

科学が深まる、世界が広がる

nature ダイジェスト

08
2015

酵母でモルヒネ「醸造」

プリオン病を防ぐ遺伝子変異

海洋プランクトンの驚異の世界

マンモス耐寒性遺伝子カタログ

ルーシーの隣に住む新種人類

再現できない実験の裏に
抗体あり

楽しい記憶でマウスの
うつ症状改善

レーザー兵器が現実

真核生物誕生のカギを握る
原核生物を発見

バランスを保つことで
多能性を安定化

FROM 日経サイエンス

印刷方式で作る電池

輸血問題に解決策



本体価格 648 円+税

nature ダイジェスト

ラボメンバーで最新の科学情報を共有して
研究室全体のレベルアップと活性化に！



研究室購読はじめました

購読価格（年間）

研究室購読 ￥42,500（税抜）

法人購読 ￥82,500（税抜）

法人購読と同等のサービスを約半額でご提供！

提供内容

1年間の冊子（12冊）送付に、特典としてオンラインPDFのアクセス権が付与されます。研究室購読は毎月ご契約の研究室まで冊子をお届けします。

※ PDFは www.nature.com/ndigest に掲載。nature.comへの登録、ユーザーID/パスワードによるログインが必要です。複数名での同時アクセスはできません。

対象条件

1 研究室での購読（複数研究室との共有、共同購入は不可）。大学、短期大学、高等専門学校、国立研究所の研究室が対象となります。大学図書館や学部、研究センター、企業の研究室は研究室購読対象外です。（法人購読が適用）

お申し込み・お問い合わせはお近くの洋書代理店、または以下まで

日本出版貿易株式会社 洋書部 NATURE 係

Tel: 03-3292-3755

Fax: 03-3292-8766

Email: subimp@jptco.co.jp

個人購読のお申込はこちら

<http://nature.asia/ND-subscribe>

nature publishing group 



モルヒネ合成酵母の完成が間近 08

DINA2001/ISTOCK/THINKSTOCK

表紙画像: CULTURARM/CHAD SPRINGER/GETTY IMAGES

モルヒネの前駆物質を生合成できる酵母株が作り出された。安く大量に鎮痛剤を供給できると期待が集まる一方で、違法なヘロイン生産が懸念される。

NATURE NEWS

- 03 プリオン病を防ぐ遺伝子変異
- 04 タラ号の調査で見てきた、海洋プランクトンの驚異の世界
- 05 「ルーシー」の近くで発見された新種の初期人類化石
- 10 人工気管移植で知られる外科医の複数論文に不正
- 11 マンモスのゲノムは、「北極ゾウ」のレシピとなるか?

NEWS FEATURE

- 14 科学者たちの引退事情
- 26 レーザー兵器が現実に

NEWS SCAN

- 07 印刷方式で作る電池
- 07 輸血問題に解決策

NEWS & VIEWS

- 30 真核生物誕生のカギを握る原核生物を発見
- 32 バランスを保つことで多能性を安定化

EDITORIAL

- 34 パテントロール対策が一步前進

HIGHLIGHTS

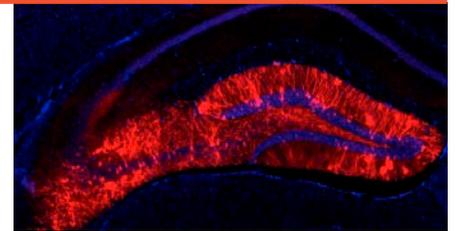
- 35 2015年6/4～6/25号

RESEARCH ROUND-UP

- 39 Nature Genetics / Nature Medicine

02 楽しい記憶の活性化でマウスのうつ様症状が改善

マウスを使った実験で、楽しい記憶を保存しているニューロンの活動を亢進させると、マウスのうつ様症状が改善した。



STEVE RAMIREZ

12 軍の接近を懸念する日本の研究者たち

防衛省が、大学や研究機関などの基礎研究に対する研究資金制度を初めて設けた。目的はデュアルユース技術の発展だ。



LUCHSCHEN/ISTOCK/THINKSTOCK

22 再現できない実験の裏に抗体あり

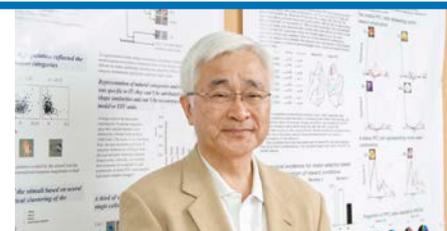
市販抗体の説明書と実際の性能の違いは深刻で、誤った知見を大量に生み出す元凶にもなっているが、無対策の研究者も多い。



NIK SPENCER/NATURE

19 攻めか、守りか、棋士の直観を脳科学で解明

訓練を重ねたプロ棋士が、「次の手」や「攻めか守りか」を直観的に決めるときに働く脳の回路が、初めて突き止められた!



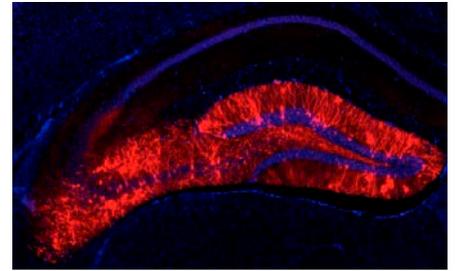
楽しい記憶の活性化で マウスのうつ様症状が改善

Activating happy memories cheers moody mice

HELEN SHEN 2015年6月17日 オンライン掲載 (doi:10.1038/nature.2015.17782)

マウスで楽しい記憶を保存しているニューロンの活動を亢進させると、
うつ症状が改善した。この知見から、

ヒトのうつ病の神経機構の解明に新たな進展がもたらされるかもしれない。



楽しい記憶を持つマウス海馬の断面図：楽しい記憶が符号化されたとき、マウス海馬の赤く光っている細胞が発火していた。

STEVE RAMIREZ

理化学研究所脳科学総合研究センター長で、マサチューセッツ工科大学（米国ケンブリッジ）にも所属する神経科学者、利根川進^{とねがすすむ}らは、快い経験の記憶を保存していると考えられる脳細胞の集団を光を使って刺激することにより、齧歯類のうつ状態を改善できたことを、*Nature* 2015年6月18日号335ページで報告した¹。

この結果はまだ予備的なものだが、記憶の保存に関与する脳領域が、将来、人間の精神疾患の治療標的になる可能性を示唆している、と利根川は述べる。「私は患者に誤った期待を与えないように十分慎重でありたいと思っています。私たちが行っているのは非常に基礎的な科学研究なのです」と彼は付け加える。

一方、スタンフォード大学（米国カリフォルニア州）の神経科学者 Robert Malenka は、「これは精神医学が今まさに必要としているタイプの研究で、大変明快な論文です」と言う。

記憶から気分へ

この成果は、記憶「エングラム」の場所を突き止めることを目的とした利根川の研究室や他の研究者たちの研究から生まれたものだ。エングラムとは特定の記憶の物理的痕跡のことで、ニューロン集団に符号化されていると考えられている^{2,6}。

2012年に、利根川の研究チームはエングラムの最も明確な実例を示した。彼

らはまず、発火したニューロンでのみ光感受性のタンパク質を発現するトランスジェニックマウスを作製した。次に彼らは、マウスに電気ショックを繰り返し与えて特定のケージに対し恐れを感じるように訓練し、そこで恐怖記憶を与えられている間に活性化される全てのニューロン群を追跡できるようにした³。研究者たちはその後、光遺伝学的手法を用いて、青色光のフラッシュを使って同じニューロン群を再び発火させた。すると、フラッシュを浴びたマウスはすくんだ。これはおそらく恐怖記憶が再び呼び起こされたためと考えられる。

2013年以降、利根川らはエングラム手法のさまざまな変法を用いて、マウスに誤った記憶を植えつけたり⁴、失われた記憶を呼び覚ませたり⁵、さらには不快な記憶の代わりに快い記憶をエングラム細胞が符号化するように再訓練したり⁶している。

幸福をつかんで離さない

いちばん最近の研究で利根川の研究チームは、雄のマウスが快い体験をしたとき、すなわち雌のマウスと時間を過ごしたときに発火するニューロンを突き止めた。研究者はその後10日間、雄のマウスの運動を制限した。するとマウスは真水よりも砂糖水を好むという自然な傾向を示さなくなった。つまりマウスは、快感を伴う経験に対する関心を失ってし

まったことが示唆される。さらに、ストレスを受けたマウスは、尾を保持したまま吊り下げられてもあまりもががなくなっていた。このような兆候は、一般に動機付けの欠如、つまり、うつ症状の一種と解釈される。

研究チームが快記憶エングラムニューロンを再活性化させると、数分以内にこうした兆候は見られなくなった。最初のうちは、短期的な作用しか観察されず、光刺激によってオンオフされるように思われた。しかし、5日間連続で1日に2回、快記憶エングラム細胞を光刺激すると、最終的に持続的な効果を生み出すことができた。6日目には、光刺激を受けていなくても、以前にストレスを受けていたマウスの動機付けは改善し、快楽を求める行動も見られるようになった。「私たちはマウスのうつ症状を治すことができました」と利根川は言う。ただし、この効果がどれくらい長く持続するかはまだ分からないとも述べている。

この効果は脳内の報酬と感情の回路をただ刺激した結果というわけではなさそうだと、利根川は言う。ストレスを受けたマウスを実際に雌と5日間接触させても、脳に刺激を与えたときのような改善は見られなかったのである。

「そこがこの研究の最も興味をそそられる側面の1つだと思います」と、スタンフォード大学の精神医学研究者 Amit Etkin は言う。「快記憶の符号化には、ただ報酬を与えられることとは異なる特別な何かがあるのでしょうか」。

土台を築く

この結果は、うつ病患者の中には、快い経験を思い出したり、それを楽しんだりすることがうまくできない人々がいるという所見に関連があるのではないかと利根川は推測する。うつ状態が始まる前に符号化された「楽しい記憶」が直接刺激されたことで、マウスはうつ状態が誘発する脳内の何らかの機能障害を回避できるようになったのかもしれない、と彼は言う。

けれどもEtkinは、単純なうつ症状の動物モデルとヒトの複雑な症状の間にはギャップがあるため、ヒトでも同じようなことが起こると考えるのは時期尚早だと警告する。「ヒトのうつ病の臨床症状は非常に多様です。動機付けや報酬の経験に問題がある患者もいれば、そうでない患者もいます。これを全てのうつ病患者に一般化することには注意が必要です」と彼は言う。

また、マウスの実験で使われた神経活性化の手法をヒトに応用することも難しいだろう。光遺伝学的刺激はヒトでは実行不可能であり、深部脳刺激インプラントも、侵襲性の高い外科手術が必要であるため、最終手段としてしか使えない。

利根川は、自分の研究は精神疾患の原因となる神経回路機能障害を探究することのみを目的としていると強調する。「活性化することで良い効果が表れる神経回路をマッピングするこれまでの研究によって、将来の治療法開発のための論理、あるいは可能性を提供することができるのではないかと期待しています」と彼は語る。

(翻訳：古川奈々子)

- Ramirez, S. et al. *Nature* **522**, 335-339 (2015).
- Reijmers, L. G., Perkins, B. L., Matsuo, N. & Mayford, M. *Science* **317**, 1230-1233 (2007).
- Liu, X. et al. *Nature* **484**, 381-385 (2012).
- Ramirez, S. et al. *Science* **341**, 387-391 (2013).
- Ryan, T. J., Roy, D. S., Pignatelli, M., Arons, A. & Tonegawa, S. *Science* **348**, 1007-1013 (2015).
- Redondo, R. L. et al. *Nature* **513**, 426-430 (2014).

プリオン病を防ぐ遺伝子変異

Genetic mutation blocks prion disease

BOER DENG 2015年6月10日 オンライン掲載 (doi:10.1038/nature.2015.17725)

パプアニューギニアのある民族には、遺伝子変異による未知の機構のおかげで、過去に流行した致死的な脳疾患にかからずに済んだ人々がいる。

かつてパプアニューギニアではクールー病と呼ばれる恐ろしい脳疾患が集団発生し、後にこれはプリオンと呼ばれる感染性因子が原因で起こるものと明らかになった。この疾患を調べている、ロンドン大学ユニバーシティカレッジ (英国) のプリオン研究者John Collingeの研究チームが今回、プリオンを形成する折りたたみ異常型タンパク質が脳内で増えるのを防ぐとみられる遺伝子変異について、さらに踏み込んだ報告をした¹。

クールー病は、20世紀半ばにパプアニューギニアの少数民族フォレ (Fore) 族で初めて見つかった。発生ピーク時の1950年代後半には、クールー病によって毎年、フォレ族の人口の最大2%が死亡した。その後の研究で、この病気の原因が儀礼的な食人の習慣にあることが突き止められた²。フォレ族の人々は死者の脳や脊髄などの中枢神経系を食していたのである。クールー病の集団発生はおそらく、孤発性のクロイツフェルト・ヤコブ病 (CJD) の患者であった1人の死者の体を食したことから始まったと考えられる。CJDはプリオン病の一種であり、毎年100万人に約1人の割合で自然発生的に患者が現れる。

プリオンタンパク質の特定箇所 (残基129と呼ばれる部位) にアミノ酸置換がある人がプリオン病にかかりにくいという事は、過去の研究ですでに指摘されている³。また、2009年にはCollingeらの研究チームが、フォレ族集団でプリオン病抵抗性を付与する別の変異 (残基127のアミノ酸置換) を見つけている⁴。

Collingeらは今回、2009年に報告した残基127に生じたグリシンからバリンへのアミノ酸置換が、残基129で報告されているアミノ酸置換とは異なる、より強力な影響を及ぼすことを見だし、*Nature* 2015年6月25日478ページで報告した¹。

残基129の置換がプリオン病に対してある程度の防護作用を示すのは、この置換がプリオンタンパク質をコードする遺伝子2コピーのうち一方に存在する場合だけである。一方、残基127をバリンに置換したトランスジェニックマウスは、この置換を持つ遺伝子が1コピーか2コピーかにかかわらず、クールー病とCJDに完全な抵抗性を示したのだ。

Collingeらは、残基127のバリンへの置換によりプリオンタンパク質の変形が防止され、プリオン病に対する防護作用がもたらされると考えている。

「この成果には驚きました」と、ブロード研究所 (米国マサチューセッツ州ケンブリッジ) のプリオン研究者Eric Minikelは話す。「プリオンの話にこんな新しい展開があらうとは夢にも思いませんでした」。

Collingeのチームは、残基127がバリンに置換したプリオンタンパク質の構造や、この置換が発症を防ぐ仕組みを解明しようと現在も研究を続けている。

(翻訳：船田晶子)

- Asante, E. et al. *Nature* **522**, 478-481 (2015).
- Mathews, J., Glaske, R. & Lindenbaum, S. *Lancet* **292**, 449-452 (1968).
- Palmer, M. et al. *Nature* **352**, 340-342 (1991).
- Mead, S. et al. *N. Engl. J. Med.* **361**, 2056-2065 (2009).

タラ号の調査で見えてきた、 海洋プランクトンの驚異の世界

Global ocean trawl reveals plethora of new lifeforms

CLAIRE AINSWORTH 2015年5月21日 オンライン掲載 (doi:10.1038/nature.2015.17612)

帆船「タラ号」が世界の海で3年がかりで集めた膨大な量のプランクトン試料と
関連データについて、分析結果の第1弾が発表された。

これらのデータは、海洋に漂う小さな生き物たちの世界が、
いかに豊かで多様であるかを物語っている。

海洋プランクトンは海の生態系を支える存在であり、気候や生物地球化学的循環にも重要な役割を果たしているが、その詳細はほとんど知られていない。こうした謎に満ちた海洋プランクトンの生態を把握するため、世界40カ国の科学者からなる「タラ海洋探査国際コンソーシアム」は、2009年から3年以上にわたり、全球規模の探査航海を行った。このほど、この航海で集められた膨大な量の試料とデータに基づく最初の分析結果が*Science* 2015年5月22日号に5報の論文として発表され¹⁻⁵、豊かで多様な海洋プランクトンの世界が明らかになってきた。

全長36mの帆船「タラ号」によるこの一大プロジェクトは、科学的探査でありながら、それ自体が冒険であり、一般市民に向けた教育・普及・啓発活動も兼ね

ている。2009年9月にフランスのロリアンを出港したタラ号は、地中海からアラビア海を抜けてインド洋へと向かい、南大西洋、南太平洋、北太平洋、北大西洋を航海していったんロリアンに戻った後、さらに北極圏を一周して2013年12月に航海を終えた（「タラ号の航路」参照）。この航海でタラ号が収集した試料の数は実に約3万5000、観測点の数は210に上る。

微生物試料の遺伝学的解析からは、4000万以上の遺伝子からなる参照カタログ（その大半が新規のもの）が作成された他²、ウイルスの遺伝子型も約5000種類確認され³、さらに、海洋表層には既知の海洋真核生物の種数（約1万1000種）を大きく上回る15万種もの真核生物が生息しているという推測結果も得られた¹。

アルゴンヌ国立研究所（米国イリノイ州）の微生物生態学者Jack Gilbertは、「海洋生物の個体数が膨大で遺伝的多様に富んでいるという結果は、なんら意外なものではありません」と言う。彼がこの報告で注目したのは、遺伝情報のデータベースが微生物間の生態学的関係の予測や、海洋生態系の環境変化への応答の分析に使えるという点だ。

「このプロジェクト全体が非常に価値のあるデータベースになっていて、これまでになく海洋の微生物生態系を調べられるようになりました」とGilbertは言う。

広く深く

「私たちの目標は、種や個体や分子を1つずつ調べるのではなく、それらを含む生態系全体の挙動を解明することです」と語るのは、欧州分子生物学研究所（ドイツ・ハイデルベルク）の細胞生物学者で、タラ号プロジェクトのディレクターを務めるEric Karsentiだ。

タラ号プロジェクトでは、2004～2007年にJ・クレイグ・ヴェンター研究所（米国メリーランド州ロックビル）が実施した海洋探査「Global Ocean Sampling Expedition」の例に倣い、収集した全ての試料からDNA断片を抽出した。そして、DNAの塩基配列を解読し、バイオインフォマティクスのソフトウェアを用いて解析することで、試料内に存在する生物の種数を決定した。この手法は「メタゲノミクス」と呼ばれ、個々の生物を単離・培養できなくても遺伝子の機能を予測することができる。

J・クレイグ・ヴェンター研究所の海洋探査が細菌に焦点を絞っていたのに対し⁶、タラ号プロジェクトでは、ウイルスからその10万倍も大きい魚類の幼生まで、全ての小型プランクトン（2000μm以下のサイズ）からなる生態系全体を対象とした。探査を行った水深も、太陽光に照らされた表層から、太陽光の全く届かない水深2000mの真っ暗闇「ミッドナイト・ゾーン（midnight zone）」まで広



タラ号の航路(概略)

範囲にわたる。また、プランクトン収集の際には必ず、付随する物理化学的な環境データも詳細に測定した。

こうして得られたデータの解析結果²から、表層域の微生物群集の構造に大きく影響しているのは塩分濃度や溶存酸素量ではなく温度であることが明らかになり、地球温暖化が海洋生態系の構成に大きな影響を及ぼしかねないという懸念が裏付けられた。

プランクトンの相互作用

今回の報告でGilbertが一番興味をそそられたのは、研究チームが遺伝情報のデータを利用して個々の生物間の相互作用を予想したことだという。例えば、遺伝情報を基に作成された全球的なプランクトンインタラクトーム⁴からは、*Symsagittifera*属の無腸動物と光合成を行う*Tetraselmis*属の微細藻類との間に共生的な相互作用があることが予測された。確認のため、研究チームがこの無腸動物を単離して顕微鏡下で観察したところ、その体内には実際に微細藻類の細胞

が確認され、さらにこの藻類の塩基配列が共生が予測された藻類のものと一致することが判明した⁴。Gilbertはこの研究を、「ネットワーク分析、あるいは『相互作用オミクス』で何ができるかを示す、とても美しい研究です」と評価する。

この研究からはまた、生物間の結び付きの72%がプラスに作用しているという重要な洞察が得られた。「共存している生物のほとんどが、相互に排除し合う関係ではなく共生関係や寄生関係にあると予測されたのです」とKarsentiは説明する。これは、競争ではなく協力が、生態系の構造と、その中での生物の進化を決定付ける主要な原動力であることを示唆している。「進化論ではよく『適者生存』と言いますが、実際のところ、生き残るのは個々の種ではなく生態系なのかもしれません」とKarsentiは続ける。

今回の研究では、生態系の構成と環境パラメーターとが関連付けられたが、これを応用すれば生態系のデータを全球の海流モデルや海洋学的変動モデルに盛り込むことも可能だろう。そうすれば、ど

こでどんな生態系が形成されるかだけでなく、それらの生態系が地球温暖化などの気候変動にどのように応答するかについても予測できるようになるかもしれない。「最終的な目標は、生態系の『天気予報』のようなものを得ることです」とKarsentiは言う。

プロジェクトの終盤で得られた北極圏のデータを含め、タラ号が収集してきた膨大な量のデータの多くはまだ分析が終わっていない。さらなる研究成果の発表が待たれるが、バイオインフォマティクスと海洋学的測定に関するデータについては、現在、一般に公開されており、利用可能となっている。

(翻訳：三枝小夜子)

1. de Vargas, C., et al. *Science* <http://dx.doi.org/10.1126/science.1261605> (2015).
2. Sunagawa, S. et al. *Science* <http://dx.doi.org/10.1126/science.1261359> (2015).
3. Brum, J. R. et al. *Science* <http://dx.doi.org/10.1126/science.1261498> (2015).
4. Lima-Mendez, G. et al. *Science* <http://dx.doi.org/10.1126/science.1262073> (2015).
5. Villar, E. et al. *Science* <http://dx.doi.org/10.1126/science.1261447> (2015).
6. J. Craig Venter Institute *PLoS Biol.* **5**, 0370-0478 (2007).

「ルーシー」の近くで発見された新種の初期人類化石

New species of early human discovered near fossil of 'Lucy'

EWEN CALLAWAY 2015年5月27日 オンライン掲載 (doi:10.1038/nature.2015.17644)

アウストラロピテクス・アファレンシスとほぼ同時期・同じ場所に生息していた、新種とみられる約340万年前のヒト族化石が、エチオピア北部で発見された。

ルーシーのお隣さん、ようこそ。エチオピア北部で化石となって発見された顎と歯¹は、研究チームによれば、ルーシーが属するアウストラロピテクス・アファレンシス (*Australopithecus afarensis*) とほぼ同じ年代に生きていた古代人類のも

のだが、ルーシーとは種が異なるという。350万～330万年前のこの新種の骨は、ルーシーをはじめとするA.アファレンシスの個体が発見されたハダール遺跡からわずか35kmの地点で発見されたことから、アウストラロピテクス・デ

イレメダ (*Australopithecus deyiremeda*) と命名された。*deyiremeda* は、現地アファールの言葉で「近い」「親戚」を意味する。A.アファレンシスの化石は年代が370万～300万年前と推定されているため、両種の生息期間は重複していた可能性がある(ただし、ルーシーは年代の新しい個体であり、接触の機会がなかったと考えられる)。

この発見は、異なる複数種のヒト族(チンパンジーよりも人間の方に近縁の種)が300年以上前にアフリカ東部を^{かっぱ}闊歩していたことを示唆している。もう1つの種であるケニアントロプス・プラティオプス (*Kenyanthropus platyops*) も、同時期に現在のケニアに生息していた²。この発見¹を*Nature*に報告したチームに属するクリーブランド自然史博物館(米国オハイオ州)の古人類学者Yohannes



A. デイレメダの最初の化石レプリカ。その顎と歯の形状は、ルーシーやその仲間の A. アファレンシスのものとは異なっている。

Haile-Selassie は、「これから問題になると予想されるのは、我々ヒト属 (*Homo*) がどの分類群から生じたか、ということです。それは大いなる難問になるでしょう」と話す。

はずれ者

研究チームが上下の顎を発見したのは、2011年3月、乾燥したウォランソームル地域を探索する野外シーズンの最終日となるはずの日のことだった。「現地での滞在を延長せざるを得なくなりました」と Haile-Selassie は語る。

発見当初、この骨化石の重要性に、研究チームはまだ気付いていなかった。ルーシーの比較的整った骨など A. アファレンシスの化石が数百点出土しているハダールにごく近い地点で出土したことから、その骨も A. アファレンシスのものだろうと考えたのだ。しかし詳細に調べると、その下顎は A. アファレンシスのものよりもしっかりしていて、反対

に歯は小さいことが分かった。ケニア・トゥルカナ湖の付近は、350万年前のヒト族で、顔が平板な頭蓋を典型とする K. プラティオプスが発見されているが、これにも当てはまらないようであった。

「この骨は既知のどの種とも違う種のものであると確信しています」と Haile-Selassie は言う。主張をさらに補強するため、研究チームは、A. デイレメダの下顎骨を、同じくウォランソームルで発見した未同定種の足の化石³と結び付けられないかと考えている。この足の化石は、ルーシーの種と比較して長い時間を樹林で過ごしていた生物のものだ。「そうすれば、これが全くの新種だという主張が受け入れられやすくなるでしょう」と Haile-Selassie は語る。

Haile-Selassie によれば、350万年ほど前のアフリカ東部に複数のヒト族が生きていたとしても驚くことはないという。100万年後の子孫もやはり多様だったからだ。

今回の *Nature* の論文に関する News and Views 記事⁴を執筆したロンドン大学ユニバーシティカレッジ (英国) の古生物学者 Fred Spoor は、両種は食物や住居、縄張りをめぐって直接競争することではなく、相並んで繁栄することが可能だったのではないかと推測する。A. デイレメダと A. アファレンシスの顎の形の違いは、歯を別種のものに使っていたことを意味すると考えられるからだ。しかし、得られている証拠はごくわずかであるため、Spoor は両種の関係について結論を急ぐことのないようにと念押しする。「両者がアワシュ川のほとりで握手して、『ここで何をしているの?』なんて言葉を交わしたなどと考えるのは、唐突に過ぎますよ」。

(翻訳：小林盛方)

1. Haile-Selassie, Y. et al. *Nature* **521**, 483-488 (2015).
2. Leakey, M. G. et al. *Nature* **410**, 433-440 (2001).
3. Haile-Selassie, Y. et al. *Nature* **483**, 565-569 (2012).
4. Spoor, F. *Nature* **521** 432-433 (2015).

印刷方式で作る電池

ノズルから材料を押し出して一挙に

ゼロックス社傘下の有力研究開発企業PARCの技術者によると、電池の印刷は持続可能エネルギーの未来だ。彼らは最近、低コストの電池製造技術を発表した。将来は電池を構成する全ての部品を、ストライプ練り歯磨きをチューブから絞り出すように、いっぺんに組み上げられるようになるかもしれない。

現在、電池の製造には複数の段階が必要だ。まず2台の別々の機械を使って、エネルギーを蓄えるペースト状の材料を金属シートの上に塗り広げて2つの電極を作る。これらのシートを乾燥して圧縮した後、所定の大きさに切断し、電気的ショートを防ぐためにプラスチック製のセパレーターを挟んでサンドイッチ状にする。最後にこれを非導電体に詰め、電極間で電荷を運ぶ電解液を充填する。

まずはダブルストライプ

新しい電池印刷方式はこの過程を簡略化する。PARCのCorie Cobbは2015年4月にサンフランシスコで開かれた材料研究学会で、電池の3分の2を一挙に印刷できるノズルと材料を発表した。2つのヘッドを備えたこの印刷ノズルは、リチウムイオンの正極と高分子セパレーターを同時に押し出すことができる。

今のところ、グラフィットの負極は手作業で加えなくてはならない。同時に印刷すると材料が混ざり合ってしまうためだが、混合しないような材料の組み合わせが見つければ解決できるだろう。Cobbらは、これら3つの部品全てを一度に印刷するトリプルストライプのプロセスが実現すれば製造コストを15%削減できると見積もっている。電池メーカーは現状のダブルストライプ方式にすでに関心を示している。試作された電池は在来製法で作った同じ材料の電池と同等の性能を発揮した。

手頃な価格の電気自動車の実現や、変動する風力や太陽光で発電した電力を電力会社が購入して貯蔵できるようにするには、より安価な電池がカギとなる。長期的には、現在のような四角や円筒状の電池ではなく、新タイプの機器に応じてそれぞれ別の形をした電池を印刷して作れるようになるかもしれない。

(翻訳協力：鐘田和彦)

輸血問題に解決策

病原体を輸血血液から取り除く新技術を米国の血液バンクがこの夏に導入する

輸血による感染症を防ぐため、血液バンクは献血された血液に危険な病原体が混入しないよう手を尽くしている。しかし Dengue 熱や Chikungunya 熱などいくつかの熱帯病に関しては病原体をスクリーニング検査する方法がない上、近年は地球温暖化のせいで米国内でもそれらの病原体が広がりつつある。また HIV (ヒト免疫不全ウイルス) や C 型肝炎ウイルスなどの検査には時間がかかるし、血液中に未知の病原体が潜んでいる可能性もある。実際、HIV も最初はそうだった。

だが最近、米国の血液バンクは献血血液から病原体を除去する手段を手にした。昨年12月に米国食品医薬品局(FDA)が「インターセプト血液システム」を認可し、血小板(血液の凝固成分)と血漿(液体成分)から病原体とおぼしきものをほぼ完全に除去することが初めて可能になった。

シーラス社が開発したこの技術は、ウイルスと細菌の核酸をめちゃくちゃにして、輸血患者の体内での病原体の増殖を阻止する。まず、核酸に入り込むことのできる分子を献血血液に加え、紫外線を照射する。紫外線照射によってこの分子が核酸に不可逆的に結合し、核酸の複製が阻害される仕組みだ。血漿や血小板は核酸を含んでいないので、この方法で傷つくことはない。赤血球(同じく核酸は含まない)については方法を少し変える必要があり、FDAはまだ認可していない。

この技術が米国で利用可能になる前は、Chikungunya 熱と Dengue 熱の流行地域で集められた血液は、献血者に症状が見られないことを確認する2日間の間、使用を見合わせる必要があった。血小板の保存可能期間は5日間しかないので、この制約は大きな足かせとなっていた。

欧州ではインターセプトシステムを2002年から使っているが、FDAは商用後の安全性・有効性データが出るまで認可を待った。米国内で Dengue 熱と Chikungunya 熱の脅威が高まったことが認可を後押しした面もある。

この夏、2つの血液バンクが、この技術を米国の血液バンクとして初めて導入する。また米国国立衛生研究所(NIH)は5月にシーラス社と導入契約を結んだ。*New England Journal of Medicine* は最近の論説で、インターセプトなど献血血液の病原体リスクを下げるシステムの利用を全国で義務付けるべきだと主張した。

サンコースト血液バンクの代表者 Scott Bush は「米国の輸血用血液はおそらく世界一安全だが、この技術はさらなる安全性を提供してくれる」と言う。

(翻訳協力：栗木瑞穂)

モルヒネ合成酵母の完成が間近

Engineered yeast paves way for home-brew heroin

RACHEL EHRENBERG 2015年5月21日号 Vol. 521 (267-268)

グルコースからモルヒネの前駆物質を生合成できる酵母株が作り出された。

モルヒネの製造が、バイオテクノロジーによってビール醸造のように簡単なものになろうとしている。カリフォルニア大学バークレー校(米国)のバイオエンジニア John Dueber らが、アヘンケシのオピエート生合成過程を、他の植物や細菌の酵素をつなぎ合わせて模倣することで、単糖であるグルコースをモルヒネの前駆物質に変換する酵母株を作製したのだ。この成果は、2015年5月18日に *Nature Chemical Biology* に掲載された¹。今回の方法に他の先進技術を組み合わせれば、単一の遺伝子組換え酵母株にオピエートを作る全過程を組み込むことが可能だ。研究者らは、その完成までに、数年、もしかすると数カ月しかかからないと予想している。

そうならば、生物学者がモルヒネ製造過程を操作できるようになるばかりでなく、厳しい管理の下、発酵樽で、従来のモルヒネより効果が高く、嗜癖性がより低く、より安価な鎮痛剤を「醸造」できるようになるかもしれない。しかし同時に、ヘロインなどの違法オピエートが、小規模ながらもあちこちで製造される恐

れがある。つまり、より多くの人々の手に違法薬物が渡る危険性が増す。今回の研究を発表した合成生物学者らはそうした危険性を認識しており、今後の研究を妨げることなく技術の悪用を防止する方法についてすでに議論を始めている。

「ヘロインをやり玉に挙げるのは簡単です。具体的な問題ですから。それ故、利点が目立たないのです。不利益を上回る利益を生むと考えていますが、その説明は難しいのです」と Dueber は言う。

過去10年にわたって、複数の研究チームが、パン酵母や大腸菌などの微生物に植物性薬物を作らせようと試みてきた。クソニンジンというヨモギ属の植物から抽出されていた抗マラリア薬アルテミシニンは、今では酵母で商業生産されている。

アヘンケシは、モルヒネやオピオイド鎮痛剤(オキシコドン、ヒドロコドンなど)の唯一の商用原料であるため、バイオテクノロジーの明確な標的だ。アヘンケシは、厳しい管理下で栽培されるべきものだが、それが実施できているのはごく限られた国だけで、例えばアフガニスタンでは、ヘロインを違法取引業者に供給す

る目的で栽培されている。工業施設で酵母からオピエートを製造できるようになれば、厳しい管理下での合法的な植物生産チェーンは不要になるかもしれない。

しかし、オピエート合成経路は約18段階と長く、しかも生化学的に複雑である。また、アヘンケシの全ゲノム配列は未決定であり、オピエート合成反応を触媒する酵素を特定することは困難であった。従って、バイオエンジニアたちは、微生物ゲノムに導入して目的の反応を行うことのできる酵素を、アヘンケシ以外の植物やヒトや昆虫にも探した。また、そうした酵素をコードする遺伝子を変異させたり、目的物質の生成量を増やす変異を選択したりすることで、酵素の効率を上げる手法も開発した。しかし、全ての過程を組み込んだ単一生物を作り出すことにはいまだ成功していない。

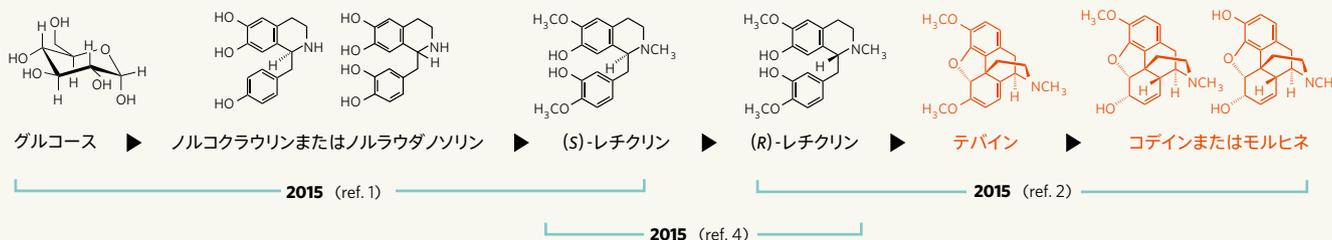
必要な過程はそろった

Dueber らの研究も、まだこの目標に到達してはいない。しかし彼らは、適切な遺伝子と生化学的機構があれば、酵母がグルコースを中間化合物(S)-レチクリンに変換できることを実証した。(S)-レチクリンまでの過程は、ケシのモルヒネ生合成経路の前半部に相当する。

これまでに、経路の後半部を持つ酵母に関する論文²や、前半部と後半部をつなぐ細胞機構を特定した博士論文(go.nature.com/kwgc8n 参照)が発表されている。これらを Dueber らの研究と合わせれば、酵母によるオピエート合成に必要な過程が全てそろったことになる

オピエートを醸造する

アヘンケシによるオピエート合成経路は長く複雑だが、今回の研究で、酵母によるオピエート合成に必要な過程が全てそろった。



(「オピエートを醸造する」参照)。

「残された課題の量や、その解決に要する時間について、過小評価するつもりはありません」とDueberは言う。単一酵母株に合成装置を全て組み込めたとしても、発酵過程の効率を向上させる必要がある。だが、そうした調整が終わってしまえば、理論的には、組換え酵母株を入手できる人なら誰でも、簡単な作業でモルヒネを合成できるようになるだろう。

こうした理由から、Dueberらは論文発表前に、2人のバイオテクノロジー政策専門家に研究結果を知らせた。知らせを受けたマサチューセッツ工科大学(MIT; 米国ケンブリッジ)のKenneth Oyeと、アルバータ大学(カナダ・エドモントン)のTania Bubelaは、MITの政策科学者Chappell Lawsonと共に、有用だが危険な化合物を遺伝子組換え生物に作らせるリスクとメリットを調べる事前対策調査を求めるComment記事³(<http://dx.doi.org/10.1038/521281a>)をNatureに寄せた。彼らは、医薬品規制当局、バイオセキュリティ規制当局、法執行機関、科学者、公衆衛生当局が一丸となり、研究を抑圧することなくリスクを最小限にとどめる予防対策を講じるよう呼びかけている。

米国税関国境警備局長官のアドバイザーを18カ月間務めたLawsonは、「法執行の観点から見ると、この新技術が悪用されるとマイナスの結果をもたらします。アヘン中毒者が何百万人も増えることを誰も望んでいないはずですよ」と言う。

テンサイが道を開く

酵母によるモルヒネ合成で障害となっていたのは、合成過程の初期の反応、すなわちチロシン(酵母が自然に大量産生するアミノ酸)をL-DOPA分子に変換する反応だけを触媒する適切な酵素が見つかっていないことだった。チロシンからL-DOPAへの変換に関わる既知の酵素は、生成したL-DOPA分子をさらに変換し、別の物質(メラニンの原料となるドーパミン)へと変えてしまうのだ。そこ

障害を乗り越える — 成功のカギは色素にあり —

DeLoacheらは、チロシンをL-DOPAに変えるテンサイ酵素を酵母に導入した後、酵母に変異を起こさせ、ドーパミン合成反応を触媒しないでL-DOPAを大量に生産する酵素を持つ株を作り出すことを試みた。その際、目的の酵素を持つ株が一目で分かるよう、酵母変異株にオシロイバナ由来の植物酵素(DOPA ジオキシゲナーゼ)を導入した。この酵素は、L-DOPAが存在すると鮮やかなオレンジ色の色素ベタキサンチンを作り、不要なドーパミンが存在すると紫色の色素を作る。これにより、L-DOPAを最も効率よく作る酵母変異体がどれなのか、すぐに判別できた。研究チームは、約50万株をスクリーニングし、元のテンサイ酵素と比較して、紫色の量を5分の1に抑えられる酵素を持つ変異株を発見した。この変異株は、テンサイ酵素を組み込んだ野生型に比べ3.7倍の量のベタキサンチンを作った。研究チームはその後、この変異株から色素合成酵素を取り除き、L-DOPAを効率よくドーパミンに変換する土壌微生物(*Pseudomonas putida*)の酵素を導入した。また彼らは、ドーパミンを次のモルヒネ前駆体であるノルコクラウリンへと変換する酵素を、アヘンケシから発見した。そして、ノルコクラウリン以降の反応を触媒する既知の酵素をさらに4つ加えて、酵母によるオピエート合成経路の前半部を完成させた。

で、Dueber研究室のバイオエンジニアWilliam DeLoacheはまず、テンサイ(別名サトウダイコン)からそうした酵素を取り出し、酵母に組み込んだ。次に、チロシンをL-DOPAに変換する反応だけを起こすようになるまで、酵母に系統的に変異を導入した(「障害を乗り越える」参照)。さらに、土壌菌の酵素や、研究チームがアヘンケシから新たに発見した複数の酵素を追加することで、オピエート合成過程の前半部を持つ酵母を作り出した。

オピエート生産への影響も大事だが、最も興味深いのは、細切れの経路を使うことで全く新しい分子を生み出せる可能性があることだと、研究者らは言う。「植物は、経路の途中に貴重なものがあったり、最初から最後まで止まらずに反応を進めます」と話すのは、酵母を用いた合成経路の前半部と後半部の両方の開発に貢献したコンコルディア大学(カナダ・モントリオール)の生物学者Vincent Martinだ。「私たちは、進化が植物に課

した制限に縛られる必要はないのです。うまく組み合わせればいいのです」。

合成生物学の手法を使えば、既知の植物化合物の生産にかかるコストや時間を削減できるばかりではなく、植物が「非天然型天然物」を作る過程を操作でき、多大な恩恵をもたらす可能性がある。だが、その価値は、違法な酵母ベースのヘロイン生産への懸念によって薄れてしまう恐れがある。

「今回の研究は非常に興味深く重要な意味を持ちます。しかし、規制には抜け穴があります」とOyeは言う。「単一酵母によるオピエート全合成過程が完成する前に、規制機関が素早く規制の抜け穴をふさげるかにかかっています」。

(翻訳：藤野正美、編集：編集部)

1. DeLoache, W. C. et al. *Nature Chem. Biol.* **11**, 465-471 (2015).
2. Fossati, E., Narcross, L., Ekins, A., Falgoutyret, J. P. & Martin, V. J. J. *PLoS ONE* **10**, e0124459 (2015).
3. Oye, K., Bubela, T. & Lawson, J. C. H. *Nature* **521**, 281-283 (2015).
4. <http://hdl.handle.net/11023/2115>

人工気管移植で知られる 外科医の複数論文に不正

Surgeon commits misconduct

DAVID CYRANOSKI 2015年5月28日号 Vol. 521 (406-407)

Paolo Macchiarini が発表した論文では、
先駆的な人工気管移植手術の成功について偽りの報告がなされていた。

カロリンスカ研究所（スウェーデン・ストックホルム）の客員教授である胸部外科医 Paolo Macchiarini が6編の論文で科学的な不正行為を働いていたことが、ある独立した調査で明らかになった。

この報告をしたのは、ウプサラ大学（スウェーデン）名誉教授で一般外科医の Bengt Gerdin で、カロリンスカ研究所から Macchiarini の臨床行為を調査するよう委任された人物だ。Gerdin は、論文では手術が実際よりも成功しているように書かれていると述べる。さらに、それらの論文うち2編^{1,2}で記述されている手術では、義務付けられている倫理審査による承認を受けていなかったこと、そして Macchiarini が著者として発表したラットへの人工食道の移植に関する7編目の論文³では、虚偽の結果が報告されていたことを突き止めた。

Macchiarini は *Nature* に、スウェーデン語で書かれているその調査報告書については、英語版を見るまではコメントしないと語った。2014年11月に彼は *Nature* のインタビューに対し、調査を歓迎しており不正行為はないと、自信を見せていた (*Nature* ダイジェスト2015年3月号7ページ「疑問視される人工気管移植手術」参照)。彼は Gerdin の報告に正式に回答するまでに2週間の猶予を与えられている。

人工材料で天然の器官を置換する研究が遅々として進まない再生医療では、彼の研究は明るいニュースとして熱烈な支

持を得ていた。Macchiarini の方法では、移植の患者の骨髄に由来する幹細胞をポリマー製の気管に播種する。損傷を受けた気管をこの人工気管によって置換すれば、幹細胞が適切な種類の組織を形成して、周囲組織との隙間を埋めてくれるというのがこの方法のアイデアだった。

Macchiarini はこのような人工気管を8人の患者に移植した。調査対象となった論文と関連しているのはこれらの手術のうち3例のみで、彼は、人工気管が天然の組織ときちんと結合していたことを示す兆候がいくつか見られたと報告している。だが、移植手術を受けたこれらの患者のうち2人が死亡し、もう1人は手術後に集中治療に入ったままだ。Macchiarini は以前 *Nature* に、患者が直面した問題と移植は無関係だったと述べた。

調査が始まったのは、この3人の患者の治療に関わっていた4人のカロリンスカの医師たちによる告発がきっかけだった。Karl-Henrik Grinnemo、Matthias Corbascio、Thomas Fux、Oscar Simonson は医療記録を提出して、それらの記録と Macchiarini が発表した結果には食い違いがあると主張した。また、ラットモデルに関する論文にも疑問を呈した。

報告書を作成するに当たって、Gerdin は、科学者同士の口論になり得る「解釈の問題」を避けるよう努めた。また、主張されている間隔と一致したフォローアップの証拠が医療記録に示されている

かどうかなどといった「事実のみ」を追跡するようにしたと述べている。そうした調査の結果、いくつかのケースでは、患者を診察したという証拠がなかったにもかかわらず、論文では改善が見られたと記述されていた。「これは偽造です」と Gerdin は言う。Macchiarini について、彼はこう付け加える。「科学の基本的なルールは、全ての報告を文書で証明することです。しかし彼はそれを行っていないのです」。ラットモデルの論文には体重増加とコンピューター断層撮影 (CT) データが含まれているが、それらのデータは食道移植が実際よりももっと成績が良いと示唆するように誤った解釈がなされていた、と Gerdin は言う。

Gerdin は、この間違った説明が意図的なものだったと結論付けている。「もしミスが一度なら、たまたまそういうことが起こったと考えるかもしれません。けれどもそれが何度も起きているなら、それが本当に偶然起こったことかどうか疑い始めるでしょう」。

調査は Macchiarini に焦点を合わせているものの、Gerdin は、内部告発を行った4人のうち3名が調査対象の論文に共著者として名を連ねていたと指摘する。Grinnemo、Corbascio、そして Simonson は、ある1人の患者に関する論文の中の1編²の共著者であり、さらに Grinnemo は、調査対象の別の論文¹でも共著者となっている。「彼らが責任の一端を負っていると言うつもりはありませんが、彼らが何を知り、何を知らなかったかを追及する必要があります」と Gerdin は言う。

3人の医師はコメントの要求に応じられなかったが、Corbascio は以前 *Nature* に、自分は「ごく浅いレベル」でしか移植レシピエントと関わっていないと述べている。「私は Macchiarini に全幅の信頼を置いていたのです」と彼は語っていた。

これとは別に、4月9日、スウェーデンの医薬品庁 (MPA) は、カロリンスカ研究所が問題の3例の移植実施に当たって正式な承認を得ておらず、医療法に抵

触するとして、スウェーデンの検察当局に訴状を提出した。これらの手術は、カロリンスカ研究所の関連機関であるカロリンスカ大学病院で行われた。MPAの臨床試験部門の臨床査定官 Ann Marie Janson Langは、この人工気管は「先進的な医療製品」の定義に合致しているが、患者に使用する前に当局からの許可が必要であるにもかかわらず、許可の申請は行われていなかったと述べている。

この違反行為が確定した場合、誰が責任を負うかは明確ではない。

Macchiariniは、「カロリンスカ研究所の客員教授として、必要な許可を得ることは私の責任ではありませんでした。私は許可を取るよう指示されてもいなかったし、そうする権限も持っていません」とNatureに述べた。Natureがさらに追及すると、カロリンスカ研究所の広報担当者は、ウェブサイトに「Macchiariniが行った3例の手術とこの件に関係した他の諸問題についての事実」を発表する準備をしていると述べた。検察官は数週間以内に報告を返す予定である（追記：

カロリンスカ研究所は5月27日、「当局に許可申請を行っておらず、また許可も得ていない」中で問題となっている3例の移植手術が実施されたことを認める声明をウェブサイトに掲載した。声明ではさらに、実施の決定は、この手術が患者の命を救うために必要との結論に基づいていたと説明している。

(翻訳：古川奈々子)

1. Jungebluth, P. et al. *Lancet* **378**, 1997-2004 (2011).
2. Jungebluth, P. et al. *Biomaterials* **34**, 4057-4067 (2013).
3. Sjöqvist, S. et al. *Nature Commun.* **5**, 3562 (2014).

マンモスのゲノムは、「北極ゾウ」のレシピとなるか？

Mammoth genomes hold recipe for Arctic elephants

EWEN CALLAWAY 2015年5月7日号 Vol. 521 (18-19)

極寒の地に暮らしたケナガマンモスとアジアゾウのゲノムが詳細に比較され、遺伝子の差異がカタログ化された。氷河期に北極圏で生息していた巨大な動物が、環境にどのように適応したかが明らかになりつつある。

ケナガマンモスは、熱帯や亜熱帯に生息する他のゾウの仲間とは異なり、冬季の平均気温が-30～-50℃という極寒の地域に生息していたため、長く密生した被毛と厚い脂肪層、熱の損失を最小限に抑える小さな耳や尾を有していた。今回、そうした違いを生んだ数百点の遺伝的差異が初めて網羅的にカタログ化され、ケナガマンモス (*Mammuthus primigenius*) がアジアゾウ (*Elephas maximus*) との共通祖先からどのように進化したのか明らかになった(「マンモスの分岐」参照)。

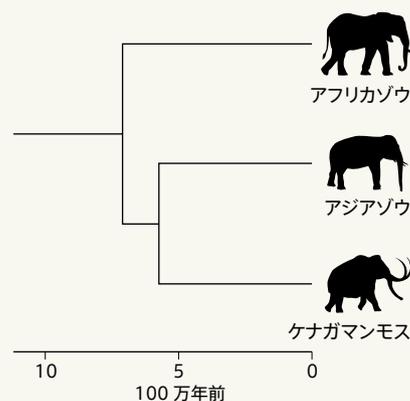
このカタログを利用すれば、シベリアで生きられるゾウを作製できるかもしれない。カリフォルニア大学サンタクルーズ校(米国)の進化遺伝学者Beth Shapiroは、「カタログ化されたのは、

ゾウゲノムをもとに『ゾウそっくりでも寒冷地で生存可能な動物』を作製する際に改変が必要な遺伝子の差異なのです」と説明する(Shapiroは今回の研究には加わっていない)。奇抜なことのようにだが、こうした研究は、ごく初期の段階ながら米国マサチューセッツ州ボストンの研究室ですでに開始されている。

最初にケナガマンモスゲノムの塩基配列¹が発表されたのは2008年のことだが、データの誤りが多いと多く、ゾウゲノムとの違いを確実に示すには至らなかった。しかし、2006年と2010年に行われた他の研究で、明るい色の被毛²や寒冷地でも酸素運搬が可能なヘモグロビンタンパク質³をケナガマンモスにもたらしたと考えられる遺伝的差異が特定された。

マンモスの分岐

マンモスとゾウは共通の祖先に由来する。



今回の研究では、シカゴ大学(米国イリノイ州)の進化遺伝学者Vincent Lynchを中心とする研究チームが、アジアゾウ3頭とケナガマンモス2頭(それぞれ2万年前、6万年前に生きていた個体)のゲノム塩基配列を解読したと発表した。この研究で、ケナガマンモスとゾウのDNAは約140万塩基分異っており、タンパク質をコードする遺伝子の1600個以上で配列の違いが見られることが明らかにされた。研究の成果⁴は、2015年4月23日に生物学プレプリントサーバーで公開された。

違いが見られたタンパク質の機能を、他の生物で調べたところ、北極圏での生活に関係すると考えられる遺伝子が複数浮かび上がってきた。そのうちのいくつ

かは概日時計の設定に関与するものであり、暗い冬と24時間日の沈まない夏のある環境に潜在的に向いていたのだ。また、ケナガマンモスのゲノムには脂肪細胞の形成を制御する遺伝子がゾウより数コピー多く含まれていた上、差異が見られた遺伝子の中には、熱の感知やその情報の脳への伝達に関与するものもあった。

熱の感知に関わる遺伝子、中でも、表皮細胞で発現し、毛の伸長の制御も行っている温度感受性のタンパク質、TRPV3をコードする遺伝子に関しては、マンモス版のTRPV3が実験室内でヒト細胞を使って「復元」された。マンモスとゾウのTRPV3の温度感受性を比較するため、それぞれの遺伝子の配列をヒト細胞に挿入して発現させたのだ。それぞれのTRPV3をさまざまな温度に暴露すると、ケナガマンモスのTRPV3はゾウのものに比べて熱に対する応答性が低いことが分かった。Lynchによれば、次のステップとして、^{はい}胚細胞のようにさまざまな種類の細胞に分化可能なゾウ細胞に、この

遺伝子を挿入したいという。この方法を用いれば、さまざまな組織におけるケナガマンモス版TRPV3の働きを調べることができるかもしれない。Lynchらは、ケナガマンモスの他のタンパク質の作用も同じ手法で解析する予定だという。

壮大な仕事

一方、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の研究室では、同様の研究がすでに進められている。遺伝子を編集することができるCRISPR/Cas9という技術を利用して、耐寒性への関与が考えられるケナガマンモス版遺伝子を14個含むゾウ細胞を作製したと、Churchらは主張している。

Churchによれば、研究はゾウゲノムにケナガマンモスゲノムに見られる遺伝的変動の全てを組み込むための序章にすぎず、ことによると、いずれはマンモスが復活するか、少なくともアジアゾウに北極圏での生存に十分なマンモス遺伝子

を組み込むことが可能になるという。「更新世公園」というシベリア北部の保護区が、遺伝子操作で生み出された耐寒性ゾウの生息地として提案されてきている。

しかし、そもそも「耐寒ゾウ」作製の実現可能性は定かではない。この計画によって、アジアゾウが絶滅の危機を脱し、さらには繁殖できる可能性もあるが、遺伝子組換え「ケナガゾウ」の作製には無数の障害が立ちほだかる。Shapiroは、著書『How to Clone a Mammoth』（マンモスのクローンを作る方法；Princeton University Press, 2015）でその概略を示し、絶滅危惧種に対する生殖技術利用の倫理性や、ゾウの生殖生物学の分野が今なお成熟していないという事実について述べている（*Nature* 2015年5月7日号30ページ参照）。

（翻訳：小林盛方）

1. Miller, W. et al. *Nature* **456**, 387-390 (2008).
2. Römpler, H. et al. *Science* **313**, 62 (2006).
3. Campbell, K. L. et al. *Nature Genet.* **42**, 536-540 (2010).
4. Lynch, V. et al. Preprint at bioRxiv <http://dx.doi.org/10.1101/018366> (2015).

軍の接近を懸念する日本の研究者たち

Japanese academics fear military incursion

DAVID CYRANOSKI 2015年5月7日号 Vol. 521 (13-14)

日本の防衛省が、大学や研究機関などの基礎研究に対する研究資金制度を初めて設けた。これは、戦後長く平和主義を貫いてきた日本の研究者社会と軍（防衛省・自衛隊）との関係が変化しつつあることを示すものだ。

日本は第二次世界大戦後、断固として平和主義を貫いてきた。ところが、日本の防衛省は、2015年度から大学や研究機関などの基礎研究に対する研究資金制度を初めて設けた。この研究資金の初年度の金額は3億円であり、日本の研究費の総額と比べればわずかだ。それでも、大学や研究機関の多くの研究者にとって、

この研究資金は、日本の科学研究と軍（防衛省・自衛隊）との関係が変わりつつあることを示すものであり、一部の研究者たちは不安を抱いている。

この研究資金制度は「安全保障技術研究推進制度」という。これまで、防衛省と大学の研究者などとの個別の共同研究はあったが、研究者から広く応募を

募る研究資金制度の創設は初めてという。こうした動きを懸念する科学者は増えており、彼らは「日本の科学研究が軍事的側面を持ち始めていることを示す兆候はすでにさまざまな形で表れており、今回の研究資金もその1つです」と訴える。さらに、米国防総省高等研究計画局（DARPA）をモデルに最近導入された日本政府の研究計画についても、彼らは懸念を抱いている。

海洋研究開発機構（本部・神奈川県横浜須賀市）の研究員である地球化学者、浜田盛久は、「軍の目標や論理が、大学や研究機関に大きな影響力を持ち始めているように思います」と話す。彼はこうした変化に抗議するキャンペーンを2014年にインターネット上で始めた。「私たち研究者にとって、これは特別の関心事です」と彼は話す。

日本学術会議（東京都港区）は1950

年、「戦争を目的とする科学の研究には絶対従わない決意の表明」を総会で議決し、それ以来、この誓いは守られてきた。しかし、タカ派の安倍政権が発足し、中国、北朝鮮との緊張が高まるとともに、学术界と軍との関係は変化している。

軍事への転用が可能な研究の育成に関する議論は2014年、安倍首相が議長を務める「総合科学技術・イノベーション会議」が、「革新的研究開発推進プログラム (ImPACT)」と名付けた計画を作ったことを契機に高まり始めた。この計画は5年間で予算は550億円だ。12の研究計画からなり、「ハイリスクだが、実現すれば産業や社会のあり方に大きな変革をもたらす計画を選んだ」と日本政府は説明している。各計画にはそれぞれプログラム・マネジャーが選定され、マネジャーは、主として大学に所属している科学者間の研究を調整する。ImPACTの研究計画の選定方針と研究管理方法は、米国のDARPAの仕組みをモデルにしたと日本政府は明言している。しかし、DARPAが進める研究には、非現実的なものが多いという批判もある (*Nature* ダイジェスト2008年4月号14ページ「DARPAの今日的意義を考える」参照)。

DARPAの研究は、軍事と民間の両方に応用可能な「デュアルユース (両用) 技術」に明らかに集中していて、ImPACTもそれをまねている。そのため、ImPACTの研究が軍事的な側面を持つ可能性がある、という批判がある。同会議が決定したImPACT運用基本方針は、「(研究テーマには) 国民の安全・安心に資する技術と産業技術の相互に転用可能なデュアルユース技術を含めることができる」と明記している。匿名を希望する防衛省幹部は、「防衛省はImPACT計画を注意深く見守っている」と話す。また、ImPACTの実現に尽力した政策研究大学院大学 (東京都港区) の教授で学長特別補佐を務める角南篤によると、安倍首相にとって主たる目的は経済への貢献だが、軍事への応用も潜在的に可能な方向へ計画が引っ張られた、という。



日本にとって第二次世界大戦以降で最大の軍艦である護衛艦「いずも」が2015年3月、ジャバンプランユニテッド横浜事業所磯子工場で海上自衛隊に引き渡された。

角南は「中国との緊張の高まりなど、日本を取り巻く安全保障環境が変化しているためです」と話す。

しかし、軍事と民間の両方に応用が可能な研究を進めている研究者の中には、「軍事的な用途を考慮するようという圧力はほとんど感じていません」と話す人もいる。

東北大学大学院情報科学研究科 (宮城県仙台市) の教授、田所論は、熱や爆発に耐える、飛行ロボットや歩行ロボットを開発する「タフ・ロボティクス」の研究を進めていて、ImPACTから総額35億円の研究資金を得ることになった。田所は「私の研究は軍事とは関係がなく、災害時の救援に使われるものです」と話す。

筑波大学大学院システム情報工学研究科 (茨城県つくば市) の教授、山海嘉之らは、着用者の神経信号を感知し、それによって機械による力を操作する「外骨格」を、ImPACTの研究資金約35億円を使って開発する。山海は「この外骨格は介護や医療の現場で使われ、患者を持ち上げなければならない介護者を助けることができるでしょう」と話す。

安全保障技術研究推進制度の初年度の研究資金は3億円で、ImPACTに比べればはるかに少額だ。また、厚生労働省や

経済産業省が出している研究資金と同様、競争で選ばれた研究計画に与えられる。しかし、防衛省の研究資金が、軍の装備を作る研究や、最先端技術を防衛に応用する研究など、デュアルユース技術の開発に充てられることは明らかだ。

琉球大学農学部 (沖縄県西原町) の助教、亀山統一は、「これは、政府が大学や研究所に軍事研究を依頼する手段の大きな転換点です」と指摘する。

大学の予算はこの10年間で削減され、科学者たちは以前よりも各省からの研究資金に頼るようになってきている。浜田は、「一部の研究者は、防衛省の研究資金を『ありがたいもの』と言っています」と話す。しかし、防衛省の研究資金を受ければ、研究データの公開を制限されるのではないかと彼は恐れている。

軍が科学研究に介入しようとしているという懸念を抱いているのは、浜田だけではない。そうした兆候がすでにあつたことから、浜田は2014年3月、亀山とともにウェブサイトに抗議アピールを掲示した。そのアピールには、賛同する署名がこれまでに約1000件集まっている。「私たちは、科学者の良心に訴えています」と亀山は話す。

(翻訳：新庄直樹)

科学者たちの引退事情

A GRAND EXIT

MEGAN SCUDELLARI 2015年5月7日号 Vol. 521 (20-23)



高齢の科学者の多くは、次の世代のために場所を空ける必要があることは承知しているものの、定年制度は年齢による差別だと感じている。

一方、定年制度が廃止された国のデータからは、意外な構造が浮かび上がってきている。

Hans-Hilger Ropersは、自分にはもう科学者としての悲願を果たせるだけの時間がないのだと悟った瞬間のことを鮮明に記憶している。それは2002年、ドイツ全土のマックス・プランク研究所 (MPI) の研究者たちによる一連の講演を聴いていたときのことだった。最初に登壇した3人の著名な研究者が全員、「今日は、私がこの20年間ひたすら取り組んできた研究についてお話ししたいと思います」という趣旨の言葉で話を始めたのである。

Ropersには20年もの時間はなかった。51歳でMPI分子細胞生物学遺伝学

研究所 (ベルリン) のヒト分子遺伝学部門長になった彼は、今や60歳になろうとしていた。ドイツの法律では、あと5年で定年だ。彼は早発性認知障害の遺伝学的解明を目指していたが、研究を完成させるのに5年では足りないことは明らかだった。自分が退職したら、MPIはヒト分子遺伝学部門を解体し、自分が抱える70人のスタッフが職を失うことも明らかだった。

退職について思い悩む科学者はRopersだけではない。科学者の退職をめぐっては、近年、激しい論争が起きている。米国立衛生研究所 (NIH; メリー



ILLUSTRATION BY THE PROJECT TWINS

ランド州ベセスダ)から助成金を得ている研究者のうち66歳以上の人は、1998年には4.8%だったが、2014年には12%と2倍以上に増加している。高齢の科学者のせいで若手が助成金や職を得にくくなっているのではないかという懸念から、NIHは2015年2月、所属する医学生物学者に対してある案を提示した。高齢の科学者が研究活動を縮小しつつ若い同僚にプロジェクトを引き渡す準備ができるように、「名誉」助成金を出してはどうか、というもので、これには反対意見が圧倒的に多かった。

科学者たちは、「この提案は年齢を過度

に重視するもので、研究の価値以外の要素に助成金を与えるリスクを冒すものだ」として批判した。ロチェスター大学医療センター(米国ニューヨーク)の42歳の生物学者Paul Brookesは、「知識と資源の移転というアイデアは良いと思います。でも、生涯就労年数として典型的な40年間で効率よくそれをできなかった人々に、なぜもっと長い時間を与えなければならないのでしょうか?」と言う。「名誉教授でもいつかは退職しなければならないということを、本人も分かっているはずです」。

*Nature*は科学者の退職に関する慣例や文化や期待について探るため、今ま

に退職しようとしている科学者たちから話を聞いた。モントリオール大学(カナダ)大学院副学長で1993年から退職の傾向について研究しているTania Sabaは、高齢の科学者が直面する問題は国によって大きな差があり、「これが正解」と言えるような退職の仕方はないと言う。「いつまでも働き続けたいと願う人もいれば、できれば明日にでも退職したいと願う人もいます」とSaba。

時間との戦い

どうにかパニックを抑えたRopersは、急いで今後の計画を立てた。彼はまず3

年の定年延長を申請して、68歳まで働けるようにした（この制度はドイツのほとんどの大学にある）。その後、異例の再延長により71歳まで働けるようにした。それでも、Ropersの将来が不確実になったことで、ヒト分子遺伝学部門のスタッフたちは動揺した。「全員が、私があと数年で65歳になることに気付いて、別の職場を探し始めたのです」。Ropersのヒト分子遺伝学部門のスタッフは最後の6年間で70人から25人に減り、ついに10人になった。60歳になった時点であと11年働けることが分かっていたら、彼は適当な助成金を見つけていただろう。そうすれば、研究部門のスタッフを失わずにしっかりした退職計画を練ることができたし、「こんなに悔いを残すこともなかったでしょう」と彼は言う。

かつて欧州では公務員には定年があるのが一般的で、ドイツ、スウェーデン、スペインなどでは、部分的な変更はあるものの、基本的には今も定年制度が続いている。定年制度に対して「年齢差別である」と反対する法的な異議申し立ても行われているが、その多くは却下されている。2007年には欧州司法裁判所が、ポストを空けて若年労働者の失業を減らすために欧州諸国は定年制度を設けることができる、とする判決を出している。けれども、定年制度などのアプローチの有効性が経験的に実証されているわけではない。それどころか、高齢者の就職率の高さはしばしば若年労働者の就職率および賃金の高さと相関していることが、複数の研究により示されている。

定年に直面した人々の一部は、国を離れるという選択をする。現在78歳の免疫学者Klaus Rajewskyも、2001年にケルン大学（ドイツ）を去り、米国で研究室を立ち上げた。「60すぎの科学者が新しい研究室を立ち上げるのは容易なことではありません。実験屋の場合はなおさらです」と彼は言う。「だから、ほとんどの科学者が定年退職するか、同じ大学で定年を延長してもらおうとするのです」。

Ropersのヒト分子遺伝学部門は2014

年11月に正式に閉じられた。彼が最後に獲得したEUの助成金も間もなく尽き、残された実験スペースは新しい研究部門長のために改装中だ。「改装後も私の椅子と部屋はありますが、それだけです」とRopersは言う。彼にはまだ、知的障害に関する4年分のデータを使って「人生最大の論文」を発表するという計画がある。マインツ大学ヒト遺伝学研究所（ドイツ）で、臨床遺伝学者として非常勤の有給の仕事をするにもなった。MPIで唯一のヒト遺伝学の研究部門を閉鎖するというマックス・プランク協会の決定についてはまだ納得していないが、今はもう次の道に行くべきときだというのが彼の考えだ。「例えば、妻との世界一周旅行とかね」とRopersは言う。「この世の終わりというわけではありません。もっとひどい人生だってあるのですから」。

別の道に進む

京都大学の幹細胞生物学者・中辻憲夫^{なかつじのりお}は、2015年3月、65歳になった。ドイツと同様、日本でもこの年齢で定年退職になる。最後の助成金はあと2年で終わるため、京都大学にある彼の2つの研究室は閉室となり、16人のメンバーの大半が別の職場を探さなければならない。

中辻は大学を去り、大きなビジネスに乗り出そうと計画している。彼は、京都大学再生医科学研究所の元所長として幹細胞の作成と分譲に尽力する傍ら、株式会社リプロセル（神奈川県横浜市）というバイオテクノロジー企業を共同設立し、2013年に同社をジャスダックに上場させて話題になった。中辻は、自分の稼ぎから200万ドル（約2億4000万円）を出して、2つの幹細胞関連会社を設立した。1つは大学と産業界をつなぐコンサルティング会社で、もう1つは幹細胞から誘導した心筋を使った薬物評価デバイスを開発するバイオテクノロジー企業である。「予想外の資金が手に入ったので、起業家になることにしたのです」と中辻は言う。「普通の大学教授にはできないことでしょう」。

こうした転身は、日本では非常に珍しい。日本では、定年を迎えた大学教授は私立大学で職を得るのが一般的だ。けれども中辻は、これをよしとしなかった。こういうポストは「若手のために空けておくべき」だと彼は言う。

日本では、政府の政策により1990年代から毎年6.2%ずつ博士号取得者数を増やしてきた。しかし、大学のポストは増えていないため、博士号を取得した途端に研究者の道は狭くなる。日本最大の研究助成機関である日本学術振興会も、2014年に特別研究員に申請したあらゆる分野のポスドク3222人のうち362人しか採用していない。採用されなかったポスドクのほとんどが大学や公的研究機関で短期の職に就くことになる。

若手科学者にポストを与えることは日本の最優先課題だが、それは非常に困難だ、と物理学者の寺崎治^{てらさきおさむ}は話す。彼は東北大学（宮城県仙台市）で36年間働いた後、ストックホルム大学（スウェーデン）で職を得て、2010年に67歳で退職した。「日本では、高齢の研究者が長期にわたって強大な力を持ち続けています。若手が彼らに取って代わるべきです。それが健全な状態なのです」と寺崎は言う。

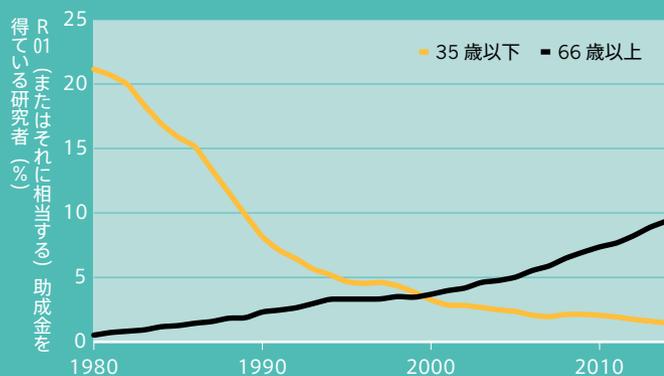
多忙な日々

Uta Frithの退職後の計画の筆頭にあるのは、劇画を出版することだ。

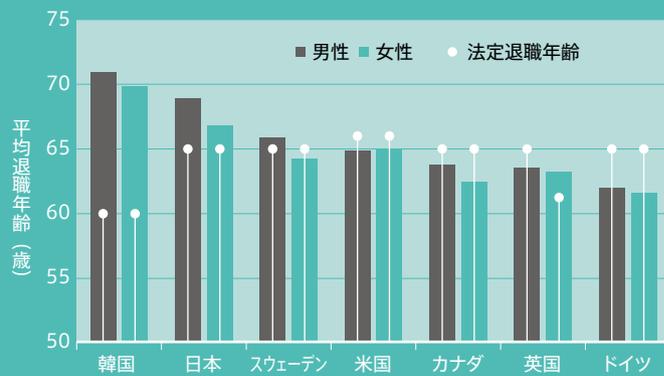
発達心理学者のFrithは、2006年に65歳でロンドン大学ユニバーシティ・カレッジ（英国）を定年退職した。次の助成金をがんばって獲得して仕事を続けることも可能だったが、彼女は研究室を去ることを選んだ。「もう助成金を申請しなくていいのだと思うと、せいせいしました」。研究に直接関わることをやめた彼女は、これにより空いた時間を使って、以前の研究をまとめる書き物をした。おかげで、2007年以降も33本の論文を発表することができた。現在73歳の彼女は、定年退職後の生活を「人生最良のとき」と呼ぶ。それは最も多忙なときでもある。彼女は科学技術分野の女性のため

もう退職した？

米国立衛生研究所 (NIH) から R01 助成金を得ている科学者の内訳。若手の割合が減少し、66 歳以上の割合が増加している。



ほとんどの国の法定退職年齢は 60 ~ 65 歳で、公務員の定年制度を採用している国もある。けれども、労働者が実際に退職する年齢の平均には大きなばらつきがある。



に「Science and Shopping」というネットワークを立ち上げ、これが手狭になると「UCL Women」という2つ目の団体を立ち上げた。BBC放送と協力して、自閉症に関するドキュメンタリー番組も制作した。今は、強迫神経症に関する番組を制作中だ。王立協会のダイバーシティ・プログラムの委員長も務めている。ツイッターも使いこなしていて、フォロワー数は1万5000を超えている。毎年、夫の心理学者Chris Frithとデンマークに1カ月間旅行して、オルフス大学の学生に助言したり指導したりしている。「今は、やりたいことだけやっています。定年後だからこそできる、素晴らしいぜいたくです」と彼女は言う。

Frithは現在、劇画に情熱を燃やしている。フランス国立科学研究センターが認知科学と哲学の研究者に授与する「ジャン・ニコ賞」を2014年に夫婦で受賞すると、2人はすぐに賞金の2万5000ユーロ(約350万円)を編集者とアーティストに支払って、社会的認知(ヒトの脳が他者に関する情報を処理し、利用する仕組み)の研究についての劇画の製作に取り掛かった。第1分冊が年内にも出版される予定で、Frith夫妻は、この冊子が自分たちの研究成果を市民と分か

ち合う助けになることを期待している。

「有給の仕事をしていたら、こんなことはできなかったでしょう」とFrithは言う。「退職することで、責任や義務から完全に解放され、それまでなら絶対にできなかったような活動にじっくり取り組めるようになるのです」。

英国では2011年に定年制度が廃止されたが、その影響はいまだに残っている、と73歳のPeter Lawrenceは言う。彼はケンブリッジ大学の発生物学者で、年齢差別への反対を声高に叫んでいる。「一般的な退職年齢を過ぎて働いていると、多くの人から変わり者のように見られます。そんな目で見られると、自分には働く権利がないような気がしてしまいます」。

英国労働年金省による2010年の研究から、雇用者はいまだに、「証拠があるわけではないが、高齢になるほど生産性は低下する」と考えていることが分かっている¹。多くの人々が伝統的な退職年齢に合わせて退職するため、英国の平均退職年齢は男性で64.7歳、女性では63.1歳だ。ただ、その年齢は上昇している。

高齢になっても働く理由

伝統的な退職年齢を過ぎて働くことは、

米国では普通のことになっているようだ。

米国の法律から定年という言葉が消え始めたのは1970年代の末のことで、1986年には定年制度が完全に廃止されたが、大学で廃止されたのは1994年であった。段階的に変化したので、高齢者が職場から強制的に追い出されなくなった場合にどんなことが起こるのか、じっくり観察することができた。結論からいうと、人々はより長く働くようになった(「もう退職した?」参照)。

米国立科学財団(バージニア州アーリントン)によると、米国で働く科学者や技術者のうち50歳を過ぎている人の割合は、1993年には5人に1人だったのが、2010年には3人に1人になった²。ハーバード大学(米国マサチューセッツ州ケンブリッジ)の神経科学者John Dowlingは、この6月に79歳で退職する予定だが、「教育・運営・研究の面でしっかり貢献できているかぎり、強制的に退職させる必要はないでしょう?」と言う。生活のためという理由もあるだろうが、科学への愛ゆえに仕事を続ける人は確かにいる。ピュー研究所(米国ワシントンD.C.)の調査によれば、65歳以上の被用者の54%が、働く必要があるからではなく、働きたいから働くのだと言っている³。

では、働きたくなくなったらどうするのか？ 物理学者のMark Adamsは、59歳でイリノイ大学（米国シカゴ）を自主的に退職した。理由は年金だ。イリノイ州では公務員年金の積み立て不足が深刻な問題となり、年金制度改革が議論されている。自分に不利な制度が導入されて退職後の生活が苦しくなることを恐れての早期退職であった。年金の心配がなければあと4年は働いただろうと彼は言う。

Adamsは、自分が退職しても研究に影響がないことを知っていた。「私には数千人の仲間がいるからです」と彼は言う。それは、フェルミ国立加速器研究所（米国イリノイ州バタビア）の陽子-反陽子衝突型加速器テバトロンと欧州原子核共同研究機関（CERN；スイス・ジュネーブ）の大型ハドロン衝突型加速器（LHC）での実験結果を解析している国際研究チームの同僚のことだ。この分野の実験を行う研究チームは「企業のような構造」になっているため、彼が抜けても問題ないのだ。

Adamsが退職して2年になるが、彼はまだ大学のオフィスを利用している。彼はここでLHCの粒子検出器の1つから得られたデータを解析しているが、給料は受け取っておらず、最近、最後の学生を同僚の研究室に移籍させた。近いうちに完全に研究をやめ、「QuarkNet」の活動に専念する予定だ。QuarkNetは、シカゴ地区の高校の教師と生徒に高エネルギー物理学実験を体験してもらう教育プログラムで、Adamsは2000年から参加している。「これこそ、私が持つスキルを最大限に生かせるボランティアです。私はこの活動にじっくり取り組みたいのです」。

後進に道を譲る

Hélène Delisleも、大学の外でしたいことがあった。彼女はモントリオール大学で29年にわたって国際栄養学の研究に打ち込んできたが、70歳になった2014年1月、年末頃に退職するつもりだと学部長に告げた。

米国と同様、カナダにも定年はない。定年制度は1973年から2009年にかけて

州ごとに廃止されていった。だからDelisleは好きなだけ仕事をするのができたが、最近になって仕事への意欲が薄れてきたのだ。理由は、医師だった夫が2013年に完全に引退したことだった。2人とも退職した方が充実した生活を送れることは明らかだった。自分のキャリアを追求するのをやめて、2人で新しいことを始めるのだ。

Delisleが退職したのは9月だったが、その直前まで、西アフリカでの6年にわたる栄養プロジェクトの報告書の取りまとめなどで忙しくしていた。だが、その後も、世界保健機関（WHO）研究協力センター長の職を同僚に譲ったり、いくつかの科学委員会の委員を引き受けたり、栄養学ジャーナルの編集委員会に参加したりと多忙であった。今でも毎週、大学のオフィスに顔を出し、研究のまとめをしている大学院生たちに会う。定期的に訪問することで、引き継ぎ作業を円滑に進めることができた。「ある意味、退職は別離です。毎日職場に出勤し、山のような仕事をこなし、出張であちこち飛び回っていたのを、すっかりやめなければならないのです。全てを手放すことは、時に困難です」。

Delisleは今、仕事以外のことをする時間を作ろうとしている。その1つは社会活動だ。夫と過ごす時間やピアノを弾く時間も欲しい。彼女は長年、室内楽トリオのメンバーとして演奏していて、今後はコンサートに力を入れたいと考えている。

キャリアの締めくくり方について普遍的にいえることはほとんどないが、多くの研究者が定年制度を嫌悪していることは確かだ。DelisleとAdamsは、退職の時期は年齢をもとに他人に決められるべきものではなく、自分の希望と生産性に基づいて決断することが重要だという。「年齢ではなく、今の仕事ぶりや能力だけを材料に評価されることが理想です。一般的なやり方ではありませんが」とRopersは言う。

実際、高齢の研究者を強制的に退職させる制度は、有益な面より有害な面の方

が多いかもしれない。「早期退職により失業率、特に若者の失業率が改善することを示す証拠はないのです」とSabaは言う。ほとんどの研究が、その逆の結果を示唆している。例えば、非営利の研究組織である全米経済研究所（米国マサチューセッツ州ケンブリッジ）の分析によると、働く高齢者に金を支払って退職を促すと、若者の失業率が上昇するという。働く高齢者の生産性は低下しておらず、新しい仕事を創出しているからである⁴。研究によると、経済活動における仕事の数は一定ではなく、高齢者1人が退職すれば若者1人が雇用されるという発想は間違っているという。例えば、20世紀後半の職場では、男性から女性への置き換えりは起こらなかった。それどころか、共働き世帯が可処分所得（税金や社会保険料などを差し引いた、いわゆる手取り収入）を増加させ、仕事の創出を促した。とはいえ、終身在職権と限られた研究助成金の圧力を受けている大学で、このような動的関係がどのように変わってくるかは、まだ十分に分析されていない。

この記事のために取材に応じてくれた高齢の科学者のほとんどが、次の世代のことを気遣い、彼らのために場所を空けなければならないと考えていた。「若い人々に研究の機会を与えることは重要です」とDowlingは言う。

退職の方法や理由はどうあれ、「退職したら人生は終わりだ」などと考えるのはならない、とFrithは言う。「退職は終わりではありません。それまでやりたくてもできなかったことを新たに始めるときなのです」。

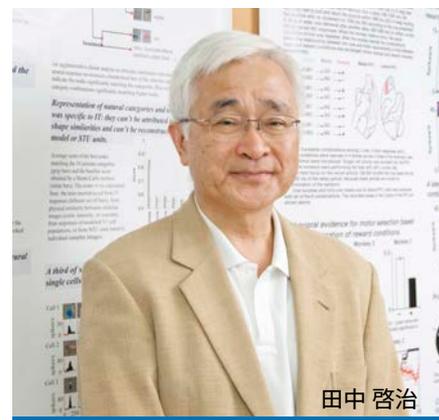
（翻訳：三枝小夜子）

Megan Scudellari は、米国マサチューセッツ州ボストン在住の科学ジャーナリスト。

1. Wood, A., Robertson, M. & Wintersgill, D. *A Comparative Review of International Approaches to Mandatory Retirement* (DWP, 2010).
2. National Science Board. *Science and Engineering Indicators 2014* (NSF, 2014).
3. Taylor, P. et al. *America's Changing Workforce: Recession Turns a Graying Office Grayer* (Pew Research Center, 2009).
4. Gruber, J., Milligan, K. & Wise, D. A. *Social Security Programs and Retirement Around the World: The Relationship to Youth Employment, Introduction and Summary Working Paper 14647* (NBER, 2009).

攻めか、守りか、 棋士の直観を脳科学で解明

プロの世界では、一瞬の気の迷いが命取りになることが少なくない。求められるのは、どのような状況下でも、瞬時に正しい決断を行う人並み外れた能力だ。理化学研究所 脳科学総合研究センター 認知機能表現研究チームの田中啓治チームリーダーらは、訓練を重ねたプロ棋士が直観的に「次の手」を決めたり、「攻めるか守るかの戦略」を決めるときの神経基盤の解明を進めてきた。10年にわたる脳活動の測定により、これまでに知られていなかった回路を突き止めることに成功した。



田中 啓治

—— Nature ダイジェスト：直観についての研究を、将棋を用いて続けられています。

きっかけは全くの偶然でした。理研スタッフに向けた講演会で、将棋連盟元会長の故米長邦雄さんをお招きしたことがあり、脳科学センターの伊藤正男センター長（当時）に、プロ棋士の脳の仕組みを解明してはどうかと提案いただいたことがきっかけです。将棋はボードゲームの代表ともいえ、心理学では1950年代から将棋とよく似たチェスを使った研究が行われています。一流のプレイヤーはアマチュアとは全く異なる直観を働かせているとされてきたのですが、脳科学的な検討は行われていませんでした。

——「直観」は科学的に定義されているのでしょうか？

科学的な定義はないのですが、私は研究

対象を「専門家（エキスパート）が発揮する直観」に限定し、「意識せずに出てくる正しい判断で、極めて短時間に、どのような状況でももたらされるもの」としています。将棋やチェスだけでなく、医師、会計士、サッカー選手など、さまざまな分野に直観を持つエキスパートがいると考えています。いずれも長い年月をかけた訓練や学習に基づくもので、私たちが抱く「直観のようなもの」とは全く性質の異なるものです。

——初めに、どのような研究をされたのでしょうか？

プロの直観的な思考の解明に取り組みました。「プロ棋士（4～9段）」、比較のための「高段位アマチュア棋士（2～5段）」「中段位アマチュア棋士（2級～1段）」の3グループを対象に、以下のような実験を行いました。

まず、被験者には光ファイバー搭載の高解像度ゴーグルを通して、盤面を見せられました。実戦的な将棋の盤面を見せると、プロ棋士にだけ、頭頂葉の後部内側（楔前部）に活動が現れました。無意味な盤面や将棋以外（チェス、中国将棋）の盤面を見せたときは、プロ棋士でも活動は低いままでした。

次に、プロ棋士と高段位アマチュア棋士に「ある盤面」を1秒間提示し、「次の最善の一手」を直観的に選択してもらいました。その間に活動部位を調べたところ、プロ棋士では大脳皮質のいくつかの領域と、より深い部位にある大脳基底核（尾状核頭部）で活動が見られました。一方、高段位アマチュア棋士で活動が見られたのは大脳皮質だけでした。ただし、提示時間を8秒間にしてじっくり考えてもらおうと、プロ棋士で見られた大脳基底核の活動は消失しました。

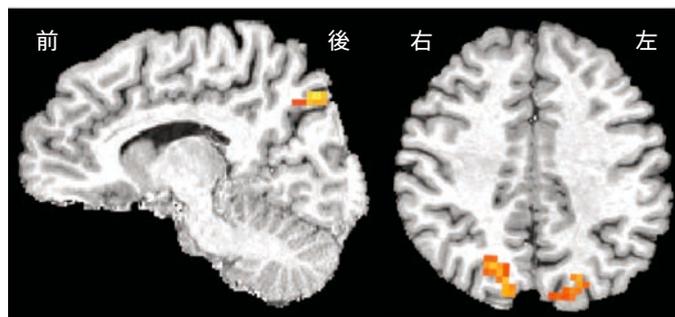


図1 将棋盤面の知覚に関わる脳領域

（左）実験中に提示した画像の例。12秒の間に、あるカテゴリーの像を24個提示し、12秒間休んだ後に、今度は別のカテゴリーの像を提示する。（右）将棋の実戦から取ってきた盤面（序盤と終盤）を提示したときに、頭頂葉の楔前部で活動が高まった（赤と黄色で示した領域）。

——どのようなことが言えるのでしょうか？

直観的に考える訓練を重ねるうちに、初めは情報を大脳皮質で処理していたのが、意識に上らない大脳基底核でも処理するようになったといえます。大脳基底核には抑制性のニューロンが存在していることが分かっています。抑制性ニューロンを抑制する、つまり、強い興奮を引き起こす仕組みをうまく利用して、大脳皮質よりも効率よく処理をしていることがうかがえます。この成果は、2011年に論文として発表しました¹。

——翌年にも論文を出されていますね。

2011年の論文で、「プロとアマを比較

ただけでは不十分、アマからプロへの熟達の過程を経時的に計測しないと説明できない」との指摘を受け、追加で実験を行ったからです。熟慮の末、本将棋を簡略化した「5五将棋」を用いることにしました。5五将棋は盤面が縦横5マスで、コマが金、銀、王など6種類しかありません。これなら、素人も短期間の訓練で「プロに近い直観的思考」が可能になるのではないかと考えたのです。

実験では学生に協力してもらい、謝金を支払った上で、パソコンの将棋ソフトを使って毎日1時間、4カ月間練習してもらいました。訓練の動機付けのため

に、訓練開始から4カ月後にトーナメントを開催し、上位入賞者には報奨金を用意していることも伝えておきました。1週間後の計測では大脳皮質しか活動していなかったのが、4カ月後には大脳基底核も活動するようになっていました。こうして、私たちの主張が正しかったことを証明できました²。

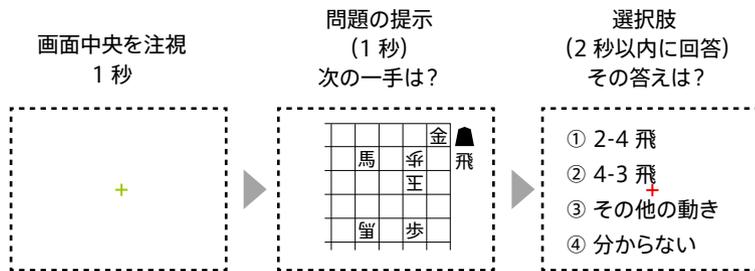
——今回は、同じ直観でも「戦略決定」に焦点を絞られました。

将棋は「攻め手」と「守り手」がはっきりしています。そこで、攻めるか、守るかの戦略をどのように決めているのか調べたいと思ったのです。今回は、プロ並みのアマチュア(3~4段)の17名(平均年齢33歳の男性)を被験者として、fMRI装置内で将棋の攻防の局面を見せ、2種類の問題に答えてもらいました。1つは、攻めるか守るかを決める「戦略決定問題」で、もう1つは、攻めか守りかのどちらかの指示の下で具体的に次の指し手を決める「具体手決定問題」です。課題実行中に活動が見られる脳の回路について、両者を比較しました。問題は、プロ棋士である北浜健介きたはまけんすけさんによっていただきました。

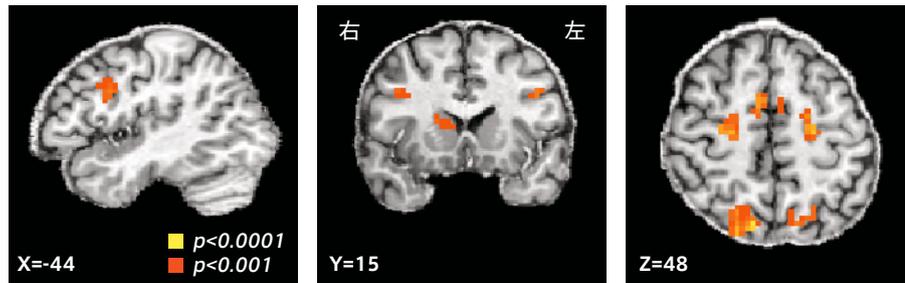
——予想どおりの結果だったのでしょ
うか？

実は、予想外の結果でした。大脳基底核には活動が見られず、大脳皮質の3カ所が活動していたのです。それぞれ、前帯状皮質ふんそく側部(rACC)、後帯状皮質(PCC)、前頭前野背外側部(DLPFC)と呼ばれる領域です。

そこで、これらの部位と、攻めや守りの価値判断との関係性を調べることにしました。価値を計算するには『激指』げきし(マイナビ社)と名付けられた将棋プログラムを利用しました。このプログラムは、具体手の価値を18手先まで読み、18手先の価値を評価して、元の手を決定することが可能です。ただし、「攻め」と「守り」のどちらに価値を見いだすかには個人差があり、多くの被験者が「攻



直観的思考課題中(1秒)のプロ棋士の脳活動(大脳皮質と尾状核)



長考課題中(8秒)のプロ棋士の脳活動(大脳皮質のみ)



図2 プロ棋士に、1秒で直観的に次の手を考えてもらう直観的思考課題と、8秒間じっくり考えてもらう長考課題を与えたときの脳活動。+は注視点。
(上) 直観的思考課題の例。(中) プロ棋士が直観的に次の手を考えているときに、それぞれで活動が高まった領域(赤と黄色で示した領域)。(下) 8秒間かけて次の手をじっくり考えたときに活動が高まった領域。

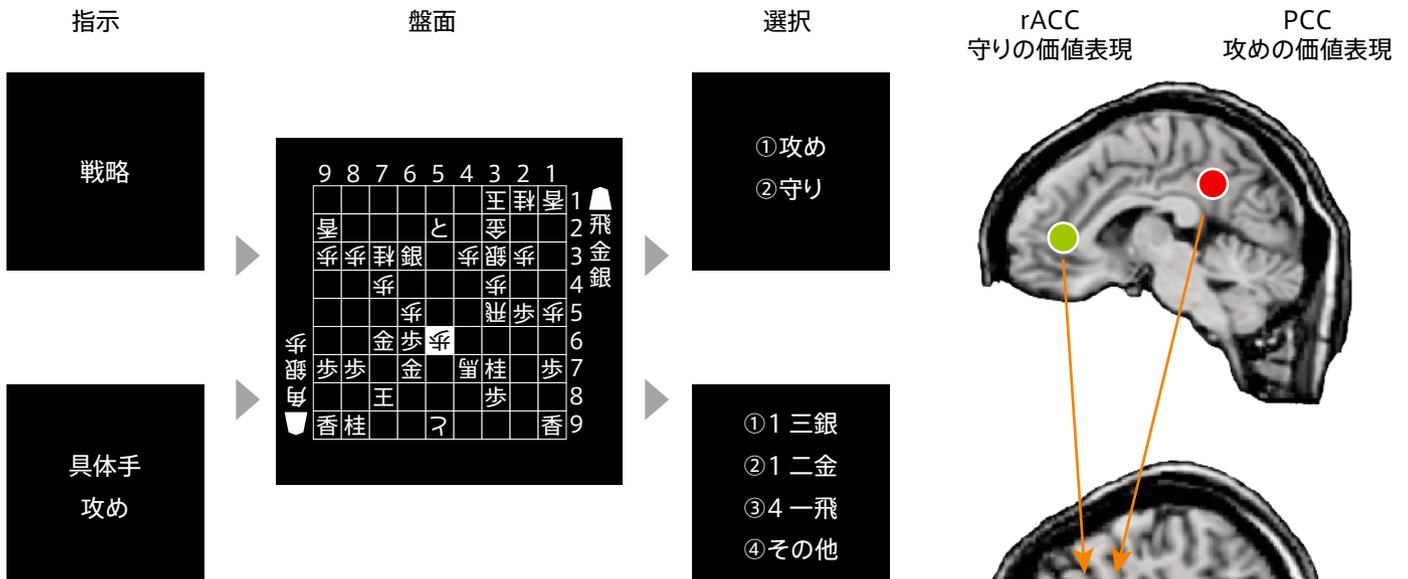


図3 「攻めるか守るかの戦略」を直観的に選択する戦略決定課題を与えたときのプロ並みのアマチュア棋士の脳活動
 (左) 与えられた盤面では攻めるべきか守るべきかを定める「戦略決定問題」と、指示された戦略の下で具体的な指し手を考える「具体手決定問題」の例。(右) 戦略決定問題では、前帯状皮質吻側部 (rACC)、後帯状皮質 (PCC)、前頭前野背外側部 (DLPFC) の活動が高まった。rACC の活動は与えられた盤面における守りの価値を、PCC の活動は攻めの価値を、DLPFC の活動は守りの価値と攻めの価値の差を表していた。

DLPFC
 攻めと守りの価値の比較と戦略決定

め」をより高く評価していました。私たちはまず、個人の主観による差を調整するための係数を割り出しました。次に、プログラムが算出した価値にその係数を掛け合わせ、最終的に出てきた値を「攻めの主観的価値」「守りの主観的価値」としました。

このようにして解析を進めた結果、rACCの活動が「守りの主観的価値」、PCCが「攻めの主観的価値」と強く相関することが分かりました³。さらに、DLPFCの活動は両者の差、つまり、「選択した戦略の主観的価値」から「選択しなかった戦略の主観的価値」を引いた値を表すことも突き止めました³。

—— どのようなことが結論付けられるのでしょうか？

プロ並みの棋士は、大脳皮質だけを用いて、次のような順で情報を処理していたといえます。①視覚野で盤面の特徴を捉える、②rACCで守りの主観的価値を、

PCCで攻めの主観的価値をそれぞれ計算する、③DLPFCで価値の大きい方から小さい方を引き、差を求める、④価値の大きい方を戦略として採用する、という流れです。

—— 最後に、成果の応用や今後のご予定について教えてください。

プロが行う直観的な思考、直観的な戦略決定について、比較的シンプルな脳の回路構造を特定できましたので、これまで「弟子入り制度」に頼ってきた専門家教育を科学的に行えるようになるかもしれません。現在は、サッカーのパス回しでも、将棋の直観的思考と同様に大脳基底核を利用していることが明らかになりつつあります。サルなどの動物で専門家訓練の実験系を構築し、神経細胞の活動が表現する情報をピンポイントで調べることが進めたいと考えています。

—— ありがとうございました。

聞き手は、西村尚子 (サイエンスライター)。

1. Wan, X. et al. *Science* **331**, 341-346 (2011).
 2. Wan, X. et al. *J. Neurosci.* **32**, 17492-17501 (2012).
 3. Wan, X. et al. *Nat. Neuroscience* **18**, 752-759 (2015).

AUTHOR PROFILE

田中 啓治 (たなか・けいじ)

理化学研究所 脳科学総合研究センター チームリーダー。1975年、大阪大学大学院 基礎工学部 生物工学科 修士課程修了。1983年、論文提出で東京大学 医学部より博士号を取得。日本放送協会 放送科学基礎研究所 研究員、理化学研究所 フロンティア研究システム チームリーダーなどを経て1997年より現職。

大脳皮質視覚連合野における物体視覚像の認識のメカニズムと、前頭連合野での認知的行動制御のメカニズムが主要な研究テーマ。近年は、実験動物での研究だけでなく、ヒトでの磁気共鳴画像法を用いた研究からも脳のメカニズム解明に取り組む。

再現できない実験の裏に抗体あり

Blame it on the antibodies

MONYA BAKER 2015年5月21日号 Vol. 521 (274-276)

抗体は生物学の実験ツールとしてよく使われているが、市販抗体の説明書きと実際の性能の違いは深刻で、多くの誤った知見をもたらす元凶にもなっている。この現状を改革しようとする動きはあるものの、現状では、研究者1人1人が抗体の性能を確認することで対処するしかない。

2006年は、エール大学(米国コネチカット州ニューヘイブン)の病理学者David Rimmにとって、研究が順調に進んだ良い年だった。彼は当時、皮膚がんである黒色腫の有効な治療指針を得るための検査法を開発したところで、これによって患者の命を救えることが期待された。その検査法で使うのは抗体だった。抗体はY字形をした大型のタンパク質で、検査では、試料内の特定の生体分子に結合して存在を知らせるツールとなる。Rimmは、腫瘍の生検試料を特定の抗体の組み合わせで“染める”と現れるパターンが、外科手術後の再発防止に強い薬剤を患者に投与する必要があるかどうかを判断するために使えることに気付いた。そこで彼は、この検査法の臨床応用に向けて200万ドル(約2億4000万円)以上の資金を確保した。

ところが2009年になって全てが崩壊し始めた。Rimmが新しい抗体セットを注文し、それを使ったところ、最初の実験結果を再現することができなかったのだ。それらの抗体は、同じ企業がRimmが使ったのと同じバッチ(同じ製造工程で生産したもの)として売っていたもので、品質は全く同じはずだった。しかし、Rimmらが前と同じ腫瘍の試料を使っても、以前と同様の染色パターンを得ることはできなかった。Rimmは、この黒色腫抗体セットを使った研究を泣く泣く諦めた。「苦い教訓でした。我々はこの製品に頼ってはいけなかったのです。あのときの研究報告会はまるでお通夜のように

でした」と彼は振り返る。

抗体は、生物学研究で最も広く使われているツールの1つであり、他の分子を見つけたり単離したりするために多くの実験で活躍している。一方で、抗体は、研究で問題を起こす主要な原因の1つでもあることが近年明らかになっている。Rimmが経験したようなバッチ間変動、つまり品質のばらつきによって、著しく異なる結果が出てしまう恐れがあるのだ。もっと問題なのは、抗体が往々にして、製品説明で検出対象とされている分子だけでなく、余分なタンパク質まで認識してしまう点である。そのせいで研究プロジェクトが頓挫したり、時間や資金、試料が浪費されたりすることになる。

多くの研究者は、抗体が「再現性の危機(reproducibility crisis)」を促す主要な要因の1つになると考えている。再現性の危機とは、さまざまな生物医学実験の結果が再現できず、そうした実験結果に基づいて出された結論も根拠がなくなることで、徐々に認知されるようになってきた。テトラロジック・ファーマシューティカルズ社(TetraLogic Pharmaceuticals; 米国ペンシルベニア州マルヴァーン)の科学部門最高責任者Glenn Begleyは、この問題には、特性解析の不十分な抗体が、おそらく他のどの実験ツールよりも大きく関与しているだろうと話す。彼は以前、がん研究の有名な論文53本のうち再現できないものが47本もあるという分析結果を*Nature* 2012年3月29日号531ページのCommentで示し¹、議論を巻き

起こした。

抗体のせいで苦い経験をした何人かの研究者が、問題を率直に語り始めている。Rimmも、あの落胆を経験したことで、この問題を他の研究者に知らしめる活動を始め、論評を書いたり、ウェブセミナーを開催したり、さまざまな会合でこの問題を提起したりしている。Rimmや他の研究者が訴えているのは、抗体の製造、利用および記載の仕方に関する基準を作るべきだということだ。また、抗体の品質を評価するもっと優れた方法を提供するための、草の根的な活動もいくつか生まれている。

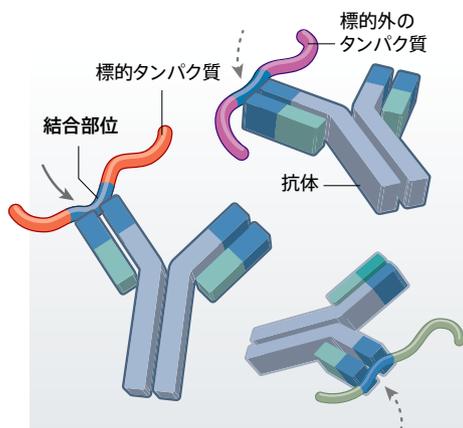
しかし、こうした活動をきっかけに学界全体が変わりつつあるとみるのは時期尚早である。「世の中には基準を作るためのリソースが全てあるのに、それらを誰も使わず、多くの人はその存在さえ知らないのです」と、生物医学研究の改善を目指す非営利組織Global Biological Standards Institute (GBSI; 米国ワシントンD.C.)の事務局長Len Freedmanは話す。「たとえ多数の抗体試薬がうまく働かなくても、大半の業者には、そんな現状を今すぐ変えようという気持ちが一切ないのです」。市販抗体を取り巻く事情は、一体どうなっているのだろう。

買う側の責任

ここで例として、マウントサイナイ病院(カナダ・トロント)のプロテオミクス研究者Ioannis Prassasを取り上げてみよう。彼のチームはCUZD1というタ

不良抗体

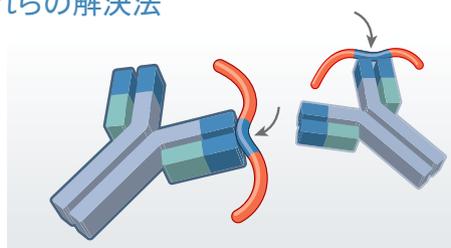
抗体について最もよくある問題とそれらの解決法



交差反応性

問題：抗体はその標的タンパク質のみを認識することになっているが、時として他のタンパク質に結合する場合があります、これは試料内にどんなタンパク質があるかによって決まる。

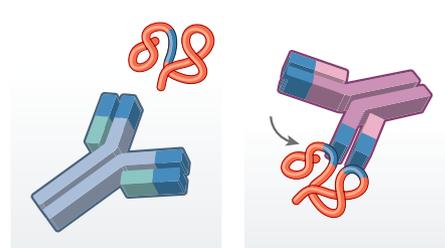
解決法：2通りの対照実験（陽性対照と陰性対照）を用い、抗体と標的外分子との結合（オフターゲット結合）について試験する。



変動性

問題：バッチが異なる抗体は性能も異なることがある。こうした変動が最も多く生じるのは、抗体が新しい動物個体セットから作られるときである。

解決法：研究者が販売業者に製品のロット番号と特性解析データを確認する。



誤った使い方

問題：実験の種類や条件が異なると、タンパク質の折りたたみ状態も変化して結合能力が変わってしまう場合がある。

解決法：研究者が抗体供給業者の推奨する使い方を確認する。

ンパク質を追いかけていた。このタンパク質が、^{すいぞう}膵臓がんの有無を調べるのに使えるのではないかと考えたからだ。彼らはタンパク質検出キットを購入し、2年の歳月と50万ドル（約6000万円）の資金と数千個もの患者試料を費やした。ところがその後、キットの抗体が認識するのはCA125という別のがんタンパク質で、CUZD1には全く結合しないことが分かった²。Prassasは当時のことを思い返し、有望な仮説を得ようと焦ったために、やるべきことを全てやらなかったことが敗因だと話す。「もし誰かに『ほら、使える分析法があるよ』と言われると、ぜひそれを使ってみたくなり、有望と考えた仮説の検証に当てはまらなくても気にしなくなってしまうのです」。

抗体を購入する研究者の大半は、容器に印刷されたラベルの内容をそのまま信じていると、Rimmは話す。「私は病理学者ですが、抗体の性能を確認すべきだ

とは教わりませんでした。私が教わったのは、抗体を注文することだけです」。

抗体は、多くの脊椎動物の免疫系によって、生体内に侵入した細菌などを狙い撃つために産生される。1970年代以降、抗体は研究に利用されるようになった。研究対象のタンパク質をウサギに注入すると、B細胞という種類の白血球がそのタンパク質に対する抗体を産生するようになり、ウサギの血中からこれらの抗体を回収することができる。さらに安定的な生産法として、この抗体を産生するB細胞を取り出し、「不死化」した細胞と融合させてこれを培養すれば、理論的には無限に抗体を得ることができる。

30年前だと、実験に抗体が必要になった研究者は自分で抗体を作らねばならなかった。しかし1990年代後半に入ると、試薬を作る企業がこの仕事を引き受けるようになった。

現在では、300社以上の企業が研究用

に200万種類以上の抗体を販売している。世界的コンサルタント会社のフロスト&サリバン社によれば、研究用抗体の市場規模は2011年の時点で16億ドル（約1920億円）に達したという。

深刻な影響

抗体に伴う問題は、研究記録の広範でかなり深刻な影響を及ぼしている恐れがあり、実際にこの兆候が認められている。2009年に、ある学術誌が1つの号の全誌面を、Gタンパク質結合受容体（GPCR）の研究に使われる抗体の評価に割いた。GPCRは細胞のシグナル伝達に関わるタンパク質で、失禁から統合失調症まで幅広い疾患の治療薬の標的とされている。その号に掲載された解析研究で、19種類のシグナル伝達受容体をそれぞれ標的とする計49種類の市販抗体のうち、大半は2種類以上のタンパク質に結合することが明らかにされた³。つ

まり、これらの抗体が目的の受容体を本当に識別しているかどうかは怪しいということだ。

エピジェネティクスの分野では、遺伝子発現を調節するタンパク質がどのように修飾されているかを調べるので、抗体への依存度がかかなり高い。2011年に発表された抗体品質評価⁴によれば、エピジェネティクス研究で使われた246種類の抗体のうち4分の1は、特異性を確認する抗体吸収試験で不合格だった。つまり、2種類以上の標的に結合する場合がよくあるということだ。さらに、246種類のうち4種類は、完全に特異的だったが、結合相手は製品説明にある標的ではなかった。

研究者は、自分の研究分野で使う抗体のうち一部に問題があることを、口コミで知っている場合が多い。しかし、この問題の大きさを生物学の分野全体について把握するのはこれまで難しかった。今までで最大規模の抗体評価はおそらく、スウェーデンの研究コンソーシアム「ヒトタンパク質アトラス (Human Protein Atlas)」が発表したものだろう。ヒトゲノムの全タンパク質に対する抗体の作製を目指すこのプロジェクトでは、約2万種類の市販抗体を調べ、保存された組織切片におけるタンパク質分布の観察に実際に使えるものは、その半数足らずであることを明らかにした⁵。この結果を受けて、一部の研究者が「全ての市販抗体のうち半数は信用できない」と主張するに至った。

しかし、信頼性は実験に左右される場合もある。「我々が市販抗体を使った経験からすると、ある一定の使い方では特に問題がないのですが、その他の使い方だとまずいことになる恐れがあります」と、ヒトタンパク質アトラスの取りまとめ役を務める王立工科大学 (スウェーデン・ストックホルム) の Mathias Uhlén は話す。

理想をいえば、研究者は、使おうとする抗体が特定の用途や組織で使うための試験に合格していることを確認すべ

きだ。だが、販売会社が提供するそうした情報の質にも大きな幅がある可能性がある。研究者からのよくある苦情の1つは、任意の抗体の特異性やロット間のばらつきを評価するのに必要なデータを、企業が提供してくれないというものだ。企業があるバッチの抗体を配送する際に添付する特性解析データが、過去のバッチから得たデータである可能性も考えられる。また、企業側のデータは理想的条件下で得られたものである場合が多く、そうした条件は標準的な実験環境を反映していない。この記事のために取材した抗体製造・販売の各社は、全ての実験条件で自社製品を試験することは不可能だが、提供しているデータは信頼できるものであり、抗体の品質や性能を向上させるために研究者と連携していると回答した。

多くの研究者はGoogleを使って製品を見つけるが、そうした検索エンジンは、使う試薬についてではなく企業について最適化してしまう場合があると、バイオテクノロジー・コンサルタント会社のピボタル・サイエンティフィック社 (Pivotal Scientific; 英国アッパーヘイフォード) の最高責任者 Tim Bernard は話す。フロスト&サリバン社のアナリストで米国ワシントンD.C.を中心に活動する Christi Birdによると、研究者は往々にして、抗体に適切な検証データがあるかどうかよりも、どのくらい早く発送してもらえるかに関心を向けるのだという。「いわゆる『Amazon 効果』ですね。商品到着まで2、3日で送料無料なのが当たり前になっているのです」。

抗体の問題を知っている研究者らは、科学者がもっと用心深くなる必要があると話す。「抗体は魔法の試薬ではありません。試料にそれらを振りかけるだけで、得られる結果が100%信頼できるものだと思い込んで、結果に対して批判的な思考をしない、ということはあるべきではないのです」と、カリフォルニア大学デービス校にある NeuroMab (神経科学その他の生物医学研究のための抗体

を製造・提供する米国立機関) の責任者 James Trimmer は話す。NeuroMab は多くの抗体提供者と同様、任意の抗体についてどの種類の実験に使用できるかはっきり提示しているが、研究者が必ずしもそうした指示に従うわけではない。

理想的なのは、詳細な検証データの無い抗体を購入しないか、あるいは研究者が自身で抗体を検証するかどうか(「不良抗体」参照)。後者は Rimm が現在、力を注いでいるやり方だ。彼は有効な抗体検証のための多段階フローチャートを開発し⁶、賛同者全員とこのチャートを共有している。しかし、この検証プロセスは時間がかかる。Rimm が現在推奨している対照実験は、例えば、細胞株を遺伝子操作して対象のタンパク質を発現させたり発現を停止させたりするものだ。しかし彼は、このチャートの全段階を実行しようとする研究室がほとんどないことを認めている。

中には、異なる業者から何種類かの抗体を購入して、いくつかの分析を行い、どの抗体の性能が最も良いかを判定している研究者もいる。しかし最終的には、業者が異なっているのに購入した抗体は同じものという結果になるかもしれない。大手の販売会社は抗体カタログの充実を競っており、中小の供給業者から抗体を買い入れてラベルを張り替え、自社のカタログに加えて販売していることも多いからだ。Bernard によると、市場に出回っている200万種類の抗体は突き詰めれば、おそらく25万~50万種類の固有な「コア」抗体に集約されるだろうという。

当然のことながら、多くの研究者は抗体購入に当たって口コミや既刊文献を参考にする。しかし、それは同時に、その後の改良で性能の向上した抗体が入手できるようになっても、悪評がいつまでも消えないために良いものがめったに使われないという状況を生むと、オスロ大学 (ノルウェー) のプロテオミクス研究者 Fridtjof Lund-Johansen は話す。「市場には非常に優れた抗体があるのに、

我々はそれらの存在を知らないのです」。Lund-Johansenは現在、こうした現状を変えようと、数千種類の抗体を一度に比較できるようなハイスループットの分析法を開発しているところだ。

試練のとき

過去10年の間に、抗体に関する情報をもっと見つけやすくしようと、さまざまなプロジェクトが立ち上げられた。ヒトタンパク質アトラスが維持しているオンライン試薬ポータルサイト「Antibodypedia」(antibodypedia.com)は、180万種類以上の抗体のカタログを作り、各種の実験手法のために入手可能な検証データを格付けしている。もう1つのポータルサイト「Antibodies-online」(antibodies-online.com)は、主に販売業者による経費負担で2013年に構築された製品比較サイトで、販売業者とは独立の研究機関で妥当性検証研究を行うためのプログラムを有している。このサイトによれば、275件の検証研究で試験された製品のうち、基準を満たして「独自の検証(independent validation)」マークを取得できたものは半数未満だった。非営利組織「Antibody Registry」(antibodyregistry.org)は独自の識別子を抗体に割り当て、それらを他のリソースに関連付けている。別のプロジェクト「pAbmAbs」(pabmabs.com/wordpress)は、ユーザーに抗体を評価してもらおうという、口コミ情報サイト「Yelp」に似た方法で運営されている。

しかし、こうした取り組みはどれも科学界に十分浸透していない。この記事のために取材した科学者の多くは、そうしたリソースが存在することすら知らなかった。

抗体の市場は育ち過ぎて過密状態にあるため、一部の抗体業者は品質に関する口コミをビジネスプランに組み込むようになってきている。「現在では競争が激しく、他の製品との差異化が必要になっています」とBernard。アブカム社(Abcam; 英国ケンブリッジ)などの抗体販売企業は、ユーザーに、自身のデータやランキ

ングを自社のウェブサイトにも報告してもらっている。アブカム社の購買行動解析から、同社の顧客が製品購入前にデータ掲載ページを平均9回閲覧していることが分かり、顧客がより多くの情報を欲しがっていることが示唆された。

ウーシー・アップテック社(WuXi AppTec; 中国上海)の子会社である抗体企業アブジェント社(Abgent; 米国カリフォルニア州サンディエゴ)は、2014年に自社の抗体を全て検査した。その結果を検討した後、同社はカタログにあった抗体の約3分の1を削除した。顧客がより優れた試薬を使いたいと本気で思っているなら、この処置はよい判断だったはずだと、同社のサイトリーダーJohn Mountzourisは話す。彼によれば、顧客からの苦情はすでに激減したという。

もっと抜本的な変革を求める研究者もいる。*Nature* 2015年2月5日号27ページのComment⁷で、ロスアラモス国立研究所(米国ニューメキシコ州)のAndrew Bradburyと100人以上の連署人は、抗体の製造と販売の仕方を大幅に変えることを提案している。彼らの意見は、DNA塩基配列のレベルまで明確にした後、遺伝子操作による「遺伝子組換え」細胞で産生した抗体のみを使うというものだ。これによって、動物個体で産生することで生じる抗体の品質変動の多くを回避できると考えられる。しかし、この提案を実現するには個々の抗体についての情報が必要となり、そうした情報は企業秘密とされている場合が多い。また、現在の抗体市場とそこに流通する何百万種類もの製品は、一度引き払って再構築する必要がある。

このCommentの連署人の1人でもあるUhlénは、提案した計画を「現実的ではない要望」だとしている。彼の見積もりでは、Bradburyの希望する「組換え抗体」は従来の選別回収方法に比べて製造コストが1種類当たり10~100倍かそれ以上かかり、またそうした抗体が従来品よりも性能が優れているとは限らないという。「結局は、実験の適用条件で

その抗体がどう機能するかの方が重要で、塩基配列が明確に分かっていても、その抗体がちゃんと働いてくれるかどうかは分からないのです」と彼は言う。また他には、動物を免疫化する方法を使わず、例えばウイルスでの抗体の発現や最適化など、抗体を安価で迅速に製造する信頼度の高い方法を見つけようとする取り組みもある。

現時点で利用可能な抗体の特性を明らかにすべきだという圧力は、急速に高まっている。再現性を改善する取り組みの一環として、独立した組織に協力を求めて市販抗体の認証プログラムを確立することを検討し始めている研究者もいる。また、*Nature*を含むいくつかの学術誌は、研究で使った抗体が特定用途のためにプロファイル解析されていることを、論文で明確にするよう著者に求めている。

抗体の品質は急には上がらず、ゆっくと改善されていくだろうと、NeuroMabのTrimmerは話す。彼が期待するのは、プラスのフィードバック効果が表れることだ。つまり、研究者が実験データの人為的影響に気付けば、結果の正当性に対してもっと慎重になり、さらなる人為的影響を見つけ出そうとするようになる。Trimmerによれば、抗体の検証に対して無頓着であった研究界や試薬業界は変わりつつあるという。「事態はわずかですが良くなっています。この抗体問題を今後も話題にし続ける必要があります」と彼は話す。

(翻訳: 船田晶子)

Monya Bakerは、米国カリフォルニア州サンフランシスコに在住し、*Nature*の記事の執筆や編集に携わっている。

1. Begley, C. G. & Ellis, L. M. *Nature* **483**, 531-533 (2012).
2. Prassas, I. & Diamandis, E. P. *Clin. Chem. Lab. Med.* **52**, 765-766 (2014).
3. Michel, M. C., Wieland, T. & Tsujimoto, G. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **379**, 385-388 (2009).
4. Egelhofer, T. A. et al. *Nature Struct. Mol. Biol.* **18**, 91-93 (2011).
5. Berglund, L. et al. *Mol. Cell. Proteom.* **7**, 2019-2027 (2008).
6. Bordeaux, J. et al. *BioTechniques* **48**, 197-209 (2010).
7. Bradbury, A. & Plückthun, A. *Nature* **518**, 27-29 (2015).

レーザー兵器が現実

Laser weapons get real

ANDY EXTANCE 2015年5月28日号 Vol. 521 (408-410)

長年SFに欠かすことのできない小道具だったレーザー兵器が、ついに現実の戦場に近づいてきた。それを可能にしたのは光ファイバーだ。

米国ニューメキシコ州。乾いた大地の上空をすべるように飛行していたドローンが、突然コントロールを失って、きりもみ状態で落下していく。

続いて、発射された迫撃砲弾が、空中で高く弧を描いてからの的に向かって降下し始めるが、これも突然燃え上がり、爆発する。

砂漠に止められた砂色の大型トラックの上では、立方体の装置が素早く回転し、目に見えない赤外線ビームを発射して、標的を1つ1つ破壊していく。高エネルギーレーザー移動式実証機 (High Energy Laser Mobile Demonstrator ; HEL MD) と呼ばれるこの装置は、航空宇宙産業界の巨大企業ボーイング社 (米国イリノイ州シカゴ) が米国陸軍のため

に開発したレーザー兵器の試作機である。トラック内では、同社の電子物理工学者Stephanie Blountがノートパソコンのスクリーンに現れる標的を凝視し、手に持ったゲーム用コントローラーを使ってレーザーを誘導している。「かなりゲーム的な感覚です」と彼女は言う。

それはそうだろう。レーザー兵器は現代のテレビゲームに欠かすことのできない小道具だ。それにSFの世界では、1960年に最初のレーザー発振が実現する何十年も前から、各種の光線銃が普通に登場していた。けれども、レーザー兵器はもはや空想の産物ではない。近年、米国と欧州ではレーザー兵器がいくつも開発されている。ボーイング社のHEL MDは、数あるレーザー兵器の中の1つ

にすぎない。レーザー兵器が実現した主な理由は、光ファイバーを使ったファイバーレーザーの登場にある。ファイバーレーザーは従来のレーザーに比べて安価なだけでなく、移動可能で、頑丈なのだ。また、安定したレーザー光線を発生させられるようになった。

今日のファイバーレーザー兵器の出力はキロワット (kW) 級だ。これは、冷戦時代に「スターウォーズ計画」と呼ばれた米国の戦略防衛構想 (SDI) で目標とされていた「核弾頭を搭載した弾道ミサイルを迎撃できる」メガワット級のレーザーに比べると桁違いに小さい。

SDI計画のレーザー兵器は実現せずに終わったが、現代の控えめなレーザー兵器は、現実配備されようとしている。ボーイング社が行ったようなさまざまな試験からは、従来の防衛システムよりも格段に少ない費用でテロリスト集団の脅威に対抗できることが示されている。「小型の迫撃砲や下水管を加工して作ったロケット弾のような安価な武器に対抗するための兵器として、極めて費用対効果が高いのです」とBlountは言う。

米国海軍は2014年末に、実験的な艦載レーザー兵器システム (Laser Weapon System ; LaWS) を使ってテロリストや海賊が使う形状の小型ボートを攻撃できることを証明し、現在ペルシャ湾に配備されている輸送揚陸艦USSポンズにこれを搭載した。

開発者によると、レーザー兵器を実戦で配備するためには、出力の低さから霧や雲の中での扱いにくさまで、多くの問



ボーイング社のファイバーレーザー兵器 HEL MD は、ドローンを撃ち落とすことができる。

題を克服しなければならないという。それでも安全保障の専門家たちは、レーザー兵器の可能性を真剣に考え始めている。新米国家安全保障センター（Center for a New American Security；CNAS）の先端技術の専門家 Paul Scharre は、2015年4月に発表したレーザー兵器に関する報告書で、「半世紀近い研究の末に、米軍はついに実戦に使える指向性エネルギー兵器を配備しようとしている」と記している¹。

期待から失望へ、そして復活へ

レーザー兵器は昔から兵器開発者を魅了してきたが、SDI計画が進められていた1980年代から1990年代にかけては特に熱心に研究されていた。米国がレーザー兵器研究に支出した金額がピークに達したのは1989年のことで、CNASの報告書¹によると、政府はこの年、2014年の貨幣価値にして24億ドル（約2400億円）に相当する金額を研究に支出したという。レーザー兵器研究への資金提供は、当時に比べると少なくなったが、いまだに続けられている。しかし、飛んでくる弾道ミサイルを撃墜するという当初の目標を達成するのは不可能であることが確定している。

レーザー兵器のポイントは、エネルギーを小さな1点に集中させることで、標的を高温にして無力化することにある。また、戦場で使用するためには、小型で移動可能な装置でなければならない。これは口で言うほど容易ではない。例えば米空軍は、弾道ミサイル防衛システムの一環として1996年に空中発射レーザー（Airborne Laser；ABL）計画に着手した。当時は、弾道ミサイルを無力化させるために必要なメガワット級の高出力レーザーを電氣的に励起させることができなかつたため、化学反応によって励起できる酸素ヨウ素化学レーザー（chemical oxygen iodine laser；COIL）を利用することにした。けれどもCOILは非常に大きいためにボーイング747型機でしか輸送できず、レーザー用の化

学燃料を積み込む余地がほとんどなかった。ABL計画のビーム制御技術を提供したロッキード・マーチン宇宙システム社の指向性エネルギーシステム部門長 Paul Shattuck は、「COILには遠隔混合ユニットと数万kgの重さの化学薬品が必要でした」と言う。

米海軍研究所（ワシントンD.C.）の指向性エネルギー物理学部門の上級科学者 Phillip Sprangle によると、もう1つの大きな問題は^{ちり}大気だったという。レーザー光線は塵や自然の乱流に散乱されるだけでなく、大気中を通過することにより「熱ブルーミング（thermal blooming）」も引き起こす。強力なレーザー光線が大気中を伝播すると、空気はレーザー光線を吸収して高温になり、レーザー光線が拡散してしまう。そうなると、レーザー光線のエネルギーは散逸してしまうのだ。

ABL計画にとって幸いなのは、この問題が、天文学者が明瞭な星像を得るのに用いる手法に似た補償光学技術によって解決できる（*Nature* 517, 430-432; 2015参照）ことだ。こうした補償光学技術では、鏡を使って乱流の影響を打ち消すようにレーザー光線を自動的に歪ませることで、眼鏡をかけて目の取差を修正するのと同じ効果を得る。「レーザー光線が大気中を通過する際に大気をきれいに整えて、首尾よく標的に到達できるようにするのです」と Shattuck は言う。

補償光学技術が進歩したことで、2010年には、米国の空中発射レーザーは飛んでいる弾道ミサイルを破壊できるようになった。けれどもその頃には、米国防総省は大きさなどに伴う輸送上の問題によりCOILを使うタイプの兵器への情熱を失い、2012年初頭にABL計画を中止してしまった。同省の高エネルギーレーザー全般への支出も減らされ、2007年には9億6100万ドル（約960億円）だったのが、2014年には3億4400万ドル（約340億円）になってしまった。

注目のファイバーレーザー

ただし研究資金は消えてなくなったわ

けではない。より経済的に結果を出せるファイバーレーザーへと注目が移ったのだ。1963年に発明されたファイバーレーザーは、1990年代以降、IPG フォトニクス社（米国マサチューセッツ州オックスフォード）ほぼ一社の努力によって進歩してきた。棒状や板状や円盤状の固い結晶を使ってレーザー光線を発生させる他のタイプの固体レーザーがかなりの大きさになるのに対し、ファイバーレーザーで使う細い光ファイバーは、コイル状に小さくまとめることができる（「ファイバーレーザー」参照）。光ファイバーは、DVDプレーヤーに用いられる安価なレーザーダイオードをもっと明るくしたものから光学エネルギーを集め、その光を増幅して高い出力を得ることができ、電気光変換効率は30%以上になる。この効率は、他のタイプの典型的な固体レーザーの2倍以上で、COILなどの化学レーザーに近い。また、光ファイバーは細くて長いので、体積に対する表面積の比率が大きく、廃熱を素早く放出することができる。これにより、レーザーの寿命が延び、管理の負担も軽減できる。

1990年代には、ファイバーレーザーのこうした長所にまず注目が集まり、インターネットのデータを担って海底ケーブル中を進む光信号の増幅に利用されるようになった。IPG フォトニクス社は2000年代初頭から溶接・穿孔・切断などに用いるkW級の産業用レーザーの開発に力を入れるようになり、こうした装置が軍事研究者からも注目された。

2010年頃、ロッキード社の Shattuck のチームはイスラエル市民の声を耳にした。「ガザ地区から発射されるロケット弾の標的にされている村の村長が、『身を守るための道具が欲しい』と言っていたのです」。この声をヒントに同社が開発したのが、ADAM（Area Defense Anti-Munitions）システムだった。ADAMは、IPG社の既製品の10kWのレーザーを利用することで、価格を低く抑えている。ロッキード社は2012年以降、ポートや、ドローン、約1.5km離れた場所から発射

された模擬小口径ロケット弾などの標的を、ADAMを使って無力化できることを示している。同社はADAMの価格や購入者の有無は明らかにしていないが、このシステムを顧客に提供する準備はできているという。

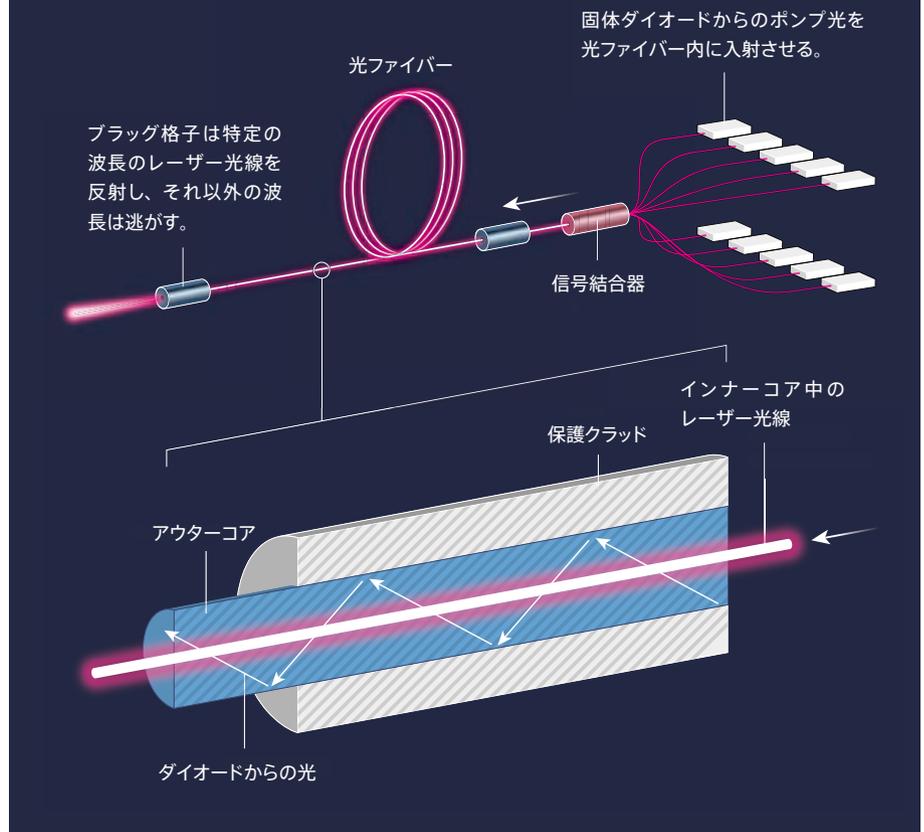
ボーイング社のBlountは、Shattuckよりも口が固い。同社が開発したHEL MDの試作機も既製品の10kWファイバーレーザーを利用している。HEL MDのシステムは自動車のエンジンや別の発電機から電力供給を受けるため、「カップ2杯以下の燃料で、多くの標的を無力化するのに十分な時間、レーザーを照射できます」と彼女は言う。そのため、HEL MDによる防衛は、従来型のミサイルと比べると格段に安上がりだ。ボーイング社の指向性エネルギーシステム部門長のDavid DeYoungは、「ミサイルは安いものでも10万ドル(約1000万円)はしますし、1回発射すればそれで終わりです。レーザー兵器システムなら一発10ドル(約1000円)もかかりません」と言う。

Blountによると、レーザー兵器研究が勢いを取り戻したのは、レーザーそのものだけでなく、画像認識システムと照準システムが進歩したことが大きいという。「照準システムと追跡システムが改良されれば、レーザー光線を標的の最も弱い点にうまく照射できるようになるからです」。

照準のコンピューター化により、HEL MDは完全な自律モードで動作できるようになっている。ボーイング社は2014年5月にこの点を実証できたが、その際に、想定外の問題も浮き彫りになった。HEL MDが発射するレーザー光線は音がせず、目にも見えない上、無力化されても爆発しない標的もあるため、オペレーターが気付かないうちに自動戦闘が終わってしまっている可能性があることが明らかになったのだ。「戦闘は直ちに始まるので、常時スクリーンを睨んでいないと見落としてしまうかもしれないのです」とBlountは言う。「この問題に対処するため、レーザーを発射したときに

ファイバーレーザー

ファイバーレーザーでは、固体ダイオードからのポンプ光が、細いガラス繊維でできたアウターコアの中に閉じ込められる。ガラス繊維をコイル状に巻いても、その中の光には影響しない。ガラス繊維のインナーコアには重金属をドープしてあり、この中を跳ね返りながら進む光は強力なレーザー光線へと変換される。



音が出るようにしています。『スタートレック』や『スター・ウォーズ』の音をたくさん使おうと計画しています」。

結合でパワーアップ

今日のレーザー兵器は、標的に照準を合わせることは戦闘に使えるレベルにきているかもしれないが、出力の点で問題がある。市販のレーザーの10kWという出力は、レーザー兵器として役立つ下限の数値だ。さらに、光ファイバーを使うと、レーザー光線の出力と品質が制限される。高出力になると、光ファイバーの中を大量の光子が通るためにエネルギーの放出が加熱に迫いつかなくなり、光ファイバーが損傷してしまうの

だ。この現象を回避するため、研究者たちは複数のレーザーの出力を結合することに取り組んでいる。

理想的な結合は、それぞれのレーザー光線の波が緊密に同調した形で進む「コヒーレント結合」だ。米国の安全保障研究機関であるマサチューセッツ工科大学リンカーン研究所(レキシントン)のレーザー科学者Tso Yee Fanによると、この手法は電波やマイクロ波の応用分野では広く用いられているという。けれども、コヒーレンスを可視光や赤外線で達成するのははるかに困難だ。それぞれのレーザー光線の波長をほぼ同じにし、その発振面を正確にそろえ、個々の波の山と谷も一致させなければならぬからだ。「無

線周波数の電波やマイクロ波の波長は数cmです。これに対して、光学の世界の波長は1 μ m前後であるため、制御が非常に難しいのです」とFanは言う。

けれどもSprangleは、レーザー兵器に関しては、コヒーレント結合はあまり問題にならないかもしれないと言う。2006年、彼の研究チームが行ったコンピューター・シミュレーションにより、複数のファイバーレーザー光線の「インコヒーレント結合」を1点に照射すると、コヒーレント結合とほとんど変わらないパワーが得られることが示されたのだ²。彼によると、どちらの手法でも「大気の流れ中を長距離にわたって伝播するときには、標的に届くパワーはほぼ同じ」という。彼らは2009年に、鏡を使って4本のファイバーレーザー光線を結合して、3km以上も離れた標的上で直径5cmの点にし、この理論が正しいことを実証した³。

米国海軍研究所は、Sprangleの研究に基づき、市販のファイバーレーザー6台をインコヒーレント結合した30kWのLaWSを開発した。LaWSは2014年9月からUSSポンスに配備され、小型のボートやドローンを標的にした試験が行われている。

ミサイル製造企業のMBDAドイツ社(シュローベンハウゼン)も同様の手法を採用している⁴。彼らは2012年10月に、自社の40kW結合ファイバービームシステムを使って、約2km離れた空中にある模擬砲弾を破壊することに成功した。同社の試験により、「レーザー兵器による攻撃は反射率の高い装甲で防ぐことができる」というSFのアイデアの誤りも証明することになった。鏡のように反射率の高い表面にわずかでも塵が付着していると、そこから高温になるため、反射率の低い表面よりも早く破壊されてしまうのだ。

MBDAドイツ社の未来システム部門長Markus Martinstetterは、高精度レーザー兵器は従来型の爆発物に比べて標的を撃ち落とす際に無関係の人を傷つける恐れが非常に小さいと主張する。「弾薬

の破片を振りまく危険がないため、標的に照準が合ったら、何も考えずに照射を始めてよいのです」。

一方、ロッキード社は、低コストのADAMシステムが標的とするものより複雑であっても遠方であっても攻撃できるレーザー兵器も開発している。2015年の3月には、自社のATHENA (Advanced Test High Energy Asset)システムを使って、試験台に固定した小型トラックの動いているエンジンを無力化することに成功したと報告している。ATHENAでは、空中発射レーザーと同様の補償光学システムを、自社のALADIN (Accelerated Laser Demonstration Initiative) のファイバーレーザーシステムと組み合わせて使っている。

ALADINでは、わずかに異なる波長を持つ複数のファイバーレーザーの出力を結合して30kWのレーザー光線を1本作っている。この「波長ビーム結合」の手法はリンカーン研究所が始めたもので⁵、インターネットのトラフィックを光ファイバーケーブルに送る方法に似ている。Fanは、この手法はコヒーレント結合より簡単で、インコヒーレント結合より高品質のビームを作れるため、遠方の小さな標的を攻撃しやすくなると言う。

CNASの客員研究員で、レーザー兵器に関する報告書¹の筆頭著者であるJason Ellisは、近年の進歩はファイバーレーザー兵器が成熟に近づいていることを確信させるもので、今後、その出力は数百kW級になり、到達範囲も数百kmに広がるだろうと主張する。

これだけの進歩があったにもかかわらず、2014年2月に米国の安全保障の専門家を対象に行われた調査⁶では、指向性エネルギー兵器技術が10年以内に成熟すると考えている人は全体の20%しかいないことが明らかになった。

ローレンスリバモア国立研究所(米カリフォルニア州リバモア)の光子科学プログラムマネージャーであるMichael Carterは、今日のレーザーはSFに登場するレーザーとは全くの別物なのだと言

う。「スタートレックの『フェイザー銃』のようなものではないのです。人々は光速の戦闘について語りますが、今はまだ、標的を無力化するにはある程度の時間が必要です。また、そもそも、強い雨や濃い霧などにより見えない標的をレーザーで攻撃することはできないのです」。彼は、今の世代の実証システムの価値は、より良いレーザーが登場する前に幅広い問題に対処する方法について検討できる点にあるのかもしれないと考えている。「USSポンスで行われていることが新たな戦略的優位性につながるなどと勘違いしてはいけません。戦略的優位性への第一歩にはなるかもしれませんが、単独で切り札になることはないでしょう」。

軍需企業も、自社の研究開発について語る際には誇張しないように気を付けている。例えばMBDAドイツ社は、出力が数十kWのシステムでも、本当に使えるものを作るには3~5年はかかるだろうと予想している。また、今後レーザー兵器が普及しても、霧の深い日などには従来型の兵器の方が有効だろう。DeYoungも、「未来の顧客には両方の兵器を提供し、どちらで身を守るかは自分で選んでもらうことになるでしょう」と言う。

Scharreは、ファイバーレーザー兵器の能力は大したものではないが、5~10年後には米軍の防衛のどこかに組み込まれているだろうと主張する。「スターウォーズ計画のような壮大さも戦略性もありませんが、人々の命を救い、米軍基地や艦船や軍人を守ることはできるからです」。

(翻訳:三枝小夜子)

Andy Exanceは、英国エクセター在住のフリーランスライター。

1. Ellis, J. D. *Directed-Energy Weapons: Promise and Prospects* (CNAS, 2015); available at <http://go.nature.com/eipivo>
2. Sprangle, P., Penano, J. & Hafzi, B. *J. Directed Energy* **2**, 71-95 (2006).
3. Sprangle, P., Ting, A., Penano, J., Fischer, R. & Hafizi, B. *IEEE J. Quantum Elect.* **45**, 138-148 (2009).
4. Mohring, B. *et al. Proc. SPIE* **8733**, 873304 (2013).
5. Daneu, V. *et al. Opt. Lett.* **25**, 405-407 (2000).
6. FitzGerald, B. & Saylor, K. *Creative Disruption: Technology, Strategy and the Future of the Global Defense Industry* (CNAS, 2014); available at <http://go.nature.com/7iwlqa>

進化学

真核生物誕生の力を握る原核生物を発見

Steps on the road to eukaryotes

T. MARTIN EMBLEY & TOM A. WILLIAMS 2015年5月14日号 Vol. 521 (169-170)

真核生物はいかにして核を獲得したのか？ このたび真核生物に最も近縁な原核生物が発見されたことで、真核生物の起源に関する謎の解明につながると期待される。

真核生物は、細胞内に核およびその他の膜で区切られた細胞小器官を有する。真核生物が、細胞内に核を持たない原核生物からどのように進化したかは分かっておらず、対立する仮説が数多く存在する¹が、原核生物から真核生物へと移行する中間段階が見つかっていないため、仮説の検証は困難な状態にある。

そうした中、ウプサラ大学（スウェーデン）のAnja Spangら²は今回、北極中央海嶺の海底熱水系のコア試料から、真核生物にこれまでで最も近縁な原核生物系統を発見し、*Nature* 2015年5月14日号173ページに報告した。この生物群は、これまで真核生物に固有とされてきた遺伝子を複数持っているという。卓越した分析技術に裏付けられたこの論文によって、人類のはるか遠い祖先を含む初期の真核生物進化についての我々の見方は大きく左右されるだろう。

微生物学者のカール・ウーズ (Carl Woese) は1990年に、生物界を真核生物と2つの原核生物からなる3つの系統群（「超界」もしくは「ドメイン」と呼ばれる、界の上の概念）に分けることを提唱した³。現在、多くの教科書では、真核生物（ユーカリア；Eukarya）超界、細菌（バクテリア；Bacteria）超界、アーキア（Archaea、かつて古細菌とされた生物群）超界で定義されるウーズの「3超界（3ドメイン）説」³が採用されている。3超界説の標準的な系統樹では、真核生物の「枝」が、アーキアとの共通祖先か

ら分岐した後特に長くなっているが、この特徴は、長期にわたって多様性が捉えられていないこと、真核生物の祖先の進化の速さ、または中間段階の生物の絶滅の現れなど、さまざまに解釈されている。分子生物学的なツールを使った環境微生物の多様性調査により、この長い枝部分に該当する生物が探求されてきたが、既知のものとは根本的に異なる新たな真核生物群はまだ発見されていない。そのため、この系統樹に描かれている真核生物は、現生の真核生物の特徴として我々が認識している複雑な細胞構造のほぼ全てを備えた、完全な形で登場する¹。

3超界の系統樹は、現在、細胞性生物の多様性を表すものとして最も広く使われている図だが、異論がないわけではない。別の概念に基づく系統樹も複数提唱されており、中でも真核生物系統がアーキア超界内から生じている「2超界」系統樹は、近年の複数の系統学的解析結果がそれを裏付けていることから支持を集めており^{4,6}、特に有力な仮説といえる。2超界の系統樹では、「TACK上門」と呼ばれる多様なアーキア群が、真核生物の起源として位置付けられている⁷。つまり、この系統樹は、真核生物の祖先系統に近縁な生物を探すにはアーキアを当たればよいことを明確に予測しており、この点が3超界の系統樹とは異なるのだ。Spangらによる今回の発見は、この予測に基づく探索での最初の目覚ましい成果である。

Spangらは、海底熱水系付近の堆積物における微生物の多様性調査のため、メタゲノム（群集全体のゲノム）の配列解読を行っていたところ、あるコア試料に、「DSAG (Deep-Sea Archaeal Group)」と呼ばれるアーキア群の配列を見いだした。DSAGはTACKアーキアに近縁な未培養菌群で、深海底の堆積物中に大量に存在する極めて多様なアーキア群である⁸。メタゲノム解析をさらに進めたSpangらは、1株のほぼ完全なゲノムと、2株の部分的なゲノムを復元することに成功した。そしてそれを基に、進化速度の遅いマーカー遺伝子を用いた最尤法およびベイズ推定法による系統解析を行ったところ、これらのDSAGが互いに近縁で、真核生物と共に単系統群（単一の共通祖先から進化した全ての種を含む分類群）を形成することが判明した。Spangらは、この新たなアーキア系統群を、コア試料が採取された北極中央海嶺の海底熱水系Loki's Castleにちなんで「ロキアーキオータ (Lokiarchaeota) 門」と名付けた。さらに、得られた分岐時期に関する情報を基に系統樹を作成したところ（図1）、真核生物はTACK上門の基部のロキアーキオータ門の内部に位置付けられ、ロキアーキオータがこれまでに発見された中で最も真核生物に近縁の原核生物であることが示唆された。

この系統樹が示す類縁関係を裏付けるように、ほぼ完全なゲノムが得られたロキアーキオータ株のゲノムには、アクチ

ンや原始的な小胞輸送複合体の構成要素、ユビキチン修飾系、そしてRasスーパーファミリーに属するさまざまな低分子GTP結合タンパク質をコードする遺伝子など、真核生物に特有の遺伝子が他の原核生物よりも多く含まれていた。

太古の生物について類縁関係を明らかにし、信頼性の高い進化系統樹を作成することは容易ではない⁵。真核生物とロキアーキオータとの分岐が20億年以上前に起こったと思われることを考えればなおさらだ。そのため、今回得られた「真核生物的な」遺伝子の多さと系統学的解析による知見の組み合わせは、真核生物とロキアーキオータが近縁であるという結論に強い説得力を与えている。

このロキアーキオータは未培養なため、こうした豊富なタンパク質レパートリーの細胞での発現については間接的に推論することしかできない。それでも、今回得られたロキアーキオータのゲノムからは、それが動的なアクチン細胞骨格、小胞輸送能と膜の再構築能、そしてエンドサイトーシスやファゴサイトーシスによる環境からの物質取り込み能を備えた生物であることが示唆される。これらはいずれも、全真核生物の共通祖先において共生細菌の取り込みを可能にし得た形質であり、こうして取り込まれた共生細菌が現生の真核生物に不可欠な細胞小器官であるミトコンドリアの原型となった可能性がある¹。ロキアーキオータのゲノムは、これらの遺伝子を除けば完全にアーキアのものであることから、真核細胞発生の基礎となった事象はアーキア内で起きたとする仮説とも整合する^{1,9}。

ロキアーキオータの発見は、系統学で古代の類縁関係が推論できることを示す強力な証拠になるとともに、単一細胞およびメタゲノムの塩基配列解読との組み合わせが、真核細胞の構成要素の起源に関する仮説を検証するための強力な分析ツール一式になることを示している^{1,5,6}。また今回の技術は、さらなる研究、例えば、細胞内共生の結果ミトコンドリアになった細菌を特定したり、真核

真核生物とアーキアとの最終共通祖先

- ・細胞骨格
- ・膜の再構築
- ・ユビキチン修飾
- ・エンドサイトーシスやファゴサイトーシス

真核生物の最終共通祖先

- ・核
- ・ミトコンドリア
- ・膜で区切られた細胞小器官

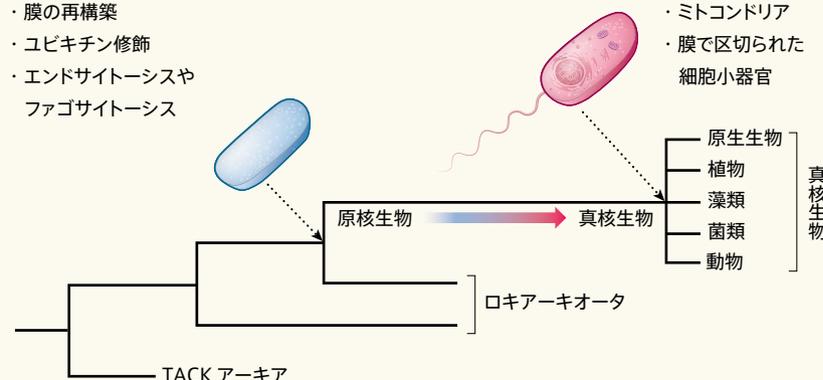


図1 ロキアーキオータと真核生物との類縁関係

今回、Spangら²が作成した系統樹では、新たに記載されたアーキア門である「ロキアーキオータ (Lokiarchaeota) 門」の内部に真核生物が位置付けられている。ロキアーキオータのゲノムには真核生物様の遺伝子が既知の他のアーキア類よりも多く含まれており、このことは、細胞骨格、膜の再構築、ユビキチン修飾、そしてエンドサイトーシスやファゴサイトーシスの能力など、真核生物の特徴の一部がすでに真核生物とアーキアの間で進化していた可能性を示している。Spangらの発見は、今後別の新たな系統が発見されてアーキアと真核生物との進化的空白がさらに埋まり、核やミトコンドリア、小胞体などの重要な細胞の新機軸が生じた年代がさらに正確に判明する可能性を示唆している。

生物ゲノムの主要な要素を構成する多くの細菌遺伝子の起源を探ったりすることにも応用可能だ。リボソームRNA分子をコードする遺伝子の塩基配列は分類学的研究で一般的に利用されており、ロキアーキオータやその近縁生物を多く含む環境試料の発見と分類に役立つ。そうした試料の分析が進めば、目的のアーキア株の分離や培養が容易になり、それらの生物学的特徴や代謝についての詳細な研究が可能になるだろう。

真核生物の祖先をアーキア超界内に探すという、ごく最近開拓されたばかりの分野において、そのカギを握る新系統群がこれほど早く発見されたことで、真核生物とより近縁なアーキアの発見も間近かもしれない、という期待が高まる。そうした近縁生物のゲノムや細胞の特徴が明らかになれば、真核生物とアーキアとの最終共通祖先に関するさらに詳細な構図を描くことができ、また真核生物を定

義付けるのに使われている数々の進化的新機軸が生じた年代を突き止めるのにも役立つ可能性がある。これまでで最も真核生物に近いロキアーキオータの発見と、原核生物界から今後続々と新たな発見が得られるという展望は、真核生物の起源に関する研究がようやく検証可能な段階に到達したことを意味している。■

(翻訳：小林盛方)

T. Martin Embley と Tom A. Williams は、ニューカッスル大学細胞分子生物科学研究所 (英国ニューカッスルアポンタイン) に所属。

1. Embley, T. M. & Martin, W. *Nature* **440**, 623–630 (2006).
2. Spang, A. et al. *Nature* **521**, 173–179 (2015).
3. Woese, C. R., Kandler, O. & Wheelis, M. L. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **87**, 4576–4579 (1990).
4. Lake, J. A., Henderson, E., Oakes, M. & Clark, M. W. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **81**, 3786–3790 (1984).
5. Williams, T. A., Foster, P. G., Cox, C. J. & Embley, T. M. *Nature* **504**, 231–236 (2013).
6. McInerney, J. O., O'Connell, M. J. & Pisani, D. *Nature Rev. Microbiol.* **12**, 449–455 (2014).
7. Guy, L. & Ettema, T. J. G. *Trends Microbiol.* **19**, 580–587 (2011).
8. Jørgensen, S. L., Thorseth, I. H., Pedersen, R. B., Baumberg, T. & Schleper, C. *Front. Microbiol.* **4**, 299 (2013).
9. Lane, N. & Martin, W. *Nature* **467**, 929–934 (2010).

幹細胞

バランスを保つことで多能性を安定化

Equilibrium established

KYLE M. LOH & BING LIM 2015年5月21日号 Vol. 521 (299-300)

多能性細胞は体内のあらゆる種類の細胞を作り出すことができる。
 このような多能性状態は、Wnt シグナル伝達の阻害などの「合図」によって獲得され、
 多様な細胞を作り出すためのバランスを維持した状態であることが分かった。

道教では「二元性の達成」を2つの相対する力がバランスを保って共存する状態と説くが、今回、この状態が幹細胞にも確認された。幹細胞はあらゆる可能性の中心に位置することで、血液から骨や脳まで、多種多様な組織を形成する可能性を秘めている。このようなさまざまな可能性のバランスを保つことは、幹細胞性の獲得および維持に重要である¹。このほどソーク生物学研究所(米国カリフォルニア州ラホヤ)のJuan Carlos Izpisua Belmonteの研究チームは、幹細胞がこのようなバランスを保つのに、細胞のシグナル伝達経路の1つであるWnt経路の中和が役立っていることを*Nature* 2015年5月21日号316ページで報告した²。

体内のあらゆる種類の細胞を作り出すことができる幹細胞は多能性を持つといわれる³。多能性とは珍しい状態ではなく、発生段階の異なる少なくとも2つの関連細胞種に備わっている特性である。マウス胚に出現する最初の多能性細胞は広範な細胞系譜に分化する可能性を秘めており、ナイーブ型と呼ばれる⁴。ナイーブ型多能性細胞は形成されるとすぐに、分化に向けたプライミングを受ける⁴。つまり、FgfやWntなどのタンパク質を含む、多くの細胞外シグナルによって、特殊化したさまざまな細胞種のうちの一つになるための指示を受けるのである。このような指示を受けた多能性細胞はプライム型と呼ばれ、具体的には外胚葉(皮膚や脳

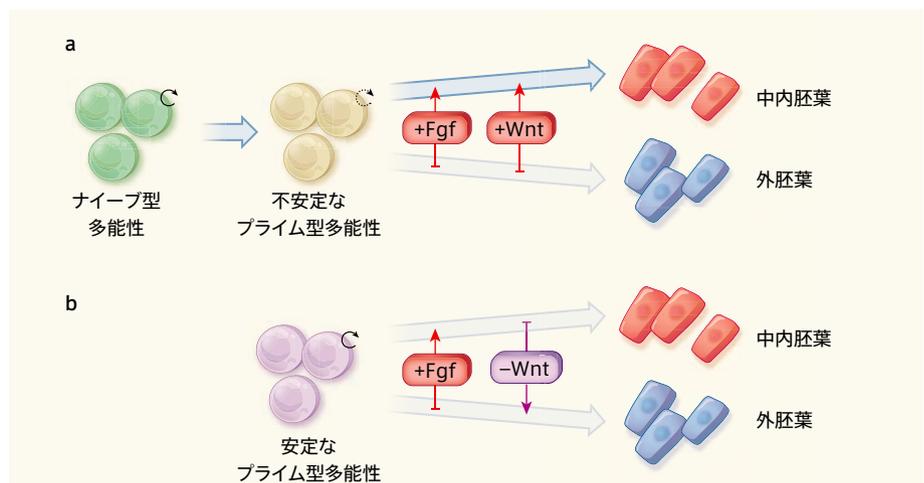


図1 幹細胞のシーソーを安定化する

- a 正常な発生過程では、ナイーブ型多能性細胞は体内のあらゆる細胞種を作り出す能力を持つが、成熟することでプライム型多能性細胞になる。このようなプライム型多能性細胞はさまざまなシグナル伝達経路に応答して分化し、より特殊化した細胞種(中内胚葉あるいは外胚葉)になる。Fgfシグナル伝達やWntシグナル伝達は共に、外胚葉の形成を阻害し、中内胚葉の形成を促進する。
- b 研究チームは、プライム型多能性細胞が中内胚葉と外胚葉の運命の間の不安定なシーソーの上に位置していることを実証した²。Fgfシグナルの供給と同時にWntシグナルを阻害すると、プライム型多能性細胞を安定化することができる。

の組織の前駆細胞)か、中内胚葉(血液、骨、腸および他の臓器の前駆細胞)³のどちらかになることができる(図1a)。

プライム型多能性細胞は迅速に分化する準備ができており、従って、不安定な状態にある¹。プライム型多能性細胞は、胚から取り出され、培養皿で培養されると、自然に多能性を喪失し、分化した細胞種になることが多い⁵。この現象は、一部はWntやFgfタンパク質の作用に起

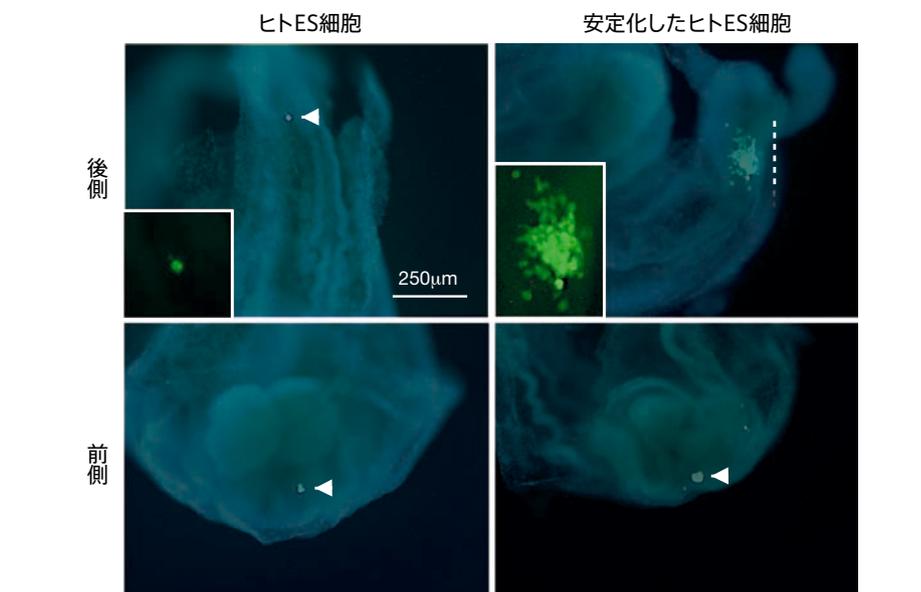
因している。これらのタンパク質は、中内胚葉への分化を誘導し、外胚葉の形成を阻止する(図1a)^{6,7}。

プライム型多能性細胞はWntを産生する。そのため、自然に自身の分化を促進している可能性がある^{5,8,9}。そこで、研究チームのJun Wuと岡村大治(現 近畿大学)らは、プライム型多能性細胞でWntを阻害すれば中内胚葉への分化を阻止することができ^{5,10,11}、また

同時にFgfを供給することで外胚葉の形成も制限できるのではないかと推論した(図1b)。相対する細胞系譜への分化を誘導する力のシーソーを安定化することによって、シーソーの支点を細胞系譜が拘束されていない多能性状態に持つてくることができるかもしれない。今回、Wuと岡村らは、この仮説に基づきWnt阻害剤とFgfを含む培養条件でヒト、マカクサル、チンパンジーあるいはマウスなどのプライム型多能性細胞を培養したところ、その由来にかかわらず細胞を「安定化」できることを見いだした。

彼らは、この方法で安定化されたプライム型多能性細胞が外胚葉や中内胚葉の細胞に分化する能力を保持しているかどうかを調べるために、安定化されたヒト多能性幹細胞を、培養系のマウス7.5日齢着床後単離エピブラストの異なる領域(前側、遠位側、後側)に移植した。安定化されたヒト多能性細胞はマウス単離エピブラストの後側に移植した場合のみ組み込まれた。そして、生着した細胞は本来の発生プログラムを再開し、エピブラストにおいてヒトの外胚葉や中内胚葉に特異的な遺伝子を発現する細胞に分化した。このときに発現した発生遺伝子の完全なレパートリーについては、より大規模な解析を待たねばならないが、これらの知見から、安定化された多能性細胞は、安定化条件から解放されると分化できることが示された。

安定化された多能性細胞は*in vivo*の発生スケジュールに沿って本来の細胞状態のようにふるまうのだろうか? ナイーブ型あるいはプライム型という多能性細胞の分類はおそらく人工的な二分法で、実際、Wnt阻害剤を加えて培養した細胞における遺伝子発現は、ナイーブ型あるいはプライム型の遺伝子発現とは異なっている。これは、培養条件の調節により安定化された細胞が、それらとは本質的に異なる種類の多能性細胞であることを意味しているのだろうか? それとも、単純に競合する細胞系譜の力のバランスを取り戻したことで、より安定化



培養系のマウス単離エピブラスト(7.5日齢着床後)の後側と前側に、従来の培養条件におけるヒトES細胞(左)と、研究チームが開発した培養条件下で安定化したヒトES細胞(右)を移植した。36時間後、安定化したヒトES細胞のみ、後側で生着が確認された。

されたプライム型多能性を示す細胞種になっているのだろうか? おそらく、人為的に安定化されたこのプライム型多能性細胞は、*in vivo*では胚発生速度が速いため短い期間しか存在しないと考えられ、*in vivo*でこれに相当する細胞を明らかにすることは難しいだろう。しかし、これまでの多能性細胞についての研究¹⁰に照らし合わせると、この安定化された細胞は、ナイーブ型とプライム型の多能性の中間にある細胞に一致するといえるかもしれない。

別の可能性として、研究チームが見出した細胞は人工的であり、発生段階で見られる細胞種ではない可能性も考えられる。これらの細胞のプライミングは、Wnt阻害により書き直されていないが、接着特性が変化して、*in vitro*のマウス単離エピブラストに生着できるようになったのかもしれない。つまり、ある程度人為的な操作の影響を受けて安定化された結果、単離エピブラストの後側のみ生着できるようになった可能性があるのだ。一方、マウス由来の従来のプライム型多能性細胞はエピブラストの全ての領域に生着できる。この差の理由は解

明されていない。

最後に、細胞系譜のバランスが保たれているという考え¹は多能性幹細胞以外の細胞にも当てはまる可能性があり、腸¹²、あるいは血液¹³の幹細胞のように、より特殊化した細胞にも拡大できるかもしれない。幹細胞では、相対する細胞系譜に分化できる可能性が共存する状態にあるなら、次に、競合する細胞系譜の力のバランスを保つことが、さまざまな種類の幹細胞の安定化や捕捉の決め手になるかもしれない。

(翻訳: 三谷祐貴子)

Kyle M. Loh は、スタンフォード大学医学系大学院(米国カリフォルニア州)、Bing Lim は、トランスレーショナル医学研究センター(シンガポール)に所属。

- Loh, K. M. & Lim, B. *Cell Stem Cell* **8**, 363-369 (2011).
- Wu, J. et al. *Nature* **521**, 316-321 (2015).
- Loh, K. M., Lim, B. & Ang, L. T. *Physiol. Rev.* **95**, 245-295 (2015).
- Nichols, J. & Smith, A. *Cell Stem Cell* **4**, 487-492 (2009).
- Tsakiridis, A. et al. *Development* **141**, 1209-1221 (2014).
- Greber, B. et al. *EMBO J.* **30**, 4874-4884 (2011).
- Loh, K. M. et al. *Cell Stem Cell* **14**, 237-252 (2014).
- Blauwkamp, T. A., Nigam, S., Ardehali, R., Weissman, I. L. & Nusse, R. *Nature Commun.* **3**, 1070 (2012).
- Sugimoto, M. et al. *Stem Cell Rep.* **4**, 744-757 (2015).
- Kurek, D. et al. *Stem Cell Rep.* **4**, 114-128 (2015).
- Sumi, T., Oki, S., Kitajima, K. & Meno, C. *PLoS ONE* **8**, e63378 (2013).
- Yin, X. et al. *Nature Meth.* **11**, 106-112 (2014).
- Fares, I. et al. *Science* **345**, 1509-1512 (2014).

パテントトロール対策が一步前進

A patent problem

2015年5月21日号 Vol. 521 (259-260)

パテントトロールが訴訟提起によって負うリスクを高くすることは、特許制度の濫用をやめさせる1つの方法にすぎない。

2015年3月、法学者と経済学者51人が、連名で米国議会に宛てた書簡で、濫用的な特許訴訟の増加への対策実施を強く要請した。この書簡によれば、過去5年間に特許訴訟の経済的影響に関する20編以上の論文が発表されており、そこには厳しい見方が示されている。特許訴訟が研究開発を妨げ、新会社の設立にブレーキをかけているというのだ。

それから1カ月も経たないうちに、別の40人の学者グループが、特許訴訟の影響が誇張されているとして反論を公表した。彼らは、特許訴訟は減少傾向にあり、その抑制を図れば、発明者に対する特許保護が弱体化し、米国の「技術革新の原動力」が損なわれると主張した。

米国議会は、パテントトロールが提起する訴訟に対する厳重な取り締まりを求めるテクノロジー系企業とオバマ米国大統領の要請に対応することを目指して、こうした不透明な状況の中、慎重に事を進めてきた。パテントトロールとは、おとぎ話の登場人物ではなく、企業相手に身代金目的の監禁まがいの行為をしている連中のことで、特許のライセンス料を支払わないなら大金のかかる長期間の訴訟を起こすと言って、技術革新を利用する組織を脅している。2013年には、そうした訴訟を規制する法案が提出されたが、2014年に上院で否決され廃案となった。現在、議会で新たな進展があるようだ(*Nature* 2015年5月21日号270ページ参照)。

学術的な議論の大半は、米国議会を悩ませている「トロールの定義」という問題に行き着いている。大学も研究者の発

明を利用して製品やサービスを作り出したい者に特許をライセンスしており、ライセンス料を取っていることも多い。そのため大学は、トロールよりも丁寧な表現である「特許不実施主体」だとされるが、この2つの名称は混用されることが多い。

ほとんどの学者は、大学の活動が社会的利益の実現を目指すものであり、その特許取得活動によって学術的発見に基づいたイノベーションが促進されていることを例に挙げ、大学とトロールは別ものと考えべきだと主張している。大学のこうした活動に対し、トロールのそれは、権利範囲の広い弱い特許を大量に保有するというものだ。その目的はただ1つ、こうした特許を利用して訴訟を提起して、訴訟費用による事業上の損失を避けたい企業との和解を勝ち取ることにある。米国の上院議員は、こうした区別をすることに賛成しているようで、2015年4月にパテントトロールを取り締まる法案の一部から大学を除外する修正案を提出した。

しかし、パテントトロールと大学の境界線は曖昧だ。大学の中には、特許の収益化に非常に熱心で、トロールと思われる企業に対しても特許のライセンスを行っているところもあるのだ(*Nature* 2013年9月26日号471ページ参照)。それに対し、2015年3月には米国大学協会と公立・ランドグラント大学協会が正しい方向への一步を踏み出した。加盟大学に対してトロールとライセンス契約を締結しないように要請したのだ。各大学は、そうした要請に留意すべきであ

り、これを無視すれば、議会と国民の信頼を失う恐れがある。4月に上院で高等教育機関を除外する修正案が提出されたのは、大学の強烈的ロビイングを受けたために政治的に必要だったことによるが、国民の広範な信頼がなかったなら、ロビイングにこれほどの説得力はなかったと考えられる。

議会はトロールの定義に取り組んだが、濫用的な訴訟を抑制するためのアプローチについては、原告が訴訟提起によって負うリスクを高くすることが基調となっており、当初からほとんど変わっていない。これは、特許訴訟の制度にとって歓迎すべき改革といえる。特許訴訟の制度は、これまでとても利用しやすい制度であったが、小企業が知的財産を守る能力を露骨に脅かす手段にもなっていた。ただ、この法案が議会で可決されたとしても、議会は根本的な問題には取り組まないだろう。つまり、特許庁から付与された内容的に曖昧で重複した特許があまりにも多いという問題だ。これは、ソフトウェアの分野で特に問題となっているが、他の分野にも影響が及んでいる。

特許訴訟件数は、2013年から2014年で18%減少した。これには訴訟を提起しにくくする措置、例えば、当事者が訴訟を提起せずに特許の有効性を争うことのできる手続きが影響している可能性があるが、パテントトロール法案を万能薬と考えることが大事だ。特許訴訟の濫用を抑制する上でカギとなるのは、依然として特許庁の根本的な改革なのだ。■

(翻訳：菊川要)



Volume 522
Number 7554
2015年6月4日号

フライバイに備える：NASA ニューホライズンズ探査機が冥王星に到達したときに見るもの

GEARING UP FOR THE FLY-BY: What NASA's New Horizons probe will find when it reaches Pluto

表紙は、冥王星系の背後で働く機構を説明するイラストで、「ギア比」は観測される軌道比の1:3:4:5:6を実際に作れるようなものとなっている。M. ShowalterとD. Hamiltonは、NASAのニューホライズンズ探査機が7月14日のフライバイに向け冥王星に高速で接近しているのに関連して、冥王星系から得られた新しい結果を公表し、この探査機が観測する可能性のあるものについて予想している。冥王星の4つの小さい衛星である、ステュクス (Styx)、ニクス (Nix)、ケルベロス (Kerberos)、ヒュドラ (Hydra) は、冥王星とその大きな衛星カロンからなる中央の「二重惑星」の周りの赤道面に近いほぼ円形の軌道を周回している。ハッブル宇宙望遠鏡から得られた画像の解析では、ステュクス、ニクス、ヒュドラが、三体共鳴により結び付いていることが示された。その他の天体による摂動により、それがなければ安定なこの配置にカオスがもたらされ、その結果、ニクスとヒュドラは、冥王星-カロン連星の大きなトルクに駆動されてカオス的に自転する。ニクスとヒュドラはカロンと同様に明るい表面を持つが、ケルベロスはこれらよりずっと暗いと考えられる。

がん：転移部位への道を開くのは LOX LOX a key to site of metastasis

腫瘍の中には肺や骨といった特定の組織に転移するものがあるが、多くの場合その理由は不明である。J. Erlerらは今回、乳がんの一部の骨転移は、転移する腫瘍細胞が産生する酵素のリシルオキシダーゼ (LOX) によって駆動されることを明らかにした。LOXは、骨吸収に関わる破骨細胞の形成促進により、骨を傷害する。この損傷部分が血液中を循環する乳がん細胞の着地点となって、がん細胞はそこから増殖して転移巣を作る。従って、LOXの阻害は骨転移を防ぐ方法になる可能性があり、また腫瘍でのLOX発現は、腫瘍の骨転移を起こす傾向を示すバイオマーカーとして使えるかもしれない。

神経科学：ナビゲーションの際の意思決定 Navigational decision making

私たちは、進路を決定する際、位置と経

路についての情報を統合するだけでなく、自分の進路が目標と自分の決定の結果とを反映しているかどうかモニターしている。しかし、海馬がこの後者の情報をどのようにして得ているかは、よく分かっていない。今回、^{いとう ひろし}伊藤 博 (ノルウェー科学技術大学) らはラットで、視床の結合核が、海馬 CA1 領域の場所細胞における経路依存的な活動の源であることを見いだした。結合核のレベルで視床海馬経路を遮断すると、海馬の目標指向発火が減少した。著者らは、現在の位置と、目標に向かう将来の経路の表現の両方において、視床がナビゲーション中の信号の統合における重要な位置だと提唱している。

高エネルギー物理学：B中間子からμ粒子へのまれな崩壊の観測

Rare B meson-to-muons decay observed

素粒子物理学の標準模型を超える物理

学を探索する際の有望な手段の1つは、素粒子衝突型加速器によって生み出される超高エネルギー過程を考察することである。今回、世界最大の素粒子加速器であるCERNの大型ハドロン衝突型加速器 (LHC) において研究しているCMS collaborationとLHCb collaborationが、B中間子からμ粒子への極めてまれな崩壊を観測した結果を報告している。この崩壊で標準模型の予言との食い違いがあれば、それは標準模型を超える理論の有望な候補と考えられている超対称性を示している可能性がある。しかし、CMS collaborationとLHCb collaborationの観測を組み合わせた結果は標準模型を裏付けており、超対称性を示す兆候は全く見られなかった。この春、より高い運転エネルギーで再稼働したLHCによって、B中間子の生成率は高まるため、新しい意外な発見や素粒子の標準模型を超える理論の絞り込みが可能になるかもしれない。

地球物理学：グリーンランドの氷河上湖で排水が起こるわけ

Origins of Greenland's surface lakes

グリーンランド氷床の表面には、温暖な季節に、特に標高が中程度から低い所で湖がよく現れる。こうした湖は急速に排水することがあり、そうした排水の前には水圧破碎事象が起きることが多いが、水圧破碎を引き起こす機構、ひいては湖と広大なグリーンランド水文系との間を関連付ける機構はよく分かっていない。L. Stevensらは今回、密なGPS観測網を用いて、研究対象としたグリーンランド氷床西部の湖では、隣接する氷河^{おうけつ} 罅 (氷床の表面と底部を連結する鉛直の流路) から底部に流れ込んだ水によって生じたと思われる隆起事象が、急速な排水事象に先立って起きていることを示した。この隆起は、氷床が水圧破碎を起こすのに十分な応力を生じさせるので、湖の急速な排水をもたらす。推論ではあるが、著者らは、標高が高い所ではクレバスが比較的少ないので、隆起による破碎機構の地理的な広がりは限定されているだろうと考えている。



Volume 522
Number 7555
2015年6月11日号

粉々に砕く：染色体粉碎（クロモスリプシス）の再現から明らかになった、微小核の染色体破壊への関わり

BROKEN BAD: Recreation of chromothripsis implicates micronuclei in chromosomal disruption

表紙は、Daniel Kohn の連作である『科学に関する思考データセット (Thinking about Science – DataSets)』の1つで、染色体粉碎（クロモスリプシス）を描いた『解体 (Dis-assembly)』である。染色体粉碎は、染色体の大規模な破壊と再編成が含まれる劇的な染色体事象であり、1個の細胞中に含まれる染色体の1つないしは少数だけに起こることが普通で、多様な腫瘍や先天性疾患で観察されている。今回、生細胞画像化法と単一細胞ゲノム塩基配列解読法を組み合わせて用いた研究で、染色体粉碎に類似した再編成が再現された。この研究結果は、単一の染色体が微小核 (micronucleus) と呼ばれる構造へ誤分離されると、この崩壊事象が起こるようになることを示している。これらの断片は細胞分裂後にゲノムへの取り込みが可能で、再編成が起こり、場合によっては染色体粉碎の特性を全て備えたままになる。微小核での染色体の粉碎は、小さな環状染色体断片の形成につながることもあり、これは「DM 染色体」形成の最初の段階であって、がんではこうした染色体構造によって増幅されたがん遺伝子が運ばれる。この研究は、染色体粉碎の基盤となる分子機構を実験的に実証した初めての例である。

き、抗ウイルス防御応答を誘導するらしいことを示した。

幹細胞：単離された腸幹細胞

Isolated intestinal stem cells

培養系で腸幹細胞を一定の割合で含む腸オルガノイドを増殖させることは可能だが、ヒト腸幹細胞のクローンの単離と株の樹立はこれまで成功していなかった。今回 F. McKeon らは、ヒトの小腸および結腸の異なる領域から、幹細胞の特性を持つクローンを単離した。これらの細胞は、培養系でゲノム特性を変化させることなく、複数世代にわたる継代でも安定に維持され、また、腸管に沿った起源部位を反映する特殊化した細胞種に分化した。著者らは、これらのクローン腸細胞を用いて、腸内病原体の影響を評価できることを実証し、これらの細胞を疾患モデル作成や再生医療に利用できる可能性を示している。

生理学：筋肉のように働く外骨格

Exoskeletons that act like muscles

歩くことは最も普通の活動だが、歩行について分かっていることは際立って少なく、ヒトの歩行の美しさや身のこなしを再現できるロボットはまだ作られていない。S. Collins らは今回、簡単な機械的外骨格構造を膝下から足にかけて装着すると、歩行で消費される代謝エネルギーを約7%減らせることを明らかにしている。この知見によって、ヒトの歩行の代謝的コストを減らすには正味のエネルギーの入力は必ずしも必要ではなく、ふくらはぎの筋肉の負担軽減が有効となり得ることが分かった。ただしこのとき、正常な足首の機能は果たしながら、付加される質量や動きの制約に関連する不利益は最小にしておかなくてはならない。



今回開発された、動力源を持たない外骨格。

材料科学：ハイパボリックメタ表面で光を操る

Light manipulation by hyperbolic surfaces

メタ材料は、サブ波長（波長より短い）スケールの周期構造体でできており、天然物質には見られない負の屈折などの光学的効果を実現できる。最近この分野では、メタ表面という二次元メタ材料の構築に注目が集まっている。メタ表面の伝搬損失は、対応する三次元メタ材料より大幅に小さくなる可能性がある。今回 H. Park らは、リソグラフィー法とエッチング法で形成した単結晶銀ナノ構造体を用いて「ハイパボリック (hyperbolic)」メタ表面を作製した。この表面では、表面プラズモンポラリトンと呼ばれる光学励起が、金属と誘電体の界面を伝搬する。そして、作製方法を改良することで、十分に高品質のナノスケール金属構造体のパターンを作り、可視光波長での負の屈折などの効果

を実証した。また、今回の研究では、電子のスピンホール効果の光学版も報告されている。こうした知見は、光学撮像やフォトニック回路の分野において新たな方向性を開拓するものである。

幹細胞：初期胚でのレトロウイルスの活性化

Retroviral activation in the early embryo

ヒト内在性レトロウイルス HERVK にコードされるオープンリーディングフレームは、通常、転写サイレンシングを受けている。今回、J. Wysocka らは、HERVK が8細胞期から着床前エピラストまでのヒト初期胚発生中に発現しており、レトロウイルス様粒子の産生を引き起こしていることを報告した。さらに、ヒト胚性幹細胞誘導過程では HERVK の発現が抑制されること、また、多能性細胞では HERVK アクセサリータンパク質である Rec が、細胞内の RNA に結合で



Volume 522
Number 7556
2015年6月18日号

新発見の植食性恐竜：ヴェロキラプトルに似た新種の恐竜はティラノサウルスの親戚だが植食性

EATS SHOOTS AND LEAVES: Raptor-like dinosaur is vegetarian relative of *T. rex*

表紙は、新発見の恐竜である *Chilesaurus diegosuarezi* が太古のパタゴニアの森林で植物の枝葉を食べているところを Gabriel Lio が復元したイラストである。チリ南部アイセンの化石産地から出土したこの恐竜種は、上部ジュラ系（約1億5000万年前）の原始的な獣脚類であると見なされている。ティラノサウルスやヴェロキラプトルが属する獣脚類というグループは一般に二足歩行性であり、後代の高度に派生した種類のを別にすれば、ほぼ全てが肉食性だった。今回の新種は、獣脚類進化の過程で比較的初期に派生したものでありながら植食性であり、形質の前例のない組み合わせと、恐竜の間で過去に記録されたことのない風変わりな解剖学的構造とを兼ね備えている。今回の発見は、恐竜の進化に関しては、その大筋についてさえ、我々の知識がいかに少ないかをはっきり示している。

感染症：新たな抗マラリア薬

A new antimalarial agent

マラリアの病原体である熱帯熱マラリア原虫 (*Plasmodium falciparum*) にアルテミシニン耐性が広がっていることから、この原虫を標的とする新たな治療法の開発が緊急に求められている。今回 I. Gilbert らは、熱帯熱マラリア原虫の複数の生活環ステージに対して抗マラリア活性を持ち、望ましい薬物動態特性と安全特性を有する化合物 DDD107498 を発見したことを報告している。この化合物は変異原性がなく、単回投与による治療と週1回投与による化学保護という2通りの使い方ができる可能性がある。DDD107498 は、転写伸長因子 eEF2 を標的として細胞質タンパク質の合成を阻害することで作用する。

気候：太平洋の海流に関する現在の考え

Current thinking on Pacific currents

西岸境界流は、大量の熱を緯度方向に輸送できる、幅が狭く流れの速い海流である。北米東岸のメキシコ湾流のような一部の西岸境界流は、主に単一の海岸線に沿って流れるため、比較的研究しやすい。しかし西太平洋では、状況はより複

雑で、複数の境界流が衝突していて、島や海嶺を通り抜け、曲がりくねった海岸線に沿って流れる。D. Hu らは今回、西太平洋の境界流を概観し、こうした境界流がエルニーニョ / 南方振動、インドネシア通過流、アジアモンスーン、南シナ海の海洋循環などに及ぼす広範囲の影響について検討している。過去15年間で観測研究がかなり進展したにもかかわらず、現在の状態と将来起こり得る変化の両方について、大半の側面がまだほとんど分かってない。著者らは、気候が変動する中で、海域の質量収支を合わせたり、西太平洋の境界流を確実に予測したりするには、大きな概念的進歩と技術的な進歩が必要であると示唆している。

細胞生物学：小胞体ファジー受容体の存在場所

ER-phagy receptors mapped

小胞体は膜で作られた複雑なネットワーク構造で、タンパク質や脂質の合成、イオン恒常性、タンパク質の品質管理、細胞小器官の間での情報伝達に関わっている。小胞体はまた、オートファゴソームと呼ばれる膜で囲まれた小胞の供給源でもあり、この小胞はオートファジーとい

う細胞の自己消化過程で輸送媒体として使われている。今回、小胞体自体がオートファジーによる分解の標的となる仕組み、つまり細胞での必要性に応じて小胞体の定常的な代謝回転を確保する過程が、2つの研究によって明らかにされた。I. Dikic らは、FAM134B タンパク質が小胞体に常在する受容体であって、「小胞体ファジー」を促進していることを見いだした。ヒトではこのタンパク質に変異が生じると感覚神経障害が起こることがあるが、マウスでこのタンパク質の発現を低下させると、小胞体構造の拡大と感覚神経の変性が起こる。一方、^{なかとがわひとし}中戸川仁（東京工業大学）らは同じような現象が酵母でも保存されていることを明らかにした。酵母では、小胞体ファジー受容体である Atg40 が細胞膜近傍および細胞質に存在する小胞体に選択的に集積していて、小胞体のこのような領域をオートファゴソーム中に送り込んでいる。また、もう1つの受容体 Atg39 は核辺縁にある小胞体（つまり核膜）に局在し、核の一部をオートファジーのために取りのける過程を誘導して、窒素欠乏条件下での細胞の生存確保に関わっていることが分かった。

有機金属化学：カルボニル付加物を形成する非遷移金属

A non-transition-metal forming CO adducts

遷移金属は複数の一酸化炭素分子 (CO) を結合したり放出したりできるため、この性質が、工業規模の酢酸製造や、ヒドロゲナーゼによる水素分子の酵素的酸化など、多くの化学過程のカギとなっている。遷移金属以外の元素、すなわち主族元素では、その電子配置ゆえに、遷移金属のような錯体化 / 脱錯体化挙動がほとんど見られない。ホウ素は主族元素であり、H. Braunschweig らは今回、2つの CO ユニットが中心のホウ素原子と直接結合したポリレン・ジカルボニルというホウ素系化合物と、CN ユニットの複数含有する類似体を単離した。こうした化合物は、空気や湿気に対して非常に安定であり、遷移金属-CO 化合物と似た化学的反応性も示す。



Volume 522
Number 7557
2015年6月25日号

二重の保護：がん化への道を阻む細胞老化とクライシスという障壁の仕組み

DOUBLE PROTECTION: Dissecting the cell-senescence and crisis barriers that block the road to cancer

表紙は凝縮した有糸分裂染色体（青色）を示すイメージ画。テロメア TTAGGG 反復配列（緑色）と DNA 損傷マーカー（赤色）は共局在しており、これはクライシス中に有糸分裂を自発的に停止した細胞では、テロメアが損傷と認識されることを示している。腫瘍を形成中の細胞は2つの障壁を乗り越えなければ、がん細胞になれない。1つ目の障壁は老化であり、2つ目はクライシスとして知られる増殖遮断である。老化を免れた細胞は、通常はクライシスの間に死ぬが、この段階で細胞死を引き起こすものが何なのかは明らかになっていない。今回、J. Karlsederらは、p53非存在下で老化を免れた細胞ではテロメアが短縮して融合し、この融合が有糸分裂遅延を引き起こすことを明らかにした。有糸分裂の停止中にテロメアはさらに脱保護され、これをDNA損傷装置が検出すると細胞死が誘導される。有糸分裂中にテロメア脱保護が進むと、がん細胞は有糸分裂阻害薬に対して感受性となることから、今回の結果は臨床での治療に使える可能性がある。だが、有糸分裂の停止はチェックポイントの損なわれた細胞でのゲノム不安定性と腫瘍形成に関連することも知られている。

植物科学：植物でのシグナル識別

Signal discrimination in plants

気孔は植物の表面にある小孔で、植物と大気の間での水やガスの交換に関わっている。植物の表皮細胞層での気孔の分布パターンは、位置に関わる合図を介した細胞間情報交換に依存していて、こうした合図の1つがEPF (epidermal patterning factor) と呼ばれる分泌型ペプチドのファミリーである。鳥居啓子 (米国ワシントン大学) らは今回、気孔形成および気孔分布パターンの形成について調べ、予想外のシグナル伝達機構を見いだした。まず、気孔形成の正の制御因子であるストマジエン (Stomagen) と負の制御因子であるEPF2という2つのシグナル伝達ペプチドが、同じ受容体キナーゼERECTAを用いて気孔形成を微調整していることが分かった。これら2種類のペプチドは共に、ERECTAとその共受容体TMM (TOO MANY MOUTHS) に同程度の親和性で結合するので、受容

体への結合に関してこれらは互いに拮抗することになる。活性化されたERECTAが促進性もしくは抑制性のシグナルのどちらを伝達するのかを決定しているのは下流のシグナル伝達であるらしい。*in vivo*でのデータは、EPF2は下流のシグナル伝達成分のリン酸化を引き起こすが、ストマジエンではリン酸化が起こらないことを示している。

心血管疾患：心疾患に伴うフルクトース代謝

Fructose metabolism associated with heart disease

W. Krekらは今回、病的な心肥大に伴って起こる心筋低酸素が、肥大型心筋症のマウスモデルおよび患者の心臓で低酸素誘導因子1 α (HIF1 α) 活性刺激を介して、フルクトース代謝を促進することを見いだした。HIF1 α は次にスプライシング因子SF3B1を活性化し、SF3B1はフルクトース代謝酵素ケトヘキソキナーゼA

(KHK-A) から、フルクトース親和性が高いKHK-Cアイソフォームへのスプライシングの切り替えを引き起こす。SF3B1の枯渇あるいはKHKの欠失は、病的な心肥大と収縮不全を抑制し得る。フルクトースは主要な食餌由来の糖で、肝臓で代謝され、その過剰消費はメタボリックシンドロームのさまざまな病態に関与すると考えられている。この研究から、局所的な低酸素が不適切なフルクトース代謝を引き起こす可能性が示唆され、HIF1 α -SF3B1-KHK-C経路が治療標的として有望であることが明らかになった。

宇宙物理学：観測された高赤方偏移銀河

High-redshift galaxies observed

P. Capakらは、ビッグバンの約10億年後に当たる赤方偏移5~6に存在する9つの典型的な星形成銀河において、中性ガスに対する支配的な冷却線である158 μm の[C II]輝線と塵の放射のサブミリ波測定の結果を報告している。今回の測定によって、こうした年齢の銀河における塵の量が、その約20億年後の典型的な星形成銀河に見られるものより著しく少なく、近傍の低金属量銀河と同程度であることが見いだされた。

惑星科学：海王星質量程度の系外惑星の大気損失

Loss of atmosphere on a Neptune-mass exoplanet

海王星質量程度の系外惑星GJ 436bの紫外スペクトル領域の観測から、新しいトランジットの特徴が明らかになった。トランジットは、紫外スペクトル領域の観測では、可視スペクトル領域での観測に比べてずっと深くより長時間にわたるのである。これは、惑星大気から散逸しつつある大きなガス雲によって惑星が覆われており、それを引きずって動いていることを示している。数値シミュレーションの結果は、GJ 436bが紫外線領域では大きな彗星のように見えることを示している。著者らは、ガスの「尾」は主に水素原子からなると考えており、この系外惑星は初期に大気の10%を失った可能性があることを示唆している。

HIGHLIGHT

痛覚の遺伝的性質

ヒトが痛みを感じる能力を持つ上で必須の遺伝子が同定された。この遺伝子が産生するタンパク質は、新たな鎮痛剤の有望な分子標的である。

先天性無痛症 (CIP) は、肉体的苦痛を感じられないことを症状とするまれな疾患だ。CIP には複数の原因があり、CIP の発症に至る分子レベルの異常を解明すれば、慢性疼痛の治療薬の開発に役立つ可能性がある。

今回、C. G. Woods、J. Senderek の研究グループは、血縁関係のない 11 家系において CIP 患者を同定した。これらの患者の PRDM12 遺伝子は両コピーとも変異していた。この変異を有する者は、生まれつき痛みを感じるができず、不快な暑さと寒さの区別も行えなかったが、その他の感覚はほぼ正常だった。Woods たちは、正常なマウス細胞とヒト細胞を用いて、PRDM12 が特に痛覚受容器 (侵害受容器) とその関連細胞で発現していることを明らかにした。また、Woods たちは、カエルを用いた実験で、PRDM12 タンパク質の発現を抑制したところ、PRDM12 タンパク質が感覚ニューロンの発生に極めて重要な役割を担っていることを発見した。

NEWS & VIEWS

ヒトの異数性は 2 回の分裂が引き起こす難しい問題

交差つまり相互交換は、減数第一分裂で相同染色体がきちんと分離し、適切な染色体数の配偶子が生じる上で不可欠のイベント。ヒト卵母細胞の減数分裂で生じるすべての細胞について、ゲノムワイドな組換えと分配パターンを解析する研究が行われた。その結果、ヒトの異数性の起源についての既存理論の実験的裏付けと、減数分裂での染色体分配に関する

新しい機構、逆分配パターンの発見がなされた。

M. A. Briño-Enríquez & P. E. Cohen

トマトでは糖鎖が大きさを制御

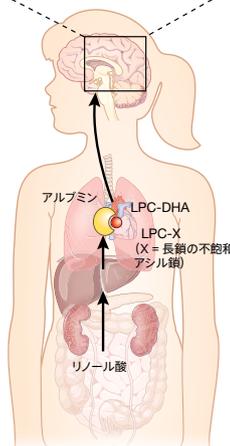
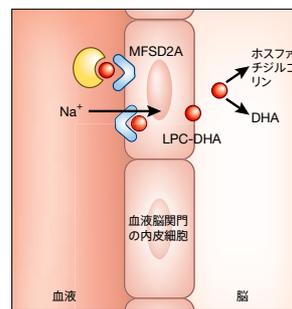
成長した植物体の全ての細胞は、植物のいろいろな部位に分布する分裂組織の細胞分裂に由来する。トマトではペプチドシグナルの翻訳後修飾としての糖鎖付加が、分裂組織に影響を及ぼし、果実サイズに影響を与えることが分かった。

A. Fleming

脂質輸送とヒト脳の発達

ヒト脳の発達過程で脳が迅速にその脂質含量を確立する仕組みや、成人期に脳の脂質含量を維持する仕組みはこれまで未解明だった。今回 2 つの研究により、血液脳関門に特異的に発現することが知られている MFSD2A の不活性化変異が小頭症を引き起こすことが明らかになった。古くからの謎の答えは驚くほどシンプルなものだった。

C. Betsholtz



血液脳関門における脂質輸送の模式図。MFSD2A はリゾホスファチジルコリン (LPC-DHA) に結合し、Na⁺ を共役陽イオンとして脳内への輸送を行う。

NEWS & VIEWS

液体生検で明らかになった固形腫瘍の耐性獲得機構の動的性質

肺がんや結腸がんの患者で「液体生検 (liquid biopsy)」と呼ばれる方法を使えば、治療応答性の監視や腫瘍再発の予測に必要とされる重要なゲノムクス情報が明らかになり、新規治療戦略の理論的根拠が得られるかもしれない。こうした可能性が、2 つの研究によって示された。

C. B. Meador & C. M. Lovly

マクロファージのサイトカイン産生の変化が筋繊維症を促進する

急性の筋損傷の後に起こる筋繊維症は患者を衰弱させるが、慢性的な筋疾患の際には繊維症が命取りになることがある。損傷を受けたり、病変が生じたりした筋肉では、繊維 / 脂肪生成前駆細胞による結合組織生成が回復につながるか、それとも繊維症につながるかに、マクロファージの表現型変化が影響しているらしい。

J. G. Tidball & M. Wehling-Henricks

ヒト褐色脂肪の分化を追跡

脂肪細胞の前駆細胞は、発熱能のある成熟した褐色脂肪細胞に分化することができる。今回 2 つの研究チームが、ヒト褐色脂肪の生検検体から脂肪細胞前駆細胞と成熟脂肪細胞を取り出すのに使える新規マーカーを明らかにした。

M. R. Boon, E. B. M. Nascimento &

W. D. van Marken Lichtenbelt

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 PRPS1 遺伝子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

ANALYSIS

- 双生児：50年間の双生児研究を基盤としたヒト形質の遺伝率についてのメタ解析
- がんゲノム：ヒトがんゲノム調節領域に見つかる高頻度の体細胞変異

ARTICLES

- クリニカルシーケンシング：幅広い疾患群に対するゲノムのクリニカルシーケンシングの成功に影響を与える因子
- 染色体分配：ヒトの卵母細胞および受精卵での組換えおよび染色体分配に関するゲノムワイドな地図を作成し、母親側の組換え率には選択圧がかかっていることを見つけた
- 前立腺がん：限局性多病巣性前立腺がんにおける病巣間のゲノム多様性
- メチローム：ヒト B 細胞分化過程での DNA メチロームの全ゲノムフィンガープリント
- 先天性覚異常：小胞体ストレス応答制御因子 *ATF6* の変異は錐体機能異常症である先天性覚異常を起こす
- miRNA：miR-17~292 の対立遺伝子についてのさまざまな変異マウスを作出し、ポリシストロン性マイクロ RNA 間における機能特化や協調性を明らかにする
- miRNA：Trbp は、miRNA を介した Sox6 の抑制を通して心機能を調節している
- トマト：トマトのシュート分裂組織の大きさはアラピノシルトランスフェラーゼのカスケードが制御する

LETTERS

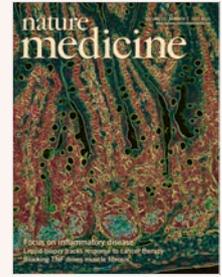
- 下垂体腺腫：10p12.31、10q21.1、13q12.13 の座位のありふれた変異は散発性の下垂体腺腫と関連する
- バセドウ病：HLA インピューテーション法による集団特異的な参照パネルの構築と、その適用による日本人のバセドウ病リスクの同定
- 痛み：転写調節因子 PRDM12 はヒトの痛覚に必須である
- DHA 輸送：脳でのオメガ 3 脂肪酸輸送に必要な *MFS2A* の不活性化変異は致死的な小頭症候群を引き起こす
- LPC 輸送：ナトリウム依存性リゾホスファチジルコリントランスポーター *MFS2A* の部分的不活性化変異は非致死的な小頭症候群を引き起こす
- コヒーシン：CTCF とコヒーシンの結合部位はがんにおいて高頻度に変異している
- *de novo* 突然変異：ヒトの *de novo* 突然変異のゲノムワイドなパターンと性質
- イネ：アフリカイネの高温耐性および適応にはプロテアソーム $\alpha 2$ サブユニット遺伝子の天然の対立遺伝子が寄与している
- イネ：イネ垂種間の硝酸利用の差には *NRT1.1B* の多様性が寄与している

TECHNICAL REPORTS

- 自己免疫疾患：関連する自己免疫疾患の遺伝的リスクのパリアントについての共通の対照を用いた統計的な colocalization 法

COVER

8月号には、炎症性疾患に関する特集が組まれている。表紙はマウスの消化管内壁を覆い、免疫に影響を与える上皮。緑は小腸上皮細胞の細胞膜、オレンジ色は核である。陰窩の底部にあるパネート細胞の顆粒は青色で示されている。



REVIEWS

- **インフラマソーム**：その作用機序、病気における役割と治療法
- **炎症性疾患**：常在記憶 T 細胞の防御免疫と炎症性疾患における新たな役割
- **炎症性疾患**：炎症の開始、調節および消散における自然リンパ球の役割
- **炎症性疾患**：リンパ球が関わる免疫に栄養素由来代謝物が及ぼす影響
- **サイトカイン IL-12 と IL-23**：発見から免疫が仲介する炎症性疾患の標的治療まで
- **自己免疫疾患の不均一性**：遺伝学から得られる病態生理学的知見と新しい治療法との関わり

ARTICLES

- **がん**：*TBC1D16* の潜在性転写産物のエピジェネティックな活性化は EGFR を標的とすることで黒色腫のプログRESSIONを促進する
- **がん**：多領域塩基配列解読により明らかになった原発性乳がんのサブクローン多様性
- **代謝**：クローン解析と遺伝子プロファイリングから明らかになった、ヒトの褐色および白色脂肪前駆細胞熱産生能の遺伝的バイオマーカー
- **糖尿病**：ウロコルチン 3 は、ソマトスタチン依存性の負のフィードバックによるインスリン分泌制御を仲介する
- **肺疾患**：BMP9 による内皮 BMPR-II の選択的増強は肺動脈性高血圧を改善する
- **繊維症**：ニロチニブは繊維 / 脂肪前駆細胞の TNF を介した آپトーシスの促進により慢性筋傷害における筋繊維症を軽減する

LETTERS

- **がん**：大腸がん患者の血液中で見られるクローン進化と EGFR 機能遮断に対する耐性
- **神経変性疾患**： α -シヌクレインによるアミロイド β 斑形成の阻害
- **真菌感染症**：共生細菌による HIF-1 α と LL-37 の活性化は *Candida albicans* の定着を阻害する
- **糖尿病**：糖尿病では好中球が NETosis を起こしやすくなり、これが創傷治癒を障害する
- **動脈硬化**：インターロイキン 18 のアテローム性動脈硬化促進作用はインターロイキン 18 受容体と Na-Cl 共輸送体によって仲介される

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？

Nature ダイジェストのオンラインマガジン版、お試しいただけましたでしょうか？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。

- キーワード検索、おすすめ記事表示、ブックマークなど
情報検索・管理もらくらく。
- 移動中はスマートフォンやタブレットでかんたんアクセス！
- バックナンバーにもアクセスできる！
- PDF もご提供。文献管理ソフトへの登録もかんたん。
- 翻訳記事には原文へのリンクがあるので、読み比べもできる！

コンテンツへのアクセスには購読者登録が必要です。

登録方法：<http://nature.asia/SUBLINK>



Nature ダイジェストはじめよう！

1年間購読 ¥8,210 (税込)

<http://nature.asia/ND-subscribe>

※更新は購読者登録後（左記）

マイアカウントで行うことができます。

EDITOR'S NOTE

モルヒネが、表紙写真のようなフラスコで「醸造」できるようになる！？（8ページ）これは「恐ろしい」技術なのでしょうか、それとも「素晴らしい」技術なのでしょうか。古くは原子力研究然り、最近では高病原性の鳥インフルエンザ研究然り、こうした両義性のある研究は、大きな議論が巻き起こります。「モルヒネ = 麻薬 = 悪用」という構図が世の中にあるのは事実ですが、医療用麻薬消費量は世界的に見ても増加の一途をたどっており、ニーズは今後も高まり続けると考えられています。この新技術は悪用される懸念があり早急な管理・規制が求められますが、医療用麻薬の安定供給に寄与するこの技術を人類の幸せのためにどう利用したらよいかを念頭に置いた検討が重ねられることを願います。（EM）。

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



nature publishing group 

ネイチャー・パブリッシング・グループ

〒162-0843

東京都新宿区市谷田町 2-37 千代田ビル

Tel. 03-3267-8751 (代表)

Fax. 03-3267-8754

www.naturejpn.com

©2015 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group.
All rights reserved. 掲載記事の無断転載を禁じます。

広告のお問い合わせ

Tel. 03-3267-8765 (広告部)

Email: advertising@natureasia.com

編集発行人: 大場郁子

編集: 宇津木光代、松田栄治、菅蒲さやか、

石田みか、山西三穂子

デザイン/制作: 中村創

広告: 藤原由紀

マーケティング: 池田恵子

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

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

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

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

今すぐ、ba.comでご予約ください。



平成27年7月25日発行 第12巻 第8号
編集発行人：大塚郁子

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

発売所：日本出版貿易株式会社
ISSN：1880-0556

