

科学が深まる、世界が広がる

nature ダイジェスト

09
2015

微生物ダークマター研究法

脳内 GPS の「速度計」発見

宇宙にはフラレンがいっぱい

印欧語族の拡散の謎に光

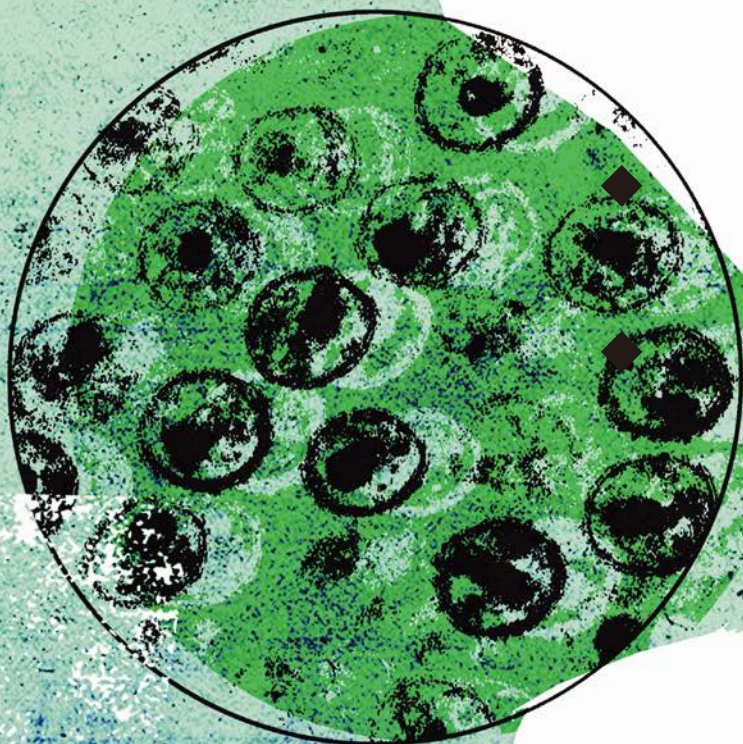
第一世代の星を初めて発見



冥王星と衛星カロンの
予想外の姿

オキシトシン研究の現状

脳に注入できる
神経活動記録装置



乳がん骨転移の
カギを握る酵素 LOX

核膜再形成という
難問の解決法

FROM 日経サイエンス

目に付く雑菌
しょっぱいエウロパの海

本体価格 648 円＋税

Nature ダイジェスト

プリント版の個人購読・書店販売の休止について

平素より Nature ダイジェスト をご愛読いただき、誠にありがとうございます。

長らくご愛読いただきました本誌は、2015 年 4 月オンラインマガジンとして生まれ変わりました。

これを受け、かねてよりご案内差し上げておりましたとおり、**プリント版の個人購読・書店販売は、
今月 2015 年 9 月号をもちまして休止させていただくこととなりました。**

皆さまの長年のご愛顧に心からの感謝を申し上げます。今後はぜひオンラインでお楽しみください。

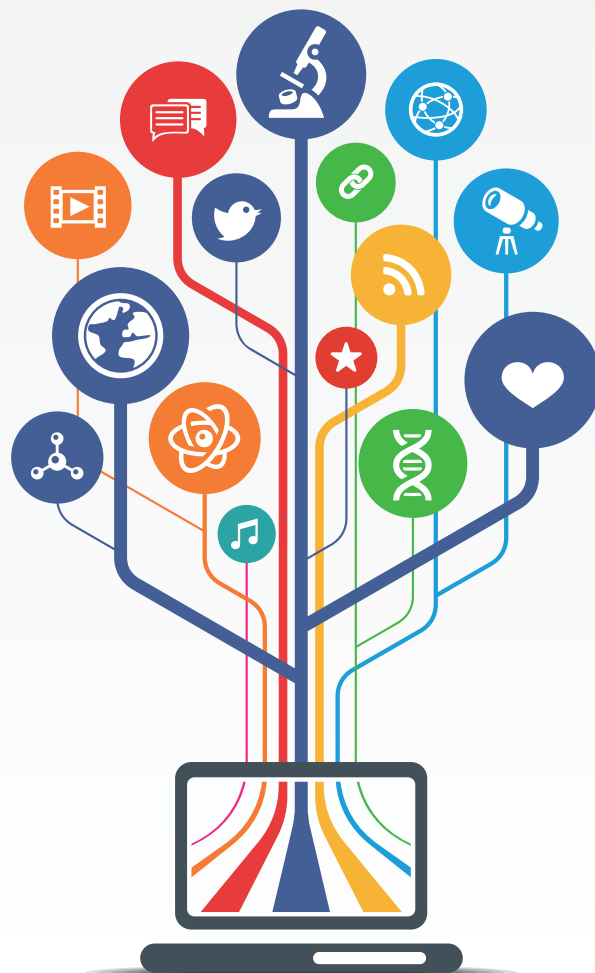
ネイチャー・パブリッシング・グループ
代表取締役 アントワーン・ブーケ

Nature ダイジェスト
編集発行人 大場郁子
制作チーム一同

個人購読（オンライン版）について
<http://nature.asia/ND-subscribe>

法人・研究室購読（プリント版）について
[詳しくは最終ページをご覧ください]

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





PRETTYVECTORS/ISTOCK/THINKSTOCK

微生物ダークマターを探る最新手法 16

表紙画像: GETTY IMAGES

新規抗生物質を求める微生物学者たちは、広大な未知微生物の世界を探索する画期的な手法をこの数年で何通りも編み出している。

NATURE NEWS

- 05 薄暗い海を彩る色とりどりの
蛍光サンゴ
- 07 宇宙にはサッカーボール分子が
いっぱい
- 10 撤去を迫られるハワイの望遠鏡
- 11 第一世代の星を初めて発見
- 12 脳に注入可能な、
超小型の神経活動記録装置
- 14 大規模 DNA 解析で
青銅器時代の秘密に迫る

NEWS FEATURE

- 26 オキシトシンの基礎研究は
始まったばかり

NEWS SCAN

- 09 目に付く雑菌
- 09 しょっぱいエウロパの海

NEWS & VIEWS

- 33 乳がん骨転移の診断・治療の
カギを握る LOX
- 35 核膜再形成という難問の解決法

EDITORIAL

- 37 感染症の流行に対応できる
保健医療体制づくりを急げ

HIGHLIGHTS

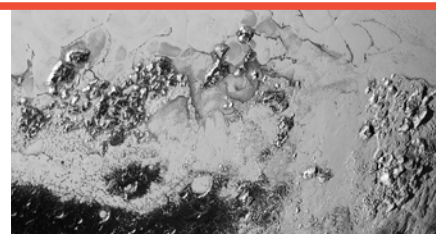
- 38 2015 年 7/2 ~ 7/30 号

RESEARCH ROUND-UP

- 43 Nature Genetics / Nature Medicine

02 冥王星に広がる 驚きの地形と深まる謎

ニューホライズンズが冥王星フライバイに成功し、冥王星と衛星カロンの知られざる姿が写った画像を次々と送ってきている。



NASA/JHUAPL/SWRI

06 「速度計」ニューロンが ラットの脳で見つかった

2014 年のノーベル賞受賞者のチームが、哺乳類の脳内ナビゲーション機構の最後のピース、「スピード細胞」を発見した。



GEIR MOGEN/NTNU

22 ペンタゴンと 生命科学が手を組むとき

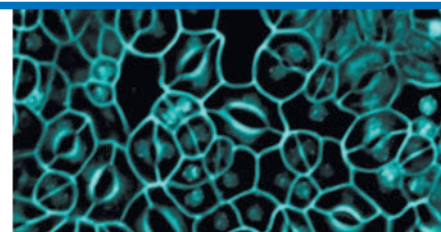
日本の研究開発推進制度 ImPACT のモデル「DARPA」に生物学研究の支援部門ができて 1 年余り。何が行われているのだろう。



DARPA

30 葉の気孔から 発生の謎を解く

「米国で最も革新的な 15 人の植物学者」の 1 人にも選ばれ、2015 年には猿橋賞を受賞した鳥居啓子氏。その発想の源とは。



冥王星に広がる驚きの地形と深まる謎

Pluto's massive mountains hint at geological mysteries

ALEXANDRA WITZE 2015年7月15日 オンライン掲載 (doi:10.1038/nature.2015.17986)

2015年7月14日、NASAの探査機ニューホライズンズが
冥王星のフライバイに成功した。

次々に届く観測画像に映し出される、冥王星とその最大の衛星カロンの予想外の姿は、
科学者たちを魅了するとともに、我々に多くの興味深い謎を投げかけている。

太陽系の外れ、中心から50億km離れた薄暗い宇宙空間を周回する冥王星と、その最大の衛星カロンは、衝撃的なほど活動的で若々しかった。2015年7月14日、NASAの探査機ニューホライズンズは冥王星の上空1万2500kmまで接近し、歴史的なフライバイに見事成功した。間近で撮影された冥王星と衛星カロンの貴重な画像の数々は翌15日から公開され始め、その驚きの内容に今、天文学界は大

いに沸き立っている。

まず意外だったのは、冥王星とカロンが互いに全く似ていないこと、そしていずれも地質学的に活発と見られることだ。冥王星の氷に覆われた表面は実に変化に富んでおり、明るい領域と暗い領域、滑らかな領域と起伏の激しい領域、という対照的かつ多様な要素で構成されている。これに対しカロンの表面は比較的均一で、延々と伸びる巨大な峡谷やク

レーターが見られる程度だが、興味深い発見が少ないわけではない。特に、極域に広がる暗い領域は科学者たちの関心を引き付けている。

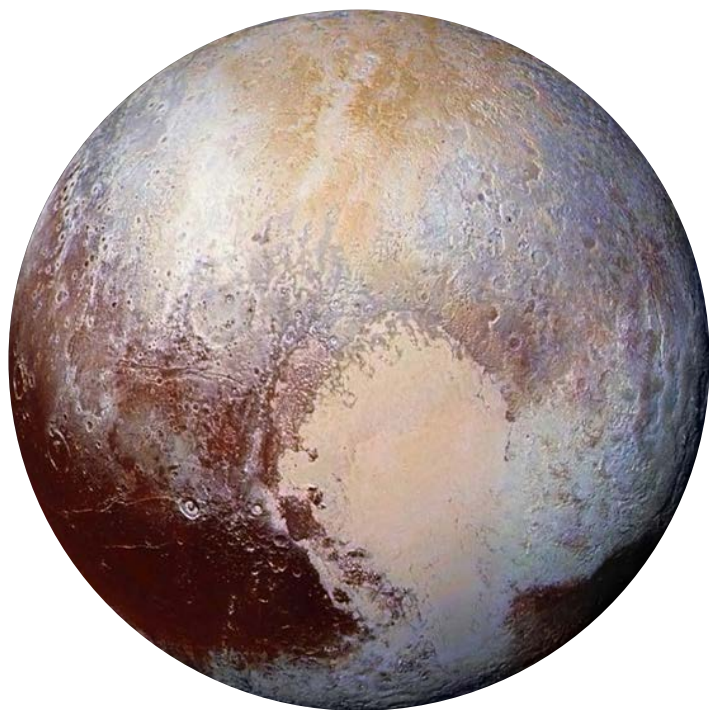
今回のミッションの副プロジェクトサイエンティストであるサウスウェスト研究所(米国コロラド州ボルダー)の惑星科学者Cathy Olkinは、15日の朝、初めて届いた一連の画像を目にしたときの様子を「みんな、興奮しどおでした」と語る。「冥王星もカロンも、私たちの期待を裏切らない姿をしていました」。

冥王星の表面を初めて詳細に捉えた画像には、険しい氷の山々が連なっているのが確認された。高いもので約3500mと富士山に匹敵することから、ミッションチームは、冥王星の山々が主に水の氷で構成されている可能性が高いと考えている。冥王星の表面は窒素やメタンなどの氷で覆われていると予想されているが、約-235℃という表面温度では、これらの氷はもろ過ぎて山を形作ることにはできない。つまり、この環境で強固な「岩盤」になり得るのは、水の氷のみと考えられるのだ。ただし、山頂付近の明るく見える部分は、窒素など水以外の氷で薄く覆われている可能性がある。

この山脈付近にはまた、衝突クレーターが1つも見当たらない。固体天体の表面は通常、隕石などの小天体の衝突によるクレーターで覆い尽くされているが、冥王星にはそうしたクレーターが極めて少ないのだ。ミッションチームはこの理由について、冥王星の表面が地質学的に非常に「若い」ためではないかと考えている。「放射性元素の崩壊熱を熱源として地質活動が起こり、この領域の表面が新しい物質で覆われたのかもしれない」とアリゾナ大学(米国トゥーソン)の惑星科学者Veronica Brayは言う。

明るい領域と暗い領域

冥王星の全体像で特に印象的なのは、ハート形をした平坦な明るい領域と、クレーターが点在する暗い領域とのコントラストだろう。ハッブル宇宙望遠鏡によ



冥王星(疑似カラー)

ニューホライズンズによる新たな計測から、冥王星が直径2370km(地球の18.5%)とこれまで考えられていたよりもわずかに大きいことが判明した。一方のカロンは直径1208km(地球の9.5%)で予想どおりだった。

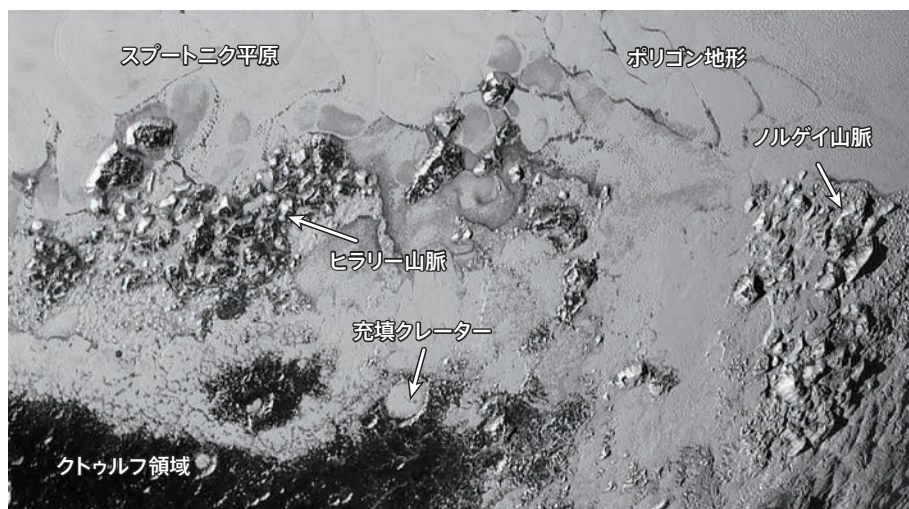
る観測からも、冥王星の表面に明暗があることは分かっていたが、画像がぼやけていてまだら模様しか見えていなかった。今回ニューホライズンズが撮影した画像では、これらのまだら模様が、ハート形の明るい領域と複数の暗い領域として鮮明に捉えられており、明暗の境界線もはっきりと分かる。

NASAの主任科学者Ellen Stofanは、「冥王星は実在する場所であり、信じられないほど複雑な地質学的特徴を持っています。美しく、そして奇妙な場所です」と言う。

ミッションチームは、今回明らかにになった特徴的な領域や地形に、暫定的にさまざまな名前を付けている。例えば、前出の険しい山並みは、エベレストに初登頂した1人であるテンジン・ノルゲイにちなんで「ノルゲイ山脈 (Norgay Montes)」と名付けられた。また、ハート形の明るい領域は冥王星の発見者クライド・トンボーにちなんで「トンボー領域 (Tombaugh Regio)」、赤道付近をほぼ一周する暗い領域 (当初「クジラ」と呼ばれていた) は、米国の作家H.P. ラブクラフトの小説に登場するタコのような姿の神にちなんで「クトゥルフ領域 (Cthulhu Regio)」と呼ばれている。

冥王星の地質学的特徴はこれまでほとんど何も分かっておらず、そのため科学者たちは今回のフライバイにそれほど期待はしていなかった¹。ところが、得られた結果は、いい意味で期待を裏切るものだった。暗い領域にはいくつもの衝突クレーターがあり、クレーターの見られない明るい領域よりも地質学的に古いことが分かる。またクレーターの中には、消えかけていたり部分的に消えたりしているものがあり、未知の地質過程による侵食や埋没の可能性が考えられる。さらに、内部が明るい色の物質で満たされているように見えるクレーターは、地下物質の露出もしくは窒素の氷などが充填している可能性がある。

冥王星の表面の明るさの違いは、地形に加えて、表面を覆う氷の種類の違い



トンボー領域の南西境界域

画面上部にはポリゴン地形を有するスプートニク平原が、下部には暗いクトゥルフ領域が広がっている。クトゥルフ領域には複数のクレーターが認められ、中には明るい色の物質で充填されているものもある。また、この境界部では新たに、高さ1000～1500mの山々が連なっているのが発見され、テンジン・ノルゲイと共にエベレストに初登頂したエドモンド・ヒラリーにちなみ、暫定的に「ヒラリー山脈 (Hillary Montes)」と名付けられた。最初に発見されたノルゲイ山脈は画面右側。

(窒素やメタン、一酸化炭素など) に起因すると考えられる。また、明るさの違いそれ自体が、明暗の差をさらに押し広げている可能性もある。明るい領域は光を反射するために温度が下がり、より多くの氷ができるのに対し、暗い領域は光を吸収するために温度が上がり、氷が溶けやすくなるからだ。

7月17日には、ハート形をしたトンボー領域のより詳細な画像が公開された。ハート形の中央やや左、ノルゲイ山脈の北方には、網目状の模様が刻まれた氷の平原が広がっている。この地形は地球の永久凍土などに特有の「ポリゴン」に似ている。浅い溝により不規則な形状に隔てられた各区画の一边は約20～30kmで、暗い色の物質で満たされている溝や、溝が完全に埋まり逆に小高い丘が形成されている部分もあった。この領域は、世界初の人工衛星スプートニク号にちなんで「スプートニク平原 (Sputnik Planum)」と名付けられた。

また、24日に公開されたスプートニク平原北縁部の近接画像には、窒素の氷からなると思われる「氷河」が、周囲へ

と流れ出している様子が映し出されている。冥王星の表面温度を踏まえると水の氷が流れているとは考えにくい。窒素の氷なら、その厚さが1km程度で、かつ放射性元素の崩壊による地熱があると仮定すれば十分説明が付くと、ミッションチームのメンバーでワシントン大学 (米国セントルイス) の惑星科学者William McKinnonは言う。

トンボー領域は一見均一だが、左半分と右半分とではわずかに明るさが違う。複数の画像データを統合して組成や構造の情報を反映させた疑似カラー画像では、左右の特徴の違いがより顕著だ。ミッションチームはその様子について、左側のスプートニク平原の特徴的な明るい色の氷が、右側さらには下側 (南方) へと流れて広がった結果ではないかと考えている。

「証言者」カロン

衛星カロンもまた、多くの驚きをもたらしている。極域を覆う暗い領域はその最たるもので、黒っぽくて謎めいていることから、非公式に「モルドール (Mordor; J.R.R. トールキン的小説『指輪物語』に

登場する冥王サウロンの王国で「黒の国」という意味)」と呼ばれている。モルドールは暗い色の物質が堆積してできたものと見られ、色の境界が不鮮明なことから、その層は比較的薄いと考えられる。一方、その基盤となっている地形の境界は極めて明瞭で特徴的だ。暗い色の物質の起源については、宇宙線などによる表面の水の変色や、冥王星から流出した大気成分の堆積、そしてカロン内部からの揮発性物質の放出など、さまざまな可能性が浮かび上がっている。

冥王星とカロンは、常に同じ面を向け合いながら回転している。これは冥王星の自転周期とカロンの自転・公転周期が全て6.4日と同じであるためだ。この連星系はおそらく、太陽系が誕生して間もない頃に、原始冥王星に巨大な天体が衝突して形成されたと考えられている。カロンの軌道はかつて大きくつぶれた楕円形をしていた可能性があり、その時の潮汐応力によってカロンの表面に長い断裂が生じた、とする説がある²。今回ニューホライズンズが撮影したカロンの画像には、崖や溝からなる長さ約1000kmに及ぶ断裂や、深さ約9kmに達する深い峡谷が認められた。アリゾナ州立大学(米国テンピー)の惑星科学者 Alyssa Rhoden は、こうした断裂の地図を作成



冥王星の大気のもやの層

して、内部応力の予想に一致するかどうか確認したいと考えている。「カロンは、私の想像をはるかに超えた素晴らしいもので溢れていました」と彼女は言う。深い峡谷の存在はまた、そこにかつて海があった可能性も示唆している。太古の海が凍った際に、地表を押し広げて深い谷を形成した、とも考えられるからだ。

カロンの表面には、新しいと見られる衝突クレーターがいくつかあり、冥王星よりも「傷跡」が多いことから、Olkin はカロンの方が、この連星系の形成過程を解明するための「ウィットネスプレート(証拠板)」として優れているのではな

いか、と考えている。しかし、衝突クレーターが点在する地域には、周囲を堀状の溝に囲まれた大きな山も発見されており、謎は深まるばかりだ。

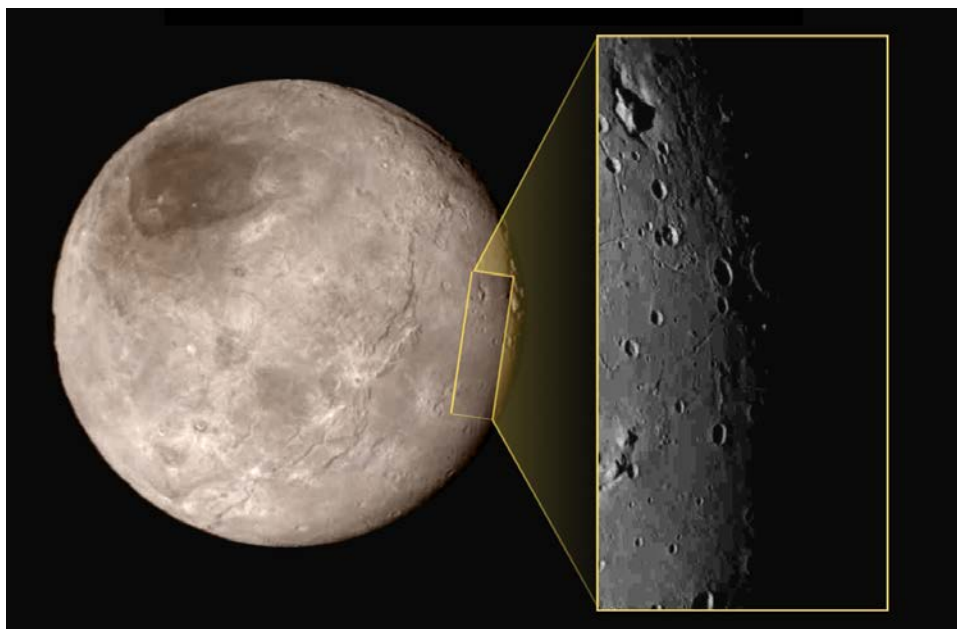
大気のもや

最接近の7時間後、遠ざかりつつあるニューホライズンズが振り返って撮影した冥王星の画像は、美しく、そして度肝を抜くようなものだった。太陽に照らし出された冥王星の輪郭の周囲に、2つのもやの層を持つ大気のはっきりと映し出されていたのだ。しかも、その高度はそれぞれ50kmと80kmと予想以上に高かった。これまでの研究では、冥王星にもやが形成されるのは、高くても上空30kmまでだろうと考えられていた。それ以上の高度では、もやを形成するには温度が高過ぎるからだ。

こうしたもやは、冥王星に複雑な炭化水素が存在することを示唆している。大気中のメタンが太陽からの紫外線によって分解されると、エチレンやアセチレンなどのより複雑な炭化水素の生成が促進され、これらの物質が集積して下層大気へ落下すると、温度の低下により氷の粒子を形成する。こうした炭化水素の氷の粒子がもやの正体であり、これらはさらに紫外線によって「ソリン(tholin)」と

衛星カロン

カロンには、冥王星よりも多くの衝突クレーターが認められるが、それでもその数は予想していたよりはるかに少ない。堀状の溝に囲まれた大きな山、という謎の地形は、拡大図の上部左隅に見られる。



総称される一連の複雑な有機化合物に変換される。ソリンは概して赤みがかった色をしており、これらが表面上に降り注いで冥王星を赤褐色に染めている可能性もある。

毎日が誕生日

フライバイの前、科学者たちは冥王星のことを、海王星の重力に捕らえられて衛星になったと考えられている極寒の天体トリトンに似ているのではないかと予想していた。しかし実際の冥王星は、トリトンよりはるかに変化に富んでいた。ミッションチームのメンバーであるNASAジェット推進研究所(カリフォルニア州パサデナ)の惑星科学者Bonnie Burattiは、「冥王星の方が断然興味深いです」と言う。

今回、詳細な観察を行うことができたのは冥王星の片方の半球だけだったが、ミッションに携わった科学者たちは、そのデータに十分満足している。ハート形の領域がある面が選ばれたのは、地球から見たときに最も明るかったからだ。

ニューホライズンズがフライバイの24時間で収集した膨大な量のデータは、16カ月かけて少しずつ地球に送信されることになっている。7月31日、ニューホライズンズはデータ送信に注力するため、システムのモードを切り替えた。現在は、太陽風や宇宙環境などに関するさまざまな機器データが送られてきており、次に新たな画像データが届くのは9月の中旬という。これまでに届いたデータ量はまだ全体のわずか5%にすぎず、全てのデータがそろそろまで、ミッションチームの研究者たちは毎朝8時に集合して、新たな分析結果を検討していく予定だ。「毎日誕生日プレゼントが届くようなものです」と、Burattiは目を輝かせる。

(訳：三枝小夜子、編集：編集部)

1. Moore, J. M. et al. *Icarus* **246**, 65–81 (2015).
2. Rhoden, A. R., Henning, W., Hurford, T. A. & Hamilton, D. P. *Icarus* **246**, 11–20 (2015).

薄暗い海を彩る 色とりどりの蛍光サンゴ

Radiant reefs found deep in the Red Sea

ALLIE WILKINSON 2015年6月24日 オンライン掲載 (doi:10.1038/nature.2015.17840)

太陽光がわずかにしか届かない中深度の海で、黄色や橙色、赤色に輝く蛍光サンゴが発見された。これらのサンゴは自ら光ることで、共生藻類に足りない光を補充しているのかもしれない。

紅海の水深約50～60mという中有光層(太陽光がわずかに到達する水層)で、黄色や橙色、赤色に蛍光するサンゴが発見され、科学者たちを驚かせている。

この珍しい色彩を持つ中有光層サンゴ礁の発見は、2015年6月24日、サウサンプトン大学(英国)の分子生物学者Jörg Wiedenmannらによって*PLoS ONE*に発表された¹。Wiedenmannは「この深さに生息するサンゴにこれほど多様な蛍光色が見つかったのは初めてです」と語る。

浅海のサンゴには緑色に光るものがあることが知られている。造礁サンゴ(サンゴ礁を形成するサンゴ)には、光合成を行い「食物」を与えてくれる褐虫藻が共生しているが、緑色光を放つこれらのサンゴでは、光のもとである蛍光タンパク質は、有害な紫外線を吸収することで褐虫藻を保護するという、いわば遮光剤の役割を果たしている。吸収された紫外線は、その後よりエネルギーの低い緑色光として放射される。一方、水深30～150mの中有光層では、強烈な紫外線を浴びる心配はないものの、褐虫藻が光合成に利用できる太陽光は著しく減少する。つまり、こうした場所のサンゴが赤色や黄色、橙色に光るのは、褐虫藻が利用できる光を増やすためと考えられる。「中有光層のサンゴは、蛍光タンパク質によって光環境を改善しているのでしょう」とWiedenmannは話す。

今回発見された蛍光サンゴの試料を实



JÖRG WIEDENMANN

験室に移動したところ、その一部は完全な暗闇でもなお蛍光色素を産生し続けた。この結果は、これらの色素が、サンゴが弱光条件に対処するのに役買っているという説を支持している。

紅海の中有光層サンゴからは極めて多様な赤色蛍光タンパク質が見つかっており、天然蛍光色素の新たな供給源として期待が膨らむ。蛍光色素は、生物医学研究におけるイメージング技術のマーカーとして非常に有用なのだ。類似の蛍光サンゴの研究はハワイでも行われているが、ハワイのサンゴからは青緑色と緑色の蛍光タンパク質しか見つかっていない²。波長の長い赤色光が細胞や組織の透過性に優れていることを考えると、紅海のサンゴの赤色蛍光タンパク質がいかに有用か分かるだろう。

(翻訳：小林盛方)

1. Eyal, G. et al. *PLoS ONE* **10**, e0128697 (2015).
2. Roth, M. et al. *MEPS* **521**, 63–79 (2015).

「速度計」ニューロンが ラットの脳で見つかった

‘Speedometer’ neurons discovered in rat brains

ALISON ABBOTT 2015年7月25日 オンライン掲載 (doi:10.1038/nature.2015.17981)

2014年のノーベル賞受賞者のチームが、哺乳類の脳内ナビゲーション機構の重要な要素である「スピード細胞」を探し当てた。

長らく探求されてきた脳内の「速度計」が、ついにラットで見つかった。その正体は、ラットが速く移動するときには高頻度で発火し、ゆっくり進むときは低頻度で発火する、機能的に特化したニューロン群である。

動物の脳内には、自分の現在の居場所や過去に通った場所を把握するのを助ける精巧なナビゲーション機構がある。その構成要素の1つとして、速度計の役割を果たす細胞があるはずだと予想はされていたものの、これまで見つかっていなかった。しかし今回、ノルウェー科学技術大学(トロンハイム)のEdvard MoserとMay-Britt Moserの研究チームが、7年がかりのプロジェクトでついに「スピード細胞 (speed cell)」を発見したのだ¹。Moser夫妻はすでに、脳内ナビゲーション機構の構成要素として、空間内の自分の位置に応じて発火する、GPSに似た働き「グリッド細胞 (格子細胞)」を

2005年に発見しており、その業績によって2014年のノーベル医学生理学賞を共同受賞している。

神経科学の進展によって、ナビゲーション関連細胞はこれまでもいくつか見つかっている。最初に報告されたのは、動物個体が特定の場所に来ると発火する「場所細胞」だ。その後、環境の端 (壁など) に応じて発火する細胞や、頭の向きの変化に応じて発火する細胞も見つかった (1970年代に場所細胞を発見したロンドン大学ユニバーシティカレッジ (英国) のJohn O'Keefeは、その業績によってMoser夫妻とともに2014年のノーベル医学生理学賞を受賞している)。脳は、こうしたナビゲーション関連細胞全てからの情報を、自分の位置を把握する脳内地図の作成に役立てている。ただし、スピード細胞抜きでは、脳内地図をリアルタイムに更新することはできない。



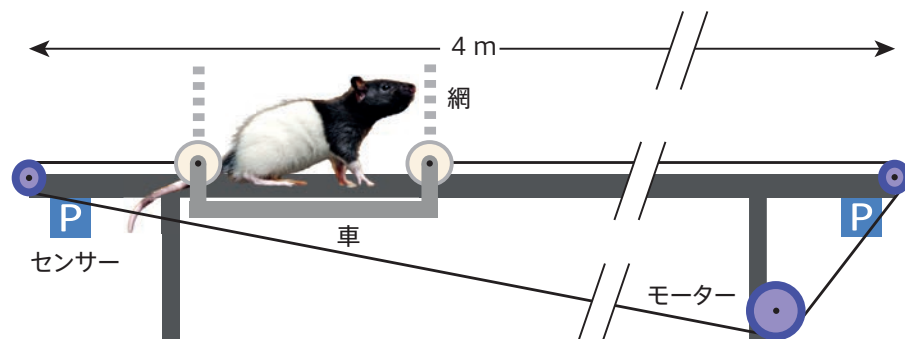
GER MOGEN/NTNU

ラットの底なし車

Moser夫妻のチームは実験のために、26匹のラットの嗅内皮質という脳領域の中や周囲に電極を埋め込んだ。嗅内皮質はグリッド細胞も見つかっている領域だ。埋め込んだ電極は、個々のニューロンから信号を拾い上げることができるほど高感度のものだった。

ラットは底のない特製の車に入って走ろう、あらかじめ訓練された。このラット専用車は直線レールに固定されており、実験者が決めた速度で4mの経路に沿って引っ張られる。ラットは終点にご褒美のチョコレートが待っていることを知っているため、自発的に固定された速度で移動していき、実験者はその脳の電極から記録を取るというわけだ。また、身体的拘束がない状態でもそれらのニューロンが移動速度に反応することを確認するため、開放空間でご褒美を探して走り回るときのラットからも記録を取った。実験セッションの合間には、ラットを浅い植木鉢の中で休ませた。

2000回以上の実験セッションで、嗅内皮質の計2497個の細胞からの信号が記録された。その結果、記録を取った細胞の15%が速度細胞であり、ラットの移動速度に応じて高頻度で発火したり低頻度で発火したりすること、また、その活動に動物の移動方向や実験室内の明暗は関係しないことが分かった。



ラットの実験に用いられた仕掛け。動く車の速度に合わせ、ラットは一定の速度で走るようあらかじめ訓練された。

精密な計測

今回発見された速度細胞は移動速度の検知に完全に特化しており、また非常に強く反応するため、わずか4〜6個のニューロンからの速度信号を解析して、マウスの正確な移動速度を導き出すことができた。

「微弱な速度信号は、これまでも脳内で観察されていましたが、今回見つかった新しい種類の細胞は、明確で強力な信号を発しています」と、ワイツマン科学研究所（イスラエル・レホヴォット）でコウモリのナビゲーション機構を研究しているNachum Ulanovskyは話す。実際、一部のグリッド細胞の発火頻度なども、移動速度にある程度関連していることが分かっている。だが、今回見つかった速度細胞との差は歴然だという。「例えば、今回見つかったスピード細胞が時速50マイルを正確に測定する車のスピードメーターだとすれば、弱い信号の細胞は同じ速度の測定でプラスマイナス時速40マイルの誤差が出るメーターのようなものなのです」。ヒトでのスピード細胞探索は困難であるものの、現在のところ、脳内ナビゲーション機構は哺乳類全般でかなり似通っていると考えられている。

「ナビゲーション機構の全体像が得られたのかといえば、それはまた別の問題です」とEdvard Moserは話す。まだ見つかっていない他の種類の細胞が重要だと判明するかもしれない、また、そうした多様なナビゲーション関連細胞の全てが相互作用している可能性もあるからだ。「次の一步は、さまざまな種類の細胞が共同で位置感覚を作り出す仕組みを解明し、その脳内地図がどのようにしてナビゲーションに使われるのを明らかにすることです」。

（翻訳：船田晶子）

1. Kropff, E., Carmichael, J. E., Moser, M.-B. & Moser, E. I. *Nature* **523**, 419–424 (2015).

宇宙にはサッカーボール分子がいっぱい

Buckyballs in space solve 100-year-old riddle

ELIZABETH GIBNEY 2015年7月15日 オンライン掲載 (doi:10.1038/nature.2015.17987)

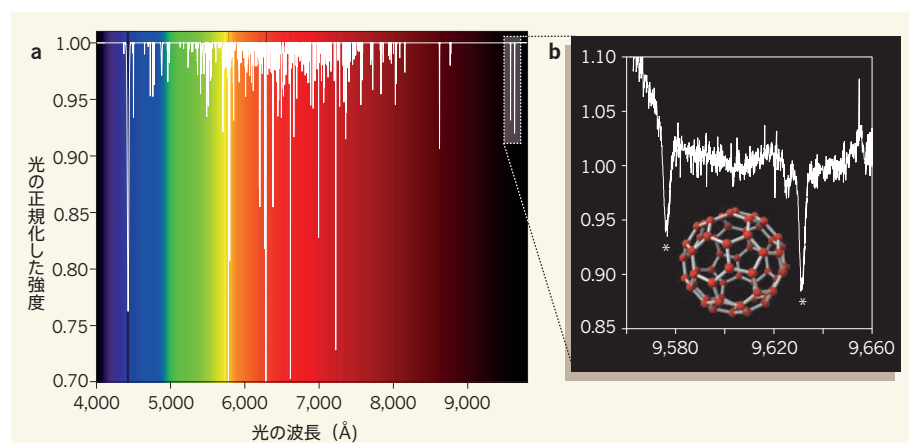
これまで長く原因不明だった星の光の吸収現象は、
宇宙空間に漂うサッカーボール形の分子、
C₆₀ フラーレンによるものであることが分かった。

100年近くにわたって天文学者を悩ませてきた星の光の吸収現象の原因は、星間空間に漂うサッカーボール形の分子、C₆₀ フラーレン（以下、C₆₀）であることが確かめられた。この成果は、星間空間に浮遊する他の分子の同定への足掛かりにもなりそうだ。

1919年のことだ。米国カリフォルニア州のハミルトン山頂にあるカリフォルニア大学附属リック天文台の大学院生Mary Lea Hegerは、ある星からの放射を調べていて、特定の波長で光が弱いことを見つけた。しかも、その原因は星そのものではないとみられることが分かった。天文学者たちはそれ以来、こうした

特徴的なスペクトルを次々と見つけ、その原因は、光が地球に届く途上で、星間ガス中の分子が特定の光の波長を吸収するためだと考えた。そして、これらの特徴的なスペクトルを「拡散星間バンド」と名付けた。今では、銀河系（天の川銀河）内の星だけでなく、さらに遠くにある星からの光にも拡散星間バンドが見つかっていて、その数は約400に上る。

こうした吸収スペクトルの原因物質の候補として、塵の粒、炭素鎖、浮遊する細菌などが提案されたが、決定打はなかった。今回、バーゼル大学（スイス）の化学者John Maierらは、宇宙空間を模した環境を実験室で再現して、C₆₀に



星間物質のスペクトルには約400の拡散星間バンドが見られる（左）。拡散星間バンドは、分子が特定波長の光を吸収するために生じるとみられるが、その分子の正体は分かっていなかった。今回、拡散星間バンドのうち近赤外域の2つと、C₆₀による吸収パターンが、正確に一致することが分かった（右）。（画像は、P. Ehrenfreund & B. Foing *Nature* **523**, 296–297; 2015より）



よる光の吸収を測定し、そのスペクトルが1994年に観測された拡散星間バンド¹と正確に一致することを突き止めた。C₆₀は、60個の炭素原子がサッカーボール形に集まってできている中空の分子で、フラーレンと呼ばれる球殻状の炭素分子の一種である。拡散星間バンドの原因が判明したのは今回が初めてだ。この研究結果は、*Nature* 2015年7月16日号に掲載された²。英国の化学者Harry Krotoは、「私の意見としては、これは今年の最優秀科学論文です」と話す。Krotoは、C₆₀の発見により、同じ研究グループのRobert CurlとRichard Smalleyとともに1996年のノーベル化学賞を受賞した。

20年を要した測定

Maierは、「C₆₀は、年老いた、炭素に富む星から流れ出る気体を模擬するためにデザインされた実験で偶然に発見されました³。1985年のことです。それ以来、科学者たちは、C₆₀をなんとか宇宙空間で見つけたいと考えてきました」と話す。

C₆₀が宇宙でようやく見つかったのは2010年のことである。米航空宇宙局(NASA)のスピッツァー赤外線宇宙望遠鏡が白色矮星を取り巻く惑星状星雲に見いだした⁴。一方、Maierのチームは1993年に、不活性な元素の低温の固体に埋め込まれたC₆₀が吸収する光の波長

を測定した⁵。宇宙物理学者たちはこのときすぐに、その吸収パターンが、宇宙の拡散星間バンドのパターンとおおむね一致することを確認した¹。しかし、気体のC₆₀が宇宙の環境でどのようにふるまうかは分からず、スペクトルの一致を決定的な形で確認することはできていなかった。

今回Maierらの研究チームは、絶対零度に近い温度でかつ超高真空という環境で、C₆₀が吸収する光の波長を測定した。宇宙を模したこの環境は、中性ヘリウム¹の緩衝ガスの中で、電場を使ってイオンをトラップすることで実現した。「星間空間のような環境を作ることは技術的に極めて困難で、この実験技術の開発には実に20年かかりました」とMaierは振り返る。

イリノイ大学アーバナ・シャンペーン校(米国)の天文学者Ben McCallは、「今回の同定が間違いないものであれば、素晴らしい成果です」と話す。ただし、Maierの実験室での測定で得られたパターンと、拡散星間バンドが正確に一致していることを疑いの余地なく証明するためには、拡散星間バンドの天文学的測定がさらに必要だとMcCallは指摘する。

Maierは、「今回の結果を踏まえると、他の拡散星間バンドの原因もC₆₀に関連した分子であり、フラーレンが金属や他

の元素と結合した分子である可能性もあります^{*}。これは、非常に魅力的な仮説です。しかし、実験室でこの仮説を検証することは極めて大変な仕事で、成し遂げるには人生がもう1回必要でしょう。それでも、世界のどこかの若者がこの課題に取り組んでくれると期待しています」と話す。

「星間空間でC₆₀が見つかったことから、C₆₀は、これまで考えられていたよりも豊富に宇宙に存在すると考えられます」とKrotoは話す。一方McCallは、「今回の研究結果は、C₆₀が数百万年も壊れずに残り、星と星との間の遠い距離を旅することができることを示唆しています。莫大な量の気体状のC₆₀が、私たちの銀河系の至るところに星間物質として存在しているのかもしれない考えると、非常にわくわくします!」と話す。

(翻訳：新庄直樹)

※編集部註：理化学研究所の三澤透(現：信州大学)らは2009年、オリオン大星雲周辺の3天体のスペクトルから、C₆₀に起源を持つ可能性のあるDIBをさらに3つ発見したと報告している(T. Misawa et al. *Astrophys. J.* **700**, 1988-1993; 2009)。

1. Foing, B. H. & Ehrenfreund, P. *Nature* **369**, 296-298 (1994).
2. Campbell, E. K. et al. *Nature* **523**, 322-325 (2015).
3. Kroto, H. W. et al. *Nature* **318**, 162-163 (1985).
4. Cami, J. et al. *Science* **329**, 1180-1182 (2010).
5. Fulara, J., Jakobi, M. & Maier, J. P. *Chem. Phys. Lett.* **211**, 227-234 (1993).

目に付く雑菌

コンタクトを使うとやはり……

コンタクトレンズの使用者は、その便利さとともに、ありがたない微生物を目に招き入れていることが多い。実際、ニューヨーク大学ランゴン医療センター（米国）の微生物学者チームの詳細な分類研究により、コンタクト使用者の目の表面には裸眼の人の目よりも多様な細菌がすみ着いていることが分かった。コンタクト使用者が、非使用者より目の感染症に7倍もかかりやすいのは、この違いで説明できそうだ。

同研究チームは目のマイクロバイオーームをマッピングするため、コンタクト使用者9人と非使用者11人の眼球とまぶたから数百の試料を採取した。各試料の塩基配列を決定した結果、コンタクト使用者はメチロバクテリウム属とラクタバチルス属、アシネトバクター属、シュードモナス属の細菌を非使用者よりも約3倍多く保有していた。前者3つは一般に無害だが、シュードモナス属の菌が角膜の傷から侵入すると目の充血や痛み、かすみ目を引き起こし、治療せずに放置すると失明に至る場合もある。

研究チームのLisa Parkによると、これらの細菌は私たちの皮膚に見られる常在菌だ。つまり、コンタクトレンズを着用する際に、指に付いていた菌がレンズに付いて一緒に目に入った可能性が高い。これは、目のマイクロバイオーームが瞬時に変化することを意味している。

今回の研究の別の結果がそれを裏付けている。コンタクト非使用者と使い捨てコンタクト使用者において、目にいる細菌の構成と当人の皮膚にいる細菌の構成を比較したところ、後者は前者よりもその構成がよく似ていたのだ。「決定的な関連とはいえませんが、とても興味深い結果です」とParkは言う。レンズ自体の物理的特性、例えば眼球に及ぼす圧力なども、細菌の成長を促している可能性がある。

試料から見つかった細菌株は総計約1万系統に上った。目に存在する微生物コミュニティを患者ごとに正確に知ること、それに合った抗生物質を使って感染症を治療できる可能性がある、シカゴ大学（米国イリノイ州）の微生物学者Jack Gilbertは言う。

だがコンタクト使用者がそもそも感染を避けるには、コンタクト使用の推奨ルールをきちんと守ることだろう。レンズに触る前によく手を洗い、レンズの洗浄・保存には新鮮な生理食塩水を使い、レンズの保存ケースを3カ月ごとに交換すること。そうすれば少なくとも、目を脅かす微生物が侵入する可能性は小さくなる。

（翻訳協力：栗木瑞穂）

しょっぱいエウロパの海

茶色い筋の正体は変性した塩らしい

木星の衛星エウロパの地下の海には生命が栄えているかもしれない。これはいまだに隠された謎だ。だが、この水の天体をめぐるもう1つの謎は丸見え状態で示されている。表面を縦横に走る亀裂やクレーターの多くを埋めている謎の茶色いヘドロ「ブラウンガンク」だ。「茶色いヘドロ。まさにそう表現するしかありません」と米国航空宇宙局（NASA）のCurt Nieburは言う。

Nieburは最近の学会で、この正体不明の物質がエウロパ深部から噴き上げる水によって地表に運ばれている可能性が大きいと説明した。「ブラウンガンクの正体を突き止められれば、その水、つまりエウロパの海の中にあるものが分かります」とNiebur。そうした知見はこの衛星が生命を宿しているかどうかを知る上で非常に重要になるだろう。

電子ビーム照射で食塩が変質

NASAの2人の惑星科学者Kevin HandとRobert Carlsonは手掛かりをつかんでいる。このヘドロは地球の海に存在するのと同じただの塩で、放射を受けて焼かれたものらしい。この結論に至ったのは、エウロパの過酷な環境を模擬した実験による。極低温の真空容器中で電子ビームを浴びせる装置（通称「缶の中のエウロパ」）で通常の食卓塩を処理したところ、サンプルが黄褐色に変わり、エウロパのブラウンガンクに見られたのと似た分光特性を生じた。この発見は5月に*Geophysical Research Letters*に発表された。

放射線を浴びた塩が本当にヘドロの正体である場合、地下の海は地球の海と同じく岩盤と直接に接触していて、生命を育んだと考えられる鉱物に富んでいる可能性がある。また、実験では真空容器中の環境に長くさらすほど塩の色が濃くなったことから、今後のエウロパ観測では、最も色の薄いガンクを探せば、そこが隠れた海から水が湧き上がっている場所であると特定できるかもしれない。NASAは遠からず探査を開始する予定で、2020年代にエウロパへ探索機を送り込む構想をこの春に発表している。

（翻訳協力：鐘田和彦）

撤去を迫られるハワイの望遠鏡

Hawaiian telescopes pruned

ALEXANDRA WITZE 2015年6月4日号 Vol. 522 (15-16)

ハワイのマウナケア火山は、先住民にとっては神聖な山であり、
科学者にとっては天文台を設置するのに理想的な場所である。
異文化間の対立により、この山の利用法をめぐるルールが変わろうとしている。

世界最大級の望遠鏡の建設計画が、ハワイ島の1つの山の未来の姿を大きく変えることになった。2015年5月26日、ハワイ州知事David Igeは、現在マウナケア山に設置されている13基の望遠鏡のうち3基か4基を10年以内に撤去することを条件に、建設反対運動が起きている30m望遠鏡(Thirty Meter Telescope; TMT)を当初の計画どおり建造することを許可すると発表した。

マウナケア山には、ケック天文台の双子の10m望遠鏡、8m級のすばる望遠鏡やジェミニ北望遠鏡など、世界最高レベルの観測施設が集まっている(「マウ

ナケア天文台群」参照)。Ige州知事の発言をきっかけに、どの望遠鏡をいつ撤去するかめぐり、さまざまな憶測が飛び交っている。

マウナケア山を聖なる山として崇めるハワイ島の先住民たちは、これまでさんざん荒らされてきた土地をさらに冒涇する行為だとして、TMTの建造計画に反発している。TMTの建設工事は2015年の4月初旬に始まる予定だったが、マウナケア山やホノルルやハワイ諸島各地で起きた抗議活動の影響で延期になっていた。

州知事の発表は先住民の不安の声に応えるもので、これによってマウナケア山

の老朽化した望遠鏡の引退に向けた長期計画が推し進められることになる。マウナケア山のカナダ・フランス・ハワイ望遠鏡のDoug Simons天文台長は、「山頂から望遠鏡を撤去する計画は、以前からありました。天文台はさまざまな面で老朽化していくので、撤去は自然な流れです」と言う。

Ige州知事は、マウナケア山頂を科学保護区として賃借しているハワイ大学マノア校に対し、TMTが稼働し始める2020年代半ばよりも前に、保護区に設置されている天文台の25%を閉鎖するように命じた。ハワイ大学はマウナケア山で3つの望遠鏡を直接運営している。1970年に建設されたこの山で最古の2.2m光学望遠鏡、0.9m教育用光学望遠鏡、3.8mの英国赤外線望遠鏡(UKIRT)だ。また、米国航空宇宙局(NASA)の3m赤外線望遠鏡施設の管理も行っており、惑星や小惑星や恒星の研究に利用している。

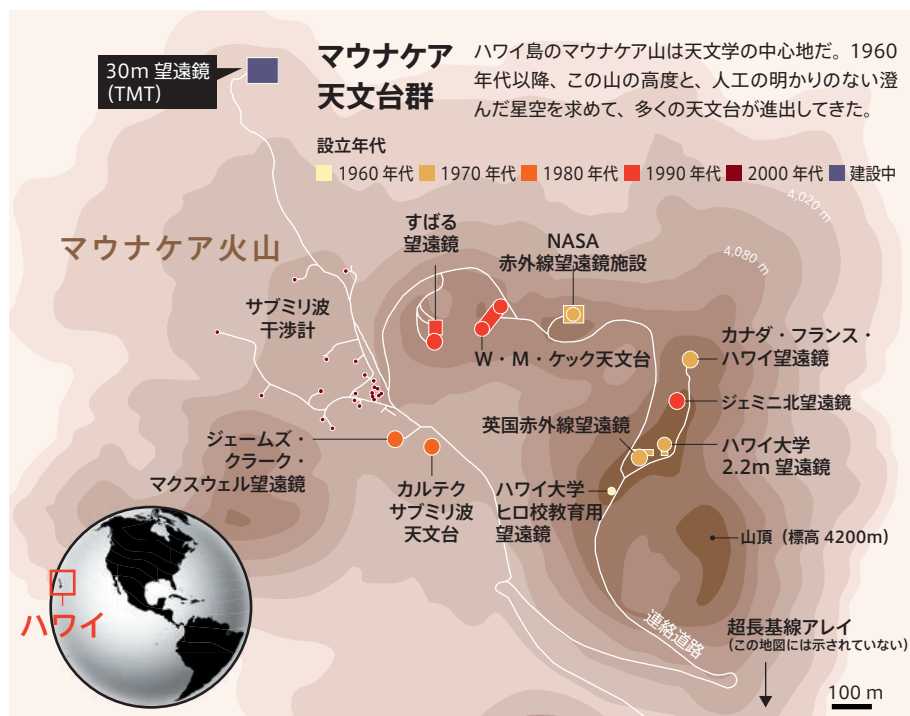
ハワイ大学天文学研究所のGunter Hasinger所長は、「私たちは常に、山頂のスペースには最高の望遠鏡だけを設置するよう心掛けてきました」と言う。

2つの文化

最初に閉鎖されるのは、カリフォルニア工科大学が運営するカルテクサブミリ波天文台だ。閉鎖は2009年に発表されており、2015年9月に稼働を停止し、撤去される予定である。ケック天文台、ジェミニ北望遠鏡、すばる望遠鏡などについては複雑な国際協定があるため、ハワイ州単独では変更ができず、いずれも2033年末まで稼働することを表明している。

ハーバード・スミソニアン天体物理学センター(米国マサチューセッツ州ケンブリッジ)の天文学者で、8台の電波望遠鏡からなるサブミリ波干渉計のディレクターRaymond Blundellは、「科学的成果が運営コストに見合わないほど小さくなるまで、ここで研究を続けるつもりです」と言う。

その一方で、新たに賃貸借が始まった



ばかりの望遠鏡もある。東アジアの天文台のコンソーシアムが、ジェームズ・クラーク・マクスウェル望遠鏡のサブミリ波を使って銀河や恒星の形成過程を明らかにする研究に着手したのは2015年に入ってからだ。また、アリゾナ大学（米国トゥーソン）の天文学者Richard Greenによると、UKIRTでも、スペースデブリ（宇宙ゴミ）や地球近傍小惑星の研究などの長期の科学プログラムが始まったところだという。

現時点でGreenは、20年近く先の研究まで計画しているが、状況が変わり得ることは理解している。「文化やマウナケア山の管理方法について、配慮がもっと必要であることは承知しています」。

Ige州知事は、天文台の閉鎖の他にも要求を突き付けた。第1に、ハワイ大学は、2033年末に科学保護区の賃借が終了したら、現在賃借している45km²のうち40km²以上を州の保護下に戻さなければならない。第2に、山頂を訪れる者は、ハワイの文化に関する講習を受けなければならない。第3に、TMTの建設予定地はマウナケア山頂から数百メートル下になるが、この山での望遠鏡設置は、これを最後にしなければならない。

地元にはTMTに期待する声も確かにあるが、近年、マウナケア山への望遠鏡設置プロジェクトのほとんど全てが地元の抗議にあっている。ハーバード大学（米国マサチューセッツ州ケンブリッジ）の天文学者John Johnsonは、ハワイ諸島の歴史を考えれば、天文学者はマウナケア山の上にいるべきではないと言う。「TMTを建造するかどうかという問題以前の話です。米国はかつてハワイ王から国を奪い、その文化を計画的に絶やしていきました。マウナケア天文台群の存在も、その延長線上にあるのです」。

ハワイ大学は、天文台の25%を撤去する計画を2015年中に策定すると言っている。TMT国際天文台は、望遠鏡建設の再開可否や、その時期についても発表しておらず（訳註：6月23日に建設工事の再開が発表され、同24日から工事

再開に向けた作業を開始する予定だったが、抗議者は道路を岩でふさぐなどして工事車両の通行を妨害。逮捕者が出る事態になった。現在も作業は延期されている。<http://dx.doi.org/10.1038/nature.2015.18125>参照）、ハワイの法

廷では、このプロジェクトをめぐる訴訟が続いている。

TMTのライバルとなる2基の次世代望遠鏡は、チリでの建造が計画されている。

（翻訳：三枝小夜子）

第一世代の星を初めて発見

First glimpse of primordial stars

ELIZABETH GIBNEY 2015年6月25日号 Vol. 522 (401-402)

宇宙が誕生して最初に生まれた世代の星たちを初めて発見したと、
天文学者たちの研究チームが報告した。

宇宙が誕生して最初に生まれた星たちである、「第一世代の星」を初めて発見したと、天文学者らの国際共同研究チームが報告した。第一世代の星は、短い生涯を終えて爆発したが、その過程で炭素や酸素などの重い元素を初めて作り出して宇宙に供給したと考えられている。天文学者たちは、第一世代の星を既存の望遠鏡で見つけることができると予想していなかったため、今回の発見は思いがけない驚きでもある。

ビッグバン時に作られた安定な元素は、水素とヘリウムと微量のリチウムだけだった。第一世代の星は、これらの元素だけを材料に誕生した星たちで、宇宙の最初の数億年間に生まれたとみられる。その質量は、理論的な分析から、太陽の百倍ほどもあったと推測されていて、数百万年しか燃えずに超新星爆発を起こした。この核融合反応と超新星爆発が、重い元素を作り出して次の世代の星の材料になったと考えられている。しかし、第一世代の星はこれまで見つかった。

リスボン大学（ポルトガル）の天文学者David Sobralが率いる研究チームは

今回、これまでに観測された非常に遠方の銀河の中で最も明るい銀河から、第一世代の星の一群を発見した可能性がある」と報告した。この星たちは、宇宙が約8億歳（現在の宇宙の年齢の約6%）だった頃に存在しているとみられ、その組成は第一世代の星であることを示している。しかし、奇妙なことに、それらは第二世代の星と同じ銀河にあるらしい。

Sobralは、「今まで、第一世代の星の研究は完全に理論研究のみでした。私た



銀河「CR7」の想像図。

ESO/M. KORNMESSER

ちは今初めて、第一世代の星についての多数ある理論を検証できる観測結果を手にし始めています。そして、第一世代の星が生まれた仕組みを理解し始めているのです」と話す。Sobralらの研究チームの論文は、まずプレプリントサーバーarXivに投稿され(D. Sobral *et al.* <http://arxiv.org/abs/1504.01734>; 2015)、その後、*The Astrophysical Journal*に掲載された(D. Sobral *et al.* *Astrophys. J.* **808**, 139; 2015)。

こうした大昔の星を見るためには、極めて遠い銀河を観測する必要がある。その光は数十億年かけて地球に届き、最初期の宇宙の様子を教えてくれる。しかし、そうした光はかすかなため見つけることは難しい。第一世代の星の寿命が短いことも、発見が難しかった一因だった。

Sobralらの国際共同研究チームは、ハワイのマウナケア山頂にある、日本の国立天文台ハワイ観測所のすばる望遠鏡を使って比較的広い範囲の空を観測し、これまで非常に遠方で見つかった中で最も明るい銀河を発見した。彼らはこの銀河を、欧州南天天文台(ESO)の超大型望遠鏡VLT(チリ)など、さらに3つの大型望遠鏡を使って詳しく観測し、興味深いスペクトルを持つ光を捉えた。この銀河は、ろくぶんぎ座の方向にあり、「COSMOS Redshift 7」と名付けられた(この名前は、略称が、ポルトガルの有名サッカー選手クリスティアーノ・ロナウドの愛称「CR7」になるように選ばれた)。

CR7からの光のスペクトルは、そこに電離したヘリウムが存在していることを示していて、これは、光の源が非常に高温であることを意味している。「このような高温では、炭素や酸素が存在すればそれらも電離しているはずです」とSobralは指摘する。しかし、光のスペクトルには電離した炭素や酸素が存在する痕跡はなく、光の源は第一世代の星であることを強く裏付けた。

CR7には第二世代の星もある。第二世代の星は、第一世代の星が死んでいくときにまき散らした材料(元素)からでき

た星だ。つまり、CR7は本来、第一世代の星が見つかるだろうと天文学者たちが考えていた類いの銀河ではない。Sobralらは、CR7に存在する第一世代の星は発達が遅れた星たちなのかもしれないと考えている。ビッグバン以降も重い元素に汚染されていなかったガス雲が、一足先に誕生した星の強い放射の熱のために、冷えることや合体することを妨げられた結果、遅れて星を形成したのではないかと、というのがSobralらの仮説だ。誕生した時期が遅いことは、この星がすばる望遠鏡でなぜ見えたのかの説明にもなるだろう。

東京大学大学院理学系研究科教授である宇宙物理学^{よしだなおき}者の吉田直紀は、「CR7からの光を第一世代の星のものだとするSobralらの解釈は、第一世代の星が大きく進化した銀河にあることが謎として残ります。しかし、この解釈がおそらく、最も問題点が少ない説明を与えたいと思います」と話す。もう1つの別の解釈もある。今回捉えられた放射は、宇宙初期からのガス雲がつぶれて、星の段階を

経ずに直接にブラックホールになった超大質量ブラックホールのものだというもので、Sobralは「これは、第一世代の星だというよりももっとわくわくする解釈です」と話す。

これまで、第一世代の星を見るためには、米国航空宇宙局(NASA)が2018年に打ち上げる予定のジェームズ・ウェッブ宇宙望遠鏡のような観測装置が必要だろうと、多くの天文学者たちは考えてきた。ジェームズ・ウェッブ宇宙望遠鏡は、これまでのどの観測装置よりももっと遠い過去をのぞき込むことができる性能を備え、90億米ドル(約1兆1000億円)近い費用がかかると見積もられている。しかし、Sobralらが正しければ、既存の望遠鏡でも第一世代の星を見ることができるとも思われる。Sobralは「実際に、第一世代の星を含んでいる可能性のある候補として、今回と同様の明るい銀河がすでに見つかっています。私たちはすでに第一世代の星たちを見ているのかもしれない」と話す。

(翻訳: 新庄直樹)

脳に注入可能な、超小型の神経活動記録装置

Injectable brain implant spies on individual neurons

ELIZABETH GIBNEY 2015年6月11日号 Vol. 522 (137-138)

多数のニューロンの活動を一度に記録できる、
超小型で生体適合性を有するメッシュ状の電子デバイスが開発された。
この装置により哺乳類の脳機能解明が進む可能性がある。

注射だけで、どんな装置も脳に配線できるようになるかもしれない。今回、物理学者、神経科学者、化学者からなる学際研究チームが、小さく丸めてマウスの脳に埋め込むことのできる、微小な電子素

子を搭載した柔らかいメッシュ状デバイスを開発した。実際に、注入後にメッシュが広がって個々のニューロン(神経細胞)を探ったり刺激したりすることも示された。この研究成果は、*Nature*

Nanotechnology 2015年7月号に掲載された¹。

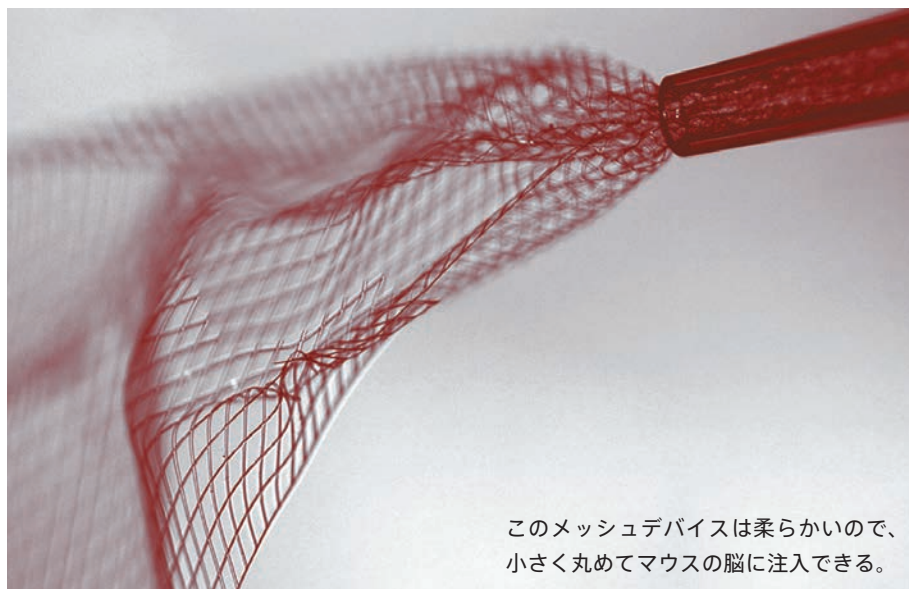
この埋め込み型デバイスによって、哺乳類の脳の働きがかつてないほど詳細に解明できる可能性がある。「素晴らしいと思います。脳内の多数のニューロンのデータを一度に記録するという課題に対して、非常に独創的な手法で迫っています」とコロンビア大学(米国ニューヨーク州)ニューロテクノロジーセンターのディレクター Rafael Yuste は言う。彼は、今回の研究には参加していない。

今後、安全性が確認されてヒトに対しても使用可能になれば、パーキンソン病などの症状を治療できるようになるかもしれないと、ハーバード大学(米国マサチューセッツ州ケンブリッジ)の化学者で今回の研究を率いた Charles Lieber は言う。

個々の脳細胞の活動が知覚や感情などの高度な認知機能に変換される仕組みは、まだ分かっていない。こうした仕組みを解明するために、ニューロンを同時に何千、理想的には何百万個も調べる技術が必要であり、この技術の開発に研究者たちは熱心に取り組んでいる。だが、脳インプラントにはいくつものデメリットがあり、現在使用が限られていることが障害となっていた。これまでで最良とされる技術であっても硬い電子デバイスを用いており、繊細なニューロンを紙やすりでこするようなものなのだ。また、呼吸や心拍によって個々の細胞が動くので、同じニューロンを長期にわたって追跡するのは極めて骨の折れる作業である。

これらの問題を解決するため、ハーバード大学の研究チームは、ポリマー繊維でできたメッシュに金属配線を施し、ナノスケールの電極やトランジスターをメッシュの交点に取り付けた。1本1本の繊維は絹のように柔らかく、脳組織と同じくらい柔軟性がある。また、メッシュの95%は空間なので、細胞はメッシュを取り囲むように並ぶ。

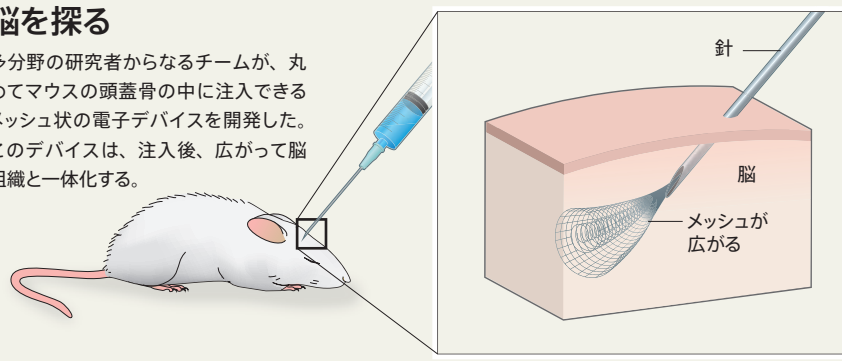
2012年に研究チームは、培養皿中で、柔軟なメッシュの周りで細胞を増殖さ



このメッシュデバイスは柔らかいので、小さく丸めてマウスの脳に注入できる。

脳を探る

多分野の研究者からなるチームが、丸めてマウスの頭蓋骨の中に注入できるメッシュ状の電子デバイスを開発した。このデバイスは、注入後、広がって脳組織と一体化する。



せ、メッシュと一体化するよう誘導できることを示した²。しかし、この「サイボーグ」組織の形成がうまくいったのは生体外での話である。「問題は、生きた脳にどうやって導入するかでした」と Lieber は言う。

そこでチームは、幅数cmの二次元メッシュをきつく巻いて直径100μmの注射針の中に収め、頭蓋骨の上部の孔からそれを標的部位に直接注入するという方法を考え出した。注入されたメッシュは、その後、微小な空洞部に広がって組織になじむ(「脳を探る」参照)。メッシュデバイスから組織外にナノワイヤーが突き出ており、それをコンピューターに接続すれば、記録や細胞刺激を行うことができる。

研究チームによれば、16個の電子素子を搭載したメッシュデバイスを、麻酔

をかけたマウスの2カ所の脳領域に埋め込み、そこで個々のニューロンをモニタリングしたり、刺激したりすることができたという。メッシュはニューロンと密に一体化し、5週間後も免疫応答上昇の兆候は見られなかったと、ハーバード大学チームのメンバー Jia Liu は話す。「ニューロンは、ポリマーネットワークを足場材と同様、仲間と見なすのです」。

次のステップは、覚醒マウスの活動を記録することだろう。そのためにはまず、大きめのメッシュにさまざまな種類のセンサー素子など、数百もの素子を搭載する必要がある。それをマウスの脳に埋め込んで、頭部を適当な位置に固定して記録を取るか、あるいは自由に動くマウスのニューロンから記録を取ることのできるワイヤレス技術を開発することによって、実現可能になるだろう。研究

チームは、新生マウスの脳にデバイスを注入し、脳の成長に合わせてデバイスが広がっていく過程を利用してそうした脳活動を探りたいと考えている。また、メッシュにヘアピン形の検出器付きナノワイヤーを取り付け、細胞の内部や外部の電氣的活動を記録することも考えている。

2014年の会議でLieberのこの研究発表を聞いたYusteは、「驚きのあまり開いた口がふさがりませんでした」と語る。

「最小限のダメージで長期的に多数のニューロンの活動を研究できる手法には、大きな可能性があります」。こう語るのはルンド大学（スウェーデン）ニューロナノ・リサーチセンターのセンター長Jens Schouenborgだ。彼は、脳に電極を差し込むための「ゼラチン針」を開発した研究者だ³。しかし、彼は今回のLieberらの手法に少々懐疑的である。「長期的な生体適合性を持つという証拠が、もう少し欲しいですね」とSchouenborgは言う。デバイスを人体に埋め込むには、綿密な試験が必要だろう。しかし、安全性が確認されれば、脳卒中やパーキンソン病による脳損傷を治療できる可能性があるというLieberは言う。

Lieberらの研究チームは、2013年に打ち出された米国政府の45億ドル（約5400億円）規模の「BRAINイニシアチブ」から資金提供を受けていない。しかし、この研究は分野横断的な研究手法の力を見せつけていると、BRAINイニシアチブの初期の提唱者であるYusteは言う。物理学者を神経科学分野に連れてくることで、脳の働きの理解に向けて克服すべき実験上・理論上の主要課題に突破口が開かれる可能性がある、と彼は言う。

（翻訳：藤野正美）

1. Liu, J. et al. *Nature Nanotechnology* **10**, 629–636 (2015).
2. Tian, B. et al. *Nature Materials* **11**, 986–994 (2012).
3. Lind, G., Linsmeier, C. E., Thelin, J. & Schouenborg, J. *J. Neural Eng.* **7**, 046005 (2010).

大規模 DNA 解析で 青銅器時代の秘密に迫る

DNA deluge reveals Bronze Age secrets

EWEN CALLAWAY 2015年6月11日号 Vol. 522 (140–141)

古代人ゲノムの集団スケールでの分析が可能になったことで、
欧州の言語や文化、技術のルーツと、それらが欧州からアジア全域にかけて
どのように広まったかについて、重要な手がかりが得られた。

2010年、4000年前の一房の毛髪から最初の古代人ゲノムが解読¹された。それからわずか5年後の現在、研究者たちは現代人のゲノムと同様、数十の単位で古代人ゲノムの塩基配列を解読し始めており、このような集団スケールでの塩基配列解読から、ユーラシアの青銅器時代についての長年の疑問が解かれつつある。

青銅器時代（紀元前3000～紀元前1000年頃）のユーラシアでは、技術や文化が急激に変化した。手作業で精巧に作られた武器や二輪戦闘馬車を使用する戦いの技術や、埋葬習慣の変化などの新しい文化的伝統が、黒海とカスピ海の間に広がるステップ（ロシアとウクライナにまたがる草原地帯）を起点として、欧州とアジア全体へと広まったと考えられる。

研究者たちによれば、大量のDNAデータが入手可能になるにつれ、マスゲノムの手法によって過去のありさまがますます正確に分かるようになり、古代の事象が、食習慣や人々を苦しめる病気などを含む現代の人類社会をいかに形作ったかを示してくれるだろうという。

ゲノミクス研究の技術は、以前では考えられなかったほどに進歩している。オックスフォード大学（英国）の進化遺伝学者Greger Larsonは「あと5年もすれば、我々は数万人分の古代ゲノムについて語っていることでしょう」と、驚きを隠せない様子だ。古代人集団ゲノミクスは、DNA塩基配列解読の低価格化と、

極度に分解され、損傷を受けた古代のDNAを現代の汚染物質から分離する技術が、小規模な研究室単位で利用可能になったことによって幕を開けた。

デンマーク自然史博物館（コペンハーゲン）の古ゲノミクス研究者Morten AllentoftとEske Willerslevはこのような最新の技術を利用して、紀元前3000～西暦700年にユーラシア全域に居住していた101人のゲノムの塩基配列を解読した²。「80人でやめることもできたのですが、まあ、いいじゃないか、100人分以上解読しよう、ということになったのです」とAllentoftは言う。

Allentoftによれば、解析した塩基配列を用いることで、何十年間にもわたり考古学者を悩ませてきた問題に取り組むことが可能になったという。例えば、ユーラシアの青銅器時代の文化的な変化は人々の移動に起因するのか、あるいは単に知識が広まった結果なのかに関して、これまで研究者たちの意見は真っ二つに分かれていた。そうした中、Allentoftのチームは人々の移動の証拠を見つけた。青銅器時代の最初期に、欧州北部および中部の人々の遺伝的構成が大規模にシフトしていたことを発見したのだ。この地域の人々のゲノムは、紀元前3000年以前は中東の初期農耕民のゲノムや、さらに時代をさかのぼった欧州の狩猟採集民のものに類似していた。ところが紀元前2000年頃のこの地域の

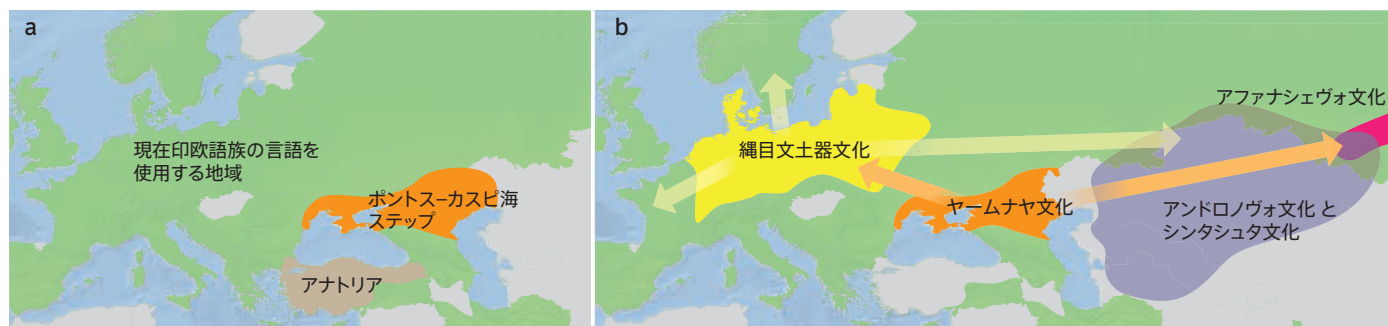


図1 印欧語族の拡散

a 共通の起源を持つと考えられている印欧語族の言語は、ユーラシア広域における、有史以来の使用が記録されている（緑＝現在の使用国）。これまでその地理学的起源として、2つの地域が提唱されてきた。トルコのアナトリア地方と、黒海とカスピ海の間に広がるステップ（ポントスーカスピ海ステップ）である。

b HaakらとAllentoftらによる、欧州全域と中央アジア出土のサンプルから得た古代DNAの分析結果は、どちらもステップのヤム

ムナヤ文化からの人の移動を示していた。両者は、欧州中央部で栄えた縄目土器文化がヤムナヤ文化を起源とすると結論している。Allentoftらはさらに、東方のアファナシェヴォ文化もヤムナヤに関連しており、またアンドロノヴォ文化とシンタシュタ文化は縄目土器文化にその起源を持つことを示した。矢印は人の移動を示し、縄目土器文化からの複数の矢印は、この考古学的時代の人々（あるいはその血縁）による、印欧語族の広範囲への拡散を反映している（色分けした区域の境界は、おおよそのもの）。

人々のゲノムは、紀元前2900年頃にステップに現れたヤムナヤ（Yamnaya）文化の人々のゲノムに近くなっていた。

この研究結果は、アデレード大学（オーストラリア）の分子古人類学者、Wolfgang Haakのチームによる古代欧州人69人分のゲノム塩基配列の解読から導かれた結果³とほぼ同じだ。両チームとも、ヤムナヤの人々の移動が、少なくとも部分的にはインド・ヨーロッパ語（印欧語）族（欧州からインドにかけた地域で使用されている言語の多くは同起源であると考えられることからこのように称される）の欧州西部への広がりの原因であったと推測している。

Allentoftのチームはまた、紀元前2900～紀元前2500年に中央ロシアのアルタイ山脈の近くに住んでいた人々にヤムナヤ文化人の遺伝的痕跡を見いだした。この知見は、アジアのこれほど奥地で印欧語族の言語が話されている理由の説明となる可能性がある。「青銅器時代の東方文化がヤムナヤ文化に関連していることはかなり明白です」とハーバード大学医学系大学院（米国マサチューセッツ州）の人口遺伝学者Pontus Skoglundは言う。しかし彼はまだ、ヤムナヤ文化を持った人々の移動のみで全ての印欧語族の言語の起源を説明できる

とは考えていない。

古代の人口ゲノミクスからも、肉体的・生理学的形質に関する手掛かりが得られている。Allentoftのチームは、現在では欧州北部の人でほとんど普遍的に見られる乳糖耐性（成人になっても乳を消化できる能力）が、青銅器時代の欧州人では稀にしか見られないことを発見した。この結果は、初期欧州農耕民は乳糖耐性で乳からカロリーをうまく摂取していた、という従来の主張に矛盾する。塩基配列解読を行った101人のうち、ヤムナヤ文化人では、乳糖耐性に関与するDNA配列のバリエーションを持つ傾向が最も強く見られた。つまり、ステップの移動民族がこの形質を欧州に持ち込んだと考えられるのである。

また、別の研究チームによる83人の古代欧州人のDNA分析結果からは、濃い体毛と多数の汗腺に関連する変異が、7700年前にはスカンジナビア人の間ですでに一般的であったことが明らかになった⁴。この変異は、かつては東アジアで出現したと考えられていたものであることから、両グループ間の関連性が示唆される。2015年3月にbioRxivのプレプリントサーバーに発表されたこの分析では、身長に対する進化圧の証拠も示された。それによれば、現在のスペインと

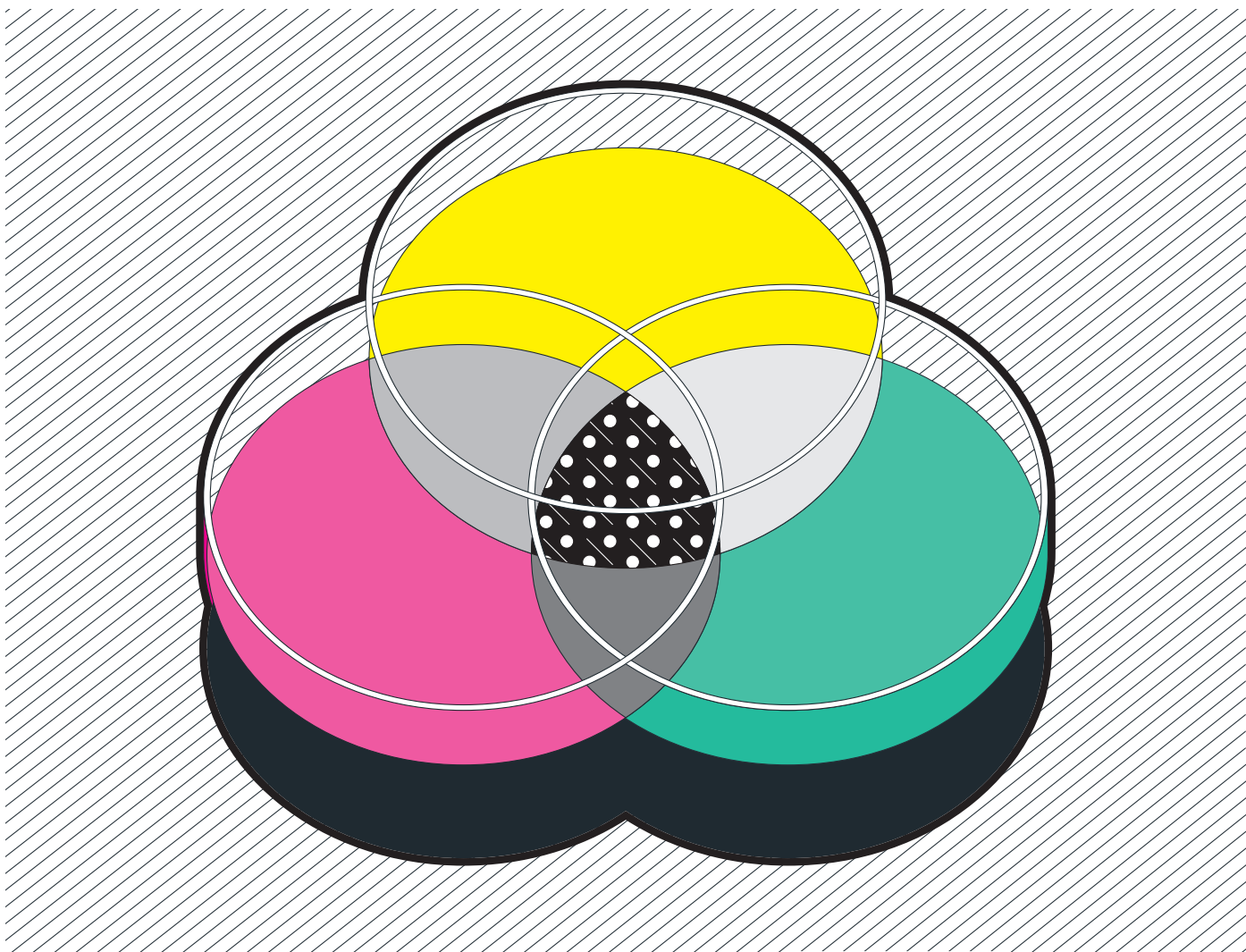
ポルトガルに農業が伝来したと考えられている8000年前以降に、イベリア人の身長は低くなったようだ。一方、ステップから移動してきたヤムナヤの人々は、彼らの隣人より背が高かったらしい。

Larsonによれば、近い将来、研究者たちは、現代人の病気に対する感受性にどのように過去の出来事が影響を与えたかを解明するためにゲノムを調べるようになる可能性が高いという。例えば、欧州人のおよそ半数が犠牲者となった14世紀の黒死病流行からの生存者は、ある特定の感染から体を保護する遺伝子バリエーションを持っていたのかもしれない。

「今は実におもしろい時期です。技術が、疑問を発する我々の能力を追い越してどんどん先に進んでいるからです」とLarsonは言う。彼の研究室では、家畜化された犬の起源を明らかにする研究も行っており、古代のイヌとオオカミからすでに4000ほどの試料を集めている。「まずは、なるべく多くの塩基配列を解読しようじゃないですか。疑問を発するのはその後です」。

（翻訳：古川奈々子、編集：編集部）

1. Rasmussen, M. et al. *Nature* **463**, 757-762 (2010).
2. Allentoft, M. E. et al. *Nature* **522**, 167-172 (2015).
3. Haak, W. et al. *Nature* **522**, 207-211 (2015).
4. Mathieson, I. et al. Preprint at bioRxiv <http://dx.doi.org/10.1101/016477> (2015).



ILLUSTRATIONS BY THOMAS POROSTOCKY

微生物 ダークマターを探る 最新手法

MINING THE MICROBIAL DARK MATTER

CORIE LOK 2015年6月18日号 Vol. 522 (270-273)

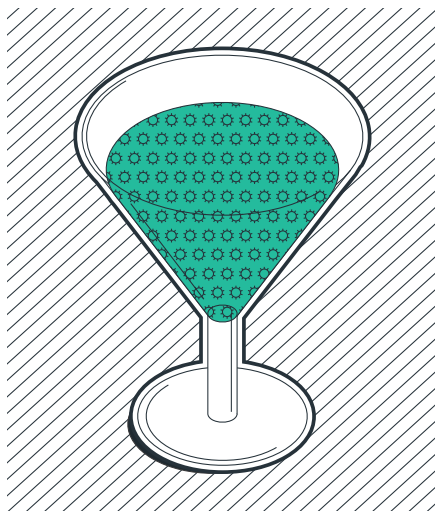
既知の微生物種は全微生物種の約1割でしかないと言われる。

新規抗生物質を求める微生物学者たちは、この広大な未知微生物の世界を探索する新しい方法を何通りも見つけ出している。

1990年代初頭、当時博士研究員だったRobert Heinzenは、コキシエラ・バーネッティ (*Coxiella burnetii*) の単独培養を試みた。だが、それは無残な結果に終わった。この細菌は、Q熱 (別名コキシエラ症) と呼ばれるインフルエンザに似た疾患の原因菌であり、通常は侵入した細胞の内部でしか分裂しない。哺乳類組織内での培養が必須であることが、この微生物を研究する際の障壁となっていた。そこでHeinzenは別の培養法を見つけようと試みたわけだが、結果はわずかなノート半冊分の走り書きにしかならなかった。

2003年、彼は米国立衛生研究所のロッキーマウンテン研究所 (モンタナ州ハミルトン) で研究室を立ち上げようとしていたが、依然としてコキシエラ・バーネッティの培養法に頭を悩ませていた。だが、同年、この細菌のゲノム配列が解読されたことで¹、Heinzenに希望の光が見えた。解読されたゲノム配列からこの細菌の代謝と増殖に関する重要な手掛かりが得られるのではないかと考えたのだ。結果的に、その微生物を細胞外で培養する完璧なレシピにたどり着くことができたが、それでも、研究室の博士研究員Anders Omslandが数百通りの培養条件の組み合わせを系統的に試験して、4年近くを費やした²。「Omslandが培養した菌株を見せてくれたときには、他の微生物のコンタミに違いはないと思いました」とHeinzenは振り返る。培養の成功は、その後の数カ月間にわたる研究で確認された。

しかし、コキシエラ・バーネッティのように培養可能な細菌は依然少数派だ。細菌とアーキア (古細菌) の推定85~99%はいまだに実験室で培養できないため、微生物に関する科学者の知識は著しく限定され、細菌から得られることの多い新規抗生物質の探索も停滞している。既存の薬剤に対する耐性が次々に発生する状況下で、抗生物質の探索はますます急務となっている。2015年5月、世界保健機関 (WHO) は抗生物質耐性に対処するための世界規模の計画を承認



し、また英国政府が設立した調査委員会は抗生物質研究を再び活性化すべく、世界の製薬業界に13億ポンド (約2500億円) の投資を呼び掛けた。研究者によれば、新規抗生物質の発見には、居並ぶ未培養生物、すなわち微生物界の謎めいたダークマターを研究する新たな方法が必要なのだという。

この目標に向け、科学者たちはすでに歩を進め始めている。技術の進歩により、これまで培養できなかった微生物が培養可能になり、さらには、DNA配列解読法とバイオインフォマティクスの改良により、一部の微生物は全く培養しなくとも研究可能になりつつある。その

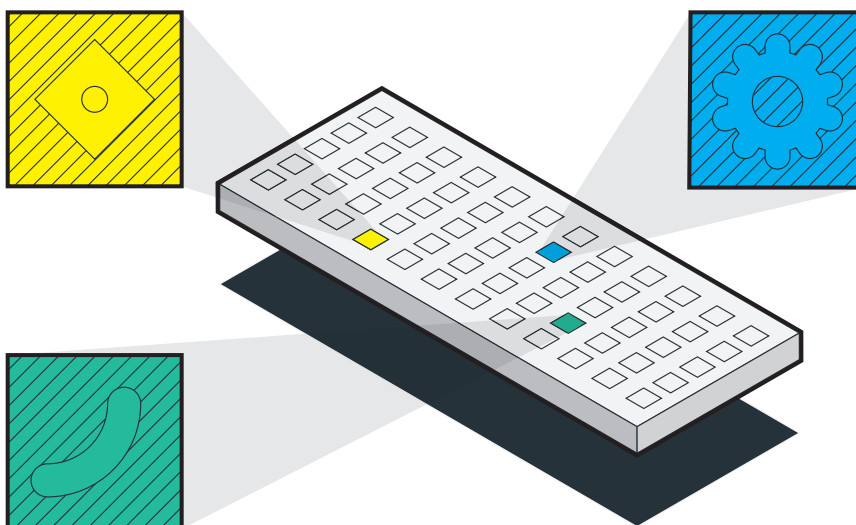
結果、土壌から永久凍土、カイメン (海綿)、熱水噴出孔、人体の凹部に至るまで、さまざまな試料において驚くほど高い微生物多様性が明らかになってきた。さらに、一部の発見からは見込みのある抗生物質がすでに示されている。だが、これらの成果は、研究者によれば、今後もたらされるであろう膨大な知見の上辺をひっかいたに過ぎないのだという。

ビュルツブルク大学 (ドイツ) の海洋微生物学者Ute Hentschelは、「現在の技術をもってすれば、生物の多様性がさらに明らかになることは間違いありません。探せば探すだけ見つかるのです」と語る。

培養カクテル

通常、微生物の研究に際して、生物学者はほぼ定型的な栄養素の組み合わせで種の純粋培養を行っている。問題は、自然界の細菌はそうした環境に置かれているわけではないということだ。細菌の生息環境は非常に多様で、通常は他の生物と共存しており、科学者はそうした条件の再現に苦労してきた。しかし、HeinzenとOmslandがコキシエラ・バーネッティの研究で示したように、遺伝子配列を利用することで、重い扉を開くことは可能だ。

Omslandは塩基配列解読技術を利用して、コキシエラ・バーネッティが宿主細胞の内部で順調に増殖しているときに



発現する遺伝子と、単独でなかなか増殖できずにいるときに発現している遺伝子とを比較した。その結果、増殖できずにいる微生物で活性が低いタンパク質合成関連の遺伝子群が発見され、培地へのアミノ酸とペプチドの添加が細菌の増殖を助けるのではないかというヒントが得られた。この方法により確かに細菌のタンパク質合成は高まった。だが発現量が13倍まで高まった、細胞は分裂しようとしなかった²。

最後の手掛かりを与えてくれたのは、コキシエラ・バーネッティが低酸素環境で生存する可能性を示唆する遺伝子だった。そこで環境中の酸素濃度を5%またはそれ未満にすると、ついに増殖が確認できた。「これは非常に重要な発見でした。問題は、栄養素ではなく環境要因だったのです」とHeinzenは話す。

この新しい「一者培養」、すなわち宿主細胞によらない培養法が採用されると、コキシエラ・バーネッティの世界は一気に広がった。遺伝子を選択的にオン・オフすることにより、この細菌がどのように宿主細胞と相互作用して感染や分裂を行っているかが明らかにされた。メルボルン大学（オーストラリア）でコキシエラ属細菌を研究する微生物学者Hayley Newtonは、「宿主細胞なしで培養できるようになったことで、コキシエラ属細菌の研究は誇張抜きで完全に変貌しました」と話す。この細菌は空気を介した伝播性が高く、生物学的脅威になり得ると考えられている。Heinzenの研究室では現在、重要な病原性遺伝子が不活性化された株の作製に取り組んでおり、これをワクチン開発に役立てたいと考えている。

研究チームは目下、細胞内でしか増殖しない他の微生物の培養法設計にも取り組んでいる。現在はワシントン州立大学（米国プルマン）に所属するOmslandは、クラミジア・トラコマチス（*Chlamydia trachomatis*、別名トラコーマ・クラミジア）の無細胞培養法を開発した³。これは、極めて症例数の多い性感染症の病原

体だ。クラミジアを培地中で分裂させることはまだできていないが、「私は生まれつき楽天的なんです」とOmslandは言う。コキシエラ・バーネッティでの成功が、Omslandの自信を裏付けている。

培養の小型化

培養法発見プロセスを短縮する方法の1つに、「マイクロ流体チップ」の利用がある。この装置にはチャンネルでつながった数千個の微小なウェルが埋め込まれており、多数の実験を同時並行で進めることが可能だ。

2012年に、ヒトマイクロバイオームプロジェクト（HMP）が「最も求められる細菌」の分類群のリストを発表した。HMPのメンバーは、人体に比較的多く存在し、すでにゲノム配列が知られている生物とは近縁でなく、培養の取り組みが全く実を結んでいない微生物を「最も求められる細菌」として位置付け、その培養とゲノムの塩基配列解読を研究界に求めたのだ⁴。カリフォルニア工科大学（米国パサデナ）のRustem Ismagilovはこの時すでに、マイクロ流体工学に携わっていた。

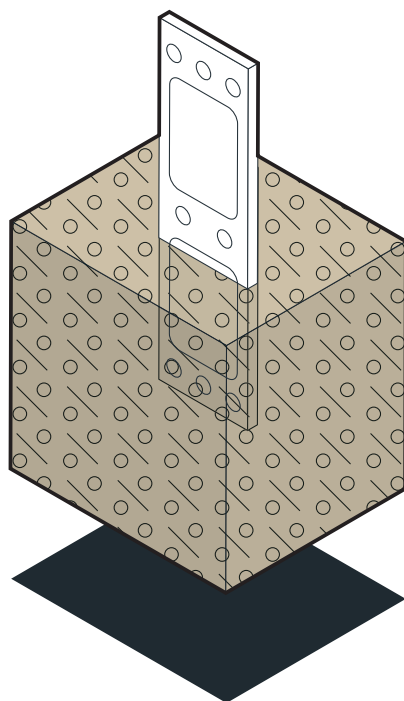
Ismagilovらは、ナノリットルサイズのウェル3200個が埋め込まれた手のひ

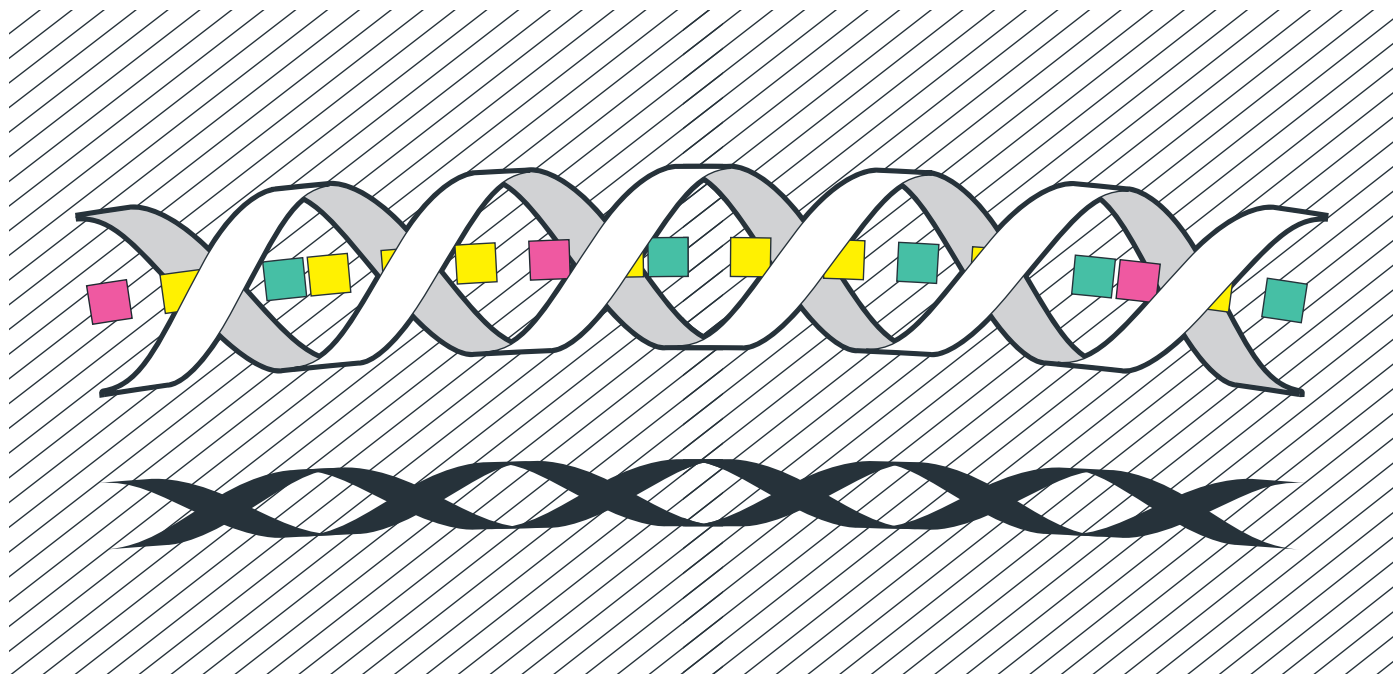
らサイズの装置でその求めに応じた。研究チームは、健康被験者の腸の内壁から試料をかき取り、各ウェル当たり1細胞以下になるように希釈した。それを膨大な数のウェルに分注すれば、目的とするオシリバクター（*Oscillibacter*）属のヒト腸内細菌を少なくとも数個のウェルに確保できる可能性が高まるというわけだ。Ismagilovらは、チップを10個ほど使ってさまざまな条件を試し、目的の微生物が増殖しているウェルを探すため、ウェルからDNAを回収してカギとなるマーカー遺伝子の有無を調べた。

苦労の末、目的とする細菌を発見した研究チームは、規模をペトリ皿に拡大して培養した。単離された細菌はマイクロ流体にちなんで「microfluidicus 1」と名付けられた⁵。Ismagilovらの成功は、HMPのリストに挙げられていた分類群の中で、最も早い培養例の1つとなった。さらに遺伝子を調べると、単離されたmicrofluidicus 1は、実はオシリバクター属ではないことが明らかになった。彼らが単離した細菌の当初の分類に誤りがあったのだ。実際には、オシリバクター属に近縁の新たな群に属するものだったことから、研究チームは特性評価を進めている。

さらに研究チームは、この細菌の培養には、被験者の腸から抽出した少量の液体が欠かせないことを突き止めた。Ismagilovによれば、マイクロ流体技術の重要な利点は、微量の液体のような貴重な試料を使って数千回の実験ができることだという。別の利点として、ウェルには1個の細胞しかいないため、他種との競合なしに増殖可能であることも挙げられる。「マイクロ流体デバイスを使えば、培養条件を効率よく発見でき、目指す細菌を増殖させられる可能性が増すのです」とIsmagilovは語る。

ミシガン大学（米国アナーバー）の化学工学者Xiaoxia Nina Linは、HMPのリストに載ったヒト糞便試料中の微生物をマイクロ流体デバイスで見つけ出そうとしている。微生物は複雑な群集の中に





生息しているのが普通で、他種に依存していることも多いため、Linは、まとめて2～4個の細胞を膨大な組み合わせでチップに投入することによって細菌同士の関係を明らかにし、どの細菌がどの細菌に依存しているかを解明しようとしている。Linの臨床試料調達を手伝っているミシガン大学の感染症研究者Vincent Youngは、「複雑性を速やかに低下させることのできる、優れた工学的アプローチです」と話す。

自然という培養器

ノースイースタン大学（米国マサチューセッツ州ボストン）の微生物学者であるSlava EpsteinとKim Lewisは、2000年に共同研究を開始した。そのとき、すでに2人は、難培養微生物を培養する場所を実験室に限定しなくてもいいことに気付いていた。ある細菌が自然な環境ですでにつつがなく増殖しているのなら、そこで培養すればよいのではないかと考えていたのだ。そこで2人は、地中に突き刺すことができるシンプルな装置の開発を始めた。2人はこの装置をiChipと命名した。

EpsteinとLewisの取り組みは2015年に入って成果を挙げた。2人と、彼らが立ち上げたベンチャー企業であるノボバイオティック・ファーマシューティカルズ社（NovoBiotic Pharmaceuticals；米国マサチューセッツ州ケンブリッジ）の科学者たちが、iChipを使って土壌から新たな細菌種を分離したことを*Nature* 2015年1月22号455ページに報告したのだ⁶（*Nature* ダイジェスト 2015年3月号『「微生物ダークマター」から見いだされた希望の光』参照）。親指サイズのその装置は、マイクロ流体チップほど洗練されたものではない。384個の小型のウェルによって構成されているプラスチックプレートで、寒天を混ぜ込んだ希釈済みの土壌試料にこのプレートを浸すと、各ウェルに細胞が1個入る仕組みだ。その後、細菌を閉じ込めながらも分子は自由に出入りできる膜で封をし、米国メーン州の草原に埋めた。研究チームが試料を採取した所だ。

1カ月後、研究チームはチップのコロニーを実験室のペトリ皿に移し、抽出物を採取して抗生物質活性の有無をスクリーニングした。培養した細菌は1万種類

にのぼった。土壌試料を寒天プレートに直接載せて得られる菌種よりもはるかに多い。スクリーニングで浮かび上がったエルフテリア・テラエ（*Eleftheria terrae*）と命名した新種のベータプロテオバクテリア綱⁶に狙いを絞って調べていくと、この細菌がこれまでに知られていない抗生物質を産生することが分かった。研究チームがテイクソバクチン（teixobactin）と名付けたこの物質は、実験室で薬剤耐性の黄色ブドウ球菌株を含むさまざまなヒト病原体を死滅させた。ロックフェラー大学（米国ニューヨーク）の化学生物学者Sean Bradyは、「驚くべき成果でした。製薬会社がほとんど注目していなかった生物群から本当に素晴らしい新分子が発見されたのですから」と話す。

さらに、テイクソバクチンには他の抗生物質にない特性が備わっていることも判明した。細菌がさまざまな抗生物質に対して耐性を獲得してきたやり方では、テイクソバクチンに対する耐性を獲得できないことが分かったのだ⁶。テイクソバクチンは、細胞壁合成で重要な役割を担う分子に結合する。これまでのところ、この分子を改変して抗生物質の作用

を免れる細菌は見つかっていない。また、エルフトリア・テラエ自体はテイクソバクチンに対して耐性を有しているが、他の細菌にたやすく転移する耐性遺伝子は持っていないと考えられることも、その結論に至る決め手になったとLewisは説明する。これは耐性が決して出現しないという意味ではなく、耐性の出現には20～30年かかる可能性があるということである。

ノボバイオティック社のチームは、この細菌の大規模な培養を開始した。現在は発酵槽を使用してグラム単位のテイクソバクチンを生産しており、他の候補薬物ともども大規模な前臨床試験を行っている。その傍らで、土壌や海洋の試料に含まれる未培養微生物を培養し、さらに多くのリード化合物を見つけ出そうとしている。iChipを使ってグリーンランドの土壌と水に由来する新たな微生物を培養しようとしているEpsteinの元には、現在、iChipとその使用法のアドバイスに関する要請が200件以上寄せられているという。

培養せずに配列を解読する

こうした成功例はあるものの、微生物の培養は今なお行き当たりばったりの複雑

な課題である。そのため、DNA解析で目的の微生物に関する知見を得ることでこの問題をかわそうと考える研究者は多い。塩基配列解読法が進歩し、現在は個々の未培養微生物のゲノム解析が可能になっているからだ。以前は多様な微生物の群集のゲノム配列をまとめて解読した後、各微生物について配列の復元を試みるやり方が主流だった。

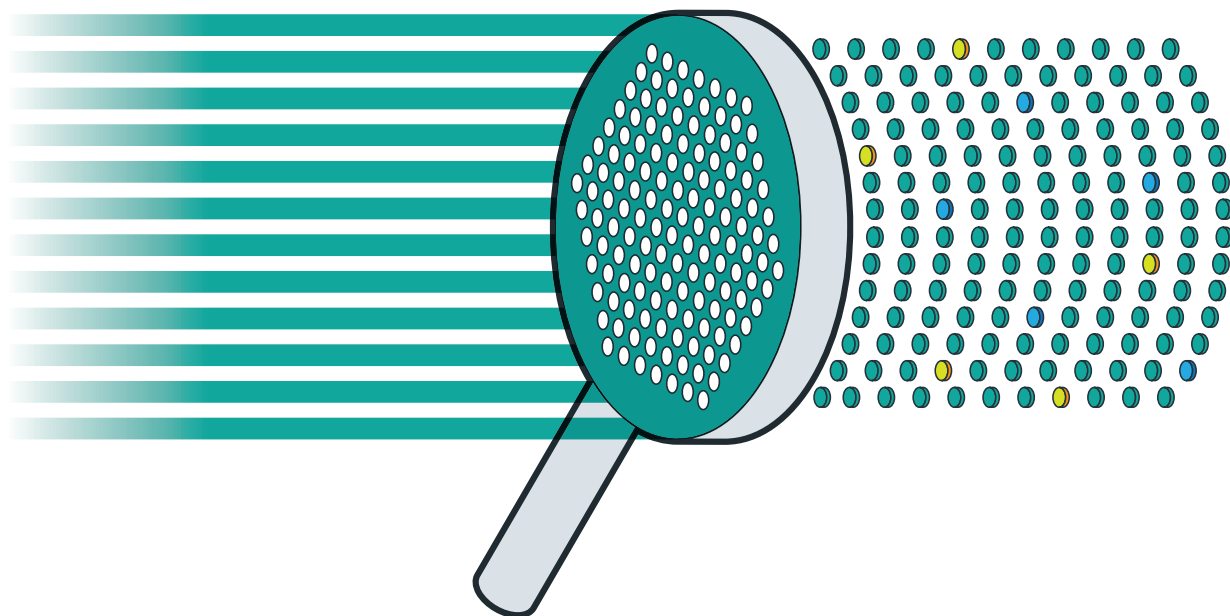
米国エネルギー省合同ゲノム研究所（カリフォルニア州ウォルナットクリーク）のTanja Woykeが単一細胞の塩基配列解読法に最初に興味を持ったのは、2005年に細菌細胞ゲノムの大量コピーにファージ（細菌に感染するウイルス）の酵素が利用できる⁷ことが発表されて間もなくのことだった。彼女は、そのツールを利用して微生物の系統樹を充実させたいと考えた。

Woykeの研究チームは、ネバダ州の温泉の堆積物や太平洋の熱水噴出孔付近の水など、異なる9カ所の生息環境から試料を収集した。約200個の細胞を単離してそれぞれのゲノム配列を明らかにし、それらを20以上の新たな系統に分類した⁸。どの系統も、過去に培養された代表種が全く存在しないものだ。Hentschelは、「Woykeらは、これまで

にない数の塩基配列解読と解析に成功しました。数の観点において、単一細胞ゲノミクスを真に次の段階に引き上げたといえる最初の研究チームです」と語る。

2014年、スイス連邦工科大学（チューリッヒ）、早稲田大学、東京大学などの国際共同研究チームは、単一細胞塩基配列解読法などの技術を利用して、カイメンに共生する未培養細菌を同定したと発表した⁹。濾過摂食生物であるカイメンは、抗がん物質や抗生物質など、医薬品の特性を示すさまざまな化合物を産生するため、古くから科学者たちの関心を集めてきた。また、カイメンには、その体重の40%にもものぼる密な微生物群集が棲みつており、これらが化合物の源泉なのではないかと予想されていたが、カイメンに共生する微生物群集に属する細菌は1つとして培養されたものはない。

研究チームは、約1000種類の細菌を抱え、数十種類の既知の生物活性化合物を産生しているカイメン、テオネラ・スウィンホエイ（*Theonella swinhoei*）に着目した。2011年、カイメンの試料から単離した個々の細菌細胞のDNA配列解読に着手し、生物活性分子の産生に関与することが知られている2組の遺伝子クラスターを探した。この遺伝子は、デル



タブロテオバクテリア綱に属するエントテオネラ (*Entotheonella*) という細菌で発見された⁹。

しかし、この研究を率いたスイス連邦工科大学の Jörn Piel にとって最も意外だったのは、このたった1種の細菌がテオネラ・スウィンホエイに関する生物活性化合物のほぼ全ての産生を請け負っていたことだった。必要な遺伝子の全てをエントテオネラが持っていることが、配列データから判明したのだ。Piel は、この衝撃的な事実を示すデータを共同研究者から受け取ったとき「椅子から落ちそうになった」と回想する。これは、未培養微生物が「才能豊かな」生物活性化合物生産者となり得ることを示す初めての証拠となった。「1株でさまざまな化合物を作る能力なんて、そうそうあるものではありません」と Piel は言う。

Piel の研究室は現在、エントテオネラの遺伝子クラスターを大腸菌などの培養可能な生物に組み込んで、化合物群を大量生産することを試みている。ただし、生合成遺伝子群のゲノムサイズが大きくなる可能性があるため、容易にはいかなさそう。Piel はまた、他のスーパー生産細菌を求めて、日本、パプアニューギニア、イスラエルのカイメンに含まれる微生物のゲノムも探索中である。

遺伝子探索

カリフォルニア大学サンフランシスコ校 (米国) の生化学者 Michael Fischbach は、微生物の配列を分析する別の方法を開発した。この方法では、単一細胞を単離するのではなく、次々と蓄積される細菌ゲノムデータを厳密に調べる。

Fischbach らは、ある機械学習アルゴリズムを開発した。このアルゴリズムをトレーニングし、抗生物質などの目的分子を合成する細菌遺伝子に関する主要なパターンを認識できるようにした後、大量の細菌ゲノムの中から特徴が似た新たな遺伝子クラスターを探させるのだ。

Fischbach らが標的としていたのは、途方もなく多様な微生物が生息すること

が知られている土壌や海洋の細菌だった。しかしこのアルゴリズムは、人体の内外に生息する微生物 (総体的に「ヒト微生物相」として知られる) から驚くべきヒット数をはじき出した。最初の結果を手にしたとき、Fischbach は興奮と躊躇を同時に味わった。興奮したのは、その微生物相が生産する生物活性化合物がほとんど未知の領域のものであり、ヒトの健康と疾患に重要な役割を担っている可能性があるためだ。躊躇は、Fischbach のそれまで研究対象がほとんど土壌中の微生物だったことからだ。

それでも Fischbach は一歩踏み出す決心をし、それから研究室全体の焦点をヒトマイクロバイオーームに転じることにした。改良版のアルゴリズムを利用して、研究チームは人体内の生物約2500種類のゲノムを対象に探索を開始し¹⁰、生合成遺伝子群を1万4000個以上発見した。「ヒトマイクロバイオーームからは、興味深い分子が驚くほど簡単に見つかりました。私たちの能力が高いというわけではなく、単に、見つけるべきものがたくさんあるのです」と Fischbach は話す。

研究チームは、そのリストを一般的な遺伝子クラスター数3000点余りまで圧縮し、そのうちの1つが抗生物質「ラクトシリン (lactocillin)」を生成することを発見した。これは、腔内に広く認められる微生物が生産する。ラクトシリンは、ヒト微生物相から分離されたわずかな握りの生物活性化合物の1つだ。黄色ブドウ球菌など腔に多い病原体の増殖を遮断するが、腔に普通に生息する他の細菌には影響しない。Fischbach は現在、見つけ出されてくる遺伝子クラスターから分子を合成して構造を明らかにし、共同研究者と協力してその機能を追究しようとしている (*Nature* ダイジェスト 2014 年11月号『人体の常在細菌叢は薬の宝庫』参照)。

マックマスター大学 (カナダ・ハミルトン) の化学生物学者 Gerry Wright によれば、天然物の分野では土壌や海洋の微生物が注目される傾向があり、人体の

微生物はあまり研究されてこなかったという。「ヒトの微生物の遺伝子やクラスターへの着目は、素晴らしいアイデアだと思います」と Wright は評価する。しかし、発見した化合物を有用な薬剤に育てるためには多大な前臨床研究が必要だろうと推測する。「見ただけで分子が薬剤向きかどうかを判断することなど、ほとんど不可能です」。また、有望そうに見えても、新しい抗生物質の実用化を阻む壁は高い (M. Woolhouse and J. Farrar *Nature* 509, 555–557; 2014 参照)。

しかし Lewis は、最近の研究の進歩から希望を得ている。未培養微生物を培養・分析する研究が盛んに行われるようになっていて、そうした研究の規模が拡大された場合に何が発見されるかを早くも想像しているのだ。Lewis は、ワクスマンの時代に匹敵するレベルの薬物が発見されるようになることを願っている。ノーベル賞受賞者である微生物学者セルマン・ワクスマンは、1940年代から1950年代にかけて、他の細菌の増殖を遮断する能力を求めて数千種の土壌微生物を系統的にスクリーニングすることにより、20種類を超える抗生物質を発見した。

「以前は知られていなかったとても興味深い作用機序の化合物が発見されつつあるという事実。それがいちばん面白いところなのです。私たちはまだ、母なる大地の表面をほんのわずかに引っかいただけに過ぎません」と Lewis は語る。■

(翻訳：小林盛方)

Corie Lok は *Nature* の Research Highlights エディター。

1. Seshadri, R. et al. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **100**, 5455–5460 (2003).
2. Omsland, A. et al. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **106**, 4430–4434 (2009).
3. Omsland, A., Sager, J., Nair, V., Sturdevant, D. E. & Hackstadt, T. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **109**, 19781–19785 (2012).
4. Fodor, A. A. et al. *PLoS ONE* **7**, e41294 (2012).
5. Ma, L. et al. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **111**, 9768–9773 (2014).
6. Ling, L. L. et al. *Nature* **517**, 455–459 (2015).
7. Raghunathan, A. et al. *Appl. Environ. Microbiol.* **71**, 3342–3347 (2005).
8. Rinke, C. et al. *Nature* **499**, 431–437 (2013).
9. Wilson, M. C. et al. *Nature* **506**, 58–62 (2014).
10. Donia, M. S. et al. *Cell* **158**, 1402–1414 (2014).

ペンタゴンと生命科学が手を組むとき

The military-bioscience complex

SARA REARDON 2015年6月11日号 Vol. 522 (142-144)

近年、米国国防総省（通称ペンタゴン）が、生物学研究を強力に支援し始めた。

だが、一部の科学者は、ハイリスクな研究に軍隊式マネジメントで取り組んでうまくいくのかと、疑問視している。

Geoffrey Lingがテクノロジーの未来について語り始めると、アイデアがつむじ風のように渦巻いているのを感じる。彼は、人間が自然の寿命をはるかに超えて長生きし、頭脳を外部の「ハードディスクドライブ」にダウンロードし、人工知能によってその能力を高め、思念によってロボットや飛行機を操作する世界を熱っぽく描写する。

「これらの技術は必ず実現します」とLingは断言する。「これからの20年は、目が回るような時代になるでしょう。私たちはすでに、そんな領域に足を踏み入れているのです」。

Lingが言うなら、本当にそうなるのだろう。こうしたビジョンを実現することが彼の仕事であるからだ。米国陸軍の神経科医だった彼は、2012年に大佐として退役した後、米国国防総省高等計

画研究局（DARPA）の生物学技術研究室（Biological Technologies Office ; BTO）の室長を務めている。DARPAは、既成概念の打破を目指す米国国防総省の研究部門だ。DARPA初の生物学研究支援部門として2014年4月に開設されたBTOは、兵士のためのパワードスーツ（強化外骨格）や脳インプラントによる精神障害の制御など、極めて野心的な（「空想的な」と言う人もいるかもしれない）技術を支援することを目的とする。

DARPAは、生物学技術分野のプロジェクトも、他の研究分野のプロジェクトと同じスタイルでぐいぐい進めようと計画している。米国政府がDARPAを設立したのは、ソ連が世界初の人工衛星スプートニク1号を打ち上げて西側諸国を驚愕させた翌年の1958年のことだった。以来DARPAは、米軍の技術的優位

を保持して、他国による技術的サプライズを二度と許さないことを使命としている。そのため、BTOのプログラムマネージャーは、複数の専門家が細部を吟味したピアレビューなどを待つことなく、野心的なプロジェクトに数千万ドル（数十億円）をばんと出すことができる。そして、研究契約を結んだ研究者と密に協力することで、しばしば基礎研究と商業化との間にある致命的な隔たりを飛び越えることができるのだ。

DARPAの積極的でハイリスクな戦略は、目を見張るような成果を挙げている。中でも有名なのは、1970年代にインターネットを開発したことだ。この成功にあやかり、DARPAを模倣した組織が多数設立されている。代替エネルギー源のハイリスク研究を支援する米国エネルギー省のARPA-Eは、その1つだ。

問題解決に向けて脇目も振らずに全力疾走するDARPAのスタイルの有効性は、生物学以外の自然科学やハードウェアについては実証されているものの、生物学にも同じように当てはまるのだろうかや疑問に思う人もいる。生体系は、DARPAがこれまでに扱ってきた系に比べてはるかに複雑で、未知の変数や操作・制御が難しい変数が多数あるというのが彼らの言い分だ。さらに、BTOが支援する生物学技術の大半が直接ヒトに応用できるため、その研究には倫理的な懸念がつきまとう。どんなに無害そうな技術でも戦争に利用される可能性があることは言うまでもない。例えば、環境に優しいバイオ燃料を産生するようにデザ



DARPAのWarrior Webプログラムで開発された外骨格は、兵士の身体能力を向上させる。

インされた合成生物は、火薬の製造にも利用できるし、負傷した兵士を治療するための脳刺激技術は、前線で戦う兵士の戦闘能力の向上にも利用できる。

米国テキサス州オースティン在住の生物学政策コンサルタントEdward Hammondは、DARPAが研究者と研究契約を結ぶときに、別の目的を隠し持っていることが多いのではないかと考えている。「DARPAが何を求めているのか、本当のところは分かりません。ただDARPAは、表向きとは違う理由で関心を寄せている問題について、それを解決しようとしている人を見つけ出すのが非常に上手です」。

それでも多くの生物学者が、米国国防総省からの資金提供を喜んで受け入れる。資金がどこから出ているにせよ、より優れた人工装具や精神障害のより効果的な治療法などのイノベーションが必要とされていることに変わりはないからだ。Lingは、DARPAは人々のこうした懸念を十分に理解していて、BTOの全てのプログラムに生命倫理顧問委員会を設置していると主張する。それに、空想的な生物科学技術がいつか必ず実現するのなら、最初に開発するのはDARPAでなければならないというのが彼の信念だ。

「そんな未来は恐ろしいと言う人もいますが、私はむしろ楽しみにしています」と、Lingは言う。

BTOの誕生

DARPAが生物学技術の支援に本格的に乗り出したのは、炭疽菌の芽胞がマスコミと上院議員に送りつけられバイオテロへの懸念が高まった2001年のことだった。その後、アフガニスタン紛争とイラク戦争が始まると、DARPAは負傷して退役した軍人の助けになるため、神経科学、心理学、脳-コンピューター・インターフェースなどの研究に資金を提供するようになった。2013年には生物学関係のプログラムがかなり増えたので、これらを1つ屋根の下にまとめることにした。新しい研究室と2億8800万ドル(約

346億円)の年間予算を統括する人物として、当時DARPAの防衛科学研究室の副室長だったLingが選ばれたのは、ごく自然な流れだった。

米国ワシントン州ベリングハム在住の科学史家George Dysonは、BTOの創設により研究は加速すると予想している。それには、あれこれ考えたり話し合ったりすることなくトップダウンで速やかに任務を遂行する軍隊式の文化が無関係ではないという。DARPAがコンピューティングなどの分野で成し遂げてきたことを考えると、「面白い研究に速やかに資金を提供したのは、いつも軍部でした」とDysonは言う。

2013年にオバマ大統領が米国の「BRAINイニシアチブ」について発表したときのDARPAの反応には、その特性がよく表れている。BRAINイニシアチブは、複数の研究機関が共同して脳の神経回路を解明しようという華々しいプロジェクトだ。米国立衛生研究所(NIH; メリーランド州ベセスダ)がイニシアチブのために何カ月もかけて10年戦略計画を立ててから各チームに資金を分配し、米国立科学財団(NSF; バージニア州アーリントン)が脳の神経回路と関係のある研究プロジェクトを対象にコンペを実施して分配金額を決めたのに対して、DARPAは少数の5カ年プログラムに5000万ドル(約60億円)以上を無造作に分配してしまった。

現在、これらはBTOの管轄下にある。1つはRAM(Restoring Active Memory; 活性記憶回復)プログラムで、脳に損傷を受けた兵士の記憶形成能力を回復させるための刺激装置を開発しようというものだ。もう1つはSUBNETS(System-Based Neurotechnology for Emerging Therapies; 新規治療法のためのシステムベースのニューロテクノロジー)プログラムで、7種類の精神障害と神経障害を治療できる脳インプラントの開発を目指す。どちらのプロジェクトも、研究の第一歩として、発作が始まる部位を特定するため一時的に電極を埋め込まれている

てんかん患者の脳活動をモニターしている。研究者たちは、患者に記憶テストを実施したり、依存症やうつ病で機能障害が生じている可能性のある神経回路を使う課題を実行させたりして、その電気活動のパターンを記録している。

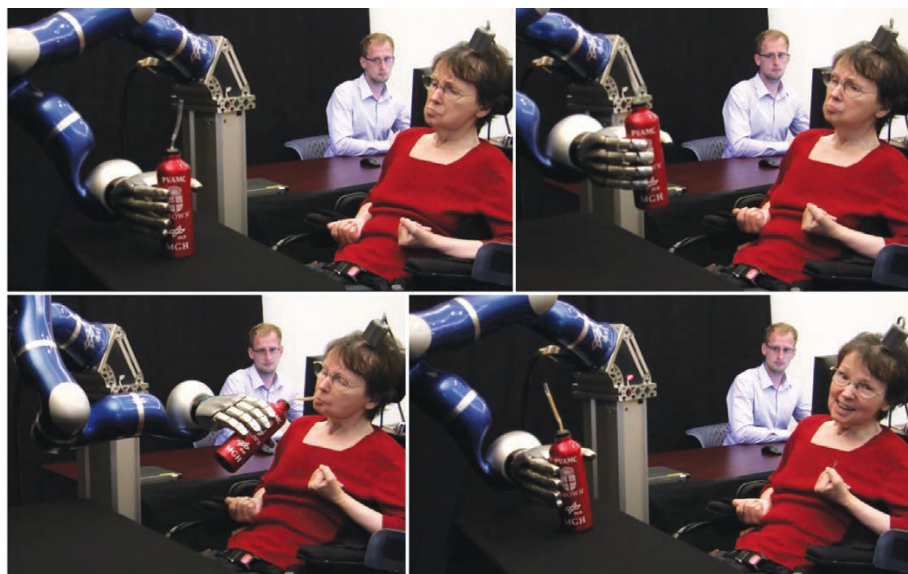
これらのプロジェクトが目に見える成果を挙げるのは、かなり先のことになるだろう。カリフォルニア大学サンディエゴ校(米国)の神経外科医で、SUBNETSのチームの1つを共同で率いるEdward Changは、「私たちは極めて野心的な目標を掲げています。5年で解決できるほど簡単な問題だと思っている人はいないでしょう」と話す。

拙速な判断への不安

DARPAの大胆な資金提供プロセスは、念入りのピアレビューを経て交付される文民機関の助成金に慣れた研究者を不安にさせることがある。DARPAでは、権限のほとんどが、大学、産業界、軍部から交代で選ばれるプログラムマネージャーたちに集中している。イニシアチブを計画し、設定された研究目標や課題について契約に応募するよう研究者たちに働きかけ、最もよく目標を達成できそうなグループを選定できるのは彼らだけであり、選定後も、彼らが研究者たちと緊密に協力してプロジェクトを進めていく。

DARPAは、助成金を受け取る研究者を「研究実施者(performer)」と呼び、設定された課題をクリアできなければ速やかに契約を打ち切ってしまう。例えば、DARPAは2007年に、化学兵器などにおい物質を検知できる本物の嗅覚受容体を備えた人工の犬の鼻を開発するRealNoseというプログラムを開始した。しかし、受容体タンパク質が室温では不安定すぎることが明らかになると、3年後にこのプログラムを廃止してしまった。

BTOの副室長であるAlicia Jacksonによれば、DARPAのプロジェクトの中で機密扱いのものはほとんどなく、研究者たちはほとんどの場合、研究成果を自由に発表することができるという。けれ



脳・コンピューター・インターフェースの研究事例：DARPAが複数大学とDEKA社とともに開発したDEKAアームシステム。この患者は四肢麻痺で、大脳皮質の運動野に約100個の極細電極が埋め込まれている。この電極には患者の思考を読み取る装置が取り付けられており、装置が「動かしたい」という思考と関連するニューロンの信号を読み取ると、ロボットアームが動作する。この患者は「思っただけ」で、コーヒーの入ったボトルを持ち上げ口元まで持っていくことができた。DARPAは義肢や軍事技術への応用を目指してこの技術の研究開発を行っている。

どもDARPAの助成金を受け取っているかぎり、ある種の自由は奪われる。途中で面白そうな科学的問題に出会っても、DARPAから提供された資金を使ってそれを研究することはできないのだ。マサチューセッツ総合病院（米国ボストン）の神経外科医で、SUBNETSプログラムの1つを率いるEmad Eskandarは、「最初はカルチャーショックを受けました」と言う。けれども彼とパートナーの精神科医Darin Doughertyは、DARPAの監督を受けることにより、プログラムはより良くなったと主張する。「1つの研究に集中して取り組み、前進することができたからです」とDougherty。

Lingは、DARPAのモデルが軍部の研究契約者と同じように生物学者にも有効であることを証明しようと意気込んでいた。彼のお気に入り、DARPAがバイオテクノロジー企業DEKA（米国ニューハンプシャー州マンチェスター）と共同で開発した義手である。この義手は、脳の運動野から切断端にやって来る電気信号を拾い、その信号を変換して、切断端に装着した義手を適切に動かすというものだ。義手の装着者は、柔らかい果物を扱ったりロッククライミングしたりするなどの難しい課題を遂行することができる。この義手は、2014年に神経制御型

人工装具として初めて米国食品医薬品局（FDA）から承認を受け、DEKA社は現在商品化を進めている。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）などもDARPAのために同様の義手を製作しており、麻痺患者がこれらの試験を行っている。目標は、脳インプラントにより装着者の意図を電気信号に変換して、義手を動かすことである。

BTOはDARPAの保健プログラムも引き継いでおり、その中には自分以外の細菌を食べる細菌を利用した抗菌薬の研究などがある。他にも、兵士の腕力や走力をアップさせる外骨格など、明らかに軍事利用を意識したプログラムもある。Narrative Networks（叙述ネットワーク）というプログラムでは、さまざまな説明や説得に対し脳がどのように反応するかを調べており、災害に見舞われた村に米軍の支援を受け入れさせる計画の立案や、テロリストに計画を破棄せたりするのに、これを役立てようとしている。複数の合成生物学イニシアチブでは、自然界に存在しないものを含め、ユーザーが求める化合物の産生過程を自在に組み込むことのできる生物システムを開発しようとしている。そうした化合物の候補には、軽量の防弾チョッキを製作するための材料や、装備の強度を高め

るためのコーティング材、外傷の治療に利用できる組織、より効率の良いバイオ燃料などが考えられている。

LingとDARPAの同僚たちは、こうしたアイディアを大いに面白がっている。彼らにとっては、型破りな発想ほど好ましいのだ。「私たちは、不可能の理由ではなく、不可能に思われることを可能にする方法を探し求めているのです」。

DARPAは画期的な成功を取ってきたが、プロジェクトマネージャーに大きな裁量を与える選定方式がピアレビュー方式より常に優れているという証拠はほとんどない。ペンシルベニア大学（米国フィラデルフィア州）の生命倫理学者Jonathan Morenoは、「成功するときは成功します」と言う。DARPAの広報担当者は、目標が達成される割合や、契約が解除される割合を明らかにすることはできないと言う。その理由の1つに、目標が常に変化していることを挙げる。プロジェクトの実現が見込めなくなってくると、プログラムマネージャーはしばしば成功の基準を変更し、契約を解除せずに救える部分は救おうとするからだ。もう1つの理由は、NSFやNIHのような文民機関とは違い、DARPAは創設する助成金について公表していないことにある。つまり、プログラムマネージャーが最良の

チームを選び、最良の科学研究に資金を提供しているかどうかについて、内部分析を行うこともない。

マサチューセッツ工科大学（米国ケンブリッジ）の経済学者Pierre Azoulayは、「この点は大問題だと思います」と指摘する。「大成功の事例を強調するだけでは不十分です。DARPAのプログラム評価は、『インターネットは成功したじゃないか！』で全てを済ませようとしているようにしか見えません」。

Jacksonは、BTOはもっと内部分析を行うべきだという指摘を文字どおり笑い飛ばす。BTOの予算の規模はNIHのわずか1%で、間接費の余裕はほとんどない、と彼女は言う。「仕事をきちんとしてくれさえすれば、私たちは満足です」。経験や研究室の規模などは気にしない。彼女は、「DARPAの50年あまりの歴史は、十分満足ゆくものだと思います」と言い、例によってインターネットをはじめとするDARPAの成功例を列挙する。

倫理面の不安

けれども、DARPAが研究開発のペースを緩めて自らの成功について評価する気がないなら、社会に及ぼす影響を適切に評価することなどできるのだろうか？ Lingは、BTOでは各プロジェクトの研究の意味を継続的に精査する倫理学者が配置されていることを理由に、それは可能だと断言する。ジョージタウン大学（米国ワシントンD.C.）の神経倫理学者で、SUBNETSの顧問であるJames Giordanoは、NIHやNSFが支援するプロジェクトのほとんどが最初か最後に倫理評価を受けるだけであるのに比べて、BTOのプロジェクトは格段に厳しく管理されていると言う。Morenoも同意見だ。「国家安全保障の世界が、倫理面で文民の世界よりずっと遅れていると思われているのは皮肉なことです。実際には、国防総省の方が常に先を行っているのです」。

それでも、一部の研究者はなお懐疑的だ。オレゴン健康科学大学（米国ポートランド）の神経科学名誉教授のCurtis

Bellは、20世紀半ばに反抗的な囚人を扱いやすくするためにロボトミー（前頭葉切除術）が実施されていたことを挙げ、脳刺激などの技術が人々を服従させるために利用されることを心配している。「今日では、もっとスマートなやり方で同じことができます。前頭葉の全体を破壊しなくても、特定の神経核をいじって人格を一変させることができるのです」と彼は言う。

Dysonも、国防総省が倫理学者やDARPAの懸念に耳を傾ける保証はないと指摘する。「こうした技術の中には、非常に魅力的で興味深く、人類の役に立つと期待される一方で、容易に武器にできるものがあるからです」。またMorenoは、軍部の人々の多くは新しい技術が持つ意味について深く考えているが、その上に立つ政治権力が、研究開発のペースを緩めたり方向転換したりする自由を十分に認めない可能性があるという指摘する。

特に心配なのは、BTOの合成生物学プログラムだ。米国国防総省が、細菌を操作して放射性物質や化学兵器に汚染された場所を除染する可能性について語ったところ、こうした生物が環境に放出されて制御不能になったらどうなるのかと、人々の不安をかき立ててしまった。米国が合成生物兵器を作っていると考え理由は、一部の人は、微生物が戦略的に有用であるという暗示そのものに恐怖を感じている。Hammondは、



「国防総省は、合成生物学の産物は戦場で利用できるというメッセージを送っています」と批判する。「私はこのことが心配です。DARPAが心配していないように見えることも心配です」。

BTOに好意的な研究者もいる。Giordanoは、最終的には、研究資金がどこから出ているかも、誰がそれを受け取っているかも問題にならないだろうと言う。公表された研究成果は、誰でも自分自身の目的のために利用できるからだ。「国防総省から資金提供を受けている研究を悪の科学のように見る人は、どんな研究でも悪に向かう可能性があることを分かっているのです」とGiordanoは言う。

まさにその理由から、Lingは、DARPAが議論のある科学分野に躊躇なく飛び込むべきだと考えている。米国がそれをしてなくても、どこか他の国がするだろう。「私たちにできるのは、自らその研究をすることだけです。まだ明らかになっていない恐ろしい結果がどのようなものになり、どうすればそれを軽減できるかを考えながら研究をするのです」と彼は言う。

Lingは、どの分野からのサプライズにも備えられるように、今後1年はBTOを拡大し続ける予定である。どこまで拡大できるかは資金次第だ。BTOには現在11人のプログラムマネージャーがいる。その専門分野は感染症から自然生態系まで多岐にわたるが、今後、古生物学や天文学まで広がっていききたいという。太陽系外惑星の専門家がいれば、外宇宙からの脅威や、もっと可能性が高いところでは、別の惑星で生命の兆候が発見された場合に備えるためのプロジェクトを立ち上げることができるだろう。「地球外生命の発見は、人類の歴史上、最も刺激的な科学ニュースになるでしょう。こういう研究にDARPAが資金を提供していたら素晴らしいと思うのです」とLing。■

（翻訳：三枝小夜子）

Sara Reardon は、ワシントン D.C. 在住の Nature 記者。

オキシトシンの基礎研究は始まったばかり

The hard science of oxytocin

HELEN SHEN 2015年6月25日号 Vol. 522 (410-412)

オキシトシンが脳に与える影響は複雑なものであることが、この数年で明らかになってきた。

その結果、この物質を単なる「抱擁ホルモン」とする見方を一刻も早く改めるべきだという考え方が研究者の間で広がりつつある。

2011年4月、ニューヨーク大学ランゴン医療センター（米国）の神経科学者 Robert Froemke のチームは、未交尾の雌マウスの脳を再プログラム化しようと、あるホルモンを1回注射した。注射前の未交尾マウスは、不安な仔マウスがあげる鳴き声にほとんど無関心で、仔を踏みつけることさえあった。ところが、このホルモンを注射した後、その未交尾マウスは母親のような反応を見せ始め、弱々しく鳴く赤ん坊を口にくわえ上げるようになった。Froemke は、何が起こったのかを知ろうとマウスの脳を調べた。

未交尾の雌マウスでは最初、仔マウスの鳴き声を聞いたときの神経信号は不規則でわずかだった。ところが、オキシトシンというホルモンを注射すると、神経信号は母親の脳に通常見られるような秩序立ったパターンに変化した。この研究によって、オキシトシンがニューロンの挙動をどのように変化させるかが詳細に明らかになった¹。「オキシトシンは、仔マウスの鳴き声に反応するように脳が変化するのを助けているのです」と Froemke は話す。

1970年代に、オキシトシンがさまざまな動物種で母性行動や社会的愛着を促進させ得ることが明らかになり始め、それ以降、神経科学者はオキシトシンに大きな関心を寄せてきた。オキシトシンが、ハタネズミの一夫一妻制やヒツジの母子間の絆、さらにはヒト同士の信頼関係まで幅広い社会行動に関与していることが明らかになると²、「抱擁ホルモン」と呼ばれるようになった。「オキシトシ

ン」を『絆分子』や『抱擁ホルモン』とする見方がすっかり定着してしまい、大衆紙にまで浸透してしまいました」と、1990年代からこの分子を研究しているエモリー大学（米国ジョージア州アトランタ）の神経科学者 Larry Young は話す。

こうした見方を受けて、一部の臨床医がオキシトシンを自閉症スペクトラム障害などの精神医学的症候の治療薬となりうるかと試したところ、初期の臨床試験では成否の入り混じった結果になった。そうした状況を打開するため、現在の研究は、オキシトシンとそれが脳内で働く仕組みを詳しく解明しようとする方向に進んでいる。Froemke をはじめとする研究者は、オキシトシンが、社会的に意味のある入力刺激（救難の鳴き声や、おそらく顔の表情など）を増強する形で、ニューロンの信号を強めていることを明らかにしつつある。また、臨床研究者は、オキシトシンで一部の型の自閉症の症候を改善できるかどうかを検証するため、さらに大がかりな一連の試験を開始しようとしている。

「オキシトシン研究はまさに成熟期を迎えています。従来は別領域とされてきた分野からも研究者を引き寄せ、この研究を急速に発展させられるほどになりました」と Young は話す。

陣痛促進剤

オキシトシンの物語は1900年代初頭までさかのぼる。下垂体後葉から分泌されるある物質が分娩時の子宮収縮や産後の乳汁分泌を促進させることを、生化学

者らが発見したのだ。その後、この物質の正体であるホルモンが発見され、ギリシャ語の「迅速な出産」を意味する言葉にちなんで「オキシトシン」と名付けられた。オキシトシンは主に脳の視床下部で産生される。1970年代に入って、オキシトシン産生ニューロンが脳の至るところに信号を送っていることが明らかになり、このホルモンが行動の調節に関与していることが示唆された。

1979年にノースカロライナ大学（米国チャペルヒル）の Cort Pedersen と Arthur Prange は、未交尾の雌ラットにオキシトシンを投与すると母性行動が引き起こされるという、画期的な研究結果を報告した³。投与によって、未交尾ラットが巣を作ろうとするようになり、見知らぬ仔ラットを舐め、仔を覆うようにうずくまり、さらには巣に仔マウスを連れ戻すといった行動が現れたのだ。その後、1992年にはプレーリーハタネズミ (*Microtus ochrogaster*) で、脳内のオキシトシンによるシグナル伝達が、死ぬまで同じ相手と配偶関係を続ける「つがいの絆」に関与していることも明らかになった⁴（こうした一夫一妻制は哺乳類では珍しい）。2012年には、線虫の *Caenorhabditis elegans* でもオキシトシンの一種が見つかり、配偶相手を探し出して認識するのに役立っていることが分かった⁵。

「オキシトシンは進化的に非常に古い分子です」と、インディアナ大学（米国ブルーミントン）の神経科学者 Sue Carter は話す。彼女の研究室は、ハタネズミでオキシトシンに関するさまざまな研究を



ILLUSTRATION BY DALE EDWIN MURRY

他に先駆けて行ってきた。「オキシトシンは、現生動物に至る進化の過程でさまざまな目的で使われ、また、再利用されてきました。オキシトシンが社会行動などに及ぼす影響を調べた研究者のほとんどが、何らかの成果を挙げています」。

哺乳類での作用については依然として謎が多い。だが、脳内のオキシトシンを高い精度で測定することは難しい。正常な状態でいつ、どこで、どれくらいの量が放出されるかを正確に知ることが困難であれば、オキシトシンが行動を変化させる仕組みを正確につかむこともできない。「まず、オキシトシンが脳内で果たす役割について、もっと根本的なところから取り組む必要があります」とYoungは言う。こうした決意は、脳の働きに重要な神経回路の特性を明らかにしようと

いう動きが神経科学分野で高まったことで、さらに揺るぎないものになっている。「脳がどのように行動を調節しているかを解明するには、この水準の情報が不可欠なのです」と、ハタネズミでオキシトシンの研究をしている米国立精神衛生研究所 (NIMH; メリーランド州ベセスダ) の所長 Thomas Insel は話す。

ランゴン医療センターで Froemke が目を付けたのは、仔マウスの鳴き声に対する母親の反応の基盤にある神経回路だった。この反応は、未交尾の雌マウスに生まれたての無力な仔マウスを保護させたように、母親が棲家を移動するときに仔マウスを見失わずに連れていくのに役立っている。Froemke は脳の左側聴覚野に注目した。ここは、仔が発する超音波の鳴き声の聞き取りに関係している

と考えられている領域だ。

Froemke らは、オキシトシンが、神経活動を抑える抑制性ニューロンを一時的に抑制し、それによって興奮性ニューロンのより強く確実な応答を可能にしていることを突き止め、2015年4月に *Nature* に発表した¹。「未交尾マウスの脳には『抑制の覆い』がかかっており、仔マウスの鳴き声とオキシトシンの2つが合わさることで、その覆いがはがされて神経ネットワークの再構成が可能になるのではないかと我々は考えています」と Froemke。オキシトシンは、入力信号を増幅することで、それらの信号が行動する上で重要だと認識されるようにしている可能性がある (ヒトでは一部の母親が赤ちゃんの泣き声を特異的に聞き取る。その理由はこれと同じ仕組みで説明

できそうだと Froemke は言う)。

「この研究は、定型的な行動、脳領域、細胞レベルの基盤という3通りの切り口を1つにまとめ上げて、オキシトシン研究を過去最高の水準まで引き上げたと言ってもいいでしょう」と、Froemke の同僚の神経科学者 Richard Tsien は話す。彼は、オキシトシンが神経回路に及ぼす作用を詳しく研究するために、学習や記憶に関与する海馬という脳領域の切片を調べている。Tsien のチームはラットを使った研究で、オキシトシンが抑制性介在ニューロンと呼ばれる細胞に選択的に作用して、神経回路内の「背景のおしゃべり」を静かにさせていることを見つけ、2013年に *Nature* に発表した⁶。「オキシトシンは信号の伝達度を向上させ、海馬系内の情報伝達能をほぼ倍加させました」と Tsien は話す。実質的に信号をより多く発し、ノイズを少なくするわけである。

Froemke らと Tsien らの研究は、オキシトシンが見せるさまざまな面を1つの大きな理論に収束させられる。つまり、オキシトシンが社会的相互作用や社会的認知を助けるやり方は、社会的に意味のある視覚刺激や音やその他の刺激に対する脳の応答を増強させることと考えられるのだ。前出の Young は、マウスが他個体のおいを認識して注意を払う行動にオキシトシンが関与していることを明らかにしている⁷。また、オキシトシンがヒトの顔面認識能力を高めることも、別のチームによって報告されている⁸。

オキシトシンは単独では作用しない。2013年に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 のチームは、オキシトシンが神経伝達物質のセロトニンと一緒に働いて、報酬に反応する側坐核という脳領域にあるニューロンの興奮性を低下させることを明らかにした⁹。マウスは、過去に他の個体と有益な社会的相互作用を経験した環境に戻りたがり、そうした行動を支えているのがこのオキシトシン関連プロセスと考えられる。「オキシトシンは系の一部であって、重要な唯一の分子とい

うわけではありません。また、報酬系以外の多数の系でも、何らかの方法で調節作用を及ぼしています」と Carter は話す。

信頼の問題

オキシトシンの基礎研究が急速に進むにつれて、臨床分野の関心も高まってきた。オキシトシンは1950年代から陣痛促進剤として使われているため、実験で使っても比較的安全だと多くの研究者が考えている。

心理学の分野では10年ほど前から、健常な大人にオキシトシンを鼻腔スプレーで1回投与するだけで、さまざまな社会行動の側面が強まることが報告されている。オキシトシンと投資ゲームを組み合わせた実験では、オキシトシン投与群の方がブラセボ投与群よりも、他人を信頼して自分の資金を任せようとする傾向が強くなった¹⁰。また、オキシトシンの単回投与で、被験者が他人の眼の辺りに視線を向ける時間の総量が増えること¹¹や、他人のわずかな表情から情動状態を推測する能力が向上すること¹²も明らかにになった。

こうしてオキシトシンは、社会的認知能力に極めて重要だと考えられるようになり、精神疾患、中でも自閉症スペクトラム障害の治療薬として有望視されるようになった。この障害のある人々は、社会的相互作用やコミュニケーションに問題がある場合が多く、従って社会的刺激(対人関係など)の情報を適切に処理できていない可能性がある。そこで、オキシトシンによって症状の一部を改善できるのではないかと期待された。2010年初頭になって、この仮説を裏付けられる研究結果が出てきた。自閉症スペクトラム障害を持つ人々にオキシトシンを1回点鼻投与すると、共感や社会的協力を評価する数値が一時的に良くなることが分かったのだ。

当時を振り返って「皆、すごく興奮しました」と話すのは、ホーランド・ブローアビュー小児リハビリテーション病院(カナダ・トロント)自閉症研究センター

の共同ディレクターで臨床神経科学者の Evdokia Anagnostou だ。しかし、研究者らがオキシトシンを精神科の薬として試験しようと急いだため、一部の予備的研究の段階がスキップされてしまったのだと彼女は話す。「正直なところ、もし我々が事前に適切な過程を踏んでいたなら、こんなやり方で試験を実施しなかったでしょう。事を少々急ぎすぎたのです」と Anagnostou。オキシトシンは承認済みの薬剤で、すでに薬剤開発の標準的な初期段階を数十年も前に終えていた。そのため、一部の研究者は、投与の量や回数を変えて精神医学的效果に有意な差があるかどうかを見るという系統立った試験を行わなかったのだ。

自閉症に対するオキシトシンの効果を調べる初期の試験の多くは、単回投与のみで、また被験者の数がかなり少なかったため、成果は限定的であった。また、投与の量や回数を増やしたその後の実験では、有望な治療薬であることを示す結果を再現することはできなかった。2010年にシドニー大学(オーストラリア)の臨床心理学者 Adam Guastella は、自閉症スペクトラム障害の思春期男性16人にオキシトシンを単回投与することで、彼らが他人の眼を見てその感情を推し量る能力を改善できることを示した¹³。ところが、オキシトシンを毎日2回、2カ月にわたって投与しても、社会的相互作用や社会的認知能力に有意の改善は見られなかった¹⁴。「この点に関する複数の研究から、オキシトシンを時間をかけて投与しても精神医学的状态の改善にあまり有効でないことは明らかです」と Guastella は話す。彼によれば、オキシトシンの複雑な神経学的作用の根本部分にたどり着くには時間がかかるだろうという。「単純明快な答えを探し求めてもそれが得られることはなさそうです」。

全てを詳細に

これまでのところ、オキシトシンのシグナル伝達の問題と自閉症をはっきりと関連付けた研究はごくわずかだ。そう

した明確な証拠の1つが、2015年2月に、カリフォルニア大学ロサンゼルス校 (UCLA; 米国) の神経遺伝学者Daniel Geschwindのチームからもたらされた。ヒト自閉症の一部の症例群と関係付けられている*Cntnap2*という遺伝子は、コンタクチン関連タンパク質2 (CNTNAP2; Contactin-Associated Protein-Like 2) を作るが、この遺伝子の機能するコピー1個が欠損し、タンパク質の発現量が低下したマウスでは、対照群マウスと比べて視床下部のオキシトシン含有ニューロンの数が少なく、他の個体との交流も乏しいことが示されたのだ¹⁵。この欠損マウスにオキシトシンを2週間にわたって毎日投与したところ、再び正常に行動するようになった。「これまで、オキシトシンの欠損と関連する自閉症サブタイプが存在するという証拠はありませんでした」とGeschwindは話す。

彼の研究は、臨床で標的とする患者群をもっと絞り込む手段を示唆している。「自閉症の症状は極めて不均一ですが、オキシトシンのシグナル伝達に異常がある患者群が見つければ、オキシトシン投与療法のための最良の候補になるでしょう」と、スタンフォード大学の行動神経科学者Karen Parkerは話す。

現在、自閉症スペクトラム障害に対するオキシトシン投与療法の効果や、そうした療法が有効な患者群を把握するための小規模な臨床試験がいくつか始まっている。ノースカロライナ大学の小児精神科医Linmarie Sikichは、これらの臨床試験のうち最も大きい臨床試験を取り仕切っている。Sikichの計画では、自閉症スペクトラム障害のある3〜17歳の人を300人募集し、その人たちにオキシトシンとプラセボのどちらかを6カ月間投与する。それが終了してから6カ月間、全員にオキシトシンを投与する予定である。

これまでの研究と違って、Sikichの臨床試験には幅広い症状の自閉症者が含まれている。この試験の主要な目的の1つは、オキシトシンへの反応の有無や強さに影響する因子群を明らかにすることだ。

Sikichは、認知能力や社会的機能を示すさまざまな数値を解析し、また、血液試料を集めて、オキシトシンへの反応と関連するバイオマーカー (オキシトシンやオキシトシンが結合する受容体の量など) を探すことにしている。「Sikichはこれまで、オキシトシンの有益と思われる作用をきちんと調べられる状況を作り出そうと努めてきました。現在やっていることも、まさにこれです」とCarterは話す。

しかしCarterや他の研究者は、臨床医や自閉症スペクトラム障害の子を持つ親から、臨床試験がまだ完全に終わっていないのにオキシトシンをすでに認可外使用しているという話を聞いて憂慮している。「このホルモンがどのように働くかはまだ分からないですし、反復投与した場合にどうなるかについて十分な情報はありません」とCarter。「オキシトシンは、自己投与したり軽い気持ちで使ったりしていい分子ではないのです」。

一部の研究からは、オキシトシンの潜在的な負の側面も指摘されている。Carterのチームは、プレーリーハタネズミの仔にオキシトシンを低用量で単回投与すると、成体になってからの「つがいの絆」が強まるが、もっと多く投与すると、つがい間の絆が弱まることを見つけた¹⁶。おそらくその原因は、オキシトシンが他の受容体まで活性化し始めたからだろう。また2010年には、ヒトでの研究で、特定の状況においてオキシトシンを1回点鼻投与すると、外部の競争相手から自身や仲間をより積極的に守るようになることが示唆されている¹⁷。一方、境界性人格障害という精神障害の患者では、オキシトシンの単回投与により信頼や協力が妨げられることが2011年に報告されている¹⁸。

Youngによれば、オキシトシン療法の研究には、基礎研究者と臨床研究者の密な協力が役立つだろうという。基礎研究によって、脳が社会的刺激を処理するのをオキシトシンが助ける仕組みが明らかになれば、行動を変えるために必要な「オキシトシンと一緒に使う刺激」を設

計する際にも役立つかもしれない。この方法は、オキシトシンと仔マウスの鳴き声をセットにすることで未交尾マウスの行動を変えるのと似ている。「今後は基礎と臨床の密接なやりとりが必要だと思います」とYoungは話す。

しかし、その前にまず、オキシトシンの「抱擁ホルモン」というイメージを払拭した方がいいと研究者らは言う。「オキシトシンは愛を生じさせることもなく、強い信頼を引き起こすわけでもありません」とGuastellaは話す。「我々が陥っている問題は、1つの単純な答えをつい探そうとしてしまうことです。オキシトシンは、ある患者集団で機能するのかしないのか、あるいは、特定の社会的過程を増強させるのかしないのか、というような二者択一的な迫り方です」。

しかし生命科学でそう単純な話はめったにない。「オキシトシンはさまざまな経路で神経回路に影響を及ぼすことが分かっており、全てのヒトに同一の経路で影響を及ぼしているわけではなさそうです」とGuastella。「我々がここで取り組んでいるオキシトシンの生物学は、途方もなく複雑なものです」。

(翻訳: 船田晶子)

Helen Shen は、米国カリフォルニア州サニーバール在住のサイエンスライター。

1. Marlin, B. J., Mitre, M., D'amour, J. A., Chao, M. V. & Froemke, R. C. *Nature* **520**, 499–504 (2015).
2. Ross, H. E. & Young, L. J. *Front. Neuroendocrinol.* **30**, 534–547 (2009).
3. Pedersen, C. A. & Prange, A. J. *Jr. Proc. Natl Acad. Sci. USA* **76**, 6661–6665 (1979).
4. Williams, J. R., Carter, C. S. & Insel, T. *Ann. NY Acad. Sci.* **652**, 487–489 (1992).
5. Garrison, J. L. *et al. Science* **338**, 540–543 (2012).
6. Owen, S. F. *et al. Nature* **500**, 458–462 (2013).
7. Ferguson, J. N., Aldag, J. M., Insel, T. R. & Young, L. J. *J. Neurosci.* **21**, 8278–8285 (2001).
8. Rimmele, U., Hediger, K., Heinrichs, M. & Klaver, P. *J. Neurosci.* **29**, 38–42 (2009).
9. Dölen, G., Darvishzadeh, A., Huang, K. W. & Malenka, R. C. *Nature* **501**, 179–184 (2013).
10. Kosfeld, M., Heinrichs, M., Zak, P. J., Fischbacher, U. & Fehr, E. *Nature* **435**, 673–676 (2005).
11. Guastella, A. J., Mitchell, P. B. & Dadds, M. R. *Biol. Psychiatry* **63**, 3–5 (2008).
12. Domes, G., Heinrichs, M., Michel, A., Berger, C. & Herpertz, S. C. *Biol. Psychiatry* **61**, 731–733 (2007).
13. Guastella, A. J. *et al. Biol. Psychiatry* **67**, 692–694 (2010).
14. Guastella, A. J. *et al. J. Child Psychol. Psychiatry* **56**, 444–452 (2015).
15. Peñaarrikano, O. *et al. Sci. Transl. Med.* **7**, 271ra8 (2015).
16. Bales, K. L. *et al. Horm. Behav.* **52**, 274–279 (2007).
17. De Dreu, C. K. W. *et al. Science* **328**, 1408–1411 (2010).
18. Bartz, J. *et al. Soc. Cogn. Affect. Neurosci.* **6**, 556–563 (2011).

植
物
学
者鳥
居
啓
子

葉の気孔から 発生の謎を解く

2015 年、自然科学の分野で実績を残してきた女性科学者に与えられるさるはし猿橋賞を受賞した鳥居啓子 名古屋大学客員教授。米国ワシントン大学教授であり、米国で最も革新的な 15 人の植物学者の 1 人として、ハワード・ヒューズ医学研究所 (HHMI) 正研究員にも選ばれる。植物の気孔が形成される仕組みを解明し、シグナル伝達による植物の発生の制御へと、研究フィールドを広げ続けている。

—— Nature ダイジェスト：気孔に興味を持たれたきっかけは？

鳥居：気孔は葉の表面にある小さい穴で、唇のような形の孔辺細胞2つが1セットになり、開いたり閉じたりします。呼吸や光合成のためのガス交換や、植物体内の水分量調節などの重要な働きをしていて、その開閉メカニズムは古くから知られていましたが、発生学的な研究はあまりなされていませんでした。

——それがなぜ、発生の研究に？

偶然の出合いという感じでした。ワシントン大学で初めて自分のラボを持った2000年頃のことです。自分らしい研究テーマを打ちだそうと、以前、自分がクローニングした¹シロイヌナズナの遺伝子 (ERECTA) を用いて、植物の生長の研究をしようと思いました。ERECTA は、細胞のシグナル伝達を行う受容体を作る遺伝子です。その働きを詳しく調べるためにいろいろな変異体を作製してみたのですが、びっくりしました。気孔だらけの葉ができてしまったのです。通常、気孔は互いにある程度の間隔を空けて分布しているものです。それが、気孔の塊さえできていました。

直感的に思いました。気孔の研究から細胞の発生分化や形態形成の仕組みの真髄に迫れるのではないかと。細胞が気孔に「なる・ならない」は、細胞の発生運命がはっきりしているので調べやすいと思ったのです。

気孔の数を調節する

——どんな変異体を作製したのですか。

ちょうどシロイヌナズナのゲノム配列が解読され、ERECTA 遺伝子には、よく似た配列の遺伝子が他に2つ (ERL1と ERL2) もあることを知りました。これら3つの遺伝子は互いの機能を補完し合うと予想されたので、3遺伝子を全部壊した変異体を作ってみたというわけです。

——どうして気孔の数が増えたのでしょうか。

葉の気孔の数や密度は、周囲の環境条件に適合して、バランス良く保たれていることが知られていました。その制御機構として、これら3つの遺伝子が働くのではないかと考えました。これらは、外界のシグナルを細胞内に伝える受容体を作る遺伝子ですから。

葉の未分化な原表皮細胞から気孔が形成されていくのですが、実際、調べてみると、その反応段階のいくつかで、この3つの遺伝子が反応を抑制したり促進したりしていました。そこで、これらの遺伝子が気孔の数と密度を制御していることが推論されました。

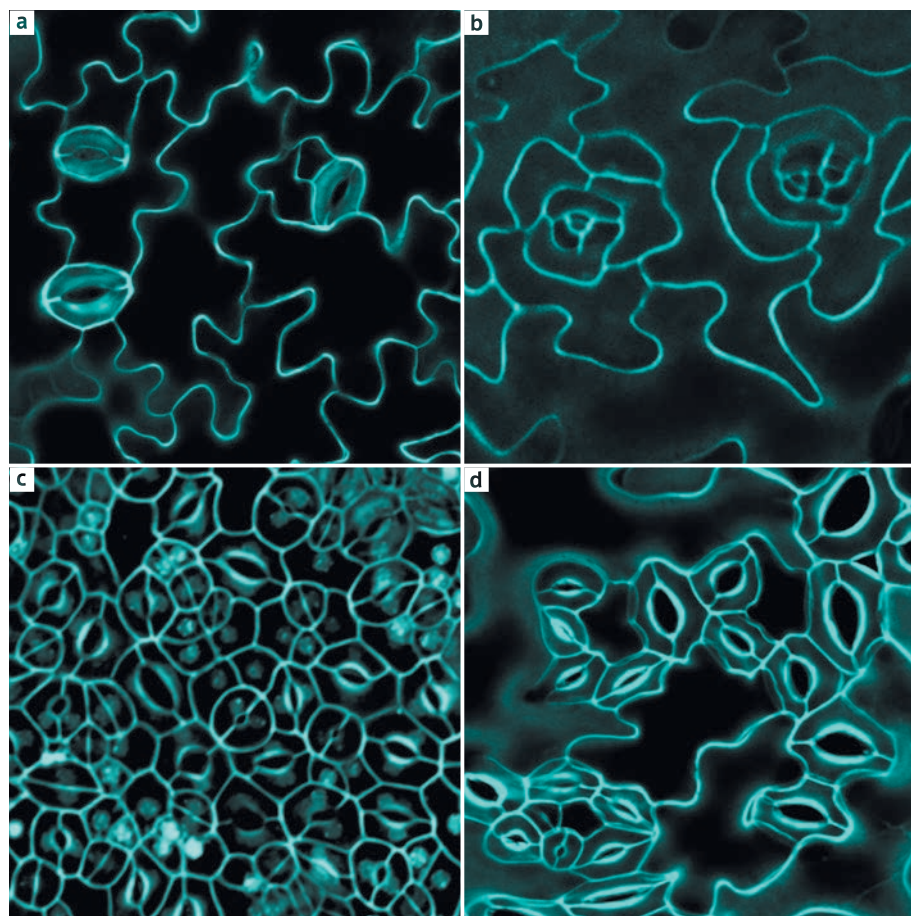
2005年に発表した論文²は大変評判が良く、多くの人に面白いと言ってもらえました。この論文は観察結果の報告だけだったので、当初は発生学の専門誌に投稿しようと準備していたのですが、国際会議で発表したところ、トップジャーナルのエディターから「うちに投稿しないか」と誘われてびっくりしました。私たちの論文前後から、気孔の研究における発生やシグナル伝達の面からの解析が、非常に盛んになりましたね。

分化を操る転写因子

——気孔の形成過程を、さらに詳しく解明されましたね。

葉の生長過程で気孔が次のような段階を経て分化していくことが、すでに分かっていました。まず、(1) 未分化な原表皮細胞が非対称的に分裂し、メリステモイド細胞が形成されます。メリステモイド細胞は幹細胞のような細胞で、(2) これがさらに2〜3回、非対称的に分裂した後に、丸い孔辺母細胞へと分化して、(3) 最終的にこれが2つに割れるようにして、孔辺細胞になるのです。

結論からいうと、この各段階で、SPEECHLESS (SPCH)、MUTE、FAMAという転写因子が、それぞれ分化の指令を出すスイッチ（マスター遺伝子）として働いていることが分かったのです。(1)と(2)については私たちが、(1)と(3)については、スタンフォード大学の



「変異体を作ると、自分の想像力では思いつかないようなヒントが得られる」(鳥居教授)。マスター遺伝子の MUTE 遺伝子を壊すと、メリステモイド細胞の非対称分裂が停止しなくなり、バラの花のような形の細胞が生じる (b)。転写因子 SCREAM を亢進させてマスター遺伝子を過剰に活性化させると、表皮細胞が全て気孔になる (c)。erecta, erl1, erl2 遺伝子の三重変異体を作ると、気孔の塊ができる (d)。(a) は野生型。(共焦点レーザー走査顕微鏡写真)

Dominique Bergmann 博士が主に解析しました。

——お二人の論文が同時に *Nature* に掲載されて。

私たちが同じ対象を解析していることに、途中で気が付きました。そこで、同時に投稿することにしました³。掲載してもらえるとという保証はないので、ドキドキしましたが。

論文の中身については、相談していません。私は、*Nature* に投稿する以上、植物の話にとどめず、生物全体を見渡した大きいフレームで書こうと心掛けました。つまり、3つの転写因子が持つタンパク質の構造(塩基性ヘリックスループ

ヘリックス) や働き方が、植物の気孔でも動物の筋肉や神経と共通であることに気が付き、進化の視点を強調したのです。

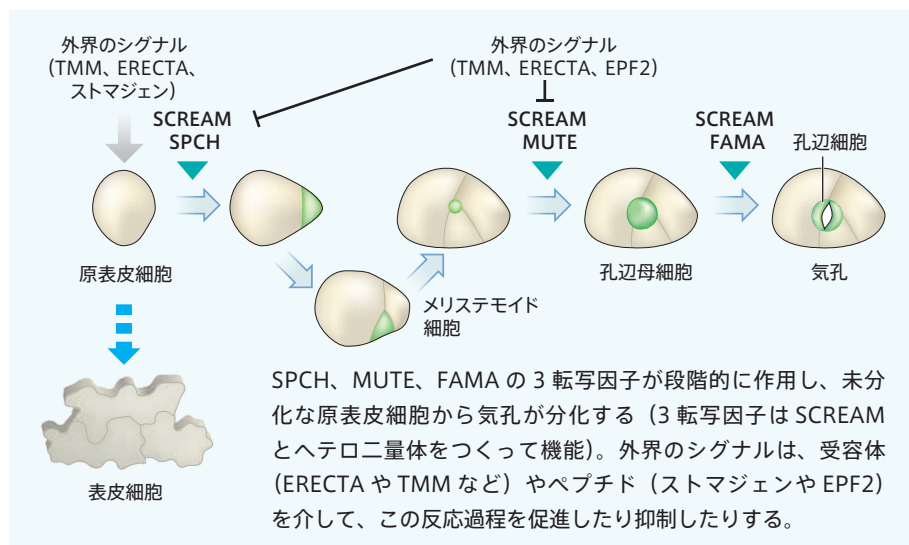
——それで、インパクトのある論文になったのですね。

はい。非常に思い入れのある論文となりました。実験結果はもちろんですが、論文掲載日は2人目の子どもが生まれた日でしたので、そういう点からも感慨深いです。

シグナルを突き止める

——今回の *Nature* 論文⁴ はどのような研究内容ですか。

ERECTA 遺伝子は気孔の数を制御してい



ます。その反応調節機構を分子レベルで明らかにしました。受容体に結合し、シグナルを伝える分子であるペプチドホルモンが、私や他の研究者により見つかってきているのです。気孔を増やすペプチド(ストマジェン)と減らすペプチド(EPF2)は、相反する性質を持っていますが、これらは同一の受容体 (ERECTA) に競合的に結合し、シグナル伝達をオン・オフしていることを突き止めました。オンにする分子をアゴニスト、オフにする分子をアンタゴニストといいます。そのような作用機構を植物の発生過程で見ることができた初めての例となりました。

——素晴らしい研究を次々と発表されて、その秘訣は？

いえ、失敗もいっぱいあるんですよ (笑)。私の発想の源は変異体を作ってみることなのですが、その際、ゲノムの大きさや配列から、あらかじめ見込みをつけたり、変化を見つけやすいような工夫をしたりして行います。ただやみくもに作るのでは時間もかかり、先の見えないつらい作業になるからです。

Bergmann 博士のグループのように、分野を引っ張る、ものすごく優秀な競合グループの存在もラッキーでした。

それから、私は子育てをしながらラボを運営しているので、実験には優秀なポスドクの存在が不可欠です。ERECTA

遺伝子の変異体を作った後、私は産休に入り、変異体の観察はポスドクの Elena Shpak さん (現在テネシー大学准教授) に頼みました。葉が気孔だらけの驚くべき写真を私の自宅に送ってくれたのは、彼女です。ラボで大切なのは、「人」だと思います。それぞれの人たちの長所が生かされてブレイクスルーできたのだと思います。

——2 人のお子さんを育てながらの研究生活ですね。

パートナーも分野は異なりますが研究者なので、子育ては2人で協力し合っています。子育て研究者の支援制度なども、活用させてもらいました。

2007 年の論文の筆頭著者はポスドクの Lynn Pillitteri さんでしたが、彼女を最初に雇うことができたのは、米国国立科学財団 (NSF) の「ADVANCE」という女性科学者のリーダーシップを育てるプログラムの学内制度から、支援を受けることができたからです。本来は、授業のピンチヒッターを雇うためのプログラムだったのですが、交渉により、ラボのマネジメントをするポスドクの雇用に変えてもらいました。Pillitteri さんはとても優秀な人で、自身でも2度の産休をとりながらポスドク時代を過ごし、今は、米国の別の大学で准教授をしています。今回の *Nature* 論文の筆頭著者の Jin Suk Lee

さんも小さなお子さんの母親で、2014 年からカナダの大学の助教授となりました。

——今後の研究は？

生命科学分野ではいろいろな技術が発達しており、その1つにライブイメージングや1分子イメージングがあります。受容体とペプチドホルモンの解析にその技術を取り入れて、受容体に対してどの方向からペプチドホルモンが作用するのか、といった詳細も解明していきたいと思っています。

2013 年からは、名古屋大学のトランスフォーマティブ生命分子研究所*にもラボを持っています。この研究所には優秀な有機合成化学者がたくさんいて、気孔を増やしたり減らしたりするペプチドホルモンを探すための、化合物スクリーニングや人工受容体のデザインなどを始めたりしていますから、そちらも大変楽しみです。

——ありがとうございます。

聞き手は藤川良子 (サイエンスライター)。

*文部科学省の世界トップレベル国際研究拠点形成促進プログラムの支援事業。

1. Torii, K.U. et al. *Plant Cell* **8**, 735-746 (1996).
2. Shpak, E.D. et al. *Science* **309**, 290-293 (2005).
3. Pillitteri, L.J. et al. *Nature* **445**, 501-505 (2007).
4. Lee, J.S. et al. *Nature* **522**, 439-443 (2015).

AUTHOR PROFILE

鳥居 啓子 (とりい けいこ)

ワシントン大学卓越教授。ハーワード・ヒューズ医学研究所の正研究員 (2011 年より)。名古屋大学トランスフォーマティブ生命分子研究所客員教授、海外主任研究者 (2013 年より)。

1987 年 筑波大学卒業。1993 年筑波大学大学院生物科学研究科博士課程修了。1992 年 日本学術振興会特別研究員 (東京大学)、1994 年 同海外特別研究員 (イェール大学)。1999 年ワシントン大学助教授、2005 年同大学准教授、2009 年同大学教授を経て、2011 年より現職。

2015 年猿橋賞受賞。輝かしい数々の研究実績を感じさせない気さくで楽しい人柄に、会った人は誰もが惹きつけられる。

がん

乳がん骨転移の診断・治療の力を握る LOX

Opening LOX to metastasis

NETA EREZ 2015年6月4日号 Vol. 522 (41-42)

酸素欠乏状態にある乳がん細胞から分泌される酵素リシルオキシダーゼ (LOX) は骨損傷を誘導する。骨損傷は転移に先立って起こり、乳がん細胞の骨への転移を促進していることが分かった。

乳がんは、大規模な研究が行われているにもかかわらず、女性のがん関連死の中で高い割合を占めるがん種の1つであり続けている。乳がんにより死亡に至る原因は、ほぼ例外なく遠隔臓器への転移で、特に骨への転移は最も一般的であり、転移性乳がんの女性の最大80%に見られる。骨転移は、ほとんどの場合が治療不能で、痛み、骨破壊、高カルシウム血症、衰弱性の骨格関連事象などの重篤な症状を引き起こす¹。このほど、コペンハーゲン大学 (デンマーク) およびロンドン大学がん研究所 (英国) の Thomas R. Cox らは、乳がんの骨転移と乳がん細胞による酵素リシルオキシダーゼ (LOX) の発現の間に機構的な関連があることを明らかにし、*Nature* 2015年6月4日号 106 ページに報告した²。

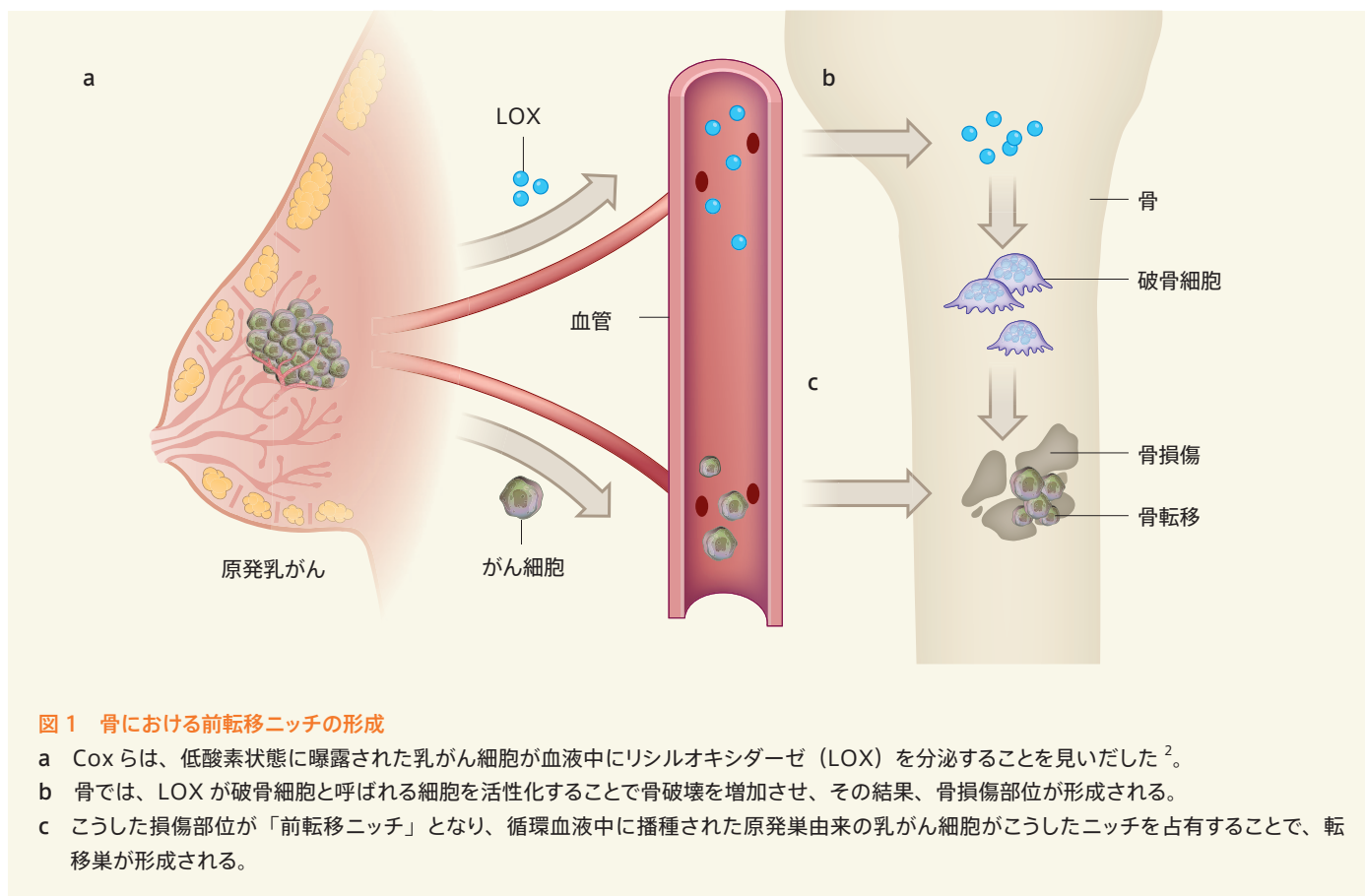
乳がんで骨や他の臓器への転移が診断されるのは、原発がんが最初に診断・除去されてから数カ月後～数年後のことが多い。全身へと播種されたがん細胞が独自の生存・増殖のプログラムを実行するためには、増殖に適していない転移先の微小環境の組織細胞を操作して増殖しやすい環境 (ニッチ) へと変える必要があり、それに時間を要するのがこうしたタイムラグが生じる理由の1つと考えられている^{3,4}。転移先のニッチにおいて初期に起こる分子的な変化は転移の律速段階となっているため、がん細胞の増殖に適したニッチ形成を促進する機構解明は、がん研究において中心的な課題である。

原発がんにおける低酸素状態 (十分な酸素供給がない状態) は一般的に、転移の促進に関連している⁵。しかし、Cox らが、低酸素状態の乳がん細胞が見いだされた患者を対象として後ろ向き研究を行った結果、低酸素状態と骨転移の増加との間に相関が見られたのは、エストロゲン受容体を発現していない乳がんサブタイプ (ER⁻腫瘍) だけであった。彼らは、この特異性を引き起こす要因を突き止めるため、ER⁻乳がん細胞株が分泌するタンパク質を解析し、LOX の発現の高さと ER⁻乳がんの骨転移に関連があることを見いだした。LOX は、組織の強度や構造的完全性を決定する細胞外マトリックス (ECM) においてコラーゲン繊維を架橋する分泌タンパク質ファミリーに属している⁶。LOX はこれまで、転移ニッチの ECM を修飾することで、肺転移に寄与することが示されていたが^{6,7}、骨恒常性の調節への関与はこれまでに示されていなかった。

Cox らは今回、骨への自然転移が見られる乳がん細胞移植マウスモデルで、低酸素状態の乳がん細胞から LOX が分泌されること、また、LOX は骨の形成と破壊のバランスを崩すことで、骨量が全体として大きく減少する (骨吸収が起こる) ことを実証した。このような骨損傷部位は、全身に播種された乳がん細胞にとって都合の良い環境であるため、骨転移巣の形成が促進される。それに加え、Cox らは、がん細胞が存在しない系で

も、そうした骨損傷部位が生じ得ることを実証した。つまり、低酸素状態の乳がん細胞の培養上清をマウスに投与すると骨損傷が誘導されることを示したのだ。また、担がんマウスを用いた実験ではこうした損傷部位が、血流を循環しているがん細胞による骨転移形成を促進することが分かった。従って、ER⁻乳がん細胞から分泌される LOX の全身送達、転移に先立って骨に転移ニッチの形成を引き起こし、そのニッチが転移形成を促進するといえる (図1)。

こうした「前転移ニッチ」という概念に基づいた研究からは、転移性がん細胞が標的臓器に到着する前に標的臓器で転移に適した微小環境が形成され、これによってがん細胞の浸潤、生存および増殖が可能になることが示唆されている⁸。「種子」としてのがん細胞が増殖するためには肥沃な「土壌」が必要だとする考えはすでに1世紀以上前から提案されていたが^{9,10}、こうした「土壌」を準備できる機構が明らかになってきたのは最近のことだ。初期の転移ニッチで最初期に起こる変化が、原発巣のがん細胞から分泌される可溶性因子によって¹¹、あるいは播種された少数のがん細胞の存在によって、また、その両過程を介して、段階的に達成されるのかどうかは分かっていなかった。Cox らの興味深い発見は、前転移ニッチが段階を追って形成されることを支持する証拠になり、また、がんの進行と転移の段階的な調節を理解するのに役立つ。



Cox らの研究で用いたのは、乳がんが生じる遺伝子改変マウスモデルではなく、乳がん細胞移植による乳がんモデルの1つのみであるという点で限定的である。しかし、がん細胞が骨に自然転移する免疫不全マウスモデルは存在しない。さらに、他にも興味深い問題が未解決のまま残っている。例えば、ER⁺乳がん患者において、低酸素状態の乳がん細胞による LOX の分泌が骨での再発と密接に関係しているのはなぜなのだろうか？ また、低酸素関連シグナル伝達によって乳がんの転移が引き起こされることが分かっているが⁵、乳がん細胞のサブタイプ、低酸素状態、骨に転移するがん細胞の3因子間の関連について、詳細な解明はまだ行われていない。

全身に播種されたがん細胞あるいはその可溶性産物と、がん細胞が直面する新しい微小環境の間の初期の相互作用の解

明をすることは、有効な標的療法の開発に不可欠である。がん細胞が転移のために標的とする分子に臓器特異的な傾向があるのはもっともなことで、例えば、骨と脳のように組織が異なれば、その複合体構成要素や相互作用は大きく異なっているからである。このような複雑性があるに加えて、Cox らの今回の研究から、臓器特異的転移のリスクを予測可能なバイオマーカーもまた、異なるがん細胞サブタイプに特異的であることが示唆される。

興味深いことに、骨破壊を防ぐ薬剤(例えば、ビスホスホネート系薬剤やモノクローナル抗体のデノスマブ)を用いた術後化学療法は骨転移を防ぐための有効な治療法であることが複数の研究で示されている^{1,12}。従って、Cox らの知見から得られた知識は、原発がん除去後の乳がん患者に対する新たな治療法を切り開く

可能性がある。LOX 発現の解析が、骨転移傾向がある患者を層別化する分子ツールにも、骨転移リスクの高い患者への予防的治療の標的にもなり得るからだ。■

(翻訳：三谷祐貴子)

Neta Erez は、テルアビブ大学サックラー医学系大学院 (イスラエル) に所属。

1. Coleman, R. E., Gregory, W., Marshall, H., Wilson, C. & Hohen, I. *Breast* **22** (Suppl. 2), S50-S56 (2013).
2. Cox, T. R. et al. *Nature* **522**, 106-110 (2015).
3. Joyce, J. A. & Pollard, J. W. *Nature Rev. Cancer* **9**, 239-252 (2009).
4. Erez, N. & Coussens, L. M. *Int. J. Cancer* **128**, 2536-2544 (2011).
5. Gilkes, D. M. & Semenza, G. L. *Future Oncol.* **9**, 1623-1636 (2013).
6. Barker, H. E., Cox, T. R. & Erlar, J. T. *Nature Rev. Cancer* **12**, 540-552 (2012).
7. Erlar, J. T. et al. *Cancer Cell* **15**, 35-44 (2009).
8. Kaplan, R. N., Rafii, S. & Lyden, D. *Cancer Res.* **66**, 11089-11093 (2006).
9. Paget, S. *Cancer Metast. Rev.* **8**, 98-101 (1989).
10. Witz, I. P. *Cancer Res.* **68**, 9-13 (2008).
11. McAllister, S. S. & Weinberg, R. A. *Nature Cell Biol.* **16**, 717-727 (2014).
12. Brown, J. E. & Coleman, R. E. *Nature Rev. Clin. Oncol.* **9**, 110-118 (2012).

細胞生物学

核膜再形成という難問の解決法

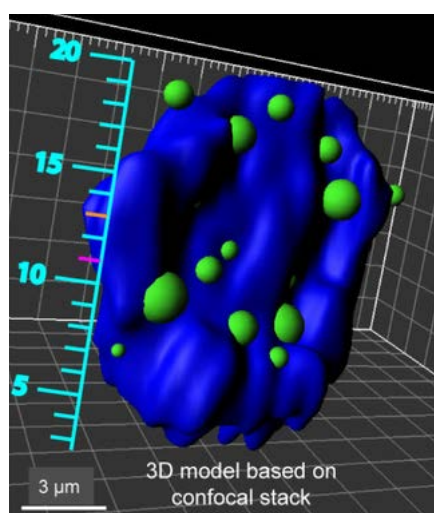
Nuclear dilemma resolved

BRIAN BURKE 2015年6月11日号 Vol. 522 (159-160)

細胞分裂が終わると、崩壊していた核膜が融合して細胞の染色体を包み込み、核を形成する。
この過程を ESCRT-III タンパク質複合体が調節していることが明らかになった。

動植物や菌類の細胞では、染色体は、核膜という二重膜構造に囲まれた「核」の内部に存在しているため、細胞分裂時には核膜の存在が問題となる。染色体は紡錘体と呼ばれる構造に結合し、それに沿って動いて2個の娘細胞へと分離されるのだが、紡錘体は、少なくとも多細胞生物では核の外側にあるため、脊椎動物細胞では通常、染色体分離の前に核膜が部分的あるいは完全に分解される。その後、細胞分裂終期には新しい核膜が形成されるのだが、この過程には広範囲の膜融合が必要であり、膜融合が起こる仕組みは長い間、細胞生物学者を悩ませる難問となっていた。そうした中、ロンドン大学キングスカレッジ (英国) の Yolanda Olmos らの研究チームとオスロ大学 (ノルウェー) の Marina Vietri らのチームは、さまざまな細胞過程で膜を変形させることが知られている ESCRT-III と呼ばれるタンパク質複合体と核膜が協同して、核膜の再形成を引き起こすことを明らかにし、その結果を *Nature* 2015年6月11日号 236 ページと 231 ページに、それぞれ報告した^{1,2}。

核膜に完全に囲まれた空間は基本的には球形だ³。核膜は内膜 (核質側) と外膜 (細胞質側) で構成されているが、内膜と外膜はところどころで環状につながり、核の内部と細胞質とを結ぶ通路 (チャネル) を形作っている。このチャネルは核膜孔と呼ばれ、核膜を通過する巨大分子の輸送を調節しており、核膜孔



核膜再形成時の 3D モデル。ESCRT-III のサブユニットである CHMP4B は、集合した DNA の周囲に局在していた。青 = DNA、緑 = CHMP4B。

の内周は核膜孔複合体 (NPC) と呼ばれるタンパク質で占有されている。

核膜外膜は、細胞質内に大きく広がった「小胞体」と呼ばれる網状の膜構造ともつながっている。つまり核の内膜、外膜、小胞体は、1つの連続した膜系を構成していることになる。細胞分裂の際に核膜が消失するときには、NPC は解離し、核膜も壊れてその構成成分が小胞体へと拡散するため、小胞体では両者のタンパク質が混在することになる (図 1a)⁴。

染色体が細胞の両極へと分離すると、核膜の再形成が始まる。両極に集まった染色体の表面には小胞体由来の膜が張り

つき、染色体を覆うように広がっていく。この過程に関わるのは核膜内膜のタンパク質だ (図 1b)。では、娘細胞の核をしっかり囲むように膜のすき間を閉じるための最終的な仕組みはどのようなものだろうか。もしかすると、実際にはこの穴は完全に閉じられるのではなく、再集合した NPC で塞がれるだけかもしれないが、それが全てとは考えにくい。NPC がなくても、「閉じた核膜」は完成するからである⁵。例えば p97 という酵素は、内膜と外膜の環状接合部の融合を促して、NPC 不在の核膜孔であっても塞ぐことができる⁶。しかし、この融合過程についても、全容解明にはほど遠い。

ESCRT-III 複合体は、特定の細胞内小胞の形成や、感染細胞の膜からのレトロウイルス出芽、さらに細胞分裂の最後に2個の娘細胞を切り離す過程で役割を果たしていることが知られている^{7,8}。これらの一見全く異なる過程に共通する出来事は「膜融合が起こる」ことである。つまり、膜融合によって膜に囲まれた区画は、細胞質から切り離されているがトポロジー (空間内にあるものの位置や向き) 的には細胞質と同一となる。いずれの場合も、ESCRT-III の構成要素は膜の突起の (あるいは細胞全体の) 細くなったところを引き絞るひもとして働き、膜の環状融合形成を促進する。この過程は、再形成中の核膜の穴が閉じる際に生じるトポロジー変化と驚くほどよく似ている。

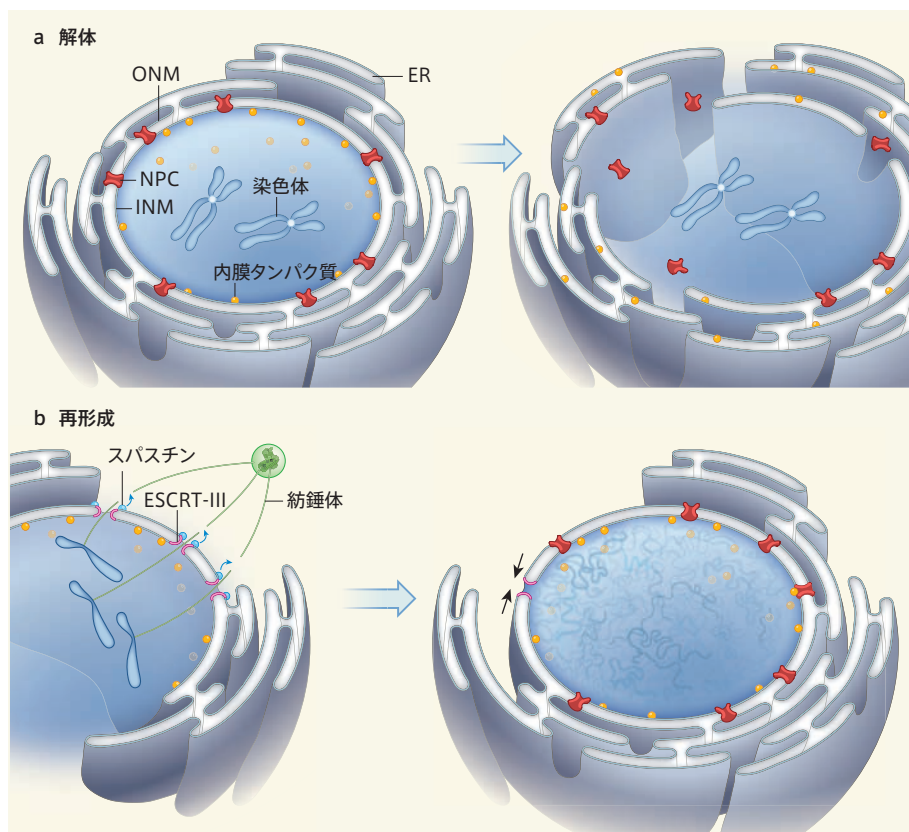


図1 核膜の再形成

- a 核膜は内膜 (INM) と外膜 (ONM) で構成されており、この2つの接合部は核膜孔複合体 (NPC) でぴったりと塞がれている。ONM はさらに、小胞体 (ER) と呼ばれる膜構造系にも接続している。細胞分裂の間は、核膜は解体し、INM タンパク質は ER 内部へと拡散する。
- b 細胞が分離するときには、染色体は紡錘体と呼ばれる構造の働きで細胞の両極へと引き離される (その後、脱凝縮する)。Vietri らは、ESCRT-III タンパク質複合体が紡錘体を切り離すスパスチンという酵素を引き寄せることを明らかにした。彼らのチームと Olmos らのチームは、ESCRT-III がその後に核膜の融合を促進することを明らかにした (黒色の矢印)。

Vietri らの研究では、再形成中の核膜のすき間の端に ESCRT-III のサブユニットである CHMP4B が一時的に集まっていることが明らかになった。この結果は、もしも ESCRT-III 複合体が核膜の融合に関わっているとしたらここに集まるだろうと予想されていたとおりであり、また ESCRT-III のこのような役割は、ESCRT-III の成分を枯渇させると核膜が閉じなくなるという両チームの観察結果からも裏付けられた。Olmos らはさらに、再形成に必要な ESCRT-III 複合体のサブユニットを再形成中の核膜へと誘導するには、p97 とその補因子である UFD1 タンパク質が不可欠であることも明らかにした。

また Vietri らは、ESCRT-III が紡錘体

の解体にも補完的な役割を果たしていることを明らかにした。分離していく染色体には紡錘体の主要な構成要素である微小管が結合しているので、核膜が閉じる前にこれを取り外す必要がある。Vietri らは、この除去を行うのは微小管切断タンパク質スパスチン (spastin) で、ESCRT-III がこれを紡錘体へと引き寄せることを示した。

また、両研究チームの研究結果から、スパスチンの働きを妨げると紡錘体の解体が遅れ、再形成中の核膜に ESCRT-III が結合している時間が長くなることが明らかになった。当然ながら、ESCRT-III を阻害しても紡錘体の解体は妨げられた。つまり、ESCRT-III とスパスチンが

紡錘体の解体と核膜の融合とを協調させているのだが、これは細胞質分裂の切り離し過程、すなわち2個の娘細胞の間を通る紡錘体微小管をスパスチンが切断する過程と非常によく似ている。

今回の2つの研究を総合すると、核膜再形成における ESCRT-III のこれまで知られていなかった役割が見えてくる。さらに、一時的にせよ ESCRT-III と核膜との間に密接な結びつきがあることから、ESCRT-III、あるいはそれと同等な機能を持つ複合体が、核膜の維持にも何らかの役割を担っているのではないかという新たな疑問も浮かんてくる。実際、そのような活性が必要なのではと思わせる例はいくつか存在する。

例えば、ショウジョウバエの巨大分子複合体の中には、NPC を通らずに核膜内膜の出芽によって核から運び出されるものがある⁹。また、単純ヘルペスウイルスでは、DNA を含んだカプシド構造が同様な方法で核外に出る¹⁰。これらの移動には、ESCRT-III に特徴的な膜再形成が関係している。もっとダイナミックな例が HIV の作る Vpr タンパク質の場合で、核膜は一時的に開裂するが、どうやら同様な仕組みで再形成するようである¹¹。さらに酵母では、組み立て損なった NPC の除去に ESCRT-III が必要なことも判明している¹²。これらの現象に照らして考えると、ESCRT-III や類似の複合体が、これ以外にも核膜の動的変化の過程で役割を担っているとしても、それほど驚くにはあたらないだろう。

(翻訳：宮下悦子)

Briann Burke は、医学生物学研究所 (シンガポール) に所属。

- Olmos, Y., Hodgson, L., Mantell, J., Verkade, P. & Carlton, J. G. *Nature* **522**, 236–239 (2015).
- Vietri, M. et al. *Nature* **522**, 231–235 (2015).
- Wilson, K. L. & Dawson, S. C. *J. Cell Biol.* **195**, 171–181 (2011).
- Wandke, C. & Kutay, U. *Cell* **152**, 1222–1225 (2013).
- Macaulay, C. & Forbes, D. J. *J. Cell Biol.* **132**, 5–20 (1996).
- Hetzler, M. et al. *Nature Cell Biol.* **3**, 1086–1091 (2001).
- Henne, W. M., Stenmark, H. & Emr, S. D. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* **5**, a016766 (2013).
- Raiborg, C. & Stenmark, H. *Nature* **458**, 445–452 (2009).
- Speese, S. D. et al. *Cell* **149**, 832–846 (2012).
- Pawliczek, T. & Crump, C. M. *J. Virol.* **83**, 11254–11264 (2009).
- de Noronha, C. M. C. et al. *Science* **294**, 1105–1108 (2001).
- Webster, B. M., Colombi, P., Jäger, J. & Lusk, C. P. *Cell* **159**, 388–401 (2014).

感染症の流行に対応できる保健医療体制づくりを急げ

Health plan

2015年6月4日号 Vol. 522 (5)

エボラ出血熱の流行を受けて、感染症の大流行という国際的な緊急事態への対応について改善計画が話し合われてきた。この提案は実行されるべきだが、地域レベルでの解決が最善の防御であることを忘れてはならない。

西アフリカ諸国で猛威を振るったエボラ出血熱への国際的対応は後手に回っており、その反省から、必要な変革についてすでに複数の案が提起されている。その1つが、ドイツのメルケル首相がけん引役となり策定中の提案で、2015年6月7～8日にドイツのエルマウで開催されるG7主要国首脳会議で発表される予定だ。

まず、カギとなるのが監視だ。エボラ出血熱が西アフリカで出現したのは2013年12月だが、実際に確認がなされたのは2014年3月で、その間に制御不能な状況に陥った。この新提案では、低・中低所得国に年間1200万～1500万ドル(約14.4億～18億円)を提供し、監視制度の強化を目指す。この金額は大きくはないが、低所得国において研修を受けた要員を育成するなどの方法で体制を充実させるのに大いに役立った経験がある。

また、今回のエボラ出血熱の流行で、診断法、治療薬、ワクチンなどの最新のツールが早急に必要とされた。しかし、世界の生物医学の研究開発制度は、市場がほとんど存在しない製品を生み出すようにはできていないため、これらの候補があるにもかかわらず第I相試験を実施できなかった。

備えを固める

この問題への対応策も盛り込まれており、まずは感染症の潜在的脅威の調査と、既存の薬剤・ワクチン候補の調査に取り組む予定だ。次に、最も有望な候補について第I相臨床試験を実施し、安全性を検証する。これには年間5000万～1億ドル(約60～120億円)が用意され

る。こうした備えにより、感染症が流行した時には、治療現場で有効性を検証する臨床試験を直ちに行うことができる。

また、この15年間で官民の協力体制が構築され、「顧みられない疾患」や市場規模が大きい疾患に対する製品の研究開発が促進されてきた。官民の協力体制は、研究の連携とさらなる資金を呼び込むハブとしても機能する。従って、感染症の潜在的脅威に対してもこうした協力体制の下で取り組みれば、製品開発を推進できる可能性がある。中でも研究関連機関には、研究支援の強化にとどまらず、研究成果から医学的対策を生み出すことが求められる(*Nature* 2015年6月4日号18ページ参照)。

このG7提案には、臨床試験の迅速化も盛り込まれている。流行が起こる前に、臨床試験のプロトコルと実験計画を策定して規制当局の事前承認を得られるようにしておき、実際に流行が起こったら直ちに臨床試験を開始するのだ。今回のエボラ出血熱の場合には、研究者、規制当局と関係各国が全力を尽くし、臨床試験のプロトコルと実験計画策定から合意までの期間を大幅に短縮したが、合意した時にはすでに流行が拡大していた。

G7での提案には、年間1億5000万～2億ドル(約180～240億円)の予算で1万人の科学者と医療従事者からなる「予備部隊」(国連平和維持軍兵士「ブルーヘルメッツ」の医療版)を創設し、感染症の流行時に迅速に動員できるようにすることも含まれている。この構想に利点はあるが、まずは、感染症研究者と医療従事者を世界中で拡充するという、根本

的な課題に取り組む必要がある。

他にも、世界的な感染症の流行に対応する多国間組織の創設も盛り込まれている。運営予算は年間4000万ドル(約48億円)で、世界保健機関(WHO)の監督下におかれるが、十分な自律性を確保しており、国連の諸機関、世界銀行とその他の組織(非政府組織、産業界、慈善団体等)との連携が義務付けられると予想される。従来よりも多様な要素が組み込まれた、一歩進んだ取り組みだ。

G7とその他の国々はこうした提案を支援すべきだが、これらは感染症の流行を防ぐための取り組み全体の一部ではない。最も重要なのは、最前線に頑健な保健医療制度が存在することなのだ。

2015年5月、スイス・ジュネーブで開催されたWHO年次総会で、メルケル首相は、各国が有効に機能する保健医療制度を持つことを究極の目標とすべきと語った。これは、2007年にWHO加盟国を含む196か国が採択した国際保健規則(改訂版)の目的であり、採択国は、監視と緊急対応用の社会的基盤作りに関する目標の達成を約束した。当初の期限は2012年であったが、2015年時点で達成できたのは64か国に過ぎなかったため、この総会で期限が2016年に再延長された。

現在は、緊急事態への対応に対する関心がにわかに高まっている。だが、感染症の脅威自体への対応を高めるのに最も必要なのは、全ての国で研究と医療制度に対する長期的な投資を行うことであるのを忘れてはならない。

(翻訳: 菊川要、要約: 編集部)



Volume 523
Number 7558
2015年7月2日号

熱を感じる：フトアゴヒゲトカゲでは性転換によって性決定機構が遺伝性から環境依存性に切り替わる

FEELING THE HEAT: Sex reversal drives switch from genetic to environmental sex determination in the bearded dragon

表紙は、オーストラリアのクイーンズランド州西部の半乾燥地域にある町ユーロの近くで、日なたぼっこするフトアゴヒゲトカゲ (*Pogona vitticeps*)。爬虫類の進化の過程では、性決定（初期胚での生殖腺の分化を開始させて、精巣か卵巣のどちらかを形成する調節過程）の機構が遺伝性と温度依存性の間を行ったり来たりする変化が繰り返し起こっている。このような移行を説明しようと、さまざまな機構がこれまで考えられてきており、その中には性転換が役割を果たすという説も含まれている。C. Holleleyらは今回、野生の爬虫類で起こった性転換を初めて報告し、遺伝による性決定から環境に依存する性決定への迅速な移行との関連を明らかにした。フトアゴヒゲトカゲでは、生息域のより温暖な地域で性転換例が観察されている。性転換で雌となった個体が本来の雄と交尾すると、染色体による性決定機構が失われ、温度に依存する性決定機構が確立される。気候が誘発する性決定機構の変化が、進化適応の過程に有利に働くか、それとも有害なのかはまだ分かっていない。

構造生物学：重要なスプライソソーム複合体の構造

Structure of key spliceosome complex

mRNA 前駆体転写産物からの非コード RNA の切り取り、つまりスプライシングに関与する中心的な複合体は tri-snRNP である。この複合体には、3つの核内低分子 RNA (snRNA) と 30 以上のタンパク質が含まれる。長井潔（英国 MRC 分子生物学研究所）らは、この複合体の構造を単粒子低温電子顕微鏡法により決定した。今回の分解能は十分高く、巻き戻し、エキソンの配置や触媒作用に関与する領域が、初めて詳細に明らかにされた。

惑星科学：ロゼッタ探査機が見つけたピット

A pit stop for Rosetta

J. Vincent らは今回、ESA のロゼッタ探査機に搭載されている OSIRIS カメラで得られたデータを使って、67P/チュリュモフ・ゲラシメンコ彗星のピット（多くの彗星核表面で見られる特徴的なくぼ

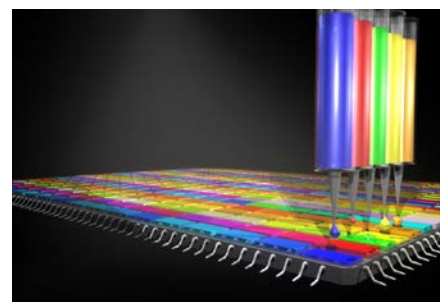
み）を、今までにない空間分解能で、さまざまな角度から見ることによって調べた。その結果、この彗星上のピットは活動中であり、おそらく陥没穴崩壊と同様の過程で作られていることが分かった。著者らは、ピットの形成後も、昇華が引き起こすピット周辺壁の後退によってその直径が徐々に広がっていると考えている。ピットのサイズや空間分布から、現在の表面から数百メートル下までには物理的、構造的または組成的な性質に大きな不均一性があることが示唆される。

量子ドット：量子ドットの新しい応用

A new application for quantum dots

現行のマイクロ分光計の大半は、干渉フィルターや干渉光学素子を利用しているため、光子効率、分解能、スペクトル領域が制限されている。J. Bao と M. Bawendi は今回、こうした限界の多くを克服した、効率と費用対効果の高いマイクロ分光計を開発した。この分光計は、干渉光学素子を、195 個の異なるコロイド量子ドットからなる二次元吸収

フィルターアレイに置き換えていて、幅広いスペクトル領域をカバーする吸収特性を持っており、スペクトルシフトを 1 nm まで測定できた。この分光計の性能は非常に優れていて、システムは単純で、製造しやすく、より小型化できる余地があるため、宇宙探査、外科や臨床用のラボオンチップへの応用が期待される。

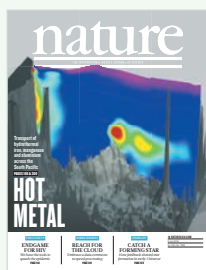


量子ドット分光計チップの作製過程（イメージ画像）。このチップは検出器アレイ上に量子ドットインク滴を印刷することで得られる。

システム生物学：細胞はみな個々に独立している

Cells are all individuals

細胞は周囲の環境とそこにいる他の細胞を十分に感知しており、パターン形成などの適切な表現型の順応を通じて応答している。これまでの多くの研究から、影響を受けた細胞もしくは環境の他の構成要素によって作られた外部刺激（オートクリンシグナルもしくはパラクリンシグナル）に応答したパターン形成についての手掛かりが得られている。今回 L. Pelkmans らは、局所的な微小環境に応答した単一の接着性哺乳類細胞における内因性の細胞変化の分子機構について調べた。その結果、細胞が伸展する能力を通じて局所的な混み合いを感知し、酵素 FAK (focal adhesion kinase) を活性化させることが明らかになった。混み合いの度合いが小さく未刺激の細胞では、FAK は、ABC 輸送体 A1 (ABCA1) の発現抑制など、膜の恒常性に関与するいくつかの遺伝子の転写に影響を与える。遺伝子発現のこうした変化は回りまわって、膜の脂質構成や、ABCA1 の発現そのものの抑制などのシグナル伝達活性に影響を及ぼす。



Volume 523
Number 7559
2015年7月9日号

熱水からのホットな鉄：熱水噴出孔から放出された鉄、マンガンやアルミニウムは南太平洋全域に輸送される

HOT METAL: Transport of hydrothermal iron, manganese and aluminium across the South Pacific

表紙は、南太平洋全域にわたる溶存鉄の三次元分布図である。鉄は海洋の生産力に制約を与えることがある重要な微量元素であり、深海の熱水噴出孔は鉄の重要な供給源である。熱水噴出孔から放出された溶存鉄の大半は、供給源近傍の海水中には見られなくなるので、海洋生物地球化学的にはあまり重要でないと長い間考えられてきた。しかし最近の研究は、こうした見方に疑問を投げ掛けている。J. Resing らは今回、東太平洋海嶺南部の熱水活動によって供給される溶存鉄などの微量元素が、南太平洋全域にわたって水平方向に 4000 km 以上も輸送されたことを報告している。エクアドルのマンタとタヒチのパペーテの間にある 35 カ所の海洋観測点で採取された試料から得られたデータを用いて、著者らは、全球の熱水活動によって海洋へ供給される溶存鉄の量は、これまでの報告の少なくとも 4 倍以上であると見積もっている。モデル研究も用いて、鉄が物理化学的に安定化されることで、南大洋の植物プランクトン増殖が維持され、それによって熱水活動が炭素循環に大きな影響を与える可能性が出てきたと著者らは考えている。

がん：早期がんの検出に役立つエクソソーム

Exosomes as an early test for cancer

ほとんどの細胞は、細胞外小胞（エクソソーム）を放出する。エクソソームは、タンパク質や核酸とそれらを包むリン脂質二重層でできている。がん細胞由来のエクソソームは、がん患者の血中から単離でき、腫瘍由来の物質を含んでいる。今回 R. Kalluri らは、膵臓がんの患者やマウスモデルにおいて、グリピカン 1 を含むエクソソームが早期膵臓がんのバイオマーカーになることを突き止めた。今回の知見によって、膵臓がんの早期診断のための非侵襲的検査が可能になるかもしれない。

宇宙物理学：γ線バーストと超新星のペア

A γ-ray burst/supernova pairing

超新星 SN 2011kl が、 $z = 0.677$ にある超長時間持続する γ 線バースト GRB 111209A を伴っていたことが明らかに

なった。今回の報告は、最近提案されている新しい種類の超長時間（1 万秒以上）持続する γ 線バーストの存在を裏付けるものである。SN 2011kl は、長時間持続する γ 線バーストを伴う Ic 型超新星と比較すると、より明るく、そのスペクトルははっきりと異なり、金属線の不透明度は低い。SN 2011kl の特性は、強く磁化された中性子星（マグネター）によってエネルギーが余分に供給されているとするモデルで最もよく説明できる。マグネターは、超高輝度超新星の説明としても提案されている天体である。

微生物学：植物プランクトンの眼

An eye for phytoplankton

渦鞭毛藻類ワルノヴィア科に属する単細胞性植物プランクトンは、原生生物界で見られる驚くべき多様性の代表例である。これらの生物は、単一細胞の中に、眼の角膜やレンズ、網膜に似た構造を備えた複雑な「ocelloid（単眼型眼点）」を持っている。今回 G. Gavelis ら

は、日本沖およびカナダ沖の海水から単離した渦鞭毛藻類の *Erythroplaxidium* 属、*Warnowia* 属、*Nematodinium* 属の各 1 種において、単一細胞小器官ゲノム解析法を用い、ocelloid の進化的起源を調べた。その結果、ocelloid は既存の全く起源の異なる複数の細胞小器官から作られることが明らかになった。角膜はミトコンドリア由来であり、網膜構造は、二次的な内部共生を起源とする色素体の網状ネットワークでできている。

感染症：季節性インフルエンザウイルスの地球規模の広がり

Global spread of seasonal influenza viruses

2000 ～ 2012 年のヒト季節性インフルエンザウイルスのヘマグルチニンの遺伝子塩基配列を 9000 例以上解析した研究によって、A 型（H1N1）ウイルスと B 型ウイルスの地球規模の流行パターンは、詳しく調べられている A 型（H3N2）ウイルスの流行パターンとは大きく異なることが明らかになった。特に、H1N1 ウイルスは数年にわたって地域に持続的に存在し、H3N2 ウイルスほどは地球規模での動きは見られない。著者らは、このようなウイルス動態を、抗原進化の速度、感染年齢、流行規模と関連付けている。

細胞生物学：代謝回転する心筋細胞の特徴

Cycling cardiomyocytes characterized

最近、既存の心筋細胞から新たな心筋細胞が派生することが示されたが、その究極的起源は不明である。今回 H. Sadek らは、低酸素細胞の予定運命図を調べる方法を開発して、これをマウスの心臓に応用し、少数の代謝回転する心筋細胞の集団を明らかにした。これらの細胞はサイズが小さく単核であるなど、新生仔心筋細胞の特徴を示し、成体心で新たな心筋細胞形成に広く関与する。低酸素シグナル伝達が、多くの幹細胞集団や前駆細胞集団の増殖能の維持に極めて重要な因子であることが分かってきた。



Volume 523
Number 7560
2015年7月16日号

21世紀の科学者を育てる：科学教育がかつてないほど重要になってきた理由

BUILDING THE 21ST CENTURY SCIENTIST: Why science education is more important than ever

今号の *Nature* は、*Scientific American* と連携し、STEM（科学・技術・工学・数学）教育における現代の動向について考察している。21世紀の学習の原則を適用することで、教育者は現代の幅広い学問領域にわたる労働者集団に対処する準備を十分に整えた科学者や、科学により詳しい一般人を生み出せると考えられる。

構造生物学：レトロウイルス組み込みの選択性を突き止める

Pinpointing retroviral integration preference

HIVなどのレトロウイルスはRNAゲノムを持っていて、これが逆転写されて二本鎖DNAとなってから、宿主ゲノムへ挿入される。組み込みにはインタソームが関与している。インタソームはウイルスDNA端に結合したインテグラーゼタンパク質四量体で、これが宿主クロマチンと相互作用する。P. Cherepanovらは今回、ヌクレオソームと結合しているインタソームの構造を解いた。ヌクレオソームはクロマチンの基本構造要素で、ヒストン八量体周囲にDNAが巻きついた構造である。インタソームは、H2A-H2Bヘテロ二量体領域上で八量体からDNAを持ち上げていることが分かった。こうした特性があることで、ウイルスDNAを組み込む部位が指示され、このような接触が消失すると組み込み位置を決める際の選択性が失われる。

植物科学：マメ科植物が窒素固定細菌を識別する仕組み

How legumes recognize nitrogen fixers

根粒菌 *Rhizobium* はマメ科植物の根に感染し、そこで窒素固定を行う根粒の形成を誘導する。こうした共生関係は、窒素肥料の必要性を低減させるため、農業上重要である。しかし、マメ科植物は、何千もの不適合な土壌細菌と出会う中で、これらの有益なパートナーをどのようにして識別するのだろうか。細菌の細胞表

面にある菌体外多糖が、このような微生物と多細胞生物の相互作用に重要であることは知られている。J. Stougaardらは今回、野生のマメ科植物であるミヤコグサ (*Lotus japonicus*) での根粒菌の認識に関わる菌体外多糖受容体 (EPR3) を明らかにしている。マメ科植物が根粒形成因子 (Nod factor) として知られている細菌のシグナル伝達分子を認識するとEPR3の発現が誘導される。この受容体は適合する菌体外多糖を識別することで共生菌感染を調節している。

システム生物学：調節経路の進化を系レベルで見る

A systems view of regulatory pathway evolution

エピスタシス相互作用（ある変異の及ぼす影響が別の変異に左右される）が、単一のタンパク質の進化を制限することは明らかになっているが、もっと幅広い遺伝子調節ネットワークでもこうした制限が働くのかどうか、またその仕組みはどのようなものかについては、いまだ仮説の域を出ていない。今回A. Johnsonらは、出芽酵母 (*Saccharomyces cerevisiae*) の接合フェロモン応答経路で、a接合型特異的な遺伝子の調節DNA中にSte12結合部位が出現するには、別の酵母 *Kluyveromyces lactis* との共通祖先の接合型経路に、 $\alpha 2$ 抑制をあらかじめ転用しておく必要があったことを明らかにした。つまり、個々の調節因子（単一のDNA結合タンパク質や単一の転写エンハンサーなど）を詳しく調べても明

らかにならない歴史的偶然性は、一部の成分を共有する複数の調節経路の進化に対する系レベルの制限に起因している可能性がある。

がん：乳がんでのステロイド受容体のクロストーク

Steroid receptor crosstalk in breast cancer

プロゲステロンとその受容体 (PR)、およびエストロゲンとその受容体 (ER α および ER β) は、乳腺の正常な発生や恒常性に重要なだけでなく、乳がんでも重要な役割を果たす。乳がんでは、これらの受容体の存在が、ERアンタゴニストに応答するかどうかの予後マーカーとして用いられている。これらの受容体機能の間にどんな関係性があるかはこれまで全く分かっていなかったが、今回J. Carrollらが、この謎を解く重要な手掛かりを見つけた。PRがER α の機能を制御することを見いだしたのである。PRは、ER α が結合するクロマチン部位を変更することで、ER α^+ 乳腺腫瘍の増殖ブレーキとして働く。そのため、PRをコードするPGR遺伝子の消失は乳がん患者の予後不良と関連する。

発生生物学：ナノチューブで情報交換する幹細胞

Stem cells communicate by nanotube

幹細胞ニッチは短距離のシグナルを出しており、幹細胞のみがそれらのシグナルに応答し、分化途上の子孫細胞は応答しない。このような選択性を可能にする仕組みについては、まだよく分かっていない。やました ゆきこ (米国ミシガン大学) らは今回、ショウジョウバエ (*Drosophila*) の雄の生殖系列幹細胞が、「微小管依存性ナノチューブ (microtubule-based nanotube)」という、これまで知られていなかった構造を形成しており、これが幹細胞ニッチの主要構成要素であるハブまで伸びて、ニッチ-幹細胞シグナル伝達に関与していることを報告している。これらのナノチューブは、幹細胞ニッチから送られてくるシグナルの受容体を備えており、そうした自己再生シグナルを生殖系列幹細胞へ伝えるために必要である。



Volume 523
Number 7561
2015年7月23日号

移植への青信号：ゼブラフィッシュモデルで見られた幹細胞生着の増進

GREEN LIGHT FOR TRANSPLANTATION: Enhancement of stem-cell engraftment in a zebrafish model

表紙は、新しい競合的骨髄移植系として働くように改変を施した成体ゼブラフィッシュである。造血幹細胞・前駆細胞（HSPC）の移植は骨髄あるいは末梢血の前駆細胞の注入によって行われ、一部のがんや、血液あるいは免疫系の疾患の治療法として臨床的に用いられているが、HSPC が宿主に生着する仕組みは、まだほとんど解明されていない。L. Zon らは今回、成体ゼブラフィッシュで競合的骨髄移植系を開発した。この系では、成体の造血部位である腎臓を *in vivo* 蛍光画像化することで、生着を計測する。このモデルを用いて生着促進活性のスクリーニングを行い、11,12-エポキシエイコサトリエン酸（EET）や14,15-EET などの EET 群が、転写因子 Runx1 が関わる発現プログラム活性化を介して生着や HSPC の細胞運命指定を促進できる薬剤であることが突き止められた。EET のこのような活性はマウスでも保存されており、EET を臨床で骨髄移植の促進などに使える可能性が示された。

中枢神経系疾患：外傷性脳損傷でのシス型リン酸化タウによるタウオパチー

cis P-tau tauopathy in traumatic brain injury

外傷性脳損傷（TBI）は接触型スポーツの選手や軍人に多く見られ、その諸症状は急性神経機能障害に関連している。また、TBI はアルツハイマー病の主要なリスク因子の1つでもある。脳内のリン酸化タウタンパク質（P-tau）の蓄積を主病変とするタウオパチーは、慢性外傷性脳症やアルツハイマー病に関連する神経変性の明確な特徴であるが、TBI 後の早期段階には観察されていない。今回、K. Lu らは、シス型リン酸化タウ（cis P-tau）によって引き起こされるタウオパチーが、TBI の患者やマウスモデルの脳損傷の早期ドライバーであり、トランス型リン酸化タウにはその働きがないことを示した。TBI マウスにシス型リン酸化タウに対する抗体を投与すると、シス型リン酸化タウの早期産生が阻止され、その後のタウオパチーの進展や拡散が防止されることから、この種の抗体の開発が進めば脳損傷後の TBI の治療につながるかもしれない。

集団遺伝学：ケネウィックマンとは何者か

Who was Kennewick Man?

「ケネウィックマン」は、1996 年に米国ワシントン州で発見された約 9000 年前の男性の骨格である。この男性がどの人類集団と類似性があるかは、以前から科学のおよび法的な論争の対象となってきた。形態に基づく当初の研究では、この人骨にアメリカ先住民との類似性がないことが示唆された。今回、E. Willerslev らは DNA 解析の結果を示し、ケネウィックマンが実際には、現存する世界のあらゆる人類集団のうち現代のアメリカ先住民に最も近縁であることを明らかにした。

集団遺伝学：両親の血縁度は子の身長と知性に関連する

Parental relatedness link to height and intelligence

ROHgen コンソーシアムが、102 のコホートからなる 35 万人以上を対象に、ゲノムのホモ接合連続領域（ROH；全長にわたってホモ接合であると考えられる領域）を調べることで、ホモ接合性が人々の健康に重要な形質に与える影響を

検証した。健康に関わる 16 の量的形質に着目した解析から、ホモ接合連続領域の総和と 4 つの複合形質〔身長、1 秒量（努力肺活量測定のための最初の 1 秒間の努力呼吸量）、一般認知能力、学業達成度（就学期間）〕との間に統計的に有意な関連があることが分かった。いずれの場合もホモ接合性が上昇すると量的形質の値が低下した。ゲノム全域のホモ接合性が、血圧、低密度リポタンパク質（LDL）コレステロールや、その他の心血管代謝関連形質に影響することを示す証拠は得られなかった。

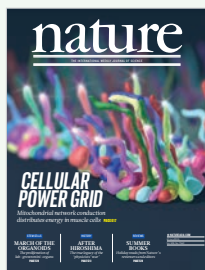
DNA ナノテクノロジー：グラフ理論が切り開くナノスケールの 3D プリンティングへの道

Graph theory paves the way for 3D nanoscale printing

DNA を組み立てる方法は、DNA 固有の特性に起因する制約によって大きく制限される。このため、DNA 折り紙のような方法で複雑な DNA 構造体を実現しようとする場合、かなりの部分を手作業で調節する必要がある。今回 E. Benson らは、既存の手法では非常に実現しにくかったと思われる複雑な DNA 構造体の設計と作製を可能にする一般的な方法を提示している。この方法では、高度に折りたたまれたらせん鎖の束ではなく 1 本のらせん鎖を構成要素として用いている。得られたナノ構造体は、バイオアッセイに用いる一般的な条件下で、従来の DNA 折り紙よりも安定である。また、設計過程全体の高度な自動化が容易であるため、実用的なナノスケール 3D プリンティングの可能性に一步近づいた。



設計した DNA ナノ構造体モデルを、サイズを大きくしてプリントしたもの（左からウサギ形、ボール形、らせん形）。



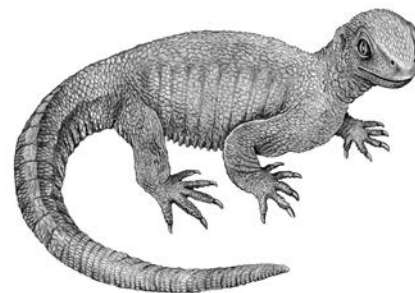
Volume 523
Number 7562
2015年7月30日号

細胞のエネルギー供給網：骨格筋細胞ではミトコンドリアの導電ネットワークがエネルギーを分配している

CELLULAR POWER GRID: Mitochondrial network conduction distributes energy in muscle cells

表紙は、骨格筋細胞中の導電を行うミトコンドリアである。エネルギーはどのようにして細胞内に分配されるのだろうか。骨格筋では、エネルギー分配は代謝産物の促進拡散を介して起こると考えられてきたが、このような分配方法の重要性については遺伝学的証拠から疑問が投げられるようになってきた。R. Balaban らは今回、さまざまな形態の高分解能顕微鏡を使って、ミトコンドリアは、実際にエネルギーを生成しているのに加えて、自体がエネルギー分配にも役割を担っているかどうかを調べた。そして、ミトコンドリアがプロトン駆動力の形で細胞全体に伝導路を形成し、それによってエネルギーを分配していることが分かった。このネットワークの全体にわたって、ミトコンドリアタンパク質の局在状態は変化するように見え、それによってミトコンドリア膜電位の発生と使用が最適化されるらしい。このエネルギー分配ネットワークは、拡散ではなく伝導に依存しており、極めて迅速に働いていると考えられる。それによって、筋肉が新しいエネルギー要求にほぼ瞬時に応じることが可能となっているのだろう。

進化史をめぐる研究は混迷している。今回 R Schoch と H Sues は、こうした空白の一部を埋める助けとなりそうな、ドイツで見つかった約 2 億 4000 万年前の化石について報告している。この動物は背中に甲がなく、腹側に融合した腹甲もないが、カメ類のステム系統の特徴と考えられている幅広で断面が T 字型の肋骨や、頑丈な腹肋骨からなる胸部構造を有している。またその頭蓋の形状は、カメ類が双弓類の爬虫類だとする説の裏付けとなる。つまり、カメ類は爬虫類系統樹の中で 1 本の離れた枝を構成しているのではなく、恐竜や鳥類などの主竜類に近縁だということになる。



新たなステム群カメ類、*Pappochelys*（復元想像図）。

RAINER SCHOCH

構造生物学：VI 型分泌系の構造

Type VI secretion system structure

細菌の VI 型分泌系 (T6SS) は、さまざまな毒性エフェクター分子を攻撃対象となる細菌細胞や真核生物細胞に送り込むのに関わっている。T6SS は収縮可能な鞘からなり、これが標的細胞に針状の構造を押し込む。この複合体は、T6SS を生成する細胞の外膜に膜コア複合体によって安定に繫留されている。今回 R. Fronzes らは、この複合体が TssJ、TssM と TssL という 3 つのタンパク質が順番に付加されて組み立てられることを明らかにした。また、完全に組み立てられた複合体の 11.6 Å 分解能での構造が、ネガティブ染色法を用いた電子顕微鏡観察によって決定された。

視覚障害：ラノステロールで白内障形成を妨げる

Lanosterol counters cataract formation

K. Zhang らは、先天性白内障が生じる 2 つの家系でこの疾病の遺伝的基盤の研

究を行い、水晶体に本来的に存在するステロールの一種のラノステロールが、白内障の原因となるさまざまな変異型クリスタリタンパク質の細胞内での凝集を防止できることを明らかにした。今回の遺伝学的研究で突き止められた変異は、ラノステロール合成を行う酵素であるラノステロールシンターゼの機能を損なうものである。白内障を自然発症するイヌにラノステロールを含む点眼薬を 6 週間投与すると、白内障の重症度が軽減し、水晶体の透明度が増したことから、ラノステロールや同様の活性を持つ分子が、白内障の治療法として、手術に代わる選択肢になる可能性が出てきた。

古生物学：カメの進化の複雑さ

The complexities of turning turtle

カメ類のボディープランは爬虫類の中で際立って特異であり、また、甲（いわゆる甲羅）のあるカメ類と一般的なボディープランの爬虫類の中間的な形態の化石が見つかっていないため、カメ類の

高分子化学：高温誘電体としてのポリマーナノ複合材料

Polymer nanocomposites as high-temperature dielectrics

容量性エネルギー蓄積用の誘電体材料は、例えば電気自動車や航空宇宙応用で使われる場合、過酷な条件下で機能する必要がある。ポリマー誘電体は、軽いため出力重量比の観点から見ると魅力的だが、電力インバーターの一般的な動作温度で絶縁破壊する傾向があった。今回 Q. Wang らは、ポリマーナノ複合材料に窒化ホウ素ナノシートを加えることで放熱特性が向上し、その結果これまでのポリマー誘電体材料が動作可能な温度よりもはるかに高い温度で機能する誘電体材料が得られることを実証している。こうした新しいナノ複合材料は、軽くて丈夫で柔軟な上、光パターニングが可能でスケラブルなので、電子デバイス用として従来のセラミック誘電体よりも魅力的な材料となる可能性がある。

 HIGHLIGHT**新薬試験の結果を予測する**

開発中の新薬の半数以上は、マウスなどの動物モデルを用いた実験室での研究から予想された治療効果が臨床試験で確認できず、頓挫している。今回、M. Nelson らは、薬剤開発過程の早い段階で別の情報源を利用することで、その成功率を高められないか検討した。Nelson らは、特定の疾患の発症リスクと有意に関連する遺伝子または遺伝子バリエーションを同定する遺伝的関連研究に着目した。遺伝的関連が認められても、因果関係が必ず存在することにはならないが、従来から用いられている薬物選定方法と組み合わせて用いることで、正しい薬物標的を選定する確率を高められる可能性がある。

数々の遺伝学的研究をもとに、遺伝子と疾患の関連をカタログ化し、新薬の開発試験との相関を調べた結果、成功した新薬（最終的に特定の疾患の治療薬として承認された薬物）は、その疾患またはそれに伴う形質との関連のエビデンスが報告されている遺伝子を標的としている可能性が高いことが判明した。Nelson らは、薬物標的を選定する際に遺伝的関連データを適用すれば、成功率が有意に高くなる可能性があると推論している。

 NEWS & VIEWS**小児がんのゲノムが劇的に変化する**

神経芽腫の再発は一般的だが、致死的なことが多く、研究はほとんど進んでおらず、治療は極めて困難である。2つの新しい研究から、再発神経芽腫のゲノムの全体像が解明され、診断時と再発時で非常に大きな違いがあることが実証された。

V. Ramaswamy & M. D. Taylor

コピー数とカロリーを計算する

ゲノム座位のコピー数多様性 (CNV)

には、いろいろなヒト形質や疾患に関連するものがあるが、多くの場合、その現象を再現することができない。新しい研究から、アミラーゼ座位の多様性の程度を理解する手がかりが得られ、また、アミラーゼのコピー数とボディマス指数との関連に関するこれまでの知見に疑問を投げ掛けた。

S. White

4文字のスペルチェックで調節配列バリエーションを同定

ヒトの遺伝学における重要な課題は、どの非コード配列バリエーションが遺伝子発現や疾患リスクに影響するかを明らかにすることである。今回、この課題に広く適用できる手法が報告された。細胞種特異的な調節モチーフを正確にモデル化することで、他のツールよりもバリエーションの効果を正確な解釈にもとづいて予測できる。

M. Kircher & J. Shendure

 HIGHLIGHT**血液中の老化促進因子は記憶を損なう**

循環血中に含まれ、老化に伴って増加するタンパク質の1つが、学習と記憶を妨げている可能性が出てきた。この知見は、マウスとヒトについての研究から得られたもので、このタンパク質を標的にすれば老化による記憶喪失を防止できるかもしれない。

老化に伴って低下するのは学習や記憶の能力だけでなく、新しいニューロンの生成も低下していく。以前の研究で、老齢マウスに若いマウスの血液を注入すると、老化した脳での記憶障害が部分的に回復し、神経機能が改善されることが示唆された。老化に伴って血中に蓄積して記憶を損なう因子が見つければ、記憶喪失を防ぐ治療が可能になるかもしれない。免疫機能に関連するタンパク質のβ2ミクログロブリン (B2M) は血液中に蓄積するが、成体の脳での老化関連障

害にどのような役割を持つのかはこれまで調べられていなかった。

S. Villeda たちは、マウスでもヒトでも高齢の個体では血液中の B2M 濃度が上昇していて、この値は加齢とともに上昇することを見いだした。B2M を欠失したマウスでは老化による記憶喪失が起こらないが、若いマウスに B2M を注射すると、全身性投与の場合にも脳へ直接投与した場合にも学習と記憶課題の成績が低下し、新たに生じたニューロンの成長が抑制された。若いマウスからなる独立したコホートでは、B2M によって引き起こされた学習や記憶の障害は30日後には認められなくなったことから、B2M の認知機能低下に対する影響は可逆的なものだろうと考えられる。

 NEWS & VIEWS**細菌と関節：関節リウマチに関与するヒトマイクロバイオーム**

関節リウマチは衰弱性の自己免疫疾患であり、病因の解明は進んでいない。新たな研究で、患者の腸内および口腔内のマイクロバイオームを構成する細菌種にはバランス異常が見られることが明らかになった。これは患者の層別化の基盤や、関節リウマチの発症と進行の病態生理学的機構を解明する手がかりとなり得る。

G. B. Rogers

痒さをサポート：慢性的な痒みにアストロサイトが果たす新たな役割

慢性的な痒みの発生にアストロサイトが関わっていることが、マウスモデルの研究から明らかになった。アストロサイトのこうした役割は、転写因子 STAT3 によるリポカリン2 (LCN2) の発現増大とアストログリオシスに依存している。

D. Green & X. Dong

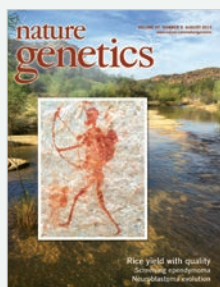
掲載論文一覧

ANALYSIS

- ・ **薬剤開発**：承認薬の適応におけるヒト遺伝的エビデンスの利用

BRIEF COMMUNICATION

- ・ **腎明細胞肉腫**：BCOR 遺伝子内にインフレーションで生じるタンデム重複の頻発が腎明細胞肉腫の特徴である



ARTICLES

- ・ **神経芽腫**：再発神経芽腫には RAS-MAPK 経路の変異が頻繁に見られる
- ・ **神経芽腫**：原発性および再発の神経芽腫間の変異の動態
- ・ **脳神経疾患**：in vivo スクリーニングによる上衣腫の発がん遺伝子ならびにがん抑制遺伝子の同定
- ・ **卵巣がん**：粘液性卵巣がんのリスクへのゲノムワイドな有意水準での関連
- ・ **1 型糖尿病**：HLA-DQ および HLA-DR 分子の 3 つのアミノ酸部位の相加効果と交互作用効果が 1 型糖尿病のリスクをもたらす

LETTERS

- ・ **胃がん**：ATM の機能喪失型バリエーションによって胃がん発症リスクが生じる
- ・ **脾がん**：脾がんの感受性に関連する 2p13.3、3q29、7p13、17q25.1 の一般的な多様性
- ・ **中耳炎**：まれな A2ML1 の変異が中耳炎の感受性を高める
- ・ **アミラーゼ**：ヒトアミラーゼ遺伝子座の構造と SNP、ハプロタイプ、肥満との関係
- ・ **ミトコンドリア**：UGO1 様タンパク質をコードする SLC25A46 の変異は視神経萎縮スペクトラム障害を引き起こす
- ・ **皮膚腫瘍**：皮膚腫瘍ケラチノサイトにおける Aire と遺伝子発現のケラチン依存性調節
- ・ **ダイズ**：カルシニューリン様タンパク質をコードする GmHs1-1 はダイズの種子の固さを制御する
- ・ **イネ**：GL7 座位のコピー数多様性がイネの穀粒サイズの多様性に寄与する
- ・ **イネ**：OsSPL16-GW7 調節モジュールは穀粒の形状を決定づけてイネの収量と穀粒品質を同時に改善する

TECHNICAL REPORTS

- ・ **調節配列**：調節配列バリエーションの影響を DNA 配列から予測する方法

PERSPECTIVES

- ・ **がん**：腫瘍の不均一性の解明と活用に向けて
- ・ **幹細胞**：加齢に伴う再生不全に筋幹細胞が担う中心的役割



BRIEF COMMUNICATIONS

- ・ **糖尿病**：短期間の寒冷順化は 2 型糖尿病患者のインスリン感受性を改善する
- ・ **幹細胞**：c-kit⁺ 細胞は肺の維持と修復の際に上皮細胞運命ではなく血管内皮細胞運命をたどる

ARTICLES

- ・ **再生医学**：マウスとヒトの胎児肺細胞はプレコンディショニングにより生着可能となり、マウスで肺を修復できる
- ・ **神経変性疾患**：好中球は LFA-1 インテグリンを介してアルツハイマー病に似た病態と認知機能低下を促進する
- ・ **代謝調節**：ニコチンアミド-N-メチルトランスフェラーゼは Sirt1 タンパク質の安定化を介して肝臓での栄養代謝を調節する
- ・ **自己免疫疾患**：関節リウマチでは口腔および腸のマイクロバイオーームが擾乱されるが、治療後には部分的に正常化する
- ・ **がん**：大腸での DNA-PK と Akt を介した腫瘍発生の抑制に AIM2 が果たすインフラマソームと無関係の役割
- ・ **がん**：NY-ESO-1 特異的 TCR を組み込んだ T 細胞は骨髄腫で持続的な抗原特異的抗腫瘍効果を仲介する

LETTERS

- ・ **がん**：びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫でのイブルチニブを用いた B 細胞受容体シグナル伝達の標的化
- ・ **掻痒**：脊髄後角の STAT3 依存的な反応性アストログリアーシスは慢性的な痒みの原因である
- ・ **老化**：β 2 ミクログロブリンは認知機能や神経新生を障害する全身性の老化促進性因子である

RESOURCES

- ・ **がん**：ヒトがんで予後予測因子となる遺伝子および浸潤免疫細胞の横断的研究
- ・ **がん**：発がん物質や遺伝子操作によって誘発されたマウス皮膚扁平上皮細胞がんのゲノム全体像

TECHNICAL REPORT

- ・ **がん**：c-Met を標的とする蛍光ペプチドの静脈内投与によるヒト大腸ポリープの検出

nature ダイジェスト

研究室価格 はじめました

幅広い分野をカバーしているから、専門外の情報も自然に吸収。
自分の研究だけではなく、科学を広く捉えることができる。情報を
共有してみんなで意見交換すれば、研究室全体の活性化につながる！



□ 提供内容

年間 12 冊を毎月ご契約の研究室までお届けします。プリント版のほか、
オンライン PDF のアクセス権も差上げます。

※ 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。
図書館、学部、研究センター単位でのご購入並びに企業の研究室は対象
外です。

年間購読 ￥42,000（税抜）

お申し込み・お問い合わせ

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

EDITOR'S NOTE

昨年 11 月の ESA 彗星着陸機フィラエの快挙に続き、NASA の探査機ニューホライ
ズンズも 7 月 14 日、見事に冥王星フライバイを成功させました（2 ページ）。い
ずれも打ち上げからの経過時間が非常に長く、各ミッションチームの並外れた計画性
と技術、問題解決能力に感服するばかりです。8 月 13 日にはフィラエを乗せた彗
星 67P が近日点を通過し、周回する探査機ロゼッタから圧巻の画像が次々と届いて
います。個人的には目覚めたはずのフィラエの現状が気掛かりですが、科学者たち
の夢を乗せて宇宙を駆け巡る探査機たちの快挙の連続に胸躍らせる日々です。次は、
12 月に予定されている、JAXA の探査機あかつきの金星周回軌道への投入再挑戦に
注目ですね。頑張れ、あかつき！！（あ）

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



nature publishing group **npg**

ネイチャー・パブリッシング・グループ

〒162-0843

東京都新宿区市谷田町 2-37 千代田ビル

Tel. 03-3267-8751（代表）

Fax. 03-3267-8754

www.naturejpn.com

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

広告のお問い合わせ

Tel. 03-3267-8765（広告部）

Email: advertising@natureasia.com

編集発行人：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。

nature ダイジェスト

一般の
科学ニュースでは
物足りない

とお考えのみなさん…

信頼できる情報を
わかりやすくお伝えします！

論文の要点を
素早く知りたい

とこだしの研究職のみなさん…

常識が覆る！ 最新の科学をキャッチ

世界にインパクトを与えた研究成果を解説し、リアルタイムにお届け。科学界の時事問題も見えてくる。

論文理解の近道

日本語で要点を拾うことができるので、原著論文も理解しやすい！

研究のヒントに

科学を網羅的にカバー！専門分野以外の情報から思わぬ手掛かりが見つかることも。

オンラインでさらに便利に！

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！
キーワード、おすすめ、ブックマークを使ってらくらく情報管理。



バックナンバーも読めて
年間購読 **¥8,210** (税込)

詳しくは
<http://nature.asia/ND-subscribe>

