

nature

#12
DECEMBER 2017

nature.com/naturedigest

2017 年 12 月 1 日発行 ⑥ 2017 Nature Japan K.K. Part of Springer Nature. 掲載記事の無断転載を禁じます。

NEWS FEATURE

細胞をつなぐ ナノチューブ

細胞から細く長く伸びるワイヤー状の管。サイトネームやトンネルナノチューブと呼ばれるこの管は、離れた細胞に物資を輸送する連絡路であることが分かってきた。当初は存在自体が疑われたが、がん細胞や細菌もこれを利用して拡散している可能性が示されたことで、注目が集まっている。

NEWS IN FOCUS

02 重力波源を光で観測

重力波の源を光でも観測することに初めて成功した。重い元素の生成過程など、宇宙の謎の解明に大きく近づいた。

- 05 オタマジャクシは種内競争で毒を強める ヨーロッパヒキガエルのオタマジャクシは、同種のライバルの数に応じて毒の強さを変えることが明らかになった。
- 07 6大陸の蜂蜜からネオニコチノイド系 農薬を検出

世界約200カ所の蜂蜜に含まれるネオニコチノイド系農薬を、標準化した手法を用いて定量した結果が報告された。

- 09 ノーベル物理学賞は 重力波を検出した 3 氏に
- 11 概日時計の機構解明に ノーベル医学・生理学賞
- 12 ノーベル化学賞は 分子イメージングの先駆者に

14 高エネルギー宇宙線の起源は銀河系外

ピエール・オージェ観測所の 12 年間の観測で、最も高エネルギーの宇宙線は銀河系外から来ていることが確認された。

16 サメは実はもっと長生きだった

過去の年齢調査データを見直したところ過小評価は3割に上り、個体が高齢になるほど顕著であった。この誤りは、サメの保全計画を土台から揺るがす可能性がある。

17 世界に広がる英国発の男女共同参画 推進事業

学術機関における男女共同参画の推進度合いを格付けする 英国の「アテネ・スワン」が、世界に広がりつつある。

28 **TOOLBOX** | 科学者のための メッセージングアプリ活用法

NEWS & VIEWS

31 次世代の細胞運命を決める記憶

娘細胞が増殖するかどうかは、母細胞の経験を記憶した分子で決まることが、生細胞イメージングで明らかになった。

33 わずかなアンモニアを巡る 微生物たちの戦い

完全なアンモニア酸化を行う細菌ニトロスピラ・イノピナタ の純粋培養に初めて成功した。低アンモニア環境に強いこの ような微生物は、地球上に多く存在すると考えられる。

NEWS SCAN

08 心臓の凍結防止 / 宇宙用のお役立ち酵母

EDITORIAL

38 ヒト胚を用いたゲノム編集研究の倫理性確保

HIGHLIGHTS

40 2017年10/5~10/26号



独習で最強になった囲碁 AI

人工知能プログラム「アルファ碁ゼロ」は、人間の棋譜を学ぶことなく、3日で熟練者が用いる複雑な戦術をマスターした。



ビタミン C が幹細胞とがんを 調節する

ビタミンCは、腫瘍抑制タンパク質Tet2を介して造血幹細胞の数と機能を調節し、白血病の発生にも関わることが分かった。



FANTOM5 データを誰でも活用 できる形に

重力波源を光で観測

重力波の源を光でも観測することに初めて成功し、重い元素の生成過程など、宇宙のいくつかの謎の解明に大きく近づいた。

重力波の源を光でも観測することに、2017年8月、天文学者たちが初めて成功した。2つの中性子星の連星の合体による重力波が初めて捉えられ、直ちに、世界中の約70カ所の天文台や宇宙望遠鏡により、光で重力波源が特定、観測された。中性子星の合体直後の様子が電磁波で詳細に観察され、金や白金などの鉄よりも重い元素がどこから来たのかという謎の解明に大きく近づいた。これらの観測の成果は同年10月16日、一斉に発表された。

この重力波(時空の歪みが伝播する 波)は8月17日、米国の2カ所にある 重力波観測施設「LIGO」(レーザー干 渉計重力波観測所)と、イタリア北部 にある重力波観測施設「Virgo」によっ て捉えられた。重力波が終わってから 1.7秒後、米航空宇宙局(NASA)な どが運用するフェルミガンマ線宇宙望 遠鏡は、空のほぼ同じ部分から、弱く 短いガンマ線バーストを捉えた。

重力波の分析から、その源は、地球から1億3000万光年の距離にある、それぞれ太陽質量の1.1倍から1.6倍の質量を持つ2つの中性子星の連星の合体(衝突)と推定された。重力波の観測例はすでに4例あったが、いずれもブラックホール同士の合体で、中性子星同士の合体が捉えられたのは初めてだ。ブラックホール同士の合体の場合、電磁波で観測することは難しいとみら

れている。

中性子星は、質量の大きな恒星が進化の末にたどりつく状態であり、太陽程度の質量を持ちながら、半径は10kmほどの超高密度の天体だ。合体の結果、重い中性子星ができたのか、ブラックホールができたのかは、まだ分かっていない。今回の観測で、ガンマ線バーストの原因の1つが明らかになり、重力波が光速で進むというアインシュタインの予言を確かめることにもなった。

ハーバード大学(米国マサチューセッツ州ケンブリッジ)の天文学者で、対応 天体の捜索を行ったEdo Bergerは、「これほど大規模で集中的な天体観測が行われたことはこれまでなかったと思います」と振り返る。この成果は5つの学術誌に30本以上の論文で報告された。

重力波源を目で見る

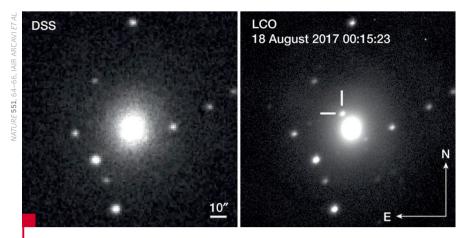
ペンシルベニア州立大学(米国ユニバーシティパーク)の物理学者 Cody Messick が、このイベントに初めて気付いたのは8月17日午前8時41分(米国東部夏時間、世界時では午後0時41分)だった。彼は自宅にいた。「私は階段に立っていて、スマホを見て『うわあ!』と思いました」と彼は話す。LIGOは、ルイジアナ州リビングストンとワシントン州ハンフォードの2カ所に干渉計を設置している。Messickは、これらの干渉計で強い信号が検出されると自動

警報を受け取る、小人数の研究者チームの一員だった。しかし、このとき通知されたのはハンフォードで得られた信号だけだった。

Messickらは、チームのリーダーである同大学のChad Hannaらとともに、その信号が、2つのコンパクトな天体(質量はそれぞれ太陽よりも少し大きい程度)が互いにらせん状に落ち込んで衝突した際に放出される重力波の波形とみられること、これまでのブラックホール同士の合体よりもはるかに長く、約100秒も続いていることを見いだした。波形は、まるで教科書に載っている例のようだった。

LIGOの研究者たちは、リビングストンのデータを調べ、同様の信号を発見した。しかし、その信号は、終わり近くに大きな誤りの信号がかぶさっていた。マサチューセッツ工科大学(MIT;米国ケンブリッジ)の物理学者で、LIGOのスポークスパーソンであるDavid Shoemakerは「この異常のために、リビングストンのリアルタイム分析ソフトウエアはこの信号を無視しました」と説明する。一方、研究者たちはもう1つの警報を受け取った。フェルミが、重力波から1.7秒後にガンマ線バーストを検出したのだ。

イタリアのVirgoは、性能向上のための改造を終えて8月1日にLIGOとの共同観測に加わったばかりだった。Virgoで得られたデータストリームも、別の誤りの信号のために一時停止させられていた。このため、欧州でも弱くはあったが信号を捉えていたことに気付くのに、さらに40分かかった。LIGO-Virgoチームは、重力波に伴う現象を従来の望遠鏡で探すために待機している約70の天文学者チームに、重力波検出を知らせた。



左は1992年に撮影されたNGC4993。右は2017年8月18日にラス・クンブレス天 文台が撮影した同銀河で、目印がついた点が重力波源とみられる天体。

その4時間半後、LIGO-Virgoチームは、2番目のずっと有用な情報を送った。Virgoが捉えた信号は微弱だったが、そのタイミングから重力波の源を突き止めることができた。源は、南天の約30平方度(月の見かけの面積の約150倍)の領域に特定された。

LIGO-Virgoチームからの警報で、各研究チームは、中性子星の合体で生じているはずの大爆発を最初に見つけようと急いだ。電波からX線まであらゆる波長が使われた。世界の陸地の多くでは昼間だった。各研究チームは、夜の観測に備えて戦略を練った。探すべき領域は太陽からそれほど離れていない。地上で観測可能な時間は、日没後、空のその領域が水平線下に沈むまでの2時間だった。

カリフォルニア大学サンタバーバラ校(米国)の宇宙物理学者 Iair Arcaviは、「私たちはその夜、望遠鏡を複雑に振り付けをされたダンスのように操作しました」と話す。彼のチームは、世界各地にあるロボット望遠鏡のネットワーク、ラス・クンブレス天文台を使ってノンストップ観測を行った。この観

測は、チリの多数の望遠鏡を起動させることから始まった。

そのイベントを最初に目で見た人間は、カリフォルニア大学サンタクルーズ校(米国)の天文学者 Charles Kilpatrickだったようだ。彼は、ラス・カンパナス天文台(チリ)のスウォープ望遠鏡(口径 1m)で空を走査していた研究チームの一員だった。 Kilpatrick は、ライバルたちと同じように得られた画像を1つ1つ綿密に見て、空の同じ部分の以前の画像と比較していた。 9番目の画像までに、うみへび座にあるNGC 4993という銀河の周辺部にはっきりした点が写っていることを彼は見つけた。重力波検出から約11時間後だった。

金の起源

元素のうち、鉄までの軽い元素は、ビッグバン時と恒星内で作られることが分かっている。鉄よりも重い元素のうち、半分は「r過程」と呼ばれる急速な元素合成反応で生成されることが分かっているが、r過程がどこで起こったかはまだ分かっていない。1つの候補が中性子星の連星の合体だった。今回の

観測結果から元素生成量を見積もると、 銀河系内の r 過程で生成された元素の 大部分は中性子星の合体で作られた可 能性があるという。

カリフォルニア大学サンタクルーズ 校のグループは、中性子星合体現象の 光スペクトルを最初に測定したグルー プの1つでもあった。天文学者 Ryan Foley は「最初の夜、その点は明るい 青色でした。しかし、その後の数夜の 間に、その天体はより赤っぱくなりま した」と話す。

コロンビア大学(米国ニューヨーク)の理論宇宙物理学者Brian Metzger は、「色の変化は、2つの中性子星の衝突で予測されていたとおりでした」と話す。2つの中性子星の衝突イベントでは、その破片(中性子といくらかの陽子の混合物)が放出されるプロセスは3つあるという。まず、2つの中性子星がらせん運動の最後で互いに近づく際、その外層から潮汐力で物質がはがされる。次に、一部の物質は衝突で絞り出される。最後に、合体後、周囲に形成された降着円盤から物質の一部がブラックホールに落ち込まずに外側へ流出する。

Metzgerのモデルによると、鉄よりも重い元素のうち比較的軽い元素は、衝突時に絞り出された物質の雲の中などで合成される。この雲は数日間、青く輝く。鉄よりも重い元素のうち、金や白金など比較的重い元素は、主に降着円盤からの流出物の雲の中で合成されるという。こうした雲は数週間、その化学組成のために赤色と赤外線で輝く。

(翻訳:新庄直樹)

Stellar crash delivers thrills
Vol. 550 (309–310) | 2017.10.19

Davide Castelvecchi

独習で最強になった囲碁AI

人工知能プログラム「アルファ碁ゼロ」は、人間の棋譜を学ぶことなく、短期間で囲碁を独習した。

グーグル社(米国カリフォルニア州マウンテンビュー)傘下のディープマインド社(DeepMind;英国ロンドン)の人工知能(AI)プログラム「アルファ碁ゼロ」が、人間の棋譜を学ぶことなく囲碁を独習し、人間をはるかに凌駕するレベルに到達したという報告が、Nature 2017年10月19日号354ページに掲載された¹。AIが人間からの情報提供なしに独習できるようになることは、どんな仕事でも託せる夢の汎用人工知能の実現を目指す上で極めて重要なステップだ。

Natureの論文発表の記者会見に臨んだディープマインド社の共同設立者で最高経営責任者のDemis Hassabisは、「そう遠くない将来、タンパク質の折りたたみや材料研究などの科学分野の難問に挑むプログラムが可能になるでしょう。私たちのプログラムが、現実の問題を扱う中で実際に進歩できるレベルまでになったことを非常に嬉しく思っています」と語った。

同社のそれまでの囲碁AIは、囲碁の熟練者による10万局以上の対局の棋譜を使っていた。一方、最新のプログラム「アルファ碁ゼロ」は、白紙の状態でランダムに指すことから出発し、自分自身と対局することで学習していった。そして、40日間の訓練と3000万局の対局の後に、アルファ碁ゼロはそれまで世界最高の「棋士」だった同社

のAI「アルファ碁マスター」(2016年末にネットの囲碁対戦サイトに突如現れ、世界トップクラスの棋士を次々と打ち負かした)に勝てるまでになった。さらに、最初のバージョンの「アルファ碁」(*Natureダイジェスト* 2016年3月号「人工知能が囲碁をマスター」参照)には100戦して100勝している²。

アレン人工知能研究所(米国ワシントン州シアトル)の最高経営責任者 Oren Etzioniによると、強化学習と呼ばれるこの手法を成功させるのは困難で、多くの資源を必要とする。彼は、ディープマインド社の研究チームが、以前のバージョンよりも少ない訓練時間と少ないコンピューティングパワーで、それらを超えるアルゴリズムを構築してのけたのは「驚異的としか言いようがない」と舌を巻く。

最高の戦略家

囲碁は古い歴史を持つ中国生まれの戦略ゲームで、碁盤の上に黒と白の碁石を交互に並べていき、盤面のより広い領域を占めた方が勝ちになる。アルファ碁ゼロは、以前のバージョンと同じように、脳の構造をヒントにした「深層ニューラルネットワーク」というAIを利用して盤面から抽象概念を学習する。最初に囲碁のルールだけを教えられたアルファ碁ゼロは、その後は試行錯誤によって学習し、対局が終わるたびに、

有効だった指し手に関する情報をフィー ドバックして自分自身を改良していった。

アルファ碁ゼロの学習過程は、最初のうちは人間が囲碁を学ぶ過程とよく似ていた。人間の初心者にしばしば見られるように貪欲に石を取ろうとしていたのである。しかし、3日後には囲碁の熟練者が用いる複雑な戦術をマスターした。「人類が数千年かけて蓄積してきた知識を、AIが再発見していったのです」とHassabis。40日後には、アルファ碁ゼロは人間が見たことのない指し手を編み出していた。

アルファ碁の開発チームを率いるディープマインド社の科学者 David Silver は、前述の記者会見で、「AIの能力は終始一貫して進歩するわけではないため、純粋な強化学習を用いるアプローチは困難でした」と説明している。AIプレーヤーはしばしば自分の前のバージョンには勝てても、それより前のバージョンに勝つ方法を忘れてしまう。アルファ碁ゼロは、彼らのプロジェクトの中で初めて「完全に白紙の状態から学習することができる、本当に安定な、真の強化学習を行っているのです」と Silver。

アルファ碁ゼロの前のバージョンでは、独立した2つのニューラルネットワークを使用していた。1つは最善と思われる指し手を予想するもので、もう1つは、これらの指し手の中でどれが最も勝ちそうであるかを評価するものだ。後者の予想に用いられたのが、高速でランダムな対局を多数行って生じ得る結果を評価する「ロールアウト」という手法だった。一方、アルファ碁ゼロが使用しているニューラルネットワークは1つだけで、個々の局面から生じ得る結果を探索するのではなく、単に勝者を予測する。Silverはこれを、100人の下手なプレーヤーに頼るのではなく、1人

の熟練者に予想してもらうことに例える。 「1人の強い熟練者の予想の方が、はる かに頼りになると考えるからです」。

これらの機能を1つのニューラルネッ トワークにまとめることで、アルゴリズ ムを強くするのと同時に、その効率を飛 躍的に高めることができた、とSilverは 言う。それにはやはり莫大なコンピュー ティングパワーが必要であり、機械学 習専用チップ「テンソル処理ユニット (tensor processing unit: TPU)」を4 つ、Hassabisの見積もりによれば2500 万ドル(約28億円)相当のハードウエ アを使っている。しかし、前のバージョ ンのアルファ碁で使っていたチップ数は、 その10倍だった。また、アルファ碁ゼ 口が囲碁を月単位ではなく日単位で独 習できたことは、「コンピューティング パワーやデータの量よりもアルゴリズム の方がはるかに重要であることを示して います」とSilverは話す。

アルファ碁の次の重要なステップは、 ゲームの規則をAIが自分で学習するこ とだ。実は、ディープマインド社の別の AIが、2015年にアーケードゲームにお いてこれを成功させている (Nature ダ イジェスト 2015年5月号 「知覚情報をも とに自ら学習する人工知能」参照)。 Hassabisは、やがてはアルファ碁ゼロ もこれができるようになると予想してい る。「学習時間はだいぶ長くなるでしょ うが、きっとうまくいくはずです」。**■**

(翻訳:三枝小夜子、要約:編集部)

Self-taught AI is best yet at strategy game Go

doi: 10.1038/nature.2017.22858 2017.10.18 (Published online)

Elizabeth Gibney

- 1. Silver, D. et al. Nature 550, 354-359 (2017).
- 2. Singh, S., Okun, A. & Jackson, A. Nature 550, 336-337 (2017).

種内競争で毒を強める オタマジャクシ

ヨーロッパヒキガエルのオタマジャクシが、同種のライバルの数 に応じて毒の強さを変えることが明らかになった。これは、動物 の毒性が、捕食者ではなく競争者の増加によって増強されること を示した初めての例である。

多くのヒキガエルは強力な毒で捕食者か ら身を守っているが、その幼生であるオ タマジャクシの中には、この毒素を同種 間の競争で使うものがいることが、新た な研究で明らかにされた。Functional Ecologyに9月23日付で掲載された論 (Bufo bufo) のオタマジャクシは混み 合った条件で育つと毒性が強まり、こ うした強毒性が種内競争において優利 に働いている可能性があるという。

毒を持つ植物の多くは、さまざまな 脅威に応じて防御を調節していること が知られており2、捕食者から身を守る ための化学物質を、競争相手に勝つた めに利用している種も少なくない。し

かし、自由に動き回れて多様な行動を とり得る動物にも、競争相手に応じて 毒性を調節する能力があるかどうかは、 ほとんど明らかにされていなかった。 一部のヒキガエルでは、幼生時に強い 捕食圧を受けると成体が産生する毒素 の量が増加することが知られている3 が、個体群の密度が高くなると毒性が 増すという今回の知見は、脊椎動物の 毒素合成が競争によって促進されるこ とを示す最初の決定的証拠である。

毒を身につけた生物種は、基本的に 捕食者に食べられなくなるが、強力な 毒素の産生には代謝コストがかかるた め、そうした投資に見合った利益を生 むことが望ましい。今回の論文の筆頭



著者であるハンガリー科学アカデミー (ブダペスト) の生態学者 Veronika Bókony は、「毒を持つ動物にとって、 捕食者用の毒素を競争相手への化学兵 器としても使うことは、まさに一石二 鳥で、とても有益でしょう」と話す。

ヨーロッパヒキガエルは、ブファジエノリド類と呼ばれる一連の強力な毒素を持ち合わせており、これらの毒素は心拍を速めたり乱したりすることで害を及ぼす⁴。野外研究からは、ヨーロッパヒキガエルのオタマジャクシの毒性が地域によって異なり、競争の激しさが最も確実な予測因子であることが示されている⁵。しかし、そうしたパターンが、異なる池に生息する個体群が互いに遺伝的に隔離されているために生じるのか、それとも環境要因によって誘発される防御応答を反映しているのかは、これまで不明だった。

そこでBókonyらは、この疑問を実 験室で検証することにした。研究チー ムは、多数の人工池を用意して個体数 以外の条件を一定に保ち、ヨーロッパ ヒキガエルのオタマジャクシを密度をさ まざまに変えて数週間飼育した。ここ で、個体群密度は競争の程度を表す代 理指標となる。さらに、他種個体との 相互作用を調べるため、野生で同じ池 に生息し、類似の餌を食べるダルマチ アアカガエル (Rana dalmatina) のオ タマジャクシを用いて、2種がいくつか の異なる割合で混合した池や、ダルマ チアアカガエルのみの池も作った。ダ ルマチアアカガエルは、ヨーロッパヒキ ガエルよりも卵が早く孵化し、より大き く成長するため、「強い競争相手」とい える。また、ダルマチアアカガエルに は成体にも幼生にも毒がないことから、 研究チームは、ヨーロッパヒキガエル の毒素が、特にこの強力なライバルの

成長や発生を阻害するために使われているのではないかと考えた。このように、 隣接して生活する競争者に負の影響を 与える現象は「他感作用」と呼ばれる。

有害な関係

数週間後、研究チームは、全てのオタ マジャクシについて計測と発生段階の 特定を行い、ヨーロッパヒキガエルのオ タマジャクシについては毒素の詳細な化 学分析を行った。その結果、競争相手 の種にかかわらず、一緒に育ったライバ ルの数が多いほど(つまり密度が高い ほど)、ヨーロッパヒキガエルのオタマ ジャクシの体のサイズは小さくて毒性が 強いという、野外研究と同じ結果が得 られた。ところが意外なことに、これら のオタマジャクシが産生した毒素の量 は、同種個体と一緒に育った方が著し く多かった。一方、ダルマチアアカガエ ルのオタマジャクシでは、「有害な同居 人」がいた場合でも体のサイズなど成 長や発生に影響は見られなかった。

トレント大学(カナダ・ピーターバラ)の生態学者 Thomas Hossie は、今回の研究を「非常によく計画されたもの」と評価する。オタマジャクシでは、形態や行動など、他の形質の可塑性についてはよく研究されているが、その多くは捕食リスクへの応答を調べたものだと Hossie は指摘する。「今回の論文は、両生類の幼生の形質がいかに柔軟であるかを示す、新たな好例です」。

カリフォルニア大学ロサンゼルス校 (米国)の生態学者 Gary Bucciarelli も、「両生類の化学防御の進化と生態学 的役割に疑問を投げ掛ける、実に説得 力のある研究成果です」と今回の研究 を称賛する。Bucciarelli は以前、イモ リの毒性が捕食ストレスや環境要因に 応答して高まることを示しており⁶、「こ うした知見によって、『動物の化学防御の多様性は捕食のみによって駆動される』という考え方に、鋭い目が向けられるようになりました」と続ける。

Hossieは、個体群密度による毒性の変化は昆虫の世界でも観察されている⁷とし、「今回の実験は、毒性の可塑性が予想以上に多くの動物に備わっている可能性を示しています」と話す。

Bókonyらの研究はまだ終わっていない。予想に反して、ダルマチアアカガエルへの害が認められなかったことで、「ヨーロッパヒキガエルは、そもそも何から身を守っているのかという疑問が浮かび上がった」からだ。その答えが、共食いである可能性もある。実際、餌が少ない過酷な環境では、多くのオタマジャクシが同種のライバルを食べているのだ。

しかしBókonyは、こうした毒素には 全く別の機能があるのではないかと考え ている。「混み合った状況で、仲間から 伝染病をもらわないための、一種の免疫 防御なのかもしれません」とBókonyは 思いを巡らす。研究チームは、これから その可能性を探ろうとしている。

(翻訳:小林盛方)

Toad tadpoles turn homegrown poisons on each other

doi: 10.1038/nature.2017.22734 2017.9.29 (Published online)

Christie Wilcox

- Bókony, V., Üveges, B., Móricz, A. M. & Hettyey, A. Funct. Ecol. http://dx.doi.org/10.1111/ 1365-2435.12994 (2017).
- Mithöfer, A. & Maffei, M. E. in *Plant Toxins* (eds Gopalakrishnakone, P., Carlini, C. R. & Ligabue-Braun, R.) 3–24 (Springer, 2017).
- 3. Hettyey, A., Tóth, Z. & Van Buskirk, J. *Oikos* **123**, 1025–1028 (2014).
- 4. Daly, J. W. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **92**, 9–13 (1995).
- Bókony, V. et al. J. Chem. Ecol. 42, 329–338 (2016).
- Bucciarelli, G. M., Shaffer, H. B., Green, D. B. & Kats, L. B. Sci. Rep. 7, 8185 (2017).
- 7. Despland, E. & Simpson, S. J. *Chemoecology* **15**, 69–75(2005).

6大陸の蜂蜜から ネオニコチノイド系農薬を検出

ネオニコチノイド系農薬のミッバチへの影響について、新たな調査 結果が報告された。

ネオニコチノイド系農薬は、一部の研究でミツバチの健康に悪影響を及ぼす可能性が示唆されている化学物質だ。このほど、標準化した手法を用いて世界各地の蜂蜜に含まれるこの農薬を定量する初の試みの結果がScience 2017年10月6日号に発表された¹。報告によると、試料の75%からある程度の量のネオニコチノイドが検出され、試料の半数近くは、これまでの研究からミツバチの脳機能を損なったりコロニーの成長を遅らせたりすると考えられる濃度以上であったという。また、試料の45%に2種類以上のネオニコチノイドが含まれていた。

論文の筆頭著者であるヌーシャテル 大学(スイス)の生物学者 Edward Mitchell は、「蜂蜜からネオニコチノイ ドが検出されたことは、ある意味、意 外ではありませんでした」と言う。「今 回の研究が画期的なのは、同一のプロ トコルを使っている点です。これによ り、世界各地のミツバチのネオニコチ ノイドへの曝露の現状を正確に把握す ることができました」。

ネオニコチノイド系農薬がミツバチの 健康に影響を及ぼしているかどうか、影響を及ぼしているならどのような仕組み であるかを巡っては長年論争が続いて いるが、今回の研究は論争に新たな材 料を提供するものだ(Nature ダイジェスト 2016年10月号「ネオニコチノイド系農薬とハチ減少に新たな証拠」参照)。これまでの研究では、ネオニコチノイドへの曝露がミツバチの栄養状態を低下させたりすることが示唆されている 3 。2017年6月にScienceに発表された論文でも、ネオニコチノイドはミツバチが越冬できる可能性を低下させ、特に女王バチの生存を脅かすため、繁殖に影響を及ぼす可能性があるとされている 4 。

今回の論文の著者らは、世界各地のミツバチのネオニコチノイド系農薬への曝露の規模を評価するため、市民科学プロジェクトを通じて南極大陸を除く全6大陸の198地点から蜂蜜を集めて、広く使用されている5種類のネオニコチノイド系農薬がどのくらい含まれているかを調べた。少なくとも1種類が検出された試料の割合が最も高かったのは北米で集められた蜂蜜で、86%だった。以下、アジアが80%、欧州が79%と僅差で続いている。

社会性昆虫の研究をしているヨーク 大学(カナダ・トロント)の生物学者 Amro Zayedは、太平洋の真ん中や西 アフリカの沿岸の島々などの辺ぴな地 域の蜂蜜にまで汚染が広がっていたの は意外だったと言う。今回の発見は、世 界中のミツバチが何世代にもわたりネオニコチノイド系農薬に曝露され続けていることを示している、と彼は言う。ミツバチの主食は蜂蜜であるため、汚染の広がりは非常に心配だ。

一方、ネオニコチノイド系農薬はキャノーラやコムギなどの主要作物や家庭菜園にも広く使用されているため、広い範囲で検出されたことは意外ではないとする声もある。ダルハウジー大学(カナダ・ハリファックス)の昆虫学者 Chris Cutler は、「そのとおりに思います。ネオニコチノイド系農薬への曝露は今後も長く続くでしょう。けれども、危険については別問題です」と言う。「ネオニコチノイド系農薬が検出されたからといって、問題があるとは限りません」。

ネオニコチノイド系農薬を巡る論争の多くは、「ミツバチが長期にわたって低濃度の農薬に曝露することは、どのくらい問題なのだろうか」という問いに関係したものだ。花粉媒介者について研究しているグエルフ大学(カナダ・オンタリオ州)のNigel Raineは、「農薬がミツバチに及ぼす影響を評価する際には、実際に野外でどの程度曝露しているかが問題になります。この点が、議論を大きく左右するのです」と言う。

(翻訳:三枝小夜子)

Controversial pesticides found in honey samples from six continents

doi: 10.1038/nature.2017.22762 2017.10.5 (Published online)

Rachel Cernansky

- Mitchell, E. A. D., Mulhauser, B., Mulot, M., Mutazbazi, A., Glauser, G. & Aebi, A. Science 358, 109–111 (2017).
- Mogren, C. L. & Lundgren, J. G. Sci. Rep. 6, 29608 (2016).
- Brandt, A., Gorenflo, A., Siede, R., Meixner, M. & Büchler, R. J. Insect Physiol. 86, 40–7 (2016).
- Woodcock, B. A. et al. Science 356, 1393–1395 (2017).

心臓の凍結防止

北極の生物にヒントを得た化合物で移植用臓器を長 持ちさせる試み

生体組織を氷点下の温度に長時間さらすと、修復不可能な 損傷が生じる。細胞が破壊され、提供された臓器は移植に 適さなくなる。このため提供臓器は冷蔵して数時間以内に 移植しなければならない。だが新たな凍結防止物質を使え ば、臓器を長持ちさせられるだろう。耐寒性にとりわけ優 れた動物の体内に見られるのと似た物質だ。

ウォーリック大学(英国)の研究チームは、北極海の魚やアメリカアカガエルなど、極寒の地でも血液が凍らずに生きていける生物が持っているタンパク質にヒントを得た。これら自然の凍結防止分子を使うとラットの心臓を-1.3℃で24時間保存できることが以前の研究で示されていた。だがこれらのタンパク質は抽出に費用がかかる上、一部の生物には非常に有毒だ。

研究論文を共著したウォーリック大学の化学者 Matthew Gibson は、「問題解決には凍結防止タンパク質と全く同様の化合物を合成する必要があると誰もが長いこと思い込んでいたのですが、構造は似ていなくても同様に機能する新分子を設計できることが分かったのです」。

天然の凍結防止分子のほとんどは、親水性と疎水性の領域がつぎはぎになったパッチワーク構造だ。これが氷結晶の形成を防ぐ正確な仕組みは分かっていないが、水分子が押されたり引っ張られたりのカオス状態になって、氷になるのが妨げられるのだろうと Gibson は考えている。

そこでGibsonらは、大部分が疎水性だが中心に親水性の鉄原子の集団があるらせん状の分子を合成した。得られた化合物は氷結晶の形成を驚くほど強く阻害した。一部の分子は線虫に対して毒性を示さず、他の動物にも安全かもしれない。この結果は、Journal of the American Chemical Society 2017年7月号に掲載された。

「これらの化合物は、天然の凍結防止タンパク質の機能を少なくとも部分的に果たしているのです」とマウント・セント・ジョセフ大学(米国)の生物学者 Clara do Amaral は言う。ただし Gibson の凍結防止化合物は人間での試験はこれからだ。「まだ全体像をつかんでいません」と do Amaral は付け加える。「耐寒性生物が凍結せずに生きていけるのは1つの魔法の化合物のおかげでなく、さまざまな一連の適応が働いているのです」。

(翻訳協力:粟木瑞穂)

宇宙用のお役立ち酵母

排泄物を栄養やプラスチックに転換

宇宙旅行は身軽でなければならない。持っていく食料が少しでも多くなるとロケットの足を引っ張る上、必須の食料の中には米航空宇宙局(NASA)が計画している火星ミッションのような長期間の旅の間に悪くなってしまうものもあるだろう。だが、これを回避する独創的な方法が開発されている。その一例が、宇宙飛行士の尿と息の再利用だ。

「ミッションが長期になるほど、宇宙飛行士が出す排泄物は多くなります。問題は、この排泄物をどうするかです」と、クレムソン大学(米国)の化学工学者で合成生物学者のMark Blennerは言う。Blennerらは、排泄物を地球に持ち帰るのではなく、酵母によって必須栄養素に転換できることを示した。さらにはプラスチックにして道具を作ることもできる。

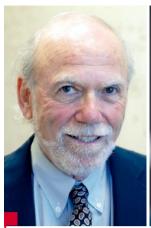
藻類などの遺伝子を酵母に導入

研究チームは、パン酵母の近縁種である Yarrowia lipolytica が人間の尿の成分を食べて生きていけることを見いだした。またこれとは別に、人間の息に含まれる二酸化炭素を炭素分の多い栄養素に変換する藻類を育てた。この栄養素を酵母が脂肪酸に変える。Blennerらは藻類と植物プランクトンの複数の遺伝子を酵母のゲノムに組み込み、これらの脂肪酸をオメガ3脂肪酸(人間の心臓や眼、脳の健康に重要な物質)に"グレードアップ"する酵母を作った。また、別のY. lipolytica 株の脂肪酸生成経路を改変し、ポリエステル樹脂を作り出した。このポリエステルは宇宙での3Dプリンターによる道具作りに使えるだろう。一連の成果は2017年8月の米国化学会で発表された。

「酵母はこの種の革新的研究に適した偉大な生物です」と NASA先進探査システム部門の技術統括を務めている Jitendra Joshi は言う。

今後は、この酵母が宇宙の低重力・高放射線環境下でも同様に増殖して有用物質を生産できることを実証する必要がある。だがBlennerは楽観的で、将来の宇宙飛行士は「酵母をフレキシブルな製造プラットフォームとして利用することになるでしょう」と期待している。

(翻訳協力:粟木瑞穂)







重力波検出に貢献した3氏。左からバリー・バリッシュ、レイナー・ワイス、キップ・ ソーン。

ノーベル物理学賞は重力波を 検出した3氏に

重力波観測装置LIGOにより重力波の検出を成功させたレイナー・ワイス、バリー・バリッシュ、キップ・ソーンの3氏がノーベル物理学賞を共同受賞した。

重力波の初の直接検出に関して主要な役割を果たした3人の物理学者が、2017年のノーベル物理学賞を勝ち取った。マサチューセッツ工科大学 (MIT;米国ケンブリッジ)のレイナー・ワイス (Rainer Weiss) と、カリフォルニア工科大学 (米国パサデナ)のバリー・バリッシュ (Barry Barish) およびキップ・ソーン (Kip Thorne) は、米国のレーザー干渉計重力波観測所LIGO (ライゴ: Laser Interferometer Gravitational-Wave Observatory)で初めて重力波を検出した業績に対して、900万スウェーデンクローナ (約1億2000万円)を授与さ

れる。2015年9月、ルイジアナ州リビングストンとワシントン州ハンフォードの2カ所に建設されたLIGOの一対の観測装置は、はるか彼方のブラックホール同士の衝突が引き起こした時空の歪みを捉えた。

2016年2月に発表されたこの発見は、 宇宙で最も激烈な事象が引き起こす時 空の振動に耳を澄ませる、天文学の新 分野を切り拓いた。これによりアルベ ルト・アインシュタインが1世紀前に予 言していた重力波の存在が確認された。

LIGOの双子の巨大検出器は、ワイスおよびソーンと、今年3月7日に死

去したロナルド・ドレーバー (Ronald Drever) という3人の物理学者によって共同で設置された。1997年から2005年までLIGOの所長を務めたバリッシュは、混沌としていたLIGOコラボレーションを円滑に機能する組織に変えたことで知られる。

ノーベル委員会によるインタビューでワイスは、「今回の賞は、重力波の検出を目指して40年にわたり献身的に努力してきた約1000人の科学者全員のものだと思っています」と語った。彼は賞金の半分を授与され、残りの半分をバリッシュとソーンが等分する。

どこまでも伝わる波

LIGOによる発見以前から、重力波の 存在を疑う物理学者はほとんどいな かった。時空の歪みが伝播する重力波 は、アインシュタインの一般相対性理 論の帰結の1つであり、ほとんど妨害 されることなく宇宙のすみずみまで伝 わってゆく。1974年に2つの中性子星 からなる連星パルサーが発見されたと きに、パルス状の電波の観測からパル サーの公転周期が徐々に短くなってい ることが明らかになり、この連星系が 重力波を放出してエネルギーを失って いると考えた場合に予想される変化と よく一致していたことで、重力波の存 在が間接的に裏付けられた。この発見 に対しても1993年にノーベル物理学 賞が授与されている。

しかし、重力波の直接検出は困難を極めた。恒星の崩壊やブラックホール同士の衝突といった激烈な事象によって発生する最も強力な重力波でさえ、地球に到達する頃には非常に微弱になっている。2015年に検出された重力波も、LIGOの直交する長さ4kmの真空パイプを、陽子の直径よりも小さ

い長さだけ伸び縮みさせたにすぎない。 けれどもそれは、パイプの中を反射し ながら進むレーザー光に位相差を生じ させるには十分な大きさだった。

物理学者がレーザー干渉計を使って 重力波を検出することを思い付いたのは1960年代のことで、最初に米国、次にソ連で提案された。干渉計がどのように機能するかを最初に詳細に計算したのはワイスであり、これは1972年のことだった。このアイデアは彼自身にも突飛に思われ、本当にうまくいくのか確信は持てなかった。彼は当時、科学社会学者のHarry Collinsに、「あと1年ほどで、この実験が努力に値するかどうかを決める分岐点が来るかもしれない」と言っていたという(H. Collins *Gravity's Shadow*; Univ. Chicago Press, 2004)。

1932年にドイツで生まれたワイスは、ナチスによる迫害を逃れて1938年に家族と共に米国に移住した。1970年代半ばに彼が最初の干渉計の試作機を建設すると、欧州の研究者が

それに続いた。その中に、グラスゴー 大学(英国)のドレーバーと共同研究 者らがいた。

ソーンは一般相対性理論の専門家で、 重力波検出に関するアイデアも持って いた。1975年、学会に参加するため 米国ワシントンD.C.を訪れた際、ホテ ルのオーバーブッキングによってワイ スと同室になったソーンは、彼と会話 をするうちに干渉計のアプローチの正 しさを確信するに至った。1980年代 初頭、米国の研究者たちは巨大な干渉 計を建設するために全米科学財団 (NSF) の助成金の獲得を目指してい たが、NSFが複数のプロジェクトには 出資しないという姿勢を明確にしたた め、ソーン、ワイス、ドレーバーの3 人は手を結び、LIGOコラボレーショ ンを発足させた。

この「トロイカ」(この三人組はロシアの3頭立て馬車になぞらえてそう呼ばれた)は常に滑らかに走っていたわけではなかった。メンバー自身が認めているように、急激に大きくなってい

く組織を管理するためのスキルも持ち合わせていなかった。状況が劇的に改善したのは、1994年からLIGOの主任研究員だったバリッシュが1997年に所長に就任したときからだった。「バリッシュが立て直してくれていなかったら、プロジェクトは崩壊していたでしょう」とCollinsは言う。

最終的に、LIGOはNSF史上、最も 大規模で高額な研究費を用いた実験と なった。2機の検出器は2002年に稼働 し始めたが、最初のデータ収集期間に 重力波を検出できる可能性はほとんど ないことは明らかだった。LIGOは 2010年に改良工事のためにいったん 閉鎖され、以前の3倍の感度になって 2015年9月に再稼働した。宇宙はそ んなLIGOに対して情け深かった。正 式な科学的観測が始まる数日前、干渉 計の較正を行っていた9月14日に、ド ラマチックな現象を記録させてくれた のだ。その後もLIGO は少なくとも3 つの重力波イベントを検出しており、 最新のイベントについては、イタリア のピサ近郊にある同タイプの干渉計 Virgoと共に報告を行っている。

多くの人が、ソーンとワイスがノーベル賞を受賞するのは確実だろうと考えていた。3月にドレーバーが死去するまで、トロイカの3人は、基礎物理学ブレークスルー賞特別賞(300万ドル、約3.4億円)、ショウ天文学賞(120万ドル、約1.4億円)、カブリ天体物理学賞(100万ドル、約1.1億円)など、受賞するべき賞はほとんど全て手にしていた。

(翻訳:三枝小夜子)

重力波イベントの1つである、ブラックホールの衝突をシミュレートした画像

Physics Nobel awarded for gravitational-wave detection

Vol. 550 (19) | 2017.10.5

Davide Castelvecchi



ノーベル医学・生理学賞を共同受賞した3氏。左からマイケル・ロスバッシュ、ジェフリー・ホール、マイケル・ヤング。

概日時計の機構解明に ノーベル医学・生理学賞

細胞の概日リズムを生み出す分子機構を解明した3氏が2017年の ノーベル医学・生理学賞を共同受賞した。

2017年のノーベル医学・生理学賞は、 生体に備わる概日時計の機構解明に大きく貢献した、ブランダイス大学(米 国マサチューセッツ州ウォルサム)の ジェフリー・ホール(Jeffrey Hall)お よびマイケル・ロスバッシュ(Michael Rosbash)と、ロックフェラー大学(米 国ニューヨーク)のマイケル・ヤング (Michael Young) の3氏に贈られる。 3氏は賞金900万スウェーデンクローナ(約1億2000万円)を等分した額 を受け取る。

この3氏は1980年代初頭に、ショ

ウジョウバエで夜になると作られて翌日の日中に分解されるタンパク質をコードする遺伝子periodを単離し、特性を明らかにした。その後、3氏や他の研究者らの研究により、period遺伝子(とそこにコードされるPERというタンパク質)の分子レベルでの調節機構が解き明かされ、概日時計を構成する他の要素も特定された。全ての多細胞生物には、約24時間のリズムを生み出す概日時計が備わっており、ヒトで概日時計を構成する遺伝子群は睡眠障害や他の病態と関連付けられている。

ホール、ロスバッシュおよびヤングの3氏は過去5年間にすでに共同でいくつかの賞を授与されている。こうした経緯から、ノーベル賞受賞も近いのではないかと期待されていたと、現在サウサンプトン大学(英国)で概日時計を研究するHerman Wijnenは話す。かつてヤングの研究室で博士研究員を務めていたWijnenは、「この3氏の受賞は研究界でも当然のことと受け止められています」と話す。

しかしヤング本人によれば、受賞の知らせを受けて仰天し、靴を探して履くという普段の動作さえも怪しくなるありさまだったという。「靴に歩み寄って手に取ったところで、靴下が必要だと気付きました。それどころか、まずズボンをはく必要があると気付いたんです」と彼は記者会見で話している。ロスバッシュも知らせを聞いてびっくりしていたと、ノーベル委員会の事務局長Thomas Perlmannは話す。「私が最初にマイケル・ロスバッシュに受賞を知らせたとき、彼は絶句し、それから『ご冗談でしょう』と答えたんですよ」とPerlmann。

概日時計解明のルーツは、物理学者で分子生物学者のシーモア・ベンザー(Seymour Benzer)と、当時彼の研究室の学生であった遺伝学者のロナルド・コノプカ(Ronald Konopka)が、異常な羽化リズムの変異ショウジョウバエを見つけて行った遺伝子スクリーニングにまでさかのぼる(ただしベンザーは2007年、コノプカは2015年に亡くなっている)。Wijnenの話によれば、その頃はまだ、動物の行動に遺伝的な基盤も関わっているとする考え方には賛否両論あったのだという。それから何年か後に、ヤングの率いるチームとホールとロスバッシュの2人が率

いるチームとが、羽化リズムに関わる問題の遺伝子の単離とクローン化に成功した。「これによって状況が一変しました。それ以降、概日時計システムがどれほど保存されているか、また概念的にどのように機能しているかが明らかになってきたのです」とWijnen。

両チームは当初、羽化リズムに関わる遺伝子を最初に突き止めようと激しく競い合っていたのだと、1970年代後半にホールと共に研究した行動遺伝学者 Charalambos Kyriacou は話す。ところが「年齢を重ねるにつれて角が取れ、彼らは今では良き仲間同士です」とKyriacou。

その後、PERタンパク質の量が夜間にピークになり、日中に低下する様子が明らかになった。そして徐々に、「PERの蓄積がそれをコードする遺伝子の発現を抑制するシグナルとして働く」というモデルが組み立てられていった。こうした「負のフィードバックループ」は概日リズム研究で主流のテーマの1つとなっており、最近でも新しいループや概日時計タンパク質がさらに見つかっている。

テキサス大学サウスウェスタン医療センター(米国ダラス)のJoseph Takahashiをはじめとする研究者らは、概日時計の研究対象をショウジョウバエから哺乳類へと広げ、概日時計システムが種を越えて広く保存されていることを明らかにした。その後、概日時計は精神や身体の健康のさまざまな側面と結び付けられている。「我々は自身を不適切な光に襲しています。時差のある場所に出掛けたり、深夜や早朝シフトで働いたりもする。そういったことは全て、我々の健康にマイナスの影響を及ぼしているのです」とWijnenは話す。

Takahashiは、今回のノーベル賞授

賞をきっかけに、概日リズムがどのように実験に影響を及ぼす可能性があるかを研究者が検討するようになってほしいと話す。この問題は彼が主張しても無視されがちなのだ。

概日時計とヒトの健康との結び付き は広範囲にわたるので、医学部でも時間生物学をもっと取り上げる必要があ るだろうと、ルートヴィッヒ・マクシミ リアン大学ミュンヘン(ドイツ)の医療 心理学学科長である Martha Merrow は話す。彼女によれば、時間生物学を、それ自体で1つの専門分野とするか、もしくは内分泌学かリウマチ学など他の分野の医学研修に組み込めるのではないかという。

(翻訳:船田晶子)

Circadian clocks scoop Nobel prize

Vol. 550 (18) | 2017.10.5 Heidi Ledford & Ewen Callaway

ノーベル化学賞は 分子イメージングの先駆者に

極低温電子顕微鏡法を開発した3氏にノーベル化学賞が贈られる。

2017年のノーベル化学賞は、生体分子の観察方法の開発に貢献したジャック・デュボシェ(Jacques Dubochet)、ヨアヒム・フランク(Joachim Frank)、リチャード・ヘンダーソン(Richard Henderson)の3氏に授与される。溶液中で凍らせたタンパク質に電子線を照射してその構造を探る極低温電子顕微鏡(クライオEM)法を開発した功績が認められたものだ。

生体分子構造のイメージング(画像化)には、タンパク質結晶に X 線を照射する X 線結晶構造解析法が数十年にわたり用いられてきた。しかし現在、結晶構造解析を行う研究室は競ってクライオ EM 法を導入している。大型結

晶の形成が容易でないタンパク質の画像も取得できるためだ。化学賞の受賞者を選定するスウェーデン王立科学アカデミーは、クライオEM法が「生化学を新時代に導いた」と評価している。

1970年代に、MRC分子生物学研究所(英国ケンブリッジ)の分子生物学者であるヘンダーソンと共同研究者のナイジェル・アンウィン(Nigel Unwin)は、バクテリオロドプシンというタンパク質の三次元構造の解明に取り組んでいた。バクテリオロドプシンは、光エネルギーを用いて細胞膜を通したプロトン輸送を行う。しかし、このタンパク質分子はX線結晶構造解析には適さない。このためヘンダーソンらは電

クライオEM法を開発した3氏。左から ジャック・デュボシェ、ヨアヒム・フラン ク、リチャード・ヘンダーソン。

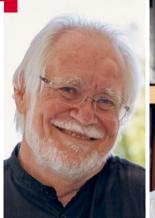
子顕微鏡法に目を向け、1975年にバク テリオロドプシンの3Dモデル作成に 初めて成功した (R. Henderson and P. N. T. Unwin *Nature* **257**. 28–32: 1975)

同じく1970年代、現在コロンビア 大学(米国ニューヨーク)に所属する 生物物理学者であるフランクは共同研 究者と共に、電子顕微鏡によるタンパ ク質観察で得られる不鮮明な画像を解 析する画像処理ソフトウエアを開発し、 ぼやけた複数の2D画像を変換して3D 分子構造を構築することに成功した。

1980年代初頭に、現在ローザンヌ 大学 (スイス) 名誉教授であるデュボ シェが率いる研究チームが、電子顕微 鏡内の真空中で水溶性の生体分子が乾 燥するのを防ぐ方法を開発したことに よって、分子が自然な形状を維持でき るようになった。研究チームは液体工 タンを使ってタンパク質溶液を急速凍 結することで、電子線を照射しても分 子があまり動かないように維持する方 法を見つけたのだ。これによりタンパ ク質イメージングの分解能 (解像度) を大幅に向上させることができた。

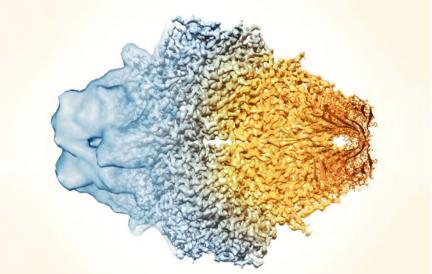
これらの研究をはじめとするクライ オEM法の改良により、ヘンダーソンは 1990年、クライオEMを使ってタンパ ク質の原子分解能の画像を得ることに 初めて成功した(R. Henderson et al. *I. Mol. Biol.* **213**, 899–929; 1990).

ノーベル賞委員会が認めたこれらの 研究は、1970~1980年代に行われた ものだが、近年多くの科学者が「革命」









クライオEM法の分解能向上を表した図(β-ガラクトシダーゼ分子)。大まかな構造を 低解像度の密度図から得ていた初期(左)と、各原子の配置まで分かる現在(右)。

と呼んだ技術の基礎を築いた。その後、 電子顕微鏡の感度向上に加え、画像を 3D構造に変換するソフトウエアの改 良も進んだため、多くの研究室がX線 結晶構造解析よりもクライオEM法を 好んで使うようになった。

「これまで築き上げてきた研究の全て が大きく評価されたのです。素晴らし いことです」と、ヘンダーソンの共同 研究者でクライオEMの専門家である Siors Scheresは言う。「3氏の受賞は 当然でしょう」。

(翻訳:藤野正美)

編集部註:極低温顕微鏡については、 以下のNature ダイジェストの記事を参 照されたい。

2014年3月号

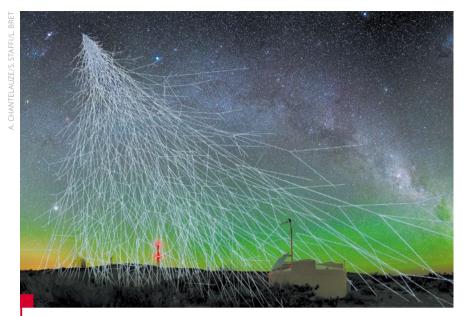
「電子顕微鏡でイオンチャネルの構造を 決定」

2014年8月号

「極低温電子顕微鏡が可能にする、膜タ ンパク質の構造解析」

Molecular-imaging pioneers scoop Nobel Vol. 550 (167) | 2017.10.12

Ewen Callaway



高エネルギーの宇宙線が大気中で粒子のシャワーを作り出す様子の想像図。

高エネルギー宇宙線の起源は 銀河系外

最も高エネルギーの宇宙線の起源は銀河系外であることが、アルゼンチンにある巨大観測所の12年間の観測で確かめられた。

最も高エネルギーの宇宙線がどこから 地球にやって来るのかはまだ分かって いないが、少なくとも私たちの住む銀 河系(天の川銀河)の外から来ている ことが、アルゼンチンにあるピエール・ オージェ観測所の12年間にわたる観測 で確かめられた。科学者たちは数十年 前からこれを予想していたが、確かめ られていなかった。

この観測を行ったのは同観測所で研究を行っている国際共同研究チームで、 Science 2017年9月22日号に報告し た(Science 357, 1266-1270; 2017)。 今回の報告は、個別の宇宙線の源が何であるかや、宇宙線が高いエネルギーに達する理由は説明していないが、研究者たちは、宇宙線の起源の解明に向けた第一歩になると期待している。

宇宙線は、多くは陽子や原子核など の荷電粒子で、鉄のように重い原子核 も含まれている。宇宙線粒子が地球大 気の原子核と衝突すると複数の二次粒 子が生じ、二次粒子がまた別の原子核 に衝突するなどしてさらに多くの粒子が 発生し、粒子のシャワー(空気シャワー)を作り出す。空気シャワーは、地面に達するまでに広がり、例えば、エネルギーが 10^{19} 電子ボルト (eV) の高エネルギー宇宙線では、 10^{10} 個の粒子が発生し、シャワーは20km²にも広がる。

ピエール・オージェ観測所は、アルゼンチン・メンドサ州のアンデス山脈に近い草原に建設された、世界最大の宇宙線観測所だ。東京都を上回る3000km²の面積に、入射粒子によるチェレンコフ光を検出する水タンク(円筒形で底面積10m²、深さ1.2m、水量は12トン)1600基を1.5km間隔で格子状に配置し、空気シャワーを捉える。各タンクでの粒子の検出時刻の差により、宇宙線の飛来方向を1度未満の角度分解能で決定できる。

タンクとは別に、4カ所に計24基の 望遠鏡が設置されていて、水タンクア レイの上空を監視し、夜間、空気中の 窒素分子がシャワーによって励起され て出す紫外光の蛍光を捉える。観測所 は赤道に比較的近く、天球の85%から の宇宙線を捉えることができる。

この観測所がこれほど大きいのは、まれにしかやって来ない高エネルギーの粒子をなるべくたくさん捕まえるためだ。宇宙線の中には、 10^{20} eVを超えるエネルギーを持つものが見つかっている。ちなみに、世界で最も強力な粒子加速器である大型ハドロン衝突型加速器 (LHC;スイス・ジュネーブ近郊)で加速された陽子のエネルギーは 7×10^{12} eVにすぎない。しかし、エネルギーが高い宇宙線ほど、飛来の頻度は少なくなる。 10^{19} eV以上の粒子は、平均して地球の1km 2 当たりに1年に1個しかやって来ない。

研究チームは、2004年1月の観測開始から2016年8月までに同観測所で検

出された、8×10¹⁸eVを超えるエネルギーを持った3万2187個の宇宙線を調べた。その結果、宇宙のある方向を中心とした半球から飛来するものが平均より少し多く、その反対方向を中心とした半球から飛来するものは平均より少し少ないことが分かった。その平均からのずれの振幅(大きさ)は6.5%だった。多い方向の中心は、赤経100度、赤緯マイナス24度の方向で、銀河系の中心方向から約125度離れている。また、この方向には銀河が比較的多い。

銀河系の磁場は、荷電粒子の経路を 曲げる。このため、荷電粒子が地球に 衝突するまでにその方向は曲げられて いる可能性があるが、超高エネルギー の粒子は曲がり方は少ないはずだ。

予想外の偏り

英国の天文学者でこの観測所の共同設立者であるAlan Watsonは、「最も高エネルギーの宇宙線の起源は銀河系外だという証拠が初めて得られました」と話す。

フランス国立科学研究センター (CNRS) 国立原子核・素粒子物理学研 究所(オルセー)の宇宙粒子物理学者 で、データ分析の調整を手伝ったPiera Ghiaは「研究者たちの多くは飛来方向 の偏りを予想していましたが、これほど大きな偏りがあるとは思っていませんでした」と話す。ウィスコンシン大学マディソン校(米国)の宇宙物理学者 Francis Halzenも「偏りは本当にとても大きく、驚きでした」と同意する。Halzenは、南極の IceCubeニュートリノ観測所の研究責任者だ。

研究チームの一員である、バルセイロ研究所(アルゼンチンのサンカルロス・デ・バリローチェ)の宇宙物理学者 Silvia Mollerachは、「磁場による偏向を考慮すると、ピエール・オージェ観測所が見いだした分布は、銀河系から約90メガパーセク(約3億光年)以内にある銀河の分布と一致します」と話す。

今回の結果は、高エネルギー粒子の主要な源は、銀河系の中心にある超大質量ブラックホールだ、という考えを強く否定する。「その源として最も可能性が高いのは、これまでも候補に挙がっていたものです」とMollerachは話す。つまり、荷電粒子にエネルギーを与える、極端に強い磁場を作る宇宙物理学現象だ。具体的には、活動銀河

核 (光速に近い速度で物質のジェット を吐き出す超大質量ブラックホール) やガンマ線バーストなどがある。

今回の報告は、この国際共同研究 チームが2007年に発表した論文と比べればとても控えめだ。研究チームはこのとき、その時点までに観測した、57×10¹⁸eVを超える27例の高エネルギー宇宙線の飛来方向が、銀河系近隣の活動銀河核の分布に近いことを報告した(Science 318, 938-943; 2007)。この論文は物議を醸したが、結果の統計的有意性は低く、観測所がさらに多くのデータを集めるとはっきりしなくなった。

同観測所のスポークスパーソンで、ブッパータール大学(ドイツ)の物理学者 Karl-Heinz Kampert は「今考えれば、観測結果の発表を急ぎ過ぎたことは失敗でした」と振り返る。彼は「今回、研究チームは危険を冒していません。ずっと多くのデータを蓄積し、結果が確実であることに自信があります」と話す。Halzenも「今回の結果の統計的有意性に疑いの余地はありません」と話す。

研究チームは、かつてをはるかに上回るデータを基に、再び、宇宙線源候補天体と宇宙線の分布との相関を見つけようと試みるだろう。その結果は数カ月以内に発表されるはずだ。研究チームは、米国ユタ州にある宇宙線観測所「テレスコープ・アレイ」と協力し、宇宙線の空全体の分布を調べることも計画している。

(翻訳:新庄直樹)

Most-energetic cosmic rays originate outside Milky Way Vol. 549 (440-441) | 2017.9.28 Davide Castelvecchi



サメは実はもっと長生きだった

過去の年齢調査データを見直したところ過小評価は3割に上り、個 体が高齢になるほど顕著であった。この誤りは、サメの保全計画を 十台から揺るがす可能性がある。

サメは生態的にも商業的にも重要な魚 類だが、絶滅の危機に瀕している種も 多い。サメに関する調査を見直した研 究から、この頂点捕食者の多くは従来 考えられていたよりも長生きであること が報告された。これはつまり、サメ種の 絶滅危機の程度に関する見積もりや、サ メを保全しつつ捕獲できるかどうかの 判断の多くが、不完全なデータに基づ いていた可能性があるということだ。

サメの年齢を調べるには、脊椎骨を 薄切りにして、透明と不透明の2種類の バンドの対 (輪紋) の数を数えるのが 普通である。脊椎骨の輪紋は、木の年 輪と同じく年齢を示していると思われ

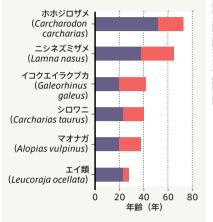
る場合が多いからだ。しかし、この年齢 推定法に問題があることを示唆する事 例が増えている。例えば2014年の研究 で、寿命が約20年だと考えられていた シロワニ (Carcharias taurus)が、実際 には最大でその2倍も生きることが明ら かになっている (M. S. Passerotti et al. *Mar. Freshwater Res.* **65**. 674–687).

この問題が及ぼす影響の大きさを 調べるため、ジェームズ・クック大学 (オーストラリア・クイーンズランド州 タウンズビル) の水産研究者 Alastair Harryは、従来の調査がサメの年齢を 低く見積もっていないか見直した。そ の結果から彼は、データが豊富なサメ

寿命の見直し

サメやエイの個体群の多くは、従来の年 齢推定法で見積もられた寿命よりも長く 生きている*。

- 見かけ上の最高年齢
- 実際の最高年齢



*データを取った個体群の由来は、ホホジロザメ、 マオナガおよび Leucoraja ocellata が大西洋北西 部、シロワニが南アフリカ、イコクエイラクブカとニ シネズミザメがオーストラリア / ニュージーランド。

やエイの53個体群のうち、おそらく 30%が年齢を低く見積もられていたこ とを Fish and Fisheries に報告した (A. V. Harry Fish Fish. http://doi.org/ cc79)。「現在得られている証拠は、年 齢の過小評価がまれな事例ではなく全 般的なものであることを示しています」 とHarryは話す。「もはやこのことを無 視するわけにはいきません |。

輪紋はあらゆる魚類の年齢を決定す るのに使われており、硬骨魚類では耳石 の輪紋を調べることが多い。耳石は内耳 にある炭酸カルシウムの塊であり、魚の 一生を通じて層を形成していく。だが、 軟骨魚類であるサメやエイには耳石が ないため、代わりに脊椎骨の切片を調べ ることが多い。ただし、サメの成長が止 まると、脊椎骨の成長も止まる。つまり、 脊椎骨の輪紋を数えることで、年齢を実 際よりも若く見積もってしまう場合が出 てくるわけだ(「寿命の見直し」参照)。



Harryの研究では、これまでの推定 年齢が正しいかどうかを調査するため、 輪紋で年齢を見積もる2つの測定法に 着目した。すなわち、化学的な刻印法 と、核実験起源の放射性炭素を利用し た年代測定法である。前者の方法では、 動物個体に蛍光色素を注入する。色素 は脊椎骨に取り込まれて永久的な刻印 となり、その動物個体を再捕獲した際 に、色素取り込みの時点から輪紋がい くつ形成されたかを数えるのである。 後者の方法では、1950年代の核実験 の痕跡を個体標本で調べ、同様に輪紋 から年齢を見積もる。

Harryは「実にいい仕事」をしたと、アイスランド大学(レイキャビク)のサメ研究者で、サメ・エイ類や硬骨魚類の100件以上の年齢研究に携わってきたSteven Campanaは話す。「私は彼の結論に完全に賛同します」。

今回の研究はさまざまな方面に影響を及ぼすものだ。成長や死亡率、繁殖といった重要な過程は年齢とともに変化する。もし年齢情報が誤っていれば、保全に支障のない漁獲個体数を決めるための指針となるモデルも誤ったものとなる。寿命がより長いほど、成熟して繁殖を開始する年齢はより遅くなり、そのため、絶滅の脅威に対して従来の想定よりも脆弱になる可能性がある。また逆に、寿命がより長ければ繁殖の年数も長くなって、個体群は絶滅しにくくなるかもしれない。そうした影響はまだ明らかにはなっていないが、「総体的に見て負の影響が出ると思います」とHarryは話す。

(翻訳:船田晶子)

Sharks can live a lot longer than researchers realized Vol. 549 (316–317) | 2017.9.21 Daniel Cressey

世界に広がる英国発の 男女共同参画推進事業

学術機関における男女共同参画の推進度合いを格付けする英国の「アテネ・スワン」が、世界に広がりつつある。米国では、人種と障害にまで範囲を広げた計画の導入準備が進められている。

科学における男女共同参画に関して英国の大学を格付けするプログラムが、世界中に広がろうとしている。過去2年間に、この格付け制度に手を加えたものがオーストラリアとアイルランドで開始されており、米国でも小規模な予備研究が2017年10月から始まっている。

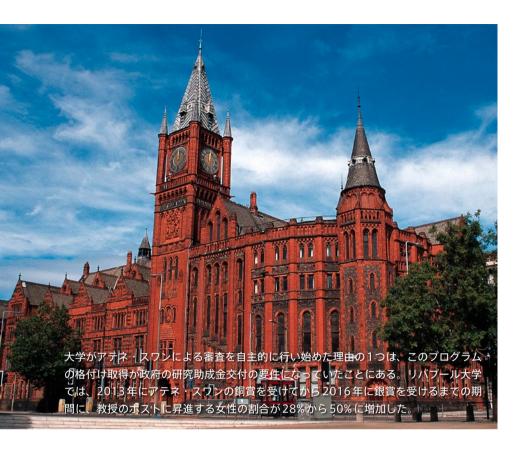
英国のこのプログラムは「アテネ・スワン」(Athena SWAN; Scientific Women's Academic Network)と呼ばれる。2005年に10の大学で始まり、以来、140以上の英国の学術機関に広がっている。アテネ・スワンによる審査は大学が自主的に実施しているもので、各大学から提出された自己評価に基づき、非営利組織である平等チャレンジユニット(ECU; Equality Challenge Unit)が女性スタッフの雇用、昇進、継続的在籍について各大学の包摂性と公平性を審査する。

SEA Change (STEM Equity Achievement Change) と呼ばれる米国のプロジェクトでは、STEM (科学、技術、工学、数学)分野における男女の平等に加えて、人種、民族性、性的指向、障害、社会経済的な状態、および他の社会的に無視されてきた集団に関する包摂性を評価することになるだろうと、Shirley Malcomは言う。彼女

は、このプロジェクトを監督する米国科学振興協会(AAAS;ワシントンD.C.)で教育と人的資源のプログラムを指揮している。米国の取り組みでは、学生と大学職員両方の経験を評価することになる。「多くの介入プログラムを行ってきましたが、目立った変化は見られていません。現状を変えるために、私たちはこの戦略を検討しているのです」とMalcomは説明する。

まだ名前は明かされていないが、8~9カ所くらいの米国の施設が予備計画に参加し、モデルとしてアテネ・スワンが使用される予定だ。12~18カ月にわたって、各部門、あるいは各施設全体で、平等に関するデータを集めて、問題領域を特定する。次に、計画と目標を設定する。例えば、学生の多様性を増やす、賃金格差を減らす、キャンパス内で支援を促進する風潮を作り上げる、などだ。AAASの委員会は、提出された調査結果を評価し、それに従って銅賞、銀賞、金賞を発表する。

英国のほとんどの高等教育機関は、現在、アテネ・スワンの格付けを少なくとも1つ取得している。アテネ・スワンの対象は、英国ではSTEMM(STEM+医学)から拡大されて、芸術、人文科学、および社会科学も含むようになっ



ている。また、アイルランドとオーストラリアにもすでに広がっていて、それらの地域では、最初の40の参加施設が2018年前半に自分たちの格付けを知ることになるだろう。インドと日本でも同様の制度の開始を求める声がある。

交付金が誘因に

英国でこのアテネ・スワンが急速に広がった主な理由は、この制度が資金援助とつながっていたことだった。2011年に、英国政府の最高医療責任者のSally Daviesは、政府の生物医学研究予算8億1600万ポンド(約1200億円)から交付金を受けるには、銀賞を保持していることを要件とした。しかし、アテネ・スワンはその交付金を争う施設だけにとどまらず、大きく広がった。「精神的圧力」によって動機付けられたという面も確かにあったが、今後の交付金決定ではこのような格付けが重視されるかもし

れないと一部の職員が考えたからでもある、とケンブリッジ大学(英国)の物理 学者 Athene Donald は述べる。英国 研究会議などの主要な資金提供機関は、 施設に認定を受けることを勧めてはいる ものの、それを要件にはしていない。

米国で成功するかどうかは、交付金を受けるための前提条件として格付けの証明を要求する米国立科学財団 (NSF;バージニア州アーリントン)などの主要な資金提供者にかかっているかもしれないと、ノルウェー政府の「研究におけるジェンダーバランスおよび多様性(ダイバーシティ)に関する委員会」のトップ、Curt Riceは言う。

英国のプログラムに対する評価は肯定的だった。2016年に行われた英国の大学教員の調査では、アテネ・スワンのことを知っていた回答者の約90%は、この組織の取り組みが職場環境に肯定的な影響を与えていると感じてい

た。いくつかの施設は、とりわけ素晴らしい成功を収めた。リバプール大学 (英国)では、2013年に銅賞を受けて から2016年に銀賞を受けるまでの期間に、教授のポストに昇進する女性の 割合が28%から50%に増加した。他 の参加大学でも同様の進歩が見られた。

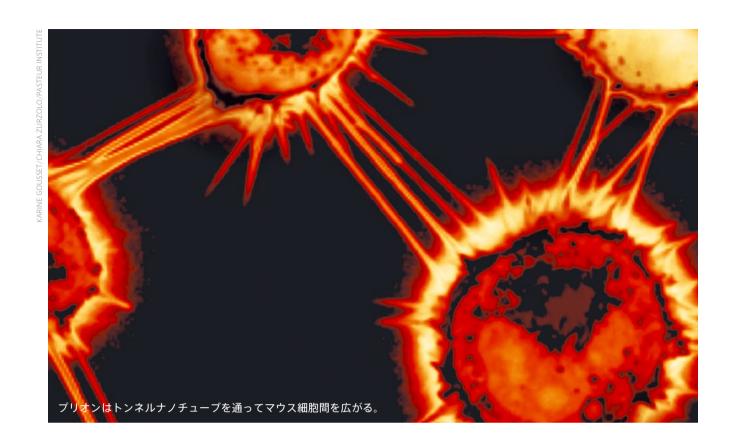
米国には公立、私立の施設が何千もあるので、予備研究は米国高等教育システムに適合させなければならないだろうと、Malcomは言う。彼女はまた、多様性のあらゆる局面について施設に責任を負わせるのは不可能だろうが、まずは、すでに集められたデータを調べることから始めるのがいいだろうと考えている。「多様性のこうした他の局面を見ることなく、ジェンダーの問題に対処することはできないと感じます」。AAASは20万ドル(約2200万円)の予備計画を全米の大学に広げることを望んでいるが、より多くの資金が必要になるだろう。

米国黒人物理学者協会会長のRenee Hortonは、SEA Changeには成功の可能性があると言う。しかし彼女は、米国には根深い偏見がしばしば意識されないままはびこっていて、それが不平等の原因となっており、そのために大学の自己評価が難しくなっているかもしれないと警告する。つまりこれは、AAASによる監督が不可欠であることを意味する。「多様性と包摂性に問題を抱えている施設は、原因となる要素をいくつか持っている可能性が高いですが、彼らにはそれらを特定することができないのです」と彼女は言う。■

(翻訳:古川奈々子)

UK gender-equality scheme spreads across the world Vol. 549 (143-144) | 2017.9.14

Elizabeth Gibney



細胞をつなぐナノチューブ

1999年に報告された、細胞から細く長く伸びるワイヤー状の管。これまで評価されていなかったこの細胞間連絡は、がん細胞や細菌にも利用され、それらが広がるのを助けている可能性が出てきた。

自分はショウジョウバエの精巣のことを隅から隅まで知っていると、ミシガン大学(米国アナーバー)の発生生物学者、山下由起子は思っていた。ところが、この器官について一連の実験を行った彼女は、得られた結果にひどく困惑した。5年前のことだ。

彼女の研究チームはそれまで、ショウジョウバエで精子の供給を維持する仕組みを調べており、この過程で特異的なタンパク質群の生産を担う特定の細胞群を遺伝子操作していた。ところが、遺伝子操作した細胞内で生産された一部のタンパク質が、全く異なる細胞群に「テレポート」したように見えたのだ。

山下は、共に研究していた博士研究員の稲葉真営と、この現象を「謎の輸送(mysterious trafficking)」と呼んだ。彼女らはこの現象が現実のものだと確信したが、どのような仕組みでそうなるのか突き止められなかったため、このプロジェクトをひとまず棚上げした。1年以上経ったある日、山下のところへ稲葉が細胞の画像を何枚か持ってきた。そこには、1個の細胞から別の細胞へと伸びる微小な管が写っていた。これらの微細な構造が、例の謎の輸送を担っているとも考えられた。山下は懐疑的だったが、自分が博士研究員だった12年前に手掛けていたプロジェクトで撮った画像を掘り返してみようと思い立った。する

と案の定、相手の細胞に向かって伸び出た細い突起構造が見つかった。「本当に目を見張りました」と山下は回想する。彼女らは研究結果を2015年に発表し、これらの微細な管(山下らは「微小管依存性ナノチューブ」と名付けた)が精巣細胞同士の正確なコミュニケーションを助けており、一部の隣接細胞にはメッセージを送るがそれ以外の細胞には送らないことを示した¹。「タンパク質が往来しているとは思っていましたが、実際に輸送路があるとは思っていませんでした」と山下は話す。

山下らが見つけたナノチューブは、細胞間の「不可解な管路」のカタログに加えられた。このカタログは徐々に拡張している。哺乳類で見つかったさらに長いチューブは、分子シグナルだけでなく、それよりはるかに大きいウイルス粒子やプリオン、さらには細胞のエネルギー生産構造であるミトコンドリアさえも運ぶとみられている。これらの観察結果は、細胞間に予想外の連絡路があることを示唆していると、ハイデルベルク大学(ドイツ)の神経生物学者で、約20年前の大学院生時代にこの種のチューブに最初に気付いたAmin Rustomは話す。もしこうした予想が正しければ、「医学的応用や生物学のあらゆることが変わってしまうでしょう。生体組織に対する見方が変わってしまうのですから」と彼は言う。

しかし、ノースカロライナ大学チャペルヒル校(米国)の細胞生物学者 Richard Cheney は、教科書を訂正しようという気持ちには至っていない。Cheney はずっとこのテーマを追いかけており、Rustomの博士号取得時の指導教官とも一時期、共同研究をしたことがある。長くて細い細胞突起があちこちに伸び出ていることには疑問の余地がない、と彼は話す。問題は、それらが何をやっているかだ。細胞が互いに突起を伸ばし、接触した際に単純なメッセージを送るのだろうか。それとも、開通させて大規模な輸送を促進しているのだろうか。「これらのチューブが行っているのはおそらく、接触によるシグナル伝達ではないかと考えています。これなら、州間高速道路のような上下車線による物資輸送と違って、分子のコピーを大量に必要としませんから」と彼は話す。

どちらにしても、問題はこれらの微細なチューブの研究が難しいことだ。これらの存在を示すことさえ大変なのだから、実際に何かの機能を果たしていることを示すとなればもっと難しい。山下は、ショウジョウバエで使

える十分に試行された遺伝子操作法と十分に特性解析された遺伝子を用いて、問題の微細なチューブが直接的な接触によってシグナルを伝達していることを示した。しかし、哺乳類細胞で微細なチューブを探す研究者らには、そうした研究資源がない。ペトリ皿に付いた引っかき傷を、細胞が作り出したナノチューブだと勘違いしていると非難された研究者も1人や2人ではない。実際の哺乳類組織から得られた証拠はひどく少ないのだ。

それにもかかわらず、こうしたナノチューブへの関心は近年大きく高まっている。その存在を信じる1人が、大手製薬会社グラクソ・スミスクライン社(GSK;英国スティーブニッジ)のエマージングプラットフォーム部門主任のGeorge Okafoだ。彼は、アルツハイマー病やパーキンソン病、マラリアなどの疾患や、HIVやプリオンによる感染症の治療が非常に難しい理由が、細胞から細胞へ伸びる突起構造の存在によって説明できるのではないかと考えている(「細胞の有線接続」参照)。「従来の多くの治療で標的にされていない特性があります。それは、疾患が細胞から細胞へ広がる仕組みです」。

2016年9月、Okafo は招待者限定の会議を開催し、GSKのスタッフとこの分野の研究者約40人を一堂に集めた(彼は現在、この会議の参加者の何人かと共同研究を行っている)。2017年3月には米国立衛生研究所(NIH;メリーランド州ベセスダ)が、ストレスを受けた細胞か、がん化した細胞で細胞小器官が連絡し合う方法を調べている複数の研究グループに、助成金を申請するよう求めた。この動きは、細胞膜ナノチューブに熱心に取り組んでいる人々を大いに喜ばせた。また、米国細胞生物学会も2017年12月の年次総会でこの話題をテーマにしたセッションを設ける予定である。

細胞の長距離パイプライン

一部の細胞が自らを別の場所へ移動させるために、一時的な足場としてワイヤー状構造を伸ばすことは分かっている。そうした構造が何かもっと複雑なことに関与している可能性について、最初の重要な手掛かりを1999年にもたらしたのが、カリフォルニア大学サンフランシスコ校(米国)の細胞生物学者 Thomas Kornberg だ。彼はハエ幼虫で翅の発生を観察していて、翅芽から、それらの成長

CHIARA ZURZOLO/PASTEUR INSTITUTE

に不可欠なシグナル伝達センターに向かって伸びるたくさんの繊維構造を見つけたのである²。Kornberg は、これらの繊維を記述するのに「サイトネーム(cytoneme;細胞の糸の意)」という言葉を作り出した。彼は、物理的な拡散によって起こると考えられていた細胞同士の「おしゃべり」の一部が、実はサイトネームによって調整されている可能性があると示唆した。この考え方は非常に意外なものだったため、受け入れられるのに時間がかかったが、今では教科書にも載っている。

2004年には2つの研究チームがそれぞれ独自に、さらに革新的な観察結果を報告した。哺乳類細胞に存在するナノチューブ内を、細胞小器官や小胞などの貨物が行き来しているらしいというのだ。その一方の研究チームのRustomは、実験で洗浄手順を忘れ、その後に、培養ラット細胞同士をつなぐ細くてまっすぐな管に気付いた。彼と、指導教官であるハイデルベルク大学のHans-Hermann Gerdesは、細胞を遺伝子操作して蛍光タンパク質を作らせ、細胞から細胞への蛍光分子の移動を調べた。彼らはこの偶然の観察結果をもとに、後にScienceに掲載される論文3を書き上げ、それらの構造を「トンネルナノチューブ

(tunnelling nanotube; TNT)」、貨物が行き交う様子を「ナノチューブハイウエー (nanotubular highway)」と記述した(懐疑派の中には、Gerdesが「ナノチューブ」という言葉を選んだのは、材料科学で話題のカーボンナノチューブの人気に便乗したのだろうと考える人々もいた)。

同じく2004年に、ロンドン大学インペリアルカレッジ(英国)のDaniel Davisのチームが「細胞膜ナノチューブ(membrane nanotube)」のネットワークについて報告した⁴。細胞膜でできた糸状構造が細胞数個分の長さにわたって伸び、異なる種類の免疫細胞をつないでいて、ある細胞が作った脂質が別の細胞の表面に現れたというのだ。この発見は、観察されたことの意味を徹底的に考えようとしたチームの意欲のおかげだとDavisは考えている。「その構造を観察したことが重要なのではありません。何を深く掘り下げて調べようとするかが重要なのです」と彼は話す。彼のチームはその後、内部に小胞やミトコンドリアを含むものと、細菌が周囲を伝って「サーフィン」していくものという、異なる種類のナノチューブを報告した⁵。

一方、他の研究チームからも、ニューロンや上皮細胞、間葉系幹細胞、数種類の免疫細胞、多くのがんで、細胞同士をつなぐナノチューブが報告された。また、さらなる種類も見つかった。2010年にGerdesのチームが、ギャップ結合(細胞接着部位に形成されるチャネル)に終着するナノチューブがあることを報告したのだ。つまり、電気信号を送るニューロンに似た能力を細胞に与え、ペプチドやRNA分子の伝搬も可能にするゲートウエーが存在するということだ。山下は、そうした接続構造がニューロンのシナプスに似ているのは単に概念上のことだけにとどまらないのではないかと考えている。「まず細胞膜の突出構造が進化し、高等生物がそれらの構造を改良し始めて、もっと複雑な機能のためにニューロンを作り出したのかもしれません」と彼女は話す。

こうした細胞の「パイプライン」を研究する研究者の多くは、その進化的起源よりも、ヒトの健康や疾患で果たす役割の方に興味を持っている。疾患への関与を示す最強の証拠は、2015年に、同じくハイデルベルク大学のがん研究者 Frank Winkler が率いるチームからもたらされた。他チームと同様に彼のチームも、当初は細胞の突出構造を研究するつもりではなかった。ヒト神経膠腫の増殖を観察するための系を試験しようとしていたのだ。

神経膠腫由来の細胞を、頭蓋骨に窓を開けたマウスの脳内に注入し、その窓に強化ガラスを歯科用セメントで固定して、注入した細胞の様子をガラス越しに観察するという試験だった。

この試験でWinklerらは、神経膠腫細胞が浸潤の際に 前方へ管状の膜突起を伸ばすことを観察した。さらに詳 しく観察したところ、多くの細管がギャップ結合を介し て腫瘍細胞同士を接続しており、接続し合った細胞は、単 離して孤立した腫瘍細胞だと死んでしまう量の放射線を 照射しても生き残れることが明らかになった⁷。これはど うやら、有害イオンを隣接細胞に分散させるのにギャッ プ結合が役立っているためらしい。接続し合った腫瘍細 胞が放射線照射で死ぬと、場合によっては、それらの細 胞の核が1本の細管へ進入し、やがて、その細管が開け た空間へと伸びて、1個の新たながん細胞が形成される ことがある。こうした「腫瘍細管 (tumour microtube)」 は患者の生検でも見つかり、細管の密度の高さや長さは、 がんの抵抗性の高さや予後不良と相関していた。こうし た細管の発芽や伸張を防げるような薬剤があれば、新た ながん治療法を生み出せるのではないかと Winkler は考 えており、パクリタキセルといった既存の抗がん剤も実 は、腫瘍細管を破壊することで効力を発揮しているので はないかとみている。Winklerのチームはすでに、神経 膠腫の治療薬として腫瘍細管の伸張を妨げる化合物の特 許申請書を提出済みである。

Winklerのこの研究は人々の心を引き付けた。「影響力の大きい論文でした。これ以前にはまだ、こうした細管形成現象が果たして生体条件下で起こるものなのか疑問視する人々がいたのです」とOkafoは振り返る。ただし、Winklerの研究結果が他のシナリオにも当てはまるかどうかは不明だ。さまざまな種類の脳細胞が、成長したり増殖したりする際に細胞突起を伸ばすことが分かっている。Winklerのチームが報告した腫瘍細管は、Gerdesが最初に報告したトンネルナノチューブよりもずっと長く、また、これまで報告された大半のトンネルナノチューブと違って、微小管(細胞内成分をあちこち移動させる繊維構造)を含んでいる。しかしWinklerは、トンネルナノチューブ様の構造が幅広い役割を持つことを示す証拠が、自らの研究から得られると考えている。こうした構造は、培養条件下では完全なサイズに達しないのではな

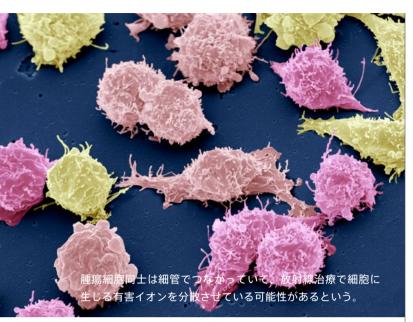
いかと彼は考えており、実際に彼が観察したナノチューブも長さや太さにかなり幅がある。Winklerは、2013年に死去したGerdesと自身の研究について議論したときのことを覚えている。「『ナノチューブの研究者たちは、この研究の成果を待っているよ』と彼は言ってくれました。その言葉はまさに、我々が成果を出せると彼が思っていてくれたことの証しでした」。

細胞膜ナノチューブは他の分野でも関心を集めている。ラトガーズ大学医学系大学院(米国ニュージャージー州ニューアーク)でHIVを研究するEliseo Eugeninは、HIV感染細胞が未感染細胞へ、ウイルスの詰まったナノチューブを多数伸ばすことを示唆している。新たに感染した患者で見られるHIVの急速な増殖が、体液の循環や1対1の細胞接触といった非効率的な仕組みに頼っているとは思われないからだ。「計算ではうまくいかないのです」と彼は話す。他の研究者がナノチューブの存在を信じようとしないのは、細胞同士が遺伝情報を含む物質や成分を絶えず交換しているという考え方を受け入れられないからだと彼は考えている。「細胞の定義が崩壊してしまうから、人々はこれらのナノチューブの存在を信じないのです。細胞の定義を変える必要が出てきますからね」とEugeninは話す。

戦いは続く

細胞の定義が危うくなるのだから、ナノチューブに対する懐疑的な見方が依然として強いのも無理はない。ミネソタ大学(米国ミネアポリス)のがん研究者 Emil Louは、ヒトがんのナノチューブを探し出して特徴を明らかにするための研究助成金を申請したが、1人の審査官がナノチューブの存在を信じていなかったために取り合ってもらえなかったと話す。

また、ナノチューブが存在するのはペトリ皿の中の特別な世界だけだと言う研究者もいる。オックスフォード大学(英国)の免疫学者 Michael Dustin は、ペトリ皿内の細胞が、生体内の密な組織では決して生じないような構造を作るのを見たことがあると話す。例えば、抗体を産生できる状態になったペトリ皿内の白血球は、顕微鏡で見ると「きれいに対称な」ドーナツ状のパターンを作り出すが、これは生体内で見られる無秩序で非対称なパターンとは大きく異なっている。



SPL-STEVE GSCHMEISSNER./BRAND X PICTURES/GETTY

さらに、機構についての粗探しもある。一部のナノチューブ研究者は、管の両端が開放状態で積荷が出入りすると考えている。しかし、それでは細胞質が混ざって細胞の融合が起こってしまうだろうと、ハワード・ヒューズ医学研究所ジャネリア研究キャンパス(米国バージニア州アシュバーン)の細胞生物学者 Jennifer Lippincott-Schwartz は話す。「連結していると考える人々は、何人かの生物物理学者と話し合ってみる必要があります」と彼女は言う。両端が開放状態なのではなく、細胞膜ナノチューブが突き出し、受容側の細胞も突起を伸ばして相手のチューブの中身を取り込める最小限の接触を生じているのではないかと彼女は考えている。

細胞膜ナノチューブの末端に関する見解の不一致が、この研究分野における厳密性の欠如の一因になっている可能性がある。パスツール研究所(フランス・パリ)の細胞生物学者 Chiara Zurzoloは、プリオンなどの神経変性タンパク質がナノチューブを通って移動することをすでに明らかにしている。彼女によれば、研究論文の多くが、例えばチューブの末端が閉じているのか開いているのか、また、そのチューブによって小胞などの成分の移動が可能になっているかどうかを明らかにしようとしていないのだという。チューブの種類は急激に増えていて、付けられる名称もさまざまであり、そのため首尾一貫した議論が難しくなっている。「これらの突出構造の呼び方

を厳密に定める必要があります。現時点ではひどく混乱 しているのです | と Zurzolo は話す。

しかし、生きている細胞の明瞭な画像を得ることが、意味論に対する切り札になるだろうと、カリフォルニア大学アーバイン校(米国)の細胞生物学者 Ian Smith は話す。「この分野で本当に必要なのは、ナノチューブ過程の直接的な可視化です」と彼は言う。大半の顕微鏡技術では、たとえ培養細胞であっても、活動中のこれらの構造を明瞭に捉えることはできない。 Smith は現在、光の面をモニターして 3D 画像を構築する格子光シート顕微鏡®を使って、細胞膜ナノチューブを可視化する手法を開発中である。この手法で、細胞から細胞へ物質が運ばれる過程を最初から最後まで捉えたいと彼は考えている。 Smith は、自分の研究者としてのキャリアを危険にさらしていることを認めている。最近、1人の同僚から、この研究領域は「異端的な」ものだと忠告された。しかし彼は、これをリスクではなくチャレンジだと捉えている。

Louは現在、細胞膜ナノチューブに対する懐疑的な風潮が変わりつつあることを心強く思っている。最初の頃、この構造は人工的な産物もしくは光学的な錯覚だと言われたことを彼は思い起こす。「やがてそれが徐々に、『ペトリ皿でナノチューブができるからといって、生物学の全てに関わってくるわけではない』となり、次に『おそらくナノチューブを誤認しているか、あるいは特性評価を誤っている可能性がある』となりました」。彼はこうした風向きの変化をうれしく思っている。「細胞膜ナノチューブを治療の標的として真剣に考えるべきだと思います。こんなこと、5年前には口に出せませんでしたよ」。

(翻訳:船田晶子)

Lines of communication

Vol. 549 (322-324) | 2017.9.21

Monya Baker

(米国カリフォルニア州サンフランシスコ在住の Nature のライター)

- Inaba, M., Buszczack, M. & Yamashita, Y. M. Nature 523, 329–332 (2015).
- 2. Ramírez-Weber, F. A. & Kornberg, T. B. Cell 97, 599-607 (1999).
- Rustom, A., Saffrich, R., Markovic, I., Walther, P. & Gerdes, H.-H. Science 303, 1007–1010 (2004).
- Önfelt, B., Nedvetzki, S., Yanagi, K. & Davis, D. M. J. Immunol. 173, 1511–1513 (2004).
- 5. Önfelt, B. et al. J. Immunol. 177, 8476-8483 (2006).
- Wang, X., Veruki, M. L., Bukoreshtliev, N. V., Hartveit, E. & Gerdes, H.-H. Proc. Natl Acad. Sci. USA 107, 17194–17199 (2010).
- 7. Osswald, M. et al. Nature 528, 93-98 (2015).
- 8. Planchon, T. A. et al. Nature Methods 8, 417-423 (2011).

FANTOM5データを誰でも活用できる形に

理化学研究所主宰の哺乳類ゲノムの国際研究コンソーシアム、FANTOM。現在の第5期FANTOM5では、500種類以上の細胞(臓器由来含む)について、ゲノムから転写されたRNAが網羅的に測定・解析された。FANTOM5データの多くは既に公開済みだが、データ取得プロセスや試料の品質、データ処理などを詳しく記述した報告は、今回のScientific Dataが初めてだ。同時に、FANTOM5などの遺伝子発現データを簡単に検索・閲覧できるウェブツール「RefEx」に関する論文も同誌に報告。公開データの活用を促すこれらの研究に尽力した4人のデータサイエンティストに話を伺った。

FANTOMは、日本の代表的な国際研究コンソーシアムの1つです。その名付け親は坊農さんとお聞きしました。

坊農: FANTOMの発足は2000年にさかのぼりますが、当初の目標は、「マウスcDNA(遺伝子)の機能アノテーション」でした。そこで、その英語表記からアルファベットを抜き出し、覚えやすそうな名前、FANTOM(ファントム)を考えつきました。このコンソーシアムは、主宰の林崎良英博士の下で、現在の第5期まで継続し、発展してきています。途中で対象がマウス(mouse)ゲノムから哺乳類(mammalian)ゲノムに変更されましたが、幸い、名称につく「M」の文字は変えずに済みました。

アノテーションとはどういう意味ですか?

坊農:アノテーションは「注釈付けする」という意味です。ある生物のゲノム配列が解読されても、長い配列のどこにどのような遺伝子が存在し、それがどのように転写されて遺伝子発現が起こるのか、といったことは即座には分かりません。それを明らかにすることを、ゲノムの機能アノテーションといいます。実際、ヒトやマウスのゲノム配列が解読されて15年以上たちますが、ゲノムの機能の全容はまだ十分解明されてはいないのです。

ゲノムの機能を明らかにする方法の1つに、ゲノム DNAから転写されて生じるRNAを調べる方法があります。細胞に含まれる全RNA(トランスクリプトーム)を抽出し、その配列や量を明らかにするのです。それをさらに詳細に解析すると、遺伝子の発現量、転写の調節の

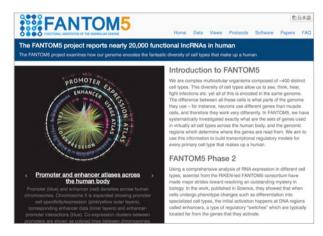




図1 FANTOM5のホームページ(上)とRefExの画面(下)。

RefExを使って得た研究成果を発表する際には、RefExの論文⁸を引用文献として記載しよう。研究リソースのデータベースを整備した科学者たちの評価につながる。









がかじ ひでや 川路 英哉 (左)

理化学研究所

予防医療・診断技術開発プログラム コーディネーター 情報基盤センター 予防医療・ゲノミクス応用開発ユニット ユニットリーダー / 博士(工学)

かすかわ たけ や **柏川 雄也** (中央左)

理化学研究所 ライフサイエンス技術基盤研究センター 機能性ゲノム解析部門 大容量データ管理技術開発ユニット ユニットリーダー / 博士 (情報科学)

ばうのう ひでまさ 坊農 秀雅 (中央右)

ライフサイエンス統合データベースセンター (DBCLS) 特任准教授 / 博士 (理学)

小野 浩雅 (右)

ライフサイエンス統合データベースセンター (DBCLS) 特任助教 / 博士 (生物資源科学)

AUTHOR PROFILE

仕組みなど、いろいろなことが明らかになってくるのです。FANTOMはこれまで一貫して、トランスクリプトーム解析を軸に進められてきました。

では、最新のFANTOM5の研究内容について、第5期の 中心メンバーの川路さんと粕川さんにお聞きします。

川路: FANTOM5でも、細胞の全RNAを解析しました。 今期の特徴の1つは、この解析を、体中のさまざまな細胞や臓器に対して行った点です。ヒトとマウスが中心ですが、500種以上に上ります。

過去に、がん細胞株などを対象にした解析は数多く行われてきましたが、今回は、正常な細胞(初代培養細胞、組織片)を大規模にカバーした点に特徴があります。また、規模は小さくなりますが、ラット、イヌ、マカクザル、ニワトリを対象にした解析も行いました。

もう1つの特徴は、全RNAの解析に、理研が開発した CAGE法を用いたことです。これは、転写の開始点を一 塩基解像度で測定できる方法で、得られた開始点の情報 を基に、プロモーターを18万個、エンハンサーを6万 5000個、ヒトゲノム中に同定できました。複雑な遺伝 子発現の制御の一端を示すデータです。

FANTOM5の研究成果は既に論文発表されていますね。

粕川: はい。2014年に*Nature* に発表したプロモーターやエンハンサーに関する論文^{1,9}を皮切りに、50 報以上の関連論文が報告されています。最近は、ノンコーディングRNA²やマイクロRNA³に関する論文も出ました。FANTOM5 には、共同研究者を含め、20カ国から500人が参加しており、関連論文はまだ増えると思います。

Scientific Data の記事としてデータを報告

今回、FANTOM5のデータに関する報告をされました。

川路: FANTOM5の膨大な研究データを、他の人々にも活用してもらいたいと考えていました。哺乳類の細胞多様性と遺伝子制御に関するデータは、生命科学研究の基盤になりますので。

そんな折、データの出版に焦点を当てたScientific Data や Data in Brief といったデータ・ジャーナルが創刊されました。データ取得の背景、データの品質や内容などの詳細に関する報告は、そのデータが自分の期待と合致するかを知りたい潜在的な利用者にとって有用である、という背景からだと思います。そこで、Scientific Dataの記事(Data Descriptor)として、FANTOM5データの全

体像や詳細を報告することにしたのです^{4,5}。データの多くは、既に公共データベースに登録・公開されていましたが、データが利用される機会をもっと広げたい、という思いがありました。

いくつかに分けて報告されていますね。

粕川:はい。データ取得の方法は対象とするRNAの種類によって異なりますし(例えばノンコーディングRNAならばCAGE法とRNA-seq法など)、最適なデータ処理プロセスも対象生物により異なります。そこで、大まかなグループ分けをして、別々のData Descriptorとして報告しました。

川路:まずはヒトとマウスのCAGEデータについて報告しましたが、今後、ラットとイヌ、マカクザルのデータも順次報告していきます。

Nature Research のウェブサイト*1で、関連記事が FANTOM5 Collection として特集されています。

川路: 冒頭には、Scientific Dataに掲載されたComment 記事へのリンクがあり、ここでFANTOM5データの概要を解説しました 6 。また、Natureや関連誌に掲載された論文も集められ、FANTOM5の成果が一望できます。

データ更新に関する Data Descriptor ⁷も含まれていますね。

粕川:RNA配列のゲノム上の位置は、ヒトゲノムの参照配列に対応させて割り出します。ところが、参照配列は何年かごとに更新され、既に、FANTOM5で使用したものより新しいバージョンが登場しています。そこで我々は、データ公開に当たり、最新バージョンを使用してFANTOM5データの解析をやり直し、再処理済みのデータとしたのです。最新のデータでなければ、使用されなくなりますからね。

このデータ再解析の仕方をData Descriptorで説明しました。それは1つの解析プログラムを走らせれば済むという単純な作業ではなく、解析結果の妥当性を評価し、評価に基づいてデータの扱いを変更するなど、多くの判断が求められる作業でした。このような再解析や更新作業は、データの利便性を維持する上で必須であるにもかかわらず、科学的発見でないとして論文発表に至らないケースが多々あります。今回このような形でこの成果も

発表できたのはとてもうれしいですね。

RefEx からも FANTOM5 のデータが閲覧できる

坊農さんと小野さんは Scientific Data の Article の記事カテゴリに報告されていますね。

坊農:私と小野さんは現在、DBCLSに所属しており、研 究者が使いやすいウェブツールを作り、データ共有化や 再利用促進に資するのがミッションの1つです。そこで、 FANTOM5のデータを含む、遺伝子発現解析の基準とな るデータを閲覧・検索することができるシンプルなビュー ワー「RefEx | を作りました。FANTOM5のデータが広 範囲の生物学者に有用であることや、データを利用しや すくすることの意義などをこの記事で説明しています。 小野:FANTOM5のデータは、理研のデータベースから も閲覧可能ですが、そこでは、転写調節機構の解析に主 眼が置かれています。従って、詳細な転写開始単位ごと の検索画面が用意され、RNAを定量したデータは「転写 開始活性」として表示されています。一方、私たちは、転 写調節解析を専門としない一般的な生物学者でもデータ を活用できることを目指しました。そのため、FANTOM5 データを再解析し、得られた転写開始単位ごとの詳細な データを遺伝子単位にまとめて、いわゆる「遺伝子発現 量」として検索できるようにしてあります。

RefExは2012年ごろから公開されていますね。

坊農:はい。RefExはもともと40の健康な臓器別の遺伝子発現を比較できるウェブツールとして出発し、小野さんと私が中心になって充実化を進めてきました。現在は、従来の40臓器別分類データに加え、FAMTOM5専用ビューワーを追加する形で表示しています。

小野:遺伝子発現データは、測定する試料の種類や状態、 計測方法の影響を大きく受けるので、信頼できるデータ の基準のようなものが欲しいと学生の頃から思っていま した。ですから、複数の手法で測定したデータが一覧で きるRefExの作成には、大いに意義を感じています。

データ共有の促進に Scientific Data が果たす役割

Scientific Dataの目標の1つは「データ再利用の促進」です。同誌はどのように活用できるとお考えですか。

粕川:私はゲノム分野の研究者として、常日頃から他の

研究コンソーシアムなどのデータを使用しています。今の時代、そうしないと研究になりません。そのようなときに、データの説明や品質などを確認する必要がありますから、Scientific Dataに説明があるのは大助かりです。これまでは、論文のsupplementとして記載されていることが多かったのですが、説明が不十分で分かりにくく、データが複数の論文に分散していることさえあります。

坊農: いわゆる一般的な実験研究者にとっても、自分の研究に公共データを利用することにはメリットがあるでしょう。例えば、無駄な実験をしないで済むといったような。ですから、彼らにとっても、データが分かりやすく解説されていることは有用だと思います。

一般の実験研究者は、遺伝子発現データを具体的にどのように利用できるでしょうか。

川路:山中伸弥先生は、細胞の初期化因子候補を絞り込む際にFANTOMのデータも活用された、と伺ったことがあります。

小野:そうですね。まず考えられるのは、候補遺伝子の 絞り込みでしょう。例えば、がん治療の標的となる遺伝 子の候補を数十個得ていた研究者が、RefExを用いて正 常組織での発現量が非常に低い遺伝子を検索し、追加実 験の対象を効率的に絞り込むことができたといった例が あります。

坊農:自分の出したデータの再現性の検証にも使えますよね。自分たちの研究結果を公共データを用いて再解析し、同じ結果が得られることを示す、という方法です。このような再解析を行いたい実験生物学者は大勢いると思います。ただ、多少のデータ解析技術を学ぶ必要はあるでしょう。そのための講習会を私たちも開いています。

データを再利用するときの注意は?

小野: オリジナルデータがどのような条件で得られたものか、そして、適切な品質の実験で得られているかを確認することが大切でしょう。

また、データを再解析してRefExなどで提供する側としては、ビューワー内の情報をたどれるようにしておくことが重要だと思っています。データの信頼性は再解析者側でも確認していますが、本来的にはオリジナルデータに依存するからです。そういう意味で、Scientific Dataの

役割は重要です。なおRefExでは、私たちがオリジナル データをどう処理したかも、もちろん明示してあります。

では、データの生成者は、Scientific Dataへの報告を通じて何を期待しますか?

川路:苦労して取得したデータなのでぜひ広く活用してほしいと考えたとき、データを中心とした報告ができる場がある。これは、とても大きなメリットだと思います。 粕川:データベースの更新が研究者としての評価の対象にならないのは、1つには、データの引用を評価するシステムができていないからです。今回のScientific Dataへの報告がきっかけで、評価につながるシステムが形成されることを願ってやみません。

データ共有や再利用が日本でも盛んになるのですね。

坊農: データの共有を促進することが世界的に重要視されている現代、日本でもその動きが急速に加速していると感じます。日本は、データ解析者の「バイオハッカソン」*2を主宰してきました。データのFAIR原則*3は、このバイオハッカソンから生まれたものです。

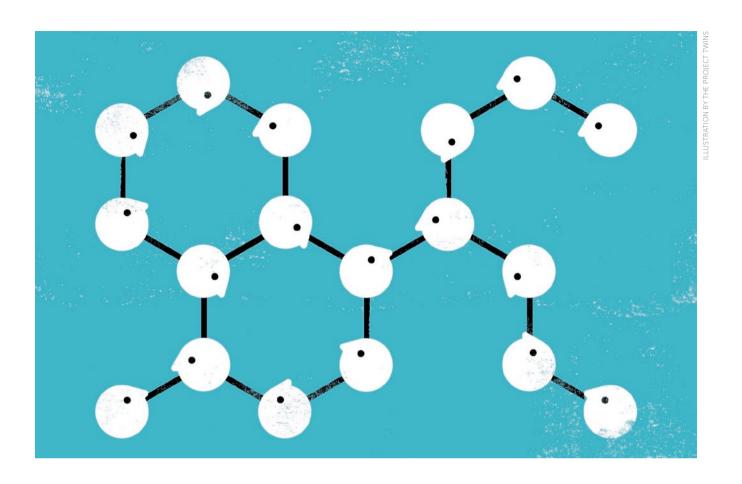
FANTOMプロジェクトからも今回のようなデータの報告があり、データ共有が世界でも日本でもますます盛んになっていくことを期待しています。

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 Collection: The FANTOM5 project (nature.com/collections/fantom5)
- *2 バイオインフォマティクスに関連する技術開発を合宿形式で行う会議。科学技術振興機構 (JST) と DBCLS が2008 年より主催。
- *3 オープンサイエンスやデータ共有において重要と提唱されている Findable (見つけられる)、Accessible (アクセスできる)、Interoperable (相互運用可能)、Reusable (再利用できる) という 4 つの原則。
- 1. Forrest, A. R. et al. Nature 507, 462-470 (2014).
- 2. Hon, C. C. et al. Nature 543, 199-204 (2017).
- 3. de Rie, D. et al. Nature Biotechnology 35, 872-878 (2017).
- 4. Noguchi, S. et al Scientific Data 4, 170112 (2017).
- 5. Bertin, N. et al. Scienific Data 4, 170147 (2017).
- 6. Kawaji, H. et al. Scientific Data 4, 170113 (2017).
- 7. Abugessaisa, I. et al. Scientific Data 4, 170107 (2017).
- Ono, H. et al. Scientific Data 4, 170105 (2017).
 Andersson, R. et al. Nature 507, 455–461 (2014).

27



科学者のためのメッセージングアプリ活用法

人気のビジネス用メッセージングアプリ「Slack」は研究室でどのように活用できるだろう。

マサチューセッツ工科大学(MIT)と ハーバード大学が共同で運営するブロード研究所(米国ケンブリッジ)に所属する遺伝学者のDaniel MacArthurが研究室に着いて最初にするのは、ビジネス用メッセージングアプリ「Slack」を立ち上げることだ。彼はSlackで、研究室の23人の科学者がさまざまなチャンネルに投稿した数百件のメッセージやファイルにざっと目を通す。プロジェクトの進捗状況の報告もあれば、 助けを求めるメッセージもある。2014年4月以来、彼の研究室のメンバーはSlackに40万件以上のメッセージを投稿しているので、1日当たり500通近く投稿している計算になる。Slackの導入により、MacArthurの研究室が論文やプロジェクトについてやりとりする際に用いていた方法の多くが不要になった。その代表が電子メールだ。

MacArthurは、「メールは本当にひ どいツールで、グループ内のやりとり に使おうとすると悲惨なことになります」と言う。彼の受信箱には、業者からの広告や、管理部門からの通知や、あれこれの依頼のメールがごちゃ混ぜに入っていて、未読分が1万7500通もある。これに対して、Slackに投稿されるメッセージは絞り込まれている。全ての投稿が研究チームのメンバーから来ているので、SN比(信号対雑音比)が高いのだ。MacArthurは、大抵の場合、その日に投稿された全ての

メッセージを読んでいる。「情報が最新 であるよう、これまで以上に心掛けて います」と彼は言う。

Slack は2013年8月に公開された ばかりだが、今や世界中に300万人 以上のアクティブユーザーがいて、報 道機関や技術系企業では絶大な人気を 誇っている(日本語版提供が2017年 11月17日より始まった)。[21世紀 のチームコミュニケーション | を謳う Slackは、グループがファイルやデー タ、ニュースやジョークを共有し、そ の仕事を広く追跡できるようにするた めのプラットフォームだ。基本的な機 能は無料プランでも利用できるが、直 近1万件以上のメッセージを保存して おくには有料プランに加入する必要が ある。MacArthurの研究室がそうして いるように、ユーザーは自分たちの招 待専用ページを設定し、検索可能なパ ブリックチャンネルやプライベートチャ ンネルに会話をまとめることができる。 MacArthurの研究室の遺伝学者でポ スドクのKonrad Karczewskiは、「思 い付いたことはその場で投稿するよう にしています。ネットワークを経由し ていますが、対面で会話をしているの と同じ感覚です」と言う。

この感覚は、メンバーの仕事場が分散しているチームや交代制で仕事をしているチームには特に貴重なものかもしれない。IMS研究所(フランス・ボルドー)のコンピューター技術者 Guillaume Delbergue は、自宅やボルドーの外でも仕事をすることもあるという。研究室にはカナダ在住のメンバーもいるが、「MatterMost」という Slackに似たメッセージングツールで、常に緊密にやりとりできている。「チャットツールの共有により、人と人がつながりやすくなります」と彼は言う。

MacArthurによると、Slackのよう なメッセージングアプリはいくつかあり、 Slackでなければ果たせない機能という ものは特にないという。MatterMostの 他に、アトラシアン社 (オーストラリ ア・シドニー) の「HipChat」や、よ り古いものでは「Googleチャット」(現 Googleハングアウト) などがある。し かし、多くの研究室はSlackを気に入っ ている。研究者たちは、シンプルで多目 的に使えるユーザーインターフェースと、 「ボット」を組み込める点をその理由に 挙げる。ボットとは、外部の情報をプ ラットフォームにインポートしたり、特 定のコマンドが入力されると他のソフト ウェアを立ち上げたりする自動スクリプ ト (プラグインとも呼ばれる) のことだ。 以下では、研究室でのSlack活用事

以下では、研究室でのSlack活用事 例を8つ紹介しよう。

論文に磨きをかける

MacArthurらは、約6万人のエキソー ムの塩基配列データを収集したデータ ベースExACに関する論文をNature で発表している (M. Lek et al. Nature 536, 285-291;2016)。この論文を準 備する際にも Slack が大いに役に立っ た。彼らは執筆中の原稿のための専用 チャンネルを設置し、グループの全員 が本文と図表の作成に参加できるよう にした。例えばグラフを作成する際に は、Slackに投稿された原案に対して、 他のメンバーがグラフの形式や説明文 の文章、統計的なアプローチについて、 微調整を提案するコメントを投稿する と、コメントを反映したグラフが再投 稿される、というやりとりが、大体いつ も1時間に5~10回ほど繰り返された。 MacArthurによると、最終的に、論文 専用チャンネルだけで約1万件のメッ セージが投稿されたという。それでも、 週1回のミーティングで変更点を話し合いながら進めるよりも、論文の仕上がりは早かった。「Slackは、今回の論文のように非常に複雑で微妙な議論になることが多い科学的トピックについて、驚くほど迅速に合意を形成できるようにしてくれます」と彼は言う。

学会に参加する

イリノイ大学アーバナ・シャンペーン校 (米国) の原子核工学者 Clair Sullivan の研究室では、9人の大学院生と1人の ポスドク、数人の学部生に数人の旧在 籍者を含む計28人が、Slackを利用し ている。Slackは7つのチャンネルに分 かれていて、研究室の2つの主要なプ ロジェクト用のチャンネルが1つずつ ある他、研究室の GitHubファイルリ ポジトリに関するプロジェクトや研究 室の実務全般用のチャンネル、ジョー クやピザの半額情報などを投稿できる 「何でも」チャンネル、研究室のラン ニングチームのチャンネル、学会用の チャンネルがある。学会用チャンネル は、学会に参加中のメンバーが他のメ ンバーの邪魔にならないように、口頭 発表やポスター発表、交流会について 話し合ったり、学会に関心のあるメン バーに最新情報を教えたりするための 場所だ。「それに、飛行機で高度1万m の空を飛んでいるときでも、口頭発表 に使う図を受け取れます」とSullivan。

実験を監視する

合成生物学企業 Ginkgo Bioworks (米国マサチューセッツ州ボストン)では、100人以上の従業員が全員 Slackを使っている。ソフトウェア技術者のDan Cahoonによると、そのほとんどが「リアルタイムのメッセージングとリアルタイムのアップデート」のため

だという。装置の稼働状況の監視にも Slackを利用している。これには、特定 のメールアドレスにメッセージが届く とSlackの特定のチャンネルに投稿を 行う、専用のプラグインを使う。同社 のワークフローの中核を担う液体分注 ロボットには、ジョブステータスが変 わるときにメールを送る機能が備わっ ているため、特別なプログラミングは 必要ない。そのメッセージの宛先に所 定のアドレスを入力するだけで、Slack を通じて作業を追跡できるようになる。 こうした単純な統合が非常に大きな力 を発揮する、とCahoonは言う。「ロ ボットはメッセージを送れるのですか ら、間をうまくつないでやれば、彼ら が何をしているのか人間がいちいち解 釈して文章を書く必要はないのです」。

カスタムプラグインの作成

Slackはさまざまな既成のプラグインを 提供しているが(slack.com/app)、研 究者が独自にプラグインを作成するこ ともできる(詳細なチュートリアルは go.nature.com/2htqpgx参照)。例え ば、Ginkgo Bioworks社の開発者は、 IDカードを机に置き忘れて外出してし まった社員を助けるために、カードキー で開閉するオフィスのドアを制御するカ スタムボットを作った。「Slackを立ち 上げて、ボットに『東27ドア開錠、正 面ドア』とメッセージを送れば、カード キーを使ったときと同じようにドアが1 分間だけ開きます」とCahoon。

同僚にお礼をする

ペンシルベニア大学ペレルマン医学大学院(米国フィラデルフィア)の計算生物学者 Casey Greene の研究チームでは、自分を助けてくれた同僚にBonuslyというプラグイン (go.nature.

com/2h0ljip)を使ってポイントを贈り、謝意を示している。例えば、研究室のあるメンバーが特定のチャンネルに質問を投稿し、別のメンバーがそれに答えてくれたとしよう。質問者はSlackに「/give[ポイント数][ユーザー名][理由][#ハッシュタグ]」と入力して相手にポイントを贈り、お礼をすることができる。同僚にインフルエンザの予防接種を勧めた(#集団免疫)ことでポイントをもらったメンバーもいる、とGreene。Bonuslyのポイントは、ギフトカードなどのアイテムと交換できる。Greeneは、ポイントを使って研究室のメンバーに昼食をおごっている。

研究室全体の To Do リストを作成する

Slackのプラグインを利用して、研究室 のチャンネルごとやユーザーごとにTo Doリストを管理することもできる (go. nature.com/2hifxps)。脳画像処理ソ フトウェア会社 Vidrio Technologies (米国バージニア州アッシュバーン)の首 席ソフトウェア開発者 Nathan Clack は、Slackのリマインダーを使っている。 [/remind me to check the incubator at 4pm (午後4時にインキュベーターを 確認)」と入力しておけば、午後4時に Slackから自分にリマインダーメッセー ジが届く。[/remind @jeff to check the incubator at 4pm (午後4時に なったらジェフはインキュベーターを確 認)」などと入力すれば、チームの他の メンバーやチャンネル全体にリマイン ダーが送られる。一定の時間が経過し たら特定の投稿を見直すように指示す ることもできる。「本当に便利です。と ても気に入っています」とClackは言う。

新規メンバーにブリーフィングを行う

ハーバード大学医学系大学院(米国マ

サチューセッツ州ボストン)のGeorge Churchの研究室でゲノムエンジニア リングとバイオインフォマティクス を研究している博士課程学生のGleb Kuznetsovは、Slackのチャンネルは検 索することができるので、研究室に新 メンバーが加入したときや、他のプロ ジェクトに従事しているメンバーが特 定の研究に興味を持ったときに、研究 の概要を説明するのが容易になると言 う。彼らをチャンネルに招待して、こ れまでの投稿を読ませるだけでいいか らだ。過去のメールの中から必要なも のを探したり、同僚に重要なメッセー ジスレッドを転送してもらったりする よりずっと楽だとKuznetsovは言う。

ガス抜きをする

Giphyというウェブサイトの中から特定 のキーワードに合うGIFアニメを探して くれるプラグインから、登録されている 絵文字やカスタマイズできる絵文字の 詰め合わせ (go.nature.com/2hipfpi) まで、多くの研究室が遊び用のチャンネ ルを設定している。Ginkgo Bioworks 社には、Youtubeに投稿されたPaul Rudd のスキットばかりを集めたチャン ネルがある。「私たちは『お笑い専用チャ ンネル』と呼んでいます | とCahoon。 MacArthurの研究室には、「最高に怖 い」クモの写真を動画にしたものを集 めたチャンネルがある。MacArthurは、 「このチャンネルがある理由は正直よく 分かりませんが、これを見るたびに、なぜ だかうれしくて仕方がないのです」。

(翻訳:三枝小夜子)

How scientists use Slack Vol. 541 (123–124) | 2017.1.5 Jeffrey M. Perkel

次世代の細胞運命を 決める記憶

細胞生物学

娘細胞が増殖するか静止状態になるかは、母細胞から受け継いだ2つの分子で決まることが、 生細胞イメージングで明らかになった。今回の 知見によって、新しく生じた娘細胞の振る舞い が、その母細胞の状態によって決められる仕組 みについての洞察がもたらされた。

細胞説の基本原理は、「全ての細胞は既存の細胞から生 じる」というものである。精子と卵以外の全ての細胞は、 細胞分裂により2つの新しい細胞(娘細胞という)にな る際、娘細胞に自身のゲノムのコピーを渡す。そのため 娘細胞は、分裂以前の母細胞のゲノムと本質的に同一の ゲノムを受け継いでいる。その細胞自身が細胞分裂する 際には自身のゲノムを次の世代の2つの娘細胞に伝える。 しかし、母細胞から受け継ぐのはゲノムだけではない。 タンパク質やRNA、その他の生化学的な産物や標識の 形で、さまざまな「記憶」も受け継いでいる可能性があ る。だが、これらの分子記憶を特定し、さらにそれらが 細胞の振る舞いにどのように影響を及ぼすかを理解する ことは、長い間難しかった。このほど、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Hee Won Yangら¹は、母細胞が獲得した分子記憶が、娘細胞が増 殖するか可逆的な休止状態 (静止状態として知られる) に入るかを決定する際に影響を及ぼす仕組みを明らかに し、Nature 2017年9月21日号404ページに報告した。 細胞の増殖は、個体の発生にも、組織の維持にも欠か

せない。細胞が増殖シグナルに応答すると、増殖の最初の段階(G1期として知られる)に進み、その後DNA合成を開始する(S期)。そして母細胞は、第2の増殖期(G2期)を経て有糸分裂と呼ばれる過程に入ると、内容物を2つの娘細胞に分配する。しかし、全ての細胞がこれらの過程を迅速に通過するわけではなく、S期の前に細胞周期から一時的に脱出して静止状態に入る細胞もある²。

では細胞は、増殖するか静止状態になるかをどのように決定しているのだろうか? 1970年代のある研究で、この決定がなされるのはG1期の間、つまり細胞がDNA合成を行うよう運命拘束される前であることが示唆された 3 。このモデルに従うと、それぞれの細胞はまっさらな状態であって、細胞周期に入るかどうかは、曝露されるシグナル伝達分子に基づいて娘細胞が自立的に決定できる、ということになる。しかし、2013年にこの考えに異議が唱えられた。一部の細胞は、S期に迅速に進入する傾向を備えていることが明らかになったのだ 4 。こうした細胞では、細胞周期に入るという決定が、母細胞のG2期の経験の影響を受けてなされていた。だが、母細胞の記憶が娘細胞に伝達される仕組みは、正確には解明されていなかった。

Yangらは、異なる組み合わせの増殖シグナルやDNA 損傷シグナルで母細胞を刺激した後、それらを除去して から、娘細胞の増殖-静止状態を生細胞イメージングに より追跡した。その結果、新しく生じた娘細胞は、母細 胞が経験したシグナル伝達の履歴を「記憶している」こ とが分かった。具体的には、増殖シグナルに曝露された 母細胞から生じた娘細胞は、サイクリンD1(G1期から S期への進行を促進するタンパク質5)の発現が高かった。 対照的に、DNA損傷シグナルに曝露された母細胞から 生じた娘細胞は、p21タンパク質(G1期進行の強力な阻 害因子⁶) の発現が高かった。実際に、これらの2つの因 子のバランスから、細胞が増殖するか静止状態になるか をよく予測できた。分子レベルでは、サイクリンD1と p21は競合してRbタンパク質(がん抑制遺伝子の転写 産物で、細胞がS期に進入するかどうかを決定するスイッ チとして機能する)のリン酸化を制御する。

しかし、p21タンパク質やサイクリンD1タンパク質の寿命は短いため、これらの因子が「細胞の記憶の基盤」として娘細胞に受け継がれるとは考えにくい。そこで

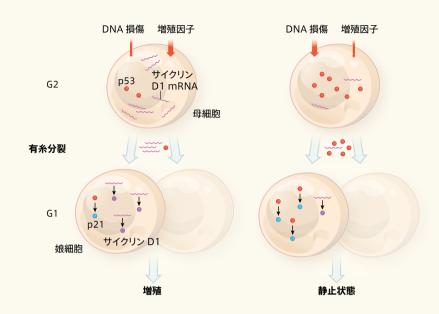


図 1 細胞の記憶を作り出す

細胞分裂は G2 期と呼ばれる増殖期を経て進行 し、続いて有糸分裂が起こる。新たに生じた娘 細胞は、次の増殖期(G1期)に移行し、増殖 するか静止状態になるかの運命が拘束される。 母細胞に増殖因子を添加すると、細胞内にサイ クリン D1 mRNA が蓄積する。一方、母細胞 に DNA 損傷が起こると p53 タンパク質が活性 化する。赤色の矢印の太さは、母細胞が曝露さ れた DNA 損傷の程度や添加した増殖因子の量 を示す。Yang ら 1 は、母細胞のサイクリン D1 mRNAとp53が有糸分裂を経て娘細胞まで持 続し、その後サイクリン D1 mRNA はタンパク 質に翻訳され、p53 は p21 タンパク質の産生 を促進することを報告した。また、娘細胞が増 殖するか静止状態になるかが、p21/サイクリン D1 比によって正確に予測できることも示された。

Yangらは、細胞には、母細胞のG2期から有糸分裂期を経て娘細胞のG1期まで持続する、より持続性の高い形の記憶が必要であると考えた。サイクリンD1をコードするメッセンジャーRNA(mRNA)分子は、そのタンパク質産物よりも寿命が長い。p21の活性化因子であるストレス応答性タンパク質のp53も同様に、DNA損傷によって活性化して安定化する。p53は、活性型になると、不活性型よりも約10倍長く存続できるとされる。

だが、活性型p53やサイクリンD1 mRNAが母細胞から娘細胞に伝達される際に、それらを直接視覚化することは技術的に難しい。そこでYangらは、この難問を解決するための間接的な証明として、寿命の長い両因子が母細胞で産生され、また、生じた直後の娘細胞で両因子を検出できることを示した。さらに、母細胞におけるこれらの因子の量の変化が娘細胞の運命に影響を及ぼすことも明らかになった。従って、サイクリンD1 mRNAとp53 タンパク質は、相反する作用を持っていて、娘細胞の増殖-静止状態の決定を変化させる分子記憶であるといえる($\mathbf{2}$ 1)。娘細胞の運命に直接競合して影響を及ぼす分子が明らかになったのは、我々の知る限り、今回が

初めてである。

Yangらの研究からはもう1つ、予期していなかった知見も得られた。単一細胞の振る舞いを、2つの分子の量のみで、非常に優れた精度で予測可能なことである。増殖-静止状態の決定は、p21/サイクリンD1比の変化に非常に高い感度で応答することが示された。この比率がわずかに変化することで、娘細胞の運命決定が劇的に切り替わる可能性がある。この知見は、サイクリンD1とp21が、上流の因子群が媒介する増殖促進や増殖阻害の多数のシグナルをまとめ、単一の出力に集約する複雑な分子漏斗の終点であることを示しているのかもしれない。またこの成果は、幹細胞が自己複製するか分化するかを決定するといった細胞運命の二択が、受け継がれ競合する比較的少数の記憶シグナルセットによって事前に決まっている、という可能性も開く。

Yangらの研究では、DNA損傷の場合に母細胞から娘細胞に伝達されるのは、損傷そのものではなく、損傷の記憶のみであることも興味深い。母細胞の複製ストレスは、有糸分裂の間続くDNA損傷となって娘細胞の静止状態を引き起こすことが2017年に報告されて^{7,8}、今回

の知見はそれとは一致しない。この矛盾は、Yangらが DNA切断の影響を調べるために、自然界で起こるより も大量のDNA損傷を誘導したことに起因する可能性が ある。DNA損傷の程度が大きいほど効率的な応答が引き起こされる、つまり、G2期で一時的に細胞周期を停止させて損傷を修復してから有糸分裂へと進むため⁹、損傷が伝達されないのかもしれない。いずれにせよ、DNA 損傷の履歴は、細胞の増殖 - 静止状態の決定の重要な要因であると考えられる。DNAの損傷とその記憶はどちらも、静止状態を誘導して、増殖中の組織でがんを引き起こす可能性のある変異の蓄積を減らしている。

競合する分子記憶という概念は魅力的だが、個々の細胞の振る舞いに関する疑問が浮かび上がる。例えば、一対の娘細胞が互いに異なる決定をすることがあるのはなぜだろうか? 1つの可能性としては、p53とサイクリンD1 mRNAは分裂の際に娘細胞に等しく分配されないことが考えられる。この仮説は、これらの因子の相対的な量を分裂直後の姉妹細胞間で比較することで調べられるかもしれない。また、分子記憶が外因性のシグナル(例えば、G1 期でのさらなる DNA 損傷、隣接細胞からのシグナル、機械的な力¹⁰)とどのように協調するのだろうか? これらの外的要因はおそらく *in vivo* において役割を担っていて、*in vivo* では複雑な組織の不均一な構成によって、個々の細胞の記憶を増強するか、抑制するかのどちらかに機能すると考えられる。

(翻訳:三谷祐貴子)

The persistence of memory

Vol. 549 (343-344) | 2017.9.21

Katarzyna M. Kedziora & Jeremy E. Purvis ノースカロライナ大学チャペルヒル校(米国)に所属

- Yang, H. W., Chung, M., Kudo, T. & Meyer, T. Nature 549, 404–408 (2017).
- Temin, H. M. J. Cell Physiol. 78, 161–170 (1971).
- 3. Pardee, A. B. Proc. Natl Acad. Sci. USA 71, 1286-1290 (1974).
- 4. Spencer, S. L. *et al.* Cell **155**, 369–383 (2013).
- Musgrove, E. A., Caldon, C. E., Barraclough, J., Stone, A. & Sutherland, R. L. Nature Rev. Cancer 11, 558–572 (2011).
- 6. Karimian, A., Ahmadi, Y. & Yousefi, B. DNA Repair 42, 63-71 (2016).
- Arora, M., Moser, J., Phadke, H., Basha, A. A. & Spencer, S. L. Cell Rep. 19, 1351–1364 (2017).
- 8. Barr, A. R. et al. Nature Commun. 8, 14728 (2017).
- Mankouri, H. W., Huttner, D. & Hickson, I. D. EMBO J. 32, 2661–2671 (2013).
- 10. Gudipaty, S. A. et al. Nature 543, 118-121 (2017).

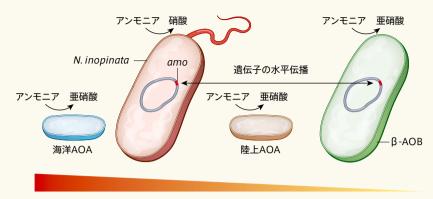
わずかなアンモニア を巡る微生物たちの 戦い

微生物学

アンモニアから亜硝酸への酸化と、亜硝酸から 硝酸への酸化の両方を行うことができる細菌の 純粋培養に、初めて成功した。意外にもこの細 菌は、アンモニアから亜硝酸への酸化のみを行 う多くの培養微生物よりも、アンモニアの乏し い環境によく適応しているようだ。

「硝化」とは、アンモニアから亜硝酸へ、亜硝酸から硝酸 へという2段階の酸化を含んだ過程であり、重要な生物地 球化学的過程である窒素循環の中心的な要素だ。限られ た量のアンモニアを巡る競争は、硝化を行う細菌やアーキ アが複雑な群集を形成する大きな要因となっている。こ の競争は、アンモニア濃度が低い環境(マイクロモル未 満)では、これまでアンモニア酸化アーキア(AOA)は アンモニア酸化細菌 (AOB) に対して優勢であると考え られてきた^{1,2}。しかし、ウィーン大学(オーストリア) のKerim Dimitri Kitsら³は、硝化の両段階を行うこと ができる(つまりアンモニアから硝酸を生成する)細菌、 ニトロスピラ・イノピナタ (Nitrospira inopinata) と いう珍しい細菌4-6の純粋培養に初めて成功し、この細菌 が、多くの培養AOA種よりも低アンモニア条件によく 適応していることを明らかにした。この成果は、Nature 2017年9月14日号269ページに掲載された。

アンモニアは有機窒素の分解で生成する物質で、多く



アンモニア親和性

図 1 アンモニア酸化微生物の基質特異性

硝化では、アンモニアが亜硝酸を経て硝酸へ酸化される。アンモニア酸化アーキア(AOA)とアンモニア酸化細菌(AOB)は、酵素アンモニアモノオキシゲナーゼ(Amo;図中にはない)を利用して、その過程の第 1 段階を触媒する。これに対し、細菌ニトロスピラ・イノピナタ(Nitrospira inopinata)は、アンモニアから硝酸までの完全なアンモニア酸化を触媒する。図はアンモニア親和性が高いもの(左)から低いもの(右)の順に並べてあり、海洋 AOA はアンモニア親和性が高い。ニトロスピラ・イノピナタのアンモニア親和性が意外にも陸上 AOA を上回ることを Kits らは示した 3 。 AOB の親和性は、他のどの群と比較してもはるかに低い。ニトロスピラ・イノピナタは、遺伝子の水平伝播と呼ばれる過程により、その高親和性 amo 遺伝子を、ベータプロテオバクテリア AOB(β -AOB)から獲得したか、もしくは β -AOB へ渡したと考えられており、その後で異なるアンモニア親和性を進化させた可能性がある。

の環境にはほとんど存在しないが、自然界にはアンモニア酸化生物が大量に存在する。一見、2つの所見は両立し難いように見える。しかし、アンモニアが見かけ上ほとんど存在しないという事実は、ごくわずかな量のアンモニアでも拾い上げる「高いアンモニア親和性を持つアンモニア酸化生物」の能力に帰することができる。例えば、海洋に生息するAOAは、細胞装置(アンモニアモノオキシゲナーゼという重要なアンモニア酸化酵素を含む)を極めて低い基質濃度(10 nM未満)に適合させることで、ほとんど検出不可能な量のアンモニアで増殖する1.7.8。陸上のAOAも、海洋の近縁生物と同様に高いアンモニア親和性を持ち、そのことによって低アンモニア濃度下でAOBを凌駕することができるのだと考えられていた2.9.10。しかし、こうしたアーキアを純粋培養してアンモニア親和性を測定した例はなかった。

Kitsらは、かつてニトロスピラ・イノピナタが見いだされた混合培養系 4 から、この細菌の純粋培養株を分離した。そして、この種、および土壌や温泉から分離された4株の陸上AOA純粋培養株に関して、硝化の速度論を明らかにした(図1)。その結果、陸上AOA培養株のアンモニア親和性は予想外に低く(約 $0.4\sim6$ μ M;通常、

親和性は反応速度が最大速度の半分となる基質濃度として表現される)、培養AOBと同等であることが分かった。対照的に、ニトロスピラ・イノピナタは、ほとんどのAOAおよび他の全ての培養AOBと比較して、アンモニア親和性が高かった(約60 nM)。

その一方でニトロスピラ・イノピナタは、ニトロスピラ属の亜硝酸のみを酸化する種に近縁であるにもかかわらず、亜硝酸親和性が低い(約500 μM)ことを、研究チームは発見した。亜硝酸濃度が概して低い多くの環境でニトロスピラ・イノピナタが純粋な亜硝酸酸化生物として増殖しないのは、おそらくその親和性の低さによるものだろう。ニトロスピラ・イノピナタは、アンモニア酸化生物としての役割に合った環境で増殖すると、細胞内に亜硝酸が蓄積され、亜硝酸親和性の低さという一見不利な特性が克服される。

次にKitsらは、酸化アンモニア分子当たりのニトロスピラ・イノピナタの増殖収率が培養AOAや培養AOBを上回ることを明らかにした。このことは、「増殖収率は、片方だけの酸化段階を経るよりも、完全硝化を行う生化学経路(エネルギー通貨であるATP分子を多く生成する)を経た場合の方が高まる、という理論的予測¹¹を裏付けて

いる。Kitsらは、ニトロスピラ・イノピナタの増殖収率の 高さには、効率的な炭酸固定経路(二酸化炭素を細胞の バイオマスへ同化する)も寄与している可能性を示唆する。

総合すると、研究チームのデータは、硝化における完全アンモニア酸化細菌の潜在的役割について、我々の見方を変化させるものだ。完全アンモニア酸化細菌は世界の片隅に生息する珍しい生物ではなく、世界の生物圏のほとんどを特徴付ける低アンモニア濃度環境によく適応していることが分かったからだ。

高いアンモニア親和性と増殖収率は共に、ニトロスピラ・イノピナタと、硝化の両段階を行うそれ以外の完全アンモニア酸化性(comammox)のニトロスピラ種が、アンモニアの乏しい地下水や飲料水処理設備、一部の土壌に多く存在する理由を説明できると考えられる¹²。しかし、森林土壌や海洋など、他のアンモニア欠乏環境はAOAやAOBが優占している^{1,12,13}。完全アンモニア酸化細菌のアンモニア親和性がAOAやAOBを上回るならば、なぜそうなっているのだろうか。そうした環境のアンモニア酸化生物の親和性と増殖収率は、実際には近縁の培養株から得られた従来の記録よりも高いのかもしれない。あるいは、アンモニア親和性と増殖収率以外の要因がアンモニア酸化生物群集の構成を決定付けている可能性もある。

好気的アンモニア酸化は古い形質で、その起源はおそらく20億年以上前までさかのぼると考えられる。従って、アンモニア酸化を行う細菌とアーキアどちらにも、進化する時間はたくさんあった。アンモニア酸化生物のアンモニア親和性は、高親和性のアンモニアモノオキシゲナーゼをコードする遺伝子の種間水平伝播によって急上昇する可能性があり、高アンモニア親和性のような単一の形質が環境中で任意のアンモニア酸化生物群の優占につながるとは考えにくい。

遺伝子の水平伝播が実際に起こることは、完全アンモニア酸化性のニトロスピラ種のアンモニア酸化経路がベータプロテオバクテリア AOB(β -AOB)へ渡ったか、あるいは β -AOBから獲得されたかのどちらかであることを示唆したゲノム解析で明らかにされている 4,14 。ただし、培養 β -AOBのアンモニア親和性はニトロスピラ・イノピナタに及ばず、一見この所見は謎めいていると思われる。しかし、アンモニア親和性の高い未培養 β -AOBが存在する可能性はあり、それぞれの種の酵素が遺伝子の水平伝播

の後で異なる親和性を進化させた可能性もある。

海洋でのAOBに対するAOAの明らかな優勢は、高アンモニア親和性に加えて、複数の要因の組み合わせによるものと考えられる。具体的には、アンモニアではなく有機窒素を効率的に利用する能力、アンモニア酸化以外の触媒過程の重要な補因子としての(細菌が利用する存在量の少ない鉄に代わる)銅の利用、そしてAOAの小ささ(細胞バイオマスの倍増に要するアンモニアが少なくて済むことを意味する)などが考えられる。

これまでに完全アンモニア酸化細菌の量が調べられた 生態系はわずかだが、今回の研究は、この種の微生物が 低アンモニア環境で特に多いと考えられることを示して いる。他の生態系の硝化プロセスに対する完全アンモニ ア酸化細菌の寄与を明らかにすることは急務だ。この種 の細菌が一部のアンモニア欠乏環境で大量に存在する理 由は、アンモニア親和性の高さだけではなく、アンモニ ア以外の基質で増殖する能力や、エネルギー要求量の低 さなどの要因による可能性もあると考えられる。

こういった変数は、アンモニア酸化微生物群集の形成で一般的な役割を担っているのかもしれない。その中のどれが最も重要なのかを明らかにするには、AOA、AOB、そして完全アンモニア酸化細菌の生理学的特性に関する洞察の充実と、こうした興味深い生物の生態と進化に関する理解の深まりが必要と考えられる。

(翻訳:小林盛方)

A fight for scraps of ammonia

Vol. 549 (162–163) | 2017.9.14

Marcel M. M. Kuypers

マックス・プランク海洋微生物学研究所生物地球化学部門 (ドイツ・ブレーメン) に所属

- Martens-Habbena, W., Berube, P. M., Urakawa, H., de la Torre, J. R. & Stahl, D. A. Nature 461, 976–979 (2009).
- 2. Schleper, C. *ISME J.* **4**, 1092–1094 (2010).
- 3. Kits, K. D. et al. Nature **549**, 269–272 (2017)
- 4. Daims, H. et al. Nature 528, 504-509 (2015)
- Kuypers, M. M. M. Nature 528, 487–488 (2015).
- 6. van Kessel, M. A. H. J. et al. Nature 528, 555-559 (2015).
- 7. Horak, R. E. A. et al. ISME J. 7, 2023-2033 (2013).
- Urakawa, H., Martens-Habbena, W. & Stahl, D. A. in *Nitrification* (eds Ward, B. B., Arp, D. J. & Klotz, M. G.) 117–155 (Am. Soc. Microbiol., 2011).
- 9. Prosser, J. I. & Nicol, G. W. Environ. Microbiol. 10, 2931–2941 (2008).
- 10. Valentine, D. L. Nature Rev. Microbiol. 5, 316-323 (2007).
- 11. Costa, E., Pérez, J. & Kreft, J.-U. Trends Microbiol, 14, 213–219 (2006).
- 12. Pjevac, P. et al. Front. Microbiol. 8, 1508 (2017).
- Francis, C. A., Roberts, K. J., Bernan, J. M., Santoro, A. E. & Oakley, B. B. Proc. Natl Acad. Sci. USA 102, 14683–14688 (2005).
- Palomo, A. et al. bioRxiv Preprint at https://doi. org/10.1101/138586 (2017).

ビタミンCが幹細胞 とがんを調節する

白血病

ビタミンCは、腫瘍抑制タンパク質Tet2への 結合を介して造血幹細胞の数と機能を調節し、 白血病の発生に影響を及ぼすことが分かった。

細胞代謝の基質、中間体、産物は、細胞の性質やがんへの形質転換に影響を及ぼす可能性がある 1,2 。このほど、そのような代謝産物の1つであるビタミンC(アスコルビン酸としても知られる)が幹細胞の生物学的性質にこれまで知られていなかった役割を担っていることが、 2 つの研究チームにより明らかにされた。テキサス大学サウスウェスタン医療センター(米国ダラス)のMichalis Agathocleous らは Nature 2017年9月28日号476ページ 3 に、ニューヨーク大学医学系大学院(米国)のLuisa Cimminoらは Cell 2017年9月7日号1079ページ 4 でそれぞれ報告した。

幹細胞の代謝産物のプロファイリングには、一般的には数百万個の細胞が必要で、これまでの研究は限定的だった。例えば、マウスの血液細胞のうち造血幹細胞(HSC)は0.01%未満なので⁵、研究に十分な細胞数を得るのは困難だ。Agathocleousらは、1万個程度の細胞で代謝産物を解析する方法を開発してこの問題を克服した。彼らはこの技術を用いて、分化段階の異なるマウス血液細胞間で、代謝産物プロファイルの差異を明らかにした。

Agathocleous らは、未成熟な幹細胞・前駆細胞の集団では、より分化した細胞種の集団よりもビタミンCの量が2~20倍高いことを見いだした。この知見と一致し

て、HSCでは、ビタミンCを取り込むタンパク質をコードする Slc23a2 遺伝子の発現が、より分化した細胞よりも高いことも分かった。特筆すべきは、ヒトの血液細胞でもこの結果が確認できたことである。

次にAgathocleousらは、ビタミンCの量によりHSC の数や機能が調節されるかどうかを調べた。ヒトはビタ ミンCを合成できないが、マウスはビタミンCを産生す る酵素グロノラクトンオキシダーゼ(Gulo)を持つ。 Agathocleous らはまず、Gulo 欠損マウスが、ビタミン Cの少ない食餌でビタミンC欠乏症を発症することを示 した。このようなマウスは対照マウスよりもHSCの数が 多く、HSCの機能が増強されていた(骨髄移植実験でレ シピエントマウスの血液系の再構築能が高まっていた)。 ビタミンCはTet2酵素の補因子である⁶。Tet2は、メ チル化されたDNA塩基 (5-メチルシトシン) を5-ヒドロ キシメチルシトシン (5hmC) に変換することで、DNA 脱メチル化の中間段階を触媒し⁷、遺伝子発現を変化させ る。Tet2の遺伝的不活化により、ビタミンC欠乏によく似 た状況(HSCの分化障害に伴うHSC数の増加)が起こる ことが報告されている8。Agathocleousらの結果もこれと 一致しており、ビタミンC除去に伴い5hmCレベルの低下 が引き起こされたことから、ビタミンC除去によりTet2活 性が低下したと考えられた。次に Agathocleous らは、 Tet2、Guloあるいはその両方を欠損するマウスを比較す ることで、3種類のマウスの間には5hmCレベルやHSCの 機能にわずかな違いしかないことを見いだした。このこと

一方、Cimminoらは、別の手法で同様の結論に達した。 Cimminoらは、造血幹細胞の Tet2を可逆的にノックダウンできるマウスを作製して、Tet2の持続的な不活化が、 Tet2を完全に欠損するマウスで見られるHSC活性の上昇や、白血病の発症のしやすさを模倣することを確認した。 このマウスで Tet2 発現を回復させると、HSCの機能亢進や分化障害が元の状態に戻った。次に、in vitroおよび in vivoにおいてビタミンCを添加しTet2活性を回復させることで、薬理学的に同一の効果を達成できることを示した。

から、ビタミンC除去の効果は、Tet2が完全にではない

が、大部分を仲介していると考えられた(図1)。

Tet2変異はヒトの急性骨髄性白血病(AML)で一般的に見られるため 9 、両研究チームはAMLに対するビタミンCの効果を調べた。Agathocleousらは、Tet2不活

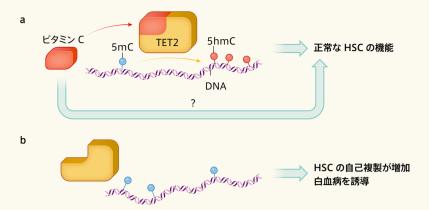


図1 ビタミンCが幹細胞の生物学的性質や白血 病に及ぼす影響

- a Tet2 酵素は、補因子ビタミン C との相互作 用により、修飾された DNA 塩基である 5-メ チルシトシン(5mC)のメチル基を酸化して、 5- ヒドロキシメチルシトシン(5hmC)にする ことで、遺伝子発現を変化させる。この経路 が造血幹細胞(HSC)の機能を正常に保つこ とが実証された 3,4。
- b 対照的に、ビタミン C の欠乏は 5mC の脱メ チル化の減少や、過剰な自己複製による HSC 集団の拡大につながり、白血病を誘導する。

化と FLT3-ITD遺伝子の過剰発現 (AMLのヒト症例の 20~30%に見られる変異) 10 という 2 つの変異があるマ ウスAMLモデルを作製し、ビタミンC除去により白血 病の誘発が加速した原因の一部がTet2の機能低下にある ことを明らかにした。またこの影響は、ビタミンCを摂 取させると回復した。

一方のCimminoらは、ヒト由来のAML細胞を用いて in vitro研究やマウスへの移植研究を行った。どちらの 研究でも、ビタミンC投与により白血病細胞の分化や細 胞死が引き起こされた。マウスでは、これらの変化は AMLプログレッション速度の低下につながった。

疫学研究から、ビタミンC摂取量の少なさと、心血管 疾患およびがんに関係した全生存率の低下や死亡との間 に、さまざまな関連が見いだされている^{11,12}。対照的に、 がん治療の臨床試験ではビタミンCの添加が腫瘍の増殖 や生存に有益な効果を及ぼす証拠は得られていない¹³。こ の矛盾の1つの説明として、ビタミンC摂取が有効なの は、ビタミンCが本当に欠乏している人のみの可能性が あり、そのような人は米国人集団のわずか7%である14。

ビタミンCとTet2機能は炎症と関連することが示され ていて、炎症は幹細胞の機能変化、心血管疾患、がんり スクとの関連が示されている^{15,16}。我々や他のグループは 実際に、HSCにおけるTET2などの変異が健康な人の血 液系で広く見られることを明らかにした。この臨床状態は、 加齢に伴って上昇し(70歳以上では10%以上)¹⁷、炎症 を引き起こすことや、心血管疾患と白血病発症の両方の

リスクの有意な上昇と関連することが報告されている 18。 今回の研究成果により、ビタミンC欠乏がHSCの機能 を変化させるという仮説が裏付けられた。これは、白血 病や他の疾患のリスクにも影響を及ぼすかもしれない。今 後の大規模な集団研究によって、ビタミンCと、がんや 心血管疾患や死亡との間に関連が見つかる可能性がある。 そのような研究は、Tet2変異とビタミンC、炎症やがん の関係をさらに解明するのに役立つと考えられる。

(翻訳:三谷祐貴子)

Vitamin C regulates stem cells and cancer

Vol. 549 (462-464) | 2017.9.28

Peter G. Miller & Benjamin L. Ebert

Peter G. Miller は

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)、 Benjamin L. Ebert は

ブロード研究所(米国マサチューセッツ州ケンブリッジ)に所属

- Dang, L. et al. Nature 462, 739-744 (2009).
- Mihaylova, M. M., Sabatini, D. M. & Yilmaz, O. H. Cell Stem Cell 14, 292-305 (2014).
- Agathocleous, M. et al. Nature 549, 476-481 (2017).
- Cimmino, L. et al. Cell 170, 1079-1095 (2017).
- Oguro, H., Ding, L. & Morrison, S. J. Cell Stem Cell 13, 102-116 (2013).
- Yin, R. et al. J. Am. Chem. Soc. 135, 10396-10403 (2013).
- Tahiliani, M. et al. Science 324, 930-935 (2009)
- Moran-Crusio, K. et al. Cancer Cell 20, 11-24 (2011).
- 9. Delhommeau, F. et al. N. Engl. J. Med. **360**, 2289–2301 (2009). 10. Patel, J. P. et al. N. Engl. J. Med. **366**, 1079–1089 (2012).
- 11. Loria, C. M., Klag, M. J., Caulfield, L. E. & Whelton, P. K. *Am. J. Clin. Nutr.* **72**, 139-145 (2000).
- 12. Moser, M. A. & Chun, O. K. Int. J. Mol. Sci. 17, 1328 (2016).
- 12. Moser, M. & Charl, O. R. *Int. J. Mol. Sci.* **17**, 1926 (2015). 13. Lee, B., Oh, S. W. & Myung, S. K. *Korean J. Fam.* Med **36**, 278–285 (2015). 14. Schleicher, R. L., Carroll, M. D., Ford, E. S. & Lacher, D. A. *Am. J. Clin.*
- Nutr. **90**, 1252–1263 (2009).
- 15. Adams, P. D., Jasper, H. & Rudolph, K. L. Cell Stem Cell 16, 601-612 (2015).
- 16. Sattar, N. et al. PLoS Med. 6, e1000099 (2009).
- 17. Jaiswal, S. et al. N. Engl. J. Med. 371, 2488-2498 (2014).
- 18. Jaiswal, S. et al. N. Engl. J. Med. 377, 111-121 (2017).

ヒト胚を用いたゲノム編集研究の倫理性確保

CRISPR-Cas9 法を用いたヒト生殖細胞系列のゲノム編集研究の進展により、 ヒト胚の研究に対して緊急に必要とされるいくつかの倫理的配慮に光が当たっている。

ゲノム編集技術を用いてヒト胚のDNAを改変する実験の結果が、2017年9月20日にNatureオンライン版に発表された。この研究を行ったのはフランシス・クリック研究所(英国ロンドン)のKathy Niakanらで、CRISPR-Cas9法を用いてOCT4遺伝子に変異を導入することで、受精卵が分裂して増殖し始めて細胞運命が決まる際にこの遺伝子がどのように必要とされるかを明らかにしたのだ(N. M. E. Fogarty et al. Nature http://dx.doi.org/10.1038/nature24033)。

これは、ヒト生物学の基本的問題に取り組むことを目的とした研究だが、初期発生事象を解明することは、体外受精(IVF)治療における受精卵の培養条件の精緻化にも将来役立つ可能性があり、また、ゲノム編集技術の基盤となる機構に関する重要な情報も得られる。この受精卵は、IVF治療を受けた男女のカップルから提供された余剰受精卵で、わずか数日間の培養実験しか許されていない。

これと関連して、CRISPR-Cas9法を用いたヒト胚のゲノム編集によって特定の遺伝的変異を修正する過程を調べた論文がNature 2017年8月24日号に掲載された(H. Ma et al. Nature 548, 413-419)。この実験は、オレゴン健康科学大学(米国ポートランド)のShoukhrat Mitalipovらによって実施されたが、不妊治療クリニックから提供されたヒト胚ではなく、提供された卵を変異遺伝子の保有者の精子により実験的に受精させたものが用いられた。

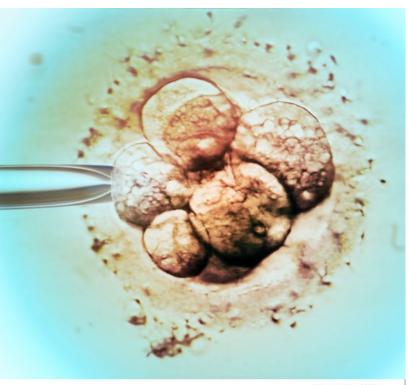
これらの研究論文の出版は、関係者全員がこの種の研究の進め方を再検討して議論を進める好機と思われる。

倫理面のコンセンサス

効率的なゲノム編集ツールとしてのCRISPR-Cas9法の開発に対しては厳しい視線が注がれている。ヒトの生殖細胞系列に対しこのツールを利用することで、科学者が永続的な改変を加えてしまう可能性が生じるからだ。複数の専門家グループが、こうした倫理的課題を整理し、ヒト胚の遺伝子編集研究を最も適切に進めるためのいくつかの勧告を発表している。さまざまな分野の専門家が集まった倫理に関するコンソーシアムであるヒンクストン・グループ、全米アカデミーズ (US National Academies of Science, Engineering, and Medicine)、国際幹細胞学会などの団体が、それぞれの活動に基づいた総合指針を公表し、ヒト生殖細胞系列のゲノム編集は、基礎生物学研究という科学的目的のある場合に正当化されるという勧告を示している。

しかし、これらの総合指針には、臨床的手段となり得るゲノム編集の安全性と正確性と実行可能性を確認するために相当な規模の基礎研究を要することも示されている。従って、ゲノム編集の臨床応用を考えるのは、研究によって強固な基盤が形成されてからのことであり、代替法の慎重な検討と社会的議論の進展を経て承認された症例についてのみとすべきものとされる。

Natureで発表された2つの研究のいずれもが、いくつかの基礎科学の論点に答えることを目指しており、総合指針(Natureの方針はgo.nature.com/2xigr4g参照)を踏まえて開始時、実施時、査読時に厳正かつ徹底した倫



ZEPHYR/SPL/GETTY

理評価が行われた。また、いずれの研究も関係当局の認可を受けており、胚、卵、精子を提供した男女のカップルの全面的な倫理的承認と同意を得ている。

この2つの研究は、いくつかの点で貴重だといえる。つまり、ヒト胚の生物学的性質とヒト胚を用いたゲノム編集の機構と考えられるものに関する重要な知見が得られるだけでなく、この分野での将来的なプロジェクトの計画と評価を行う研究者、研究助成機関、研究論文誌、規制当局にとって参考になる技術的問題と倫理的問題に光を当てているからだ。

とりわけ、ヒト生殖系列のゲノム編集のさまざまな側面を調べる研究プロジェクトに必要な胚の種類と数量の 妥当性を正しく評価することの重要性が2つの研究で示されている。

不妊治療クリニックから提供された余剰のヒト胚を用いることは、実験的に受精させた胚を用いるよりも一部の研究論点の解明に適しているかもしれない。また、提供された胚には固有の変動性があるため、CRISPR-Cas9法によるゲノム編集の際に発生し得る予期せぬ「標的外

の」遺伝的変化の発生率などの論点を調べるための厳密性と現実性に優れた実験環境が得られる可能性もある。しかし、特定の変異の選択的修正を行う研究は、当分の間、変異DNAを有する卵や精子の提供を受け、研究室内で受精を行う方法に依存し続ける可能性が非常に高い。

いずれの方法が用いられる場合でも*Nature*は、「ドナーから提供された材料を使って実施される研究の内容を、論文のmethods欄の記載のとおりに正確かつ詳細にドナー全員に通知すべきだ」という原則を全面的に支持する。

研究者は、卵や精子の提供者に関する情報の機密性保持を踏まえて、科学的、倫理的にバランスのとれた配慮をした上で、適切な数量の胚を使用する決定をしていることを示さなければならず、この貴重な材料の使用量を最小限に抑えつつ、実験によってロバストな科学的答えが確実に得られるようにしなければならない。このことは、上記2研究がそうであったように、意図した研究を最初にヒト多能性幹細胞またはマウス胚を使って実施して実験条件の最適化を行わなければならないことを示唆しているかもしれない。また、学術誌や査読者、編集者は、査読時に提起された問題に答えるための方法として、ヒト胚以外のシステムを用いるのが可能かどうかを検討しなければならない。

ヒト胚を用いて仮説を証明する研究を行う前に、代替のものを使った初期研究を報告する論文の査読および出版のための審査を行うことができるかどうかは、研究コミュニティーが検討すべき1つのポイントだ。この独立した査読は、規制当局によるプロジェクト本体の審査と並行して行われる可能性があり、胚の由来と実験の制限を決める際に参考になる可能性がある。

研究によって具体的な要求事項が異なるだろうが、その評価をできるだけ早期に行うための強固な枠組みを持つことが、最も高い要求水準に適合させるための最善の方法だと思われる。規制当局、研究助成機関、研究者と編集者は、生殖細胞系列のゲノム編集に至る道の詳細を定めるための共同作業を続けて、現在利用可能な貴重な資源とツールを的確な判断力をもって利用できるようにする必要がある。

(翻訳:菊川要)

2017年10月5日号 | Vol. 550 No. 7674

多彩な細菌集団:ヒトのマイクロバイオームをより詳しく調べる

表紙は、さまざまな口腔細菌の着色した走査型電子顕微鏡写真である。口腔は、ヒトマイクロバイオームプロジェクトを拡大するものとして今回報告された研究の重点となった6つの重要な身体部位の1つである。2012



年のヒトマイクロバイオームプロジェクトでは、18カ所の身体部位から試料を採取し、健康なヒトのマイクロバイオームの概観が報告された。今回 C. Huttenhower らは、この研究を拡大して、265人を対象に複数の時点で試料を採集して得た1631 例の新規メタゲノムを提示し、特に鼻孔、口腔、腸を含む6つの部位を調べている。この研究は、系統プロファイリング、種レベルのメタゲノミクスによる機能的プロファイリング、縦断的解析の組み合わせを用いて、ヒトの微生物群集についてより深い知見をもたらし、「健康な」微生物相を構成するものとは何かについて理解を進めるための重要な情報源となる。

幹細胞:胚発生における遺伝子機能を調べる

ヒト胚で初期細胞運命決定を指示する分子機構はこれまでのところ不明である。K. Niakanらは今回、CRISPR-Cas9によるゲノム編集技術を用いて、ヒト胚発生の際の多能性転写因子OCT4の役割を解析し、いくつかの予想外の機能を明らかにしている。彼らはまず、ヒト胚性幹細胞とマウス胚での解析を組み合わせることにより、最も効率的にOCT4を標的とする単一ガイドRNAと送達方法を決定した上で、提供されたヒトニ倍体接合子へと研究を進めた。彼らは、OCT4が、発生の初期に、胎盤を形成する胚体外栄養外胚葉の遺伝子群や、多能性胚盤葉上層を決定する NANOGなどの多能性遺伝子群の発現を調節するために必要であることを見いだした。

10.1038/nature24033

天文学:異なる種類の超新星

Ia型超新星の光度曲線はかなり一様で標準化できるため、宇宙論に適しているが、どのような経路を通って爆発するのかはまだよく分かっていない。超新星爆発の直後に見られる閃光は、通常の伴星にぶつかった衝撃波の証拠であるとする主張が数年前になされたが、これまでの証拠の大半は、爆発が2つの白色矮星の合体から生じることを示唆している。今回

J. Jiang(東京大学)らは、Ia型超新星爆発の半日後に赤色の閃光を観測したと報告している。彼らはこの観測結果から、この閃光が、爆発する星を取り巻く薄いヘリウム殻の点火によって生じているという結論に達した。今回の知見は、以前に提案されたヘリウム点火経路の存在を裏付けている。

10.1038/nature23908

フォトニクス:X線装置用の印刷可能なペロブスカイト

有機金属ペロブスカイト材料は、感光性が高いことから近年 非常に注目を集めており、さまざまな光伝導デバイスや光起 電力デバイスに使用されている。医用 X 線画像化装置は低線 量で動作するほど放射線被曝が低減されるため、 X 線検出は、こうした材料の特に期待されるもう 1 つの用途である。今回 I. Han らは、従来の薄膜トランジスターをピクセル化した裏 面上に溶液処理で多結晶ペロブスカイトを作製したフラットパネル X 線検出器を実証し、この検出器の感度が現在の市販の検出器よりも少なくとも 1 桁高いことを示している。この手法によって、低線量 X 線画像化法が広く利用できるようになる可能性があり、他の光伝導デバイスに拡張できる可能性もある。 10.1038/nature24032

太陽電池:高効率太陽電池の大面積化

有機無機ハイブリッドペロブスカイトは、太陽電池の吸収層としてシリコンに取って代わる可能性が最も高い材料であるが、安定性と薄膜の大面積化の問題があるためまだ大規模には製造できない。今回L. Hanらは、溶媒に溶かした前駆体のスピンコーティングや滴下コーティングも真空蒸着も使用しないためこれまでの手法よりも膜の大面積化に適した新しい多結晶薄膜形成方法を開発した。この方法は液体前駆体と加圧を利用するものであり、この方法で得られた面積36 cm²のデバイスは、エネルギー変換効率が12.1%であると認証された。

10.1038/nature23877

がん: HATを阻害して腫瘍を狙い撃ち

ヒストンアセチルトランスフェラーゼ(HAT)とヒストンデアセチラーゼ(HDAC)は、ヒストンのリシン残基でのアセチル基の付加あるいは除去を触媒し、クロマチンの調節や転写に重要な役割を担っている。HDAC阻害剤は一部のがんの治療薬として臨床で使用されているが、ドラッグライクな、つまり医薬品として通用するような性質を持つHAT阻害剤の開発はずっと難しいとされてきた。今回K. Bromberg らは、HATのp300とCBPに対する強力で選択的な触媒阻害剤である小型の分子を開発し、その作用機序を明らかにした。さら

に、がん細胞系列とマウスを使った研究で、この分子が一部の細胞系列に特異性を持ち、複数種の腫瘍の増殖を阻害することが実証された。これらの知見は、HATの触媒活性を標的にした治療の有効性をはっきり示している。

10.1038/nature24028

2017年10月12日号 | Vol. 550 No. 7675

ヒトであるということ:健常組織に おける遺伝子発現に対する遺伝子変 異の影響のカタログを作る

GTEx (Genotype-Tissue Expression) コンソーシアムは、死後提供者から得られた正常な健常組織を幅広くサンプリングして、人体のさまざまな組織について、多数の個体



にわたる遺伝子発現レベルの参照カタログと関連する組織バ イオバンクを確立した。今回のArticleで、GTExコンソーシ アムは、449人の提供者から得られた44種類のヒト組織の 7051例の標本を含む、複数の組織と個体にわたるこれまで で最も大規模な遺伝子発現の調査結果を提示している。彼ら は、さまざまな組織や個体での遺伝子変異と遺伝子発現の関 係の特徴を調べ、遺伝子の大半が、それらに近い場所の遺伝 子変異によって調節されていることを見いだした。関連する Letterでは、A. BattleとS. Montgomeryらが、ヒトの組織 の遺伝子発現に対するまれな遺伝子変異の影響を調べている。 また、D. MacArthurらは、ヒトの組織のX染色体不活性化 の全体像を系統的に調べている。さらに、J. Linらは、哺乳類 でのアデノシンからイノシンへのRNA編集の包括的な種間分 析を行っている。News & Viewsでは、M. Ward と Y. Gilad が、こうした最新の結果を分かりやすく説明し、今回の知見 がヒトゲノムの調節コードの解読にどのように役立つか論じ ている。

Cover; 10.1038/nature24277; 10.1038/nature24267; 10.1038/nature24265: 10.1038/nature24041

工学:高温のスズに耐えるポンプ

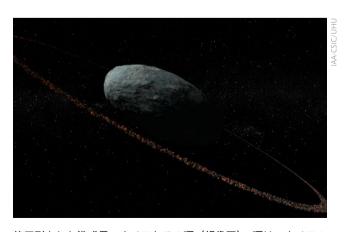
溶融金属を操作する能力は材料加工において興味深いだけではなく、極めて高い温度では、溶融金属がエネルギーを効率的に貯蔵し輸送する媒体になる可能性がある。しかし、高温が関わることで、ポンプ装置を構成するのに利用できる材料に厳しい制約が課されることになる。今回 C. Amy らは、もろいことが多いセラミックスを用いた場合でも、入念な設計・

製造によって過去最高の1673 K (1400℃) までの温度で連 続動作可能な、溶融金属用ポンプの機械部品やシール部品を 作製できることを示している。 10.1038/nature24054



天文学:ハウメアを取り巻く環

ハウメアは、海王星の軌道より遠くにある準惑星で、知られている他の3つの太陽系外縁準惑星とは違って、高速で自転し非常に細長い形をしている。今回J. Ortizらは、ハウメアの、背景の星の前の通過を、地上の複数の望遠鏡で観測した。この掩蔽観測によって、ハウメアの密度の上限を約1885 kg m⁻³に絞り込むことができ、また、楕円体形状とアルベド(0.51)も絞り込まれた。この準惑星を取り巻く大気は検出されなかったが、周囲を巡る環が見つかった。さらにこの環は、幅70 km、半径約2287 kmで、ハウメアの赤道およびその最大の衛星と同じ軌道面にあることが見いだされた。環の軌道周期は、ハウメアの自転周期の3倍である。この環は、通り抜ける背景の星の光の約半分を吸収したので、0.5というオパシティーが得られた。



楕円形をした準惑星ハウメアとその環 (想像図)。環はハウメアの中心から2287kmの距離にあり、ハウメアの表面よりも暗い。

代謝:脳幹に局在して体重減少を調節する受容体

GDF15 (Growth and differentiation factor 15) は脳の 摂食中枢に作用して食欲不振を引き起こし、これが徐脂肪と 脂肪の両方の量の減少につながって、最終的には悪液質を引 き起こす。GDF15のレベルは組織のストレスや損傷に応答し て上昇し、高レベルのGDF15はがんなどの多数のヒト慢性 疾患で見られる体重減少と結び付けられている。B. Allanら は今回、GFRAL [glial cell-derived neurotrophic factor (GDNF) receptor alpha-like] がGDF15の受容体で、脳 幹だけに存在することを明らかにした。GDF15の構造、と GDF15がGFRALに結合することは、生化学実験とGfralノッ クアウトマウスの解析の結果とともに、GFRALによる体重の 調節がこれまでに解明されている経路とは無関係であること を実証している。腸管や脂肪組織に由来し、主に視床下部で 受容体を活性化するホルモンとは異なり、GDF15は組織損傷 に応答して上昇し、脳幹にあってGFRALを発現している ニューロンを活性化する。 Gfral ノックアウトマウスはストレ ス条件下で過食になり、化学療法によって誘発される食欲不 振や体重減少に抵抗性を示した。これらの知見は、エネルギー 需要が変化する疾患の治療法開発への道を開くものだ。

10.1038/nature24042

がん:がんの薬剤依存性を逆手に取る

がん細胞は、さまざまな遺伝的・非遺伝的機構によって薬剤抵抗性を獲得することがある。そうした薬剤抵抗性のがん細胞には、治療に依存性を持つようになり、薬剤の使用をやめると細胞死を起こすものがある。今回、黒色腫細胞でこの薬剤依存性の基盤となる機構が調べられ、標的治療によって引き起こされる表現型転換経路がそうした機構の1つであることが突き止められた。得られた知見は、薬剤抵抗性のがん細胞の薬剤依存性表現型を逆手に取った、交互治療法を開発できる可能性を示している。

10.1038/nature24037

生物工学: RNAをノックダウンする、より効果的なCRISPR法

原核生物の防御機構CRISPR-Cas系は、汎用的なDNA編集ツールをもたらした。今回、クラス2 VI型のRNA誘導型RNA標的化CRISPR-CasエフェクターであるCas13a(以前はC2c2として知られていた)が、哺乳類細胞でのRNAのノックダウンおよび結合用に操作可能であることが示された。これにより、CRISPRのツールボックスの可能性が、転写産物の追跡やノックダウンにまで広がった。

10.1038/nature24049

2017年10月19日号 | Vol. 550 No. 7676

特集:未来の仕事:次の産業革命は 世界をどのように変えるのだろう

働く環境は変化しつつある。労働の 劇的な変化は、社会、環境、政治状況 を作り変えようとしており、世界中 で、コンピューターやロボットがさま ざまな職種において人間に取って代 わろうとしている。今号の Natureで



は、研究が浮き彫りにする未来の仕事とはどのようなものか、 こうした変化は科学者たちが働く世界にどのような影響を及 ぼすのか、という疑問を投げ掛けている。News Featureで は、未来の仕事について最も研究されてきた以下の3つの疑 問について考察する。自動化される危険性が最も高いのはど のような仕事か? 分散型の「ギグエコノミー」への変化に よって、世界中で仕事が民主化されるという期待が実現され るのか? そして、来るべき変化に労働者が備えるのに最も 適したプログラムとはどのような種類のものか? Careers Featureでは、ギグエコノミーについてさらに詳細に検討し、 自由契約で働く機会が、研究者であることの意味をどのよう に変えていくかを明らかにする。そして、Commentでは、 Robert Allen が賃金と生産性の関係を歴史的見地から考察 し、Yuval Noah Harariが新しい社会経済モデルと教育にお ける改革について探求し、Ian Goldinが、私たちの時代は、 産業革命よりもルネッサンスに類似する部分が多いと示唆し ている。 Cover; 10.1038/550315a

生化学: DNA 修復における BRCA1 の新たな役割

遺伝性乳がんの感受性遺伝子BRCA1とBRCA2は、組換え型DNA修復の初期段階に機能する。BRCA1はBARD1と共に一本鎖DNAの形成を助け、次に、そこに別の複合体であるBRCA2-PALB2が結合して、中心的なDNA鎖交換因子RAD51の装填を促進する。今回P. Sungらは、BRCA1-BARD1もRAD51と直接相互作用して、シナプシス複合体(損傷を受けたDNA分子と修復のための鋳型DNA分子を整列させる非常に重要な中間体)の形成を促進できることを示している。がん細胞はその増殖をDNA修復機能に依存しているので、これらの因子群を標的とすることは治療的価値があるかもしれない。 10.1038/nature24060

素粒子物理学: 反陽子の磁気モーメント

通常の物質粒子とそれに対応する反物質粒子の基本特性を比

較することによって、素粒子物理学の標準模型の重要な要素であるCPT (荷電共役変換、空間反転、時間反転) 不変性が検証される。多くの特性は、10億分の1レベルの不確かさで測定されているが、反陽子の磁気モーメントはこれまで、その精度では測定されていなかった。今回C. Smorraらは、この精度を達成し、反陽子の磁気モーメントが核磁子を単位として-2.7928473441 ± 0.00000000042であると報告している。この結果は、陽子の磁気モーメントが同じ単位で2.792847350 ± 0.000000009であることと矛盾しない。CPT不変性を想定すると、これらの2つの値は符号の違いを除いて同じはずなので、この結果によって、特定のCPTの破れの効果に対してより厳しい制約が課されることになる。

10.1038/nature24048

光学材料:寿命の長い有機蓄光体

エネルギーを光として長時間にわたって徐々に放出する「夜光」材料の能力は、非常用標識から光学的画像化までさまざまな状況で利用されている。こうした材料の大半は、無機希少元素を使用しており、合成時に極端な処理条件が必要である。今回、嘉部量太と安達予波矢(九州大学)は、別の解決策を提示している。有機発光ダイオードの分野では、有機分子の励起特性はすでに最大限に利用されており、彼らは、この励起特性を化学の力を使って制御し、2種類の単純な分子を混ぜ合わせて、蓄えたエネルギーを光として数秒から数時間にわたって徐々に放出させる方法を示した。安定性の問題はまだ解消されていない(おそらくカプセル化によって解決できる)が、この新材料の透明性、可溶性、柔軟性、色調節性は、さまざまな用途に魅力的である。

10.1038/nature24010

神経科学 | 性回路を形作る社会行動

研究室での動物の実験的学習行動のほとんどでは、成績向上に訓練を必要とし、動物が課題を習得するにつれて神経回路と神経集団が変化する。しかし、訓練なしに実行可能な本能行動の回路が経験に影響されるか否かは分かっていなかった。今回 D. Anderson らは、相手の雌雄を表現するマウス視床下部の神経集団が、社会的経験の増加に伴って変化することを報告している。飼育ケージに同種の雄または雌を侵入者として入れた場合、経験のない動物では雌雄の神経表現がオーバーラップしているが、マウスの社会的・性的経験が増えるにつれて、性特異的な細胞集団が現れてくる。著者らは、生得的行動が必ずしも「固定配線」系として機能しているわけではないと結論付けている。

神経生物学 | レット症候群を救済する MeCP2

レット症候群はMECP2遺伝子の変異が原因で起こる神経疾患で、変異はMeCP2タンパク質の異なる2つの領域に集中する傾向がある。今回著者たちは、MeCP2を区分けして、機能を維持するのに必要な最小限の領域を調べ、MeCP2が持つとされる多くの働きのうちのどれが、レット症候群のプログレッションに関わるのかを詳しく調べた。MeCP2の最小の機能単位が同定されたことは、レット症候群の遺伝子治療の戦略を考えるのに役立つかもしれない。

10.1038/nature24058

がん:腫瘍がクロマチン断片を感知する

老化細胞、つまりもはや分裂も成長もすることができない細胞では、細胞質中にクロマチン断片が観察されている。S. Bergerらは今回、これらの断片が、病原体感染の際に外来性DNAを感知するcGAS-STING経路によって感知されることを示している。この経路の活性化は、炎症性表現型につながり、マウスでは免疫系による腫瘍増殖抑制が可能になる。これらの知見は、他の内在性DNA供給源も炎症性表現型を引き起こし、さまざまな生物学的過程に影響を及ぼしている可能性を示唆している。

分子生物学: CRISPRの校正

ゲノム編集にCRISPRを用いることの大きな懸念の1つは、オフターゲット事象の可能性である。こうした望まない性質を軽減するため、研究者たちはCRISPRによる編集の中心的酵素であるCas9やそのホモログを改変してきた。J. Doudnaらは今回、このヌクレアーゼの新たなバリアントとして、正しい標的に対する実質的な効果を大きく損なうことなくより正確な編集を可能にする、HypaCas9を報告している。

10.1038/nature24268

2017年10月26日号 | Vol. 550 No. 7677

動的な転位:原子スケールのシミュ レーションによって応力下で結晶が 壊れずに変形する仕組みが明らかに なった

表紙は、転位線と呼ばれる格子欠陥 の複雑なネットワークである。金属 タンタルは、こうした転位線の動き によって圧縮下で壊れずに変形する。



金属の塑性変形の完全に動力学的な原子論的シミュレーショ

ンは、計算負荷が極めて大きく、メソスケールの近似が必要なことが多い。今回、V. Bulatovらは、金属の塑性の完全に動力学的な原子レベルの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は最大で2億6800万個の原子を計算しており、1回のシミュレーションで約2エクサバイト(1エクサバイト=10¹⁸バイト)のデータが生成される。著者らは、極めて高いひずみ速度の変形に対して体心立方金属タンタルがどのように応答するか調べた。その結果、特定の限界条件に近づくと、転位が機械的負荷を緩和できなくなり、双晶形成(結晶格子の突然の再配向)が緩和を引き継ぐことが見いだされた。さらに、こうした限界条件以下では、流動応力と転位密度は定常状態になり、タンタルはパン生地のように無制限にこねることができる。

植物進化学:色を生む規則的な不規則性

自然界は、境界がやや曖昧なことが常であるが、その曖昧さには目的がある。多くの花は、花弁の表面に筋や隆線があり、それらが光を散乱させる。しかし、そうした隆線の列は、必ずしも厳格に規則正しく並んでいるわけではない。今回 B. Gloverらは、調べた全ての顕花植物で花弁にそのような筋のあるものには、もれなく同程度の不規則性が見られることを発見した。こうした不規則性が花弁の周囲に「青い光輪」を作り出し、花粉媒介者を引きつけるのである。著者らは、昆虫などの動物が花粉を媒介する全ての顕花植物において、同様な不規則性が生じているが、動物が花粉を媒介しない最も原始的な花には、こうした規則的な不規則性は存在しないらしいことを見いだしている。 10.1038/nature24285



炎症:皮膚細胞が追い打ちをかける

皮膚では、上皮幹細胞が環境による損傷に対する障壁を形成する。S. Naikらは今回、上皮幹細胞が急性炎症後にその記憶を保持し、その後に起こる組織損傷の際に障壁を速やかに回復させることを示している。しかし、その後の損傷への感受性が高まると、組織損傷が増加したり、自己免疫疾患やがんへの罹病性が高まったりする可能性もある。

10.1038/nature24451

創薬:阻害物質の妨害は腫瘍に有害

脱ユビキチン化酵素は、標的となる基質から小型の修飾タンパク質ユビキチンを取り除くことで基質の安定性を調節する。このような酵素の1つのUSP7 (ubiquitin-specific protease 7) を阻害すると、ユビキチン化されたがんタンパク質 MDM2 が分解され、それが腫瘍抑制タンパク質 p53の再活性化につながる。そのため、USP7は抗がん治療の標的候補とされているが、その選択的阻害剤は見つかっていなかった。今回 D. Komanderらは、*in vitro* と細胞内の両方でUSP7に高い親和性と特異性を示して阻害する2種類の小分子を見つけ出した。彼らはその作用機構について構造面から考察して、この2つが腫瘍増殖阻害作用を持つことを実証している。これとは別に、I. Wertz らも同じようなUSP7阻害剤を2種類開発し、腫瘍細胞に対して毒性を示すことを明らかにしている。

ナノスケールデバイス:ミリ秒の分解能で細胞の質量を測定 する

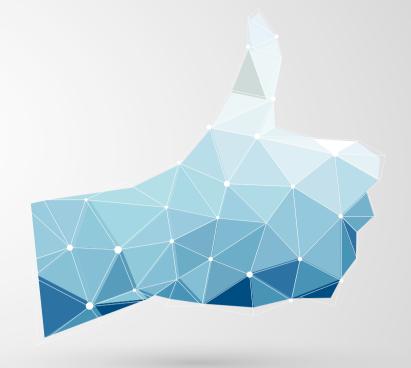
今回、培養条件下の接着細胞の質量を、ミリ秒の時間分解能とピコグラムの質量感度で測定する方法が報告されている。この方法には、マイクロカンチレバーが用いられており、その一方の端を光学的に励起することで微小振動が生成される。カンチレバーの反対側の端部に細胞を付着させるとカンチレバーの振動が変化し、この変化を赤外レーザーで読み取ることで細胞質量が測定される。著者らは、細胞質量が変動していることを見いだし、細胞質量変動を特定の細胞機能と関連付けることを初めて試みた。例えば、細胞周期を通して観測された細胞の質量変動を、分析中のその細胞の摂動を介してATP合成や水輸送と関連付けた。また、今回の手法で、ワクシニアウイルスに感染させると細胞の成長は止まるが、高速質量変動は細胞死に至るまで続くことも見いだされた。

10.1038/nature24288

nature

FOLLOW US!

- f 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

Natureの編集長 Phil Campbell は、科学分野に女性研究者が 少ないことを憂慮し、ジェンダー平等推進に力を入れていま す。日本で開催されたジェンダーサミット10にも登壇しまし た。またNatureの編集部がある英国には、科学における男女 共同参画の度合いを格付けする「アテネ・スワン」という機 関があり、英国の大学ではこの機関の格付け取得が奨励され ています(取得していないと政府の研究助成金を受け取れな い)。女性研究者が十分な研究時間を確保できずに悩む状況を、 小誌でもたびたび取り上げてきました。男女共同参画が進ん でいる欧米であっても、子どもの送迎や体調不良に対応する のは多くの場合は女性で、彼女たちの出張は(家族の同伴が 認められないために)難しい現状があり、キャリア継続を諦 めてしまう女性研究者は少なくありません。やるべきことは 見えている。ただ、それを実行する余裕が社会にない。その 状況を変えた英国のプログラムに注目が集まっています(17 ページ「世界に広がる英国発の男女共同参画推進事業」)。こ の取り組みは英国外にも広がっていて、米国では集団の「多 様性」「包摂性」も評価するそうです。性別や民族性や障害を 問わず多様な人が活躍できる社会を「実現」するには、具体 的な施策がカギを握っていることが分かる記事です。

「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

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。

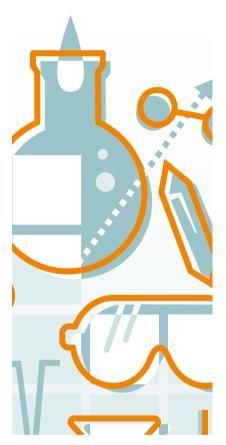
OPEN FOR SUBMISSIONS

投稿募集中













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