科学が深まる、世界が広がる

nature ダイジェスト

11
2015

超音波で操作する「音遺伝学」

免疫系をかわす薬運搬ナノ粒子

病に勝つと子の多様性が増す

磁石にならない金属が磁石に

次なる新興感染症に備える

ダニ媒介性感染症との戦い

硫化水素が
最高温度で超伝導に

無痛のスマート
インスリン・パッチ

肝臓の細胞量維持を担う
細胞集団

世界最短波長の
原子準位 X 線レーザー

FROM 日経サイエンス
歯垢で探る古代人の健康と暮らし

npj | Aging and Mechanisms of Disease

2015 年 9 月創刊！
エイジング医学専門の
オープンアクセスジャーナル

npj Aging and Mechanisms of Disease は、エイジング医学（加齢医学）の分野において、世界的に重要な研究成果を公開し、開かれた討論の場を提供するオープンアクセスジャーナルです。

ヒトにおける加齢のプロセス、加齢関連疾患、加齢を原因とする病態生理の疫学、長寿に関するメカニズムなどを対象分野としています。

npj Aging and Mechanisms of Disease はネイチャー・パートナー・ジャーナルシリーズ* に含まれ、日本抗加齢医学会と NPG により共同刊行されています。

Published in partnership with

日本抗加齢医学会
JAAM Japanese Society of Anti-Aging Medicine

編集長
坪田一男
慶應大学医学部

*ネイチャー・パートナー・ジャーナルは Nature Publishing Group が世界を牽引する研究機関とのパートナーシップのもと発行する新しいオープンアクセスジャーナルのシリーズです

Part of the Nature Partner Journals series

npj nature partner journals

www.nature.com/npjamd

nature publishing group npg

npj | Systems Biology and Applications

2015 年 9 月創刊！
システム生物学を網羅する
オープンアクセス誌

npj Systems Biology and Applications は、システムバイオロジー研究における質の高い研究成果の出版に特化したオープンアクセスジャーナルです。

npj Systems Biology and Applications が取り扱う研究領域は、基礎的な生物システムの研究や創薬をはじめ、ヘルスケアや医療への応用、さらにビッグデータ解析やシステム生物学とバイオテクノロジー、食品科学、ライフログの融合など、より広範囲な研究とその産業応用などが含まれます。

本誌はネイチャー・パートナー・ジャーナルシリーズ * に含まれ、特定非営利活動法人システム・バイオロジー研究機構と NPG により提携刊行されています。

Published in partnership with

SBI The Systems Biology Institute

編集長
北野 宏明
システム・バイオロジー研究機構

*ネイチャー・パートナー・ジャーナルは Nature Publishing Group が世界を牽引する研究機関とのパートナーシップのもと発行する新しいオープンアクセスジャーナルのシリーズです

Part of the Nature Partner Journals series

npj nature partner journals

www.nature.com/npjsba

nature publishing group npg

nature ダイジェスト
11
2015
2015年11月1日発行
©2015 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

FUSE/THINKSTOCK

エボラの次の新興感染症に備える 14

表紙画像：JOHN MOORE/GETTY IMAGES

エボラウイルスの危険性が察知されていたにもかかわらず、感染症の流行はなぜ制御できなかったのか。各国政府や国際機関は対策の見直しを迫られている。

NATURE NEWS
02 磁石にならない金属が磁石に！
03 死線を越えると遺伝的多様性が高まる
04 超音波で線虫の脳細胞をスイッチオン
05 免疫機構に検知されない薬物運搬ナノ粒子
08 脳の小断片の 3D 画像化に成功
12 支援決定で、ギリシャの研究者たちにも明るい兆し

NEWS FEATURE
24 ダニ媒介性感染症をめぐる問題

NEWS SCAN
07 歯垢で探る古代人の健康と暮らし

NEWS & VIEWS
29 肝臓の細胞量維持に重要な細胞集団を発見
31 世界最短波長の原子準位 X 線レーザー

EDITORIAL
35 「遺伝子ドライブ」の進歩に遅れるな

HIGHLIGHTS
36 2015 年 9/3 ～ 9/24 号

RESEARCH ROUND-UP
40 *Nature Genetics* / *Nature Medicine*

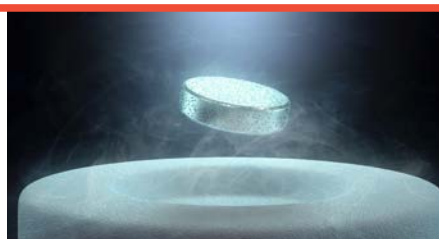
09 日本の原発、再稼働

二酸化炭素の排出量を抑えられるというが、排出削減目標は世界的に見れば不十分な上、特定の利権が優先されたようだ。

PASHAPIXEL/ISTOCK/THINKSTOCK

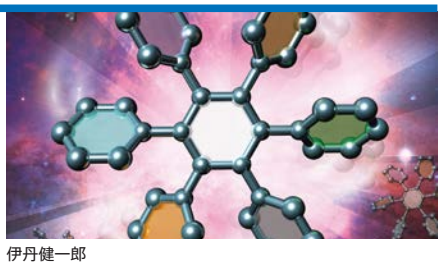
11 硫化水素が最高温度で超伝導に

ごくありふれた物質で、超電導転移の最高温度が 21 年ぶりに更新された。現在、追試や理論研究が次々と行われている。


KTSIMAGE/ISTOCK/THINKSTOCK

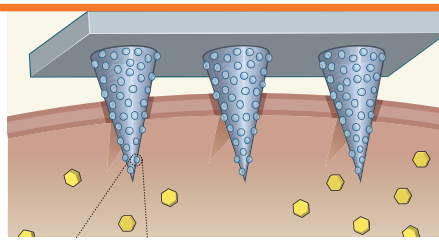
20 「プログラム合成」で、究極の構造多様性を征服する

ベンゼン環に 6 個のベンゼン環を導入することに成功した名古屋大学の伊丹教授、山口准教授に、成功までの秘話を伺った。


伊丹健一郎

33 無痛のスマートインスリン・パッチ登場！

血糖値の上昇を感知してインスリンを自動的に放出するよう設計された、6mm^2 と小型で痛みのないパッチが開発された。



©2015 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

磁石にならない金属が磁石に！

Nonmagnetic metals turned into magnets

EDWIN CARTLIDGE 2015年8月5日 オンライン掲載（doi:10.1038/nature.2015.18129）

鉄やコバルト、ニッケルは磁石につき、
自身も磁気的に分極して磁石となる強磁性体だが、
銅やマンガンは磁石につかない非強磁性体だ。
今回、銅やマンガンの磁気的性質を変えて強磁性体にできる技術が開発された。

銅もマンガンも磁石につかない非強磁性体だが、これらを薄膜にして、炭素からなる有機分子と組み合わせることによって、強磁性体に変えられることをリーズ大学（英国）のOscar Cespedesらが発見し、*Nature* 2015年8月6日号に報告した[1]。

この複合体は時間とともに劣化し、得られた強い磁性は数日から数週間で低下してしまう。だが、金属の磁性を変えられるというこの意外な発見は、医用撮像法などへの応用に役立つ新種の金属–有機ハイブリッド磁性体の実現につながる可能性がある、とCespedesは言う。

物質の磁性は、主に物質内の電子のスピン（自転に似た運動量）に起因する。つまり、電子はそれ自体が磁性を持つため、それぞれを微小な磁石と考えることができる。スピンには上向きと下向きの2つの状態があり、全ての電子が対をなす場合はスピンの向きが互いに逆向きになるため打ち消し合い、物質全体では磁性を示さないが、不対電子がある場合にそれらのスピンの向きが一方向にそろうと、物質は全体として磁性を持つようになる。外部から磁場をかけなくてもスピンの向きがそろって磁性を持つものを強磁性体といい、強磁性体に外部磁場をかけて、それを取り除いた後も磁気的な分極（磁化）が維持されるものを永久磁石という。室温で強磁性体となる遷移金属は、鉄、コバルト、ニッケルの3つのみである。

Cespedesらは今回、通常は磁石につくことのない銅とマンガンの磁性を変化させ、室温で強磁性体として振る舞わせることに成功した。彼らは、通称「バッキーボール」と呼ばれる、60個のC原子からなるケージ状の分子（別名C_{60}フラーレン）の層の上に銅やマンガンの薄膜を形成することで、各金属とバッキーボールとの界面付近で磁化が起こることを明らかにしたのだ。この研究でバッキーボールが選ばれたのは、構造が安定で扱いやすく、非常に高い電子親和力を持つ（電子を奪う能力が高い）ためだった。この能力により、金属の電子の一部がバッキーボールへと素早く移動し、界面の両側で電子の状態が変化して、強磁性が現れたと考えられる。また、この複合体に外部から磁場をかけて取り去ったところ、誘起磁場の約10%が残留した。

80年来のアイデア

Cespedesらの今回の実験は、リーズ大学の先輩に当たる理論物理学者エドマンド・ストーナーが1930年代に提唱した理論を基にしている。ストーナーは、元素が強磁性を持つには何が必要なのか、特に、不対電子のスピンの向きがそろって磁化が起きる状況がエネルギー的に有利になるためには、物質はどのような内部電子構造をとればよいのかを探り、強磁性が出現する基準を明らかにした。Cespedesによると、銅とマンガンを用いた今回の実験で、ストーナーの基準を完全に満たすような内部電子構造が確実に実現できたかどうかは、確信が持てないという。それでも今回の方法は、銅やマンガン以外の金属でも強磁性を誘起できることを示唆しており、興味深い。

現在、医療現場で広く使われている核磁気共鳴画像法（MRI）では、造影剤として重金属のガドリニウムが用いられているが、今回の革新的手法を利用すれば、生体適合性により優れた、環境に優しい金属による造影剤を開発できるかもしれない、とCespedesは期待する。彼はまた、今回の技術は風力タービンの発電機用の磁性材料にも応用できるかもしれないと言う。この用途の磁性材料は、大量の運動エネルギーを取り込む間、ずっと磁化を維持し続ける必要がある。「現在は、鉄、コバルト、ニッケルに希土類元素を混ぜた材料が使われていますが、希土類元素は高価で採掘が困難ですから」とCespedes。しかし、風力タービンには強力な大型磁石が必要なため、今回のような金属–有機ハイブリッド材料がこの用途に使用できるようになるのは「ずいぶん先になるでしょう」とCespedesは付け加える。

イタリア学術会議（トリエステ）のGiancarlo Panaccioneは、「室温でこの結果が出せたことが重要です」と評価する。この技術を利用して、金属とバッキーボールの界面に磁気の「ビット」を記録できるようになれば、コンピューターの高密度記憶素子などへの応用に役立つ可能性があるからだ。だが、問題は材料の酸化によってこの誘起磁化が数日間で消失してしまうことだ、とPanaccioneは指摘する（材料を被覆すれば数週間までは延長可能）。

Cespedesも、さらなる研究が必要だと認めている。層状構造ではなく、マトリックス中に金属と有機分子を織り交ぜた構造にすることによって、あるいはどちらかの成分を変えることによって、磁場強度を高め、効果をもっと長続きさせることが可能になるだろう、と彼は言う。■

（翻訳：藤野正美）

1. Al Ma'Mari, F. *et al. Nature* **524**, 69–74 (2015).

©2015 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

死線を越えると遺伝的多様性が高まる

Flies that fight off parasites produce offspring with greater genetic mix

Richard Hodson 2015年8月13日 オンライン掲載（doi:10.1038/nature.2015.18182）

ショウジョウバエを使った実験で、
病を乗り越えた雌からは遺伝的多様性が高い子が生まれるという結果が報告された。

JANEFF/ISTOCK/THINKSTOCK

キイロショウジョウバエ（*Drosophila melanogaster*）の実験結果から「赤の女王仮説」が裏付けられた。

細菌や寄生虫に感染した後、生き延びた雌のショウジョウバエは、健康な雌よりも遺伝的に多様な子を生み出すことが、2015年8月13日に*Science*に発表された[1]。

この発見は、生物は高温[2]や飢餓状態[3]といった過酷な環境下に置かれると、より遺伝的多様性の高い子孫を残して生き残りを図る傾向があるという、古くから提唱されている生物学的原理（赤の女王仮説と呼ばれる）を裏付けるものだ。DNAレベルで多様性があれば、少なくともある程度の子孫は生き延びる可能性が増すというわけだ。

同様の効果は細菌や寄生体による感染の後にも表れる可能性がある。しかし現在まで、この考えを裏付ける証拠は試験的なものしか得られていなかった[4]。

今回の研究で、ノースカロライナ州立大学（米国ノースカロライナ州ローリー）の生物学者Nadia Singhが率いる研究チームは、雌のキイロショウジョウバエ（*Drosophila melanogaster*）に意図的にさまざまな細菌株を感染させた後、生き残った個体を交配させた。その結果得られた子ハエでは、染色体間で遺伝子が混ぜ合わされて新たな遺伝子群を生み出す「遺伝的組換え」と呼ばれる事象が、感染経験のない親から生まれた子よりも多く起こったと考えられることが分かった。このような組換えは通常、卵細胞が最初に生じるときに起こる（雄のハエが精子を作るときには起こらない）。

だが、感染を経たハエの子にDNAの遺伝的組換えがより多く生じていた訳は正確には分からないとSinghは話す。というのも、親ハエの体内に感染前から存在していた卵から孵（かえ）った子に、このような影響が見られたからだ。従って、これは卵発生過程での遺伝子交換が感染によって増加したという単純な事例ではない。

遺伝子をかき混ぜる

むしろ、感染という出来事に直面した際に、何らかの仕組みにより、すでに存在していた卵のうち遺伝的組換えをより多く経ていた卵の方が、胚になりやすくなった可能性がある。「その仕組みを明らかにするために計画している実験が山ほどあります」と、Singhは言う。

さらに彼女は、今回の研究で最も驚いたことの1つとして、ハエの幼虫を寄生バチ（*Leptopilina clavipes*）に曝露（ばくろ）した実験の結果を挙げた。このハチはハエ幼虫の体腔内に卵を産みつける。ハエ幼虫の体内で孵化（ふか）したハチの幼虫は、宿主の免疫系により排除されなければ、その体を食べて成長する。寄生バチに卵を産みつけられた雌のハエは、その時点では卵巣が完全には発達していなかった。それにもかかわらず、生き延びた雌のハエから生まれた子には、成虫での細菌感染実験と同様、より大きな遺伝的多様性が観察されたのだ。

ハエの生活環におけるこれほど早期の感染で、次世代の遺伝的多様性を増加させるシグナルが生じる仕組みは分かっていません、とSinghは言い、さらに「このシグナルが何であるのか、まるで見当がつかないのです」と付け加える。

バース大学（英国）の生物学者で、ストレスに起因する遺伝的多様性が進化を支える仕組み[5]を研究しているNick Priestは、「この研究は進化過程についての私たちの理解を大きく前進させました」と言う。

感染をうまく除去できる親ハエは、強力な免疫系を子孫に伝達できる可能性がより高いといえる。このため生き延びた個体の子に遺伝的組換えが生じることは、同時に子孫が生存に有利な遺伝子を失うリスクを冒すことも意味していると、Priestは指摘する。つまり、諸刃の剣であるため、子の遺伝子が最も多くかき混ぜられているのは、感染と必死に闘った結果重症を負い、背に腹はかえられない状況に追い込まれたハエなのではないかと、Priestは予想している。「これは次の非常に重要な課題です」と、彼は言う。

Singhは、感染が遺伝的多様性に及ぼす影響がハエに特有であるべき理由は全くないと言う。「他の種でも見られる事象なのか知りたいと思っています。親が子の潜在的適応度に影響を与えることができる新しい経路だからです」。■

（翻訳：三谷祐貴子）

1. Singh, N. D. *et al. Science* **349**, 747–750 (2015).
2. Stern, C. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **12**, 530–532 (1926).
3. Neel, J. V. *Genetics* **26**, 506–516 (1941).
4. Fischer, O. & Schmid-Hempel,P. *Biol. Lett.* **1**, 193–195 (2005).
5. Zhong, W. & Priest, N. K. *Behav. Ecol. Sociobiol.* **65**, 493–502 (2011).

 ©2015 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

超音波で線虫の脳細胞をスイッチオン

Worm's brain cells switched on with ultrasound

Helen Shen 2015年9月15日 オンライン掲載（doi:10.1038/nature.2015.18368）

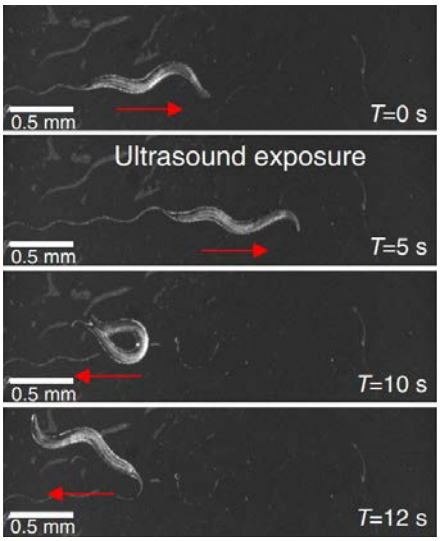
「音遺伝学（Sonogenetics）」の技術で、
線虫以外の動物でも非侵襲的な特定ニューロンの刺激が可能になるかもしれない。

2015年9月15日、神経科学者のチームが超音波を使って線虫の個々の脳細胞を刺激することに成功し、*Nature Communications*に報告した[1]。ソーク生物学研究所（米国カリフォルニア州ラホヤ）の神経生物学者Sreekanth Chalasaniの率いるチームは、「音遺伝学（Sonogenetics）」と名付けたこの技術の応用で、ラットなどのより大きい動物のニューロンも活性化できるのではないかと期待している。

音遺伝学では、機械刺激を感知し伝達する「チャンネル」として働くタンパク質であるTRP-4を利用している。TRP-4を遺伝子工学的に挿入した特定のニューロンに超音波パルスを当てるとチャネルが開き、イオンの流入によって活性化するわけだ。

Chalasaniによれば、超音波を使って特定の細胞タイプあるいは個別のニューロンを刺激する方法は、電極や光ファイバーケーブルを移植する方法よりも侵襲性が低いだろうという。「私たちは、強度の異なる超音波それぞれに対して特異的に反応するチャネルを複数作成し、ツールとして利用可能にしたいと考えています」とChalasaniは言う。

「素晴らしく斬新なアイデアであるばかりか、彼らは実際に、このアイデアが実行可能であることを示してくれました」とテキサス大学オースティン校で線虫の一種*Caenorhabditis elegans*の研究をしている神経科学者、Jon Pierce-Shimomuraは言う。「今回の成果によって、遺伝学的なコードで記述可能な手段を介して非侵襲的に神経系を操作するための、全く新しい道が開けるかもしれません」。



微小気泡を加えた培地上ではい回る線虫に超音波を照射すると、Ω（オメガ）のような形に体をくねらせ、反対方向にはい始めた。

細胞を照らす

この研究は光遺伝学の足跡を追うものだ。光遺伝学は10年ほど前から使われるようになった人気の高い手法で、ニューロンを遺伝子工学的に改変して光による活性化を可能にする。光遺伝学では光感受性のチャネルタンパク質をニューロンに挿入する。光ファイバーケーブルなどを介して脳に送られてきた特定の色の光を浴びるとチャネルが開き、イオンを細胞内へ流入させる（*Nature*ダイジェスト2013年8月号「革命的な科学の手法を生み出す男」参照）。

アリゾナ州立大学（米国テンピ）で超音波脳刺激を専門にしている神経工学者William Tylerは、「音遺伝学が光遺伝学に取って代わることはないでしょうが、この論文で、新たな手法がもたらされたといえるでしょう」と述べる。

超音波は長い間、医療で用いられてきた実績がある。低出力超音波は医師による胎児や心機能のモニタリングに、高出力超音波パルスは病変組織の加熱・破壊に利用されている。そのため、動物だけでなくヒトにも使える非侵襲的な脳・神経刺激法として、近年、超音波の使用に研究者たちの関心が集まっているとTylerは言う。彼の研究チームは、この分野の研究報告の先駆けの1つであるヒトでの超音波脳刺激に関する論文を、2014年に*Nature Neuroscience*で発表している[2]。

以前の研究では、脳の特定の領域を刺激していた。今回、我々は音遺伝学により特定の細胞タイプあるいは個別のニューロンを標的にできることを証明したとChalasaniは説明する。彼のチームは、イオンチャネルTRP-4が線虫の超音波振動の感知に重要な役割を果たすこと、そしてこのチャネルを操作すれば劇的な効果を引き起こせることを見いだしたのだ。

超音波は空気中を伝わりにくいことから、研究者たちはまず、線虫を置いた培地入りのペトリ皿を水槽に入れ、一部が水に浸かるようにした。次に、水中の装置から短い超音波バーストを送るのだが、振動に共鳴しているペトリ皿の培地表面には、低圧力波を増幅するための微細な脂質の気泡が加えられている。

自由にはい回っている線虫にはそれぞれ、異なる機能を持つニューロンにTRP-4タンパク質が挿入されている。短い低圧力超音波パルスを送ると、挿入されたニューロンに応じて方向転換、方向転換の停止、頻回で急激なターンをするのが観察された。

大きな野望

究極的には、この技術を他の動物でも使えるようにしたいとChalasaniは考えている。現在マウスでこのシステムを試験

REF.1

©2015 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

するための準備を進めているが、マウスは自然状態ではTRP-4チャネルを産生しないため、このタンパク質がどのようにふるまうのか、またもっとうまく機能する他のイオンチャネルが存在するのかも不明だ。

だが、Chalasaniのチームは、手掛かりをいくつか見つけている。線虫で少なくともう1つ別のイオンチャネル（今回のほとんどの実験で用いた超音波よりもわずかに高い圧力の超音波に反応する）を見いだしたのだ。この発見により、用途に応じて異なるイオンチャネルを選択するやり方はもちろんのこと、イオンチャネルを個別に遺伝子操作することすら可能となり得る、と彼は言う。

たとえ音遺伝学が基礎研究で広く使われるようになったとしても、イオンチャネルの発現を遺伝的に操作するという壁があるため、ヒトへの応用は制限される可能性があるとChalasaniは指摘する。「光遺伝学と音遺伝学、どちらの分野にも、『いかにしてこのチャンネルを安全に、標的細胞あるいは細胞タイプに送達し、組み込むのか』という難題が立ちはだかっています」。

しかしTylerは、音遺伝学をヒトで利用するのに、この技術の前提とされている侵襲的な遺伝子操作は不要かもしれないとも考えている。ニューロンは、遺伝子操作されたものであろうとなかろうと、タイプによってチャネルタンパク質や物理的構造が異なっている。このため、異なる超音波パルスシーケンスに対して生来的に感受性を持っている可能性がある。もしそうであれば、超音波によって制御できる可能性もあるのだ。

「この論文は、実に魅力的な可能性を切り開いてくれたのです」とTylerは語る。■

（翻訳：古川奈々子）

1. Ibsen, S., Tong, A., Schutt, C., Esener, S. & Chalasani, S. H. *Nature Commun.* **6**, 8264 (2015).
2. Legon, W., et al. *Nature Neurosci.* **17**, 322–329 (2014).

免疫機構に検知されない薬物運搬ナノ粒子

Nanoparticles disguised as blood-cell fragments slip past body's immune defence

ELIZABETH GIBNEY 2015年9月16日 オンライン掲載（doi:10.1038/nature.2015.18380）

血小板の細胞膜を身にまとった薬物運搬用のナノ粒子が開発された。このナノ粒子は、免疫機構を回避できる上に血小板の特徴も備えており、血管損傷部位に集積したり、細菌を効率的に吸着したりすることが可能だ。

体の免疫系をかいくぐることのできる新しい薬物送達法が、*Nature* 2015年10月1日号に報告された[1]。薬を閉じ込めたナノ粒子を血液成分である血小板に見えるように偽装するのだ。

今日の薬物運搬用の人工ナノ粒子はプラスチックや金属で作られており、体内の特定領域を狙って積み荷を届けるように設計することができる。しかし多くの場合、体には生来的な防御システムが備わっているため、そうした粒子は外部からの侵入者と見なされて攻撃され、排除されてしまう。

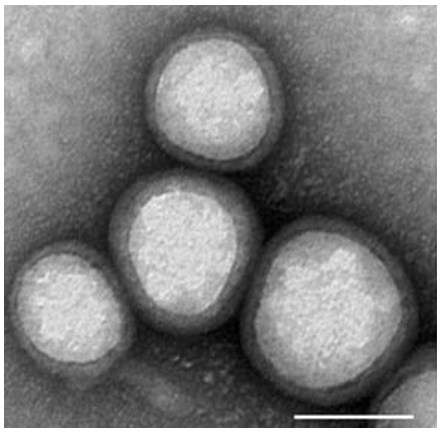
今回開発された偽装ナノ粒子は、免疫機構による検出を逃れるのみならず、血小板にもともと備わっている特性を利用しており、細菌感染の治療や損傷血管の修復を従来の薬物送達法よりも効果的に行うことができる、と研究チームは論文中で述べている。この研究チームを率いるのはカリフォルニア大学サンディエゴ校（米国）の張良方（Liangfang Zhang）だ。

張らは、生分解性ポリマーPLGAでできた直径100nmの粒子を、ヒトの血小板から採取した膜で覆った（血小板は血液中に存在する細胞で、組織が損傷した部位に蓄積して血液凝固を開始させる）。研究チームによれば、このナノ粒子が免疫系から逃れられるのは、血小板を偽装しているからだという。

この分野の研究者たちはこれまで、ナノ粒子に血小板の膜の重要な成分を付着させることで免疫による攻撃をかわそうと試みてきた。特に注目されていたのは、血小板のCD47タンパク質だ。ペンシルベニア大学（米国フィラデルフィア）のナノ工学者Dennis Discherによれば、CD47は体の免疫系に対し「私を食べないで」というシグナルを発しているのだという。一方、張らが今回開発したナノ粒子はこれまでで最も完璧に近い膜タンパク質のセットを備えていると話すのは、ブリガム・アンド・ウィメンズ病院（米国マサチューセッツ州ボストン）の医師でありナノ技術者でもあるOmid Farokhzadだ。彼は、News & Views記事[2]で今回の論文を解説している。

偽装した刺客

血小板の細胞膜に包まれたナノ粒子に



血小板の細胞膜で被覆したナノ粒子の電子顕微鏡写真。バーは100nm、

REF.1

©2015 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

The Journal of Antibiotics（JA）の前編集長、北里大学特別栄誉教授の大村智先生がノーベル医学・生理学賞を受賞されました。大村先生は 1974 年より編集委員として本誌の運営に携わり、2004 年からは編集長（Editor-in-Chief）に就任し、JA の発展と国際化に貢献されました。2009 年、NPG との出版提携を開始した際に刷新された現在の表紙には、受賞対象となった寄生虫感染症治療薬イベルメクチン開発のもととなるエバーメクチンの構造式とそれを生産する放線菌ストレプトミセス・アベルメクチニウスの写真が使われています

大村先生は現在も、名誉編集長（Emeritus Editor-in-Chief）として JA の編集活動を見守り、ご支援下さっています。また、著者・共著者として多くの論文を発表しておられ、長い JA の歴史の中で "最も多くの論文を出版した著者" というタイトルの保持者でもあります。大村先生の受賞をお祝いし、JA では近く、これまでの全掲載論文一覧と共に大村先生の業績を振り返る特別記事を作成・公開の予定です。

www.nature.com/ja

The Journal of Antibiotics は公益財団法人日本感染症医薬品協会の英文機関誌かつ日本放線菌学会の公式英文誌として、抗生物質と生理活性を有する微生物生産物に関する論文を出版しています。

は、免疫機構の回避以外にも利点がある。例えばメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）などの細菌は、血小板に張り付くことができ、その特徴を利用して、免疫系の攻撃を逃れている。つまりこの類の細菌は偽装ナノ粒子と相互作用しやすいのである。血小板は、体内で組織の損傷が生じている特定の領域にも引き寄せられていく。

カリフォルニア大学サンタバーバラ校（米国）の化学工学者 Samir Mitragotri（彼は今回の研究には加わっていない）も、このナノ粒子が血小板にもともと備わっている固有の能力を利用していることを指摘した上で、「これはとても革新的な手法です」と話す。

張らの研究チームは、偽装ナノ粒子に抗生物質を搭載し、これを MRSA 感染マウスに静脈内投与したところ、肝臓と脾臓（ひぞう）では、薬物送達ナノ粒子を使わずに抗生物質を投与したマウスと比較して、MRSA の細菌集団が 1000 分の 1 に減少した。このときの抗生物質の投与量は、薬物送達ナノ粒子を使わない対照群のわずか 6 分の 1 だった（他の臓器でも従来の投与法を上回る効果があったが、これほどの差は認められなかった）。

研究チームはさらに、血小板が損傷した血管に集積しやすい性質を利用した実験も行っている。ドセタキセルと呼ばれる血管壁などの平滑筋細胞の増殖を抑制する薬物を偽装ナノ粒子に搭載し、損傷を受けた動脈壁の過剰な肥厚（手術後に発生することがあり、血管の狭窄（きょうさく）などの問題を引き起こす）を抑制できるかどうかを調べたのだ。血管損傷を有するラット（冠動脈再狭窄の実験的ラットモデル）にこのナノ粒子を静脈内投与することで、ナノ粒子はラットの健常組織よりも損傷部位に高濃度で集積した。そして、この送達法によるドセタキセル治療は、ナノ粒子を使わずに薬物を投与した場合よりも効果が高いことが示された。

マクロファージと呼ばれる免疫系の細胞は損傷部位にも集積するため、これまでの人工ナノ粒子の多くは、送達できても破壊されてしまうのが一般的だったが、この偽装ナノ粒子の多くはマクロファージの攻撃を回避して損傷部位に高用量の薬物を送達できる点がすばらしいと、Discher は説明する。

疑問符

ただ、投与したナノ粒子のうち一部は損傷部位に集積が見られたが、大部分は短時間のうちに肝臓と脾臓に集積している。そのため、このナノ粒子の偽装能力に疑問を抱いている人もいる。コペンハーゲン大学（デンマーク）でナノ工学医薬を専門とする Moein Moghimi は、「これらの臓器では、多数のナノ粒子が免疫機構によって捕捉されている可能性があります」と話す。彼は、ナノ粒子に対する体の免疫応答について、より厳密な試験を行う必要があると考えている。

張らの研究チームは今後、さらに大量の偽装ナノ粒子を作製し、大型動物での試験を経た後に、ヒトでの試験を開始する計画だという。血小板は、細菌以外に血中のがん細胞の周囲にも集積する傾向があるため、偽装ナノ粒子ががんの攻撃に利用できるかどうかもこれから調べる予定だ。

人工成分と生物由来成分とを組み合わせたハイブリッドナノ粒子による治療法の開発は、長くて多難な道のりだろう、と Farokhzad は予想する。たが、「これは信じるに足る技術かと言われれば、その答えはもちろんイエスです。大いに期待できると思いますよ」と自信を見せる。 ■

（翻訳：小林盛方）

1. Hu, C-M. J. *et al. Nature* **526**, 118–121 (2015)
2. Farokhzad, O. C. *Nature* **526**, 47–48 (2015)

©2015 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

歯垢で探る古代人の健康と暮らし

食べかすから細菌、DNA まで、多くを保存したタイムカプセルに注目

Christina Warinnerが診察している歯の中で最良のものは、ライマメほどもある大きな歯垢の塊がエナメル質にくっついているものだ。Warinnerは歯科医と同じ道具を使っているが、歯科医ではない。彼女はオクラホマ大学（米国ノーマン）の人類学者で、バイキングや石器時代の農民などに歯のクリーニングを施し、昔の人たちの生活について調べている。

出来たてのねばねばした歯垢は口の中のあらゆるものを取り込み、それが固まると植物や花粉、細菌、デンプン、肉、木炭、織物の繊維などさまざまなものを内部に閉じ込める。最近判明したように、化石化した歯垢は考古学的記録の中で最も豊富にDNAを含んでいる。「古代のDNAを調べる上での最大の問題は、サンプルの量が少な過ぎることです」とWarinnerは言う。歯垢はこの問題を解決する。他の試料に比べ、重量当たりで100～1000倍のDNAを含んでいるからだ。

Warinnerの研究室が今最優先で取り組んでいるのは、世界中の博物館が収蔵している遺骸や各地の遺跡発掘現場で見つかった遺骸から歯垢を採取してDNAのリストを作ることだ。人々の健康と食習慣が歴史を通じてどう変化してきたかを明らかにするために、さらに時代をさかのぼったさまざまな人へと調査の手を広げつつある。■

3つの歯垢調査プロジェクト

乳のついた歯

古代の人たちは歯磨きの習慣がなかったので、化石化した歯垢は食べかすを保存したタイムカプセルとなる。例えば牛乳を飲んだずっと後になっても、牛乳が豊富に含んでいたβラクトグロブリンという非常に長寿命なタンパク質が歯に残っている可能性がある。Warinnerらは古代人の歯垢の中にこのタンパク質を探し、他の哺乳動物が乳児期以降に乳を消化する能力を失うのに対して多くの人が新鮮な牛乳を飲んでも平気なのはなぜなのかを解明しようとしている。乳製品への耐性はさまざまな文化に見られるが、最初にこれが進化した時期については議論が続いている。歯垢を分析すれば、その古代人が動物の乳を飲んでいたかどうか、それがどの動物の乳だったか（ウシかヒツジかラクダかなど）を特定できる。この方法は、古代の陶器に付着した乳脂肪を探すといった他の考古学的手法の曖昧さを部分的に回避できる。Warinnerらは昨年、歯垢中のβラクトグロブリンを解析することで、欧州と南西アジアの一部で青銅器時代から牛乳が飲まれていたことを示す初の直接的証拠を発見した。現在は、人類が初めて動物を家畜化した新石器時代の歯垢を調べている。

歯周炎の起源

歯を清潔に保とうとする努力のいかんにかかわらず、どの人の歯の表面にも何百種もの細菌がいる。Warinnerらは昨年、ドイツの中世の墓地で採掘した遺骸に極めて現代的な口内マイクロバイオームを発見した。過去1000年間で衛生状態と食事が変化したにもかかわらず、中世の歯垢に歯周炎に関係する細菌が見られた。歯周炎は歯が抜け落ちる原因となる病気で、現代の米国人の約50％がかかっている。こうした歯の病気がいつ頃広がったのか、それが食事や環境、文化とどう関連しているのかを詳しく知るため、Warinnerらは石器時代の人骨や、ヒトに最も近縁なチンパンジーから歯垢を集めて調べている。

古代のゲノムを探る

凍土に埋まっていた骨には遺伝物質が非常に良好な状態で保存されている。これまでに解読された最古の全ゲノムは、カナダ北西部の永久凍土で発掘された70万年前のウマの足の骨から採取されたものだ。解読予定の最古のヒトゲノムはシベリアで見つかった4万5000年前の大腿骨から抽出された。だが、全ての試料が天然の冷凍庫で見つかるわけではない。高密度に石化した歯垢は多孔質の骨よりも頑丈なので、凍土中でもそれ以外でも無傷のDNAの理想的な供給源になるだろう。Warinnerらはこれまでに1万年前の歯垢からDNAとタンパク質を確実に抽出しており、現在さらに古い遺伝物質を収集しつつある。Warinnerが知る最古の歯垢保存試料は800万年以上前のもので、オランウータンの祖先の化石から採取された。

（翻訳協力：粟木瑞穂）

MARKUS SCHIEDER/ISTOCK/THINKSTOCK

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

脳の小断片の3D画像化に成功

Scrap of brain seen in full detail

Alison Abbott 2015年8月6日号 Vol. 524 (17)

マウスの脳の極めて小さい組織片ではあるが、
詳細に観察できる三次元デジタルマップとして再構築された。
この成果を人工知能の向上に応用したいと考える米国の関連機関は、
今後の研究に数十億円規模の資金提供を決めた。

ピースをつなぎ合わせて、汗の一粒よりもはるかに小さい微小組織片の構造を再構築するのに6年かかると言ったら、とても長い時間のように思われるかもしれない。しかしそれが、ハーバード大学（米国マサチューセッツ州ケンブリッジ）の細胞生物学者Jeff Lichtmanの率いる研究チームが、哺乳動物の新皮質組織の一片を初めて完全に再構築するのに要した時間なのである。

この再構築結果[1]は、本質的には3Dデジタルマップである。1500μm^3（1μmは10^{-3}mm）の組織片中にある個々の細胞の全てのパーツの詳細と相対的位置を見ることができるようになっており、生物学者たちにとって脳が機能する仕組みを明らかにする助けとなるはずだ。

ヒトの脳全体を再構築することは、神経科学者たちの最終目的の1つである。だが、ヒトの脳が約1000億個の細胞からなっていることを考えると、今回の研究成果はそれには遠く及ばない。これに対しアレン脳科学研究所（米国ワシントン州シアトル）の所長のChristof Kochは、脳の再構築に関係しているさまざまな技術はこの先の10年間に「すさまじく」スピードアップするであろうと述べる。「私は今回の成果を、非常に胸躍る約束手形のようなものと考えます」とKoch。

Lichtmanのチームは、1mm^{3}の齧歯（げっし）類の新皮質を再構築するというさらなるチャレンジを視野に入れている。これは今回の成果の60万倍以上の大きさの組織だ。研究者たちはこれをあるコンソーシアムの研究の一環として行うことになる。このコンソーシアムは2015年7月に、ハイリスクだが利益率の高い研究を促進する米国の情報機関の研究部門IARPA（Intelligence Advanced Research Projects Activity；情報高等研究計画活動）から研究資金提供の予備承認を得たのだ。

N. KASTHURI *ET AL.*/*CELL* (2015)

マウス脳の微小片のこの3Dマップでは、個々の神経細胞のパーツが可視化されている。

シナプスの詳細を捉える

新皮質はいちばん最近進化した脳の領域で、神経科学者たちがとりわけ強い関心を寄せている場所である。新皮質の機能は、他の脳領域と同様、個々のニューロンがシナプスと呼ばれる構造を介してどのようにお互いに連結し合うかによって決まる。シナプスは電子顕微鏡でしか観察できないほど小さいが、化学的あるいは電気的シグナルの細胞間の伝達を担っており、動物が周りの環境に適応するときに除去されたり新たに作られたりする。

これほど詳細なレベルでの再構築には、多くのステップからなる手順が必要とされた。まず、体性感覚野と呼ばれるマウスの新皮質領域をダイヤモンドの刃で切って、数千枚の切片にする。次に、それらの切片を連続的に24時間に1000枚の速度で、1本の長い帯状の特殊なプラスチックテープにのせて巻き取っていく。その後、得られた各切片を高分解能走査電子顕微鏡により画像化する。この顕微鏡は、シナプス中にある、神経伝達物質と呼ばれる化学シグナル分子を含む微小な小胞さえも捉えることができるほどの性能を備えている。

この組織小片を再構築するために、チームは、2つの隣接するニューロンの指のような形をした樹状突起の周囲に最も高い分解能で狙いを定めた。彼らは、それぞれの切片のデジタル映像を、各細胞のパーツが隣接した切片画像上のそれらの位置と一致するように並べた。たくさんの異なる切片を通して個々の細胞をたどるため、彼らはコンピューター・プログラムを開発し、自動的にあるいは研究者の入力により、全ての細胞に特定の色を割り当ててそれぞれを追跡した。

©2015 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

使われた組織の体積は細胞全体を含めるには小さすぎたが、およそ1700個のシナプスとともに、1600個以上のニューロンと少なくとも6種類の異なるタイプの他の脳細胞の各断片が含まれていた（この情報は現在、科学者たちが自由に閲覧できるよう公開されている）。

機械学習に活用する

この再構築によって、ある1つの特徴が明らかになった。これまで一部の神経科学者が予想していたのとは違い、1個のニューロンはただ物理的に近くにあるからといって別のニューロンとシナプスを形成するわけではないということだ。つまり、ニューロンは明確に特定の隣人を選んでいる。この特徴はすでに網膜と海馬で観察されており、どちらの領域も新皮質より進化的に古い。こうした選択性を授けるものは何だろう？　その答えは、現在進行中の各シナプスの分子成分を明らかにするための研究から分かるかもしれない、とエディンバラ大学（英国）の神経科学者Seth Grantは言う。

Lichtmanのチームは現在、生後6日のマウスから採取した同様のサイズの皮質の再構築を行っており、シナプスが発達のより初期の段階でも同じようにふるまうかどうかを調べようとしている。また、外科手術で採取されたヒトの脳の一部を再構築することにも取り組んでいる。

このような再構築は、脳についての我々の理解を深めることに加えて、新しいコンピューター解析法のヒントになる可能性がある。現在IARPAと交渉しているコンソーシアムはハーバード大学とマサチューセッツ工科大学（MIT）（米国ケンブリッジ）に拠点を置き、13の研究室からなっている。予備的な契約では、コンソーシアムはIARPA の「大脳皮質の神経ネットワークに基づく人工知能」（Machine Intelligence from Cortical Networks ；MICrONS）プログラムの一部となる予定で、5年にわたって数千万ドル（数十億円）の研究資金援助を受け取ることになるだろう、とMICrONSのヘッドを務めるJacob Vogelsteinは述べる。このプログラムの一般的な目標は「脳で見つかったコードからリバースエンジニアリング（分解して細部を分析し、それにより明らかになった全体の仕組みを活用する手法）によって、機械学習に革命を起こすことです」と彼は言う。さらに「IARPAは神経科学にも資金を提供していますが、それは我々も、人々がどのようにふるまい、どのように決定を下すかといった認知能力を理解することに興味を持っているからです」と彼は付け加えた。■

（翻訳：古川奈々子）

1. Kasthuri, N. *et al. Cell* **162**, 648–661 (2015).

日本の原発、再稼働

Japan ends nuclear hiatus

Davide Castelvecchi　2015年8月13日号　Vol. 524 (143–144)

福島第一原発事故を受けて全ての原発が停止していた日本で、
初めて川内原発が再稼働した。
原子力発電を再開して火力発電への依存度を下げれば
二酸化炭素の排出量は抑えられるが、
気候変動を食い止められるほどの削減量ではない。

2011年5月に定期点検に入ってから4年以上停止していた九州電力川内（せんだい）原子力発電所（鹿児島県）1号機が、8月11日に再稼働した。2011年3月の東京電力福島第一原発事故を受け、安全面への不安から日本国内の原発が順次停止し、2013年9月に全ての原発が停止して以来初の再稼働である。

原発の再稼働は、世界3位の経済大国である日本が二酸化炭素の排出量を削減するのに役立つだろう。けれどもアナリストたちは、「産業革命前と比べて世界の気温上昇を2℃未満に抑える」ことを達成するためには、原発再稼働を含む日本政府のエネルギー政策は十分な貢献にならないと考えている。

日本政府は、基本的には石炭火力と原子力を主力とする福島第一原発事故以前の電源構成（エネルギーミックス）に戻すことを計画している。太陽光発電については、従来に比べてその割合を大幅に増やそうとしているものの、総発電電力量に占める割合はまだまだ小さい。NPO法人 環境エネルギー政策研究所（東京都中野区）所長の飯田哲也（いいだ てつなり）は、「政府と重工業界の考え方は変わっていません。これからも原子力発電と石炭火力発電を続けていきたいのです」と説明する。

2011年に原発事故が発生するまで、日本は電力の半分を原子力発電で賄うことを目標としていた。しかし、福島第一原発でメルトダウンが発生すると、当時政権を握っていた民主党の野田内閣（2011年9月2日～2012年12月26日）は原子力発電から決別し（*Nature* **486**,15; 2012）、不足する電力を再生可能エネルギーと化石燃料で補おうとした。

これに対して、2012年に政権を奪回

©2015 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

して今日に至る自民党の安倍内閣は、日本の電源構成に原子力発電を再び盛り込み、できるだけ多くの原子炉を再稼働させようと計画している（*Nature* **507**,16–17; 2014）。2015年末にパリで開催される国連気候変動枠組み条約第21回締約国会議（COP21）を前に、日本政府は2015年7月に温室効果ガス削減に関する約束草案を国連に提出した。約束草案には、2030年までに日本の電力需要の20～22%程度を原子力発電で賄うという目標が明記されている。再生可能エネルギーの割合は22～24%で、水力発電と太陽光発電がその大半を占めることになる。

日本国内の原発が停止している間、電力会社は石炭、石油、そして何より液化天然ガス（LNG）により不足分の電力を補っていたため、二酸化炭素排出量は以前に比べて増加していた。今回の約束草案が実現すれば、二酸化炭素排出量を減らすことができるが、2030年になってもまだ日本の総発電電力量の半分以上が化石燃料で賄われることになる。原子力と再生可能エネルギーの活用により二酸化炭素排出量を抑制できるといっても、全体の排出量は1990年の水準から18%しか減らすことができない。これに対して欧州連合（EU）は、1990年の水準から40%も削減するという約束草案を提出している。国立環境研究所地球環境研究センター（茨城県つくば市）気候変動リスク評価研究室・室長の江守正多（えもりせいた）は、「日本政府は、気候変動の抑制という目標の重要性を十分に理解した上で、それを可能にするような約束草案を策定しようとしたのですが、電力コストを下げるなどの産業界・経済界の判断基準が優先されてしまったのです」と言い、2030年の排出量削減目標は「気候変動を食い止めるにはまったく不十分だと思います」と批判する。

日本政府が考える風力発電の役割は非常に小さく、今回の約束草案でも2030年の総発電電力量に占める割合はわずか1.7%である（ちなみにドイツでは、すでに総発電電力量の8～9%を風力発電が占めている）。飯田によると、日本のエネルギー産業には風力発電に対する「不合理な偏見」が深く根付いているという。

ASAHI SHIMBU/GETTY

再稼働前に重大事故を想定した訓練を行う川内原発の職員。川内原発の再稼働により、2年にわたる日本の原発ゼロ状態は終了した。

さらに、日本のエネルギー市場は事実上の地域独占状態にあるため、すでに確立している原子力発電や化石燃料発電に有利で、風力発電には不利になっている。自然エネルギー財団（東京）の代表理事・理事長を務めるTomas Kåbergerはその理由について「一般電気事業者（いわゆる電力会社）が送電網と発電所の両方を支配しているからです」と説明する。新エネルギー市場の民間調査会社であるブルームバーグ・ニューエナジー・ファイナンスの日本部長Ali Izadi-Najafabadiは、風力発電は電力会社の既存の発電所からシェアを奪う存在だが、電力会社は風力発電会社が送電網に接続するのを拒否することができる、と指摘する。そのような拒絶に当たり、電力会社は「技術的理由」を明らかにしなければならないが、「独立の送電網事業者がないため、彼らが主張する『技術的理由』が正当なものかどうかを判断するのは困難です」と彼は言う。

川内原発の再稼働に当たっては、規制当局の厳格な新基準に基づく安全審査を受けるだけでなく、再稼働差し止め仮処分申請につき司法判断も受けなければならなかった。2011年の原発事故を受けて日本政府は原発政策を徹底的に見直し、原子力インフラを再調査して、独立の原子力規制委員会を設立した。Izadi-Najafabadiは原子力規制委員会による審査基準の厳格化について、「電力会社に老朽化した原子炉を廃炉にする決断をさせ、実効性ある規制ができることを示した」と評価している。これに対して原発反対派は、原子力規制委員会による改革は地震や火山のリスクの評価や避難計画の面で不十分であり、委員会そのものも審査のスピードアップを求める政治的圧力に屈してしまったと批判する。

エネルギー問題のシンクタンクであるロッキーマウンテン研究所（米国コロラド州スノーマス）の共同設立者Amory Lovinsは、福島第一原発事故以降、原子力安全文化は進歩していると言う。「けれどもまだ、あらゆる点で透明性が不足しているのは困ったことです」。■

（翻訳：三枝小夜子）

©2015 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

硫化水素が最高温度で超伝導に

Superconductor high spurs wave of physics

EDWIN CARTLIDGE 2015年8月20日号 Vol. 524 (277)

ごくありふれた物質が、これまでで最も高い温度で超伝導状態になることが分かった。最高温度の更新は21年ぶりで、この意外な実験結果に今、追試や理論研究が次々と行われている。

硫化水素（H_2S）が、これまでで最高の203K（–70℃）という温度で、電気抵抗がゼロの「超伝導状態」になることを、マックス・プランク化学研究所（ドイツ・マインツ）のMikhail Eremets、Alexander Drozdovらが発見し、*Nature* 2015年9月3日号に報告した[1]。H_2Sは腐った卵の臭いの原因であり、火山ガスにも含まれる、ありふれた化合物である。今回の発見は、これまでの超伝導転移温度を大きく上回る新記録であることに加え、従来の高温超伝導体とは全く異なる物質で確認されたこと、高い転移温度が望めないと考えられていた機構で実現しているとみられることから、大きな注目を集めている。

研究者たちは長い間、室温で超伝導になる物質を探し求めてきた。今回の研究は、この大きな目標への確実な一歩といえよう。Eremetsらの最初の報告は、2014年12月にarXivプレプリントサーバーに投稿され[2]、2015年6月には追加報告が投稿されている[3]。これら2つの報告は、今回の*Nature*論文の掲載前からすでに、高温超伝導研究者たちの間に興奮の渦を巻き起こしており、研究者らは先を競って追試と理論研究を進めている。

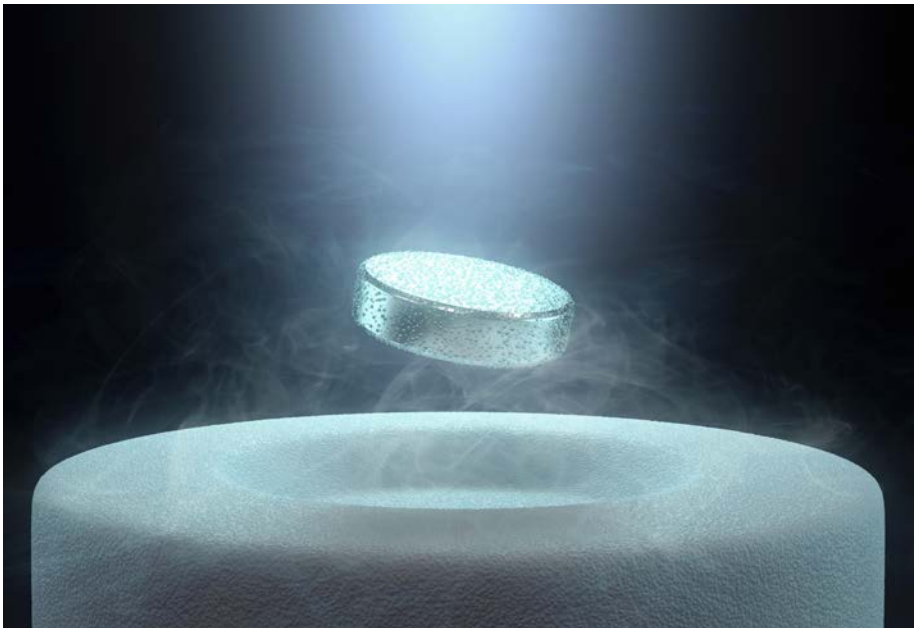
テキサス大学ダラス校（米国）の物理学者Fan Zhangは、「まさに歴史的な発見です。影響は広範囲に及ぶでしょう」と話す。室温超伝導が実現すれば、発電や送電に革命をもたらし、医用撮像装置に使われている巨大な超伝導磁石など、すでに実用化されている超伝導技術の利用も促進されるだろう。*Nature*論文と同時に掲載された解説記事「News & Views」の中で、米国海軍研究所（ワシントンD.C.）のIgor Mazinは今回の発見を「超伝導体の究極の目標」と表現している[4]。

Eremetsらが今回、H_2Sを超伝導の研究対象に選んだのは、比較的扱いやすく、超伝導に有利とみられる軽い水素原子を含み、約80Kという高い転移温度を持つと最近になって理論的に予測されていたためだった。そして、圧力と温度をさまざまに変化させて調べた結果、この物質が、約150GPa（約150万気圧）という超高圧下で、203K以下に冷却すると、「電気抵抗がゼロになる現象」と「マイスナー効果」という超伝導の典型的な特徴を示すことが分かったのである。マイスナー効果とは、超伝導体に磁場を加えたときに磁力線が超伝導体の内部に侵入せず、内部の磁場がゼロになる現象で、超伝導体以外の物体では見られない。

これまでにない従来型

この結果に、他の科学者たちは強い関心を寄せている。グラーツ工科大学（オーストリア）の物理学者Christoph Heilはその理由について、「今回の高温超伝導は、銅酸化物のような特殊な超伝導体を使わずに達成されたことが重要です」と説明する。これまでの超伝導転移温度の最高記録は、1気圧では133K（–140℃）、高圧では164K（–109℃）で、いずれも銅酸化物によるものだった。

超伝導は当初、数十Kという低温でしか確認されていなかった。その機構については後に、結晶の格子振動を介した電子間引力により、電子が「クーパー対」と呼ばれる安定な電子対を形成するためであることが明らかになったが、こうした「従来型」の超伝導体の転移温度は30～40K程度までと予測されていた。そんな中、銅酸化物で桁外れの転移温度が記録され、その機構は格子振動に起因するクーパー対では説明が付かなかったこと



KTSIMAGE/ISTOCK/THINKSTOCK

 ©2015 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

から、超伝導には別の機構も存在するらしい、と考えられるようになった。その後、従来型ではない別の物質でも高い転移温度が確認され、高温超伝導はこうした「非従来型」の特殊な超伝導体でしか起こらないという認識が広まった。ところが今回、転移温度の最高値を記録した高圧下のH_2Sは、こうした予想に反して従来型の超伝導体であるらしいのだ。ピエール・マリー・キュリー大学（フランス・パリ）のMatteo Calandraらは早速、今回のH_2Sの高温超伝導が、格子振動に起因する従来型の低温超伝導理論を改良することで説明できることを理論計算で見いだし、2015年4月に*Physical Review Letters*に報告している[5]。

しかしながら、Eremetsらの今回の結果が独立した研究チームによって実験的に再現されるまでは、こうした理論解析はあまり意味がないと考える研究者もいる。現在、複数の研究グループが再現実験に取り組んでおり、その1つに大阪大学大学院基礎工学研究科の清水克哉（しみずかつや）の研究チームがある。清水の研究チームは、Eremetsらと協力して超伝導状態のH_2Sの結晶構造を放射光を使って明らかにし、arXivに投稿した[6]ほか、独立に高圧下のH_2Sで電気抵抗がゼロになることを確認した。しかし、マイスナー効果についてはまだ観測を試みていないという。また、*Nature*のニュースチームが連絡を取って調べたところ、2015年8月20日現在、中国の3つの研究グループと米国の1つの研究グループが追試を行っているが、いずれのグループもまだ電気的効果も磁気的効果も確認できていないという。これに対して清水は、「今回の高温超伝導を実現するには、まず低温にした上で、そこから圧力をかけるという手順が必要なのですが[1]、他のグループはこの手順に従っていないのかもしれません」と指摘する。

こうした再現実験を通してEremetsらの結果が実証されれば、硫黄（S）の代わりに、例えば白金（Pt）、カリウム（K）、セレン（Se）、テルル（Te）などが水素と結合した化合物も高温超伝導体の有望な候補になるかもしれない、と見られている。一方、Zhangと北京理工大学（中国）のYugui Yaoらは、H_2Sの硫黄（S）原子の7.5%をリン（P）で置き換えて、圧力を250GPaに上げれば、超伝導転移温度を280Kまで押し上げることができるかもしれない、と予測している[7]。ここまで転移温度が上がれば、273.15Kという水の凝固点をも超えることになる。Eremetsらはすでにホスフィン（PH_3）で実験を行っており、200GPa以上で100K以上の超伝導転移温度を観測した[8]。■

（翻訳：新庄直樹、編集：編集部）

1. Drozdov, A. P., Eremets, M. I., Troyan, I. A., Ksenofontov, V. & Shylin, S. I. *Nature* **525**, 73–76 (2015).
2. Drozdov, A. P., Eremets, M. I. & Troyan, I. A. Preprint at http://arxiv.org/abs/1412.0460 (2014).
3. Drozdov, A. P., Eremets, M. I., Troyan, I. A., Ksenofontov, V. & Shylin, S. I. Preprint at http://arxiv.org/abs/1506.08190 (2015).
4. Mazin, I. I. *Nature* **525**, 40–41 (2015).
5. Errea, I. *et al. Phys. Rev. Lett.* **114**, 157004 (2015).
6. Einaga, M. *et al.* Preprint at http://arxiv.org/abs/1509.03156 (2015).
7. Ge, Y., Zhang, F. & Yao, Y. Preprint at http://arxiv.org/abs/1507.08525 (2015).
8. Drozdov, A. P. *et al.* Preprint at http://arxiv.org/abs/1508.06224 (2015).

支援決定で、ギリシャの研究者たちにも明るい兆し

Greek bailout set to free up research funds

Alison Abbott 2015年8月20日号 Vol. 524 (273–274)

欧州連合はギリシャへの金融支援を決定した。
その結果、凍結されていたギリシャへの大規模研究助成金のうち
2件が交付されそうだと、ギリシャの研究相は話す。

2015年7月初旬にギリシャの銀行が営業を停止したとき、アテネ大学のがん研究者Vassilis Gorgoulisは、注目の論文に関して科学誌のレフリーから要請されていた実験を始める準備をしているところだった。恐ろしいことに、彼は実験に必要なキットを購入することができなかった。ギリシャ国外への送金ができなくなってしまったからだ。「幸い、マンチェスター大学の協力者が、私のためにキットを注文して送ってくれました」。

国外に協力者がいない科学者たちは、実験を続けるのがもっと困難な状況にある。ギリシャの科学者たちの苦境は、今回の資本規制から始まったのではない。ギリシャが債務危機に陥った5年前から、彼らの予算と給与は大幅にカットされている。その上、債権者からの要請によりギリシャ国内の全ての公的支出が厳しい審査を受けることになったため、手続きがやたらと煩雑化しているのだ（*Nature* **517**,127–128; 2015）。

8月14日、ギリシャ議会と欧州閣僚理事会は、ギリシャに対する3回目の緊急支援を承認した。急進左派連合（SYRIZA）が政権を握った1月に研究相に就任したCostas Fotakis（*Nature* http://doi.org/6s4;2015参照）によると、金融支援が決定したことと、ギリシャの財務流動性がわずかに好転したことにより、大規模な研究助成金が2つ交付される見込みが立ったという。そのう

©2015 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

ちの1つは、10月に公募される研究に支給される。ギリシャにとっては数年ぶりの大型の研究公募だ。

「おかげで希望が持てました」とGorgoulisは言う。研究公募がなければ、研究者たちは国際助成金に頼らざるを得ないからだ。著名なレーザー物理学者でもあるFotakisは、研究とイノベーションを促進するためのギリシャ初の基金の創設など、研究を再び活気づけるための計画を持っていると言う。

しかし、今回の支援策の内容をめぐっては与党である急進左派連合内にも対立があるため、チプラス首相が解散総選挙に踏み切り、さらに不確実な事態になる恐れもある（訳註：チプラス首相は8月20日に解散総選挙に踏み切り、9月20日に実施された総選挙では与党が快勝した）。

AYHAN MEHMET/ANADOLU AGENCY/GETTY

8月14日、ギリシャがEUから金融支援を受けるための条件とされる財政改革法案の採決に当たり、議会で演説するアレクシス・チプラス首相。

2つの研究助成金はどちらも欧州連合（EU）が地域間格差の是正のために設置した「構造基金」から支給されるもので、EU内の低開発地域は、この補助金を使って研究活動を推進することができる。Fotakisの説明によると、1つ目の補助金は5900万ユーロ（約80億円）で、2014年に終了した回の構造基金から交付されていなかったものであるという。これにより、債務危機を理由に凍結されていた研究公募を再開するための資金が提供されることになる。もう1つの補助金は5300万ユーロ（約72億円）で、今後7年間にわたり交付されるものの一部である。こちらの補助金は、新たな研究公募の資金に充てられるだけでなく、国際研究組織の会費や、HEAL-Link（ギリシャの大学や研究機関の研究者に多くの出版社の電子ジャーナルを提供する公的ポータルサイトで、債務危機により7月1日からサービスを停止していた）のための支払いにも充てられる（*Nature* http://doi.org/6s5; 2015）。

近く行われる研究公募に関する詳細はまだ発表されていないが、Fotakisは、頭脳流出の阻止や魅力的な研究環境作りなどの最優先課題に関する研究提案に重点を置くことになるだろうと言う。けれども彼は、「危機後」の計画の方が重要だと考えている。「私たちは、事態が正常化し始めたときに新しい科学環境を整備するための政策を準備しているのです」。

Fotakisは、財政緊縮策に伴う非効率な官僚主義を排して、研究者がスムーズに仕事を進められるようにするために、研究省で作成した法案を議会に提出することを計画している。例えば現在、債権者団の代理機関からの要請で支出のチェックが行われているせいで、研究者は文房具1つ注文するにも煩雑な手続きを踏まねばならず、効率が悪いことおびただしいのだ。Fotakisは、「法案の準備はできているので、ギリシャと債権者との合意が確実になり次第、議会に提出することができます」と言う。

分子生物学バイオテクノロジー研究所（ギリシャ・イラクリオン）の計算生物学者Panayiota Poiraziは、ギリシャの研究者は研究資金よりも大きな問題に直面していると感じている。彼女は欧州研究会議（ERC）から150万ユーロ（約2億円）の「スタート助成金」を受け取っているが、資本規制のため、いつでもそれを使えるという状況にはないのだ。「銀行が営業を停止したときには、サーバールームの空調ユニットを交換することもできませんでした」と彼女は言う。

Fotakisが創設しようとしている研究イノベーション基金は、民間部門と公的部門から資金を調達して、基礎研究と応用研究の両方を支援するものになるという。科学は「知識集約型経済」の推進に役立つが、「経済に長期的に大きな影響を及ぼすためには、好奇心のおもむくままに進めていくような研究も必要なのです」とFotakis。

現在のギリシャ国内で多額の民間投資を獲得するのは難しそうだが、Fotakisはさまざまな機関に支援を求めて交渉している。その1つが、ハイリスク・ハイリターンなイノベーションへの投資を刺激するために2015年に入ってから創設された欧州戦略投資基金（EFSI）である（*Nature* http://doi.org/6s7; 2015）。

GorgoulisはFotakisの計画を歓迎している。「長期的な視点を持つなら、こうするべきです。もちろん、ギリシャに未来があればの話ですが」。けれども一部の研究者は、チプラス政権に迫る新たな不確定要素が、研究計画の遅延や脱線を招くのではないかと心配している。■

（翻訳：三枝小夜子）

©2015 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

THE NEXT TIME

エボラの次の新興感染症に備える

DECLAN BUTLER 2015年8月6日号 Vol. 524 (22-25)

伝染病の流行や汎発流行に対する人類の備えは十分とはいえない。けれども、西アフリカで発生したエボラ出血熱の大流行に対する恐怖が、そんな状況を変えるかもしれない。

2014年7月、エボラウイルスに感染したリベリア人男性が空路でナイジェリアのラゴスに到着したことが判明したとき、世界中の公衆衛生の専門家は息をのんだ。当時、西アフリカの貧困国で猛威を振るっていたエボラ出血熱は制御不能の状態にあり、感染者の半数を死に至らしめていたからだ。この男性は、機内で嘔吐(おうと)していた。エボラウイルスが、アフリカ最大の都市ラゴスの中心に位置する国際的なハブ空港に直接持ち込まれたのである。ラゴスの人口は2100万人で、その多くがスラム街に居住している。専門家たちは、エボラウイルスが瞬く間にラゴス全域に広まり、この空港で乗り継ぎをする国際線の乗客に運ばれて世界中に拡散してしまうのではないかと危惧した。

駐ナイジェリア米国総領事のJeffrey Hawkinsは当時、「世界最悪のニュースは、『エボラ』『ラゴス』の2単語が同時に入ったものです」と語っている。

結局、この黙示録的なシナリオは現実にはならなかった。ナイジェリアはポリオ根絶に向けた世界的な取り組みの中心地であるため、ウイルス学研究室や疫学者などの物的・人的インフラがある程度整備されていた上、大規模な啓発キャンペーンを展開する能力もあったからだ。当局が速やかにこれらの資源をエボラ出血熱対策に回したおかげで、ナイジェリアでの流行は感染者20人（うち死者8人）で終息した。ピーク時には1週間当たり数百人だったギニア、リベリア、シエラレオネでのエボラ出血熱感染者数も、現在は20～30人まで減少している（訳註：世界保健機関は2015年10月7日、同3国での新規感染者数が9月28日～10月4日の間ゼロだったと発表した）。しかし、将来エボラよりはるかに容易にヒト

MOHAMMED ELSHAMY/ANADOLU AGENCY/GETTY IMAGES

©2015 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

⬅リベリア共和国の首都、モンロビアに位置するエボラ治療センター「ELWA 3」で活動に当たる「国境なき医師団」（MSF）の職員たち。リベリアでは2015年5月に行われたエボラ終息宣言後である同年6月に、新規患者が死亡している。

からヒトへ伝染する恐ろしい感染症のアウトブレイク（集団発生）に人類が遭遇し、今回の西アフリカのエボラ禍よりもはるかに恐ろしいエピデミック（大流行）やパンデミック（世界的流行）が起こる可能性に対する不安は消えない。

具体的にどんな病原体による感染症になるかは分からない。最悪のシナリオとしては、1918年の大流行により全世界で5000万人もの死者を出した（当時スペインかぜと呼ばれた）強毒性のインフルエンザウイルスのようなものが考えられる。別の科のウイルスにも注意が必要だ。研究者が警戒するウイルスの1つがポックスウイルスだ。ポックスウイルス科に属する天然痘ウイルスは20世紀だけで3億人もの死者を出した後、1980年に根絶されたが、自然界には動物を宿主とするポックスウイルスが現在も数多く存在し、いつヒトへの感染を始めるか分からない（*Nature*ダイジェスト 2014年8月号「天然痘の監視は終わらない」参照）。パラミクソウイルスも心配だ。この科のニパーウイルスやヘンドラウイルスが引き起こす重篤な感染症は致死率が高く、これまでにも小規模なアウトブレイクが起きている。とはいえ、ウイルスについては不確実な点が非常に多い。米国立アレルギー・感染症研究所（メリーランド州ベセスダ）の感染症の専門家David Morensは、「病原体として私たちが2番目に心配しているのは予想外のウイルスですが、最も大きな懸念は想像もできないようなウイルスです」と言う。

エボラ出血熱の流行により、研究者や公衆衛生の専門家は、伝染病の脅威に対処するための世界的アプローチの抜本的な見直しを迫られた。彼らの主張によれば、必要なのは、新興病原体や再興病原体の監視の強化と、しばしば流行の最前線となる多くの貧困国での保健システムの強化だという。また、アウトブレイク発生時に迅速かつ強力に対応できる機敏な実動部隊と、治療薬やワクチンの速やかな開発を実現する数十億～数百億ドル規模の世界的基金も必要だという。

同時に、リスクは大局的に捉えなければならないと研究者らは言う。感染症の専門家でオックスフォード大学ジェンナー研究所（英国）の所長であるAdrian Hillによると、歴史的に見て、新興感染症の大規模な流行は「極めて稀」であるという。映画の設定によく見られるような、感染者の多くを速やかに死に至らしめる病原体もあまりない。多くの新興感染症は、多剤耐性結核菌のようにじわじわと広まる代わりに、累計の死者数ははるかに多くなる。このような現実に対し、マスコミや政治家が注目するアウトブレイクは、短期間に爆発的に広まるものだ。ただ、短期間で大規模な流行が起こると、一度に多くの人命が失われ、経済的にも深刻な影響が出る。これに伴うパニックと混乱が、病原体そのものより大きな打撃をもたらすのである。新規感染者数が減少している現在でもエボラ出血熱の流行は終息しておらず、再燃する恐れもある。

世界保健機関（WHO）の陳馮富珍（Margaret Chan）事務局長は2015年3月に、「エボラ出血熱はモーニングコールです。アフリカだけでなく全世界が眠りからたたき起こされたのです。二度とこのような事態を繰り返してはなりません」と述べた。

感染症の脅威が最も大きくなるのは、空気感染などによって広まりやすく、ヒトがほとんど（あるいは全く）免疫を持っていない、未知の病原体が現れた場合である。最近では、重症急性呼吸器症候群（SARS）の流行がこれに近かった。2002年末に中国の広東省で発生したSARSは、瞬く間に29カ国に広まった。国際的な努力により2003年7月には制圧されたが、それまでに少なくとも8098人が感染し、774人が死亡している。SARSコロナウイルスがもう少し広まりやすかったら、さらに多くの犠牲者が出ていた可能性もある。「SARSは、あと少しで制御不能なパンデミックになるところでした。本当に、危ないところだったと思います」とMorensは言う。

危険を察知する

コウモリが起源と考えられているSARSと同様、今後発生する新興感染症のほとんどが動物からやって来ることになるだろう。実際、現在知られている新規ヒト疾患の約4分の3が、動物由来である。科学者たちは、現在のエボラ出血熱のアウトブレイクは、ギニア南部の森林地帯で遊んでいた2歳の男児がフルーツコウモリに接触し、エボラウイルスに感染したのが始まりだったと推測している。また、2012年に出現した中東呼吸器症候群（MERS）の原因となるMERSコロナウイルスは、おそらくラクダからヒトに感染した。さらに、2011～2013年の間にはドイツでリスのブリーダー3人が相次いで脳炎を発症して死亡していたが、2015年7月に、リスが保有する新型のボルナウイルスが原因だったことが明らかになった。

理論的には、このような知識は世界がウイルスの脅威に備えるのに役立つはずだ。科学者は、動物集団やその近くに暮らすヒト集団でウイルスを注意深く監視することで、宿主の種の壁を越える能力を示すものなど、潜在的に危険なウイルスを特定することができる。こうした基礎研究が行われていれば、ワクチンや治療薬を開発する必要が生じた場合にも、好スタートを切ることができるだろう。けれども、ウイルスの脅威を予想する科学はまだ揺籃期にある。動物の病原体がヒトに感染する仕組みや、さらにヒトからヒトに感染するようになる仕組みは、ほとんど解明されていない。このプロセスには、ウイルスがヒトの細胞内に侵入

©2015 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

し、そこで自分の複製を作る能力など、多くの要素が絡んでいるからだ。Morensは、「知識の欠落の中で最も問題なのは、新興病原体が出現する仕組みがほとんど判明していないことです」と指摘する。

さらに厄介なことに、感染症の研究や監視の大半は先進国で行われているが、新興疾患や再興疾患のほとんどは開発途上国で発生している。Morensは、「疾患が現に発生している場所や、新たに発生しそうな場所に赴いて、その源を探る必要があるのです。米国で研究棟の実験室に閉じ込もっている場合ではありません」と言う。彼は現在、ギニアでエボラ出血熱の研究に取り組んでいる。

チュレーン大学（米国ルイジアナ州ニューオーリンズ）のウイルス学者Robert Garryは、リディーマーズ大学（ナイジェリア・リデンプションシティー）で、アフリカの研究者とともにアフリカ感染症ゲノミクス中核的研究拠点（African Center of Excellence for Genomics of Infectious Diseases；ACEGID）の国際プロジェクトに従事している。2014年5月に開始されたこのプロジェクトでは、地域の村で発熱した患者から血液サンプルを採集し、次世代遺伝子シーケンサーで解析して新しい病原体を探すだけでなく、新旧の病原体の診断法の開発も行う。最初の4年間の予算は約800万ドル（約9億6000万円）で、米国立衛生研究所（NIH；メリーランド州ベセスダ）と世界銀行から支援を受けている。

研究者は、行き当たりばったりに危険なウイルスを探している訳ではない。地形、気候、文化などの要因は、新興感染症が発生しやすい「ホットスポット」の特定に役立つことが分かっており、またほとんどのホットスポットは低緯度地域にある。それに、ヒトと動物との接触が危険を格段に大きくしていることも明らかだ。科学者の国際的なネットワークであるエコヘルス・アライアンス（EcoHealth Alliance；米国ニューヨーク）と、米国際開発庁の新興パンデミック脅威対策プログラムは、世界中のホットスポットの動物とヒトからウイルスを採集して、農業、交易、森林伐採、狩猟、野生動物の肉を食べる習慣などが新興感染症の発生にどのように影響しているかを解明しようとしている。

こうしたプロジェクトから、アレナウイルス、フレボウイルス、コロナウイルス、ラブドウイルスなど、さまざまな科のウイルスが数百種類発見された。今後も多くのウイルスが発見されるだろう、とGarryは言う。しかし、新しいウイルスを発見できても、そのうちのどれが重大な脅威となり得るかを予想するのは困難だ。Garryは、近年で最大のパンデミックとなった後天性免疫不全症候群（エイズ）を例にとって説明する。エイズはヒト免疫不全ウイルス（HIV）というレトロウイルスが引き起こす感染症だが、エイズが発生したばかりの頃に、この疾患がレトロウイルスによって引き起こされると推測した研究者はほとんどいなかったはずだという。当時は、主要な感染症の中でレトロウイルスに関連するものは知られていなかったからである（「新興感染症の脅威」参照）。

特定のウイルスが脅威になるかどうかは、ヒト細胞表面の受容体との親和性についての分析や、実験動物間における広まりやすさの評価で、ある程度は推測することができる。こうしたアプローチで最も進んでいるのは、おそらくインフルエンザウイルスに関するものだろう。インフルエンザウイルスは数十年ごとにさまざまな深刻度のパンデミックを引き起こしているからだ。世界中の研究者が、インフルエンザウイルスがパンデミックを引き起こす潜在的な危険を見積もろうとしており、その際、ウイルスがフェレットに、あるいはフェレット間で伝染する能力、ヒトの受容体に結合できるか、どの程度の人数が免疫を持っているかなどの一連の判定基準を用いて評価を行っている。こうして得られた情報は、脅威になりそうなウイルスに対するワクチンを優先的に開発するために利用されている。けれども、この情報からどのインフルエンザウイルスがパンデミックを引き起こすかを予想することは不可能だ。

研究者らは、新興病原体の危険察知のためにできることや、実現すべきことがまだ数多くあると言う。最重要課題の1つは、特定のグループの人々が突然相次いで重篤な病気に罹患した際、何が起きているのかを迅速に分析できる医療研究体制を各地域で整備することである。こうした体制づくりには、微生物学者、疫学者、臨床研究者などの訓練されたスタッフと、さまざまな疾患の臨床サンプルを検査可能な診断研究室などを各地域に配備することが必要となるが、貧しい国々では十分でないことが多い。生物医学研究を支援する英国の慈善団体ウェルカムトラストは、ベトナムでのこうした体制づくりを支援した実績を持つが、その会長Jeremy Farrarによると、低所得国であれば年間1200万ドル（約14億円）でシステムの整備が可能だという。

とはいえ現時点では、新興病原体の監視体制は、科学者の新興病原体に関する知識と同程度に限定されている。現状を鑑みれば、我々人類が次の大流行を引き起こす新興病原体に警戒態勢を敷くことができるのは、おそらく、かなり深刻な事態になってからだろう。

危機に対処する

ひとたび新興病原体の危険を察知したら、世界は速やかに対応しなければならない。今回のエボラ出血熱については、それができなかった。エボラ出血熱の最初の集団発生は2013年12月にギニア南東部の森林地域で確認されていた。だが、原因がエボラウイルスであることが明らかになったのは、2014年3月末であった。この時点で報告された感染者は49人、地域も県をまたがるなど、アウトブレイクは広がってしまっていた。国際人道組織「国境なき医師団」（スイス・ジュネーブ）による早期の警告は無視され、国際的な対応は2014年9月になるまで本格化しなかった（*Nature* **513**, 469; 2014）。国境なき医師団インターナ

©2015 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

ショナル会長のJoanne Liuは、2015年5月に開催された保健指導者の会合において、「エボラ出血熱が制御不能に陥ったのは、資金不足のせいでも、早期警報システムの不在のせいでも、連携不足のせいでも、医療技術がなかったせいでもありません。感染の広がりを食い止めるために必要な政治指導がなく、断固たる決意を欠き、責任が果たされなかったからです」と演説した。

こんなはずではなかった。近年のSARSの流行やH5N1亜型鳥インフルエンザのアウトブレイクを機に、WHOの国際保健規則は、疾患のアウトブレイクへの迅速な対応を可能にするために2005年に大幅に改正されていたからだ。WHOに加盟する196カ国全てが同意している改正国際保健規則は、事実上、世界の緊急時対応計画と見なされている。

今回のエボラ禍によって、国際保健規則はその脆弱さを露呈することになった。この規則では、アウトブレイクへの対応は基本的には当事国が当たることとなっており、また、2012年までに疾患の監視・対応能力を強化するという目標を定めてはいるものの、最貧国の目標達成に向けた支援には触れていなかった。この弱点は以前から認識されていたが、対策は講じられていなかった。「誰もが認識しているのに、あえて触れようとしない問題のことを『部屋の中の象』と言いますが、これは『救命救急室の象』です」と、インディアナ大学(米国ブルーミントン)の国際・国内安全保障法の専門家David Fidlerは言う。規則の改定が採択されてから今年で10年になるが、加盟国の3分の2は目標を達成できていない。

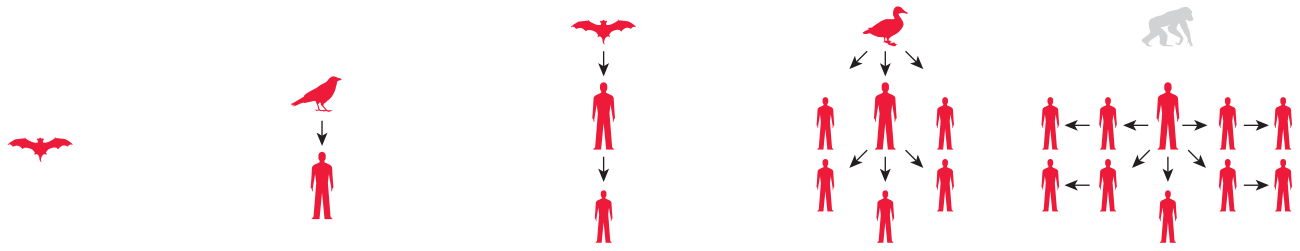
国際保健規則では、大規模なアウトブレイクに対応できる国際的な緊急対応チームを設置すると定められているが、これもまだ創設できていない。Fidlerによると、WHOのアウトブレイク対応チームは、今回のエボラ出血熱のような大規模な流行に対応できるようなものではないという。それどころか、予算とスタッフの削減により、以前より縮小されていると危機感を募らせる。「今回のエボラ禍により、国家規模や地域規模のアウトブレイク時に、それに対処できるような国際的な公衆衛生チームを派遣する能力がないことが明らかになったのです」とFidler。

各国政府や国際機関は、次の重大なアウトブレイクの拡大を阻止するためのさまざまな提案を検討している。そうした提案には、低所得国と中所得国への財政援助増額によるアウトブレイクの監視・対応体制の整備や、エボラ出血熱への対応の遅さで厳しい批判を受けているWHOの改革なども含まれている。WHO改革案の1つは、政治問題化や官僚主義を排するためにWHO内に独立の緊急事態準備対応センターを創設し、他の国連機関、世界銀行、人道組織、非政府組織(NGO)、産業界と連携してアウトブレイクに対応させることである。アウトブレイク時にスタッフを現地に迅速に派遣することや、飛行機やヘリコプターを使った大規模な医療器具の輸送を担う「国際医療予備隊」を創設することも提案されている。

世界銀行やWHOなどの組織は、深刻なアウトブレイク時にWHOや各国政府やその他の団体の活動をカバーするため、緊急用積立金を迅速に送金できる

新興感染症の脅威

感染症のアウトブレイクの規模と深刻さは、病原体が動物のみに感染する段階から、ヒトの間で容易に広まるようになった段階まで、進化のどの段階にあるかによって決まる。



1. 動物のみ
過去にヒトに疾患を引き起こしたことのある科の病原体などは潜在的な脅威となる。

例：ポックスウイルス、パラミクソウイルス

2. 限定的な広まり
動物からヒトに感染するが、ヒト間の感染は数人程度にとどまる病原体。

例：H5N1亜型鳥インフルエンザウイルス、ニパーウイルス、狂犬病ウイルス

3. 小規模なアウトブレイク
動物から少数のヒトに感染し、さらに少数のヒトの間で広まる病原体。

例：MERSコロナウイルス、マールブルグウイルス

4. 大規模なアウトブレイクと流行
動物から多数のヒトに感染したり、多くのヒトの間で広まったりする病原体。

例：*Trypanosoma cryzi*(シャーガス病を引き起こす原虫)、コレラ菌、エボラウイルス

5. ヒトのみ
動物に疾患を引き起こす病原体が進化してヒトに疾患を引き起こす病原体になったもの。

例：ヒト免疫不全ウイルス(HIV)、麻疹ウイルス、結核菌

ADAPTED FROM N. D. WOLFE ET AL. *NATURE* **447**, 279–283 (2007)

©2015 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

「パンデミック緊急融資制度」の創設も計画している。

問題は、こうした壮大な計画を実現できるかどうかだ。多くの人が、2015年6月にドイツのエルマウで開催された主要国首脳会議（G7）でアウトブレイクへの準備と対応を強化するための方策が強く約束されることを期待していた。しかしG7は感染症対策への支援を表明するにとどまり、具体的な決定を行うことはなかった。国境なき医師団の必須医薬品キャンペーンの最高責任者であるManica Balasegaramは、この声明に失望して、「私たちが必要としているのは現実の金銭です。政治的関与と資金援助が欲しいのです」と言う（*Nature*ダイジェスト2015年9月号「感染症の流行に対応できる保健医療体制づくりを急げ」参照）。

これに対してFarrarは、政府首脳が関心を表明したのは良い兆候だと考えている。彼は、過去にも主要国首脳会議の約束に基づいて大規模な公衆衛生イニシアチブが設立されていると言い、その例として、2000年のG8（当時はロシアも参加していた）で感染症対策が議題の1つとなったことが契機となり、2002年に数百億ドル規模の世界エイズ・結核・マラリア対策基金（GFATM）が創設されたことを挙げる。2015年のG7が発表した声明は「基調と方向性を示したものとして見るべきです。重要なのは、そこから何が生まれるかです」とFarrar。

ワクチンと治療薬の開発

新興感染症のアウトブレイクに世界が速やかに反応したとしても、配備すべき有効なツールがなければ話にならない。ワクチンがあればエボラ出血熱の広まりを抑えられたかもしれないが、当時入手可能だったワクチンはヒトでの臨床試験が行われていなかった。治療薬もまだ実験段階にあった。今回のようなアウトブレイクでは、医療従事者はしばしば隔離、消毒、手洗いの推奨など、昔ながらの公衆衛生対策に頼らざるを得ない。

明日もし最悪の新興感染症が流行し始めたとしても、おそらく筋書きは同じだろう。公衆衛生の当局者は、問題は世界の治療薬やワクチン開発のシステムにあると指摘する。医薬品の開発は、基本的には大きな製薬会社に任されており、彼らの目指すところは、世界の保健にとって最も切迫した問題（開発途上国の感染症であることが多い）の解決ではなく、商品の購買者（先進国によくある疾患を持つ、先進国の住人）の治療だからだ。「人類が本当に必要としているものなど、考慮されません。それが大儲けの方程式なのです」とMorensは言う。

アウトブレイク時、候補段階ではあれ、エボラ出血熱のワクチンや治療薬は開発されていた。Balasegaramによると、この開発を主導したのは世界の保健衛生に対する関心ではなく、生物兵器研究の予算だという。SARSからデング熱まで、有効なワクチンや治療薬がほとんどない危険な伝染病や、リーシュマニア症などのいわゆる「顧みられない疾患」は非常に多く、次のパンデミックを引き起こす可能性が高いほとんど全ての病原体に対して、世界は無防備な状態にある。

顧みられない疾患のための非営利の新薬開発イニシアチブDNDi（Drugs for Neglected Diseases Initiative）のスポークスマンJean-François Alesandriniは、エボラ禍を経験した今が「現状を変える好機」だと主張する。

2015年5月に主だった研究者と公衆衛生の当局者が発表した論文では、研究機関、政府、慈善団体、民間製薬会社が協力して、国際保健の脅威となるがほとんど市場がない多くの疾患に対処するための医薬品の研究・開発・製造を行う非営利の国際製薬組織を設立することが提案されている（M.Balasegaram *et al. PLoS Med.* **12**, e1001831; 2015）。

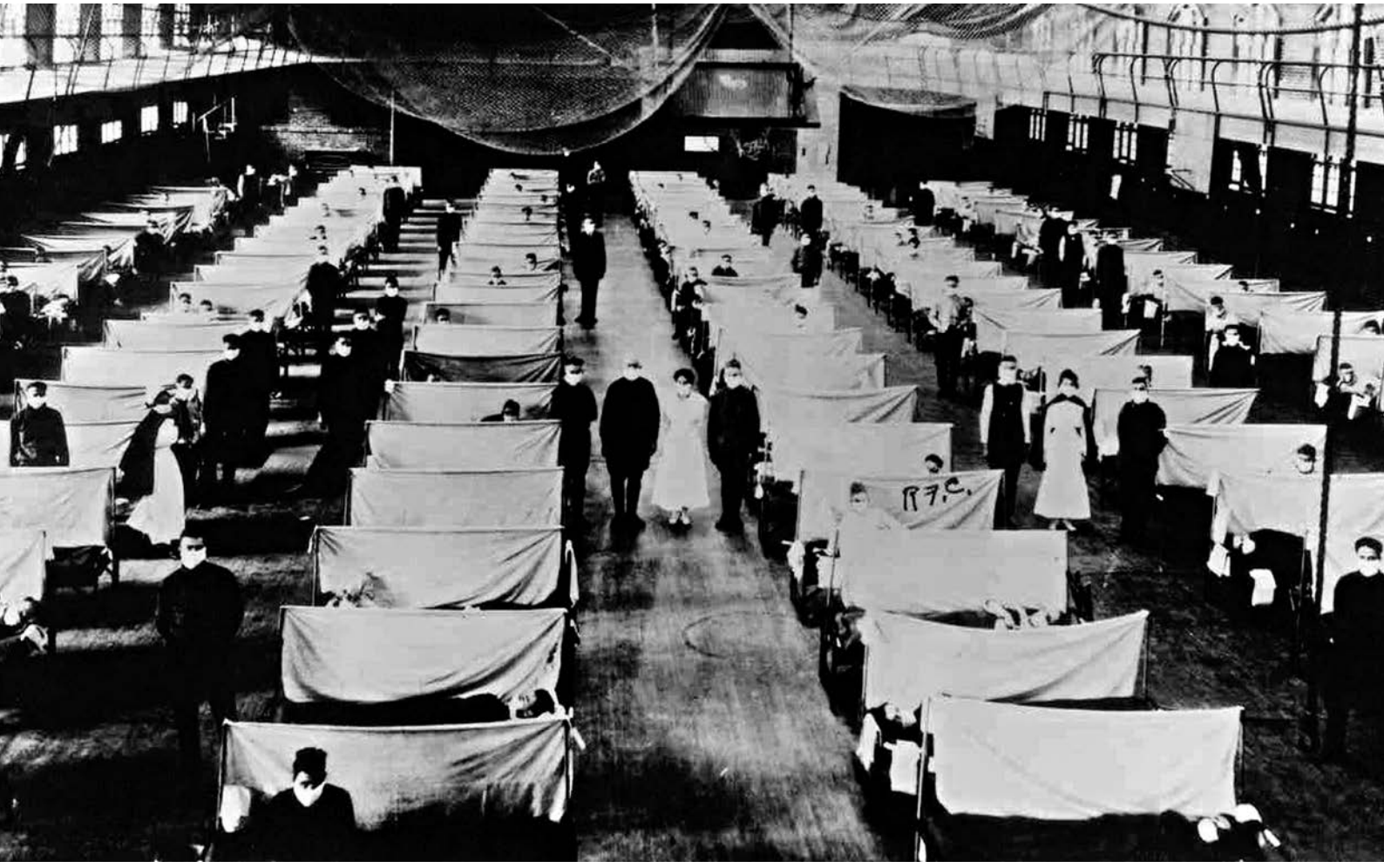
こうした取り組みは新しいものではない。15年ほど前からさまざまな官民パートナーシップが誕生しており、DNDiもその1つだ。今回提案されたイニチアチブも似たようなものになるものの、その規模は毎年100億ドル（約1.2兆円）の資金を調達するという大きなもので、新興感染症の脅威に立ち向かうだけでなく、顧みられない疾患の治療薬や、大いに必要とされている新しい抗生物質の開発も行うという。この組織は限りある資源を共有し、持続的な資金調達を確保することにより、一貫性のある長期計画を可能にする。「新興病原体のアウトブレイク対策の官民パートナーシップはまだありません。今こそ設立するときです。逆に、速やかに設立しなければ、そのうち世界から注目されなくなって、機会は失われるでしょう」とHillは言う。

製薬会社はおおむねこの提案を支持している。こうした事業はしばしば産業界にしかない膨大な薬物ライブラリ、ワクチン技術基盤、製造能力を利用する必要があるため、製薬会社の支持は重要だ。

Hillは、このような枠組みの中で、MERSやマールブルグ熱（エボラウイルスと同じフィロウイルス科のマールブルグウイルスが引き起こす致死率の高い疾患）など、優先順位の高い疾患から迅速にワクチンを開発していくべきだと考えている。彼は、動物実験は行わずに、ヒトでの安全性と投与量を直接調べる第1相試験を行えるワクチンを少量開発することを提案している。動物実験には、ウイルスの封じ込めが可能なバイオセーフティー・バイオセキュリティーレベルの高い実験施設が必要である上、多くの時間と費用がかかるからだ。そのワクチンが安全で、良好な免疫反応を誘発すれば、有効である可能性が高い。第1相試験で良好な結果が出たら備蓄用のワクチンを製造していつでも第2相試験で有効性を調べられるように準備しておき、アウトブレイクが発生したら直ちに臨床試験を行って、初期の段階で食い止めるのだ。研究者らは、2015年7月末にエボラ出血熱ワクチンの臨床試験で有望そうな結果が出たことに大いに勇気づけられている（*Nature* **524**, 13; 2015参照）。

それでも未知の病原体の脅威は残り、これに備えることは困難だ。コロンビア大学（米国ニューヨーク州）のウイル

©2015 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.



公衆衛生の専門家は、全世界で 5000 万人もの死者を出した 1918 年のインフルエンザのパンデミックが繰り返されることを恐れている。

UNIVERSAL HISTORY ARCHIVE/UIG VIA GETTY IMAGES

ス学者でアウトブレイクの専門家であるIan Lipkinは、未知の病原体のアウトブレイクに対処する方法の1つは、その疾患の生存者の血漿を患者に輸血することだと言う。生存者の血液には、しばしばそのウイルスに特異的な抗体が大量に含まれているため、未知のウイルス疾患の手っ取り早い治療法になることが多いのだ。治療薬やワクチンを開発しようとしたら、何年も待たなければならない。

このアプローチは、今回のエボラ出血熱のアウトブレイクで有名になった。2014年12月には「回復期血漿」を用いた臨床試験が始まり（*Nature* http://doi.org/6dr; 2014参照）、その結果は数カ月後に発表される予定である（*Nature* **517**,9–10; 2015）。貧しい国では血液と血漿を採集・処理するための設備がないことが多く、Lipkinは、そのためのインフラが整備されることを期待している。

研究者にとっては、直ちに臨床試験を始められるよう、アウトブレイクの前に臨床試験のデザインも規制当局に承認されているのが理想的だ（*Nature* **524**, 29; 2015参照）。これに取り組んでいるのが、アウトブレイクの専門家の国際的なネットワークである国際重症急性呼吸器・新興感染症コンソーシアム（ISARIC; 英国オックスフォード）の研究者らだ。彼らは、どんな伝染病の脅威にも適用できる一般的な臨床試験プロトコルの開発を目指している。

世界の感染症対応体制を改革するのは容易ではない。公衆衛生の専門家たちも、エボラ出血熱の脅威が去った後、改革の気運が弱まってしまうことを危惧している。けれども一方で、西アフリカで遺体が路上に放置されていた光景や、国家規模の隔離、経済の崩壊といった衝撃的な出来事の数々は、多くの人の心に消すことのできない跡を残したとも考えている。

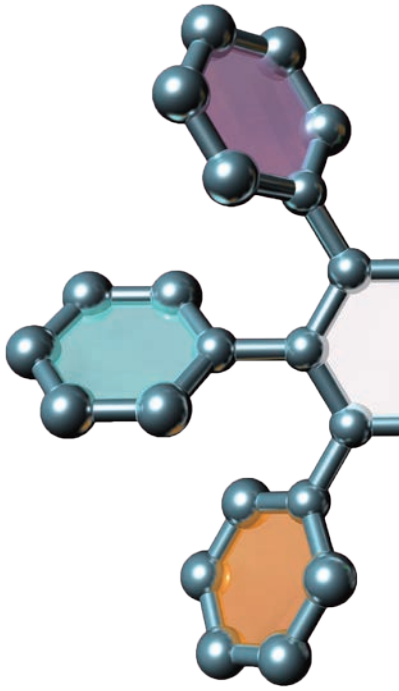
Morensは、今回の西アフリカのエボラ禍が、重大な感染症に対する世界の備え方を大きく変えると考えている。彼は、エボラ後の時代が、それまでとは全く違ったものになることを願っている。 ■

（翻訳：三枝小夜子）

Declan Butler はフランス在住の *Nauture* のシニアレポーター。

©2015 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

「プログラム合成」で、究極の構造多様性を征服する



ベンゼン環は、有機化学の象徴ともいうべき構造であり、天然･人工を問わず多くの化合物の基本単位だ。このベンゼン環に各種の置換基を導入することで、多様な性質を引き出すことができ、例えば液晶材料・有機 EL・医薬品などの高付加価値化合物がここから生み出される。このため、ベンゼン環上の望みの位置に必要な置換基を導入する手法の開発は、化学の黎明期から変わらぬ重要なテーマだ。

このほど名古屋大学の伊丹健一郎（いたみけんいちろう）教授、山口潤一郎（やまぐちじゅんいちろう）准教授らのグループは、ベンゼン環の 6 つの炭素に、全て異なる芳香環が導入された「ヘキサアリールベンゼン」の合成に成功した。その意義、研究の経緯などを、両博士に伺った。

我々は、「美しいものには機能が宿る」という信念を持って取り組んでいます。

伊丹健一郎 教授

名古屋大学
トランスフォーマティブ生命分子研究所
拠点長

撮影：伊藤英人

ターゲットは「カッコいい分子」

―― Nature ダイジェスト：今回の論文[1]のテーマは、ヘキサアリールベンゼン（HAB、図 1）の合成です。この化合物を合成ターゲットに選んだ理由は？

伊丹　第一に、僕は「ベンゼンが好き」というのが根本にあります。美しい分子じゃないですか。そのベンゼンに、さらに6つもベンゼンがついているわけですから、好きな人にはたまりません（笑）。

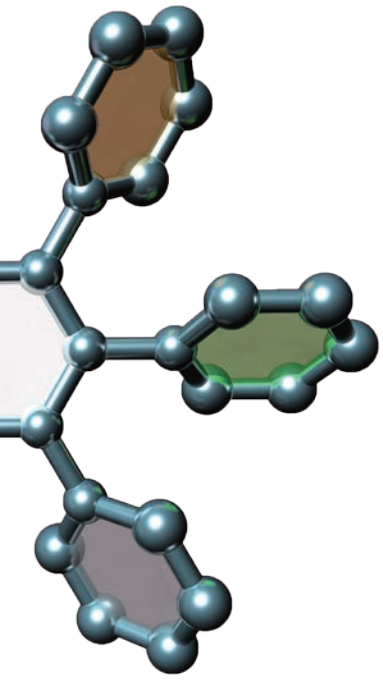
山口　僕も、構造式を見ただけで「ああ、これはあの人の仕事だな」と思ってもらえるような、カッコいい分子を作ってみたいという思いがありました。HAB は、6つのベンゼン環がプロペラのようにねじれた3次元的な構造で、「自分の手で作ってみたい」と思える分子でした。

―― 共通するのは、「カッコいい分子を作ってやろう！」という点ですね。

山口　完全にそのとおりです（笑）。実験を担当した鈴木真（すずきしん）君もカッコいいものが大好きなので、彼にはカッコいいテーマでないとダメだろうと。

伊丹　我々の論文には「美しい構造」という言葉がよく出てくるので、共同研究をしている物理学の人などには、「化学者というのは皆『美しい』ことをそんなに重視するのか」と不思議がられたりします。

©2015 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.



山口潤一郎 准教授
名古屋大学大学院理学研究科

世界の研究者はもちろん、自分自身が魅了されるような分子を作りたいです。

伊丹健一郎

撮影：伊藤英人

⬆図1　ヘキサアリールベンゼン（HAB）。中央のベンゼン環に対して、6種の異なる芳香環が結合している。芳香環はサイズが大きいために互いに反発力が働き、効率よく導入することは難しい。さらに、周辺の置換基の組み合わせによって極めて多様な可能性があり得るため、目的のものだけを合成するのは極めて困難である。

―― どの学問分野でも、「美しさ」というのは重要かと思えます。

伊丹　我々は、「美しいものには機能が宿る」という信念を持って取り組んでいます。例えばHABは、我々の研究室の重要テーマであるナノグラフェンや、その他の各種高機能材料の合成に結び付きます。ただしそれ以上に、「破格の構造多様性」に挑むという目標がありました。

――HABには極めて高い多様性がある？

伊丹　はい。6つの異なる置換基の組み合わせから考えられる置換ベンゼンの可能な分子数を計算してみると、置換基が6種類であれば4291種、20種なら537万以上、50種なら13億を超えます。この中には、素晴らしい機能を持つ分子があるはずですが、HABのこの多様性は現在もまるで活用できていないわけです。

「プログラム合成」で難物に挑む

伊丹　そこで、我々が以前から提唱している「プログラム合成」という概念で、この究極のターゲットに挑んでみようということになりました。

―― 論文のタイトルにも登場する言葉ですね。どういった概念ですか？

伊丹　今まで、有機合成では「選択的合成」ということが重視されてきました。幾何異性体、光学異性体などさまざまな異性体の中から、欲しい1種だけを選んで作り出すということです。しかし、可能性のある分子全てを作り出すことができればもっといい。それも、1つ1つ違う方法で作るのではなく、単一のスキームで合成したいということです。これをプログラム合成と呼んでいて、選択的合成の上位概念になると考えています。

―― 多様な化合物群を、体系的、統一的に合成する手法ということですね。

伊丹　最初にターゲットにしたのは、多置換オレフィンでした。オレフィンには4つの置換基が結合できますが、位置によって反応性が異なるので、これを利用して順次置換基を導入することで解決しました（図2）。多置換の各種ヘテロ環なども制覇していって、いよいよベンゼンに手を付けたのが2005年です。しかしこれは難しすぎ、2007年頃にいったん放棄しました。

――ベンゼンはそんなに難しいのですか？

伊丹　ヘテロ環の炭素はそれぞれ環境が違いますが、ベンゼン環は対称性が高いので、炭素はほぼ同じ環境にあります。ですので、1カ所だけを狙って変換するのは至難の業です。

――その難物に、再挑戦することになったきっかけは？

伊丹　3年半ほど前、山口君が「僕らはHABにすごく近いところまで来てますよ」と言い出しまして。当時、チオフェンに4つのアリール基を導入する方法はすでに完成していました。これをベンゼン環に変換すればいいと。目からうろこでした。このメンバーでなければ、生まれなかった研究です。

山口　チオフェンは有機導電体など機能性分子によく出てくる骨格ですが、合

©2015 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

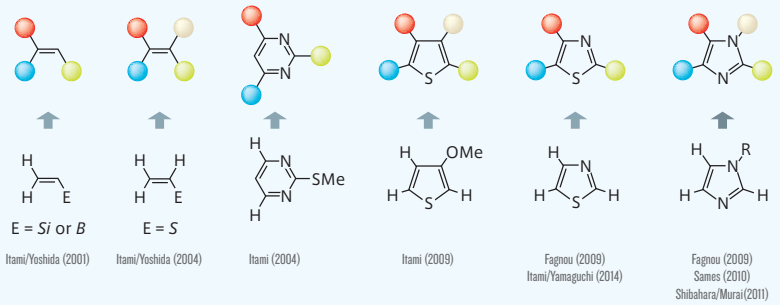


図２　多置換オレフィン・多置換ヘテロ環のプログラム合成。一置換オレフィンは対称性が低く、置換位置の環境が全て異なるため、比較的合成は容易。また、各種ヘテロ環は、窒素やイオウ原子の存在によって、置換位置の反応性が異なっているため、これを利用して選択的な置換基導入ができる。

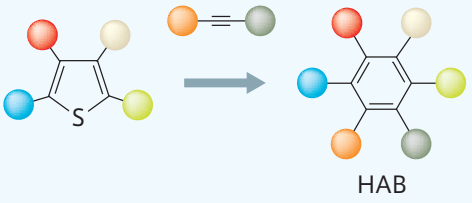


図３　HAB 合成の基本概念。４つの異なる置換基を持ったチオフェン（左）と、非対称の二置換アセチレン（中央）を反応させることで、６つの異なる置換基を持ったHAB が合成できると考えられる。

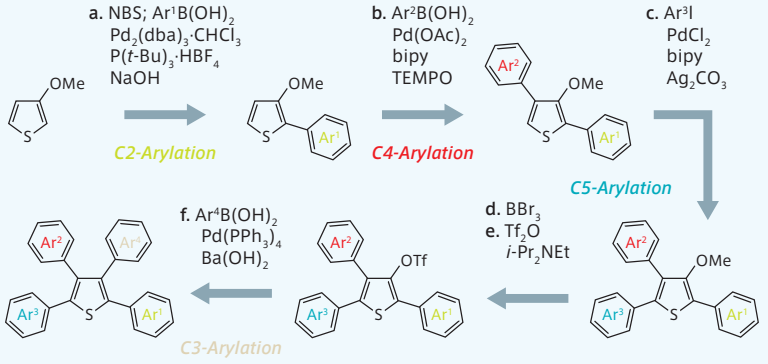


図４　４置換チオフェンの合成。メトキシ基（–OMe）を足掛かりに、チオフェン環上に順次アリール基（Ar）を導入していく。Ar^1、Ar^2、Ar^3 が、C-H 結合活性化反応によって導入されている。

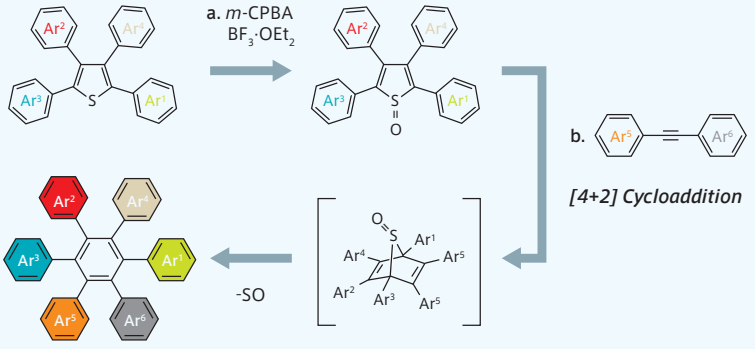


図５　チオフェン骨格は芳香族性を持ち、安定で反応しにくい。そこで、イオウ原子を酸化して S–オキシドにすると、芳香族性を失ってジエンとしての性質を帯び、Diels–Alder 反応を受け付けるようになる。反応後、一酸化イオウ（SO）が脱離してゆき、HAB 骨格が出来上がる。

図提供：伊丹健一郎

成屋である自分には、シンプルに４炭素のユニットに見えていました。これを、２炭素のユニットとDiels–Alder反応で結合させればベンゼン環になる、という単純な発想です（図３）。

C–H 結合活性化

―― その４置換チオフェンの合成には、C–H 活性化反応が駆使されています（図４）。21 世紀の大きなトレンドとなっているジャンルです。以前は、分子内にたくさん存在する C–H 結合のうち、狙ったものだけを反応させることなど、なかなか考えられませんでした。

伊丹　大きなきっかけになったのは、村井真二（むらいしんじ）先生が1993年に報告した反応です[2]。それまでは、「こんなことができるはずがない」と、心理的な障壁が高かったのだと思います。しかし「こういうことができる」と分かってからは、多くの研究者が参入して一挙に研究が進みました。

―― C–H 結合活性化が与えた影響は大きい？

伊丹　複雑な分子の合成工程は、以前の半分くらいになったのではないでしょうか。コストや廃棄物は、合成工程数に依存しますから、非常に大きな変革です。

―― さて次は、そうして作った四置換チオフェンを、ベンゼンにする段階です。

山口　チオフェンそのままでは、Diels–Alder反応を受けつけないのは常識です。ただ僕は、このような芳香環を壊すこともテーマとしていましたので、チオフェン環を酸化してS–オキシドにすることで芳香族性をなくし、ジエンとして反応させる着想はすぐに出てきました。これをジアリールアセチレンと一緒に加熱するとDiels–Alder反応が進行し、一酸化硫黄の脱離を伴ってHABの骨格が出来上がります（図５）。

―― ただ、この Diels–Alder 反応は位置選択性が出ないのですね。

山口　基質が両方ともほぼ対称的な分

©2015 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

子なので、こればかりはちょっとどうしようもありません。

伊丹　ただ、何億という可能性の中から2つにまで絞り込んだわけです。これをどうにか分離できれば、世界で誰も果たしたことのないHABを手にすることができますので。

山口　この構造決定がまた難航しました。X線結晶解析をしてみたところ、対称性の高い基本骨格ですので、ディスオーダー(結晶内での分子の配向の乱れ)を起こしてうまく行かなかったんです。

―― どう解決されたのですか？

山口　ケトン部分を還元して大きな置換基を結合させ、その部分をトリガーにして分子が積み重なるよう考えました。よい置換基を鈴木君が探し出してくれました。彼は持っていますね。

―― この研究で、いちばん嬉しかった瞬間ですか？

伊丹　それはもう（笑）。日付まで覚えていて、2014年7月31日ですね。鈴木君がX線結晶解析の図を持ってきた時、思わず「ギャーッ」と声が出ました。興奮しました。プリントアウトして今も壁に貼ってあります（図6）。

山口　廊下の向こうの実験室にまで、先生の「ギャーッ」が聞こえてきましたよ(笑)。

―― やはり研究人生の中でも、そうはない瞬間でしょうか。

伊丹　シクロパラフェニレンやワープドナノグラフェンができた時ももちろん嬉しかったですが、叫ぶことはそうないですね（笑）。これからも何度か、叫ぶ日が来ると思いますけど。

分子で答えを出す

―― 論文発表後、さらに進展はありますか？

伊丹　ナフタレンやアントラセンなどに多数のアリール基が結合した、ポリアリールアセン類の合成が進んでいます。鈴木君はこの研究のために、就職がすでに決まっていたのを断り、博士課程に進学することになりました。「化学が好きで、今この研究をやらなかったら一生後悔する」と言ったら、会社も理解してくれて「では3年待ちます」と。

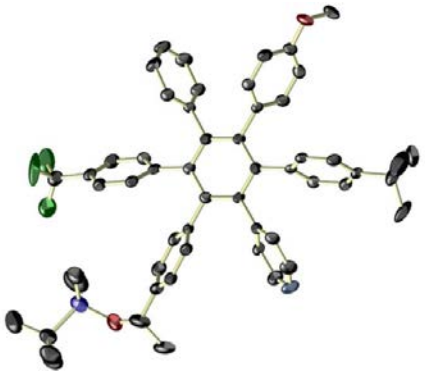


図6　HABのX線結晶解析図。6つの異なる芳香環が結合している。左下に、結晶化のための置換基（*tert*−ブチルジメチルシリル基）が導入されている。

―― なるほど。伺っておりますと、非常に魅力ある研究室を作り上げていると思いますが、運営など気を配っていることはありますか？

伊丹　僕1人がどうこうではなく、各自が「いい仕事をしよう、歴史に残る研究をしよう」という意識を持ってくれています。学生たちは、化学に対して真剣過ぎるくらい真剣で、それが学生実験などを通じて代々伝わっています。僕は、ワイワイ言いながら一緒に楽しんでいるだけです。

山口　伊丹研には、「朝は9時半に来る」こと以外に規則がないのです。僕自身も縛られるのが嫌ですし、本当に優秀な学生でしたら自発的にやってくれます。心底から化学を楽しみ、しかも真剣に取り組んでいると、そういう学生が自然に集まってきます。良いスパイラルが回ってくれていますね。

―― なるほど。伊丹先生は自分の研究室だけでなく、トランスフォーマティブ生命分子研究所（ITbM）の拠点長として、反応開発、ナノカーボン、植物ホルモンなど、多彩な分野で共同研究を進めておられます。

伊丹　知らないことばかりで、日々勉強ですが、純粋に心躍らされます。新しい建物では、研究室同士の壁も全くなく、自由に行き来しながら実験をしています。こうした環境は、企業の方も見学に来ていますよ。そうした中でお互いワイワイやることで、用語の違い、文化の違いを越えられると思っています。そして他ジャンルの期待に応えて活躍する分子を創る、「分子で答えを出す」ことが、我々の目指すところです。

―― ところで、今回の論文を *Nature Chemistry* 誌に投稿したのは？

伊丹　皆が見てくれるジャーナルということで、当然の選択でした。こだわりがある論文は、やはり人の目に触れてほしいですので。

山口　良い位置付けの雑誌ですね。伝統のあるジャーナルなのにウェブ展開で先行していること、ニュースなど二次情報にも力が入っていることなど、素晴らしいと思います。

―― 最後に、今後の目標などお願いします。

伊丹　僕は、分子の力を信じています。美しくて、あっと驚くような分子を今後も送り出したい。合成化学は無限で、絶対に終わることがないと思っています。

山口　世界の研究者はもちろん、自分自身が魅了されるような分子を作りたいです。今後いろいろな研究に手を染めると思いますが、「分子を合成する」という主軸は変わらないと思います。世界を変えるような分子を思いついても、それを実際に作れなければ意味がありませんから。

―― 美しい、そして素晴らしい機能を秘めた分子の登場を期待しております。どうもありがとうございました。 ■

聞き手は、佐藤健太郎（サイエンスライター）。

1. Suzuki, S. *et al. Nature Chemistry* **7**, 227–233 (2015).
2. Murai, S. *et al. Nature* **366**, 529-531 (1993).

伊丹健一郎

©2015 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

ダニ媒介性感染症をめぐる問題

ライム病をはじめとするダニ媒介性感染症は大きな問題となっているが、抑止する方法について研究者らが何も策を練っていないわけではない。では、いったい何が障害になっているのだろうか。

Melinda Wenner Moyer 2015年8月27日号 Vol. 524 (406-408)

SCHLEGELFOTOS/ISTOCK/THINKSTOCK

2015年6月下旬のある爽やかな日、コネティカット農業試験場（米国ニューヘイブン）の野生生物学者Scott Williamsは、1匹のシロアシネズミ（*Peromyscus leucopus*）が昏睡状態に陥るのを待っていた。Williamsは、このネズミを罠から出して、麻酔薬を浸した綿ボール入りのプラスチック製容器に移したところだった。呼吸が毎秒1回に低下したらすぐにネズミを取り出し、採血して体重を測り、個体識別用の耳標を付け、体にダニがついているかどうかチェックし、吸血して膨れたダニがいたら保存しなければならない。彼はこの一連の作業を手早く済ませる必要があった。ネズミは2分ほどで目覚めるだろうし、イライラしているかもしれないからだ。

Williamsは現在、米国で発生するライム病の典型的な病原細菌であるボレリア菌の中でも*Borrelia burgdorferi*に対するワクチンをネズミに投与することで、この細菌に感染しているダニの比率を下げられるかどうかを調べている。公衆衛生当局もこの調査に関心を示している。コネティカット州は全米でヒトライム病の発生数が最も多い州の1つであり、6月は感染が広がるピーク期である。米国疾病対策センター（CDC；ジョージア州アトランタ）によれば、米国では毎年32万9000人が*B. burgdorferi*に感染していると推定されている。また、早期に治療を受ければ、ほとんどの人はすぐに回復するが（Williamsはライム病に3回かかった）、約5人に1人は長期化して命に関わる状態（心臓や視覚、記憶の障害、および消耗性の関節痛）に陥る。

Williamsの取り組みは、ダニ媒介性感染症の蔓延を阻止するための試みとして試験中の戦略の1つである。これらの戦略の中には、このネズミ用ワクチンと同様に、ライム病を伝播したり病原体を増殖させたりする野生動物を標的にして生態系内でのライム病病原体の循環を遮断しようというものがある。また、ヒトライム病ワクチンを復活させようとする取り組みなど、ヒトを感染から直接防御する目的のものもある。さらに、もっと先進的な取り組みとして、ダニがヒトや動物から吸血する能力を障害する試みもある。この方法は、米国や欧州、アフリカ、アジアで蔓延している数十種類のダニ媒介性感染症に対する防御法にもつながる可能性がある。

ダニ媒介性感染症に対して現在、創造的な解決策が求められていることは確かだ。以前から推奨されている介入法には、殺虫剤の使用や、ダニ成虫の重要な

©2015 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

宿主であるシカの個体数を制御することなどがあるが、その多くは科学的研究において成功と失敗が入り交じった結果に終わっている。そして、多くの人々が現在用いている昔ながらの予防法も、科学的証拠に基づいたものではない。「虫除けを身に着け、ダニが体に付いていないかを確認し、ダニのいる野外から戻ったらシャワーを浴びるようにと、人々に呼び掛けています。しかし、こうした方法でヒトの発症例が減ることを示したデータはほとんどないのです」と、CDCダニ媒介性感染症課の細菌感染症部門チーフであるBen Beardは説明する。

ダニによって広がる感染症は世界各地で増加しており、この傾向は、気候変動や農村地域への人口流入といった複数の要因が組み合わさることでさらに強まっている。米国で最もよく見られるダニ媒介性感染症であるライム病の報告症例数は、1992年以降、米国内でほぼ3倍となっているが、この増加には認知度が高まった影響もあると考えられている。また、ライム病は欧州やモンゴル、中国といった国々の一部地域でも徐々に問題化している。しかし、ライム病以上にたちの悪い脅威も増えている。クリミア・コンゴ出血熱と呼ばれる感染症が、アフリカや中東、アジア、欧州南部の各地でダニにより広まっている可能性があるのだ。この出血熱では全症例の40%が死亡している。またセネガルの一部では、住民の20人に1人がダニ媒介性回帰熱の一種にかかっている（訳註：日本でも、ライム病の他、つつが虫病や日本紅斑熱の患者が毎年報告される。また最近では、2011年に特定されたばかりの新しいウイルスによる重症熱性血小板減少症候群の患者が報告されるようになった）。

米国では、ダニが少なくとも16種類の感染症（アナプラズマ病、バベシア症、エールリヒア症、ロッキー山紅斑熱など）を広めており、これらは全て「重篤で命に関わる感染症」だとBeardは話す。また、これらの感染症の多くは発生数の増え方がライム病よりも速い。アメリカ昆虫学会は2015年7月の意見書で、ダニ媒介性感染症と闘うための国家戦略を立てるよう訴えた。この意見書によれば、「近年の環境、生態、社会および人口動態といった要因が重なって、北米全土でより多くの場所により多数のダニが出没するという、ほぼ『最悪の状況』が生じている」という。

裏庭がダニとの戦場に

さて、Williamsは無事にシロアシネズミに標識を付け、体重を測って、麻酔が切れる時間ぎりぎりに何とか野に放した。そのネズミには、研究室に持ち帰って解析するためのダニは付いていなかったが、採集できる機会はまた他にあるだろう。コネティカット州の32家族のメンバーが、所有地の周囲に罠を仕掛けるボランティアを引き受けてくれており、一部の家にはネズミ用の経口ワクチンを混ぜた餌の箱も届けられる。ワクチン入りの餌を置いた場所で、*B. burgdorferi*を持つマウスやダニが時間とともに少なくなっていってほしいとWilliamsは考えている。

Williamsのこの計画は型破りなものといえる。なぜなら、ライム病対策のほとんどはオジロジカ（*Odocoileus virginianus*）に集中しているからだ。このシカは米国で過去1世紀の間に個体数が爆発的に増えており、その要因は、人間による環境開発で若い森林が徐々に細分化したことや、大型の捕食者がほぼ根絶されてしまったことにある。クロアシマダニ（*Ixodes scapularis*）の成虫は通常、シカに咬着（こうちゃく）してその体表で交尾する。そのため、ライム病を根絶するにはシカを駆除するしかないと多くの研究者が主張している。

しかし、シカ駆除の試みは「非常に一貫性のない結果」に終わったのだと、ケアリー生態系研究所（米国ニューヨーク州ミルブルック）の疾患生態学者Richard Ostfeldは話す。彼は数十年にわたってダニ媒介性感染症を研究してきた。

タフツ大学（米国マサチューセッツ州ノースグラフトン）の疫学者Sam Telfordは、1980年代初めに同僚と、コッド岬のグレートアイランドに生息するシカ個体数を50%減らした。だが、ダニの個体数に大きな減少は見られず、実際には島のダニ幼虫の数が増加してしまった[1]。Ostfeldによれば、ダニの個体数維持に、たくさんのシカが必要なわけ

ライム病対策の一環としてネズミを標的にすべきだと、疾患生態学者Richard Ostfeldは話す。

ROBIN MOORE/CARY INST.

©2015 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

ではないのだという。たとえシカの数が減っても、ダニは残りのシカに集まるか、その他の宿主動物を見つけるかして生き延びる。ダニ個体数が激減したのは、グレートアイランドに生息するシカのほぼ全てが排除されたときだけであった。しかし、「シカ個体数をそこまで減らすのは、もはや悪夢といっていい試みです」とTelfordは話す。また、島のような隔絶された環境でなければ、シカ個体数を減らして維持するのは事実上不可能だ。

危険なネズミ

Ostfeldや他の研究者は、ダニ問題にもライム病問題にも「ネズミ」が大きく関わっていると主張する。ネズミはシカと同様に、細分化した森林地帯で繁栄しているが、その理由の1つにキツネやオポッサムなどの捕食者が棲み処を奪われていなくなったことが挙げられる。この状況だとダニはネズミにつく。その上、ネズミは毛繕いをあまりしない。研究によれば、ダニ幼虫がネズミについた場合の生存の確率は50%だが、オポッサムについた場合はわずか3.5%である[2]。

また、ダニは通常、ネズミに咬着しているときに*B. burgdorferi*に感染する。ライム病流行地域に生息するネズミの大半は、若いときにこの細菌に感染している。そして、ネズミはこの細菌を特にダニによく感染させるが、その理由はまだ完全には分かっていない。シロアシネズミの血を吸った若いダニはほぼ全てが*B. burgdorferi*に感染し、それに対してシカの血を吸ったダニでは感染はわずか1%である。ダニからネズミへの感染サイクルを遮断することで、ダニの危険性をかなり減らせるのではないかとOstfeldは話す。

テネシー大学保健科学センター（米国メンフィス）の医学微生物学者Maria Gomes-Soleckiも、Ostfeldと同意見である。彼女はこの理由に基づいてネズミ用ワクチンを考案し、Williamsが現在それを試験しているわけである。このワクチンはシロアシネズミに、*B. burgdorferi*の表層タンパク質A（outer surface protein A；OspA）という分子に対する抗体を作らせる。OspAは、*B. burgdorferi*がダニの腸内にいるときに発現する分子だ。このワクチンを経口摂取したネズミは抗OspA抗体を産生し始める。以降、このネズミがダニに吸血されると、抗OspA抗体がダニの腸内の病原体を攻撃して感染を除去する。*B. burgdorferi*に感染したダニの比率が減るので、その次世代のネズミは、たとえワクチンを投与しなくても保菌率が低くなる。

Ostfeldは2014年に同僚らと、Gomes-Soleckiが作製したワクチンの最初の実地試験について報告した[3]。その試験では、5年にわたって対象とした区域のシロアシネズミのうち、防御効果のある量の抗OspA抗体を生じたのは29%にすぎなかったが、感染したクロアシマダニ若虫（幼虫と成虫の間の生活段階）の数は75%減少した。この餌型経口ワクチンは、病原体である細菌だけを殺し、動物はダニでさえも殺さず、他の戦略に比べて生態系破壊が少ない点でも魅力的である。

Gomes-Soleckiは、このワクチン製造技術を自身の設立したUSバイオロジック社（US Biologic；米国テネシー州メンフィス）にライセンス供与しており、該当地域の家の持ち主が庭のあちこちにネズミ用ウォークスルー型の餌箱を置くようになってほしいと考えている。あるいは、アライグマやコヨーテを対象にした餌型の経口狂犬病ワクチンと同様に、地方自治体が公園や森林内にこの餌型経口ワクチンをばらまいてもいいだろうと彼女は話す。Williamsによれば、「ネズミはこの餌型ワクチンが好きらしい」とのことで、彼の同僚の1人はこれを「マウスのための『フリトス』（米国のスナック菓子の商標）」と呼んでいる。

研究者の間には、ライム病をもっと直接的に予防する方法を求める声もある。理想的なのはヒトに投与するワクチンだ。現在はペンシルベニア大学（米国フィラデルフィア）の名誉教授となっているワクチン研究者Stanley Plotkinの息子は、35歳のときにライム病にかかった。この感染症ではよくあることだが、医者が診断を誤り、Plotkinの息子は治療を特に受けずに数カ月過ごした。やがて細菌が彼の心臓を侵し、彼はある日、愛犬の散歩中に倒れてしまった。救急医療隊員が到着したとき、彼の心拍数は危険なレベルまで低下していたという。その後息子は回復したが、「この体験で私は痛感しました。ライム病のワクチンがないということは公衆衛生上の悲劇だと」とPlotkinは話す。

Plotkinは1990年代に、ライム病のワクチンについて研究していた。しかし最終的には、英国に本社のあった製薬会社スミスクライン・ビーチャム（現グラクソ・スミスクライン社）が製造するLYMErixという競合製品が、1998年に米国食品医薬品局（FDA）の承認を受けた。LYMErixは臨床試験で、米国内の複数の*Borrelia*属系統が起こすライム病のリスクを76%低下させた[4]が、市販開始時からいくつかの問題に突き当たった。まず、米国では公衆衛生当局からのサポートが中途半端で、LYMErix投与が推奨されたのはライム病が流行している地域の15～70歳の人だけであった。次に、ワクチン被接種者の一部が関節炎など自己免疫関連の副反応を訴えて、スミスクライン・ビーチャム社を相手に訴訟を起こした。同社は2002年にLYMErixを自主的に市場から回収したが、この対応は間違いだったとPlotkinは主張し、「あのワクチンは安全でした」と話す。

現在ようやく、性能向上が見込まれる新しいワクチンが安全性試験を通過した[5]。この新ワクチンは、ストーニー・ブルック大学とブルックヘブン国立研究所（共に米国ニューヨーク州）の研究者らが開発したもので、バクスター・イノベーションズ社（Baxter Innovations；オーストリア・ウィーン）にライセンス供与済みである。このワクチンはOspAを標的とする点ではLYMErixと同様だが、一部の研究者や消費者が自己免疫応答の原因として疑ったタンパク質領域を含んでいない。また、OspAの変異体をいくつ

©2015 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

か含んでいるため、ヒトでライム病を起こすことが知られている多くの*Borrelia*属細菌に対し防御効果を発揮し、欧州でライム病を引き起こしている細菌種にも有効である。

それにもかかわらず、このワクチンの先行きは不透明である。2014年にファイザー社はバクスター社のワクチン製品の多くを販売する権利を買ったが、このライム病ワクチン候補は買わなかった。バクスター社は現在、このワクチンの購入や開発に関心を示しているグレートプレインズ・バイオテクノロジー社（Great Plains Biotechnology；米国ネブラスカ州ロカ）と交渉中である。

ヴァージニア・コモンウェルス大学（米国リッチモンド）の微生物学者でワクチン学者のRichard Marconiは同僚らと現在、よりいっそう優れたワクチンを研究しているところだと話す。OspA型ワクチンの短所の1つは、頻繁な追加接種が必要なことだ。抗OspA抗体は、*B. burgdorferi*がダニの体内にいるときに発現しているタンパク質に対するものであるため、威力を発揮するのはダニがヒトに咬着しているときである。そのため、ヒトの血中に抗OspA抗体を絶えず循環させておかなければならない。しかしMarconiのチームが開発しているワクチンは、*B. burgdorferi*が哺乳類の体内にいるときに発現するOspCという表面タンパク質のうち、免疫に関連する部分に対するものだ。このワクチンを接種された人の体は、*B. burgdorferi*に感染したダニに咬着されたとき、免疫記憶によって抗OspC抗体を産生することができる。つまりこの抗体は、ダニに咬まれる前から血中を循環している必要がないのだ。Marconiと同僚らはすでに、このOspC型ワクチンのイヌ用版のライセンス供与を済ませており、「このイヌ用ワクチンの成功と手法の独自性から、ヒトでもかなり有効と思われます」と彼は話す。

しかし、LYMErixが直面した諸問題を考えると、公衆衛生当局や消費者がヒトに投与するワクチンを受け入れるかどうか、依然として疑問である。「楽観的かもしれませんが、感情的な面は過去10～15年の間に変化してきたと思います。ライム病の深刻さを知る人が増えていますから」とPlotkinは話す。しかし、社会のライム病への恐れがヒト用ワクチンへの恐れを上回っているのかどうかを測るのは、容易なことではない。

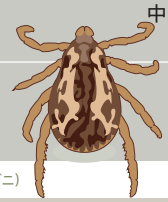
ネズミ用ワクチンだとそういう懸念は起こらないだろうが、Plotkinをはじめとする一部の研究者は、ライム病の増加を抑えるのに十分なほどネズミにワクチンを投与できるかどうか疑わしいと思っている。また、抗OspA型と抗OspC型のどちらのワクチンにも限界がある。なぜなら、現在世界中でライム病以外のダニ媒介性感染症が十数種類も発生しているのに（「ダニ媒介性感染症の現状」を参照）、どちらのワクチンも1種類、つまりライム病しか対象にしていないからだ。

ダニ媒介性感染症の現状

ダニ媒介性感染症は、ひと頃言われたように米国ニューイングランド地方の裕福な住人たちだけの病気ではなく、世界中の公衆衛生上の脅威となっており、発生数の増加も見られる。

感染症	媒介するダニ	地理的分布
＞10万件の新症例／年		
ライム病 *Borrelia burgdorferi* や 他の *Borrelia* 属の細菌	クロアシマダニ （*Ixodes scapularis*） その他の *Ixodes* 属種	世界各地
1万～10万件の新症例／年		
ダニ媒介性脳炎（ポワッサンウイルスやシカダニウイルスなど） *Flavivirus* 属のウイルス	さまざまな *Ixodes* 属種	北米、欧州、ロシア、中国、モンゴル
紅斑熱 （ロッキー山紅斑熱など） *Rickettsia* 属の細菌	アメリカイヌカクマダニ （*Dermacentor variabilis*） その他	世界各地
1000～1万件の新症例／年		
バベシア症 *Babesia microti* その他の *Babesia* 属の原生動物ダニ媒介性回帰熱	さまざまな *Ixodes* 属種	北米、南米、欧州、アジア南部および東部
ダニ媒介性回帰熱 *Borrelia miyamotoi* その他の *Borrelia* 属の細菌	カズキダニ（*Ornithodoros*）属の軟ダニ類および *Ixodes* 属種	北米、南米、欧州、アジア、アフリカ
エールリヒア症およびアナプラズマ病 *Ehrlichia* 属および *Anaplasma* 属の細菌	キララマダニ属の *Amblyomma americanum* および *Ixodes* 属種	世界各地
100～1000件の新症例／年		
ダニ媒介性の野兎病 細菌 *Francisella tularensis*	*Dermacentor* 属および *Amblyomma* 属の種	米国東部および中部、欧州中部、ロシア

I. scapularis（クロアシマダニ）


D. variabilis（アメリカイヌカクマダニ）

O. hermsi（カズキダニ属の一種）

A. americanum（キララマダニ属の一種）

NIK SPENCER/*NATURE*

ダニの唾液

こうした問題を全て克服できそうな戦略が1つある。それは、ダニの最も巧妙なツールの1つである唾液を逆手に取ることだ。唾液中の分子は、ダニが宿主に咬着したときに生じる痛みや炎症を抑え、免疫のシグナル類を阻害し、宿主に気付かれずに血を吸うのに役立っている。もし、ワクチンによって唾液中の重要なタンパク質に対する免疫応答を起こすことができれば、ダニの咬着に気付きやすくなるようにしたり、あるいはダニの吸血能力を障害したりできるかもしれない。

実は、Ostfeldは身をもってこの方法の概念を実証している。彼はすでに100

©2015 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

ライム病を引き起こすボレリア菌の一種、*Borrelia burgdorferi*。スピロヘータと呼ばれるらせん状のグラム陰性菌である。

ROYALTYSTOCKPHOTO/ISTOCK/THINKSTOCK

回以上ダニに咬まれており、現在では彼の体はダニの唾液に反応するようになっているのだ。「ダニが自分を咬んでいると分かるんです。なぜって、ヒリヒリしますから。かなり強く感じますよ」と彼は説明する。これだと、ダニが自分に病原細菌を持ち込む前にダニを除去する時間が十分にある。ただし、ダニが除去されるまで生きていた場合の話だ。というのは、Ostfeldによると、咬着しているダニを見つけて除去するとき、理由はよく分からないがダニはすでに死んでいることが多いのだという。

欧州委員会の資金提供を受けている「ANTIDotE（Anti-tick Vaccines to Prevent Tick-borne Diseases in Europe）」というコンソーシアムは現在、ダニの吸血阻害のための標的になりそうな唾液タンパク質の特性解析を進めている。2011年に、このコンソーシアムのメンバーが、ダニに免疫を持つ動物の血清に反応する唾液タンパク質を素早く特定する技術を報告した[6]。この研究ではさらに、特定した3種類の唾液タンパク質（1種類は吸血時の血液凝固の阻害に、もう1種類は宿主の免疫応答の阻害に使われる）に対するワクチンをウサギに接種したところ、ダニはウサギから血をうまく吸えなくなることが分かった。このコンソーシアムの研究者らは現在、*B. burgdorferi*の伝播に関与するダニ唾液遺伝子を突き止めるための研究も行っている。「ヒトと動物の両方を防御するという点で、抗ダニワクチンは大いに有用ではないかと考えています」と話すのは、ANTIDotEのリーダーの1人であるオランダ国立公衆衛生環境研究所（ビルトホーフェン）のHein Sprongだ。

USバイオロジック社も、ダニの吸血を阻害することで複数のダニ媒介性感染症を予防できるネズミ用の餌型経口ワクチンの開発を計画している。こうしたワクチンによって、ダニの数も総体的に減っていく可能性がある。幼虫が十分な量の血を吸えず、成虫まで生き延びて繁殖することが難しくなると考えられるからだ。

しかし、これらの取り組みのゴールははるか彼方（かなた）にあってまるで見えない。問題の一部は資金投入が不十分な点にあると研究者らは言う。米国のライム病やその他のダニ媒介性感染症により表れる症状は数年前まで、「ヤッピー」病と呼ばれる都会に住む高収入の人に特有の病気の1つと見なされていた（ニューヨーク周辺での発生が多かったことに起因する）そうした固定観念もいまだに影を落としている。Ostfeldによれば、助成金申請の審査に際して、この固定観念を思わせる意見があったという。「審査者たちに、『米国北東部の富裕層がかかる病気に税金を投入する価値が本当にあるんでしょうか。海外では、大勢の貧しい人々がさまざまな疾患にかかっているんですよ』という意味のことを言われました」とOstfeld。「それは、ある意味では妥当な見方でしょうが、別の意味では、ライム病が膨大な数の市民に及ぼす影響を軽くみていると思います。ダニ媒介性感染症にかかる市民の全員が裕福なわけではなく、ましてや米国北東部に限定されているわけでもありません」。投入資金の少なさの理由として考えられることがもう1つある。米国のライム病や同様の感染症ではめったに死亡者が出ないことだ。米国では年間にライム病と診断される人の数は前立腺がんと診断される人の数よりも多いにもかかわらず、2014年に米国立衛生研究所が前立腺がんの研究に提供した資金は、ライム病研究への資金の10倍以上だった。

何らかの包括的な解決策が実現するまでは、おそらく、一連の小規模な取り組みによって複数のレベルで少しずつダニ媒介性感染症の抑制を進めていくことが必要なのだろう。「敵」を阻止するために、こうした多様な武器を取りそろえることが必要だとしても、特に驚くことではない。ダニ媒介性感染症の生態学的特性は複雑であり、そうした特性をヒトがどれくらい大きく変化させてきたか、こうした感染症の病原体を保有する寄生生物にどれほど近いところでヒトが暮らしているかを考えると、それくらいは当然なのだ。「我々は自然界のバランスを崩してきました」とTelfordは話す。自然界の天秤を再び安定させることは至難の業なのである。■

（翻訳：船田晶子）

Melinda Wenner Moyer は、米国ニューヨーク州コールドスプリング在住のフリーランスのサイエンスライター。

1. Wilson, M. L., Telford, S. R. III, Piesman, J. & Spielman, A. J. *Med. Entomol.* **25**, 224–228 (1988).
2. Keesing, F. *et al. Proc. R. Soc. B* **276**, 3911–3919 (2009).
3. Richer, L. M. *et al. J. Infect. Dis.* **209**, 1972–1980 (2014).
4. Steere, A. C. *et al. N. Engl. J. Med.* **339**, 209–215 (1998).
5. Wressnigg, N. *et al. Lancet Infect. Dis.* **13**, 680–689 (2013).
6. Schuijt, T. J. *et al. PLoS ONE* **6**, e15926 (2011).

©2015 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

再生生物学

肝臓の細胞量維持に重要な細胞集団を発見

Maintaining liver mass

Kenneth S. Zaret
2015年8月13日号　Vol. 524 (165-166)

マウスでの実験で、これまであまり評価されていなかった肝細胞集団の1つが、日々の肝臓細胞量の維持に重要な役割を担っていることが分かった。この細胞群は近傍の静脈からのシグナルによって誘導・維持されている。

肝臓には顕著な再生力がある。肝臓には、損傷を受けた後に肝臓と胆管の両方を補充できる能力を持つ細胞が複数種あり、これらは活発に研究が行われている[1]。一方、細胞死が自然に起こった際に肝臓が自己再生する「恒常的再生」の仕組みはそれほど明確には分かっていない。後者は、肝臓が適切な細胞量を維持することを確保しているため、健康の維持・増進に非常に重要であるといえる。このほどスタンフォード大学医学系大学院およびカリフォルニア大学サンフランシスコ校（共に米国）のBruce Wangらは、マウスにおいて、損傷を受けていない肝臓に存在する、これまであまり評価されていなかった自己複製する細胞集団に注目して、肝臓の恒常的再生の仕組みを解明し、*Nature* 2015年8月13日号180ページに報告した[2]。この研究から、肝臓の細胞は、肝臓の特定の領域に位置しているときに、恒常性を維持するための「幹細胞」として機能できることが示唆される。

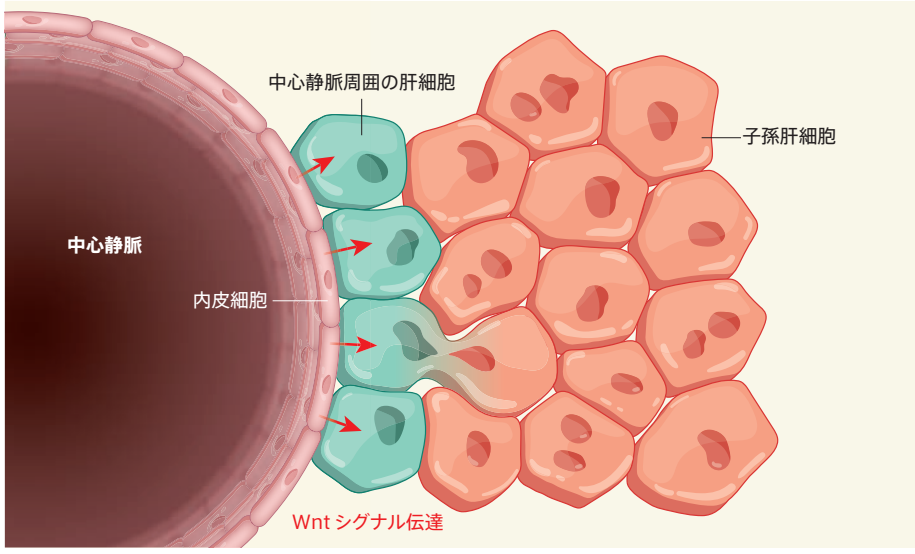


図1　日常的な肝臓再生への寄与
肝臓の中心静脈を裏打ちする内皮細胞はWntシグナルを発し、隣接する中心静脈周囲の肝細胞にWnt応答性遺伝子の発現を引き起こす。Wangらは、これらのシグナルが中心静脈周囲の肝細胞の増殖を促進することを報告している[2]。この中心静脈周囲の肝細胞は子孫細胞を生じるが、子孫細胞はWntシグナルが到達できない位置に存在しており、親細胞より増殖が遅い（子孫細胞の一部には2つ以上の核がある）。このように、中心静脈周囲の肝細胞は肝臓の細胞量の維持に寄与している。

食事を取ると、栄養素は、食事に含まれるあらゆる毒素ともども腸で吸収され、血流に入って直接肝臓に輸送され、代謝処理を受ける。肝細胞は、肝臓での代謝を制御するとともに、毒素に対する防御機構の最前線で処理に当たっている。その過程で損傷を受けることがあり、損傷が慢性的になった状態は世界的に重要な健康問題となっている。そのため肝臓で損傷を修復できる細胞集団を突き止めようと、精力的な研究が行われてきた。

肝臓の血管網について考えてみよう。腸からやってきた栄養素が豊富な血液は、門脈を介して肝臓の入り口に到着する。そこは肝門と呼ばれ、門脈、胆管、肝臓の動脈が並行して存在している場所だ。血液はそこから肝細胞塊の類洞と呼ばれる毛細血管へと入っていき、接触する肝細胞によって代謝産物や毒素の交換が行われ、その後、中心静脈に集まる。従って、肝臓の入り口の方が中心部よりも毒素による損傷が大きく、また、それに対抗し得る能力が必要である。実際に、門脈周囲肝細胞は、ほとんどの種類の肝臓損傷に応答し[1,3-5]、恒常的な細胞再生にも寄与していることが分かっている[1,3]。しかし、肝臓の解剖学的研究からは、より保護された細胞集団が中心部に

©2015 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

控えている可能性があり、中心部は恒常的な自己再生に関与する細胞にとって都合の良い場所である可能性が示唆されている。

中心静脈のすぐ近くの中心静脈周囲領域の肝細胞は、正常な状態では他の肝細胞よりわずかに速く増殖し[6]、Wntシグナル伝達経路によって活性化される遺伝子を発現する唯一の肝細胞集団である[7,8]ことが知られている。Wangらはマウスにおいて、ある時点でWnt応答性遺伝子を発現していた細胞をその後永久に追跡できるように、遺伝学的技術を用いて蛍光標識した。こうすることで、その細胞や子孫細胞が蛍光を発するようになるので、この蛍光を発する細胞系譜を追跡することが可能になり、中心静脈周囲の肝細胞が自己複製すること、つまり、この細胞は中心静脈の近傍に存在し続け、通常他の肝細胞とは置換されないことを見出した。この細胞は、時間が経過すると中心静脈周囲領域の外に子孫細胞を生じ、正常な状態では肝臓の細胞量の最大40％を補充することができた（図1）。この知見は、中心静脈周囲の肝細胞が他の肝細胞とはどのように異なっているのか、また、このような差異は中心静脈に隣接することに依存しているのかという疑問につながる。これは、現在、幹細胞の独自性は肝細胞が存在する局所の環境から受け取るシグナルに依存する場合があることが分かっている[9,10]からだ。

哺乳類細胞は通常、各染色体を2コピー持っているが、ほとんどの肝細胞は、この染色体組を複数コピー持ち、分裂の際には染色体不均衡を示すことから、肝臓の細胞を補充する細胞集団として理想的な候補であるとはあまり考えられていなかった[11]。Wangらは、中心静脈周囲の多くの肝細胞が正常染色体組を持っており、そのため分裂の際にはゲノムを忠実に複製するのに適していると考えられることを見いだした。最後にWangらは、中心静脈を構成する内皮細胞から放出されるWntシグナルにより中心静脈周囲の肝細胞が増殖し維持されることから、今回明らかになった肝細胞補充機能にWntシグナルが必要であることを見いだした。

中心静脈周囲の肝細胞が、他の肝細胞[1,3]とともに肝臓の恒常性に寄与するという発見から研究に多くの道が開かれた。例えば、肝臓の恒常的再生に対するこれらの細胞種の寄与の相対的な割合は分かっていない。また、肝臓が門脈周囲ではない領域で損傷を受けた場合に起こる再生に中心静脈周囲の肝細胞が果たす役割も解明されていない。中心静脈周囲の肝細胞の理解が深まれば、自己再生を増強できるだろうか？　*in vivo*でWnt経路を操作することで、これらの疑問を解消する手掛かりが得られるかもしれない。Wnt経路は*in vitro*で肝臓「オルガノイド」を増殖させることが示されている[12]。

おそらく、最も重要な疑問は中心静脈周囲の肝細胞がニッチ依存的な幹細胞集団[9,10]としてふるまうかどうかということだ。つまり、中心静脈周囲領域に位置させた全ての肝細胞が、内皮のWntシグナル伝達の影響を受けて、Wnt応答性の増殖速度の速い細胞になり、もともと中心静脈周囲に存在する細胞のように機能するかどうかということだ。この非常に重要な疑問に対する答えは、例えば、ジフテリア毒素の一過性誘導により中心静脈周囲の肝細胞を除去した上で、他の肝細胞でも中心静脈周囲の肝細胞と同じ役割を果たすかどうかを明らかにすることにより、得られるかもしれない。仮に、どんな肝細胞も（少なくとも正常な染色体組を持つどんな肝細胞も）、中心静脈周囲領域に位置させたり、あるいは正しいWntシグナル伝達に曝露したりすることで「活性化」でき、肝臓の恒常性を維持するより効率的な細胞になるのであれば、慢性肝疾患の治療に役立つと考えられる。

しかし、ほぼ全ての肝細胞は、肝臓での位置にかかわらず、自己再生でき、肝臓の恒常性に寄与できる[1,3]。従って、1つの肝細胞集団のみを真の恒常的幹細胞であると考えることは適切ではないのかもしれない。むしろ、一部の肝細胞の方が他の肝細胞よりも自己再生に適しているかどうかという観点から捉えることが妥当かもしれない。

さらに特筆すべきは、Wangらが、中心静脈周囲の肝細胞が転写因子Tbx3を発現する唯一の成体の肝細胞集団であることを見いだしたことである。Tbx3は初期胚において肝細胞や胆管細胞の前駆細胞である肝芽細胞の発生に不可欠である[13]。胚性肝芽細胞は、隣接する内皮細胞からの直接のシグナル伝達により増殖が促進される[14]。従って、中心静脈周囲の肝細胞は、胚での肝発生と特徴を共有する環境に生存しているといえる。しかし、肝芽細胞は二分化能を持つが、中心静脈周囲の肝細胞は肝細胞のみを生じると考えられることから、これらの細胞種を調節するネットワークには違いがあると考えられる。中心静脈周囲の肝細胞と肝芽細胞、中心静脈周囲の肝細胞と肝臓の他の肝細胞の類似性や差異をそれぞれ理解することは、肝臓研究や再生研究の分野での重要な知見になると確信している。■

（翻訳：三谷祐貴子）

Kenneth S. Zaret はペンシルベニア大学ペレルマン医学大学院（米国ペンシルベニア州フィラデルフィア）に所属。

1. Miyajima, A., Tanaka, M. & Itoh, T. *Cell Stem Cell* **14**, 561–574 (2014).
2. Wang, B., Zhao, L., Fish, M., Logan, C. Y. & Nusse, R. *Nature* **524**, 180–185 (2015).
3. Malato, Y. *J. Clin. Invest.* **121**, 4850–4860 (2011).
4. Tarlow, B. D. *et al. Cell Stem Cell* **15**, 605–618 (2014).
5. Yanger, K. *et al. Cell Stem Cell* **15**, 340–349 (2014).
6. Magami, Y. *et al. Liver* **22**, 419–425 (2002).
7. Benhamouche, S. *et al. Dev. Cell* **10**, 759–770 (2006).
8. Yang, J. *et al. Hepatology* **60**, 964–976 (2014).
9. Rompolas, P., Mesa, K. R. & Greco, V. *Nature* **502**, 513–518 (2013).
10. Sheng, X. R., Brawley, C. M. & Matunis, E. L. *Cell Stem Cell* **5**, 191–203 (2009).
11. Duncan, A. W. *et al. Nature* **467**, 707–710 (2010).
12. Huch, M. *et al. Nature* **494**, 247–250 (2013).
13. Suzuki, A., Sekiya, S., Büscher, D., Izpisúa Belmonte, J. C. & Taniguchi, H. *Development* **135**, 1589–1595 (2008).
14. Matsumoto, K., Yoshitomi, H., Rossant, J. & Zaret, K. S. *Science* **294**, 559–563 (2001).

©2015 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

フォトニクス

世界最短波長の原子準位 X 線レーザー

A stable narrow-band X-ray laser

Linda Young 2015 年 8 月 27 日号 Vol. 524 (424–425)

これまでで最も波長の短い原子準位レーザーが、X 線自由電子レーザー施設「SACLA」（兵庫県佐用町）を使って開発された。このレーザーは、わずかに異なる光子エネルギーに調節された 2 つの X 線パルスを銅箔に照射するもので、これによって、波長スペクトルの幅が非常に狭い X 線レーザー発振が実現した。この成果は、非常に安定した X 線レーザーの実現につながる可能性がある。

X線は、物質内部に容易に入り込み、元素の違いや化学的性質、磁気的性質の空間的変化から生じるコントラストを使って内部の三次元構造像を作り出すことができる。硬X線波長で動作するコヒーレンス（可干渉性）の高いレーザーが実現すれば、このような静的な構造決定以上のことが可能になり、物質の状態を極めて短い時間スケールで、原子レベルで探ることができる。例えば、化学結合の形成・変化、電荷移行、光誘起超伝導などの動的プロセスの観測や、生体などの高分子構造を損傷せずに決定することができる。X線レーザーは、1960年に物理学者Theodore Maimanが可視光波長で発振する最初のレーザーを開発して以来[1]、非常に有用なものとして待ち望まれてきた。今回、電気通信大学レーザー新世代研究センター（東京都調布市）の米田仁紀（よねだひとき）らは、これまでの典型的なX線自由電子レーザーと比較して、波長が安定し、コヒーレンスが著しく改善した原子準位X線レーザーを実現し、*Nature* 2015年8月27日号446ページに報告した[2]。今回の成果は、パルス持続時間にわたって時間方向（光の伝播（でんぱ）方向）にも干渉性が保たれている、つまり、時間的コヒーレンスを持つオングストローム波長レーザーへの大きな一歩だ。

X線自由電子レーザー[3–5]は、10^9電子ボルトを超えるエネルギーで光速近くまで加速した高エネルギー電子ビームをレーザー生成媒質として使うもので、硬X線までの発振が実現したこと、波長を自由に選択できることでX線科学に革命を起こした。この電子ビームはビーム経路に沿って配置された磁石の列を通過する。磁石の列は100mもの長さがあり、SN極が周期的に交替するように配置されている。電子ビームが磁石の列を通過すると、加速度が加わり、光（X線）を放射する。X線自由電子レーザーは通常、「自己増幅自然放射」（SASE）という原理で発振する。つまり、加速する電子のインコヒーレントな放射が種になり、磁石の列の長さにわたる、電子ビームとの連続した相互作用によって増幅されてレーザーとなる。現状のシステムでは、電子ビームパルス幅を短縮し、持続時間がわずか数フェムト秒（1フェムト秒は10^{-15}秒）の強いX線パルスを作り出すことができる。こうして得られたX線パルスは、1パルス当たり1兆個のX線光子を含み、従来のシンクロトロン光源によって作られる放射の10億倍のピーク輝度を実現する。

自己増幅自然放射は、伝播方向と垂直な面ではコヒーレントな、強く、波長の短いレーザーパルスを作るが、伝播方向では時間とスペクトルの強い変動が観測される。この変動は、X線自由電子レーザーを使う実験結果を著しく不明瞭にする可能性がある。一方、米田らのX線レーザーは、銅原子の$2p$軌道から$1s$軌道への電子の遷移によって生じる、1.54Åの明確な波長を持つ光を増幅している。この波長は、これまでに実現された原子準位レーザーで最短であり、これまでの最短波長だった、ネオンを使った原子準位レーザー[6]の波長（14.6Å）の約10分の1になっている。

米田らのレーザーは、1967年に提案された、銅の光イオン化励起[7]という方法を使っている。この方法では、適切な光源（励起光）によって銅原子の内殻電子を放出させ、低エネルギー準位に空席がある銅イオンが多い、「反転分布」と呼ばれる状態を実現する。高エネルギー準位にある電子は、空いた準位に自発的に落ちて光子を放出し、この光子は、反転分布している他の同一のイオンの経路に沿って伝播する間に増幅される。このプロセスは「増幅自然放出」（ASE）と呼ばれる。しかし、米田らは、単なる増幅自然放出ではなく、シード光（種光）を用いて、波長スペクトル幅がさらに狭いレーザー発振を実現した。

米田らはまず、SACLAを使い、短時間（7fs）の9keVエネルギーX線自由電子レーザーパルスを、厚さ20μmの銅箔の100nm大の大きさに集めることにより、1.54Å遷移の増幅を行った。このレーザーパルスは励起パルスと呼ばれ、箔の中の銅原子から$1s$軌道電子を選択

 ©2015 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

的に追い出してイオン化し、反転分布しているイオンの波を作る(図1a)。このイオンの波は、生じる増幅自然放出と同一直線上を進むため、大きな増幅を短い距離で起こすことができる。米田らは、X線自由電子レーザーのパワーを2倍に大きくすると、出力レーザーの強度が約15倍に増加することを観測した。しかし、利用可能な範囲の励起光パワーで、レーザーの飽和は観測されなかった。つまり、励起光パワーの増加に対する、レーザーのエネルギー出力の増加の割合は、低下しなかった。

米田らはさらに、原子準位レーザーのシード光を用いた発振を実現した(図1b)。彼らは、9keVと8keVのエネルギーの2つのX線自由電子レーザーパルスを発生させ、前者を励起光に、後者をシード光に使用した。この2つのパルスは自由電子レーザー内で1つの電子ビームから作られるため、パルス同士が時間的・空間的に確実に重なるようになっている。米田らは、シード光を使わない場合、発振したレーザーの線幅は意外なことに、励起光のパワーが大きくなると広くなることを見いだした。しかし、シード光を使った場合はレーザーのスペクトル線幅は1.7eVまで狭くなることが分かった。このため、シード光を用いたレーザー出力は、スペクトルがよりコヒーレントであり、波長安定性が大幅に高まった。また、元のX線自由電子レーザー(40eV幅)に比べ、桁違いに改善されたレーザーをX線領域で作ることに成功した。

今回のような硬X線波長で発振する原子準位X線レーザーの実現に、Maimanによるレーザー開発後、なぜ50年以上もかかったのだろうか。主な障害は、反転分布を作るために必要な励起源強度が発振レーザー波長の4乗に反比例することだった。つまり、可視光である7000Åで発振するレーザーから1.54Åで発振するレーザーに到達するためには、励起光のパワー密度を約10^{15}倍に上げることが必要になる。

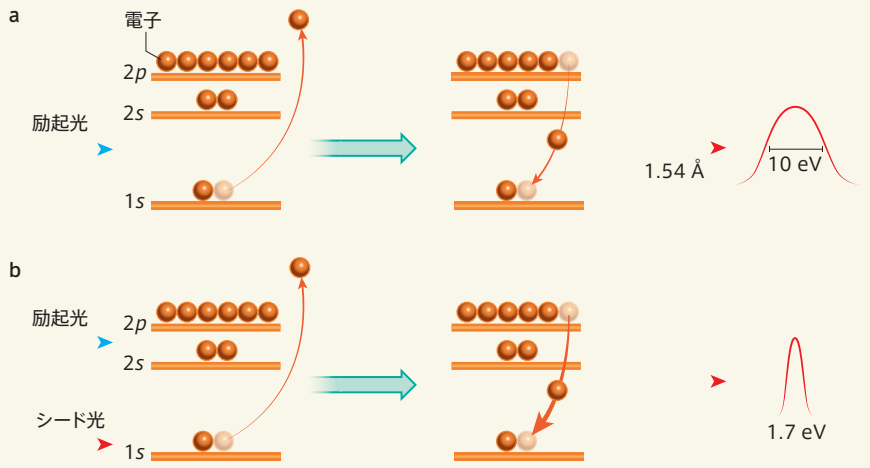


図1　銅の内殻電子を使う原子準位レーザー

米田らは、X線自由電子レーザーの強いパルスを銅箔の上に集めることによって発振するX線レーザーを報告した[2]。

a　米田らはまず、励起パルスを使い、銅原子の1*s*基底状態から1個の電子を追い出した。これは、1*s*基底状態に空席があるイオンが多い、反転分布と呼ばれる状態を作り出す。2*p*電子は空いた1*s*準位に自発的に落ち、1.54Åの光子を放出して増幅自然放出と呼ばれるプロセスが始まる。この結果生じるレーザー出力は大きなスペクトル線幅(約10eV)を持ち、この線幅は励起光の強度とともに増加する。

b　米田らは次に、1.54Åのレーザー放出波長に調節された、シード光と呼ばれる追加のX線パルスを入射した。このシード光が、上のエネルギー準位からの誘導放出を強める(太いオレンジ色の矢印)。この結果生じるレーザーは、増幅自然放出レーザーよりもずっと狭いスペクトル幅(1.7eV)を持ち、波長安定性が増している。

X線自由電子レーザーの登場以前には、このような大きなパワー密度を達成するために、核爆弾励起レーザー[8]や、光(あるいは赤外)励起法[9,10]など、多くのアプローチがあった。光励起法では、ローレンスリバモア国立研究所(米国カリフォルニア州)の研究チームが、532nm波長レーザーをセレンの薄片に集めてセレンイオンと電子のプラズマを作り、外殻電子を失ったセレンと電子との衝突により、3*p*から3*s*への遷移を用いて209Åのレーザーを発生させている[9]。対照的に、今回の研究で使われた光イオン化励起法[7]は、内殻1*s*電子を選択的に追い出すことにより、1つのステップで直接、反転分布を作ることができる。しかし、この方法に必要なX線パワー密度を得るためには、X線自由電子レーザーの実現を待たなければならなかった。

X線レーザー開発における大きな一歩が米田らによって達成されたものの、彼らの原子準位銅レーザーは、一般的な用途にすぐに使えるというわけではない。米田らのシード光を用いたレーザーは飽和を達成しておらず、また、絶対エネルギー、発散角度、出力パルス時間幅は測定されていない。米田らのシミュレーションによると、レーザーの変換効率(入力パワーに対する出力パワーの比)はわずか2%である。これは、約1マイクロジュール(μJ)のレーザーエネルギーに相当する。これに比べると、原子準位ネオンレーザー[6]は約10%の変換効率で飽和を達成しており、そのエネルギーは約15μJである[11]。

原子準位レーザーの絶対波長安定性とコヒーレンスを求めるユーザーのためには、今回のレーザーより少し長い波長ではあるが、代替物がある。卓上光レーザーパルスを励起光に使い、ニッケル様電子配置を持つ元素の4*d*から4*p*への遷移で発振する軟X線原子準位レーザーが実現

©2015 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

されている。これらは、パルス繰り返し率が1Hzと低いものの、パルス当たり数μJのパワーで7.3nmのレーザーを放つ[12]。最近、高い平均パワー（1パルス当たり1μJ：パルス繰り返し率100Hz）を持つ卓上原子準位レーザーも13.9nmで実現されている[13]。また、卓上赤外レーザーによる高調波放射を用いる方法で、光で励起された原子準位X線レーザー[12,13]と比較して、パルスが短く、波長幅が広く、パルスエネルギーが低い、超高速コヒーレントX線パルスを作ることができる[14]。

時間的コヒーレンスが高く、波長幅が狭く、波長が調節可能なX線レーザーを求める研究者のために、高エネルギーX線領域における自己シード[15]や、自由電子レーザーでの高調波生成（イタリア・トリエステにある研究施設「FERMI」）[16]を含め、さまざまな方法がX線自由電子レーザーを使って実証されてきた。米田らの研究は、自己増幅自然放射を超えるX線レーザー実現に向けた他のさまざまな取り組みとともに、研究者が多様な用途で超短波長レーザー源を活用できる日が遠くないことを示したといえる。■

（翻訳：新庄直樹、編集協力：米田仁紀）

Linda Young は、アルゴンヌ国立研究所X線科学部門（米国イリノイ州）に所属。

1 Maiman, T. H. *Nature* **187**, 493–494 (1960).
2 Yoneda, H. *et al. Nature* **524**, 446–449 (2015).
3 Ackermann, W. *et al. Nature Photon.* **1**, 336–342 (2007).
4 Emma, P. *et al. Nature Photon.* **4**, 641–647 (2010).
5 Ishikawa, T. *et al. Nature Photon.* **6**, 540–544 (2012).
6 Rohringer, N. *et al. Nature* **481**, 488–491 (2012).
7 Duguay, M. A. & Rentzepis, P. M. *Appl. Phys. Lett.* **10**, 350–352 (1967).
8 Ritson, D. M. *Nature* **328**, 487–490 (1987).
9 Matthews, D. L. *et al. Phys. Rev. Lett.* **54**, 110–113 (1985).
10 Suckewer, S., Skinner, C. H., Milchberg, H., Keane, C. & Voorhees, D. *Phys. Rev. Lett.* **55**, 1753–1756 (1985).
11 Weninger, C. *et al. Phys. Rev. Lett.* **111**, 233902 (2013).
12 Alessi, D. *et al. Phys. Rev. X* **1**, 021023 (2011).
13 Reagan, B. A. *et al. Phys. Rev. A* **89**, 053820 (2014).
14 Popmintchev, T. *et al. Science* **336**, 1287–1291 (2012).
15 Amann, J. *et al. Nature Photon.* **6**, 693–698 (2012).
16 Allaria, E. *et al. Nature Photon.* **7**, 913–918 (2013).

糖尿病

無痛のスマートインスリン・パッチ登場！

A smart insulin patch

Omid Veiseh & Robert Langer　2015年8月6日号　Vol. 524 (39–40)

血糖値の上昇を感知してインスリンを放出するよう設計された小型のパッチが開発された。
このパッチには微細な針がたくさん付いているが、皮膚に貼り付けても痛くないという。
実用化すれば、インスリン注射が必要な糖尿病患者の苦痛や不便さを解消できそうだ。

世界の糖尿病患者数は2億8000万人を超えており、糖尿病は21世紀最大の医療課題の1つとして広く認識されている[1]。糖尿病患者は、血糖値（血液内のグルコース濃度）を毎日自分で測定し、血糖値を正常範囲に維持するために適切な量のインスリン（血糖降下作用のあるホルモン）を皮下注射しなければならない[2]。この血糖値の調節法は、軽微ながらも痛みを伴い煩わしいだけでなく、正確さに欠ける上、差し迫った生理的要求に応じたインスリン投与量を厳密に調節しなければ深刻な問題が起こり得るなどの欠点があるため、改善が求められてきた[3]。このたびノースカロライナ大学チャペルヒル校（米国）のJicheng Yuらは、血糖値が上昇するとインスリンを放出するグルコース応答性マイクロニードルパッチを開発し、*Proceedings of the National Academy of Sciences* 2015年7月7日号で報告した[4]。このパッチには多くの微細な針（マイクロニードル）が取り付けられているが、皮膚に貼付しても痛くないという。

血糖値上昇に応じて自動的にインスリンを放出するグルコース応答性のインスリン療法は「スマートインスリン」と呼ばれ、病状管理を改善するとともに、インスリン過剰投与による過度の血糖値低下という致命的影響を抑制することができると期待されている[3]。この治療法が膵臓のように患者の生理的要求を正確に反映するものになるためには、高血糖値に直ちに応答し、健康な膵臓のインスリン分泌動態によく似た動態でインスリンを放出する仕組みが求められる。

スマートインスリン療法の1つに、マイクロコンピューター制御のインスリン送達システムを利用したものがある。このシステムは、体内に埋め込み可能な持続血糖モニター（CGM）と自動ポンプを組み合わせたもので、皮下に挿入したカニューレチューブを通してインスリンを投与する仕組みだ。このインスリン送達システムは、現在臨床評価中だが、規則的に目標の血糖値を達成するのに役立つことが分かっている[5,6]。しかし、携帯型血糖計（一般的には指先に針を刺し採血する）を使ってCGMのセンサーを1日

©2015 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

に何度も較正しなければならない上、測定した血糖値は実際の血糖値よりも5～15分遅れた値となってしまうため、正常範囲を維持することが難しい[3]。また、このシステムはポケベル程度の大きさがあり、埋め込まれたセンサーとカニューレにより感染リスクが増大する他、体内の免疫応答に対抗すべく頻繁にメンテナンスと交換を行う必要があるため、患者は不便さ、不快感、負担を強いられる[3]。

Yuらが開発したマイクロニードルパッチは、大きさが6 mm^2で、121本の円錐形の針が取り付けられている。針の半径は根元で150 μmだが先端部は10 μmで、針の長さは600 μmだ。針には、Yuらが設計したナノ粒子が埋め込まれており、それぞれのナノ粒子はインスリン、グルコースオキシダーゼ、そしてこれらを包むヒアルロン酸ベースのポリマーの3成分からなる。グルコースオキシダーゼは、グルコースを酸化してグルコン酸に変換する酵素で、変換過程でナノ粒子内の酸素を消費する。すると、低酸素環境に反応して変形するよう設計されたポリマーが分解し、インスリンが放出される。この系では、グルコースオキシダーゼがグルコースセンサーとして、ポリマーがインスリンを放出するアクチュエーターとして機能する。

皮膚にパッチを貼付すると、皮下の細胞周囲の間質液中にマイクロニードルが押し込まれる。血糖値が高いと、グルコースオキシダーゼの酵素活性が高まり、ナノ粒子内に局所的な低酸素環境ができる。これが引き金となってナノ粒子が分解され、インスリンが放出される仕組みだ（図1）。Yuらは、こうした化学的手法を用いることによって、グルコースに応答して素早くインスリンを放出するシステムが実現でき、患者の要望に応えられるのではないかと考えた。

Yuらは、パッチがグルコースに対してきちんと応答してインスリンを放出すること、またグルコースオキシダーゼの濃度を変えることによってインスリン放出速度を調節できることを確認した。さらに、糖尿病マウスモデルを使った生体内試験を行い、1枚のパッチで血糖を効果的に調節できることを明らかにした。マウスに過剰なグルコースを投与すると、パッチは予想どおり応答してインスリンを放出し、血糖値は30分以内に正常範囲まで低下した。最も重要なのは、血糖値が正常値に達するとパッチはインスリンの放出をやめることだ。この特性により、過度な低血糖に起因する合併症リスクを効率よく最小限に抑えることが可能となる。研究チームは最後に、糖尿病マウスにパッチを連続して貼付し、長期的な血糖補正が可能であることを示した。

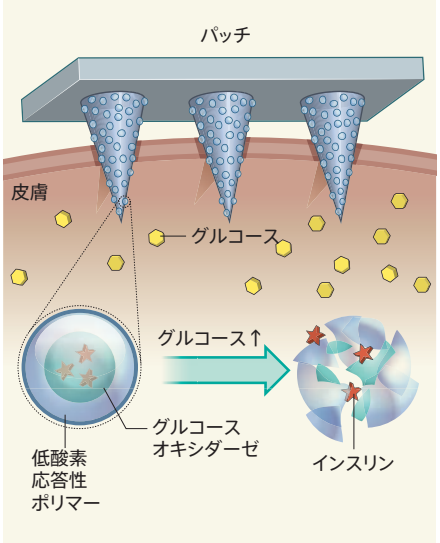


図1 グルコースを感知してインスリンを放出するマイクロニードルパッチ

Yuら[4]は、121本の微細な針を備えたスマートインスリン・パッチを開発した。皮膚にパッチを貼り付けると針が皮下細胞間の間質液に押し込まれるが、痛くはないという。それぞれの針には、インスリンとグルコースオキシダーゼ（グルコースを感知して酸化し、グルコン酸に変換する酵素）を低酸素応答性ポリマーで包んだ構造のナノ粒子が埋め込まれている。グルコース濃度の増加に応答してグルコースオキシダーゼの活性が高まると、ナノ粒子内の酸素が消費されて低酸素環境が生じる。これを低酸素応答性ポリマーが感知すると、ナノ粒子が分解され、インスリンが放出される。

マイクロニードルパッチは、注射を必要とするあらゆる治療法に代わる魅力的な代替法となる[7]。研究者らは、現在、ワクチン接種、遺伝子治療、定期的な投与を必要とするホルモンの送達などに、マイクロニードルパッチの利用を検討している。Yuらの研究で革新的なのは、血糖値に応じた量のインスリンをマイクロニードルから放出できることである。この手法の臨床利用の可能性を確認するためには、大型の動物を使った研究やインスリン放出速度の詳細な解析が必要だ。また、患者がこのパッチを使用できるようになるまでには、パッチの各成分に繰り返しさらされることによって起こり得るあらゆる免疫反応の評価が必要だろう。とはいえ、今回のマイクロニードルパッチ技術がグルコース応答性インスリン送達システムの開発に有望であることは明らかだ。

現在、糖尿病に対する根本的治療法はない。従って、Yuらが開発したような、安全かつ簡単な症状管理に役立つ技術が早急に必要とされている。根治の可能性を秘めた別のアプローチとして、膵臓のβ細胞（正常な血糖値を維持するためにグルコースを感知してインスリンを分泌する細胞）を置換もしくは再生する技術が芽生えつつある[8]（*Nature*ダイジェスト2015年1月号「幹細胞から成熟β細胞の作製に成功」参照）。実際、β細胞置換技術の開発や、受容者への安全で効果的な移植を可能にする技術の開発に向けて大きな進歩が見られている。だが、こうした根本的治療法が確立されるのは、おそらくずいぶん先のことだ。それまでの間は、安全で痛みのない効果的な症状管理方法が大いに歓迎されるはずである。■

（翻訳：藤野正美）

Omid Veiseh と Robert Langer はマサチューセッツ工科大学およびボストン小児病院に所属。

1. Shaw, J. E., Sicree, R. A. & Zimmet, P. Z. *Diabetes Res. Clin. Pract.* **87**, 4–14 (2010).
2. American Diabetes Association. *Diabetes Care* **36** (Suppl. 1), S11–S66 (2013).
3. Veiseh, O., Tang, B. C., Whitehead, K. A., Anderson, D. G. & Langer, R. *Nature Rev. Drug Discov.* **14**, 45–57 (2015).
4. Yu, J. *et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **112**, 8260–8265 (2015).
5. Russell, S. J. *et al. N. Engl. J. Med.* **371**, 313–325 (2014).
6. Skyler, J. S. *Nature Rev. Endocrinol.* **11**, 75–76 (2015).
7. Schoellhammer, C. M., Blankschtein, D. & Langer, R. *Expert Opin. Drug Deliv.* **11**, 393–407 (2014).
8. Dolgin, E. *Nature Med.* **20**, 9–11 (2014).

©2015 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

「遺伝子ドライブ」の進歩に遅れるな

Driving test

2015年8月6日号　Vol. 524 (5)

「遺伝子ドライブ」は植物や動物の集団全体を変えてしまう可能性を持つ技術だ。
規制当局は技術の進歩に追いつく必要がある。

MANODE/ISTOCK/THINKSTOCK

遺伝子ドライブ（gene drive）とは、植物や動物の集団全体を短期間で改変するための最先端の遺伝学的技術のことだ。これが仮説に過ぎなかった2014年の時点で、研究者と政策通が懸念を表明し、予想外の生態学的影響が生じる恐れがあると警告した（K. A. Oye *et al. Science* **345**, 626–628; 2014）。その論文では、安全性ガイドラインについて論じられ、一般的な政策提言もなされたが、まだ存在していない技術に警鐘を鳴らすのはなぜか、という批判を受けた。

それから1年も経たないうちに、この技術は現実のものとなった。2015年3月、2つの研究グループがCRISPR法を用いた遺伝子ドライブの実施例を発表したのだ（*Nature* 2015年8月6日号16ページ参照）。CRISPR法は、極めて高い精度でゲノムを改変できる、汎用性が高くて実施が比較的簡単なシステムだ。この遺伝子ドライブ技術が極めて重要なのは、片方の染色体に目的の変異を生じさせたうえで、もう一方の染色体の該当部位に同じ変異が生じるようにし、その変異が子孫に確実に受け継がれ、集団内で急速に広まるように設計できることだ。（V. M. Gantz and E. Bier *Science* **348**, 442–444; 2015）および J. E. DiCarlo *et al.* プレプリント入手先：http://doi.org/6k2; 2015）。

遺伝子操作によって実験動物や農作物を作製することと野生集団全体を改変する力を使うことでは話が全く違う。そのため、集団全体を改変するプロセスに対して懸念が生じることは理解できる。しかし、大きな利点がもたらされる可能性もある。蚊を改変してマラリア原虫を媒介できないようにしたり、絶滅危惧種の競争相手となっている侵入種を全滅させて絶滅危惧種を保護したりすることができるかもしれないのだ。

この論争に弾みをつけたのが、2015年7月30日に開催された米国科学アカデミーの会議だ。これは、遺伝子ドライブの潜在的な効用とリスクを評価するための6回に及ぶ会合の初回だった。そうした論争が大方の注目を集める頃には、たいていの場合、専門家の研究者が長い年月をかけて論点を徹底的に議論しているものだが、この論争の場合にも、遺伝子ドライブの利用に関するさまざまなガイドラインがすでに作成されており、米国科学アカデミーとその他の関係者は、こうした文書を糸口として利用していくべきだ。

新しい要素として、最近登場したCRISPR法がある。遺伝子ドライブはCRISPR法によってかなり使いやすくなり、改変した生物を偶発的あるいは意図的に外部環境へ放出してしまう可能性を相当に高めるため、論争に新たな次元が加わった。研究者と研究助成機関はこの点に注目し、遺伝子ドライブの生態学的影響を解明する作業を緊急性の高い優先事項とすべきだ。また、規制当局とその関係機関は、CRISPR技術の急速な進歩に追随する必要がある。ぐずぐずしている暇はないと考えるべきだ。■

（翻訳：菊川要）

©2015 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

Volume 525
Number 7567
2015 年 9 月 3 日号

気象予報に関するニュース：数値気象予報の精度は上がり続けるだろうか？

FORECAST NEWS: Can numerical weather prediction keep on getting better?

数値気象予報（NWP）モデルからの出力は広く社会全体に普及していて、現在では、1 週間先までの精度の高い予報が提供されている。この数十年を振り返ってみると、予報精度の向上は著しかったが、精度の高い予報が出せる予測先行時間が 10 年ごとに約 1 日延びる程度というゆっくりしたものであった。P. Bauer らは今回、NWP を現在の水準にまで押し上げてきた多くの技術的進歩や科学的進歩を概観し、向上速度をこれまでと同じ程度に維持していくには、将来かなりの難問が生じることを明らかにしている。

構造生物学：ホスホン酸塩の細菌による分解

Bacterial breakdown of phosphonates

リン酸が不足しているとき、一部の細菌は、安定な炭素－リン結合を切断する特殊化した酵素装置を持つために、有機ホスホン酸化合物を利用できる。これにどのような機構が関わっているかはよく分かっていない。D. Brodersen らは今回、大腸菌（*Escherichia coli*）由来の 240 キロダルトンの C–P リアーゼ複合体の結晶構造を決定した。この構造には活性部位と思われる箇所が 2 つ含まれていて、それらが有機ホスホン酸化合物を ATP と共役させ、続いて C–P 結合を加水分解しているらしい。

DNA ナノ構造：DNA 折り紙をもっとコントロール

More control for DNA origami

DNA 折り紙は、設計された分子部品を組み立てて 1 個の安定構造体を形成するための有望な自己集合技術であるが、より大きく複雑な構造体の形成を目的とする場合、ミスフォールディング（誤った折りたたみ）が問題になり得る。今回 K. Dunn らは、この組み立て過程を調べ、どのようにすれば目的の構造体形成に向けた組み立てを誘導できるかを、特に系内の局所の相互作用およびステープル鎖の長距離の相互作用の強さを制御することで示した。従って、組み立て経路を含むように合理的な設計過程を拡張することで、より再現性の高い合成が可能になり、DNA 折り紙がナノ製造技術として急発展を続けることができるはずである。

がん：変異型 PIK3CA が乳腺細胞の運命に与える影響

Effects of mutant PIK3CA on mammary cell fate

PIK3CA の変異はいくつかの異なる種類のヒト乳がんに関連しているが、この不均一性が生じる細胞起源や原因となる機構は分かっていない。今回 2 つの研究グループが、マウスで遺伝学的手法を用い、乳腺の異なる細胞種に起源がある腫瘍から、異なる形態、増殖および浸潤の特性を持つがんが誘導されることを実証した。*PIK3CA* の変異は、通常は細胞系譜が限定されている細胞種で複数の細胞運命を指示する遺伝的プログラムを活性化すると考えられる。

神経科学：神経変性の新しい機構

A novel mechanism of neurodegeneration

消耗性疾患である筋萎縮性側索硬化症（ALS）の原因で最もよく見られるのは、*C9orf72* 遺伝子内でのヘキサヌクレオチド GGGGCC（G_4C_2）の反復伸長である。今回 2 つの研究グループが対照的な方法を用いて、家族性 ALS の原因である可能性がある 1 つの分子機構にたどり着いた。K. Zhang らは G_4C_2 が 30 回反復されたタンパク質を発現するショウジョウバエ（*Drosophila*）で候補遺伝子を用いる遺伝的スクリーニングを行い、B. Freibaum らは G_4C_2 が 8 回、28 回、あるいは 58 回反復されている転写産物を発現するショウジョウバエで遺伝的不偏スクリーニングを行って、この病気の表現型を増強あるいは抑制する遺伝子群を探索した。Zhang らは核－細胞質間輸送の重要な調節因子である RanGAP をコードする遺伝子が、また Freibaum らは核膜孔や核－細胞質間輸送装置の構成要素をコードする複数の遺伝子が、目的に該当するものであることを見いだした。2 つのグループは共に、G_4C_2 反復配列を発現するショウジョウバエ細胞や ALS 患者由来の iPS 細胞から生じたニューロンでは核－細胞質間輸送に欠陥があることを明らかにしている。さらに Zhang らは、アンチセンスオリゴヌクレオチド、あるいはグアニン四重鎖を標的とする小型分子によって、このような欠陥が救済できることを示している。

細胞生物学：食餌はミトコンドリアの健康状態に影響する

A dietary influence on mitochondrial health

ミトコンドリアの機能調節についての研究で、A. Teleman らは、脂肪酸であるステアリン酸（C18:0）とタンパク質であるトランスフェリン受容体 1（TFR1）が共にミトコンドリアの調節因子であることを突き止めた。C18:0 は、TFR1 をステアロイル化することで JNK シグナル伝達の TFR1 による活性化を抑制し、ミトコンドリアの融合と機能を促進する。C18:0 は食餌成分であり、興味深いことに動物細胞は C18:0 レベルの上昇にも下降にも応答する。ショウジョウバエ（*Drosophila*）で食餌によって C18:0 を補充すると、ミトコンドリア融合が亢進され、疾患モデルでパーキンソン病の原因遺伝子 *Pink* や *Parkin* の欠失などの遺伝子異常によって引き起こされたミトコンドリア機能障害が緩和された。

©2015 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

Volume 525
Number 7568
2015 年 9 月 10 日号

3 兆本を超えて増え続ける：全球規模での高木密度地図

THREE TRILLION AND COUNTING: Mapping tree density at a global scale

表紙は、全球の高木密度を示す新しい地図に基づいて作られた、「高木の世界」の三次元表現である。地形や国が見てとれる所には高木が存在するが、それ以外のサハラ砂漠のような場所には実質的には高木は存在しない。これまで、全球の森林生態系についての知識は、衛星画像がもたらす森林面積についての情報から得られてきた。政策立案者や環境科学の研究者らは、この情報に大きく依存して、生物多様性のパターンや生物地球化学的循環への高木の関与、生態系サービスに対する高木の寄与を検討してきた。T. Crowther らは今回、全球高木密度地図を作製することで、この情報の範囲を大きく拡張し、上空からの衛星画像では分からなかった、林冠の下での状況を明らかにしている。この地図は、高木密度についての地上からの 40 万を超える測定値を使って作製されたものである。これによって、地域規模、また全球規模での高木数にパターンがあることが分かった。研究チームは、この地図を使って現在の全球での高木数は約 3 兆本と推定している。

神経科学：ドーパミン作動性ニューロンと GABA 作動性ニューロンが報酬を評価

Dopamine and GABA neurons assess rewards

連合学習の成立には、予測した報酬と実際の報酬の比較が必要であり、この過程は腹側被蓋野のドーパミン作動性ニューロンが担うと考えられている。しかし、この「予測誤差」がどのようにして計算されるかについては多くの議論がある。内田直滋（米国ハーバード大学）らは今回、光遺伝学的手法と細胞外記録法を組み合わせて行動中のマウスに適用し、予測誤差の計算が除算ではなく減算であることや、腹側被蓋野の GABA 作動性ニューロン（報酬予測を符号化する）がドーパミン作動性ニューロンに対して予測誤差の計算を促す信号を送っていることを明らかにした。

がん：変異型 p53 はヒストンメチル化と関連する

Mutant p53 links to histone methylation

野生型 p53 は腫瘍抑制因子であるが、p53 の変異はがんを促進することがあり、こうした発がん型の一部は機能獲得変異である。S. Berger らは ChIP-seq 解析を用いて野生型と機能獲得変異 p53 のゲノム結合パターンを比較し、p53 変異体は野生型タンパク質と比べて異なる遺伝子群に結合し、その重要な標的にはヒストンメチルトランスフェラーゼ MLL1 と MLL2、および他のクロマチン修飾酵素が含まれることを明らかにした。機能獲得 p53 変異細胞の増殖は MLL 経路に強く依存し、MLL 機能の低分子阻害薬に感受性であることは、これらの p53 変異を持つがんに対する新たな治療経路を示している。

神経疾患：アルツハイマー病のアミロイドβ病変の伝播についての手掛かり

Possible evidence for transmission of Alzheimer's pathology

小児期に、プリオンに汚染された死後脳由来のヒト成長ホルモン（hGH）による治療を受けた患者が、医原性クロイツフェルト・ヤコブ病（iCJD）を発症している。このような治療は 1985 年に中止されたが、CJD は潜伏期間が長いため、新しい症例がいまだ発生し続けている。意外なことに、このような iCJD 患者 8 人（年齢 36 ～ 51 歳）の剖検研究で、アルツハイマー病で典型的に見られる灰白質のアミロイドβ（Aβ）沈着と、脳アミロイド血管症の特徴である血管壁への Aβ沈着があることが明らかにされた。これらの患者は、早期発症型アルツハイマー病に関連する病原性変異あるいは高リスク対立遺伝子のいずれも持っていなかった。Aβ病変は hGH の投与を受けたプリオン感染者のみに検出されたことは重要である。これは、CJD に加え、Aβ病変にも医原性伝播があることと一致しており、また、hGH に曝露された健常者にも医原性のアルツハイマー病および脳アミロイド血管症を発症するリスクがあるという可能性を示唆している。

植物科学：植物ホルモンであるジャスモン酸のシグナル伝達

Jasmonate hormone signaling

植物ホルモンであるジャスモン酸によって引き起こされるシグナル伝達の経路は、植物のストレス応答に加えて、成長や発生も調節している。分子レベルでは、JAZ（jasmonate ZIM-domain）タンパク質はジャスモン酸の共受容体として機能するだけでなく、ジャスモン酸シグナルの伝達に必要とされる転写因子 MYC の活性化を抑制する。S. He らは今回、X 線結晶構造学の手法を使って、JAZ タンパク質が転写抑制因子とジャスモン酸共受容体という 2 つの役割をどうやって切り替えられるのかという疑問の解決を試みた。以前の研究から、JAZ 抑制因子の保存された Jas モチーフが構造が部分的にほどけたヘリックスとしてジャスモン酸と結合することが示唆されていた。だが、著者らは Jas モチーフは MYC に結合する際に完全なαヘリックスを形成することを見いだした。その結果、Jas モチーフは MYC の N 末端の折りたたみ構造に不可欠な部分となって、MYC に顕著なコンホメーション変化をもたらす。こうした競合的結合が起こったことで、転写に関わるメディエーター複合体のサブユニットの 1 つと MYC との相互作用が阻害され、転写活性が抑制されるのである。

©2015 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

Volume 525
Number 7569
2015 年 9 月 17 日号

学際研究：科学者が力を合わせて世界を救わなければいけないのはなぜか

INTERDISCIPLINARITY: 'Why scientists must work together to save the world

エネルギーや水資源、気候変動、食糧、健康などの、社会が直面している難題に対処するには、科学者と社会科学者が力を合わせる必要がある。しかし、伝統的な学問分野の境界を越える研究は依然として人気がなく、報われることも少ない。今週号の特集では、学際的な研究を呪わしいものではなく、喜ばしいものにするために、行政府や研究費提供組織、学術雑誌、大学、研究機関、研究者はそれぞれ何をすべきかを検討している。

神経科学：シナプスへの光遺伝学的操作を使って記憶を追跡する

Memory tracked using synaptic optogenetics

記憶の構造的基盤は、樹状突起スパインの安定性と長期増強の変化だと想定されて久しいが、こうした構造変化と特定の記憶とを結び付けるための手法はこれまでなかった。今回、林（高木）朗子（東京大学）らは、直前に活動したスパインを標的とした操作が可能な、新しい光活性化プローブを開発した。運動課題を実行させた後、直前に長期増強されたスパインを光学的に収縮させたところ、学習の障害が見られた。この結果は、標的となった特定のスパイン集団と学習行動との因果関係を示唆するものである。

光物理学：無損失のパリティ－時間対称性

Lossless parity-time symmetry

除外点は、物理系のエネルギー関数の特異点で、特異な効果を生むことがある。最近まで除外点は主に理論的な存在であったが、ポンプ依存性が反転したレーザーや、透過や反射が一方向性のフォトニック構造体などの光学系において実験的に実証され、再び注目されている。研究の大半は「パリティ－時間対称性」のある系が関係するものであり、利得とともに人工的な損失を避けられず、これは実際的な応用には望ましくない組み合わせである。B. Zhen らは今回、注意深くエネルギーバンド構造を調整すると、除外点の連続的なリングを生成できるフォトニック構造体（厚いフォトニック結晶スラブ）を、理論と実験で実証した。この方法によって、例えば先進的な光源や光伝搬の制御に利用できる可能性のある特異な物理特性を得る道が開かれる。

がん：グリタゾン系抗糖尿病薬による白血病の治療

The use of glitazone antidiabetics in leukaemia

慢性骨髄性白血病（CML）では、多くの症例が、ABL キナーゼの構成的活性化につながる *BCR-ABL* 転座によって引き起こされる。そのためイマチニブなどの ABL キナーゼ阻害剤による治療で良い臨床結果が得られてきた。しかし、多くの患者で治療抵抗性が出現しており、これは静止状態の CML 幹細胞に本来備わる抵抗性の結果であると考えられている。今回 S. Prost らは、核内受容体 PPAR γ を介して作用するグリタゾン系抗糖尿病薬の 1 つであるピオグリタゾンが、CML 幹細胞プールを減少させ、イマチニブとの併用で CML 患者に持続する効果をもたらすことを実証している。

植物科学：植物で新しく見つかった防御分子

A novel plant defence molecule

植物は、病原体のような環境中の危険因子に対抗するためにさまざまな低分子化合物を合成している。今回、E. Sattely らは、このような代謝産物のこれまで知られていなかったファミリーをシロイヌナズナ（*Arabidopsis thaliana*）で見つけ、それらを作り出す完全な生合成経路の特徴を明らかにした。このファミリーで見られる重要な代謝産物は 4-ヒドロキシインドール-3-カルボニルニトリル（4-OH-ICN）である。面白いことに、4-OH-ICN はシアン化物生成活性を持っており、この活性は植物では前例がなく、自然界でもまれなものである。さらに、4-OH-ICN 生合成経路に変異が生じた植物は微生物病原体に対する感受性が上昇するので、4-OH-ICN は植物の病原体に対する免疫を強化しているらしい。4-OH-ICN は、よく研究されているカマレキシンと共に、幅広い抗真菌および抗菌防御の一部として働いていると、著者らは考えている。

進化遺伝学：表現型可塑性が選択的進化に及ぼす影響

Effect of phenotypic plasticity on selection

表現型可塑性は、変化した環境条件に対する個体群の進化的適応に関わっていると考えられるが、表現型可塑性が適応を促進するのか阻害するのかは明らかになっていない。今回、捕食者の存在しない新たな環境でグッピーを進化させた研究で、遺伝子発現に生じる変化が観察された。その結果、発現の差異を進化させたのは、祖先個体群で表現型可塑性が適応的だった遺伝子ではなく、発現の可塑性が非適応的な遺伝子だった。言い換えると、発現が環境に対して有利な方向に応答する遺伝子は、選択的な進化はしない傾向があり、その一方で、発現変化が不利になるような遺伝子には強い選択がかかるのである。

HADOT/ISTOCK/THINKSTOCK

グッピー（*Poecilia reticulata*）

©2015 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

Volume 525
Number 7570
2015年9月24日号

Bad Karma を引っこ抜け：アブラヤシの収穫を台無しにしかねないエピジェネティックな形質

WEED OUT *Bad Karma*: The epigenetic trait that can ruin an oil palm crop

「マントル形成型（mantled）」として知られる花や果実の異常は、農作物であるアブラヤシの、組織培養に由来する栽培品種の一部で生じることがあり、マントル形成型のヤシの実からは油が得られなくなる。マントル形成はエピジェネティックな形質として広く認められているが、これまで十分に説明されてこなかった。M. Ong-Abdullah らは今回、マントル形成型の表現型とエピジェネティックに関連する遺伝子座を探索するため、ゲノム規模での DNA メチル化不偏解析を行い、あるホメオティック遺伝子のイントロンに埋め込まれた、単一の *Karma* ファミリーレトロトランスポゾンの低メチル化が全てのマントル形成型クローンに共通であり、この遺伝子の転写産物の異常なスプライシングと終結に関わっていることを見いだした。このメチル化喪失は *Bad Karma*（悪因縁という意味）エピアレルと命名され、アブラヤシの生産性低下が予測できることから、こうした特性によって幼植物体の段階で生産性の高いクローンをスクリーニングすることが可能となる。

発生生物学：細胞運命の転写後調節

Post-transcriptional regulation of cell fate

発生の際には、クロマチン構造と転写プログラムの両方の変化が細胞の分化を方向付けるが、細胞運命決定の転写後調節については、ほとんど知られていない。M. Rape らは、発生中のネッタイツメガエル胚やマウス胚性幹細胞の分化では、脊椎動物特異的なユビキチンリガーゼが神経堤での細胞運命指定を変化させることを明らかにした。著者たちはプロテオミクスの手法を使って、$CUL3^{KBTBD8}$ リガーゼがリボソーム生成の調節因子である NOLC1 とそのパラログ TCOF1 を標的として翻訳を調整することを見いだした。トリーチャー・コリンズ症候群として知られる、神経堤に関連した障害では *TCOF1* 遺伝子座に変異が生じている。

神経科学：育児行動の神経回路

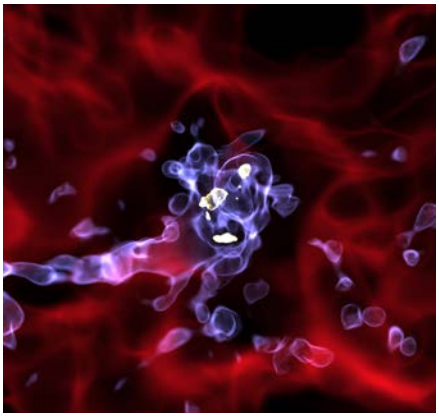
Neuronal circuits for parental care behavior

視床下部にはさまざまな性的二型性の神経回路があり、例えば攻撃や性行動、子の世話などの行動の性差に関わっていると考えられている。T. Kimchi らは今回、成体マウス視床下部の性的二型性を示すドーパミン作動性ニューロンの小集団が、仔に向けた雄と雌の典型的な行動の調節で働いていることを突き止めた。マウス視床下部でチロシンヒドロキシラーゼを発現する特異的ニューロンは、経産雌では未経産雌や雄よりも数が多く、育児行動を性特異的なやり方で制御していることを見いだした。この同じニューロン群は、別の視床下部細胞による「社会性ホルモン」オキシトシンの生産も制御している。

宇宙物理学：明るいサブミリ波銀河の形成モデル

A model for submillimetre-bright galaxy formation

高赤方偏移の明るいサブミリ波銀河は、赤外輝度が極めて高いこともあって、ガスの豊富な銀河の合体が起源だと提案されているが、そうした銀河の宇宙論的なシミュレーションには問題があることが示されている。D. Narayanan らは今回、寿命が約 10 億年であるというシミュレーションで、観測されるさまざまな物理的制約を同時に満たすサブミリ波銀河を形成できる宇宙論的流体力学銀河形成モデルを報告している。高い星形成率の一部は、銀河の合体を通してではなく、星からの初期のフィードバックによって可能になったリザーバーガスの供給に支えられている。



直径約 65 万光年のスターバースト銀河モデルにおけるガス分布の様子。中心銀河は著しいガスの流入により星形成が非常に活発で、極めて明るい。

DESIKA NARAYANAN

免疫学：微生物相は病気を促進する好中球を調節する

Microbiota regulate disease-promoting neutrophils

血液中で最も数の多い白血球種である好中球は短命な細胞で、自然免疫に重要な役割を担っている。しかし、活性化した好中球は炎症性サイトカインを分泌することによっていくつかの病気を助長することがある。細胞培養系中で老化した好中球は、遊走することが少なくなり、また機能が低下する。今回 P. Frenette らは、長い間循環中にあって老化した好中球は、炎症促進活性がより高くなっていること、また鎌状赤血球症のマウスモデルでは血管閉塞の一因となっていることを明らかにしている。好中球の老化は Toll 様受容体およびアダプター分子 Myd88 を介して微生物相によって調節されることも分かった。微生物相を除去すると、老化の表現型を持つ好中球の数とその炎症誘導活性が大きく低下する。

©2015 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

nature genetics
Volume 47 Number 10

HIGHLIGHT

ブタの家畜化の歴史に関する新見解

ブタがイノシシから家畜化された過程についての解析結果から、動物の家畜化研究でよく用いられる前提の 1 つと、現代のブタとイノシシから得られた遺伝学的データの不一致が判明した。

数千年前、人類は農業を目的として野生の動物を家畜化した。その過程で、比較的少ない数の個体の野生集団からの持続的な隔離が行われたと考えられてきた。

L. Frantz らは、ヨーロッパとアジアの 600 頭以上の家畜ブタとイノシシの遺伝学的データを解析し、ヨーロッパの家畜ブタの起源がアナトリアの家畜ブタであることを明らかにした。同時に、アナトリアの家畜ブタの DNA の大部分がヨーロッパのイノシシに共通することも判明した。複数の進化モデルの検証から、家畜ブタとイノシシの当初からの一貫した交雑で、この遺伝学的データを最もよく説明できることが明らかになった。従って、家畜ブタは、数多くの野生個体群のモザイクであり、少なくともヨーロッパの品種の場合、モザイクには絶滅種も含まれる可能性がある。Frantz らは、持続的な人間による農業に重要な形質選択で交雑の影響が打ち消され、家畜化が維持されたと推論している。

NEWS & VIEWS

膵がんのがん細胞や間質細胞の遺伝子シグネチャーからその転帰が予測できる

膵がんでは、さまざまな細胞種が不均一に混合されているので、共通する分子的な特徴を探して膵がんを分類する基準を作り出すのが容易ではない。この問題にバイオインフォマティクスの手法を用いて取り組んだ新たな研究から、膵がん細胞あるいは非悪性間質細胞特異的な遺伝子発現シグネチャーを解読する方法が得られた。これにより患者の転帰を予測でき、また、個別化治療のための情報が得られる可能性がある。

F. Kottakis & N. Bardeesy

アデノ随伴ウイルスにより疾患を見つけ出す

アデノ随伴ウイルス（AAV）ベクターは遺伝子治療に広く使用されている。ヒト肝細胞がんで 2 型 AAV の染色体への挿入が、がん原遺伝子を活性化するという報告で、この手法に対する懸念が浮上した。

D. W. Russell & M. Grompe

PRC1 タンパク質はゲノムの三次元構造を調整する

ゲノムの三次元構造は、遺伝子発現を調整する重要な役割を担っているが、どのように制御されるかはあまり理解されていない。今回、PRC1 複合体のポリコーム構成要素が、多能性維持のために共抑制される物理的な遺伝子ネットワークの組織化に重要な役割を担っていることが明らかになった。

G. Cavalli

nature medicine
Volume 21 Number 10

HIGHLIGHT

神経補綴システムを使ったヒトによるカーソル制御で過去最高の成績が得られた

脳卒中や脊髄損傷、神経変性疾患などが原因で四肢に麻痺が生じた患者の場合、随意運動を制御する健常な脳回路の再活用が可能になれば、生活の質が改善されると思われる。過去に行われた概念証明のための臨床試験では、神経活動の解読によるコンピューターのカーソルやロボット肢の制御が実証されている。しかし、臨床での幅広い応用には、神経補綴システムの性能を高める必要があった。

J. Henderson らは、非ヒト霊長類を使った研究で開発した神経補綴システムを臨床に適用したパイロット臨床試験の一例として、2 人の筋萎縮性側索硬化症（ALS）患者での結果を報告している。以前の外科手術によって患者の運動皮質に埋め込まれていた微小電極群を利用して、指の動きを想起した際の神経活動を記録した。この電極群を、神経活動を二次元運動のコマンドに翻訳する改良型解読アルゴリズムを備えた神経補綴システムに連結すると、患者は以前のシステムを使った場合より速く正確にカーソル制御ができ、過去最高の成績が得られた。以前の解読アルゴリズムと今回の改良型アルゴリズムを、患者には知らせずに交互に使う実験では、新しいアルゴリズムが作業成績を客観的にも主観的にも改善することが明らかになった。

運動障害の原因や個人差など、他の要因がシステムの性能に与える影響を明らかにするには、さらなる研究が必要だ。

NEWS & VIEWS

CD47 遮断はがんの新しい免疫チェックポイント療法となる

腫瘍細胞でしばしば発現される CD47 は、マクロファージの食作用を抑止するシグナルとして働くが、治療のための CD47 遮断によって引き起こされる抗腫瘍作用では、マクロファージではなく、別の免疫細胞、つまり T 細胞と樹状細胞が大きな役割を果たすことが明らかになった。

R. H. Vonderheide

インフルエンザ感染時に抗原提示細胞は抗原を内部調達

抗原提示細胞（APC）は細胞外環境から取り込んだウイルスタンパク質の断片の提示によって CD^{4+}T 細胞を動員・活性化すると、これまで考えられてきた。しかし、新たな研究により、実は APC は提示する材料を自身で作り出していたことが明らかになった。

J. D. Mintern & J. A. Villadangos

©2015 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

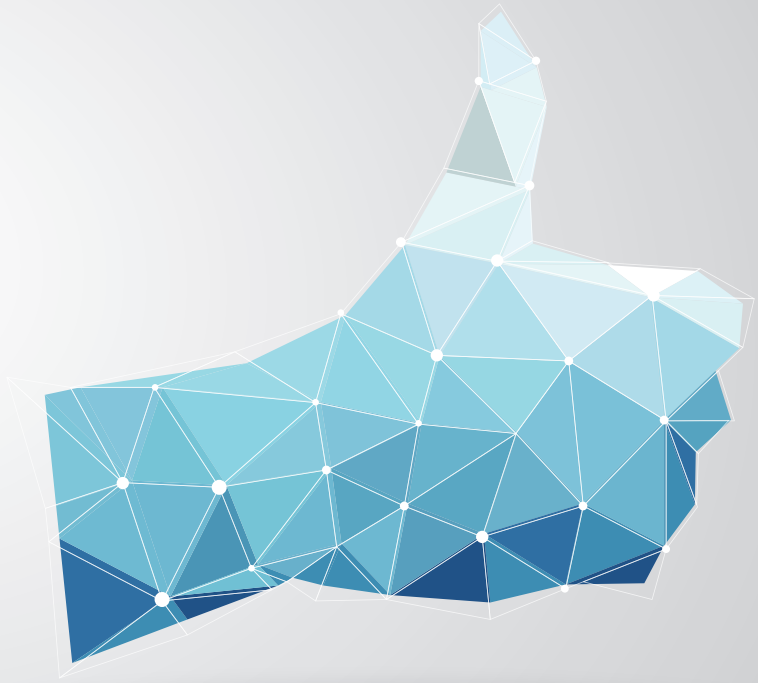
nature ダイジェスト

FOLLOW US!

www.facebook.com/NatureJapan

twitter.com/naturejapan

http://nature.asia/jp-regist



Nature、*Nature* ダイジェスト、Nature 関連誌の最新情報をフォローしよう!

nature publishing group npg

EDITOR'S NOTE

2015 年のノーベル賞は、寄生虫による感染症の治療薬を発見した大村智先生に医学生理学賞が、ニュートリノに質量があることを示すニュートリノ振動を見出した梶田隆章先生に物理学賞が送られることが決まりました。2 分野で日本人が受賞という快挙に日本中が湧き、フィラリア症やマラリア症などの「顧みられない熱帯病」にも光が当たりましたが、その呼び名の所以はご存知でしょうか。14 ページ「エボラの次の感染症に備える」には、その理由とともに、これらの疾患に対し世界がどれほど無防備であるかが書かれています。今年度の医学生理学賞は、先進国に対する明確なメッセージであると感じました。(う)

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

nature publishing group npg

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

©2015 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：大場郁子
編集：宇津木光代、松田栄治、菖蒲さやか、石田みか、山西三穂子
デザイン／制作：中村創
広告：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。

©2015 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

ネイチャー・ダイジェスト
11月号
平成27年11月1日発行 第12巻 第11号
編集発行人：大場郁子
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：2189-7778

自分だけの *Nature* ダイジェストを始めてみませんか？

個人向けプランはいつでもどこでも読み放題！

オンラインマガジンは

バックナンバーも
読み放題で

PDF もダウンロードできて

2011 年までぜんぶ読めます！

年間購読
8,210 円（税込）

さらに
+1,000 円
で

Nature ダイジェスト・コンボなら

アプリでも
読み放題

アプリは通常価格 5,200 円（iOS/Android）

4,200 円もお得！

年間購読
9,210 円（税込）

詳しくは
http://nature.asia/ND-subscribe

nature publishing group npg