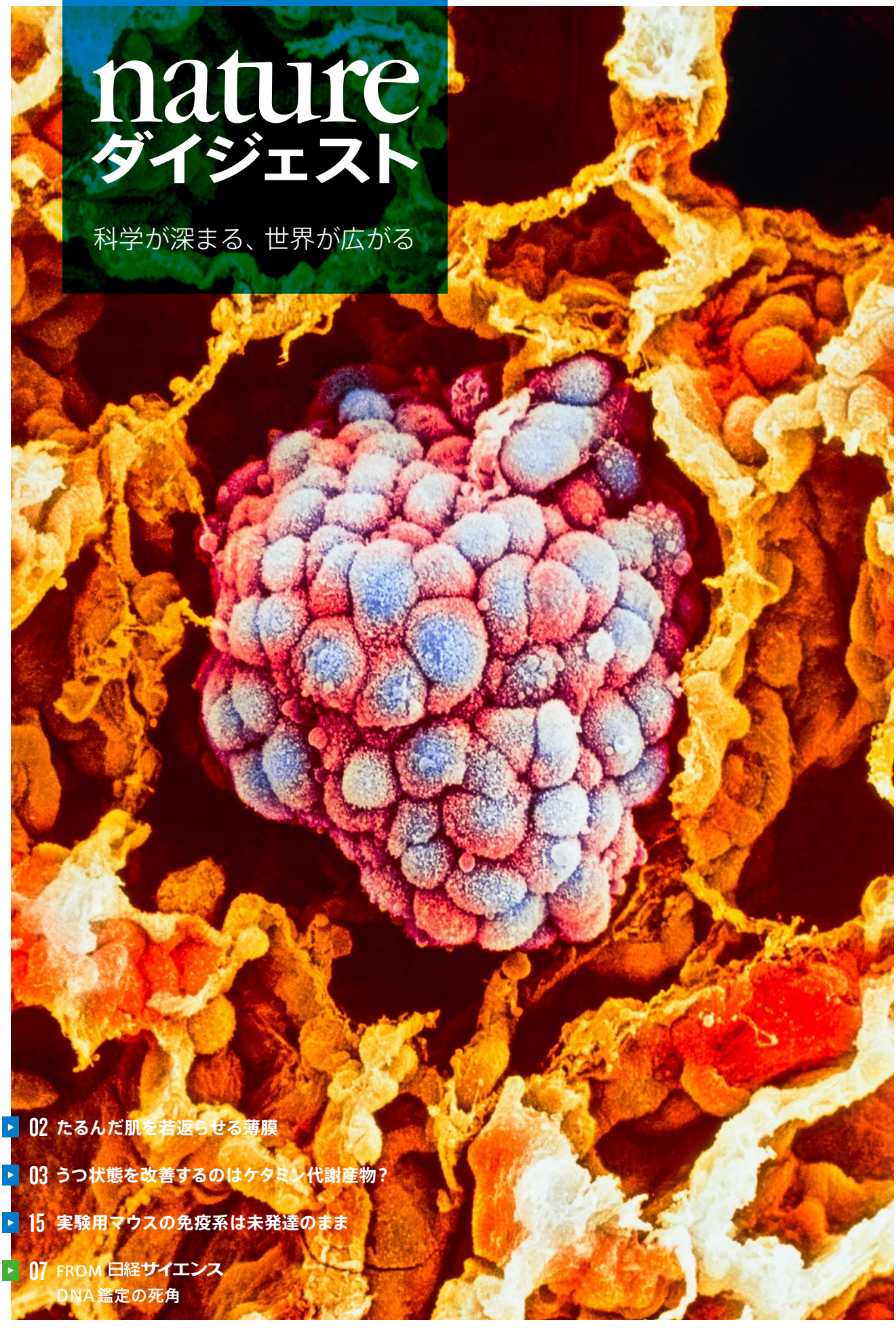
nature ダイジェスト

科学が深まる、世界が広がる

07
2016

がんの進化を治療に利用する



02 たるんだ肌を若返らせる薄膜

03 うつ状態を改善するのはケタミン代謝産物？

15 実験用マウスの免疫系は未発達のまま

07 FROM 日経サイエンス
DNA鑑定の死角

www.nature.com/naturedigest

“ねむけ”の謎を解明したい（前編）

第二回 私とnature

柳沢正史

筑波大学大学院時代に見つけた血管収縮物質が世界の研究者の注目を集め、米国テキサス大学にスカウトされて1991年に渡米。後を追って留学してきた後輩の櫻井武（さくらいたけし）（現・筑波大学 国際統合睡眠医学科研究機構；IIIS）とともにオレキシンを発見する。この脳内の神経伝達物質が睡眠と覚醒に関係していることから、本格的に睡眠学の研究を開始。現在IIISを主宰して、「ねむけとは何か」の解明を目指している。

柳沢正史（やなぎさわ・まさし）
基礎睡眠学研究のトップランナー。筑波大学 国際統合睡眠医学科研究機構（IIIS）機構長。テキサス大学サウスウェスタン医学センター教授。「ねむけとは何か」という現代脳神経科学最大のブラックボックスに挑む。2016年春、学術や芸術などの功労者に送られる紫綬褒章を受章。

ウェブサイトにて記事全文をご覧いただけます。
nature.asia/nature-interview

NAOYUKI INOMATA

エンドセリンを発見

医学部に進まれたきっかけは何ですか。

臨床医で電気生理学の研究をしていた父のアドバイスで、1970年代の終わり頃、これからは生物学、特に分子生物学が面白くなること、また医学部に行けば人間の生物学について広く深く学べる機会が与えられることを知りました。それが動機かもしれません。

筑波大学ですね。

はい。筑波大学医学部に入り、最終的には臨床医にはならずに基礎研究の道に進むことになりました。筋肉の生化学を研究していた薬理学の眞崎知生（まさきともお）先生の研究室に所属しました。先生は筋肉研究の世界的権威だった江橋節郎（えばしせつろう）博士の弟子です。私は眞崎先生の指示もあって、cDNAクローニング技術を習得するため、岡崎の基礎生物学研究所（基生研）に1年間の国内留学をしました。分子生物学のイロハを学び、筋肉の収縮タンパク質の遺伝子を取る実験をして、学位論文を出せることになりました。

生物物理ないしは細胞生物学の方向で、この研究をさらに前に進める道はありました。でも引っかかったのは、この課題が基礎的すぎるところでした。当時の段階では病気と直接関係しそうにない点が気になったのです。

そこで別のテーマを探し始めたんですね。

そうです。1986～87年当時、血管生物学の分野では内皮細胞がホットトピックでした。いわゆる内皮由来弛緩因子の正体が一酸化窒素であること（1998年のノーベル医学生理学賞）が判明する前夜だったからです。文献をいろいろ読んでいくと、内皮由来の血管収縮因子もあるらしいという論文に行き当たりました。これは面白いと思い、眞崎先生に本格的にやらせてほしいとお願いしました。すると先生は、「半年やってダメならあきらめなさい」という条件付きで許してくれたのです。実験には80リットルという大量培養が必要で、費用が何百万円もかかったのですが、幸いなことに眞崎先生のところには研究費が潤沢にありました。

眞崎先生は柳沢先生を信頼されていたのですね。

当時の筑波大学の研究環境も幸いしました。私が分子生物学や細胞培養の手法を持っていて、周囲の研究室には、血管バイオアッセイや物質精製などの技術を持つ指導者がいたからです。研究はトントン拍子に進みました。1987年3月頃から始めて、7月には目的の物質が精製できていました。小さなペプチドらしいことが分かったので、岡崎の生理研にあった当時最新鋭のプロテインシーケンサーを使わせてもらい、アミノ酸配列を決めました。

20残基と分かり、得られた配列を合成して活性を見たのですが、血管は全く収縮しません。これには焦りました。その後、エドマン分解で壊れやすいトリプトファンが21残基目にあることを突き止めました。21残基分を再合成して活性を見たら、今度は見事に収縮してくれたのです。エンドセリン（endothelin）という名前をつけて、*Nature*に報告することができました。

*Nature*が火をつけた

発表されたのはいつですか。

87年の12月に投稿し、88年3月31日号に掲載されました。この論文は大きな反響を呼び、世界中のたくさんの研究者が注目してくれました。引用数は12,000を超えています。

当然のことに、次はエンドセリンの作用メカニズムが焦点になります。これについては、櫻井武さんが院生として入ってきて、幸いなことに、エンドセリン受容体のクローニングに成功しました。この論文も*Nature*の90年12月20/27日号に載りました。

それを待たずに国際会議が開かれたのですね。

1988年に英国ロンドンで第1回のエンドセリン国際会議が開かれたのですが、第2回は1990年につくばで開催されました。その時、ノーベル賞を受賞した英国の薬理学者で第1回の国際会議を主催したジョン・ベーン（John Vane）も来日し、私から根掘り葉掘りエンドセリン発見の経緯を聞き出したのです。彼はその内容に私の個人的なことも絡めて、*Nature*のNews & Views欄に書いてくれました。エンドセリンを見いだしたのは柳沢という若い研究者で、この発見が博士論文になったと紹介してくれたのです。

これが、コレステロールの研究でノーベル賞を受賞したゴールドスタイン（Joseph Goldstein）とブラウン（Michael Brown）の両博士の目にとまり、米国テキサス大学にスカウトされたのです。年が明けた1991年のことです。

（▶後編へ続く）

聞き手は餌取章男（科学ジャーナリスト）

nature ダイジェスト

#07

JULY 2016

www.nature.com/naturedigest

2016 年 7 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: SPL - MOREDUN ANIMAL HEALTH LTD/BRAND X PICTURES/GETTY

NEWS FEATURE

がんの進化を利用した治療戦略

腫瘍は遺伝学的に異なる細胞の集まりだ。抗がん剤を投与すれば、自然選択により抵抗性の細胞が生き残り、それらは競争相手のいない環境で楽に増える。この「進化の原理」を逆手に取ったがん治療法の開発が進められている。

NEWS IN FOCUS

03 うつ緩和はケタミン代謝産物の作用か？
麻酔薬ケタミン投与で見られるうつ緩和作用は、分解産物によるものである可能性が、マウスでの実験で示された。

05 マクロライド系抗生物質候補の全合成に成功
単純な化合物を組み合わせる手法で、300 種以上の類似体ができた。その中には多剤耐性菌に有効なものもあった。

08 「あかつき」から届いた最初の金星観測データ
見事な復活を遂げた日本の金星探査機が、試験観測ではあるが、我々が目にしたことのない画像を送ってきた！

11 ヒト脳プロジェクトが計算ツールを公開
欧州のヒト脳プロジェクト（HBP）が、研究を支援する計算ツールを公開し、計画は本格的に始動した。

12 量子の世界は直観できる？
人間の頭脳は、量子力学の奇妙な法則を「論理を介することなく」理解できることが、ゲームによって示された。

14 CRISPR マッシュルームは米国では規制対象外に

CRISPR–Cas9 法で作製されたキノコが、当局の監督を受けずに栽培・販売できることになった。

15 実験用マウスの免疫系は未発達のまま

実験用マウスは、その飼育環境が原因で、免疫系が十分に成熟していないことが明らかになった。

17 RESEARCH HIGHLIGHT | 飛び回る蚊の軌跡を分析するアルゴリズム

蚊帳の中で寝ている人の周囲を飛行する蚊を特殊なビデオカメラで追跡すると、夜間は大抵、頭の近くにいるようだ。

18 ゲノム探索でヒットを狙う製薬会社

疾病に関連する「まれな塩基配列」を探し出そうと、大手製薬会社が 10 年がかりの大規模事業を開始する。

19 抗ヘビ毒血清不足に立ち向かうための新手法

この問題に対処するため、ヘビ毒に代わる人工抗原や、毒素を中和する人工抗体の開発が進められている。

NEWS & VIEWS

33 受容体の構造から SSRI 系抗うつ剤の作用機序が明らかに

セロトニン輸送体と選択的セロトニン再取り込み阻害剤の複合体の構造が解かれ、薬の作用機序がようやく分かった。

NEWS SCAN

07 DNA 鑑定の死角

EDITORIAL

36 助成金申請却下に不服申立てができる？

HIGHLIGHTS

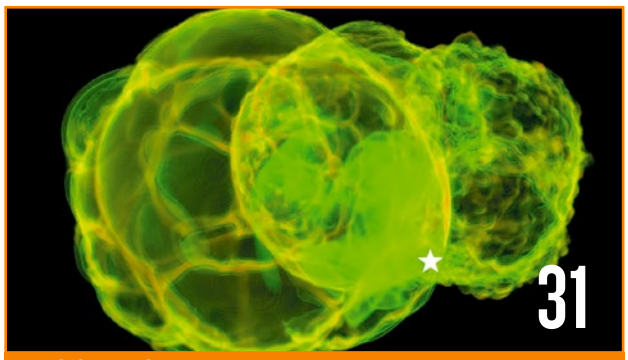
38 2016 年 5/5 ～ 5/26 号

MELANIE GONICK/MIT

NEWS IN FOCUS

たるんだ肌を若返らせる薄膜

塗布するだけで、たるんだ皮膚に若々しい弾性がよみがえる、透明なシリコンポリマーが開発された。



ZENTRUM ASTRON. ASTROPHYS., TU BERLIN, MICHAEL SCHULREICH

NEWS & VIEWS

ご近所にあった超新星

地球の生物進化に影響を及ぼす可能性があるほどの近距離で、多数の超新星爆発が起こっていたことが明らかになった。

JAPANESE AUTHOR

次世代電池を牽引する、全固体電池開発

現在主流の Li-ion 電池の 3 倍以上の出力特性を持つ「全固体セラミックス電池」を開発した菅野了次氏と加藤祐樹氏に話を伺った。

CULTURA RM EXCLUSIVE/LIAM NORRIS/GETTY

たるんだ肌を若返らせる薄膜

塗布するだけで、たるんだ皮膚に若々しい弾性がよみがえる、透明なシリコンポリマーが開発された。

材料科学者と化粧品会社の共同研究により、たるんだ肌に若々しい弾力をもたらす透明なシリコン系薄膜が世界で初めて開発された。この研究を率いたマサチューセッツ工科大学（米国ケンブリッジ）の生物工学者Robert Langerによると、この薄膜は2種類のゲルを顔などの体表に塗布することによって形成され、ひとたび固まれば16時間以上も皮膚に密着できるという。この研究成果は2016年5月9日、*Nature Materials*のオンライン版に掲載された。

Langerらが「第二の皮膚」と呼ぶこの薄膜を塗布すると、目の下のたるみ（目袋）やしわが目立ちにくくなるだけでなく、皮膚の弾性が回復し、つまんでできたしわも元に戻りやすくなるという[1]。さらにこの薄膜には、乾燥した皮膚から水分が失われるのを防ぐ防壁としての機能もあり、化粧品としての利用だけでなく、湿疹などの皮膚疾患の治療に軟膏（なんこう）の代わりに利用できる可能性がある。ただし、後者の用途についての臨床試験はまだ行われていない。

Langerが共同設立したリビングプルーフ社（Living Proof；米国マサチューセッツ州ケンブリッジ）では、日常のケア用に、2014年から皮膚科医を通じてこのポリマーを販売している。同

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

社にはハリウッド女優のジェニファー・アニストン（Jennifer Aniston）も投資していて、2年前には美容ブロガーが、この製品を「まるで肌のための補正下着」と評している。

今回の研究論文は、リビングプルーフ社のポリマーについて詳細に報告する最初の科学文献であるが、Langerによると、同社が現在販売している製品は論文で報告した材料の「ごく初期のバージョン」であるという。

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）の皮膚科医で、論文の共著者であるBarbara Gilchrestは、「皮膚の弾性を回復させる材料はこれまでありませんでしたが、この材料はそれを可能にするのです」と話す。また、イリノイ大学アーバナ・シャンペーン校（米国）の生体材料科学者John Rogersは、研究チームの成果に「強く感銘を受けた」と言う。

研究チームは、考えられるポリマーを100種類以上調べて、弾性がありながら透明な薄膜を作り出すことに成功した。実際に使用する際には、皮膚にまずシロキサン（ケイ素と酸素が交互に並んだ鎖を持つ化合物）を含有するゲル様ポリマーを塗り、その上に白金系触媒を含有する別のゲルを重ねる。この触媒がポリマー鎖を架橋させて材料を強化することにより、厚さわずか40～70μmの薄膜、Langerの言葉を借りれば「まず目に見えないはず」の第二の皮膚が完成する。

マンチェスター大学（英国）の皮膚生物学と皮膚再生の専門家であるArdy Bayatは、こう話す。「このポリマーは目袋やしわを治療するわけではなく、むしろ透明な化粧品のようなものです」。

Langerは、ポリマーの化学組成や塗り方を変えれば、医療にも応用できるかもしれないと考えている。例えば、乾燥した皮膚に水分を補給したり、皮膚の表面に抗炎症作用のあるコルチコイド（副腎皮質ホルモン）を保持させて吸収を高めたりするのだ。Langerはリビングプール社から分離独立した子会社オリーボ研究所（Olivo Laboratories；米国マサチューセッツ州ケンブリッジ）の顧問も務めており、そこではこうしたアイデアの実現に向けた研究が行われている。■

（翻訳：三枝小夜子）

Transparent film smoothes sagging skin back into shape
doi: 10.1038/nature.2016.19876
2016.5.9 (Published online)
Linda Geddes

1. Yu, B. *et al. Nature Mater.* http://dx.doi.org/10.1038/NMAT4635 (2016).

うつ緩和はケタミン代謝産物の作用か？

麻薬ケタミンの分解産物で、ケタミンのような副作用なしでうつ状態を改善できることが、マウスでの実験で示された。

麻薬の一種で麻酔薬として利用されているケタミンは、即効性の抗うつ薬として期待が集まっているが、その作用機序はまだ科学的に解明されていない。今回、ある研究チームが、ケタミンの気分高揚効果は薬剤自身に由来するのではなく、体内でケタミンがより小さな分子に分解されるときに生じる産物の1つによる可能性があることを、*Nature* 5月26日号481ページ[1]で報告した。マウスでのこの研究結果がヒトにも当てはまるなら、ケタミンで「ハイ」になるという副作用なく、うつ症状を素早く緩和できる治療法につながるかもしれない。このような薬は、現在入手可能な抗うつ薬では症状を軽減できない大うつ病性障害に苦しむ多くの患者たちにとって朗報となるだろう。

一般的な抗うつ薬は、完全なうつ症状緩和効果が表れるまでに数週間を要するのに対し、ケタミンは数時間で効き目が表れる。「この分野全体が、ケタミンに注目してきました。ケタミンは患者に対し、現時点で入手可能な他のいかなる薬とも異なる作用を示します」と、この研究でリーダーを務めたメリーランド大学医学系大学院（米国ボルティモア）の神経科学者Todd Gouldは述べる。

しかしケタミンには欠点がある。分離の感覚と知覚のゆがみを伴う「ハイな状態」が、約1時間続くことだ。一

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

部の患者はこの副作用に閉口するが、この効果が薬物乱用の誘因となってしまう場合もある。また別の問題も起こっている。米国では、ケタミンはうつ病治療薬としてまだ認可されていないが、適応外にもかかわらず投与するケタミンクリニックが現れ始めているのだ。

それ故、研究者たちは競い合って、ハイの状態がなくケタミンの抗うつ作用だけを生み出す別の薬を見つけようとしてきたが、ケタミンがうつ状態を改善する仕組みがはっきりと分かっていなかったため、うまくいっていなかった。そうした研究努力の多くが脳細胞にあるNMDA受容体を標的とする薬に焦点を絞っていた。NMDA受容体はケタミンの標的と考えられていたが、この受容体を標的とする他の薬の臨床試験では抗うつ病効果がほとんど見られず期待外れの結果に終わってきたと、Gouldは述べる。

代謝産物による気分の高揚

「ケタミンはおそらくうつ病の治療の新しい扉を開くことでしょう」とカリフォルニア大学サンディエゴ校（米国）の神経科学者、Roberto Malinowは言う。「しかし、ケタミンの作用の仕組みには大きな疑問がいくつかあります」。

Gouldは知識のギャップを埋めるために臨床医、分析化学者、そして神経生理学者たちとチームを組んだ。Gouldらはマウスで一連の行動実験を行い、ケタミンの分解産物の1つで(2*R*, 6*R*)-ヒドロキシノルケタミン(hydroxynorketamine；HNK)と呼ばれる化合物がケタミンの抗うつ作用の主たる原因であることを明らかにした。

そしてGould が驚いたことに、この代謝産物は、ケタミンが抗うつ作用を示す量の約40倍という高用量を投与

PASIEKA/SPL/GETTY

しても、マウスに副作用を引き起こさなかった。さらに、レバーを押せばその代謝産物を得られるようにして自己投与の選択肢を与えても、マウスがレバーを押す傾向は見られなかった。

研究者たちは、ヒトで(2*R*, 6*R*)-HNKの臨床試験を行うのに必要な安全性に関するデータを集めることを計画しているが、Gouldはそれにはまだ数年かかるだろうと慎重だ。

だが、ジョンソン・エンド・ジョンソン社傘下の製薬会社ヤンセン社（米国ニュージャージー州タイタスビル）の神経科学研究＆開発部門の長を務めるHusseini Manjiは、マウスでの結果がヒトでも実証されると決め込むのは早計だと注意を喚起する。「大事なのは齧歯（げっし）類でのデータではなく、臨床データなのだということをいつも頭に置いておかなければなりません」と彼は言う。ヤンセン社はエスケタミンと呼ばれる特殊なタイプのケタミンを開発しており、現在5つの大規模な臨床試験を行っている（*Nature*ダイジェスト2015年4月号「うつ病治療薬として臨床試験が進むケタミン」参照）。

標的となる受容体

マウスでのGouldの研究にはもう1つの驚きがあった。(2*R*, 6*R*)-HNKはNMDA受容体を介して作用するわけではなかったのだ。研究チームはその直接の標的を見つけていないが、AMPA受容体と呼ばれる別の受容体群を刺激する証拠を見いだした。もし同じ結果がヒトにも当てはまるなら、NMDA受容体を標的とした薬ではケタミンの完全な作用を再現できなかった理由が説明できるだろう。「これはこの方面の研究に多くの金をつぎ込んできた製薬会社を揺さぶるでしょう」とMalinowが言う。

Manjiはこの研究は実に見事だと評するものの、この結果がヒトを対象とした研究で立証されるまでは、NMDA受容体を諦めるつもりはない。しかし彼は、AMPA受容体も重要であるかもしれないと考える研究者の1人だ。ヤンセン社などの製薬会社は、AMPA受容体と、それに結合するタンパク質を薬剤標的候補として追い続けてきた。「この論文はAMPA受容体を追いかける意欲をますますかきたててくれます」とManjiは語る。■

（翻訳：古川奈々子）

How club drug ketamine fights depression

doi: 10.1038/nature.2016.19862
2016.5.4 (Published online)

Heidi Ledford

1. Zanos, P. *et al. Nature*
http://dx.doi.org/10.1038/nature17998

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

MARK SYKES/SPL/GETTY

エリスロマイシンは、皮膚、肺、喉、耳などのさまざまな感染症に用いられている。

マクロライド系抗生物質候補の全合成に成功

単純な構造の化合物のパーツを組み立てていくという手法で、300種以上のエリスロマイシン類似体が合成された。その中には、多剤耐性菌に対して抗菌活性を有するものもあった。

細菌のタンパク質合成を選択的に阻害するマクロライド系抗生物質エリスロマイシンは、感染症治療の要として60年以上もの間使われてきたが、抗生物質耐性菌の出現が問題となっていた。今回、化学者たちが抗生物質耐性に打ち勝つ方法を粘り強い努力によって編み出したことで、エリスロマイシンが再び脚光を浴びている。

ハーバード大学（米国マサチューセッツ州ケンブリッジ）の化学者Andrew Myersらは、エリスロマイシンに類似した化合物（エリスロマイシン類似体）を、一から組み立てていく手法（全合成法）によって300種以上合成することに成功し、*Nature* 2016年5月19日号に報告した[1]。通常、化学者が新しい抗生物質候補を探索する際は、既存の抗生物質を出発物質とし、これを化学的に修飾することで、構造が少しだけ異なる化合物を作製する（半合成法）。しかし、こうした従来の手法では、今回のように300種を超える類似体化合物の合成は実現しなかっただろう。

Myersが合成したエリスロマイシン類似体の中には、耐性菌に対して抗菌活性を示すものが数種類含まれていた。これらの化合物をヒトに使うまでには十分な試験が必要だが、ほとんどの化合物は有望だとスクリプス研究所（米国カリフォルニア州ラホヤ）の化学者Phil Baranは言う。彼は、今回の研究は抗生物質の未来に可能性をもたらすものだと付け加える。「大掛かりな修飾を施したような類似体を、実用的な化学合成法で全合成できるようになったのです。これまで夢にも思わなかった抗生物質類似体がどんどん合成される可能性が出てきました」。

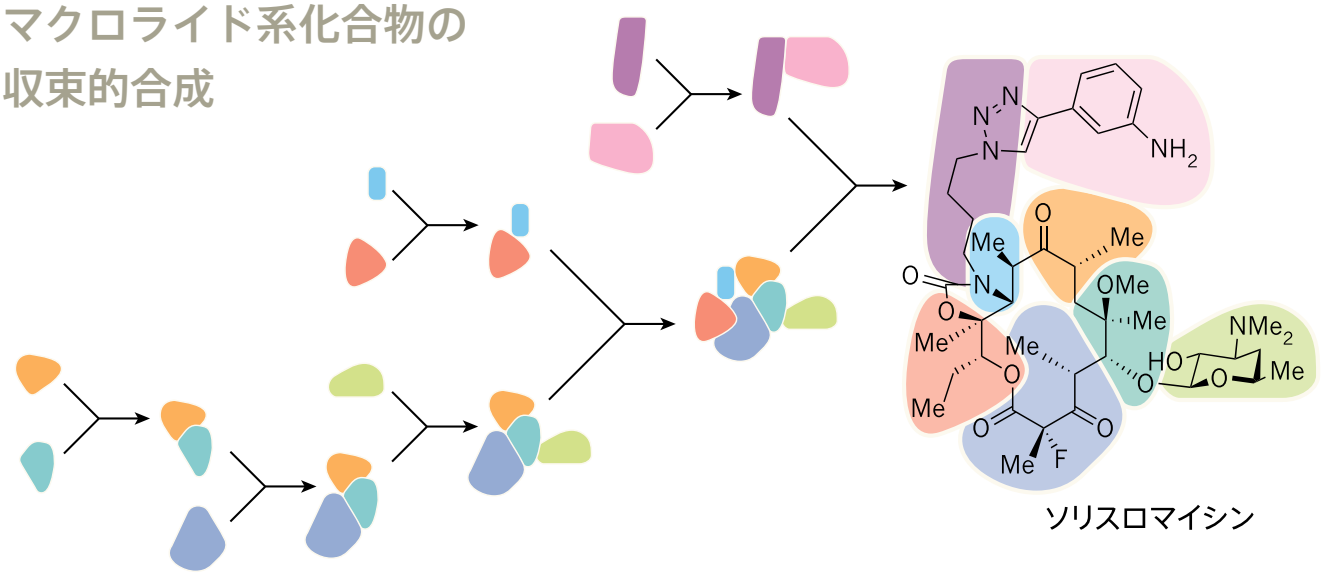
新しいレシピ

エリスロマイシンは、1952年に、フィリピンで採取された土壌サンプル中の放線菌*Saccharopolyspora erythreus*から初めて単離された。しかし、天然のエリスロマイシンは優れた薬とは言い難い。抗菌活性を有するものの、酸性条件下では不安定で、胃の中で化学変化を起こして毒性化合物を形成する。この問題に対処するため、エリスロマイシンを化学修飾によって安定化して毒性を軽減する方法が求められ、化学者たちはその技術をすぐに習得した。

しばらくすると、研究者たちは、別の理由からエリスロマイシン類似体の

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

マクロライド系化合物の収束的合成



NATURE 533, 326–327

Myersらは、8種の単純な化合物（ビルディングブロック；色付きの図形）を準備した。それぞれの構造は容易に改変できる。この合成法では、それぞれのビルディングブロックを7つのステップで結合させていく。それぞれのビルディングブロックの化学基もマクロライド環形成後に改変可能である。Myersらは、この方法によって300種を超えるエリスロマイシン類似体を合成した。その中には、現在臨床試験が進められているソリスロマイシンも含まれていた。

開発を余儀なくされた。耐性菌が現れたのだ。エリスロマイシンを数十年にわたって改変してきた化学者たちにも、もはや打つ手はほとんどなかった。「化学者たちはこの60年間、信じられないほどの独創性を発揮してきました。エリスロマイシンのような複雑な化合物を修飾することは極めて困難なのですが、それでも、長年にわたって取り組んできました」とMyersは言う。

Myersの研究チームは、別の方法でこの耐性菌問題を回避することに決めた。エリスロマイシン類似体を一から合成することにしたのだ。そして、単純な化合物を出発物質とする収束的合成（単純な化合物から複数の中間体を作製し、これらの中間体を結合させることで目的の化合物を得る）という戦略で、マクロライド系抗生物質候補を構築する実用的な全合成法を見いだした（「マクロライド系化合物の収束的合成」参照）。この新しい分子構築法には、5年の歳月が費やされた。

スクリーニングの成功

Myersのチームは、新しい方法で得た305種のマクロライド系化合物を数種の細菌株でスクリーニングしたところ、大半の化合物は何らかの抗菌活性を持っていた。特に、マクロライド系抗生物質への感受性が高い肺炎球菌に対しては、化合物の83%が抗菌活性を示した。中には、多剤耐性菌株（複数の抗生物質に耐性を持つ細菌株）に対して抗菌活性を示すものもあった。

今回得られた化合物は、動物での試験がまだ行われていない。効能や安全性を高めるためには、今後、化学的な微調整が必要になるかもしれない。そこでMyersは、マクロライド・ファーマシューティカルズ社（Macrolide Pharmaceuticals）を米国マサチューセッツ州ウォータータウンに設立し、開発を進めていくことにした。

Baranは、Myersらの今回の合成法を「大胆」で「果敢」と呼んで称える。さらに彼は、今回の成功は有機化学の力を証明するものだと述べる。「古い抗生物質をよみがえらせて、有機合成化学の力を見せつけたのですから」。■

（翻訳：藤野正美）

Hundreds of antibiotics built from scratch
doi: 10.1038/nature.2016.19946
2016.5.18 (Published online)
Heidi Ledford

1. Seiple, I. B. *et al. Nature* **533**, 338–345 (2016).

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

DNA鑑定の死角

他の犯罪捜査証拠と同様に妄信は禁物だ

2012年12月、Lukis Andersonという名のホームレスの男がDNA鑑定に基づき、シリコンバレーの大富豪Raveesh Kumra殺害の容疑で起訴された。量刑は最大で死刑だが、Andersonは無罪となった。確かなアリバイがあったためだ。11月の事件当夜、彼は酔いつぶれて意識を失い、病院でずっと医師の管理下にあったのだ。

Andersonの弁護チームは後日、現場にあった彼のDNAはKumra邸に到着した救急隊が持ち込んだことを知った。救急隊は事件当日、先にAndersonの介護に当たり、その3時間以上後に、彼のDNAを犯罪現場に“移植”してしまった。2016年2月に米国法科学会年会で報告されたこのケースは、DNAの移転が無実の人を巻き込んだ数少ない実例であり、DNAを絶対確実な証拠として扱うことが実際に重大なリスクをはらんでいることを示している。

決定的で客観的だが…

近年、歯型の比較や顕微鏡による毛髪分析など犯罪捜査に使われる技術が科学的に厳しく問い直される中で、DNAの証拠能力が高まっている。DNA鑑定は統計学的モデルに基づいており、他の科学捜査技術よりも決定的で主観性が低いためだ。ヒトゲノムの特定の領域を調べることで、証拠のDNAが被害者や容疑者の既知の遺伝子プロフィールと一致する、あるいは一致しない確率を決定できる。一致した場合にはさらに、そのDNAパターンの人口集団中での頻度をもとに、それが証拠としてどれほど強力かを評価できる。ニューヨークを拠点とする非営利法律組織イノセンス・プロジェクトが1990年代半ば以降、有罪判決を受けた人のDNAを解析・再解析して200件近い冤罪を晴らしたことで、刑事司法システムの改革を求める声が高まった。

だが、「DNAが窮地を救ってくれることを切に願ってはいるが、今のところ欠陥のあるシステムだ」と、ニューヨーク大学の法学教授で2015年に著書「Inside the Cell: The Dark Side of Forensic DNA」を出版したErin E. Murphyは言う。例えば生体試料は劣化や不純物混入の可能性があるし、裁判官や陪審員が統計的確率の解釈を誤るかもしれない。そしてAndersonの事例が示したように、皮膚細胞は移動し得る。

タッチDNAは移転し得る

物体に残された皮膚細胞から遺伝情報を収集できることが初めて示されたのは1997年で、それ以降、ドアノブや銃のグリップなどの表面からこうした「タッチDNA」が採取されることが多くなった。現在では、民間企業が、わずか3～5個の細胞から個人の完全な遺伝子プロフィールを割り出せる検査キットを警察当局に販売している。死亡から長時間が経過した遺骸の身元特定などに関わっている科学者たちも、こうした検査キットを使っている。

最近まで、タッチDNAは直接接触の動かぬ証拠だと考えられてきた。だがDNAが常に動かないわけではないことを示す研究が増えている。今年初めに*International Journal of Legal Medicine*に報告された研究によると、例えば誰かの首を拭いた布が別の人によって運ばれ、当人が全く触れたことのない物体にDNAが移る可能性がある。同様にインディアナポリス大学で人間生物学を専攻する修士課程の大学院生Cynthia M. Caleは最近の*Journal of Forensic Sciences*に、誰かと握手した後にステーキナイフを使うと、握手相手のDNAがナイフの柄に付着することを報告した。それどころか、Caleが集めたサンプルの1/5では、付着したDNAの持ち主として特定された人は実は1回もナイフに触っていなかった。

冤罪を避ける姿勢

カリフォルニア州サンタクララ郡の公選弁護人Kelley Kulickは2月の米国法科学会年会で、AndersonのDNAが救急隊員の制服に付着して移動したという見解を述べた。DNAの移転がどれだけの誤った告発につながっているのかは不明だ。「明らかな例は非常にまれだとしても、誤告発は想像以上に多いのではないでしょうか」とロサンゼルスの公選弁護人でDNAの専門家でもあるJennifer Friedmanは言う。「ここで問題なのは、DNAの移転が起きたことを確実には証明できない場合が多いことです」。

AndersonのタッチDNAについての誤解は、Kumra殺人事件裁判の2人の共同被告人にとっても厄介な問題だとKulickは言う。DNA鑑定が非常に重要な捜査ツールであることに疑問の余地はないが、有罪・無罪の決定にはこれを補強する他の証拠がさらに必要だと法科学者も法学者も強調している。DNAは状況証拠の1つにすぎない。Andersonのケースは、気まぐれなわずかな皮膚細胞を重視しすぎてはならないという警告だ。■

（翻訳協力：粟木瑞穂）

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

AKIHIKO IKESHITA/AFP/GETTY IMAGES

「あかつき」から届いた最初の金星観測データ

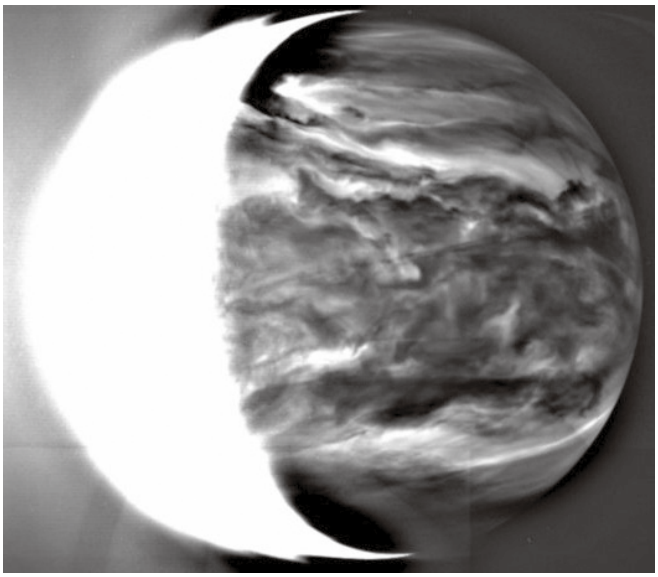
金星周回軌道への再投入に成功し、見事復活を遂げた日本の金星探査機「あかつき」。今回公開されたのは試験観測の結果だが、そこには全球を覆う硫酸の雲の縞模様や大気中に見られる弓の形をした模様など、これまで目にしたことのない金星の姿が捉えられていた。

宇宙航空研究開発機構（JAXA；東京都調布市）はこのたび、日本の金星探査機「あかつき」による最初の科学的成果を公開した。「あかつき」は、5年間に及び想定外の回り道を強いられたが、2015年12月に太陽周回軌道から救出され、金星周回軌道への再投入に成功した。今回公開されたのは試験的な初期観測のデータだが、その内容は、酸性の雲が作る縞模様の詳細な画像や、金星の大気中を動いていく謎の弓状模様の画像など、実に興味深いものだった。

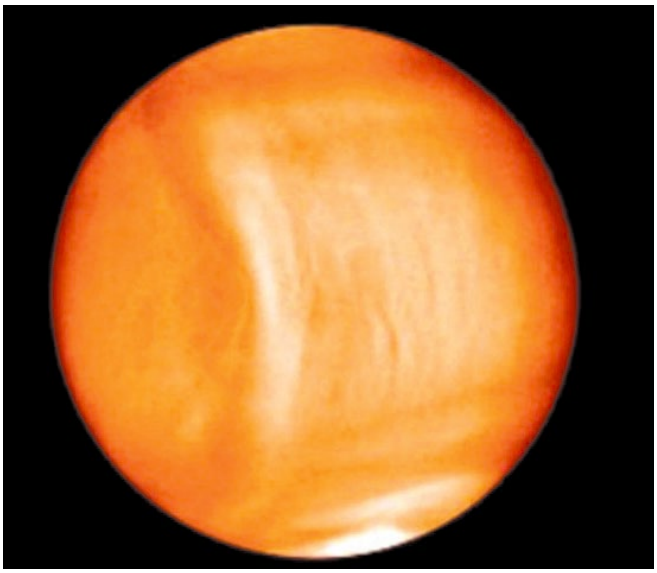
JAXA宇宙科学研究所（ISAS；神奈川県相模原市）の惑星科学者であるプロジェクトマネージャーの中村正人（なかむらまさと）は、2016年4月4～8日にオックスフォード大学（英国）で開催された国際金星会議（International Venus Conference）で、「あかつき」は太陽の周りを5年間も回っていたが、観測装置は「ほぼ完璧」に機能していると発表した。また、再投入された軌道では2018年に長時間金星の影に入ることになり、その間に太陽光発電ができなくなって機器に悪影響が出ることが予想されたため、2016年4月4日に軌道修正を行って金星の影に入るタイミングをずらし、5年間は観測

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

ISAS/JAXA



IR2が、3月25日に距離約10万kmの位置から撮影した金星夜面の画像。波長は2.26μmで、高温の大気からの熱赤外線を背景に、雲の濃淡が「シルエット」として映し出されている。金星全体を一望する夜面画像として、これまでで最も詳細な様子を捉えたものとなった。



LIRが、金星周回軌道への再突入に成功した12月7日に、距離約7万2000kmの位置から撮影した金星の姿。夕方側に、南北両半球にまたがる弓状の模様が見て取れる。この現象はその後4日間にわたって存在していた。

できるようにしたという。

2010年5月に打ち上げられた「あかつき」は、同年12月に金星周回軌道に投入されて、金星の厚い大気を調べる他、活火山の兆候やその他の地質学的構造を探したりする計画になっていた。けれどもバルブの不具合によりメインエンジンが破損したため軌道投入に失敗し、金星ではなく太陽を周回する軌道に入ってしまった。そこでJAXAの技術者たちは、2015年12月に「あかつき」と金星の位置が近くなるのを待ち、小型の姿勢制御用エンジンを噴射させて金星を周回する楕円軌道に再投入し、ミッションを遂行できるようにした（*Nature* ダイジェスト 2016年3月号10ページ「探査機『あかつき』が金星周回軌道へ」参照）。

「あかつき」は、軌道投入直後から数カ月間にわたり、本格的な定常観測に向けて試験的な初期観測を続けてきた。「あかつき」には、地表面や下層大気を観測する波長の異なる2種類の近赤外カメラ（1μmのIR1および2μmのIR2）、雲の温度分布を観測する中間赤外カメラ（LIR）、雲の最上部に存在する物質を観測する紫外カメラ（UVI）、雷などを観測する可視光カメラ（LAC）の計5台のカメラが搭載されており、このうちLACを除く4台については、すでに全て正常に機能することが確認されている。今回公開されたのはこうした初期観測の結果だが、いずれも初めて撮影された金星の姿であり、今後の定常観測*への期待を大いに高めるものである。

オックスフォード大学での会議では、金星を覆う酸性の雲の中の高密度層を詳細に捉えたIR2の画像に対して、聴衆から拍手が起こった。JAXAのプロジェクトサイエンティスト、今村剛（いまむらたけし）によると、これは金星全体を一望する夜面画像としてはこれまでで最も高品質なものであり、雲形成の基礎となるプロセスが、これまで考えられていたより複雑である可能性を示唆しているという。

研究チームは、今後予定されている定常観測で、さらに予想を覆すような結果が得られるだろうと期待している。今回の画像は金星から10万kmも離れたところから撮影されたものだが、「あかつき」が金星に最も接近するときには、その距離は10分の1以下になるからだ。IR2の開発責任者であるJAXA/ISAS教授の佐藤毅彦（さとうたけひこ）は、「今後、さらに高い空間分解能を達成できる見込みです。数年にわたり、研究コミュニティーに素晴らしいデータを提供することをお約束します」と語った。

LIRが捉えた熱画像もまた、非常に

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

興味深い。金星の南北両半球にまたがる弓状の模様が、東西方向にゆっくりと移動しながら数日間にわたって存在し続ける、というこれまで知られていなかった現象が確認されたのだ。金星大気の上空では東西方向に猛スピードの風が吹いているため、南北方向に安定した構造が形成されるのは不思議である。LIRチームを率いる立教大学（東京都豊島区）教授の田口真（たぐちまこと）は、弓状の模様がこうした動きになったのは、大気ではなく地表の特徴に伴って回転していたからではないかと考えている。一方、会議に参加した他の研究者たちは、この模様が生じた原因について首をかしげるばかりだ。NASAジェット推進研究所（米国カリフォルニア州パサデナ）の惑星科学者Suzanne Smrekarは、「本当に不思議です」と言う。

現在稼働している金星探査機は「あかつき」だけであることもあり、今回の成果は研究者たちを大いに元気づけるものとなった。オックスフォード大学の惑星科学者Colin Wilsonは「とてもいい雰囲気です」と言う。今回行われた軌道修正により、「あかつき」は当初の計画どおり金星の赤道域の探査ができるようになった。結果としてもたらされる画像の数々は、2014年に運用を終えた欧州宇宙機関（ESA）の金星探査機「ビーナス・エクスプレス」による極地域の観測データを補完するものになるはずだ。

とはいえ、復活した「あかつき」は問題も抱えている。10.8日で金星を周回する現在の軌道では、金星から最も離れるときの距離が当初の予定の約5倍も遠くなってしまう（「『あかつき』の軌道変更」参照）。「あかつき」が金星のすぐ近くを通過する短い期間に撮影されるものを除き、ほとんどの画像の分解能は当初の予定より低くなるため、雷光を捉えるなど、特に詳細な画像を必要とする観測には時間がかかるはずだ。だがJAXAの研究チームは、金星全体の姿を撮影して広域的な特徴の時間変化を追跡するなど、「あかつき」の現在の細長い軌道を最大限に活用していくつもりだと説明している。

軌道投入の失敗により5年間も太陽の近くを周回していたことも影響しているようだ。今年1月にはIR2で、観測に必要な低温に達しないという不具合が生じたが、これは長い年月で冷却材のヘリウムに徐々に水蒸気が混入したためではないかと佐藤は見ている。佐藤のチームは、いったん冷却材を加熱して水蒸気を飛ばすことにより問題を解決したが、冷凍機の最適化には時間を要し、「約1カ月も観測できませんでした」と言う。

JAXAに所属していない惑星科学者たちが「あかつき」のデータを利用できるのは、データの取得から1年後のことだが、それでも今回の初期観測の成功に対する彼らの喜びは変わらない。NASAが2020年代初頭の打ち上げを検討している5つのミッションの中には2つの金星探査計画があり、2016年末までにどのミッションを実施するかが決まることになっている。Smrekarは、レーダーを使って金星表面の詳細な地図を作成する金星探査計画「VERITAS」を提案しており、「あかつき」の金星探査が成功して、追跡調査を必要とするような興味深い特徴が発見されれば、金星探査プロジェクトが採用される可能性は高くなるだろうと予測する。「例えば、『あかつき』が新たな火山活動を発見したら、より詳細な探査を行うために金星に探査機を送る理由になるはずです」。■

（翻訳：三枝小夜子）

*訳註：JAXAは4月28日付けで、初期観測に成功した4台のカメラが全て定常観測へ移行したと発表した。LACは依然調整中だという。

Rescued Akatsuki spacecraft delivers first results from Venus
Vol. 532 (157–158) | 2016.4.14
Elizabeth Gibney

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

ヒト脳プロジェクトが計算ツールを公開

欧州のヒト脳プロジェクト（HBP）が計算ツールを公開し、計画は本格的に始動した。

欧州の大規模脳研究計画であるヒト脳プロジェクト（HBP）が2016年3月末、研究を支援するプロトタイプの計算ツールを公開し、世界中の神経科学者にそれらを使い始めるように求めた。計算ツールの公開は、計画が助走段階を終え、本格的に始動したことを示しているが、迷走した計画の先行きはいまだ不透明だ。

ヒト脳プロジェクトは2013年10月にスタートした。その目標は、さまざまなタイプの神経科学データを統合し、ニューロン内の分子レベルのプロセスから脳全体までさまざまなスケールのヒトの脳の働きをコンピューター上で再現すること、つまりはヒトの脳のシミュレーションを行うことだ。10年間の計画に欧州委員会などが総額で約10億ユーロ（約1200億円）を投じることになっている。

計算ツールはハードウエア、ソフトウエア、データベース、プログラミングインターフェースなどの集まりで、プロジェクトでは研究プラットフォーム（基盤）と呼んでいる。脳のシミュレーションツール、視覚化ソフトウエア、脳内のプロセスをリアルタイムで研究するための遠隔アクセス可能な2基のスーパーコンピューターなどが含まれている。開発には約800人の科学者がかかわった。

プラットフォームの一部には自由にアクセスできるが、その他は、利用申し込みがピアレビューで認められた場合のみ利用できる（go.nature.com/rlpjpz参照）。プロジェクトは、プラットフォームを世界中の研究者に使ってもらい、フィードバックをもらうことで協力して改良していきたい考えだ。

プラットフォームの公開は、この大型研究計画の意義について科学者たちが抱いている懸念も和らげることになるかもしれない。しかし、このプラットフォームが、プロジェクトに直接加わっていない研究者たちの支持を得られるのかはまだ不透明だ。ルートヴィッヒ・マクシミリアン大学ミュンヘン（ドイツ）の計算論的神経科学講座の教授であるAndreas Herzは「プラットフォームが成功するかは、現時点では誰にも分かりません」と話す。

この計画は研究者たちの間に議論を引き起こしてきた。2014年7月、プロジェクト外の約150人の欧州の神経科学者たちが、この計画は分子レベルからのボトムアップ的な研究手法に偏りすぎているなどと主張し、改善要求に応じなければ計画に参加しないと宣言した公開抗議文を欧州委員会に提出した。特に、認知神経科学とシステム神経科学を計画の中心部から突然外したことや、計画の管理方法に批判が集まった。この結果、27人の科学者からなる調停委員会が設置され、調停委員会は2015年3月に報告書をまとめた。報告書は、神経科学者らの懸念を認め、認知神経科学などを計画の中心部に戻すことを勧告し、ヒト脳プロジェクトが作る計算機インフラは幅広い科学者コミュニティにとって有用なものでなければならないことを強調した。

「このプロジェクトは、神経科学研究者コミュニティ全体に具体的に貢献することに力を注がなければなりません。プロジェクトの主導者たちもその必要性を認めたことを、今回のプラットフォームの公開は示しています」とHerzは話す。しかし、「ニューロンから集めたまばらな記録データで密なデータを作ることができると夢見ているなど、プロジェクトは論理的な問題を抱えています。成功するか否かは、そうした課題を今後どうするか次第です」とHerzは警告した。

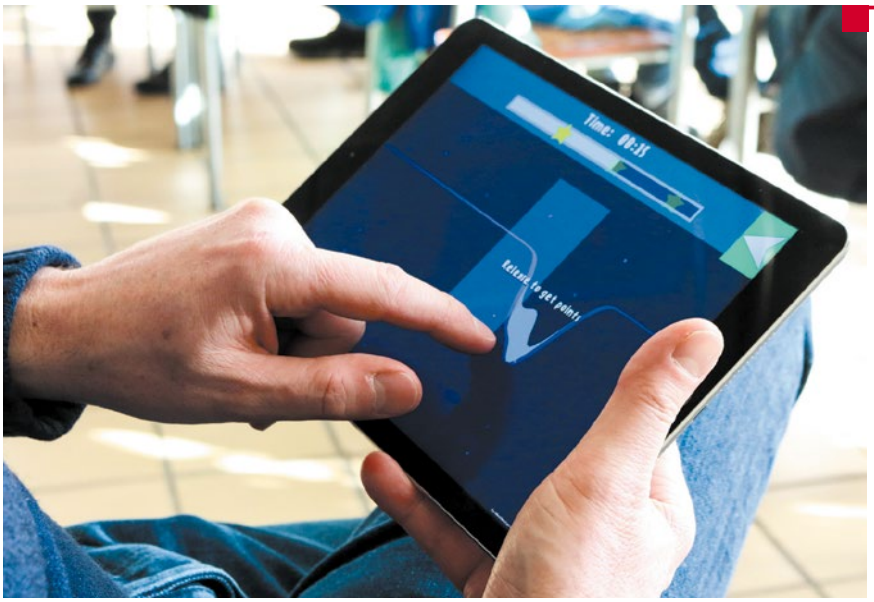
ヒト脳プロジェクトの主導者の1人でスイス連邦工科大学ローザンヌ校のPhilippe Gilletは記者会見で「プラットフォームは、将来的には永続的で全欧州的な研究インフラの一部になるものとして開発されています」と話す。しかし、そのためには、プロジェクトは永続的な予算の保証を欧州委員会などから得る必要がある。■

（翻訳：新庄直樹）

Human Brain Project releases computing tools
Vol. 532 (18) | 2016.4.7
Quirin Schiermeier & Alison Abbott

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

SCIENCEATHOME.ORG



研究者は、科学の問題をゲームにすることで、ボランティア市民の協力を得ることができる。

量子の世界は直観できる？

人間の頭脳は、量子力学の奇妙な法則を、論理を介することなく理解できることが、ゲームによって示された。

量子の世界は、1つの粒子が複数の場所に同時に存在できるなど、本質的に「直観に反している」と言われることが多い。けれども今回、オルフス大学（デンマーク）の量子物理学者Jacob Shersonらのグループが制作した量子力学の法則に従うゲーム「Quantum Moves」では、物理学者ではないプレーヤーでも優れた成績を残せることが分かり、人間が量子力学の奇妙な法則を直観できる可能性が示された（J. J. W. H. Sorensen *et al. Nature* **532**, 210–213; 2016）。

科学者がゲームを利用してクラウドソーシングにより問題を解決する手法は「ゲーミフィケーション（gamification）」と呼ばれる。これまで、ゲーミフィケーションの手法を用いるのは、タンパク質の折りたたみなど比較的難しくない問題に限られてきたが、今回の研究により、量子物理学の問題にも使えることが明らかになった（*Nature* **532**, 184–185; 2016）。

「Quantum Moves」は、物理学者が実際に取り組んでいる量子計算の問題を基礎にしている。研究チームを率いたShersonは、今回の試みは、人間の頭脳が量子の世界の奇妙な法則を予想以上によく把握できる可能性を示すもので、科学者が量子物理学にアプローチする方法にも影響を及ぼすかもしれない、と指摘する。「量子物理学の問題解決には、ごく一般的な直観を取り入れる必要があるのかもしれません」と彼は言う。量子物理学の一部の基礎研究者たちは以前から、量子物理学へのより直観的なアプローチを見いだすことができれば、この分野の未解決問題を解くのに役立つかもしれないと主張してきた。だが多くの科学者は、そうした手法は新しい理論なしに見つかるはずがないと懐疑的だった。

今回ゲーミフィケーションされたのは、卵パックのような形のポテンシャルの井戸の中でデリケートな量子状態にある電子を、エネルギーを変化させることなく、レーザーを使ってどのくらい速く移動させることができるかという問題だ。量子の世界では、速度とエネルギーはハイゼンベルクの不確定性原理の制約を受けるため、ある場所から別の場所まで、電子の量子状態を乱すことなくできるだけ高速に移動させられる最適な動かし方を見つけることがカギになる。動きとタイミングの組み合わせは無限に考えることができるため、科学者たちはコンピューターを使って最適な戦略を探しているが、まだ見つけることができていない。

量子的粒子は波のような性質を持つため、「Quantum Moves」では、1個の原子は井戸の中でゆらゆらと揺れる液体として表現される。このゲームでは23のレベルが用意されており、例えばBringHomeWaterというステージでは、プレーヤーは井戸に入っている液体を別の井戸に移し替えて陣地に持ち帰る。プレーヤーはカーソルを動か

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

して持ち帰り用の井戸を操作するが、井戸を動かすと中の液体がたぷたぷと動くので、こぼさないように気を付けなければならない。井戸の中の液体は、バケツに入った普通の水とは違い、量子力学の法則に従って動くため、プレーヤーは、「量子トンネル効果」による液体の移し替えなど、独特な扱い方を覚える必要がある。液体をうまく陣地へと持ち帰ることができたら、コンピューターが、そのときのカーソルの動きを実際の問題の解へと変換する。

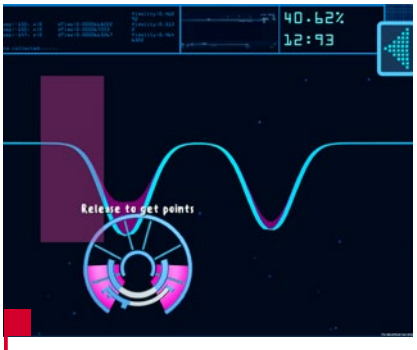
Shersonらのチームが「Quantum Moves」をScienceAtHomeという市民科学プラットフォーム上で公開した後、BringHomeWaterのステージは、約300人のボランティアによって、合計1万2000回プレーされた。研究チームは、ボランティアが直観的に出した解をコンピューターに供給して、戦略の改良を試みた。その結果、人間が出した解を取り入れた戦略の半数以上が、コンピューターが単独で導き出した戦略よりも効率的であった。また、人間の直観とコンピューターによる最適化のハイブリッド戦略のうち特に優れている2つは、高速のコンピューターが単独で導き出した戦略よりも優れていた。「結果を見て、すっかり驚いてしまいました」とSherson。

量子的直観

ハイブリッド戦略に、人間のどのような能力が寄与したかは分からない。物理学への関心は、「Quantum Moves」をプレーする能力と相関しているようだが、ゲームの成績は、量子物理学を学んだ年数とは相関していなかった。Shersonは、人間の頭脳が優れた戦略を編み出せたのは、問題の本質を把握する能力のおかげではないかと考えている。トゥルク量子物理学センター（フィンランド）の物理学者で、量子物理学の研究に役立つゲームを制作するためのイベントを主催しているSabrina Maniscalcoは、人がゲームをしているときには、日常世界の法則は破られるものと思い込んでいるため、普段に比べて量子物理学の概念が奇妙に感じられなくなっているのかもしれないと言う。

Shersonにとって今回の結果は、物理学者が自分の直観をこれまで以上に活用できることを示唆するものでもあった。彼は、自分たちが問題を解くときにも、心に浮かんだアイデアや直観をもっと真剣に検討するべきだと考え、物理学者がさまざまな設定を表現できるようにシナリオの微調整が可能なタイプのゲームを作っている。このゲームは、彼らの研究に新たな洞察をもたらす可能性がある。

他の量子物理学者たちも、一般の人々が量子過程を直観できたという発見の意外性は認めるが、科学者たちは以前から（少なくとも数学的なレベルでは）直観を使って量子物理学の問題を解いてきた、と考えている。マサチューセッツ工科大学（米国ケンブリッジ）の物理学者Seth Lloydは、一般の人々でも「Quantum Moves」をプレーすることで、科学者の直観に似たものを育むことができるのではないかと考えている。彼は、人間は存在に関する量子的直観とでも呼ぶべきものを生まれながらに備えていると話す。「生後3カ月ぐらいまでは、ついさっきまであったおもちゃが消えてしまっても、世界はそういうものなのだと思って受け入れます。その時期を過ぎると、ものが存在し続けることを学習して知っているので、目の前からおもちゃが消えれば『おもちゃはどこに行ったの？』と考えるようになるわけです」。



「Quantum Moves」のBringHomeWaterのステージのゲーム画面。プレーヤーは、青色の円をタップして操作することで、井戸の中に入っている紫色の液体を陣地（薄紫の長方形のエリア）へと持ち帰る。

Lloydは一方で、「Quantum Moves」の成功の主な理由は量子物理学の問題を視覚的な問題に置き換える巧妙なデザインにあり、こうした置き換えは、より複雑な問題ではうまくいかないかもしれないと指摘する。

メリーランド大学カレッジパーク校（米国）の理論物理学者Charles Tahanによると、量子計算アルゴリズムの開発に取り組む物理学者たちは、すでに得られている解の改良を補助するためのグラフィカル・インターフェースを試しているという。

Tahan自身は、プレーヤーが基本的な量子計算を行うことで量子の世界のルールを直観できる「Meqanic」というゲームを開発している。彼は、このゲームが学生たちの能力を高め、さらには、量子物理学の素質のある学生の発見に役立つことを期待しており、「ゲームを通じて一般の人々に量子的直観を教えるのは有益だと思います」と話す。■

（翻訳：三枝小夜子）

Quantum world may be intuitive
Vol. 532 (160-161) | 2016.4.14
Elizabeth Gibney

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

CRISPRマッシュルームは米国では規制対象外に

CRISPR–Cas9法で作製されたキノコが、当局の監督を受けずに栽培・販売できることになった。

米国農務省（USDA）は、遺伝子編集ツールCRISPR-Cas9で遺伝子を操作したマッシュルーム（ツクリタケ）について、規制する意思がないことを言明した。つまり、当局の規制プロセスを経ずにそのマッシュルームの栽培と販売を行えることを意味しており、関係者にとって待望の決定であった。

これにより、そのマッシュルームは、米国政府からゴーサインを得た最初のCRISPR編集生物となった。中国科学院遺伝学発生生物学研究所（北京）の植物生物学者Caixia Gao（高彩霞）は、「この研究の関係者にとって、とてもよいニュースです」と喜ぶ（Gaoはそのマッシュルームの開発に関与していない）。「当局の規制対象から外れる遺伝子編集作物がさらに増えることは間違いありません」。

このツクリタケ（*Agaricus bisporus*）を作製したのは、ペンシルベニア州立大学（米国ユニバーシティーパーク）の植物病理学者Yinong Yangだ。彼は、ツクリタケの褐変の克服を目指し、褐変を引き起こす酵素「ポリフェノールオキシターゼ（PPO）」をコードする遺伝子のファミリーを標的にCRISPR-Cas9を使って遺伝子を編集した。マッシュルームゲノム中のわずか数塩基対を削除することにより、Yangは6個あるPPO遺伝子のうち1個をノックアウトし、酵素活性を30%低下させることに成功した。

STUART MCCALL/GETTY

褐変しにくくなるように改変されたマッシュルーム（*Agaricus bisporus*）。

当局のルール

このマッシュルームは、過去5年間にUSDAの規制制度を回避した約30種類の遺伝子改変生物（GMO）のうちの1つだ。いずれのケースでも、USDAの動植物検疫局は、「その生物（多くは植物）は規制すべきものには該当しない」と表明した。ただし、いったんUSDAの審査を通過した作物であっても、その後米国食品医薬品局（FDA）による任意の審査を受ける場合もある。

USDAをやり過ごした植物の中には、ジンクフィンガーヌクレアーゼ（ZFN）法やTALエフェクターヌクレアーゼ（TALEN）法のような遺伝子編集技術で作製されたものがある。しかしこれまで、科学界で最も注目されているCRISPR-Cas9というツールによって作製された生物もUSDAが同じように認めるかどうかは分からなかった。

2015年10月、YangはUSDA動植物検疫局の担当者に促され、そのキノコをUSDA規制当局の小部会で実際に提示してみた。会合では、「とても感激され、確かに関心と前向きな感触が得られた」とYangは話す。彼はその月のうちに、USDAに正式な照会状を出した。

USDAからYangへの回答は、2016年4月13日に発信された（nature.asia/28KKfsz）。それによれば、「APHIS

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

（USDA動植物検疫局）は、貴殿の2015年10月30日付の書面に記されているCRISPR/Cas9編集マッシュルームを規制すべきものとは考えない」というものであった。

YangのマッシュルームがUSDAの規制対象にならなかったのは、ウイルスや細菌などの「植物病原体」に由来する外来DNAを含まないからだ。植物病原体は、米国政府がGMO規制の枠組みを構築した1980～90年代当時、遺伝子組換え植物や菌類に不可欠だった。しかし現在、そうした生物を使わない新しい遺伝子編集技術が登場し、またたく間に古いツールに取って代わりつつある。

米国は、一括して「バイオテクノロジー規制の調和的枠組み（Coordinated Framework for Regulation of Biotechnology）」として知られるGMO規制のルールを改定しようとしている。米国科学工学医学アカデミーはその目標を達成するため、今後5～10年の間にバイオテクノロジー製品でどのような進歩が実現されるかを予測するための委員会を招集した。最初の会合は4月18日に開催される（*Nature* ダイジェスト 2016年5月号「『3人の親』を持つ胚の作製を米国専門委員会が支持」参照）。

その一方で、Yangはその改変マッシュルームを商品化する会社を設立するかどうか思案している。褐変に強い果物や野菜は、切った後になかなか変色しないため品質保持期間が長くなり、商品価値が高い。褐変しないように遺伝子を組み換えたリンゴとジャガイモが、この1年半の間にバイオテクノロジー企業から商品化されている。

マッシュルームを市場に投入する見通しについてYangは、「その件については学部長に相談する必要があります。大学が次に何をしたいのか、見極める必要があるかと……」と語る。しかしYangは、大学が2015年9月にその技術に関する特許の仮出願を行ったと付け加えた。■

（翻訳：小林盛方）

Gene-edited CRISPR mushroom escapes US regulation
Vol. 532 (293) | 2016.4.21
Emily Waltz

実験用マウスの免疫系は未発達のまま

実験用マウスは、その飼育環境が原因で免疫系が十分に成熟していないことが明らかになった。だが、ペットショップで飼育されているマウスとの同居により、ヒト成人に近い免疫系を持つようになるという。

多くの研究室では、実験用マウスが必要な場合には、実験用動物の生産・販売会社に発注して取り寄せている。しかし、ミネソタ大学（米国ミネアポリス）の免疫学者David Masopustは、もっと困難な方法を選んでいる。ふれあい動物園の飼育舎で、野生のマウスを捕まえようと決めたのだ。そこには、ネズミ捕りにかかったマウスを狙うオウムがおり、Masopustは、その1匹のマウスをライバルに奪われないように注意を払っていた。「一体何がしたいのかと思っていませんか？」と彼は言う。

そもそもMasopustにとって、そんな苦労は物の数ではなかった。彼は、衛生的な環境で選択的に飼育される市販の実験用マウスが、ヒトの研究モデルとして適した動物といえるかどうか考えていた。ヒトは、それほどクリーンな条件で生活していないからだ。このたびMasopustの研究チームは、野生のマウスもペットショップのマウスも、ヒト成人の免疫系に類似した強力で複雑な免疫系を持つことを示し、*Nature* 2016年4月28日号512ページに報告した。さらに、これらの「微生物で汚れた」マウスと実験用マウスを同居させると、実験用マウスの免疫系が強化され、よりヒト成人に近い免疫系になることも明らかにした。

実験用マウスを用いて試験された治療法や治療薬が、ヒトでも有効であることはまれである。その原因の一部は、ヒトと齧歯（げっし）類の免疫系の差異にあるのではないかと長い間考えられていた。例えば、実験用マウスは、ヒト成人と比べて、記憶$CD8^+$ T細胞と呼ばれる

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

BEN QUEENBOROUGH/PHOTODISC/GETTY

さまざまな微生物にさらされて成長した野生のマウスは、実験用に飼育されたマウスよりも強力な免疫系を持つ。

免疫細胞の数が非常に少ない。この細胞は、ヒトでは幼児期にウイルスや他の病原体にさらされることで成熟し、感染やがんと闘うのに役立っている。

しかし、実験用マウスに代わるより良い手段はないため、疾患に対する治療やその研究には、多くの研究室がいまだに実験用マウスを用いている。「問題があることはずいぶん前から分かっていました。それでも近交系マウスモデルで非常に多くの実験が行われているのは、研究者の多くが見て見ぬふりをしている、ただそれだけのことです」と、スタンフォード大学（米国カリフォルニア州）の免疫学者Mark Davisは言う。

Masopustは、実験用マウスとこれらの近縁マウスの違いが、遺伝的なものであるのか、それとも環境にさらされた結果であるのかを調べるために、実験用マウスとペットショップで購入したマウスを同居させ、2カ月間観察した。これは実験用マウスには大変な経験だったはずだ。実際、多くの実験用マウスは、実験施設外のマウスによって持ち込まれた汚れや病原体にさらされることで病気になり、約20%が死亡した。

しかし、生き残った実験用マウスは、この経験により感染症に強くなった。同居を経験した実験用マウスにリステリア属（*Listeria*）細菌を感染させる実験を行うと、通常の実験用マウスよりも感染を防御することが分かった。ペットショップのマウスにも、同居を経験した実験用マウスにも、ヒト成人のように、$CD8^+$ 細胞を含む成熟免疫細胞が多く存在し、また、ヒト成人と同様な免疫遺伝子が発現していた。対照的に、同居を経験していない実験用マウスでは、免疫遺伝子の発現や免疫細胞集団の組成はヒト新生児と同様であった。

野生のマウスでの病気の発生の仕組みについて研究しているエディンバラ大学（英国）の生態学者Amy Pedersenは「実験用マウスの問題に対し、いくつもの研究室が独創的な研究を始めていると分かって嬉しいです」と言う。Pedersenは、マウスが生育環境により異なる免疫系を持っていることについては驚いていない。彼女は、マイクロバイオーム（体に定着している細菌）への関心が高まっていることから、今回の結果を裏付ける論文が今後もっとたくさん出てくるだろうと言う（*Nature ダイジェスト* 2012年6月号「小児期の細菌暴露は大事」および2015年2月号「増えつつある脳腸相関の証拠」参照）。

Masopustは、今回の研究がマウスを用いたヒト疾患のモデル化への反対意見とされてはいけないと言う。むしろMasopustは、実験用マウスを「微生物で汚れた」マウスにさらすことが、治療法開発の1段階になるかもしれないと考えている。「特にヒトでの臨床試験は非常にお金がかかります。私が見つけたものは何でも、ヒトでの研究に進む前に、できればまずこのマウスモデルで調べてみたいと思っています」と彼は言う。

Masopustはすでにマウスの同居施設を立ち上げており、「微生物で汚れた」マウスにさらして実験を行いたい研究者との共同研究を望んでいる。アレルギー、感染症、がんについての研究は全て、このような動物の免疫系の変化によって影響を受ける可能性がある。

Davisは今回の論文を評価しており、この論文が「近交系マウスと実際の一般的なヒトの違いのいくつかの面について、明快に解答した」と言う。しかし、「微生物で汚れた」マウスと同居させる研究室と、そこで同居を経験したマウスを使うという仕組みだけでは、ヒト疾患のマウスモデルの問題が全て解決できるわけではないとも言う。Davisは、マウスの供給業者が「微生物で汚れた」マウスにさらされた実験用マウ

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

ス系統を生産・販売できれば理想的だろうと言う。

しかし、クリーンな実験用の動物施設でこのような「微生物で汚れた」動物を使用するのは、合理性に欠ける行為であるために難しいと考えられる。実験用の動物施設では、例えば、免疫系を欠く改変マウスもいれば、実験で特定の病原体に感染させたマウスもいるからだ。Masopustは今回の実験を行うに当たり、細心の注意を払って「クリーンで無菌」に維持されているミネソタ大学の動物施設に「微生物で汚れた」野生のマウスを持ち込めるように、同大学を説得しなければならなかった。その結果大学からは、結核などの危険な病原体に感染したマウスに割り当てられる特別な実験棟での飼育という条件で許可が下りた。

実際に、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）の病理学者Cory Braytonは、Masopustの実験により一般的な実験用マウスがこれほどまでにクリーンであると示されたことに感銘を受けたと言う。「マウスの供給業者の努力の賜物ですね」。

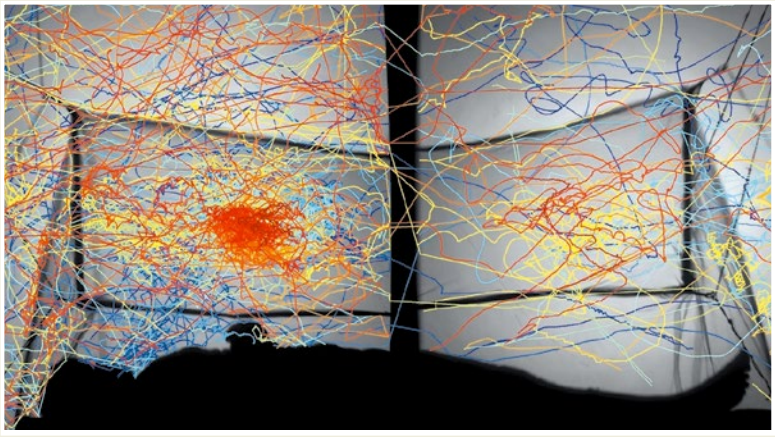
Masopustは、次の研究段階では、クリーンな実験用新生マウスが「微生物で汚れた」母マウスに育てられると何が起こるかについて検討する予定であると言う。これは、新生児が微生物やアレルゲンに十分さらされずに成長すると、アレルギーや自己免疫疾患が生じるとする考えである「衛生仮説」を探る手掛かりになるかもしれない。■

（翻訳：三谷祐貴子）

Dirty room-mates make lab mice more useful
Vol. 532 (294–295) | 2016.4.21
Sara Reardon

RESEARCH HIGHLIGHT

飛び回る蚊の軌跡を分析するアルゴリズム



J. R. SOC. INTERFACE/CC BY 4.0

特殊なビデオカメラ追跡システムを使って蚊の飛行を観察した結果、夜間、蚊帳の中で寝ている人がいる室内では、その頭の近くでほとんどの時間を過ごしていることが分かった。

蚊は複数のヒト疾患を媒介するが、その行動を野外で調査するのは困難だ。ウォリック大学（米国コベントリー）のDavid Towersらは、赤外線LEDをバックライトとして使うことで、蚊の飛行をビデオカメラで撮影することに成功した。彼らは英国の実験室内とタンザニアの野外で夜間に人を寝かせ、2台のカメラを使って蚊帳の周りの蚊の動きを撮影した。研究チームは蚊を1匹ずつ追跡するアルゴリズムを開発し、ビデオカメラに映った蚊の飛行軌跡を分析した。その結果、蚊は蚊帳の上方、寝ている人の頭上付近を集中的に飛んでいることが明らかになった（蚊の飛行軌跡はカラーの線として表示）。また、ウエストナイルウイルスを媒介するネッタイイエカ（*Culex quinquefasciatus*）は、マラリア原虫を媒介するガンビエハマダラカ（*Anopheles gambiae*）よりも活動的である傾向が見られた。

この技術は、疾患の伝播に蚊のどのような行動が関係しているかを詳しく理解するのに役立つ可能性がある。

（翻訳：三枝小夜子）

J. R. Soc. Interface **13**20150974 (2016)

Video reveals mosquito antics
Vol. 532 (284) | 2016.4.21

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

ゲノム探索でヒットを狙う製薬会社

アストラゼネカ社は疾病に関連付けられる「まれな塩基配列」を探し出すため、200万人分のゲノムを調べる大規模事業を開始する。

世界最大手の製薬会社の1つであるアストラゼネカ社（英国ロンドン）は、この先10年にわたって、200万人分のゲノム塩基配列と医療記録を集めてまとめるという大規模な事業に着手した。その目的は、疾病に関連し治療に反応する希少なDNA塩基配列を掘り起こすことである。

「このタイプの研究では前例がない参加者の数ですが、私たちは個人間に見られる非常にまれな差異を探すつもりなので、これだけの数がどうしても必要なのです」と、同社の個別化医療・バイオマーカー部門の統括責任者で同部門長を務めるRuth Marchは述べる。

アストラゼネカ社はこの大規模事業を達成するために、ウェルカムトラスト・サンガー研究所（英国ケンブリッジヒンクストン）、フィンランド分子医学研究所（ヘルシンキ）、ゲノミクス研究のパイオニアCraig Venterによって設立されたバイオテクノロジー企業のヒューマン・ロンジェビティ社（米国カリフォルニア州サンディエゴ）などの組織と共同で研究を行う予定だ。また、自社の臨床試験の被験者50万人分のデータも解析対象とする予定である。

この戦略により、アストラゼネカ社は遺伝子研究で急成長中のトレンドに従うことになるだろう。遺伝学者たちは何年もの間、糖尿病や心臓病のような複雑な疾患に関連付けられる一般的な変異をヒトのDNA塩基配列に追い求めてきた。この手のアプローチによって重要な手掛かりがいくつか得られてはいるものの、こうした一般的な変異は個々の疾患の遺伝学的要因のわずか数%を占めるだけということが多かった。

研究者たちは今、疾患の原因となる希少な遺伝的バリアントを探すことに焦点を合わせ始めている。希少バリアントの組み合わせが個人の特徴のカギを握っている可能性がある、とVenterは言う。

アストラゼネカ社は正確にどれぐらいの投資をするつもりかは明らかにしていない。同社の革新的医療プログラムのエグゼクティブ・バイスプレジデントMenelas Pangalosは、10年間で「数億ドル」と言うにとどめる。同社は集めたデータを、糖尿病や炎症やがんなどの主要な疾患を扱う全研究部門での医薬品開発に役立てるつもりだとMarchは言う。

アストラゼネカ社の顧問を務めるコロンビア大学（米国ニューヨーク市）の遺伝学者David Goldsteinはこう語る。「長い間ゲノミクス研究者たちは、自分たちの研究分野は創薬に革命を起こすと約束してきました。我々はようやく次の段階へと一歩を踏み出しました。ゲノミクスはこれから、本当に創薬研究の中心になるでしょう」。■

（翻訳：古川奈々子）

ZMEEL/E+/GETTY

Drug firm seeks genome bounty
Vol. 532 (427) | 2016.4.28
Heidi Ledford

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

CAMILLA CARVALHO/INST. BUTANTAN

ヘビの毒液を絞り出す作業は、従来の抗ヘビ毒血清の製造過程で重要な部分を占めている。

抗ヘビ毒血清不足に立ち向かうための新手法

長年ヘビ咬傷の治療に用いられてきた抗ヘビ毒血清の世界的な不足が問題になっている今、入手困難なヘビ毒に代わり免疫応答を誘発する人工抗原や、毒素を中和する人工抗体の作製などの新手法に期待が高まっている。

2015年9月に国境なき医師団が「抗ヘビ毒血清の世界的な不足は公衆衛生の危機だ」と呼びかけたとき、ブタンタン研究所（ブラジル・サンパウロ）の生化学者Paulo Lee Hoは特に驚かなかった。彼はこの研究所で、毒ヘビの中でも特に強い毒を持つサンゴヘビ属（コブラ科で神経毒作用が主）による咬傷（こうしょう）を治療する抗毒素の新しい作製法を探し求めてきたからだ。

従来の作製法では、天然のサンゴヘビの毒液が必要だ。だが、サンゴヘビは飼育が難しく、1回に産生する毒液の量も少ないため、毒液の入手は困難である。そこでHoらは、プロテオミクスと合成生物学を利用して抗毒素の品質を向上させ、供給量を増やすことに取り組んでいる。「保健省が要求する量の抗毒素を供給するためには、新しい製造法が必要です」と彼は言う。

今、彼らの長年にわたる努力が実を結ぼうとしている。2016年3月、Hoらは、マウスに注射することでサンゴヘビ毒に対する抗体産生を誘導できる短いDNA断片を設計したと報告した[1]。これをマウスに投与した後、この配列を基に大腸菌で合成した小さな毒素タンパク質を追加投与することで、免疫応答を高めることができたという。また、同ブラジルの国立研究機関オズワルド・クルス財団（ブラジル・ポルトペジョ）の研究チームはこれとは別の研究で、合成抗体断片を用いて、ヤジリハブ属のハララクス（*Bothrops jararacussu*；クサリヘビ科で出血毒作用が主）による咬傷の影響を中和することに成功した[2]。

リバプール大学熱帯医学校（英国）のアラステア・リード毒物研究ユニットを率いるRobert Harrisonは、発展途上国でのヘビ咬傷による医療費負担の重さを考えると、このような研究の進歩は非常に心強いと言う。世界では今でも毎年約9万人が毒ヘビに噛（か）まれた後に死亡しているのだ[3]。

実は、抗ヘビ毒血清は、いまだに100年以上前と変わらない方法で作製されている。大型動物（多くはウマ）にヘビの毒液から抽出精製したタンパク質を少量注射することを繰り返して抗体を作らせ、抗体を含む血清を動物から採取する。これをヘビに噛まれた人に投与するのだ。

けれども、この救命治療には重大な欠点がある。まず、それぞれの抗ヘビ毒

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

血清は、1種かせいぜい数種のヘビの毒にしか効果がない。それに、抗ヘビ毒血清は冷蔵保管の必要があるが、熱帯諸国は電力供給が不安定だ。アリゾナ大学（米国トゥーソン）のVIPER（Venom, Immunochemistry, Pharmacology and Emergency Reponse）研究所のLeslie Boyerは、「抗ヘビ毒血清の弱点を考えると、これで治療できていたことの方が驚きです」と言う。

また、抗ヘビ毒血清はあまり利益が出ない。そのため、これを製造する製薬会社の数は減少している。2010年には、製薬会社大手のサノフィ社（フランス・パリ）が、アフリカで最も毒性の強い10種のヘビによる咬傷を治療できる抗ヘビ毒血清Fav-Afriqueの生産を終了した。

Hoは、自分のアプローチがこの空白を埋めるのに役立つことを期待している。彼の手法は、生きたサンゴヘビの毒液を使わずに免疫応答を誘導するというものだ。まず、このヘビ毒タンパク質の一部（抗原性を有するエピトープ）をコードする小さなDNA断片をマウスに注射し、1カ月後に、このDNA断片の配列を基に合成したタンパク質を追加投与する。

Hoの実験的措置を受けたマウスに致死量のサンゴヘビ毒を注射したところ、その生存率は60%だった。既存の抗ヘビ毒血清を投与した場合の生存率はほぼ100%なので、それに比べるとかなり低い数字であるが、Hoは強気だ。「この結果は、従来の手法以外にも中和抗体を得る方法があることを実証するものです。より良い結果を得るためには、抗原の投与量をもっと増やして、もう一度試してみる必要があるのかもしれません。現時点ではまだ分からないのですが」。

一方、生物医学研究機関オズワルド・クルス財団の分子生物学者Carla Fernandesが率いる研究チームは、Hoらとは違った技術を検証した。ハララクスの抗毒素は現在はラマに毒液を注射して得ているが、彼らはファージディスプレイ・ライブラリーという手法を用いて毒素とラマ血清中の抗体の相互作用を調べて有望な抗毒素を探しだし、それを合成した。この抗体をヘビに噛まれた被害者に投与することができれば、動物の血清を使用する必要はなくなる。また、合成抗体は従来の抗ヘビ毒血清に比べて分子が小さく組織内に浸透しやすいため、噛まれた部位の筋肉の損傷や組織の壊死を抑えられるはずだ。

新しい抗毒素への道のりは容易ではないが、研究者たちは速やかな動きがカギになると考えている。「この分野は目覚ましい進歩を遂げていますが、もっと速く進める必要があります。本来予防できるはずの病気で、あまりにも多くの人が死亡しています」とHarrison。

けれどもBoyerは、抗毒素不足の原因が科学にあるとは考えていない。「米国で1瓶1万4000ドル（約150万円）する抗毒素の製造コストはわずか14ドル（約1500円）です」と彼女は言う。「それより安くなることはありません。科学的なことで高価なのではなく、利益の分け前を求めて群がってくる人々が抗毒素の価格をつり上げ、その結果、発展途上国の人々は手が届かなくなってしまうのです」。■

（翻訳：三枝小夜子）

MARK KOSTICH/E+/GETTY

サンゴヘビ属はコブラ科に属し、強力な神経毒を持つことで知られる。

Synthetic biology tackles antivenom
Vol. 532 (292) | 2016.4.21
Carrie Arnold

1. Ramos, H. R. *et al. PLoS Negl. Trop. Dis.* **10**, e0004484 (2016).
2. Prado, N. D. R. *et al. PLoS ONE* **11**, e0151363 (2016).
3. Harrison,R.A., Hargreaves,A., Wagstaff,S.C., Faragher, B. & Lalloo, D. G. *PLoS Negl. Trop. Dis.* **3**, e569 (2009).

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

次世代電池を牽引する、全固体電池開発

広く普及しているリチウムイオン電池の３倍以上の出力特性を持つ、全固体（型）セラミックス電池が開発された。開発に成功したのは、東京工業大学物質理工学院の菅野了次教授、トヨタ自動車の加藤祐樹博士らの研究グループで、リチウムイオンの伝導率がこれまでの２倍という過去最高の性能を誇る固体電解質の発見によって実現した。次世代の自動車開発、スマートグリッド拡大などにつながる有力な蓄電デバイスとして期待される。成果は今年１月に創刊した *Nature Energy* の４月号に掲載された。菅野教授、筆頭著者の加藤博士に研究の意義、今後の展望などについて伺った。

菅野（かんの）　了次（りょうじ）（左）

東京工業大学 物質理工学院応用化学系 教授

1980 年大阪大学理学研究科（博士）修了。三重大学工学部助手、神戸大学理学部助教授を経て 2001 年東京工業大学大学院総合理工学研究科教授、2016 年現職。理学博士。

大学院生時代からセラミックス材料合成に携わり、三重大学で物質合成と電気化学との境界領域の研究に出会う。電池を固体のセラミックスで作りたいという、研究を始めたときからの夢の実現を目指している。

加藤（かとう）　祐樹（ゆうき）（右）

トヨタモーターヨーロッパ NV/SA

2008 年トヨタ自動車株式会社に入社。2014 年東京工業大学大学院総合理工学研究科（博士）修了。工学博士。

トヨタ自動車に入社後より全固体電池の研究に従事。以来同分野の数々のブレイクスルーを目の当たりにしたことで、今こそが全固体電池実現の時機であり、その一翼を担いたいと考えている。

AUTHOR PROFILE

全固体セラミックス電池とはどんなものですか？

菅野　電池は、正極、負極と、その間にありイオンが流れる電解質で構成されます。1991 年に実用化されたリチウムイオン電池は、電解質に可燃性の有機溶媒液が使われており、漏出などによる安全性・信頼性への懸念に加え、容量（出力）が小さい、コストが高いなどの課題がありました。こうした有機電解質の弱点を克服するため、電極、電解質を含め、全てを固体化した電池ができないかと30年以上にわたり研究してきました。これが全固体電池です（図1）。この電池の実現には、従来の有機電解質を上回るイオン伝導率の固体電解質が必須でした。この固体電解質をセラミックスにしたのが「全固体セラミックス電池」ですが、極めてハードルの高い挑戦でした。

今回、念願の材料を手にしたということですね。

菅野　我々は試行錯誤を繰り返しながら物質探索を続け、2011 年には、イオン伝導率が有機電解質に匹敵するセラミックス材料 $Li_{10}GeP_2S_{12}$（LGPS＝リチウム・ゲルマニウム・リン・硫黄）を開発しました[1]。ただ、この材料を電解質とする全固体型電池を作っても、電流などの出力特性が従来のリチウムイオン電池を凌駕することはできませんでした。しかし、このLGPSに可能性を見出し、LGPSをもとに硫化物系の新物質探索を行ってきました。高価なゲルマニウムに代わる元素はないかと、加藤さんが中心となって地道な作業を続け、イオン伝導率が有機電解質の２倍という超イオン伝導体 $Li_{9.54}Si_{1.74}P_{1.44}S_{11.7}Cl_{0.3}$ を

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

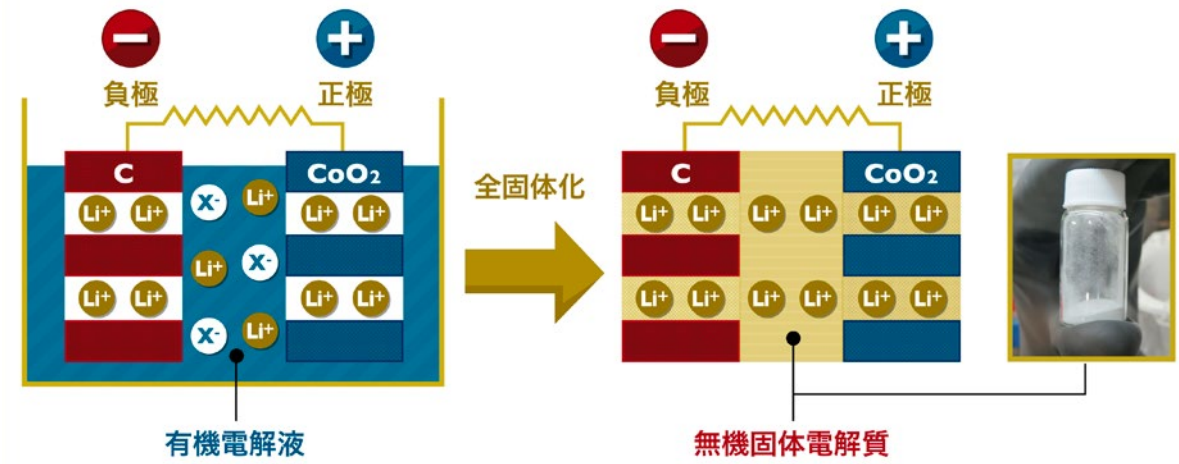


図1　リチウム電池の全固体化

現在主流のリチウムイオン電池の電解質は可燃性の有機溶媒であり、漏出や過熱などの安定性に課題を抱えている。電解質を固体材料に置き換える全固体電池は、これらの課題を解決し得るとして期待が高まっているが、その実現には、有機電解質以上のイオン伝導体が必要。菅野教授らの研究グループは2011年に発見した有機溶媒系に匹敵する超イオン伝導体$Li_{10}GeP_2S_{12}$を足掛かりに、新たに$Li_{9.54}Si_{1.74}P_{1.44}S_{11.7}Cl_{0.3}$など二つの有望物質を発見。これを使った全固体電池はリチウムイオン電池を上回る次世代電池になりうることを確認した。

発見したのです[2]。超イオン伝導体とは、イオンが固体の中をあたかも液体の中を流れるかのように動き回れる物質のことです。さらに、$Li_{9.54}Si_{1.74}P_{1.44}S_{11.7}Cl_{0.3}$に加え、リチウム金属負極の電解質に使える、より安定した超イオン伝導体の$Li_{9.6}P_3S_{12}$も発見しました[2]。この2つの超イオン伝導体を用いて、全固体電池を作りました。室温（27℃）でリチウムイオン電池の3倍以上も電流が流れるなど高い出力特性を持っています。さらにリチウムイオン電池の欠点であった低温（マイナス30℃）、高温（100℃）でも安定して充電、放電ができることが分かりました。

超イオン伝導体を見つけるのは苦労の連続ではなかったですか。

加藤　菅野先生との共同研究で2011年に*Nature Materials*に$Li_{10}GeP_2S_{12}$という有望材料を発表してから、世界中で開発競争がスタートしました。他の研究機関に先を越されないかというプレッシャーの中で走り続けることは緊張感がありました。まず高価なゲルマニウムをシリコンやスズに置き換える研究を開始し、置換はある程度うまくいきましたが、イオン伝導率がLGPS系に比べ半分程度まで下がってしまいました。有機電解質を超える魅力を持つ材料をゲルマニウムなしで何とか実現したいと、新しい組成を合成しては調べることを毎日繰り返しました。その中で、少しだけいつもと違う傾向を見つけました。いつもより不純物が多いのに、経験上、少しだけイオン伝導率が高い気がしたのです。それが塩素添加系でした。何か違うと感じてその周辺を徹底的に調べて、今回の発見にたどり着きました。組成と数字を眺めていただけでは駄目だったと思います。不安と闘いながら、毎日実験をさせてもらえたおかげです。特別な工夫があったわけではないのですが、わずかな違いを見落とさなかったことが良かったと思っています。

菅野　物質探索の手法は、端から端まで、漏れがないよう、しらみつぶしに探すことです。根気よく続けることが欠かせません。魚釣りでは、魚がいるところが分かればある程度釣れますが、魚がいる場所を見つけるまでが大変です。それと同じことで、目指す物質がどこにあるかを探るには、LGPS系の有望性に手ごたえはあったものの、100を超える物質を実際に合成して調べてみなくてはなりませんでした。

今回報告した、$Li_{9.54}Si_{1.74}P_{1.44}S_{11.7}Cl_{0.3}$の特性はいかがですか。

菅野　今回発見した材料は、室温でのイオン伝導率が

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

25mScm^{-1}（1cm当たり25ミリジーメンス。ジーメンスは抵抗の単位Ωの逆数で、電流の流れやすさを示す）とリチウムイオン伝導体としてトップクラスを誇ります。現在のリチウムイオン電池の有機電解質（液）が10mScm^{-1}ですから、固体でありながら液体以上にリチウムイオンの輸送能力があることを示します。この物質の結晶構造を、茨城県東海村にある大強度陽子加速器施設「J-PARC」の粉末中性子解析装置「茨城県材料構造解析装置」（iMATERIA）で調べたところ、興味深いことが分かりました。三次元の骨格構造（図2）内にリチウムが鎖状につながっていたのです。しかも、室温でイオンの伝導経路（通り道）が三次元的でした。伝導性が極めて高い理由はこの構造にあると考えています。

電池としての有望性は？

菅野　開発した全固体電池は、数分でフル充電できます。急速充放電が可能なキャパシタよりも優れた出力特性を示すことも確認しました。それを表したのが図3のラゴンプロットです。二次電池（充電式電池）のエネルギー密度と容量の関係を示しています。今回、我々が作った全固体電池は、リチウムイオン電池はもちろん、現在、次世代として注目されるナトリウムイオン電池、リチウム空気電池、マグネシウム電池、アルミニウム電池などと比較しても優れた特性があります。出力を一定に維持しながら従来の有機電解質のリチウムイオン電池の2倍以上のエネルギーを取り出すことができた他、1000サイクルの充放電を繰り返しても、電位の安定性は保たれ、実用電池に匹敵する耐久性を兼ね備えていることが分かりました。

全固体電池のいいところは？

菅野　電解質が固体であると、積層電池が作れます。集電体の片面に正極、もう1つの面に負極を置いたバイポーラ電極を電解質に挟んで複数枚を直列につなぐのです。高電圧を取り出すことも可能となります。

いいことだらけですが、欠点や課題はありますか？

加藤　$Li_{9.54}Si_{1.74}P_{1.44}S_{11.7}Cl_{0.3}$の課題はいくつかあります。その1つは、伝導機構の詳細なメカニズムの解明です。微量の塩素が入っただけで、これほどまでに伝導率が向上した理由はまだ分かっていません。これが解明されれば、さらに的確な材料設計が可能になると思います。塩素などハロゲン元素は他にフッ素、臭素、ヨウ素があります。シリコンの部分も、スズなどの別の元素に置き換えることが可能です。

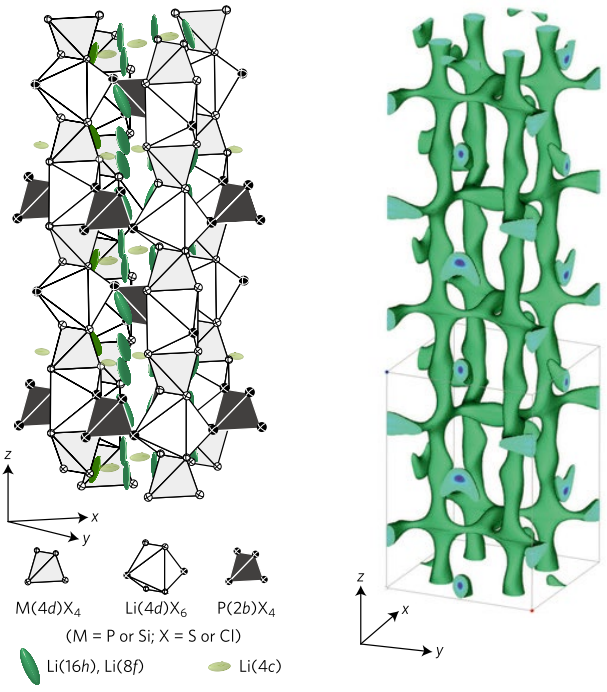


図2　超イオン伝導体$Li_{9.54}Si_{1.74}P_{1.44}S_{11.7}Cl_{0.3}$の結晶構造
大強度陽子加速器施設「J-PARC」の粉末中性子解析装置「茨城県材料構造解析装置」（iMATERIA）で撮影したもので、緑色はリチウムイオン。左は結晶構造で、リチウムイオンが熱振動して、超イオン電導に関与していることを示す。右はリチウムイオン伝導経路で、リチウムが上下方向だけでなく水平方向にも三次元的に連なり、室温でも拡散し、伝導経路を確保している。

もう1つの課題は、電池として量産した場合の負極側の安定性の向上です。伝導率が高い半面、負極側の耐還元性に課題があります。電池のエネルギー密度を考えた場合、負極は、炭素ではなくリチウム金属を使うのが究極です。残念ながらこの材料は、今のままではリチウム金属と合わせて使うことができません。

一方、今回の論文で報告したもう1つの物質$Li_{9.6}P_3S_{12}$は、リチウム金属の界面では優れた安定性を示します。リチウム金属を負極に使った電池で、充放電も安定することが証明されています。しかし、こちらはイオン伝導率が有機溶媒電解質の10分の1と低く、どうやって引き上げるかが課題です。いずれにせよ、両立した材料を見つ

NATURE ENERGY 1, ARTICLE NUMBER: 16030 (2016)

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

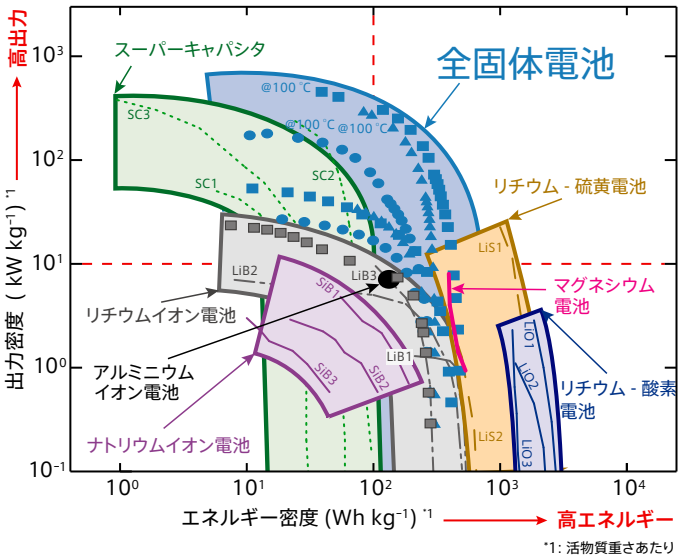


図3　二次電池（充電式電池）のエネルギー密度と容量の関係を示すラゴンプロット

エネルギー密度は、電池の単位重量（体積）当たりに充放電できる電気エネルギー量のことで、大きいほど優れた電池。出力密度は、どれだけの電流量で充放電できるかということで、電池のパワーを意味する。$Li_{9.54}Si_{1.74}P_{1.44}S_{11.7}Cl_{0.3}$を電解質にした全固体電池は、リチウムイオン電池はもちろん、現在、次世代として注目されるナトリウムイオン電池、リチウム空気電池、マグネシウム電池、アルミニウム電池などとして比較しても優れている。

けられるのが一番ですが、そうでなくても、それぞれの長所をうまく使い分けることができれば、さらに良い性能を持つ電池が作れるかもしれません。

今回の固体電池の応用はいかがですか。

加藤　燃料電池車、電気自動車、ハイブリッド車も電池は積んでいます。良い電池は必ず良い車につながると信じています。

Nature Energy に投稿を決めた理由は？

加藤　電池を全固体化するというコンセプトは電気化学システムとして正しい方向性であり、今回の成果は電池の性能を大きく向上できることを示すデータになると確信していました。より多くの方の目に留まるところで発表したいと思っていたところ、菅野先生から*Nature Energy*創刊のご連絡を受けました。論文誌のターゲットと我々の論文の内容が合致しているように感じましたので、先生と相談の上投稿を決めました。新しい雑誌というのも新鮮でした。

世界的に競争が激しい分野ですが。

菅野　材料科学は、こつこつと地道に実験をやることでいいものに出会えるという意味では、日本人に合った研究分野だと思います。実際、お家芸的に論文も多い。しかし最近は、中国系の研究者の論文が目立つようになってきました。研究者の数が圧倒的に多いですから。ただ、我々もさらに課題を克服し、さらに良い材料を手に入れたいと思います。それには、実験だけでなく人工知能（AI）などを駆使した材料の探索も考えています。

加藤　今、欧州で全固体電池の研究を続けています。こちらに来て感じたのは、欧州の研究者は化学量論的組成を好むということです。固体電解質の探索は、頭の中で計算する量論組成を外れ、実際に作っていくことが大事だと教科書にも書いてありますが、あまり実践されていないと感じました。量論組成から外れることは材料探索の道標から外れることでもありますが、そうした姿勢も大事で、泥臭くこつこつと続けていくことが重要です。こうしたスタイルは日本の方が受け入れられるのではないでしょうか。

最後に一言、お願いします。

菅野　30年以上、全固体電池の研究を続け、その良さをアピールしてきました。では、実際、全固体電池にしたら何がいいのですかと何度も聞かれ、納得してもらえるような説明ができていませんでした。しかし、今回、従来の電池を上回るような全固体電池を実際に作ったことで、安全性、信頼性、使い勝手の良さなどの多くの利点を示すことができました。まだまだ実用化には越えるべき山がありますが、さらに良いものを目指していきたいと思っています。

ありがとうございました。 ■

聞き手は玉村治（科学ジャーナリスト）

1. Kamaya, N. *et al. Nature Materials*, **10**, 682–686 (2011)
2. Kato, Y. *et al. Nature Energy*, **1**, 16030 (2016)

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

がんの進化を利用した治療戦略

他のあらゆる生物と同じく、腫瘍にも自然選択が働いている。がんの治療法の開発にこの進化の原理を利用しようという動きが現在高まっている。

増殖する腫瘍細胞の顕微鏡像。腫瘍細胞はオキサリプラチンなどの化学療法薬に対して抵抗性を進化させる場合がある。

MARGARET OECHSLI

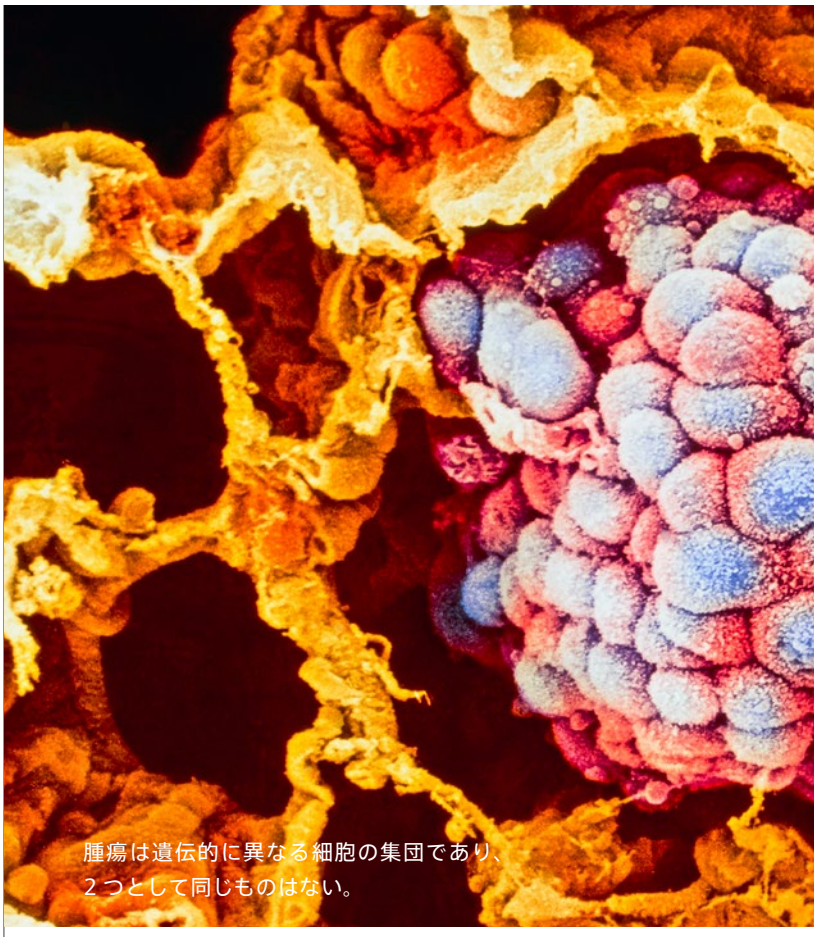
©2016 Nature Japan K.K. All rights reserved.

トリノ大学（イタリア）のがん生物学者Alberto Bardelliは6年ほど前に、標的療法を研究していて行き詰まってしまった。標的療法では、腫瘍の増殖を促進する変異に対応するようあつらえた分子標的薬を投与する。この戦略は有望視され、実際に一部の患者では目覚ましい効果が現れた。ところが、やがて必ずと言っていいほど、患者の腫瘍はその薬剤に抵抗性を持つようになり、Bardelliは患者に腫瘍が再発するのを幾度となく見ることになった。「壁にぶつかりました」と彼は振り返る。その後、問題は特定の変異にあるのではないのだとBardelliは気付いた。「不運なことに、我々の前に立ちはだかっているのは地球上で最も強い力の1つなのです」と彼は話す。

腫瘍が進化することは以前から知られていた。腫瘍が増殖するにつれて変異が生じ、遺伝学的に異なる細胞の集団が現れる。治療を行うと、投与した薬剤に抵抗性のある細胞が生き残って数を増やしていく。どんな薬剤を使っても、腫瘍はそれに適応するように見える。それなのに、この適応過程を解明する糸口がつかめずにいた。がんは体内で何年もかけて進化するからだ。「患者さんにはいつも、『がんはダーウィンが唱えたように進化する』と説明していました。しかし我々には、これを明確に実証できるだけの十分な証拠がありませんでした」と、フランシス・クリック研究所（英国ロンドン）のがん研究者Charles Swantonは話す。

しかし現在、状況は変わり始めている。塩基配列解読の技術が進み、試料や臨床の膨大なデータ・コレクションが発達したおかげで、情報の断片をつなぎ合わせて、がんの進化の全体像をより正確に把握できるようになってきたのだ。抵抗性の発生経緯が次第に明らかになる中で、がんのタイプによっては抵抗性を克服できそうな方法も次々と見つかっている。使える治療法の種類も増えており、生物学者らは、がんの進化に関する手掛かりをフルに生かそうとしている。

「がんは適応し続けています。我々もそれに追随すべきです」とBardelliは言う。そうした考えから彼は、2015年に研究室のテーマを「がんの進化」にシフトさせた。彼のチームはこの年に、大腸がんが複数の標的療法の併用に対してどのように応答するかをモデル化した[1]。このデータから、腫瘍細胞に抵抗性を生じさせずに治療する方法が見つかる可能性がある。「進化の跡をたどって治療する方法の可能性について、我々は今、極めて興味深いデータを持っています」と彼は話す。



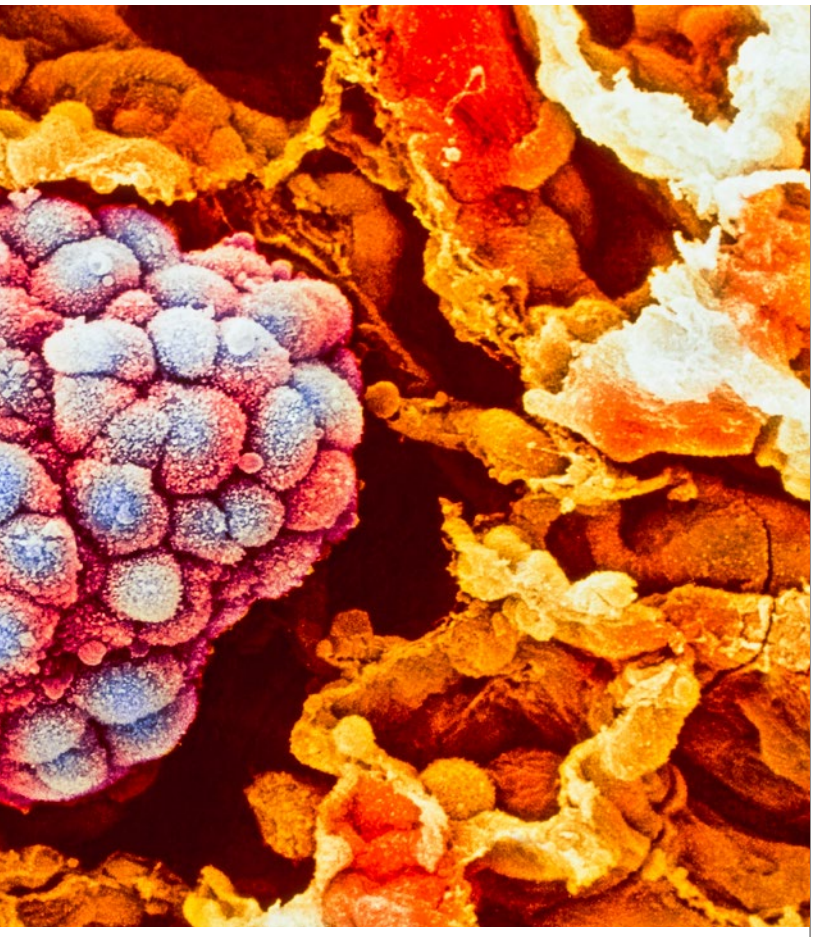
腫瘍は遺伝的に異なる細胞の集団であり、2つとして同じものはない。

進化の系統樹

がん細胞はさまざまな変異を抱えている。2012年にSwantonらが、腎臓がんの患者2人から採取した多数の生検試料について塩基配列を解読したところ、1人の患者由来の試料でも同じものが2つとなかった[2]。Swantonらは、原発腫瘍だけでなく、患者体内のあちこちに広がったサテライト腫瘍（転移巣）も調べた。その結果、1人の患者につき100個以上の変異が見つかったが、全ての試料に存在していた変異はそのうちの約3分の1にすぎなかった。

1人のヒトに由来する多様ながん細胞同士の類縁関係は、進化生物学における生物種同士の類縁関係とほぼ同

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



SPL - MOREDUN ANIMAL HEALTH LTD/BRAND X PICTURES/GETTY

じやり方で調べることができる。つまり、「系統樹」という枝分かれ図を作って、複数の「子孫」から共通祖先までたどる方法だ。最初の悪性細胞に生じた変異は、がんの進化系統樹の幹に位置し、そうした変異は枝先にある全ての腫瘍細胞に受け継がれることになる。後になって生じた変異は系統樹の枝だけに存在する。したがって、腫瘍を退治するには系統樹の幹にある変異を攻撃しなければならないのだとSwantonは話す。

幹部分の変異の一部を標的とする治療法はすでに存在しており、それらは最初の段階では劇的に効く場合も多い。しかしその後、Bardelliが経験したように、抵抗性が発生してしまう。「我々は『腫瘍が小さくなるほど治療は成功だ』と考えがちで、残った腫瘍がどんなものかはあまり考えてきませんでした。その正体は多くの場合、治療が効かなかった抵抗性のクローンなのです」とSwantonは言う。しかし彼は、複数の「幹部分の変異」を同時に標的にすることで初めて、がんの一掃が実現できるのではないかと考えている。がん細胞が2面もしくは3面からの攻撃を回避できる可能性は低いからだ。

これを行う1つの方法は、複数の標的治療薬の併用である。「理論的に見て、この方法には見込みがあります」と、ジョンズホプキンス大学シドニー・キンメル総合がんセンター（米国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。実際に彼がハーバード大学（米国マサチューセッツ州ケンブリッジ）の進化生物学者Martin Nowakとこの戦略をモデル化したところ、抵抗性出現の仕組みが全く異なる2種類の標的薬を使えば、転移がんを十分に抑え込めそうなことが分かった[3]。さらに、転移巣が多数ある患者に関しては3種類の標的薬が必要らしいことも示唆された。

標的薬を併用する方法はすでに、臨床で試験段階に入りかけている。しかしSwantonは、がん関連変異の大部分にはそれらに作用する標的薬が現在のところ皆無であることを指摘する。また、既存の薬剤を併用しながら患者に有害な作用が出ないようにするのは至難の業だということも分かっている。そのためSwantonは現在、免疫系ががん細胞を認識して破壊するのを助ける「免疫療法」に注目している（*Nature*ダイジェスト2014年7月号「長い低迷期を抜けた免疫療法」）。

免疫系が脅威を察知する方法の1つは、細胞表面を探査することだ。細胞内部の異常を知らせる分子（抗原）が現れていないか探すのである。がん細胞の遺伝学的な異常は、免疫応答を引き起こし得る抗原としてDNA上にコードされている場合がある。Swantonらは、免疫療法の効果を左右するのは、免疫系が応答する抗原が、がんの進化系統樹の幹部分にある変異由来か枝部分由来かではないかと考えた。

そこでSwantonらは、がん患者数千人分の遺伝学および臨床データのコレクションである「がんゲノムアトラス（TCGA）」の試料を調べ、その結果を2016年3月に報告した[4]。解析結果から、幹部分の抗原を多数持っていて、枝部分の抗原に対する幹部分の抗原の比率が高い肺がん患者は、幹部分の抗原がほとんどないか、もしくは枝部分の抗原の割合が高い患者に比べて生存年数が長いことが分かった。さらに、幹部分の抗原を多く持つ患者は免疫療法への応答が良好なようだった。これは納得できる結果だとSwantonは言う。なぜなら、免疫系が幹部

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

分の抗原を標的にすれば、「小枝をちまちまと切り落とす」よりもたくさんのがん細胞を攻撃することになるからだ。

この研究はまだ初期段階だが、Swantonは今、得られた知見を裏付ける助けとなり得る臨床研究を指揮している。肺がんと診断された患者850人が治療を受けてたどる経過と、場合によっては死亡するまでを追跡する、「TRACERx（Tracking Cancer Evolution through Treatment（Rx））」というプロジェクトだ。時間経過とともに腫瘍が遺伝学的にどう変化していくかを明らかにし、肺がんはどのように進化するのか、またその過程に治療がどう影響を及ぼすのかを調べる。

Swantonは、このデータが得られたら、進化に基づく治療戦略を試験するために十分な資金を集めたいと思っている。1つのアプローチは、腫瘍内の免疫細胞を見つけ出し、それらを実験室内で増殖させてから患者に注入して戻す「養子免疫細胞移植」だろう（*Nature* ダイジェスト2015年3月号「自己T細胞移入療法でがん患者の生存期間が延長」）。すでに使われている類似の戦略では、全てのがん抗原を認識する免疫細胞を選んで用いるが、Swantonらは、全てのがん細胞表面に存在する「系統樹の幹部分の抗原」を認識するような免疫細胞を選んで使う予定だ。

この戦略は安価ではない。だが、標的療法でも次々と薬をつぎ込むことになれば費用はかさみ、最終的には全て失敗に終わってしまう可能性だってある。「治療コースは1つにつき1万～10万ドル（約110万～1100万円）かかります。転移性のがんを治せる治療法が開発できれば、がん治療の全費用対効果分析や医療経済モデルは劇的に変わります」とSwantonは話す。

がん細胞同士の競争

進化の原理を応用することで、免疫系の手助けを借りて腫瘍を退治できるかもしれない。だが、モフィットがんセンター（米国フロリダ州タンパ）の分子腫瘍学者Robert Gatenbyの目標はもう少し控えめで、患者ががんを抱えて生きるのを手助けしたいというものだ。Gatenbyは1990年代初めに、がんを進化の問題として考え始めた。当時、彼はフォックス・チェイスがんセンター（米国ペンシルベニア州フィラデルフィア）に勤務していた。そこでがん再発患者を多数見た彼は、がんが生物学的な問題というより邪悪な魔術のようなものに思えてきてしまった。「がんは悪魔のような存在です。何度も再発し、最善の治療を施しても無に帰してしまうのですから」とGatenby。しかし、進化の観点から考えるようになって、この問題に再び取り組めるようになったのだと彼は言う。

Gatenbyは、がんとの最善の闘い方を見つけ出すため、がんの数理モデル化を試み始めた。そして作製したモデルから、多くのがん専門医が間違ったアプローチをしている可能性があることが分かってきた。通常、化学療法を行うときは、できるだけ多くのがん細胞を殺そうと、患者が耐えられる最大用量の薬剤を投与する。こうすることで、がんが抵抗性を進化させる前に一掃してしまおうという考えだ。

しかし近年の研究から、治療開始のかなり前から薬剤抵抗性のある細胞が腫瘍に存在していることが示唆されている[5-7]。抵抗性を持つことには適応度の面でコストがかかるため、治療開始前の抵抗性細胞集団は小さいままである。しかし、患者に大量の化学療法薬が投与されると、抵抗性細胞は感受性細胞よりも環境に適応するようになる。Gatenbyは薬剤抵抗性を「傘」にたとえ、「雨が降っていれば傘はとても役に立ちますが、雨が降っていなければ荷物になります」と説明する。薬剤の投与量を管理したり投与時期を注意深く調整したりすることで、感受性細胞と抵抗性細胞の間で自然に起こる競争を治療に生かせるだろうとGatenbyは考えている。

Gatenbyは最近、このアイデアを2種類のヒト乳がんを移植したマウスで検討した[8]。化学療法薬パクリタキセルについて、標準的な最大耐性用量を投与したところ、投与を止めるとすぐに腫瘍が息を吹き返した。また、腫瘍が縮小し始めたら投与を休むという手順も試したが、それも効果がなかった。第3のマウス群では、最初に標準的な高用量を投与したが、腫瘍が縮小し始めると用量を減らし、感受性細胞を一定数維持しながら投与を続けた。この戦略は、マウスの生存率が最も良くなり、試験したマウス5匹のうち3匹は薬剤投与を完全に停止することもできた。こうした「適応型療法（adaptive therapy）」の意図は、腫瘍の応答の仕方に応じて、薬剤抵抗性細胞と感受性細胞の数のバランスを維持することだ（「進化する抗がん戦略」参照）。「これは比較的簡単にやれることな

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

ので、がん生物学の最も画期的な進展の1つだと思います」と、アリゾナ州立大学（米国テンピー）の生物学者でGatenbyと共同研究をしているCarlo Maleyは話す。

モフィットがんセンターでは2015年5月に、この種の適応型療法が前立腺がん患者の治療に役立つかどうかを調べる予備研究を開始した。がん進行のマーカーとなる前立腺がん特異的抗原（PSA）の値を患者でモニターしながら、その値に応じて標準的な化学療法を施したり止めたりするのだ。過去にも断続的に薬剤を投与する療法の研究がなされているが、この種のプロトコルでは一般に、投与サイクルの厳格な管理が必要である。「適応型療法では、腫瘍の応答によって投与のオン・オフのサイクルが決まります」とGatenbyは話す。彼はまた、臨床試験から得た分子レベルや臨床の大量データを利用して、適応型療法の今後の指針を示してくれるコンピューターモデルを開発しようと考えている。

進化の二重拘束

医師の間では、がんの進化にはこれら以外にもパラダイムが存在していることが知られている。2016年1月、マサチューセッツ総合病院（米国ボストン）の胸部腫瘍医Jeffrey Engelmanらは、転移性肺がんの52歳の女性患者の症例を詳しく調べ、*The New England Journal of Medicine*に報告した[9]。その腫瘍には、異常型のALKタンパク質を産生する遺伝的再編が見られた。そのため担当医はまず、ALK阻害剤のクリゾチニブを投与した。患者の応答は18カ月にわたって良好だったが、その後再発した。第2世代のALK阻害剤も効かなかったため、現在まだ臨床試験中である第3世代のALK阻害剤（ロルラチニブ）に移行した。これは一時的に効いたが、1年足らずで女性の肝臓が機能不全になり始めたため、入院せざるを得なくなった。ところがその後、ロルラチニブが新しい抵抗性変異の出現を促し、この変異のおかげで、患者のがんが再びクリゾチニブに応答するようになったことが分かった。そこでクリゾチニブを投与したところ、患者の症状が改善され、肝臓も回復して退院できるまでになった。

この女性の腫瘍がクリゾチニブに対して再び感受性を持ったことは、Engelmanらにとってうれしい偶然だった。しかし、こうした道筋をがんに意図的にたどらせることもできるかもしれない。Gatenbyはこの戦略を「進化の二重拘束」と呼び、以下のように説明する。例えば、ラットの個体数を、タカなどの捕食者を導入することで制御してみよう。タカは空中からラットを見つけて捕食する。この種の捕食によって、茂みの下に隠れるラットが選択される。そこで、やはり茂みの下に隠れるヘビを

進化する抗がん戦略

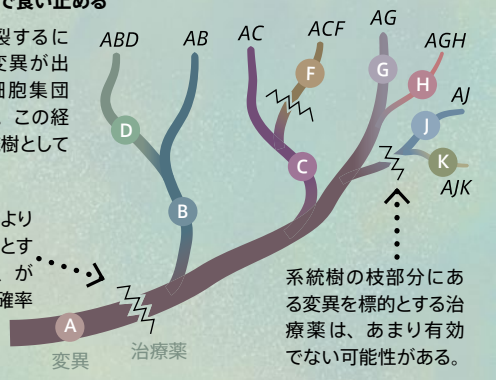
がんの治療戦略は、1個の腫瘍の進化過程を織り込んだ「適応型」に向かいつつある。

腫瘍増殖を根元で食い止める

がん細胞が分裂するにつれて新しい変異が出現し、新しい細胞集団を確立していく。この経緯は進化の系統樹として描き出せる。

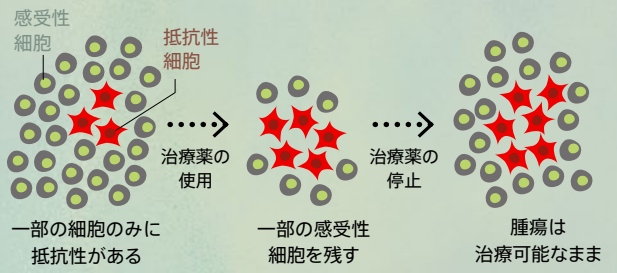
系統樹の根元により近い変異を標的とする治療薬ほど、がんを退治できる確率は高まる。

系統樹の枝部分にある変異を標的とする治療薬は、あまり有効でない可能性がある。



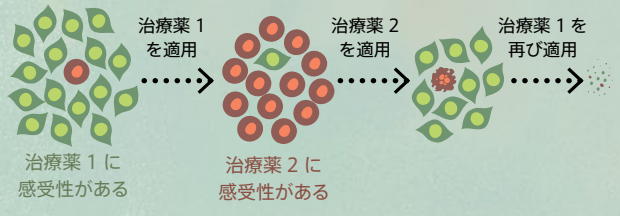
バランスを取って適応させる

がん細胞の集団は競争し合うので、特定の薬剤に感受性のある細胞集団を完全に死滅させると、抵抗性のある細胞集団が無制限に増殖してしまう。薬剤に対する腫瘍の応答に合わせて投与量を調整することで、細胞集団間のバランスが維持できるかもしれない。



二重拘束

1つの治療薬に対して抵抗性を生じた腫瘍が、他の治療薬に対して感受性を持つようになる場合がある。進化モデルの作成から、複数の治療薬を使って抵抗性細胞をほぼ全滅させるための最上の方法が見つかるかもしれない。



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

導入する。ヘビによる捕食で、開けた場所を好むラットが選択され、その結果ラットはタカに捕まりやすくなるというわけだ。これと同じやり方が、がんにも適用できるかもしれない。ある治療薬を使って、がんに第2の治療薬に対する感受性を持たせてから、第2の薬を投与するという手順を繰り返すのだ。これは「場当たり的なものではなく、進化の動態を利用する考え抜かれた方法だ」とGatenbyは言う。

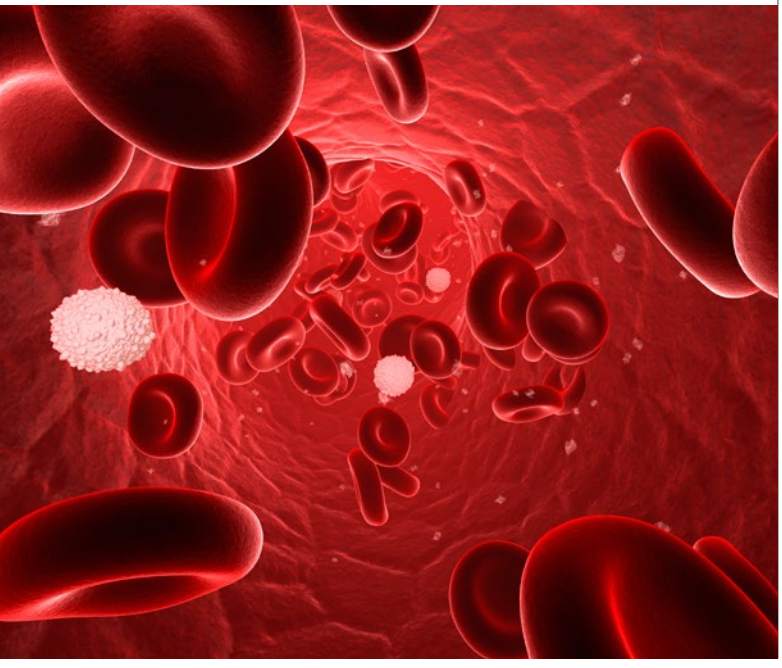
ピーター・マッカラムがんセンター（オーストラリア・メルボルン）のがん研究者Ben Solomonは、まさにこの戦略を臨床試験で試そうとしている。多くの肺がん患者では、上皮増殖因子受容体（EGFR）の遺伝子に変異がある。変異型EGFRを標的とする薬剤はいくつか承認されているが、腫瘍は必ずそれらの薬剤に抵抗性を持つようになる。この抵抗性は、患者の約半数では*EGFR*遺伝子にT790M変異（790番目アミノ酸のトレオニンがメチオニンに変化）が生じることでもたらされている。2015年に米国食品医薬品局（FDA）は、オシメルチニブと呼ばれる分子標的薬を承認した。この薬は、標準的な変異型EGFRに加えてT790M変異型EGFRを阻害するが、オシメルチニブに応答する患者は1年以内に再発する傾向が見られる。

Solomonらは、臨床試験の被験者にまずオシメルチニブを使い、その後、血中を循環する腫瘍DNAを追跡して抵抗性をモニターしていく計画を立てている（*Nature* ダイジェスト 2014年10月号「血流が運ぶ情報」）。予想どおりにいけばT790M変異の減少が見られるはずだ。T790M変異が実際に減少すれば、T790M変異型EGFRを阻害しない第1世代のEGFR阻害剤に切り替える。その後またT790M変異が増えた場合は、再度オシメルチニブに切り替える。「オシメルチニブへの抵抗性の出現を遅らせたいなら、オシメルチニブによる選択圧を持続させないようにすることだ、というのが我々の考えです」とSolomonは話す。彼は、この臨床試験の最終承認を待ちわびている。

ここまで挙げた戦略のいずれかが有効だという保証はない。しかし、たとえ臨床試験が失敗に終わっても、得られた結果は理論を練り直すのに役立つだろう。さらには、大きな謎に迫る手掛かりが得られるかもしれない。例えば、1個の腫瘍内にある遺伝学的に多様な細胞はどのように相互作用しているのだろうか。また、それらの細胞を取り巻く微小環境の役割はどんなものだろうか。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）のがん専門医Kornelia Polyakによれば、がんの研究者は細胞内の変異に目を向けがちであり、変異した細胞が周囲の細胞にどのような影響を及ぼすのかを考えない傾向があるという。「微小環境への影響の研究は、ほぼ未開拓の領域です」と彼は話す。

1個の腫瘍内の進化的な動態は非常に複雑だが、Engelmanに臆する様子はない。臨床研究による解析は、この複雑さを解明するのに役立つはずだ。「小さな手掛かりを積み重ねていけば、がんに対して一層効果のある治療に確実に近づくはずです。腫瘍内で何が起こっているか分からない状態でいることの方が気が滅入ります」。■

（翻訳：船田晶子）



SEBASTIAN KAULITZKI/HEMERA/GETTY IMAGES PLUS/GETTY

An evolving threat
Vol. 532 (166–168) | 2016.4.14
Cassandra Willyard
（米国ウィスコンシン州マディソン在住のサイエンスライター）

1. Misale, S. *et al. Nature Communnications* **6**, 8305 (2015).
2. Gerlinger, M. *et al. N. Engl. J. Med.* **366**, 883–892 (2012).
3. Bozic, I. *et al. eLife* **2**, e00747 (2013).
4. McGranahan, N. *et al. Science* **351**, 1463–1469 (2016).
5. Turke, A. B. *et al. Cancer Cell* **17**, 77–88 (2010).
6. Bhang, H. C. *et al. Nature Medicine* **21**, 440–448 (2015).
7. Su, K. Y. *et al. J. Clin. Oncol.* **30**, 433–440 (2012).
8. Enriquez-Navas, P. M. *et al. Sci. Transl. Med* **8**, 327ra24 (2016).
9. Shaw, A. T. *et al. N. Engl. J. Med.* **374**, 54–61 (2016).

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

ご近所にあった超新星

恒星物理学

深海底の堆積物に含まれる超新星由来の放射性同位体の測定と、それらの同位体がどのように地球に到達したかのモデル化から、生物の進化に影響する可能性があるほど地球の近くで、多数の超新星爆発が起こっていたことが分かった。

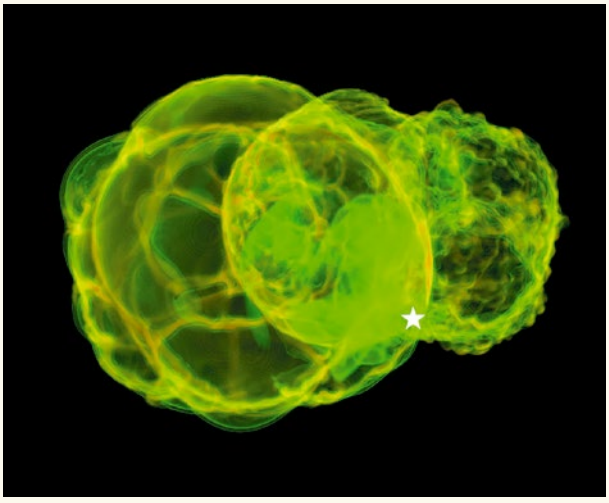
超新星は、大質量の恒星が一生の最後に大爆発を起こして突然明るく輝く現象であり、大量のエネルギーや物質を放出する。超新星爆発は、地球に影響を及ぼすほど地球の近くでも起こり、生物の大量絶滅や気候変動にも関係していたのではないかと、天文学者たちは半世紀以上前から考えてきた。今回、超新星で作られ、地球上に存在する鉄の同位体（鉄60；^{60}Fe）に関する2編の論文が *Nature* 2016年4月7日号に掲載され、地球から数百光年以内の近距離で過去数百万年の間に、複数の超新星爆発が起こっていたことが明らかになった。オーストラリア国立大学（キャンベラ）のAnton Wallnerをはじめとする国際共同研究グループ（清水建設、筑波大学、東京大学、日本大学の研究者らを含む）は、深海底の堆積物に含まれる鉄60を測定し、この同位体が地球に降り注いだ時期について報告した（同号69ページ）[1]。一方、ベルリン工科大学（ドイツ）のDieter Breitschwerdtらは、太陽系近傍で起こった超新星爆発の時期と場所を推定し、超新星から地球への鉄60の輸送をモデル化した（73ページ）[2]。こうした研究のおかげで、重要な質問にある程度の正確さで答えることが可能になりつつある。例えば、地球近傍で過去に起きたこれらの超新星爆発は、地球の気候や生物に重大な影響を及ぼした可能性があるだろうか？　そして、人類の進化にも影響しただろうか？

地球では、過去5億年ほどの間に、さまざまな規模の大量絶滅イベントが繰り返し起こっている。例えば、白亜紀末（約6600万年前）に、恐竜をはじめ地球上の全生物種の半数以上を絶滅に追いやったことで有名なイベントもあれば、それより規模が小さくて、あまり知られていないジュラ紀末（約1億4500万年前）に起きたとされる絶滅イベントもある。1954年、地球近傍の超新星爆発がペルム紀末（約2億5000万年前）の大量絶滅イベントを引き起こしたという研究結果が発表された[3]。この絶滅イベントは地球史上最大規模のものであり、全生物種の90％以上が絶滅したとされている。この報告を機に、その後数十年間にわたり、超新星爆発などの恒星関連イベントがどれほど頻繁に起こるのか、また、そうしたイベントが地球や星間物質にどのような影響を及ぼし得たのかを評価することに重点を置いた研究が行われた。意外なことではないが、こうした研究は正確なものではなかった。

1996年に画期的な計算が行われ、地球から約100パーセク（約300光年）以内という比較的近い距離で起こる超新星爆発であれば、生じた放射性核種は地球まで到達し、地球上に堆積した可能性があるという研究結果が報告された[4]。こうした爆発はおよそ100万年に1回の割合で発生する。超新星で作られた放射性同位体は、磁場やガスの圧力による影響の少ない、塵（ちり）の粒子によって運ばれたと考えられた。しかし、計算で使われた同位体のいくつかは、超新星の証拠として用いるには問題がある。例えば、ベリリウム10（^{10}Be）は、地球大気に衝突する放射線によっても生じる。またプルトニウム244（^{244}Pu）の測定は、核実験による背景汚染に邪魔される。しかし、この研究により、見積もりと測定結果の具体的な比較が初めて可能になった。

1999年、深海底の「鉄マンガンクラスト」（海底の露出した岩石などを覆う層状の鉄・マンガン酸化物集合体）から鉄60が検出された[5]。鉄60は半減期が260万年の放射性同位体で、多くの型の超新星で豊富に作られる一方、超新星以外の経路でもたらされる量は最大で超新星の10分の1ほどにすぎないため、超新星の非常に優れた指標になる。この研究が突破口となり鉄60の測定結果が次々

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



ZENTRUM ASTRON. ASTROPHYS., TU BERLIN, MICHAEL SCHULREICH

図 1　超新星爆発のシミュレーション

太陽系近傍の複数の超新星爆発によって銀河系内に生じた、220 万年前の鉄 60 同位体の密度分布の高分解能数値シミュレーション結果[2]。Breitschwerdt らが行ったもので、緑色の濃淡が密度を示している（★は地球の位置）。爆発によってできた泡状構造は局所泡（右手前）とループ第一泡（左）と呼ばれ、高温で低密度のガスでできた大きな空洞状領域で、吹き寄せられた破片でできた殻で取り囲まれている。太陽系は約 1000 万～ 500 万年前から局所泡を通過している。Breitschwerdt らによる超新星から放出された鉄 60 の軌跡のシミュレーションは、Wallner らによる深海底クラスト中の同位体の測定結果と矛盾しない[1]。

と報告されるようになったが、こうした成果は、加速器質量分析法という、さまざまな同位体を質量によって分離し、原子を直接計数できる技術が開発されなければ実現しなかったといえる。2003年には、超新星起源の光子と宇宙線が地球大気に及ぼす効果の詳細な計算が初めて行われた[6]。この研究は、超新星爆発の「殺傷距離」を約8パーセクと具体的に与え、その範囲内ではこれらの高エネルギー粒子による地球上の生物相への影響は壊滅的なものになるだろうと推測された[6]。これほど地球に近い超新星爆発は、平均で8億年に1回ほどの頻度で起こっているとみられ[7]、また、比較的地球の近くで発生したガンマ線バーストによるイベントも、時折あったとみられる。

今回Breitschwerdtらは、地球近傍で超新星爆発を引き起こしたとみられる運動星団の軌跡と質量、爆発の時期と位置を推定した。この運動星団の一部の恒星が超新星爆発した結果、銀河系（天の川銀河）内に「局所泡」と呼ばれる、高温で低密度のガスでできた直径100パーセクほどの空洞状領域ができた。太陽系は現在、その中を進んでいる（図1）。Breitschwerdtらは鉄60の地球への輸送のモデル化や数値シミュレーションを行い、深海底の鉄マンガンクラストに含まれる鉄60は、地球から90～100パーセクの距離で230万年前と150万年前に起きたとみられる2回の超新星爆発によってもたらされたと結論した。鉄60の超新星での生成量や輸送過程での損失量には不確かさが残るものの、鉄60の堆積層間の相対的分布には影響しないとしている。今回の彼らの成果は、超新星爆発を引き起こした星団のダイナミクス、星間物質のダイナミクス、および地球上での同位体の堆積、の3つを統合したシナリオの重要な概念証明といえる。この研究で示された一連の変数は、堆積過程を解析的に見積もった最近の研究で示唆された範囲にある[7]。

一方Wallnerらは、4つの堆積物コア、2つの鉄マンガンクラスト、2つの鉄マンガン団塊という、3種類の深海底試料の加速器質量分析を行い、鉄60の他、年代測定などのためにアルミニウム26（^{26}Al）、ベリリウム10を測定した。その結果、鉄60が地球全体のさまざまな海域の試料から検出されること、また、検出されるのは特定の時期の層にほぼ限られることが分かった。鉄60が検出される層の鉄60の同位体比は、平均でバックグラウンドの約40倍に達していた。測定結果は、870万～650万年前と320万～170万年前の2回にわたり、鉄60を地球にもたらす大きなイベントがあったことを示し、その源は超新星と考えられた。いずれのイベントも時間的広がりが150万年以上と1回の爆風の波の通過で説明されるよりも長かった。Wallnerらは、複数の超新星が比較的短期間に連続して爆発して太陽系に直接的に影響したか、複数の超新星の生成物を含んだ星間物質の中を太陽系が通過して間接的な影響を受けたかのどちらかだろうと提案している。

太陽系が銀河系内を巡る軌道上で遭遇する環境はさま

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

ざまであり、環境によって超新星の発生率も大きく変化すると予想されることを考慮すれば、直接的な影響のシナリオも間接的な影響のシナリオも共に合理的な説明だろう。Wallnerらが得たデータは、Breitschwerdtらが行ったような理論モデル研究を大きく前進させるはずだ。また、宇宙線のスペクトル（宇宙線の大部分は加速された陽子である）に見られるいくつかの不可解な特徴についての研究にも役立つだろう。Breitschwerdtらが今回見いだした超新星と同じ距離（地球から約100パーセク）で、約200万年前に超新星爆発が1回起きていたならば、こうした特徴の説明がつくからだ[8]。

こうして統合され浮かび上がったシナリオから、地球が経験してきた激しく過酷な過去のイベントについて、我々は何を見いだすことができるだろうか。今回、深海の堆積物に記録されていた超新星爆発は、いずれも殺傷距離の外で起こり、大規模で全地球的な大量絶滅の時期とは一致していない[9,10]。しかしながら、鉄60が堆積した期間には地球全体の気温の低下があり、低温は更新世（約260万～約1万2000年前）の長い氷河時代に最も顕著だった。超新星と低温との間に関連があるかは分からないが、この気候変動が人類の進化につながった条件の1つであった可能性はある。超新星爆発の影響による大気の電離が、雷の増加などの気候への影響をもたらしたとも考えられる[11]。今回の2つの研究[1,2]は、モデル化と詳細な調査における新たな道を開き、地球近傍で起こった恒星の大爆発の結果、過去1000万年に地球に何が起こったかについてより深い理解を与えてくれるだろう。■

（翻訳：新庄直樹）

Supernovae in the neighbourhood
Vol. 532 (40–41) | 2016.4.7
Adrian L. Melott
カンザス大学（米国ローレンス）に所属

1. Wallner, A. *et al. Nature* **532**, 69–72 (2016).
2. Breitschwerdt, D. *et al. Nature* **532**, 73–76 (2016).
3. Schindewolf, O. H. *Neues Jb. Geol. Paläontol.* **10**, 457–465 (1954).
4. Ellis, J., Fields, B. D. & Schramm, D. N. *Astrophys. J.* **470**, 1227–1236 (1996).
5. Knie, K. *et al. Phys. Rev. Lett.* **83**, 18–21 (1999).
6. Gehrels, N. *et al. Astrophys. J.* **585**, 1169–1176 (2003).
7. Fry, B. J., Fields, B. D. & Ellis, J. R. Astrophys. J. 800, 71 (2015).
8. Kachelrieß, M., Neronov, A. & Semikoz, D. V. *Phys. Rev. Lett.* **115**, 181103 (2015).
9. Bambach, R. K. *Annu. Rev. Earth Planet. Sci.* **34**, 127–155 (2006).
10. Melott, A. L. & Bambach, R. K. *Paleobiology* **40**, 177–196 (2014).
11. Erlykin, A. D. & Wolfendale, A. W. *Surv. Geophys.* **31**, 383–398 (2010).

受容体の構造からSSRI系抗うつ剤の作用機序が明らかに

構造生物学

セロトニン輸送体タンパク質のSERTが、2種類の選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI）と複合体を形成した状態の構造が解かれ、これらの薬剤が作用する仕組みが明らかになった。

オレゴン健康科学大学（米国ポートランド）のJonathan A. Colemanらは、セロトニン輸送体（SERT）タンパク質の高分解能の構造を初めて示し、*Nature* 2016年4月21日号334ページに報告した[1]。SERTは、細胞から放出されたセロトニン分子を再び取り込むことで、隣接するニューロンに与えるセロトニンの効果を調整する。SERTに詳しくない人は、その構造の解明がなぜそんなに重要なのかと思うかもしれない。それには理由が2つある。1つは、構造決定を行うためには多量のSERTを精製する必要があるが、SERTは不安定なためにそれができず、構造決定が技術的に困難であったからだ。もう1つは、このようなタンパク質の詳細な分子構造を視覚化することで、うつ病などの疾患に対するより選択的かつ、より有効な治療法を開発するまたとない機会が到来する可能性があるからである。

神経伝達物質のセロトニン、ドーパミン、ノルアドレナリンは、特定のニューロン（シナプス前ニューロン）から放出される。これらの神経伝達物質が、シナプス間

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

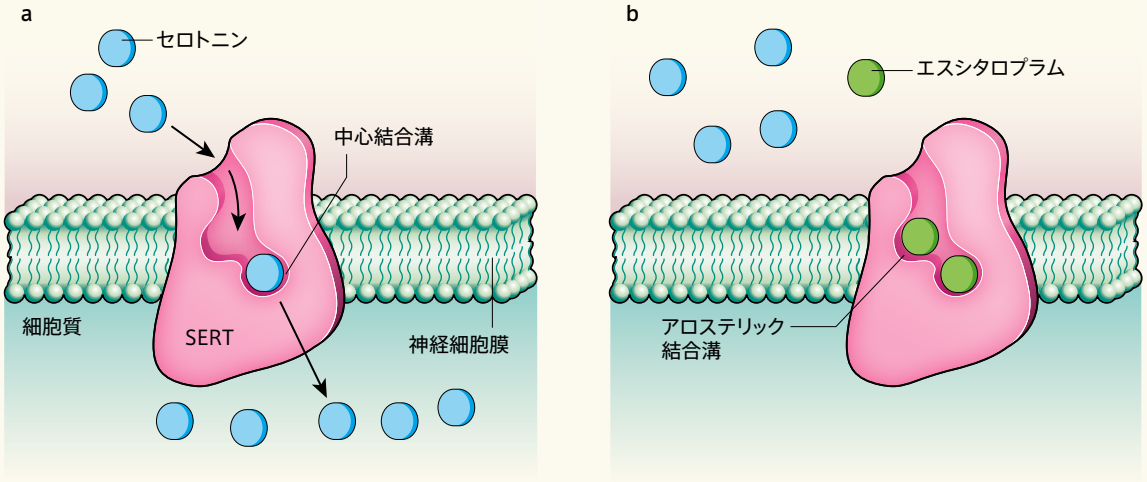


図 1　抗うつ剤が運送体タンパク質を遮断する

a　神経伝達物質セロトニンはセロトニン輸送体（SERT）タンパク質の中心溝への高親和性結合によりニューロンに取り込まれる。

b　Coleman ら[1] は、2 種類の抗うつ剤（パロキセチンあるいはエスシタロプラム。図にはエスシタロプラムのみ示す）と結合した SERT の構造を解明した。2 種類の薬剤は共に中心溝に結合するので、神経伝達物質とこの部位への結合が競合し、セロトニンの取り込みが阻害される。また、エスシタロプラムは 2 分子が結合し、そのうちの 1 つはアロステリック部位に結合する。これにより、中心溝と薬剤の結合が延長し、エスシタロプラムでは SERT 遮断効果が上昇すると考えられている。

隙を通過して隣接するニューロン（シナプス後ニューロン）上にある受容体に結合すると、そのニューロンでは、他の神経伝達物質による興奮性あるいは抑制性のシグナルの効果が迅速に調整される。SERT は、神経伝達物質のナトリウム共輸送体（NSS）ファミリーに属し、同ファミリーにはドーパミン輸送体（DAT）やノルアドレナリン輸送体（NET）も含まれる。NSS 自体は、哺乳類の膜貫通タンパク質の 2 番目に大きなクラスに含まれ、細胞の内部あるいは外部にイオン、小分子、栄養を移動させる機能を担っている。SERT、DAT、NET はシナプス前ニューロンの表面に選択的に発現しており[2]、セロトニン、ドーパミン、ノルアドレナリンをシナプス前ニューロンに再び取り込むことで、これらの神経伝達物質の調整効果を終結させる機能を果たしている。

1990 年代後半に行われた遺伝的除去研究[3] から、この 3 つの輸送体が、ニューロンでのシグナル伝達制御の維持において不可欠な役割を日常的に担っていることが示されている。また、これらの輸送体をコードする遺伝子の稀少な変異が自閉症や注意欠陥多動性障害（ADHD）、パーキンソン症候群などの疾患に関連することも分かり[4]、これらの輸送体の重要性がさらに浮き彫りになっている。

コカイン、アンフェタミン、エクスタシーなどの薬剤は、さまざまな輸送体タンパク質を乗っ取ることによって、精神刺激作用を発揮する。その中でも SERT、NET、DAT を標的とする薬剤は、うつ病と ADHD の治療に使われている。例えば、選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI）やセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤（SNRI）などの抗うつ剤は、輸送体を阻害することで神経伝達物質の再取り込みを抑制する。その結果、神経伝達物質の利用可能性が増し、シナプスでは神経伝達物質の総合的な活性が上昇する。これが、SSRI や SNRI によりうつ病などの症状の一部が軽減される仕組みと考えられている。

この研究チームは 2005 年に、SERT のホモログで細菌が有する LeuT の構造を決定した[5]。LeuT は単細胞生物での栄養の取り込みに関与しており、SERT と同様の機能を持つ。また 2013 年には、ショウジョウバエにおいて DAT の構造も解明した[6]。これらの研究から、この種のタンパク質の構造の構成は進化的に高度に保存されていることが示唆され、また、いくつかの構造構成要素が

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

決定されたことで、NSSが基質を輸送する機構も保存されていることが示された。このように、ヒトのSERTの構造を理解するための分子的な手掛かりはすでにいくつも得られていたことから、後は、成功するまで挑戦するのみと考えられていた。そしてこのたび、ようやくSERTの構造的な性質が確認されたわけだが、この道は決して平坦なものではなかった。予想されたようにSERTの構造解析は、一筋縄ではいかなかったからだ。

X線結晶学を用いて高分解能で構造を解明するには、精製タンパク質が大量に必要だ。膜貫通タンパク質は、膜の疎水性二重層環境から取り除かれると不安定で、精製が難しいことが広く知られている。膜タンパク質の安定化はこれまで、変異の導入の他、容易に結晶化できるタンパク質との複合体の形成、あるいは天然タンパク質を安定化する抗体の開発[7]によって成功している。今回Colemanらは、工夫を凝らしたスクリーニングを基に、機能的な特徴に著しい影響を与えずに数アミノ酸残基に変異を加え、精製SERTを安定化することに成功した。苦心の結果得られた結晶から、SERT（600以上のアミノ酸残基を持つ）は膜を12回貫通しており、膜を通過するイオン共役神経伝達物質輸送を仲介するのに適した複雑な3D構造を形成していることが明らかになった。

Colemanらは、X線結晶学を用いて、SERTがSSRI系抗うつ剤のパロキセチン（商品名パキシル）あるいはエスシタロプラム（商品名レクサプロ）と結合した2種類の構造を決定した。ショウジョウバエのDATの構造から予想されるように、1分子のパロキセチンがSERTの細胞膜内の深部にある中心溝にしっかり結合することが分かった。セロトニンは中心溝に結合すると予想されており、セロトニン輸送の競合阻害を行うと考えられる。一方のエスシタロプラムは、2分子がSERTに結合する。1分子はパロキセチンと同様に高親和性部位である中心溝に結合するが、2つ目の分子は外向きに開口した状態での中心溝より外側の前庭部により緩く結合する（図1）。

この2つ目の結合部位（アロステリック部位として知られる）の存在は30年以上前に提唱されており[8]、2012年には、モデル化や変異実験[9]から、アロステリック部位が外側の前庭部に位置することが示唆されていた。そのため、エスシタロプラムが十分高い濃度で存在する場合には、アロステリック部位に結合して、高親和性部位に結合している薬剤の解離を顕著に阻止でき、その結果、この薬剤のSERT遮断活性が延長すると考えられていた。この「正のアロステリック修飾因子」現象は、エスシタロプラムが他のSSRIと比べて優れた臨床的有効性を示す仕組みの説明として提案されている[10]が、動物実験でこの機構を確認することは難しかった[11]。従って、今回Colemanらが明らかにした構造は、選択的な薬剤開発においてこれまで標的として認識されていなかったアロステリック部位の影響に関する分子的な証拠として重要である。

膜タンパク質におけるアロステリック部位の存在は案外一般的なものかもしれない。その例がGタンパク質共役型受容体（GPCR）だ。GPCRは、シナプス後ニューロン上でセロトニン、ドーパミン、ノルアドレナリンおよび他の多くのシグナル伝達分子が結合する膜タンパク質で、20以上もの構造の決定に成功しており、利用できる候補アロステリック結合部位が多数突き止められた。これは、疾患と闘うためにシグナル伝達を正あるいは負に調節する因子の開発に役立っている[12]。今回の発見から、輸送体にも同じ好機が訪れたと考えられる。つまり、輸送体機能の分子動態を視覚化し、薬剤結合の構造を基盤とする分子モデル化と組み合わせることで、中枢神経系の疾患の治療を改善できる道が開かれる可能性があるのだ。 ■

（翻訳：三谷祐貴子）

Antidepressants at work
Vol. 532 (320–321) | 2016.4.21
Marc G. Caron & Ulrik Gether
Marc G. Caron はデューク大学医療センター（米国ノースカロライナ州ダーラム）、Ulrik Gether はコペンハーゲン大学（デンマーク・コペンハーゲン）に所属

1. Coleman, J. A., Green, E. M. & Gouaux, E. *Nature* **532**, 334–339 (2016).
2. Kristensen, A. S. *et al. Pharmacol. Rev.* **63**, 585–640 (2011).
3. Torres, G. E., Gainetdinov, R. R. & Caron, M. G. *Nature Rev. Neurosci.* **4**, 13–25 (2003).
4. Ng, J., Papandreou, A., Heales, S. J. & Kurian, M. A. *Nature Rev. Neurol.* **11**, 567–584 (2015).
5. Yamashita, A., Singh, S. K., Kawate, T., Jin, Y. & Gouaux, E. *Nature* **437**, 215–223 (2005).
6. Penmatsa, A., Wang, K. H. & Gouaux, E. *Nature* **503**, 85–90 (2013).
7. Kang, H. J., Lee, C. & Drew, D. *Int. J. Biochem. Cell Biolz.* **45**, 636–644 (2013).
8. Plenge, P. & Mellerup, E. T. *Eur. J. Pharmacol.* **119**, 1–8 (1985).
9. Plenge, P. *et al. J. Biol. Chem.* **287**, 39316–39326 (2012).
10. Zhong, H., Haddjeri, N. & Sánchez, C. *Psychopharmacology* **219**, 1–13 (2012).
11. Jacobsen, J. P. *et al. Psychopharmacology* **231**, 4527–4540 (2014).
12. Conn, P. J., Lindsley, C. W., Meiler, J. & Niswender, C. M. *Nature Rev. Drug Discov.* **13**, 692–708 (2014).

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

社説

助成金申請却下に不服申立てができる？

研究助成金申請却下に対する不服申立てが認められるという快挙は、
現状では、ほとんどの研究者にとってそれほど興奮するような話ではない。

*Nature*のウェブサイトで4月8日から行われているインフォーマルなアンケート調査（nature.asia/28LegJ5）で注目すべき結果が出た。この調査に回答した1000人あまりの科学者のほぼ半数が、研究助成金申請が却下されたときに不服申立てをできることに気付いていなかったのだ。

このアンケート調査のきっかけは、助成金申請却下に対する英国の研究室の不服申立てが認められ、500万ユーロ（約6億円）の助成金が交付されるという快挙が3月末に明るみに出たことだった。ロンドン大学ユニバーシティカレッジ（英国）に所属するコンピューター科学者のPeter Coveneyが、生物医学データにコンピューターモデルを適用するためのハブを構築する研究に対する助成金を申請したが、欧州委員会（EC）がこれを却下したため不服申立てを行ったところ、同委員会が却下決定は誤りであることを認めたという事案だ（*Nature* 2016年4月14日号159ページ）。

「もし自分の研究が一連の判断ミスによって危うくなれば、それに不服を申し立てる準備をすべきです」とCoveneyは語った。このスローガンのような発言が全世界の研究室で称賛されるのは間違いないだろう。科学者であれば、社会に対する貴重な貢献を認めてもらえず、助成金申請が拒絶されれば、不当な扱いを受けたと必ず感じるからだ。

Coveneyの勝利は、これまで抑圧され、正当な評価を受けていなかった研究者にとって発奮材料になると思われるかもしれないが、今後同じように不服申立てが認められる事例が増える可能性は低い。そもそも、*Nature*のアンケート調査に回答した多くの科学者が不服申立て手続きを利用できることを知らなくても、本人たちとその運命にとって大した影響がなかったからだ。大きな研究助成機関の多く（いくつかの国立機関を含む）は、不服申立てを受け付けない。スポーツ競技における審判の判定のように、どんなに不当だと思っても却下決定は絶対に覆らないのだ。また、不服申立てを認める研究助成機関の場合でも、誤りがあったことを示す具体的な証拠を示さなければ不服を申し立てることはできない（不服申立てができるかどうかを知るには、研究助成機関のウェブサイトが役に立つだろう）。Coveneyの事例では、ECの要求条件が満たされていたのに助成金申請の評価が低かった点に誤りが認められた。

ところでだが、不服を苦情と呼ばないでほしい。多くの研究助成機関は、不服申立てができる機関を含めて、苦情には対応しないことを明示しているからだ。

ただし、一部の機関は、苦情に関する調査の結果に対する不服申立てを認めている。米国立アレルギー・感染症研究所（NIAID）もその1つであり、不服申立てを最初は「苦情」として扱い、解決できないときだけ「不服申立て」に切り換えるようにしているという話だ。その場合には、組織の正式代表者（AOR）が、NIAIDのしかるべきプログラムオフィサーに書面を提出しなければならないことになっている。プログラムオフィサーは、この不服申立てに単独で対応することも科学評価官と一緒

Under appeal

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

STEVANOVICIGOR/ISTOCK/GETTY IMAGES PLUS/GETTY

に対応することもある。AORとNIAIDのプログラムオフィサーの間で意見が一致しない場合には、NIAIDはこの不服申立てを諮問委員会に送付する。この不服申立てはさらに、NIAIDの諮問委員会から上部組織である米国立衛生研究所（NIH）の科学審査センターに送付される。研究代表者は、却下された助成金申請を修正することはできない。再審査は、同じ科学審査グループの別の調査官か別の科学審査グループが行う。

訳が分からないと思われるかもしれない。一部の不服申立て手続きは、鉄道会社の遅延による料金払い戻し手続きと似ている。この手続きは非常に複雑にできており、利用できる人がほとんどいない。両者の類似性は偶然だと思いたい。ところが1987年に*The Scientist*に掲載された記事には、研究助成金申請の却下に対する不服申立ての正式な手続きが「科学コミュニティーで最も厳重に守られている秘密の1つだ」と指摘され、「科学アドミニストレーターはそうしておくことに満足しているように思われる」とさりげなく書かれていた（go.nature.com/d99fc5参照）。

それが、Coveneyの努力と彼の不服申立てを認容する決定によって秘密ではなくなったのだ。Coveneyをはじめとする共同申請者は、ECの決定に対する不服申立て手続きを乗り切るために弁護士を雇った。ECの官僚主義は一筋縄ではいかないことが知られていたからだ。また、少なくとも一見したところでは、一部の研究助成機関の不服申立て手続きは利用しやすくなっているように思える。例えば、英国学士院の場合には、助成金申請を却下された者が執行責任者に書面を提出すれば、それを受け付けるという単純な規定になっており、最後の手段として院長に書面を提出することが認められている。興味深いのがアイルランド科学財団の例で、助成金申請を却下された者は、さまざまな手続き上の瑕疵（かし）を理由として不服を申し立てることができる。例えば、「助成金審査委員が風説または伝聞を不適切に考慮すること」も不服申立て理由になるのだ。

でも注意した方がいい。不服申立てが認められれば必ず助成金が手に入る、というわけではないのだ。カナダ自然科学工学研究会議（NSERC）の助成金申請に関する不服申立て規定によれば、「NSERCが、当該助成金申請の審査において手続き上の瑕疵があったという結論に達した場合には、その結果下される助成金交付決定は、当初の決定の維持、助成金の増額もしくは減額または交付期間の延長もしくは短縮となる可能性がある」。不服申立ては、ここまで魅力を失ってしまったのだ。■

（翻訳：菊川要）

Vol. 532 (147-148) | 2016.4.14

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

2016年5月5日号 | Vol. 533 No. 7601

失敗から学ぶ：機械学習アルゴリズムを使って、公表されず「日の目を見なかった」反応を掘り返し、成功の可能性の高い合成法を予測する

多数の化学反応が、論文中の方法（method）のセクションに登場しないままになってしまうのは、「成功していない」と見なされたためである。しかし、そうした反応であっても、生成物の形成に必要な反応条件の範囲に限ってみれば、貴重な情報をもたらす。A. Norquistらは今回、そうした「日の目を見なかった」一群の反応、具体的には鋳型法による亜セレン酸バナジウムの形成に関するものを実験ノートから引っ張り出し、データの質を化学情報や特性によって向上させ、次にこの「日の目を見なかった」反応のデータセットで学習した機械学習アルゴリズムを使って、反応結果を予測した。使われたアルゴリズムは、人間の直観的判断よりもずっと正確に、反応が成功するか失敗するかを予測できた。今回の研究結果は、失敗した合成反応をもっと広く知ってもらうことの価値と、機械学習を用いて従来の方法よりも速く合成ルート候補に到達できる可能性を実証している。 Cover; 10.1038/nature17439

核物理学：原子核時計を実現するときが来たのか

原子遷移に基づいて時間を測定する原子時計の精度は、GPSナビゲーションや電波天文学などさまざまなシステムの機能に極めて重要である。理論的には、核遷移の光学励起に基づく原子核時計は、安定性と小ささという観点から、原子時計よりさらに優れたものとなる可能性がある。しかし、この用途に適した励起エネルギーが十分低い核状態は、トリウム229の第一励起状態のみであり、これは核ランドスケープ全体の中でおそらく最もエキゾチックな遷移で検出が極めて難しく、これまではいくつかの間接的な証拠しか得られていなかった。今回L. von der Wenseらは、トリウム229原子核の時計遷移を、低エネルギーマイクロチャンネルプレートを用いて直接検出し、遷移エネルギーの限界を新たに定め、この状態の半減期を測定している。今回の結果は、原子核時計の実現に一歩近づいただけでなく、この遷移に基づく核量子光学や核レーザーの可能性も示唆している。 10.1038/nature17669

材料科学：新しい極性金属、理論から合成へ

例えば強誘電材料を特徴付ける規則正しく並んだ電気双極子は、金属に一般的に伴っているものではない。実際、金属的挙動に関与する自由キャリアは、通常は極性秩序化せず、内部電場が正味でゼロの平衡状態が実現される（ガウスの法則）。しかし、金属に極性状態が存在する可能性は基本的には排除されず、まれな例がいくつか存在する。T. Kimらは今回、*ab initio*計算を行って、そうしたエキゾチックな状態が安定化する可能性がある構造条件を見いだし、次にこの情報を使って、新しい室温極性金属を実験的に実現させた。

10.1038/nature17628

幹細胞：パーキンソン病における*SNCA*遺伝子

複雑な疾患に関連する遺伝的リスクバリアントが病態の特徴に実際にどう関与しているかを明らかにすることは、いまだに難題である。非コード領域のバリアントがシスに作用して疾患関連遺伝子の発現を変化させるという説が提唱されているが、これらのバリアントと関連付けられている疾患が複雑なため、この仮説の検証は困難になっている。R. Jaenischらは今回、遺伝学的に制御された実験系を開発して、パーキンソン病の発症とすでに関連付けられているα-シヌクレイン遺伝子*SNCA*の発現に対して、対立遺伝子のバリアントがシスに作用して及ぼす影響を明らかにした。10.1038/nature17939

エボラウイルス：致死的エボラウイルス病が示す免疫学的マーカー

今回C. Muñoz-Fontelaらは、ギニアでエボラウイルスに感染した人たちのT細胞応答を追跡した。患者がギニアのエボラ治療センターに入院した時点から、退院あるいは死亡するまでを追跡した結果、致死的エボラウイルス病の特徴となる免疫シグネチャーが明らかになった。致死的感染では、抑制分子のCTLA-4やPD-1を発現している$CD4^+$ T細胞および$CD8^+$ T細胞の割合が高く、これが高いウイルス負荷と相関していた。対照的に、感染を乗り切った患者ではこのような抑制分子の発現が少なかった。この結果は、T細胞応答の調節異常がエボラウイルス病の病態生理の重要な構成要素であることを示唆している。 10.1038/nature17949

免疫学：オートファジーとループスの病因

非標準的なオートファジーであるLAP（LC3-associated phagocytosis）に欠陥があるマウスでは、自己免疫疾患である全身性エリテマトーデスに似た病態が見られることを、今回J. Martinezらが実証した。LAPに欠陥のあるマウスでは、細胞死を起こしている細胞は貪食されるが分解されず、その結果血清中の抗DNA抗体レベルが上昇し、炎症性サイトカイン量

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

が増加して、腎疾患につながる。この影響は標準的なオートファジーとは無関係である。これらの知見は、全身性エリテマトーデスの制御に関して、死につつある細胞の除去、オートファジー過程と炎症の間に結び付きがあることを示している。

10.1038/nature17950

細胞生物学：単一タンパク質が触媒するユビキチン化

ユビキチン化は多くの細胞過程で重要な調節機構であり、いくつかの病原性細菌は、このタンパク質分解経路を標的として利用し、自身の増殖を促進するよう進化してきた。ユビキチン化は、E1、E2、E3と呼ばれる3つの酵素が関与する、複数酵素の連続的カスケードにより触媒される。今回Z. Luoらは、これまでに知られていなかったユビキチン化機構について報告している。この機構はE1およびE2には依存せず、病原性細菌*Legionella pneumophila*がコードするSidEエフェクターファミリーのメンバーにより仲介される。彼らは、SidEエフェクターが、ADP-リボシル化によるユビキチン活性化に依存する機序で複数のRab低分子量GTPアーゼをユビキチン化するため、E1およびE2酵素による活性化が必要でないことを明らかにした。今回の研究で、1つの酵素だけでユビキチン化が起こることが明らかになったが、今後、この独特な翻訳後修飾機構の機能的な意味を解明する研究が必要とされる。

10.1038/nature17657

2016年5月12日号 | Vol. 533 No. 7602

スーパー耐性菌が増加する：不十分な衛生設備が抗生物質耐性の伝播を助けている

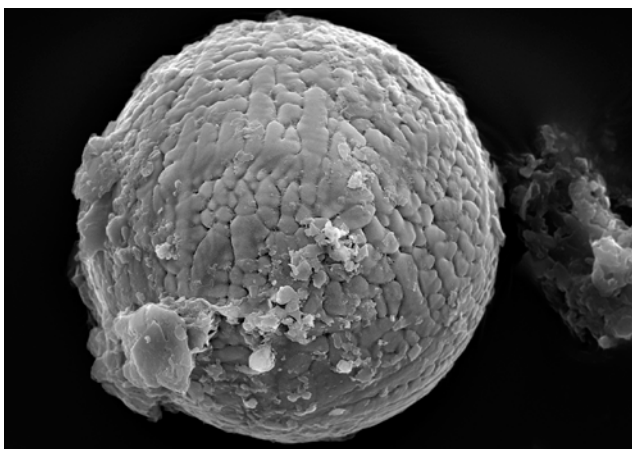
表紙は、ペルーの首都リマ近郊にある掘っ立て小屋ばかりの貧民街、San Juan de Miraflores。抗生物質耐性遺伝子の分布および伝播状態をマッピングすることは、公衆衛生上の優先課題である。G. Dantasらは今回、エルサルバドルの首都サンサルバドルの南35 kmにあり、零細農家が集まっている農村と、ペルーのリマから南西に約15 km離れた砂丘にある貧民街という、ラテンアメリカの2つの低所得コミュニティーを選んで、細菌群集構造と耐性遺伝子交換ネットワークの特徴を調べた。相互につながりのあるヒト糞便（ふんべん）試料と環境試料数百点について機能ゲノミクスとメタゲノム規模の塩基配列解読を行った結果、居住地全域にわたるレジストームはおおむね、生態学的勾配に沿って細菌の系統によって構造化されていることが分かったが、重要な耐性遺伝子はその境界を越えることがあるのも明らかになった。著者らはまた、耐性遺伝子伝播の防止における排泄物管理計画の有用性も評価した。まとめると、今回の研究は多様な環境の全体にわたる抗生物質耐性遺伝子伝播の定量的リスク評価および監視を行うための基礎となるものといえる。

Cover; 10.1038/nature17672

大気科学：始生代の上層大気

初期の地球の大気中の酸素濃度が低かったことを裏付ける証拠の大半は、始生代の下層大気の組成に関連したものである。今回、オーストラリアで27億年前の石灰岩に保存されていた、これまでで最古の化石微小隕石が見つかった。これらの微小隕石は、その組成から、酸素の豊富な大気に侵入する際に融解したとき酸化されたことが示唆されるため、始生代の上層大気との化学的相互作用の記録を保存していると考えられる。

10.1038/nature17678



ANDREW TOMKINS

27億年前の石灰岩から見つかった、60個の微小隕石のうちの1つ。

神経科学：性特異的に再結合する神経ネットワーク

雌雄間の行動の違いの大部分は、胚発生中に性特異的ニューロンが出現するか、あるいは両性が共有するニューロンに性特異的結合が出現して生じると考えられている。今回O. Hobertらは、線虫の一種*Caenorhabditis elegans*の感覚ニューロンが、最初は雄特異的なパターンでも雌雄同体特異的なパターンでも結合するが、その後、性成熟の過程でこれらの結合の特定サブセットの剪定がそれぞれの性で起こり、性特異的な結合パターンを作り出すことを見いだした。著者らはさらに、関連する遺伝的機構とこの再結合過程が行動にもたらす結果の両方を明らかにしている。この遺伝的機構は、実験的に扱いにくい他の動物モデルにも当てはまる可能性が高い。

10.1038/nature17977

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

量子物理学：フェムト秒光パルスを使った準粒子衝突型加速器

大型ハドロン衝突型加速器で行われるような高エネルギー衝突実験は、素粒子についての理解を深めるのに不可欠である。固体では、大きな相互作用によって、励起子（電子−正孔対）、クーパー対、ポーラロンなど、準粒子と呼ばれる新種の素励起が生じる。今回R. Huberらは、超高速光パルスを使って、層状のダイカルコゲナイドである二セレン化タングステンに励起子を生成し、強いテラヘルツ場を使って、電子を加速して正孔と衝突させる準粒子衝突型加速器を開発した。著者らは、生成された高次側波帯放射によって、衝突する波束を追跡できた。この方法は、スピントロニクス、超伝導、光起電力技術などの分野における準粒子のダイナミクスの役割を調べる新たな道を開く可能性がある。 10.1038/nature17958

生物地理学：新世界ザルの初期の移動

南米と北米は約350万年前まで海で隔てられていたが、パナマ地峡の出現によってつながった。それに続いて起こった陸生動物の移動という劇的な出来事は、「南北アメリカ生物大交換（Great American Biotic Interchange）」として知られている。今回、パナマ運河の拡張に伴う新たな発掘で、意外にも、約2100万年前の前期中新世の新世界ザルの化石が発見された。これは、北米大陸で初めて見つかった化石サル類である。この発見は、前期中新世のカリブ海地域では現在考えられているよりも多くの動植物が海を越えて分散できたという説を裏付けている。 10.1038/nature17415

ALDO RINCON

今回見つかったPanamacebusの上顎大臼歯の化石。

有機化学：活性化されていないC–H結合の官能基化

従来、有機合成は、炭素−酸素結合や炭素−ハロゲン結合などの官能基の導入と操作に大きく依存してきた。現在の多くの研究では、有望で有力な代替戦略に重点が置かれており、それは、通常はるかに反応性が低いため官能基化しにくい炭素−水素結合を何らかの方法で修飾しやすくしようとするものである。今回、特定の触媒を用いて部位選択性を制御することによって、分子内に配向基やアンカー基を存在させなくても、活性化されていないC–H結合を選択的に官能基化できることが報告されている。著者らは、二ロジウム触媒を用いて、*n*-アルカンや末端置換*n*-アルキル化合物のジアステレオ選択的かつエナンチオ選択的なC–H官能基化を行った。この反応は、高い収率で進行し、ハロゲン化物やシランやエステルなどの他の官能基を持つ基質でも行うことができる。

10.1038/nature17651

2016年5月19日号 | Vol. 533 No. 7603

尾にある仕掛け：T4バクテリオファージのゲノム注入機械の構造

表紙はT4バクテリオファージの尾部基盤の構造を示しているが、これはポリゴン数を減らす「low-poly」の技法を使いマニュアルで作製した画像である。T4バクテリオファージは、収縮性のある尾部を使ってファージゲノムを宿主である細菌細胞に注入する。この過程の中心となるのが、ファージの尾の末端にある尾部基盤である。N. TaylorとP. Leimanらは今回、構造生物学の離れ業的手法で研究を行い、T4尾部基盤が宿主細胞へ接着する前と後のコンホメーションの原子モデルを低温電子顕微鏡を使って作製し、これらの2つの状態間の移行をもたらす一連の過程を分子レベルで初めて画像化した。尾部基盤と尾部の管の複合体は15種類のタンパク質に由来する145個のポリペプチド鎖からなり、この構造から尾部基盤が宿主の認識とシース（鞘）収縮を連動させる仕組みが明らかになった。尾部基盤の中心的な構成成分全ての構造と編成は広範囲にわたる細菌収縮装置中で保存されており、このような細菌の尾部基盤は同じような機構を使ってシース収縮を開始していると考えられる。

Cover; 10.1038/nature17971

がんゲノミクス：がん細胞株の再評価

がん細胞株を使った薬剤感受性の大規模解析はこれまでに複数報告されており、相反する結果がもたらされている。今回、独立に得られたデータを用いた解析で、今後の研究において主要な実験手法やデータ解析法を考慮すれば、結果の一貫性が達成可能であることが実証された。 10.1038/nature17987

構造生物学：遺伝子転写開始の構造基盤

真核生物での遺伝子転写の開始は、各遺伝子のプロモーターで転写開始前複合体（PIC）の働きによって厳密に制御されている。PICは基本転写因子群とRNAポリメラーゼII（Pol

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

II）からなる大型の多サブユニット複合体で、プロモーターで組み立てられ、Pol IIが間違いなくプロモーターに結合してRNAへの転写のために二本鎖DNAを開裂させる働きをしている。今回、このPol II装置のニア原子分解能での詳細な低温電子顕微鏡構造が、2つの研究グループから報告された。E. Nogalesらは、転写開始の際の主要な段階全てにおけるヒトPICの構造モデルをニア原子レベルの分解能で示した。これらのモデルから、プロモーター融解と転写バブル安定化の過程に関して、機構についての新たな手掛かりが示されただけでなく、二本鎖DNAに結合したPIC構成成分全てのほぼ完全な構造モデルが提案された。P. Cramerらは、酵母の開始複合体について、TFIIH以外の全ての基本転写因子に加えて閉じたプロモーターDNA、またはほどかれたプロモーターDNAのどちらかを含む構造を報告している。この結果から、DNA開裂がTFIIHなしで起こり得ることが示され、DNA開裂と鋳型鎖導入の機構についての知見が得られた。これらの構造は、酵母とヒトの転写開始系の間で構造が高度に保存されていることを明らかにしている。

10.1038/nature17990; 10.1038/nature17970

再生生物学：サンショウウオの肢の前方－後方シグナル

サンショウウオで見られる切断後の肢の再生の特徴のいくつかは発生生物学者を長年悩ませてきた。実験的移植によって前肢と後肢を並置して神経支配させるだけで肢の形成を誘導するのに十分であることが示されているが、関与する機構については不明であった。今回、E. Tanakaらは、繊維芽細胞増殖因子8（FGF8）が重要な前側シグナルであり、後側に局在するsonic hedgehog（SHH）シグナル伝達との共同作用により、非再生状態の組織を誘導して完全な肢を形成させることを明らかにした。 10.1038/nature17972

内分泌学：ニューロテンシンは肥満の要因である

ニューロテンシン（NT）は、小腸の腸内分泌細胞に発現する13個のアミノ酸からなるペプチドで、脂肪摂取に際して放出され、脂肪酸の移行を促進する。NT受容体として、NTR1、NTR2、NTR3の3つが知られている。今回、腸細胞でNTがNTR1およびNTR3を介して下流のAMPK活性を抑制し、脂肪酸の吸収を増加させることが分かった。高脂肪食を摂取させたNT欠損マウスは、野生型の対照マウスとは異なり、肥満、肝臓脂肪症、インスリン抵抗性から防御された。ハエの腸内分泌細胞にNTを発現させると、中腸、脂肪体、エノサイトでの脂質の蓄積が増加し、AMPK活性も抑制されたことから、この経路が保存されていると考えられる。ヒトでは、肥満の場合もインスリン抵抗性の場合も、NTの前駆体であるpro-NTの血漿（けっしょう）レベルが上昇しており、pro-NTのレベルが高いことがその後の肥満のリスクを倍増させることが示された。

10.1038/nature17662

生物工学：二本鎖切断をしないDNA編集

CRISPR/Cas技術はゲノム編集に広く用いられているが、標的DNA塩基配列の二本鎖切断を伴う。この手法を単一ヌクレオチドの改変に用いる場合、しばしばDNAの挿入や欠失（インデル）が起こる。今回、D. Liuらは、このような意図しない変異を回避する方法として、DNA切断を必要としない手法を報告している。この「塩基編集」法では、CRISPR/Cas9とAPOBEC1デアミナーゼからなる合成酵素を用いることで、直接CをT（あるいはGをA）に変換する。また彼らは、望ましい修正が起こる割合を増加させ、インデル形成を著しく抑制する改良についても報告している。 10.1038/nature17946

ウイルス学：ジカウイルスが手ごわい理由

今回、ジカウイルスの3.7 Å分解能での低温電子顕微鏡像がS. Lokらによって得られ、このウイルスが典型的なフラビウイルスの構造を持つことが明らかにされた。近縁のフラビウイルスであるデングウイルスとは対照的に、ジカウイルスは40℃でも熱的に安定であることが分かり、この構造的な安定性がジカウイルスが精液や唾液、尿中で生き残れることの一因なのではないかと著者らは考えている。

10.1038/nature17994

2016年5月26日号 | Vol. 533 No. 7604

ミーアキャットは比較好き：ミーアキャットの群れでは競争的成長によって「社会的序列」が維持されている

ミーアキャットは小型の社会性肉食動物であり、集団ごとに1対の優位なペアが繁殖を独占するが、その仔（こ）はグループの全ての構成員によって養育される。繁殖の権利をめぐる競争は激しく、社会的階層構造内の個体の位置付けは個体のサイズと体重に依存して決まる。E. Huchardらは今回、カラハリ砂漠に生息する野生ミーアキャット自然個体群について調べ、構成メンバーは絶えず互いの品定めをして、自らのサイズ、つまり社会的地位に関して「駆け出し」のより若い個体に追い越されないようにしていることを明らかにした。群れ

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

の頂点に立ったミーアキャットは、さらに成長を加速させ、最大サイズのライバルよりも大きなサイズと重い体重を確保できるようにスパートする。研究チームは、競争リスクに対する同じような応答が、家畜や霊長類などの他の社会性哺乳類でも起こっている可能性を示唆している。

Cover; 10.1038/nature17986

がん：ギャップ結合形成阻害剤による転移の減少

脳転移に対する新規治療法の開発では、転移機構についての知見の不足が妨げとなっている。今回、浸潤性の乳がんや肺がんの細胞が、本来なら保護的に働く脳アストロサイトネットワークに加わって転移を促進させることが報告された。腫瘍細胞はギャップ結合を確立し、それによってアストロサイトでの自然免疫応答シグナル伝達を活性化させ、アストロサイトは次いで転移性増殖と化学療法耐性獲得を助けるような因子を分泌するようになる。ギャップ結合機能阻害剤のメクロフェナム酸やトナベルサットはこのパラクリンループを中断し、実験的脳転移の増殖を減弱させるので、このような薬剤は臨床で有用となる可能性がある。 10.1038/nature18628

大気科学：清浄な空気中でのエアロゾル粒子の形成

大気中のエアロゾルが雲や気候システムの放射強制力に及ぼす影響は、まだよく分かっていない。大気中の蒸気からのエアロゾル粒子の核生成は、硫酸が存在しなければほとんど進行しないと考えられている。今回の2報の論文では、高酸化分子（HOM）が新たな粒子の形成と成長を促進させるというこれまで認められていなかった役割を果たしており、汚染がない場合には、本質的にこうした機構でエアロゾルが生成されることが示されている。J. Kirkbyらは、CERNのCLOUDチャンバーにおいて、大気関連の条件の下で硫酸が存在しない場合に、HOMのイオン誘発核生成の結果としてエアロゾル粒子が形成され得ることを示している。また、J. Tröstlらは、同じくCERNのCLOUDチャンバーにおいて、大気条件下で硫酸が存在しない場合に、核生成した有機物粒子の初期成長における有機物蒸気の役割を調べ、初期成長を駆動する有機物蒸気は極めて揮発性が低いことを見いだしている。粒子サイズが大きくなると、その後の成長は主に、揮発性がやや高くより豊富に存在する有機物蒸気によって起こる。

10.1038/nature17953; 10.1038/nature18271

進化論：ショウジョウバエの精子が巨大な理由

ショウジョウバエの雄は、おそらく知られている中で最も極端な性的装飾を備えている。体長がせいぜい3 mmほどであるにもかかわらず、精子の長さが5 cmを超えることもあるからだ。しかし、性選択を受けている雄は、貴重な資源を少数の巨大精子の生産に投入するのではなく小型の精子を多数作ると考えられるため、こうしたショウジョウバエの巨大精子の存在からは矛盾が生じる。今回S. Pitnickらは、「優良」遺伝子と「ランナウェイ」過程の両方がこの矛盾の解決に寄与することを明らかにした。まず、精子の生産は雄の状態と関係しており、質の高い雄のみが、高コストの巨大精子を生産できる資源を持っている。しかし、これは雌がある程度加担しなければ機能しないと考えられる。つまり、雌が大きな受精嚢（のう）を備えれば、そこにすっぽり収まる大型の精子が、別の交尾で注入された小さな精子を排除できるので競争的に有利になるはずである。精子の長さは、ランナウェイ説の動態のような仕組みで受精嚢（のう）の長さと共進化している。

10.1038/nature18005

マイクロバイオーム：ヒト腸内細菌相のメタゲノム解析

ヒトの腸内細菌相を構成する細菌はおそらく何百種にも上る。その大半は「培養不可能」と見なされ、これまで実験的に単離されたことはなかった。今回T. Lawleyらは、表現型標的培養法（targeted phenotypic culturing）を大規模な全ゲノム塩基配列解読、系統発生解析、数理モデル作製とを組み合わせた新規な手法を使って、ヒト腸内微生物相のかなりの部分を培養した。さらに、健康なヒトの糞便試料に対してこの方法を適用し、137種の細菌が純粋培養として単離された。そのうち45種は、新種である可能性がある。単離された細菌の科の半数以上が、宿主から宿主への伝播に特化した回復力の強い胞子を形成することも分かった。今回の結果により、表現型に基づく研究が、腸内微生物相が健康や病気に果たす役割の解明に役立つことが実証された。 10.1038/nature17645

免疫学：CD4陽性T細胞は神経組織への抗体の移行を可能にする

飯島則文（いいじまのりふみ）と岩崎明子（いわさきあきこ）（米国エール大学医学系大学院）は今回、性器ヘルペス感染のマウスモデルを使って、関門によって保護されている組織内での抗体による防御の機構について調べ、単純ヘルペスウイルス2型の感染に応答して抗体が神経組織へ移行するには、インターフェロンγを分泌するCD4陽性ヘルパーT細胞が必要であることを見いだした。これらの結果は、CD4陽性T細胞には、抗体を感染局所へ動員し、そこでウイルスの拡散を制限するのを助けるというこれまで認識されていなかった役割があることを示している。

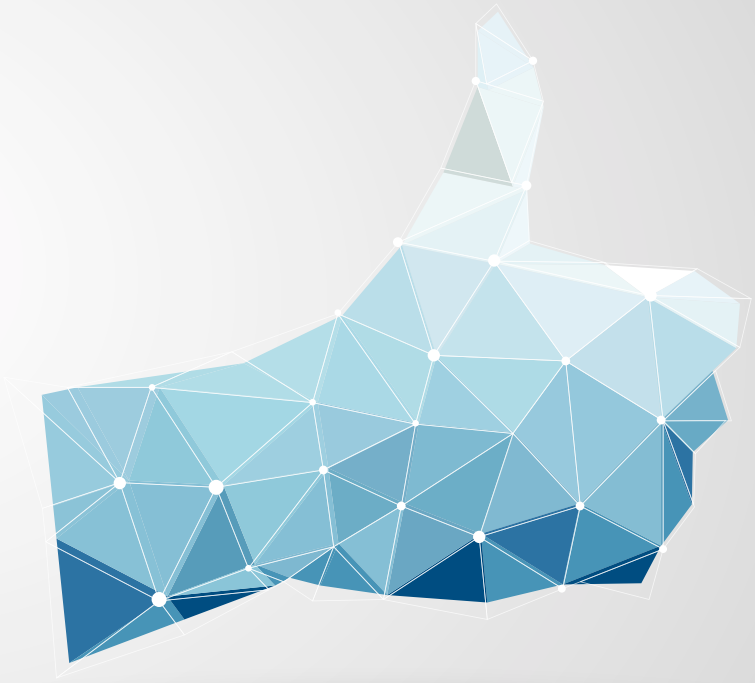
10.1038/nature17979

©2016 Nature Japan K.K. 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!

SPRINGER NATURE

EDITOR'S NOTE

「加齢による顔のしわやたるみを消すことができたら」。この願いを叶える、透明な「第二の皮膚」が開発されました（2ページ「たるんだ肌を若返らせる薄膜」）。化粧の要領で皮膚にポリマーと触媒を重ね塗りすると、透明な膜ができあがり、24時間、肌の弾力を保てるそうです。外科手術なしで補正という手軽さも魅力ですが、日焼け止めや乾燥肌・皮膚疾患の治療への応用も検討中だそうです。販売後は大きな話題を呼ぶことでしょう。

「アンチエイジング」は今や、大きな経済的市場を形成しています。老化の仕組みが科学的に解明され始めたのは1980年代で、現在では遺伝子レベルでも研究が進み、老化は科学的エビデンスに基づいて制御・予防・治療する時代に突入しています（3月号「炎症は老化マウスの健康維持に役立つ」（nature.asia/28Ouxz0）および4月号「老化細胞を除去したマウスは長生き」（nature.asia/1QiZLq2））。また、小誌1月号「老化を制御し、予防する（今井眞一郎氏）」（nature.asia/28LCDot）でも取り上げたNAD^{+}合成の中間代謝産物NMN（ニコチナミド・モノヌクレオチド）は、近く、その老化抑制効果がヒトで試験されるとのニュースも飛び込んできました。今後の展開に期待が膨らみます。 MI

「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　7月号
平成28年7月1日発行 第13巻 第7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

SPRINGER NATURE