測定す る試みの歴史と今後の方向性について概 説した「Beyond Bibliometrics」の書評が 掲載されている。「我々は、引用データ を数十年間利用してきたが、それが何で あるのか、どのように利用すべきなの か、という点を本当に理解しているのだ ろうか。書誌指標を利用する者は、そ の利用方法と解釈方法について明確な 基準を持っているのだろうか」と評者の Jonathan Adams は問う。

評価指標の値は学問的成功の判断基準 となるため、多くの研究者はこれを最大 化しようと努力することにストレスを 感じているとNatureで指摘したことが ある (www.nature.com/metrics 参照)。 それゆえ研究管理者には、研究者の評価 に用いた指標とそれを選択した理由につ いて明瞭性と透明性を担保することがこ れまで以上に求められる。

(翻訳:菊川要 要約:編集部)



Volume 511 Number 7507 2014年7月3日号

羽毛が先、飛翔は後: 11 番目の始祖鳥化石から、羽毛が飛翔のために生じたのではないことが分かった

FEATHERS FIRST: Extensive plumage on eleventh Archaeopteryx fossil hints at non-flight origin

「最初の鳥」として象徴的に扱われてきた始祖鳥は、その後羽毛恐竜や初期鳥類が多数発見されたことで、さらに大きな枠組みの中に位置付けられるようになった。1861年に発見された最初の化石から数えて11番目となる化石がドイツ・バイエルン州ゾルンホーフェンの石灰岩から今回新たに発見され、この由緒ある分類群にまだ驚きが隠されていることが分かった。始祖鳥は、全身がたっぷりの羽毛で覆われていたことが示唆されたのだ。特に注目すべきは、羽毛の「ズボン」のようなもので覆われている後足である。肢や尾部の羽毛の分布状況の解析から、現存する鳥類の大羽が、飛翔のためではなく、おそらくディスプレイのために進化したことが強く示唆された。

進化:進化的な指減少の機序

Mechanisms of evolutionary limb loss 四肢類の基本形である5本指の肢は、進 化の過程で何度も、さまざまに変化して きたが、それは通常、指の漸進的減少に よるものであった。今号の2編の論文 では、哺乳類の指の減少の基盤となる発 生上の変化が調べられた。J. Lopez-Rios らが研究した偶蹄類のウシは、第Ⅲ指 および第 IV 指が変形して蹄を形成する 一方、第II 指および第V指は痕跡化し、 第I指は消失している。発生中のウシ 肢芽における前後軸の極性は、発生が 進むに従って漸進的に消失することが 明らかになった。特に、肢発生のモル フォゲンであるソニックヘッジホッグ (SHH) の受容体をコードする Ptch1 遺 伝子の上方制御が阻害されているのは、 手板の発生中に、進化の過程で変化して きた Ptch1 シス調節モジュールが段階的 な SHH シグナル伝達にもはや反応しな くなったためである。一方、K. Cooper らは、異なる複数の哺乳類について調べ、 指の減少の機序が系統によって異なるこ とを明らかにした。トビネズミとラクダ は系統的には離れているものの、これら は共に細胞死により組織が形成されるこ とで指の減少が起こる。一方、ブタなど の別の生物では、指の減少はより早期の 四肢パターン形成過程によって調整さ

れ、細胞死が増えることはない。総合するとこれらの知見は、有蹄哺乳類および 齧歯類の肢進化機序の目覚ましい可塑性 を実証する一方で、ある程度の進化的収 斂が見られることも明らかにしている。

構造生物学:グラム陰性細菌の膜構造

Membrane structure in Gram-negative bacteria

リポ多糖輸送タンパク質 LptD と LptE の複合体のX線結晶構造が2つの研究 グループにより報告された。H. Dong らはネズミチフス菌由来のものを、 S. Qiao らはフレキシネル赤痢菌由来の ものを明らかにし、これらの報告から、 LptD-LptE 複合体が 2 個のタンパク質か らなる独特な「プラグ&バレル」構造を 持つことが分かった。さらに、この「プ ラグ&バレル」構造から、グラム陰性菌 の細胞壁を構成するリポ多糖が外膜外葉 へと運ばれて挿入される仕組みが明らか になった。今回の研究は、外膜生合成の 詳しい仕組みを明らかにしたのに加え、 細菌外膜を標的とする新しい抗生物質戦 略の設計に関わるデータも提供している。

宇宙:近接して三重星をなすブラック ホール

Black holes get close in triplets 三重星をなす超大質量ブラックホール系

が赤方偏移 z = 0.39 の遠方銀河に発見 され、銀河の合体の結果を観測する珍し い機会が得られた。既知の三重ブラック ホール系は4つあり、これらの系におけ る2つのブラックホール間の最小距離は 2.4 キロパーセクである。しかし、新た に発見された三重星系は、約140パー セクしか離れていない「緊密な対」を持 つ。今回、この緊密な対の存在の痕跡が、 ブラックホールが生成する大規模な電波 ジェットに残されていることが明らかと なった。このことから、極めて分解能の 高い観測を行うことなく、他の緊密な対 を探す有用な方法が得られた。この方法 により6つの候補銀河を探査したところ、 緊密な対が見つかったことから、こうし た緊密な対は、従来考えられていたより も多いことが示唆される。近接した対を なす連星は、重力波研究の有用な標的 であり、こうした連星を見つける効率的 な方法が開発され、それらが他にも存在 するという見通しが立ったことは、重力 波の強度予測への取り組みへの関心を高 め、その最終的な検出につながるだろう。

免疫学:自然免疫を標的とする結核治療

TB treatment targets innate immunity 結核は、多剤耐性結核菌の蔓延と HIV 感染流行が引き起こす合併症の結果とし て、公衆衛生にとって再び大きな脅威と なっている。そして、結核に対して包括 的な効果のあるワクチンはまだ存在しな い。今回、米国、ブラジル、中国、イン ドの研究施設が参加した共同研究によっ て、マウスの結核モデルで自然免疫を 標的とする免疫療法が開発された。こ の方法は、活動性結核で過剰に存在す るI型インターフェロン、そして防御機 能を持つと考えられているインターロイ キン1という、逆の働きを持つ2つの サイトカインを操作するというものだ。 K. Mayer-Barber らは、これらのサイト カインがエイコサノイドを介して機能的 につながっていることを示した。この研 究は、宿主のエイコサノイドネットワー クを対象とした治療法についての概念立 証となり、また従来の化学療法に対する 実現可能な代替手段を示唆している。



Volume 511 Number 7508 2014年7月10日号





ワクチンによる救済: カエルツボカビによって絶滅の危 機にある両生類が免疫付与により救われる可能性

SAVED BY A VACCINE?: Amphibians threatened by deadly chytrid fungus may be rescued by immunization

真菌病原体であるカエルツボカビ (Bd) は世界中で多く の両生類の減少に関わっている。これまで、両生類が Bd に対する抵抗性を獲得できる証拠はほとんどなかった。 今回 I. Rohr らはキューバズツキガエルなどの複数種の 両生類で実験を行い、カエルが Bd の回避方法を学習し 得ること、Bd 反復曝露後に生じる Bd 誘導性免疫抑制を 克服し得ること、また、Bd に対する免疫を死んだ病原体 によっても獲得できることを実証した。現在、感染の恐 れのある両生類を Bd 陽性の生息地から保護し、繁殖さ せる活動が行われている。こうした個体にワクチンで抵 抗性を獲得させ、その後野生に戻せば、壊滅的な個体数 減少が見られた地域でも個体数を再び増やすことが可能 になるかもしれない。

がん:まれな脳腫瘍の解析

Analysis of a rare brain tumour

頭蓋内胚細胞腫 (IGCT) は、主に思春 期の男性に発症するまれな腫瘍で、ア ジアでの発症頻度が高い。今回、エキ ソーム塩基配列解読、標的化大規模塩基 配列解読、SNP アレイを用いて 62 人の IGCT 患者の解析を行った結果、IGCT で は KIT/RAS および AKT/mTOR シグナ ル伝達経路に高頻度に変異が見られるこ と、またヒストンデメチラーゼでありア ンドロゲン受容体のコアクチベーターで もある JMJD1C にまれな生殖系列変異が あることが明らかになった。この研究か ら、IGCT の治療には KIT/RAS 活性化の 抑制と AKT/mTOR 経路を標的とする戦 略が有望であることが示唆される。

免疫:エンドドキシン耐性とトリプト ファン異化のつながり

Endotoxin tolerance link to tryptophan catabolism

エンドトキシン耐性は、自然免疫の一部 であり、細菌のエンドトキシン、すなわ ちリポ多糖にあらかじめ曝露されている と、その後の曝露に対する宿主応答が低 下することをいう。しかし、エンドトキ シン耐性の基盤となる機構はほとんど分 かっていない。今回、エンドトキシン耐

性の出現は、トリプトファン異化に依存 していることが明らかにされた。この異 化作用は、代謝酵素であるインドールア ミン 2,3-ジオキシゲナーゼ 1 (IDO1) とトリプトファン 2,3-ジオキシゲナー ゼ(TDO2)の連続した作用によってい る。これがキヌレニンの産生につながり、 さらにアリール炭化水素受容体(AhR) が活性化される。初回のエンドトキシン 投与は AhR、TDO2 およびインターロ イキンによって制御されるが、耐性の持 続にはAhR、IDO1 およびサイトカイ ンである TGF-β が必要で、耐性状態で はほとんど免疫病理学的現象が起こらず に病原体が除去される。

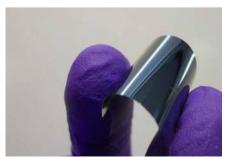
行動経済学:思いやりのある大多数の 人々の票が未来の人々を助ける

A caring majority votes for the future 実験的な経済学ゲームでは、行動に対す る返礼や報復が可能であるため、協力が 観察される場合が多い。しかし、こうし た特徴は、「未来の世代」との協力を観 察するには役に立たない。我々が欲しい がままに資源を乱開発しても、未来の世 代は我々に報復することができないから だ。未来の世代との協力が行われる条件 を調べるため、O. Hauser らは、協力 の実験室モデル「世代間財ゲーム (IGG)」 を開発した。従来のゲームでは、利己的 行動がグループ構成員にとっての社会的 効率の損失につながるが、IGG では、利 己的行動が悪影響を及ぼす相手は次世代 のグループである。2000 人を超える被 験者を募って行われた実験で、資源の引 き出しに関する意思決定が個人的に行わ れると、資源は離反者によって急速に使 い尽くされることが示された。しかし、 参加者の投票によって資源利用の仕方が 決定されると、資源は世代を超えて持続 性を有する利用のされ方をした。投票が 功を奏する理由は2つある。多数派の 協力者によって少数派の離反者が抑えら れること、そして全参加者が投票後に同 じ利益を受け取るため、協力者は他者よ り利益が減ることを心配せずに済むこと である。

応用物理学:スマート薄膜カラーディス

Smart thin-film colour displays

ゲルマニウム·アンチモン·テルル (GST) 合金などの相変化材料は、書き換え型 DVD などの光記録媒体で幅広い用途が 見いだされており、最近では、電気的に 動作する次世代不揮発性メモリー用の 候補材料としても研究されている。今回 H. Bhaskaran らは、非常に薄い相変化 膜における光学的制御と電気的制御の併 用の可能性について検討した。著者らは、 GST 薄膜で安定な色変化が実現できるこ とを実証し、折り曲げ自在な透明ディス プレイへの応用などさまざまな可能性を 示した。今回の結果は、新しいタイプの オプトエレクトロニクスデバイスの枠組 みを提示しており、今後の研究で技術的 応用が見込まれれば関心を集めそうだ。



反射モードのスマート薄膜ディスプレイ。



Volume 511 Number 7509 2014年7月17日号





木星の内側:米国立点火施設で巨大惑星の内部が再現された

SINSIDE JUPITER: The giant planet's interior replicated at the US national ignition facility

超高圧条件下の物質の挙動に関する情報は、木星や多くの系外惑星のような巨大惑星の内部状態を記述するのに不可欠である。米国立点火施設(NIF)では、衝撃波を使わない動的(ランプ)圧縮による最高 5000 万気圧までの高圧下で、実験室天体物理学の研究を行っている。R. Smith らは、NIF と共同で核融合実験よりも低い温度で高密度物質の動態を調べた。その結果、巨大惑星内深部の条件の再現で新たな実験基準となる結果を得、12 g cm⁻³ という前例のない密度にまで圧縮した炭素の性質について報告した。この結果は、量子力学の初期段階で開発された量子統計理論の最も直接的な実験検証の一部でもある。表紙は、NIFで使われているターゲットの位置決めを行う装置で、この上にセンチメートルスケールのターゲットが載っている。

宇宙:ドーン探査機が照らし出すベスタ の地殻マントル境界

Dawn illuminates Vesta's crust-mantle boundary

NASAのドーン探査機は小惑星番号第4番のベスタを1年以上周回しており、得られたデータ群は太陽系内における微惑星の性質の再評価に役立っている。今号のAnalysisで、H. Clenetらはベスタのモホ面(地殻からマントルに遷移する境界)の深さを推定している。著者らは、ドーン探査機によって得られたベスタ表面の物質データを衝突モデルと組み合わせ、ベスタのモホ面が80kmよりも深いと結論した。モホ面がこのように深いとすれば、ベスタのマントルは予想されていたよりも薄いと考えられる。

細胞:人工血管ニッチを利用して作る新 しい血液

New blood through niche engineering 今回 S. Rafii らは、4つの転写因子と無 血清の人工血管ニッチプラットフォーム を使う方法により、血管の内側を覆う細 胞であるヒト内皮細胞を再プログラム化 して、長期にわたって多能性前駆細胞活 性を持つ造血細胞に誘導した。再プログ ラム化によって生じた造血細胞をマウス モデルに移植すると、この細胞は体内を 循環し、骨髄にホーミングおよび生着し、 造血機能を再構築した。この手法は、遺 伝的および後天的な血液疾患の治療に臨 床応用できる可能性がある。

がん:がん細胞の防御用被覆

Tumour cells' protective coat

細胞表面を覆うグリコカリックス(糖 衣)と呼ばれる層は、糖タンパク質と多 糖からなり、その組成は組織の分化や疾 患などの細胞の性質の変化によって変化 する。V. Weaver らは、がん細胞での グリコカリックスの組成変化が、がんの 表現型に関わっているかどうかを調べ、 かさばるグリコカリックスは転移性がん 細胞に特徴的で、大型の糖タンパク質が 産生された結果であることを明らかにし た。このようなグリコカリックスは、接 着に関わる糖タンパク質のインテグリン を物理的に捕捉し、その結果、細胞の生 存と増殖を進めるシグナル伝達が促進さ れる。悪性の乳がん患者で見られる循環 中腫瘍細胞では、大型の糖タンパク質が 大量に発現していることが臨床研究から 明らかになった。今回の結果は、グリコ

カリックスとその構成分子が、膜貫通型 受容体シグナル伝達の正常化を目的とし た治療の標的として有望である可能性を 示唆している。

生態学:鳥類個体群を縮小させるネオニ コチノイド系殺虫剤

Bird populations reduced by neonicotinoids

ハナバチ類をはじめとする花粉媒介性の無脊椎動物の減少は、ここ数十年のネオニコチノイド系殺虫剤の使用と関連すると考えられている。C. Hallmann らは今回、オランダの農地に分布する食虫性鳥類個体群の縮小と、ネオニコチノイド系殺虫剤であるイミダクロプリドの水中濃度とが相関していることを示した。その空間的な相関関係は、他の複数の土地利用変化を考慮して補正しても依然として見られた。著者らは、ネオニコチノイド系殺虫剤が生態系に連鎖的な影響を及ぼす可能性があり、殺虫剤の使用に関する今後の法案策定ではこのことを考慮する必要があると提唱している。

細胞:角膜の発生と修復における ABCB5 遺伝子の働き

ABCB5 gene in corneal development and repair

目の角膜輪部上皮基底部に存在する角 膜輪部上皮幹細胞(LSC)は、角膜上皮 の恒常性と再生を維持する働きをしてい る。怪我や病気による LSC の喪失は、最 もよく見られる失明原因の1つである。 今回 B. Ksander らは、ABC 輸送体であ る ABCB5 が、LSC の維持および角膜の 発生と修復に不可欠な機能を持ち、マウ スとヒトの目の LSC の識別に使えるマー カーであることを突き止めた。LSC の移 植実験から、ABCB5 を発現する細胞に よって、LSC の異常による角膜性の視覚 障害を治療できる可能性が示された。一 方、H. Ouyang らは、フィーダー細胞 を使わない培地での LSC の培養法を確 立し、WNT7A-PAX6 シグナル伝達系が 角膜細胞系列への分化の指定に果たす役 割を明らかにし、これが角膜表面疾患の 治療標的になる可能性を示した。



Volume 511 Number 7510 2014年7月24日号





FIGHTING CHANCE: Can rising heterozygosity help fur seals adapt to climate change?

表紙は、南太平洋のサウスジョージア諸島のナンキョク オットセイ。この動物種は、乱獲によって 20 世紀初頭に 絶滅の危機に瀕したが、狩りが行われなくなってから個 体数が回復し始め、餌の存在が極めて豊富であったため に大群が生存できていた。しかし、オットセイは温度が 急速に変化する地域に生息しているため、気候変動に対 して特に脆弱で、またその進化的適応能力は世代時間が 比較的長いために限られている。今回、サウスジョージ ア諸島で得られた30年間のデータの分析から、ナンキョ クオットセイが近年再び減少しつつあり、2003~2012 年に雌の個体数が約30%減ったことが分かった。一方で、 こうした過酷な条件は雌の間で高い遺伝的ヘテロ接合性 を選択していた。この現象自体は進化的応答ではないが、 環境条件が悪化し続ける中、ヘテロ接合体という利点が 遺伝的変動の維持を助け、この動物種が適応によって応 答する時間を稼ぐことになるかもしれない。

精神医学:統合失調症の遺伝学

The genetics of schizophrenia

統合失調症は遺伝率が高い疾患だが、その複雑なポリジーン的性質が、疾患の遺伝的基盤を解明しようとする試みを妨げている。今回、統合失調症患者約3万7000例と対照約11万例についての全ゲノム関連解析が報告された。その結果、108の遺伝子座で128の独立した関連が見つかり、うち83座位は新規なものであった。これらの遺伝子の中には、グルタミン酸を介する神経伝達に関与するものが多く含まれ、治療手段の候補の1つが明確になった。さらに今回の結果から、免疫系と統合失調症の間に結び付きがあるとする仮説が裏付けられた。

がん:エンハンサーの乗っ取りを介した 腫瘍発生

Oncogenesis through enhancer hijacking

髄芽腫は非常に悪性度の高い小児脳腫瘍である。今回、髄芽腫の小児症例の大半を占めていて、解明が進んでいない2つのサブタイプに注目した研究が行われ、これらのサブタイプだけで広く見られる

ゲノム構造変異体が見つかった。この変異によってがん原遺伝子 GFI1 と GFI1B のコーディング領域と、活性化されたエンハンサー配列が集められて、がん遺伝子の活性化が起こる。この研究は、「エンハンサーの乗っ取り」が、小児がんでがん遺伝子活性化を引き起こす効率のよい機構であることを明らかにしている。

構造生物学:向きが変わると RNA の運命も変わる

RNA fate rests on a flip

エキソソーム複合体には Rrp6 と Rrp44 という 2 種類の触媒サブユニットが含まれており、Rrp6 は離散的に、Rrp44 は前進的に RNA を分解する。 これまでの構造研究から、RNA が Rrp44 へと誘導される仕組みは分かっていたが、Rrp6 への誘導経路は分かっていなかった。 C. Lima らは、Rrp44 を含まない 10 個のサブユニットからなる酵母のエキソソーム複合体について一本鎖 RNA に結合した状態の結晶構造を解明し、Rrp6 の触媒ドメインと RNA の 3′末端の位置を決定した。特筆すべきは、RNA の向きが、Rrp44を含むエキソソームの構造で見られた

のとは逆になっていると分かったことである。この結果から、RNAの運命は、RNAの複合体への結合の仕方によって、確率論的に決まる可能性が示唆される。

量子物理学:高速のエラー訂正

Rapid error correction

量子コンピューターを実際に動作させる には、エラー訂正プロトコルを組み込む 必要がある。エラー訂正プロトコルに は、量子状態を乱さない量子状態の監視 が含まれ、通常は付け加えたキュービッ トとの量子もつれを通して行われる。 L. Sun らは、マイクロ波共振器での超 伝導キュービットについて個々の量子跳 躍を追跡できることを示した。測定結果 は、「補助」キュービットにパリティ情 報(この系に存在するマイクロ波光子の 数は奇数と偶数のどちらなのか)として 射影される。この手続きでは、キュービッ ト状態との干渉は最小限になる。このパ リティ情報を使えば、効率のよいエラー 訂正が可能となる。

遺伝学:Myc による選択的な遺伝子 調節

Selective gene regulation by Myc

哺乳類の Mvc がんタンパク質は転写因 子で、数千個のプロモーターに結合する。 現在、Myc の機能については、転写の 遺伝子特異的調節因子であるとするモデ ルと、全ての活性化遺伝子の全体的な増 幅因子であるとするモデルの2つが提 案されている。今回、Myc は特定の遺 伝子を調節するという考えを裏付ける証 拠が2つのグループにより報告された。 A. Sabò らは、マウスのB細胞リンパ 腫形成過程での Myc のゲノム内分布 とRNA発現プロファイルを解析し、 S. Walz らは、正常細胞と Myc により 駆動された腫瘍細胞を比較した。2つの グループは共に、Myc の過剰発現が遺 伝子発現の全体的な増加を引き起こし得 ることを明らかにしたが、Myc の作用 は間接的であることが分かった。Myc は、他のさまざまな転写因子による調節 を受け、主に特定の遺伝子群を調節する ことにより機能を果たしているようだ。



Volume 511 Number 7511 2014年7月31日号





最もよく通る道:量子空間を通る最適経路を決める

THE ROAD MOST TAKEN: Defining the optical path through quantum state

表紙は、量子状態空間中の2点をつなぐ1つ1つの量子トラジェクトリー(点の移動に関する時系列データ)を描いている。古典系は、観測の影響で動くことはないが、量子系は、連続的な監視によって、量子状態をランダムな経路に沿って方向付けることができる。S. Weber らは、シリコン上に配置した調節可能なジョセフソン接合で接続した2個のアルミニウムパドルからなるキュービットにおいて、量子トラジェクトリーを追跡した。その結果、初期量子状態と終量子状態との間に存在し得る経路の内の、「最適経路」が、古典力学における最小作用の原理の量子版によって予測される経路と一致することが分かった。この研究は、測定ダイナミクスと系の発展との間の相互作用に関する手掛かりを与えるだけでなく、複雑な量子系や情報処理の際の制御シーケンスの第一原理合成について新しい可能性を開くものだ。

地球:広範囲にわたって地表が作り直されて隠された冥王代地球の歴史

Extensive resurfacing masks Earth's Hadean history

月を形成した巨大衝突後の初期地球に対する爆撃の歴史は、40億年以上前の地球の試料が極めて少ないためよく分かっていない。S. Marchi らは、地球の衝突進化の新しいモデルを開発し、月と地球の既存のデータを用いて較正した。その結果、45億~40億年前の冥王代に起こった、衝突による混合と融解によって地球の表面が広範囲にわたって作り直されたことが示された。

エピジェネティクス:初期胚における DNA のメチル化

DNA methylation in the early embryo DNA メチル化の全体的なパターンは、

哺乳類の始原生殖細胞や初期胚発生では 徹底的に再プログラム化される。この再 プログラム化はマウス胚ではよく調べら れているが、ヒト胚では十分に解明され ていない。今回、ヒトゲノムのほとんど から、DNA メチル化が受精後ただちに 大規模に失われることが 2 編の論文で示 され、このエピジェネティックな再プロ グラム化は、発生の進化的に保存された 特徴であることが確認された。H. Guoらは、ヒト配偶子について、複数の胚発生段階での一塩基分解能の DNA メチル化マップを作製した。Z. Smith らは、ヒト胚発生初期の複数の発生段階、およびヒト胚性幹細胞株の誘導中について、同様のメチル化マップを作製した。今回の研究により、マウスとヒトでのメチル化動態の違いや、DNA メチル化と遺伝子発現や転位性因子との間の機能的関連性についての手掛かりがもたらされた。

医学:PTEX はマラリアタンパク質の輸送に必須である

PTEX drives malarial protein export

熱帯熱マラリア原虫は、宿主の赤血球に感染するとこれを改造する。原虫は、この過程で何百ものタンパク質を宿主赤血球の細胞質へと運び出す必要があるが、侵入時は、寄生胞と呼ばれる細胞内区画内にいるため、タンパク質の運び出しは位置的にかなり難しい。この過程にはPTEXと呼ばれるタンパク質複合体が関わっていると考えられてきたものの、これまで間接的な証拠しか存在しなかった。今回2つのグループが、原虫からのタンパク質の運び出しにPTEXが必須であること、そしてこの搬出が原虫の

生活環に不可欠であることを実証した。B. Elsworth らは、PTEX の成分である HSP101 と PTEX150 の条件変異体を作成し、PTEX 機能に異常があると、主要 な毒性因子 PfEMP1 などのタンパク質の搬出が大幅に減少することを明らかにした。J. Beck らは、ジヒドロ葉酸レダクターゼを使って HSP101 を不活性化し、このタンパク質が原虫から運び出される全てのマラリアタンパク質の分泌に必要なことを示した。

構造生物学:減数分裂時の乗換え抑制機構

Crossover inhibition mechanisms in meiosis

減数分裂は半数体の配偶子を作り出す細 胞分裂プログラムで、複製された染色体 が乗換えによって物理的に連結されなけ ればならない。乗換え部位では、二価染 色体の姉妹染色分体の一方同士の間で 相同な DNA 鎖が交換される。「乗換え 干渉」とは、乗換えが1回起こるとそ の近傍で乗換えが起こりにくくなるとい う現象で、この現象があるために、乗換 えは染色体に沿って均等な間隔で起こる 傾向がある。N. Kleckner らは以前、こ の乗換え干渉過程に関与する機構につい て、減数分裂時の染色体が機械的応力を 蓄積することを明らかにし、それが乗換 え形成に影響を及ぼしている可能性を示 した。今回、この応力の解放や再分配に SUMO 化されたトポイソメラーゼⅡや Red1が関与することを報告した。

|||||||||| ネイチャーからのご案内 ||||||||

nature video

Web: www.youtube.com/NatureVideoChannel モバイル:



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

nature podcast

Web: www.nature.com/nature/podcast

モバイル:



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

nature genetics

Volume 46 Number 8



HIGHLIGHT

オランダ人のゲノムを解析するプロジェクト オランダの家族 250 組のゲノム配列が 報告された。これは、1つの国で収集さ れたゲノム配列データとしては、これま でで最大規模である。このデータは、ヒ トゲノムに関する新たな手掛かりをもた らしており、疾患の原因遺伝子を発見す るための新しい手段となる可能性があ る。ヒトにおいて生じ得る DNA 配列の 多様性の種類は、集団間で大きく異なっ ており、疾患の原因となる DNA バリア ントを新たに発見するには多くの国々か ら大量のゲノム配列を集める必要があ る。今回、P. de Bakker らは、オランダ 人の親子 250 組、計 769 人のゲノムの 塩基配列決定を行った。その結果、これ まで見つかっていなかった 760 万個の一 塩基多型の同定という重要な成果が得ら れた。また、疾患を引き起こす可能性の あるまれな遺伝子変異が、研究対象者1 人当たり平均で8個見つかった。こうし たデータは、オランダ国内での人口移動 の歴史の解明に役立つ可能性がある。

心臓突然死のリスク因子

心臓突然死のリスク因子に関連する遺伝 子研究から、カルシウム調節が心臓機能 の制御において重要な役割を担っている ことが明確になり、新たな治療薬の開発 に役立つ可能性が見えてきた。心電図に おけるある2点間の間隔をOT間隔と 呼ぶが、医師は、不整脈や心臓突然死 のリスク判定にこの QT 間隔を用いる。 QT間隔の長さは、健康な成人の場合が 約0.36~0.44秒で、この数字は、複 数の遺伝子によってほぼ決まっている。 今回、C. Newton-Cheh らは、10万人 以上を対象とした研究を行い、長い QT 間隔に関連する遺伝子を調べた。新たに 同定された 10 個の遺伝子が、死亡率の 高い心臓病である OT 延長症候群の原因 遺伝子と相互作用するタンパク質をコー ドしていることが分かった。また、著者

らは、この10個の遺伝子と相互作用す る相手のタンパク質が、カルシウムの調 節を通じて、心臓を流れる電流の調節に とって極めて重要な役割を果たすことを 明らかにした。カルシウムシグナル伝達 の阻害は、他の心臓病にも関係している ことが知られている。

NEWS & VIEWS

食道腺がんのゲノミクスから診断法まで 前がん状態のバレット食道から食道腺が んまでの進行を左右する遺伝的要因は明 らかになっていない。この進行過程に関 してゲノム解析が行われ、その知見を基 に考案された新たな非内視鏡検査によ り、高リスクのバレット食道の同定に成 功した。

T. L. Vaughan

ウシの塩基配列を基盤とするゲノム選択 に向けて

国際的な取り組みである「1000頭の雄 ウシ」ゲノムプロジェクト。ウシの最も 重要な品種に関して、その祖先雄ウシの ゲノム配列を再決定することを目的とし ている。今回、234頭のウシの全ゲノ ム配列の解析を基に、この重要なイニシ アチブの最初の結果が報告された。

M. Georges

上咽頭がんにおけるエプスタイン・バー ウイルスの影響

エプスタイン・バーウイルス(EBV)のが んへの影響はよく分かっていない。上咽 頭がん(NPC)のハイスループット塩基 配列決定から、発がんに与える EBV の影 響が示され、NPC の治療に有効な可能性 があるドライバー経路が明らかになった。

R. B. West

nature. medicine

Volume 20 Number 8



HIGHLIGHT

再生医学の研究は、損傷を受けた組織や 器官の修復という目標に向かって進展し つつある

Nature Medicine | Nature Biotechnology と共同で特集を企画し、両誌の今月号に は再生医学の将来性だけでなく、この 分野が直面する問題についても明らか にする総説や特別記事が掲載されてい る。Nature Medicine の総説では、多様 な組織や器官に存在する幹細胞の分化や 機能について最新の知識が総括されてお り、さらに老化、傷害、再生における 幹細胞の挙動、また幹細胞ニッチが及 ぼす影響や再生に宿主免疫応答が果た す役割が論じられている。一方、Nature Biotechnology では、生体器官の再構築 やカプセルなどに使われる生体材料の作 製に向けたトランスレーショナル研究 や、体内での幹細胞の挙動を追跡する画 像化技術、また三次元プリンティングの ような技術の進歩とその応用の可能性な どが取り上げられている。

5 NEWS & VIEWS

HIV 制限における SAMHD1 のこれまで 知られていなかった働き

レトロウイルス感染を防止する宿主細 胞タンパク質は制限因子と呼ばれる。 ヒト HIV-1 に対する制限因子である SAMHD1 の変異体を使った新しい研究 で、SAMHD1 はウイルス RNA の分解 を介して感染を阻害するのであり、従 来考えられていたようにウイルス複製 をその dNTP アーゼ活性によって制限 しているのではないことが示された。

Z. Yang & W. C. Greene

局所の概日時計が肺の炎症に時刻を知ら サる

炎症疾患では、症状の重さに概日的な変 動が見られることが多い。今回、マウス を使った研究により、肺上皮細胞の概日 時計によって肺への好中球の誘導が制御 される仕組みが明らかになり、局所の概 日時計と全身の概日時計の間の相互作用 に関する手掛かりが得られた。

> A. A. R. Thompson, S. R. Walmsley & M. K. B. Whyte

掲載論文一覧

BRIEF COMMUNICATION

- 自己免疫疾患: STAT3 を活性化する生殖細胞系列変異は若年発症型の多臓器自己免疫疾患を引き起こす
- Primrose 症候群: ZBTB20 の変異は Primrose 症候群を引き起こす

ARTICLES

- オランダ人集団:オランダ人集団の全ゲノム配列の多様性、 集団構造、人口動態の歴史
- QT間隔: QT間隔の遺伝的関連解析から心筋再分極におけるカルシウムシグナル伝達経路の役割が明らかになった
- 食道がん:食道での発がんについて浸潤前の病期での変異 の順序付け
- 胸腺腫: GTF2I の特定のミスセンス変異が胸腺上皮性腫瘍 に高頻度で生じている
- マーモセットのゲノム:コモンマーモセットのゲノムは霊 長目の生物学と進化に手掛かりを与える
- ・ 雄ウシのゲノム: 234頭の雄ウシの全ゲノム塩基配列決定 によりウシにおける単一遺伝子形質および複合形質のマッピングが促進される

LETTERS

- 上咽頭がん:上咽頭がんのゲノム基盤
- 胆のうがん: 胆のうがんの全エクソームおよび標的遺伝子 の塩基配列決定による ErbB 経路における反復変異の同定
- 乳腺繊維腺腫:エクソーム塩基配列決定によって同定された乳腺繊維腺腫に高度に頻発する
- 自閉症:自閉症発症に関わる大部分の遺伝的リスクは頻度 の高い配列変化が担っている
- 乳がん:東アジア人のゲノムワイド関連研究で乳がんの感受性座位を1q32.1、5q14.3、15q26.1で発見
- ・ 放射線治療:3 段階のゲノムワイド関連研究から 2q24.1 に放射線治療による遅発性毒性の感受性座位が同定される
- 好酸球食道炎:好酸球性食道炎のゲノムワイド関連解析からこのアレルギー性疾患の組織特異性を理解する手掛かりが得られる
- 食道拡張症: HLA-DQ 領域の一般的な多様体は特発性アカラシア(食道拡張症)の感受性に寄与する
- ・ 中心小体: 口・顔・指症候群の遺伝子 C2CD3 は中心小体 の伸長の正の調節因子をコードする

TECHNICAL REPORTS

- 塩基配列決定技術: 臨床における塩基配列決定の応用におけるバリアントコールのためのマッピング、アセンブルおよびハプロタイプに基づく統合的なアプローチ
- ・ ヒト集団遺伝学:複数のゲノム配列からヒト集団のサイズ (個体数) や分岐の変遷を推定する

特集: 再生医学 | PERSPECTIVE

再生医学におけるトランスレーショナル研究戦略と難問

特集:再生医学 | REVIEWS

- 肺の再生 その機構、応用および 新しい幹細胞集団
- 恒常状態および再生過程での造血幹 細胞ニッチの維持
- 皮膚幹細胞とそのニッチの間の新たに明らかになった相互 作用
- ・ 組織再生の下準備をする 機序から治療まで
- ・ 幹細胞の老化 ― その機構、調節因子と治療機会について

BRIEF COMMUNICATION

神経変性疾患:ハンチントン病は核に桿状のタウタンパク質が存在する4リピートタウオパチーである

ARTICLES

- 神経変性疾患:反応性アストロサイトが放出する GABA は アルツハイマー病のマウスモデルで記憶を障害する
- **がん**:小細胞肺がんにおける循環腫瘍細胞の腫瘍形成能および遺伝的プロファイリング
- 骨疾患:アスフォターゼαは神経繊維腫症1型のマウス モデルで骨の成長、石灰化、強度を向上させる
- 肥満: Notch シグナル伝達の阻害は白色脂肪組織の褐色化を促進し、肥満を軽減する
- 炎症性肺疾患:上皮概日時計は肺の炎症とグルココルチコイド作用を制御する
- 感染: C型肝炎ウイルス RNA レプリカーゼの内因性の脂質過酸化による調節

LETTERS

- HIV: HIV-1 の制限には SAMHD1 のリボヌクレアーゼ活性が必要である
- **創薬**: Gpr120 選択的アゴニストは肥満マウスのインスリン抵抗性と慢性炎症を改善する

TECHNICAL REPORTS

- 糖尿病: 1 型糖尿病のバイオマーカー発見と診断に使える プラズモンチップ
- 多発性硬化症:多発性硬化症治療のための、マイクロピラーアレイを用いるハイスループットスクリーニング基盤技術
- NMD レポーター:細胞内カルシウムはナンセンス介在性mRNA 分解を調節する



「守護元素」マンガン

生命に不可欠な元素であるマンガン(Mn)の生体内での機能や用途について、サイ エンスライターの John Emsley が解説する。

25 番元素マンガン (Mn) は、あらゆ る生物種にとって不可欠な元素である。 マンガンは、ミトコンドリアに局在する 酵素、マンガンスーパーオキシドジム スターゼ (Mn-SOD) の構成成分であ る。Mn-SODは、細胞毒性を示す遊離 基(フリーラジカル)の1つであるスー パーオキシドアニオン(超酸化物陰イオ ン; O₂) を過酸化水素 (H₂O₂) へと 不均化することで、有害な活性酸素種か ら細胞を守っている。他にもマンガンは、 グルコース代謝やビタミンB₁の利用、 RNA の作用などに関与するさまざまな 酵素にも含まれている。

マンガンは人体に必要な元素ではある ものの、日常摂取量は平均4mgと非 常に少ないため、必須元素として認め られたのは1950年代になってからだ。 マンガンは数多くの食物に含まれてお り、シリアルやナッツから多く摂取でき るし、珍味エスカルゴやビーツなどには 特に豊富に含まれている。一方で、ダス トやヒュームの形でマンガンを多く吸入 すると精神に異常を来すことが知られて いる。実際、マンガン鉱の採掘労働者は かつて「マンガン錯乱」の症状に苦しん でいた。

冒頭で述べた Mn-SOD の能力は、 1950年代に放射線抵抗性細菌のデ イノコッカス・ラディオデュランス (Deinococcus radiodurans) で証明され た。強力な放射線を照射した食肉中でも 生存可能なこの細菌は、鉄(Fe)より

もマンガンを優先的に蓄積し、豊富なマ ンガンを利用して放射線照射で生じた膨 大な数の Oっを破壊する。 つまり、マン ガンの働きにより細胞の DNA 修復機構 が機能し続け、細胞が生き延びられるの である。

マンガンは、元素として単離される前 から「軟マンガン鉱(二酸化マンガン; MnO₂)」という黒色鉱石として知られて いた。今から3万年以上前にフランスの ラスコー洞窟で描かれた壁画では、この 鉱石が黒色顔料として使われていた。ま た、79年のポンペイ壊滅(ヴェスヴィ オ火山の噴火) で命を落とした古代ロー マの博物学者大プリニウスはその著書 『博物誌』の中で、ガラス職人が無色透 明なガラスを得るために黒い粉を使用し ていたと記しており、この粉は二酸化マ ンガンであることがほぼ確定している。

またマンガン鉱石は、地球の多様性が 数千年にわたり変化してきたことを示す 証拠でもある。最近の研究から、4億~ 18 億年前の堆積岩中にはマンガンがほ とんど存在せず、海中酸素濃度が低かっ た時代があることが示唆されたのだ。

最も一般的なマンガン鉱石は軟マンガ ン鉱で、その採掘量は毎年約2500万 t にも上る。だが、陸地の鉱床が掘り尽く された後は、海底に浅く埋没して存在す るマンガン団塊(マンガンノジュール) の利用を余儀なくされることになる。マ ンガン団塊は、マンガンを多く含んだ黒 くて丸っこい凝固物で、サメの歯などを

核として形成される。英国の海洋調査船 チャレンジャー号が 1872 ~ 1876 年 に世界の海洋で科学調査を行った結果、 世界中の大洋に広く存在することが確認 された。埋蔵量は推定1兆(10¹²) tと も言われている。

また、鉄が欠乏した海域の海洋珪藻は マンガンに頼って生きているため、微生 物のこの性質を利用して、低品位鉱から 金属を回収できる可能性もある(銅や金 ではすでに行われている)。

マンガンは、単体ではもろ過ぎて使 えないため、採掘されたマンガン鉱石 の95%は合金、主に鉄鋼に加工される。 鉄鋼では、強度や加工特性、耐摩耗性を 向上させるために約1%量のマンガンを 添加する。また、約13%のマンガンを 含む「高マンガン鋼」は強度が極めて高 く、鉄道線路や建設機械、金庫、軍用へ ルメット、ライフル銃の銃身、刑務所 の鉄格子などに使われている。この特 殊鋼を発明した英国シェフィールドの 冶金学者ロバート・ハドフィールドは、 1883 年に 24 歳の若さで特許を取得し た。この合金は今でもハドフィールド鋼 (Hadfield steel) と呼ばれる。

マンガンは化合物としても身近な存 在である。例えば、マンガン(IV)の二 酸化マンガン(MnO₂)はゴム用添加剤 や工業用触媒に、マンガン (II) の酸化マ ンガン (MnO) はマンガン欠乏土壌用 の肥料に、またマンガン (VII) の過マン ガン酸カリウム(KMnO4)は鮮やかな 紫色を呈し、廃ガスや廃水から有機不純 物を除去する目的で用いられている。マ ンガンは、我々の生活にとって、また地 球の一部として欠くことのできない元 素なのだ。

(翻訳:藤野正美)

Nature Chemistry | In Your Element 2013 年 11 月号

Nature ダイジェストアプリで

nature を始めよう!

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





Download FREE from

☆ App Store



アプリ内課金*で、2013年1月以降の

バックナンバー〜 最新号まですべての 記事にアクセス!



30 日間アクセス 300 円 1 年間アクセス 3,300 円

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

26 種類のキーワード別に 記事を表示!



目と耳で楽しむ!



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

00

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

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

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



BOTTOR'S NOTE

私の飼っているネコは長毛種にもかかわらず日なたぼっこが大好きで、夏でも日の当たる場所でゴロゴロしています。いつもホカホカになっているので心配していたのですが、日光浴中毒なら仕方ないと思いました(5ページの「日光浴には中毒性がある!?」参照)。今回の記事はマウスについての報告ですが、ビタミン D など生体に必要な物質の生合成には紫外線が必要なことはよく分かっているため、紫外線に対する報酬系がヒトに存在していても何ら不思議ではありません。一方で、紫外線は DNA 損傷など人体への悪影響もあるので、抑制系も存在しているのかもしれませんね。(EM)

Nature ダイジェスト 2014 年 4 月号 5 ページ、「ナルコレプシーは自己免疫疾患であることが確定」のニュースの元となった Science Translational Medicine の論文が、論文中の主要な結果が再現できないことを理由に、2014 年 7 月 30 日付で撤回されました。



nature publishing group nature



ネイチャー・パブリッシング・グループ 〒162-0843

東京都新宿区市谷田町 2-37 千代田ビル Tel. 03-3267-8751 (代表)

Fax. 03-3267-8754 www.naturejpn.com

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

広告のお問い合わせ

Tel. 03-3267-8765 (広告部)

Email: advertising@natureasia.com

編集発行人: Antoine Bocquet

副発行人: 峯村宏

編集:宇津木光代、松田栄治、菖蒲さやか、

石田みか

デザイン/制作:中村創 広告:米山ケイト、藤原由紀 マーケティング:池田恵子 「Natureダイジェスト」へのご意見やご感想、 ご要望をメールでお寄せください。

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

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

▶ BRITISH AIRWAYS 自分だけの時間



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。

