

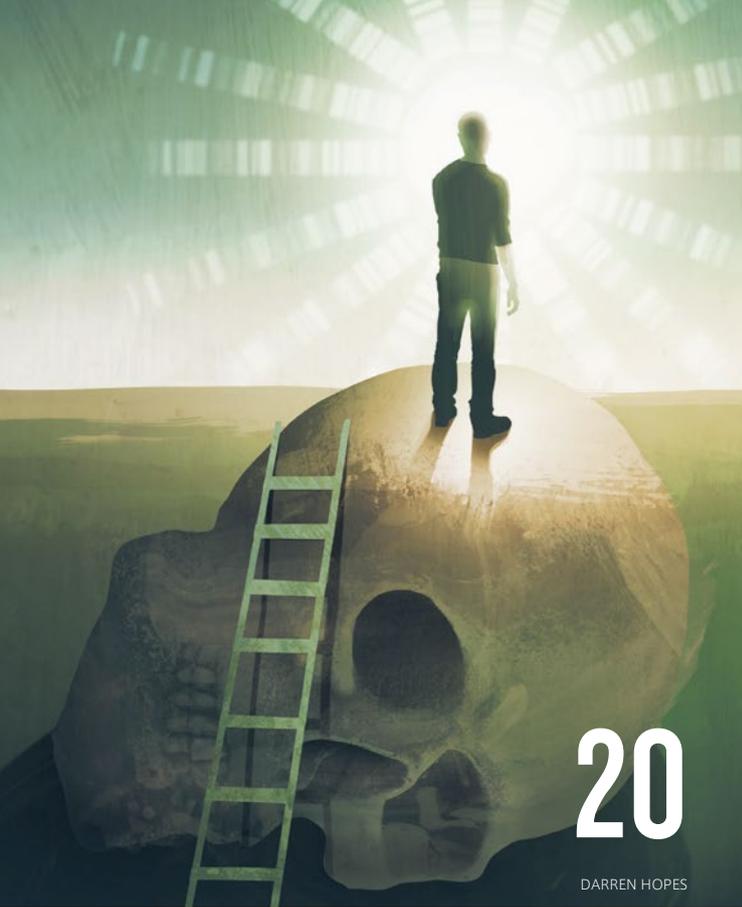
nature ダイジェスト

科学が深まる、世界が広がる

01
2017

「致死的変異」の正体を見極める

- ▶ 05 体内でケイ素-炭素化合物を作る酵素
- ▶ 10 マウス尾から卵を作る培養系確立
- ▶ 17 iPS細胞由来の心筋細胞を直接注入して治療!
- ▶ 09 FROM 日経サイエンス
動物の個性と集団行動



20

DARREN HOPES

NEWS FEATURE

「致命的変異」の 正体を見極める

6万人以上のエキソーム（タンパク質コード領域）の高品質な塩基配列解読データをまとめた「ExAC」とその解析結果が、2016年8月に *Nature* に報告された。大規模かつ無料のデータベースの登場で、これまで「致命的」と考えられてきた遺伝的変異の見方が変わろうとしている。

NEWS IN FOCUS

02 脊髄損傷サルに歩行を取り戻させた装置

歩行時の脚の動きに関する脳の信号を無線で下部脊椎に送信する装置で、脊髄損傷サルが再び歩けるようになった。

04 10カ月間飛び続けられるアマツバメ

ヨーロッパアマツバメは渡りの間の99%を空で過ごすことが分かった。10カ月間一度も着地しなかった個体もいた。

05 生きた細胞内でケイ素と炭素が初めて結合！

ケイ素を有機ケイ素化合物として体内に取り込むことのできる酵素が見つかった。この酵素はわずかな改変で人工触媒以上の効率を達成した。

07 容疑が晴れた HIV ペイシェント・ゼロ

HIV が米国に入った時期が明らかになり、「北米でのエイズ流行は1人の男性によって引き起こされた」という根拠のない伝説が覆された。

12 CRISPR に対する懸念

英国の生命倫理評議会は、遺伝子編集がヒト胚と家畜にどのような影響をもたらすかを注視している。

nature
ダイジェスト

#01

JANUARY 2017

nature.com/naturedigest

2017年1月1日発行

© 2017 Nature Japan K.K. All rights reserved.

掲載記事の無断転載を禁じます。

COVER IMAGE: COSMIN4000/ISTOCK/GETTY IMAGES PLUS/GETTY

13 薬の臨床試験報告書を公開

欧州医薬品庁は、製薬会社が提出した臨床試験報告書をオンラインで公開し始めた。

28 RESEARCH HIGHLIGHT | ウイルスには大食、細菌には小食

NEWS IN JAPAN

16 量子画像化技術でうつ病診断・治療を目指す

NEWS & VIEWS

26 現生人類の分散を描く

3つの独立した研究により、地理的に多様な人類集団から高カバー率の塩基配列データが収集され、地球全体に広がった現生人類の分散について手掛かりが得られた。

29 アフリカツメガエルの難解なゲノムを解読！

重要なモデル動物でありながら、そのゲノムの複雑さから長らく解読が困難とされてきたアフリカツメガエルのゲノム塩基配列がついに解読された！

32 化学の多様性でマラリアに挑む

天然物に似た構造を持つ多様な化合物の大規模ライブラリーから、マラリア原虫の生活環の複数段階を標的とする新しい薬剤候補分子が見つかった。

NEWS SCAN

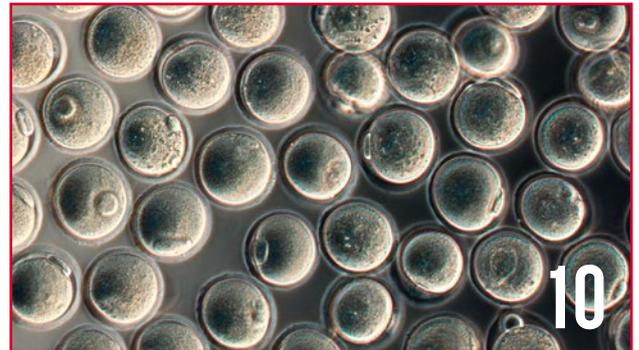
09 動物の個性と集団行動 / 銅が悪臭の感度を増幅

EDITORIAL

35 死神を振り払えるだろうか

HIGHLIGHTS

36 2016年11/3～11/24号



K.HAYASHI, KYUSHU UNIV.

10

NEWS IN FOCUS

マウス尾から卵を作る培養系確立

マウスの繊維芽細胞由来のiPS細胞から培養皿上で卵を作製し、その卵を用いて繁殖能力のある仔が誕生した！



FANATIC STUDIO/GETTY

14

NEWS FEATURE

若手研究者にのしかかる重圧

今日の若手研究者は、上の世代より少ない助成金とポストをめぐる、厳しい戦いをくぐり抜けていかねばならない。



PIXOLOGICSTUDIO/SPL/GETTY

17

JAPANESE AUTHOR

iPS細胞を用いた新アプローチで心機能改善

脊髄損傷サルに歩行を 取り戻させた装置

歩行時の脚の動きに関する脳の信号を無線で下部脊椎に送信することで、脊髄を損傷したサルが再び歩けるようになった。

脊髄損傷の治療法を研究しているスイス連邦工科大学ローザンヌ校の神経科学者 Grégoire Courtine は、サルを使った研究を行うため、10年以上前から数カ月おきに北京（中国）にあるもう1つの研究室にも通っている。

もちろん、通勤は容易ではない。飛行機で北京に行き、実験をして、同じ日の晩に帰ることもあった。けれども「それだけの価値はあります」と Courtine は言う。中国は、欧米に比べてサルを使った研究の規制が緩やかなのだ。彼のチームは、北京で実施していた実験の結果を *Nature* 2016年11月10日号に報告した¹。実験の内容は次のとおりだ。まず、サルの脳に神経インターフェースを埋め込んで、脚の動きに関連した神経活動を記録しておく。下部脊椎には、脚の筋肉を動かすための電気パルスを生成する電極を埋め込んでお

く。そして、脊髄を損傷して歩けなくしたサルの脳の神経活動を下部脊椎に無線で送信することにより、再び歩かせることに成功したのである。

米国オハイオ州コロンバスの非営利研究機関バテル記念研究所で麻痺患者の腕の動きを回復させる研究をしている神経科学者の Gaurav Sharma は、「今回の研究は、協調した動きだけでなく体重支持機能も回復させられることを示しています。体重支持機能は、移動運動を行う際に重要なので、素晴らしい研究だと思います」と評価する。

この治療法は、脊髄損傷により体を動かすことのできない患者に恩恵をもたらす可能性がある。一部の技術については Courtine がスイスで臨床試験を開始していて、2人の脊髄損傷患者が被験者となっている。

ファインスタイン医学研究所（米国

ニューヨーク州マンハセット）の生体工学者で、脊髄損傷を迂回する医療機器の研究をしている Chad Bouton は、「この研究は、麻痺患者のための臨床研究と、新たな生体電子工学治療の選択肢を大きく広げるのに役立つでしょう」と期待する。

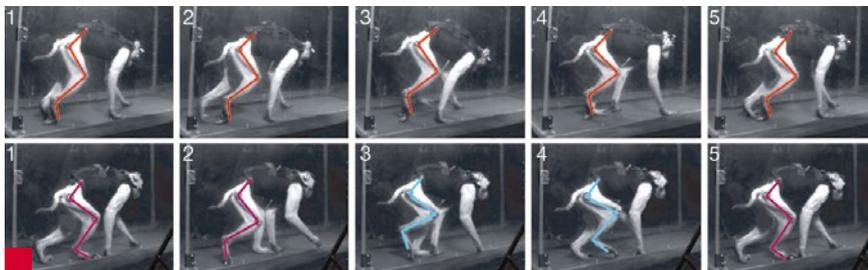
ラットから霊長類へ

今回の成果は、突然の大躍進というわけではなく、これまで積み重ねてきた研究を一步前に進めたものだ。Courtine によると、サルの反応はラットの反応とよく似ており、今回のサルを使った実験はラットでの10年にわたる研究に基づいているという。研究チームはまず、健康なサルにトレッドミル（室内歩行機）の上を歩かせ、歩行中に脳から脚の筋肉へと伝えられる電気信号経路の詳細な地図を作製した。そして、脳からの信号が脚の筋肉に伝わる前に通過する下部脊椎を詳しく調べて、歩行時に特に強く活動する点をいくつか特定し、脊髄を損傷したサルの下部脊椎のこれらの点で信号を再現した。

サルの脳には微小電極アレイが埋め込まれており、下部脊椎には電気パルスを生成する装置が埋め込まれている。微小電極アレイは、脊髄損傷前に脚の動きと関連していた信号を拾って解読する。下部脊椎の装置は、無線で送られてくる脳からの信号を受信すると、微小な電流を発生させて脚の筋肉を動かすという仕組みだ（「サルの歩行能力を回復させる」参照）。

研究チームはサルの歩行能力を回復させる実験に何度も失敗していたため、「目の前でサルが歩き始めた時には、室内にいた全員が歓喜の声を上げました」と Courtine は振り返る。サルの脚の動きのリズムは完全ではなかったもの

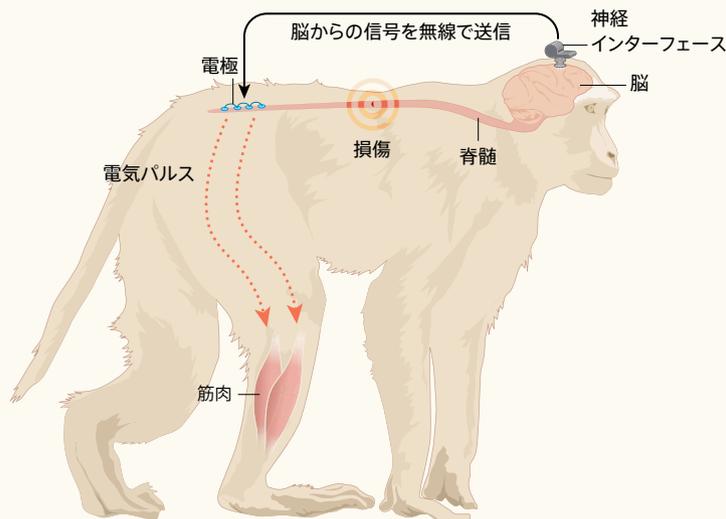
REF.1



脊髄損傷サルは、装置を稼働させていない状態では脚を動かさないが（上）、装置を稼働させることで脚を動かせるようになった（下）。

サルの歩行能力を回復させる

脊髄を損傷したサルに神経インターフェースを埋め込み、脊髄損傷部を迂回して脳からの信号を無線で送ることにより、サルの脚を動かして歩行させることができた。



の、脚を引きずることはなく、体重を支えるのに十分なだけ協調した動きができていた。

科学者たちはこれまでも、脳を読む技術を使って、麻痺のある人々がロボットアームを動かしたり、自分で飲み物を飲んだり（*Nature* ダイジェスト 2012年8月号「進化した脳制御型ロボットアーム」参照）、自分の手を動かしてテレビゲームをしたりすることを可能にしてきた（*Nature* ダイジェスト 2016年6月号「脊髄損傷患者の脳と手をつなぐ技術」参照）。Courtineによると、麻痺した脚の筋肉を活性化させる脳の信号は、手や指を動かす信号ほど複雑ではないという。けれども、腕や手の動きはわずかな改善でも患者の助けになることから、脚を動かす研究よりも評価を得やすい。

「物をつかむ能力が少し改善するだけで生活の質は変わりますが、歩くような脚の動きだけできるようになっても大

して役に立ちません。脚については、歩けるか、歩けないかのどちらかしかないのです」とCourtine。彼は現在、サルを使った研究により、脚の筋肉をもっとうまく制御する方法の開発に取り組んでいる。目標は、サルが自分の体重を支えるだけでなく、バランスを保ち、障害物を避けられるようにすることだ。

ヒトへの応用

Courtineは、この技術をヒトに応用する場合にはもっと複雑になるだろうと考えている。ヒトでは、脳の信号を解読する作業が格段に難しくなるからだ。Boutonはヒトへの応用が難しい理由として、今回のサルの研究では、脊髄を損傷する前に脊髄の電気的活動を記録しておき、これを「再現」することにより脚の動きを回復させたことを挙げる。「この手法は、すでに脊髄損傷を負っている人では実用的ではありません」。

Sharmaは、今後の研究では歩行を

構成する他の要素も考慮する必要があるだろうと言う。例えば、今回のサルで難があった「リズムカルな歩行」は、別のニューロン集団によって制御されている。また、麻痺患者が歩行できるようになるための理想的なデバイスには、①脳-コンピューター・インターフェース、②筋肉を活性化する電気刺激、③体重支持を補助するための外骨格様デバイス、④歩行の制御を可能にする高度な電気信号処理の4つが必要だ。

Courtineはヴォー州立大学病院（スイス・ローザンヌ）で、協調歩行の刺激を補助して麻痺患者のリハビリを行う臨床試験を開始した。これまでに2人の患者が下部脊椎に電気パルス発生装置を埋め込む手術を受けている（今回の臨床試験では患者の脳に微小電極アレイを埋め込むことはしないため、患者は自分で動きを制御できるようにはならない）。

Courtineはスイスでの臨床試験を進めながら、今でも定期的に中国に通っている。有望な結果を出した彼は、スイスの霊長類研究所で5匹のサルを使用することが認められたが、実験的な研究の一部は依然として北京でしかできないからだ。霊長類研究を歓迎する中国の姿勢は、この国に大きな利益をもたらすだろう、とCourtineは言う。「今後、中国のトランスレーショナル医療は飛躍的な進歩を遂げるに違いありません」。

（翻訳：三枝小夜子）

Brain implants allow paralyzed monkeys to walk

doi: 10.1038/nature.2016.20967
2016.11.9 (Published online)

David Cyranoski

1. Capogrosso, M. et al. *Nature* **539**, 284–288 (2016).



ANDREW_HOWE/ISTOCK/GETTY IMAGES PLUS/GETTY

空を飛ぶヨーロッパアマツバメ。
流線型の胴体と細長い翼で効率よく飛べる。

10カ月間飛び続けられる アマツバメ

ヨーロッパアマツバメは渡りの間の99%を空で過ごすことが明らかになった。中には10カ月間飛び続けたものもいたという。

ヨーロッパアマツバメ (*Apus apus*) が、アメリカ・イアハート (1932年に女性初の大西洋単独横断飛行に成功した飛行家) やチャールズ・リンドバーグ (1927年にニューヨーク・パリ単独無着陸飛行に初めて成功した飛行家) でさえも羨むような連続飛行記録を打ち出した。今回、ルンド大学 (スウェーデン) の生物学者 Anders Hedenström らが、この鳥の北欧-中央アフリカ間の渡りの観察に成功し、中には10カ月間一度も羽根を休めることなく空を飛び続ける猛者がいることを、2016年10月27

日に *Current Biology* に発表したのだ¹。

鳥類学者や野鳥観察家たちは1960年代から、ヨーロッパアマツバメが驚異的な長距離飛行能力を持つのではないかと考えていた。というのも、人々はこの鳥たちがリベリアなどの空を埋め尽くすのを見てきたが、その近くに羽根を休められそうな場所はなかったからだ。

そこで研究チームは、体重約40gのこの鳥に小型のデータ記録装置と加速度計を組み合わせたタグを取り付け、毎年の渡りの飛行経路と飛翔行動を記録した。ヨーロッパアマツバメの1シー

ズンはスウェーデンの繁殖地で始まり、同じ場所で終わる。研究チームは13羽を追跡し、一部の個体は複数のシーズンにわたって追跡した。

その結果、一部の鳥たちは冬の夜に数回、短時間だけ着地したものの、渡りの間の99%の時間は空を飛んでいたことが分かった。10カ月間一度も着地しなかったものも3羽いた。

スイス鳥類学研究所 (ゼンパッハ) の Felix Liechti は、「ヨーロッパアマツバメは、長い期間飛行する能力を持っている可能性がある」と長い間考えられていましたが、今回、ついに裏付けが得られたのです」と言う。

長距離飛行に適した体

長期間飛行できる鳥は他にもいる。シロハラアマツバメ (*Tachymarptis melba*) は、半年間の渡りの間に一度も休まない²。エクアドル沖のオオグンカンドリ (*Fregata minor*) はアマツバメよりはるかに大きい鳥だが、2カ月間一度も着陸することなく、海で餌

を取りながら飛び続けることができる。さらに彼らは、飛びながら眠ることもできる³。けれども、ヨーロッパアマツバメの記録は群を抜いているといえる。

Hedenströmは、「ヨーロッパアマツバメの体は非常に効率よく飛べるように進化しています。胴体は流線型で、翼は細長く、少ないコストで揚力を得ることができます」と言う。食事をするのも飛びながらで、シロアリの羽アリなどの空を飛ぶ昆虫や糸を出して空中を漂うクモなどを捕まえて食べている。

Hedenströmによると、ヨーロッパアマツバメのライフスタイルはエネルギー消費が少なくなっているが、飛びながら眠っているかどうかは分からないという。マックス・プランク鳥類学研究所（ドイツ・ゼーヴィーゼン）の神経生物学者Niels Rattenborgは、「この睡眠時間では、ほとんどの動物にとって睡眠不足どころか極めて苦痛です」と言う。「けれどもこの鳥たちは、進化の過程で、非常に短い眠りで足りるようにする技を編み出したのです」。

追跡装置の進化がなければ、この小さな鳥たちの秘密は依然として謎のままだっただろう。マサチューセッツ大学アマースト校（米国）の生態学者Bill Delucaは、「追跡装置がどんどん小さくなるにつれ、より小さな種を調べて、驚異的な渡りの能力を解明できるようになるでしょう」と期待する。 ■

（翻訳：三枝小夜子）

Record-breaking common swifts fly for 10 months without landing

doi: 10.1038/nature.2016.20873
2016.10.27 (Published online)

Ramin Skibba

1. Hedenström, A. et al. *Curr. Bio.* <http://dx.doi.org/10.1016/j.cub.2016.09.014> (2016).
2. Liechti, F. et al. *Nature Commun.* **4**, 2554 (2013).
3. Rattenborg, N. et al. *Nature Commun.* **7**, 12468 (2016).

生きた細胞内で ケイ素と炭素が初めて結合！

生物は豊富にあるケイ素を利用しない。このたび、ケイ素と化学結合を形成して体内の生化学経路に取り込むことのできる酵素が見いだされた。さらに、ほんの数カ所の変異を加えたところ、人工触媒をしのぐ効率でケイ素-炭素結合を形成した。

ケイ素は、至る所に存在し、地殻中の存在度が酸素の次に高い元素である。それにもかかわらず、生体内の生化学過程になぜ取り込まれないのか分かっていない。

だが今回、生物は機会を与えられれば、ケイ素と炭素の間に化学結合を形成できることが見いだされた。カリフォルニア工科大学（米国パサデナ）の化学エンジニアFrances Arnoldらは、温泉に生息するある細菌から得た天然酵素が、適切なケイ素含有化合物を与えた大腸菌の細胞内でケイ素-炭素結合を形成することを実証した。また、その酵素に変異を導入することで、ケイ素-炭素結合形成反応を人工触媒よりも高い効率で進行させる生体触媒を作り出すことにも成功した。その結果は、*Science* 11月25日号¹に掲載された。

この発見は、新しい医薬品や工業用触媒の開発に役立つ可能性がある。また、進化の過程で生物がケイ素をほぼ完全に回避した理由を説明する手掛かりが得られるかもしれない。

ケイ素が入り込む余地はないのか

自然は、生化学過程において多くの汎

用金属（コモンメタル、ベースメタルともいう）を利用している。よく知られた例として、赤血球中の鉄や、クロロフィル（葉緑素）中のマグネシウムがある。しかし、金属と非金属の特性を併せ持つ「ケイ素」は、単細胞藻類である珪藻^{けいそう}のシリカ殻などの生物無機化合物に見られるだけで、有機生命体の炭素系の鎖には決して入り込まない。

「ケイ素は地球上に豊富に存在するにもかかわらず、驚異的な進化の仕組みによって生物圏から拒絶されてしまったのです」とコーネル大学（米国ニューヨーク州イサカ）のノーベル賞化学者Roald Hoffmannは言う。

人工触媒を使って炭素とケイ素を結合させる手法は、すでに開発されている。しかし、Arnoldは、一部の生物の酵素はチャンスがあれば炭素とケイ素を結合させることができるのではないかと推測し、探索を試みた。

Arnoldらは、タンパク質データベースを調べ上げ、数十種の有望な酵素を探し出した。そしてスクリーニングを行った後、アイスランドの温泉に生息するロドサーマス・マリナス (*Rhodothermus marinus*) という好極限性細菌のシトク



ケイ素と炭素の間に化学結合を形成できる酵素が、アイスランドの温泉（有名なブルーラグーンを含む）に生息する細菌から発見された。

ARCTIC-IMAGES/THE IMAGE BANK/GETTY

ロムCと呼ばれるヘムタンパク質の一種を選び出した。Arnoldらは、この酵素の遺伝子を合成し、大腸菌に組み込んだ。

Arnoldらの推測は正しかった。この酵素は、適切なケイ素含有前駆体が存在する場合に、ケイ素-炭素結合形成を触媒することができた。ただし、細菌はケイ素含有化合物を自然に産生しないので、この酵素は通常はケイ素-炭素結合形成を触媒しないと思われる。「これは注目すべきことです。自然は、新しい人工の食べ物があるなら、是が非でも取り込んでやろうと待ち構えているのです」とArnoldは言う。

効率を高める

当初、この酵素の遺伝子を組み込まれた大腸菌は、ケイ素含有有機化合物をあまり効率よく産生しなかった。そこで研究チームは、酵素の活性領域にわずかな変異を導入し、効率向上を示す

細菌を選択した。人工触媒^{りょうが}を凌駕する収率を実現するには数世代で十分で、この合成を行う現行で最も優れた人工触媒の15倍以上の収率を記録した。

「Arnoldグループの研究では、優れた化学と定方向進化を組み合わせ、非常に特異的にケイ素-炭素結合を形成する酵素を作り出しています」とHoffmannは言う。「新しい化学を創造する素晴らしい研究です」。

Arnoldは、1990年代に定方向進化技術を開発した²。その技術は、現在、洗濯洗剤の改良から医薬品の合成まで、無数の用途に用いられている。2016年、彼女は定方向進化に関する研究で、賞金100万ユーロ（約1億2000万円）のミレニアム技術賞を受賞した。ミレニアム技術賞は、フィンランドが「生活を向上させる技術革新」に贈る賞で、2002年に創設された。

「Arnoldらの研究成果は、医薬研究

に全く新しい機会を開くものです。新薬発見につながる可能性もあります」とテクニオン・イスラエル工科大学（ハイファ）で有機化学を専攻するYitzhak Apeloigは言う。

また、今回の成果は、生命の初期進化に関する基本的な疑問、特に「生命体によるケイ素の拒絶は偶然の出来事だったのか」という疑問に取り組む際に役立つ可能性があるというArnoldは言う。「生命体にケイ素を導入するメリットとデメリットを探ることができるようになったのです」。

（翻訳：藤野正美）

Living cells bind silicon and carbon for the first time

doi: 10.1038/nature.2016.21037
2016.11.24 (Published online)

Davide Castelvecchi

1. Kan, S. B. J., Lewis, R. D., Chen, K. & Arnold, F. H. *Science* **354**, 1048–1051 (2016).
2. Arnold, F. H. *Trends Biotechnol.* **8**, 244–249 (1990).

容疑が晴れた HIV ペイシエント・ゼロ

HIVが米国に入った時期がこのたび明らかになった。それにより、これまで広く信じられていた「北米のエイズの流行は1人の男性によって引き起こされた」という根拠のない伝説が覆された。

1982年、社会学者 William Darrow と米国疾病予防管理センター（CDC）の共同研究者たちは、同性愛男性たちの間で爆発的流行を見せていたカポジ肉腫と呼ばれる皮膚がん症例について、ジョージア州からカリフォルニア州にわたって調査を行った。Darrowは、がんの原因となっている病原体は性行為によって広がるのではないかと考えていたが、確証はなかった。後にカポジ肉腫は、HIV感染の合併症の1つであることが判明する。突破口が開いたのは、4月のある日のことだった。Darrowは、3つの異なる郡に住む3人の男性が性交渉の相手として挙げた人々の中に、共通する1人の男性がいることが分かったのだ。その人物とは、Gaétan Dugas という名前のフランス系カナダ人のフライト・アテンダントだった。

CDCの研究者は、Dugasがニューヨーク市にいることを突き止めた。彼はそこでカポジ肉腫の治療を受けていた。そしてDugasの協力により、HIVと性行為の決定的な関係が明らかになった¹。CDCの研究者たちは、当初Dugasに、カリフォルニア州外部のエイズ発症者であることを示す「O（オー）」という分類記号を付けていたが、調査の過程で「0（ゼロ）」と読み違えられ、Dugas

は「ペイシエント・ゼロ」と呼ばれるようになった。すると、ジャーナリストと一般大衆は、「HIVを米国に持ち込んだのはDugas」であると誤解し、この悪評が広まったために、Dugasと彼の家族は何年にもわたり中傷に苦しめられた²。

しかしこのたび、数十年前の血清試料を使ったHIVの分析結果が*Nature* 2016年10月26日号に報告され³、1984年に亡くなったDugasの容疑が晴れた。分析の結果、少なくとも1970年にはHIVウイルスがすでに北米で広



がっていたこと、そしてこのウイルスはアフリカからカリブ海を経由して北米に上陸したことが明らかになった。

ケンブリッジ大学（英国）の歴史学者で今回の研究の共著者でもある Richard McKay は、「科学者たちは以前からずっと、HIVの流行がたった1人の『ペイシエント・ゼロ』に由来するという考え方に疑問の目を向けていたのです」と言う。HIVウイルスは数回にわたって北米に入ったことを示唆する証拠が複数報告されていたからだ。

McKayとアリゾナ大学（米国トゥーソン）の進化生物学者 Michael Worobey が率いる研究チームは、HIVがどのように米国に入ってきたかを明確にしたいと考えた。そこで、医療機関でB型肝炎検査のために採取された同性愛男性の血清試料のうち1978年と1979年のものについて2000以上を調べた。すると、サンフランシスコの3つ、ニューヨーク市の5つの試料に、HIVの塩基配列解読をするのに十分な遺伝的痕跡が見つかった。

上陸はもっと早かった

研究チームがそれらの試料の遺伝子配列を詳細に調べたところ、1970年代初期のカリブ海地域、特にハイチで見られたHIVの株に類似していることが分かった。しかし、それらの株は互いに異なっており、このためHIVは、1970年頃にはサンフランシスコとニューヨーク市ですでに広まっていて、流行の間に変異したことが示唆された。

さらに Worobey が Dugas の血液を分析したところ、彼の死因となったHIV株とこれらの株との間に一致が見られないことが分かった。つまり、「Dugasは、エイズ（AIDS；後天性免疫不全症候群）という病気が認識される前にす



BARBARA ALPER/GETTY IMAGES

1983年、ニューヨーク市で行われたゲイ・プライド・パレードにおいて、エイズに関するパニックに抗議する参加者たち。

でに感染していた多くの患者の1人にすぎないということを、全ての証拠が示しているのです」と Worobey は説明する。

「*Nature*に掲載された最新の研究は、病気をすぐに引き起こさないウイルスに関しては、結論を拙速に出してしまいがちであることを示しています」とペンシルベニア大学（米国フィラデルフィア州）の微生物学者 Beatrice Hahn は話す。1980年代の研究者たちはまだ、HIVに長い潜伏期間があることを知らなかった。HIVは発病までに平均して10年間、人体に潜伏している。エイズと関連する症状が多様なことも診断を難しくしてきた。

悲惨な結果を招いた一般認識

「さまざまな疾患の歴史の中で、その疾患の責任を、ある程度誰かに負わせることが必要とされてきたのです」と米国立アレルギー・感染症研究所（メリーランド州ベセスダ）の所長、Anthony Fauciは言う。1980年代に、一般市民の怒りが「相手を選ばない」同性愛の

男性に向くのはひどく容易なことだった。

DugasはHIV研究のカギとなっていたし、「何かただならぬことが起こっていると、一般の人たちは感じていました」と Worobey。Randy Shiltsが1987年に著した『*And the Band Played On*』（邦題：そしてエイズは蔓延した）で、Dugasが故意に病気を広めたとはほめかされたことは、とりわけ破滅的だった。

「Dugasはそれでもまだ病気を広め続けていました」と彼のカポジ肉腫を治療したニューヨーク大学ランゴン医療センター（米国）の皮膚科医 Alvin Friedman-Kien は当時を振り返る。「Dugasは、『同性愛者のがん』を自分が広める可能性があるという確かな証拠はないことを引き合いに出し、病気が重くなり過ぎてできなくなるまで無防備な性行為を続けていました」。

多くの同性愛の男性たちは当時、無防備な性行為がHIVを広めるという考えに抵抗していたと、Friedman-Kienは言う。「同性愛者たちはセックスの自由と、同性愛者として認められ受け入

れられることを目標に闘ってきたので、彼らにとって、全ての同性愛男性がこの恐ろしい病気のキャリアーの可能性があるとされることは非常に耐えがたいことだったのです」。

「今回の研究は、『ペイシエント・ゼロ』を特定することは科学的にも倫理的にも非常に困難だということを教えてくれました。Dugasの物語は、HIVが単に永遠の虚空の中で変異を続けるレトロウイルスではなかったことをはっきりと示しています」と McKay は述べる。この病気を科学的に理解するための探求は、この男性とその家族にこの上なく深刻な影響を及ぼしたのだ。■

（翻訳：古川奈々子）

HIV's Patient Zero exonerated

doi: 10.1038/nature.2016.20877

2016.10.27 (Published online)

Sara Readon

1. Auerbach, D. M., Darrow, W. W., Jaffe, H. W. & Curran, J. W. *Am. J. Med.* **76**, 487–492 (1984).
2. McKay, R. *Bull. Hist. Med.* **88**, 161–194 (2014).
3. Worobey, M. *et al. Nature* **539**, 98–101 (2016).

動物の個性と集団行動

集団にならって変わる場合もあるが基本的には一貫している

ヤドカリからネズミや魚まで多くの生物種に個性があり、さまざまな時と場合で個体別の行動に一貫した違いが見られることが明らかになっている。

そうした個性は社会的状況からどのような影響を受けるだろうか？ この点を調べるため、プリストル大学（英国）の生物学者Christos C. Ioannouらはイトヨという小さなトゲウオ科の魚に注目した。「イトヨは自然界で個体行動と集団行動の両方を観察できる」ため、さまざまな状況下で個性を評価するのにぴったりだという。

Ioannouらは、80匹のイトヨを捕獲し、それぞれを水槽の片端に入れた。その上部には保護カバーが付いている。水槽のもう片方の端には餌を置いた。餌を食べるためにカバーのない所を泳ぐのはリスクを伴う。カバーがない所は水上の捕食動物から丸見えで、狙われる恐れがあるからだ。

イトヨはそれぞれ数日間、一貫性のある行動を示した。大胆な個体はカバーのある場所をさっさと離れて餌に向かった。臆病な個体は隠れ家を出るまでに時間がかかり、水槽の他端へ向かう泳ぎも慎重だった。だが保護カバーの下に10匹まとめて入れると、それぞれの個性が薄れた。

大胆な個体がグループのリーダーとなったが、単独の場合に比べると慎重であった。「最初に隠れ家を離れた魚は比較的短時間で出てきたのですが、他の魚がついてきていないことに気付いていたようで、他が追隨してくるのを待っていました」とIoannou。その後、この魚をグループから離して単独行動させると、元の個性を取り戻した。この結果は2016年9月に*Science Advances*に掲載。

今回の発見は集団の力学が個性を抑えることを示唆している。研究チームによると、こうした抑制がその背景となっている原因と直接に関係付けられたのは初めてだ。つまり、リスクを伴う決断に迫られた場合には、他のメンバーにならって行動するというわけだ。

セントアンドリュース大学（英国）の動物行動学者Mike Websterによると、これまで動物の個性を研究する科学者は集団行動を無視し、集団行動を研究する科学者は個体差を軽視してきた。彼は「今回の研究の真価は、そうした2つの流れを1つにまとめたことにあります」と話す。

（翻訳協力：栗木瑞穂）

銅が悪臭の感度を増幅

チオール類の検知を強めている

ガス漏れ、ニンニク臭、スカンク。これらはどれもチオールと総称される有機化合物のにおいだ。人間の鼻はこうした硫黄を含む化合物にとりわけ敏感だ。避けるべきものと関連していることが多いにおいであるため、驚くには当たらない。漂白剤や酢など他のにおいについては、感知できるための空気中の分子数の閾値はずっと高いにもかかわらず、私たちや他の哺乳動物の鼻がチオールを嗅ぎ分ける能力がこうも高いのはなぜなのだろうか？

米国と中国の化学者チームは今回、この超高感度は金属の銅による効果だということを示した。研究チームは、この不快なおい分子を検知する受容体が鼻の粘液中に存在する銅の粒子とも結合することを突き止め、2016年9月に*Journal of the American Chemical Society*に報告した。銅は、チオールの強度をおよそ1000倍にも増幅しており、また、銅と結合できないチオール受容体を作り出して実験したところ、チオールへの感受性がほとんど消えることが分かった。

ごく微量のチオールを嗅ぎ取ることができる鼻を持つのは進化上で有利だったと、ニューヨーク州立大学オールバニ校（米国）の化学者で論文共著者のEric Blockは言う。硫黄化合物は腐った食べ物から放出される他、一部の捕食動物にもこのにおいを放つものがあるからだ。

金属がにおいの増幅に関係することが示されたのは初めてであり、嗅覚を助ける金属の探索研究が活発化するだろうと、エール大学（米国）の化学者Robert Crabtreeは話す。彼は1977年、チオールのにおい感知に銅が関係している可能性を初めて予測していた。

（翻訳協力：栗木瑞穂）



マウス尾から卵を作る培養系 確立

この画期的な技術を用いれば、人工的にヒトの卵を作製できる可能性があり、今後を見据えた議論が必要である。

マウス尾の繊維芽細胞由来のiPS細胞から培養皿上で卵を作製し、その卵を用いて繁殖能力のある仔を誕生させたことを、九州大学（福岡県）の生殖生物学者、林克彦^{はやしかつひこ}が率いる研究チームがNature 2016年11月10日号に発表した¹。これは生殖生物学の素晴らしい成果であり、マウスの卵子をiPS細胞から完全に体外で作製した初めての報告である。この過程がヒトでも実行可能なら、卵母細胞を卵巣に移植しなくとも、受精可能な卵を人工的に作製できるかもしれない。

林と、京都大学に所属する幹細胞生

物学者の齋藤通紀^{さいとうみちのり}は2012年に、繊維芽細胞から卵を作製する技術を開発した²（Nature ダイジェスト 2013年11月号「繊維芽細胞から卵を作り出した科学者たち」参照）。この手法では、繊維芽細胞をまず胚に似た状態の幹細胞（iPS細胞）に再プログラム化し、それを始原生殖細胞（PGC）様の細胞に分化させる。PGCは通常、胚発生の過程で出現し、後に配偶子である精子あるいは卵になるため、この手法でPGCから卵を得るためには、PGCを生きたマウスの卵巣に移植しなければならなかった。

2016年7月には、東京農業大学の

尾畑^{おぼた}やよいが率いる研究チームが、生きた哺乳類の組織に移植せずに、マウスの胎仔由来のPGCから卵母細胞（卵子）を作製したことを報告した³。今回、林らは、尾畑とともに、培養皿上で繊維芽細胞からiPS細胞を経て機能的な卵を作製することに成功し、雌性生殖系列サイクルを*in vitro*で完全に再構築した。さらに体外受精（IVF）技術を用いて、26匹の健康な仔マウスを得ることができた（これには胚性幹細胞由来の仔マウスと再プログラム化された繊維芽細胞由来の仔マウスが含まれている）。林は、これらのマウスからさらに次の世代のマウスが誕生していると話す。

「この成果には本当に驚きました。培養皿上で、何度も繰り返し安定して機能的なマウス卵母細胞を作り出すことができること、つまり、どの段階も宿主動物内で行う必要がなく、『ブラックボックス』なしで全過程を見られることが最も素晴らしいです」と、ワイツマン科学研究所（イスラエル・レホヴォト）の幹細胞生物学者Jacob Hannaは言う。

また、ニューヨーク幹細胞財団研究所の幹細胞生物学者Dieter Egliは「この研究の一部は、2012年時点ですでに達成されていました。そして今回は、完全に体外で行うことができるようになったのです。このように仔マウスが得られたのは印象深いです」と言う。

林によれば、培養皿上での卵の作製は、技術的な難度は高いが手順は安定しており、研究室内の別のグループでも再現できたという。今回発表したプロトコルでは、PGCを生きたマウスに移植する必要はないが、実際には、卵を成長させるためには卵巣に似た環境でサポートすることが必要で、培養系には他のマウス胎仔の卵巣から採取し



これらの11カ月齢のマウスは、完全に体外で作られられた卵から生まれた。

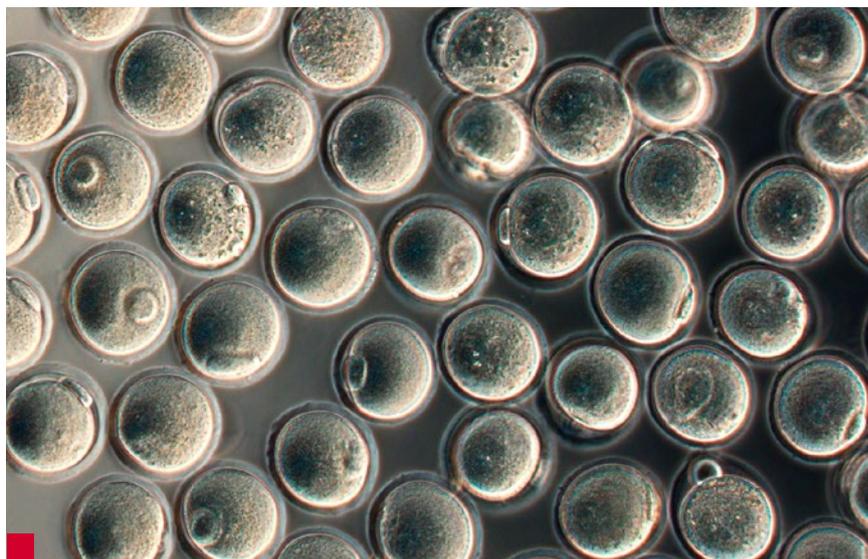
た細胞を加えなければならなかった。林は現在、これらの細胞の代わりになる人工的な試薬を作り出すことに取り組んでいる。

2016年2月には中国の研究チームが、培養皿上でマウスの精細胞の作製に成功したことを報告した⁴。培養皿上での卵作製はそれに続くものである。精細胞は、精子とは形態が異なり運動能がないが、著者たちはその細胞を使って子孫マウスを作り出したと述べている。

マウスからヒトまで

林は、「この研究により、卵を体外で作出せるようになりました。卵の発生過程の解明に役立つでしょう」と言う。彼は研究室で機能的なヒト卵を作り出すつもりはない。日本の指針では、研究目的であっても、操作されたヒト生殖細胞の受精は禁止されている。しかし彼は、他の人が試みるだろうと考えている。一方Hannaは、ヒト卵を作り出そうと考えている。「培養皿上でヒトの卵を作り出すことが、マウスの卵作製に比べてはるかに複雑だと証明されるとは思いません」と彼は言う。

Hannaは、林たちがマウスで人工PGC作製を報告したちょうど2年後の2014年に、ヒトの人工PGC作製を最初に報告している⁵。Hannaは、倫理上の理由から、このヒトPGCをヒトに移植して精子や卵に成熟させることはしなかった。しかし、培養皿上でヒトPGCを成熟させられる可能性は魅力的である。Hannaの研究室では、今回の林の論文で報告されたのと同様の実験をすでに行っているという。課題の1つは、PGCの分化に必要な、発生過程の胚の卵巣（あるいは精子の場合は精巣）細胞の代用品を得ることだと考え



胚性幹細胞から作り出されたマウスの人工卵母細胞。iPS細胞でも成功している。

られる。しかしHannaは、ブタカサル由来の同様の細胞で代替できるかもしれないと期待している。

「林のこのプロトコルがヒト細胞でも使えるなら、原理的には、男性の皮膚などの繊維芽細胞から卵が作り出される可能性があります」とHannaは言う。そして彼は、LGBTの権利を促進する活動家として、この選択肢を「適切な時が来れば、検討することは合法的です」と付け加える。しかし、林はまだ、雄マウスの繊維芽細胞を使って卵を作製してはいない。

林は、10年以内に「卵母細胞様」のヒト卵が作り出される可能性があると考えているが、不妊治療に十分な品質を備えているかどうかは分からないと考えている。また、今回の研究で、この人工マウス卵は低品質の場合が多いことも示されたので、林は「まだ予備実験の入り口の段階です。臨床で人工卵母細胞を使用することはできません」と注意を促している。彼は、品質の良くない卵から遺伝学的に異常な胚が作り出され、さらに異常な子孫が生まれ

ることを心配している。今回の研究では、人工卵から作製された初期胚から仔になったのはわずか3.5%であった。それに対し、マウスの体内で成熟させた卵ではその割合は60%であった。

「このような技術の倫理に関する議論は今すぐ始めるべきです」と、この分野の先駆者であるケンブリッジ大学（英国）のAzim Suraniは言う。「ヒトで可能になるときに備え、より多くの人に議論に参加してもらう必要があります。ヒトでの実現はまだ先のことであっても、林らの成果は議論を始めるにはよい機会です」。

（翻訳：三谷祐貴子）

Mouse eggs made from skin cells in a dish

Vol. 538 (301) | 2016.10.17

David Cyranoski

1. Hikabe, O. *et al. Nature* **539**, 299–303 (2016).
2. Hayashi, K. *et al. Science* **338**, 971–975 (2012).
3. Morohaku, K. *et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **113**, 9021–9026 (2016).
4. Zhou, Q. *et al. Cell Stem Cell* **18**, 330–340 (2016).
5. Irie, N. *et al. Cell* **160**, 253–268 (2015).

CRISPR に対する懸念

英国のナフィールド生命倫理評議会が、遺伝子編集の影響に関する予備報告書を公表した。

CRISPR-Cas9系をはじめとするゲノム編集技術の進歩は、科学が躍進する可能性を高めたが、同時に倫理上の懸念も増大させている。英国でこの領域に大きな影響力を持つ第三者機関「ナフィールド生命倫理評議会」(ロンドン)は、2016年9月30日に130ページにわたる予備報告書を公表した。その中で、ヒト胚と家畜への応用について重点的に検討する必要があると述べた。

ゲノム編集を施したヒト胚に関する倫理的懸念を多くの人が最も強く持っていることは、学者や一般市民の声から明らかだと、ロンドン大学キングスカレッジ(英国)の法学者でナフィールド評議会の作業部会メンバーでもあるKaren Yeungは話す。「ヒト生殖への応用は最も話題になるか、最も物議を醸す領域でしょう」。

2015年、ヒト胚にCRISPR-Cas9系を使った研究が発見された。その研究はあくまで学術研究が目的であり、生存能力のないヒト胚が使われた(P. Liang *et al. Protein Cell* 6, 363-372; 2015)が、これが発端となって、ゲノム編集をヒトでも展開すべきか否か、またするならばどのように行うかについて社会全体に議論が湧き上がった。

一方、世界各国の学術機関や関係当局は大いに省察を深めた。米国科学工学医学アカデミーは現在、ゲノム編集技術のヒトへの利用に関する報告書を

まとめているところだ(完成予定は2017年初め)。また、欧州の倫理学者からなる独立グループは、医療目的に使う前にCRISPR法が安全で信頼できることを確認するための運営委員会を設置するよう、欧州委員会に働きかけている。

英国のナフィールド評議会も、ヒト生殖へのゲノム編集利用の倫理的問題に関する報告書を2017年初めに完成させることを目指している。同評議会の報告書を作成する作業部会は、遺伝子編集技術を使って遺伝疾患に取り組むことの影響を重点的に検討することになるだろうと、Yeungは話す。彼女によれば、その種の使用は何年か先のことだろうが、重要な問題なので早くから集中的に検討する方がいいという。着床させることを前提としてヒト胚に手を加えることは、英国では違法なのだと言及する。もし作業部会が、疾患予防のためにゲノム編集技術を使うことを道徳的に支持できる強い根拠を見つけても、現在の法的規制を変更するには時間がかかるだろう。彼女はまた、同評議会の作業部会は、倫理的に容認できる利用法と容認できない利用法の線引きにも取り組まねばならないだろうという。

そうした線引きの議論は特に重要だと、ウィスコンシン大学マディソン校(米国)で法律と倫理を研究するAlta Charoは話す。科学者や倫理学者が注

目するのは普通、深刻な遺伝的障害についてだが、一般の人たちは「知能増強」のような怪しげな話題に走ってしまうことが多い。「一般誌は、何かというと『デザイナー・ベビー』です。遺伝学的に見て堅実な記事作りをするのではなく、大衆の興味を最大限にかき立てようとするのです」とCharo。

一方の家畜へのゲノム編集技術の使用にも問題が伴う。動物の福祉に関する懸念や、ゲノム編集で生まれた家畜の肉にその旨標識を付けるべきか否か、また標識を付けるならどんな方式かといった問題だ。標識は特に厄介で、遺伝子編集を施した家畜個体と、それと同じ変異を天然で持つ個体とを区別できない恐れがある。

「標識付けや分類はトレーサビリティに左右されます」と、エクセター大学(英国)の科学哲学者でナフィールド評議会の作業部会メンバーであるJohn Dupréは話す。「ゲノム編集は、トレーサビリティの解析的検証を困難もしくは不可能にしまいます」。

しかし、角のない畜牛や病気になりやすいブタといった、ゲノム編集による家畜の開発はすでに進行中である。また、ナフィールド評議会の作業部会の印象では、この家畜問題についての公開討論が相対的に少なかったと、同評議会organizes運営幹部のPeter Millsは話す。「畜産の世界では、ゲノム編集を進める準備がほぼできています。家畜のゲノム編集に社会の関心を向ける必要がある、というのが我々の見解です」と彼は語っている。

(翻訳: 船田晶子)

CRISPR concerns

Vol. 538 (17) | 2016.10.6

Heidi Redford

薬の臨床試験報告書を公開

欧州医薬品庁は、製薬会社が提出した臨床試験報告書をオンラインで公開し始めた。

欧州連合 (EU) の専門機関の1つである欧州医薬品庁 (EMA; 英国ロンドン) は2016年10月20日、薬の販売承認を求めて製薬会社から提出された臨床試験報告書をほぼそのままオンラインで公開し始めた。登録すれば誰でも閲覧できる。臨床試験データの公開を求めてきた患者団体などから、医学研究の透明性を高める画期的な取り組みと評価されている。

この日、EMAが公開したのは、EMAがすでにEUでの販売を承認した2つの薬、多発性骨髄腫治療薬のカルフィルゾミブ (carfilzomib) と、痛風治療薬のレシヌラド (lesinurad) に関する100件以上の治験総括報告書 (CSR) で、あわせて約26万ページに及ぶ。製薬会社が提出した治験総括報告書をほぼそのまま公開するという取り組みは、世界の主要な医薬品規制機関でEMAが初めてだ。

治験総括報告書は、製薬会社が科学論文誌に発表する論文よりもはるかに詳細な資料だ。薬の効果について肯定的な試験結果と否定的な試験結果の両方を含み、副作用の詳細も書かれている。医学論文誌 *PLoS Medicine* の編集長である Larry Peiperl は、「科学論文誌は、新薬の情報源としては不十分であることが明らかになっています」と話す。

EMAは、治験総括報告書を公開する

という方針を2014年に定めた。EMA長官の Guido Rasi は、「この方針は、学術研究と医学界全体の利益になるでしょう。研究者は薬の承認後に臨床試験データを独自に再検討できるようになり、医薬品開発会社は他社の経験から学ぶことができます」と話す。

EMAは、2015年1月1日以降に提出された承認申請に添付される治験総括報告書を、申請の承認、却下、取り下げにかかわらず、全て公開するとしている。申請の処理が軌道に乗れば、承認などの決定後60日で治験総括報告書を公開し、毎年約4500件の報告書を公開できるようになる見込みだという。ただし、一部の企業秘密の情報は編集するほか、患者の秘密をどう守るかについて合意に達するまで、当面は個々の患者のデータの編集を行うという。

欧州の希少疾患患者運動団体「EURORDIS」の代表で、EMA管理委員会の一員でもある Yann Le Cam は「患者と臨床医は、臨床試験データの公開を長い間、待っていました」と話す。全ての臨床試験データの公開を求める「オール・トライアルズ (AllTrials)」運動には、世界の約700の医療関連組織や患者団体が賛同している。

ロンドンに本部がある科学啓蒙運動団体「センス・アバウト・サイエンス」の運動・政策部門責任者である Síle Lane

は、オール・トライアルズ運動の先頭に立っている。Laneは「EMAの素晴らしい取り組みに、世界の他の医薬品規制機関も続くことを期待しています」と話す。米国食品医薬品局 (FDA) も、承認を求める薬の治験総括報告書を公開していない。オール・トライアルズ USAの責任者である April Clyburne-Sherin は「EMAの取り組みは、米国の医学界にとっても先例になるはずですよ」と話す。

これまでEMAは、2010年に導入した規定に基づき、第三者が情報公開請求権を使って請求したときのみ、臨床試験データを開示していた。この規定に対し、一部の製薬会社は、こうした情報は企業秘密だと主張し、EMAを相手に訴訟を起こして研究データの公開を阻止しようとしている。

2016年7月にEUの一般裁判所長官が下した仮決定により、EMAは、ブラベクト (Bravecto) という家畜薬の毒性研究と、トランスラーナ (Translarna) というデュシェンヌ型筋ジストロフィー治療薬の治験総括報告書を公開できなかった。これらの薬の開発元のインターベット社とPTCセラピューティクス社が「データ公開は企業の秘密情報を守る権利を侵害する」と主張して訴訟を起こしていたためだった。EMAは、この2つの決定を不服として同年9月29日に上訴した。EMAは「私たちはEUの透明性規定に従っています。これらの事例は私たちの方針の試金石になるものと捉えています」と話している。■

(翻訳: 新庄直樹)

Drug-trial data open to all

Vol. 538 (440) | 2016.10.27

Alison Abbott

若手研究者にのしかかる重圧

今日の若手研究者は、上の世代より少ない助成金とポストをめくり、厳しい戦いをくぐり抜けていかねばならない。

Under Pressure | Vol. 538 (444-445) | 2016.10.27
Brendan Maher & Miquel Sureda Anfrés

テニュアトラックのポストをめぐる競争は激しく、駆け出しの研究者の一部は助成金獲得競争でも不利な立場に置かれている。つまり、多くの若手研究者は、助成金申請のための準備や書類作成をしても、その多大な労力に見合うものを得られていないのだ。重圧を背負っているのは皆同じだが、駆け出しの研究者は特に苦しく感じているようだ。世界中の科学者や政策立案者はこの状況を憂慮している。
(翻訳：三枝小夜子)

Ph.D 所有者は増加、ポストの数は横ばい

理学・工学分野の博士号の取得者は世界中で増加している。主な経済協力開発機構 (OECD) 加盟国での博士号 (科学関連分野) 取得者数と前年比は次のとおり。



1.6%

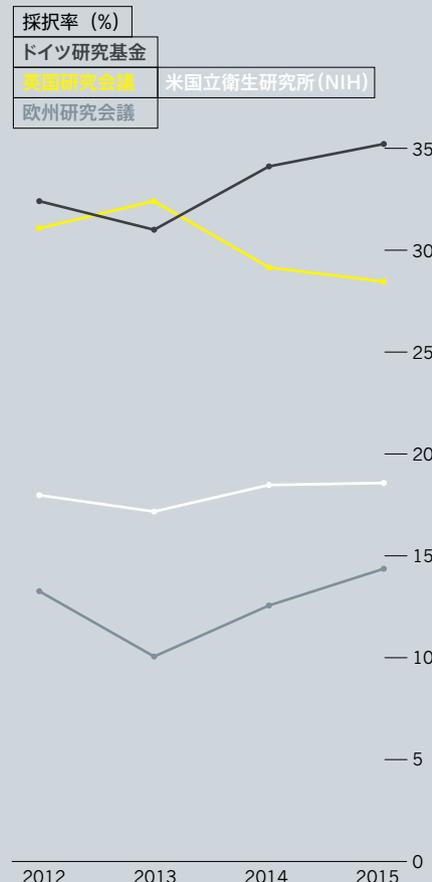
OECD 諸国で何らかの分野の博士号を取得した若者の割合。20年弱で0.8%から倍増。

3,000

米国の大学で1年間に新設される常勤ポスト数。ほとんどの国では、Ph.D 所有者の増加ペースに学術研究機関のポストの増加ペースが追いついていない。

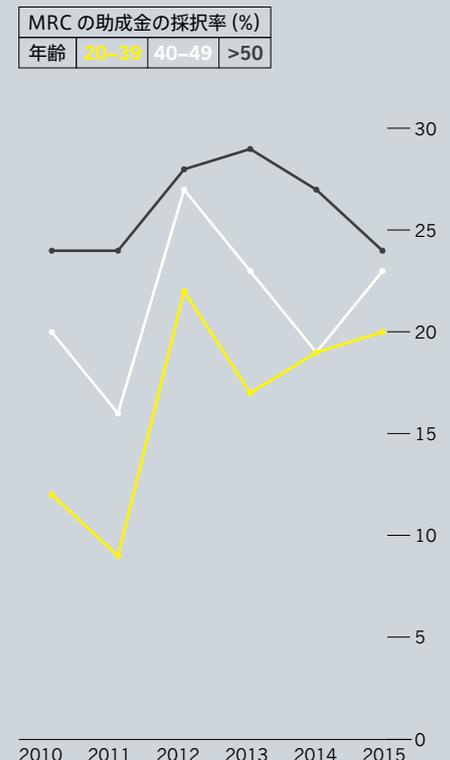
増えない助成金

多くの国で、政府による研究助成金は横ばいか減少。主要な助成金提供機関のいくつかでは採択率が20%を下回る。



激しい競争

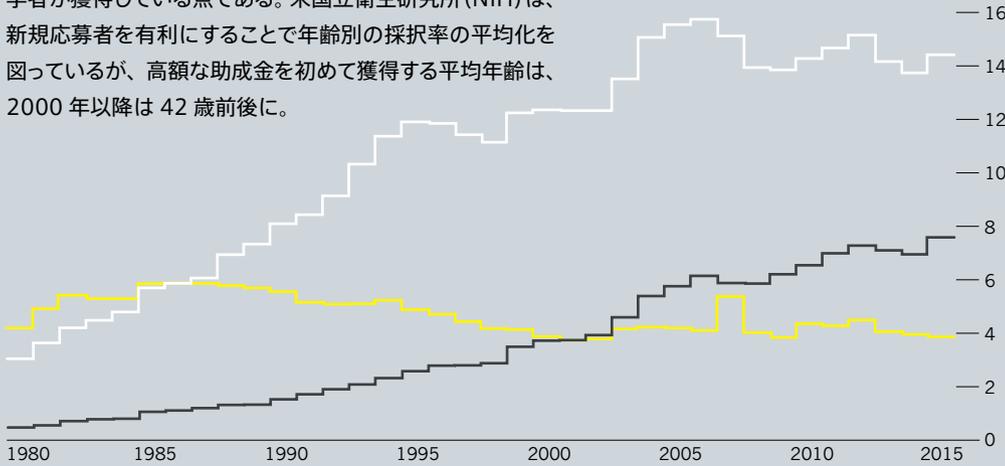
年長の研究者は助成金システムに精通し、学術資源や管理資源、論文発表数も多い。駆け出しの科学者たちは彼らを相手に苦戦を強いられている。英国医学研究会議 (MRC; 英国研究会議の一部) の助成金採択率を見ると若手科学者が最も低い。



科学者の高齢化

30年前との大きな違いは、助成金のほとんどを熟年の科学者が獲得している点である。米国立衛生研究所(NIH)は、新規応募者を有利にすることで年齢別の採択率の平均化を図っているが、高額な助成金を初めて獲得する平均年齢は、2000年以降は42歳前後に。

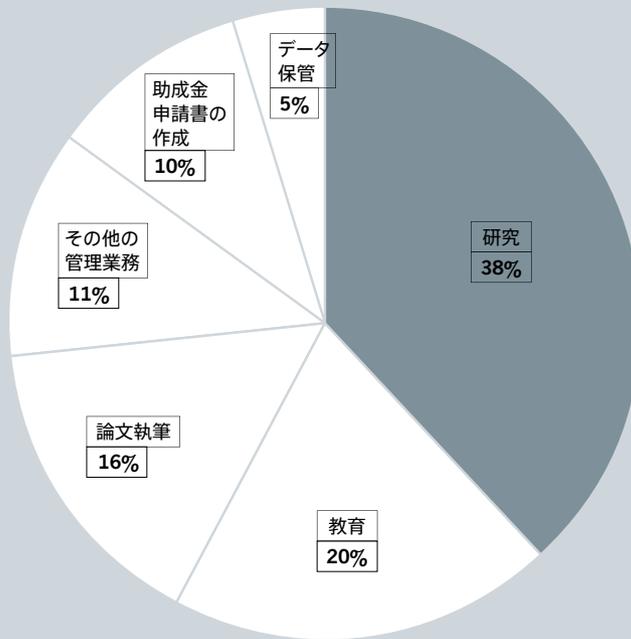
NIHの助成金の件数(1000)			
年齢	24-40	41-55	56-70
1980	~1	~1	~1
1985	~2	~2	~2
1990	~3	~3	~3
1995	~4	~4	~4
2000	~5	~5	~5
2005	~6	~6	~6
2010	~7	~7	~7
2015	~8	~8	~8



研究する暇がない

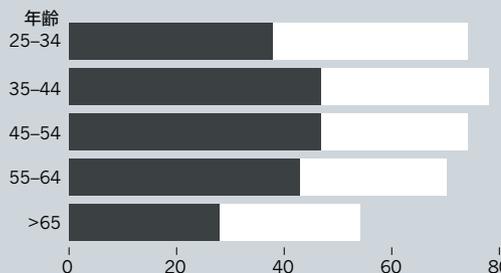
助成金採択率の低さゆえ、研究者たちは助成金申請に多くの時間を費やさざるを得ない。Natureの2016年調査によると、学術機関の研究者が実際に研究に従事できるのは、全年代を通して仕事時間全体の約40%。

65歳以上の群を除く全年齢群で回答者の60%以上が「この5年間に管理業務が増えた」と感じている。中でもキャリア中期の回答者は、その割合が高かった。彼らの研究時間の割合も平均より低かった。

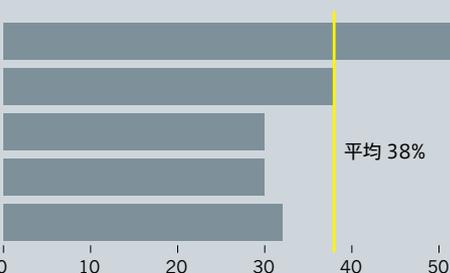


管理業務に費やす時間(回答者に占める割合、%)

かなり増えた やや増えた



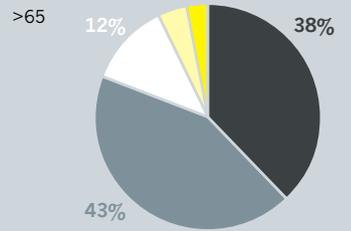
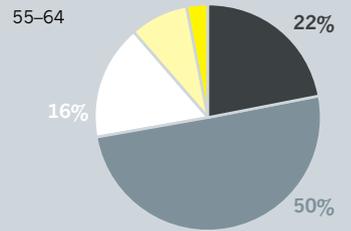
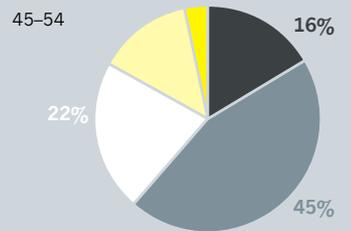
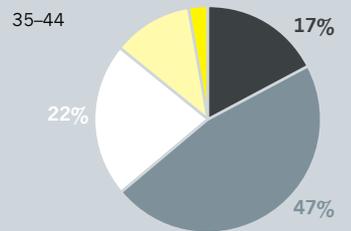
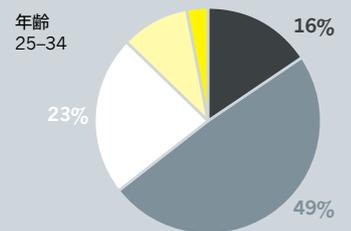
研究に費やす時間の平均(仕事時間全体に占める割合、%)



ストレスはあるが満足

若手研究者を取り巻く状況は厳しいが、60%以上が自分のキャリアに「満足」もしくは「非常に満足」と答えた。満足度が最も高いのは高齢の科学者。

非常に満足 満足
どちらとも言えない 不満
非常に不満



量子画像化技術で うつ病診断・治療を目指す

科学技術振興機構主催のサイエンスアゴラ2016で、量子科学技術研究開発機構の山田真希子^{やまだ まきこ}氏がうつ病の診断精度を向上できる可能性を秘めた量子イメージング技術について講演した。シュプリンガー・ネイチャーも対談という形でこのセッションに協力させていただいた。

気分の落ち込みが続き、生活に支障を来す「うつ病」。厚生労働省の患者調査によれば、うつ病で受診した患者の数は2014年には70万人を越え、1996年の3.5倍と著しい増加を見せている。ただし、この数字の解釈には注意が必要だ。受診率をもとに算出しているため、社会情勢の異なる約20年前とは単純に比較できない上、受診率は現在においても低く、実際の患者数はもっと多いとみられる。

受診率の低さの原因の1つに、うつ病の症状が人によりさまざまであることが挙げられる。例えば、頭痛や吐き気といった症状から身体の疾患を疑い、脳外科や消化器科を訪れる患者は少なくない。その一方で、うつ状態と躁状態が交互に現れる双極性障害は抗うつ薬よりは気分安定薬による治療が中心となるが、患者はうつ状態のときに受診することが多く、うつ病と診断され抗うつ薬による治療が続くこともある。つまり、診断と治療が極めて難しいのである。

サイエンスアゴラ2016で11月4日、量子科学技術研究開発機構（以下、量

研機構）の山田真希子・脳機能イメージング研究部チームリーダーが、抑うつ症状に特有の認識の歪みと神経回路を見出し、診断に結び付ける取り組みについて解説した。量研機構は、放射線医学総合研究所と日本原子力研究開発機構の一部が統合した国立研究開発法人で、2016年4月に発足した。

量子と医学、いったいどう結び付くのだろうか？ 実は、患者の体を傷つけずに脳の活動状態を捉えることができるfMRI（機能的磁気共鳴画像診断法）やPET（ポジトロン断層法）は、量子イメージング技術の一種である。山田氏はこうした量子イメージング技術を使って、うつ病の脳内メカニズムの解明に取り組んでいる。2013年には「優越の錯覚」が生じる神経活動の仕組みを明らかにし、「自分は他者より優れている」と錯覚することで精神が健康でいられることを突き止めた。

診断は、治療につながるための重要な一歩である。だがこの疾患は、治療においても大きな課題を抱える。現時点で、全てのうつ病患者に有効な薬がまだないため、ひとまず薬を服用して

効くかどうかを見るしかないのだ。ただ、神経回路においては、うつ病の患者の脳には「考え方の癖」があることが知られているので、考え方の癖を訓練により矯正する認知行動療法と呼ばれる精神療法（非薬物療法）と併用されることも多い。認知行動療法は再発を防ぐ効果が高いことから、厚生労働省は普及に力を入れている。

山田氏によれば、うつ病患者の脳は「優越の錯覚」が生じるのを抑えてしまうため、それを制御できるようになれば精神の健康を取り戻せる可能性があるという。山田氏は講演の中で、考え方の癖を矯正できているかどうかをfMRIで確認しながら訓練を積む「ニューロフィードバック訓練」という新たな非薬物治療法の開発にも取り組んでいることを報告した。患者自身がうまくできているかどうかを目で見て確認できることは、治療の励みになることだろう。

原因が分からないまま不調と不安に苦しんでいる患者は、うつ病を患っていると分かることでようやく周囲に助けを求めることができ、周囲もまた手をさしのべることができる。Nature 2014年12月13日号13ページでは各国のうつ病有病率を比較しており、上位にはアフガニスタンやリビアといった情勢不安を抱える国々が並ぶ。それに対し、日本のうつ病有病率は世界では低い方ではあるが、それでも社会に大きな影響を及ぼしていることは言うまでもない。患者が的確な診断を得られるようになれば、回復を支援する仕組みにつながる率は高まることだろう。この研究に引き続き注目していきたい。

■
(編集部)

iPS細胞を用いた新アプローチで心機能改善

iPS細胞の臨床応用に向けた研究が加速している。例えば、心筋細胞に分化誘導した上で直径数 cm、厚さ 0.1mm ほどのシートを作製し、重篤な心不全患者の心臓に貼り付ける治療は 2016 年度中にも臨床試験が始まるとされる。そうした中、信州大学バイオメディカル研究所の柴祐司准教授らは、サル*iPS*細胞を心筋細胞に分化させ、単一細胞のまま別個体のサルの心臓に移植する実験を世界で初めて行い、心機能改善の効果が得られることを実証した。

臨床から再生医療の基礎領域に入られました。

柴：1998年に信州大学医学部を卒業し、8年間は内科と循環器内科の臨床医として働きました。そこで、治療しても十分回復せず、心臓移植でしか救えない症例を目の当たりにしました。次第に心臓移植に変わる治療法はないかと思うようになり、大学院に入り直して再生医療の研究を始めることにしました。まず血管新生について研究したのですが、2008年から2011年まではワシントン大学（米国シアトル）に留学し、そこでES細胞に出会いました。当時はES細胞から心筋細胞への分化誘導ができつつある状況でした。私もES細胞由来心筋細胞の研究を始め、帰国後の2012年に論文をまとめました¹。ES細胞は倫理規制が厳しく、iPS細胞も汎用され始めていましたので、帰国後は私もiPS細胞を使うことにし、心筋細胞への分化誘導と、得られた細胞を用いた移植実験を始めました。

今回は、帰国後に始められたご研究の成果なのですね。

はい、カニクイザルを用いてiPS細胞由来の単一心筋細胞による同種間移植を行い、心機能改善効果が認められることを世界で初めて示しました。これまでも、ヒトのES細胞やiPS細胞から分化誘導させた単一心筋細胞をモデル動物に移植する研究はありましたが¹⁻³、ヒトの細胞を動物に移植する異種移植では免疫拒絶反応が強く出る他、効果や副作用などの評価にも限界がありました。カニクイザルはニホンザルなどと同じマカク属の一種で、新薬評価の最終段階でよく使われています。iPS細胞研究ではほとんど使われていませんが、信州大学の近隣にカニクイザルを使って医薬品の安全試験を行っている企業があり、その企業の協力を得て実験を行うことにしました。

留学先では、隣の研究室がヒトES細胞由来の単一心筋細胞をオナガザルに移植する実験を進めており、その成果は2014年に報告されました²。今回、私たちはほぼ同



しば ゆうじ
柴 祐司

信州大学バイオメディカル研究所
医学部附属病院循環器内科・准教授

1998年信州大学医学部卒業、2007年同大学院医学系研究科修了。博士（医学）。米国ワシントン大学（シアトル）で博士研究員として研究に従事した後、2011年より信州大学循環器内科助教、講師を経て2016年より現職。循環器内科医として働きながら、多能性幹細胞を用いた心臓病の再生医療の開発を目指した研究を行っている。

AUTHOR PROFILE

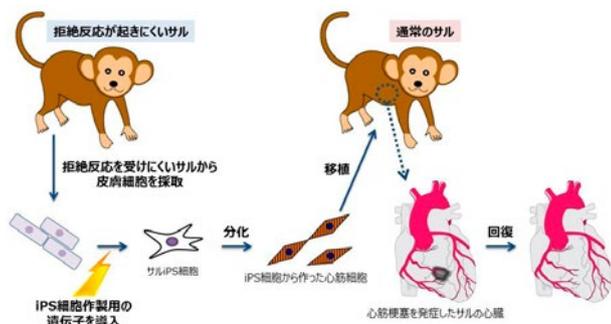


図1 移植のプロトコル

拒絶反応が起きにくいMHCホモ接合体サルからiPS細胞を作製し、心筋細胞に分化させる。別個体の健康なサルに心筋梗塞を発症させ、心筋細胞を移植したところ、細胞の生着と心機能の改善が認められた。

じアプローチにより、カニクイザルiPS細胞由来心筋細胞を別個体のカニクイザルの心臓に注入する同種移植実験を行いました⁴。同種移植でどのくらいの拒絶反応が出るのかなど、先行データが全くない中で試行錯誤でした。

心筋細胞への分化誘導アプローチとは？

まず、健康なカニクイザルの皮膚から採取した繊維芽細胞を使って4株のiPS細胞を樹立しました。いずれも、免疫染色、マーカー遺伝子の発現の有無、免疫不全モデル動物移植による奇形腫形成の有無といった標準的な検証を行い、研究に使えるiPS細胞であることを確認しました。

次に、4株中の1株を対象に、ヒトの場合と同じプロトコルを用いてiPS細胞を心筋細胞に分化誘導しました。ただし、サルのiPS細胞はヒトと全く同じとはいえないので、ヒト用の培養液を独自に改変して使いました。最適化するのには簡単ではありませんでしたが、一般的なフィーダーフリー用の培養液に、最近あまり使われないフィーダー細胞を混ぜるのがいちばん良いことが分かりました。試行錯誤で見出したので、なぜこの組み合わせが良いのかは検証していません。

一般的に、iPS細胞を心筋細胞に分化誘導するには約3週間必要とされています。また、動物実験であっても、移植に用いる全細胞中に心筋細胞が最低6割必要と考えられています。私たちは8割強まで心筋細胞に分化させる

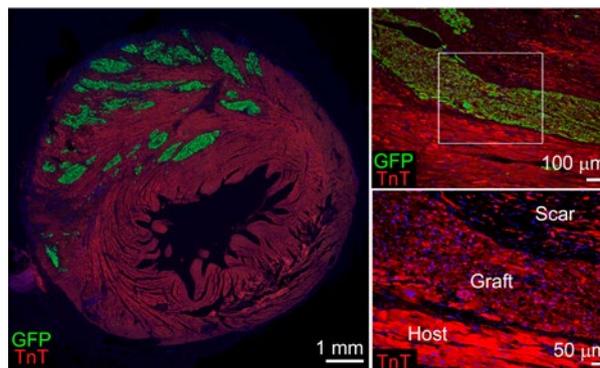


図2 移植した心筋細胞

心筋特異的のマーカーである心筋トロポニンT (TnT) と緑色蛍光タンパク質 (GFP) に対する蛍光2重染色を行った。GFP標識されたグラフト心筋細胞 (Graft) は移植後12週間経過しても心臓内に生着し、心筋梗塞部位 (Scar) と一部置き換わっていた。

ことができました。残りは主に繊維芽細胞ですが、動物実験レベルでは取り除かずに使っても問題ありません。良い品質のものを選びながら作りませんでしたので、実験に用いる合計5頭分の心筋細胞をそろえるのに約1年かかってしまいました。得られた細胞は混ぜて均一化させた上で、1頭あたり 4×10^8 (4億) 個の細胞を移植しました (図1)。

レシピエントは心筋梗塞モデルのサルで、ドナーとは別の健康な個体に対し冠動脈を人工的に縛る操作を加えることで作製しました。結紮は3時間後に解除し血流を再開させましたが、心筋には不可逆的な変性が生じます。その2週間後に再び開胸し、 4×10^8 個の細胞を1ccにし、100マイクロリットルずつ小分けにしたものを心筋の10カ所に注入しました。

どのような結果が得られたのでしょうか？

注入直前、注入4週間後、12週間後にエコーとCTで心筋機能を確認したところ、4週間後には改善が見られました。おそらくヒトでも同じで、治療後1カ月ほどで効果が確認できるのだと思います。12週間後に実験を終了し、心筋を切片にして組織を調べたところ、全個体で心筋細胞の生着が確認できました (図2)。12週間の観察期間中に心臓、肺、肝臓、脾臓などの主要臓器で奇形腫などの腫瘍が生じることはありませんでした。

興味深かったのは、生着した心筋細胞が既存の心筋細

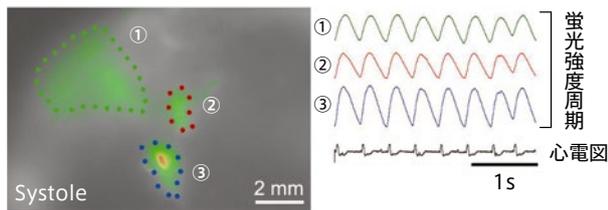


図3 iPS細胞由来のグラフト心筋の電氣的結合評価

iPS細胞に蛍光カルシウムセンサーGCaMPを遺伝子導入して心筋細胞を作製。心筋の収縮に伴い細胞質内カルシウム濃度が上昇すると蛍光発色する。この細胞をカニクイザル心臓に移植すると、心臓表面上にグラフト心筋細胞由来の蛍光発色が観察され、その周期は心電図周期と一致していた。

胞と電氣的に結合していた点です。周囲の心筋細胞と同調して収縮するかどうかを、電気活動とともに細胞が蛍光する処理を施して調べたところ、蛍光の点滅と心電図モニターによる拍動が同期していることを確認できたのです(図3)。霊長類での同種移植によって、副作用、生着、電気結合についての知見が得られたのは世界で初めてで、インパクトは大きかったと自負しています。

成功のカギはどこにあったのでしょうか？

臓器移植で問題になるのは、細胞表面に発現しているHLA(サルではMHC)の型が不一致だと強い免疫拒絶反応が生じることです。今回、私たちは、心筋細胞で発現しているMHC型を、ドナー個体とレシピエント個体とで全て一致させました。このようなフルマッチの個体を使ったのはラッキーだったと思います。フィリピン産のカニクイザルを使ったのですが、もともとフィリピンのカニクイザルはMHCの多様性が乏しく、それが幸いしました。サルを提供してくださったイナリサーチには心から感謝しています。とはいっても、免疫抑制剤1剤だけでは拒絶反応を抑えきれず、2剤を併用することになりました。

問題や課題も見つかったのでしょうか？

まず、副作用として全個体で不整脈が生じたので、改善策が必要だと思います。ある程度は覚悟していましたが、予想以上でした。いずれも、移植後4週間以内に心電図モニター上で心室性頻拍が見られました。心室性頻

拍は心室細動の前段階といえ、放っておくと死につながることもあります。ただし、4週間を過ぎると不整脈は減りましたので、一過性のものだと考えています。

臨床応用を考えると、注入した心筋細胞の生着率の低さも克服すべきだと思います。生着細胞数を正確にカウントしたわけではありませんが、1割ほどだろうと考えています。ヒトの心臓には約40億個の心筋細胞があり、心筋梗塞後の再生医療では約10億個分を生着させる必要があるとされていますので、生着率が高いほど移植用の心筋細胞が少なく済むことになります。現状ではiPS細胞の作製から心筋細胞に誘導するまでを全てGMP(医薬品などの製造管理・品質管理)基準で行うには高額な費用がかかるとされ、現実的ではありません。技術改善が必要で、細胞生着率の向上も低コスト化に資するといえます。

ヒトへの臨床応用はいつ頃になるのでしょうか？

私たちのプロトコルによる臨床応用がいつになるかは、まだ分かりません。私自身が実現するというよりは、基礎研究において貢献したいと考えています。そのために、数年をめぐりに不整脈の副作用を抑える技術の開発を進めたいと考えており、すでに構想を練り始めています。中長期的には、免疫拒絶問題のない「自己由来のiPS細胞から作った心筋細胞」の移植実験をサルで行いたいと考えています。単一細胞でもシートでも、心臓移植でしか助からないような重篤な患者さんを救命し、生活の質がある程度保てるように治療できるようになれば嬉しいです。

最後に、Natureとのやりとりはどうでしたか？

レビューワー4人のうち2人は非常に好意的でしたが、残りの2人はかなり厳しく「細胞の蛍光のタイミングなどを試験管内で検証するように」といった指示を受けました。偶然にもエディターが2012年の論文のときと同じ方だったのですが、私とレビューワーの間に入ってくれたことで回避できた問題もあり、ありがたく思いました。

ありがとうございました。

聞き手は西村尚子(サイエンスライター)

- 1 Shiba, Y. *et al. Nature* **489**, 322–325 (2012).
- 2 Chong, J. J. *et al. Nature* **510**, 273–277 (2014).
- 3 Laflamme, M. A. *et al. Nature biotechnology* **25**, 1015–1024 (2007).
- 4 Shiba, Y. *et al. Nature* **538**, 388–391 (2016).

「**致死的変異**」の正体を見極める



世界最大級のゲノムデータベース を使った解析によって、ヒトの遺 伝学についての情報が静かに着々 と変わりつつある。

ヒトの保有する遺伝子群には、平均して約54の変異が潜んでいる。それらの変異によって、保有主が病気になったり、場合によっては死に至ってしまふように思えるが、実際そうはならない。Sonia Vallabhは、D178Nがそうした無害な変異の1つであってほしいと願った。

Vallabhは2010年に、母親が致死性家族性不眠症 (FFI) という謎の多い疾患で亡くなる場所に立ち会った。この疾患は、折りたたみ異常型のプリオンタンパク質が凝集して脳を障害するプリオン病の1つである。翌年、Vallabhは検査を受け、D178Nという変異のあるプリオンタンパク質遺伝子 (PRNP) を1コピー持っていることが分かった。D178Nは、おそらく彼女の母親にプリオン病を引き起こしたのと同じ変異だと考えられたため、この検査結果は死の宣告にも等しかった。FFIの平均発症年齢は50歳と若く、病気の進行も速いからだ。しかし、当時26歳だったVallabhは、その宣告を聞わずして受け入れようとは思わなかった。彼女と夫のEric Minikelは、それぞれ法律家と運送コンサルタントの職を捨て、生物学専攻の大学院生となった。彼らは、FFIに関して全てを学び、この疾患の進行を止める手立てを何とか見つけ出そうと決めたのだ。最も重要な課題の1

つは、D178N変異が確実にこの疾患の原因なのかどうかを見極めることだった。

そんな取り組みをしようと考えた人間は以前ならほとんどいなかっただろう。だが、過去数年の間に、臨床遺伝学にはちょっとした見直しの動きがあった。ゲノミクス研究は21世紀に入って急速に進み、何千もの遺伝子変異が疾患や障害と関連付けられて報告された。そうした関連付けが確実な場合も多かったが、危険もしくは致命的だと考えられていた変異が、実は無害だと分かった例も続々と出てきたのである。こうした「狼の皮を着た羊」と呼べる変異が明らかになったのは、これまでで最大級の規模の遺伝学調査である「Exome Aggregation Consortium (ExAC)」のおかげだ。

ExACのコンセプトは、6万人以上のゲノムのタンパク質コード領域、つまりエキソームの塩基配列を1つのデータベースにまとめ、それらの配列を比較して差異がどのくらいあるかを明らかにできるようにする、というシンプルなものだ。しかし、このゲノム情報資源は生物医学研究にとっても大きく影響を及ぼしている。疾患と遺伝子の誤った関連付けを拾い出して排除するのに役立つだけでなく、新たな発見も生み出しているからだ。多様な集団で変異の頻度を詳しく調べることで、さまざまな遺伝子が何をやっているのか、そのタンパク質産物がどう機能しているかを知る手掛かりが得られるのだ。

ExACはヒト遺伝学のあり方を根底から変えたと、コロンビア大学 (米国ニューヨーク州) の遺伝学者David Goldsteinは話す。1つの疾患や形質を糸口にしてその遺伝的基盤を見つけようとするのではなく、興味深い作用を持っていそうな変異を糸口にして、その変異を持つ人々に何が起きているかを調べる、という形の研究ができるのだ。「これは実に新しい研究のやり方です」とGoldsteinは話す。

ExACは、遺伝子診断を受ける家族にも、より詳しく精度の高い情報を提供してくれる。例えばD178N変異は、数人のプリオン病患者で見つかっていて、それ以外の人にはほぼないため、プリオン病の原因として強く疑われていた。しかしExACができる前は、D178Nがどの程度希少なのかすら分かっていなかった。もしD178Nがプリオン病患者の発症率よりも高頻度で存在するならば、この変異を持つVallabhがプリオン病になるリスクは、

従来の予測よりもかなり低くなると思われる。

「D178Nが健康な集団で常に見られるのかどうかを明らかにする必要があります」とMinikelは言う。

データ収集

ExACは不満から生まれた。2012年、遺伝学者のDaniel MacArthurは、マサチューセッツ総合病院（MGH；米国ボストン）で最初の研究室を構えた。彼は、希少な筋疾患を起こす遺伝的変異を見つけ出そうと考えたが、それには2つのものが必要だった。そうした筋疾患患者のゲノム塩基配列と、患者でない人々のゲノム塩基配列だ。健康な対照群よりも患者群に高い頻度で存在する変異があれば、その変異が原因の1つである可能性は当然高くなる。

ところがMacArthurは、健康な対照群のゲノム塩基配列を十分に入手することができなかった。研究者らがすでに何千ものエキソームの塩基配列を解読済みだったが、MacArthurには大量のエキソームが必要であり、既存のデータセットの規模では不十分だったのだ。また、十分な量のエキソーム情報を1つの標準化したリソースに統合した者もまだいなかった。

そこでMacArthurは、研究者仲間にデータを共有しないかと声を掛け始めた。彼はこの役まわりにぴったりだった。早くからソーシャルメディアを使いこなしていた彼は、活発なブログ投稿と辛口のTwitter配信のおかげで名が知られており、若手研究者ながら信頼を得ていたからだ。また彼は、ゲノム塩基配列の解読研究が盛んなブロード研究所（米国マサチューセッツ州ケンブリッジ）にも籍を置いていた。MacArthurは、何万ものエキソームのデータを自分と共有してくれるよう研究者らを説得した。彼らの大半は、何らかの形でブロード研究所とつながりのある研究者だった。

残された仕事はデータの解析だったが、これは容易ではなかった。遺伝子の塩基配列解読は済んでいたものの、生データの解析はさまざまなタイプのソフトウェアを使って行われており、中には時代遅れのソフトウェアもあった。もし、このコレクションの中の1人に希少な変異が見つかった場合、それが本物である可能性もあるが、異なるプログラムで塩基をA、C、TもしくはGだと判定したことによる人為的産物である可能性もある。MacArthur

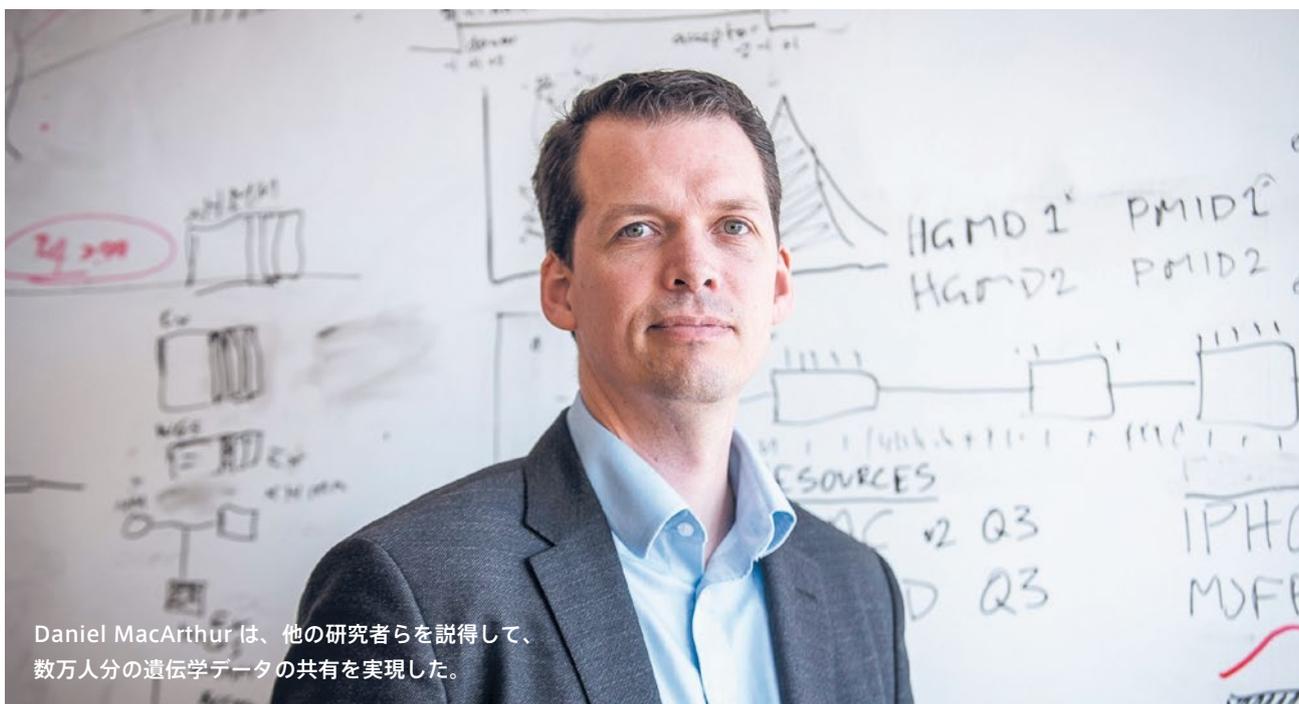
は、この巨大なデータセットを何とかして標準化する必要があった。当時、ブロード研究所はすでにゲノムの塩基判定ソフトウェアを開発していたが、ExACに含まれる膨大な量のデータに対処するには力不足だった。そこでMacArthurのチームは、ブロード研究所のプログラマーらと緊密に連携し、塩基判定ソフトウェアを試しながら性能を高めていった。「あれは壮絶な18カ月間でした」とMacArthurは振り返る。「我々はありとあらゆる障害にぶつかり、何の成果も得られませんでした」。

個人的な利害関係

MacArthurがこの作業を続けていた2013年4月、VallabhはMGHで幹細胞を使った研究法を研修中であり、彼女の夫であるMinikelはバイオインフォマティクスの研究をしていた。Minikelは昼食時にMacArthurと会い、自分と妻が、健康な人々にD178Nが存在するかどうかを知りたいと思っていると話した。MinikelはMacArthurの評判を知っており、憧れのスターに会えた気分だったという。「自分の抱える問題について彼に30分でも考えてもらえたら、この1カ月の経験の中でおそらく最も重要な出来事になるだろうと思ったのです」とMinikelは振り返る。VallabhとMinikelは、上階にあるMacArthurの研究室を訪れた。この研究室に所属するバイオインフォマティクス研究者のMonkol Lekが、その時点で解析済みの約2万エキソームに及ぶExACデータに対し検索をかけたが、Vallabhの変異は見つからなかった。それは朗報とはいえなかったが、ExACデータのさらなる探索について楽観的な見通しを持てたことから、MinikelはMacArthurの研究室に加わった。

MacArthurのチームと共同研究者らは、2014年6月までに、自信の持てるデータセットをまとめた。多様な民族集団の6万706人に由来し、健康状態とデータ提供同意に関する一定の条件を満たしたエキソーム情報である。MacArthurらは、同年10月に米国カリフォルニア州サンディエゴで開催された米国人類遺伝学会（ASHG）の年次総会で、ExACについて発表した。研究者や医師らはすぐに、このデータが遺伝的リスクの情報を再検討するのに役立ちそうだと気付いた。

近年は特に、さまざまな疾患関連研究が行われており、



Daniel MacArthur は、他の研究者らを説得して、数万人分の遺伝学データの共有を実現した。

患者集団の解析で見つかった怪しい変異が健康な集団では見つからなかった、という理由だけでその変異を病因だと見なす場合も多い。しかし、探し方が不十分だった可能性や、適切な集団で調べなかった可能性もあるのだ。また、解析の基準となる「健常な」遺伝学データは欧州人系統に由来するものに偏りがちであるため、結果に歪みが生じてしまう恐れがある。

2016年8月、MacArthurらはExACデータの解析結果を*Nature*に発表し¹、従来は有害だと考えられていた変異の多くがおそらく無害であることを示した。従来は病原性だとみられていた192カ所のバリエーション（参照用のゲノム塩基配列と異なる箇所）が、比較的ありふれたものだと判明したのだ。またMacArthurらは、これらのバリエーションが実際に疾患を引き起こしたという明確な証拠を見つけようと多数の論文を検討したが、確固たる証拠を挙げていた論文は9件のみだった。米国臨床遺伝・ゲノム学会（ACMG）の設定した基準に従えば、バリエーションの大半は実際に無害であり、現在では多くが無害なものとして再分類されている。

類似の研究で、医療に直接的な影響を与えることが期待されるものもある。オックスフォード大学（英国）の遺伝学者Hugh Watkinsらが発表した、ExACデータ

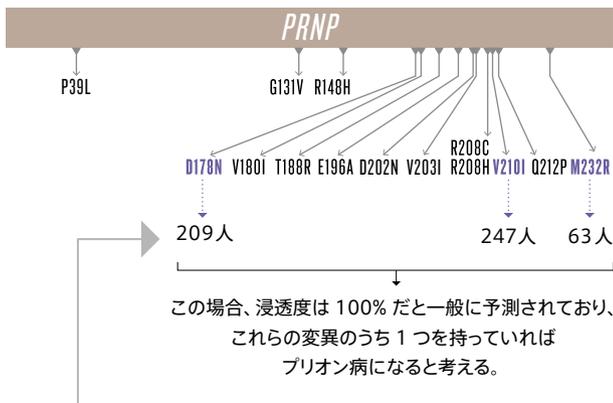
ベースを利用した研究論文²では、心筋が徐々に障害される特定の型の心筋症と関連付けられている遺伝子群に着目している。これらの型の心筋症は、気付かぬまま突然死に至る場合があるため、関連付けられている遺伝的変異について患者の血縁者を検査することが一般的になっている。遺伝的リスクがあると分かった人には、植え込み型の除細動器をつけるよう勧める場合もある。除細動器は、心拍に異常が現れた場合に心臓に電氣的刺激を与える装置だ。Watkinsは、心筋症と関連付けられている遺伝子に関する情報を得ようと、ExACデータベースを検索した。その結果、変異の多くは健康な人々の間になんかなり広く存在していて、病原性があるとは思えないことが分かった。ある型の心筋症を起こす病原性変異は、約60個の遺伝子にあると従来考えられていたが、Watkinsの解析で、そのうち40個は関連していない可能性が高いことが明らかになった。

この結果は悩ましいものだった。「『自分には疾患を予期する遺伝的リスクがある』と信じて、大きな決断を要する予防策を講じた場合、実際にリスクがないなら、その予防策の方が有害な場合もあるのです」とWatkinsは話す。

確実に疾患と関連しているように見える変異の中にも、PRNPの場合のような見込み違いのものが含まれている。

実際には致死的ではなかった変異

プリオン病は、折りたたみ異常型のプリオンタンパク質が原因で起こる希少な神経変性疾患である。プリオンタンパク質の遺伝子 *PRNP* に生じる約 63 個の変異が、プリオン病と関連付けられている。しかし、任意のバリエントが疾患につながる可能性（「浸透度」という）を見積もることは、これまで難しかった。そこで役立つのが、ExAC によってまとめられたデータだ。



プリオン病患者 1 万 6025 人に由来する遺伝子塩基配列データでは、*PRNP* に存在する変異のうち一部はかなりありふれていることが分かっている。

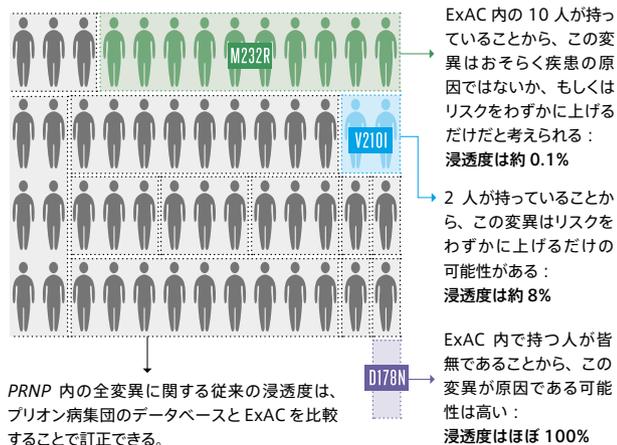
ExAC データベースを使った研究

プリオン病の総発生率：年間で **100 万人に 2 人** 

ExAC には **6 万 706 人分**のタンパク質コード塩基配列が含まれる。

ExAC 内で *PRNP* に変異があると予測される人の数：**1.7**

ExAC 内で見つかった *PRNP* に変異がある人の数：**52**



FPI の原因遺伝子の変異は複数あるが、一部のバリエントは病原性がないか、もしくは発症リスクをわずかに上昇させる程度だと考えられる（「実際には致死的ではなかった変異」参照）。Vallabh と Minikel は D178N の病原性を明らかにするために、プリオン病と診断された 1 万 6000 人以上から遺伝学データを集め、プリオン病でない約 60 万人（ExAC の参加者を含む）のデータと比較した³。

Vallabh と Minikel は、ExAC の 52 人に、プリオン病と従来関連付けられている複数の *PRNP* 変異があることを見つけたが、プリオン病の発生率に基づけば見つかるのはおそらく 2 人ほどだと予測された。Minikel は計算から、致死性だと推定されているこれらの変異のうち、一部はプリオン病になるリスクをわずかに上昇させるだけであり、一部はプリオン病と全く関連していない可能性があることを示した。

この研究によって、Alice Uflacker のような人々に救いとなる手掛かりが得られた。Uflacker の父親 Renan は、プリオン病の 1 つで精神と身体の状態が急速に悪化するクロイツフェルト・ヤコブ病によって、2011 年に 62 歳で死亡した。Alice は、自分の *PRNP* に V210I という変異があることを知った。これは、それまでの研究でヤコブ病と関連付けられていた変異だ。やがて 3 年経ち、彼女は Minikel から、V210I は疾患リスクをちょっと上げるだけだと伝えられた。この情報は心強く、また解析の結果にも納得できた。彼女の祖母も同じ変異を持っていたが、93 歳まで生きたからだ。

しかし、Vallabh と Minikel はそうした救いを見いだせそうにない。D178N 変異は、彼らが調べたプリオン病でない人々のゲノムには存在しておらず、プリオン病を起こす可能性は高いままだからだ。Minikel がデータを詳しく調べるほど、2 人の懸念は大きくなっていった。「調べるにつれて、我々の臆測は徐々に確信に変わっていきました」と Minikel は話す。「『最悪な情報を見つけてしまった』ということではありません。最悪な情報がスタートだったわけですから」。

ヒトのノックアウト版

ExAC によって変異の頻度を調べることで、遺伝子に関する多くのことが明らかになりつつある。MacArthur ら¹

は、ExAC内のどのゲノムでもあまり変異していない3200個の遺伝子を明らかにした。これらは重要な遺伝子だということになるが、そのうち72%はまだ疾患と関連付けられていない遺伝子だ。そこで、これらの遺伝子の中に、疾患への関与が未評価のものがないかどうか調べようとする動きが出ている。

またMacArthurらは逆に、異常が深刻すぎてタンパク質産物を完全に不活性化させるような変異を約18万例見つけた。遺伝子の機能研究では、マウスなどの動物でノックアウト技術によって遺伝子を欠損させる方法が長年にわたってとられてきた。こうして現れる症状を見ることで、その遺伝子の機能を調べることができる。しかし、ヒトにはこの方法が使えない。そこで研究者らは、ヒトで自然に生じたノックアウト事例を調べることで、疾患の発症機序を解明したり、可能な治療方法を探したりしたいと考えている。MacArthurや他の研究者らは、どのヒトノックアウト遺伝子の研究を優先すべきか、また、研究を進める上でそうしたノックアウト遺伝子を持つ人々にどう接するのが最適なのかを見極める準備を進めている。

しかし、MacArthurがExACの第2段階を完了させるには、まだ時間がかかるだろう。ASHGの会議が2016年10月にカナダのバンクーバーで開催された際に彼がExACについて発表したことで、ExACのデータセットのサイズは13万5000エキソームに倍増すると考えられる。また、約1万5000例の全ゲノム塩基配列も組み込まれ、エキソームの塩基配列解読では捉えられないゲノム調節領域の変異を探すことも可能になるはずだ。

ExACは、臨床遺伝学の標準ツールに着々となりつつある。現在では、世界中の臨床検査室が、まずExACを検討した上で、ゲノムに病因となりそうな特定の異常があることを患者に伝えるようになっている。もし、その変異がExAC内に広く存在していれば、有害である可能性は低い。米国立ヒトゲノム研究所(NHGRI; メリーランド州ベセスダ)の遺伝学者Leslie Bieseckerによれば、彼の研究室では診療で日常的にExACを利用しているという。「あらゆるバリエーションを考慮に入れることが重要です」と彼は話す。彼は現在、他の遺伝学者と、既報の遺伝学論文を考慮に入れた、おそらく数年はかかりそうな骨の折れる研究に取りかかっている。

ExACは、Goldsteinや他の研究者らが繰り返し強調

してきた問題も提起している。つまり、アジア人やアフリカ人、ラテンアメリカ人といった非欧州人系統を含めないと、ヒトの遺伝的多様性という視点が狭まってしまう、遺伝子がどのように疾患に影響するかを十分に解明できない、という問題だ。現在、米国の精密医療イニシアチブ(PMI)をはじめとして、多数の人々の遺伝学情報と健康情報を関連付ける研究が計画されており、その中に、まだ十分に調べられていない集団も含めようという新たな動きがある。

ExACはVallabhとMinikelに、落胆するような証拠をもたらしたが、期待の持てる手掛かりもいくつか提供してくれた。Minikelの研究で、2コピーのプリオンタンパク質遺伝子のうち一方の発現が抑制される変異を持つ人が、ExAC内に3人見つかったのだ³。その人たちが、正常に機能するプリオンタンパク質の量が限定された状態で生き延びることができるなら、Vallabhの異常なプリオンタンパク質を発現抑制するような薬剤を作り出して、危険な副作用なしにプリオン凝集や疾患進行を防ぐことも、ひょっとしたら可能かもしれない。Minikelは、見つかった3人のうちの1人と連絡を取った。スウェーデンにいる男性で、彼は研究のために細胞を提供することを承諾してくれた。VallabhとMinikelは現在、ブロード研究所の生化学者Stuart Schreiberの研究室に加わり、そこで、プリオン病の治療薬候補を見つけようと時間を惜しんで研究している。

VallabhとMinikelは、ExACのデータを医療上の恩恵に転化することの難しさを身をもって示している。「もう戻ることはできません。ここを突破して進むしかないのです」とVallabhは話す。彼らの置かれた状況は危機的だとしか言いようがない。Vallabhは現在32歳で、母親が死亡した年齢まであとちょうど20年。彼女は一刻も無駄にできないのだ。

(翻訳: 船田晶子)

Seeing deadly mutations in a new light

Vol. 538 (154-157) | 2016.10.13

Erika Check Hayden

(米国サンフランシスコ在住の *Nature* のライター)

1. Lek, M. et al. *Nature* **536**, 285–291 (2016).
2. Walsh, R. et al. *Genet. Med.*
<http://dx.doi.org/10.1038/gim.2016.90> (2016).
3. Minikel, E. V. et al. *Sci. Transl. Med.* **8**, 322ra9 (2016).

現生人類の分散を描く

集団遺伝学

地理的に多様な人類集団の高カバー率のゲノム塩基配列が得られたことで、地球全体に広がった現生人類の分散について、そして地勢がゲノムの多様性をどのように形成したかについて、手掛かりが得られた。

現生人類の大きな特徴として、その「旅心」が挙げられる。詩人のシャルル・ボードレールがそれを「家の恐怖 (l'horreur du domicile)」と呼んだ話は有名だ¹。現生人類は、アフリカにある進化上の生まれ故郷²から地球上のほぼ全ての居住可能な場所へ移動し (図1)、氷や砂漠、海や山などの障害を克服した。アフリカ発の人類分散の人数、時期、そして経路は、人類の過去について、そしてその過去が現在の人類のゲノム変動パターンにどのような影響を与えたかについての理解に影響する。Nature 2016年10月13日号の207、201、および238ページに掲載された3件の研究 (Anna-Sapfo Malaspinasら³、Swapan Mallickら⁴、およびLuca Paganiら⁵) は、地理的に多様な集団の人々について新たな高精度ゲノムを787セット示した。これらのデータにより、人類の歴史的移動に関する従来のモデルを改良して拡張することが可能になった。

過去10年で全ゲノム塩基配列解読の技術が成熟し、かつては想像もつかなかった規模のデータが得られるようになった。2015年に完了した1000ゲノムプロジェクト⁶のようなゲノム規模のヒト研究は、さまざまな環境への適応能力をもたらす遺伝的変動とゲノム領域の列挙に寄

与した。しかし、既存の遺伝的データは、集団サンプリングの広がり限界やデータのカバー率の低さ (各ゲノム領域の配列がわずかな回数しか読み取られないため、エラー率が上がりバリエーションの見逃しが生じる) など、さまざまな要因の制約を受ける場合が多い。この問題を解決するため、今回の3研究は、世界中の270を超える集団の個人を対象に、高カバー率の塩基配列データを収集した。この集団内および集団間の遺伝的多様性を調べることにより、各研究チームは、人類の過去に関する多くの問題に取り組むことができた。

原住民集団の遺伝子データは入手困難なことが多い上、そうした集団は急速に消滅しつつあるため、そうした集団の遺伝子データの目録を作成することは重要な仕事だ。MallickらとPaganiらはそれぞれ、基本的に研究が進んでいない地域の標本を幅広く入手しようと尽力した。対象には、遺伝的、言語的、文化的に極めて多様なアフリカ人集団が含まれる。Malaspinasらも同様に、オーストラリアで行った人類の遺伝的多様性に関する最初の大規模な調査の結果を示している。オーストラリアは、ニューギニア島とともに、アフリカ外の現生人類に関する最古級の考古学的証拠と化石証拠がありながら、研究が進められてこなかった地域だ。

こうした研究で得られた人類の遺伝的多様性に関する高精細像により、アフリカを出た人類の移動に関する新たな推論が可能になる。現在、人類のそうした分散には、対立する2つのモデルが存在する。1つは、人類の出アフリカは約8万~4万年前に起こった1回だけの出来事と想定するものだ。このシナリオでは、現在の全ての非アフリカ人が単一集団の血を引くとされる。対照的に、もう一方の多重分散モデル⁷は、最初の出アフリカ移動が13万~12万年前には行われ⁸、それが最終的に東南アジアとオーストラレーシアでの人類の定着に至るとするものだ。この集団は、アラビア半島やインド亜大陸の海岸沿いを通る南寄りの経路をとったと考えられている。最初の分散の数万年後、アフリカを出てレバント地方を通った第二の分散が起こり、この集団がユーラシア大陸で定着した。

表面上、今回の3研究は、出アフリカ分散について異なる結論に至っているように見える。Paganiらの知見によれば、パプア人の集団のゲノムの約2%は、その祖先



図1 人類の移動を描いた洞窟壁画

地理的に多様な集団の高カバー率ゲノム塩基配列に基づく3件の遺伝学研究³⁻⁵から、人類がいつ何回アフリカを出て世界中を移動したのかを含め、人類の歴史に関する手掛かりが得られた。

が他のユーラシア人よりも早くアフリカ人から分かれたことを示している。この所見は、約12万年前にアフリカを出た現生人類の初期的な広がりがオーストラレーシアでの人類定着につながったとする多重分散モデルと一致する。この初期的な出アフリカ移動はその後の分散に先行するもので、現在のパプア人の血統に対する寄与はごく小さかったと考えられている。頭蓋の形態やそれ以外の遺伝学的データも、初期的な広がりの方を支持している⁹。

一方、MalaspinasらのグループとMallickらのグループは、事の推移について違った見方をしており、現在の非アフリカ人は全て単一の祖先集団から分岐したと考えている。Malaspinasらは、現生人類が出アフリカの直後に分かれ、二股の分散を生じたという証拠を示している。すでに提案されているように¹⁰、1系統はオースト

ラレーシアでの人類定着につながり、もう1系統は現在のユーラシア大陸人の祖先に寄与した。Mallickらの説は、ユーラシア大陸人が東側の集団と西側の集団に分かれたことがこの初期的な分岐に当たる、と考えるものだ。つまり、現在のオーストラリア人とパプア人は東アジア人と同じ流れを汲むのではないか、という考え方だ。

しかし、MallickらもMalaspinasらも、複数回の出アフリカ分散の可能性は排除していない。実は、初期的な分散が現在の非アフリカ人集団の遺伝子プールにほとんどあるいは全く寄与していない以上(Paganiらの知見に基づく)、両者のモデルは初期的な分散と矛盾しない。古いDNAの研究は、人類史のあちこちで集団の大規模な交代が起こったことを明示している。例えば、かつてユーラシアに住んでいた集団は、骨を除けば跡形もなく消滅しているのだ^{11,12}。このように、提唱されたモデルの間

には擦り合わせを行う余地が残されてはいるが、それぞれは見かけほど異質なものではない。

この3件の研究は、現生人類とネアンデルタール人やデニソワ人などの旧人との遺伝的混合のモデルを明確化するための手だてももたらした。Malaspinasらは、現在のオーストラリア先住民のゲノムが過去に起こった未知のヒト族集団との接触の痕跡をとどめているのではないかと考えている。未知のヒト族集団からの遺伝子流入を示す証拠は不確かなものではあるが、幅広いサンプリングを行うことで人類のゲノム変動に関して予想外の事象が明らかになる可能性が示されたのである。

今回の研究は人類史のパズルに欠けていたピースを見つけたが、興味深い問題はまだ多数残されている。ヒトゲノムの多様性の継続的なサンプリングとますます高度化する統計ツールの開発により、人類の過去に関する秘密がさらに明かされることは間違いない。ただし、遺伝学の限界を認識することは重要だ。昔の人類が世界を歩

き回って各地に定着したときの足取りを完全にたどるには、先例があるように¹³、言語学や考古学、人類学、遺伝学など、伝統的に分かれている学問領域の枠を超えてデータを組み合わせることが必要だろう。

(翻訳：小林盛方)

A map of human wanderlust

Vol. 538 (179–180) | 2016.10.13

Serena Tucci & Joshua M. Akey

ワシントン大学ゲノム科学科 (米国シアトル) に所属

1. Baudelaire, C. *Journaux intimes* (Crès, 1920).
2. Stringer, C. B. & Andrews, P. *Science* **239**, 1263–1268 (1988).
3. Malaspinas, A.-S. *et al. Nature* **538**, 207–214 (2016).
4. Mallick, S. *et al. Nature* **538**, 201–206 (2016).
5. Paganì, L. *et al. Nature* **538**, 238–242 (2016).
6. 1000 Genomes Project Consortium. *Nature* **526**, 68–74 (2015).
7. Lahr, M. M. & Foley, R. *Evol. Anthropol.* **3**, 48–60 (1994).
8. Armitage, S. J. *et al. Science* **331**, 453–456 (2011).
9. Reyes-Centeno, H. *et al. Proc. Natl Acad. Sci. USA* **111**, 7248–7253 (2014).
10. Rasmussen, M. *et al. Science* **334**, 94–98 (2011).
11. Fu, Q. *et al. Nature* **524**, 216–219 (2015).
12. Fu, Q. *et al. Nature* **514**, 445–449 (2014).
13. Cavalli-Sforza, L. L. *The History and Geography of Human Genes* (Princeton Univ. Press, 1994).

RESEARCH HIGHLIGHT

ウイルスには大食、 細菌には小食

英語には「feed a cold, starve a fever (風邪には大食、熱には小食)」ということわざがある。このたび、マウスに食餌を与えるとウイルス感染と戦うのに役立つ、飢餓状態にすると細菌感染と戦うのによい戦略になるという結果が得られ、このことわざが裏付けられた。

エール大学医学系大学院 (米国コネチカット州ニューヘイブン) のRuslan Medzhitovらは、細菌であるリステリア菌あるいはインフルエンザウイルスのどちらかを感染させたマウスにおいて、栄養状態が及ぼす影響を研究した。細菌を感染させたマウスは、食餌を与えない場合に生存したが、食餌を十分に与えた場合には死亡した。対照的に、インフルエンザウイルスを感染させたマウスは、飢餓状態



KILLERB10/E+/GETTY

の場合にはほぼ全てのマウスが死亡したが、食餌を十分に与えた場合にはほとんどのマウスが生き延びた。また、細菌性炎症の際には、食餌からのグルコースにより、脳組織を損傷から保護する代謝過程が阻害されたが、ウイルス性炎症の際にはグルコースが脳を保護していた。

これらの知見は、異なる種類の炎症応答が独自の代謝プログラムを持っていることを示している。

(翻訳：三谷祐貴子)

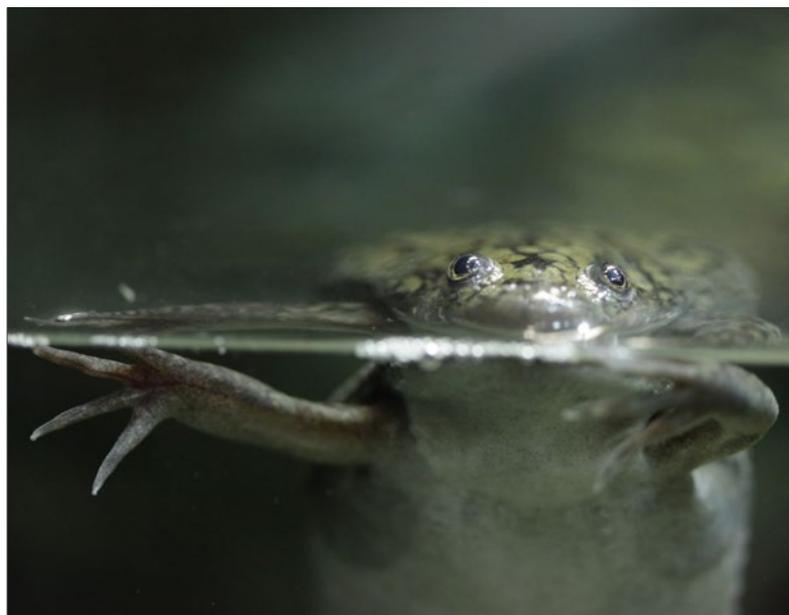
Cell **166**, 1512–1525 (2016)

アフリカツメガエルの 難解なゲノムを 解説!

ゲノミクス

重要なモデル動物でありながら、そのゲノムの複雑さから長らく解説が困難とされてきたアフリカツメガエル (*Xenopus laevis*) のゲノム塩基配列がついに解説された。詳細な解析からは、ゲノムの進化の様子も明らかになった。

生物学者に「あなたの研究分野で最も価値のあるモデル動物は？」と質問してみよう。発生生物学者なら、おそらくアフリカツメガエル (*Xenopus laevis*) をリストの最上位付近に据えるはずだ。一方、遺伝学者はこの動物をトップ10にすら入れないだろう。この違いはどうして生じるのか？ その理由の1つに、アフリカツメガエルのゲノムが「全ゲノム重複」によって複雑化していることが挙げられる。この複雑さゆえに、現代の遺伝学では必須の「ゲノムアセンブリ (ゲノムDNA断片配列の再構築)」が極めて困難になっているのだ。ところが今回、カリフォルニア大学バークレー校 (米国) のAdam Sessionらは、この大きな困難を克服してアフリカツメガエルのゲノム塩基配列解説に見事成功し、その結果を *Nature* 2016年10月20日号336ページに報告した¹。生物学のさまざまな分野を大きく推し進めることになるこの偉業は、最先端の技術と大規模な国際コンソーシアム (日本からは東京大学など18機関が参加) による精力的な研究によって成し遂げられた。



TUNART/ISTOCK/GETTY IMAGES PLUS/GETTY

ヒトをはじめとする二倍体 (ゲノムを2組持つ) 生物のゲノム解説では、ゲノムアセンブリによって、各染色体対に対応する1本の塩基配列を決定し、参照配列とすることができる。これに対し、アフリカツメガエルは、異質四倍体 (異なる種に由来する2種類のゲノムを2組ずつ計4組持つ) 生物であるため、よく似た2本の参照配列が含まれる (つまり多くの遺伝子は1コピーではなく、よく似た2つのコピーが保持されている)。ゲノム塩基配列解説法として一般的なショットガン法では、何億というランダムな短い読み取り配列の断片を得た後、それらをコンピューターで論理的につなぎ合わせることで連続した1つの配列を再構築 (アセンブリ) するが、異質四倍体のようにゲノムが重複していると、短い配列の断片が2つの遺伝子コピーのどちらに由来するのかの判断が困難になることがある。2つのコピーで配列が似過ぎていると、アセンブリプログラムのアルゴリズムはそれらの重複した配列を単一コピーとして「圧縮」してしまい、結果として得られた配列は2つのコピーに由来する断片のつぎはぎとなってしまふのだ。そのため、これを改善し、全ての染色体を端から端まで正確に再構築するべく努力が続けられた。

今回、こうした重複染色体の区別を可能にしてSessionらを成功に導いたのは、ある2つの手間と時間を要するアプローチだった。1つ目のアプローチでは、研究チームはまず、アフリカツメガエルの1個体のDNAから得

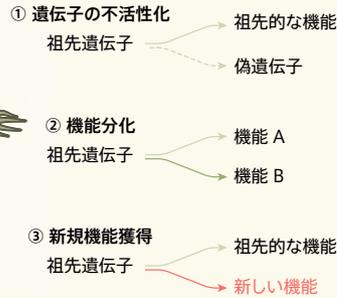
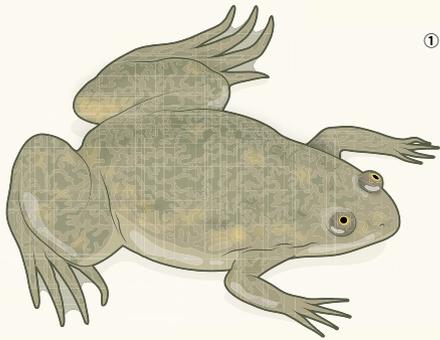


図1 「再二倍体化」への道

アフリカツメガエル (*Xenopus laevis*) のように全ゲノム重複を経験した四倍体生物は、時間とともに次の3通りの機構によって通常の二倍体状態 (両親からそれぞれゲノムを1組ずつ受け継ぐ状態) へと徐々に戻っていく。

- ① 最も一般的な機構で、祖先遺伝子の一方のコピーに不活性化変異が生じて機能を失い、これが偽遺伝子になる。
- ② 1つの遺伝子に機能が複数ある場合、その役割が2つのコピーに分割されて (機能分化)、両コピーとも維持される。
- ③ 重複遺伝子の一方のコピーが新たな機能を進化させる (あまり一般的ではない)。

今回 Session 1¹ は、全ゲノム重複を経験したアフリカツメガエルのゲノム塩基配列を解読することにより、こうした過程について詳細に調べた (図は Darryl Leja による原版を改変)。

た長鎖DNA断片 (100キロ塩基以上) を、プラスミドベクターである「細菌人工染色体 (BAC)」に挿入した。そしてその中から、体系的に798個のBACクローンを選別し、重複した遺伝子の一方のコピーを含むBACクローンともう一方のコピーを含むBACクローンの「対」を特定した。次に、こうして得られたBACクローンをもとに、「DNAプローブ」の対が作製された。プローブ対はそれぞれ別の蛍光分子で標識されていて、これらのプローブ対を染色体に同時にハイブリダイズさせることにより、蛍光の違いに基づいて2つの重複遺伝子をそれぞれ正しい染色体に特異的に割り当てることができる。この手法によって、断片化している塩基配列を染色体ごとに正しくつなぎ合わせて大きな配列を得ることが可能になり、ゲノムアセンブリが大きく改善された。

2つ目のアプローチは、「繋ぎ止め染色体コンホメーション捕捉法」という手法で、密に折りたたまれたDNAの複数の領域を互いに架橋させてから、DNAの断片を対の形で塩基配列の解読をするというものだ。こうした架橋はほとんどが同一染色体内のものだが、架橋された配列間の距離は数百キロ塩基に及ぶことがあるため、断片的な配列を同一染色体上の別の配列とつなぎ合わせて、より大きな連続した配列を構築することができる。これら2つの技術によって、研究チームは重複した塩基配列を別々の染色体に分離して、高精度のゲノム塩基配列を

得ることに成功した。

アフリカツメガエルのゲノム塩基配列解読は、それだけで十分興味深く意義のある成果だが、Session 1の研究はそこでは終わらなかった。彼らは、得られた塩基配列を利用して、さらにこの独特なモデル動物のゲノム進化の謎の解明に挑んだのである。

進化の道筋をつなぎ合わせる作業は通常いくつかの異なる種を比較して行われるが、全ゲノム重複を経験した種では、その種だけを見て進化の過程を理解する機会が得られる。全ゲノム重複の後、同じ機能を持つ重複遺伝子は、時とともにいくつかの変化を遂げる可能性がある。例えば、一方のコピーで不活性化変異が生じたり (この変異が生じたコピーは遺伝子としての機能を失い、偽遺伝子となる)、共有されていた複数の機能が2つのコピーに分割されたり、一方のコピーが祖先的な機能を維持しつつもう一方のコピーが新たな機能を獲得したりする (図1)。十分な時間があれば、全ゲノム重複を経て四倍体になった生物も、全ての遺伝子が進化的に重要な独自の機能を有する二倍体の状態に戻る。この「再二倍体化」と呼ばれる過程は、脊椎動物の進化の過程で実際に何回か起きている²。

今回明らかになったアフリカツメガエルのゲノムでは、各染色体対において、一方の「サブゲノム」が載っている染色体セットはもう一方のセットよりわずかに長さが

短く、重複ゲノム間に違いが見られた。研究チームはこれらのサブゲノムを、長い染色体セットに載っている方を「L」、短い方を「S」と名付けて区別した。各サブゲノムに含まれる転位因子の活性と偽遺伝子の年齢から、彼らはLとSをもたらした2つの祖先種が、約3400万年前に分岐して誕生し、その後約1800万年前に種間交雑してアフリカツメガエルの系統を生じたと推定した。アフリカツメガエルは、重複したゲノムを持つ脊椎動物の中で、この3年間に塩基配列が解読されたもののうち、ニジマス (*Oncorhynchus mykiss*)³、コイ (*Cyprinus carpio*)⁴、タイセイヨウサケ (*Salmo salar*)⁵に次いで4番目になる。この4種のうち、全ゲノム重複が起こった時期が最も新しいのはコイで、わずか800万年前だった。一方、最も古いのはニジマスの9600万年前で、タイセイヨウサケの8000万年前がそれに続く。今回明らかになった約1800万年前というアフリカツメガエルの全ゲノム重複の時期は、年代的にタイセイヨウサケとコイの間に位置する。しかしアフリカツメガエルの塩基配列解読がこれらの魚類の解読と異なる点は、異質倍数体の動物種で2つのサブゲノムが初めて同定されたことである。

アフリカツメガエルのゲノムでは、重複で生じたタンパク質をコードする遺伝子の56%以上が保持されていることが分かった。これらの遺伝子では、バランスのとれた発現レベルの維持が必要であると考えられる。一方、非コードエレメント（遺伝子発現を調節するエンハンサーやプロモーターなどの配列である可能性が極めて高いゲノム領域）のうち、脊椎動物で保存されているものについてはよく保持されているのに対し、近縁種であるネツタイツメガエル (*X. tropicalis*) との間で保存されているものは保持率が著しく低かった。このことは、重複ゲノムでは調節エレメントの変化の自由度が高く、進化が加速される、という考え方と一致する。

興味深いことに、アフリカツメガエルの2つのサブゲノム間では、遺伝子の失われ方に大きな違いが見られた。サブゲノムLではより祖先的な状態に近いのに対し、サブゲノムSでは染色体の再編成が多く、Sでの遺伝子欠失はLの約3~4倍に上った。こうした非対称的なサブゲノムの進化がなぜ起こったのかは不明だが、もしかすると、全ゲノム重複で出現したこの新種のカエルに、サブゲノムLをもたらした祖先種と高い適合性を示す生理的

側面があったために、このサブゲノムが優位に保持されてきたのかもしれない。研究チームはさらに、ある特定の機能カテゴリーに属する遺伝子が、2つのコピーの両方で保持される傾向が高いことも見いだした。こうした傾向は特に、DNAと結合するタンパク質や、発生段階により調節されるシグナル伝達経路のタンパク質をコードする遺伝子で見られた。彼らはその理由の1つとして、転写因子やシグナル伝達分子は、化学量論的な発現制御が必要であったり機能分化を起こしたりしていることが予想されるため、他の多くのタンパク質以上にコピー数の変化に敏感である可能性を挙げている。

最後に研究チームは、アフリカツメガエルの重複遺伝子の多くで、発現が時空間的に様でないことも明らかにした。こうした遺伝子発現の変化は、遺伝子発現を重複した非コードエレメントの分子進化と結び付けるよい機会となる。言い換えれば、エンハンサー配列の変化を遺伝子発現の変化と関連させられる可能性があり、このような変化は、同一種内の同一遺伝子のもう一方のコピーに照らして評価することができるため、原因を示す強力な証拠になるのである。

アフリカツメガエルのゲノム塩基配列が解読され、利用可能になったことの意義は実に大きい。発生生物学者は、現代の生物学に欠かせない詳細なゲノム情報を自由に使うことができるようになり、ゲノム生物学者は、大きくて複雑な重複ゲノムであっても最終的には高精度のアセンブリが可能であることの証拠を手にした。そして進化生物学者は、進化の過程における遺伝子の誕生と死、そしてそれらの調節エレメントを調べるための、また別の強力なツールを得たのである。アフリカツメガエルは、今回モデル動物として見事に大きく飛躍した。次は科学者たちの番だ。

(翻訳：小林盛方)

A matched set of frog sequences

Vol. 538 (320–321) | 2016.10.20

Shawn Burgess

米国立衛生研究所 (NIH ; メリーランド州ベセスダ) に所属

1. Session, A. M. *et al. Nature* **538**, 336–343 (2016).
2. Ohno, S. *Evolution by Gene Duplication* (Springer, 1970).
3. Berthelot, C. *et al. Nat. Commun.* **5**, 3657 (2014)
4. Xu, P. *et al. Nature Genet.* **46**, 1212–1219 (2014).
5. Lien, S. *et al. Nature* **533**, 200–205 (2016).

化学の多様性で マラリアに挑む

創薬

天然物に似た構造を持つ多様な化合物の大規模ライブラリーが構築され、そのスクリーニングによって、マラリア原虫の生活環の複数段階を標的とする新規の薬剤候補分子が見つかった。この分子は、単回の投与でマラリアを治療でき、耐性も生じにくいらしい。

マラリアを撲滅できれば、主にサハラ以南のアフリカに暮らす幼児など年間40万人以上の命が救われ、約2億件もの感染が回避されるだろう¹。だがその実現には、寄生虫であるマラリア原虫 (*Plasmodium*) のヒトへの感染における3つの段階全てを阻害できる薬が必要になる。今回、ブロード研究所 (米国マサチューセッツ州ケンブリッジ) の加藤信高かとうのぶたからは、「多様性指向型合成」を用いた特異な化合物ライブラリーの構築によって抗マラリア薬の新たな標的を発見し、この標的を阻害する二環式アゼチジン類と呼ばれる化合物群がマラリアの全ての感染段階で活性を示すことを明らかにした²。多様性指向合成の創薬における有用性を実証したこの成果は、*Nature* 2016年10月20日号344ページで報告された。

今回の加藤らの研究成果は、極めて重要な時期に発表された。マラリアの治療は現在、アルテミシニン誘導体と他の抗マラリア薬を併用するアルテミシニン誘導体多剤併用療法 (ACT) に頼っている。迅速な薬効を示すACTが全世界で導入されるようになり、マラリアを媒介する蚊を駆除する取り組みが拡大したことで、マラリアによる死亡

率はこの15年で半減した¹。ところが、近年東南アジアではアルテミシニンに対する耐性が出現し、拡大している³。これに伴い、ACTで使用される併用薬に対しても進化的選択圧が強くなるようになっており、実際カンボジアでは、ジヒドロアルテミシニンとピペラキンの両方に対して耐性が出現し、これらの化合物を併用するACTが急速に効果を失っている⁴。歴史的な前例からすると、第一選択薬であるACTに対する耐性が次に生じる地域は、アフリカである可能性が示唆される。こうした耐性の問題から、より多くの薬剤の開発が緊急に必要なのだ。

マラリアのヒトへの感染は、マラリア原虫の生活環に対応した3つの段階に分けられる。第一段階では、ハマダラカ (*Anopheles*) の吸血を介して体内に入ったマラリア原虫が、肝臓に侵入して肝細胞内で増殖を繰り返すが、この段階ではまだ症状は現れない。第二段階では、肝臓から放出された原虫が赤血球に入り込み、そこで無性生殖を繰り返して増殖する。マラリアに特徴的な発熱などの症状が現れるのはこの段階だ。第三段階では、原虫が赤血球内で生殖母体 (ガメトサイト) を形成する。このガメトサイトは、吸血によって再びハマダラカの体内に取り込まれ、そこで有性生殖を行うようになる (図1)。加藤らは今回、マラリア原虫の生活環における複数の段階で感染を阻害できる薬剤の候補を見つけるため、まず第二の無性血液段階にある、熱帯熱マラリア原虫 (*P. falciparum*) の *in vitro* 培養系を用いてハイスループットスクリーニングを行った。熱帯熱マラリア原虫は、ヒトに感染するマラリア原虫の中で最も致死率が高い。

加藤らが、マラリア原虫の増殖を阻害する薬剤の候補探索において対象にしたライブラリーには、およそ10万種の化合物が含まれる。これらの化合物は、天然物に着想を得て多様性や構造の複雑性に富んだ分子群を系統的かつ簡便な工程で合成する「多様性指向型合成」と呼ばれる手法⁵で合成された。次に加藤らは、スクリーニングで選出された増殖阻害薬の候補化合物について、既知の抗マラリア薬に対して耐性を持つ一連のマラリア原虫株に対する作用を調べた。これらの評価は、最初に無性血液段階の原虫に対して行われ、その後、肝臓段階やガメトサイト段階の原虫に対象を広げて行われた。

スクリーニングの結果特定された「ヒット化合物」には、抗マラリア薬が標的とする既知のタンパク質 (熱帯熱マラ

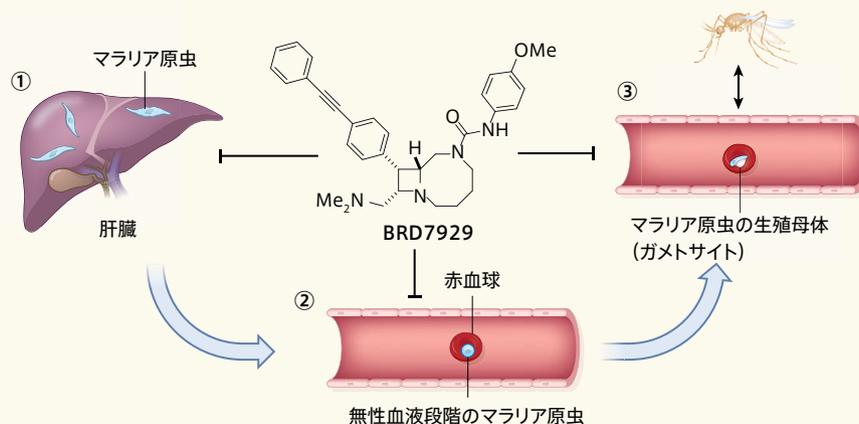


図1 マラリア感染の全ての段階を標的とする化合物 BRD7929

マラリアは、マラリア原虫 (*Plasmodium*) という寄生虫の感染によって引き起こされる。マラリア原虫は、ヒトの体内では3つの主要段階を経て成長・増殖する。

① 肝臓への感染で、症状は現れない。

② マラリア原虫が赤血球に感染して症状が現れる無性血液段階。

③ マラリア原虫が赤血球内で生殖母体 (ガメトサイト) を形成し、これが蚊の体内に再び取り込まれることで、マラリアが伝播する。加藤らは今回、BRD7929 という二環式アゼチジン類化合物が、マラリア原虫の生活環の全ての段階に対して活性を示す、有望な薬剤候補となることを見いだした²。複数のマウスモデルで BRD7929 の薬効を調べたところ、単回投与での治療・予防・伝播阻止が確認された。

マラリア原虫の ATP4、PI4K、DHODH など⁶ に対して作用するもの数種の他、新規の作用機構を持つ可能性のあるものが多数存在し、その1つとして二環式アゼチジン類が見いだされた。なお、今回のスクリーニングのデータは、ブロード研究所の特設サイト [Malaria Therapeutics Response Portal] (<http://portals.broadinstitute.org/mtrp/>) で公開されており、今後の抗マラリア薬の創薬・開発に有益なリソースとなるだろう。

加藤らは次に、二環式アゼチジン類の標的を明らかにするため、培養マラリア原虫に選択圧をかけて薬剤耐性を誘発し、生じた耐性原虫株の全ゲノム塩基配列を解読して遺伝子の変化を調べた。その結果、熱帯熱マラリア原虫の細胞質性フェニルアラニル tRNA シンターゼ (*Pf* PheRS) が二環式アゼチジン類の標的であることを示す証拠が得られた。この知見は、生化学アッセイで *Pf* PheRS の化学的阻害が実証されたことによって裏付けられた。PheRS は、メッセンジャー RNA の翻訳やタンパク質合成といった生命維持に不可欠な細胞過程において、転移 RNA (tRNA) が新生タンパク質にフェニルアラニン

を運搬するのを助ける。実は、tRNA シンターゼは近年、有望な抗マラリア薬の標的として浮上していたのだ⁷。

二環式アゼチジン類の複数の化合物について、溶解性やバイオアベイラビリティ (薬剤の生物学的利用能) を評価したところ、BRD7929 という化合物が最も有望であることが分かった。そこで加藤らは、熱帯熱マラリア原虫の感染マウスモデルと、齧歯類に感染するネズミマラリア原虫 (*P. berghei*) の感染マウスモデルを使って、BRD7929 の *in vivo* での効果を調べた。その結果、単回の低用量投与だけで、肝臓段階または無性血液段階の感染を排除するのに十分で、完治も可能であることが分かった。また、無性血液段階の感染を単回投与で治療できた濃度において、ガメトサイト段階の伝播阻止活性も確認された。ヒト感染治療でも同等の効果が得られるとすれば、マラリアの撲滅に向けた強力な手段となり、この疾患の治療や対策の状況が一変するだろう⁶。

今回の研究の成功のカギは、合成しやすく多様性に富んだ天然物様の化合物を大量にスクリーニングするという、加藤らの実に見事な着眼点にある。また、分野の異

なるさまざまな研究機関の素晴らしい連携も注目されるべきだろう。こうした連携が、マラリア原虫の生活環全体に対する *Pf* PheRS 阻害剤の試験を可能にしたばかりか、構造と活性の関係の評価による候補化合物の化学的最適化と薬理的評価を実現させたのである。ただし、二環式アゼチジン類が最終的に、望ましい単回投与での治療特性や予防特性、伝播阻止特性を有する承認薬につながる保証はない。

BRD7929は、確かに今回の研究において、良好な経口バイオアベイラビリティの他、長い半減期（マウスでおよそ32時間）などの有望な薬理学的特性を示した。しかし、今後さらに試験を進めていく中で、毒性やマラリア原虫の標的酵素に対する選択性（相同なヒト酵素と比較して）の問題などに直面する可能性もあるだろう。そのような場合には、今回加藤らによって確立された *Pf* PheRS を用いる機能的スクリーニング法を利用して、二環式アゼチジン類に代わる別の化学構造を探することができる。

抗マラリア薬への耐性が常に懸念されていること⁸から、加藤らはさらに、*in vitro*でBRD7929に対する熱帯熱マラリア原虫の耐性獲得について調べた。その結果、現在マラリア感染の治療に用いられている抗マラリア薬アトバコンでは、接種原虫数 10^7 以上で耐性が生じたのに対し、BRD7929ではアトバコンの10倍の濃度を用いてより強い選択圧をかけたにもかかわらず、原虫数 10^9 でも耐性の獲得は確認されなかった。実際のマラリア感染において、症状を示す段階の患者では、寄生する原虫の数は最大で 10^{12} に上る⁶。そのため、今回のBRD7929に対しても、マラリアが流行する状況下では耐性が出現する可能性は十分にある。ただし、そうした耐性の確立および拡大は、宿主の免疫や原虫の適応度など多くの要因に左右されるだろう。こうした耐性に関する懸念は、PheRS阻害剤と、それとは別の作用モードを持ち薬理的に適合した阻害剤とを併用することで、軽減されるかもしれない。

今後の研究では、三日熱マラリア原虫 (*P. vivax*) などのヒトに感染する別のマラリア原虫においてもPheRS阻害剤の効果を評価する必要があるだろう。三日熱マラリア原虫は、肝臓への感染段階で休眠期に入り、最初の感染後数カ月～数年後に増殖を再開してマラリアを再発させることがある。現在、休眠期の三日熱マラリア原虫



JARUN011/ISTOCK/GETTY IMAGES PLUS/GETTY

を殺滅させることのできる唯一の承認薬としてプリマキンが用いられているが、この薬剤は、比較的一般的な遺伝性疾患であるグルコース6-リン酸脱水素酵素欠乏症の一部の患者に対して強い毒性を示し得ることから⁶、これに代わる薬剤の必要性が差し迫っている。

安全で効果的な予防策や伝播阻止策と合わせて、単回投与によるマラリア治療が実現されれば、この消耗性疾患によって社会経済的な状況が悪化し苦しんでいる多くの人々に希望の光がもたらされるだけでなく、世界の国々もより健全な社会を築くことができるようになるだろう。今回の研究はまさに、こうした目標の達成に不可欠な、多面的研究活動の連携が持つ力をはっきりと証明したものと見える。

■ (翻訳：藤野正実)

Chemical diversity targets malaria

Vol. 538 (323–325) | 2016.10.20

David A. Fidock

コロンビア大学医療センター（米国ニューヨーク）に所属

1. WHO. *World Malaria Report 2015* www.who.int/malaria/publications/world-malaria-report-2015/report/en (2015).
2. Kato, N. et al. *Nature* **538**, 344–349 (2016).
3. Ashley, E. A. et al. *N. Engl. J. Med.* **371**, 411–423 (2014).
4. Leang, R. et al. *Antimicrob. Ag. Chemother.* **59**, 4719–4726 (2015).
5. Lowe, J. T. et al. *J. Org. Chem.* **77**, 7187–7211 (2012).
6. Wells, T. N. C., Hooft van Huijsdijnen, R. & Van Voorhis, W. C. *Nature Rev. Drug Discov.* **14**, 424–442 (2015).
7. Pham, J. S. et al. *Int. J. Parasitol. Drugs Drug Res.* **4**, 1–13 (2014).
8. Corey, V. C. et al. *Nature Commun.* **7**, 11901 (2016).

死神を振り払えるだろうか

ヒトの体に数々の限界が見つまっている。永遠の命を求める旅は終わるのかもしれない。

ヒトは、ただヒトであるというだけで寿命が決まり、それを超えて生きられないことが、人口統計データを用いた研究によって明らかになった (Dong, X., Milholland, B. & Vijg, J. *Nature* 538, 257-259; 2016)。例えば、一流の短距離選手は100m競走のタイムを数ミリ秒の単位で短縮して世界記録を樹立しているが、5秒台や2秒台にまで短縮することは絶対にできない。ヒトの体はそのようにできていないからだ。寿命も同じで、120年以上生き続けられるヒトがわずかしかないのは、数百万年にわたる進化によって形作られたヒトの遺伝的性質、代謝、生殖と発生に関連する無数の要因のためである。

最長寿命は、過去の長寿記録の積み重ねをそのまま示したものであるのに対し、平均寿命は、今生きている人があと何年生きられるかという統計的期待値だ。この100年の間に大部分の国で出生時平均寿命が延びたが、ヒトの寿命が延びたのではなく、感染症で死ぬ乳児の数が減ったことが主な原因だ。そして、貧困と戦争といった要因が重なると平均寿命は短くなる。

英国では20世紀初頭に多くの子どもが感染症で命を落とし、肉体を酷使する仕事に就いていた男性が定年退職後間もなく死んでいった。そうした状況への政策的対応である国民健康保険制度は、成功を収めたが故に、今日では財政を圧迫している。つまり、ヒトは、ほんの数十年前と比べても長生きになり、(最終的には) いろいろな種類のおまけに治療費のかさむ病気によって死ぬようになったのだ。医学生は入学早々に必ず学ぶことだが、老年学は決して死にゆく学問領域ではない。ヒトの平均寿命が延びたのが公衆衛生や栄養状態の改善、衛生設備とワクチン接種の普及のおかげだとすれば、がん、パーキンソン病やアルツハイマー病などの治療法を改善して寿命をさらに延ばしてほしいと求めても公平を欠くことにはならないわけだ。その結果、120歳の誕生日パーティー

が普通のことになり、150歳以上の人々も少数ながら増えるのだろうか。人口統計データからは否定的な結論が得られている。ヒトの寿命が延び、集団全体も高齢化しているが、100歳以上の人口の増加率は鈍化しているのだ。

では将来、ヒトは平均寿命という足かせから解き放たれ寿命を無限に延ばせるようになるのだろうか。ヒトは大昔から、永遠の命への欲望を抑えられずにいた。ヒトが死すべき運命を背負っていることを最も不気味に叙述したのは、7世紀にベータ・ヴェネラピリスによって書かれた『イングランド教会史』だと思われる。その中で、ある小国の王がこう言った。人生がもたらす「束の間の安らぎ」は、日の当たる暖かい大広間をスズメが1つの扉から入って別の扉から出て行くまでの飛行時間ほど短く、出て行った先は我々にとって未知の夜の闇で、暴風が吹き荒れ、悪魔が出没する。なるほど我々がもう少し多くの光を求めるのも無理はない。実際、技術的にヒトの体の限界を超越できる日がやってくる可能性が生まれている。だが、単なる長生きですすでに恩恵が減り始めており、超越してもらわなければ困る状況になっている。

体の限界を超越することには二重のリスクがある。第一に、通常の寿命を超えて生きるためには、我々が何らかの方法でヒトとは別の存在になる必要がある。ハムスターが50年生き続けた姿を想像してみしてほしい。不死身の体を持つことの予期せぬ結果は、オルダス・ハクスリーが1939年に発表した小説「*After Many A Summer* (多くの夏を経て)」で写実的かつ不気味に描かれている。寿命を延ばす効果のある食事により何世紀にもわたって生き続けた人々が、その代償として愚鈍な類人猿と化するのだ。そして、超越すれば人生がかなり長くなるというのは、そう感じるだけのことで、実際にはそれほど長くない、というのが第二のリスクだ。 ■

(翻訳：菊川要)

2016年11月3日号 | Vol. 539 No. 7627

指趾の編成：5本指の四肢動物の多指祖先からの進化にはHox遺伝子の調節が重要な役割を果たしている

表紙は、*Rosa26^{Hoxa11/Hoxa11}; prx1Cre* 変異マウスの手の骨格画像を加工したものである。この変異はHoxa11遺伝子の遠位肢芽での発現を引き起こし、これは鱗芽での発現に似ていて過剰な指趾の形成を引き起こす。現生四肢類、つまり肢が4本の陸上脊椎動物のほとんどは、肢1本につき指趾が5本ある。この数が増えることによって変動する場合には例外なく、典型的な5本からの減少が起こる。しかし、「五指性」と呼ばれるこの状態は初めから四肢類の典型だったわけではなく、初期の四肢類には、肢1本あたり指趾が6本、7本、あるいは8本あるものすら存在した。このような「多指性」は、現在では希少な変異で見られず。五指性はどのようにして定着したのだろうか。M. Kmitaらは今回、5本の指趾を持つ肢の形成にはHoxa11とHoxa13の相互排他的な発現が必要であることを明らかにした。研究チームは、絶滅したステム群四肢類での多指性から現生四肢類の五指性への移行にはHoxa11調節の進化が寄与していたのではないかと考えている。 Cover; 10.1038/nature19813



細胞生物学：ClpC-ClpPタンパク質分解複合体の分解シグナル

真核細胞では、タンパク質のユビキチン化がプロテアソームでの分解の標識となるが、細菌の場合、これに対応するClpプロテアーゼに類似の標識システムが存在するかどうかは不明である。今回T. Clausenらは、McsBキナーゼによるアルギニンのリン酸化が、グラム陽性細菌でのプロテアソームによるタンパク質分解の一般的な翻訳後標識として機能していることを報告している。Clpにより分解される全タンパク質の少なくとも25%が、この様式で標識されていた。こうしたホスアルギニン依存性の分解経路は、*in vivo*でのタンパク質毒性ストレスへの対応に必須である。 10.1038/nature20122

細胞生物学：がん細胞におけるテロメアの維持

がん細胞の増殖力と持続性を支える特徴の1つは、継続的に分裂を繰り返してもテロメア長を維持できる能力である。テロメラーゼを使わずにテロメアを伸長する機構が、がんの10%程度で見つかっていて、これはテロメアの代替伸長

(alternative lengthening of telomeres ; ALT) と名付けられている。今回R. Greenbergらは、ALT陽性がん細胞では特殊なレプリソームが形成され、このレプリソームは、テロメアで二本鎖切断部位を起点としてDNAの長い塩基配列を合成できることを示している。これは、多くのカノニカルな複製に関与する修復因子や相同組換えに関与する修復因子とは関係のない過程である。 10.1038/nature20099

生物工学：REXERを使ったコドンの置換

REXER (Replicon EXcision for Enhanced genome engineering through programmed Recombination) は、大腸菌 (*Escherichia coli*) ゲノムにDNAの大きな断片を挿入できる新しい手法で、これを繰り返せば、ゲノムの大きな領域を合成DNAで置換できる。今回J. Chinらは、この方法が大腸菌オペロンの大規模なリコーディングに応用できることを示しており、また同義コドン置換スキームの許容性を系統立てて調べ、リコーディングに抵抗性を示す特異的部位を明らかにしている。この手法はさらに、合成ゲノムの生成を加速する手段としても利用できるかもしれない。 10.1038/nature20124

地球力学：下部マントル条件でのブリッジマナイトのふるまい

ブリッジマナイト (ペロプスカイト構造の (Mg,Fe)SiO₃) は地球マントルに最も豊富に存在する鉱物であるが、そのレオロジー的性質はよく分かっていない。今回、辻野典秀 (岡山大学) らは、下部マントル最上部の温度圧力条件下におけるブリッジマナイトの結晶選択配向パターンと支配的なすべり系について報告している。著者らは、いくつかの沈み込むスラブ近傍で観測された地震波の横波の異方性は、沈み込みの方向と平行なマントル流によって生じたと推測される、主要すべり系によるブリッジマナイトの変形で説明できると結論している。 10.1038/nature19777

免疫抑制：骨髄前駆細胞の解析

Y. Yuらは今回、単一細胞RNA塩基配列解読法 (scRNA-seq) を用いて、骨髄の自然リンパ球 (ILC) 前駆細胞の解析を行った。scRNA-seqのデータの解析から、PD-1 (programmed death protein 1) を発現する共通の前駆細胞からILC1、ILC2およびILC3が分岐することが分かった。ILC2の発生には*Bcl11b*とインターロイキン25受容体の発現が必要である。活性化されたILCは再びPD-1を発現し、それがインフルエンザウイルス感染モデルおよび急性肺炎症での高いサイトカインレベルに必要であった。 10.1038/nature20105

がん：腎臓がんでのHIF-2阻害剤の働き

転写因子HIF-2は、淡明細胞型腎細胞がんの重要なドライバーで、アンドラッグブル、つまり創薬が困難とされてきた。しかし今週号では2つのグループが、PT2399と命名された新規なHIF-2 α 阻害剤を開発し、検証した結果を報告している。W. Kaelinらは、原発性および転移性のpVHL欠損淡明細胞型腎細胞がんの前臨床マウスモデルでPT2399が腫瘍退縮を引き起こしたことを明らかにしている。J. Brugarolasらは、ヒト腎細胞がん由来の腫瘍移植片を移植されたマウスでPT2399の効果を調べた。PT2399は18種類の腫瘍細胞株のうちの10種類で腫瘍増殖を遅らせ、また忍容性は良好であることが分かった。さらに、この薬剤に対する感受性のマーカー候補を突き止め、耐性獲得の影響とその機構について、その詳しい性質を*in vivo*で初めて明らかにしている。2つのグループは共に、一部のpVHL欠損細胞株でPT2399に対する感受性にばらつきがあることを報告しており、この薬剤の臨床での使用には予測バイオマーカーの開発が必要であることがはっきりした。 [10.1038/nature19795](https://doi.org/10.1038/nature19795); [10.1038/nature19796](https://doi.org/10.1038/nature19796)

2016年11月10日号 | Vol. 539 No. 7628

接続を作る：マウス新皮質の減ったニューロンを移植ニューロンで補充

表紙は、ニューロンが相互に結合している状況と、その中の損傷を受けたニューロンを描いたイラスト。哺乳類成体では脳新皮質のニューロン再生能力は極めて限られている。そのため、脳損傷後の修復を促進するために取り得る戦略の1つに、移植胎仔ニューロンの使用がある。しかし、移植されたニューロンが、成体環境中でどの程度まで発達し、すでに完成した脳回路中に組み込まれるのかは分かっていない。今回、2光子顕微鏡法と単シナプス追跡法を用いて、成体マウスの視覚皮質に移植された胎仔ニューロンが、そこで成熟し、4~8週以内に成体ニューロン様の性質を獲得して、適切な入力を受けて刺激選択的な感覚応答を行うことが示された。 [Cover; 10.1038/nature20113](https://doi.org/10.1038/nature20113)



進化生物学：古い生物の新しい歯

子どもの乳歯が脱落するとき、抜け落ちるのは歯冠で、歯根は吸収される。こうした吸収型の歯の脱落は、我々の遠い祖先に当たる硬骨魚類の全てに見られる原始的なパターンであるらしいことが今回示された。P. Ahlbergらは、4億2400万

年前のステム群硬骨魚類アンドレオレピスの一種*Andreolepis hedei*の歯列について三次元構造を明らかにし、換歯に関する新たな情報を得た。その結果、アンドレオレピスの歯の脱落は、基部組織の吸収によって起こっていたことが分かった。これは、この現象が確認された最古の例で、硬骨魚類の原始的な換歯様式である可能性がある。 [10.1038/nature19812](https://doi.org/10.1038/nature19812)

進化遺伝学：Osteocrinは霊長類の脳の発生で働く因子である

脳の発生を促す遺伝子発現ネットワーク研究の多くは、マウスを用いて行われてきた。マウスに比べると、他の動物群、特に霊長類での発現ネットワークについて得られている知識はわずかであり、大脳皮質が非常に発達した霊長類では、マウスモデルと異なる可能性がある。今回、M. Greenbergらが明らかにしたマウスの非神経性の分泌因子であるOsteocrinは、霊長類では進化の過程で、神経発生遺伝子としても機能するようになった可能性がある。Osteocrinは、ヒトやマカクザルの新皮質で特異的に発現している。マウスではOsteocrinは骨や筋組織に高発現するが、脳では発現していない。

[10.1038/nature20111](https://doi.org/10.1038/nature20111)

環境科学：オーストラリア内陸の乾燥地帯に最初に踏み入った人類の痕跡

現生人類は、5万年前にはオーストラリアに到達していた。しかし、こうした初期の移住者たちが、地球上で最も乾燥した大陸の中でもより乾燥した内陸部での暮らしを可能にする高度な技術を備えていたのかどうか、備えていたとすればそれをいつ編み出したのかについては、いくらか疑問視されてきた。だがその答えは、そうした技術は確かに存在し、しかも



GILES HAMM

今回の岩窟住居が発見された、オーストラリア内陸南部フリンドース山脈の北部にある切刻渓谷。

短期間で開発された、というものだったようだ。G. Hammらは今回、南オーストラリア州フリンダース山脈の岩窟住居で発見された、約4万9000年前というオーストラリア内陸の乾燥地帯における既知で最古の人類定住例を報告している。この遺跡の岩石に見られる層状構造からは、骨角器やナイフ形石器、赤土および石膏といった顔料などの技術の、オーストラリアにおける最古の使用例を示す痕跡が発見された。この遺跡にはまた、大型有袋類ディプロトドン (*Diprotodon optatum*) の存在を示す証拠、および巨大な鳥類ゲニオルニス (*Genyornis newtoni*) のものと思われる卵殻も保存されている。これらは、4万6000年以上前の人工物を伴って見つかった、年代が確実で層状のものとしてはオーストラリアの絶滅大型動物相の唯一の記録である。 [10.1038/nature20125](https://doi.org/10.1038/nature20125)

光物理学：単一分子運動の映画

単一分子の動きを直接観察するには、超高速時間分解能と原子スケールの空間分解能を組み合わせた測定が必要となる。今回J. Reppらは、走査トンネル顕微鏡と、レーザーパルスを使って電子運動を最速の時間スケールで直接操作する技術である光波エレクトロニクスを組み合わせると、これが可能になることを示している。この方法では、光パルスによって、トンネリングチャンネルが一時的に開かれ、個々の分子の最高被占分子軌道から電子が1つ除去される。この効果によって、軌道構造の一連のフェムト秒スナップショット画像を記録して、分子振動をオングストローム以下の空間分解能で直接追跡し、このスナップショットを単一分子の映画として示すことが可能になる。この方法は、光時計の速度で個々の分子内部の電子運動を制御する可能性に向けた一歩となる。

[10.1038/nature19816](https://doi.org/10.1038/nature19816)

化学：活性化されていない脂肪族C-H結合の官能基化

今週号の2本の論文で、R. Knowlesらのグループと、J. ChuとT. Rovisは、それぞれ光触媒プロトン共役電子移動による特定アミジルN-H結合の選択的ホモリシスについて報告している。反応で得られたラジカルによって、N-アルキルアミドの脂肪族鎖の活性化されていない5位の位置でC-H引き抜きとラジカルアルキル化が可能になる。今回の方法はアミジルN-H結合の事前活性化やハロアミドの使用に頼らないので、ラジカルアミジルを得るこれまでの手法よりも単純な解決策が得られる可能性がある。さらに、続いて1,5-水素原子移動が起こることによって、アルキルアミドの存在下で選択的にC-C結合を形成する手段が得られる。

[10.1038/nature19811](https://doi.org/10.1038/nature19811); [10.1038/nature19810](https://doi.org/10.1038/nature19810)

リスクの高い賭け：大麻使用が脳の報酬経路に及ぼす影響

表紙は、シアトルの大麻業者が手にする、「ブルーベリーチーズケーキ」という品種の大麻の樹脂にまみれた花穂。米国ではマリファナの合法化が盛んに議論されており、最近の報告では、ヨーロッパで専門家による依存症治療を求める麻薬常用者で最も多く報告される違法薬物として、大麻がヘロインを追い越したと考えられている。しかし、マリファナに含まれる精神作用成分である Δ^9 -テトラヒドロカンナビノール (THC) が、ドーパミン作動性報酬系などの神経ネットワークに影響を及ぼす仕組みについては、論文によって大きく異なっている。今号のReviewでM. Bloomfieldらは、臨床研究と動物実験による研究の間の相反する結果について再検討し、THCへの曝露^{ばくろ}はドーパミン系に複雑でおそらくは長期的な影響をもたらすと結論している。そうした影響には、THCへの急性曝露に応じて起こる神経発火やドーパミン放出の増加、長期間の使用に関連して生じるドーパミン作動系の鈍化などが含まれる。そして著者らは、今後の研究では大麻が誘導するドーパミン系の変化と、ヒトと動物モデルでの行動への影響の間の関連性に注目すべきだと考えている。

Cover; [10.1038/nature20153](https://doi.org/10.1038/nature20153)



微生物学：環境中の非メタン炭化水素の酸化

天然ガスの嫌氣的酸化に関する研究はこれまで、その最大構成成分であるメタンに注目したものがほとんどだった。一方、天然ガスの約20%を占める短鎖アルカン（エタン、プロパン、ブタン、およびイソブタンなど）の嫌氣的代謝の仕組みについてはあまり明らかにされていない。短鎖炭化水素を嫌氣的に酸化することが知られている生物は、今のところ硫酸還元細菌のみである。G. Wegenerらは今回、アーキアおよび細菌の密なコンソーシアムからなる嫌気好熱性の集積培養では、ブタンの酸化に、嫌氣的メタン酸化と類似の経路が使われていることを明らかにしている。この経路は、これまでC₁化合物に特異的だと考えられていた。アーキアによってブタンが活性化され、還元当量はパートナー細菌である硫酸還元細菌に供給される。海底表層堆積物中からは類似の微生物コンソーシアムが検出されていることから、この経路が自然界に広く存在している可能性が示唆される。

[10.1038/nature20152](https://doi.org/10.1038/nature20152)

神経科学：睡眠パターンを制御する遺伝子

概日リズムを調節する分子経路は詳しく研究されてカタログ化されているが、それに比べて睡眠の恒常性を制御・促進する分子機構の解明は進んでいない。今回、船戸弘正（筑波大学および東邦大学）らは、順遺伝学的スクリーニングを用いて、睡眠/覚醒バランスに影響を及ぼす2つの変異を突き止めた。著者らは、Sik3 プロテインキナーゼは総覚醒時間の決定に不可欠であること、そして陽イオンチャネルNALCNの変異がレム睡眠のエピソード持続時間と総レム睡眠時間を調節することを示している。

10.1038/nature20142

VITTORIANI/ISTOCK/GETTY IMAGES PLUS/GETTY



睡眠中のマウス。

高分子：ウェアラブルエレクトロニクス用の新しいポリマー

皮膚に着想を得た柔軟なウェアラブル電子デバイスの開発には、大きな可能性があり、強い関心を集めている。そうしたデバイスには、ひねったり折りたたんだりしても電子的特性や材料特性が損なわれない材料が必要である。今回Z. Baoらは、隣接する鎖の間に非共有結合性相互作用も組み込んだ共役ポリマーについて報告している。このポリマーは、高い電荷キャリア移動度を維持したまま、最高で100%のひずみに適応できる。著者らは、今回の原理証明研究において、このポリマーを用いて丈夫さと優れた電子的特性を兼ね備えた伸縮性フレキシブル有機トランジスターを作製している。

10.1038/nature20102

免疫学：マクロファージのPI 3キナーゼ γ は免疫抑制を制御する

マクロファージは特殊化した免疫細胞で、炎症を刺激することも、阻害することもある。今回J. Varnerらは、マクロファージのキナーゼの1つのアイソフォームであるPI 3キナーゼ γ (PI3K γ) の活性化状態が、がんと炎症性疾患での免疫抑制と免疫活性化の間の切り替えを調節できることの証拠を明ら

かにしている。PI3K γ を阻害すると、腫瘍関連マクロファージの免疫抑制機能が低下してT細胞の細胞傷害性が促進される。PI3K γ の阻害と免疫チェックポイント阻害を併用すれば、相加的もしくは相乗的な腫瘍阻害効果が得られる。この研究は、マクロファージのシグナル伝達経路を阻害の標的とすることが、がん患者の長期生存を改善するための新規な方法となる可能性を示唆している。

10.1038/nature19834

免疫学：チェックポイント阻害に対する耐性の原因

CTLA-4とPD-1を阻害する抗体による免疫チェックポイント阻害療法は、複数種のがんに対して有効であることが示されているが、臨床的利益が見られるのは患者の一部に限られている。今回O. De Henauらは、多様なマウス腫瘍モデルで、チェックポイント阻害に対する耐性が、抑制性骨髄細胞の浸潤レベルの高さと関連することを示している。さらに、抑制性骨髄細胞を、PI 3キナーゼガンマアイソフォーム (PI3K γ) の選択的阻害剤の標的とすると、黒色腫マウスモデルでチェックポイント阻害療法の感受性が高められることも明らかになった。

10.1038/nature20554

2016年11月24日号 | Vol. 539 No. 7630

植物科学：植物での細菌感染の仕組み

耕作地や自然生態系での植物のさまざまな病気の発生には高湿度が大きく影響するが、湿度のこのような作用の分子基盤は解明されていない。今回S. Heらは、*Pseudomonas syringae*などの植物病原菌が、葉の細胞間隙や細胞壁を含む水性の空間であるアポプラ

ストを、保存された細菌エフェクターの分泌を介する湿度依存的なやり方で、能動的に確立することを明らかにしている。このようなエフェクターは、葉に存在している微生物相にも変化を引き起こす。これは細菌が植物に感染する際の極めて重要な段階であり、ここに関わっているエフェクター群は、高湿度下でのみ、非病原性株を毒性の病原菌に転換させることができる。免疫抑制と水性アポプラストの形成が、植物の葉での細菌による病気の発生に必要な宿主過程の最小セットであることが、今回の巧妙な遺伝学的研究により明らかになった。

10.1038/nature20166

パターン形成：齧歯類における異なる縞模様^{げっし}の発生

哺乳類の体色パターンは、表皮のみが関係するうわべだけの



特徴ではない。こうしたパターンは、その根底にある発生に関して多くの知見をもたらし、適応度に極めて重要なものとなり得る。では、それはどのような機構で生じているのか。H. Hoekstraらは今回、ヨスジクサマウス (*Rhabdomys pumilio*) の縞模様の発生について調べ、転写因子の *Alx3* が色素細胞の成熟における分化速度の調節因子であることを明らかにしている。*Alx3* の発現は、胎仔の段階からすでにパターン化されており、最終的に生じる縞模様を予示している。*Alx3* はまた、メラノサイト分化のマスター調節因子である *Mitf* を抑制しており、これによって明色の毛が生じる。こうした背部の明色縞における *Alx3* 発現の上方制御は、ヨスジクサマウスに限られた特徴ではなく、類似の背部外皮模様を独立に進化させたシマリスの明色縞でも見られることから、齧歯類のパターン形成に関する共通の基盤が明らかになった。

10.1038/nature20109



アフリカに生息するヨスジクサマウス (*Rhabdomys pumilio*)。

細胞微生物学：細菌のAgl-Gltモーターの解明

Myxococcus xanthus などいくつかの桿菌は、鞭毛^{かんまひ}や繊毛^{べんもう}の助けなしに表面をすべるように動く。これらの菌は鞭毛や繊毛の代わりに、最近明らかにされたAgl-Glt装置からの動力ですべり運動を引き起こす。議論の余地はあるものの、Agl-Glt装置は細菌のフォーカルアドヒージョン複合体として機能し、前側の細胞極で集合して後ろ側の細胞極に達すると分散し、細胞を前方へ推進することが示唆されている。今回T. Mignotらは、生物物理学、生化学、モデル化手法を組み合わせ、細菌のフォーカルアドヒージョン部位の詳細な特性を報告している。その結果に基づき、著者らはAgl-Glt装置および類縁のTol-Exb細菌モーターの動作をモデル化した。彼らは、Agl-Gltモーターとこれに付随する内膜タンパク質が、ペリプラズ

ムの外膜複合体の因子と周期的に相互作用することにより、方向性をもって移動すると提唱している。

10.1038/nature20121

学習と記憶：生体エネルギー不全と記憶

慢性のミトコンドリア機能不全が脳の認知機能に病理学的影響を与えることはよく知られているが、ミトコンドリア信号による神経情報処理の急性調節についてはよく分かっていない。今回、カンナビノイドによる脳機能の急性障害に、ミトコンドリアのカンナビノイド受容体の活性化と下流の信号系が関わることが分かった。従って、ミトコンドリアの生体エネルギーが急に変化したり停止したりするだけで、認知に短期的な影響が出ることがあり、ミトコンドリアが正常な脳機能の調節に役割を持つことがはっきりと示された。

10.1038/nature20127

免疫学：腸粘膜でのアポトーシスを起こした細胞のファゴサイトーシス

アポトーシスを起こした細胞を速やかに排除すれば、それらの崩壊がもたらす炎症性および自己免疫性の影響を低減できる。排除の過程が破綻すれば、変性中のアポトーシス細胞から放出される構成分子や自己抗原に対する免疫応答が引き起こされかねない。今回M. Blanderらはマウスモデルを使って、アポトーシスを起こした腸上皮細胞の、腸の食細胞（樹状細胞と2種類のマクロファージ）による除去によって、食細胞の種類ごとに異なる抗炎症性遺伝子の発現上昇というシグネチャーが生じ、また制御性T細胞が樹状細胞を介して誘導されることを明らかにしている。また誘導された遺伝子のいくつかは、炎症性腸疾患の感受性遺伝子と重複していることが分かった。

10.1038/nature20138

DNA修復：DNAミスマッチの認識

ミスマッチDNA修復の最初の段階では、3つのタンパク質MutS、MutL、MutHがミスマッチを認識して、ミスマッチを含む鎖にニックを導入することで、その部位を除去できるようにする。これらのタンパク質をコードする遺伝子の異常は、大腸がんなどのヒト疾患の原因となっている。R. Fishelらは今回、単一分子画像化法を利用して、ミスマッチを含むDNA上でのこれら3つのタンパク質の挙動を追跡した。その結果、これらのタンパク質がさまざまなスライディングクランプ複合体を形成して、一次元的な拡散を行ってミスマッチを突き止め、その部位から少し離れて両側にニックを入れる仕組みの概要が示された。

10.1038/nature20562

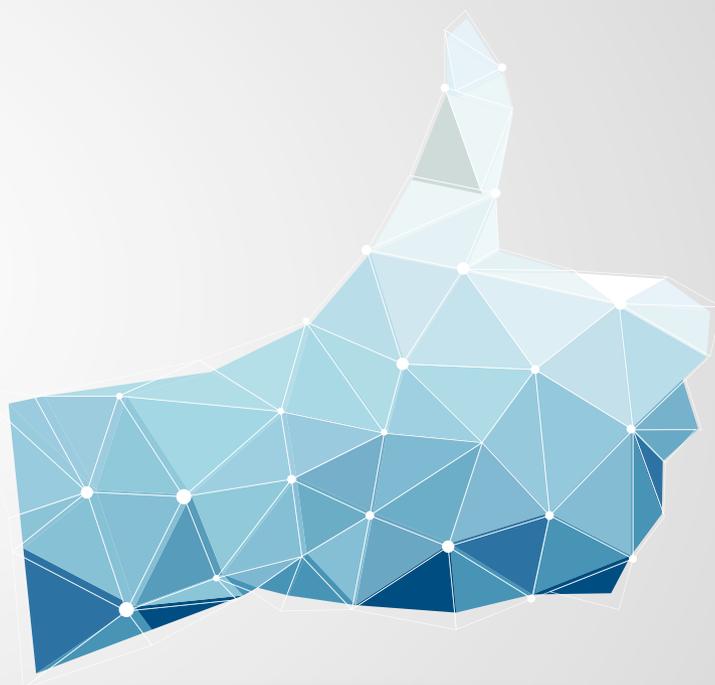
nature ダイジェスト

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

9月号の編集後記で「2016年は琥珀に封入された化石の当たり年」という話をしましたが、12月の始めにこれを決定付けるような報告がありました。今回発見されたのは、他ならぬ「恐竜の尾」。8つの椎骨からなるこの部分的な尾は中期白亜紀のもので、その特徴は、これが鳥類ではなく小型獣脚類コエルロサウルス類の幼体であったことを示しているそうです。しかもこの尾は羽毛で覆われていて、琥珀の断面に露出した化石表面からはヘモグロビンが存在した痕跡である鉄イオンも検出されました。これも前の2報と同様、ミャンマー産の琥珀からの成果で、現地には他にも貴重な化石を含んだ琥珀が眠っている可能性があります。ところが、琥珀鉱床のある地域では長年紛争が続いており、海外の研究者が自由に入出りできる状況にありません。なんと今回の琥珀片は、研究者の1人がこの地域に「潜入」して入手したものだとか。あまりに単純で楽観的な考えかもしれませんが、この「当たり年」でミャンマー産の琥珀への科学的関心が高まり、それが何らかのきっかけとなって紛争そのものが終結へ向かうようになればいいと願わずにはいられません。 **SA**

お詫びと訂正：2016年12月号p.7～8の大隅良典先生のお名前に誤植がございました。心よりお詫び申し上げます。

「Nature ダイジェスト」へのご意見やご感想、ご要望をメールでお寄せください。

宛先：naturedigest@natureasia.com
（「Nature ダイジェスト」ご意見係）

掲載内容についてのご意見・ご感想は、掲載号や記事のタイトルを明記してください。今後の編集に活用させていただきます。皆様のメールをお待ちしております。

広告のお問い合わせ

T 03-3267-8765 (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、石田みか

デザイン/制作：中村創 広告：藤原由紀 マーケティング：池田恵子

SPRINGER NATURE

シュプリンガー・ネイチャー

〒162-0843 東京都新宿区市谷田町 2-37 千代田ビル

T 03-3267-8751 (代表) F 03-3267-8754

www.naturejpn.com

© 2017 Nature Japan K.K. All rights reserved.
掲載記事の無断転載を禁じます。



自分だけの Nature ダイジェストを始めてみませんか？

個人向けプランはいつでもどこでも読み放題！

オンラインマガジンは
バックナンバーも
読み放題で

PDFもダウンロードできて

2011年までぜんぶ読めます！

年間購読

8,210円（税込）

Nature ダイジェスト・コンボなら

アプリでも
読み放題

アプリは通常価格 5,200円（iOS/Android）

4,200円もお得！

年間購読

9,210円（税込）

さらに
+1,000円
で

詳しくは
nature.asia/ND-subscribe

SPRINGER NATURE