nature ダイジェスト

科学が深まる、世界が広がる

06
2016

未来をひらく虹、ナノ蛍光体

10 脳への電気刺激で運動選手の能力向上？

12 *p* 値の誤用蔓延に米国統計学会が警告

36 高脂肪食が大腸がんの発生率を高める

09 FROM 日経サイエンス
ブラックホールの自転をつかむ

www.nature.com/naturedigest

HH5800/E+/GETTY

nature ダイジェスト

#06

JUNE 2016

www.nature.com/naturedigest

2016 年 6 月 1 日発行

©2016 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。

COVER IMAGE: HH5800/E+/GETTY

NEWS FEATURE

ナノスケールの虹が世界を変える

あらゆる色の蛍光を発するウイルスサイズの粒子、ナノ蛍光体。1981 年に、大きさと形状で蛍光を厳密に調整できる粒子「量子ドット」が報告されたことに端を発し、現在は、TV ディスプレイの他、バイオイメージングやがん治療、太陽光発電などの分野から熱い視線が注がれている。

NEWS IN FOCUS

02 現生人類が「ホビット」を絶滅させた？

フローレス原人が生きていた年代が最新の発掘調査で更新され、現生人類との数万年に及ぶ共存どころか現生人類により絶滅した可能性が浮かび上がってきた。

04 巨大ウイルスにも CRISPR 様の「免疫系」が！

光学顕微鏡で観察可能なミミウイルスに、原核生物が持つ CRISPR 系に似た防御機構が見つかった。

10 脳への電気刺激で運動選手の能力向上?

頭皮を介して脳に電気刺激を加えると、運動選手の持久力が向上するらしい。この装置はすでに実用化されており、「脳ドーピング」が懸念される。

12 *p* 値の誤用の蔓延に米国統計学会が警告

科学者による *p* 値の誤用を止めるため、米国統計学会が異例の声明を出した。

13 遺伝子を限界まで削ぎ落とした人工生命

あのクレイグ・ベンターが、遺伝子わずか 473 個の人工細胞を作製した。必須遺伝子の 3 分の 1 は機能不明という。

16 43 万年前のヒト核ゲノムで判明した驚きの人類進化史

頭骨はネアンデルタール人に近いが、ミトコンドリアゲノムはデニソワ人に近い謎の旧人類の正体が判明した。

20 植物の進化を追う空前規模の種子保存バンク

気候変動に応答して植物がどのように進化するかを調べるための種子バンクが米国で創設された。

22 実験機器は「オープンハードウエア」で安価に

実験機器の設計図を無償で公開して誰でも自作できるようにする「オープンソースハードウエア」ムーブメントを盛り上げようと、スイスで会議が開かれた。

NEWS & VIEWS

34 電場で化学反応を制御する

電場で化学反応を制御できることが実証された。その反応速度は、印加電場の向きと強さの影響を受けるようだ。

36 高脂肪食が大腸がんの発生率を高める仕組み

高脂肪食を摂取すると、腸前駆細胞が幹細胞様の細胞運命をたどることが分かった。その結果、腸のサイズが変化し、腫瘍の発生率が高まると考えられる。

NEWS SCAN

09 結核を血液検査で診断
ブラックホールの自転をつかむ

EDITORIAL

39 まだ検証が必要な、電気刺激による認知機能強化

HIGHLIGHTS

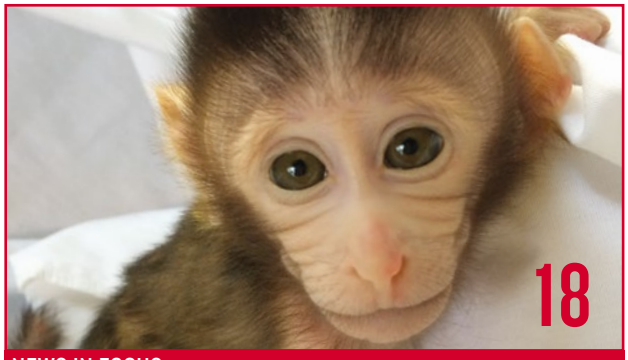
40 2016 年 4/7 ～ 4/28 号

NEWS IN FOCUS

OHIO STATE UNIVERSITY/WEXNER MEDICAL CENTER/BATTELLE

脊髄損傷患者の脳と手をつなぐ技術

思考を電気的な指令へと変換して筋肉を刺激する「神経バイパス技術」により、患者は麻痺した腕を動かせるようになった！

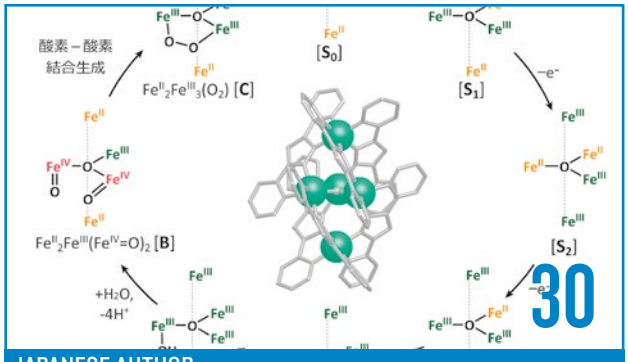


NEWS IN FOCUS

YAN-HONG NIE

科学研究に一層力を入れる中国

中国で新たな 5 カ年計画が採択され、科学技術重視の姿勢がより鮮明に示された。



JAPANESE AUTHOR

水から高効率で酸素と電子を生む鉄触媒

人工光合成の「光捕集」「水の酸化反応」「還元反応による化学燃料生成」過程の 2 番目を極めて高効率に行う触媒が開発された！

現生人類が「ホビット」を絶滅させた？

最新の発掘調査により、「ホビット」の愛称を持つフローレス原人が生きていた時代が、これまで考えられていたより数万年も前だったことが示された。

2003年にインドネシアのフローレス島で発見されたフローレス原人*Homo floresiensis*は、トールキンの小説にちなんだ「ホビット」という愛称を持つ、小柄で謎めいた化石人類だ。今回、この骨の年代が当初の推定より数万年も古いことが明らかになり、*Nature* 2016年4月21日号に報告された[1]。当初の報告に基づくと、フローレス原人は、現生人類がフローレス島にやってきた後も数万年間にわたり生き延びていたことになり、類人猿に似た点もあるこの原始的なヒト属が、現生人類とどのように共存していたかが論争の的となっていた。だが、このたびの報告により、フローレス原人が現生人類と共存していたどころか、現生人類によって絶滅に追い込まれた可能性が出てきた。

リャン・ブア（Liang Bua）洞窟でフローレス原人の骨を最初に発見した研究者たちは、これをわずか1万1000年前のものだと結論づけた。けれども、今回の発掘調査で、骨の周囲にあった多数の岩石や堆積物の年代が新たに測定され、ホビットが5万年前には姿を消していたことが明らかになった。

5万年前といえば、現生人類が東南アジアとオーストラリアを通って移動していた頃である。ウーロンゴン大学（オーストラリア）の地質年代学者Richard Robertsは、「現生人類が他の新たな土地に入ったときに何が起きたかを考えると、この年代の一致はただの偶然とは思えません」と話し、初期の現生人類がアフリカから欧州に到達して間もなくネアンデルタール人が姿を消したことを指摘する。彼は、同じウーロンゴン大学の考古学者で、2003年の発掘調査の調整にも協力したThomas Sutiknaと、レイクヘッド大学（カナダ・サンダーベイ）の古人類学者Matthew Tocheriとともに、今回の研究を主導した。

JIM WATSON/AFP/GETTY IMAGES

「ホビット」の愛称を持つフローレス原人*H. floresiensis*の頭蓋骨（中央）。

洞窟の経年変化

2003年に最初に発見されたLB1と呼ばれるフローレス原人の骨は、厚さ約6mの土砂と岩石の下から発掘された[2]。その繊細な骨は貴重な資料であり、放射性炭素年代測定を実施するわけにはいかなかった。そこで研究チームは、骨の近くに埋もれていた木炭を同時代のものと仮定して年代測定を行った。その結果、木炭は1万1000年前と比較的新しい年代のものであることが分かった[3,4]。「つまり、ホビットたちは、現生人類がフローレス島にやって来てから3万年後まで生き延びていたということになるのです」とRoberts。「私たちは頭を抱えました。話のつじつまが合わないからです」。

研究チームは、その後もリャン・ブア洞窟の発掘を続けている。主な目的は、もっと多くのフローレス原人の骨を探すことにあるが、巨大な洞窟の地質学的特徴をよりよく理解するためでもある。そして、最近の発掘調査により、以前フローレス原人の年代推定に用いた木炭が埋もれていた場所が特殊

©2016 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

フローレス原人が発見されたリャン・ブア洞窟（インドネシア・フローレス島）では考古学的発掘調査が進められている。

LIANG BUA TEAM

な状況にあったことが分かった。そこは、古い堆積物が浸食により失われた後に、ずっと新しい時代の岩石が蓄積した箇所であったのだ。

研究チームは、フローレス原人の骨と同じ堆積物層に蓄積していた岩石や土砂を新たに発掘し、いくつかの手法を用いて年代を測定したところ、10万～6万年前のものであることが明らかになった。以前の調査で発掘されたフローレス原人が製作したと思われる石器は、19万～5万年前のものと推定されており、その結果と矛盾しない年代だ。

フローレス原人がどのようにして現生人類と数万年も共存していたのかという謎は、フローレス原人の年代が大きくさかのぼったことで解決された。つまり、彼らは共存していなかったのだ。けれども、全ての謎が解明されたわけではない。フローレス原人と他の化石人類との進化的類縁関係についてはほとんど手掛かりがなく、他の化石人類と交配したのかどうかもまだ分からない。

因果関係はあるか？

フローレス原人の骨が最初に発見されたのは、2003年の発掘シーズンの終わりである。この時点でリャン・ブア洞窟の地質学的特徴に気付くのは困難だったと、Robertsは考えている。「私たちは、もっとうまくやれたでしょうか？いいえ。当時の知識では不可能でした。今の私たちはあれから10年分、先に進んでいるのです。その間、当時よりもっと多くの事実を知り、もっと多くの発掘を行ってきたのです」と彼は言う。

オックスフォード大学（英国）の考古学者Tom Highamは、最新の年代測定研究には十分な説得力があると評価し、「今回明らかになった年代は、この地域に現生人類が住んでいたことを裏付ける最も古い証拠のある年代に非常に近く、その後のフローレス原人の絶滅との因果関係を示唆している可能性があります」と話す。

Robertsも、現生人類は、おそらく乏しい資源をめぐってフローレス原人と競争したことで、彼らの絶滅に関与したのではないかと考えている。「私たちは今回、現生人類の関与を示唆する決定的な証拠を手にしましたが、これは直接的な証拠ではありません」と彼は言う。研究チームは今、最後のホビットと遭遇した可能性のある現生人類の骨を発見したいと考えている。■

（翻訳：三枝小夜子）

Did humans drive ‘hobbit’ species to extinction?
doi: 10.1038/nature.2016.19651
2016.3.30 (Published online)
Ewen Callaway

1. Sutikna, T. *et al. Nature* **532**, 366–369 (2016).
2. Brown, P. *et al. Nature* **431**, 1055–1061 (2004).
3. Morwood, M. J. *et al. Nature* **431**, 1087–1091 (2004).
4. Morwood, M. J. *et al. Nature* **437**,1012–1017 (2005).

©2016 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

巨大ウイルスにもCRISPR様の「免疫系」が！

サイズからゲノムの複雑さまで、全てが規格外な「ミミウイルス」。発見以来、ウイルスの概念を覆し続けているこの巨大ウイルスで、今度は原核生物が持つCRISPR系に似た防御機構が見つかった。

光学顕微鏡で観察できるほど巨大なウイルスとして、最初に発見されたミミウイルス。その発見者である、エクス・マルセイユ大学（フランス）の微生物学者Didier RaoultおよびBernard La Scolaを中心とする研究チームは今回、ミミウイルスに、細菌やアーキアといった原核生物（核を持たない細胞からなる生物）で広く見られる適応免疫システム「CRISPR系」に似た防御機構が存在することを見いだし、*Nature* 2016年3月10日号249ページで報告した[1]。

ミミウイルスはアメーバを宿主とするウイルスで、1992年に英国の冷却塔水から単離されたが、その大きさから当初は細菌であると見なされており、2003年になってようやくウイルスであることが明らかにされた。本体の直径は約0.4μm、これを覆う長い繊維部分を含めると全体で直径約0.75μmと極めて大きく、そのゲノムも約1.2メガ塩基（Mb）と巨大で、小型の細菌であるマイコプラズマのゲノム（約0.6Mb）の2倍に相当する。天然痘ウイルスと遠縁に当たるが、他のウイルスとは異なり、翻訳やDNAの修復に関わるタンパク質、タンパク質の折りたたみを助けるシャペロンをコードする遺伝子などを多数備えていることが分かっている。

Raoultらは、これまでに得られた知見から、ミミウイルスを生物の新たなドメインとして捉えるべきだと主張してきたが、今回の結果はこの主張をさらに支持するものであり、長く「無生物」と定義されてきたウイルスと、生物である微生物との境界線を曖昧（あいまい）にするものといえる。

Raoultは、ミミウイルスは典型的なウイルスではなく、むしろ原核生物に近いと考えている。実際、RaoultとLa Scolaらは2008年、ミミウイルスにも、原核生物と同様に別のウイルスが感染することを明らかにしている[2]。彼らは、この新ウイルスを「スプートニク（Sputnik）」と名付け、また、一連の「ウイルスに感染するウイルス」の総称として、細菌に感染するウイルスをバクテリオファージと呼ぶのにならって「ヴィロファージ（virophage）」という名称を提案した。さらに2014年には、一部のミミウイルスにのみ感染する新たなヴィロファージを発見し、これを「Zamilon」と名付けている[3]。これらの発見からRaoultは、ミミウイルスもまた、その自己複製能力を搾取するヴィロファージの感染を経験することによって、CRISPRのような防御機構を進化させてきたのではないか、という仮説を立てた。

免疫防御

細菌やアーキアは、ファージやその他の外来DNAに侵入されると、それらのDNAを切断して塩基配列の断片を自らのゲノムに取り込み、CRISPRと呼ばれる領域にその情報を「記憶」する。そして、同じ塩基配列を持つ外来DNAが再び侵入すると、CRISPRの情報をコピーしたRNAがその塩基配列を見つけ出し、次いでRNAによって運ばれてきた「Cas」と呼ばれる特殊な酵素が、RNAによって認識された外来DNAをほどいて切断することで、感染を阻止する。「CRISPR-Cas系」として知られるこの免疫機構は、ゲノムを編集する技術として現在幅広く応用されている。

ミミウイルスが、これと類似の防御機構を備えているのかどうかを明らかにするため、Raoultらは今回、計60株のミミウイルスについてゲノムを解析し、ヴィロファージZamilonの塩基配列と一致するような配列が存在するかどうか調べた。その結果、Zamilonに耐性を持つミミウイルスの系統には、やはりこのファージの塩基配列に一致する短いDNA配列があることが分かった。また、そうした配列の隣接領域には、DNAをばらしてほどくことができる酵素をコードする遺伝子が発見された。CRISPRの免疫系でも、Cas酵素をコードする遺伝子とウイルスを認識する塩基配列は隣接しており、その類似性がうかがえる。Raoultらは、今回確認された、Zamilonに対するミミウイルスの防御機構を「MIMIVIRE（mimivirus virophage resistance element；ミミウイルスのヴィロファージ耐性エレメント）」と名付けた。MIMIVIREの複数の要素について活性を遮断した実験では、ミミウイルスの

©2016 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

ヴィロファージがミミウイルスに侵入する様子を描いたイラスト。

BSIP/UIG/GETTY

Zamilonへの感受性が認められた。

Raoultによれば、ミミウイルスが資源をめぐって他の微生物やウイルスと競い合っていることを考えると、免疫系の存在は道理にかなっているという。「群集中では、ミミウイルスも原核生物と同じような課題に直面することになります。つまり、他のウイルスや原核生物と競い合わなければならないのです。個人的には、抗生物質を分泌している可能性もあると考えています」。

Raoultはかねてから、ミミウイルスが、細菌やアーキア、真核生物と並んで生物の第4のドメインを構成すると主張している。これには異論も少なくないが、彼は、今回確認されたミミウイルスの防御機構MIMIVIREは極めて古い適応であり、ミミウイルスが系統樹上で独自の枝を形成することをさらに裏付ける知見だと考えている。

1990年代に複数の原核生物ゲノム内にCRISPR配列を見いだした、アリカンテ大学（スペイン）の微生物学者Francisco Mójicaは、他のウイルスでもCRISPRの構成要素は発見されているが、それが免疫系として機能しているのかどうかは不明だと指摘する。彼は、MIMIVIREは、ミミウイルスの祖先が他の微生物から獲得した機能ではないか、と考えている。「MIMIVIREがどういったメカニズムで機能しているのか、とても興味があります。おそらく、CRISPRとはかなり違うものなのではないでしょうか」とMójicaは語る。

ロックフェラー大学（米国ニューヨーク）の細菌学者Luciano Marraffiniは、MIMIVIREがウイルスの防御機構であるとする今回のRaoultらの研究について、説得力があると評価する一方、Mójica と同様に、MIMIVIREがヴィロファージの感染を阻止する仕組みの解明が重要だと指摘する。

CRISPRの作用機序の解明が画期的なゲノム編集ツールの開発につながったように、ミミウイルスの防御機構の研究もまた、大きな驚きを秘めている可能性がある、とMarraffiniは続ける。「ミミウイルスには、生物学の概念を覆すような発見がまだまだ詰まっていることでしょう。MIMIVIREを含め、その一部は新たな応用につながる可能性があります。それはCRISPRのようなゲノム編集かもしれませんし、全く別の分野での応用かもしれません」。■

（翻訳：小林盛方）

CRISPR-like ‘immune’ system discovered in giant virus
doi: 10.1038/nature.2016.19462
2016.2.29 (Published online)
Adam Levy

1. Levasseur, A. *et al. Nature* http://dx.doi.org/10.1038/nature17146 (2016).
2. La Scola, B. *et al. Nature* **455**, 100–104 (2008).
3. Gaia, M. *et al. PLoS ONE* **9**, e94923 (2014).

©2016 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

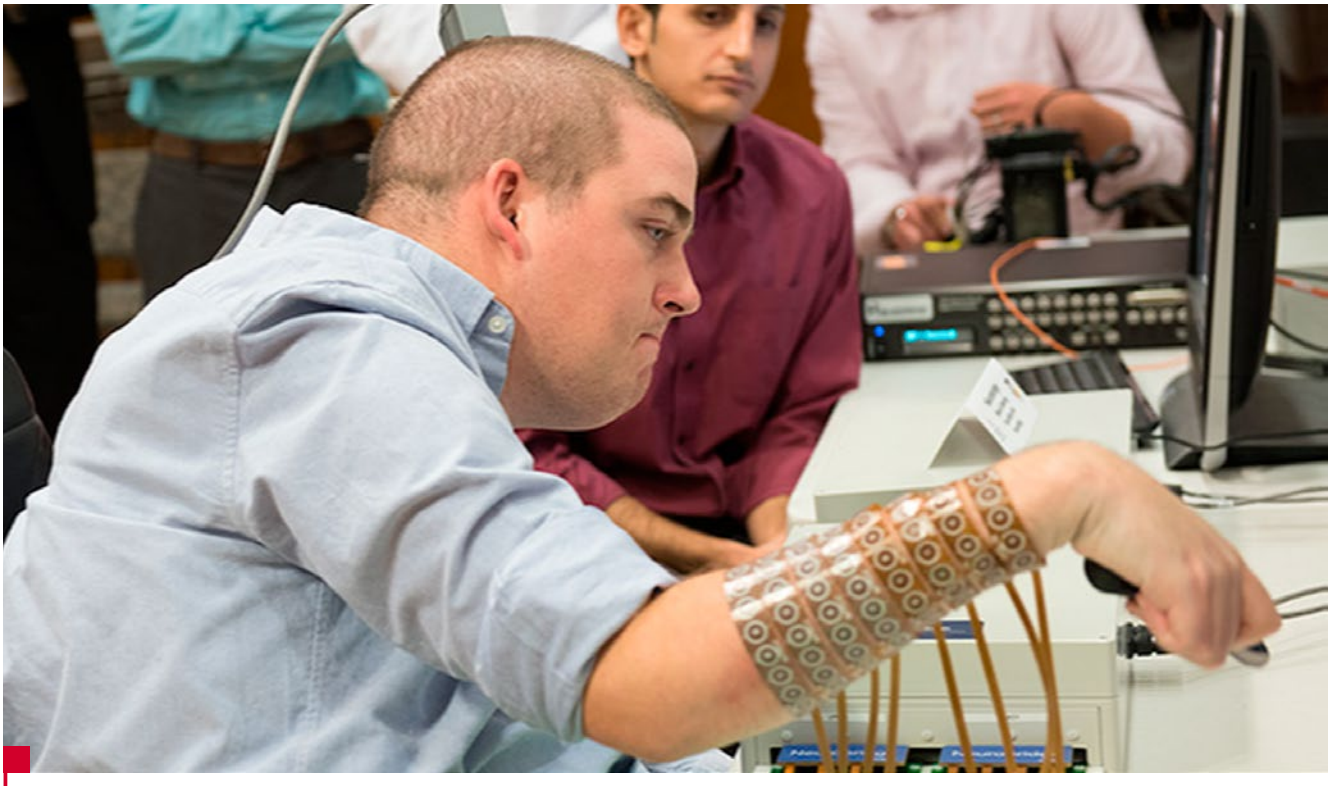
脊髄損傷患者の脳と手をつなぐ技術

脊髄損傷患者の思考を電気的な指令へと変換することで筋肉を刺激する「神経バイパス技術」が開発された。患者は、この技術によって麻痺した腕を動かせるようになった。

事故により脊髄を損傷して四肢麻痺になった男性が、脳からの信号を筋肉に伝えるシステムを利用して、右手と右手首をある程度動かせるようになったことが、*Nature* 2016年5月12日号247ページに報告された[1]。この成功は、脊髄損傷後の脳の変化についても新たな洞察をもたらした。

米国オハイオ州ダブリンに住む24歳の脊髄損傷者Ian Burkhartは、2014年に脳内にマイクロチップを埋め込む手術を受けた。このチップを実験室の装置とつなぐと、動かなかった右手と手首と指を、彼の意志で動かせるようになった。実験を行っているのは、現在ファインスタイン医学研究所（米国ニューヨーク州マンハセット）に在籍しているChad Boutonが率いる研究チームだ。

脊髄が損傷した場合、脳の神経結合がつなぎ直されて「再編成」が起こることが過去の研究から分かっている。しかし、この再編成は考えられていたほど大規模ではない可能性が、今回の研究で示唆された。「今回の成果で、期待が大いに持てました。神経結合が脊髄損傷の前後であまり変化しないなら、脊髄の損傷領域をバイパス（迂回）して脳から筋肉に信号を伝えることで、再び体を動かせるようになると思ったからです」とBouton。こうした「神経バイパス」については、以前にサルを使った実験で成功している[2]。また、人間の脳の信号を読み取ってロボット義手を操作する装置の研究も進められている[3]（*Nature* ダイジェスト 2015年



OHIO STATE UNIVERSITY/WEXNER MEDICAL CENTER/ BATTELLE

実験に参加したIan Burkhartは、このシステムを利用して右手の指を個別に動かし、手首と手に6種類の動きをさせられるようになった。

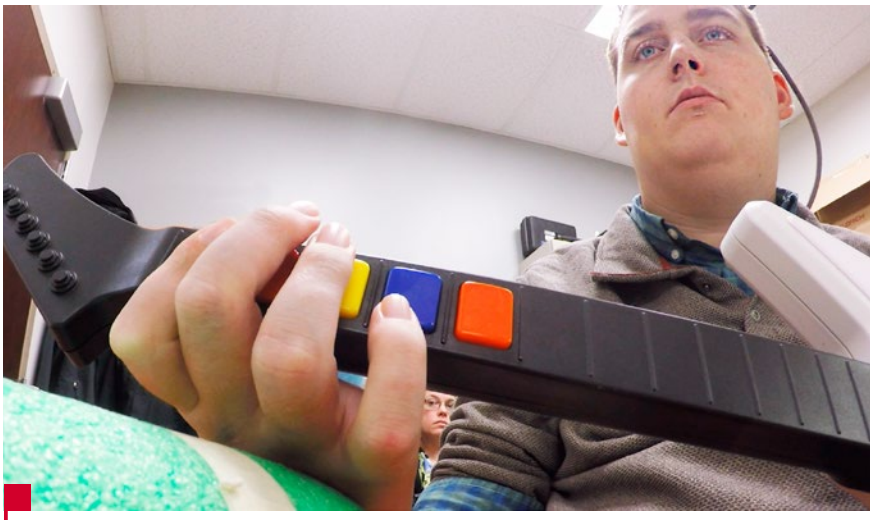
©2016 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

9月号「ペンタゴンと生命科学が手を組むとき」参照)。けれども、人間が自分の体の麻痺した部位を再び動かせるようになったのは、今回が初めてだ。

被験者のBurkhartは肩から下が麻痺しているが、肩は動かせるし、肘も少しだけ動かすことができる。彼は、19歳のときに休暇でビーチに遊びに出かけて海に飛び込み、首の骨を折った。その後、自宅からわずか25分で行くことのできるオハイオ州立大学（米国コロンバス）で、麻痺患者の体を再び動かせるようにする技術を開発している研究者がいることを知り、ボランティアとしてマイクロチップの埋め込み手術を受けることを決意した。

Boutonらはまず、Burkhartに手の動きのビデオを見せ、彼がその動きを模倣しようとするときの脳の活動をfMRI（機能的MRI）を使って測定した。これにより、手の動きと関係する運動皮質（大脳皮質のうち、運動を制御している領域）を正確に特定することができた。続いて、脳内に柔らかい素材でできたチップを埋め込む手術が行われた。チップは、Burkhartが手を動かそうとするときに脳に生じる電気活動のパターンを検出し、その信号をケーブルを介してコンピューターに送る。コンピューターでは、信号が機械学習アルゴリズムによって電気的指令へと変換される。この指令が、Burkhartの右前腕の周りに巻きつけられた、フィルム状のしなやかな電気刺激スリーブに送信されて、筋肉を刺激する。「システムをつないだ初日から、私は手を動かし、開いたり閉じたりすることができました」と彼は言う（「Ian Burkhartインタビュー」参照）。

それ以来、週3回のトレーニングセッションに参加してきたBurkhartは、今



OHIO STATE UNIVERSITY WEXNER MEDICAL CENTER/ BATTELLE

Burkhartが、ギター型コントローラーを使うテレビゲームをプレイしている様子。

Ian Burkhartインタビュー

四肢麻痺になった経緯を教えてください。

友人たちと休暇で海に遊びに行き、水に飛び込んだところ砂州に激突し、首の骨を折ったのです。事故の翌日、死ぬまで体は麻痺したままだろうと言われました。19歳なんて、怖いものなしの年齢ですよね。けれども私は、一瞬にして1人では何もできない体になってしまったのです。

初めてシステムに接続されたときに、どのように感じましたか？

システムに接続した最初の日から手を動かすことができました。手を開いたり閉じたりという、ほんの小さな動きではありますが、私は約3年間、そんな動きすらできなかったのです。脊髄を損傷していても、再び動ける日が来るかもしれないという希望がよみがえりました。私たちはそれ以来、脊髄損傷者にはできないはずのことがいくつもできるようになりました。

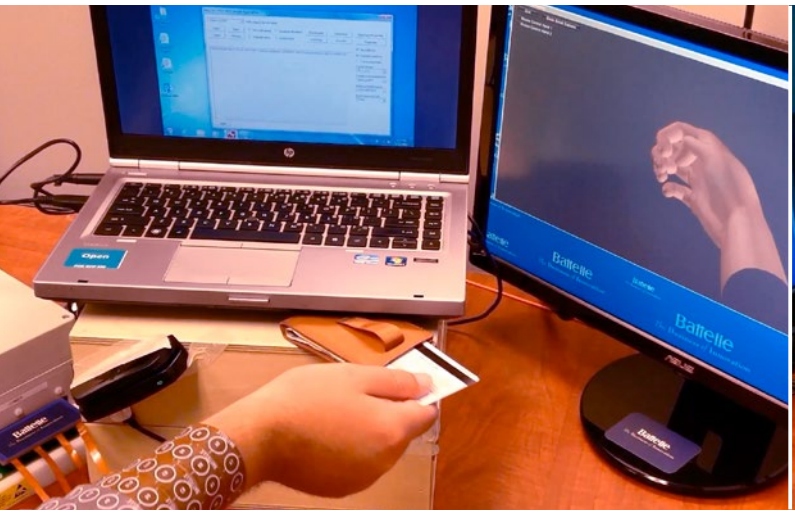
頭にアクセスポートが付いているのは不快ではありませんか？

最初のうちは頭痛がしましたし、ポートの台座部をうっかりぶつけたときは本当に痛かったです。今では、特に意識しなくなりました。台座部は小さなキャップで保護してあり、自分自身の延長のような感じです。

将来の希望は何ですか？

このシステムを家に持ち帰れるようになればいいのに、と思います。私にとって、歩けないことはさほど問題ではありません。車椅子でできることはたくさんあるからです。けれども手を使うことができれば、今よりはるかに自立した生活が送れるでしょう。とはいえ、一生家に持ち帰ることができなかったとしても、この研究に参加する機会を得られただけで満足です。とても楽しかったですし、他の人々を助けるために多くのことを成し遂げられましたから。

©2016 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.



Burkhartは、財布の中からクレジットカードを抜き出したり、カップを握ってその中身を別の容器へと移し替えたりすることもできる。ディスプレイに映し出されているのは、Burkhartの思考をもとに作り出された手の形。

OHIO STATE UNIVERSITY WEXNER MEDICAL CENTER/ BATTELLE

では指を個別に動かせるようになっただけでなく、手首と手に6種類の動きをさせられるようになった。そして、水の入ったグラスを持ち上げたり、ギター型コントローラーを使うテレビゲームをプレイできるようになった。

脳科学的知見

今回の研究から、脳が新しい状況に適応し、そうした状況を利用する能力についての知見も得られた。Boutonらとは独立に脊髄損傷者のための神経補綴を開発しているニューカッスル大学（英国）のAndrew Jacksonは、「被験者が脊髄を損傷してからの数年間、この神経回路には大して出番がなかったはずです。それなのに、他の目的に転用されることなくまだ手の動きに関係しているように思われます。興味深い結果です」と言う。

Burkhartの脳は、再び動かせようになった手の動作を、ある程度制御することができていた筋肉と連携させることも学習した。彼がものを握ったまま動かす能力は徐々に向上していて、脳活動の有意な変化と関連している。Boutonのチームが開発したアルゴリズムは、脳活動のそうした変化を記録して適応することで、被験者と一緒に効果的に学習し、その動きを微調整する。

しかし、Burkhartがこのデバイスによって得られる自由には限界がある。システムは実験室でしか使うことができず、現時点では、各セッションの開始時に再較正する必要があるからだ。「このプロセスには時間がかかり、やや技術を要します」とJackson。「私たちが目指しているのは、日によってばらつきがなく、再較正をする必要のない神経インターフェースです」。

Burkhartが物体を操作するとき、それを感じることはできない。今後、手からの感覚フィードバックを脳に戻せるようになれば、もっと上手に握力を調節したり、見えないところにあるものを持ち上げたりすることができるようになるだろう。

前述のようにBurkhartは肘と肩を動かすことができる。一方で、四肢麻痺の患者ではそうした機能が残っていない場合や、筋肉が常に収縮している場合が往々にして見られる。こうした患者にも神経バイパスが有効であるかどうかはまだ分からない。ピッツバーグ大学（米国ペンシルベニア州）神経強化研究室を率いるEllizabeth Tyler-Kabaraは、「脳信号の記録を組み合わせて筋収縮を生じさせ、手に正しい動きをさせられたのは大きな一歩ですが、私たちの研究を適応できるのはまだ一部の人々に限られます」と言う。■

（翻訳：三枝小夜子）

First paralyzed person to be ‘reanimated’ offers neuroscience insights
doi: 10.1038/nature.2016.19749
2016.4.13 (Published online)
Linda Geddes

1. Bouton, C. E. *et al. Nature* **533**, 247–250 (2016).
2. Ethier, C. *et al. Nature* **485**, 368–371 (2012).
3. Hochberg, L. *et al. Nature* **485**, 372–375 (2012).

©2016 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

結核を血液検査で診断

簡単で安くて正確、数百万人の命を救う

世界の人口の1/3が現在も結核菌に感染している。結核は主に肺を冒す病気で、体力低下や発熱、咳、胸痛などの症状が特徴だ。最新の2014年の集計では、約960万人が新たに感染し、同年の結核による死者は約150万人に上った。簡単で安く正確な結核診断法の開発が急務だが、現在最もよく使われている方法はこの3条件を全て満たしているわけではない。だが、新しく開発された血液検査は結核の流行をかなり抑えられるかもしれない。

従来の結核検査では痰に含まれる細菌のDNAを調べるが、子どもは必要なときに痰を吐き出せないこともある。また、この検査では、結核と同時にHIVに感染していると見逃すことがある。結核菌が少な過ぎて検出できない例や、肺の外にいる例があるからだ。さらに、検査には10ドル近く掛かり、開発途上国の多くでは高過ぎて使えない。こうした制約のせいで、診断遅れや未診断の患者が非常に多く、深刻な感染が治療されないまま広がっている状況だ。

2年前、世界保健機関（WHO）は改良型結核診断法の開発を呼び掛けた。それに応じて、スタンフォード大学医学部（米国）教授Purvesh Khatriの研究チームがヒトゲノムを端から端まで調べて、活動性結核を他の疾患と区別する3つの遺伝子を発見した。その後、血中でこの3つの遺伝子を検出する方法を開発した。

*Lancet Respiratory Medicine*に掲載された報告によると、この検査法は患者がHIVに同時感染していても検出でき、小児患者の86%で結核を正しく検出した。血液検査なので、診療所で実施でき、痰の検査と違って即日結果が出るなどの利点がある。診察を1回受けるだけでも途方もない負担となる途上国では、これは特に大きな意味がある。「治療はすぐに始めたいのですから」とAIDS（後天性免疫不全症候群）に取り組むエール大学医学部（米国）の教授Sheela Shinoiは言う。

この診断法は新しい患者にはまだ使われておらず、規模の拡大も難しいかもしれないが、Khatriはこの検査法の特許を出願している。検査費用は現在使われている検査の半分で済むとKhatriは考えている。Shinoiは「この3遺伝子検出法が治療現場で使われるようになれば、結核の診断が一変するでしょう」と言う。 ■

（翻訳協力：粟木瑞穂）

ブラックホールの自転をつかむ

連星ホールの解析から片方の自転速度が判明

ブラックホールは大質量であっても非常にコンパクトな天体だ。この性質の組み合わせのため、広大な宇宙空間で評価するのが難しい領域になっている。物理的な性質をより詳しく知るには、うまい測定技術を編み出す必要がある。先頃、ある国際天文学者チームが新しい方法を考案した。2つの巨大質量ブラックホールが互いの周囲を回っているブラックホール連星系の相互作用をもとに一方の自転速度を決める方法で、*Astrophysical Journal Letters*に報告された。

「OJ 287」は巨大質量ブラックホールの連星系で、地球から約35億光年の位置にある。重い方のブラックホールの質量は推定で太陽の180億倍だが、他方は1億5000万倍しかない。この劇的な違いのため、小さな方のブラックホールは、大きなブラックホールの周囲で渦巻く超高温物質の円盤を突き抜ける軌道をたどる。降着円盤を突き抜けるこの現象は12年の周期で起こり、その際に明るさが一時的に増す「アウトバースト」が生じる。降着円盤の超高温物質が発する可視光の変化として観測されてきた。

この現象の発生と、その際に小さなブラックホールの楕円軌道に生じる歳差（楕円軌道軸のずれ）は理論的に予測可能なため、天文学者たちはそれに基づいて2015年後半に生じるアウトバースト現象を予想し、同年11月と12月に2つの増光ピークを観測した。この間の光度変化を精密測定することにより、大きな方のブラックホールの自転速度を間接的に測定することに成功し、一般相対性理論で許される最大値の31%で自転していることが分かった。

従来の観測結果と合わせ、これらのデータはブラックホール連星の軌道周期が次第に短くなっていることを明確に示している。連星系が重力波を放射するにつれてエネルギーを失うからだ。時空のさざ波である重力波がブラックホールの運動からエネルギーを奪い、軌道を縮小させている。

言い換えれば、天文学者がOJ 287で目撃しているのは2つの巨大質量ブラックホールが徐々に合体していく過程だ。そしてほとんどのカップルが知っているとおり、一緒になる前段階には一時的な増光と高速旋回がつきものだ。 ■

（翻訳協力：鐘田和彦）

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

脳への電気刺激で運動選手の能力向上？

予備的研究の結果だが、頭皮を介して脳に電気刺激を加えると、運動選手の持久力が向上するらしい。この装置はすでに実用化されており、「脳ドーピング」が懸念される。

トップレベルのスキージャンプの選手は、極限に近いバランスとパワーを頼りに急勾配のスロープを滑り下り、その速度は最高で時速100kmに達する。しかし米国スキー＆スノーボード協会（USSA）は、別の筋肉、すなわち意識を訓練することによって、一流選手たちを優位に立たせようとしている。USSAのスポーツ研究グループは、ハロー・ニューロサイエンス社（Halo Neuroscience；米国カリフォルニア州サンフランシスコ）と共同で、脳に電気刺激を与えることによって、スキージャンプの選手の技術の改善を助け、成績を向上させることができるかどうかを調べているのだ。

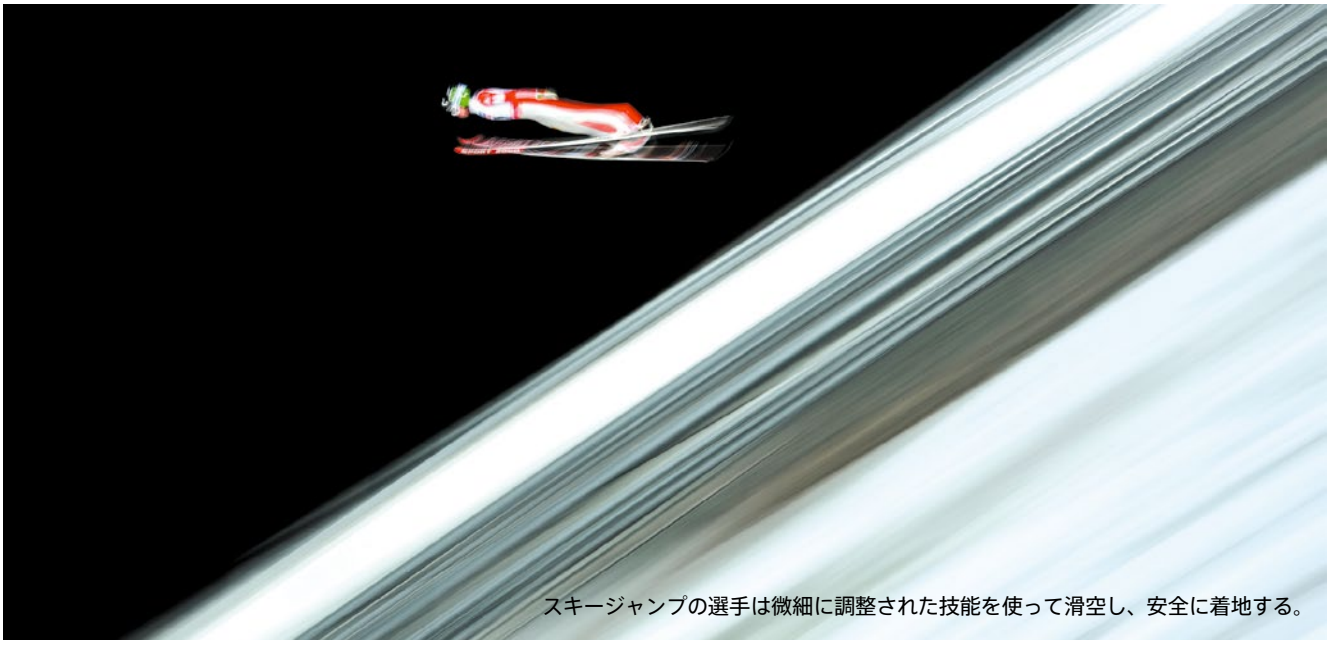
他の研究では、標的を定めた脳刺激で、運動選手の疲労感を低減できることが示唆されている[1]。このような技術により、怪我からの回復を補助できる可能性がある。また、運動選手たちは競争で優位に立つために「脳ドーピング」を試そうとするかもしれない。

しかし多くの科学者は、脳刺激には提案者たちが主張しているほどの効果はないのではないかと疑問の声をあげており、その理由として研究対象が少人数に限られていることを指摘する。「見事な結果ではあるが、それがどういう意味を持つのかまだ明確ではない」とメルボルン大学（オーストラリア）の認知心理学者Jared Horvathは述べる。

USSAはハロー社と共同で、身体的な技能を制御する脳領域である運動野に電気刺激を与える装置の有効性を調べている。ハロー社によれば、電気刺激は、技能を学習するときに脳に新しい神経接続ができるのを助けるという。同社は、オリンピック選手を含むノルディックスキージャンプの一流選手7人を被験者とした未発表の研究でその装置を使った試験を行った。

1週間に4度、2週間にわたって、スキー選手たちは不安定な板の上で垂直飛びを練習した。4人の選手は訓練中に経頭蓋直流電気刺激（tDCS）を受け、他の3人は偽の処置を受けた。偽の処置を受けたグループと比較して、刺激を受けた選手たちは最終的にジャンプ力が1.7倍向上し、運動の協調性（コーディネーション）が1.8倍改善したと、

MATTHIAS HANGST/GETTY



スキージャンプの選手は微細に調整された技能を使って滑空し、安全に着地する。

©2016 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

ハロー社は2016年2月に発表した。

USSAのハイパフォーマンス研究部長のTroy Taylorは、この結果に勇気付けられたが、研究がまだ初期段階であることを認めている。

持久力の限界を広げる

2016年3月7日に英国生理学会が開催した「優れたパフォーマンスの生物医学的基盤に関する会議（Biomedical Basis of Elite Performance 2016；英国ノッティンガム）」で発表された別の研究では、tDCSによって疲労感が低減する可能性が示唆された。ケント大学（英国カンタベリー）のスポーツ科学者Lex Maugerらは、脚の機能を制御する運動野領域を刺激すると、自転車の乗り手は疲れを感じずにより長い時間ペダルを踏めることを発見した。

研究者たちは、まず12人の訓練を受けていない有志の被験者の脳を刺激し、その後、彼らに疲れ切るまでサイクリングマシンのペダルを踏んでもらった。被験者たちは1分ごとに自分の努力のレベルを評価した。

tDCSを受けた被験者は、偽の処置を受けた人たちに比べて、平均して2分間長くペダルを踏むことができた。さらに彼らは、自分はそれほど疲れていないという評価も下していた。しかし、処置を受けたグループと対照グループの間で、心拍数あるいは筋肉の乳酸レベルの相違は見られなかった。この結果は、筋肉痛などの肉体的フィードバックではなく、脳の認識の変化が成績の改善を引き起こしたことを示唆している。

リオ・グランデ・ド・ノルテ連邦大学（ブラジル）の生物工学者Alexandre Okanoは、自転車に乗っている人の脳の側頭葉の皮質を刺激すると同様の成績改善が見られることを発見した[2]。側頭葉の皮質は身体認識や、呼吸などの自発的な機能に関係している脳領域だ。このことから、側頭葉の皮質と運動野と呼ばれる皮質領域がまだ明らかにされていないやり方で接続しているか、tDCSが脳の部位を正確に標的としていないかのどちらかが示唆される、とOkanoは言う。

これらの結果は、脳が体からのフィードバックを分析して筋肉をスローダウンさせて疲労を防ぎ、激しい活動を管理している、という考え方を裏付けるものだと、バーク医学研究所（米国ニューヨーク州ホワイトプレインズ）の神経生理学者Dylan Edwardsは言う[3]。「これ以上できないほど激しく運動していると思っているときでも、常にいくらか余力が残っているのです」と彼は言う。

慎重を要する実験

しかしHorvathは、脳刺激の長期的影響についてはほとんど分かっていないと、警告を発する。また、運動成績を改善するという技術の可能性に対して懐疑的な人々もいる。ロンドン大学ユニバーシティカレッジ（英国）の神経科学者Vincent Walshは、tDCSの研究で使われる方法は研究グループ間で異なっていることが多く、最適とは言えない場合もあるのではないかと述べる。

例えば、Maugerの研究チームが使ったかなり強い電気刺激は、時として脳の活動に複雑な、そして意図しない影響を与える場合があることが分かっている[4]。

このような実験を再現するのは、脳刺激に対する被験者の反応の仕方にばらつきがあるため難しい。全く反応しない人もいれば、ある方法で刺激されたときだけ反応する人もいるかもしれない。さらに、ある個人の反応ですら、日によって変わることもあり得る。Edwardsは、もしtDCSが治療やその他の目的で使われるなら、こうした相違を調べることは重要だと言う。「我々は脳刺激の個別化処方に向かって進んでいるのです」と彼は言う。

それにもかかわらず、スポーツでのtDCSの使用は増加する可能性が高い。例えば、運動野を刺激すると器用さが増すようで、テレビゲームをする人は素早くこの技術に飛びついた。しかも刺激装置を手に入れるのがどんどん容易になっている。ハロー社は、運動能力の改善という明確な目的を持つ装置を市場に出し始めているのだ。

Taylorは、運動選手が脳刺激を使用することは、彼らがレース前に持久力を上げるために炭水化物を摂取するのと似ていると言う。「脳刺激は学習能力に便乗しているだけなのです。人工的な何かを体内に入れているわけではありません」と彼は説明する。

しかしEdwardsは、tDCS装置が手に入るようになると、運動選手たちが「脳ドーピング」を試みるようになるのではないかと懸念する。その使用を検出する方法がないということが使用理由の1つとなる。「もしこれが現実になるなら、オリンピックでは脳ドーピングを考慮に入れておくべきです」と彼は述べる。■

（翻訳：古川奈々子）

Performance boost paves way for ‘brain doping’
Vol. 531 (283–284) | 2016.3.17
Sara Reardon

1. Cogiamanian, F. *et al. Eur. J. Neurosci.* **26**, 242–249 (2007).
2. Okano, A. H. *et al. Br. J. Sports Med.* **49**, 1213–1218 (2015).
3. Noakes, T. D. *Sports Med.* **37**, 374–377 (2007).
4. Batsikadze, G. *et al. J. Physiol.* **591**, 1987–2000 (2013).

©2016 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

*p*値の誤用の蔓延に米国統計学会が警告

科学者による*p*値の誤用を止めるため、米国統計学会（ASA）が異例の声明を出した。

2016年3月8日、米国統計学会（American Statistical Association；ASA）は、科学者の間で*p*値の誤用が蔓延していることが、多くの研究成果を再現できないものにする一因になっていると警告した。ASAは、科学的証拠の強さを判断するために広く用いられている*p*値について、「*p*値では、仮説が真であるか否か、あるいは、結果が重要であるか否かの判断はできない」として、その利用法の指針を発表するという異例の動きに出た。

ASAの常任理事Ron Wasserstein によると、同学会がこうした基礎的事項について明確な提言を行ったのは177年の歴史上初めてのことであるという。その背景には、統計学全般が疑われるような形で*p*値が誤用されていることに、ASAのメンバーが懸念を募らせていることがある。

この声明で、ASAは研究者に対して、*p*値のみを根拠に科学的な結論を導き出したり政策を決定したりするのは避けるようにと助言している（R. L. Wasserstein and N. A. Lazar *Am. Stat.* http://doi.org/bc4d; 2016）。研究者は、統計的に有意な結果を生じるデータ分析だけでなく、その研究で行った全ての統計的検定とデータ収集に関する選択についても記述しなければならない。それを怠ると、本当は頑健ではない結果にもかかわらず、不当に頑健性を持つように見えてしまう可能性があるからだ。

Public Library of Sicence；*PLOS*の編集長であるVeronique Kiermerは、ASAの声明は、*p*値への過度の依存に対する長年の懸念に重みを添え、問題打開のための見通しを示したと評価する。彼女はまた、「統計学の専門家たちが、専門外の分野の文献が抱えている問題に積極的に関わったという点でも、非常に重要な声明です」と言う。

*p*値は一般に、「2つのグループの間に差はない」「2つの特徴の間に相関関係はない」などの前提に立つ「帰無仮説」を検定（して棄却）するために用いられる。*p*値は、帰無仮説が真であると仮定したときに2グループ間の差が偶然生じる確率であり、*p*値が小さいほど、観察された値の組み合わせが偶然に生じる確率は小さくなる。一般に、*p*値が0.05未満であれば、その知見は統計的に有意であり、論文を発表してよいと理解されている。

けれどもASAの声明は、必ずしもそうではないと指摘する。*p*値が0.05ということは、その仮説が95％の確率で正しいことを意味するものではない。これは、帰無仮説が真であり、他の全ての仮定が正しいならば、観察されたような極端な結果が得られる確率が5%あることを意味する。そしてまた、*p*値は知見の重要性を示すものでもない。例えば、実際は疾患を治療する作用がない薬物であっても、統計分析の結果では患者の血糖値に有意な影響を及ぼしている場合もある。

ダナ・ファーバーがん研究所（米国マサチューセッツ州ボストン）の生物統計学者Giovanni Parmigianiは、*p*値から得られる情報についての誤解は多くの教科書や実践マニュアルに見受けられ、もっと早いうちに軌道修正するべきだったと言う。「20年前に声明を出していたら、生物医学研究は今よりもっと良いものになっていたでしょう」。

統計学者の苛立ち

*p*値の利用法への批判は新しいものではない。2011年には、研究者たちが、偽陽性についての意識を高めることを目的としてある統計分析を行った。「ビートルズの音楽を聴くことは学生を若返らせる」という研究で統計的に有意な知見を導いてみせたのだ（J.P. Simmons *et al. Psychol. Sci.* **22**, 1359-1366; 2011）。また2015年には、ドキュメンタリー映画製作者が意図的にお粗末な臨床試験を行い、*p*値が0.05未満になるように分析を行って、「チョコレートを食べることはダイエットに有効」という結果が得られたと発表して話題になった（著者らはその後、種明かしをして論文を撤回した）。

カリフォルニア大学デービス校の心理学者で、*Social Psychological and Personality Science*の編集者であるSimine Vazireは、ASAの声明を知った科学者たちは、論文を執筆する際には自分が行った統計分析を全て開示す

©2016 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

るべきだと思うようになるだろう、と考えている。「ASAが声明を出したことで、統計学者は『この情報なしにp値を解釈してはいけない』と言いやすくなり、人々はp値を誤用している論文に疑いの目を向けるようになるでしょう」と彼女は言う。

ある科学誌は、p値を使った論文の発表を禁止するという思い切った対策を打っている。スローン・ケタリング記念がんセンター（米国ニューヨーク）の生物統計学者Andrew Vickersは、この科学誌の試みを、交通事故を減らすために自動車を運転しないように呼びかけるようなもので、逆効果かもしれないと言う。おそらく、彼らが本当に呼びかけたい人々の多くがこのメッセージを無視するからだ。Vickersは、「統計をレシピではなく科学として扱う」ことを研究者に教えるべきだと言う。

しかし、コロンビア大学（米国ニューヨーク）の統計学者Andrew Gelmanは、p値についての理解が深まったとしても、統計を利用して、あり得ないレベルの確実性を作り出したいという人間の衝動がなくなることはないと警告する。「人間は、現実には手にすることができないものを追い求めます」と彼は言う。「確かさが欲しいのです」。■

（翻訳：三枝小夜子）

Statisticians issue warning on *p* values
Vol. 531 (151) | 2016.3.10
Monya Baker

遺伝子を限界まで削ぎ落とした人工生命

ゲノム編集で生命の構成要素が操作可能になった中、あのクレイグ・ベンターが、ゲノム設計という手法で遺伝子わずか473個の人工細胞を作製した。驚いたことにその必須遺伝子の3分の1は機能不明だ。

ゲノミクス研究者であり起業家としても有名なCraig Venterが、あらゆる既知の独立した生物の中で最小のゲノムを持つ人工細胞を作り出した。その遺伝子の数はわずか473個。Venterのチームは20年前から、生命体の構成を最小限まで削ぎ落とそう、言い換えればゼロから生命体を設計することを目指してきたが、今回の成果はその道のりの大きな節目（ふしめ）となるものだ。

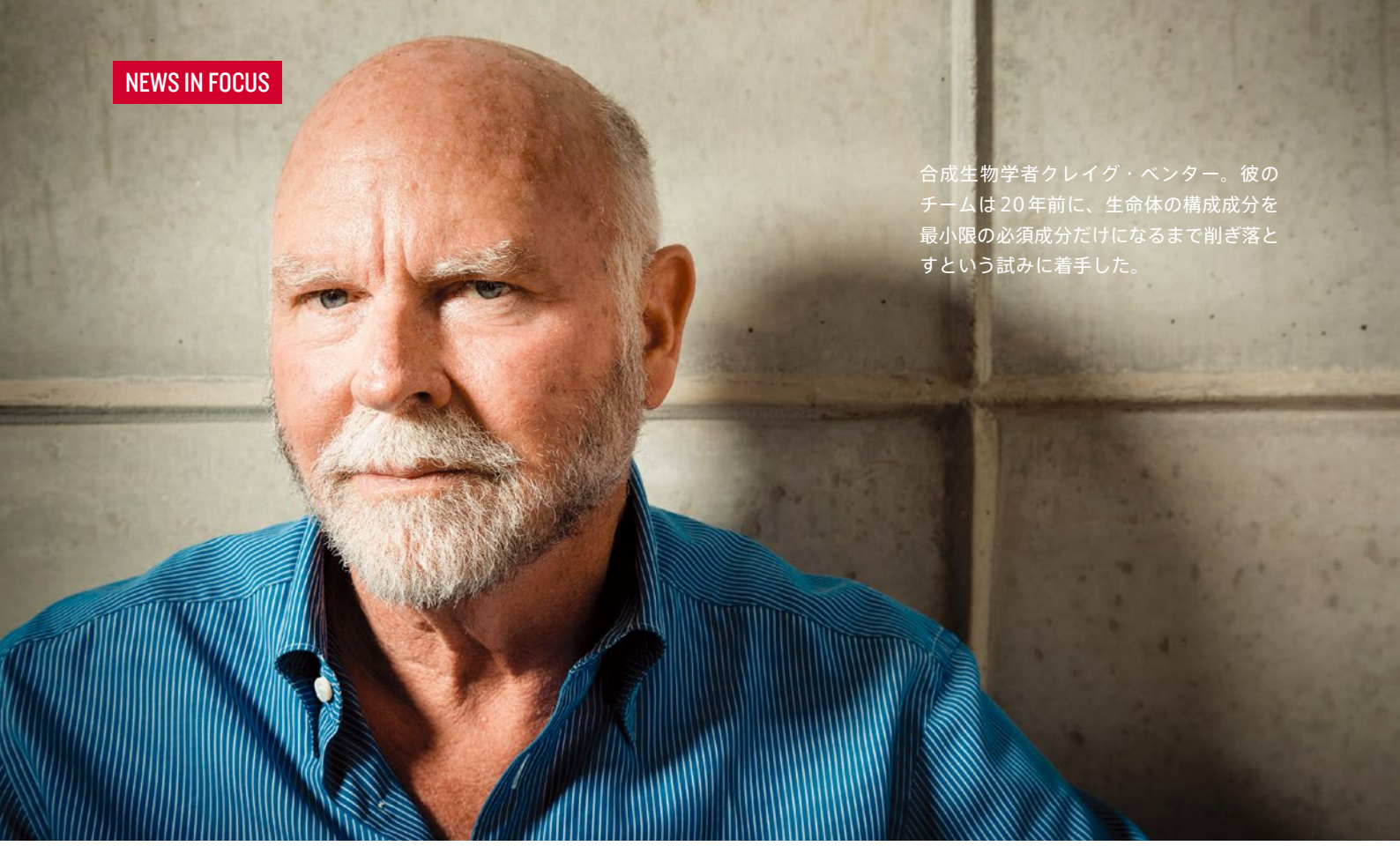
Venterは今回の成果について、薬剤や燃料などを生産するためにカスタマイズした細胞を創出する時代が到来したことを告げるものだと話す。彼はすでに、人工細胞を使って工業製品を作ることを目指す会社を共同で設立している。しかし、「遺伝子編集」という、ゲノムを比較的容易かつ選択的に操作できる強力な技術が爆発的に普及している現状を考えると、ささやかな疑問が生まれる。ゲノムを簡単に操作できる時代になったのに、なぜわざわざ苦労して新しい生命体を作ろうとするのだろうか。

J・クレイグ・ベンター研究所（米国カリフォルニア州ラホヤ）のVenterのチームは、2010年に初めての「人工細胞」を作ったと報告した[1]。この人工細胞は、既存の細菌ゲノムをコピーして、それを別の細胞に移植したものだった。だが、今回の「ミニマル細胞」はそれとは異なり、類似のゲノムを持つ生物は自然界に存在しない。Venterによれば、この細胞は新しく生まれたばかりの人工の生物種だという。この成果は*Science* 2016年3月24日号に掲載された[2]。

「全ゲノムを組み立てるという発想には、合成生物学の夢と期待が込められています」と、ロンドン大学インペリアルカレッジ（英国）の合成生物学者Paul Freemontは言う（彼は今回の研究には参加していない）。

ゼロからのゲノムの設計と合成はいまだにニッチな研究課題であり、技術的な要求も厳しい。対照的に、ゲノム編集技術の利用は右肩上がりに増えており、その最も有名なツールであるCRISPR-Cas9系はすでに、工業や農業、医療の分野に広く浸透していると、ハーバード大学医学系大学院（米国マサチューセッツ州ボストン）のゲノム科学者George Churchは指摘する。彼自身もCRISPRを使って研究をしており、「CRISPRは簡単で、あっという間に行き渡り、現在これの使用者は少

©2016 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.



合成生物学者クレイグ・ベンター。彼のチームは20年前に、生命体の構成成分を最小限の必須成分だけになるまで削ぎ落とすという試みに着手した。

MICHAEL LEWIS/CORBIS OUTLINE

なくとも3万人はいます」と話す。

微生物学者らが細菌免疫系（最終的にCRISPRと名付けられ、ゲノム編集ツールとなった）の特性解析を始めたのと同じ頃、Venterのチームは、生命体の構成要素を必要最小限まで削ぎ落とすという課題に取り組み始めた。1995年の*Science*の論文[3]でVenterらは、細菌*Mycoplasma genitalium*の塩基配列の解読と、その470個の遺伝子をマッピングしたことを報告した。この細菌は有性生殖を行い、既知のあらゆる自由生活生物の中で最小のゲノムを持っている。その後Venterらは、遺伝子を1個ずつ不活性化しては、*M. genitalium*がまだ生物として機能できるかどうかを調べるという作業を繰り返して、必須と思われる遺伝子を375個まで絞り込んだ。

Venterらの考えを試す方法の1つは、この375個の遺伝子だけを持つ生命体を作り出すことだ。そこでVenterは、親しい研究仲間のClyde HutchisonやHamilton Smithらとともに、化学的に合成したDNA断片を互いにつなぎ合わせることで最小ゲノムを組み立てようとした。この試みには新しい技術の開発が必要だったが、彼らは2008年までに、*M. genitalium*のゲノムと本質的に同じ「完全なコピー」を合成DNA断片を組み合わせて作り出す技術を開発した[4]。このコピーゲノムには、機能を持たない「透かし」のDNA配列も数十個組み込まれた。

しかし、天然の*M. genitalium*細胞は増殖速度が遅いため、その後Venterらは増殖速度の速い*Mycoplasma mycoides*に切り替えた。Venterらはまず、*M. mycoides*のゲノムを合成し、その中に自分たちの名前や有名な格言を「透かし」にして刻み込んだ。次に、ゲノムを取り出して空になった別の細菌に、その合成ゲノムを移植した。

その結果出来上がった「JCVI-syn1.0」細胞は、2010年に論文として発表され[1]、「合成生物学の夜明けをもたらした」などと大々的に持ち上げられた（この成果を受けて、バラク・オバマ米国大統領は生命倫理の再検討に取りかかり、バチカンはVenterの「生命を創造した」とする主張に疑義を唱えた）。しかしJCVI-syn1.0のゲノムは、ゼロから設計されたのではなく、既存のゲノムプランをコピーして組み立てられたものだった。また、そのゲノムのDNAは100万塩基以上もあり、「ミニマル（必要最小限）」とは言えないサイズだった。

Venterのチームは、最小限のゲノムを設計するという長年の目標を達成するため、外部から供給できる栄養素の

©2016 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

産生を担う遺伝子群や、他の遺伝的な「がらくた」を排除していった。そして、48万3000塩基の長さで遺伝子471個を含む*M. mycoides*染色体を設計し、合成したが、この手順では生存能力のある細菌ができなかった。

そこでVenterらは、さらに策を練り、「設計－組み立て－検証（design-build-and-test）」サイクル法を開発した。*M. mycoides*のゲノムを8つのDNA断片に分解し、それらをさまざまに組み合わせ、どの組み合わせで生存能力のある細菌ができ上がるかを調べるという方法だ。こうして各サイクルから得た情報をもとに、次回のゲノム設計時にどの遺伝子を入れるかを決めるのである。この作業の過程で、タンパク質をコードしていないが、必須な遺伝子の発現を管理するために必要なDNA配列が明らかになった。また、同一の必須な働きをする2個の遺伝子の存在も明らかになった。こうした遺伝子対は片方ずつ欠失させても影響が出ないため、誤って、「どちらもなくても構わない」と見なしてしまっていた。

Venterらは最終的に、53万1000塩基で473個の遺伝子という設計図にたどり着いた。これが人工細胞「JCVI-syn3.0」となった（中間段階にあたる「JCVI-syn2.0」はスリム化が足りなかった）。syn3.0の細胞倍加時間は3時間で、これは*M. mycoides*の1時間や*M. genitalium*の18時間などと比べてまずまずの値である。

「著名な物理学者リチャード・ファインマンは、『自分に作れないものを理解できるわけがない』という言葉を残していますが、この原則は今回の話にも当てはまります」と、スイス連邦工科大学（ETH；チューリッヒ）の合成生物学者Martin Fussenegger は話す。

JCVI-syn3.0の各細胞に含まれる遺伝子は、わずか473個だ。

THOMAS DEERINCK & MARK ELLISMAN/NCMIR/UCSD

「現在は、遺伝子を加えて何が起こるかを見ることが可能なのです」。

syn3.0の必須遺伝子は、栄養素のほぼ全てが培地で供給されるため、タンパク質産生やDNA複製、細胞膜系の構築などの、細胞の働きに関与する遺伝子の集まりになる傾向にあったが、Venterのチームは、149個の機能を特定できなかったという。それらの遺伝子の多くは、ヒトなど細菌以外の生物でも見つかっている。「必須な遺伝子群のうち、3分の1の機能が分からないのです。我々は現在、この問題を解こうとしているところです」とVenterは話す。

Fussenegger はこれを知っていたく感動しており、「我々はこれまで地球上のさまざまな生物の塩基配列を解読してきたのに、生命に最も不可欠な149個の遺伝子の機能がまだ分からないのです！ 私が今、最も興味を持っている問題です」と話す。

syn3.0が合成生物学に今後どんな影響を及ぼしていくかは、まだ誰にも分からない。それについてChurchは、1924年に世界初のエベレスト登頂を目指して頂上付近で死亡した英国の登山家を引き合いに出し、こう述べた。「私は、syn3.0の存在はジョージ・マロリーの言葉のようなものだと思っています。彼はエベレストに登る理由を聞かれて、『そこにエベレストがあるからだ』と答えました」。

Churchによれば、必要な遺伝的変更が少ない大半の応用例では、今後もゲノム編集技術が主要な選択肢になるだろうが、ゲノム全体を再コード化して新しいアミノ酸を組み込むような特殊な応用例では、ゲノム設計が役に立つだろうという。またFussenegger は、医療にはゲノム編集が適しているが、ゲノムがどのように進化したかといった生物学の根本的疑問に関心を持つ研究者は、ゼロからのゲノム構築に心惹かれるはずだと考えている。

syn3.0のゲノムは、確かにゲノム設計という新しい手法で作られた。だが、機能するゲノムを構築する方法を根本的に理解した上で設計されたのではなく、試行錯誤によって設計されたものであり、Venter自身もこれを認めている。しかし彼は、改良がさらに進むことを期待しており、いずれは「ゼロからのゲノム合成」が生命操作の方法として推奨されるようになると考えている。「ゲノムを少しだけ変更したい場合には、CRISPRが優秀なツールとなります。しかし、本気で何か新しいものを創造したい、例えば生命を設計してみたいと思った場合、CRISPRはツールとして力不足でしょう」と彼は話す。 ■

（翻訳：船田晶子）

Race to design life heats up
Vol. 531 (557–558) | 2016.3.31
Ewen Callaway

1. Gibson, D. G. *et al. Science* **329**, 52–56 (2010).
2. Hutchison, C. A. III *et al. Science* **351**, aad6253 (2016).
3. Fraser, C. M. *et al. Science* **270**, 397–404 (1995).
4. Gibson, D. G. *et al. Science* **319**, 1215–1220 (2008).

©2016 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

43万年前のヒト核ゲノムで判明した驚きの人類進化史

43万年前の謎の旧人類シマ人の核DNAの配列が解読された。シマ人の正体が判明したのと同時に、現生人類とネアンデルタール人の種分岐が想定外に古かったことも分かった。

ある旧人類のゲノム配列解読プロジェクトの結果が、*Nature* 2016年3月24日号504ページに発表された[1]。このプロジェクトの解読結果は、「世界一ぜいたく」な内容かもしれない。解読されたDNAは43万年前の骨から得られたもので、これまでに塩基配列解読が行われたヒトゲノムでは最古のものだ。この成果を発表した研究チームは、その骨に含まれるわずか0.1％の核ゲノムを解読するために、現生人類のゲノムを何十回も明らかにするのに相当する生データを得て、そのほとんどを破棄した。しかし、大量のゲノム配列解読とデータ破棄は必要なことだった。というのも、その DNAは分解と汚染に見舞われており、不要な情報を特定して解読データから排除していく必要があったからだ。

マックス・プランク進化人類学研究所（ドイツ・ライプツィヒ）の分子生物学者Matthias Meyerらは、そうした過程を経て、スペイン北部の洞窟から出土したその骨が初期のネアンデルタール人のものであることを明らかにした。さらには、現生人類の大昔の祖先がネアンデルタール人の系統から分かれた年代も、これまでの推測値より大幅にさかのぼることとなった。

JAVIER TRUEBA, MADRID SCIENTIFIC FILMS

デンマーク自然史博物館（コペンハーゲン）で古代のDNAを研究しているLudovic Orlandoは、「こんなに骨の折れる仕事に着手したことだけでも十分に野心的なことなのに、それをやり遂げるなんて感動的です。これで、やれることはほぼやり尽くしたといえます」と称える。

この骨は、スペイン・アタプエルカ山中の深さ13mの竪穴「シマ・デ・ロス・ウエソス（スペイン語で『骨の穴』の意）」で発見されたことから、シマ人として知られている。シマほど重要な遺跡や興味深い遺跡はめったにない。少なくとも28人の骨が、数十頭のホラアナグマやその他の動物の骨と一緒に埋まっていたのだ。シマ人たちは転落死したのかもしれないが、そこに埋められたのだと考える研究者もいる。

シマ人の頭骨には、ネアンデルタール人に典型的な形質がいくつか確認できる。その1つが、眉弓の隆起のきざしだ。しかし、それ以外の特徴やさまざまな研究結果では、シマ人の年代が約60万年前とも40万年前とも示唆され、確定できずにいた。そのため多くの研究者は、シマ人がネアンデルタール人ではなく、さらに古い種であるホモ・ハイデルベルゲンシスに属するのではないかと考えていた。

今回の核ゲノムの解析結果により、この混乱が収束に向かいそうだ。Meyerと共同研究者Svante Pääboを中心とするチームは2013年に、シ

©2016 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

マ人の大腿骨からミトコンドリア（エネルギーを産生する細胞小器官）のゲノムを回収し、その配列を明らかにしていた[2]。細胞内に存在するミトコンドリアゲノムのコピー数は、核DNAよりもはるかに多い。この論文で、シマ人の少なくとも1人（この大腿骨の持ち主）は、欧州のネアンデルタール人よりも、デニソワ人と呼ばれる集団の近縁だったことが示唆された。

何千kmも離れたシベリアで発見されたデニソワ人とのミトコンドリア上の関係が明らかになると、混乱は最高潮に達した。そこで研究チームは、骨の核DNAが回収されれば全てが明らかになると考えた。核DNAには、母系からしか伝わらないミトコンドリアDNAよりも多くの祖先系統が表れるからだ。

ロンドン大学ユニバーシティカレッジ（UCL；英国）の古人類学者Maria Martinón-Torresは、「43万年前のものからミトコンドリアと核のDNAが回収されたというのは、素晴らしいニュースです。まるでSFのようで、驚いています」と話す。

43万年前の「シマ」の大腿骨の粉末。

JAVIER TRUEBA, MADRID SCIENTIFIC FILMS

核DNAの回収

Meyerらは、異なる個人のものと考えられる5点のシマ人標本から核とミトコンドリアのDNAを集めることに成功した。Meyerによれば、その成功の大きな要因は、2006年以来、シマ・デ・ロス・ウエソスから出土した歯と肩甲骨の組織を考古学者が用心深く冷蔵し、古いDNAを保存していたことにあるという。分子解析技術の進歩を待っていたのだ。

3月14日付で*Nature*オンライン版に掲載された論文[1]でMeyerらは、核DNAの解読により、シマ人が実は初期のネアンデルタール人であり、ネアンデルタール人とデニソワ人の分岐は47万3000～38万1000年前であったと結論している。さらに、現生人類の祖先がネアンデルタール人の祖先から分かれた年代は76万5000～55万年前であることも示唆された。この結果は、ネアンデルタール人の祖先に当たるホモ・ハイデルベルゲンシスが、現生人類とネアンデルタール人の共通祖先であるとする説を否定するものだ。ホモ・ハイデルベルゲンシスが欧州、アフリカ、アジアで生存していたのは60万～25万年前と考えられている。

Martinón-Torresは、約90万～70万年前に生きていた集団をただちに探すべきだと主張する。スペインでは1994年に90万年前の骨、ホモ・アンテセッサーが発見されている[3]。これに近い標本がアフリカか中東で発見されれば、ホモ・アンテセッサーが共通祖先の最有力候補になる、とMartinón-Torresは考えている。

一方、研究チームの最新のミトコンドリア配列は、シマ人とデニソワ人との不可解なつながりを再確認している。Meyerによれば、初期のネアンデルタール人であるシマ人が持っていたミトコンドリアDNAはデニソワ人にも確認されたが、後のネアンデルタール人には存在しないという。それが失われたのは偶然かもしれないが、Meyerは現在、アフリカ発の未知の種がユーラシアに移動してネアンデルタール人と混血し、ミトコンドリアDNAの系統が入れ替わったという仮説を支持している（この説を支持するように、約50万年前と25万年前の2回にわたり、アフリカからユーラシアに石器技術が広がっている）。

新しいデータなしにこの種の多数の仮説を排除していくのは難しい、とMeyerは話す。シマ人の全ゲノムもしくはほぼ完全なゲノム、または他の初期ネアンデルタール人の遺伝学的なデータが必要になるだろう。

自然史博物館（英国ロンドン）の古人類学者Chris Stringerは、「その全てを明らかにしようとする研究は興味深く、私たちは目が離せません」と話す。これほどの古い核DNAが回収されたことで、さらに古い時代のDNAも分析可能になることが期待されるという。「年代の解明は過去10万年から抜け出せずにいましたが、人類の系統樹のさらに深部の年代をDNAから知ることが実際にできるようになってきたのです」とStringerは語る。■

（翻訳：小林盛方）

Ancient DNA pinpoints dawn of Neanderthals
Vol. 531 (286) | 2016.3.17
Ewen Callaway

1. Meyer, M. *et al. Nature* **531**, 504–507 (2016).
2. Meyer, M.*et al. Nature* **505**, 403–406(2014).
3. Carbonell, E. *et al. Nature* **452**, 465–469 (2008).

©2016 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

YAN-HONG NIE

中国は研究用サルを豊富に持ち、それが中国の神経科学研究を支えている。

科学研究に一層力を入れる中国

中国で新たな5カ年計画が採択され、科学技術重視の姿勢がより鮮明になった。中国で2020年までに成長が見込まれる分野は、海洋学、脳科学、幹細胞研究だ。

中国の全国人民代表大会で2016年3月16日、2020年までの第13次5カ年計画が採択された。同計画は、5つの発展理念の1番目に「創新」（イノベーション）を掲げ、科学技術による革新が国の発展の原動力であるという方針を打ち出している。中国は、経済の減速、南シナ海での地政学的緊張など難しい時期にあるが、科学技術研究開発と環境汚染対策にはこれまで以上に力を入れる姿勢を鮮明にした。

米国の研究開発専門誌によると、中国の国内総研究開発費は、伸び率こそかなり鈍化したものの、年率6～8%ほどで増加し続けていて、2020年代後半にも米国を抜いて世界一になるとみられる。2015年までの第12次5カ年計画では、国内総研究開発費をGDPの2.2%にすることが中国政府の目標であり、2014年の実績は約1.9%だった。中国政府は2020年までにこれをさらにGDPの2.5%に増やすという目標を掲げている（2014年の実績は、米国が約2.8%、日本は約3.4%）。今後5年間の中国の科学研究を方向付けそうな研究分野について、中国の科学者たちにその動向を取材した。

深海探査

2012年、研究用潜水艇「蛟龍（ジャオロン）」号が2人の乗員を乗せて水深7000mを超える深さに達し、中国は、超深海帯に到達できる先進国の仲間入りを果たした。超深海帯とは海洋の最深部で、水深6000m以上を指す。中国科学技術部が2016年2月に発表した計画によると、中国は今後5年間で有人潜水艇1隻と無人潜水艇1隻を建造する。いずれもマリアナ海溝の最深部である水深1万1000mに到達できるという。上海海洋大学深淵科学技術研究センターの崔維成（Cui Weicheng）は「中国の深海技術にとって、これからの5年間は黄金時代になるでしょう」と話す。

無人潜水艇は、米国の先進的な無人潜水艇「ネレウス」に似たものになるだろうという。ネレウスは、2014年に潜航中に水圧で破壊され、後継の潜水艇が建造される予定はない。一方の有人潜水艇は、少なくとも2人の乗員が乗ることができる。2012年に映画監督のジェームズ・キャメロンが搭乗し、マリアナ海溝の最深部に達した有人深海探査艇「ディープシーチャレンジャー」は1人乗りだった。超深海帯は、謎の多い棲管虫（せいかんちゅう）やナマコやクラゲが生息していて、生物の生息地として地球上で最も研究が進んでいない場所

©2016 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

の1つだ。超深海帯の微生物は驚くべき量の有機物を消化するため、研究者たちは、炭素循環における超深海帯の役割にも興味を持っている。中国の科学者たちは、これら2つの潜水艇を使って、これまでよりも詳細に超深海帯を調べたいと考えている。

崔は、第13次5カ年計画とは別に、着底機3機、ロボット潜水艇、有人潜水艇からなる「移動実験室」も開発した（W. Cui *et al. Meth. Oceanogr.* **10**, 178-193; 2014）。ロボット潜水艇と最初の着底機は、2015年10月の試験で4000mの深さまで潜水した。ロボット潜水艇と着底機を制御する母船は2016年3月24日に進水し、同年8月に最初の科学的調査をパプアニューギニア沖のニューブリテン海溝で行う計画だ。「こうした計画は、海洋科学技術先進国と中国との隔たりを縮めるのに役立つはずです」と崔は話す。

脳科学

米国、欧州、日本は、脳の地図を作製する大規模研究プロジェクトを発表している。中国の研究者によると、中国でも数年前から脳地図作製計画が進められているという。「第13次5カ年計画は、脳科学を優先的研究分野としています。中国の研究資金や人材の大半は、この脳地図計画に集中されることになるでしょう。この計画はまもなく公式に公表されることになっています」と中国の研究者は話す。

この脳研究計画は、脳疾患研究、特に動物モデルを使った研究に重点を置く予定で、また、人工知能にも重点を置く。中国の科学者たちは、脳科学の最高水準の人材の点では、世界から大きく遅れていることを認めるが、中国の脳科学が世界に追いつくことを可能にしそうな要素もある。中国の神経科学研究者は増加しており、10年前には1500人だった中国神経科学会の会員数は、現在、6000人にのぼる。また、中国では数十万匹の研究用サルが飼育されている。さらに、中国には精神疾患や神経変性疾患を持つ患者が数千万人おり、これも臨床研究を後押しするだろう。

中国の研究者たちは、自閉症スペクトラム障害などのモデル動物を遺伝子操作によって作り出し、世界をリードした。その背景にも、研究用サルを入手しやすいことがある。実験動物の調達が容易な中国は、欧米からの関心も集め始めており、深圳市ではマサチューセッツ工科大学（MIT、米国ケンブリッジ）と共同で霊長類研究センターが設立され、2015年5月に業務を開始した。

動物保護

俳優のジャッキー・チェンとバスケットボールのスター選手、姚明（Yao Ming）が、クマやゾウなどの保護動物の取引を非難するキャンペーンに加わったことで、動物保護は中国で関心の高い問題になった。クマは胆汁を取るため、ゾウは象牙を取るために狙われる。

北京師範大学の保全生物学者である張立（Zhang Li）は「第13次5カ年計画により、野生のジャイアントパンダ、トラ、アジアゾウを保護する取り組みがスタートします。これらの種の生息地を回復するために大きな予算が組まれることになるでしょう」と話す。計画では、保護地域をつなぐ「緑の回廊」を設け、動物たちが1つの保護区から別の保護区に移動できるようにして生息地を大きく広げる。

デューク大学（米国ノースカロライナ州ダラム）の生物多様性専門家Stuart Pimmは「ラオス、ミャンマー、中国南西部の雲南省は、特に保護が必要な地域です。この地域の森の多くがゴム農園に変えられてしまった上、この地域では、私がこれまでに調査に訪れた場所の中で最も盛んに狩猟が行われています」と話す。しかし、彼は2015年11月に発表した論文で「パンダ、ゾウ、トラの保護にばかり集中すると、他の動物を危険にさらす可能性がある」とも指摘している（B. V. Li and S. L. Pimm *Conserv. Biol.* **30**, 329–339; 2016）。

幹細胞研究

同済大学（上海市）の学長である幹細胞研究者の裴鋼（Pei Gang）と、中国科学院広州生物医学健康研究所の所長である裴端卿（Pei Duanqing）によると、中国は今回の5カ年計画に基づき、「幹細胞とトランスレーショナルリサーチ」と呼ばれる研究資金構想を始める。中国では、研究補助金が、科学的意義よりも科学者同士の人脈や政治的人脈によって決定されている、という批判がある。幹細胞の新しい研究資金構想は、旧来のやり方を廃し、新たな競争的な評価プロセスで研究補助金を与える最初の研究計画の1つになる。中国は、2015年までの第12次5カ年計画の5年間で幹細胞研究に約30億元（約500億円）を投資している。

裴鋼と裴端卿は、これからの5年間では幹細胞研究費が大きく増えるだろうと話すが、具体的な数字は示さなかった。「中国は人口が多く、さまざまな医療ニーズが十分に満たされていません。中国政府はこの現状を踏まえ、幹細胞研究と再生医療の将来性が中国の医療サービスシステムを現代化する重要な推進力の1つになると考えているのです」と裴鋼は話す。

©2016 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

環境汚染対策

社会の調和に大きな価値を置く国でありながら、大気汚染や水質汚染に対する不満は、政府に対する人々の抗議の引き金になっている。

PM2.5は、空気中を漂って呼吸器系に深く入り込む、直径2.5μm以下の微粒子状物質だ。中国政府は、大気中のPM2.5の濃度を減らす計画を2012年から始めていて、2017年までに北京市地域で25%、長江デルタ（上海市などを含む地域）では20%、珠江デルタ（香港などを含む地域）では15%の削減を達成したいと考えている。同済大学の汚染制御・資源化研究国家重点実験室の室長である張偉賢（Zhang Wei-xian）は「第13次5カ年計画に盛り込まれた、全国的で大規模な環境保護構想は、具体的には輸送問題、クリーンエネルギー、環境保護に取り組むものです」と話す。

中国政府は、北京市のスモッグや上海市近くの太湖の水質汚染など、汚染が特にひどい場所の対策も進める方針だ。張偉賢によると、大気汚染抑制のための予算だけでも少なくとも4倍に増加する見込みだという。また、クリーンエネルギーと環境問題を専門とする新たな国立研究所が複数新設されることになり、そのための今後5年間の予算が措置されたという。「中国は現在、大気、土壌、水質汚染抑制技術の世界最大の市場であり、今後もそうあり続けるでしょう。中国全体が、スモッグ緩和などの環境研究のための巨大な実験室になるとも言えます」と張は話す。■

（翻訳：新庄直樹）

Science wins in five-year plan
Vol. 531 (424–425) | 2016.3.24
David Cyranoski

植物の進化を追う空前規模の種子保存バンク

気候変動に応答して植物がどのように進化するかを調べるための種子バンクが米国で創設された。

米国コロラド州フォートコリンズにある米国農務省の施設。そこには室温が－18℃に保たれた貯蔵所があり、現在、500万個以上の種子が冷凍保存されている。種子バンク「Project Baseline」である。大半の種子バンクの目的は生物学的な多様性を保全することだが、Project Baselineはそうではない。これらの種子は進化学の研究のためのもので、使用できるようになるのは早くても数年先、最長で50年後である。

Project Baselineでは、植物が気候変動や環境劣化に応答してどう進化していくのかを、対照群と比較する実験により正確に捉えられるように設計されている。保管されているのは代表的な植物約60種類の種子で、それらは米国本土の全域にわたる約250カ所から採取された。種子の採集は、全米科学財団（NSF）から助成金として130万ドル（約1億5000万円）の支援を受けて、2012年から本格的に始まった。採集に当たっては、さまざまな環境に由来する種子標本を集めるよう、また、広範な種類の植物をカバーするよう配慮しており、ダイコン（*Raphanus*

MICHAEL MARQUAND/GETTY

ジョシュアツリー（*Yucca brevifolia*）は、Project Baselineの種子バンクに保存されている約60種の中の1つ。

©2016 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

sativus）からユッカの一種の通称ジョシュアツリー（*Yucca brevifolia*；写真）まで幅広い種類が含まれている。

プロジェクトの調査主任であるミネソタ大学ダルース校の植物生物学者Julie Ettersonによれば、種子集めの段階はようやく終わったという。2016年初め、彼女のチームはProject Baselineを紹介する論文を*American Journal of Botany*に発表した（J. R. Etterson *et al. Am. J. Bot.* **103**, 164–173; 2016）。

これまでも研究者らは、生物種が気候変動などの人為的圧力に実際に応答して進化しているのかどうかを明らかにしようとしてきた。例えば、多様な調査地に生息する近縁な種の差異を調べたり、1つの調査地で植物がそこの環境変化とともにどう変化するかを時間をかけて追跡したりしている。しかし、生じた変化が、一部の特定の個体が生き残ることで世代を超えて形質が選択される「進化」の結果なのか、それとも、変化する環境にそれぞれの植物個体が対応する能力である「可塑性」の結果なのかを判別することは、なかなか難しい。

しかしProject Baselineを利用すれば、保存しておいた種子と、環境変化にさらされ続けた植物の種子とを同一条件で育てて比べることができる。何らかの違いがあれば、それは進化のためだと言えるだろう。

「素晴らしいプロジェクトだと思います」と、ミシガン州立大学（米国イーストランシング）で細菌の進化を研究するRichard Lenskiは話す。「博物館の標本や天然の種子バンク（埋土種子）を使っても、こうした比較解析をある程度まで行うことができますが、体系的かつきめ細かい解析を徹底的に行うことは不可能です。しかしProject Baselineなら、そこまでできるのです」。

このプロジェクトで検討可能なのは、地球温暖化と連動して一部の植物で観察されている開花の早期化が、進化と可塑性のどちらに起因するのか、また、同じ種でも異なる個体群の間では進化の速度がどう異なっているのか、といった疑問である。進化で選択された形質と関連する遺伝子を見つけ出すには、ゲノムの塩基配列解読が役立つだろう。Project Baselineはさらに、遺伝的多様性が低いと絶滅率が増えるという予測や、進化は少数の大規模な遺伝的変化ではなく多数の小規模な遺伝的変化を経て起こるという予測を検証するのにも使えるだろう。「想像力が及ぶかぎり、あらゆる仮説を検証できます」とEtterson。

過去からよみがえる種子

Project Baselineは、「復活生態学（resurrection ecology）」という分野に新風を吹き込むものだ。この分野の研究としてよく知られているのは、湖底の堆積物中に自然に保存されていた無脊椎動物の卵（らん）を孵化（ふか）させて生まれてきた子と、最近産み落とされた同種の卵から生まれた子を比較して調べた実験である。その一例で、今や古典となっているのが、コーネル大学（米国ニューヨーク州イサカ）の環境科学者Nelson Hairstonらの研究だ。彼らは、中欧にあるコンスタンツ湖で採取した堆積物中の卵を使って、カブトミジンコ（*Daphnia galeata*）が有毒な藍色細菌に対する耐性を急速に進化させたことを明らかにしたのである（N. G. Hairston *et al. Nature* **401**, 446; 1999）。

Project Baselineは、天然の隔離場所に頼るのではなく、将来の研究のための積極的な基盤作りをしていることから、「明確なビジョンを持ったプロジェクト」だとHairstonは話す。

復活生態学のもう1人の先駆者であるミシガン工科大学（米国ホートン）の生物学者Charles Kerfootによれば、Project Baselineは、種子を採集した場所では観測可能な環境変化があるはずだという前提に立っているのだという。しかし、気候変動により環境に差異が生じているのはすでに明確な事実であることから、「このプロジェクトを動かしているのは、現状を見極めたいと考える人たちなのです」と彼は話す

保管してある種子を休眠状態から起こす時期は、まだはっきりしていない。Project Baselineの標本を使って研究をしたいという申し込みの最初の受け付けは2018年の予定で、Ettersonによれば、最初の種子が植えられるのは2020年に入ってすぐだろうという。彼女は、引退する前に自身でこのプロジェクトの種子を少なくとも1回は利用したいと考えている。

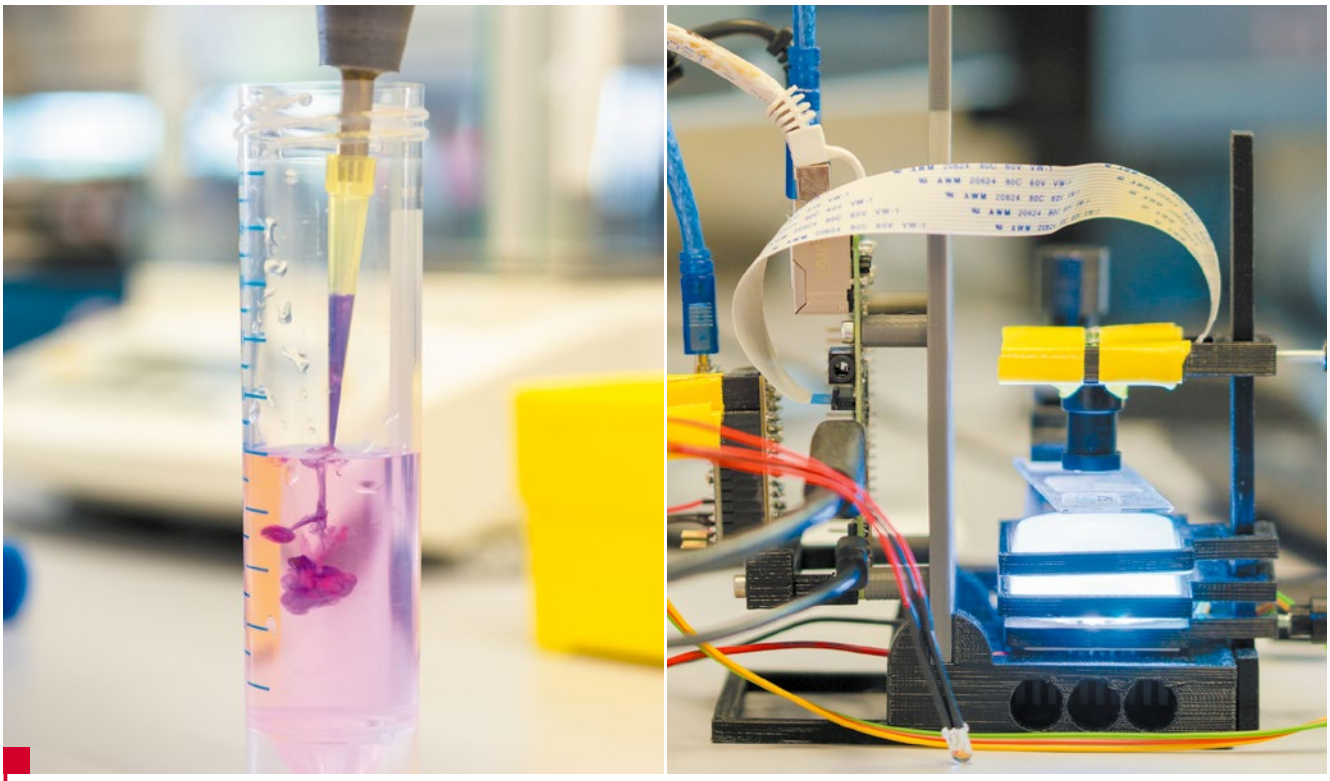
Project Baselineの時間スケールは、進化研究の平均的な実験期間と比べても、NSF助成金の平均的な支給期間と比べても長いが、だからこそ、このプロジェクトは特別なのだと研究者らは口々に語る。「この点が他と大きく違うところです」と、資金を提供したNSFプログラムの責任者であるSamuel Scheinerは話す。「しかし、全球規模の変化を調べようとするなら、こうした取り組みがまさに必要なのです」。■

（翻訳：船田晶子）

Resurrected seeds to track evolution
Vol. 531 (152) | 2016.3.10
Daniel Cressey

©2016 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

UNIV. TÜBINGEN & CHRISTOPH JACKLE



実験機器は自作できる：3Dプリンターで作れるマイクロピペット（左）と、3Dプリンターで作れるオープンソース光学顕微鏡プラットフォームFlyPi（右）。

実験機器は「オープンハードウエア」で安価に

実験機器の設計図を無償で公開して誰でも自作できるようにする「オープンソース・ハードウエア」ムーブメントを盛り上げようと、スイスで会議が開かれた。

研究室の実験機器の多くは、市販のものを購入しなくても、ネット上で無償で入手できる「オープンソース・ハードウエア」の設計図を利用して、はるかに安価に自作（さらにはカスタマイズも）できる。このことを知る科学者はほとんどいない。

2016年3月上旬に欧州原子核共同研究機構（CERN；スイス・ジュネーブ）で開かれた会議に参加した50人の研究者たちは、オープンサイエンスハードウエアがあまり認知されていない現状をどうにかして変えたいという熱意にあふれていた。この分野だけの会議は今回が初めてだったので、参加者たちは製品を比較するだけでなく、実験機器を自作・共有するムーブメントを拡大するためのロードマップの作成も行った。会議の共同オーガナイザーの1人で、非営利市民科学コミュニティーPublic Labの常任理事であるShannon Dosemagenは、「私たちは、オープンハードウエアを科学研究プロセスの一部として当たり前のものにしたいのです」と言う。

オープンハードウエアは、コンピューター科学分野の「オープンソフトウエア」との類似から名付けられた。3Dプリンターやレーザー切断機などの製作技術の進歩のおかげで、すでに数十種類の実験機器の設計図がネット上で無

©2016 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

償で公開されている。オープンハードウエアの推進派は、実験機器の設計図を他の人々と共有することで、科学の進歩を大幅に加速させることができると主張する。けれども、「みんなとシェアするDIY」とでも呼ぶべきこの哲学は、まだ主流にはなっていない。ミシガン工科大学（米国ホートン）の工学者で、研究室を安く作ろうとする科学者のための書籍を2年前に出版しているJoshua Pearceは、「科学者の大多数は、まだこの流れに加わっていません」と言う。

研究室の備品を安くそろえる

会議の共同オーガナイザーの1人で、ケンブリッジ大学（英国）の合成生物学センターOpenPlantの取りまとめ役であるJenny Mollyは、科学におけるオープンハードウエアのムーブメントは、すでに成功に向かっていると言う。いち早くオープンハードウエアを取り入れたのは、高価な実験装置を購入する資金がない市民科学プロジェクトや学校、研究者たちだった。例えば、ガジャ・マダ大学（インドネシア・ジョグジャカルタ）の微生物学者Irfan Prijambadaは、2009年に、生命科学コミュニティーのウェブ・プラットフォームHackteriaの設計図を利用して、研究室の組織培養用フードと顕微鏡を市価の10%未満の費用で用意することができた。

DNAを増幅するPCR装置から蛍光顕微鏡まで、さまざまな実験機器の設計図がネット上で無償で公開されている。Mollyによると、多くの実験機器は、その基本原理について特許を取得していないため、知的財産権をめぐる紛争はめったに起こらないという。走査透過電子顕微鏡など、製造プロセスが複雑すぎて研究室では作れないものもあるが、Pearceは、これらもやがてオープンハードウエアになるだろうと考えている。その設計図はオープンソースとして共有されるため、誰でも批評し、改良することができる。装置の品質は、しばしば、市販のものと同等か、それ以上であることもあると彼は言う。

研究者にとっては、このようにして設計をいじれる点が、オープンソースシェアリングの主要な長所となる。ケンブリッジ大学の生物物理学の博士課程学生Tobias Wenzelは、「オープンソースであれば、必要に合わせて手直しすることができます。私にとってはいちばん重要なのはそこです」と言う。

品質保証

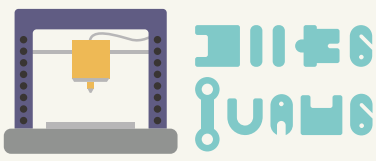
他の科学者たちがDIYに挑戦しようとしないのは、性能が実証され、標準化されている市販の実験機器のように高い性能を持つオープンハードウエアが本当にできるのか、疑問視しているせいかもしれない。今回の会議でも、オープンハードウエアの設計図に付随する「取扱説明書」（既存の基準に対して装置の性能を調整したり、その使用方法を説明したりする文書）が曖昧だったり不十分だったりすることが多い、という声が聞かれた。この点についてWenzelは、コミュニティー・スタンダードや実践ガイドに設計者用のチェックリストを追加することで、利用者が求める情報を全て網羅した取扱説明書にすることができると反論する。またPearceは、「取扱説明書には、『これこれこういう手順に従って製作すればきちんと機能し、高い精度、高い正確度、小さな誤差を実現することができますよ』という記述の仕方が必要です」と言う。

デジタル制御シリンジポンプを作ってみよう

試薬を混合するときにも、細胞を培地に注ぎ込むときにも、ポリマーをスピニングするときにも、正確なペースと体積で液体を送り出すにはシリンジポンプが必要だ。*Nature*のガイドを使って自作してみよう。

① シリンジポンプのオンラインレシピを入手する（go.nature.com/slzvlh）。

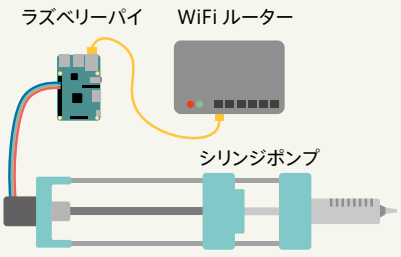
② 3D プリンターファイルをダウンロードしてプラスチック部品を印刷する。



③ 残りの部品（「ラズベリーパイ」コントローラー、イーサネットケーブル、モーター、ベアリング、棒、ねじ）を購入する。

④ 六角レンチと穴あけ工具を用意すれば、シリンジは 1 時間足らずで組み立てられる。

⑤ ラズベリーパイにソフトウエアをダウンロードし、シリンジモーターにつなぎ、ルーターを介してコンピューターに接続して調整する。



オープンソース価格：シングルシリンジで 100 ドル（約 1 万 2000 円）未満、デュアルシリンジでは約 150 ドル（約 1 万 7000 円）
製品価格：シングルシリンジで250～1500ドル（約 2 万 9000 ～ 17 万円）、デュアルシリンジでは 1800 ～ 2600 ドル（約 21 万～ 30 万円）

©2016 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

BELEKEKIN/ISTOCK/GETTY IMAGES PLUS/GETTY

問題は、誰にでも模倣できるほど詳細な設計図を公開するには時間も手間もかかるのに、開発者が正式にクレジットされることがほとんどないという点だ。トロント大学（カナダ）の工学者で、チップ上で生物学と化学の実験を行うことができるオープンソースプラットフォームDropBotの開発にも携わったRyan Fobelは、「自分自身の研究のために何かを製作することと、それを容易に複製できるよう他者に手ほどきすることとは全くの別問題で、後者ははるかに難しいのです」と言う。

この問題を解決するため、ジュネーブの会議では、オープンハードウエアの開発者をクレジットする方法についても話し合われた。設計の引用システムがあればいいと言う参加者もいれば、設計の大要について報告する研究論文を科学誌がもっと掲載するようになればいいと言う参加者もいた。大いに役立つと考えられるのが、オープンサイエンスハードウエアのための中央リポジトリの設立だ。CERNはエレクトロニクスオープンハードウエアのリポジトリを運営しているし、米国立衛生研究所（NIH；メリーランド州ベセスダ）は実験機器セクションのある3D印刷リポジトリを持っているが、全てをまとめたリポジトリはまだないからだ。

ジュネーブ大学（スイス）の物理学者で、会議の共同オーガナイザーの1人であるFrancois Greyは、現時点では多くの科学者がデバイスを自作しようとは思っていない実情を踏まえ、オープンハードウエアを主流にするためには、非営利組織（NPO）や企業を巻き込んでキットを供給してもらう必要があると主張する。自動ピペットシステムを製造するオープン・トロンズ社（OpenTrons；米国ニューヨーク州ブルックリン）などの企業はすでに、オープンソースの実験機器の設計と、オープンソースの設計図に基づく既製品のキットの販売の両方を行っている。CERNの工学者で、オープン・ハードウエア・ライセンス（オープンハードウエアの将来の全ての改変が無償で公開されることを保証する法的枠組み）の立ち上げに協力したJavier Serranoは、そうした企業はデザインを無償で提供しているため、強固なビジネスモデルを考案するのは難しいかもしれないと言う。

これに対してPearceは、企業はオープンハードウエアのサポートを提供したり、品質保証チェックや確認試験を行い、保証書に相当するものを出したりすることにより、利益を挙げられるかもしれないと提案する。あちこちからサクセスストーリーが聞こえてくるようになれば、「開発したら特許化するのが当然」と考えている所属機関がオープンハードウエアの副産物の価値を認めるようになるかもしれない。そうすれば、科学者はデバイスの自作や設計図の無償公開をしやすくなると、Molloyは考えている。

Pearceが夢見ているのは、科学誌に発表される全ての科学論文に、実験方法だけでなく、実験に必要な道具の作り方も記されるようになることだ。それを実現するためには資金提供者の協力が必要だ。既存の高額な研究機器助成金は1つの装置の購入に使われることが多いが、Pearceは、こうした資金がオープンソース・ハードウエアに使われるようになって、実験機器の価格を引き下げ、設計の改良につながることを期待している。■

（翻訳：三枝小夜子）

'Open-hardware' pioneers push for low-cost lab kit
Vol. 531 (147-148) | 2016.3.10
Elizabeth Gibney

©2016 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

ナノスケールの虹が世界を変える

あらゆる色の蛍光を発するウイルスサイズの粒子が、テレビのディスプレイからがん治療まで、広範な応用分野に革命を起こそうとしている。

HH5800/E+/GETTY

シンガポールの大規模な研究開発拠点バイオポリス（Biopolis）で、Chi Ching Gohはテーブルの上に横たえたマウスに覆いかぶさるような格好で作業をしている。彼女は麻酔をかけたマウスに、鮮やかな黄色の液体を慎重に注射する。それからマウスの体をそっと動かし、その耳が顕微鏡の下にくるようにしてから、紫外線照射装置のスイッチを入れた。顕微鏡の接眼レンズごしに見ると、皮膚の下を流れる血液が紫外線によって緑色に輝き、体内のすみずみまで液体を運ぶ繊細な血管をたどることができる。

シンガポール国立大学のPh.D.取得希望者であるGohは、この手法を用いることで、炎症により滲出（しんしゅつ）している血管の発見が可能になり、もしかすると、マラリアを検知したり、脳卒中を予想したりすることさえ可能になるかもしれないと期待している。彼女の技術には、液体に色をつける直径わずか数十nmの粒子が欠かせない。ウイルスほどの大きさのこの粒子は、現在脚光を浴びている「ナノ発光体」の一種だ。研究者たちは、自分が求める特別な蛍光を作り出そうと、さまざまな種類のナノ発光体を開発している。

蛍光とは、ある波長の光を吸収した物質が、別の波長の光を放出する現象だ。クラゲが持つタンパク質から、ある種の希土類化合物まで、自然界には蛍光を発する化合物がたくさんある。けれどもナノ発光体は、これらの化合物に比べてはるかに安定で、用途が広く、調製が容易であるため、産業界と学界の両方のユーザーにとって極めて魅力的なのだ。

ナノ発光体にはさまざまな種類があるが、現時点で最も研究が進んでいるのは量子ドットである。量子ドットは微小な粒状の半導体で、美しく、はっきりした発色が高く評価されている。けれども近年、別のタイプのナノ発光体が登場してきた。ある種のナノ発光体は、多数の低エネルギー光子を吸収し、そのエネルギーを組み合わせて、いくつかの高エネルギー光子にするという珍しい性質を持っている。これは、複数の色を一度に生成するなどの可能性をひらく性質だ。また別のナノ発光体は、ポリマーや小さな有機分子からできている。量子ドットには毒性という欠点があるのに対して、こうしたナノ発光体は毒性がない上、量子ドットより明るいことが多い。紫外線の存在下で分解される炭素系化合物に慣れている化

©2016 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

NATURE 523, 39–40

セレン化カドミウムからなる量子ドット溶液は、紫外線に反応して特定の波長の光を放出する。

学者にとって、この性質は本当に意外だった。

シンガポール国立大学の化学工学者で、Gohが使っている蛍光ナノ粒子を設計したBin Liuも、「有機物粒子を無機物粒子よりはるかに明るく光らせることができたのには非常に驚きました」と言う。

ナノ発光体はすでに、フラットパネルディスプレイから生化学検査まで、幅広い領域で応用されている。研究者たちは今、太陽エネルギー、DNAマッピング、動作検出、外科手術など、より野心的な応用の道を模索している。ワシントン大学（米国シアトル）で蛍光ナノ粒子の研究をしているDaniel Chiuは、「この研究分野の進み方は実に速いのです」と言う。

カリフォルニア大学バークレー校（米国）の化学者で、最初の量子ドット技術企業の共同設立者であるPaul Alivisatosによれば、研究の幅もどんどん広がっているという。「今は非常に面白いときです」。

量子ドット

ナノ発光体の時代は1981年の量子ドットの発見とともに始まった。ケイ酸塩ガラス中で半導体である塩化銅の微結晶を成長させていたロシア人物理学者たちが、結晶粒子の大きさによってガラスの色が変化することに気付いたのだ[1]。結晶は量子効果が関与してくるほど小さく、原子のようなふるまいを見せた。すなわち、特定の色の光だけを吸収したり放出したりすることができ、その周波数は粒子の大きさと形によって厳密に決まっていたのだ（「ギャップに橋をかける」参照）。

シンガポール国立大学で量子ドットの研究をしているYin Thai Chanは、量子ドットは明るく美しかったが、「これといった応用は考えられませんでした」と言う。けれども2000年代初頭に、その混じり気のない色がテレビメーカーの関心を引きつけるようになった。生物医学研究者も、特異的なタンパク質やDNAセグメントへの標識に利用することを考え始めた。

Liuの言葉を借りれば「量子ドットはいいことずくめ」だが、1つだけ欠点がある。それは毒性だ。最も性能のよい量子ドットは、細胞毒性のあるカドミウムを含んでいるため、生物学分野での利用が制限されるだけでなく、家電などへの応用も困難なのだ。一部の国々では、家電にカドミウムを使用することを禁じているからである。この問題は、カドミウムを、毒性の低い亜鉛やインジウムに置き換えたり、カドミウムを含む量子ドットを生体適合性ポリマーで包んだりすることで、ある程度は克服できる。しかし、蛍光ガイド手術（例えば、ナノ粒子を注入して腫瘍を光らせ、外科医が全てを除去できるようにする）などの野心的な応用を探る研究者にとっては、その毒性はまだ問題だ。

半導体ポリマーのPドット

量子ドットのこうした欠点を受けて、研究者たちは自然に蛍光する材料からナノ粒子を作製する研究に着手した。これらのナノ発光体が光を放出する性質は、粒子の大きさや形ではなく組成に由来しているため、特定の色を作り出すのは容易である。「全ての粒子を同じ大きさで合成するのは難しいので、実用化を考えると、この性質は非常に便利なのです」とChiu。

同時に、半導体ポリマーなどの代替材料の探索も始まった。単純な化合物が長い鎖状につながった半導体ポリマーは、エレクトロニクスへの応用の可能性を見込まれて1950年代から研究されていた。ポリマー中の電子は、ポリマー鎖の組成によって決まる特定のエネルギーでのみ自由に動くことができる。

半導体ポリマーは、外部からの紫外線の照射などにより電子が高いエネルギー準位に押し上げられ、低いエネルギー準位に戻ってくるときに光を放出する。ポリマーを側鎖で修飾すれば、がん細胞に向かわせたり、水に溶けるようにしたりすることもできる。さらに、ポリマー

©2016 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

鎖が凝集してポリマーナノ粒子（「Pドット」）になると、同じ大きさの量子ドットの30倍も明るい蛍光を発する[2]。

一般に、半導体ポリマーは、量子ドットに用いられる無機半導体に比べて不安定だが、炭素をベースとし、金属を含まないため、生体適合性がある可能性ははるかに高い。Pドットは、細胞の染色や画像撮影のほか、酸素、各種酵素、銅などの金属イオンを検出するためのセンサーとしても利用されている。

Chiuらは2013年に、イオン化した希土類元素テルビウムにPドットを結合させたセンサーを使って、細菌の胞子が作り出す生体分子（ジピコリン酸）を高感度かつ迅速に検出することができたと報告している[3]。紫外線ランプの下で、Pドットは暗い青色に輝き、テルビウムイオンは淡いネオングリーンの光を放つ。ここで、通りすがりの生体分子がテルビウムイオンに付着するとキレート錯体が形成され、イオンが発する光は強くなって明るい緑色になる。その際、Pドットの光は変わらないので、内部標準として役に立つ。

残念ながら、Pドットにも根本的な問題がある。ポリマー分子が強く凝集しているため、外部光源からくるエネルギーの大半がたちまち散逸してしまい、蛍光を引き起こすことができない「クエンチング（消光）」という現象が起こることがあるのだ。

国立中山（ちゅうざん）大学（台湾・高雄）の化学者Yang-Hsiang Chanは、クエンチングはPドットの効率に非常に大きな影響を及ぼすと言う。クエンチングを回避する方法の1つは、ポリマー骨格に大きな基を添加して、お互いに近づきすぎないようにすることだ。けれども、こうして作製されたナノ粒子は、大きすぎて細胞内に入らなかったり、光が暗すぎて役に立たなかったりすることが多い。「ちょうどよいバランスを実現するのは非常に難しいのです」とChanは言い、新しいポリマーを設計することでこの問題を解決しようとしている。

AIEドット

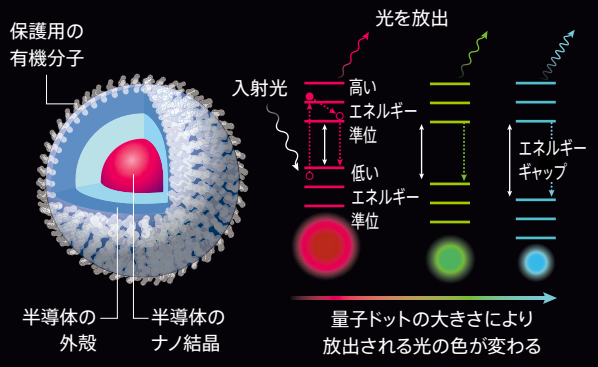
より根本的な解決法の研究は、2001年に香港科技大学（クリアウォーターベイ）のBen Zhong Tangが、ある種の小さな有機分子が、凝集したときにのみ蛍光するのを発見したことにより始まった[4]。これらの分子はプロペラ

ギャップに橋をかける

ウイルスほどの大きさの粒子を、光を吸収して特定の周波数で蛍光を発するようにしたものは、ナノ発光体と呼ばれる。ナノ発光体に入射する光は電子を高いエネルギー準位に飛び移らせ、この電子が広いエネルギーギャップを落ちてくるときに光を発する。

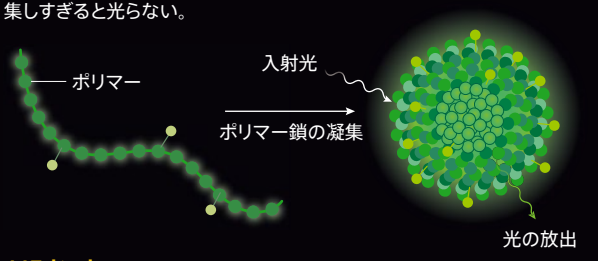
量子ドット

量子ドットの粒子は半導体結晶の層からできていて、その光の色は粒子の大きさによって決まる。



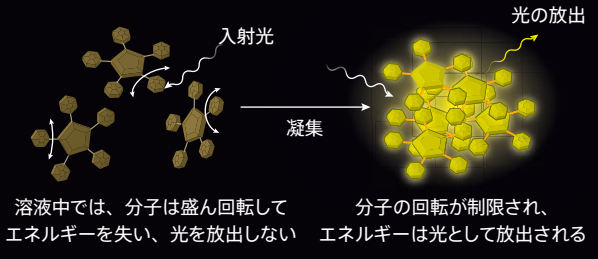
Pドット

Pドットの粒子は、凝集するときに光を放出する半導体ポリマーからできている。同じ大きさの量子ドットより明るくなるが、ポリマー鎖が固く凝集しすぎると光らない。



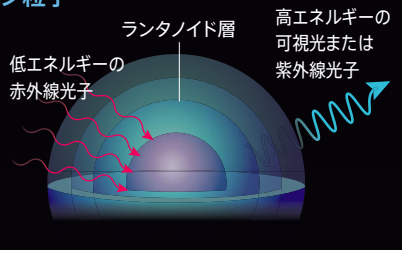
AIEドット

AIE分子は、強く凝集して、内部運動によるエネルギーの損失が小さくなったときに初めて蛍光する。



アップコンバージョン粒子

ランタノイドと総称される重金属元素からなる粒子は、赤外線からのエネルギーを蓄積して可視光や紫外線として放出できる。



©2016 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

や回転花火のような形をしていて、単独で存在しているときには運動によりエネルギーを消費するため蛍光を発しないが、凝集して運動できなくなると蛍光を発する。Tangは、この現象を凝集誘起発光（Aggregation-Induced Emission：AIE）と呼び、このような仕組みで発光する分子を凝集誘起発光性分子（AIE-gen）と名付けた。

それから数年で、Tangは学生とともにAIE分子の側基を変更して窒素や酸素などの元素を導入し、今では紫外線から近赤外線までのあらゆる波長の色を出せるようになった。「学生たちは短期間で研究を進め、思いのままに色を変えられるようになりました」とTang。

2011年、Tangは、シンガポール科学技術研究庁（A*STAR）の材料研究工学研究所での共同研究を通じてLiuと出会った。当時のAIE分子は、機能は優れていたものの水に溶けないという欠点があり、この性質が生物学研究への応用を困難にしていた。Liuは物質を水に溶けるようにする専門家であったため、Tangは最もよくできたAIE分子を彼女にいくつか提供して共同研究を開始した。

Liuは、一方の末端が疎水性で、他方の末端が親水性であるようなポリマーを使って実験を行うことにより問題を解決した。ポリマーの疎水性末端はAIE分子を囲い込み、親水性末端は外側に突き出して内部を保護する外殻を形成するため、AIE分子が高密度に詰まったコアを包み込む水溶性のカプセルができる。Liuは、これらのナノ粒子（AIEドット）を保護する外殻を設計し、それぞれの用途に合わせて各種の化学基で修飾できるようにした。この外殻は幅広い種類のAIE分子を容易に包み込むことができるため、「大量の分子を速やかにスクリーニングし、最適なものを選ぶことが可能になりました」とLiuは言う。

AIEドットは、血管やがん細胞からミトコンドリアなどの細胞小器官まで、さまざまな組織の染色に用いられている。2015年には、LiuとTangらが光線力学的療法にAIEドットを利用できることを報告した[5]。光線力学的療法とは、がん細胞選択的に集積させた光感受性物質と外部からのレーザー光照射により光化学反応を起こして活性酸素を発生させ、腫瘍組織を縮小、消滅させる治療法だ。このAIEドットの表面には2個の分子があり、1個の分子はドットをがん細胞内に入り込ませ、もう1個の分子はドットをミトコンドリアに固定する役割を果たす。AIEドットが外部光源により励起されると赤い光を発し、この光がミトコンドリアの付近で酸素ラジカルを作り出してがん細胞を殺す。

最も高性能のAIEドットは、量子ドットの40倍も明るい光を発する[6]。Liuの研究室の研究補助員Guangxue Fengは、「AIEの場合、狭い空間内で高い密度にすれば、強い蛍光が得られるのです」と説明する。この性質は、組織の視覚化やがん細胞の長期的追跡（細胞が1回分裂するたびに、細胞1個当たりのナノ粒子の個数が半分になっていく）などの応用に特に有用である。

ただし、AIEドットの明るい光には欠点もある。量子ドットの光が純粋で鮮やかな色であるのに比べて、AIEドットの光はスペクトルの幅がはるかに広く、色調が弱いのだ。この欠点にもかかわらず、LiuはシンガポールでルミニセルLuminiCell）を起業し、GohがA*STARで行っているような蛍光バイオイメージング研究のために、3種類の色で3種類の大きさのAIEドットを製造している。Tangも起業しようとしていて、彼とLiuはそれぞれ、米国食品医薬品局（FDA）からAIEドットを人間に使用する承認を得て、蛍光ガイド手術などへの応用を試したいと考えている。

アップコンバージョン

ナノ発光体の生物学への応用を制限するもう1つの要因は、そのほとんどが紫外線や可視光により励起されるが、これらの光は組織内に数mmしか入り込めないことである。より波長の長い近赤外線は組織内に3cmまで入り込むことができる。これは、ナノ粒子に結合させた薬物を放出させたりするには良い深さだが、赤外線にはこの結合を切断できるほどのエネルギーがない。そのため多くの研究者が、アップコンバージョン（upconversion）というプロセスに注目している。アップコンバージョンを起こすには、多数の低エネルギー赤外線光子を吸収してエネルギーを蓄積し、エネルギーのより高い紫外線や可視光の光子としてエネルギーを再放出できる材料を開発する必要がある。

ランタノイドと総称される重金属元素は、特にアップコンバージョンを起こしやすい。2011年、シンガポール国立大学のXiaogang Liuらは、マトリョーシカ人形のような入れ子構造を持つ、用途の広いナノ粒子を作製すること

©2016 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

ができたと報告した[7]。この粒子は、異なる組み合わせのランタノイドからなる球殻を何層も重ねたものからできている。赤外線のエネルギーは、最初に粒子の核の部分に吸収されてから、外に向かって移動していく。その際、ランタノイド層を1つ移動するたびに雪だるま式に大きくなり、最後に表面付近から高エネルギーの光として出ていく。

15種類のランタノイドはさまざまな組み合わせ方ができるため、あらゆる色を発するナノ粒子だけでなく、一度に複数の色を発するナノ粒子も作製できる。Liuの研究室の学生が行ったデモンストレーションでは、透明なナノ粒子溶液の入ったビーカーを並べて横から赤外線レーザーを照射すると、ビーカーの中の赤外線ビームが通過したところに紫色と緑色に輝く線が現れた。

Liuは、こうしたアップコンバージョンナノ粒子は、太陽の放射のほぼ半分を占める近赤外線の捕獲を補助するため、光起電装置への応用につき非常に大きな可能性を秘めていると考えている。とはいえ、実現はまだまだ先のことになるだろう。現時点で最も明るい光を発するナノ粒子でも、吸収した光の10%しかアップコンバージョンできないからだ。Liuのグループは、こうしたナノ粒子をより明るく光らせることができるように、その特性を系統的に調べてライブラリを作成しようとしているが、ランタノイドの種類の多さを考えると、容易な作業ではない。

2015年12月、マギル大学（カナダ・モントリオール）の生体材料科学者Marta Cerrutiは、ランタノイド含有ナノ粒子を「薬物」（実験のため、ここでは小さくて安定なタンパク質が使われた）を含むゲルで被覆した概念実証系について報告した[8]。このナノ粒子は、近赤外線を吸収して、赤外線、可視光、紫外線を同時に放出した。ナノ粒子が放出した赤外線は、この粒子の位置を追跡することを可能にし、紫外線は、（少なくとも実験室では）タンパク質とゲルとの結合を切断して「薬物」を解放した。Cerrutiのグループは現在、動物実験を計画している。

このように、ナノ発光体の開発競争は激しさを増しているが、各種ナノ発光体の目標は、依然として量子ドットである。「量子ドットが事実上の基準なのです」とChanは言う。「光の放出に関する多くの基礎的現象は、量子ドットの研究を通じて解明されました。他の研究者たちが自分の見た現象を説明できるのは、量子ドット研究のおかげです」。

そして量子ドットは、現在も研究のフロンティアであり続けている。例えば、ペロブスカイトなどの比較的新しい半導体材料についても、さまざまな光を吸収したり放出したりできる量子ドットと絡めた研究が盛んに行われている。従来の半導体を構成する元素の比率は一定であるのに対して、ペロブスカイトはさまざまな比率を持つため、研究者は量子ドットの大きさだけでなく組成を変えることによっても放出される光を調節することができる。「ペロブスカイト量子ドットは、調節可能性につき2つの自由度を持っているのです」と、トロント大学（カナダ）の材料工学者Edward Sargentは言う。

彼が2015年に報告したハイブリッド材料は、ペロブスカイトの中に量子ドットを保持させたもので、高輝度で電子移動度も高く、フラットパネルディスプレイのメーカーがいかにも気に入りそうなものである[9]。

各種のナノ発光体の長所を組み合わせたハイブリッドナノ発光体を開発したいと考える研究者もいる。例えばBin Liuは、AIEドットを量子ドットと混ぜることで、スペクトル幅の狭い光を放出させようと取り組んでいる。また、半導体ポリマーとAIEドットを組み合わせると、それぞれを単独で用いるよりもはるかに明るい光を発する粒子ができるという[10]。

もう1つの大きな挑戦は、赤外線を効率よく発生するナノ発光体を作ることだ。これができれば、携帯電話を耳元に近づけたときにディスプレイをオフにするように指示する小さな検出装置から、自動運転車や高齢者用の見守りシステムなどの高度な応用まで、動作検出への応用の道が開ける。「今よりもっとたくさんのことが可能になります」とSargentは語る。■

（翻訳：三枝小夜子）

The nanoscale rainbow
Vol. 531 (26–28) | 2016.3.3
Xiaozhi Lim
（シンガポール在住のフリーランスライター）

1. Ekimov, A. I. & Onushchenko, A. A. *JETP Lett.* **34**, 345–349 (1981).
2. Wu, C. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **132**, 15410–15417 (2010).
3. Li, Q *et al. Anal. Chem.* **85**, 9087–9091 (2013).
4. Luo, J. *et al. Chem. Commun.* **2001**, 1740–1741 (2001).
5. Feng, G., Qin, W., Hu, Q., Tang, B.Z. & Liu, B. *Adv. Healthcare Mater.* **4**, 2667–2676 (2015).
6. Li, K. *et al. Sci. Rep.* **3**, 1150 (2013).
7. Wang, F. *et al. Nature Mater.* **10**, 968–973 (2011).
8. Jalani, G. *et al. J. Am. Chem, Soc.* **138**, 1078–1083 (2016).
9. Ning, Z. *et al. Nature* **523**, 324–328 (2015).
10. Ding, D. *et al. Adv. Healthcare Mater.* **2**, 500–507 (2013).

©2016 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

水から高効率で酸素と電子を生む鉄触媒

地球温暖化やエネルギー問題を背景に、太陽の光エネルギーを化学エネルギーへと変換する人工光合成技術の開発が注目を集めている。その1つに「水を酸化して酸素、プロトン、電子を得る反応」がある。このような中、分子科学研究所、正岡重行グループは高い効率で酸素を発生させる鉄触媒を作り、*Nature*に報告した。筆頭著者である総合研究大学院大学博士課程3年の岡村将也さん（2016年4月より名古屋大学大学院特任助教）に掲載までの経緯を伺った。

筆頭著者の論文が*Nature*に掲載されました[1]。

自分でも驚いています。積極的に実験を進めたところ、次々に興味深い結果が得られ、指導教官の正岡先生が「*Nature*への投稿を考えよう」と提案くださったのです。実際には投稿してからが長く苦しい道のりでした。

研究テーマは人工光合成ですね。

結果として人工光合成の領域に入っていますが、私の興味は、今回、触媒として利用した金属錯体にあります。言い換えると、金属錯体の利用応用の1つに人工光合成があったということです。実は小学生の頃から金属が好きで、中学時代に金属を酸に溶かす実験をしたときには「液体中で溶けた金属は、どんな状態なのだろう？」と疑問を持っていたのです。後に、金属イオンに配位子と呼ばれる分子やイオンなどが結合した錯体の状態で液体中を漂っていることを知り、ますます興味が湧きました。そして金属錯体についての研究を極めたいという思いから、九州大学理学部化学科に進学して錯体化学研究室に入りました。そこで、当時助教だった正岡先生との運命的な出会いがあり、正岡先生が2011年に分子科学研究所で研究室を立ち上げられたのを機に、私も修士課程から総研大に籍を移しました。

金属錯体と光合成にはどんな関連が？

植物の細胞内には葉緑体があり、太陽の光エネルギーを利用して水と二酸化炭素から酸素と炭水化物を作り出しています。一連の反応の初期段階で、2分子の水が酸化されて1分子の酸素、4つのプロトン、4つの電子が作られますが（$2H_2O \rightarrow O_2+4H^+ +4e^-$）、この反応を触媒するのが「酸素発生錯体（Oxygen Evolving Complex；

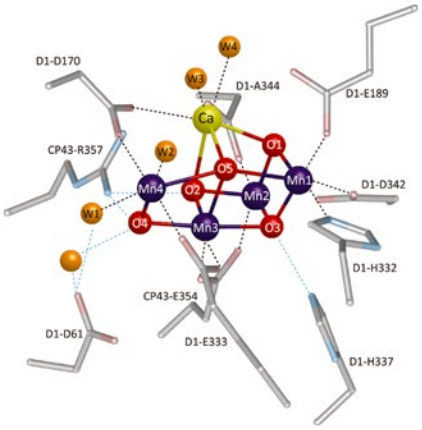
岡村（おかむら）　将也（まさや）
名古屋大学大学院理学研究科
特任助教

2011年九州大学理学部化学科を卒業。16年3月総合研究大学院大学物理科学研究科5年一貫制博士課程を修了。博士（理学）。16年4月より現職。現在の研究テーマは「金属錯体を基盤とした水の酸化触媒の開発」。幼い頃から好奇心が旺盛で、金属と化学への興味から、小学生の頃の夢は発明家。中学生になって研究者という職業を知り、化学系の研究者を目指すことになった。

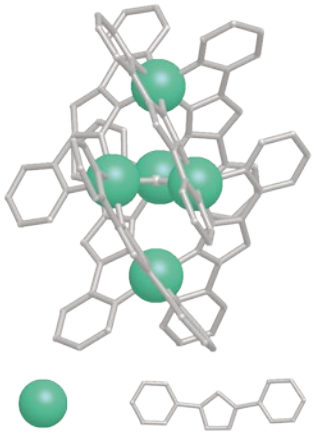
AUTHOR PROFILE

©2016 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

a　酸素発生錯体（OEC）の構造



b　鉄錯体の構造



鉄イオン　　有機分子

図1　葉緑体が持つ酸素発生錯体（OEC）と鉄錯体の構造

a：植物の光合成で酸素発生を担う触媒サイト（OEC）は多核構造であり、4つのマンガン（Mn）イオンと1つのカルシウム（Ca）イオンを含んでいる。

b：本研究で用いた鉄錯体も多核構造を有しており、5つの鉄イオンと6つの有機分子によって構築される。

OEC)」と呼ばれる金属錯体なのです。4つのマンガンイオンと1つのカルシウムイオンが酸素原子で架橋された多核構造になっています（図1a）。

最近の「水の酸化研究」というと、主に単核の金属が用いられてきましたが、私たちは植物が使っている金属錯体に倣い、複数の金属イオンを持つ多核金属錯体で試すことにしました（図1b）。多核金属錯体は金属イオン同士の電気的な相互作用が強く、多電子がスムーズに移動する反応のカギを握っていると考えたからです。金属錯体に注目した理由はもう1つあります。OECでは2つの酸素原子が非常に近接した距離に存在しています。このことが酸素原子同士を結合させて酸素分子を生成させるカギでもあると考えたのです。

この予想に基づいて、「近接した水分子の結合サイトが必要ではないか」「金属イオンは2つ以上にした方がよいのではないか」と考えを進め、論文[2]で報告されていた「鉄イオン5つ、架橋された酸素原子、有機物からなる配位子6つを持つ錯体」を試してはどうだろう、ということになりました（図2）。

どのように実験を進められたのでしょう？

分子設計に従った鉄錯体を作って精製するところから始めました。その上で、鉄錯体をアセトニトリルなどの有機溶媒と水の混合溶液に入れて溶かし、どのくらいの電圧でどれだけ電流が流れるのか、肝心の酸素発生能はどの程度かといったことを電気化学的に測定しました。光合成では光エネルギーが使われますが、私たちは電気エネルギーを利用しました。

実験は、中学でやる「水の電気分解」を思い浮かべていただければよいと思います。陽極から酸素がプクプク出てくるように、鉄錯体から酸素が発生するのです（図3）。得られた結果は想像以上でした。予想をはるかに超える酸素が発生し、とても驚きました。鉄錯体を用いないと電流は流れず、酸素も発生しませんでした。

実測値をもとに、酸素発生反応の反応速度について検討したところ、1つの鉄錯体分子が1秒間に発生させる酸素分子の最大値（触媒回転頻度）が1900回に達することが分かりました。人工の系と細胞内の系を単純に比較することはできませんが、植物の光合成による触媒回転頻度は約400回ですので、かなりの高効率といえます。さらに、鉄錯体の触媒としての耐久性を示す触媒回転数も100万回以上と、十分に高いことが分かりました。

素晴らしい結果ですが、論文はすぐには受け入れられなかったのですか？

はい、電気化学測定をより細かく行うことなどが求められました。初めは、酸素発生機構を理論計算して記述したのですが、それを実験である程度証明してほしいと言われました。そこで、「反応は極めて速く進むので、実測値を出せない部分がある」と説明した上で、反応過程を実験的に測定し、私たちの理論予測値と合うことを示すなどして納得いただきました。

©2016 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

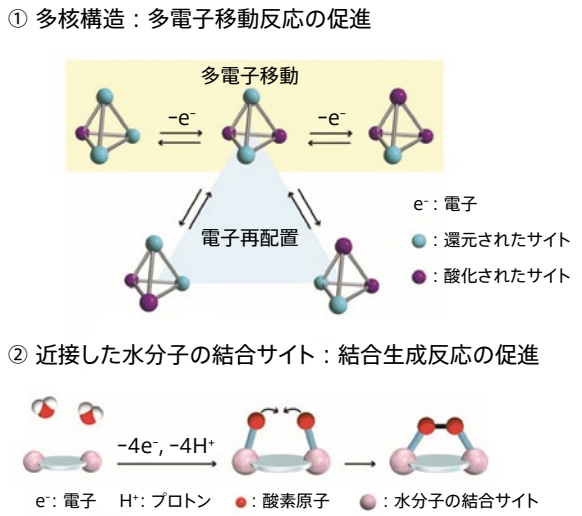


図2　鉄錯体の特徴

鉄錯体は5つの鉄イオンと6つの有機分子により構築されている。5つの鉄イオンによる多核構造を有することで多電子移動反応を、分子の中心部分に存在する近接した水分子の結合サイトにより結合生成反応を促進することができる。

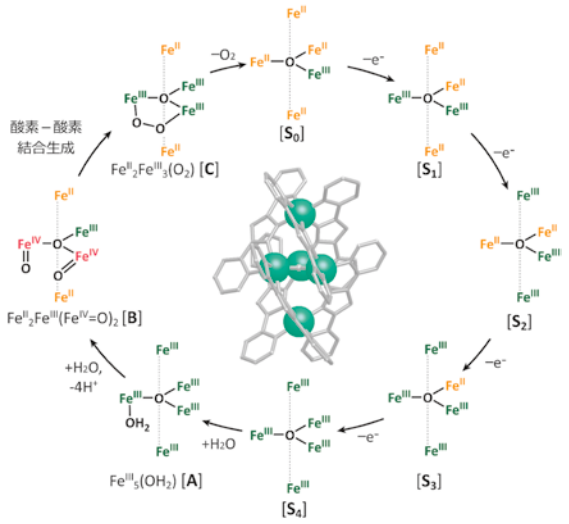


図3　酸素発生反応の推定反応機構

鉄錯体は初めに多電子移動によって酸化力を蓄え、S_4状態から水1分子と反応する。続いて、もう1分子の水との反応と、プロトン解離が起き、B状態から酸素−酸素間の結合生成反応が進行する。最後に、酸素分子が錯体から離れ、鉄錯体は最初の状態に戻る。

リバイス中に、諦めそうになりませんでしたか？

先のことを考えすぎないようにして、柔軟に修正していきました。レフェリーからの要求は真摯に受け止め、ありがたいと考える一方で、できないことは正直に「できない」と伝えました。

モチベーションを保ち続けることができたのは、尽きることなく湧いてくる好奇心のおかげかもしれません。

晴れて論文掲載となりましたが、現在のお気持ちは？

*Nature*のファーストオーサーになったという実感は今でもあまりないのですが、とてもうれしく思っています。同時に、やることがまだ多くあると感じており、研究を次の段階に進めています。例えば、より小さな電気エネルギーで鉄錯体が活性化できるように分子設計を変える試みをしており、すでに多くの成果を得ています。

一方、論文をまとめてみて、自分の考えや思いを的確に伝えることの重要性と難しさを改めて感じています。どのような筋道でどう表現すればよいかを、正岡先生をはじめ、周りの先生方から学びました。

正岡先生とのタッグは今後も続きますね。

はい。博士課程はこの3月に修了しましたが、幸運なことに、分子研で特別訪問研究員として研究を続けられることになりました。

正岡先生と私は、似ている部分があるように思っています。九州大学から分子研に移られる際に、「研究者には『何か新しいことを見つけるwhatタイプ』と『手法重視で模索するhowタイプ』がある」と話してくださったのですが、2人とも前者のwhatタイプで、発想や思いつきを重要視します。今回の研究は計11人の学生やスタッフの方々と役割を分担しましたが、型にはめず、かなり自由にやらせてくださいました。普段は「正岡さん」と呼ばせていただいているくらい、何でも相談できるボスです。

これからも、既存のフィールドに捉われずに新しいことをしたいと考えています。もちろん、既存の研究をよりよくすることも重要だと思いますが、やはり、新たな領域を切り開いていきたいと思っています。

ありがとうございました。 ■

聞き手は西村尚子（サイエンスライター）

1. Okamura M. *et al. Nature* **530**, 465–468(2016).
2. Yoneda K. *et al. Angew. Chem. Int. Ed.* **45**, 5459–5461(2006).

©2016 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

指導教官インタビュー

物質固定の原理原則を解明し、新たな研究領域を切り開きたい

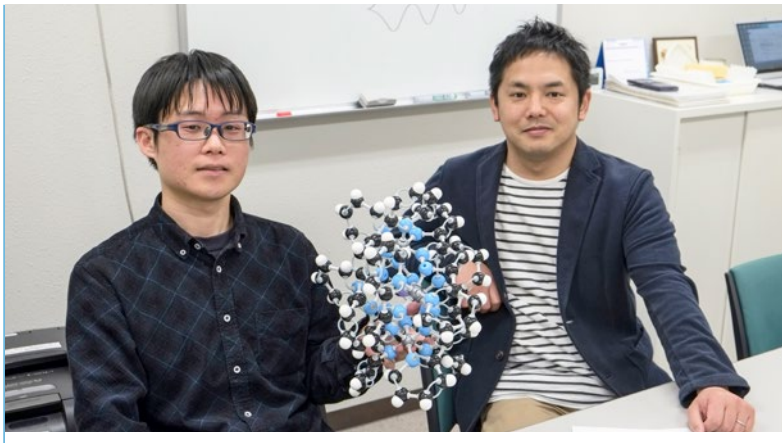
極めて高効率な水の酸化触媒開発に成功した、正岡重行准教授らの研究グループ。「植物に学ぶ触媒デザイン」という戦略と、実用化を見据えた鉄という金属の選択が、新素材の可能性を切り開いた。

人工光合成研究において、水の酸化反応触媒の位置付けとは？

人工光合成は「光捕集」「水の酸化反応」「還元反応による化学燃料の生成」の3段階で進みますが、私たちの鉄触媒を用いた研究は2番目の反応を進めるためのものです。これまでは半導体光触媒などが使われており、金属錯体は主流ではありませんでした。人工光合成の実用化には大きな期待が寄せられていますが、まだ技術的なブレイクスルーが必要な段階だと思います。今回、私たちは、鉄錯体の触媒回転頻度が1900回と、植物が持つOECの400回を大きく超える結果を手に入れましたが、これはあくまでも「一定の条件の下で、一面的に捉えた結果」です。触媒の分子設計という点でも、まだ多くの課題が残っており、私は、素材開発という点で寄与したいと考えています。

ご自身の研究の目標についてお聞かせください。

「多核金属錯体を利用して物質固定の原理原則を解明し、新たな研究領域を切り開く」というのが私の最大の興味であり、究極の研究目的です。水の酸化反応による酸素固定は、生命進化のある段階でバクテリアが獲得した機能ですが、それによって無酸素だった地球環境はガラッと変わることになりました。窒素で考えると、自然界ではマメ科植物の根に寄生する根粒菌などが持つニトロゲナーゼだけが固定できますが、ハーバーボッシュ法の開発により人工の窒素固定が可能となり、すでに人体のタンパク質の約半分が工業生産された窒素によって成り立っているとされています。今のところは、水の酸化反応を手掛かりに物質固定の共通基盤機構を解明し、本質的な何かをガラッと変える新たな素材作りを進めたいと考えています。



正岡重行〔写真右〕
自然科学研究機構　分子科学研究所　准教授
総合研究大学院大学　構造分子科学専攻　准教授

岡村さんにはどのように接していらっしゃいますか？

すでに話に出たように、岡村君の研究には私に似た面があります。好奇心旺盛で夢中になると突っ走るタイプです。自身の実験をかなり深く追求する実験研究者とも言えますね。今回も、周りには予見できないことを見据えて実験をこなし、興味深いデータを出し続けました。スタッフは実験の重要性を後から説明されて納得する感じでした。

他の学生に対してもそうですが、私は学生やスタッフ一人一人の個性を大切にし、特定の研究スタイルに当てはめないように心がけています。ただし、岡村君のような実験研究者同士を組ませると暴走して収集不能になってしまいますので、理論中心で研究するタイプのスタッフと組ませるなどの工夫をしています。岡村君は後輩思いなので、教育者にも向いていると思います。■

聞き手は西村尚子（サイエンスライター）

©2016 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

電場で化学反応を制御する

有機化学

電場を用いて化学反応を制御できることが、単一分子レベルでの実験によって明らかになった。その反応速度は、印加電場の向きと強さの両方に影響を受けるらしい。

我々が日々使っているさまざまな物や道具、口にしている食べ物や飲み物、吸い込んでいる空気、そして我々の体そのものも、全ては周期表に載っている元素で構成されている。こうした「原料」を有用な物質や分子へと変えているのが化学反応であり、それらをより効率的に制御できる新しい方法の開発は、化学の分野における終わることのない探求である。今回、バルセロナ大学（スペイン）のAlbert C. Aragonèsらは、古典的な有機化学反応であるディールス・アルダー反応[1]を、電場を用いて加速させるという新たな反応制御法を見いだし、*Nature* 2016年3月3日号88ページに報告した[2]。この研究ではまた、化学反応の速度が電場の強さだけでなく電場の向きにも影響されることも明らかになった。

化学反応では通常、原子や分子の間での電子の移動と、それに伴う原子核の再配置が起こる。こうした過程を促進する方法を見いだすことが反応の制御につながることから、これまで熱や光、圧力などのさまざまな駆動力が試されてきた。理論的には、電場を使った反応制御の可能性も予測されている[3]。これは、共有結合種の中には「共鳴寄与体（共鳴構造）」[4]の重ね合わせ（化学結合に関与する電子の局在パターンが異なる分子構造が複数存在する状態）と見なせるものがあり、適切な向きの電場をかけることで、特定の共鳴寄与体が安定化または不安定化して化学反応が加速または減速する可能性があると考えられるためだ。

電気化学反応では、電場を印加すると、分子内の電子のエネルギー準位が調節されて、電極と分子の間での電子の授受が可能になる。他の化学反応でも、電場は反応物や触媒（酵素）の局所濃度を変えたり、生体分子の荷電基同士を近づけることで影響を及ぼすことがある。しかし、これらの機構はいずれも、共鳴寄与体の安定化を利用した反応促進機構とは別物である。

電場誘起反応の実証は、これまで主に2つの理由から困難であった。1つは、電場の向きと分子の向きをある一定の方向にそろえなければならないためで、もう1つは、反応速度の増大を測定できるほどに敏感な検出方法が必要だからである。今回Aragonèsらは、走査トンネル顕微鏡（STM）を利用した破断接合（BJ）法[5]を使うことで、これら2つの課題をクリアした。ジエンとジエノフィル（親ジエン体）が付加して6員環化合物を生じるディールス・アルダー反応において、STM-BJ法で強い電場を作り出して反応を制御するとともに（図1）、反応速度の測定も行ったのである。

STM-BJ法は、真空中、空気中、溶媒中における単一分子の電気特性をさまざまな温度で測定するために開発されたもので、分子レベルで化学反応を研究するのに適している。この方法では、先端の尖った探針と基板という2つの電極間にナノスケールの微小なギャップを作り出し、その距離を精密に制御することで、電極間に単分子接合（単一分子による探針–基板間の架橋）を形成することができる。Aragonèsらは今回この技術を応用して、金（Au）探針にジエン分子を、Au基板にジエノフィル分子をそれぞれ吸着させて実験を行った（図1）。探針と基板の間に電圧を印加したところ、探針の先端が鋭く、また探針と基板の距離が近いために方向性のある強い電場が生じ、この電場によってジエン分子とジエノフィル分子の向きがそろうことでディールス・アルダー反応が促進された[6]。STM-BJ法では元来、単分子接合の電気伝導度測定により分子接合の検出と解析が可能である。今回も、伝導度の特徴から、この反応が実際に起こったことが確かめられ、炭素–炭素結合の形成を単一分子レベルで検出することができた。

©2016 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

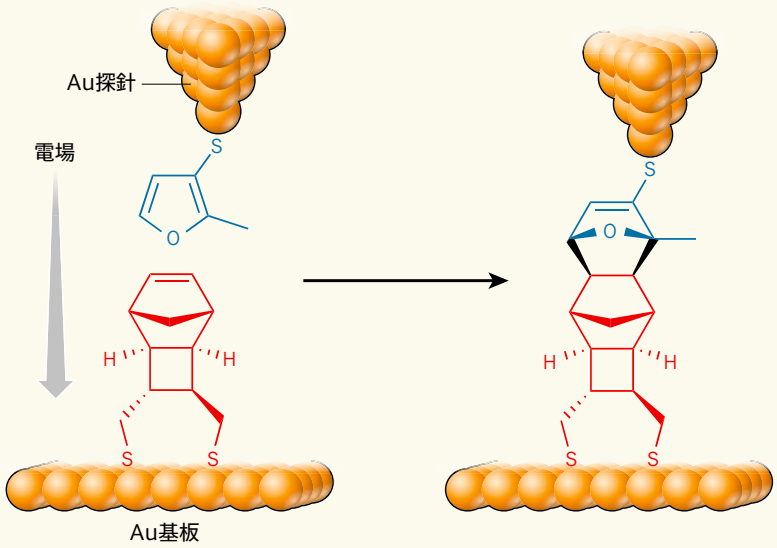


図 1　電場によって制御される化学反応
Aragonès ら[2] はまず、金（Au）製の探針の先端にジエン分子（青色）を、Au 基板にジエノフィル分子（赤色）を吸着させた。この状態で電場（矢印）を印加したところ、2 分子間の反応速度は加速し、電場が強くなるにつれて増大した。一方、電場を逆向きに印加した場合は反応速度に影響はなかった（図には示されていない）。

反応速度は、一定時間に何個の分子が生成するかを表す物理量であり、化学反応を記述する際の重要なパラメーターとなる。今回Aragonèsらは、実験結果とコンピューター計算[3]を組み合わせることによって、印加電場の強さを15倍にすると反応速度が最高で5倍増大することを示した。

さらに興味深いことに、電場の向きを反転させた実験では、電場を強くしても反応速度に変化は見られなかった。これは、電場の向きの重要性を示している。この化学反応が起こるには、電子がジエノフィル分子からジエン分子へと移動し、ジエノフィルが正電荷を持ちジエンが負電荷を持つような、ある特定の共鳴構造を形成する必要がある。つまり、ジエン側からジエノフィル側に向いた電場だけが、この過程を加速でき、ひいては反応速度を速くできるのだ。

今回の実験では、尖った探針と平坦な基板という幾何学的に非対称な電極が用いられた。この非対称性が反応速度の電場方向依存性の一因となっている可能性もある。また、STM-BJ法での測定中に分子内に電流が流れることで熱が発生し[7]、反応速度が増大したとも考えられる。今後は、こうした影響の可能性についても検討すべきだろう。

詳細の多くはまだ明らかになっていないものの、今回の研究は、電場で化学反応を制御できるという実験的証拠を初めて提示したものである。この効果を工業規模までスケールアップして商業的に有用な反応に適用できるなら、その経済的影響は膨大だろう。しかし、STM-BJ装置は、ほんの小さな空間の中でしか方向性のある強電場を生成できないため工業用には適さず、別の技術の開発が必要になると思われる。とはいえ、STM-BJ法が、単一分子レベルで化学反応を調べたり制御したりできる新しい方法であることは間違いなく、今後も化学反応の機構に関してこれまでにない新しい情報を提供してくれそうだ。■

（翻訳：藤野正美）

Reactions triggered electrically
Vol. 531 (38) | 2016.3.3
Limin Xiang & N. J. Tao
Limin Xiang はアリゾナ州立大学（米国テンピ）に所属
N. J. Tao はアリゾナ州立大学と南京大学（中国）に所属

1. Nicolaou, K. C., Snyder, S. A., Montagnon, T. & Vassilikogiannakis, G. *Angew. Chem. Int. Edn* **41**, 1668–1698 (2002).
2. Aragonès, A. C. *et al. Nature* **531**, 88–91 (2016).
3. Meir, R., Chen, H., Lai, W. & Shaik, S. *ChemPhysChem*. **11**, 301–310 (2010).
4. Sini, G., Maitre, P., Hiberty, P. C. & Shaik, S. S. *J. Mol. Struct. THEOCHEM* **229**, 163–188 (1991).
5. Xu, B. & Tao N. J. *Science* **301**, 1221–1223 (2003).
6. Darwish, N., Paddon-Row, M. N. & Gooding, J. J. *Acc. Chem. Res.* **47**, 385–395 (2014).
7. Huang, Z. *et al. Nature Nanotechnol*. **2**, 698–703 (2007).

©2016 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

高脂肪食が大腸がんの発生率を高める仕組み

幹細胞

マウスでの研究で、高脂肪食の摂取により腸前駆細胞が幹細胞様の運命に誘導されることが突き止められた。その結果、腸のサイズが変化し、腫瘍の発生率が高まることが分かった。

過剰な食物摂取は、肥満を引き起こすだけでなく、心血管疾患やがんなどの生死に関わる疾患の多くとも関連している[1]。摂取された食物中の成分は、代謝を再調整して、エネルギー収支を回復させる生理応答を引き起こす。この過程はすでにかなり解明されており、栄養、ホルモン、全身性因子による制御を受けていることが分かっている[2]。一方、摂取された食物中の成分が幹細胞の生物学的性質に影響を与え、その結果、組織の機能や腫瘍の発生を変化させている可能性が示唆されているが、その仕組みはほとんど分かっていない[3]。このたびマサチューセッツ工科大学（米国ケンブリッジ）およびハーバード大学医学系大学院（米国マサチューセッツ州ボストン）のSemir Beyazらの研究チームは、食餌に脂肪が多く含まれると、腸幹細胞（ISC；intestinal stem cell）や腸前駆細胞の増殖が直接促進され、それにより、がんを発生させ得ると考えられる「種」がより多く生じることを示して、*Nature* 2016年3月3日号53ページに報告した[4]。

腸における組織恒常性を維持するためには、腸常在性ISCが、自己複製と、娘細胞である腸前駆細胞への分化の間の動的なバランスを維持する必要がある（自己複製により幹細胞プールは増大し、一方の腸前駆細胞からは、最終的には腸上皮の全ての成熟細胞系譜が生じる）。摂取した栄養分は、成体の幹細胞の生物学的性質に影響を及ぼすさまざまな循環因子に変化を引き起こし、自己複製と細胞分化のバランスに影響を与え、組織のリモデリングや再生を変化させる[2]。さらに、ISCは消化を受ける食物中の成分と密に接触するので、摂取された食物の分子的構成要素によって直接調節される。

今回Beyazらは、脂肪分を60％含む高脂肪食（HFD）を9～14カ月間摂取したマウスでは、ISCと腸前駆細胞の両方の数が増加し、増殖率も上昇することを報告した。この変化は、これらの細胞種が位置する陰窩（いんか）と呼ばれる上皮の窪（くぼ）みの深化やその再生につながった。ISC活性を評価するのに広く用いられている*in vitro*での培養アッセイでは、HFDを摂取させたマウス由来の腸陰窩がオルガノイドと呼ばれる小さな腸様の構造を形成する能力が増強していた。また、HFDを摂取させたマウスの腸前駆細胞もオルガノイドを形成できたことから、腸前駆細胞はHFD条件下ではより幹細胞に近い性質になると考えられた（図1）。ISCや腸前駆細胞におけるこれらの変化は、肥満自体の結果というよりも、HFDに含まれるパルミチン酸やオレイン酸などの脂肪酸によって引き起こされていた。

Beyazらは、HFD摂取マウスを対照マウスと比べた場合、ISCや腸前駆細胞の機能が変化しているにもかかわらず、腸全体としての長さが短縮し質量が減少していることを見出した。この理由についてBeyazらは、HFD摂取マウスでは、吸収上皮細胞やパネート細胞などの腸内の有害な細菌を防御するタイプの成熟細胞種の数が減少しているからだと説明している。これらの知見をまとめると、ISC数の増加や再生能の増強にもかかわらず、未分化ISCプールは維持されていると考えられた。

通常、幹細胞はニッチと呼ばれる特殊化した環境に存在しており、隣接する細胞との情報伝達により幹細胞の正確な調節が確保されている。パネート細胞はニッチの不可欠な構成要素であり[5]、ニッチ全体に散在している。2012年にこの研究チーム（Beyazは含まれていない）は、カロリー制限によりニッチのパネート細胞の数が増加することで、ISCの自己複製や、その後の腸再生が促進されることを報告している[6]。今回の研究は以前の研究とは対照的で、無制限のHFD摂取により、ISCがニッチから

©2016 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

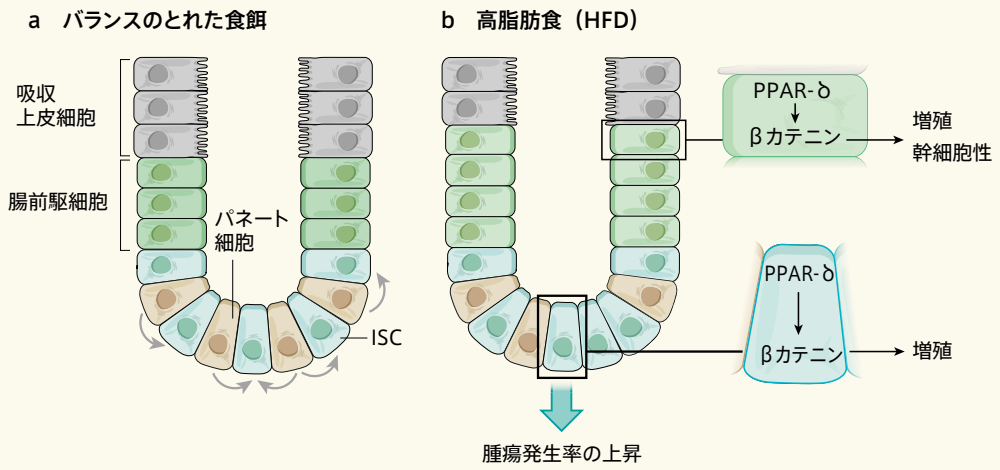


図 1　食餌中の脂肪分により腸のリモデリングが起こる

腸幹細胞（ISC）とその娘細胞（腸前駆細胞）は、腸の陰窩と呼ばれる構造の底部に存在し、パネート細胞や吸収上皮細胞など、成熟した腸の全ての細胞種を作り出している。バランスのとれた食餌を摂取したマウスでは、パネート細胞から放出されたシグナル（灰色の矢印）が ISC の再生を促進する。Beyaz ら[4] は、高脂肪食（HFD）に含まれる一部の脂肪酸が核内受容体タンパク質 PPAR- δとβカテニンタンパク質が関与するシグナル伝達カスケードを活性化することを報告した。このカスケードは、ISC や腸前駆細胞の増殖を増大させ、腸前駆細胞に幹細胞様の性質を誘導し、パネート細胞からのシグナルが存在しなくても ISC が増殖できるようにする。HFD によるこのような幹・前駆細胞プールの拡大は、結果として腫瘍形成を促進する。

脱出することで、パネート細胞数の減少に適応できたことを示している。例えば、通常はパネート細胞が産生するいくつかのシグナル伝達タンパク質（Jag1 や Jag2 など）について、HFD 摂取マウスの ISC では発現上昇がみられ、ニッチ非依存的な増殖が維持されている。

ヒトの大腸がんの発生率は、食事誘発性肥満と相関している[7]。その上、成体の幹細胞は、数種のがんにおいて起源であると考えられている[8]。Beyaz らは、HFD によって誘導される ISC や ISC 様前駆細胞のプールの拡大により、マウスは腸の腫瘍を発生しやすくなることを示した。対照的に、カロリー制限により ISC 数は増加するが[6]、腫瘍発生の減少にも関連が見られた[1]。この矛盾の一部を説明するものとしては、これら各条件で、幹細胞機能の変化の基盤となっている機構が異なることが挙げられるかもしれない。つまり、カロリー制限は、ニッチと ISC の相互作用の増加に関連するが、HFD は、幹細胞のニッチ非依存的増殖に関連しており、ISC を生理的な調節から切り離すことができる。これら 2 つの栄養状態により調節される各分子経路が、ISC 内でどのように交わり情報交換を行うかを明らかにすることが今後の課題であり、そこから治療標的候補が見つかる可能性がある。

遺伝子発現プロファイルは細胞の状態の手掛かりになることが多い。PPAR（ペルオキシソーム増殖活性化受容体）や LXR（肝臓 X 受容体）タンパク質などの核内受容体は、栄養分を感知して遺伝子発現を調節することで、食餌誘発性の代謝変化と遺伝子発現プロファイルを結びつけている[9]。Beyaz らは、遺伝子発現の解析により HFD 摂取マウスと対照マウスの ISC を比較し、HFD 摂取マウスでは PPAR のサブタイプの 1 つ、PPAR- δの標的遺伝子の発現が上昇していることを見出した。PPAR- δは、βカテニンを介する遺伝子の転写活性化機構（古典的 Wnt シグナル伝達経路またはβカテニン経路と呼ばれる）に関係があり[10]、この経路は腸の腫瘍発生に関与している。今回の Beyaz らの研究では、遺伝学的実験および薬理学的実験から、食餌中の脂肪分により ISC および腸前駆細胞の機能が変化し、腸での腫瘍形成が引き起こされる過程

©2016 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

SAVOILIC/ISTOCK/GETTY IMAGES PLUS/GETTY

の少なくとも一部が、PPAR-δとβカテニン経路によるWntシグナル伝達の活性化によることが明らかになった。

この研究で、食餌中の過剰な脂肪分が腸のリモデリングを誘導する仕組みについての細胞レベルおよび分子レベルでの説得力のある説明がなされた。しかし、全身的なエネルギー代謝や、がんとは別の消化器疾患に食餌中の脂肪分が作用する基本的機構については疑問が残っている。例えば、食餌により腸微生物相（腸に生息する微生物集団）の多様性や機能を直接調節でき、それを介して免疫や代謝活性に影響を与えられることが知られている。だが、このような微生物相の変化がPPAR-δ経路に統合されるのか、統合されるとすればどのような仕組みによるのかは、まだ分かっていない。微生物相には個体差があることから、HFD条件下での微生物相とISCの相互作用は、個体の腫瘍リスクの調節に関わっているかもしれない。

HFDによりクローン病などの腸の炎症性疾患のプログレッションが促進されることが分かっており、その過程はがんと同じく肥満とは無関係だ[11]。これらの炎症性疾患にISCがどのように関わっているかを調べることは非常に興味深い。また、HFDが腸の神経内分泌系（ニューロンからの入力を受け取るホルモン放出細胞）に影響を及ぼすかどうかは分かっていないが、ISCや腸前駆細胞の機能変化を介して、肥満に関連する代謝変化や2型糖尿病、心血管疾患の発症に関わっている可能性がある。

今回のBeyazらの研究では、HFDによる腸の構造の変化が可逆的なものであるかどうかについては言及されていない。その上、栄養状態の変化がISCの機能に影響を及ぼす仕組みも分かっていない。また、ISCを標的とする食餌介入あるいは薬理学的介入により、健康な腸機能を維持し、腫瘍や他のHFD関連ヒト疾患の発生率を低下させられるかどうかを明らかにするには、さらなる調査が必要だろう。今回の研究で得られた知見を基盤としてこれらを明らかにすることは、今後、ヒトにおいて個別化された栄養・健康管理を行うのに重要である。■

（翻訳：三谷祐貴子）

Dietary fat promotes intestinal dysregulation
Vol. 531 (42–43) | 2016.3.3

Chi Luo & Pere Puigserver
ハーバード大学医学系大学院およびダナ・ファーバーがん研究所（ともに米国マサチューセッツ州）に所属

1. Nihaylova, M. M., Sabatini, D. M. & Yilmaz, O. H. *Cell Stem Cell* **14**, 292–305 (2014).
2. Nakada, D., Levi, B. P. & Morrison, S. J. *Neuron* **70**, 703–718 (2011).
3. Shyh-Chang, N., Daley, G. Q. & Cantley, L. C. *Development* **140**, 2535–2547 (2013).
4. Beyaz, S. *et al. Nature* **531**, 53–58 (2016).
5. Sato, T. *et al. Nature* **469**, 415–418 (2011).
6. Yalmaz, O. H. *et al. Nature* **486**, 490–495 (2012).
7. Kesse, E., Clavel-Chapelon, F. & Boutron-Ruault, M. *Am. J. Epidemiol.* **164**, 1085–1093 (2006).
8. Magee, J. A., Piskounova, E. & Morrison, S. J. *Cancer Cell* **21**, 283–296 (2012).
9. Nelson, E. R. *et al. Science* **342**, 1094–1098 (2013).
10. He, T.-C., Chan, T. A., Vogelstein, B. & Kinzler, K. W. *Cell* **99**, 335–345 (1999).
11. Gruber, L. *et al. PLoS ONE* **8**, e71661 (2013).

©2016 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

社説

まだ検証が必要な、電気刺激による認知機能強化

電気や磁場による脳刺激が医療目的以外にも利用されつつあるが、現時点ではまだ、安全かつ有効とはいえない。

21世紀の医療にとって教訓的な話がある。2015年後半に米国の脳神経外科医が、ある3人の患者の奇妙な症状について報告した。3人の年齢は60代～70代の後半で、その症状は、頭痛、吐き気、姿勢反射障害、下肢脱力、低血圧、転倒であった。胸部X線検査を行ったところ、胸部に埋め込まれた2台の装置（弱った心臓を助けるペースメーカーと、パーキンソン病に特徴的な振戦を制御するために脳深部に埋め込まれた電極に電気を供給するバッテリーユニット）の位置が近すぎるという問題が明らかになった。1台の装置が、もう1台の装置の機能を妨害していたのだ（M. Sharma *et al. Basal Ganglia* **6**, 19–22; 2016）。

我々は、鉄の肺（頸部以下を覆う鉄でできた旧式の呼吸補助装置）、透析装置、植え込み型除細動器など、我々の体を助ける技術に慣れ親しんでいる。患者の脳に電極と電池を埋め込む脳深部刺激療法は、10年以上にわたって神経疾患と精神疾患の患者の役に立ってきたが、そのためには相当な覚悟がいる。脳外科手術には多額の費用がかかり、また誰でも受けられるものではないからだ。精神疾患とそれに関連する問題を抱える患者数に比べ、恩恵を受けられる可能性のある人々は非常に少ないのだ。これこそが低コストで簡易な経頭蓋直流電気刺激（tDCS；頭皮の上から脳に電流を流す方法）や経頭蓋磁気刺激（TMS；頭皮の上から磁場をかける方法）と呼ばれる脳電気刺激療法に高い関心が集まる理由の1つだ。

こうした簡易な脳刺激を利用して大した効果が得られなくても、それは関係者の努力不足によるものではない。学術誌には、この技術を治療に用いた症例報告と予備的臨床試験の報告が多数掲載されており、それによれば、うつ病、自閉症スペクトラム障害、統合失調症、強迫性障害、依存症、不安症、およびその他数多くの認知障害の患者に役立つというが、まだ初期段階なのだ。だが、このような問題に取り組んでいる者やそうした人々を知る者の関心を集めるには十分な結果が得られており、一部の人々は、自分や自分の子どもに脳刺激を試してみたいと考えている。さらに、脳の電気刺激装置は簡単に製造できる上、新興の通販会社からインターネット経由で簡単に入手できる。自己治療としては例を見ないハイテクさだ。

この自己流の脳刺激（DIY脳刺激）については、多くの脳神経科学者が警鐘を鳴らしている。短期的に見て危険を伴う場合があるばかりか、長期的には副作用が起こる可能性があると指摘しており、規制を求める脳神経科学者もいる。しかし、それよりもっと根本的な倫理的問題と向き合う必要がある。*Nature* 2016年3月3日号S6ページのOutlookでは、従来の適応患者である「医薬品が効かない人々」以外にもDIY脳刺激装置を利用する人がいることが報じられている。つまり、生まれつき備わった知能を向上させるために脳刺激装置を使いたいという人々が、少数ではあるが増えてきているのだ。電流と磁場による刺激で記憶力と注意力の向上ばかりか学習態度の向上が叶い学業成績を高められることを示唆する科学研究の尻馬に乗っている人々がいるということである。

薬物を使って運動競技の成績を高めることには非難が集まり、「薬物を使って治療する」ことと「薬物を使ってズルをする」ことの間には明確な一線が引かれている。認知機能強化技術についても同様に線引きが可能なのか、そもそも線引きすべきなのかといった問題がある。その中には今すぐ答えを出せないものもある。だが、まずは科学者と医師が技術の有効性についてコンセンサスを得る必要があり、それを求めることは決して時期尚早ではない。■

（翻訳：菊川要）

©2016 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

2016年4月7日号 | Vol. 532 No. 7597

神経科学：神経発達障害に見られる *PTCHD1* 欠失

ヒトでは、*PTCHD1*遺伝子の異常は、注意欠陥、知的障害、および自閉症スペクトラム障害と関連付けられているが、関与する脳領域は分かっていない。G. Fengらは今回、マウスで*Ptchd1*を欠失させると、カルシウム依存性カリウム電流（SK）の減少によって、視床網様体核（TRN）の活動が減弱することを報告している。TRNに限定して*Ptchd1*を欠失させたマウスでは、睡眠の断片化、注意欠陥と多動が起こり、これらの症状はSKチャネルの活性化剤によって救済された。それとは対照的に、*Ptchd1*を全般的に欠失させたマウスは、学習障害、攻撃性の亢進と運動障害を示し、これらの症状はSKチャネル活性化剤では改善されなかった。これらの知見から、神経発達障害と関連するいくつかの障害の基盤にはTRNの障害があることが示唆され、*PTCHD1*を欠失する患者のための治療標的候補が明らかになった。

10.1038/nature17427

微生物学：ヒト真菌病原体で見つかった毒素

ヒトの日和見真菌病原体である*Candida albicans*で細胞溶解性のペプチド毒素が見つかり、その特性が明らかにされた。Candidalysinと名付けられたこのペプチドは、宿主細胞の細胞膜を透過性にする重要な病原性因子として、また宿主の危険応答経路を起動させる重要なシグナルとして機能している。

10.1038/nature17625

生物地理学：最終氷期極大期以後の島の生物多様性

島の生物多様性に関する現在のモデルは、島が地質学的に静的であって、それを背景にして生物の移入と絶滅が起こると捉えるか、あるいは、島は数百万年にわたって地質学的およびテクトニクス的な変化に影響を受ける動的なものだと捉えるかのどちらかである。しかし、いずれのモデルも過去2万年ほどにわたる急速な変化に対応していない。この期間は、氷冠が融解して海水準が100 m以上上昇した時期で、その結果、大陸は分断され、小さな島々はさらに面積を縮小して陸地からも遠ざかった。今回P. Weigeltらは、そうした海水準の上昇が島の植物の生物多様性に無視できない影響を与えたことを明らかにした。特に、最終氷期極大期に面積が広かった島ほど、現在の面積や大陸との距離から予測されるよりも現在の固有種が多くなっているが、その一方で在来種の数は基本的に予測と一致している。

10.1038/nature17443

MANUEL STEINBAUER

火山活動により2つの島が陸続きになった、カナリア諸島テネリフェ島。こうした複雑な地形や氷期サイクルに伴う海水準の変動によって、生物の種分化が促進される。

神経科学：捕食者のにおいに応答する神経回路

マウスが捕食者の揮発性のにおいにさらされると、それが引き金となって、ストレスホルモンである副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン（CRH）や副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）、コルチコステロンが急増するなどの本能的な恐怖反応が誘発される。こうした定型的な応答には、生来的に備わっている神経回路が介在している可能性が高いが、これに関わる嗅覚野の領域はいまだに分かっていない。今回L. Buckらは、捕食者の揮発性におい物質によって活性化される嗅覚野領域が、視床下部CRHニューロンの上流に位置する扁桃体−梨状葉移行野のみであることを突き止めた。さらに、この領域は、捕食者の揮発性におい物質に対する恐怖反応としてのホルモン変化には関与するが、行動変化には関与しないことも明らかになった。

10.1038/nature17156

幹細胞：半数体のヒト幹細胞

哺乳類の細胞は染色体をそれぞれ2コピーずつ持つ二倍体であり、そのため遺伝子機能の解析が複雑になる可能性がある。マウスで半数体の胚性幹細胞が作製されたことで、遺伝子機能をより簡便かつ速やかに研究できるようになった。となれ

©2016 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

ば、同様の手法がヒト細胞でも可能になるはずだ。I. Sagiらは今回、半数体の卵母細胞から半数体のヒト胚性幹細胞を作製した。作製された細胞は、X染色体不活性化や遺伝子発現レベルの低下の点で二倍体細胞と違いはあるものの、正常な半数体核型と、自己複製や分化といった多能性特性を維持していた。著者らは、この細胞が機能喪失による遺伝的スクリーニングに使用できることを示している。 10.1038/nature17408

免疫学：Lypd8は上皮から微生物相を隔離する

腸の上皮細胞由来のタンパク質でLy6/PLAURスーパーファミリーに属するLypd8が有鞭毛（べんもう）細菌に結合することが分かった。Lypd8は、細菌に結合することで、細菌の運動性を低下させ、グラム陰性細菌の大腸内粘液層への侵入を制限し、大腸上皮への侵入を防止する。 10.1038/nature17406

2016年4月14日号 | Vol. 532 No. 7598

進化する脅威：腫瘍の薬剤耐性の生物学的性質に進化の理論を適用して克服するというアイデア

表紙は、生き残りをかけた腫瘍細胞の闘いを描いたイラスト。治療抵抗性の腫瘍は、他の生物と同じく、自然選択のルールに支配されている。臨床では、この知識を実際に使う試みが次第に増えつつある（News Feature p.166）。がんに注目している今号ではこの他にも、目まぐるしく変化し続けるがん免疫療法（News Feature p.162）や、がんの診断や監視の手段として有望視されているリキッドバイオプシーの基盤となっている技術の最新の開発状況（Technology Feature p.269）が取り上げられている。研究関連では2本の論文が、がんで活性となっているプロモーターで見られる高い変異率について論じており、それに関連するNews & Viewsも掲載されている。 Cover; 10.1038/nature17437; 10.1038/nature17661

再生：アストロサイト瘢痕は軸索の再成長を促進する

中枢神経系（CNS）の損傷後に形成されるアストロサイト瘢痕（はんこん）は、その後の軸索再成長の主要な障害だと広く考えられている。しかし今回M. Sofroniewらは、この瘢痕形成を制限すると実際には軸索再成長が減少することを明らかにした。脊髄損傷部位に、通常は存在しない軸索特異的成長因子を継続的に供給すると、安定した再成長が可能となるが、これはアストロサイト瘢痕が存在している場合に限られる。以上の結果は、広く受け入れられている定説への疑問を提起するものであり、アストロサイト瘢痕の形成はCNS損傷後の軸索再生を抑制するのではなく促進することを示唆している。

10.1038/nature17623

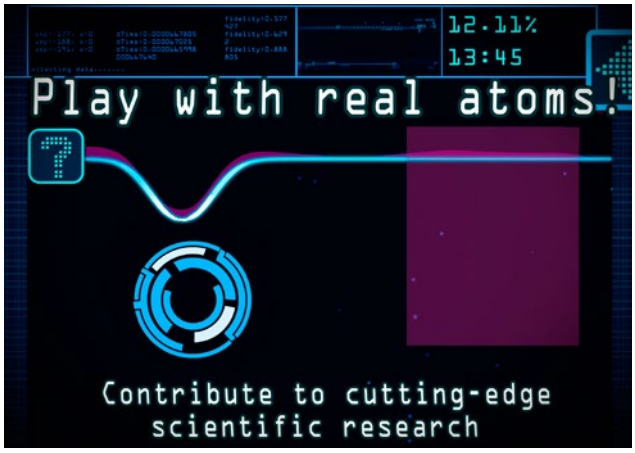
再生：組織再生エンハンサーが見つかった

K. Possらは今回、ゼブラフィッシュの組織再生で遺伝子発現を活性化する創傷依存的なエンハンサーエレメントを明らかにした。彼らが「組織再生エンハンサーエレメント（TREE；tissue regeneration enhancer element）」と名付けたこのエレメントは、ゼブラフィッシュの心臓とひれで発現を指示する組織特異的モジュールに分けることができる。今回見つかったエレメントを使えば、ゼブラフィッシュの組織で、再生促進因子あるいは抗再生因子の発現を指示することが可能であり、従って再生効率を制御できる。また著者らは、マイトジェン因子遺伝子の上流にTREEを導入することで、マウスの損傷組織における組織修復を促進できることを示している。

10.1038/nature17644

量子物理学：市民の力で量子物理学の問題を解く

今回、市民の科学する力とゲームをプレーする能力で量子物理学の最適化問題を解こうとするオンラインプラットフォームであるQuantum Movesの開発について、オルフス大学（デンマーク）のJ. Shersonらが報告している。彼らがデザインしたゲームでプレーヤーが求められるのは、量子計算アーキテクチャーにおいて光ピンセットを動かす最適な方法を見つけることである。この問題を力づくで数値的に最適化しようとしても失敗するが、プレーヤーらが導き出した解からは従来の方法より優れた最適化法の基礎が得られた。量子物理学は、難しくて直観的には把握しにくいと思われているが、今回の結果



SCIENCEATHOME

Quantum Movesゲームの導入画面。

©2016 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

は、このようなゲームでもプレーヤーの直観から新しい科学的知見が得られることを示している。 10.1038/nature17620

人類学：先史時代の南米の人口動態史

南米は人類が定着した最後の居住可能な大陸であり、今回A. Goldbergらは、この大陸の人口動態史を、1万4000～2000年前の遺跡1147カ所と放射性炭素較正年代5464件を集約したデータベースを用いて再構築した。このデータから、人類は予想されていたように南米大陸全域へ安定的に広がったのではなく、2つの段階を踏んで定着したことが明らかになった。第1段階では、人類が南米全域に急速に分散したが、人口は8000年間にわたって少ないままであった。第2段階は、定住生活と農耕が広まった約5000年前にようやく始まり、文化的ホットスポットで人口が指数関数的に増加した。

10.1038/nature17176

皮膚がん：加齢ががんのプログレッションに及ぼす影響

がんの発生率は年齢とともに上昇する。そこで今回、A. Weeraratnaらは、老化しつつある微小環境が、腫瘍のプログレッションにどのような役割を果たすかを調べた。その結果、老化した繊維芽細胞がWntシグナル伝達経路の調節因子sFRP2（secreted Frizzled-related protein 2）を放出することにより、転移の増加や標的治療の有効性を低下させるカスケードが開始することが分かった。これらの知見から、年齢に適したがん治療の開発も視野に入れるべきではないかと考えられる。 10.1038/nature17392

がんの代謝：細胞外マトリックスから脱落したがん細胞が増殖し続ける仕組み

がん細胞が自身の代謝プログラムを変更して、三次元のがん細胞塊（スフェロイド）として増殖できるようにするという、これまで知られていなかった機構が今回明らかにされた。細胞外マトリックスから脱落した細胞は、脱落したことによって放出される活性酸素種（ROS）によって増殖が阻害されるのが普通だが、悪性細胞は脱落した状態で生き延びて増殖する能力を獲得することがある。R. DeBerardinisらは、スフェロイド中の細胞がイソクエン酸デヒドロゲナーゼ1（IDH1）の駆動する還元的グルタミン代謝によって細胞質中でクエン酸を生成させ、それによって酸化ストレスを緩和していることを明らかにした。細胞質中のクエン酸は、次いでミトコンドリアに取り込まれて酸化的代謝回路に入り、NADPHを産生するだけでなく、ミトコンドリアでのROS産生を抑制するのである。 10.1038/nature17393

2016年4月21日号 | Vol. 532 No. 7599

終わらない夏：温暖な冬が米国民の気候変動への関心を冷ましている？

表紙は、1903年に設立された全米最古の寒中水泳クラブである「コニーアイランド・ポーラーベア・クラブ」が2016年1月1日に行った毎年恒例の初泳ぎの様子。参加者の1人は「外はまるで夏のようだ」と語っていた。将来の気候変動により、世界の多くの地域が徐々に人が住むのに適さない状態になっていくと予想されている。それならばなぜ、気候変動の緩和策について広範囲にわたる公的支持を得ることがこのように難しいのだろうか。P. EganとM. Mullinは今回、米国の気象状態についての人口の重み付けを行った解析を用いて、米国民の大半はより温暖な冬を現在過ごしていて、以前よりもかなり過ごしにくい夏などのよくない変化は感じていないことを明らかにしている。現在の気象パターンは、米国民が気候変動に対する政治的な対応を要求する動機付けにはなりにくいだろうと彼らは考えている。だが、情勢は変化するだろう。米国の気象予測は、将来は状況がおそらく悪化するだろうとしており、それに伴って大衆の懸念も高まるかもしれない。 Cover; 10.1038/nature17441

エピジェネティクス：哺乳類ゲノムにおけるN^6-アデニンのメチル化

原核生物や藻類、線虫、昆虫のDNAではアデニンの6位のメチル化がすでに見つかっているが、哺乳類の細胞では、DNAのメチル化はシトシンの5位にのみ起こると考えられていた。しかし今回、マウスの胚性幹細胞で、DNA修飾のもう1つの形態としてN^6-メチルアデニンが存在することが明らかになった。また、*Alkbh1*遺伝子がN^6-メチルアデニンの脱メチル化酵素をコードしていることも分かった。N^6-メチルアデニンの蓄積は、進化的に新しいLINE-1トランスポゾン群で見られることから、N^6-メチルアデニンはエピジェネティックなサイレンシングに関与している可能性がある。 10.1038/nature17640

構造生物学：抗うつ剤の構造活性相関

セロトニンは、中枢神経系の活動を調整するだけでなく、体全体にわたる多数の過程を調節する。今回、ヒトのセロトニン輸送体（SERT）について、最も広く処方されている2種の抗うつ剤と複合体を形成した状態のX線構造が解明された。使われた薬剤は、選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI）

©2016 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

の（*S*）-シタロプラムとパロキセチンである。得られた構造から、抗うつ剤は輸送体タンパク質を細胞外に向けて開口したコンホメーションに固定し、セロトニンの結合部位への進入を直接遮断することが分かった。また、これまで知られていなかったアロステリック部位が細胞外部の前庭中に見つかり、この部位へリガンドが結合すると中心部位からのリガンド解離が抑制されることが明らかにされ、SERTの抗うつ剤としての作用機構が確認され、将来の薬剤設計のための道筋が示された。 10.1038/nature17629

宇宙物理学：孤立銀河に見つかった超大質量ブラックホール

楕円銀河NGC 1600は、より暗い銀河団とゆるく結び付いているものの、おおむね孤立銀河と考えられている。J. Thomasらは今回、質量が太陽質量の170億倍という巨大ブラックホールをNGC 1600の中心に発見したことを報告している。極めて多くの銀河を持つ銀河団の外側の環境でそうしたサイズのブラックホールが見つかるのは、今回が初めてである。著者らは、このブラックホールを、2017年に稼働開始予定の、世界中の9基の電波望遠鏡をリンクさせる「事象の地平線」望遠鏡（Event Horizon Telescope）を使って一般相対性理論を検証する研究の候補天体として提案している。 10.1038/nature17197

細胞生物学：マグネシウムイオンを用いる生物時計

生物の生理と行動とを協調させる周期的な遺伝子発現パターンに概日時計が関与していることは、ずっと以前から知られていた。さらに最近になって生化学的振動子の存在が突き止められ、これらにも周期的変化が見られ、生理学的性質に影響を与えていることが明らかになった。今回G. van Ooijenらは、細胞内Mg^{2+}濃度の変化に概日リズムが見られることを報告している。この概日リズムはヒト細胞と単細胞藻類の両方に存在するらしい。Mg^{2+}がATPの補因子として重要であることを考えると、このイオンの濃度変動は一日周期での細胞のエネルギー消費を調節している可能性がある。

10.1038/nature17407

幹細胞：加齢に関連した骨髄の変化

骨髄の血管からは造血幹細胞（HSC）にシグナルが送られるが、このシグナルがHSCの機能を調節する仕組みや、生物が年齢を重ねるにつれ、このシグナルがどのように変化するのかは不明である。R. Adamsらは今回、画像化法と細胞型特異的な遺伝的マウスモデルを用いて、骨における造血幹細胞の血管性ニッチの性質を調べ、骨の内皮細胞におけるNotchシグナル伝達が、環境中の毛細血管や間葉系幹細胞の変化を引き起こしてHSCの増殖を助けることを見いだした。老齢の生物ではこのようなシグナルが減少するが、Notchの活性化によって、これらの性質の一部が回復し得る。

10.1038/nature17638

微生物学：CRISPR–Cas免疫に見られる多様性

原核生物におけるCRISPR–Cas適応免疫系は、ウイルスや他の侵入可動性遺伝因子に由来するスペーサー塩基配列を用い、これらのエレメントを塩基配列特異的な様式で標的とし、破壊する。その結果、細菌集団内でのスペーサーの多様性は高いことが多いが、ウイルスはエスケープ変異を進化させることによりスペーサーの多様性に打ち勝つと考えられているため、多様性の重要性は分かっていない。今回E. Westraらは実験的進化研究によって、緑膿菌（*Pseudomonas aeruginosa*）バクテリオファージとその宿主細菌の共進化を追跡し、スペーサーの多様性が高いと、ウイルス感染の高特異性との相乗効果によって、実際にウイルス集団を消滅させられることを証明した。これらのデータから、スペーサーの多様性の高さは、CRISPR–Cas免疫がうまく働くために非常に重要であり、それはウイルスの免疫回避能力を制限するからだということが分かった。 10.1038/nature17436

2016年4月28日号 | Vol. 532 No. 7600

語が意味をなす場所：大脳皮質の意味アトラス

単語や言語の意味は、大脳皮質の多くの部分に広く分布する「意味システム」で表されると考えられている。しかし、このネットワークの機能的、また解剖学的構成の詳細についてはほとんど分かっていない。今回A. HuthとJ. Gallantらは、自然に語られる発話を聴いている状態の被験者から得た機能的MRI記録をボクセル単位でモデル化する方法を使って、ヒト脳での語意の機能的表現のマッピングに着手した。それぞれの意味概念は複数の意味領域に表され、個々の意味領域は複数の意味概念を表現していることが分かった。一方、再現された意味マップは被験者の間でおおむね一致していて、これは将来の言語処理研究に使用できる意味アトラスの基礎となる。このアトラスのインタラクティブ版は、http://gallantlab.org/huth2016で参照できる。表紙は、被験者の1人の皮質表面に、対応する皮質部位を特に強く反応させると予測される単語を重ねて描いたイラスト。

©2016 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

単語に付けた色は、例えば緑は主に視覚や触覚の関わる概念、赤はほぼ社会的といえる概念というように、語の意味カテゴリーを示している。白線は、従来から知られている関心領域の輪郭を示している。 Cover; 10.1038/nature17637

海洋微生物学：炭素フラックスに関わる海洋プランクトン

今回、国際コンソーシアムによるタラ海洋探査で収集された環境データおよびメタゲノムデータを用いて、全球の栄養枯渇状態にある貧栄養海域の表層150 mにおける炭素輸送と最も強く関連するプランクトン群集が調べられた。その結果、炭素輸送に最も強く関連するプランクトンとして、渦鞭毛藻類やリザリア、寄生性アルベオラータ、そしてシネココッカスやそのファージといった予想外のタクソンが明らかになった。この研究は、細菌やウイルスの少数の遺伝子の相対的な存在量から、これらの海域における炭素輸送の変動の大部分を予測できることを示唆している。 10.1038/nature16942

材料：ナノクラック・コーティングで重要な膜の水分を維持する

ポリマー膜は、水の濾過、逆電気透析による発電、燃料電池やフロー電池でのエネルギーの生成と貯蔵など、イオン分離やサイズ分離に頼る多くの過程において重要である。多くの応用では、膜のイオン輸送が維持されるよう膜は常に水を保持している必要があるが、膜が湿潤環境にない場合、これが問題になる可能性がある。今回Y. Leeらは、炭化水素膜の乾燥を防ぐことで膜のイオン伝導を維持する手法について報告している。著者らは、夜間に水を取り込んで高温や乾燥条件下で閉じるサボテンの気孔に着想を得て、ナノスケールのひび（「ナノクラック」）の入った疎水性表面コーティングを燃料電池用プロトン交換炭化水素膜に施した。膜が干からび始めると、膜が収縮してコーティングのクラックが閉じることで、クラックがバルブとして働き、減湿時に膜中の水の脱離を遅らせイオン伝導を維持する。著者らは、表面ナノクラック・コーティングを施すと、中温作動燃料電池や逆電気透析膜の性能が向上することを実証している。10.1038/nature17634

古生物学：米国イリノイ州の「タリーモンスター」の新解釈

軟体性の化石動物*Tullimonstrum gregarium*は、1958年にFrancis Tullyが米国イリノイ州の約3億年前のメゾンクリーク化石鉱床で発見して以来、「タリーモンスター」として広く知られているが、その動物学的な類縁関係は謎に包まれたままだった。その外見は独特で、体は魚類に似ているが、眼は体の両側に突き出た棒状構造の先端にあり、関節のある長い吻の先端に顎がある。その系統発生上の起源については、これまで紐形動物や多毛類の蠕虫（ぜんちゅう）、軟体動物、コノドント、さらにはステム群節足動物など、さまざまな分類群との比較解析が行われてきたが、系統的位置付けはいまだに確定していない。今回、2つの研究チームが、*Tullimonstrum*は確実に脊椎動物であることを示している。T. Clementsらは眼を調べ、脊椎動物の眼との相同性を示す超微細構造の存在を明らかにした。一方、V. McCoyらは、1200点を超える標本を調べて、既知の多くの特徴を解釈し直し、多数の新たな特徴を記載および解釈した。それらの特徴の全ては、*Tullimonstrum*がヤツメウナギに似た脊椎動物であることと整合し、これによって脊椎動物という分類群の形態的多様性が拡大した。

10.1038/nature16992; 10.1038/nature17647

SEAN MCMAHON AT YALE UNIVERSITY

今から約3億年前、石炭紀の海を泳いでいたタリーモンスター（復元想像図）。関節のある吻と複数の歯列、棒状突起の先端に付いた眼が特徴的である。

免疫学：微生物たっぷりの「汚れた」マウスの方がより良い免疫学的モデルとなる？

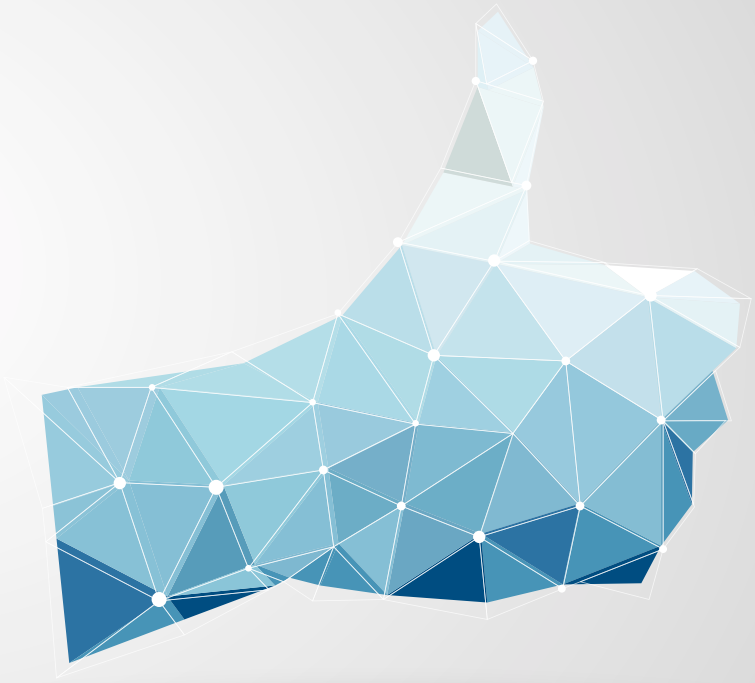
実験用マウスは*in vivo*免疫学研究で飛び抜けて多く使われているモデル生物である。だが、マウスモデルでヒトの免疫系がどのくらい正確に再現されているのかについては疑問が投げ掛けられており、特に病気の治療法についての基礎研究の成果を臨床に応用した最近のいくつかの例で期待外れの結果が出たことは、こうした懸念を高めている。今回、実験用マウスの免疫状態を野生マウスやペットとして売られているマウスのそれと比較する研究が行われた。その結果、広く使われている「特定病原体除去（SPF）」マウスの免疫系は、ヒト成人ではなく、ヒト新生児の免疫系に近いことが分かった。実験用マウスを「ペットショップのマウス」と同居させると免疫系の成熟が引き起こされ、免疫系はヒト成人のものにより近くなり、その結果複数の感染モデルでは感染抵抗性が増大する結果となった。このような「微生物で汚れた」マウスを使えば、現在使われているモデルマウスを補って、ヒト疾患へのトランスレーショナル研究の効率を高めたり、前臨床的予防法や治療法の効果についてより良い情報が得られたりする可能性がある。 10.1038/nature17655

©2016 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group. All rights reserved.

nature ダイジェスト

FOLLOW US!

www.facebook.com/NatureJapan
twitter.com/naturejapan
http://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!

nature publishing group npg

EDITOR'S NOTE

4年に一度のスポーツの祭典、オリンピック・パラリンピックが近づいていますが、スキージャンプの選手の脳をヘッドセットで電気刺激するとパフォーマンスが向上した、というニュースが飛び込んできました。この研究成果を発表したのは運動選手用に経頭蓋直流電気刺激（tDCS）を販売する会社ですが、他にも大学の研究者が持久力が向上すると報告しています（10ページ、「脳への電気刺激で運動選手の能力向上？」）。

tDCSや経頭蓋磁気刺激（TMS）による治療の研究は半世紀以上前から行われていましたが、注目が集まり始めたのは最近で、米国食品医薬品局（FDA）が薬物治療抵抗性うつ病に対するTMS治療を認可したことが大きいようです。両装置とも、医療機関で脳卒中の後遺症の治療やうつ病、統合失調症などの精神疾患の治療に使われるようになってきましたが、手軽なtDCSは医療機器でないものが大半で、それらは自己流の「能力向上」ツールとして用いられ始めています（39ページ「まだ検証が必要な、電気刺激による認知機能強化」および2015年12月号17ページ「小児への脳刺激の有望性と懸念」）。

冒頭の話は果たして「脳ドーピング」なのか「体調管理」なのか……？　そもそも、こうした用途が有効なのか安全なのかも、まだ明確ではないのですが。　MU

「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

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

© 2016 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。

*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　6月号
平成28年6月1日発行 第13巻 第6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
http://nature.asia/ND-subscribe

nature publishing group npg