

日本語で読む世界の最新科学ニュース

nature ダイジェスト

謎の恐竜デイノケイルスの全貌

自家受精を防ぐシダの戦略

イモリを襲う新種カビ

がん排出物で正常細胞ががん化

01
2015

最も引用されている論文

日本で脳プロジェクト始動

ゲノム解析技術を医療に

インスリンを産生する
ヒトβ細胞を作製

最古の現生人類ゲノム
配列解読

エボラウイルス治療薬

FROM 日経サイエンス

曲げられるスマホに一步前進
宇宙線をつかまえる

本体価格 648 円+税

Call for papers

2015年 創刊

nature plants

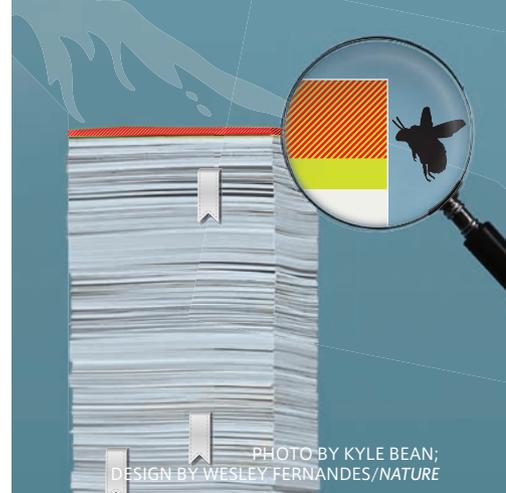
From Bench to Biosphere

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

皆様の研究成果を *Nature Plants* にご投稿ください。

<http://nature.asia/nplants>

nature publishing group 



被引用回数の多い科学論文トップ100 14

表紙画像: GETTY IMAGES

1900年から今日までに発表された科学論文の中で「被引用回数トップ100」に入っているのは、どのような論文なのだろう？

NATURE NEWS

- 03 植物成長ホルモンジベレリンはシダ植物の性決定にも関与する
- 04 欧州のイモリを襲う新興感染症
- 05 がん細胞の排出物が正常細胞をがん化させる!?
- 07 4万5000年前の現生人類のゲノム配列が明らかに
- 08 素早いゲノム解析で赤ちゃんを救え!
- 09 重力定数の危機にライバルが結集
- 21 ヒト疾患の巨大遺伝子バンクを作って病因を探る

NEWS SCAN

- 06 曲げられるスマホに一步前進
- 06 宇宙線をつかまえる

JAPANESE AUTHOR

- 22 誰もが“バイオインフォマティシャン”の時代

NEWS & VIEWS

- 28 繊維芽細胞の可塑性が心臓の修復を助ける

EDITORIAL

- 30 改革を迫られる大学

HIGHLIGHTS

- 31 2014年11/6～11/27号

RESEARCH ROUND-UP

- 35 Nature Genetics / Nature Medicine

02 謎の恐竜デイクェイルスの全貌が明らかに

恐竜デイクェイルスの全身骨格が発見された。巨大化と共に数々の奇妙な特徴を持つ、極めて個性的な姿が明らかになった。



MICHAEL SKREPENICK

12 脳機能解明へ、日本でプロジェクト始動

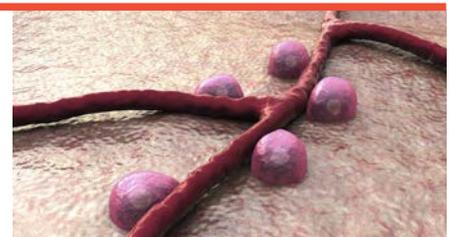
霊長類の高次脳機能解明を目指す Brain/MINDS 計画では、マーモセットを使ってヒトの神経・精神障害の研究が行われる。



THINKSTOCK

11 幹細胞から成熟β細胞の作製に成功

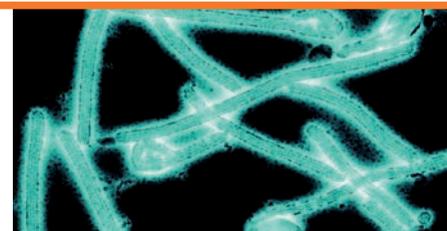
インスリンを産生する成熟β細胞を、*in vitro*で大量に作製する方法が開発された。移植による治療への道が開けると期待される。



THINKSTOCK

26 重症エボラウイルス感染症のサルを回復させた治療薬

3種類のモノクローナル抗体を混合した治療薬「ZMapp」で、致死量のエボラウイルスを接種したサルは全て回復した。



THOMAS W. GEISBERT

謎の恐竜デイクェイルスの 全貌が明らかに

Fossils reveal 'beer-bellied' dinosaur

SID PERKINS 2014年10月22日 オンライン掲載 (doi:10.1038/nature.2014.16203)

長く謎に包まれていた恐竜デイクェイルスの全身骨格が発見され、
巨大化と共に奇妙な特徴の数々を獲得した、極めて個性的な姿が明らかになった。

1965年の夏、モンゴル南部のゴビ砂漠で、長さ2.4mもある巨大な恐竜の前肢の化石が発見された。この前肢の化石には3本指であったことを示す指骨やかぎ爪、肩帯などが含まれており、これらの特徴から新種の獣脚類恐竜であることが明らかになった。前肢の長さが既知のどの二足歩行動物のもよりも長い(ただし翼竜などの飛翔動物の翼は除く)ことから、「尋常ではない恐ろしい手」を意味するデイクェイルス・ミリフィクス (*Deinocheirus mirificus*; *Deinocheirus* はギリシャ語で「恐ろしい手」、*mirificus* はラテン語で「尋常ではない」を意味する)と名付けられたが、前肢と肩帯の骨以外では肋骨や椎骨の小さな破片しか発見されておらず、その全体像は約半世紀にわたり謎に包まれていた。

今回、2006～2010年に行われた発掘調査で、北海道大学総合博物館こぼやしの小林快次よしつぐおよび韓国地質資源研究院(テジョン)のYuong-Nam Leeらの国際チーム



MICHAEL SKREPENICK

により、新たにデイクェイルスの全身骨格が2体発見され、その詳細が*Nature* 2014年11月13日号257ページで報告された¹。それによれば、デイクェイルスは、ティラノサウルスに匹敵する巨体を持ち、頭部は前後に細長く、背中にはスピノサウルスに似た帆があり、腹部が大きく突き出た、まるで複数の恐竜のパーツを組み合わせたかのような異様な姿をしていたという。

ほぼ完全な骨格

今回発見された化石標本2体は、共に今から約7000万年前のものと思われ、1体は2006年、もう1体は2009年に、いずれも1965年に最初の標本が発見された地点の近くで発掘された。この場所からは、それ以前にもデイクェイルスの頭骨と手足の化石が発掘されていたが、それは密輸目的で行われたものであり、盗掘されたこれらの化石は違法に売却され、個人のコレクションとなっていた。幸い、この貴重な化石は後にモンゴルに返還され、調査の結果、2009年の標本と同一個体のものであることが判明した。この盗掘標本を含めると、発見されたデイクェイルスの標本は全骨格の約95%になるという。

約50年前の研究では、デイクェイルスは獣脚類オルニトミモサウルス類 (*Ornithomimosauria*; 「鳥に似た竜」の意味) に分類された。この系統群は、ティラノサウルスやアロサウルスなどのどう

猛な肉食恐竜と比較的近縁にあるとされている。ところが今回発見された骨格は、他のオルニトミモサウルス類のものとはいくつかの点で異なっていた。例えば、デイクェイルスの椎骨の大部分には長い突起(神経棘ききよく)が上向きに付いており、重い腹を支えるための靭帯がここに付着していたと推測される。研究チームは、デイクェイルスの体長を約11m、体重を約6.4tと見積もっているが、これは既知のオルニトミモサウルス類の中で最も大きい。

同号で今回の論文に関する News & Views² を執筆したメリーランド大学(米国カレッジパーク)の古脊椎動物学者 Thomas Holtz, Jr. は、「他の一般的なオルニトミモサウルス類に比べ、腹部が非常に大きく膨らんだ、実に異様な恐竜だったと考えられます」と言う。

くちばしとたくましい足腰

長さ1mに及ぶデイクェイルスの頭骨には歯は生えておらず、水平に広がった上下の顎の形状と表面の凹凸は、この恐竜が代わりに角質のくちばしを持っていたことを示している。また、深い下顎には巨大な舌があったようだ。その腹部からは、大量の胃石と共に魚の背骨やうろこが発見されており、この恐竜が植物だけでなく相当量の魚類も食べていたことが示唆される。

デイクェイルスの骨盤は幅広で、後肢は太くて比較的短く、3本の趾骨(末節骨)はいずれも太い。末節骨は平らで先端が丸くなっているが、これは他の獣脚類にはない特徴だ。研究チームによると、これらは不安定な湿地帯をゆっくり歩くのに適した特徴だという。オルニトミモサウルス類最大のこの恐竜は、その奇妙な外見もさることながら、走行性を捨てて巨大化を成し遂げた、実に興味深い種といえる。

(翻訳: 三枝小夜子、編集: 編集部)

1. Lee, Y.-N. et al. *Nature* <http://dx.doi.org/10.1038/nature.13784> (2014).
2. Holtz, T. Jr. *Nature* <http://dx.doi.org/10.1038/nature.13930> (2014).

植物成長ホルモンジベレリンはシダ植物の性決定にも関与する

Ferns communicate to decide their sexes

MARK ZASTROW 2014年10月23日 オンライン掲載 (doi:10.1038/nature.2014.16214)

カニクサというシダ植物の研究から、フェロモン様の物質を利用して集団内の性比を調節するという、一部のシダ植物に特有な性決定機構の詳細が明らかになった。

ヒトを含む動物では、生殖および子の生物学的な性決定は通常、親である雄と雌の2者間で完結する。しかし、カニクサ (*Lygodium japonicum*) と呼ばれるシダ植物では、個体の性決定にはそれが属する集団全体が関与しているらしい。名古屋大学生物機能開発利用研究センターまつおかまこと うてぐちみ や この松岡信および上口美弥子を中心とする研究チームはこのたび、カニクサの集団内で、早く成熟した個体の分泌する物質が、周囲に存在する遅く発生した若い個体の性を決定するフェロモンとして機能する仕組みを明らかにし、*Science* 2014年10月24日号で報告した¹。こうした集団規模の性決定機構は、集団内での雄と雌の比率を一定に保つことで、集団全体としての生殖の高速化を可能にしていると考えられる。

今回の研究成果は、種子ではなく胞子で繁殖するシダ植物の「性生活」を、これまでになく詳細に捉えたものといえる。シダ植物の成体は「孢子体」と呼ばれ、これが一般に目にする植物体である。一方、胞子体の葉裏で作られ、放出された胞子は、適当な環境に着地すると発芽して成長し、ハート型をした小型の「前葉体」と呼ばれる配偶体を形成する。前葉体は、発達過程において精子を作る造精器と卵を作る造卵器を形成し、それぞれ雄と雌になる。そしてこれらの精子と卵が受精して接合子を生じると、胞子体へと成長する。この際、同一のゲノム

を持つ精子と卵が接合すると近交弱勢のリスクが発生する。

雄と雌の分かれ道

以前から、シダ植物の造精器誘導には植物成長ホルモンとして知られるジベレリンと類似した構造を持つ「アンセリジオーゲン」という物質がカギを握っていることが知られていた。

カニクサの前葉体発達過程の後期では、5段階あるジベレリン生合成過程の遺伝子のうち、最後の過程を触媒する酵素遺伝子を除く4遺伝子が発現する結果、ジベレリンになる一歩手前の中間体で合成が停止する。この中間体は次に、カルボキシ基のメチルエステル化を経てアンセリジオーゲンとなり、前葉体外に分泌される。アンセリジオーゲンは疎水的な構造であるため、シダ植物が生育する湿った林床などの水環境では、隣の前葉体個体に素早く確実に取り込まれる。

発達初期の前葉体は、後期の前葉体とは逆に、ジベレリン合成の最終過程を触媒する酵素遺伝子だけを発現している。そのため、アンセリジオーゲンを取り込んだ発達初期の前葉体は、まずアンセリジオーゲンのカルボキシ基からメチル基を外すことでジベレリン中間体に変換し、その後、最後の過程を触媒する酵素により、ジベレリンを合成する。そしてこのジベレリンにより、造精器の形成が

誘導されるとともに造卵器の形成は阻害され、発達初期の前葉体は雄になる。

結果として、カニクサの集団では雌の周囲で雄の数が増加することになる。すなわち、集団内の性のバランスを調節し、自殖の必要性をなくすことで、遺伝的多様性が維持されているのだ。パデュー大学(米国インディアナ州ウェストラフイエット)の植物遺伝学者Jody Banksは、「性については、植物よりも動物の方がはるかに多くのことが分かっています」と話す。性決定に関わる「フェロモン」に限っていえば、今回の発見は、ある特定の分子が性決定と結び付けられた最初の成果になるという。

生殖と成長

ジベレリンは、第二次世界大戦後、農業・育種技術の進歩により小麦や米の収量が世界規模で急増した、いわゆる「緑の革命」において重要な役割を果たした。こうした作物において、ジベレリンは成長ホルモンとして作用しており、ジベレリン感受性の低い新たな作物品種の開発により、草丈が低く耐候性の高い作物が栽培されるようになったのだ。デューク大学(米国ノースカロライナ州ダラム)の植物分子生物学者Tai-ping Sunは、この植物ホルモンのさらなる理解が、今後もっと効率の良い作物系統の育種につながるのでは、と期待を寄せる。

今回カニクサで確認された、フェロモン様物質を利用した集団規模の性決定機構が他のシダ類でも一般的なのかどうかはまだ分からない、と松岡は語る。Banksらは現在、別の種のシダ植物について、性選択に影響する遺伝子を特定する研究を進めており、それが突き止められれば答えはおのずと見えてくるだろう。今回の松岡らの成果で注目すべき遺伝子の候補が絞り込まれたことを考えると、その答えが導き出されるのもそう遠くないかもしれない。

(翻訳：小林盛方、編集：編集部)

1. Tanaka, J. et al. *Science* **346**, 469–473 (2014).

欧州のイモリを襲う新興感染症

Fungus from Asia threatens European salamanders

EMMA MARRIS 2014年10月30日 オンライン掲載 (doi:10.1038/nature.2014.16249)

近年、欧州の有尾類個体群に壊滅的な被害を及ぼしている新興感染症の原因が、アジア固有の真菌であることが明らかになった。ペットの大規模な輸出入により、世界的な流行が懸念される。

2010年、オランダでマダラサラマンダラ (*Salamandra salamandra*) と呼ばれるイモリの仲間が、謎の死を遂げ始めた。被害の拡大を食い止めようと、保護活動家たちは健康そうな野生個体を集めて保護することにしたのだが、そうして隔離飼育した39個体も間もなく次々と死んでいった。

その原因としては最初、世界各地で両生類の大量死を引き起こしているラナウイルスが疑われたが、検査の結果、ウイルスは検出されなかった。次に疑われたのは、世界的大流行で複数種の両生類を絶滅に追いやったカエルツボカビ症の原因菌カエルツボカビ (*Batrachochytrium dendrobatidis*) だ。こちら結果は陰性だったが、ゲント大学 (ベルギー) の獣医 An Martel らの研究チームが感染個体の皮膚を顕微鏡で調べたところ、特徴的な糸状の真菌が縫うように入り込んでいるのが確認された。研究の結果、この真菌はカエルツボカビと近縁な新種であることが明らかになり、イモリ類に感染するツボカビということで2013年に「イモリツボカビ」(*Batrachochytrium salamandrivorans*) と命名された¹。Martel らはその後もさらに調査を進め、国立環境研究所 生物・生態系環境研究センター (茨城県つくば市) の五箇公一^{ごかこういち}らの協力の下、その原因菌がアジア起源であることを突き止めた。そして、この新興感染症が欧米の有尾類に及ぼす影響についても評価し、今回 *Science* 2014年10月31日号で報告した²。

真菌の「運び屋」

イモリツボカビの蔓延により、2013年には、オランダのマダラサラマンダラの生息数はそれまでのわずか4%にまで減少していた。その後、同様の流行がベルギーで2件確認される。残念ながら、こうした地域の周囲には、この感染症の拡大を阻止できるような自然の障壁は存在しない。

イモリツボカビが両生類の広範な種に対してどのような影響を及ぼすかを予測するため、研究チームは10種の無尾類 (カエル)、24種の有尾類 (サラマンダーやイモリ)、1種の無足類 (アシナシイモリ) をイモリツボカビの胞子にさらして、経過を観察した。その結果、この真菌の増殖が見られたのは有尾類の皮膚上だけで、無尾類や無足類には感染は認められなかった。また、旧北区という生物地理区の西部 (欧州、中東および北アフリカ) 由来のイモリ類で、感染した44個体のうち41個体が感染後間もなく死亡したことから、欧州産の種は特に感受性が高いことが明らかになった。

次に、研究チームはイモリツボカビの地理的分布を把握するため、世界各地の野生両生類5000個体以上について、皮膚を綿棒でこすって試料を採取し、DNA鑑定によりこの真菌の有無を調べた。その結果、イモリツボカビを保有しているのはアジア (タイ、ベトナムおよび日本) と欧州 (オランダおよびベルギー) の有尾類個体のみであることが確認された。このうち、アジアの個体で

はいずれも、イモリツボカビのDNAは検出されたものの、明らかな感染の症状は見受けられなかった。このことは、イモリツボカビがアジア固有の真菌であり、アジアの有尾類が長い年月をかけて何らかの抵抗性機構を進化させてきたことを示唆している。近年の欧州での感染症流行は、おそらく人為的移送によって侵入したアジア産有尾類から始まったと考えられる。

一方、北米の試料からはイモリツボカビは検出されなかった。とはいえ、北米の有尾類に脅威が及ばないわけではない。オーストラリア博物館研究所 (シドニー) の両生類生物学者 Jodi Rowley は、「ペット用有尾類の流通の規模を考えれば、イモリツボカビを保有する個体がすでに米国内に存在しても不思議ではありません」と指摘する。

今回の論文の共著者の1人で、1997年からカエルツボカビの研究をしているメリーランド大学 (米国カレッジパーク) の保全生物学者 Karen Lips は、国境を越えて流通される両生類を対象にした検査の実施を求めるロビー活動を精力的に展開している。Lips は米国での現状を「病原体や寄生虫を保有する恐れのある野生生物の輸入に関して、検査や監視を要請することができないのです」と説明する。現在こうした監視の強化を求める法案が議会に3本提出されているが、法律制定への動きはなく「放置状態にある」と彼女は批判する。

Lips はまた、カエルツボカビ症を教訓に先手を打った対応が望まれるものの、これまでの経験を踏まえると事態はあまり楽観視できないと話す。「病原体の侵入を完全に阻止することは困難です。あれほど警戒されていたエボラウイルスでさえ阻止できなかったのですから」。

(翻訳：三枝小夜子)

1. Martel, A. et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **110**, 15325-15329 (2013).
2. Martel, A. et al. *Science* **346**, 630-631(2014).

がん細胞の排出物が 正常細胞をがん化させる!?

Cancer cells can 'infect' normal neighbours

HEIDI LEDFORD 2014年10月23日 オンライン掲載 (doi:10.1038/nature.2014.16212)

腫瘍細胞から放出されたエクソソームと呼ばれる小胞が、
正常な細胞をがん化させる可能性があることが分かった。

がん細胞が外に捨てた「ゴミ」が、周囲の正常細胞を腫瘍細胞に変えてしまっているかもしれない。

多くの細胞は、さまざまなタンパク質やDNA、RNAを含んだ「エクソソーム」と呼ばれる微細な膜小胞を外に多数放出しており、がん細胞もその例に漏れない。この放出プロセスは、細胞の廃棄物管理システムの1つと考えられている一方で、細胞間コミュニケーションを手助けしている可能性もある。放出されたエクソソームの一部は、別の細胞と融合して、その細胞内に「荷下ろし」することがあるからだ。

テキサス大学MDアンダーソンがんセンター（米国ヒューストン）のがん研究者Raghu Kalluriのチームは今回、ヒト乳がん細胞由来のエクソソームにさらした正常細胞をマウスに注入すると、腫瘍を形成することを見だし、2014年10月23日の *Cancer Cell* オンライン版¹ に発表した。がんのエクソソームを分析することで、がんの進行を監視したり、治療標的を突き止めたりすることが可能になるかもしれない。

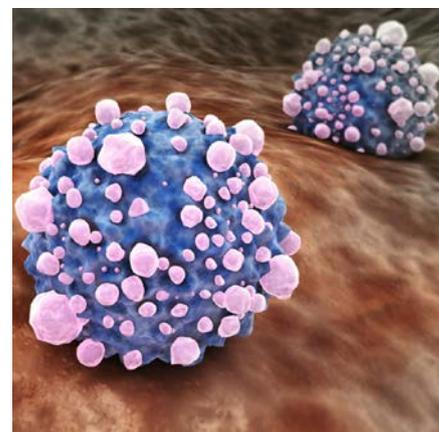
マックマスター大学（カナダ・ハミルトン）のがん研究者Khalid Al-Nedawiは、「この結果には驚きました。エクソソームは細胞のゴミ箱にすぎないと考えられていたからです。今回の研究によって、この微細な小胞の潜在能力を生かす手だてが見えてきました」と説明する。彼は今回の研究には参加していない。

危険な積み荷

がん細胞は正常細胞に比べて多くのエクソソームを放出することが以前に報告されている²。そこで、Kalluriのチームは、がん細胞のエクソソームと正常細胞のエクソソームの違いを調べることにした。培養して増殖させた細胞からエクソソームを単離して調べたところ、がん細胞のエクソソームにはマイクロRNA (miRNA) の産生に必要な構成成分 (miRNAの前駆体分子やそれを切断して成熟miRNAに変える酵素) が含まれていることが分かった。miRNAは長さ20～25塩基の短いRNA断片で、標的遺伝子の発現を抑制することができる。

がん細胞由来のエクソソームにさらした正常細胞は、その遺伝子発現に変化が見られた。さらにこの細胞をマウスに注入すると、腫瘍を形成した。しかし、正常細胞由来のエクソソームにさらした正常細胞を注入しても、腫瘍は形成されなかった。また、miRNAを作る分子機構を阻害したがん細胞由来エクソソームにさらした正常細胞の場合は、腫瘍が形成されるがその増殖速度は遅かった。

Kalluriのチームはさらに、健常者8人と乳がん患者11人の血中からエクソソームを採集し、それぞれのエクソソーム検体にさらした正常細胞をマウスに注入したところ、乳がん患者由来の11検体中5検体で腫瘍増殖の誘導が観察された。一方、健常者由来のエクソソームでは、腫瘍形成の誘導は確認できなかった。



がん細胞は、多数の膜小胞（エクソソーム）を放出している。

Kalluriによれば、エクソソームは血中から単離可能なことから、体内をかなり移動できると考えられるという。また、エクソソームの作用がたとえ局所に限られていたとしても、その作用によって近隣のがん細胞の悪性度が高まったり、正常細胞をがん細胞に転換させたりする可能性があると言っている。

エクソソームを阻害することでがんの進行を遅くするという案も浮かぶが、そう簡単にはいかないだろうとAl-Nedawiは話す。エクソソームの阻害によって正常細胞にどのような影響が及ぶか分からないからだ。それに、正常細胞が放出するエクソソームのうち一部のはがんに防ぐタンパク質を含んでいる、という報告もある³。

一方で、エクソソームをがんの検診や経過観察に利用することならずと現実的だろうとAl-Nedawiは言う。またKalluriも、エクソソームは、現在腫瘍の追跡に用いられている「血中循環腫瘍細胞 (CTC)」よりも数多くて単離が容易だと指摘し、こう話す。「血中には、さまざまな細胞が作り出すエクソソームが何百万個もあるのですから、ツールとしての威力は抜群です」。

(翻訳：船田晶子)

1. Melo, S. A. et al. *Cancer Cell* <http://dx.doi.org/10.1016/j.cccell.2014.09.005> (2014).
2. Logozzi, M. et al. *PLoS ONE* **4**, e5219 (2009).
3. Putz, U. et al. *Science Signaling* **5**, ra70 (2012). <http://dx.doi.org/10.1126/scisignal.2003084>

曲げられるスマホに一步前進

表示画面をしなやかに

近頃iPhone 6を購入した人の一部は、この新製品が少々たわんでしまうのに気付いて愕然とした。これに対しアップル社は、この問題は非常にまれであって、同社製品は高い耐久性基準を満たしていると表明した。だが一部のハイテク企業はたわむ電子装置を求めている。ただし、意図的に曲げることができるものを。

材料科学者は長年、曲げたり丸めたりできる部品を目指して研究してきた。ソウル大学校(韓国)のチームは2014年9月に*APL Materials*に発表した論文で、ひびの入りやすい表示スクリーンに代わる可能性を秘めた柔軟なLED(発光ダイオード)ディスプレイを報告した。

グラフェン上に青色LED

研究チームはまず、グラフェンの極薄メッシュの上に発光材料である窒化ガリウム細線のカーペットを成長させた。グラフェンは炭素原子が一層に並んだシートで、柔軟で導電性があり、丈夫だ。次に、土台として使った銅の基板からこのグラフェンとLEDのシートを剥がし、柔軟なポリマーの上に置いた。これが曲げやすい表示スクリーンの出発点となる。

今日のほとんどの液晶ディスプレイに内蔵されている青色LED(発明者にはノーベル物理学賞が授与された)は、エネルギー効率と明るさに優れた窒化ガリウムを使っている。だが、柔軟な表面上にこの結晶を成長させるのは困難だった。

韓国チームの新しいLEDは曲げ伸ばしを1000回繰り返しても途切れなく発光でき、品質と柔軟性を両立しているようだ。これら個々のシートを組み合わせて完全なディスプレイを作ることができたら、曲がるスマートフォンが実現するかもしれない。もちろん、勝手にたわむのではなく、曲げられるように設計されたスマホだ。 ■

(翻訳協力: 鐘田和彦)



宇宙線をつかまえる

新型観測装置の準備が進む

宇宙線は光速に近いスピードで宇宙のあらゆる方向から飛んできて地球にぶつかる。この荷電粒子は宇宙の放射の中で最も高エネルギーだが、発生源は不明だ。天体物理学者らは、高エネルギー宇宙線は遠い銀河の超大質量ブラックホールか、ビッグバンでできた粒子の崩壊から生まれたと推測している。

こうした高エネルギー宇宙線が地球大気に衝突するのは面積1km²につき100年に1回ほど。衝突は数百億個の二次的な低エネルギー粒子からなる「空気シャワー」を生じ、それが大気中の窒素分子を励起する。この結果、空気シャワーの通り道に沿って紫外線の蛍光が生じる。科学者らは空気シャワーの経路から宇宙線の飛来方向とエネルギーを割り出し、その軌跡を何百万光年もさかのぼって再構築することで、発生源を特定しようとしている。

こうした極端な事象が見られるのはまれだ。地上での観測では、検出器の真上で宇宙線が大気に衝突しないと検出できない。ピエール・オージェ観測所(アルゼンチン)は世界最大の宇宙線検出器を備え、東京都の約1.5倍の広さの地域をカバーしているが、超高エネルギー宇宙線による空気シャワーの検出は年間に20件ほどだ。

観測のチャンスを増やそうと、15カ国の科学者が10年以上前にチームを組み、国際宇宙ステーション向けの装置を設計した。この極限エネルギー宇宙線観測装置(JEM-EUSO)は日本の実験棟「きぼう」に設置される予定で、地球に向けた広角の高速ビデオカメラによって紫外線の放出を記録することになる。観測領域が広いので、より多くの空気シャワーを確認できるだろう。

同チームは当初、JEM-EUSOを2006年に打ち上げたいと考えていた。ところが、2003年のスペースシャトル・コロンビア号の事故など地球上のさまざまなトラブルによって遅れ、配備は早くも2018年になる。

それでも科学は前進する。2014年8月、同チームはヘリウム気球に観測装置の試作機を載せて38km上空の成層圏に打ち上げた。ヘリコプターに乗り込んで観測装置を下から2時間にわたって追いかけ、装置の観測視野に紫外線レーザーパルスと発光ダイオードの光を発射した。実験は成功し、超高エネルギー宇宙線による空気シャワーで生じる蛍光を模した紫外線を試作機で検出できた。2016年には、ミニEUSOというパン容器大の試作機を国際宇宙ステーションに運び、本番と同じ高度でどう機能するかを見る。 ■

(翻訳協力: 鐘田和彦)

4万5000年前の現生人類の ゲノム配列が明らかに

Oldest-known human genome sequenced

EWEN CALLAWAY 2014年10月23日号 Vol. 514 (413)

ホモ・サピエンスのDNAとしてこれまでで最も古いものが得られた。
保存状態が非常に良かったため、詳細なゲノム配列解読に成功した。

シベリアで発見された4万5000年前の脚の骨は、かつてアジア北部に広がったと考えられる謎の現生人類集団に属する狩猟採集民の男性のものと分かった。そのDNA配列から、アフリカを出て欧州、アジア、さらにその先へと向かった現生人類の足取りとともに、ネアンデルタール人との性的遭遇に関する興味深い手掛かりが得られた。

マンモスの牙から宝飾品を彫り上げる芸術家Nikolai Peristovは、2008年、シベリアのウスチイシムにあるイルティシ川で象牙を探しているときに、土手から突き出ている骨を見つけた。警察の科学捜査官に鑑定してもらったところ、おそらく人間のものという結果が返ってきた。

その骨はヒトの左大腿骨と判明し、最終的にはマックス・プランク進化人類学研究所(ドイツ・ライプチヒ)まで送られて、炭素年代測定法で調べられた。研究の中心人物の1人である古人類学者Bence Violaは、「かなり化石化が進んでいたため、古いものだろうと期待していました。大当たりでしたよ。これまでに年代が測定されたどの現生人類の骨よりも古かったです」と振り返る。幸運はさらに続いた。この骨にはDNAが良い状態で残っていることをViolaの共同研究者が発見し、現代のヒトゲノムで実現されているのと同じ精度でゲノム配列を明らかにすることができたのである¹。

研究チームは、Peristovがその骨を発見した地域にちなんで、骨の主を「ウス

チイシム人」と名付けた。ウスチイシム人が生きていた年代は4万7000～4万3000年前であることが分かった。その古さは、同じくシベリアで見つかりこれまでゲノム解析された最古の現生人類とされていた約2万4000年前の男児をほぼ2倍さかのぼったことになる。

DNAは、その骨を他の人類と結び付ける唯一の手掛かりと考えられる。Violaは、「この男性は出身地が分かりません。結び付けることができる遺跡が存在しないのです」と話し、その集団が長距離を移動し、移動範囲は広域にわたったことを示唆する。

Violaはこのウスチイシム人について、5万年以上前にアフリカを離れて別の地域に移住した後に消滅した人類に近い集団の子孫であり、彼が属した集団もすでに滅亡しているようだと推測する。

ウスチイシム人のDNAから得られた起源に関する情報で最も興味深いのは、ゲノムの約2%がネアンデルタール人に由来しており、その比率は、現在の非アフリカ人全てのゲノムに含まれるのと同様にレベルであることだ。現在の非アフリカ人がそれを獲得したのは、欧州人とアジア人の共通祖先がアフリカを離れて中東でネアンデルタール人と遭遇した後だったことがこれまでの研究から示唆されているが、ウスチイシム人がネアンデルタール人のDNAを得たのも、同じ交雑の結果と考えられるのである。ただし、その交雑の時期は確定されておらず、

8万6000～3万7000年前とされていた。

ウスチイシム人のゲノムには長いネアンデルタールDNA断片が含まれていた。研究チームは、変異率をもとにウスチイシム人とネアンデルタール人の交雑時期を計算し、彼が生きていた時期の1万3000～7000年前にそれが起こったという結果を得た。その結果から、現生人類とネアンデルタール人の交雑時期が6万～5万年前であると見積もった。

自然史博物館(英国ロンドン)の古人類学者Chris Stringerによれば、ネアンデルタール人と現生人類が交わった年代が考えられていたよりもずっと後と分かったことで、「現生人類が10万年以上前にアフリカを離れて7万5000年以上前にアジアに達した」と考えてきた科学者たちは課題に直面しているという。オックスフォード大学(英国)の考古学者Michael Petragliaをはじめとするそうした研究者は、アジアから最終的にはオセアニアやオーストラリアにまで達した南岸ルート沿いの「古い」人類大移動を裏付ける証拠として、地中海東部沿岸のレバント地方で発見された10万年以上前のホモ・サピエンスらしき骨や、インドで発見された7万年前の石器を挙げている。

一方でPetragliaは、ウスチイシム人ゲノム解読結果に対して別の見方をしている。「約4万5000年前に進んでいた人口急増の一端だと思います。つまり現生人類は、4万5000年前には世界の果てまで到達していたのです」と彼は言う。その数は、それ以前の移動で到達していた人類集団を飲み込んだ可能性がある。

Petragliaは、古代のDNAやさらに別化石の発見により、アジアでの人類定着について、はるかに複雑な構図が明らかにされることを期待している。Stringerも、「これはシベリアの河川堆積物からたまたま発見されたものです。組織的に探し始めたら、もっといろいろと出てくるでしょう」と想像を膨らませる。 ■

(翻訳: 小林盛方)

1. Q. Fu et al. *Nature* **514**, 445-449(2014).

素早いゲノム解析で赤ちゃんを救え!

Fast sequencing saves newborns

SARA REARDON 2014年10月2日号 Vol. 514 (13-14)

不可解な病気を持って生まれた赤ちゃんに迅速な診断と治療を行うために、スピーディーなゲノム解析を行うプロジェクトが米国で始まった。

2013年の春先に生まれたある男児は、マーシー小児病院(米国ミズーリ州カンザスシティ)で誕生以来ずっと新生児集中治療室(NICU)で過ごし、医師らは異常の原因を突き止めようと奮闘した。しかし4月には、この男児の肝臓が機能不全を起こしたため、医療スタッフは両親に見通しが厳しいことを告げた。

その時点で、同じ病院に所属する遺伝学者Stephen Kingsmoreのチームがこの幼い患者を引き受けた。彼らは赤ちゃんの両親のゲノムの塩基配列を3日足らずで解読し、3人全員に共通する非常に珍しい変異を見つけ出した。その変異は、免疫系が働き過ぎて肝臓や脾臓を傷つけてしまう病気に関連していることが分かった。診断ができたので、担当医らは免疫応答を弱める薬を投与した。生後2カ月目まで死に瀕していたこの男児は現在、自宅で健やかに暮らしている。もし、DNA試料を通常のゲノム検査システムに回していたら、診断を下すまでに1カ月以上かかってしまい、おそらくその間に、幼い命は失われていただろう。

Kingsmoreのチームはこれまでに、24時間で診断できる解析プロセスを44人の赤ちゃんに適用してゲノムを解析しており、今回の男児もその1人である。44人のうちの28人の病気を診断することができ、そのうち約半数に対して治療の変更を勧告することができた。Kingsmoreはこうした成果を、2014年9月19日に米国メリーランド州ポトマックで開催された「ありふれた疾患

のゲノミクス(Genomics of Common Diseases)」会議で報告した。彼のチームは同年10月6日に、数百人の赤ちゃんのゲノム塩基配列を解読するという大規模なプロジェクトをスタートさせる。これは、4つの「新生児塩基配列解読研究(newborn-sequencing studies)」の中で最初のプロジェクトであり、それぞれの研究には2013年9月に米国国立衛生研究所(NIH;メリーランド州ベセスダ)から数百万ドルの研究助成金が授与されている。不可解な病気を持って生まれる赤ちゃんに、近い将来ゲノム解析を標準的に適用することになると予想されるため、これらの研究で、そのプロセスの実現可能性と倫理的問題の両方について検討していく予定だ。

Kingsmoreのチームは今後5年かけて、マーシー小児病院のNICUで治療を受けた赤ちゃん500人のゲノムを解析し、それらの赤ちゃんの臨床転帰を、従来の遺伝子検査や代謝検査で診断された500人のNICUベビーの転帰と比較することになっている。チームはさらに、迅速なゲノム解析を行うことで赤ちゃんが不要な検査や無益な治療を受けずに済むかどうか、また、致命的な病気があると診断された場合に両親が治療に関する判断を下す際の助けになるかどうかも評価する。Kingsmoreによれば、たとえ赤ちゃんが死亡した場合でも、赤ちゃんのゲノム塩基配列と診断結果を他者に開示しないことを選択でき、その一方で両親の遺伝学的な状況についてさらに情報を提供することも可能という。

Kingsmoreはこの迅速なゲノム解析法を「ファクトリー方式」と呼んでいる。4、5人の専門家がプロセスの各段階(採血から最終的な診断まで)をそれぞれ担当し、できるだけ速く遂行する方式だからだ。まず両親と赤ちゃんの両方からDNAを採取して、赤ちゃんのゲノムにある変異を素早く特定する。続いて赤ちゃんのDNAの配列解読を行い、特注ソフトウェアを使って、症状に基づいてゲノムの特定領域を対象に検討する。遺伝子に基づいて診断を行い、主治医に必要な情報を提供した後、塩基配列データは今後の研究で使うために、機密の保たれたデータベース内に匿名化して格納される。

ゲノミクス政策に詳しいデューク大学(米国ノースカロライナ州ダラム)のMisha Angristは、この24時間ゲノム解析プロセスは素晴らしいものだが、新生児のゲノム解析がすぐに標準的手法になるかどうかはまだ分からないと話す。ゲノム解析の費用を支払うのは誰なのか、得られたデータは誰が利用できるのか、扱っている疾患と無関係だが手に入るゲノム情報について医師はどこまで抽出していいのか、といった多くの問題がまだ解決されていないからだ。そして、この迅速な解析プロセスがどの程度有益かという疑問もある。「とにかく、これらの実験を行うことが重要なのだと思います。そうすれば、どんな収穫があるかが見えてくるでしょう」とAngristは言う。

今のところ、臨床試験の開始許可が下りたのはマーシー小児病院のチームだけである。同病院には米国食品医薬品局(FDA)に認可された臨床検査室がある。これによって、極めて重篤な症状の赤ちゃんの塩基配列解読が可能となっている。通常、医学的な検査は患者の診断に用いる前に実験で妥当性を証明する必要がある。「今回の場合は非常に先駆的な研究ですから。これがFDAの新しい取り組み方のきっかけになるかどうか、また、今後も同様の研究でこうした措置が

されるかどうかを、誰もが知りたがっていると思います」とKingsmoreは説明する。

NIHに資金提供を受けた他の研究チームは、FDAもしくは国際的な倫理審査委員会からの承認を待っているところだ。米国マサチューセッツ州ボストンでは、ボストン小児病院の医師Alan Beggsとブリガム・アンド・ウィメンズ医院の医師Robert Greenの率いるチームが、健康な赤ちゃん240人とNICUで治療を受けている赤ちゃん240人の調査を計画している。このチームは、各集団の赤ちゃんの半数について無作為にエキソーム(ゲノム内のタンパク質コード領域の総体)の塩基配列を解読し、それらのデータだけで赤ちゃんの健康を改善できるかどうかを判定することになっている。エキソームの配列解読は全ゲノム配列解読よりも総合性で劣るが、費用は安く済む。

ノースカロライナ大学チャペルヒル校(米国)の遺伝学者Cynthia PowellとJonathan Bergが率いる第3のチームは、^{のうほう}嚢胞性繊維症など既知の遺伝疾患を持つ赤ちゃん400人のゲノムを解析し、そうした疾患に関して他の特別な情報を収集できるかどうかを見ようとしている。また、カリフォルニア大学サンフランシスコ校(米国)の臨床遺伝専門医Robert Nussbaumのチームは、出生時の新生児で採集済みの1400例の血液斑からエキソームの塩基配列を解読し、この情報が診断に役立つかどうかを判断する。

どの研究チームにも、診断とは直接関係のない「情報の公開」などの問題に取り組む倫理学者が加わっている。「一般の人々はゲノム解析で得られる情報の影響力に関して敏感になっており、またそうなるのが当然なのです」とGreenは話す。まして子どもを扱う問題となれば、そうした懸念は一段と大きくなる。

(翻訳: 船田晶子)

重力定数の危機にライバルが結集

Rivals join forces to nail down Big G

ELIZABETH GIBNEY 2014年10月9日号 Vol. 514 (150-151)

危機にある重力定数の「真の値」を見いだす実験を計画するため、計量学者たちが会合を重ねている。

重力定数(万有引力定数) G は、自然界の最も基本的な物理定数の1つだが、人類はまだ、精度の高い値を見いだしていない上、科学者たちが実験で得た重力定数の値のばらつきは近年大きくなってきている。重力定数を測定している世界の一流の計量学者たちは、会合を重ね、正しい測定値が得られる実験計画を考え出そうとしている。重力定数の測定には、非常に精密な実験が必要であり、これまでライバルだった研究者たちがともに研究することも必要になりそうだ。

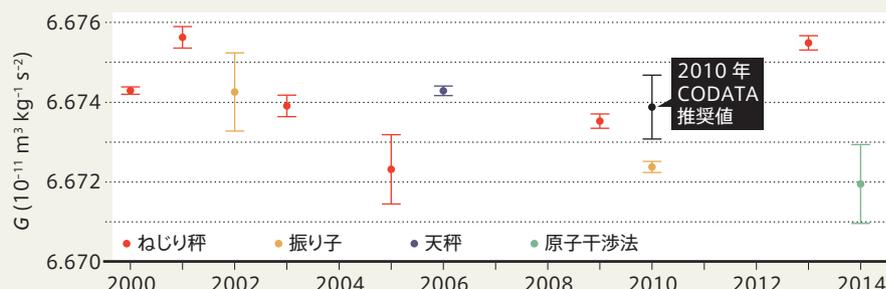
英国の科学者アイザック・ニュートンは、1687年の著書『自然哲学の数学的諸原理』で、重力に関する理論を発表した。ニュートンの重力理論では、2つの物体間に働く重力は、2つの質量の積に比例し、その距離の二乗に反比例する。この重力を与える比例係数が G (地球上での重力による加速度を示す小文字の g と区別するため、大文字の G で表す) で

あり、 G に2つの質量を掛け、距離の二乗で割ることによって引力の絶対値が得られる。しかし、ニュートンの理論から300年以上経った今でも、重力定数の測定値の確実な数字は3桁にとどまっている(2010年CODATA推奨値は $6.67384 (\pm 0.0008) \times 10^{-11} \text{ m}^3 \text{ kg}^{-1} \text{ s}^{-2}$)。

独立した複数の物理学者グループが、重力定数の真の値を突き止めようと数十年にわたって測定実験を続けてきたが、近年、実験結果は1つの値に集まらずに逆に分散し、公式に決定された値の不確かさは大きくなってきている(グラフ「重力定数の困難」参照)。国際度量衡局(BIPM; フランス・パリ)の元局長であるTerry Quinnは、「物理学の基本的な定数で、測定結果がこれほど大きくばらついてしまっているものは他にありません。測定実験の一部、あるいは全てが、測定結果の不確かさをひどく過小評価しているか、有意な系統誤差を見逃しているか

重力定数の困難

重力定数 G の測定結果のエラーバー(不確かさの範囲を示す棒)は、2000年にはそれ以前のどの時点よりも小さくなっていった。しかし、その後、さまざまな方法を使った実験結果はばらつき、2010年CODATA^{*}推奨値の不確かさは2006年推奨値に比べて増加した。



* 国際科学会議科学技術データ委員会

のどちらかに違いありません」と話す。

計量学者たちは、この問題を解決する計画を練るため、2014年10月9日と10日に米国メリーランド州ゲイサーズバーグにある米国立標準技術研究所(NIST)で「ニュートン重力定数研究会(Newtonian constant of gravitation workshop)」の会合を開く(訳註:実際に予定どおり行われた)。

重力は極端に弱い力であるため、測定が難しい。例えば、ホワイトボードなどに紙を留める磁石付きクリップを考えてみよう。クリップに付いた小さな磁石の電磁気力は、地球全体の質量による重力に勝り、紙を留めることができる。重力定数を測定するためには、重力以外の全ての力を除去しなければならない。重力定数を測定するための最も古く、いまだに最も広く使われている方法は、ねじり秤ばかりによる測定だ。ねじり秤はワイヤーにつるされた水平の棒で、棒の両端の質量と、別の質量との間に働く引力による棒のわずかな回転を測定する。この他に、巨大な質量の存在による、振り子の位置の変化、天秤につるされた試験物体の重さの変化、低温のルビジウム原子の加速度の変化を測定する方法などがある。

今後、少数の実験方法を選び出し、それに基づいて重力定数測定研究機関協議会(Newtonian Constant of Gravitation International Consortium)のメンバーが実験を行い、実験の経過はこれまでになく厳密にチェックする、ということになる見通しだ。こうした少数の実験をどのように選ぶかが、今回の研究会の重要な議題だ。各実験は、2つの独立な研究グループによって繰り返される上、実験装置は第3の研究機関が作り、試験済みの同一の装置を使う。実験が行われている間(装置を調整するための時間も必要だ)、この2グループの外部の専門家が実験の欠陥を探す。今回の研究会の旗振り役であるQuinnは、「これまで科学者たちは、測定結果が発表された後でお互いの実験の欠陥を探していました。このため、見つかった問題点が本当に食い違



キャベンディッシュが1798年に重力定数を測定するために使ったねじり秤の模型。

いの原因であるかを確かめることが難しかったのです」と説明する。

研究会の出席者たちはこの計画に乗り気だが、実験方法を選ぶことは簡単ではないだろう。科学者たちは自身が慣れた方法を支持するとみられるからだ。イタリアのトリノ工科大学の物理学者Andrea De Marchiも、自身の方法を研究会で提案するつもりだ。「私は、私の実験方法で12年間研究を続けてきました。他のどの研究者もそれは同じでしょう」と彼は話す。

重力定数を測定している科学者たちは今まで、それぞれの方法で競争してきた。NISTの実験物理学者Stephan Schlammingerは、「誰もが自分の値を信頼しています。また、研究者たちの多くはかなりの自負心を持っています。誰もが自分のアイデアを提案したいでしょう。この状況ですから、実験方法を絞り込むことは難しいかもしれません。しかし、私たちはみな大人です。最後には歩み寄り、おそらく、同意は可能だと思います」と話す^{*}。

ワシントン大学(米国シアトル)の実験物理学者Jens Gundlachは、「他の研究者と一緒に研究を行うことはストレスを和らげてくれるかもしれませんが」とみる。彼は、「他の研究者の論文に書かれている結果と異なる実験結果を得ると、とても落ち着かないものです。昼も夜も

『自分は何かへまをしたのでは』と考えてしまいます」と話す。

もう1つの問題は、研究資金だ。これまで、重力定数の測定実験は、他の研究計画に便乗することが多かった。測定実験の必要性を人々に納得させることは難しいかもしれない。今のところ、重力定数がある値をとらなければならないという理論や実験はない。また、衛星や惑星の軌道を決定するには、中心天体の質量と重力定数を掛け合わせた結果(積)だけが重要で、それは定数が分からなくても十分正確に決定できる。

重力定数の精密な値を求める意義は、重力理論と量子力学を統合する試みである「量子重力」の分野でなら見つかる可能性はある。しかし、今のところ、主たる動機は、信頼できる値が得られていないことに対する不満、ということだけだ。「不一致が存在する状態のままにしておくことは耐え難いことです」とSchlammingerは話す。「もしかすると、重力に関する私たちの基本的な理解に問題があるので、重力定数が不安定であるように見えているという可能性はあります。しかし、その可能性は低いでしょう」と彼は話す。

Quinnは、NISTが研究会を主催していることを指摘し、測定計画の当初の研究資金はNISTが負担してくれるだろうと考えている。しかし、今のところ、まだ何も決まっていない。Quinnはこう話す。「資金のめどがついたなら、重力定数測定研究機関協議会は今後5年間で、重力定数の信頼できる値か、少なくとも不一致の原因の手掛かりを得ることができるでしょう。この問題に解決の道はあるはずです。なければおかしいのです」。

(翻訳:新庄直樹)

※訳註:研究会には各国から53人の研究者らが参加し、(1) 今後は国際度量衡委員会(CIPM)などの機関が主催して、この問題を検討する会合を定期的に開く必要がある(2) 他からかけ離れた値を出した既存の測定装置を使って、新たな研究者チームで再実験を行うことが非常に重要である(3) 原子干渉法などの新しい方法で測定することが問題解決に有効である、という意見で一致した。



Douglas Melton (奥) が率いる研究チームが、ヒト幹細胞からインスリンを産生する細胞を作製した。

幹細胞から成熟β細胞の作製に成功

Stem-cell success aids diabetes fight

HEIDI LEDFORD 2014年10月16日号 Vol. 514 (281)

インスリンを産生する成熟β細胞を、
in vitro で幹細胞から大量に作製する方法が開発された。
現在の課題は、1型糖尿病患者に移植した成熟β細胞を、
患者の免疫系による攻撃から守ることである。

Jose Oberholzerは米国の外科医で、インスリンを分泌するβ細胞を移植することで、毎年数人の1型糖尿病患者を毎日のインスリン注射から解放している。1型糖尿病は、膵臓のインスリンを分泌するβ細胞が破壊される自己免疫疾患である。しかし、現在のβ細胞移植は満足できる治療とは言いがたい。脳死したドナーの膵臓からβ細胞を採取するのだが、量は少なく、質もさまざまなのだ。さらに、移植を受けた患者は、非自己細胞への免疫応答を抑制する薬剤の投与を受けねばならず、これにより、腎障害が引き起こされることもある。

幹細胞科学からある研究成果が報告されたことで、この問題に光が見えて

きた。ハーバード大学(米国マサチューセッツ州ケンブリッジ)の幹細胞研究者Douglas Meltonらは、ヒト幹細胞から成熟β細胞を作製することに成功し、この成熟β細胞が実際の膵β細胞と同様の機能を発揮することを、*Cell*10月9日号に報告した¹。幹細胞から作製できる、つまり移植細胞を無制限に供給できると期待されるのである。これにより、もっと多くの1型糖尿病患者への移植が可能になると考えられ、Oberholzerの不満は解消するかもしれない。次なる課題は、体に備わる免疫応答から、これらの移植β細胞を守る方法の開発である。

これまでに、幹細胞から未成熟なβ細胞が作製され、糖尿病マウスへの移植実

験で効果が確認されている。しかし、糖尿病マウスを使った実験では、それらの未成熟β細胞がインスリンを分泌する成熟β細胞になるには数カ月かかること、さらに、ヒト患者においてこのような*in vivo*分化が起こるかどうか不明である。

今回、Meltonらは、胚性幹細胞株および人工多能性幹(iPS)細胞株から成熟β細胞を作製した。Meltonらは、*in vitro*の浮遊培養系において、多数のシグナル伝達経路に影響を与える11因子を用いた独特の連続培養ステップにより、幹細胞を4~5週間で成熟β細胞に分化させるプロトコルを開発した。すでにこのプロトコルで数億個の成熟β細胞の作製に成功しており、移植に必要な細胞数(約1億5000万個)は十分確保できると考えられる。また、細胞機能についても、作製された成熟β細胞は、グルコースに応答して、迅速に血糖調節に必要なインスリンを分泌した。さらに、この成熟β細胞を糖尿病マウスに移植すると、2週間以内に糖尿病の症状が回復し、ランゲルハンス島(膵島)と呼ばれる膵臓の構造と同様の細胞塊さえも形成した。「由来を説明せずにこの成熟β細胞を見せたら、専門家ですら『完璧なヒト膵島細胞だ』と言うと保証しますよ」と、Oberholzerは言う。彼は、Meltonらとともに、このβ細胞の試験を非ヒト霊長類を用いて行っている。

現在、β細胞移植は、β細胞の供給量が限られているために、糖尿病の最も重症な症例にのみ行われている。今回Meltonらは、iPS細胞株から成熟β細胞を作製した。移植用の成熟β細胞を患者自身の皮膚細胞から作製できることから、移植細胞の供給源として期待されるが、自己免疫疾患である1型糖尿病患者では、患者自身の細胞から作製された成熟β細胞でも、免疫系による攻撃を受けやすい可能性がある。そのため、1型糖尿病患者に広くβ細胞移植が行われるようになるためには、免疫系による攻撃を回避する必要がある。

この問題の解決策の1つとなり得ると考えられるのが、ヴィアサイト社 (ViaCyte; 米国カリフォルニア州サンディエゴ) が開発したカプセルである。このカプセルは、生物学的適合性を有する素材でできたクレジットカード程度の大きさの容器で、ここに細胞を入れて皮下に埋め込む。ヴィアサイト社は、2014年10月21日から1型糖尿病患者を対象に未成熟β細胞入りカプセルの臨床試験を開始した。このカプセルの動物での研究結果は有望であった。ただ、カプセル内の細胞密度が高過ぎて、酸素や栄養が枯渇するかもしれないと懸念する研究者もいる。

また別の選択肢として、保護的ヒドロゲルで細胞を覆う方法がある。細胞をヒ

ドロゲルでコーティングし、数千個の別個の塊にするのだ。しかし、安全性についての懸念が生じた場合、このような細胞塊を取り除くのが困難なことが欠点だと、若年性糖尿病研究財団 (JDRF; 米国ニューヨーク州) のディスカバリーサイエンス部門長 Albert Hwa は指摘する。

どちらの技術でも、異物を癒痕組織内に封じ込めるという生体の性質を回避できないため、移植細胞に栄養が供給されなくなる可能性がある。その問題に対処するため、マサチューセッツ工科大学 (米国ケンブリッジ) の生物工学者 Daniel Anderson らは、「癒痕化の引き金にならないヒドロゲル」を作製できる化合物をスクリーニングしている。彼

は、Melton の成熟β細胞とともに用いたヒドロゲルの中のいくつかで、糖尿病霊長類において有望な結果が出ているが、まだ発表していないという。

このような手段がまだ確立されていなくても生命を脅かす血糖値の変化に毎日直面している糖尿病患者には大きな恩恵がもたらされるだろう、と Oberholzer は言う。彼の患者の多くが、インスリン注射から解放されると胸をなでおろしているという。「患者さんたちは、毎日のインスリン注射よりβ細胞移植を選ぶでしょう」と Oberholzer は言う。

(翻訳: 三谷祐貴子)

1. F. W. Pagliuca et al. *Cell* **159**, 428-439 (2014).

脳機能解明へ、日本でプロジェクト始動

Marmosets are stars of Japan's ambitious brain project

DAVID CYRANOSKI 2014年10月9日号 Vol. 514 (151-152)

霊長類の高次脳機能解明を目指す Brain/MINDS 計画では、マーモセットを使ってヒトの神経・精神障害の研究が行われる。

欧州で1つ、合衆国でも1つ。そして今、日本でも新たに脳マッピングプロジェクトが開始され、神経科学研究競争に加わることになった。

欧米のプロジェクトとは異なり、日本のプロジェクトは珍しいリソースに基づいている。日本の科学者たちが過去10年間に開発してきた「マーモセット」の大きな集団を使うのである。また、このプロジェクトでは新しい遺伝学的技術も用いられる予定で、この技術によってこの非常に社会的な動物の遺伝子を改変できると期待されている。10年計画の Brain/MINDS (Brain Mapping by Integrated Neurotechnologies for Disease Studies; 革新的技術による脳機能ネットワークの全容解明プロジェク

ト) の目標は、霊長類の脳をマッピングしてアルツハイマー病や統合失調症などのヒト疾患に関する理解を加速することである。2014年9月11日、文部科学省はグループのリーダーたちの名前とプロジェクトの組織を発表した。

Brain/MINDS の初年度の予算は30億円で、おそらく2年目は約40億円に引き上げられることになっているが、欧州連合 (EU) のヒューマン・ブレイン・プロジェクトと米国の BRAIN (Brain Research through Advancing Innovative Neurotechnologies) イニシアチブと比べると規模は小さい。欧米のプロジェクトはどちらもこの先10年間で少なくとも10億ドル (約1200億円) が支給されることになっている。しかし、それら

のプロジェクトに関わっている研究者たちは、霊長類を用いる日本の Brain/MINDS が、マウスなどの小型実験動物の疾患モデルとヒトの脳のモデルとの間にある重要なギャップを埋めてくれると考えている。小型実験動物ではヒトの脳の異常を模擬できないことが非常に多く、ヒトに適用する正当性を証明できるデータが必要なのだ。

「認知について、そして統合失調症やうつなどの脳の認知性疾患について研究するためには遺伝学的な霊長類モデルが不可欠です。そういった研究に適するマウスモデルはありませんから」と、ソーク研究所 (米国カリフォルニア州ラホーヤ) の神経科学者 Terry Sejnowski は言う。彼は米国国立衛生研究所 (NIH; メリーランド州ベセスダ) の BRAIN イニシアチブ・ワーキング・グループのメンバーである。「米国と中国の別のグループも、トランスジェニック霊長類プロジェクトを始めていますが、日本のプロジェクトほど規模は大きくなく、また日本のものほど組織化されてもいません」。

EU のプロジェクトのリーダーを務めるスイス連邦工科大学 (ローザンヌ) の神経科学者 Henry Markram も「非常に素晴らしいことです。途方もない計画を

まとめ上げたことで、日本は賞賛されるべきです」と、Brain/MINDSを歓迎する。

Brain/MINDSプロジェクトで最も重要な点は、認知機能を解明するために、そしてヒトの脳疾患のモデルとして利用するために、トランスジェニックマーモセットを作出したことである。チンパンジーなどの霊長類ほど人間に近縁ではないとはいえ、マーモセットはいろいろな意味で脳研究に理想的な実験動物だ。小型で多産性であるため、霊長類モデルとして一般的に使用されるアカゲザルよりも、実験動物として扱いやすく効率的だ。

また、マーモセットの脳は8gしかなくコンパクトなので、分析するのが比較的簡単だ。さらにマーモセットは、同程度の脳を持つ他の動物に比べて前頭葉（ヒトの精神疾患に関わる脳領域）がよく発達していて、ヒトの前頭葉に似ている。それに加え、マーモセットの行動には人間と共通する特徴も見られる。例えば、人間と似た家族単位での生活や、アイコンタクトを攻撃の形式の1つとしてではなくコミュニケーションの手段として使うことなどだ。こうした特徴は他のサルだけでなく、チンパンジーにさえも見られない。

このような理由から、マーモセットはパーキンソン病やアルツハイマー病などの疾患研究の良いモデルになると期待されている。アイコンタクトなどといった社会的行動に異常が起こる原因が分かれば、自閉症の基盤となるメカニズムを明らかにする助けになるだろう、とマーモセットを使った研究を行っている京都大学の神経科学者、なかむらかつき中村克樹は述べる。

また、最近の研究の進歩によって、マーモセットの遺伝子組換えがより効率的に行えるようになるかもしれない。2009年に、川崎にある実験動物中央研究所のトランスジェニック動物専門家のささきき佐々木えりかが率いるチームが、初めて霊長類に遺伝子を導入し、その遺伝子は生存能力のある次世代に受け継がれることが示された。そして今、CRISPRと呼ばれる遺伝子編集技術により、正確に



THINKSTOCK

DNAを改変することができるようになり^{1,2}、トランスジェニックサルの作製にその技術が使用されている³ (*Nature* ダイジェスト 2014年2月号、10ページ参照)。

時を同じくして、遺伝学者たちは統合失調症や自閉症などのヒト疾患に関与する重要な変異をいくつか特定してきた。「霊長類の遺伝的モデルを開発するのに、今はまさに絶好のタイミングです」と、マサチューセッツ工科大学（米国ケンブリッジ）のマクガヴァン脳研究所のディレクター Robert Desimone は言う。

Brain/MINDS は3つのグループに分かれている。慶應義塾大学（東京都）のおかのひでゆき岡野栄之共同プロジェクトリーダーが率いるグループは、機能的磁気共鳴画像装置などの技術を使用して脳の機能を構造にマッピングする。同グループは、疾患のトランスジェニックモデルを使用し、マクロスケールの機能（脳内の長距離経路）の研究を、特定のニューロンを突き止めその特徴を調べるミクロスケールの研究に結び付ける。プロジェクトのもう1人の共同リーダーである、理化学研究所脳科学総合研究センター（埼玉県和光市）のみやまきあつし宮脇敦史が率いる第2のグループは、17の独立したチームからなり、マッピング研究をサポートする技術を開発する。そして、東京大学のかさいきよと笠井清登が率いる3番目のグループは、脳スキャン結果など、患者から得た情報を集める。これを使えば、精神医学的疾患、神経学的疾

患、そして血管系疾患の固有の特徴が明らかになり、それをマーモセット研究者にフィードバックできるだろう。

この種の研究での霊長類の使用に関する日本の規則は、欧州や米国の規則ほど厳格ではないが、それでもやはりこのプロジェクトは動物虐待の問題をめぐる倫理的なハードルに直面する可能性がある。「日本のマーモセットプロジェクトにとって、将来必然的に起こるであろう倫理的問題を慎重に検討しておくことが重要でしょう」と、Sejnowski は言う。

Brain/MINDS は技術の面で野心的である。佐々木と共同研究を行っている米国立神経疾患・脳卒中研究所（メリーランド州ベセスダ）の神経科学者 Afonso Silva は、CRISPRがマーモセットでうまく働くかどうかはまだ明らかになっていないと指摘する。また彼は、プロジェクトの研究者たちは手を広げ過ぎないようにすべきだと言い足す。「多くの疾患を扱いたいでしょうが、私は1つの重要な疾患について深く詳細な研究がなされることを期待しています。1つの疾患でこのアプローチが有効であることが証明できれば、他の疾患でもこのプロジェクトを繰り返し行うことができるからです」。

（翻訳：古川奈々子）

1. Cong, L. et al. *Science* **339**, 819-823 (2013).
2. Mali, P. et al. *Science* **339**, 823-826 (2013).
3. Niu, Y. et al. *Cell* **156**, 836-843 (2014).

被引用回数の多い科学論文トップ100

The top 100 papers

RICHARD VAN NOORDEN, BRENDAN MAHER, REGINA NUZZO
2014年10月30日号 Vol. 514 (550-553)

1900年から今日までに発表された科学論文の中で「被引用回数トップ100」に入っているのは、どのような論文なのだろうか？

高温超伝導体の発見、DNAの二重らせん構造の決定、宇宙の加速膨張の初観測などの画期的な研究は、いずれもノーベル賞を受賞し、国際的に高く評価されている。しかし驚いたことに、これらの重要な発見を報告した論文は、「被引用回数の多い論文オールタイム・トップ100」にかすりもしない。「引用」とは、論文の中で過去の研究に言及することで、論文著者が研究に用いた実験手法や研究のもととなったアイデアや発見の情報源を明示するための標準的な方法である。そのため、被引用回数は論文の重要性を示すおおよその尺度としてしばしば利用されている。

科学文献における引用を追跡する初の系統的な試みとして考え出されたのが「科学引用索引 (Science Citation Index ; SCI)」で、1964年にEugene Garfieldによって作成された。このほどSCIが50周年を迎えたことを記念して、*Nature*は、現在SCIを刊行しているトムソン・ロイター社に「被引用回数の多い論文オールタイム・トップ100」の作成を依頼した。検索対象は、オンライン版SCIを含むトムソン・ロイター社の学術文献データベース「Web of Science」に登録されている論文である。Web of Scienceには、自然科学分野の刊行物だけでなく社会科学、美術、人文科学、学会紀要、一部の書籍が登録されており、それらの文献を今日から1900年までさかのぼることが可能だ。完全なリストはwww.nature.com/top100を参照されたい。

*Nature*のこの試みから、予想外の事

実がいくつか明らかになった。中でも驚きが大きかったのは、トップ100論文に入るには1万2119回も引用されねばならないこと、世界で最も有名な論文の多くはトップ100に入っていないことである。トップ100にランクインした論文を見ると、カーボンナノチューブの発見¹ (第36位) などの第一級の発見は、いくつか含まれてはいるものの少数であり、圧倒的多数を占めているのは各分野の研究に欠かすことのできない実験方法やソフトウェアに関する論文であった。

歴史上最も多く引用されている論文は、ローリー法として知られる溶液中のタンパク質の量を決定する分析法を記載した1951年の論文²で、現時点で30万5000回以上引用されている。論文の筆頭著者だった米国の生化学者・故Oliver Lowryは、常にこのことに当惑していた。彼は1977年に、「これが大した論文でないことは自分でよく分かっているのだが、(中略) 反響の大きさにひそかに気をよくしている」と書いている。

学術文献の量は膨大なので、被引用回数トップ100にランクインする論文は例外中の例外とあってよい存在だ。トムソン・ロイター社のWeb of Scienceには5800万件もの文献が登録されている。これらの文献の最初の1ページだけをプリントアウトして被引用回数の多いものが上になるように積み重ねると、キリマンジャロ (5895m) と同じくらいの高さになる。だが、被引用回数トップ100に入る論文は頂上のわずか1cm分を占めるにすぎない。1000回以上引用され

ている論文に範囲を広げてみても1万4499本しかなく、頂上から約1.5m分にしかならない(「頂点を極めた論文」参照)。一方、下の方には被引用回数が1回以下の論文がひしめいていて、このグループが全文献の約半分を占めている。

被引用回数の頂点に輝く論文が必ずしも有名な論文ではない理由は完全には分からないが、研究者の慣習によって理解できる部分もある。ライデン大学科学技術研究センター (オランダ) の所長Paul Woutersは、研究手法に関する論文の多くは「科学者がどのような研究を行っているかを科学者仲間には知らせるための標準的な参考文献になっています」と指摘する。また、科学界のもう1つの慣習として、アインシュタインの特殊相対性理論のような真に基礎的な発見の被引用回数は、妥当と考えられる回数よりも少なくなる傾向があるという。こうした重要な発見は、すぐに教科書に掲載されたり、引用する必要がないほどよく知られた用語として論文の本文に登場したりするようになるからだ。

被引用回数のランキングがどことなく腑に落ちないものを感じる要因は他にもある。例えば、引用の量は増加しているが、もっと古い時代の論文は引用が蓄積するペースが遅かった。また、生物学者は物理学者などに比べてお互いの研究を頻繁に引用する傾向がある。さらに、全ての研究分野で同じ本数の論文が発表されているわけでもない。それ故、現代の計量書誌学者がある論文の価値を測ろうとする際には、単純に被引用回数

頂点を極めた論文



被引用回数 100 ~ 999
(106万6046本)

被引用回数 10 ~ 99
(1310万4875本)

被引用回数 1 ~ 9
(1828万5本)

被引用回数 0
(2533万2701本)

被引用回数 1,000 ~ 9,999 (1万4351本)

トップ100論文

DNAの構造に関する
WatsonとCrickの論文 (1953年)
被引用回数 5207

オゾンホール
の発見に関する
Farman, Gardiner,
Shanklinの論文
(1985年)
被引用回数 1871

科学的生産性の
尺度としてh指数を
提案するHirschの
論文 (2005年)
被引用回数 1797



被引用回数 1 万以上
(148本)

Web of Science に登録されている全文の最初の 1 ページだけをプリントアウトして被引用回数が多いものが上になるように積み重ねていくと、キリマンジャロと同じくらいの高さになる。このうち、1000 回以上引用されている論文は頂上から 1.5m までで、1 万回以上引用されている論文となると頂上から 1.5cm までの厚さにしかならない。

トップ 10 論文

10 万回以上引用されている論文はたった 3 本で、他を大きく引き離している。これらはいずれも生物学の実験手法に関するものであり、被引用回数の多い論文の大半と、トップ 10 論文のうちの 7 本がこのタイプである。

- | 順位 | 被引用回数 | 論文タイトル |
|----|---------|---|
| 1 | 30万5148 | フォーリン フェノール試薬を用いたタンパク質測定 (1951年) |
| 2 | 21万3005 | バクテリオファージ T4 の頭部のアセンブリ中での構造タンパク質の切断 (1970年) |
| 3 | 15万5530 | タンパク質 - 色素結合の原理を用いてマイクログラム量のタンパク質を定量する迅速・高感度の手法 (1976年) |
| 4 | 6万5335 | DNA 鎖伸長阻害剤を用いた DNA 塩基配列決定 (1977年) |
| 5 | 6万397 | 酸性チオシアン酸ゲアニジン・フェノール・クロロホルム抽出によるシングルステップ RNA 単離法 (1987年) |
| 6 | 5万3349 | 電気泳動によるポリアクリルアミドゲルからニトロセルロースシートへのタンパク質の転写; 手順と応用 (1979年) |
| 7 | 4万6702 | Colle-Salveti の相関エネルギー公式から電子密度汎関数への発展 (1988年) |
| 8 | 4万6145 | 密度汎関数熱化学 III. 厳密な交換の役割 (1993年) |
| 9 | 4万5131 | 動物組織中の全脂質を単離・精製する単純な手法 (1957年) |
| 10 | 4万289 | ClustalW: 配列の重み付け、位置特異的ギャップペナルティ、置換行列の選択による累進的多重配列アラインメントの感度の向上 (1994年) |

NATURE.COM
トップ 100 論文の全リストと各論文の被引用回数の時間的推移は nature.com/top100 を参照されたい。

データはトムソン・ロイター社の Web of Science から提供された。各論文の被引用回数は 2014 年 10 月 7 日時点のもの。データベース中の引用の分布は 2014 年 9 月 19 日時点のもの。

を数えるような雑なやり方はせず、同じ年代の同じような分野の論文の被引用回数と比較する。

トムソン・ロイター社のリストは唯一の論文ランキングシステムではない。グーグル社の「Google Scholar」もまた、*Nature*のために独自のトップ100リストを作成してくれた(このリストも www.nature.com/top100 から入手可能である)。こちらは、トムソン・ロイター社よりもはるかに多い引用を基礎にしている。グーグル社の検索エンジンは、広範にわたる書籍など、(あまりよく特徴付けられていないものの)はるかに大規模な文献ベースから参考文献を選び出しているからだ。Google Scholarのリストでは、トムソン・ロイター社のものに比べて経済学の論文が目立ち、また、トムソン・ロイター社が分析していない書籍もランクインしている。だが、科学論文に限定すれば、多くの論文が共通している。

さまざまな注意点はあるものの、昔ながらの栄誉の殿堂は今日もその価値を保っており、少なくとも、科学的知識の本質を思い出させてくれるものといえる。つまり、科学の目覚ましい進歩は、実験手法やデータベース、ならびにソフトウェアについて記載する比較的「地味」な論文に支えられているのだ。

以下では、脚光を浴びることはめったにないものの、研究に不可欠な手法を記載するものとして何万回も引用され、科学論文のキリマンジャロの頂点を極めた重要な論文について、解説する。

生物学

この数十年間、トップ100論文リストの多くをタンパク質生化学の論文が占めている。第1位はローリー法(Lowry method)と呼ばれるタンパク質定量法に関する1951年の論文²で、事実上の独走状態にある。とはいえ多くの生化学者が、ローリー法と、これとライバル関係にあるブラッドフォード法(Bradford assay、この分析法を記載した論文³も3位にランクインしている)は、いささ

か時代遅れになっていると言う。第2位は、各種のタンパク質分析に利用されているSDSポリアクリルアミドゲル電気泳動法を記したUlrich Laemmliのバッファに関する論文⁴だ。こうした手法に関する論文の被引用回数が圧倒的に多いのは、これらが細胞生物学や分子生物学の分野ではいまだに必要不可欠のツールであり、多く引用されているからだ(次ページ「生物学」参照)。

被引用回数トップ100にランクインしている論文に記載されている生物学の手法のうち、少なくとも2つはノーベル賞を受賞している。故Frederick Sangerは、DNA塩基配列決定法に関する論文⁵により1980年にノーベル化学賞を共同受賞し、この論文は第4位にランクインしている。米国の生化学者Kary Mullisは、DNAの断片を複製するポリメラーゼ連鎖反応(PCR)に関する論文⁶により1993年に同賞を受賞しており、こちらは第63位につけている。どちらの手法も、DNAを調べたり操作したりする作業を迅速かつ容易にし、遺伝学研究的の革命を推し進めた。この革命は今日も続いている。

トップ100入りしている他の手法は、一般にはあまり知られていないものの、論文著者はそれなりの恩恵を受けている。1980年代には、イタリアのがん遺伝学者Nicoletta Sacchiがポーランド生まれの米国の分子生物学者Piotr Chomczynskiと組んで、生物サンプルから迅速かつ安価にRNAを抽出する手法⁷を発表し、この論文は現在第5位にランクインしている。この手法が瞬く間に普及すると、Chomczynskiはその改良版の特許を取得し、試薬を販売する事業を起こした。一方、現在ロズウェルパークがん研究所(米国ニューヨーク州バッファロー)に所属するSacchiは、金銭的にはほとんど恩恵を受けなかったが、多くの偉大な研究が自分の研究を基礎にしていることに満足していると語っている。実際、この手法はタンパク質をコードしない短いRNA分子(ノンコーディングRNA)の研究が爆発的に進む一因となった。「科学的なこ

とですが、これが私にとっての大きな報酬だと思っています」と彼女は言う。

バイオインフォマティクス

上述のSangerによる貢献以降、遺伝子の塩基配列決定法が爆発的に普及して、塩基配列分析法に関する論文が続々とトップ100にランクインするようになった。その最たる例がBLAST(Basic Local Alignment Search Tool)である(次ページ「バイオインフォマティクス」参照)。BLASTは、遺伝子やタンパク質の機能を解明しようとする生物学者にとっては、20年以上もなじみの名前になっている。ユーザーは、ウェブブラウザでプログラムを開き、DNAやRNA、またはタンパク質の配列を入力するだけでよい。ものの数秒もたたぬうちに、数千種にわたる生物のデータベースから近縁度の高い配列を探し出してくれる上、これらの配列の機能に関する情報や、関連文献へのリンクまで表示してくれるのだ。BLASTは非常によく利用されているため、このプログラムについて書かれたStephen Altschulのオリジナル論文と異なるバージョンに関する論文はそれぞれ、第12位と第14位にランクインしている^{8,9}。

ところが、BLAST関係の論文のランキングは下がってきている。BLASTと相補的な関係にあるClustalというプログラムの躍進が原因だ。多重配列アライメントを行うClustalは、異なる生物種の塩基配列間の進化的関係を記述したり、関連がなさそうに見える配列間の一致を探し出したり、遺伝子中やタンパク質中の特定の点での変化が機能にどのような影響を及ぼすかを予測することを可能にする。Clustalの使い勝手を良くしたClustalWというバージョンに関する1994年の論文¹⁰の被引用回数は、現在の第10位にランクインしている。その後のClustalXというバージョンに関する1997年の論文¹¹も第28位に入っている。

ClustalWを開発した欧州分子生物学研究所(ドイツ・ハイデルベルク)の研究チームは、このプログラムが大型コン

コンピューターではなくパソコン上で動くように設計していた。けれども1991年に民間セクターから同研究所にやって来たコンピューター科学者のJulie Thompsonは、このソフトウェアを大きく変えた。現在は遺伝学分子細胞生物学研究所(IGBMC; フランス・ストラスブール)に所属している彼女は、「良くも悪くも、これは生物学者が書いたプログラムだからです」と言う。彼女は当時生成されていたゲノムデータの量と複雑さに対応できるようにプログラムを書き直すのと同時に、利用者が使いやすいようにした。

BLASTの開発チームとClustalの開発チームは、論文の被引用回数ランキングにおいてライバル関係にある。Clustalチームのメンバーであるユニバーシティ・カレッジ・ダブリン(アイルランド)の生物学者Des Higginsは、ライバルではあるが両者は友好的だと言う。「BLASTはこの分野の流れを変えた存在です。彼らの論文は、その価値があるから引用されるのです」とHiggins。

系統学

ゲノムの塩基配列決定技術の進歩により大いに活気づいたもう1つの分野は、生物種間の進化的関係を調べる系統学である。

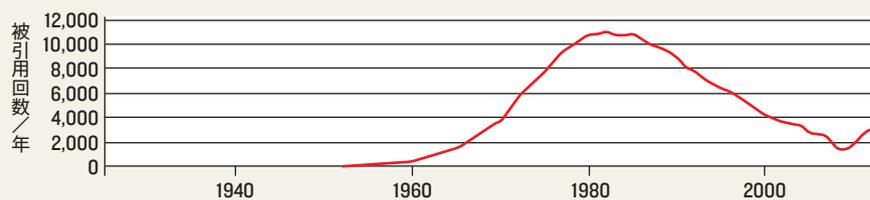
トップ100論文リストの第20位には、生物種間の進化的距離を示す何らかの尺度(遺伝的多様性など)に従って多くの生物種の進化的関係を表現する「系統樹」を高速かつ効率よく作成できる「近隣結合法」という方法を提案した論文¹²がランクインしている(19ページ図「系統学」参照)。この手法では、関連する系統(生物や遺伝子)のペアを1つずつ発見していくことで系統樹を決定する。人類進化学と分子遺伝学という2つの分野の結び付きにより、にわかに大量の情報が生み出されるようになった1980年代、自然人類学者の齋藤成也さいとうなるやはテキサス大学ヒューストン校(米国)の根井正利ねいまさとし(現ペンシルベニア州立大学教授)の研究室に入り、近隣結合法を考案した。そして

生物学

1位: 「ローリー法」 被引用回数 30万 5148

Lowry, O. H., Rosebrough, N. J., Farr, A. L. & Randall, R. J.

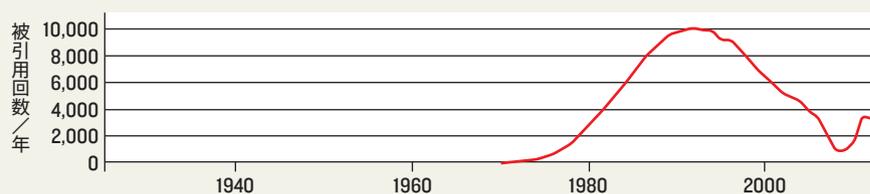
J. Biol. Chem. **193**, 265-275 (1951)



2位: 「LaemmliのSDS-PAGEバッファー」 被引用回数 21万 3005

Laemmli, U. K.

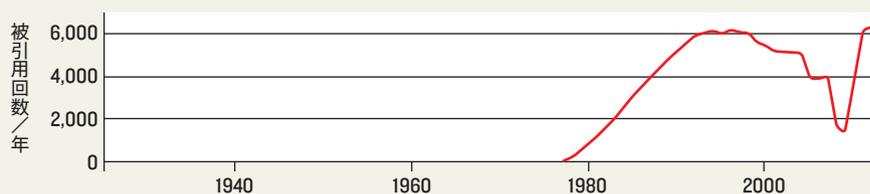
Nature **227**, 680-685 (1970)



3位: 「ブラッドフォード法」 被引用回数 15万 5530

Bradford, M. M.

Anal. Biochem. **72**, 248-254 (1976)

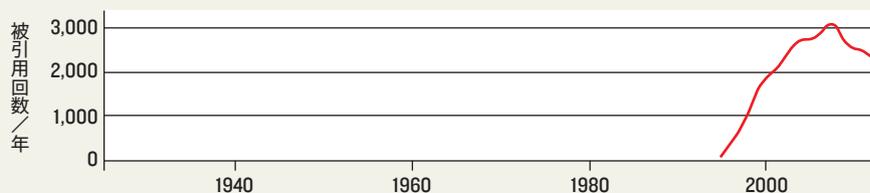


バイオインフォマティクス

10位: 「ClustalW」 被引用回数 4万 289

Thompson, J. D., Higgins, D. G. & Gibson, T. J.

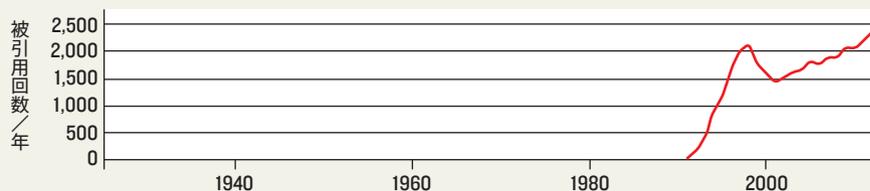
Nucleic Acids Res. **22**, 4673-4680 (1994)



12位: 「BLAST検索」 被引用回数 3万 8380

Altschul, S. F., Gish, W., Miller, W., Myers, E. W. & Lipman, D. J.

J. Mol. Biol. **215**, 403-410 (1990)



1987年、斎藤と根井は近隣結合法の論文を発表した。

現在は国立遺伝学研究所（静岡県三島市）に所属している斎藤は当時を振り返り、「分子進化学の分野では、今でいうビッグデータに当時すでに直面していたのです」と語る。近隣結合法は、極めて短い計算時間で、大量のデータから系統樹を作成することを可能にした。実は、Clustalのアルゴリズムでも近隣結合法を用いている。これは、ある分野のトップ100論文が別の分野に影響を及ぼした好例といえる。

第41位には、統計学を系統学に応用する方法に関する論文¹³がランクインしている。1984年、ワシントン大学（米国シアトル）の進化生物学者Joe Felsensteinは、ブートストラップ法という統計的手法を用いて、1本の進化系統樹の個々の枝の正確さを見積もった。ブートストラップ法では、元のデータ集合からデータを繰り返し再抽出し、それに基づく推定のばらつきを利用して個々の枝の信頼度を決定する。この論文の被引用回数はなかなか増えなかったが、1990年代から2000年代にかけて、系統樹の信頼度を評価する必要性を感じるようになった分子生物学者らによって、この論文は急激に引用されるようになった。

Felsensteinによると、ブートストラップ法の概念¹⁴は、1979年にスタンフォード大学（米国カリフォルニア州）の統計学者Bradley Efronによって考案されたものであり、Felsensteinの研究よりもはるかに基礎的で重要なものであったという。ただ、Felsensteinがその手法を生物学の問題に応用したため、格段に多くの研究者に引用されることになった。また彼は、当時彼が多忙であったこともこの論文の被引用回数が多くなった原因の1つだろうと述べる。この論文の内容を分けて複数の論文をこしらえることもできたが、彼は1本の論文に全てを詰め込むことを選んだのだ。論文を分割していたら、引用も分散するので、各論文の被引用回数は少なくなっ

ていたかもしれない。「当時の私は、同じ話であと4本も論文を書く気になれなかったのです。信念に基づいてそうしたのではなく、単に暇がなかったのです」と彼は話す。

統計学

トップ100論文には統計学の論文が多数ランクインしている。シカゴ大学（米国イリノイ州）の統計学者で統計学史の専門家でもあるStephen Stiglerは、「どの論文も、統計学の分野にとっての『最も重要な論文』ではありません」と言う。つまりこれらの論文は、統計学者よりはるかに人口の多い「現場の科学者」にとって有用な論文なのだ。

統計学の論文が統計学以外の分野で頻繁に引用されるようになった主な原因は、生物医学分野のデータが急激に増えていることにある。例えば、最も頻繁に引用されている統計学論文¹⁵（第11位）は、米国の統計学者Edward KaplanとPaul Meierが1958年に発表したもので、臨床試験の参加者集団などにおける生存パターンを明らかにするのに役立つものだ。この論文の手法は、今日では Kaplan-Meier 推定法（Kaplan-Meier estimate）と呼ばれている（右図「統計学」参照）。次に多く引用されているのは英国の統計学者David Coxによる1972年の論文¹⁶（第24位）で、Kaplan-Meier 推定法の生存時間解析を拡張して、性別や年齢などの因子も考慮するようにしたものである。

Kaplan-Meier 推定法の論文は、発表当初はほとんど引用されなかった。1970年代にコンピューターの処理能力が急激に向上し、専門外の研究者がこの手法を扱えるようになったことで初めて被引用回数に伸びが見え始めた。そして、単純さと使い勝手の良さから、この分野の論文は人気になった。1986年には、英国の統計学者Martin BlandとDouglas Altmanが、2つの測定法による測定値がどのくらい一致するかを可視化する手法（ブランドアルトマン解析；

Bland-Altman plot）に関する論文¹⁷を発表し、この論文は現在、第29位にランクインしている。同じアイデアはその14年前に別の統計学者によって提唱されていたが、これを利用しやすい形で提案したBlandとAltmanの論文は、発表以来ずっと被引用回数を伸ばし続けている。

統計学分野のトップ100論文の中で最も古いものと最も新しいものはどちらも、データの「多重比較」という同じ問題を扱っている。ただ、それが利用される科学的環境は大きく異なる。第64位に入っている米国の統計学者David Duncanの1955年の論文¹⁸は、少数のグループを比較するとき役に立つ。これに対して、イスラエルの統計学者Yoav BenjaminiとYosef Hochbergが1995年に発表した偽発見率の制御に関する第59位の論文¹⁹は、ゲノミクスや神経科学イメージングなど、比較数が数十万になる分野のデータを扱うのに適している。これは、Duncanの時代には想像もできなかったような比較数だ。Efronは、「コンピューターが、統計学理論と実践現場の両方にじわじわと影響を及ぼしていく例の1つです」と言う。

密度汎関数理論

理論家が薬物分子や金属板などの物質のモデルを作るときには、しばしば物質中の電子の挙動を計算するソフトウェアを利用する。物質中の電子の挙動が分かれば、タンパク質の反応性や、鉄を主成分とする流体である地球の外核での熱の伝わりやすさなど、他の多くの特性を理解することができる。

このタイプのソフトウェアのほとんどが、物理学者が最も頻繁に引用する概念である密度汎関数理論（Density Functional Theory；DFT）に基づいて作られている。トップ100論文のうち12本がこの理論に関するものであり、そのうちの2本はトップ10にランクインしている。オックスフォード大学（英国）の材料物理学者Feliciano Giustinoは、DFTを一言で説明するなら、不可

能な数学を容易にする「近似」であると言う。例えば、シリコン結晶中の電子の挙動を調べる際に、全ての電子や原子核について、他の全ての電子や原子核との相互作用を考慮に入れようと思ったら、 10^{21} テラバイトという途方もない量のデータを分析する必要がある。こんな容量のコンピューターなど、考えることもできない。ここでDFTを用いると、分析するデータの量を、標準的なノートパソコンの容量の範囲内である数百キロバイトまで減らすことができる。

理論物理学者Walter Kohnは、半世紀前のDFTの開発において主導的な役割を果たした人物である。彼が1964年と1965年に発表した論文^{20,21}の被引用回数は、現在も第39位と34位にランクインしている。Kohnは、個々の電子が、「ぼんやりと広がった平均としての他の全ての電子と反応する」と仮定することで、系の最低エネルギー状態などの特性を計算できることに気が付いた。原理的には、その数学は単純だった。系は各点で異なる密度を持つ連続的な流体のようにふるまう。そこから密度汎関数理論と呼ばれている。

けれども、この理論を現実の物質に應用する方法を研究者が見いだすまでに数十年を要したとGiustinoは話す。トップ100論文のうち、ダルハウジー大学(カナダ・ハリファックス)の理論化学者Axel Beckeが1993年に発表した第8位の論文²²と、米国在住の理論化学者Chengteh Lee、Weitao Yang、Robert Parrが1988年に発表した第7位の論文²³の2本は、最も一般的な密度汎関数法やソフトウェアパッケージの基礎となる手法に関する技術的な論文である。1992年には、Gaussianという人気の計算化学用ソフトウェアを開発したことで知られる計算化学者John Popleが、これにDFTを取り入れている。彼は1998年に、Kohnとともにノーベル化学賞を受賞した。

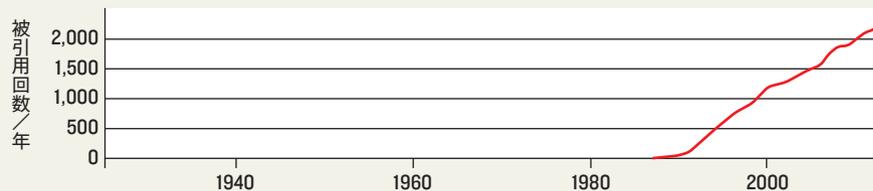
こうしたソフトウェアのユーザーは、たとえDFTを完全には理解していなくてもオリジナルの理論論文を引用するだ

系統学

20位: 「近隣結合法」 被引用回数 3万 176

Saitou, N. & Nei, M.

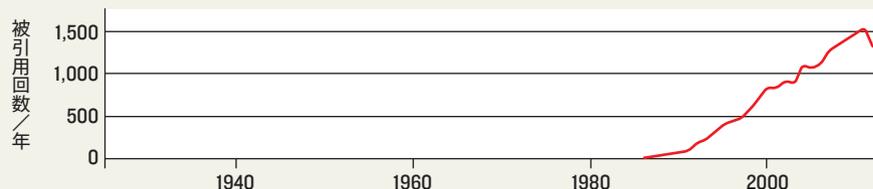
Mol. Biol. Evol. **4**, 406-425 (1987)



41位: 「ブートストラップ法」 被引用回数 2万 1373

Felsenstein, J.

Evolution **39**, 783-791 (1985)

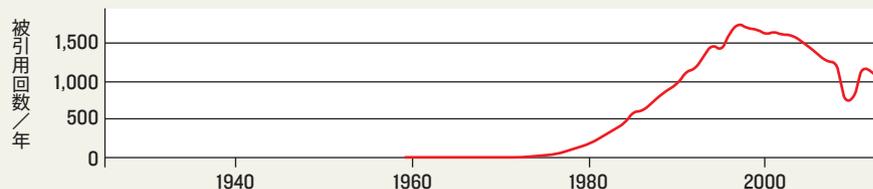


統計学

11位: 「カプランマイヤー推定法」 被引用回数 3万 8600

Kaplan, E. L. & Meier, P.

J. Am. Stat. Assoc. **53**, 457-481 (1958)

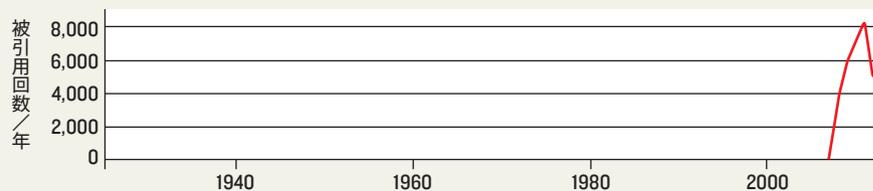


結晶学

13位: 「SHELX」 被引用回数 3万 7978

Sheldrick, G. M.

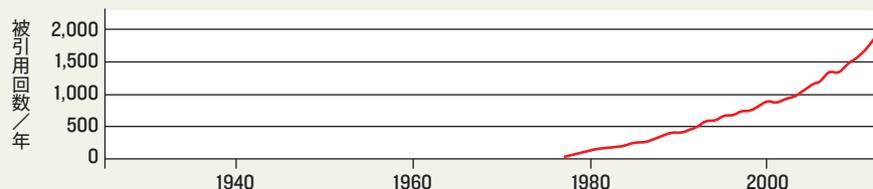
Acta Crystallogr. A **64**, 112-122 (2008)



22位: 「Shannon のイオン半径」 被引用回数 2万 8658

Shannon, R. D.

Acta Crystallogr. A **32**, 751-767 (1976)



ろう、と Becke は言う。「DFTの理論と数学と計算ソフトウェアは専門的なもので、これらに興味を持つのは量子物理学者と化学者ぐらいです。けれども応用は無限です」と彼は言う。「DFTを利用すれば、全ての化学・生化学・生物学・ナノシステムや材料を、基礎的なレベルで記述することができます。地球上に存在する全てのものの性質は電子の運動によって決まります。DFTは文字どおり万物の基礎にあるのです」。

結晶学

ゲッティンゲン大学(ドイツ)の化学者 George Sheldrick は、1970年代に結晶構造を解くのに役立つソフトウェアを書き始めた。彼は当時を振り返り、「その手のプロジェクトでは研究助成金を獲得できませんでした。私の仕事は化学を教えることだったので、余暇の趣味としてプログラムを書いたのです」という。けれども彼のこの研究は、40年以上にわたって定期的にアップデートされている SHELX という一連のコンピュータープログラムを生み出した。SHELX は、結晶に照射した X 線の散乱パターンを分析して原子構造を解明するためのツールの中で最も一般的なものになっている。

SHELX の人気が実際どれほどのものであったか明らかになったのは、2008年に Sheldrick がこのシステムの歴史に関するレビュー論文²⁴を発表したことがきっかけであった。彼がこの論文の中で「本論文は SHELX プログラムを利用する際の総合的な引用文献として役立つだろう」と記したところ、読者がこぞってこの助言に従ったのだ。おかげで、彼のレビュー論文はこの6年間に3万8000回近く引用されて一気に第13位にランクインし、過去20年間に発表された論文の中で最も高いランキングにつけることになった(前ページ図「結晶学」参照)。

トップ100論文リストには、この他にも結晶学や構造生物学に欠かすことのできないツールが散見される。例えば、第23位には X 線回折データを分析するため



の一連の HKL プログラムに関する論文²⁵が、第71位には提案されたタンパク質構造が幾何学的に正常であるか異常であるかを分析する PROCHECK プログラムに関する論文²⁶が、第82位と95位には分子構造をスケッチするのに利用できる2つのプログラムに関する論文^{27,28}がランクインしている。米国立衛生研究所(NIH; メリーランド州ベセスダ)のデータサイエンス部門の副部長 Philip Bourne は、これらのプログラムは結晶構造の決定において必須の道具になっていると言う。

トップ100論文の中で珍しいのは、第22位にランクインしている Robert Shannon の1976年の論文²⁹だ(前ページ図「結晶学」参照)。彼は巨大化学会社デュボン社(米国デラウェア州ウィルミントン)の研究者で、さまざまな材料中のイオン半径の包括的なリストを作成した。インペリアル・カレッジ・ロンドン(英国)の材料科学者 Robin Grimes によると、物理学者や化学者や理論家がイオンの大きさを調べるときには、今でもこの論文を引用するという。イオンの大きさは物質の他の特性ときれいに相関していることが多いため、Shannon の論文は正式に引用されるデータベースのオールタイムベスト1に輝いている。

Grimes の同僚の研究者 Paul Fossati は、「私たちはしばしば無意識のうちこの手の論文を引用しています」と言

う。同じことは、トップ100入りした手法やデータベースの多くに当てはまるかもしれない。このリストを見ると、計算や大量のデータの分析が科学研究に大きな影響を及ぼしているかがよく分かる。それはまた、特定の手法に関する論文やデータベースの被引用回数の多さが、運や環境の産物であることも思い出させてくれる。

とはいえ、エール大学(米国コネチカット州ニューヘイブン)の化学者 Peter Moore は、研究者はこのリストから1つの大きな教訓を導き出すことができると指摘する。「被引用回数が高いなら、人々がやりたがっている実験を可能にするか、もっと容易にするような手法を開発すればよいのです。そうすれば、宇宙の秘密を解き明かすよりはるかに上位にランクインできるでしょう」。

(翻訳: 三枝小夜子)

Richard Van Noorden はロンドン在住の Nature 記者。Brendan Maher はニューヨーク在住の Nature 編集者。Regina Nuzzo はワシントン D.C. 在住のライター。

1. Iijima, S. *Nature* **354**, 56-58 (1991).
2. Lowry, O. H., Rosebrough, N. J., Farr, A. L. & Randall, R. J. *J. Biol. Chem.* **193**, 265-275 (1951).
3. Bradford, M. M. *Anal. Biochem.* **72**, 248-254 (1976).
4. Laemmli, U. K. *Nature* **227**, 680-685 (1970).
5. Sanger, F., Nicklen, S. & Coulson, A. R. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **74**, 5463-5467 (1977).
6. Saiki, R. K. et al. *Science* **239**, 487-491 (1988).
7. Chomczynski, P. & Sacchi, N. *Anal. Biochem.* **162**, 156-159 (1987).
8. Altschul, S. F., Gish, W., Miller, W., Myers, E. W. & Lipman, D. J. *J. Mol. Biol.* **215**, 403-410 (1990).
9. Altschul, S. F. et al. *Nucleic Acids Res.* **25**, 3389-3402 (1997).
10. Thompson, J. D., Higgins, D. G. & Gibson, T. J. *Nucleic Acids Res.* **22**, 4673-4680 (1994).
11. Thompson, J. D., Gibson, T. J., Plewniak, F., Jeanmougin, F. & Higgins, D. G. *Nucleic Acids Res.* **25**, 4876-4882 (1997).
12. Saitou, N. & Nei, M. *Mol. Biol. Evol.* **4**, 406-425 (1987).
13. Felsenstein, J. *Evolution* **39**, 783-791 (1985).
14. Efron, B. *Ann. Statist.* **7**, 1-26 (1979).
15. Kaplan, E. L. & Meier, P. *J. Am. Stat. Assoc.* **53**, 457-481 (1958).
16. Cox, D. R. *J. R. Stat. Soc. B* **34**, 187-220 (1972).
17. Bland, J. M. & Altman, D. G. *Lancet* **327**, 307-310 (1986).
18. Duncan, D. B. *Biometrics* **11**, 1-42 (1955).
19. Benjamini, Y. & Hochberg, Y. *J. R. Stat. Soc. B* **57**, 289-300 (1995).
20. Kohn, W. & Sham, L. J. *Phys. Rev.* **140**, A1133 (1965).
21. Hohenberg, P. & Kohn, W. *Phys. Rev.* **B136**, B864 (1964).
22. Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **98**, 5648-5652 (1993).
23. Lee, C., Yang, W. & Parr, R. G. *Phys. Rev.* **B37**, 785-789 (1988).
24. Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr. A* **64**, 112-122 (2008).
25. Otwinowski, Z. & Minor, W. *Method. Enzymol.* **A 276**, 307-326 (1997).
26. Laskowski, R. A., MacArthur, M. W., Moss, D. S. & Thornton, J. M. *J. Appl. Crystallogr.* **26**, 283-291 (1993).
27. Kraulis, P. J. *J. Appl. Crystallogr.* **24**, 946-950 (1991).
28. Jones, T. A., Zou, J.-Y., Cowan, S. W. & Kjeldgaard, M. *Acta Crystallogr. A* **47**, 110-119 (1991).
29. Shannon, R. D. *Acta Crystallogr. A* **32**, 751-767 (1976).

ヒト疾患の巨大遺伝子バンクを作って 病因を探る

Giant gene banks take on disease

ERIKA CHECK HAYDEN 2014年10月16日号 Vol. 514 (282)

形質と遺伝子多様体との関連を明らかにするため、
別々の大規模プロジェクトで収集された DNA 配列データを共有し、
まとめて解析できるようにする動きが始まっている。

2013年の初頭、3人の研究者が、別々の大規模プロジェクトで収集された遺伝子データをまとめる Haplotype Reference Consortium (HRC) を立ち上げた。彼らの目標は、ヒトの遺伝子多様体 (DNA の塩基配列のうち人によって違いがある点) を網羅する世界一のカタログを作成することにある。そうした単一の参照データベースがあれば、希少疾患を引き起こす遺伝子多様体を探している研究者の役に立つはずだ。

大きな研究チームによって進められてきた過去の「ビッグデータ」プロジェクトとは違い、このプロジェクトは意図的に規模を小さく抑えていて、アナリストは5人しかいない。発足から2年近く経過した現在、彼らは、他の23の研究コラボレーションが収集した全ゲノム配列データから約5000万の遺伝子多様体を突き止めた。そして、2014年10月20日には、サンディエゴ (米国カリフォルニア州) で開催された米国人類遺伝学会の大会でデータベースが公開される。

遺伝学者はこれまで、データ提供に必ずしも協力的ではなかった。けれども近年、そうした風潮に変化が生じているようだ。オックスフォード大学 (英国) の統計遺伝学者で HRC のリーダーの1人である Jonathan Marchini は、「データの統合は驚くほど容易でした。この分野の研究者は皆、非常に好意的で、私たちのプロジェクトの意義をよく理解し、

データを利用できるように骨を折ってくれました」と話す。

過去5年間で、ヒトゲノムの配列決定のペースは爆発的に上がった。その一方で遺伝学者たちは、遺伝子を疾患や形質と結び付けるためには、どんな研究センターにも単独では収集できないほど大規模なサンプルが必要であることに気が始めた。

かつては、一般的な疾患や形質をたどっていくと少数の共通の遺伝子多様体に行き着き、それらを発見するのは比較的容易であると考えられていた。けれども、その予想は間違っていた。現在では、身長や統合失調症に罹患するリスクなどは、数千種類の多様体がそれぞれ小さく寄与することで決まることが分かっている。これだけ多くの多様体を見出すためには途方もない人数の DNA を調べなければならぬが、DNA の塩基配列決定のペースが上がってきたことで、こうした多様体を見出せるだけのゲノムデータを収集することが可能になった。

マサチューセッツ総合病院 (米国ボストン) の遺伝学者 Daniel MacArthur は、「HRC のデータは、別々の研究チームがそれぞれ数百万ドルの費用をかけて収集したものです。これだけのデータを共通の研究資源として利用させてくれる人々がいるのは、素晴らしいことです」と言う。

ヒトの遺伝子多様体の巨大ライブラリ

を構築する試みには、HRC の他に Exome Aggregation Consortium (ExAC) があり、MacArthur はそのメンバーである。MacArthur らは、2014年10月20日、他の研究者たちが収集した6万3000人分ものエキソーム (タンパク質をコードする部分) のデータベースを公開する。「非常に大きい集団を調べることで、希少な多様体がどのように分布しているかを検討することが可能になります。この手法は非常に強力です」と MacArthur は言う。

MacArthur は、データの中から遺伝子の機能を失わせるような突然変異を探し出すためのツールを開発しているところである。こうした「機能喪失」変異の一部だけが有害な影響を引き起こすため、どの変異が疾患を引き起こすかを予測するには、健常者でよく見られる変異についてもっとよく知る必要がある。

大規模データを活用した研究の中には、すでに成果を報告しているものもいくつかある。例えば、2014年10月5日に発表された「身長」の遺伝学に関する論文¹では、25万人以上のデータが利用されている。そのデータは、遺伝子多様体と形質や疾患との相関を調べる別々のゲノムワイド関連解析で収集されたもので、Genetic Investigation of Anthropometric Traits (GIANT) コンソーシアムの一環として集められた。論文によると、以前の研究で突き止められた遺伝子多様体の3倍以上に上る697個の新たな多様体が身長と関連付けられた。しかし、研究チームの見積もりによると、今回突き止められた遺伝子多様体を全部合わせても、身長への遺伝的寄与のわずか16%にしかならないという。

ブロード研究所 (米国マサチューセッツ州ケンブリッジ) の遺伝学者で GIANT コンソーシアムのリーダー Joel Hirschhorn は、さらに多くのデータが集まれば、未知の遺伝要因がもっと明らかになるだろうと期待している。

(翻訳: 三枝小夜子)

1. A. R. Wood et al. *Nature Genetics* **46**, 1173-186 (2014).

誰もが“バイオインフォマティクスの時代”

インターネット上の情報やツールを使った遺伝子検索や配列解析など、生命科学分野では研究者や医療従事者によるビッグデータの活用が重要になってきた。そのときに役立つのが、バイオインフォマティクス（生物情報学）の基礎知識。だが日本では教育が遅れ気味だ。バイオインフォマティクス分野の草分け的存在の4人に、バイオインフォマティクスの仕事や役割、この分野の展望を語ってもらった。

——Nature ダイジェスト：データサイエンスという言葉をよく耳にします。

仲里：ビッグデータが注目されているからでしょうが、それについては、生命科学分野がはるかに先行してきたと思います。大量のデータを処理解析する技術は、2000年前後のゲノムプロジェクトの頃から、バイオインフォマティクスとして発達してきたのですから。

——バイオインフォマティクスは、データサイエンスの先駆者なのですね。

坊農：そうですね。コンピューターやインターネットを利用して大量のデータを処理し、問題を解決するという点では両者は同じです。データの解析だけでなく、データの保管・品質管理なども含まれています。

バイオインフォマティクスは最初、大量にシーケンス（塩基配列解読）されるゲノム配列データを解析するための実践的な手法として発達しました。その後、

遺伝子の機能やタンパク質の構造解析、システム生物学のシミュレーション、画像解析、医療、創薬などの分野でも使われて発展し、現在に至っています。

ゲノム研究におけるバイオインフォマティクスの役割

——バイオインフォマティクスの仕事を具体的に教えてください。

一同：ここに集まった4人は皆ゲノムや遺伝子を扱っています。近年、次世代シーケンサー（NGS）の登場により、ゲノムデータの応用範囲が、病気の診断、腸内微生物、生物分類などさまざまな分野に急速に拡大しているので、NGSを用いたゲノム解析の例を図示しました。

シーケンサーから出力された塩基配列データの「データ解析」、そのための「ツール（ソフトウェア）作り」、比較解析などに必要なデータを格納する「データベース作り」が、バイオインフォマティクスの仕事です。

ツール作りには、「アルゴリズム（計算方法）の作成」と「プログラミング（実装）」の2つの作業があります。すでにたくさんのアルゴリズムが公開されているので、それらを組み合わせてプログラミングすれば、新しいツールがさまざまに作れます。

近年重要度を増してきたのが、データベース作り。大量に生産されるデータを収集し、他の研究者がインターネットを通じて利用できるようにすることの必要性が増しています。

——実際、皆さんは現在、データベースの仕事をされていますね。

粕川：2013年より、理化学研究所の研究者のためにデータベース開発に携わっています。

中村：僕は2009年より、「DDBJ（日本のDNAデータベース）」の仕事をしています。DDBJは、「DDBJ/EMBL/GenBank国際塩基配列データベース」として、塩

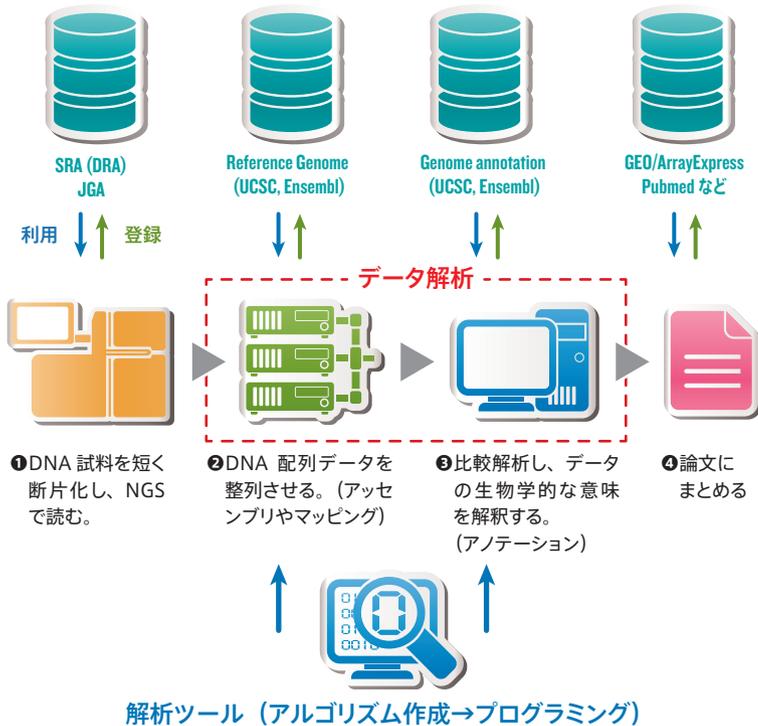
学生時代、周囲にデキるやつはたくさんいた。けれど、バイオインフォマティクスができたから生き残ることができたと思う



Nakamura Yasukazu

国立遺伝学研究所 生命情報研究センター 大量遺伝情報研究室 教授。Scientific Data 編集委員、博士（理学）。1991年京都大学農学研究科修士課程修了後、総合研究大学院大学（国立遺伝学研究所）在学中にUNIXを独習。1996年よりかずさDNA研究所研究員、室長を経て、2009年より現職。DDBJデータベースの登録業務・開発・品質管理を行う。ラン藻ゲノムをはじめ、植物のゲノム解読（アセンブリ）の経験豊富。

各種データベース



NGSを使ったゲノム解析研究におけるバイオインフォマティシヤンの仕事

データ解析をする

ゲノム DNA 試料を NGS (次世代シーケンサー) で読むと、データが出力される。これを解析する (②と③)。

[アセンブリ/マッピング] ②現在主流の NGS では、DNA を短い断片に切ってから読むため、データを元の DNA の順番にそろえることが必要 (新規のゲノム解読の場合はアセンブリ。参照ゲノム配列が公開済みのときはマッピング)。作業はある程度自動化 (パイプライン化) も可能。
[アノテーション] ③順序が分かったデータの意味を解釈する。定法はなく、データベースを利用して同種や近縁種と比較したり、遺伝子機能を調べたりし、トライ & エラーで答えを導き出す。

解析ツール (ソフトウェア) を作る

アルゴリズム (計算方法) 作りと、プログラミング (実装) の仕事がある。解析ツールは公開されていることが多い。

データベースを作る

データベースを構築し、データを格納する。検索エンジンなどを作る仕事もある。データの品質管理作業はキュレーションという。

基配列を収集・査定し、公開している公共データベースです。

坊農: 仲里と僕は、DBCLS (ライフサイエンス統合データベースセンター) に所属して、データベースを利用しやすくするための情報サイトを作ったり、使い方の講習会の開催やチュートリアルムービーの作成を行ったりしています。生命科学の分野にはさまざまなデータベース

やツールが存在し、自分に必要なものを見つけるのは簡単ではないからです。

データベースの質が解析に影響する

——データベースは、研究に有用なビッグデータなのです。

中村: NGS のデータ解析だけでなく、さまざまな生物学の問題を解く上で、公共データベースの利用価値は高いです。

僕たちは、その有用性をさらに高めるために、キュレーション (情報の収集・整理) という仕事もしています。例えば、遺伝子の機能を解析した論文をインターネット上で見つけ出し、検証してからゲノムデータに情報を貼りつけるという作業を行います。質の悪いデータが増えると、データベースの価値が下がってしまうからです。最近では、モデル生物であ

これからは、生物学者自身がデータ解析する時代なんです



坊農
秀雅

Bono Hidemasa

ライフサイエンス統合データベースセンター (DBCLS) 特任准教授。博士 (理学)。東京大学でウェットの実験を学んだ後、1995 年より京都大学の金久 實研究室で在学中にバイオインフォマティクスを習得。2000 年、理化学研究所研究員として FANTOM プロジェクトに参加し、マウス遺伝子のアノテーションを行う。2003 年より埼玉医科大学ゲノム医学研究センターで助手 (のち准教授) としてモデル生物による疾患モデル化研究も行う。2007 年より現職。データベース利用技術の普及活動と研究活動を行う。

るラン藻と根粒菌のゲノムデータベースのキュレーションを行いました¹。

坊農：僕は、教育・啓蒙活動の一環として、共同研究者のデータ解析を実際に手がけることもあります。やはり、質の悪いデータが含まれていると解析の計算が途中で止まってしまうので困ります。そうしたことへの対処法を知ることが大切ですね。最近、パーキンソン病様のカイコの遺伝子発現を解析したのですが²、そう実感しました。

仲里：データベースを使いやすくする工夫も大事なことだと思います。中村さんたちはNGSの塩基配列を登録する「SRA (DRA)」というデータベースを作っていますが、僕たちは、それを利用するための検索エンジンを作りました³。先日、欧州で開催された生物情報学の国際学会でその検索エンジンについて研究発表をしたところ、たくさんのユーザーから反響がありました。世界中でたくさんの人が利用してくれていることを実感し、喜んでます。

——ところで、データベースに公開された配列データを主体に解析することでも、新しい発見ができるはずだが、そうした研究がまだ少ないと *Nature Genetics* 12月号の Editorial (社説) に書かれていましたが。

坊農：現時点においては、優秀な人は自

分たちの生産したデータの解析だけで手いっぱい。残念ながら、そうしたことにまで手が回らないのが実情でしょうね。公開データの使用は、自分のデータを解析する際の参照用にすぎないでしょう。

中村：他人の生産したデータを解析するときに問題なのは、必要なメタデータが足りないことです。メタデータとは、何を目的に実験をし、DNA 試料をどのように用意して測定したかといった説明書。登録者にとってメタデータを書くのは確かに大変なのですが、これは非常にもったいないことです。僕は、2014年に Nature Publishing Group から創刊された *Scientific Data* の編集委員を務めています。これは、データとメタデータをセットで掲載して公開するという学術誌です。他にも、こうした試みをしている学術誌に *Giga Science* があり、今後に期待しています。

坊農：最近、一部の企業などがデータを公開せずに、囲い込む動きが見られるのですが、それはサイエンスの発達を損なうと懸念しています。

データ解析は、生物学者自身がやる時代に

——バイオインフォマティシャンになるにはどうしたらいいのでしょうか。

仲里：僕の場合は、生物学の実験に挫折してバイオインフォマティクスの分野に

来たのですが(笑)。中村さんや坊農さんも、自身を、バイオインフォマティクスの実践的な解析や計算原理を知っている生物学者と考えているのでは？

中村&坊農：生物学の問題を情報学の技術を使って解いているので、生物学と情報学の両方を知っていることが大切だと思います。生物学については、遺伝子やタンパク質の知識や解析対象の生物の特徴を知っていることが極めて重要です。

情報学としては、実践としてのプログラミング技術やR言語などで解析プラットフォームを作れることと、それを動かすためのUNIXの知識、あとは原理としての統計学や機械学習の知識が含まれます。

中村：東京大学、長浜バイオ大学などには講座もできています。

粕川：僕は大学で情報学を学びましたが、情報系出身の人がバイオインフォマティクスの分野に入るには2つの壁があると仲間から聞きます。「生物学の壁」と「給料の壁」。生物学を学ぶ大変さの割りに、給料は高くないということです。

仲里：現実には、バイオインフォマティクスの専門家を長期に雇えるポストが、世の中にそれほどたくさんあるようにも思えない。まして、情報学だけでバイオ系で生き残るのは厳しいのではないのでしょうか。



バイオインフォマティシャンから、生物学の発見を導きたい

粕川
雄也

Kasukawa Takeya

理化学研究所ライフサイエンス技術基盤研究センター 機能性ゲノム解析部門 大容量データ管理技術開発ユニット ユニットリーダー。博士 (情報科学)。1998年大阪大学基礎工学研究科博士課程修了後、同研究科助手、NTT ソフトウェア、理研研究員を経て、2013年より現職。2000年には、理研のFANTOM プロジェクトに参加し、マウスゲノムのアノテーションを行う。その後、遺伝子発現研究のデータ解析部門で経験を積む。現在は、理研のデータベース開発と研究を行う。

坊農：粕川さんは生物学の知識をどのようにして身につけたのですか。

粕川：1つの研究所でさまざまな研究室のデータ解析を担当する、という経験を積んできました。解析を依頼してくる相手がどんなことを求めているのかを理解しようとする過程で、それぞれの研究分野の知識を身につけることができました⁴。僕は、いろいろな研究テーマの問題を解決していくのが楽しくて仕方なかったですし、それで勉強もできて、人の役にも立てる。やりがいがある仕事だと感じました。

2013年から自分で研究室を持つことになり、今は、バイオインフォマティシャンが研究のイニシアチブをとって発見を導くにはどうしたらいいかも考えていますよ。

——バイオインフォマティシャンが不足しているといわれることが多いようですが。

坊農：バイオインフォマティクス技術のかなりの部分は、すでに、生物学者自身がやる時代になっているのではないのでしょうか。特に、データ解析はそういえるでしょう。もちろん、大規模な新規プロジェクトや難度の高いデータ解析には、僕たちのような専門家が必要になると思いますが、NGSはしなくても、データ検索や、データベースからデータを得

て解析するといった作業は、もはやほとんどのラボに必須のことだと思います。バイオ系の研究室だけでなく、医療分野などでも。

ですから、専門家に頼るのではなく、生物学者が、基本的なバイオインフォマティクス技術を使いこなせるようにならなくてはいけないのだと思いますよ。

中村：そういう生物学者ならば、現在、引く手あまただと思います。

実は、僕自身がそうでした。1995年頃、大学院生のときに、教授が持っていたワークステーションをいじってUNIXを独習しました。コンピューターが得意だったわけでもないけれど、ちょうどWorld Wide Web (WWW) が始まった頃でしたので、世界が動き出しているのが感じられ、おもしろくて夢中になりました。そして1996年、ラン藻のゲノム解読に参加できて……。

僕の周囲にはできるやつがいっぱいたけれど、バイオインフォマティクスの技術が差をつけたと思います。それは、現在でもいえることです。

坊農：僕も中村さんと同じように、教科書も何もない時代に原著論文をひもといで独習したけれど、今は、学ぶ場所がたくさんあります。BLASTなどの解析ツールが出力するスコアの意味や原理くらいは知っていてほしいですね。それが分からないと、生物学者として、データの解

析ができないんですよ。

仲里：先ほど触れたように、僕と坊農さんはデータ解析のアドバイスをする講習会も開いています。例えば、2014年9月に東京大学で開催され、僕たちも講師を務めた「バイオインフォマティクス人材育成カリキュラム (NGS) 速習コース」では、定員をはるかに超える応募がありました。学びたいという生物学者や医療従事者がすでにとても多いことも実感しています。

坊農：遺伝子診療学会では2015年より、医療従事者に対して、遺伝情報のデータ検索などが行えるエキスパートの資格認定試験を開始する計画だと聞いています。その講習会には、医師や臨床検査技師などが多数応募しているとのこと。

バイオインフォマティクスがさまざまなフィールドに浸透し、それぞれの専門家が基礎的知識や技術を身につけようと意欲を燃やしているのが感じられます。誰もが“バイオインフォマティシャン”であることが求められ始めているでしょう。

——ありがとうございました。 ■

聞き手は、藤川良子 (サイエンスライター)。

1. Fujisawa, T. et al. *Nucleic Acids Res.* **42** (Database issue): D666-670 (2014).
2. Tabunoki, H. et al. *PLoS One* **8** (7): e69130 (2013).
3. Nakazato, T. et al. *PLoS One* **8** (10): e77910 (2013).
4. Kasukawa, T. et al. *PLoS One* **6** (8): e23228 (2011).

自分の研究用に検索エンジンを作ったら、世界中のユーザーから反響があった。大勢の役に立ててうれしかった

仲里
猛留

Nakazato Takeru

ライフサイエンス統合データベースセンター特任助教。博士 (情報科学)。東京工業大学の学部・修士課程にて魚類の遺伝子研究を行い、2002年修了。同年、NEC バイオIT 事業推進センターに入社し、遺伝子発現データの解析用ソフトの開発を行う。2007年同部門の解体に伴い、現職に転職。2008年大阪大学情報科学研究科にて博士号取得。最近では、公共データベース中のNGSデータを検索するウェブサービスを作成。研究活動も行う。

医学研究

重症エボラウイルス感染症のサルを回復させた治療薬

Ebola therapy protects severely ill monkeys

THOMAS W. GEISBERT 2014年10月2日号 Vol. 514 (41-43)

3種類モノクローナル抗体を混合した治療薬「ZMapp」で、致死量のエボラウイルスを接種したサルは全て回復した。

ZMappは、感染後の治療に用いられたことのある他の薬とは異なり、エボラウイルス感染症が進行した段階にあっても治療効果を発揮した。

エボラウイルス(図1)やマールブルグウイルスが属するフィロウイルス科のウイルスは、最も致死率の高い病原体で、その致死率は50~90%にも上る¹。その中でも最も致死率が高いエボラウイルスのザイール種に、2014年初め、西アフリカ諸国のギニアで新しい株が出現し²、急速にリベリア、シエラレオネ、およびナイジェリアに広まった。これら各国の当局や国際機関が最善の努力を尽くしているにもかかわらず、当該記事執筆時点では、この感染拡大は収束しておらず、このウイルスの感染者数はフィロウイルスでは過去最悪を記録し、今もなお拡大し続けている。エボラウイルス感染症に対しては、承認薬もなければ、感染後の治療法も確立していない。よって、予防的介入により感染を防ぐことが最も有望であると考えられ、緊急の課題になっている。

今回、カナダ公衆衛生庁(マニトバ州ウィニペグ)のXiangguo Qiuらとマップ・バイオフィーマシューティカル社(Mapp Biopharmaceutical; 米国カリフォルニア州サンディエゴ)などのメンバーからなる研究チームは、3種類のモノクローナル抗体の混合薬であるZMappの投与により、致死量のエボラウイルスを接種したアカゲザルが完全に回復できたことを、*Nature* 2014年10月2日号47ページに報告した³。ウイル

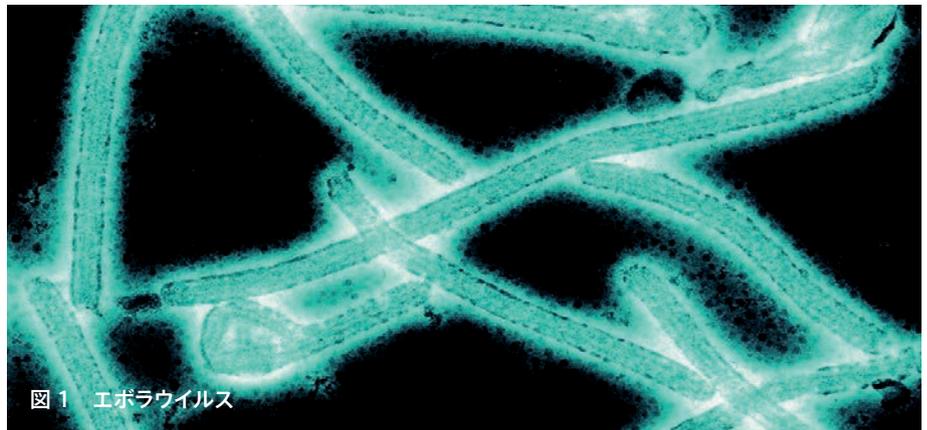


図1 エボラウイルス

ス感染後5日目にはアカゲザルには重度の症状が現れているが、このときにZMappを投与してもアカゲザルが回復できたという結果は非常に重要である。

1976年にエボラウイルスが発見されてから、感染を克服する治療法の開発が精力的に行われてきた。10年以上に及ぶ研究で、これまで、血液凝固のモジュレーター^{4,5}や、AVI-6002と呼ばれるアンチセンスオリゴヌクレオチド⁶、および水疱性口内炎ウイルス(VSV)を基盤としたワクチン⁷が開発され、これらは、エボラウイルス曝露後1時間以内の投与であれば、エボラウイルスに感染したサルの一部を回復に導くことが報告されている。VSVを基盤とするワクチンは、2009年にドイツで実際にヒトに使用された。エボラウイルス感染動物で実験中の研究者が針刺し事故を起こし、その研究者は事故から

約48時間後にそのワクチンを投与された⁸。この研究者は回復したが、エボラウイルスに感染していたかどうか確定できなかったため、このワクチンの効果で回復したのか不明であった。

その後、サルでの実験ではあるが、エボラウイルス感染症から完全に回復できる治療法の開発は進歩している。例えば、小分子「干渉」RNA(TKM-Ebolaとして知られる⁹)の投与や、さまざまな抗体の併用¹⁰⁻¹²による治療である。しかし、これらの薬剤は、エボラウイルスへの曝露後2日以内に投与開始されなければ効果が得られない。これらのアプローチはウイルスに曝露された直後の治療に使用できるため、非常に重要ではあるものの、感染後しばらく経ってからでも感染症を治療できるアプローチも必要であり、最重要課題となっていた。

抗体を基盤とする戦略はさらに開発と改良が進み、2013年には「モノクローナル抗体のカクテル」という戦略が生まれた¹³。臨床症状がはっきり現れるエボラウイルス曝露後5日目までに抗体カクテルの投与を開始するこの戦略では、43%のサルが回復した。また、複数のモノクローナル抗体とインターフェロン α (抗ウイルス応答を促進する)を併用する別の治療戦略では、ウイルス曝露後3日目(臨床症状が現れ始める頃で、ウイルスは検出可能)の投与で、ほぼ全てのマカクザルが回復した¹⁴。

今回、Qiuらは、インターフェロン α を必要としない抗体カクテル治療薬としてZMappを発表した。ZMappは、2013年に抗体カクテルを発表した2つの研究者グループが手を組んだ共同研究チームによって生み出された「キメラモノクローナル抗体」(ヒトの抗体にマウスのモノクローナル抗体の一部を結合させたもの)で、開発までにさまざまな組み合わせが検討された。最適化されたZMappには、これまでに報告された抗体混合物¹⁴に由来する2種類の抗体と、それとは別の抗体カクテル¹³に由来する1種類の抗体が含まれている。

Qiuらは、ZMappの有効性を調査するために、6頭のアカゲザルからなる3群に致死量のエボラウイルスを接種し、次に、3回にわたりZMappを投与した。第1群には、ウイルス感染後3日目、6日目および9日目に、第2群には、ウイルス感染後4日目、7日目および10日目に、第3群には、ウイルス感染後5日目、8日目および11日目に、ZMappを投与した。驚いたことに、これらのサルは全て生存でき、感染後21日目までにウイルスが検出されなくなった。Qiuらがこの研究を行ったときは、現在西アフリカ諸国で感染が拡大しているザイール・エボラウイルスのギニア株が入手できなかったため、これらの研究にはザイール種のキクウィット株を用いていることに留意すべきであるが、Qiuらは、ZMappが細胞培養系でギニア株の複製も阻害することを示した。

ZMappの開発と、ZMappがエボラウイルス感染症の進行したサルで治療に成功したことは、素晴らしい成果である。この結果に基づき、ZMappは、エボラウイルスの感染拡大時である現状における例外的使用として、数人の患者の治療に使用された¹⁵。このうち米国の医療従事者2人は回復したが、今回の感染拡大では、この原稿を書いている時点で、治療を受けなくても約45%の患者が生存している¹⁶。よって、ZMappが有効であるかどうか、まだはっきりとした答えは得られていない。2014年8月26日の時点で、ZMapp投与を受けた別の2人の患者は死亡したが、これは投与開始が遅過ぎたためかもしれない。

エボラウイルスやマールブルグウイルスの種や株は多様性に富み、そのことが、あらゆる候補治療の障害になっている。ヒトの致死性の疾患は、エボラウイルス属の異なる3つの種(スーダン種、ブンディブギョ種およびザイール種)とマールブルグウイルス属の2つの遺伝的に異なる系統によって引き起こされる。例えば、ZMappはザイール種に有効であるが、抗体カクテルであることから、認識できるウイルス抗原は限定されており、ウイルスの変異や種を超えた変化には対応できないと考えられる。現在の候補治療は抗体カクテルや小分子干渉RNAなどであるため、エボラウイルスのある1種に有効な治療は、おそらく、異なるエボラウイルス種にも、また、ある種内の異なる株にも有効ではないだろう。

フィロウイルス感染症に対する治療の必要性は疑う余地もないが、今後の感染拡大を管理および制御する最も効果的な方法は、予防ワクチンではないだろうか。いくつかの予防ワクチンには、複数の種や株に対する予防効果も見られることが多いからだ。感染拡大過程では、ワクチン単回投与が迅速に行われ、その予防効果が確実であることを保証する必要がある。少なくとも5つの予防ワクチンが、サルにおいてエボラウイルスやマールブルグウイルスの感染を完全に防止するこ

とが示されている¹⁷。しかし、単回投与後にザイール・エボラウイルスの感染を完全に防止したと報告されているのは、VSVを基盤とするワクチンだけである¹⁸。

上述した抗体療法や他のいくつかの戦略は、最終的には、今後のエボラウイルスの感染拡大を制御するための介入として予備的に検討されると考えられる。特にZMappは、例外的使用として投与されたが、次に重要なことは、正式にその安全性と有効性を評価することである。臨床試験のために、ヒト被験者に意図的にエボラウイルスを感染させることは不可能であるから、有効性を評価することは明らかに困難であるが、米国の規制当局は、ヒトでの安全性試験と動物での有効性試験を基盤として、ZMappの広範な使用を承認すると考えられている。そして長期的には、ZMappの大量生産には、産業規模でモノクローナル抗体を作製するインフラへの投資が必要である。もちろん、これは生産費を支払うための財政的支援を受けることが可能である、と仮定しての話である。

(翻訳：三谷祐貴子)

Thomas W. Geisbert は、テキサス大学医学部ガルベスタン校(米国)に所属。

1. Feldmann, H., Sanchez, A. & Geisbert, T. W. in *Fields Virology* 6th edn (eds Knipe, D. M. & Howley, P. M.) 923-956 (Lippincott Williams & Wilkins, 2013).
2. Baize, S. et al. *N. Engl. J. Med.* <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1404505> (2014).
3. Qiu, X. et al. *Nature* **514**, 47-53 (2014).
4. Geisbert, T. W. et al. *Lancet* **362**, 1953-1958 (2003).
5. Hensley, L. E. et al. *J. Infect. Dis.* **196** (Suppl. 2), S390-S399 (2007).
6. Warren, T. K. et al. *Nature Med.* **16**, 991-994 (2010).
7. Feldmann, H. et al. *PLoS Pathog.* **3**, e2 (2007).
8. Günther, S. et al. *J. Infect. Dis.* **204** (Suppl. 3), S785-S790 (2011).
9. Geisbert, T. W. et al. *Lancet* **375**, 1896-1905 (2010).
10. Dye, J. M. et al. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **109**, 5034-5039 (2012).
11. Olinger, G. G. Jr et al. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **109**, 18030-18035 (2012).
12. Qiu, X. et al. *Sci. Transl. Med.* **4**, 138ra81 (2012).
13. Pettitt, J. et al. *Sci. Transl. Med.* **5**, 199ra113 (2013).
14. Qiu, X. et al. *Sci. Transl. Med.* **5**, 207ra143 (2013).
15. Check Hayden, E. & Reardon, S. *Nature* <http://dx.doi.org/10.1038/nature.2014.15698> (2014).
16. www.afro.who.int/en/clusters-a-programmes/dpc/epidemic-a-pandemic-alert-and-response/outbreak-news/4260-ebola-virus-disease-west-africa-22-august-2014.html
17. Marzi, A. & Feldmann, H. *Expert Rev. Vaccines* **13**, 521-531 (2014).
18. Reported at the Filovirus Medical Countermeasure Workshop, 22-23 August 2013; <https://respond.niaid.nih.gov/conferences/mcmworkshop/Pages/default.aspx>

繊維芽細胞の可塑性が心臓の修復を助ける

Cell plasticity helps hearts to repair

TORU MIYAKE & RAGHU KALLURI 2014年10月30日号 Vol. 514 (575-576)

心臓繊維芽細胞は損傷を受けた心臓構造の修復に重要な役割を果たすことが知られている。

さらに今回、心臓の繊維芽細胞には内皮細胞へと転換できる可塑性があり、

心臓が損傷を受けた後に p53 依存的に転換が誘導されて、傷害血管の修復を助けることが明らかになった。

冠動脈の閉塞に起因する心臓発作は、心筋細胞に重篤な傷害を与え、細胞の機能障害や死を引き起こす。損傷を受けた心臓では、死にかけた細胞や細胞の残骸の除去、免疫細胞の補充、そして血液供給を回復させるための新生血管の形成といった、修復と再生応答が誘導される。繊維芽細胞はこの修復応答で中心的役割を果たす。今回ノースカロライナ大学チャペルヒル校の(米国) Eric Ubilらは、繊維芽細胞が転写因子 p53 の活性化状態に依存して血管の内面を覆う内皮細胞に転換され得ることを示し、さらに、心臓繊維芽細胞の可塑性がこの修復プロセスで果たす役割を、*Nature* 2014年10月30日号 585 ページで明らかにしている¹。

心臓は筋細胞(筋肉細胞)と非筋細胞(心臓繊維芽細胞や内皮細胞など)からなる。繊維芽細胞は、さまざまな増殖因子や細胞外マトリックス(ECM)タンパク質を産生することで、心臓の構造、収縮、および機能を適切に維持している²。繊維芽細胞はまた、内皮細胞や筋細胞と相互作用して、血管形成を助け、生理的な恒常性を支えている³。心臓が損傷を受けると、心臓繊維芽細胞は活性化されてECMタンパク質や可溶性因子を産生し、構造的な欠陥を補修し、損傷の広がりを抑え、心臓の物理的強度を補強して心臓の破裂を防ぐ。「繊維化」と呼ばれるこの一連の過程は、心臓の筋組織の再建を助ける。しかし、過度の繊維化は病

的な過程と考えられており、心臓の物理的強度の低下(拡張期機能障害)や電気的な接続の異常(不整脈)などの悪影響につながることもある。そのため、損傷後の心機能の回復には調節のとれた繊維化が極めて重要である。

血管内皮細胞は一般に最終分化細胞と考えられているが、間葉細胞(間質のECMタンパク質に囲まれた可動性の細胞を指すことが多い)の特徴を獲得することがある^{4,5}。これを内皮間葉転換(Endothelial to Mesenchymal Transition; EndMT)と呼び、この過程で内皮細胞は、隣接している細胞同士をつなぐ密着結合を失って移動する能力を獲得し、ECMタンパク質を産生して過度の繊維化を促す。さらに、心臓ではEndMTに伴い機能する毛細血管や心内膜組織層が激減する。心臓の内皮細胞のEndMTは、増殖因子TGF- β 1に依存していて、骨形成因子BMP7により抑制できるシグナル伝達経路によって誘発される⁴。

今回Ubilらは、間葉細胞系統の繊維芽細胞が、急性心臓傷害後にEndMTとは逆方向の転換、すなわち間葉細胞から内皮細胞へと転換され(Mesenchymal to Endothelial Transition; MEndT)、血管の構成要素になる可能性を示した(図1)。彼らはこの可塑性を研究するため、遺伝的予定運命図と呼ばれる手法を使った。この手法を使えば、マウスの細

胞で細胞型特異的マーカーの発現の有無を蛍光で追跡できる。

著者たちは、マウスの心臓で、冠動脈を閉塞させた後に血流を回復させて虚血再灌流傷害を引き起こし、遺伝的予定運命図で追跡を行った。するとその3日後、傷害部位に存在する繊維芽細胞の35%に内皮細胞マーカー VECAD の発現が見られ、こうした細胞は血管の内側に位置していることが分かった。繊維芽細胞に由来するこうした細胞の41%は、アセチル化低密度リポタンパク質を取り込んでいたことから、内皮細胞として機能していると考えられる。MEndTを起こした細胞の大部分は繊維芽細胞マーカーのCol1 α 2あるいはFSP1を発現していたが、間葉系細胞マーカーの α SMA(心臓繊維芽細胞の一部とEndMTで生じた間葉細胞に共通して見られる)を発現している細胞はごくわずかだった(図1)。こうした結果から、可塑性に関して、傷害心臓組織に補充された繊維芽細胞には機能的な不均一性が見られることが明らかになった。この不均一性について理解を深めるには、心臓繊維芽細胞の運命図を使ったさらなる研究が必要となるだろう⁶。

またUbilらは、マウス繊維芽細胞由来の内皮細胞でp53の発現が上昇していることを見いだした。p53は、多面的な機能を持つことが知られており、細胞周期の調節、アポトーシス細胞死、DNA

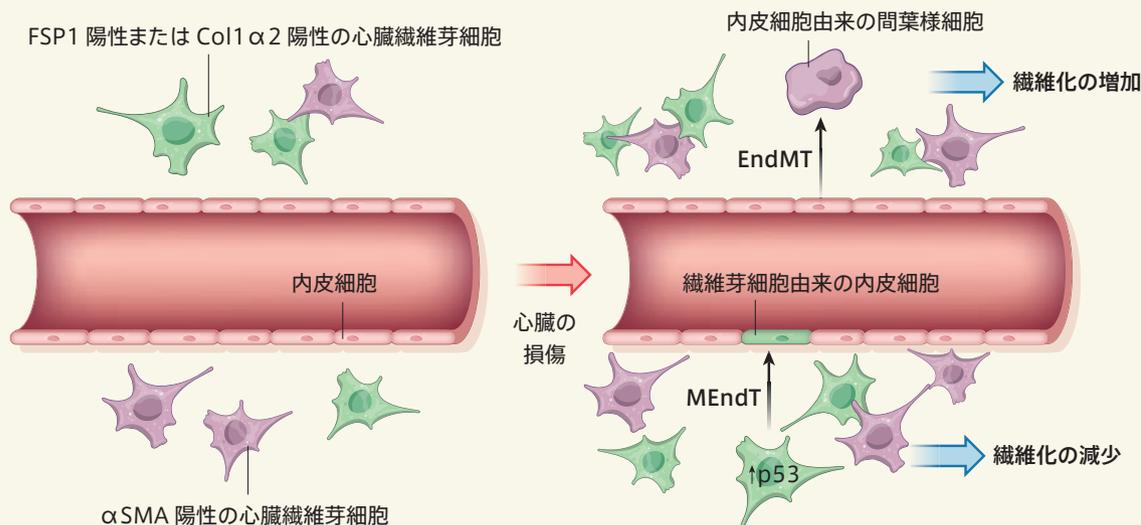


図1 心臓細胞の転換

傷害に対する心臓の応答として、心臓繊維芽細胞（間葉細胞の一種）の増殖と活性化が起こる。この繊維化という過程は修復に不可欠であるが、過度の応答は心機能不全につながり、そのバランスは細胞種間の転換によって調節されているという証拠が増えつつある。これまでの研究^{4,5}で、血管の内壁を覆う内皮細胞は、内皮間葉転換（EndMT）と呼ばれる過程で、間葉様細胞へと転換されることが示されている。これらの内皮細胞はαSMAという心臓繊維芽細胞の一部でも発現する間葉系細胞マーカーを発現し、繊維化を亢進させる。今回、Ubilら¹は、繊維芽細胞マーカーのFSP1またはCol1α2の発現が見られる一部の心臓繊維芽細胞が、EndMTとは逆方向の、「間葉内皮転換（MEndT）」を起こし得ることを示した。この転換は、転写因子p53の活性に依存して引き起こされ、繊維化の減少と血管形成の増加につながる。

修復などで働く。著者たちは、MEndTプログラムにおけるp53シグナル伝達経路の関与について調べるため、心臓繊維芽細胞を血清枯渇条件下で培養した。こうしたストレス条件下ではp53の発現が上昇する。血清枯渇条件下で培養した細胞は、内皮細胞様の管状構造を形成し、VECADなどの内皮細胞マーカーや、HoxA9やHoxD3などの転写因子を発現した。しかし、血清添加条件下で培養してp53を人為的に過剰発現させた繊維芽細胞では、このような細管の形成は確認できなかった。つまり、MEndTの誘導にはp53の発現だけでは不十分で、他のシグナル伝達経路の関与も必要であると考えられる。

著者らはさらに、p53シグナル伝達を活性化する小分子RITAを心臓傷害後のマウスに3日間投与すると、繊維芽細胞由来の内皮細胞の数が増えることを示した。RITAの投与はさらに、血管形成を加速して心臓の繊維化を減らし、心機能

の改善にもつながった。こうした*in vivo*と*in vitro*の研究結果から、繊維芽細胞由来の内皮細胞におけるp53の発現が損傷後の心臓機能の回復に重要な役割を持つことが示唆される。

RITAとは別のp53活性化分子を心肥大マウスモデルに投与した他のチームによる以前の研究では、マウスの血管形成が阻害され、アポトーシス細胞死が増加し、筋収縮の異常が引き起こされたことが示されている⁷。これに反してUbilらは、対照マウスで見られる筋細胞でのp53発現の上昇とアポトーシスを起こした細胞数の増加は、RITA投与マウスでは見られなかったと報告している。こうした対照的な結果の原因は、実験に用いた心臓傷害モデルと薬剤の違いにあるのかもしれない。従って、心臓の繊維化を標的としたp53活性化薬剤の臨床応用の可能性について研究する際には、モデルや薬剤の種類を考慮に入れる必要があるだろう。

とはいえUbilらの研究は、心臓の修復過程に関する手掛かりを示しており、可能性のある新しい治療戦略を明らかにしている。また、今回の結果を受けて、成体組織での「最終分化」という言葉の定義が限定され過ぎているのではないかという議論がさらに活発になりそうだ。疾病状態や傷害が起こっている状況では、胚発生時同様に、可塑性を持つ細胞が随所で見られ、どうやらそれがうまく働いているように思われるからだ。 ■

（翻訳：古川奈々子）

Toru Miyake と Raghu Kalluri は、テキサス大学 MD アンダーソンがんセンター転移研究センターがん生物学科に所属。Kalluri は、ペイラー医科大学分子細胞生物学科およびライス大学生物工学科にも所属（所在地は全て、米国テキサス州ヒューストン）。

1. Ubil, E. et al. *Nature* **514**, 585-590 (2014).
2. Souders, C. A., Bowers, S. L. & Baudino, T. A. *Circ. Res.* **105**, 1164-1176 (2009).
3. Kakkar, R. & Lee, R. T. *Circ. Res.* **106**, 47-57 (2010).
4. Zeisberg, E. M. et al. *Nature Med.* **13**, 952-961 (2007).
5. Von Gise, A. & Pu, W. T. *Circ. Res.* **110**, 1628-1645 (2012).
6. LeBlau, V. S. et al. *Nature Med.* **19**, 1047-1053 (2013).
7. Sano, M. et al. *Nature* **446**, 444-448 (2007).

改革を迫られる大学

Universities challenged

2014年10月16日号 Vol. 514 (273)

知識の探求と共有という機能を担ってきた大学は、変化の速い現代社会で、学生の増加と多様化、運営資金の確保、学習とイノベーションの実現モデルの再評価という課題に直面している。こうした大学の機能を今後も果たしていくための新たな方法の模索が始まっている。

大学とは何か。米国の小説家で、南北戦争史家のシェルビー・フットにとっての大学は、「図書館のまわりにビル群を集めた施設」に過ぎなかった。これに対し、大学で人生最良の時を過ごしたと語る卒業生は数知れない。*Nature*の読者には多くの大学関係者がおり、*Nature*にとって大学はお客様である。そして、言語学者にとっての「大学 (university)」は、教師と学者のコミュニティーを意味するラテン語を語源とする単語である。

この極めて重要なコミュニティー意識は、1000年以上にわたって保たれている。教育(知識の伝達)と研究(知識の創造)の間には自然の相乗効果が生まれる。教師と学者が席を並べて座ることは道理にかなっており、教師が学者であれば、なお都合が良い。

大学は、常に時代とともに変化してきた。ところが、その変化の速度が加速しているという感覚が高まっている。もっと根本的なことを言えば、大学は変化を強いられており、大学自体の変化を制御できなくなっているのだ。

知識の伝達と創造を担う「教師と学者のコミュニティー」は、今後も間違いなく存続する。その力は無視できないほどに強化しているからだ。ただ、強大なコミュニティーであっても、その形態を根底から変え、時代に対応していくことは可能であり、どのような姿をした大学でも、2030年には今と大きく異なったものになっていると考えられる。

この問題は、国際的な関心を集めているが、大学が依拠するモデルや大学の資

金調達と運営が国によって大きく異なるため、解決方法になり得る案の一般論を述べることは難しい。しかし、程度の差こそあれ、全ての大学がさらされている潮流が3つある。

第1の潮流は、大学で学ぶ人が増えていることである。大学の規模が最初に大きくなったのは今から1世紀あまり前のことで、貴族に古典を教えることから法学、医学や科学を専門に教えるプロフェッショナルスクールの併設へと拡大した。最近の数十年間は、社会の変化によって大学教育の門が幅広い層に開かれ、学生数が増え、学生のタイプも多様化した。その分の設備や人件費などの費用は、何らかの方法で賄わねばならない。

第2の潮流は、「好奇心と知識欲によって突き動かされる場所」だった大学が、もっぱら「自らの経済的発展を推し進める場所」と捉えられるようになってきたことである。成功の尺度は、卒業生の就職状況であり、研究は問題志向になった。研究者は新進の起業家と化し、知識は貸借対照表に計上され、政策の導入は投資利益率を最大化させるために行われている。つまり、象牙の塔からの脱却を図らねばならない。

第3の潮流は、学習とイノベーションが実現された過程とそのための望ましい方法の再評価が迫られていることである。大規模公開オンライン講座(MOOC)などのオンライン講義の登場に見られるように、伝統的な一対多数の講義の価値に対する考え方が変化し、1人の天才を中心とした古典的な研究モデルが崩壊す

るなど、数世紀続いた大学というコンセプトの根幹部分がかつてなかったほど批判にさらされている。

2014年10月16日号の*Nature*では、こうした潮流に対応するための大学の取り組みを特集している(nature.com/universities参照)そこでは、大学が進むべき方向とその途中に潜む危険に関する多種多様な学術的考察について、適切に論じられている。

結局のところ、未来の大学の姿には2パターンあると考えられる。1つは理論的なもので、最も革新的な技術と最も訴求力のある発想を選び出し、それらを組み合わせる1つのパッケージにするような抽象的な考案に基づいた組織である。だが、そうした組織は実現方法を見つけるのが難しく、空飛ぶ自動車や火星の植民地化が実現する頃の話だろう。もう1つの姿は、現在と過去の大学にしっかりと立脚し、教師と学者の下に学生が集まって情報の共有と探求を行う場であり、そうして生み出された情報と情報を解明する過程が価値を有するような組織である。

既存の大学全てにそのような未来があるわけではない。また、現代は動きが速すぎるため、大学の生き残りに必要な実践と組織構造に関する決定的な考え方は存在しない。従って、唯一の賢明な戦略は、科学で常に行われていたことを大学が行うことであろう。つまり、実験を行って、どの方法が功を奏するかを見極めるのである。実際に、大学では既に実験が始まっている。 ■

(翻訳: 菊川要、要約: 編集部)



Volume 515
Number 7525
2014年11月6日号

全速前進：プラズマ航跡場加速器は未来の粒子加速器になるか？

FULL SPEED AHEAD: Plasma wakefield machines — the particle accelerators of the future?

高エネルギー物理学分野で用いられる加速器はサイズとコストの面で実現可能な限界に近づいている。こうした中、より安価でコンパクトな未来の加速装置になり得ると期待されているのがプラズマ航跡場加速器である。この加速器では、電子バンチ（電子の束）が、他の電子バンチによって励起されたプラズマ波の上を「サーフィン」することで加速される。表紙はこの加速器を模した図で、電子バンチを2つ持つ構造の電子ビームがプラズマ中を左上から右下へと進んでいく。従来の加速器でギガ電子ボルト領域のエネルギー利得を上げるには数百 m が必要だが、プラズマ航跡場加速器ではわずか数 cm でよい。しかし、プラズマ航跡場加速器では、一度に加速できる電子の数がこれまで非常に少なかった。今回 SLAC 国立加速器研究所 FACET（米国）の研究者らがプラズマ航跡場加速器を使って、1回に約5億個の電子をこれまでにない高効率で加速することに成功した。プラズマ航跡場加速器は、高エネルギー物理学から医療や工業用まで幅広い分野での応用が考えられるため、今回の成果は、手頃な値段のコンパクトな加速器の開発に向けた画期的な一歩といえる。

がん：CCL2/インターロイキン6阻害薬の抗がん作用

Anti-cancer action of CCL2/interleukin-6 inhibitors

炎症性単球は、CCL2などのサイトカインを分泌して浸潤し、転移性腫瘍の増殖を促進する。さらに、これに基づいて考察されたCCL2の中和やその受容体CCR2の阻害による抗CCL2療法は有望であることが報告されている。今回、L. Bonapaceらは乳がんのマウスモデルを使い、抗CCL2療法を中断すると、治療効果を損なうだけでなく、無治療の場合に比べて肺での転移性腫瘍の増殖を加速してマウスの死を早めることを明らかにした。こうした効果は、骨髄単球の急激な動員と、肺の転移環境におけるインターロイキン6依存性の血管新生増加に起因する。今回得られた知見は、抗CCL2薬の単独療法に注意が必要なることを示している。一方で著者らは、抗CCL2療法と抗インターロイキン6療法の併用により、マウスモデルにおいて、

転移の減少と生存率の向上をもたらすことを示した。

進化生物学：細菌細胞は進化のために個性性を捨てる

Bacterial cells surrender individuality to evolve

多細胞生物が単細胞の祖先生物から生じた過程には、協同作用が大きく関与したはずだ。また細胞集団は、集団内に出現する破壊的な搾取型細胞に対して極めて頑健だったはずだ。従って、集合体が多細胞生物へ進化するためには、単細胞より集合体を選択するという変化が必要だったと考えられる。P. Raineyらは今回、集合体の持続に利するような選択様式の下で、単純な協同作用が見られる細菌を増殖させることで、多細胞生物の出現に必要とされる特徴を的確に捉えることに成功した。集合体は、搾取型細胞を包含するか排除するかのいずれかの生活環境で持続した。搾取型細胞を包含した集合体では、発生スイッチのように2つ

の表現型状態が切り替わる生活環を示した。こうした切り替えが起こるには、適応度が構成細胞の適応度から分離した集合体が現れる必要があった。

発生生物学：胚の細胞が連携する仕組み

How embryo cells get it together

発生中の胚では、細胞群の協調的分化によって複雑な組織や器官が出来上がる。この過程は集団的で、非常に効率的な細胞間コミュニケーションに依存する。しかし、増殖中の組織の細胞が、自らの運命を決めるモルフォゲンの細胞外空間への分泌を制御する仕組みは分かっていない。今回、D. Gilmourらはライブ画像化法を用いて、ゼブラフィッシュの発生中の側線系の細胞が、共有する微小環境である微小管腔内において、繊維芽細胞増殖因子などのシグナル伝達物質の濃度が異なる場所を作り出すために自身を配置させることを示した。これによって細胞群は、位置に応じて近隣の細胞群から協調した応答を得ることが可能になる。このフィードバック過程は、細胞の配置にさらに影響を及ぼし、発生が一層進行していく。

生態学：植物の共存共栄

Plants that grow better together

植物群落は、多様性が高いほど安定性や生産性が高い場合が多く、この効果は時間の経過とともに強まる傾向がある。今回D. Zupping-Dingleyらは、この生態学的現象に対する進化の影響を検討した。著者らはまず、最近の進化的履歴が異なる植物（イネ科植物、双子葉草本類およびマメ科植物）を、それぞれ混合栽培と単独栽培とで育てた。次にそれらを組み合わせ、新たな生態学的群落を構築した。生態系機能と形態形質の多様性は、混合栽培で育てた植物群落の方が高かったことから、自然群落の生物多様性効果は、個体群が生物的環境に適応していくにつれて強まることが示唆された。小規模な進化が生態的關係に重要であると明らかになったことで、自然群落中の種の共存に対するこれまでのさまざまな観点が総合される。



Volume 515
Number 7526
2014年11月13日号

大いなるうつ病：科学はこの主要な精神疾患がもたらす 混乱をどうすれば払うことができるのか

**THE GREAT DEPRESSION: How science can lift the fog
from the leading mental disorder**

臨床的うつ病は最もよく見られる主要な精神疾患であり、見方によっては、他のどんな原因よりも大きな能力障害を引き起こしている。今号の特集では、うつ病による負荷がなぜこれほど大きいのか、科学はこの疾患をどのように支援していくのか、現在の研究はどういう方向に向かっているのか、またこの疾患は将来どうなると考えられるのか、検討している。

神経科学：蚊がヒトの血を好むようになった経緯

How mosquitoes got a taste for human blood

ネッタイシマカには「家屋周辺」型と「森林」型が存在し、家屋周辺型は選択的にヒトの血を吸うが、森林型はヒトを避ける。家屋周辺型は、デングウイルス、黄熱ウイルスおよびチクングニアウイルスの主要な媒介動物で、森林型から進化した。今回 L. Vosshall らは、これら2つの型が共存するケニア沿海部で両者を採集して実験コロニーを作製した。その解析から、ヒトとヒト以外の動物のにおいに対する両者の選好性に著しい相違があることが明らかになった。家屋周辺型が獲得したヒトに対する選好性は、におい受容体 Or4 の発現量とリガンド感受性の増大と結び付いていることが分かった。この受容体は、ヒトのにおいに高濃度で含まれる化合物「スルカトン」を認識する。この知見は、自然個体群における行動の進化と関連付けられた遺伝子の希少な実例を示している。

神経科学：自閉症に関連する遺伝要因の解析

Autism-linked genetic factors analysed

自閉スペクトラム症 (ASD) は、自閉症、小児期崩壊性障害、アスペルガー症候群など、さまざまな脳の発達障害を含むグループで、社会的相互作用やコミュニケーションの障害、反復的な行動および興味や関心の狭さを特徴とする。今回、大規模な全エクソーム解析によ

り、遺伝性変異および *de novo* の生殖細胞系列変異がどのような影響を及ぼすかを検討した研究結果が2つ報告された。S. De Rubeis らは、自閉症症例 3871 例とそれに対応する祖先あるいは親の健常対照群 9937 例の DNA 試料を解析し、ASD リスクに影響を与えると考えられる 107 個の常染色体遺伝子を明らかにした。また、自閉症患者の5%以上で、*de novo* の機能喪失性変異が見られることが分かった。こうした遺伝子の多くは、シナプス、転写、およびクロマチンリモデリングの経路で機能するタンパク質をコードしていた。I. Iossifov らは、ASD の小児を1人持つ2500以上の家族から得たエクソームの塩基配列解読を行い、信頼性の高い27個の遺伝子標的を明らかにした。また、*de novo* ミスセンス変異の13%、「遺伝子を破壊する可能性のある」*de novo* 変異の43%が、それぞれ ASD と診断されたうちの12%および9%に見られると推定している。

神経科学：シナプス小胞の迅速な再構築の機構

Rapid synaptic vesicle reconstitution

シナプス小胞の再生は、クラスリンの細胞膜での働きによって、軸索末端の刺激から約20秒後に起こると考えられてきた。E. Jorgensen らは、この考え方の基盤となった当初の実験を、光遺伝学的刺激と高圧冷凍とを組み合わせた方法で再検証した。軸索末端刺激後にサンプルを急速固定すると、これまで考えられていた小胞再生の機構は非生理的な条件下

(室温の22°C) で起こることが分かった。一方、生理的溫度(34°C)では、クラスリンとは無関係な超高速エンドサイトーシスによって、大きな小胞は約50ミリ秒以内に細胞膜から回収される。この大型小胞は、次いで融合してエンドソームを形成し、刺激から約5秒後にはクラスリン骨格の働きにより、このエンドソームから小さなシナプス小胞が再生する。

超伝導：チタン酸ストロンチウムは超伝導を向上させる

Strontium titanate boosts superconductivity

バルクのセレン化鉄 (FeSe) は、臨界温度が8Kの超伝導体である。最近、チタン酸ストロンチウム (SrTiO₃ または STO) 基板上に成長させた FeSe の単一位格子膜では超伝導特性が大幅に向上し、超伝導エネルギーギャップが液体窒素の沸点 (77 K) に近い温度で開くことが示され、SrTiO₃ 基板は超伝導特性の向上に寄与すると考えられるようになった。今回 Z. Shen らは、高温超伝導特性の向上が、SrTiO₃ 基板のボソンモード (酸素の光学フォノンの可能性が高い) と FeSe 層の電子との結合によることを明らかにした。この結合はほとんどのチャンネルで超伝導特性を向上させるため、SrTiO₃ 基板による対形成促進は、FeSe 以外の超伝導物質にも有効な可能性がある。

生理：血流を感知するチャンネル

Feeling blood flow

カルシウム透過性イオンチャンネル Piezo1 は、侵害性機械刺激のセンサーである。今回 D. Beech らは、このチャンネルが、血液が血管内を流れる際に血管壁にかかる擦過力 (ずり応力) に対する血管応答の重要な構成成分であることを明らかにした。Piezo1 チャンネルは、血流センサーとして働いていて、血流に応じて内皮細胞の配置を調整するのに重要と分かった。さらに、Piezo1 を内皮細胞特異的に欠失させると、血管発生に異常が生じた。今回の結果は、血管の生理学的性質、またこうした性質に動脈硬化やがんなどが及ぼす影響を理解するのに役立つ。



Volume 515
Number 7527
2014年11月20日号

マウス ENCODE 計画 : マウス ENCODE 計画で得られたゲノム調節についての包括的データをヒトのそれと比較する

HEAD TO TAIL: Mouse ENCODE's comprehensive data on genomic regulation — and human comparisons

マウスは生物医学研究における主要なモデル生物である。マウス ENCODE コンソーシアムは今回、マウスとヒトで共通する、もしくはマウスの種特異的な転写や細胞の調節プログラムについてさらなる手掛かりを得るため、さまざまな種類の細胞や組織でマウスゲノム全体にわたり、転写、DNアーゼI過感受性、転写因子結合、クロマチン修飾および複製ドメインをマッピングした。これらのデータと以前得られたヒトのデータを比較したところ、新しく注釈付けされた機能配列候補が相当量保存されていることが分かった。また、転写調節やクロマチン状態、より高次のクロマチン組織化に関連する配列には、大きな分岐が見られた。今回得られたマウスゲノムデータと解析結果は、哺乳類の生物学的研究やヒトでの疾患機序の研究にとって有益な情報資源となる。今号には、マウス ENCODE からの4本の論文が掲載されており、また News & Views では、Piero Carninci (理化学研究所) が、マウス ENCODE のデータセットがヒト生物学および生物医学の解明にどのように貢献し得るかを解説している。

生化学 : 「両手利きの」リボザイム

An 'ambidextrous' ribozyme

ホモキラリティーは生命体の必要条件の1つであり、生体高分子が効率的に相互作用するためには、同じ立体化学的な対掌性、いわば「利き手」を持たなければならないと広く考えられている。G. Joyce は1984年、L. Orgel らとの共同研究でこの考え方を拡大し、ホモキラリティーが生命の起源に不可欠である可能性を示唆した。RNAの鋳型重合はホモキララ系では容易に起こるガラセミ混合物では起こらないためだ。今回 Joyce と共著者の J. Sczepanski は、RNAが逆のキラリティーを持つRNAとも一緒に機能できることを示した。彼らは、L型RNA鋳型上でL型RNAの重合を触媒するD型RNA酵素(リボザイム)、あるいはその逆のキラリティーで働くリボザイムを作製した。この酵素は、逆のキラリティーを持つ11種類のオリゴヌクレオチドから自身の鏡像異性体を合成するのに十分な触媒能を持つ。このリボ

ザイムは、ワトソン・クリック型の塩基対形成ではなく、三次元構造を介した接触により基質と相互作用すると考えられる。今回得られた予想外の結果によって、「RNAワールド」に生命体が出現した仕組みに関する仮説に新しい見方が加わることになるだろう。

神経科学 : DISC1 遺伝子とシナプス機能不全との関連

DISC1 gene linked to synaptic dysfunction

統合失調症などの神経疾患の根底には、シナプスの機能や発達の変化があると考えられている。しかしヒトの脳から得られた証拠の多くは間接的なものである。誘導多能性幹細胞(iPSC)に由来する*in vitro*モデルは研究の有力な手段となるが、神経疾患の多くに遺伝的な多様性や複雑性が見られるため、表現型の解釈は難しい。今回 H. Song らは、精神疾患を発症する単一家系の DISC1 遺伝子変異キャリア4名から iPSC を作製した。

著者たちは、変異型 DISC1 を持つニューロンがシナプスの機能不全を示すこと、変異を修正するとこうした異常が救済されること、さらに、対照群のニューロンにゲノム編集で DISC1 変異を導入すればそのニューロンでも異常が再現されることを示した。

植物科学 : 植物の概日時計系も二元性だった

A dual-clock system in plants

生理活動を日周期性および季節性の環境変化に適応させるための仕組みとして、概日時計系を持つ生物は多い。哺乳類の概日時計系は二元性で、脳の視交叉上核のニューロンの一部が優位の主要時計として機能して、末梢組織の局所的な概日時計を調節している。これとは対照的に、植物の概日リズムは、全細胞で同等と考えられてきた。今回、遠藤求(京都大学他)らは、植物も二元性の概日時計系を持つことを証明した。著者らは、2つの新しい汎用性の高い技術を用いてシロイヌナズナの葉の組織を詳細に解析し、維管束組織内の概日時計は他の組織の概日時計とは異なる性質を持ち、維管束の概日時計が他の組織の概日時計の調節に影響を及ぼしていることを見いだした。

生化学 : コハク酸は心臓を破壊する

Succinate a heart breaker

M. Murphy らは、虚血性心疾患を起こした心臓のメタボロミクス研究を行った。その結果、代謝物の1つであるコハク酸が活性酸素種の産生を促進して虚血再灌流傷害を引き起こすこと、コハク酸蓄積は虚血時に一般的に見られる広く保存された代謝的特徴であることを突き止めた。コハク酸デヒドロゲナーゼは、虚血の際には逆方向に働いてコハク酸の蓄積を促す。蓄積したコハク酸は、再灌流によって急速に酸化され、ミトコンドリア複合体Iで起こる逆方向の電子伝達を介して活性酸素種産生を促進した。また、マウスの心臓発作および脳卒中のモデルでの虚血再灌流傷害は、コハク酸の蓄積を薬理的に阻害することで軽減された。



Volume 515
Number 7528
2014年11月27日号

がんにおける免疫チェックポイントの遮断：PD-L1/PD-1の阻害や変異新抗原の発見による抗腫瘍免疫の増強

IMMUNE-CHECKPOINT BLOCKADE IN CANCER: Antitumour immunity enhanced by inhibiting PD-L1/PD-1 and identifying mutant neo-antigens

表紙は、3つのT細胞および1つの腫瘍浸潤免疫細胞と相互作用している腫瘍細胞（左側の赤色）である。近年、免疫チェックポイントを標的にするがん治療法と、この治療戦略に反応性を示す可能性のある患者の選定に関する研究に関心が高まっている。さまざまな種類のがんで発現が上昇している膜貫通型タンパク質のPD-L1や細胞表面のその受容体PD-1の阻害が前臨床試験で有望であることが明らかになり、現在複数の臨床試験が進行中である。こうした傾向に鑑み、今号には関連論文が5報掲載された。T. Powlesらは、転移性膀胱尿路上皮がん患者を対象に抗PD-L1抗体MPDL3280Aを投与した第1相臨床試験の結果を報告した。またR. HerbstらとP. Tumeららはそれぞれ、進行期肺がんおよび黒色腫でのPD-L1/PD-1の阻害が治療反応性を増強する仕組みを報告した。M. YadavらとM. Gubinらは、変異体腫瘍抗原がPD-L1/PD-1阻害によって活性化されたT細胞応答でのリガンド形成に関わっていることを実証した。

ば、2050年までに、温室効果ガスの排出は大幅に上昇し、2型糖尿病や肥満、冠動脈性心疾患の発生率も増加すると予想される。この問題を解決するためにはどうしたらよいのだろうか？個人が情報に基づいて選択するだけでは総体的な効果はほとんど得られないと考えられ、環境や農業に関わる政策を大きく変える必要があるだろう。

発生生物学：体のパターン形成に関わるToll受容体

Toll receptors in body patterning

動物の発生期には、頭尾軸に沿った体の伸長が不可欠である。ショウジョウバエでは、伸長のための空間的手掛かりは遺伝子発現パターンによってもたらされる。だが、この空間的手掛かりが伸長に必要な細胞再編成を指示する仕組みはよく分かっていなかった。今回の研究で、3種類の細胞表面Tollファミリー受容体が頭尾軸に沿って縞状に発現し、細胞の収縮特性を調整することで、極性のある細胞配置を作り出して組織を伸長させることが明らかになった。

天文学：ブラックホール質量尺度に対する再較正

Recalibration for a black-hole mass yardstick

近傍セイファート銀河NGC 4151、とりわけその活動銀河核（AGN）は、ブラックホール質量の較正に役立つ特徴を持っており、宇宙論研究に役立ってきた。こうした特徴を持つ銀河は、他にX線天文衛星「すざく」が観測したNGC 3227がある。有効な較正にはNGC 4151までの正確な距離が必要だが、最近の報告でも4～29メガパーセクと幅があった。今回、NGC 4151の高温のダスト領域からの放射観測に基づくダスト視差による距離が報告された。新たに得られた19メガパーセクという値から、NGC 4151のAGN中のブラックホール質量が従来の見積り1.4倍であることが示唆された。他のAGN中のブラックホール質量もこれに対応して補正されることになると考えられる。

進化学：ゴンドワナテリウム類哺乳類の頭部の新化石

Anatomy of a Gondwana mammal

ゴンドワナテリウム類は、白亜紀後期から暁新世前期にかけ、ゴンドワナ大陸で恐竜と共に生息していたこともある哺乳類である。ゴンドワナテリウム類の化石はこれまで、わずかな歯と少数の下顎骨片しか見つかっておらず、その姿や進化的な類縁関係はよく分かっていなかった。しかし今回、マダガスカル^{マダガスカル}の白亜紀層でアナグマほどの体長の奇妙な哺乳類の完全な頭蓋化石が発見され、状況は一

変した。この新種の哺乳類 *Vintana* には、当時のマダガスカルに固有な島嶼動物相の例に漏れず高度に派生した特徴が見られ、ゴンドワナテリウム類といえる。植食性で目が大きく敏捷な動物という解剖学的特徴から、ゴンドワナテリウム類は、長く存続して繁栄を遂げた齧歯類様の哺乳類群「多丘歯類」（すでに絶滅しているが、ゴンドワナテリウム類より詳しく研究されている）と近縁であったことが示唆される。

食餌：食生活を変えて窮地を脱する？

Eating our way out of trouble?

ヒトの食生活は所得の増加に伴って世界規模で変化している。この変化は、ヒトの健康だけでなく環境にも影響を及ぼす可能性がある。D. TilmanとM. Clarkは今回、食生活の「欧米化」の影響について定量化し、食餌のさまざまな側面について、こうした変化が健康に及ぼす影響と環境に及ぼす影響との間に密接な結びつきがあることを見いだした。現在の食生活の動向に歯止めがかからなければ



マダガスカルの河口潮間帯に生息していたゴンドワナテリウム類 *Vintana sertichi* (想像図)。



HIGHLIGHT

MMR ワクチンによる痙攣に関与する 2 つの遺伝子バリエーション

麻疹、流行性耳下腺炎、風疹に対する混合ワクチンである MMR ワクチンを接種すると、一部の小児に痙攣発作が起こることがまれにある。こうした痙攣発作との関連を示す遺伝子バリエーションが見つかった。この研究成果は、MMR ワクチンを接種した欧州系小児 2 ~ 5% に起こる痙攣の引き金の実体を解明する上で、重要な第一歩となると期待される。

MMR ワクチンのような、生きているウイルスを弱毒化して作るワクチン接種で発熱が起こるのは一般的な反応であるが、まれに、この発熱が痙攣を引き起こすことがある。熱性痙攣は通常 1 ~ 2 分の発作で、長く継続する神経学的リスクをもたらすことはないといわれている。MMR ワクチンの場合には、接種後第 2 週に、低年齢の小児のごく一部に痙攣が出現することがある。ワクチン接種によって誘発される熱が痙攣を引き起こす理由は知られていない。

B. Feenstra らは、MMR ワクチン接種によって熱性痙攣を発症したことのあつ小児およそ 1300 人、接種とは無関係に熱性痙攣を発症した小児およそ 2000 人、痙攣の病歴のない小児およそ 5800 人における遺伝子バリエーションを比較した。その結果、MMR が誘発する熱性痙攣に特異的な関連を示すバリエーションを 2 つの遺伝子に特定した。この痙攣への関連が明らかになった遺伝子 *IFI44L* と *CD46* は共に、微生物感染に対する初期の免疫応答を担う自然免疫応答に関与している。これまでに、麻疹ウイルスの感染が起こると *IFI44L* の発現が上昇すること、また MMR ワクチンに対する免疫応答に *CD46* が関与していることが判明している。



NEWS & VIEWS

がんにおけるタンパク質ネットワークの予測

腫瘍における変異の全体像を知ることは病気の原因を探る上で重要だが、特定の変異がその疾患発症にどのような機能的役割を持つかは教えてくれない。今回、SH2 ドメインとリン酸化タンパク質の相互作用に関する生物物理学的データを用いて、がんにおける変異の機能的役割を統計学的に予測する手法が報告された。

Andrea Califano

プロモーターとエンハンサーで共有される構造

不安定な新生 RNA を検出することにより、プロモーターおよびエンハンサーでの数千個の転写開始部位が解明された。詳細な解析から、これらの転写開始部位は類似の構造を持ち、プロモーターであるかエンハンサーであるかは、転写開始よりも転写後調節により区別されることが示された。

Shira Weingarten-Gabbay & Eran Segal



HIGHLIGHT

小児脳腫瘍の新しい治療法候補

悪性度の高い致命的なタイプの小児脳腫瘍に対する新たな治療選択肢候補が、マウスを使った実験で見つかった。この結果は、がん患者とそのがんに見られる遺伝的変異に特異的に効く薬とを、精密診断に基づいて組み合わせる「精密医療」の可能性を具体的に示したもので、この型の小児期腫瘍に対する治療を進展させる可能性がある。

びまん性内在性橋脚グリオーマと呼ばれる小児脳腫瘍には、現在はほとんど治療法がなく、しかも腫瘍が脳の重要な領域全体に散在するため、外科手術も行えない。最近の遺伝学研究により、この型の腫瘍では、ヒストンの 1 つに遺伝的変異が高頻度で生じていることが分かっている。ヒストンは DNA を小さくまとめて細胞に収める役割を果たすタ

ンパク質で、遺伝子発現を調節している。この病気では、ヒストンの遺伝的変異のために、本来ならヒストンを修飾するはずの調節複合体の働きが阻害されて、広い領域でがん性の変化が引き起こされる。

R. Hashizume らは、このようなヒストンの変異が見られる腫瘍を持つマウスで、働きが阻害されている調節因子と同じ経路に作用する既存薬が、変異の影響を軽減するかどうかを調べた。定着した腫瘍にこの薬を投与するとマウスの生存率が上昇することを、著者たちは報告している。



NEWS & VIEWS

びまん性内在性橋脚グリオーマのエピジェネティック療法

びまん性内在性橋脚グリオーマは、ほぼ例外なく死に至る小児悪性腫瘍であり、今のところ有効な治療法はない。新しい研究で、JMJD3 の阻害がびまん性内在性橋脚グリオーマ異種移植片で安定した抗腫瘍活性を示すことが明らかになった。

V. Ramaswamy, M. Remke & M. D. Taylor

メタボリックシンドロームの軽減に役立つインターロイキン 22

免疫系が代謝調節に関与していることを示す証拠が増えてきている。マウスを使った 2 つの新しい研究で、インターロイキン 22 の投与が糖尿病患者で粘膜免疫を回復させ、代謝性疾患が軽減されて血糖コントロールの改善に至ることが示された。

E. Dalmás & M. Y. Donath

前頭側頭型認知症で異常が見られる社会的行動へのマイクロ RNA-124 の関わり

前頭側頭型認知症 (FTD) は、社会的機能不全などの症状を引き起こす神経変性疾患である。今回、FTD で見られる社会的機能不全が、マイクロ RNA-124 の発現低下とその結果生じる前頭前皮質のグルタミン酸受容体の構成の変化に起因する可能性が示された。

A. E. Arrant & E. D. Robertson

掲載論文一覧

ANALYSIS

- **がん**：14種類のがんを対象とした、非コード体細胞性変異と遺伝子発現変化についての網羅的解析

BRIEF COMMUNICATIONS

- **ユビキチンリガーゼ**：RNF43は大腸がんおよび子宮内膜がんにおいて高頻度に変異している

ARTICLES

- **肝細胞がん**：人種背景が異なる肝細胞がんゲノムの変異の全体像
- **熱性痙攣**：一般的な熱性痙攣およびMMRによる熱性痙攣に関連する一般的な遺伝的バリエーション
- **中心小体**：中心小体生合成のマスター調節因子をコードするPLK4の変異は小頭症、成長障害および網膜症を引き起こす
- **染色体異常**：パリンドローム構造をとるGOLGA8コアダユプリコンは染色体15q13.3微小欠失と進化的不安定性を促進する
- **シシバナザル**：シシバナザル類における全ゲノム塩基配列決定は葉食性と進化の歴史についての手がかりを与える
- **非コードRNA**：新生RNAの解析から哺乳類のプロモーターおよびエンハンサーでの転写開始領域の共通の構造が明らかになる
- **毒素原性大腸菌**：長期にわたって世界規模で分布している腸管毒素原性大腸菌 (ETEC) クレードの同定

LETTERS

- **てんかん**：シナプス前タンパク質をコードするSTX1Bの変異は、発熱と関連して発症するてんかん症候群を引き起こす
- **腸チフス**：HLA-DRB1のバリエーションは腸チフス抵抗性に関連する
- **フロリゲン**：フロリゲン経路の変異誘発によるトマトの作物生産性最適化

TECHNICAL REPORTS

- **ハプロタイプ分析**：隣接性を保持した転位と索引の組合せによるハプロタイプ分解能を持つ全ゲノム塩基配列決定
- **遺伝的バリエーション**：単一のヒトゲノムにおける包括的な変異の発見
- **遺伝率**：複雑形質の遺伝率を特徴付けるための混合集団の利用
- **変異の機能解析**：がんネットワークを作成するための生物物理ならびにゲノムのデータを組み込んだマルチスケールの統計力学法

PERSPECTIVE

- **再生医療**：心臓再生に関する新たなコンセンサス

BRIEF COMMUNICATIONS

- **がん**：ヒストン脱メチル化の薬理的阻害は小児脳幹グリオーマの治療法となる
- **エイズ**： $\alpha_4\beta_7$ インテグリンの標的化はサル免疫不全ウイルスの粘膜感染を減少させ、腸管関連リンパ組織を感染から防御する

ARTICLES

- **がん**：PRKCD-FBXO25-HAX-1経路の破壊はアポトーシス応答を低下させてリンパ腫発生を駆動する
- **免疫**：CTLA4変異を持つヒトにおける常染色体優性免疫調節異常症候群
- **糖尿病**：糖尿病での血糖値制御は、ベータ細胞ストレスを調節するサイトカインの操作によって回復する
- **肥満**：肥満の際に肝臓で見られる小胞体-ミトコンドリア接触部位の慢性的増加は、ミトコンドリア機能不全をもたらす
- **肥満**：褐色脂肪に高濃度に存在する分泌因子Nrg4は肝臓での脂質合成低下を介して代謝恒常性を維持する
- **神経変性疾患**：マイクロRNA-124とAMPA受容体の異常は、前頭側頭型認知症で見られる社会行動異常の一因である

LETTERS

- **神経変性疾患**：UNC5Cの稀な変異は遅発性アルツハイマー病の素因を作り神経細胞死を増やす
- **自己免疫**：免疫複合体は、樹状細胞のCCR7に依存するリンパ節遊走を誘発する
- **血管新生**：VEGF-Aの血管新生抑制型アイソフォームは末梢動脈疾患における血管新生障害の原因となる

ANALYSIS

- **がん**：造血系のクローン性増殖や悪性腫瘍と関係する加齢関連変異

TECHNICAL REPORTS

- **ゲノミクス解析技術**：標的領域を絞った次世代塩基配列解読法のためのアンカード・マルチプレックスPCR
- **アルツハイマー病**：縦断的なPET-MRI測定は β -アミロイド沈着およびrCBFの動態を明らかにし、血管アミロイドシスと灌流の量的減少を結び付ける

2015年4月号より Nature ダイジェストがオンラインでリニューアル!

新規購読申し込み受付中

もっと便利に
ぐっと身近に

個人購読向けの Nature ダイジェストは、2015年4月号からオンラインジャーナルに切り替わります。これまで PDF でしか読めなかった記事をすべて HTML 化します。

過去のコンテンツも無料で一挙公開*1!

この機会に Nature ダイジェストを始めてみませんか?

オンラインリニューアル記念特典

ご契約者全員に Nature ダイジェストアプリを無料でご提供いたします*2

さらに、2015年3月24日までにご契約いただいた方には、
2015年4月号～9月号までプリント版も併せてご提供いたします*3

- *1 ご契約期間中は全アーカイブ閲覧可能です。リニューアル開始時点では2013年1月号、2015年9月時点で2011年1月号までさかのぼってアーカイブで提供予定です。
- *2 ご契約開始時期にかかわらず、2015年4月号からのアクセス開始となります。無料提供終了は2015年末頃を予定。(変更する場合があります)
- *3 2015年3月25日以降のご契約の場合、オンライン版のみのご提供となります。

EXTENSIVE
2011年以降*1の
コンテンツすべて
閲覧可能!

EASY
キーワード検索で
読みたい記事に
簡単にアクセス

ACCESSIBLE
完全オンライン
コンテンツなので、
閲覧もスムーズ

...AND MORE
各号全ページを
PDFでご提供します

新機能も
随時追加予定

お申し込みはいますぐ!
<http://nature.asia/digestweb-new>

nature publishing group

EDITOR'S NOTE

エキソソームに関連した話題を最近よく目にします。調べてみると、PubMed に収載されているエキソソーム関連論文は3200本あり、うち2000本はここ5年以内のもの、さらに700本以上が今年のものでした。エキソソームには、がんの診断ツールとして期待がかかっていることもあり(2014年10月号22ページ)、今ホットな研究対象の1つといえそうです。今号で紹介したような細胞間コミュニケーションで果たす役割(4ページ)だけでなく、エキソソームの意外な役割が他にも続々と明らかになるかもしれません。それにしても、体を形作る細胞1つ1つが、それぞれ数千個のエキソソームをポコポコと放出しているのを想像したら、体がむずがゆくなってきませんか?(EM) 2014年12月号に誤りがありました。訂正してお詫びいたします。

p.11「人工甘味料が肥満を引き起こす?」本文6行目

(誤) Nature 2014年10月4日号181ページ (正) Nature 2014年10月9日号181ページ

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



nature publishing group

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

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

広告のお問い合わせ
Tel. 03-3267-8765 (広告部)
Email: advertising@natureasia.com

編集発行人: Antoine Bocquet
副発行人: 峯村宏
編集: 宇津木光代、松田栄治、菘蒲さやか、石田みか
デザイン/制作: 中村創
広告: 米山ケイト、藤原由紀
マーケティング: 池田恵子

「Natureダイジェスト」へのご意見やご感想、
ご要望をメールでお寄せください。
宛先: naturedigest@natureasia.com
(「Natureダイジェスト」ご意見係)
掲載内容についてのご意見・ご感想は、
掲載号や記事のタイトルを明記してください。今後の編集に活用させていただきます。
皆様のメールをお待ちしております。

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

今すぐ、ba.comでご予約ください。

