

nature ダイジェスト

科学が深まる、世界が広がる

02
2017

4つの性がある小鳥と超遺伝子

- ▶ 02 反水素原子の分光測定に成功
- ▶ 03 がん細胞は脂肪を利用して転移する
- ▶ 14 とっておき年間画像特集 2016
- ▶ 07 FROM 日経サイエンス
血液がん治療に新手法の可能性



健康への新しいアプローチ

SPRINGER NATURE

Yakult

ヒトの腸内には約 100 兆個もの微生物が生息している。疾患の治療法において微生物叢を操作するという極めて有望な戦略が、大きな進展を見せている。

去る2016年11月1日、「健康と疾患における腸内微生物叢の役割」をテーマに第18回 Nature Caféが東京で開催された。医学、免疫学、プロバイオティクス、微生物学、および生化学の領域の第一人者たちが集まり、宿主と微生物叢との相互作用に関する最新の知見を紹介しながら、今後の微生物叢研究の方向性を探った。一連のプレゼンテーションに続き、Nature Microbiologyのチーフエディター Andrew Jermyを司会として、パネルディスカッションが行われた。その中で、健全な微生物叢の概念の定義など、新たな課題も提起された。今回の企画は、株式会社ヤクルト本社の中央研究所オープニングカンファレンスの一環として開催された。

ビッグデータの出現

微生物叢は、遺伝子や免疫のシグナルといった宿主の情報を、生活様式や食事、衛生状態などの環境因子と結び付けるシグナル伝達のハブとして機能している。マウスやヒトではこうしたシグナル因子の異常により、微生物叢のバランスが崩れて宿主に疾患を生じかねない状態、すなわちディスバイオシスにつながることを示す研究成果が、次々に発表されている。ワイツマン科学研究所（イスラエル）のEran Elinav氏は、宿主と微生物叢との相互作用における分子基盤の解明に取り組んでおり、その先には個人に即した医療と栄養を見据えている。

Elinav氏はワイツマン研究所の数学者でもある細胞生物学者Eran Segal氏と共同で、5年前にPersonalized Nutrition



nature
café

nature.asia/naturecafe



ERAN ELINAV
ワイツマン科学研究所 (イスラエル)

Project (個別化栄養プロジェクト) を発足させた。これは、食物に対する血糖値応答の背後にある因子の特定を目的とする、大規模なオンラインのプロジェクトである。この研究では500人以上を対象として、5万食以上の食事を分析し、200万サンプルの血糖値を追跡した。その結果から、食物による血糖値の影響は個人差が非常に大きいことが示唆されている。「画一的な食事療法は決して適切ではありません。腸内微生物叢は、我々が考えていた以上に千差万別なのです」と Elinav 氏は話す。

このプロジェクトは、長期的には、肥満と糖尿病の予防と治療に役立つような個別食事指導の開発を目的としている。世界全体では現在、7800万人の成人が肥満状態にあり、2型糖尿病の有病者数は5億人と推計されており、Elinav 氏は肥満と糖尿病を、「人類史上で極めて有害な2つのはやり病」と呼んでいる。

「近い将来、微生物領域研究の発展に最も重要となるのは、微生物叢の構成や疾患の単なる説明から両者の因果関係の解明へと徐々に移行していくことでしょう」と Elinav 氏は語る。

プロバイオティクスの新しい夜明け

プロバイオティクスといえば、細菌の株が重要である。プロバイオティクス領域では、長年、細菌の健康効果は株に特異的であるという考え方が支配してきた。しかしこうした見方は、今、妥当性が問われている。生きている微生物の有効性は、単一株のレベルにとどまらず、(さまざまな種や属にわたる) もっと幅広い微生物群によるのではないかと、という研究成果が増え続けているのだ。

プロバイオティクス領域で25年を超える経験を有するデイリー・アンド・フードカルチャー・テクノロジー社 (米国) のコンサルタント Mary Ellen Sanders 氏は、プロバイ



MARY ELLEN SANDERS
デイリー・アンド・フードカルチャー・テクノロジー社 (米国)

我々は、特定の細菌と 特定の健康状態との間にある 関係性を理解し始めた ばかりなのです

オティクスの「基幹」となる効能の概念を強調した。そして、各種の消化器疾患に関してプロバイオティクスの有効性を調べた Ritchie 氏と Romanuk 氏による2012年の研究を紹介した。1万例を超える患者を対象とした、74件の研究と84件の試験のデータを集計したそのメタ解析の結論は、「全ての疾患とプロバイオティクス種において、全ての年齢、単一種対複数種、治療期間で、プロバイオティクスには有意なプラスの効果が認められた」というものであった。

プロバイオティクスの基幹効能を裏付ける証拠については、規制関連事項が広範囲に及ぶ。例えば欧州連合 (EU) の国々では、現在、食品表示に「probiotic」という言葉の表記が禁止されている。しかし Sanders 氏は、プロバイオティクスの効能を考えると、「よく研究された特定種の細菌株であれば、それをプロバイオティクスと呼んでも消費者の誤解を招くことにはならない」と話す。安全性は絶対であるが、Sanders 氏は、消費者が「自ら判断」できるようにする枠組みも求めている。

さらに、微生物研究の未開拓領域について、Sanders 氏は次のように述べている。「現在の研究に一番欠けているのは、ディスバイオシスすなわち微生物叢の乱れを回復できるかどうか、それが健康につながるかどうかを、明らかにしようとする試みです」。



COLIN HILL
ユニバーシティ・カレッジ・コーク（アイルランド）

微生物叢から治療薬を発掘する

医学的な問題に対する微生物叢から得られる解決法が次々に発見されており、粹な表現をすれば、微生物叢は、さまざまな介入研究を発掘し進展できる「抗微生物戦略の巨大な宝庫」である。こう話すのは、ユニバーシティ・カレッジ・コーク（アイルランド）の微生物学部教授で微生物食品安全性を専門とするColin Hill氏である。

バクテリオシンおよびバクテリオファージのような新規抗微生物薬は、特定の病原性細菌を標的とする能力で特に注目されている。多くの研究から、*Bifidobacterium*（ビフィズス菌）および*Lactobacillus*（乳酸菌）がバクテリオシンを産生することが明らかにされており、またゲノム解析によりバクテリオシンの遺伝子クラスターが同定されている。さらに、*L. salivarius* UCC118株が産生する特殊なバクテリオシンは、マウスを*Listeria monocytogenes*感染から防御することが分かっている。こうした研究により、微生物叢を操作して宿主を微生物感染から防御する可能性に扉が開かれる。

またHill氏は、バクテリオシンが農畜業で果たし得る役割について説いた。ある研究では、世界的に広がり大きな問題となっているウシ乳腺炎という疾患に感染した乳牛の乳腺にバクテリオシン産生菌を投与することで3日以内に完治したと報告されている。Hill氏によれば、広域抗菌剤を投与すると、治療中とその後の一定期間牛乳を出荷できなくなるが、バクテリオシンの投与ではそうする必要がないという。

今後、新たなプロバイオティクスや治療薬を同定するためには、狭域抗微生物薬にもっと焦点を当てることが重要になる、というのがHill氏の主張である。「現在の医療は、広域抗菌剤に極めて強く依存しています」とHill氏は言う。「微生物叢研究において、我々は今、非常にエキサイティングな段階にいます。ある種の細菌とある種の健康状態との関係が明らかにされ始めているからです。我々の目標は、



VANESSA SPERANDIO
テキサス大学サウスウェスタン医療センター（米国）

その作用機序を解明して、そうした細菌を腸やその他の組織に再配置できるようにすることです」。

病原体と微生物叢と宿主細胞のクロストーク

消化管内の細菌は、オートインデュサー（哺乳類細胞から分泌されるホルモンに似た化合物）を産生して互いに情報伝達を行っていることが知られている。オートインデュサーは、特定ニッチへ細菌が適応できるようにする細胞間シグナル伝達系「クオラムセンシング」の根幹である。テキサス大学サウスウェスタン医療センター（米国）の微生物学教授Vanessa Sperandio氏は、どうすればこうした高度化したシグナル伝達系を解明でき、病原体と微生物叢と宿主の三者間のやりとりをさらに理解することができるかについて、最新の知見を紹介した。

例えば、ストレス応答の「闘争・逃走反応」で中心的な役割を果たしているアドレナリンやノルアドレナリンのような宿主ホルモンは、消化管機能に大きな影響を及ぼしていることが広く報告されている。病原性細菌は、こうしたシグナルを利用してその病原性を調節することが明らかにされている。

糖質も、病原体が自身の病原性遺伝子の発現を調節するための重要な起因になると考えられている。Sperandio氏は、下痢の大発生を引き起こす腸管出血性大腸菌（EHEC）が、その病原性と代謝の調節にフコースを利用しているということを推論している。

Sperandio氏は、界をまたぐ化学的シグナル伝達の領域にはまだ発見されていない機構がたくさんあると言う。「そうした相互作用が分子レベルでどのように起こっているのかを解明し、その知識が、プロバイオティクスやプレバイオティクスであっても、あるいはワクチンや新規抗菌剤であっても、新しい抗微生物戦略の開発にどのように利用できるのかを明らかにしようという動きがあります」。



パネルディスカッション

微生物叢研究の未来

パネリストたちが今後の微生物叢研究の方向性について、それぞれの意見を語った。



腸内微生物叢は、ヒトの健康と疾患傾向に関してほぼ全ての側面に影響を及ぼす可能性があり、莫大な科学的資源としての認知度が高まりつつある。このほど東京で開催された第18回 Nature Caféでは、腸内で何が起きているかだけでなく、それを引き起こすメカニズムについても明らかにすることが、今後の進展と治療介入の評価に極めて重要であるという点で、パネリストたちは合意した。

多くの微生物研究は消化器系に焦点が当てられており、それは今後も続くと考えられる。「ディスバイオシス」は細菌の多様性の低下と関係しており、慶應義塾大学医学部教授で記念講演を行った本田賢也氏は、課題は腸内細菌叢の多様性を回復させる方法を明らかにすることだと考えている。

「20～30程度の株からなる細菌カクテルが有効になる可能性があります。

それは今後2～3年以内に登場するかもしれません」と本田氏は言う。

パネリストたちは、微生物叢研究は将来的に、ヒトの腸内共生細菌が消化管以外の臓器に与える影響を取り扱うだろうという考えにも同意した。

デイリー・アンド・フードカルチャー・テクノロジー社（米国）のコンサルタント Mary Ellen Sanders氏は、腸と脳との相互作用の研究が隆盛になるかもしれないと考えているという。現在、多くの企業や研究機関は、腸内微生物叢がどのようにして神経、免疫、内分泌機能に影響するのかを研究している。

「うつ病や不安障害などの疾患に新しい治療法が見つかるかもしれません」と Sanders氏は語る。

腸から見つけ出される新たな治療薬も、近く日の目を見る可能性がある。ユニバーシティ・カレッジ・コーク微生物学部（アイルランド）教授で、微

生物食品安全性を研究する Colin Hill氏によれば、「微生物叢由来の抗感染症薬が最初に応用されるのは〔牛や豚、鶏の〕飼料用と考えるのが妥当だろう」とのことで、ヒトの食品や医薬品ではなさそうだ。

パネリストたちは、微生物叢研究の可能性を実現するには、共同研究のアプローチが重要になるという意見で一致した。

ワイツマン科学研究所の主任研究員 Eran Elinav氏によれば、共同研究の重要性を示す上で「微生物叢にまさる領域はない」と言う。「この分野は本当に統合的な領域です。ですから、微生物叢の重要性を把握して、それを機構的に研究するためには、研究室間の共同研究に頼らざるを得ません。共同作業で物事は複雑になりますが、研究はずっと楽しいものになるのです」。



ヤクルト中央研究所 オープニングカンファレンス

記念講演

本田賢也氏

慶應義塾大学医学部 教授

腸管免疫細胞集団の発達と機能は、微生物叢の構成要素による影響を受けている。特に、Tヘルパー17（Th17）細胞は腸管の粘膜固有層に恒常的に存在し、その集積は腸内微生物叢の存在に依存する。現在、Th17細胞の誘導を制御しているものは、腸内微生物叢の構成、そしておそらくTh17の分化を誘導する特異的な細菌群の存在であることが知られている。

我々は、株式会社ヤクルト本社中央研究所特別研究員の梅崎良則氏、および前東京大学大学院農学生命科学研究科教授の伊藤喜久治氏からマウスの腸内細菌ストックのコレクションをご提供いただき、それをもとに、無菌マウスを特定の微生物学的状態と比較するノートバイオティック技術を利用して、「Th17誘導性細菌」のスクリーニングを行うことができた。その結果、セグメント細菌（segmented filamentous bacteria；SFB）が単独で定着したマウスの小腸には、Th17細胞の強力な誘導が認められた。

SFBは、分節構造を有した繊維状の形態を持つ芽胞形成性のグラム陽性細菌として、30年以上前に同定された。SFBの特徴として、上皮への強力な接着が挙げられる。我々は、以前から知られているこのSFBが、Th17細胞を強力に誘導するマウス微生物叢の構成要素であることを明らかにした。

SFBは、Th17細胞が十分にあるマウス（米国タコニック社のSPFマウス）の腸管に存在し、Th17細胞を欠くマウス（米国ジャクソン研究所のSPFマウス）には存在しないことが確認された。また、Th17細胞欠損マウスにSFBを経口投与すると、小腸でTh17細胞を誘導することも示された。

さらにSFB以外にも、マウスの結腸にTh17細胞の誘導を引き起こすことができるヒト由来の細菌20株を発見した。SFBおよびヒト由来の20株、いずれの場合も、腸管



上皮細胞への微生物の接着がTh17細胞の誘導に重要なきっかけになっているとみられる。

また、我々は、マウス由来の*Clostridium* 46株およびヒト由来の*Clostridium* 17株の混合物を無菌マウスに定着させると、インターロイキン10などの抗炎症性分子を高発現する制御性T（Treg）細胞の顕著な集積が、大腸において誘導されることも示した。微生物叢に対するこうした影響は、アレルギーや大腸炎、移植片対宿主病（GVHD）の予防に寄与すると考えられる。

SFBなどの上皮細胞接着性細菌とは対照的に、この17株の*Clostridium*は、大腸内腔で短鎖脂肪酸などの代謝物を産生することによってTreg細胞の誘導を促進すると考えられている。*Clostridium*が介在するTreg細胞の誘導の背後にあるメカニズムを調べるためのさらなる研究が必要である。

一方我々は、口腔内細菌が腸管免疫系にどのような影響を与えているのかを調べる研究を始めた。ヒトは毎日、1人当たり約1.5リットルの唾液を作っているが、その中には大量の口腔内細菌が含まれている。この細菌は、腸内微生物叢による「定着抵抗性」のため、腸管を通過するのが普通である。しかし、腸内微生物叢のディスバイオシスにより口腔内由来の細菌が腸内に定着してしまう場合がある。こ

Clostridium が介在する Treg 細胞の誘導の背後にある メカニズムを調べるための さらなる研究が必要である

SPRINGER NATURE Yakult
This event is jointly held by Yakult and Springer Nature

これはクローン病 (CD) にみられる最初期の現象の1つである。我々は、健康な人と CD 患者から唾液試料を採集し、それを無菌 (GF) マウスに接種した。ある CD 患者の試料は、接種したマウスで T ヘルパー 1 (Th1) 細胞の顕著な増加を誘導した。さらに CD 患者の唾液を接種したマウスの盲腸内容物を培養することにより、8 株の細菌を分離することに成功した。そしてこの 8 株のうち、*Klebsiella pneumoniae* だけで Th1 細胞を誘導するのに十分なことが分かった。これにより、我々は、*K. pneumoniae* が CD のバイオマーカーとなるのではないかと考えている。

腸内細菌叢に関しては理解が進んでいるが、これは共同研究に基づいている。先にもご紹介した前東京大学教授の伊藤喜久治氏、(株) ヤクルト本社の梅崎良則氏、ならびに今岡明美氏、島龍一郎氏、さらには、大阪大学大学院医学系研究科教授の竹田潔氏、ニューヨーク大学医学部教授の Dan Littman 氏、そしてコロンビア大学微生物学・免疫学部准教授 Ivaylo Ivanov 氏の業績に謝意を表し、お礼申し上げたい。また、田之上大と新幸二の両氏をはじめとする研究室のメンバー、そして慶應義塾大学、理化学研究所、岡山大学、名古屋大学、大阪大学、ブロード研究所 (米国)、および米国国立衛生研究所の共同研究者にも感謝したいと思う。



乳児期における 腸の健康の新たな手掛かり



松木 隆広氏 (ヤクルト中央研究所)

我々ヒトは生まれるとすぐに、消化管に細菌が定着を始め、固有の微生物生態系が形成される。これまでの多くの研究成果から、ヒトの新生児期の微生物叢を構成する細菌が、乳児のみならず生涯にわたって個体の健康に影響することが示されている。ビフィズス菌が最も早くヒトの腸内に定着する細菌の1つであることは知られているが、どのようにして乳児の腸内で優勢になるのかは十分に解明されていなかった。

株式会社ヤクルト本社中央研究所の基盤研究所室長 松木隆広氏を中心とする研究チームは、母乳に含まれる糖類の主成分であるフコシルラクトースがビフィズス菌の定着で極めて重要な役割を果たすことを世界で初めて明らかにし、*Nature Communications* に報告した。

松木氏らは、乳児の腸内微生物叢構成の変化を生後 1 か月間追跡し、さらにビフィズス菌分離株のゲノム解析をすることにより、フコシルラクトースの取り込みに関与する新規の ABC 輸送体遺伝子を同定した。本研究は、単一の細菌遺伝子が腸内微生物叢の構成に影響を及ぼす可能性を提唱した最初の事例である。この知見により、乳児を対象とした予防医学とプロバイオティクスの開発へ向けた、新たな道が開かれる。

Reference

Matsuki, T. et al. A key genetic factor for fucosyllactose utilization affects infant gut microbiota development *Nat. Commun.* 7: 11939 doi: 10.1038/ncomms11939 (2016).



23

PAM SCHUDDT/ISTOCK/GETTY IMAGES PLUS/GETTY

nature ダイジェスト

#02

FEBRUARY 2017

nature.com/naturedigest

2017年2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: BRIAN E. KUSHNER/MOMENT OPEN/GETTY

NEWS FEATURE

4つの性がある 小鳥

スズメに似た野鳥、ノドジロシトドの体色には白色と黄褐色の2種類があり、ほとんどのつがいは白-黄褐である。つまり配偶者選びは、雄か雌かだけでなく体色にも左右されるのだ。このような「2つ目の性染色体」を持つ生物は珍しく、性染色体進化の謎を解く手掛かりをもたらしてくれる。

NEWS IN FOCUS

03 がん細胞は脂肪を利用して転移する

マウスでの研究で、転移するがん細胞は脂肪をエネルギー源として利用している可能性が示された。

05 グラフェンでスライム状玩具が 圧力センサーに！

粘弾性のポリマー材料にグラフェンを混ぜると、クモの歩行さえも検知可能な圧力センサーに変身した。

10 巨大衝突クレーターの形成過程が 明らかに

恐竜絶滅の原因とされる小惑星衝突の巨大クレーターからコア試料が回収され、その形成過程が明らかになった。

12 研究評価にNIH新指標を取り入れる 動き

生物医学分野の研究を支援する各国の助成機関で、米国NIHが開発した新指標を導入する動きが広がりにつつある。

30 RESEARCH HIGHLIGHT | 食品中の化合物が心臓を守る

GALLERY

14 とっておき年間画像特集 2016

NEWS & VIEWS

28 たっぷり眠るマウスと夢を見ないマウス

遺伝子変異マウスの大規模な睡眠異常スクリーニングにより、ノンレム睡眠の必要量を定める遺伝子と、レム睡眠の終止に関与する遺伝子が突き止められた。

31 テロメラーゼに依存しない
テロメア伸長の機構

がん細胞が無限に分裂する能力を獲得する方法の1つ、テロメラーゼ非依存性テロメア伸長（ALT）の機構が分子レベルで解明された。

33 光学顕微鏡と電子顕微鏡で観察可能な
ナノ粒子プローブ

蛍光ナノダイヤモンドと金ナノ粒子を組み合わせた生体適合性プローブが開発された。このプローブを使うと、1つの試料を光学顕微鏡と電子顕微鏡で観察できる。

NEWS SCAN

07 アザラシの時間感覚
血液がん治療に新手法の可能性

EDITORIAL

36 ビッグデータを医療へ活用するために
必要なこととは

HIGHLIGHTS

38 2016年12/1～12/22・29号



NEWS IN FOCUS

反水素原子の分光測定に成功

反物質原子による光の吸収が初めて測定され、基礎物理学の前提となっている理論が検証された。



NEWS IN FOCUS

南極海に巨大な海洋保護区

4年におよぶ協議の末、南極大陸沿岸の南極海に世界最大の海洋保護区を設けることで各国が合意した。



JAPANESE AUTHOR

自閉スペクトラム症研究から
「個性」の探求へ

大隅典子・東北大学教授は、「個性」が生まれる仕組みを解明するため、分野融合型の大規模プロジェクトを立ち上げた。

CERN

PAUL NICKLEN/NATIONAL GEOGRAPHIC/GETTY

ALFRED PASIEKA/SPL/GETTY

反水素原子の分光測定に成功

物理学者の離れ業により、反物質原子による光の吸収が初めて測定され、基礎物理学の前提となっている理論が検証された。

欧州原子核共同研究機関（CERN；スイス・ジュネーブ郊外）の研究者たちは、水素の反物質である反水素に紫外レーザーを照射し、その陽電子（電子の反粒子）を最低のエネルギー準位からその次に低い準位まで飛び移らせるのに必要な光の周波数を測定することに成功した。そして、水素原子における電子の同様のエネルギー遷移と高精度で一致していることを測定により確認し、2016年12月19日に*Nature* オンライン版¹に発表した。この研究には東京大学に所属する石田明^{いしだ あきら}も参加している。

反物質がどのように光を吸収し、放出するかを調べる分光研究に何十年も取り組んできた他の研究者たちにとっ

ても、これは待ちに待った成果だった。科学者たちは、この手法が、CPT（荷電共役変換、空間反転、時間反転）対称性と呼ばれる、物理法則の根本的な対称性の新たな検証法になることを期待している。

CPT対称性によれば、物質と反物質のエネルギー準位は同じでなければならない。この大前提に少しでも反している点があれば、素粒子物理学の標準モデルは真剣に考え直す必要がある。

ヨハネス・グーテンベルク大学マインツ（ドイツ）の分光学者Randolf Pohlは*Nature*への電子メールで、「彼らの長年にわたる努力がついに実り、反水素の光学分光に成功したのです。エキゾチック原子研究の一里塚といえ

る重大な成果です」と、今回の偉業を手放しで賞賛する。

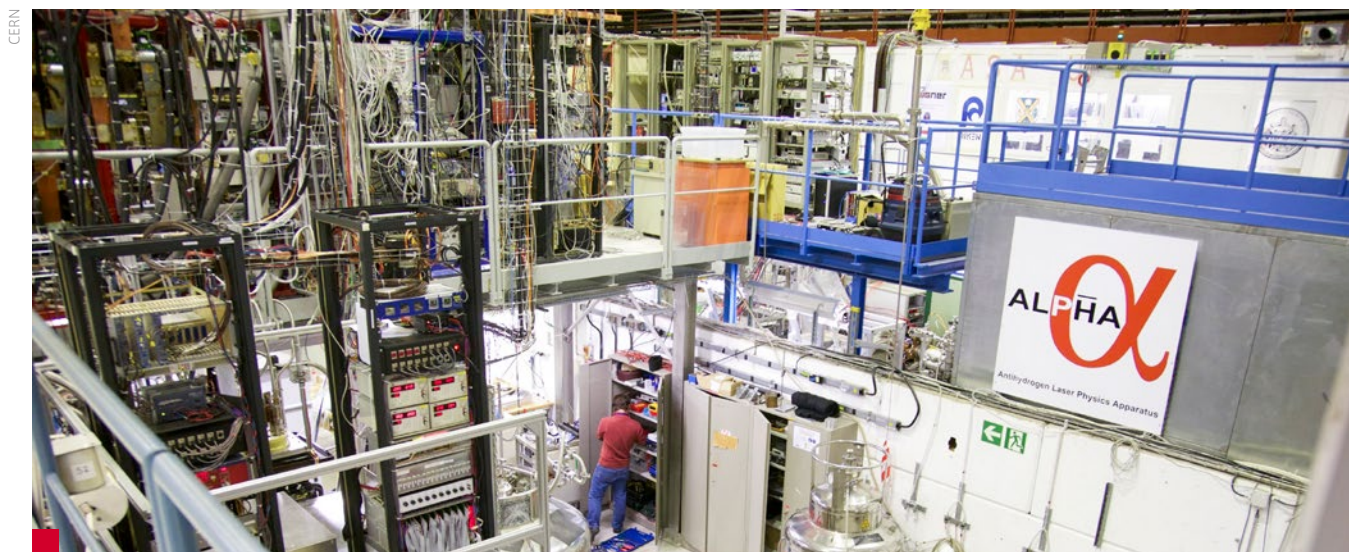
SLAC国立加速器研究所（米国カリフォルニア州メンロパーク）の理論物理学者Michael Peskinも、「この実験ができるほど反物質を制御することができたという点に驚かされました」と語る。

冷たい反水素

反物質は物質と出会うと対消滅してしまうため、その研究は極めて困難だ。CERNのALPHA実験チームは、磁気トラップ中に反水素を閉じ込める方法を2010年に実証して以来、反水素と光の相互作用の研究に取り組んできた。

ALPHA実験チームは、放射性物質から放出された陽電子を、粒子加速器を使って作り出し、減速して冷却した反陽子と混合することにより、約15分ごとに約2万5000個の反水素原子を生成させることができる。

これらの反水素原子の大半は、熱すぎる（つまり、あまりにも高速で運動し、エネルギー状態が高すぎる）ので、分光研究には適さない。そのため研究者た



CERNで行われているALPHA反物質実験が、反水素原子の基底状態から励起状態への遷移を測定することに成功した。

ちは、大部分の熱い反水素原子を磁気トラップから脱出させることにより、最も遅く、最もエネルギーの低い少数のものだけを残す必要があった。ALPHAチームの代表Jeffrey Hangstは、この技術を完成させるのに何年もかかってしまったと言う。「反水素を作るだけなら比較的簡単なのですが、冷たい反水素を作ることは非常に難しいのです」。

そしてついに、ALPHAチームは、特定の周波数のレーザーを照射したときに、反水素原子が水素原子のように振る舞うかどうかを検証することができた。今回の実験により反水素と水素の遷移周波数が100億分の2の精度で一致することが確認できたと論文で報告している。

「ALPHAチームは、途方もない努力の末に、ついに測定に成功したのです。

この気持ちをどう表現すればよいのか、言葉が思いつきません」とHangst。

研究者たちの次なる目標は、広い範囲のエネルギーのレーザーで反水素を調べることだ。これにより、物質と反物質の性質の違いやCPT対称性を、より厳密に検証することが可能になる。

Peskinによると、ひも理論など、重力を素粒子物理学の他の3つの基本的な力と統合することにより標準モデルを超えようとする理論の多くが、CPT対称性はどこかで破れているとしているという。「自然界でCPT対称性が本当に破れていないのか、確実なところはまだ分からないのです」。

CERNでは、ALPHAの他にATRAPとASACUSAという2つの実験チームが反物質の分光測定に取り組んでいる。ATRAPチームのリーダーである

ハーバード大学（米国マサチューセッツ州ケンブリッジ）の物理学者Gerald Gabrielseは、今回ALPHAチームが報告した反水素におけるエネルギー遷移を測定する実験を30年前に初めて提案した人物だ。「私たちは彼らより10年も先に実験を始めていましたが、彼らの方が先に結果を出しました。ALPHAチームにおめでとうと言いたいですね」。

（翻訳：三枝小夜子）

Ephemeral antimatter atoms pinned down in milestone laser test

doi: 10.1038/nature.2016.21193
2016.12.19 (Published online)

Davide Castelvocchi

1. Ahmadi, M. et al. *Nature* <http://dx.doi.org/10.1038/nature21040> (2016).

がん細胞は脂肪を利用して転移する

がん細胞の弱点が分かったかもしれない。マウスでの研究で、転移するがん細胞は脂肪をエネルギー源として利用している可能性が示されたのだ。

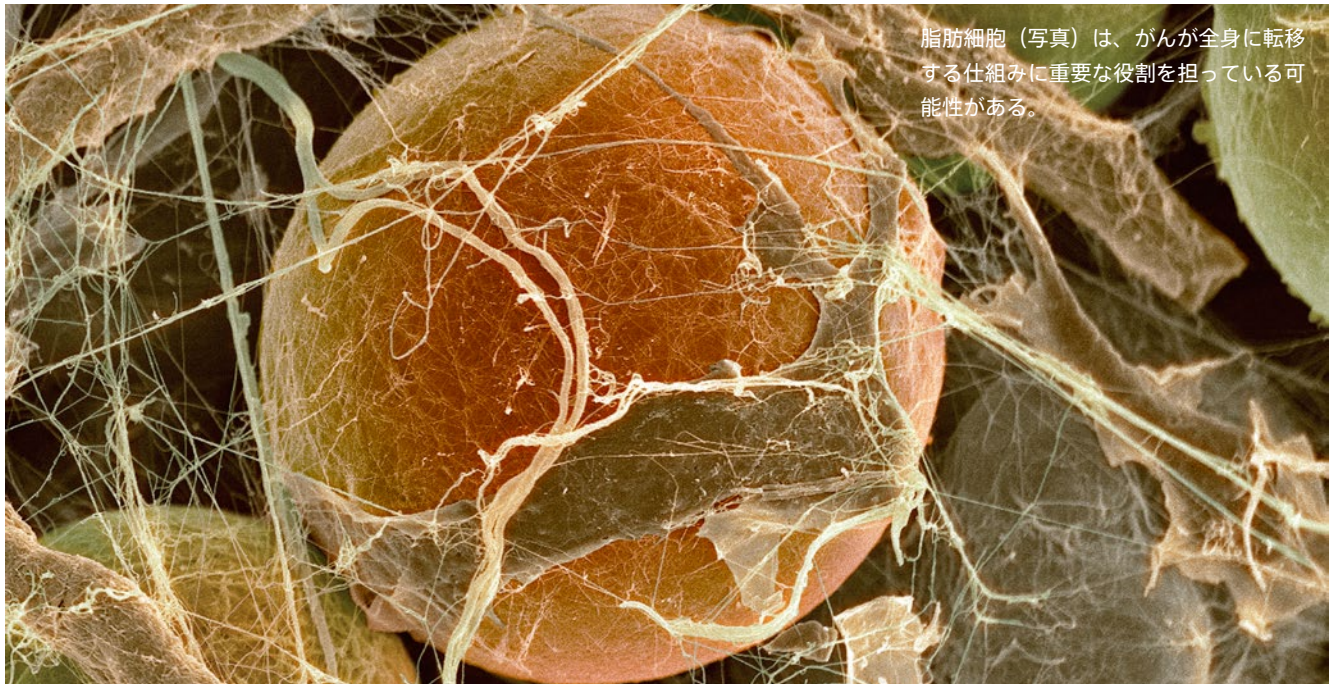
がん細胞が、発生した部位から全身に広がる過程は転移と呼ばれ、がんによる死亡の主な原因である。マウスでの研究から、がんの転移を担う細胞が、浸潤を行う際のエネルギー源として脂肪に依存している可能性が報告された。がん細胞の致命的な弱点を発見したの

かもしれない。

非がん細胞は、属する組織から離れると自己破壊が起こるようプログラムされていることが多い。がん細胞にとっても、存在している場所を離れて血流に入り、血流中を移動し、体内の全く異なる場所に定着することは、困

難と危険を伴う行為である。研究者たちは長い間、転移能を持つがん細胞とはどんな細胞で、どのように転移を行うのか、解明しようと取り組んできた。

このたび、バルセロナ科学技術研究所・生物医学研究所（スペイン）のSalvador Aznar Benitahが率いる研究チームは、マウスにおいて、転移が可能な口腔腫瘍細胞の1集団を突き止め、さらに、この細胞集団が脂肪を栄養にして転移を実行している可能性があることを明らかにした。この結果は*Nature* 2017年1月5日号に掲載された¹。「転移能を持つと考えられるがん細胞を特定し、それが転移する仕組みを明らかにしたことは大きな前進です。容疑者が分かり、追跡できるようになったのです」と、ペイラー医科大学（米国テキサス州ヒューストン）のがん



脂肪細胞（写真）は、がんが全身に転移する仕組みに重要な役割を担っている可能性がある。

STEVE GSCHMEISSNER/SPL/GETTY

研究者 Xiang Zhang は言う。彼は、この研究には関与していない。

Benitah らは、転移能を持つと考えられるがん細胞を見つけ出すために、口腔がん細胞の中で腫瘍を播種できるがん細胞を探索した。すると、その細胞集団内に、細胞が環境から脂質を取り込む際に役立つ CD36 と呼ばれる分子を高発現する細胞がいくつか見つかった。

Benitah らは、さすらいの腫瘍細胞にとって脂質がエネルギー供給源になるのではないかと考えた。シカゴ大学（米国イリノイ州）の婦人科腫瘍専門医 Ernst Lengyel（この研究には関与していない）は、「転移には多くのエネルギーが必要です。細胞が異なる環境に適応するには、できるだけ早く、タンパク質の発現を再プログラム化し、定着するための足場を確立して、増殖を開始しなければなりません」。

転移を阻止

Benitah らの研究チームは、マウスで

の転移には CD36 の高発現が必要であることを見いだした。CD36 を遮断する抗体（脂肪酸との相互作用を阻止する）を投与すると、原発性腫瘍の発生には影響を及ぼさなかったが、転移を完全に抑制したのだ。

また、公開されているデータベースを調べたところ、^{ぼうこう}膀胱がん、肺がん、乳がんなどのがん患者の医学的転帰不良と CD36 の高発現が関連していることが分かった。

現在、Benitah の研究チームは、臨床試験に使用できる抗 CD36 抗体の開発に取り組んでいるが、彼はその実現には少なくとも4年はかかると考えている。このような治療は、がんが転移を開始した後でさえも有効な可能性があると言。マウスでは、転移開始後でも、実験的な抗 CD36 抗体の投与により転移腫瘍の15%が排除され、残りの転移腫瘍は少なくとも80%退縮した。

さらに研究チームは、転移に関連する別の知見も報告している。高脂肪食

を摂取させたマウスは、通常の食餌を摂取させたマウスよりも、リンパ節および肺にある腫瘍がより多く、かつ、より大きかった。リンパ節や肺の腫瘍の存在は転移の徴候とされている。現在、Benitah の研究チームは、がん患者の血中脂質プロファイルとがん細胞の転移との間に何らかのつながりがないかを調べており、がん患者1000人の登録を目指して研究を行っている。

しかし現段階では、特に、高栄養食が必要となり得るがん患者に対し、「『脂肪を多く含む食事を避けるように』と言うのは早過ぎます。これは非常に危険なメッセージです」と、Lengyel は言う。

（翻訳：三谷祐貴子）

Fat fuels cancer's spread in mice

doi: 10.1038/nature.2016.21092

2016.12.7 (Published online)

Heidi Ledford

1. Pascual, G. et al. *Nature* **541**, 41–45 (2017).

グラフェンでスライム状玩具が 圧力センサーに！

スライムに似た粘弾性のポリマー材料にグラフェンを混ぜると、ごく微小な圧力変化をも検知できる、優れた圧力センサーに変身させることが分かった。

欧米には「シリーパティー (Silly Putty)」の名で長年親しまれている、スライムに似たシリコーン (ケイ素系ポリマー) 製の玩具がある。この玩具は、液体さながらに「流れる」が、丸めて床などに投げ付けると跳ね返り、簡単に伸ばしたりちぎったりできる上、物体同士を接着させることにも優れている。今回、この奇妙で特殊なポリマー材料にはやりの単層材料グラフェンを混ぜ込むと、その電気機械的性質が大きく変

化して、ヒトの脈拍や小さなクモの繊細な足取りなど、微小な圧力を検知できるようになることが明らかになった¹。「Gパティー」と名付けられたこの新材料は、脈拍や血圧を継続的にモニタリングするデバイスとして利用できる可能性がある。また、Gパティーにはある種の自己修復能力もあるため、よりスマートなグラフェン系複合材料の先触れとなるかもしれない。

グラフェンは炭素原子1個分の厚み

しかないシート状の二次元材料で、強靱さと優れた導電性を併せ持つ。2004年に単離が報告されて以来、研究者たちはこの素晴らしい特性を生かせる複合材料を創出しようと、グラフェンをさまざまな材料に加えてきた。だが意外にも、シリーパティーのような「粘弾性」材料にグラフェンを混合する試みは、ほとんど行われてこなかった。粘弾性材料とは、弾性固体の性質と液体の性質を併せ持つ材料のことである。

Gパティーの誕生秘話について、今回の研究を率いたダブリン大学トリニティ・カレッジ (アイルランド) の物理学者Jonathan Colemanはこう振り返る。「慎重に計画した上での実験だったと言いたところですが、そうではありませんでした」。グラフェンをシリーパティーに混ぜることを思い付いたのは、彼の研究室に所属する研究者Conor Bolandだった。「私たちの研究室には、どこの家にもでもあるようなものを使って科学をする、という伝統があるのです」とColeman。例えば、彼のチームは2014年に、料理用のミキサーでグラファイトを粉碎するとグラフェンが得られることを発見している²。

医療への応用

ColemanとBolandは、シリコーンオイルとホウ酸を混ぜて作った自家製のシリーパティーに、グラフェンの薄片 (厚さ約20原子層分、長さ約200～800nm) を混合してGパティーを作製した。そして、この濃灰色をしたポリマー材料の性質を調べたところ、導電性があり、わずかな圧力を加えただけで電気抵抗が劇的に変化することが分かった。Gパティーの圧力センサーとしての感度は、他のナノ複合体センサーより10倍以上も優れていた。



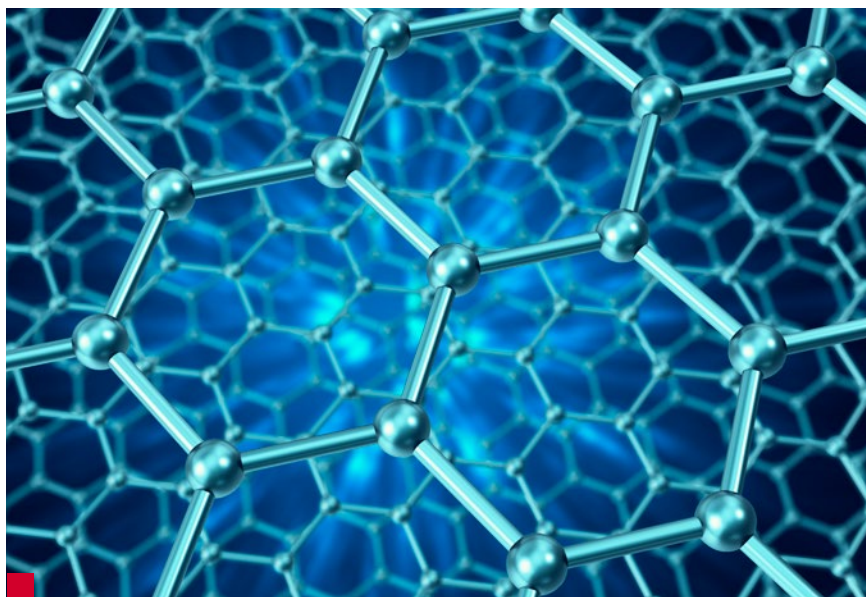
シリコーンポリマーにグラフェンを混ぜた「Gパティー」の試作品を手を持つダブリン大学トリニティ・カレッジの物理学者Jonathan Coleman。彼の息子Oisínが手に持っているのは市販のシリーパティー。

Gパティーの塊に配線をつないで学生の首に軽く押し当てたところ、頸動脈の脈拍が電気抵抗の変化としてモニター上にはっきりと現れた。検出された脈拍の波形は非常に細かい特徴まで捉えており、この波形からは正確な脈圧値も得られた。Gパティーでできたこのセンサーは他にも、学生の胸に当てると呼吸をモニタリングでき、少し趣旨が変わるが、体重わずか20mgしかない小さなクモの歩行さえも記録できたという。

イタリア学術会議（ボローニャ）の材料科学者 Vincenzo Palermo は、「彼らは、この材料の汎用性の高さを見事に実証しました。実に独創的な素晴らしい研究だと思います」と称賛する。この研究は、*Science* 2016年12月9日号に掲載された¹。

グラフェンのネットワーク

Colemanらは、Gパティーがこれほど優れたセンサーになり得る理由を、無数のグラフェン薄片がGパティー中で導電性のネットワークを形成しているためだと説明する。Gパティーが変形すると、内部に分散されたグラフェン薄片もその位置関係が変わり、元のネットワークが壊れて新たなネットワークを形成するようになる。こうしたネットワークの接続の変化が電気抵抗の変化として現れるのだという。例えば、Gパティーが外力により変形した直後は、グラフェンのそれまでのネットワーク接続が断たれることで電気抵抗が急上昇するが、やがて新たなネットワークを形成することで電気抵抗もゆっくりとだが減少する。こうした導電性ネットワークの再形成能力について、Colemanは「ある種の自己修復現象ですね」と言う。



グラフェンの結晶構造を示したイメージ画像。Gパティー中では、グラフェンの無数の薄片が互いに接続して導電性のネットワークを形成している。

Gパティーの継続的な生理学的モニタリングへの応用については、すでに複数の医療機器メーカーが興味を示しており、実際に話し合いも進められているという。現在の血圧測定はまだ、かさばるカフ（腕帯）を腕に巻いて血管を圧迫する方法が主流で、データも計測時の断片的なものしか得られない。小型で非侵襲的なセンサーを安価で利用できるようになれば、患者の状態を自宅で簡単にモニタリングすることも可能になるだろう³。

フィンランド国立技術研究センター（VTT）のグラフェン研究者 Sanna Arpiainenによると、ノキア社（フィンランド・エスポー）などの企業が、グラフェンセンサーの医療分野での応用に興味を示しているという。とはいえ、Gパティーの実用化についてはまず、大量生産が可能であることの証明や、長期的な性能を評価するための実地テストなど、一連のハードルをクリアしなければならない。「実用化に漕ぎ着ける

には、同じ動作を何千回と問題なく繰り返せることを証明する必要があるのです」とPalermoは説明する。

問題といえば、今回の研究では、とある想定外の出来事があった。Gパティーを使って2匹のクモの歩行を比較できるか検証しようとした Boland が少しの間隙を外していたところ、その間に大きい方のクモが小さい方のクモを食べてしまっていたというのだ。「彼はこれで、動物を使った実験の難しさの思い知ったでしょうね」とColeman。■

（翻訳：三枝小夜子）

Graphene-spiked Silly Putty picks up human pulse

doi: 10.1038/nature.2016.21133
2016.12.8 (Published online)

Mark Peplow

1. Boland, C. S. *et al. Science* **354**, 1257–1260 (2016).
2. Paton, K. R. *et al. Nature Mater.* **13**, 624–630 (2014).
3. Petera, L., Nouryb, N. and Cernya, M. *IRBM* **35**, 271–282 (2014).

アザラシの時間感覚

1秒足らずの違いをちゃんと識別

毎日のスケジュールや季節的サイクルに従って行動する動物は数多いが、彼らは短時間の区別、例えば3秒と13秒の区別ができるのだろうか？ マルハナバチやハト、ネコなどが、ある程度の精度で時の経過を認識していることは知られている。ロストック大学海洋科学センター（ドイツ）の生物学者Frederike D. Hankeは長年にわたる捕獲アザラシの研究の結果、アザラシも時間認識が可能らしいことを見いだした。

Hankeの研究チームは同センターで飼育している11歳のゼニガタアザラシ「ルカ」で、この仮説を検証した。パソコン画面の黒い背景に白い円を3～30秒間映し、いったん消してから再び映した。ルカには、2度目に円が映った時間が1度目よりも長いと思ったら片方のボタンを、同じ長さだと思ったら別のボタンを押すように教え込んだ。そして正解した場合には、ご褒美においしいニシンを与えた。

この結果、ルカはわずか420ミリ秒の違いを検知できることが分かった。つまり、3秒間の表示と3.42秒間の表示を区別できたのである。ただし円の表示時間を長くすると、両者を区別する精度は落ちた。先頃の*Animal Cognition*に掲載されたこの実験結果は、^{ききやく}鯨類動物の時間測定能力を報告した初の例だ。

アザラシがこの技能を進化させたのは、魚を追っている際に素早い判断を下すため、あるいは他のアザラシがさまざまな時間間隔で発した声を識別するためだろうとHankeは話す。Hankeは実験を他のアザラシに広げるとともに、視覚刺激の代わりに音響刺激を用いた実験も計画している。

鯨類の認知能力を研究しているニューカレジ・オブ・フロリダ（米国）の心理学者Peter Cookは、ルカがこの課題を簡単に学習したことに驚いている。こうした精神物理学実験では動物に多くの訓練が必要になるのが普通だが、ルカは2回の訓練セッションで要領を習得した。

「非常にわずかな時間的違いだが、アザラシにはその差が実ははっきりと分かっているのです。この時間感覚が非常に強固でよく調整されたものであることを強く物語っています」とCookは言う。

（翻訳協力：栗木瑞穂）

血液がん治療に新手法の可能性

アミノ酸「バリン」が造血幹細胞に及ぼす影響に着目

白血病など「血液がん」を治療するのに、特別の食事制限が利用される日があるかもしれない。「バリン」という必須アミノ酸が造血幹細胞の生成に重要な役割を果たしていることが発見されたのだ。血液がんの治療で化学療法や放射線照射に代わる方法につながる可能性があるという。

バリンは、生命活動に不可欠だが人体では作り出せない必須アミノ酸の1つで、肉や乳製品、豆類など、タンパク質に富む食品に含まれている。バリンは代謝と組織修復に関与しているが、今回、造血幹細胞の形成にも重要らしいことが明らかになった。東京大学とスタンフォード大学（米国）の研究チームは、ヒト造血幹細胞はバリンを欠いた培地では増殖できず、バリンを2～4週間にわたって摂取させずにおいたマウスでは、新たな赤血球と白血球の生成が停止することを見だし、*Science*に報告。

研究を率いた東京大学の中内啓光^{なかうちひろみつ}らはこれらの結果から、血液がん患者に骨髓移植を施す前に食事からバリンを取り除いておけば、化学療法や放射線照射をしなくて済むかもしれないと考えた。これらは、がんの原因である患者の造血幹細胞を破壊する処置だが、それ自体がリスクを伴う。

中内らはバリンを制限したマウスを用いたその後の実験で、化学療法や放射線照射なしに骨髓移植をうまく実行できることを示した。ただ、半数のマウスは4週間の実験が終了して間もなく、バリン欠乏のために死亡した。

人間がバリンなしの食事にどれくらいの期間耐えられるかを見極めるにはさらなる研究が必要だと中内は言う。だが、この方法がヒトでもうまく機能した場合、妊娠中の女性や血球数が少ない例など、化学療法や放射線照射ができない患者にも骨髓移植の道が開ける可能性がある、ストワーズ医学研究所（米国ミズーリ州）の幹細胞生物学者Linheng Liはみる（Liは今回の研究には加わっていない）。もっとも、今回の方法だけでがんを直接治療するのは難しく、他の治療法と組み合わせる必要があるだろうという。

ある種の白血病患者に関しては、食事からバリンを除くことで白血病の原因になっている細胞を排除できる可能性もあると中内は言う。「簡便で害の比較的小さい方法が白血病治療に利用できるようになれば素晴らしい」。

（翻訳：日経サイエンス編集部）



PAUL NICKLEN/NATIONAL GEOGRAPHIC/GETTY

南極海のロス海は、地球上で最も人間の手が加わっていない生態系の1つであり、多様な海洋生物が生息している。

南極海に巨大な海洋保護区

南極大陸沿岸の南極海に世界最大の海洋保護区を設けることで各国が合意した。

米国、中国、ロシア、日本などを含む24カ国と欧州連合（EU）は2016年10月28日、4年間にわたる協議の末、南極大陸沿岸の南極海に面積155万km²の世界最大の海洋保護区（MPA）を設けることで合意した。この海域では、公海であるにもかかわらず、ほぼあらゆる漁業が禁じられることになり、海洋の自然環境保護において大きな前進といえる。

この海洋保護区はロス海（南極大陸の深い湾入部で、ニュージーランドの約3500km南に位置する）にあり、その面積は日本の国土の約4倍に相当す

る。「南極海洋生物資源保存委員会」（CCAMLR）の25の全参加国・組織が、オーストラリアのホバートで開かれていたCCAMLR年次会合で同日、合意した。この取り決めは2017年12月に発効する。

公海は、特定の国の主権に属さず、各国が自由に使用できる海だ。これまでに設けられた海洋保護区の多くは、公海ではなく、特定の国に属している。ブリティッシュ・コロンビア大学（カナダ・バンクーバー）の海洋生物学者Daniel Paulyは、「これまでは公海を保護したくても何もできないと考えら

れてきました。今回指定された保護区は、その考えを打ち破る最初の一步です」と話す。科学者たちは今、海洋を保護する取り組みを、特に南極大陸周辺の生態学的に貴重な他の海域でも加速させたいと考えている。

今回のロス海の海洋保護区案は、2012年に米国とニュージーランドが提案し、CCAMLR参加国・組織がその可否について議論してきた。提案以来、ロシアが繰り返し反対してきたが、今回ロシアが賛成に回ったことで合意が実現した。この問題に詳しい関係者は、ロシアの態度が変わったのは、米国のジョン・ケリー国務長官とロシアのセルゲイ・ラブロフ外相との間でここ数カ月間に持たれた水面下の交渉の結果だったようだ、とみる。ロンドン大学ユニバーシティカレッジ（英国）の海洋環境管理の専門家Peter Jonesは「現在の国際政治の状況では、いかなる合意であれ、ロシアの支持が得られることはとても前向きなシグナルです」と話す。

ロス海は比較的健全ではあるが、漁業活動は増加し、捕食性のライギョダマシとマジェランアイナメ（日本の市場でともにメロと呼ばれる）の資源量に影響し始めている。エビに似た甲殻類で、南極大陸の海洋食物連鎖において重要な生物であるナンキョクオキアミも減少している。

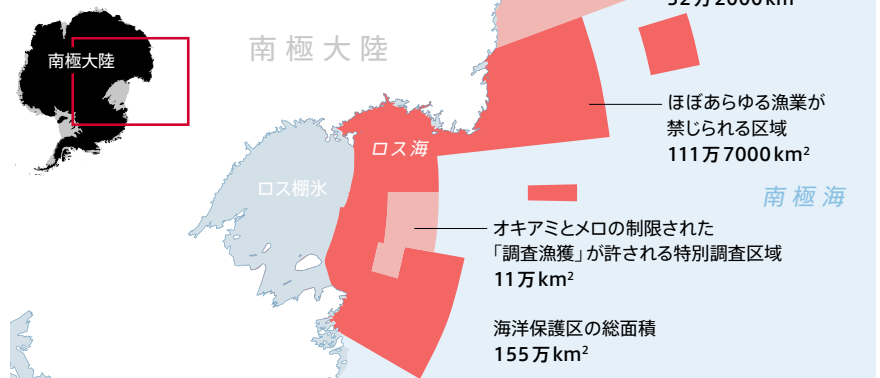
今回の合意には妥協もあった。保護区の大部分（111万7000km²）では、CCAMLRの対象外である鯨類とアザラシを除く、あらゆる漁業が禁じられるものの、中心部から離れた32万2000km²の「オキアミ調査区域」では「調査漁獲」と呼ばれる管理されたオキアミ漁が認められる。また、別の11万km²は「特別調査区域」とされ、オキアミとメロの制限された漁業が許される（「ロス海の海洋保護区」参照）。

ロス海に次いで大きな海洋保護区は、北西ハワイ諸島周辺の米国の排他的経済水域内に設けられた、パパハナモクアケア海洋国立モニュメントだ。ロス海の海洋保護区の総面積はハワイの保護区よりもわずかに大きい、ほぼあらゆる漁業が禁じられる海域は逆に小さい。Jonesは「ロス海では、ロシアの大規模な漁業船団が操業しています。ロシアの同意を得るためには妥協が必要だったのかもしれませんが」と話す。

また、今のところ、「満期条項」により、この保護区は35年で無効になることが規定されている。国際自然保護連合（IUCN）の規定では、海洋保護区は恒久的でなければならないとされているため、今回の保護区はIUCNが定義する海洋保護区の条件を完全に満たしてはいない。米国・ワシントンDCを拠点とする環境保護組織「南極海洋アライアンス」の代表Mike Walkerは「私たちは、これを本当に残念に思っ

ロス海の海洋保護区

南極大陸沿岸のロス海に新たに設けられる海洋保護区は、保護レベルの異なるいくつかの区域に分かれている。



います。海洋の自然環境を保護する最良の方法はそれを永久に保護することです。いずれ、各国もそれを理解してくれるはずだと私たちは確信しています」と話す。

喜ぶ研究者ら

科学者たちの多くは、今回の合意を熱烈に歓迎している。オレゴン州立大学（米国コーバリス）の海洋生物学者Kirsten Grorud-Colvertは「ロス海は、地球上で最も人間の手が加わっていない生態系の1つです」と話す。しかし、そうした生態系は人間活動や気候変動に影響されやすい。「今回の海洋保護区の指定により、ある海域を漁業を行わずに残せば、それは環境研究における基準点になります。また、生態系が気候変動にどのように応答するかを評価し、回復力をどのようにして育むかを学ぶ研究の場にもなります」と彼女は話す。

Paulyも「ロス海は、海洋哺乳類や海鳥やその他の海洋生物が完全にそろった『機能している自然の生態系』が残っている、世界で最後の場所の1つであり、それを守ることができます」と保護区指定を評価する。

しかし、海洋保護区の指定だけでは、漁業の操業域を別の場所に移すだけで、魚の乱獲問題の解決にはならない可能性があり、海洋生物の多様性が失われることを止めることはできないと警告する専門家もいる。ワシントン大学（米国シアトル）の水産業研究者Ray Hilbornは「漁業が問題ならば、漁業による負荷を減らすべきであって、操業場所をよそへ移せばいいというわけではありません。これでは、MPA（Marine Protected Area、海洋保護区）は『Move Problems Elsewhere』（問題をどこかへ移す）を意味していると揶揄されても仕方ないでしょう」と話す。

2017年、CCAMLRは、東南極大陸沿岸とウェッデル海にそれぞれ今回とほぼ同じ大きさの保護区を作る提案について協議する。一方、チリとアルゼンチンは、南極半島を取り囲む公海を保護する計画を進めている。南極半島は、南極大陸で最も急速に温暖化が進んでいる場所だ。

（翻訳：新庄直樹）

Giant ocean reserve is a go

Vol. 539 (13-14) | 2016.11.3

Quirin Schiermeier

巨大衝突クレーターの形成過程が明らかに

恐竜絶滅のきっかけとされている小惑星衝突の巨大クレーターで、大規模な掘削プロジェクトが行われ、得られたコアサンプルから、謎の環状構造「ピークリング」の起源をはじめ、巨大衝突クレーターの形成過程の詳細が明らかになった。

メキシコ・ユカタン半島の海底下には、約6600万年前の小惑星衝突によって形成された、直径200kmに及ぶ巨大な「チクシュループ・クレーター（チチュルブ・クレーターとも呼ばれる）」が埋没している。この小惑星衝突は、地球規模の劇的な環境変化をもたらして恐竜を絶滅に追いやった原因として有名だが、衝突クレーター自体については、地下数百mの深さに埋没していて直接

的な調査が難しいため、その構造や形成過程はこれまで推測の域を脱していなかった。そんな中、2016年春に国際的な大規模プロジェクト「国際深海科学掘削計画（IODP）」の一環としてチクシュループ・クレーターの掘削探査が行われ、その分析結果の第一弾が*Science* 2016年11月18日号に発表された¹。

掘削は、「ピークリング」と呼ばれる

巨大な天体衝突クレーターの内部に見られる特徴的な環状構造（中心を取り囲むように環状に連なった山脈）の場所で行われ、その起源や形成過程が今回解明されたことで、月や金星の表面に見られる同様のクレーターの形成過程も解明が進むと期待される。また、今回の分析結果からは、チクシュループ・クレーターを形成した小惑星の衝突が、恐竜を絶滅に追いやった一方で、他の生物が繁栄できる環境を作り出していた可能性も示された。天体衝突によって岩石が粉碎されたことで、微生物が移り住むことのできる空間と暖かい環境を作り出したと考えられるのだ。

月惑星研究所（米国テキサス州ヒューストン）の地質学者David Kringは、「想像し得る以上の見事なコアを手に入れることができました」と言う。「本当に信じられないくらい素晴らしいコアなのです」。

今回のチクシュループ・クレーター掘削探査計画は、10年間に及ぶ準備期間を経て、2016年4月から5月にかけて実施された。場所はメキシコ・ユカタン半島プログレス沖の海底で、堆積層の表層を除く深さ505.7～1334.7mのコアが回収された。コアサンプルを分析した結果、深さ618mの所でピークリングの岩石層が現れ、深さ748mから下ではピンクがかった花崗岩を含む層が確認された。これらの花崗岩は結晶が大きいことから、地殻内の比較的深い所、おそらく地下8～10kmに由来すると考えられる。火成岩は、溶融した岩石（マグマ）が地下深くでゆっくりと冷却されると大きな結晶を形成するが、浅い所で急激に冷却されると小さな結晶を形成する傾向があるからだ。今回得られた掘削コアでは、花崗岩が比較的浅い場所で発見されており、これは、深

DSMITH@ECORD



チクシュループ・クレーターの掘削調査で回収されたコア。ピンクがかった花崗岩の結晶からは、クレーターの形成過程に関する重要な手がかりが得られた。

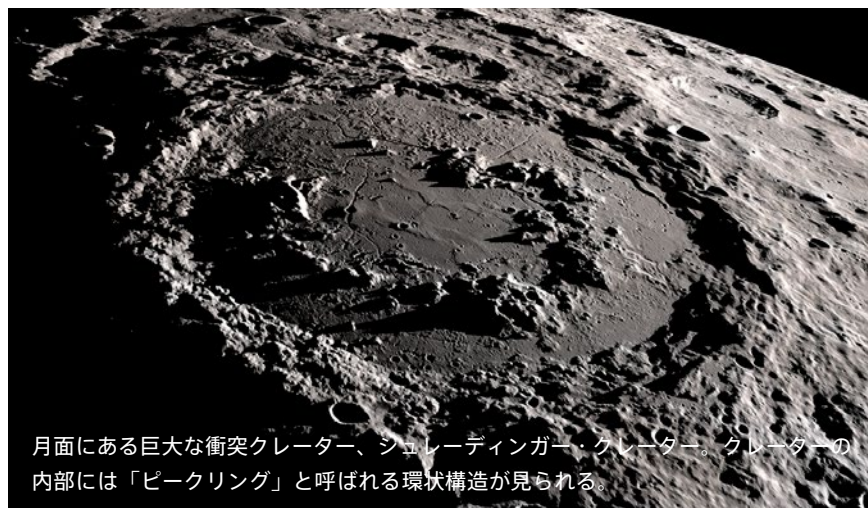
部にあった花崗岩が何らかの力によって高く持ち上げられ、他の岩石の上に投げ落とされたことを意味している。

天体衝突によるクレーター形成のモデルの1つに、粉碎された岩石のほとんどがボウルに入った熱いスープのようにその場にとどまってクレーターを形成したとするものがあるが、今回得られた花崗岩に関する知見はこれを除外し、むしろ「動的崩壊モデル」を支持している。動的崩壊モデルとは、小惑星の衝突によって地殻に深い穴があき、その衝撃で岩石が液体さながらに流動して空高く吹き上がった後に地表に落下し、それが降り積もってできた中央丘が高くなり過ぎて崩壊してピークリングを形成したというものだ。

インペリアル・カレッジ・ロンドン（英国）の地球物理学者 Joanna Morgan と共に今回の掘削探査チームを率いたテキサス大学オースティン校（米国）の地球物理学者 Sean Gulick は、「私たちが見ているピークリングの環状構造は、地中深くにあった岩石が舞い上がって地表に出てきたものなのです」と説明する。

快適な住環境

チクシュループ・クレーターのピークリングが動的崩壊によって形成されたことが分かったことで、他の天体を探索する新しい方法が見えてきた、と Kring は言う。彼らは、月にある直径約 320km の「シュレーディンガー・クレーター」のピークリングが、チクシュループのそれと同様に、地殻の深い所に由来する物質でできていることをスペクトルデータや画像データの解析に基づいて示し、2016 年 10 月 26 日付で *Nature Communications* に発表している²。これは将来、ロボットや宇宙飛



月面にある巨大な衝突クレーター、シュレーディンガー・クレーター。クレーターの内部には「ピークリング」と呼ばれる環状構造が見られる。

行士がこのクレーターを訪れた際、ピークリングのサンプルを採集するだけで月の内部の情報が得られることを意味する。

地球上の衝突クレーターの中でピークリングを持つことが確実に分かっているものはチクシュループ・クレーターしかない。2016 年 7 月、新たな月の観測データに基づいて衝突クレーターにおけるピークリングの形成モデルを検証した論文³を発表した NASA ゴダード宇宙飛行センター（米国メリーランド州グリーンベルト）の惑星科学者 David Baker は、他の天体の衝突クレーターのピークリングを調べることで、別の環境でも動的崩壊モデルが成り立つかどうかを確認できると説明する。

今回得られたチクシュループの掘削コアはまた、地震波がピークリングの岩石中を驚くほどゆっくり進むのはなぜかという、地球物理学における長年の謎も解き明かしている。ピークリング中の花崗岩は、小惑星の衝突によって激しく粉碎された結果、典型的な花崗岩に比べて密度が大幅に低くなり、これが地震波の進む速度を遅くしていたのだ。

岩石の密度が低いということは内部に空洞が多いことを意味しており、従っ

て微生物が動き回れる空間がたくさんあることになる。小惑星が衝突した直後のクレーター内はどんな生物をも死滅させるような高温だったと考えられるが、温度がある程度下がった後に、残った熱と空間をうまく利用する生物が現れた可能性がある。「生命は、新たに形成された多孔質の岩石中にどうにかして入り込み、その環境を利用して自分たちのすみかとしたのでしょう」と Gulick。だとすれば、地中に残された化学エネルギーと熱を利用することで、太陽の光が届かない地中深くで数百万年にわたり、独自の生物圏が進化してきた可能性もある。

チクシュループの掘削コアサンプルからは、細胞や微生物 DNA も発見されているが、その詳細については今後の論文発表を待たなければならないだろう。■

（翻訳：三枝小夜子）

Asteroid crater probed

Vol. 539 (478) | 2016.11.24

Alexandra Witze

1. Morgan, J. V. et al. *Science* **354**, 878–882 (2016).
2. Kring, D. A., Kramer, G. Y., Collins, G. S., Potter, R. W. K. & Chandnani, M. *Nature Commun.* **7**, 13161 (2016).
3. Baker, D. M. H., Head, J. W., Collins, G. S. & Potter, R. W. K. *Icarus* **273**, 146–163 (2016).

研究評価に NIH 新指標を取り入れる動き

生物医学分野の研究を支援する各国の助成機関で、米国 NIH が開発した新しい指標を導入する動きが広がりつつある。

生物医学分野では世界最大の助成機関である米国立衛生研究所（NIH；メリーランド州ベセスダ）は、研究論文の影響度を評価する新しいアルゴリズムを開発し、重要な助成管理ツールとして利用している。

2015年、NIHのポートフォリオ分析局は、異なる分野の論文の影響度をより公正に比較するために、相対被引用率（Relative Citation Ratio：RCR）という指標を開発した。そして今、NIH内で最大の研究所の1つが、特定の助成方法がより多くの成果につながるかどうかを見極めるために、この指標を利用している。ポートフォリオ分析局はRCRをインターネット上で公開しており、NIH以外の助成機関もこの指標を採用し始めている。英国では、生物医学分野の研究を支援するウェルカムトラスト財団が、助成した研究の成果を分析するためにRCRを利用している。イタリアでは、遺伝病の研究を支援するテレthon財団が、助成に関する決定を評価するための手段としてRCRの有用性を検証している。

ポートフォリオ分析局長George Santangeloは、「NIH内外でのRCRの評価は上々です」と言う。彼のチームは、NIHが助成した研究の成果を分析するツールを開発するために5年前

に設立されたもので、科学者、統計学者、データ管理者の総勢18人からなる。

NIHが助成する研究の中で最も影響度が高かったものを見つけるための測定法を開発する、という任務を負ったSantangeloのチームは、論文の影響度を判断するに当たり、どの学術誌に掲載されたかによって判断する従来の単純な手法は取らないことを選んだ。従来のアプローチでは、被引用数の多い学術誌に掲載された論文に高いスコアを与えるが、この方法には欠点があることが分かっている。例えば、重要な研究であっても、権威のある学術誌に掲載されないと過小評価される恐れがある。その一方で、被引用数を数えるだけでは、論文の影響度はその分野内で判断すべきである、という考えに合わない。例えば、数十回しか引用されなかった代数学の論文が数学に及ぼした影響は、多くの論文に引用されたがん研究の論文が腫瘍学に及ぼした影響よりも大きいかもしれない。

特定の論文を同じ分野の他の論文と比較するアルゴリズムは、エルゼビア社（オランダ・アムステルダム）などの民間の分析会社も提供しているが、Santangeloらは、自分たちの指標はこれらの指標と比べて技術的に引けを取らず、無料であるから利用しやすい、

と主張する（NIHはヘルプファイルと完全なコードをネット上で公開している）。「私たちが知るかぎり、RCRほど透明性の高い指標は他にありません」とSantangelo。

RCRのアルゴリズムは複雑で、研究論文の「分野」は、共引用された論文の集合体として定義される。それは、絶えず拡大していく動的なグループだ。次に、背景分野の被引用率（その分野の学術誌の毎年の平均被引用数）を計算する。数カ月分の引用が蓄積したら、この背景を基準として、特定の論文の実際の影響度を見積もることができる。ただしSantangeloによると、場合によっては1年待たなければならないこともあるという。

この新評価指標の使い方を示すため、研究チームはNIHから同じ年に助成を受けた同じ分野の論文の影響度を比較した（B. I. Hutchins *et al.* *PLOS Biol.* **14**, e1002541; 2016）。彼らの手法では、全てをRCRという簡単な数字に要約することができる。ある論文のRCRが1.0であるなら、同じ年にNIHから助成を受けた同じ分野の論文の被引用数の中央値と同じだけ引用されたということになる。RCRが2.0なら、2倍引用されたということだ（「論文の影響度を測る」参照）。誰でもiCiteというウェブサイトにPubMedの論文をアップロードして、そのRCRスコアを調べることができる（icite.od.nih.gov）。

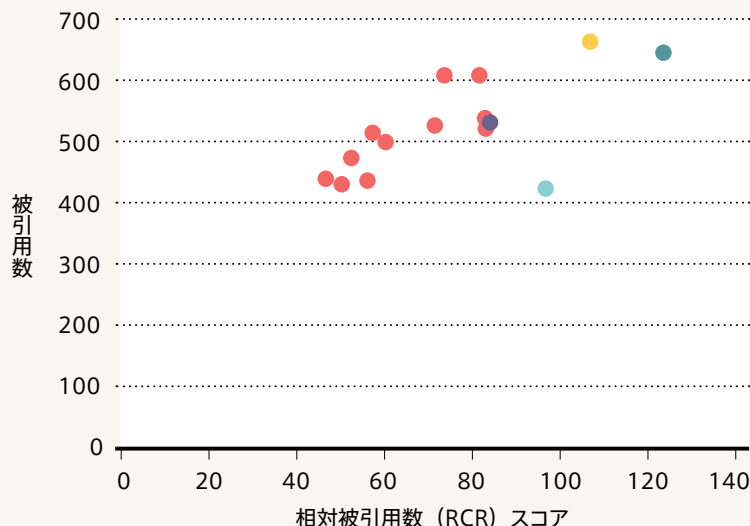
新しい指標を批判する人々もいる。マックス・プランク協会（ドイツ・ミュンヘン）の計量書誌学の専門家Lutz Bornmannは、「私たちの分析では、RCRは他の指標より優れているとは言えない、という結果になりました」と断定する。同協会は、運営する研究機関を評価するために、数年前から分野間

論文の影響度を測る

2014年に米国立衛生研究所（NIH）から助成を受けた研究論文の中で最も被引用数の多い15本は相対被引用率（RCR）スコアも高いが、両者は厳密に相関しているわけではない。

RCRスコアが最も高い論文

- 「食餌はヒトの腸内微生物叢を迅速かつ高い再現性をもって変化させる」
Nature **505**, 559–563 (2014)
- 「統合失調症に関連する108の遺伝子座から得られた生物学的考察」
Nature **511**, 421–427 (2014)
- 「AHA / ACC / HRSの心房細動患者管理ガイドライン2014年版」
J. Am. Coll. Cardiol. **64**, e1–e76 (2014)
- 「世界中のプロテオミクスデータの提出と配布を調整するProteomeXchange」
Nature Biotech. **32**, 223–226 (2014)



(100=NIHから同じ年に助成を受けた同じ分野の論文の被引用数の中央値と比較して100倍多く引用された)

の補正をした指標を少なくとも3種類用いているが、RCRを採用する予定はないという。RCRは複雑すぎ、制限がありすぎるというのがその理由だ。RCRはPubMedデータベースにしか適用できず、PubMedは基本的に生物医学論文のデータベースであるため、物理科学論文の分析には不向きなのだ。

けれどもRCRは分析ツールとしての地歩を固めつつある。NIHの研究所の1つである米国立一般医科学研究所（NIGMS；メリーランド州ベセスダ）では、複数の研究者からなるチームに数億円の高額の助成を行う大規模な「プログラム・プロジェクト」の論文の影響度と、個々の主任研究員が比較的小額の助成を受けて執筆した論文の影響度を、RCRを用いて比較した。その結果、両者のRCRスコアは同程度だった。NIGMSの所長Jon Lorschは、「おかげでチーム科学への支援を真剣に考え直すのに役立ちました」と言う。

NIGMSはまた、より多くの助成を受けた科学者が、あまり助成を受けら

れなかった科学者よりも高い成果を挙げたかどうかを調べた。RCRスコアを調べた結果、NIHから多額の助成を受けることが、論文のRCRスコアの高さにつながるわけではないことが判明した。NIHの外部研究部門の副部門長Michael Lauerは、「私たちは、すでに十分な助成を受けている科学者にさらなる助成を提供するべきではないのかもしれない」と言う。

RCRはNIHの外でも浸透し始めている。ウェルカムトラスト財団の研究アナリストJonathon Kramのグループは、RCRを利用して助成を分析するだけでなく、ウェルカムトラスト財団の助成スキームの影響度を他の助成機関と比較するのに用いている。分野間の補正をした他の指標とは違い、RCRは「方法論が透明で、無料で利用できる」点で魅力的だと彼は言う。

ソフトウェア会社のウーバーリサーチ社（ÜberResearch；ドイツ・ケルン）は、約200の助成機関が授与した助成のデータベースを構築し、それぞ

れの論文のRCRスコアを公開している。ウーバーリサーチ社の共同創設者であるStephen Leichtは、「私たちは、データベースに登録されている研究者の歴史をより適切に判断するために、RCRを利用しています」と言う（なお、ウーバーリサーチ社は、世界的なメディア企業ホルツブリック・パブリッシング・グループが完全所有するデジタル・サイエンスによって支援されている）。

テレトン財団はRCRの有用性を検証中で、採用を考えている。同財団の科学部門の最高責任者であるLucia Monacoは、「助成に関する決定にも役立てますが、むしろ分析ツールとして活用するつもりです」と語る。「私たちが投資する1ユーロ1ユーロが、優れた研究に渡るようにしたいのです」。

（翻訳：三枝小夜子）

The quiet rise of the NIH's hot new metric

Vol. 539 (150) | 2016.11.10

Gautam Naik

366 DAYS:

the year in science

とっておき 年間画像特集 2016

政治的な混乱や衝撃が続いた2016年、科学の世界にも次々と驚きをもたらされました。微細な結晶から広大な宇宙まで、さまざまなスケールで捉えられた画像の中から興味深く印象的なものを、*Nature* が厳選してお届けします。

Images of the year

Vol. 540 (500–505) | 2016.12.22/29

Daniel Cressey

雷とツル

米国ネブラスカ州のプラット川には毎年、数十万羽ものカナダヅル (*Grus canadensis*) が渡りの途中で立ち寄る。この写真は、カメラマンの Randy Olson が3月の落雷の際に撮影したもの。ツルが亡霊のように見えるのは長時間露光のためである。





古代の象牙

シベリアのサハ共和国で、マンモスの巨大な牙を運び出す男性。マンモスの牙は貴重で高価なため、永久凍土層から不法に掘り出す盗掘者が絶えない。大きな牙だと、1本に数百万円もの値がつくこともある。



宇宙に向かう

この写真は、11月18日にソユーズMS-03宇宙船がカザフスタンのバイコヌール宇宙基地から打ち上げられたところを、長時間露光で撮影したもの。国際宇宙ステーション (ISS) の第50次/51次長期滞在クルーである Peggy Whitson、Oleg Novitskiy、Thomas Pesquet の3名が搭乗し、同月20日にISSに無事到着した。

ファンタスティックな脚先

この写真は、ゲンゴロウ類の雄の跗節（昆虫の脚の最終節）を100倍で撮影したもの。跗節の直径は約2mmである。ゲンゴロウ類の雄は、配偶行動の際に、この複雑な構造を使って雌の背中に張り付く。





GLEAM 計画の最初の成果

オーストラリアのマーチソン広視野干渉計を使った観測プロジェクト「GLEAM」が10月、南天で最大規模かつ最も高精度の電波観測の結果を公表した。画像には、中心部から左右に広がる天の川銀河と、30万個以上の銀河（個々の小さい点）が写っている。

TUSK: AMOS CHAPPEL / RADIO FREE EUROPE; SOYUZ: ZUMA PRESS / EYEVINE; BEETLE: IGORSIWANOWICZ / NIKON SMALL WORLD 2016; GLEAM: NATASHA HURLEY-WALKER (CURTIN / ICRAR), GLEAM TEAM, CHINA: KEVIN FRAYER / GETTY

中国の変革への道

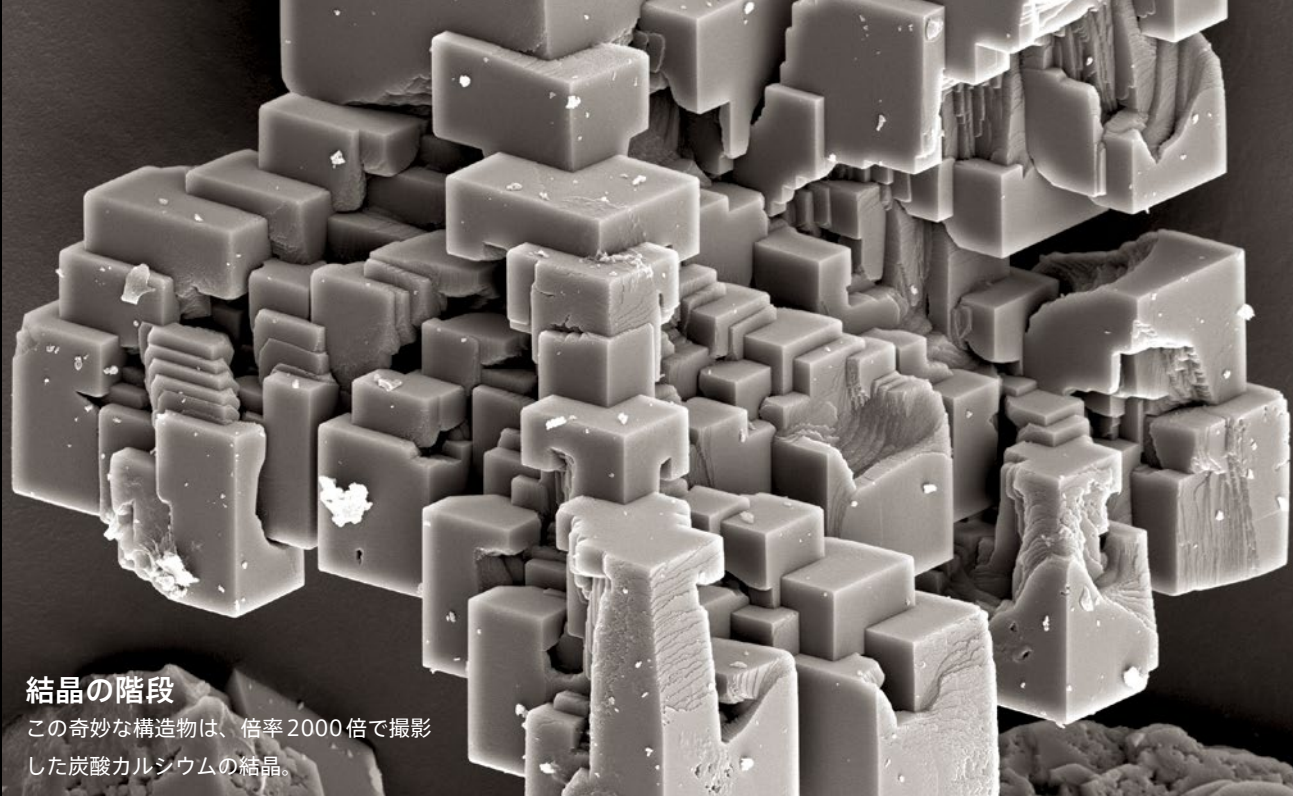
2016年に中国は、石炭使用量の削減や大気汚染の軽減、再生可能エネルギーの活用といった意欲的な計画を打ち出した。しかし、そうした改革の足かせとなる産業は同国内で多岐にわたっている。内モンゴル自治区にあるこの製鉄所はその一例、にすぎない。





宇宙から見た嵐

国際宇宙ステーションにドッキングしたロシアの2つの宇宙船。
そのはるか下に、稲妻で青白く輝く雲が見えている。黄味がかっ
た光の集まりは人間活動の表れだ。



結晶の階段

この奇妙な構造物は、倍率2000倍で撮影した炭酸カルシウムの結晶。

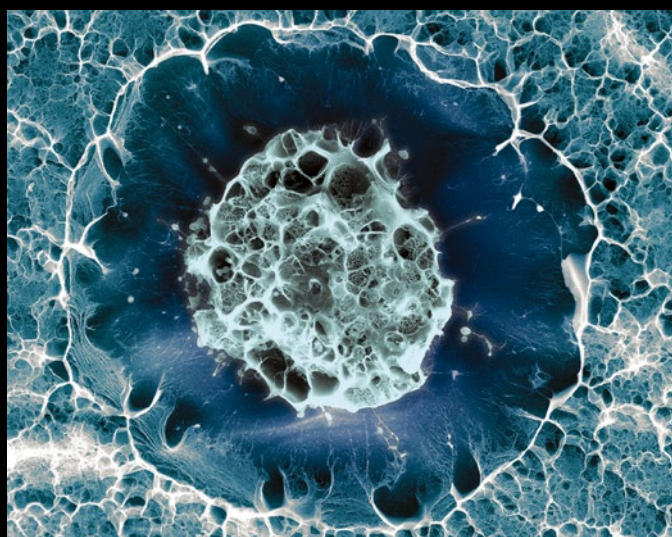
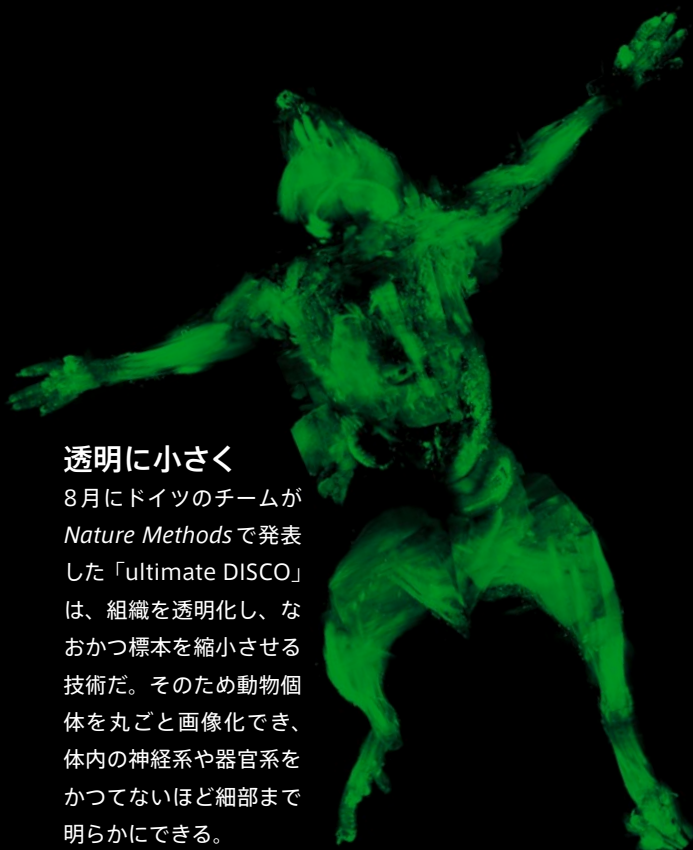
聖なるシンボル

古代エジプトのミイラ1体で複数の興味深い入れ墨が見つかり、4月に米国自然人類学会 (AAPA) の総会で発表された。首には、座った2頭のヒヒと守護のシンボルの入れ墨が施されている。



透明に小さく

8月にドイツのチームが *Nature Methods* で発表した「ultimate DISCO」は、組織を透明化し、なおかつ標本を縮小させる技術だ。そのため動物個体を丸ごと画像化でき、体内の神経系や器官系をかつてないほど細部まで明らかにできる。



幹細胞の印象深い姿

この写真は、直径わずか15μmのヒト幹細胞を低温走査電子顕微鏡で撮影し、着色処理を施したもの。

自閉スペクトラム症研究から「個性」の探求へ

脳や神経系がどのように発生・発達するか、その仕組みを研究してきた大隅典子・東北大学大学院医学系研究科教授。近年は、自閉スペクトラム症の研究にも取り組んできた。2016年7月、「個性」を創り育む脳の仕組みに挑むため、脳科学に加え、人文・社会系、理工系分野の力を集結した大規模プロジェクトを立ち上げた。科学で「個性」に正面から取り組む初めてのプロジェクトである。

「個性」に関する新学術領域研究プロジェクト（文部科学省）の領域代表になられましたね。

大隅：人間の「個性」とは何か、どのように形成されるのか。その解明に向けて、2016年にこの研究プロジェクトを立ち上げました。私は近年、自閉スペクトラム症/自閉症スペクトラム障害（以下、ASD）の病態モデルについて研究してきましたが、その中で、「個性」を強く意識するようになったのです。

ASDとは、どのような疾患なのか、改めて教えてください。

ASDは神経発達障害といわれる病気です。詳しい病因メカニズムはまだよく分かっていませんが、脳の神経系が発生・発達するときに生じたちょっとした不具合が原因で起こると考えられています。この脳の発生・発達とは、産生されたニューロンが互いに複雑な配線を形成し合うもので、お母さんのお腹の中にいるときから生じ、生後も続きます。繊細で複雑な過程なので、さまざまな段階

で不具合が生じる恐れがあるのです。

ASDについては、2007年頃からリスク遺伝子（や遺伝子座）が発見され始め、今では約800も見つかっています。親から受け継いだリスク遺伝子に、さまざまな環境要因（エピジェネティックな作用）が加わった結果、脳の発生・発達での不具合が生じるといえるでしょう。

ASD と出会う

大隅先生は、どのようにASDを研究されてきたのですか。

あるとき、ASDのリスク遺伝子座のリストを見ていて、*PAX6*遺伝子もその1つかもしれない気が付きました。*Pax6*は脊椎動物の胚発生期に中枢神経系などを作るのに重要な遺伝子で、私は、ラットやマウスを実験動物に用いて、この*Pax6*について長年研究してきたのです。

そこで行動の解析をしてみると、*Pax6*変異体ラットが、ASDに関する動物モデルとなりえることが分かり、2010年末に論文を発表しました¹。



おすすめ
大隅 典子

東北大学大学院医学系研究科 教授
(神経発生学・発生発達神経科学)

東京医科歯科大学歯学部を卒業後、同大学大学院で基礎研究の道へ。国立精神・神経医療研究センター神経研究所室長を経て、1998年より現職。自身の性格を「アクセル踏みっぱなしのような」と評する。そのため、周囲にはブレーキ役を配し、バランスをとっているとのこと。今回のプロジェクトでは、高校生の頃から興味があった心理学や言語学に触れられるため、楽しみだという。一般向けに書いた著書『脳からみた自閉症』が好評。

AUTHOR PROFILE

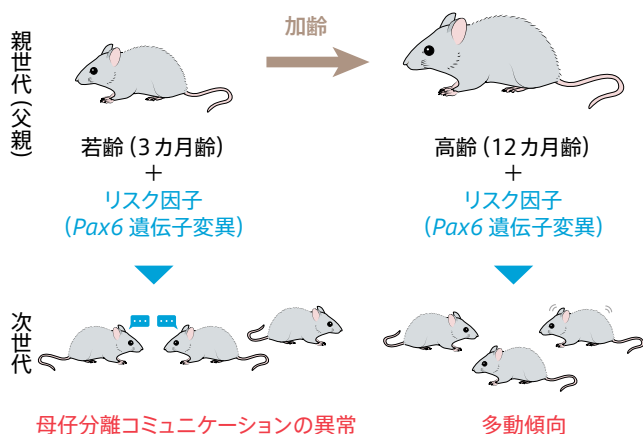


図1 遺伝的なリスクの伝わり方は父親の加齢で異なる

ASDのリスク遺伝子の影響が父親から仔にどう伝わるかは、環境要因と協調的に作用すると考えられる。*Pax6*変異では、父親の年齢（若齢か高齢か）により、仔の行動に異なる特徴が表れた。

その翌年3月、東日本大震災が起きたのです。東北大では1カ月くらい実験が全くできませんでした。しかし、それもASDの研究に、さらに注力するきっかけとなりました。

それは、どういうことでしょうか。

実験ができない期間に、ゆっくり考える時間が持てたのです。*Pax6*がASDのリスクとなり得るとしても、それは多数のリスク遺伝子の1つにすぎません。もっと大きな、解かれていない問題は何かを模索しました。その頃、*Nature*でASDが先進国で大きく増加していると論じたエッセイを読んだのです。その記事には、近年のASD増加の背景としては、診断法の変化などの原因の他に、結婚年齢が上がったことによる親の加齢といった生物学的要因もあるのではないかと書かれていました。実際、ASDの疫学調査に当たってみると、父親の加齢の明確な影響が報告されていました。若い父親の子どもがASDになる確率を大ざっぱに1%とすると、40～50代の父親では1.6～2%に上昇するとのことでした。このような生物学的な要因であれば、動物モデルを用いて検証することが可能です。

ちょうどその頃、ラボのメンバーとディスカッションしていたとき、実験データが大きくばらついたことから、ふと思いついて、父親マウスの月齢に分けてデータを取

り直してみるように勤めたところ、解析結果に明らかな違いが表れたので驚きました。詳しく検証したところ、野生型でも*Pax6*変異型でも、親マウスの加齢によって仔マウスのASDの発生率が高くなることが分かりました。特に*Pax6*変異マウスでは、父親の高齢と*Pax6*変異という2つの影響の相乗効果により、その傾向が加齢で早めに表れたことは興味深いと思っています。

父親加齢の影響は社会的なインパクトも大きいですね？

そうですね。ただし間違えていただいては困ると思うのは、子どもの健康に父親の加齢の影響があるから高齢の男性は子どもを持つてはいけない、と言っているのではないということです。こういう事実を知った上で、それぞれに判断していただくことが重要だと思います。

また、マウスやラットを実験に用いる研究者にとっても、ぜひ知っておいた方がよい事実と思えたので、実験結果の素早い公表に努めました。

個性を探る

ASDの研究から、どのように「個性」を意識するようになったのでしょうか。

ASDの症状は多様なのですが、それぞれの脳機能などの指標を健常集団と比べてみると、その指標の変化は連続的で、2集団の境界も曖昧あいまいということに気が付きました。そのときに、健康と病気とに区分せず^{あいまい}に研究を行い、「個性」として捉える視点も重要なのではないかと考えるに至ったのです。ASDを「個性」として捉えて研究することは、行動や性格を探究する手段となり、それにより人間とは何かの解明につながるとしています。

「個性」の研究プロジェクトにおいて、大隅先生はどのように研究を進める計画ですか。

まずは、父親加齢の仔マウスへの影響がどのようなメカニズムで起こるのかを、ASDモデルを中心に解析していこうと思います。今回、マウスのさまざまな行動への影響を網羅的に調べてみたところ、*Pax6*変異という発達障害のリスクが仔へ伝わるときに、父親の年齢によって、仔に表れる行動の種類（症状）が異なっていることを発見しました。若い父親の場合は、仔が母仔分離コミュニケーションの異常を示したのに対し、高齢の父親の場合は多

動傾向を示しました²。この現象は、多様なリスク遺伝子と環境要因の協調作用の結果であり、今後は精子のエピジェネティックな変化に着目して、この分子メカニズムを詳しく解析していくつもりです。それにより、父親のリスクが子どもにどのように伝わり、「個性」の基盤となるかを解明していきたいと思っています。

また、遺伝的背景の上に加わる環境要因の個体差を分析するためには、多様な個体の平均値のデータを使うだけではなく、1個体ずつのデータを追跡して比較する方法も重要です。最新の装置を用いて1個1個の精子のデータを分析・追跡することも計画しています。

マウスやラットの行動はどのように分析するのですか。

^{げっし}齧歯類の行動を解析する試験方法は、いろいろ開発されています。例えば、超音波発声（USV）試験。生まれてすぐの仔マウスを母親から離すと、体温低下や不安から、仔マウスは鳴き出すのですが（鳴き声は超音波）、その声を聞くと母マウスが仔マウスを巣に戻します。この鳴き声は、母子間コミュニケーションの方法と見なせるため、鳴く回数（コール数）がASDの行動の評価として使われているのです。

また、オープンフィールド試験は、新しい環境に置いたときのマウスやラットの活動量を測定するもので、多動や抑うつ、不安などの評価に用いられています。他にも多様な行動検査が確立されています。

他の研究者の方々はどのような研究をされるのですか。

このプロジェクトは、ヒトでの研究、動物での研究、技術の開発という3グループに分かれて、脳の神経系の発生・発達における多様性や行動に及ぼす影響を解明していきます。現在の研究を簡単に紹介すると、ヒトでの研究については、まず、乳幼児における自己意識の発達や言語の獲得過程の個人差に関する解析を行います。また、パーソナリティ（性格）を心理学的に解析することにより、個人差を測定するためのモデルを作成し、それを脳画像の指標と結び付けて、発達障害の早期発見などに役立てようとする研究もあります。

動物での研究では、ASDや統合失調症に強く関連することが知られているAUTS2遺伝子の解析や、胎仔期のバルプロ酸（抗てんかん薬）暴露という環境要因の影響

をエピジェネティックな変化として解析する研究があります。また神経発生や神経新生過程における「ゆらぎ」が表現型に及ぼす影響をモデル化する計画です。マウスの超音波発声の研究を人間の言語の研究に結び付ける可能性も探りたいと思っています。

技術の解析では、脳活動のわずかな変化として表れる個体差を膜電位により網羅的に計測する方法や、神経科学のビッグデータを解析する数理モデルの開発、さらに霊長類を用いたゲノムの個体差と脳画像解析を結び付けた脳画像ゲノミクス、あるいはマウスの行動解析システムの開発などを考えています。

多彩な分野の研究者により構成されているんですね。

大きな方針として、いわゆる文系研究者と理系研究者が協働することが大切と考えています。私たち理系は、例えば、パーソナリティを心理学的にはどのように分類するかといったことをよく知らないままに「個性」という言葉を使っています。一方、文系の方たちは、最新のゲノム解析技術やエピジェネティックなメカニズムについて、あまりご存じなかったりします。両者の活発な対話が、研究を深めていく上で、非常に重要になってくると考えています。

また、動物モデルの開発や活用も重要視しています。例えば、マウスやラットのような、“高等でない”と見なされる動物は、ヒトの行動の解析には応用できないと考えている人が意外と多いのです。しかし実際には、脳・神経系の発生・発達に及ぼすさまざまな要因の影響を分子レベルで調べたり、ヒトの行動を進化の枠組みの中で解明したりするには、こうした動物モデルが非常に重要となるのは明らかです。

私たちはこのプロジェクトを、個性の客観的・科学的解明の第一歩にしたいと考えています。そして、得られたデータは今後も幅広く活用してもらえるように、データベースとして公開していくつもりです。ここで開発された個性を探るための方法やデータベースを生かせば、「個性学」が確立できるのではないかと期待しています。

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. Umeda, T. *et al. PLoS ONE* e155500 (2010).
2. Yoshizaki, K. *et al. PLoS ONE* e0166665 (2016).

4つの性がある小鳥

スズメに似た野鳥、ノドジロシトドの配偶者選びは、雄か雌かだけでなく体色にも左右されるようだ。生態学者Elaina Tuttleは、こうした配偶システムの基盤にある奇妙な染色体の進化を解明することに生涯を捧げた。最後は、がんと闘いながら研究生活を全うした。

クランベリー湖には、生物学者Rusty Gonserがいつもそこで耳にしてきた鳥の歌声が響いていた。しかし、彼はもう二度とそこで、別の慣れ親しんだ声を聞くことはできなかった。

Gonserは25年以上にわたって、妻のElaina Tuttleと毎年夏に、アディロンダック山地にあるこのフィールド調査地を訪れてきた。最寄りの道路からボートで45分かかる場所だ。揺れる木の栈橋にボートを係留している彼の耳に、「オウ・スウィート・カナダ」と聞こえるおなじみの短い歌声が届いた。それは、スズメ目ホオジロ科のノドジロシトド (*Zonotrichia albicollis*) が配偶相手を呼び求める「さえずり」だった。

しかし、彼の耳にはもう妻の話し声や笑い声は聞こえてこない。このとき、Gonserは初めて1人でクランベリー湖に来ていた。Tuttleは、その数週間前に乳がんで亡くなっていたのだ。

Tuttleの研究生活の全てとGonserの研究生活の大半は、ノドジロシトドの生物学的なあらゆる側面を解明することに捧げられてきた。2人とその研究チームは、Tuttleが2016年に52歳で亡くなる半年弱前、ノドジロシトド研究の集大成となる論文¹を発表した。それは、偶然生じた遺伝的変異がどのようにして、この鳥類種に驚くべき進化の過程をたどらせたかを説明したものだった。

この変異は第2染色体の1つの広い領域が反転したものの（逆位という）で、これが生じた第2染色体は、相同な染色体と対を形成して遺伝情報を交換することができなくなった。この逆位領域に含まれる1100個以上の遺伝子は、巨大な「超遺伝子」の一部としてまとめて受け継がれ、最終的に2つの「モルフ」の進化を促した。ノ



ドジロシトドのこれら2つの型は体色も行動も異なっており、また、反対のモルフの相手としか交配しない。TuttleとGonserの成果の画期的なところは、この進化プロセスが、ヒトのXY染色体を含む特定の性染色体の初期進化とほぼ同じであることを明らかにした点だ。ノドジロシトドが、すでに持っている2種類の性染色体の他に、さらに2種類の性染色体を進化させるところを、ちょうどうまく捉えたわけである。

「この鳥は、4つの性があるかのように振る舞います」と、東カロライナ大学（米国ノースカロライナ州グリーンビル）の進化生物学者で、Tuttleら2人と共同研究をしたChristopher Balakrishnanは話す。「この場合、1つの個体が配偶相手にできるのは集団の4分の1だけになります。3つ以上の性がある生殖システムは実際にはごくわずかしかなかった」。

今回の研究成果は、生物学で長年謎とされてきた問題を説明するのに役立つものだ。2本の相同な染色体がどのようにして、複数のサブタイプへと進化し、1つの種の複数

BRIAN E. KUSHNER/MOMENT OPEN/GETTY

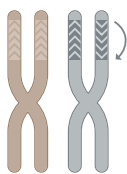
相反するものが引かれ合う

ノドジロシトドは北米の東側に広く分布し、頭部に白色または黄褐色の線がある。白色型の個体は黄褐色型の個体のみと交配し、黄褐色型の個体は白色型の個体のみと交配する。これら2つのモルフがなぜこれほど異なる行動をとるのか、長年の謎だった。



第2染色体はどうなっている？

はるか昔に生じた変異で、第2染色体の広い領域が逆位を起こし、「超遺伝子」となった。

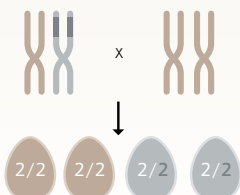


逆位を起こした領域は、対となる相手の染色体と遺伝情報を交換できないため、変異が蓄積していく。

染色体が分岐して行動の差異が生じていった。これは、哺乳類および鳥類の性染色体（それぞれ XY と WZ）の進化プロセスを反映していると考えられる。

4つの性があるかのように

雄は常に雌と交配し、白色型はほぼ常に黄褐色型と交配する（非同類交配）。



平均すると、子どもの半数は逆位のある第2染色体を受け継ぎ、黄褐色型と白色型の子どもを半半ずつ作る。

の性とそれらの互いに異なる行動を決めるのかを示したからである。「ノドジロシトドには驚くべきシステムが見られます」と話すのは、ベルン大学（スイス）の進化生態学者 Catherine Peichel だ。「性染色体の進化がどのように起こったかを示す証拠は、ほとんど消えてしまっている場合が多いため、そうした進化プロセスを実際に進行している状態で観察できるのは非常にありがたいことなのです」。

Tuttle と Gonser のプロジェクトは、約30年分のデータの蓄積という点でもずば抜けている。これほどのデータは「現在の生物学ではほとんど前例がないでしょう」と、アリゾナ州立大学（米国テンピー）の計算生物学者 Melissa Wilson Sayres は話す。「大半の研究者はプロジェクトを次々と変えてしまいますから」。

Gonser は、このプロジェクトを今後も続けようと考えている。彼は2016年の夏にまたフィールド調査地を訪れた。妻の Tuttle が残した研究を継続させ、この小さく地味な野鳥を使って、性染色体の進化のプロセスを解明するためだ。「奇妙な性染色体を持つ種は他にもっとあるかもしれませんが、それは今のところ誰にも分からないですし、私たちはそれを探そうとしたこともあります」と彼は話す。

繰り出されるアイデア

Gonser の頭脳は猛烈な速度で回転し、その思考は、所有するグレーのホンダ・シビックよりも出足が速い。彼はバスケットボール用の短パンとTシャツを着て、スポーツマン風に無精ひげを生やし、州間高速道路70号線を西に、インディアナ州立大学（米国テレホート）に向かって車を飛ばしていく。この大学には、彼が Tuttle と共有していた研究室がある。新しい研究プロジェクトや、会すべき人々、避けるべきレストランについてアイデアが次々と口をついて出たかと思うと、彼はちょっとの間沈黙してこう謝る。「同じことを何度も繰り返し言っていたら、すまない。私の頭は、あの時からちゃんと働かなくなっていて……」と彼はしばし言い淀み、咳払いをして、「Elaina が亡くなってから……ね」と続けた。

Gonser は1991年にニューヨーク州立大学オールバニ校（米国）で Tuttle と出会った。2人とも、同大学で生態学の博士号取得を目指していた。Gonser は、プエルト

リコ産のコキーコヤスガエル (*Eleutherodactylus coqui*) を研究しており、Tuttleはニューヨーク州にあるフィンガーレイクスの魚類の生態を調べていた。このフィールドで過ごした数カ月間は、Tuttleの自然を愛する気持ちを大いに満足させた。また、彼女がノドジロシトドの不思議な生活様式を知ったのも、このフィールドだった。

ノドジロシトドは北米の東半分の人里で比較的良好に見られ、一見すると皆同じような姿で、喉の部分の白斑と、両目とくちばしの間の鮮やかな黄色の羽毛を除けば、全ての個体はほぼ黄褐色と灰色の羽衣で覆われている。しかし詳しい調査から、ノドジロシトドには2つの型があることが分かっている。頭部に白色の線がある型（白色型）と、黄褐色の線がある型（黄褐色型）だ。また、野鳥観察愛好家や博物学者の間で以前から知られているように、この2つのモルフは行動様式も異なっている。

黄褐色型は歌が下手だが、一夫一婦制で、アライグマやヘビなどの捕食者から幼鳥を懸命に守る。白色型は攻撃的で乱婚制、子育てに熱心ではないが歌がうまい。Gonserによれば、白色型は「オウ・スウィート・カナダ」という旋律をオペラのように歌うという。白色型は、黄褐色型のみを配偶相手にするようである。これは、「非同類交配」と呼ばれる比較的古い現象だ（「相反するもの同士が引かれ合う」参照）。2つのモルフがなぜこのように振る舞うのか、Tuttleは興味を持った。

1つの大きな手掛かりが、すでに文献にあった。1966年に鳥類学者H. B. Thorneycroftが*Science*に発表した論文²で、ノドジロシトドの奇妙な染色体対のことを指摘していたのだ。黄褐色型は第2染色体の同一コピーを2本持っているが、白色型では一方のコピーに逆位部分がある。まるで、広い領域をハサミで切り取り、そこを180度回転させて戻したような配列になっているのだ。これほど大規模な染色体逆位は脊椎動物ではめったに見られないと、Thorneycroftは記していた。調査した個体群では、非同類交配によって2つのモルフが等しい比率で維持されているようだった。メンデル遺伝では平均して、白色型と黄褐色型のペアの子どもの半数が逆位のある第2染色体を1コピー受け継ぐからだろう。しかし、これが事実だと証明するには、さらなる研究が必要だと考えられた。

これはTuttleにとって魅惑的なパズルだった。解ければ、染色体の進化だけでなく、社会的行動の基盤にある遺

伝子も明らかになるからだ。しかし、1990年代初頭の段階でゲノム塩基配列を解読して答えを見つけるには、かかる費用や労力があまりにも大きすぎた。そこでTuttleはまず、配偶相手の選び方や営巣場所など、行動のより詳細なデータを集めることに注力した。目的は、子どもの生存率に影響を及ぼす可能性があるものを見つけ出すことだった。彼女は鳥個体を捕獲しては標識を付け、血液試料を採取し、精液採取の技術も磨いた。「Elainaは、私が出会った中で鳥の精液採取が最も上手でした」とGonserは話す。

Gonserはすぐ、この研究に引きずり込まれた（そして2人は1994年に結婚した）。2000年に息子のCalebが生まれた後、一家は克蘭ベリー湖で夏を過ごすようになり、徐々にノドジロシトドに詳しくなっていく。2003年の論文³では、Tuttleがひな鳥の遺伝子解析を使って、2つのモルフの異なる繁殖戦略を定量化した。それによって、白色型を父親に持つ子どもの3分の1弱は、つがい相手とは別の雌との「つがい外交尾」で生まれたことが明らかになった。それに対して黄褐色型の雄は、つがい相手以外の雌を見つけることにエネルギーをあまり費やさず、自分の巣を守るためにより多くの時間を費やす。そのため、黄褐色型の雄は熱心に子育てする傾向が強い。2つのモルフは大きく異なる繁殖戦略をとっているが、繁殖成功度はどちらも同程度だった。

6年後、チームは米国立衛生研究所（NIH；メリーランド州ベセスダ）からの助成金を確保して遺伝子解析を始めた。第2染色体を詳細にマッピングしたところ⁴、そこに起こった変化はThorneycroftが示唆したような1回の逆位ではなく、逆位部分の中でさらに逆位が複数回起こり、一連の超遺伝子を形成していることが分かった。また、羽毛の色や行動と関連していて、2つのモルフ間の違いを説明するのに使えるような遺伝子がいくつか見つかった。「遺伝子と行動の間にこんな直接的な関係が見つかることなど、めったにありません。ノドジロシトドが興味深い研究対象となっているのは、このためなのです」と、エモリー大学（米国ジョージア州アトランタ）の神経内分泌学者Donna Maneyは話す。彼女は現在、ホルモンが脳に作用する仕組みを解明するためのモデルに、ノドジロシトドを使って研究している。

ところが2011年に入って、TuttleとGonserがゲノム解析の手はずを整えていた頃、定期検診のマンモグラム

検査で、Tuttleの片方の乳房にしこりが1つ見つかった。生検によって、それが浸潤性のがんであることが確認された。TuttleとGonserはショックを受けた（息子はまだ11歳だった）が、乳房切除とタモキシフェン投与でがんは食い止められたように見えた。Tuttleは、がんが人生を支配されてくるものかと前向きに研究を推し進めた。

二重の分割

この時点までにTuttleとGonserは、ノドジロシトドが2つ目の性染色体セットを進化させているとする説を思いついていた。「とっぴな思いつきでしたが、データに基づけば理にかなっています」と、ヴァージニア大学（米国シャーロットビル）で進化的適応の分子基盤を研究している遺伝学者Alan Berglandは説明する。完全に機能する1組の性染色体の他に、配偶相手の選択という別の側面で種をさらに分割するもう1組の染色体を持つ種は、他に知られていなかった。

進化は、奇妙で不思議な性と、それらを決定するさまざまな方法をもたらした。爬虫類など一部の動物は、2つの性があるが性染色体は持たない。一方、淡水に棲む原生動物のテトラヒメナ（*Tetrahymena thermophila*）には7つの性があり、そのそれぞれは同性以外のどの相手とも交配できる。性が2つあって性染色体が1組というのが、最も広く見られる形で、何度も独立に進化してきた。しかし、1つの種が2組以上の性染色体を持っていないとする理由はないのだと、Wilson Sayresは話す。「もし、2個の遺伝子が連鎖していて減数分裂の際に交差を作れず、その一方の遺伝子が性決定に関与していることが分かれば、新しい性染色体が見つかったといっていいいでしょう」。

多くの哺乳類のXY染色体や鳥類のWZ染色体は、1対の相同な染色体の一方に大きな逆位が生じ、そうした逆位が遺伝物質の交換つまり「交差」を妨げた結果できたものだと考えられている。生じた逆位部分に存在する一連の遺伝子は、1つの大きな塊で遺伝する超遺伝子として振る舞う。Y染色体でもZ染色体でも、逆位によって、それぞれ雄もしくは雌になるのを決める1個の遺伝子の位置が変わった（鳥類の雄はZZ、雌はZWである）。交差によって変異が排除されないため、時間経過と共にY染色体やZ染色体には変異が蓄積していった。しかし、この



ノドジロシトドの研究に生涯を捧げた Elaina Tuttle。

過程は全てはるか昔に起こったため、どのような段階を踏んだのかを正確に突き止めるのは容易なことではない。

そこに光明をもたらしたのがノドジロシトドだ。第2染色体の逆位には、性的発育を決定する遺伝子は含まれていなかったが、繁殖行動に関与する遺伝子がいくつか含まれていた。これらの遺伝子は時間を経るうちに分岐していき、2つのモルフの差異が大きくなっていったのだ。「関与する遺伝子がどのようなものであれ、モルフ間の行動の差異は突き詰めればこの逆位までさかのぼるでしょう」とManeyは話す。

しかし、第2染色体が性染色体に似た進化をしていることを確実に示すためには、逆位部分にある遺伝子群が他の染色体の領域にある遺伝子群よりも高速で変異を獲得していることを明らかにする必要があると、TuttleとGonserは考えた。そうなれば、白色型と黄褐色型の2つのモルフが本当に非同類交配を行い、全てのつがいが白色型-黄褐色型の組み合わせであることを証明できるだろう。白色型-白色型の割合が少しでもあれば、逆位を起こした第2染色体は交差を生じることが可能だということになり、第2染色体が性染色体のように振る舞うとする説は揺らぐ。TuttleとGonserは、多くの個体のゲノム塩基配列を解析し、親子関係を明らかにし、逆位部分とゲノムの残り部分の変異率を比較する必要があると考えた。

解説すべきDNAを入手することは簡単だった。Tuttleは何年もかけて数千羽の個体から血液を採取していて、数台の冷凍庫がすでに満杯になっていたからだ。しかしここにきて、別の生物学的問題が行く手に立ちはだかった。

2013年の秋、Tuttleは慢性の咳に悩まされ、主治医の診察を受けた。彼女は気管支炎だろうと思っていたが、がんが再発して肺にまで転移していることが分かった。腫瘍のゲノム解析から、彼女の原発がんは複数の細胞型のモザイクであることが明らかになった。タモキシフェンはホルモン感受性のがん細胞を抑制できていたが、非感受性のがん細胞は生き延びていたのだ。Tuttleはさらに化学療法を受け、がんは抑制された。

湖への最後の旅

2015年の夏、TuttleとGonserのチームは必要な生態学データと遺伝学データのどちらも集め終わり、意義深い論文の仕上げに取りかかっていた。そのとき、定期検査の画像診断で、Tuttleの腫瘍がまた大きくなっていることが分かった。Tuttleは、化学療法の合間を縫ってテレホートから13時間かけてクランベリー湖へ車で出かけた。「我々は彼女が病気であることを知っていましたが、実際どのくらい悪いのかは知りませんでした」と、大学院生のLindsay Forretteは振り返る。次第に、Tuttleに残された時間的猶予は厳しいものになっていった。「我々は皆、彼女のがんを克服してくれるだろうと思っていました。そして、そうではないことを最終的に知ったときには……」。そう言ってGonserは声を詰まらせた。もう二度とクランベリー湖に戻れないと分かったとき、Tuttleは泣き崩れたという。

2016年1月に、第2染色体が性染色体と同じような進化をしていることをはっきり示す論文が、*Current Biology*に掲載された。白色型-白色型と黄褐色型-黄褐色型の交配例はごくまれだった。50個体の全ゲノム塩基配列を使うことで、逆位部分にある遺伝子群が、ゲノムの他の部分にある遺伝子群よりもはるかに速く変異を獲得していることが明らかになった。これは、ヒトや鳥類における性染色体の進化とそっくりのパターンだ。

Tuttleは論文のプレスリリースで、「これはおそらく、私が書いた論文の中で最高のものです」と述べた。結果的に、彼女の最後の論文にもなった。2016年の春が来て、

彼女の体調は悪化した。しかし、亡くなる5日前でもTuttleは病院のベッドから出て、新しい論文を執筆したり、大学院生のデータ解析に助言したりすることに余念がなかった。彼女は6月15日に亡くなった。GonserがTuttleの死を公表すると、世界中から弔意のメッセージが届いた。「彼女を知る者は皆、彼女のことが好きでした。誰からも好かれる人だった」とGonser。

Tuttleは大きな遺産を残していった。そこから浮かび上がるのは、この染色体システムが最終的に消滅する運命なのかどうかといった疑問だ。Balakrishnanによれば、このシステムは持続不可能だという。「4つの性を持つシステムが決して見られないということは、そうしたシステムが進化的に不安定であり、それらの対立遺伝子の1つが最終的に消滅に至るということです」。性が4つあるシステムだと、それぞれの性の個体は配偶相手を見つけるのがより難しくなる（例えば白色型の雌は、単なる雄ではなく黄褐色型の雄を見つけなければならない）。そのため、選択は2つの性を持つシステムの方に有利に働くことになる。Balakrishnanは、ノドジロシトドを使って、2つ目の性染色体セットの進化を最初に促した遺伝要因や環境要因をさらに解き明かしていくつもりだ。

Gonserは今後もクランベリー湖に通い続けるだろう。彼の研究グループは、ノドジロシトドの行動（配偶相手の選択から子育てまで）をどの遺伝子が支配しているのか、また、そうした形質が逆位によってどう影響を受けたのかを解明したいと考えている。彼らは現在、デジタル地図や衛星データを利用して、営巣地のチャート作成や標識を付けた個体の追跡、より情報の豊富な行動データセットの構築を進めている。「ノドジロシトドにはまだたくさんの情報が隠されています」とGonserは話す。「それらの秘密の解明に我々が取り組むことを、Elainaはきっと喜んでくれるでしょう」。

(翻訳：船田晶子)

The sparrow with four sexes

Vol. 539 (482–484) | 2016.11.24

Carrie Arnold

(米国バージニア州リッチモンド近郊に在住のライター)

1. Tuttle, E. M. et al. *Curr. Biol.* **26**, 344–350 (2016).
2. Thorncroft, H. B. *Science* **154**, 1571–1572 (1966).
3. Tuttle, E. M. *Behav. Ecol.* **14**, 425–432 (2003).
4. Romanov, M. N., Dodgson, J. B., Gonser, R. A. & Tuttle, E. M. *BMC Res. Notes* **4**, 211 (2011).

たっぷり眠るマウス と夢を見ないマウス

..... 神経科学

哺乳動物の睡眠は、急速な眼球運動を伴う睡眠（レム睡眠）と急速な眼球運動を伴わない睡眠（ノンレム睡眠）からなる。遺伝子変異マウスの大規模な睡眠異常スクリーニングにより、ノンレム睡眠の必要量を定める遺伝子と、レム睡眠の終止に関与する遺伝子が突き止められた。

いくらでも眠れるという人もいれば、一晩に数時間眠れば十分と主張する人もいる。また、見た夢を覚えている人もいれば、そうでない人もいる。こうした個人差の遺伝的基盤は何なのだろうか？「順」遺伝学的スクリーニングでは、遺伝子をランダムに変異させ、それぞれの変異が、注目する行動や生物学的形質にどのような影響を及ぼすかを調べる。筑波大学および東邦大学に所属する船戸弘正^{とまさひろ}をはじめとする、テキサス大学サウスウェスタン医療センター、名古屋市立大学、ジャクソン研究所、理化学研究所、新潟大学、国立長寿医療研究センターによる共同研究チームは、マウスを使った大規模な順遺伝学的スクリーニングにより、睡眠パターンの変化を生み出す2つの遺伝子変異を特定した。この研究成果は*Nature* 2016年11月17日号378ページに掲載された¹。

順遺伝学的手法は、遺伝子のそれまで知られていなかった役割を突き止め、その特徴を調べるための最も信頼できるテクニックと考えられている。しかし、この手法による遺伝子の同定には重要な前提条件がある。その1つが表現型解析、つまり、調べたい形質を正確に評価でき

ることだ。1994年にJoseph S. Takahashiらが、順遺伝学手法を用いて概日リズムに関係している遺伝子を特定することに成功している²。マウスにおいて休息-活動サイクルを長期記録し、それをもとに概日リズムの表現型解析を行ったのだ（Joseph S. Takahashiは、今回の船戸らの論文の責任著者の1人でもある）。だが、哺乳動物の睡眠はもっと複雑なプロセスであり、順遺伝学的手法を適用してもうまくいかないだろうと考えられてきた。

睡眠は単なる休息ではない。睡眠中は、ノンレム睡眠とレム睡眠という2つの状態が交互に生じる。ノンレム睡眠は急速な眼球運動を伴わない睡眠で、深い睡眠とも言われる。一方、レム睡眠（別名、逆説睡眠）は急速な眼球運動を伴い、夢を見る睡眠と呼ばれることもある。睡眠の正確な表現型解析が難しいのは、多数のマウスの脳波と筋肉活動を電気生理学的シグナルとして長期にわたり測定し、その大規模な記録から2つの睡眠状態を判定して定量する必要があるためだ。

船戸らはこの難題に立ち向かい、8000匹以上のランダム変異マウスの睡眠パターンを連続2日間記録した。これらのランダム変異マウスは、化学変異原を投与された雄マウスと野生型の雌マウスを交配して生まれた仔である。マウスの1つの家系は、平均して1日約15時間眠った。これは、スクリーニングを行った全てのマウスの平均睡眠時間よりも3.5時間以上長く、実験用マウスでこれまでに報告されている時間よりもずっと長い³。著者らは、これらの変異マウスに*Sleepy*という、まさにぴったりの名前を付けた（図1）。

船戸らは、*Sleepy*マウスでは、ノンレム睡眠だけが明確に増加していることを示した。この変異マウスは、対照マウスに比べてより深いノンレム睡眠を示した。睡眠遮断後には深い眠りに入ることが知られているが、この変異マウスは睡眠遮断後のノンレム睡眠の深さの増加が、対照マウスよりも大きかった。*Sleepy*マウスは、カフェインのような覚醒を促進する化合物に、対照マウスと同様の反応を示し、また覚醒に関連するその他の行動異常を見いだせなかったことから、睡眠増加の原因が、覚醒を促進する神経回路の欠陥にある可能性が除外された。また、*Sleepy*マウスの概日リズムの周期には、明白な異常は見られなかった。この知見は興味深い。概日リズムを制御する遺伝子が増えると睡眠に影響を与えることが以前に

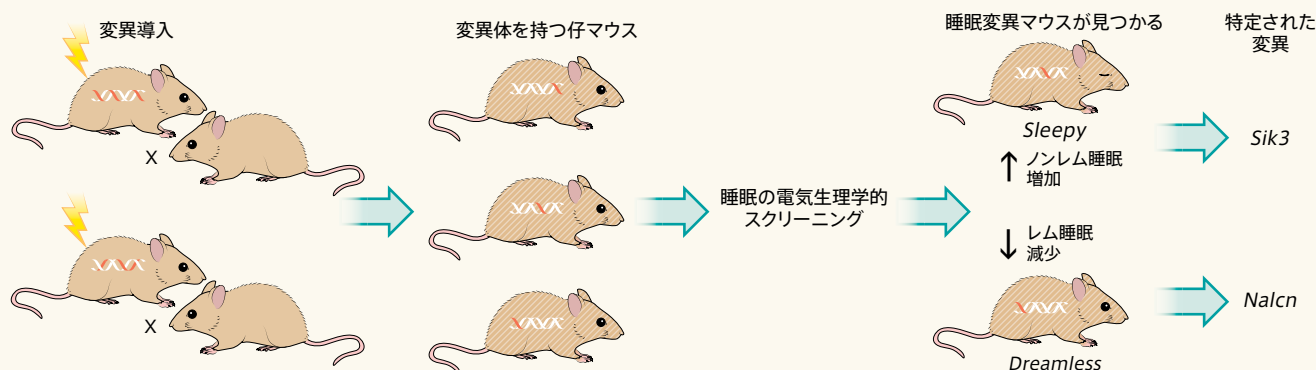


図 1 睡眠をスクリーニング

船戸たち¹は、睡眠行動を調節する遺伝子の変異を探索するため、マウスを使って「順」遺伝学的スクリーニングを行った。順遺伝学的手法では、マウスの DNA に点突然変異（赤）をランダムに導入し、その変異マウスを野生型パートナーと交配し、生まれた仔を使って研究対象となる行動の変化を分析する。今回の研究では、著者は、8000 匹以上の仔マウスを使い、脳波と筋肉活動の電気生理学的測定を行うことによって睡眠を分析し、2 つの家系を見いだした。*Sleepy* と名付けられた家系ではノンレム睡眠が増加している一方、*Dreamless* と名付けられた家系ではレム睡眠が減少していた。その後に行われたゲノム塩基配列解読により、*Sleepy* マウスでは *Sik3* と呼ばれる遺伝子に、*Dreamless* マウスでは *Nalcn* 遺伝子に変異が起こっていることが分かった。

報告されていたが⁴、今回の実験で、睡眠と概日リズムに基づく影響は切り離せることが明らかにされたからだ。

船戸たちは、*Sleepy* マウスでは、これまでは睡眠との関連が示されていなかった *Sik3* 遺伝子に変異が起こっていることを見いだした。一塩基の変異によって、*Sik3* の 13 番目のタンパク質コード領域（エキソン）が SIK3 タンパク質に含まれなくなり、おそらくそのためにこのタンパク質の活性が変化するのだろう。SIK3 は既知の睡眠調節領域だけでなく、脳と体中に幅広く発現するタンパク質キナーゼである。ちょうど、概日リズムを制御する時計遺伝子が、脳の概日リズム調節領域だけではなく、体中に幅広く発現していることと似ている。この論文が優れているのは、著者らが、*Sleepy* マウスで見られる睡眠時間延長が、実際に *Sik3* のエキソン 13 をスキップすることによって生じることを確認した点だ。マウスに同じ点変異を導入するか、あるいは高度なゲノム編集技術で *Sik3* 遺伝子を改変することによって、*Sleepy* の表現型を再現した。さらに彼らは、ショウジョウバエと線虫でも、*Sik3* の変異によって睡眠様行動に影響が現れることを示し、*Sik3* 遺伝子の進化的に保存された役割の 1 つが、睡眠様行動の制御であると示唆された。

船戸らはスクリーニングによって、もう 1 つ別のマウス家系も発見し、*Dreamless* と名付けた。これらのマウスでは、正常なマウスに比べて、レム睡眠時間がなんと 44% も減少しており、レム睡眠持続時間も短くなっていた。このマウス家系を *Dreamless* と呼ぶのはいささか言い過ぎのきらいがある。レム睡眠が全くなってしまうわけではないし、ヒトの場合、ノンレム睡眠時にも夢を見るからだ⁵（そもそもマウスが夢を見るかどうか不明である）。とはいえ、*Dreamless* マウスでは、対照マウスに比べてレム睡眠が非常に短くなっている³。船戸らは、*Dreamless* マウスでは *Nalcn* 遺伝子に変異が起こっていることを示した。*Nalcn* はイオンチャネルタンパク質をコードする遺伝子であり、以前にショウジョウバエにおいて、ニューロンの興奮性が概日リズムに伴って変動することに関与していると示されている⁶。

Sleepy マウスとは対照的に、*Dreamless* マウスは概日リズム行動に変化が見られる。これらのマウスを常時真っ暗な場所に置くと、休息時と活動時の活動レベルの差が減少する。これは興味深い結果だ。というのもレム睡眠は概日リズムの厳密な制御を受けるが、ノンレム睡眠はそうではないからだ⁷。さらに、電気生理学的な評価

によってこれらのマウスの脳波を対照マウスと比較したところ、どちらの変異マウスも、睡眠中（レム睡眠、ノンレム睡眠）および覚醒時の脳波が変化していた。この知見は、これらの変異が全ての睡眠覚醒状態に影響を与えることを意味しており、このような知見は包括的な表現型解析を行わなければ得られなかっただろう。

この研究が意味することは何なのだろうか？ 睡眠は、学習、記憶、代謝の調節など、脳と体にとって多数の機能を持つ⁸。船戸らが見いだした新しい変異体から、睡眠がこれらの機能に作用する機構を明らかにするための道が開かれる。例えば、*Sleepy*変異や*Dreamless*変異が、こうした形質に変化をもたらすかどうか、直接的に調べることができる。

この研究は臨床でも役立つかもしれない。1つの明白な疑問は、ヒトでの*SIK3*の変異が、過度の眠気を経験して長時間眠り込む「特発性過眠症」と呼ばれる病気に関連しているかどうかだ⁹。また、もう1つの疑問は、*NALCN*の変異が加齢に伴う認知能力の低下に関与しているかどうかだ。というのも、レム睡眠が少ない高齢者は、その後の認知能力の低下が大きいと報告されているためだ¹⁰。

一方、船戸らが全く眠らないマウスを見つけることができなかったことにも注目すべきである。これは、1つ

の変異によって消滅してしまう概日リズムとは対照的だ。おそらく、あまりに多くの遺伝子が睡眠に関係しているため、順遺伝学的スクリーニングでは不眠の哺乳動物を作り出すことができないのだろう。あるいは、不眠マウスは生存できないので、こうした変異を明らかにできないのかもしれない。

全体を通して、船戸らの包括的な表現型解析と最新の遺伝学的・分子生物学的手法とを組み合わせた戦略は見事であり、睡眠の重要性と複雑さを際立たせた。この戦略により、全ての哺乳動物が経験する2つの睡眠状態の時間の長さを変えてしまう、新しい変異が明らかにされたのだ。

(翻訳：古川奈々子)

Sleepy and dreamless mutant mice

Vol. 539 (364–365) | 2016.11.17

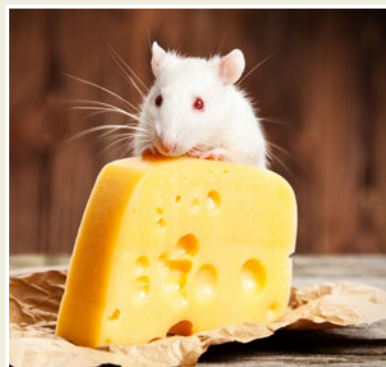
Derk-Jan Dijk & Raphaëlle Winsky-Sommerer

サリー大学（英国）のサリー睡眠研究センターに所属

1. Funato, H. *et al. Nature* **539**, 378–383 (2016).
2. Vitaterna, M. H. *et al. Science* **264**, 719–725 (1994).
3. Franken, P., Malafosse, A. & Tafti, M. *Sleep* **22**, 155–169 (1999).
4. Franken, P. & Dijk, D. J. *Eur. J. Neurosci.* **29**, 1820–1829 (2009).
5. Baylor, G. W. & Cavallero, C. *Sleep* **24**, 165–170 (2001).
6. Flourakis, M. *et al. Cell* **162**, 836–848 (2015).
7. Dijk, D. J. & Czeisler, C. A. *J. Neurosci.* **15**, 3526–3538 (1995).
8. Krueger, J. M., Frank, M. G., Wisor, J. P. & Roy, S. *Sleep Med. Rev.* **28**, 46–54 (2016).
9. Billiard, M. & Sonka, K. *Sleep Med. Rev.* **29**, 23–33 (2016).
10. Scullin, M. K. & Bliwise, D. L. *Sleep* **38**, 335–336 (2015).

RESEARCH HIGHLIGHT

食品中の化合物が心臓を守る



豆類や穀類、熟成チーズにもともと存在する化合物の中に、老齡齧歯類の心臓を健康に保つのに有用なものが存在することが明らかになった。

その化合物「スベルミジン」は、オートファジー（細胞の古い構成要素や有害生成物を分解して再生する細胞過程）を促進することにより、酵母、ハエ、および線虫の寿命を延長することがすでに報告されている。このたび、グラーツ大学（オーストリア）のFrank Madeoらは、スベルミジン含有する水を常飲した高齡マウスの心臓機能が、同齡の未処置マウスと比較し

て改善されること、そして心不全を発現しやすいラットの血圧がスベルミジン投与で低下することを示した。

スベルミジンが投与された動物の心筋細胞では、さまざまな加齢性の機械的・代謝的变化が改善された。一方、心筋細胞のオートファジーを害する遺伝的異常を抱えるマウスでは有益な影響が見られなかったことから、スベルミジンの作用はオートファジーを介して発揮されると考えられる。

(翻訳：小林盛方)

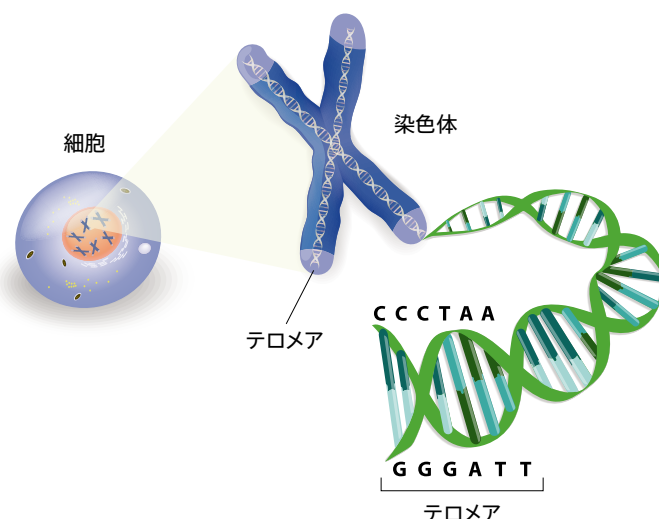
Nature Medicine
<http://dx.doi.org/10.1038/nm.4222> (2016)

テロメラーゼに 依存しないテロメア 伸長の機構

DNA修復

細胞の寿命は、染色体末端（テロメア）の反復配列の短縮によって制限されているが、一部のがん細胞は、テロメラーゼ非依存性テロメア伸長（ALT）と呼ばれる機構によってテロメア長を維持し、この運命を回避している。今回このALTの機構が分子レベルで詳細に解明された。

細胞分裂の際、ゲノムはDNAポリメラーゼという酵素によって複製される。DNAポリメラーゼは、合成領域の5'側に足場となるRNAプライマーが必要であり、それを起点に3'側に向かって合成を開始するため、染色体末端（テロメア）でプライマーが結合していた3'末端の配列は複製されない。つまり、テロメアのDNA反復配列は分裂のたびに短くなり、この短縮が多くの細胞の複製寿命を制限している。しかし、がんの発生過程で、細胞は無限に分裂する能力を獲得する。テロメアを伸長させる酵素「テロメラーゼ」、もしくは、相同組換えに基づいたテロメラーゼ非依存性テロメア伸長（alternative of lengthening telomere; ALT）という機構の活性化により、テロメア長を維持することができるようになるのである。今回、ペンシルベニア大学ペレルマン医学系大学院（米国）のRobert L. Dilleyらは、ALTの基盤となる分子機構と、ALTを担うDNAポリメラーゼを明らかにし、*Nature* 2016年11月3日号54ページに報告した¹。



ALTでテロメアを伸長するがん細胞（ALTがん細胞）では多くの場合、非ALTがん細胞と比べてテロメア領域に高レベルのDNA損傷が認められる²。そのためALTがん細胞は、テロメアDNAの切断の修復に、一般的なDNA修復法である相同組換えを利用しやすい状態にあると考えられている。相同組換えの場合、染色体DNAに生じた二本鎖切断はDNAポリメラーゼによって修復される。その際に鋳型となるのは、対応する姉妹染色分体（複製で生じる同一の染色体）由来のDNAである。ヒトのALTがん細胞株では、他の細胞株と比べて姉妹染色分体間のテロメア交換が増加していること³や、一方のテロメアに挿入したDNAタグがもう一方のテロメアへとコピーされること⁴などから、ALTがん細胞株のテロメアでは相同組換えが起こりやすくなっていることが示唆されている。腫瘍の10～15%はALTによりテロメアを維持していると考えられており、ALTはがん治療の重要な標的となっている^{5,6}。しかし、ALTの分子機構の分析はこれまで難しかった。

テロメア長を相同組換えによって維持する方法には2通りが考えられる。1つのモデルは、姉妹染色分体のテロメア間で不均等なDNA交換が行われて長短1本ずつのテロメアを生じ、分配の際に長いテロメアを受け継いだ娘細胞が短いテロメアを受け継いだ細胞との競争に最終的には勝つ、というものだ。もう1つのモデルは、テロメアDNAは既存のテロメアの鋳型断片を使って合成

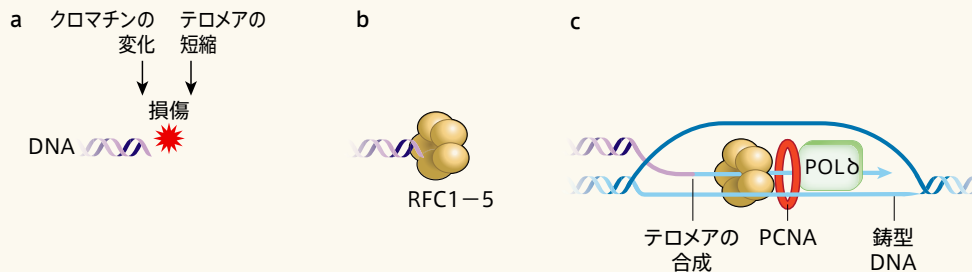


図1 切断誘導性テロメア合成

一部のがん細胞は、テロメアと呼ばれる染色体末端の DNA 配列をテロメラーゼ非依存性テロメア伸長（ALT）によって維持している。Dilley ら¹は今回、ALT の機構の背後にある「切断誘導性テロメア合成」という過程の概略を示した。

- 細胞分裂時のテロメア短縮や、テロメア DNA がクロマチンとして凝集する際の変化などによって、テロメアには二本鎖 DNA 切断が生じることがある。
- ALT 細胞では、クランプローダー複合体 RFC1-5 がテロメアの二本鎖切断に即座に結合する。
- RFC1-5 は、PCNA タンパク質と DNA ポリメラーゼδ（POL δ）を切断部位に集める。このタンパク質複合体（レプリソーム）は、テロメアを複製する鋳型として DNA の相補鎖を使い、長い DNA 領域を合成する。

されるというもので、鋳型断片となるのは別のテロメア、もしくは ALT 細胞に見つかった「染色体外テロメア DNA」という遊離の反復 DNA 分子に由来する⁵と考えられている。最近では、後者のモデルの支持が広がりつつある。

今回 Dilley らが示した結果も、この後者のモデルを強力に支持するものだ。彼らは、以前構築した、ALT 細胞で相同組換えを促進する系⁷を利用した。具体的には、DNA を切断する FokI ヌクレアーゼ酵素をテロメア結合タンパク質 TRF1 と融合させて（TRF1-FokI）、テロメア選択的に二本鎖切断を生じさせてみたのである。ALT を行うことが知られている細胞に TRF1-FokI を導入すると、テロメア DNA の合成が 10 倍増加した。さらに彼らは、この合成が一方方向性に移動するものであり、平均的な ALT 細胞のテロメア長である 20 キロ塩基という長い反復領域を合成できることを明らかにした。ALT 細胞ではテロメア長に大きな変動があるが、この合成反応の速度は、こうしたテロメア長の変動を引き起こす要因と整合する⁸。

この DNA 合成の特徴と反応速度は、テロメラーゼを持たない酵母株のテロメア維持機構である BIR（break-induced replication；切断誘導性複製）という現象に非常に近い⁹。BIR は一種の相同組換えであり、二本鎖切断

部位の一端のみが鋳型と類似の配列を有するときに DNA 複製を開始させる。Dilley らは、BIR に似た哺乳類 ALT 細胞のテロメア合成過程を「切断誘導性テロメア合成」と命名した。

次に研究チームは、切断誘導性テロメア合成の際に働くタンパク質の特性解析に取り掛かった。Rad51 タンパク質は相同組換えにおいて重要な役割を担っており、酵母では BIR に必要である⁹。しかし、意外にも Dilley らは、Rad51 が ALT 細胞の切断誘導性テロメア合成には必要ないことを見いだした。彼らは、ALT 細胞の DNA 損傷部位には、DNA ポリメラーゼδ（POL δ）、PCNA（増殖細胞核抗原；POL δ の補助因子）およびクランプローダー複合体 RFC1-5 からなる複合体（レプリソーム）が存在していて、この複合体が切断誘導性テロメア合成に必要なことを発見した（図1）。研究チームは、この特別な複合体が ALT 細胞のテロメア合成の主たる経路で働いていると述べている。

Dilley らは、がん細胞の ALT の基盤にある分子機構を明らかにしたが、今回の知見からは新たな疑問も浮かび上がった。例えば、ALT 細胞だけでなくテロメラーゼを持つがん細胞でも切断誘導性テロメア合成を引き起こせることが示されたのだが、多くのがん細胞でこのテロメア合成機構が働いていないのはなぜだろうか。また、ALT

機構を誘導しているものは何なのか、そして10～15%のALTがん細胞でALTがどのようにして維持されているかも明らかになっていない。研究チームはこの説明の1つとして、ALT細胞では永続的なテロメア損傷の割合が他のがん細胞よりも高い、という説を提示している。

あるいは、ALT細胞ではクロマチンを形成する際に、テロメアDNAのヒストンタンパク質への巻き付き方が変化している可能性も考えられる。ヒストン機能を破壊すると、細胞にALTのような特徴を誘導できることが示されているので¹⁰、変化したテロメアヒストンとALT機構には分子機構的なつながりが示唆される。さらに、ヒトのALT腫瘍では、クロマチンリモデリングタンパク質複合体であるATR-X-DAXXの変異が非常に多く見られる¹¹⁻¹⁴。今回の研究では、ATR-X-DAXX複合体の変異がALTにどう関連するかは調べられていないが、興味深い道筋であり、今後の研究が期待される。

Dilleyらが示した切断誘導性テロメア合成とALTとのつながりは、ヒトのがん細胞でALTがどのように開始され、維持されるのかをさらに理解するために役立ちそうな知見である。今後、これらの過程をより詳細に理解することで、ヒトのALT依存性がんを標的とした治療法が開発できるかもしれない。

(翻訳：小林盛方)

Telomere-lengthening mechanism revealed

Vol. 539 (35-36) | 2016.11.3

Caitlin M. Roake & Steven E. Artandi

スタンフォード大学医学系大学院医学科 (米国) に所属

1. Dilley, R. L. *et al. Nature* **539**, 54-58 (2016).
2. Cesare, A. J. *et al. Nature Struct. Mol. Biol.* **16**, 1244-1251 (2009).
3. Londoño-Vallejo, J. A., Der-Sarkissian, H., Cazes, L., Bacchetti, S. & Reddel, R. R. *Cancer Res.* **64**, 2324-2327 (2004).
4. Dunham, M. A., Neumann, A. A., Fasching, C. L. & Reddel, R. R. *Nature Genet.* **26**, 447-450 (2000).
5. Cesare, A. J. & Reddel, R. R. *Nature Rev. Genet.* **11**, 319-330 (2010).
6. Bryan, T. M., Englezou, A., Gupta, J., Bacchetti, S. & Reddel, R. R. *EMBO J.* **14**, 4240-4248 (1995).
7. Cho, N. W., Dilley, R. L., Lampson, M. A. & Greenberg, R. A. *Cell* **159**, 108-121 (2014).
8. Perrem, K., Colgin, L. M., Neumann, A. A., Yeager, T. R. & Reddel, R. R. *Mol. Cell. Biol.* **21**, 3862-3875 (2001).
9. Lydeard, J. R., Jain, S., Yamaguchi, M. & Haber, J. E. *Nature* **448**, 820-823 (2007).
10. O'Sullivan, R. J. *et al. Nature Struct. Mol. Biol.* **21**, 167-174 (2014).
11. Pickett, H. A. & Reddel, R. R. *Nature Struct. Mol. Biol.* **22**, 875-880 (2015).
12. Heaphy, C. M. *et al. Science* **333**, 425 (2011).
13. Lovejoy, C. A. *et al. PLoS Genet.* **8**, e1002772 (2012).
14. Schwartzentruber, J. *et al. Nature* **482**, 226-231 (2012).

光学顕微鏡と電子顕微鏡で観察可能なナノ粒子プローブ

材料科学

蛍光ナノダイヤモンドと金ナノ粒子を組み合わせた生体適合性プローブが開発され、光学顕微鏡と電子顕微鏡の両方を使った細胞イメージングが可能になった。これにより、生物学研究に新たな進展がもたらされることだろう。

ダイヤモンドは、きらめきを放つことで有名だが、ここ数年、蛍光を放つナノスケールのダイヤモンドが多くの科学者たちを引きつけている。蛍光ナノダイヤモンド (fluorescent nanodiamond ; FND) と呼ばれるこの粒子は、強い蛍光を発し、細胞に対する毒性が低く、化学物質や光に対して安定なので、蛍光細胞イメージングの魅力的なプローブとなる¹。しかし、FNDは電子顕微鏡では追跡することが難しいため、細胞過程の観察などで生物学的プローブとして実用するには限界がある。そうした中、ウルム大学 (ドイツ) およびマックスプランク高分子研究所 (ドイツ・マインツ) に所属する Weina Liu らは、FNDと金ナノ粒子を組み合わせて、蛍光イメージングにも電子顕微鏡にも使用できる「オールインワン」型のハイブリッド粒子を作製したことを *Nano Letters* に報告した²。このハイブリッド粒子を用いれば、1つの試料で、エンドサイトーシス (細胞が物質を取り込む膜依存性の過程) などの細胞過程を、複数の解像度で観察可能になるかもしれない。

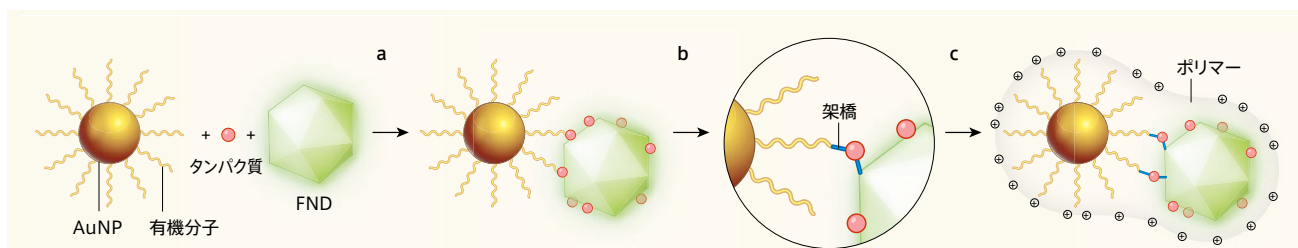


図1 生体イメージング研究用のハイブリッドナノ粒子の作製

Liu ら²は、蛍光ナノダイヤモンド（FND）と金ナノ粒子（AuNP）を含んだハイブリッドナノ粒子を作製した。

- まず、AuNP（凝集防止のため有機分子で修飾）、FND、タンパク質（ヒト血清アルブミン）を混ぜ合わせることによって、タンパク質分子が表面に吸着した FND 1 個に対して 1 個または 2 個の AuNP がつながったハイブリッド粒子を形成した。
- 次に、AuNP 表面の有機基とタンパク質の間と、タンパク質と FND の間に共有結合架橋を形成することによって、ハイブリッド粒子を安定化させた。
- 最後に、効率よく細胞に取り込まれるよう、正に帯電したポリマーでハイブリッド粒子をコーティングした。FND 部の役割は、蛍光イメージング法による細胞内の粒子の追跡で、AuNP 部の役割は、電子顕微鏡法による粒子のイメージングだ。

ナノ粒子系プローブの利用は、イメージング技術の長い歴史の中で最新の進歩といえる。電子顕微鏡を使えば、光学顕微鏡で解像可能な構造よりも小さい構造を解像できる。だが、電子顕微鏡観察では、試料を固定したり凍結したりしなければならず、生物系の動的過程に関する情報が限られる。この欠点は、蛍光イメージングに基づく超解像度顕微鏡法³を用いれば克服でき、生物学的過程をその場で、しかも分子レベルで可視化できる^{4,5}。しかし、この観察手法に必要な蛍光団（蛍光タンパク質や蛍光小分子）の発光強度や、光安定性、化学的安定性はまだ不十分だ。

研究者らは、こうした問題を克服しようと、ナノ粒子系のイメージングプローブに目を向け始めている。ナノスケールの物質は、強い蛍光発光などの現象を引き起こすことがあるので、その蛍光発光を利用すれば、分子蛍光団の欠点の一部を回避できる可能性がある。例えば、FND は、単一窒素-空孔（NV）中心として知られる格子欠陥を含んでおり、レーザーで励起されると波長約 700nm の蛍光を放つ。また、ナノ粒子を用いれば、さまざまなモードでのイメージングが可能であり、局所環境を探索する手法となる。例えば、表面増強ラマン散乱分光法⁶やナノスケール磁気測定⁷（ナノスケール分解能での磁場検出）などを利用して調べることができる。しかし、これらの機能を併せ持つ単一粒子は、ほとんど例がない。

金ナノ粒子（AuNP）は、電子顕微鏡のコントラストを高めることができるため、バイオイメージングに広く用いられている。また、さまざまなサイズの AuNP に、近接する蛍光分子の励起状態を消光（クエンチ）する特性があり、この効果は数多くの高感度バイオセンサーに利用されている⁸。ただ、この特性はバイオセンサーには有用だが、蛍光顕微鏡観察では短所となる。生体内で AuNP を追跡することができないのだ。ところが、Liu らのハイブリッドナノ粒子は、FND が、同等サイズの AuNP（コントラスト剤）に近接しているにもかかわらず蛍光を放つ。AuNP と FND の組み合わせは以前にも試みられたが⁹、今回の研究では、ハイブリッド粒子構造を利用することで、1つの試料中のある1点において、複数モードのイメージングやセンシングを実現できることが実証されたわけである。

複数のナノスケール構成要素から複雑な生体適合性プローブやバイオセンサーを作り上げることは困難だ。その理由の1つに、ナノ粒子は、特に生体内では凝集体を形成しやすいことが挙げられる。それに加え、所定の数の構成要素からなる「安定な粒子構造体」を形成・精製することも難しい。これらの問題を克服するため、Liu らは、AuNP と FND をヒト血清アルブミンというタンパク質（FND および AuNP と相互作用する）とともに混ぜ合わせることによって会合させて複合体を形成した

後、AuNPとタンパク質の間と、タンパク質とFNDの間に共有結合架橋を形成することによって複合体を安定化させた(図1)。次に、目的の生成物を超遠心分離によって精製した後、さらなる安定化と細胞取り込み促進の目的で、正に帯電したポリマーでコーティングした。作製したハイブリッド粒子は、FND1個につき1個または2個のAuNPを含んでおり、細胞によって容易に吸収され、細胞毒性が低いことも示された。

興味深いことに、AuNPとFNDを共有結合でつなぐことによって、FNDの蛍光が増強され、FNDの励起状態の寿命が短くなった。これらはいずれもFNDのNV中心とAuNP表面プラズモン(非局在化電子の集団振動)の結合に起因する。Liuらは、AuNPによって励起レーザーパルスが集中し、ハイブリッド粒子のレーザー励起効率が高くなったことも蛍光増強の原因の1つと考えているが、これに関する正確なメカニズムについては論じていない。

蛍光の増強は特に興味深い。ナノスケール磁気測定に基づくセンシングやイメージング⁷の際、FNDの信号対雑音比が改善される可能性があるからだ。FNDのNV中心は外部磁場に対して特に敏感なので、FNDを用いるナノスケール磁気測定法は、生物学分野で有用なセンシング技術候補として注目されている¹⁰。例えば、このセンシング技術で単一電子の検出が可能になれば、電子移動やフリーラジカルの再結合が関与する生物過程(呼吸など)に関する知見が得られるかもしれない¹¹。

Liuらの生体適合性ハイブリッドナノ粒子プローブの開発は、細胞機構のイメージングの進歩に向けた重要な一歩となる他、細胞内センシングの新たな可能性を開くものだ。例えばLiuらは、細胞がFND-AuNPを取り込んだことを光学顕微鏡で観察し、このナノ粒子がエンドソームと呼ばれる細胞小胞に包まれ細胞質基質へと放出される様子を透過電子顕微鏡で観察した。しかし、生体内でハイブリッドナノ粒子を使用できるかどうかは、まだ分かっていない。また、Liuらの手法を利用して、AuNPとFND以外のナノサイズ構造体(抗体、酵素、さまざまなナノ粒子など)をつなぐことができるかどうか、分かっていない。

現在、FND関連のナノ粒子に限らず、ハイブリッドナノ粒子全般を作製できる着実かつモジュール式の方法が求められている。さまざまなイメージングプローブやバ

ダイヤモンドは結晶中に格子欠陥や不純物を含んでおり、紫外線や可視光、赤外線を吸収すると蛍光を発する。



PATRICK LANDMANN/HULTON ARCHIVE/GETTY

イオセンサーを広範な最適化を行わずに素早く組み立てるためだ。こうした方法が開発されれば、1つの生物試料内で、特定の場所の環境をさまざまな形で調べられるようになるだろう。また、ナノ粒子系薬物送達システムをハイブリッドプローブに組み込むことも可能になるだろう。将来、ハイブリッド粒子が治療化合物を送達すると同時にその効果を数種の情報形式で報告する「セラノスティック」薬剤が、迅速に試作されるようになるかもしれない。

(翻訳: 藤野正美)

Improving the image of nanoparticles

Vol. 539 (505–506) | 2016.11.24

Christopher S. Wood & Molly M. Stevens

インペリアル・カレッジ・ロンドン(英国)に所属

1. Yu, S.-J., Kang, M.-W., Chang, H.-C., Chen, K.-M. & Yu, Y.-C. *J. Am. Chem. Soc.* **127**, 17604–17605 (2005).
2. Liu, W. *et al. Nano Lett.* **16**, 6236–6244 (2016).
3. Fernández-Suárez, M. & Ting, A. Y. *Nature Rev. Mol. Cell Biology* **9**, 929–943 (2008).
4. Wegel, E. *et al. Scientific Reports* **6**, 27290 (2016).
5. Henriques, R., Griffiths, C., Rego, E. H. & Mhlanga, M. M. *Biopolymers* **95**, 322–331 (2011).
6. Howes, P. D., Rana, S. & Stevens, M. M. *Chem. Soc. Rev.* **43**, 3835–3853 (2014).
7. Balasubramanian, G. *et al. Nature* **455**, 648–651 (2008).
8. Howes, P. D., Chandrawati, R. & Stevens, M. M. *Science* **346**, 1247390 (2014).
9. Liu, Y. L. & Sun, K. W. *Appl. Phys. Lett.* **98**, 153702 (2011).
10. McGuinness, L. P. *et al. Nature Nanotechnology* **6**, 358–363 (2011).
11. Wu, Y., Jelezko, F., Plenio, M. B. & Weil, T. *Angew. Chem. Int. Edn.* **55**, 6586–6598 (2016).

ビッグデータを医療へ活用するために必要なことは

ビッグデータは芸術的といえるほど大いなる可能性を秘めている。

医学の進歩に利用すべきであるが、そのためには、誰が何をどうすればよいのだろう。

「ビッグデータ」には芸術的側面がある。ビッグデータは「天空の全ての星ほどの大量のデータ」と詩的に例えられることがあるだけでなく、制御も把握もできないほどに急成長していることや、治療法の開発と承認を迅速化し、究極的には真に個別化した医療を実現して私たちの生活を改善することができるという魅惑的な可能性を秘めている点も、芸術的なのだ。

しかし2016年11月に開催された欧州医薬品庁のワークショップで、この素晴らしい未来の実現には科学研究の蓄積がどれほど不足しているかが、誰の目にも明らかになった。このワークショップで患者団体と科学研究者は、IBMワトソン・ヘルスおよびグーグル・クラウド・プラットフォームのコンピューター科学研究者らと一堂に会し、はっきりした答えがない数々の難問に取り組んだのだ。

高い信頼度で臨床効果を予測するための「十分な」データとはどれほどの量で、どのデータセットが役に立つのか。国民と規制当局の信頼を得るための最良の方法とは何なのか。そして特に重要な問いは、大学では、ビッグデータの新しい可能性を高め、活用する任務を負う十分な数の数学者と医療データ科学者を養成するための教育が行われているかどうかだ。少なくとも、この最後の問題については答えがはっきりしている。そのような大学教育は行われていない。

まず、医療のビッグデータセットには、ヒトゲノムが記述された「ゲノミクス」データセット、ヒトの体内で発現している遺伝子を明らかにした「トランスクリプトミクス」データセット、特定の組織標本に含まれるタン

パク質を網羅した「プロテオミクス」データセットなどがある。例えばゲノミクスデータは、特定の遺伝子バリエーションの有無により、さまざまな疾患に関して発症リスクの高い集団と低い集団の分類ができ、特定の薬剤に応答する可能性の高いがん患者を判定できる場合もあるため、その価値は明らかだ。

これに対して、単一分子のデータセットには、ヒトの医学的運命の全容を明らかにするのに十分な情報があるとは言えないが、さまざまな種類の分子データを統合すれば全容解明に近づくかもしれない（ただし、計算上の課題を克服する必要がある）。また、個人の分子データをその生理と行動、健康と関連付ければ、さらに多くの知見が得られるだろう。それには、近年急増している電子カルテや、疾病登録、入院・通院記録、医療保険記録、それから研究出版物と臨床試験データも役立つ可能性がある。加えて、ウェアラブル機器や携帯アプリなどで収集された個人の健康データや、ボランティア被験者のゲノム塩基配列からも情報が得られる。ツイッターなどのソーシャル・メディア・プラットフォームから医学関連データの抽出を試みている研究者もいる。

気が遠くなるほど大量のデータは、これですます膨れ上がることになる。上述のワークショップで示された試算によれば、ヒト1人の一生に関する臨床的因子のデータが約0.4テラバイト、ゲノミクスデータが約6テラバイト、この他に外因性因子などのデータが約1100テラバイト生成される。2020年には、健康関連データ収集量の総計が73日で倍増するようになる。医療従事者は、



金融関係者より多くのデータと直面するようになるのだ。

こうした情報を全て収集・保管しつつ、医療データをも例外としない厳しい個人情報保護法規を遵守することが、もう1つの課題だ。IBMワトソン・ヘルス、ヒューレット・パッカードなどのテクノロジー企業は、データをローカルに保持するシステムを構築していて、データはアルゴリズムを適用できるが外部に送信できない仕組みだ。当然のことながらグーグルは、全てのデータをクラウド上に置く方が安全だと考えている。

科学者にとっての大問題は、こうした芸術的な青写真の数々を科学知識に変換するための一歩とは何なのかを明らかにすることである。データセットの信頼度にはばらつきがある。ソーシャル・メディアから抽出したものは非常に乱雑で、その有用性はまだ明らかになっていない。そして、大型データセットは、信頼性に関係なく必ず疑似相関を示す。そのため、意味のあるパターンを判別するには、データを扱う者が生物学を深く理解している必要があるが、一般的なソフトウェア開発者はそうではない。つまり、研究助成機関と大学は、未来の生物学者を育成するに当たり、数学とデータ科学の教育をかなり拡充する必要があることに留意すべきだ。

ビッグデータは、臨床試験の一部をコンピューター上

で実施できるようになるというエキサイティングな可能性も秘めている。そうなれば、実際の臨床試験での募集患者数を減らせるだけでなく、薬物の検証で用いる動物の数も減らすことができる。専門家に対する市民の信頼は史上最低のレベルにある中、ビッグデータの分野はこのように発展を続けているのだ。規制当局はすでに臨床試験においてコンピューターシミュレーションで得られた情報を利用することを許容する態勢ができています。欧州医薬品庁と米国食品医薬品局はコンピューターで得られた薬物動態データを受理したことがあるのだ。薬物動態データは、新薬を開発した製薬会社が規制当局に提出しなければならないデータセットの中で最も単純なもの1つだ。しかし、科学的予測と臨床的予測を行う際に用いられる抽象的な情報科学と数学的ノウハウを、医師と患者および規制当局が当然のように信頼するとは考えられない。ビッグデータの分野を詩や夢物語で終わらせないために、医師と研究者は実際の成果に向けて少しずつ前進して行かねばならないが、そのためには、次世代の科学者と一般市民に対し、「ビッグデータでできること」について芸術的な側面と科学的な側面を示し、その活用のための教育拡充を図っていく必要がある。

(翻訳：菊川要)

胚細胞腫瘍のゲノミクス：胚細胞腫瘍での化学療法抵抗性の進化

表紙は、生殖細胞に分化する過程でヘテロ接合性を失い、アポトーシスを起こしている悪性胚細胞。胚で発生し生殖系の細胞となる胚細胞から形成された腫瘍は、成体に生じる他の多くのがんよりも化学療法に対する感受性が高い傾向がある。今回 E. Van Allen と C. Sweeney らは、このような化学療法感受性の基盤と臨床で見られる化学療法抵抗性の推進因子を確かめる目的で、多様な臨床転帰（胚細胞腫瘍による死亡という非常にまれな症例を含む）が見られる患者に由来する胚細胞腫瘍について、臨床における全エクソームおよびトランスクリプトーム塩基配列解読を行った。原発性の胚細胞腫瘍では、染色体の RLOH (reciprocal loss of heterozygosity) と KRAS の変異が他より非常に多く、またアポトーシスに対するプライミング（膜透過性亢進）状態にあるミトコンドリアも増えていることが分かった。この研究は、胚細胞腫瘍における化学療法感受性、また化学療法抵抗性の進化に関する手掛かりを与えるものである。



Cover; 10.1038/nature20596

社会進化学：子育ての負担を分かち合う

生物リズムはあらゆる生物に認められるが、社会性の種では、こうしたリズムを集団内の他の個体と同調させる必要がある。今回 M. Bulla らは、共に子の世話に当たっている両親が互いの生物リズムをどのように同調させるのか、という問題に取り組んでいる。両親が互いのスケジュールを同調させて連続的な抱卵を成し遂げる渉禽類（シギ・チドリ類）32種について、91個体群の729の巣から得たデータを用いた研究から、環境条件が類似していても、また24時間という様な環境信号があるにもかかわらず、社会的同調によって、飼育下の鳥類での研究から推測されたよりもはるかに多様な行動リズムが生じ得ることが分かった。飢餓ではなく捕食のリスクが、生物リズムの多様性の重要な決定要因である可能性がある。

10.1038/nature20563

細胞生物学：ミトコンドリアの機能不全を修正する新たな方法

ミトコンドリアは分裂や融合を絶えず行っており、それによってリモデリングや内容物の交換が起こる。このような過程に欠陥があると病気が引き起こされることがあり、例えば、ミ

トコンドリアの融合に関わるタンパク質である mitofusin 2 の変異は、まだ治療法のない神経変性疾患であるシャルコー・マリー・トゥース病2A型 (CMT2A) を引き起こす。G. Dorn らは今回、mitofusin 機能の構造基盤を調べ、このタンパク質が、融合が制約されたコンホメーションあるいは融合を許容するコンホメーションのどちらかを採ることを見いだした。そして、この知見に基づいて、融合を制約されたコンホメーションにある mitofusin を不安定化して、融合が可能なコンホメーションを採るのを促進する細胞透過性ミニペプチドが設計された。注目すべきことに、CMT2A に関連した遺伝的異常を持つ培養繊維芽細胞や培養神経細胞へこのペプチドを導入すると、関連するミトコンドリア異常が解消されたのである。

10.1038/nature20156

細胞生物学：小胞体へ向かうもう1つの経路

細胞のタンパク質は、細胞内のさまざまな膜に輸送される際に、まず小胞体に向かい、そこで成熟の各段階を経る。小胞体へ向かうこのような輸送（ターゲティング）は、シグナル認識粒子（SRP）経路を経てタンパク質の翻訳と同時に終わるか、もしくは翻訳後に TRC40/GET 経路を介して行われる。しかし、多くのタンパク質はこれらの経路のどちらにも依存しておらず、タンパク質の小胞体への輸送にはまた別の様式が存在すると考えられている。今回 M. Schuldiner らは、酵母での系統的なスクリーニングを使い、3つのタンパク質が協働して広範囲にわたるさまざまな基質を小胞体を目標として輸送していること、またこの輸送は SRP および GET の両方の経路と並行して行われていることを突き止めた。SND (SRP-iNdependent targeting) と命名されたこの3つのタンパク質は、SRP 経路および GET 経路の両方が無くなった場合にもその機能を補償でき、バックアップのターゲティング系として機能することが分かった。これらのデータは小胞体へ向かうターゲティング装置がロバストであることを強調するものといえる。

10.1038/nature20169

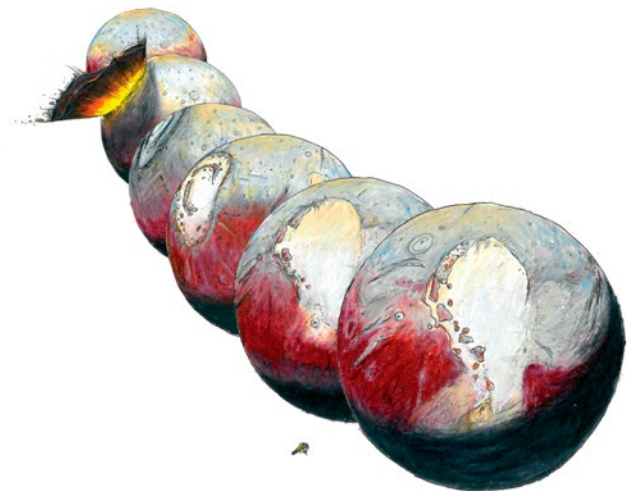
惑星科学：スプートニク平原が準惑星冥王星を再配向させた仕組み

スプートニク平原は、冥王星表面の大部分を占めるさしわたし約1000 kmの盆地である。今回 J. Keane らは、スプートニク平原の位置が、盆地内に揮発性物質の氷が堆積したこと、それにより生じたこの準惑星の再配向（真の極移動）の自然な結果であることを報告している。スプートニク平原に揮発性物質がゆっくり堆積するにつれて、カロンからの潮汐トルクの引っ張りによって、最終的に冥王星-カロンの潮汐

軸とこの盆地の位置がそろった可能性がある。スプートニク平原はおそらく、現在地の北西で形成され、輸送サイクルの結果として数百万年の時間スケールで、揮発性物質が堆積されていったと考えられる。

10.1038/nature20120

ILLUSTRATION BY JAMES TUTTLE KEANE



冥王星のスプートニク平原は、現在地の北西でおそらく彗星衝突の結果形成され、その後この盆地が揮発性物質の氷で満たされるにつれて、現在の位置へと再配向したと考えられる。

惑星科学：スプートニク平原の下に海が存在する可能性

スプートニク平原は冥王星の明瞭な深い氷の盆地であり、その現在の位置は、この準惑星の潮汐軸の経度に近い。太陽系にある他の大きな盆地との類推によって、これは衝突による地形であると考えられている。潮汐トルクと回転トルクに起因する再配向によって、盆地の現在の位置を説明することができるが、その地形は正の重力異常を示す必要があるにもかかわらず、現在は負の形状となっている。今回F. Nimmoらは、もしスプートニク平原が衝突の結果形成され、冥王星の地表下に海があれば、殻が薄化して海が隆起し、その後窒素が少量堆積することで、正の重力異常が自然に生じたのだらうと主張している。

10.1038/nature20148

惑星科学：スプートニク平原とカロンを結ぶ軸

D. Hamiltonらは今回、冥王星のスプートニク平原という盆地が、衝突の生成物ではなく氷冠である可能性を示唆するモデルデータを提示している。彼らのデータから、その地形は、冥王星最大の衛星であるカロンの形成後すぐに作られてそれ以来安定しており、その緯度は、約100万年の軌道歳差周期にわたって年間日射量が最少になる位置に対応していて、経度はカロンからの潮汐力によって決まっていることが示唆される。

10.1038/nature20586

2016年12月8日号 | Vol. 540 No. 7632

氷床が溶ける時：グリーンランド氷床の過去に関する互いに矛盾する見解は将来の海水準についての手掛かりを与える

表紙は、グリーンランド東部の大規模なフィヨルド系である Scoresby Sundの冰山と氷壁。もしグリーンランドの氷床が完全に溶けてしまったら、全球の海水準はおそらく数メートルという規模で急上昇するだろう。今号では、J. Schaeferら、およびP. Biermanらがそれぞれ、氷床の過去の挙動を調べ、それに基づいて温暖化した世界での氷床の脆弱性がどの程度のものになるのかを評価している。2つのグループは共に同じ宇宙線生成核種の解析を行っているが、得られた結論は一見したところでは矛盾している。News & Viewsのフォーラムでは、2人の地球化学者と1人の氷河学研究者が、これらの論文から浮かび上がるいろいろな問題について論じている。

Cover; 10.1038/nature20146; 10.1038/nature20147



宇宙論：静穏な状態にある星形成銀河

今回、赤方偏移 $z = 2$ より遠方にある銀河で初めて元素存在度を測定した結果が報告されている。この銀河は、 $z = 2.1$ の距離、つまり宇宙が30億歳であった時代のものであり、分析から、これまで見つかった銀河の中でマグネシウム濃度が最も高い大質量銀河で、そのマグネシウム濃度は、同程度の質量を持つ現在の銀河に見られる濃度の2倍であることが明らかになった。この銀河の元素存在度のパターンが、重力崩壊型超新星のみによる濃集および1億～5億年の星形成時間スケールと一致していることから、この銀河は宇宙で最も活発な星形成銀河の1つである。

10.1038/nature20570

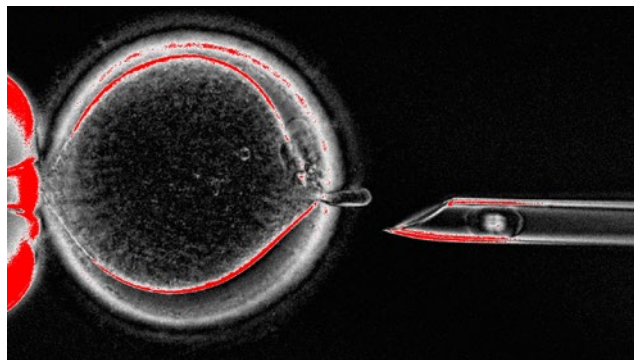
生物医学：新しいミトコンドリア置換技術

ミトコンドリア置換技術（MRT）を使用することにより、病理性変異を持つミトコンドリアが母から子へ伝えられるのを防止できる可能性がある。S. Mitalipovらは今回、一般的なミトコンドリアDNA（mtDNA）関連症候群家系の女性の卵母細胞を用い、患者の卵母細胞から健康なドナー卵母細胞に減数分裂紡錘体を移植することにより、MRTの結果を調べた。ドナーmtDNAは効率的に患者のmtDNAに取って代わり、ほとんどの胚に由来する胚性幹（ES）細胞で安定して維持されたが、ドナーmtDNAが失われるES細胞株もあった。解析か

ら、mtDNAの多型は、優先的な複製に関連している可能性があり、特定の母系ハプロタイプの増幅の原因になる可能性があることが示唆された。

10.1038/nature20592

CENTER FOR EMBRYONIC CELL AND GENE THERAPY OF OREGON HEALTH & SCIENCE UNIVERSITY



ヒトの卵母細胞から紡錘体を取り出しているところ。

神経科学：ガンマリズムの乱れとアルツハイマー病の病理

脳の神経回路における約20～50 Hzの振動であるガンマリズムの乱れは、さまざまな神経疾患の顕著な特徴であり、アルツハイマー病患者や特定のアルツハイマー病マウスモデルで観察されている。L. Tsaiらは今回、こうしたガンマ振動の乱れがアルツハイマー病の5XFADマウスモデルでも見られ、ガンマ振動はプラークの形成や認知機能の低下が開始するのに先立って減弱することを明らかにしている。注目すべきことに、APP/PS1などの複数のマウスモデルと野生型マウスで、ガンマ周波数（40 Hz）で振動するようにニューロンを訓練すると、アミロイドβペプチドのレベルを減少させることができた。

10.1038/nature20587

免疫学：S-2-ヒドロキシグルタル酸による幅広い免疫刺激

R. Johnsonらは今回、低酸素状態にあるCD8⁺T細胞が、T細胞受容体によって誘導される活性化に応じて、免疫関連代謝産物（immunometabolite）であるS-2-ヒドロキシグルタル酸（S-2HG）を産生することを明らかにしている。こうして生じたS-2HGは、ヒストンおよびDNAメチル化の座位特異的パターンに影響を与え、T細胞の増殖、生存やリコール応答を増強する。

10.1038/nature20165

分子生物学：m⁶Aは神経活動を調節する

メッセンジャーRNAで最もよく見られる修飾の1つは、N⁶-メチルアデノシン（m⁶A）である。今回J. RoignantらとM. Sollerらがそれぞれ行った研究は相補的であり、この修飾がショウジョウバエ（*Drosophila*）のニューロン機能と行動に影響する際の仕組みと思われるものを示している。この修飾

を触媒している複合体と、それを認識するタンパク質が明らかになり、この修飾は*Sex-lethal*などの転写産物の選択的スプライシングに影響を与えて、性決定の際に遺伝子の発現を変化させることが分かった。

10.1038/nature20568

微生物学：治療薬になる可能性が見えてきた抗菌物質ミクロシン

ミクロシンは比較的少数のペプチドからなる小型の分泌タンパク質で、一部の片利共生腸内細菌によって分泌される。ミクロシンは、*in vitro*では抗微生物活性を示すことが知られているが、*in vivo*での役割は不明であった。今回、腸管が炎症を起こすと、プロバイオティックな働き（ヒトに有益な影響をもたらす）をする大腸菌（*Escherichia coli*）の一種がミクロシンの発現によって、競合する腸内細菌科（Enterobacteriaceae）の細菌の増殖を抑制できるようになることが明らかにされた。マウスでは、ミクロシン産生細菌を治療目的で投与すると、病原性細菌の腸管定着が大幅に抑制された。この結果は、ミクロシンが種間および種内の競争を仲介すること、また腸内の病原体を阻害して腸内細菌科菌の爆発的増殖を抑制する狭域治療薬として有用と考えられることを示す最初の証拠である。

10.1038/nature20557

2016年12月15日号 | Vol. 540 No. 7633

リスクの高い賭け疾走する進化：タツノオトシゴの迅速に進化するゲノム

表紙は、インドネシアのスラウェシ島北部のレンベ海峡で撮影されたタツノオトシゴ。タツノオトシゴ類は、進化の豊かさを示す重要な例であり、ウマに似た体型や雄が持つ育児嚢など、いくつかの点で硬骨魚類の中では独自の存在となっている。今回、タツノオトシゴの1種であるタイガーテールシーホース（*Hippocampus comes*）のゲノム塩基配列が、国際共同研究チームによって報告されている。このゲノムはこれまでに調べられた魚類ゲノムの中で最も速い速度で進化したものであることが分かった。H. comesはタツノオトシゴの中でも最も広く売買されている種の1つで、乾燥品は漢方薬用に、生体は水族館用に取引されており、IUCNレッドリストでは現在「絶滅危惧II類（絶滅の危険が増大している種）」とされている。ゲノム塩基配列の解析から、その独自の形態への進化についての手掛かりが得られた。注目されるのは、後肢と腹鰭の発生に機能するマス



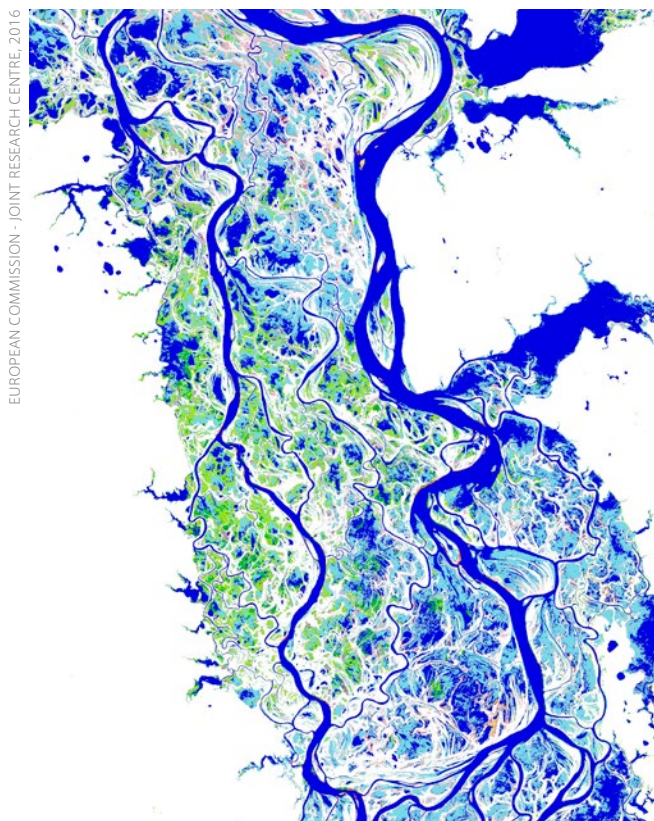
ター制御遺伝子 *tbx4* の欠失である。タツノオトシゴ類には腹鰭がなく、ゼブラフィッシュでも、*tbx4* をノックアウトした変異体は腹鰭を欠くことが今回確かめられた。

Cover; 10.1038/nature20595

水文学：地球の地表水の変化を示す地図

全球的な地表水分布の地図が作製されており、局所的な研究や地域的な研究では、その経時的な変化が追跡されている。しかし、全球的な地表水の経時的な変化について、方法論的に一貫して定量化した結果はこれまでのところ存在しない。今回 J. Pekel らは、300 万枚以上のランドサット衛星画像を分析し、32 年間にわたる地表水の月毎の変化を 30 m の分解能で定量化している。彼らは、主に中東と中央アジアにおいて地表水が約 9 万 km² 減少しているが、その面積の約 2 倍に相当する地表水が他の場所で作られていることを見だしている。過去数十年にわたる地表水の変化の大半は、干ばつ、貯水池の建設、取水によって生じていると思われる。

10.1038/nature20584



ロシア、西シベリアのオビ川水系における地表水の空間的・経時的パターンを捉えた地図。青色は永続的な地表水、水色は季節的な地表水、緑色は新たに出現した季節的な地表水、ピンク色は失われた季節的な地表水の場所を示す。

神経発生疾患：自閉症トランスクリプトームの大規模解析

今回、特発性の自閉症スペクトラム障害 (ASD) の患者 48 人と対照者 49 人の死後脳を対象に行われた、トランスクリプトーム規模の RNA 塩基配列解読の解析結果が報告されている。著者らは、ASD 患者の皮質試料では、霊長類特異的な非コード RNA (lncRNA) などの非コードトランスクリプトームや、活動依存性ニューロン遺伝子のスプライシングが変化していることを突き止めた。また、前頭皮質と側頭皮質の間に通常見られる転写の差異が、ASD 試料では減少していることが確認され、こうした差異の減少には転写因子 SOX5 が役割を担っている証拠が得られた。

10.1038/nature20612

がん：急性白血病における LSC17 スコアの評価

幹細胞の特徴が広く見られることが急性骨髄性白血病の予後に影響を及ぼすことがある。今回著者らは、17 個の遺伝子による白血病幹細胞 (LSC) のシグネチャースコア (LSC17 スコアと命名) を明らかにし、その検証を行っている。このスコアによって、患者の幹細胞遺伝子発現プログラムの特徴と、その臨床予後に与える影響を捉えることができる。今後のさらなる検討によって、このシグネチャーをリスク評価アルゴリズムに組み込んで、急性骨髄性白血病の患者サブセットの予後をよりはっきりと明らかにできるかどうか分かるだろう。

10.1038/nature20598

2016 年 12 月 22/29 日号 | Vol. 540 No. 7634

2016 年を振り返る：この 1 年、それを彩る 10 の物語

我々は 1 年の締めくくりとして、この 2016 年にそれぞれの分野で世界に重要な影響を及ぼした 10 人の科学者「Nature's 10」を、天文学から生殖生物学、さらには科学界における少数派の権利の擁護に至るさまざまな分野から選り出した。重力波の発見は科学界で今年最大のニュースといえるだろう。リストの 1 人目は、この観測計画の中心となってきたレーザー干渉計型重力波天文台 (LIGO) 科学コラボレーションのスポークスパーソンである Gabriela Gonzalez である。その他の 9 人は、トップクラスの棋士と対局して勝利を収め、世界を驚かしたコンピューター囲碁プログラム「アルファ碁」を作製した英国ディープマインド社の人工知能研究者 Demis Hassabis、グレートバリアリーフのサンゴ礁の壊滅的な白化に警鐘を鳴らした、オーストラリア研究会議サ



ンゴ礁研究センター所長 Terry Hughes、強力な温室効果ガスのハイドロフルオロカーボン（HFC）生産を停止させる国際協定の基盤を作り上げた大気化学者 Guus Velders、ジカウイルス感染と小頭症児との関連を確立した、ブラジルの疫学研究学者 Celina M Turchi、「科学知識への自由なアクセス」のために自分の運営するウェブサイト Sci-Hub で 6000 万を超える論文を公開し、無料で読めるようにして科学出版業界に挑戦したカザフスタンの大学院生 Alexandra Elbakyan、3 人からの DNA が存在することになるミトコンドリア置換技術を使って健康な男子の出生に成功し、批判と喝采の両方を浴びた不妊治療の専門家 John Zhang、自らも開発に関わった遺伝子ドライブ（CRISPR-Cas 法によって編集した遺伝子を正常な遺伝子よりも速く集団内に広げる手法）の危険性について警告を発した生物学者 Kevin Esvelt、太陽に最も近い恒星プロキシマ・ケンタウリを周回するほぼ地球サイズの惑星を発見した天文学者 Guillem Anglada-Escudé、それに LGBT などの性やジェンダーに関する少数派に属する物理学研究者が直面する困難や差別に関する意識を高めることを求めた物理学者 Elena Long である。

ウイルス学：メタトランスクリプトミクス解析で明らかになった多様性に満ちたウイルスの世界

Y. Zhang らは今回、200 種を超す無脊椎動物について RNA ウイルスの多様性カタログを作成し、報告している。著者らは、フジツボ、二枚貝、住血吸虫、イソギンチャク、サシチョウバエ、エビをはじめとする多様な動物種から関連ウイルスを採集することで、これまで知られていなかった RNA ウイルス 1445 種を突き止めた。今回発見されたウイルスによって、RNA ウイルスの系統発生に存在した複数の空白が埋まり、無脊椎動物の RNA ウイルスがいかに多様であるかが明らかになった。

10.1038/nature20167

微生物学：ダイエット後に体重が増える仕組み

減量のために食餌制限を行う人たちは、体重減少を長い間維持するのが無理だと悟り、反対に体重が過剰に増えるというサイクルに陥ってしまうことが多い。この現象を促進する機構は明らかにされていない。今回 E. Elinav らは、マウスで、食餌制限後の体重減少に成功した後も持続していて、肥満を促すような食餌を再度与えられると体重再増加および代謝異常の増悪をもたらす腸内マイクロバイオームのシグネチャーを明らかにしている。強化された体重再増加の表現型は、糞便移植によって食餌制限をしていないマウスに導入できることが分かった。研究チームはさらに、食餌制限後の体重再増

加の程度をマイクロバイオームに基づいて個別に予測することのできる機械学習アルゴリズムも開発している。

10.1038/nature20796

がん：転移の有力な機構

がんの転移の起源はいまだに解明されていない問題である。今回、C. Klein らと J. Aguirre-Ghiso らによるマウスモデルを用いた 2 報の関連した論文で、腫瘍発生の初期に腫瘍から播種された細胞が、この時点において離れた器官で転移に関与する可能性が示された。さらに、これらの論文によって手掛かりが示された播種の分子基盤は、転移を防ぐための標的として役立つ可能性がある。

10.1038/nature20785; 10.1038/nature20609

超分子化学：100 個以上の構成要素からなる自己集合錯体

自己集合を合理的に制御することは、依然として非常に困難な課題である。個々の構成要素の数が増えるにつれ、こうした制御はますます困難になり、不可能になることもあると考えられている。例えばこれまで、100 個を超える構成要素を自己集合させた分子を設計することはできなかった。今回、^{ふじただいし}藤田大士（東京大学）らは、構成要素数の多い自己集合を扱うのに適した設計原理を探索する中で、これまで分子レベルでは報告されたことのないトポロジーを持つ球状構造体を発見した。次に著者らは、この種の構造を記述する数学を用いて、96 個の湾曲有機配位子が 48 個のパラジウムイオンに配位したさらに大きな構造体を目標に定めて形成し、その特性を評価した。この構成要素数は、これまで自己集合分子構造体で観察された中で最大である。この構造体は、4 価のゴールドバーク多面体のトポロジーを持ち、正方形と三角形からなる凸型多面体であって、1937 年に M Goldberg によって報告されたオリジナルのゴールドバーク多面体をひとひねりしたものである。

10.1038/nature20771

植物生物学：化学物質の噴霧による作物の増収

今回、作物の収量を増加するための、遺伝子組換え作物に代わる新しい方法が報告されている。B. Davis らは、生育中の植物に対してトレハロース 6-リン酸（T6P）のシグナル伝達前駆体を噴霧してその効果を調べた。T6P 類似化合物の取り込みは太陽光によって引き起こされ、これが、シロイヌナズナ（*Arabidopsis thaliana*）内では T6P の放出を促し、パンコムギ（*Triticum aestivum*）では収量や乾燥耐性を向上させた。こうした化学的処理の有用性は、遺伝子組換え作物が幅広く受け入れられていない国々では特に重要となるだろう。

10.1038/nature20591

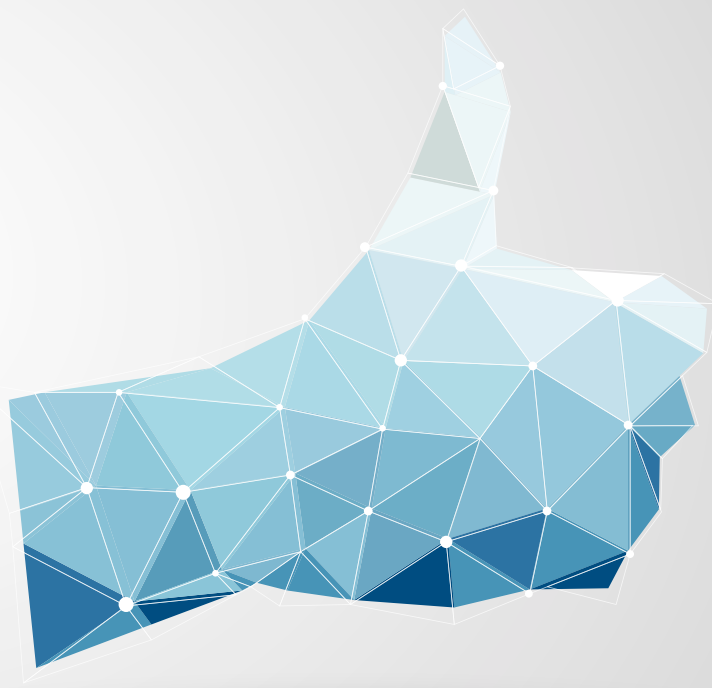
nature ダイジェスト

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

ノドジロシトドというホオジロ科の小鳥には、雌雄のそれぞれに、頭の線が黄褐色のものと白色のものがいて、つがいのほとんどは黄褐と白の組み合わせです。つまり、お互いが必ず「持ってない遺伝子」を持つ相手を選ぶため、4つの性（2つ目の性染色体）を持っていると考えられています。

この配偶システムの背景には「超遺伝子」があります。雌雄の性染色体ともう1つ、大規模な逆位によって相同組換えを起こせなくなった超遺伝子が存在し、これにより、外見と行動様式が異なることが明らかになりました。エリマキシギの雄でも、外見や行動の変化が超遺伝子と関係することが報告されています（2016年1月号『「超遺伝子」で決まるエリマキシギの恋のアプローチ法」参照 → nature.asia/nd160107）。ノドジロシトドの場合は、配偶相手が集団内の4分の1になってしまうため、「1組の性染色体」システムに比べて不利で、消滅してしまう可能性が高いと考えられていますが、まさに今、性染色体の進化過程を捉えることができるのです。

この鳥の配偶システムを手掛かりに性染色体進化の謎に挑んでいたElaina Tuttle氏は、大変残念なことに、2016年6月に亡くなってしまいましたが、その夫のRusty Gonser氏は、さらに研究を進めたいと記事中で述べています。 

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

宛先：naturedigest@natureasia.com

(「Nature ダイジェスト」ご意見係)

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

広告のお問い合わせ

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）

さらに
+1,000 円
で

Nature ダイジェスト・コンボなら

アプリでも
読み放題

アプリは通常価格 5,200 円（iOS/Android）

4,200 円もお得！

年間購読

9,210 円（税込）