

科学が深まる、世界が広がる

# nature ダイジェスト

4世代前にネアンデルタール人

がんDNA分析の3割は偽陽性

ニワトリ胚で恐竜の顔を再現

三親胚に代わる?新手法

07  
2015

## ヒト胚ゲノム編集の波紋

遺伝子治療用ベクターに入る  
小さな Cas9 発見

非コード RNA にペプチド!

細胞が重力で  
つぶれないわけ

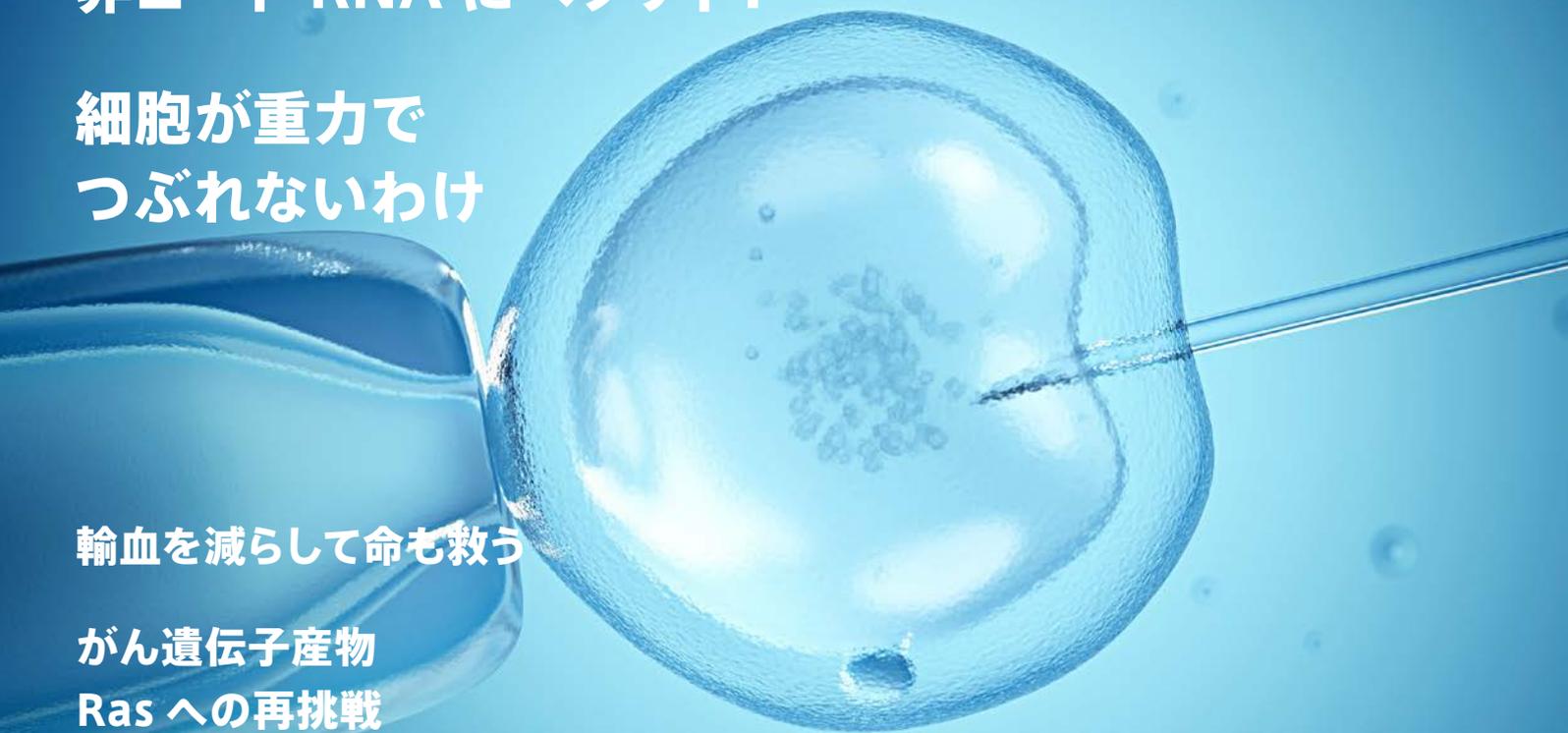
輸血を減らして命を救う

がん遺伝子産物  
Ras への再挑戦

FROM 日経サイエンス

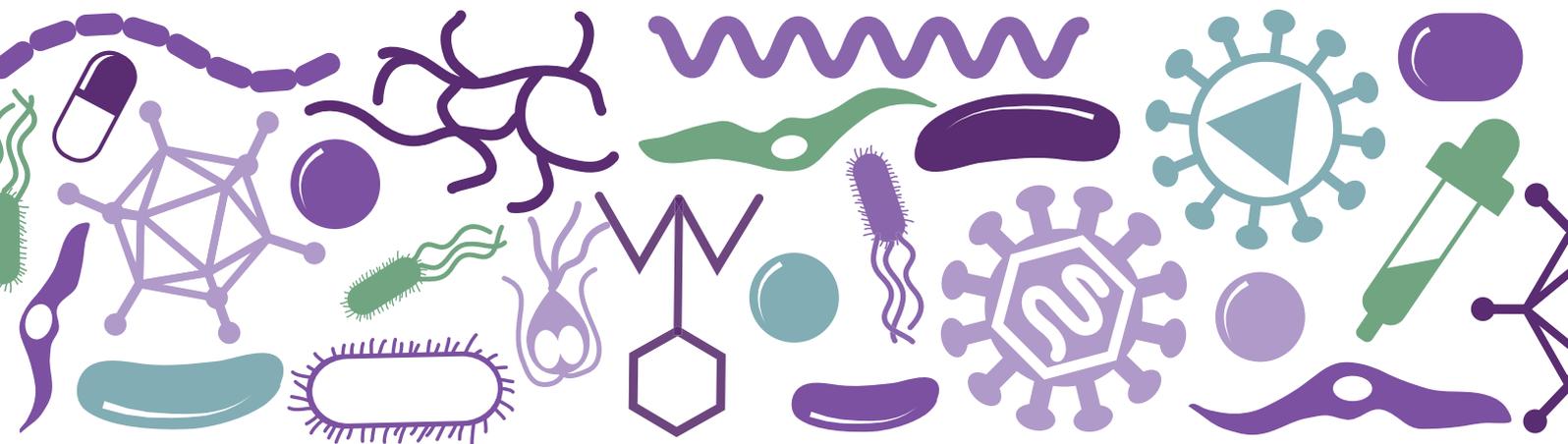
腸内細菌がワクチン増強

下水は宝の山



# nature microbiology

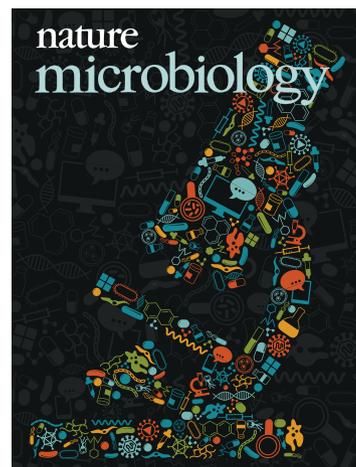
2016年1月  
創刊



## *Nature Microbiology* 投稿募集

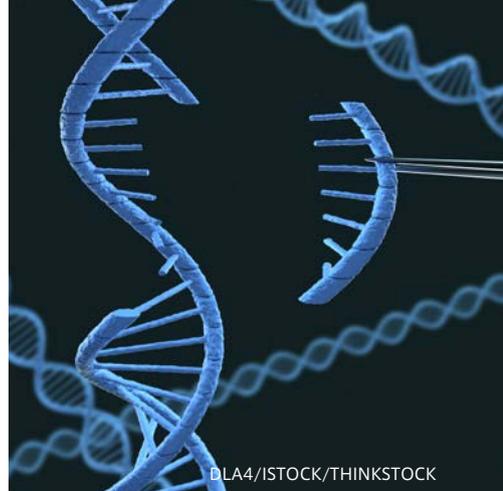
*Nature Microbiology* は、微生物に関して進化、生理学および細胞生物学、微生物どうしの相互作用、宿主や環境との相互作用、あるいはその社会的な重要性といったあらゆる側面を取り上げることが目的とした2016年1月創刊予定の月刊オンラインジャーナルです。

*Nature Microbiology* は、感染症と病因、抗菌薬、共生、マイクロバイオーーム、生態学、細胞生物学および生理学に関する一次的研究の掲載に注力し、微生物が社会に影響を与える領域や、社会が微生物に影響を与える領域にも取り組みます。それにより本誌は、微生物に関心をもつすべての研究者および政策担当者が結集して、その分野で最も実りある重要な進歩について学び、現在最も関心を集めている問題について議論する場所を提供します。



*Nature Microbiology*  
Chief Editor: Andrew Jermy  
Volume: 1  
ISSN 2058-5276 (online)  
Monthly from January 2016

## Submit your research today!



## ヒト胚ゲノム編集の波紋

10

表紙画像: SEBASTIAN KAULITZKI/SPL/GETTY IMAGES

ヒト受精卵の遺伝子改変が報告された。後世に影響を及ぼすことから議論が沸騰しているが、どんな遺伝子改変なら問題がないのか、現時点では明確な規定がない。

### NATURE NEWS

- 02 欧州最古の現生人類化石、4世代前にネアンデルタール人と混血か？
- 05 腫瘍で見つかる変異の30%以上は正常細胞にも見つかる
- 13 ネオニコチノイド系農薬の危険性をめぐる議論は次の段階に
- 14 最古の石器を作ったのは誰？
- 16 ニューロンの百科事典作成計画が始動
- 17 RESEARCH HIGHLIGHT | 抗生物質に曝露されていない民族の腸内に耐性菌

### NEWS FEATURE

- 21 輸血を減らして命も救う
- 25 がん遺伝子産物 Ras への再挑戦

### NEWS SCAN

- 08 腸内細菌がワクチン増強
- 08 下水は宝の山

### NEWS & VIEWS

- 29 2D 半導体薄膜の大面积成長
- 31 非コード RNA に、ペプチドがコードされていた！

### EDITORIAL

- 33 統計学的に適切な動物実験計画を立案すべし
- 34 細胞株の同一性の問題に対する取り組み

### HIGHLIGHTS

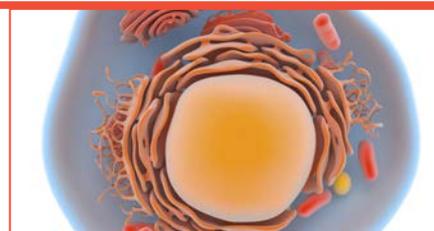
- 35 2015年5/7～5/28号

### RESEARCH ROUND-UP

- 39 Nature Genetics / Nature Medicine

## 03 欠陥ミトコンドリアを破壊し、疾患を防ぐことに成功

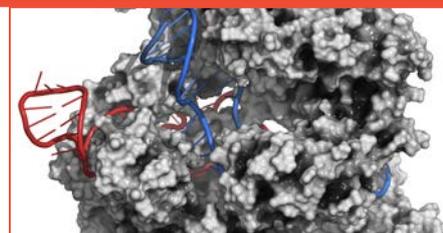
マウスでの実験段階だが、欠陥のあるミトコンドリア DNA をゲノム編集技術を使って選択的に破壊する手法が開発された。



ISTOCK/THINKSTOCK

## 09 より小さな Cas9 酵素を発見

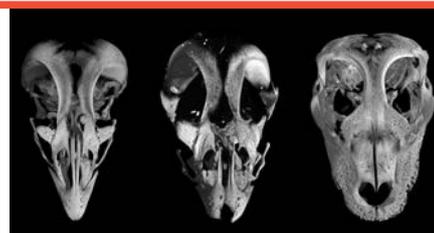
ヒト遺伝子治療用ベクターに入る Cas9 が見つかった。ゲノム編集によるヒトの遺伝性疾患治療が現実味を帯びてきた。



MOLEKUUL/ISTOCK/THINKSTOCK

## 06 ニワトリ胚で恐竜の顔を再現

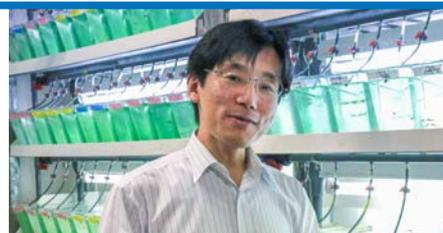
鳥類進化におけるくちばし誕生の謎に迫ろうと、発生中のニワトリ胚で恐竜のような鼻面を作る試みがなされた。



BHART-ANJAN BHULLAR

## 18 細胞が重力でつぶれない仕組みを発見

体が扁平になる奇妙なメダカ変異体から、地球上の生物の大部分に備わる「細胞が重力に抗う仕組み」の一端が見えてきた。



# 欧州最古の現生人類化石、4世代前に ネアンデルタール人と混血か？

## Early European may have had Neanderthal great-great-grandparent

EWEN CALLAWAY 2015年5月13日 オンライン掲載 (doi:10.1038/nature.2015.17534)

ルーマニアで出土した4万年前の下顎骨のゲノムが解析され、  
この現生人類の4～6世代前の祖先にネアンデルタール人がいたことが分かった。  
これまで混血が起こったのは中東でのみだと考えられていたが、  
今回の研究結果で欧州においても起こっていた可能性が高まった。

2015年5月8日、米国ニューヨーク州コールドスプリングハーバーで行われたゲノム生物学会議で、2002年に欧州で出土した既知最古の現生人類化石の中に、ネアンデルタール人の祖先を高祖父母程度の近い世代に持つ人がいたことが報告された。これまでは、現生人類とネアンデルタール人の混血は5万年以上前の中東でのみ起こったと考えられてきたが、この見方に疑問が投げ掛けられた形だ。

ハーバード大学医学系大学院(米国マサチューセッツ州ボストン)の古ゲノム学者Qiaomei Fuはこの会議で、欧州における最古の現生人類化石のうちの1つである下顎骨についてDNA塩基配列を解読した結果を発表した。それによれば、骨の主は男性で、ネアンデルタール人に由来するゲノムの割合は5～11%と推定されるばかりか、複数の染色体にネアンデルタール人由来の長く連続した配列が見られるという。研究チームは、受け継がれたDNAが世代を経るごとにどの程度短くなるかを分析した結果を基に、この男性の4～6世代前にネアンデルタール人の祖先がいたと推定した(論文が学術誌への掲載前であるため、発表者はコメントを控えている)。

### さまざまなメッセージ

今回のDNAの解析結果は、この男性の下顎と付属する歯の形状に現生人類とネ



アンデルタール人の特徴が混在しているという2003年来の主張を裏付けるものだ。例えばその智歯(第3大臼歯)は、ホモ・サピエンスと比較してはるかに大きい。この下顎と歯の解剖学的な分析を以前に行った<sup>1</sup>ワシントン大学(米国ミズーリ州セントルイス)の古人類学者Erik Trinkausは、Fuらの論文をすでに読んでおり、今回の報告について「解剖学的な知見と遺伝学的な知見の間に相関性のあることが、ある程度裏付けられたといえるでしょう」と話す。

この下顎骨の化石は、2002年に洞窟探検隊によって発見されたルーマニアのペシュテラ・ク・ワセ(Peștera cu Oase;「骨のある洞窟」の意)と呼ばれる洞窟で、クマの骨化石と共に発見された。「洞窟へ入るには、スキューバダイビングで地下河川を通るしかありません」とTrinkausは言う。

彼はまた、同じ洞窟内で翌2003年に発見された別人の下顎と頭蓋も分析しており、その特徴から、この化石群が人類とネアンデルタール人の混血が起こったばかりのものだと主張してきた。Fuのデータが彼の以前からの主張を支持するものであることは心強いという。「だから言ったでしょう、と言うつもりはありません」とTrinkausは話す。

### 人類がネアンデルタール人と出会った時期

サハラ以南アフリカ地域の人類を単一祖先とする人を除き、全ての人は、ネアンデルタール人のDNAをゲノム全体の約1～4%保有している。その理由について長らく研究者たちは、現生人類とネアンデルタール人の混血が起こったのは約6万～5万年前で、アフリカを出た初期人類は、当時中東のどこかに居住していたネアンデルタール人と出会って混血し、その後、アジアや欧州をはじめとする世界各地へと散らばっていった可能性が高いと考えていた。

その仮説は、2014年に発見された複数の証拠によっても支持されていた。1つ目は、Fuも参加する研究チームが、シベリアで出土した4万5000年前の現生人類のゲノムを解析した結果である(*Nature* ダイジェスト2015年1月号7ページ参照)。その人物のネアンデルタール人の祖先の年代は、6～5万年前(現生人類がアフリカから移動し始めたと考えられる時期)であることが示されていた<sup>2</sup>。もう1つは、別のチームがイスラエルの洞窟で発見した、5万5000年前の現生人類の頭蓋骨破片である(*Nature* ダイジェスト2015年4月号10ページ参照)。この洞窟は、同時期にネアンデルタール人が居住していた場所からそう遠くない地点にある<sup>3</sup>。

一方で、欧州大陸各地で出土した骨化石の放射性炭素年代測定結果から、欧州の一部地域では最長で5000年にもわたって人類とネアンデルタール人が共存していたことが示唆されている。両者が

遭遇して混血するには十分な時間だったと考えられる<sup>4</sup>。

### 交わりの頻度

Fuの発表に立ち会ったスタンフォード大学(米国カリフォルニア州)の古ゲノミクス研究者Maria Ávilaによれば、下顎のデータは、混血が中東だけではなく欧州でも起こったことを意味するという。「つじつまも合うのです。特定の地域に限定する必要はありますか?」。Ávilaは、ペシュテラ・ク・ワセの男性のゲノムにあるネアンデルタール人の部分を、ネアンデルタール人のゲノムおよび現代人に見られるネアンデルタール人ゲノムと比較し、それらの塩基配列にどれだけ近いかを明らかにしてほしい、と話す。しかし、抽出されたDNAは損傷が激しいため、思うようにはいかないかもしれない。Ávilaは、「そうした素晴らしい研究をやり抜くためのデータがどの程度あるのか、見当もつきません。たくさんあってほしいですね」と付け加えた。

Trinkausは今回のFuらの結果について、あくまでも一男性の系統を示すものであり、当時の人類全体に共通したものではない、と指摘する。欧州で初期人類とネアンデルタール人とがどの程度の頻度で混血したのかは不明だ。ネアンデルタール人は約3万5000年前に絶滅したとされているため、それ以前の他の現生人類化石からDNAを回収できれば、欧州大陸の歴史の全容に迫ることができるかもしれない。

「私のキャリアは、なぜ現生人類が最終的にネアンデルタール人よりも繁栄したのかを解き明かす試みから始まりました。40年前の話です」とTrinkausは言う。「いまだによくは分らないのですが」。

(翻訳:小林盛方)

1. Trinkaus, E. et al. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **100**, 11231-11236 (2003).
2. Fu, Q. et al. *Nature* **514**, 445-449 (2014).
3. Hershkovitz, I. et al. *Nature* **520**, 216-219 (2015).
4. Higham, T. et al. *Nature* **512**, 306-309 (2014).

## 欠陥ミトコンドリアを破壊し、疾患を防ぐことに成功

### DNA editing in mouse embryos prevents disease

SARA REARDON 2015年4月23日 オンライン掲載 (doi:10.1038/nature.2015.17379)

マウスでの実験段階だが、欠陥のあるミトコンドリア DNA をゲノム編集技術を使って選択的に破壊する手法が開発された。

ミトコンドリア置換などの「三親胚」に代わる選択肢となるかもしれない。

ミトコンドリアに欠陥のある卵を修正できる待望の治療法が臨床で使われる日が近づきつつあるが、研究者たちの間では、この技術の安全性と倫理的問題についていまだに激論が交わされている。英国議会の認可を得たミトコンドリア置換などの既存の方法では、母親の卵の核と、健康な女性から得たミトコンドリアを併せ持つ「三親胚」が生まれるからだ。そうした中、それらに代わる方法として、ある研究チームが欠陥のあるミトコンドリアを無力化する手法を開発し、*Cell* 2015年4月23日号<sup>1</sup>に報告した。ミトコンドリアに異常がある母親たちは、将来、自分の子供にその欠陥が伝わるのを防ぐことができるようになるかもしれない。

後の世代に伝わる修正を施したヒト胚を人工的に作製することに、倫理的な妥当性があるかどうかは疑わしい(このような胚の作成の第一例となる研究成果が4月18日に *Protein* と *Cell*<sup>2</sup> に発表された。本誌10ページ「ヒト胚ゲノム編集の波紋」参照)。だが、今回報告された手法を使えば、倫理的問題を回避しつつ健康なミトコンドリアだけを子に伝える道が開けるかもしれないと、一部の研究者は述べている。

ミトコンドリアとは、細胞にエネルギーを供給する細胞小器官である。世界中の人々の約5000人に1人の割合でミトコンドリア病、すなわちミトコンドリア

DNAの変異(欠失および点変異)に起因する障害が見られる。障害が表れていない人でも、ある種のがんなど、別の要因で起こるさまざまな病気がミトコンドリアの欠陥により悪化する。ミトコンドリア病は、細胞のミトコンドリアの約60~95%に欠陥があると発症する<sup>3</sup>とされているが、ほとんどの場合、欠陥があるのは卵が持つ数十万個のミトコンドリアのうちのごく少数だと、ソーク生物学研究所(米国カリフォルニア州ラホヤ)の分子生物学者で、*Cell*に掲載された研究の著者の1人であるAlejandro Ocampoは言う。

Ocampoとソーク研究所の発生生物学者Juan Carlos Izpisua Belmonteは、卵あるいは受精卵中の変異したミトコンドリアDNAの量を減らせば、病気が発症する確率を下げることができると気付いた。そこで彼らは、エンドヌクレアーゼと呼ばれるDNA切断酵素を作るように設計されたRNAの断片を細胞に注入した。その結果、エンドヌクレアーゼは特定の変異を持つミトコンドリアを探しだし、標的DNAを切断して欠陥のあるミトコンドリアを破壊することができた。

彼らが行った最初の実験はこうだ。2つの異なるマウス系統に由来するミトコンドリアDNAを持つため2種類のミトコンドリアを作る「ヘテロプラスミー」の卵と1細胞期胚に対し、片方のマウス系統に由来するDNAのみをノックアウト

トするエンドヌクレアーゼを作るよう設計されたRNAを細胞に注入する。次に、その胚を代理母に移植する。この実験で、標的としたマウス系統に由来するミトコンドリアDNAの約60%が破壊されていたが、その結果生まれた仔マウスは健康であった。

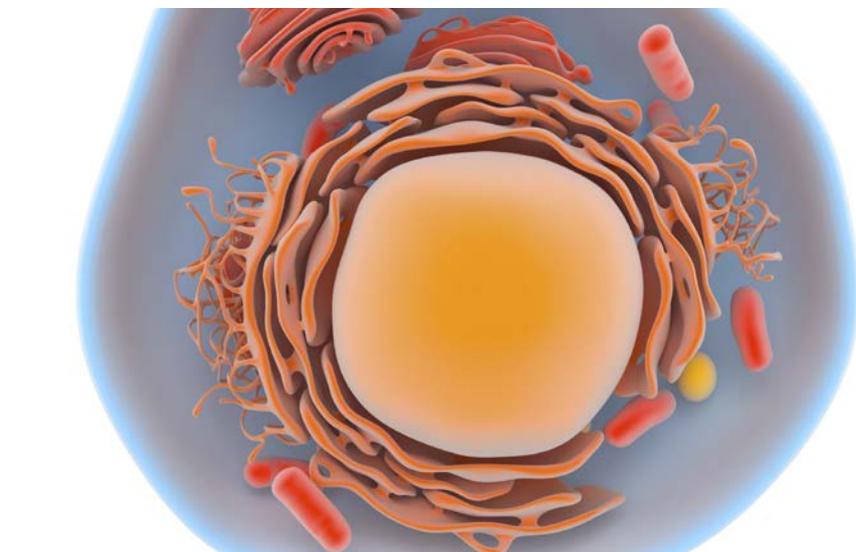
2つ目の実験では、ミトコンドリア病の患者から採取したミトコンドリアをマウス卵と融合させて、細胞の欠陥ミトコンドリアDNAを同様の手法で破壊したところ、欠陥のあるミトコンドリアDNAの20～50%を排除することができた。

### 早期結果

この技術がヒトで利用できるようになるのは、ずっと先の話だ。人間の生殖細胞と胚を編集することは多くの国で非合法とされており、非倫理的な行為と広く考えられているからだ<sup>4,5</sup>。2015年3月にはいくつかの研究グループが、ガイドラインの作成により法的かつ倫理的に容認できる研究あるいは臨床応用が明確になるまで、このような研究を一時停止すべきだと要求した(*Nature* ダイジェスト 2015年6月号25ページ「ヒトの生殖系列のゲノムを編集すべきでない」参照)。Izpisua BelmonteとOcampoは、自分たちが開発した技術をヒト細胞で試すに当たり、倫理委員会から承認が下りるのを待っている。

たとえ承認を得られても、研究者たちは臨床に用いる前に、Izpisua BelmonteとOcampoの手法が胚に損傷を与えないことを証明する必要があるだろう、とケンブリッジ大学(英国)の分子生物学者Michal Minczukは言う。胚のミトコンドリアDNAの大きな割合を破壊してしまえば、胚は子宮への着床が難しくなる可能性がある、とMinczukは述べる。

そしてマギル大学(カナダ・モントリオール)の分子遺伝学者Eric Shoubridgeは、ミトコンドリア病を引き起こす変異は非常に多いので、個々の患者に合わせてRNAを設計するのは難しいかもしれないと言う。



ISTOCK/THINKSTOCK

だが、欠陥ミトコンドリアを破壊する手法により、「三親胚」作製技術は不要になるかもしれない。「三親胚」作製では、卵から別の卵へ、核あるいはミトコンドリアを移す必要があり、その過程で細胞に損傷を与え得る。そのため、この概念全体が多くの科学者や政治家の賛同を得られずにいた。それとは対照的に、カスタマイズされたRNAの注入は、「どんなIVF(体外受精)クリニックでも、目をつぶっていてもできる容易な手順です」とIzpisua Belmonteが言う。

遺伝学・社会センター(the Center for Genetics and Society; 米国カリフォルニア州バークレー)のセンター長であるMarcy Darnovskyは、この手法なら三親胚という概念によって生じる懸念の多くを回避できるだろうと言う。彼女の研究チームは三親胚に反対している。しかし、彼女は、今回の新たな方法が近いうちに臨床で使われるようになるかどうかについては懐疑的だ。健康な子どもを誕生させることと病気を治すことは別問題だからだ。従って、リスクの方が上回ってしまうかもしれない。また、厳密な意味で、ミトコンドリア編集も生殖細胞系列の修正であることに変わりはない、と彼女は付け加える。

「一歩間違えば、悪い方向に進みかねません。1つの編集手段を許可してしまえば、パンドラの箱が開かれてしまい、

あらゆるものが編集されてしまう可能性があります」とShoubridgeは言う。「我々がその道を進むことを望むのかどうかは倫理的な問題です。本当にそうしたいのかどうか、私には確信がありません」。

科学的なハードルも残っている。提供された健康な卵へ核を移植する研究の先駆者であるニューカッスル大学(英国)の神経科医Douglas Turnbullは、今回のマウスの研究は見事で非常に興味深いと言う。けれども彼は、欠陥があるミトコンドリアを多数持っている女性から得た卵は、ロックアウトの過程を生き伸びられないかもしれないと指摘する。なぜならミトコンドリアDNAがごくわずかしかなかったからだ。

それにもかかわらず、OcampoとIzpisua Belmonteは、不妊治療専門クリニックから廃棄されるヒトの卵と胚を手に入れる手続きを進めており、倫理委員会から承認が下りるのを待っていると言う。彼らは、ミトコンドリア編集を行った細胞から幹細胞系譜を作成する計画だが、胚を母体に移植したり、胚を成長させたりするつもりはないと述べている。

(翻訳：古川奈々子)

1. Reddy, P. et al. *Cell* **161**, 459–469 (2015).
2. Liang, P. et al. *Protein Cell* **6**, 363–372 (2015).
3. Russell, O. & Turnbull, D. *Exp. Cell Res.* **325**, 38–43 (2014).
4. Lanphier, E. et al. *Nature* **519**, 410–411 (2015).
5. Baltimore, D. et al. *Science* **348**, 36–38 (2015).

# 腫瘍で見つかる変異の30%以上は正常細胞にも見つかる

## Cancer mutations often misidentified in the clinic

HEIDI LEDFORD 2015年4月15日 オンライン掲載 (doi:10.1038/nature.2015.17329)

効果的ながん治療を選択するためには、腫瘍組織と正常組織をセットで検査し、変異の重要性を見極めることが必要だと示唆する研究結果が報告された。

がん患者が病院で治療を受ける際、最も効果的な治療を決める目的で腫瘍のDNA分析が行われることが多いが、得られた結果の多くが正確とはいえない可能性があることが明らかになった。

2015年4月15日に *Science Translational Medicine* に報告されたこの研究結果<sup>1</sup>は、製薬会社が、がんを誘導する特定の遺伝子変異を標的に次々と薬を生み出すことに精力を傾けている現状に、一石を投じるものだ。現在臨床では、患者のがんに見られる変異を調べ、変異の特定の組み合わせに対して最も適した治療法を見つける試みがなされるようになった。それにつれて、がんのゲノム塩基配列解読の需要が急激に高まっている。

しかし多くの病院では、解読対象は腫瘍組織のDNA塩基配列のみで、同じ患者の正常組織から取られたDNA塩基配列と比較されることはない。「ある特定のがんを治療する際、重要な変異がどれかを判断する必要がありますが、重要な対照が省かれているために満足できる精度になっていないのです」とジョンズホプキンス大学(米国メリーランド州ボルティモア)のがん生物学者で今回の論文の責任著者である Victor Velculescu は述べている。

この現状は、臨床試験結果について、遺伝子プロファイルと治療に対する反応とを正確にマッチさせることができない現状をも生み出し得る。

「臨床では、がんのゲノム解読を患者

の治療に適用しようという動きが盛んになっていますが、最良の対照が何であるかについて考えが及んでいません。その結果、患者に不適切な治療を施してしまう可能性もあり得るのです」と Velculescu は言う。

米国オバマ大統領が発表した、2億1500万ドル(約240億円)の資金を投入するプレジジョン・メディシン・イニシアティブ(精密医療実現のためのデータベース構築; <http://nature.asia/nd1507n4a> 参照)のような計画について米国議会で討議される際には、こうし

た考慮が特に重要だと、Velculescu は言う。この計画では、ゲノム解析データと健康状態に関するデータがセットになった情報を少なくとも100万人分集めることを目指している (<http://nature.asia/nd1507n4b> 参照)。

「プレジジョン・メディシンは、精密なゲノミクスなしに成り立ちません。腫瘍を正確に解析できなければ、患者に正しい治療を行うことは無理でしょう。うまくいくわけがないのです」と Velculescu。

### 対照の欠如

Velculescu らは今回、米国の病院で治療を受けている進行がん患者815例の腫瘍組織DNAと正常組織DNAについて、腫瘍DNA研究では一般的な2つの手法でプロファイリングを行った。1試料中のタンパク質をコードしている遺伝子全て(全エキソーム)の塩基配列を解読する方法と、がんに関連があると考えられている111個の遺伝子の塩基配列を解読する(全エキソームより小さなセットで済む)方法だ。

全エキソーム塩基配列解読を行った試料では、見つかった変異の約3分の2



すでにいくつかの施設では、がん患者の正常組織と腫瘍組織の両方のDNA塩基配列解読を始めている。

は偽陽性であった。つまり、これらの変異は正常な細胞にも見られ、従って、有用な治療標的になる可能性は低いと考えられる。一方の111個の遺伝子セットを標的にした場合でも、見つかった変異の約3分の1は偽陽性だった。

一部の施設ではすでに、がん患者の正常組織と腫瘍組織の両方の塩基配列解読が行われ始めている。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）のがん研究者 Michael Berger は、「我々の施設のプログラムでは、これまで4000人以上の患者から腫瘍組織と正常組織を採取し、400個の遺伝子セットに焦点を絞ってDNAを分析しています」と述べる。

しかし Berger は、腫瘍組織に加えて正常組織の塩基配列解読を実施することは、患者にとっても施設にとっても大きな負担になると付け加える。この手順によって診断のコストが高くなる上に、より慎重な患者教育が必要になるからだ。正常組織で見つかった変異は、生殖細胞にも見つかる可能性があり、そうした変異は子どもに遺伝する場合がある。つまり患者は、自分の家族にとって正常組織の検査がどういう意味を持つのかよく考えなければならず、治療同意書に加えて別の同意書にも署名しなくてはならない。

腫瘍組織と正常組織両方のDNA塩基配列解読はこれまで、データの質を高め、量を充実させるために行うものだと考えられてきた、と Berger は言う。そのため彼は、他の研究施設、特にがんのDNA塩基配列解読にまだ慣れていない施設の中には、こうした追加的負担を受け入れる準備ができていないところもあるだろうと理解を示す。「正常組織とマッチさせていない腫瘍組織の塩基配列解読も、全く解読を行わないことに比べれば有益です」。

（翻訳：古川奈々子）

1. Jones, S. et al. *Sci. Trans. Med.* **7**, 283ra53 (2015).

## ニワトリ胚で恐竜の顔を再現

### 'Dino-chickens' reveal how the beak was born

EWEN CALLAWAY 2015年5月12日 オンライン掲載 (doi:10.1038/nature.2015.17507)

鳥類進化におけるくちばし誕生の謎に迫ろうと、  
発生中のニワトリ胚で恐竜のような鼻面を作る試みがなされた。

鳥類は、今から約1億5000万年前に恐竜から進化したと考えられており、その過程で獲得した数ある形質の中でも、くちばしは特に多様性に富んでいる。今回、シカゴ大学（米国イリノイ州）およびエール大学（米国コネチカット州ニューヘイブン）に所属する古生物学者 Bhart-Anjan Bhullar とハーバード大学（米国マサチューセッツ州ケンブリッジ）の進化生物学者 Arhat Abzhanov 率いる研究チームは、鳥類のくちばし形成に関わっている分子を阻害することによって、恐竜の鼻面（吻）と似た特徴を持つニワトリ胚を作出した。この研究の詳細は2015年5月12日付の *Evolution* オンライン版で報告された<sup>1</sup>。

「今回の研究の目的は、『ダイノチキン (dino-chicken)』の群れを作ったり恐竜をよみがえらせたりすることではありません。恐竜の吻がどのように鳥類のくちばしへと進化していったのか、その裏側にある分子機構を明らかにすることなのです」と Bhullar は説明する。「ダイノチキン」とは、ニワトリ胚で遺伝子操作により進化を逆行させて得られると考えられている恐竜様の動物のことで、「チキノサウルス (chickenosaurus)」と呼ばれることもある。

恐竜から鳥類への移行過程はさまざま特徴が入り乱れる複雑なものだった。実際、「最初の鳥類」とされている種とそれらの祖先である肉食恐竜との間には共通点が非常に多く、ある特定の解剖学的特徴だけで区別することはできない。しかし、その後の鳥類進化の過程で、恐

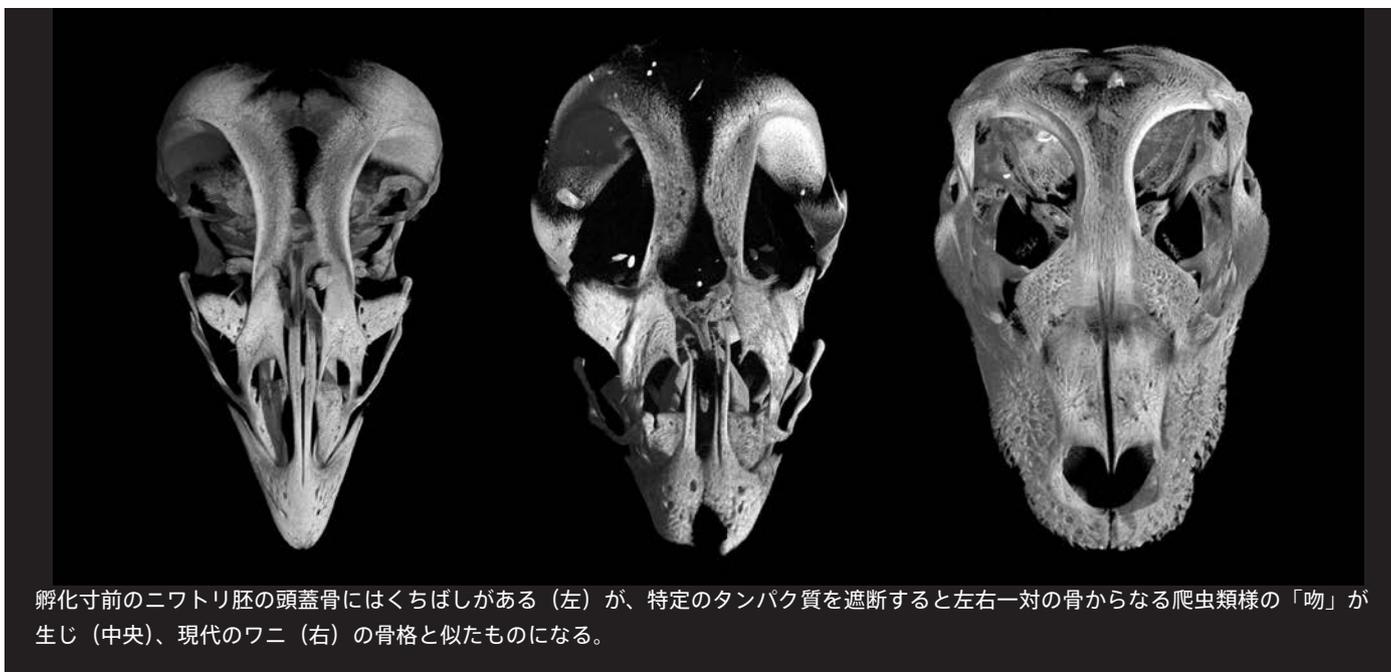
竜や爬虫類で吻を形成していた左右一対の「前上顎骨」が伸長して結合し、現在のくちばしが誕生した。「全ての脊椎動物では、左右2つの小さな骨が吻を構成していますが、鳥類ではこれらが融合してくちばしという1つの構造体になったのです」と Bhullar は言う。

#### 顔の「復元」

前上顎骨がどのようにして融合するに至ったのかを調べるため、研究チームはまず、ニワトリとエミューの胚でくちばしの発生を、ワニとトカゲ、カメの胚で吻の発生を解析した。彼らは、爬虫類と恐竜では吻を構成する前上顎骨が類似の様式で発生しており、吻形成の発生経路は鳥類進化の過程で変化した、と推論したのだ。

解析の結果、顔の発生を調整することが知られている2種類のタンパク質 FGF と Wnt の発現が、鳥類の胚と爬虫類の胚とで異なっていることが判明する。これらのタンパク質は、爬虫類の胚では後に顔となる部分の狭い2領域で活性化されていたのに対し、鳥類の胚では顔となる部分の中心で広く帯状に発現していた。Bhullar はこの結果を、FGF と Wnt の活性変化がくちばしの進化に寄与したことを示す暫定的な証拠と考えた。

この仮説を検証するため、Bhullar らは次に、発生中のニワトリの卵数十個に FGF と Wnt の活性を遮断する生化学物質を投与した。だが、彼らがこれらの卵を実際に孵化させることはなかった。承認を得た研究プロトコルに、孵化の工程



孵化寸前のニワトリ胚の頭蓋骨にはくちばしがある（左）が、特定のタンパク質を遮断すると左右一対の骨からなる爬虫類様の「吻」が生じ（中央）、現代のワニ（右）の骨格と似たものになる。

を記載していなかったからだ。代わりに研究チームは、孵化直前の胚で顔に見られる特徴の違いを識別した。FGFとWntを阻害したニワトリ胚と阻害しなかったニワトリ胚との間にはわずかな差異が見られたが、阻害したニワトリ胚のくちばしとなるはずの部位は皮膚片で覆われており、形状の違いはそれほど明確ではなかったという。「外見的にはやはりくちばしに見えるでしょう。でも、骨格を見ると判断にとても困ると思います。吻を作った、とまでは言えませんが」とBhullarは語る。

タンパク質を阻害した胚の中には、普通のニワトリ胚とほとんど変わらないものもあったが、前上顎骨が部分的に融合した胚や、2つに分かれて大幅に短くなった胚もあった。さらに、コンピューター断層撮影法(CT)を用いて頭蓋骨のデジタルモデルを作成したところ、これらのいくつかは、始祖鳥(*Archaeopteryx*)のような初期の鳥類やヴェロキラプトル(*Velociraptor*)のような小型肉食恐竜の骨に似ていることが分かった。

ハーバード大学医学系大学院(米国マサチューセッツ州ボストン)の発生生物学者Clifford Tabinは、今回の研究はFGFとWntの発現変化が鳥類のくちば

しを形作ったことを裏付ける強力な証拠を示すものだとし、「とても素晴らしい」と評価する。しかしながら、くちばし形成に関連する遺伝的変化を特定することは、はるかに困難と考えられる。というのも、そうした変化は、FGFやWntをコードする遺伝子で起きた可能性もあれば、関連する生化学的経路の遺伝子、あるいは遺伝子発現に影響を与える「調節性」DNAで起きた可能性もあるからだ。くちばし形成に関連する遺伝的変化が明らかになれば、ニワトリのゲノムにそうした変化を組み込んだり、逆に、ゲノム編集によって爬虫類をより鳥類に近づけることも可能だろう。

映画『ジュラシック・パーク』シリーズの監修者としても知られる、モンタナ州立大学(米国ボーズマン)の古生物学者Jack Horner<sup>※</sup>は、遺伝学的手法を用いて恐竜のような尾を持つニワトリを作ろうとしている。Horner率いる研究チームは2014年に発表した論文<sup>2</sup>で、現生鳥類における尾の消失に関与した可能性がある遺伝的変異を明らかにした。しかし、こうした洞察を応用しても「ダイノチキン」の作製は容易ではない、とHornerは話す。「尾についてはかなり苦労しています。要素がとても多いので

す」。ただ、発生に関わるタンパク質を操作して他の解剖学的構造を改変することは可能だとHornerは続ける。「おかげで、新しい種類の動物の作製についていろいろ考えることができます」。

Bhullarは、Hornerのこうした着目点を称賛しつつも、彼自身は進化の過程を再現することによって、進化から新しい形態が生まれる仕組みを解明することの方に興味があるという。Bhullarの研究室では現在、太古の解剖学的構造を復活させることによって、哺乳類における頭蓋骨の拡大やワニ(クロコダイル)の独特な後肢を研究しようと計画している。「こうした手法によって太古の世界への窓が開かれ、タイムマシンがなくてもその様子をのぞき見るができるようになるでしょう」とBhullarは語る。 ■

(翻訳：小林盛方)

※編集部註：Nature 2015年6月4日号32ページに掲載されたJack Hornerのインタビュー記事では、公開間近のシリーズ最新作『ジュラシック・ワールド』の製作の裏側やその背景にある科学、Horner自身の研究について語られている。

1. Bhullar, B.-A. S. et al. *Evolution* <http://dx.doi.org/10.1111/evo.12684> (2015).
2. Rashid, D. J. et al. *EvoDevo* **5**, 25 (2014).

## 腸内細菌がワクチン増強

ワクチンの効果に個人差があるのは  
腸内細菌の違いが一因らしい

2006年に経口ワクチンが広く使われるようになるまでは、ほとんどの幼児がロタウイルスに感染したものだ。ひどい下痢を引き起こして脱水によって命を脅かすこのウイルスは、依然として世界で毎年45万人以上の子どもの命を奪っている。多くはアジアとアフリカの子どもたちで、ワクチンが効かないこともあるためだ。

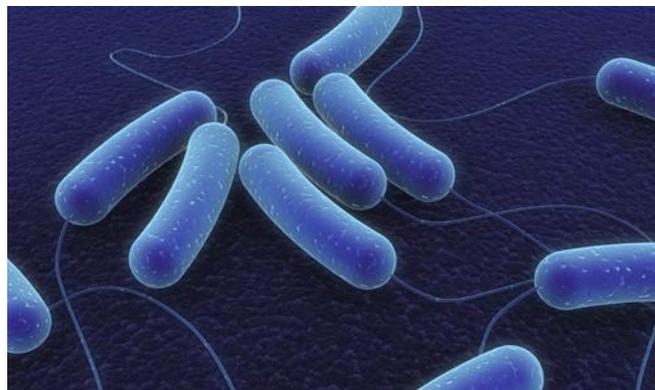
アムステルダム大学（オランダ）のVanessa Harrisは、ワクチンに反応しない「ノンレスポnder」の割合が、アジアやアフリカ地域の乳幼児で高い理由を調べようと考えた。彼女は、子どもたちの大腸に棲みついている微生物が何らかの影響を及ぼしているのだらうと推測した。

Harrisらは南アジアの研究者と共同で、パキスタンの乳幼児66人と、同じ条件のオランダの乳幼児66人にロタウイルスの経口ワクチンを投与して比較した。オランダの子どもはほぼ全員が予想どおりの免疫応答を示したが、パキスタンの子どもで反応を示したのは10人だけだった。ワクチン投与前に子どもたちから採取した糞便に含まれる細菌の遺伝子を調べた結果、ワクチンに反応した子供の腸は多様な微生物を宿していること、また、プロテオバクテリア門の細菌が多かったことが分かった。この研究結果は、コロラド州で2015年3月に開かれたキーストンシンポジウムで報告された。

### 細菌の鞭毛がワクチン増強剤に

プロテオバクテリアの多くは尻尾のような鞭毛べんもうを使って前進する。鞭毛はフラジェリンというタンパク質を含んでおり、フラジェリンは免疫細胞の活性を高めることが知られている。こうした細菌が体内にたくさんあると、天然の免疫増強剤（従ってワクチン増強剤）として働く可能性がある。エモリー大学医学部（米国ジョージア州アトランタ）の免疫学者Bali Pulendranは言う。

Pulendranらは昨年、鞭毛のある細菌がインフルエンザワクチンの効果を強めることを実証した。無菌環境で育てられて腸内細菌を持たないマウスと、鞭毛なしの細菌だけを腸内に移植されたマウスは、ワクチンを接種された後も抗体が増えず、ワクチンは無駄に終わった。これに対し、通常のマウスと鞭毛がある細菌のみを移植されたマウスは、典型的な強い免疫活性が生じた。同チームはヒトで小規模なフォローアップ研究を進めており、3タイプの広域スペクトル抗生物質を投与された人たちに同様のパターンが生じるかどうかの間もなく判明するだろう。



ERAXION/ISTOCK/THINKSTOCK

細菌が持つ他の要因が働いている可能性もある。2014年に*Pediatrics*に報告されたある研究は、バングラデシュの乳幼児の腸内細菌の構成の違いが、破傷風と結核、ポリオの経口ワクチンに対する反応と相関していることを示した。これらを総合すると、人体に自然に棲みついた細菌が、その人のワクチンに対する免疫応答を決定するのに寄与しているようだ。ただし、これらの発見が、ワクチン投与前の微生物スクリーニング検査や特別なプロバイオティック補助剤に結び付くかどうかはまだ分からない。

それでも、人体にいる微生物の全体像を詳しくつかめば、ワクチンの効果を大きく高められるだろう。そうした小さな一歩の積み重ねが多くの命を救うことになる。

（翻訳協力：粟木瑞穂）

## 下水は宝の山

# 0.3g

アリゾナ州立大学の研究チームが1トンのトイレ下水から抽出した金の重量

# 2万8600トン

米国人100万人が1年間に排出する下水汚泥の量（乾燥重量）

# 1300万ドル

上の汚泥に含まれる金、銀、白金などの金属類の推定価値

（翻訳：日経サイエンス編集部）



GRADYS/ISTOCK/THINKSTOCK

# より小さな Cas9 酵素を発見

## Mini enzyme moves gene editing closer to the clinic

HEIDI LEDFORD 2015年4月2日号 Vol. 520 (18)

黄色ブドウ球菌のゲノムから、より小さな Cas9 酵素が発見された。

この Cas9 ならば臨床で使われる遺伝子治療用のベクターに組み込めることから、CRISPR によるゲノム編集でヒトの遺伝性疾患を治療できる可能性が高まった。

DNAを高い精度で編集する技術の向上は著しく、その技術をヒトに用いて異常の見られる遺伝子を修正できる可能性が高まっている。CRISPRと呼ばれるゲノム編集技術は、Cas9と呼ばれる遺伝子編集酵素（二本鎖DNAを切断するエンドヌクレアーゼ）と、Cas9をDNAの標的部に誘導するガイドRNA分子を基盤としており、実験室ですでに、動物胚のゲノムに設計どおりに変異を組み込んだり、除去したりするのに用いられている。現在のCRISPR-Cas9系では、化膿性連鎖球菌 (*Streptococcus pyogenes*) のCas9 (SpCas9) の利用が一般的だが、SpCas9はヒトの遺伝子治療で主流となっているベクターに組み込むには物理的に大きすぎるため利用できず、ヒト細胞に十分な効率でSpCas9を導入できていない。

ところがこのほど、ブロード研究所およびハーバード大学（ともに米国マサチューセッツ州ケンブリッジ）のFeng Zhangらが新しいCas9を発見し、この

障害を取り除ける可能性が見えてきた。Zhangらが見つけたCas9は、SpCas9の約4分の3の大きさであるにもかかわらず、同程度の効率でゲノムを編集できるのである (F. A. Ran *et al.* *Nature* 520, 186–191; 2015)。この発見により、多くの遺伝性疾患を治療する新しい方法への道が切り開かれるかもしれない。

ハーバード大学の化学生物学者で、この研究には関与していないDavid Liuは、「特異的な遺伝学的変化と関連のあるヒト疾患は数千にも上ります。そして、その大部分がゲノム編集により治療できる可能性があります」と話す。

ゲノム編集は、ヒト胚での利用についての未確認情報があり、議論が巻き起こっている（訳注：4月18日に、実際に研究論文が出版された。本誌10ページ「ヒト胚ゲノム編集の波紋」参照）。このゲノム編集技術の安全性が確立される前に、不妊治療専門医がヒト胚の遺伝子編集に用いる可能性があるとの懸念を表明

する研究者もいる (*Nature* ダイジェスト 2015年6月号25ページ「ヒトの生殖系列のゲノムを編集すべきでない」参照)。さらに、ゲノム編集により胚に加えられた変化は、後の全ての世代がいや応なしに受け継ぐことになると考えられるため、懸念はますます大きくなっている。一方、小児や成人の非生殖細胞の場合は、世代を超えて受け継がれることがないため、臨床ツールとしてのCRISPR開発競争が研究者や企業の間ですでに始まっている。

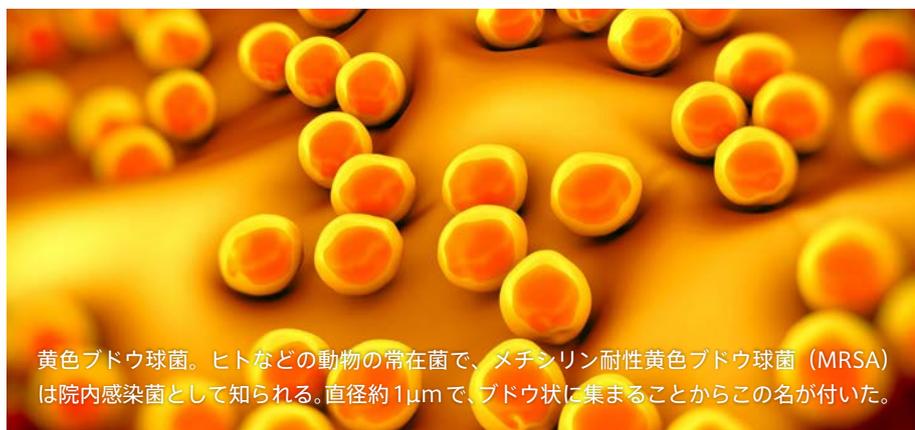
非生殖細胞での利用を目指すに当たり、倫理面はより明快であると考えられる。だが技術面では、CRISPRは胚に用いるよりも非生殖細胞に用いる方が難しい。1個の胚は、人体の組織を形作る前段階であり、少数の細胞で構成されているので、CRISPR構成要素を少数の細胞に注入するだけでよい。しかし成人では、数十兆個の細胞が別々の組織を組み上げている。研究者らは、生理的過程を障害している特定の細胞にCRISPR装置を導入して遺伝子の異常を修復する方法について、頭を悩ませている。

ゲノム編集の臨床応用を目指すインテリア・セラピューティクス社 (Intellia Therapeutics; 米国マサチューセッツ州ケンブリッジ) の最高経営責任者Nessan Berminghamは、「世界最高の遺伝子編集系があっても、修復したい細胞種にそれを送達できなければ意味がありません。そのために私たちは膨大な時間を費やしています」と言う。

### 目的に合致

遺伝子治療の分野では、成体ヒト細胞に外来遺伝子を導入するために、アデノ随伴ウイルス (AAV) を利用することが多い。しかし、CRISPR系で一般的に用いられているSpCas9は、そのタンパク質をコードする遺伝子が物理的に大きく、Cas9機能に必要な別の配列とともにAAVゲノムにうまく組み込むことができない。

この問題を解決するために、Zhangらは細菌ゲノムを調べることにした。CRISPR系は細菌の防御機構から見出さ



黄色ブドウ球菌。ヒトなどの動物の常在菌で、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) は院内感染菌として知られる。直径約1μmで、ブドウ状に集まることからこの名が付いた。

れたもので、細菌にとって好ましくない侵入DNA配列を切断・除去するのに用いられているからである。Zhangの研究チームは、AAVに組み込んでヒト成体細胞に送達できる大きさのCas9を求めて、数百の細菌に由来する600以上のCas9遺伝子を解析した。

すると、皮膚感染症や食中毒を引き起こすことで知られる黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*) に、SpCas9の遺伝子より1000塩基以上小さいCas9 (SaCas9) 遺伝子が見つかった。またSaCas9は、SpCas9と同程度の効率でゲノムを編集できることも分かった。そこで、肝臓のコレステロール調節遺伝子を標的とするRNAとともにSaCas9をAAVに組み込み、この改変AAVをマウスに注入したところ、1週間と経たないうちに、肝臓の細胞の40%以上にこの改変遺伝子が含まれるようになっていた。

「ゲノムを思い通りに書き換えるツールセットに大変有用なツールが追加されたのです」と、Liuは言う。彼は、ガイドRNAに結合したより大きいCas9タンパク質をウイルスを用いずに細胞内に送達する方法を開発中である。またBirminghamは、研究室での個々の組織に合わせた複数の送達機構が開発されることを期待していると言う。

この研究成果を受け、デューク大学(米国ノースカロライナ州ダラム)の生物医学工学者Charles Gersbachは、デュシェンヌ型筋ジストロフィー(世界で少年3500人当たり1人が罹患している深刻なヒト疾患)に関連する変異をSaCas9酵素を用いて修正できるかどうか、マウスですぐにでも試してみたいと話す。彼は、まだ断言はできないが、と前置きしつつも、このSaCas9の登場によりCRISPRの臨床応用が現実味を帯びてきたと言う。「この分野は急速に進歩しています。まだ試すことができていないだけ、という技術が数多くあります」。

(翻訳: 三谷祐貴子)

# ヒト胚ゲノム編集の波紋

## Embryo editing sparks epic debate

DAVID CYRANOSKI & SARA REARDON 2015年4月30日号 Vol. 520 (593-594)

ヒト胚の遺伝的改変を行った研究が報告されたが、その倫理的問題に関しては科学者の間にも意見の食い違いがある。

最近の強力な遺伝子編集技術を使って、世界で初めてヒト胚の遺伝的改変を行ったことを、中国の研究チームが報告した。この論文<sup>1</sup>は、2015年4月18日に、北京に編集部のあるオープンアクセス学術誌 *Protein & Cell* で発表されたが、研究者の間に驚きの声はなかった。しかしその後、ある議論が大きく沸き上がっている。どのような形の遺伝子編集研究ならば倫理的に問題がないのか、という議論である。今回の論文掲載からは、ヒト胚改変研究を発表する適切な方法についての疑問も浮かび上がってきた(「遺伝子編集は学術誌にとっても難題だ」参照)。

問題の論文では、<sup>ちゅうざん</sup>中山大學(中国広東省広州市)の遺伝子機能研究者Junjiu Huang(黄軍就)の研究チームが、CRISPR/Cas9と呼ばれる扱いの容易な分子系を利用してヒト胚のDNAを切断し、そこに新しいDNAを導入して修復を試みたことを報告している。

この研究チームは、倫理上の懸念をあえて回避しようと、発生能力のない胚を不妊治療クリニックから入手して使った。これらの胚は、<sup>らん</sup>卵が2個の精子で受精したため出生に至ることができないものだった。

CRISPR/Cas9系を使う方法をはじめとする遺伝子編集技術は、今回の研究以前からすでに、ヒト成人細胞や動物の胚でDNA改変のために使われている。2015年に入って間もなく、この技術がヒト胚にも使われている、という噂が研究界を駆け巡った。だが噂では終わらなかった。ヒト胚改変を行ったという最初の論

文が、Huangらにより報告されたのである。彼らがCRISPR/Cas9系を使って改変したのは、βサラセミアという致死的な血液疾患を引き起こす可能性のある遺伝子変異である。こうした処置を発生能力のある胚で行えば、深刻な遺伝疾患を出生前の段階で解消できるのではないかと考える研究者もいる。一方で、そうした研究は倫理的な一線を越えるものだと言う研究者もいる。例えば、ヒト胚のゲノム編集が行われているという噂を受けて、2015年3月に研究者らが *Nature*<sup>2</sup> や *Science*<sup>3</sup> で警鐘を鳴らした (*Nature* ダイジェスト2015年6月号25ページ参照)。胚に対する遺伝的改変(生殖系列の改変)は世代を超えて伝わる可能性があるため、将来の世代に予想外の影響を及ぼす恐れがあると警告したのだ。

研究者らはまた、どんな理由であれヒト胚での遺伝子編集研究が行われてしまえば、この技術がなし崩し的に利用されるようになり、安全性や倫理問題を考慮しない実施や、医療以外の目的での実施につながることも懸念していた。

### 重大な障害

Huangらは今回の研究で、遺伝子編集技術を臨床の場で使うにはいくつかの重大な障害があることが明らかになったと述べている。実験では、86個の受精卵にCRISPR/Cas9系を注入し、それと一緒に新しいDNAを加えるよう設計した他の複数の分子も注入した。次に、受精卵が8個ほどの細胞に分裂するまで48時間待った。86個の胚のうち71個の胚が

## 遺伝子編集は学術誌にとっても難題だ

ヒト胚の遺伝子編集を報告した1本の論文が議論を巻き起こし、それに伴って、この論文が掲載された過程にも関心が集まっている。

代表執筆者である中山大学（中国広東省広州）のJunjiu Huangによれば、北京に編集部のあるオンライン学術誌 *Protein & Cell* に2015年4月18日付で発表した論文は、その前に投稿した *Nature* や *Science* では受理されず、その理由の一部は倫理的な問題だったという。どちらの学術誌でも査読過程の詳細は部外秘とされているが、ヒト胚の遺伝子編集が両学術誌にとって複雑な問題であることは認めている（*Nature* では、News チームと研究論文の編集チームは編集権限が独立している）。

「この領域は急速に発展していて問題も込み入っています。我々は、この領域の論文掲載に関する簡単な指針を容易に提示することはできず、またそうすべきではないと考えます」と、*Nature* の編集ディレクターである Ritu Dhand は話す。Nature Publishing Group は、この問題に関して「先進的な指針」を構築するために、各方面の専門家に意見を求めているところだという。

一方で *Science* は、*Nature* の News チームに以下のように回答した。「私たちは、ゲノム編集の可能性を社会的道徳観という面で捉えるべきだと考えています。また、今後の方向性はコンセンサスを得ながら探っていくべきだと考えています」。

*Protein & Cell* の編集部は、こうした研究について「警鐘を鳴らす」ために、今回の論文を掲載したのだと述べている。*Protein & Cell* の編集委員長である Xiaoxue Zhang

は、「今回の状況は異例であり、編集部がこの論文を掲載すると決めたからといって、編集部がヒト胚改変を推奨していると捉えるべきではないし、同様の試みを奨励していると受け止めるべきでもない」と、4月28日に掲載された論説で述べている（X. Zhang *Protein Cell* **6**, 313 ; 2015）。また同誌の編集長である Zihao Rao は、「我々はこの問題の倫理について真剣に議論しました。さまざまな意見があるだろうが、議論を始めるためには論文を掲載することが必要だと考えたのです」。

出版元の Springer 社は、今回の研究チームが所属の研究機関から実験の承認を得ていたことや、胚の提供者からの同意書があることを、*Protein & Cell* の編集部はすでに確認していると述べている。一方、実験を行った研究者らも、この研究がヘルシンキ宣言（ヒトを対象とする医学研究の倫理的原則）や中国の法規に準拠していることを確認済みという。

今回の論文は、*Protein & Cell* の審査過程をものすごい速さで通過した。3月30日に投稿され、4月1日には受理されていたのだ。Springer 社のある広報担当者によると、この論文は *Nature* や *Science* の査読コメントを付けて投稿され、論文はそれらのコメントを参考に修正されていたため、高速審査が実現したのだという。投稿から受理までの2日間にもう一度査読に出されたらと、その広報担当者は説明する。

2日間は「十分な長さ」だと Rao は話す。「論文原稿を一度に何人にもメールで送ることができる時代です。昔とは違うのですよ」。

Daniel Cressey & David Cyranoski

まだ発生を続けており、そのうち54個の遺伝子検査を行った。すると、DNA切断に成功していたのは28個のみで、DNA切断部を修復するように設計された遺伝物質を含んでいたのはそのうちの4個だけであることが分かった。「我々が実験を停止した理由はそこにあります。我々は今でも、この技術が未熟すぎると考えています」と Huang は話す。

Huang らの実験では、驚くほど多数の「オフターゲット」変異（標的以外の部位に生じた望ましくない変異）も見

つかった。これらの変異は、CRISPR/Cas9 複合体体系が標的以外のゲノム部位に働いたために導入されたものと考えられる。こうした意図しない変異は有害となる可能性があることから、オフターゲット変異の影響は、生殖系列の遺伝子編集で懸念される安全性上の主要な問題の1つとなっている。

今回の場合、オフターゲット変異の発生率は、マウス胚やヒト成人細胞の遺伝子編集で見られる発生率よりもかなり高かった。また Huang は、今回の研究で

調べたゲノム領域はエキソーム（エキソンと呼ばれるタンパク質情報をコードする領域の総体）だけであり、見つかったオフターゲット変異はおそらく一部にすぎない、と論文の中で指摘している。「もしゲノム全体の塩基配列を調べていたら、もっと多くのオフターゲット変異が見つかったでしょう」と彼は話す。

Huang は、ヒト胚には他の動物胚とは本質的に異なる何らかの機構があり、余分な変異に対して影響をより受けやすくなっているのではないかとみている。

もう1つの可能性(彼によると、この研究に批判的な研究者らが示唆している)は、今回の研究で使った異常受精のヒト胚(2個の精子で受精した卵に由来)ではCRISPR/Cas9系が期待とは異なった働きをしたというものだ。

これらの技術的な課題は、一部の人々からみれば、ヒト生殖系列の改変に関する研究を全て一時停止させるべきだという主張の裏付けとなる。「この論文自体が、以前我々の指摘した類いのデータを全て提供していると思います」と、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Edward Lanphierは話す。彼は、*Nature*誌上でヒト生殖系列のゲノム編集の一時停止を呼びかけたComment<sup>2</sup>の筆者の1人である。

しかし、ハーバード大学医学系大学院(米国マサチューセッツ州ボストン)の遺伝学者George Churchは、この技術がまだ未熟すぎるという意見に対し異議を唱える。彼によれば、Huangのチームは最新のCRISPR/Cas9手法を使っておらず、もしこれを使っていれば、Huangらが直面した問題の多くは回避もしくは軽減できたのではないかという。

研究界は、ヒト胚の遺伝子編集の倫理や安全性の懸念が解消されるまで、臨床応用を一時停止させる必要があるという点で意見が一致しているが、研究者の多くは、Huangのチームが行ったような研究であれば問題はないと考えている。その理由の1つは、出生に至ることのない異常受精の胚を使ったことだ。「体外受

精では、順調に発生できない胚は廃棄されるだけです。この実験は、そうしたことと大差ありません」と、マンチェスター大学(英国)の生命倫理学者John Harrisは話す。彼は、「私には研究の一時停止措置を正当化する理由が何も見つけられません」と付け加えた。一方Churchは、CRISPR/Cas9系を使った最初の実験の多くは、ヒト人工多能性幹(iPS)細胞を使うことで発展してきたことを指摘する。iPS細胞は、成体細胞を再プログラム化して得られ、精子や卵を含む全ての細胞種に分化できる能力を持っている。それを踏まえると、Huangらの実験には何かもっと本質的な問題があるのではないかと、Churchは疑問を投げかけている。

ヒト胚の遺伝的改変は中国や米国の多くの州で合法である。米国立衛生研究所(NIH; メリーランド州ベセスダ)は、その資金提供ルールの下で、申請があればHuangらの研究に資金を提供していただろうかという質問に対して、「おそらく、そうした研究には資金提供できないという結論を出していただろう」と回答し、同研究所の資金提供ルールを変更する必要があるかどうかを見極めるために、この技術の動向を見守っているところだと述べている。

さらに、北海道大学(札幌市)で生命倫理や研究指針について研究している石井哲也は、Huangのチームが使ったヒト胚は研究のために作製されたのではなく、不妊治療の体外受精により副産物として生じた異常受精胚であり、今回の研究はすでに、他国でも直面するはずの

倫理的障害の多くを乗り越えてしまったことになる」と話す。

## 今後の歩み

遺伝子編集技術をヒト胚に使える、臨床応用と直接関係のない基礎科学ではさまざまな疑問に答えることができるだろうと、ハーバード大学医学系大学院の幹細胞生物学者George Daleyは話す。彼は、研究目的でヒト胚の遺伝子編集を体外で行うことを支持している。

例えば、CRISPR/Cas9系を使って発生関連遺伝子を変化させることで、それらの遺伝子の機能解明が進むかもしれない。「ヒトの初期発生に関する疑問の中には、ヒト胚を研究することでしか探れないものがあるのです」とDaleyは言う。

また彼は、胚に存在する特定疾患に関係する変異を操作するのにも、遺伝子編集技術を使えるのではないかと話す。この胚を使って作り出した胚性幹細胞が、疾患を治療するための薬剤その他の試験用モデルとして使えるかもしれないというのだ。

Huangは現在、ヒト成人細胞や動物モデルを使って、オフターゲット変異の数を減らす方法を編み出そうと考えている。

ヒト胚を対象とする遺伝子編集の研究は、今後さらに出てくるだろうと予想されている。「CRISPRはだれでも利用でき、操作も簡単です。そのおかげで、どの国や地域にしようと研究者が望めば、どんな種類の実験でもできる時代になったのです」とLanphierは話す。彼の会社では、体細胞に遺伝子編集技術を使っている。Huangらの研究結果に改善を加えようと、さらに多くの研究者が取り組みを始めているはずだとLanphierは推測する。この分野に詳しい中国の関係筋は、中国では少なくとも4つの研究グループがヒト胚の遺伝子編集研究を進めているという。

(翻訳: 船田晶子)

1. Liang, P. et al. *Protein Cell* **6**, 363-372 (2015).
2. Lanphier, E. et al. *Nature* **519**, 410-411 (2015).
3. Baltimore, D. et al. *Science* **348**, 36-38 (2015).



# ネオニコチノイド系農薬の 危険性をめぐる議論は次の段階に

## Bee studies stir up pesticide debate

DANIEL CRESSEY 2015年4月23日号 Vol. 520 (416)

ネオニコチノイド系農薬がハチに及ぼす脅威が、より明確になってきた。

ミツバチへの影響をめぐって論争が繰り返されているネオニコチノイド系農薬の使用を制限する機運が高まっている。2015年4月22日に、この農薬によるハチへの影響に関する2本の論文がNatureオンライン版に発表されたのだ<sup>1,2</sup>。世界の規制当局は農薬の規制をめぐる新たな議論に備え始めている。

近年、ハチのコロニーが突然崩壊する「蜂群崩壊症候群」が世界各地で起きており、寄生物や食料源の減少による栄養不良など複数の原因が挙げられている。もう1つ原因として疑われているのが、世界中で利用されているネオニコチノイド系農薬だ。この農薬はしばしば種子処理に用いられ、植物の花粉や花蜜に移行する。EU諸国は現在、ミツバチに害をなすおそれがあることを理由に、ネオニコチノイド系農薬のうちクロチアニジン、イミダクロプリド、チアメトキサム<sup>3</sup>の3種類を種子処理に用いることを暫定的に禁止していて、2015年12月に再評価を行う予定である。米国では、こうした規制は行われていない。しかし、米国環境保護庁は2015年4月2日に、ハチへの影響に関する新たなデータが提出されないかぎり、ネオニコチノイド系農薬の野外での使用を新規に承認する見込みはないという趣旨の発表を行った。

農薬がハチに及ぼす影響については、これまでにも数多くの研究が行われてきたが、そのデータには一貫性がなかった。ハチのコロニーの弱体化をネオニコチノイド系農薬と結び付ける研究の多く



が、投与量が現実的でないなどの批判を受けている。また、ネオニコチノイド系農薬が有害であるなら、ハチはこの農薬で処理された植物を避けるようになるだろうと主張して、この農薬を擁護する人々もいる。

ニューカッスル大学(英国)の昆虫神経行動学者Geraldine Wrightらは、この観点から研究を行った。彼らはセイヨウミツバチ(*Apis mellifera*)とセイヨウオオマルハナバチ(*Bombus terrestris*)を箱の中に閉じ込めて、何も添加していないショ糖溶液と、ネオニコチノイド系農薬(イミダクロプリド、チアメトキサム、またはクロチアニジン)を花蜜で見られる程度に添加したショ糖溶液のどちらかを選べるようにした。その結果、ハチは前者よりもむしろイミダクロプリドやチアメトキサムを加えた溶液を選ぶ場合が多いことが明らかになった<sup>1</sup>。ただし、野生でもこのような選り好みが見られる

かどうかは不明である。

Wrightのチームは、ネオニコチノイドに対するハチの味覚ニューロンの反応が農薬の濃度によって変化しないことも、分析によって明らかにした。つまりハチはネオニコチノイドの味を分かちあらず、味覚以外の仕組みによって、農薬を加えた蜜を選んでいたのである。先行する他の複数の研究から、ネオニコチノイドはハチの脳の記憶や学習に関連した受容体を活性化することが分かっている。

ルンド大学(スウェーデン)の生態学者Maj Rundlöfらによる第2の論文<sup>2</sup>では、ミツバチと、マルハナバチを含む野生のハチについて、スウェーデン南部で野外調査を行っている。この研究チームは、クロチアニジンで種子処理したアブラナの圃場8カ所と、非処理の種子をまいた圃場8カ所を比較分析した。

ミツバチの反応は、農薬で種子処理した作物の圃場でも非処理の種子をまいた圃場でも違いは見られなかった。これに対して野生のハチでは、種子処理した作物の圃場での密度が、非処理の圃場の約半分になっていた。また、種子処理した作物の圃場では、社会生活をしない単生バチの巣作りやマルハナバチのコロニーの成長も不活発だった。「野生のハチへの影響が心配です」とRundlöfは言う。

この研究で農薬がミツバチのコロニーの健康状態に影響を及ぼさなかった理由について、Rundlöfは、ミツバチのコロニーは野生のハチより大きいため、かなりの数の働き蜂が失われないとコロニー全体に影響が現れないのではないかと考えている。もしそうなら、新たな問題が生じてくる。「ミツバチは、農薬の毒性テストのモデル生物として利用されているからです」と彼女は言う。ミツバチがハチ全体を代表していないのであれば、他の研究でミツバチへの悪影響が検出されないことに説明がつくと考えられる。

サセックス大学(英国ブライトン)のハチ研究者Dave Goulsonも、ミツバチは野生のハチよりネオニコチノイドに順応しやすいのではないかと考えている。彼

によると、従来の研究については、対照群の汚染などの問題が多数指摘されているが、Rundlöfの論文はこうした問題の多くを回避できており、これまでに行われた野外研究の中でおそらく最も優れているという。「論理的な人間なら、農薬が実際に野生のハチに影響を及ぼしていることを認めなければならないでしょう」。

論争はますます激化している。Goulsonは2015年3月に、英国食品環境研究庁による2013年の研究 ([go.nature.com/w9jlti](http://go.nature.com/w9jlti) 参照) のデータを再分析した<sup>3</sup>。この研究では、ネオニコチノイド系農薬はハチに悪影響を及ぼさないと結論付けていたが、Goulsonは、実際には悪影響を及ぼしていたことを見いだした。それに対し、同月に発表された米国の研究によれば、イミダクロプリドで種子処理した作物に曝露されたミツバチは、悪影響を受けても「無視できる」程度であることが明らかになった<sup>4</sup>。2014年にカナダで行われた研究<sup>5</sup>も、クロチアニジンで種子処理したアブラナに関して同様の結論に達している。

ダンディー大学(英国)でヒトとハチの神経科学を研究しているChristopher Connollyは、ネオニコチノイドがマルハナバチのニューロンの機能に有害な影響を及ぼすことを示唆する研究結果を2015年1月に発表しているが<sup>6</sup>、その時点ですでに、農薬がハチへの脅威になっていることを確信していたと話す。ネオニコチノイド系農薬がハチに悪影響を及ぼしていることに疑問の余地はなく、科学者は、その仕組みを解明する段階に進まなければならないと彼は言う。

(翻訳：三枝小夜子)

1. Kessler, S. C. *et al. Nature* **521**, 74-76 (2015).
2. Rundlöf, M. *et al. Nature* **521**, 77-80 (2015).
3. Goulson, D. *PeerJ* **3**, e854 (2015).
4. Dively, G. P., Embrey, M. S., Kamel, A., Hawthorne, D. J. & Pettis, J. S. *PLoS ONE* **10**, e0118748 (2015).
5. Cutler, G. C., Scott-Dupree, C. D., Sultan, M., McFarlane, A. D. & Brewer, L. *PeerJ* **2**, peerj.652 (2015).
6. Moffat, C. *et al. FASEB J* **29**, 2112-2119 (2015).

## 最古の石器を作ったのは誰？

### Oldest stone tools raise questions about their creators

EWEN CALLAWAY 2015年4月23日号 Vol. 520 (421)

トウルカナ湖西岸で、これまでに発見された中で最古の石器が出土した。  
330万年前のものであることから、  
ヒト属出現以前に石器文化が存在していた可能性が高まった。

複雑な道具の製作はヒト属 (*Homo*) の登場によって始まったというのが従来の通説だった。けれども今回、ストーン・ブルック大学(米国ニューヨーク州)のSonia Harmandらが、これまでで最も古い石器を発見したことで、この説が覆される可能性が出てきた。先日、彼らがカリフォルニアの学会で発表した内容によれば、この人工遺物は最初のヒト属が登場するより前の330万年前のものと推定され、さらに古いヒト族 (*Hominini*) の祖先に、洗練された道具を作れるだけの知性と器用さが備わっていたことを示唆している(訳註: Harmandらの研究成果は、*Nature* 2015年5月21日号310ページに掲載された)。

2015年4月14日にサンフランシスコで開催された古人類学会の年次総会でこの発表を聞いたカリフォルニア科学アカデミー(サンフランシスコ)の古人類学者Zeresenay Alemsegedは、「人類進化の重要な節目の1つに関わる画期的な発見です」と言う。

80年以上前、人類学者ルイス・リーキー(Louis Leakey)はタンザニアのオルドバイ峡谷で石器を発見した。数十年後、彼と妻のメアリー(Mary Leakey)をはじめとする発掘チームは新種のヒト属の化石を発見し、「器用な人」という意味のホモ・ハビリス(*Homo habilis*)と命名した。そこから、人類による石器の使用は、現生人類や、大きな脳を持つ背の高い祖先を含むヒト属の登場とともに始まったとする通説が生まれた。オル

ドバイ峡谷で見つかった石器のうち最古のもの年代は260万年前と推定された。これは、最古のヒト属の化石と同じ年代だ。密林をサバンナに変えた大きな気候変動がきっかけとなって、古代人は、草食動物を狩ったり肉食動物の食べ残しをあさったりする新しい技術を編み出すことになったのかもしれない。

オルドバイ型石器は、石同士を打ちつけて原石から剥片をはがし取って作る「石核」だ。チンパンジーなどのヒト以外の霊長類も木の実を割ったりするのに石を使うことがあるが、そうした石には、オルドバイ文化の道具製作者が見せたような技巧は凝らされていない。

2010年、Alemsegedらはエチオピアのディキカで興味深いものを見つけたと報告した(S. P. McPherron *et al. Nature* **466**, 857-860; 2010)。それは、340万年前の動物の骨に残るカットマーク(石器による切断の痕跡)だ。この時代のアフリカ東部には、「ルーシー」などの化石で知られるアウストラロピテクス・アファレンシス(*Australopithecus afarensis*)など、類人猿に似た猿人が生息していたことが分かっているため、このカットマークが本物であれば、ヒト属が登場する前から石器が作られていたことになる。けれども研究者の中には、骨の傷は踏みつけられたりワニに噛まれたりしてできたのだらうとして、石器による切断を否定する者もいた。

そこで、Harmandが率いるチームは、2011年にケニアのトウルカナ湖の西側



2011年、ケニアのロメクウィで発掘調査を行う研究チーム。



MPK-WTAP

の発掘現場で300万年以上前の石器を探し始めた。7月のある日、発掘現場に向かおうとしたチームは道を間違えたことで偶然、調べる価値がありそうな地形を見つけた。お茶の時間までに、彼らは石器を製作するときに出る剥片のような石が地表にあるのを発見した。その区画を慎重に発掘すると、地中から石核を含む19個の人工遺物が見つかり、地表でもさらに数十個の人工遺物が見つかった。地表で見つかった重要なものの1つに小さな石の剥片がある。この剥片は、地中に埋もれていた石核の剥離面にぴったり合い、石器が剥離の工程を経て製作されたものであることを裏付けた。

Harmandらは、石器が出土した堆積物の年代を約330万年前のものと推定した。石器は、オールドバイ文化の人工遺物よりもはるかに大きく、重さが15kgもあるものもあった。研究チームは、これらの石器は明らかに1つの文化の存在を示していると結論付け、発掘地点にちなんでロメクウィ文化と名付けた。Harmandは学会で、「ロメクウィは考古学的記録の新しい出発点になるのです」と語った。

この発掘地点では、ヒト族の化石も、石器による切断の痕跡のある動物の骨も見つかっていないため、誰がその石器

を作り、どのように使用したかはまだ分からない。けれども今回の発見は、「複雑な道具の製作はヒト属の登場とともに始まった」とする、すでにかなり形勢が不利になっていた仮説に引導を渡すことになるかもしれない。Harmandは、トゥルカナ湖の西岸で骨が発見されているケニアントロプス・プラティオプス (*Kenyanthropus platyops*) やアウストラロピテクス・アフアレシスなどの猿人が、類人猿やサル程度の能力を使って、道具を作ったのではないかと主張する。彼はまた、ロメクウィ文化の石器が森林のある環境で製作されていることも、「人類が密林を出てひらけた場所で暮らすようになったことが道具の使用を促した」とする通説に疑問を投げ掛けているという。

カットマークのある動物の骨をめぐる論争の只中にあるAlemsegedは、ロメクウィの石器は、自分たちの発見に対する疑惑を晴らしてくれるものだと考えている。Alemsegedと同じ研究チームのエモリー大学(米国ジョージア州アトランタ)の考古学者Jessica Thompsonは、Harmandによる発表の前に、ディキカで発掘された他の動物の骨の分析結果について発表を行った。それによると、

2010年に報告された骨に似たパターンが見られる骨は1つもなく、これらの痕跡が自然にできたものではなく、おそらく道具を使って意図的につけられたものであることを示しているという。

ロメクウィに関する発表を聞いたジョージ・ワシントン大学(米国ワシントンD.C.)の考古学者David Braunは、さらなる詳細を知りたくてうずうずしている。彼は、Harmandらが発見した石は本物の石器のように見え、彼らが推測する年代も正しいように思われると言う。彼の好奇心を刺激するのは、石器の製作者だ。「15kgもある石器を使っていたなんて、いったいどんな姿をしていたのでしょうか？」

なにより興味深いのは、ロメクウィの石器が、製作者にとってどんな意味を持っていたかという点だ。石器を製作する猿人は、同時代に生息していた他の猿人よりも優位に立つことができたのだろうか？ それとも、400万～300万年前には、現在考えられている以上に道具作りが普及していたのだろうか？

「いずれにせよ、この時代についての理解を一変させる発見であることは確かです」とBraunは話す

(翻訳：三枝小夜子)

# ニューロンの百科事典作成計画が始動

## Neuron encyclopaedia fires up to reveal brain secrets

HELEN SHEN 2015年4月2日号 Vol. 520 (13-14)

アレン脳科学研究所が、ニューロンのカタログを作るという大規模な計画を発表した。

さまざまなニューロン（神経細胞）の三次元形状を集めた世界最大の公開カタログを作るという野心的な計画を、2015年3月31日、アレン脳科学研究所（米国ワシントン州シアトル）が打ち出した。この「ビッグニューロン（BigNeuron）計画」は、解析方法を統一して研究の基礎になる大規模データベースを構築しようというものであり、それによって、ヒトの脳の働きを解明し、模擬しようとする研究を後押しすることを目指している。日本からは、前橋工科大学、東京大学の研究者らが加わっている。一方でこの計画は、「ニューロンをどのように分類すべきか」という、基本的であり、また、時に研究者の感情も絡む厄介な問題をクローズアップすることにもなりそうだ。

現在、大規模な脳研究計画がいくつも進んでいる。欧州の「ヒューマン・ブレイン・プロジェクト」は、スーパーコンピュータでヒトの脳をシミュレーションしようとするものだ。米国の「ブレイン・イニシアチブ」は、ニューロンのネッ

トワークがヒトの思考と行動を作り出す仕組みを明らかにしようとしている。しかし、こうした計画の前には、意外な問題が立ちはだかっている。「脳の中のニューロンにどれだけ多くのタイプがあるのか、まだ分かっていないのです」と、コロンビア大学（米国ニューヨーク市）の神経科学者 Rafael Yuste は指摘する。

ニューロンは細かく枝分かれしている。その三次元形状を顕微鏡画像をもとに再構築する作業は難しく、誤りが起こりやすい。そこで、ビッグニューロン計画では、ショウジョウバエ、ゼブラフィッシュ、マウス、ヒトなど、さまざまな種のニューロンの顕微鏡画像を数万個分集め、それをテストデータにして再構築用コンピュータアルゴリズムを比較し、基準として使える最良のアルゴリズムをまず選び出す。次に、それを使ってニューロンの詳細なカタログを作る。

ニューロンの詳細で正確な形状を得ることは、ニューロンが電気的、化学的シグナルによって情報伝達を行う仕組みを

解明するために役立ち、そのふるまいを正確にモデル化するには不可欠だ。

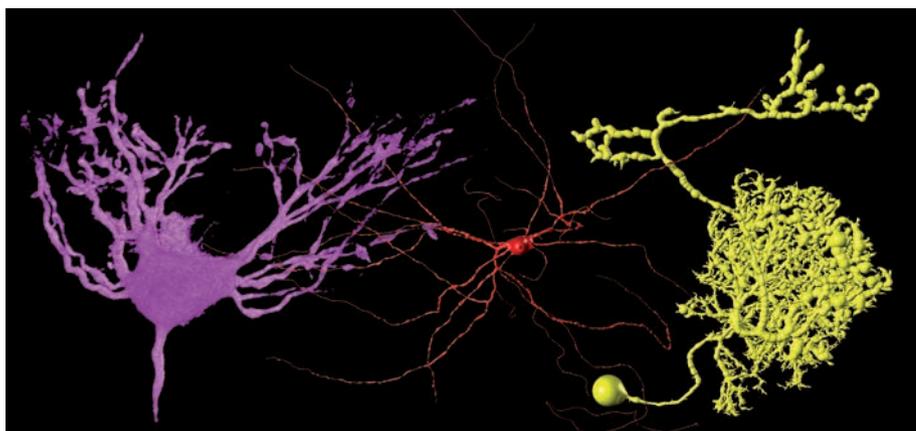
ビッグニューロン計画は、ゼロからスタートするわけではない。ニューロンのタイプの研究は、スペインの神経解剖学者サンティアゴ・ラモン・イ・カハール（Santiago Ramón y Cajal）が基礎を築いた。カハールは19世紀後半、顕微鏡でニューロンを観察してスケッチしている。星状細胞（stellate neuron）は星型の形状から、錐体細胞（pyramidal neuron）は先がとがった形状から名付けられた。

ニューロンの数は、マウスの脳では数千万個、人間の脳では数百億個にのぼることから、これまで観察・記述されてきたニューロンはおそらく、その多様性のごく一部とみられる。ビッグニューロン計画を率いるアレン脳科学研究所の Hanchuan Peng は、「脳にはあまりに多くのニューロンがあり、また、神経科学者たちがこれまでに収集してきたデータは、そのうちのごく一部でしかありませんでした」と話す。

もっと多くのニューロンのカタログを作る必要があるが、数百枚あるいは数千枚の二次元顕微鏡画像の山から三次元構造を復元する作業は簡単ではない。ニューロンの枝状の形は、しばしば鋭角に曲がったり、輪を描いて戻ってきたり、互いに交差したりする。だから、全ての枝の行方を追うことは、人間にとっても機械にとっても骨の折れる作業なのだ。人の手で三次元構造を復元するには、単純なニューロンでも数日かかるかもしれない。もっと複雑な細胞になると数カ月かかる可能性がある。

一方、コンピュータプログラムは、ニューロンの三次元構造を人間と同じようには復元できないことが多いものの、一部のプログラムは、難しいケースでもわずか数時間で処理できる場合もある。うまくいくかどうかは、入力データと実験条件にかかっている。

そこで、ビッグニューロン計画では、第一段階として三次元構造の再構築に最良のアルゴリズムを見いだすことにし



ヒヨコ（紫色）、カメ（赤色）、ショウジョウバエ（黄色）の脳細胞の形状。これらの脳細胞から、ニューロンの形状の多様性が見て取れる。

た。まず、計画発表から最初の数カ月で、プログラム開発者たちには最良と考えられる再構築用アルゴリズムの提供を募り、神経科学者たちにはニューロンの画像データの提供を募る。次に、スーパーコンピューターを使い、提供された数万個のニューロンの画像データを再構築用アルゴリズムで処理して、復元結果を互いに比較する。人間による復元結果がある場合はそれとも比較する。人間による復元は今なお、基準となるものと考えられているからだ。これらの全てのデータとアルゴリズムは、誰もがアクセスできるようになる予定だ。

ビッグニューロン計画の会合や研究会を後援すると表明した組織には、ヒューマン・ブレイン・プロジェクト (HBP)、生物医学分野の公益団体ウェルカムトラスト (英国ロンドン)、ハワード・ヒューズ医学研究所・ジャネリアファーム研究所 (米国バージニア州アシュバーン) などがある。オークリッジ国立研究所 (米国テネシー州)、ローレンスバークレー

国立研究所 (米国カリフォルニア州)、HBPは、スーパーコンピューターを提供する。ただ、アレン脳科学研究所は、ビッグニューロン計画にかかる費用の見積もりをまだ公表していない。

ビッグニューロン計画を主導している研究者たちは、アルゴリズムの比較テストを2015年内に終え、2016年にはニューロンの形状の注釈付き大規模データベースの構築に取りかかりたいと考えている。しかし、ビッグニューロン計画により、もう1つの大きな問題が浮き彫りになるだろう、とYusteは考えている。つまり、研究者たちは、細胞タイプの間のどこに境界線を引くかについて合意する必要があるのだ。

研究者たちは一般的に、シャンデリア細胞など、いくつかのニューロンタイプについては合意している。他のタイプのニューロン、例えば昔からある錐体細胞 (大脳皮質の神経細胞の約80%を占める) などのカテゴリーについては、分類はそれほど明確ではない。錐体細胞は、

実際には多くの異なるタイプを包含していると主張する研究者たちがいる一方で、やや異質の細胞を含めた1つのタイプだとみなす研究者たちもいる。

名誉欲も問題だ。いくつかの細胞タイプの名称には、それを報告した研究者たちの名前が付けられているからだ。「研究者たちは、この問題になるととても感情的になってしまいます」とYusteは話す。

「問題は、ニューロンの分類が長きにわたり、主に定量的ではない記述と顕微鏡画像の主観的な判定に基づいていたことです」とYusteは指摘する。画像撮影技術と自動分析アルゴリズムは進歩している。より詳細なデータと定量的な手段に基づいて細胞を分類できるはずだ。

「今回の計画で、これまで誰も報告していない新しいニューロンが見つかるはずだ。同時に、これまでに報告されていたニューロンのタイプの中には、なくなってしまうものもあるはずだ」とYusteは話す。

(翻訳：新庄直樹)

## RESEARCH HIGHLIGHT

### 抗生物質に曝露されていない民族の腸内に耐性菌

#### Bacterial bonanza far from the West

2015年4月23日号 Vol. 520 (410)

ベネズエラの孤立民族、ヤノマミ族 (写真) は、ヒトのマイクロバイオームについて報告された中で最も多様な腸内細菌を持っていることが明らかになった。

ニューヨーク大学医学系大学院 (米国) の Maria Gloria Dominguez-Bello は、西洋人との接触経験が2009年まで一度もなかったヤノマミ族34人について、口腔、糞便、皮膚の細菌を分析したところ、彼らの糞便中の細菌の遺伝子多様性は、対照の米国人の約2倍にのぼることが分かった。さらにヤノマミ族は、知られている限りでは抗生物質の使用経験がないにもかかわらず、その糞便中および口腔内の細菌には抗生物質耐性遺伝子が確認された。

また別の研究で、アルバータ大学 (カナダ・エドモントン) の Jens Walter、フェデレーション大学 (オーストラリア・チャーチル) の Andrew Greenhill らが、パプアニューギニ



アの2カ所の農村地域に住む人々の腸内マイクロバイオームを調べたところ、これらの人々のマイクロバイオームは極めて多様で、米国人には見られない菌株を含んでいることが分かった。著者らは、生態学的モデルを使って、このような多様性の増加の原因が公衆衛生レベルの低さと関係すると結論付けた。一般に公衆衛生レベルが低いと、人々の間での細菌の交換の機会が増えるためだ。

*Science Adv.* 1, e1500183 (2015); *Cell Rep.* <http://doi.org/3vh> (2015)

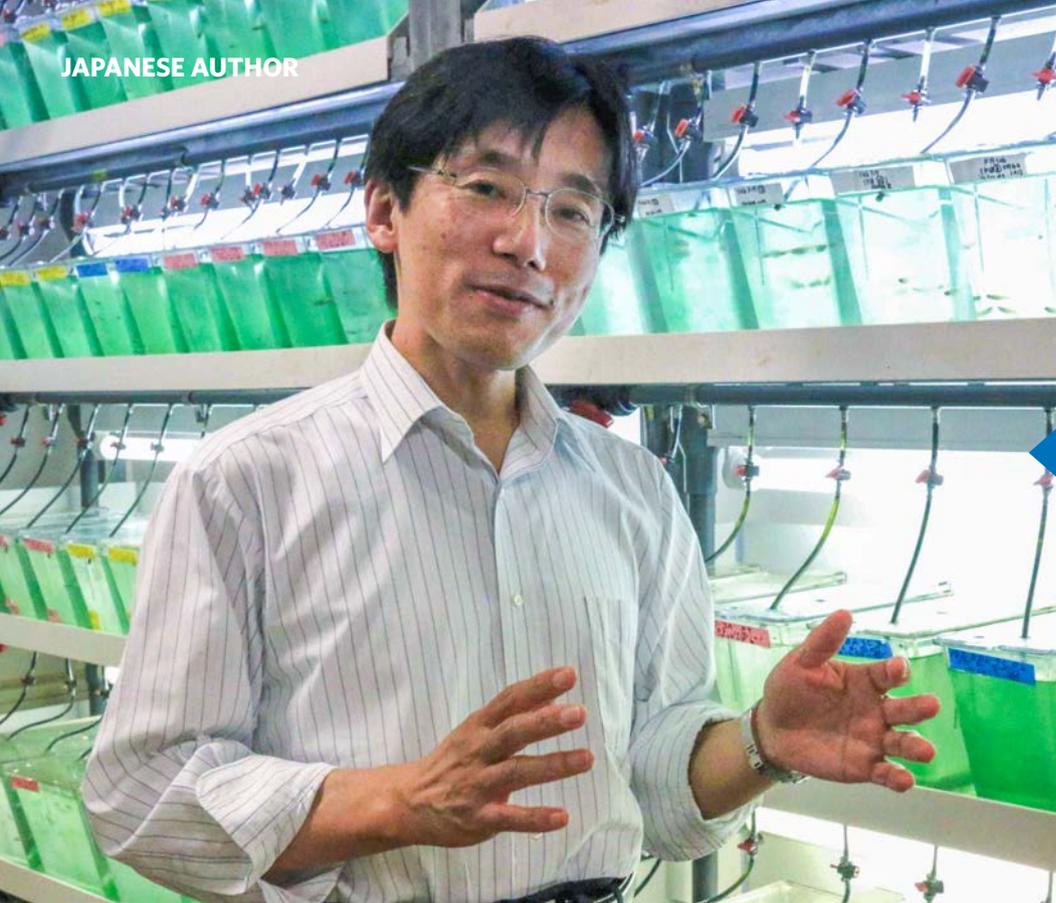
(翻訳：古川奈々子)

東京医科歯科大学  
難治疾患研究所  
発生再生生物学分野 教授

東京大学理学部生物化学科卒業。1990年同大学院理学研究科生物化学専攻博士課程修了（理学博士）。東京工業大学生命工学部生理学科助手、カナダ・トロント大学／オンタリオ癌研究所博士研究員、東京大学薬学部助手を経て、1998年同大学助教授。2005年より、現職。

細胞のシグナル伝達に基盤を置いて、器官形成や病態発症の仕組みを研究してきた。特に、肝臓の再生医学に興味を持っている。

「最近、ランニングを始めました。東京マラソン参加を目指し、週末に10 kmほど走るのが今の息抜きです」。



## 細胞が重力でつぶれない仕組みを発見

体が扁平になる奇妙なメダカの変異体が発見された。どうして扁平になるのか——10年余りにわたる探索の結果、ようやくその謎が解かれた。普通のメダカの細胞には、重力に押しつぶされないような仕組みが働いていたのだ。その仕組みが存在しなかったら、ヒトはもちろん地球上の生物の大部分は、今の形をしていなかったかもしれない。

——Nature ダイジェスト：扁平なメダカを見つけられたそうですが……。

仁科：体が上下に押しつぶされたような、平たいメダカです。

メダカが受精卵から発生していく様子を観察すると、通常は、成長に伴い徐々に体の厚みを増していくわけですが、このメダカは厚みを増すというよりも、ベターッと横に広がっていきます（図1）。組織の配置も形態も、通常とは異なったものになります。

——どうしてつぶれてしまうのでしょうか。

自らの重みで体がつぶれてしまうのです。それというも、この平たいメダカでは、細胞の張力が低下しています。通常の細胞では、細胞の内から外に押し出す力、張力が働いており、細胞は簡単にはつぶれない。でも、張力が失われていると、細胞が積み重なったときに、その重みで自らの形を保てずにペチャンコになる。三次元的な組織構造を構築できなくなるのです。

地球上の生物が重力の影響を受けていることは昔から指摘されてきましたが、私たちは、重力に抗する具体的な細胞の仕組みの一端を明らかにできたと思います<sup>1</sup>。

——張力を生み出している実体は何なのでしょう？

細胞膜の内側を裏打ちするアクチンという繊維（細胞骨格）や、細胞外に存在するフィブロネクチンという繊維（細胞接着因子）です。そして、こ

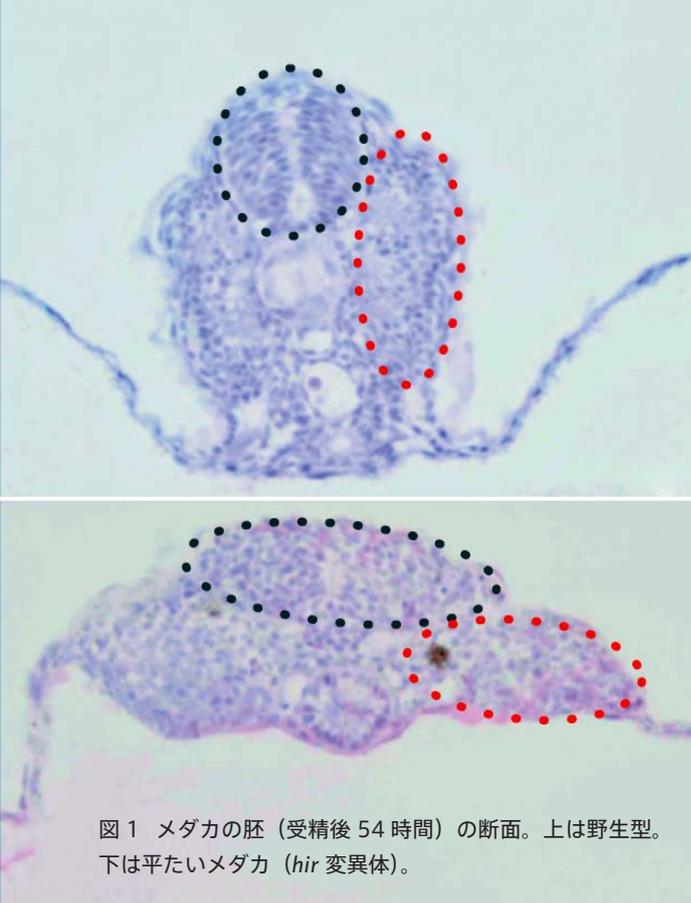


図1 メダカの胚（受精後54時間）の断面。上は野生型。下は平たいメダカ（hir変異体）。



古谷・清木誠 バース大学再生医学研究所室長。仁科博士と二人三脚で、生物が重力に抗する仕組みの解明に取り組んできた。手に持つのは、ヒモの張力で形を保つオモチャの人形。

れらを制御している因子の1つがYAP (Yes-associated protein) というタンパク質であることを発見し、それを証明しました。

### 平たいメダカとの出会い

——この発見は、いったいどのようなことがきっかけだったのでしょうか？

平たいメダカを見つけたのは、2001年頃にさかのぼります。

当時私たちは、メダカの変異体のカタログ作成に携わっていました(1998～2007年の近藤誘導分化プロジェクト\*)。日本発のモデル生物であるメダカのプロジェクトとして、<sup>ふるたに せいきまこと</sup>古谷・清木誠グループリーダーの下、全部で300個余りの変異体を見つけました<sup>2,3</sup>。

その変異体の1つが、平たいメダカです。「こんなユニークな変異体は見たことがない」と、グループリーダーが驚いたことを覚えています。彼は、ゼブラフィッシュの変異体プロジェクトへの参加経験もある小型魚類のベテランですから、その言葉に私も興奮しました。そし

てすぐに、古谷さんと私を中心に解明に乗り出したのです。

——すると、10年越しの研究だったのですね。

はい。そこから長い道のりだったのです。ちょうど、古谷さんが英国のバース大学に移ることになったので、日英で行き来しながら共同研究を続けたのですが。

原因遺伝子が、細胞増殖を制御することで知られているYAP遺伝子であることは、すぐに突き止めることができました。そこで、細胞増殖の観点から平たい変異体を調べてみたのですが、何も見つかりません。調べても、調べても、まったく手掛かりがつかめず、長いトンネルに入ってしまったような期間が続きました。

YAPは、脊椎動物に広く保存されており、最近、器官サイズの調節やがんへの関与などの多彩な機能が注目されているタンパク質です。ですが、当時は、細胞増殖での働きが明らかになりつつある

ときで、私たちもその観点ばかりを探っていました。

### 繊維タンパク質の異常を発見

——解明の糸口になったのは？

画期的なブレイクスルーというような瞬間はなかったのですが、細胞の張力の異常という考えに結び付くようなデータが、少しずつですが集まってきました。

平たい変異体では、目の発生も異常でした。レンズが目(眼杯)に収まらず、飛び出したままになっています。それについて調べようと、目の組織に含まれるフィブロネクチン繊維の顕微鏡写真を撮ったところ、ドット状に見えたのです。これは、細胞同士を接着しているフィブロネクチン繊維が、壊れて断片化していることを意味しています。

次に、細胞膜を支えているアクチン繊維に異常が起こると、フィブロネクチン繊維が断片化することを、文献で知りました。

そして、アクチン繊維は、YAPタンパク質によりその活性を左右されるこ

とが分かったのです。YAPが、繊維タンパク質の活性を左右する働きを持つとは、大変意外でした。

——平たいメダカの変異体では、YAPタンパク質が異常であるため、繊維タンパク質の異常をもたらすと解明できたのですね。

そうなのです。ですが、長いトンネルに終わりはまだ見えず……。正直に言いますと、ここまでのデータだけでは、*Nature*のエディターを納得させることができなかったのです。

切り札となったのは、細胞の張力を実際に測定することでした。

### 細胞の張力を実測する

——それで、ハイゼンベルグ博士が研究チームに加わったのですね。

張力を物理的に測定する技術などの知識を、私たちは持ち合わせていませんでした。オーストリア科学技術研究所 (IST Austria) のハイゼンベルグ博士がこうした技術の権威と知り、古谷さんが交渉に出向き、測定してもらうことになりました。

組織をピペットで吸引し、細胞の中身がどれくらいそれに引っばられるかにより、張力を測定するのです。結果は、非常に喜ばしいものでした。平たい変異体では細胞の張力が低下していると、数値で確認できたのです。

細胞張力のデータが得られたことにより、それまでのデータが1つの論理のもとにきれいにまとまりました。そういう意味では、張力の実測が、1つのブレイクスルーだったといえるかもしれません。

——奇妙なメダカとの出会いが、大きな発見に結び付いたのですね。

古谷さんと二人三脚で、長い道のりをたどりましたが、最終的に*Nature*に論文発表することができました。初期の変異体作製の地道な実験に尽力してくれた人たち、また、ネガティブデータを取るためだけに協力してくれた人たちもいます。こうした人たちを含め、多くの研究

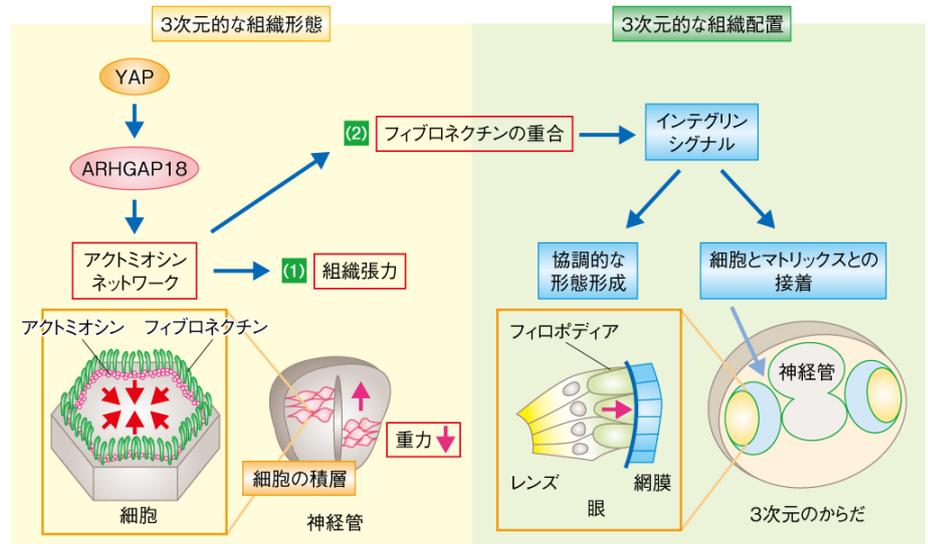


図2 YAPによる細胞張力の制御および力の関与する過程を、神経管と目を例に示したモデル図。YAPはARHGAP18を介して、アクチオシンの活性を制御(1)。アクチオシンの異常は、細胞の張力を低下させるとともに、フィブロネクチンの重合を壊して細胞接着の異常をもたらす。それらの結果、細胞の積層の異常や、三次元的な形態の異常もたらされる。

者がこの研究に携わってくれました。発見の喜びはもちろんですが、多くの人たちの貢献やその思いに、感慨深いものがあります。

私だけだったら、もっと早い時点で諦めて、他誌に投稿したかもしれません。でも、英国の研究費獲得は日本よりも厳しいものがあるので、古谷さんは諦めなかったですね(笑)。

### ——メダカ以外の生物では？

ヒトの細胞でも、この仕組みが確認できました。脊椎動物全般に備わっている機構です。ただし、メダカ以外の生物では、研究が容易ではありません。なぜかというところ、YAPタンパク質が、「増殖」と「張力」の2つを制御しているので、それらの機能を別々に解析するのが簡単ではないからです。

メダカのYAPタンパク質は、例外的で、張力の制御を重点的に行っています。それが、今回の発見につながったのだと思います。

——今後、平たい変異体の研究はどのように展開できますか。

私はもともと肝臓の発生や再生に興味があります。iPSを用いて器官の三次元構造を再生する研究は、肝臓に限らず、あまり進んでいない状況です。YAPタンパク質による組織張力の制御が可能になれば、そうした研究に役立つにちがいないと思います。

器官の再生では、眼の再生が一歩リードしており、眼杯の作製まで成功しています<sup>4</sup>。レンズを眼杯に収めるステップで、YAPタンパク質がうまく役立てられないかと期待しています。

また、もし、宇宙ステーションのような重力の影響がないところで、平たいメダカがどのようなようになるか実験をしてみたい機会があったら、それも楽しみです。

——ありがとうございました。

聞き手は、藤川良子(サイエンスライター)。

1. Porazinski, S et al. *Nature* **521**, 217-221 (2015).
2. Furutani-Seiki, M et al. *Mech. Dev.* **121**, 647-658 (2004)
3. Watanabe, T et al. *Mech. Dev.* **121**, 791-802 (2004)
4. Sasai, Y et al. *Nature* **493**, 318-326 (2013)

\*訳註：ERATO近藤誘導分化プロジェクト：統括責任者 近藤寿人 大阪大学教授。メダカの変異体作成グループには、仁科チームを含む約10の研究チームが参加していた。

# 輸血を 減らして 命も救う

EMILY ANTHES

2015年4月2日号

Vol. 520 (24-26)

## Save blood save lives

輸血は、今日の医療で最も過剰に行われている治療の1つであり、その費用は数千億円に上る。  
研究者たちは輸血を減らす方法を模索している。

2009年、スタンフォード病院・クリニック(米国カリフォルニア州)はコストを削減する方法を探していた。彼らが目をつけたのは輸血だった。同病院がその年に購入する輸血用血液は680万ドル(約8億2000万円)近くに上ると見られたが、輸血なしで治療を行える場合が多いことを示唆するエビデンス(科学的根拠)が蓄積してきていたからだ。

そこで彼らは2010年7月から新しいシステムを導入した。医師が病院のコンピューターシステムを使って輸血用血液をオーダーするたびに、当該患者の最新の検査結果が呼び出されるようにしたのである。その数値から患者の状態が輸血の必要がないほど良好であるはずだと判定されれば、画面上にアラートが出て、

輸血の指針を医師にやんわりと思い出させ、オーダーを正当化するさらなる理由を示すように要求する。

2014年に *Transfusion* に発表された2本の詳細な論文によると、改革の成果は劇的だった<sup>1,2</sup>。2009年から2013年にかけて赤血球輸血の回数は24%も減少し、血液製剤の購入費用だけでも年間160万ドル(約1億9000万円)の削減になった。さらに、輸血の回数が減るにつれ、患者の死亡率、平均入院日数、輸血から30日以内に再入院する必要があった患者の人数も減少した。病院は、輸血の必要性について医師に再考を促すだけで、コストを削減できただけでなく、患者の転帰(病気の経過の帰着するところ)を改善することもできたのだ。

少なくとも先進国では、輸血はごく一般的な治療である。2011年に医師が輸血した全血製剤と血液成分製剤の量は、米国では2100万単位、英国でも300万単位近くに上った(訳注:1単位に相当する採血量は国により異なり、欧米は450~500ml、日本は200mlとなっている)。ところが近年、輸血は患者の命を救う反面、しばしば不要で、時に有害でさえあることが分かってきた。ジョンズ・ホプキンズ医療システム(米国メリーランド州ボルティモア)の血液管理計画長である麻酔科医のSteven Frankは、「私たちは、輸血によって患者の命を救うことができ、その量は多いほどよいと洗脳されていたのだと思います。今では逆に、輸血量が少ないほどよいと考える

ようになりました」と言う。

科学者は今、輸血開始の目安となる閾値を低く設定する制限的輸血アプローチを推奨している。けれども、何十年も前から続いている医療慣行を変えるのは容易ではない。臨床医は明確な指針があるときにもしばしばそれに従わないことが、調査により明らかになっている。ロンドン大学衛生学熱帯医学大学院(英国)の臨床試験ユニット長 Ian Roberts は、「輸血せずにはいられない医師たちに輸血をやめさせるのは、私たちが考える以上に難しいかもしれません」と予想する。

### 輸血の閾値を下げる

大量に出血している患者や、白血病やビタミン欠乏症の患者の体組織は、酸素不足に陥っている。患者をこの状態から回復させるためには、血液型が適合する供血者の赤血球を輸血する(血液の凝固を助ける血小板などの血液成分が輸血されることもあり、日本は血小板輸血が最多であるが、欧米では赤血球輸血の方がはるかに一般的である)。

歴史をひもとくと、17世紀には科学者と医師が輸血を試みていたという記述が残っている(が、輸血による死亡者が相次いだため、フランスでは輸血禁止に至った)。輸血が広く行われるようになったのは、複数の血液型が存在することが明らかになり、供与された血液を保存する方法が発見された1900年代初頭のことだった。血液バンクの取り組みが本格化したのはさらに遅く、第二次世界大戦中のことだった。英国では前線の兵士を救うために採血チームが全国を回り、国民の腕から採血した。1944年のポスターには、「あなたの血液を少しだけ分けてください。負傷した兵士の命は、皆様の献血にかかっています」という切実な呼びかけが書かれている。この呼びかけに応えて、終戦までに75万人が献血を行い、中には7回、8回献血した人もいたという(訳注:日本で輸血が定着したのは第二次世界大戦後で、日本初の血液センターが開業したのは1952年)。

それから数十年、献血の呼びかけはごく当たり前のことになり、戦時中や災害時には特によく行われるようになった。けれども、輸血に関する厳密な科学的検証は行われていなかった。当時はまだ無作為化比較試験は一般的でなかったし、輸血の原理は明らかであるように思われたからだ。「人々は、輸血の必要性に疑いを持たなかったと思います。体から血液が出ていってしまったのだから、外から入れてやる必要があるのは当然だ、というわけです」と Roberts らは言う。

ところが1980年代から1990年代にかけて、輸血を減らすことへの関心が急激に高まった。きっかけは、血液を介して感染するC型肝炎ウイルス(HCV)とヒト免疫不全ウイルス(HIV)が発見されたことだった。これにより輸血の安全性に対する懸念が生じた結果、感染症の検査が増えて採血のコストが増大しただけでなく、採血基準が厳格化されて献血者数が減少した。そこで一部の臨床医は、輸血を減らすことはできないかと考えるようになったのだ。

1994年、カナダの研究者たちが、輸血を減らすと患者にどのような影響が出るかを評価する研究を立ち上げた。医師たちは輸血するかどうかを判断する際、患者のヘモグロビン濃度の測定値を見るのが一般的だ。ヘモグロビンは赤血球中のタンパク質で、酸素と結合してそれを組織に運搬する役割を担っている。世界保健機関(WHO)は、男性なら血液1dlあたり13g(13g/dl)以上、女性では12g/dl以上というヘモグロビン濃度を正常と定義している。歴史的に、医師たちは患者のヘモグロビン濃度が10g/dl未満に下がったところで輸血を開始してきた。このトリガー値は、1942年の論文<sup>3</sup>で提案されたものである。

疫学者でクリティカルケア(重症治療)の専門家でもある Paul Hébert が率いるカナダのチームは、広く採用されているこの閾値を検証した。研究チームは集中治療室の838人の患者を2つのグループに無作為に割りつけた。一方のグループ

の患者にはヘモグロビン濃度が10g/dl未満になったところで輸血を開始し(非制限的輸血戦略)、他方のグループの患者には7g/dl未満まで下がったところで輸血を開始した(制限的輸血戦略)。

30日後、第1のグループに割りつけられた患者の全員が輸血を受けていて、平均5.6単位の赤血球を輸血されていた(ここでいう1単位は、500mlの献血から抽出された赤血球量)。第2のグループに割りつけられた患者は平均2.6単位の輸血を受けていたが、3分の1の患者は輸血を全く受けていなかった。

これだけの違いがあったにもかかわらず、両グループの死亡率は同じだった。もっと詳しく見ていくと、55歳未満の患者と比較的軽症の患者については、制限的輸血戦略のグループの方が死亡率が低いことが明らかになった。

現在モントリオール大学(カナダ)に在籍している Hébert は、「この結果を最初に見たとき、私は統計家に、グループの割りつけは本当に適切だったかと尋ねました。それから全ての結果を再検討しました。率直に言って、信じられなかったからです」と回想する。

1999年、研究チームはこの結果を *New England Journal of Medicine* に発表した<sup>4</sup>。スタンフォード大学医療センター(米国)の輸血医学プログラムと輸血サービスの責任者である Lawrence Tim Goodnough によると、この臨床試験は1回しか行われなかったが、多くの人々に注目されたという。「論文を読んだ研究者は皆、この臨床試験は、他の臨床現場でやり直す必要があると考えたのです」。

2007年から2014年にかけて、少なくとも6つの、より大規模な無作為化臨床試験の結果が発表された<sup>5-10</sup>。いずれも、制限的輸血指針と非制限的輸血指針を比較するもので、敗血症性ショック、外傷性脳損傷、胃腸出血などさまざまな疾患の患者の他、集中治療室で治療を受ける小児、心臓手術を受ける成人、股関節手術を受ける高齢者なども参加した。この6つの臨床試験の全てで、制限的輸

血指針に従っても、患者の転帰は変わらないか、時に改善する場合もあるという結果になった。

### 輸血の危険性

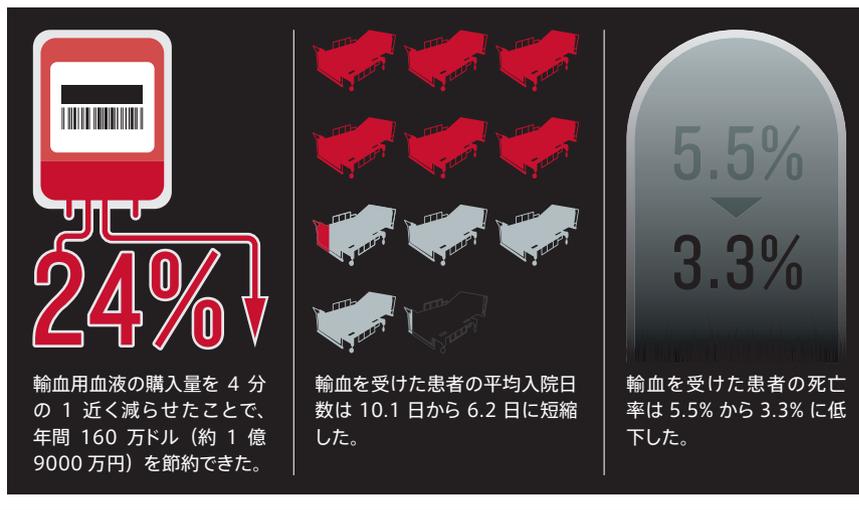
研究者たちは現在、輸血が必ずしも意図したとおりの効果をもたらさない理由を解明しようと取り組んでいる。例えば、医師たちは輸血の前に患者のヘモグロビン濃度を測定し、全身の組織に酸素がどの程度行きわたっているかを見て輸血の必要性を判断しているが、もしかすると、ヘモグロビン濃度は良い指標ではないのかもしれない。もう1つ考えられるのは、輸血された血液が、患者の体内で十分に機能していない可能性だ。

新鮮な赤血球は柔軟で、体内の極細の毛細血管の中を容易に流れることができる。一方、血液バンクで数週間保存された赤血球は細胞膜が硬化して変形してしまい、粘着性が高くなって凝集しやすくなったり、酸素との親和性が増加して末梢組織に酸素を放出しにくくなったりする。こうした変化は「保存損傷 (storage lesion)」として知られ、赤血球輸血の効果を損なう恐れがある。「いわゆる『命の贈り物』が患者のためにならない場合がある理由は、ここにあるのかもしれない」と Goodnough は言う。赤血球の保存損傷と患者の転帰悪化の関連について、これまでの研究では互いに矛盾する結果が出ているが、2015年中に大規模無作為化臨床試験の結果が出る予定だ。

輸血は、必ずしも意図した効果を得られないだけでなく、危険をもたらすこともある。輸血された血液は、感染症を媒介し、心臓に大きな負担をかけ、肺を損傷する恐れがある。免疫系にも悪影響を及ぼす。「血液は液体の臓器であり、輸血は他人の臓器を移植する行為なのです」と Frank は言う。供血者と受血者の ABO 式および Rh 式血液型を特徴付けるタンパク質や糖鎖 (抗原) の適合性を確認することで、最も激しい免疫反応は予防できる。けれども、血液細胞には他にも多くの抗原があり、その不適合は、軽

## 改革の成果

米国カリフォルニア州のある病院では、医師が輸血用血液をオーダーしたときに、当該患者の最新の検査結果が呼び出されるシステムを採用した。患者の検査数値が良好であれば、画面にアラートを出して医師に輸血の指針を思い出させるようにしたのである。それだけで、輸血の費用を削減できただけでなく、より多くの患者の命を救うことができた。



度のものから重度のものまでさまざまな免疫反応を引き起こす。

その一方で、輸血により免疫反応が弱められ、患者が感染症にかかりやすくなるという逆説的な事象も知られているが、その機序はまだ解明されていない。

輸血に伴うこうした危険が長年気付かれずにいたのは、臨床現場での観察が容易でなかったせいかもしれない。輸血を受ける患者の多くは最初から重篤な状態にあるし、病院内では感染症は珍しくないからだ。科学者が大きな患者集団を分析したことで初めて、輸血に伴うリスク上昇が浮かび上がってきた。

もちろん、一部の患者にとっては (特に、急激に大量の血液を失いつつある患者にとっては)、輸血が必要であり、命を救う効果がある。Roberts らが 2014 年に発表した論文<sup>11</sup>では、輸血は重度の外傷患者にしか効果がなく、軽度の外傷患者への輸血は、かえって死亡率を増加させるという結果が得られている。それに、輸血開始の閾値をめぐる議論にも結論が出ていない。例えば、心臓発作や脳卒中の患者についてもヘモグロビン濃度の閾値を下げるべきかという問題があ

る。この問題を検証する大規模無作為化臨床試験はまだ行われていないが、がんの手術を受ける患者への輸血については非制限的戦略が良い転帰をもたらすことが、2015年1月に報告されている<sup>12</sup>。もともと、個人の疾患や危険因子は複雑であるため、どちらの戦略が採用されても、臨床現場で医師が個々の患者について輸血すべきかどうかを判断する必要がなくなるわけではない。

それでも専門家は、多くの患者が必要のない輸血を受けているのは明らかだと言う。Roberts は、「輸血を受けられないせいで死亡する患者もいれば、輸血を受けたせいで死亡する患者もいるのです」と言う。

### 変わる臨床現場

制限的輸血戦略は、臨床医の間で次第に受け入れられてきている。今では、7~8g/dl というヘモグロビン閾値を推奨する医師会や専門家組織が増えているし、病院は、輸血が必要にならないようにするための戦略を採用している。医師たちは、待機的手術 (緊急手術とは異なり、前もって予定された日時に行う手術) を控えた

貧血の患者には鉄剤を投与し、検査のための採血の量を最小限に抑え、手術中の出血を回収して本人の体内に戻す「術中回収式自己血輸血」を行う。こうした手法の多くは、宗教上の理由から輸血を拒否する「エホバの証人」の信者の治療に用いられてきたもので、今日では、より多くの人々に用いられるようになっていく。

エングルウッド病院・医療センター（米国ニュージャージー州）患者血管理・無輸血内科外科研究所の所長Aryeh Shanderは、「私たちは近年、多くの国から自己血管理プログラムの設置への協力を求められるようになってきました」と言う。

制限的輸血戦略の最先端を走っているのはオランダだ。オランダは2000年に健康状態の良好な患者への輸血閾値を6.4g/dlと定め、少なくとも1つの血液バンクが、2009年の輸血量が12%減少したと報告している。他の多くの国でも、血液管理プログラムの変更、新しい臨床指針の採用、低侵襲度外科手術へのシフトにより、輸血量は減少している。例えば英国では、赤血球の需要は1999年から2012年までの間に5分の1も減少した。また、米国のデータによると、全米で輸血された全血および赤血球の量は2008年から2011年までの間に8%減少した。かつての米国血液バンク協会（American Association of Blood Banks）であるAABBは、2015年に発表される最新の統計では、さらに10%減少しているだろうと予想する。血液の不足により待機的手術を延期しなければならなかった米国内の病院の割合も、2001年から順調に低下している。

とはいえ、これを機に献血が不要になると考えている研究者はほとんどいない。一部の地域や大災害の後には、やはり血液不足が起こるだろう。医師たちも、ある種の血液型や、長期の保存ができない血液成分（血小板など）を賄うためには献血が必要だろうと考えている。

AABBの会長であるMiriam Markowitzは、血液の需要を減らす余地はまだ十分であると主張する。例えば、英国で2011

年に行われた9000件以上の輸血に関する聞き取り調査から、その半数以上で輸血を回避できた可能性があることが明らかになっている<sup>13</sup>。

臨床指針を変更するだけでは不十分かもしれない。「指針を尊重しない医師が多いからです」と、ケンタッキー大学（米国レキシントン）の心臓胸部外科医Victor Ferrarisは言う。指針が経験と矛盾するように見えるときには、特にその傾向が強い。「外科医は経験を非常に重視します。輸血によって患者が一命をとりとめた事例を見たことのない外科医はいませんよ」とFerraris。

2014年10月に発表された研究<sup>14</sup>は、この問題の難しさをよく示している。科学者がジョーンズ・ホプキンス病院（米国）の2つの集中治療室で働く医師たちを対象に行った調査によると、医師の圧倒的多数が理想的な輸血閾値は7g/dlだと報告していた。けれども、同病院の電子カルテは、一方の集中治療室の患者の84%と他方の集中治療室の患者の92%が、ヘモグロビン濃度がその数値まで下がらないうちに輸血を受けていたことを示していた。この論文の筆頭著者であるエモリー大学（米国ジョージア州アトランタ）のクリティカルケアの専門家David Murphyによると、一部の医師は、低いトリガー値に従うには自分の患者たちの状態は悪すぎ、そのエビデンスは彼らに当てはまらないと判断していたという。また、医師たちの多くは推奨されている閾値を知っていたが、看護師の多くはそれを知らなかった。さらに、2つの集中治療室ではアプローチの標準化が行われておらず、医療従事者たちにより患者ごとの輸血戦略が議論されることもなかった。「個々の患者に行うべき治療に曖昧な点があると、適切な治療ができると見込んで方針を立てても揺らいでしまいます」とMurphyは言う。

スタンフォードの病院での研究が示すように、これらの問題を克服することは可能である（「改革の成果」参照）。自動警告システムが導入される前年は、ヘモ

グロビン濃度が8g/dl以上あった患者の過半数に輸血を行っていたが、2013年にはその割合は30%以下まで低下した。この結果を報告する2本の論文<sup>1,2</sup>の筆頭著者であるGoodnoughは、「システムを導入後ただちに減少が始まり、その水準は維持されています」と言う。

こうした簡単な介入がうまくいった理由について、彼は次のように考えている。第一に、医師たちは誰かに見られていると感じて、行動を変えたのかもしれない。第二に、画面に表示されたアラートが医師たちに指針を思い出させたのかもしれない。関連する文献へのリンクが提供されていたことも重要だ。アラートを見た医師たちは、長年続けられてきた医療慣行に反射的に従う代わりに、立ち止まって再考したと考えられるのだ。

さらにアラートは、医療従事者たちが個々の患者に必要な治療について議論するきっかけにもなったかもしれない。「指導医から指示を受けて輸血をオーダーしようとした研修医がアラートを見て引き返し、『理由を入力しろという表示が出たのですが』と再指示を仰ぐことで、チーム内で話し合いが行われるのです」とGoodnoughは言う。医師たちはそれでも血液をオーダーしようとするかもしれないし、立ち止まってエビデンスを思い出し、アラートに込められた明確なメッセージに同意するかもしれない。それは、「いちばん安全な輸血方法は、輸血をしないことだ」というメッセージだ。 ■

（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. Goodnough, L. T. et al. *Transfusion* **54**, 1358-1365 (2014).
2. Goodnough, L. T. et al. *Transfusion* **54**, 2753-2759 (2014).
3. Adams, R. C. & Lundy, J. S. *Anesthesiology* **3**, 603-607 (1942).
4. Hébert, P. C. et al. *N. Engl. J. Med.* **340**, 409-417 (1999).
5. Lacroix, J. et al. *N. Engl. J. Med.* **356**, 1609-1619 (2007).
6. Hajjar, L. A. et al. *J. Am. Med. Assoc.* **304**, 1559-1567 (2010).
7. Carson, J. L. et al. *N. Engl. J. Med.* **365**, 2453-2462 (2011).
8. Villanueva, C. et al. *N. Engl. J. Med.* **368**, 11-21 (2013).
9. Robertson, C. S. et al. *J. Am. Med. Assoc.* **312**, 36-47 (2014).
10. Holst, L. B. et al. *N. Engl. J. Med.* **371**, 1381-1391 (2014).
11. Perel, P. et al. *PLoS Med.* **11**, e1001664 (2014).
12. de Almeida, J. P. et al. *Anesthesiology* **122**, 29-38 (2015).
13. *National Comparative Audit of Blood Transfusion: Part 1 Audit of Use of Blood in Adult Medical Patients* (2011); available at [go.nature.com/yubgij](http://go.nature.com/yubgij)
14. Murphy, D. J. et al. *Transfusion* **54**, 2658-2667 (2014).

# がん遺伝子産物 Ras への再挑戦

## The Ras renaissance

HEIDI LEDFORD 2015年4月16日号 Vol. 520 (278-280)

発がんに関与する Ras タンパク質。これを標的とする治療薬は、30年に及ぶ探求にもかかわらずまだ見つかっていない。だが、実験手法が進歩したことで、この強敵からいったんは遠ざかった研究者が再びこの分野に参戦するようになってきており、新たな切り口で Ras に挑み始めている。

Stephen Fesikは、製薬会社を辞めてヴァンダービルト大学(米国テネシー州ナッシュビル)に創薬の研究室を構えたとき、発がんに関係することで知られる最も重要なタンパク質のうち5種類を「指名手配リスト」として書き出した。これらのタンパク質は、薬剤開発者にとっては悪夢のような存在で、腫瘍の増殖を促進させることが分かっているにもかかわらず、その分子表面に起伏がなく滑らかなためにつかみどころがなかったり、あるいはひどく難しい性質を持っていたりす

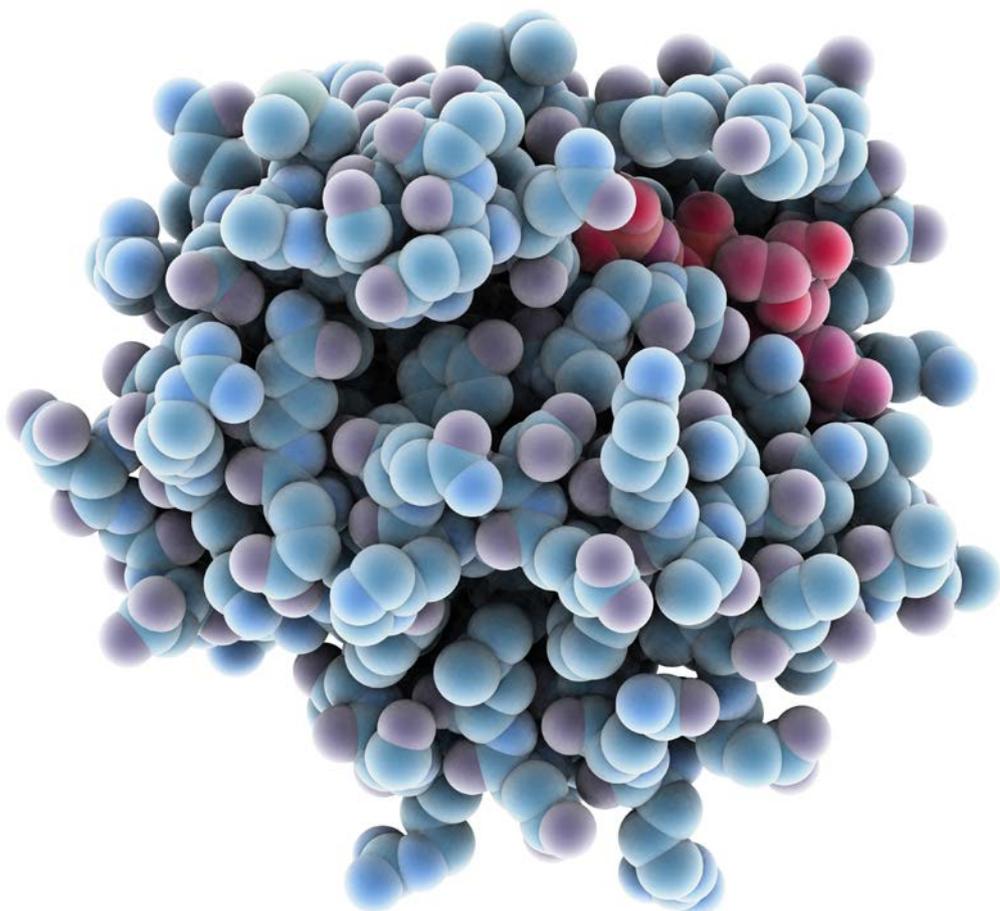
るために、薬剤をうまく結合させて阻害することができないのだ。専門用語で言えば「アンドラッグアブル(undruggable; 創薬が困難)」な標的である。

Fesikが手配リストに加えたタンパク質の1つに、Rasと呼ばれるタンパク質ファミリーがある。Rasは低分子量GTPアーゼに分類される酵素であって、これをコードする遺伝子の変異が最も強力ながん化促進要因の1つであることは、すでに30年以上前から分かっている。Rasの変異は、悪性度が高く致命的なが

んの一部(肺腫瘍の最大25%、<sup>すいぞう</sup>膵臓腫瘍の約90%など)で見られる。また、一部の進行がんでは、Rasの変異と生存年数の長さの間に関連性が見られる。

Rasの研究は数十年にもわたるが、その働きを安全に制御できる薬剤はいまだ作り出されていない。いっこうにうまくいく気配が見られないため、研究者はこの分野からどんどん去っていき、また製薬業界は、Rasの先端的な研究計画を断念せざるを得なくなった。しかし現在、ヴァンダービルト大学のFesikの研究室をはじめとする少数の研究チームが、このタンパク質に再び挑んでいる。彼らの武器は、改良された技術と、Rasタンパク質の作用機序に関する一歩進んだ情報だ。2014年に米国立がん研究所(メリーランド州ベセスダ)は、Rasによって誘導されたがんの新たな治療法を見つけるための計画「Rasイニシアチブ」を立ち上げた。この計画には、年間1000万ドル(約12億円)が投入される。またこの計画以外にも、Rasタンパク質を標的とする初めての薬剤を最終的に生み出せそうな化合物がすでにいくつか見つかり、微調整すれば臨床で使えるのではないかと期待が高まっている。

一方で研究者らは、まだ乗り越えるべき多くのハードルがあることも忘れていない。「Rasに対して十分に畏敬の念を持つべきです」と、ウェルスプリング・バイオサイエンス社(Wellspring Biosciences; 米国カリフォルニア州ラホヤ)の社長Troy Wilsonは話す。同社はRasに照準を合わせた創薬ベンチャー



で、2012年に設立された。「Rasは侮ってはいけない相手ですが、発がんにも最も重要ながん遺伝子の1つであることは間違いありません」とWilson。

こうした「Rasルネッサンス」の動きを歓迎する人々は、Ras研究で何かしらの成功の兆候があれば、「アンドラッグガブル」とされる他の重要なタンパク質を標的とする際の手掛かりになるのではないかと話す。ノースカロライナ大学(米国チャペルヒル)のがん研究者Channing Derは、Rasタンパク質が標的として手強すぎるという見方が定着しているからといって、研究者まで諦めるべきではないと話す。「定説というものとは時とともに変わっていくのですから」。

### 手が届きそうにない果実

1982年、ヒトのRasタンパク質遺伝子の変異ががんの原因となり得ることが複数の研究チームによって初めて示された。Derらのチームはそのうちの1つだ<sup>1</sup>。この発見を契機に、ヒトゲノム内のがん遺伝子(がん化の原因遺伝子)を探す研究が盛んに行われるようになった。それまでがん遺伝子は、ウイルスや動物モデルでしか報告されていなかったのだ。

Rasの変異ががんの原因になるという発見は、現代のがん研究という一大事業の礎となり、遺伝子変異の追跡や変化した分子経路の解析を中心に研究が進められるようになった。またこの発見によって、がん遺伝子を標的にすることで一部のがんを治すことのできる薬剤が見つかるのではないかと期待も膨らんだ。

その後何年かは続々と発見があった。ヒトでは互いによく似た3種類のRasタンパク質(H-Ras、K-Ras、N-Ras)が作られていること、それらのRasは細胞が増殖を必要とするとき(例えば損傷した組織の置き換えなど)に活性化することなどだ。Rasは細胞内に存在していて、通常は「オフ」状態となっているが、細胞外からシグナルが伝達されると、GTPという分子と結合して「オン」状態に切り替わる。ところが、発がん性のある変異型

Rasでは、結合したGTPを適切に分解できず、「オフ」状態に切り替えることができなくなる。従って、変異型RasとGTPとの結合を邪魔する薬剤を探すのが、変異型Rasによるがん化作用を止める方法として理にかなうやり方のように思えた。

しかし、Rasの生化学的特性の解明が進むにつれて悲観的な見方が強まっていった。このタンパク質ファミリーのGTPとの結合親和性が並外れて高いことが分かったのだ。このため、GTPの結合を阻止できそうな新しい化合物を見つけても不可能に思われた。Rasタンパク質は、他のタンパク質との相互作用によっても機能するが、細胞内に入ることのできる低分子医薬にとってRasタンパク質の通常的作用面は広すぎて、これを遮断できない(抗体は優れた医薬品となり得る上、相互作用面を覆うことのできるが、その大半は細胞膜を透過できない)。

Rasの構造も、悲観論をさらに後押しした。創薬では通常、標的タンパク質の形状を見て、重要な部位に結合する化合物が見つかる可能性を推し量る。理想的なタンパク質は、薬剤がすりと入り込んで複数の接点で結合できるような深いポケットのあるものだ。しかし、Rasタンパク質の表面にはあまり起伏がない。

20年前、この問題に解決策が見つかったように思われた。Rasがその機能を発揮するためには、脂質の尾部を使って細胞膜の内側にしがみ付く必要がある。この尾部は、ファルネシルトランスフェラーゼ(FTアーゼ)という酵素によって付加される。FTアーゼはRasタンパク質よりも薬剤の標的にしやすいため、FTアーゼを阻害する薬剤を見つけ、それによってRasの活性を抑制するというアイデアが生まれた。

初めはこの戦略が成功を取めるように見えた。FTアーゼ阻害剤により、マウスやヒトのがん細胞の増殖が低減することが報告されたのだ<sup>2</sup>。2000年代初頭まで、少なくとも6社の製薬企業がFTアーゼ阻害剤を市場に出そうと競い合っていた。

この時点で大方の研究者はRasの問題が解決したと考え、それ以外のRas関連プロジェクトを中止しまったのだと、マックス・プランク分子生理学研究所(ドイツ・ドルトムント)の化学者Herbert Waldmannは話す。「この分野の関係者全員が成功を信じて待っていました」と彼は振り返る。

その期待は、薬理学史の中で最大級の失望とともに崩れ去った。ヒトでのFTアーゼ阻害剤の臨床試験が次々と失敗に終わったのだ。Derは当時もまだRasを研究していたが、この顛末は彼にも他の全ての研究者にも、Rasの生物学に関する大事な教訓をもたらしたと話す。

ヒトの3種類のRasは、構造やアミノ酸配列の点でほぼ同じであるため、それらの機能も似通っていると予想されていた。そのため、Rasタンパク質の研究用ツール(細胞培養系やトランスジェニックマウス、抗体)のほとんどが、一番扱いやすいH-Rasを使って開発された。「H-Rasの全てについて知ることができれば、他の2種類をわざわざ研究する必要はない。私自身も含めて研究者全員がそう考えていました。不幸なことに、この誤った思い込みに多額の資金が無駄に費やされたのです」とDer。

やがて、ヒトのがんでは、H-RasよりもK-RasとN-Rasの方がずっと重要なことや、細胞にはK-RasとN-Rasの働きを維持するための一種の危機管理策があることが明らかになった。Rasの尾部がファルネシル化(脂質修飾)されていない場合には、別の酵素が異なる種類の脂質尾部を付加することができるため、FTアーゼを阻害する実験薬を無効にしてしまうのだ。

研究者の間には、こうした失敗と失望が苦い記憶となって残り、Rasタンパク質を別の視点で見られるようになるまで多少の時間を要した。しかし、あれから10年ほど経ち、研究者らがRas研究に徐々に戻りつつある。「前触れもなしに戻ってきて、皆こう言うんです。『Rasはまだ、腫瘍学で最も重要な標的の1つだ。』」

過去10年間、この分野で誰も成果を挙げない。何とかしようじゃないか』つてね」とWaldmannは話す。そして研究者らは、RasそのものではなくRasでがん化した腫瘍の弱点を探するという新たなアプローチを取るようになった。

そうした弱点の1つが「合成致死性」だ。Rasタンパク質がずっと活性化状態になっているようながん細胞は、生存のために他の分子経路に依存するようになることが多い。こうした経路を遮断すると、正常細胞には影響がなく、Rasでがん化した腫瘍細胞だけが死滅する。この仕組みが合成致死性である。複数の研究室が現在、変異型Ras遺伝子に対して合成致死性を生じる遺伝子のスクリーニングに取りかかっているところだ。

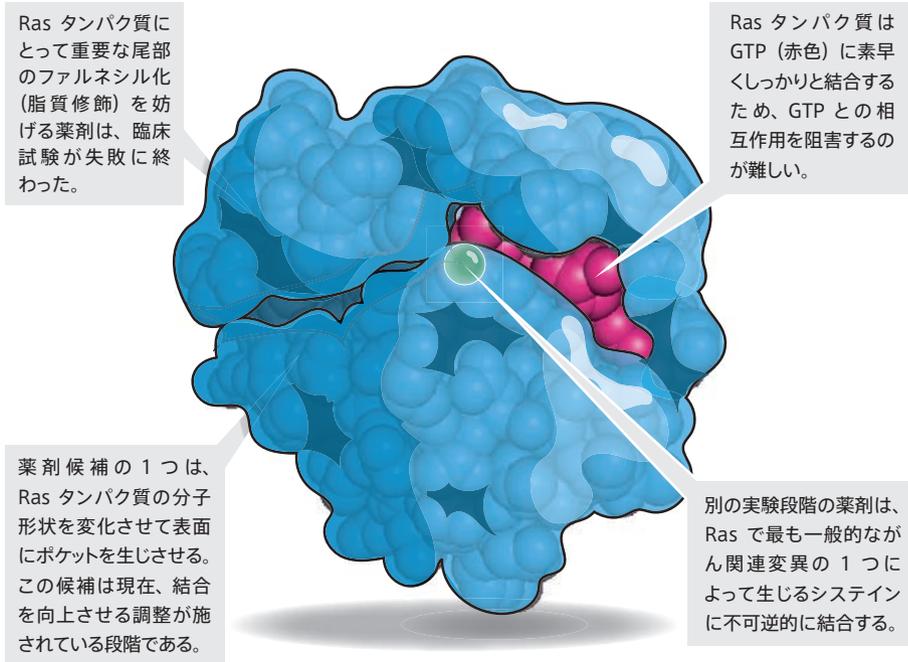
このやり方で、新しい標的遺伝子候補を報告した論文が続々と発表されたが、その後間もなく、合成致死性に関するそうした研究結果は再現できないとする報告が続けざまに出された<sup>3</sup>。2014年10月のある会議では、スイスの製薬会社ノバルティス社の腫瘍学部門グローバル統括責任者のWilliam Sellersが、Ras合成致死性を示した報告のうち最も目覚ましい複数例について再現を試みたが、失敗に終わったと述べている。フランス・クリック研究所(英国ロンドン)のがん研究者Julian Downwardは、合成致死性の実験では、使用する細胞種やスクリーニング条件などの実験条件が変わると、結果が簡単に変わってしまう可能性があるのだと説明する。研究者らは、報告された結果をふるいにかけ、再現実験に耐えられる標的を見つけようとしているが、Downwardは、そうした努力が実を結ぶかどうか疑わしいとみている。「再現実験を行うと、皆違う結果になるようなのです。合成致死性に関わっていると報告された遺伝子は、確実な標的とはなり得ないのではないかと思います」と彼は話す。

### 適した形にあつらえる

このように、合成致死性の取り組みが期待外れの結果に終わったことは記憶に新

## Ras を攻める

Ras タンパク質は阻害剤を作るのが恐ろしく困難なことが分かっている。その表面には起伏があまりなく、分子がしっかり結合できそうなポケットがほとんど見当たらない構造をしている。



しい。その一方で、Rasそのものを標的にしようとしている研究者もいる(「Rasを攻める」参照)。「我々は、Rasに直接迫るべきだと判断しました」と話す、コロンビア大学(米国ニューヨーク州)の化学生物学者Brent Stockwellもその1人だ。

過去5年間にコンピューターモデル作成や薬剤化合物スクリーニング法が向上したおかげで、Rasタンパク質の滑らかな窪みのない表面でも標的にできるという新たな希望が生まれてきたのだと、Stockwellは話す。例えば現在では、タンパク質に対する低分子の結合親和性を高い精度で予測でき、またタンパク質動態の解明も進んでいる。

Stockwellのチームは、こうした進歩をフルに生かして、Rasタンパク質表面の形状に合わせた低分子を設計しようとしている。まずコンピューター上で分子の設計を行い、次に実験室でその効果を検証する流れだ。「Rasに関しては、おそらくこれ以外の方法で正しい解決法を見いだせないでしょう。とにかくやり遂

げるしかないのです」とStockwell。

Fesikも新しい薬剤を構築中だが、その出発点は既存化合物のライブラリだ。彼は元の職場であるアボット・ラボラトリーズ社(Abbott Laboratories; 米国イリノイ州アボットパーク)で、標的に弱くではあるが結合する低分子化合物(フラグメントと呼ばれる)を複数つなぎ合わせることで、タンパク質間の相互作用を遮断する化合物を作り出すという方法を編み出した。こうして組み立てた全く新しい大型の化合物は、薬剤探索で標準的に使われる化学物質ライブラリには存在しない類いの分子だ。

フラグメントベースド・スクリーニング(低分子化合物に基づく薬物スクリーニング)と呼ばれるこの手法を、Fesikは「1回ごとに鍵の溝を1つ刻んで、鍵穴に合わせていくようなものです。最終的に全ての溝を組み合わせれば、かつて一度も作られたことがない化合物(つまり鍵)を作り出すことができます。ゆっくりとですが着実に、目的のタンパク質に合う

ようにあつらえるのです」と説明する。

Fesikの研究室と製薬企業の共同研究者らは、K-Rasタンパク質に弱く結合する分子をすでに130種類以上見つけている<sup>4</sup>。それらの分子は、K-Rasの構造に変化を引き起こし、その過程で結合ポケットを開口させる。チームは現在、鍵と鍵穴の適合性を上げるため、他のフラグメント（実質的には鍵の第2の溝）を付け足そうとしているところだ。大学に移る前のFesikは、職場の製薬会社で、「アンドラッグブル」な標的を「ドラッグブル」に変える人物として評判だったとDerは話す。「こんなことをしようとする人間はFesikくらいです」とDer。

その他に、Rasの特定の変異をさらに念入りに検討している研究者もいる。Ras遺伝子の変異でがん化に関連するのはたくさんあるが、Rasによるがんの大半は、わずか3種類のアミノ酸置換（12、13、61番目）を引き起こす遺伝子変異が原因である。遺伝子の変異の結果生じた酵素は、それぞれ挙動がわずかに異なるのだとDerは説明する。「異なる変異が異なる性格を持っているなら、それぞれ固有の脆弱性を引き起こしている可能性があります」と彼は言う。

カリフォルニア大学サンフランシスコ校（米国）の化学生物学者Kevan Shokatは、6年前に「Ras狩り」に参戦した。彼は2013年に、K-Ras遺伝子変異の1つであるG12Cを標的とする化合物を報告した<sup>5</sup>。この変異は肺がんの20%で見つかっており、この変異によってアミノ酸のグリニンが、他の分子と反応しやすいシステインに置き換わってしまう。Shokatの見つけた化合物は、システインの高い反応性を利用し、K-Rasに不可逆的に結合して酵素活性を阻害する。この阻害剤は、ヒトの患者に用いるためにはさらなる調整が必要だが、Rasに真の意味で直接結合する初めての薬剤候補として期待を集めているとDownwardは話す。「Shokatの報告は、Rasの研究分野全体を再び活気づけました」と彼は言う。

Shokatは、「かなり以前から、それぞ

れの変異に特異的な薬剤を使えばうまくいくのではないかと考えていました。しかし、自分の研究室でそれをやることを最近まで躊躇していたのです」と言う。薬剤開発者からすると、狙っている標的をつかんで決して放さないような薬剤は恐ろしく感じるものなのだとは話す。そうした薬物は、体内で他のタンパク質と予期せぬ反応を起こしてしまう可能性も高いと考えられるからだ。しかし、分子標的薬の分野では最近まで、標的に不可逆的に結合するものを求めてきた。例えばリンパ腫や白血病の治療薬イブルチニブなど成功を収めたいくつかの薬剤がそうだ。

一方、製薬企業は次第に、特定の変異を持つがん患者群だけに効果のある薬剤を開発するという考え方を取り入れるようになってきた。「K-Ras変異のある患者全てに有効な薬剤などは存在しないでしょう」と、ピッツバーグ大学（米国ペンシルベニア州）のがん研究者Timothy Burnsは予想する。

Fesikは、Rasの難題の解決策がどんなものであれ、学術機関から出てくる可能性が高いと話す。彼が製薬会社から大学に移った理由の1つは、探索の難易度にとらわれずに重要な標的を探したいと思ったことにある。製薬会社においてアンドラッグブルなタンパク質の探索を正当化することはなかなか難しい。製薬業界では往々にして目先の利益が優先され、科学的な興味は後回しにされてしまう。「ほとんどの製薬企業は、こうしたアンドラッグブルな標的を探すためのリスクを取りたがりませんし、もし取ろうという姿勢を示しても一時的なものです」とFesik。

しかし現在、基礎研究と製薬を結ぶ架け橋ができつつある。Fesikの研究室は、ドイツの製薬会社バーリンガーインゲルハイム社と組み、その第一世代のRas結合薬を評価している。またShokatは、自身の作る阻害剤を市場に出すためにウェルスプリング・バイオサイエンス社を共同設立した。この研究はすぐに、

ヤンセン・バイオテック社（Janssen Biotech；米国ペンシルベニア州ホーシャム）から支援を受けることができた。

行政もこうした動きに注目している。年間1000万ドルが投入されるRasイニシアチブは創薬を助ける目的で、Rasタンパク質構造を調べるためのツール開発や基礎研究の発展を支援していると、同プロジェクトの共同ディレクターであるカリフォルニア大学サンフランシスコ校のがん研究者Frank McCormickは話す。「我々は、Rasを標的にすることのリスクを低減させるつもりです。そうすれば、他の研究者もこの闘いのリングに戻って再挑戦しようという気持ちになってくれるでしょう」と彼は話す。

McCormickによれば、製薬業界は数年前から、キナーゼと呼ばれる別の種類のタンパク質を対象に「手の届く果実」を探してきたという。キナーゼは標的にするのが容易だったため、有用ながん治療薬が多数生み出された。しかし、この波も現在は終息し始めており、もっと高いところの果実に手を伸ばすべき時期にきているとMcCormickは話す。つまりRasタンパク質のように、手強いが非常に重要だと分かっている「果実」だ。

こうしたRasタンパク質研究の復活が、他の厄介な標的を相手にしている研究者を元気づけることになればうれしいとStockwellは話す。「Rasで多少なりとも成功すれば、その興奮の余波が他の標的の研究にも広がっていくでしょう」と彼は話す。「もし本当にがんを制圧したいなら、これまで手が出せないと思っていた領域に挑むべきでしょう。そこには莫大な標的が眠っているはずですよ」。

（翻訳：船田晶子）

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。

- Der, C. J., Krontiris, T. G. & Cooper, G. M. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **79**, 3637–3640 (1982).
- Appels, N. M. G. M., Beijnen, J. H. & Schellens, J. H. M. *Oncologist* **10**, 565–578 (2005).
- de la Cruz, F. F., Gapp, B. V. & Nijman, S. M. B. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **55**, 513–531 (2015).
- Sun, Q. et al. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **51**, 6140–6143 (2012).
- Ostrem, J. M., Peters, U., Sos, M. L., Wells, J. A. & Shokat, K. M. *Nature* **503**, 548–551 (2013).

## 材料科学

## 2D 半導体薄膜の大面積成長

## Semiconductors grown large and thin

TOBIN J. MARKS &amp; MARK C. HERSAM 2015年4月30日号 Vol. 520 (631-632)

原子3個分の薄さの遷移金属ダイカルコゲナイド半導体層を、4インチウエハースケールで均一に成長させることに成功。電子機器の究極の小型化実現が、また一歩近づいた。

電子機器に囲まれた現代の生活を可能にしているのは、並外れた空間均一性を誇る半導体ウエハーが開発されたからに他ならない。均一性に優れたウエハーを使うことで、回路を構成する数十億個というトランジスターがそれぞれ予想どおりに振る舞う高集積回路の製造が可能になり、個々のデバイス間における性能のばらつきをあらゆる製造技術の中でも最小のレベルに抑えることができるからだ。一方、トランジスターの小型化も近年飛躍的に進歩しており、ついに究極のサイズ限界、すなわち原子スケールの電子デバイスが検討されるに至った。実験室ではすでにこの限界領域に達しており、原子レベルの薄さの半導体材料から試作品が作製されている<sup>1</sup>。しかし、原子スケールのデバイスから集積回路を作製するには、そうした材料を大面積にわたって均一に形成させる必要がある。今回、コーネル大学(米国ニューヨーク州イサカ)のKibum Kangらは、有望な二次元(2D)半導体材料として近年再注目されている「遷移金属ダイカルコゲナイド(TMD)」の単層を、4インチウエハー上に均一に成長させることに成功し、*Nature* 4月30日号656ページに報告した<sup>2</sup>。これは、原子レベルの薄さのデバイスからなる集積回路の実現に向けた、重要な一歩である。

TMDは、モリブデン(Mo)やタングステン(W)などの遷移金属1つに対し、硫黄(S)やセレン(Se)、テルル(Te)と

いったカルコゲン元素2つが結合した化合物で、 $MX_2$ という一般式で表される(M: 遷移金属、X: カルコゲン)。TMDは、「X-M-X」という原子3個分の厚さの単層が、互いにファンデルワールス力によって弱く結合して積み重なった2D層状構造をとるという点でグラファイトに似ている。また、明確なバンドギャップを有するため半導体として振る舞う。

TMDは優れた材料として以前から注目されており、バルク(多層)形態のもは潤滑剤やエネルギー貯蔵材料、触媒として広く実用化されている<sup>3</sup>。ところが最近、グラフェンをはじめとする原子レベルの薄さの2D電子材料への関心が高まったことで、単層形態のTMDにも注目が集まり始めた。単層TMDには、機械的柔軟性と高い性能を併せ持つデバイス(トランジスター、光検出器、太陽電池、発光素子など)を実現できる可能性があるからだ。

単層TMDデバイスの作製を試みたこれまでの研究の多くは、グラファイトからグラフェンを得る方法のように、粘着テープなどを使ってバルク材料から機械的に単層を引き剥がして作製したTMD膜を用いている<sup>4</sup>。また、他の研究では、不均一な単層TMDを用いたり、数層からなるTMD断片を電気を通さない誘電体基板上で用いたりしていた<sup>4</sup>。だが、大量生産に向けて次なる一歩を踏み出すためには、単層TMDを多様な基板上で、ウエハースケールの面積に構造的・電子

的に均一に成長させることのできる実用的な工程が必要になってくる。

こうした目標を達成するには、化学気相成長(CVD)法による単層膜形成が適していると思われる。他の手法で必要とされるような高価な真空装置を使用しなくても、大面積成長を実現できるからだ。CVDでは概して、揮発性の前駆体物質を使い、熱やプラズマ、光などのエネルギーを利用して、基板上に目的とする化学物質の薄膜を蒸着により形成する。CVDは非常に実用的で、連続ガラスシートからドリルビット、光電子デバイスまで、多種多様な基材や基板上での膜形成に幅広く使われている。

これまでのCVD法を用いたTMD成長技術は、概して厚い低摩擦コーティングに重点を置いてきた。加えて、 $MS_2$ 膜の形成では主に、毒性および腐食性を有する金属フッ化物( $MF_6$ )を金属源として<sup>5,6</sup>、毒性の高い硫化水素( $H_2S$ )を硫黄源として用いることが多く、安全上の問題がある。他にも、エアロゾルアシストCVD法<sup>7</sup>や、金属酸化物( $MO_3$ )と硫黄蒸気を用いたCVD法<sup>8</sup>、基板上にあらかじめ形成した合金膜上に $H_2S$ を通過させる方法<sup>9</sup>などが報告されているが、いずれの方法も構造的・電子的に均一な単層TMDを大面積にわたって形成できるとは考えにくい。

これに対し、Kangらは今回、原料に有機金属を用いる有機金属化学気相成長(MOCVD)法を採用し、比較的毒性

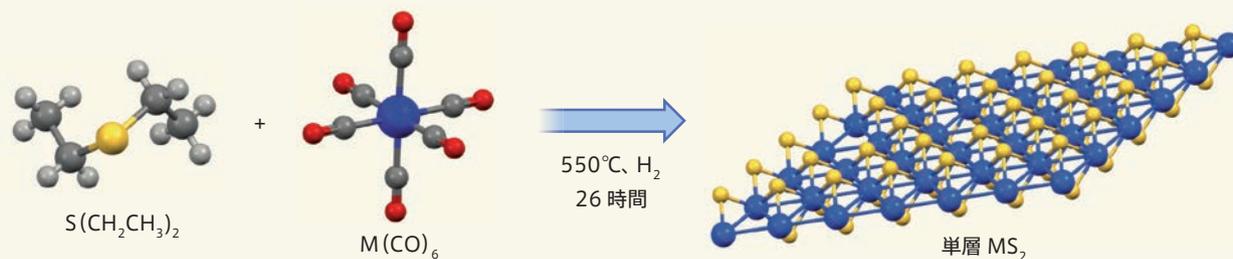


図1 原子レベルの薄さの層状半導体の大面積成長

Kangら<sup>2</sup>は、直径4インチのシリカ(SiO<sub>2</sub>)膜付シリコンウエハーを加熱し、水素存在下で前駆体化合物であるヘキサカルボニル化合物(M(CO)<sub>6</sub>)と硫化ジエチル(S(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)にさらすことで、電子的に均一な単層半導体MS<sub>2</sub>を形成した(M:MoまたはW)。図中ではS原子を黄色、M原子を青色、O原子を赤色、C原子を濃い灰色、H原子を淡い灰色で示している。ウエハーは省略。

の低い市販のヘキサカルボニル化合物(Mo(CO)<sub>6</sub>またはW(CO)<sub>6</sub>)を金属源、硫化ジエチル(S(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)を硫黄源として、直径4インチのシリカ(SiO<sub>2</sub>)膜付きシリコンウエハー上に、空間均一性に優れたMoS<sub>2</sub>やWS<sub>2</sub>の単層を成長させることに成功した(図1)。単層成長過程で形成される炭素質堆積物は、前駆体混合物に水素を加えることで除去した。

Kangらは次に、得られたMoS<sub>2</sub>の単層を用いて「電界効果トランジスター」と呼ばれる微小デバイスのアレイを作製した。このデバイスの歩留まりは99%、つまり評価した200個のトランジスターのうち動作しなかったものはわずか2個と非常に高く、電子移動度は室温で30cm<sup>2</sup>V<sup>-1</sup>s<sup>-1</sup>だった。この値はTMDにしては良好な値であり、トランジスターの寸法やウエハー上の位置にほとんど依存しなかった。

さらにKangらは、MOCVD法で単層TMDを形成した後、その上に新たなシリカ膜を形成できることを明らかにした。このシリカ膜上でも同じ工程による単層TMDの形成が可能で、これを繰り返すことによって、Kangらは電氣的に絶縁された単層TMDの積層をも実証している。この結果は、TMD膜からなる三次元の電子デバイスアーキテクチャーが実現可能であることを意味しており、従来のシリコン電子工学では実現できなかった超高密度回路も夢ではないと言える。

今回の研究で、原子レベルの薄さの2D半導体は大きな進歩を遂げたといえる。しかし、実用化までに取り組むべき大きな課題はいくつも残されている。例えば、今回のプロセスにおける最適な成長条件は、「550°Cを26時間維持する」というものだが、この条件では温度が高過ぎて現在入手可能なフレキシブルプラスチック基板には適用できない。従って、より温度の低いプロセス、あるいは、汚染や欠陥、しわなどが生じないやり方で基板から大面積TMD膜を転写する方法が必要になる。また、26時間という長い形成時間も高生産性を目指す上ではおそらく問題になるだろう。

今回観測された電子移動度は、TMDにしては良好だが、それでもバルク結晶シリコンの電子移動度の10分の1以下にすぎない。そのため、さらなる研究を重ね、TMDへの「ドーピング(ごく微量の不純物を添加する)」で電荷キャリアのタイプと濃度を制御する方法を見いだす必要がある。さらに、今回のTMDデバイスを、現在広く用いられている相補型金属酸化物半導体(CMOS)技術のような低電力型電子デバイスアーキテクチャーへと拡張するには、しきい値電圧の調節も必須だろう。

それでも、Kangらが今回作製した2D半導体は、従来の電界効果トランジスターを凌駕する<sup>りょうが</sup>ようなデバイスや回路の実現に向けて、その機会を開くものであることは確かだ。例えば、単層TMDは

原子レベルの薄さであるため、層に垂直にかけた電場を完全には遮蔽しない。この特性を活用すれば、高速通信回路用の「ゲートチューナブル(ゲートで調整可能な)」ヘテロ接合ダイオードの開発が可能になるかもしれない<sup>10</sup>。また、単層TMDの拡張欠陥(粒界など)は電圧の印加によって操作できるが、この特性からは、「不揮発性」コンピューターメモリーや「ニューロモルフィック(脳に似た)」回路アーキテクチャーの有望な部品となるゲートチューナブル・メモリーデバイス<sup>11</sup>作製の可能性が開かれる。均一かつ大面積の単層TMDが広く利用できるようになれば、こうした新分野の進展が加速され、2D半導体のあらゆる可能性がすぐにも検討されることになるだろう。

(翻訳: 藤野正美)

Tobin J. MarksとMark C. Hersamは、ノースウェスタン大学材料科学工学科、化学科および材料研究所(米国イリノイ州エバンストン)に所属。

- Jariwala, D., Sangwan, V. K., Lauhon, L. J., Marks, T. J. & Hersam, M. C. *ACS Nano* **8**, 1102-1120 (2014).
- Kang, K. et al. *Nature* **520**, 656-660 (2015).
- Chhowalla, M. et al. *Nature Chem.* **5**, 263-275 (2013).
- Li, H., Wu, J., Yin, Z. & Zhang, H. *Acc. Chem. Res.* **47**, 1067-1075 (2014).
- Scharf, T. W., Prasad, S. V., Mayer, T. M., Goeke, R. S. & Dugger, M. T. *J. Mater. Res.* **19**, 3443-3446 (2004).
- Doll, G. L., Mensah, B. A., Mohseni, H. & Scharf, T. W. *J. Therm. Spray Tech.* **19**, 510-516 (2010).
- McCain, M. N., He, B., Sanati, J., Wang, Q. J. & Marks, T. J. *Chem. Mater.* **20**, 5438-5443 (2008).
- Song, I. et al. *Angew. Chem. Int. Edn* **53**, 1266-1269 (2014).
- Lee, Y.-H. et al. *Adv. Mater.* **24**, 2320-2325 (2012).
- Jariwala, D. et al. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **110**, 18076-18080 (2013).
- Sangwan, V. K. et al. *Nature Nanotechnol.* **10**, 403-406 (2015).

# 非コード RNA に、ペプチドがコードされていた!

## Coding in non-coding RNAs

PETER M. WATERHOUSE & ROGER P. HELLENS 2015年4月2日号 Vol. 520 (41-42)

マイクロ RNA 配列の前駆体の非コード領域にペプチドがコードされていることが分かり、新しい遺伝子調節段階が明らかになった。遺伝子の間にある「がらくた」配列は、がらくたではないのかもしれない。

動植物では、多種多様な遺伝子の発現を microRNA (miRNA) が調節している<sup>1</sup>。そうした調節は、発生段階を通じた変化や環境ストレスへの応答など、さまざまな過程にとって極めて重要である。miRNA は配列が短く、primary miRNA (pri-miR) と呼ばれる前駆体転写物から酵素で切り出されて生成する。これまで pri-miR は、タンパク質をコードすることがないと考えられてきた。しかし、*Nature* 4月2日号の90ページで、トゥールーズ大学(フランス)の Dominique Laressergues らがそれに対する強力な反証を提示している<sup>2</sup>。研究チームは、一部の pri-miR がペプチドをコードし、それが miRNA の生成を強化していることを明らかにしたのだ。これは pri-miR がコードする機能性ペプチドに関する最初の報告であり、miRNA を直接生成しない pri-miR 領域の重要性に新しい展望をもたらしている。

1970年代、タンパク質をコードするゲノム領域(すなわち遺伝子)がタンパク質非コード配列の海に浮かんでいることが明らかになり始めた頃、機能を持たない「がらくた(junk)」DNA という考え方が熱い議論的になった。例えば、タンパク質コード領域(エキソン)を分割している遺伝子の内部の配列「イントロン」は、メッセンジャー RNA (mRNA) に転写された後に切り出されて除かれるため、がらくた DNA の一種とされるが、近年、発現調節などの注目すべき役割が

明らかになっている。現在の生物学者たちはそれを知っているが、遺伝子間のゲノム配列を表すのに「がらくた DNA」という用語が漠然と使われ続けているため、こうした配列は重要ではないように思われている。

タンパク質非コード DNA 配列の有用性をめぐる議論は過熱し続けている<sup>3,4</sup>。また、pri-miR を生じる配列は、極めて多くの植物および多数の動物のゲノムの遺伝子間領域に存在し、このような配列が無用のものでないことは明らかである。しかし、pri-miR 内にある miRNA や高度に構造的な隣接配列を生じない領域は、概して看過されたり、場合によっては機能のないがらくた RNA と考えられたりするという同様の運命に甘んじた。

植物でも動物でも、pri-miR は核内で RNA ポリメラーゼ II という酵素によって DNA から転写される(図1)。転写産物内にある、miRNA 配列を取り囲む構造化(折り返し)領域は、Drosha または Dicer-like I という2種類の酵素のいずれかによって認識およびプロセシング(切断)される(動物では、miRNA 配列を含む短いヘアピン様の RNA 「pre-miR」を Drosha が切り出す<sup>5</sup>。植物では、Dicer-like I が miRNA を二本鎖の形で切り出す<sup>6</sup>)。次に、切り出された配列は輸送体タンパク質によって細胞質に運び出される。そこでさらにプロセシングされて RNA 誘導型サイレンシング複合体

(RISC) を導く能力を獲得し、mRNA の切断または翻訳抑制のいずれかによって標的遺伝子を抑制する。

一般に、折り返し領域上下流の pri-miR 配列は、埋め込まれている miRNA の切り出し後にすばやく分解されると考えられている。しかし、転写されたばかりの pri-miR には、RNA ポリメラーゼ II が生成する全ての mRNA と同じ特徴が備わっている(具体的には、キャップ形成と呼ばれる修飾によって 5' 末端が改変され、3' 末端にはポリアデニル基が付加する)。すなわち、プロセシング前の pri-miR には、核外に移行するためのシグナルと、細胞質での安定性および翻訳のためのシグナルが装備されているのである。また、miRNA へのプロセシングを逃れる全長 pri-miR がその後どうなるか(例えばトウモロコシでは、そうした pri-miR 配列の長さが 250 ~ 2500 ヌクレオチドに及ぶ<sup>7</sup>)や、それがペプチドをコードし得ることについて、ほとんど気に留められず、あるいは無視されてきた。

Laressergues らは、2種の植物の多種多様な pri-miR に短いオープンリーディングフレーム(ORF; 潜在的にタンパク質をコードすることができる配列)を発見した。そのうち5個に関して、研究チームは ORF に対応するアミノ酸配列を予測し、対応するペプチドを合成して、それに対する特異的な抗体を作製した。その抗体を用いた研究チームは、植物体内で ORF が自然の過程によって翻

訳されてペプチドを生じていることを明らかにし、それを miPEP と命名した。

調べたケースにおいて、miPEP は関連する成熟 miRNA と組織分布が重なり、こうした miRNA の発現と効果を高めていた。さらに miPEP は、miRNA の安定性を高めるのではなく、対応する pri-miR の転写を促進した。この発見により、非折り返し pri-miR 配列の少なくとも一部に関する予想外の機能が明らかになり、それと同時に、さらに新たな遺伝子調節段階が明らかになった。この事実はまた、そのような短い ORF が潜在的にコードする他のペプチドの存在や機能についても問いを投げかけている。

植物では、pri-miR をコードする能力を有するゲノム配列が絶えず進化している。pri-miR をコードする配列は、ヘアピン様 RNA の生成につながる完全な遺伝子またはその断片の逆位重複から生じると考えられる<sup>8</sup>。そうしてできたヘアピン様 RNA から遺伝子調節に有用な miRNA が生み出されると、この miRNA は改良されて pri-miR となるが、有用なものができなければ淘汰される。これが新旧の miRNA の概念につながった。古い miRNA は、多くの種で配列と機能が保存されていて数億年にわたって存続しており、今後の植物進化にとって極めて重要なものになると考えられる。新しい miRNA は種特異性が高く、機能と未来の確実性ははるかに低い。

今回の論文で発見された miPEP は、複数ファミリーの miRNA と関係している。miR165 を miR166 のファミリーに含めると（両者の違いは 1 ヌクレオチドにすぎない）、今回の論文で発見された全 7 種類の miPEP は、全ての顕花植物の間で保存されている古い miRNA ファミリーと関係することになる。従ってその全てには、機能的に有用なペプチドをコードする ORF を作り出すための進化的時間があった。このことから、古い miRNA ファミリーの中には未発見の miPEP が広く存在している可能性が高く、新しい miRNA ファミリーの miPEP

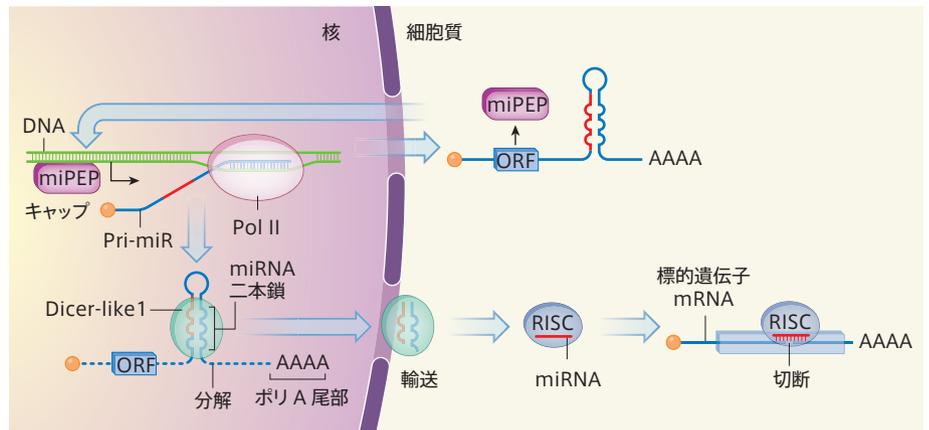


図 1 miRNA とそれに関連するペプチド

植物の miRNA の前駆体は pri-miR 配列と呼ばれ、酵素 RNA ポリメラーゼ II (Pol II) によって DNA から転写される。転写された pri-miR はキャップ形成および 3' 末端へのポリアデニル基 (ポリ A 尾部) 付加による修飾を受ける。続いて、miRNA 二本鎖が酵素 Dicer-like 1 によって切り出されて細胞質に輸送される一方、pri-miR のそれ以外の部分は分解される。さらにプロセッシングを受けて生じた miRNA 配列は、RNA 誘導型サイレンシング複合体 (RISC) の要素として遺伝子発現の抑制を導く。Lauressergues ら<sup>2</sup> は、一部の pri-miR が短いオープンリーディングフレーム (ORF) 配列を含み、ペプチド (miPEP) を生成する可能性があることを明らかにした。miPEP は pri-miR の発現を増強することによって miRNA を増加させ、標的遺伝子のメッセージ RNA の切断効果を高める。そうした ORF は、Dicer-like 1 によるプロセッシングを受けることなく核外に移行する可能性がある pri-miR の一部として、分解を回避していると考えられる。

は関連する miRNA と検出可能なレベルで共進化している可能性もある。また、動物の pri-miR の中でも miPEP をコードしているものがあるかもしれない。

バイオフィンフォマティクスのみを利用して miPEP を次々と発見するのは容易ではないかもしれない。Lauressergues らが発見した 7 種類の miPEP のうち 5 個は、100 ヌクレオチドに満たない ORF にコードされている。このサイズの ORF に基づいて潜在的なペプチドをコードする配列は、短くなるほど偶然だけで発生する可能性が指数関数的に高まるため、自動ゲノムアノテーションプログラムで無視されたり除外されたりすることが多い。

一方、短くても機能性のペプチドをコードする ORF は、タンパク質をコードする従来型の大きな ORF の上流でも発見され始めている<sup>9</sup>。その多くは、一般的でない開始コドン (タンパク質合成を開始する配列) を持っており、従来の考え方を打ち破った<sup>10</sup>。

miPEP をはじめとするこのような小ペプチドが実験で発見されたことで、不都合な問題が提起されたといえる。つまり、バイオフィンフォマティクス解析のデザインが検出に十分なものになっていないせいで、生物学的に重要なペプチドシグナルの巨大なライブラリーが見逃されている可能性が考えられるのだ。 ■

(翻訳: 小林盛方)

Peter M. Waterhouse と Roger P. Hellens は、クイーンズランド工科大学熱帯作物バイオコモディティーセンター (オーストラリア・ブリスベン) に所属。

1. Ameres, S. L. & Zamore, P. D. *Nature Rev. Mol. Cell Biol.* **14**, 475–488 (2013).
2. Lauressergues, D. et al. *Nature* **520**, 90–93 (2015).
3. Birney, E. et al. *Nature* **489**, 57–74 (2012).
4. Kellis, M. et al. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **111**, 6131–6138 (2014).
5. Carthew, R. W. & Sontheimer, E. J. *Cell* **136**, 642–655 (2009).
6. Fang, Y. & Spector, D. L. *Curr. Biol.* **17**, 818–823 (2007).
7. Zhang, L. et al. *PLoS Genet.* **5**, e1000716 (2009).
8. Cuperus, J. T., Fahlgren, N. & Carrington, J. C. *Plant Cell* **23**, 431–442 (2011).
9. Andrews, S. J. & Rothnagel, J. A. *Nature Rev. Genet.* **15**, 193–204 (2014).
10. Laing, W. A. et al. *Plant Cell* **27**, 772–786 (2015).

# 統計学的に適切な動物実験計画を立案すべし

## Numbers matter

2015年4月16日号 Vol. 520 (263-264)

動物実験の検出力を確実なものとするために、統計学に基づいた実験計画立案が研究者に求められている。その実現には、研究機関をはじめとするさまざまな支援が必要だ。

アルバート・アインシュタインは、「理論はできるだけ単純であるべきだが、必要以上に単純であってはならない」と指摘したと言われている。これと同様に、*in vivo* 実験を行う生物医学研究者も、実験に用いる動物の数をできるだけ減らすべきだが、必要以上に減らしてはならない。最近、英国の政府系研究助成機関である英国研究会議が、統計的に頑健な実験結果を得るために必要な動物数の算出過程を明示することを、助成金申請者に義務付けた (*Nature* 2015年4月16日号 271ページ参照)。近年、個々の実験のサンプルサイズ (標本数) が小さすぎる研究が存在し、特に前臨床研究 (ヒトで研究を行う価値のある薬物かどうかを見極めるための研究) に多く見られることに対して懸念が生じていたのだ。

サンプルサイズが小さすぎると、有望視されていた薬物に有効性が認められず廃棄されたり、誤判定が生じたりすることになりかねない。それに、信頼度の高い結果が期待できない小規模な研究とされれば、その研究に動物を使用することが倫理的な問題になることもある。

こうした取り組みは米国でも行われている。米国立衛生研究所 (NIH) は、実験動物による前臨床研究の結果の再現性の向上を目指した助成金審査チェックリストを試験運用しており、このリストに実験計画などの項目が盛り込まれている (*Nature* 2014年1月27日号 612～613ページ <http://nature.asia/nd1507-e1>)。

動物実験の検出力を確保するための負担は、研究助成機関だけに担わせるべきではない。研究機関が、実験の統計的側

面を計画する研究者への支援を拡充することも必要なのだ。しかし、そうした支援は不十分であったり、その場限りのものであったりすることがあまりにも多い。研究計画は複雑なものであり、数々の問題点を正しく理解している人々が慎重に検討する必要があるのだ (*Nature* 2014年2月13日号 131～132ページ参照)。

学術論文誌もまた、実験計画と解析計画の肝となる細部が読者に十分に理解されるように書かれた研究論文を掲載する責任を負っている。*Nature* をはじめとする多くの刊行物は、動物を使った研究論文に関する『ARRIVEガイドライン』 (C. Kilkenney *et al.* *PLoS Biol.* 8, e1000412; 2010) を支持している。

このガイドラインは非常に細かく定められており、初期段階の萌芽研究でこの規定を遵守することは難しいが、それでもネイチャー・パブリッシング・グループが出版する学術論文誌は、ARRIVEの適用を推奨している。*Nature* では2013年に研究報告チェックリストを導入し、著者に対し研究計画で肝となる細部を発表することを義務付けている。動物研究の場合、こうした細部にはサンプルサイズの決定、ランダム化、研究の盲検化の方法だけでなく、除外基準も含まれる (*Nature* 2013年4月25日号 398ページ参照)。現在、このチェックリストの有効性に関する影響分析が行われている。

再現性の低さに取り組む場合、サンプルサイズは対応すべき一連の問題点の1つにすぎない。再現性問題への対応で重要な役割を果たしているのは、学術論文誌だけではない。学会も主導的な役割を

果たしており、例えば、英国医学アカデミーが4月にロンドンで開催した会議では、研究者と研究助成機関に加えて研究機関と大学の代表者が参加し、疫学から素粒子物理学に至る広範な研究分野の事例研究を検討した。そうした事例から研究風土とインセンティブが果たす役割を探究して、再現性の向上を図るための勧告をまとめようとした。この問題には特効薬がなく、研究コミュニティの構成員全員でコツコツ取り組む必要があるのだ。

世界の多くの地域で研究者が同じリソースを用いて従来以上の成果を挙げていることを強いている研究風土は問題であり、この解決が課題の1つであることは間違いない。できるだけ多くの論文を発表し、新知見の影響をできるだけ大きくみせようとする流れは、世界中に蔓延している。

実験心理学者 Marcus Munafò は、生物医学研究の現状を1970年代の自動車産業と比較して論じた (M. Munafò *et al.* *Nature Biotechnol.* 32, 871-873; 2014)。当時の米国の自動車メーカーは、生産ラインにおいて短い期間で自動車を組み立てていたが、不良品が生まれやすかったため、工場内の全工程で品質管理の重要性を徹底させた日本の自動車メーカーとの競争に負けてしまった。

つまり、品質保証は新たな負担だが、長期的には国民の信頼を得ることにつながるため、取り組むだけの価値があるということだ。動物実験の検出力を実験の目的に確実に見合ったものとすることは、研究助成機関と研究者がなすことのできる重要な寄与である。

■ (翻訳: 菊川要)

# 細胞株の同一性の問題に対する取り組み

## Time to tackle cells' mistaken identity

2015年4月16日号 Vol. 520 (264)

ウシとサルの間違点は明白で、ガとカも容易に区別がつけます。それなのにどうしてそれを取り違えた科学研究が存在しているのでしょうか。答えは簡単です。現代の研究室で保管され、使用されている数百点の細胞株のラベルが間違っているのです。ブタ細胞の一部がニワトリの細胞として保管されていたり、ヒトの細胞株だと宣伝されている複数の製品にハムスター、ラット、マウス、サルの細胞が混入していたりするのです。

こうしたお粗末な取り違いが存在しているという事実があり、他方で、不適正なラベル表示や同一性の誤認、コンタミネーションが判明している細胞株が研究で日常的に使用されているという事実があります。どちらがより深刻な問題でしょうか。前者の問題の解決は極めて難しいでしょう。それに対し後者は、対応しやすい課題と言えますが、研究者と各種学術論文誌、大学、研究助成機関が真摯に向き合う必要があります。

*Nature* とその関連誌では、こうした状況を改善するために方針の強化を行っています。論文著者に対し、「同一性の誤認」や「クロスコンタミネーション」が判明した細胞製品でないことを確認し、研究に用いた細胞株の入手先と検証に関する詳細な情報を提供することを2015年5月から義務付けました。

細胞の同一性に関する問題は数十年前から知られており、この新方針は、当たり前の対処法のように思われるかもしれませんが、細胞株の中身を調べるための試験は複雑で時間もかかり、最近まで高額な費用を必要としました。この新方針実施の機が熟したのは、特定のコミュニティ（特にがん研究）の研究者の間

でこの問題への認識が高まったこと、適切な試験とリソースを利用できるようになったこと (*Nature* 2012年12月13日号186ページ、2015年4月16日号307ページ参照)、米国立衛生研究所 (NIH)、前立腺がん基金 (米国カリフォルニア州サンタモニカ) など一部の研究助成機関がこの問題に前向きに取り組むようになったことなどの事情が揃ったからです。

すでに、400種を超える細胞株に問題があることが判明しています。世界中の研究室での試験手順を変えて、新たな同一性誤認が拡散しないようにすることが長期的な目標でなければなりません。現時点で科学者が最低限行うべきことは、研究に使用する細胞株について、問題が判明している製品でないことを確かめることなのです。

2013年に *Nature* とその関連誌は、論文著者に対して、細胞株の入手先と細胞株を認証したかどうか報告することを要請しました。しかし、ほとんどの著者が報告を行っていません。過去2年間に *Nature* とその関連誌数誌で発表された細胞株を用いた研究論文 (約60編) のサンプリング調査を行ったところ、約4分の1で入手先の報告がなかったことが明らかになりました。また、約3分の1は別の研究室から寄贈された細胞株を用いて研究を行ったと回答しています。ところが、細胞株の認証を行ったと回答した論文著者は全体のわずか10%で、こうした状況は特に問題性が高いと言えます。

*Nature* およびその関連誌では、細胞株が関係する研究論文を投稿する著者に、使用した細胞株が「問題のあることが分かっている細胞株」の一般公開リストに該当しないことを確認したかどうか

について申告することを、5月1日から義務付けています。また、遵守状況の監視はまず、がん研究で行うことにしています。第一弾としてがん研究に焦点を合わせたのは、この分野の論文に細胞株の問題が最も詳しく取り上げられており、がん研究者のコミュニティがこの問題への対応をすでに始めているからです。一部の専門性の高い学術論文誌 (例えば、*International Journal of Cancer*) は、細胞株の認証を系統的に行うことを義務付けています。この方針が重要なのは、細胞株の認証が基礎研究に良い影響を与えるだけでなく、細胞株の認証を怠ってコンタミネーションを放置すれば、トランスレーショナル・リサーチ (橋渡し研究) を根底から台無しにしてしまう恐れがあるからです。

細胞株の諸問題は他の研究分野にもみられ、*Nature* およびその関連誌では、今後、こうした系統的チェックの適用分野を拡大したいと考えています。新方針の詳細、新方針の適用範囲と問題のある細胞株のリストについては、[go.nature.com/zqjubh](http://go.nature.com/zqjubh) を参照してください。

研究プロジェクトに使用された細胞株が要注意リストに記載されているからといって、その研究が無効になったり、投稿論文が自動的に不受理になったりするわけではありません。しかし、論文の著者は、同一性誤認の問題のある細胞株が使用されても結論が揺るがない理由を説明することが義務付けられます。その説明が不十分だと編集者と査読者が判断した場合には、*Nature* およびその関連誌は、著者に対して関連データの削除を求めます。 ■

(翻訳：菊川要)



Volume 521  
Number 7550  
2015年5月7日号

## ジェットでなくてカーテン? : 土星の衛星であるエンセラダスからの噴出はカーテン状であることが示され、ジェットの存在は「幻」に

**CURTAINS FOR JETS?: Emissions from Saturn's moon Enceladus explained as curtain eruptions — and 'phantom' jets**

表紙は、カッシーニ探査機が撮影した土星の衛星エンセラダスの画像 N1637461416 で、噴出した物質がはっきり見えるように、一様なカーテン状の噴出のシミュレーション結果が重ねられている。これらの画像から、エンセラダスの南極域方向に隣接する複数の地溝からなる大きな割れ目が存在することが明らかになった。このような割れ目は、一般には「タイガー・ストライプ (虎の縞)」と呼ばれていて、周囲よりも高温で、観測された水蒸気や氷粒からなるジェットの供給源と考えられている。J. Spitale らは、カッシーニによって得られた画像と、エンセラダスの南極域から噴出している物質のシミュレーションによって得られたカーテン形状とを比較して、南極でさまざまな時期に起きた噴出について詳細な地図を作った。噴出活動の大部分は幅の広い、カーテン状の噴出として説明され、噴出の多くを別々のジェットと解釈した以前の説明はおそらく間違いだと思われる。合成されたカーテン中に見える「実体のない」ジェットの位置は、カッシーニ画像中の明るさの増している領域とほぼ一致している。

## 構造生物学 : 光で駆動される Na<sup>+</sup> ポンプである KR2 の構造

**KR2 light-driven Na<sup>+</sup> pump structure**

既知の微生物型ロドプシンは、プロトン<sup>+</sup>を細胞外に輸送する外向きプロトンポンプと塩素イオンを細胞内に輸送する内向きポンプのどちらかに分類されていた。しかし、最近になって見つかった海洋細菌 *Krokinobacter eikastus* に由来するロドプシンは、光駆動型で Na<sup>+</sup> を輸送する。KR2 と命名されたこの新規のタンパク質は、光遺伝学での研究手段となる可能性があるために注目を集めている。それは、このポンプの活性化により、標的細胞の pH や塩素イオン濃度だけでなく、ナトリウムイオン濃度を変化させることができるからである。今回、<sup>ぬれきおさむ</sup> 濡木理 (東京大学) らは、KR2 の 2 つの結晶構造を解き、それを用いて Na<sup>+</sup> 輸送のワーキングモデルを提案している。そして、これらの構造を基にして KR2 の複数の変異体を設計し、遺伝子工学による K<sup>+</sup> 輸送ポンプの作製に成功している。

## がんゲノミクス : オルガノイドを基盤とする、進化中の腫瘍のモデル

**An organoid-based model of evolving tumours**

今回 H. Clevers らは、CRISPR/Cas9 系の正確なゲノム編集機能を用いて、小腸細胞あるいは結腸細胞で形成されたヒト培養オルガノイドに、大腸がん<sup>+</sup>で最もよく見られる 4 つの変異を導入した。この *in vitro* 大腸がんプログレッションモデルでは、APC、P53、KRAS および SMAD4 の発がん性変異により、幹細胞ニッチ因子への依存性が失われ、正常なオルガノイドがテューモロイド (tumoroid ; 類腫瘍) に変換し、マウスへの異種移植により腺がんとして増殖する。この系は、将来的にヒトがんの生物学的性質の研究や新しい治療手法の開発に非常に有益なものとなるだろう。

## 古生物学 : 手首を使って飛び立つ恐竜

**Taking flight by the wrist**

最終的に鳥類へとつながった恐竜系統

の基部には、スカンソリオプテリクス類と呼ばれる風変わりな恐竜の一群が存在している。この仲間の恐竜は極めて小型で、長い指を持つ場合が多く、復元想像図では通常、樹上生活をするキツネザル様の動物として描かれる。今回 X. Xu らは、これまで発見された中でおそらく最も奇妙なスカンソリオプテリクス類について報告している。この小型恐竜は中国の 1 億 6000 万年前の堆積層から化石が見つかったもので、*Yi qi* と命名された。固い繊維状の羽毛が奇妙な取り合わせで生えており、しかも、手首に 2 本の長い骨性要素が付いているが、このような構造のある恐竜はこれまで見つからない。さまざまな四肢類に見られる突起状の骨に似たこの構造は、滑空飛行を担った可能性がある皮膜を支えたものと考えられる。今回の標本にはそうした皮膜の痕跡が保存されている。



*Yi qi* の頭骨化石。

## 免疫学 : IgG 抗体による腫瘍拒絶

**Tumour rejection by IgG antibodies**

がんは一般的に宿主の免疫応答を回避するが、腫瘍の個体間での伝播は起こらないことから、免疫系には腫瘍細胞を認識して、殺傷する能力があると考えられる。今回、マウスに移植した同種異系腫瘍の経過についての研究から、腫瘍の拒絶は、腫瘍に結合する自然に生じた IgG 抗体によって開始されることが示された。Fcγ 受容体が仲介する腫瘍免疫複合体の樹状細胞への取り込みが、腫瘍に反応する T 細胞を活性化すること、また、同種異系 IgG を樹状細胞アジュバントと共に腫瘍内に注入すると、T 細胞が仲介する全身性の抗腫瘍応答が誘導されることが分かった。この研究は腫瘍拒絶の新しい機構を明らかにしており、これは臨床で使える可能性がある。



Volume 521  
Number 7551  
2015年5月14日号

## インドの科学：インドの壮大な挑戦を探る

**SCIENCE IN INDIA: A special issue explores India's grand challenges**

今号の南アジアの超大国インドについての特集では、この国の科学研究が内包する非常に大きな将来性と重要な難問を探っている。情報やデータなどをまとめたインフォグラフィック・ページではインドの研究開発の全体像を類似の国々のものと比較解析し、News Featureでは宇宙探査、バイオテクノロジーおよびエネルギーの分野におけるインドの成功と、より高度な教育や研究を阻むこの国の官僚主義や財源不足などの障害について検証する。加えて、インド科学技術省バイオテクノロジー局の新長官で、生物医学研究の活性化を望んでいるKrishnaswamy VijayRaghavanの人物像を探るとともに、Commentsではインドの科学研究を先導する10人からの自国の科学研究者の能力育成法について提案や、エネルギー問題の専門家であるArunabha GhoshとKarthik Ganesanが論じる、インドでの安価でクリーンな電力の必要性についての考察を紹介する。表紙は、2014年9月の火星探査機マーズ・オービターの火星周回軌道への投入成功を祝うインド宇宙研究機関のスタッフ。

## 発生生物学：YAPタンパク質が組織に形態を与える

### YAP protein gives tissue shape

組織張力は生物個体レベルで制御され、それによって体の形態や複雑な三次元構造が維持されているが、その仕組みはどのようなものだろうか。今回ふるたに せい きまこと古谷 - 清木誠（英国バース大学）らは、扁平な体を持つメダカ変異体 *hirame* (*hir*) について報告している。この表現型は、Hippo シグナル伝達経路の一部である YAP タンパク質が存在しないことによって引き起こされる内部の力の低下が原因であることが示された。この顕著な効果は、YAP が Rho GTP アーゼ活性化タンパク質の ARHGAP18 の調節を介して、アクチンが生み出す張力を制御することに関連がある。また、YAP はヒト細胞培養系で、この方法により細胞塊の三次元構造も制御している。

## 量子物理学：自由電子の量子制御

### Quantum control of free electrons

アト秒科学では、原子や分子に付随する電子の量子状態を、光を用いてコヒーレ

ントに操作することが不可欠である。今回 A. Feist らは、電子顕微鏡の電子ビーム中の自由電子も同じように操作できることを見いだした。そうした操作ができることで、超高速イメージングや超高速分光法において、さまざまな応用が可能になるかもしれない。

## 宇宙物理学：星形成はガスの流入が遮断されて止まる

### Star formation halted by blocking of gas inflow

多くの局所銀河は静穏で、そうした銀河は、ある時点で星形成をしなくなって不活発になる。銀河での星形成が停止する原因となる主要機構はまだよく分かっていないが、この機構として、ガスがアウトフローや剥ぎ取りによって急激に除去されるというものと、低温ガスの銀河への供給が停止する「ストランギュレーション (strangulation)」というものの2つの機構が提案されている。Y. Peng らは今回、局所銀河における恒星の金属量（大気におけるヘリウムより重い元素の割合）の解析から、少なくとも、太陽質量の  $10^{11}$

倍未満の局所銀河における主要な星形成停止機構は、ストランギュレーションであることが明らかになったと報告している。

## 進化：真核生物の性質を備えたアーキア

### Archaea with eukaryotic tendencies

真核細胞は原核細胞と大きく異なっているため、真核生物の起源や祖先を解明することは難題である。アーキアは、遺伝学的研究では細菌よりも真核生物の近くに位置付けられるが、生化学的および形態学的には真核生物よりも細菌に近い。しかし今回、T. Ettema らが北極中央海嶺の海底熱水系 Loki's Castle 周辺のコア試料から採取して同定したアーキアは、真核生物の特徴である細胞やゲノムの複雑化を支えるためのゲノムの「スターターキット」としての要件を満たしている。ロキアーキオータ (Lokiarchaeota) と命名されたこの新しいアーキア門は、系統発生解析で真核生物の直接の姉妹群に位置付けられ、真核生物に特徴的なタンパク質のレパートリーを備えている。



北極中央海嶺沿いの海底熱水系。「ロキアーキオータ」はこの近くの堆積物から見つかった。

## 超伝導：謎めいた電子対

### An enigmatic electron pair

チタン酸ストロンチウムは特異な超伝導体であり、この化合物では、超伝導状態だけでなく、超伝導にならないより高温でも、電子対が形成されると考えられている。G. Cheng らは今回、この系において、超伝導転移温度よりはるかに高い温度で電子対が形成されたことを示す直接的な証拠を提示している。著者らは、この電子対が、前もって形成され、より低温で凝縮して、この系に非従来型の超伝導状態を生じさせる、長い間探し求められていたものだとして主張している。



Volume 521  
Number 7552  
2015年5月21日号

## 技術の夜明け：トゥルカナ湖西岸から出土した石器はこれまでに発見された中で最古の 330 万年前のもの

**POSITIVE ID THE DAWN OF TECHNOLOGY: Stone tools from Lake Turkana are earliest yet at 3.3 million years old**

表紙に示したのは、ケニアのトゥルカナ湖西岸にあるロメクウィ 3 遺跡から出土した石器である。L. Leakey らがタンザニアのオールドバイ峡谷で初期人類化石（現在は 180 万年前のものとして認められている）と共に石器を発見したのは 50 年以上前で、当時は道具の作製はヒト属 (*Homo*) に固有の能力とされていた。だがそれ以後、道具作製の開始年代は大きくさかのぼり続け、道具の作製はヒト属だけに関連付けられるものではないと考えられるようになってきている。ここしばらくの間、縁の鋭い石器として最古のものとしてとされてきたのは、エチオピアで出土した約 260 万年前のものであった。そして、以前にエチオピアで発見された約 330 万年前の動物の骨に見られる切痕は、議論の余地はあるにしても、ヒト属以外のヒト族 (*Hominini*) での石器使用と関連付けられている。道具使用の考古学的記録の始まりがこのようにもっと古いことは、S. Harmand らが今回報告しているロメクウィ 3 遺跡での石器の発見により裏付けられた。この石器は 330 万年前のもので、現時点で最古とされている、数週間前に報告されたヒト属化石（280 万年前）よりもほぼ 50 万年古い。新発見の石器は、オールドバイなどで発見された「オールドワン」石器とは異なっており、ヒト属以前の石器文化に属する可能性があり、研究チームはこれを「ロメクウィアン (Lomekwian)」と呼ぶことを提案している。

## 幹細胞：新たな幹細胞状態

### An alternative stem cell state

マウスの多能性細胞として広く認知されている胚性幹細胞とエピプラスト幹細胞は、胚発生過程の異なる時点の胚に由来する。今回 J. Belmonte らは、マウスのエピプラストから多能性幹細胞を樹立する際に用いる培養液中のシグナル伝達因子群を調節することで、既知のこれら 2 種類の幹細胞とは異なる特徴を持つ、もう一つの幹細胞状態の存在を明らかにした。これらの細胞は、マウスのエピプラストの特定領域に生着できるので、領域選択型多能性幹細胞 (rsPSC) と名付けられた。マウスや霊長類の培養多能性幹細胞株からも、これと同様の特性を持つ細胞を得ることができた。rsPSC の研究によって、哺乳類の発生のさらなる解明が可能になるだろう。

## 幹細胞：iPS 細胞の潜在能力の有無を示す細胞マーカー

### Cell markers for iPS cell potential

誘導多能性幹細胞 (iPS) への再プログラム化がうまく起こっている途中の細胞を単離するこれまでの試みは、細胞がドナー細胞の特性を徐々に失い、次第に iPS 細胞の特性を獲得していくという仮定に基づいていた。今回、M. Wernig らはこの過程の初期に現れる細胞表面マーカーを明らかにした。これらのマーカーは、元の繊維芽細胞でも、作製された多能性細胞でも発現していない。著者らは、これらのマーカー (CD73、CD49d、CD200 など) を持つ細胞を単離し、発現をプロファイリングすることで、再プログラム化に必要とされる新規の転写調節因子を明らかにし、この過程の機構に関する手掛かりを得た。

## 材料科学：非ジュール磁気ひずみが観測された

### Non-Joulian magnetostriction observed

一般的な強磁性体は、磁場中に置かれると異方的に伸縮する。これは、磁気ひずみ (磁歪) として知られる現象で、ジェームス・ジュールによって初めて発見された。この効果は、磁区が回転して磁性体サンプルの寸法が変化した結果だが、サンプル全体の体積は保存される。H. Chopra と M. Wuttig は今回、Fe-Ga 合金において、体積が保存されない非ジュール磁気ひずみという、これまでどの磁性体でも観測されることがない新しい効果を観測した。著者らは、この効果の原因が新しい構造ユニット (セル) が独立して回転するため体積変化が生じることだと考えている。また、通常とは異なるヒステリシスのない等方的磁化曲線が単結晶内の全方向で観測されたが、これもセル構造に起因すると考えられる。

## がん：過剰な BCR シグナル伝達の抗がん作用

### Anticancer action of excess BCR signalling

B 細胞の正常な選択過程では、B 細胞受容体 (BCR) シグナル伝達の強度が中間レベルになるように選択が行われ、そのために中間的なレベルの BCR シグナル伝達活性を持つ B 細胞が選ばれやすい。M. Müschen らは、B 細胞受容体 (BCR) シグナル伝達が恒常的に活性化している一部の B 細胞悪性腫瘍、すなわち BCR-ABL 転座を有する急性リンパ芽球性白血病では、正常な選択過程に調整を加えて、悪性 B 細胞が生存できなくなる閾値を超えるような BCR シグナル伝達を誘導してやるのが可能かもしれないと考えた。そして、SYK キナーゼの過剰活性化によってこれが達成できることを明らかにし、その一例として、マウスモデルの 1 つで SYK 経路の薬理的な活性化が患者由来の腫瘍異種移植片の増殖を低下させることを示した。こうした考え方は、B リンパ腫の治療法として BCR シグナル伝達を阻害する手法とは全くの別物なので、臨床で検証する価値があるだろう。



Volume 521  
Number 7553  
2015年5月28日号

## 元気に立ち直る：知的な試行錯誤学習アルゴリズムを使うことで、損傷を受けても数分以内にそれに適応できるロボット

**Back on its feet: Using an intelligent trial-and-error learning algorithm this robot adapts to injury in minutes**

表紙は、前側の右脚が壊れたロボットである。こうした損傷にもかかわらず歩き続けるため、このロボットは、これまでの経験（シミュレーションによる）に基づいて実験を行う「知的な試行錯誤」アルゴリズムを実行して、まだ機能する行動を見いだす。自律移動ロボットは、宇宙や深海、被災地などの遠く離れた環境や頼るものがない厳しい環境において非常に役に立つと考えられる。とりわけ難しい問題は、このようなロボットが損傷を受けた後に回復できるようにすることである。J. Mouretらは、損傷したロボットがその能力を迅速に取り戻して、課題を実行できるようにする機械学習アルゴリズムを開発した。ロボットは、脚が壊れたり失われたりといった損傷を被ると、知的な試行錯誤法を適用して計算を行い、良い成績が挙げられる可能性が高い行動を試みる。このような実験を少数回行った後、ロボットは損傷があっても機能する補償的行動を2分以内に見つけ出す。

な情報が明らかになった。今回の成果は、固体 EUV フォトニクスという新しい分野を進展させる上で重要な一歩である。

## 細胞生物学：ミトコンドリアの増えたり減ったりは連動している

**Arrival and departure of mitochondria linked**

細胞のミトコンドリア含量が増えるのは、ヒトで加齢や多くの病的状態の際に見られる特徴だが、その基盤となる細胞機構や分子機構は明らかになっていない。今回、線虫の一種の *Caenorhabditis elegans* を使って、ミトコンドリアの生合成と代謝回転が連動していることが明らかにされた。損傷を受けたミトコンドリアを除去する過程であるマイトファジーの異常は、*C. elegans* のストレス抵抗性を低下させ、ミトコンドリアで転写因子 SKN-1 を介する逆向きのシグナル伝達を引き起こす。SKN-1 は、ミトコンドリア生合成遺伝子の発現を調節するだけでなく、マイトファジーの重要な調節因子である DCT-1 の発現も増強する。加齢の間にこれら2つの過程が連動しなくなると、損傷を被ったミトコンドリアの蓄積や細胞機能低下の一因となる。

## 分子生物学：機能を持った RISC 複合体を再構成

**A functioning RISC complex reconstituted**

RISC (RNA 誘導サイレンシング複合体) は RNA の抑制に中心的な役割を果たすエフェクターで、低分子干渉 RNA (siRNA) に結合した Argonaute (Ago) タンパク質からできている。泊幸秀<sup>とまりゆきひで</sup> (東京大学) らは今回、8種類の精製タンパク質を使って、ショウジョウバエの RISC を分子1個のレベルで再構成した。siRNA は最初 Dicer-2 と R2D2 の複合体に結合し、さらにシャペロンが働くことで、この siRNA と Ago2 との結合が安定化されることが分かった。この安定化によって Ago2 が siRNA のガイド鎖の5'リン酸基を認識できるようになり、その後、このガイド鎖全体が Ago2 へと移される。

## 古人類学：中期鮮新世のヒト族の多様性がさらに拡大

**Further hominin diversity in the Middle Pliocene**

中期鮮新世 (約 350 万 ~ 330 万年前) は、アフリカに生息していたヒト族にとって極めて重要な時期だったと思われる。当時のアフリカには複数のヒト族種が存在しており、またこの時期には道具の使用が始まるとともに、おそらくはヒト属が出現したと考えられている。今回 Y. Haile-Selassie らは、新たな中期鮮新世ヒト族として *Australopithecus deyiremeda* を報告している。このヒト族種は、「ルーシー」に代表されるアウストラロピテク

ス・アファレンシスや、ケニアで見つかったケニアントロプス・プラティオプスをはじめとする他のヒト族種とほぼ同時期にエチオピアに存在していた。その形態は、より新しいパラントロプス属やヒト属などとこれまで関連付けられていた一部の歯の特徴が、従来考えられていたよりも早く出現したことを示唆している。

## 光学・フォトニクス：固体の極端紫外分光法

**Solid-state EUV spectroscopy**

気体中でレーザーを用いて極端紫外 (EUV) 放射を生成すると、レーザー基本周波数の高次高調波の周波数を持つ光を生成でき、分光やイメージングの手段として広く利用されている。高調波はバルク結晶でも生成されるが、その基本的な放射機構については決着がついていない。今回 E. Goulielmakis らは、この手法を拡張して、二酸化ケイ素薄膜で広帯域 EUV 放射を生成した。得られたスペクトルから、二酸化ケイ素の伝導帯のエネルギー分散に関して、従来の光電子分光法では今のところ得ることができない詳細



新種 *Australopithecus deyiremeda* の上顎 (ホロタイプ)。

## HIGHLIGHT

**薬剤耐性チフス菌を世界規模で解析する**  
腸チフスの主たる原因であるチフス菌 (*Salmonella Typhi*) の薬剤耐性株が過去 30 年以内に出現し、今もアフリカで流行し続けていることがゲノム解析によって初めて明らかになった。

腸チフスには、全世界で毎年 2000 ~ 3000 万人が罹患し、吐き気、高熱、腹痛といった症状を示す。チフス菌感染者の中には無症状の者もいるが、病気をうつすことはできる。腸チフスの多くの症例では、ワクチン接種と抗生剤による治療が有効だが、抗生剤に耐性を示すチフス菌株が 1970 年代以降に登場してきた。

今回、V. Wong たちは、1992~2013 年に 63 カ国で採取されたチフス菌試料 (合計 1832 点) のゲノム塩基配列を解析した。その結果、全体の 47% が、複数の抗生剤に耐性のある菌株 H58 であることが判明した。今回の研究で明らかになった抗生剤耐性の地理的パターンには、63 カ国での抗生剤の使用が反映されている。Wong たちは、H58 が 25 ~ 30 年前に南アジアで出現し、東南アジア、西アジア、アフリカ東部・南部、フィジー島に広がったことを明らかにし、最近アフリカの複数の国々で、H58 の伝播の波があったことを示す証拠も発見した。この結果は抗生剤耐性菌株の流行が今も続いていることを示している可能性がある。

## NEWS &amp; VIEWS

**PDE3A 活性化に関連する高血圧**

高血圧を伴う短指症 E 型の原因が PDE3A の変異であることが分かった。この変異は、隠れていたリン酸化部位を露出させ、そこがプロテインキナーゼ A や C によるリン酸化を受ける。その結果、PDE3A 活性が変化して、最終的には PDE3A の過剰活性化が引き起こさ

れ、cAMP レベルが異常に低下する、ということが示された。

M. Houslay

**東部および南部アフリカでのチフス菌株の大規模な入れ替え、および未報告の多剤耐性株の蔓延**

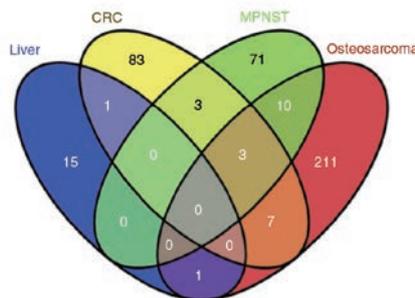
63 カ国から集められた約 2000 のチフス菌 (*Salmonella enterica* serovar Typhi : *S. Typhi*) の全ゲノム配列解析が行われた。最近の主要な多剤耐性 (MDR) 株は南アジアに起源があること、薬剤感受性祖先株の大半がそれにとって代わられたことが明らかになった。この多剤耐性の系統は、耐性を付与する複数の遺伝子をプラスミドとして獲得したり、そうした遺伝子を染色体に組み込んだりしていることが、繁栄の理由と考えられる。

T. Wirth

**トランスポゾンによる変異誘発で骨肉腫のドライバー遺伝子発見**

骨肉腫のドライバー遺伝子は、診断時のがん細胞に見られるゲノム複雑性のために同定が困難だった。今回、*Sleeping Beauty* トランスポゾンによる変異誘発法でマウスに骨肉腫を発生させ、ヒト骨肉腫のドライバー遺伝子を明らかにした。

K. B. Jones



今回の解析で明らかになった骨肉腫関連遺伝子と、既知の腫瘍関連遺伝子との重複を示すベン図。

## NEWS &amp; VIEWS

**B 型肝炎ウイルス感染の際に免疫によって生じる病的状態の調節**

肝臓では、血液媒介感染の免疫系による監視と免疫による病的状態の調節の間に微妙なバランスが存在している。今回、B 型肝炎ウイルス感染の際に T 細胞が仲介して引き起こされる病的状態の制限に、顆粒球系骨髄由来免疫抑制細胞が果たす役割が明らかにされた。

S. Piconese &amp; V. Barnaba

**アテローム斑内の平滑筋細胞は KLF4 の働きでマクロファージ様細胞に変化する**

心臓発作や脳卒中の主要原因であるアテローム性動脈硬化は、冠動脈や頸動脈の慢性的な炎症応答によって生じる。アテローム斑内の平滑筋細胞は、表現型を変えてマクロファージ様細胞になり得ることが示され、平滑筋細胞が持つ著しい可塑性が明らかになった。

M. E. Rosenfeld

**不快な記憶：組織常在型 T 細胞の記憶が皮膚過敏症を促進する**

組織常在型の記憶 T 細胞 ( $T_{RM}$  細胞) は、皮膚や粘膜などの障壁組織で反復感染や再感染を防いでいる。今回、 $T_{RM}$  細胞のクローン起源に関する手掛かりが得られ、皮膚の接触性過敏症への組織常在型 T 細胞の記憶の大きな関与が明らかになった。

T. Gebhardt &amp; F. R. Carbone

**変異型の PRPS1：再発性急性リンパ芽球性白血病の新たな治療標的**

再発した急性リンパ芽球性白血病 (ALL) の患者で、プリン生合成に関わるホスホリボシルピロリン酸シンターゼ 1 遺伝子 (*PRPS1*) に複数の頻発性変異が見つかった。この研究によって、再発時の発症機序にこの経路が重要なことが明らかになり、ALL の治療抵抗性を予測し回避する方法の 1 つが示唆された。

C. G. Mullighan

## 掲載論文一覧

## BRIEF COMMUNICATION

- セリアック病: MHC 領域の詳細なマッピングにより、セリアック病のさらなる遺伝的リスク 18% を説明
- 脳石灰化: *XPR1* の変異は、リン酸流出異常に伴う原発性家族性脳石灰化の原因となる



## ARTICLES

- 自閉症: 自閉症には希少かつ遺伝性の短縮型変異が過剰に存在する
- 脂質: 脂質レベルに与える低頻度のバリエーションと稀少なバリエーションの影響
- 転写: 距離を隔てたプロモーター相互作用のヒト細胞でのマッピングを高精度キャプチャー Hi-C で行う
- 白血病: 白血病細胞における NALP3 インフラマソームの上方制御およびグルコシルコイド受容体の CASP1 による切断がグルコシルコイド耐性を引き起こす
- 骨肉腫: *Sleeping Beauty* による順遺伝学的スクリーニングから骨肉腫の発生と転移を引き起こす新しい遺伝子や経路が明らかになる
- ソウギョ: ソウギョのドラフトゲノムとその草食適応への進化の手掛かり
- 多剤耐性腸チフス: チフス菌 (*Salmonella Typhi*) の主要な多剤耐性 H58 クレートの系統地理解析から、大陸内および大陸間の伝播事象が明らかになる

## LETTERS

- 機能喪失型バリエーション: 8,554 人における機能喪失型バリエーションおよび 20 のリスク因子表現型を解析し、慢性疾患に影響を及ぼす座位を同定する
- 乳がん: 生殖細胞系列の *RECQL* 変異は乳がんの感受性に関連している
- 高血圧: *PDE3A* 変異は短指症を伴う常染色体優性の高血圧を引き起こす
- 自己免疫疾患: *COPA* の変異は小胞体 - ゴルジ体輸送を損ない、遺伝性の自己免疫関連肺疾患および関節炎を引き起こす
- チンメルマン・レーバンド症候群: *KCNH1* および *ATP6V1B2* の変異はチンメルマン・レーバンド症候群を引き起こす
- 大腸がん: 塩基除去修復遺伝子 *NTHL1* の生殖細胞系列ホモ接合性変異は大腸腺腫性ポリポーシスと大腸がんを起こす
- 小児白血病: 高度の高二倍体を持つ小児急性リンパ芽球性白血病のゲノムの全体像
- DNA 複製: 結核菌 *Mycobacterium tuberculosis* における DNA 複製の高い忠実度は、祖先原核生物の校正因子によってもたらされる

## TECHNICAL REPORTS

- ゲノム解読: 集団参照グラフを用いた MHC におけるゲノム推定の改善

## COVER

腫瘍が治療を回避する仕組みが、また見つかった。K. S. Thress たちは、上皮増殖因子受容体 (EGFR) 阻害剤を投与された肺癌患者由来の血漿中無細胞画分 DNA の塩基配列を解読して、EGFR の新たな治療抵抗性関連変異を明らかにした。また、B. Li たちは、急性リンパ芽球性白血病患者由来の試料の全エキソーム塩基配列解読を行ってホスホリボシルピロリン酸シンテターゼ 1 遺伝子 (*PRPS1*) の変異を見つけ出し、新規な化学療法抵抗性機構を明らかにした。



## BRIEF COMMUNICATIONS

- がん: びまん性内在性橋グリオーマで機能から明らかになった治療標的
- がん: 獲得型の EGFR C797S 変異は、EGFR に T790M 変異が生じている非小細胞性肺癌で AZD9291 抵抗性をもたらす

## ARTICLES

- 白血病: 再発した小児 ALL では負のフィードバックに異常を示す PRPS1 変異体がチオプリン抵抗性を促進する
- がん: シクロフィリン A-CD147 複合体は多発性骨髄腫細胞の増殖とホーミングを促進する
- がん: 4-1BB 共刺激はキメラ抗原受容体の強力なシグナル伝達によって誘導される T 細胞疲弊を緩和する
- 免疫: 骨髄由来免疫抑制細胞は代謝調節を介して、B 型肝炎の際に免疫によって生じる病的状態を調節する
- 腎疾患: ダイナミンのアクチン依存性オリゴマー形成の薬理的標的化は、多様な動物モデルで慢性腎疾患を軽減する
- 肥満: 肥満の際にはマクロファージでの *Irf5* 欠損が体にとって有利な形の脂肪組織拡大を引き起こし、インスリン感受性を改善する
- 糖尿病: マイクロ RNA-200 ファミリーは 2 型糖尿病での膵ベータ細胞の生存を調節する
- 動脈硬化: 平滑筋細胞の KLF4 に依存する表現型変化はアテローム斑形成の病因に重要な役割を持つ
- 免疫: 1 型制御性 T 細胞分化の AHR と HIF1- $\alpha$  による代謝制御

## LETTERS

- 免疫: 皮膚免疫後のセントラル記憶細胞および常在性記憶 T 細胞のクローン起源は共通である

# 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、お試しいただきましたでしょうか？

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)

ウェブサイトからお手続きください。

新規購入：[http://nature.asia/ndigest\\_new](http://nature.asia/ndigest_new)

契約更新：[http://nature.asia/ndigest\\_renew](http://nature.asia/ndigest_renew)



### EDITOR'S NOTE

今年5月、科学史上初の「恒温魚」が発見されました。日本でも食されるアカマンボウ（別名マンダイ）です。姿がマンボウ（フグ目）に似ていることからそう呼ばれますが、実際はリュウグウノツカイに近い深海魚です。Science 5月15日号で発表された論文によれば、<sup>えら</sup>鰓付近の動脈と静脈が絡まり合う構造をしており、<sup>むなびれ</sup>常にはためくような運動をする胸鰭で生じる熱を体全体に行きわたらせているとのこと。深海で捕食するサメやマグロの筋肉や、氷上で生活するペンギンの足でもこのような構造が見られるため、論文著者は鰓の近くにこの構造が見られるアカマンボウは「恒温動物ではないか」と仮説を立てたのだそうです。身近な自然の観察と素朴な疑問という、センス・オブ・ワンダーの大切さを改めて感じました。(MY)

\*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](http://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](mailto: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](mailto: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。

