日本語で読む世界の最新科学ニュース

nature ダイジェスト

02
2015

火星表面でメタン急増を観測

コウモリの空間認知は三次元

グラフェンはプロトンを通す

ヒトは赤外線を見ることができる

うつ病研究の最前線

2014年とっておき画像

彗星着陸機フィラエの快挙

ヒト「プラチナ」ゲノム解読間近

免疫療法が効きやすい患者とがん種が明らかに

わずか30cm！プラズマ航跡場加速器

FROM 日経サイエンス

冬眠する動物からの健康アドバイス

ステライルニュートリノ見つからず

本体価格 648円＋税

nature.com | コンテンツシェアリング

nature.com に掲載された論文をシェアできる新サービスで、共同研究をサポート

2014 年 12 月 2 日、マクミラン・サイエンス・アンド・エデュケーション（MSE）は、ネイチャー・パブリッシング・グループ（NPG）が所有するジャーナル 49 誌（*Nature*、Nature 関連誌、NPG 所有の学術誌 [1]）の研究論文を簡単、瞬時にシェアできる新たなイニシアチブをスタートさせました。論文にアクセス権を持つ利用者が、シェアするための固有リンクを電子メールやソーシャルメディアなどで紹介するだけで、同僚や共同研究者はその論文全文を無料で閲覧できます。

この取り組みは、月間 1000 万人を超える nature.com の利用者に向けた新サービスで、ジャーナルへのアクセス権を持つ研究者および学生を対象としています。コンテンツのシェアは、個人が非営利目的に利用する場合に限られています [2]。

この新たな取り組みを支える技術を開発したのは、NPG の関連事業会社であるデジタル・サイエンス（www.digital-science.com）のポートフォリオ会社 ReadCube（www.readcube.com）です。アクセス権を持つ利用者がシェアした論文は、Web ブラウザで閲覧できます。これに加えて MSE は、重要な研究に関するより深い情報を広く一般に伝えることを目指し、世界の約 100 の報道機関と科学ブログサイトに対し、コンテンツシェア用リンクの掲載を認めています。

科学者間の研究情報のシェアは以前から行われています。ニュートンの「巨人の肩の上に立つ」という言葉にもあるように、知の積み上げは研究の発展に不可欠です。また、350 年前に創刊された最初の学術ジャーナルの目的は、科学的知識の共有でした。*Nature* も、1869 年の創刊以来、科学者が研究論文をシェアできるよう手助けし、科学を広く一般に伝えることを趣旨としています。科学者は既に、こうした本質的なニーズに基づいて、電子メールやドロップボックス、研究者向けのソーシャルメディアなどを使って論文をシェアしています。しかし、こうしたシェア方法は煩雑なだけなく、契約規定外の場合もあります。今回 MSE が発表した新たなイニシアチブは、科学研究を効率的かつ合法的にシェアしたいという科学者のニーズに対し、本質的な解決法を提供することを目的としています。

この試みを歓迎する声を耳にする一方で、オープンアクセス（OA）との違いを問う声も寄せられています。NPG は、OA に関連する多数のポリシーを打ち出し、OA ジャーナルを複数誌発行するなど、OA を重要視しています。しかし今回のコンテンツシェアリングのイニシアチブは、既存のジャーナル購読権の利便性を高めるための付加サービスであり、こうした OA 活動の一環に含まれるものではありません。シェアされたコンテンツは、OA とは異なり誰もが即座にアクセスできる状態にはなく、また恒久的なアクセスを保障していません。さらに、シェアされたコンテンツの再利用やテキストマイニングはできず、利用規約については、クリエイティブ・コモンズ・ライセンスを適応していません。今回の試験的取り組みで提供するのは、個人利用を目的とした閲覧権であり、保存や印刷はサポートしておらず、従って、目的と利用条件は OA とは全く異なるのです。

MSE の目標は、科学者のニーズを満たす持続可能なサービスを提供することです。今回のイニシアチブは、それを実現するための科学的な検証であり、今後 1 年間の利用状況とコミュニティーのフィードバックに基づいて見直し、改定を行う予定です。MSE の高品質なコンテンツとデジタル・サイエンスの革新的な新技術を組み合わせることで、ジャーナルコンテンツをシェアするためのスタンダードを提唱し、将来的には、科学のさらなる発展に向けて、利用者がコンテンツにアクセスしてシェアできる、ダイナミックな環境の提供を目指しています。

1. http://nature.asia/14TYTc8
2. http://nature.asia/1AZbUP4

nature ダイジェスト
02
2015
2015 年 1 月 25 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

THINKSTOCK

特集：うつ病研究の最前線

表紙画像：GETTY IMAGES

特集：うつ病研究の最前線

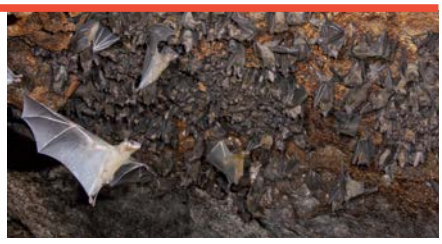
うつ病治療は、薬物療法と認知行動療法と呼ばれる精神療法が一般的だが、効果が見られる患者は一部で、抗うつ薬に至っては 50 年以上進展がない。現状の打開に向けた最新の取り組みを紹介する。

NEWS FEATURE
13 認知行動療法の効果を検証するには
COMMENT
17 うつ病の分子機構解明に向けて
NEWS & VIEWS
28 治療法改善のための最善の戦略とは

NATURE NEWS
02 キュリオシティ、火星のメタンを嗅ぎつける
04 グラフェンの新たな利用価値
05 ヒトは赤外線を見ることができる
09 自然保護区の世界標準へ、「グリーンリスト」の取り組み
10 「プラチナ」ゲノムで疾患に迫れ
12 増えつつある脳腸相関の証拠
GALLERY
22 とっておき年間画像特集 2014
NEWS SCAN
06 冬眠する動物からの健康アドバイス
06 ステライルニュートリノ見つからず
JAPANESE AUTHOR
20 網膜内部に血管が入り込まない仕組みを、分子レベルで解明！ ── 久保田 義顕
EDITORIAL
35 再現性向上を目指して論文誌が団結
HIGHLIGHTS
36 2014 年 12/4 ～ 12/18 号
RESEARCH ROUND-UP
39 *Nature Genetics* / *Nature Medicine*

03 コウモリの 3D ナビシステム

コウモリのアクロバット飛行を可能にしているのは、ドーナツ形の座標系に基づく位置情報符号化機構だった。


THINKSTOCK

07 フィラエの 64 時間

チュリュモフ・ゲラシメンコ彗星に無事着陸したフィラエは、電池切れまでの 64 時間で驚異的な成果をもたらした。

ESA/ATG MEDIALAB

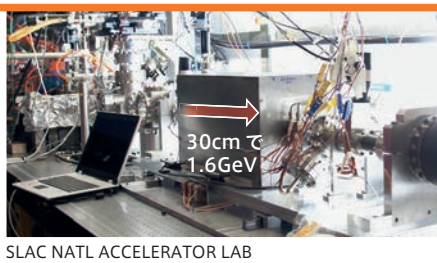
30 解明が進む がん免疫療法

免疫療法は臨床で目覚ましい成果を上げている。今回、この治療法が特に有効な患者の特徴とがん種が明らかになった。

THINKSTOCK

33 加速器研究に やってきた最高の波

わずか 30cm 長の小型加速器を使って、従来の巨大な加速器の 500 倍の効率で電子を加速することに成功した。



SLAC NATL ACCELERATOR LAB

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

キュリオシティ、火星のメタンを嗅ぎつける

Curiosity Rover sniffs Martian methan

Alexandra Witze 2014年12月16日 オンライン掲載（doi:10.1038/nature.2014.16578）

NASAの火星探査ローバー「キュリオシティ」が火星表面でメタンを検出した。量はわずかだが、そこには明らかな「動き」があった。

米航空宇宙局（NASA）の火星探査ローバー「キュリオシティ」が、着陸地点のゲール・クレーター上で微量のメタンが漂っているのを発見した。その濃度は、時折10倍にも跳ね上がっては減少する、というのを繰り返しているという。

今回の発見は、「火星には一体どのくらいのメタンが存在するのか？」という長年の論争に決着をつける可能性もある。この成果は、2014年12月16日にサンフランシスコ（米国カリフォルニア州）で開催された米国地球物理学連合（AGU）の会合で発表され、これに基づく研究成果が同日*Science*に掲載された[1]。

「火星は活動していて、メタンを生成、放出しているのです」と論文著者の1人で、ミシガン大学アナーバー校の惑星科学者Sushil Atreyaは言う。だが、このメタンの起源については、現時点では特定できていない。NASA本部（米国ワシントンD.C.）の火星探査プログラムの主任科学者Michael Meyerは、「今回観測されたメタン濃度の変動と相関するような事象がまだ何も見つかっていないのです」と話す。

火星のメタンの起源としては、宇宙空間から飛来した彗星の衝突や、異なる種類の岩石間で起こる化学反応のような活発な地質過程などが考えられる。地球では、大気中のメタンの大部分が生物由来である事実を踏まえると、火星のメタンが細菌起源である可能性も否定できない。

報告のゆらぎ

火星のメタン研究は、まさに期待と落胆の繰り返しで、観測データにも一貫性がない。例えば、欧州宇宙機関（ESA）の火星探査機「マーズ・エクスプレス」の観測データからは、火星大気には全域に濃度約15ppb（1ppbは10^{-7}%）のメタンが存在し、特に北極上空では夏に約45ppbまでその濃度が上昇するという分析結果が得られている[2]。ところが別の観測からは、これよりもはるかに低い濃度や、出現しては消滅する高濃度プルームの存在が示唆されているのだ。大気モデルの研究者たちは、こうした一見矛盾するような濃度パターンを全て説明できるようなモデルを作るべく、日々頭を悩ませているのだ。

2012年8月に火星に着陸したキュリオシティには、メタンを嗅ぎつけるのに適した高分解能分光器が搭載されている。これを用いた605火星日にわたる測定の結果、火星大気中の背景メタン濃度は平均約0.7ppbであることが判明した。この濃度は過去に報告された値に比べてかなり低い。キュリオシティはまた、長期にわたる観測過程で、大気中のメタン濃度が約7ppbまで上昇しているのを時折検出している。原因は不明だが、こうした濃度上昇を引き起こした事象は、おそらく数十～数百kmしか離れていない、比較的近い場所で起こったに違いない、とAtreyaは推測する。こうしたメタン濃度の急激な上昇は、現在の火星上にメタンを活発に産生する「何か」が存在することを示している可能性もあれば、堆積物中に閉じ込められていた古代のメタンが放出された結果とも考えられる。

火星の有機物

2014年9月に火星周回軌道に投入されたインド宇宙研究機関の火星探査機「マーズ・オービター」は現在、火星大気のメタン分布をマッピングしている。2016年には、ESAが火星探査ミッション「エクソマーズ計画」の一環として微量ガス観測衛星「トレース・ガス・オービター（TGO）」を打ち上げる予定で、その観測対象にはメタンも含まれているが、マーズ・オービターもTGOも、機器の精度はキュリオシティには及ばない。

キュリオシティ・ミッションの科学者たちは今回、大気中でのメタン検出とは別に、火星表面で有機分子を発見したことも報告している。この分析を主導したNASAゴダード宇宙飛行センター（米国メリーランド州）の惑星科学者Caroline Freissinetによると、2個以上の炭素原子を含む比較的複雑な有機分子の発見は今回が初めてだという。有機物のシグナルは、4カ所の調査地点のうち1カ所でのみ検出されたことから、これが地球由来の汚染である可能性は非常に低い。

今回のキュリオシティの観測結果はどれも、火星の生命の存在を直接示すものではない。「けれども、火星で微生物の痕跡を見つけるには、非生物的な有機物も探す必要があります」と語るのは、キュリオシティ・ミッションの主任科学者であるカリフォルニア工科大学（米国パサデナ）の惑星科学者John Grotzingerだ。「有機分子の発見は、我々にとって非常に嬉しいニュースです」。■

（翻訳：三枝小夜子、要約：編集部）

1. Webster, C. R. *et al. Science* http://dx.doi.org/10.1126/Science.1261713(2014).
2. Geminale, A., Formisano, V. & Sindoni, G. *Planet. Space Sci.* **59**, 137-148(2011).

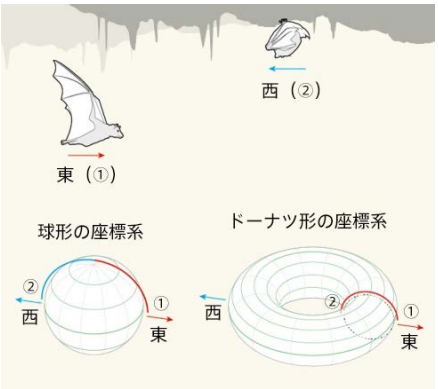
©2015 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

コウモリの3Dナビシステム

‘Bat-nav’ system enables three-dimensional manoeuvres

Alison Abbott 2014年12月4日 オンライン掲載（doi:10.1038/nature.2014.16475）

コウモリのアクロバット飛行を可能にしているのは、
ドーナツ形の座標系に基づく意外な脳の位置情報符号化機構だった。



JASIEK KRZYSZTOFIAK/NATURE

コウモリの脳には神経細胞（ニューロン）でできた特殊な「コンパス」があり、これによってコウモリは三次元空間を自在に動き回ることができるらしい。ワイツマン科学研究所（イスラエル・レホヴォト）のNachum Ulanovskyらはこのたび、「コウモリがどのように地上や空中で方向感覚を保っているのか」という長年の謎を解明し、*Nature* 2015年1月8日号159ページで報告した[1]。枝渡りするサルなど他の哺乳類にも、同様のコンパスが備わっている可能性がある。

2Dから3Dへ

哺乳類の「ナビゲーションシステム」については、すでにラット脳で二次元的なニューロンが発見されている。こうした研究の先駆けである海馬の「場所細胞」の発見者、ロンドン大学（英国）のJohn O’Keefeおよび、嗅内皮質の「グリッド細胞（格子細胞）」の発見者であるノルウェー科学技術大学（トロンハイム）のMay-Britt MoserとEdvard I. Moserは、その功績により2014年、ノーベル医学生理学賞を受賞している（*Nature*ダイジェスト2014年12月号8ページ参照）。

ラットの脳内にはこの他にも空間認識に特化したニューロンがあり、前海馬支脚にある「頭部方向細胞（head-direction cell）」は、頭部が水平面のどの方向に向いているかに依存して発火する。今回Ulanovskyらは、エジプトルーセットオオコウモリにはラットよりも複雑な頭部方向認知システムが存在することを明らかにした。水平方向の動きに反応する細胞の他にも、頭部を垂直方向に動かした場合や体軸を中心に回転させた場合にのみ発火する細胞を同定したのである。

今回発見されたコウモリのナビシステムは、動物の空間認知能の理解を三次元まで広めるものであり、M-B Moserはそのシンプルな情報符号化機構を「美しさの点でも予想を超えていました」と話す。

Ulanovskyらは、複数のエジプトルーセットオオコウモリの前海馬支脚領域に電極を埋め込んで個々のニューロンの発火を記録するとともに、頭頂部に青・赤・緑の3色を十文字に配した発光ダイオード（LED）装置を装着して動きを追跡した。左右に伸びた青色LEDの位置関係からは水平方向の動きが、また前後の赤色・緑色LEDの位置関係や見え方の変化、およびそれらと青色LEDの見え方との組み合わせからは、垂直方向の動きや体の回転の度合いが分かる。そして、コウモリが自由に床や壁をはい回ったり空中を飛んだりしているときの、ニューロンの発火情報と頭部の動きを照らし合わせることで、特定の頭部方向に反応する細胞をそれぞれ判定した。

その結果、頭部方向細胞の多くは水平方向の動きに反応したが、垂直方向の動きに反応する細胞も5分の1以上あることが分かった。これは、コウモリのナビシステムが完全に三次元仕様であることを裏付けている。一方、体の回転に反応した細胞はごく少数だった。この結果についてUlanovskyは、コウモリが飛行中にあまり体を回転させないからではないかと推測する。

球ではなくドーナツ形

今回の実験ではもう1つ驚くべき発見があった。飛んでいたコウモリが半分宙返りをして天井に逆さにぶら下がったとき（図を参照）、垂直方向の動きに反応する細胞の発火パターンは予想通りこの反転を反映していたが、頭部の向きが反転の前後で逆向きになるにもかかわらず、水平方向の動きに反応する細胞の発火パターンはこの反転を反映しなかったのである。つまり、このコウモリの脳内では、例えば「東」を「西」に突然反転させるような「何か」が起きていると考えられた。Ulanovskyは、その糸口をつかむまでに3カ月間データを見詰め続けたという。

三次元空間の座標系というと、通常は球体における緯度–経度をイメージしがちだが、このコウモリでは球体ではなくドーナツ形の座標系（いわゆるトロイダル座標系）が使われていることが判明したのだ。ドーナツ形の場合でも、表面の座標は球体表面と同様に、経度（図の緑色の環）は水平方向、緯度（赤色の環）は垂直方向を表す。しかし、ドーナツ形では体が反転しても、それが即座に経度の変化にはつながらない。「自分の想像力の乏しさを思い知らされた経験でした」とUlanovskyは笑う。■

（翻訳：船田晶子、要約：編集部）

1. Finkelstein, A. *et al. Nature* http://dx.doi.org/10.1038/nature14031 (2014).

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

グラフェンの新たな利用価値：プロトン透過能と防弾性

Bullet-proof armour and hydrogen sieve add to graphene's promise

RICHARD VAN NOORDEN　2014年11月27日　オンライン掲載（doi:10.1038/nature.2014.16425）

注目の素材グラフェンに、プロトンを透過する能力と、「弾丸」の衝撃を吸収する能力があることが、新たに明らかになった。

炭素原子わずか1個分の厚さからなり、最も薄く、最も強い素材として知られるグラフェン。この二次元シート材料は、発見・単離から10年経つが、今なお新たな驚きをもたらし続けている。今回、周囲条件下ではいかなる原子や分子も通さない完全な単層グラフェンが、プロトンであれば容易に通すことが明らかになった一方で、多層グラフェンが、鋼鉄やコンポジットケブラー防弾材よりも優れた「防弾性」を備えていることが実証されたのだ。前者は*Nature* 2014年12月11日号227ページで[1]、後者は*Science* 2014年11月28日号で報告された[2]。

プロトン輸送

今回発見されたグラフェン単層のプロトン透過能は、グラフェンが、空気から水素をふるい分ける分離膜や、燃料電池において水素からエネルギーを抽出する超薄膜として使用できる可能性を示していると、*Nature*論文の著者でマンチェスター大学（英国）の材料科学者Andre Geimは言う。彼は、2004年の先駆的なグラフェン研究を率いた1人で、2010年にその功績によりノーベル物理学賞を受賞している。

燃料電池は、電気化学反応によって水素などの燃料物質が持つ化学エネルギーを電気エネルギーへと変換する。水素を利用した燃料電池では、負極において水素（H_2）がプロトン（H^+）と電子（e^-）に分解され、生じた電子が外部の回路を通って正極へと移動する際に電流が作り出される。このとき、プロトンは電池内の膜を通って移動し、正極で電子および酸素（O_2）と反応して、水（H_2O）を生じる。現在、燃料電池で2つの電極を隔てる膜として用いられている「ナフィオン」などの市販のプロトン交換膜は、厚さが数十マイクロメートルあるにもかかわらず、水素燃料の漏出を完全に防ぐことはできていない。また、その厚さゆえにプロトン輸送能にも限界があり、電池の出力が限られてしまっている。これらの問題は、プロトンのみを選択的に通す、薄くて強い膜があれば一挙に解決するだろう。それにはグラフェンが最適だとGeimは話す。彼らは今回の研究で、六方晶窒化ホウ素の単原子層にも優れたプロトン輸送能があることを示している。

燃料電池の専門家は、今回の研究は原理証明であり、応用に即座に結び付くとは断言できないと慎重な姿勢を見せる。実用化には、十分な大きさの清浄なグラフェンシートの作製方法やそれにかかる費用、また寿命などを考慮に入れる必要があるからだ。Geimらはすでに、グラフェン膜によるろ過で水から純粋な水素を抽出することに成功しており、同様の手法で空気から水素の抽出も可能なのではないかと考えている。

強力な防弾材

グラフェンの強度が他のどの材料よりも優れていることは、ダイヤモンドチップを押し付けたときの抵抗の測定によって、既に証明されている。今回の*Science*論文では、そんな最強素材の衝撃吸収能力が微小なシリカ製の「弾丸」を使って初めて検証された。

厚さ10～100nmの多層グラフェン（最大で300層）の標的に、直径3.7μmのシリカ球を3km/s近い速度で打ち込んだところ、弾丸は全ての場合においてグラフェン層を貫通したが、その周囲には花弁に似た特徴的なパターンが現れていた。これは、グラフェン層が破れる前に応力を波のように外側へ急速に拡散させ、衝撃エネルギーを分散した証拠だと、論文の著者であるライス大学（米国テキサス州ヒューストン）のEdwin Thomasは説明する。物質中では引張応力の伝播が音速を超えることはないため、この効果の上限はグラフェン中を伝わる音の速度となる。軽くて硬いグラフェンにおける音の伝播速度は約22km/sで、これは空気中の速度332m/sに比べてはるかに速いばかりか、既知のどんな素材よりも速い。また、今回の研究では、弾丸がグラフェンを貫通するのに必要なエネルギーは、鋼板のおよそ10倍であることも示されており、多層グラフェンとその他の軽量高強度材料を組み合わせることで「非常に有望な防弾材ができる可能性があります」とThomasは言う。

大量生産という課題

こうした最新の研究結果からは、グラフェンのさらなる可能性がうかがえる。だが、グラフェンの実用化は全て、基準を満たす高品質のグラフェンシート（あるいはグラフェンを含むコンポジット材料）を大量生産できるかどうかに懸かっている。すでに数百の用途についてグラフェンの応用が試みられているものの、現在はまだ品質とコストの両立が難しいのが現実だ。■

（翻訳：藤野正美、要約：編集部）

1. Hu, S. *et al*, *Nature* http://dx.doi.org/10.1038/nature14015 (2014)
2. Lee, J.H., Loya, P. E., Lou, J. & Thomas, E. L. *Science* **346**, 1092–1096 (2014).

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

ヒトは赤外線を見ることができる

Photons double up to make the invisible visible

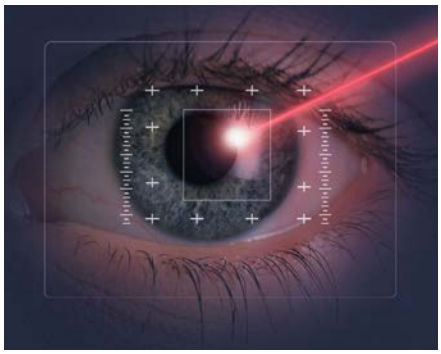
KATHARINE SANDERSON 2014年12月1日 オンライン掲載 (doi:10.1038/nature.2014.16459)

ヒトは、いわゆる「可視光」ではない赤外線を視認できるようである。
実際に赤外線を見た研究者がその謎に挑んだ。

人類にはスーパーマンのXレイ・ビジョンのような透視能力はないものの、これまで考えられていた以上の能力があるようだ。ある条件下では、可視光の範囲にない赤外線を見ることができるという。この不思議な現象が起こる仕組みはほとんど分かっていないが、解明につながる研究結果が*Proceedings of the National Academies of Science*[1]に報告された。目の中の1個の色素タンパク質に2個の赤外線光子が同時に飛び込むと、色素タンパク質に化学変化を引き起こせるだけのエネルギーを付与することになり、光が見えるようになるというのだ。

一般的にも視覚の科学においても、ヒトの目で見ることができる光の波長は400nm（青）から720nm（赤）までの間とされ、この範囲は「可視スペクトル」と呼ばれている。しかし、特定の波長の赤外線を発生させるレーザーが登場すると、波長1000nm以上のレーザー光を「白や緑、またはその他の色」として見ることができる人がいる、という報告が複数寄せられるようになった。

ケース・ウエスタン・リザーブ大学（米国オハイオ州クリーブランド）の薬理学者Krzysztof Palczewskiも、低エネルギーレーザーから発せられた波長1050nmの光を見たことがあり、「裸眼で見えるのです」と話す。彼は、赤外線を見る能力が一般的なものであるかどうかを確認するため、30人の健康なボランティアの網膜に低エネルギーの光線を照射し、その波長を変えていくという実験を行った。光の波長が長くなり赤外線領域に入ると被験者は光を感知しにくくなったが、波長が1000nm前後に達すると再び見やすくなった。同様の実験結果は、これまでも別の研究チームから報告されていたが、ヒトがどのようにして赤外線を見ているかについては、長らく謎のままだった。



THINKSTOCK

自分の目に欺かれる？

そこでPalczewskiは、ヒトが赤外線を見る仕組みに関する2つの主要な仮説を検証したいと考えた。第1の仮説は、第二高調波発生（second-harmonic generation；SHG）という現象に基づいている[2]。SHGは、長波長の光がコラーゲンに衝突するとそのエネルギーのごく一部がもとの光の約半分の「見える」波長の光子へと変換される現象で、生体組織中のコラーゲンを可視化して観察する光学顕微鏡技術に応用されている。眼の結合組織にもコラーゲンが存在するため、この現象により生じた可視光光子が網膜で検出されて、脳が「光源から直接来た光」と誤解するというのだ。

第2の仮説は、2光子吸収という現象により網膜の光受容分子に光異性化が起こるというものだ。網膜の光受容分子は、可視光光子からエネルギーを吸収すると変形し（異性化）、この構造変化により一連の反応経路が活性化されて物が見える。もし、可視光光子の半分のエネルギーしか持たない光子（つまり可視光の2倍の波長の光）が2個同時に飛び込めば、そのエネルギーが足し合わされて1個の可視光光子と同様に網膜の光受容分子を励起して異性化を引き起こす可能性があるというのだ。

第1の仮説を検証するため、Palczewskiらはマウスの網膜からコラーゲンを除去して、さまざまな波長の光に対する網膜の応答を測定した。波長1000nmのレーザー照射時には、マウスの網膜は、コラーゲンを含むヒトの網膜と同じように応答した。この結果から、原因は目の中のコラーゲンによるSHGではないことが示唆された。

SHGモデルに対するさらなる反証は、光受容タンパク質「ロドプシン」の結晶に赤外線を照射した実験からも得られた。波長1000nm以下の光を照射すると、結晶の色が赤から黄色に変化したのだ。ロドプシン結晶が放射する光のスペクトルにはSHGに起因する特徴が見られなかったことから、この色の変化はSHGによるものではないようであった。

さらに彼らは、量子化学計算に基づくコンピューターシミュレーションを行った。その結果、ロドプシンが2個の低エネルギー光子を吸収して1個の可視光光子を吸収したときと同じ励起状態になることは可能であり、2光子吸収のピークは1000～1100nmにあるという予測結果が得られた。これは、ロドプシン結晶を用いた実験の結果と一致する。Palczewskiらの研究成果は、ヒトの目に赤外線が見える理由が2光子吸収による光異性化であると直接証明したわけではないが、第2の仮説を支持していると言える。■

（翻訳：三枝小夜子、要約：編集部）

1. Palczewski, K. *et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA* http://dx.doi.org/doi:10.1073/pnas.1410162111 (2014).
2. Zaidi, Q. & Pokorny, J. *Appl. Opt.* **27**, 1064-1068(1988).

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

冬眠する動物からの健康アドバイス

クマやリスの冬眠の仕組みを、
人間の健康に役立てようという取り組みが始まっている。

疾患：糖尿病

ヒント：太り過ぎの人は血糖を調節するインスリンに反応しなくなることが多く、血中の糖が多くなり過ぎて2型糖尿病になる。だがハイイログマは、秋に体重が45kg以上も増えるのに糖尿病にはならない。ハイイログマの脂肪細胞は冬が近づくとインスリン感受性が高まるため、糖を処理して保存できるようになるのだ。アムジェン社は、クマでインスリン感受性を調節しているのと同じタンパク質を糖尿病患者で変化させれば同様の効果が得られるとみて、研究を進めている。

疾患：骨粗鬆症

ヒント：人間は食事をせずに長期間横になっていると、骨が徐々に劣化する。しかし、冬眠後のアメリカクロクマの骨は、冬眠前と同様にしっかりしている。冬眠中の骨の再構成の速度が通常の25%に低下しているからだ。コロラド州立大学（米国）の研究チームは、骨の破壊・再構成を抑えるホルモンの特定を目指している。

疾患：脳卒中

ヒント：冬眠中のホッキョクジリスの脳内血流は、通常の10分の1まで低下する。一般には脳卒中を起こすレベルの酸欠状態であるが、このリスはちゃんと生き延びている。冬場の代謝を夏場の2%に低下させ、生命維持に必要な酸素量を非常に少なくしているからだ。脳卒中で倒れたばかりの患者の代謝を同様に低下させることができれば、恒久的な脳損傷を防げるかもしれないと、アラスカ州立大学フェアバンクス校（米国）の生物学者Brain Barnesは言う。

疾患：心臓病

ヒント：心臓手術の間、患者は心臓を止められるため体が酸欠状態になる。すると、体は嫌気的代謝に切り替わり、それに伴って乳酸が生じる。乳酸が蓄積すると、細胞は死滅するが、冬眠中のホッキョクジリスにこの種のダメージは生じない。心拍数が毎分1回に低下しても、糖ではなく脂肪を分解してエネルギーを得るためだ。デューク大学（米国）とアラスカ州立大学フェアバンクス校（米国）の共同研究チームは、このリスが低酸素状態で脂肪を優先して燃やす仕組みを探っている。■

（翻訳協力：粟木瑞穂）

ステライルニュートリノ見つからず

中国で進む最新の検出実験は空振り

ニュートリノには電子型とミュー型、タウ型という3つの種類（フレーバー）がある。だが物理学者は、別のフレーバーが存在する可能性があって、それらは奇妙なものだろうと疑っている。他の粒子とほとんど相互作用しない「ステライルニュートリノ」だ。この粒子は物理学の最大の謎のいくつかを解く可能性がある。例えば宇宙に広がって通常の物質を重力で引き寄せているとされる謎の暗黒物質の一部は、ステライルニュートリノなのかもしれない。

だが数十年に及ぶ探索にもかかわらずステライルニュートリノは見つかっておらず、最新の検出実験も空振りに終わった。中国で実施されている国際的なニュートリノ実験「ダヤベイ（大亜湾）ニュートリノ研究」は、7カ月間の探索の末にステライルニュートリノの証拠を何も見つけられなかった。

反電子ニュートリノの変身を追跡

この特別な探索は地下で行われた。ダヤベイのニュートリノ検出器は広東省にある一群の原子炉の地下、さまざまな深さに埋められている。原子力発電所で起こる核分裂反応で多数生成する、電子ニュートリノの反粒子を利用する。

ニュートリノは奇妙なことに「ニュートリノ振動」という過程で別の種類に変身するため、これらの反電子ニュートリノは飛行中に一部が反ミューニュートリノまたは反タウニュートリノに変わり、これらが検出器にぶつかる。反電子ニュートリノのどれだけが他の種類に変わるか概数は理論から分かっているので、最深の検出器で捕捉された反電子ニュートリノが理論計算値より少ないかどうかを見る。もし一部がなくなっていたら、元の反電子ニュートリノがステライルニュートリノに変わったと考えられるわけだ。

そうした行方不明ニュートリノがダヤベイで見つからなかったことで、「この特定のエネルギー領域にステライルニュートリノが存在する余地はなくなりました」と米国立ブルックヘブン研究所の物理学者で同実験に加わっているMilind Diwanは言う。だが、2014年10月*Physical Review Letters*に発表されたこの結果が除外したのは質量と特性が一定の範囲内にある粒子だけなので、最終結論はまだ出ていない。現地の物理学者たちは今後、捜索範囲を広げて実験を続ける予定だ。何しろ、ヒッグス粒子探しも最初の30年間ほどは何もつかめなかったのだから。■

（翻訳協力：鐘田和彦）

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

フィラエの 64 時間

Philae's 64 hours of science

Elizabeth Gibney 2014 年 11 月 20 日号 Vol. 515 (319–320)

チュリュモフ・ゲラシメンコ彗星に着陸した彗星着陸機フィラエは、
電池切れまでの 64 時間で、彗星に関する我々の認識を大きく変えた。

2014年11月12日、欧州宇宙機関（ESA）のロゼッタ・ミッションは、着陸機フィラエを分離してチュリュモフ・ゲラシメンコ彗星に着陸させるという歴史的快挙を成し遂げた。この彗星の直径は4kmで、本稿執筆時点で地球から5億1400万kmのところを時速6万km以上の速度で運動している。

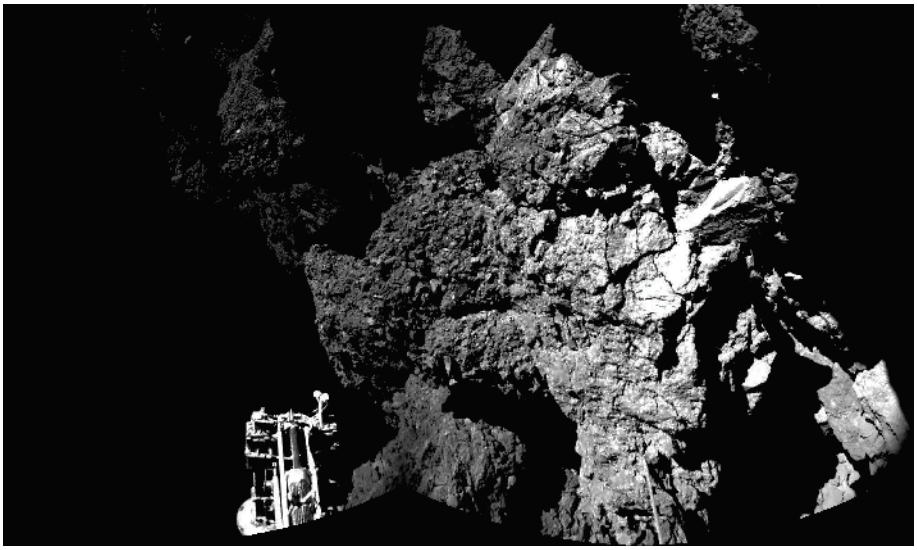
着陸成功の高揚は、フィラエの最終的な着陸地点が太陽光がほとんど当たらない場所であることが判明した途端、電池切れへの恐怖に取って代わられた。ハラハラしどおしの3日間の科学探査活動の後、フィラエは11月15日に電池切れになり、休眠状態に入った。目覚めることができるかはまだ分からない。

けれどもフィラエはその前に、搭載された10種類の観測装置を駆使してデータを収集・送信していた。当初の計画では、フィラエは今でもソーラーパネルで発電を行いながらデータを収集しているはずだったが、内蔵電池の電力だけで行ったわずか64時間の科学探査がもたらした知見は、すでに科学者たちの彗星の見方を変えつつある。

フィラエには、ロゼッタ探査機を通じて管制センターと通信できる時間が1日に2回、3～4時間ずつあった。科学者が望んだことの90％を実現するにはこれで十分だったと、フィラエの化学分析装置Ptolemyの共同研究員Monica Gradyは言う。

フィラエのドラマは、着陸予定日の前夜にコンピューターに問題が生じたことから始まった。この問題は再起動により解決したが、続いて、スラスターに問題があることが判明した。スラスターは、彗星に接地したフィラエが機体をしっかり固定するまで、ガスを噴射して機体を地表に押しつけておくためのものだ。チームはそれでもフィラエを着陸させることにし、ロゼッタから切り離した。やがてフィラエの接地を知らせる信号が欧州宇宙運用センター（ドイツ・ダルムシュタット）に届き、ESAの科学者たちはシャンパンの栓を抜いて成功を祝った。だが、ちょうどその頃フィラエが再び上昇していたことを彼らはまだ知らなかった。接地の際に機体を固定するための銛が発射されなかったため、機体が地表から跳ね返ってしまったのだ。結局フィラエは2回バウンドし、そのうちの1回は回転する彗星の表面から1kmも高く上がった。その後、彗星の弱い重力に引き寄せられ（この彗星の重力下では、地球上で100kg重あった機体はわずか1g重になる）、フィラエはようやく落ち着いた。

フィラエが最初に接地したのは平坦で太陽光がよく当たる場所で、慎重な検討によりあらかじめ着陸点に選ばれていた場所だった。けれどもフィラエはそれから派手なアクロバットをやってのけ、最終的に、そこから1kmも離れたごつごつした崖の陰に、3本の脚のうちの1本が地面から浮いた格好で落ち着いた。その場所では、彗星の12.4時間の自転周期のうち1.5時間しか太陽光が当たらず、内蔵電池が尽きた後に電力を供給する予定になっていた太陽電池を充電することはできなかった。



ESA/ROSETTA/PHILAE/CIVA

彗星着陸機フィラエに搭載された CIVA が撮影した着地点の画像。左下にフィラエの脚が見える。

彗星の素顔

バウンドしての着陸にもかかわらず、フィラエは探査活動で良質なデータを生成し、そのデータ処理はまだ続いている。フィラエのCIVA（彗星核赤外線可視光分析装置）カメラが撮影した最初のパノラマ写真には、塵と岩屑に覆われた、大小さまざまな岩石のようなものからなる表面が写っていた。フィラエのプロジェクトマネジャーであるドイツ航空宇宙センター（DLR；ケルン）のStephan Ulamecは、「予想より起伏の多い表面でした」と言う。

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

フィラエには、長さ40cmの棒の先に彗星の表面を調べるためのジュース缶サイズのハンマー機構が付いたMUPUS（表面・表面下科学多目的センサー）という装置がある。MUPUSからは意外なデータがもたらされた。この彗星の厚さ10～20cmの塵の層の下には硬い氷があるらしく、MUPUSのハンマーでは内部を探ることができなかったのだ。MUPUSの主任研究員であるDLRのTilman Spohnは「我々は、固まった雪やチョーク程度の、もっと柔らかい層を考えていたのです」と言う。フィラエが得た表面下の硬さと温度の測定値は、ガスと塵からなる彗星のコマが形成される過程を解明するのに役立つだろう。けれどもその理論は、この彗星の密度の低さと矛盾がないようによく検討する必要がある、とSpohnは指摘する。この氷は多孔質なのかもしれないし、フィラエが停止した寒くて暗い場所の氷がたまたま硬かっただけかもしれない。

フィラエの2回のバウンドで、図らずもデータ点が当初の予定より増えた観測器がある。ROMAP（ロゼッタ着陸機磁力計・プラズマモニター）は、この彗星が独自の磁場を持つかどうかを明らかにするためのデータを収集しており、その結果は惑星形成モデルにも影響を及ぼす可能性がある。また、彗星を包んでいる電離ガスが表面付近でどのように変化するかを解明するのにも役立つ。ROMAPの共同主任研究員のUli Austerは、「並外れてクリエイティブな人が磁力計のためのミッションを計画したら、装置をこんなふうにバウンドさせてデータ点を増やしていたでしょう」と言う。

また、COSAC（彗星試料採取・成分実験）は、着陸直後に彗星の表面サンプル中の有機分子を検出している。COSACは、こうした分子を探し出して、その掌性（キラリティー）が地球の有機分子の化学的特徴と一致するかどうかを調べる装置である。フィラエは着陸後に表面下のサンプル採取を予定していたが、この作業は内蔵電池の残量がぎりぎりの状態になるまで後回しにせざるを得なかった。前述のとおりフィラエはしっかり固定できていないため、ドリルを動かすと転倒する恐れがあったからだ。ついに管制センターが孔を掘るように指令を出すと、フィラエはドリルで孔を掘って表面下のサンプルを採取し、COSACが分析したデータを地球に送った。COSACチームは現在このデータの中から分子を探していると、COSACの共同研究者でニース・ソフィア・アンティポリス大学（フランス）の分析化学者Uwe Meierhenrichは話す。

彗星の化学物質と同位体存在比を分析するPtolemyも、COSACと同様に着陸後に表面下のサンプルを分析することになっていたが、着陸の際に舞い上がった物質しか分析することができなかった。それでも、チームは楽天的だ。うまくいけば、PtolemyやCOSACのデータを地球のデータと比較することで、彗星が地球にアミノ酸や水などの生命に欠かすことのできない物質を運んできたかどうかを明らかにできると考えている。また、PtolemyもROMAP 同様、フィラエが彗星を横断した恩恵を受ける可能性があるとGradyは話す（訳註：ESAは2014年12月10日、チュリュモフ・ゲラシメンコ彗星の水分子の特性が地球の海水とは異なるという研究成果を報じた）。

もっと多くのデータが送られてくる可能性もある。休眠モードに入る前に、チームはフィラエを35度ほど回転させて機体の高さを4cm上げ、いちばん大きいソーラーパネルに光が当たるようにした。チュリュモフ・ゲラシメンコ彗星がこれから太陽に近づき、フィラエに十分な光が当たれば、再び目覚めることができるだろう。

2015年8月には、彗星は近日点（太陽に最も近い点）に到達し、猛烈に活動するようになる。着陸したばかりのフィラエを休眠状態に追いやった日陰は、そのときには、ありがたい日傘になるかもしれない、とMeierhenrichは言う。「フィラエは、当初観測終了を予定していた3月よりもっと先まで生き延びるでしょう。4月、5月、あるいは6月には十分な日照を得て通信を再開できるかもしれません」。

ロゼッタはこれから数カ月間、チュリュモフ・ゲラシメンコ彗星が太陽の近くをかすめて通り、太陽系の外側に帰っていく様子を調べることになっている。もしかすると、フィラエも一緒に観測を行えるかもしれない。■

（翻訳：三枝小夜子、要約：編集部）

彗星から小惑星へ

フィラエ着陸は世界を驚嘆させたが、科学者の注目は彗星から小惑星に移りつつある。2014年12月3日には、日本のJAXAが小惑星1999JU3に向けた「はやぶさ2」の打ち上げに成功した。これにはフィラエに似た小型着陸機MASCOTも搭載されている。2016年9月にはNASAが、ロボットアームを使って小惑星ベンヌからサンプルを吸い上げて地球に送り返すオシリス・レックス探査機の打ち上げを計画している。

オシリス・レックスの主任研究員であるアリゾナ大学（米国トゥーソン）のDante Lauretta は、「こういう天体を探査する難しさの1つは、どのような姿をしているのか地球からは分からないことです」と言う。

米国下院の科学宇宙技術委員長であるLamar Smithは、ロゼッタが10年以上前に打ち上げられたことを強調する。「将来宇宙で成功したいなら、今、長期計画を立てなければならないのです」。

Alexandra Witze

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

自然保護区の世界標準へ、「グリーンリスト」の取り組み

Green List promotes conservation hotspots

NATASHA GILBERT 2014年11月20日号 Vol. 515 (322)

保護区の選定基準は曖昧で、中には無意味な保護区も存在する。
こうした問題を解決し生物多様性を増進するため、
国際自然保護連合は保護区の基準を新たに設けた。

自然保護団体は、危機にある種や生態系を強調することが多い。だが、「グリーンリスト」はそうしたアプローチをひっくり返すもので、動植物相に最適な条件をもたらす「世界で最も管理が良好な保護区」を系統的に評価する初めての取り組みである。

国際自然保護連合（IUCN；スイス・グラン）は、2014年11月14日にシドニー（オーストラリア）で開催された世界公園会議で23カ所のグリーンリストを発表した。IUCNは、長年にわたって絶滅危惧種に関するレッドリストを維持してきた。このリストは、生物多様性のさまざまな目標に向けた歩みを評価する方法の1つとして、科学者や各国政府に利用されている。

世界の保護活動は、ある程度は実を結びつつある。2010年、国際的な生物多様性条約（CBD）は、2020年までに世界の陸域の17%、海域の10%を保護区にするという目標を設定した。国連環境計画が2014年11月13日に公表した数字によれば、現在保護区として確保されているのは、陸域の15.4%、海域の3.4%だという。

しかし、全ての保護区が同じように作られているわけではない。例えば、2014年2月の *Aquatic Conservation* で研究者が明らかにしたところによれば、オーストラリアが設置した海洋保護区の大規模なネットワーク（グレートバリアリーフを含む）には、海洋保護への寄与がほとんどなかったという[1]。この研究から、多くの保護区の選定が、生態学的に重要な区域を最大限に保護するためではなく、商業上の利益を損なわないように行われたことが明らかになった。IUCNのグリーンリスト計画の中心人物であるJames Hardcastleは、「管理や運営が適切でなければ、保護区は役に立ちません」と話す。

モンタギュー島（オーストラリア）に近い保護海域で泳ぐオーストラリアオットセイ。

ALASTAIR POLLOCK PHOTOGRAPHY/GETTY

また、保護区の設置だけでは動植物の生命の未来を守るのに不十分であることを示唆する論文が、*Nature* 2014年12月18日号に掲載された[2]。この研究から、そうした保護区が現在カバーする区域が世界の陸生脊椎動物種の生息地のわずか19%にすぎないことが明らかにされた。世界が2020年のCBDの保護目標を達成すれば、その占有率は3倍に増える可能性がある。しかし、農地拡大などの土地利用変化による生物多様性の劣化が迫っている。現在の傾向が続けば、1000種近い絶滅危惧種の生息域は2040年までに半減する恐れがあるという。

この研究を主導したメンバーの1人であるラザフォード・アップルトン研究所（英国ハーウェル）のバイオインフォマティシャンFederico Montesino Pouzolsによれば、有効な保護区を作るには、グリーンリストのような国際協調が不可欠なのだという。

IUCNは、2012年に韓国済州（チェジュ）島で開催された世界自然保護会議においてグリーンリスト構想を承認し、各国政府にはリストに載せる場所の選定を求めた。選ばれた場所は、その場所が区域内のみの種の保護に焦点を合わせているのか、あるいは、ある種について生息域全体にわたる健全性を考慮するなどの幅広い取り組みが行われているのか、といった20項目の評価基準により審査された。

最終的にIUCNは、27カ所の候補地から23カ所を認定した。認定されたのは、毎年多数訪れる旅行者の管理が称賛された黄山（こうざん）（中国）の景勝地や、火山複合体、山林、低地峡谷など地域の変化に富んだ地形を捉えた設計が評価されたガレラス山動植物保護区（コロンビア）などだ。

グリーンリストの区域は、古来その地に居住している人々やその場所を利用している人々の遇し方も審査基準としている。保護区設置により先住民が排除されることが往々にしてあるという人権擁護団体の懸念に対処するためだ。

そのような排除が行われている区域は今でもある。例えば、英国は2010年、インド洋のチャゴス諸島の近海に海洋保護区を設定した。島の先住民は、1970年代前半に米軍基地のために立ち退かされ、英領インド洋領土の行政方針によって域内への立ち入りを事実上禁止されている。「そこは、当分の間グリーンリストに載せられない区域の一例です」とHardcastleは語る。■

（翻訳：小林盛方）

1. Devillers, R. *et al. Aquat. Conserv.* http://dx.doi.org/10.1002/aqc.2445 (2014).
2. Pouzols, F. M. *et al. Nature* **516**,383–386 (2014).

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

「プラチナ」ゲノムで疾患に迫れ

‘Platinum’ genome shapes up

Ewen Callaway 2014年11月20日号 Vol. 515 (323)

公式ヒトゲノム配列には記されていない疾患に関連する領域を突き止めようと、完成度の高いヒトゲノム配列の組み立てに複数の研究チームが取り組んでいる。

遺伝学者には、後ろめたい小さな秘密がある。「ヒトゲノム計画」の正式な完了から10年以上が経ち、いくども改訂が発表されていながら、その配列にはなお数百カ所のギャップと呼ばれる未解読部分が存在するのだ。その上、ギャップの多くは疾患と関連する領域にある。現在、複数の研究チームが、真に完全なヒトゲノム配列、いわゆるプラチナゲノムに迫ろうとしている。

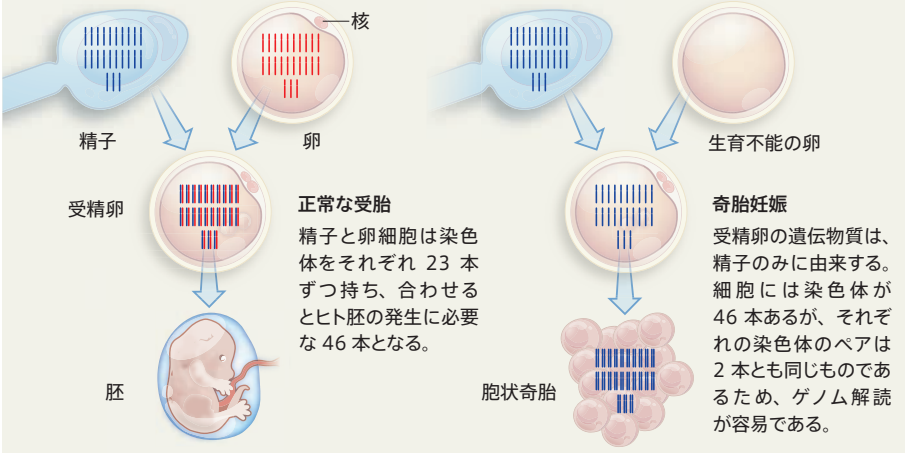
「言ってみれば、欧州の地図を大勢で描いていて、誰かが『ああ、ノルウェーを描かないと。でも、フィヨルドを描くのは面倒だから私はやりたくない』と言うようなものです。今は、それを描いている人がいるのです」。こう例えるのは、ヒトゲノム計画に参加していた欧州バイオインフォマティクス研究所（EMBL；英国ケンブリッジシャー州ヒンクストン）の計算生物学者Ewan Birneyだ。

最近、ゲノム1組だけを得られる特異なヒト細胞株のDNAを用いて、より精緻なヒトゲノム解読が行われている。2014年11月には、自閉症や神経変性疾患「筋萎縮性側索硬化症（ALS）」などの病態との関係が明らかになっている領域のギャップの解読が進んだことが報告された。

2000年、当時の米国大統領ビル・クリントンは、最先端の科学者とともに「概要ヒトゲノム」を発表した。ヒトゲノム計画として知られるこの取り組みは3年後には完了が宣言されたが、但（ただ）し書きがついていた。ヒトの「標準」ゲノムの99%以上は完成されていたが、当時の技術では100%にできなかったのだ。

配列を単純化する

ヒト染色体の連続した DNA 配列を得るため、遺伝学者は胞状奇胎に目を向けている。胞状奇胎は、核を持たず生育することができない卵に精子が侵入して形成される。



配列を解読する装置（シーケンサー）は、染色体を丸ごと処理することができないため、最初にDNAのコピーを大量に作製し、それをさまざまな部位で切断して短い断片にする。シーケンサーで断片の配列を読んだ後、重なったパターンをコンピュータープログラムが探し、得られた断片をつなぎ直す。

この方法は散弾銃のようにさまざまなゲノム断片を生成することから全ゲノムショットガン法と呼ばれ、ゲノムの大部分に有効だった。DNA配列は30億個のA、C、T、Gという4つの「文字」の連なりであるが、この並び順はヒト全体でほぼ同じだからだ。しかしヒトは、両親から細部が微妙に異なる染色体を1組ずつ受け継いでおり、一対の染色体であっても相互で大きく違う領域が存在する。そうした領域のDNA配列をつなぎ合わせて明らかにしようとすると、異なる配列から矛盾する答えが出た。これがギャップとなった。

例えると、似ているが同じではないジグソーパズルが複数セット混ざった状態で、1セットのジグソーパズルを組み立てる作業に近いといえる。あるピースの形が全てのセットで同じなら、どのセットのピースでもかまわない。しかし、はめ込んだピースが本来はまるはずだったものより大き過ぎたり、あるピースが欠けていたりすれば、そのパズルは完成させられなくなる。特に、遺伝子のそばの長い反復的な配列は、コンピューターアルゴリズムを苦しめた。そして、複数の人のDNAが利用されてゲノム間のばらつきが大きくなったことで、問題は悪化した。

結果として、例えば、ある人の疾患の原因を探す目的でゲノム配列解読を行っても、カギとなる部分が公式ヒトゲノム配列に記されていない場合は見過ごされる可能性があるという状態だ。プラチナゲノム研究推進派の中心人物であるワシントン大学（米国シアトル）のゲノム科学者Evan Eichlerは、「得られていない遺伝的変異には、あらゆるレベルのものがあります」と話す。ギャップを埋める

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

には、ただ1組の染色体しか持たないヒト細胞が必要なのだ。

精子と卵細胞は各染色体を1組しか持たない細胞だが、分裂して自らのコピーを作り出すことができない。そのため近年、遺伝学者は胞状奇胎と呼ばれる増殖物の細胞に着目している。胞状奇胎は、遺伝物質が消失してしまった卵に精子が結合したときに形成される（「配列を単純化する」参照）。受精後、細胞はゲノムを複製し、正常な受精卵と全く同じように分裂し始める。このとき作られる細胞塊は、通常は受胎後最初の3カ月間のうちに排除されるが、そこに含まれているのはヒト染色体1組の同一コピーだ。

1990年代前半には、そうした胞状奇胎の1つから採取された細胞をもとに、CHM1と呼ばれる細胞株が樹立された。Eichlerらは、CHM1ゲノムの一部を利用して公式のヒトゲノム配列の特に厄介な穴のうちの約50カ所を埋めたことを明らかにし、2014年11月10日付の*Nature*オンライン版で報告した[1]。研究チームはさらに、ALSおよび脆弱（ぜいじゃく）X症候群（症状が自閉症と類似する精神発達疾患）と関係する遺伝子の内部のものを含め、さらに多くのギャップを狭めたことも併せて報告している。合計すると、もとの標準ゲノムになかったDNAの文字が約100万個明らかにされたことになる。

しかし、空白が残されていないことを確かめるためには、ただ1組のゲノムから組み立てられている必要がある。これが「真のプラチナ配列」であろう。

真のプラチナ配列を得ることを目標として、ワシントン大学（米国ミズーリ州セントルイス）のRichard Wilsonを中心とする研究チームは、2014年11月初頭にCHM1ゲノム全体の概要配列を発表した[2]。同じくパシフィックバイオサイエンス社（米国カリフォルニア州メンローパーク）の研究チームも、CHM1の全ゲノム配列解読に取り組んでいる。同社は平均10kb以上の連続した長いDNA配列を読むことが可能な独自のシーケンサーを開発しており、この装置で得られた配列は通常のシーケンサーに比べてギャップが少ない。同社は、この方法で組み立てた概要ゲノムを2014年2月に発表している。同社の手法によりプラチナゲノムの完成が加速すると期待されている。

一方、パーソナリス社（米国メンローパーク）のゲノム科学者Deanna Churchは、「ある1組のゲノムについてなら、完全な塩基配列が得られる可能性はずいぶん高くなっていると思います」と語る。しかし、Birneyによれば、ヒトの標準ゲノムで求められているのは、完成よりも「絶え間ない改訂」なのだという。「間違いなく、誰かがこの問題で10年か20年の時を空費するでしょう」とBirneyは慎重な見方を示している。■

（翻訳：小林盛方）

1. M. J. P. Chaisson *et al. Nature* http://doi.org/w69 (2014).
2. K. M. Steinberg *et al. Genome Res.* http://doi.org/w7b (2014).

ANNOUNCEMENT

Nature Index の発表にあたって

Launch of the Nature Index

2014年11月13日号　Vol. 515 (164)

ネイチャー・パブリッシング・グループは、2014年11月4日にNature Indexを発表しました。Nature Indexは、主要科学ジャーナル68誌に掲載された論文の著者所属情報を収録するデータベースで、それらの論文における世界の研究機関の貢献度を集計しています。ジャーナルを選定したのは、自然科学の各分野から選ばれた研究者（natureindex.com/expert-advisers参照）からなる独立した委員会で、さらにその選定結果は、現役の科学者を対象とした大規模なオンライン調査によって検証されています。Nature Indexウェブサイト（natureindex.com）では、直近12カ月のデータを無料公開しており、月1回更新される予定です。

Nature Indexは、ベータ版として公開されました。つまり、ユーザーの皆様それぞれに、ベータテストとしてデータの解析と解釈を独自に行っていただき、Nature Indexの長所と短所を評価していただくという目的があります。Nature Indexの収録ポリシーやデータの解析と解釈にあたって考慮すべき注意点については、*Nature* 2014年11月13日号の別冊付録S52ページに掲載されている「Introducing the index」（http://nature.asia/1xTUCPx）で解説しています。

これら68誌に掲載された論文の収録は、ジャーナルの選定を行った2011年から開始しています。このため、有力なジャーナルにもかかわらず選定されていないものもあります。例えば、2011年4月に創刊されたNature関連誌の*Nature Climate Change*は、選考時点では創刊されて日が浅かったという理由で収録対象となりませんでした。2015年には、皆様からのフィードバックを参考に、対象ジャーナルのリストを見直す予定です。

私たちは、Nature Indexについてさまざまなご意見が寄せられることを期待しています。特に、改善のための建設的な意見を歓迎します。*Nature* 2014年11月13日号の別冊付録（ppS49-S108；http://nature.asia/1wX6wnQ）には、研究機関別・国別の論文出版状況がまとめられています。しかし、これらはNature Indexそのものでなく、直近の1年間のデータを示す実例とお考えください。

Nature Indexは、適切にご利用いただければ、重要な科学論文の生産状況を研究機関、国、地域といったレベルで理解するのに役立つと私たちは確信しています。フィードバックを、natureindex.comのウェブフォームからぜひお寄せください。

（翻訳：菊川 要）

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

増えつつある脳腸相関の証拠

Gut-brain link grabs neuroscientists

Sara Readon 2014年11月13日号 Vol. 515 (175–177)

腸内細菌が心の健康に影響を与えるという説に支持が集まっている。

「プロバイオティック」食品を販売する会社は、以前から、適正な腸内細菌を育てることが心の健康に良い影響をもたらすと主張してきたが、神経科学者たちは概してその意見には懐疑的だった。しかし現在、腸内のマイクロバイオーム（常在微生物群）が自閉症やうつ病などの疾患と関連していることを裏付ける確かな証拠が積み重ねられつつあり、神経科学者たちは、そうした結びつきが臨床的に重要なだけでなく、実験計画にも影響を与えかねないと考え始めている。

「商業的関心が集まっている割に実験的データが少な過ぎるというイメージが払拭できるといいのですが」と、カリフォルニア工科大学（米国パサデナ）の微生物学者Sarkis Mazmanianは言う。

2014年、米国立精神衛生研究所（NIMH；メリーランド州ベセスダ）は、マイクロバイオームと脳の関係を解明するための新しい研究プログラムに100万ドル（約1億2000万円）以上を投じた。そして、11月19日にワシントンD.C.で開催された北米神経科学会の大会では、「腸内微生物と脳：神経科学におけるパラダイムシフト」と題したシンポジウムが企画された。

腸のマイクロバイオームの構成と行動障害（特に自閉症）[1]の間に相関関係があることはこれまでも認められていたが、腸内細菌が脳に影響を及ぼす仕組みについて神経科学的に解明され始めたのは最近のことである。免疫系が一役買っていること、そして脳と消化管をつなぐ迷走神経が関与することもほぼ確実だとMazmanianは話す。また、細菌の排出物も脳に影響を及ぼすことがある。例えば、少なくとも2種類の腸内細菌（乳酸菌とビフィズス菌）で、神経伝達物質であるγアミノ酪酸（GABA）を産生するものがいることが確かめられている[2]。

マイクロバイオームが脳に最も大きな影響を与えているのは一生の中でも早期の可能性が高いと、ユニバーシティ・カレッジ・コーク（アイルランド）の薬理学者John Cryanは言う。彼は、帝王切開で生まれたマウスは経腟的に生まれたマウスとは異なる細菌叢を持ち、不安度が顕著に高く、うつ病の症状を示すことを見いだし、同学会で報告した。マウスが通常最初に遭遇する細菌群は母親の腟の細菌群だが、出産過程でそれを取り込めないと、精神的健康に生涯にわたって影響が及ぶ可能性があると彼は説明する。

Mazmanianの研究室も、自閉症様の特徴をいくつか示すマウスモデルにおいて、一般的な腸内細菌であるバクテロイデス・フラジリスの量が正常なマウスよりもはるかに少ないことを2013年に報告している[3]。それによれば、自閉症マウスにバクテロイデス・フラジリスを経口投与すると、自閉症様の症状が改善したという。また自閉症マウスでは4-ethylphenylsulphate（4EPS）と呼ばれる細菌代謝産物の血中濃度が高いこと、そして正常なマウスに4EPSを注射すると自閉症マウスと同様の行動上の問題が起こることも、あわせて報告している。

これらの作用機序はよく分かっていない。ただ、4EPSを経口投与すると、マウスの腸が漏出性の場合にだけ行動異常が引き起こされたことから、腸が漏出性になると化学物質が腸壁を通して体内に浸透していくためこうした結果が生じたとMazmanianは考えている。自閉症患者の一部には腸管バリア機能の低下が見られることから、そうした患者には脳の代わりに腸を標的とするプロバイオティクスなどの療法を施すことで改善がもたらされる可能性が浮かぶ。だが、研究の最先端にいる人々でさえ、こうした知見をヒト全般に対する治療法に結び付ける考え方には懐疑的であり、Mazmanianも、プロバイオティクスが人間の行動に影響を及ぼすという証拠は「ほとんどないと言っても過言ではないでしょう」と話す。それでも、微生物というレンズを通して精神疾患を見る研究者の数は増えていると彼は言う。

腸内細菌に対する関心は、基礎研究でも高まっている。ミズーリ大学コロンビア校（米国）の獣医師Catherine Haganは、同じ遺伝的系統の実験用マウスでも供給元により常在細菌が大きく異なっていることを見いだし、同学会で発表した。例えば、ジャクソン・ラボラトリー産マウスと、ハーラン・ラボラトリーズ産マウスの腸内細菌を比較すると、ジャクソン・マウスの方が菌種数が少なかった。

このような違いによって、別の研究室の行動実験を再現しようとする際に重大な問題が生じる可能性があるとHaganは言う。彼女のチームが、雌のハーラン・マウスから雌のジャクソン・マウスに細菌を移植すると、このジャクソン・マウスの不安は減少し、血中のストレス関連化合物のレベルも下がった。Haganは、研究室で体外受精によりマウスを作製するときに、代理母の細菌が遺伝的母親のものと大きく違っていれば、生まれたマウスに影響が及ぶと指摘する。「研究のためマウスを使うときは、マウスが目的とする状態をモデル化しているかどうかを確認しておく必要があります」と彼女はいう。■

（翻訳：古川奈々子）

1. Kang, D.-W. *et al. PLoS ONE* **8**, e68322 (2013).
2. Barrett. E. *et al. J. Appl. Microbiol.* **113**, 411-417 (2012).
3. Hsiao, E. Y. *et al. Cell* **155**, 1451-1463 (2013).

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

認知行動療法の効果を検証するには

A change of mind

Emily Anthes 2014年11月13日号 Vol. 515 (185-187)

認知行動療法は最もよく研究されている精神療法だが、この治療法がうつ病患者に効く仕組みはいまだに解明されていない。

Anna（仮名）の人生がガラガラと崩れ始めたのは、30年間連れ添ってきた夫が「別の女性に恋をした」と告白してきた2005年のことだった。「自分の結婚生活が終わるかもしれないなんて、それまで考えたこともありませんでした。まさに青天の霹靂でした」と彼女は回想する。Annaは引退した弁護士で、当時はフィラデルフィア（米国ペンシルベニア州）に住んでいた。それからの数カ月間は、朝になってもベッドから出ようと思えなかった。いつも疲れを感じ、後ろ向きな考えに心をすり減らしていた。「私は何の価値もない人間だ」「全てをめちゃくちゃにしてしまった」「全部私が悪いのだ」。彼女は助けを必要としていたが、最初にかかったセラピストは彼女をうんざりさせ、処方された抗うつ薬は彼女の疲労感を強くしただけだった。次に、ペンシルベニア大学（米国）の認知療法センターのCory Newman所長の下で、薬物療法とは別の治療を受け始めた。Annaはそこで、失敗にとらわれず、成功を信じる方法を学んだ。「ものごとを前向きに見られるように導いてくれる人と話をすることで、とても楽になりました」とAnnaは言う。

認知行動療法（cognitive behavioural therapy；CBT）として知られる精神療法の目的は、患者が自分自身のネガティブで自己破壊的な思考パターンに気付き、それを変えられるように手助けをすることにある。この治療法は、どんなうつ病患者にも有効というわけではないが、有効性を示唆するデータが蓄積されつつある。ボストン大学（米国マサチューセッツ州）の心理学者Stefan Hofmannは、「CBTが精神療法のサクセスストーリーの1つであることは明らかです」と言う。

うつ病患者の治療では、普通は抗うつ薬の投与がメインとなる。抗うつ薬は、

GYN9037/SHUTTERSTOCK

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

手軽で安価な治療法とされているが、臨床試験により、薬物療法のみでうつ病から回復した患者は20～44%にすぎないことが分かっている。一方の精神療法にはさまざまなアプローチがある。その中で最もよく研究されているのがCBTだ。2014年に発表されたメタ分析[1]によると、科学者が治療転帰をどのように測るかによって差があるものの、CBTを受けた患者の42～66%が治療後にうつ病の診断基準に当てはまらなくなるという。

けれども、CBTがどのようにして患者を回復させるのか、厳密なところは分かっていない。うつ病は複雑な疾患であり、さまざまな現れ方をする。一方、CBTは多面的な評価に基づく治療法で、数回から十数回に及ぶ一連の対話セッションからなり、その細かい内容は治療者ごと、患者ごとに異なっている。このような治療法が脳にどのように作用するかを解明するのに必要な研究は、実施も資金獲得も困難だ。それでも研究者たちは、臨床心理学と神経画像実験を組み合わせて答えを導き出そうとしている。CBTの仕組みをよりよく理解し、それが万人に有効ではない理由を明らかにすることができれば、究極的には、医師がより良い医療を提供するのに役立つはずだ。

「有効成分を理解していなければ、治療法を改良することは困難です」と、オハイオ州立大学（米国コロンバス）の心理学者Daniel Strunkは言う。「CBTが効果を及ぼす仕組みを明らかにする過程で、その有効成分と相性の良い患者を特定できるかもしれません」。

CBTは、「うつ病患者は自分自身と世界について、過度にネガティブでしばしば不正確な思い込みを持っている」という前提の上に成り立つ複数の精神療法が取り入れられている。これらのネガティブな思い込みを批判的に検討してきたStrunkは、CBTは患者が「自分自身の治療者になる」ためのスキルを身につけられるようにできている、と説明する。この理論によれば、ものの考え方を直せばうつ病は治るという。

CBTの有効性は治療成績に裏付けられているように思われる。ペンシルベニア大学（米国）の心理学者Robert DeRubeisは、「認知行動療法を受けてうつ病が軽快した人々があまりネガティブな考え方をしなくなっていることを示唆する研究は何十もあります。重力の存在と同じくらい簡単に実証することができます」と言う。

科学者たちが議論しているのは、その仕組みだ。抗うつ薬の投与やその他の精神療法を受けた人々も、うつ病から回復した後は、より前向きに思考できるようになっている。そうだとすると、CBTの「思考パターンを変えることでうつ病を軽快させる」という理論は正しいといえるのだろうか？　CBTは別の方法（例えば、治療者との絆を結ばせること）でうつ病を軽快させているのであり、人々が前向きに考えられるようになったのは、心の健康を取り戻した結果にすぎないのではないか、という疑問が湧く。

突然の好転

この問題に取り組むため、研究者たちは、思考パターンの変化が心の健康を取り戻す前に起きていて、それが回復を予告するものであることを示そうとしてきた。「治療が終わる頃には、多くのことが好転しています。できることなら、治療を受けている患者が良い方向に変化する瞬間（それは1度しか起こらないのかもしれないし、何度も起こるのかもしれない）に入り込み、その瞬間に何が切り替わっているのか理解したいのです」とStrunkは言う。

DeRubeisらの研究は、CBTを受けている成人のうつ病患者の多くが、2回の治療セッションの間に症状が大幅に軽くなる「突然の好転」を経験していることを明らかにした[2,3]。また、患者が治療期間中に経験した改善の半分以上が、このときの急激な変化に起因するという。

「突然の好転」の直前に行われた治療セッションの記録からは、そのセッションが他のどのセッションよりも大きな思考の変化を患者にもたらしたことが分かる。「それまで自分の人生についてネガティブで誇張した見方をしていた患者が、そのような見方の多くを変えることについて語り始めるのです」とDeRubeisは言う。つまり、患者には、症状が改善する直前に認知の変化が表れ始めるのである。この事実から、ものごとの考え方を変えることがうつ病の回復につながっていることが示唆される。

CBTを受けている間に起こる認知の変化の中で最も重要なのが「心の対処法を学ぶこと」であることも、研究によって示されている。「大切なのは、心の調子が悪くなった瞬間の思考を捉えて、その瞬間の思考が本当に正しいのかよく考えてみる、という技術なのです」とStrunkは言う。

CBTでは、治療者は患者に「自分の思考をモニターするように」と指導することが多い。例えばAnnaは、治療を受け始めたときにボランティアで教師をしていたが、しばしば自分と同僚の能力を比較しては、自分は教師に向いていないと感じていた。治療者はAnnaに、自分と同僚が授業中にどんなことをしているのか、具体的に説明させた。授業の様子を説明しながら、彼女はふと「自分にも同僚にも良いところと悪いところの両方があるのだろうかと思い、その途端、そんなの当たり前じゃないかと悟った」のだという。「自分のことについてはネガティブな可能性ばかり考え、他人についてはポジティブな可能性ばかり考えるようになっていたことに気付いたのです」とAnnaは振り返る。

Annaはもう治療を終えている。今でもネガティブ思考に陥ることはあるものの、自分でそのことに気付いて、非現実的な結論を導き出していないか検討するようになった。「ネガティブな考え方を全くしなくなった、と言ったら嘘になりますが、以前のようにとらわれてしまうことはなくなりました」と彼女は言う。

Strunkらは、ネガティブな思い込み

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

が消えていなくても、新しい認知的対処技術を習得することが、うつ病の症状の改善と相関していることを見いだした[4]。ひとたびこの技術を習得した人は、以後ずっと使い続けていけるという。抗うつ薬の場合とは違い、CBTの効果が治療終了後も続くことは、これによって説明できるかもしれない。そうなると、他の種類の精神療法にも同様の予防的効果があるかが気になってくるが、あいにくデータは多くない。

神経画像を利用して、CBTが効果を及ぼす仕組みを解明しようとする研究者もいる。うつ病患者では、脳のある2つの重要な部位に検出可能な変化が生じていることが多い。1つは、自制や計画などの複雑な心の働きを担う前頭前野で、もう1つは情動反応の処理に関わる扁桃体を含む大脳辺縁系だ。健常者では、前頭前野が扁桃体の活動を抑制して情動を抑えているが、うつ病患者の神経画像には、前頭前野の活動に低下傾向が観察されることが多い。ピッツバーグ大学（米国ペンシルベニア州）の神経科学者Greg Siegleは、「うつ病の人は、扁桃体の暴走を抑えられないのです」と言う。

これらの問題がCBTにより修正可能であることを示す研究結果がある。2007年、Siegleは機能的MRI（fMRI）を用いて、成人のうつ病患者が情動課題を遂行する際の扁桃体の活動レベルが対照群に比べて高く、認知課題を遂行する際の背外側前頭前野の活動レベルは低いことを示した[5]。さらにSiegleは、臨床試験に参加した9人の患者の追跡調査を行い、脳の2つの部位の活動レベルの異常が12週間の認知療法によりほぼ正常に戻ったことを見いだした[6]。

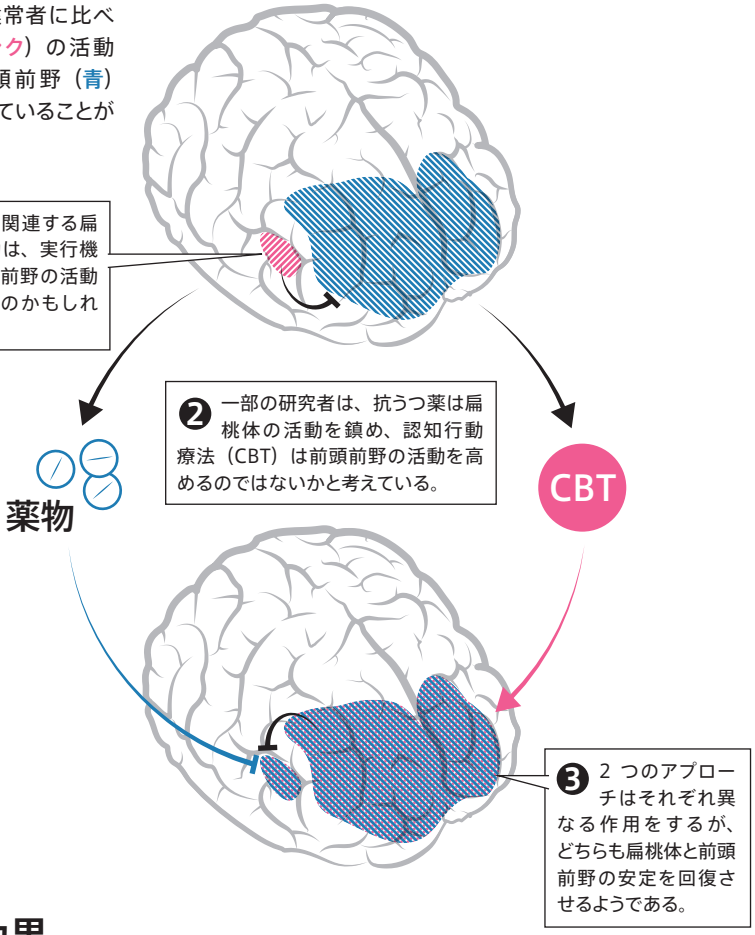
デューク大学（米国ノースカロライナ州ダラム）の心理学者で、同様の研究結果[7]を得ているTimothy Straumanは、「画像データは本当に励みになりました。こんな変化が起こるはずだと予想したとおりの証拠が見つかったのです」と言う。

CBTは、思考の制御に重点的に取り組む治療法である。研究者たちはCBTが、活動が低下している前頭前野を再び働かせ、これにより過活動状態に陥っている大脳辺縁系を鎮めるのに役立つと推測している（「正常な活動状態を取り戻す」参照）。「認知療法は、感情に振り回されることなく前頭前野に働きかけ、これを利用することを教えてくれるのです」とSiegleは言う。

ここで注意してほしいのは、健常者とうつ病患者で活動の様子が違っている脳領域は前頭前野と大脳辺縁系だけではないし、治療により活動が変化するのもこ

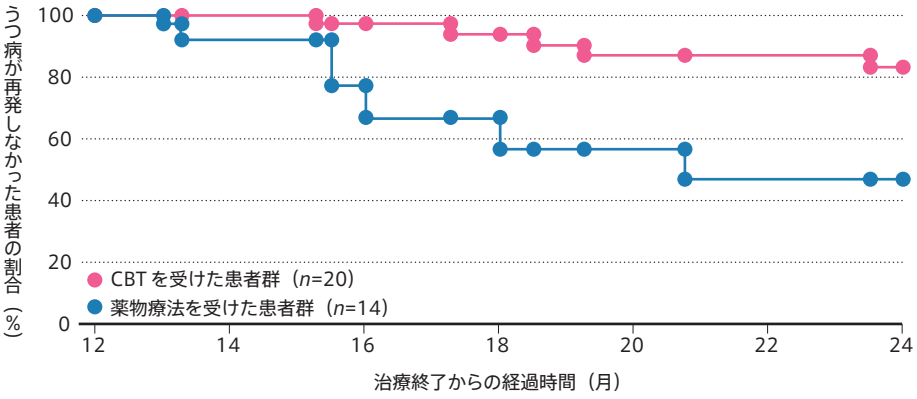
正常な活動状態を取り戻す

うつ病患者は健常者に比べて扁桃体（ピンク）の活動が過剰で、前頭前野（青）の活動が低下していることが多い。



長期的効果

研究により、CBTを終えた患者は、抗うつ薬による治療を終えた患者よりも再発率が低いことがわかっている。



SOURCE: BRAINS, REF. 6; CHART, S. D. HOLLON ET AL. ARCH. GEN. PSYCHIATRY 62, 417–411 (2005).

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

れらの領域だけではないということだ。研究の規模は小さく、時に相互に矛盾している。「十分な研究が行われていないので、私はいつも用心しています」とイーストロンドン大学（英国）の神経科学者Cynthia Fuは言う。彼女の見積もりによると、抗うつ薬治療の神経画像研究は、精神療法の神経画像研究の3～4倍も多く行われているという。「新しい研究分野ですし、異なる課題を用いて、異なる時期の患者の画像を撮影しているため、ばらばらの結果になってしまうのでしょう」とFu。

研究の難しさ

ネガティブ思考の変化と同様、これらの神経学的変化が回復の原因であるのか結果なのかは不明である。この疑問に答えるためには、CBTによる治療期間中に画像撮影を何度も行って患者の変化を追跡し、それが軽快を予告しているかどうかを判断しなければならない。

このような研究には多くの費用と時間を要し、患者の負担も大きい。何より、CBTは抗うつ薬に比べて研究するのが難しいというのが科学者たちの言い分だ。治療者もセッションもばらつきが大きく、研究を混乱させる要因が多いからだ。また、プラセボ（有効成分を含まない偽薬）の投与も困難だ。CBTを受けている患者を、ランダムな割り付けにより薬物投与群や偽薬投与群に振り分けられた患者や、治療待機リストに載せられた患者と比較することはできる。また、CBTではなく一般的なカウンセリングを受ける患者を対照群とすることもできる。けれども、臨床試験を正しく盲検化することは不可能だ。どの患者がどの治療を受けているのか、治療者には分かってしまうからである。また、十分な研究資金を得るのも難しい。「CBTのために提供される研究資金は、抗うつ薬に比べると微々たるものです。抗うつ薬はバックに製薬会社がついているので、研究資金は潤沢です。CBTとは桁が違います」とStrunkは言う。

科学者たちは、CBTが一部の患者にしか効かない理由を突き止め、CBTが効きそうな患者を事前に知る方法を開発したいと考えている。嗜癖・精神衛生センター（カナダ・トロント）の心理学者Lena Quiltyは、「今は、とりあえずどれかの治療法を試してみて、効果がなければ別の治療法に変える、というやり方です」と言う。けれどもこの方法では、治療に失敗するたびに患者の苦しみが長引いて、治療費も膨れ上がることになる。

こうした研究に役立ちそうな手掛かりがいくつか見つかっている。ある種の臨床的・人口統計学的要因から、薬物療法とCBTのどちらに反応しそうな患者かを事前にいくらか予測できるようなのだ。例えば、うつ病に加えて人格障害がある患者は認知療法より薬物療法の方が合っていて、既婚者には薬物療法より認知療法の方が有効であるようだ。

研究者らは、特定の患者のCBTに対する反応性を見極めるのに役立つ脳活動のパターンを探し始めた。エモリー大学（米国ジョージア州アトランタ）の神経学者Helen Maybergらは、2013年に発表した研究[8]において、陽電子断層撮影法（PET）を利用して82人の成人うつ病患者の脳のグルコース代謝を測定した。その後患者を、CBTを受けるグループと、抗うつ薬として一般的に処方されている選択的セロトニン再取り込み阻害薬による薬物治療を受けるグループとにランダムに割り付けて、12週間治療を行った。その結果、扁桃体とも前頭前野とも連絡している右前部島という脳領域の活動が高い患者は、薬物治療によく反応し、島の活動が低い患者はCBTで改善する傾向が見られた。

その理由は不明である。「基本的には、うつ病で調子が悪くなるのは、脳内のネットワークがダイナミックであるためと考えなければなりません。効果的な治療法が患者により異なるのは、脳のシステムに異なる問題が生じているためと考えられます」とMaybergは説明する。ある種の問題は認知療法で治るかもしれないが、別の種類の問題には薬物療法の方が合っているのかもしれない。

現時点では、神経画像により最適な治療法を特定することはできないため、研究者たちは別のアプローチを模索している。2011年にはSiegleらが、臨床医が瞳孔を脳の窓として利用できる可能性を示した[9]。これによると、成人のうつ病患者にネガティブな単語を見せたところ、瞳孔があまり大きくならなかった患者は前頭前野の一部の領域の活動が低下していて、瞳孔が大きくなった患者に比べて認知療法の効果が出やすかったという。

現場の臨床医が患者1人1人に合わせた治療をしたいと思うなら、患者の婚姻状況（未婚、既婚、離別、死別）、脳の活動、遺伝など、多くの要因を考慮する必要があるかもしれない。遺伝子にある種の塩基配列がある人は、そうでない人よりCBTに反応しやすいとする研究も少数ある。

CBTによりうつ病が軽快する仕組みや、CBTの効果が出やすい人を特定するには、科学者はまず、さまざまな形態と徴候を示すうつ病をもっとうまく扱えるようにする必要があるかもしれない。Straumanは、意欲的な神経科学者と臨床心理学者による共同研究が増えている現状に期待している。「我々の思考の複雑さが、ついに疾患の複雑さに追いついたのだと思います」とStraumanは語る。■

（翻訳：三枝小夜子）

Emily Anthesは、ニューヨーク在住の科学ジャーナリスト。

1. Cuijpers, P. *et al. J. Affective Disorders* **159**,118-126(2014).
2. Tang, T. Z. & DeRubeis, R. J. *J. Consult. Clin. Psychol.* **67**,894-904(1999).
3. Tang, T. Z., DeRubeis, R. J., Beberman, R. & Pham, T. *J. Consult. Clin. Psychol.* **73**, 168-172(2005).
4. Adler, A. D., Strunk, D. R. & Fazio, R. H. *Behav. Ther.* http://dx.doi.org/10.1016/j.beth. 2014.09.001(2014).
5. Siegle, G. J., Thompson, W., Carter, C. S., Steinhauer, S. R. & Thase, M. E. *Biol. Psychiatry* **61**,198-209(2007).
6. DeRubeis, R. J., Siegle, G. J. & Hollon, S. D. *Nature Rev. Neurosci.* **9**,788-796(2008).
7. Ritchey, M., Dolcos, F., Eddington, K. M., Strauman, T. J. & Cabeza, R. *J. Psychiatr. Res.* **45**, 577-587(2011).
8. McGrath, C. L. *et al. JAMA Psychiatry* **70**, 821-829(2013).
9. Siegle, G. J., Steinhauer, S. R., Friedman, E. S., Thompson, W. S. & Thase, M. E. *Biol. Psychiatry* **69**, 726-733(2011).

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

うつ病の分子機構解明に向けて

Depression needs large human-genetics studies

Steven Hyman 2014年11月13日号 Vol. 515 (189–191)

世界的に深刻な問題となっているうつ病の分子機構を解明するためには、
10万人以上の人の遺伝的データを分析する必要があると、
米国立精神衛生研究所のディレクターを務めたSteven Hymanは提案する。

半世紀にわたる抗うつ剤の研究にもかかわらず、いまだにうつ病を完全に治せる薬は開発されていない。薬物療法と精神療法によって改善が見られるうつ病患者も一部にはいるが、多くの患者には効果がない。実際の臨床的セッティングで行われた研究[1]によれば、ある一般的な抗うつ剤に反応したのは被験者の半分に満たず、完全な寛解が見られたのはわずか28%だった。

薬の有効性が向上しない原因は、うつ病の分子機構がいまだに解明されていないことにある。一方、自閉症や統合失調症などの他の疾患では、疾患特有の遺伝的多様体を明らかにする取り組みによって進歩が見られていることから、手掛かりを得るには、うつ病に関連する特定の遺伝的多様体を明らかにすることが最も有望な道と考えられる。ただ、うつ病研究を成功に導くことのできる「統計学的に有意なシグナル」を見つけるには、他の疾患よりもはるかに大量のヒトDNA試料を集めなければならないだろう。しかし、足掛かりがない今、それに対する投資には十分な価値があると言える。

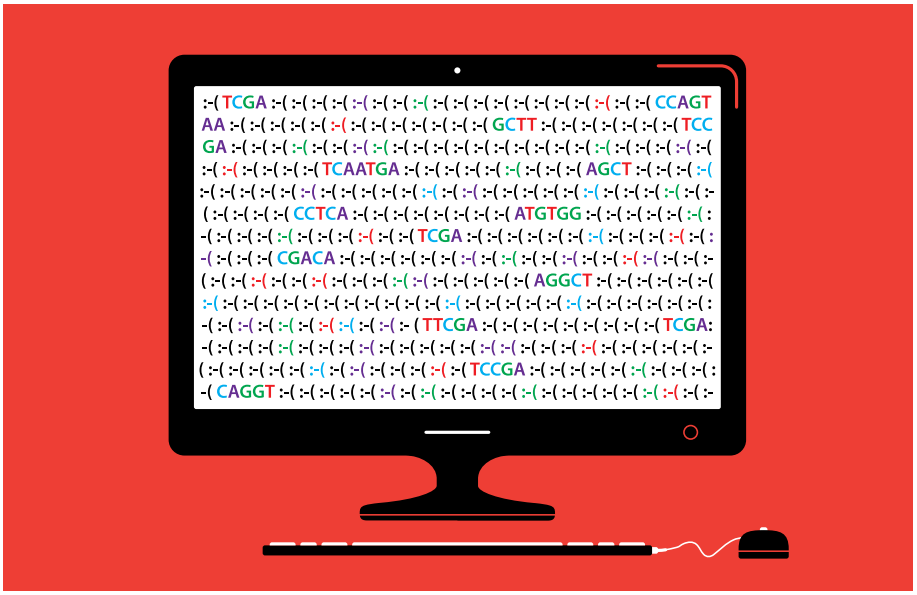


ILLUSTRATION BY DENIS CARRIER

セレンディピティの呪い

今日使われている抗うつ剤は全て、50年以上前に行われた2個の分子に関する臨床試験でのセレンディピティ（偶然の発見）的知見に端を発している。抗精神病薬候補として合成されたイミプラミンと、結核治療薬として設計されたイプロニアジドだ。どちらも本来の標的疾患には効果を示さなかったが、うつ病の症状を緩和した。その後、20種類以上の抗うつ剤が後に続いたが、どれもが最初の2つとほぼ同じ作用機序で働く。主にノルアドレナリンやセロトニンなどの神経伝達物質によるシグナル伝達の促進である。後発の薬剤は毒性が低くなっているものの、1950年代に見つかった最初の薬より効力が高いものは1つもない[2]。

何が問題だったのか？　新しい抗うつ剤を作ろうと試みていた研究者たちは齧歯（げっし）類の行動分析法を開発したが、それは健康な実験動物に対するイミプラミンとイプロニアジドの効果に基づいたものであった。分析結果から選択される新しい化合物は、当然ながら、分析法の基盤となった薬剤に似た作用をするものばかりだったのである[2]。

もっと多くの患者を救うことができる「より効果的な薬剤」を見つけるためには、異なる機序で働く薬剤を探さなければならない。過去10年間に、一部の研究者はうつ病患者で薬剤の効果を観察するやり方に戻った。その結果、例えばケタミン（神経伝達物質グルタミン酸の受容体の1つを遮断する薬剤）は、1回の静脈注射だけでうつ病の症状を急速に緩和し、それが最長1週間続くなどといった発見があった。このような観察結果は新たな治療法に通じる可能性はあるが、うつ病の分子レベルのメカニズムに関する深い洞察をもたらすことはなさそうだ。

脳は複雑な系であり、脳の回路や細胞種をかく乱させる薬剤はどれも、非常に多くの異なる作用を脳にもたらす。こう

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

した無数の作用のうち、うつ病の原因を打ち消す可能性がある薬剤の作用を特定するためには、「脳でどんなことが起こるとうつ病が発生するか」という情報が複数必要で、それらは独立した事象である必要がある。イミプラミンは時としてうつ病の症状を緩和することがある。だが、50年経った今も、その仕組みについてはまだよく分かっていないのである。

乗り越えなければならないハードル

うつ病の研究は難しい。焦点を合わせるべき脳の特徴を見つけにくいからだ。アルツハイマー病患者の脳に見られるアミロイド斑や神経原繊維変化から、アミロイドβとタウタンパク質に関する重要な初期の手掛かりが得られた。他の多くの脳の異常とは対照的に、うつ病は特有の病理所見を欠いている。統合失調症で見られる大脳皮質の薄化のようなものすら見られない。

当面は、動物モデルから得られる結果は手掛かりよりも混乱のもととなるだけだろう。ヒトの思考や感情、行動を司る「認知的な制御」における細胞レベル・分子レベルのメカニズム（ひいては、薬剤標的候補）は、マウスやラットのものとは著しく違う。齧歯類には、ヒトの認知的制御にとって極めて重要な脳領域である前頭前野背外側部がないのだ。

ヒトでのシグナル解読もまた、現状では厳しいだろう。『精神疾患の診断・統計マニュアル第5版（*DSM-5*）』によると、大うつ病性障害（MDD）の患者は、発病年齢がさまざまで、症状や障害も入り交じっており、治療に対する反応もまちまちである。9つある診断基準のうちのどれか5つに当てはまった場合、大うつ病と診断され得る。従って、研究に登録された何人かの被験者で重なっている診断基準はたった1つのみで、しかもそれが同一の診断基準というわけではないという可能性もあるのだ。その上、*DSM-5*では、疾患かどうかの閾値は任意に決められていた。高血圧などと違って、医学的診断の規準となる数値を設定しようにも、実験的な研究が全くなされていなかったからだ。

隠れていた手掛かり

こうしたいくつもの落とし穴の間で、うつ病の分子機構の手掛かりの1つが長い間、私たちに合図を送り続けていた。遺伝的分析である。この手法はここ最近の技術開発により進歩し、自閉症、統合失調症、および双極性障害で、強力な手掛かりをもたらし始めている[3,4]。

しかし、うつ病の遺伝的解明もまた、重大な障害に直面している。遺伝的分析には疾患の遺伝率（遺伝子によって説明される表現型分散の割合）が重要で、この手法の有効性が非常に高いことが証明されている精神疾患の遺伝率は65～80%であるのに対し、MDDは35%である[3,4]。さらに、うつ病のリスクは多遺伝子性が非常に高い、つまり、数百もの遺伝子が関わっていることが、いくつかの証拠から示唆されている。これに、MDD患者の不均一性と誤診断という診断的「雑音」を加えると、有意な遺伝的関連を発見するために必要な被験者の数は増える。これまでも候補遺伝子と遺伝子-環境相互作用の探索が行われてきたが、信号対雑音比が極めて小さいこととうつ病の疾病のメカニズムが分かっていないこととがあいまって、研究はうまくいかなかった[5]。

その後、うつ病の全ゲノム関連研究（GWAS）が行われたが、最も大規模なメタ解析（約9500症例）ですら、重要な知見を全く得られていない[6]。ほとんど全ての他の疾患では、同様の規模の研究からかなり有望な遺伝子座が少なくとも数カ所浮かび上がっている（「シグナル探索」参照）。例えば、統合失調症では、全ゲノムで関連が認められる108の独立した遺伝子座がこれまでに明らかになっている[7]。

うつ病の遺伝的分析は難航しているが、私は、うつ病の遺伝的多様体を見つけることは可能だと確信している。2型糖尿病の遺伝率も35%以下であるが、1万未満の症例を研究するだけで多くの一般的な遺伝的多様体を特定できている。ただし、このタイプの糖尿病は容易かつ客観的に診断できるという利点がある。MDDの場合、生物学研究と治療に役立つ知見を得るのに十分な遺伝子座を見つけるには10万人以上の被験者が必要だろう。この規模のデータセットを集めるのは難しいが、やる価値は十分にあり、また不可能でもない。2014年の前半に、成人の身長に関する全ゲノム関連研究のメタ解析[8]が発表された。この研究には25万人以上の被験者が参加しており、これまでのところ697の一般的な多様体が見つかった。これによって身長の遺伝率の20%近くが説明付けられた。

科学的足掛かり

もちろん、MDDの診断は身長の測定よりも難しい。だが、うつ病は今や世界の最も重大な障害であり、その源を明らかにするための努力や費用を惜しんでいる場合ではない。そして、必要な数の試料を集めるためには国際的な連合が必要であろう。精神障害の一般的な遺伝的多様体の評価にかかる費用は現在、1人当たり100ドル（約1万2000円）以下である。被験者の募集、そしてDNA試料を入手して出荷する計画・実行にはコストがかかるが、試料は、うつ病の多くの既存研究やスカンジナビアでの大規模精神疾患研究の登録者から入手可能である。他の民族の試料も現在集められている。

精神疾患ゲノミクスコンソーシアムが約4万の統合失調症症例を集めることから分析を終えるまでに約5年を要した。うつ病に関する同様の取り組みは、すでに準備段階にある。精神障害の遺伝的分析のステップについては現在理解が進んでいることから、マイクロアレイ（DNAチップ）が利用可能であり、さらに経験豊富な科学者が分析を実行する準備をしていることから、スムーズに進行するだろう。

やがて、遺伝子座が特定されて科学共同体内で共有されれば、生物学的に利用

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

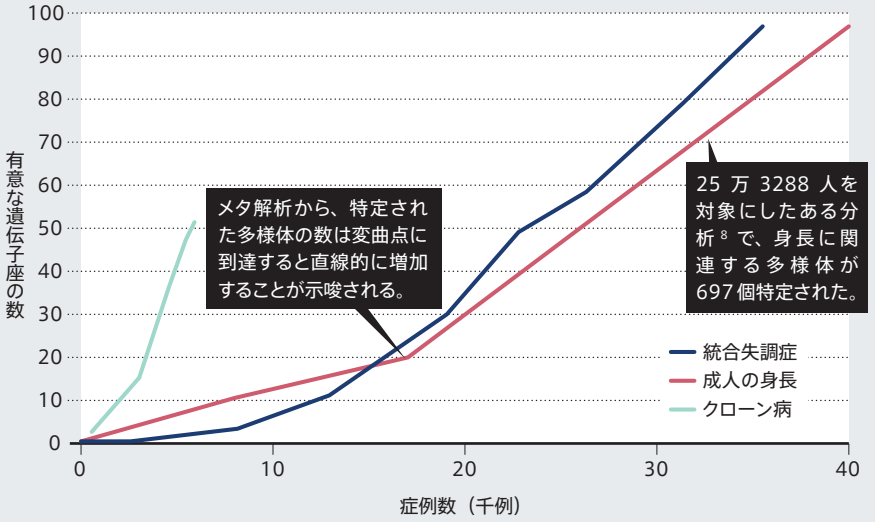
できる手掛かりの出現によって引き寄せられてきた多くの研究者が、こぞってこの情報を使って研究を始めるだろう。これが、自閉症研究で過去10年間に起こったことである。私が米国立精神衛生研究所（NIMH；メリーランド州ベセスダ）のディレクターを務めていた1996年から2001年にかけて、自閉症の子を持つ親のグループと米国議会はNIMHに対し自閉症研究への助成金増額を強く求めてきた。目の前にはっきりとした科学研究の道筋が見えなかった私は積極的に応じることができなかった。実際、研究の提案を募っても、有望な交付金申請はほとんど集まらなかった。

しかし、脆弱（ぜいじゃく）X症候群（自閉症と似た症状を示す精神発達疾患）に関する「遺伝学的手掛かり」[9]が得られたことによって、つかみどころのない漠然とした景色が科学的な足掛かりのある景色へと変わった。この研究成果から新しい治療法はまだ生まれていないが、道筋ができ、治療薬の臨床試験につながりさえした。これらの治験は成功には至らなかったものの、製薬会社は現在、この病気を薬理学的治療で治せるものと考え始めている。

批判家たちは、ある種の自閉症スペクトラム障害で見つかるのは、大きな影響を及ぼすまれな遺伝子変異であるのに対し、うつ病で予想される遺伝学的発見は、リスクに対して小さな影響しか及ぼさない一般的な多様体だろうと反論するだろう。だが、リスク対立遺伝子を明確に特定することができれば、そこから発病に関わる遺伝子が明らかになるだろうし、発病に関わる遺伝子が見つかれば、治療標的候補を提供する生物学的経路を明らかにすることができるだろう。また、候補薬物によってそうした経路の活動が増大するのか減少するのか、あるいはそれ以外の変化を受けるのかも、リスク対立遺伝子から明らかにできるだろう。2012年に、βアミロイド前駆体タンパク質を作り出す遺伝子の多様体はアルツハイマー病を防御していることが突き止められた。これは、アミロイドペプチドを標的とする薬剤がアルツハイマー病に効く可能性がある、という強力な根拠となった。

シグナル探索

統合失調症のような疾患、または身長などの形質に関連する遺伝的多様体、すなわち遺伝子座を見つけるには、数千人を対象にした研究が必要とされる場合がある。



SOURCE: REF. 7

特に有用と考えられるのは、うつ病の遺伝子座が他の神経精神病学的異常にも関わっている多様体であった場合である。ちょうど炎症性疾患と自己免疫疾患には、共通するリスク対立遺伝子と共通しないリスク対立遺伝子があるように、MDDも、双極性障害や統合失調症、そしてその他のいくつかの精神障害とオーバーラップするリスク多様体を持つだろう。そうした複数の疾患に共通する遺伝子群と、たった1つの疾患としか関連しない遺伝子群の影響を比較すれば、多くのことが分かると期待される[10]。

遺伝学研究結果の生物学的意義を評価するには、ヒトの皮膚繊維芽細胞のニューロンへの再プログラム化と、遺伝子編集技術が非常に役に立つと考えられる。ヒトの皮膚細胞は現在、いろいろなタイプのニューロンに変換することが可能になっており、リスク多様体を細胞に遺伝子導入したり、あるいは細胞から遺伝的に除去したりすることもできる。その結果、何百個もの多様体について、ヒト細胞への影響を調べることができ、初めて、*in vitro*で精神障害治療薬をスクリーニングできるようになった。細胞表現型をうつ病患者の症状に関連付けるのは難しいだろうが、動物とヒトにおいて、*in vitro*で神経回路を調べることのできる新技術が役立つかもしれない。

特定のリスク対立遺伝子の個々の影響はおそらく非常に小さいだろうが、それらがもたらす情報は莫大である。そのおかげで研究者たちはただ運に任せるのではなく、知識に基づいて、人間の苦しみの最大の原因の1つであるうつ病の解明に果敢に取り組むことができるのである。■

（翻訳：古川奈々子）

Steven Hyman は、ブロード研究所（米国マサチューセッツ州）のスタンレー精神医学研究センターのディレクター。1996～2001年、国立精神衛生研究所（NIMH）のディレクター、2001～2011年、ハーバード大学（米国マサチューセッツ州）の学長を務める。2014年より北米神経科学会長。

1. Trivedi, M. H. *et al. Am. J. Psychiatry* **163**, 28-40 (2006).
2. Hyman, S. E. *Sci. Transl. Med.* **4**, 155cm11 (2012).
3. Sullivan, P. F., Daly, M. J. & O'Donovan, M. *Nature Rev. Genet.* **13**, 537-551 (2012).
4. Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. *Nature* **511**, 421-427 (2014).
5. Duncan, L E. & Keller, M. C. Am. *J. Psychiatry* **168**, 1041-1049 (2011).
6. Major Depressive Disorder Working Group of the Psychiatric GWAS Consortium. *Mol. Psychiatry* **18**, 497-511 (2013).
7. Levinson, D. F. *et al. Biol. Psychiatry* **76**, 510-512 (2014).
8. Wood, A. R. *et al. Nature Genet.* **46**, 1173-1186 (2014).
9. Jamain, S. *et al. Nature Genet.* **34**, 27-29 (2003).
10. Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium. *Nature Genet.* **45**, 984-994 (2013).

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

網膜内部に血管が入り込まない仕組みを、分子レベルで解明！

生体には血管網が張り巡らされており、血管を介してさまざまな物質が供給される。血管新生はがんなどで異常に活性化されるため、新生メカニズムの研究は世界中で盛んに行われている。一方で、血管が入り込まない組織（軟骨や発生期の網膜など）があることも知られているが、その排除メカニズム解明は全く進んでいなかった。このほど、久保田義顕・慶應義塾大学医学部准教授らは、血管網の可視化研究から、思いがけない仕組みによって血管が排除されていることを突き止めた。

久保田 義顕

―― Nature ダイジェスト：血管排除のご研究は、珍しいように思いますが。

久保田：そのとおりです。がんや糖尿病合併症として血管新生の研究は盛んに行われていますが、血管が形成されない仕組みについての研究はほとんどないと思います。私も初めから排除機序に着目した訳ではありません。血管を可視化しようと試み、偶然にもそこから手掛かりが得られ、スピンアウトした形です。私たちは、「組織ホールマウント染色」と呼ばれる手法で血管網を染め分け、共焦点顕微鏡を用いて観察する独自の可視化技術を開発し、毛細血管の隅々まで高解像度で浮かび上がらせることに成功しています[1]。その技術は最大限効率化しており、短時間に極めて鮮明な血管画像を得られるのが特徴です。

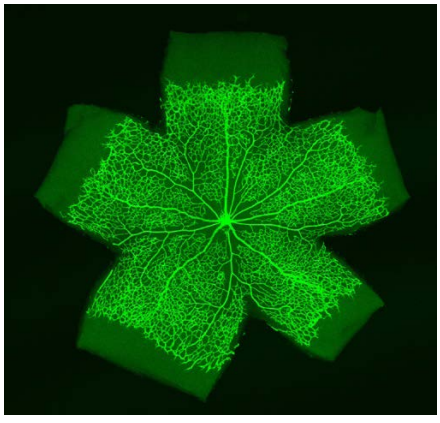


図１　視神経乳頭から網膜辺縁部に向かって放射状に広がる血管網
生後６日目マウス網膜ホールマウント血管染色（緑：CD31）。血管網が視神経乳頭（画面中央）から網膜辺縁部に向けて放射状かつ二次元的に成長していく過程が可視化される。

近年、血管の研究で広く用いられつつあるのが、組織が薄くほぼ平らにして観察できる「マウス新生仔期の網膜」です。厚みのある組織だと撮影に膨大な時間がかかり解析が大変ですが、眼の網膜は厚さ0.2～0.3mm、直径40mm前後です。お椀のような形で組織学的には10層からなるのですが、新生仔期に血管ができるのは最内側の神経線維層のみです。新生仔期になると、それ以外のニューロン（神経節細胞や視細胞）が並んだ層に向かって血管が入り込んでいることはありません。そういうものとして、私を含め誰も疑問に感じていませんでした。ところが5～6年前に、マウスでGFPを用いて血管内皮細胞増殖因子受容体（VEGFR2）の発現を可視化したところ、血管にのみ発現することで知られるVEGFR2がニューロンにも多く見られることが分かりました。

そこで、網膜のニューロンでだけVEGFR2を壊した「ニューロン特異的*VEGFR2*コンディショナルノックアウト（cKO）マウス」を作って観察したところ、生まれたてのマウスでは進入しないはずの網膜内部に向かって、網膜血管が旺盛に進入していました。これまでに見たことも聞いたこともない表現型でした[2]。これはおもしろいと思い、VEGFR2と血管排除の関係について調べることにしました。これが、今回の成果の原点となりました。

―― 血管が入り込まない組織は、網膜の他にもあるのですか？

眼では角膜と水晶体が該当します。それ以外では軟骨や椎間板などが知られています。脳も表面は血管に富んでいますが、内部は少なくなっています。いずれの組織も、深部に血管がないことでガス交換や栄養交換に影響を来すことはありません。詳しいことは何も分かっていませんが、角膜や水晶体に血管があると視界に影響を及ぼすでしょうし、軟骨や椎間板は力を受け止める弾性組織なので、血管があると破れやすくなるなどの影響があるのかもしれません。

一方、神経回路の構築には、磁石の同極同士のように互いに反発し合う分子（セマフォリンやエフリンなど）が機能していることが知られています。こうした分子が発現すると神経が交差しないようになっていますが、遺伝子変異体マウスなどでは交差してしまいます。血管と神経とでは発生の分子メカニズムに共通点が多いので、血管排除にもこのような仕組みがあるのではないかと漠然と考えている研究者は多いと思います。それを鑑みると、今回、予想とは全く異なる仕組みを示したことになりますね。

―― 具体的にどのような実験をされたのでしょうか？

まず、網膜のニューロン特異的*VEGFR2* cKOマウスを詳細に解析しました[2]。*VEGFR2*を全身でノックアウトすると生

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

存できないためです。その上で、ニューロン層にも血管が入り込むようになった原因について仮説を2つ立てました。1つ目は、ノックアウトすることでニューロン中の血管誘引因子の発現が上がること、2つ目は血管誘引を抑制している因子の活性が下がることです。仮説に従ってさまざまな検討を行ったのですが、どちらも正しくないことが分かりました。

さらに熟慮し、「エンドサイトーシス」の仕組みが関与しているのではないかと思い至りました。エンドサイトーシスとは、細胞が細胞外の物質を小胞内に取り込む機構で、病原体を分解・消化する食作用などが知られています。私たちは、VEGFも同様の仕組みで分解・消化されるために、血管がない組織ではVEGFが合成されても機能を発揮していないのではないかと考えました。

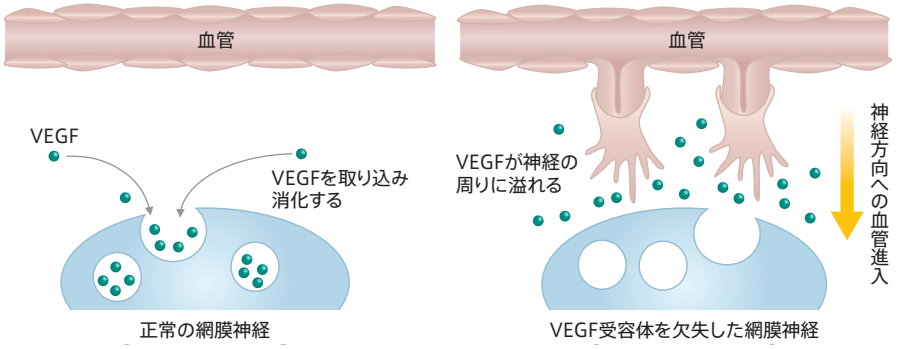


図2　網膜において血管が排除される仕組み
正常なニューロンは血管の進入を誘導するVEGFをエンドサイトーシスによって取り込み、消化しているため、新生仔期には網膜内に血管が進入しない（左）。ところが、VEGFR2を欠失した変異体ではVEGFが取り込まれなくなり、網膜内部に向かって血管が進入する（右）。

―― 推定どおりだったのですね。

はい、そのとおりです。ニューロンでだけエンドサイトーシスに必須の遺伝子（*Dynamin1/2*）を壊したcKOマウスを作り、網膜血管を独自の可視化技術を用いて観察してみました[2]。これはニューロン特異的*VEGFR2* cKOマウスと同様の表現型でした。このとき、リガンドであるVEGFの遺伝子をニューロンで同時にノックアウトすると、この異常な血管は形成されないことも確かめました。

一方で、正常マウスではVEGFがVEGFR2と結合した後に小胞に取り込まれ、細胞内で分解・消化されていることも確認しました。さらに、ニューロン周辺に存在するアストロサイトやミクログリアにはVEGFR2が発現していないこと、また、これらの細胞でVEGFR2をノックアウトしても何も起きないことを確かめ、アストロサイトやミクログリアなどの周辺にある細胞が関与していないことも確認しました。

一連の結果は、VEGFがVEGFR2に結合した後にエンドサイトーシスによって小胞内に取り込まれ、分解・消化されていることをはっきりと示しています。ただし、早期に網膜内部に血管が入り込んでも視力には何の影響もないようでした。

―― このような仕組みは、何のために存在するのでしょうか？

よく聞かれるのですが、私にも分かりません。マウスにあるということは哺乳類に広く共通した仕組みだと思われますが……。もしかしたらVEGFをとりあえずたくさん作って、神経から遠い部分に届け、神経に近い部分はエンドサイトーシスで排除しているのかもしれません。ただ、生存にどのような利点をもたらすのか見当もつきませんが。

正確なことは言えませんが、加齢黄斑変性症、糖尿病性網膜症、がんといった「血管新生が異常に活性化されてしまう疾患」と関連している可能性はあり得る、と考えています。こうした疾患ではなぜかVEGFの合成が過剰になり、あるべきではない部位にもろい血管が新生してしまいます。マウスでは、中和抗体（抗VEGF薬）を投与すると血管新生と血液の漏れが強力に抑えられることが分かり、世界中で創薬研究が進んでいるのはご存じのとおりです。ただし、ヒトのがんではマウスほど抗VEGF薬が効かないので、血管新生の抑制にはVEGF以外のシグナル系も関与していると考えられています。もし、がんに特異的なエンドサイトーシスのシグナルを特定できれば、それを活性化することで血管新生を抑制する戦略も考えられるかもしれません。

―― 最後に、今後の目標についてお聞かせください。

応用研究は臨床の方々にお任せし、私は引き続き、網膜を対象に可視化技術を駆使した基礎研究を続けたいと考えています。ただし、研究の道筋はあえて立てないことにしています。「先入観や仮説を排除した上で、自分が興味深いと思うあらゆることを調べ、出てきた結果をにらんで熟慮する」というのが、私の研究ポリシーです。現在、90のケージに約60種の遺伝子改変マウスがいます。まずは、片っ端から血管の可視化を行いたいと考えています。

―― ありがとうございました。 ■

聞き手は、西村尚子（サイエンスライター）。

1　Okuno, Y. *et al*, *Nature Med.* **18**: 1208–1216 (2012).
2.　Okabe, K. *et al*, *Cell* **159**: 584-596 (2014).

AUTHOR PROFILE

久保田　義顕（くぼた・よしあき）
慶應義塾大学医学部 機能形態学研究室主任研究員（准教授）。2001年慶應義塾大学医学部卒業後、2003年まで同大学形成外科学教室にて臨床研修を行う。2006年同大学大学院医学研究科修了。同大学発生・分化生物学教室特別研究助手、同大学テニュアトラック（咸臨丸（かいりんまる）プロジェクト）特任講師を経て、2013年より現職。

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

とっておき年間画像特集 2014

Images of the year

Daniel Cressey 2014 年 12 月 18/25 日号　Vol. 516 (304–309)

この世界を解き明かそうとする研究者らの絶え間ない探求によって、2014 年も素晴らしい発見がたくさんありました。この特集では、そうした研究成果や自然災害について、宇宙のはるかかなたから地球の深海まで、2014 年に得られた画像の中から選りすぐりのものを紹介します。

RAGNARTH.SIGURDSSON/ARCTIC-IMAGES.COM

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

荒ぶる大地の裂け目

アイスランドでは 2014 年夏に噴煙が空を覆い、夜明けや夕暮れどきの空を血のような赤色に染めた。このバンダルブンガ火山の噴火活動では、山のそばのホルフロイン溶岩原の割れ目から数千 t もの二酸化硫黄が毎日噴出し、2010 年のエイヤフィヤトラ氷河噴火のような大規模な火山灰放出を予想していた科学者らを驚かせた。

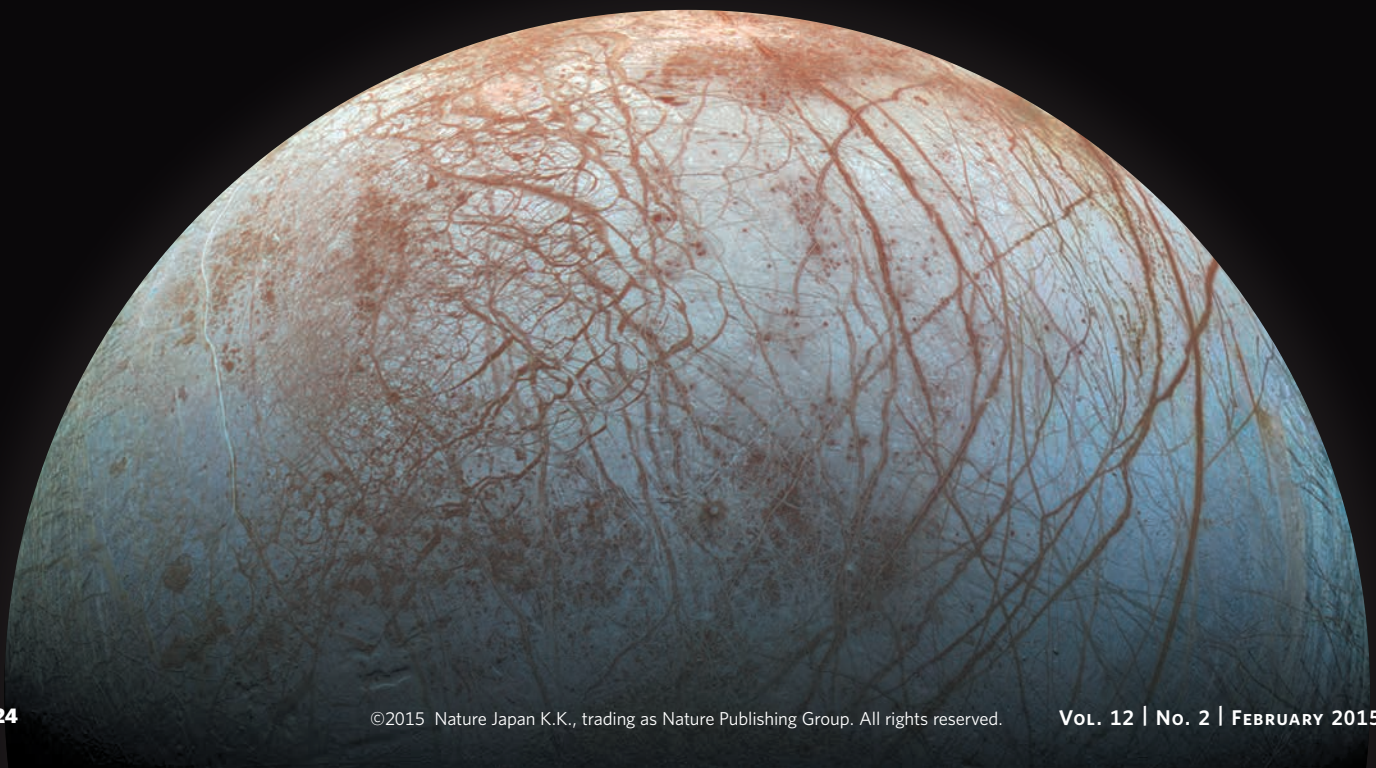
©2015 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

噴火の悲劇

東京から約 200km 西にある活火山の御嶽山（おんたけさん）（長野県）は、日本で古くから親しまれてきた観光地である。この火山には監視体制が敷かれていたものの、2014 年 9 月 27 日ほぼ無警戒の下で噴火し、火口周辺に降り注いだ火山灰や噴石によって 50 人以上の登山客が命を落とした。写真は、山頂付近で厚く降り積もった火山灰に悪戦苦闘しながら、山小屋やその周辺に生存者がいないかどうか捜索する救助隊。

エウロパのモザイク模様

木星の衛星エウロパを実際に人間の目で見たら、きっとこんな姿だろう。NASA は、1990 年代後半に探査機ガリレオによって撮影された一連の画像を再処理して色を調整し、氷に覆われたこの衛星のリアルな高解像度画像を作成した。

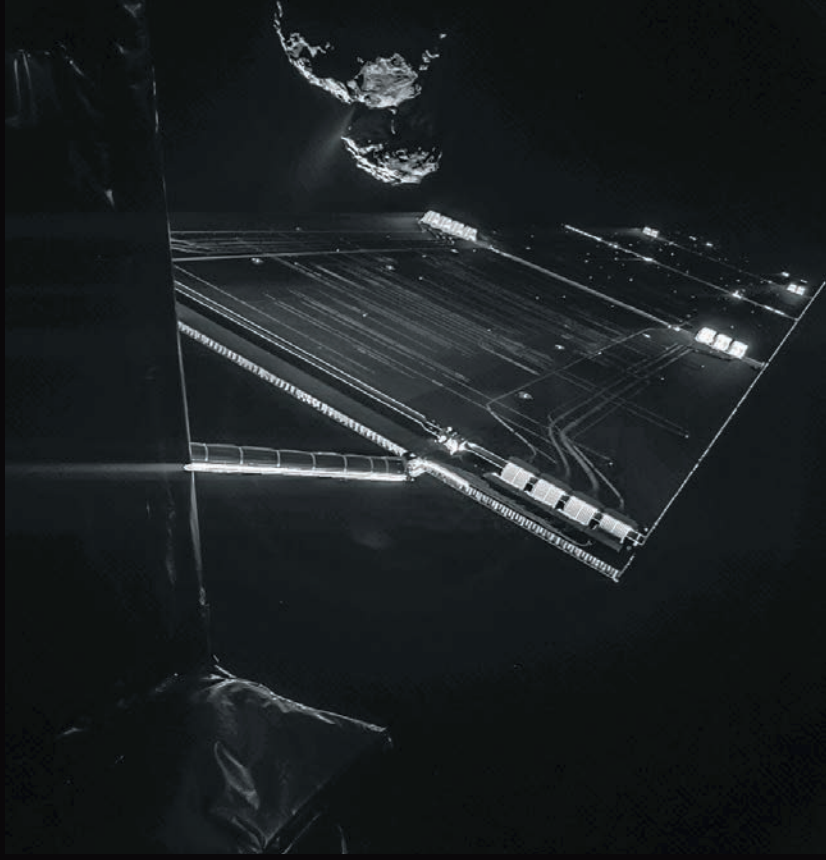


MOUNT ONTAKE: 共同通信社 ; EUROPA: NASA/JPL-CALTECH/SETI INST.; DUMBO: NOAA/CC BY SA 2.0; PHILAE: ESA/ROSETTA/PHILAE/CIVA; SKULL: PAUL NICKLEN/NATL GEOGRAPHIC

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

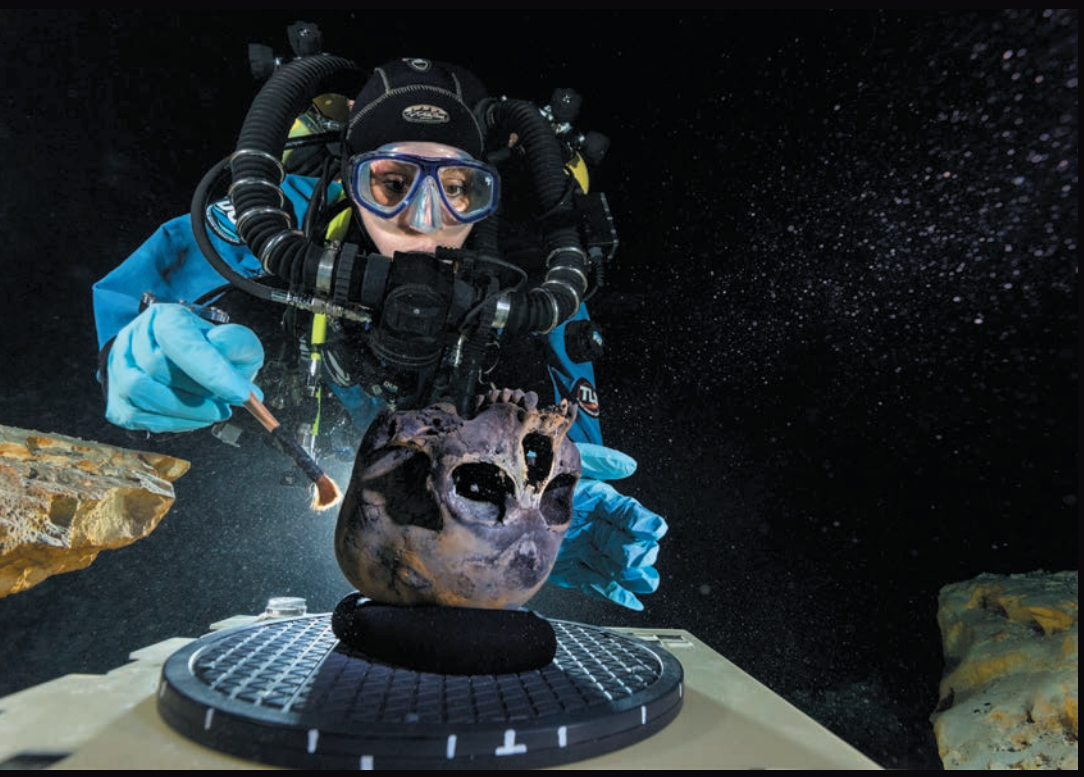
深海を漂うダンボ

触手をくるくると巻いたタコの姿が初めて捉えられた。特徴的な耳から「ダンボ・タコ」と呼ばれるこの生き物は、ジュウモンジダコ属（*Grimpoteuthis*）の仲間だ。2014 年 4 月、米国調査船「Okeanos Explorer」がメキシコ湾で投下した遠隔操作型の潜水調査艇が深度約 2000m まで潜航した際に、この画像が撮影された。



フィラエの自撮り画像

欧州宇宙機関（ESA）の彗星探査機ロゼッタは 2014 年 11 月、世界の人々が見守る中、チュリュモフ・ゲラシメンコ彗星表面に向けて着陸機フィラエを降下させた。フィラエは、難しい着陸に挑む前に、彗星に近づく自身の姿を捉えた画像を送ってきた。このときフィラエと彗星は、共に時速 5 万 km 以上で宇宙空間内を移動中だった。



特殊条件下での考古学

ダイバーが、1 万 2000 年前のティーンエージャーの頭骨を回転盤の上に置いて三次元スキャン像を撮っているところ。この頭骨は、メキシコのユカタン半島にある海中洞窟の内部深くで見つかった、古代人骨群の一部である。これらの人骨は、人類が南北アメリカ大陸にどのように広がったかを知るための手掛かりとなるが、移動が難しい。そのため、潜ってこの場で分析しなければならないのだ。

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

目と目を合わせて

こちらをじっと見ているのはハエトリグモ類の *Phidippus audax* の目だ。2014 年のニコン顕微鏡写真コンテスト「Small World」で 3 位となった、米国コネチカット州グリーンウィッチの Noah Fram-Schwartz の作品。

スケスケになったマウス

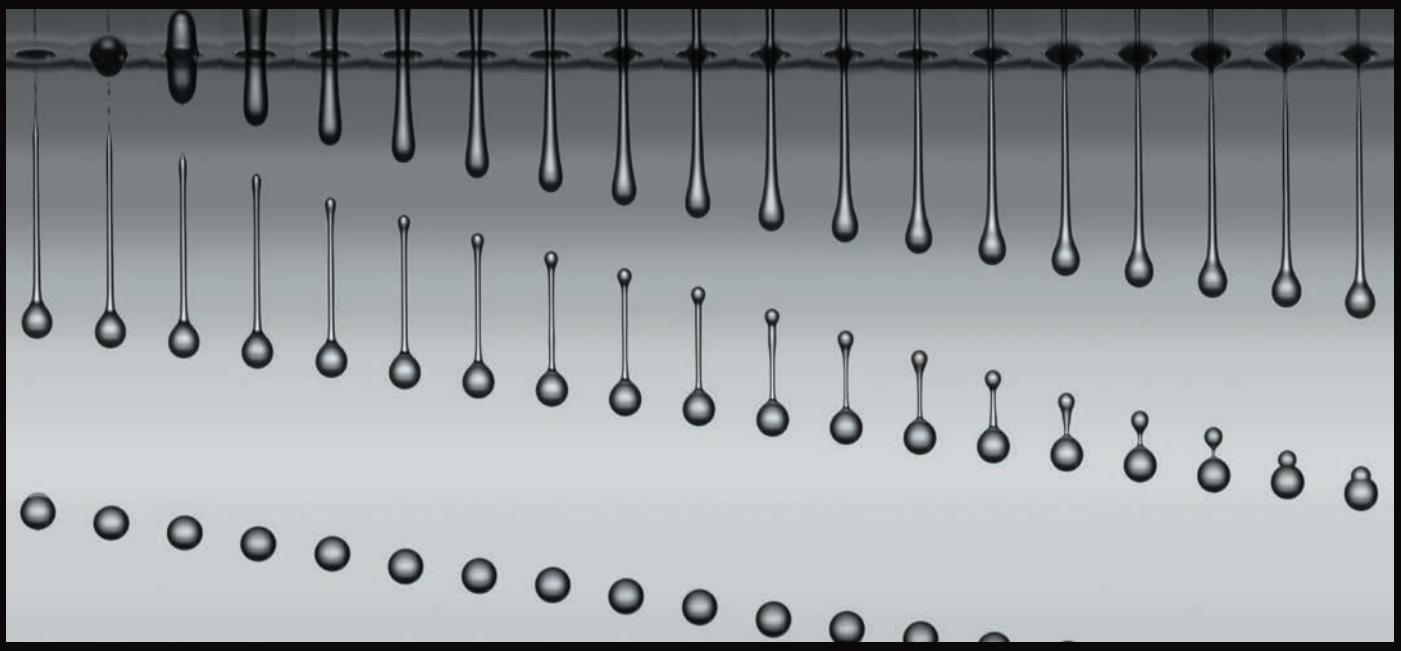
組織を透明にできるなら、体のスキャン画像を撮る必要はなくなるかもしれない。日本の理化学研究所（埼玉県和光市）と東京大学の研究チームが、化学物質カクテルとコンピューター画像化法を使ってマウスを透明化する方法を編み出した。近年、解剖せずに臓器の様子を明らかにする手法が次々と登場している。

雲の上に浮かぶ盆栽

日本のアーティスト東信（あずままこと）は、さまざまな植物を宇宙空間へ送り出す彼の「Exobiotanica」プロジェクトの成果として、この盆栽をはじめとする一連の美しい写真を紹介している。だが、彼が盆栽を気球で大気圏上層にまで上昇させた理由は定かではない。

SPIDER: NOAH FRAM-SCHWARTZ/COURTESY OF NIKON SMALL WORLD; SEE-THROUGH MOUSE: COURTESY OF RIKEN; BONSAI: AMKK/EXOBIOTANICA

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



微小液滴のでき方

この液滴は、ピコリットルサイズの微小なシリコーンオイルである。オランダのトゥウェンテ大学の研究チームは、8 ナノ秒の長さのレーザーパルスで滴を照らして、600 ナノ秒間隔で撮影することで、落下液滴が生成する様子を捉えた。

光をまとったアリ塚

ブラジルのエマス国立公園で夜の風景に浮かぶ妖しい緑色の光は、シロアリ塚に棲む甲虫ヒカリコメツキの幼虫や飛翔するその成虫が発したものだ。写真家 Ary Bassous が長時間露光で撮影したこの写真は、ロンドン自然史博物館と BBC Worldwide が主催する 2014 年の写真コンテスト「Wildlife Photographer of the Year」の無脊椎動物部門で優勝した。

DROPLETS: MARK-JAN VAN DER MEULEN & ARJAN VAN DER BOS; BEETLE LARVAE: ARY BASSOUS/WILDLIFE PHOTOGRAPHER OF THE YEAR 2014.

翻訳：船田晶子

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

うつ病

治療法改善のための最善の戦略とは

The best way forward

2014 年 11 月 13 日号　Vol. 515 (200–201)

うつ病の研究には、抑うつ様行動を示す従来からのマウスモデルがよく使われているが、
ヒトのうつ病の全体像を従来のマウスモデルで完全に把握することは不可能である。
このフォーラムでは、治療法の改善を目指した戦略について、専門家たちが提案する 2 通りの見解を紹介する。

現状の簡単なまとめ

- うつ病は、最も多く見られる精神疾患の 1 つである。
- うつ病治療薬の開発はこの数十年にわたって行き詰まったままである。
- 即効性を発揮する既知の抗うつ剤の作用機序を解明することで、より有効な治療法の開発が進む、とする考え方がある。
- 一方で、治療薬開発の前進には、うつ病の症状に関係する神経回路の解明が最も重要だ、とする考え方もある。

治療を第一に考えよう

LISA M. MONTEGGIA

現在使われている抗うつ剤は、シナプスにおいて神経伝達分子であるモノアミンの量を増やすことで効果を発揮している。シナプスとは、ニューロン間やニューロンと他の細胞種の間に形成される接合部位で、ここで神経伝達分子の受け渡しが行われる。抗うつ剤の投与が始まるとモノアミン値はすぐに変化するが、臨床上の効果が現れるまでには通常、数週間かかる。さらに、これらの抗うつ剤は一部の患者には効果があるが、他の患者（特に、自殺リスクの高い患者）には効果がない。そのため、即効性で副作用の少ない抗うつ剤の開発が急務となっている。現在、多くの研究者が、うつ病に関係する神経回路を見つけ出すための「うつ病に似た特徴を持つモデル」の作製に取り組んでいる。しかし私は、より有効な抗うつ剤を設計するには、即効性で効果的な抗うつ剤の生理作用機構を解明することがより重要だと考える。

動物を使ったうつ病研究のほとんどは、ストレス応答などの行動試験か、あるいはうつ病の複数の側面（無力感や快感消失状態）をモデル化し測定するための取り組みに集中している。また、うつ病様の行動を初めから示す齧歯（げっし）類も研究されている[1]。こうした動物モデルは、再現対象とされるヒトの行動に実際どの程度対応しているのか明確でないため、慎重に扱う必要がある[2]。それでも、こうした動物モデルが、うつ病につながる異常な生理的変化（病態生理）についてや、さらに転じて治療法の選択肢に関しても、建設的な議論を展開するために役立ってきたことは間違いない。

このように動物モデルにも有用な面はあるが、治療法を改善するための最も直接的な方法、つまり、ヒトにおいてある程度有効な治療法の作用機構を解明することは、停滞から脱出するための最善の方法になるはずだ。このやり方がうまくいくことは薬物依存の研究で明らかになっている。例えばコカインの生理作用を重点的に調べることで、治療薬候補だけでなく、依存に関与する神経回路についての手掛かりも得られているのだ。ただ、従来型の抗うつ剤は効果が現れるまで時間がかかるため、作用の仕組みを明らかにすることは難しい。しかし、低用量のケタミンを静脈内投与すると即効で抗うつ反応が得られ[3]、しかも治療が効きにくい患者群でも反応が現れることが明らかになった[4]。これらの発見は、抗うつ剤の作用に関わる経路をより正確に特定するための大きな足掛かりとなる。

こうしたケタミン投与の臨床観察[3,4]が報告された後、実験動物を使った研究によりその根底にある生物学的機構が少しずつ明らかになっている。つまり、実験室での成果を臨床に生かす通常の「橋渡し」研究ではなく、臨床での疑問を実験室に戻して解明する「逆橋渡し（reverse translation）」研究である（図1a）。この手法によって、ケタミンの標的が神経伝達物質分子であるグルタミン酸の受容体タンパク質であることが確認され、ケタミンによるこの受容体の阻害が特定のシグナル伝達経路の変化につながることが明らかになった[5]。こうした経路変化がシナプス伝達効率を上昇させて、ケタミンの即効性につながっている可能性がある[6]。

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

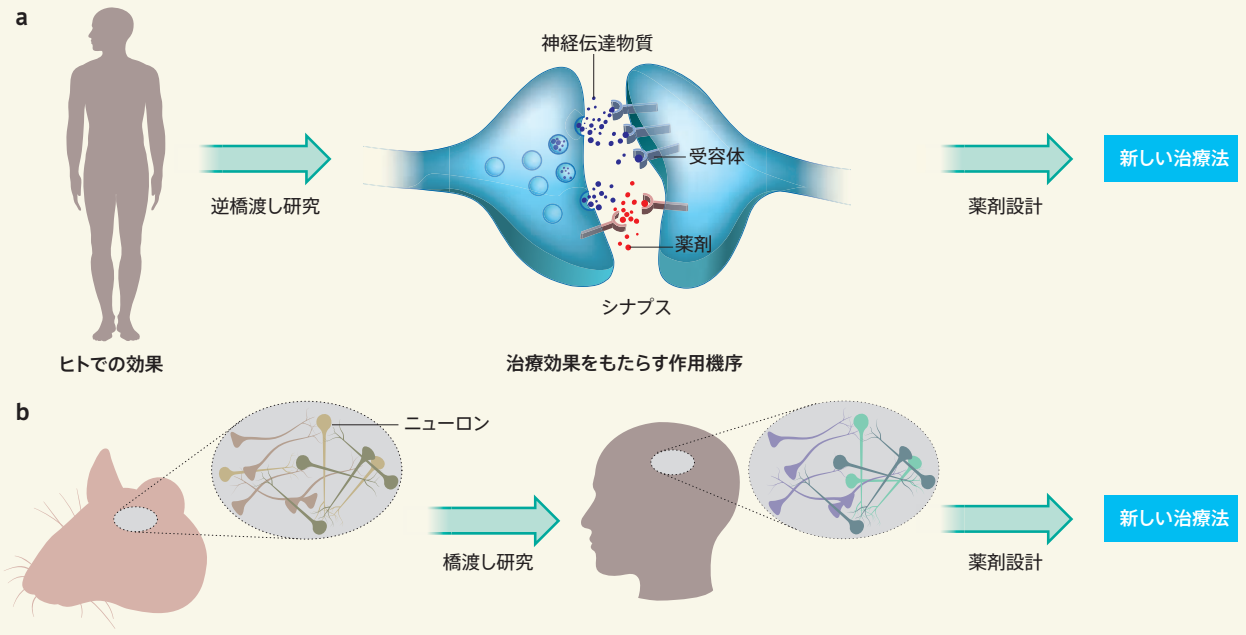


図 1　うつ病治療薬の発見に向けた取り組み

薬剤開発の成功には、薬理学と神経回路の両面での取り組みが重要というのが、現在の統一見解である。しかし、研究努力を最初に注ぐべき領域については意見が分かれている。**a**：ヒトで有効な抗うつ剤を実験室への「逆橋渡し」研究で分析して、そこから治療薬の改善法を推測することができる。例えば、ケタミンなどの抗うつ剤がシナプスで効果を発揮する仕組みを生化学的に解明して、この情報をもとに、新しい標的を探したり、既知の標的に作用しより高い効果を示す薬剤を開発したりする。**b**：もう一方の戦略は、うつ病の症状を示す動物で機能異常を来たしている神経回路を詳細に調べることだ。機能異常の回路が見つかったら、ヒトで同じ回路を解析する。このアプローチにより薬剤標的候補を明確にして信頼度の高い動物モデルで試験した後、最終的にヒトで試験する。

こうした知見をもとに、ケタミンと似た仕組みで働く薬剤の探索も進むと考えられる。特に、この逆橋渡し研究から従来型の抗うつ剤に対する反応様式とは異なる反応様式が示唆されたことは大きい。治療薬開発ではこれまで、シナプスのモノアミン量を増加させることに主眼が置かれていたが、この発見により、研究者たちに新たな視点が提供されたのだ[6]。

精神神経疾患はおそらく多様な要因によって起こるため、そのモデルに動物を使うことには明確な問題点がいくつかある。しかし、うつ病などの複雑な疾患において生物学的な基盤を解明するためにはまず、疾患に関連する遺伝的多様体や遺伝的に連鎖する形質を見つけ出す必要があり、そのために動物モデルが必要なことは明らかだ。しかし、うつ病の完全な動物モデルが今後得られる見込みは薄く、したがって、完全な動物モデルを得るための取り組みと、ヒトでの薬理学的な研究（有望なリード化合物の探索）とを組み合わせて前進する必要があると思われる。

Lisa M. Monteggia は、テキサス大学サウスウエスタン医療センター神経科学科（米国テキサス州ダラス）に所属。

故障した回路を修理しよう

ROBERT C. MALENKA & KARL DEISSEROTH

うつ病をはじめとする精神疾患の治療薬は1950年代に偶然発見された。それと同時期に、薬剤によって精神疾患に似た症状が引き起こされることも知られるようになった[7]。その後の数十年の間に、抗うつ剤の分子標的を突き止めようとする試みや、精神疾患の単純な生化学モデルにおいて進展があった。これらの薬理学的な取り組みから精神疾患の病態生理について得られた手掛かりはわずかで、その結果、既存薬の有効性向上よりも、既存薬の生化学的作用に似た働きを持つ薬剤の開発に力が注がれた[7]。この戦略は現在も、学術研究者や製薬企業の間で一般である。我々は、精神疾患の病態生理を神経回路のレベルで精緻に解明することで、より合理的に前進できると考える。

薬理学的な取り組みの典型例として、動物やヒトへのケタミン投与で作り出す統合失調症モデルがある[8]。ケタミンの作用機構を調べることは、統合失調症のさらなる解明に役立つだけでなく、うつ病治療の手掛かりにつながる可能性があると考えていいだろう。ケタミン投与は即効性のある効果的なうつ病治療法になり得るという報告が複数あるからだ。我々は

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

そうした先駆的な臨床研究を歓迎するが、過去数十年の精神疾患研究の歴史からみて、ケタミンがうつ病治療に効果を発揮する仕組みを突き止めようという試みはうまくはいかないだろう[7]。その理由は、過去の他の取り組みを振り返ることで自ずと見えてくる。

以前、電気痙攣(けいれん)療法（ECT）やリチウム投与療法について、生物学的な仕組みを明確にしようと多くの試みがなされた。ECTは難治性うつ病に、リチウム投与療法は双極性障害に有効な治療法だが、脳全体のニューロンに作用するため、結局のところ、疾患の原因となっている生理変化のさらなる解明や治療法の改善には至らなかった。ケタミン投与療法は、作用範囲が広いという点でECTやリチウム投与療法に似ているのである。

治療法を改善するには、精神疾患の症状に関与する特定の脳回路を明確にする方が近道かもしれない。神経の活動を記録したり操作したりする方法が向上し、いくつかの症状について関与する神経回路の確定が進んだ。例えば齧歯類では、脳の報酬系回路にある重要な細胞を操作すると、快感消失状態に大きく影響することが分かっている[9,10]。同様に、別の脳領域を含む回路が、抑うつ状態を伴うことの多い不安神経症の特徴に関わっていることが明らかになっている[9,10]。

精神・神経疾患の症状を示す従来の動物モデル（行動薬理学に基づいたもの）はこれまで正当性が疑問視されてきた[2]が、精神疾患の遺伝学について解明が進んだことで、構成概念妥当性の高い齧歯類モデルの開発が促進された。ここで言う構成概念妥当性とは、モデルが示す行動異常が、ヒトで病因となる遺伝的異常によってもたらされる行動異常と同等ということだ。こうしたモデルは、適応異常の行動に関与する神経回路を解明するための理想的な系となる。現在、動物モデルで機能異常を起こしていることが分かった神経回路を、画像化技術や刺激法を使ってヒトの脳でも調べることが可能になった（図1b）。実際にこの方法で、精神疾患の主要な症状を引き起こす神経回路の機能異常が見つかり始めている[9-11]。

この一連のやり方によって、いずれは合理的な薬剤開発が可能になるかもしれない。目標は、神経回路内の治療標的部位、つまり人為的操作で修復できる部位を突き止めることだ。うつ病研究の分野は、50年以上にわたる停滞期を経てようやく、従来の薬理学的な取り組みにとらわれず、疾患に関与する神経回路の解明を進めるのにより適した手法を活用できる準備態勢を整えたといえるだろう[11]。今や、歴史を繰り返すときではなく、歴史を作り出すべきときなのだ。■

（翻訳：船田晶子）

Robert C. Malenka と Karl Deisseroth は、スタンフォード大学精神医学・行動科学科および生体工学科（米国カリフォルニア州スタンフォード）に所属。

1. Li, B. *et al. Nature* **470**, 535–539 (2011).
2. Nestler, E. J. & Hyman, S. E. *Nature Neurosci.* **13**, 1161–1169 (2010).
3. Berman, R. M. *et al. Biol. Psychiatry* **47**, 351–354 (2000).
4. Price, R. B., Nock, M. K., Charney, D. S. & Mathew, S. J. *Biol. Psychiatry* **66**, 522–526 (2009).
5. Autry, A. E. *et al. Nature* **475**, 91–95 (2011).
6. Kavalali, E. T. & Monteggia, L. M. *Am. J. Psychiatry* **169**, 1150–1156 (2012).
7. Hyman, S. E. *Neuropsychopharmacology* **39**, 220–229 (2014).
8. Moghaddam, B. & Krystal, J. H. *Schizophrenia Bull.* **38**, 942–949 (2012).
9. Deisseroth, K. *Nature* **505**, 309–317 (2014).
10. Steinberg, E. E., Christoffel, D. J., Deisseroth, K. & Malenka, R. C. *Curr. Opin. Neurobiol.* **30**, 9–16 (2015).
11. Akil, H. *et al. Science* **327**, 1580–1581 (2010).

がん

解明が進むがん免疫療法

Antitumour immunity gets a boost

Jedd D. Wolchok & Timothy A. Chan　2014年11月27日号　Vol. 515 (496–498)

PD-1経路の遮断により抗腫瘍免疫を回復させる免疫療法は臨床で目覚ましい成果を挙げているが、作用機序には不明な点が多い。今回、この治療法に対して特に反応性の高い患者の特徴や、この治療法が有効ながん種が新たに明らかになった。さらに、この治療法の標的が腫瘍の新抗原であることを裏付ける結果も得られた。

「免疫系ががんを制御している」とする考えは最近提唱されたものではない。19世紀末、肉腫患者の腫瘍が細菌感染後に退縮したのを目撃した米国の外科医William Coleyは、細菌の感染により患者自身が腫瘍を拒絶できるようになるという仮説を立て、加熱死菌の混合物（「コーリーの毒」）を腫瘍内に注入するというがん治療法を開発した。この治療により腫瘍の退縮が持続し、時に消失することもあるとColeyは報告しており[1]、これがん免疫療法（抗腫瘍免疫応答の

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

利用）の先駆けとされている。また最近では、免疫調節の基礎となる分子機構が解明され、がん細胞が持つ「免疫監視を逃れる能力」を無効にする戦略、もしくは患者のがん進行を防ぐ戦略を考案するのに役立っている[2-4]。

このような抗腫瘍免疫応答を活性化するアプローチの1つに「チェックポイント遮断」と呼ばれるものがある。この方法では、がん細胞が免疫系から逃れるために利用する「免疫抑制」経路を抗体を使って遮断する。今回、5つの研究チームからこの手法に関する臨床試験を含む研究結果が報告され、それぞれ*Nature* 2014年11月27日号に掲載された[5-9]。これらの知見により、チェックポイント遮断に反応するがん種が新たに明らかになり、また、この治療法に反応する患者の特徴についても解明が進んだ。

この治療法が標的とする「免疫チェックポイント」は、生体内では通常、免疫系のT細胞の過剰な活性を抑制する分子的なブレーキとして機能しており、自己免疫を防ぐという報告[10]もある。免疫細胞上の細胞傷害性Tリンパ球抗原4（cytotoxic T-lymphocyte associated antigen-4；CTLA-4）とプログラム細胞死受容体1（programmed death-1；PD-1）という2つの細胞表面受容体は、免疫を抑制する免疫チェックポイント分子として重要で、T細胞上のこの分子がリガンドと結合すると、T細胞の活性を抑制する経路のスイッチが入り、免疫寛容が誘導される。PD-1経路の場合は、腫瘍細胞が発現するリガンド（PD-L1など）によって、PD-1を発現するT細胞に直接アポトーシスが誘導されることもある。その上、炎症が起こっている腫瘍微小環境（腫瘍を取り囲む細胞や血管など）では、T細胞以外にもCTLA-4やPD-1を発現する免疫細胞が存在しており、これらにもリガンドが結合すると、抗腫瘍応答は持続することなく終息へと向かう。

CTLA-4やPD-1を遮断する抗体には、患者の治療薬としてすでに承認済みのものがある。CTLA-4を標的とするイピリムマブ、そして、PD-1を標的とするペンブロリズマブおよびニボルマブである。その臨床反応は持続することが多く、治療を受けた患者の一部では疾患の進行が何年も抑えられている[11-13]。しかし、これらの治療薬の有効性は、黒色腫と腎細胞がん以外では確認できなかった。その上、抗体の結合によって引き起こされる細胞的事象の詳細や、抗体が結合する抗原の正確な分子構造は不明であった。

今回、バーツがん研究所（英国ロンドン）のThomas Powlesら[5]とエール大学医学系大学院（米国ニューヘイブン）のRoy S. Herbstら[6]は、PD-1のリガンドであるPD-L1を遮断するモノクローナル抗体「MPDL3280A」の第I相臨床試験の結果を報告した。Herbstらは、MPDL3280Aが非小細胞肺がん、黒色腫、腎細胞がん、および他の固形腫瘍の患者に対して治療反応を誘導することを報告した。PD-1経路を遮断する他の抗体でもこれらの疾患の一部で有効性が確認されており[11,14-16]、Herbstらの結果はそれを裏付けるものである。一方、Powlesらは、尿路上皮膀胱がんの大規模な患者群におけるMPDL3280Aの治療効果を解析した。どちらの臨床試験報告書にも、患者の一部で反応が持続したこと、また、この治療薬による毒性は低く、重症度の高い有害事象は非常にまれであったという結果が記録されている。これらの結果により、PD-1経路の遮断が有意義な治療効果を示す悪性腫瘍の範囲が大幅に拡大したといえる。

PD-1遮断の効果に関する最も初期の報告[14,15,17,18]以降、腫瘍細胞に発現するPD-L1は、治療反応を予測するための「バイオマーカー」候補として期待を集め、

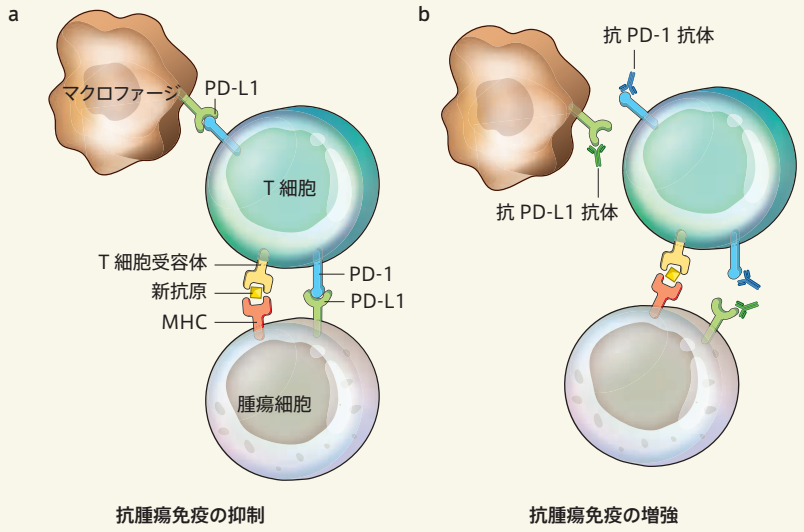


図1　チェックポイント遮断が抗腫瘍免疫を活性化する

a：腫瘍細胞は、がんを駆動する変異と新抗原の発現を引き起こす「パッセンジャー」変異の両方を発現している。パッセンジャー変異により生み出された「新しい」分子構造は、細胞表面のMHCタンパク質に提示されると、免疫系のT細胞に「外来抗原」と認識され、腫瘍に対する免疫応答が誘導される。しかし、PD-1受容体とそのリガンドPD-L1（これらの両分子は腫瘍細胞、T細胞およびマクロファージなどの他の免疫細胞に発現している）の相互作用は、T細胞の活性を抑制するシグナル伝達経路を活性化し、結果として抗腫瘍免疫応答を抑制する。

b：PD-1あるいはPD-L1に結合することでPD-1経路を遮断する抗体は、T細胞の活性と増殖を再び活性化できるので、増強された抗腫瘍免疫応答を引き起こす。

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

バイオマーカー探索研究の中心となってきた。腫瘍細胞にPD-L1の発現が見られる患者がPD-1経路遮断薬に対し反応すると考えるのが道理に思われるからだ。だが、PD-L1の発現は二元的ではないし、変動することもあるため、治療反応の予測因子となり得るかどうか分かっていなかった。今回、Herbstらおよびカリフォルニア大学ロサンゼルス校（米国）のPaul C. Tumehら[7]は、臨床反応の予測には、PD-1経路遮断への反応を増強できる「腫瘍細胞でのPD-L1の発現」単独では不十分で、腫瘍に浸潤した「免疫細胞でのPD-L1の発現」も重要な因子であることを明らかにした（図1）。さらにTumehらは、ペンブロリズマブ治療を受けた黒色腫患者の試料を用いて、PD-1遮断が腫瘍退縮効果をもたらすには、腫瘍との境界部にCD8$^+$ T細胞（標的細胞を直接殺傷するT細胞サブセット）、PD-1発現免疫細胞およびPD-L1発現免疫細胞が存在し、かつ、抗原特異性が高いT細胞受容体を持つT細胞集団が存在する必要があることを明らかにした。総合すると、腫瘍が免疫系に認識されており、そのためPD-1やPD-L1を発現する免疫細胞が腫瘍に浸潤している場合に、この治療法が特に感受性で有効な臨床反応を示すと考えられる。

ジェネンテック社（米国カリフォルニア州サウスサンフランシスコ）のMahesh Yadavら[8]とワシントン大学医学系大学院（米国セントルイス）のMatthew M. Gubinら[9]は、別の次元から検討を行い、「パッセンジャー」変異（がん細胞に見られるがんの発生や進行に直接寄与しない変異）が腫瘍免疫で重要な役割を担っている可能性を示した。パッセンジャー変異によって生じる新抗原は抗腫瘍T細胞の標的になり得るという証拠が増えているが、大量の新抗原の中から機能的に重要なものを見つけ出すことのできる良い方法がこれまでなく、研究が進んでいなかった。Yadavらは、2つのマウス腫瘍細胞株のエキソーム（タンパク質をコードしているゲノム領域）の塩基配列を解読し、マウスの参照エキソームと比較することで、腫瘍細胞の新抗原の候補を予測した。Yadavらは並行して、T細胞に抗原を提示する主要組織適合複合体（MHC）タンパク質に結合する新抗原をMHC抗体を用いた免疫沈降法により単離し、得られたペプチドを質量分析で解析することでペプチド新抗原を予測し、このような予測され得る新抗原の中から免疫原性（免疫応答を惹起できる性質）が期待できるものを、変異が生じた構造的位置やMHCとの結合親和性などから見つけ出した。

意外なことに、この過程ではわずかな新抗原候補を見出すことしかできなかった。だが、見つけ出された新抗原は*in vivo*で高い免疫原性を示し、また、その新抗原はがんの発生には直接寄与しないと考えられる遺伝子にコードされていることが分かった。このことから、免疫原性の変化はパッセンジャー変異によって引き起こされることが確認された（図1）。Yadavが編み出したアプローチは、免疫原性抗原を発見するための方法として重要な進歩であるだけでなく、多くの実験系にも適用可能と考えられる。しかし、発見された新抗原の数が少ないことは、このアプローチの本質的な感受性の限界を反映しているのか、あるいはMHCに提示される抗原種の少なさを表しているのか、現時点では明らかではない。

一方、Gubinらの研究チームは以前、進行性に増殖するメチルコラントレン誘発肉腫をマウスに移植する腫瘍モデルにおいて、変異型スペクトリンβ2タンパク質が、腫瘍の強力な免疫原性の原因になること、また、免疫が仲介する腫瘍拒絶に抵抗性を示す腫瘍はこのような新抗原を欠損していることを報告している[19]。今回、Gubinらはさらに研究を進め、腫瘍拒絶に抵抗性を示す腫瘍を移植されたマウスが、抗PD-1抗体および/あるいは抗CTLA-4抗体の投与により、再び腫瘍を拒絶できるようになることを示した。Gubinらは、Yadavらと同様のアプローチを用いて、抗PD-1が仲介する腫瘍拒絶効果を生みだす新抗原を特定し、それが、*Alg8*および*Lama4*という2つの遺伝子の変異により生じることを明らかにした。さらに、これらの新抗原をマウスにワクチン接種すると、チェックポイント遮断治療に匹敵するレベルの腫瘍拒絶が引き起こされた。この結果は、腫瘍の新抗原がチェックポイント遮断治療の強力な機能的標的であることを示す説得力のある証拠であり、別の研究チームの最近の結果を裏付けてもいる[20]。

今回の5報の論文を含めた最近の研究結果、抗腫瘍自然免疫においても、チェックポイント遮断治療により生じる抗腫瘍活性においても、腫瘍特異的な変異に対する免疫応答が中心的な役割を果たしていることを裏付けている。さらに、ごく最近では、イピリムマブ治療を受けた黒色腫患者において、腫瘍が発現する特定の新抗原が患者の有効な臨床反応に関連していることが報告されている[21]。興味深いことに、これらの抗原と細菌やウイルス由来の免疫原性抗原には顕著な類似性が認められることから、Coleyの仮説は妥当性があると考えられる。■

（翻訳：三谷祐貴子）

Jedd D. Wolchok および Timothy A. Chan はともにスローン・ケタリング記念がんセンター（米国ニューヨーク州）に所属。

1. Coley, W. B. *Proc. R. Soc. Med.* **3**, 1–48 (1910).
2. Dunn, G. P., Bruce, A. T., Ikeda, H., Old, L. J. & Schreiber, R. D. *Nature Immunol.* **3**, 991–998 (2002).
3. Koebel, C. M. *et al. Nature* **450**, 903–907 (2007).
4. Shankaran, V. *et al. Nature* **410**, 1107–1111 (2001).
5. Powles, T. *et al. Nature* **515**, 558–562 (2014).
6. Herbst, R. S. *et al. Nature* **515**, 563–567 (2014).
7. Tumeh, P. C. *et al. Nature* **515**, 568–571 (2014).
8. Yadav, M. *et al. Nature* **515**, 572–576 (2014).
9. Gubin, M. M. *et al. Nature* **515**, 577–581 (2014).
10. Page, D. B., Postow, M. A., Callahan, M. K., Allison, J. P. & Wolchok, J. D. *Annu. Rev. Med.* **65**, 185–202 (2014).
11. Robert, C. *et al. Lancet* **384**, 1109–1117 (2014).
12. Topalian, S. L. *et al. J. Clin. Oncol.* **32**, 1020–1030 (2014).
13. Wolchok, J. D. *et al. Ann. Oncol.* **24**, 2174–2180 (2013).
14. Brahmer, J. R. *et al. N. Engl. J. Med.* **366**, 2455–2465 (2012).
15. Topalian, S. L. *et al. N. Engl. J. Med.* **366**, 2443–2454 (2012).
16. Hamid, O. *et al. N. Engl. J. Med.* **369**, 134–144 (2013).
17. Taube, J. M. *et al. Sci. Transl. Med.* **4**, 127ra37 (2012).
18. Brahmer, J. R. *et al. J. Clin. Oncol.* **28**, 3167–3175 (2010).
19. Matsushita, H. *et al. Nature* **482**, 400–404 (2012).
20. Duan, F. *et al. J. Exp. Med.* **211**, 2231–2248 (2014).
21. Snyder, A. *et al. N. Engl. J. Med.* http://dx.doi.org/ 10.1056/NEJMoa1406498 (2014).

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

加速器物理学

加速器研究にやってきた最高の波

Surf's up at SLAC

Mike Downer & Rafal Zgadzaj 2014年11月6日号 Vol. 515 (40–41)

「プラズマ・アフターバーナー」と呼ばれる、わずか30cm長の小型加速器を使って、従来の巨大な加速器の500倍の効率で電子を加速することができた。この研究結果は、低コストの加速器の開発につながる可能性がある。

2012年11月、オーストラリアの120人のサーファーが同時に同じ波に5秒以上乗り、ギネスブックに掲載された[1]。「カギはサーファー全員に同時に同じことをやらせることでした。このため、この作戦には軍隊なみの正確さが必要でしたが、なんとか成功させることができました」と、リーダーであるWes Smithは話す。一方、SLAC国立加速器研究所（米国カリフォルニア州メンローパーク）のMichael Litosらは今回、電離したガス（プラズマ）の中を進む5億個の200億電子ボルト（20GeV）の電子を、0.2mmほどの大きさの電荷密度波の上で「サーフィン」させることに成功し、*Nature* 2014年11月6日号92ページに報告した[2]。この波は、プラズマで満たされた長さ30cmの容器の中で、別の電子バンチ（電子の群れ）が光速に近い速度で突進するときに作ったものだ（図1）。

今回の実験では、「電子サーファー」の約90%が途中で失われたが、生き残った電子は、16億電子ボルト、つまり1.6ギガ電子ボルト（GeV）のエネルギーを得た。しかも生き残った電子は非常に均一性が高く、激しい波乗りの間もそれらのエネルギーの幅は約1%の範囲内にあり、プラズマの波のエネルギーの多く（波を作った電子が失ったエネルギーの最大約30%）を吸収した。今回のような均一で効率的な加速には、サーフィンする電子バンチを軍隊なみの正確さで波へ注入したり、バンチの電荷量や形状を調節したりすることが必要だった。このような正確な操作が可能になったのは、1500万ドル（約18億円）をかけて建設され最近実験を開始した、SLACの先進加速器試験施設（FACET；Facility for Advanced Accelerator Experimental Tests）のおかげである[3]。今回の実験では、SLACの最大の線形加速器と比較して、単位長さ当たりで500倍の効率で電子が加速された。このため、今回の研究結果は、新世代の「プラズマ・アフターバーナー」の登場を告げるものといえるかもしれない。プラズマ・アフターバーナーは、従来の粒子加速器で得られるエネルギーを押し上げ、また、膨らみ続ける高エネルギー物理学実験装置のコストを減らしてくれる可能性がある[4]。

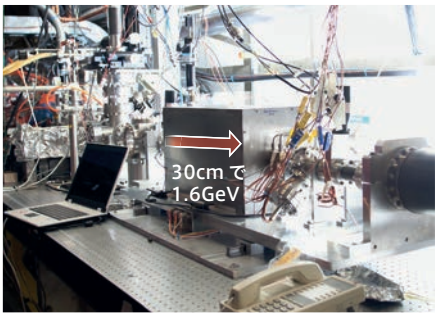


図1　従来の加速器とプラズマ加速器
Litosらが使った新しい先進加速器試験施設（FACET）は、20GeVの電子バンチを、前後に並んだ2つのバンチに分ける[2]。それぞれのバンチは独立して制御可能で、先導する駆動バンチは、長さ30cmのプラズマ容器内で新たなミクロの加速器を作る（写真）。つまり、駆動バンチは、ボートが水面に航跡を作るように、電離したガスの中に電荷密度波を作り出す。後を追うバンチは、先導する駆動バンチの航跡に乗り、最適な位置にあった場合は、駆動バンチの電子が失うエネルギーの最大30%を吸収し、わずか30cmで各電子のエネルギーを1.6GeV増加させる。

SLAC NATL ACCELERATOR LAB

今回の成果を報告した研究チームは、FACETの建設計画が提案される前の2007年にも、SLACの全長3.2kmの線形加速器で得られた約100億個の42GeVの電子バンチを使って同様のプラズマ波を作った[5]。このときは、長さ1mのプラズマ容器の中で、バンチの尾部にあった少数の電子がバンチの航跡に捕まり、バンチの電子のエネルギーの2倍である84GeVまで加速された。しかし、この第一世代プラズマ・アフターバーナーから出てくる電子のエネルギーは約35GeV未満から84GeVまで幅があり、また、加速される電子よりも減速される電子の方が多く、プラズマ波のエネルギーの大半は利用されないまま残った。FACETは、これらの欠点を解決するために設計された。SLACの線形加速器の全長の一部は現在、自由電子レーザーである「ライナックコヒーレント光源」に使われており、FACETが残りの部分を使っている。このためFACETは、線形加速器で得られた20GeVの電子からスタートすることになる。FACETは、

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

新しい粒子ビーム技術を使って、線形加速器から得た電子バンチを、前後に並んだ2つのバンチに分ける。その時間間隔、電荷量、形状は、いくらかの制限はあるが独立に制御できる。

今回の実験では、線形加速器から得られた20GeV電子のうち、半分強で作るバンチをプラズマ波の駆動のために使い（駆動バンチ）、残り半分弱で作るバンチ（後追いバンチ）を駆動バンチのわずか髪の毛の太さほど後方に配置した。そうすることで後追いバンチの核は、駆動バンチの航跡の強い静電場に乗る。もしもこの後追いバンチが存在しなければ、航跡の静電場は均一からはほど遠く、後追いバンチが占めるごく小さな領域の中でも、30億V/mから100億V/m（プラズマではない通常の物質は耐えられない強い電場）まで変化してしまう。

Litosらが電荷量のもっと少ない電子バンチを使っていたら、以前の実験と同じく「出てくる電子のエネルギーに幅がある」という結果になっていただろう。それでは高エネルギー物理学では役に立たない。高エネルギー物理学では、ヒッグス粒子のような新粒子を作り、見つけるため、正確に調整された粒子エネルギーが必要だからだ。しかし、Litosらは、電荷量の大きいバンチはプラズマ航跡を「押さえつけて」静電場を局所的に平らにできるという計算機シミュレーション結果[6]を利用した。それはまるで、オーストラリアの120人のサーファーの体重で、湾曲した波を「傾いた平面」にし、サーファー全員が同じ加速度で加速するようにする、というようなものだ。この方法は、2つの問題を同時に解決した。つまり、電荷量の大きいバンチをほぼ単一エネルギーに加速することが可能になり、また、プラズマ航跡からのエネルギー吸収を最大にすることができた。

この「プラズマの波に乗る」という方法は、高エネルギー物理学研究の今後の要求を満たすことができるだろうか。具体的にいえば、宇宙に潜んでいるかもしれない新粒子を検出可能なだけの量作り出すことができるほど、エネルギー、電荷量、反復速度、フォーカス性能がいずれも高い電子バンチを作ることができるだろうか。審判はまだ下っていない。20GeVからスタートして1.6GeVというエネルギー利得は、レーザーからの光パルスによって駆動されるプラズマ加速器（エネルギーはゼロからスタートする）で達成されたエネルギー利得と同程度である[7]。レーザー駆動プラズマ加速器は、SLACの線形加速器よりもはるかに小さく、費用も安い。しかし、電子駆動プラズマ加速器は、レーザー駆動プラズマ加速器よりも利得を数十GeVに増やしやすいことがこれまでの研究で分かっている[5]。

バンチ形成技術を改良すれば、生き残る電子の割合、ひいては加速される電子の数を増やし、サーフィンする電子バンチをプラズマ波にさらにうまく乗せることができるだろう。しかし、ヒッグス粒子は126GeVもの質量を持つ。その上、超対称性理論などの物理理論は、宇宙の質量・エネルギーの約25％を占めるとみられる謎のダークマター（暗黒物質）の正体かもしれない、ヒッグス粒子よりもさらに質量の大きい粒子も予言している。こうした宇宙の新しい住人を作って、見つけるためには、次のエネルギーの達成目標は数千GeVになる可能性もある。これほどのエネルギーに達するためには、同調した多段階のプラズマ加速器がおそらく必要になるだろう。プラズマ波の大きさがマイクロメートルのオーダーであることを考えれば、同調した多段プラズマ加速器は非常に困難でまだほとんど研究が進んでいない技術的課題だ。

これに代わる興味深い計画は、非常に高エネルギーの陽子バンチでプラズマ波を作ることだ。陽子は大きな質量を持つため、プラズマ波を数百mにわたって作り続けることができ、電子を一段階で目標エネルギーまで加速できる可能性がある[8]。一方、陽電子（電子の反粒子）のプラズマ加速の研究は、電子を使う場合でも陽子を使う場合でも、電子加速の研究から大きく遅れている。現在の実験のようなやり方で形成されたプラズマ波では、サーフィンする陽電子バンチがばらけてしまい、役に立たなくなってしまう。しかし、陽電子の加速は重要な課題だ。電子と陽電子は、物質とその反物質のペアであり、その高エネルギー衝突は、例えば、電子と電子の衝突よりも高効率でより豊かな生成物を生むため、新粒子発見への最も有望な道の1つだからだ。FACETは線形加速器の陽電子ビームを利用できるため、プラズマ陽電子加速のためのプラズマ波形成の新手法を研究するには、恵まれた環境にある。

最後に、たとえ電子・陽電子衝突器のために必要なエネルギーと電荷量が達成されたとしても、フォーカスされてプラズマで加速された粒子ビームが、従来の加速器技術で達成される粒子ビームに負けない頻度で粒子発見イベントを作り出せるかどうかは不明であり、議論が続いている[9-11]。国際リニアコライダー（ILC）やコンパクト・リニアコライダー（CLIC）など、現在提案されている長さ数十kmの次世代加速器の基盤になっているのは、従来の加速器技術である。プラズマ航跡場加速器の先行きは不透明であるものの、Litosらは、小さくてコストの低い加速器を追求する長年の研究の中で、これまでで最も難しい課題の1つを克服した。プラズマサーフィンを支持する研究者たちが、湧き上がる波のように前のめりになっても当然だろう。■

（翻訳：新庄直樹）

Mike Downer と Rafal Zgadzaj は、テキサス大学オースティン校物理学科（米国）に所属。

1. www.worldrecordacademy.com/sports/most_surfers_riding_the_same_wave_120_surfers_set_world_record_113137.html
2. Litos, M. *et al. Nature* **515**, 92–95 (2014).
3. Hogan, M. J. *et al. New J. Phys.* **12**, 055030 (2010).
4. Lee, S. *et al. Phys. Rev. ST Accel. Beams* **5**, 011001 (2002).
5. Blumenfeld, I. *et al. Nature* **445**, 741–744 (2007).
6. Tzoufras, M. *et al. Phys. Rev. Lett.* **101**, 145002 (2008).
7. Wang, X. *et al. Nature Commun.* **4**, 1988; http://dx.doi.org/10.1038/ncomms2988 (2013).
8. Caldwell, A., Lotov, K., Pukhov, A. & Simon, F. *Nature Phys.* **5**, 363–367 (2009).
9. Schroeder, C. B., Esarey, E. & Leemans, W. P. *Phys. Rev. ST Accel. Beams* **15**, 051301 (2012).
10. Lebedev, V. & Nagaitsev, S. *Phys. Rev. ST Accel. Beams* **16**, 108001 (2013).
11. Schroeder, C. B., Esarey, E. & Leemans, W. P. *Phys. Rev. ST Accel. Beams* **16**, 108002 (2013).

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

再現性向上を目指して論文誌が団結

Journals unite for reproducibility

2014年11月6日号　Vol. 515 (7)

生物医学研究の品質管理を改善し、科学に対する国民の信頼を高めることを目指して、主要な学術論文誌が研究成果の報告に関する諸原則に合意した。

再現性と厳密性、透明性、独立した主体による検証は、科学的手法の礎をなしている。当然のことながら、再現性があれば研究結果が正しく、再現性がなければ研究結果が誤っているということではない。しかし、透明で厳格な方法を用いれば、ほぼ常に再現性の問題に光が当たる。そうなれば、研究データに対する反駁（はんばく）による軌道修正とデータの客観的な検討だけでなく、独立した主体による検証が行われるようになり、科学の進歩は確実なものとなる。

生物医学研究においてそうした手法を強化することを目標として、2014年6月、米国科学振興協会の本部にて、主要な学術論文誌30誌以上を代表する編集者、研究助成機関の代表者、科学界のリーダーが一堂に会し、生物医学の前臨床研究の諸原則とガイドラインについての話し合いが行われた。この会議の発起人は、米国立衛生研究所と*Nature*、*Science*である（*Science* **346**, 679; 2014参照）。

この会議では、再現性問題に対する各論文誌の現在の取り組みとその有効性に始まり、この問題の重要性や解決に要するコストに至るさまざまな論点が討議された。そして出席者は、「Principles and Guidelines in Reporting Preclinical Research」（go.nature.com/ezjl1p参照）を共通のガイドラインとすることに合意した。この文書には、今回の会議で提案された透明性と再現性を高めるための学術論文誌の方針と著者の報告要件が列挙されている。

このガイドラインでは、著者に向けた情報として統計解析の方針と審査中の論文の統計的精度の評価方法を明記し周知を図ることを各論文誌に推奨しており、再現性を損なうようなページ数の制限を課すべきではないとしている。また、論文著者に対し、チェックリストを使って、使用された標準、反復実験の実施回数と種類、統計値、ランダム化の方法、盲検化の有無、サンプルサイズの決定方法、データの取捨選択の基準などの重要な実験パラメーターを必ず報告させるようにすることも推奨している。さらに、論文著者に対し、論文発表時に利用可能な公共リポジトリへのデータ寄託とデータの双方向リンクを推奨し、実験の再現を行おうとする者との間で実験に用いられた材料を適宜共有することを強く推奨すべきであると、各論文誌に求めている。そして各論文誌は、掲載した論文に対する反駁がある場合にはその出版を検討する責任を負い、それは通常の品質基準に従って行うべきであることを定めている。

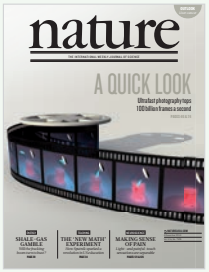
このガイドラインの中で、画像主体のデータへの対応（例えば、データ操作の有無を調べるスクリーニング、最大解像度でのアーカイブ版の保存）と、実験方法の十分な記述に関する定めは、将来変更される余地が大きく、各論文誌に最良の慣行を確立することが期待されている。例えば、動物実験の場合には、トランスジェニック動物の供給源、種、系統、性別、年齢、飼育条件と近交性、系統特性などが論文に明記されるようになり、細胞系については、供給源、認証、マイコプラズマ混入状況が明記されるようになるかもしれない。このガイドラインが存在することで、研究結果の再現や独立した主体による検証の必要性がなくなるわけではないが、研究結果の検証が容易に実施できるようになると考えられる。

この会議の出席者が所属する論文誌の一部では、上述の原則とガイドラインがすでに定められている。しかし、多数の科学論文誌が再現性と透明性を重要問題と確信して結束したことに重要な意味がある。我々は、研究結果の周知と普及の点で研究事業の一翼を担っており、それぞれの役割を果たして、科学者と社会のために水準を向上させたいと考えている。今回合意に達したガイドラインについて、関係者は重荷と捉えず、科学に対する国民の信頼を担保する品質管理の一環と考えてほしい。■

（翻訳：菊川 要）

編集部註：*Nature*は、2013年4月25日号において、論文に研究の方法がより詳細に記載されるように編集方針を変更することを社告として掲載している（*Nature*ダイジェスト2013年7月号35ページ参照【無料公開記事へのリンク（http://www.natureasia.com/ja-jp/ndigest/specials/44274)】）。それに従い、*Nature*では2013年5月より、技術情報や統計情報の開示を論文著者に求め、査読者に対しては、研究の再現性において重要な問題点を検討するよう要請するためのチェックリストを導入している。

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



Volume 516
Number 7529
2014 年 12 月 4 日号

クイック・ルック：1000 億フレーム / 秒を超える超高速写真撮影法

A QUICK LOOK: Ultrafast photography tops 100 billion frames a second

超高速写真撮影は、1960 年代後半に高速電子撮像センサーが出現したことで実現した。ストリークカメラ（一連のフレームではなく、1 枚の拡張されたフレームを記録するデバイス）を用いれば、ナノ秒より速い事象も捉えることができる。しかし、この手法は本質的に一次元的であり、二次元画像を捉えるには場面を段階的に走査しなくてはならないので、繰り返し起こる事象しか撮影できなかった。今回 L. Gao らは、ストリークカメラを用いた圧縮撮像に基づいて、数十ピコ秒の時間分解能で非反復的な過渡事象の二次元動画を記録できる方法を開発し、超高速圧縮写真撮影法（CUP）と名付けた。CUP の能力は、レーザーパルスの反射と屈折、2 つの媒質中での光子の競争、そして、光より速く見える非情報伝搬の超高速撮像により実証された。CUP は、顕微鏡から望遠鏡まで、さまざまな観察装置と組み合わせて使用できると考えられる。表紙は、1000 億フレーム / 秒のシングルショット撮像技術を使って捉えられた事象の 1 例。

細胞生物学：核内受容体によるオートファジーの制御

Control of autophagy by nuclear receptors

オートファジーは、細胞が自身の構成要素をリソソームで消化する現象である。これにはさまざまな型があるが、基本型は、飢餓時に栄養分を再利用して細胞の恒常性を維持するというものだ。従って、オートファジーが栄養を感知するシグナル伝達メディエーターによって短期的に調節されていることに意外性はない。しかし、飢餓で誘導されるオートファジーは、長期の転写制御を介して調節される場合もあることが、2 つの研究で示された。J. Kemper らは、摂食状態では肝臓でのオートファジーを抑制している核内受容体 FXR が、絶食条件下では転写活性化因子 CREB により引き起こされるリポファジー（オートファジーによる脂質分解）を抑制することを見いだした。一方の D. Moore らもオートファジーの抑制に FXR が関与することを観察しており、さらに、絶食状態で活性化される別の核内受容体 PPAR α が、摂食状態のオートファジーの抑制を解除することを明らかにした。また、PPAR α と FXR は、オートファジー遺伝子のプロモーターの共用部位への結合で競合して、相反する転写出力をもたらすことを見いだした。

植物科学：オーキシンが植物の細胞骨格に作用する仕組み

How auxin influences the plant cytoskeleton

植物ホルモンであるオーキシンは、細胞容積の増大を調節することで、植物の成長や発生のさまざまな面を制御している。しかし、オーキシンシグナル伝達と細胞容積増大の際の細胞骨格の動的変化とを結び付けている分子機構は分かっていない。今回 J. Friml らは、シロイヌナズナの根や胚軸（はいじく）では、オーキシンが微小管細胞骨格の配列方向を横から縦へと迅速に変化させることで細胞の膨張を抑え、細胞伸長を促進することを実証した。オーキシンのこの迅速な作用はオーキシン結合タンパク質 1 に依存しており、ROP6 GTP アーゼや RIC1、微小管切断タンパク質カタニンなどのシグナル伝達の下流で働くさまざまな成分を必要とする。このシグナル伝達経路は、植物が重力に応じて成長の方向を変える重力屈性応答の際に見られるので、非対称な成長にも関わっていると考えられる。

神経科学：うつ病における β カテニンの役割

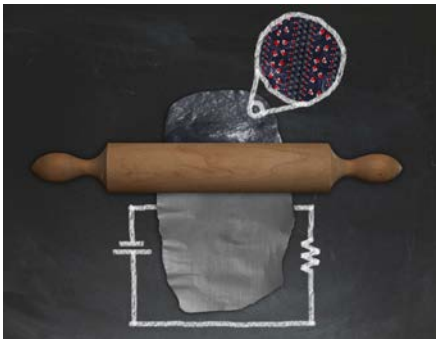
Role of β-catenin in depression

β カテニンは、うつ病などの神経精神疾患に関係する転写調節因子である。今回 E. Nestler らは、マウスで、脳の重要な報酬系領域である側坐核（そくざかく）に存在する D2 タイプの中型有棘（ゆうきょく）ニューロンの β カテニンが、ストレスへのレジリエンス（精神的回復力）に関与していることを示した。うつ病患者の死後脳組織や、慢性ストレスにさらされたマウスの脳では、β カテニンの転写活性が低下していた。また、*Dicer1* が β カテニンの重要な標的遺伝子の 1 つで、レジリエンスの調節に関与していることが分かり、成熟した脳で働くマイクロ RNA プロセシング過程に対する新規な調節機構の存在が示唆される。

材料科学：変形できるエネルギー貯蔵用材料

Shape-shifting energy storage

電気化学的に活性な二次元材料「MXene」は、エネルギー貯蔵に応用できる可能性が最近示され、研究が重ねられている。今回 M. Ghidiu らは、以前より安全な MXene 作製法を報告した。この方法により、水で膨潤して粘土のように成形可能な材料が得られ、体積当たりの静電容量が既存のものよりかなり大きな電極が作製可能となった。



粘土状二次元材料 MXene の特性の図解。

DREXEL UNIVERSITY

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

Volume 516
Number 7530
2014 年 12 月 11 日号

絶滅の瀬戸際にある生物：生物多様性はどの程度残っているのか、そして我々はそれを維持できるのか？

LIFE ON THE BRINK: How much biodiversity is left — and can we preserve it?

過去 35 億年の間に、地球上に存在した全ての生物種のうち 95％以上が消滅し、その多くは大量絶滅の際に失われた。では、現在生き残っている種はどれほどで、それらは存続可能なのだろうか？。今号の News Feature では、現在地球上で存続する全ての生命体について、これまでに報告されている種の数、それ以外に存在すると予測される種の数、既知の種のうち絶滅の危機に瀕している種の数などを明らかにし、生物多様性が少しずつ失われていくのを食い止めるためにはどのような保全策が必要かを問い掛けている。表紙は、ガイアナのパカライマ山脈に生息する絶滅危惧種のアカメアマガエル。

技術：クモをまねたひずみセンサーの登場

Along came a spider-like strain sensor

クモが生体模倣に関連して引き合いに出されるときは、クモの糸の優れた引張強さに関する場合が多い。しかし今回、M. Choi らは、クモがその巣に生じた振動の検出に使う細隙器官にヒントを得て、ナノスケールの亀裂を利用する機械的センサーを開発した。このセンサーは柔軟な高分子シート上に置かれた白金薄層からなり、この層では小さい亀裂が制御された状態で発生する。発生した振動と圧力変化は、亀裂が開閉する際の白金シートの伝導率変化として測定される。このデバイスの可能性は、羽ばたくテントウムシを検出できるピクセル構成センサーや、音楽を測定して再生できる柔軟なセンサーなどの例によって実証された。このセンサーはヒトの皮膚に容易に装着可能で、音声認識や生理学的信号の監視などへの応用が期待される。

惑星科学：太陽類似星ができるには時間がかかる

Making Sun-like stars takes time

高密度星間雲コア内での星や惑星の形成モデルには、10 万年程度の短時間でのコア崩壊を予想するものもあれば、100 万年以上かかるゆっくりとしたコア収縮を想定するものもある。今回 S. Schlemmer らは、水素を使う化学時計の新規な改変型を使って、生まれたての太陽型星 IRAS 16293-2422 A/B を含む高密度星雲コアの年齢を決定した。重水素置換体分子 H_2D^+ の低エネルギーの回転線は電波波長で観測可能で、これを使えば H_2D^+ のスピン異性体の比を決定できる。この結果、星形成する星雲コアの年齢は、短時間崩壊モデルで主張される 10 万年ではなく、100 万年程度と見積もられた。これは、N_2H^+ 時計を使った以前の報告と一致している。

幹細胞：誘導された多能性の違いを読み取る

Induced pluripotency decoded

Project Grandiose コンソーシアムは今回、転写因子群を使った体細胞の再プログラム化による多能性獲得に伴うタンパク質、DNA、RNA の変化の特徴を解析し、その結果を *Nature* の論文 2 報と *Nature Communications* の論文 3 報で報告した。著者らは *Nature* の最初の論文で、マウス胚性繊維芽細胞に再プログラム化因子群を高レベルで発現させると、そうした細胞が安定な別の多能性状態に到達することを示し、その細胞コロニーの外観が「fuzzy（境界が不明瞭）」であることから、この状態を F クラスと名付けた。著者らは 2 報目の論文で、トランスクリプトーム、エピゲノムおよびプロテオームのデータセットの広範囲にわたる解析から、多能性に至る経路が複数存在することを明らかにし、これらの経路は別々のエピジェネティックな事象で特徴付けられることを示した。

分子進化学：DNA の挿入を阻止するための戦い

The battle to repel DNA insertions

霊長類のゲノムは、レトロトランスポゾンの挿入に何度も直面しながら、挿入の防止や挿入された配列の転写阻止に努めて、これまで持ちこたえてきた。マウスの胚性幹細胞でこの転写抑制に関与しているのは KZNF タンパク質である。*KZNF* 遺伝子は霊長類で最も急激に成長した遺伝子ファミリーの 1 つで、霊長類は、このファミリーの拡大のおかげで新たに出現したレトロトランスポゾンに対処できたと考えられている。今回、霊長類特異的な 2 種類の *KZNF* 遺伝子 *ZNF91* と *ZNF93* が、この 2500 万年の間に出現した別々のレトロトランスポゾンファミリーの抑制のために進化してきたことが示され、従来の仮説が裏付けられた。また、新たに出現したレトロトランスポゾンの活動が *KZNF* 遺伝子の拡充によって制限されると、レトロトランスポゾンは変異して抑制から逃れるようだ。

細胞生物学：生細胞でのヒストン修飾

Histone modification in a living cell

ヒストンタンパク質の翻訳後修飾は、遺伝子調節に重要な役割を担っているが、こうした標識が、転写の能動的調節因子なのか、それとも下流で起こった事象の結果なのかは分かっていない。今回 T. Stasevich らは、単一生細胞でのヒストンアセチル化と RNA ポリメラーゼ II 活性の動的な相互作用について、蛍光顕微鏡を使って高い時間分解能で調べた。活性化された遺伝子座でのヒストン H3 リシン 27 のアセチル化は、転写活性化因子の動員を高め、RNA ポリメラーゼ II の転写開始から伸長への移行を促進した。これらの知見は、ヒストンアセチル化が転写活性化の時間的に異なる 2 つの段階の反応を促進するような影響を与えることを示している。

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

Volume 516
Number 7531
2014年12月18/25日号

この1年を語る10の物語：2014年のニュースメーカーたち

ONE YEAR. TEN STORIES.: The newsmakers of the year

科学界を総括する年末恒例の「*Nature*'s 10」では、2014年に大きな話題を提供した10人を選び出した。チュリュモフ・ゲラシメンコ彗星に着陸機「フィラエ」を着陸させた欧州宇宙機関の彗星探査「ロゼッタ計画」のフライトディレクターAndrea Accomazzo、人工知能およびロボット工学の急速な進歩に貢献したRadhika Nagpal（米国ハーバード大学）、低温電子顕微鏡を使った一連の研究でスポットを浴びたSjors Scheres（英国MRC分子生物学研究所）の3人を筆頭に、ソーシャルメディアを通じてアイス・バケツ・チャレンジを社会現象にまで広げた元野球選手で筋萎縮性側索硬化症（ALS）患者のPete Frates、エボラ出血熱の解明と感染拡大防止に一生を捧げ7月にこの病気で亡くなったSheik Humarr Khan（シエラレオネ・ケネマ国立病院）、加齢黄斑変性に対してiPS細胞由来の細胞を用いた初の臨床試験を実施した高橋政代（たかはしまさよ）（理化学研究所）、インド宇宙研究機関（ISRO）のトップを務めるKoppillil Radhakrishnan、宇宙誕生直後に生じた重力波を発見したとする報告の問題点を指摘したDavid Spergel（米国プリンストン大学）、女性初のフィールズ賞受賞者となった数学者Maryam Mirzakhani（米国スタンフォード大学）、がん免疫療法の臨床応用の実現に関して極めて重要な研究を行ったSuzanne Topalian（米国ジョンズホプキンス大学医学系大学院）である。

構造生物学：A型インフルエンザウイルスポリメラーゼの完全構造

Complete structure of influenza polymerase A

PA、PB1、PB2の3つのサブユニットからなる完全な形のインフルエンザウイルスポリメラーゼの結晶構造に関する2編の論文が報告された。構造は、ポリメラーゼがウイルスRNAプロモーターに結合した状態で解かれている。1報目では、コウモリ特異的に感染するA型インフルエンザウイルス由来のポリメラーゼの構造が示されている。このウイルスは、進化的にヒトや鳥のA型インフルエンザ株と近縁である。2報目では、ヒトB型インフルエンザウイルス分離株由来のポリメラーゼの構造が示されている。これらの構造によって、インフルエンザポリメラーゼが機能する仕組みや、多様なサブユニット間の相互作用の状況について、多くの情報が得られる。

がん：遺伝子編集で肺がんの機構が明らかに

Gene editing reveals lung cancer mechanisms

細菌のCRISPR/Cas9系を使えば、体細胞での迅速かつ正確なゲノム編集が可能であり、この系はヒト疾患のマウスモデル作製に役立つツールであるという証拠が次々と示されている。今回、2つの研究グループが、CRISPR/Cas9技術を用いて、ヒトの肺腫瘍に見られる遺伝的変化をマウスの肺に導入した結果を報告した。D. Maddaloらは、Eml4–Alk再構成をマウス肺に導入し、その結果生じたEML4–ALK融合タンパク質が、同じ変化を持つヒト肺がんと組織病理学的に類似した肺腫瘍を発生させることを示した。さらに、この腫瘍はALKキナーゼ阻害剤によって退縮することが示された。一方F. Sánchez-Riveraらは、複数の既知の腫瘍抑制因子遺伝子の機能喪失が、他の遺伝的変化と協調することで、肺がんの発生を促進することを示した。遺伝的変化の異なる組み合わせによって、分子的、組織病理学的に異なる特徴を持つ肺腫瘍が生じた。これらの研究により、CRISPR/Cas9系を用いることで、マウスモデルで、がん遺伝子候補や腫瘍抑制因子遺伝子の機能を従来の手法よりも迅速に調べられることが実証された。

有機合成：さらに簡単にできる炭素－炭素結合

A simpler route to carbon–carbon bonds

これまで作製が不可能だった分子、作製が面倒だった分子を簡単に作製できる新しいタイプの炭素－炭素形成反応が、P. Baranらによって開発された。この合成反応では、単純な鉄触媒と安価なシランを用いて、ヘテロ原子置換オレフィンと電子不足オレフィンの相互作用を利用して多置換炭素－炭素結合を形成する。著者らは、この合成反応の実例を60以上提示し、この反応がさまざまな基質に応用できることを示した。この反応は、高分子、色素、医薬、半導体などの有機化合物の設計に関連している。

感染症：乾季の蚊はどこへ？

Where do mosquitoes go in the dry season?

アフリカのサヘル地域では、マラリアを媒介する蚊は乾季に姿を消すが、雨が降ると突如として出現する。こうした蚊が、1年の半分を占める乾季にどのような行動をとっているかは謎であった。今回T. Lehmannらは、蚊の密度を丸5年にわたって調べ、主要な3種のマラリア媒介蚊の個体群動態に存在する季節的パターンを明らかにし、それに基づいて乾季の行動を推定した。*Anopheles arabiensis* と *A. gambiae s.s.* の2種の動態は長距離移動と整合しており、もう1種の *A. coluzzii* の動態は乾季の成体の休眠（夏眠）と整合していた。これらの知見は、公衆衛生上の大きな課題となり続けているマラリア対策を根本から改善するために重要である。

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

nature genetics
Volume 47 Number 1

HIGHLIGHT

稀少なてんかんの遺伝的原因が判明

まれな種類のてんかんである進行性ミオクローヌスてんかん（PME）を引き起こす *KCNC1* 遺伝子の変異が見つかった。診断に役立ち、さらには治療法の改善にもつながることが期待される。

PME は、特に体に障害を引き起こす遺伝性の発作性疾患である。今回、A-E Lehesjoki たちは、この病気の患者 84 名について、ゲノム中のタンパク質をコードする領域の塩基配列を解読し、これとは別の 28 名の患者について、*KCNC1* 遺伝子の変異の有無を調べた。そのうち 16 名の患者には、*KCNC1* 遺伝子に同じ変異が見つかった。*KCNC1* 遺伝子がコードするのは、ニューロンの機能にとって重要なタンパク質である。また、*KCNC1* 遺伝子の変異を持つ患者は、全員が同じ疾患の進行を示した。つまり、6 ～ 14 歳で筋肉の引きつりが始まり、それが次第に悪化し、多くの症例で体に障害が起こった。患者はまた、強直間代発作（以前は「大発作」と呼ばれていた）を起こすこともあった。

ヒメコチョウランのゲノム配列解読

経済的に重要な観賞植物である *Phalaenopsis equestris*（ヒメコチョウラン）のゲノム配列が解読された。

ヒメコチョウランは、全植物の中で最大の科の 1 つであるラン科に属しており、ラン科の植物には、特殊な生殖適応と生態適応がさまざまに見られる。例えば、ヒメコチョウランは、大部分の植物の光合成経路とは異なる代謝形式、CAM（ベンケイソウ型有機酸代謝）を利用している。

今回、Z-J Liu たちは、ヒメコチョウランのゲノムの塩基配列決定を行った。CAM 植物のゲノム配列が解読されたのは今回が初めてだ。Liu たちは、花の発生に重要な役割を果たす MADS ボックス遺伝子を同定し、ヒメコチョウランにおいて特定の MADS ボックス遺伝子ファミリーが拡大し、多様化したことを明らかにした。この新知見は、こうした MADS ボックス遺伝子が高度に特殊化した花の形状に寄与している可能性を示唆している。また、ヒメコチョウランのゲノムにおいて、大昔に大規模な重複事象があったことを示す証拠も見つかった。これが、CAM という代謝形式の進化に関係しているのではないかと Liu たちは考えている。

NEWS & VIEWS

緑膿菌（*Pseudomonas aeruginosa*）のヒト宿主への適応

縦断的に採取された細菌分離株の全ゲノム塩基配列決定から、進化の軌跡を調べることができ、これによりヒトへの病原体感染の予防と治療の両方に有用な情報が得られるかもしれない。今回、嚢胞性線維症の小児患者の肺における、多数の系統の緑膿菌（*Pseudomonas aeruginosa*）の適応について調べたところ、分子的な収束進化と進化の歴史的偶然性の証拠が見つかった。

E. S. Snitkin & J. A. Segre

進化過程でアントシアニン色素からベタレイン色素の産生に転用された転写因子

ベタレインは、ナデシコ目の植物でのみ産生される明赤色および黄色の色素の総称。これらの植物では、より一般的な色素であるアントシアニンの代わりに存在している。ベタレイン産生の進化的な起源は謎だったが、今回、ベタレイン産生の調節因子が同定され、この 2 つの色素経路間のこれまでに知られていなかった関連が発見された。

K. M. Davies

nature medicine
Volume 21 Number 1

NEWS & VIEWS

古くなった血小板がトロンボポエチン産生を促進する

増殖因子のトロンボポエチン（TPO）は、巨核球の産生誘導により血小板発生を促進する。マウスを使った新しい研究で、古くなって脱シアリル化した血小板の除去が肝細胞による TPO 合成を促すというフィードバック機構が明らかになった。

B. T. Kile

ヒト CD4$^+$ T 細胞は自発的にがん細胞の体細胞変異を見つけ出す

CD4$^+$ ヘルパー T 細胞は、がん細胞を特異的に標的にできる免疫細胞だが、このような T 細胞が認識する腫瘍細胞表面の抗原についてはほとんど分かっていない。今回、CD4$^+$ T 細胞が、ヒト黒色腫で変異の生じた遺伝子がコードするペプチドを認識することが明らかになり、がん免疫療法に新たな方向から取り組む道が開けた。

W. W. Overwijk

放射線遺伝学と磁気遺伝学を使ってマウスでグルコース恒常性を調節する

個別に設計したナノ粒子を細胞内で発現させてから低周波電波を照射するか磁場をかけるかしてやると、遺伝子発現を非侵襲的に調節できることが示された。この方法によって、糖尿病マウスに導入したインスリン遺伝子の発現が誘導できたのである。

I. B. Leibiger & P. Berggren

Notch シグナル伝達は T 細胞記憶の維持に関わっている

Notch シグナル伝達は発生過程を調節している。マウスを使った新しい研究で、Notch シグナル伝達が、グルコース取り込みなどの仕組みを介して記憶 CD4$^+$ T リンパ球の維持や生存を調節していることが明らかになった。この結果は、Notch シグナル伝達の調整が自己免疫病の治療に使える可能性を示唆している。

A. M. Miller & S. P. Schoenberger

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

掲載論文一覧

PERSPECTIVE

- スーパーエンハンサーとは何か？

ARTICLES

- **腎がん**：非淡明細胞腎がんのサブタイプを決定する遺伝的変異のスペクトラム
- **前立腺がん**：BAZ2A（TIP5）は前立腺がんのエピジェネティックな変化に関わっており、その発現が過剰であればがんの再発が予測される
- **クッシング病**：脱ユビキチン化酵素遺伝子 *USP8* の変異はクッシング病を引き起こす
- **てんかん**：*KCNC1* に頻発する *de novo* 変異は進行性ミオクローヌスてんかんを引き起こす
- **トランスポゾン**：コンディショナルな *piggyBac* トランスポゾンシステムを用いたマウスの遺伝学的スクリーニングにより同定された膵がんにおける腫瘍形成ネットワーク
- **細菌の宿主適応**：嚢胞性線維症患者に常在する緑膿菌の収斂進化と適応
- **コチョウラン**：ヒメコチョウランのゲノム配列解読

LETTERS

- **中枢神経系疾患**：電位依存性カリウムチャネル遺伝子 *KCNH1* の変異がテンプル・バライスター症候群およびてんかんを引き起こす
- **頸部動脈解離**：*PHACTR1* の一般的な多様性は頸部動脈解離の感受性に関連する
- **感染症**：猩紅熱の原因菌である化膿レンサ球菌（*Streptococcus pyogenes*）の *emm*12 型クローンの香港での出現には毒素獲得と多剤耐性が関連している
- **対立遺伝子特異的発現解析**：双生児のトランスクリプトーム配列解析から明らかになった遺伝子間および遺伝子と環境間の相互影響
- **アントシアニン**：ビートの *Y* 座位はベタレイン赤色色素経路を活性化させるアントシアニン MYB 様タンパク質をコードする

COVER

腸に恒常的に存在するモルフォゲンシグナル伝達勾配を破壊すると、陰窩基底部幹細胞ニッチ以外の場所で増殖性の前駆細胞集団が増加することが報告された。これらの細胞は腸幹細胞マーカー Lgr5 を発現しないが、絨毛上に異所性陰窩を形成し、体細胞変異を獲得して腫瘍形成を引き起こす。表紙は、マウス小腸の Lgr5-EGFP レポーター遺伝子の発現を免疫組織化学染色で調べたもの。このマウスは、小腸上皮細胞に骨形成タンパク質アンタゴニストである *GREM1* を発現しているため、陰窩基底部には Lgr5-EGFP$^+$ 細胞（茶色）が見られるが、絨毛上の異所性陰窩には見られない。

ARTICLES

- **てんかん**：ケミカルシャペロンの投与は家族性てんかんのマウスモデルで上昇している痙攣感受性を軽減する
- **肥満**：3 つのアゴニスト作用を持つ合理的に設計された単量体ペプチドは齧歯類で肥満と糖尿病を改善する
- **腎疾患**：腎尿細管上皮細胞における脂肪酸酸化の欠陥は腎繊維症の発症に重要な役割を持つ
- **血小板減少症**：Ashwell-Morell 受容体は JAK2-STAT3 シグナル伝達を介して肝臓でのトロンボポエチン産生を調節する
- **免疫**：Notch はグルコース取り込みの調節によって記憶 CD4$^+$ T 細胞の生存を制御する
- **がん**：上皮での *GREM1* 発現異常は幹細胞ニッチ外に存在する細胞からの大腸腫瘍形成を開始させる

LETTERS

- **がん**：G タンパク質 β サブユニットの変異は形質転換およびキナーゼ阻害剤耐性を促進する
- **加齢性筋萎縮**：ほとんど体を動かさない成体マウスでは、衛星細胞の誘導性除去がサルコペニアに影響することなく筋再生能を障害する
- **がん**：ハイスループットエピトープ発見によって明らかになった、ヒト黒色腫での CD4$^+$ T 細胞による高頻度の新抗原認識

TECHNICAL REPORTS

- **免疫**：ヒト抗体の重鎖軽鎖ペアレパートリーの詳細な決定と分析
- **遺伝子工学**：マウスのグルコース恒常性を遺伝子にコードさせたナノ粒子を使って遠隔調節する

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

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 npg

EDITOR'S NOTE

昨年のノーベル医学生理学賞受賞が記憶に新しい、哺乳類の空間認識能研究。ラットの2Dナビに次いで、今回は、哺乳類で唯一、真の飛行能力を持つコウモリで3Dナビが確認されました（3ページ）。地上を走り回るラット、空中を飛び回るコウモリとくると、次に連想するのは、水中を自在に泳ぎ回るクジラ類です。一部のコウモリと同様、ハクジラにも反響定位という優れた脳機能が備わっていますし、ザトウクジラの「バブルネットフィーディング」と呼ばれる捕食戦略などは、自分や仲間の場所を完全に把握していないとできない行動です。直接的な研究は難しいでしょうが、きっと彼らにも独特で素晴らしいナビ機能が備わっていることでしょう。（あ）

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

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

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

BRITISH AIRWAYS
自分だけの時間

oneworld

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

今すぐ、ba.comでご予約ください。

ネイチャー・ダイジェスト
2月号

平成27年1月25日発行 第12巻 第2号
編集発行人：Antoine Bocquet

発行所：ネイチャー・ジャパン株式会社
東京都新宿区市谷田町2-37 千代田ビル

発売所：日本出版貿易株式会社
ISSN：1880-0556

定価 本体648円＋税 Printed in Japan

雑誌 07271-02

4910072710256
00648