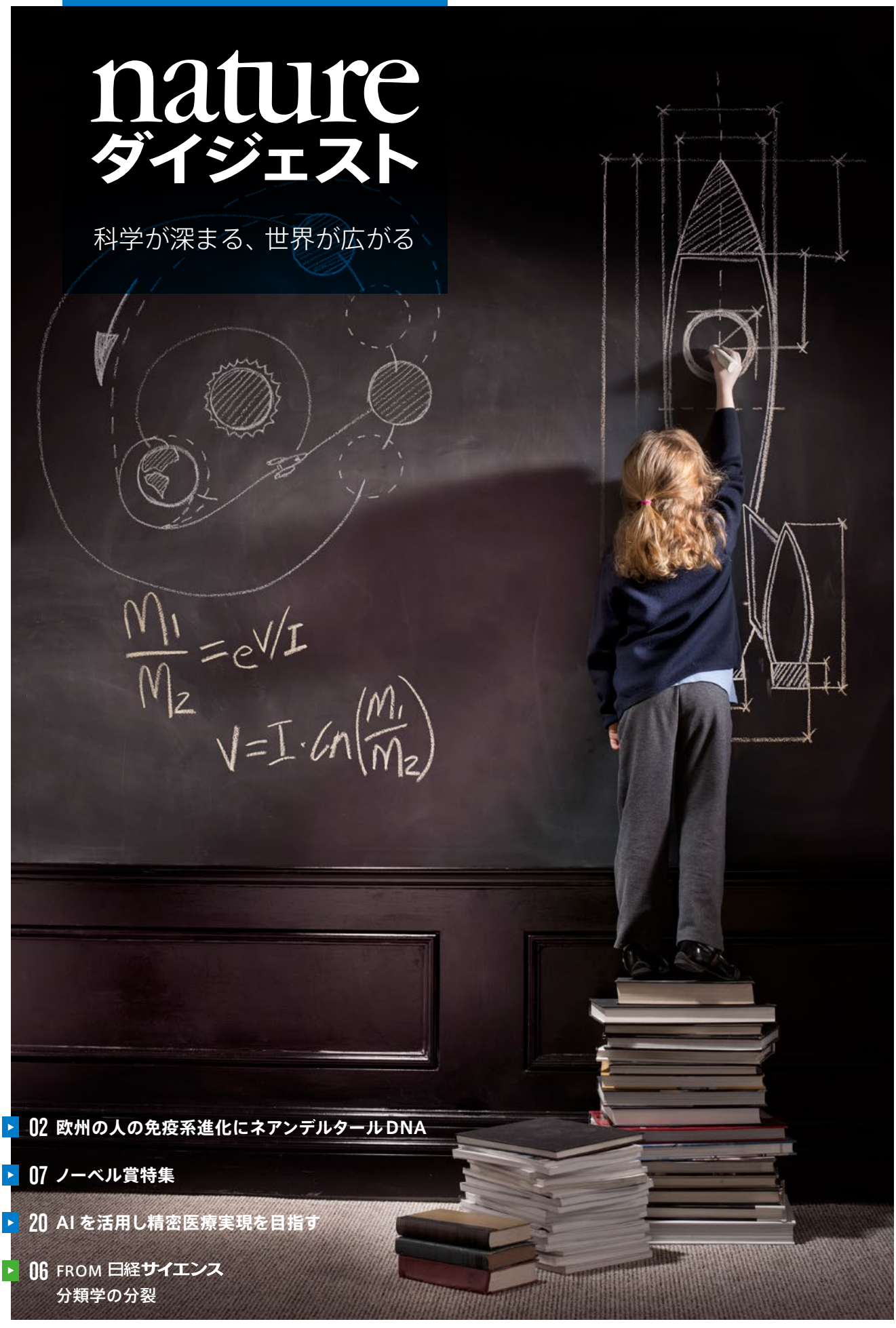
nature ダイジェスト

科学が深まる、世界が広がる

12
2016

天才児の見つけ方・育て方



02 欧州の人の免疫系進化にネアンデルタールDNA

07 ノーベル賞特集

20 AIを活用し精密医療実現を目指す

06 FROM 日経サイエンス
分類学の分裂

www.nature.com/naturedigest

nature ダイジェスト

#12

DECEMBER 2016

www.nature.com/naturedigest

2016 年 12 月 1 日発行
© 2016 Nature Japan K.K. All rights reserved.
掲載記事の無断転載を禁じます。

COVER IMAGE: STURTI/ISTOCK/GETTY IMAGES PLUS/GETTY

NEWS FEATURE

天才児の育て方

並外れて優秀な子どもたち 5000 人を 45 年にわたり追跡してきた米国の SMPY による調査から、そうした子供たちに学習意欲を持ち続けさせるためには手助けが必要なことが分かってきた。彼らは、自分自身で興味のあるものを見つけ、自力でその力を伸ばしていくことができると考えられがちだが、そうではないのだという。

NEWS IN FOCUS

02 現代人の免疫応答を左右する ネアンデルタール DNA

欧州系集団とアフリカ系集団の免疫応答の強さの違いが、ネアンデルタール人由来の DNA の有無によって説明できる可能性が示された。

07 「オートファジー」の解明に ノーベル医学・生理学賞

08 2 次元エキゾチック材料の理論に ノーベル物理学賞

09 ノーベル化学賞はナノマシンに

11 11 億個の星の地図を公開

欧州宇宙機関のガイア計画が、銀河系の星の地図データを初めて公表した。公表初日には約 1 万人がダウンロード。

12 3D 印刷で「ルーシー」の死因を探る

著名なアウストラロピテクスの化石骨の 3D スキャンデータが公開された。データを公開した研究チームは、死因の検証に役立てられることを期待している。

15 人類の米大陸進出ルートはカナダ回廊でなく沿岸

現生人類の米大陸移住は、カナダ回廊を経由したと考えられていたが、この場所が居住可能になったのは、米大陸に人類が移住してずいぶん経ってからのことだと分かった。

17 「がんムーンショット」計画達成への10 項目を発表

米国のがん撲滅計画で目指すべき研究目標について、諮問委員会の作業部会が勧告としてまとめた。

18 U87 細胞株をめぐる謎

脳腫瘍研究では一般的な U87 細胞株は、その起源とされる50 年前の腫瘍とは別物であることが明らかになった。

NEWS & VIEWS

31 体が水分バランスを予測する仕組み

渇きに応答し、渇きを予期して、全身の水分を調節しているマウスの脳領域が特定された。

33 がん細胞は死してなおカリウムで免疫系を抑制する

細胞死を起こした腫瘍細胞はカリウムを放出し、それが T 細胞の活性を抑制することが分かった。

36 理想的な鎮痛薬を計算科学で設計

オピオイドと同等の鎮痛活性を有し、オピオイドよりも副作用が少ない薬剤が、構造に基づいたシミュレーションで開発された。

NEWS SCAN

06 分類学の分裂

EDITORIAL

39 データ共有と再利用促進のための新方針

HIGHLIGHTS

40 2016 年 10/6 ～ 10/27 号

M.HASLAM

NEWS IN FOCUS

サルの「石器」が投げかける疑問

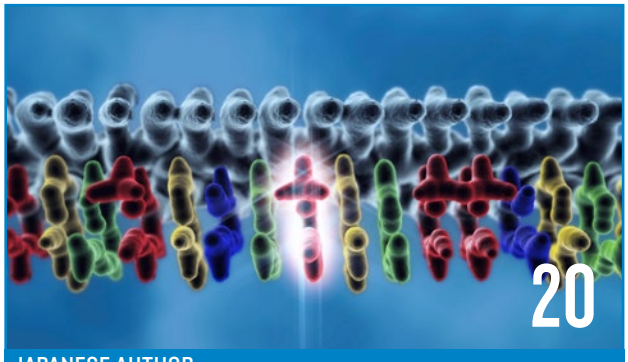
オマキザルの一種が石を打ち割ることは知られていたが、その破片が旧石器時代の人類が作った石器に似ていることが報告された。

STEFANO OPPO/OXFORD SCIENTIFIC/GETTY

NEWS IN FOCUS

キリンは 4 種に分類される？

単一の種と考えられてきたキリンに種レベルの違いがあり 4 種に分かれることが、最新の遺伝子解析で明らかになった。



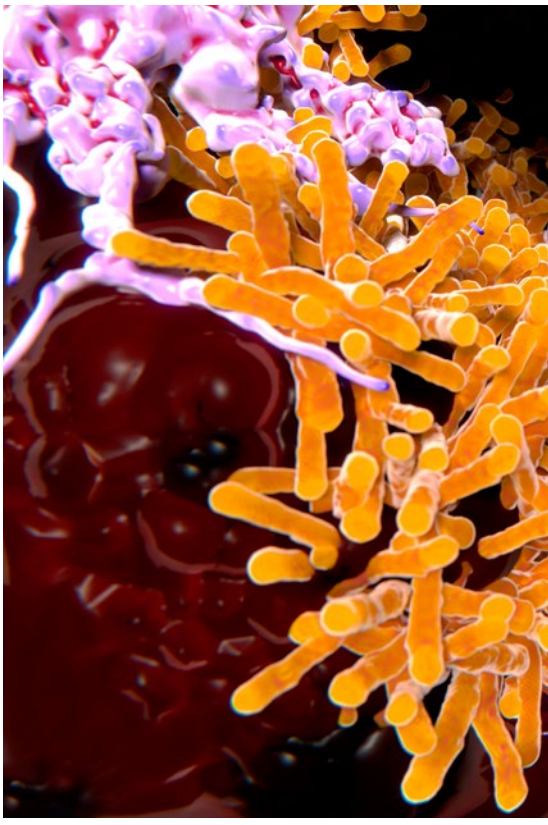
EQUINOX GRAPHICS/SPL/GETTY

JAPANESE AUTHOR

AI 活用でゲノム医療・精密医療の実現へ

現代人の免疫応答を左右するネアンデルタールDNA

欧州系集団とアフリカ系集団の免疫細胞を比較した2つの研究から、これらの集団間に見られる、感染に対する免疫応答の強さや自己免疫疾患への罹患（りかん）リスクの違いが、ネアンデルタール人由来のDNAの有無によって説明できる可能性が示された。



欧州系の人々とアフリカ系の人々とでは、感染に対する免疫応答が異なる。この理由がネアンデルタール人由来のDNAの存在で説明できる可能性が、2つの独立した研究から示された。アフリカ系の人々は、免疫系が自己の細胞や組織を攻撃する自己免疫疾患の罹患リスクが高いことが知られており、今回の知見はこうした疾患のリスク因子特定にも役立つ可能性がある。

モントリオール大学（カナダ）の遺伝学者Luis Barreiroらは、アフリカ系米国人80人と欧州系米国人95人を対象に行った比較研究の結果を、*Cell* 2016年10月20日号で報告した[1]。彼らはまず、被験者の血液試料を採取し、そこからマクロファージと呼ばれる免疫細胞を分離・培養した。マクロファージは、単球に由来する食細胞の一種で、細菌などの異物を捕食して分解する。そして、これらの培養細胞に2種類の細菌（リステリア菌およびネズミチフス菌）をそれぞれ感染させて反応を調べたところ、アフリカ系米国人のマクロファージは欧州系米国人のそれに比べて、約3倍早く細菌を死滅させた。

Barreiroらは続いて、マクロファージの遺伝子発現が、細菌への感染前後でどのように変化するかを調べた。感染前、調べた約1万2000個の遺伝子のうち約30%で、2つの集団間に発現状況の違いが見られた。そして感染後は、感染によって活性が大きく変化した欧州系米国人のマクロファージ遺伝子の多くに、ネアンデルタール人のものに類似した塩基配列が見つかった。これに対し、アフリカ系米国人ではそうした配列は見られなかった。

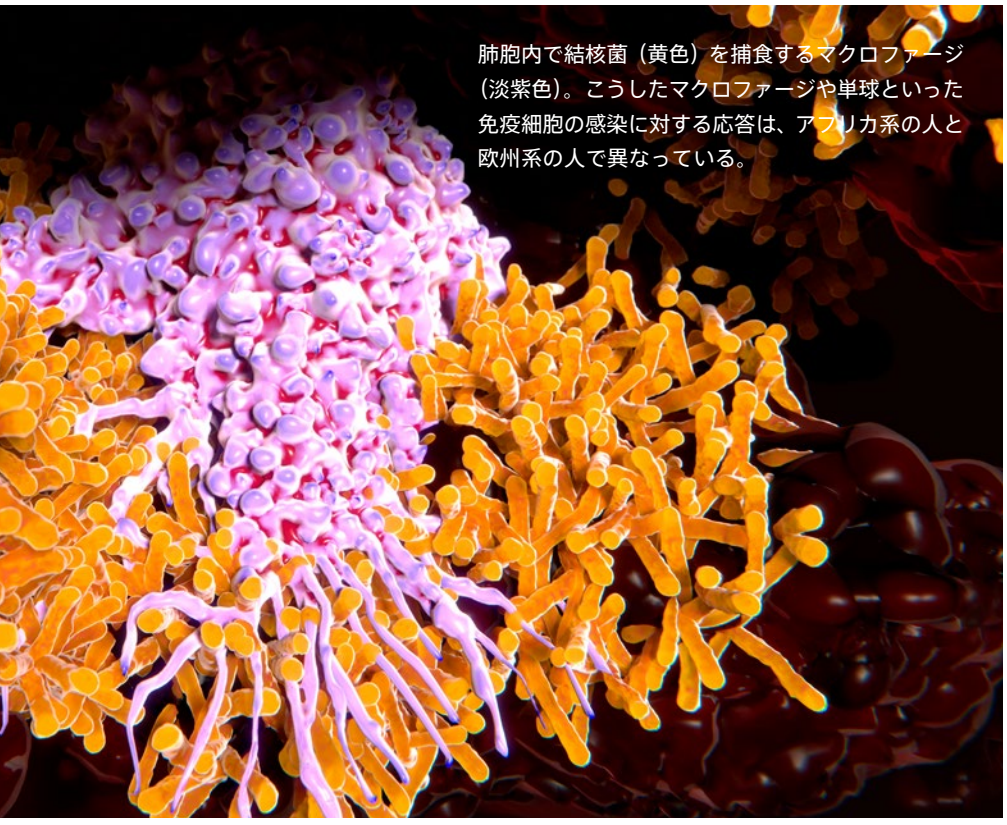
免疫の混じり合い

現生人類は、10万～6万年前のどこかの時点で初めてアフリカを出たとされる。Barreiroによると、欧州大陸に足を踏み入れた人類は、新たな病原体と戦う術が必要だった可能性があるという。アフリカを出た現生人類は、ネアンデルタール人との混血で手に入れた免疫応答により、新たに遭遇した感染症の数々に打ち勝つことができたのではないだろうか。

Barreiroらの論文が掲載された号には、ベルギー在住の200人（アフリカ系100人、欧州系100人）を対象に免疫応答を比較した別の研究結果も報告されている[2]。この研究を率いたパスツール研究所（フランス・パリ）の集団遺伝学者Lluis Quintana-Murciらは、被験者の血液試料から単球を分離・培養した後、これらの培養細胞を、細菌またはウイルス感染を感知するToll様受容体（TLR）を活性化する複数のリガンドおよびインフルエンザウイルスにさらして反応を調べた。その結果、2つの集団間では単球における多数の遺伝子発現に差異が認められ、欧州系の人々では、ネアンデルタール人様の遺伝子バリアントが、アフリカ系の人々とは異なる免疫応答を発動するのに大きな役割を果たしていることが示唆された。この差は、ウイルス感染に対して特に顕著だった。

スタンフォード大学（米国カリフォルニア州）の免疫遺伝学者Paul

©2016 Nature Japan K.K. All rights reserved.



肺胞内で結核菌（黄色）を捕食するマクロファージ（淡紫色）。こうしたマクロファージや単球といった免疫細胞の感染に対する応答は、アフリカ系の人と欧州系の人で異なっている。

SELVANEGRA/ISTOCK/GETTY IMAGES PLUS/GETTY

Normanは、これら2つの研究は、単にゲノムの塩基配列を比較するのではなく、感染に対する遺伝子発現のレベルの違いに注目した点で卓越していると評価する。彼はまた、別の種類の免疫細胞を用いた研究の結果が知りたいと期待を寄せる。

マックス・プランク進化人類学研究所（ドイツ・ライプチヒ）の計算生物学者Janet Kelsoによれば、免疫系は、感染が直接的な選択圧となって急速に進化する傾向があるという。だとすれば、欧州系の祖先がネアンデルタール人から得られたいかなるメリットも手放さなかったとしてもうなずける。「今では、欧州の現生人類は多方面からさまざまな要素を取り込んだ、と考えられています。その1つが旧人類との混血です」とKelsoは語る。

変化の引き金

では、欧州でのこうした免疫系の進化は、一体何をきっかけに起こったのだろう？　残念ながら今回の2つの研究ではまだ、その引き金となり得るウイルスの大流行などを突き止めるには至っていない、とKelsoは説明する。結核をはじめとする一部の疾患では、免疫応答が弱い人の方が生存率が高い傾向にあり、欧州で暮らしていた現生人類は、これに役立つ形質をネアンデルタール人から獲得した。「最も重要なのは、おそらく微生物と平和的に共存することなのでしょう」とQuintana-Murciは話す。

アフリカ系米国人女性では、自己免疫疾患である「全身性エリテマトーデス」への罹患リスクが白人女性に比べて最大で3倍も高いが、Barreiroによると、その理由の一部は遺伝的要因による免疫応答の差で説明できる可能性があるという。このリスクの違いには、社会経済的な地位や、喫煙や食生活といった環境要因もある程度は影響していると考えられるが、地域的な分布に基づく集団間の違いほどの関係性はないように思われる。集団による罹患リスクの差が遺伝的要素にどの程度起因しているかが具体的に明らかになれば、環境要因の影響を特定するための一助となり、ひいては公衆衛生活動の指針につながるかもしれない。

Normanは、今後はもっと違う民族集団まで対象を広げ、ゲノムや生体試料にまで拡大した研究が必要だと語る。実際、これまでのゲノム規模関連研究（GWAS）では、対象の約80％を欧州系が占めており、*Nature*でも2016年10月13日号161ページのComment記事[3]で、ゲノム研究における対象集団の多様化を呼び掛けている。今回の2つの研究は、こうした多様性がさまざまな疾患のルーツを解明する上でいかに有用なものとなり得るかを示しているとNormanは続ける。「アフリカ系の集団にもっと注目すべきだと思います。でも、それは単にアフリカ系集団が一部の疾患にかかりやすいからだけでなく、答えにたどり着く近道になるからです」。■

（翻訳：小林盛方）

Neanderthal DNA affects ethnic differences in immune response
doi: 10.1038/nature.2016.20854
2016.10.20 (Published online)
Sara Reardon

1. Nédélec, Y. *et al. Cell* http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2016.09.025 (2016).
2. Quach, H. *et al. Cell* http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2016.09.024 (2016).
3. Popejoy, A. B. & Fullerton, S. M. *Nature* **538**, 161–164 (2016).

©2016 Nature Japan K.K. All rights reserved.

サルの「石器」が投げかける疑問

ブラジルに生息するオマキザルの一種には石を打ち割る習性があり、その結果生じる石の破片は、旧石器時代の人類が作った剥片石器によく似ていることが報告された。これは、考古学における石器の解釈にまさに一石を投じる発見かもしれない。

2016年1月、オックスフォード大学（英国）の考古学者Tomos Proffittは、同僚のMichael Haslamが持ち帰った珪岩（主に石英からなる岩石）の加工片を調べていた。そのいくつかは、アフリカ東部で発見された、300万～200万年前に人類が作製したとされる縁の鋭い石器「剥片石器」によく似ていた。

ところがHaslamによると、それらの加工片はこの2年ほどの間にブラジルのヒゲオマキザル（別名クロスジオマキザル；*Sapajus libidinosus*）によって作られたものだという。「あまりの衝撃に言葉を失いました」とProffitt。「私はヒト族の石器の研究で博士号を取得しました。石器の作り方もよく知っています。そんな私が見ても、この石片はヒトが作った石器にしか見えなかったのです」。

ProffittとHaslamが率いる研究チームは、この大発見とそれに続く詳細な調査結果を*Nature* 2016年11月3日号85ページに報告した[1]。

研究チームによれば、ヒゲオマキザルはこの「石器」を、道具として使おうとして作っているわけではないという。故意に石を打ち割ってはいるが、その結果生じた石片は意図したものではないらしいのだ。今回の発見で、これまで人類が作ったとされてきた石器の中にサルが作ったものが含まれている可能性が出てきたと、一部の科学者は指摘する。そうなれば、最近ケニアで出土した、現時点で最古となる330万年前の剥片石器も、疑惑の対象となるだろう。

オックスフォード大学の霊長類考古学者Susana Carvalhoは、今回の論文を画期的なものと評価する。「このオマキザルは、意図せずして、石器と呼ばれるべきものを作り出しているのです」。

サルと道具の関係

霊長類の中には、ごく簡単な道具を使うものもいる。霊長類学者のJane Goodallが、チンパンジーが棒を使って「シロアリ釣り」をすることを報告したときに、著名な古人類学者Louis Leakeyが「これはもう『道具』を定義し直すか、『ヒト』を定義し直すか、あるいはチンパンジーはヒトだと認めるしかないだろう」と返信したことは有名だ[2]。

オマキザルは最も日常的に道具を用いる動物の一群で、中でもブラジルのカピバラ山地国立公園に生息する野生のヒゲオマキザルは、石を複数の目的で利用する、今のところ唯一の非ヒト霊長類である。このサルは石を使って木の実を割るだけでなく、木の幹や岩に穴を開けたり地面に穴を掘るなどして餌を得たり、小石を砕いたり、また性的ディスプレイの一環として雌が雄に石を投げつけることが確認されている。

カピバラ山地国立公園のヒゲオマキザルが変わった石の使い方をしているのが初めて観察されたのは、2005年のことだった。サルたちが、侵食によって崩れかけている珪岩の崖の横で石を拾い、別の石に何度も叩きつけて、こぼれ落ちた粉を舐めている様子が確認されたのである。Proffittは、石の粉を舐めるという行動の理由について、ミネラルを補うためや、腸の状態を改善するため、あるいは単に舌ざわりを楽しんでいるだけかもしれないと推測する。「でも本当の理由は分かりません」。

ヒゲオマキザルのこの特異な行動についての以前の研究でも、使われた石のサイズや形は調べられていた[3]。だが、それは割れたかけらの大きい方のみが対象で、Proffittによると、小さい方のかけらには誰も目を留めておらず、最初にこれらに注目して集めだしたのはHaslamだったという。

Proffittの目には、Haslamが集めてきた破片の多くが、打製石器の1つである剥片石器に似ているように見えた。剥片石器は、Leakeyとその妻Maryによって、1930年代にオルドバイ峡谷（タンザニア）で初めて発見された。これらの石器は年代が約250万～170万年前で、手に持った叩き石（ハンマー）を台石に角度を付けて打ちつけ、薄く尖った石片を剥ぎ取ることにより作られた、と考えられてきた。付近からは、

©2016 Nature Japan K.K. All rights reserved.

M.HASLAM

石を打ち割って得られた剥片を、さらに別の石に打ちつけて石英の粉末を得るヒゲオマキザル。

刃物の痕跡が残った動物の骨も発見されたことから、この時代のヒト族が動物を解体するのに剥片石器を使っていたことが示唆される。

誰が作ったのか？

Proffittによると、ヒゲオマキザルが作った剥片の約半数に、オルドバイ遺跡で発見された「チョッパー（礫（れき）の片面の一部を打ち欠いて刃とした石器）」と同じ特徴が見られたという。中には、同じ叩き石から連続して打ち剥がされたように見える、一連の剥片群もあった。「このような特徴は、これまでヒトとしか関連付けられたことがありません」とProffittは言う。それでも彼は、サルたちによる剥片の作製は意図的なものではない、と強調する。「サルが得られた剥片を使うことはありませんでした。彼らはあくまでも石を割りたいだけなのです」。

Proffittはまた、オルドワン石器（オルドバイ型石器）が人類によって作られたとするのは間違いではないと考えている。なぜならこれらは、ヒト族の遺骸や、ヒトとの関連を裏付けるその他の証拠と一緒に発見されているからだ。けれども彼は、アフリカでより古い石器を探している際に剥片だけが見つかって、他の証拠が存在しない場合には、安易にそれを人工物だと結論付けてはならないと警鐘を鳴らす。ヒゲオマキザルと似た行動をする古代の類人猿やサルが作った可能性があるからだ。

ケニアのロメクウィ遺跡で最近発見された330万年前の剥片を含む石器群[4]は、世界最古の石器作製の証拠と考えられている。Proffittは、これも人類によるものだろうと考えているが、Carvalhoはやや懐疑的だ。「これらの石器群がヒト以外の動物によって作られた可能性はないでしょうか？　今回のヒゲオマキザルの例があるのですから、可能性はあるはずです」と彼女は言う。

ロメクウィ遺跡で石器を発見した研究チームのメンバーである、パリ西ナンテール・ラ・デファンス大学（フランス）の考古学者Hélène Rocheは、ロメクウィの石器の中には重さ15kgに達するものもあり、ヒゲオマキザルが作った小さな剥片と間違える余地はないと言う。彼女はProffittらの研究について「非常に素晴らしく、重要なものだと思いますが、それはあくまでもヒゲオマキザルを理解する上でであって、初期人類の理解にはあまり関係がないと思います」と言う。

ジョージ・ワシントン大学（米国ワシントンD.C.）の古人類学者Bernard Woodは、今回のヒゲオマキザルの道具がヒト族の石器によく似ていることは認めているものの、今回の知見が古人類学に関係してくるとまでは確信が持てないという。「これは一体何を意味するんだ？　というのが今の率直な感想です」。

（翻訳：三枝小枝子）

Monkey ‘tools’ raise questions over human archaeological record

doi: 10.1038/nature.2016.20816
2016.10.19 (Published online)

Ewen Callaway

1. Proffitt, T. *et al. Nature* http://dx.doi.org/10.1038/nature20112 (2016).
2. Goodall, J. *Science* **282**, 2184–2185 (1998).
3. Falótico, T. & Ottoni, E. B. *Behaviour* **153**, 421–442 (2016).
4. Harmand, S. *et al. Nature* **521**, 310–315 (2015).

©2016 Nature Japan K.K. All rights reserved.

分類学の分裂

DNAによる種の決定をめぐり熱い議論が続く

このほど、甲虫が格下げになった。甲虫の仲間は分類上で甲虫目（もく）というグループをなし、この目は生物界で最も多くの種からなると考えられていたのだが、*Philosophical Transactions of the Royal Society B* に掲載された最近の研究によると、この栄誉はハエ目（双翅目（そうし））に移る。今回の発見は、分類学界に緊張をもたらした。種の決め方をめぐる議論の火に油を注いだ格好なのだ。

DNAバーコーディングで種数10倍に

ハエ目の種数が最多であるという結果は、100万匹を超える昆虫を「DNAバーコーディング」によって調べたグエルフ大学（カナダ）の研究チームの解析による。DNAバーコーディングは生物のDNA断片からコンピューターで遺伝子プロファイルを特定する分類法だ。特定されたプロファイルにはバーコードインデックス番号（BIN）が付与され、これが1つの種に対応する。研究チームは、ハエ目に属する1つの科が1万6000のBINを擁し、従来推定の10倍に上ることを発見した。この数字を全体に外挿すると「地球上の生物に関するこれまでの見方がひっくり返ります」と、論文の責任筆者Paul D. N. Hebertは言う。

しかし伝統的な分類学者たちの多くは、BINと種が等価であるとは考えていない。カリフォルニア大学リバーサイド校（米国）の昆虫学者で伝統的な分類を支持するDoug Yanegaは、この論文は「彼らが採用した生物の分類法が従来法といかに根本的に異なっているかをいみじくも示しています。彼らの数字と私たちの数字は1桁以上も違うのです」と言う。「実に驚くべき差であり、まるで異なる惑星を見ているようです」。

精度は十分か？

主に標本の体形などを観察・比較して種を同定している伝統的な分類学者たちは、バーコーディングは生物を目や科に位置付けるのには役立つかもしれないが、種を特定するほどの精細さはないと主張する。DNAを使って進化上の関連性を解明する分子系統学がすでに利用されているものの、ミドルテネシー州立大学（米国）の生物学教授Andrew V. Z. Browerは、「DNAバーコーディングは伝統的な分類法の代わりにはなりません。分類学者による調査を必要とする問題点を見つけるのが関の山です」と言う。

だがDNAバーコーディング支持者（少数派ではあるが一定の影響力を持つ）は、この方法で決定した種の数と従来法による種の数が一致した複数の研究（欧州の甲虫類を分類した例など）を挙げて、この方法は正確だと主張する。また、この技術を高く評価する研究者もいる。大量のDNAを短時間に低コストで解析できるので、未発見の種が人間活動によって絶滅の危機に瀕している現在にあって、生物多様性に関する知識を劇的に増やせるからだ。従来法による分類を「待っている時間はありません」とHebertは言う。「まだ読んでいない“生命の書”が燃やされる危機にあるのですから」。

DNAバーコーディングが数々のまっとうな問題を提起したという点では、ほぼ異論はない。だが分類学者の多くは、この技術の精度がもっと高くならない限り、BINを個別の種に関連付けることには消極的だ。「生物多様性の全体像をつかむには強力なツールだが、DNAバーコードを種と見なすと問題が生じます。まだ新しい技術なのです」とバックネル大学（米国）の生物学者DeeAnn Reederは言う。今後も議論が続くことだけは確実だ。■

（翻訳協力：粟木瑞穂）

YINYANG/E+/GETTY

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

「オートファジー」の解明にノーベル医学・生理学賞

細胞の重要なリサイクル機構の研究を大きく進展させた大隅良典が、ノーベル医学・生理学賞を単独受賞した。

KEN ISHII/GETTY IMAGES

2016年のノーベル医学生理学賞を受賞した大隅良典。

2016年のノーベル医学・生理学賞は、細胞が自己の構成成分を分解してリサイクルする「オートファジー（自食作用）」の仕組みを解明した業績に対して、分子生物学者の大隅良典（おおすみよしのり）に贈られた。

71歳になる大隅は現在、東京工業大学の栄誉教授を務めている。大隅は1990年代に、出芽酵母を使ってオートファジーの仕組みを制御する遺伝子群を突き止め、この業績によって名が知られるようになった。オートファジーはヒト細胞にも見られる機構であり、遺伝疾患に関与している場合もあることが分かっている。

「オートファジー」という言葉は、ベルギーの生化学者クリスチャン・ド・デューブ（Christian de Duve）が1963年に作り出したもので、「自分を食べる」という意味のギリシャ語に由来する。彼は、細胞が自己の構成成分の一部を小胞内で分解する様子を観察し、廃棄物処理を行うこの小胞を「リソソーム」と名付けた。

「オートファジーがなければ、我々の体を作る細胞は生きていけません」と、カロリンスカ研究所（スウェーデン・ストックホルム）の生理学者でノーベル医学・生理学賞の選考委員会メンバーであるJuleen Zierathは話す。オートファジーは、飢餓状態に陥った細胞が自己のタンパク質を分解してエネルギーを産生する際に必要であり、損傷したタンパク質や小器官などの残屑（ざんせつ）の処理や、侵入する細菌やウイルスの除去にも使われる。

発展の遅れた領域

大隅がオートファジー研究に取り組み始めた1988年当時、「オートファジーは、活気がなく発展の遅れた領域でした」とバーゼル大学（スイス）の生化学者Michael Hallは話す。「オートファジーは細胞内の不要物を非選択的に大量処分するゴミ処理システムだ、というのが当時の主流の考え方でした」。

大隅は1992年、飢餓状態においた酵母の液胞でオートファジーが起こることを突き止め、電子顕微鏡でつぶさに観察することに成功する。次に大隅は、オートファジーに関与する酵母遺伝子を特定しようと、遺伝学的な手法（相補性検定）を取り入れたスクリーニングに初めて取りかかった。「生命の本質に迫る基本的で重要な問題は、酵母でも解くことができます」。大隅は、2012年に東京工業大学のウエブサイトに掲載された記事のインタビューの中でそう語っている。オートファジーが生理学や疾患に重要な過程であると生物学者らが認識するようになるのは、それから2、3年後のことである。

やがて、1999年にオートファジーへの関心が急激に高まった。Beth Levine（現所属はテキサス大学サウスウェスタン医療センター；米国ダラス）のチームが、哺乳類のオートファジー遺伝子が腫瘍増殖を抑制している可能性があると報告したのである。この知見が起爆剤となって、がんにオートファジーがどう関わっているかを解明しようと、さまざまな取り組みが展開されるようになった。

その後、オートファジーの異常がパーキンソン病や2型糖尿病などの疾患に関連していることも明らかになり、現在では、この過程に影響を与えられる薬剤を開発するための研究が行われている。

がんに対するオートファジーの関与の仕方は複雑だが、解明が進んで詳しく分かってきた。Hallによれば、オートファジーは、腫瘍が増殖の初期段階であれば抑制するように働くと思われるが、広がったがんでは増殖を促してしまう可能性もあるという。

今回のノーベル賞受賞で、大隅には800万スウェーデン・クローナ（約9280

©2016 Nature Japan K.K. All rights reserved.

万円）の賞金が贈られる。大隅は2012年にも、オートファジーの分子機構解明に道を拓いたとして京都賞基礎科学部門（賞金5000万円）を受賞している。

オートファジーの機構解明には他の研究者も重要な貢献をしており、今回の共同受賞候補者として何人かの名前が挙がっていた。ゲッティンゲン大学医療センター（ドイツ）の生化学者Michael Thummやミシガン大学（米国アナーバー）の細胞生物学者Daniel Klionskyも、オートファジー遺伝子を発見している。

「受賞者を1人だけに絞れば、大隅になるでしょう。しかし、他の研究者を含めてもよかったように思います」とHallは話す。

東京工業大学の生物学者で、10年にわたって大隅とともに研究をしてきた中戸川仁（なかとがわひとし）によれば、日本では数年前から大隅の受賞が期待されており、報道関係から大隅へのインタビュー依頼がたびたびあったという。公式発表の約2時間前に受賞を知った同僚や門下生たちは、お祝いのために大隅の研究室に集まった。「大隅先生が単独受賞なのはすごいな、と皆で話しました」と中戸川は当日を振り返る。

「大隅先生は、平凡な実験でも決しておろそかにせず、何事も見逃しません」と中戸川は話す。「その研究が何かの役に立つのか、ブレイクスルーを期待できるのか、あるいは研究資金の獲得につながるのかといったことを、大隅先生は一切気にかけません。ひたすら好奇心に忠実に研究を進めておられます」。■

（翻訳：船田晶子）

Medical award for cell recycling
Vol. 538 (18–19) | 2016.10.6
Richard van Noorden & Heidi Ledford

2次元エキゾチック材料の理論にノーベル物理学賞

トポロジーの概念で奇妙な現象を説明した3人の理論家に贈られる。

2016年のノーベル物理学賞は、2次元材料における奇妙な状態「トポロジカル相」を理論的に説明した英国生まれの理論家デビッド・サウレス（David Thouless）、ダンカン・ホールデン（Duncan Haldane）、マイケル・コステリッツ（Michael Kosterlitz）の3名に贈られる。

彼らが1970～1980年代にかけて行った研究は、材料の表面や薄膜層の内部における奇妙なふるまいを予想したり、実験家が発見した現象を理論的に説明したりするための基礎となった。こうした現象の中には、極薄の材料中での超伝導（電気抵抗なしに電流が流れる現象）や磁性なども含まれている。受賞が決まった直後にノーベル委員会によるインタビューを受けたホールデンは、自分たちの数学的理論は当時は極めて抽象的なものだったと言い、今回の受賞に「非常に驚きましたが、大変嬉しく思っています」と語った。今日の物理学者たちは、同様の状態を次世代のエレクトロニクスや量子コンピューターに応用する方法を模索している。

サウレスとコステリッツによる画期的な研究は、彼らがバーミンガム大学（英国）に所属していた時期に始まった。2人は、当時の通説に反して、薄層材料も低温で超伝導状態になり、高温になるとそれが消失することを理論的に示した。また、温度の上昇により超伝導状態が消滅する機構についても説明した。この機構は2人の頭文字をとり「KT転移」呼ばれており、現在ではさまざまな2次元材料に当てはまること

RONI REKOMAA/AFP/GETTY IMAGES; TRINITY HALL, UNIV. CAMBRIDGE; EDUARDO MUNOZ ALVAREZ/AFP/GETTY IMAGES

左からマイケル・コステリッツ、デビッド・サウレス、ダンカン・ホールデン。

©2016 Nature Japan K.K. All rights reserved.

が分かっている（同時期に同様のアイデアを提唱したウクライナの物理学者ベレジンスキーの頭文字を加え「BKT転移」とも呼ばれる。ベレジンスキーは1980年に死去）。

サウレスは、1982年には「量子ホール効果」と呼ばれる奇妙な現象も解き明かした。薄膜中に閉じ込められた電子を絶対零度に近い温度まで冷却し、強い磁場を印加すると、薄膜のホール伝導度は磁場の増加とともに階段状に大きくなっていく。この現象についてサウレスは、トポロジー（位相幾何学）という数学的概念を用いて考察した。トポロジーでは、図形に切れ目を入れることなく連続的に変形していったときに保たれる性質について議論する。輪になっている紐（ひも）に結び目があるとき、紐を切らないかぎり結び目が消えてなくなることはないように、トポロジカルな性質はよく保たれる傾向がある。加えて、その変化はなめらかには起こらず、不連続に起こる。サウレスは、量子ホール効果が、そうしたトポロジカルな現象であることを示した。

ホールデンは、鎖状に連なった磁性原子にトポロジーの概念を適用した。こうした原子はスピンという量子的特性を持っているが、ホールデンは1982年に、ある種の原子鎖はトポロジカルな性質を持つため、鎖端のスピンが1/2になると予想した。この量子的特性は、個々の原子ではなく原子鎖全体の集団的な挙動に依存しているため、近年、情報をコード化するロバストな方法として、同様の現象が量子コンピューティングの分野で利用されている。

ケンブリッジ大学（英国）の理論物理学者Nigel Cooperは、「トポロジーの概念が、それまで理解されていなかった新しい形の物質を生み出せることを、彼らはそれぞれ異なる方法で示したのです」と言う。

3人とも現在は米国の大学に所属している。サウレスはワシントン大学（シアトル）、コステリッツはブラウン大学（ロードアイランド州プロビデンス）、ホールデンはプリンストン大学（ニュージャージー州）だ。賞の半分はサウレスに贈られ、残りの半分はコステリッツとホールデンが分け合うことになる。■

（翻訳：新庄直樹）

Nobel for 2D exotic matter
Vol. 538 (18) | 2016.10.6
Elizabeth Gibney & Davide Castelvecchi

ノーベル化学賞はナノマシンに

分子マシンの3人のパイオニアにノーベル化学賞が贈られる。

2016年のノーベル化学賞は、精巧な設計の微小な分子マシンを作製した3人の化学者に贈られる。ストラスブール大学（フランス）のジャンピエール・ソバージュ（Jean-Pierre Sauvage）、スコットランド生まれで現在ノースウェスタン大学（米国イリノイ州エバンストン）に所属するフレーザー・ストッダート（Fraser Stoddart）、フローニンゲン大学（オランダ）のバーナード・フェリンガ（Bernard Feringa）の3氏で、分子マシン開発の先駆けとなった1980年代～1990年代の研究が評価された。

10月5日、ストックホルムで受賞者が発表された直後、フェリンガはノーベル賞委員会による電話インタビューに答えてこう話した。「受賞すると思っていなかったので、少々びっくりしました。大変光栄です」。

3氏は、分子でできた結び目、シャトル、ローター、鎖、ポンプ、軸、スイッチ、メモリーデバイス、そしてナノカーを作製した。これらは全て分子レベルの大きさである（*Nature* ダイジェスト2015年12月号「分子マシンの時代がやってきた」参照）。どれもまだ応用段階には至っていないが、その用途は薬物送達からコンピューターメモリーまで多岐にわたる可能性があると研究者たちは考えている。

「どうなるかまだ分かりませんが、動きを制御できるようになったら、分子マシンはあらゆる機能を担うことができるでしょう」と、フェリンガはノーベル賞委員会に語っている。例えば、体内で薬を運んだり、がん細胞を発見したりする超小型ロボットとして、あるいは外部信号に応じて適応したり変化したりするスマート材料として使えるかもしれないと彼は言う。

一方、ストッダートは、「ストックホ

©2016 Nature Japan K.K. All rights reserved.

ルムが、まだ基礎段階にある化学分野を評価したことに拍手を送りたいと思っています。化学賞では珍しいことです」と、同日開催されたノースウェスタン大学での記者会見で語った。

現在ナノマシンの作製に積極的に取り組んでいる研究室はほんの一握りであると、メイン大学（米国オロノ）で分子モーターの理論を研究するDean Astumianは言う。しかし、ノーベル賞の影響でこの分野が勢いづくと彼は考えている。「ノーベル賞によって評価されたことで、優秀な若者たちが注目するようになるでしょう」と彼は言う。Astumianは、25年以内に分子マシンが応用されるようになると考えている。「今はまだ分子でできたデバイスを買うことはできませんが、将来、そうしたデバイスは身近なものとなるでしょう」。

左からフレーザー・ストッダート、バーナード・フェリンガ、ジャンピエール・ソバージュ。

L: RSC; M: UNIV. GRONINGEN; R: PATRICK HERTZOG/AFP/GETTY IMAGES

分子建築家たち

1983年、ソバージュの研究グループは、複数の分子のリングが鎖のように連結した「カテナン」と呼ばれる物質を初めて合成した。これが、分子マシンに必要な連結部品作製への第一歩であった。ソバージュのグループは、分子のリングを連結することによって、化学結合ではなく機械的結合によって効率的に分子をつなぎ合わせる新しい方法を発明したのだと、ストッダートは記者会見で指摘した。「新しい結合なんて極めてまれです」。

ストッダートは、1991年に初の分子シャトル、すなわちリング状分子の穴に「軸」状分子が貫通した構造をとる「ロタキサン」と呼ばれる物質を合成した。軸の両端はストッパーを取り付けたような形状で、リングは軸上の2つのサイト間を行ったり来たりすることができる。ストッダートをはじめとする化学者は、酸性度の変化や光、温度を利用して、この往復運動を制御する方法を見いだした。

その後、ストッダートのチームは、同様のロタキサンを用いて、3つのリングを持つ分子が3本の軸に沿って上下する分子「エレベーター」やロタキサンを使って薄いシートを曲げる人工「筋肉」を作製した。また、ストッダートらは、数百万個のロタキサンを用いて、シャトルが「オン」状態と「オフ」状態の間で切り替わる高密度メモリーデバイスを作製した。

そして1999年、フェリンガによって初めて合成分子モーターが開発された。これは、2つのパドルユニットが炭素-炭素二重結合でつながった構造の単一分子で、光照射によって二重結合の一部が切れるとパドルが回転し出し、そのまま回り続ける仕組みになっている。フェリンガは、微量の分子モーターを添加した液晶の表面上で微小なガラス棒が回転するなど、分子モーターが巨視的な効果をもたらすことを示した。彼の研究で最も有名なものはおそらく、分子モーターを使った四輪駆動の「ナノカー」だろう。

広範な影響

ノーベル賞受賞者をはじめとする化学者たちが開発したナノマシンは、自然に対する理解に影響を与えたとAstumianは言う。特にそうした人工システムは、「化学的に駆動される分子マシンは全て、合成マシンか生物マシンかにかかわらず、同じ原理に基づいて機能する」ことを実証するのに役立った。つまり、合成マシンも生物マシンも、不規則なブラウン運動に逆らうのではなく、ブラウン運動から特定方向の運動を選択的に取り出して利用しているのである。

ノーベル賞受賞記者会見で記者から「分子マシンは実用化されるか」と質問されたフェリンガは、分子マシンの開発者を、1903年に飛行機での有人動力飛行を世界で初めて成功させたライト兄弟に例えた。「当時、なぜ空飛ぶマシンが必要なのかと人々は話していました。ところが今では、ボーイング747やエアバスが飛ぶ時代になっています。それと同様ではないかと感じています。きっかけが大事なのです」。

一方のストッダートは、自身の記者会見で政治批判めいた態度も見せた。彼の母国・英国で高まる反移民論に対

©2016 Nature Japan K.K. All rights reserved.

し「入国する人々に対して壁を作ろうとしているようで、混乱しています」と述べたのだ。また、米国の大統領候補ドナルド・トランプ氏がヒラリー・クリントン氏との最初の討論で連邦税を払わないことを「賢い」と表現したことを引き合いに出して、ストッダートはこう言った。「ノーベル賞の賞金の3分の1が税金で消えてしまいます。私は賢くありませんから」。 ■

（翻訳：藤野正美）

Chemistry Nobel for nanomachines
Vol. 538 (152–153) | 2016.10.13
Richard Van Noorden & Davide Castelvecchi

11億個の星の地図を公開

欧州宇宙機関のガイア計画が銀河系の星の地図データを初めて公表した。

欧州宇宙機関（ESA）は2016年9月14日、ガイア宇宙望遠鏡で観測した、銀河系（天の川銀河）のこれまでで最も広範囲で、最も詳細な地図データを公開した。ガイアは視差を利用して銀河系の星の位置を高精度に測定する宇宙望遠鏡で、公開された地図データは、11億個の星の三次元での位置と明るさを示し、そのうちほぼ4億個は既存のどの星表にも記載されていない。また、200万個については天球上での運動も得られた。これは、2013年12月のガイア打ち上げ後、その観測結果の初めての公表（2014年7月から2015年9月までの14カ月分）であり、世界中の研究者に独自の分析を促している。ガイアの観測結果は、新たな太陽系外惑星の発見、ダークマター（暗黒物質）の分布の調査、星の進化モデルの修正、宇宙の膨張速度のさらに正確な測定を可能にし、天文学を変貌させると期待されている（*Nature* **537**, 292–293; 2016参照）。

ガイア計画には、計画全体で10億ユーロ（約1100億円）近い費用が投じられている（*Nature* ダイジェスト 2014年1月号「ガイア衛星打ち上げへ」参照）。今回の注目すべき結果の1つは、おうし座にあるプレアデス星団までの距離の測定だ。この問題は長年にわたって議論になってきた（*Nature* http://doi.org/bqpt; 2014参照）。プレアデス星団は、太陽から約135パーセク（440光年）の距離にあるとする測定が多かったが、ガイアの先行計画だったESAのヒッパルコス衛星（1989年打ち上げ）は、そうした測定よりも約15パーセク近いと結論したのだ。今回、ガイアの測定は6パーセクの誤差で134パーセクとし、ヒッパルコスの測定は不正確だったことを示唆した。

また、ガイア計画に加わっている、ボローニャ天文台（イタリア）の研究者Gisella Clementiniは「ガイアの観測で、銀河系の隣の大マゼラン雲のハローがこれまで考えられていたよりも大きく広がっていることも分かりました。ガイアの今後の観測で、銀河系のハローも同様にこれまでの見積もりよりも大きいことが分かるかもしれません」と話す。

しかし、星表の初公開に伴って発表された分析結果はわずかだった。通常の慣習と異なり、データ公開前にガイア計画の研究チームに許された分析は限られていたためだ。ガイア計画のプロジェクト・サイエンティストで、ESAの欧州宇宙研究・技術センター（ESTEC；オランダ・ノールトヴェイク）に所属するTimo Prustiは、「観測データのデータベースが14日に公開されるとすぐ、数百人の天文学者がアクセスし始めました」と話す。ESAによると、公開後24時間で1万1000人のユーザーがデータをダウンロードし、さまざまな研究チームがガイアのデータに基づいた分析結果をプレプリントサーバーに投稿しようとしているという。

ガイアは5年間の観測で、銀河系の多くの星の距離を1%以内の誤差で正確に測定することになっている。シカゴ大学（米国イリノイ州）の天文学者Wendy Freedmanは「ガイアがこれから行うことは並外れたことです。その結果は今後数十年間、天文学者たちにとって不可欠なよりどころになるでしょう」と話す。 ■

（翻訳：新庄直樹）

Billion-star map unveiled
Vol. 537 (459) | 2016.9.22
Davide Castelvecchi

©2016 Nature Japan K.K. All rights reserved.

3D印刷で「ルーシー」の死因を探る

アウストラロピテクス「ルーシー」の化石骨の3Dスキャンデータが公開された。データを公開した研究チームは、死因の検証に役立てられることを期待している。

エチオピアで発見された318万年前のアウストラロピテクス・アファレンシス「ルーシー」の死因は、木から落ちた際の怪我であったとする研究結果が8月29日、*Nature* オンライン版に掲載された(J. Kappelman *et al. Nature* http://dx.doi.org/10.1038/nature19332; 2016)。研究チームは、他の研究者がルーシーの骨を3D印刷して自分たちの仮説を検証してくれることを期待し、研究に使ったルーシーの腕、肩、膝の骨の3Dスキャンデータも論文で公開した。私たちは誰でも、世界で最も有名な化石を自分で調べ、3D印刷して所持できるようになったのだ。

研究チームを率いるテキサス大学オースティン校（米国）の古人類学者John Kappelmanは、「私にとって、化石について論文で詳細に記述することと、それを所有すること、つまり、3D印刷してじっくり見たり組み立てたりすることは、全く別なのです」と言う。

ルーシーのデジタル模型の公開にあたり、研究チームはエチオピア国立博物館とエチオピア政府から承認を得た。「エチオピアの人々はルーシーのことを、エチオピアの宝であるだけでなく人類の宝でもあると考えています」とKappelmanは話す。彼は、エチオピアがルーシーの残りの部位の3Dスキャンデータも公開し、他の国々もそれに続いて自国で発見された化石人骨のデータを公開するようになることを期待している。

ニューヨーク州立大学ストーニーブルック校（米国）の古生物学者Louise Leakeyも、「エチオピアから始まったこの動きは、実に前向きな一歩です。化石の公開を躊躇（ちゅうちょ）している他の国々も、エチオピアに続いてくれるかもしれません」と言う。

その一方でKappelmanらは、資金難にあえぎ、収蔵する化石のレプリカからの収入に頼っている博物館（その多くはアフリカにある）の運営が、さらに苦しくなってしまう恐れもあると指摘する。

ルーシーのデジタルデビューの準備には8年かかった。ルーシーは骨格の40%が残っており、米国で巡回展示されていた2008年8月に、10日間だけKappelmanの研究室に貸し出された。研究チームは昼夜を通して数百個の骨片の全てを1つ1つCTスキャンしていった。

これらの骨の詳しい分析から、異常な骨折が明らかになった。彼女の肩につながる右上腕骨の端部には、いくつもの完全骨折や圧迫の痕が見られた。高いところから落ちた人が、衝撃をやわらげようとして腕を伸ばした格好で地面に衝突したときの骨折の仕方と似ていると整形外科医なら思うだろう。ルーシーの骨盤、左の肩と膝、右足首の損傷も、高いところから落ちたという仮説と矛盾しない。Kappelmanらは、ルーシーは高さ10m以上の木から落ち、そ

DAVE EINSEL/GETTY IMAGES

アウストラロピテクス・アファレンシスは直立二足歩行をしていたと考えられているが、湾曲した長い指や小柄な体型、肩甲骨の特徴などから、樹上でも生活していたとの説もある。

©2016 Nature Japan K.K. All rights reserved.

のときの怪我がもとで死亡したと推定している。地面に衝突したときの落下速度は時速60kmに達していたという。

進化のせいで木から落ちた？

ルーシーが樹上生活にどの程度適応していたかはよく分からない。アウストラロピテクス・アファレンシス（*Australopithecus afarensis*）は直立歩行をしていたが、樹上生活に適応していた祖先たちの名残もあったのかもしれない（この点については激しい論争がある）。Kappelmanのチームは、ルーシーは捕食者を避けるために木の上で眠っていたが、より猿に近い祖先に比べると樹上生活は苦手だっただろうと見ている。「地球上で最も有名な化石であるルーシーは、人類の進化の過程と樹上生活との関係をめぐる論争の争点になっています。私たちは、彼女は木から落ちて死亡した可能性が高いと考えています」。

けれども、チャッフィー・カレッジ（米国カリフォルニア州ランチョクカモンガ）の古人類学者で、最近アディスアベバ（エチオピア）でルーシーを調べたMarc Meyerはこの仮説に懐疑的だ。チンパンジーが木から落ちるときには背骨を骨折することが多いが、ルーシーの背骨には、木から落ちて死亡した場合に予想されるほどの損傷が見られないからだ。

1974年にルーシーを発見した研究者たちは、当初から骨折に気付いていたが、死後に折れたものだろうと考えていた。発見者の1人であるアリゾナ州立大学（米国テンピー）の古人類学者Donald Johansonは、今でもその解釈は変わらないと言う。ルーシーの近くで発見された化石骨にも同様の骨折がよく見られたからだ。

Kappelmanは、他の研究者が自分たちの理論を検証してくれることを強く望んでいる。ルーシーの骨の一部（左膝、右肩、腕）のデジタル模型はeLucy.orgから入手できる。

CTスキャン中のルーシーの腕の骨。

MARSHA MILLER/UT AUSTIN

これに対してMeyerは、3D印刷した骨や仮想モデルも研究の役には立つが、直接化石を見ることには代えられないと断言する。Meyerによると、同じくエチオピアで発見された440万年前の化石人類アルディピテクス・ラミダス（*Ardipithecus ramidus*）の骨と、自分が研究に使った化石レプリカとの間には明らかな違いがあり、実物にある変形のいくつかはレプリカには捉えられていなかったという。

デジタル模型の今後

化石人類のデジタル模型は多くはないが、利用可能なものもある。MorphoSource.comでは、2013年に南アフリカの洞窟系で発見されたホモ・ナレディ（*Homo naledi*）の1500個の骨のうち約100個と、同じチームが2008年に発見した200万年前のアウストラロピテクス・セディバ（*Australopithecus sediba*）の骨のデジタル模型をダウンロードできる。

Leakeyが主宰するAfricanFossils.orgでは、ケニアで発掘された貴重な化石人骨のデジタル模型を教育用に多数配布している。けれども、ウェブサイトで配布する模型は、3D印刷はできるものの、意図的に精細度を下げてある。ケニアの博物館の化石レプリカからの収入を奪わないようにするためだ。

Kappelmanも、低品質のデジタル模型は無料にし、研究に使える高品質のデジタル模型は有料にするなどの方法で、博物館の収入を途絶えさせないようにしたいと考えている。「必要なのは、良いビジネスモデルを構築して、博物館が3Dスキャンデータを収入源にできるようにすることです」と彼は言う。

これに対してLeakeyは、研究用だけ有料にすると、これまで以上に利用しにくくなるのではないかと考えている。彼女はまた、デジタル模型は海賊版が作りやすいことも指摘する。「標本をしまい込んでおく時代は終わっています」と彼女は言う。「ひとたび3D模型を公開してしまったら、それをコントロールすることは不可能なのです」。■

（翻訳：三枝小夜子）

Print your own 3D hominin to work out how Lucy died
Vol. 537 (19–20) | 2016.9.1
Ewen Callaway

©2016 Nature Japan K.K. All rights reserved.

STEFANO OPPO/OXFORD SCIENTIFIC/GETTY

キリンは４種に分類される？

最新の遺伝子解析の結果から、キリン保護のための新たな道筋が見えてきそうだ。

キリンはアフリカを象徴する野生動物の1つだが、意外な秘密が明らかになった。遺伝子解析から、キリンは実際には単一の種ではなく、4種に分類されるというのだ。この発見によって、キリンの保護の仕方までもが変わってしまうかもしれない。

キリンはこれまで、体表の模様や生息場所に基づいて10前後の亜種に分類されてきた。しかし、*Current Biology* 9月8日号に報告されたように、遺伝子の詳しい解析からキリンは実際には4つの系統に分けられ、それぞれの系統が野生では交雑していないことが明らかになった[1]。これまでの遺伝子解析[2]でも、キリンには遺伝学的にはっきり異なる複数の個体群があり、それらが滅多に交雑しないことが分かっていたが、種レベルの違いが明らかになったのは今回が初めてだと、ゲーテ大学（ドイツ・フランクフルト）の遺伝学者で論文の代表著者であるAxel Jankeは話す。

「驚くべき発見でした」。Jankeはそう言い、キリンは非常に広範囲を移動する動物であり、その気になれば野生で交雑する機会は多いはずなのだが、と指摘する。「そこで当然、疑問が生まれます。4種のキリンがこれまで交雑せずにきたのはなぜか、ということです」。河川などの物理的な障壁が、新しい種が生じるほど長期にわたって、それぞれの個体群を互いに隔離したのではないかとJankeは推測している。

亜種から種へ

今回の研究では、190頭のキリンの皮膚生検試料から抽出した核DNAについて、遺伝的多様性を測るために選んだ7つの特異的遺伝子の塩基配列の地理的分布を調べた。また、ミトコンドリアDNAについても解析した。得られたDNA塩基配列は4通りのパターンに分かれ、それぞれが別の種であることが強く示唆された。Jankeによれば、これら4種はお互いに、ヒグマ（*Ursus arctos*）とホッキョクグマ（*Ursus maritimus*）ほどの違いがあるという。

Jankeらはキリンの種名（*Giraffa camelopardalis*）を、現在の主要な亜種名に基づき以下の4つの新しい種名で置き換えることを提案している。①南アフリカ、ナミビアおよびボツワナにいるミナミキリン（*G. giraffa*）、②タンザニア、ケニヤおよびザンビアにいるマサイキリン（*G. tippelskirchi*）、③ケニヤ、ソマリアおよびエチオピア南部にいるアミメキリン（*G. reticulata*）、そして、④アフリカ中部と東部に散在するキタキリン（*G. camelopardalis*）である。キタキリンの中に、エチオピアと南スーダンに生息する亜種のヌビアキリン（*G. camelopardalis camelopardalis*）が含まれる。

「この研究は大いに説得力があります」と話すのは、アメリカ自然史博物館（米国ニューヨーク）の保全生物学者で、アフリカ野生生物の遺伝学を幅広く研究しているGeorge Amatoだ。「科学の力と、科学がアフリカの生物地理学にもたらした恩恵に拍手を送りたいですね」。

Jankeによれば、今回の知見はキリン

©2016 Nature Japan K.K. All rights reserved.

の保護とも無縁ではなく、キリンは4種全てを保護すべきであり、特にキタキリンとアミメキリンには気を配る必要があるという。この2種は、それぞれの個体数が1万未満なのだ。NGOのキリン保護財団（GCF）によれば、キリンの全個体数は1990年代後半には14万頭を超えていたが、現在は8万頭未満まで減っており、その主な原因は生息域の消失と狩猟だという。

しかし、今回の知見を保護活動に生かすのは難しいかもしれない。なぜなら、そうした情報によって動物保護に関する判断をどのように方向付けすべきかが必ずしも明らかでないからだ。「これまでのところ、保護に対するゲノミクスの影響力はそれほど感じられません」と、トレント大学（カナダ・ピーターバラ）の遺伝学者Aaron Shaferは話す。

明確な分類の余波

Amatoは、キリンとアフリカゾウの間に大きな類似点があることを指摘する。アフリカゾウは単一の種として分類されていたが、2010年になって、実際にはシンリンゾウ（*Loxodonta cyclotis*）とサバンナゾウ（*Loxodonta africana*）の2種からなることを示す遺伝的証拠が報告されたのだ[3]（*Nature* ダイジェスト 2016年11月号「ゾウの進化史が書き換えられる？」参照）。この知見がきっかけとなって、2種のうち希少な方のシンリンゾウの保護に特に注力すべきだという声が高まった。

ただし、国際自然保護連合（IUCN）の評価では、アフリカゾウはまだ単一の種として扱われている。これは、アフリカゾウを2種に分けると、両者の雑種が保護の網をすり抜けてしまう恐れがあるためだ。

かつて、アメリカバイソン（*Bison bison*）の多くの個体群に畜牛のDNAが少しだけ含まれていることが明らかになり[4]、そのように汚染された群れを保存することに果たして価値があるのかという疑問が湧き上がった。完全に野生の個体群とはいえないからだ。しかし、Amatoや他の生物学者らは、そうしたバイソン群でもやはり保護に値すると考えている。「生態的機能から見れば、これらもアメリカバイソンなのですから」と彼はいう。

今回の研究結果がキリンの保護に影響を与えるかどうかは分からないと、Amatoは話す。影響をいちばん身近に感じるのは、繁殖目的でキリン個体を融通し合う動物園かもしれない。今回キリンが4種だと分かったことで、動物園としては、配偶個体を適切に組み合わせやすくなるだろう。

キリンが複数の種からなることは、もっと早く見つかっていてもいいはずだが、実はこの動物に関しては科学的研究が意外なほど少ないのだ。「キリンは生息地であればごく普通に見られ、密猟者にもあまり狙われませんでした」とAmatoは説明する。「キリンはアフリカを象徴する動物の1つですが、科学者からは重要視されていなかったのです」。■

（翻訳：船田晶子）

DNA reveals four giraffe species
Vol. 537 (290–291) | 2016.9.15
Chris Woolston

1. Fennessy, J. *et al. Curr. Biol.* http://dx.doi.org/10.1016/j.cub.2016.07.036 (2016).
2. Brown, D. M. *et al. BMC Biol.* **5**, 57 (2007).
3. Rohland, N. *et al. PLoS Biol.* **8**, e1000564 (2010).
4. Hedrick, P. W. *J. Hered.* **100**, 411–420 (2009).

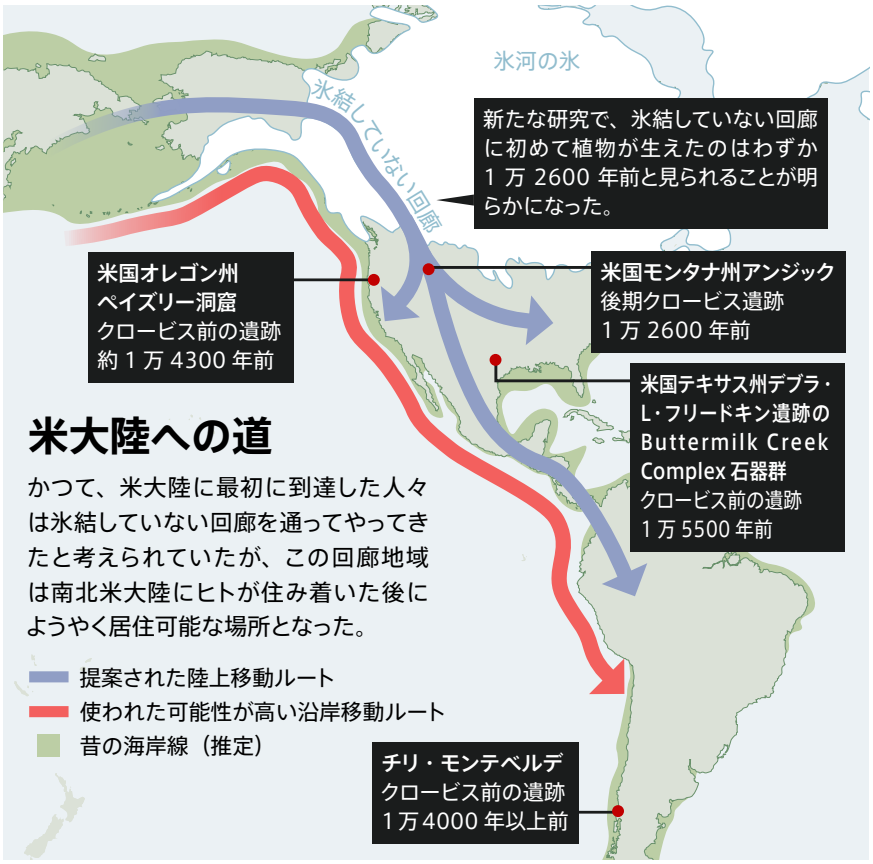
人類の米大陸進出ルートはカナダ回廊でなく沿岸

現生人類の米大陸移住は、カナダ回廊を経由したと考えられていたが、この場所が居住可能になったのは、米大陸に人類が移住してずいぶん経ってからのことだと分かった。

考古学では南北米大陸への移住に関する新たな説が必要とされている。人類の北米大陸への進出は、アラスカからモンタナに至る氷結していない回廊を通ってきたという説がこれまで有力とされてきたが、このたび、カナダにある2つの湖の底に埋まっていた動植物のDNA分析によってこの説が否定されたのだ。

Nature 2016年9月1日号45ページで発表されたこの分析結果は、コペンハーゲン大学（デンマーク）の古遺

©2016 Nature Japan K.K. All rights reserved.



伝学者Eske Willerslevが中心となって行ったもので、この回廊が居住可能になったのは1万2600年前と示唆されるという（M. W. Pedersen *et al.* *Nature* http://dx.doi.org/10.1038/nature19085；2016）。つまり、かつて最初の米大陸定住者と考えられていたクロービス人が文化を形成してからほぼ1000年後ということになる。2008年には、南北米大陸でクロービス以前の文化の存在を示す遺跡の発見が報告されており、それとの隔たりはさらに大きい。

約1万4000年前、カナダ中央部の氷河が後退した。現在の米国中央部に当たる地域にクロービス人が現れる前のことだ。「無視できないほどに合致していると思いました」と考古学者で共著者である南メソジスト大学（米国テキサス州ダラス）のDavid Meltzerは述べる。

だが、氷結していない回廊説は1990年代に崩れ始めた。1万4000年以上前に南米チリのモンテベルデにヒトが居住していたという証拠が2008年に得られ、研究者たちが反対の論を唱えるようになったからだ。さらに、北米でクロービス以前の文化の遺跡である可能性が高いものがいくつか発見されると、クロービス人が最初に米大陸に住み着いた人類だったという説も揺らいできた。しかし、クロービス人の祖先が少なくともこの回廊を通って移住してきたという説は持ちこたえていた。ただ、この通路がいつ開かれ、いつ居住に適するようになったかについては、一致した見解はほとんどなかったとMeltzerは言う。「回廊は1500kmもあるのです。かばんに弁当を詰めて1日で通り抜けるというわけにはいきません」

氷河期を抜け出した居住可能地域の様子を再現するために、Willerslevの研究チームは回廊で最後に氷が解けた部分に位置する2つの湖の底から採取されたコア（ドリルで掘削した円筒形の地層試料）の中のDNAを分析した。最初の植物（細い草とスゲ）はわずか1万2600年前のものだ。この地域は後にもっと青々と草木が生い茂るようになり、ヨモギ、キンポウゲ、さらにはバラまで生え、そしてそれに続いてヤナギとポプラも育つようになった。このような植物の生育地はまず野牛を引き寄せ、その後、マンモス、ヘラジカ、ハタネズミが住むようになり、時折ハクトウワシも見られるようになった。約1万1500年前には、回廊は、マツやトウヒが生える今日の北方林に似た森林になり始めた。

この地域の恵みがやがて狩猟採集者を引き寄せたに違いない。しかし、特定された年代から、クロービス人とそれ以前の人類集団がこの回廊を通って米大陸にやってきて移住したという説は否定されるとWillerslevは言う。どちらの集団もおそらくは舟で、太平洋沿岸を進んできたのだろう。

オレゴン州立大学（米国コーバリス）の考古学者Loren Davisもその説に賛成する。「氷結していない回廊説が暗礁に乗り上げたので、例えば沿岸移動ルートといった、何か別なものを探し始めることができます」。■

（翻訳：古川奈々子）

Coastal route for first Americans
Vol. 536 (138) | 2016.8.11
Ewen Callaway

©2016 Nature Japan K.K. All rights reserved.

「がんムーンショット」計画 達成への10項目を発表

米国のがん撲滅計画で目指すべき研究目標について、諮問委員会の作業部会が勧告としてまとめた。その内容は免疫療法から診断法まで幅広い。

米国政府は2016年1月、がん研究のスピードを次年度から5年間で倍増させることを目指す、アポロ計画にも匹敵する壮大な「がんムーンショット」計画（Cancer Moonshot Initiative）の立ち上げを宣言した。そして、この計画の諮問委員会作業部会は9月7日、盛りだくさんの研究目標リストを発表した。

作業部会が示した勧告10項目の中には、免疫系を利用する療法を特に対象とする全米臨床試験ネットワークの構築や、ヒト腫瘍が前がん段階から進行がんへ進化する際の遺伝的変異や細胞相互作用を捉えた動的3Dマップの作成などが含まれている。

作業部会は、第一線のがん研究者や医師、患者活動団体をメンバーに含んでおり、がん撲滅のために必要な新しい技術についても提案した。先進的な画像化技術や薬剤送達デバイスといった新技術、多くの小児がんで増殖を促すタンパク質の重点研究、腫瘍ががん治療に抵抗性を持つようになる仕組みの研究などである。

米国立衛生研究所（NIH；メリーランド州ベセスダ）は、10月1日からスタートする2017会計年度のムーンショット計画への予算として6億8000万ドル（約680億円）を議会に要求したが、議会は次年度の予算を細かく審議している段階であり、このプログラムへの資金投入は中ぶらりんの状態で足踏みしている。共和・民主両党から支持する声は上がっているものの、要求額どおりの予算を付ける前に、この計画に関するもっと詳しい説明が必要だと議員らは話す。

2017年度予算に不確定性はあるものの、作業部会の報告書は一部のがん研究者たちを興奮させた。実績のあるがん予防戦略や早期発見戦略の利用拡大を図ることが勧告項目に挙げられたのはうれしい驚きだったと、ジョンズホプキンス大学（メリーランド州ボルティモア）のがん遺伝学者Bert Vogelsteinは話す。彼によれば、予防と早期発見

RICKY CARIOTI/THE WASHINGTON POST VIA GETTY IMAGES

2016年1月12日に行われたオバマ大統領最後の一般教書演説で、がんムーンショット計画が発表された。

©2016 Nature Japan K.K. All rights reserved.

によって、がんによる死亡を大幅に減らせるだろうと多くの専門家が考えているが、こうした取り組みはこれまで、資金投入リスト内での優先順位が一般的に高くなかったのだという。「非常に感激しました。今回の勧告で、可能性がありながらこれまで十分な研究が行われてこなかった取り組みのいくつかが拾い上げられたのです」。

しかし9月7日の会合では、何人かの出席者が、今回の報告書では人種や経済状態とがん死亡率の差異との関連性を研究する必要性を強調すべきだったと発言した。「死なずにすんだはずの人々が死んでいるのです」と、カリフォルニア大学サンフランシスコ校の放射線腫瘍学者Mack Roachは述べている。

この問題は、がん治療へのアクセス改善やがん研究の障壁排除を重点的に扱う別の作業部会「ムーンショット・タスクフォース」に主に委ねられたと、ニューヨーク市にある医療投資会社ポリウォグ（Poliwogg）社の最高責任者で部会リーダーのGreg Simonは説明する。同作業部会は2016年末に報告書を発表する予定である。

諮問委員会の作業部会が示した勧告は、がん研究の全域を網羅できるものではないが、それでも内容の幅広さは十分だと、ハーバード大学医学系大学院（マサチューセッツ州ボストン）の遺伝学者Stephen Elledgeは話し、こう評価した。「彼らはいい仕事をしました。『腫瘍のゲノムをもっと解析する必要がある』などと言い出さなくて何よりでした」。■

（翻訳：船田晶子、編集：編集部）

Wishlist set for cancer 'moonshot'
Vol. 537 (288–289) | 2016.9.15
Heidi Ledford

U87細胞株をめぐる謎

脳腫瘍研究で一般的なある細胞株のDNAプロファイルは、その起源とされる50年前の腫瘍のDNAプロファイルと一致しないことが明らかになった。

生物医学系の研究者は、用いている細胞株に他の細胞の混入がないか、あるいは誤った細胞名が記されていないか、チェックするよう奨励されることが多い。そして、細胞株が正真正銘その細胞株であることを認証するには、参照標準株との比較しか手段がないことが、ある最新の研究からも示された。

このたび脳腫瘍の研究に広く使われているU87細胞株のDNAプロファイルが、約50年前にこの細胞株の樹立に使われた細胞、つまりU87細胞株の起源とされる腫瘍のDNAプロファイルと一致しないことが報告された（M. Allen *et al. Sci. Transl. Med.* **8**, 354re3; 2016）。この細胞株は多くの細胞レポジトリーから分与されているが、実際のところ、真の来歴を正確に知る人はいない。

コロラド大学デンバー校（米国コロラド州）の遺伝学者Christopher Korchは、細胞株のDNAプロファイルを、その起源である生物材料のDNAプロファイルと照らし合わせることはほとんどの場合できないという。「この論文はおそらく氷山の一角でしかありません」。

研究結果の再現性を向上させるために、多くの研究グループが、細胞株の誤認の問題に取り組もうとしている。2016年に米国立衛生研究所（NIH；メリーランド州ベセスダ）は、研究助成金申請の際に、細胞株の認証方法の記載を要求するようになった。また*Nature*などの雑誌は著者に対して、用いた細胞株が、細胞の混入が知られている475種類の細胞株（この数は増え続けている）に該当しないかどうかを、一般公開されている問題細胞株のデータベースで確認するよう求めている（*Nature*ダイジェスト 2015年7月号「細胞株の同一性の問題に対する取り組み」参照）。

しかし、細胞の保存状況などの調査を求めている団体はないため、今回のU87細胞株のような報告がなされたわけだ。GBSI（Global Biological Standards Institute；米国ワシントンD.C.にある非営利団体）の所長Leonard Freedmanは、ほとんどの生命科学者が自分の持っている細胞株の認証を行っていないことを報告しており（L. P. Freedman *et al. Bio Techniques* **59**, 189-192; 2015）、「細胞株の標準的な認証方法を確立することは非常に難しいです。細胞株の認証は非常に複雑ですから」と言う。

今回問題になったU87細胞株は、1966年にウプサラ大学（スウェーデン）で、44歳の女性のグリオブラストーマ（神経膠芽腫とも呼ばれる、悪性度の高い脳腫瘍組織）から樹立された。それ以来U87は、数え切れないほど多くの研究に使用され、約2000報の科学論文を生み出している。

©2016 Nature Japan K.K. All rights reserved.

U87に対する疑問を最初に持ったのは、ウプサラ大学の腫瘍生物学者Bengt Westermarkだった。彼は大学院生だった1970年代に、8種類の脳腫瘍細胞株を研究していた。U87は他の細胞株より増殖速度が非常に遅かったので、「U87での研究は絶望的な気持ちになるほど難しかった」と言う。

その数年後、彼はATCC（American Type Culture Collection；米国バージニア州マナサスにある細胞レポジトリー）からU87 ATCC株の分与を受けた。この細胞株の増殖特性を目にした彼は、大学院生時代に非常に苦労したU87細胞株とは明らかに別ものであることに気付いた。そこでWestermarkは、正確に比較を行うことを決心した。

FOTOGRAFIXX/ISTOCK/GETTY IMAGES PLUS/GETTY

身元の分からない細胞株が広く研究に使われている現状を受け、問題のある細胞株ではないと確認しておくことを義務付ける学術誌が増えている。

幸運なことに、ウプサラ大学にはU87細胞株を樹立した腫瘍組織が保存されていた。そのおかげでWestermarkの研究チームはU87 ATCC細胞株とその起源とされる細胞が同一のものであるかどうかを比較することができた。チームはDNAフィンガープリント法を用いて、U87 ATCC株が起源U87細胞とは異なっていること、また、ウプサラ大学で樹立した他のどの細胞株とも一致しないことを明らかにした。

ATCCの最高科学技術責任者であるMindy Goldsboroughは、ATCCは1982年にスローン・ケタリング記念がんセンター（米国ニューヨーク）からこのU87細胞株を入手し、同センターは1973年にウプサラ大学からこの細胞株の分与を受けたと聞いていると述べている。このU87細胞株は、女性由来の細胞株のはずだったが、U87 ATCC株は1本のY染色体を獲得していた。おそらく、スローン・ケタリング記念がんセンターあるいは、細胞株を分与する過程の1つで細胞の混入や取り違えが起こったと考えられる。

ATCCは、このような新事実が明らかになったことを受け、U87 ATCC株の背景情報の詳細を「男性」に書き換える予定だが、結局、U87 ATCC株の起源は謎のままである。

Westermarkの研究チームは、遺伝子発現プロファイルの比較も行っており、U87 ATCC株は脳腫瘍由来であると考えられる、としている。「U87 ATCC株の起源が起源細胞とされるものと一致しなかったことは問題ですが、幸いなことに、U87 ATCC株はおそらくグリオブラストーマ由来です」と彼は言う。それ故、U87 ATCC株を使った研究は脳腫瘍生物学を反映しているので、細胞株を廃棄する必要はありませんと彼は付け加える。

とはいえ多くのがん研究者は、細胞株の起源にかかわらず、U87や他の「古典的な」細胞株での研究から脱却すべきときが来ていると考えている。細胞を増殖させるために歴史的に使われてきた培養条件では、細胞はその生物学的性質を変化させてしまうからだ。Westermarkや他の研究者は、現在、遺伝的安定性とエピジェネティックな安定性を確保できる培養液で増殖させた新しい細胞株を支持している。このような細胞株は、ウプサラ大学が運営するHGCCバイオバンク（Human Glioma Cell Culture biobank；グリオブラストーマ細胞株の細胞レポジトリー）を介して、わずかな手数料で分与されている。

「私たちがこれまで歴史的に使用していた細胞は、ヒトの疾患を十分に表すものではないのです」と、コーネル大学ウェイル医学校脳腫瘍センター（米国ニューヨーク）の神経腫瘍学者Howard Fineは言う。「だから、U87細胞株を使用しないのなら大歓迎です」。■

（翻訳：三谷祐貴子）

Mystery surrounds cells'
Vol. 537 (149–150) | 2016.9.8
Elie Dolgin

©2016 Nature Japan K.K. All rights reserved.

AI活用でゲノム医療・精密医療の実現へ

2016年10月、ラスベガスで開かれたIBM社の国際イベントに招かれ、人工知能「ワトソン」の医療応用について語った宮野悟 教授（東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センター）。人工知能を活用してゲノムのビッグデータを医療に効果的に役立たせることが今後の世界の潮流となり、そのための経済的基盤と社会的コンセンサスの構築が求められてくると宮野教授は指摘する。

IBM社の人工知能（AI）を診断支援に用いて白血病患者の命を救った宮野先生のご研究が話題になり、世界の注目を集めたそうですね。

宮野：NHKのニュースで報道されたのですが、その反響の大きさに驚いています。AIは「ワトソン」という名ですが。これを医学研究に使用して、臨床上有効な活用ができた初の例ということで、今回米国で開かれたIBM社のイベントでも発表してきました。

この患者さんは60代の女性で、東京大学医科学研究所附属病院で、あるタイプの骨髄性白血病と診断されたのですが、標準的な治療法が効かず、深刻な容体に陥ってしまったのです。ちょうどその頃、医科学研究所ではゲノム医療における診断支援にワトソンを導入したところでした。私と血液腫瘍内科の東條有伸（とうじょうありのぶ）教授は、早速この患者さんのがんのゲノムを解析し、その変異（バリアント）データをワトソンに入力したのです。

約10分足らずで、この患者さんの病気を引き起こしていると推定される遺伝子および治療薬の候補リストが挙がってきました。その情報をもとに医師は、別のタイプのがんだと考えて診断を変更し、急ぎ治療薬を変えたところ、すぐに効果が表れたのです。ニュースの取材は、その約1年後の2016年7月。再発も見られず、すっかり元気になった時点で、患者さんの同意を得て行われました。

患者さんのゲノム配列はどのように入手されたのですか。

私は2011年から、東條教授や消化器がん専門の古川洋一（ふるかわよういち）教授とともに、全ゲノム配列解読を診断や治療に生かす研究を始めていました。ですから、患者さんの同意を得てDNA検体をシーケンサー（塩基配列決定装置）にかけ、スパコンで解析する体制ができていたのです。

ゲノム配列が得られていても、病因となる変異が何かをすぐには特定できないのですか。

そうなのです。ヒトのゲノム配列は1人1人で異なり、通

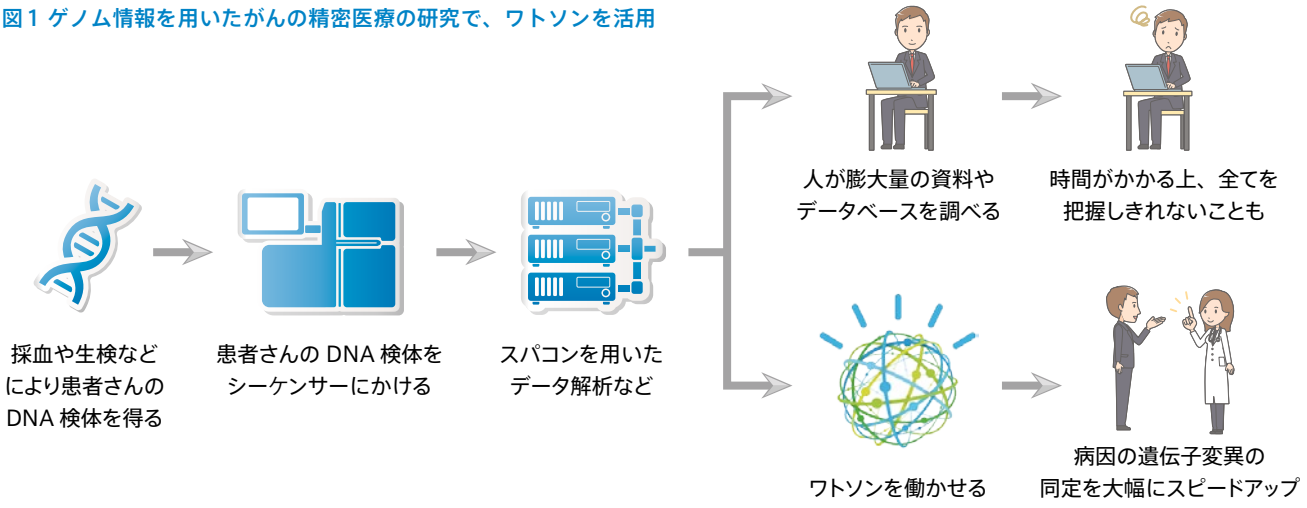
宮野（みやの） 悟（さとる）
東京大学医科学研究所
ヒトゲノム解析センター 教授

もともと数学者だった宮野教授だが、ヒトゲノムの世界に飛び込み、生物情報学の専門家となった。この専門家として思うことは、日本における、特にデータ解析の専門家の不足。医療の分野においては、研究ばかりでなく、技術者として働くことも求められるので、人気がないためらしい。しかし、科学的研究と患者さんの治療への貢献を目指して働くデータ解析の専門家に、できれば、せめて「任期制ではなく、安定したポジションを」与えてほしいと願っている。

AUTHOR PROFILE

©2016 Nature Japan K.K. All rights reserved.

図1 ゲノム情報を用いたがんの精密医療の研究で、ワトソンを活用



ICON: THINKSTOCK; ILLUSTRATION: T-KINOKO/ISTOCK/GETTY IMAGES PLUS/GETTY

常、がんの全ゲノムをシーケンサーにかけてスパコンで解析すると、100万個以上の配列の違い（バリアント）が出てくることがあります。それのどれが病気を引き起こした変異かを見つけるには、さまざまな論文やデータベースなどを調べた上でなければ判断できず、とんでもなく時間がかかってしまうのです。

そこでAIの出番というわけですね。

ワトソンはクラウドコンピュータのソフトウエアで、現在、基礎研究や臨床研究の論文のアブストラクトが2000万件以上、薬の特許情報1500万件以上、治験情報がんに関する変異、パスウェイなどのさまざまなデータベースの情報を学習しています。情報更新や間違いの修正なども行われます。

ですから、患者さんのデータを入力してワトソンを働かせると、標的遺伝子の候補が見つかります。人間がやってももちろん同様の結果が得られると思いますが、それに要する時間を、桁違いに短縮できるのです。ワトソンにかけると、例えば、全ゲノム中に存在するバリアントの数が、100万個以上から100個程度に絞られます。100個程度であれば、人間が判断することも可能です。

あるタイプの白血病は進行が速く、日単位、週単位で進むので、ワトソンを診断支援に利用する意義は非常に大きいのです。

ワトソンは治療薬の候補なども見つけてくれるのですね。

標的遺伝子の候補ごとに、どこの反応経路（パスウェイ）を阻害すればよいかを推定してくれます。そして治療介入が可能な場合、どんな治療薬や治験中の薬があるかなどを理由とともに提示してくれます。

またAIは、がん情報を横断的に検索できることも大きな強みです。一般的に、医師は、臓器別にがんの専門家が養成されるので、専門臓器以外の情報に接する機会はあまりありませんが、がんの治療薬はしばしば、複数の臓器がんに効くことがあるからです。

なお、がん以外の病気の診断支援や治療薬の発見については、私自身は詳しい情報を持ち合わせていませんが、米国では成功例が報告されています。

どのような経緯でワトソンを使い始めたのですか。

最初にワトソンを知ったのは、2013年です。「これ使えるっ」て思いましたね。米国IBM社にコンタクトをとって、early adopter programに採択され、2015年7月から使えるようになりました。その後も、プログラム名は異なりますが、契約を更新しています。利用に関して、IBM社には使用料を払っています。IBM社からは研究費など1円ももらっていません。ですから、利害衝突も生じません。

ワトソンでは、データの安全性などはどうなのですか。

がんの変異のデータは日本国内にあるIBM社のシステム中に保存され、解析は米国IBM社のシステム中で行われます。インターネットのアクセスをはじめ、データは厳重に保護されています。また、ワトソンにアクセスするためのパソコンは、特殊なものでなく、通常のもので大丈夫です。

©2016 Nature Japan K.K. All rights reserved.

AIは世界の医療現場ではどのように活用されていますか。

医療応用を目指したワトソンは米国の複数の病院ですでに導入されています。私たちと同じような使い方もありますが、メイヨークリニック（米国ミネソタ州ロチェスター）では、治験の参加者の選択などに使っています。

医療向けのAIを開発しているベンチャーは他にもありますが、私たちのような使い方をする場合は、大量のデータを安定的に維持・更新していく必要があります。グローバルビジネスを行う規模の企業でないと難しいと感じます。

AIが判断を間違えるという心配はありませんか。

ゲノム医療において、AIが判断のよりどころにするのは研究論文やデータベースなどのデータです。それらは、研究者のデータ解析から生み出されますが、確かに、それ自体に誤りがある可能性は認識しておくべきでしょう。研究者のデータ解析の正確さは、そのデータによって患者さんが治せたかどうか、何か発見できたかどうかで決まります。基本的に、ワトソンはそれをも判断の材料にしていると思います。

今後も情報は増え続けて、データ量は膨らむのですね。

ワトソンを使ってみて、現場から聞こえてくるのは、ビッグデータ、ビッグデータといっても、個人の病気を解釈するには、まだあまりにも知識やデータが不足している、という声です。1人の患者さんの側から見ると、その患者さんに有用な情報はまだまばらにしかない。基礎研究がもっと必要なのです。

特に、これまでのゲノム配列の解読では、全ゲノムのわずか1.5%にしかすぎないエキソン部分だけに注目する傾向がありました。しかし、全ゲノム配列や非コードRNA配列などを解析しないと、病気の説明がつかないことがあまりにも多く、今後は、これらの解読でデータ量は膨大に増えていくと予想されます。

個人に合わせた医療を指すときに、以前は「オーダーメード医療」が使われていましたが、最近は「精密医療」といわれていますね。

個人のゲノム配列を解読して、それを病気の予防や治療に生かすという考え方は、両者で同じです。しかし、想定するデータ量の膨大さが全く異なります。

図2　ワトソンの画面の例（研究目的での使用）
治療標的の遺伝子（BRAF）と薬の候補が選ばれた理由をパスウェイで説明。現時点では承認・治験薬は米国の情報に基づく。

ゲノムワイド関連解析（GWAS）が主体となっていたのが、オーダーメード医療の時代。DNAサンプルを集めて、それを解析するところまでででした。しかし、次世代シーケンサーを用いた全ゲノム配列解読の時代になり、扱うデータ量は桁違いに増え、生み出されるデータも膨大になり、ビッグデータの解析が必要になりました。そして、より詳細な情報を利用して細かく見ていくということから、precision medicine（精密医療）という言葉が使われるようになったのです。

精密医療にAIは欠かせないのですね。

ビッグデータを扱いますから、AIは欠かせません。けれども、必要なのはそればかりではありません。こうした精密医療の実現には、それを支える大きな枠組みを社会に形成していかないと駄目だと思うのです。

つまり、その枠組みとして、少なくともアメリカは、国民参加型の医療システムを構築しようとしています。どういうことかというと、参加を希望する一般市民は、自分のゲノムデータをデータ管理センターに預ける。データ管理センターは、ゲノムデータを利用したいユーザーにそのデータを活用させる。こういうシステムです。人々が自分のお金を銀行に預け、銀行がそのお金を運用する構図とよく似ています。ユーザーには、病院や研究機関、医療関係企業、個人などさまざまなものが考えられます。

参加者は、ゲノムを預けるときに、ゲノム解読の費用を（今後も技術革新が続いて、かなり安価になるはずで

©2016 Nature Japan K.K. All rights reserved.

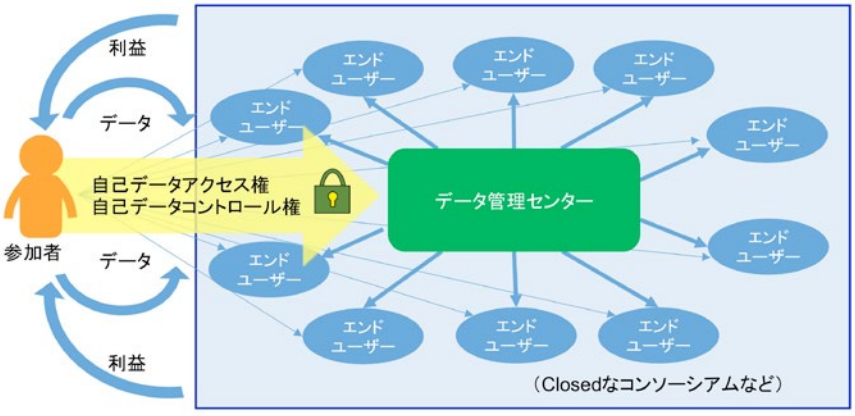


図3 参加型医療システムの例（参加者から見た概念図）
このネットワーク全体をAIが支える。エンドユーザーは、研究機関、病院、企業、個人などさまざまなものが可能。

すが）自分で負担することも考えられます。その代わり、例えば、将来自分が病気になったときに、効率的に診断が受けられ、必要な治療や治験などもスムーズに提示されるといった利益があるようになるでしょう。

一方ユーザーは、例えば、大学などが研究に使用するのはもちろんのこと、治験を行う企業が治験参加者を集めやすくなったりするなどのメリットがあるでしょう。

なお、データの所有権は参加者にあります。データのユーザーによる利用をコントロールする権利も参加者のものです。ユーザーには、一定条件下でデータを使用する権利が与えられるということです。

そしてAIは、このシステムのネットワーク全体を支援して、情報や経済を効率よく回すことに貢献できると思います。

AI、シーケンサー、スパコン、データベース、それに伴う技術者などに関しては必要な経費が発生するので、それを支える経済的基盤が必要となるのですね。

そうです。例えば、現在はPubMedをはじめとする公的データベースは、ユーザーがインターネット上で無料で利用することができます。しかし、それに対して今後、経済的基盤の形成がなければ、この質を保ったまま維持していくのは無理があるでしょう。先ほどの参加型医療システムについても、お金が循環する何らかのシステムを形成することが不可欠なのです。

シーケンサーをはじめ、これらの財源はこれまでは主に研究費でしたが、今後は、健康・医療というビジネス空間に広がっていくことにより、財源の規模はずっと大きくなるはずです。

そして、このようなシステムの実現でもう1つ大事なことは、社会的コンセンサスを得ることです。これまでは医療の進歩あるいは薬の開発は、研究者や医師や製薬会社によって行われるものと考えられていたと思うのですが、今後は、それに加えて、人々もそれに参加することが期待されるようになるのです。そういう気運といいますか、コンセンサスの構築が大事なのです。

このようなことの実現を、状況が進んでいる米国では、何年後と想定しているのでしょうか。

遠い先のこととは考えていないと思います。米国は、がん予防・治療を推進する「米国がん撲滅ムーンショットイニシアティブ」を2016年1月に立ち上げましたが、2年間に10億ドルが拠出される予定です。

日本では、2016年9月に、日米韓が、「がんに終止符を打つことを共通の目的とする」という共同声明を発表し、米国のイニシアティブに協力する方針が明らかになりました。また、2016年10月には、厚生労働省が、国民1人1人の既往歴や服用歴を一元管理する情報基盤「PeOPLe」を、2020年を目標に運用を開始すると発表しています。また、同じく10月に、がん研究会ががんプレシジョン医療研究センターを立ち上げています。スパコンやストレージの整備、データ解析の専門家の養成などの課題も山積みですが、今後日本においても、ゲノム医療推進の気運が社会に高まっていくことが期待され、私も力を尽くしたいと思っています。

ありがとうございました。 ■

聞き手は藤川良子（サイエンスライター）

©2016 Nature Japan K.K. All rights reserved.

天才児の育て方

並外れて優秀な児童の成長を長期にわたって追跡する研究から、21世紀をリードする科学者を育てるために必要なことが見えてきた。

ILLUSTRATION BY VASAVA

©2016 Nature Japan K.K. All rights reserved.

1968年の夏のある日、ジョンズホプキンス大学（米国メリーランド州ボルティモア）の教授Julian Stanleyは、Joseph Batesという12歳の少年に出会った。少年は地元の中学生だったが、頭が良すぎて学校の授業に退屈していた。特に数学は中学レベルをはるかに超えていたので、両親の計らいで、同大学でコンピューター科学の授業をとっていた。けれども少年にはそれでも足りなかった。クラスの大人たちをたちまち追い抜き、大学院生たちにFORTRANでのプログラミングを教えるのに忙しくしていた。

Bates少年にコンピューターを教えていた講師は彼の扱いに困り、認知能力を数量的に測定する計量心理学の研究で有名なStanleyに紹介した。Stanleyは天才少年の才能を把握するため、彼にSATを含むさまざまなテストを受けさせた。SATは米国の大学への進学を希望する若者が受ける大学進学適性試験で、通常は16～18歳で受験する。

少年のSATの得点はジョンズホプキンス大学の足切り点数をはるかに上回っていたため、Stanleyは少年に大学レベルの数学と科学の授業を受けさせてくれる地元の高校を探したが、見つからなかった。そこでStanleyは学長にかけ合い、Bates少年がジョンズホプキンス大学の学生として入学できるようにした。少年はこのとき13歳だった。

Stanleyはその後、SMPY（Study of Mathematically Precocious Youth：早熟な数学的才能を示す児童の研究）を大学で立ち上げ、Batesのことを愛情を込めてSMPYの「対象者ゼロ」と呼んだ。SMPYはやがて、米国の教育システムにおいて英才児を見つけ出して支援する方法を大きく変える存在となる。

知的優秀児の縦断研究として現時点で最も長く続けられているSMPYは、約5000人の対象者のキャリアと業績を45年にわたって追跡してきた。対象者の多くが高い業績を挙げる科学者になっている。SMPYのデータからは400本以上の論文と何冊もの書籍が生まれた。SMPYは現在もデータを蓄積し続けており、科学、技術、工学、数学（science, technology, engineering, mathematics：STEM）やその他の分野の際立った才能を持つ子どもを見つけ出し、その才能を伸ばす方法について、重要な洞察を提供し続けている。

Stanleyの弟子で、現在はヴァンダービルト大学（米国テネシー州ナッシュビル）の教育・人間発達学部長であるCamilla Benbowは、「Julianが知りたがっていたのは、今日STEMと呼ばれている分野で最高の潜在能力を持つ子どもたちを見つけ出し、彼らがその能力を開花させる可能性を最大にする方法でした」と言う。Stanleyは、聡明な子どもたちを調べることに興味を持っていただけでなく、その知性の発達を促し、世界を変えるような人物へと成長するのに手を貸したいという願いを持っていた。彼は大学院生に「自分のモットーは『干からびた方法論はもうたくさん』だ」と言っていた。

SMPYの最初の対象者たちがキャリアの頂点に達した今[1]、子どもの頃から非凡な才能を示していた人々が、そうでない人々に比べて社会にはるかに大きな影響を及ぼしていることが明らかになっている。今日、科学や技術や文化に革新を起こしている人々の多くは、幼いときにその卓越した認知能力を各種の強化プログラムによって見いだされ、支援を受けている。その1つであるジョンズホプキンス大学主催の英才児センター（Center for Talented Youth）は、Stanleyによって1980年代に設立された。SMPYも英才児センターも、当初は大学入試で上位1%の成績を収めた青年も受け入れていた。幼い頃から神童として有名だった数学者のTerence TaoやLenhard Ngは上位1%組で、FacebookのCEOであるMark Zuckerberg、Googleの共同設立者Sergey Brin、ミュージシャンのStefni Germanotta（レディー・ガガ）は、ホプキンスの英才児センターで過ごしたことがある。

ホプキンスの英才児センターと協力関係にあるデューク大学（米国ノースカロライナ州ダラム）の英才児識別プログラム（Talent Identification Program）の心理学者Jonathan Waiは、「好むと好まざるとにかかわらず、こうした人々が現実に我々の社会を動かしているのです」と言う。Waiは、SMPYを含む11の前向き縦断研究と後ろ向き縦断研究のデータを組み合わせて、子ども時代の認知能力と大人になってから挙げた業績との相関関係を示した[2]。「テストで上位1%に入った子どもたちは、著名な科学者や学者、全米上位500社のCEO、連邦裁判官、上院議員、億万長者になる傾向がありました」と彼は言う。

世間では昔から、専門家としての能力は主として訓練を通じて培われるものであり、適切な努力をすれば誰で

©2016 Nature Japan K.K. All rights reserved.

もトップに上り詰めることができると言われてきたが、Waiの研究結果はこうした言説と矛盾している。つまりSMPYのデータは、将来の業績には、意識的な訓練や社会経済的地位などの環境要因よりも、子ども時代の認知能力の方が影響を及ぼしていることを示唆している。近年、米国やその他の国々では、学校の授業についていけない子どもたちの成績を上げることに主眼を置いているが、この研究は、幼い頃から並外れた才能を示す子どもたちの才能を伸ばすことの重要性を強調しているのだ(「英才児の育て方」参照)。

しかし、学問に才能のある学生を識別して支援しようとする取り組みには難題を伴う。子どもにラベルを貼ることの危険性や、貧困地域や僻地に住む高い潜在能力を持つ児童の識別に現行の才能発掘法や標準テストは向かないのではないかという指摘がある。

カナダ・トロントの発達心理学者で、ニューヨーク市立大学ハンター校（米国）の英才児研究教育センター（Center for Gifted Studies and Education）の共同設立者であるDona Matthewsは、「『誰がトップになるか』を強調しすぎると、テストでふるい落とされた多くの子どもたちを過小評価してしまう恐れがあります」と危惧する。また彼女は、「テストを受ける子どもたちにとっては、『天才』と呼ばれるのも『凡才』と呼ばれるのも、ためになりません。どちらにしても、子どもたちの学習意欲を大きく損なう恐れがあります」と言う。

研究の始まり

8月の蒸し暑いある日、Benbowとその夫で心理学者のDavid Lubinskiは、ヴァンダービルト大学の中庭を通り抜けながら、SMPYが始まった頃のことを話してくれた。Benbowは、ジョンズホプキンス大学の大学院生だった1976年にStanleyの授業を取っていたことで、この研究に出会ったという。Stanleyの退職後は、彼女とLubinskiが共同でSMPYの運営に当たり、1998年にヴァンダービルト大学に移籍することになったとき、SMPYを同大学に移管した。

Benbowは心理学研究室のある建物に近づきながら、「この大学に移ってきたことで、Julianの研究はぐるりと一周したといえます。ここは、彼の教授としてのキャリアが始まった場所なのです」と言った。1915年に建てられたこの建物は、米国で最初の心理学研究棟で、1950年代初頭にStanleyが計量心理学と統計学の研究を始めたときに、定量的に心理学を行うための道具として使っていた年代物の計算機が数台保存されている。

Stanleyが子どもたちの科学的才能を伸ばすことに関心を持つようになったきっかけは、心理学の分野で最も有名な縦断研究の1つであるLewis Termanの「天才の

英才児の育て方

ヴァンダービルト大学の教育・人間発達学部長Camilla Benbowは、「どの親御さんにも、天才を育てようとしてはいけないと助言しています」と言う。目標をそこに置いてしまうと、ありとあらゆる社会的・感情的な問題が出てくるからだと彼女は説明する。

Benbowや他の才能開発研究者は、頭の良い子どもたちが、大人になってから多くの業績を挙げられるだけでなく幸福にもなれるようにするためには、以下のような配慮が必要だとしている。

- **多様な経験をさせる。**
- **子どもが強い興味や才能を示したときには、それを伸ばすための機会を与える。**
- **知的ニーズと感情的ニーズの両方に応える。**
- **能力ではなく努力を褒めることにより「成長型マインドセット」を育む。**
- **知的冒険を奨励し、失敗は学習の役に立つのだから恐れる必要はないと教える。**
- **子どもにラベルを貼らないように気をつける。英才児として識別されることが、子どもにとって大きな感情的負担になることもある。**
- **子どものニーズに応えるために教師と連携する。頭の良い子どもは、より難しい課題や、特別な支援、自分のペースで学習する自由を必要とすることが多い。**
- **子どもの能力を測るテストを受けさせる。テストの結果は、両親が子どもに進んだ学習をさせたいと主張する根拠になるだけでなく、子どもの失読症、注意欠陥 / 多動性障害、社会的･感情的問題などを明らかにできることもある。**

©2016 Nature Japan K.K. All rights reserved.

遺伝学的研究（Genetic Studies of Genius）」[3,4]だった（*Nature* ダイジェスト 2013年6月号「スローな科学」参照）。1921年に始まったこの研究で、TermanはIQ得点の高さに基づいて10代の対象者を選び出し、そのキャリアを追跡し、奨励した。けれどもTermanの予想に反し、このグループからは卓越した科学者は数人しか出なかった。その一方で、IQがTermanの求める水準に達していないとして研究への参加を拒まれた児童の中に、トランジスタの共同発明者として1956年にノーベル物理学賞を受賞することになるWilliam Shockley（IQは129だった）と、1968年にノーベル物理学賞を受賞することになる実験物理学者のLuis Alvarezがいた。

Stanleyは、定量的推論能力を確実に測れるテストがあれば、TermanがShockleyとAlvarezを見落とすことはなかっただろうと考え、大学進学適性試験（SAT）を試してみることにした。前述のとおり、SATは通常は高校生が受けるものだが、並外れて頭の良い子どもたちの分析的推論能力を測るのにうってつけのように思われたのだ。

1972年3月、Stanleyはボルティモアの12～14歳の聡明な子どもを450人集めて、SATの数学の問題を解かせた。これが、学術分野の才能発掘に標準テストを利用する最初の試みとなった（研究者たちはその後、SATの語学の問題や、その他の評価法も用いるようになった）。

当時、ジョンズホプキンス大学の博士課程学生だった発達心理学者のDaniel Keatingは、「第一の驚きは、子どもたちの多くが、学校で習ったことのない数学の問題の解法を考え出したことでした」と言う。「第二の驚きは、こうした子どもたちの多くが、多くのエリート大学の入試の足切り点数よりはるかに高い得点を出したことでした」。

Stanleyは当初、SMPYを数十年にわたる縦断研究にすることは考えていなかった。しかし、5年後に行われた最初の追跡調査の後、Benbowは、研究を延長して対象者を生涯にわたって追跡すること、対象者のグループを増やすこと、対象者の関心事、好み、職業および人生におけるその他の業績の評価も含めることを提案した。研究チームは、SATの得点が上位1%、0.5%、0.01%に入った子どもたちをそれぞれ第1～第3グループとし、学年別の習熟度テストで上位3%の成績を挙げた子どもたちを第4グループとした。1992年には、才能発掘のモデルを一般化して科学の潜在能力の識別に利用できるか検証するため、米国の一流大学の数学・科学分野の優秀な大学院生からなる第5グループを追加した。

ロストック大学（ドイツ）の心理学者で、知性と才能開発の研究をしているChristoph Perlethは、「STEM分野の才能がなぜ、どのように発達するかを総合的に見せてくれた研究は、世界中を見渡してもこれしかないと思います」と言う。

空間認識能力

データが集まるにつれ、万人に効果がある英才教育というものは存在しないことがすぐに明らかになった。英才教育に限らず、教育全般が画一化になじまないのだ。

米国心理学会（ワシントンD.C.）の英才教育政策センター（Center for Gifted Education Policy）の所長を務めるRena Subotnikは、「SMPYの大規模サンプルのおかげで、私たちは初めて、一般的な知能から離れて具体的な認知能力や興味、その他の要因を評価できるようになったのです」と言う。

1976年、Stanleyは第2グループ（SATの成績が上位0.5%以内）の13歳の児童563人の空間認識能力のテストを始めた[5]。空間認識能力とは、物体同士の空間的な関係を理解し、記憶する能力のことで、同じ物体を異なる角度から見た図を対応させる、物体を特定の切り方をしたときの断面図を選ばせる、さまざまな形をした傾いた容器に水を入れたときの水位を見積もらせるなどの方法でテストできる。Stanleyは、量的推論能力や言語的推論能力よりも空間認識能力の方が、教育や職業における業績を正しく予測できるのではないかと考えていた。

対象者が18歳、23歳、33歳、48歳になった時点で行われた追跡調査は、Stanleyの勘を裏付けていた。2013年に行われた分析[5]からは、対象者が取得した特許の件数や査読付き学術雑誌に発表した論文の数と、子どもの頃のSATや空間認識能力テストの得点との間に相関関係があることが明らかになった。SATの数学テストと言語テストの結果を合わせて分散の約11%を説明することができ、さらに空間認識能力により分散の7.6%を説明することができたという。

この知見は、最近の他の研究からの知見とも矛盾はなく、空間認識能力が創造性や技術革新において主要な役

©2016 Nature Japan K.K. All rights reserved.

割を果たすことを示唆している。Lubinskiは、「空間認識能力は、未開発の潜在能力の源の中で最大のものかもしれません」と言い、数学や言語能力ではぱっとしないが空間認識能力が高い学生は、しばしば非常に優れたエンジニア、建築家、外科医になると指摘する。「それにもかかわらず、私の知る入試担当者の中で、この能力を見ている人は誰もいないのです。この能力は、学校での評価でも基本的に見過ごされています」。

SMPYのような研究により、教育者が英才児を識別して支援することが可能になったが、このグループの子どもたちへの関心は国によってまちまちだ。中東と東アジアでは、10年ほど前から、STEM分野の才能のある子どもたちは大いに注目されている。韓国、香港、シンガポールでは英才児を探し出すテストを実施し、才能のある子どもたちを革新的なプログラムに進ませている。 中国では2010年に国家人材開発10カ年計画を立ち上げて、特に優秀な学生を支援し、科学や技術などの高需要分野に導こうとしている。

欧州の焦点は統合教育に移行していて、英才児の研究や教育プログラムへの支援は退潮傾向にある。英国は2010年に国立英才児アカデミー（National Academy for Gifted and Talented Youth）を廃止し、貧しい学生を一流大学に入学させる取り組みに資金を振り向けることを決定した。

才能を伸ばす

Stanleyが研究を始めた時代には、米国の頭の良い子どもたちには限られた選択肢しかなかったため、彼は早熟な才能が開花できる環境を見つけ出そうとした。Stanleyとともに研究を行い、現在は並外れた才能を持つ子どもたちを対象とするジョンズホプキンス大学のカウンセリング・プログラムを主宰しているLinda Brodyは、「Julianには、潜在能力を識別するだけでは不十分だと分かっていました。才能という炎を燃やし続けるためには、正しい方法で育てていかなければならないのです」と言う。

当初、Stanleyの取り組みはケースバイケースだった。Bates少年が大学に入学して成功すると、その噂を聞きつけた他の英才児の親たちがStanleyのところに連絡してくるようになった。Bates少年は、17歳のときにはコンピューター科学の学士号と修士号を取得していて、コーネル大学（米国ニューヨーク州イサカ）の博士課程にいた。その後は、カーネギー・メロン大学（米国ペンシルベニア州ピッツバーグ）の教授として人工知能研究のパイオニアとなった。

現在60歳になったBatesは、「私は恥ずかしがり屋だったので、高校の社会的圧力には耐えられなかったと思います」と言う。「けれども大学には科学オタクや数学オタクが大勢いたので、だいぶ年下の私でも完全になじむことができました。私はここで、社会的な面でも知的な面でも自分のペースで成長することができました。速いペースで学習できたおかげで、学習内容に興味を持ち続けることができたのです」。

SMPYのデータは、学習ペースが速い子どもは飛び級をさせることで能力を伸ばせるという考え方を裏付けた。子ども時代に飛び級をした人は、同じくらい賢かったが飛び級をしなかった人と比べて、博士号や特許を取得する割合が60%も高く、特にSTEM分野の博士号を取得する割合は2倍以上だった[6]。SMPYの超エリート群である第3グループ（SATの得点が上位0.01%以内）では、大半が飛び級をしていた。こうした子どもたちの知性は他の子どもたちとかけ離れていて、学習ペースが極端に速いため、教育は非常に難しい。しかし、彼らを飛び級させてしまえばほとんどコストはかからず、学校にとって経費の節約になることもある、とLubinski。「こういう子どもたちは、多くの場合、新しい取り組みを必要としません。上の学年の子どもたちに普通に与えているものを、早めに与えるだけでよいのです」。

多くの教育者や親たちは、いまだに飛び級は子どものためにならないと信じている。飛び級は彼らを社会的に傷つけ、子ども時代を奪い、知識のギャップを作ってしまうというのがその主張だ。けれども教育研究者の間では、大多数の英才児にとって、飛び級は社会的にも感情的にも良いことであるだけでなく、学問にとっても職業にとっても好ましいという見方で一致している[7]。

選択肢は飛び級だけではない。SMPYの研究者たちによると、高校で大学レベルの内容を学べるアドバンスト・プレイスメント（Advanced Placement）コースを受けさせるなどのちょっとした介入にも、明らかな効果があるという。高い能力を持つ学生のうち、大学入学前に

©2016 Nature Japan K.K. All rights reserved.

STEM分野で高度な学習をする機会を多く与えられた者は、同じくらい賢かったがそうした機会に恵まれなかった者に比べて、より多くの学術論文を発表し、より多くの特許を取得し、より高いレベルのキャリアを歩んだ[8]。

SMPYからは多くの知見が得られたものの、才能と業績についての全体像はまだ見えていない。ケース・ウエスタン・リザーブ大学（米国オハイオ州クリーブランド）で認知能力を研究する心理学者のDouglas Detterman は、「最上位のグループにも成功した人とそうでない人がいます。その理由は分かりません」と言う。「1人1人の違いは、知性だけでは説明できません。モチベーション、人格、努力などの要因も重要なのです」。

ドイツでもSMPYに似た方法論の研究が行われていて、いくつかの知見が得られている[9-11]。1980年代半ばから優秀な学生2万6000人を追跡したミュンヘン英才児縦断研究（Munich Longitudinal Study of Giftedness）は、将来の業績の予測に最も役立つのは認知要因であるが、モチベーション、好奇心、ストレス対処能力などの人格的な特質もいくらか影響を及ぼすことを明らかにした。家族、学校、仲間などの環境要因の影響もあった。

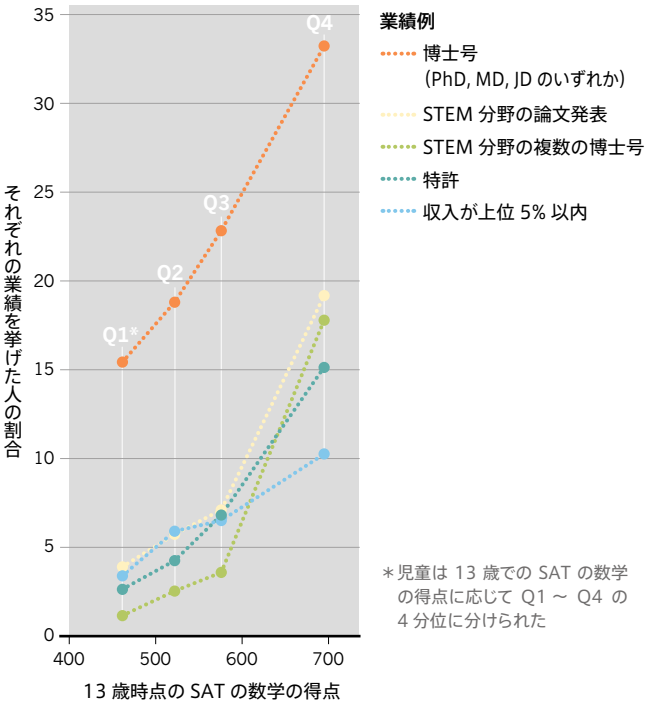
才能発掘によって得られるデータからは、人間が各分野の専門家としての能力を獲得する仕組みに関する知識も得られる。一部の研究者や作家、特にフロリダ州立大学（米国タラハシー）の心理学者Anders Ericssonと作家のMalcolm Gladwellは、「能力の閾値（ability threshold）」仮説を広めた。この仮説によれば、IQが一定の値（よく言われるのは120）以上になると、知的能力の高さと専門知識をどれだけ身につけられるかは、知的能力の高さよりも仕事に集中できる時間の長さによって決まる部分の方がはるかに大きくなるという。けれどもSMPYやデューク大学の英才児識別プログラムからのデータは、「能力の閾値」仮説と相いれない（「上位集団の中にも差はある」参照）。2016年に発表された研究[12]でも、子ども時代の知的能力が上位1%以内だった人と上位0.01%以内だった人が大人になってからの業績を比較したところ、博士号を取得した人の割合は、上位1%集団が一般集団の約25倍の高さであったのに対して、上位0.01%の超エリート集団では約50倍であった。

けれども、一部の研究は議論の的になっている。北米と欧州の児童発達学の専門家の一部は、才能開発に関する研究の多くがトップに上り詰める子どもを予測するために行われていることを嘆いているし、一握りの子どもを英才児として識別し、ラベルを貼ることに強い不安を覚えると言う教育者もいる[13]。

Matthewsは、「試験の得点の高さには、子どもが高い能力を持っていて、試験を受けた時点で、その試験を受けるのにふさわしい状況にあったという意味しかありません」と断言する。さらに、試験の得点の低さからは、ほとんど何も分からないと言う。なぜなら、児童の成績は、文化的背景や、いちかばちかの試験の際にどこまで平常心を保てたかなど、多くの要因に左右されるからだ。Matthewsは、試験の得点が最高または最低に近かった子どもたちは、自分が将来成功できるかどうかの評価が決まったと感じるだろうと指摘する。そうした子どもた

上位集団の中にも差はある

子ども時代に SAT の数学の得点が上位 1% 以内だった英才児の長期研究から、「能力の閾値」仮説に反して、上位集団の中の上位にいた人は、下位にいた人よりも高い業績を挙げていたことが明らかになった。



SOURCE: K. FERRIMAN ROBERTSON *ET AL. CURR. DIR. PSYCHOL. SCI.* **19**, 346–351 (2010).

©2016 Nature Japan K.K. All rights reserved.

ちは学習意欲を失い、自分の能力の限界は決まっているという考えに陥ってしまうかもしれない。スタンフォード大学（米国カリフォルニア）の心理学者Carol Dweckが言うところの「固定型マインドセット（fixed mindset）」だ。Dweckは、子どもたちに「成長型マインドセット（growth mindset）」を持たせることの重要性を説いている。つまり、頭脳や才能は出発点にすぎず、能力は努力と知的冒険を通じて伸ばすことができるという考え方だ。

「成長型マインドセットを持つことで、子どもたちは、自分はどれほど賢いのだろうと不安になったり、周囲からの承認を渇望したりすることなく、向上のための努力に集中できるようになります。つまり、より多くを学び、より賢くなるために努力することができるのです」とDweck。Dweckらによる研究からは、成長型マインドセットを持つ学生は、学校で強いモチベーションを示し、評点が高く、試験の得点も高いことが明らかになっている[14]。

Benbowも、標準テストの扱いについて、生徒の選択肢を制限するためではなく、子どもの能力に合った学習・授業戦略を開発して全てのレベルの子どもの潜在能力を開花させるために用いるべきだと考えている。

SMPYの超エリート群である第3グループ（SATの得点が上位0.01%以内）が中年期に入ったことを受け、BenbowとLubinskiは、彼らのキャリアにおける業績と人生への満足度をメインにした調査を2017年に開始すると同時に、第5グループ（米国の一流大学の1992年の大学院生）についての再調査も計画している。今後の研究により、「英才児には特に手を貸さなくても、自分1人で成功をつかむことができる」という長きにわたる誤解を打ち崩すことになるかもしれない。

ミズーリ大学コロンビア校（米国）の認知発達心理学者で数学学習を専門とするDavid Gearyは、「教育界は、まだこのメッセージに抵抗しています」と言う。「認知能力にせよ他の能力にせよ、できる子の能力をさらに伸ばすための介入はするべきでなく、できない子の方に集中するべきだと言うのです」。

英才教育の専門家たちは、米国の才能開発の選択肢は拡大傾向にあると言うが、これまでのところ、その恩恵を受けているのは、才能と社会経済的地位の両方で上位にある学生ばかりである。

「英才児を識別する方法も、彼らを支援する方法も分かっています」とLubinski。「それにもかかわらず、我が国で最も優秀な子どもたちの多くが見落とされているのです」。

時計が正午を告げると、建物の中から少年少女がどっと出てきて、中庭のLubinskiとBenbowの横を通り過ぎて食堂の方に走っていった。その多くが、ヴァンダービルト大学の英才児プログラムの参加者だ。英才児たちは、この3週間の夏期強化コースで1年分の数学、科学、文学の勉強をする。残りの子どもたちは、ヴァンダービルト大学のスポーツキャンプの参加者だ。

「彼らは別々の才能を伸ばしているだけなのです」とLubinskiは言う。彼は、高校と大学ではレスリングの選手だった。「私たちは優秀な子どもたちの知的才能を伸ばそうとしていますが、米国社会は伝統的に運動の才能を伸ばすことの方に熱心でした」。

けれども、世界の未来を決めるのは数学の天才児たちなのだ。「ヘルスケア、気候変動、テロ、エネルギー問題など、現代社会はさまざまな問題に直面しています。問題を解決できる可能性が最も高いのは、こうした子どもたちなのです」とLubinski。「私たちは彼らに賭けるべきなのです」。■

（翻訳：三枝小夜子）

How to raise a genius
Vol. 537 (152–155) | 2016.9.8
Tom Clynes
（ジャーナリストで、『The Boy Who Played With Fusion: Extreme Science, Extreme Parenting and How to Make a Star（核融合で遊ぶ少年：極限の科学、極限の子育てとスターの作り方）』の著者）

1. Lubinski, D., Benbow, C. P. & Kell, H. *J. Psychol. Sci.* **25**,2217–2232 (2014).
2. Wai, J. *Intelligence* **45**, 74–80(2014).
3. Oden, M. H. *Genet. Psychol. Monogr.* **77**, 3–93(1968).
4. Terman, L. M. *Am. Psychol.* **9**, 221–230 (1954).
5. Kell, H. J., Lubinski, D., Benbow, C. P. & Steiger, J. H. *Psychol. Sci.* **24**, 1831–1836 (2013).
6. Park, G., Lubinski, D. & Benbow, C. P. *J. Educ. Psychol.* **105**, 176–198 (2013).
7. Steenbergen-Hu, S. & Moon, S. M. *Gift. Child Q.* **55**, 39–53 (2011).
8. Wai, J. , Lubinski, D., Benbow, C. P. & Steiger, J. H. *J. Educ. Psychol.* **102**, 860–871 (2010).
9. Heller, K. A., von Bistram, A. & Collier, A. in *Munich Studies of Giftedness* (ed. Heller, K. A.) 433–454 (LIT, 2010).
10. Heller, K. A. *Talent Dev. Excell.* **5**, 51–64 (2013).
11. Heller, K. A. in *Munich Studies of Giftedness* (ed. Heller, K. A.) 3–12 (LIT, 2010).
12. Makel, M. C. *et al. Psychol. Sci.* **27**, 1004–1018 (2016).
13. Koshy, V. & Pinheiro-Torres, C. *Br. Educ. Res. J.* **39**, 953–978 (2013).
14. Dweck, C. *Mindset: The New Psychology of Success* (Random House, 2006).

©2016 Nature Japan K.K. All rights reserved.

体が水分バランスを予測する仕組み

生理学

哺乳動物の体は、体内の水分バランスが乱れると衰弱することがある。今回、2つの研究で、渇きに応答し、渇きを予期して、計画的に水分を調節しているマウスの脳領域が特定された。

私はのどの渇きを感じると水を飲む。このように、日常生活で水を飲むことは非常に重要であるにもかかわらず、水分摂取の背後にある生物学的な仕組みについて考えることはほとんどない。冷たい水を一杯飲むと、すぐにのどの渇きが癒やされたと感じるのはなぜなのだろうか？

食事のときに必ず水を飲むのはなぜなのだろうか？私は毎日決まった時間に水を飲むが、それはどうしてなのだろう？　これらの疑問に対する答えの手掛かりとなる2本の論文が*Nature* 2016年9月29日号に掲載された。カリフォルニア大学サンフランシスコ校（米国）のChristopher A. Zimmermanら[1]と、マギル大学ヘルスセンター研究所（カナダ）Claire Gizowskiら[2]はそれぞれ、マウスで渇きの予期を仲介するニューロンのサブタイプを明らかにした。

1953年、ある先駆的な研究[3]で、渇きの調節に脳が関与していることが初めて示唆された。ヤギの脳の視床下部に塩分の多い溶液を注入すると、飲水行動が亢進したのである。その後、薬理学的操作実験と損傷実験により、飲水行動には、脳室周囲器官（CVO）と呼ばれる脳構造が重要であることが明らかにされた[4,5]。CVOは血管が非常に豊富な一方で、脳毛細血管で通常見られる血液脳関門がない。従って、ここは中枢神経系と末梢血の統合部位であり、水分バランスに乱れがあれば、それを容易に脳に伝えることができる。

2015年の研究[6]で、CVOの1つである脳弓下器官（SFO）のニューロン集団を操作すると、のどが渇いていないマウスでは水分摂取が促進され、のどが渇いているマウスでは水分摂取が妨げられることが明らかになった。しかし、生理的状態下でのSFOニューロン集団の活動についてはよく分かっていなかった。今回Zimmermanら（680ページ）は、ニューロン集団の活動レベルをリアルタイムで計測するファイバーフォトメトリーと呼ばれる光遺伝学的技術を使って、自由行動中のマウスのSFOニューロン集団の活動を記録した。この記録から、水分摂取を一晩にわたって制限して水分バランスを乱したマウスでは、SFOの渇き調節ニューロンの活動が強く促進されることが分かった。

当然ながら、のどが渇いたマウスに水を見せると即座に飲み始めた。しかし意外にも、マウスが飲水行動を始めた直後にSFOニューロンの活動が顕著に抑制された。視床下部の飢餓ニューロンの場合、マウスが食物を見たり、食物が得られることを予期したりするだけで応答する[7,8]。一方、SFOニューロンの場合にはそれとは異なり、迅速な抑制が観察されたのは、脱水状態にあるマウスが水をじかに飲むことができたときだけであった。SFOニューロンの活動は、水を見るだけ、あるいは水の報酬と関連付けられた条件付き合図があるだけでは、さらには水がない容器をなめる行動をしても全く変化しなかったのである。従って、水が口から摂取される際の何かが、SFOニューロン活動の抑制にとって非常に重要と思われる。

そこでZimmermanの研究チームは、のどが渇いたマウスに食塩水を与えた。マウスの水分バランスは回復しないが、水分摂取に対する生理的応答を引き起こすことができるからだ。この高張性溶液を摂取したマウスは、最初は通常の水分摂取と同様にSFOニューロンの活動が弱まったが、その活動はすぐにベースラインの「渇き」レベルに戻った。このためZimmermanらは、迅速な予期的渇き応答には少なくとも2つの異なる段階、すなわち、瞬間的な水分摂取指標と、溶液の張性を符号化する遅延性信号が含まれると結論付けた。著者らはさらに、これらの応答の促進において口が果たしている役割を調べた。そして、SFOニューロンの活動低下は、温かい水よりも

©2016 Nature Japan K.K. All rights reserved.

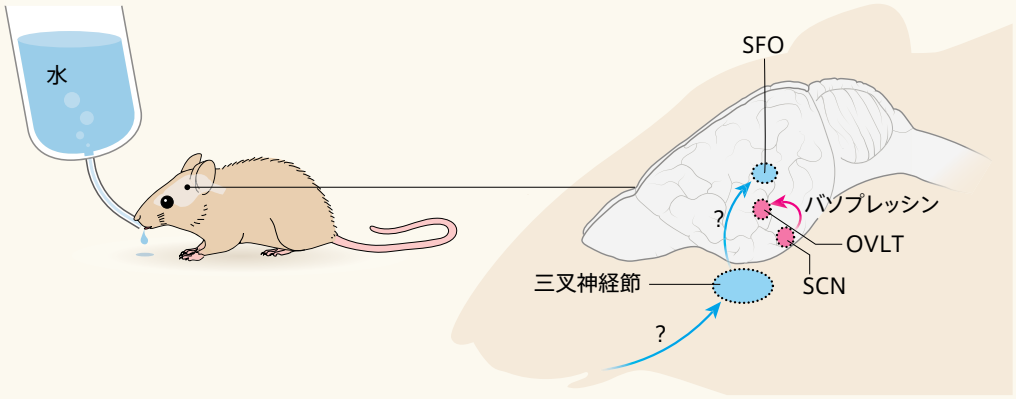


図 1　マウスを水に導く

マウスを使った 2 つの研究から、水分バランスが、渇きを仲介する神経経路によって維持されている仕組みが明らかになった。Zimmerman ら[1] は、脳弓下器官（SFO）と呼ばれる脳領域が、渇きの予期に関与することを示した（青で示された経路）。マウスが脱水状態になると、SFO ニューロンは活性化する。この活動は飲水によってほぼ即座に抑制されるが、この作用は口腔から発せられる信号（この信号はまだ解明されていない）によるもので、三叉神経節と呼ばれる領域を介している可能性がある。Gizowski ら[2] は、脳の視交差上核（SCN）から終板器官（OVLT）へのバソプレッシンというホルモンによる信号伝達が、入眠前の渇きを促進することを見いだした（赤の経路）。

冷たい水の方が大きいこと、また、冷たい金属を直接口腔へ入れると、程度は小さいものの同じような反応が再現されることを見いだした。

ほとんどの動物で、食物摂取と飲水の間には緊密な関係がある。それは生理的要求に起因しているだけでなく、特定の食物のにおいとその食物を摂取するときに必要な水分量との関係を学習していることも原因となっている。Zimmerman らは、食物を摂取した際、食物によって血液成分が変わる前に、SFOニューロンの活動が迅速に上昇することを示した。この結果は、我々が食事中になぜ水を飲むのかという疑問に対する神経学的説明になる。さらに、SFOニューロンを抑制すると、脱水後の水分摂取が激しく減少することも分かった。この結果は、飲水行動の調整にSFOニューロンが絶対的に必要であることを示している。

Zimmerman らの研究の結果をまとめると、水分バランスは脳で符号化されていて、水分の異常が起こるのに先んじて修正されるというメカニズムの概略が浮かび上がる（図 1）。だが、一日を通して渇きを調節して正しい水分バランスを確実に保つ仕組みとはどのようなものだろうか？

視交差上核と呼ばれる脳領域は、睡眠周期などの行動のリズムを維持している[9]。Gizowski ら（685ページ）は、多くの人が寝る直前に水を飲むのと同じように、マウスも入眠前に水分摂取を増やし、脱水に陥らないようにしていることを見いだした。この行動は、視交差上核の特定の神経細胞集団の活動と、そこからの終板器官（OVLT；CVO の 1 つ）への出力に依存している。

これらの部位が脱水状態の日周期性制御に役割を担っているという仮説は、視交差上核とOVLT 両方における神経活動が、入眠前の予期的な時間帯には、それ以前の時間帯に比べて大きく増大したという研究結果によって裏付けられた。加えて、これらの領域間の情報のやりとりは、バソプレッシンによる視交差上核からの完全なシグナル伝達に依存していることが分かった。バソプレッシンは希釈尿の生産を減らすことが知られているホルモンである（図 1）。Gizowski らは、この経路が、渇きの亢進と防止の両方に働き得ることを示した。神経の活性化によって、本来ならば水分摂取量が少ない時間帯であるのに飲水が増加し、神経の抑制により、水分消費量の多い時間帯にもかかわらず飲水量が低下したのである。

今回の 2 つの研究によって、予期的な渇きの神経メカ

©2016 Nature Japan K.K. All rights reserved.

ニズムの解明に大きく近づいたが、今後明らかにすべきことはまだ残されている。まず、浸透圧受容体のようなものが存在し、口腔内の細胞の脱水を感知し脳へと信号を送っていると推測される。では、この体性感覚情報はどのように伝えられるのだろうか。その経路として考えられる候補の1つは、三叉神経節と呼ばれる神経クラスターを介するものだ。また、水分吸収前におけるメカニズムに胃や小腸が関与しているとすれば、それはどのようなものなのだろうか？

この予期的応答がなぜ進化したかは分かっていないが、おそらく動物が過度に水分を摂取するのを防いでいるのだろう。水分の過量摂取は、健康に有害な影響を与えることがあるからだ。またこの応答は、飲水行動を素早く終わらせる働きもしている可能性がある。動物が捕食者に遭遇したり、厳しい環境にさらされたりする時間をなるべく短くするようにしているのかもしれない。

今後の課題の1つとして、今回の研究で見られたニューロン集団レベルの神経活動が、集団内の全ての細胞の同一の反応を反映しているのか、それとも異なる反応をしているニューロン群の作用が組み合わさったものなのかを調べることが挙げられる。さらに、これらの神経ネットワークの形成に、環境、過去の経験、毎日のリズムが果たす役割もまだ分かっていない。例えば、渇きに応答するニューロンが、単に食物を期待するだけで影響を受けることがあるのだろうか？　これらの疑問に答えること、そして飲水行動に関与する複雑な神経回路を今後もっと詳しく解明できれば、生存に必須のこの動機付けされた衝動について、理解が深まるだろう。■

（翻訳：古川奈々子）

Forecast for water balance
Vol. 537 (626–627) | 2016.9.29
Michael J. Krashes　米国立衛生研究所に所属

1. Zimmerman, C. A. *et al. Nature* **537**, 680–684 (2016).
2. Gizowski, C., Zaelzer, C. & Bourque, C. W. *Nature* **357**, 685–688 (2016).
3. Anderson, B. *Acta Physiol. Scand.* **28**, 188–201 (1953).
4. Johnson, A. K. & Epstein, A. N. *Brain Res.* **86**, 399–418 (1975).
5. Rolls, B. J. & Rolls, E. T. Thirst (*Problems in the Behavioural Sciences*) Ch. 7 (Cambridge Univ. Press, 1982).
6. Oka, Y., Ye, M. & Zuker, C. S. *Nature* **520**, 349–352 (2015).
7. Chen, Y., Lin, Y.-C., Kuo, T.-W. & Knight, Z. A. *Cell* **160**, 829–841 (2015).
8. Betley, J. N. *et al. Nature* **521**, 180–185 (2015).
9. Mills, J. N. *Physiol. Rev.* **46**, 128–171 (1966).

がん細胞は死してなおカリウムで免疫系を抑制する

免 疫

細胞死を起こした腫瘍細胞はカリウムを放出し、それがT細胞の活性を抑制することが分かった。T細胞からのカリウム排出を増強すると、がんを攻撃する能力が回復する。

T細胞として知られる免疫細胞は、体内の異物と戦う強力な武器であり、また腫瘍の発生や増殖を制御している。T細胞の研究はこの10年間に目覚ましい進歩を遂げ、T細胞の持つ強力な抗腫瘍活性を利用してさまざまながんと闘う治療法が開発されている。例えば、腫瘍抗原と呼ばれる分子を認識させることで腫瘍を攻撃するようになったT細胞を患者へ移入する治療法や、T細胞の抗腫瘍応答の開始を妨げる抑制性受容体タンパク質（例えば、CTLA-4やPD-1）を阻害する薬剤である[1,2]。しかし、腫瘍微小環境の免疫抑制効果にT細胞が打ち勝つことで、完全な抗腫瘍免疫応答を発揮させることはいまだに難しい。このたび米国立衛生研究所（メリーランド州ベセスダ）のRobert Eilらは、腫瘍内でT細胞機能を抑制する重要な「イオン性チェックポイント」を明らかにし、*Nature* 2016年9月22日号539ページに報告した[3]。

矛盾しているように思えるが、腫瘍においてネクローシスと呼ばれる過程で死んだがん細胞は、患者の予後不良に関連している[4]。Eilらは、細胞死を起こした腫瘍細胞が、細胞内の主要な陽イオンであるカリウムイオン（K^+）

©2016 Nature Japan K.K. All rights reserved.

を放出し、これが腫瘍の周りの細胞外液に蓄積して、T細胞が血流中で遭遇するよりも5～10倍高いカリウム濃度に達することを報告した。K^+濃度の高いこの細胞外液中にさらされたT細胞は、多数の経路に関与する遺伝子が抑制され、栄養消費が低下する。また休止T細胞は、エフェクターT細胞（活性化されたT細胞で、腫瘍を攻撃する）への移行が阻害される一方、免疫応答を減弱させる制御性T細胞への移行が促進される。しかしこれらの変化はT細胞の生存能力には影響を与えなかった。

Eilらは、T細胞にこのような抑制性の変化が引き起こされる過程も明らかにした。T細胞では、K^+チャネルを介したK^+の排出よりも、K^+の「取り込み」あるいは「漏入」チャネルを介したK^+の流入の方が大きくなり、細胞内に過剰にK^+が蓄積していた（図1a）。K^+濃度の上昇により、プロテインホスファターゼPP2Aに依存して、AktやmTORのキナーゼタンパク質を介するシグナル伝達経路が阻害される。その結果、T細胞機能が抑制されていたのだ。Eilらはさらに、ヒト細胞を用いた*in vitro*研究でも、黒色腫として知られる皮膚腫瘍のマウスを用いた*in vivo*研究でも、T細胞に電位依存性K^+チャネルタンパク質$K_v1.3$（ヒトでは*KCNA3*遺伝子にコードされる）、あるいはカルシウム依存性K^+チャネルタンパク質$K_{Ca}3.1$（ヒトでは*KCNN4*遺伝子にコードされる）を過剰発現させて細胞内のK^+の排出を増強すると、T細胞機能が回復することを見いだした。これらの結果から、細胞内K^+濃度がT細胞機能の制御におけるイオン性チェックポイントとしての役割を担っていることが明らかになった。K^+チャネルの活性を増強する手法に基づく免疫療法への道を開くもので、T細胞が腫瘍微小環境でより効果的にがんと戦うことができるようになるかもしれない。

T細胞の活性を増強する方法を考える際には、T細胞でのこの2種類のK^+チャネルの発現パターンを考慮することが重要である。両チャネルとも、細胞の膜電位（細胞膜の内側と外側でのイオン電荷の差異により生じる）およびカルシウムシグナル伝達を調節する[5]。ヒトでは、分化があまり進んでいないナイーブT細胞とセントラル記憶T細胞は、抗原によって活性化される際、つまりT細胞の抗原受容体が刺激された際に、カルシウム依存性K^+チャネルの数が増え[5]、このチャネルが細胞内K^+を排出する主なルートになる。対照的に、エフェクター記憶

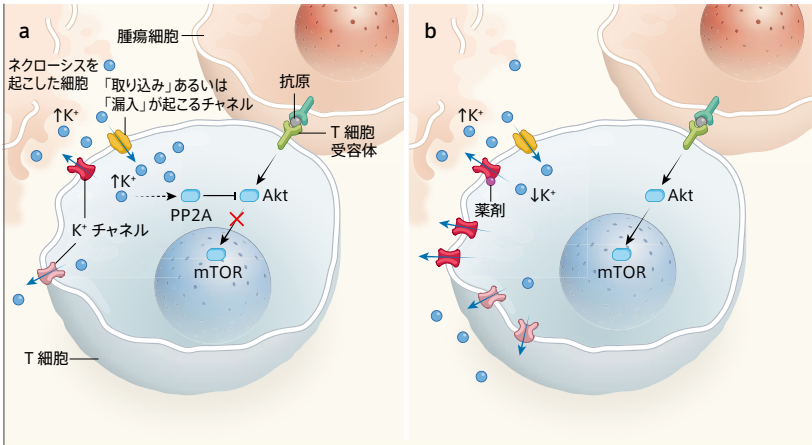


図1　細胞内カリウムレベルとT細胞機能

a　腫瘍抗原分子を認識したT細胞は腫瘍を攻撃できるが、T細胞機能が抑制されると腫瘍を効率的に攻撃できない。ネクローシス細胞死を起こした腫瘍細胞は腫瘍を取り巻く細胞外液中にカリウムイオン（K^+）を放出する。Eilら[3]は、K^+レベルの高いこの細胞外液にT細胞が曝露されると、電位依存性K^+チャネル$K_v1.3$（ピンク色）あるいはカルシウム依存性K^+チャネル$K_{Ca}3.1$（赤色）を介した細胞からのK^+の排出よりも、「取り込み」あるいは「漏入」チャネル（黄色）を介したK^+の細胞への流入が増えることを見いだした。細胞内K^+レベルの上昇は、プロテインホスファターゼPP2Aに影響を及ぼして（破線の矢印はこの調節がおそらく間接的であることを示す）、AktおよびmTORのキナーゼタンパク質を介して作用するシグナル伝達経路を抑制することで、T細胞の活性化と腫瘍殺傷能を抑制する。

b　細胞内K^+レベルの上昇によるT細胞機能の低下は、T細胞でこの2種類のK^+チャネルのいずれかを過剰発現させて細胞内K^+の排出を促進すると、回復した。カルシウム依存性K^+チャネルの薬理学的活性化は正常な細胞内K^+レベルを回復させるための別の手法になるかもしれない。

T細胞と呼ばれるより分化したT細胞は、活性化されると電位依存性K^+チャネルの数が増え[5]、このチャネルが細胞内K^+を排出する主な手段になる。

ナイーブT細胞およびセントラル記憶T細胞は、マウスあるいはヒトへ移入された場合、エフェクター記憶T細胞を移入した場合よりも効率的にがんと戦うことができる[6,7]。従って、ナイーブT細胞およびセントラル記憶T細胞の腫瘍殺傷能力の増幅は、$K_{Ca}3.1$チャネルを刺激する薬剤を用いて首尾よく達成できるかもしれない[8]。そのような薬剤の1つ、リルゾールは、$K_{Ca}3.1$チャネルの非選択的な活性化剤で、進行した黒色腫患者における予

©2016 Nature Japan K.K. All rights reserved.

備的な第0相臨床試験で有効性を示し、現在、第II相臨床試験が行われている[9,10]。黒色腫での効果は、リルゾールのグルタミン酸受容体への作用に起因すると考えられているが[9,10]、乳がんでの研究では[11]、その効果はグルタミン酸受容体への作用ではない可能性が示唆されている。リルゾールの有益な活性の一部はおそらく、$K_{Ca}3.1$のカリウムチャネルの活性化を介しており、それによってT細胞の抗腫瘍活性が増強されたためと考えられる。

Eilらの研究は、イオン性チェックポイントからT細胞を救済するのに、電位依存性K^+チャネルの活性化も有効である可能性を示しているが、電位依存性K^+チャネルには特異的な活性化剤が利用できない。また、この種のチャネルはエフェクター記憶T細胞[6,7]で主に機能しているが、この細胞を用いたがん治療戦略はあまり成功を収めていないことから、治療法の開発においてはカルシウム依存性K^+チャネルほどの魅力はないかもしれない。非薬理学的な戦略としては、腫瘍特異的T細胞にこの2種類のヒトK^+チャネルのいずれかを過剰発現させてから患者に移入する方法が考えられる（図1b）。

健康を維持するためには、T細胞が適切な活性を持つ必要がある。つまり、腫瘍環境でT細胞の活性が低下しているとがんに打ち勝つことはできないし、自己免疫疾患で過剰に活性化したT細胞は健康な組織を傷害することもある。このような過剰に活性化したT細胞の多くは、エフェクター記憶T細胞である[5]。さまざまな自己免疫疾患の動物モデルで、エフェクター記憶T細胞に多く存在する電位依存性K^+チャネルを特異的に遮断すると、病態が軽減された[5]。また、そのような$K_v1.3$チャネル遮断薬の1つdalazatideは、尋常性乾癬と呼ばれる自己免疫性皮膚疾患の患者に対する第I相臨床試験を完了している[12]。一方、ナイーブT細胞およびセントラル記憶T細胞は、これらの遮断薬[5]の影響を受けない[6,7]。電位依存性K^+チャネルの阻害剤は、T細胞活性化の際に膜電位の変化を障害してカルシウムシグナル伝達応答を減弱させることで、T細胞機能を抑制する[5]。Eilらの知見から、電位依存性K^+チャネルの遮断薬では、細胞からのK^+の流出を阻止することで、AktおよびmTORの経路を抑制する細胞内K^+濃度の上昇が引き起こされて、T細胞機能が抑制されるというさらなる作用機構があることが示唆された。

カリウムイオンは体内で最も豊富な陽イオンで、98%が細胞内に、2%が細胞外に存在している。細胞外のK^+濃度は厳密に制御されており、濃度のわずかな上下ですら有害で、死亡につながる場合さえある。Eilらの研究により、がんという環境にさらされたT細胞には細胞内K^+濃度依存性のイオン性チェックポイントがあることが明らかになった。そこで疑問がいくつか湧いてくる。例えば、T細胞が重度の感染や火傷により多くの細胞が細胞死を起こした組織に曝露されると、常にこのようなチェックポイントが機能するのだろうか？　他の免疫細胞や非免疫細胞にも、すでに発揮している機能を調節する同様のチェックポイントがあるのだろうか？　腫瘍細胞は、自身の細胞内カリウムを排出するためにK^+チャネルの発現を上昇させて、腫瘍を取り巻く細胞外液中でのカリウム濃度を上昇させて腫瘍生存を高めているのだろうか？　また、腫瘍のそのような排出チャネルを選択的にターゲッティングすれば、腫瘍の退縮が促進されるのだろうか？

Eilらの知見は、がんと戦う免疫系の能力を高める治療法についての道を開いた。カルシウム依存性K^+チャネルの機能を増強する薬剤はすでに利用可能であり、この手法はすぐに評価できると考えられる。分化があまり進んでいないT細胞のカルシウム依存性K^+チャネルを刺激するがん治療戦略は、分化が進んだT細胞の電位依存性K^+チャネルを遮断する自己免疫疾患の治療に比べて魅力的であるといえ、イオンチャネル機能を特異的に調節する薬剤を開発する必要性が明確になった。このような調節薬による治療は非常に有望だと考えられる。■

（翻訳：三谷祐貴子）

Channelling potassium to fight cancer
Vol. 537 (497–499) | 2016.9.22
K. George Chandy & Raymond S. Norton
K. George Chandy は南洋理工大学（シンガポール）
Raymond S. Norton はモナッシュ大学（オーストラリア）に所属

1. Rosenberg, S. A. & Restifo, N. P. *Science* **348**, 62–68 (2015).
2. Mahoney, K. M., Rennert, P. D. & Freeman, G. J. *Nature Rev. Drug Discov.* **14**, 561–584 (2015).
3. Eil, R. *et al. Nature* **537**, 539–543 (2016).
4. Richards, C. H., Mohammed, Z., Qayyum, T., Horgan, P. G. & McMillan, D. C. *Future Oncol.* **7**, 1223–1235 (2011).
5. Cahalan, M. D. & Chandy, K. G. *Immunol. Rev.* **231**, 59–87 (2009).
6. Klebanoff, C. A., Gattinoni, L. & Restifo, N. P. *J. Immunother.* **35**, 651–660 (2012).
7. Klebanoff, C. A. *et al. J. Clin. Invest.* **126**, 318–334 (2016).
8. Christophersen, P. & Wulff, H. *Channels* **9**, 336–343 (2015).
9. Yip, D. *et al. Clin. Cancer Res.* **15**, 3896–3902 (2009).
10. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00866840
11. Speyer, C. L. *et al. Breast Cancer Res. Treat.* **157**, 217–228 (2016).
12. Olsen, C., Tarcha, E., Probst, P., Peckham, D. & Iadonato, S. *J. Invest. Dermatol.* **136**, B5 (2016).

©2016 Nature Japan K.K. All rights reserved.

理想的な鎮痛薬を計算科学で設計

創薬

オピオイドと同等の鎮痛活性を有し、オピオイドよりも副作用が少ない薬剤が、構造に基づいたコンピューターシミュレーションによって開発された。今回の成果は、この手法がさまざまなタイプの薬剤の創薬に有効な戦略となる可能性を示した。

アヘンは、顕著な鎮痛性と多幸感を誘発するため、医薬や娯楽として4000年以上にわたって使用されてきた[1]。今日では、モルヒネやその誘導体などのオピオイド処方薬の乱用が深刻化しており[2]、ヘロインによる中毒は世界中で健康を奪い社会的負荷を生じさせている。理想的なオピオイドの条件は、強力な鎮痛作用を有するが、有害な呼吸抑制作用を有さず、長期治療時でも効果が持続し、中毒性がないことだろう。今回、スタンフォード大学医学系大学院（米国）のAashish Manglikらは、こうした完璧な鎮痛剤の実現に向けて一歩を踏み出したことを、*Nature* 2016年9月8日号で報告している[3]。

ここまでの道のりは長かった。当初は、モルヒネの受容体タンパク質が特定されれば、理想的なオピオイドがすぐに得られると単純に考えられていた。オピオイド受容体（OR）には、Gタンパク質共役受容体（GPCR）のミュー、デルタ、カッパの3つのサブタイプが存在し、それぞれをコードする遺伝子は1990年代初頭に単離された[4]。しかしその後、マウスにおいてミューオピオイド受容体（μOR）遺伝子を破壊した実験により、モルヒネの持つ鎮痛効果、報酬効果、依存効果は、μORが同時に仲介していることが明らかになった[5]。この発見に加え、数千のモルヒネ関連薬剤が調べられたが、従来のオピオイドに勝るものを発見できなかったという事実が追い打ちをかけ、μOR標的薬の開発熱が冷めることとなった。

ところが2007年に、薬剤が異なれば、特定の受容体に作用したときに活性化するシグナル伝達経路も異なる可能性があることが見いだされた[6]。この発見によって、治療に関係するシグナル伝達経路を活性化するが、副作用をもたらす不要なシグナル伝達経路を活性化しないという選択性を備えた、「バイアス（偏向性）」オピオイドの設計の可能性が開かれた。ただし、次の段階に効果的に移行するには、希少で不安定な膜タンパク質を結晶化させる手法の開発という新たなブレークスルーを待たなければならなかった。その後、待望の結晶化技術が開発されたことで、GPCR研究は大きく進展し、μORをはじめとする多くのタンパク質の構造が解明されている[7,8]。現在では、こうしたタンパク質の結晶構造が利用可能になり、GPCRの活性なコンホメーションと不活性なコンホメーション、さらにはGPCRとリガンドとの結合様式を調べることができるようになった。こうして、「構造に基づく創薬」が可能になった[9]。

Manglikらは、μORに結合する分子の探索に取り組むに当たり、この「構造に基づく創薬」の手法によって挑んだ。目標は、まず、複合体構造を予測するドッキング計算の力を用いて新しいオピオイド構造（ケモタイプ）を見いだすことであった。Manglikらは、その中に、未発見のコンホメーションでμORを安定化し、ユニークな偏向性シグナル伝達プロファイルを示し、おそらくこれまで観察されたことのない生物学的効果を引き出すものがあるだろうと考えたのだ。

Manglikらは、市販されている300万種の分子について、μOR結合ポケットとのドッキング計算を行った。それぞれの化合物について、結合部位との相補性に注目して100万を超える立体配置を調べ、その後、結合部位にうまくはまり込む2500種の分子を選び出して目で確認することで、既知オピオイドと関連の見られないケモタイプの分子を明らかにした。著者らは、その中から23種の化合物を選び出して、さらにドッキングと試験を行ったところ、通常と異なるドッキング形態で受容体結合部

©2016 Nature Japan K.K. All rights reserved.

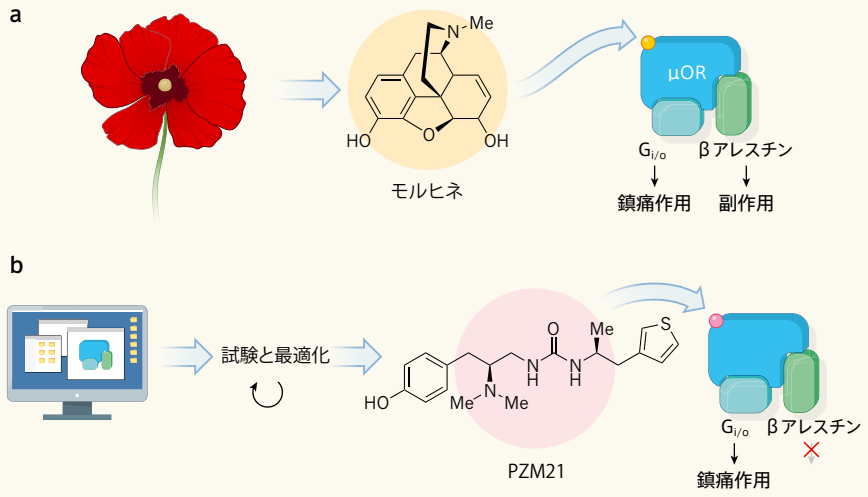


図 1 受容体を標的とする新しい創薬手法

a. モルヒネは、ケシに由来するオピオイドである。モルヒネは、哺乳類の脳内でミューオピオイド受容体（μOR）と結合し、$G_{i/o}$ タンパク質やβアレスチンなどのシグナル伝達タンパク質と活性複合体を形成する。$G_{i/o}$ シグナル伝達経路は、モルヒネの鎮痛特性を仲介すると考えられている。これに対して、βアレスチンシグナル伝達経路は、多幸感（中毒につながる可能性がある）、呼吸抑制、胃腸障害などの副作用をもたらす。

b. 今回 Manglik ら[3] は、μOR の結晶構造を用いた計算科学的スクリーニングプログラムを開発した。300 万種の分子を μOR の結合部位にドッキングさせ、有力な候補を選び出して試験と最適化を行い、PZM21 という薬剤を得た。PZM21 は、強い $G_{i/o}$ 偏向性のシグナル伝達応答を引き起こし、マウスにおいて効果的に疼痛を軽減し、それ以外に検出可能な作用をもたらさなかった（Me；メチル）。

位と結合し、μORに対して妥当な結合親和性と選択性を示す新しいケモタイプの分子群が得られた。

μORが活性化すると、2つの主要なシグナル伝達カスケードが開始される。これらのカスケードにはそれぞれ、$G_{i/o}$タンパク質とβアレスチンタンパク質が関与している。Manglikらは、23種の分子の中で「化合物12」が、$G_{i/o}$シグナル伝達に対して強い偏向性の活性を示すことを見いだした。βアレスチンのシグナル伝達にほとんど関与しないμORアゴニストの方が効果的な鎮痛作用をもたらし、副作用が低いと考えられているため[10]、これは興味深い結果であった。実際、この考えをもとにモルヒネ関連薬剤とも化合物12とも無関係な、TRV130という薬剤が従来の薬剤スクリーニング法によって開発されており、現在第III相臨床試験の段階にある[11]。Manglikらは、化合物12のドッキング情報を用いて最終的な最適化を行い、PZM21と名付けた薬剤を合成した（図1）。次に、PZM21の効果をモルヒネおよびTRV130と比較した。

マウスを用いた実験から、PZM21の鎮痛効果はモルヒネに匹敵し、持続性はモルヒネよりも優れていることが分かった。PZM21は、中枢神経系を介する疼痛反応を軽減したが、脊椎レベルで仲介される疼痛反応を軽減しなかった。これはμORアゴニストではこれまで報告されていない作用であり、PZM21は、中枢神経系を介する疼痛の標的構成要素に対して治療効果を有する可能性がある。また、PZM21による便秘の誘発作用はモルヒネより弱く、呼吸活動にも変化をもたらさなかった。印象的なのは、マウスは、PZM21の得られる小部屋を、生理食塩水を得られる小部屋よりも好むことはなく、PZM21投与によって多動（マウスの中毒様行動）が誘発されなかったことだ。

一方、TRV130は、あらゆる種類の痛みに対して効果的な鎮痛作用をもたらし、誘発される呼吸抑制は軽度で、顕著な場所嗜好性を引き起こさなかった。このように、生体内で見られる作用にはわずかな違いが見られたものの、

©2016 Nature Japan K.K. All rights reserved.

モルヒネの材料であるケシの実

BRAVO1954/E+/GETTY

PZM21とTRV130はいずれも優れた鎮痛作用を有し、その一方で、古くから使われてきたモルヒネよりも副作用の面では優れていた。従って、Manglikらの研究結果によって、$G_{i/o}$に偏向性を持つμORアゴニストが、疼痛管理に有効であることが明確に証明された。

構造に基づく計算科学的スクリーニングによって創薬のペースが加速されることは、ほぼ間違いない[12]。今回の研究は、計算科学的な手法が効率よくケモタイプを生成し、実験による試験を最小限に抑えながら候補分子の迅速な最適化を可能にし、これまでにない生物活性を有する分子の発見につながることを示す説得力のある実例だ。今では、オープンアクセスのドッキングツール（http://blaster.docking.orgなど）が利用可能なので、今回の手法は広く実施されるようになるはずである。

ただし、リガンドドッキング研究には、多くの課題が立ちはだかる。特に、偏向活性の予測は、まだ実現しそうにないことから、今回の研究では目標に設定されていなかった。しかし、Manglikらは、PZM21とTRV130がμOR結合ポケットの中で異なるドッキング形態をとることを見いだしている。従って、PZM21-μOR複合体とTRV130-μOR複合体に共通する分子間の相互作用が$G_{i/o}$の選択的な活性化に寄与する可能性があり、今後の展開が注目される。

生体内でのPZM21の作用が$G_{i/o}$偏向活性のみを反映した結果なのかについてはまだよく分かっていない。PZM21とTRV130の薬理作用の類似性はおそらく、$G_{i/o}$シグナル伝達に由来する共通作用モードが有利となっている証拠であろう。一方、Manglikらのドッキング解析は、これらの化合物が異なる様式でμORアミノ酸残基と結合することを示唆している。PZM21とTRV130は、細胞中でカッパオピオイド受容体と結合すると反対の活性を示し、生体内で異なる薬物動態を示す。Manglikらは、動物がPZM21に対する耐性を持つようになるかどうかについては調べておらず、また、生体内で他の活性が今後発見される可能性も考えられる。PZM21とTRV130の作用の共通点と相違点については、生物の脳内で研究すべきであり、これによって脳ネットワークのレベルで活性が明らかになるかもしれない。

Manglikらの研究は、特にオピオイド研究に関して、新しいケモタイプが通常とは異なる生物学的機会をもたらす可能性があることを見事に実証した。では、理想的な鎮痛剤に近づきつつあるのだろうか？　PZM21は、乱用リスクが低いと思われる新しいクラスの鎮痛μORアゴニストの代表となる化合物である。こうした化合物は厳密にはオピオイドといえないが、今後は構造に基づく創薬手法によって設計された化合物が増え、優れた薬剤が市場に出ていく機会も増えると思われる。■

（翻訳：藤野正美）

Designing the ideal opioid
Vol. 537 (170–171) | 2016.9.8
Brigitte L. Kieffer
マギル大学（カナダ）精神医学科に所属

1. Brownstein, M. J. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **90**, 5391–5393 (1993).
2. Trang, T. *et al. J. Neurosci.* **35**, 13879–13888 (2015).
3. Manglik, A. *et al. Nature* **537**, 185–190 (2016).
4. Kieffer, B. L. & Gavériaux-Ruff, C. *Prog. Neurobiol.* **66**, 285–306 (2002).
5. Matthes, H. W. *et al. Nature* **383**, 819–823 (1996).
6. Galandrin, S., Oligny-Longpré, G. & Bouvier, M. *Trends Pharmacol. Sci.* **28**, 423–430 (2007).
7. Kobilka, B. & Schertler, G. F. *Trends Pharmacol. Sci.* **29**, 79–83 (2008).
8. Manglik, A. *et al. Nature* **485**, 321–326 (2012).
9. Audet, M. & Bouvier, M. *Cell* **151**, 14–23 (2012).
10. Raehal, K. M., Schmid, C. L., Groer, C. E. & Bohn, L. M. *Pharmacol. Rev.* **63**, 1001–1019 (2011).
11. DeWire, S. M. *et al. J. Pharmacol. Exp. Ther.* **344**, 708–717 (2013).
12. Shoichet, B. K. & Kobilka, B. K. *Trends Pharmacol. Sci.* **33**, 268–272 (2012).

©2016 Nature Japan K.K. All rights reserved.

社説

データ共有と再利用促進のための新方針

Nature および関連 12 誌では、論文作成に利用されたデータセットの利用可能性と利用方法の明記を義務化しました。

データ共有の考え方が研究コミュニティーにおいて採用されるようになりました。そこで*Nature*とNature関連誌12誌では2016年9月から、掲載受理された論文の基礎データについて、著者以外の者による利用可能性と（可能な場合の）利用方法を明示した「データ利用可能性ステートメント」(data availability statement）を論文中に記載することを義務化しました（go.nature.com/2bf4vqn参照)。論文著者は、報告する知見の解釈、再現と発展に必要な「最低限のデータセット」の利用可能性（availability）を申告する必要があります。なお、研究に使用したデータセットが公共的なアーカイブに保存されている場合も記載の対象です。利用が制限されている場合（例えば、プライバシーによる制限がある場合やデータが第三者によって管理されている場合）には、その点を明確にすることも論文著者に求められます。

我々は長年にわたって、データの利用可能性を論文の掲載条件とすることを支持してきました。今回の新方針ではそれを発展させ、さらにデータの引用を支持する姿勢を明確に示しています。論文著者は、デジタルオブジェクト識別子(DOI)が付与されたデータセットを引用することが推奨されます。

新方針導入に先駆け、2016年3月からNature関連5誌（*Nature Cell Biology*、*Nature Communications*、*Nature Geoscience*、*Nature Neuroscience*、*Nature Physics*）で試験的な実施を始めました。その結果、研究分野によってデータの共有とアクセスの文化に違いがあり、広く認知された公共的なリポジトリがないことが、公共的なリポジトリーへのデータ寄託にとって重大な障害となり得ることが確認されました。一方、データの寄託により既発表論文の認知度が高まるとともに再利用が促進され、データが引用されることでデータを生成して共有できるようにした者の認知度が高まる、という認識は、データの公開と共有が採用されていない研究分野でも深まってきています。

この新方針は、2017年初めまでに多種多様なNature関連誌で実施されます。新方針実施により、データ共有に研究分野間格差が存在する原因の解明および課題の洗い出しが進み、データ共有の実施拡大が促進されることを期待しています。

こうした動きは論文誌だけではありません。例えば、研究助成機関でもデータ利用可能性ステートメントが導入されています。英国の7つの研究審議会は、助成金受領者にこのステートメントを義務付けており、米国立衛生研究所は、研究者に対し自らの研究データの管理計画を提出することを求めています。

我々は、*Nature*およびNature関連誌に掲載される論文にデータの利用可能性に関する情報を一貫して記載することで、将来的に研究者のデータ再利用が促進されることを期待しています。そして、論文誌が公共的なリポジトリーでのデータのアーカイブ化を義務付けている場合において、既発表論文にデータの利用可能性に関するステートメントとデータへの永続的なリンクを記載することが、公共的なリポジトリーでのデータの利用可能性と方針の遵守を確実なものとするための有効な方法であることが示されています（T. H. Vines *et al. FASEB J.* **27**, 1304-1308; 2013)。

この新方針は、*Nature*の出版元であるSpringer Natureが、発行する全論文誌に研究データに関する共通の方針を導入し、標準化するという野心的なプロジェクトを2016年7月に始動したことに引き続いて実施されました（go.nature.com/2by6l6x参照)。このプロジェクトでは、明確な共通の枠組みを定めることで、各論文誌が各専門家のコミュニティーの状況を反映したやり方でデータ共有を奨励できるようにします。*Nature*のデータに関する方針もこの共通の枠組みに合わせて策定されます。■

（翻訳：菊川要）

©2016 Nature Japan K.K. All rights reserved.

2016年10月6日号 | Vol. 538 No. 7623

構造生物学：Ton複合体の構造と機能

Ton複合体はグラム陰性細菌の内膜にある装置で、外膜にある輸送体と共に働いて、細菌内膜内外に生じたプロトン駆動力を利用してエネルギーを変換し、外膜へ送る。ExbB、ExbDおよびTonBという3つの膜貫通タンパク質成分からなるTon複合体の構造学的特徴が、巧妙な研究によって今回初めて明らかにされた。X線結晶学の手法と電子顕微鏡法、それに電子−電子二重共鳴（DEER）分光法を用いて、S. BuchananらはTon複合体の機能と化学量論的性質に関する新しい機構論的考察を示している。このような知見は、やはりプロトン駆動力を利用して機械的エネルギーを生成する、Tonと相同なTolやMol複合体へも拡張できるだろう。 10.1038/nature19757

構造生物学：ヒトP2X$_3$受容体のゲート開閉サイクル

P2X受容体はATP依存性イオンチャネルであり、免疫系や心血管系、神経系で重要な役割を担っており、薬剤標的候補である。今回E. Gouauxらは完全なヒトP2X$_3$受容体について、さまざまな状態の高分解能構造を報告し、特にサブタイプ選択的アンタゴニストがその特異性を発揮する仕組みを重点的に明らかにしている。今回決定されたのは、アポタンパク質の静止状態、アゴニストが結合して小孔が開いた状態、アゴニストが結合して小孔が閉じた脱感作状態、アンタゴニストが結合して小孔が閉じた状態の構造で、リガンド依存性あるいは電位依存性イオンチャネルのゲート開閉の完全なサイクルが初めて示されている。 10.1038/nature19367

化学：メタン生成の少ない、バイオマスからの低級オレフィン合成

低級オレフィン（主としてエチレン、プロピレン、ブチレン）は、プラスチックなど多くの工業製品の出発物質となる。低級オレフィンは炭化水素原料の分解によって得られるが、埋蔵石油は枯渇するため、バイオマスなどの代替原料に切り替える緊急性が増している。「フィッシャー・トロプシュ法によるオレフィン合成（FTO）」過程によって、合成ガス（バイオマスや石炭、天然ガスに由来する水素と一酸化炭素の混合物）から低級オレフィンが得られるが、同時に不要なメタンも大量に生成される。今回L. Zhongらは、FTO変換用の新しい触媒について報告している。炭化コバルトナノプリズムでできたこの触媒は、温和な条件で活性を示し、高い選択性で低級オレフィンを生成するが、メタンをほとんど生成しない。 10.1038/nature19786

人類移動：気候に駆動された人類の移動

ホモ・サピエンス（*Homo sapiens*）が、アフリカで進化を遂げた後に、アフリカを出て他の地域へと分散した時期は議論の種となってきた。今回、A. TimmermannおよびT. Friedrichは、過去12万5000年にわたる気候および海水準の大規模な変化の影響を加味して、初期人類の分散をモデル化した。その結果、アラビア半島およびレバント地方を経由する分散が、1回の事象ではなく、10万6000〜2万9000年前に4回の波に分かれて起きていたことが示唆された。今回の結果は考古学的データとも符合しており、軌道変化の時間スケールでの全球的な気候変動が人口の移動に重要な役割を果たしたのに対し、1000年スケールでの急激な気候変動の影響はより局地的なものに限られていたことを示している。 10.1038/nature19365

惑星科学：67P/チュリュモフ・ゲラシメンコ彗星（すいせい）の有機物質

欧州宇宙機関（ESA）の探査機ロゼッタに搭載された二次イオン質量分析計COSIMAによって、67P/チュリュモフ・ゲラシメンコ彗星の近傍で2万7000個を超える粒子が検出されている。そのうちの200個以上の粒子がこれまでに分析されており、こうした粒子のうちKennethとJulietteと名付けられた2つについてさらに行われた化学分析結果が、今回示されている。その結果から、炭素が非常に大きな高分子化合物中に束縛されていて、炭素質コンドライト隕石（いんせき）に見られる不溶性有機物質に類似した、固体有機物質の存在が明らかになった。観測された彗星由来の固体の炭素質物質は、隕石由来の不溶性有機物質と同一起源の可能性があるが、彗星に取り込まれる前と後、あるいは前か後でそれほど変質しなかったと著者らは結論している。 10.1038/nature19757

太陽に接近中の67P/チュリュモフ・ゲラシメンコ彗星。彗星核の表面から物質が噴き出しているのが見て取れる。

ESA/ROSETTA/NAVCAM – CC BY-SA IGO 3.0

©2016 Nature Japan K.K. All rights reserved.

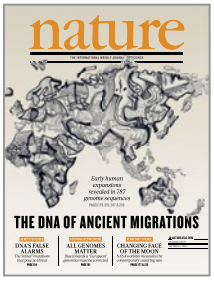
神経科学：ニューロン可塑性の機序

脳由来神経栄養因子（BDNF）のような分泌型メッセンジャー分子は、シナプスの長期増強（LTP）やそれに関連する樹状突起スパインの形態変化など、さまざまな型のニューロン可塑性に関わっていることが知られているが、BDNFの放出や作用が正確にはどこで起こるかはほとんど解明されていなかった。今回、安田涼平（米国マックス・プランク・フロリダ神経科学研究所）の研究室から、この問題に関して2つの報告が寄せられている。S. Harwardらはネズミの海馬切片の蛍光ライブ画像化法を行って、NMDARに依存したグルタミン酸シグナル伝達が、シナプス後BDNF放出とその受容体であるTrkBによるシグナル伝達を同一樹状突起スパイン上で引き起こすという、自己分泌型BDNFシグナル伝達の存在を明らかにした。また、N. Hedrickらは、ネズミの樹状突起スパインの構造的LTPには3種類の低分子GTPアーゼ、Rac1、RhoA、Cdc42がそれぞれ異なった形で関わっていて、それと同時にシグナル特異性を生じさせており、その一方で可塑性のシステムをプライミングしてもいることを明らかにした。これらの結果を総合すると、単一の樹状突起スパインでのシグナル特異性と、ニューロン可塑性や学習に関係する独特な生化学的計算であるシナプスクロストークの分子機序が示唆される。

10.1038/nature19766; 10.1038/nature19784

2016年10月13日号 | Vol. 538 No. 7624

古代の移動を記憶するDNA：787例のゲノム塩基配列によって明らかになった初期人類の分散



今週号では3つの国際共同研究チームが、地理的に異なる多様な集団に属する個人から得られた計787例の高品質ゲノムについて報告している。D. Reichらは、142集団に由来する300人の全ゲノム塩基配列の解析を行い、非アフリカ人はアフリカ人との分岐後に、アフリカ人に比べて変異蓄積速度が加速したと推定されること、またオーストラリア先住民、ニューギニア人、アンダマン諸島人の実質的な祖先は、現生人類の初期の分散に由来せず、他の非アフリカ人と同じ起源を持つと考えられることを明らかにしている。E. Willerslevらは、オーストラリアの先住民であるアボリジニ83人およびニューギニア島の先住民であるパプア高地人25人の全ゲノム塩基配列データを得て、オーストラリア・アボリジニとパプア人は、単一の出アフリカ分散事象の後、7万2000～5万1000年前にユーラシア人集団から分岐したと推定している。一方、L. Paganiらは、世界各地の125の集団に属する483人から得た高カバー率のヒトゲノムデータセットを報告しており、その中には125の集団に由来する379例の新規ゲノムが含まれている。Paganiらの分析結果は、全ての非アフリカ人集団は、その遺伝的祖先の大部分が最近起こった単一の出アフリカ分散事象に由来するというモデルを裏付けているが、パプア人にはそれ以前の人類の広がりの痕跡が見られることを示している。表紙画はMarkus Kasemaaによる「A genetic improvisation on a world map」。

Cover; 10.1038/nature18964; 10.1038/nature18299; 10.1038/19792

地形学：峡谷を形成した決壊洪水

岩盤峡谷を形成した洪水の規模の再構築によって、惑星の気候と景観形成を理解するための情報が得られる。洪水の流出量は、洪水が峡谷の縁まで水を満たすと仮定して見積もるのが一般的であるが、峡谷は、下刻時に地形が調節されながら漸進的に形成されたという説も提案されている。今回、この仮説の定量的な評価のために、米国ワシントン州のチャネルド・スキャブランド（Channeled Scabland）にある峡谷モーゼス・クーリーにおける洪水の数値的なシミュレーションが行われた。著者らは、峡谷の下刻時の浸食しきい値を考慮すると、洪水の流出量は、縁まで満たした場合の見積もりの5分の1から10分の1でほぼ一定であり、峡谷内の流れの深さの指標と一致することを見いだした。今回の知見は、峡谷形成に関与する洪水の流出量は、これまで考えられていたよりも少ない可能性があることを示唆している。 10.1038/nature19817

老化：ヒトの寿命の自然な限界

「ヒトは長生きするようになった」とよく聞く。高齢期の死亡率も幾分低下しているという最近の証拠もあるが、実際のところ、これまでの平均余命の延びの多くは幼少期の死亡率の低下によるものである。J. Vijgらは今回、ヒトの寿命には根本的な限界が存在するのか、という厄介な問題に取り組んでいる。平均余命および死亡時に報告された年齢の最高値に関する人口統計学的解析の結果は、ヒトの寿命には「自然の限界」が存在するという考えを裏付けるものだった。加齢に伴う生存の改善は、100歳を超えると低下する傾向があり、世界最高齢者の死亡時年齢は1990年代から上昇していない。

10.1038/nature19793

病態学：遺伝子重複とクロマチン構成

SOX9は発生に関与する転写因子で、軟骨細胞の分化や雄の

©2016 Nature Japan K.K. All rights reserved.

性決定で機能を果たしており、SOX9座位のゲノム重複はさまざまなヒト疾患に関連している。S. Mundlos たちは今回、染色体のコンホメーション捕捉技術を用いて、そのような重複がマウスのSox9座位の周辺のトポロジカル関連ドメイン（TAD）と呼ばれるクロマチンを仕切る単位に与える影響を調べた。TAD は安定したゲノム調節単位であるが、ゲノムの構造的変動により再編成されて、新しいクロマチン調節ドメインを作り出す可能性があることが分かった。重複は一般に遺伝子量を増加させることにより表現型に影響を与えるようになると考えられているが、これらの結果は重複が高次クロマチン構造にも影響を及ぼす仕組みを示している。

10.1038/nature19806

がんゲノミクス：成体幹細胞に蓄積した変異

ヒト成体幹細胞に一生の間に蓄積する変異は、がんのリスク増加と関連付けられてきた。しかし、このような細胞での実際の変異発生速度やパターンについては、今のところ分かっていない。今回E. Cuppenらは、3～87歳のドナーから得られた初代多能性細胞に由来するクローンのオルガノイドを培養し、そのDNA塩基配列を解読した。がんの発生率に違いがあることが知られている複数の組織について見ると、変異はいずれもほぼ同じ速度（1年当たり約40の新規変異）で蓄積していくことが分かった。しかし、肝臓と、大腸や小腸とでは、異なる組織特異的な変異スペクトルが観察されることも明らかになった。

10.1038/nature19768

2016年10月20日号 | Vol. 538 No. 7625

アフリカツメガエルのゲノム：古四倍体の実験動物*Xenopus laevis*のゲノムに見られる進化

脊椎動物の細胞生物学や発生生物学の研究に使われる重要なモデル生物の1つであるアフリカツメガエル（*Xenopus laevis*）は、数百万から数千万年前という昔に起こったゲノム重複の結果として生じた古四倍体の1つである。そのため、アフリカツメガエルは倍数性研究には理想的だが、そのゲノムの塩基配列解読は非常な難問となっていた。今週号には、国際研究協力チームがアフリカツメガエルのゲノム塩基配列を報告し、それを近縁種のネッタイツメガエル（*X. tropicalis*）のゲノムと比較している。解析の結果、アフリカツメガエルが異質四倍体であることが確認され、非対称的に進化した2つのサブゲノムが区別された。サブゲノムの一方では祖先的な状態が維持されている場合が多いが、もう一方には遺伝子の喪失や欠失、再編成や発現抑制が起こっていた。2つの二倍体祖先種は約3400万年前に分岐し、これらが約1800万年前に交雑して異質四倍体が形成された。

10.1038/nature19840

高エネルギー宇宙物理学：異常なフレアを起こしている2つのX線源

今回、近傍銀河70個のX線アーカイブデータの調査から、フレアを起こしている2つのX線源が、楕円親銀河中の球状星団、および楕円親銀河に付随する超コンパクト矮小銀河で見つかった。一方のX線源は1回、もう一方は5回のフレアを起こしていた。これらのX線源は、フレアを起こしていない時には、降着を受けている通常の中性子星かブラックホールのX線連星であるように見える。これらは、似たような光度の反復性フレアを起こすマグネターなどの天体とは違って、老いた星の種族の中にある。

10.1038/nature19822

NASA/CXC/U.BIRMINGHAM/M.BURKE *ET AL.*

高温のガスと数多くのX線源を伴う銀河NGC 5128。左下の円内にあるのが、今回5回のフレアが確認された第2のX線源。

マラリア：新しいタイプの抗マラリア薬、二環式アゼチジン

これまでの抗マラリア薬は、主に天然物か「ドラッグライク」な合成化合物に由来するものだった。今回S. Schreiberらは、天然物によく似た化合物のライブラリーのスクリーニングを行って、マラリア原虫（*Plasmodium*）に対し非常に強い活性を示す有望な低分子を発見した。特に興味深いのは、マラリアの新しい標的であるフェニルアラニンtRNAリガーゼを阻害する二環式アゼチジン類である。肝臓ステージのマラリアのヒト化マウスモデルなどのさまざまなマウス感染アッセイから、この二環式アゼチジン類をマウスに単回低用量投与

©2016 Nature Japan K.K. All rights reserved.

することで、全ての生活環段階のマラリア原虫の感染から治癒させられることが明らかになった。これらの化合物を使えば、単回経口投与でマラリアが治癒し、伝播を防げる可能性がある。 10.1038/nature19804

ナノフォトニクス：分子スケールでのエネルギー移動の制御

エネルギー移動は、光合成や人工的なエネルギーハーベスティングデバイスに不可欠である。Y. Kim（理化学研究所）たちは今回、走査トンネル顕微鏡法を用いて、実空間において分子サイズ以下の空間分解能でエネルギー移動過程をプローブできることを示している。これが可能なのは、分子二量体中のドナー種を局所的に励起させると、ドナー種と隣接アクセプター種の間で共鳴エネルギー移動が起こり、結果としてアクセプター種から発光信号が生じるからである。また、往復の共鳴エネルギー移動が観測された他、アクセプター種の構造が切り替わるために二量体内のエネルギー移動特性が変化することも示されている。今回の結果は、このタイプの局所的な励起ダイナミクスが、超高速の情報伝送や情報処理に向けて、分子構造体内のエネルギー移動を制御する単分子バルブデバイスとして発展する可能性を示すものである。 10.1038/nature19799

地球力学：インド洋地震後のマントルレオロジー

Y. Huらは今回、2012年インド洋地震後の余効変動の観測結果を用いて、海洋マントルのレオロジー構造を絞り込んでいる。この地震後の最初の3年間に、この地域のGPS観測局の大半が、地震時変位とほぼ同じ向きの北東方向へ水平変位した。しかし、破壊域に近く地震時に最大で4 cm沈降した数点の観測局は、地震後に7 cm近く隆起した。著者らは、三次元粘弾性有限要素法による余効変動モデルを用いて、弾性的な海洋リソスフェアの下に比較的薄い低粘性のアセノスフェア層があれば、データに一致することを示している。 10.1038/nature19787

幹細胞：霊長類モデルで、発作を起こした心臓が幹細胞で回復

柴祐司（信州大学）らは今回、軽度の免疫抑制を用いることで、心筋梗塞を起こした非ヒト霊長類の心臓に直接移植した同種異系iPSC由来心筋細胞が、生着・生存できたことを報告している。この移植細胞は宿主の心筋細胞と電気的に結合して、心収縮機能を改善した。しかし今回の研究でも、胚性幹細胞由来心筋細胞を非ヒト霊長類の心臓に移植したこれまでの実験と同様に不整脈が見られたことから、この幹細胞治療を臨床にトランスレートするには、移植後の不整脈を制御するためのさらなる研究がまず必要だろう。 10.1038/nature19815

細胞生物学：腫瘍細胞の生存を支えるエピシャペローム

シャペローム（chaperome）は、シャペロン、コシャペロン、アダプター、折りたたみ酵素が動的な複合体になったもので、細胞の恒常性を調節している。正常細胞ではこのような複合体は一過性だが、今回G. Chiosisらは、がんなどのストレス条件下では、シャペロームが安定なネットワークを形成して、有害な細胞の生存を助けていることを明らかにした。このようなより大きな「エピシャペローム（epichaperome）」複合体は、患者試料では組織の起源や遺伝的背景に関係なく見られ、全てのがんの半数以上に存在し得ることが分かった。これらの知見から、シャペロームの構成要素ではなく、エピシャペローム自体を標的とすることが新しいがん治療法の開発につながると考えられる。 10.1038/nature19807

2016年10月27日号 | Vol. 538 No. 7626

苦境に立つ若手研究者たち：生き残るための闘い

今号の特集では、キャリアが始まったばかりの科学研究者たちが抱える不安のいくつかについて、彼らの考えを話してもらうことで、その実情が調べられている。我々が話を聞いた若手研究者たちは、科学的革新を求めながら自身の研究室の立ち上げに奮闘しており、それと同時に、論文の数にばかり重きが置かれているこの時代に研究者としてのキャリアを積みつつある。世界的にポスドクが過剰である一方で、研究助成金は削減されて乏しく、終身在職権につながるポストはどんどん減って、キャリアを築くことが非常に困難な時代となっている今、次世代の研究者がいなくなるという事態を確実に回避できるようにすることは、若手もベテランも含めて、科学に携わる全ての人の責任であると、Editorial（p.427）では論じている。

がん治療：MCL1タンパク質は抗がん剤の標的候補

抗アポトーシス作用がある生存促進性タンパク質のMCL1はさまざまな腫瘍で発現しているが、今回このタンパク質の新規阻害剤が見つかり、その特性が報告された。S63845と名付けられたこの化合物は、ミトコンドリアが仲介するBAX/BAK依存性のアポトーシス経路を活性化し、複数の固形腫瘍モデルで有効性を示した。このことから、MCL1の阻害は単独でも、あるいは他の抗がん剤と併用した場合でも、実現可能な抗がん戦略となると考えられる。 10.1038/nature19830

©2016 Nature Japan K.K. All rights reserved.

学習アルゴリズム：ニューラルネットワークとコンピュータープログラムからなるハイブリッド人工知能

従来のコンピューターアルゴリズムは、インターネット上のワールドワイドウェブ（WWW）やソーシャルネットワークのような、極めて大きく非常に複雑なデータ構造を論理的に処理することができるが、こうした作業のためには人間によるマニュアルでのプログラミングが必要である。一方、ニューラルネットワークはいろいろな例から学習して複雑なパターンを認識できるが、複雑なデータ構造を解析して構築することは難しい。今回A. Graves、G. Wayneらはディファレンシャブル・ニューラル・コンピューター（DNC）と名付けられたハイブリッド学習機械を開発した。DNCは、従来のコンピューターが持つランダムアクセスメモリー（RAM）に似た外部メモリー構造への読み書きができるニューラルネットワークから構成されている。そのためDNCは、試行錯誤だけによってロンドンの地下鉄について学習して移動計画を立てることや、ブロックパズルを完成させることができ、このような作業について前もって知識を与えられたり、あるいはそのためだけのプログラミングを行ったりする必要はないのである。

10.1038/nature20101

超重元素：ノーベリウムの化学的性質を捉える

周期表の最重元素の特性評価は、非常に骨の折れる作業である。最重元素は放射性元素であり、ほんの一瞬しか存在せず、複雑な手順で十分な量を人工的に作らなければならないからである。光学分光法で特性が評価されたことのある元素の中で最も重い元素は、原子番号100のフェルミウムである。今回M. Laatiaouiらは、フェルミウムの評価に用いられた方法を拡張して、ノーベリウム（原子番号102）の光学分光を行っている。著者らは、レーザー共鳴イオン化分光法によって、ノーベリウムの基底状態遷移を確認し、リュードベリ状態と呼ばれる高励起状態を調べている。彼らは、その結果から、ノーベリウム原子のイオン化ポテンシャルの上限を決定できた。今回の研究結果は、ローレンシウムなどのさらに重い元素の、光学分光法による特性評価への道を開くものである。

10.1038/nature19345

社会学：女性性器切除に対する姿勢

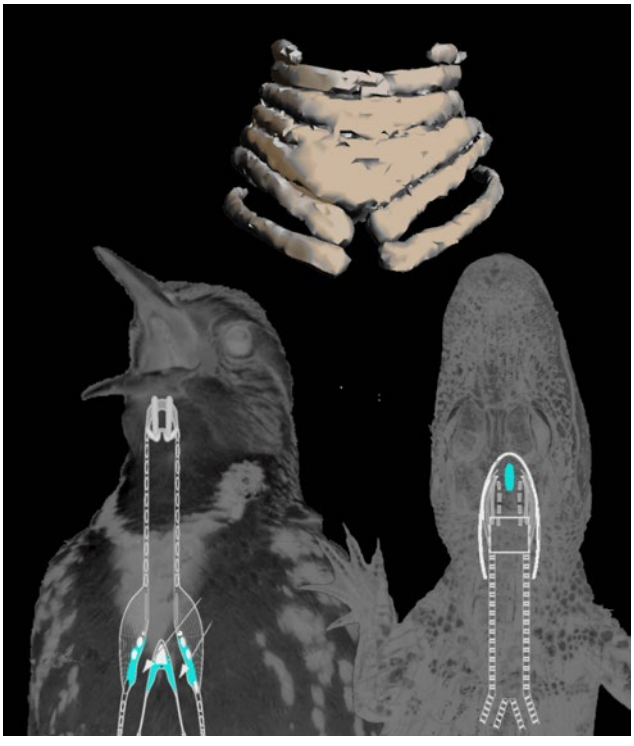
地球が以前よりも小さく感じられるようになり、グローバル化によって異なる文化的姿勢を持つ人々が接触するようになるにつれ、その結果として必然的に生じる社会的・文化的な対立をうまく調整していくことがますます重要性になっていくだろう。女性性器切除は、大きな議論の的となっているそのような文化的な慣例の1つである。今回E. Fehrらは、切除が行われている社会を教育するために、対照映画とこの問題をドラマ化した短い映画を用い、切除に対する潜在的姿勢を無作為化実験によって測定した。この短編映画は、対照映画と比べて、切除に対する意識を高め、切除に対する姿勢を良い方向に変え、中程度の持続効果を示した。文化的に物議をかもす慣例について、特定の社会内でもさまざまな考え方があることを際立たせることで、文化を変えることができるかもしれない。

10.1038/nature20100

古生物学：白亜紀の鳥類発声器

小鳥のようなさえずりからガンの地鳴きまで、鳥類は鳴管で音を発する。鳴管とは、気管が気管支に分岐する、基部の強化された骨環が特殊化したものに由来する器官である。更新世および完新世の断片的な化石、ならびに正式には記載されていない始新世の単一発見物を別にすれば、鳴管には化石記録が存在しない。今回、J. Clarkeらは、恐竜時代の鳴管を初めて記載している。これは白亜紀の南極の*Vegavis iaai*の新標本に由来するものである。*Vegavis*は、現在のカモやガンに近縁の鳥類であり、その化石鳴管の研究から、現生近縁種に似た声で鳴いていたらしいことが分かった。

10.1038/nature19852



J. CLARKE/UT AUSTIN

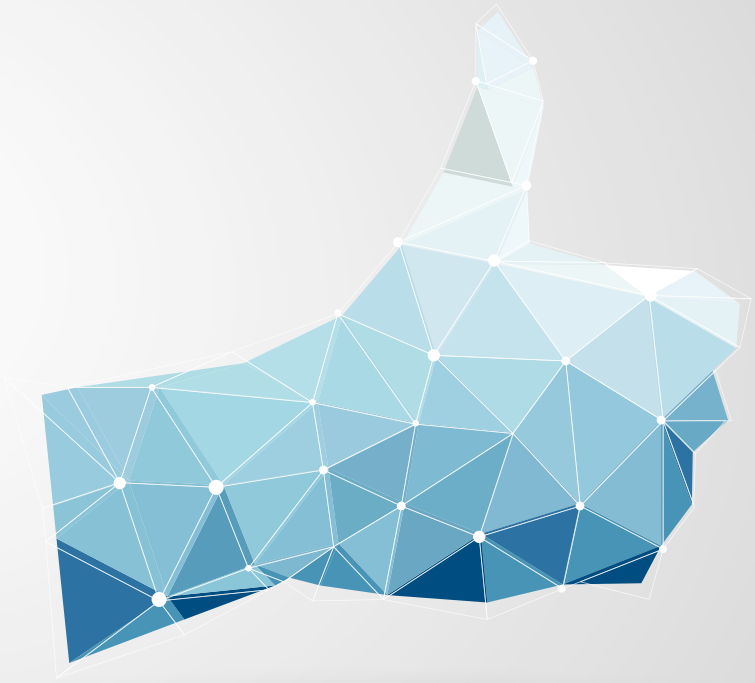
中生代の鳥類発音器官の化石によって、鳥類のさえずりや地鳴きに関する手掛かりが得られた。

©2016 Nature Japan K.K. All rights reserved.

nature ダイジェスト

FOLLOW US!

facebook.com/NatureJapan
twitter.com/naturejapan
nature.asia/jp-regist



Nature、*Nature* ダイジェスト、Nature 関連誌の最新情報をフォローしよう!

SPRINGER NATURE

EDITOR'S NOTE

コンピューターシミュレーションによる理想の鎮痛薬設計法（36ページ）に大きな期待を寄せています。がんの末期に有効な鎮痛薬はオピオイド系鎮痛薬のみであり、厚生労働省の資料によると、先進国ではオピオイド系鎮痛薬の使用量が近年大きく増加しています。その需要は今後も増え続けると予想される一方、現在使われているオピオイド系鎮痛薬には、その原料であるケシの栽培の問題や、呼吸抑制などの副作用、さらには嗜癖・乱用といった公衆衛生上の問題などの懸念があるため、嗜癖をもたらすことなく鎮痛作用を有するオピオイド系鎮痛薬の開発が続けられてきました。しかし、この開発は困難を極め、20年以上にわたる研究にもかかわらず、臨床試験まで進んだ薬剤はほとんどありません。今回開発されたPZM21は、極めて少ない成功例のうちの1つです。コンピューターシミュレーション手法が有効になった背景には構造生物学の進展があり、最近の*Nature*を見ても重要なタンパク質の構造が解かれたという論文が毎週のように掲載されています。生体内の重要な受容体の構造は、今後も次々と明らかになると予想されるため、薬剤標的としては適さないとこれまで考えられていた受容体に対し、理想的に結合する新たな化合物が今後続々と見つかることになりそうです。 EM

「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。

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、菖蒲さやか、石田みか
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

SPRINGER NATURE

シュプリンガー・ネイチャー
〒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

© 2016 Nature Japan K.K. All rights reserved.
掲載記事の無断転載を禁じます。

*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。

ネイチャー・ダイジェスト 12月号
平成28年12月1日発行 第13巻 第12号
編集発行人：大場郁子
発行所：ネイチャー・ジャパン株式会社
東京都新宿区市谷田町2-37 千代田ビル
発売所：日本出版貿易株式会社
ISSN：2189-7778

自分だけの Nature ダイジェストを始めてみませんか？

個人向けプランはいつでもどこでも読み放題！

オンラインマガジンは
バックナンバーも
読み放題で

PDF もダウンロードできて
2011 年までぜんぶ読めます！

年間購読
8,210 円（税込）

さらに
+1,000 円
で

Nature ダイジェスト・コンボなら
アプリでも
読み放題

アプリは通常価格 5,200 円（iOS/Android）
4,200 円もお得！

年間購読
9,210 円（税込）

詳しくは
nature.asia/ND-subscribe

SPRINGER NATURE