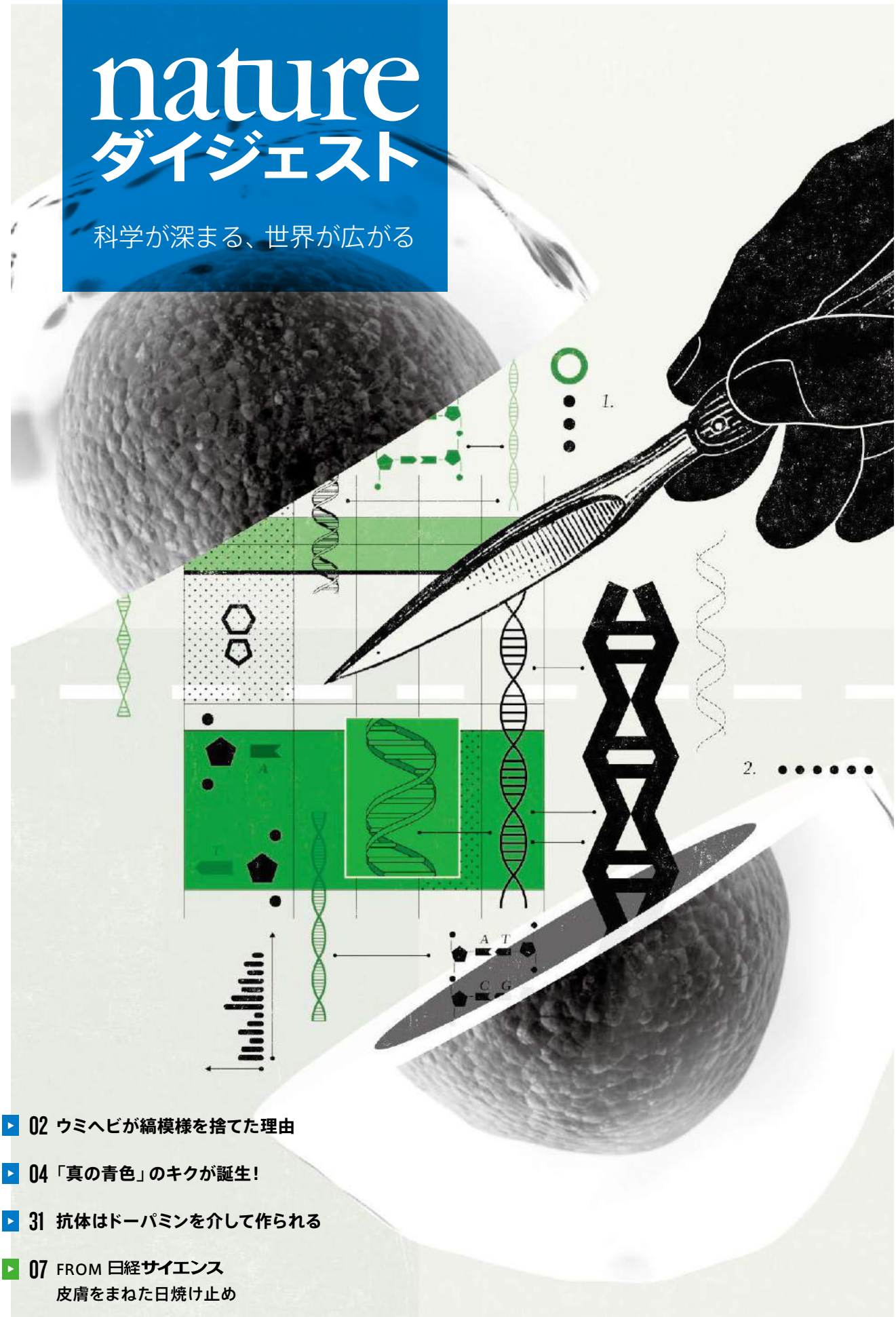
nature ダイジェスト

科学が深まる、世界が広がる

10
2017

単一細胞レベルで集団を解析



02 ウミヘビが縞模様を捨てた理由

04 「真の青色」のキクが誕生！

31 抗体はドーパミンを介して作られる

07 FROM 日経サイエンス
皮膚をまねた日焼け止め

nature.com/naturedigest

CASEY ATKINS FOR *NATURE*

nature ダイジェスト

#10

OCTOBER 2017

nature.com/naturedigest

2017 年 10 月 1 日発行

© 2017 Nature Japan K.K. Part of Springer Nature.
掲載記事の無断転載を禁じます。

COVER IMAGE: ILLUSTRATION BY JASIEK KRZYSZTOFIAK/NATURE;
IMAGES: MORPHART CREATION/SHUTTERSTOCK, JEZPER/SHUTTERSTOCK

NEWS FEATURE

細胞に魅せられた科学者

塩基配列解読技術の進歩により、個々の細胞の性質を詳細に描き出せるようになった。単一細胞（シングルセル）解析の手法を次々と開発し、同一と思われていた細胞種に「個性」を見いだした Aviv Regev は、人体の全細胞のマッピングという壮大な計画を立ち上げた。

NEWS IN FOCUS

02 ウミヘビが縞模様を捨てた理由

都市近海に生息するカメガシラウミヘビには、全身が黒い個体が多い。この黒い外皮は有害金属を蓄積しやすく、体内の有害物質を除去する機構である可能性が示唆された。

04 「真の青色」のキクが誕生！

キクは、青い花色の近縁種を持たないが、2 種類の遺伝子を導入すると青い花色のキクが生まれた。このキクは「真の青色」であることも確認された。

05 CRISPR でヒト胚の遺伝子変異を修復

生存可能なヒト胚に対し、CRISPR 系遺伝子編集で病因の変異を修正する実験が行われた。改良手法では、望ましくない遺伝的変化やモザイク胚は生じなかったと研究チームは言う。

08 カタールの経済封鎖でヘリウム供給に暗雲

中東諸国による経済封鎖が続くカタールでヘリウム製造プラントが操業停止に追い込まれた。供給不足が懸念される。

09 不適切な較正が覆い隠した海面上昇

人工衛星の海面高度データに疑問を持っていた研究者らが再計算に取り組み、海面上昇のペースはやはり加速していたことが明らかになった。

11 「葉の形」の巨大データベースが完成

世界各地の 141 科の葉 18 万 2000 枚の形状が、トポロジーを用いて解析された。このデータは、植物の地理的・分類学的な種間関係の研究に有効なことも実証された。

12 英国で影響力増す「イノベート UK」

企業への助成に重点を置く、英国政府の研究資金助成機関「イノベート UK」が、その影響力を急速に増している。

14 脳の幹細胞がマウスを若返らせる

老化に伴い脳の幹細胞が減ることを突き止めた研究チームは、幹細胞の移植で老化遅延と寿命延長が見られたと報告。

NEWS & VIEWS

29 魚が流れを感じて危害を避ける仕組み

魚が側線にあるセンサーの情報からどのようにして水の流れの状況を把握し、流れに対する応答を決めているのかが、実験と計算機シミュレーションで明らかになった。

31 抗体はドーパミンを介して作られる

T 細胞は、神経伝達物質として知られるドーパミンを使い、B 細胞の抗体産生細胞への分化を助けることが分かった。

NEWS SCAN

07 ガの眼に学んだ表示画面
皮膚をまねた日焼け止め

EDITORIAL

37 正確な周期で電磁波を発する天体

HIGHLIGHTS

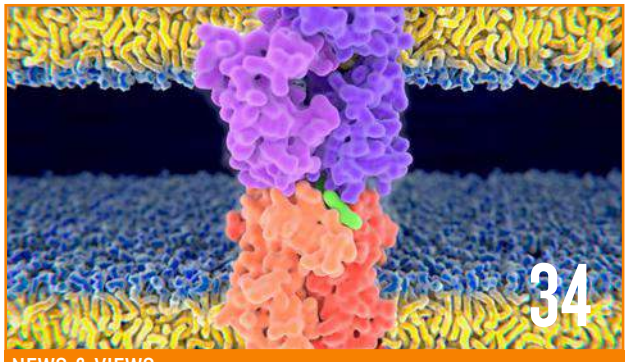
39 2017 年 8/3 ～ 8/31 号

NIK SPENCER/NATURE

NEWS FEATURE

トポロジカル物質の未来

トポロジー効果が隠れている物質はたくさんあることが分かってきた。その奇妙な性質は、量子コンピューティングなどの「夢の技術」の開発に弾みをつけると期待される。

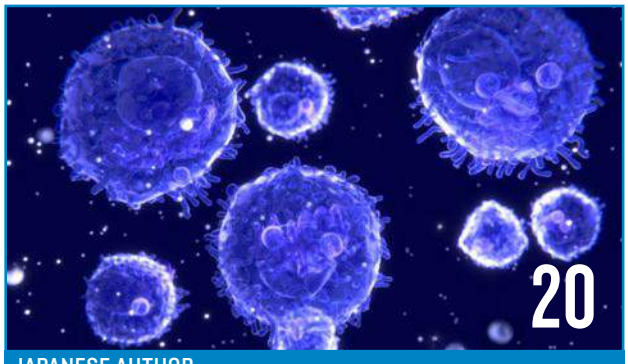


JUAN GAERTNER/SPL/GETTY

NEWS & VIEWS

T 細胞の標的認識パターンを予測

T 細胞受容体のアミノ酸配列から抗原を予測するのは困難とされてきたが、単一細胞塩基配列解読技術の進歩で道が見えてきた。



ISTOCK / GETTY IMAGES PLUS/SELVANEGRA/GETTY

JAPANESE AUTHOR

制御性 T 細胞研究とともに歩む

制御性 T 細胞の存在を証明した坂口志文氏は現在、この細胞の制御を目指して、ゲノムやエピゲノムレベルの研究を進めている。

KLAUS STIEFEL

カメガシラウミヘビの縞模様の暗色部分に含まれるメラニン色素は、汚染物質と結合する。

ウミヘビが縞模様を捨てた理由

都市の近海に生息するカメガシラウミヘビには、全身が黒い個体が多い。これは、体内から有害な汚染物質を除去する手段であることが示唆された。亜鉛などの金属と結合しやすいメラニン色素を外皮に増やすことで、そうした金属を脱皮により排除しているのだという。

汚染された環境で、動物の暗色個体が自然選択において有利となる現象を「工業暗化」という。この現象は、煤煙による大気汚染が深刻だった19世紀後半の産業革命期に、英国でオオシモフリエダシャク（*Biston betularia*）というガの暗化が急速に進んだことで知られるようになったもので、目に見える自然選択の例として教科書で取り上げられることも多い。工業暗化は他にもいくつかの動物で報告されているが、今回新たな研究で、そのリストにカメガシラウミヘビ（*Emydocephalus annulatus*）が加わった[1]。都市の近くに多く見られる暗色個体は、外皮のメラニン色素で有害な微量元素を捕らえ、脱皮を頻繁に行うことで、これらの有害元素を効率よく体外に排出していることが明らかになったのである。この結果は、8月10日付で*Current Biology*に報告された。

シドニー大学（オーストラリア）の進化生態学者Rick Shineは、数十年にわたり、南太平洋のニューカレドニア島南岸にある都市ヌメアの数々の湾でシュノーケリングを行い、カメガシラウミヘビの研究を進めてきた。このウミヘビはインド太平洋に広く分布するが、異なる海域で調査を続けるうち、Shineはある興味深い事実に気付いたという。一部の個体群ではほとんどの個体が全身真っ黒だったのに対し、別の個体群では淡色の縞模様や白い斑点模様のある個体が大半を占めていたのだ。

一方、Shineの調査を時々手伝っていたニューカレドニア大学（ヌメア）の海洋生物学者Claire Goiranは、2014年、ハトの体色に関するある研究論文[2]を目にする。それは、フランスのパリ近郊に生息するカワラバト（*Columba livia*）を対象に、一帯の主要な環境汚染物質である亜鉛と鉛の羽毛に含まれる量を調べたもので、メラニン色素をより多く持つ暗化した個体の羽毛の方が、メラニン色素の少ない明色個体の羽毛よりも有害金属を多く含むことが示されていた。メラニン色素は金属と結合しやすいことから、この結果は、汚染地域に生息する動物たちが、羽衣や外皮といった更新可能な体の部位にメラニンで有害な金属を「固定」し、換羽や脱皮を通してそれらを体外に排出することで、選択的優位性を獲得している可能性を示唆していた。

そこで、GoiranとShineは共同で、それがウミヘビにも当てはまるのかどうか調べることにした。2人によれば、ヌメアを取り囲む礁湖には、近隣の鉱山からの廃水によって汚染されている場所がいくつもあるという。

明暗の差

研究チームはまず、Shineが13年間に

© 2017 Nature Japan K.K. Part of Springer Nature.

わたって収集したデータを中心に、ニューカレドニアとオーストラリアの環境の異なる15の区域に由来する、計1456個体分のカメガシラウミヘビの体色データを比較した。その結果、暗色個体は、都市工業区域で顕著に多かったのに対し、非工業区域ではわずかであることが分かった。非工業区域でもオーストラリアの2つの海域で暗色個体が多かったが、それらは爆撃訓練に用いられている海域と、漁船による汚染が深刻でウミヘビの生息数が激減していると考えられている海域だった。

次に、カメガシラウミヘビの脱皮殻に含まれる微量元素の濃度を測定したところ、パリ近郊のカワラバトの例と同様、調べた13種類の元素全てが、都市工業区域に生息する個体の脱皮殻に高濃度で含まれていた。

さらに、同じくニューカレドニアの都市工業区域と非工業区域の両方に生息し、鮮やかな縞模様を持つエラブウミヘビ属の2種、キマダラウミヘビ（*Laticauda saintgironsi*）とヒロオウミヘビ（*L. laticaudata*）の脱皮殻を調べたところ、亜鉛や鉛などの5種類の微量元素が、明色の縞よりも暗色の縞にはるかに多く含まれていることが分かった（これらのエラブウミヘビとカメガシラウミヘビとでは含まれる微量元素の濃度に大きな違いは見られなかった）。注目すべきことに、こうした差は、同一個体の脱皮殻の明色部分と暗色部分の間でも顕著だった。Goiranによれば、これらのウミヘビは、海底で餌を食べる際に、堆積物中の汚染物質を体内に取り込んでいる可能性があるという。

また、カメガシラウミヘビの脱皮に関する長期データからは、暗色個体の方が縞模様の個体よりも高頻度で脱皮することも明らかになった。「脱皮が汚染物質の除去メカニズムになっているのだとすれば、生存に有利になるでしょう」とShineは話す。

不幸な「適応」

デンマーク王立芸術アカデミー（コペンハーゲン）の爬虫類学者Arne Rasmussenは、「外皮の暗色部分に汚染物質が多く含まれているという結果は、問題なく受け入れられます」と話す。しかし彼は、汚染区域に暗色の個体が多いのは汚染が原因だと結論付けてしまうのは、行き過ぎではないかと指摘する。暗色個体と縞模様の個体の分布の違いについては、水温など別の要因によって説明できる可能性もあるというのだ。過去の研究では、暗色のヘビが冷涼な地域に生息する傾向があることが見いだされている。

これに対しShineは、そうした研究のことは十分承知しており、自分でも温度と体色の関係についての研究を行ったことがあると話す。Shineによれば、陸上では暗色の外皮が熱の吸収に有益となるが、そうした優位性は水中では当てはまらないのだという[3]。縞模様であるか暗色であるかによらず、水はウミヘビにとって体温を保つための断熱材として機能するからだ。

Rasmussenは、個人的な経験とした上で、ヌメア近海以上に汚染された海域で黒いウミヘビと縞模様のウミヘビの両方を見たことがあると話す。そうしながらも、「ウミヘビの体色を使ってその海域の汚染度を知ることができるとすれば、それはすごいことです」と彼は言う。

だがそれは、そもそもウミヘビが汚染に適応しなければならなかった事実に目を向けることにはならない、とShineは反論する。脱皮による汚染物質の除去は有益かもしれないが、そうした機能にも限界はあり、際限なく個体群を守れるわけではないからだ。

それでも、「急速な進化という点では期待が持てる話です」とShineは続ける。「人類が引き起こした問題に対処すべく生物が編み出した、また別の道筋がここにあるのですから」。■

（翻訳：小林盛方）

CLAIRE GOIRAN

黒色のカメガシラウミヘビ（左）は汚染された海域に多く存在する一方、白黒の縞模様のカメガシラウミヘビ（右）は汚染度の低い海域に生息する傾向がある（いずれも脱皮中の個体で、本来の体の色は頭部に見ることができる）。

Sea snakes lose their stripes to deal with pollution
doi: 10.1038/nature.2017.22441
2017.8.10 (Published online)
Rachael Lallensack

1. Goiran, C., Bustamante, P. & Shine, R. *Curr. Biol.* **27**, 2510–2513 (2017).
2. Chatelain, M., Gasparini, J., Jacquin, L. & Frantz, A. *Biol. Lett.* **10**, 20140164 (2014).
3. Shine, R., Shine, T. & Shine, B. *Biol. J. Lin. Soc.* **80**, 1–10 (2003).

© 2017 Nature Japan K.K. Part of Springer Nature.

「真の青色」のキクが誕生！

2種類の遺伝子を導入することで、本当に青い花色のキクが開発された。

科学者の手にかかれば、赤いバラもいつか真っ青になるかもしれない。青いキクを初めて実現させた遺伝子組換え技術を応用すれば、そんなことも不可能ではないだろう。

生花店の店先には、ピンク、黄、赤など、さまざまな花色のキクが並んでいる。しかし、紫色でも青っぽい色でもない「真の青色」の発現に必要なのは、2種類の遺伝子を導入することだったと、農業・食品産業技術総合研究機構（農研機構・茨城県つくば市）の野田尚信らが、2017年7月26日、*Science Advances*で発表した[1]。この研究は、青いバラの開発で知られるサントリーグローバルイノベーションセンターと共同で行われた。研究チームによると、今回の手法は、カーネーションやユリなど、他の商業的に重要な花卉にも応用できる可能性があるという。

青いキクは、意外なほどシンプルな手法で創出できた。

NAONOBU NODA/NARO

「消費者は目新しいものが好きです」とニュージーランド植物・食物研究所（パーマストンノース）の植物生物学者Nick Albertは言う。「人々は青い花色の植物を庭に植えようと熱心に探し求めます」。

青みがかった花は多いが、自然界でも真の青色の花が見つかることは稀であると、植物育種学の研究者で論文の主執筆者である野田は言う。その上、商業的に重要な花には青い花を咲かせる近縁種が存在しないことが多い。そのため、従来の交雑育種などの品種改良法ではうまく作出できなかった。野田をはじめとする科学者は、長年にわたって青い花を作り出そうと研究を続けてきたが、そうした取り組みで開発されたのは多くの場合、バラやカーネーションに代表されるような青紫色や青みがかった色の花だった。

真に青い花のほとんどは、デルフィニジン型アントシアニンという色素の合成に必須となる遺伝子を発現している。つまり、青い花を咲かせないキクを青くするには、この遺伝子をキクのゲノムに導入すればよいだろう。そう考えた研究チームは2013年の研究で、青紫色のカンパニュラ（*Campanula medium*）由来の遺伝子をキク（*Chrysanthemum morifolium*）に導入した。すると、青みがかった紫色の花が得られた[2]。目標には近づいたものの、真の青を実現するには「もう一工夫」が必要であった。

青いキクの誕生

青いキクの実現には、遺伝子をいくつも操作する必要がある、と研究チームは予想していた。ところが今回の研究で、意外にも、カンパニュラの遺伝子に加え、青い花を咲かせるチョウマメ（*Clitoria ternatea*）の遺伝子を1つ導入するだけ

© 2017 Nature Japan K.K. Part of Springer Nature.

で十分であることが分かった。

アントシアニンは、その構造に応じて花弁を赤色や紫～青色に発色させる。カンパニュラの遺伝子の導入によってキクのアントシアニンの分子構造がシアニジン型からデルフィニジン型に変化し、チョウマメの遺伝子の導入によってさらに3′位と5′位に糖が付加されたことが確認された。

この遺伝子の導入によって新たに合成されたアントシアニンは単独では青紫色に発色するが、キクが元来持っているフラボン配糖体と相互作用して、青色に発色したことを野田らは見いだした。研究チームは、キクの花色を吸収波長を測定するなどの方法で調べ、これが真の青色であることを確認した。

青色花の探求で得られた結果は、花卉市場に応用可能なだけではない。こうした色素が働く仕組みを研究することは、人工色素の持続可能な製造にもつながる可能性があると、マーブルベリー（色素によらず光の反射で濃青色に発色する）の分子構造を研究してきたケンブリッジ大学（英国）の物理学者Silvia Vignoliniは言う。

いずれにせよ、真に青い花色の実現は、「大きな成果であるとともに、『青色』の実現に必要な化学は複雑で、まだよく分かっていないことが多いという事実を示しています」とAlbertは言う。 ■

（翻訳：藤野正美）

'True blue' chrysanthemum flowers produced with genetic engineering
doi: 10.1038/nature.2017.22365
2017.7.26 (Published online)
Rachael Lallensack

1. Noda, N. *et al. Sci. Adv.* **3,** e1602785 (2017).
2. Noda, N. *et al. Plant Cell Physiol.* **54,** 1684–1695 (2013).

CRISPRでヒト胚の遺伝子変異を修復

CRISPR–Cas9系によるヒト胚の遺伝子編集実験において、望ましくない遺伝的変化やモザイク胚が生じない手法の開発に成功したという論文が発表された。

CRISPR-Cas9系は、ゲノムをかなり容易に、かつ正確に変えることができる遺伝子編集技術である。オレゴン健康科学大学（米国ポートランド）の生殖生物学の専門家Shoukhrat Mitalipovが率いる韓国や中国、米国の国際共同研究チームはこのたび、CRISPR-Cas9系による遺伝子編集技術を使って病因の変異の修正を試み、効率や正確さの点で従来の試みを大幅に上回るとする研究結果を、*Nature* 2017年8月24日号で報告した。

今回、研究チームが修正の対象としたのは、*MYBPC3*という遺伝子に生じた1個の変異である。この変異は心筋を肥大させ、肥大型心筋症という疾患を引き起こす。肥大型心筋症は、若い運動選手の突然死の主な原因だ。今回標的にした変異は顕性（優性）遺伝するので、子どもはこの変異遺伝子を1コピー受け継ぐだけで、その影響を受けることになる。

なお、この遺伝子編集実験[1]では、処置したヒト胚を着床させる予定は最初から組み込まれてはいなかった。

この研究では、ヒトの遺伝子治療へのCRISPR-Cas9系使用をめぐる議論で懸念されてきた、安全性に関する2つの障害の解消に取り組んだ。つまり、目的以外の望ましくない遺伝的変化（オフターゲット変異と呼ばれる）を作り出すリスクと、1つの胚の中に遺伝子編集で修正された細胞と修正されていない細胞が混在する「モザイク」を作り出すリスクだ。研究チームは、オフターゲット変異を示す証拠は見つからず、58個の胚を使った実験でできたモザイクは1例だけだったと述べている。

中国のいくつかの研究チームはすでに、CRISPR-Cas9系を使ってヒト胚の疾患関連遺伝子を改変したことを報告している。またスウェーデンや英国でも、この技術を使ってヒト胚の発生初期段階を調べる研究が進行中である（*Nature* **532**, 289–290; 2016を参照）。こちらの研究の目的は、基礎的な生殖生物学や発生生物学を解明することや、早期流産の原因の一部を解明することである。

今回*Nature*に報告されたMitalipovらの研究では、ヒト胚を使った実験は米国で行われた。米国では、ヒト胚研究への連邦予算からの資金提供は認められていないが、民間からの資金提供による研究は違法ではない。

Mitalipovらの研究チームは、CRISPR-Cas9系による遺伝子編集の安全性を高めるために、いくつかの対

© 2017 Nature Japan K.K. Part of Springer Nature.

OHSU

遺伝性の肥大型心筋症の原因となる*MYBPC3*遺伝子の変異を、遺伝子編集によって修正したヒト胚。

策を講じた。この遺伝子編集技術には、ガイド役のRNA分子の案内に従ってゲノムの標的部位を切断する「Cas9」というDNA切断酵素が必要である。Mitalipovらは、切断酵素などをコードするDNAを細胞に導入するという通常のやり方を採らず、Cas9タンパク質をあらかじめガイドRNAに結合させた形で細胞内に直接注入した。Cas9タンパク質は、それをコードするDNAよりも速く分解されるので、この手法によりCas9がDNAを切断できる時間を短縮させられるのだと、本研究の共著者である基礎科学研究所（韓国テジョン）のゲノム工学者Jin-Soo Kimは話す。「オフターゲット変異が蓄積される時間はほとんどありません」。

Mitalipovらはオフターゲット変異は見つからなかったと報告したが、「そうした変異が生じていないとは言い切れません」と、マサチューセッツ総合病院（米国ボストン）で遺伝子編集を研究しているKeith Joungは注意を促す。

モザイクを最小限に

Mitalipovらはさらに、モザイク胚ができるリスクを減らす試みとして、受精用の精子を卵に注入する際、CRISPR-Cas9系成分を同時に注入した。この注入時期は、他のチーム[2]がヒト胚の遺伝子編集を試みたときのCRISPR-Cas9系成分の注入時期よりも早い発生段階に当たる。また、マウス胚での研究からは、父方ゲノムを遺伝子編集の標的にした場合にモザイク化を排除できることがすでに明らかになっている[3]。

Mitalipovらが、58個のヒト胚に、*MYBPC3*変異を持つ精子とCRISPR-Cas9系を同時に注入したところ、そのうち42個で*MYBPC3*遺伝子の正常コピーを2つ持たせることに成功し、モザイクになったのは1個だけだった。それに対して、受精の18時間後にCRISPR-Cas9系を注入した場合には、処置した54個の胚のうち13個がモザイクになった。

今回の研究は、モザイク生成率の低さと遺伝子編集の有効率の著しい高さという点で際立っていると、Mitalipovらの論文に関するNews & Views[4]の共著者である、カロリンスカ研究所（スウェーデン・ストックホルム）の幹細胞生物学者Fredrik Lannerは話す。このモザイク生成率の低さが遺伝子編集の他の標的にも当てはまることを示すには、さらなる試験が必要だが、差し当たっては「その方向へ大きく踏み出したことになります」とLanner。

Mitalipovらが達成した遺伝子編集の効率の高さには大いに興奮を覚えると、ボストン小児病院（米国）の幹細胞生物学者George Daleyは話す。「この研究は、遺伝子編集技術が有効になりそうな領域に基礎となる杭を打ち込んだのです。でも、まだ非常に未成熟な段階ですけれどね」。■

（翻訳：船田晶子）

編集部註：米国コロンビア大学のDieter Egliらは8月30日、Shoukhrat Mitalipovらのこの論文に対し、「遺伝子編集効率が高いように見えるのは、変異遺伝子が修正されたからではなく、検出法や解釈に問題があるためだ」とする主張をbioRxivに報告している。

(dx.doi.org/10.1038/nature.2017.22547)

CRISPR fixes embryo error
Vol. 548 (13–14) | 2017.8.3
Heidi Ledford

1. Ma, H. *et al. Nature* **548**, 398–400 (2017).
2. Tang, L. *et al. Mol. Genet. Genomics* **292**, 525–533 (2017).
3. Suzuki, T., Asami, M. & Perry, A. C. F. *Sci. Rep.* **4**, 7621 (2014).
4. Winblad, N. & Lanner, F. *Nature* **548**, 413–419 (2017).

© 2017 Nature Japan K.K. Part of Springer Nature.

ガの眼に学んだ表示画面

携帯電話の画面を見やすくするコーティング

夏の夜、辺り一面をガが飛び回っている。だが月の光を浴びているのに、ガの眼はそれを反射しない。これと同じ原理を使えば、明るい日光の下でも携帯電話の画面がくっきり見えるようになるかもしれない。

電子機器ディスプレイ向け低反射表面の開発は盛んに研究されている分野だ。いわゆる半透過型液晶ディスプレイは、状況によってバックライトと周囲光を光源として使い分けることによってぎらつきを減らす。適応型明るさ制御という別の方法は、センサーを使って画面の光を調節する。だがどちらも電池の消耗が激しく、効果も完全ではない。

これに対し、ガの眼の構造ははるかに見事な解決策を示しているとセントラルフロリダ大学（米国）のShin-Tson Wuは言う。Wuはこの昆虫にヒントを得た画面コーティングの製作技術を最近の*Optica*に報告した。

小さな凹凸で反射を抑制

ある媒質から別の媒質へ光が入る際、物質の屈折率の違いによってスピードが変わって曲がる（屈折）。空気中を進んできた光が突然窓ガラスに当たったときのように屈折率の差が大きい場合には、光の大半が反射される。しかしガの眼は均一で小さな凹凸で覆われているので、入射光が徐々に屈折し、互いに干渉して打ち消し合う結果、眼は黒くなる。

Wuと国立台湾大学の共同研究者たちは、ガの眼の表面を模した鋳型を二酸化ケイ素で作り、これを用いて柔軟なシート上に凸凹のある硬い被膜を作った。ガの眼の場合は表面から盛り上がった凸凹なのに対して、この被膜の凸凹はくぼみになっているが、同様にぎらつきを抑える。実験では反射率は1%未満だった。

「この方法を普及させる上での主な問題はコストです」とサウサンプトン大学（英国）で半導体デバイス製造を研究しているStuart Bodenは言う。Wuはこの技術を実用化するための企業パートナーを見つけたいと考えている。■

（翻訳協力：粟木瑞穂）

皮膚をまねた日焼け止め

合成メラニンの微粒子が皮膚細胞を内側からガード

皮膚細胞を内側から保護するメラニンを模擬した微粒子が、太陽の紫外線から皮膚を守る新たな方法となるかもしれない。有効性が立証されれば、より優れた局所保護手段の開発に加え、うまくすると特定の皮膚疾患の治療にも利用できる可能性がある。

肌を黒くする色素のメラニンは、紫外線がもたらすDNA損傷に対する、人体にもともと備わった防御策の一例だ。皮膚の表面下にある特殊な細胞がメラノソームという小器官を作り出す。メラノソームはメラニンを生成・貯蔵・運搬する小器官で、これらがケラチノサイトという細胞に吸収されると、細胞核の周りに紫外線を遮断する保護殻ができる。これに対し先天性色素欠乏症や白斑などを患っている人はメラニンの生成が不完全なため、紫外線の影響を非常に受けやすい。

カリフォルニア大学サンディエゴ校（米国）の研究チームは合成版のメラノソームを作るため、脳などに存在する信号伝達化学物質のドーパミンをアルカリ溶液に加えた。これによって、ドーパミンのポリマーでできた殻と核を持つメラニン様のナノ粒子が生成される。これを人間のケラチノサイトに加えてシャーレ上で培養すると、合成粒子がケラチノサイトに吸収され、天然のメラニンと同様に細胞核の周囲に分布した。

「ケラチノサイトは人工のナノ粒子を処理して、細胞核がかぶる一種の帽子に変えることができるのです」と、論文著者で、現在ノースウェスタン大学（米国）に所属する生化学者Nathan Gianneschiは述べる。

このナノ粒子は天然のメラニンと同様に皮膚全体の細胞に輸送されて分布しただけでなく、細胞のDNAを保護した。研究チームはナノ粒子を加えて培養した皮膚細胞を、紫外線に3日間さらした。ナノ粒子を吸収した皮膚細胞の50%が生き残ったのに対して、ナノ粒子なしの皮膚細胞はわずか10%しか生存しなかった。先ごろの*ACS Central Science*に発表。

メラニン様ナノ粒子が天然のメラニンと同様に働いて細胞を保護することが分かったので、次のステップはこの粒子が細胞に吸収されるメカニズムを突き止めることだ。■

（翻訳協力：鐘田和彦）

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

カタールの経済封鎖でヘリウム供給に暗雲

中東諸国による経済封鎖が続くカタールでヘリウム製造プラントが操業停止に追い込まれ、ヘリウムの供給不足が懸念されている。

科学者たちは今、ヘリウムの供給不足により実験を中止せざるを得なくなったり、研究に必要な装置を使えなくなったりするのではないかと危惧している。2017年6月、サウジアラビアをはじめとする中東諸国は、ペルシャ湾に面する小国カタールがテロ組織を支援しているとして国交断絶を通告した。カタールは世界中の病院や研究所にヘリウムを供給してきたが、断交により輸出入のための陸・海・空路のほとんどが閉鎖され、2カ所のヘリウム製造プラントが操業停止に追い込まれた。

核磁気共鳴（NMR）分光学の専門家であるワシントン大学セントルイス校（米国ミズーリ州）の化学者Sophia Hayesは、「状況は日々変化しているので、慎重に見守っています。本当に心配です」と言う。彼女の研究にはNMR分光計が欠かせない。NMR分光計の超伝導磁石は、沸点が4Kと非常に低い液体ヘリウムを使って冷却する必要があるため、液体ヘリウムが継続的に供給されなくなると、彼女は研究ができなくなってしまう。彼女の研究室では、低温研究にも液体ヘリウムを使っている。

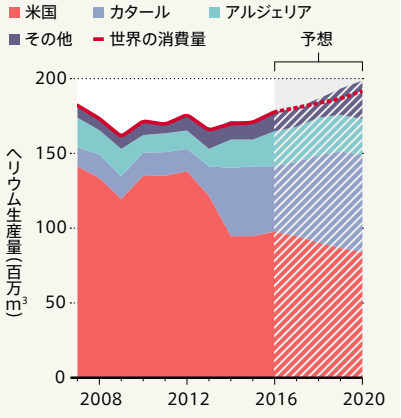
別の科学者は匿名を条件に、自分たちの研究室ではNMR装置のために今あるヘリウムを使わずに残していると語った。研究に大量のヘリウムが必要なある若手の同僚は、必要とあれば、自分の研究を差し控えて供給不足状態を緩和することに同意しているという。「彼が研究を中断したら、キャリアに悪影響が及ぶ恐れがあります。そんな状況にならないように、私たち年長の同僚は全員、できることは何でもするつもりです」と話す。

カタールのヘリウム輸出量は世界第1位、生産量は第2位で、全世界のヘリウムの25%を供給している（「世界のヘリウム供給」参照）。ヘリウム産業の専門家で米国ニュージャージー州ブリッジウォーター在住のコンサルタントPhil Kornbluthは、カタールがヘリウムを輸出できなくなったことにより今後数カ月間ヘリウムの供給が不足するのは避けられないと言う。

最も影響を受けそうなのはカタールに近い国々だが、インド、中国、日本、台湾、シンガポールなどのアジアの国々も危ない。ノースウェスタン大学（米国イリノイ州エバンストン）の低温物理学の研究者William Halperinは、「どこの国の研究者も影響を受ける恐れがあります」と言う。

世界のヘリウム供給

カタールは近年、世界のヘリウム供給において重要な地位を占めるようになっていたが、中東諸国による断交を受け、ヘリウム精製所の操業を停止した。



JOCK FISTICK/BLOOMBERG VIA GETTY

MRI装置には、超伝導磁石を冷やすための液体ヘリウムが必要だ。

© 2017 Nature Japan K.K. Part of Springer Nature.

研究用は後回し

研究室が使うヘリウムの量はヘリウム市場全体のわずか6%程度で、ほとんどのヘリウムはエレクトロニクス産業、病院のMRI装置、飛行船、風船に使われている。物資の供給が制限される場合、供給業者は大口の顧客を優先する傾向があるため、科学者は後回しにされることになる。

多くの研究者は、2012年に起きたような世界的なヘリウム不足はもう起こらないだろうと思っていた。カタールに大規模なヘリウム製造プラントが新設されたことで、世界のヘリウム生産量が増加し、供給が安定したからである。しかしHayesは、中東は政治的に不安定なので楽観視することはできないと科学者コミュニティーに警告してきたと話す。

科学者はすでに、ヘリウムガスの供給不足と価格上昇から身を守るために結束している。2016年には米国物理学会と米国化学会が、研究者が共同でまとまった量のヘリウムを購入することで、より安い価格で、必要なときに入手できるようにする「液体ヘリウム購入プログラム（LHeP^2）」を立ち上げた。このプログラムは、ヘリウムを高い価格で購入している研究者や納品時期が不安定な研究者を優先している。LHeP^{2}を監督するAPSのアナリストMark Elsesserによると、プログラムに参加した12の大学の研究グループのヘリウム購入価格は平均で15%下がり、納品状況も改善されたという。このプログラムは年内に拡大されて、より多くの研究グループが参加できるようになる。

実験に使われた液体ヘリウムは、蒸発して大気中に逃げていく。一部の研究室は、こうしたヘリウムガスを回収し、再び液体にして貯蔵する装置を導入している。ラザフォード・アップルトン研究所（英国ハーウェル近郊）のパルス中性子・ミュオン源ISIS（アイシス）は、2012年のヘリウム不足により中性子ビームを数日間停止せざるを得なくなった経験を踏まえて、ヘリウム再利用装置を導入した。ISISのサポート長Oleg Kirichekは、「現時点で、半年間は施設を稼働できるだけのヘリウムを貯蔵できています」と言う。「当面は大丈夫そうです」。 ■

（翻訳：三枝小夜子）

Qatar blockade hits helium supply
Vol. 547(16) | 2017.7.6
Declan Butler

不適切な較正が覆い隠した海面上昇

人工衛星による海面高度データを複数研究者が再計算した結果、海面上昇のペースが加速していることが裏付けられた。

その数字はつじつまが合っていなかった。地球が温暖化し、氷河や氷床が融解しているにもかかわらず、人工衛星による数十年分の観測データは、海面上昇のペースが一定か、あるいは減速さえしていると言っているように見えた。

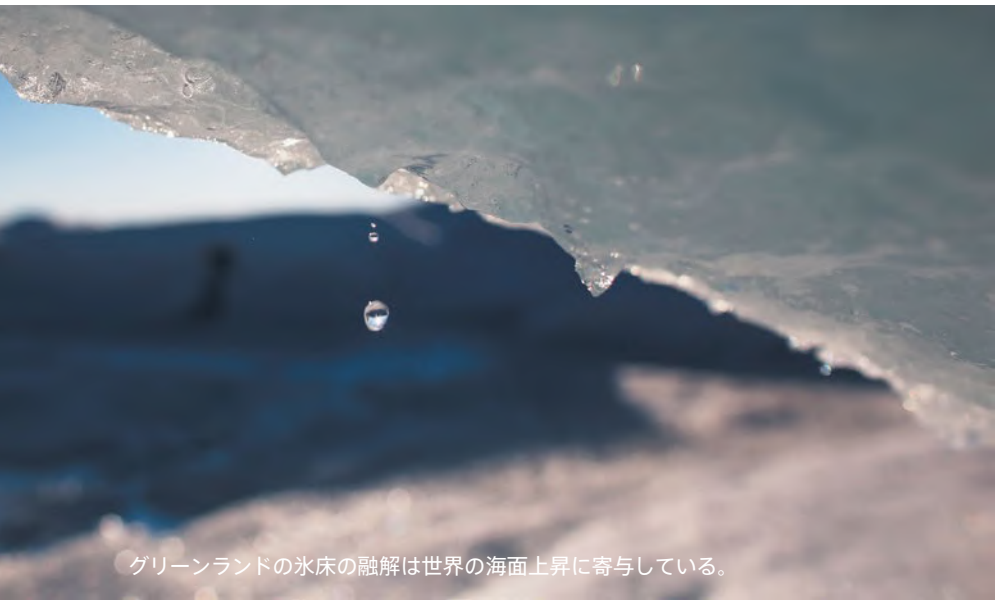
この矛盾を長年不思議に思ってきた科学者たちは、ついにその原因を特定した。これまで数基の人工衛星がレーダーを使って海面高度を測定してきたが、その中で最初に打ち上げられたものに搭載されていたセンサーの較正（こうせい）に問題があったのだ。データを調整して誤差を除去すると、やはり海面上昇のペースは年々速くなっていることが分かった。

コロラド大学ボールダー校（米国）のリモートセンシングの専門家で、今回の再分析を主導したSteven Nerem は、「海面上昇のペースは速まっていて、その加速は基本的に私たちが予想したとおりです」と言う。彼は、世界気候研究計画（WCRP）と政府間海洋学委員会（IOC）が2017年7月中旬に米国ニューヨークで主催した海面上昇に関する学会で未発表データを発表した。

Neremのチームの計算によると、海面上昇のペースは1993年には1年に約1.8mmだったが、地球温暖化の結果、現在は約3.9mmに速まっているという。彼の分析には、人工衛星の較正のミスに加えて、1991年のフィリピンのピナツボ火山の噴火や近年のエルニーニョなど、この数十年間の海面上昇に影響を及ぼした現象も考慮されている。

Neremらの研究の結果は、TOPEX/

© 2017 Nature Japan K.K. Part of Springer Nature.



グリーンランドの氷床の融解は世界の海面上昇に寄与している。

JOE RAEDLE/GETTY

ポセイドン衛星による初期の海面高度の観測データに疑問を投げかけた最近の3つの研究の結果ともよく一致している。TOPEX/ポセイドン衛星は米国とフランスの合同ミッションで、1992年末に海面高度の観測を開始し、2006年の運用終了後は3基の人工衛星がデータ収集を引き継いだ。

宇宙地球物理学・海洋学研究所（LEGOS；フランス・トゥールーズ）の地球物理学者Anny Cazenaveは、「私たちは、さまざまなやり方で同じ結論にたどり着いたのです」と言う。

4月に*Geophysical Research Letters*[1]に発表された分析では、Cazenaveのチームは、海水の温度上昇による膨張やグリーンランドの氷の融解など、海面上昇に寄与するさまざまな要因を計算していった。その結果は、人工衛星による海面高度の測定値が最初の6年間は高すぎたことを示していた。それ以降はTOPEX/ポセイドン衛星の予備のセンサーが使われるようになったが、初期の測定値の誤差は見えてくる傾向を歪ませ、海面上昇のペースの長期的な加速を覆い隠した。

不具合の修正

この問題に最初に気付いたのはニューサウスウェールズ大学（オーストラリア・シドニー）の海洋学者John Churchらの研究チームで、2015年のことだった。研究者たちは、人工衛星が収集した海面高度のデータと、世界各地に設置された検潮器のデータとの間に食い違いがあることに気付いた[2]。2017年6月に*Nature Climate Change*に発表された第2の論文[3]では、研究チームは明らかな偏りについて海面高度の記録を調節してから、Cazenaveらと同様の手法を用いて海面上昇のペースを計算した。両者の傾向はよく一致していたと彼らは言う。

Neremはさらに、人工衛星による測定値がおかしくなった理由を突き止めようと考えた。彼のチームはまず、人工衛星による測定データを、海面上昇の加速を示す検潮器からのデータセットと比較した。それから、2つのデータの違いを説明できるような要因を探した。

研究チームはやがて、TOPEX/ポセイドン衛星の高度計に組み込まれていた小さな較正を特定した。それは、電子部品の劣化などによる装置の問題から生じ得るデータの不備を修正するためのものだった。この較正が必要とは思えなかったNeremらがこれを除去すると、人工衛星による初期の海面上昇の観測データは、検潮器のデータとさらによく一致した。調整されたデータは、海面上昇のペースが時間とともに加速していることを示していた。

NASAのゴダード宇宙科学研究所（米国ニューヨーク）の所長である気象科学者のGavin Schmidtは、「記録が長くなるにつれ、いろいろな疑問が湧いてくるのです」と言う。けれども最近の多くの研究は、科学者たちが1つの答えに向かっていることを示しているという。

Neremは、海面上昇が現在のペースで加速し続けるなら、世界の海面は22世紀には約75cmも上昇するかもしれないと見ている。この予想は、気候変動に関する政府間パネル（IPCC）が2013年に発表した推定とよく一致している。

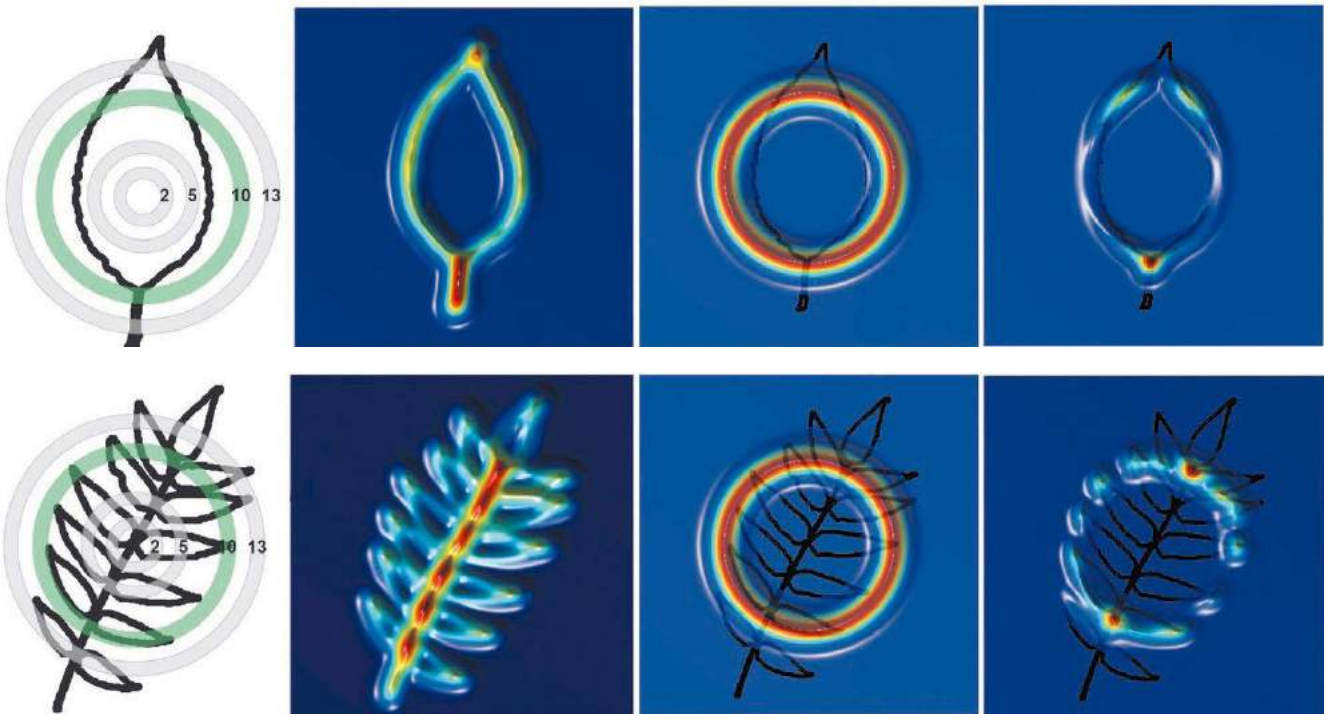
「どの研究も、私たちの現状認識を裏付けています」とChurchは言い、人類は直ちに温室効果ガスの排出量を減らさなければならないと主張する。「私たちが今すぐ決断を行えば、その効果は何百年も何千年も続くのです」。■

（翻訳：三枝小夜子）

Satellite error hid rising seas
Vol. 547 (265–266) | 2017.7.20
Jeff Tollefson

1. Dieng,H.B.,Cazenave,A.,Meyssignac,B.& Ablain, M. *Geophys. Res. Lett.* **44**, 3744–3751 (2017).
2. Watson,C.S.,White,N.J.,Church,J.A.,King, M. A., Burgette, R. J. & Legresy, B. *Nature Clim. Change* **5**, 565–568 (2015).
3. Chen,X.*et al. Nature Clim. Change* **7**,492–495 (2017).

© 2017 Nature Japan K.K. Part of Springer Nature.



DAN CHITWOOD

「葉の形」の巨大データベースが完成

世界各地の141科の葉18万2000枚の形状が、トポロジーを用いて解析された。このデータは、植物の地理的・分類学的な種間関係の研究に有効なことも実証された。

植物の来歴、つまり生まれ育った環境は、葉に刻まれている。水の豊富な低温環境下の樹木は、葉縁部に鋸歯（きょし）の多い大型の葉を持つことが多い。しかし、同じ種が温暖な乾燥地域で生育した場合、葉は比較的小型で、葉縁部も滑らかな形になる場合が多い。このほど、植物の来歴を読み解く際に役立つと期待される「葉の形状」データベースが完成した。このデータベースには、世界各地75カ所の植物141科の葉18万2000点の形状が記録されている。

このデータベースを作成したのは、かつてドナルド・ダンフォース植物科学センター（米国ミズーリ州）に所属していた植物形態学者、Dan Chitwoodが率いる研究チームだ。研究チームはこのデータベースを使って、葉の形状の情報のみで、葉の採集場所を14.5%の確率で、植物の科を27.3%の確率で、的中させることができたという。これは既存の方法による予測よりもはるかに正確だ。この研究成果は2017年6月20日、プレプリントサーバーbioRxivに投稿された[1]。Chitwoodはまた、2017年6月27日に米国テキサス州フォートワースで開催されたBotany 2017の大会でもこの結果を発表した。

この方法は、植物の葉を形成する力をより深く理解するのに役立つだけではない。化石化した植物の形状から、太古の気候を垣間見ることもできるかもしれないと、研究チームは期待する。ベイラー大学（米国テキサス州）の古植物学者Dan Peppeは、「これは驚くべきデータセットです」と語る。「我々は、葉形計測の自動化と、それを利用した植物分類の判定および気候の推測という目標実現にぐんぐん近づいています」。

研究チームは、「パーシステントホモロジー」と呼ばれるトポロジーの概念を用いた手法で、葉の形状を解析した。

© 2017 Nature Japan K.K. Part of Springer Nature.

この手法では、画像中の1つ1つの画素に対して、周囲の画素の密度に応じた数値を割り当てる。研究チームはまず、各葉を16区画に分割し、数値のパターンを解析した。次いで、得られた葉形のカタログを利用して、分類学的、地理的な関係を探った。

今回発表された手法を自分たちの研究に応用したいと考える研究者は多い。例えばウィーン大学（オーストリア）の植物形態学者Yannick Städlerは、花のX線画像の解析をする際、この手法によって、従来の形態学的方法の障害を克服できる可能性に期待している。従来の手法の大半では、画像上に標認点（種をまたいで出現する構造上の点）を設定する必要があったのだ。

標認点を用いる方法は、動物の形態解析にはおおむね効果的だという。2つの骨が接する点や、目尻、鼻の頭など、明確な標認点がある場合が多いからだ。しかし、花は表面が滑らかで湾曲している場合が多く、特定の標認点を決めるのが難しい。「このことは、葉や花の解析に立ちはだかる大きな障壁でした。そのせいで前に進めなかったのです」とStädlerは話す。しかし、衰退の傾向にあった植物形態学の分野は、息を吹き返しつつあるという。今回のような手法に「遺伝学的なデータを加えることによって、この分野の未来は、さらに明るいものになることでしょう」とStädlerは話す。■

（翻訳：小林盛方）

Atlas traces shape of 182,000 leaves

Vol. 547 (147) | 2017.7.13

Heidi Ledford

1. Li, M. *et al. Preprint at bioRxiv* http://doi.org/b9gj (2017)

英国で影響力増す「イノベートUK」

企業への助成に重点を置く、英国政府の研究資金助成機関「イノベートUK」が、その影響力を急速に増している。

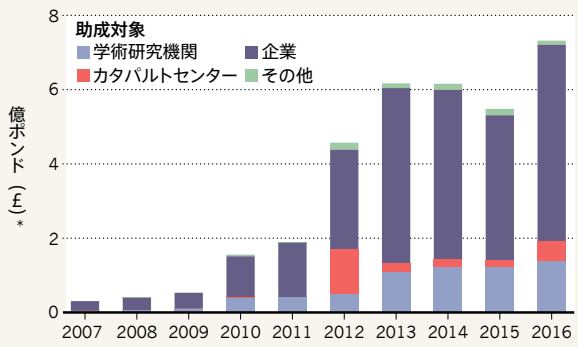
イノベーション（技術革新）を目指して主に企業に研究費を助成している、英国政府の研究資金助成機関「イノベートUK」（Innovate UK）が、英国の科学技術研究において影響力を増している。イノベートUKの助成額はこの10年間で急速に増加している。英国政府は2016年秋、政府の研究開発費支出を2020/21年度までの4年間で計47億ポンド（約6600億円）も増額することを発表したが、その配分でも存在感を見せることになりそうだ。英国の研究費の流れは変化しつつある。

イノベートUKは、正式名は「技術戦略委員会」（Technology Strategy Board）という。ビジネス・エネルギー・産業戦略省（BEIS）傘下の独立機関で、本部は同国スウィンドンにあり、職員は約300人だ。2007年7月に発足した当初は、企業経営者と公務員で構成される、政府の小さな諮問委員会だった。しかし、その後、この組織は性格を変え、予算は年間約8億ポンド（約1100億円）と発足時の約4倍になった（「増える助成額」参照）。2016/17年度末時点で、援助している研究プロジェクトの数は約2400にのぼる。なお、イノベートUKの助成を受けるには、助成される側も同程度の額の資金を用意することが求められる。

イノベートUKは、大学よりも企業への助成に重点を置いている。イノベー

増える助成額

英国の研究資金助成機関「イノベートUK」の助成額は増えている。



＊グラフは、各年度に助成した金額を示しており、その消費は数年にわたっている場合がある。また、イノベートUKの全ての年間支出を含んではいない。横軸は会計年度。

£8.38億

イノベートUKの2016/17年度の総予算

£64億

英国の2016/17年度の研究費予算

£47億

英国研究開発費支出の2017～21年の増額の総計

SOURCE: INNOVATE UK

© 2017 Nature Japan K.K. Part of Springer Nature.

トUKの研究資金を最も多く受け取っているのは自動車メーカーのロールスロイス社で、2007年以降で計約3億ポンド（約420億円）を得ている。イノベートUKの成功例で最もよく引き合いに出されるのは、SwiftKey社への初期の資金助成だ。SwiftKey社は、スマートフォンなど向けのテキスト予測入力ソフトウエアを開発し、2016年、報道によると2億5000万ドル（約280億円）でマイクロソフト社に買収された。イノベートUKは、中小企業への助成により一層力を入れるようになっているという。

大学に分配される研究資金はイノベートUKが提供する研究資金の約20%にすぎないが、イノベートUKの研究資金を何度も獲得している大学もある。例えば、工学と製造技術研究に強いシェフィールド大学は、これまでに1億5000万ポンド（約210億円）を受け取っている。

カタパルトセンターの1つが英国北部に設けた風力タービン実証試験施設。

ORE CATAPULT

増す存在感

イノベートUKの代表Ruth McKernanは、「イノベートUKの助成額はすぐにさらに増える見込みです」と話す。

英国政府は、計47億ポンドの研究開発費の増額の一環として「産業戦略チャレンジ基金」（ISCF）を新設した。ISCFは、英国経済に貢献する可能性のある重要な技術に取り組む研究者を援助するもので、すでに10億ポンド（約1400億円）を割り当てることが約束されている。英国の大学での科学研究への主たる資金助成団体は、7つある研究審議会だが、イノベートUKは、これらの研究審議会とともにISCFを共同で運営する責任を負うことになった。当面、ISCFの助成のかなりの部分がイノベートUKを通じて行われる見込みだ。「ISCFという制度を最初に提案したのはイノベートUKのチームで、米国防総省高等研究計画局（DARPA）の活動を研究した結果です」とMcKernanは話す。

英国の研究資金の流れは変化しつつあり、イノベートUKと研究審議会の関係は強まっている。2018年4月からは、両者は「UKリサーチ・アンド・イノベーション」（UKRI）と呼ばれる、新しい中心組織の一部になる。「ISCFの創設は、これまでのイノベートUKと研究審議会のあり方からの脱却を意味します。これは、両者がともに取り組む課題を設定したということです」とMcKernanは話す。

ISCFの10億ポンドには、電池の開発に助成する2億4600万ポンド（約340億円）などが含まれている。英国政府は2017年7月、この助成の一環として電池研究の新たな研究センターを設立するため、予算4500万ポンド（約63億円）でセンターのプランのコンペを行うと発表した。

マンチェスタービジネススクールの科学政策研究者Kieron Flanaganは、「英国政府は、英国のEU離脱の悪影響を懸念している研究者たちを、研究開発費の増額、特にISCFで安心させようとしています。ISCFは、学術研究界にとってもあまりに大きくて無視できなくなるだろうと思います」と話す。

技術革新のカタパルト

トロント大学（カナダ）の技術革新政策の研究者Dan Breznitzは、「イノベートUKの名前は、英国外でも科学者と企業人にはなじみはあります。しかし、それが何をしているかを知っている人はほとんどいません。一方、イノベートUKが設立した『カタパルトセンター』は、もっと広く知られています」と話す。カタパルトセンターは、大学での研究と民間の技術開発を橋渡しする機器や資源を提供する組織で、研究分野の異なる10のセンターが設置されている。ドイツのフラウンホーファー研究所群などをモデルにしている。

最大のカタパルトセンターは、ロンドンにある「細胞・遺伝子治療カタパルト」で、イノベートUKから1億5000万ポンドを得ている。エディンバラ大学で再生医学に取り組むStuart Forbesは、「このカタパルトはこの分野の英国の研究者たちを活気づかせました」と話す。彼は、肝硬変の新たな細胞治療の第二相試験を実現するに当たり、カタパルトのアドバイスに助けられたという。カタパルトセンターの多くは設

© 2017 Nature Japan K.K. Part of Springer Nature.

立後、5年を迎えていて、業務の最初の公式の評価が2017年9月に発表される見込みだ。

一方、イノベートUKの影響力が大きくなるとともに、その中核となる使命がぼやける危険性がある、とBreznitzは指摘する。「この機関は、その独自性をつかもうと苦心し、これまでに何度か組織を再編してきました。もしもイノベートUKが今、DARPAのように重要課題を解決することが使命と考える一方で、同時に、中小企業に研究補助金を与える、米国の中小企業技術革新研究プログラムのようにも振る舞おうとするなら、苦労することになるでしょう」と彼は話す。

イノベートUKは、英国の科学研究の経済的な利益を重視する志向も強めるかもしれない。McKernanは「イノベートUKは、研究費投資の成功の評価に、雇用創出や投資によって得られた利益などの経済的な基準を使っています」と話す。

研究審議会は、UKRIの下で、こうしたイノベートUKのやり方を取り入れていくかもしれない、とMcKernanは考えている。「私は、UKRIを横断する、はるかに強力な分析家集団が生まれると考えています。それは、先駆的な研究やトランスレーショナル（橋渡し）研究や応用研究からどうすれば投資の利益が得られるかを理解し、より強い出力を得るためにはレバーをどう操作したらいいかを理解している人たちです」と彼女は話す。■

（翻訳：新庄直樹）

Innovation agency takes centre stage
Vol. 547 (390–391) | 2017.7.27
Elizabeth Gibney

脳の幹細胞がマウスを若返らせる

幹細胞移植により老化が遅くなり、寿命が延びることが報告された。

脳の幹細胞は寿命を延長させ老化を遅らせるために非常に重要な働きをしているかもしれない。*Nature* 2017年8月3日号52ページに発表された論文[1]によれば、ホルモンやその他のシグナル伝達分子を作り出す脳領域である視床下部に存在する幹細胞が、中齢マウスで低下しつつある脳機能や筋肉強度を回復させる可能性があるという。

これまでの研究で、視床下部と老化の関連が示されてきた。視床下部は炎症や食欲など多くの生体機能に関わっており「それは理にかなっている」と、この論文の責任著者であるアルバート・アインシュタイン医科大学（米国ニューヨーク）の神経内分泌学者Dongsheng Caiは言う。

Caiらは、マウスが老いるにつれて視床下部の幹細胞が消失することを複数のマウスモデルで見いだした。そこで、マウスの視床下部にウイルスを注入して幹細胞を破壊したところ、記憶、筋肉強度、持久力　運動の協調が低下し、老化様の生理学的変化が促進されることが観察された。また、同齢の未処置のマウスよりも早期に死亡した。

次に研究チームは、新生仔マウスの視床下部から得た幹細胞を中齢マウスの脳に注入した。4カ月後にこれらのマウスを調べると、同齢の未処置のマウスよりも認知および筋肉の機能が優れていた。また、幹細胞を注入したマウスは、寿命も平均で約10%延長した。

Caiらは、脳の幹細胞が、遺伝子発現の調節を助ける「マイクロRNA」と呼ばれる分子を脳脊髄液中に放出することを見いだした。中齢マウスの脳にこれらの分子を注入すると、認知力低下と筋肉変性の遅延が観察された。

今回の知見は加齢研究における画期的な成功だと、ワシントン大学（米国ミズーリ州セントルイス）で加齢に関する研究を行う今井眞一郎（いまい しんいちろう）は称賛する。次なるステップは、幹細胞を老化の他の生理的メカニズムと結びつけることだろうと彼は言う。さらに今井は、脳幹細胞から放出されるマイクロRNAが血流中に入ることができるかも知りたいと話す。もしそうであれば、血流が全身にそれらを運ぶだろう。

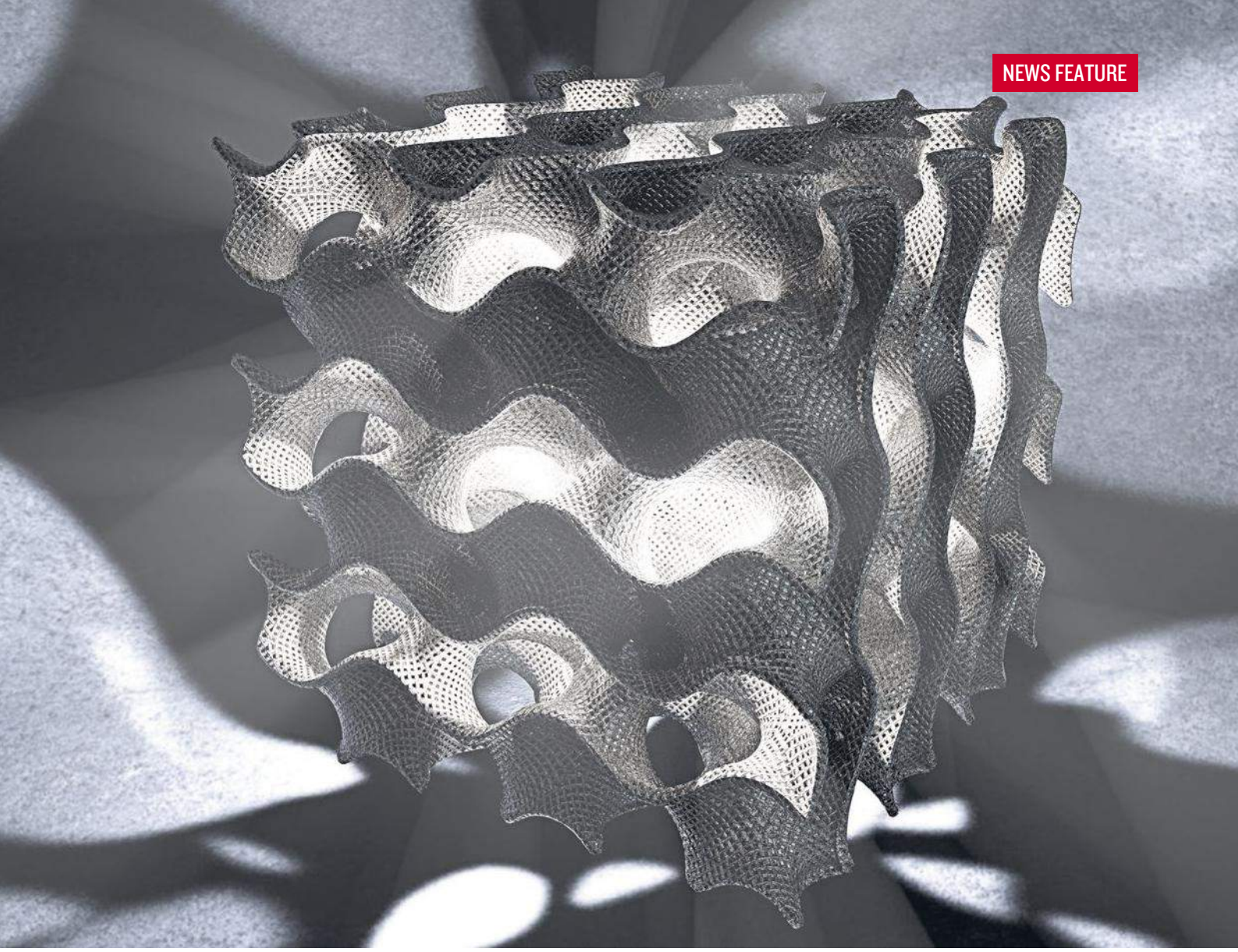
Caiは、産生された何千ものタイプのマイクロRNAのうちのどれが老化に関わっているかを突き止めようとしていると述べる。また彼らは、同様のメカニズムが非ヒト霊長類でも存在するかどうかも調べたいと考えている。■

（翻訳：古川奈々子）

Brain stem cells rejuvenate mice
Vol. 547 (389) | 2017.7.27
Sara Reardon

1. Zhang, Y. *et al. Nature* **548**, 52–57 (2017).

© 2017 Nature Japan K.K. Part of Springer Nature.



NIK SPENCER/*NATURE*

トポロジカル物質の未来

ごくありふれた物質の中に、奇妙なトポロジー効果が隠れているかもしれない。こうした効果を見つけることで、新粒子の発見や超高速トランジスターの実現、ひいては量子コンピューティングの開発に弾みをつける可能性がある。

ペンシルベニア大学（米国フィラデルフィア）の理論物理学者Charles Kaneは、自分がトポロジスト（位相幾何学者）と付き合うことになるとは思いもしなかった。固体材料に関する具体的な問題を研究することが多い彼は、「私は数学者のような考え方はしません」と言う。Kaneのような物理学者は少なくない。一般に、物理学者はトポロジー（図形とその空間内での配置に関する数学的な研究）にはほとんど関心がなかったが、近年、多くの物理学者が、Kaneのようにこの分野に集まってきている。

物理学者はこの10年で、ある種の絶縁体で表面の単原子層に沿って電流が流れる仕組みなど、材料物理学の問題に関して「トポロジー」がユニークな洞察をもたらす場合があることに気付いた。

© 2017 Nature Japan K.K. Part of Springer Nature.

トポロジーの概念で理解できる「トポロジー効果」のいくつかは1980年代に発見されていたが、トポロジー効果が予想よりはるかに多くの物質で見られ、思っていた以上に奇妙であることが分かってきたのは、ほんの数年前のことだった。トポロジカル物質は「以前から研究者の目の前にあったのですが、それを調べようとは誰も思わなかったのです」とKane。

今や、トポロジー物理学は文字どおり爆発的に成長している。固体物理学の論文で、タイトルに「トポロジー」という言葉が入っていないものを目にすることは、めっきり少なくなったように思われる。そして実験家は、これまで以上に忙しくなりそうだ。*Nature* 2017年7月20日号298ページに発表された論文[1]では、トポロジー効果を示す可能性のある物質の「地図」が報告されたのだ。この地図は、ワイルフェルミオンや量子スピン液体など、物質の奇妙な状態を探しに行ける場所が、これまで考えられていた以上に多く存在することを物理学者たちに教えている。

科学者たちは、トポロジカル物質が将来的には、より高速で効率の良いコンピューターチップや、夢の量子コンピューターに応用されることを期待している。トポロジカル物質はすでに、未発見のエキゾチックな素粒子や物理法則に関する予想を検証するためのバーチャル実験室として利用されている。多くの研究者は、トポロジー物理学がもたらす真の見返りは、物質そのものに関する理解の深まりだと言っている。プリンストン大学（米国ニュージャージー州）の物理学者Zahid Hasanは、「おそらく、トポロジー物理学における創発現象は、身近なところにあふれています。ひとかけらの岩石の中にもあるでしょう」と言う。創発現象とは、多数の独立の要素の相互作用によって、個々の要素からは予想できなかった性質が現れることである。

素粒子の最も基礎的な特性のいくつかは、本質的にトポロジカルだ。例として、電子のスピンを考えてみよう。電子のスピンには上向きと下向きの2種類がある。1個の電子のスピンを上向きから下向きにし、再び上向きにすると、360°回転したから電子は元の状態に戻ると思われるかもしれない。しかし実際にはそうはならない。

量子物理学の奇妙な世界では、電子は、素粒子に関する情報（電子が特定のスピン状態にある確率など）を含んだ波動関数としても表される。直観に反して、360°の回転は波動関数の位相をずらし、波の山は谷になり、谷は山になる。電子とその波動関数を最初の状態に戻すには、もう一度360°回転する必要がある。

数学者が大好きな「メビウスの帯」でも、同じことが起こる。1本のリボンを1回ひねって両端を貼り合わせたメビウスの帯は、トポロジーにおいて重要な、不思議な図形だ。この帯の上をアリが1周すると、出発点の裏側に来る。出発点に戻るためには、もう1周しなければならない。

アリが置かれた状況は、電子の波動関数に起こることに似ているだけでなく、量子波からなる抽象的な幾何学空間の中で実際に生じている。それはちょうど、1つ1つの電子に微小なメビウスの帯が含まれていて、それらが少々面白いトポロジーを持っているようなものだ。クォークやニュートリノなど、この性質を持つ粒子は全て「フェルミ粒子（フェルミオン）」と呼ばれ、光子など、そうでない粒子は「ボース粒子（ボソン）」と呼ばれる。

ほとんどの物理学者は、トポロジカルな意味について思い悩むことなくスピンなどの量子的概念を研究している。しかし、1980年代に、ワシントン大学（米国シアトル）のDavid Thoulessなどの理論家が、当時発見されたばかりの量子ホール効果という驚くべき現象の原因はトポロジーにあるのかもしれないと考え始めた。量子ホール効果とは、電子を閉じ込めた2次元平面にかける磁場を強くしていくときに、ホール抵抗が階段状に増えていく現象だ。ここで重要なのは、温度のゆらぎや結晶中の不純物があってもホール抵抗は変わらないことである。Hasanによると、このようなロバスト（頑健）性は当時は知られていなかったものだという。ロバスト性はトポロジカル状態のカギとなる属性の1つであり、今日の物理学者たちはこれを利用したいと考えている、と彼は話す。

ねじれた物理学

1982年、Thoulessらは量子ホール効果の背景にあるトポロジーを明らかにした[2]。この発見は、Thoulessが2016年にノーベル物理学賞を共同受賞した理由となる研究へとつながった。電子のスピンと同様、このトポロ

© 2017 Nature Japan K.K. Part of Springer Nature.

ジーは抽象空間に存在しているが、基礎にある形はメビウスの帯ではなくドーナツの表面だ。磁場を大きくしたり小さくしたりすると、ハリケーンの目の周りの風向きのように、表面で渦が形成されたり消滅したりする（「渦とトポロジカル物質」参照）。

渦には、中心点の周りを何周しているかを記述する「巻き数」という性質がある。巻き数は、図形の変形により変化しないトポロジカル不変量だ。ドーナツ型の周りに磁場をかけるときに短時間で生成したり消滅したりする渦の巻き数の合計は常に一定である。その合計は、中国生まれの米国の数学者Shiing-Shen Chern（陳省身）にちなんで「チャーン数」と呼ばれている。トポロジストは1940年代からチャーン数を知っていた。

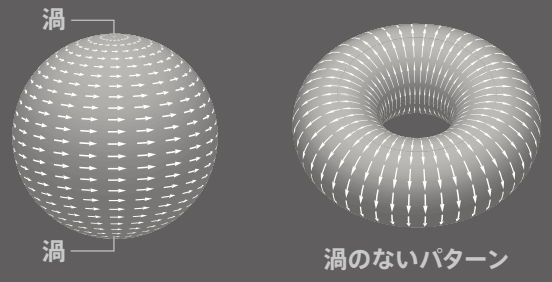
最も驚くべき発見は、その先にあった。2000年代中ごろまで、量子ホール効果やその他のトポロジー効果は、強磁場の存在下でしか見られなかった。しかし、Kaneらのチーム[3]と別の研究チーム[4]が、重元素からなるある種の絶縁体が電子と原子核の内部相互作用を通じて独自に磁場を提供できることに、それぞれ気付いたのだ。これにより、物質表面の電子は「トポロジカルに保護」されたロバストな状態となり、ほとんど抵抗なく移動できるようになる。2008年までにHasanの研究チームが、ビスマスアンチモン合金の結晶においてこの効果が生じることを実証し[5]、「トポロジカル絶縁体」と命名した。「そこから面白いことになってきました」と彼は言う。

数学者が切望するフィールズ賞を受賞した唯一の物理学者であるプリンストン高等研究所（米国ニュージャージー州）の理論家Edward Wittenは、この発見は物理学界を大いに揺るがしたと回想する。トポロジカル状態は、エキゾチックな例外であるどころか、自然界の未知の効果を見いだす可能性に満ちていることが明らかになった、と彼は言う。「パラダイムが変わったのです」。

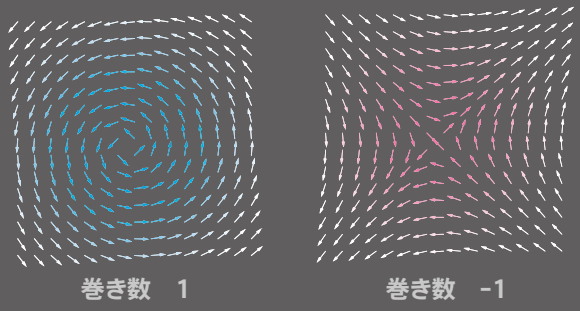
中でも意外だったのは、トポロジカル状態がしばしば、全く異なる問題（例えば、重力と量子物理学の折り合いをどうつけるか）を解決するために考案された理論によって説明できることだった。Wittenの「位相的場の量子論」などの概念は、その後、純粋数学のブレークスルーにつながり、今では、物理学の予想外の場所に戻ってこようとしている。「理論が見事に1周してきたのです」と、同じくフィールズ賞の受賞者で、現在はケンブリッジ大

渦とトポロジカル物質

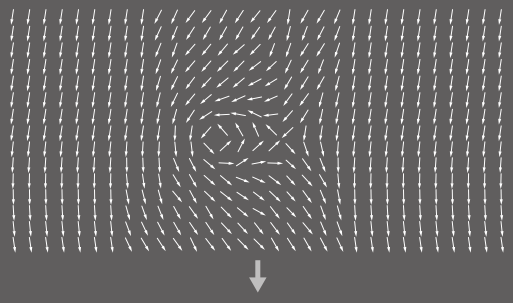
気流や水流などの多くの物理現象は、表面上の矢印のパターンとして表すことができ、そのふるまいには、表面のトポロジーによって決まる部分がある。ボールの表面の毛をくしでとかすと必然的に両極に「つむじ」ができるように、球の表面のパターンには常にいくつかの渦がある。これに対して、ドーナツでは渦が生じないことがある。



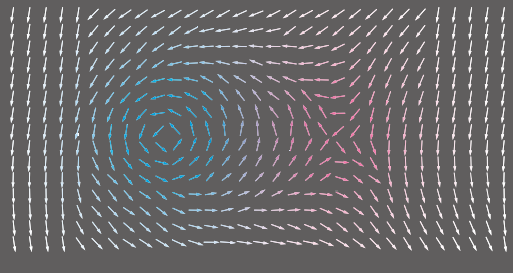
それぞれの渦には、1 点の周りを何周しているかを表す「巻き数」がある。巻き数は正の数になる場合と負の数になる場合がある。



渦がなかった領域に 1 対の渦が形成される。



渦が分離し、それぞれの巻き数は正負が逆になる。渦の個数は変わることがあるが、巻き数の合計は変わらない。トポロジカル絶縁体のふるまいの基礎には、この不変性がある。



SOURCE: HTTP://GO.NATURE.COM/2MUZD4B

© 2017 Nature Japan K.K. Part of Springer Nature.

学（英国）でこうした理論に取り組んでいるMichael Atiyahは言う。

奇妙な準粒子

トポロジカル物質のもう1つの面白さは、電子や他の粒子が、時に、集団で単一の素粒子のようにふるまう状態をとることだ。これらの「準粒子」状態は、既知のどんな素粒子にもないような特性を示すことがある（*Nature* 2017年7月20日号324ページ参照）[6]。そうした粒子は、物理学者がまだ発見できていない粒子を模倣することさえできた。

2015年には、最も発見が待たれていた準粒子のいくつかが発見された。その1つは、1920年代に数学者のHerman Weylによって予想されたワイルフェルミオンという質量のないフェルミ粒子だ。ワイルフェルミオン以前に発見されたフェルミ粒子は、いずれも多かれ少なかれ質量を持っていた。しかしHasanは、ヒ素化タンタル（TaAs）の結晶中のトポロジー効果は、ワイルフェルミオンのようにふるまう「質量のない準粒子」を作り出すはずだと計算した。準粒子では、質量がないということは、エネルギーにかかわらず同じ速度で移動することを意味する。2015年、Hasanの研究チーム[7]と、中国科学院（北京）のHongming Weng（翁紅明）が率いるチーム[8]が、実験によりこのことを確認した。研究者たちは、こうした物質が将来、超高速トランジスターなどに応用されることを期待している。結晶中を移動する電子は通常、不純物に衝突すると散乱されて進みにくくなるが、Hasanのヒ素化タンタル結晶中ではトポロジー効果により、電子が邪魔されることなく移動できるようになる。

同じ年に、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Marin Soljačičらは、固体結晶中ではなく電磁波中で、ワイルフェルミオンによく似たものを観察した[9]。彼らはまず、プラスチック板を重ねたものに慎重に穴を開けてジャイロイド構造（らせん階段がいくつも絡まり合っているように見える3次元パターン。15ページの画像参照）を作った。それからジャイロイドにマイクロ波を照射して、質量のないボース粒子である光子がHasanの物質中でワイルフェルミオンのようにふるまうことを確認した。トポロジカルフォトニクスと呼ばれるこの新興分野で特に期待されているのは、結晶を利用して、光が一方向にしか進まないような光ファイバーを作ることだ。これは、光が結晶中の欠陥に跳ね返されるのを防ぎ、長距離伝達の効率を劇的に高めることができる。

奇妙さの点でSoljačičの準粒子を上回る準粒子は「エニオン（anyon）」しかないだろう。通常、個々の粒子はフェルミ粒子かボース粒子のどちらかである。しかし、原子1個分の厚みしかない2次元物質中にのみ存在する準粒子のエニオンは違う。その違いは、2個の同じ粒子の場所を交換するときに観察することができる。ボース粒子では、位置を交換しても集合的な波動関数には影響はなく、フェルミ粒子では、1個の電子が360°回転したときと同じように、波動関数の位相が180°ずれる。これに対してエニオンでは、波動関数の位相は、エニオンの種類によって決まる角度で変化する。その上、理論からは、交換されたエニオンの位置を元に戻しても波動関数は元に戻らない場合もあることが示唆されている。

だから、研究者がエニオンをいくつか作って並べ、位置を交換することができれば、その量子状態はどのように交換されたかを「覚えて」いると考えられる。物理学者は、エニオンの2次元的な空間運動と時間を表す第3の次元を足し合わせることで、このプロセスを視覚化する。それが、数本のひもを組み合わせて作る、美しい組みひもだ。原理的に、組みひもの状態は、量子コンピューターの情報の単位である量子ビット（キュービット）をコード化するのに利用できる。そのトポロジーは、量子情報を貯蔵するあらゆる技術の悩みの種となっている外部ノイズから量子ビットを保護してくれる（*Nature* ダイジェスト 2015年3月号「量子コンピューターが現実になる日」参照）。

量子コンピューターの開発を目指すマイクロソフト社（米国ワシントン州レドモンド）は、2005年、Michael Freedmanの量子組みひも研究に巨額の投資を行った。Freedmanは4次元の球のトポロジーを解明して1986年にフィールズ賞を受賞した数学者で、1990年代には量子ビットの組みひもを作るためのカギとなる概念をいくつか考案している。当初、Freedmanの研究者チームは理論的側面に集中していたが、2016年末、マイクロソフト社は学術界から数人のスター実験家を雇い入れた。その1人はデルフト工科大学（オランダ）の物理学者Leo

© 2017 Nature Japan K.K. Part of Springer Nature.

Kouwenhovenで、エニオンなどの粒子が「どのように交換されたか」を覚えていることを、2012年に初めて実験的に確認[10]した人物だ。彼は、エニオンが量子ビットをコード化して簡単な量子計算ができることを証明するため、現在、デルフト工科大学の構内でマイクロソフト社の新たな研究室を開設する準備をしている。このアプローチは、他の形の量子コンピューティングより20年は遅れているが、Freedmanは、最終的にはトポロジカル量子ビットのロバスト性が勝つだろうと考えている。「新しい技術を築き上げようとするなら、しっかりした土台が必要です」と彼は言う。Hasanも同様の実験に挑戦しているが、トポロジカル量子コンピューターが実現するのは少なくとも40年は先のことだろうと考えている。「物質のトポロジカル相は、まだしばらくは大学の研究室から出られないと思います」。

トポロジーの地図

しかし、量子コンピューターの開発を加速する方法があるかもしれない。新しいトポロジカル絶縁体を探す実験家たちは、これまで、それぞれの物質中の電子が取り得るエネルギーを計算してその特性を予想するという、手間のかかるやり方をしてきた。

プリンストン大学の理論物理学者Andrei Bernevigが率いる研究チームは2017年、近道を見つけたことを報告した。彼らは、物質の結晶構造中に存在し得る全230種類の対称性を検討して、トポロジカル物質の地図を作った。続いて、全てのエネルギー準位を事前に計算することなく、これらの対称性のうちのどれが原理的にトポロジカル状態を取り得るかを体系的に予想した。彼らは、全ての物質の10～30%、おそらく数万種類の化合物がトポロジー効果を示す可能性があると考えている[1]。しかし、これまでに発見されているトポロジカル物質はほんの数百種類だ。「私たちが知っているトポロジカル物質は、存在する可能性のあるトポロジカル物質のごく一部にすぎず、もっとたくさん見つかる可能性があることが分かりました」とBernevig。

研究チームにはバスク大学（スペイン・ビルバオ）に所属する結晶の数学の専門家が3人含まれていて、材料科学者は近いうちに、ビルバオ結晶学サーバー（Bilbao Crystallographic Server）を利用して特定の結晶性物質がトポロジカルである可能性の有無を調べられるようになる。清華大学（中国・北京）の物理学者Wei Li（李渭）は、新しいトポロジカル絶縁体を探す上で、Bernevigの手法の方が効率が良いことは明らかだと言う。「今後、新しい材料がどんどん出てくることでしょう」。

マックス・プランク固体化学物理学研究所（ドイツ・ドレスデン）の材料科学者で、Bernevigらの論文の共著者であるClaudia Felserは、「ある物質が何らかのトポロジカル状態を持っていることが分かっても、直ちにその特性を予測できるわけではありません」とくぎを刺す。これらの特性は、やはり物質ごとに計算や測定を行う必要がある、と彼女は言う。

Bernevigの地図を含め、これまで研究されてきたトポロジカル物質のほとんどは、物質内部の電子がお互いの静電反発力をほとんど感じていなかったため、比較的理解しやすかった。理論家にとっての次なる大きな挑戦は、電子がお互いに強く押し合う「強相関」トポロジカル物質を理解することだ。理論家がこれを解明することができれば、「私たちが想像することもできないような、各種の新しい物理現象を発見することができるでしょう」とHasanは言う。

この分野の核心にあるのは数学と物理学の相互作用だ、とKaneは言う。「信じられないほど美しいのに現実に存在しているという点が、私を研究に駆り立てるのです」。■

（翻訳：三枝小夜子）

The shape of things to come
Vol. 547 (272–274) | 2017.7.20
Davide Castelvecchi
（ロンドン在住の *Nature* 記者）

1. Bradlyn, B. *et al. Nature* **547**, 298–305 (2017).
2. Thouless, D. J., Kohmoto, M., Nightingale, M. P. & den Nijs, M. *Phys. Rev. Lett.* **49**, 405–408 (1982).
3. Fu, L., Kane, C. L. & Mele, E. J. *Phys. Rev. Lett.* **98**, 106803 (2007).
4. Moore, J. E. & Balents, L.*Phys. Rev. B* **75**, 121306 (R) (2007).
5. Hsieh, D. *et al. Nature* **452**, 970–974 (2008).
6. Gooth, J. *et al. Nature* **547**, 324–327 (2017).
7. Xu,S.-Y. *et al. Science* **349**, 613–617 (2015).
8. Lv, B. Q. *et al. Phys. Rev. X* **5**, 031013 (2015).
9. Lu, L. *et al. Science* **349**, 622–624 (2015).
10. Mourik, V. *et al. Science* **336**, 1003–1007 (2012).

© 2017 Nature Japan K.K. Part of Springer Nature.

制御性T細胞研究とともに歩む

異物を攻撃して体を守る働きをする免疫反応には、それを促進する役割と抑制する役割を果たす仕組みが備わっている。抑制する働きの1つを担う制御性T細胞の存在を提唱し、それを証明した坂口志文・大阪大学特任教授には、ガードナー国際賞をはじめとするたくさんの賞が与えられた。現在、制御性T細胞のコントロールを目指して、ゲノムやエピゲノムレベルでの研究を進めている。

免疫の研究に進まれたきっかけを教えてください。

坂口：体の中の異物を排除して体を守る仕組みが免疫です。しかし、その自分を守るべき免疫が、自分を攻撃してしまうことがあるのです。自己免疫疾患ですね。それは、なぜなのか。その理由や仕組みを解き明かしたいと興味を持ったのが、きっかけです。医学部を卒業した翌年の1977年のことでした。

免疫を抑える制御性T細胞の発見

自己免疫疾患の研究を、どのように進められたのですか。

京都大学の大学院へ進学していたのですが、これをやめて、愛知県がんセンター研究所の西塚泰章（にしづかやすあき）先生の研究生になりました。西塚先生たちは、マウスの新生仔から胸腺を摘出してしまうと自己免疫疾患のような症状が出ることを発見したところで、その論文に惹かれました。ちなみに、胸腺というのはT細胞などの免疫系細胞が作られる場所で、免疫系の働きに重要な器官です。ですから、その現象を詳しく調べてみれば、自己免疫疾患に関するヒントが何か得られるかもしれないと思いました。

実験では胸腺を摘出したマウスに、正常なマウスから得たT細胞を補ってみることにしました。すると、生じていた自己免疫疾患の症状が、全く起きなくなったのです。この実験結果から、胸腺で作られるT細胞の中に、免疫反応を抑える細胞が含まれているのではないかと考えるようになりました。そしてその細胞が、免疫が体の中で暴走するのを防いでいるのではないかと考えたのです。

それが制御性T細胞の発見につながるのですね。

そうです。免疫反応を抑える働きをする細胞は、一体どれだろうか。それを解明することにしました。免疫系の細胞の同定は、細胞の表面に発現する分子（例えば受容体分子、接着分子）をマーカーにして行います。いろいろな分子をマーカーにして調べていったのですが、マウスの生体を用いて*in vivo*で実験していたこともあり、ず

坂口（さかぐち） 志文（しもん）
大阪大学 免疫学フロンティア研究センター（iFReC）
特任教授

1976年 京都大学医学部卒業、同大学大学院に進学も中退し、1977年 愛知県がんセンター研究所研究生となる。1983年 京都大学医学部に戻り博士号（医学）取得。同年ジョンズ・ホプキンス大学客員研究員に。スタンフォード大学客員研究員、スクリプス研究所助教授を経て、1999年 京都大学再生医科学研究所教授、2007年 同研究所所長。2011年 大阪大学iFReC教授、2016年より現職。2015年 ガードナー国際賞受賞。2016年3月に定年記念講演をしたが「研究は、ばりばり続ける」と話す。

AUTHOR PROFILE

© 2017 Nature Japan K.K. Part of Springer Nature.

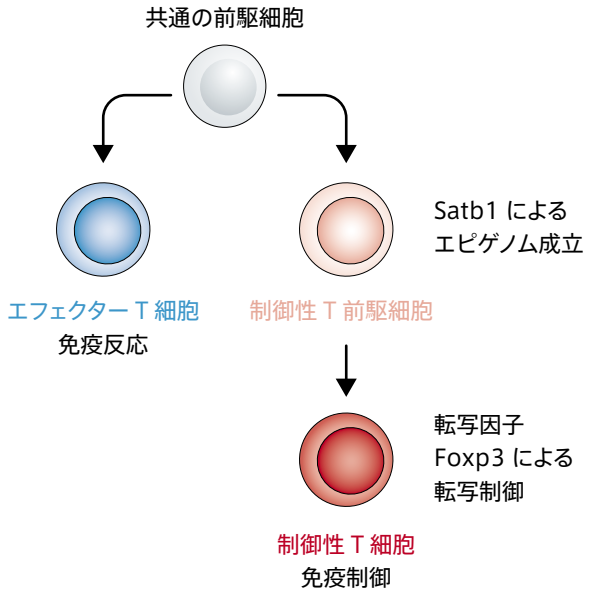


図１　制御性Ｔ細胞は前駆細胞から分化する
Satb1によりエピゲノムが成立し、その後、転写因子Foxp3により転写が調節される。

いぶん年数がかかりました。しかし、ついにはCD25というマーカーで同定できる細胞が免疫反応を抑えている、と突き止めることができました。

Ｔ細胞の中に、CD25をマーカーにして同定できる細胞が10%ほど含まれています。この10%の細胞をマウスから取り除くと自己免疫の反応が起こり、その細胞を戻すと反応が収まって元気になるのです。この制御性Ｔ細胞について、1995年に論文として発表しました[1]。研究開始からは20年近くがたっていましたが、ようやく突き止めることができて、うれしかったですね。自然に笑いがこみあげてきたのを、今でも覚えています。

1995年の論文に対して周囲の反応は？

それまでは、制御性Ｔ細胞の存在を信じてくれなかった研究者たちも、この論文を契機に徐々にですが、認めてくれるようになりました。CD25マーカーを使えば、誰が実験しても追試ができて、私の主張が再現できたからです。

それで、制御性Ｔ細胞の存在を誰もが認めるようになって？

それにはもう少し時間がかかりました。

Foxp3という転写因子が存在するのですが、このFoxp3が、IPEX症候群（重篤な自己免疫病、アレルギー、炎症性腸炎を発症する遺伝性免疫疾患）というヒトの稀（まれ）な病気の原因であることが、他の研究者により2000年頃に発見されました。この病気の病態は、マウスで胸腺を摘出したときに起こる自己免疫反応と同じものでした。

私たちは、Foxp3について研究を開始しました。そして、これに変異が起きた場合、制御性Ｔ細胞が作られないことを発見したのです。詳細に検証した結果、Foxp3は、制御性Ｔ細胞の発生や機能を制御する「マスター転写因子」（遺伝子発現を制御して、その細胞が何の細胞になるかを決める最も重要な因子）であることが分かりました。これについては2003年に論文発表[2]しましたが、これこそみんなが注目してくれるようになったきっかけだったと思います。その後は、多くの研究者が、どういうメカニズムで免疫が抑えられるかなどの細かいメカニズムを研究するようになりましたね。

免疫が自己を攻撃しない仕組み

制御性Ｔ細胞は、自己と他者を区別して免疫を抑えるのでしょうか？

普通のＴ細胞も制御性Ｔ細胞も、自己と他者を含めたさまざまな抗原を認識できる抗原受容体のレパートリーを持っています。ただし、おそらく、制御性Ｔ細胞の方が普通のＴ細胞よりも、自己抗原を少しだけ強く認識できるようにもともと作られているのです。ですから、自己抗原に対しては、制御性Ｔ細胞の方が（普通のＴ細胞よりも）素早く反応することができて、免疫反応を抑制してしまえるのです。

自己を認識して攻撃するＴ細胞は、体の中から排除されてしまっているわけではないのですね。

以前は、自己抗原を認識するＴ細胞は、早い段階で体から排除されると考えられていました。胸腺に含まれている未熟なＴ細胞が自己抗原に結合すると、そのＴ細胞は死ぬようになっているのです。でも、インスリンにしろ、甲状腺ホルモンにしろ、胸腺から離れた部位にあるさまざまな自己抗原については、これは当てはまりません。

私たちの体の中には、自己を認識・攻撃できるＴ細胞が本当にいないのだろうかと、私たちも含めて多くの研究者が検証を行ってきました。そして、測定技術が進歩した、最近５年間くらいの研究で明らかになりつつある

© 2017 Nature Japan K.K. Part of Springer Nature.

ことなのですが、健康な人の血液を調べてみると、一定の割合（約10^6個に1個）で自己抗原に反応するT細胞が存在すると分かってきたのです。それなのになぜ病気にならないかというと、制御性T細胞がそれらの増殖、活性化を抑えているので、そのような害のある免疫反応が起こらないということです。

先ほどの説明で、制御性T細胞は自己抗原を認識しやすいように作られているとありましたが、どのような仕組みでそれが可能になるのでしょうか。

抗原は、T細胞の表面にある受容体に抗原が結合することにより認識されるのですが、「認識しやすい」ということは、受容体と抗原の親和性が強い（つまり、強く結合できる）ということです。

胸腺で制御性T細胞が作られるとき、制御性T細胞とT細胞は、共通の前駆細胞から分化して生じてきます。その際、自己抗原に対する親和性のより高い細胞が、制御性T細胞に分化することが観察されています。ただし、このような分化がどのような仕組みで起こるかは、よく分かっていないのです。

制御性T細胞の分化

制御性T細胞の分化を調べることが、重要になってくるのですね。

まさしくそうです。私たちは今、そこを解明しようと研究しています。

胸腺において、前駆細胞が制御性T細胞に分化することを決定する重要な因子はFoxp3というタンパク質なのですが、では、そのFoxp3自体の発現はどのように決まるのでしょうか。発生生物学分野の研究から、細胞の運命を決定するような重要な転写因子の発現においては、ゲノム中のスーパーエンハンサーと呼ばれる部分が活性化するといわれています。さらに、このスーパーエンハンサーの活性化は、エピゲノムを調べると推定できます。エピゲノムとは、この場合、遺伝子のDNAやヒストンがどのように修飾されて遺伝子の発現を制御しているかを示すものです。

そこで、制御性T細胞を前駆細胞の段階から追跡して、エピゲノムを調べてみました。すると、制御性T細胞になる前駆細胞では、Foxp3が発現するずっと以前から、すでに制御性T細胞に特異的なエピゲノムの変化が起きていることを見つけたのです。また、このエピゲノムの変化には、ゲノムオーガナイザーと呼ばれるSatb1タンパク質が重要であることも発見しました。私たちの研究は、このようにゲノムやエピゲノムの変化が起こる最初の段階にさかのぼり、それを突き止めようとしているのです。なお、今回の研究成果は2017年に*Nature Immunology*に発表しました[3]（図1）。

2015年にガードナー国際賞受賞。同賞は、生命医学分野で重要な発見や貢献をした研究者に贈られる。

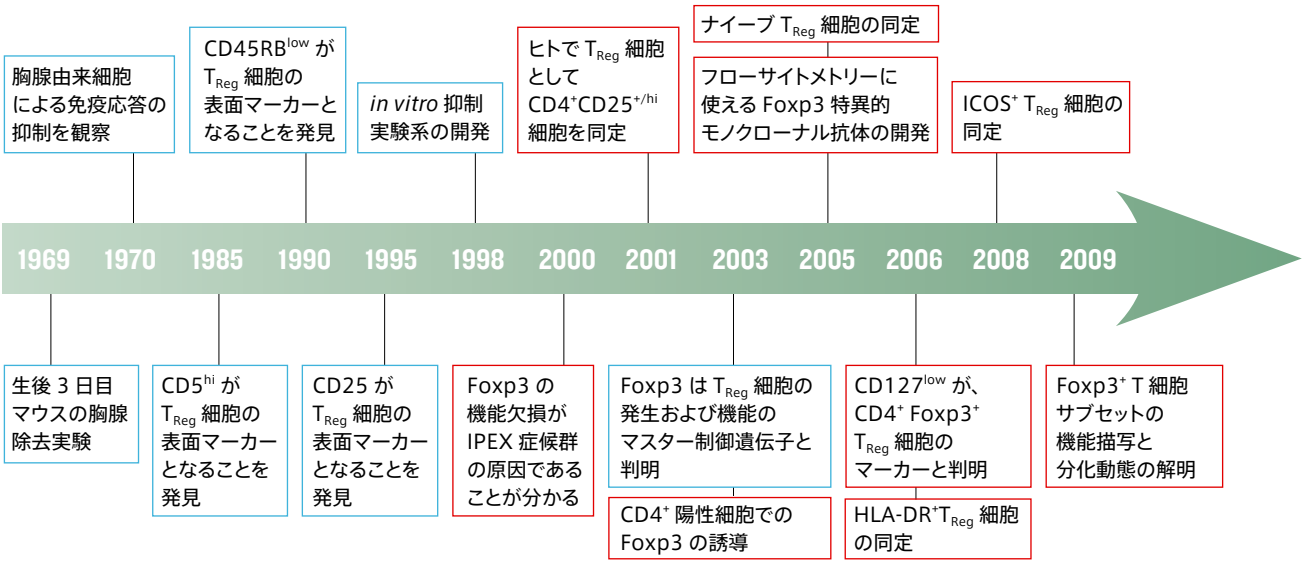
大阪大学

ゲノムやエピゲノムの変化にまでさかのぼって仕組みを解明できれば、体の中の制御性T細胞を増加させたり、減少させたりできるようになるのでしょうか。

私たちが突き止めたいと思っているのは、そういうことです。制御性T細胞がどのように分化するのか、そのメカニズムを突き止めれば、普通のT細胞を制御性T細胞に安定的に変化させることができるようになると思うのです。一時的に制御性T細胞を増やすのならば、Foxp3を無理やり発現させることで可能かもしれません。でも、それでは発現が不安定で、すぐに体内から消失してしまうでしょう。私たちは、体内で制御性T細胞が分化していくのになるべく近い自然な方法で、制御性T細胞を作り出したいと思っています。そうすれば、安定した永続的な変化を引き起こすことができるでしょうから、治療に応用しようとしたときに、用いやすいのではないでしょうか。

© 2017 Nature Japan K.K. Part of Springer Nature.

制御性 T 細胞 (T_{Reg}) 発見の軌跡



SAKAGUCHI, S. *ET AL. NATURE REVIEWS IMMUNOLOGY* **10**, 490-500 (2010).

青はマウスでの実験、赤はヒトでの実験。
FOXP3：フォークヘッドボックス転写因子 P3、ICOS：誘導性 T 細胞共刺激因子、
IPEX：X 染色体連鎖免疫制御異常多発性内分泌障害消化器病。

病気の治療としては、具体的にどのような応用が考えられますか

自己免疫疾患やアレルギー、臓器移植の際には、制御性T細胞を増やすことで病気を治療したり、拒絶反応を弱めたりすることができる可能性があります。また、がんの場合は、制御性T細胞を逆に減らすことにより、がんを攻撃する免疫を活性化させられるかもしれません。

こうしたことが、世界中で非常に活発に研究されています。飲み薬で制御性T細胞を増やしたり減らしたりしようとする研究もあれば、体の細胞を取り出して、それを増殖させて体に戻すという方法もあります。例えば、自己免疫疾患であるI型糖尿病の患者さんからリンパ球を取り出して、インスリンを認識する制御性T細胞だけを増やしてから元に戻すといった治療法などです。

坂口先生は、制御性T細胞の研究と並行してSKGマウスの研究も続けていらっしゃいますね。

SKGマウスは関節リウマチを自然発症するマウスです。原因遺伝子を特定し、*Nature*に2003年[4]に発表することができました。関節リウマチを研究するよい動物モデルとなるので、こちらの研究は分かりやすく、すぐに評価してもらえました。

SKGマウスは、自己を攻撃する免疫反応が強くなっている一方で、制御性T細胞の機能もおかしくなっていて、免疫を抑制する反応が弱くなっているという特徴を持っています。ですから、制御性T細胞を治療に応用する研究にも使えて好都合です。

制御性T細胞の研究は最初の頃なかなか評価してもらえずに苦労したでしょうとか、嫌になりませんでしたかと、心配してくれる方がよくいらっしゃいます。しかし、こっちの研究は伸び伸びやらせてもらえましたし、一方でSKGマウスの研究もあったので、楽しく研究生活を続けてきました。その研究に成果が生まれ、大変うれしく思っています。

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. Sakaguchi, S. *et al. J Immunol.* **155**, 1151–1164 (1995).
2. Hori, S., Nomura, T., Sakaguchi, S. *Science* **299**, 1057–1061 (2003).
3. Kitagawa, Y. *et al. Nature Immunology* **18**, 173–183 (2017).
4. Sakaguchi, N. *et al. Nature* **426**, 454–460 (2003).

© 2017 Nature Japan K.K. Part of Springer Nature.

細胞に魅せられた科学者

CASEY ATKINS FOR *NATURE*

Aviv Regevはゲノム解析の手法を用いて単一細胞を調べている。現在、人体の全ての細胞をマッピングするという壮大な計画を牽引する。

Aviv Regevは、できることの限界ぎりぎりで働くことが好きだ。計算生物学者である彼女は、2011年に分子遺伝学者Joshua Levinと共同で、いくつかのRNA塩基配列解読法をテストしていた。それらのRNA解読法を能力ぎりぎりまで追い込んで、どの性能が一番良いかを見極めようとしていたのだ。彼らは、RNAが劣化したり、ゼロに近いほど微量だったりする試料を使ってRNA解読法の処理能力を試した。そして試験の最後にLevinが、自分たちが今やっているのは単一細胞に存在するよりも少ないRNAの塩基配列解読だ、と指摘した。

Levinのその言葉が、Regevには天啓のように思えた。細胞は生物の基本単位である。その個々の細胞において、複雑な遺伝子ネットワークがどのように働くのか、それらのネットワークがどのように異なっているのか、そして最終的に、多様な細胞群がどのように協働するのか。それらを探る方法をRegevは長い間探していたのだ。こうした疑問の答えが得られるということは、突き詰めると、ヒトなどの複雑な生物がどのように作られるかが明らかになるということだ。「そこで、『OK、やってみるべき時ね』という話になりました」と彼女は振り返る。ともにブロード研究所（米国マサチューセッツ州ケンブリッジ）で働くRegevとLevinは、マウスの骨髄から採取した全く同じ種類に見える免疫細胞18個のRNA塩基配列を解読してみた。すると、一部の細胞は残りの細胞とまるで違う遺伝子発現パターンを示すことが分かった[1]。調べた18個の免疫細胞は、2種類の細胞サブタイプのように働いていたのだ。

この結果を受けて、Regevはもっと手を広げたいと思った。人体にどれくらいの種類の細胞があって、それらが人体のどこに存在し、何をしているのかを、単一細胞塩基配列解読法を使って明らかにしたいと考えたのだ。彼女の研究室がRNA塩基配列解読の対象とする相手は一度に18個の細胞だったが、ここから何十万個もの細胞になった。さらに、単一細胞解析法とゲノム編集技術を

© 2017 Nature Japan K.K. Part of Springer Nature.

併用して、重要な調節遺伝子の機能を停止させた場合に何が起こるかも調べた。

そうして得られた解析結果によって、既知の細胞型の種類が増えてきており（例えば、新しい2種類の網膜ニューロンの同定[2]）、Regevはさらに見つけたいと意欲的である。彼女は、第一線の研究者たちとともに2016年秋に、国際的な共同研究計画「ヒト細胞アトラス」（Human Cell Atlas；人体の推定37兆個の細胞全ての分類とマッピングを目指す壮大なプロジェクト）の立ち上げに参加した（27ページ「ヒト細胞アトラスを作り上げるには」参照）。このプロジェクトは、個々の細胞の特性をさまざまな方法で解析することに関心が集まっていることの表れだと、王立工科大学（スウェーデン・ストックホルム）の微生物学者Mathias Uhlénは話す。「これは歴史上で最も重要な生命科学プロジェクトの1つだと思います。おそらくヒトゲノム計画よりも重要でしょう」。

Regevが壮大なプロジェクトにこのように幅広く関与するのは当たり前のことだと、スローン・ケタリング記念がんセンター（米国ニューヨーク）の計算生物学者Dana Pe'erは話す。彼女はRegevと知り合って18年になる。「Avivを特別な人間にしているものの1つは、そのとてつもない処理能力です。私は、これほど多くのことをこれほど深く、これほど革新的に考える科学者に出会ったことがありません」とPe'erは語る。

1つに決めない

Regevがテルアビブ大学（イスラエル）で学部生だった頃、学生は勉強を始める前にテーマを選ぶ必要があったが、彼女はテーマを1つに決めたくないと思った。「興味のあることが多すぎたからです」とRegev。そして彼女は、多くのテーマに向き合えそうな先端的で学際的なプログラムを選び、学士号取得を飛び越えて修士課程に進んだ。

Regevの学部生時代の転機の1つは、進化生物学者Eva Jablonkaの指導を受けたことだ。Jablonkaは、エピジェネティックな遺伝が関わる進化という、論議を呼ぶ説を後押ししており、Regevは、批判に直面した際のJablonkaの勇気と誠実さに敬服したと話す。「取り得る安易な道は数多く存在しているのですから、そうでない道を選んだ人々に出会うと感動を覚えざるを得ません」。

Jablonkaのクラスでは、遺伝学上の込み入った問題の解決に取り組んでおり、Regevはそこに魅力を感じた。彼女は、遺伝学が抽象的な論法を頼りに基礎科学的な結論に到達する道筋に惹き付けられたのだ。「私はすっかり生物学のとりこになりました」とRegevは言う。「遺伝子にも興味を持ちましたが、それ以上に、遺伝子がどのようにしてお互いに協働するかに興味を引かれました。そして、協働している遺伝子の第一の乗り物が細胞なのです」。

Regevは、ワイツマン科学研究所（イスラエル・レホボト）のEhud Shapiroの下で計算生物学の博士号を取得した。2003年、彼女はハーバード大学のバウアー・ゲノミクス研究センター（米国ケンブリッジ）に移った。博士号取得後に通常就く特別研究員職を飛び越えて自身の研究室を構えることができるという、ユニークなプログラムのおかげだった。「自分の研究チームを少人数ながら抱え、完全に独立した身分でした」と彼女は振り返る。この職を得たことで、彼女は自らの研究テーマを明確にすることができ、細胞内の遺伝子が作り出すRNA分子に注目して遺伝子ネットワークを解きほぐすことに重点的に取り組んだ。2004年、彼女はこの手法を腫瘍に適用し、さまざまな種類のがんに共通する遺伝子発現パターンを見つけだした。さらに、急性リンパ芽球性白血病で抑制されている増殖抑制関連の遺伝子群など、もっと特殊な遺伝子発現パターンも見つけた[3]。彼女は、35歳となった2006年にブロード研究所とマサチューセッツ工科大学（米国ケンブリッジ）に研究室を構えた。

類似性を打ち壊す

ブロード研究所に移ってからも、Regevは、RNA塩基配列解読データから複雑な情報をいかに引き出せるかを探り続けた。2009年に彼女は、免疫細胞の一種である樹状細胞をマウスで調べた論文を発表した[4]。彼女はその論文で、病原体に対する樹状細胞の応答を制御する遺伝子ネットワークを明らかにした。2011年には、参照ゲノム配列を用いずに完全なトランスクリプトーム（1つの標本に含まれる遺伝子から転写されるRNAの総体）を組み立てる手法を開発した[5]。この手法は、ある生物のゲノム配列が十分高い読み取り深度で解読されていない場合に重要となる。

© 2017 Nature Japan K.K. Part of Springer Nature.

Levinが単一細胞内のRNAの塩基配列を解読する可能性に言及したのも、この頃だ。単一細胞ゲノム解析は、この頃までほぼ不可能だった。当時の技術では、わずか1個の細胞に含まれる微量のRNAやDNAを検出できるほどの感度に達しなかったからだ。しかし2011年ごろになって状況が変わり始めた。

冒頭に書いた、18個の免疫細胞（これもやはり樹状細胞）を使った研究は、Regevの開発した手法を試すために行われたものだ。当時Regevの下で博士研究員だったRahul Satija（現在はニューヨーク・ゲノムセンターに所属）は、「私はそれまで、この実験は、開発した手法で同一の細胞型を解析した場合に全て同じ結果になることを実証するためのものだと考えていました」と回想する。ところが彼が見つけたのは、非常に異なる2群の細胞サブタイプだった。その2群の一方の中でさえ、調節遺伝子や免疫関連遺伝子の発現が細胞ごとに驚くほど異なっていた。「これほど多くの違いがありながら、ほとんど捉えられていなかったのです」とRegevは振り返る。

「その時点でAvivには分かっていたのだと思います」とSatija。「それらの結果を目にしたとき、この全てが指し示す場所へ進む道が見えたのです」。彼らは、単一細胞ゲノム解析によって細胞の多様性を示すことで、1個の生物個体に存在する細胞型の真の多様性を明らかにし、それらの細胞がどのように相互作用しているかを見いだすことができたのだ。

遺伝学技術の標準的な塩基配列解読法では、多くの細胞の混合体からDNAまたはRNAを抽出し、その細胞群全体の平均的な読み取り配列を得る。Regevは、このやり方をフルーツのスムージーに例えている。できあがったスムージーの色や味は中身を知るヒントにはなるが、ブルーベリーを1個だけ、あるいはたとえ十数個入れても、1箱分のイチゴが入っていればブルーベリーの存在は分からなくなってしまう。それに対して「単一細胞の解析で得たデータはフルーツサラダのようなもの。入っているどれもが見て区別できますよね」とRegevは説明する。

単一細胞の解析によって、これまで見落とされていた細胞の幅広い多様性が見えるようになるという期待が出てきた。単一細胞ゲノム解析法を使って腫瘍ゲノムの塩基配列を解析することで、悪性細胞や非悪性細胞、血管、免疫細胞でどの遺伝子が発現しているかを判定することもできるだろう。その結果、がんと闘うより良い方法が見つかる可能性もある。さらには、さまざまな疾患の治療薬開発という点からも期待がかかる。ある薬剤候補がどの遺伝子に作用するかが分かっていて、その遺伝子を活発に発現している細胞はどれなのか包括的に調べる方法があれば、いっそう有効だろう。

大規模な単一細胞解析に魅了された研究者はRegevだけではなかった。少なくとも2012年以降、科学者らは漠然と、こうした手法を使って人体の全ての型の細胞をマッピングするというアイデアを持っていた。「このアイデアは、世界の何カ所かで同時に独立して出てきました」と、スタンフォード大学（米国カリフォルニア州）の生体工学者で、非営利医学研究拠点「チャン・ザッカーバーグ（CZ）バイオハブ」の共同代表者でもあるStephen Quakeは話す。CZバイオハブは、2016年9月からさまざまな生物医学研究プロジェクトに資金を提供しており、自前の細胞アトラス・プロジェクトも抱えている。

ヒト細胞アトラス

2014年ごろから、Regevは細胞マッピングに関する講演やワークショップ開催を始めた。ウェルカムトラスト・サンガー研究所（英国ケンブリッジ州ヒンクストン）の細胞遺伝学部門の責任者であるSarah Teichmannは、Regevの関心事を耳にしていて、2016年、彼女に国際的なヒト細胞アトラス計画の立ち上げに協力する気はないかと尋ねた。その計画にはゲノミクス研究者だけでなく、各種の組織や器官系の生理学の専門家も含まれる予定だった。Regevはそのチャンスに飛びつき、現在、Teichmannとともに「ヒト細胞アトラス」の共同代表者となっている。その計画の理念は、人体に存在するあらゆる種類の細胞のRNA塩基配列を解読・解析し、それらの遺伝子発現プロファイルを用いて細胞をさまざまな型に分類し、また、新しい型を見つけ出し、それら全ての細胞とそこに含まれる分子が空間的にどのように組織化されているかをマッピングすることだ。

ヒト細胞アトラスでは、人体の細胞が取り得る状態の全て、つまり、成熟状態か未成熟状態か、疲弊し消耗しているか、完全に機能しているかなどを明らかにして特性を解析することも目指している。そのためには、さら

© 2017 Nature Japan K.K. Part of Springer Nature.

なる塩基配列解読が必要になるだろう。今のところ、主要な細胞型は約300種と見られているが、Regevは、調べるべき状態やサブタイプはもっと多いのではないかと考えている。網膜だけでも、ニューロンのサブタイプが100種類以上含まれているようだとRegevは話す。

現在、免疫細胞や肝臓、腫瘍を対象にすでに研究に取り掛かっているコンソーシアム・メンバーが、それらの組織や器官の研究作業を協調させようと集まっている。「まだ始まったばかりなのです」とTeichmannは言う。

Regevは、ヒト細胞アトラス計画を共同で準備する中で、五大陸の28人からなる委員会をとりまとめ、科学者500人以上が参加する会議の開催に尽力した。Jablonkaは「私なら、とんでもなくストレスが溜まったでしょうが、彼女にはそんなことがないんですよ」とJablonka。一方、当のRegevは「他の人たちとビジョンを共有することが楽しいんです」と話す。

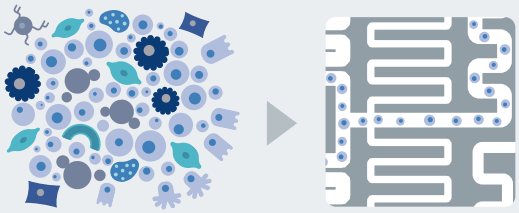
ヒト細胞アトラス計画がその大志を全て遂げるための資金をどうやって得るかは、まだ明確でない。しかし2017年6月、CZバイオハブに資金提供する寄付組織チャン・ザッカーバーグ・イニシアチブ（CZI；米国カリフォルニア州パロアルト）が、金額未公開の資金と、ヒト細胞アトラス計画のデータプラットフォームに対するソフトウエア工学の支援を提供した。これらは計画のデータを保存、解析および閲覧するために使われる予定だ。Teichmannは、多くの小規模な研究ではなく1つの大規模な研究に注力することの主な理由の1つは、データのキュレーション（収集・まとめ・分類・共有）の必要性にあると考えている。「コンピューターによる処理がこの計画の核になります。データの処理法や閲覧法などを統一すること。それが重要事項なのは明らかです」と彼女は話す。

頭脳流出

「ヒト細胞アトラス計画は、他の創造的な計画から資金も人材も奪い取ってしまうのではないか」と心配する科学者もいる。これは、国際的で大規模な科学計画の多くに向けられる批判の1つだ。Regevの研究室にいる博士課程の学生Atray Dixitは、「こうした葛藤は実際にあります」と話す。「そうした大規模な計画は、我々に何かを与えてくれるでしょうし、他から資金や人材を奪い取るよ

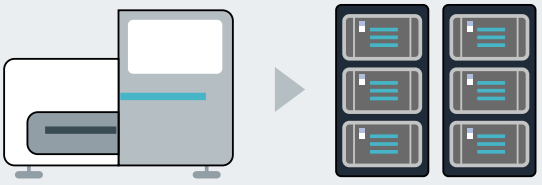
ヒト細胞アトラスを作り上げるには

人体にある数千もの細胞の型やサブタイプの 3Dマップを組み立てようとする科学者らは、あらゆる段階で難題に直面するだろう。



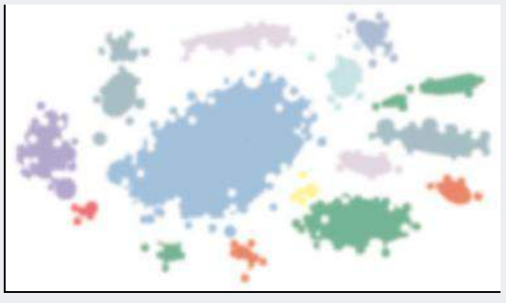
組織　細胞の分離

広範な種類の組織からさまざまな種類のヒト細胞を単離したり、それらの細胞にストレスを与えず、性質も変化させない方法で研究用に調整したりするには、非常に高度なデバイスが必要になるだろう。



塩基配列解読　データ解析

塩基配列解読に当たっては、さまざまな型の細胞に含まれる RNA や他の分子の量や質の変動を考慮する必要がある。さらに、互換性を確保するために計算論的アプローチを標準化する必要がある。



細胞のマッピング

塩基配列データに基づく多次元マップから、近縁な細胞型やサブタイプ、組織内の細胞の存在数が明らかになるだろう。ただし、多くの場合、さまざまな空間的手法を使って、それらの細胞を人体内の本来の在りかにマッピングする必要がある。

© 2017 Nature Japan K.K. Part of Springer Nature.

うなリスクは低いでしょう。しかし、そうした計画は本当に金がかかる。我々はバランスをどうやって取ったらいいのでしょうか」。

ケンブリッジ大学（英国）の発生生物学者Azim Suraniは、ヒト細胞アトラス計画が情報の質と深さのバランスをうまく取れるとは思っていない。「さまざまな細胞型がどのようなものか、またそれらの細胞同士の関係について、より深く探究するのではなく、幅広く概観することになるでしょう」と彼は話す。「この場合、注いだ苦労に対して得られる利益の割合はどうなるでしょうか」。

Suraniはまた、単一細胞ゲノム解析が1つの大規模プロジェクトに集約できる段階にあるかどうか、疑わしく思っている。「この技術は果たして、有効利用できるほど十分に成熟しているのでしょうか」と彼は問いかける。例えば、組織から単一細胞を抽出する際に、試料を偏りなく得ることや、内部のRNAを損傷せずに得ることは、まだ非常に難しい。この問題や他の技術的課題に対する最善の解決法を見つけるために、多くの研究グループが独自に動いた方が、単一細胞ゲノム解析という研究分野にとっては良かったかもしれないと話す研究者もいる。

また、ヒト細胞アトラスの対象範囲が実質的に無限だとする懸念もある。「細胞の型の定義はあまり明確ではありません」と、ヒトタンパク質アトラス（HPA）計画のディレクターであるUhlénは言う。ヒトタンパク質アトラスは、ヒトの正常細胞やがん化細胞に含まれるタンパク質を分類する研究計画で、2003年から稼働している。特性を明らかにすべき細胞型の数は無限に近いとも考えられるため、Uhlénは、ヒト細胞アトラスは重要でエキサイティングな計画だが、「『どこが終点なのか』をはっきりさせる必要があります」と話す。

Regevによれば、完走することだけが計画の目的ではないという。「この計画はモジュール式になっていて、細かく分割できます。ある問題の一部を解決するだけでも、有意義な答えが得られるのです」と彼女は話す。例えば、ヒト細胞アトラスで網膜の全細胞をカタログ化するだけでも、薬剤開発に役立つと彼女は言う。「この計画は、時間をかければ解明できるものに適しているのです」。

Regevはヒト細胞アトラスに力を注いでいるが、だからと言って特定の細胞型の詳しい研究をしていないわけではない。2016年12月には、彼女のチームをはじめとする3つの研究チームが、CRISPR-Cas9系を使って多数の細胞の転写因子や他の調節遺伝子をオフ状態にし、続いて単一細胞RNA塩基配列解読法を使って遺伝子オフの影響を観察した研究論文を発表した[6-8]。Regevのチームはこの手法を「Perturb-seq」と呼んでいる[6]。

Perturb-seq法の目的は、遺伝子経路を非常に正確に、従来の限界を超えて大規模に解きほぐすことだ。1個の細胞で1個もしくは複数の遺伝子のスイッチを切り、それによって他の全ての遺伝子にどう影響が及ぶかを調べるのである。一度に数個の遺伝子を対象にする程度なら以前も可能だったが、Perturb-seq法なら一度に1000個、あるいは1万個の遺伝子でも調べられる。得られた結果から、遺伝子が互いにどう調節し合っているかが明らかになる。また、一度に複数の遺伝子を活性化もしくは脱活性化したときの複合的な影響も明らかにできる。こうした影響は、遺伝子を1個ずつ調べたのでは予測できない。

この論文の筆頭共著者であるDixitは、Regevを評して、疲れを知らない人と言う。Regevは論文提出前の数週間、毎朝6時にプロジェクトのミーティングを開いた。「私は論文中のSupplementary Methodsの末尾に、頭韻を踏んだ冗談めいた言葉を入れました。誰かがそこを読むかどうかを知りたくて。でも彼女に見つかってしまいました」とDixitは話す。「論文投稿前夜の午前3時のことでした」。

Regevの強さと集中力には、くじけることのないポジティブさが伴っている。「私は、自分の好きなことをしている幸運な人々の中の1人なのです」と彼女は言う。しかも彼女は細胞を今もなお愛している。「とにかく、細胞ってこの上なく素晴らしいものなんですよ」。 ■

（翻訳：船田晶子）

The cell seeker
Vol. 547 (24–26) | 2017.7.6
Anna Nowogrodzki
（米国マサチューセッツ州ボストン在住の科学ジャーナリスト）

1. Shalek, A. K. *et al. Nature* **498**, 236–240 (2013).
2. Shekhar, K. *et al. Cell* **166**, 1308–1323.e30 (2016).
3. Segal, E., Friedman, N., Koller, D. & Regev, A. *Nature Genetics* **36**, 1090–1098 (2004).
4. Amit, I. *et al. Science* **326**, 257–263 (2009).
5. Grabherr, M. G. *et al. Nature Biotechnology* **29**, 644–652 (2011).
6. Dixit, A. *et al. Cell* **167**, 1853–1866.e17 (2016).
7. Adamson, B. *et al. Cell* **167**, 1867–1882.e21 (2016).
8. Jaitin, D. A. *et al. Cell* **167**, 1883–1896.e15 (2016).

© 2017 Nature Japan K.K. Part of Springer Nature.

魚が流れを感じて危害を避ける仕組み

生体力学

魚は、体の側面にある毛髪状のセンサーで水の運動を感知していると考えられている。魚がセンサーの情報からどのようにして水の流れの状況を把握し、流れに対する応答を決めているのかが、実験と計算機シミュレーションで明らかになった。

ゼブラフィッシュ（*Danio rerio*）。

MIRKO_ROSENAU/ISTOCK /GETTY IMAGES PLUS/GETTY

魚にとって、この世界を生き抜くことは容易ではない。捕食者と障害物を避けて生き延びるためには、常に警戒が必要だ。特に、岸に近い場所ではそうだ。多くの魚は、危害を逃れるために視覚的な手掛かりを利用しているが、水中に潜む危険の多くは目に見えない。流れは絶え間なく乱れていて予測できず、用心していない魚は進みたいコースから遠く離れた所に運ばれたり、水中の物体に衝突させられたりする。また、生まれつき目が見えない魚もいるし、光が乏しく、視覚的な手掛かりはほとんど得られない領域に住む魚もいる。しかし、そうした状況でも、魚は上手に同じ場所にとどまり（位置保持）、障害物を避けることができる。

魚がこうしたことが可能なのは、魚の体の側面の側線という部分にある、運動を感知する有毛細胞の働きのためだとされてきた[1,2]。では、側線は局所的な水の運動パターンをどのようにして感知し、魚はその情報を水中の航行にどのように使っているのだろうか。ハーバード大学分子細胞生物学科（米国マサチューセッツ州）のPablo Oteizaらは今回、流体力学の強固な原理に基づく、すっきりして簡潔なメカニズムを提案し、*Nature* 2017年7月27日号445ページで報告した[3]。このメカニズムで必要なのは、流れに応じて、方向を変えることなく泳ぎ続けるか、方向転換を行うかの単純な選択をすることだけだ。

Oteizaらは、ゼブラフィッシュ（*Danio rerio*）の幼生を透明の円筒形チューブの中で泳がせる実験を行った。水は、チューブに一定の速度で流入する。チューブの内壁に近い場所では、摩擦によって水流は遅くなり、内壁と接する水は静止している。チューブの中心では流れは最も速い。こうして流速の空間的な勾配（グラジエントとも言い、空間的な変化率を示す）ができる。

ゼブラフィッシュは、チューブの中の内壁から離れた所に自身の位置を保つことができること、また、体の向きをコントロールして水の流れと逆向きに泳ぐことができることをOteizaらは確かめた（図1）。これは、これまでの研究結果と一致している[4-6]。この2つの技能は、自然界での位置保持と障害物回避に役立つ技能なので、この実験で、野生のゼブラフィッシュの遊泳プロセスを模擬し、調べることができる。Oteizaらは、側線の機能を化学的に失わせ、また、視覚的な手掛かりを取り除くために暗闇の中で実験を行った。この結果、ゼブラフィッシュが流れに応じて向きを定めた運動（走流性と呼ばれる）を達成するには側線が必要であること、また、内壁との接触や、自身を取り囲む水の一様な加速の感知によって体の向きを定めているわけではないことを実証した。

側線は、魚が体の向きを定めるのにどのように役立って

© 2017 Nature Japan K.K. Part of Springer Nature.

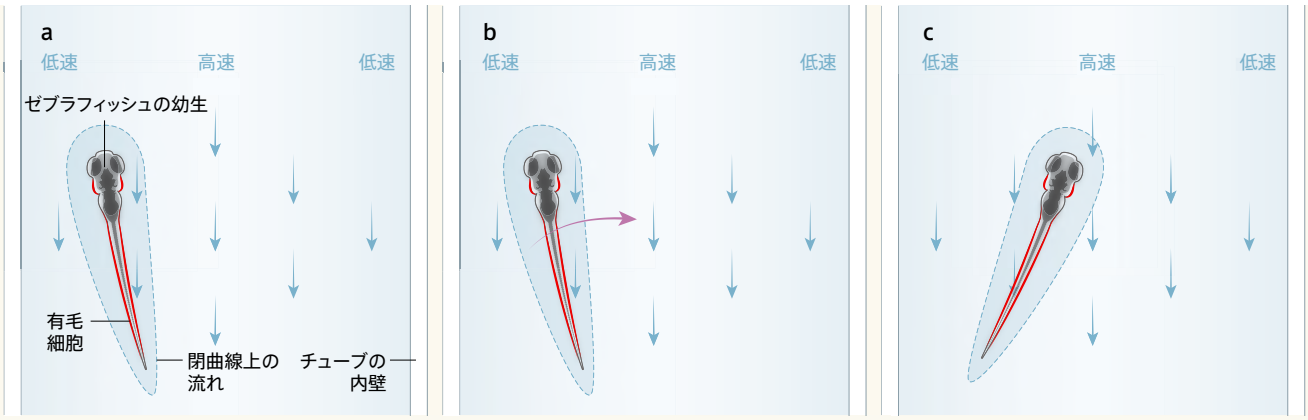


図 1　流れに応じた魚の航行

a. 魚が泳ぐとき、どのようにしてその位置を調節しているかを解明するため、Oteiza らは[3]、チューブの中のゼブラフィッシュの幼生が流れにどのように応答するかを調べた。チューブの中の水は、中心では高速で、内壁の近くでは低速で流れる。青い矢印は、水の流れの方向を示す。ゼブラフィッシュは、側線と呼ばれる一連の有毛細胞（細胞の位置を赤色で示している）を持ち、この側線系で、魚を囲む閉曲線（青色の点線）の中の水の流れを感知できると Oteiza らは提案している。彼らは、ケルビン・ストークスの定理[7]により、感知した流体の流れを、閉曲線の内側の流体の回転（渦度と呼ばれる量）と、それに対応する流速勾配の情報に翻訳できること、さらに、流体の流れのこれらの量を感知することが魚の航行に役立つことを実証した。

b. Oteiza らは、流速の勾配が大きくなる領域に向かってゼブラフィッシュが進むとき、魚は水の局所的な回転（図には示されていない）と同じ方向へ向きを変える（紫色の矢印）ことを見いだした。その回転方向は、障害物から離れる方向でもある。

c. ゼブラフィッシュは、流速の勾配を側線で感知して航行することにより、壁を避け、チューブの中心を泳ぐことができる。この能力は、魚が自然界の水中環境で航行することを可能にしているのかもしれない。自然界の水中の環境は複雑で、視覚的な手掛かりが不十分である場合もある。

いるのだろうか。その解明のカギになったのは、Oteiza らが数学のケルビン・ストークスの定理を応用したことだ[7]。この定理は、いずれも19世紀に活躍した物理学者のウィリアム・トムソン（ケルビン卿）とジョージ・ストークスから名付けられた。同定理を踏まえると、多くの場合、流体のあらゆる領域における流速の局所的な勾配は、その領域を取り囲む閉曲線に沿う流れの速度に一意に関係付けられる。つまり、もしも泳いでいる魚が、その体のさまざまな部分に沿う水の流速の知識を結び付けることができれば（側線系で可能と考えられる）、集めた情報から流速の局所的な勾配を推定できるということだ。ただし、この関係は、流速の局所的な勾配が、流体の局所的な回転（渦度（うずど）と呼ばれる量）に関係することを踏まえている。

流速の勾配と流体の回転との関係を理解する1つの方法は、次のようなボートを想像することだ。ボートは水の流れがやって来る方向に船首を向けて浮かんでいる。ボートの右側を流れ過ぎる水は、左側を流れ過ぎる水よりも速いとする。このとき、もしもボートがただ浮かんでいるだけだったら、上から見たとき、ボートは右回りに回転し始めるだろう。この回転の速度は、ボートの両側の流速の差に比例するだろう。ボートの両側の流速の差は、流速の、ボートを横切る方向の勾配を形成する。これと同じ情報の獲得方法が、今回提案された、ゼブラフィッシュが流れに応じて航行するメカニズムの核心にある。魚は、側線によって体の周りの流速を感知し、それに対応する局所的な渦度を推定し、渦度に比例する局所的な流速勾配を見積もるのだ。

魚がうまく航行するためには、局所的な流れの状態の知識を利用して、危害に近づかないように確実に導く戦略が必要だ。Oteiza らは、この戦略を示す、印象的な観察結果を得た。流速の勾配は、チューブの中心付近は小さく、内壁の近くでは大きい。ゼブラフィッシュは、以前の場所と比較して流速の勾配が大きくなる領域へ進んだときは、流れの局所的な渦度の回転方向へ回転して向きを変えた。この行動は、魚を内壁近くの領域から確実

© 2017 Nature Japan K.K. Part of Springer Nature.

に離し、向かって来る流れの中心に向かうように導く。逆に魚が、以前の場所と比較して流速の勾配が小さくなる領域に進んだときは、魚は向きを変えることなく、同じ方向に泳ぎ続けた。流速の勾配は通常、硬い物体から魚が離れると減少するから、この航行戦略は、実世界の障害物や捕食者の体の回避につながるはずだ。

Oteizaらは、彼らが発見した戦略の有効性を、制御された実験の枠を超えて確かめる重要な一歩を踏み出した。計算機シミュレーションを開発し、準乱流の中でも彼らが発見した戦略が走流性を強固に再現することを示したのだ。しかし、実際の水中の環境には、水平面内での方向転換だけでは航行できない3次元流など、その他の問題も存在する。さらに、提案された航行戦略の基礎にあるケルビン・ストークスの定理は、獲物を飲み込むために一部の捕食者が使う吸引する流れなど[4]、水の局所的な湧き出しや吸い込みが近くにある場合は成り立たないことがある。また、走流性を説明するために提案されたこの仕組みは、逆説的だが、流速の勾配は確かに小さいものの、流速が一様で速い領域へ魚を導く可能性もある。その流れは、強い流れから逃れる魚の能力を上回るかもしれない。だから、Oteizaらが報告したメカニズムはおそらく、他の感知戦略と組み合わされているのだろう。その戦略はまだ見つかっていないが、魚が水中という複雑な世界を航行することを可能にするもので、これも側線を使用しているのかもしれない。このような魚の流れの感知と制御技術の全てが明らかになるとき、私たちは、魚の生態についてより多くを学ぶだけではなく、水中および空中でのバイオロボットの航行についても新たなヒントを得るかもしれない。■

（翻訳：新庄直樹）

How fish feel the flow
Vol. 547 (406–407) | 2017.7.27
John O. Dabiri
スタンフォード大学（米国カリフォルニア州）に所属

1. Dijkgraaf, S. *Biol. Rev. Camb. Phil.* **38**, 51–105 (1963).
2. Montgomery, J. C., Baker, C. F. & Carton, A. G. *Nature* **389**, 960–963 (1997).
3. Oteiza, P., Odstrcil, I., Lauder, G., Portugues, R. & Engert, F. *Nature* **547**, 445–448 (2017).
4. Olszewski, J., Haehnel, M., Taguchi, M. & Liao, J. C. *PLoS ONE* **7**, e36661 (2012).
5. Suli, A., Watson, G. M., Rubel, E. W. & Raible, D. W. *PLoS ONE* **7**, e29727 (2012).
6. Olive, R. *et al. Front. Syst. Neurosci.* **10**, 14 (2016).
7. Saffman, P. G. *Vortex Dynamics* (Cambridge Univ. Press, 1992).

抗体はドーパミンを介して作られる

構造生物学

T細胞は、B細胞が抗体産生細胞へと分化するのを助ける。これにはドーパミンを使った細胞間のシグナル伝達が必要とされることが報告された。神経伝達物質であるドーパミンは、意外なことに免疫でも役割を持つことが分かった。

動物が感染から身を守るためには、免疫系のB細胞による抗体の産生が不可欠である。この過程には、T細胞と呼ばれる免疫細胞とB細胞との間の密接な情報伝達と協力が関与している。Ilenia Papa らはこのステップを調べ、神経細胞におけるシグナル伝達で働くある分子が、抗体生成の基礎となる免疫細胞間の相互作用でも役割を果たしていることを発見した。この研究成果は*Nature* 2017年7月20日号318ページで報告された[1]。

免疫系が効率的に感染と戦うためには、B細胞が形質細胞と呼ばれる抗体産生細胞に分化する必要がある。B細胞がこれを行うためには、タンパク質CD4を発現するタイプのT細胞、すなわち濾胞性ヘルパーT細胞（T_{FH}細胞）からの助けが必要である[2,3]。B細胞とT_{FH}細胞がある病原体を認識すると、活性化して増殖し、主にリンパ節と脾臓に存在する胚中心と呼ばれる構造に集まる[4]。

胚中心では、同じ病原体に特異的に反応する非常に移動性の高いT細胞とB細胞が、T-B免疫シナプスと呼ばれる動的な特殊化した表面構造を形成することによって直接的に相互作用できるようになる[5]。この構造を通して、T_{FH}細胞はシグナルを送ってB細胞の分化増殖を促す一

© 2017 Nature Japan K.K. Part of Springer Nature.

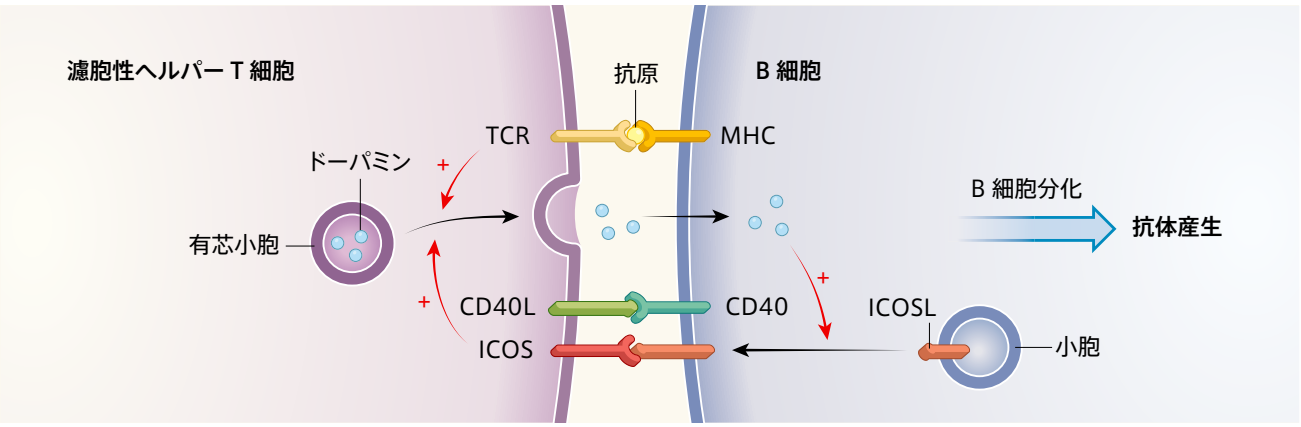


図1　ドーパミンは抗体を産生する免疫細胞の分化増殖を助ける

Papaらは、ヒトのB細胞と濾胞性ヘルパーT（T_{FH}）細胞間の相互作用を調べた[1]。この相互作用は抗体を産生する形質細胞の形成につながる。T細胞受容体（TCR）が、主要組織適合遺伝子複合体（MHC）によってコードされるタンパク質と結合したペプチド断片（抗原）を認識すると、B細胞とT_{FH}細胞間のシグナル伝達による相互作用が起こる。Papaらは、これらのシグナル伝達相互作用の一部が神経伝達物質分子であるドーパミンによって引き起こされるという予想外の発見をした。ドーパミンはT_{FH}細胞内にある有芯小胞と呼ばれる小胞中に存在している。T_{FH}細胞から放出されたドーパミンは、そのT_{FH}細胞と相互作用しているB細胞によって取り込まれ、その結果、タンパク質ICOSLが小胞を介してB細胞の表面へ輸送される。次に、リガンドであるICOSLがT細胞上のICOS受容体タンパク質に結合する。このリガンド－受容体相互作用は、B細胞の成熟に重要な別の受容体タンパク質（CD40）とリガンド分子（CD40L）の間のシグナル伝達を増加させる。シグナル伝達クロストークのこうした例（赤い矢印）が、B細胞が分化して抗体産生細胞になるのを促すと考えられる。

方、B細胞からシグナルを受けて自身の機能状態を維持する。これらの免疫シナプスが2つの細胞間のシグナルのやり取りをどのように促進し、また、この相互作用によって、いかにして確実に抗体産生細胞が効率的に生み出されるのかは、これまで分かっていなかった。

Papaの研究チームは、ヒト扁桃腺（へんとうせん）の試料を用いて調べ、T_{FH}細胞が、神経系ニューロン間の接続を形成するシナプスで役割を持つタンパク質、クロモグラニンBなどの分子を非常に多く発現していることを見いだした。クロモグラニンBはニューロンのシナプス部分に存在する細胞内小胞である大型有芯小胞の構成要素で、大型有芯小胞は神経伝達物質ドーパミンやそれと同類の神経伝達物質を取り込んで蓄積し、輸送する働きを持つ[6]。著者らは、ドーパミンを検出するために高感度かつ分子量を直接測定できる質量分析法を使用して、ヒトのT_{FH}細胞が豊富にドーパミンを含むことを見いだした。しかし、マウスのT_{FH}細胞や別のタイプのヒトT細胞など、試験した他の細胞ではそうした結果は得られなかった。彼らはまた、ヒトT_{FH}細胞が胚中心のB細胞による刺激でドーパミンを放出することも観察した。さらに、ドーパミンは*in vitro*において、胚中心B細胞の形質細胞への分化のレベルを引き上げることも分かった。形質細胞への分化は、T_{FH}細胞タンパク質のCD40リガンド（CD40L）とインターロイキン21によって誘導される。

Papaらは、ドーパミンを介する作用をさらに詳しく調べた。すると、胚中心機能に重要な多くの分子の中で、ヒトタンパク質ICOSLが、ドーパミン刺激の後に胚中心のB細胞表面で特異的かつ迅速に増加することが分かった。ICOSLは、T_{FH}細胞の表面に提示されるICOS受容体タンパク質のリガンドである。

マウスの胚中心[7,8]では、ICOSLはT_{FH}-B細胞のもつれ合い（2つの可動細胞間の一時的な免疫シナプス結合）を促進する。この相互作用の強さは主に接触の持続時間よりもそれに関わった細胞表面の面積に反映される。マウスICOSLがT_{FH}細胞表面でICOSと相互作用すると、蓄えられていたCD40LのT_{FH}細胞表面への放出が促される[7]。すると次に、CD40LとCD40との相互作用により、マウス胚中心のB細胞でICOSLの発現上昇が誘発される。その結果、T_{FH}細胞とB細胞の間の正のフィードバック・ループが形成され、「親和性に基づく選択」とし

© 2017 Nature Japan K.K. Part of Springer Nature.

て知られている過程が促進される[7]ことで、標的に最も強く結合する抗体を産生し得るB細胞が選択される[4]。

Papaらは、マウスICOSLの機能とは対照的に、ヒト胚中心のB細胞には十分な量のICOSLがあらかじめ存在していて、細胞内に蓄えられていることを見いだした(図1)。ヒトのICOSLの発現はCD40L刺激では上昇しなかったが、代わりに、ドーパミン刺激に反応して細胞内に蓄えられていたこのタンパク質が迅速に細胞表面に放出されたのだ。マウスICOSLの作用と類似した作用により、ヒトのICOSLもまた、T_{FH}とB細胞の間の接触面積を増加させて、T_{FH}細胞表面へのCD40Lの放出を促進した。興味深いことに、ヒトICOSLはT_{FH}細胞内のクロモグラニンB小胞の免疫シナプスへの輸送を促して、T_{FH}細胞からのドーパミン放出を促進することが分かった。これは、ヒトのT_{FH}細胞とB細胞の間にも、免疫シナプスを介した正のフィードバック・ループがあることを意味しているが、マウスのものと原理的には類似しているものの、分子的詳細は異なっている。

以前より、ドーパミンが免疫反応の調節に関係することを示唆する報告はあった[9,10]が、今回のPapaらの研究でようやく、ヒトの免疫シナプスを介したシグナル伝達でドーパミンが役割を担っているという確証が得られた。ドーパミンの血流中での半減期は1～2分で[11]、おそらく胚中心組織での細胞外半減期も同様に短いと考えられる。可動性のT_{FH}細胞とB細胞の間で、シグナルが効率的かつ高度の特異性を持って確実に伝達されるためには、こうした特徴が望ましいのかもしれない[3]。CD4を発現するT細胞の全てのサブグループの中で、T_{FH}細胞はおそらく、適切に自らの機能を果たすために、免疫シナプスでの効率性と特異性に対して最も厳しい必要条件を持っているのだろう。この考えと一致して、ドーパミンはヒトのT_{FH}細胞によって使用されるが、他のサブグループのヒトのT細胞では使われていないということをPapaらは明らかにした。

Papaらが得た研究結果で意外だったのは、マウスのT_{FH}細胞は、B細胞との情報伝達にドーパミンを使用しないらしいということである。マウスでは、CD40Lなど他の免疫シグナル伝達分子は放出され、素早くT細胞から除去され得るのだが、ヒトのT_{FH}細胞が、発達段階でドーパミン生成と蓄積のための装置をどのように獲得するのか、そしてマウスT_{FH}細胞はどんな段階でどのようにしてヒトT_{FH}細胞とは異なる発達をするのかを発見できれば興味深いだろう。B細胞がT_{FH}細胞からのドーパミン放出を誘発する仕組みも興味深い問題だ。しかし、Papaらのこのたびの研究では、まだ、この問題の一部しか解明されていない。

ヒトとマウス両方の系において細胞間の正のフィードバック・ループが存在するということから、胚中心が生産的であるためには系のこうした側面が重要であるといえる[3]。マウスを使った実験で以前に得られた証拠[7]から、フィードバック・ループがB細胞での抗体親和性選択の過程を促進することが示唆されている。コンピューターモデル化に基づいてPapaらは、ヒトの系における速いドーパミン–ICOSLフィードバック動態は、形質細胞の形成を加速させるが、親和性選択の過程に影響しないと考えている。この予測は今後の実験で検証できるだろう。

ヒトのB細胞は多くのタイプのGタンパク質共役ドーパミン受容体を発現するが、化学的阻害物質、活性化物質または遮断物質を使用してそれらの特異的役割を正確に突き止めることは、必ずしも簡単ではない。今回のPapaらの研究によって、ドーパミン受容体の機能とB細胞の生物学的性質の調節との関係を系統的に調べるために遺伝学手法を使うというやり方に弾みがつくだろう。また、ドーパミン関連の経路で起こった何らかの変異が免疫系に異常をもたらすかどうかにも、より強い関心を向けるべきである。さらに、疾病の特性や治療法の選択肢がドーパミンの変化に関連している場合、抗体を介する免疫が関与しているかどうかや、抗体を介する免疫への影響についても考慮すべきである。■

(翻訳：古川奈々子)

Nervous crosstalk to make antibodies
Vol. 547 (288–290) | 2017.7.20
Hai Qi
青海大学医学系大学院（中国・北京）に所属

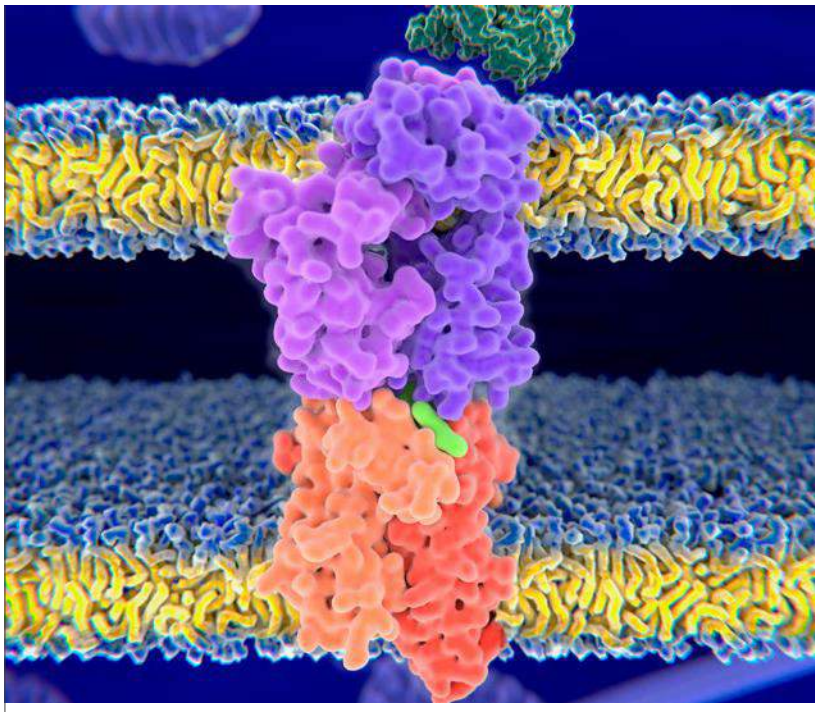
1. Papa, I. *et al. Nature* **547,** 318–323 (2017).
2. Crotty, S. *Annu. Rev. Immunol.* **29,** 621–663 (2011).
3. Qi, H. *Nature Rev. Immunol.* **16,** 612–625 (2016).
4. Victora, G. D. & Nussenzweig, M. C. *Annu. Rev. Immunol.* **30,** 429–457 (2012).
5. Fooksman, D. R. *et al. Annu. Rev. Immunol.* **28,** 79–105 (2010).
6. Machado, J. D. *et al. Cell. Mol. Neurobiol.* **30,** 1181–1187 (2010).
7. Liu, D. *et al. Nature* **517,** 214–218 (2015).
8. Shulman, Z. *et al. Science* **345,** 1058–1062 (2014).
9. Sarkar, C., Basu, B., Chakroborty, D., Dasgupta, P. S. & Basu, S. *Brain Behav. Immun.* **24,** 525–528 (2010).
10. Pinoli, M., Marino, F. & Cosentino, M. J. *Neuroimmune Pharmacol.* http://dx.doi.org/10.1007/s11481-017-9749-2 (2017).
11. Bhatt-Mehta, V. & Nahata, M. C. *Pharmacotherapy* **9,** 303–314 (1989).

© 2017 Nature Japan K.K. Part of Springer Nature.

T細胞の標的認識パターンを予測

免 疫

T細胞受容体（TCR）は、通常は体内に存在しないペプチド分子に結合して免疫応答を開始できる。TCRが結合するペプチドを予測することは難しいとされてきたが、今回、TCRの標的抗原の予測に向けた筋道が見えてきた。



ウイルスや細菌に感染した細胞（下側）の主要組織適合遺伝子複合体分子（MHC；オレンジ）が抗原（緑）を提示。T細胞受容体（上側の紫）がそれを認識すると、免疫応答が開始する。

JUAN GAERTNER/SPL/GETTY

免疫系のT細胞はT細胞受容体（TCR）と呼ばれるタンパク質複合体を発現している。抗原として知られるペプチド断片は、通常は、病原体など体内に存在しないタンパク質に由来し、TCRが抗原に結合すると免疫応答が開始する。TCRによる標的の認識は感染症やがんに対する免疫学的防御に不可欠であることが多い。しかし、TCRのアミノ酸配列のみを基盤としてTCRの抗原特異性を決定あるいは予測することは非常に困難である。このほど、TCRとTCRの抗原特異性の関係を調べた2つの研究チームがそれぞれ、*Nature* 2017年7月6日号に論文を発表した。89ページには聖ジュード小児研究病院（米国テネシー州メンフィス）のPradyot Dashら[1]の研究成果が、94ページにはスタンフォード大学医学系大学院（米国カリフォルニア州）のJacob Glanvilleら[2]の研究成果が掲載されている。

TCR配列の可変領域は遺伝子断片の大規模なコレクションにコードされている。これらの遺伝子断片は、T細胞が発生する際に再編成されて、体内の各T細胞が独自のTCRを持つようになる。ある個人が持つTCRの全体はTCRレパートリーと呼ばれ、その数は膨大で、約10^{18}種類（地球上の砂粒の数の予測値と同程度）のTCRが存在すると推定されている[3]。このような非常に大きな多様性を持つことで、免疫系は、病原性を有すると考えられるさまざまな脅威を認識し、応答できるのである。しかし、TCRの配列のみからTCRの抗原特異性を決定することは難しい。TCRの多様性が膨大であることに加え、多数のTCRが同一の抗原に結合できる[4]と考えられるからだ。

ハイスループットDNA塩基配列解読の進歩[5]により、これまでよりもはるかに詳細にTCRレパートリーを調べることができるようになっている。単一細胞塩基配列解読技術はこのような進歩の1つで、これによりTCRの天然の可変部（抗原特異性を示す領域）についての情報がもたらされた[6,7]。可変部は、α鎖とβ鎖が組み合わさったヘテロ二量体で、これらの2つの鎖の組み合わせにより、細胞の表面に提示された抗原に結合するTCRの構造が決定される。TCRが抗原を認識する際には、抗原は主要組織適合遺伝子複合体（MHC）ファミリーのタンパク質との複合体として提示されている。このようなMHCタンパク質とペプチドとの複合体は、遺伝的に改変され

© 2017 Nature Japan K.K. Part of Springer Nature.

図 1　T 細胞受容体の結合パターン

T 細胞受容体（TCR）として知られるタンパク質複合体は、T 細胞の表面に存在していて、体内の免疫応答において重要な役割を担っている。抗原として知られるペプチド断片は、主要組織適合遺伝子複合体（MHC）ファミリーのタンパク質と複合体を形成する。通常は体内に存在しない抗原に TCR が結合すると、防御免疫応答の開始を引き起こすことができる。しかし、TCR が結合する抗原を予測するのは難しい。そこで Dash ら[1] および Glanville ら[2] は、TCR 配列と TCR の抗原結合の特異性の関係を調べた。両研究チームは、マウスおよびヒトの既知の抗原に結合できた T 細胞を単離し、その細胞の表面に存在する TCR を発現する遺伝子の DNA 配列を解析することで、抗原に対応する TCR のアミノ酸配列を決定した。対象とする抗原との結合に関連する TCR 配列モチーフは、他の配列よりも濃縮されていることを見いだし、抗原特異的な配列モチーフを突き止めることができたのだ。さらにこの情報を用いて、抗原特異的な TCR 配列を基盤として、特定の T 細胞が特定の抗原に結合するかどうかを予測することもできた。

た細胞を用いて作り出すことができ、特定の抗原に特異的に結合するT細胞の探索に用いることができる[8]。

DashらもGlanvilleらも、特定の抗原に結合するT細胞を単離するために、インフルエンザあるいは結核などの一般的な疾患に関連する抗原とMHCタンパク質の複合体（MHCタンパク質–抗原ペプチド複合体）を蛍光標識して、それに結合するT細胞を検出するという手法を採った。これらのT細胞のTCR遺伝子のハイスループット単一細胞DNA塩基配列解読を行うことで、抗原特異的TCR配列の大規模なデータベースを作成することができた。次に、これらタンパク質のアミノ酸配列の詳細な解析を行い、抗原特異性と相関する配列モチーフのパターンを突き止めた（図1）。

以前の構造解析から[9]、TCRの可変部内にある小さな領域、特に「相補性決定領域（CDR）」として知られる領域が、MHC–ペプチド複合体と直接相互作用する主な部位であることが明らかになっている。Dashらは、TCR配列の共通するアミノ酸を基盤として、どの2つのTCR配列の類似性をも捉える、距離測定法として知られる指標を開発した。この指標を用いてCDR間の類似性を計算し、マウスおよびヒトのT細胞の多くの試料に存在するTCRについて、抗原特異的で、類似性が高く、クラスター化したTCRグループを突き止めた。これらのTCRクラスターの統計解析から、対象とした抗原に結合しなかったTCRレパートリーと比較した際に、抗原特異的なTCRグループのCDRには、短い配列モチーフの中に特異的に濃縮（enrich）された短い配列モチーフが存在することが明らかになった。Glanvilleらは、ウイルスあるいは細菌の感染に関連する特異的抗原に結合するヒトTCRのみに注目して同様の解析を行った。Glanvilleらの研究からも、CDRの中に濃縮された配列モチーフが存在すること、またこの配列は特定の抗原に結合しないヒトTCRレパートリーには観察されないことが分かった。

次に、両研究チームは、突き止めた濃縮された配列モチーフを用いて、TCR配列を基盤として抗原特異性を予測する分類系を開発した。Dashらが開発した系では、抗原特異性が明らかでないどのようなTCRについても、最も高い配列類似性を持つ抗原特異的TCRのクラスターを

© 2017 Nature Japan K.K. Part of Springer Nature.

探し出すことで、特異性を予測することができる。この手法により、ヒトおよびマウスのTCRの抗原結合の特異性を正確に割り付けられることを実証した。10種類の抗原を検討した際には、約80%の抗原特異性を明らかにすることができた。

Dashは、自身の予測法の限界を規定するために、検討した抗原のうちの4つについて、さらにそれらに結合するマウスT細胞のTCRレパートリーを調べて、独立したデータセットを作成した。次に、この新しいデータセットの各TCRを、これまでに開発した配列類似性分類法を用いて抗原グループに割り付けた。すると、この方法によるTCRの抗原結合特異性の予測は、調べた4つの抗原のうちの3つで90%の正確性を示した。特筆すべきは、このように正確に割り付けられたTCRの85%は、これまでのデータセットでは観察されていない新規のものであったことだ。つまりこの分類系は、これまでに遭遇していないTCRの抗原特異性も予測できることを示している。

Glanvilleらが開発した抗原予測系も、TCRを抗原特異的結合グループに割り付けることができた。Glanvilleらは、この系にヒトの独立したTCRレパートリーセットを用いることで、TCRを正確に抗原結合グループに割り付けることができることを示し、また、これまでに検討した抗原に結合すると考えられるTCR配列をさらに明らかにしている。その上、これまでの解析で明らかになった「結核菌の抗原に特異性を示す」TCRレパートリーで濃縮の認められた配列モチーフを用いて、検討した生物学的試料には見られなかった10種類の合成TCRからなる、結核菌抗原に特異的に結合すると予測されるTCRセットを設計した。実際に、これらのTCRを発現するよう遺伝的に改変したT細胞を用いて*in vitro*で解析を行うと、10種類の合成TCRのうちの8種類が抗原に特異的に結合することが分かった。さらにT細胞の活性化レベルを評価すると、合成TCRのうちの2種類が、自然に生じた抗原特異的TCRよりも高い活性を示した。

これら2つのチームの研究から得られた成果は、TCRを基盤とする新しいタイプの臨床診断ツールの開発に利用できる可能性がある[10,11]。例えば、ある人が持つレパートリーの抗原特異的TCRの数が多いほど、免疫学的防御能が高いという相関が見られるかどうかが分かるかもしれない。しかし、DashらやGlanvilleらが用いた手法には制約があり、TCRの抗原結合特異性の予測に用いることができる配列パターンを特定するためには、抗原となるMHC–ペプチド複合体についての情報がすでにあること、また、そのような複合体が利用できることが求められる。

がん治療を含む一部の臨床的状況では、ある人に存在する腫瘍特異的T細胞応答の程度を知ることは有益だと考えられる。しかし、腫瘍細胞には非常に多数の遺伝的変異が存在する[12]ことを考えると、T細胞が標的としている腫瘍抗原をあらかじめ知ることは難しい。従って、抗原特異的T細胞を単離する必要がなく、TCRの抗原特異性グループを特定できる方法は、非常に価値があると考えられる。ある特定の抗原を投与されたマウスで、濃縮の認められるTCR配列モチーフを決定できる[13]ことが報告されており、この手法は「抗原特異的T細胞を単離する」という問題を克服する実行可能な手法となり得ることが示されている。

Glanvilleらは、抗原特異性を持つ合成TCRを設計できることを実証したが、天然のTCR配列を基盤として、複数個体のTCR配列を混ぜるという比較的単純な手法を用いた。将来的には、計算生物学と構造モデル化[14]を統合したより進歩した方法が、T細胞療法[15]のための、特異性が高く強力なTCRの設計に用いられる可能性がある。■

（翻訳：三谷祐貴子）

The patterns of T-cell target recognition
Vol. 547 (36–38) | 2017.7.6
Sai T. Reddy
チューリヒ工科大学（スイス・バーゼル）に所属

1. Dash, P. *et al. Nature* **547**, 89–93 (2017).
2. Glanville, J. *et al. Nature* **547**, 94–98 (2017).
3. Murphy, K., Travers, P., Walport, M. & Janeway, C. *Janeway's Immunobiology* 8th edn (Garland Science, 2012).
4. Sewell, A. K. *Nature Rev. Immunol.* **12**, 669–677 (2012).
5. Friedensohn, S., Khan, T. A. & Reddy, S. T. *Trends Biotechnol.* **35**, 203–214 (2017).
6. Dash, P. *et al. J. Clin. Invest.* **121**, 288–295 (2011).
7. Han, A., Glanville, J., Hansmann, L. & Davis, M. M. *Nature Biotechnol.* **32**, 684–692 (2014).
8. Altman, J. D. *et al. Science* **274**, 94–96 (1996).
9. Garcia, K. C. & Adams, E. J. *Cell* **122**, 333–336 (2005).
10. Emerson, R. O. *et al. Nature Genet.* **49**, 659–665 (2017).
11. Attaf, M., Huseby, E. & Sewell, A. K. *Cell Mol. Immunol.* **12**, 391–399 (2015).
12. Liu, X. S. & Mardis, E. R. *Cell* **168**, 600–612 (2017).
13. Sun, Y. *et al. Front. Immunol.* **8**, 430 (2017).
14. Pierce, B. G. *et al. PLoS Comput. Biol.* **10**, e1003478 (2014).
15. Sadelain, M., Rivière, I. & Riddell, S. *Nature* **545**, 423–431 (2017).

© 2017 Nature Japan K.K. Part of Springer Nature.

社説

正確な周期で電磁波を発する天体

パルサーが発見されて 50 年になる。この天体が科学的に価値のあることを示す証拠が今も次々と報告されている。

自然がもたらす現実は、自分たちが望むよりも雑然としていて美しくないことが多く、そのことは、科学者自身が分かりすぎるほど分かっている。しかし、稀(まれ)にではあるが、宇宙からのうれしい贈り物がある。その1つが50年前のパルサーの発見だった。パルサーは、極めて正確に「時を刻む」星であり、その発見から数十年間に天文学者はパルサーを使って重力を検証し、深宇宙を探索した。また、パルサーをもとにして未来の全地球測位システム（GPS）が作り出される可能性もある。

パルサーを初めて検出したのはジョスリン・ベル=バーネルだ。マラード電波天文台（英国ケンブリッジ近郊）に設置した手作りの電波望遠鏡アレイで受信した電波を分析していた彼女は、電波が記録されたチャート紙になぐり書きのような雑然としたパターンが存在することに気付いた。それがパルサーだったと話す。当時博士課程の学生だったベル=バーネルは、この電波望遠鏡アレイの作製を2年間手伝った後、1967年7月から電波望遠鏡の運用に携わり、1日当たり長さ29mのチャート紙の記録を分析した。その後の数週間で、この宇宙の一画からの信号に複数のスパイクが確認され、詳しく調べた結果、スパイクが1.3秒の周期で正確に反復することが分かった。それから間もなく、3つの類似した発見があった。

1968年、ベル=バーネルらの論文（A. Hewish *et al.* *Nature* **217**, 709–713; 1968）の出版に先立って、研究成果を発表するためのセミナーが開催された。そこには「ケンブリッジの天文学者全員」が集まった。ベル=バーネルが、指導教官のアントニー・ヒューイッシュと共に「革命」を起こしたことに気付いたのは、このセミナーで報告をしたまさにその時だった。その年の終わりには、パルサー研究が世界的に流行していた。天文学者が新たに数十個の「パルサー」を発見し、オーストリア生まれの天体物理学者トーマス・ゴールドは、パルサーは中性子星だと説明した。中性子星の存在は1930年代に理論的に予言されていたが、実際に発見されてはいなかった。超新星爆発後に残った中性子星の極めて高密度のコアが強い磁場に囲まれると、一筋の電磁波が発生し、それが灯台の光のように地球を照らすと考えられる、とゴールドは説明した。

パルサーは、驚くべき天体だ。死んだ星なのだが、1都市ほどの大きさを有し、質量は太陽を上回り、磁場の強さは地球の20兆倍になっており、回転速度は毎秒7万kmにまで達する。

しかし、パルサーは単なる珍奇な天体ではなく、宇宙の探針としての可能性を秘めていることを、天文学者は早くから見抜いていた。パルサーは、チクタクと音を立てる時計のように規則的に閃光を発する。パルサーからの信号のタイミング、偏光、形状からは、その信号が発生した環境だけでなく、地球に到達するまでの道のりについても手掛かりが得られる。1960年代以降、天文学者は、パルサーからの光に関する精密研究により、太陽の外層大気であるコロナから星間媒質中の物質の密度に至るまで、ありとあらゆることを研究できるようになった。

1974年には、連星系中で伴星の中性子星の周りを回るパルサーが発見された。これにより、極限的な状況下

© 2017 Nature Japan K.K. Part of Springer Nature.

で重力を研究する方法が得られた。また、この天体のダンスが、重力波の存在を示す証拠を初めてもたらした。つまり、この連星の公転速度の減速率が、「巨大質量を持つ天体が高速で運動するときに時空のさざ波（重力波）を発し、エネルギーを失う」という、アインシュタインの一般相対性理論による予言と一致していることが分かったのだ。さらに1992年には、パルサーPSR1257+12が発する電波の精密観測によって太陽系外惑星の存在が初めて明らかになった。

2000個以上のパルサーが観測された今でも、パルサーの利用法に関するアイデアが盛んに提案されている。例えば、パルサータイミングアレイを用いた共同研究の参加者は、パルサーを用い、天空のさまざまな放射源からのパルスの到達時間が時空の拡張と収縮によって微妙に変化することから重力波を直接検出したいと考えている。また、NASAの中性子星観測装置NICER（Neutron Star Interior Composition Explorer）を用いたパルサーの研究では、極限の高密度環境における核力の振る舞いが解明されると考えられている（*Nature* ダイジェスト 2017年9月号「中性子星の核心に迫るNICER」参照）。また、このNICERミッションでは、地球と交信せずに自分の位置を三角法で割り出すナビゲーションシステムにパルサーを利用できるかどうかを検証することにもなっている。

1967年にパルサーからの信号を初めて見つけたとき、ベル=バーネルとヒューイッシュは、地上で発生した干渉ではないと断定したが、一時は、地球外文明からのメッセージではないかと考えることもあった。こう考えるだけでマスコミが非常に大きな関心を示した［おまけにベル=バーネルの知名度も上がり、マスコミからは、それまでのボーイフレンドの数とか、マーガレット王女（エリザベス女王の魅力的な妹）より背が高いかどうか、といった奇妙な質問が寄せられた］。地球外生命体の発見となれば、重大な出来事になっていただろう。そこまでは行かないが、パルサーは、最も刺激的な発見の域にほぼ達しており、有益な発見でもあった。つまり、宇宙からの最高の贈り物だったのだ。■

（翻訳：菊川要）

DAILY HERALD ARCHIVE/SSPL/GETTY IMAGES

ジョスリン・ベル=バーネルは、パルサーを発見した当時、ケンブリッジ大学（英国）の大学院生としてアントニー・ヒューイッシュの下で学んでいた。写真は1968年、マラード電波天文台にて撮影されたもの。

© 2017 Nature Japan K.K. Part of Springer Nature.

2017年8月3日号 | Vol. 548 No. 7665

原子より小さい渦：重イオンの衝突で生成された流体の渦が初めて観測された

表紙の画像は、米国ニューヨークのブルックヘブン国立研究所の相対論的重イオン衝突型加速器におけるSTAR実験において、2つの金原子核が衝突した結果形成された飛跡である。重いイオンが衝突すると、流体の性質を持つエキゾチックな物質状態が形成される。2つの粒子が非中心衝突すると、この流体に渦ができると予測されている。今回、STAR Collaborationが、そうした渦を初めて実験的に観測したことを報告している。著者らは、衝突によって生じたクォーク・グルーオン・プラズマの渦度が、これまでの観測された中で最も高いことを明らかにしている。今回の結果は、陽子内部にクォークを閉じ込める力について新たな知見をもたらす可能性がある。

Cover; 10.1038/nature23004

天文学：成層圏を持つ系外惑星

地球の大気は複数の層で構成されており、気温によってある程度定義されている。対流圏は地球表面のすぐ上にあり、高度とともに気温が低下するが、その上の層である成層圏は、高度とともに気温が上昇する。系外惑星にも成層圏が存在する可能性があるが、実際に存在するかは未解決の問題であった。これを調べる方法の1つは、惑星の熱スペクトルに分子種の放射が見られるかどうか観測することであり、この放射があれば、上層の気温が下層より高いことが示される。T. Evansらは今回、巨大な系外ガス惑星WASP-121bを観測して、水の輝線を見つけたことを報告しており、その結果から、この惑星に成層圏があると結論している。 10.1038/nature23266

化学的生命の誕生：柘榴石に見いだされた初期の有機生命体の証拠

太陽光に照らされた海洋表層のストロマトライトから深海底の熱水噴出孔まで、37億年前に有機生命体が存在していたことを示す証拠が増えつつある。今回、グリーンランドの37億年前の岩石に由来する柘榴石に含まれていた、軽度に変成した有機物質の微小な包含物が報告されている。著者らは、原子間力顕微鏡と赤外分光法とを組み合わせた比較的新しい技術を用い、こうした包含物中のさまざまな化学結合（カルボニル、無水物、リン酸塩およびニトリルなど）の存在状況をマッピングした。今回の研究は、これらの岩石中の炭素同位体に関する以前の研究結果を裏付けるだけでなく、特定の化学結合の存在を明らかにしてこの年代における有機生命体の存在を示すはるかに強力な証拠を見いだすことで、さらに踏み込んだ知見をもたらしている。 10.1038/nature23261

神経科学：齧歯類における網膜再生

魚類、鳥類、爬虫類は、損傷後に機能的な網膜ニューロンを再生する能力を維持しているが、哺乳類成体ではこのような形の再生は起こらない。ヒトは、網膜の疾患や損傷による失明が関与するかなりの数の病気に罹患する可能性があるため、哺乳類成体にはなぜこのような再生能がないのかを理解することは重要である。今回T. Rehらは、これまでに魚類で網膜ニューロンの再生を増強することが知られている転写因子Ascl1を、齧歯（げっし）類のミュラーグリア細胞に発現させた。Ascl1は、ヒストンデアセチラーゼ（HDAC）阻害剤の抑制と組み合わせた場合にのみ、成体マウスで新しい網膜ニューロンの機能的産生を引き起こすことができた。HDAC阻害剤によってAscl1がミュラーグリアの主要な遺伝子座に結合できるようになることで、これらの細胞の網膜ニューロンへの再プログラム化が可能になる。 10.1038/nature23283

微生物学：ウシからHIV中和抗体を搾る

HIV感染者の一部では、感染により広域中和抗体が作られるが、ワクチン接種によってヒトやさまざまな動物モデルで広域中和抗体を誘導することは、これまで難しかった。今回D. Burtonらは、組換えHIVエンベロープタンパク質（BG505 SOSIP）を用いて4頭のウシを免疫し、これを繰り返すと広域中和抗体が急速に生じることを見いだしている。例えば、あるウシでは、ワクチン接種のわずか42日後には、複数のHIVクレードにわたる中和活性が生じた。 10.1038/nature23301

2017年8月10日号 | Vol. 548 No. 7666

光で我を忘れる：人工光が夜行性の花粉媒介者の活動を妨害する

花粉媒介者の数は世界中で減少しており、農業の集約化や侵略的外来種などの複数の要因が、こうした減少に寄与していることが分かっている。夜間の人工光も、表紙のベニスズメ（*Deilephila elpenor*）のような夜行性の花粉媒介者に悪影響を与えていると考えられている。今

© 2017 Nature Japan K.K. Part of Springer Nature.

回E. Knopらは、スイスで野外実験を行い、この考えを検証した。荒れた草地を夜間に人工光で照らし、夜行性と昼行性の花粉媒介者と植物の相互作用、およびそれによって提供される花粉媒介サービスを観察した。その結果、照射した区画では花粉媒介者が植物を訪れる回数が62％減少し、解析対象植物の果実形成は13％減少した。著者らはまた、昼間と夜間のネットワークを融合させたネットワークの構造は、夜間の花粉媒介の妨害という負の影響が昼間の花粉媒介群集にも悪影響を及ぼす可能性を示すことも見いだした。こうした知見は、毎年6％増加していると推定される夜間の人工光が、花粉媒介者とそれらが提供するサービスを脅かすまた別の要因になっていることを示している。 Cover; 10.1038/nature23288

進化学：類人猿の祖先の進化

中新世（2300万～530万年前）の地球は「猿の惑星」であり、30以上の属の、40以上の種の類人猿が存在していた。しかし、完全な頭蓋の証拠から得られた知見は極めて少なく、顔および口蓋以外の頭蓋要素から知られている種はわずかであり、ヒト族および現生類人猿の直接的な近縁種の頭蓋の状態に関する情報は限られている。こうした情報の欠如はアフリカで特に顕著で、1400万～1000万年前の頭蓋標本は1つも知られていない。I. Nengoらは今回、ケニアで出土した類人猿の幼体の頭蓋について報告している。この標本は1300万年前のもので、ニャンザピテクス属（*Nyanzapithecus*）の新種とされた。今回の証拠からは、この類人猿にはテナガザル類との類似点が若干認められるが、こうした類似性は収斂によるものである可能性が高いこと、また、この新種が現生類人猿の共通祖先の近縁種であることが示された。

10.1038/nature23456

FRED SPOOR

今回発見された新種の絶滅類人猿*Nyanzapithecus alesi*の頭蓋標本（KNM-NP 59050）。

光学：例外点の例外的な光学特性

開放（非エルミート）物理系に関する最近の知見によって、直観に反して損失が導入される一連の新しい光学系が実現した。損失と利得を精密に調節することによって、「例外点（exceptional point）」と呼ばれる特定の縮退が出現する。例外点では興味深い特性が現れ、例えば、新しいタイプのレーザー、一方向光導波路、トポロジカル効果に利用できる。今週号の2報の論文では、そうした非エルミート縮退は外部摂動に対する感度が高く、精密センシングや精密検出に使用できることが実証されている。W. Chenらは、二酸化シリコン・マイクロトロイド共振器に生じた例外点を用いるナノ粒子のセンシングについて報告している。H. Hodaeiらは、半導体レーザー物質でできた3つのマイクロリングを結合させることによって、より高次の例外点を出現させた。この三次の例外点は、摂動に対して平方根よりもさらに高次の立方根の依存性を示す。いずれの論文も、チップベースの超精密センシングシステムを実現する新しい道筋を示している。

10.1038/nature23280; 10.1038/nature23281

環境科学：生態系の干ばつからの回復

干ばつは、生態系の炭素貯蔵に影響を及ぼすが、干ばつからの生態系の回復に影響を及ぼす要因はまだよく分かっていない。今回、干ばつからの総一次生産力の回復時間は、気候や炭素循環のダイナミクスと強い関連があり、生物多様性や二酸化炭素肥沃化との関連は、はるかに小さいことが見いだされた。著者らはさらに、熱帯と北半球高緯度域で回復時間が最も長いことや、活発に回復している生態系の面積と回復時間の長さが20世紀にわたって全球で増大していることを明らかにしている。将来、干ばつがより頻繁に起こるようになれば、回復が不完全な状態が慢性的になり、陸域の炭素シンクに悪影響を及ぼす可能性がある。 10.1038/nature23021

幹細胞：幹細胞発生の抑制因子

Mek1/2とGsk3βの阻害剤は、着床前胚の内部細胞塊に非常によく似た、基底状態の多能性を持つマウス胚性幹（mES）細胞の樹立を亢進させる。しかし、こうした条件下での長期培養がmES細胞の発生能へ及ぼす影響についてはよく分かっていない。K. Hochedlingerらは今回、こうした培養条件が、mES細胞のエピジェネティック特性、ゲノム安定性および*in vivo*発生能に有害な変化を引き起こすことを示している。彼らは、Mek阻害剤が、観察された異常と関連するDNAメチルトランスフェラーゼの発現を変化させることを見いだし、代わりにSrc阻害剤を用いると、これらの異常は起こらず、

© 2017 Nature Japan K.K. Part of Springer Nature.

mES細胞のゲノム完全性と発生能が保たれることを見いだした。また、別の論文では山田泰広（京都大学）らが、このような培養条件下で雌のmES細胞を樹立すると、DNAメチル化やゲノムインプリンティングの消失が引き起こされ、分化後も回復しないことを示している。このようなmES細胞は胚や胎盤への発生能が損なわれていることも分かった。山田らの研究チームはさらに、雌ES細胞のゲノム特性を保持する培地の開発も行っている。

10.1038/nature23310; 10.1038/nature23274

2017年8月17日号 | Vol. 548 No. 7667

がんの遺伝情報：500例の腫瘍の塩基配列から転移がんの分子的な手掛かりが得られた

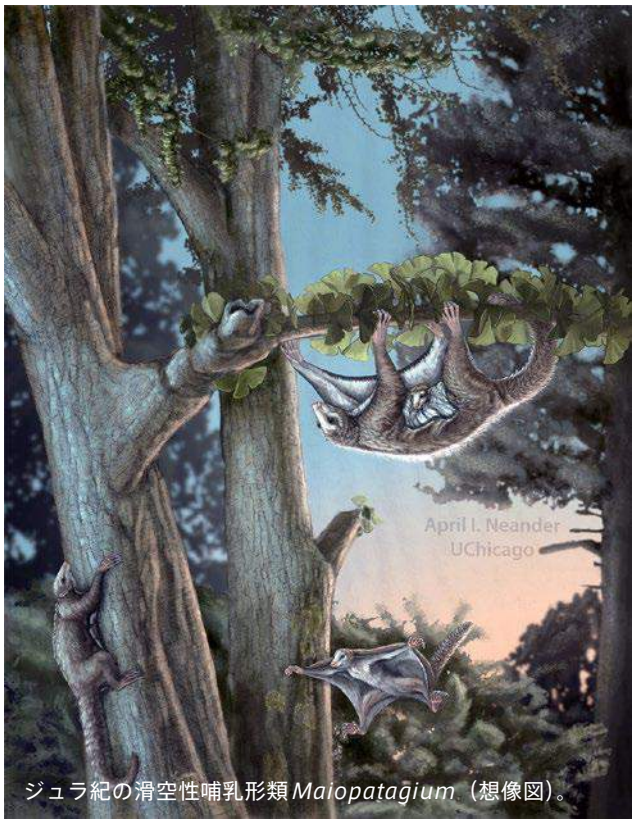
表紙の画像は、原発部位から広がった（転移した）複数のがんに侵されている患者の概念図である。描かれている原発がんは、前立腺がん（青）、乳がん（ピンク）、肺がん（緑）、大腸がん（オレンジ）である。今回、A. Chinnaiyanらは、ミシガン腫瘍塩基配列解読プログラム（Michigan Oncology Sequencing Program）の一環として、500例の多様なヒト転移がんのDNAとRNAの塩基配列を報告している。彼らは、生殖系列DNAでの複数の変異を含む、こうしたがんにおけるゲノム変化の全体像の特徴を明らかにしている。さらに、臨床的なRNA塩基配列の解読によって、転移がんの遺伝子融合や転写シグネチャー、免疫微小環境を把握できることも示している。

Cover; 10.1038/nature23306

進化学：滑空するジュラ紀の哺乳形類

恐竜の影に隠れるように生きていた哺乳形類の化石記録はわずかだが、ここ数年で発見が相次いでおり、哺乳形類が実に多様な動物群であったことが明らかになってきている。ハラミヤ類は中生代に存在した哺乳形類の一群で、まだ謎が多い。Z. Luoらは今回、中国の髫髻山（Tiaojishan）累層（約1億6000万年前のジュラ紀）に由来するハラミヤ類の新属新種*Maiopatagium furculiferum*について報告している。*Maiopatagium*は滑空に特化しており、飛膜や、鳥類の融合した叉骨に似た鎖骨構造などの適応が見られる。またその肩帯は、有胎盤哺乳類や有袋類よりも、現生の卵生哺乳類であるカモノハシの肩帯によく似ている。こうした解剖学的特徴は、滑空性哺乳類やコウモリ類が出現する1億年も前に、すでに哺乳形類が飛行生活を可能にしていたことを示している。また、Luoらは別の論文で、同じ地域に由来するまた別のハラミヤ類の新種*Vilevolodon diplomylos*についても報告している。この標本からは、下顎中耳や歯の交換パターン、歯の咬合などの特徴が明らかになり、食性に関する手掛かりが得られた。

10.1038/nature23476; 10.1038/nature23483



ジュラ紀の滑空性哺乳形類*Maiopatagium*（想像図）。

RECONSTRUCTION BY APRIL I. NEANDER/UCHICAGO

天文学：赤色超巨星の高速運動するガス

赤色超巨星は、進化の最終段階の星である。こうした星の初期質量は、太陽質量の9倍よりも重い。赤色超巨星の大気は、複雑で多成分であり、これまで分光学的に研究されてきた。今回、大仲圭一（チリ・北カトリカ大学）らは、近傍の赤色超巨星アンタレスの表面と大気に関する分光撮像観測データを報告している。その結果、最大で秒速20 kmの速度で上昇・下降する大きなガス塊が発見された。対流ではこうした動きを説明しきれないため、著者らは、未知の過程が星の広がった大気の中で働いていると述べている。

10.1038/nature23445

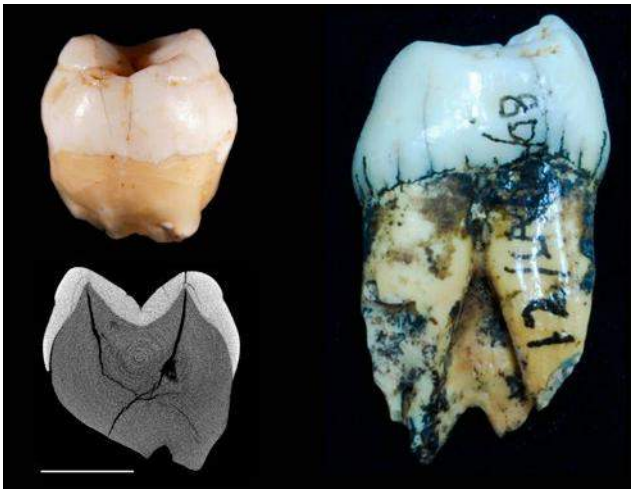
人類学：初期の現生人類がスマトラ島に住んでいた

遺伝学的証拠は、現生人類が6万年前以前の東南アジアに存在していたことを示しているが、実際の化石証拠は少なく、間接的である。K. Westawayらは今回、以前にヒトの歯が出土

© 2017 Nature Japan K.K. Part of Springer Nature.

したインドネシア・スマトラ島の洞窟の固結角礫岩や鍾乳石、出土した歯の標本に対して3種類の年代測定法を用いることにより、7万3000～6万3000年前のこの地域に現生人類が存在した証拠を示している。今回の知見は、約7万3000年前にスマトラ島で起こったトバ火山の破滅的な噴火の頃に、現生人類がこの地域に居住していたことを示唆している。

10.1038/nature23452



TANYA SMITH AND ROKUS AWE DUE

スマトラ島のLida Ajer遺跡から出土した現生人類の歯（左上）およびそのスキャン画像（左下）。右は比較用のオランウータンの歯。

神経科学：味覚系をいじって苦味と甘味を混乱させる

味細胞は非常に急速に代謝回転していて、その寿命はわずか5～20日であるが、このように常に補充されている味細胞が、それぞれの結合相手である神経節ニューロンと適切な結合を再構築する仕組みについては分かっていない。今回C. Zukerらは、味受容器細胞が、味受容器細胞タイプごとに異なる軸索ガイダンス分子を使って、特定の味質を表現するニューロンと結合を作る（例えば、苦味受容器細胞は苦味ニューロンと結合する）ことを明らかにしている。著者らはこの分子的論理を証明するため、甘味受容器細胞に苦味ガイダンス分子を異所的に発現させるだけで、甘味受容器細胞を苦味ニューロンと結合させた。今回の知見で、味覚系がこれほど大規模に細胞の代謝回転を行いながらも、その構成と特異性を保っている仕組みについての手掛かりが得られた。

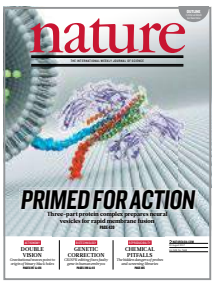
10.1038/nature23299

幹細胞：皮膚は異常増殖を修正することでその形状を維持する

細胞では頻繁に変異が起こるが、それらの細胞が巨視的な腫瘍になることはまれである。これらの異常細胞に対し、体がどのように対応しているのかは分かっていない。V. GrecoとS. Beronjaらは今回、腫瘍の増殖を誘導することが知られている遺伝的変異を有する皮膚幹細胞を持つトランスジェニックマウスを作製した。彼らは生体内画像化法を用い、活性型Wnt/βカテニンあるいは発がん性Hrasの発現によって過増殖物が生じ、その後退縮することを見いだしている。皮膚組織構造の変形は、過増殖物の退縮に直接関係していた。変異細胞を含む異常構造の除去には、隣接する野生型細胞の働きが必要だった。変異細胞は除去されるか、機能的な皮膚付属器に統合された。面白いことに、レーザー組織切除を用いて皮膚組織構造を物理的に操作しても、同様の方法で修正される。

10.1038/nature23304

2017年8月24日号 | Vol. 548 No. 7668



活動の準備：3つの成分からなるタンパク質複合体が迅速な膜融合のために神経小胞を準備する

活動電位によって神経伝達物質の放出が迅速に誘発されるには、シナプス小胞がシナプス前膜と急速に融合するようプライミングされている必要があるが、小胞のプライミングの分子基盤はまだよく分かっていない。この過程の一部として、SNARE複合体とシナプトタグミン1タンパク質の相互作用がすでに特定されている。今回A. Brungerらは、SNARE複合体（緑、赤、青）、コンプレキシンタンパク質（黄）、シナプトタグミン1（紫）からなるプライミングされた融合前複合体の結晶構造から、小胞のプライミングの描像を完成させた。この複合体は、新たに明らかになったSNARE–コンプレキシン–シナプトタグミン1の三元接触面を含んでおり、この接触面が、準備ができた複合体をプライミングし固定する。活動電位に駆動されたカルシウムイオンが2つのシナプトタグミン1タンパク質に結合して複合体の固定を解除すると、ミリ秒以下の時間スケールで膜融合が誘発される。

Cover; 10.1038/nature23484

微生物学：新生児の敗血症を減らす

新生児敗血症は、世界の乳児死亡率の主要因である。今回、インドのオリッサ州で実施された、無作為化プラセボ対照試験の結果が報告されている。149の村で4556人の新生児に規定のシンバイオティクス製剤を経口投与し、60日間にわたって観察したところ、シンバイオティクス投与を行ったグ

© 2017 Nature Japan K.K. Part of Springer Nature.

ループでは、敗血症と死亡の合計が有意に減少した。これは、この方法が将来的に敗血症の有用な治療介入となる可能性を示唆している。 10.1038/nature23480

天文学：重力波を使ってブラックホールのスピンの向きを見分ける

連星ブラックホールの合体によって生じる重力波のチャープ信号から最も精度よく測定されるパラメーターの1つは、連星の有効スピン、つまり個々のブラックホールのスピンの組み合わせである。ブラックホールが元の連星系に由来するならば、スピンの向きはそろっていると予想される。一方、連星ブラックホール系が力学的相互作用によって形成されたのならば、スピンの向きはそろっていないだろう。今回W. Farrらは、これまでに報告された4例のブラックホール合体事象のスピンパラメーターを調べ、スピンの向きがそろっていないことを2.4 σの有意水準で見いだした。スピンの向きがそろっていないのが大半であるとするなら、この有意水準を5 σに高めるには、さらに10例の合体事象が加わるだけでよい。

10.1038/nature23453

幹細胞：胃組織の維持

胃上皮の再生は、まだ特性が明らかになっていないニッチに常在する長寿命の幹細胞によって駆動されると考えられている。こうした幹細胞は、ピロリ菌（*Helicobacter pylori*）などの胃の病原体に応答して活性化されることがあるが、その機構についてはよく分かっていない。今回T. Meyerらは、Wnt標的遺伝子の発現が、胃のLgr5^{+}幹細胞の周囲の領域に制限されていることを示している。この領域に隣接する筋繊維芽細胞が、R-spondin 3を幹細胞区画に供給する。R-spondin 3はLgr5^{-}細胞をLgr5^{+}細胞に変換できる。また、ピロリ菌感染が筋繊維芽細胞においてR-spondin 3の発現を促すことも分かった。このような間質ニッチ細胞による上皮幹細胞の動態の制御は、上皮の再生の背後にある精巧な機構を示している。

10.1038/nature23642

細胞生物学：放射線と遺伝毒性物質によるがん複合治療における細胞周期の影響

電離放射線と遺伝毒性物質によるがん治療は、自然免疫機構を誘導し、炎症性サイトカインの産生を増加させる。この応答は治療の数日後に起こるが、こうした遅発性の性質についてはよく分かっていない。今回R. Greenbergらは、がん細胞における有糸分裂、微小核形成およびパターン認識受容体cGASが関与するDNA損傷誘導性炎症シグナル伝達の間の関連を報告している。細胞周期の時間的調節が、遺伝毒性物質や免疫チェックポイント阻害剤を用いる治療法を考える上で重要であると、著者らは助言している。 10.1038/nature23470

がん：CDK4/6阻害剤の抗腫瘍効果

CDK4/6阻害剤は、現在、乳がんに対する臨床試験が行われている。CDK4/6阻害剤は細胞分裂抑制効果を誘導することが知られている。今回著者らは、CDK4/6阻害剤の治療効果に関わるであろう新たな効果を明らかにしている。CDK4/6阻害剤は、腫瘍細胞抗原提示の増加と制御性T細胞の増殖の抑制の両方によって、抗腫瘍免疫を増強する。これらの効果は、それぞれ投与後のDNMT1の発現減少と関連している。*in vivo*において、CDK4/6阻害剤とチェックポイント阻害を組み合わせることで、より強い抗腫瘍効果が得られる。 10.1038/nature23465

2017年8月31日号 | Vol. 548 No. 7669

腸の再生：局所的な幹細胞の制御によってショウジョウバエの腸のサイズが一定に保たれる

成体の器官の大半は絶えず再生しており、古い細胞が幹細胞の子孫細胞に常に置き換えられている。臓器が同じサイズを維持するには、細胞産生と細胞消失が厳密に釣り合っていなければならないが、そうした制御の仕組みはよく分かっていない。今回L. O'Brienらは、組織レベルの平衡、ひいては一定の臓器サイズが、再生時の細部間の局所的なコミュニケーションに起因することを明らかにしている。著者らは、ショウジョウバエ（*Drosophila*）の腸（表紙の写真）を調べ、古い腸細胞の死によって幹細胞分裂の阻害が解除されるというフィードバック機構を見いだした。健康な腸細胞では、上皮増殖因子（EGF）活性化プロテアーゼ*rhomboid*が抑制されることで、Eカドヘリンタンパク質によりEGFの分泌が妨げられる。腸細胞が自然に死ぬと、Eカドヘリンの喪失によって*rhomboid*が誘導され、次に近くの幹細胞のEGF受容体が活性化されて、死んだ細胞の置換が生じる。組織が必要とする時と場所に細胞置換を限定することによって、この機構は組織レベルの平衡を確保している。

Cover; 10.1038/nature23678

微生物学：CRISPR干渉におけるセカンドメッセンジャー

CRISPR–Cas系は、原核生物において外来遺伝子エレメントに対する防御を提供している。この系は、主にRNAによって

© 2017 Nature Japan K.K. Part of Springer Nature.

誘導される認識と干渉により、外来遺伝子の転写産物を検出・分解することで機能する。Csm6は外来転写産物を分解することが知られているCRISPR関連リボヌクレアーゼであるが、その活性が外来遺伝子の感知によって調節される仕組みは解明されていない。今回、Csm6が、III型干渉複合体内のCas10活性によって生じるサイクリックオリゴアデニル酸のセカンドメッセンジャーによって活性化されることが明らかになった。CRISPR干渉の調節におけるこの新たな機構は、哺乳類の自然免疫のある一面に類似しており、原核生物の免疫戦略ツールキットを拡大するものだ。 10.1038/nature23467

生化学：ホルムアルデヒドの解毒が一炭素代謝を促進する

葉酸は、ヌクレオチドやアミノ酸の合成に関わる生化学サイクルの一群である一炭素（1C）代謝の必須な補因子である。K. Patelらは今回、葉酸誘導体が*in vivo*で細胞内ホルムアルデヒドを生成する経路を解明している。ホルムアルデヒドはDNAとタンパク質を架橋させる働きがあり、この化合物に対する保護作用を持たない細胞にとっては毒性がある。アルコールデヒドロゲナーゼADH5による内因性ホルムアルデヒドの解毒は、無害な1C単位であるギ酸を生成して、ヌクレオチド合成を促進する。ホルムアルデヒドはこの経路によって1C単位の供給源を提供し、アミノ酸のセリンがない場合に必須代謝と細胞増殖の維持を可能にしていることが分かった。この研究は、ホルムアルデヒドの主要な代謝経路における位置付けを示すとともに、これらのサイクルのいくつかの特性が特定のがん細胞の標的化にどのように使えるか、手掛かりを与えている。

10.1038/nature23481

天文学：さそり座の新星は矮新星になっている

白色矮星と赤色矮星が非常に近接した連星系では、新生が生じる。赤色矮星からのガスが白色矮星へ降着し、熱核反応の暴走で時折「爆発」を起こし、系の光度が太陽の100万倍の明るさまで増大する。矮新星と呼ばれる連星は、他の点では新星連星と似ているが、より頻繁に、しかしはるかに小さな爆発を起こす。今回M. Sharaらは、さそり座1437年新星爆発を生じさせた連星系を追跡して、これが現在、矮新星であることを見いだしている。彼らは、新星系が、大きなアウトバーストの間のいくばくかの時間を矮新星として過ごしていると結論付けている。 10.1038/nature23644

ナノ科学：細胞膜に「穴を開ける」分子機械

今回V. García-Lópezらは、紫外光で活性化された回転式分子機械が、*in vitro*で細胞膜に摂動を与え、穴を開けることができることを報告している。穴開け動作をしない分子は、洗濯機のようにパタパタ反転する動きかランダムな回転をし、一方向に動く分子と比較して、効率よく細胞膜を通り抜けることができなかった。膜に摂動を与えると、すぐに膜に突起ができてネクローシスが起こった。モーターの構造を立体的に変えると膜を通り抜ける輸送が遅くなったのに対し、分子モーターにペプチドを加えると特定細胞へのこの分子の標的化が可能になった。今回の研究は、生物工学に分子モーターを適用する新しい機会をもたらす。 10.1038/nature23657

生物地球化学：藻類が大発生したとき

カンブリア紀に複雑な動物が突然出現したことは、ダーウィンの悩みの種であり、彼はこれを、自然選択による進化という自身の理論に付きまとう極めて重大な問題であると考えた。今回J. Brocksらは、「カンブリア爆発」に先行して「藻類の繁栄」が存在し、それは全球がほぼ完全に凍結していた可能性がある2つの氷期の合間に起こったことを明らかにしている。堆積物に保存されているさまざまなステロイドは真核生物の特異なマーカーだが、藻類に典型的なステロイドが多く見られるのは、クライオジェニアンのスターティアン氷期（7億2000万～6億6000万年前）とマリノアン氷期（6億5000万～6億3500万年前）の間の短期間のみであった。この比較的短い温暖な期間に、スターティアン氷期の風化作用で流出したリンによって真核生物が繁栄し、これによって、低いリン濃度で生存可能なシアノバクテリアによる地球生態系の完全支配は崩壊した。この「藻類の繁栄」はより連鎖が短くて効率的な食物網を作り出し、生物の大型化および複雑化に向けた競争を激化させ、動物の繁栄を促進したと考えられる。

10.1038/nature23457

幹細胞：非ヒト霊長類でのパーキンソン病の緩和

パーキンソン病患者の多能性幹細胞から作出したドーパミン作動性（DA）ニューロンの移植による神経機能の回復は、再生医療における長期的な目標の1つである。高橋淳（たかはしじゅん）（京都大学）らは今回、霊長類モデルを用いた非臨床研究で、ヒト誘導多能性幹細胞から作製したそのようなDA前駆細胞をパーキンソン病のサルモデルに移植すると、長期間生存して宿主の脳内で神経突起を伸ばし、中脳のDAニューロンとして機能することを明らかにしている。移植された細胞はさまざまな運動を回復させ、2年後でも腫瘍は観察されなかった。

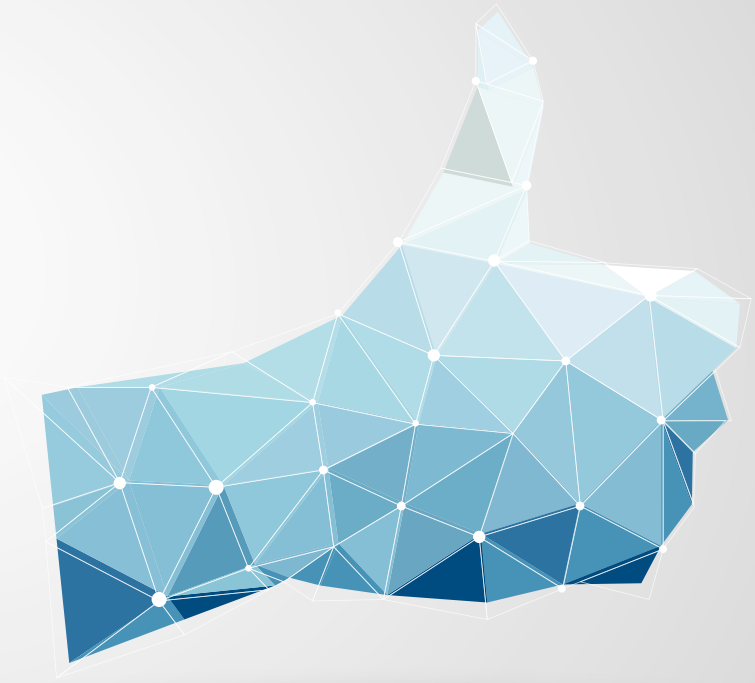
10.1038/nature23664

© 2017 Nature Japan K.K. Part of Springer Nature.

nature ダイジェスト

FOLLOW US!

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



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

SPRINGER NATURE

EDITOR'S NOTE

ヒト胚にゲノム編集を施したという論文が*Nature*に相次いで発表されました。1つは、米国・中国・韓国の研究チームによるもので、ヒト胚の遺伝子変異をゲノム編集で修正したという報告（5ページ）。もう1つは、英国の研究チームによるもので、ヒト胚の*Oct4*という遺伝子をゲノム編集で阻害し、この遺伝子がヒトの胚発生に必須であることを示した報告です（2017年9月21日オンライン版；http://dx.doi.org/10.1038/nature24033）。いずれの研究も、ヒト胚を使わねば得られなかった知見ですが、胚の入手過程と政府の承認において明確な違いがあります。前者は、研究室で人工授精して作った胚を用い、民間の研究費が充てられたのに対し、後者は、不妊治療で生じた余剰受精卵を提供者から同意を得た上で用いています。重要なのは、どちらの胚も子宮に移植すれば生きられる可能性があり、米国は政府の助成金によるヒト胚研究を禁止しているのに対し、英国政府は承認した点です。日本では、内閣府の生命倫理専門調査会がヒト受精卵を用いた研究に関する基本方針を年内に打ち出すことを目指しています。研究の具体的な指針はその後に検討される予定ですが、この2つの報告は、日本でのヒト胚ゲノム編集の目的や倫理問題に関する議論を進める上で、重要な資料と言えるでしょう。 EM

「Nature ダイジェスト」へのご意見やご感想、ご要望をメールでお寄せください。
宛先：naturedigest@natureasia.com
（「Nature ダイジェスト」ご意見係）
掲載内容についてのご意見・ご感想は、掲載号や記事のタイトルを明記してください。今後の編集に活用させていただきます。皆様のメールをお待ちしております。

広告のお問い合わせ
T 03-4533-8094（広告部）
E 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、山西三穂子
デザイン／制作：中村創　広告：高井優子　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
〒105-6005　東京都港区虎ノ門 4-3-1　城山トラストタワー 5F
T 03-4533-8050（代表）
www.naturejpn.com

© 2017 Nature Japan K.K. Part of Springer Nature.
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。

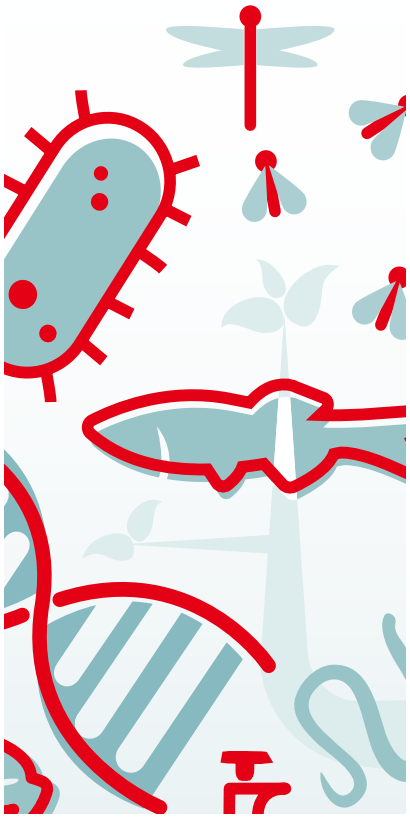
from natureresearch

OPEN FOR SUBMISSIONS 投稿募集中

COMMUNICATIONS CHEMISTRY

COMMUNICATIONS BIOLOGY

COMMUNICATIONS PHYSICS



nature.com/commschem

nature.com/commsbio

nature.com/commsphys

化学、生物学、物理学の全ての領域の高品質な一次研究論文、総説、論評を出版する３つの新しいオープンアクセスジャーナルが誕生します。

全ての投稿論文は、社内の専門エディターが担当し、社外の専門編集委員のサポートを経て、審査、出版されます。

投稿することで得られるメリット

- ネイチャー・リサーチの高い編集基準
- 簡便な投稿プロセス
- 行き届いた査読
- 迅速な掲載可否判断
- 出版コンテンツの高い露出度
- CC-BY を標準としたオープンアクセス出版

@commschem @commsbio @commsphys

SPRINGER NATURE

ネイチャー・ダイジェスト 10月号

平成 29 年 10 月 1 日発行 第 14 巻 第 10 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
東京都港区虎ノ門 4-3-1 城山トラストタワー 5F

発売所：日本出版貿易株式会社
ISSN：2189-7778