

科学が深まる、世界が広がる

nature ダイジェスト

水の舌で狩りをするトビハゼ

ローレンシウムの化学的性質

古代化石をコラーゲンで分類

「ブロントサウルス」復活?

06
2015

エンセラダスの海底に熱水

探査機ドーンと
ニューホライズンズの旅

20 世紀の
真の捕鯨頭数

無料で使える
糖尿病ブタのバイオバンク

改良が進む樹状細胞ワクチン

3D プリンターに使いそうな
流体分離システム

FROM 日経サイエンス

平らなレンズ

発芽の調節

発症機序から 管理方法まで

『Nature Reviews』シリーズから、
新たなジャーナルを創刊します。

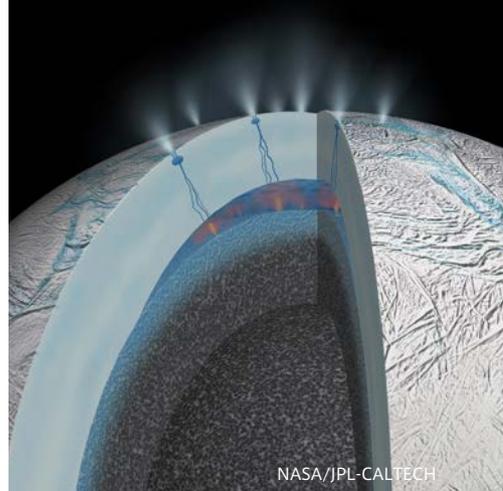
Nature Reviews Disease Primers では、「Primer」と名付けたレビュー論文を掲載し、各疾患について網羅的に解説します。

最新の臨床研究をはじめ臨床応用への課題も見据えた、信頼度の極めて高い世界的な見解を打ち出すことで、生物医学分野の研究者に有益な情報を提供します。実際の掲載論文は、疾患の疫学、発症機序、診断、スクリーニング（検査）および予防、管理、QOLの項目により構成されます。

Nature Reviews Disease Primers あらゆる分野の疾患を取り上げて、多くの研究者・教育関係者の重要な情報リソースとなることを目指しています。

Nature Reviews Disease Primers の 3つの特長

- あらゆる医学専門領域のトピックスを網羅
- 著名な科学者や臨床の専門家による執筆
- 『Nature Reviews』シリーズの特長である高品質なデザイン



NASA/JPL-CALTECH

エンセラダスに生命の萌芽を見出す 16

表紙画像: MARK GARLICK/SPL/GETTY IMAGES

太陽系の探査活動から、驚くべき報告が相次いでいる。中でも、土星の小さな衛星エンセラダスには、原始的な微生物であれば生息可能な環境があることが分かってきた。

NATURE NEWS

- 02 ダーウィンの「奇妙な動物化石」の謎が解けた!
- 03 ローレンシウムの居場所は決まるか
- 07 「水の舌」で獲物を捕らえるトビハゼ
- 09 20世紀の真の捕鯨頭数
- 10 世界初のブタ試料バイオバンク
- 12 貯水池の水を長持ちさせる秘策
- 13 RESEARCH HIGHLIGHT | シャチの狩りでは閉経後の雌がリーダーに
- 32 RESEARCH HIGHLIGHT | ウンカはインスリン刺激を受けて姿を変える

NEWS FEATURE

- 20 バイオベンチャー起業家を養成するブートキャンプ

NEWS SCAN

- 08 平らなレンズ
- 08 発芽の調節

NEWS & VIEWS

- 28 液体を満たした穴で流体を分離

EDITORIAL

- 33 巨大ガス惑星の謎解きへ、いざ

HIGHLIGHTS

- 34 2015年4/2～4/30号

RESEARCH ROUND-UP

- 39 Nature Genetics / Nature Medicine

05 「ブrontサウルス」が復活する?

巨大草食恐竜の系統樹を見直した研究から、ブrontサウルスがアパトサウルスとは別の種であることが提案された。



USPS

14 ドーンとニューホライズンズの旅

間もなく準惑星の姿が見られる! ドーンは3月6日にケレス重力圏に入り、ニューホライズンズは7月14日に冥王星に再接近する。

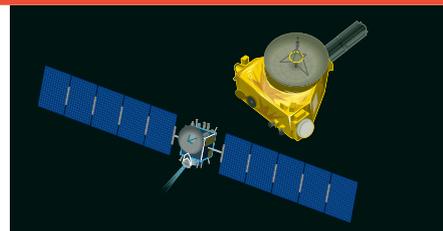


ILLUSTRATION BY NIK SPENCER

25 ヒトの生殖系列のゲノムを編集すべきでない

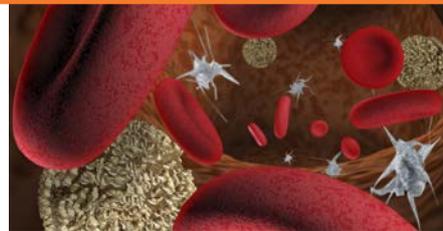
ヒトで世代を超えて伝わるような遺伝的改変は、重大なリスクをもたらす一方で、その治療的利益はほんのわずかでしかない。



SHUTTERSTOCK

30 改良が進む樹状細胞ワクチン

樹状細胞ワクチンの接種部位に事前に炎症を誘発しておく、このがんワクチンの効果が増強される可能性が示された。



RAULOV/ISTOCK/THINKSTOCK

ダーウィンの「奇妙な動物化石」の謎が解けた!

Mystery of Darwin's 'strange animals' solved

Jo MARCHANT 2015年3月18日 オンライン掲載 (doi:10.1038/nature.2015.17138)

化石からタンパク質を回収してアミノ酸配列を解読することで、DNAの回収が困難な古い年代の化石であっても解析できることが実証された。この手法は、理論的には数千万～数百万年前の化石にも適用できることから、生物の系統分類学に革命をもたらすかもしれない。



CREDIT: ILLUSTRATION BY PETER SCHOUTEN FROM THE FORTHCOMING BOOK "BIGGEST, FIERCEST, STRANGEST" W. NORTON PUBLISHERS (IN PRODUCTION)

チャールズ・ダーウィンが1830年代に英国海軍測量船のビーグル号に乗って南米を訪れたとき、未分類の大型哺乳類の化石をいくつか発見した。その中には、ラクダに似ているが「こぶ」がなく、鼻の長いマクラウケニアや、サイのような体とウマのような頭部と齧歯類のような歯を持つトクソドンが含まれていた。トクソドンについてダーウィンは、「おそらく、これまで見つかった中で最も奇妙な動物の1つだ」と記述している。

ダーウィンの時代から随分たつにもかかわらず、トクソドンが哺乳類の系統樹のどこに位置するのか、これまで定かではなかった¹。しかし、1万2000年前の化石から抽出したコラーゲンタンパク質を解析することで、この謎がようやく解けた。研究を行った科学者たちはこの成功から、古代タンパク質の解析が今後、絶滅してから長い時間のたった生物種の研究に大変革をもたらすのではないかと考えている。

かつて南米には、南米有蹄類として知られる250種を超える哺乳類が約6000万年にわたって生息していたが、大型獣の大量絶滅が起こった更新世末(約1万2000年前)に絶滅してしまった。ダーウィンの見つけた化石もその仲間だ。南米有蹄類の祖先については意見が錯綜しており、その要因として、化石記録が断片的なことに加え、南米有蹄類の化石か

らDNAがうまく回収できないことが挙げられる。南米の温暖な気候条件ではDNA分子が速く劣化してしまうのだ。

そこで、自然史博物館(英国ロンドン)の分子進化生物学者Ian Barnesは、別の戦術を試みた。ヨーク大学(英国)の生物考古学者Matthew Collinsや各国の研究者と組んで、コラーゲンの抽出とそのアミノ酸配列の解析を行ったのである。このタンパク質は、劣化するまでの時間がDNAの約10倍と長く、骨の主要な構成成分の1つでもある。「DNAに比べてコラーゲンは大量に存在するので」とBarnes。

研究チームはまず、コラーゲンの系統樹を構築した。つまり、コラーゲンのアミノ酸配列の類縁関係に基づいて、さまざまな哺乳類を系統樹上に配置していった。また、系統樹を完成させるために、バクヤカバ、ツチブタからコラーゲンを採取してアミノ酸配列を解読する必要もあった。こうしてコラーゲン系統樹を手にした研究チームは、アルゼンチンの2館の博物館に保管されている4つの南米有蹄類標本(約1万2000年前のトクソドン標本2例と、炭素法では年代が測定できなかったマクラウケニア標本2例)からもコラーゲンを抽出してアミノ酸配列を解読し、系統樹のどこに入るかを比較検討した。

化石に基づく2011年の報告では、南

米有蹄類はゾウやマナティーとともにアフリカ獣類を構成する動物であることが示唆されていた¹。しかし、コラーゲンのアミノ酸配列に基づいた今回の報告によって、アルゼンチンの南米有蹄類標本はウマやバク、サイを含む奇蹄類に最も近縁であることが明らかになった。この成果は2015年3月18日にNatureオンライン版に報告された²。

ケンブリッジ大学(英国)の古生物学者Rob Asher(今回の研究チームには入っていない)は、今回の研究成果を「大きな前進だ」と評し、これですべて、マクラウケニアやトクソドンの身体形質がどのように進化したかを探り始めることができる」と話す。

古代タンパク質がもたらす革命

大きな成果が得られたにもかかわらず、今回の研究に参加した研究者たちは「これはまだスタート地点に立ったにすぎない」と言う。生命系統樹の研究において、古代タンパク質が古代DNAに引けを取らないほどの革命をもたらす得ることが今回実証されたからだ。彼らは論文中で、古代タンパク質のアミノ酸配列解読法なら「古代DNAの場合よりはるかに古い年代の化石でも解析できる可能性がある」と述べている。Collinsによれば、最新の分析機器の性能からみて、現在では古代の標本からかつての何十倍もの情報が得られるようになってきているという。最新の質量分析計を使えば、タンパク質

の質量を以前よりはるかに正確に測定でき、タンパク質混合物に含まれる希少な成分を回収して濃縮することも可能なのだ。

これまで回収された中で最古のDNAは、グリーンランドの氷床コアに由来する80万～45万年前のものだ³。タンパク質であれば、数百万年前のものまで回収可能だと考えられる。2007年に米国の研究チームが、6800万年前の恐竜の化石からコラーゲン断片を抽出してアミノ酸配列を解読したと報告した⁴が、この結果に対しては異論も多い。これを除くと、今までに回収された最古のタンパク質配列は、320万年前に北極圏に生息していたラクダの一種のものだ⁵。「400万年前のタンパク質であれば、問題なく回収できるでしょう。寒冷地なら2000万年前のものでも回収可能かもしれません」とCollinsは話す。

タンパク質を回収してそのアミノ酸配列を解読する手法は、DNA回収が難しい高温環境に最近まで生息していた絶滅種について調べる際にも役立つかもしれない。例えば、後期更新世(約12万6000～1万2000年前)に棲息していた、インドネシア・フローレス島の小型のゾウや巨大な齧歯類、オーストラリアの巨大なトカゲ類や巨大カンガルーといった、Collinsの言う「奇妙で不思議な」動物たちだ。

Asherは、古代タンパク質が古代DNAほどの革命をもたらすとは思っていないが、その秘めたる可能性を思うと「胸がわくわくする」と述べている。彼によれば、過去数百万年以内に絶滅した生物種に関する通説が、「古代タンパク質の解析によって揺らぐ可能性だってある」という。

(翻訳：船田晶子)

1. Agnolin, F. L. & Chimento, N. R. *Mamm. Biol.* **76**, 101-108 (2011).
2. Welker, F. et al. *Nature* <http://dx.doi.org/10.1038/nature14249> (2015).
3. Willerslev, E. et al. *Science* **317**, 111-114 (2007).
4. Asara, J. M. et al. *Science* **316**, 280-285 (2007).
5. Rybczynski, N. et al. *Nature Commun.* **4**, 1550 (2013).

ローレンシウムの居場所は決まるか

Exotic atom struggles to find its place in the periodic table

DAVIDE CASTELVECCHI 2015年4月8日 オンライン掲載 (doi:10.1038/nature.2015.17275)

103番元素ローレンシウムの第一イオン化エネルギーの測定に初めて成功した。
周期表上のローレンシウムの位置と周期表自体の構造をめぐる議論が
再燃するかもしれない。

化学者と物理学者らによる国際共同研究チームが、103番元素ローレンシウム(Lr)の第一イオン化エネルギーの測定に世界で初めて成功し、*Nature* 2015年4月9日号に報告した¹。今回の成功は化学では離れ業といえる。ローレンシウムは、自然界に存在せず人工的に作るしかないが、ごく微量しか作るができない上、寿命が短い(ローレンシウム256で半減期約27秒)からだ。

ローレンシウムは、サイクロトロン粒子加速器を発明したアーネスト・ローレンスにちなんで名付けられた。第一イオン化エネルギーは、中性原子から電子を1個取り去って陽イオンにするために必要なエネルギーのことで、原子の化学的性質を理解するための基礎となる。しかしこれまでに測定値が得られていたのは、99番元素のアインスタインウムまでであった。ローレンシウムは、第一イオン化エネルギーが測定された中で最も重い元素となった。

茨城県那珂郡東海村の日本原子力研究開発機構(JAEA)の研究者らは、人工同位体であるカリホルニウムでできた標的にホウ素イオンビームを照射することで、ローレンシウムを合成した。この方法では、ローレンシウム256(103個の陽子と153個の中性子を持つ同位体)が数秒に1個生成する。

研究者らは、合成したローレンシウム原子をヨウ化カドミウムのエアロゾル中で捕まえ、2700ケルビン以上に加熱した金属表面に接触させた。高温の金属表

面との相互作用によって、一部の原子は電子を1個放出して陽イオンとなる。こうしてできた陽イオンの数を数えることで、イオン化に必要なエネルギーを計算できるわけだ。その結果、ローレンシウムの第一イオン化エネルギーはたったの4.96電子ボルトであることが分かった。これは、周期表中の元素では5番目に低い。「異常なほど小さな値です。」とJAEAの化学者で論文著者の佐藤哲也^{さとうてつや}は言う。

実験の結果から、ローレンシウムの最外殻電子は、非常にゆるく束縛されていることが示唆された。この性質は、周期表の左端の元素(アルカリ金属：ナトリウム、カリウムなど)と同様であり、共著者であるテルアビブ大学(イスラエル)の研究者らによる理論予測とも一致する。

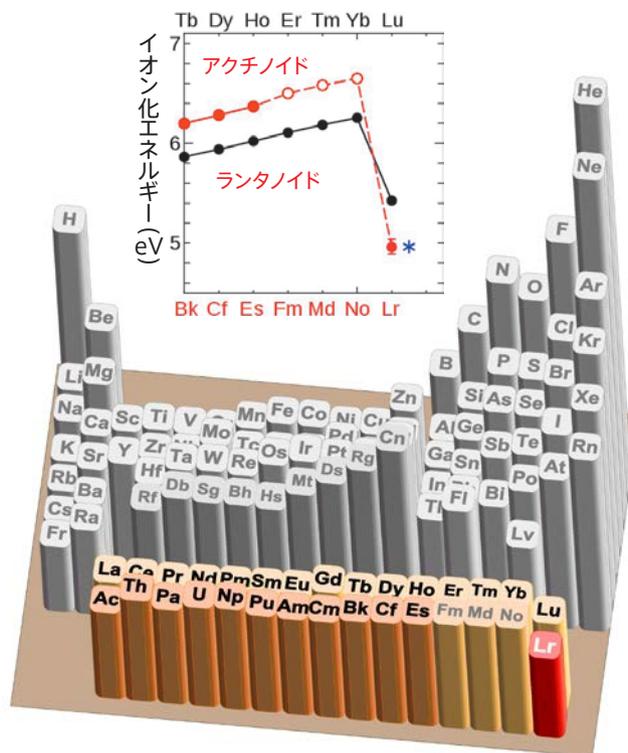
アクチノイド論争

今回の結果によって、「ローレンシウムを周期表のどこに配置するべきか」という議論が再燃する可能性がある。周期表は、元素の最外殻電子の配置によって族やブロックに分けられている。ブロックの分類は、最外殻電子軌道の種類を反映していて、それぞれsブロック、pブロック、dブロック、fブロックと呼ばれる。電子軌道とは、原子核の周りで電子が存在している確率の高い空間領域のことで、量子論を用いて計算される。s軌道は球状、p軌道はダンベル型だが、その他の軌道はもっと複雑な形をしている。元素の化学的な反応性は、最外殻電子の取り除きやすさ、あるいは電子の受け入

れやすさなどによって左右される。つまり、周期表の同じ族の元素は電子配置が似ているため、似た化学的挙動を示す傾向にあるのだ。

一部の化学者は、ローレンシウムとルテチウムをdブロック左端に配置すべきだと主張する。これらの元素は、dブロック左端の縦列に属するスカンジウムおよびイットリウムと化学的性質が似ているからだ。この主張に従うと、dブロック左端には、上からスカンジウム、イットリウム、ルテチウム、ローレンシウムが順に並ぶことになる。しかし、多くの標準的な周期表では、この主張とは異なり、ルテチウムとローレンシウムを、それぞれランタノイド（ランタンで始まる15個の元素群）とアクチノイド（アクチニウムで始まる15個の元素群）の最後の元素として位置付けている。そして、ランタノイドとアクチノイドは、別表（fブロック）として周期表の下に添付されている。これらの周期表は、化学者の国際学術機関である国際純正・応用化学連合（IUPAC）が提示しているものを含め、「fブロック元素は全てイットリウムの真下の2つの枠内に属しており、本質的にdブロックのサブユニットである」との考えに基づいて作られているからだ。

ローレンシウムの場合、dブロックかfブロックのどちらに属するのかという単純な2択では済まない。実験と数値モデリングの結果から、ローレンシウムの最外殻電子は、実はダンベル型のp軌道を占めることが示唆されている。ルテチウムから考えるとこの電子はd軌道に入るべきだが、教科書には、p軌道のエネルギーが相対論効果によって低くなるため、このようなことが起こると書かれている。ローレンシウムの内側の電子は光速に近い速度で運動しており、相対論効果によって軌道半径が収縮する（相対論的収縮効果）。この収縮によって原子核の正電荷の影響が遮蔽される（相対論的遮蔽効果）ため、外側の電子に影響が及ぶわけだ。106番元素の超重元素シーボギウムなどについても同様の効果が



図（上）重ランタノイド（黒）と重アクチノイド（赤）領域のイオン化エネルギー

（下）イオン化エネルギーの値を高さで表した元素の周期表

アクチノイドのイオン化エネルギーがランタノイドに見られる傾向と一致した。（アクチノイドの○は予測値、他の●●は実測値、*は今回新たに計算した理論値）

見いだされている。

今回の論文共著者の中には、「ローレンシウムはfブロックのアクチノイドに属する」という説が今回の研究によって裏付けられた、と主張する人がいる。JAEAで超重元素研究グループを最近まで率いていたMatthias Schädelは、「イオン化エネルギーが非常に低いことから、この説が見事に裏付けられます」と言う。ルテチウムは、ランタノイドの中でイオン化エネルギーが最も低い。ランタノイドとアクチノイドのイオン化エネルギーが同じ傾向を示すことが明らかになったため、こう結論付けたわけだ。彼は、1980年代に、ローレンシウムとfブロック元素の類似性を示す実験を先駆けて行った研究者の1人だ。

しかし、シンシナティ大学（米国オハイオ州）の化学者William Jensenは、この研究結果がまさに正反対のことを示していると指摘する。ほとんどのアクチノイドの第一イオン化エネルギーは、ランタノイドよりも高い。ローレンシウムでは逆に、第一イオン化エネルギーがルテチウムのそれより低いことから、dブ

ロック元素との類似性が強いと考えられるのだ。このため彼は、2015年3月21日に*Foundations of Chemistry*に発表した論文²で、ローレンシウムをdブロックに配置するよう提案している。

佐藤は、今回*Nature*に提示した証拠だけでは問題は解決されないと考えている。また、IUPACの無機化学部門の部門長Jan Reedijkは、「IUPACは、ルテチウムとローレンシウムをfブロックとdブロックのどちらに入れるべきかに関して公式見解をまだ表明していません」と話し、「確かに今回の論文は、この議論を再開し、深めていくのに役立つかもしれませんが、IUPACは夏の会議でこの問題を取り上げる可能性があります」と付け加える。「ほとんどの化学者がこうした論争に気付いてもいないのが残念です。きちんと筋の通った周期表を作ることに関心を持つべきだと思います」とJensenは言う。

（翻訳：藤野正美）

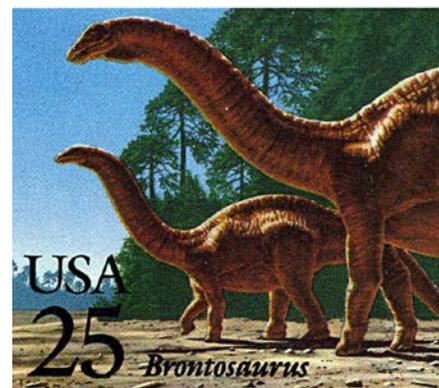
1. Sato, T. K. et al. *Nature* **520**, 209-211 (2015).
2. Jensen, W. *Found. Chem.*
<http://dx.doi.org/10.1007/s1069801592161> (2015).

「ブロントサウルス」が復活する？

Beloved Brontosaurus makes a comeback

EWEN CALLAWAY 2015年4月7日 オンライン掲載 (doi:10.1038/nature.2015.17257)

竜脚類ディプロドクス科の系統樹を見直した研究から、アパトサウルスと同種とされたジュラ紀の巨大草食恐竜ブロントサウルスに独立種であることを示す特徴が見いだされたという。



1989年に米国で発行された切手。

ジュラ紀を代表する巨大草食恐竜として、その名が広く世に知られている「ブロントサウルス (*Brontosaurus*)」。だが、それが学名として存在したのは、実は発見からわずか20年余り、20世紀の初頭までだった。古生物学界が「アパトサウルス (*Apatosaurus*)」と同種であるという公式見解を示したため、分類学的地位を失ってしまったのだ。ところが、この決定から1世紀以上が経過した2015年4月7日、ブロントサウルスはやはり独立種として分類されるべきだとする研究結果がPeerJに掲載された¹。類似の草食恐竜の化石数十点を新たに分析して導き出した結論だという。これまで、古生物ファンが口にはせざにはいらなかった「ブロントサウルスという名前は20世紀初頭に無効になった」といううんちくにも、早速改訂が必要になりそうだ。

ブロントサウルスは、早々に学名が変更されたにもかかわらず、映画などでその名が使われ続けたために、20世紀後半になってもまだ、多くの人々がこの名前前で呼んでいた。この事実は、1989年に米国郵政公社が「ブロントサウルス」と明記した切手を発行したことからも見て取れる。科学を無視する行為だとして厳しく批判されたものの、同公社はこれに対し「一般に広く知られている名前を使った」と反論した。

ブロントサウルスの栄光と転落、そして今回の復活劇は、19世紀後半に巻き起こった「化石戦争」に端を発している。金の採掘で一山当てようと米国西部に多

くの人々が殺到していた当時、また別の場所では「巨大なトカゲ」を探し求めて地面を掘り続ける人々がいた。その中心的人物が古生物学者のエドワード・コープ (Edward Cope) とオスニエル・マーシュ (Othniel Marsh) であり、この2人の化石発掘競争がこの時代の古生物学を形作ったと言っても過言ではない。

今回の論文でブロントサウルスの地位を復活させた、リスボン新大学 (ポルトガル) の古生物学者 Emanuel Tschopp は、「コープとマーシュはライバル関係にあり、とにかく先を急いで新種を発表していました。ただ、新種の根拠とされた標本は極めて断片的なものが多く、直接比較することはできません」と説明する。

1877年、マーシュのチームが米国コロラド州のモリソン累層で巨大な骨の化石を発見、彼はこれが新種の恐竜であると判断し、「*Apatosaurus ajax*」と命名した。*Apatosaurus* はギリシャ語で「惑わせるトカゲ」を意味し、*ajax* はギリシャ神話の英雄「Ajax」にちなんでいる。2年後、マーシュは今度、ワイオミング州コモ・ブラフの同じ岩層で別の巨大恐竜の化石を発見する。これも新種と判断した彼は、「*Brontosaurus excelsus*」と命名した。*Brontosaurus* はギリシャ語で「雷トカゲ」、*excelsus* はラテン語で「高貴な」を意味する。ブロントサウルスが日本で「雷竜 (かみなりりゅう、らいりゅう)」とも呼ばれていたのは、この属名に由来する。

ところが1901年、古生物学者エルマー・リグス (Elmer Riggs) らがコロ

ラド州フルイタで、アパトサウルスとブロントサウルスの両方に似た化石を発見する。1903年、リグスはこの新標本に基づき、マーシュが記載したアパトサウルスとブロントサウルスの標本は同属別種のものであるという結論を下した。リグスはまた、アパトサウルスの模式標本はブロントサウルスの若い個体にすぎない、とも指摘した。

その後の研究でも、ブロントサウルスを独立の種とする見方に対して疑問が相次ぎ、最終的に古生物学界は、この2種を同一と見なすことで合意に至った。分類名は、18世紀のスウェーデン人分類学者カール・リンネ (Carl Linnaeus) が提唱し、現在も使われている「同じ動物の学名は最初に与えられたものを優先する」というルールに従い、先に記載された「アパトサウルス」が採用された。これにより、*Brontosaurus excelsus* として記載された化石標本は、*Apatosaurus excelsus* と改名された。

系統樹の作成

Tschoppが今回の研究に着手したのは、ブロントサウルスを復活させるためではなかった。アパトサウルスをはじめとする巨大草食恐竜の分類群であるディプロドクス科は、よく知られた竜脚類グループだが、分類学的な位置付けが疑わしい種も複数含まれており、また属間の系統関係もあまり分かっていない。こうした不明点を明らかにするため、彼は、化石標本がどのように分類されたのか再確認



1905年に完成・公開された、米国自然史博物館（ニューヨーク）のブロントサウルスの骨格標本。竜脚類の骨格標本展示はこれが初めてだった。

し、異なる標本間に見られる解剖学的な差異が同一種内のばらつきなのか、それとも種や属が異なることを意味するのか、調べ直すことにした。Tschoppの研究チームは、ディプロドクス科に属する約20種全てについて、のべ数十点に及ぶ標本で500近くの解剖学的形質を分析し、系統樹を作成した。データの収集には、欧米各地の20の博物館を訪ね歩き、5年の歳月を要したという。

こうして完成した系統樹は、ディプロドクス科内の進化的関係についてすでに確立されている見方と、おおむね一致するものとなった。しかしTschoppらは、アパトサウルスとブロントサウルスには、それぞれを固有の属とするのに十分な差異がある、とも結論している。両者の解剖学的な差異には不明瞭なものが多いが、首の太さの違いは明らかだという。「いずれも非常に頑強で巨大な動物ですが、アパトサウルスの方が首が太く、よりがっしりしています」とTschoppは説明する。

ブロントサウルスを属名として復活させることについて、Tschoppらはかなり慎重に検討したという。反発があることも予想している。「ブロントサウルスはとても有名なので、今回の発見が大きな意味を持つことは分かっていました。この結果については今後、科学的な議論が行われるでしょう。そうなることを望んでいます。科学とはそういうものです

から」とTschoppは語る。

今回の研究成果の目玉は、確かにブロントサウルスの復活かもしれないが、彼らの報告によれば、分類学的な位置付けを変える必要のある恐竜は他にもいるという。例えば、*Diplodocus hayi* という種には、ガレアモプス属 (*Galeamopus*) という独立した属が与えられるべきで、また、ポルトガルで発見されたディンヘイロサウルス属 (*Dinheirosaurus*) とされている恐竜は、北米でしか化石が見つかっていないスーパーサウルス属 (*Supersaurus*) に属すると判定された。

学名の競争

今回の研究成果を「ディプロドクス科の恐竜に関する現時点で最高の見解」と評価するのは、ブリストル大学 (英国) の古脊椎動物学者 Michael Benton だ。Tschoppらによって今回明らかになったブロントサウルスとアパトサウルスを区別する形質は、竜脚類の他の属を決定付ける特徴とも合致する。

「ブロントサウルスとアパトサウルスがやはり別々の種だった、というのはかなりの衝撃です。この2つの名前はこれまで、『異名』の意味を学生に説明するときの典型例として必ず登場してきました。マーシュとコーブがいかに先を急いで新しい分類群を記載し、時として同じ動物を重複して命名していたか、そのスピードや卑劣な行いを説明する際の

例としても定着していましたからね」と Benton は話す。

ロンドン大学インペリアルカレッジ (英国) の古生物学者 Philip Mannion も、今回の研究の重要性はブロントサウルスの復活にとどまらなると評価する。これまでに見つかっているディプロドクス科の恐竜の化石が、どの属のどの種のものなのかを明白にすることで、今後新たに発見されるだろう骨の正確な分類が容易になるとともに、この史上最大級の恐竜がどのような進化の道をたどったかを解明することにも役立つからだ。

「ブロントサウルスは人々の想像力を大いにかき立てた特別な存在です。一般社会に与える影響も大きいでしょう」と語る Mannion には、この件についてある個人的な思い入れがある。

彼は数年前、あるポスター会社から「ブロントサウルスは恐竜の名前として有効なのか」という問い合わせを受けたという。「お父さんが子どもにポスターを買い与えたところ、即座に『ブロントサウルスっていう恐竜は、本当はいなかったんだよ』と言われたというのです」と Mannion は振り返る。彼は問い合わせに対し、子どもが正しいと伝えたそうだが、今回の結果を受けて、「あの親子に教えてあげたいですね」と語った。■

(翻訳：小林盛方)

1. Tschopp, E., Mateus, O. & Benson, R. B. J. PeerJ <http://dx.doi.org/10.7717/peerj.857> (2015).

「水の舌」で獲物を捕らえるトビハゼ

Fish uses 'water tongue' to grab prey on land

DANIEL CRESSEY 2015年4月18日 オンライン掲載 (doi:10.1038/nature.2015.17123)

水を舌のように使うトビハゼの捕食方法から、
初期の陸上動物が捕食のために舌を進化させてきた可能性が示された。

水陸両生魚類であるトビハゼの風変わりな狩りの方法が明らかになった。アントワープ大学(ベルギー)の生物学者Krijn Michelをはじめとする研究チームが、ハイスピードX線カメラを使って大型のトビハゼ *Periophthalmus barbarus* の捕食行動を撮影したところ、この魚が陸上で狩りを行う際、口の中に蓄えた水を使って、あたかも舌で丸め込むように獲物を捕らえていることが分かったのだ。この研究成果は、*Proceedings of the Royal Society B* に報告された¹。

今回の結果は、動物の海から陸上への適応の謎を解明する上で、新たな手掛かりとなる可能性がある。2006年にMichelの同僚らによって、アフリカン

イールキャット (*Channallabes apus*) が陸上でもうまく捕食できることが明らかにされた²ものの、陸に上がった最初の動物の捕食行動については、脊椎や四肢の骨格構造といった「移動」に着目した研究と比べて、あまり研究が進んでいないからだ。

水中で捕食する魚類の多くは、獲物を周囲の水ごと吸引して飲み込む「吸引捕食」と呼ばれる方法で狩りをする。しかし、陸上ではこの方法は使えず、獲物を口の中に引きずり込むには柔軟で動きのある舌が必要になる。だが、魚の舌は運動性に乏しく、狩りに役立つとは言い難い。

この問題を回避するためにトビハゼ

がとったのが、口の中に水を蓄えて陸に上がり、それを「流体力学的な舌 (hydrodynamic tongue)」として使う、独特な捕食方法である。Michelらは今回、アクリル樹脂製の水槽の底に餌(エビの小片)を置いて、トビハゼが捕食する様子をハイスピードX線カメラで撮影した。得られた映像には、トビハゼが、まず大きく口を開け、餌に向けて水を徐々に吐き出しながら近づき、次にその水が餌を包み込むように広がった直後に顎で餌を囲い込み、最後に吐き出した水の一部を餌と共に吸い込んで口を閉じる様子をはっきりと映し出されていた。

「水を獲物に吐きかけて、直後にその水を獲物と一緒にものすごい速さで吸い上げます。口の中にある水を舌の代わりに使っているのです」とMichelは説明する。

この一連の動きは、上下の顎の骨や舌骨など複数の骨を動かすことで作り出されており、Michelによると、それは水中の魚類が行う吸引捕食ではなく、両生類であるイモリが舌を使って獲物を捕らえる際の動きに似ているという。ということは、水を使った同様の捕食方法が、陸上における捕食行動の進化の初期段階とも考えられる。

トビハゼの「水の舌」を使った捕食法では、捕らえた獲物を口の奥に移動させて飲み込むことも可能だ。これは、アフリカンイールキャットのように餌を飲み込むために水中に戻らなければならない種に比べて、陸上での生活にかなり有利であるといえる。

ところがそんなトビハゼも、水中では逆にうまく獲物を捕らえることができないという。「トビハゼは陸上での捕食がとてうまく、餌を置くとほんの一瞬のうちになくなってしまいます」とMichelは舌を巻く。「一方で、水中での捕食はかなりぶざまです。完全に失敗することもあるんですよ」。

(翻訳：小林盛方)



1. Michel, K. B., Heiss, E., Aerts, P. & Van Wassenbergh, P. *Proc. R. Soc. B* 20150057 (2015).
2. Van Wassenbergh, S. et al. *Nature* **440**, 881 (2006).

平らなレンズ

レンズ豆とは無縁の形に進化

レンズという名称は、緩やかな曲面を持つ「レンズ豆」に由来する。だが、未来のカメラは光の焦点を結ぶのに平らなレンズを使うことになるかもしれない。出っ張りなしに光線を散乱・屈折できる平面レンズが大きく進歩しつつある。

くるくる丸めたり財布に忍ばせたりできるスマートフォンが望まれる中、実験室レベルでは柔軟な電子回路や電池、ディスプレイなどができ始めている。だが、数mmの厚みを持つレンズが障害になっている。画像のぼやけを克服するために複数の補正レンズが必要になる場合はなおさらだ。

大きな前進は2012年に起こった。ハーバード大学(米国マサチューセッツ州ケンブリッジ)の物理学者で技術者のFederico Capassoらが、初歩的な平面極薄レンズを発表したのだ。このガラス片は湾曲していないにもかかわらず、高密度かつ高精度に配置されたシリコンの微細な隆起によって、入射光を特定の計算された方向へ曲げることができる。ただしこのレンズが機能するのは単一の色(波長)の光に対してだけで、それもあまり正確とはいえなかった。

これに対し、2015年2月にScience オンライン版に詳細が報告された最新版は、概念実証を超える域に達した。このレンズは、赤と緑、青の光を完全に集光できる。つまり、これらの光を組み合わせて多色画像を生み出せるのだ。その後、より大型の試作品を作り上げ、「まさに予測どおりに機能しています」とCapassoは言う。こうしたレンズは写真システムや顕微鏡、天文観測機器のサイズと費用を削減できるだろう。

また、いずれは柔軟なプラスチックの上にプリントされ、薄くて曲げられる機器が実現する可能性もある。研究チームはグーグル社など技術企業数社と実用化を協議している。こうした扁平レンズは新種の小型軽量ディスプレイや撮像システムに役立つだろうと、グーグルX社の首席光学アーキテクトを務めるBernard Kressはいう。

問題は、レンズ豆に似ていないのにこれをレンズと呼べるかどうかだ。 ■

(翻訳協力: 鐘田和彦)



発芽の調節

植物は温度の記憶に基づいて

最適時期に発芽する種子を作っている

お母様はあなたの味方 (mother knows best) —これは植物についてもいえるようだ。ありふれた顕花植物のシロイヌナズナは、直近の気温の“記憶”を我が子である種子に伝え、やがて来る春に備えさせていることが、最近の研究で明らかになった。

英国ノリッジで作物遺伝学者たちが行った実験で、暖かい温度にさらされたシロイヌナズナは低温にさらされたものに比べ、より早く発芽する種子を生み出した。種子ができる数週間前に暖かさに曝露されていても、そうなる。

種子の固さをコントロール

研究にあたったのは独立の植物研究機関ジョン・イネスセンター(英国)とヨーク大学(英国)、エクセター大学(英国)の共同チームで、この違いが開花に関与するタンパク質によることを突き止めた。寒冷な天候では、このタンパク質の濃度が、子実の中のタンニン産生量を増やす。タンニンは種子の外皮を強くするので、濃度が高くなると外皮が固くなり、芽が出にくくなって発芽が遅れる。

「母親シロイヌナズナは突き破るべき種子外皮の固さを決め、それによって種子の発芽時期を制御しています」とジョン・イネスセンターの遺伝学者で論文共著者のSteven Penfieldは言う。論文は*Proceedings of the National Academy of Sciences*に発表された。暖かな天気の場合、母親シロイヌナズナはこのタンパク質の濃度を変えて、種子がすぐに発芽して高温を利用できるように調節する。

この発見は科学者だけでなく種苗会社の関心も集めているとPenfieldは指摘する。気候変動によって多くの植物種の発芽時期が変化中、今回の研究は、季節の感知に関与している遺伝子を改変すれば屋外の天気に関係なく種子の発芽時期を変えられることを示唆している。

種子の発芽時期を制御する機能を植物から消去すれば、作物育成の安定化に向けた重要な一歩となるだろうと、カリフォルニア大学デービス校(米国)の農業研究者Kent Bradfordはいう。彼はレタスに同様の発芽時期制御機構があるかどうかを調べる計画だ。「10年後や20年後に予測される環境に、レタスを適応させたいです」。 ■

(翻訳協力: 粟木瑞穂)



第一次世界大戦の頃に英国領サウスジョージア島にあったグリトビケン捕鯨基地。かなり前から使われなくなっている。

20 世紀の真の捕鯨頭数

World's whaling slaughter tallied

DANIEL CRESSEY 2015年3月12日号 Vol. 519 (140-141)

20 世紀中の商業捕鯨頭数が初めて算定され、290 万頭に上ることが分かった。

総生物体量で見ると、人類史上最大の動物捕獲・駆除と考えられる。

クジラが20世紀の捕鯨により打撃を受けたことを示す証拠はたくさんある。一部の見積もりによれば、マッコウクジラの個体数は捕鯨が行われる以前の3分の1にまで減少し、シロナガスクジラに至っては90%も減ってしまったという。現在、ミンククジラなど一部のクジラの個体数はかなり回復しているが、タイセイヨウセミクジラやミナミシロナガスクジラ（南半球のシロナガスクジラ亜種）などは今も絶滅の危機に瀕している。

しかし研究者らはこれまで、全世界の捕鯨頭数の集計に積極的に取り組んでこなかった。その主な理由は、国際捕鯨委員会 (IWC) のデータベースにある情報

が必ずしも信頼できるものではなかったからだ。ニューベッドフォード捕鯨博物館（米国マサチューセッツ州）の科学主任 Robert Rocha は話す。IWC は、各国の捕鯨頭数の把握および規制、捕鯨産業の監督やクジラの保護管理を目的とする国際機関である。

Rocha は、国立海洋漁業局（米国ワシントン州シアトル）の研究員 Phillip Clapham や Yulia Ivashchenko と共に、独自に捕鯨頭数の集計を行い、*Marine Fisheries Review* に報告した (R. C. Rocha Jr, P. J. Clapham and Y. V. Ivashchenko *Mar. Fish. Rev.* 76, 37-48; 2014)。「集計に着手してみて、驚きました」と Rocha。

Rocha らの見積もりによると、1900～1999年の間に捕鯨産業によって殺されたクジラは290万頭に上る。その内訳は、北大西洋で27万6442頭、北太平洋で56万3696頭、南半球で205万3956頭だ。人類による大量虐殺といえ、北米でのアメリカバイソンの狩猟・射殺やリョコウバトの捕獲・駆除などがよく知られている。それらの個体数はクジラに比べるとかなり多いが、生物体量として捉えた場合、20世紀の捕鯨はそうした例に引けを取らなかったと Rocha は見ている。

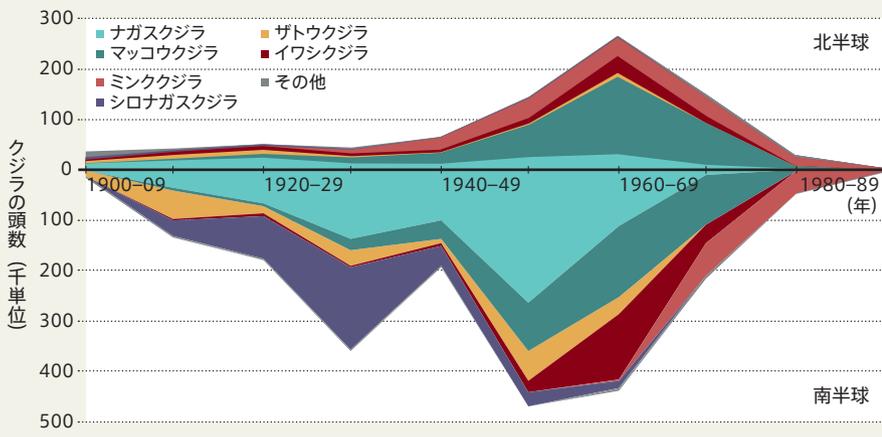
「過去に捕鯨で殺されたクジラの累計頭数は重要な数字です。なぜなら、我々の方針に影響してきますから。つまりこの数字から、かつて地球の海洋がクジラの生息を何頭くらいまで支えられたかを知ることが可能なのです」と、スタンフォード大学（米国カリフォルニア州）の海洋生態学者 Stephen Palumbi は説明する。彼は、クジラ290万頭の死は「信頼できる」数字と考えている。

1700年代初頭から1800年代末までに捕獲されたマッコウクジラの数約30万頭で、このときには、帆走捕鯨船が使われていた。しかし20世紀に入ると、ディーゼルエンジン^{もり}を備えた捕鯨船と爆発銃（爆発弾頭付きの捕鯨銃）が使われるようになり、わずか60年余りで、マッコウクジラの捕獲数は、帆走捕鯨時代の200年間の総捕獲頭数と同程度になってしまった。さらにその後のわずか10年間で、それとほぼ同数のマッコウクジラが捕獲された。1つのクジラ種が激減すると、業者は捕鯨対象を別のクジラ種に切り替えた（「対象も規模も史上最大の狩り」参照）。1980年代になって、IWCが商業捕鯨モラトリアムを採択したことで、商業捕鯨のほとんどが禁止となった。

「20世紀だけでどれだけ多くのクジラが殺されたかを知れば、誰でもショックを受けます。この数字は、捕鯨がいかに組織的かつ効率的に行われたかをよく表しています」と、米国ニューヨーク市に本部を置くNGO団体 Wildlife

対象も規模も史上最大の狩り

20世紀中、商業捕鯨によってさまざまなクジラ種が合計で約290万頭殺された。その大半はナガスクジラとマッコウクジラだったが、シロナガスクジラやイワシクジラ、ザトウクジラ、ミンククジラも千頭単位で捕獲された。



Conservation Societyで「Ocean Giants Program」の実行に当たっているクジラ類研究者Howard Rosenbaumは話す。

今回の最新の集計データは、Ivashchenkoの探偵顔負けの地道な調査のおかげでもある。彼女は2013年に博士論文作成のため、旧ソ連による北半球での違法な大規模捕鯨について調べた。旧ソ連の捕鯨従事者および研究者へ

のインタビューや、捕鯨従事者の報告から、ソ連の捕鯨船によって50万頭以上のクジラが捕獲されたことや、そのうち17万8811頭はIWCに全く申告されなかったことが分かった。

人類の捕鯨活動が始まる以前に生息していたクジラの頭数を、一部の個体群に関する遺伝学データを用いて推定した研究はすでにいくつかある。しかし、そう

した遺伝学的手法から類推される個体数は、捕鯨記録を基に出された数字よりもかなり大きいことがほとんどだと、Rosenbaumは話す。しかし現在では、遺伝学の技術が向上するとともに、旧ソ連の真の捕鯨頭数が明らかになったり他国の頭数修正に伴って捕鯨データが上方修正されたりしたため、遺伝学と捕鯨記録とから導かれる数値は徐々に近づいてきた。過去に捕獲されたクジラの頭数が明確になれば、1つのクジラ種が十分な回復に至ったかどうかを判定するための基準頭数を変更する必要も出てくるだろうとRosenbaumは話す。

なおRochaによれば、290万頭という数字は下限にすぎないという。エンジン付きの捕鯨船は昔の帆走捕鯨船に比べてはるかに効率的になったが、致命傷を負ったクジラが逃げてしまったり、あるいは公式記録に残されなかったりした場合もあったと思われる。「命を落としたクジラの実数は、この数字よりも多いでしょう」。

(翻訳：船田晶子)

世界初のブタ試料バイオバンク

Inside the first pig biobank

ALISON ABBOTT 2015年3月26日号 Vol. 519 (397-398)

糖尿病の長期的合併症の研究用に、大型動物のバイオバンクが設立された。

入念に作製された多種多様な組織試料は、無料で利用できる。

最初に取り出されるのは腎臓だ。その濃い赤色は、血液が洗い流されるにつれて薄れていきベージュ色に変わっていく。次は膵臓。入り組んだ内臓の中からこの組織を見つけ出すのは難しい。摘出できたら即座にドライアイスの上に置く。組織は動物が死ぬとすぐに分解が始まるため、手早く処理する必要がある。

この死後解剖では組織1つ1つの詳細が非常に重要なのだ。

こうして、Boar 1339と名付けられた雄ブタから貴重な器官が採取された。Boar 1339はドイツのある大学の農場で普通のブタと同じように3年半飼育された。他のブタと違っていたのは、このブタが生まれつき糖尿病を患っていたこと

だ。2015年3月初旬、Boar 1339の身体は科学に捧げられることになった。研究で使われる全ての動物を、可能な限り最大限に科学研究に利用しようという動きが盛んになってきたためだ。

体重226kgのBoar 1339から採取された数千に及ぶ小さな組織や体液の試料は、現在、新たに設立されたMIDY-PIGバイオバンク(ドイツ・ミュンヘン)に保管されている。このバイオバンクは、ヒト以外の遺伝子組換え大型動物から採取した組織を体系的に保管する世界初の貯蔵所で、Boar 1339以外にもさまざまな年齢のブタの全身の組織が集められている。

このバイオバンクは、糖尿病研究に役立てるために設立された施設で、ルードヴィヒ・マクシミリアン大学(ドイツ・ミュンヘン)に属する。毛細血管や神経

の変性、心臓病や腎臓病、そして失明など、糖尿病の長期的合併症に関係する分子とそのメカニズムを突き止めることを目的としている。これらの合併症は生涯にわたって進行し、解明はほとんど進んでいない。

「あまり認めたくないことですが、私たち人間は、ブタに非常によく似ています。ですから、この研究資源は非常に貴重なものとなるでしょう」とオックスフォード大学(英国)で糖尿病の研究を行っているPatrik Rorsmanは言う。これらの試料は世界各国の研究者が自由に使うことができる。支払うのは輸送費だけだ。

研究で使われる動物の数を減らせという圧力が強まるにつれ、バイオバンクが注目されるようになってきた。バイオバンクを介すことで、複数の研究チームが、同じ動物を用いて、異なる器官を調べたり、疾患を別の側面から研究したりすることができるためだ。「バイオバンクによって、動物のあらゆる組織を無駄なく有効に使うことができます」と語るのは、このブタ・バイオバンクを発足させたLMUの遺伝学者で獣外科医のEckhard Wolfだ。

1990年代後半から、ヒト試料を体系的に集めたバイオバンクが世界中で次々と設立された。だが、(ヒト以外の)動物バイオバンクはこれまでのところごく少数しかなく、しかもそのほとんどがマウスのものだ。ブタは飼育や繁殖に多額のコストが掛かるが、マウスより大型で、生理学的特徴や代謝が人間によく似ているため、非常に有用な試料となる可能性がある。

ブタ試料バイオバンクを作るに当たって、科学者たちは遺伝子工学とクローン技術を用い、変異を有するインスリン遺伝子MIDY (Mutant INS-gene-induced Diabetes of Youth)を持つブタを作出した。MIDYからできたプロインスリンはミスフォールドしているためにインスリンにならず、糖尿病を発症する。このため、このブタには毎日インスリンを注射しなくてはならない。次に、これらの



バイオバンクの試料によって構造解析および分子解析が可能になる。

ブタを健康なブタと交配させる。すると、第二世代の同腹仔のほぼ半分が糖尿病に罹患し、残りの半分は健康なブタとなる。従って、対照群用の健康なブタも同時に得られる。

こうして作出されたBoar 1339は、MIDY-PIGバイオバンクに登録された12番目のブタとなった。Boar 1339は、緑の多いミュンヘン郊外にある開校101年の獣医学学校の洞窟のような死体解剖室に、麻酔がかかった状態で到着した。Boar 1339を待っていたのは、マスクとガウンを身に着け、平行に並んだいくつもの解剖台の前で緊張した面持ちで構えている25人の獣医師と技術者のチームだった。

クレーンで後肢を釣り上げられたブタに、病理学者が致死量の麻酔薬を注射した。するとチームのメンバーはそれぞれメスや大きな肉切り包丁やペンチなどを手に、素早く正確な動きで作業を始めた。器官や筋肉、神経などが次々に切除され、組織は解剖台へと移される。待ち構えていた解剖担当者たちは、80ページに及ぶプロトコルに厳密に従って、複雑な試料作製プロセスを開始する。「我々は並外れて高度な試料採取を望んではい

ませんが、プロトコルのおかげで肝臓の重量を計るのを忘れていたことに気付いたりすることもあるのです」と、LMUの主任病理学者の1人、Andreas Blutkeは言う。たたき切ったり、穴を開けたりする音は騒々しいが、作業している人々は集中しているので、そうしたバックグラウンドの騒音もささやき程度にしか感じない。処理全体はたった2時間15分で終わる。

どの器官の細胞も大きさや形や方向が異なっていて、分布状態も一様でない。全ての器官を適切に表現するために、チームはさまざまな方法を使って多数の試料を作る。このシステムは非常に洗練されているため、目的とする細胞タイプを三次元的かつ解剖学的に再建できる。

この作業で極めて重要なのは、研究者たちがおのおのの試料を部分に分けて、それらを別々の方法で保存していることである。それぞれを構造解析または分子的解析に最適化するためだ。こうすることで、同じ試料を両タイプの解析法で調べることができるようになる。「同じ試料で分子プロファイリングと細胞解剖学的分析が可能なのは、このバイオバンクだけだと思います」とWolfは言う。

Rorsmanはこのバイオバンクのことを耳にしてすぐに、その利点に気付いた。彼は糖尿病の長期的合併症は、いくつかの異なる組織の細胞で起こる特定の分子の変化によってもたらされるのではないかと考えている。ヒトのバイオバンクから試料を入手するには倫理的な制約のために長い時間がかかるが、そうする前に、このバイオバンクの試料で自分の理論が正しい筋にあるかどうかを確認できそうだ、と彼は言う。ザルツブルグ大学(オーストリア)の糖尿病研究者Herbert Tempferは、すでにバイオバンクから得た腱の試料の分析を開始している。糖尿病を患っている人々の腱が非常に脆弱になることはよく知られている。

他の研究者たちは、ブタの糖尿病がヒトの糖尿病にどれぐらい類似しているかを調べようとしている。ハイデル

ベルク大学(ドイツ)の免疫学者Åsa Hidmarkは、3時間かけてBoar 1339の解体に参加し、ブタの足から皮膚の試料を採取した。Hidmarkは、糖尿病患者では皮膚の外層部で神経終末部が消失していることから、このブタの皮膚でも同じことが観察されるのではないかと期待している。

MIDY-PIG バイオバンクが最終的にどのような価値を持つかは、このバンクが

どれぐらい使われるかによるだろう。だが、使われるという保証はない。英国のケンブリッジに近いウェルカムトラスト・サンガー研究所のマウス試料バンクでは、940のマウス系統から集めた42種類の組織を収集しているにもかかわらず、これまでのところ試料の請求はたった50件程度しかない。「その価値が認識されていないのです」と、サンガー・マウスオートプシー・プロジェクトのリー

ダー Jacqui Whiteは述べる。

Wolfは、他の疾患の遺伝的ブタモデルが開発されたならば、このバイオバンクをさらに拡張したいと計画している。おそらく次は、遺伝子工学的に作製されたデュシェーヌ筋ジストロフィーのブタモデルになるだろう。遺伝子改変されたクローン胎児を移植された雌ブタが今、妊娠中である。

(翻訳：古川奈々子)

貯水池の水を長持ちさせる秘策

Slick idea proposed to stretch water supplies

MATTHEW WALD 2015年3月5日号 Vol. 519 (18-19)

湖の表面に薄い膜をはって水の蒸発を防ぐ技術が、干ばつに苦しむ米国に希望をもたらすかもしれない。

数年前から干ばつ続きの米国南西部の水管理当局は、海水の脱塩や人工降雨のための「雲の種まき」などの思い切った方法で水を供給することを真剣に考え始めている。一方、起業家たちは、半世紀も前に提案されたがうまくいかずに断念された技術を新たに復活させようと目論んでいる。貯水池の水の減少は大部分が蒸発によるものであるため、表面に蓋をして蒸発のペースを遅くし、少しでも長持ちさせようというのだ。蓋になるのは安価で無害な生分解性物質の膜で、分子1個分(約2nm)の厚さしかない。その効果は実証されたとは言い難いが、2014年にテキサス州で行われた野外実験では期待が持てそうな結果が出ている。

世界的に見て、貯水池から蒸発する水の量は消費される量より多く、その損失は高温で乾燥した地域で特に大きい。蒸発を遅くするために貯水池の表面をコーティングするという発想は何十年前からあり、米国とオーストラリアでは政府の研究者が技術開発に取り組んでいる。

一般的にはココナッツオイルかパームオイルに由来する化学物質が用いられ、ゴルフ場の池やプールなどの小さい規模ではすでに利用されている。けれども、大きい規模では風により表面の層が分裂してしまうため実用的ではなかったと、マサチューセッツ工科大学(米国ケンブリッジ)の工学者Moshe Alamaroは言う。

2014年の夏、テキサス州で、現代の技術でこの問題を解決できるか調べるための野外実験が開始された。実験の期間は7月から10月まで、費用は32万5000ドル(約3900万円)で、舞台となったアローヘッド湖の大きさは21km²あり、同州ウィチタフォールズ市の水源になっている。実験では、湖面に格子模様を描いて走るようにプログラムした自動操縦ボートから、フレキシブル・ソリューションズ・インターナショナル社(Flexible Solutions International; カナダ・ビクトリア)製の小規模な池やプール用の蒸発抑制剤を散布した。

2015年1月にテキサス州水資源開発

局(米国)がこの実験の分析結果を発表したが、それによると、散布の効果は有望ではあるが決定的ではないという(go.nature.com/zrcozd参照)。実験期間中にアローヘッド湖から蒸発によって失われた水の量は、近くにある同様の貯水池より15%少なかったと見積もられた。けれども、この差の全てをコーティングに帰することはできなかった。同局の分析では、小川から流入する水量や湖から浸出する水量などが明らかにされていないからである。テキサス州水資源開発局の水文学者で論文の共著者であるMark Wentzelは、「おそらくコーティングは蒸発量を減らす役に立ったと思いますが、絶対に有効だと断言する自信はありません」と打ち明ける。

Alamaroは、より積極的な技術的アプローチが必要だと言う。コーティングされた部分の水面はさざ波が立ちにくいので、小型軟式飛行船やドローンにレーダー装置を搭載して水面のさざ波を監視していれば、コーティングが破れた場所を把握することができる。彼は、こうして水面を常に監視し、必要に応じて再コーティングすれば、水面からの蒸発を70%は防げるはずだと見積もっている。

Alamaro自身も米国マサチューセッツ州ケンブリッジにモア・アクア社(More Aqua)を設立して、貯水池の水を徹底かつ継続的にコーティングする散布装置とスキマー(風に吹き寄せられてしまったコーティング剤を再び散布するために吸い上げる装置)からなるシス

テムを開発しようとしている。

同社は2015年の夏に、米国カリフォルニア州パロアルトの近郊で、自社のコーティング剤を使った予備テストを計画している。計画では、サービスを提供する代わりに蒸発を防いだ分の水を自社のもので、それを州内の公開市場で販売することになっている。ちなみに、カリフォルニア州の灌漑用水のコストは1エーカーフット（灌漑用水の量の単位で、1エーカーの土地を1フィートの深さに満たす水量。1233m³に相当）当たり1000ドル（約12万円）以上になる。

フレキシブル・ソリューションズ社のDaniel O' Brien社長は、テキサス州の灌漑用水の市場価格は345～700ドル（約4万～8万円）だが、自分たちの技術で貯水池からの蒸発を15%削減することができれば160ドル（約2万円）の費用で1エーカーフットの水の蒸発を防げることになるので、採算は十分とれると言う。

米国テキサス州の水資源局を退職して同州ラボックで水コンサルタント業を営



深刻な干ばつに苦しむテキサス州では、アローヘッド湖の水面を膜で覆って水の蒸発を防ぐ実験が行われ、蒸発量を15%減らすことに成功した。

んでいるWilliam Mullicanは、アローヘッド湖での実験がはっきりしない結果になったことについて、水を長持ちさせるためのその他の手段（「雲の種まき」や、土壌から水分を取り込まないようにやぶを伐採することなど）の効果を調べる野外実験でも同様の結果になることが

多いと指摘する。

テキサス州でのテストの有望な結果と、同州が直面する干ばつの深刻さを考えれば、この技術をもう一度試してみる価値はある、と彼は言う。「雨が降り始めれば、その必要はありませんが」。

（翻訳：三枝小夜子）

LARRY SMITH/EPA/CORBIS

RESEARCH HIGHLIGHT

シャチの狩りでは 閉経後の雌がリーダーに

Post-menopausal whales lead the hunt

2015年3月12日号 Vol. 519 (132)

シャチ (*Orcinus orca*; 写真) の雌は、閉経を迎えた後、狩りの専門知識を分かち合うことで血縁個体の生存を助けていることが、北米太平洋岸に生息する「レジデント (定住型)」のシャチ集団についての研究で明らかになった。

シャチの雌は40代で仔を産まなくなるが、その後も40年以上生き、中には90歳を超える個体もいる。一方、雄は50歳を超えることはほとんどない。雌が生殖可能な年齢を過ぎても長く生きていることが知られている動物は、シャチの他に、別のクジラ類であるコピレゴンドウとヒトのみである。

今回、エクセター大学 (英国) のDarren Croftのチームは、2001～2009年に北米の太平洋沿岸沖で撮影された、レジデントのシャチの計750時間以上に及ぶビデオ映像を解析した。すると、91歳を最高齢とする102頭のシャチの観察から、主



ARMANWERTH PHOTOGRAPHY/ISTOCK/THINKSTOCK

要な食物源であるサケ類を群れで狩る際に、閉経後の雌が群れを率いる傾向があることが明らかになった。このリーダーシップは特に、サケ類の個体数が少なく、狩りが困難な年に顕著だった。

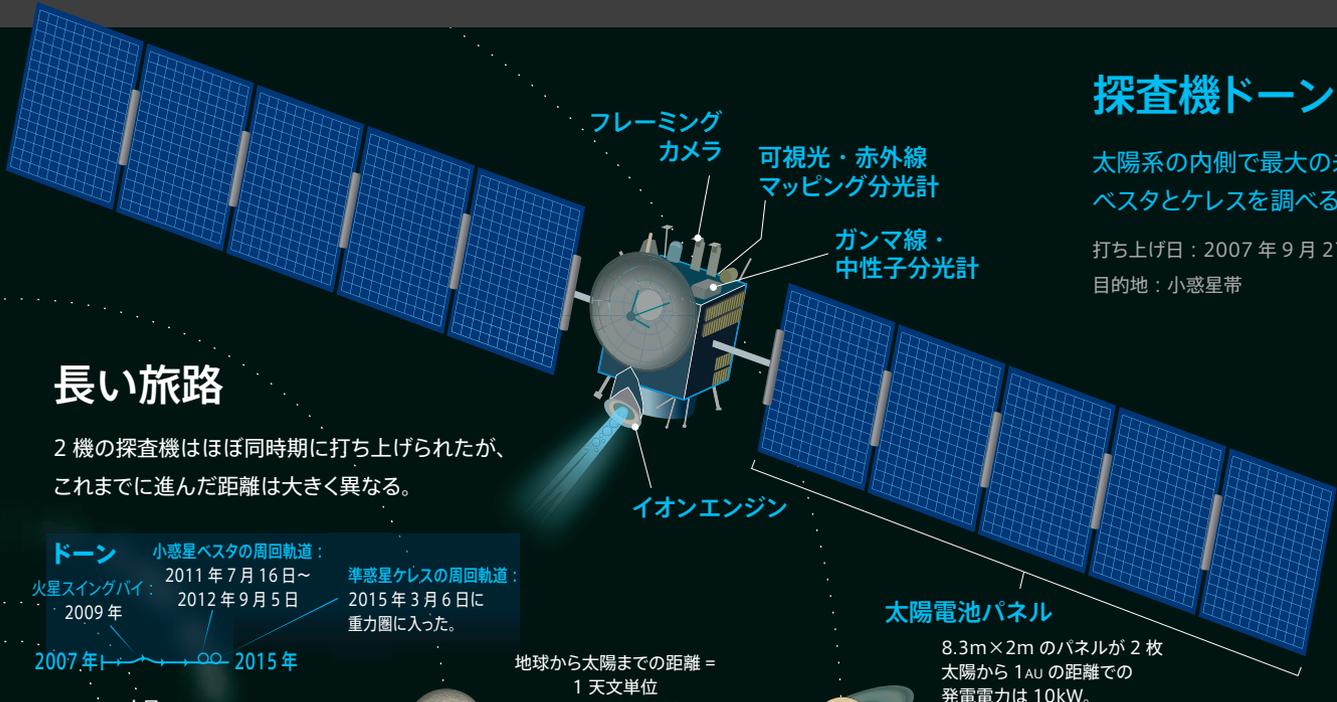
Croftらによると、今回の結果は、閉経後の雌が生態的なノウハウの提供源になることを直接的に示した初めての証拠だという。

Curr. Biol. <http://doi.org/2mx> (2015)

（翻訳：船田晶子）

ドーンとニューホライズンズの旅

2015年は準惑星の年だ。NASAのドーンとニューホライズンズという2機の探査機が、太陽系で最大級の2つの岩石質小天体に初めて接近し、科学者にその姿を見せてくれるのだ。



探査機ドーン

太陽系の内側で最大の未探査天体、ベスタとケレスを調べる。

打ち上げ日：2007年9月27日

目的地：小惑星帯

長い旅路

2機の探査機はほぼ同時期に打ち上げられたが、これまでに進んだ距離は大きく異なる。

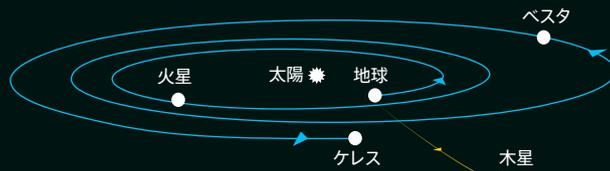


太陽電池パネル

8.3m×2mのパネルが2枚
太陽から1AUの距離での
発電電力は10kW。

それぞれの旅路

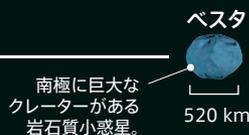
ドーンは、イオンエンジンによる加速と慣性飛行を繰り返して小惑星帯に到達。ニューホライズンズは、猛スピードでほぼ真すぐに冥王星へ。



ニューホライズンズは、太陽の重力を振り切って冥王星の彼方に向かうため、木星スイングバイにより1万4400km h⁻¹の加速を行った。

小惑星・準惑星・衛星

ケレスも冥王星も準惑星だが、一見、共通点はほとんどないように思われる。



大気：薄く、ところどころに水蒸気がある。

自転周期：9時間

温度：-140℃から-70℃

表面：岩石質で、おそらく下に氷が埋もれている。

ケレスに関する重要事項：

- 1801年にジュゼッペ・ピアッツィが発見。
- 小惑星帯で最大の天体。

知りたいこと：

- 水がどれほどあるか？
- 生命が生育可能な環境はあったか？

ドーンは火星と木星の間の小惑星帯にある準惑星ケレスを、ニューホライズンズは海王星より外側の軌道を運動する準惑星、冥王星を訪れる。今回の観測で、研究者たちの予想を覆す小天体の姿が映し出されると期待が高まっており、探査結果いかんにより準惑星の定義が見直される可能性もある。

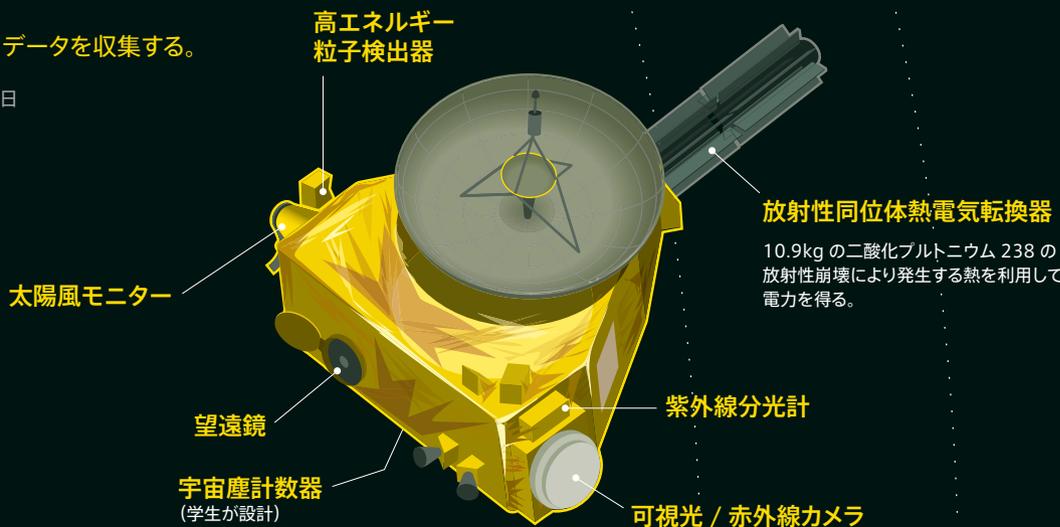


探査機ニューホライズンズ

太陽系外縁天体に関するデータを収集する。

打ち上げ日：2006年1月19日

目的地：カイパーベルト



SOURCE: NASA/JPL/JHU/APL



準惑星とは何か？

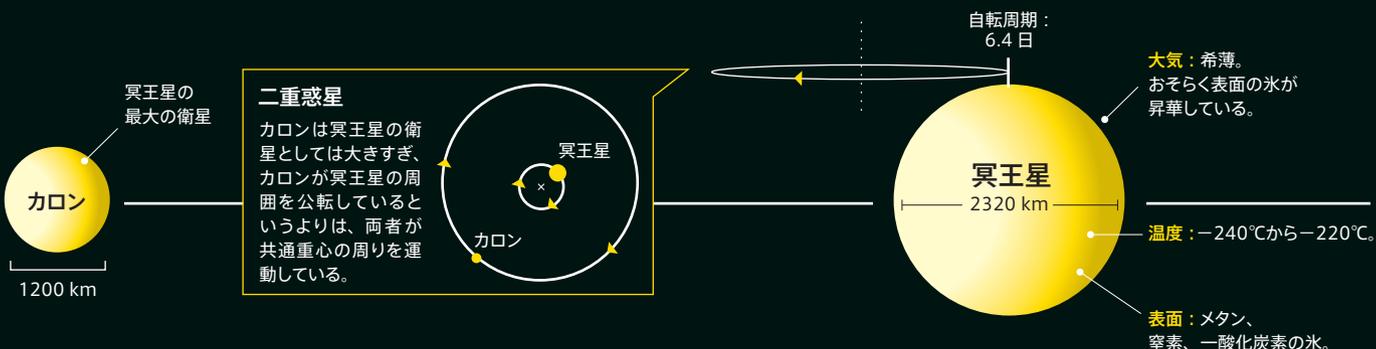
冥王星は数十年にわたり太陽系第9惑星と考えられていたが、カイパーベルトで大きな天体が相次いで発見されたことがきっかけとなり、その扱いが疑問視されるようになった。2006年に国際天文学連合が惑星を再定義したとき、冥王星は軌道から他の大型天体を重力的に掃き除いていないことを理由に惑星から格下げとなり、現在はケレスらとともに準惑星という新たな種類の天体に分類されている。

冥王星に関する重要事項：

- 1930年にクライド・トンボーが発見。
- 最初に発見されたカイパーベルト天体。

知りたいこと：

- 氷の表面はどんな様子？
- 地質活動の痕跡はあるか？



エンセラダスに生命の萌芽を見出す

せきね やすひと
関根 康人

東京大学大学院理学系研究科 地球惑星科学専攻 准教授。1978 年生まれ。2001 年、東京大学理学部卒。2006 年、同大学院修了後、同大学院新領域創成科学研究科助教、講師を経て、2014 年より現職。初期太陽系の形成過程を模擬した室内での化学実験や分析から、生命を育む環境がどのようにして生まれ進化してきたかに迫る、惑星科学・太陽系探査を牽引する研究者の 1 人。2010 年～エンセラダスにおける海底熱水反応実験に取り組む。2022 年打ち上げ予定の日欧共同木星系探査ミッション JUICE（ジュース）計画にも深く携わっている。

ガリレオやカッシーニ、火星ローバーなどによる惑星探査が進み、地球と似た環境がかつて存在した火星、液体の現存する木星の衛星エウロパ、土星のタイタンなどで、生命存在の可能性が議論されてきた。一方で、見向きもされなかった土星の小さな衛星エンセラダスが、にわかに注目を集めている。原始的な微生物であれば、生息可能であることが分かってきたからだ。東京大学大学院理学系研究科の関根康人准教授は、国際的な研究チームの一員として実験室での再現実験を担当し、微生物を育める環境の存在を実証することに成功した。

—— Nature ダイジェスト：惑星科学研究に入られた理由とは？

関根：極めて明快で、「地球生命の起源を明らかにする」という中高校生の頃からの夢を実現させるためです。この分野の研究は地質学や化学によるアプローチが主でしたが、私は生命を育む環境を生み出した根源を知りたいと思っていたので、それならば惑星の起源から迫ろうと考えました。2004年、博士課程2年時に米国航空宇宙局 (NASA) のエイムズ研究所に留学する機会を得ました。同じ年、1997年に打ち上げられた探査機カッシーニが土星系に到達し、衛星の1つであるタイタンの大気に関する研究が盛んに行われるようになりました。私も加わり、以来、土星系を中心に惑星科学研究を続けています^{1,2}。一方、地球と生命の共進化にも興味を持っており³、現在は地球進化学と惑星科学を両輪として研究を進めています。

—— 探査が進む土星系。その特徴とは？

土星は太陽から6番目に位置し、太陽系内で木星に次いで大きな惑星です。土星の内部には鉄、ニッケル、シリコンなどからなる岩石核があり、その周りを金属および液体の水素、液体ヘリウムが、さらに外側を高温のガスが覆っています。土星本体の周囲には7層の環 (内側から順にD環、C環、B環、A環、F環、G環、E環)があり、64個の衛星を伴っています。

土星系の探査が始まったのは1970年代です。まず、1979年にNASAの探査機パイオニア11号が、初めて接近し

ました。翌年にはボイジャー1号が接近し、衛星の画像撮影に成功。2004年に、NASAと欧州宇宙機関 (ESA) による探査機カッシーニが土星の周回軌道に入って詳細な探査を始めました。カッシーニは2017年まで探査を続ける予定ですが、主な探査対象は当初、衛星タイタンでした。その後、衛星エンセラダスも注目されるようになり、今回の成果に結び付きました。

—— 最初にタイタンが選ばれた理由とは？



タイタンは土星系最大の衛星で、直径5000km以上もあります。この直径は水星よりも大きく、火星の3分の2に及びます。小型の望遠鏡でも観察することができ、17世紀から存在が知られていました。1980年に探査機ボイジャーが接近したことで、窒素を主成分とする1.5気圧の厚い大気で覆われていることが分かりました。

さらに2004年、カッシーニによる周回観測や着陸機ホイヘンスによる観測から、①液体メタンの海や川が存在すること、②太陽によって温められた液体メタンは雲を作り、雨となって降り注ぐこと、③赤道付近に、広大な水の砂漠が見られること、などが明らかになりました。地球の水循環に似た「液体循環」が知られる天体は他にないため、研究者たちは生命が存在する可能性もあるのではないかと注目し始めました。その後、タイタンの大気を模した反応実験によって、核酸分子が生成可能であることや、隕石衝突時などに有機物が加水分解されてアミノ酸もでき得ることが示されまし



図1 探査機カッシーニ (左) と土星の衛星タイタン (右)。カッシーニには12の観測機器が搭載されている。土星とその衛星の探査を2004年から行っており、その活動は2017年に終了予定。カッシーニの調査により、タイタンには窒素とメタンからなる濃密な大気が存在していることが分かった。大気中では、太陽紫外光などをエネルギー源とした化学反応が起き、生成した高分子有機物のエアロゾルが全球を覆っている。

た。私たちも室内実験と数値シミュレーションによる解析を進め、40億年前に起きた小天体の度重なる衝突により窒素大気がもたらされたことを、2011年に明らかにしました¹。

生命体の有無は確かめられていませんが、タイタンは生命誕生前駆状態の研究対象として非常に興味深いといえます。

——今回は、別の衛星、エンセラダスに関する成果ですね。

はい、そのとおりです。エンセラダスは直径500kmと非常に小さい衛星です。存在は知られていたものの、ボイジャーの観測では、明るく輝く衛星であることぐらいしか分かっていませんでした。カッシーニの打ち上げ時点でも重要視されていなかったのですが、2005年にカッシーニからエンセラダスの接写画像が送られてきて状況が一変しました。表面は氷で覆われて白く輝いており、南半球はすべらかで割れ目のようなものが走っていることなどが分かったからです⁴。

——その姿が注目を集めた理由とは？
3つあります。1つ目は、北半球には小天体が衝突した跡（クレータ）がたくさ

んある一方で、南半球にはほとんどないこと。2つ目は、南極付近の地表の氷の割れ目周辺温度が、周囲に比べ120℃以上も高かったこと（エンセラダスの表面平均温度は-210℃）。3つ目は、その割れ目に沿って数十カ所から間欠泉（プリューム）が噴出していたことです。いずれも、エンセラダスの南半球が非常に活動的であることを示しています。

まず、クレータが注目を集めた理由ですが、活動していない天体ならば月のように全球がクレータだらけのままのはずです。クレータの数と密度から地殻がいつ頃できたかを割り出すことができ、分析の結果、エンセラダスの南極付近の地殻年代は1億～数百万年前であることが分かりました。つまり、南半球では、ごく最近でも地表が更新されているのです。

次にプリュームについてですが、カッシーニがプリュームの成分を調べたところ、主成分の水に加えて二酸化炭素やアンモニア、有機物、ナトリウム塩も含まれていることが分かりました。ナトリウム塩は、岩石と液体の水の反応で生じます。このことは、内部ではガスや有機物を含む液体の海が岩石核と触れ合っ

り、その海水が宇宙に噴き出していることを示しています。

——今回、さらなる進展があったのですね？

最大の成果は、プリュームの成分中にナノサイズ（5～10nm）の二酸化ケイ素の粒子（ナノシリカ粒子）が含まれていると分かったことです²。カッシーニには、飛んできた微粒子を分析する「ダスト分析器」が搭載されており、2004～2007年にかけて、謎の微粒子を30粒以上捉えました。質量分析の結果、これらの粒子がほぼ純粋な二酸化ケイ素からなる、ナノシリカ粒子であることが突き止められたのです。

にわかに、「このシリカはどこから飛んできたのか？」との議論が沸き上がりました。解析が進んだ結果、微粒子は土星のE環から飛んできたものであると分かりました。E環を構成する粒子の供給源がエンセラダスのプリュームであることは、これまでの探査で分かっていました。つまり、エンセラダス内部の海水にはナノシリカ微粒子が大量に含まれていて、それが噴出して土星E環になり、さらにE環の粒子が電磁気的な力で土星の外側に加速され、偶然、探査機に捉えられたというわけです。地球上でシリカ微粒子が大量に存在する場所といえば温泉です。シリカは、高温で岩石と水が反応する際に岩石から溶け出しますが、シリカを含んだ熱水が急冷されると、溶けきれなくなったシリカが微粒子として析出します。この微粒子が太陽光を散乱・反射するため、多くの温泉は濁っていたり、青く見えたりするのです。

私たち日本チームは、エンセラダス内部の環境を再現する実験を行い、ナノシリカ粒子ができるには、天体内部の岩石と地下の海が90℃を超える高温で反応しており、pHが8～10のアルカリ性であるはずだと結論付けました²。つまり、エンセラダスでは内部の海と岩石が単に触れ合っているだけでなく、地球の温泉や熱水噴出孔のように高温で反応してい

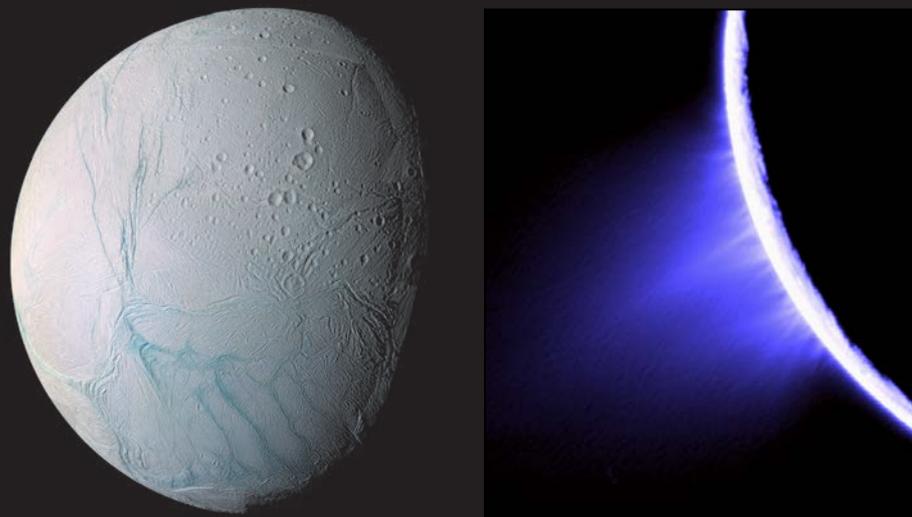


図2 土星の衛星エンセラダスの表面画像（左）と、その南極付近の割れ目からプリュームが噴出する様子（右）。南半球にはクレータが少なく、複数の割れ目が存在している。その割れ目上の数十地点からは、氷粒子とガスが噴出している。この天体が青白く見えるのは、噴出した氷粒子により太陽光が散乱されているからだ。

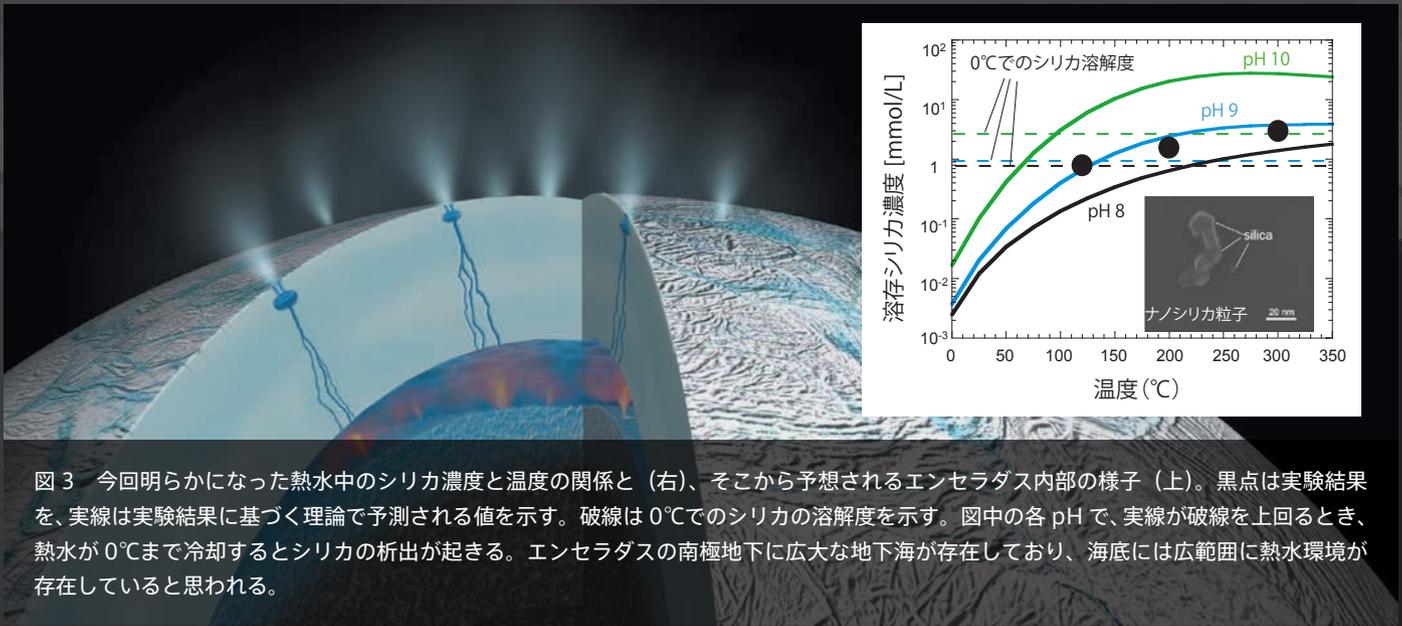


図3 今回明らかになった熱水中のシリカ濃度と温度の関係と（右）、そこから予想されるエンセラダス内部の様子（上）。黒点は実験結果を、実線は実験結果に基づく理論で予測される値を示す。破線は0°Cでのシリカの溶解度を示す。図中の各pHで、実線が破線を上回るとき、熱水が0°Cまで冷却するとシリカの析出が起きる。エンセラダスの南極地下に広大な地下海が存在しており、海底には広範囲に熱水環境が存在していると思われる。

る領域もあるということです。地球で90°Cを超えとなると、温泉としては非常に高温といえますね。

——この熱水活動が生命誕生のカギとなり得るのでしょうか？

まさにそこに注目しています。地球では、深海底の熱水噴出孔が生命誕生の場だったのではないかとされており、中でも大西洋中央海嶺付近にあるアトランティス岩体（通称ロストシティ）のような環境が原始地球にも存在し、生命の起源に寄与したのではないかと考えられています⁵。実はこの熱水噴出孔は、熱水としては90°Cと比較的低温で、メタンなどの有機物合成に適したアルカリ性の環境にあり、水素ガスに富んでいます。もちろん太陽エネルギーもない環境ですが、水素やメタンなどを食べる微生物（化学合成細菌）は生きていくことができ、実際にロストシティには化学合成細菌による独自の生態系が確認されています。

つまり、エンセラダスの内部に存在する熱水噴出孔に同様の微生物がいても不思議ではなく、仮に地球上の化学合成細菌をそこに持っていけば生息可能といえるでしょう。今後は、実際にプリュームのサンプルを採取し、微生物やその痕跡分子の存否、生体関連分子への

化学進化の有無といった検証が進められると思います。

——非常にワクワクする展開ですね。

そうなのですが、生命の誕生や進化には、さらにもう1つの不可欠な要素があります。それは、生命を育み、維持するための「時間」です。天体の活動が少なくとも億年単位で続く必要があると言われていますが、エンセラダスのような小天体が熱源をそれほど長期間にわたり保ち得るか、という点が問題になります。内部を長期間温めることなど不可能だろうとする研究者も大勢いますが、エンセラダスの楕円軌道で生じる潮汐力による加熱や、天体内の岩石に含まれる鉄成分の酸化による発熱、放射性核種が崩壊する際の発熱などの、さまざまな加熱方法が提案されてもいます⁶。

結論はまだ出ていませんが、私はこのような仕組みが複合的に相互作用すること、割と長い時間、温められてきたのではないかと考えています。今後のサンプル採取や、日欧米がチリに建設したアタカマ大型ミリ波サブミリ波干渉計（アルマ望遠鏡）などによって、エンセラダスのプリュームが詳しく解析されれば、さらにいろいろなことが明らかになると思います。そのためには、米国は

エンジンやロケットを、欧州は分析装置をとったように、各国が得意分野で探査に貢献していく必要があります。熱水噴出孔の研究を牽引する日本は、その知見を生かした再現実験などを担当する一方で、はやぶさのような国産探査機によって独自の探査を進めていくことになるでしょう。

——最後に、先生ご自身の抱負についてお話しください。

やはり、子どもの頃からの夢である、生命誕生の仕組みに迫りたいと思います。惑星探査はまず地形や磁場などの物理探査から始まりましたが、この10年で、ガスや水溶液などの組成、濃度勾配などを調べる化学探査が進みました。この先は、エネルギー論的な代謝経路予測、合成生物学などの知見を用いた生命探査が必要になると考えており、ぜひ実現したいと意気込んでいるところです。

——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. Sekine, Y. et al. *Nature Geoscience*, **4**, 359–362 (2011).
 2. Hsu, H.-W. et al. *Nature*, **519**, 207–210 (2015).
 3. Sekine, Y. et al. *Nature Communications*, **2**:502 (2011).
 4. Porco, C.C. et al. *Science*, **311**, 1393–1401 (2006).
 5. Kelley, D.S. et al. *Nature*, **412**, 145–149 (2001).
 6. Travis, B.J. & Schubert, G. *Icarus*, **250**, 32–42 (2015).

バイオベンチャー起業家を養成するブートキャンプ

Biotech Boot Camp

HEIDI LEDFORD 2015年3月26日号 Vol. 519 (402-405)

米国の研究助成機関は、バイオベンチャーを起業するための助成金を受けた科学者を成功に導くために、シリコンバレーの起業家が主催するプログラムを受講させている。

バイオベンチャー企業ギガジェン社 (GigaGen; 米国カリフォルニア州サンフランシスコ) の最高経営責任者である David Johnson がプレゼンを始めてから1分ほどたったところで、最初の邪魔が入った。セミナーホールの後ろの方にいた眼鏡をかけた男が、「俺の知ったことじゃない!」と怒鳴ったのだ。

Johnson は、驚きのあまり目をばちばちさせた。彼は、起業したばかりの科学者に9週間でビジネススキルをたたき込

むI-Corpsというプログラムの受講生だ。プログラムの一環で、自分の会社を紹介する10分間のプレゼンを準備してきていたが、早々に脱線させられてしまった。

Johnson は最初、何について「知ったことじゃない」と言われたのか、理解できなかった。免疫機能が低下した人々のために自分たちが開発しようとしている治療法のことだろうか?

「違う。あんただ。どうして俺があんたに興味を持たなきゃならないんだ?」と男は言った。

2014年10月に米国メリーランド州チェビーチェイスで開かれたI-Corpsのキックオフ・ミーティングで手荒に扱わ

れたのは、Johnson だけではない。痛みに対処する新しい治療法の必要性を説明することに時間を割き過ぎてしまったチームに対して、I-Corpsの創設者である Steve Blank は、「これから10週間、痛みについてくどくど話すつもりなら、あんたが痛い目にあうぞ」と言い放った。

Blank はその後、もう一度怒鳴った。相手は、別の企業の社長だ。自分のチームのビジネス戦略を明確にしてこなかったことに対して、「お前のプレゼンが他のやつらと違っていることに気付いているか? いい方向に違っているんじゃないぞ」と毒づいたのだ。

このような荒っぽい扱いはI-Corpsの教育法の1つである。I-CorpsはITベンチャー企業のためのブートキャンプだが、現在は、米国国立衛生研究所 (NIH; メリーランド州ベセスダ) による実験の一環としてバイオベンチャー企業も受け入れている。Blankはインストラクターに、受講者を激しく揺さぶって変化を受け入れやすくするように、と指示している。「キックオフ・ミーティングで受講者を威圧するのは、彼らをいたずらに困らせたり、嫌な思いをさせたりするためではありません。彼らは皆、『自分がこう考えるのだから正しいはずだ』という思い込みを持ってここに来ているので、この思い込みを捨てさせる必要があるのです」と彼は言う。

政府から資金提供を受けている研究にBlankのアプローチを適用できるかどうか試すように働きかけたのは、Dan Lipinski 下院議員 (民主党、イリノイ州



選出)だ。Lipinskiは、「彼らは優秀な研究者で、ビジネスとして成功しそうな素晴らしいアイデアを持っていると思っています。けれども、顧客になり得る人々と直接話をしてみないと、実際のところは分からないのです」と話す。創業という特殊な分野に、I-Corpsのアプローチとその裏付けとなる理論を適用できるのか、答えが出るのは何年も先のことになるだろう。けれども、2014年12月に最初のクラスが終わった時点で、受講した19のチームの多くが予想外の収穫を得ていた。いくつかの企業は思い切って方向転換するように助言され、中には、科学としては有望そうでも需要がなさそうな商品は開発を断念し、もっと市場を意識したものを開発するよう助言された企業もあった。

科学だけでは足りない

61歳のBlankは、カリフォルニア州シリコンバレーの矛盾を体現するような人物だ。一見、からりとした陽気な人物のように見えるが、その下にある現実的な効率主義が時折顔をのぞかせる。彼はしばしば彼自身の失敗談をネタにした愉快的逸話を聞かせてくれるが、キックオフ・ミーティングのほとんど全てのセッションが予定の時間より早く終わる。

Blankは大学を中退した後、米国空軍の戦闘機を修理する仕事に数年間従事してから、1978年にシリコンバレーにたどり着いた。ハイテクブーム前夜のカリフォルニアは、ガジェット好きの彼にはおあつらえの場所だった。彼はそこで8つのハイテク企業に関わったが、全てが成功したわけではなく、2つは「^{さんたん}惨憺たる結果に終わった」という。1999年になると、引退してカリフォルニア州ベスカデロで牧場暮らしを始めた。突然暇になった彼は、自分の成功と失敗について、じっくり検証する時間を持つことができた(彼は失敗と内省の重要性について、*Nature* 2011年9月8日号133ページで語っている)。

このときの内省がきっかけとなり、

Blankはハイテク起業家の育成カリキュラムを考案した。受講生に教えるのは、技術以外の要素にも目を向けるということと、営利化の詳細についてより早い段階でより深く考えるということだ。具体的には、どんな人が顧客になり、何を必要とし、どれだけの対価を支払うつもりがあるかを考えられるように訓練する。フェイエットビル州立大学(米国ノースカロライナ州)で起業について研究しているSteven Phelanによると、Blankのアプローチはみるみるうちにハイテク業界に広まったという。

このアプローチは、ビジネスの展開の仕方に好ましい変化をもたらした。だが、欠点を指摘する人々もいる。顧客の声を聞き過ぎると、革命的な進歩が起こらず、漸進的なものにとどまってしまうのだ、とPhelanは言う。「人は、どんなものが欲しいか尋ねられても、自分になじみのあることしか答えられないからです」(これに対してBlankは、顧客調査をうまくデザインすることでこの問題を回避できると反論している)。

工学者出身で、米国下院科学宇宙技術委員会のメンバーであるLipinskiは、数年前、Blankがスタンフォード大学(米国カリフォルニア州)で行っていた授業をたまたま見て、このプログラムの新しい利用法を思いついた。「研究者が起業の訓練を受けていないことに、このとき初めて気付いたのです。これだ!と思いましたが」と彼は当時を振り返る。

Lipinskiは以前から、米国中小企業技術改革研究プログラム(Small Business Innovation Research; SBIR)から助成金を受けている研究の質を問題視していた。この助成金は、基礎研究の成果を商品化へと発展させる取り組みを刺激することを目的としているが、実効性への疑問を投げ掛ける声が絶えない。*Nature*が2013年に行った分析でも、助成金の受取額が多い研究者が本気でビジネス化を目指しているケースはほとんどないことが明らかになっている(*Nature* 2013年7月11日号137~138ページ参照)。

「正直なところ、ビジネスを展開するためではなく研究を続けるためにSBIRが利用されているのではないかと感じることもあります」とLipinskiは言う。

LipinskiはBlankの授業に、SBIRから助成金を受けている研究者を優れた起業家に育て上げる方法を見たと確信した。彼はNIHと米国立科学財団(NSF;バージニア州アーリントン)に、このプログラムを採用するよう働きかけた。NSFが先にこれを採用し、「Innovation Corps(イノベーション部隊)」を略した「I-Corps」と命名して、会社を立ち上げようとしている科学者に受講させた(*Nature* 2011年12月1日号15ページ参照)。2011年から今日までに約500チームがプログラムを受講した。個人的な気付きによって成功を図れるならば、プログラムは大成功を取めたと言ってよい。ほとんど全てのチームが当初のビジネス戦略を変更し、そのうちの半数以上が実際に起業することができたのだ。

NIHは2014年からI-Corpsを採用し、米国立がん研究所(NCI;メリーランド州ベセスダ)が実験台になった。Blankは当初、自分のアプローチはあらゆる産業に使えるが、例外が1つだけあると言っていた。「生命科学ではうまくいかないと思っていたのです。第I相の臨床試験にこぎつけるまでに10年~15年もかかるのですから、大切なのは科学の要素だけで、ビジネス戦略など関係ないと思っていたのです」。

けれども2013年に、カリフォルニア大学サンフランシスコ校(UCSF;米国)の技術移転部長の話を聞いたBlankは、生命科学は本当に例外なのだろうかと考えようになった。彼は、受講生に教えていることを自らやってみた。外に出て、生物医学産業界のリーダーたちの話を聞いてきたのだ。

そして彼は、創業ビジネスに関する自分の理解が時代遅れのものだったことを知った。Blankがイメージしていたのは1990年代の創業だった。当時は、大企業の社内の科学者が研究の大半を担って

いて、大企業が中小企業と提携することはほとんどなかった。このモデルだと、中小バイオ企業はあと少しで商品を市場に出せるところまでこぎつけないと、顧客を獲得できないことになる。

けれどもその後、創薬産業は大きく様変わりした。大企業は社内での研究を減らして、早い段階から中小企業と提携するようになってきている。つまり、中小製薬会社にとっての最初の顧客は大手製薬会社なのだ。Blankは、I-Corpsのアプローチが起業を考える生物医学研究者にも役立つ可能性があることに気付くと同時に、バイオベンチャーとITベンチャーには重要な違いがあることにも気付いた。

第1に、生物医学関連会社は、商品が市場に出る前から、はるかに厳格な規制の下で商品開発を行っている。第2に、ヘルスケア関連会社では知的財産権の重要性が高くなる。その会社がどのような特許を申請していて、どのような特許の使用を許可されているかが、ビジネスの方向性に非常に大きな影響を及ぼすのだ。第3の問題は、おそらく最も見落とされていることだが、支払いのシステムが複雑なのだ。米国では、サービスや治療に対する支払いが間接的で複雑である場合が多く、請求書コードや仲介者が入り乱れた迷宮のようなシステムになっている。こうした事項を理解すること、すなわち、処置や治療の費用がどのような手続きで請求され、保険会社が保険金の

支払い請求をどのように処理するかを理解することは、魅力的な科学ではないが、極めて重要なのである。「おばあちゃんの人工股関節手術の費用を支払うのは、本人だけではないのです」とBlankは言う。「払い戻しの仕組みを理解していないバイオ起業家なんて、話になりません」。

面談

2014年10月に行われた3日間のキックオフ・ミーティングでは、インストラクターたちが受講者を徹底的にやり込めることで、Blankのこのメッセージを叩き込んだ。毎日午前中は、各チームによる10分間のプレゼン（と、そのやり直し）に費やされた。午後になると、受講者たちはそれぞれの関連分野の専門家との面談に出かけていき、ワークショップでその成果を報告した。夜は夜で、読書会、宿題、翌日のプレゼンと面談の準備など、やることが山ほどあった。

ここで最も重要になるのが面談だ（「ベンチャーの落とし穴」参照）。受講者は、科学者、製薬会社の代表、規制当局、医師、医療費請求の専門家など、自社の商品を患者に届け、対価を受け取るまでの過程に関与する全ての専門家の話を聞いていなければならない。このプロセスには時間がかかるが、Blankは、面談相手との間に信頼関係を築き、相手の感情をより正確に測るためには、顔を合わせて話をしなければだめだと指導している。

相手の都合で直接会うことができないなら、ビデオ会議をしなければならない。あるチームが「一部の面談は電話で行った」と口をすべらせると、Blankの顔は怒りのあまり真っ赤になった。彼は「インチキ野郎」と悪態をつき、プログラム参加をやめるように言った（このチームはやめずに残った）。

I-Corpsの戦略を喜んで受け入れたチームもあった。ある朝、アスクレピクス・セラピューティクス社（AsclepiX Therapeutics；米国メリーランド州ボルティモア）の研究者Eric Bresslerは、病院を訪問して管理スタッフの間を回り、治療費の請求と払い戻しの方法について聞いてきたと報告した。いろいろな人をつかまえて質問しているうちに、警備部門から許可を得た取材でないことに気付いた病院関係者が通報し、警備員がやってきて外に連れ出されてしまったという。チームの大胆さに感心したBlankは、「大成功を取めるか、逮捕歴が付くか、あるいはその両方だ」と評した（けれども彼の賞賛は長続きしなかった。数分後には、「プレゼンのほとんどを与太話でごまかしやがって！」とBresslerを叱責していた）。

面談のおかげで、それまで見えていなかった事実が見えたと言うチームもあった。BCN バイオサイエンシズ社（米国カリフォルニア州パサデナ）は、がん治療のために照射される放射線から正常な組織を保護するための薬物を10年近く前から開発している。このチームが面談で最初に学んだことの1つは、新しい技術により放射線照射の精度が向上したため、医師たちは健康な組織を保護する必要性をあまり感じなくなっているという事実だった。BCNの研究責任者であるAndrew Norrisにとって、目からウロコが落ちた瞬間だった。「誰も欲しがらないものを売ろうとするなど、愚の骨頂です」。

Blankがチェビーチェイスでの最初の数日間の学習により最も進歩したと感じた受講生は、偽造医薬品を見つけ出す方法を開発しているアプレオス・バイオ



サイエンシズ社(米国カリフォルニア州サンディエゴ)のチームだった。彼らが初日に行ったプレゼンの「治療用モノクローナル抗体の品質保証のためのラテラルフロー免疫測定法」というタイトルはインストラクターに嘲笑され、「これ以上に分かりにくい言葉にすることができますか?」と皮肉を言われた。

彼らの3日目のプレゼンでは、専門用語は市場に合わせた言葉に置き換えられていて、タイトルも「生物学的製剤の簡易臨床検査」に変わっていた。アプレオス社の共同設立者Bradley Messmerは、自社製品を「妊娠検査薬のように、あなたが飲んでいる薬が本物かどうか一目で分かる」と例えて、うまく説明できるようになっていた。

Blankは、このチームが投資家と話をするコツを身に付けたことを喜んだ。「営利化を目指すなら、自分の母親にも要点が分かるように説明できなければなりません。それだけで、5000万ドルの価値が付くかもしれないのです」。

転換点

キックオフ・ミーティングが終わると、各チームは地元に戻って課題に取り組む。これから9週間、最低100回は専門家と面談するのだ。一部のチームは、すでにビジネス戦略の大幅な転換を考え始めていた。

ジョーンズホプキンス大学(米国メリーランド州ボルティモア)のバイオ工学者によって設立されたアスクレピクス社は、短鎖アミノ酸からなる新薬と、この薬物をがん細胞に送達するためのナノ粒子という、2つの画期的なアプローチを融合させてがんを治療する手法を開発している。彼らはすでに頭部と頸部の腫瘍について非常に良い前臨床データを得ていて、この薬物の開発を進めたがっていた。

ところが、彼らが最初に話を聞きに行った相手は皆、「目標を変えた方がよい」と言った。頭部と頸部のがんは不均一過ぎるし、すでにいくつかの治療法があるので、膠芽腫の治療薬を目指すべき

ベンチャーの落とし穴

I-Corpsのインストラクターは、プログラムを受講する科学者がベンチャーによくある失敗をしないで済むように、起業家精神を叩き込む。

1. 入れ込みすぎない。

I-Corpsのモットーは「失敗するなら早めに」だ。1つのアイデアを後生大事に持ち続けず、とりあえず試してみて、だめだったら次に行くのだ。

2. 実験室に閉じこもらない。

ビジネスの世界では、商品のライフサイクルの各段階で、意思決定を行うキーパーソンと面談する必要がある。I-Corpsは、市場と顧客を理解するため、最低100回はこうした人々の話を聞きに行くことを義務付けている。

3. 面談の際に売り込みをしない。

情報収集のための面談の際に自社のアイデアを売り込もうとすると裏目に出ることが多い。会話にバイアスがかかり、面談の価値が下がるからだ。

4. 誰が費用を負担するのか、常に意識する。

医療費の払い戻しの手続きは煩雑で、商品や疾患ごとに大きく異なる。バイオベンチャーの起業を考える者がこの重要性を見落とすと、大変なことになる。

5. 的外れなデータを追いかけない。

製薬会社と提携するために必要なデータは、論文を受取られるために必要なデータとは違う(企業はしばしば、別の研究室や別の基礎資料でも同じ結果になるかどうかを知りたがる)。

だというのである。膠芽腫は、悪性度が非常に高く、ほとんど治療法がない脳腫瘍だ。アスクレピクス社が開発している薬物は腫瘍に栄養を与える血管を標的としており、同様の作用を持つ薬物が膠芽腫に対し有効であることがこれまでに示されている。さらに、膠芽腫の治療薬には米国や欧州の迅速承認プログラムが適用される可能性があり、臨床試験は小規模で済む上、他の治療法との競争も少ないだろうと、一部の専門家は教えてくれた。アスクレピクス社のスタッフは早速、膠芽腫に関する最新情報を収集し始め、神経腫瘍医との面談を計画した。

そんな中、血流中の薬物を保護して薬物の正確な送達を可能にするナノ粒子についても、問題が浮上してきた。アスクレピクス社のチームは、I-Corpsでのミーティングの段階から、内情に通じた人々がナノテクノロジーに対して冷淡であることに気付かされた。ベンチャー資本家で、このプログラムのインストラクター

であるKarl Handelsmanは、彼らのプレゼンの途中で野次を飛ばした。「ナノテクでいちばん小さいのは、市場だぞ!」。

アスクレピクス社のチームは面談をこなすうちに、ナノテクという言葉が顧客から嫌われることを知った。未知数の部分が大きすぎるのだ。同社の最高経営責任者Jordan Greenは、「論文のタイトルに『ナノ』という言葉を使えば、学者仲間の注目を集められます。けれどもビジネスの世界では、この言葉はプラスどころかマイナスに作用するのです」。

毒性への懸念や、米国食品医薬品局(FDA)がナノ粒子送達システムをどのように評価するかという問題もあった。製造の際のバッチごとの品質のばらつきを心配する声も多かった。

アスクレピクス社は若く柔軟性のある会社だ。フルタイムの社員はまだ3人しかいないし、今は、銀食器工場を改装して作った新しい実験室に必要な基本的な備品を注文しているところである。彼

らは、面談で指摘された懸念に応じて、ナノ粒子を使わずにペプチド薬を投与する初期の動物実験の再評価を行った。主任科学者のAleksander Popelによると、有望そうな結果が出たという。またGreenは、バッチごとの品質のばらつきへの懸念を取り除くため、商品を連続的に製造する方法を開発しているという。

9週間にわたるI-Corpsのプログラムが終わる頃には、他のチームも戦略を変更していた。12月の最終ミーティングのために受講者たちが再び集まったとき、アフィニティー・セラピューティクス社(Affinity Therapeutics；米国オハイオ州クリーブランド)は、82回目の面談により、自社製品に致命的な欠陥があることが判明したと報告した。彼らが作っているのは、透析患者の血液の出入り口となる血管の閉塞を修復し、血流を保つための埋め込み型デバイスだ。既存の商品には、デバイス内に平滑筋細胞が成長してきて内径が徐々に小さくなって再び閉塞してしまうという欠点があるが、アフィニティー社のデバイスは、筋細胞がデバイス内に成長してこないように設計された薬物放出ポリマーでコーティングされている。ところが、82番目に話を聞きに行った医師から、「これはうまくいかないでしょう」と指摘されてしまった。筋細胞は、デバイスの吻合部の下流にある患者自身の血管内にも成長してくるからである。

その後、116番目に話を聞きに行ったアラバマ大学バーミングハム校(米国)のTimmy Leeから、コーティングの位置を変えて問題を解決する方法を教えられる。規制や医療費の請求についても学んだ。I-Corpsに参加する前、アフィニティー社は2つの可能性を検討していた。コーティングしたデバイスを販売するか、他社が販売するデバイスに追加するコーティングを販売するかだ。情報収集の結果、前者の場合、FDAの2つの別々のセンターから承認を受ける必要があることが分かった。後者の場合は、1つのセンターから承認を受ければよいら

しいが、病院用の請求書コードを新たに作る必要がある。このプロセスには何年もの時間が必要である上、数百万ドルもの費用が掛かる。こうした事情を勘案して、彼らはコーティングしたデバイスに集中することに決めた。

放射線照射によるダメージから正常な組織を保護するための薬物を開発しているBCN社は、この薬物の新しい用途のヒントを得ることができた。彼らが話を聞きに行った医師の多くが、この薬で肺の中に硬化組織が形成されるのを防ぐことができるなら、同じように肺を硬化させる特発性肺線維症という予後不良な疾患にも有効かもしれないと指摘したのだ。

チームは当初、筋違いのコメントとして取り合わなかったが、あまりにも頻繁に指摘されたので無視できなくなった。皮膚科医からは、加齢による皮膚の硬化を防ぐ効果もあるのではないかと指摘もあった。BCN社は今後、こうした領域にも目を向けていくことを考えているという。

最終ミーティングでは、面談の数をこなすことへのプレッシャーと大量の課題から解放されたチームの多くが、I-Corpsへの感謝を語った。心臓専門医で、ベンチャー企業をいくつも立ち上げた起業家でもあるMark Batesは、Blankに向かっておどけてみせた。「私はこれまで、技術的に魅力的でもビジネスにならないプロジェクトのために、数百万ドルもの金をドブに捨ててきました。もっと早くにあなたに会っていたらこんな損はしなかったのにとすると、正直、腹が立ちます。20年前、あなたはどこにいたのですか?」。

Blankは、「その頃は、他のやつらを怒らせていたね。自分の会社をつぶして3500万ドル(当時レートで約37億円)をドブに捨てていたよ」と答えた。

NIHは、I-Corpsへの投資に見合う成果が出るか、受講者の今後に注目している。NCIのSBIRプログラムを率いるMichael Weingartenは、今後5年間、受講チームが大きな製薬会社や医療機器会社の何社と提携できるか、他の投資家

から資金提供を受けられるかなどを追跡する予定だと言う。彼は2014年10月には、「プログラムを受講させる企業の数を増やす前に、このプログラムの有効性をNIHの幹部に示さなければなりません」と語っていた。I-Corpsがどの程度ためになったか確認するための調査がプログラムの前後に行われているが、受講者の82%が、他の研究者にもI-Corpsを勧めたいと思っているという結果が出ている。Weingartenは、NCIがこのプログラムを続けるかどうか、2カ月以内に決まるだろうと考えている。

その間にも、Blankのメソッドは広がり続けるだろう。2014年10月末には、米国エネルギー省がI-Corpsに似たプロジェクトの立ち上げを発表した。Lipinskiによると、米国防総省も似た仕組みを考えているという。Blankの元には複数の大学の技術移転部門から、学者による起業を支援するために彼のメソッドをどう用いるべきか、意見を求める問い合わせが来ているという。その1つであるロンドン大学インペリアルカレッジ(英国)では、合成生物学のベンチャー企業のために同様のプログラムを採用している。

NIHのプログラムを受講したチームの多くが、I-Corpsの有用性を検証するためのデータは十分に持っていると言う。GigaGen社のJohnsonのチームは、256人の専門家から話を聞いているが、そのうちの93人にはI-Corpsが終わってから話を聞きに行った。2週間前からは、さらなる投資を求めてベンチャー資本家に自社の売り込みをしている。ベンチャー資本家は不機嫌になることもあるが、そういう態度をとられることへの覚悟はできていると彼は言う。「彼らは相手を質問攻めにして、答えられなくなるまで追い詰めるのです。けれども私は、今のところどんな質問をされても全て答えられています」。

(翻訳：三枝小夜子)

Heidi Ledfordは、米国マサチューセッツ州ケンブリッジ在住のライター。



SHUTTERSTOCK

ヒトの生殖系列のゲノムを編集すべきでない

Don't edit the human germ line

EDWARD LANPHIER, FYODOR URNOV, SARAH EHLEN HAECKER & JOANNA SMOLENSKIR
2015年3月26日号 Vol. 519 (410-411)

ヒトで世代を超えて伝わるような遺伝的改変は重大なリスクをもたらす一方で、その治療的利益はほんのわずかだとして、研究者らが警鐘を鳴らしている。

ゲノム編集ツールを使ってヒト胚のDNAを改変する研究がもうじき報告されると考えられている¹〔訳注：2015年4月18日、中山大学（中国・広東省広州市）の研究者らがCRISPR/Cas9系を使ったゲノム編集をヒト受精卵に用いて遺伝子改変を試みたという研究論文が、*Protein & Cell*にオンライン掲載された〕。

この種の研究の倫理性や安全性については大きな懸念が持たれている。また、こうした研究が、生殖細胞ではなく体細胞にゲノム編集技術を使って行われる重要な研究にまで、マイナスの影響を及ぼ

しかねないと危惧する声もある。

このコメント投稿に参加した我々は全員、上に挙げた体細胞のゲノム編集研究に関わっている。我々のうち1人（Fyodor Urnov）は、最初のゲノム編集ツールであるジンクフィンガーヌクレアーゼ²（ZFN）の開発に寄与し、現在は、ZFN類を開発するサンガモ・バイオサイエンス社（Sangamo BioSciences；米国カリフォルニア州リッチモンド）で主任研究員を務めている。また、3人（Edward Lanphier、Michael Werner および Sarah Ehlen Haecker）が所属する生殖医療連盟

（ARM；米国ワシントンD.C.）は、計200以上の生命科学関連企業、研究機関、非営利組織、患者支援団体、さらに、ゲノム編集に関連する技術を含む治療法の開発や商業化に注目している投資家たちが加入する国際組織である。

ゲノム編集技術は、エイズや血友病、鎌状赤血球貧血、数種類のがんなど、多様なヒト疾患を治療するための強力な手段になる可能性を秘めている³。現時点で臨床開発のさまざまな段階にあるゲノム編集技術はいずれも、T細胞（白血球の一種）などの体細胞の遺伝物質を改変

することを目的としており、精子や卵に作用を及ぼすよう設計されてはいない。

我々の見るところでは、現在の技術を使ってヒト胚のゲノム編集を行うと、将来の世代に予想を超えた影響が出る可能性がある。このため、ヒト胚のゲノム編集は危険であり、倫理的に容認することはできない。その種の研究は、治療目的ではない遺伝的改変のために利用されてしまう恐れもある。こうした倫理的侵害に対して一般社会から強い反発が起こり、次世代に伝わらない遺伝的変化を起こすような有望な治療法の開発まで妨害されてしまいかねないことを、我々は懸念している。

この技術はまだ初期の段階であり、科学者はヒト生殖細胞のDNA改変に賛同すべきではない。ただ、生殖系列の遺伝的改変により治療的利益が生じるような、真に説得力のある事例が全くないと断言することも現時点ではできない。そこで、適切な行動指針についてぜひオープンな議論をしてほしいと我々は考える。

ゲノム編集ツール

ヒト体細胞のゲノム編集は、疾患の原因となる変異を修復もしくは排除することを目的としている。その適用の根拠は、問題の変異のある細胞を十分な数だけ矯正すること（この場合、施された遺伝的修復は、遺伝子改変細胞とその子孫細胞が生きている間は保持される）が、患者にとって「1回で済む」根治療法になると考えられる点にある。

例えばZFNは、DNAの一部に二本鎖切断を引き起こすように操作できるDNA結合タンパク質である。こうした「分子のハサミ」を使うことで、特定の遺伝子を「ノックアウト（破壊）」したり、変異を修復したり、あるいは狙った場所に新しいDNA鎖を組み込んだりできる。

サンガモ・バイオサイエンス社は現在、ゲノム編集技術を使ってエイズの「機能的完治」（HIVが検出されない長期的な寛解状態）が可能かどうかを評価するための臨床研究を行っている⁴。この治療

で期待されるのは、改変したT細胞の静脈内注入によって、患者が抗ウイルス薬を服用しなくてよくなることだ。また、βサラセミア（ヘモグロビンのβ鎖生成異常で起こる遺伝性の血液疾患）の患者を対象とする第I相臨床試験は2015年内に始まる予定である。

ゲノム編集の「兵器庫」に直近に加わったのは、細菌由来のCRISPR/Cas9系で、これは特定のヒトDNA塩基配列を認識するRNA分子を利用する。このRNA分子はガイドとして働き、ヒトゲノム内の対応する部位にヌクレアーゼを誘導する。CRISPR/Cas9系は、特定のDNA塩基配列に結合するタンパク質を用いる遺伝子操作ではなく、RNAとDNAの塩基の対合に依存するため、非常にシンプルなゲノム編集ツールである。

CRISPR法はゲノム編集研究を飛躍的に拡大させた。しかし、この技術をヒト胚に使うことで、既存もしくは現在開発中の手法を上回る治療上の利益が得られるような状況は思い浮かばない。それに加え、遺伝子が改変された細胞の数を正確に制御することは難しいだろう。使用するヌクレアーゼの用量を増やせば、変異遺伝子が矯正される見込みは高まるだろうが、それ以外のゲノム部位で切断が起こるリスクも高まってしまうからだ。

1個の受精卵で、1分子のヌクレアーゼが必ずしも標的遺伝子を2コピーとも切断するわけではないし、変異の矯正が完了する前に受精卵が分裂を始めて結果的にモザイク状態になってしまう可能性もある。遺伝子編集技術をラット⁵、ウシ⁶、ヒツジ⁷、ブタ⁸などの動物で実施した研究からは、1個の胚の一部の細胞でのみ、遺伝子を削除もしくは無効化できることが示されている。そのプロセスはDNA塩基配列を実際に矯正するよりも簡単である。

この編集技術の現在の能力では、品質管理が一部の細胞集団だけにしか及ばないため、1個の胚に対して行った遺伝的改変の正確な効果は、出生後まで知ることができない。また、出生時には特に何も

なくとも、何年かたってから問題が表面化する可能性もある。両親がどちらも特定の疾患に関連する同じ変異を持っている場合には、標準的な出生前遺伝子診断や、体外受精（IVF）を行った後に胚の遺伝子プロファイリングを行う着床前診断などのすでに確立された手法がある。これらの手法の方が選択肢として好ましい。

法的事例

患者の安全は、ヒト生殖系列（卵や精子とその前段階の未分化細胞）の遺伝的改変に反対する意見の中で最も重要視されている問題だ。もしモザイク胚ができてしまった場合、その胚の生殖系列は遺伝的変化を保有することになるかもしれないし、そうならない可能性もある。しかし、ヒト胚にCRISPR/Cas9系を使えば、ヒト生殖系列の遺伝的改変の実現に向かって確実に進むことになる。もし、この技術を哲学的あるいは倫理的に正当化できる使い方があったとしても、複数世代にわたって安全な結果と再現性のあるデータが得られるようになるまでは事実上、無価値である。

2009年になって、ラットで生殖系列の遺伝的改変が技術的に実現可能であることが確認された⁹。その10年前の時点で一部の国々は、上記のような懸念と重大な倫理的理由から、この種の研究を指針により規制もしくは法律で禁止していた（そうした対応をとる国は、現在では約40カ国に上る）。

だが、多くの国は、ヒトの遺伝子操作に関して明確に許可もしくは禁止する法律を整えていない。そうした研究は実験的なものであって治療用ではないと見なしているためである。それに対し、世代を超えて継承され得る遺伝的改変に関して指針のある国々では、生殖系列の改変が法律によって、もしくは法的拘束力のある手段で禁止されている。

こうした見解が最もよく見られるのは西欧である。この地域では、22カ国のうち15カ国がヒト生殖系列の遺伝的改変を禁止している⁴。一方、米国は、

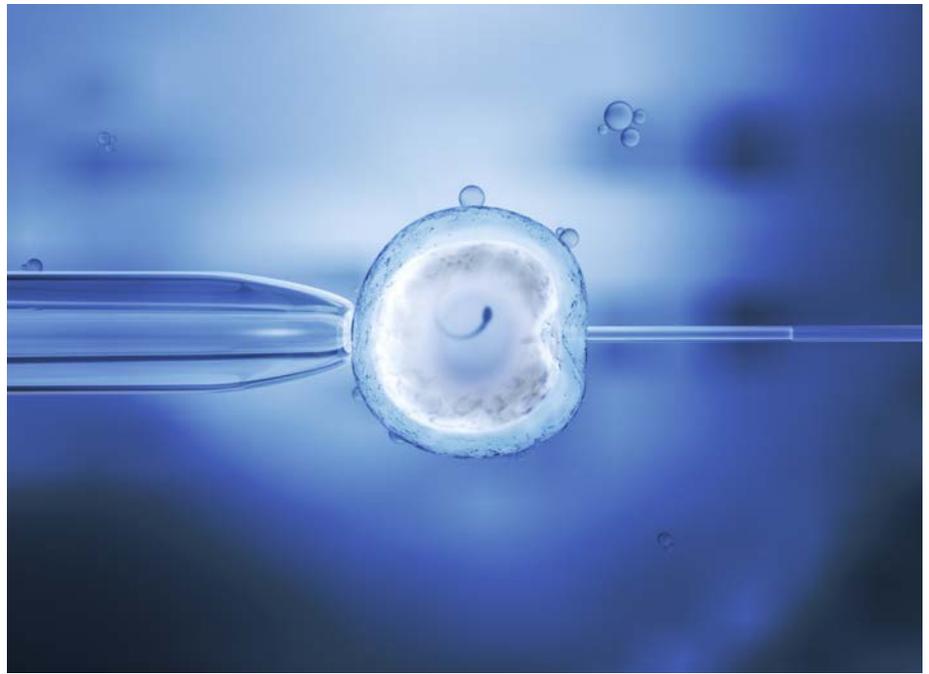
生殖系列の遺伝的改変を公式には禁止していない。だが、米国立衛生研究所 (NIH; メリーランド州ベセスダ) の組換えDNA諮問委員会 (RAC) は、「現時点では生殖系列の遺伝的変更の申請を検討する意向はない」と明言している (go.nature.com/mgscb2参照)。また NIH は 4月29日、ヒト胚の遺伝子改変を行う研究には助成金を付与しない方針であることを発表した。

遺伝子操作した体細胞の臨床利用を研究したいと考える研究者は、通常、被験者の同意を得る必要がある。米国ではこの手続きが米国食品医薬品局 (FDA) と保健福祉省の監督下で行われる。生殖系列の遺伝的改変を含む研究の場合、将来の世代も巻き込むリスクがあることを、これから親になろうとする人に適切に情報提供する必要がある。だが、どんな情報が必要なのか、あるいはどんな情報が得られるのか、今のところ明らかでない。

多くの人が生殖系列の遺伝的改変に反対する背景には、明らかに治療目的の介入であっても、それを許すことで、治療ではなく能力増強を目的とした改変に一步踏み出してしまうのではないかという懸念がある。我々もそうした懸念を抱いている。

話し合いが必要

2004年末に、遺伝学・公共政策センター (the Genetics and Public Policy Center; 現在は米国ワシントンD.C.) が米国とカナダの専門家80人以上を集めて、ヒト生殖系列の遺伝的改変による科学のおよび倫理的な影響を検討したことがある (訳注: 『Human Germline Genetic Modification: Issues and Options for Policymakers』として2005年に報告書がまとめられた)。現在、ヒト生殖系列の遺伝子操作が実現する可能性が出てきたことを踏まえて、我々は、国際的な科学コミュニティーがこの種の話し合いを行うことを強く要望する。短期的に研究をどう進めるかを明確にするためにも、また、ヒト生殖系列の遺伝的



ISTOCK/THINKSTOCK

改変を含む研究を将来行うべきかどうか、もし行うならどのような環境下で実施を認めるか検討するためにも、話し合いが必要である。そうした議論には、専門家や学術研究者だけでなく一般市民も参加すべきである。

科学の新しい実現可能性が明らかになったときに早期にオープンな話し合いが持たれた良い先例がある。英国でミトコンドリア置換法の認可をめぐる、科学者や生命倫理学者、立法関係者、一般市民が参加した一連の公聴会や審議会、報告が行われたことである。その後、2015年2月に英国政府はミトコンドリア置換治療法の合法化を決定した。もちろん我々は、卵もしくは胚の異常なミトコンドリアDNAを女性ドナーからの健康なDNAと置換する方法と、ヒト胚へのゲノム編集技術の使用を比較するつもりはない。ミトコンドリア置換法の目的は命に関わる病気の遺伝を防ぐことにあり、ゲノム全体のうち既知の微小な部分を置き換えるだけでそれが達成できるからだ。

あらゆる議論と今後の研究にとって重要なのは、体細胞のゲノム編集と生殖細胞のゲノム編集を明確に切り離すことだ。この2通りのゲノム編集技術の違いを一般社会に正しく伝え広め、ヒト生殖系列

の遺伝的改変を抑止するには、研究界の自主的な一時停止措置が有効な方策となり得るだろう。生殖系列のゲノム編集の安全性や倫理的影響には当然のことながら懸念が伴う。そうした懸念が、重篤な消耗性疾患を完治させられそうな手法の臨床開発の進展を妨げるようなことがあってはならないと、我々は考える。■

(翻訳: 船田晶子)

Edward Lanphier は、サンガモ・バイオサイエンス社 (米国カリフォルニア州リッチモンド) の社長かつ最高経営責任者で、生殖医療連盟 (ARM; 米国ワシントン DC) の議長。

Fyodor Urnov は、サンガモ・バイオサイエンス社の主任研究員。

Sarah Ehlen Haecker は、生殖医療連盟の技術部門責任者。Michael Werner は、生殖医療連盟の事務局長。

Joanna Smolenski は、ニューヨーク市立大学 (米国ニューヨーク州) の大学院センターで哲学を専攻する博士課程の学生。

1. Regalado, A. *MIT Tech. Rev.* <http://go.nature.com/2n2nfl> (2015).
2. Urnov, F. D., Rebar, E. J., Holmes, M. C., Zhang, H. S. & Gregory, P. D. *Nature Rev. Genet.* **11**, 636–646 (2010).
3. Carroll, D. *Annu. Rev. Biochem.* **83**, 409–439 (2014).
4. Tebas, P. *et al. N. Engl. J. Med.* **370**, 901–910 (2014).
5. Yoshimi, K., Kaneko, T., Voigt, B. & Mashimo, T. *Nature Commun.* **5**, 4240 (2014).
6. Heo, T. Y. *et al. Stem Cells Dev.* **24**, 393–402 (2015).
7. Han, H. *et al. Front. Agr. Sci. Eng.* **1**, 2–5 (2014).
8. Kang, Q. *et al. in Proc. 10th World Congr. Genet. Appl. Livestock Prod.* <http://go.nature.com/6mtz2d> (2014).
9. Geurts, A. M. *Science*. **325**, 433 (2009).

材料科学

液体を満たした穴で流体を分離

Gating mechanism under pressure

MATHIAS ULBRICHT 2015年3月5日号 Vol. 519 (41-42)

膜に細い穴（細孔）を設けてその中に液体を満たし、この穴を圧力の制御によって可逆的に開閉させ、ある圧力で特定の流体だけを通過させるようにすることができた。

こうした液体充填型のゲート機構を使えば、混じり合わない流体の混合物を、調節可能な形で分離できる。

物質の分離や分析、医学治療での使用を目的として、人工的に合成された膜やフィルター、マイクロバルブが開発されてきた。こうした膜やフィルターに、生物の膜のように調節可能な形で物質を選択的に通過させるゲート機構を導入できれば、これらをさらに高度なものにできるだろう。ハーバード大学（米国マサチューセッツ州）のXu Houらは今回、そうした高度なゲート機構の原理の証明になる実験を行い、それが実際に機能することを示した。Houらは、圧力に応じて開閉する細孔、つまり液体で満たされた「閉じた」状態と、液体は細孔内の表面を薄く覆っているだけで流体の通過を許す「開いた」状態との間で可逆的に切り替わる細孔を実現したのだ。この結果は*Nature* 2015年3月5日号70ページに報告された¹。

自然界には、高度で効率的な膜システムが数多くあり、それらは細胞や組織、生物自体の外界との境界を定め、組織し、保護している。そうした膜の最も興味深い特徴は、分子、粒子、流体（気体や液体）を選択的に通過させる能力を備えていることだ。また、生体膜は動的でもある。膜の透過性はシグナルに応答して変化し、ゲート機構を実現し、膜自体に防汚性や自己クリーニング能力が備わっていることもある。こうした膜システムの中には、液体で満たされた細孔を持つものもある。細孔の大きさはさまざまで、

水選択性チャンネルではナノメートル未満、肺胞孔はマイクロメートル大だ。

液体で満たされた細孔が特定の気体圧力で開く現象は、ポリマー製ろ過滅菌フィルター（細孔の典型的な直径は0.5～0.1 μm ）などの合成膜の特性を調べる方法の1つとして長く使われてきた。そうした膜から気泡が出始める圧力は、最大の細孔あるいは欠陥の直径に関係する²。こうした試験における気体・液体系を、混じり合わない2種の液体で置き換えれば、数nm程度のかかなり小さな細孔でも膜を力学的に破損しない範囲の圧力で調べることができる。2種の液体間の界面張力は、気体と液体間の界面張力よりも小さいからだ（流体が細孔を通過するのに必要な圧力は、界面張力に比例し、細孔の直径に反比例する）³。しかし、細孔を満たす液体は通常、こうした試験の間に細孔から追い出されて細孔が開いた状態になり、流体の流れは制限されなままになってしまう。

これに対し、Houらが今回報告した細孔ゲートシステム（1b)は、細孔を満たしている液体を細孔内に保持し続けることができ、細孔の大きさは0.1 μm よりも大きい。ゲート機構実現のカギは、細孔を満たす液体が、膜のポリマーと高い親和性を持ち、かつ、2番目の液体と混じり合わないものでなければならぬことだった。彼らは、膜の素材にポリテトラフルオロエチレン（テフロン）

などを、細孔を満たす液体にはフッ素系潤滑油を使った。このゲート機構は、確立された物理原理に基づいていて、細孔の表面、細孔を満たす液体、膜を通過する流体の間の界面張力に主に依存する。細孔を開いてさまざまな流体を通過させるために必要な圧力（ゲート開閉しきい値）は、ポリマー膜の材料、細孔の大きさ、細孔を満たす液体を変えることで調節できる。

Houらは、ゲート開閉しきい値を広範囲に変化させることができることを見いだした。そして、条件を適切に調節すれば、液体中に分散した空気を、選択的に通過させるように膜システムを設定できることを示した。この点は特に興味深い。膜は低圧では閉じているが、かける圧力が空気の臨界圧力（ゲート開閉しきい値）を超えると、空気と水の流れから空気のみが膜を通過し、全ての空気の泡が除去される。かける圧力が水の臨界圧力を超えたときのみ、水も膜を通過して流れる。こうした操作は「相分離」と呼ばれる。彼らは、選択性が逆の相分離、つまり、気体よりも低い圧力で開いて液体を通過させるゲート機構も実証している。

またHouらは、膜にかかる圧力を段階的に増やすことで、3成分の気体・液体・液体混合物を分離できること、このゲート開閉システムの可逆性が非常に優れていることを示した（参考文献1の図3を参照）。さらに彼らは、このシステ

ムにさまざまな粒子を含んだ血液などの液体を通過させても、液体で被覆された細孔内面はほとんど汚染されないことを実証した。可逆性と防汚性を実現できた理由は、細孔に液体を満たしたことであり、こうした動的システムは従来の固体フィルター材料よりも優れている。

こうした研究結果から、Houらのゲートシステムは幅広い応用が可能と考えられる。ただし、潜在的な課題もある。例えば、ゲートが長期間安定して働き続けることが確実なのは、2つの液体が全く混じり合わない場合だけだろう。また、輸送物質の組成が複雑になるほど、細孔を満たす液体が追い出されたり、細孔が汚染されたりする危険性も高まる。そうすると、ゲート制御の要である界面張力が変化してしまうだろう。さらに、細孔の縦横比（深さの直径に対する比）が大きくなると、細孔を満たす液体を完全に可逆的に元通りにすることは難しくなる。細孔を満たしている液体の一部が開閉に伴って追い出されるからだ。ただ、この問題は、一時的に追い出される液体の備蓄場所を設けることで解決できる可能性がある。

なお、相分離に使うことができる細孔の大きさには上限と下限がある。数十 μm よりも大きな細孔は、相分離には使えないだろう。細孔が大きいと、ゲート開閉しきい値が低くなりすぎ、また、分離する流体同士のしきい値が近くなりすぎるためだ。一方、下限はマイクロメートル未満のレベルにあり、高い圧力（ゲート開閉しきい値）での膜の安定性によって決まる。この問題は、ポリマー膜の代わりにセラミックス膜を使うことで解決できるかもしれない。さらに、細孔内面を被覆する液体膜の厚さが細孔の半径に近い場合には、細孔の大きさや形状の不規則性によって明確なゲート開閉が妨げられてしまう。この場合は、細孔の形がよく制御された膜が必要になるかもしれない。

均質な流体混合物の場合、Houらが報告したゲートシステムでは分離はでき

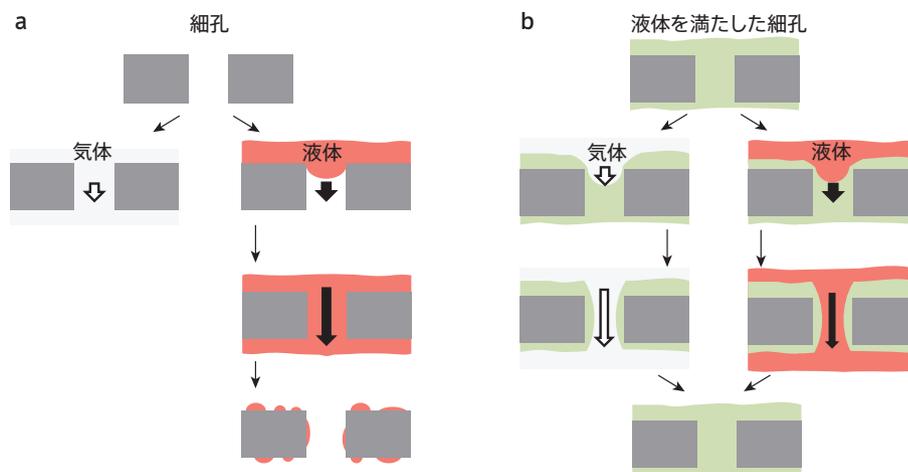


図1 液体を満たした細孔のゲート機構の仮説。

- a ナノメートルあるいはマイクロメートルスケールの（分子の大きさよりかなり大きい）固体細孔の場合。気体（薄い灰色）の輸送は制御されず、圧力ゼロでも起こる（左図）。一方、液体（赤色）の輸送は、固体表面との相互作用で決まるメニスカス（毛細管内でできる凹面や凸面）形成に依存し、有限の特定の圧力で起こる。このシステムは汚染されやすい。
- b 細孔が安定的に保持された液体（薄緑色）で満たされている場合。流体が気体の場合でも液体の場合でも、流体の圧力が、細孔を満たした液体表面を変形させる。各輸送物質（流体）は、特定の臨界圧力で、液体・気体界面あるいは液体・液体界面での毛細管圧力に打ち勝ち、細孔を通過する。ゲートが開いた状態では、細孔を満たしていた液体は細孔表面に付着して細孔表面を被覆している。このため、固体と流体は接触しない。この再配置は可逆的である。細孔は汚染されていないので、圧力がなくなると液体で満たされた元の状態に戻ることができる。液体を満たした細孔によるゲート機構は、調節可能で、選択性、応答性、防汚性を全て備えた多相輸送を実現する方法になる。

ないが、限外ろ過（通常のろ過では分別できない、微小粒子や比較的大きな分子をこし分ける方法。50～2nmの大きさの細孔を必要とする）に用いる刺激応答性膜は、概念的に類似した方法で実現できる。例えば、細孔を満たすゲルが閉じた限外ろ過状態と、ゲルが開いた通常のろ過状態とに可逆的に切り替わる膜が報告されている⁴。また、自己集合ポリマーで形成され、前もって選ばれた圧力をかけることでナノスケールの細孔の大きさを調節できる膜も作られている⁵。

では、Houらのゲートシステムは今後どのような分野で使われる可能性があるだろうか。彼らの研究グループは数年前、基板表面に液体膜を固定し、滑りやすくしつつ、優れた防汚性を持たせることができたという研究結果を報告している⁶。そうした液体膜を細孔やマイクロ流体チャネルの表面に使用すれば、防汚性が

極めて優れた、非常に強固なゲートシステムを作ることができる可能性がある。また、液体を満たした高度な多孔質バルブをマイクロ流体システムに組み込めば、組成および液滴サイズが熱力学的平衡から懸け離れた2相液体混合物の供給も可能になるかもしれない。こうした技術は、インクを、それが必要な場所で調合する先進的印刷技術など、さまざまな応用分野で魅力的だろう。

（翻訳：新庄直樹）

Mathias Ulbricht は、デュースブルク・エッセン大学（ドイツ）化学科および同大学デュースブルク・エッセン・ナノインテグレーションセンター（CENIDE）に所属。

- Hou, X., Hu, Y., Grinthal, A., Khan, M. & Aizenberg, J. *Nature* **519**, 70–73 (2015).
- Mulder, M. H. V. *Basic Principles of Membrane Technology* 2nd edn (Kluwer, 1996).
- Germic, L. et al. *J. Membr. Sci.* **132**, 131–145 (1997).
- Adrus, N. & Ulbricht, M. *J. Mater. Chem.* **22**, 3088–3098 (2012).
- Tyagi, P. et al. *Angew. Chem. Int. Edn* **51**, 7166–7170 (2012).
- Wong, T.-S. et al. *Nature* **477**, 443–447 (2011).

がん免疫

改良が進む樹状細胞ワクチン

Dendritic-cell vaccines on the move

RACHEL LUBONG SABADO & NINA BHARDWAJ 2015年3月19日号 Vol. 519 (300-301)

抗腫瘍免疫応答を誘導する樹状細胞ワクチンは、がん患者の治療にはあまり有効ではなかったが、今回、ワクチン接種部位を前処置して炎症を誘発しておくことで、このワクチンの効果が増強される可能性があることが分かった。

樹状細胞 (DC) は「天然のアジュバント」と呼ばれることがある。これは、DCが免疫応答の開始を助けることに由来する。DCは体内を循環しており、病原体や腫瘍に由来するタンパク質を取り込むとそれをプロセッシングして、自己の細胞表面に抗原として提示する。抗原を提示したDCは、リンパ節に移動してT細胞を活性化し、防御免疫応答を引き起こす。DCのこのような特性を基盤に、がん患者に抗腫瘍免疫応答を誘導するための「腫瘍抗原を提示したDCを含むワクチン (DCワクチン)」開発が進められていたが¹、この戦略は期待外れの結果に終わっている。しかし、デューク大学医療センター (米国ノースカロライナ州ダーラム) のDuane A. Mitchellらは、DCのリンパ節への移動を増加させるだけで、ヒトおよびマウスにおいて抗

腫瘍免疫応答が劇的に増強されることを示し、DCワクチンの使用法を最適化する戦略を*Nature* 2015年3月19日号366ページに報告した²。

DCワクチンは、抗腫瘍免疫応答を長期間継続して安全に誘導できると一般に考えられている。DCワクチンの接種により、進行がん患者の一部には、少なからず臨床結果の改善が見られた³。例えば、DCワクチンのシプロイセルT (米国での使用が承認された、細胞を基盤とする唯一のがんワクチン) は、前立腺がん患者の生存期間の中央値を4カ月延長した⁴。しかし、DCワクチンの有効性を左右する因子が不明であることから、この結果にはまだ改善の余地があると考えられている。使用したDCの種類や採取組織、DCのリンパ節に移動する能力などのいくつかの要因により、DCワクチ

チンの有効性が制限された可能性があることや、接種されたDC自体は免疫応答を直接引き起こさないとしても、リンパ節にすでに存在しているDCを介して間接的に機能した可能性もあるからだ⁵。

改良できると考えられる問題は他にもある。DCワクチンに含まれるDCがリンパ節に到達する割合は、5%未満でしかないのだ⁶。しかしマウスでは、活性化DCを接種する、あるいは皮膚のワクチン接種部位を炎症性分子TNF- α で前処置することで、DCのリンパ節への移動能を改善できる⁷ことが分かっている。そこでMitchellらは、ヒトにおいてDCワクチンを接種する部位に局所的な炎症応答を引き起こす前処置を行うことで、DCのリンパ節への移動効率を高められるかどうかを調査した。Mitchellらは、破傷風ジフテリア (Td) トキソイドで前処置を行い、次にDCワクチンを接種することにした。ほとんどの人は、小児期に受けた予防接種によりこのトキソイドに曝露されたことがあり、再度曝露されると、Td抗原のみを認識する記憶CD4⁺T細胞と呼ばれるT細胞のサブセットが活性化され、Td抗原の存在下で強力かつ迅速な炎症性免疫応答が誘導される。

多形性膠芽腫 (GBM) は侵襲性の脳腫瘍で、腫瘍細胞特異的にpp65の発現が見られる。pp65は、サイトメガロウイルスと呼ばれる一般的なヘルペスウイルスに由来する抗原であることから、pp65は免疫療法の魅力的な標的になっている。



Mitchellらは、GBM患者（腫瘍除去後に化学療法を受けている）のDCワクチン接種予定部位にあらかじめ、Tdあるいは、対照としてpp65に遭遇したことの無い成熟DCのどちらかを接種した。次に、これらの前処置を受けた全ての患者にpp65で刺激したDCをワクチン接種した。そして、腫瘍の再発が見られるまで、毎月このDCワクチンの接種を行った。

Td前処置を受けた患者のリンパ節には、Td前処置を受けていない対照患者よりも多くのDCが蓄積していた。しかも、Td前処置を受けた患者の平均生存期間は対照患者よりも長かったのである。6人のうち3人はこの試験の終了後も生存していたが、これは標準的な治療で予想される生存期間の約2倍である。Mitchellらは患者の転帰改善の理由について、Td前処置患者では対照患者よりもpp65特異的T細胞応答が長く持続し、またその応答が増強されていたことを挙げている。しかし、これは小規模試験の結果にすぎない。それに加え、増強されたT細胞応答と臨床転帰の関係は明らかではなく、より大規模な患者コホートで調査を行う必要がある。

そこで、Mitchellらは、ヒトでの結果をマウスで検証した。腫瘍抗原としてオボアルブミンを用い、Tdに曝露されたことがあるマウスと曝露されなかったマウスを用意した。DCワクチン接種後、Td前処置群ではオボアルブミン抗原提示DCのリンパ節への移動が増加したのに対し、Tdに曝露されなかった対象群では移動が効率的に行われなかったことから、抗原提示DCの移動の増加がTd特異的記憶CD4⁺T細胞に依存していることが示された。この結果はヒトでの臨床結果を裏付けるといえる。その上、DCのリンパ節への移動効率は、前処置が片側のみのマウスであっても体の両側で上昇した。この全身的な効果はケモカインCCL3によって仲介されていると考えられる。ケモカインとは、白血球の遊走を誘導するシグナル伝達タンパク質である。Mitchellらが血清中の各ケ

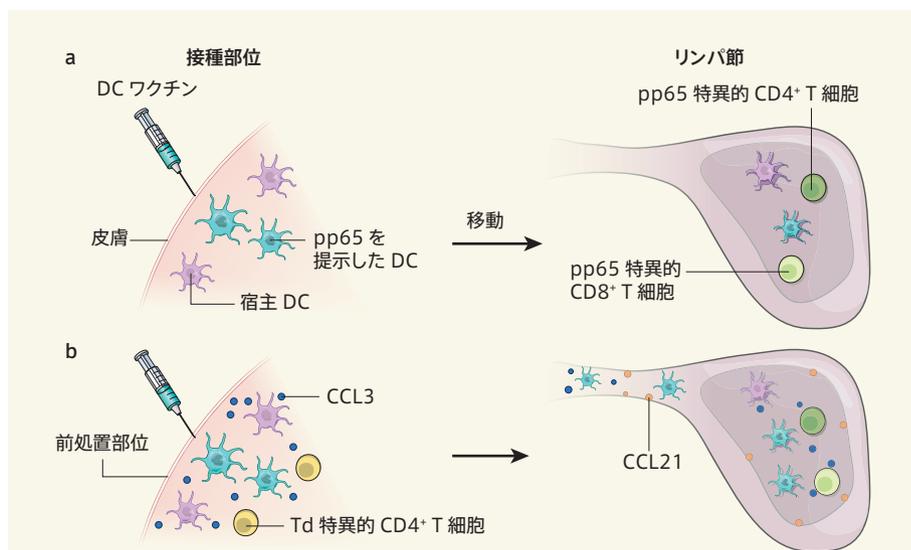


図1 樹状細胞ワクチンの最適化

- a** 腫瘍由来の抗原を提示した樹状細胞 (DC) はリンパ節に移動して、2種類の免疫細胞 (記憶 CD4⁺T 細胞と CD8⁺T 細胞) を活性化する。DC が提示する腫瘍の抗原に曝露されることがある記憶 CD4⁺T 細胞は、強力かつ迅速な免疫応答を発揮する。CD8⁺T 細胞は、その抗原を発現する細胞を殺傷する。がん患者に腫瘍抗原 pp65 を提示した DC を含むワクチンを接種する治療は、このような DC の特性を利用しているが、接種された DC がリンパ節へと移動する効率が悪く、T 細胞に出会えないという問題がある。
- b** Mitchell らは、DC ワクチンを接種する部位を破傷風ジフテリア (Td) トキソイドで前処置し、その後 DC ワクチンを接種することで、Td を認識する CD4⁺T 細胞が仲介する炎症性免疫応答の誘導や CCL3 タンパク質の産生により、DC のリンパ節への移動効率が改善することを報告した²。CCL3 は CCL21 タンパク質の産生を上昇させ、CCL21 は DC や T 細胞のリンパ節への移動を促進する。また、CCL3 が直接、CD8⁺T 細胞と CD4⁺T 細胞の相互作用部位に動員する可能性も示唆されている。

モカイン量を調べたところ、Td前処置後、ヒトでもマウスでもCCL3のみが迅速に産生されていた。

Mitchellらはこうして、DCの移動にはCCL3の発現とTd特異的な記憶CD4⁺T細胞応答の両方が必要であることを実証した。彼らは次に、CCL3が皮膚やリンパ節において別のケモカインCCL21の発現を上昇させることで機能するという仮説を立てた。CCL21はケモカイン受容体タンパク質CCR7に結合することで活性化し、この相互作用が活性化DCおよびT細胞の効率的な移動に重要であることがこれまでに示されているからだ^{8,9}。Mitchellらはこの仮説を検証するため、オボアルブミンを発現する黒色腫のマウスモデル（野生型、CCL3を欠失したマウス、CCL21を発現しないマウス）の各々においてオボアルブミンを提示す

るDCワクチンの有効性を比較する実験を行い、DCワクチンによる腫瘍の増殖阻害には、CCL3に加え、CCL21の発現が必要であることを明らかにした。これらことから、抗原提示DCの移動はTd前処置とCCL3およびCCL21の産生に依存していることが実証された(図1)。

これらの結果は、DCワクチンを成功に導くことができるいくつかの機構を我々に示している。DCもCD4⁺T細胞も抗原認識後にCCL3を産生するので¹⁰、これらの細胞種間の相互作用は、前処置の効果が宿主のCCL3産生およびTd特異的記憶CD4⁺T細胞に依存するという事実を説明付けると考えられる。また、CCL3は、DC前駆細胞の動員、DCの成熟や移動の調節に加え、DCとCD4⁺T細胞の相互作用部位へのCD8⁺細胞(がん細胞を殺傷する細胞)の動員

においても重要な役割を担っているとの報告もある¹¹。こうした免疫応答を介して、DCワクチンをさらに増強できるかもしれない。最後に、制御性T細胞がCCL3の産生を減少させ腫瘍特異的免疫応答を抑制することを考えると¹²、前処置には制御性T細胞の効果を打ち消すのに十分なほどCCL3の産生を上昇させる効果があるのかもしれない。

現在、腎臓がんとGBMを対象とした、腫瘍抗原を提示する患者由来DCを用いるワクチンの大規模第III相臨床試験が行われている。これらの臨床試験の結果によらず、MitchellらはDCワクチンを最適近くにまで改良できる興味深い手法を示したといえる。しかし、Mitchellらが観察した「有効性の増強」には、他の要因も影響しているかもしれない。例

えば、これまでに用いた腫瘍抗原¹³よりも、より強力な免疫応答を誘導する腫瘍抗原を用いたこと、腫瘍をすでに除去した患者に対してワクチン接種を行ったこと、患者は制御性T細胞を枯渇させる化学療法¹⁴を受けていたことなどである。それゆえ今後は、どの患者がワクチンの標的であるpp65を実際に腫瘍に発現していたかを特定することが重要になるだろう。今回のMitchellらの研究成果から、DCワクチンは、前処置によりDCワクチンをより強力に活性化したり¹⁵、ワクチンと腫瘍特異的免疫応答抑制因子の拮抗薬を併用したり¹⁶、直接腫瘍を標的とするDCワクチンを用いたりする¹⁷ことで、さらに有効性を高められる可能性があるといえる。

(翻訳：三谷祐貴子)

Rachel Lubong Sabado と Nina Bhardwaj は共にマウント・サイナイ医科大学アイカーン医学系大学院（米国ニューヨーク）に所属。

1. Sabado, R. L. & Bhardwaj, N. *Ann. NY Acad. Sci.* **1284**, 31-45 (2013).
2. Mitchell, D. A. *et al. Nature* **519**, 366-369 (2015).
3. Palucka, K. & Banchereau, J. *Immunity* **39**, 38-48 (2013).
4. Kantoff, P. W. *et al. N. Engl. J. Med.* **363**, 411-422 (2010).
5. Allan, R. S. *et al. Immunity* **25**, 153-162 (2006).
6. de Vries, I. J. M. *et al. Cancer Res.* **63**, 12-17 (2003).
7. Martín-Fontecha, A. *et al. J. Exp. Med.* **198**, 615-621 (2003).
8. Sallusto, F. & Lanzavecchia, A. *Immunol. Rev.* **177**, 134-140 (2000).
9. Griffith, J. W., Sokol, C. L. & Luster, A. D. *Annu. Rev. Immunol.* **32**, 659-702 (2014).
10. Luther, S. A. & Cyster, J. G. *Nature Immunol.* **2**, 102-107 (2001).
11. Menten, P., Wuyts, A. & Van Damme, J. *Cytokine Growth Factor Rev.* **13**, 455-481 (2002).
12. Morlacchi, S. *et al. J. Immunol.* **186**, 6807-6814 (2011).
13. Nair, S. K., Sampson, J. H. & Mitchell, D. A. *Oncol. Immunology* **3**, e29289 (2014).
14. Ridolfi, L. *et al. J. Transl. Med.* **11**, 135 (2013).
15. Bogunovic, D. *et al. Cancer Res.* **71**, 5467-5476 (2011).
16. Ribas, A. *et al. Clin. Cancer Res.* **15**, 6267-6276 (2009).
17. Vera, M. *et al. Mol. Ther.* **12**, 950-959 (2005).

RESEARCH HIGHLIGHT

ウンカはインスリン刺激を受けて姿を変える

Earn your wings

NATHALIE LE BOT

2015年3月26日号 Vol. 519 (420)

イネの害虫として知られ、日本には梅雨時期に大陸から飛来するトビイロウンカ (*Nilaparvata lugens*; 写真)。この昆虫は、環境刺激に応じて2つの異なる型に発育することが知られており、その能力により高密度時には羽の形を変えて遠くまで移動することで繁栄を遂げてきた。発育の際にトビイロウンカの2つの型の切り替えを制御する仕組みはこれまで不明であったが、このたびは浙江大学（中国）のHai-Jun Xuらが、NlInR (*N. lugens* insulin receptor) 1 および NlInR2 という2種類のインスリン受容体タンパク質の二元的な作用によるものであることを明らかにし、*Nature* 3月26日号 464ページに報告した (H.-J. Xu *et al. Nature* **519**, 464-467; 2015)。

長翅型のウンカは、個体数が増えすぎた際に不利な環境から飛び出して資源を探索することができる。それに対し短翅型のウンカは、飛ぶことができない代わりに発育が早く繁殖力が高い。研究チームは、短翅型・長翅型の切り替えを制御する分子シグナル伝達カスケードを解明した。その仕組みはこうだ。発育中に脳でインスリンペプチドが産生されると、NlInR1 に作用して長い羽の形成を引き起こすカスケードを活性化する。だが、



CHUAN-XI ZHANG

構造の似た NlInR2 が NlInR1 に結合して NlInR1 二量体の形成を妨げると、NlInR1 以下のカスケードが妨害され羽の成長が妨げられる。つまり、それぞれのウンカ個体がどちらの型になるかは、各受容体の相対的な発現レベルで決まるのである。

この研究成果は、環境刺激により高繁殖力の短翅型ウンカの発生が制御される仕組みを解明する一助となるものであり、ウンカの防除法開発に役立つ可能性がある。

(翻訳：小林盛方)

巨大ガス惑星の謎解きへ、いざ

About time

2015年3月26日号 Vol. 519 (390)

今後数年間の NASA のミッションでは、土星および木星の奥深くに分け入って探査が行われる。再決定された土星の自転周期が正しいかどうか、この探査から明らかになるだろう。

2004年12月26日にインドネシアを襲った巨大な地震と津波は、広範囲にわたって破壊の爪痕を残した。その結果、地球の自転周期を変えるほど大規模な地殻の変化が生じ、その日を境に、地球の1日は2.68マイクロ秒短くなった。

一方、太陽系の他の惑星となると、自転周期を正確に決定することは難しい。例えば、土星の場合には、不確実な要素が数多く存在する。

Nature 2015年3月26日号に掲載された、テルアビブ大学(イスラエル)のRavit Helledをはじめとする3人の惑星科学者の論文によれば、土星の1日の長さは10時間32分45秒(±46秒)であり、これまで考えられていたより15分短いという見解が示された(R. Helled, E. Galanti and Y. Kaspi, *Nature* 2015年4月9日号202~204ページ)。

土星は、岩石質の核を持ち、固体天体とほぼ同じように自転していると考えられているが、輪を除いた土星本体の大部分が高密度の液体ヘリウムと液体水素であることから、自転速度を明確に一義的に規定することはできないと予想されている(例えば太陽は、流体であるため、赤道での自転速度は極域より34%速い)。また、土星の大気は濁っており、その厚みを決定することは難しい。よって、それより堅牢な岩石質の核の自転速度を推定する作業は困難を極める。

現代において、土星の自転周期の計算が初めて行われたのは約35年前で、ボ

イジャー1号と2号の観測に基づいている。ゆらぎのある土星の磁場から発生する無線周波数帯の電磁波を利用して計算され、約10時間39分と導かれた。また、2004年以降土星を周回している米航空宇宙局(NASA)のカッシーニ探査機によっても、同じ電磁波測定が行われた。その測定値は約10時間47分とボイジャーの観測結果との差が広がった上、測定中に刻々と変化していたことも判明した。電磁波測定に基づいて自転周期を決める手法は、土星とともに巨大ガス惑星と呼ばれる木星ではうまくいったが、それより小型の土星の自転周期についても信頼度の高い値が得られるかどうかについては、専門家が疑問を抱き始めている。

Helledらは、自転による土星の歪みから自転周期を間接的に推定するという、ある意味、従来の手法に近い方法を用いた。天体が回転すると遠心力を受けて扁平した形になる。すなわち、赤道付近が太身になり、極地付近が細身になる。また、自転軸から離れば離れるほど遠心力が強く働くため、土星のような大きさの惑星の場合にはより強い扁平効果が働き、自転速度が速まると考えられる。さらに、土星はほぼ流体であるために変形しやすい。一方、目に見えない部分、つまり土星内部の密度分布に関してはあまり分かっていない。しかし、土星を周回する天体に対する引力から何らかの情報

が得られる可能性がある。例えば、カッシーニ探査機の軌跡が予定の軌道からわずかに逸脱していることから、土星の重力場の非対称性が明らかになっている。

ただ、この手掛かりは、土星の内部構造を突き止め、自転速度を計算するためには十分なものとはいえない。そのためHelledらは、次善の策を講じた。つまり、内部構造である可能性の高いものをつなぎ合わせて推測した値を用いた。こうして、不確実な領域を92秒間に絞り込んだのだ。

Helledらの自転周期の推定値が正しいかどうかは、NASAがカッシーニ・ミッションの終わり頃に計画している、より高精度な土星の重力場観測によって明らかになるだろう。カッシーニ探査機は土星の細長く伸びた軌道に入り込み、大気と環系の間を飛行する予定だ。そして2017年の燃料切れ間近の頃に、制御された状態で土星に突入することになっている。突入までに収集されるデータは、土星の組成を明らかにするだけでなく、遠方の恒星系における巨大ガス惑星の形成モデルを検証するためにも役立つと考えられている。こうした惑星探査は土星だけでない。2011年に打ち上げられたNASAの重要ミッションの1つである「ジュノー」においては、類似の方法による木星の重力場計測が2016年から行われる。近いうちに木星と土星という2つの巨大ガス惑星の謎解きが行われる見込みだ。

(翻訳: 菊川要)



Volume 520
Number 7545
2015年4月2日号

暗闇で見る：核磁気共鳴を使って光の届かない場所を調べる形状変化型ナノセンサー

SEEING IN THE DARK: Shape-shifting nanosensors use NMR to probe beyond the reach of light

表紙は、核磁気共鳴 (NMR) によって読み取り可能なナノセンサーを描いたイラストで、このセンサーは2枚の円盤状磁性体で膨潤性ヒドロゲルを挟んだものである。蛍光やプラズモンを用いるプローブは生命科学の分野でかなりの成功を収めているが、入射光が多数の生体組織を通過しなければならないような、光が届かない場所では、うまく機能しない。今回 G. Zabow らは、これに代わる生体適合性プローブとして、光学技術を使っている蛍光センサーやプラズモニクセンサーのラジオ周波数版として機能するものを開発した。このセンサーは、局所環境の pH 変化などの刺激にตอบสนองして迅速に変形する磁性ナノ集合体であり、フェムトモルレベルの変化まで検出可能である。形状変化は NMR スペクトルのシフトに変換され、感度は従来の核磁気共鳴分光法の 100 万倍近くになることが可能と考えられる。

植物科学：miRNA の前駆体は調節性ペプチドをコードしている

miRNA transcripts

miRNA は、その標的遺伝子の発現をメッセンジャー RNA のレベルで抑制することが主に知られている。miRNA はずっと大きな一次転写産物 (pri-miRNA) のプロセッシングによって生じる。J. Combier らは、少なくとも植物では、pri-miRNA は単に miRNA の供給源であるだけでなく、調節性ペプチド (miPEP) もコードしている可能性があることを示唆するデータを報告している。さらに予想外なことだが、pri-miRNA から生じる miPEP は、同じ pri-miRNA から生じる成熟 miRNA の蓄積を増大させ、それによって miRNA の影響を増強するらしい。著者らは、このようなペプチドのうち2つである miPEP171b と miPEP165a が植物の根の成長に役割を担っていることを実証している。活性を持った miPEP はこれらの他にさらに5つ見つかったので、この現象は一般的なものだと考えられる。化学合成した miPEP171b と miPEP165a を植物に導入すると、天然物と同じ分子経路に従って移動し、根の成長に同様の影響が見ら

れたことから、今回の観察結果は農学への応用が可能となりそうだ。

生態学：土地利用の変化が生物多様性の喪失に結び付く

Biodiversity losses linked to changing land-use

全球規模の生物多様性研究から、人間活動に伴って多様性が低下するという一貫した構図が示されている。それと同時に、局所レベルの多数の研究から、生物多様性の喪失が生態系の機能やサービスに影響を及ぼすことも明らかになっている。T. Newbold らは、局所的な陸上生物多様性が人間による圧力に対してどのように応答するかの指標とするために、局所的な生物多様性の傾向に関する全球規模のデータセット (命名されている種の総計の約 1%) を収集した。著者らの推定によれば、人間が過去数百年間に引き起こした変化はすでに、平均の局所的種数を 13.6%、総個体数を 10.7% 減少させている。予測される土地利用の現状推移シナリオの下では、今世紀中にさらに大きな多様性喪失が予想されるが、強力な緩和策でその影響を解消できる余地は残されている。

がん：p53 による腫瘍抑制の新機構

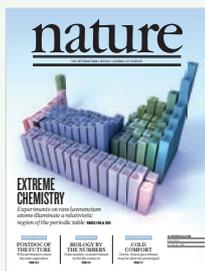
Novel mechanism for p53 tumour suppression

転写因子 p53 の腫瘍抑制作用は、細胞へのストレスにตอบสนองして細胞周期の停止やアポトーシス、老化を引き起こす働きによるものだと一般に考えられているが、p53 にそれ以外の働きがあることを示す証拠が最近見つかっている。今回 W. Gu らは、代謝系における p53 の標的の1つが、p53 の持つ腫瘍抑制活性にも関わっている可能性があることを示した。特に、シスチン/グルタミン酸輸送機構の重要な要素である SLC7A11 の発現が、p53 により抑制されることが分かったのである。この抑制がシスチンの取り込みの阻害につながり、鉄に依存した細胞死であるフェロトーシスが促進される。これまで知られていなかった p53 のこの働きが腫瘍の抑制に重要であり、特に他の経路が機能しないときに役立つらしい。

光化学：溶液中の遷移金属錯体のダイナミクス

Dynamics of a transition-metal complex in solution

遷移金属錯体は、基礎的・実用的に重要な多くの反応を触媒する。そうした錯体の性能は、電子励起、金属中心からの配位子脱離、またはその両方によって生じる金属サイトの電荷・スピン密度の変化と結び付いている。今回 P. Wernet らは、フェムト秒 X 線分光法と量子化学理論を用いて、標準的な遷移金属錯体 Fe(CO)₅ のダイナミクスに関する前例のない分子レベルの知見が得られることを示している。著者らは、光誘起脱離によってこれまで報告されたことのない励起一重項種が生じてから、次の反応が起こることを明らかにした。こうした知見が得られたのは、フェムト秒 X 線分光法によって化学変換の中核となるフロンティア軌道相互作用を原子特異的に精査できるからである。今回の手法は、超高速化学反応に伴う構造変化を精査する方法を補完するものであり、広く応用できるようにすると予想される。



Volume 520
Number 7546
2015年4月9日号

極限化学：希少なローレンシウム原子を使った実験で明らかにした、周期表中の相対論的領域

EXTREME CHEMISTRY: Experiments on rare lawrencium atoms illuminate a relativistic region of the periodic table

現代になって行われたメンデレーエフの元素周期表の改訂で最も大きかったのは、1944年にグレン・T・シーボーグが行ったもので、ランタノイドの下にアクチノイド（原子番号 89 ~ 103）という一連の元素が新たに配置されたことである。今回、永目諭一郎（日本原子力研究開発機構）らは、その最後に位置する 103 番元素のローレンシウムについて、原子の基本的な特性の 1 つである第一イオン化ポテンシャルを初めて測定したことを報告している。ローレンシウム原子は、重イオン加速器を用いて「一度に 1 個」しか作ることができないため、その特性を実験で調べた例はほとんどない。著者らは、イオン化ポテンシャル測定に必要な元素の数を数十億個から数千個に減らすことに成功した。そうして得られた結果は最新の理論計算結果と一致しており、ローレンシウムの最後の価電子は、全てのアクチノイド元素、さらには周期表上の 1 族元素を除く全元素の中で、最も弱く束縛された電子であることが明らかになった。この特徴は、原子が極めて重いために相対論的効果が重要な役割を果たしている周期表の領域で見られていて、103 番元素がアクチノイド系列の最後に位置することを裏付けている。

生物工学：ゲノム編集に使える小さな Cas9 系酵素

A small Cas9 gene editor enzyme

RNA 誘導型のエンドヌクレアーゼである Cas9 は、ゲノム編集に適したツールとして広く使われている。しかし、一般的に用いられている化膿性連鎖球菌 (*Streptococcus pyogenes*) の Cas9 (SpCas9) は物理的にサイズが大きく、このことが、送達担体としてアデノ随伴ウイルス (AVV) を用いる際に障害となっている。今回 F. Zhang らは、SpCas9 より小さい Cas9 オルソログ 6 種類の特性解析を行い、黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*) の Cas9 (SaCas9) が SpCas9 と同程度の効率でゲノムを編集できることを見いだした。SaCas9 とその単一ガイド RNA を含む発現カセットを単一の AAV ベクターに組み込み、マウス肝臓のコレステロール調節遺伝子 *Pcsk9* を標的としたところ、ベクター注入から 1 週間以内に 40% を超える遺伝子改変が観察

され、血清中の *Pcsk9* 値や総コレステロール値の大幅な低下が見られた。

惑星科学：土星の自転周期を見直す

Saturn's rotation period revisited

惑星の自転周期を測定する従来の方法は土星に適用できず、適用しても正確な結果は得られない。R. Helled らは、新しい方法を使って土星の自転周期を決定した。この方法は、重力場測定に基づいて推定した自転周期を、観測されたさまざまな物理特性やそれらの不確実性と関連付けて最適化していくものである。木星は傾斜した磁場を持ち、この磁場を使って自転を測定できるため、彼らはこの方法を木星に適用して、その妥当性を確認した。そして、土星の自転周期は、10 時間 32 分 45 ± 46 秒であると結論された。

人類学：レバントはヨーロッパへの架け橋

The Levantine bridge to Europe

イスラエル北部で見つかった約 5 万

5000 年前の部分的頭蓋骨は、アフリカを出た解剖学的現生人類が世界各地に広がって他の全てのヒト族に取って代わるという、極めて重要だがまだほとんど分かっていない先史時代の出来事を解明する手掛かりとなる。この「Manot 1」と呼ばれる頭蓋骨標本の形状は、後期旧石器時代のヨーロッパ人やそれより新しい時代のアフリカ人の頭蓋骨と似ているが、レバント地方で出土した他の解剖学的現生人類のものとは異なっている。こうした知見から、Manot 1 はヨーロッパに定着した人類集団を代表するものであり、同一の限られた地理的領域内にネアンデルタール人と共存していたことが明らかになっている最初の解剖学的現生人類であることが示唆される。

代謝：血管新生の炭素源となる脂肪酸

Fatty acids a carbon source for angiogenesis

内皮細胞での脂肪酸酸化が、血管新生の際に重要な役割を果たしていることを P. Carmeliet らが突き止めた。脂肪酸がヌクレオチドの *de novo* 合成への炭素供給源となっているため、脂肪酸酸化により内皮細胞の増殖が促進されて血管の発芽が促される。脂肪酸酸化を薬理的に阻害してやると、未熟児網膜症のマウスモデルでの病的な血管新生を抑制することができる。

健康科学：心疾患のリスクと母親の年齢

Heart disease risk and maternal age

先天性心疾患のリスクが母親の加齢とともに上昇することはすでに知られている。今回 P. Jay らは、この知見を再検討した。彼らは、若齢および高齢の母マウス間で卵巣を相互移植し、心臓の転写因子遺伝子 *Nkx2-5* に変異を持つ仔マウスで、母マウスの月齢に関連して先天性心疾患が発生するリスクは、卵巣の月齢には依存しないが、母マウスの月齢に依存することを明らかにした。さらに、母マウスが運動することによって、この月齢に関連するリスクを低減できることも示されたが、この作用をもたらし機構はまだ分かっていない。



Volume 520
Number 7547
2015年4月16日号

細胞の身元確認：がん細胞株認証法の改善と実験の再現性の向上を目指して

POSITIVE ID: Towards better cancer cell-line authentication and experimental reproducibility

多数のがん細胞株のような培養細胞株は、生物学研究のみならず、他の科学分野でも必須の研究手段となっている。残念なことだが、多くの細胞株にコンタミネーション、ラベルの貼り違いや注釈の間違いがあることが以前から知られている。今回、R. Neveらは3500以上の培養細胞株について解析を行い、それによって得られた曖昧性のない認証や注釈について報告している。この情報資源は、短い縦列反復配列 (STR) と一塩基多型 (SNP) の両方のプロファイルを用いて細胞の注釈付けを行う遺伝学的方法とする際の基準を、統制語彙を用いる、これまで推奨されてきた命名基準と関連付けながら示している。これに対応して、今週号のEditorialには、細胞株の同一性に関する監視を強化するために設計された新たな出版方針も掲載されている。

構造生物学：アディポネクチン受容体の構造

Adiponectin receptor structures

アディポネクチンは抗糖尿病分子である。肥満や2型糖尿病ではアディポネクチンの血漿中濃度が低下し、マウスではアディポネクチンを補充してやると耐糖能異常や脂質異常症が改善されることが報告されている。今回、横山茂之（理化学研究所および東京大学）らはヒトのアディポネクチン受容体 AdipoR1 と AdipoR2 について、それぞれ 2.9 Å と 2.4 Å 分解能での結晶構造を報告している。これによって得られた構造情報と機能情報は、肥満関連疾患の治療に使うアディポネクチン受容体アゴニストの開発と最適化の助けとなるだろう。

有機化学：フロー法を用いた精密化学品の合成

Fine chemicals can grow with the flow

工業薬品の製造法で標準的なのは連続フロー法だが、より複雑で繊細な精密化学品や医薬品の製造ではフロー法は使われないのが普通で、依然として「バッチ」法が選ばれている。今回、効率や安全性といった連続フロー法の利点を生かして医薬品などの分子を合成するプロトコルが提案されている。このフロー

法で用いるのは不均一系触媒を充填したカラムのみで、小林修（東京大学）らは、アキラル不均一系触媒またはキラル不均一系触媒を充填した計4本のカラムに市販の出発物質を連続的に通すことによって、GABA誘導体の抗炎症薬である (R)-ロリプラム、(S)-ロリプラム、(R)-フェニバットを合成した。今回の多段階連続フロー合成は、実験室規模で行われ、グラム規模の医薬品が得られた。現在、医薬品合成の規模をキログラムレベルにスケールアップすべく研究が行われている。

神経科学：喉の渇きを制御する神経回路

Neural circuits controlling thirst

摂食行動の制御の基盤となる神経回路に関する報告は多数あるが、喉の渇きを制御する神経回路についてはまだよく分かっていない。今回、岡勇輝（コロンビア大学）らは、マウスの脳弓下器官にある2種類の遺伝学的に異なるニューロン集団について報告し、一方の集団は喉の渇きと水分探索行動を引き起こし、もう一方は喉の渇きを抑制すること、またどちらの作用もマウスの水分摂取状況とは無関係であることを明らかにした。転写因子 ETV-1 の発現を特徴とする脳弓下器官の興奮性ニューロン集団を光遺伝学

的に活性化すると、水分を十分に摂取したマウスであっても強い飲水行動が引き起こされた。また、小胞 GABA 輸送体 (VGAT) を発現する第2の脳弓下器官ニューロン集団を活性化すると、喉の渇いた状態のマウスであっても飲水行動が強く抑制された。

がん：低酸素が腫瘍細胞に有利に働く

Low oxygen gives tumour cells an edge

腫瘍細胞は低酸素環境で活発に増殖するが、今回、D. Sabatiniらは、神経膠芽腫細胞の虚血領域で働く腫瘍細胞が、生存優位性を獲得する機構を明らかにした。神経膠芽腫細胞は、セリンヒドロキシメチルトランスフェラーゼ (SHMT2) とグリシンデカルボキシラーゼ (GLDC) を過剰発現していることが分かった。SHMT2は、乏血性環境で酸素消費量を減少させることで、腫瘍細胞に生存優位性を獲得させるが、同時に、腫瘍細胞を選択的な脆弱性にさす。SHMT2活性の産物であるグリシンは、細胞内に蓄積すると毒性を発揮するので、GLDCを阻害することで発がん性神経膠芽腫細胞を標的にできるかもしれない。

人間行動学：情緒的な出来事により弱かった記憶が強められる

Emotional events enhance weak memories

動物での研究から、当初弱かった記憶痕跡も、その後、短時間たってから再活性化されると強化されることがあると長い間考えられてきた。この再活性化は、典型的には、元の記憶痕跡がその後の経験やトレーニングによって強化されるために起こる。しかし、同様の機構がヒトにも存在するかどうかを確かめた研究はほとんどない。今回 E. Phelpsらは、ヒトで、当初弱かったエピソード記憶が、それと概念的に関連する情報を含む情緒的な学習を後に行うことで、その後、選択的に強化・固定化され得ることを明らかにした。この逆行的記憶強化は、最初は瑣末だった情報をその後に関連した経験をすることによって記憶できるようになるという機構を示唆している。



Volume 520
Number 7548
2015年4月23日号

シャングリラを形作る：チベットと雲南省にある「残存」 景観はタイムカプセルではなく、現在も形成の途上

SHAPING SHANGRI-LA: 'Relict' landscapes of Tibet and Yunnan are not time capsules — they are forming today

表紙は、中国雲南省の揚子江が初めて大きく湾曲している地点である。この印象的な景観は最大で3 kmに及ぶ高低差が見物であり、高地にある起伏の小さい地形は、揚子江、メコン川とサルウィン川が削りとった峡谷のはるか上方に位置している。このような地形の1つが、ジェームズ・ヒルトンが『失われた地平線』で描いた想像上の理想郷、シャングリラのヒントとなった。一般的には、高地にある起伏の小さい地表、すなわち「残存する景観」は、隆起した古い地形であって、過去のテクトニクス条件や環境条件を保存していると考えられている。R. Yangらは今回、チベット高原南東地域と雲南省の、いわゆる「残存する景観」のデジタル地形解析を用いて、現在の地形進化モデルを検証した。そして、高地にある起伏の小さい地形は、受動的に隆起した古い地表面ではないらしいことが見いだされた。このような地形は河川放水路が再構成されて、一部の河川の水が涸れ、テクトニクスの隆起と釣り合わなくなった結果として、現在の位置で形成されていると、彼らは考えている。

構造生物学：ヒドロゲナーゼ中の水素原子を可視化

Hydrogens visualized in hydrogenase enzyme

[NiFe] ヒドロゲナーゼは、ニッケルと鉄を使って、分子状水素の可逆的な酸化を触媒する。ヒドロゲナーゼは世界各国で盛んに研究されているが、それは生命工学分野に役立つ可能性があり、またエネルギー分野でも、水素の生産や変換のための生体模倣触媒を作る自然モデルとして利用できる可能性を秘めているからである。しかし、よく知られていることだが、タンパク質のX線結晶構造解析では、水素の検出は非常に難しい。水素が反応に直接関わっているヒドロゲナーゼの場合、これは特に大きな問題である。今回、緒方英明らは、[NiFe] ヒドロゲナーゼのX線結晶構造をサブオングストロームという高解像度で決定し、水素の大半について、金属イオンに近いものも含めてその位置を明らかにした。この方法により、水素分子のヘテロリティックな開裂の産物、すなわち、NiイオンとFeイ

オンを架橋しているヒドリド (H^-) と、システイン配位子の硫黄に結合しているプロトン (H^+) を検出することができた。

植物科学：遺伝子操作で乾燥耐性を向上 Engineered for drought tolerance

植物は水分の不足にตอบสนองして、植物ホルモンであるアブシジン酸 (ABA) の生産量を上昇させ、水分消費量を改善し、ストレス耐性を向上させている。今回 S. Cutlerらは、標的遺伝子への変異誘発により改変した ABA 受容体を組み込むことで植物の水の消費量を制御する方法を



12日間乾燥状態にした後に給水し、給水後24時間経過した時点での野生型のシロイヌナズナ (左) と遺伝子組換え体 (右)。

報告している。この改変 ABA 受容体は既存の殺真菌剤であるマンジプロパミドによって活性化される。さらに、市販されているこの化合物を使い、遺伝子組換えのシロイヌナズナおよびトマトの実生で ABA 応答および乾燥耐性を制御することで、その活性基盤についての構造的な手掛かりが得られた。この戦略は植物の他の受容体にも適用可能であり、農作物の改良に新たな道が開かれるだろう。

免疫学：ミトコンドリアは自然免疫を始動させる

Mitochondria trigger innate immunity

ミトコンドリアは主として細胞の呼吸やエネルギー産生に関わっている細胞小器官だが、細菌やウイルスに対する自然免疫応答でも非常に重要な役割を担っていることを示唆する証拠が増えている。今回、ミトコンドリアストレスと抗ウイルス自然免疫との関連の1つが明らかになった。ヘルペスウイルスに感染したマウスで見られるミトコンドリア DNA ストレスが DNA センサーの cGAS および STING-IRF3 ストレス経路を活性化させ、それによってインターフェロン刺激遺伝子群の発現が増えて I 型インターフェロン応答が増強され、広範なウイルス耐性が生じるのである。

社会行動学：オキシトシンと母性行動

Maternal actions of oxytocin

オキシトシンが社会的相互作用や母性行動の調整に関わっていることはよく知られているが、このホルモンが神経回路に影響を及ぼしてそうした行動変化を起こす仕組みについてはまだよく分かっていない。今回 R. Froemkeらは、マウスが仔を回収する行動について調べ、オキシトシンが仔の鳴き声への皮質の応答性を調節しており、その働きは左の聴覚野に特異的であることを見いだした。未経産の雌で、鳴き声を聞かせるとともに左聴覚野へのオキシトシン投与を行うと、鳴き声への応答が強化され、刺激の明瞭度が高まった。この強化は、抑制と興奮の強度とタイミングのバランスを特異的に取ることで生じる。



Volume 520
Number 7549
2015年4月30日号

グッド・タイムズ、バッド・タイムズ：肯定的または否定的な連合は脳内でどのように配線されているのか

GOOD TIMES... BAD TIMES: How positive and negative associations are hard-wired in the brain

扁桃体は情動的な処理に重要な脳部位であり、肯定的あるいは否定的な連合をもたらす刺激の扱い、つまり善玉刺激と悪玉刺激とを判別している。しかし、扁桃体ニューロンがこのような特徴を識別、すなわち分類する仕組みについてはほとんど分かっていない。今回 K. Tye らは、扁桃体基底外側複合体 (BLA) が、肯定的あるいは否定的な情動反応や動機付け反応を仲介する回路の分岐点であることを突き止めた。マウスでの研究で、恐怖回路または報酬回路へ投射する BLA 内ニューロンは、恐怖条件付けあるいは報酬条件付けを行った場合に逆のシナプス強度変化を起こすことが分かった。各ニューロン群を選択的に活動させると、否定的あるいは肯定的な強化のどちらかが起こった。トランスクリプトーム解析によって、このような機能の違いを仲介すると思われる遺伝子候補が明らかにされている。

構造生物学：ヒトリボソムの詳細な構造

The human ribosome in detail

ヒトリボソムの原子分解能に近い構造が、単粒子低温電子顕微鏡法と原子モデル構築を用いて決定された。この構造は、複合体の最も安定な領域では 2.9 Å という高い分解能で得られていて、リボソーム RNA が足場になっている領域やアミノ酸側鎖のような、以前は観察できなかった構造要素の可視化が可能となっている。また、大サブユニットと小サブユニットの間の境界面で起こる大規模なリボソームリングについても解明がなされている。

生物地球化学：窒素固定は早くから出現

Early emergence of nitrogen fixation

生物が大気中窒素の固定に使える酵素であるニトロゲナーゼの進化は、生命史において明らかに重要な一步であったが、その時期についてはまだよく分かっていない。E. Stüeken らは今回、32 億～27 億 5000 万年前の海成および河成堆積岩に含まれる窒素の同位体比を明らかにした。得られた比率は生物学的な窒素固定によって最もうまく説明され、その固定には補因子としてモリブデンが用いら

れた可能性が高い。このことは、窒素固定が遅くとも 32 億年前には行われていたことを示唆し、大酸化事変まで海洋にはモリブデンがほとんど存在しなかったとする従来の説を否定している。

材料科学：ウエハースケールの半導体薄膜

Wafer-scale thin semiconducting films

単層の遷移金属ダイカルコゲナイド (TMD) 半導体は、厚さが原子わずか 3 個分であり、次世代ナノエレクトロニクスやオプトエレクトロニクス向けの材料として有望とされている。今回 J. Park らは、化学気相成長法によって二酸化シリコン絶縁体ウエハー上で単層 TMD を作製する新しい方法を報告している。この方法によって、特性がそろってウエハー規模の面積の大きな単層 TMD が得られた。こうして作られた単層 TMD は室温で高い電子移動度を示し、その値はウエハーの直径 4 インチの領域全体にわたってほぼ一定であった。また、この単層 TMD を用いた電界効果トランジスターを、99% のデバイス歩留まりで作製できた。今回の研究によって、単層 TMD を用いた高性能デバイスをウエ

ハースケールでバッチ製造できる可能性が実証された。

がん：TP53 を間接的な標的にする

Indirect targeting of TP53

ヒトの腫瘍の大半では、がん抑制遺伝子 TP53 が変異や欠失によって不活性化されている。これまでのところ、その産物である p53 の活性を回復しようとする試みは、p53 シグナル伝達の複雑さのために、ほとんど成功していなかった。今回、TP53 を間接的に標的とする新しい方法が報告されている。TP53 がゲノムで欠失していると、POLR2A など、周辺にある他の遺伝子も欠失していることが多い。POLR2A はハウスキーピング遺伝子で、RNA ポリメラーゼ II の重要なサブユニットをコードしている。今回 X. Lu らは、POLR2A が 1 コピー欠失すると、αアマニチンなどの RNA ポリメラーゼ II 阻害剤に対し、がん細胞の感受性が非常に高くなることを示した。がんのマウスモデルでは、POLR2A と TP53 が両方欠失している腫瘍は、がん細胞に対する抗体を結合した αアマニチンの選択的標的となり得る。がん抑制遺伝子に加えて重要なハウスキーピング遺伝子にも影響するゲノム欠失に対して、同様な選択的感受性をうまく利用すれば、さまざまながんに対する選択的治療法への道が開ける可能性がある。

免疫学：TLR9 による DNA 認識

DNA recognition by TLR9

ヌクレオチドを感知する Toll 様受容体 TLR9 は、CpG モチーフを含む微生物由来の DNA を認識後、自然免疫応答を引き起こす。今回、清水敏之 (東京大学) らは、TLR9 がこの免疫刺激性 DNA を認識する正確な仕組みについて報告している。彼らは、リガンドが結合していない TLR9、免疫刺激性 CpG-DNA が結合している TLR9、阻害的に働く DNA が結合している TLR9 の 3 種の結晶構造を示し、これらを統合して TLR9 活性化の分子基盤を明らかにした。これらの結果は、TLR9 を標的とする抗ウイルス薬など他の治療薬の開発に役立つだろう。



HIGHLIGHT

ヒト疾患と遺伝的多様性の解明を前進させる巨大なゲノム研究

単一の集団に属するヒトゲノムの配列解読データとして最大のものを扱った4つの関連する研究が報告された。これらの研究は、ヒトの病気と遺伝的多様性の解明に役立つ包括的な情報源となるだろう。

今回、K. Stefansson の研究グループは、2636人のアイスランド人のゲノム塩基配列を決定し、2000万個以上の遺伝的バリエーションを同定した。この知見は、国民の医療情報や広範な家系記録とあわせて利用可能であり、さまざまな病気の遺伝的基盤についての解明を進めるのに役立つだろう。Stefanssonらは、全ゲノム塩基配列データを別の10万4000人以上のアイスランド人の粗い遺伝子型データと組み合わせることで関連解析を補強し、多様な病気に関連する遺伝的バリエーションを多数同定した。その一例として、肝疾患の発症リスクと有意に関連する ABCB4 遺伝子バリエーションを同定し、今回のゲノム塩基配列データの有用性を示した。

このゲノム塩基配列データを用いたもう1つの研究で、Stefanssonらは、アルツハイマー病の高いリスクと関連する ABCA7 遺伝子の変異を同定した。また、ABCA7 遺伝子の8つの変異のうち6つがヨーロッパ系の他の集団（米国人の集団を含む）にも存在していることを明らかにし、この研究成果がアイスランド人集団に特異的なものではないことを示した。

3つめの研究は P. Sulem の研究グループによるもので、上述のゲノム塩基配列データのデータマイニングを行い、1個以上の遺伝子機能を完全に失っているアイスランド人を8000人以上同定した。稀な遺伝子機能欠損は合計1171例であった。機能欠損した遺伝子のうち最も多かったのは、さまざまな匂いを嗅ぎ分ける能力をもたらず嗅覚受容体遺伝子で

ある。一方、脳内で高発現する遺伝子が機能欠損する頻度は極めて低く、このことは、そうした機能欠損の害が大きいことを示唆している。今後、ゲノム塩基配列データのデータマイニングを進めることにより、必須な遺伝子や病気に関連する遺伝子の解明がさらに進むであろう。

さらに4つめの研究として取り上げるのは、A. Helgason の研究グループによるもので、274組の血縁グループ由来のアイスランド人男性合計753人の全ゲノム塩基配列データを用いて、Y染色体の変異率を推定したものである。今回の推定結果は、男性に特異的な変異率の推定値として、これまでで最も正確なものといえる。この研究では、ヒトのY染色体の、最も近い共通祖先（MRCA）は32万1000～17万4000年前とされた。この推定年代は、母系遺伝するミトコンドリアDNAの共通祖先にかなり近く、人類の進化の解明にとって重要な意味を持つ可能性がある。

以上の論文に関連して *Scientific Data* に掲載された論文、「アイスランド人の巨大集団の全ゲノム塩基配列解読によって判明した配列バリエーション (Sequence variants from whole genome sequencing of a large group of Icelanders)」には、関連する遺伝子とゲノムバリエーションのデータだけでなく、方法などに関する詳細情報が記載されており、他の研究者がデータを利用する際に役立つようになっている。



HIGHLIGHT

RNAを使って血友病を治療する

血液凝固を阻害するタンパク質の量を抑制するRNA薬が血友病のマウスモデルと非ヒト霊長類モデルで検証され、有効であることが報告された。現在、この薬について第I相臨床試験が行われている。

血友病は、血液凝固第VIII因子あるいは第IX因子を遺伝子変異によって欠く

ために出血を調節できなくなることが原因である。しかし、血液凝固を阻害するタンパク質を失活させるような変異が起これば、第VIII因子や第IX因子の変異の影響を打ち消すことができる。

A Akinc らは、このような血液凝固阻害タンパク質の1つであるアンチトロンピンを標的とするRNA干渉薬 ALN-AT3 を設計した。アンチトロンピンは重要な血液凝固タンパク質のトロンピンの働きを阻害する。ALN-AT3 を投与すると、遺伝子変異のために第VIII因子を欠失する17匹のマウスで血液凝固が亢進し、また第VIII因子を標的とする抗体を注射した4匹のカニクイザルでトロンピン産生が増加した。

現在の血友病治療は、遺伝子組換え型の第VIII因子あるいは第IX因子を注射する凝固因子補充療法に頼っている。ALN-AT3 は抗第VIII因子抗体が存在しても有効であるため、この種の抗体が生じて凝固因子補充療法に耐性を示すようになった患者でも使用できると考えられる。



NEWS & VIEWS

腫瘍のウイルス療法に手を貸すクロストーク・ネットワーク

腫瘍溶解性ウイルスは、がん細胞を標的として殺すのに、腫瘍増殖を促進するシグナル伝達経路を利用している。がん間質繊維芽細胞因子 FGF2 は、がん細胞をウイルスに感染しやすくさせる腫瘍-TGF-β 軸の重要な成分であることが今回明らかになった。

A. Bronisz & E. A. Chiocci

十二指腸のエネルギー感知機構が肝臓のグルコース放出を調節する

血中グルコースレベルの維持には複数の器官系が連携して関わっている。2つの研究チームが、2型糖尿病のラットモデルでメトホルミンとレスベラトロールが十二指腸の代謝センサーを活性化し、肝臓のグルコース生成量を減らす神経ループの活動を開始させることを明らかにした。

B. K. Smith & G. R. Steinberg

掲載論文一覧

アイスランド人ゲノム特集

ARTICLES

- ・グリオーマ：グレード II および III のグリオーマにおける変異の全体像とクローンの構成
- ・ヒト ES 細胞のゲノム編集：ヒト胚性幹細胞における DNMT1、DNMT3A、DNMT3B の特異的欠損
- ・メチル化：FBXL10 はポリコムが結合する遺伝子の過剰メチル化を防いでいる
- ・メラノーマ：トランスポゾンによる変異誘発によって *Braf*^{V600E} メラノーマの遺伝的ドライバーを同定
- ・横隔膜ヘルニア：筋結合組織は、横隔膜の発生を制御し、また先天性横隔膜ヘルニアの発生源である



LETTERS

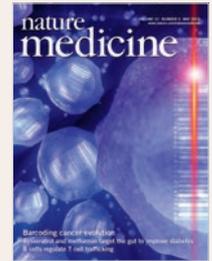
- ・肝がん：肝細胞がんのエクソーム塩基配列決定により、新しい変異シグネチャーと治療標的分子の候補を発見
- ・肺繊維症：PARN および RTEL1 の変異が家族性肺繊維症およびテロメア長短縮と結び付くことがエクソーム塩基配列決定により明らかになった
- ・膵炎：リパーゼ遺伝子 CEL とその偽遺伝子 CELP の組換え対立遺伝子における慢性膵炎への感受性の比較
- ・結核：結核に対する感受性は樹状細胞遊走の調節因子をコードする ASAP1 のバリエーションと関連している
- ・運動失調：SNX14 の両対立遺伝子性変異は症候群型の小脳萎縮症とリソソーム・オートファゴソームの機能不全を引き起こす
- ・血液疾患：ETV6 の生殖細胞系列変異は、血小板減少症、大赤血球症、およびリンパ芽球性白血病の素因に関連する
- ・白血病：RAS のフィードバック調節の協調的な喪失が骨髄性白血病を発生させる
- ・インプリンティング：ヒトおよびマウスの組織特異的なゲノムインプリンティングのマップに現れた遺伝的コンフリクト

TECHNICAL REPORTS

- ・検定法：任意に構成された集団における遺伝的な関連研究のための検定
- ・人口統計学：SNP の頻度スペクトルを用いた集団サイズ変化の探索

COVER

細胞数百万個を 1 個ずつ異なる DNA バーコード配列で標識する高複雑度遺伝子バーコーディングシステム ClonTracer を使って前臨床がんモデルが調べられ、治療耐性クローンの大多数は治療前からごく少数の亜集団として存在し、治療を選択的に回避することが分かった。この系は異なる耐性機構存在下の併用療法の順位づけを可能にし、耐性出現を防ぐのに利用できる。



PERSPECTIVE

- ・がん：抗腫瘍薬開発の際のトランスレーショナル研究におけるマウスモデルの有用性

ARTICLES

- ・がん：複雑度の高いライブラリーを用いるバーコーディング法を使って、がん治療に対する応答におけるクローン動態を調べる
- ・がん：胃がんの分子解析によって明らかにされた、異なる臨床転帰に結び付くサブタイプ
- ・がん：活性な Pin1 は、急性前骨髄球性白血病および乳がんんで全 trans- レチノイン酸の主要な標的である
- ・慢性炎症：T 細胞移動の B 細胞由来ペプチドによる恒常的調節は、自己免疫疾患や慢性炎症性疾患では障害されている
- ・網膜変性疾患：光起電力を使うことによる高い視力の回復
- ・網膜疾患：Robo1 と Robo2 を介する Slit2 シグナル伝達は網膜の血管新生に必要である

LETTERS

- ・血友病：血友病での血液凝固系のバランスを回復し止血を促すための、アンチトロンビンを標的とする RNA 干渉薬
- ・糖尿病：レスベラトロールはラットで十二指腸の Sirt1 を活性化し、神経回路網を介してインスリン抵抗性を解消する
- ・糖尿病：メトホルミンはラットで十二指腸の Ampk 依存性経路を活性化し、肝臓でのグルコース産生を低下させる
- ・糖尿病：膵臓アルファ細胞のグルコース輸送体 SGLT2 のダパグリフロジンによる阻害はグルカゴン分泌を引き起こす
- ・神経因性疼痛：セリンプロテアーゼの阻害物質である SerpinA3N は T 細胞由来白血球エラスターゼの阻害により神経因性疼痛を軽減する
- ・がん：ヘパラーゼは腫瘍浸潤と CAR 導入 T リンパ球の抗がん活性を助長する
- ・がん：腫瘍微小環境内での細胞間相互クロストークは腫瘍溶解性ウイルスの活性を増進する

nature ダイジェスト

オンラインマガジンの購読手続きは お済みですか？

2015年4月に誕生したNature ダイジェストのオンラインマガジン版、
お試しくださいだけでしょうか？

オンラインならではの便利な機能をお楽しみいただければと思います。

現在新規購入・契約更新をいただくと、
オンラインマガジンでのご契約となります。

1年間購読 ¥8,210 (税込)

Nature ダイジェストウェブサイトからお手続きください。

<http://nature.asia/ndigest>



オンラインマガジン 誕生記念キャンペーン実施中

2015年5月31日までに申し込みいただいた方には、
もれなくNature ダイジェストのアプリを差し上げます。



EDITOR'S NOTE

2015年4月18日、衝撃的な論文が発表されました。ゲノム編集をヒト受精卵に対して実施したというのです。Protein & Cellに掲載されたこの研究論文は、Nature および Science にも投稿されたものの、倫理的な問題から受理されなかったと著者が話しています (<http://nature.asia/nd1506-EN>)。発生が正常に進まない受精卵で行ったとはいえ、ヒト胚及び生殖系列細胞にこの技術を用いないことは、研究者の間では暗黙の取り決めとなっていたことが伺えます。もはや「暗黙」ではなく、法律による明確な規定が必要な時期にきています。この問題を考える一助となるよう、Nature に掲載された有識者による声明 “Don't edit the human germ line” の全文を掲載いたしました。学界だけでなく一般社会においても活発な議論が必要です。(う)

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



nature publishing group 

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、苅蒲さやか、
石田みか、山西三穂子
デザイン/制作: 中村創
広告: 藤原由紀
マーケティング: 池田恵子

「Natureダイジェスト」へのご意見やご感想、
ご要望をメールでお寄せください。

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

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

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。



平成27年5月25日発行 第12巻 第6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

