

nature ダイジェスト

科学が深まる、世界が広がる

08
2016

ヒト胚研究、ついに未知領域へ

- ▶ 02 イヌの家畜化に新説
- ▶ 18 免疫を回避するがんの特徴解明
- ▶ 27 サンショウウオ肢再生の仕組み
- ▶ 06 FROM 日経サイエンス
皮膚にくっつく日焼け止め

柳沢正史

“ねむけ”の謎を解明したい

(後編)

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学研究機構 (IIS) 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。

NAOYUKI INOMATA

大学院時代に血管収縮因子エンドセリンを発見した柳沢正史・筑波大学IIS機構長。この業績がノーベル賞科学者のジョン・ベーン博士により *Nature* 1990年12月27日号 News & Views で紹介されたことがきっかけで、米国テキサス大学のテニュアの准教授としてスカウトされ、翌年渡米。エンドセリン研究が一息つき、新たにオーファン受容体のリガンド探しに挑んだところ、^{さくらいたけし} 櫻井武博士とともに脳内の神経ペプチド「オレキシン」を発見する。

テキサス大学ではオレキシンを発見

この記事がきっかけでテキサス大学に引き抜かれたのですか。
柳沢：テニュアの准教授という地位が与えられ、ハワード・ヒューズ医学研究所の准研究員にも同時に採用されました。ただ、私の渡米手続きに時間がかかり、また真崎先生が京都大学に移られた時でもあって、私も京都の研究室立ち上げに1年ほど汗を流しました。

テキサス大学の研究環境はいかがでしたか。

何もないところから自由にやれと言われました。フロアの両隣は、その後ノーベル賞受賞者となるトーマス・スードフ (Thomas Südhof) とブルース・ボイトラー (Bruce Beutler) の研究室だったので、びっくりです。当時の日本では考えられないような素晴らしい環境でした。エンドセリン関係の仕事を進め、94年には *Cell* に4報も出すことができました。

この頃、エンドセリン研究の中心が臨床応用へと急速に移行しつつありました。実際、2001年には米国で最初のエンドセリン受容体拮抗薬が肺高血圧症の治療薬として承認されています。それに私自身も、十分に取り組んだので別

ウェブサイトにて記事全文をご覧ください。

nature.asia/nature-interview



のことを始めたいと思っていました。

そこで新たに、オーファン受容体（リガンドが未同定の受容体の総称）のリガンド探しを始めたのです。医薬に結びつく可能性が高いと考えてのことです。ちょうど櫻井武さんがポスドクとしてテキサスに来ることになり、一緒に発見したのが、脳内のペプチド性神経伝達物質であるオレキシンです。

これは脳の中にある物質ですね。

そうです。ただ、新しい活性物質は精製できたけど、初めのうちは、その生理的機能が何なのか、全く分かりませんでした。やがて、その産生細胞が視床下部という食欲や体重調節に関与する脳の場所にもみ存在することが分かり、古代ギリシャ語の「食欲・欲望」を意味する orexis に因んでオレキシンと命名しました。実際、オレキシンを急性投与すると摂食量が増え、空腹なマウスではオレキシン産生量が上昇していました。

オレキシンは食欲に関係するのですか。

状況証拠からは、そう思ったのです。しかしノックアウトマウスを作って観察してみると、オレキシンがなくても食べる量はそんなに減らない。むしろ、実験条件によってはマウスは太り気味なのです。はっきりした形質が見つからなくて困った挙げ句に、マウスは夜行性動物なので、夜間の摂食行動の詳細をビデオ撮影してみたのです。それが発見につながりました。急に活動を停止して倒れ込むといった異常な行動を示すのです。詳しく調べてみると、ナルコレプシーという睡眠覚醒障害でした。

先生は常に病気との関係を気にかけられるようですね。

オレキシンと受容体の結合を妨げる化合物は、一昨年、不眠症治療薬として認可されました。逆にオレキシン受容体を活性化させれば、覚醒の維持を助ける薬になるはずです。私たちはナルコレプシー治療薬となり得る化合物の探索にも取り組んでいます。

睡眠研究の世界拠点を構築

ところで現在は、筑波大学 国際統合睡眠医科学研究機構 (IIS; 茨城県つくば市) の機構長として、研究をされる

だけでなく、研究を計画・管理・運営する立場でもいらっしゃると思いますが……。

2012年に文部科学省の世界トップレベル研究拠点プログラム (WPI) のもとで発足したのですが、申請時に、私は24年間米国にいたので「アメリカ的にやります」と宣言して、その通りに実行してきています。ですから IIS は極めて米国式な組織になっています。例えば、研究者の階層が基本的に2段階だけで、PI (principal investigator: 註) とそれ以外。私も PI のひとりです。それから、建物自体も米国的です。設計は、研究所を得意とするアメリカで修業したデザイナーに頼みました。

研究者を選ぶ基準は何かお持ちですか。

それはもう、研究所としては人選が一番大切なので、いい研究者を一生懸命探しています。最先端の基礎睡眠学の研究者で日本に来てくれる人を、必死に集めているつもりです。

睡眠の基本的な謎を解明したい

これから明らかにしていきたいことは？

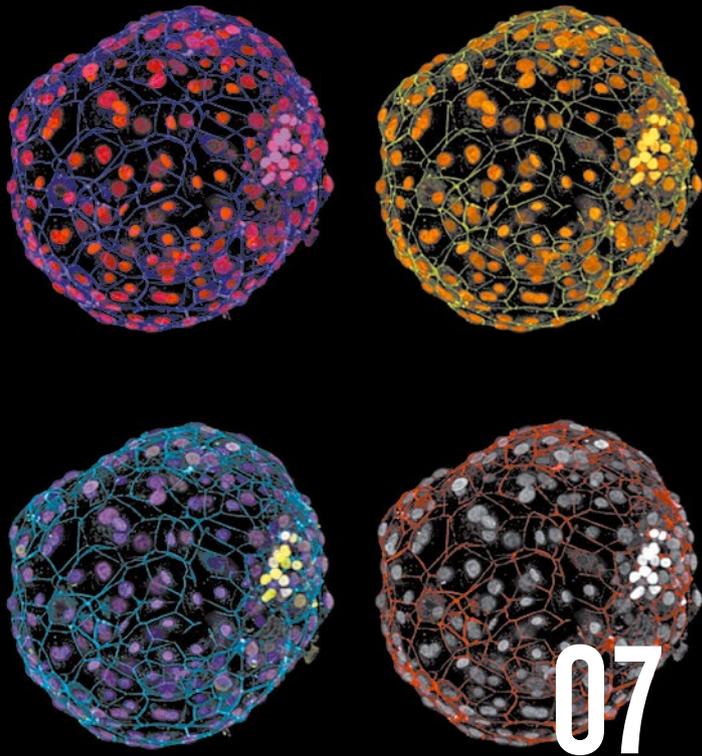
基礎睡眠学の根本問題は2つあると思います。1つは、そもそも動物はなぜ眠らなければならないか、という謎です。これは哲学的な問いかけでもあり、どんな科学的アプローチがあり得るのか、探っている段階です。

もう1つは睡眠の調節メカニズムで、僕自身はこちらの方に興味を持っています。例えば、日々の睡眠量は動物種によって異なります。どのような神経メカニズムによって睡眠量が一定に保たれているかは不明です。言い換えると、“ねむけ”の神経科学的な実体・仕組みを解明したいのです。いま、8,000匹ものマウスをスクリーニングして、覚醒系そのものは正常なのに、睡眠量が異常に増えている系統とその遺伝子をつかまえたところ。これが“ねむけ”とは何かを知る突破口になるのではないかと考えています。

大変に興味深いお話をありがとうございました。

聞き手は餌取章男 (科学ジャーナリスト)

註: ここでの PI とは、教授・独立准教授・主任研究員など、独立して研究室を運営できる地位にある研究者のこと。



ALESSIA DEGLINCERTI/GIST CROFT/ALI H. BRIVANLOU

NEWS IN FOCUS

ヒト胚の体外培養 で最長記録達成

新しい培養法が開発され、受精後 13 日間、培養皿でヒト胚発生が観察された。この成果は、不妊治療の助けになると期待されるだけでなく、ヒトの初期発生がいまだに謎の多い事象であることを改めて認識させるものとなった。「14 日ルール」の撤廃に議論が及びそうだ。

NEWS IN FOCUS

03 自然界の 5 番目の力を発見？

ハンガリーの研究所で原子核の放射性崩壊の異常が観測された。5 番目の新たな力の存在を示していると話題に。

05 デンキウナギの跳躍アタック

デンキウナギは、水上から近づいてきた敵に対し、水から飛び出して直接電撃を与えることが明らかになった。

10 知性の指標を探す遺伝子バリエーション 研究に賛否両論

就学年数の DNA マーカーが発表された。無意味という批判の一方、社会科学ではこの手法に注目が集まりそうだ。

12 ミトコンドリア置換に治療効果がない 可能性も？

ドナー卵細胞への核移植時に持ち込まれた少量の異常ミトコンドリアが、発生過程で増えてしまう可能性が示唆された。

nature ダイジェスト

#08

AUGUST 2016

www.nature.com/naturedigest

2016 年 8 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: UISMMOLINA/ISTOCK/GETTY IMAGES PLUS/GETTY

14 イタリアのオリーブ病害、封じ込めへ

地元農家の反対や、研究者と行政関係者に対する嫌疑で遅れていた病原菌封じ込め計画に、ようやくゴーサインが出た。

16 セシウム使用中止の圧力に苦悩する生物学者たち

医学生物学系の研究者が何十年にもわたって使用してきたγ線照射装置をX線照射装置で代替しようという動きが各国で進んでいる。セシウム 137 の盗難が懸念されているのだ。

NEWS & VIEWS

27 肢再生に欠かせないシグナルの連携プレー

有尾類はさまざまな器官を元通りに再生できる。長年不明であったこの仕組みの詳細が、ようやく明らかになった。

29 ブラックホールは老いた銀河を操る

星の材料がありながら星を作らない年老いた銀河について、早期型銀河 Akira の観測で重要な手掛かりが得られた。

NEWS SCAN

06 皮膚にくっつく日焼け止め 飛んで火に入らぬ街の虫

EDITORIAL

32 博士研究員の給与引き上げを機に改革推進を

HIGHLIGHTS

33 2016年6/2～6/30号



02

NEWS IN FOCUS

イヌは2度生まれた

人類の親友であるイヌは、東アジアと西ユーラシアで、それぞれのオオカミ集団から家畜化された可能性が示された。

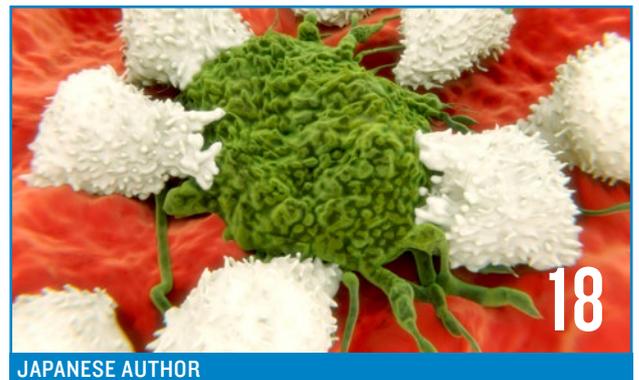


22

NEWS FEATURE

「再現性の危機」はあるか？

再現できない論文について、研究者はどう考え、どんな対策をとっているのだろう。独自調査で、再現性の危機の姿が見えてきた。



18

JAPANESE AUTHOR

免疫から逃れるがん特有のゲノム異常発見

これまでに報告のない型のゲノム異常をがんの免疫チェックポイント PD-L1 に見出した小川誠司氏と片岡圭亮氏に話を伺った。



研究チームが作成したイヌの系統樹では、「サーロス・ウルフホンド」とその他のイヌの間に深い分岐がある。サーロス・ウルフホンドは、ジャーマン・シェパードと家畜化したオオカミとの交配によって1930年代にオランダで作出された犬種だ。

イヌは2度生まれた

人類の親友であるイヌは、東アジアと西ユーラシアで、それぞれ別のオオカミ集団から家畜化された可能性がある。

Science 2016年6月3日号で発表された論文によると、イヌはオオカミから1度ではなく2度家畜化されたようだ¹。古代と現代のイヌとオオカミの遺伝子解析から、イヌの起源をめぐる長年の論争が新たな展開を見せ始めた。

イヌのDNAは、これまでも複数の研究チームによって調べられている。それらの結論は、イヌの起源は、遅くとも1万年前、もしかすると4万年も前に1度だけオオカミから家畜化されたと考えられるという点では一致していた。だが、家畜化が起きた場所については、中央アジアか東アジアとする

説と欧州とする説があった²⁻⁵。今回の研究は、古代犬のゲノムに関するこれまでで最も包括的な解析である。

論文の共著者であるオックスフォード大学(英国)の進化遺伝学者Laurent Frantzは、「最初のイヌがいつ、どこで現れたのかを知りたいと思ったことが、この研究の動機です」と言う。

Frantzらは、欧州の1万4000～3000年前の古代犬59頭のミトコンドリアDNA配列を解読した他、アイルランドのニューグレンジと呼ばれる先史時代の石室墓から見つかった4800年前のイヌ1頭の全ゲノム配列も決定

した。その後、これらの古代犬のゲノムを、西ユーラシアと東アジアのオオカミや現代犬のゲノムと比較した。比較の対象となった現代犬には、雑種その他、サモエド(シベリア原産の長毛のそり犬)からチャー・ペイ(中国原産の体にしわがある中型犬)に至るまで48犬種605頭が含まれている。

2つの分岐

研究チームの系統解析(イヌの系統樹を再構築しようとする試み)から、イヌの系統樹には2つの分岐があることが明らかになった。最も深い分岐は、現代犬「サーロス・ウルフホンド」とその他のイヌの間にあり、これは予想どおりだった。サーロス・ウルフホンドは、ジャーマン・シェパードと家畜化したオオカミとの交配によって1930年代にオランダで作出された「狼犬」であるからだ。

より興味深いのは、東アジアのイヌと西ユーラシアのイヌの間にある、約1万4000～6400年前に生じたと考えられる分岐である。著者らによると、この時期は欧州と東アジアで既知の最初のイヌが出現してから数千年後に当たるといふ。シベリアン・ハスキーやグリーンランド・ドッグ(グリーンランド原産のそり犬)などの現代犬種は、両方の地域に祖先を持つようだ。

科学者たちは、この分岐は、別々のオオカミ集団が2カ所で家畜化されたことによるものではないかと考えている。Frantzは、「まだ確定したわけではなく、さらなる情報が必要ですが、遺伝学と考古学の知見を考え合わせると、イヌには2つの起源があると考えられます」と話す。

西ユーラシアと東アジアの間の地域に古代犬が生息していたことを示す考

古学的証拠がないという事実は、研究チームの仮説の裏付けとなる。また、アジアのイヌは人類と一緒に欧州に移動して、より古い犬種に競り勝ち、部分的に置き換わった可能性があるというFrantzは言う。

イヌの起源から人類の歴史へ

コーネル大学獣医学部（米国ニューヨーク州イサカ）の遺伝学者Adam Boykoは、イヌが別々の地域で2回家畜化されたという仮説には納得していないが、「仮説としては興味深い」と言う。彼は、この仮説を検証するために、ニューグレンジの標本など初期のイヌのDNAをもっと多く収集して配列を

決定する必要があると主張する。

科学者たちは、今後も古代犬のゲノムの配列決定を進めて、イヌの起源を解明したいと考えている。ハーバード大学医学系大学院（米国マサチューセッツ州ボストン）の遺伝学者Pontus Skoglundは、ニューグレンジの標本は、将来の遺伝学研究のデータ点の1つになるだろうと話す。「これからエキサイティングな時代がやってくるでしょう」。

彼は、現代犬の進化をめぐる詳細を明らかにすることは、人類の過去を垣間見ることでありと考えている。人類は、畑を持って定住農業を始める前からイヌを飼っていた。「イヌの家畜化が興味深いのは、人類にとって最も

早期の大きな文化的革新の1つであるからです」とSkoglund。「イヌの起源を探ることで、古代人の文化的能力について知ることができるのです」。

（翻訳：三枝小夜子）

Ancient genomes suggest dual origin for modern dogs

doi: 10.1038/nature.2016.20027

2016.6.2 (Published online)

Bethany Augliere

1. Frantz, L. A. F. et al. *Science* **352**, 1228–1231 (2016).
2. Freedman, A. H. et al. *PLoS Genet.* **10**, e1004016 (2014).
3. Thalmann, O. et al. *Science* **342**, 871–874 (2013).
4. Shannon, L. M. et al. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **112**, 13639–13644 (2015).
5. Wang, G.D. et al. *Cell Res.* **26**, 21–33 (2016).

自然界の5番目の力を発見？

ハンガリーの研究所で原子核の放射性崩壊の異常が観測され、理論物理学者らは5番目の新たな力の存在を示している可能性があると分析した。

ハンガリーの研究所で行われた実験で、不安定原子核の放射性崩壊における異常（理論から予測される値とのずれ）が高い有意性で観測され、理論物理学者たちは、未知の新粒子が媒介する、自然界の5番目の力の存在を示している可能性があるという指摘した。今後、世界各地の研究所でこの結果を確認する実験が行われる予定だ。

実験を行ったのはハンガリー科学アカデミー原子核研究所（デブレツェン）のAttila Krasznahorkayらで、彼らは以

前に見つかった異常を改めて詳しく調べた結果、この異常は電子のわずかに34倍の質量の未知の軽いボソン（ボース粒子）が存在する可能性を示唆していると結論した。彼らは実験結果を報告する論文を2015年4月にarXivプレプリントサーバーに投稿し、論文は2016年1月に*Physical Review Letters*にも掲載された¹。しかし、大多数の物理学者はこれらの発表に目を留めなかった。

2016年4月25日、カリフォルニア大学アーバイン校（米国）の理論物理

学者Jonathan Fengらのグループが、Krasznahorkayらの実験データはこれまでの実験結果と矛盾せず、5番目の基本的な力の存在を示しているのかもしれないと結論した独自の分析結果をarXivに投稿した²。この結果、より多くの物理学者がKrasznahorkayらの発見に注目するようになった。Fengは「私たちは、埋もれかけていた研究成果に光を当てたのです」と話す。

投稿の4日後、Fengの共同研究者らは、SLAC国立加速器研究所（米国カリフォルニア州メンロパーク）で開かれた研究会でこの成果を報告した。トマス・ジェファーソン国立加速器施設（米国バージニア州ニューポートニューズ）の物理学者Bogdan Wojtsekhowskiは「研究会に参加した研究者たちは懐疑的でしたが、Fengらの仮説に興味もしていました。多くの参加者たちが、この仮説を検証する方法について考えているところです」と話す。

新たな力の探索

物理学で知られている基本的な力は現在、重力、電磁気力、弱い力、強い力の4つだ。5番目の力の存在を示唆する報告はこれまでもあったが、いずれもまだ確認されていない。宇宙に存在する物質の80%以上を占めると考えられている目に見えない物質、ダークマター（暗黒物質）は、素粒子物理学の標準模型では説明できないため、未知の新たな力と粒子を探す研究はこの10年間増え続けている。理論物理学者たちは、電磁気力を伝える従来の光子に相当する「ダーク光子」など、さまざまな新粒子を提案してきた。

Krasznahorkayによると、彼らの研究グループはダーク光子の証拠を探していたという。彼らは、リチウム7の薄い標的に陽子を衝突させ、励起した不安定なベリリウム8原子核を作る実験を行った。不安定なベリリウム8原子核は安定な基底状態に戻る際に電子・陽電子対を作ることがある。標準模型によると、電子と陽電子の飛び出す方向のなす角度が開くにつれて、観測される電子・陽電子対の数は減少するはずだ。しかし、放出される電子・陽電子対の数を角度に対してプロットすると、約140度で対の数の隆起（増加）が見られ、角度がさらに大きくなると再び減少したと研究チームは報告した。

17MeVの新粒子

「この隆起は、不安定なベリリウム8原子核のごく一部が、その余分なエネルギーで新粒子を作り出し、この新粒子が電子・陽電子対に崩壊したことを示す強力な証拠です」とKrasznahorkayは話す。彼らは、新粒子の質量を約17メガ電子ボルト（MeV）と推定した。

「私たちはこの実験結果にとっても自信

を持っています。この3年間で実験の検証を数回繰り返し、考えられるあらゆる誤りの原因を取り除きました」とKrasznahorkayは話す。何も異常なことが起きていないのに今回のような極端な異常を示す結果が得られる確率は約2000億分の1だと研究チームは報告した。

Fengらは、17MeV粒子はダーク光子ではないとみている。彼らは今回の異常を分析し、これまでの実験結果とも矛盾しない性質を持つ粒子を検討した結果、特殊な性質を持つ新粒子であると結論し、その粒子を「プロトフォビックXボソン」と名付けた。この粒子は力を伝えるボソンだが、その力が働く距離は原子核の大きさの数倍と短い。この粒子は通常の電子やクォークと弱く結合（相互作用）するが、陽子（プロトン）との結合は中性子との結合に比べて弱いという特徴がある。Fengは「私たちは現在、他の粒子も調べていますが、プロトフォビックボソンであるというのが最もすっきりした説明です」と話す。

世界各地で確認実験

マサチューセッツ工科大学（MIT；米国ケンブリッジ）の理論物理学者Jesse Thalerは「Fengらが提案した新粒子は非常に変わった結合をするもので、私はそのような粒子は存在しないのではないかと考えています。この粒子は、私が自由に標準模型を拡大することを許されたなら、まっさきに標準模型につけ加えるものではないことは確かです。しかし、Fengらの提案には注目しています。私たちは、目に見える宇宙を超える物理現象を初めて垣間見たのかもしれない」と話す。

17MeV粒子が本当に存在するか分

かるまで、長くはかからないはずだ。トマス・ジェファーソン国立加速器施設で進んでいるDarkLight実験は、電子ビームを水素ガス標的に衝突させることにより、10～100MeVの質量を持つダーク光子を探すことを目的にデザインされている（*Nature*ダイジェスト2012年7月号「暗黒世界の『力』を探る素粒子実験」参照）。実験計画のスポンサーであるMITの物理学者Richard Milnerは「今回の結果を踏まえ、DarkLight実験は17MeV領域を優先的に狙うことになりました。約1年以内で、提案された粒子を見つけるか、その粒子と通常の物質との結合に厳しい制限を設けることができると思います」と話す。

スイス・ジュネーブ近郊にある欧州原子核共同研究機関（CERN）の大型ハドロン衝突型加速器（LHC）のLHCb実験でも今後、提案されたボソンの探索が行われるだろう。LHCb実験はクォーク・反クォーク崩壊を調べる。この他にも陽電子を固定標的に衝突させる実験が、イタリア・ローマに近い原子核物理学国立研究所（INFN）所属フラスカーティ国立研究所（2018年に開始予定）と、ロシアのノボシビルスクにあるブドカー原子核物理学研究所（BINP）で行われる。

（翻訳：新庄直樹）

Has a Hungarian physics lab found a fifth force of nature?

doi: 10.1038/nature.2016.19957
2016.5.25 (Published online)

Edwin Cartlidge

1. Krasznahorkay, A. J. *et al. Physical Review Letters* **116**, 042501 (2016).
2. Feng, J. L. *et al. Preprint at* <http://arxiv.org/abs/1604.07411> (2016).

デンキウナギの跳躍アタック

デンキウナギは、水上から近づいてきた敵に対し、水から飛び出し直接電撃を与えることが明らかになった。

デンキウナギ(*Electrophorus electricus*)がいる水槽の中に、作り物のワニの頭部を上から差し入れると、デンキウナギは体を水面から高く持ち上げ、ワニの頭部に体を直接押し当てて強烈な電撃をお見舞いする。デンキウナギが水上の敵にどのように立ち向かうかを視覚的に示したこの衝撃的な動画は、*Proceedings of the National Academy of Sciences* 2016年6月21日号に掲載された論文¹に付随して公開された。科学論文に添えられる動画には目を見張るものが多いが、今回の動画は中でもとりわけ奇妙なものといえよう。

今回の論文の単独著者であるバンダービルト大学(米国テネシー州ナッシュビル)の生物学者Kenneth Cataniaは、デンキウナギを使って別の実験をしていたときに、初めてこの行動を目撃したという。デンキウナギを水槽の外に出そうと、枠が金属でできたすくい網を近づけたところ、ウナギが水面から高く伸び上がり網を攻撃したのだ。彼は今回、炭素棒やアルミ板を攻撃させることで、デンキウナギのこの特異な行動を分析した。動画はそのデモンストラーションで、プラスチック製のワニの頭部にはLEDが多数埋め込まれており、デンキウナギの放電をLEDの点滅によって確認することができる。

デンキウナギは、水上で敵に直接接触することで、水中にいるときよりも強



烈な電気ショックを与えることができる。また、陽極に当たる頭部を水上に高く持ち上げれば上げるほど、電圧と電流は共に著しく高くなるという。

Cataniaによれば、この現象が科学論文として報告されたのは今回が初めてだが、その行動自体は今から200年以上前に、プロイセンの探検家で博物学者のアレクサンダー・フォン・フンボルトによって目撃されていたという。実際、1807年に出版された彼の報告書²には、南米の先住民によるデンキウナギ漁の様子が詳細に記されており、デンキウナギのいる沼に数頭の馬を追い込み、ウナギに馬を攻撃させてから、放電し尽くして弱ったウナギを安全に捕まえていた、とある。しかし、その後これを裏付けるような科学的な報告はなく、この記述を信じる人はほとんどいなかった。今回のCataniaの論文は、フンボルトの描写が正しかったことの証明になったのである。

歴史的な「跳躍」

テキサス大学オースティン校(米国)で発電魚の研究をしているHarold Zakonは、今回の研究は科学史と実験科学の魅力的な融合だと言う。「Cataniaは、水槽から飛び上がるデンキウナギを見てフンボルトの記述を思い出し、実験でその詳細を明らかにしました。まさに彼の研究自体が、見事な跳躍を果たしたのです」。

Cataniaは、この数年で、デンキウナギの生態における放電の役割を次々と明らかにしており、そこから、この魚が電気を発するだけの単純な巨大魚ではなく、より高度で複雑な生き物であることが分かってきた、と語る。2014年と2015年に話題になった彼の研究によれば、デンキウナギは、身を潜めている獲物を大きく痙攣させて居場所を明らかにさせたり、スタンガンのように獲物の筋肉を動かなくさせたり、高速で泳ぐ獲物の位置を正確に探知したりするのに放電を利用しているらしい^{3,4}。

Cataniaは、次に何を研究するかはまだ決めていないが、デンキウナギには、いまだ解明されていない最大の謎が1つ残っている、と続ける。電撃で獲物や敵を仕留める際に、デンキウナギがどのようにして自らの感電を防いでいるのか、諸説あるものの、本当の理由はまだ誰も知らないのだ。 ■

(翻訳：三枝小夜子)

Electric eels leap from water in shock video

doi: 10.1038/nature.2016.20038
2016.6.6 (Published online)

Laurence Denis

1. Catania, K. C. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1604009113> (2016).
2. von Humboldt, A. *Ann. Phys.* **25**, 34–43 (1807).
3. Catania, K. *Science* **346**, 1231–1234 (2014).
4. Catania, K. C. *Nature Commun.* **6**, 8638 (2015).

皮膚にくっつく日焼け止め

血流に混入する心配のないナノ製剤

夏の強い日差しの下、日焼け止めに塗っておくとひどいやけどを防止できるが、こうしたスプレーやローションに共通して含まれる成分の中には皮膚に浸透して血流に入るものがある。これが何らかの危険を生じるかどうかは定かでないものの、エール大学（米国）の皮膚科医 Michael Girardi は、代替成分を開発する価値はあると考えている。彼は同大学の生物工学科と共同で、化学物質を皮膚の表面にとどめておくように設計した日焼け止め剤を開発した。

日焼け止め剤で日光の危険な紫外線を吸収している成分は一般に有機分子だ（これに対し太陽光線を遮断するタイプの場合は金属酸化物）。これらの吸収分子が人体に直接害を及ぼすという証拠はない。だが、一部がホルモン受容体に結びつく場合があることを動物実験や培養細胞で示した研究が少数ながらある。この結果は、人体の内分泌系が乱される可能性を示唆している。つまり、生殖などの機能を調節するホルモンの流れが乱されるかもしれない。

ナノカプセルに封入

Girardi らは皮膚に浸透しない日焼け止めに開発すべく、「パディメート0」という一般的な紫外線吸収分子を、皮膚細胞のタンパク質に結合する生分解性ポリマーのナノカプセルに封入した。このナノ粒子は皮膚に水をかけても皮膚細胞にくっついたままで、タオルでぬぐうと取れる。この新しい製剤はパディメート0を用いた在来の日焼け止めと全く同じように、紫外線からマウスの皮膚を保護した。2015年9月に *Nature Materials* に報告。

米国立がん研究所の皮膚科学者 Kenneth Kraemer は、この結果に感じ入っている。「日焼け止めが血流に入り込むリスクを最小限に抑えられるというのは、おそらく良いことです」と言う。だが、この製剤が商品化されてビーチバッグにお目見えするまでにはまだ時間がかかる。Girardi は今夏、約25人を対象にパイロット試験を実施し、このナノ日焼け止め剤のさまざまな濃度における日焼け止め指数（SPF）を測る予定だ。

ところで、日焼けやしわ、がんにつながる恐れのある紫外線ダメージを避けるという点で、当面はどんな日焼け止めでも何も付けないよりはましだ。この点もお忘れなく。■

（翻訳協力：鐘田和彦）

飛んで火に入らぬ街の虫

都市部の蛾は街灯を避けるように進化した
だが、この適応は本当に有益なのか？

「飛んで火に入る夏の虫」ということわざが廃れるかもしれない。 *Biology Letters* に掲載された最近の研究によると、夜でも光にあふれて明るい都市部では、一部の蛾が人工光の誘惑に対する耐性を進化させたという。

チューリヒ大学（スイス）の進化生物学者 Florian Altermatt は、大学院生の時、街灯に集まる夜行性昆虫の数を記録した。「どの種の昆虫が光に集まるのかを知るのが最大の目的だったのですが、調べているうちに、都市では光に寄ってくる虫の種類が少ないことに気付いたのです」と当時を振り返る。

博士論文の研究を優先させるため、このデータは棚上げになったが、都市の昆虫が光の誘惑に鈍感になったのだろうかという疑問は頭から離れなかった。5年後、彼はバーゼル大学（スイス）の環境科学者 Dieter Ebert と共に正式に調べることにした。

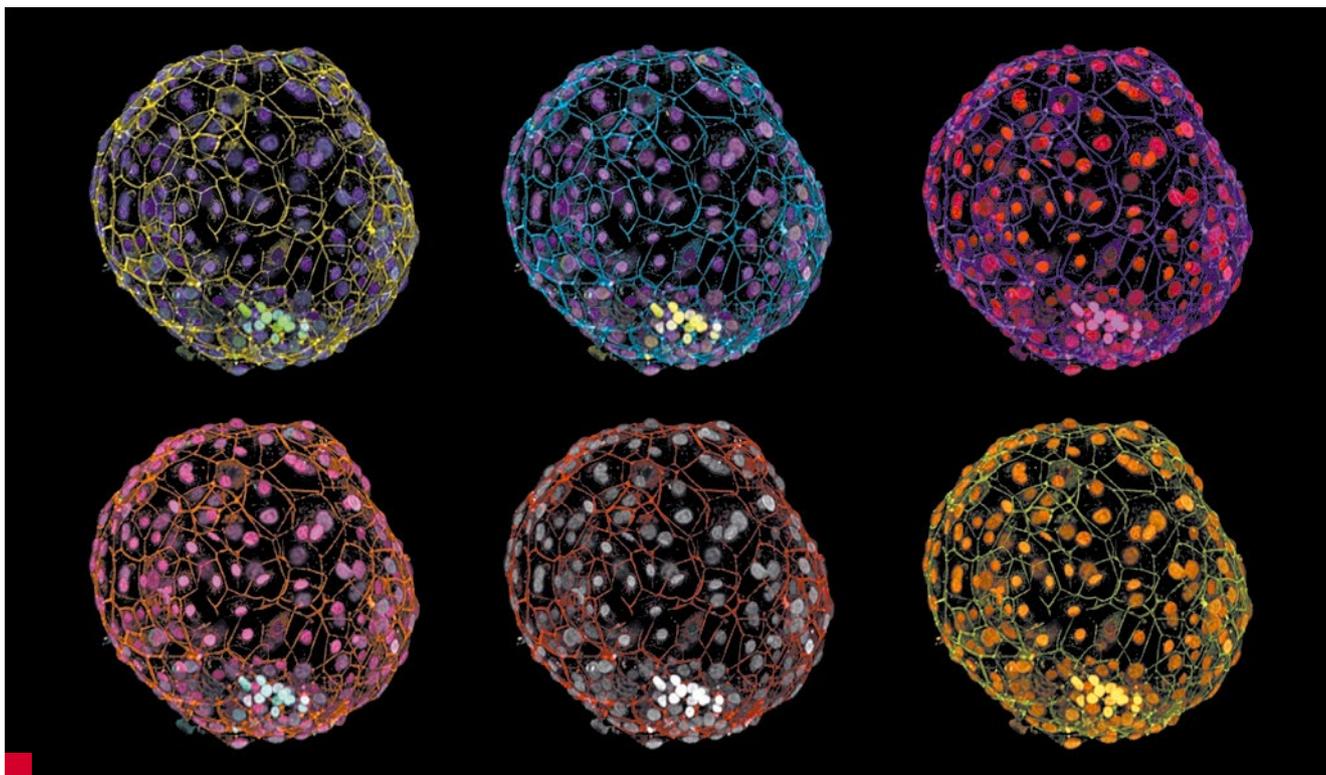
田舎生まれと都会生まれで比較実験

2人はまず、フランスとスイスの都市部と地方からスガの幼虫を集め、成虫に育てた。そして全ての成虫（地方の蛾320匹と都市部の蛾728匹）を、一端に蛍光灯をつけた暗い部屋の中に一気に放した。田舎生まれの蛾はほぼ全てが蛍光灯に向かって飛んでいったが、都市部の蛾で同じ行動を取ったのは約2/3にすぎず、残りは蛍光灯から最も遠いスタート地点近くにとどまった。

この結果は、光害への進化的適応を示唆しており、こうした変化が多く蛾の命を救っている可能性がある。以前の別の研究によると、街灯に引き寄せられたまま、街灯1本につき1晩に数百匹の昆虫が餓死しているらしいのだ。

だがこの変化にはマイナス面もあり得る。「この適応が光害による虫の死を実際に補っているとは思えないのです」と Altermatt は警告する。例えば、都会に棲む蛾が明るい光を避けて狭い地域にとどまれば、授粉する植物も交尾の相手に出会う機会も少なくなるからだ。■

（翻訳協力：栗木瑞穂）



ALESSIA DEGLINCERTI/GIST CROFT/ALI H. BRIVANLOU

ヒト胚培養の技術が進歩すれば、扱う胚の受精後日数について倫理的な議論が再燃する可能性がある。写真は今回培養されたヒト胚。

ヒト胚の体外培養で 最長記録達成

ヒト胚^{はい}を受精後13日目まで培養できる方法が編み出された。この手法を用いて、ヒトの初期発生を知るための手掛かりが得られそうだ。

発生生物学者のチームがヒト胚を体外で受精後13日目まで育て、従来の受精後9日目までという記録を更新した。この成功によってすでに、ヒト初期発生の特徴が新たにいくつか見つかかり、その中にはヒト胚でまだ見つかっていないものもあった。また、今回使われた培養法は、妊娠がうまくいかな

い理由の一端を突き止めるのにも役立つかもしれない。

この成果は*Nature*¹と*Nature Cell Biology*²で報告された。じきにヒト胚をもっと進んだ発生段階まで培養できるようになる可能性も出てきたが、それに伴って、技術的課題だけでなく倫理的課題も浮かび上がる。多くの国や

医科学系の学会では、受精後14日目を越えたヒト胚の研究を禁じており、この点を踏まえて、今回の研究チームは実験をこの日数よりも前に終了させている。

ヒト以外の動物の最も初期の発生段階については、数十年前からさまざまな種で調べられてきた。「21世紀になったのに、我々自身の発生よりも魚やマウス、カエルの発生の方がよく分かっているなんて、正直情けない気持ちです」と、ロックフェラー大学(米国ニューヨーク)の発生生物学者で*Nature*掲載論文の研究を率いたAli Brivanlouは話す。「この点を学生たちに分かってもらうのは、ちょっと難しいですが」。

今回のヒト胚培養に用いられた技術は、ケンブリッジ大学(英国)の発生生物学者Magdalena Zernicka-Goetz

らのチームが、マウス胚を用いて開発した。子宮内の状態を模倣するため、多くの研究者は母親由来の細胞層の上で胚を育てようとしてきたが、Zernicka-Goetzらが選んだのは酸素濃度を高くしたゲルマトリックスだった。その結果、マウス胚は、器官になる細胞層を形成する原腸形成期を過ぎても生存した³。「見ていて信じられませんでした」とZernicka-Goetzは振り返る。

ヒト胚発生を知る手掛かり

Zernicka-Goetzらは*Nature Cell Biology*で、マウスで開発したこの培養法を、体外受精(IVF)クリニックから提供されたヒト胚にどのように適用して調べたかを報告した²。またZernicka-GoetzとBrivanlouを含むチームは*Nature*で、ヒト胚と他の動物の胚とで、同様の発生段階において発現する遺伝子群を比較し、ヒト胚発生の進行を調べて報告した¹。さらにZernicka-Goetzらは、子宮摘出などの処置に伴い採取された胚を調べた1956年の研究データ⁴を用いて、ヒト胚の構造的発達の評価も行った。

2つの研究チームは、分化し始めたヒト胚の細胞を細かく観察し、ヒトの発生に固有な複数の特徴を明らかにした。例えばBrivanlouのチームは、受精後10日目頃の胚に現れて12日目頃に消える細胞群を見つけた。

この細胞群の機能はまだ分かっていない。ピーク時には胚の5~10%を占めるほどになるが、これは一時的に現れる器官だと思われる。おそらく、尾と似たような経過をたどるのだろう。「ヒト体内に新しい器官が見つかったようなものです」とBrivanlouは話す。

今回開発された培養法のおかげで、ヒト胚とマウス胚で発現する遺伝子群の

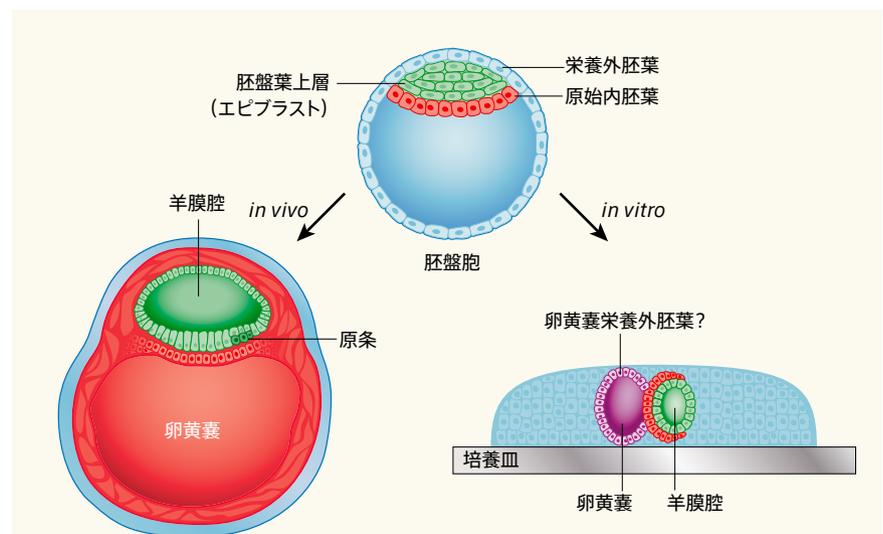
差異が非常に大きいことも明らかになった。このことを踏まえると、齧歯類はヒト発生を解明するためのモデルとしてあまり適していない可能性がある。

今回の培養法は研究者の関心を広く集めそうだ。メルボルン大学(オーストラリア)の幹細胞研究者Martin Peraによれば、*in vitro*で胚を調べることができれば、幹細胞を胚様構造まで分化・発生させようとしている研究者が自らの研究の正確さを判定するのに役立つ

のではないかという。

幹細胞由来の胚様構造の評価体系が出来上がれば、これを使って先天異常の発生や毒性化合物の胚への影響などを調べることができるだろう。

生殖医療業界にも、この新しい*in vitro*技術からの恩恵がありそうだ。体外受精クリニックのCenter for Human Reproduction(米国ニューヨーク市)の院長Norbert Gleicherによれば、母体の子宮内に移植した胚の約50%は生



ヒト胚発生初期の*in vivo*と*in vitro*の比較

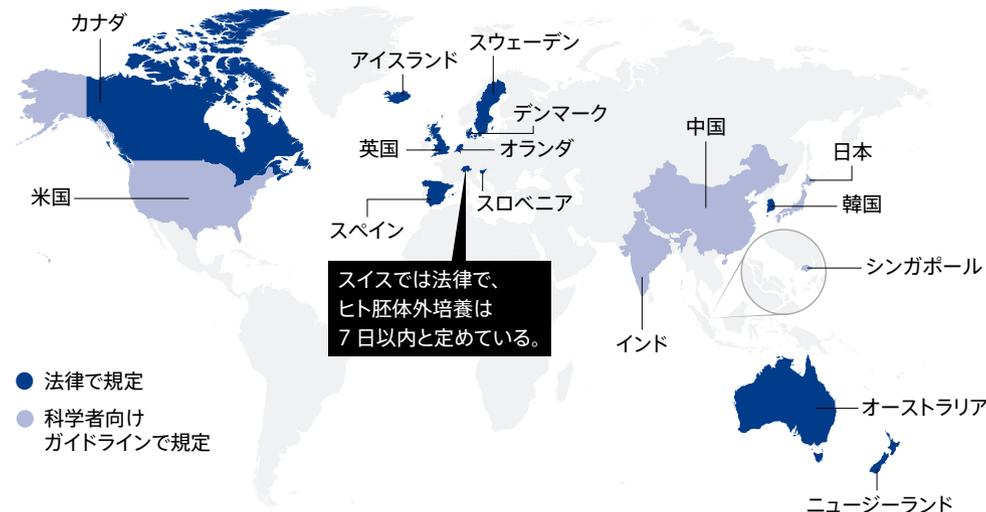
ヒト胚発生では、卵割期が終わった細胞は胚盤胞と呼ばれる構造を形成する。この構造は、胎児を形成する①胚盤葉上層と、胚の成長をサポートする②原始内胚葉および③栄養外胚葉で構成されている。

*in vivo*では、授精して約12日後、胚盤胞が子宮に着床し、最初の細胞系譜の決定がなされる。①胚盤葉上層は、羊膜腔および原条(体を構成する三胚葉が形成される際に細胞の通路となる細胞嚢)を形成する。②原始内胚葉由来の細胞は、発生初期の胚の血液供給に関与している卵黄嚢を形成する。③栄養外胚葉由来の細胞は、胎盤などの胚盤胞の外部の構造を形成する。

Deglinertiら¹およびShahbaziら²は、*in vitro*でヒト胚盤胞を培養し、*in vivo*の胚とは空間的な配置は異なるものの、類似の構造と腔所の形成を観察した。また、Deglinertiらは培養過程で、卵黄嚢を取り囲む過去に報告のない細胞群を観察し「卵黄嚢栄養外胚葉(yolk-sac trophoderm)」と名付けた。この細胞の起源はまだ明らかではない。

各国の規制状況

12カ国（濃い青）では、研究目的のヒト胚体外培養は14日以内と法律で定められている。他の5カ国（薄い青）では、国内の科学者が遵守すべきとされる諸ガイドラインに14日以内と記されている。また、国際幹細胞学会（ISSCR）が発行する研究者向けのガイドラインにも「14日ルール」が明記されている。



き残れない。そうした場合の原因を解明するのに、*in vitro*での胚研究が役立つと考えられる。「着床の過程は、我々臨床医にとって大きなブラックボックスなのです」と、Brivanlouと共同研究を続けているGleicherは話す。Gleicherは今回取り上げた研究には参加しなかったが、胚が着床過程を完遂できる能力を体外受精クリニックで評価する方法を探るために、この*in vitro*培養法を使い始めている。

その一方で、胚をこのように*in vitro*で受精後13日目まで育てられるようになると、倫理面や行政面の検討事項が生じてくる。英国を含む少なくとも12カ国が、受精後14日目を越える胚を使った研究を禁じている。米国政府は1979年に、ヒトで受精後14日目に原腸形成が開始することに基づいて、こうした制限を示唆する指針を作成した。受精後14日目という発生日数は、1個の胚が2つに分かれて一卵性双生児となり得る限界の発生段階でもある。つまり論理的には、この時点を過ぎれば唯一無二の個体が発生することになる。

Zernicka-Goetz と Brivanlou は、

彼らの手法で育てた胚が受精後14日目をはるかに越えても生存するとは思っていない。なぜなら、マウスの研究からみて、さらに発生が進んだ胚が生存していくには、母体由来のホルモンや栄養素が必要になると考えられるが、その組み合わせや量はまだ分かっていないからだ。また、ヒト胚がさらに発生するには、今回の実験で使われたような平坦なプレートではなく、おそらく、成長用の三次元的な足場が必要だろう。Zernicka-Goetzと Brivanlouはさらに情報を得るために、ヒト以外の霊長類やウシの胚を使った実験に取り掛かっている。

一方、ボストン小児病院（米国マサチューセッツ州）の幹細胞研究者George Daleyは、今回の*in vitro*での研究成果が、ヒト胚研究の受精後日数の制限を再検討する論拠になるかもしれないと話す。彼によれば、この日数制限は少々恣意的だという。この問題をめぐる議論は複雑で激しいものになるだろうし、ヒト胚を直接扱う研究者の頭越しに議論が交わされる可能性もある。もし、幹細胞を胚様の構造物

へと発生させることに成功した場合、その構造物を胚とみなすかどうか、つまり14日胚ルールの対象となるかどうかを判断することは難しいだろう⁵。「我々は、今回の研究が明らかになる以前から、この興味深い倫理的な議論を展開してきました」とPeraは話す。

しかし事は成された。Brivanlouによれば、今回報告された新しい技術のおかげで、発生生物学の研究においてさまざまな取り組みが可能になるだろうという。「観察できる胚発生の限界が1時間延びるたびに新しい宝箱が開いていくのです」と彼は述べている。■

（翻訳：船田晶子、図版翻訳：編集部）

Human embryos grown in lab for longest time ever

Vol. 533 (15–16) | 2016.5.5

Sara Reardon

1. Deglincerti, A. *et al. Nature* **533**, 251–254 (2016).
2. Shahbazi, M. N. *et al. Nature Cell Biology* **18**, 700–708 (2016).
3. Bedzhov, I., Leung, C. Y., Bialecka, M. & Zernicka-Goetz, M. *Nature Protocols* **9**, 2732–2739 (2014).
4. Hertig, A. T., Rock, J. & Adams, E. C. *Am. J. Anat.* **98**, 435–493 (1956).
5. Pera, M. F. *et al. Nature Methods* **12**, 917–919 (2015).



知性の指標を探す遺伝子 バリエーション研究に賛否両論

学校に通う年数に影響を与える74個の遺伝子マーカーが突き止められた。研究チームはまた、就学年数は知性の代理指標となり得るとも述べている。

社会科学分野で行われたこれまでで最も大規模な遺伝学的研究で、個人が終了した正規の学校教育の年数に関連付けられる数十個のDNAマーカーが発見され、*Nature* 5月26日号539ページに発表された。この研究¹では、約30万人の遺伝物質が分析された。

「これは朗報です」と、知性に関する

遺伝学的研究を行っているミシガン州立大学（米国イーストランシング）の理論物理学者Stephen Hsuは言う。「十分な検出力があれば、認知能力と結び付けられる遺伝子バリエーションを発見できることが示されたのです」。

しかし、この研究論文の著者らは、自分たちが明らかにした74個の遺伝子

マーカーは、就学年数に影響を与えている全遺伝的要因のわずか0.43%を占めるにすぎないと見積もっている。つまり、これらのマーカーだけでは、ある個人の学業の達成を予測することはできない。さらに、この研究では欧州系の人々だけを対象に調べているため、この結果がアフリカあるいはアジアなど、他の地域にルーツを持つ人々にも当てはまるかどうかは分からない。

この研究結果に対する意見は分かれている。生物学、医学、社会政策の研究にとって助けになると期待を寄せる研究者もいる一方、遺伝学に重きを置きすぎると、健康、子どもの育て方、学校の質といった、個人の学力にもっと大きな影響を与える要因がなおざりにされかねないとする研究者もいる。

「標準的な個人を対象とした非常に大規模な遺伝学的研究からは、この類い

の特徴に関する理解を深めるのに有用な情報はほとんど得られません。政策立案者や資金提供者は、このような研究から手を引くべきです」とペンシルベニア州立大学(米国ユニバーシティーパーク)の人類学者Anne Buchananと遺伝人類学者Kenneth Weissは*Nature*へのコメントで述べている。

この研究は遺伝学的な分析を社会科学に適用した最新の研究だ。この論文の著者の何名かは幸福についての遺伝学的研究も行っており、生殖能力や危険な行動の遺伝的基盤を調べることも計画している。

「個人間の遺伝的な違いは、社会科学研究ではあまり意味をなさない」と長い間考えられてきました」と、研究の共著者で、ユニオン大学(米国ニューヨーク州スケネクタディ)の認知心理学者のChristopher Chabrisは言う。「この研究成果は主に、『遺伝学的な相違が重要だ』という認識を高める方向に作用することでしょう。そして今、私たちはそれがどういう仕組みで起こり、どういう理由によるかを明らかにするスタートラインに立ったのです」。

ロンドン大学キングスカレッジ(英国)の行動遺伝学者Robert Plominはこれに同意する。この研究論文の著者らは、学業の達成にグループとして何らかの影響を与える900万個の遺伝子バリエーションを明らかにした。これらの中には強い影響力を持つ独立した74個の遺伝子マーカーが含まれている。これらのバリエーションは、1つ1つの影響は小さいが全体として影響を及ぼす「多遺伝子スコア」の一部と考えられ、個人間の就学年数の違いの3.2%を説明できるという。「このような研究は、子どもたちが標準テストでどのような成績をとるかといった特性が事前に分



KIRSTYPARGETER/ISTOCK/GETTY IMAGES PLUS/GETTY

かる『予測的遺伝学』への道を開くかもしれない」とPlominは言う。

しかし、研究チームはさらに、既知のものの中で最も強い影響力を持つ遺伝子バリエーションのコピーを2個持っている人は、それらのバリエーションのコピーを1つも持っていない人より、一生のうちの就学期間が9週間長くなるだろうと推定した。また、彼らが発見したマーカーは、知能テストでのより良い成績とオーバーラップしていたことから、就学年数は知性の代理指標となるという考え方を裏付けるとしている。

個人の認知能力を調べた大規模研究はほとんどないため、知性に関連付けられる遺伝的要因を見つけることはこれまで難しかった。しかし、医学研究では通常、参加者が学校に通った年数を記録しているため、就学年数と関係する遺伝的な影響を検出するのに十分な量のデータを集めることははるかに容易だ。

Hsuは、知性に対する遺伝的影響についての知識が増していくと、人工授精で作製された胚を親が選択する際にこの知識が利用される可能性がある

予測する。「重篤な知的障害を持つ胚を着床させるかどうかを、親たちは選択できるようになるかもしれません。現時点では、ゲノムのどの場所が認知能力に影響を与えているかを知る手段がありませんが、今回のような研究がその道を開くことでしょう」とHsuは述べる。

しかし、就学年数に影響を与える全ての遺伝的要因が明らかになったとしても、それらによる影響は、子どもの家庭の社会-経済的状況および教育の状況などの他の因子によっておそらく薄れてしまうだろうと、研究論文の著者らは述べる。Chabrisは言う。「ただ多遺伝子スコアを見て、そこからある個人についての予測をするというやり方は、無責任な行いでしょう」。

(翻訳：古川奈々子)

Gene variants linked to education prove divisive

Vol. 533 (154-155) | 2016.5.12

Erika Check Hayden

1. Okbay A. et al. *Nature* **533**, 539-542(2016).

ミトコンドリア置換に 治療効果がない可能性も？

異常なミトコンドリアが子に受け継がれないようにする置換法は、期待外れの結果に終わるかもしれない。核移植時に持ち込まれた少量の異常ミトコンドリアが増えてしまう場合があるようなのだ。

ミトコンドリアはエネルギー産生を担う細胞小器官である。その有害な変異遺伝子が母から子へ伝わらないようにする手段として、ミトコンドリア置換法が提案されているが、予想どおりの効果が必ずしも得られない可能性が出てきた。

この置換法では、ミトコンドリアに異常のある卵細胞の核を、健康なドナー由来の除核した卵細胞に移植する。しかし、移植した核に伴って変異ミトコンドリアが少しでも持ち込まれると（これは実際よく起こる）、それらが子の細胞内の健康なミトコンドリアを駆逐してしまい、置換法で防がれるはずだった疾患を発症してしまう恐れがあることが、新たな研究で示唆された。

「これではミトコンドリア置換法を行う意味がないと思われます」と、この研究を率いたニューヨーク幹細胞財団研究所（米国）の幹細胞研究者Dieter Egliは言う。彼は、今回の知見から、こうした難問を克服するヒントも得られるかもしれないが、当面はこの置換法を実施しない方がいいだろうと話す。

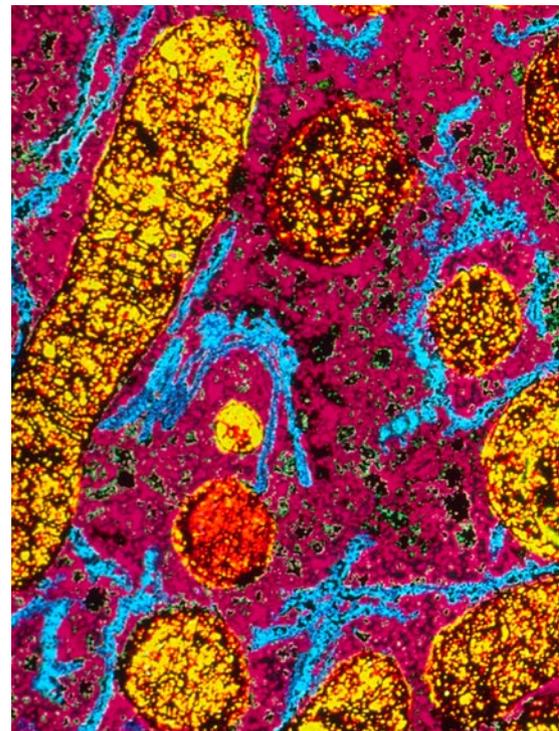
英国政府は2015年にミトコンドリア置換法を合法化したが、同国の生殖医療規制機関はいまだに、その臨床使用にゴーサインを出していない。一方米国では2016年、米国科学工学医学

アカデミーの招集した委員会が、前臨床データが安全性を示唆していれば、この置換法の臨床試験を承認するよう提言した（*Nature*ダイジェスト2015年5月号「『3人の親による体外受精』にゴーサイン」および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）。

ミトコンドリアのDNAに有害な変異がある疾患は、生まれてくる子どもこの5000人に1人の割合で見られる。その結果生じるミトコンドリア病は通常、心臓や筋肉などのエネルギー消費量の多い器官に影響が出る。

子どものミトコンドリアは全て母親由来である。そこで、ミトコンドリアの有害な変異が母親から子どもに受け継がれないようにする方法として提案されているのが、母親の卵細胞の核DNAを、健康なミトコンドリアを持つドナー女性の除核済みの卵細胞に入れる「ミトコンドリア置換法」だ。その結果できる胚は、ドナー女性のミトコンドリアDNAと父母の核DNAを持つことになるため、「3人の親を持つ胚」とも呼ばれる。

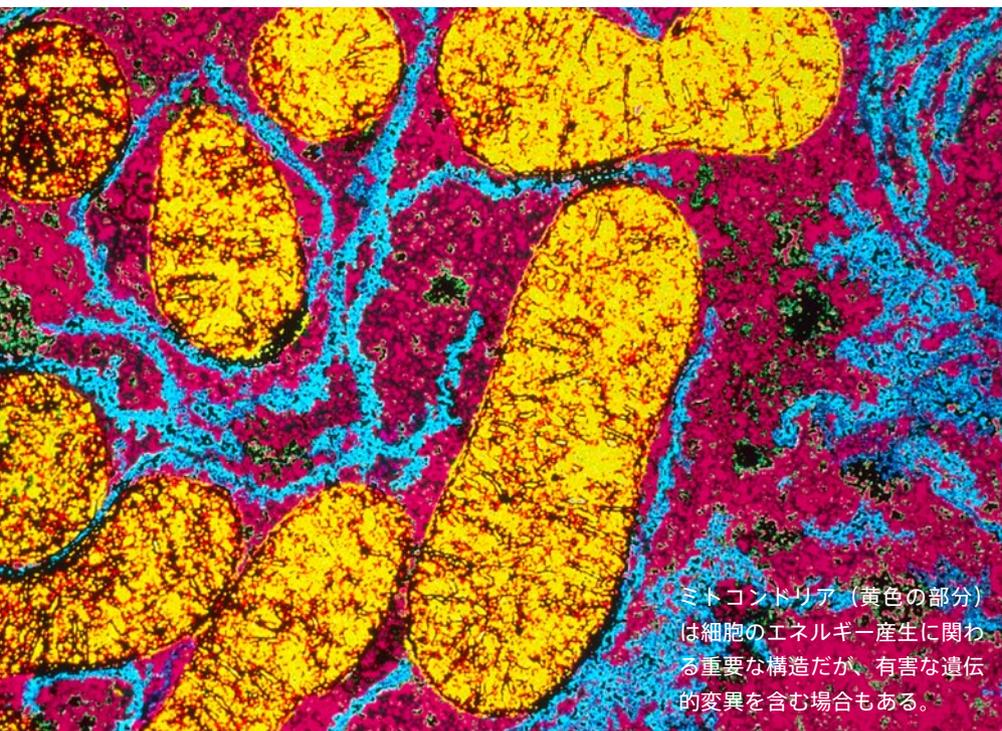
現在の置換技術では、どうしても母親のミトコンドリアが少しだけドナーの卵に持ち込まれてしまうが、その量は



BSIP/UIG VIA GETTY IMAGES

胚のミトコンドリア総量の2%未満であり、この割合は健康に問題を生じるほどではない。しかし研究者の間には、こうした「キャリアオーバー」の異常ミトコンドリアが、胚の発生につれて数を増やしていくのではないかという懸念がある。英国でミトコンドリア置換法の臨床使用を監督するヒト受精・胚機構（HFEA；ロンドン）は、この可能性を検討する研究が必要だとしてきた。

キャリアオーバーの影響の一部を明らかにしたのが、今回のEgliらのチームの研究だ¹。彼のチームは、健康なミトコンドリアを持つ女性の卵細胞を使ったが、それ以外は実際の置換法と同様の手順に従った。つまり、ある女性の卵細胞に由来する核DNAを別の女性の卵細胞に移植した。また父方ゲノムの関与を排除するため、精子で受精して2倍体にするのではなく2コピーとも母方ゲノムになるよう、女性の細胞（卵母細胞もしくは体細胞）の核ゲノムを



ミトコンドリア（黄色の部分）は細胞のエネルギー産生に関わる重要な構造だが、有害な遺伝的変異を含む場合もある。

除核卵母細胞に移植した。その後、この細胞に刺激を加えて単為発生的に胚盤胞まで成長させた後、幹細胞を取り出して培養皿で増殖させた。胚に存在するキャリアオーバーのミトコンドリアDNA (mtDNA) は0.2%にすぎず、そこから得られた胚性幹細胞でも最初は同じ程度の割合で少なかった。ところが、ある培養幹細胞株では大きな変化が見られた。細胞が成長し分裂するにつれて、キャリアオーバーのmtDNAの割合が1.3%から53.2%へと急増し、その後一気に1%に減ったのである。この細胞株を別々の培養皿に分けたところ、ドナーの卵由来のmtDNAが勝利を収める場合もあれば、キャリアオーバーのmtDNAが優占する場合もあった。

競い合う DNA

キャリアオーバーのミトコンドリアが増えて優占する仕組みははっきり分かっていない。Egliは、他のミトコン

ドリアよりもDNAを速くコピーするミトコンドリアがあるため、こうした再優占が起こるのだろうと考えている。彼によれば、2つのミトコンドリア集団でDNA塩基配列の違いが大きい場合に、こうした再優占がより起こりやすいのだという。

バーミンガム大学（英国）の生物数学者 Iain Johnston は、Egli の説は納得できると話す。実験系統のミトコンドリアと類縁関係の遠い野生ミトコンドリアを持つマウスでは、一方のミトコンドリア系統が優占するようになる傾向が見られることがすでに報告されており²、その研究に彼も参加していたからだ。もしミトコンドリア置換法を臨床で使うことになれば、ドナーには、レシピエントである母親のミトコンドリアとごく近縁なミトコンドリアを持つ女性を選ぶべきだろうと Johnston は話す。

一方、ニューカッスル大学（英国）の

生殖生物学者で、ミトコンドリア置換法を研究するチームの一員でもある Mary Herbert は、胚性幹細胞におけるミトコンドリアの挙動は正常なヒト発生で見られるものと大きく異なっていると話す。幹細胞内では変異ミトコンドリアの比率が大きく変動する恐れがあるのだ。「幹細胞は独特な細胞で、独自のルールに従って振る舞っているようです」と Herbert。彼女は、Egliらの今回の報告に生物学的な意義があるかどうか「疑わしい」と述べ、自身の研究室で2週間近く培養した胚からのデータなら、Egliらの幹細胞による研究よりも有用な情報が得られるだろうと考えている。

HFEAの広報担当者によれば、同機関は、ヒトでの世界初のミトコンドリア置換を承認する前に、その安全性と有効性を調べた実験の結果（Herbertのチームからのデータも含めて）がさらに出てくるのを待っている。

Egliは、HFEAに彼のチームの研究データを検討してもらいたいと思っている。置換法の問題は、例えばキャリアオーバーのミトコンドリア量を減らすか、レシピエントのミトコンドリアと競合しないよう適合したドナーを選ぶなど、改良を加えることで克服できると彼は考えているが、確信が持てるようになるまで慎重にいくべきだと話す。「こうした不確実性を抱えたまま先に進んでしまうことを英断とは言いません」。

（翻訳：船田晶子）

Three-person embryos may not expel harmful genes

Vol. 533 (445-446) | 2016.5.26

Ewen Callaway

1. Yamada, M. et al. *Cell Stem Cell* <http://dx.doi.org/10.1016/j.stem.2016.04.001> (2016).
2. Burgstaller, J. P. et al. *Cell Rep.* **7**, 2031-2041 (2014).

イタリアのオリーブ病害、 封じ込めへ

近年、南イタリアではオリーブの細菌性病害が大きな問題になっているが、その封じ込め計画は地元の猛反発を受けて頓挫していた。このほど封じ込め計画を妥当とする裁判所の判決が出て対策が進むことが期待されるが、病害が地中海沿岸諸国に拡散するリスクは依然として高い。

植物病理学者のDonato Bosciaは、南イタリアのプーリア地方の小さな丘の上に立ち、眼下に広がる茶色い風景を無言で指し示した。見渡すかぎりのオリーブの木が、枯死しているか、枯死しかけている。つい半年前までは、ほとんどの木が青々と茂っていて、特徴的な茶色い斑点が出ているものはごく少数であったという。けれどもその斑点こそが、欧州ではそれまで見られなかったタチの悪い植物病原性細菌キシレラ・ファスティディオサ (*Xylella fastidiosa*) が、じわじわと侵入してきた証拠であった。

Bosciaは、イタリア学術会議(CNR)持続可能植物保護研究所(Institute for Sustainable Plant Protection; CNR-IPSP、トリノ)のバリー地区ユニット(プーリア州)を率いている。プーリア地方のオリーブ急速衰弱症候群(olive quick decline syndrome; OQDS)の原因がキシレラ・ファスティディオサの亜種、キシレラ・ファスティディオサ・パウカ(*Xylella fastidiosa pauca*)にあることを彼のチームが同定したのは、もう3年近く前のことだ。南北米

大陸では植物病原性キシレラ菌が数種類流行していることから、この地域から輸入された観賞用植物と一緒にキシレラ・ファスティディオサ・パウカが欧州に上陸したのではないかと考えられている。

現在、病原菌は南イタリアの20万ヘクタール近いオリーブ園に広がっていて、長年人々に愛されてきた樹齢1000年以上の古木を含め、そのほとんどを枯死させている。EUの合意に基づく封じ込め計画は1年以上前に策定されているが、理不尽としか言いようのない政治的・法的妨害にあい、実施できずにいる。

ここに来てようやく、そんな状況が動き始めた。2016年5月12日、欧州司法裁判所がEUの封じ込め計画は妥当とする判決を下し、封じ込め作業の推進が可能になったのだ。その具体的な方法は、病害の広がりへのモニタリング、感染した木と、場合によっては、その周囲にある健康そうに見える木の除去、そして、細菌を運ぶ昆虫の駆除である。現時点では、一度感染してしまった木を治療する方法はなく、また、

米国の状況は、キシレラ菌を根絶できないことを示している。

封じ込め作業を進められるようにはなったが、楽観視はできない。この1年で感染地域はさらに広がり、世界のオリーブ生産量の95%を占める他の地中海沿岸諸国に広がる危険性が大きくなってしまったからだ(「地中海沿岸諸国のオリーブ生産量」参照)。

2015年2月、イタリア当局はEUが合意した封じ込め計画に則って作業を始めた。けれども、その方針に不満を抱く反対派は、地元の政治家の支援を受けて、封じ込め作業をすぐに中止させた。反対派は、OQDSの原因がキシレラ菌であることや、治療することも根絶することもできないという事実を否定し、封じ込め計画に正当な根拠はないとして地元の行政裁判所に訴えた。行政裁判所は、この件を欧州司法裁判所に付託した。予測不能な状況に、地元当局は病害のモニタリングまで中止した。

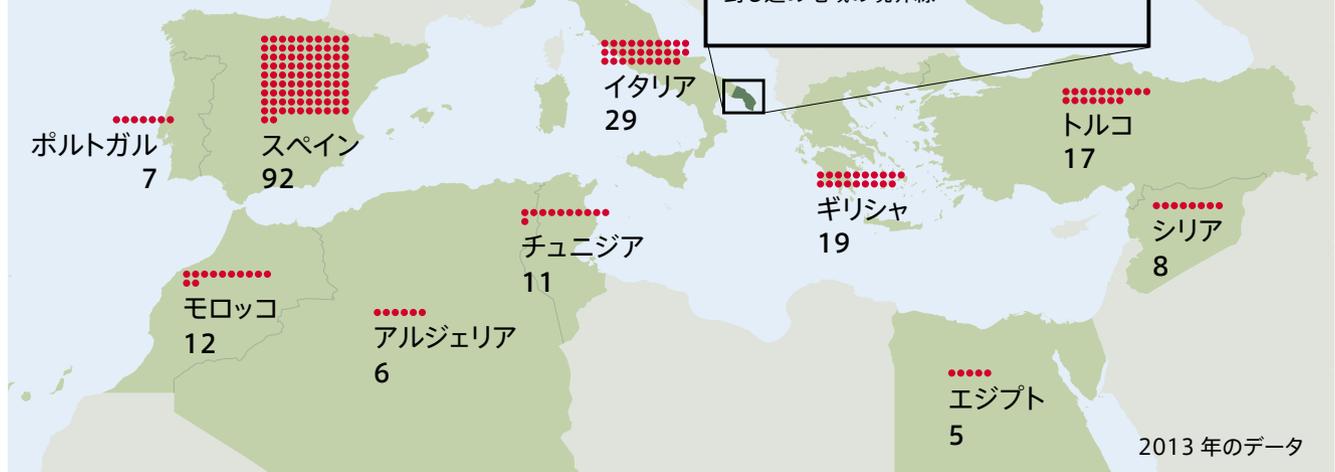
この地方の人々にとって、オリーブは経済的に重要なだけでなく、歴史的・文化的に切っても切れない関係にある。イタリア科学アカデミーからの依頼を受け、数人の科学者グループのリーダーとして今回の問題に関する独立の報告書を作成している植物遺伝学者のFrancesco Salaminiも、「人々が抵抗する気持ちはよく分かります」と言う。

2015年12月には、検察官がBosciaを含む5人の科学者と5人の公務員の捜査を開始するという事態になった。彼らが過失によって病気を広め、その点につき当局を騙して環境汚染などを引き起こしたという嫌疑だが、IPSPの所長Gian Paolo Accottoは、「論理的に馬鹿げた嫌疑だ」と一蹴する。

地中海沿岸諸国のオリーブ生産量

世界のオリーブ生産量上位 10 カ国が地中海沿岸に集まっているため、イタリア南部で猛威をふるうオリーブの細菌性病害が周囲の国々に拡散するのではないかと懸念が生じている。

● = オリーブ生産量 (10 万トン)



丹念な検証

反対派が劣勢になってきたのは、2016年3月だった。独立の立場からEUに科学的助言を行う欧州食品安全機関(EFSA; イタリア・パルマ)が3本の報告書¹⁻³を発表して、キシレラ菌が病害の原因であるという仮説と、EUが合意した封じ込め策を支持したのだ。その後、プーリアの地元当局は、より広い領域を感染地域と定義する新しい封じ込め計画を承認し(「地中海沿岸諸国のオリーブ生産量」の挿入図参照)、5月初旬にはモニタリングの再開についても合意した。欧州司法裁判所が判決を下したのは、その数日後のことだ。

封じ込めの必要性は、Bosciaがこの1年間バーリにあるIPSPの小規模な温室で行っていた研究によって裏付けられている。さまざまな植物にキシレラ・

ファスティディオサ・パウカを接種する実験により、柑橘類やブドウの木はこの細菌の影響を受けないが、ラベンダー、セイヨウキョウチクトウ、ヒメハギなどの多くの在来種に感染し得ることが明らかになったのだ。研究者らは、細菌はすでに環境に広く定着しているため、感染したオリーブの木を全て除去するだけでは不十分であり、封じ込めが最善の方法だろうと考えている。

バーリでの実験からは、トスカーナ地方の主要な栽培品種であるレッチーノ種をはじめとするいくつかの品種では、プーリア地方の主要な品種に比べて症状が軽いことも明らかになった。この知見は、細菌が他の地方に広がってしまった場合の対策に役立つはずだ。また、オリーブの木を植え直す計画を立てる際にも参考になるだろう。ただし、レッ

チーノ種が長期的に生き残れるかどうかを見極めるためには、もっと長く観察する必要があるとBosciaは言う。

IPSPでは、細菌に感染した木における遺伝子発現を分析して、木を回復させそうな分子的特徴がないか探す実験も行われている。この研究から、将来、感染した木を治療するための手掛かりを得られるかもしれない。

バーリの科学者たちは、オリーブ生産者のグループと協力して、感染地域でも実験を行っている。この地方の600軒の小さなオリーブ園が参加する組合を率いるEnzo Manniは、数年前、新たな疾患と思われる脅威について地元の機関に訴えたが、取り合ってもらえなかったという。「けれども私は、絶対に何かがおかしいと思っていました」とManni。彼は今、バーリの研究者た

ちに協力しており、野外実験のための土地を見つけて検証実験のモニタリングを行っている。

広がる協力

科学者とオリーブ生産者のチームは、今では40人に増えている。ある実験では、さまざまな品種の木を植えて、長期的に耐性を示すものがないかを調べている。こうした実験から、各地域にどの品種の木を植えるべきかの指針が導き出せるはずだ。別の研究では、新たに感染した木に別の品種を接ぎ木して、生き残るものがないかを調べている。生き残るものがあれば、病気になった台木を再び青々と茂らせる希望が生まれる。時間節約のため、一部の実験は彼らが自腹を切っている。

Accottoは、警察の捜査対象になり

ながらも研究を進める科学者たちの献身にエールを送る。「警察は、救いの手を差し伸べようとする人間を止めることはできても、細菌を止めたり刑務所に入れたりすることはできないのです」と彼は言う。

キシレラ菌の広がりを恐れて、他の国の科学者たちも研究に参加しようとしている。世界一のオリーブ生産国であるスペインの科学者たちは、パリーの実験に自国の品種を2つ追加して、感染からどのくらいの時間で枯死するかを調べようとしている。

国連食糧農業機関 (FAO; イタリア・ローマ) は2016年4月にパリーでワークショップを開き、欧州、北アフリカ、中東のオリーブ栽培国の科学者や農業関係者と情報を共有した。

FAOの北アフリカ・中東局 (エジブ

ト・カイロ) の局長Shoki Al-Dobaiは、イタリアの封じ込めプログラムの遅延によって、OQDSが海外に広がるリスクはおそらく増大したであろうと言う。彼は、担当地域の危機管理計画を組織しているが、特に心配しているのはシリアとリビアだ。これらの国では紀元前2500年からオリーブ栽培が行われているが、紛争のせいで適切なモニタリングができないからだ。 ■

(翻訳: 三枝小夜子)

Olive tree gridlock eases

Vol. 533 (299-300) | 2016.5.19

Alison Abbott

1. Saponari, M. et al. *Pilot Project on Xylella fastidiosa to Reduce Risk Assessment Uncertainties* (EFSA, 2016); available at <http://go.nature.com/aldezo>
2. EFSA Panel on Plant Health. *EFSA J.* **14**, 4450 (2016).
3. EFSA Panel on Plant Health. *EFSA J.* **14**, 4456 (2016).

セシウム使用中止の圧力に 苦悩する生物学者たち

放射性セシウムの盗難を懸念し、生物医学研究で広く用いられているセシウムγ線照射装置をX線照射装置へと切り替える検討が各国で進む中、研究者たちは、研究結果に影響を与えかねないと憂慮する。

ベイラー医科大学 (米国テキサス州ヒューストン) のMargaret Goodellの免疫学研究室でマウス実験を実施しようとする研究者は皆、米国連邦捜査局 (FBI) による素性調査に始まる多くの安全対策に従わなければならない。と

いうのは、Goodellは、幹細胞移植予定のマウスの骨髄破壊に、セシウム線源を用いたガンマ (γ) 線照射装置を使用するからだ。米国政府は、放射性セシウムが盗まれて「汚い」爆弾の製造に使用されることを危惧しているのだ。

現在、米国国家核安全保障局 (NNSA) は科学者と共同で、セシウムγ線照射装置を危険性の低いX線照射装置にどうすれば置き換えられるか、またそうした置き換えを実施するかどうかについて検討している。セシウムγ線照射装置は、免疫療法からがん治療に至るさまざまな研究に、何十年にもわたって使用されてきた。一部の研究者は、これをX線照射装置に切り替えることで研究結果に影響が出ることを恐れている。

Goodellは、セシウムγ線照射装置とX線照射装置とでは、マウスの免疫システムの応答の仕方に微妙な違いがあることを見だし、ベイラー医科大学にあるセシウムγ線照射装置の方が好ましいと考えている。彼女は、X線

照射では、リンパ球系細胞の1つであるB細胞という免疫細胞の回復がセシウム γ 線照射よりも遅いことを研究で明らかにした。しかし骨髄系の免疫細胞では、X線照射後の方が早く回復した (B. W. Gibson *et al. Comp. Med.* 65, 165-172; 2015)。つまり、「X線を使った研究と、10年前に実施された研究とを比較することが難しくなります」と彼女は言う。

原子力規制機関側からすれば、セシウムがもたらすリスクは明白だ。セシウムの高放射性同位体の1つであるセシウム137は、粉末状態で扱われるため、空気中や水中に放散する恐れがある。セシウム137からの放射線に被ばくすると、放射線量に応じて、火傷、放射線病、放射線死に至る可能性がある。セシウム γ 線照射装置は、長年にわたって血液供給時のリンパ球の不活化や研究に利用されてきた。線源は、放射性塩化セシウムを封入した小型カプセルで、鉛で覆われたケースに収められている。米国の医療施設や研究施設には、800台を超えるセシウム γ 線照射装置が置かれている。

フランス、ノルウェー、日本などの国々は、安全上の懸念から、血液バンクでのセシウム γ 線照射装置の使用を避ける方向に動いている。そして2015年には、NNSAも同様の策を取ろうと米国内の病院に働きかけを始めた。血液のリンパ球不活化処理だけならば、代替法の探索は比較的容易だ。しかしNNSAは、もっと厄介な問題、つまり、その他の用途では「X線照射装置は従来のセシウム γ 線照射装置とどう違うのか」ということをはっきりさせることを目的として、研究者に協力を求めているのだという。

「研究者たちに話すと、我々が装置を

取り上げようとしていると思って不安視します」とNNSAの放射線安全保障担当のディレクターMaegon Barlowは言う。「支援しようとしているだけで、強制しようとしているわけではありません」。

NNSAは、X線照射装置とセシウム γ 線照射装置を比較する新たな研究を支援しようと、マウント・サイナイ・ヘルス・システム (米国ニューヨーク) と交渉中である。同組織の放射線安全部門のチーフ・オフィサーJacob Kamenは、既に同様の実験を行った研究者もいると指摘する。

マウント・サイナイ医科大学 (米国ニューヨーク) で臓器移植研究を率いるPeter Heegerと共同研究者らは、臓器提供を受ける患者の免疫応答を調べる際、セシウム γ 線照射装置を用いる。受容者の体が新しい臓器を拒絶するかどうかを予測するため、臓器提供者のB細胞を培養し、受容者の免疫細胞に対する応答を調べる。B細胞の分裂には、結合組織由来の細胞 (この場合は繊維芽細胞) が必要だが、こちらが増殖しては困るため、Heegerのチームはこの過程でセシウム γ 線照射を行い、繊維芽細胞の増殖を抑制する。チームは一連の未発表実験を行い、繊維芽細胞の増殖抑制に必要なX線の放射線量を決定した。

「必要な情報はもう得られました。この手順に関しては、X線に切り替えてもよいと考えています」とHeegerは言う。

しかし多くの研究者は、長期にわたる実験を行わなければ、X線に切り替えても自信を持って結果を出せると確信できないだろう、とGoodellは言う。彼女は、既に安全対策が実施されていることを考慮すると、X線への移行が必要だとは思えないという。バイラー

医科大学でセシウム γ 線照射装置を使用する必要のある者は、セキュリティーバッジを提示し、暗証番号を入力し、虹彩スキャンを受けなければならない。また、照射装置のある部屋も安全対策が施されており、その中でもしも誰かがセキュリティープロトコルに違反したら、自動的に大学のセキュリティーオフィスで警報が鳴るようになっている。

「生物学者の立場からすると、セシウム γ 線照射装置に安全上膨大なリスクがあるという主張がどうして通ってしまうのか、私には分かりません」と彼女は言う。

セシウム γ 線照射装置の使用中止の支持者は、核物質が悪人の手に渡るリスクを可能なかぎり排除することが目的だと言う。照射装置を保護する安全対策が実施されていても、許可を得て装置に近づくことができる者による核物質の盗難を必ずしも防ぐことはできないからだ。米国科学者連盟 (ワシントンD.C.) の理事長Charles Fergusonは言う。核物質を保護する取り組みは、照射装置の廃棄やリサイクルばかりでなく、「内部関係者の脅威」にも重点を置いている。照射装置には、数世紀にわたって危害を及ぼす量のセシウムが含まれている可能性があるのだ。

「人類が科学の恩恵を失うことは望んでいません」とFergusonは言う。「しかし、同等の代替技術を開発することで安全上の脅威をゼロにできるのなら、それがよいと考えています」。

(翻訳：藤野正美)

Biologists struggle with push to end use of caesium

Vol. 533 (156) | 2016.5.12

Jeff Tollefson

免疫から逃れるがん特有のゲノム異常発見

がんゲノムの研究における第一人者、小川誠司教授は、血液がんをはじめ、さまざまながんの仕組みを解き明かしてきた。今回、片岡圭亮特定助教とともに行ったがん症例の大規模解析により、がんが免疫から逃れる仕組みの1つを解明した。この知見を利用すれば、免疫チェックポイント阻害剤の効果が予測できるのではないかと考えられ、注目を集めている。



おがわ せいし
小川 誠司 (左)

京都大学大学院医学研究科腫瘍生物学講座 教授

1988年東京大学医学部卒業、1993年同大学大学院医学系研究科博士課程修了。同大学医学部附属病院助手、客員助教授、特任准教授を経て、2013年より現職。ベルツ賞(1996年)、日本癌学会 Mauverney 賞(2010年)。気取らない親しみやすい人柄。ユーモアを交えながら率直に発言し、時にぼやき口調で、人々をとりこにする独特の会話術は天下一品。

かたおか けいすけ
片岡 圭亮 (右)

京都大学大学院医学研究科腫瘍生物学講座 特定助教

2005年東京大学医学部医学科卒業、2007年同大学医学部附属病院血液・腫瘍内科医師、同大学大学院医学系研究科博士課程修了、2012年同大学医学部附属病院 特任助教、2013年より現職。研究で気を付けているのは、きちんと再現を取ることと細部にまで気を配ることとか。小川先生からの「片岡君は粘着質(ねちっこい)」という評は、褒め言葉に違いない。

AUTHOR PROFILE

がんと免疫に関する研究を発表され¹、話題ですね。

小川：今、世界中で注目されているがんの治療薬に「免疫チェックポイント阻害剤」があります。今回の研究では、それに関連する発見があったので、反響が大きくなりました。企業からの問い合わせが何件もありました。

免疫治療薬が注目されている時代

免疫チェックポイントとは、そもそも何ですか。

小川：今回の研究を実際に進めてくれた片岡君に、説明してもらいましょう。彼は血液内科が専門でしたが、2年半前にこの研究室に来てから、さまざまな新しい分野に挑戦してくれています。

片岡：生体中の異物を攻撃するのが免疫反応です。「免疫チェックポイント」は、この免疫反応が過度にならないようにブレーキをかける役割をするタンパク質のことです。

体のがん細胞が生じると、そのがん細胞に対しても免疫反応が起こります。ところが、がん細胞は、免疫細胞からの攻撃を低減させるために免疫チェックポイントを活性化させることが、近年の研究で分かってきたのです。

小川：免疫チェックポイント阻害剤は、この免疫チェックポイントの活性化を抑え、がんを攻撃する免疫反応にブレーキがかからないようにする薬です。

免疫チェックポイント阻害剤が注目されているのはなぜ？

小川：実はこの薬、人によって効果の有無に非常にばらつきがあると言われています。よく効く人には、末期がんでも寛解した例が報告されているほど。しかも、投薬をやめてもその効果が持続するというのですから、画期

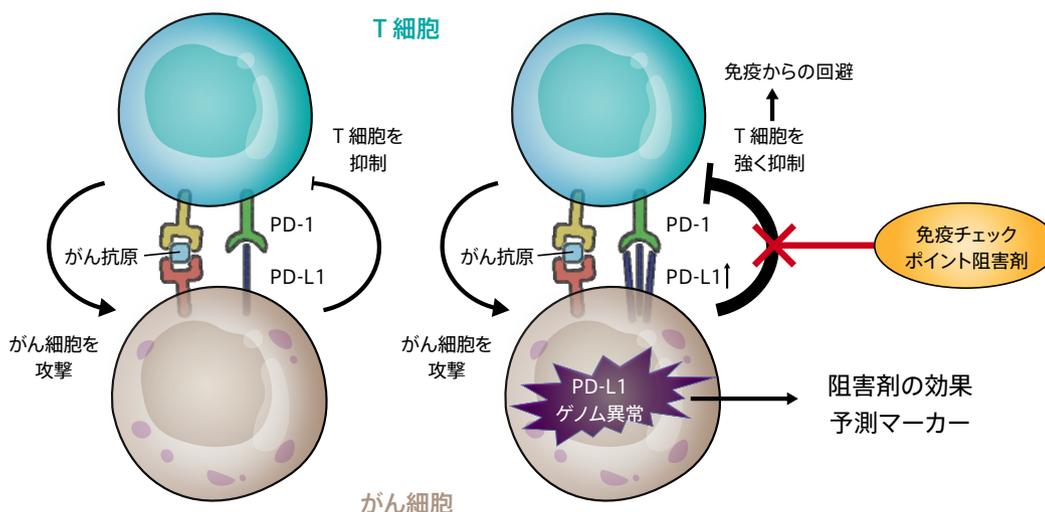


図1 がん細胞がT細胞からの攻撃を回避する仕組みと免疫チェックポイント阻害剤の作用点

免疫細胞であるT細胞は、がん細胞を攻撃する。だが、がん細胞のPD-L1とT細胞のPD-1受容体が結合すると、T細胞の働きが抑制される。がん細胞にPD-L1のゲノム異常（構造異常）が起ると、PD-L1が増えてT細胞を強く抑制するようになり、がん細胞はT細胞からの攻撃を回避できるようになる。免疫チェックポイント阻害剤はPD-1/PD-L1を標的とし、T細胞が抑制されるのを阻害する。PD-L1のゲノム異常があるかないかが、阻害剤の効果を予測する目印になると考えられる。

的です。一方、副作用がある人の場合は、命が脅かされるほどの自己免疫反応が起こることもあります。さらに、この薬が非常に高価であることもあり、免疫チェックポイント阻害剤が効く患者であるかどうかを事前に見分ける方法が、熱心に研究されているという状況です。今回発表した私たちの研究成果は、それを見分けるマーカーの開発に応用できそうなのです。

PD-L1の異常を発見

今回の研究では具体的に何を発見されたのですか？

片岡：免疫チェックポイントは、何種類かがすでに発見されており、その1つにPD-L1タンパク質があります。PD-L1はがん細胞で発現しており、免疫細胞上の受容体に結合することにより、免疫細胞のブレーキを作動させる働きをします。私たちは、さまざまながんで、このPD-L1を作る遺伝子の構造に異常があることを発見しました。

それは、これまでに知られていない新しいタイプのゲノム異常で、遺伝子の端部（3'非翻訳領域）の塩基配列が丸ごと欠損しているのです。すると、PD-L1の発現量の調節ができず、発現が上昇することも突き止めました。

PD-L1の発現が上昇するとどうなるのでしょうか。

片岡：免疫チェックポイントの活性が亢進して、がんが増殖できると考えられます。

実際に、このPD-L1のゲノム異常によるがん細胞の増殖を、詳しく調べてみました。最新のゲノム編集技術を応用した機能実験や、免疫学的実験などを行って解析した結果、予想どおり、この異常があると免疫チェックポイントの活性が亢進され、免疫によるがん細胞への攻撃が強く抑制されることが分かったのです。

この発見は治療効果の予測に応用できるのですね。

小川：PD-L1が免疫細胞上の受容体に結合するのを抑制するよう設計された免疫チェックポイント阻害剤（例えば「ニボルマブ」）が開発されていますが、この薬の効果予測に使える可能性があります。つまりこの薬は、PD-L1の活性が異常に高くなっている人、すなわち、PD-L1にゲノム異常がある人に効果的だろうと、予想されるわけです。

PD-L1のこのゲノム異常はさまざまながんで横断的に見られます。肺がん、胃がん、食道がん、大腸がん、腎がん、膀胱がん、子宮頸がん、子宮体がん、頭頸部がん、

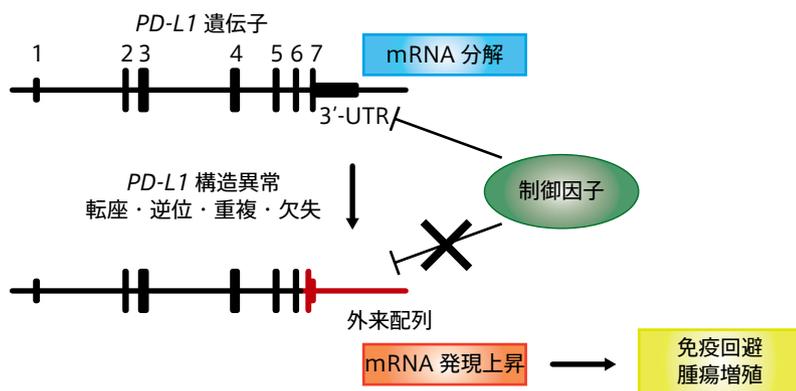


図2 PD-L1遺伝子の3'非翻訳領域の異常により免疫を回避する仕組み

PD-L1遺伝子の3'非翻訳領域(3'-UTR)が保たれている場合、それに作用する制御因子の働きによって、PD-L1遺伝子から転写されたmRNAの分解が引き起こされ、PD-L1の発現は低く抑えられる。PD-L1のゲノム異常が起こると、3'-UTRの配列が他の配列(外来配列)に置き換わり、制御因子が作用できず、mRNAの分解が起こらず、発現が上昇し、その結果、がん細胞が免疫細胞からの攻撃を回避できるようになり、増殖が促進される。

悪性黒色腫、B細胞リンパ腫などです。広範ながん患者に少しずつ見られるのですが、かといって、全ての患者に見られるわけではありません。その割合はがんの種類によって異なり、成人病T細胞白血病リンパ腫(ATL)の患者が最も高く27%、その他のがんでは多いもので数%程度です。

一方、免疫チェックポイント阻害剤が効く人の割合は、悪性黒色腫や肺がんなどで調べると、患者全体の約20%。さらに特別に効果的で完全寛解に至る人は、そのうちの1~2%と推定されています。

今後調べてみないとはっきりしたことは言えませんが、PD-L1に異常のある人が、この1~2%に相当する可能性があるかと期待できるわけです。PD-L1の異常の有無は、その部分のゲノム配列をチェックすればすぐに判定できます。

大規模な研究をどのように進めてきたか

このような素晴らしい発見がどうして可能になったのか、発見のきっかけや解析のコツについてもお聞かせください。

小川：がんのゲノム配列を解読すると、いろいろな発見につながるヒントが得られます。今回の研究の直前には、片岡君が、ATLの症例の全ゲノム解読を行いました²。全ゲノムですから、遺伝子の端部(3'非翻訳領域)まで省略することなく解読したのです。すると、たくさんの発見のヒントがあり、PD-L1に異常がありそうだということに、そのとき気が付きました。

この発見に先立つ約1年前に、PD-L1に対する免疫チェックポイント阻害剤ががんを治療できることを示し

た最初の報告がJ. R. Brahmerたちにより*New England Journal of Medicine*に発表されていました。ですから、PD-L1について詳しく調べれば、面白い成果が出るのではないかと考え、片岡君が解析を進めたのです。

さまざまながんについても調べ、最終的に、延べ1万症例以上のがんゲノムを解析されたのですね。

小川：一般的に見られる現象かどうかを調べるためには、1万例調べるべきと片岡君にアドバイスしました。たくさん症例を解析することは、統計学的にも非常に意義があると、*Nature*の編集者Barbara Marteもよく言っていますよね。

片岡：自分たちで検体の全ゲノム解読をしたのはATLの49症例ですが、これがいわゆる大規模ゲノム研究の「発見段階」の解析になります。その後、米国のがんゲノムプロジェクトであるTCGA(がんゲノムアトラス)のデータベースにストックされている症例1万例のがんゲノム情報をダウンロードしてデータ解析をしました。これが「確認段階」の解析になります。

症例数が膨大になってくるとデータ解析はどのように難しさを増すのですか？

片岡：症例数が多いとデータ量が多くなり、コンピュータの計算が複雑化し、計算処理に時間を要します。データのダウンロードだけでもかなりの時間がかかるのです。そこで、まずは1000症例により、予備的に解析することにしました。小川先生は、なぜ1万例調べないのかと

不服そうでしたが（笑）。

その予備解析でよい結果が得られたので、半年ほどかけてきちんとしたプログラムを作り、1万例の解析に進んだというわけです。さまざまながんで、この異常が確認できました。

共同研究者のお名前も多く……。

小川：実際の研究のかなりの部分は、片岡君を中心にウチの研究室で行いました。コンピュータと情報解析については、いつもタグを組んでいる東京大学医科学研究所の宮野 悟 教授と白石友一助教にお願いしました。

片岡：私自身はこの2年半、情報解析技術について一生懸命習得し、いわゆるウェット（実験解析）とドライ（情報解析）の研究が、両方可能となるよう努めてきました。とはいえ、それができたのは、宮野教授方のサポートがあったからだと思います。作業を実際に担当してくれている白石さんとは、週に1回はスカイプで話し合いをしてきました。

小川：免疫学的な確認実験については、免疫学がご専門の北海道大学（札幌市）の瀬谷 司 教授たちにお願しました。そのほか、論文の共著者として名前が入っているのは、アドバイスをくれた方や、追加実験のための検体を提供してくださった人たちです。

共同研究や協力関係を成功させる秘訣は？

小川：面白いと感じるから、協力し合えるのではないのでしょうか。自分たちの利益から研究するのではなく、面白さを分かち合う。それが秘訣かな。いろいろな人たちと興味を共有することはとても楽しいですよ。

片岡：小川先生は、コミュニケーション力がとても高い方だと思います。率直で、いろいろな方とすぐ親しくなれるのです。

がんゲノム研究の潮流

小川先生は、これまで日本のがんゲノム研究を牽引されていらっしました。

小川：がんは遺伝子の異常によって起こる病気ですから、がん患者のゲノム配列を解読したいと、研修医だった1997年頃から思い続けていました。2000年代半ばになって、SNPアレイ、そして次世代シーケンサーが登場

すると、私はすぐにこれらのゲノム解析技術に飛びつきました。発見できることが多くて、論文にするのが追いつかないくらいでしたね。世界では、がん細胞のゲノムを解読しようという大規模なプロジェクトがどんどん進行していました。

ご専門の血液がん³だけでなく、腎臓や脳、筋肉のがんなどの疾患でも次々と論文発表されて。

小川：がんの種類は違っても、がんゲノム解析の研究原理は同じなので、それを応用するだけで、いろいろな発見を行えました。ゲノム解析から新たな発見のヒントが見えてきますから、必ずしもその疾患の専門家である必要はないと思います。もちろん、その疾患について勉強するのは当然ですが。

今後、がん研究はどのような方向に進むのでしょうか？

小川：現在の主流は、まず、さまざまながんゲノムを大規模に横断的に調べる研究です。それから、ゲノム編集などの新しい技術をそれに組み合わせる研究。あと、治療法開発に結び付けるような研究でしょうか。大規模解析については、少し手詰まりの感もありますね。

この1年で急速に伸びてきた解析手法としては、1細胞ゲノミクスがあります。がんの中の1つの細胞の変化を追跡して、がん細胞の多様性や進化を調べます。また、プロテオミクス技術を使った研究も進展しています。

小川先生ご自身や研究室は？

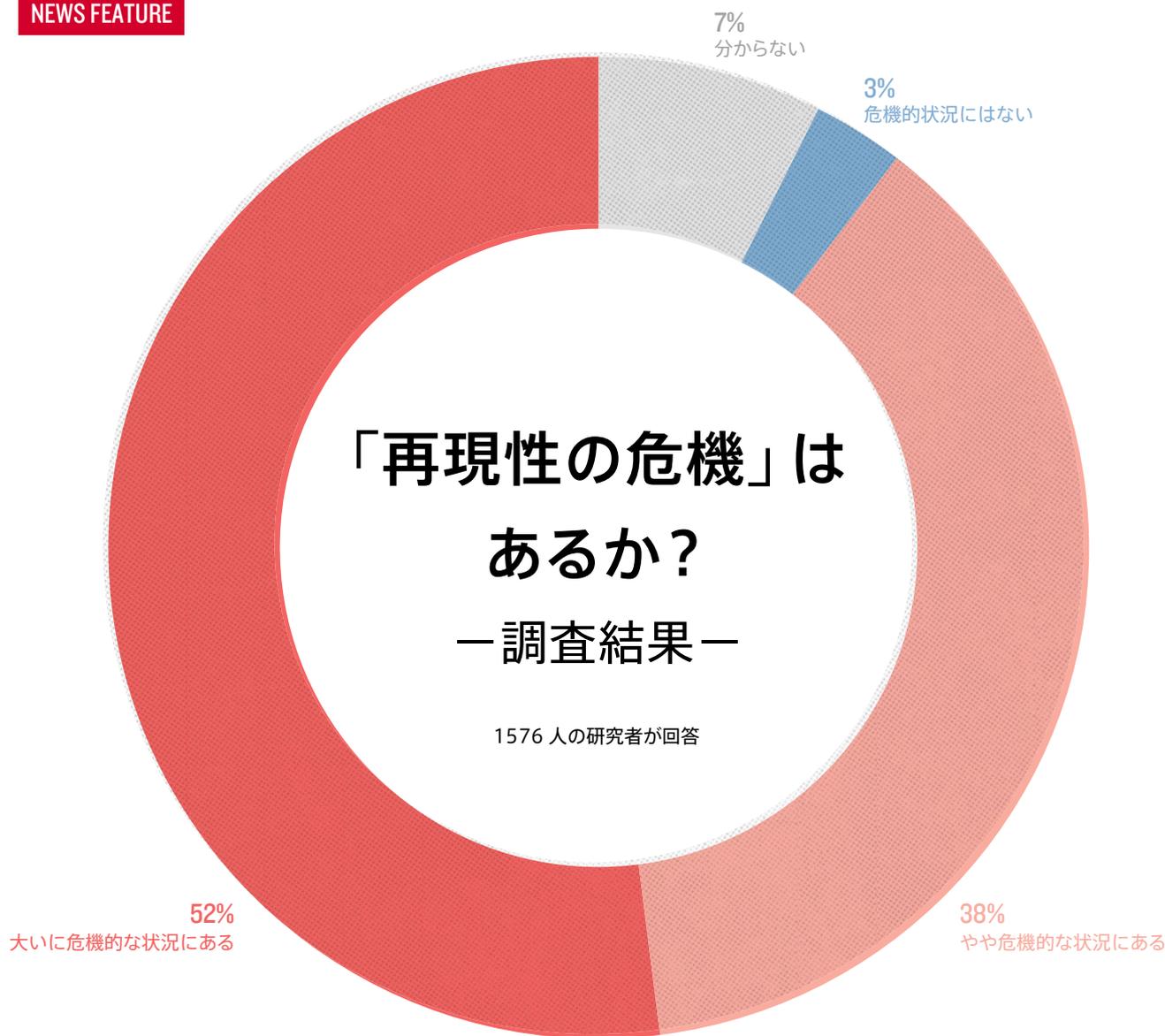
小川：私たちは、今回の免疫チェックポイントの研究で発見した面白いことがまだまだあるので、それらを解明していこうと思います。

私が心がけているのは、若い人が最大限能力を発揮できるような環境を整えること。片岡君や白石君のような優秀な若手研究者は、自分でどんどん解析を進められる。だから私たち教授が、それを邪魔しないようにすることも務めだと思っています。

ありがとうございました。

聞き手は藤川良子（サイエンスライター）

1. Kataoka K, et al. *Nature* **534**, 402–406 (2016).
2. Kataoka K, et al. *Nature Genetics* **47**, 1226–1227 (2015).
3. Yoshida K, et al. *Nature* **478**, 64–69 (2011).



本誌が実施したアンケート調査により、科学界を揺るがす「再現性の危機」について、科学者自身はどのように見えて、どうすれば再現性を向上させられると考えているかが明らかになった。

研究の再現性に関する本誌の簡単なオンライン・アンケート調査から、衝撃的な事実が明らかになった。研究者1576人からの回答を分析した結果、70%以上が他の科学者の実験結果を再現しようとして失敗した経験を持っていて、自分自身の実験結果の再現に失敗した経験がある研究者も半数以上に上ることが分かったのだ。

科学者たちは、論文の再現性に関して、時に矛盾した態度を見せた。科学論文の再現性は大いに危機的な状況にあると答えた人が52%もいたのに対して、発表された

論文の結果を再現できないならその結果は間違っているのだらうと考える人は31%未満で、ほとんどの研究者は発表された論文を依然として信頼していると言うのだ。

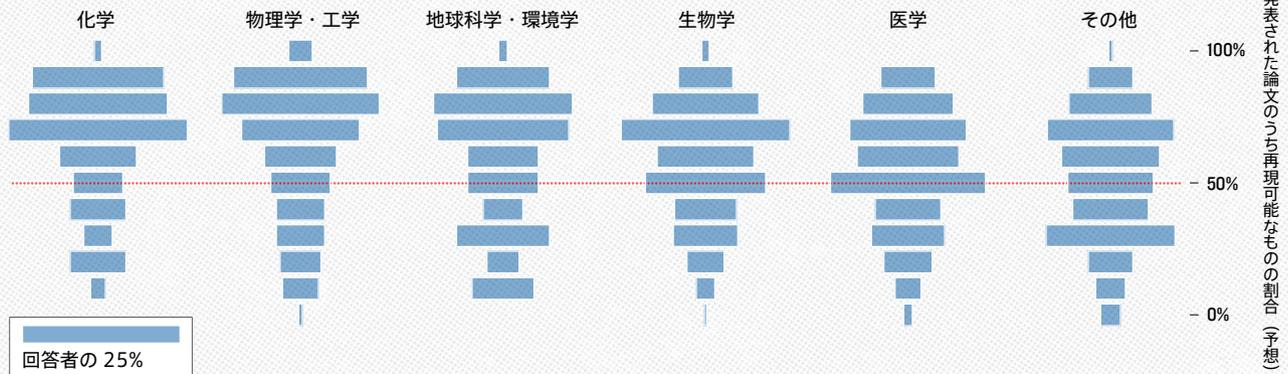
発表された科学文献の中で再現性のあるものがどれだけあるかを調べた調査は少ないが、うすら寒くなるような結果が多い。有名なのは心理学¹とがん生物学²の分野で行われた調査で、それぞれ約40%と10%という結果が出た。本誌のアンケート調査の結果はより楽観的で、回答者の73%が、自分の専門分野の論文の少なくとも半数

数字で見る「危機」

本誌は 1576 人の科学者を対象にオンライン・アンケート調査を実施し、自分の専門分野と科学全般における研究の再現性についてどのように考えているかを聞いた。ここに掲載した以外のグラフと全データは go.nature.com/2vj4y を参照されたい。

あなたの専門分野では、発表された論文のうち再現可能なものの割合はどのくらいだと思いますか？

自分の専門分野の論文を最も信用しているのは物理学・工学と化学者だった。

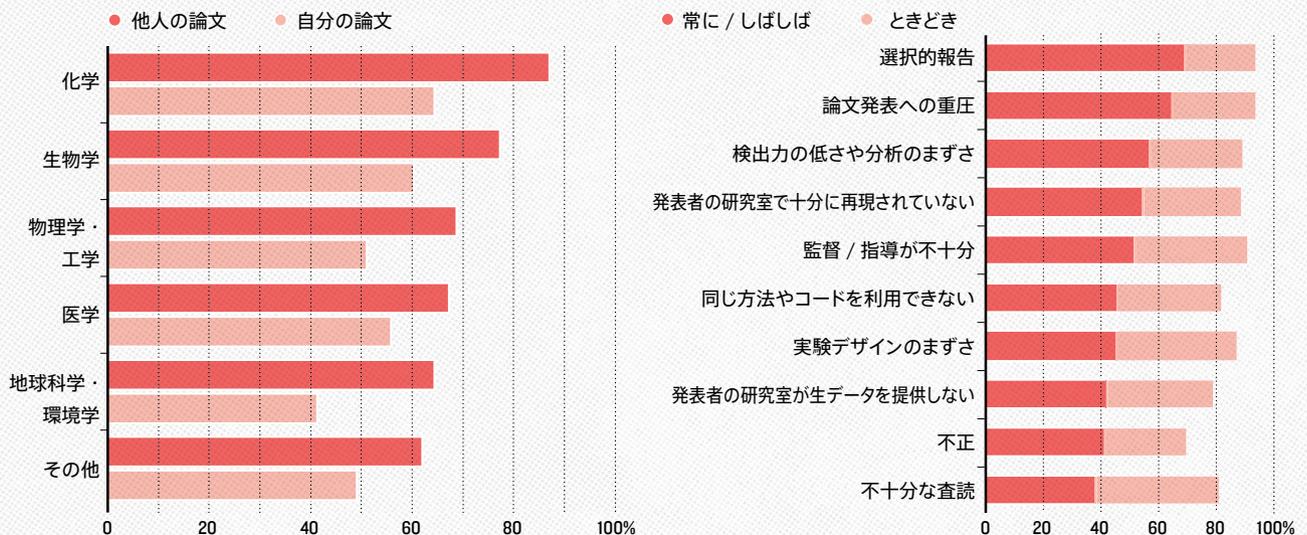


論文の実験結果を再現できなかったことはありますか？

ほとんどの科学者が論文の実験結果を再現できなかった経験を持つ。

以下に挙げる要因は、再現性のなさに影響を及ぼしていると思いますか？

上位に入った要因の多くが、競争の激しさと時間的余裕のなさに関連するものだった。

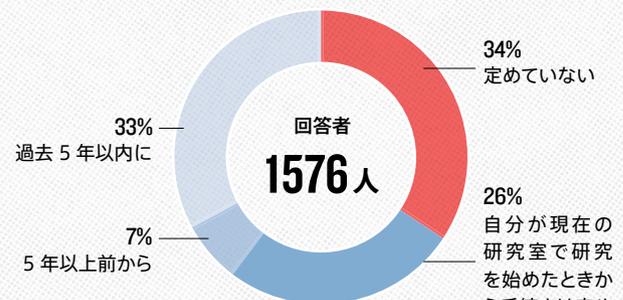
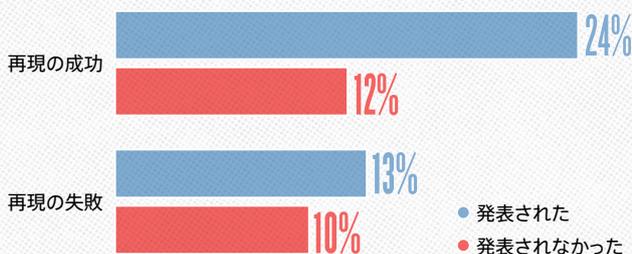


再現を試みた結果について論文を发表しようとしたことがありますか？

再現を試みた結果について論文を发表しようとしたことのある回答者はごく一部だったが、その多くが論文を受理されていた。

再現性を確保するための手続きを定めていますか？

最も一般的な戦略の 1 つは、研究室の他のメンバーに実験をやり直してもらうことだった。



各分野の回答者数：生物学 703 人、化学 106 人、地球科学・環境学 95 人、医学 203 人、物理学・工学 236 人、その他 233 人。

は信頼できると思うと答えていた。自分の専門分野の論文を信頼している研究者の割合が全体として最も高かったのは、物理学・工学者と化学者だった。

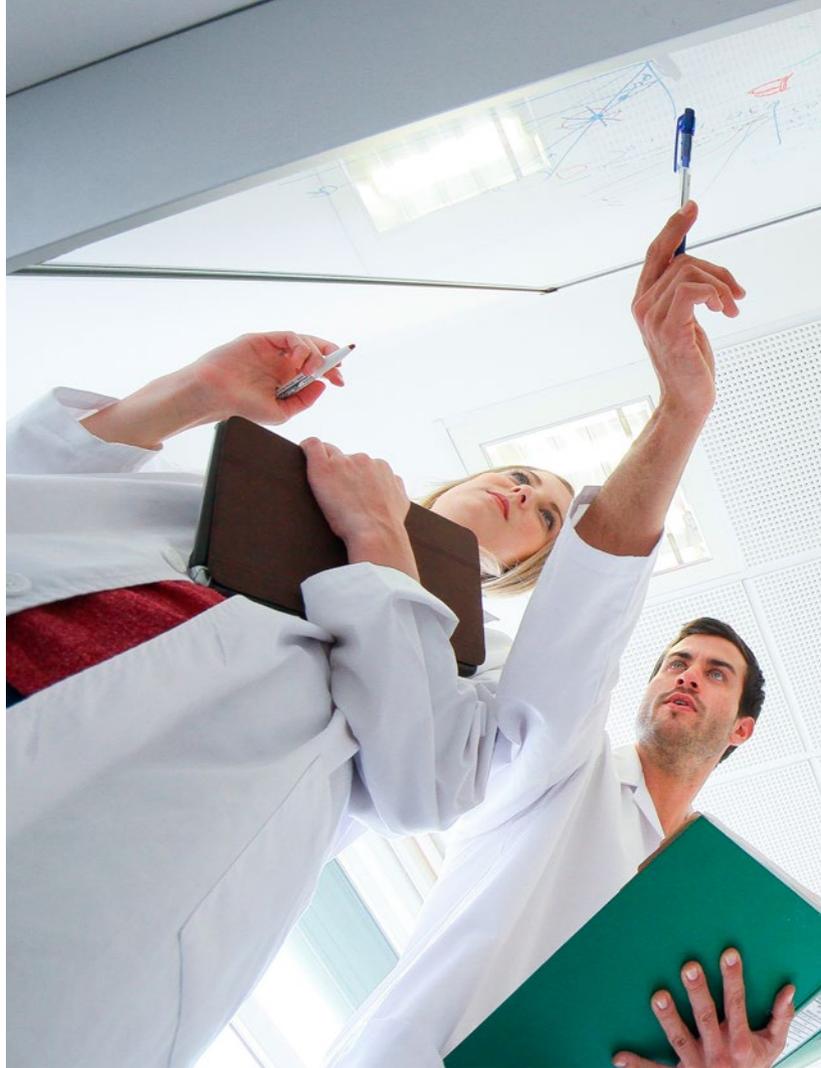
ジョンスホプキンス大学ブルームバーグ公衆衛生学部（米国メリーランド州）の微生物学者Arturo Casadevallは、アンケートの結果は、論文の再現性の問題をめぐる科学者たちの矛盾した姿勢をよく捉えていると言う。「現時点では、再現性とはどんなもので、どうあるべきかという点に関するコンセンサスがないうのです」。しかし、そのことを認識できただけでも前進であると彼は言う。「次の段階は、何が問題なのかを見極めて、コンセンサスを得ることになるでしょう」。

科学の再現性に以前から関心を持っているブリストル大学（英国）の生物心理学者Marcus Munafòは、論文の再現に失敗するという経験は、科学者の通過儀礼であると言う。「学生時代、私は文献を読んで簡単そうに見えた実験を再現しようとして失敗したことがあります。これにより私は『信頼の危機』に陥り、その後、自分の経験が珍しいものではないことを知ったのです」。

私たちが考えるべきことは、発表論文に再現性をめぐる問題が一切生じないようにすることではない。科学の最先端を走っているかぎり、確実ではない結果が出ることはままあるからだ、とMunafòは言う。「私たちが求めるのは、あまり多くの間違いをおかすことなく新しい発見をすることです」。

再現の成否の報告

けれども、新発見と間違いを区別するのは容易ではないかもしれない。本誌の調査では、研究者の大半が実験結果の再現に失敗した経験を持っていたが、自分が発表した研究につき再現できなかったという問い合わせを受けたことのある回答者は20%未満だった（「数字で見る『危機』」参照）。今回のアンケート調査の結果は、米国細胞生物学会が約900人のメンバーに実施した別のオンライン・アンケート調査の結果（go.nature.com/kbzs2b）と驚くほどよく似ている。確かに、他の研究者の論文の実験結果を再現できなかったときに、相手に問い合わせるのは難しいのかもしれない。自分が無能であるかのように思われるのは我慢ならないし、相手を非難している



ように思われたら厄介だし、自分たちのプロジェクトについて相手に知られすぎるのも危険であるからだ。

再現研究について論文を発表しようとしたことがあると答えた回答者は少数派だ。研究結果を再現できなかった場合、研究者は多くの場合、もっともな（そしておそらく面白くない）理由があるのだろうと考える。しかも、再現に成功したことを発表してもその見返りは少なく、再現に失敗したという結果の発表に対し学術誌は消極的になる場合がある。実際、論文を再現できなかったという報告を発表したことがあるという数人の回答者は、編集者や査読者から「オリジナルの研究との比較を和らげるように」と指示されたと答えている。

それでも回答者の24%が再現の成功に関する論文を発表することができ、13%が再現の失敗に関する論文を発表することができたという。却下され続けたという回答者よりは、どこかで受理されたという回答者の方が多かった。他の科学者の実験結果を再現できたという論文を発表できなかった回答者はわずか12%で、再現できなかった

再現性向上のための工夫

回答者の3分の1が、自分たちの研究室で過去5年以内に再現性を向上させるための具体策を講じたと言っている。その割合は、医学系では41%と高く、物理学・工学系では24%と低かった。自由記述式の回答を見ると、自ら実験をやり直すことと、研究室内の他の研究者に同じ実験をしてもらうことが、最も一般的な方法であるようだ。実験方法の文書化および標準化の強化もよく行われていた。

どの方法も、大変な手間がかかる可能性がある。英国で生化学を専攻するある大学院生は、匿名を条件として、研究室のプロジェクトのために実験を再現しようとする、必要な時間と材料が2倍になる上、必ず何かうまくいかなくなるため、その対処にも時間がとられてしまうと打ち明けた。実験結果を再現できれば、その信頼性はぐっと高まるが、コスト面から、革新的なプロジェクトのためや予想外の結果をチェックするためにしか再現実験は行わないと言う。

バージニア大学（米国シャーロットツビル）で平滑筋細胞の研究をしているポスドクのLaura Shankmanは、実験方法のばらつきをなくしておくことはそれ自体がプロジェクトであると言う。彼女の研究室から短期間のうちに複数のポスドクと大学院生が相次いで抜けたとき、残りのメンバーは彼らの実験と整合性のある結果を得ることができなかった。そこで研究室は、新しい問題に取り組むのをしばやくやめて、これまでに発表した研究をもう一度やってみた。その結果、研究室のプロトコルが徐々にばらばらになってきていたことが明らかになった。彼女は、うまくいかなかった実験の問題を個別に解決していくよりも、いったん立ち止まって全員の足並みをそろえた方が、全体として安上がりであるだけでなく、長期的には投資になったと考えている。

ブライアン健康科学大学（米国ネブラスカ州リンカーン）の数理生物学者Irakli Loladzeは、自分の理論研究でさえ、再現性を確保するための作業によって、プロジェクトにかかる時間が30%も増えることがあると見積もっている。彼は、生データから最終的な数字までの全てのステップをたどれるかどうかをチェックする。作業量は増えたが、負担とは思っていない。「再現性を確保するた

今回の調査によれば、多くの科学者が「論文の実験結果が再現できなかった」という経験をしている。だが、その結果を発表しようとしたことがある科学者は少ない。その理由として、相手に問い合わせにくいという心理的障壁の他、学術誌がそのような結果の掲載に消極的なことが挙げられるようだ。

GOLDEN PRODUCTIONS/AGE FOTOSTOCK/GETTY

たという論文を発表できなかった回答者は10%であった。

アンケート調査に回答したテキサス工科大学健康科学センター（米国アマリロ）のAbraham Al-Ahmadは、自分がある幹細胞技術を用いたときにうまくいかなかった理由を検証した論文を投稿したとき、「にべもなく却下」されるかもしれないと思っていたため、受理されたことは嬉しい誤算であったという³。彼自身はこの論文が受理された理由について、問題の回避策を示したからではないかと考えている。

再現の試みに関する論文を発表できるかどうかは、運と粘り強さと編集者の嗜好の組み合わせによって決まるとする回答者もいた。アンケートに回答した新薬開発コンサルタントのMichael Adamsによると、糖尿病の動物モデルの深刻な欠点を指摘する論文は、新たな薬物標的を明らかにしていないこともあり、6回も掲載を却下されているという。これに対して、シャーガス病の治療に効果を発揮するとされた化合物について、その有効性を否定する論文は、すぐに受理されたという⁴。

めの作業は歯磨きに似ています。時間と手間はかかりますが、絶対に自分のためになるのです。一度覚えてしまえば、ただの習慣になりますよ」と彼は言う。

事前登録 (pre-registration) は、再現性を高める方法の中で最も喧伝されているアプローチの1つである。この方法では、科学者が仮説とデータの分析計画を第三者にあらかじめ提出してから実験を行うことで、後になって統計的に有意な結果だけを選び出すのを防ぐ。この戦略に言及した回答者は10人程度だった。その1人である Hanne Watkins は、メルボルン大学 (オーストラリア) で道徳的意思決定に関する研究を行う大学院生だ。彼女は、データを収集した後に元の質問に戻ることで、おかしな方向に進んでいかずにすんでいるという。この作業には時間がかかるが、倫理委員会から承認を得たりアンケートの質問の書式を整えたりすると手間は同じだ。「最初から研究に組み込まれていれば、ルーチンの1つにすぎません」と彼女は言う。

再現性の問題が生じる原因

アンケート調査では科学者たちに、再現性の危機を招く要因についても質問した。回答者の60%以上が、「論文発表への重圧」と「選択的な報告」の2つの要因のいずれかが、常にまたはしばしば影響を及ぼしていると答えた。また、半数以上が、発表者が所属する研究室での不十分な再現、監督不行き届き、検出力の低さを指摘している。少数ではあるが、試薬の変化や再現の難しい特殊な技術の使用を指摘する回答者もいた。

ウィスコンシン大学マディソン校 (米国) の発達生物学者 Judith Kimble は、こうした要因の全てが、助成金や地位をめぐる競争と、官僚主義に由来する負担の増大によって悪化すると言う。特に後者は、科学者が実験をしたり計画を立てたりする時間をどんどん奪っていく。「最近では誰もが限界に近い状態です」と彼女は言う。研究者の余裕のなさの影響は、個々の研究プロジェクトを越えて広がっていく。上のメンバーが下のメンバーを指導する時間がほとんどないような研究室に入った大学院生は、将来、訓練や指導のモデルを持たないまま自分の研究室を持つことになるかもしれない。「そんな研究者が研究室を主宰するようになれば、事態はさらに悪化するでしょう」と Kimble。

対策

アンケート調査で、科学の再現性を向上させるための11のアプローチを挙げ、回答者にその有効性を評価してもらったところ、全てのアプローチが強く支持された。中でも、「より強固な実験デザイン」「より良い統計」「より良い指導」には、回答者の90%近く (1000人以上) が印をつけた。これらは、再現性向上に取り組む気にさせる報酬 (助成金の提供や終身在職権の認定など) を与えることよりも高い順位になった。しかし、最も低い順位の「ジャーナルによるチェックリストの義務化」という選択肢でさえ69%という高い支持を得た。

今回のアンケート調査は、研究の再現性に関するものであることを明記した上で、*Nature*の読者に電子メールを送ったり、提携するウェブサイトやソーシャルメディアで宣伝したりしたため、おそらく、再現性の問題をよく理解し、懸念を持っている回答者が選び出された可能性がある。それでも今回の結果は、再現性の向上に向けた取り組みを進める科学誌、資金提供機関、研究機関が、科学者からの協力を期待できることを示唆するものだと、スタンフォード大学 (米国カリフォルニア州) で科学の頑健性について研究する John Ioannidis は言う。「人々はこうした取り組みを歓迎するでしょう」。実際、アンケート回答者の約80%が、資金提供機関と出版社は、再現性を向上させるためにもっと対策をとるべきだと考えていた。

「人々が問題を意識し、率直な改善策に耳を傾けているのは健全な姿勢です」と Munafa は言う。こうした改善策が広く議論され、マスコミにも取り上げられている現状を考えると、直ちに改革に取り組むことが重要だ。「今、問題を解決しなければ、好機は過ぎ、人々はあれこれ指示されることをうっとうしく思うようになるでしょう」。

(翻訳：三枝小夜子)

Is there a reproducibility crisis?

Vol. 533 (452-454) | 2016.5.26

Monya Baker

(サンフランシスコ在住の *Nature* 記者・編集者)

アンケート調査の作成と分析には Dan Penny が協力

1. Open Science Collaboration *Science* <http://dx.doi.org/10.1126/science.aac4716> (2015).
2. Begley, C. G. & Ellis, L. M. *Nature* **483**, 531-533 (2012).
3. Patel, R. & Alahmad, A. J. *Fluids Barriers CNS* **13**, 6 (2016).
4. da Silva, C. F. et al. *Antimicrob. Agents Chemother.* **57**, 5307-5314 (2013).

肢再生に欠かせない シグナルの連携プレー

再生生物学

有尾類は優れた器官再生能力を持ち、例えば四肢を切除されても元通りに再生することができる。メキシコサンショウウオを用いた研究から、こうした肢再生では、2種類のシグナル伝達分子が互いに協力し合いながら複雑な再生過程を調節していることが分かった。

イモリやサンショウウオなどの有尾類が切除された肢や尾を再生できることを初めて報告したのは、イタリアの博物学者ラザロ・スパランツァーニ¹で、18世紀のことだった。以来研究者たちは、哺乳類が進化の過程で失ったとされるこの素晴らしい能力をよみがえらせようと、有尾類の器官再生レシピを明らかにする努力を続けている。40年前に行われた実験²では、イモリの肢の再生には、肢の前側と後側（親指に近い側とその反対側）の両方の組織が必要であることが示されたが、それがどのようなメカニズムで進むのかについては謎のままだった。このたび、ドレスデン工科大学およびマックス・プランク分子細胞生物学・遺伝学研究所（ドイツ・ドレスデン）に所属するEugeniu Nacuらは、肢再生に前後の組織が必要であることの理由が、それぞれの組織から分泌される2つの拡散性シグナル伝達分子にあることを明らかにし、*Nature* 2016年5月19日号407ページに報告した³。

肢の再生過程では、切断面の細胞が「再生芽」と呼ばれる前駆細胞の塊を形成し、この再生芽から新たな構造体（肢）が生じる⁴。この過程には3つの条件が必要で、

まずは損傷が起こることが前提となる。損傷という引き金があれば再生に不可欠な組織修復応答が起こらないからだ。2つ目は適切な神経支配で、これについては神経が除去された肢では再生が起こらないことが示されている⁵。最後に、再生芽は、肢の切断面の最前部および最後部に由来する細胞に隣接する領域（つまり前側領域および後側領域）を含んでいなければならない²。これは、起源の異なる細胞間の「クロストーク（情報伝達系の相互作用）」により、再生に不可欠なメカニズムが開始されることを示している。

肢の前側のみ損傷を加え、その肢の神経の向きを傷口に向かうように変更した上で、損傷部に肢の後側組織の一部を移植すると、過剰な肢が形成される⁶。しかし対照的に、損傷を加えて神経の向きを変えただけで後側組織の移植を行わなければ、再生芽が「フリーズ」状態に陥り、肢の再生は起こらない。Nacuらは今回、有尾類の中でも特に再生能力が高いメキシコサンショウウオ (*Ambystoma mexicanum*; 別名アホロートル) を用い、まずはこの「前側組織のみ」の再生芽を使った実験で、前側-後側クロストークに関与する分子経路を詳細に調べた。肢芽の形成に関係するシグナル伝達経路を活性化できる「ソニックヘッジホッグ (Shh)」と呼ばれるタンパク質の活性を模倣する、smoothened アゴニスト (SAG) という分子を投与したところ、フリーズしていた再生芽が機能し始め、後側組織がなくても過剰肢が形成された。

Shhは通常、再生芽の最後部の細胞から分泌され、これが組織全体に拡散して受容細胞表面の受容体に結合すると、その細胞内でシグナル伝達カスケードが開始する。Nacuらは、前側組織のみの再生芽細胞においてSAGでShhシグナル伝達を促進すると、別の拡散性分泌タンパク質である繊維芽細胞増殖因子8 (FGF8) が活性化されることを見いだした。また、前側組織のみの再生芽における肢再生には、FGF8の持続的な活性が必要で (図1a)、たとえShhシグナル伝達が起こらなくても、FGF8の活性化により肢再生を誘導できることが分かった。

一方、「後側組織のみ」の再生芽は、Shhを発現する細胞を含んでいるにもかかわらず、前側組織のみの再生芽の場合と同様、それだけでは肢を再生することができない。Nacuらは、この一見矛盾に思える状況が、後側組織はShhに応答してFGF8シグナル伝達を活性化するも

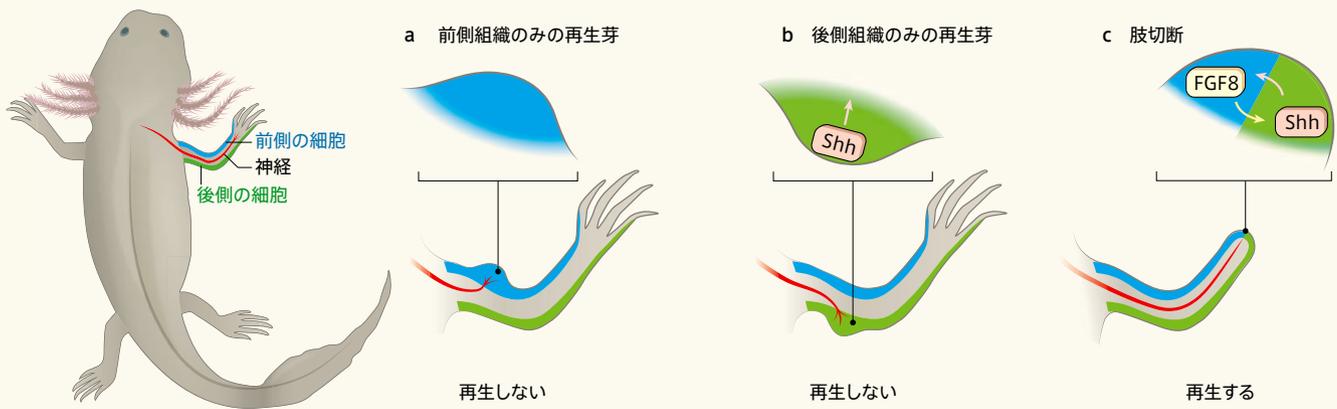


図1 肢再生における相補的な2つのシグナル

a 有尾類では、肢が損傷した場合、神経を傷口へと向けると、再生芽と呼ばれる細胞の塊から過剰な肢が生じ得る。しかし、新たな肢の形成には、再生芽が、損傷した肢の前側および後側の両方に由来する細胞を含んでいなければならない。Nacuら³は今回、前側組織しか含まない再生芽で肢を再生できないのは、後側の細胞から分泌される Shh と呼ばれるシグナル伝達タンパク質を受け取っていないためであることを明らかにした。前側の細胞は通常、Shh シグナル伝達にตอบสนองして別のシグナル伝達タンパク質 FGF8 を産生し、これによって肢形成が引き起こされる。**b** 対照的に、後側組織しか含まない再生芽は、Shh は受け取っているものの、FGF8 の活性化が十分に起こらないため、肢を再生できない。**c** 肢を切断した場合は、前側の細胞と後側の細胞の両方が再生芽に寄与し、Shh と FGF8 間のクロストークによって肢の再生が促進される。

の、その強度や持続性が共に不十分なためであることを見いだした (図1b)。また、後側組織で FGF8 を強制発現させると過剰肢が形成されたが、これは Shh シグナル伝達が活性化された場合のみで、Shh を阻害すると肢再生は阻害された。Nacuらはさらに、切断された肢の生理的再生には、Shh シグナル伝達と FGF8 シグナル伝達の両方が必要であることを確認した (図1c)。

このようにして Nacuらは、肢の再生に必要な前側-後側クロストークを詳細に解明し、再生芽からの肢形成を促す因子を突き止めた。前側の細胞は、後側の細胞からの Shh シグナル伝達がないため、それだけでは再生できず、後側の細胞も、Shh に応答して FGF8 を持続的に活性化できないため、それだけでは再生できない。しかしながら、後側組織のみの再生芽で、Shh シグナル伝達がない場合に、FGF8 を強制発現しても肢再生を促進できない理由はまだ明らかになっていない。

今後の研究では、今回の実験結果が「前側組織と後側組織では肢再生に必要な条件が異なっている」という事実を示しているのかどうか、決定することが重要だろう。別の可能性としては、実験系の限界を反映しているとも

考えられる。例えば、Nacuらが後側組織の細胞において Shh を阻害するのに用いた薬剤に、非特異的な作用があったのかもしれない。また、FGF8 が Shh で活性化されるという前側特異的な機構もまだ説明できていないため、今後の研究では重点的に取り組むべきだ。

肢の再生過程で働くメカニズムについては、長い間議論が繰り広げられており、これまで提唱されたモデルは大きく2つのグループに分類される。1つ目のグループでは、あらゆる細胞はそれぞれ位置情報を持ち、再生には局所的な細胞の相互作用のみが関与すると仮定している。対照的に、2つ目のグループでは、再生芽の「形成体 (オーガナイザー)」と呼ばれる特定の領域から拡散性シグナルが産生され、その作用により周辺の組織の発生が指示されるとしている。

Nacuらの今回の研究結果は、形成体モデルを支持しているが、各細胞がある程度の位置情報を持っている可能性も排除できない。例えば、Nacuらは、前側の細胞は Shh を産生せず、また、前側組織のみの再生芽から形成された過剰肢では、後側に生じる指を欠くなど、後側の特徴が獲得されないことを明確に示しており、これは

形成体モデルと一致する。だがNacuらのデータはまた、再生芽の細胞群が前側領域および後側領域という明確に定義される2つの領域に分かれる傾向があることも示しており、これは再生芽の細胞が広い領域内で自らの位置（前側/後側および背側/腹側）を把握することで、自己を認識していることを意味する。これらの観察結果は、いくつかの点で境界モデル⁷に一致する。この境界モデルでは、拡散性のシグナル伝達分子を産生する形成体領域が、肢全体を前背・前腹・後背・後腹の4つの領域で区切ったその境界で誘導されるとしている。

ShhやFGF8の四肢発生における役割については、さまざまな脊椎動物の胚で詳細に明らかにされている。また、この2つのシグナル伝達経路間には正のフィードバックループが存在し、その中継には第3の拡散性分泌タンパク質Gremlinが関与することも報告されている^{8,9}。Nacuらの今回の研究でも、前側組織と後側組織の相互作用に関連するGremlinの顕著な発現上昇が見いだされており、おそらく有尾類の肢の再生過程でもこのフィードバックループが機能していると示唆される。

ShhおよびFGFのシグナル伝達経路が進化的に保存されていることを考えると、今回の研究で、「再生芽の誘導さえできれば、特定の因子を用いて哺乳類の組織再生を促進できる」という夢にまた一歩近づいたことになる。また、同じ研究室の別チームは最近、損傷に回答して細胞を増殖させ、再生芽を形成するMLPと呼ばれる拡散性分子を同定しており¹⁰、今回の結果と合わせて、器官再生に共通するレシピの解明に向けた大きな前進であるといえる。 ■

(翻訳：三谷祐貴子)

Limb regrowth takes two

Vol. 533 (328–330) | 2016.5.19

Miguel Torres

スペイン国立心血管研究センター（マドリード）に所属

1. Dinsmore, C. E. *Int. J. Dev. Biol.* **40**, 621–627 (1996).
2. Bryant, S. V. *Nature* **263**, 676–679 (1976).
3. Nacu, E., Gromberg, E., Oliveira, C. R., Drechsel, D. & Tanaka, E. M. *Nature* **533**, 407–410 (2016).
4. Nacu, E. & Tanaka, E. M. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* **27**, 409–440 (2011).
5. Singer, M. Q. *Rev. Biol.* **27**, 169–200 (1952).
6. Lheureux, E. J. *Embryol. Exp. Morphol.* **38**, 151–173 (1977).
7. Meinhardt, H. J. *Embryol. Exp. Morphol.* **76**, 115–137 (1983).
8. Niswander, L., Jeffrey, S., Martin, G. R. & Tickle, C. *Nature* **371**, 609–612 (1994).
9. Zúñiga, A., Haramis, A.-P. G., McMahon, A. P. & Zeller, R. *Nature* **401**, 598–602 (1999).
10. Sugiura, T., Wang, H., Barsacchi, R., Simon, A. & Tanaka, E. M. *Nature* **531**, 237–240 (2016).

ブラックホールは 老いた銀河を操る

宇宙物理学

年老いた星が多数を占める銀河には、星の材料になるガスがあるのに星が作られないものが多い。銀河の中心にあるブラックホールが銀河の中のガスをかき回し、星形成を抑え込んでいるとみられることが観測から分かった。

年老いた星が多数を占める銀河には、星の材料になるガスがあるのに星が作られないものも多く、その理由は謎だった。銀河の中心にある超大質量ブラックホールに物質が降着するとき、超大質量ブラックホールが、そのホスト銀河のガスを排出する強力なエンジンになり、星形成を止めている可能性がある¹。天文学者たちは、超大質量ブラックホールが星形成をまさに抑制しているところの決定的な証拠を、特に銀河系（天の川銀河）近傍の銀河で捉えようとさまざまな試みをしてきた^{2,3}が、それは容易ではなかった。今回、東京大学国際高等研究所カブリ数物連携宇宙研究機構（千葉県柏市）の特任研究員であるEdmond Cheungらは、最先端の観測機器による観測結果に基づき、年老いた赤い星がすでに支配的な銀河で、超大質量ブラックホールが銀河の中のガスをかき回すことにより、新たな星の形成を抑え込んでいるとみられることを*Nature* 2016年5月26日号504ページで報告した⁴。彼らは、ついにそのメカニズムを明らかにしたのかもしれない。

現在の銀河形成論によれば、銀河は、他の銀河と合体するか、新たに獲得したガスや年老いた死にゆく星から失われた材料を使って新しい星を形成することで成長する。

合体イベントは、銀河をより丸い形状へ配置し直す。一方、外部からのガス、あるいはリサイクルされたガスを常に供給される銀河は、若くて青い星が多数を占める銀河円盤を形成する。外部からのガスの供給がない銀河は、早期型銀河（楕円銀河とレンズ状銀河の総称）と呼ばれる、年老いた赤い星からなる系へと受動的に進化する。

しかし、早期型銀河の最大75%は、新たな爆発的な星形成の材料になる可能性のあるガスを含んでいることが分かっている⁵。にもかかわらず、早期型銀河のうち星形成が観測されるのは10~20%だけであり^{6,7}、この事実は、何らかの星形成の抑制が起こっていることを示している。これは、早期型銀河のガスは通常、比較的高温で電離した状態にあり、星を形成できるような低温のガス状分子の雲としては存在していないという発見とも一致する。

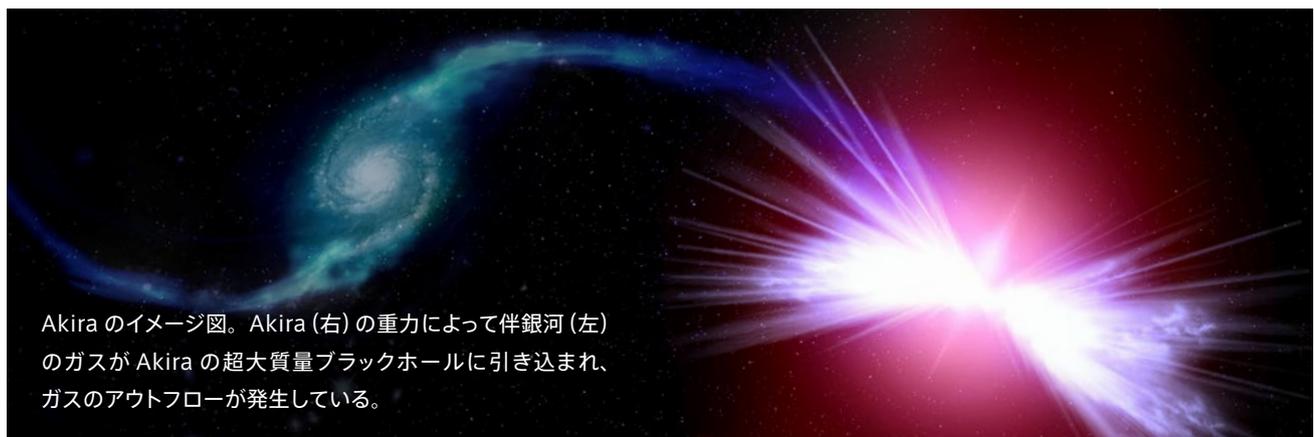
早期型銀河の電離ガスからの電磁波放射は一般に、銀河系や他の渦巻き銀河の銀河円盤で見られるような新たに生まれた大質量の星からではなく、高温だが年老いた星からエネルギーを得ている^{6,8,9}。また、低温の分子ガスは、局所的な重力ポテンシャルによって定められた円軌道速度で、薄い銀河円盤の中の軌道を常に進んでいるのに対し、早期型銀河の比較的高温のガスは、かなり大きなランダム運動を示すことが多い。これは、早期型銀河の比較的高温のガスは、理由は不明だが、かき回されているか、まだ静まっていないかのいずれかであることを示唆している¹⁰。とはいえ、早期型銀河の電離ガスの運動はこれまで、(完全に整然としてはいないかもしれないが)コヒーレントな回転とみて矛盾はないと考えられてきた。

ここでCheungらが登場する。Cheungらは分光観測を行い、それを基に1つの銀河の中の電離ガスの運動の

分布図を得、また、ガスの電磁波放射にエネルギーを供給しているのは何かを推測した。その結果、彼らは、かなりの割合の早期型銀河で、その電離ガスがコヒーレントには回転していないことを決定的な形で示した。そしてCheungらは次のようなモデルを提案した。そうした早期型銀河のガス速度場で地球に近づく物質と遠ざかる物質とが観測されるのは、傾いた円盤の中をガスが循環しているためではなく、中心にある1個の活発な超大質量ブラックホールによって引き起こされる、双円錐形（2つの円錐を頂点で逆向きにつないだ形）のガスのアウトフロー（流出）によるというものだ（図1）。

双円錐形のアウトフローが起こる早期型銀河のグループでは、電離ガスの電磁波放射の強い場所が、ガス速度場の勾配の方向（ガスの速度が大きく変化する方向）に細長く、線対称に分布していることが特徴だ。Cheungらのモデルは、この種の銀河に典型的なこの特徴をシンプルに説明できるという利点がある。つまり、こうした特徴は、アウトフローの近づく側と遠ざかる側の両方に物質が蓄積することを反映している。

今回Cheungらは、このグループの天体の原型になる銀河の観測を報告した。彼らがAkiraと名付けたこの銀河の場合、中心の超大質量ブラックホールの活動は、近くの伴銀河との相互作用によって引き起こされたい。Akiraでは、中心の超大質量ブラックホールの活動は、流れ出す風の運動パワー（単位時間当たりの運動エネルギー）を維持するのに十分で、その風の運動パワーが比較的高温の電離ガスの冷却を相殺することが、Cheungらの計算で分かった。銀河の中心の活動がAkiraからガスを追い出すほどではなくても、乱流や衝撃波を起こす



KAVU/IPMU

Akira のイメージ図。Akira (右) の重力によって伴銀河 (左) のガスが Akira の超大質量ブラックホールに引き込まれ、ガスのアウトフローが発生している。

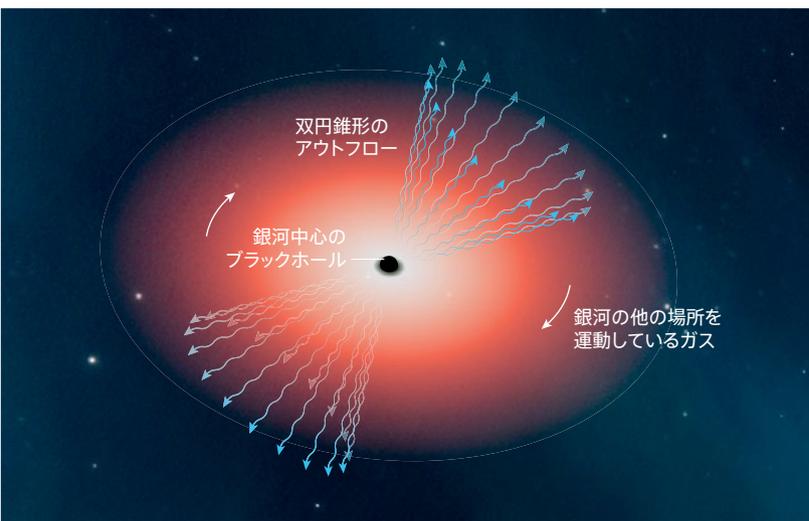


図1 早期型銀河での双円錐形ガスアウトフローの模式図

Cheungらは、年老いた星が多数を占める赤い銀河（早期型銀河）でのガスのアウトフロー（流出）モデルを提案し、Akiraと名付けた早期型銀河の観測結果を説明した⁴。そうした銀河の中心にある超大質量ブラックホールに物質が降着すると、それが銀河核の活動を刺激して双円錐形のガスアウトフローを引き起こす結果、銀河の他の場所で運動しているガスをかき回すこと、もしかしたら、ガスの一部の排出をも引き起こすのかもしれないことを彼らは示した。これは、早期型銀河での星形成が抑制されるメカニズムの説明になる可能性がある。

ことで、ガスをかき回すには十分なエネルギーを与え、星形成につながるガス冷却を妨げるだろう。

Cheungらが提案した双円錐形アウトフローモデルは定性的なものにすぎないが、彼らの結果は、銀河進化における超大質量ブラックホールの役割に関する私たちの理解を深めてくれるかもしれない。Akiraは、米国ニューメキシコ州のアパッチポイント天文台で行われている観測計画「スローン・デジタル・スカイ・サーベイ」の一部、MaNGA（アパッチポイント天文台近傍銀河地図作製）サーベイが観測対象にする1万個の銀河のうちの1つであり¹¹、Cheungらの観測データはこのサーベイで得られたものだ。最近までにMaNGAサーベイが調査した約700個の銀河のうち、Akiraに似た銀河は早期型銀河の5%と、小さいが無視できない割合を占める⁴。これは、氷山の一角にすぎないかもしれない。銀河の中心のブラックホールの活動は、さまざまな降着イベントによって複数回誘発される可能性がある。つまり、現在はアウ

トフローを示していない多くの銀河でも、以前の降着イベントで、ガスがかき回されるか、そのガスを排出するかした可能性がある。

観測されたアウトフローは、もう1つの謎も解決してくれるかもしれない。早期型銀河のガスの起源だ。早期型銀河が得たガスが、他の銀河からのものか、銀河の星から失われてリサイクルされた物質かを知る1つの方法は、星の角運動量とガスの角運動量とを比較することだ。ガスが銀河内部で作られたものなら、ガスの運動は星の運動に従うはずだが、ガスが銀河の外部から獲得されたものなら、星とは反対方向へも運動し得る。早期型銀河の星とガスの運動の観測結果¹²は、ガスの起源はどちらの場合もあることを示している。これは困惑する結果だが、例えば、銀河団などの混み合った環境にある銀河は、容易には互いに相互作用せず、より小さな伴銀河からガスを奪うのは難しいことを考えれば、それほど問題ではない¹²。

もっとやっかいな問題は、早期型銀河の25%にはガスがほとんどないか、全くないという事実だ⁵。早期型銀河には互いによく似た年老いた星集団があり、こうした星集団は、時間がたてばそのホスト銀河にガスを返すはずだ。だから、全ての早期型銀河は、外部にガスの源がなくても、リサイクルされた物質の少なくとも一部を保持していると考えるのが自然だ。Cheungらの今回の研究は、ガスの少なくとも一部を銀河から追い出す可能性のあるメカニズムが存在する証拠となり、一部の早期型銀河にはなぜガスがないのかを説明することに一歩近づいたのかもしれない。

（翻訳：新庄直樹）

How black holes restrain old galaxies

Vol. 533 (473–474) | 2016.5.26

Marc Sarzi

英国ハットフィールドの
ハートフォードシャー大学宇宙物理学研究センターに所属

1. Fabian, A. C. *Annu. Rev. Astron. Astrophys.* **50**, 455–489 (2012).
2. Schawinski, K. *et al. Mon. Not. R. Astron. Soc.* **382**, 1415–1431 (2007).
3. Ciccone, C. *et al. Astron. Astrophys.* **562**, A21 (2014).
4. Cheung, E. *et al. Nature* **533**, 504–508 (2016).
5. Sarzi, M. *et al. Mon. Not. R. Astron. Soc.* **366**, 1151–1200 (2006).
6. Sarzi, M. *et al. Mon. Not. R. Astron. Soc.* **402**, 2187–2210 (2010).
7. Young, L. M. *et al. Mon. Not. R. Astron. Soc.* **414**, 940–967 (2011).
8. Binette, L., Magris, C. G., Stasińska, G. & Bruzual, A. G. *Astron. Astrophys.* **292**, 13–19 (1994).
9. Stasińska, G. *et al. Mon. Not. R. Astron. Soc.* **391**, L29–L33 (2008).
10. Young, L. M., Bureau, M. & Cappellari, M. *Astrophys. J.* **676**, 317–334 (2008).
11. Bundy, K. *et al. Astrophys. J.* **798**, 7 (2015).
12. Davis, T. A. *et al. Mon. Not. R. Astron. Soc.* **417**, 882–899 (2011).

博士研究員の給与引き上げを機に改革推進を

米国では博士研究員に時間外勤務手当が支払われるようになる。これは歓迎すべきことだが、ポスト減少の恐れもある。

多くの博士研究員は「自分たちは愛されていない」と感じているが、博士研究員に対する感謝の気持ちが、米国労働省という意外な場所で示された。2016年5月17日に時間外手当規則の改正が行われ、年収が4万7476ドル（約475万円）未満で時間外手当が支払われる者として「博士研究員」が明記されたのだ。これに対応して、多くの研究助成機関と大学は、時間外手当を支払うのではなく、博士研究員の最低賃金を4万7476ドル超に引き上げることが予想されている。

この時間外手当規則には問題が残っている。教育を主な職務とする者は適用除外となっており、同規則の遵守期限である2016年12月1日は、複数年にわたる助成金サイクルと連動した長期予算で運営されている研究室にとって厳しい。それに、規定の年収上限は、博士研究員の事実上の最低賃金になる可能性があるが、米国科学アカデミーが『生物医学研究従事者に関する報告書（2014年）』で最低賃金として勧告した年間5万ドル（約500万円）に達していない。

地位や名声を確立している科学者の多くは、博士研究員だった頃を「これほど研究に集中していた時代はない」と悲しげに振り返る。しかし今では、博士研究員の地位に10年以上も放置された者や、博士研究員の職を渡り歩く者さえおり、「パーマドク」があまりに多いという現状がある。博士研究員の平均年齢は過去最高に達し、それぞれが家族を養い、年若い両親の世話をしている。そして多くは、もはや見習いとはいえないラボマネージャーやスタッフ研究員（チームや組織の研究支援を行う専門職）になっているのに、給与は低く抑えられているのだ。

人事の停滞の要因は、大学教員のポスト数が博士研究員の増加に応じて増えていないことにある。この現実に対する関心がようやく高まってきた。地位や名声を確立している科学者の集団が、博士研究員の苦境打開のための活動を行って

ることも功を奏している。2016年5月18日には米国立衛生研究所（NIH；メリーランド州ベセスダ）の所長Francis Collinsがこの活動に同調して、NIHが助成する博士研究員の一部の給与を時間外手当規則の改正による年収上限まで引き上げることが、他の研究助成機関に先駆けて発表した。

こうした変革にはトレードオフがつきものだ。NIHの予算は有限であり、博士研究員の給与を引き上げるための予算が確保されれば、そのポストは減る可能性が高くなる。この点について、全米ポスドク協会だけでなく、研究予算の頭打ちで苦勞しているラボリーダーたちも懸念している。

しかし、変革は必要であり、ラボリーダーは、自分の研究室と雇用慣行を厳しく見直すべきだ。研究室にそんなに多くの博士研究員が必要だろうか。規模の大きな研究室ほど大きなインパクトを生み出せるというわけではないだろう。

大学院生の意識改革も必要だ。多くの大学院生が自分自身のキャリアを真剣に考えるのは、課程の後半に入ってからだ。博士研究員は給与が低いためにポスト数が多く、科学研究を続けたいかよく分からないと思い始めた大学院生でも「取りあえずポスドク」というキャリア選択が標準になっているのだ。

大学院生に対しては、大学の外でキャリアを積む準備を早期に始めることを奨励すべきだ。例えば、マサチューセッツ大学医学系大学院（米国ウースター）では、標準的な「学外」キャリアセミナーにとどまらず、キャリア準備を大学院課程の必須科目とし、受講必須の体験型講座を定期的に開催している。最初のうちは実験のできない時間が増えることに不平を言っていた学生も、プログラムが終わる頃には全体の92%が「受講してよかった」と回答している。

こうした変革は、米国だけでなく、博士研究員の世界に改革をもたらす上で大いに役立つであろう。

（翻訳：菊川要）

2016年6月2日号 | Vol. 534 No. 7605

冥王星の変化し続ける貌：ニューホライズンズが撮影したスプートニク平原の画像は、窒素氷の表面が自発的に変化していることを明らかにしている

表紙はNASAの探査機ニューホライズンズが撮影した冥王星のスプートニク平原である。ニューホライズンズは、関心を集めている冥王星地表面の詳細を明らかにしてきた。その1つである氷に満たされた巨大な盆地はスプートニク平原と呼ばれ、冥王星の地質学的活動の中心となっている。スプートニク平原の表面の大部分は主に窒素氷からなり、差し渡しが数十キロメートルの不規則な形の多角形に分割されていて、多角形の中心部分は周辺部より数十メートル高く盛り上がっている。今回、2つの研究チームが、ニューホライズンズが撮影したこの多角形地形の画像を分析している。両チームは共に、表面は対流によって頻りに作り変えられていると結論しているが、その過程について2つのチームが作製したモデルは対照的なものである。A. Trowbridgeらはパラメーター化した対流モデルを報告しており、窒素氷は活発な対流運動をしていて、その厚さは10 km以上で、氷は100万年ほど前に生じたとしている。一方、ニューホライズンズチームのW. McKinnonらは、厚さ数キロメートルの固体窒素の層内での「sluggish lid」型の対流運動（表面に存在する蓋が上昇流領域で傾くことによる、波長の長い対流セルが時間的に安定な対流スタイル）が対流セル（多角形）の存在やそれらの大きな横幅の両方を説明できると論じている。

Cover; 10.1038/nature18016; 10.1038/nature18289

構造生物学：NMDA受容体活性化のコンホメーション変化

NMDA (N-メチル-D-アスパラギン酸) 受容体はイオンチャンネル型グルタミン酸受容体で、脳の発達や学習および記憶形成などの機能に関与しており、NMDA受容体の機能不全はさまざまな神経疾患や障害に関連している。これらの膜タンパク質は、グリシンに結合するGluN1とL-グルタミン酸に結合するGluN2の各サブユニットが2コピーずつあるヘテロ四量体である。古川浩康（米国コールド・スプリング・ハーバー研究所）らは今回、X線結晶構造解析法、単粒子低温電子顕微鏡法および電気生理学的手法を用いて、ラットNMDA受容体の活性化と阻害時に起こるコンホメーション変化を調べた。アロステリック阻害薬イフェンプロジルの非存在下では、GluN2アミノ末端ドメインの二枚貝構造が開き、それに伴っ

てGluN1-GluN2 ATDヘテロ二量体界面が変化して、リガンド結合ドメインとアミノ末端ドメインでサブユニットの配向を変化させ、活性型受容体コンホメーションを形成してイオンチャンネルの開閉を制御する。

10.1038/nature17679

進化遺伝学：鱗翅類の外見に関わるcortex遺伝子

オオシモフリエダシャク (*Biston betularia*) の体色が黒っぽくなる「工業暗化」と呼ばれる現象は、進行中の生物進化の例として教科書でも紹介されている。しかし、暗色型 (*carbonaria*) 変異体の遺伝学的背景はいまだに明らかになっていない。I. Saccheriらは、これまでの研究で、この現象に関わる遺伝子の位置が、13個の遺伝子を含む約400キロ塩基の領域内にあるというところまで特定していた。彼らは今回、これに基づいて、暗化を引き起こした事象が、*cortex*と呼ばれる遺伝子の第1イントロンへのクラスII転位因子の挿入であることを突き止めた。統計的推論から、この多型が出現したのは産業革命の真ただ中の1819年前後であることが分かった。これとは別にN. Nadeauらは、ドクチョウ属 (*Heliconius*) のチョウの色素沈着パターン形成にも*cortex*遺伝子の発現が関与していることを報告している。どうやら、この遺伝子は、体色を左右する鱗粉細胞の発生速度の制御にも使われているようである。これら2つの研究結果を総合すると、*cortex*遺伝子は、色や紋様の変動に自然選択が働く際の主要な標的として、鱗翅類で広く保存されていると考えられる。

10.1038/nature17951; 10.1038/nature17961



オオシモフリエダシャクの標準的な淡色型（上）と、産業革命期による生息環境の暗化で急増した暗色型（下）。

地球物理学：地球の内核形成は昔なのか、それとも最近なのか
 高压高温条件での鉄や鉄合金の熱伝導率は、地球型惑星の進化とダイナミクスの重要な要因である。近年、この熱伝導率の不確かさが増してきていることから、地球史に対して極めて多様な予想が生まれ、従来の地球物理学の理論に疑問を呈している。今回2つのグループが、レーザー加熱ダイヤモンドアンビルセルを使って、地球の核に相当する極端な温度圧力条件での鉄の性質を調べているが、異なる方法論を使っており、対照的な結論が導かれている。太田健二^{おあたけんじ}（東京工業大学）らは、4500 Kまでの鉄の電気抵抗率を測定して、最近の*ab initio*研究から予測される低い値よりさらに低い見積もりを得た。これは、地球の核の熱伝導率が高いことを示唆しており、伝導によって核が急速に冷却され、内核が比較的若いことを示していると、彼らは結論付けている。一方、Z. Konôpkováらは、大きさが水星から地球程度の惑星の核に相当する圧力温度で、レーザーパルスによる加熱後に固体鉄を伝わる熱パルスを測定した。彼らの測定結果では、地球の核の熱伝導率は従来の見積もりの下限近くであり、地球の核の熱対流が地球のダイナモを数十億年にわたって駆動してきた可能性、すなわち内核は太古のものであるという説が支持される。

10.1038/nature17957; 10.1038/nature18009

考古学：ネアンデルタール人が作った古代の石筍サークル

ネアンデルタール人は現生人類に最も近縁な絶滅ヒト種だが、その文化生活に関して分かっていることは極めて少なく、最も初期のネアンデルタール人のものに関してはほぼ皆無である。フランス南西部のブルニケル洞窟は、更新世に入り口が自然に閉じてから1990年に発見されるまで誰も立ち入っていなかった。今回J. Jaubertらは、ブルニケル洞窟の奥にある、折れた石筍片が低い壁を作るように積み重ねられている2つの環状構造物について報告し、その年代を明らかにしている。それらの構造物は、洞窟の入り口から336 mの所にあ



ブルニケル洞窟内の環状構造物における磁気測定の様子。

り、大きい方は直径5 mを超えていて、人為活動によるものであることを物語っている。また、その測定年代は約17万6000年前であることから、初期ネアンデルタール人の存在した年代の範囲内となり、これらの構造物は人類が製作した年代の明らかなものとして最古級のものとなる。石筍群に伴って火をたいた痕跡が見つかるが、これらの構造物の機能については今のところ推測の域を出ない。

10.1038/nature18291

2016年6月9日号 | Vol. 534 No. 7606

さらにややこしくなった複合疾患：食餌-微生物相-脳-β細胞の間の相互作用が肥満とメタボリックシンドロームを後押し

表紙は糞便中に含まれる細菌の走査型電子顕微鏡像。腸内微生物相の変化、ひいては糞便中の短鎖脂肪酸濃度の変化は、肥満やインスリン抵抗性、メタボリックシンドロームと関連付けられているが、これらの間の因果関係についてはまだ解明されていない。今回G. Shulmanらは、高脂肪食を与えた齧歯類では腸内微生物相と栄養の相互作用によって酢酸産生が増加することを明らかにした。これが神経系の一部で心拍数や消化などの「無意識」の動きを制御する副交感神経系の活性化につながり、次いでグルコース誘導性のインスリン分泌、グレリン分泌や過食、肥満を増進させるらしい。



Cover; 10.1038/nature18309

神経科学：脅威への反応を選択する脳の回路

脅威を感じたマウスは、能動的に逃走するか受動的に「不動化する（すくむ）」か、という2つの主な防御法のいずれかを選ぶ。今回A. Lüthiらは、光遺伝学的手法、電気生理学的手法、神経解剖学の追跡法を組み合わせ、これらの異なる戦略の制御の基盤にある神経回路を明らかにした。扁桃体から中脳水道周囲灰白質に至る経路は、すくみ反応を促すばかりでなく、逃走反応を促す回路とも相互作用していた。すくみ反応は、魚類・齧歯類・霊長類など多くの種で進化的に保存された行動である。ヒトでは、この「生存回路」の調節障害が、不安関連障害に関連するとされてきた。

10.1038/nature17996

医学研究：ブラジルのジカウイルスはマウスで先天異常を引き起こす

ブラジルでは小頭症を持って生まれる小児が増加しており、ジ

カウイルスの感染と関連付けられているが、ジカウイルスが先天異常の原因であることを示す直接的な実験的証拠はまだなかった。今回 A. Muotri らは、マウスの SJL 系統で、ブラジルのジカウイルスが胎盤を通過して、小頭症の兆候などの子宮内での成長制限の原因となり得ることを報告している。また彼らは、このウイルスはヒトの脳オルガノイドに感染でき、アポトーシスによる細胞死や、大脳皮質層の破壊を引き起こすことを示している。

10.1038/nature18296

古人類学：フローレス原人の第2の遺跡

小型のヒト族であるフローレス原人 (*Homo floresiensis*) の遺骨は、最近まで、インドネシア・フローレス島のリャン・ブア洞窟1カ所でしか見つかっていなかった。しかし今週号の2本の論文で報告されているように、フローレス島のリャン・ブアの東に位置するマタ・メンゲという第2の遺跡で新たな化石が見つかった。G. van den Bergh らは、下顎の断片1個と複数個体由来の分離した歯について記載している。これらはリャン・ブアの下顎や歯と同等かそれ以上に小型だが、はるかに古い約70万年前のものであり、その形態は起源がアジアのホモ・エレクトスであることを裏付けている。また A. Brumm らは、マタ・メンゲ遺跡の層序や年代、環境および動物相の背景を示している。このヒト族は約70万年前に、高温で乾燥したサバンナ草原で、強固な湿地要素も伴う場所に住んでいた。この化石群と共に見つかった石器は単純なものであり、年代がはるかに新しいリャン・ブアのフローレス原人に付随する石器に酷似している。

10.1038/nature17999; 10.1038/nature17663

KINEZ RIZA

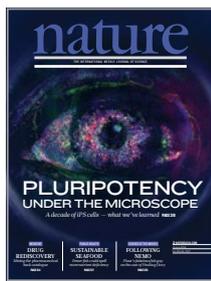


今回マタ・メンゲで発掘された下顎の断片化石。

2016年6月16日号 | Vol. 534 No. 7607

多能性を詳細に見直す：iPS細胞の10年間 — 我々が学んだこと

誘導多能性幹 (iPS) 細胞は医療技術革新の先駆けになると考えられてきた。患者の皮膚や血液などの細胞を再プログラム化して iPS 細胞とすれば、それを使って肝細胞やニューロンをはじめ



め、疾患の治療に必要などんな細胞も分化・増殖させることができるかと期待されたのである。こうした発見から10年たった現在、iPS細胞は依然として有望視されているが、重用されている分野は再生医療から、ヒト疾患のモデル作製や研究、また薬剤スクリーニングへと移ってきている。今週号の News Feature では、この10年の進展をチャートで示し、iPS細胞研究の現状と予想される今後の傾向について論じる。

幹細胞：タンパク質合成と幹細胞機能

タンパク質合成の調節と幹細胞機能の関係については、まだよく分かっていない。今回 M. Frye らは、マウスの皮膚幹細胞と腫瘍開始細胞が、それらのより分化が進んだ娘細胞に比べて、合成するタンパク質が少ないことを明らかにした。転移RNAのシトシンの5位のメチル化を遺伝学的に抑制すると、マウスにおいて翻訳抑制状態の維持が促され、この状態では幹細胞と腫瘍開始細胞が細胞傷害性ストレスへの感受性を高めた。このことから、組織と腫瘍のどちらの再生にもこの抑制の解除が必要だと考えられる。

10.1038/nature18282

がん：p53とc-Myc経路の両方を標的にする

チロシンキナーゼ阻害剤は、慢性骨髄性白血病 (CML) 患者に対する第一選択の治療であり、発がん性 BCR-ABL 融合遺伝子を標的とする。しかし、再発は避けられず、その原因はおそらく薬剤耐性の白血病幹細胞 (LSC) 集団である。今回の研究で、LSCの調節に、p53とMycのシグナル伝達ネットワークが同時に関与していることが明らかになった。著者らは、マウスとヒトの CML 細胞モデルで、p53とc-Myc経路の両方を遺伝的あるいは薬理的に標的とすることで、疾患をより効率的に中和できることを示している。

10.1038/nature18288

構造生物学：膜タンパク質の構造を脂質ナノディスクを使って保持する

TRP (transient receptor potential) チャネルは、幅広い物理的刺激や化学的刺激のセンサーとして機能している。今回 D. Julius らは、低温電子顕微鏡法と脂質ナノディスク技術を組み合わせて、カプサイシンの受容体である TRPV1 の膜二重層中での構造を解いた。その結果から、脂質とリガンド結合の調節の機構が明らかになった。精製した TRPV1 タンパク質を脂質ナノディスク中で再構成するこの手法では、標的分子を安定化するためによく使われる界面活性剤や両親媒性ポリマーのアンフィポルなどよりも天然に近い環境中にタンパク質が存在することになるので、他の複雑な膜タンパク質についても三次元構造解析が促進される可能性がある。

10.1038/nature17964

テクニクス：南海トラフ地震発生帯

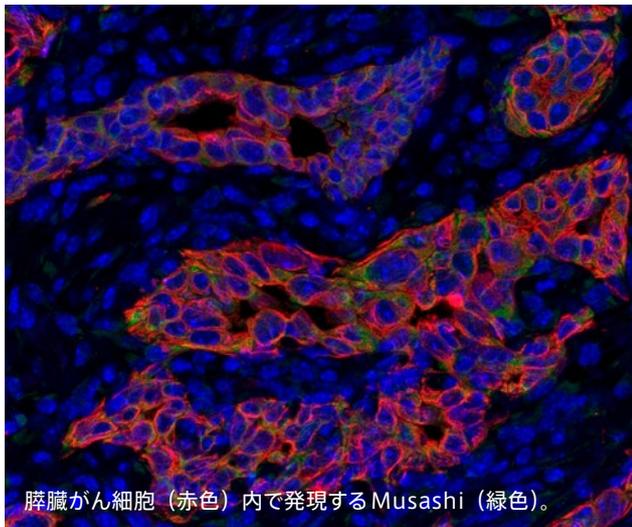
よこたゆうすけ
横田裕輔 (海上保安庁) らは今回、海底測地観測を用いて、世界中で最も危険な巨大地震震源域の1つと考えられている、西南日本沖の南海トラフに沿った地震発生帯を可視化している。著者らは、この地域の沖合の地点の大半ですべり欠損速度が正であることを示しており、将来の地震と津波の発生源となる可能性がある、これまで知られていなかった場所を明らかにしている。他の領域で観測されるすべり欠損速度は低く、浅いゆっくり地震と沈み込む海山の分布と一致している。

10.1038/nature17632

がん：膵臓がん治療の標的となる Musashi タンパク質

すいぞう
膵臓の前がん病変を、膵管腺がん^{すいぞうがん}に進行する前に標的とするのは難しい課題である。今回 T. Reya らは、RNA 結合タンパク質 Musashi (Msi) をコードする幹細胞因子が膵管腺がんへの進行に不可欠なことを、遺伝的マウスモデルと患者由来の異種移植片で明らかにした。著者らは、細胞が悪性化する過程を、画像を利用した手法で追跡し、Msi を標的としてアンチセンスオリゴヌクレオチドで抑制すると膵臓がんの増殖を抑えられることを明らかにした。

10.1038/nature17988



膵臓がん細胞 (赤色) 内で発現する Musashi (緑色)。

がん免疫学：抗 PD-1/PD-L1 抗体療法に対する反応性の診断マーカー

多くのがんにおいて、免疫回避に関わるタンパク質である PD-1 (programmed cell death 1) や PD-L1 (PD-1 のリガンド) を標的とする抗体を用いた療法が顕著な効果を示しているが、その有効性は全てのがんで一様ではなく、免疫回避の遺伝学的基盤はまだよく分かっていない。小川誠司^{おがわせいし} (京都大学) らは今回、PD-L1 遺伝子の3'領域に生じた構造異常

が、PD-L1 タンパク質の過剰発現を招き、成人T細胞白血病やびまん性大細胞型B細胞リンパ腫など、多くのヒトがんにおいて免疫回避を促進させていることを示した。また、マウス腫瘍モデルにおいて PD-L1 遺伝子の3'非翻訳領域 (UTR) を Crispr-Cas9 系で欠失させても、免疫回避が起こることが明らかとなり、PD-L1 遺伝子の3'-UTR の異常を診断マーカーにして抗 PD-1/PD-L1 抗体療法の有効な患者を特定できる可能性が示唆された。

10.1038/nature18294

2016年6月23日号 | Vol. 534 No. 7608

中国の科学：研究超大国の金、野心、研究の質的刷新はどうなる

今号の特集では、中国の科学の現状と未来を考察している。中国の科学研究は急激に発展しつつある。そこで、活躍中の主要な科学者10人について、まずそのプロフィールをまとめた。中国が世界をリードしようと



競っている領域の1つはDNA塩基配列の解読・解析であり、また精密医療 (precision medicine) でも優位に立とうともくろんでいる。国家自然科学基金委員会 (NSFC) の主席である Wei Yang (楊尉) は、中国は自国の基礎研究の質や統合性、応用性を向上させる必要があると述べている。また、Douglas Sipp と Duanqing Pei (裴端卿) は、生命科学研究で出てくることの多い、倫理に抵触しそうな問題の扱い方について、一般的な認識とは逆に、中国は他の国に教訓を与えてくれると論じている。

構造生物学：TRPV6 Ca²⁺ チャンネルの構造

TRP (transient receptor potential) チャンネルは陽イオン透過イオンチャンネルのスーパーファミリーで、温度感覚や味覚、嗅覚、視覚、聴覚、触覚などの感覚の変換器として働いている。TRPV5 と TRPV6 は、Ca²⁺ に対する選択性が非常に高い TRP チャンネルで、そのためカルシウム恒常性に極めて重要な役割を担っている。今回、ラット TRPV6 の 3.25 Å 分解能での X 線結晶構造が報告された。TRPV6 の全体構造は TRPV1 のそれとかなりよく似ているが、新たに得られた構造から、異例に高い Ca²⁺ 選択性は、選択性フィルター中のアスパラギン酸側鎖が作るリングが Ca²⁺ へ直接配位していることによっていると分かった。今回の結果は、上皮での Ca²⁺ 取り込みの調節と病態生理学におけるその役割を理解するための構造的基盤となるものだ。

10.1038/nature17975

宇宙物理学：ブラックホール合体の検出に向けたロードマップ

K. Belczynskiらは今回、ブラックホール連星形成の数値シミュレーションを提示している。このシミュレーションによって、2つの大質量ブラックホールの合体である、最近初めて検出された重力波源（GW 150914）を説明する枠組みが得られる。このモデルから、こうした事象が生じるのは金属量が太陽の10%未満の環境であり、2つの前駆天体は、初期質量が太陽の40～100倍で、共通外層期に質量輸送を通して相互作用することが示唆される。計算結果からは、重力波天文台の感度が最大限に達すれば、ブラックホールの合体が1年当たり約1000件検出されると予想される。 [10.1038/nature18322](https://doi.org/10.1038/nature18322)

細胞生物学：栄養飢餓状態でのオートファジーの誘導

細胞は栄養飢餓状態に際して、細胞質内のタンパク質や小器官をリソソームで分解できるようにするオートファジーの過程で対応する場合がある。今回S. Baekらは、オートファジー調節に関与する核内事象を調べ、酵素であるCARM1（co-activator-associated arginine methyltransferase 1）がオートファジーに関連する転写因子TFEBの転写コアクチベーターであることを突き止めた。CARM1のレベルは、SKP2を含むSCF E3ユビキチンリガーゼによって抑制されているが、栄養飢餓状態後のオートファジー誘導過程では上昇する。

[10.1038/nature18014](https://doi.org/10.1038/nature18014)

神経生理学：機械的疼痛を調節するNa_v1.1チャンネル

電位依存性ナトリウム（Na_v）チャンネルのNa_v1サブタイプのいくつかに影響を与える変異が、無痛症や持続性疼痛症候群に関連することが明らかになっている。Na_v1.1は体性感覚ニューロンに発現するが、このサブタイプと侵害受容との直接的な結び付きはまだ確認されていない。さらなる研究がこれまで難しかったのは、Na_v1ファミリーのごく近縁なメン

バー間を識別する薬理学的物質がなかったためである。今回D. Juliusらは、サブタイプNa_v1.1を特異的に標的とする2種類のクモ毒を明らかにし、これらを使って、このチャンネルが有髄A δ 感覚繊維による機械的疼痛の特異的伝達に極めて重要だが、熱的疼痛の調節には重要ではないことを明らかにした。これまでのNa_v1.1の遺伝学的研究で、これに選択的に作用する薬物が、てんかんや自閉症、アルツハイマー病などの中枢神経系関連疾患において治療の道を開く可能性は示唆されていたが、今回報告されたような機械的疼痛の調節へのNa_v1.1の関与は予想されていなかった。 [10.1038/nature17976](https://doi.org/10.1038/nature17976)

発生学：ヒト受精複合体の構造

哺乳類の受精では、精子関連タンパク質IZUMO1が卵表面の受容体JUNOを認識するが、その相互作用の構造的詳細はこれまで分かっていなかった。今週号の2本の論文で、ヒトのIZUMO1とJUNOが結合したコンホメーションと結合していないコンホメーションの原子分解能構造が初めて報告された。H. Aydinらはブーメラン型構造のIZUMO1を示しており、彼らのデータはJUNOへの高親和性の結合においてIZUMO1が大きなコンホメーション変化を起こすことを示唆している。大戸梅治（東京大学）らは、IZUMO1は細長い棒状構造をとっており、ヘリックスの束からなるIZUMOドメインが、 β ヘアピン領域により免疫グロブリン様ドメインとつながっていると報告している。両グループによるIZUMO1-JUNOの結合界面の変異導入解析で、結合に必要な構造的決定因子が明らかにされた。これらの結果は、新たな非ホルモン性の避妊薬、そして不妊治療の開発に役立つ可能性がある。

[10.1038/nature18595](https://doi.org/10.1038/nature18595); [10.1038/nature18596](https://doi.org/10.1038/nature18596)

2016年6月30日号 | Vol. 534 No. 7609

静摩擦が果たす仕事：静摩擦と附着の間の関係を1個の液滴中でモデル化する

表紙は、形状の切り替えが可能な窒化ホウ素表面を横切るように動く水性電解質液滴を連続的に撮影した390枚の1MB写真を集成的なもの。静摩擦力は、表面に沿った物体のすべり移動

を開始させるために必要な力であり、接触しながら動く部品を含むデバイスで技術的に重要だが、まだ十分に解明されていない。S. Mertensらは今回、表面ぬれ、静摩擦、附着、潤滑の関係を調べるための無機モデル系を報告している。この



LUCAS FOGLIA



Na_v1.1のサブタイプを特異的に標的とする2つの毒素を作り出す、オオツチグモ科の*Heteroscodra maculata*。

系は単層の六方晶窒化ホウ素であって、波形の形状と平らな形状を、水素のインターカレーションによって電気化学的に切り替えることができる。窒化ホウ素の表面構造が変化すると、単層窒化ホウ素上をすべる水性液滴の付着力や、付着力と静摩擦力のバランスが変化する。平坦表面から波形表面に移行すると付着の仕事が増加するのに対し、静摩擦力のしきい値はそれほど大きくは変化しない。従って、著者らは、原子スケールでの構造制御の結果として静摩擦と付着の巨視的特性を定量的に関係付けている。 **Cover; 10.1038/nature18275**

地球科学：アジアモンスーンの64万年間の記録

アジアモンスーンのこれまでの記録によって、数十万年にわたる周期的な変動が明らかになった。この変動は、地球の公転軌道の歳差運動に起因する日射の変動によっておそらく駆動されている。今回H. Chengらは、ウラン・トリウム年代測定法で測定できる最古の年代に近い64万年前まで初期の記録を拡張する洞窟二次生成物の記録を、中国の洞窟の試料から得ている。この見事な記録は、特徴的な「10万年」の氷期サイクルが歳差周期の整数（4または5）倍に対応し、日射がモンスーン強度の1000年スケールの変動に影響を及ぼしていることを裏付けている。 **10.1038/nature18591**

がん治療：併用療法でKRAS腫瘍を標的にする

今回、著者らは、MEK阻害の有効性を高める可能性があるKRAS駆動性腫瘍の脆弱性が存在するかどうかを調べた。系統的スクリーニングから、繊維芽細胞増殖因子受容体1 (FGFR1) シグナル伝達の再活性化が、KRAS腫瘍特異的なMEK阻害後の適応性の耐性機構であることを突き止め、臨床で承認されている薬剤のトラメチニブとポナチニブの併用阻害によってこうした耐性機構を標的にできることを明らかにした。

10.1038/nature18600

微生物遺伝学：細菌の低レベルの変異率を直接測定

細菌の自然変異率に関する情報は進化の基本過程の研究に重要であり、また、さまざまな臨床状況で有用となる可能性がある。細菌の *de novo* 変異はハイスループット塩基配列読法で検出することが難しいが、今回J. Jeeらは、1つの細菌集団内の極めて希少なバリエーションを誤り訂正型のハイスループット塩基配列読法によって検出する、maximum-depth sequencing (MDS) という新しい手法について報告している。著者らはこの手法を用いて、大腸菌 (*Escherichia coli*) の遺伝子座特異的な変異率を測定し、ゲノム全体でそれらの変異率に少なくとも1桁の幅があることを示した。MDSのデー

タから、一部の種類のヌクレオチド誤取り込みが基礎変異率の 10^4 倍という高頻度で起こっているが、*in vivo*では修復されており、そのため従来の方法では検出できないことが明らかになった。また、MDSを用いることで、抗生物質による変異誘発の機構もいくつか明らかになった。 **10.1038/nature18313**

発生学：初期胚におけるクロマチンの全体像

動物の初期胚では、最終分化した配偶子から分化全能性を持つ細胞への転換に際して劇的な再プログラム化とクロマチン再構成が起こる。今回W. XieらはATAC-seq法を用いて、マウスの着床前胚における接近可能なクロマチンとシス調節配列のゲノム規模での全体像を明らかにした。初期胚の母方ゲノムと父方ゲノムでは、DNAメチル化と特定のヒストン修飾に全体的に非対称なパターンが見られるにもかかわらず、接合子ゲノム活性化の後には両親由来の対立遺伝子で接近可能なクロマチンの全体像は似通っていることが分かった。著者らは、シス調節配列と単一細胞トランスクリプトームの地図を統合することで、初期発生の調節ネットワークを構築した。これは、細胞系譜の運命指定をする重要なモジュレーターを見つけるのに役立つ。 **10.1038/nature18606**

社会行動学：自己報酬としての攻撃行動

攻撃行動の開始に関わる脳領域はすでに明らかになっているが、攻撃の動機付けまたは報酬の要素の成立に関わるシステムについては、ほとんど分かっていない。今回、S. Russoらは、攻撃と関連する報酬情報処理の基盤回路を解きほぐして見せた。彼らは、前脳基底部から外側手綱核への抑制性投射が、攻撃のこの面を両方向に制御していることを示した。この結果は、攻撃性と攻撃性に関連した神経精神疾患の治療のための新たな標的特定への道を開く可能性がある。

10.1038/nature18601

がん遺伝学：海洋生物種に見られる伝播性のがん

伝播性^{でんぱ}の腫瘍は非常に珍しいが、有袋類のタスマニアデビルやイヌ、さらに最近ではオオノガイでも見ついている。今回S. Goffらは、海産の二枚貝3種（ヨーロッパザルガイ、キタノムラサキガイ、マルスダレガイ科の *Polititapes aureus*）にも伝播性の播種性腫瘍があることを明らかにした。*P. aureus*のがん系統は、別の近縁な二枚貝種から伝播したものだ。これらの知見は、伝播性の腫瘍がこれまで考えられていたよりも広く存在していることや、非常に珍しいが、種を越えたがんの伝播も起こり得ることを示唆している。

10.1038/nature18599

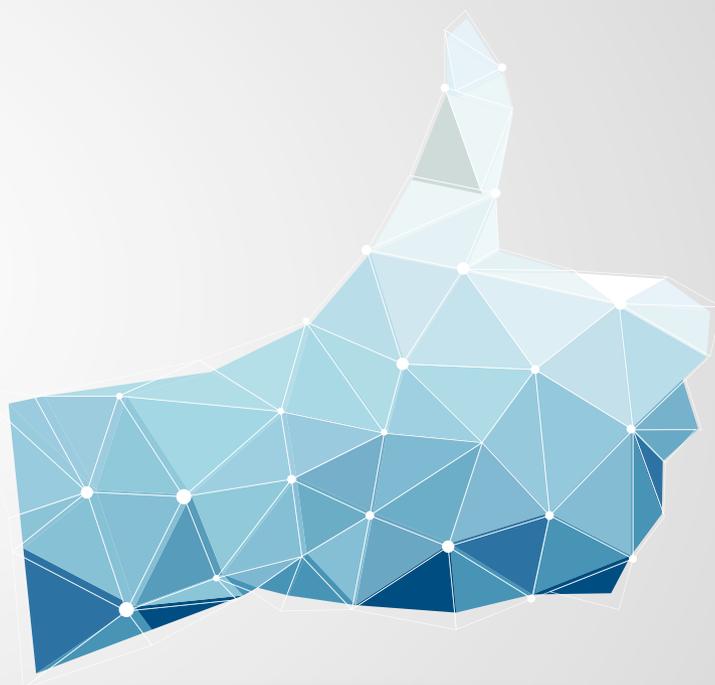
nature ダイジェスト

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

X線天文衛星ASTRO-H「ひとみ」は、2016年2月17日の打ち上げから約1カ月後に異常事象が発生し、4月28日には宇宙航空研究開発（JAXA）が運用を断念すると発表しました。しかし、「ひとみ」が異常発生前に観測したデータの解析結果がNatureに2016年7月7日付で発表されました（<http://dx.doi.org/10.1038/nature18627>）。「ひとみ」は、搭載された軟X線分光検出器によって、地球から2億2200万光年離れたペルセウス座銀河団を観測。既存のX線天文衛星では達成できなかった優れた分光性能を発揮し、ペルセウス座銀河団の中心付近のガスの動きが予想外に小さかったことを明らかにしました。銀河団内のガスの運動に関する重要な手掛かりを得られたのは初めてのことで、「ひとみ」が継続的な観測をできていれば他にもさまざまな科学的成果が挙げられたことと思います。JAXAは、7月14日に「ひとみ」の後継機についての検討会を開いており、「ひとみ」が失われたことで生じる日本のX線天文学の空白期間をできるかぎり短くするため、優れた分光性能が実証された軟X線分光検出器に焦点を絞って開発し、2020年の打ち上げを目指しているとのこと。次のX線天文衛星こそは、数多くの新たな発見をもたらしてくれるはずだと期待しています。 

「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。



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)

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)

さらに
+1,000円
で

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

SPRINGER NATURE