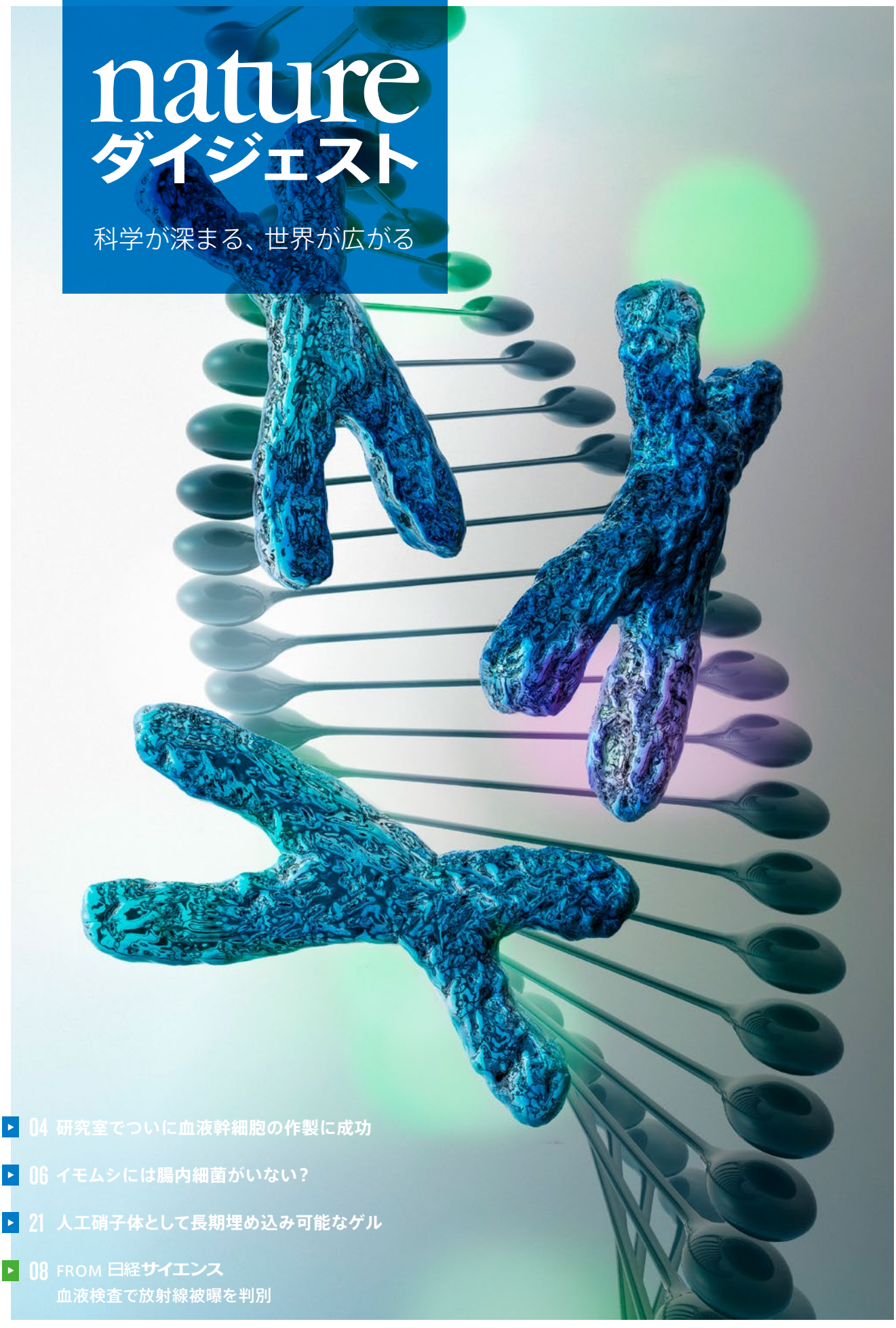
nature ダイジェスト

科学が深まる、世界が広がる

07
2017

DNAが絡まないためのループ



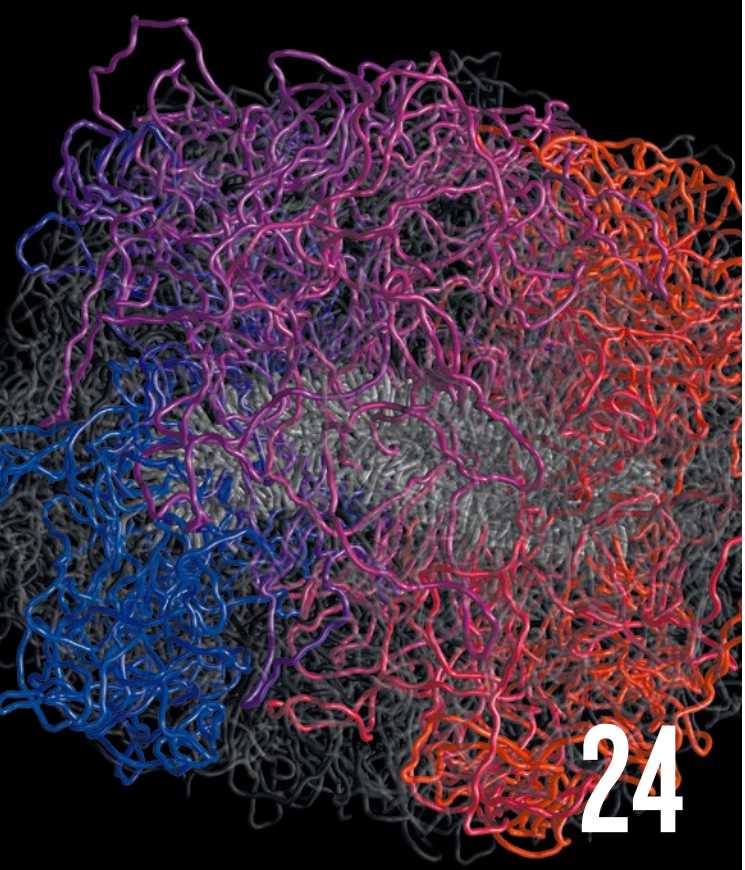
04 研究室でついに血液幹細胞の作製に成功

06 イモムシには腸内細菌がいない？

21 人工硝子体として長期埋め込み可能なゲル

08 FROM 日経サイエンス
血液検査で放射線被曝を判別

nature.com/naturedigest



M. IMAKAEV/G. FUDENBERG/N. NAUMOVA/J. DEKKER/L. MIRNY

nature ダイジェスト

#07

JULY 2017

nature.com/naturedigest

2017 年 7 月 1 日発行
© 2017 Nature Japan K.K. Part of Springer Nature.
掲載記事の無断転載を禁じます。

COVER IMAGE: VICTOR HABBICK VISIONS/SPL/GETTY

NEWS FEATURE

ループ形成の謎に挑む研究者たち

DNA はなぜ絡まずに収納されるのか。これはゲノム高次構造に関する最も悩ましい問題の 1 つだが、「ループ状ドメイン」の形成がその 1 つの答えとなりそうだ。ただし、ループ形成を推し進めているものの正体については見解が分かれている。

NEWS IN FOCUS

02 人類の北米への到達は通説より10万年も早かった？

米国カリフォルニア州の遺跡から出土したマストドンの折れた骨と割れた石の調査から、新世界に最初に到達したヒト族はホモ・サピエンスではなかった可能性が出てきた。

04 研究室でついに血液幹細胞の作製に成功

長い間試行錯誤が続いていた血液幹細胞の作製法を、2 つの研究チームがマウスとヒトで完成させた。

12 ミトコンドリア置換法で想定外の DNA 混合

置換療法で生まれた男児が母親由来のミトコンドリア DNA を一部持っていることが分かった。だが両親は、長期の経過観察を望んでいないという。

14 免疫チェックポイント阻害剤で一部患者のがん悪化

注目の集まるがん治療薬「免疫チェックポイント阻害剤」の投与により、がんが悪化する場合があることが報告された。研究者らはその理由を追究している。

16 カッシーニによる土星探査が最終章へ

ミッション終了が数カ月後に迫った NASA の土星探査機カッシーニが、土星とその環の間を初めて通過した。

18 靴紐が解けてしまう謎が解けた

靴紐の結び目はわずか 1、2 歩で急速に解けることが分かった。歩行中に靴紐にかかる衝撃と加速度は合計 7G という。

19 世界各地で「科学のためのデモ行進」

世界 600 以上の都市で「科学のためのデモ行進」が行われた。

NEWS & VIEWS

30 子育て行動の遺伝学的基盤

近縁だが雄の子育て行動が異なる 2 種のマウスの遺伝学的解析から、神経学的な機構の一端が明らかになった。

32 ガラスの 3D 印刷の仕方

一般的な 3D プリンターを使ってガラス構造物を作る方法が編み出された。

33 蚊が飛べる理由を解明

蚊は、他の動物の飛行では見つかっていなかった独自の空気力学メカニズムで飛んでいることが明らかになった。

35 1 つのタンパク質で
2 つの神経変性疾患を治療

アタキシン 2 の生成を抑制する分子によって、脊髄小脳失調症 2 型と筋萎縮性側索硬化症（ALS）の症状を改善できることがマウスモデルで示された。

NEWS SCAN

08 血液検査で放射線被曝を判別
サメの祖先に手掛かり

EDITORIAL

38 幹細胞治療を商業化するまでの道のり

HIGHLIGHTS

40 2017 年 5/4 ～ 5/25 号

LAURAAG/ISTOCK / GETTY IMAGES PLUS/GETTY

NEWS IN FOCUS

イモムシには腸内細菌がいない？

イモムシなど一部の昆虫の腸内には、共生細菌が見つからないという。「腸内細菌は全ての動物で不可欠」ではなさそうだ。

HUBERT RAGUET/CEMES/CNRS PHOTOTHÈQUE

NEWS IN FOCUS

世界初のナノカーレース開催！

ナノメートルサイズの自動車が金でできたサーキットを走るという、ユニークなレースが開催された。

ARKADY2013/ISTOCK/GETTY IMAGES PLUS/GETTY

JAPANESE AUTHOR

人工硝子体として長期埋め込み可能なゲル

人類の北米への到達は通説より10万年も早かった?

米国カリフォルニア州の遺跡から出土したマストドンの折れた骨と割れた石の調査から、新世界に最初に到達したヒト族はホモ・サピエンスではなかった可能性が出てきた。

古代人類が北米に定住した時期は通説より10万年以上も早く、今から約13万年前のことだったと提唱する大胆な論文が、このほど*Nature*に掲載され[1]、激しい議論が起きている。主張の根拠とされているのは、米国カリフォルニア州で発見されたマストドン(*Mammut americanum*;ゾウに似た絶滅哺乳類)の折れた骨と割れた石だ。研究チームは、これらを破壊したのは人類だと主張している。

彼らの主張が正しいなら、米大陸に人類が最初に定住した時期と方法、さらにはその人類の種についても、根底から考え直さなければならないことになる。ほとんどの科学者は、最初に北米に到達した人類はホモ・サピエンスであり、人類の北米到達からはまだ2万年も経過していないとする説を支持している。これに対して今回の研究は、ホモ・サピエンスより前に、ネアンデルタール人やデニソワ人などの別のヒト族がアジアから北米にやって来て、そこで栄えた可能性があるとしている。

サウサンプトン大学(英国)の旧石器時代考古学者のJohn McNabbは、「驚くべき発見です。もし本当ならこれまでの研究の土台を根底から覆すものであり、研究の流れを大きく変えることになります」と言う。「この論文には多くの反応があるでしょう。ただ、そのほとんどが否定的なものになると思います」。彼は今回の研究には参加していない。

今回の研究は、1992年にサンディエゴ(米国カリフォルニア州)郊外で行われていた道路補修の際に発見された古代の動物の骨の破片に基づいている。この化石を含む遺跡は当時、ここで行われていた道路補修工事の作業中に見つかった。この発見を受けて工事は中断され、サンディエゴ自然史博物館の古生物学者Tom Deméréが率いるチームが5カ月間の発掘調査を行ったのである。発掘チームは、マストドンの歯や牙や骨とともに、割れた大きな石や磨耗した大きな石を発見した。これらの出土品は、流水に運ばれてきて堆積した沈泥(砂より小さく粘土より粗い粒子)の中に埋もれていたが、Deméréは、この場所の水流で運ばれてくるには石が大き過ぎると感じた。

「どうしてこのような状態になったのか、説明を何通りか考えてみました。しかしどの説明でも、人類が関与したという考えに行きついてしまうのです」と彼は言う。1990年代にこの遺跡の年代を特定しようとしたとき、出土した象牙は約30万年前のものであるという結果が出た。Deméréはこの結果に懐疑的だった。彼の同僚が用いた手法は問題が多かったし、そんな時代に人類がカリフォルニアに住んでいたとは考えにくかったからだ。

通説に異議を唱える

米大陸への入植については、科学者たちは1つの合意に達している。過去10年間の考古学研究と、現代および古代のDNAの研究から、アジアから来た人類は、約2万年前にベーリング陸橋(氷河時代の海面低下により出現したアラスカとシベリアをつなぐ陸路)を渡ってアラスカに到達し、約1万5000~1万4000年前に南米大陸の南端に到達したというものだ[2]。

これに対し、人類が米大陸に到達した時期はもっと早かったと主張する考古学者たちが少数ながらいる。彼らは、石器のように見える石とヒトの手で破壊されたように見える動物の骨が出土

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

⬆米国カリフォルニア州で発見された「叩き石」は、古代人類が作った可能性があり、年代測定により約13万年前のものと特定された。

TOM DEMERÉ, SAN DIEGO NATURAL HISTORY MUSEUM

する遺跡に注目してきた。Deméréの論文の共著者であるアメリカ旧石器時代研究センター（Center for American Paleolithic Research；米国サウスダコタ州ホットスプリングス）の考古学者Kathleen Holenと夫のSteven Holenは、米国中西部のいくつかの遺跡は、古くは4万年前に米大陸に人類が住んでいた証拠だとする論文を発表している[3]。けれども多くの科学者は、こうした主張に懐疑的な目を向けていた。

サンディエゴのマストドンについて耳にしたHolen夫妻は、2008年にDeméréのもとを訪れ、箱に入った骨を実際に目にする。Kathleen Holenは、「非常に古い骨でしたが、私たちが見たことのある骨と同じパターンの折れ方をしていました」と話す。マストドンの骨は、大きい台石の上に乗せられ、叩き石を打ちつけて折られたようだった。Deméréらは、遺跡から出土した石は、マストドンの骨から骨髄を取り出すためか、繊細な骨角器を作るために使われたと主張する。また、骨に明らかな切断痕がないため、マストドンは肉を食べるために殺されたり解体されたりしたわけではないと思われる。

Deméréらは今回、改良された年代測定法を用いて、遺跡の年代を改めて決定しようと試みた。マストドンの骨には炭素を含有するコラーゲンタンパク質が残っていなかったため、放射性炭素年代測定法を用いることはできなかった。また、光ルミネセンス年代測定法は不正確すぎた。しかし、骨に含まれる放射性元素のウランとトリウムの相対濃度を測定する第3の手法により、この化石が13万年前のものであることが示された。Steven Holenは、「同僚の多くはこの結果を疑問に思うでしょう。そのことは覚悟しています。ヒト族が北米に到達した年代について、ほとんどの考古学者が考えていた数字よりはるかに古い数字が出たのですから。私自身、まさかと思いました」と言う。

サウサンプトン大学の考古科学者でウラン年代測定法の専門家であるAlistair Pikeは、Deméréらが用いた年代測定法は、地下水に含まれるウランの骨への染み込み方について単純化したモデルを用いており、明らかな問題点は見当たらないと言う。

ハーバード大学医学系大学院（米国）の集団遺伝学者で、古代のDNAの研究をしているPontus Skoglundは、化石から古代のDNAを抽出し、他のマストドンとの進化的関係を決定することができれば、この遺跡の年代を決定するのに役立つかもしれないと指摘する。彼は、「この発見が本当なら、人類が世界中に分散していった過程についての私たちの理解は大きく変わることになるでしょう」と言う。

眉をひそめる人々

一方、南メソジスト大学（米国テキサス州ダラス）の考古学者David Meltzerは、研究チームは、人類が石や骨を破壊したと主張する前に、これらが自然の力によって破壊された可能性をしっかり除外しなければならないと指摘する。「人類が新世界に到達した年代を一気に10万年以上もさかのぼらせようとするなら、もっと説得力のある考古学的証拠を提示する必要があります」とMeltzer。

McNabbは、破壊のパターンがより詳細に解析されることを期待している。アフリカでは、人類が動物を解体していたことが分かっているもっと古い時代の遺跡から、成形された石器が見つかっている。McNabbは、カリフォルニアの遺跡では、叩き石と台石以外に人類の存在を示すこうした痕跡が何も見つかっていないことについて「興味深い」と言う。

*Nature*に掲載されたDeméréらの論文の査読をしたエルサレム・ヘブライ大学（イスラエル）の考古学者Erella Hoversは、電子メールで最初に原稿を受け取ったときには眉をひそめたという。「『何だこれは。本気なのか？』という印象でしたね」。けれどもその後の改訂の際に、厳密な年代測定が行われ、現生のゾウの骨を大きな石で叩くとマストドンの骨と同様の損傷パターンができることも実証されたため、今では、ヒト族がカリフォルニアの遺跡を作ったと確信しているという。彼はこの研究に関するNews & Views記事も執筆した。

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

Hoversは、「驚くべき発見ですが、問題は山積みです。当時、この場所に何らかの人類がいたということ以外、何も分かっていないのですから」と話す。

最初のアメリカ人は誰？

マストドンの骨を石で割ったのが人類または古代の近縁種であるなら、複数の候補が考えられる。Demérêと共著者らは、現代の非アフリカ系人類の祖先がアフリカを出てからまだ10万年もたっていないが、アフリカを出た人類は、より早い時期に北米に到達していた可能性があると主張する。彼らはその根拠として、ホモ・サピエンスのものによく似た10万年前の人類の歯が中国で発見されていること（*Nature* ダイジェスト 2015年12月号「中国で出土した歯が示す、初期人類の旅」）と、南米先住民の一部が、より早い時期に米大陸に移住してきたと思われる人類の祖先の遺伝的痕跡を持っていることを挙げる。

大英自然史博物館（英国ロンドン）の古人類学者Chris Stringerは、最初に北米にやって来た人類は、少なくとも10万年前にはシベリア南部に住んでいたことが分かっているデニソワ人やネアンデルタール人ではないかと考えている。しかし、どちらの人類も、シベリアからアラスカへの北極海の過酷な船旅に耐えられたと考える証拠はない。「多くの研究者は、この1万5000年以内に米大陸にやって来た現生人類が米大陸の最初の入植者だと考えています。アメリカの他の遺跡から同様の証拠が出てこないかぎり、そのモデルを捨てて、もっと古い時代に人類が米大陸に到達していたと信じることはできません」とStringer。

Demérêは、「もちろん、さらなる証拠探しを始めるつもりです」と言う。彼は今、自分たちのチームが数年前に発掘したカリフォルニア州の別の遺跡に目をつけている。

Steven Holenは、他の科学者にもその調査に参加してもらいたいと願っている。「野外調査を行う際には、出土品を注意深く見る必要があります」と彼は言う。「最初から『あり得ない』と決めつけてはならないのです」。■

（翻訳：三枝小夜子）

Controversial study claims humans reached Americas 100,000 years earlier than thought

doi: 10.1038/nature.2017.21886
2017.4.26 (Published online)

Ewen Callaway

1. Holen, S. R. *et al. Nature* **544**, 479–483 (2017).
2. Skoglund, P. & Reich, D. *Curr. Opin. Genet. Dev.* **41**, 27–35 (2016).
3. Holen, S. R. *Quat. Int.* **142–143**, 30–43 (2006).

研究室でついに血液幹細胞の作製に成功

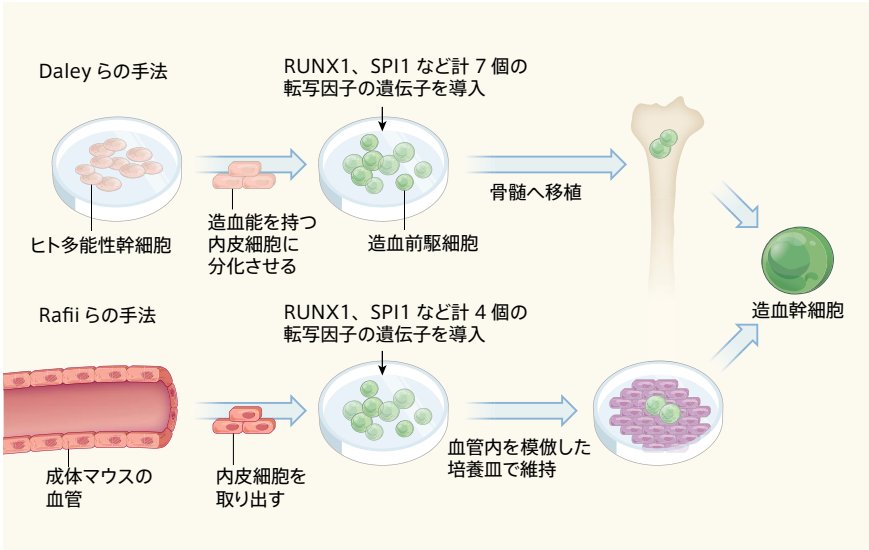
長い間試行錯誤が続いていた血液幹細胞の作製法を、2つの研究チームがマウスとヒトで完成させた。

20年にわたる研究により、成熟細胞を形質転換させて、自己複製や血液構成細胞の再生を行う始原血液細胞を作り出す方法を2つの研究チームがそれぞれ編み出し、*Nature* 5月25日号に報告した[1,2]。これらの研究は、白血病などの血液疾患の治療で骨髄移植が必要だが適合するドナーが見つからない患者に、希望をもたらすと考えられる。今回の知見が臨床に橋渡しされれば、患者は、研究室で培養された自身の健康な細胞を再び自己の体内に戻す治療を受けられるようになるだろう。

432ページに掲載された論文では、ボストン小児病院（米国マサチューセッツ州）の幹細胞生物学者George Daleyの率いる研究チームが、血液幹細胞のように機能するヒト細胞（天然の血液幹細胞と同一ではない）を作製したことを報告した[1]。439ページの論文では、コーネル大学ウェイル医学校（米国ニューヨーク）の幹細胞生物学者Shahin Rafiiの率いる研究チームが、マウスの成熟細胞を完全な血液幹細胞に転換させたことを報告した[2]。

マックマスター大学（カナダ・オンタリオ州ハミルトン）の幹細胞研究者Mick Bhatiaは、「血液幹細胞の作製法は、長年にわたる研究で一部解き明か

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



GUIBENTIF C. & GÖTTGENS B. *NATURE* **545**, 415–417 (2017).

されていましたが、完成していませんでした。全ての項目が確認されて、血液幹細胞が作製されたのは、今回が初めてです」と言う。彼はどちらの研究にも関わっていない。

Daleyの研究チームは、研究を始めるに当たり、材料として成人由来の皮膚細胞などを選択し、まず標準的な方法を用いて、これらの細胞を人工多能性幹（iPS）細胞に再プログラム化した。iPS細胞からはさまざまな種類の細胞を作り出すことができるが、現在まで、iPS細胞を血液を作り出す細胞に転換することができずにいた。

次の段階として、Daleyの研究チームは斬新な方法を採った。転写因子（遺伝子の発現を制御するタンパク質）の遺伝子7個をiPS細胞のゲノムに挿入し、次に、これらの改変ヒト細胞から造血幹細胞を発生させるために、マウスに注入したのである。注入された細胞は、12週後には、ヒトの血液に見られるさまざまな細胞を作り出すことのできる造血前駆細胞に形質転換していて、免疫細胞も作られていた。「この前駆細胞は、造血能を持つ天然の血液幹細胞に非常によく似ています」とDaleyは言う。

「Georgeが解明したヒト造血幹細胞の作製法には、非常に説得力があります。この方法の開発を皆が待ち望んでいました」と、Bhatiaは言う。

素晴らしい成果

対照的に、Rafiiの研究チームは、iPS細胞を作り出すという中間段階を経ずに、マウスから真の血液幹細胞を作製した。Rafiiらは、成熟マウスの血管内膜から血管内皮細胞を取り出すことから始め、次に、これらの細胞のゲノムに転写因子の遺伝子4個を挿入して、ヒトの血管内の環境を模倣した培養皿内で維持した。すると、これらの細胞は血液幹細胞に転換して、増殖した。

こうして得られた血液幹細胞を、放射線照射により血液細胞や免疫細胞のほとんどを死滅させたマウスに注入すると、マウスの造血系は再構築された。この幹細胞により免疫細胞を含む血液が再生したため、マウスは研究室で1年半以上生存し、寿命を全うした。

Rafiiは、「幹細胞を作製する場合、大事なのは最も効率的な方法を用いることです。というのは、細胞集団に遺伝子を導入できる確率は低く、導入できなかった細胞は排除する必要があるからです」と指摘する。また、一部の細胞は、研究室で改変が加えられた後に変異を獲得して、ヒトに移植されると腫瘍を形成し得るリスクがある。

しかしDaleyの方法は、転換効率を高めることができるだけでなく、腫瘍の増殖を促進する可能性や、他の異常が生じる可能性を低下させることができると、Daleyや他の研究者たちは確信している。「1つの可能性として、iPS細胞に、転写因子をコードする遺伝子を恒久的に挿入するのではなく、遺伝子発現を一過性に変化させる方法があります」と、スクリプス研究所（米国カリフォルニア州ラホヤ）の幹細胞研究者Jeanne Loringは言う。彼女は、「iPS細胞は、採取が簡単な皮膚などの組織から作製できますが、Rafiiの方法は、血管内皮細胞から始めています。この細胞は、採取や研究室での維持がiPS細胞よりも難しいのです」と指摘する。

iPS細胞から血液幹細胞が作製できないことに苛立っていた研究者たちは、今回の成果により士気が高まった。「『iPS細胞はiPS細胞でしかない』と言って関心を示さなくなった研究者が大勢います。私はこのような批判が間違っていることを願っていました。そして今回、間違っていたことが明らかになりました」とBhatiaは言う。■

（翻訳：三谷祐貴子）

Lab-grown blood stem cells produced at last
doi: 10.1038/nature.2017.22000
2017.5.17 (Published online)
Amy Maxmen

1. Sugimura, R. *et al. Nature* **545**, 432–438 (2017).
2. Lis, R. *et al. Nature* **545**, 439–445 (2017).

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

イモムシには腸内細菌がいない？

イモムシやナナフシなど一部の昆虫の腸内には、共生細菌がいないらしい。また、わずかだが脊椎動物でもこうした例が報告されており、「腸内細菌は全ての動物で不可欠な存在」という近年定着しつつある概念に疑問を投げ掛けている。

ヒトをはじめ多くの動物は、腸内細菌なくして健康な生活を送ることはできない。腸内に棲むこれらの微生物は、食物を分解するだけでなく、免疫や代謝の調節、病原体の排除など宿主に有益な多様な役割を果たしているのだ。ところが最新の研究によれば、イモムシなどの一部の昆虫は、腸内に微生物がいなくても特に問題なく生きていけるらしい。近年、腸内細菌の重要性が次々と報告されているが、その存在自体が普遍的ではない可能性が出てきた。

コロラド大学ボールダー校（米国）の進化生態学者Tobin Hammerは今回、米国およびコスタリカに生息する野生の植食性イモムシ16科124種について、rRNA遺伝子の塩基配列を解読して、腸内細菌の存在度と組成を調べた。rRNA塩基配列に基づく系統解析は、微生物の分類や同定で広く利用されている手法である。Hammerは比較のために、腸内細菌を有すると考えられる昆虫や鳥類、哺乳類の計24種についても同様の解析を行った。その結果、イモムシの腸内に存在する微生物は密度が著しく低く、その組成は個体間で大きく異なることが明らかになった。また、イモムシの糞に含まれるわずかな微生物は主に餌となる葉の微生物群集を反映しているとみられ、Hammerはプレプリントサーバーbio Rxivに投稿した論文で、イモムシには宿主と共進化してきた「常在」微生物と呼ぶべきものが欠如している、と結論付けている[1]。

最近、さまざまな動物や昆虫種で「腸内細菌が見いだされなかった」という研究報告が少数ながら増えつつあり、今回の論文はその最新のものといえる。だが、こうした論文は学術誌に掲載されにくいといい、Hammerはその理由を「おそらく、存在しないことを証明するのが難しいためでしょう」と説明する。

従来の通念では、ウシをはじめとする植食性動物は、植物細胞壁に含まれる繊維を分解するために腸内細菌を必要とする、とされている。今回Hammerが調べたイモムシは全て植食性であり、当然イモムシの腸内にも多様な微生物が存在すると考えられた。

「でも、忘れてはいけないのは、イモムシはウシの縮小版ではないということです」とHammerは言う。大型植食性動物の糞便には植物のDNAよりも微生物のDNAの方がはるかに多く含まれているが、イモムシはその反対で植物のDNAが圧倒的に多いという。Hammerが発見したごく少数の細菌は、イモムシが食べたものや環境に由来するとみられた。

Hammerはさらに、イモムシの腸内にいる微生物の中に、生存に役立っているものがあるかどうかも調べた。北米に広く分布するタバコスズメガ（*Manduca sexta*）72匹を対象に、孵化（ふか）したイモムシをいくつかのグループに分けて異なる量の抗生物質を与えながら成長させたところ、与えた抗生物質の量が多いほどイモムシの糞に含まれる微生物量は大きく減少したものの、イモムシの健康や成長、生存には特に影響は見られなかった。

多大な影響

ハーバード大学（米国マサチューセッツ州ケンブリッジ）でイモムシと細菌との関係を研究している生態学者Melissa Whitakerによれば、イモムシに腸内細菌が存在しないことは、これまでにも複数の研究で示されていたという。しかし、これらの研究は少数の種を対象に行われたもので、100種を超すイモムシを対象にしたHammerの今回の研究とは規模が違う。また、イモムシの体内に存在するわずかな微生物が宿主にとって有益なものかどうかを検証した実験データも、過去の研究には含まれていない。これらを総合すると、今回のHammerの研究の影響は極めて大きいだろうとWhitakerは推測する。

「イモムシは、植食性動物の中でも特に種数の多い動物群です」とWhitaker。ロンドン大学ユニバーシティカレッジ（英国）が行った、とあるプロジェクトの推計では、既知のイモムシは約18万種にも上るという。「イモムシが食物の

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

処理を腸内細菌に頼っていないとするなら、一体何に頼っているのでしょう。きっと全く別のものに違いありません。とても興味があります」とWhitakerは目を輝かせる。

今回Hammerが見いだしたような研究成果は、文献ではごく少数だが実際はもっと多い可能性がある、とWhitakerは言う。「選択バイアスがあるのだと思います」。研究者たちは否定的な結果を投稿したがらず、同様に学術誌もそうした結果の掲載には前向きでないと考えられるからだ。

それは珍しい話ではない。実際、Whitakerもイモムシの腸内細菌について調べ始めた頃、予想外の結果にデータか方法に問題があるに違いないと考えたという。しかし最終的には、見いだすべき腸内共生自体が存在しないという結論に行き着いた[2]。

タバコスズメガ（*Manduca sexta*）の幼虫。

LAURAAG/ISTOCK / GETTY IMAGES PLUS/GETTY

いくつもの例外

似たような経験をした科学者は他にもいる。カリフォルニア大学サンディエゴ校（米国）で微生物と宿主の共進化を研究している博士研究員Jon Sandersは、ペルーに生息するさまざまなアリについて調べていたときに、地表徘徊（はいかい）性の複数種に腸内細菌が全く存在しないようであることに気が付いた。彼は論文をしたためて学術誌に投稿したが、1年半にわたる査読の末に却下されたという。最終的にSandersはbioRxivにこの論文を投稿[3]。現在は*Integrative and Comparative Biology*で査読が行われている。

マックス・プランク化学生態学研究所（ドイツ・イエナ）に所属する昆虫学者のMatan Shelomiは、植食性昆虫であるナナフシの腸内細菌について長年研究してきた。彼は2013年に、ナナフシの腸内に微生物が存在しないことを報告しており[4]、翌年には、ナナフシがペクチン（植物の細胞壁に含まれる繊維の一種）を分解でき、その際に用いる酵素は、進化の過程で細菌から獲得したものとみられることを示している[5]。彼の他の研究成果も最終的には学術誌に掲載されたものの[6]、「査読過程ではかなりの議論と労力を要しました」とShelomiは振り返る。

イモムシやアリ、ナナフシといった昆虫だけでなく、脊椎動物にも腸内細菌が存在しないものがいる可能性がある。「聞いた話ですが、鳥類や魚類の研究でも腸内に微生物が見当たらないといったことがあるそうです」とHammerは言う。実際、彼が対照として解析した複数の脊椎動物種のうち、ヤギなど一部の種には確かに腸内細菌が存在していたが、植食性の鳥類であるコクガンや食虫性の哺乳類であるトビイロホオヒゲコウモリの糞便には腸内細菌は見つからなかった。

「微生物がいない腸」の存在を示す論文の掲載例は、まだまだ少ない。しかし、腸内細菌への関心はますます高まっており、今後は似たような知見がさらに出てくるだろうと、WhitakerやHammer、Shelomi、Sandersらは考えている。

「これまでの知見をもとに、私たちの学術分野ではまさに、『全ては腸内細菌に関連していて、全ての生物に腸内細菌が存在する』と主張しようとしています。でもこの説は、たった1つの例外で再考を余儀なくされるでしょう」とWhitakerは語る。■

（翻訳：小林盛方）

The curious case of the caterpillar's missing microbes
doi: 10.1038/nature.2017.21955
2017.5.18 (Published online)
Erin Ross

1. Hammer, T. *et al. Preprint at bioRxiv* http://dx.doi.org/10.1101/132522 (2017).
2. Whitaker, M. *et al. Front. Microbiol.* **7**, 1–13 (2016).
3. Sanders, J. G. *et al. Preprint at bioRxiv* http://dx.doi.org/10.1101/114512 (2017).
4. Shelomi, M. *et al. BMC Res. Notes* http://dx.doi.org/10.1186/1756-0500-6-368 (2013).
5. Shelomi, M. *et al. BMC Genomics.* **15**, 1–18 (2014).
6. Shelomi, M. *et al. Sci. Rep.* http://dx.doi.org/10.1038/srep26388 (2016).

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

血液検査で放射線被曝を判別

マイクロRNAがマーカーになる

2011年に福島第1原子力発電所で起きたような原子力事故の際、初動対応要員は大勢の放射線被ばく量を素早く測定し、緊急治療が必要な人を特定する必要がある。迅速で正確な検査法はあるのだが、高度な検査室と高価な装置、細心の注意を伴う作業が必要だと、ダナ・ファーバーがん研究所（米国マサチューセッツ州メドフォード）の放射線腫瘍医Dipanjan Chowdhuryは言う。また、そうした事故状況下では「抗放射線薬が大量に手に入るわけではない」という。「誰に優先的に投薬すべきかを、どのように決めればよいか？」

Chowdhuryらはこの問題に対処するため、専門家と設備が限られた現場で初動要員が使える簡単な検査法を開発している。3月に*Science Translational Medicine*に報告されたこの検査は、血液など体液中のマイクロRNA（miRNA）という分子の量を測定する。同研究チームは以前、放射線に被曝したマウスで増減するmiRNAをいくつか特定していた。

マウスに続きサルで確認

研究チームは今回、放射線被曝を示すこの特徴が人間の代理として最も適した実験動物であるサルにも表れることを突き止めた。被曝したマウスとマカクザルの両方で変動する7種類のmiRNAを特定した。サルに致死量とされる吸収線量5.8グレイ、6.5グレイ、7.2グレイの放射線を全身照射した（これは福島第1原発の作業員が浴びたのと同程度。全てのサルが“致死量”を受けたが、死亡したのはごく一部）。

3種類のmiRNA（miR-133b，miR-215，miR-375）はサルが被曝したことを100%の確度で示し、2種類（miR-30aとmiR-126）は被曝が致命的かどうかを予測できる。この特徴は被曝から24時間以内に表れ、一般的なPCR（ポリメラーゼ連鎖反応）法という技術で測定可能だ。「必要機材と複雑さからみて、miRNA検査は既存のどの検査よりもはるかに安価になるはずだ」とChowdhuryは言う。

ヒト以外の霊長類での今回の成果は心強いと、オークリッジ科学教育研究所（米国テネシー州）で放射線緊急支援センター・訓練施設の所長を務めるNicholas Dainiakは言う。だがこの検査が「二動原体染色体法（DCA）」という被曝量測定の標準手法（専門技術と装置の慎重な較正が必要）をしのぐものになるという見方には懐疑的だ。「新検査法が登場してDCAと比較すると、いつもDCAに及ばない」と言う。

Chowdhuryは迅速診断キットの製作に関心を持つ複数の企業と非公式に話をしている。「マウスで示した際には、多くの人に『マウスで成功しても霊長類でうまくいかない例をたくさん見てきた』と言われた」とChowdhuryは言う。「だが、これは霊長類でもうまくいっているようだ」。■

（翻訳協力：粟木瑞穂）

サメの祖先に手掛かり

4億年前の古代魚の化石にサメと硬骨魚の両方の特徴が見つかった

サメの進化について科学的なことはほとんど分かっていない。「軟骨が奇妙な組織である」のが一因だと、ニューヨークにあるアメリカ自然史博物館（ニューヨーク）「の古生物学者John Maiseyは言う。サメの骨格はほとんどがこの白い結合組織でできているが、軟骨はうまく化石化しないのだ。サメの祖先にはおそらく硬骨魚がいるだろうと数百年前から推測はされてきたが、確かめるすべがなかった。

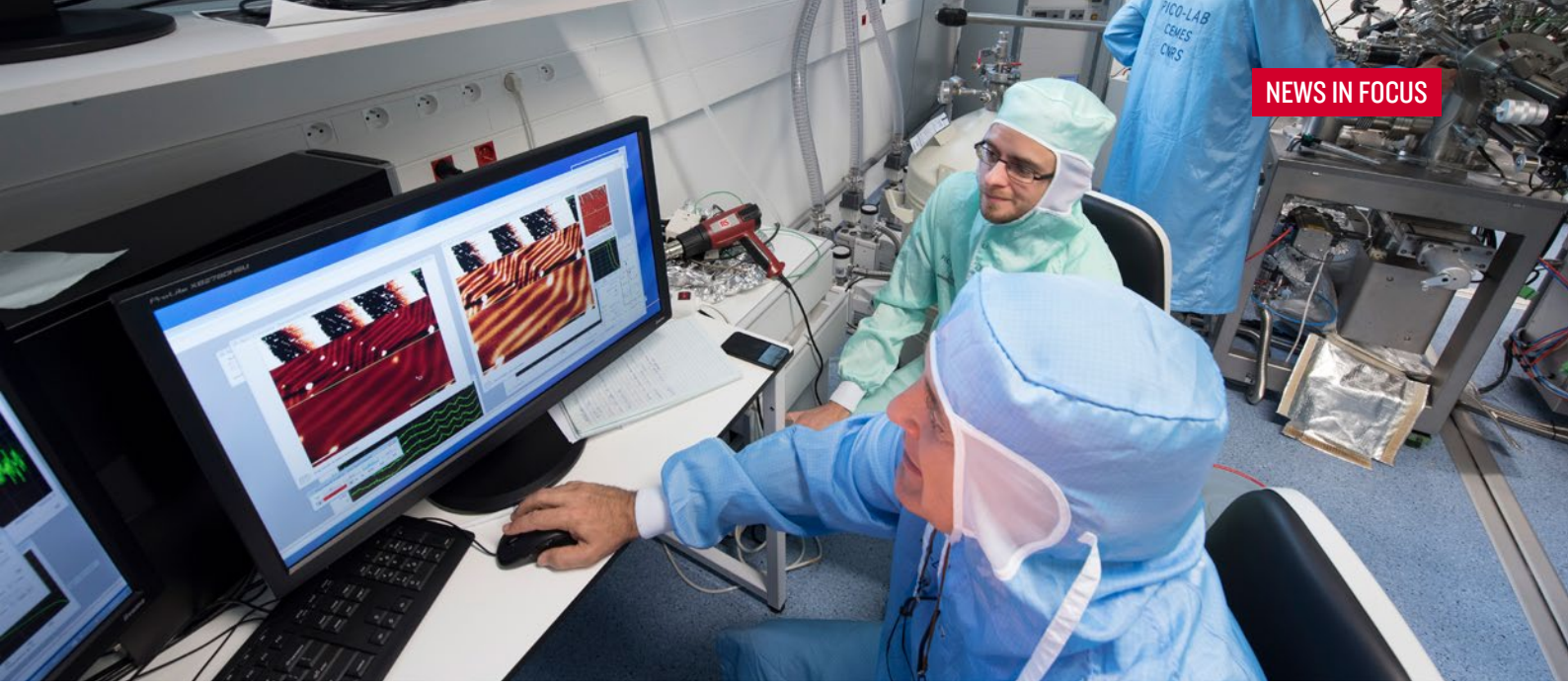
だが最近、Maiseyらがドリオドゥス・プロブレマティクス（*Doliodus problematicus*）という古代魚の唯一の化石をCTスキャナーで調べ、サメの起源に関する重要な手掛かりと思われるものを発見した。

「サメの骨格化石はごくまれだ」とMaiseyは言う。この4億年前のドリオドゥスの骨格は1990年代半ばにカナダ東部のニューブランズウィック州で発見されたが、Maiseyがこの標本にサメのような顎と歯を発見するにはCT技術の進歩を2014年まで待たなければならなかった。彼らは今年初め、ドリオドゥスが脊椎と腹びれも備えていて、よく研究されている棘魚（きょくぎょ）類というずっと古い絶滅硬骨魚と特徴が一致することを*American Museum Novitates*に報告した。つまり、ドリオドゥスは古代の硬骨魚と現代のサメの特徴を併せ持っている。

「これは重要な発見だ」とシカゴ大学（米国イリノイ州）の進化生物学者Michael Coatesは言う。棘魚類が「初期のサメの進化における空白部分を埋めるものである」との説を、この発見は裏付ける。Maiseyの発見のおかげで、全く新たな観点から棘魚類を見直す研究が始まるだろう。■

（翻訳協力：粟木瑞穂）

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



HUBERT RAGUET/CEMES/CNRS PHOTOTHÈQUE

世界初のナノカーレース開催！

ナノメートルサイズの自動車が金でできたサーキットを走るという、ユニークなレースが開催された。

2017年4月、金でできたレーストラックを走るユニークなカーレースが、南フランス・トゥールーズで開催された。このレースには3大陸から6つのチームが出場を決め、どのチームもこの日のために準備を進めてきた。といっても、豪華なスーパーカーのイベントではない。レーサーたちが走らせたのは「ナノカー」というナノサイズの分子の車で、レースが行われたのは、フランス国立科学研究センター 材料精密化・構造研究センター（CEMES-CNRS；トゥールーズ）にある実験用の走査型トンネル顕微鏡（STM）の中だ。各チームの目標は、真空に維持され絶対零度より数度高い温度に冷やされたレーストラック上で、100nm（人間の髪の毛の太さの約1000分の1）の距離を36時間以内（準備時間含む）に完走することだ。

今回のコンテストは「世界初のナノカーレース」と宣伝された。その目的は、人々にナノテクノロジーや分子マシンの面白さを知ってもらうことだと、CEMESの化学者で共催者のChristian Joachimは語る。ナノカーレースのアイデアは、ジャーナリストから取材を受けたJoachimが、その後、ナノテクノロジーの基礎に関する自分の研究よりも、ナノカーの方がはるかに世間の注目を集めると気付いたことから生まれた。そこで彼は、ポール・サバティエ大学（フランス・トゥールーズ）の化学者Gwénaël Rapenneとともにレースコンテストを企画したのだ。

このコンテストは、参加者にとっても魅力的だ。レースを通して、個々の分子が表面とどのように相互作用するのか理解を深めるのに役立つ科学的知見が得られる可能性があるからだ。そうした知見は、触媒の設計に役立つかもしれないし、長期的には、積み荷や情報を運ぶ分子スケールの技術を開発するという目標の達成を後押しするかもしれないと、参加者たちは話す。「これは多くの研究者が一緒に行う大きな実験なのです」とJoachimは言う。なお、*Nature Nanotechnology* はこのレースのスポンサーの1つだ。

燃料は電子

今回のレースに使用された分子はモーターを備えていないため、厳密には「ナノカー」という表現は正しくないかもしれない（未来のレースでは、モーター付きの分子が参戦しているかもしれないとJoachimは言う）。しかも、エントリーした分子の中には車軸や車輪が存在しないものもあり、自動車のように進むかどうか定かではなかった。このようにナノカーの形状は各チームさまざまだが、どのチームの操縦者もSTMの探針を使ってナノカーに電子を

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

注入することで進ませる。1度の注入につき、ナノカーは大体0.3nmずつ動く。従って、100nmは「とても長い距離なのです」と、グラーツ大学（オーストリア）の物理学者で米国・オーストリアチームの共同代表者でもあるLeonhard Grillは指摘する。

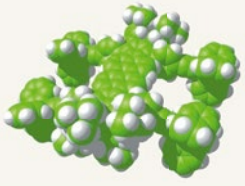
レースでは、STMの探針で分子を直接押すことは禁止されている。注入電子によってエネルギー状態を高め、振動や構造変化を起こさせて前進するように分子を設計したチームもあれば、電子からの静電反発力が主な駆動力になると考えたチームもあった。物質・材料研究機構 国際ナノアーキテクトニクス研究拠点（MANA-NIMS；茨城県つくば市）の有機化学者、中西和嘉（なかにしわか）は、2組の「フラップ」を持つナノカーを設計した。この分子は、STMの探針からエネルギーをもらうとチョウが羽ばたくようにフラップが動く仕組みだ（「分子カーレース」参照）。レース出場の理由の1つは、CEMESの最先端のSTMを使ってこの分子の振る舞いをより深く理解することだと彼女は言う。

オハイオ大学（米国アセンズ）の化学者Eric Massonは、自身のチームのナノカーの「車輪」（かぼちゃ形の原子団）が表面で回転するのか、それともただ滑るだけなのかを明らかにしたいと考えた。「分子と表面の相互作用の性質をより深く理解したいのです」とMassonは話す。

チームの仕事は、単にレースの経過を見守ることだけではない。各チームは、電子を注入するごとに3分かけてSTMでレーストラックを走査し、さらには、1時間ごとに短いアニメーションを作成して直ちにインターネット上に掲示することになっているのだ。そうすることで、誰もが「ほぼライブ」でストリーミング配信されたレースを閲覧できるとJoachimは言う。

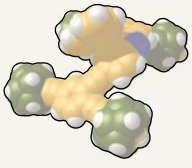
分子カーレース

レースは金のトラック上で行われ、6台の「ナノカー」がトップを目指して戦った。



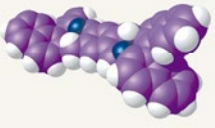
THE GREEN BUGGY
表面との相互作用を最小限にするためにシャーシにカーブがつけられている。

SWISS NANO DRAGSTER
レース中に分子がバラバラに壊れないよう、シンプルな構造になっている。

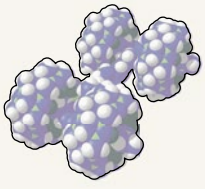


DIPOLAR RACER*
車輪、車軸、シャーシを備えている。

WINDMILL
4枚の羽根を持つため、4方向に舵取りが可能。



NIMS—MANA CAR
チョウが羽ばたくようにフラップが動く。



OHIO BOBCAT NANO-WAGON*
かぼちゃ形の車輪が表面上で回転する（または滑る）。

*試作モデル：レース前まで最終デザインが明かされなかった

ADAPTED FROM WWW.NANOCAR-RACE.CNRS.FR

ナノスケールのレース

化学者たちは過去に、分子ローターや分子スイッチだけでなく、車輪と車軸の付いた小さなナノカーなども作製している。そして、2016年にナノマシンのクリエーターたちにノーベル化学賞が贈られたことをきっかけに、この分野に新たな関心が寄せられることとなった（*Nature* ダイジェスト2015年12月号「分子マシンの時代がやってきた」、2016年12月号「ノーベル化学賞はナノマシンに」参照）。ただし、ノーベル賞受賞者たちが主として扱ってきたのは、溶液中の多数の分子である。それに対し、このレースの参加者たちは、単一分子と固体表面との相互作用に注目していると、Joachimは説明する。

「ナノスケールの車は、その形をした実際の自動車とはまるで異なる動きをしますから、適した使い方を見つけるのが難しいのです。ナノスケールでは、静電力が支配的になり、不規則な熱振動によって絶えず分子が揺さぶられます。結局、ナノカーは予想外で予測不可能な動きをするのだと思います」と、Grillは話す。またJoachimは、「参加者は、コンテスト中、分子が行方不明になったり、立ち往生したり、多くの障害に直面することでしょう。最も難しいのはレーストラックの2つのカーブをうまく曲がることかもしれません。100nmの距離を走りきるまでに、何回か再スタートが必要になるでしょう」と語っている。

そして、4月28日現地時間午前11時、戦いの火ぶたが切られた。■

（翻訳：藤野正美）

Drivers gear up for world's first nanocar race
Vol. 544 (278) | 2017.4.20
Davide Castelvecchi

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

ナノカーレースに参戦して

Japan チーム　チームリーダー　中西和嘉
物質・材料研究機構 国際ナノアーキテクトニクス研究拠点（MANA-NIMS）

2017年4月28日～29日、フランス・トゥールーズのCEMES-CNRS研究所で、ナノサイズの車によるレースが世界で初めて開催されました。このレースでは、分子でできた車「ナノカー」を、金表面に自然にできるジグザグの溝にそって走らせます。100nmの距離をいちばん早く走ったチーム、あるいは制限走行時間29時間でいちばん長い距離を走ったチームが優勝です。ナノカーをSTMの探針で押すのは禁止されているので、ナノカー分子を電気パルスによって励起し、振動させて動かすなどの、より難度の高い操作が求められます。

レースには6カ国から6チームが参戦しました。日本を含む4チームがCNRSの4探針STMを使い、その他の2チームは外部のSTMをインターネットを介して遠隔操作することで、全チームが1部屋に集まって同時にレースを戦いました。なお、CNRSの装置を使用するチームは、各制御PCにて4本の探針のうちの1本を操作し、同一の金板上の別々の箇所に配備された各チームのナノカーをそれぞれ動かしました。

いちばん早く、そして、ゴール後もいちばん長く走り続けたのは、ナノカーの生みの親James Tour・ライス大学教授のいるアメリカ・オーストリアチームでした。実はこのチーム、速すぎて金表面では観測できず、動きが抑えられる銀表面を150nm走るという特別ルールで参戦していました。それでも圧倒的な速さでゴールし、ゴール後も走行を続け29時間の走行距離は約1μmに達しました。本来のレーストラックである金表面での優勝者は、シンプルな構造で着実にレースを進めたスイスチームで、6時間でゴール。2位は、大きな車体で車輪がいくつか脱輪しながらも43nmを走ったアメリカチーム、3位は、金上に分子を配置する条件が悪く、本来の四分子集合体でなく、三分子集合体で戦いましたが、11nmを何とか走ったドイツチームです。

フランスチームは美しい4輪の車の形が見えたものの、スピンして動かず途中棄権しました。日本チームの車はしなやかに形を変えるのが特徴で、折りたたまれた状態にある分子を平たく引き延ばして動かします。レース開始直後に1nm進みましたが、制御PCのトラブルと、それによるナノカーやレースコースなどの破壊に2度見舞われてしまいました。他チームへの悪影響を回避するため、残念ながら途中棄権となりましたが、あきらめずに復旧作業を続けたことに対し、日本チームに「フェアプレイ賞」が贈られました。

複数の分子カーを同一の装置で同時に動かすことの難しさに由来する困難も多くありましたが、各チームがユニークな車を持ち寄り、その構造独自の形や動きを見ることにチャレンジできたことは非常に有意義でした。

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

ミトコンドリア置換法で想定外のDNA混合

置換療法で生まれた男児が母親由来のミトコンドリアDNAを一部持っていることが分かった。だが両親は、長期の経過観察を望んでいないという。

2016年秋に、ミトコンドリア置換法を使って両親と女性ドナーの計3人に由来するDNAを併せ持つ男の子が生まれたことを、ニューホープ不妊治療センター（米国ニューヨーク）が明らかにした。この手法については議論が多く、実際にヒトで行われたことを受けて科学者らはすぐに警告を発した。一部の研究者は倫理的な理由から抗議し、また一部の研究者は、クリニックの創設者でCEOの医師John Zhangが述べた科学的主張に疑問を投げ掛けた。

その後数カ月にわたって議論や推測が繰り広げられたが、ようやくZhangのチームが2017年4月3日に*Reproductive Biomedicine Online*で論文[1]を発表し、その男児の受胎の経緯について詳細な情報を提供した。しかし、男児の長期的な健康やこの実験的治療の科学的な価値については今も疑問視する声が多い。

ミトコンドリアはエネルギーを産生する細胞小器官で、独自のDNAを持っており、母から子へと受け継がれる。ミトコンドリアDNAの異常によって代謝疾患が起こるが、それが子に受け継がれないようにする1つの方法では「3人の親を持つ子ども」が生まれる。つまり、母親となる女性の異常ミトコンドリアを、健康だが血縁関係のないドナー、つまり「第3の親」のミトコンドリアと置き換えるのである。

ミトコンドリア置換法で生まれた男児を抱くJohn Zhang。自身のクリニックにて。

今回の場合、Zhangらはまず、健康なドナーの卵（らん）から核を除去し、健康なミトコンドリアはそのまま残した中に、ミトコンドリアDNAにリー症候群の原因変異がある母親の卵細胞から取り出した核を移植した（リー症候群は希少な神経疾患で、いわゆるミトコンドリア病の一種である）。Zhangらは次に、この改変した卵を父親の精子で受精させてから、母親の子宮に着床させた。そして、2016年4月にこの男児が生まれたわけである。

Zhangらの論文では、ミトコンドリアを置換するために使った手法などの操作手順が、新たに詳しく報告されている。この研究から、母親由来の変異ミトコンドリアDNAが一部、何らかの事情でドナー卵内に持ち込まれたことも明らかになった。これらの変異DNAが子どもの健康に長期的な影響を及ぼすことも考えられる。

研究者の中には、今回の論文による新しい情報を歓迎する者もいる。「確実なのは、これが画期的な研究だということです」と、ニューヨーク幹細胞財団（NYSCF）の幹細胞科学者Dietrich Egliは話す。

しかし、男児の健康が母親由来の微量のミトコンドリアDNAによって影響を受けるかどうかは、誰にも分からない。これらのDNAが男児のミトコンドリアの一部に働いて不適切に機能させる可能性もあるのだ（*Nature* ダイジェスト 2016年8月号「ミトコンドリア置換に治療効果がない可能性も？」）。変異ミトコンドリアの含有率は、組織によって違うようである。Zhangらの論文によれば、男児の尿中にある細胞のミトコンドリアDNAのうち、母親由来のDNAはわずか2%だが、切り取られた包皮の細胞では9%だった。

2人の女性に由来する遺伝物質を持つ子どもで、異常ミトコンドリアの量がどれくらいだと目立った症状が現れるのかは、今のところ分かっていない。しかし、マウスでの研究から、由来の異なるミトコンドリアが混在すると神経疾患や代謝疾患が起こり得ることが明らかになっている[2]。

マウスでのこうした実験結果を、ヒ

NEW HOPE FERTILITY CLINIC

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

ミトコンドリアは細胞のエネルギー産生を担う重要な細胞小器官である。

CNRI/SPL/GETTY

トの子のミトコンドリア置換の結果とどのように比較できるのかも、現状では明らかでない。「ヒトで分かることは、何であろうと全く新しいことなのです」とEgliは話す。

助言と同意

前述のような疑問の答えを、Zhangのクリニックで生まれた男児から得ることはできそうにない。今回の研究で男児の両親は、治療に必要でない限り、子どものミトコンドリア検査を今後も行うことを望んでいないからだ。また、同クリニックがこの家族に対して長期経過観察に同意してくれるよう働きかけたかどうかも明らかでない。この問題に関して、*Nature*はZhangとニューホープ不妊治療センターに問い合わせてコメントを求めたが、回答は得られなかった。

この男児の成長を追うことができなければ、今回の実験的治療の価値は限定されてしまうだろうとEgliは言う。「この置換手法を治療法として使おうと急ぐあまり、両親に『これは治療です』と話したように思えます。こうした手法の結果がどんなものか、ほとんどまだ分かっていない時点でですよ」。

ヒトを対象とする研究の指針は一般に、研究への参加を途中でやめられることを要件としている。実際に被験者が途中で参加をやめてしまった場合、その治療法が安全かどうかを判断するのが難しくなる可能性があると、ウィスコンシン大学マディソン校（米国）の生命倫理学者Alta Charoは話す。彼女によれば、今回の場合、長期経過観察がどのようにして子どもにも科学にも利益をもたらすかを正しく理解するための十分な情報が、両親に提供されたのかどうかは不明だという。

この研究論文と同じ号に掲載された3ページにわたる論説[3]によれば、Zhangらはこの両親に、彼らの卵が実験的手法で処理されることを認める同意書に署名してくれるよう依頼したと述べている。しかし、その同意書は実験手順を表面的になぞって記述してあるだけで、この手法を使って子どもを作ることの潜在的リスクを両親に伝えてはいなかった。

男児自身から同意を得ることは当然無理であり、「医師や両親が、生まれてくる子どもの最大利益を守るために果たすべき責務はさらに大きかったのです」と、マイアミ大学（米国フロリダ州）の法学者Rosario Isasiは話す。Zhangは論文内で、両親は「ミトコンドリア置換法を使った治療についての慎重な助言」を受けたと述べている。

2017年3月末、Zhangは*Nature*に、彼のチームがこの置換法の試験を継続し、妊娠出産を希望する42～47歳の女性たちの卵を使って試験する予定だと話した。Zhangらは、若いドナーの細胞に由来するミトコンドリアが、高齢女性の卵の受精能力や正常に発生する能力を高められるかどうかをぜひ探りたいと考えている。■

（翻訳：船田晶子）

Baby's DNA mix revealed
Vol. 544 (17–18) | 2017.4.6
Sara Reardon

1. Zhang, J. *et al. Reprod. Biomed. Online* **34**, 361–368 (2017).
2. Wallace, D. C. *et al. Cold Spring Harb. Perspect. Biol.*. **5**, a021220 (2013).
3. Alikani, M., Fauser, B. C. J., Garcia-Valesco, J. A., Simpson, J. L. & Johnson, M. H. *Reprod. Biomed. Online* **34**, 333–368 (2017).

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

免疫療法は、治療が困難な一部のがん患者に希望をもたらしたが、がんが悪化する場合もあることが報告された。

KENNETH K. LAM/BALTIMORE SUN/GETTY

免疫チェックポイント阻害剤で一部患者のがん悪化

免疫チェックポイント阻害剤と呼ばれるがん治療薬で、がんが悪化する場合があることが報告された。研究者らはその理由を追究している。

免疫チェックポイント阻害剤は免疫系の働きを解き放つ強力な薬剤で、一部の進行がんの患者のがんを消滅させると期待されている。しかし、最近の2つの研究から[1,2]、PD-1阻害剤と呼ばれるこの種の治療薬の使用により、一部の患者で逆の結果、つまりがんの広がりが加速される可能性が示唆された。現在、研究者らはその理由を明らかにしようとしている。

この2つの研究は非常に小規模であるため、医師の治療のやり方に変化をもたらすことはない。しかし、腫瘍を抑制するはずの治療薬が腫瘍を促進してしまう仕組みを調べるための、より大規模な臨床試験を求める声が高まっている。

「このようなわずかな症例数では、やや不安を覚えて立ち止まるばかりです。外部の研究者が解析に利用できる腫瘍画像を得るための、より大規模な研究が必要です」と、国立がん研究所（米国メリーランド州ベセスダ）のがん研究者Elad Sharonは指摘する。また彼は、がん研究者らが自分の専門を超えて協力するところも見たいと思っている。「私たちがなすべきことは、おそらく、免疫系を調べる他の医学分野ともっと交流することです」とSharonは言う。

免疫療法は、過去5年間にわたってがん治療に大変革をもたらしてきた。免疫療法の一部には重篤な副作用が伴うものもあるが、PD-1阻害剤の「望まない効果」は比較的軽度である。

「そのため、医師の一部は、PD-1阻害剤が患者のがん種に有効であることが確定していなくても、他の全ての治療を試したがん患者にはこの免疫療法を行っていました」と、カリフォルニア大学サンディエゴ校（米国）のがん研究者で医師のRazelle Kurzrockは言う。

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

「薬剤に反応する可能性がわずかであったとしても、反応自体がとても良い場合があります。私たちは『さあ、治療を試してみましょう』と言ってこの治療薬を使ってきました」とKurzrock。

しかしある日、同僚と情報交換をした彼女は、それぞれの担当患者の中にPD-1阻害剤での治療過程で腫瘍が異常なほど急速に増殖した人がいることに気付いた。数日後、彼女の同僚がやって来て、この2人の患者の腫瘍に同じ「希少な遺伝的変化」が見られることを報告した。がんを駆動する遺伝子*MDM2*あるいは*MDM4*に余分なコピーが存在していたのである。

Kurzrockは、免疫療法による治療後に腫瘍が急速に進行した患者について情報を集め始めた。彼女は、いくつかの病院から症例を集めた後でさえ、その結果を公表することに躊躇(ちゅうちょ)した。「私たちは、『この結果を掲載してくれる学術誌はあるのだろうか？　彼らは信じないかもしれない』と思いました」と、Kurzrockは言う。

ジスターブルシイ研究所（フランス・ビルジュイフ）の腫瘍学者Charles Fertéは、偶然、同じ問題に出くわした。彼は、数人の医師がPD-1を用いた治療への奇妙な反応を報告したミーティングを思い起こす。「何人かの友人や同僚が、『PD-1阻害剤で肺がん患者を治療すると、2週間で手出しできないほどに腫瘍が激増した』。

そこでFertéらは、自身の患者の腫瘍増殖について体系的な調査を始めると決めた。彼らは2016年11月に、抗PD-1治療を受けた131人のうち、9%に腫瘍増殖の加速を伴う「超プログレッシブな」疾患が見られたという結果を発表した[1]。この現象は65歳以上の人で、より広く見られると考えられた。

遺伝的関連

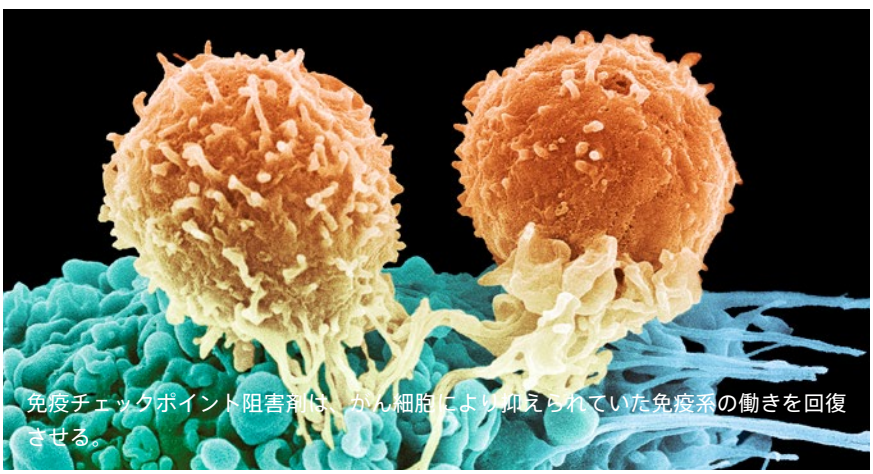
Kurzrockらは、PD-1阻害剤や他の免疫チェックポイント阻害剤による治療を受けた155人についてのデータを、2017年3月28日に発表した[2]。このうちの6人に*MDM2*あるいは*MDM4*の余分なコピーが見られ、10人にがんに関連する*EGFR*と呼ばれる遺伝子の変異が見られた。年齢と急速な悪化との間には相関が全く見られなかったが、余分な*MDM2*あるいは*MDM4*の遺伝子を持つ人のうちの4人および*EGFR*の変異を持つ人のうちの2人では、腫瘍のより急速な増殖が見られることに気付いた。

どちらの研究チームも、免疫療法によってがん患者の腫瘍が増悪する仕組みの解明に現在も取り組んでいる。Kurzrockは、PD-1阻害剤によって「増殖因子」と呼ばれるある腫瘍を刺激するタンパク質が放出されているのかもしれないと推測している。またSharonは、PD-1タンパク質が感染症に及ぼす影響に関する研究から手掛かりが得られないかと考えている。初期の研究から、PD-1タンパク質を阻害すると、一部のウイルスに対する免疫応答が刺激されることがあるが、結核を引き起こす結核菌への応答は抑制されることが分かっている。

今のところ、この急速な腫瘍の増殖が「免疫療法によってもたらされている」と確実に言うことができるほど十分な証拠はまだ存在しない、とSharonは言う。また彼は、Fertéの研究チームが腫瘍の増殖の研究に用いた測定方法はまだ、臨床試験での使用を前提に広く検討されていないと付け加える。「このような状況が他の免疫チェックポイント阻害剤でも同様に起こっているのなら、果たして、予期していなかっただけなのでしょうか？」と、彼は言う。

Fertéは、免疫療法についてのこれらの証拠が、現在の治療法を大きく変えることを正当化するほど強力なものとは考えていない。「私は高齢の患者には、それでもPD-1阻害剤を処方すると思います。しかし、特別に注意を払うつもりです」と彼は言う。■

（翻訳：三谷祐貴子）



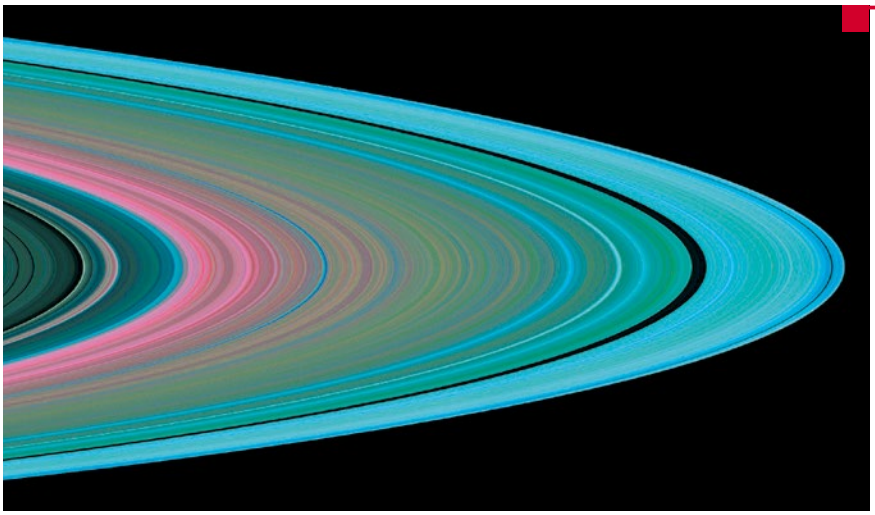
STEVE GSCHMEISSNER/SPL/GETTY

免疫チェックポイント阻害剤は、がん細胞により抑えられていた免疫系の働きを回復させる。

Cancer drugs may speed tumours in some people
Vol. 544 (13–14) | 2017.4.6
Heidi Ledford

1. Champiat, S. *et al. Clin. Cancer Res.* http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-1741 (2016).
2. Kato, S. *et al. Clin. Cancer Res.* http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-3133 (2017).

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



NASA/JPL-CALTECH/SPACE SCIENCE INSTITUTE

土星の環が形成された時期とその起源については、惑星科学者の間で論争がある。

カッシーニによる土星探査が最終章へ

NASAの土星探査機が、土星とその環の間を初めて通過した。

13年間にわたり土星とその衛星を探査してきたNASAの探査機カッシーニが、数カ月後に迫ったミッション終了を前に、最後の活発な科学探査を開始した。

カッシーニは2017年4月22日に土星の最大の衛星タイタンのすぐ近くをかすめるように飛行して軌道を変えた。最後のタイタン・フライバイ（接近通過）である。そして同26日には、土星とその環の間を通り抜けた。幅2400kmのこの隙間は、人類がこれまで土星に送り込んできた探査機が一度も入ったことのない、未知の領域だ。カッシーニは、この狭い隙間を22回通り抜けた後、9月15日に土星の大気に突入して一生を終える。

カッシーニは20年も前に打ち上げられた古い探査機だが、前例のないこの旅により、新鮮な発見をもたらしてくれるだろう。ジェット推進研究所（JPL；米国カリフォルニア州パサデナ）のカッシーニのプロジェクト科学者Linda Spilkerは、「これはもう、全く新しいミッションと言ってよいものです」と説明する。「今後の研究の基礎となる科学的測定を新たに行うのです」。

予定されている観測としては、土星の環の粒子や上層大気を初めて直接調査することや、土星の磁場や重力場を最高の精度で測定して、土星の自転速度や環が形成された時期などの長年の疑問に答えを出すことの他、内側の環を詳細に観察することなどがある。

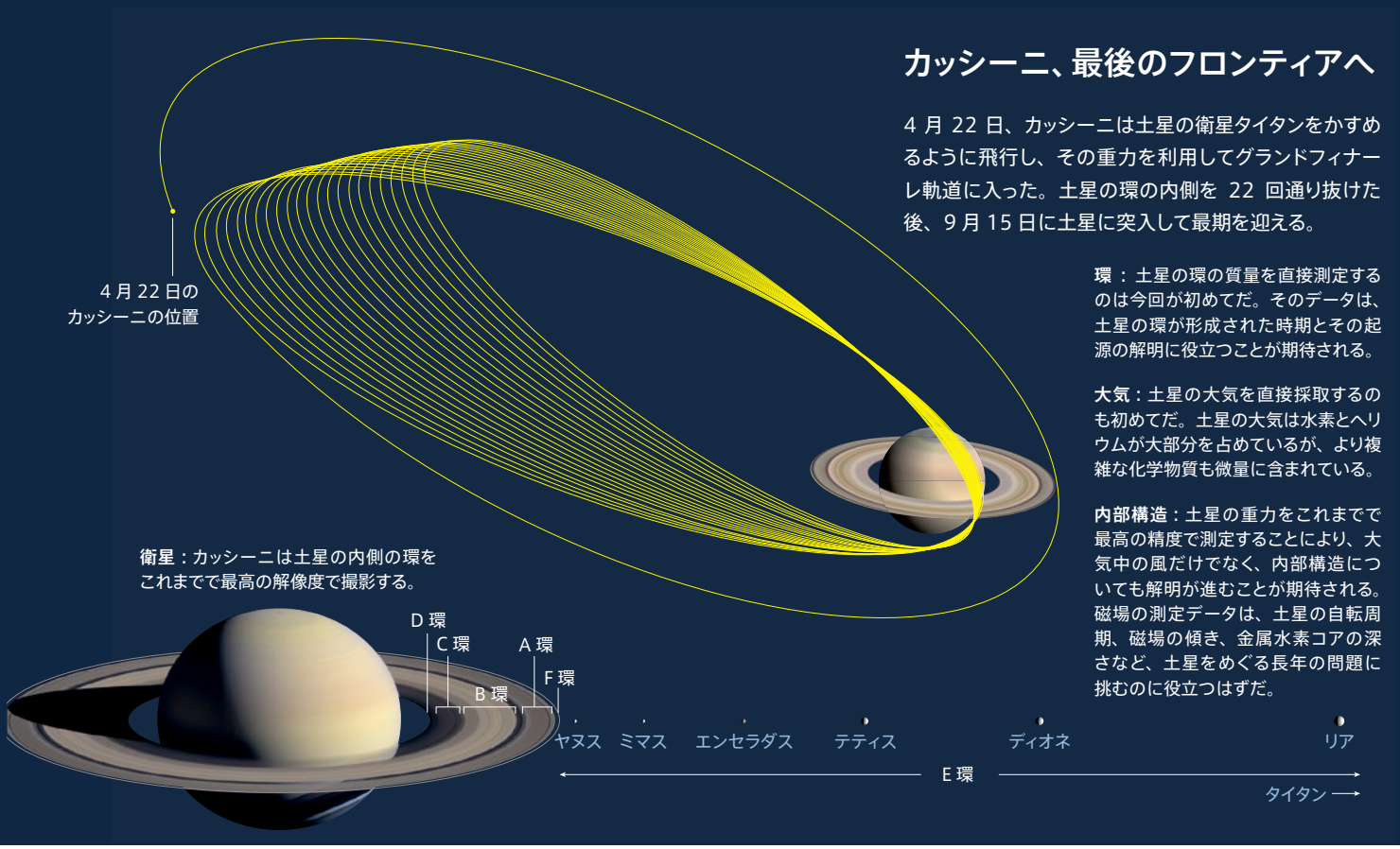
カッシーニの最終章は、127回目になるタイタンへの最後の接近通過から始まった。カッシーニは、タイタンのメタンの湖を最後にもう一度調べて、その表面をかき乱す波や泡などの現象を探した。ジョンズホプキンズ大学（米国メリーランド州ボルティモア）の惑星科学者Sarah Hörstは、これまでの接近通過では時間の経過に伴う湖の変化を明らかにしてきたが、今回の接近通過は季節変化を探す最後の機会になったと言う。

タイタンに接近したカッシーニは、その重力を利用して「グランドフィナーレ」軌道に入った（「カッシーニ、最後のフロンティアへ」参照）。今後は、おわん型のメインアンテナを前に向けて盾の代わりにすることになる。土星の雲頂と最も内側の環の間では、環の粒子が時速11万kmという猛スピードで飛び交っており、間を通り抜けるには環の粒子の直撃を避ける必要があるからだ。

2016年11月以来、カッシーニは土星の赤道面に対する角度を大きくすることで、新しい視点から土星の外側の環を観測してきた。ミッションの画像チームを率いるカリフォルニア大学バークレー校（米国）の惑星科学者Carolyn Porcoは、土星の環の内側を通る軌道に入ったカッシーニが、また新たな詳細を明らかにしてくれることを期待している。

高解像度写真には、土星の外側の環のいくつかで、さざ波を立てて進むプロペラ型の謎めいた隙間が捉えられている。これらは、目に見えない小衛星が作り出したものではないかと考えられている。NASAのエイムズ研究センター（米国カリフォルニア州モフェットフィールド）の惑星科学者Jeffrey Cuzziは、

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



SOURCE: NASA/JPL-CALTECH/SSI

「土星の環は、私たちの目の前で姿を変えていきます」と言う。

カッシーニの遠隔探査装置は、土星の環の太陽光に照らされている側も、照らされていない側も、これまでにない詳細さで観察することを可能にする。これにより、環を形成する粒子の化学組成が場所によってどのように変わってくるかを明らかにすることができる。この情報は、ほぼ純粋な氷からなる土星の環にどのような化合物が混ざっているかを解明しようとする研究者にとって、非常に重要だ。

土星をめぐる最大の謎は、土星の環がいつ、どのようにして形成されたのか、である。この謎も解き明かされるかもしれない。5月から7月まで、カッシーニは土星の重力場の詳細な測定を行う。ミッション科学者たちは、土星とその環の間を飛行するカッシーニの運動を追跡することで、環の質量の計算精度を一桁上げたいと考えている。環の質量が比較的大きいなら、古い時代、おそらく数十億年前に、大きな衛星が引き裂かれてできたものと考えられる。また環の質量が小さければ、もっと新しい時代に、おそらく通りすがりの彗星が砕けてできたものと考えられる。

土星という巨大惑星自体の基礎的測定も行う。カッシーニの磁力計は、グランドフィナーレ軌道の土星に近い所で磁場を測定する。JPLの惑星科学者Marcia Burtonによると、この場所の磁場は、これまで測定してきた場所の磁場の約10倍も強く、より複雑で、科学的に興味深いという。

これらのデータは、土星の磁場を作り出している金属水素コアの深さや土星の自転速度などの長年の疑問を解明するための手掛かりとなるはずだ。1980年代にNASAの探査機ボイジャーが行った観測では、土星の自転周期は11時間未満とされた（*Nature* ダイジェスト 2015年6月号「巨大ガス惑星の謎解きへ、いざ」参照）。けれども、南半球と北半球の測定値には食い違いがあり、もっと複雑であることを示唆している。「グランドフィナーレ軌道からの観測により、土星の磁場に関する私たちの理解は大きく前進するはずです」とBurton。

9月15日、燃料タンクがほぼ空になったところで、ミッションコントローラーはカッシーニを土星に向かわせるが、カッシーニは土星の大気を構成するガスの測定データを地球に送信し続ける。「最後の瞬間まで、画期的な科学探査を続けるのです」とHörstは語る。 ■

（翻訳：三枝小夜子）

Cassini's science swan-song
Vol. 544 (149–150) | 2017.4.13
Alexandra Witze

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

靴紐が解けてしまう謎が解けた

靴紐の結び目は、歩行中に働く大きな力によって急速に解けることが明らかになった。

Oliver O'Reillyは、娘に靴紐の結び方を教えているときに、ふとあることに気付いた。靴紐は突然解けるが、自分はその理由を知らない。どうやら、他の人たちも知らないようだ。

カリフォルニア大学バークレー校の機械工学者である彼は、2人の同僚を引き込んで、理由の解明に乗り出した。彼らが4月12日に発表した論文では、靴紐に作用する力の組み合わせによって、結び目が突然解けることが報告されている(C. A. Daily-Diamond *et al. Proc. R. Soc. A* http://doi.org/b5p5；2017)。

科学者たちは当初、結び目はゆっくり解けていくのだろうと予想していた。しかし、ランニングマシンの上で走る人の靴紐の動きをスローモーションで撮影したビデオ映像から、結び目はわずか1、2歩の間に急速に解けることが明らかになった。その理由を明らかにするため、O'Reillyらは結び目に作用する力を測定した。その結果、歩行中に靴紐にかかる衝撃と加速度は合計7Gにもなることが明らかになった。7Gといえば、アポロ宇宙船が地球の大気に再突入したときの加速度とほぼ等しい。

さらなる実験により、その場で足踏みをしているだけでも、前後に足を振っているだけでも、結び目は解けないことが明らかになった。つまり、結び目を解くには2つの力が組み合わされる必要がある。繰り返される衝撃により結び目が緩み、向きの変化により靴紐が引っ張られるのだ。

カーネギー・メロン大学（米国ペンシルベニア州ピッツバーグ）の機械工学者Khalid Jawedは、結び目が解ける理由に対しては、純粋に学問的な興味以上のものがあると言う。

Jawedによれば、靴紐を結ぶときの蝶結びや縦結びは、「三葉結び目」と呼ばれる最も単純な結び目からできているという。靴紐に限らず、最もよく使われている結び目は、三葉結び目を組み合わせただけのものだ。「単純な結び目がどのように機能し、どのように解けるかを理解することができれば、より複雑な結び目を理解することができます」と彼は言う。

こうした知見は、手術時に用いられる「外科結び」を改良したり、海底に敷設された光ケーブルがもつれて破損する理由を解明したりするのに役立つだろう。また、髪の毛は紐や結び目と同じようにねじれたり動いたりするため、CGアニメーターは髪の毛の動きをより自然に描写できるようになるだろう。

O'Reillyは人々に、次に紐靴を履いて歩いたり走ったりするときには自分で実験してみることを勧めている。いろいろな方法で靴紐を結んで、その具合を観察するのだ。ただし、つまずかないように気を付けて！ ■

（翻訳：三枝小夜子）

BAONA/ISTOCK / GETTY IMAGES PLUS/GETTY

Unravelling a knotty problem
Vol. 544 (279) | 2017.4.20
Erin Ross

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

DANIEL LEAL-OLIVAS/AFP/GETTY

4月22日、多くの人がロンドンの路上でプラカードを掲げ、科学への支援を訴えた。

世界各地で「科学のためのデモ行進」

4月22日のアース・デイに世界各地で行われた「科学のためのデモ行進」には、科学者をはじめとする多くの人々が参加し、科学の重要性と気候変動への懸念を呼び掛けた。

2017年4月22日、米国ワシントンD.C.をはじめとする世界600以上の都市で、科学研究とエビデンスに基づく政策形成を支持する史上最大規模のデモ行進が行われた。参加者の人数はワシントンだけで数万人にのぼった（訳註：日本でも国内在住の米国人が中心となり、東京で約150名を集めた他、数十人規模ながら茨城県つくば市でも行われた）。

科学のためのデモ行進「マーチ・フォー・サイエンス」は、2017年1月に米国のドナルド・トランプ大統領が就任して間もない時期に、トランプ政権の科学への態度に危機感を抱いた人々によって組織された。トランプ大統領は、これまでに何度も地球温暖化は「でっち上げ」であると主張し、多くの環境保護法の廃止を約束し、米国立衛生研究所（NIH；メリーランド州ベセスダ）などの予算では2桁の削減を提案してきた。米国で発案されたデモ行進によって科学を守る主旨の運動は、すぐに他の国々にも広まった。

人々がデモ行進への参加を決めた理由は、彼らが掲げるプラカードの言葉の種類と同じく多様だったが、共通のテーマもいくつかあった。*Nature*記者は世界8都市のデモ行進を取材したが、参加者の多くが、科学の重要性、研究助成金への懸念、気候変動の現実、次世代への影響に対する懸念を強く訴えていた。

群衆の中には、現役の研究者や教師や学生の他、科学者への支持を表明しようとする市民もいた。多くの科学者は、科学のために声を上げたのは今回が初めてだと語った。

社会の中の科学

バード・カレッジ（米国ニューヨーク州アナンデール・オン・ハドソン）の環境微生物学者Eli Duekerは、「科学者として、市民であることから逃げてはいけないと感じたのです」と言う。彼と妹は、紫色のつなぎに黄色のケープをまとったワンダー・ツインズ（1970年代の米国のテレビアニメ『スーパー・フレンズ』に登場する男女の双子のスーパーヒーロー）のコスプレをして、ワシントンの行進に参加した。「私たち科学者がこれほど混乱した状況に置かれてしまったそもそもの原因の1つは、科学が市民とは関係ないというような顔をしていた点にあるのかもしれません」。

ニューサウスウェールズ大学（オーストラリア・シドニー）の植物生態学者Nadia Santiniは、研究者と市民と

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

の関係を深めることの大切さを呼び掛けるために、シドニーでの行進に参加した。「世の中で起きていることに、科学者が積極的に関わることが重要なのです」と言う彼女は、誤った情報にはっきりと異を唱え、科学が社会で重要な役割を果たしていることを広く知ってもらう必要があると考えている。

それは、パリでのデモ行進を組織した人々の主要な動機でもあった。フランスの主要な公的基礎研究機関であるフランス国立科学研究センター（CNRS；パリ）所長のAlain Fuchsは、「私たちは市民に、科学が一般に信じられているよりはるかに脆弱なものであることを説明しなければなりません」と言った。真実の代わりに思い込みが広まっている現状は、「ここフランスでさえ極めて深刻です」と彼は言う。

マックス・プランク鳥類学研究所（ドイツ・ゼーヴィーゼン）で脳の可塑性を研究しているMoritz Hertelは、脳の写真をぶら下げた傘を持って、ミュンヘンでの行進に参加した。「私たちの社会では、擬似科学と科学は必ずしも明確に線引きされていません」と彼は言う。「科学は政策形成に関して、より大きな役割を果たす必要があります。今年、連邦議会選挙が行われる我が国では、このことが特に重要になります」。

研究助成金の未来

デモ行進の参加者の多くは、科学への助成金を削減する各国政府の動きを強い言葉で批判した。彼らは、助成金の削減によって現在の研究が脅かされるだけでなく、将来、科学者を志望する若者もいなくなってしまうと指摘する。

自然史博物館（英国；ロンドン）で生物系統分類学を学ぶ大学院生のCurtis Moonは、英国が欧州連合（EU）から離脱したら、英国の科学者の助成金はどうなるのだろうかと心配している。彼の手製のプラカードには、「なんだって?!　助成金はどこに?!」と書かれていた。

シドニー大学（オーストラリア）の元教授で公衆衛生の研究者であるSimon Chapmanは、シドニーの中心業務地区で約3000人の群衆を前に、米国の科学に政治が直接干渉してくるのは今に始まったことではない、と演説した。しかし、主要な科学プログラムの予算を削減するというトランプ大統領の計画には前例がない。「今日ここに集まった研究者の多くに、トランプ支配下の米国に暮らす仲間がいます。米国の仲間たちは、自分たちのキャリアと未来に不安を感じています」。

メキシコ国立自治大学の大学院生で生化学を学ぶAdhemar Liquitayaにとって、このデモ行進は、個人的な問題に直結した戦いである。2017年1月、メキシコの国家科学技術会議（科学技術政策を推進する政府機関）は、彼のような学生への助成金を減額した。「これまでも家賃や食費に苦労していましたが、今では食うや食わずの生活です」とLiquitaya。

気候変動への関心

開催日の4月22日がアース・デイであったことも相まって、気候変動は世界各地で行われたデモ行進の参加者の高い関心を集めたトピックの1つだった。アース・デイは、環境への関心を喚起するために定められた記念日だ。参加者たちは、手製のプラカードや即興のシュプレヒコールによって、人間の活動を地球温暖化や海面上昇と結び付ける証拠を否定する人々を嘲笑した。

科学コミュニケーション機関Protéines（フランス・パリ）に所属する栄養技術者のFrédéric Bayerは、「現実を直視するのを避けるために砂に頭を突っ込んでも、地球温暖化の解決にはならない。暑さで尻に火が付くだけだ」というプラカードを高く掲げていた。

元地質学者でコロラド州知事のJohn Hickenlooperは、デンバーでのデモ行進に参加した群衆に、「科学者を黙らせても気候変動を押さえ込むことはできない」と語り掛けるのと同時に、全ての参加者が同じ意見を持っているわけではないことも強調した。例えばHickenlooperは水圧破砕法（シェールガスが存在する岩盤に高圧をかけて割れ目を生じさせ、ガスの通り道を作る技術。水質汚染や地震誘発への懸念を訴える人がいる）を支持しているが、参加者のシュプレヒコールにはそれに反対するものもあると話す。

デモ行進はどの場所でも総じて明るいムードで行われ、参加者の多くが未来への責任を自覚していた。アーリントン（米国バージニア州）のキリスト教会の友人と一緒にワシントンでのデモ行進に参加したJanine Schroederは、「私は、この地球は神によって作られたと心から信じています」と言った。

「私たち人間は地球の管理人です。地球を良好な状態に保つためのプログラムに資金を提供しないなら、私たちは管理人としての仕事を怠っていることになります」。■

（翻訳：三枝小夜子）

March for Science attracts thousands across the globe
Vol. 544 (404–405) | 2017.4.27
Alison Abbott, Ewen Callaway, Barbara Casassus, Nicky Phillips, Sara Reardon, Emiliano Rodriguez Mega & Alexandra Witze

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

人工硝子体として長期埋め込み可能なゲル

大量の水を含み弾力性に富んだハイドロゲルは生体軟組織と似ており、医療材料として注目されている。一方で、膨潤、白濁、炎症などを引き起こすといった問題も抱えており、広く実用化されているものはあまりない。このほど、酒井崇匡・東京大学大学院准教授らは、膨潤や白濁の問題をクリアし、液体からゲル化までの時間も制御できる、注入可能なハイドロゲルを開発。実際にこのハイドロゲルをウサギに導入し、長期の埋め込みが可能な人工硝子体としての安全性を確認した。

生体に使えるゲルの研究開発に携わっておられますね。

酒井：三次元の網目構造を持つ高分子が大量の水を抱え込んだハイドロゲルを対象に研究しています。ポリエチレングリコール（PEG）などのポリマーの網目構造に水を含ませたもので、生体の軟組織とよく似た組成です。ゼリーのように柔らかいですが、容器に入れて逆さにしても流れてこない固体で、この点が流体とは大きく異なります。従来は数％の高分子を含むゲルが一般的でしたが、今回は0.5％の高分子と99.5％の水からなるものを作ることに成功しました[1]。応用としては、水のある環境ならどこでも使えますが、私たちは生体材料としての応用を目指しています。ただし、生体内ではゲルは徐々に分解されていきますので、壊れることを見越した使い方をする必要があります。そのため、「作る」「使う」「壊す」という一連の流れを視野に入れて研究しています。

ゲルそのものは古くからあり、なじみのある物質といえますが、生体材料として実用化されているのはソフトコンタクトレンズくらいで、それが開発されたのは50年前です。生体材料の開発が難しい要因はいくつかあるのですが、私は特に2つの問題に注目しています。1つは、ゲル化に至る時間を制御できないこと。もう1つは、生体内においてゲルの体積を適切に制御できないことです。例えば、手術時に生体のどこかにゲルを導入したいとします。その際、液体からゲル化までに10時間もかかるようでは使えませんし、逆に瞬時にゲル化しても不都合なわけです。また、生体導入後に水を引き込んで膨潤すれば、周囲の組織や神経を傷害してしまいます。

生体への毒性などはないのでしょうか？

PEGは、米国食品医薬品局（FDA）が安全性を確認し生体への利用を認可している化合物で、変異原性や毒性がないことが確認されています。ただし、PEG分子の末端

酒井（さかい）　崇匡（たかまさ）
東京大学大学院工学系研究科
バイオエンジニアリング専攻　准教授

2007年東京大学工学系研究科マテリアル工学専攻修了。博士（工学）。同年、同大学院同研究科特任助教、2011年助教、2016年准教授（現職）。専門は高分子ゲル。極めて高い均一性を持つTetraハイドロゲルを開発し、高分子ゲルの物性と構造の相関を明らかにすることを目指す。最近は、生体内においてハイドロゲルを「作る」「使う」「壊す」制御の重要性を提案し、新たなバイオマテリアルの創製を行っている。

AUTHOR PROFILE

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

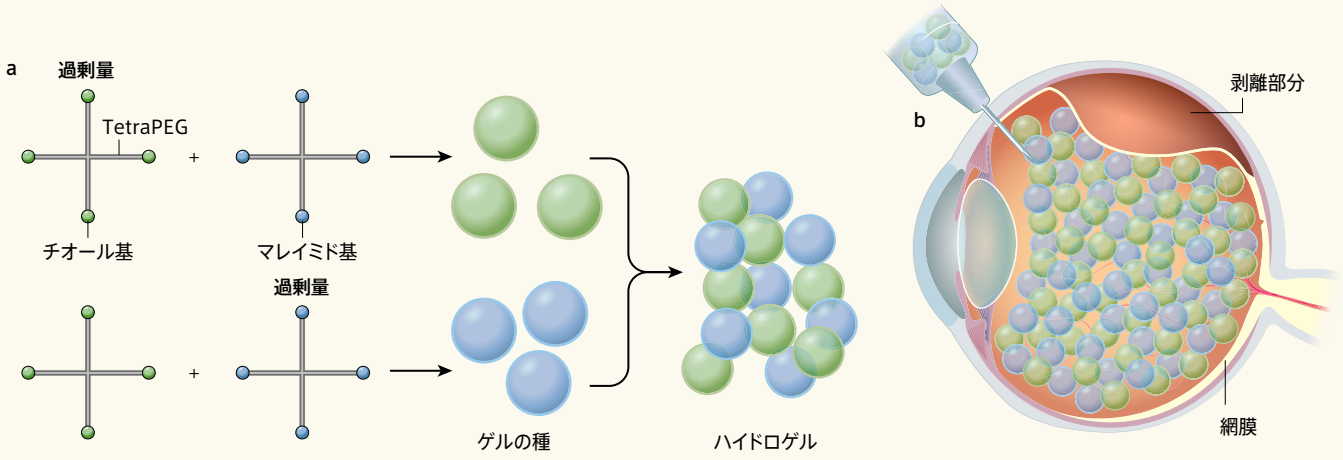


図1　ゲル化時間の制御ができる「注入可能」な生体適合性高分子の作製

a　相互に結合可能な2種類の生体適合性高分子（TetraPEG）を用意する。一方は末端にチオール基（緑）を、もう一方はマレイミド基（青）を持つ。第一段階として、それらを極端に異なる割合で混ぜて、巨大で分岐数の多い「ゲルの種」を作る。ゲルの種を混ぜると、極めて低濃度でも急速にゲル化が進む（高分子4gで水約1kgを10分程度でゲル化）。

b　2つのゲルの種を混ぜてウサギの目に注入すると、直ちにハイドロゲルを形成し、網膜の剥離部分が整復される。

CHANG S. NATURE **543**, 319–320(2017).

を官能基で修飾すると、官能基の種類によって毒性や刺激性を持つもの、炎症の原因になるものなどがあります。私たちは、毒性が少なく炎症の原因にもなりにくい官能基を用いる、という工夫をしました。

今回、人工硝子体への応用を考えたのはなぜですか？

眼科医である筑波大学医学医療系講師の岡本史樹（おかもとふみき）先生にお声がけいただいたのが大きいと思います。硝子体は、眼の水晶体の後方にある、コラーゲンからなるゲル状の組織です。老化や糖尿病などによって硝子体が縮小したり、外傷によって網膜に裂孔が生じたりすると、網膜剥離が起きます。進行すると視野がゆがむ、欠けるといった症状が見られ、失明に至るケースも少なくありません。

現在のところ、硝子体の組織を取り除いた後にシリコーンオイルや特殊なガスなどを充填（じゅうてん）し、その圧力によって剥がれた網膜を接着する治療が行われていますが、かなりの苦痛と負担を強いられます。患者さんは圧着するまでの1週間を入院して24時間うつ伏せで過ごす必要がある上、しばらくは屈曲率が変化するので目が見えないのです。シリコーンオイルの場合は、オイルが乳化して小さい粒となり、眼圧を制御するために空いている孔に詰まって眼圧を上げてしまうといった問題もあります。注入したオイルやガスは約1カ月後に除去し、代わりに生理食塩水を充填すれば、視力は回復します。

もし、オイルやガスの代わりにハイドロゲルを注入できれば、処置は短時間で終わり、うつ伏せにしている必要もなく、すぐに日常生活に戻れます。網膜剥離は働き盛りの50代での発症も少なくなく、早急に社会復帰できればメリットは大きいといえます。こうした背景があり、岡本先生ご自身も人工硝子体用ゲルの開発を進めておられたのですが、思うような成果を得られず、私たちが開発していたゲル（TetraPEGハイドロゲル）に興味を持ってくださり[2]、共同研究することになったのです。

TetraPEGハイドロゲルとは？

「十字のように4方向に分岐し、先端に官能基を持つPEG（TetraPEG）」2種類からなる、極めて均一な網目の分子構造を持つハイドロゲルのことです。2種類が溶けた水溶液を混ぜると互いの官能基で結合し、三次元の規則正しい網目構造を作ります。網目のサイズや密度、結合率などを正確に制御できるので、実験によりゲル化までの時間や力学特性、透明度、分解性などを容易に調べられるのが特長です。

今回は、極めて低濃度でのゲル化、ゲル化の時間短縮、

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

生体への親和性、安全性などを考慮し、反応基としてCH_2CH_2-SHを持つTetraPEG-SHと、$NHCOCH_2CH_2$-MAを持つTetraPEG-MAを設計しました（図1）。特筆すべき点は、ハイドロゲルの作り方です。2つのTetraPEGから直接ゲルを作るのではなく、第一段階としてTetraPEG-SHとTetraPEG-MAを極端に異なる割合で結合させた水溶性の「ゲルの種」を2種類作り、第二段階として両者と水を混ぜて作製するのです。できあがったゲルは「Oligo-TetraPEGハイドロゲル」と呼んでいます。

一般には、PEG濃度を1%以下にするとゲル化時間が大幅に遅延してしまうのですが、私たちのOligo-TetraPEGハイドロゲルでは0.5%という超低濃度でも、わずか10分程度でゲル化させられます。これほどの超低濃度なら、膨潤圧を周辺組織に影響しないレベル（1kPa以下）に抑えることができ、眼内は時間がたっても白濁しません。これらの基礎的な検討はほとんど全て、当時院生だった林加織（はやしかおり）さんが行ってくれました。また、この方法により「液体からゲル化までの時間」を自在に制御できるようになったことも大きなメリットです。第一段階のゲル種は水溶性なので、それぞれを注射器で生体に注入することができ、まさに「インジェクタブルゲル」といえます。

人工硝子体としての安全性も検証されたわけですね。

目のサイズが比較的大きいことからウサギを用い、まず6匹を対象に安全性を検証しました。麻酔下で硝子体を全て除去した上でOligo-TetraPEGゲルを導入し、410日後まで観察しました。眼圧は正常でゲルが白濁することもなく、炎症もほとんど起きませんでした。比較のために従来のPEGを用いた実験もしましたが、こちらは眼圧が上がり、白濁や炎症が起きました。

次に、網膜を人工的に剥離させたウサギ3匹を用いて同様の実験を行いました。導入したOligo-TetraPEGゲルにより直ちに網膜が整復されるために、術直後から視力が維持され、その視力は1年以上維持されていました。ウサギにはヒトのような視力検査ができませんので、視力は眼の電位をシグナルにして計測判定しました。ゲル導入の処置後は約30分で麻酔から覚め、すぐに動き回ったり飛び跳ねたりしましたが、失明したり副作用が認められた個体はいませんでした。

ヒトでの安全性や有効性については、さらに長期間にわたる検証が必要で、臨床試験までの準備や試験手続きにも時間がかかりますので、実用化には10年くらいかかるかもしれません。私自身が網膜剥離の高リスク群に入る頃には使えるようにしたいですね。

網膜剥離以外にも使い道がありそうですね？

2液を混合してから導入する方法の他に、スプレーで散布する手法を開発しており、止血、組織の接着、手術後の癒着防止、細胞の足場などへの応用が考えられます。

創刊されたばかりの*Nature Biomedical Engineering*に投稿された経緯は？

実は、初めは*Nature*に投稿し、2度のリサブミッション、2度のリバイズを経たのですが、リジェクトとなりました。その過程で*Nature Biomedical Engineering*の創刊を知り、担当編集者からのアドバイスもあって、こちらに再投稿しました。ボスでもある鄭雄一（ていゆういち）教授から「リジェクトされても気にしないように。リサブミッションすればよいのだ」と常々言われておりますので、編集者や査読者からの指示を粛々とこなした感じです。日本人研究者は粘り強く再投稿することが少ないと聞いています。私は粘ることの重要性を積極的に若手に紹介しています。

論文掲載後は海外メディアでも取り上げられ、網膜剥離の患者さんからメールをいただいたりもしました。また、論文掲載サイトでは国内外の反響が確認できますので、ついのぞいてしまいます。これまでは私たちのゲルの重要性がなかなか伝わらない状況にあったのですが、今回の成果で理解が進むことを期待しています。

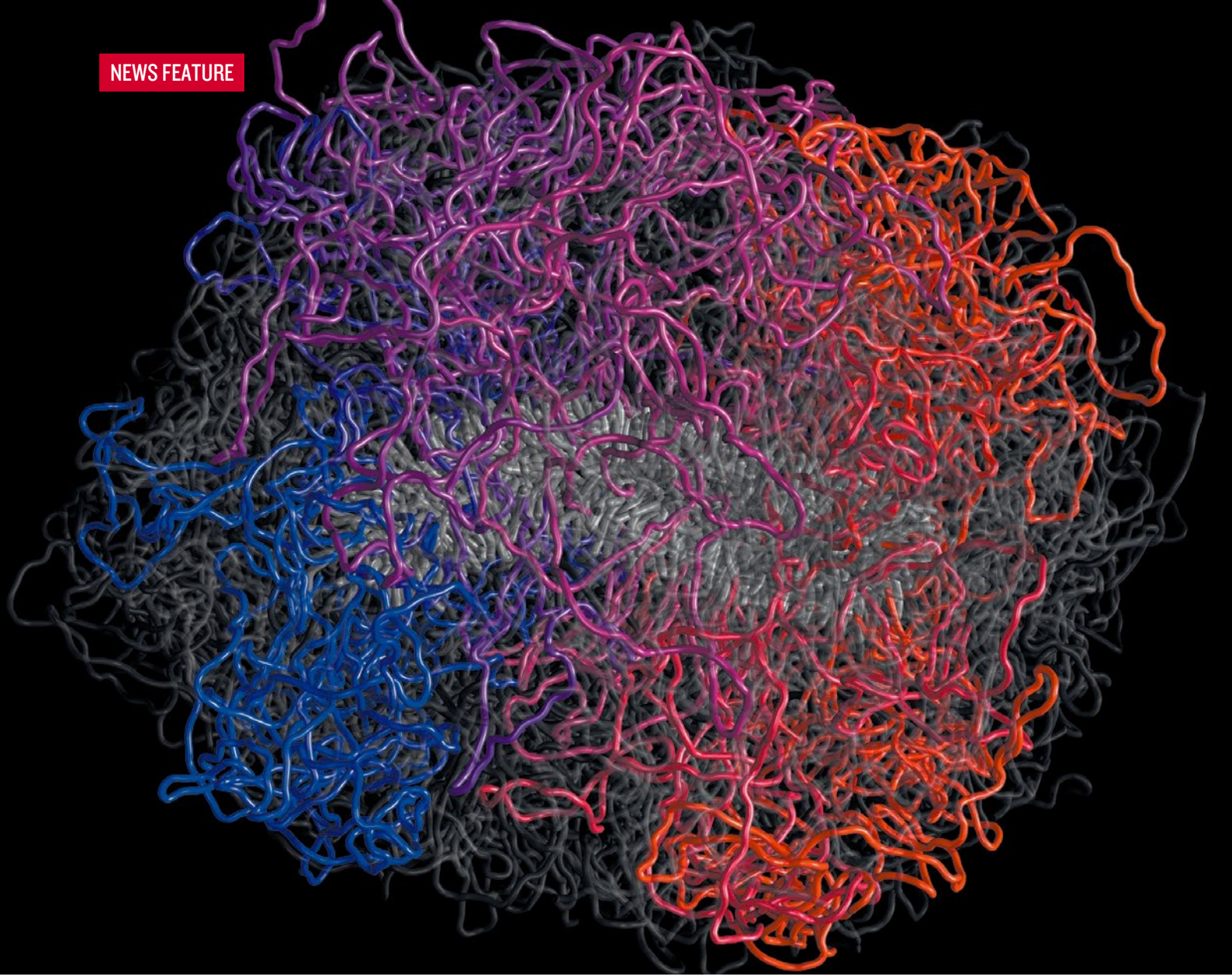
論文が受理されるまでにいろいろな苦労がありましたが、自分の研究に1本の筋が通ったように思います。私たちを見つけてくださった岡本先生には、本当に感謝しています。今後は、東京大学医学部の先生方ともさまざまな領域で共同研究することや、これまでのゲル研究による知見を教科書にまとめることなどを考えています。

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. Hayashi, K. *et al. Nature Biomedical Engineering* **1**, 0044 (2017).
2. Sakai, T. *et al. Macromolecules*, **41**, 5379–5384 (2008).

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



M. IMAKAEV/G. FUDENBERG/N. NAUMOVA/J. DEKKER/L. MIRNY

ループ形成の謎に挑む研究者たち

DNAはなぜ絡まずに収納されるのか。これはゲノム高次構造に関する最も悩ましい問題の1つだが、「ループ状ドメイン」の形成がその1つの答えとなりそうだ。ただし、ループ形成を推し進めているものの正体については見解が分かれている。

マサチューセッツ工科大学（米国ケンブリッジ）の生物物理学者Leonid Mirnyは、座っていた研究室の椅子をクルリと回転させてデスクに向くと、身を乗り出しラップトップ・パソコンの電源コードをつかんだ。そのコードを反対の手の指の間に通して勢いよく体を椅子に戻す。「これが、絶えずループを押し出すモーターの動的な過程なのです！」と話す。

Mirnyがそう熱く語っているのは、コンピューター付属品の上手な収納法についてではなく、ゲノムを組織化する重要な原理についてである。つまり、2 mほどもあるヒトゲノムDNAが、1年ぶりに取り出したクリスマスの電飾のように絡まったりせずに、それぞれの細胞にうまく詰め込まれる仕組みの原理だ。

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

Mirnyは、DNAが環状のモータータンパク質を絶えず通り抜けてループを作っているのだと主張している。この「ループ押し出し（loop extrusion）」と呼ばれる過程は、DNAの局所的領域をそれぞれまとめておき、ゲノムの他の領域と絡み合わないようにしたり、染色体の形態や構造を決めたりするのに役立っていると考えられている。

これに近い仮説は数十年前から科学者の口に上ってきた。しかし近年、ゲノムの三次元構造の研究が飛躍的に進んだことで、ループ形成機構を分子レベルで詳細に示す仮説が登場した。それが、Mirnyのモデルや、ベイラー医科大学（米国テキサス州ヒューストン）の遺伝学者Erez Lieberman Aidenが提唱する類似のモデルである。これらのモデルによって、ゲノムの異なる部分が物理的に相互作用する仕組みを探る重要なプロジェクトで得られたデータが、ほぼ説明できる。だから、これら2つのモデルにこれほど注目が集まっているのだ。

しかし、こうした単純明快な説明に異論がないわけではない。ゲノムのループ形成が遺伝子発現の調節に関与していることが次第に明らかになっており、おそらく細胞の発生・分化やがんなどの疾患にも関わっていると考えられているが、ループ押し出しモデルによる予想は、これまで実験で確認されたことをはるかに超えているのだ。

一例を挙げると、ループを形成する分子装置の正体はまだ謎のままである。Mirnyが言うように第一候補のタンパク質がモーターのように働くなら、そのタンパク質のエネルギー消費速度は従来知られていたのよりずっと速いだろう。「友人の物理学者は、『これはいうなれば生物学のヒッグス粒子だね』と話していましたよ」とMirny。つまり、こういったタンパク質の存在によって、ゲノム生物学の最も深遠な謎の1つを説明できるが、存在を実証するには何年もかかるということだ。

また、MirnyのモデルとLieberman Aidenのモデルは極めてよく似ているが、両者の違いは奥が深く、どちらか正しい方を選ぶにしても一筋縄ではいかないだろう。もしMirnyが正しければ、「DNA酵素学に完全な革命をもたらします」と、オックスフォード大学（英国）の著名な染色体研究者Kim Nasmythは話す。何がループ形成の原動力になっているのか、それが「まさに現在のゲノム生物学における最大の問題なのです」と彼は付け加えている。

ループバック

遺伝学者らは30年以上前から、ゲノムがループを形成して、遺伝子の近くに対応する調節領域を持ってくることを知っていた。しかし、これらのループがどうやってできるかは明らかでなかった。

そして現在までに、複数の研究者がそれぞれ個別に、独自の「ループ押し出し」説を提唱してきた。最初に唱えたのは、シティーオブホープ・ベックマン研究所（米国カリフォルニア州ドゥアルテ）の遺伝学者Arthur Riggsである。彼は1990年に、知られざる論文の中で「DNA繰り糸機構（DNA reeling）」と名付けた仕組みを初めて提案した[1]。しかし、「ループ押し出し」という概念の考案者として最も広く認められているのは、Nasmythである。

Nasmythが話すところによると、彼が「ループ押し出し」の着想を得たのは、2000年にイタリアのアルプスで1日、登山をした後のことだ。ほどなくして、彼は同僚と、コヒーシンの環状構造を発見することになる[2]。コヒーシンは、細胞分裂時に2組の染色体を分離するのに関与するタンパク質複合体だ。Nasmythは登山後に用具をいじっていて、ロープがカラビナ（D字型の登山用金具）を通り抜けてループを形成するのと同じように、染色体が能動的に、コヒーシンもしくはその類似複合体であるコンデンシンを通り抜けるのではないかと考えついた。「それで全てが説明できそうに思えました」と彼は話す。

Nasmythはこの着想を、73ページもの概説論文の中で2～3にわたる段落に記述した[3]。しかし「誰にも全く注目されませんでした」と彼は話す。その概説論文が出版された10年以上後の2012年に、ノースウェスタン大学（米国イリノイ州エバンストン）の生物物理学者John Markoが、Nasmythの言葉だけの主張を補完する数理モデルを開発した[4]が、彼でさえ当時はNasmythの概説論文に注目していなかった。

Mirnyがこの「ループモデル派」に加わったのは、今から5年ほど前のことだ。彼は、なじみの共同研究者であるマサチューセッツ大学医学系大学院（米国ウースター）の生物学者Job Dekkerがまとめたデータセットをうまく説明したいと考えていた。Dekkerは、Hi-C法と呼ばれる技術を使って、染色体上の異なる箇所の間の物理的相互作用を調べていた。Hi-C法では、お互いに近

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

い場所にあるDNA領域の塩基配列を解読し、それぞれの染色体のマップを作る。マップは通常、フラクタル様のチェス盤のように表示され、主対角線上の濃い色の四角は、最も近接して相互作用する箇所を表している。

Dekkerが共同研究者らとHi-C法で捉えたスナップショットから、個別に区切られた複数のループと、それらに付随する、長さ20万～100万塩基の個別のDNAブロックで生じる相互作用が明らかになった[5]。

こうした「トポロジカル関連ドメイン（topologically associating domain；TAD）」は、混雑している列車の車両に例えることができる。同じ車両にいる乗客らは動き回って互いに出会うことができるが、車両間の貫通扉を通り抜けない限り、隣の車両の乗客と出会うことはできない。ヒトのゲノムは長さが30億塩基といわれるが、大半の相互作用はTADの中で局所的に起こっているのである。

Mirnyのチームは、コンピューター・シミュレーションを使ってTAD形成を説明しようと、1年以上にわたって苦労を重ねた。やがて幸運なことに、Mirnyが出席したある会議で、Markoが当時まだ論文としては未発表だった彼のループ押し出しモデルについて講演した（Markoが「loop extrusion（ループ押し出し）」という用語を作り出し、これが現在も使われている）。そのモデルこそ、Mirnyが探していたパズルの欠片（かけら）だったのだ。Mirnyらがループ押し出しをシミュレーションで試したところ、いい結果が出た。ループを形成する物理的作用によって、局所的ドメインがうまく組織化された状態になったのだ。このモデルによって、Hi-Cマップの細かい特徴の多くが再現されたのである。

Mirnyらは2015年8月に、プレプリント・サーバー（学術誌掲載前の完成論文を投稿して公開するサイト）であるbioRxivに、論文の完成原稿を投稿した。その際彼らは、このモデルを、一般性のある「ループ押し出し因子（loop-extruding factor）」という言葉で慎重に記述したが、その正体については論文内で踏み込んで推察している。分裂中期ではなく、染色体が緩く詰め込まれているときの細胞では、コヒーシンがループ形成を促進する原動力になっていると述べたのだ[6]。その後の論文で彼らは、染色体が固く凝縮した細胞分裂中にこの役割を果たすのはコンデンシン（分裂期に染色体凝縮を促進することが既に知られているタンパク質複合体）であると主張した[7]。

重要な手掛かりの1つはCTCFと呼ばれるタンパク質だった。このタンパク質は、凝縮していない染色体の各ループの根元にあるコヒーシンと相互作用することが分かっていた。研究者らは長い間、これらのCTCFタンパク質が互いにランダムにぶつかって組み合うと考えてきた。しかし、2つのCTCFがどれでもペアになれるのなら、ループが局所的にしか形成されず、離れた部位の間には形成されないのはなぜだろうか。

Mirnyのモデルでは、CTCFがコヒーシンに対して「止まれ」の合図として働くと考えている。伸び出るループのそれぞれの端にあるCTCFがコヒーシンにぶつかったときにだけ、ループの押し出しが止まるとすれば、コヒーシンがそれぞれのCTCFを自然と1つにまとめることになる。

ただし、コヒーシンを選んだのは「大いなる賭け」だったと、生物物理学者Geoff Fudenbergは話す。彼はMirnyの研究室で博士号を取得し、現在はカリフォルニア大学サンフランシスコ校（米国）にいる。「これらのモータータンパク質がループ押し出しを行っているところを、生きている細胞内や*in vitro*で見た者はいないのですから。でも我々は、得られたデータのさまざまな特徴を全て、この原理の下に統一できると考えています」とFudenberg。

例えば実験からは、細胞内のコヒーシン量を減らすと、形成されるループの数が少なくなることが分かっている[8]。また、コヒーシンを過剰発現させると、ループがたくさんできすぎて、染色体はつぶれて小さい蠕虫（ぜんちゅう）のような構造になる[9]。

これらの研究論文の著者らは、実験で得られた結果の意味をなかなか理解できなかった。やがて、Mirnyの論文がbioRxivで発表された。「この分野で、論文のプレプリントが実際に人々の考え方を変えたのは、これが初めての事例でした」と、MRCロンドン医科学研究所（英国）の細胞生物学者Matthias Merkenschlagerは言う（Mirnyのチームは最終的に、この研究を*Cell Reports*で2016年5月に発表した[6]）。

並行して発見？

Lieberman Aidenによれば、「ループ押し出し」というアイデアを彼が初めて思い付いたのは、2015年3月の電話会議でのことだったという。彼と、彼の指導教官だったブロード研究所（米国マサチューセッツ州ケンブリッ

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

ジ）の遺伝学者Eric Landerはすでに、当時入手可能な中で最も詳細で高分解能のヒトゲノムHi-Cマップの一部を発表済みだった[10]。

その電話会議の最中に、Lieberman Aidenはデータに見られる奇妙な現象を説明しようとした。その奇妙な現象とは、ループの根元にあるCTCF到着部位がほぼ全て同じ配向になっていることであった。そこで彼は、CTCFがループ押し出しの「止まれ」の合図として、もともと方向性を備えているのだと気付いた。そして、「一時停止」の標識が手前側を向いていなければドライバーが交差点を走り抜けてしまうのと同様に、ループ押し出し因子は、それに対し止まれの合図が正しい方向に向いていない限りCTCF部位を通過してしまうのである。

Lieberman Aidenの研究室では、このモデルを検証するため、CTCF結合部位を体系的に欠失および回復させて、Hi-C法で染色体を再マッピングした。何度となく繰り返したが、データはモデルと適合した。チームは2015年7月にこの論文を査読のために学術誌に送り、その3カ月後に掲載された[11]。

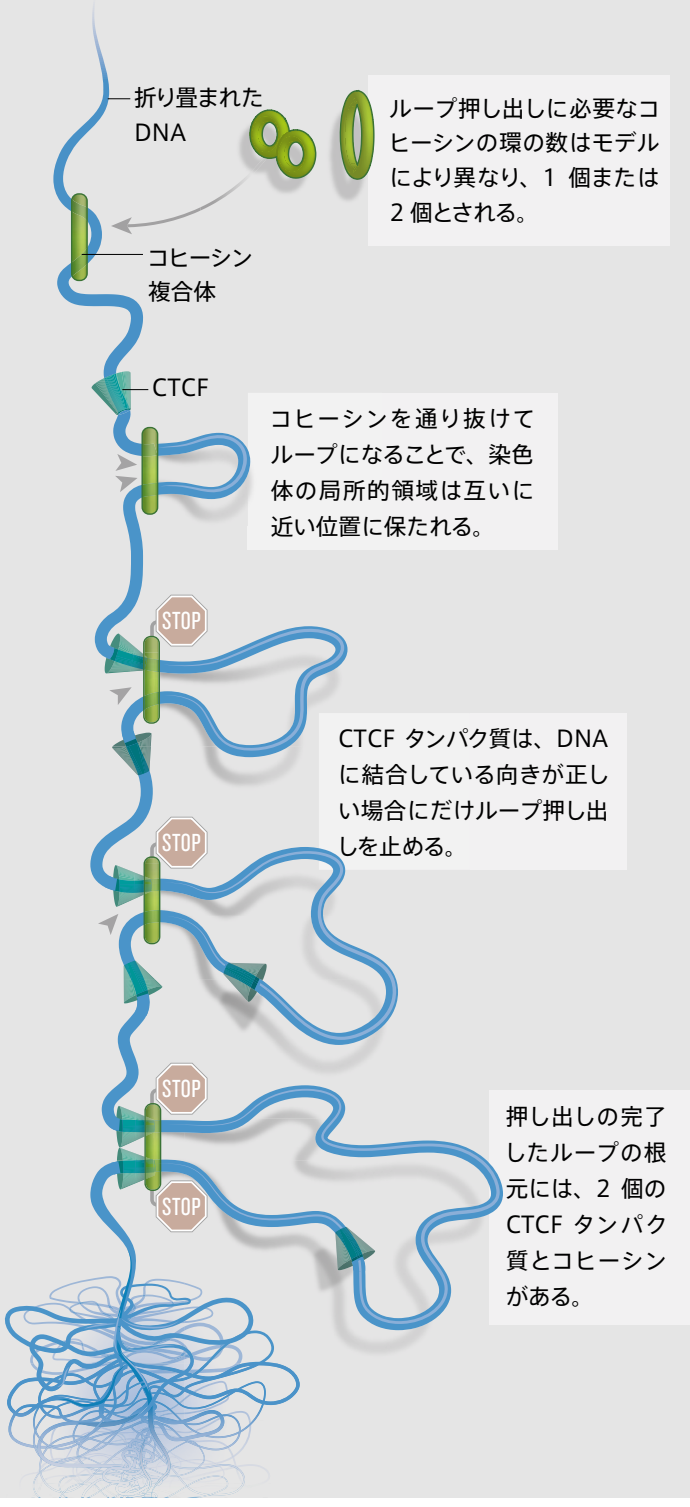
Mirnyらが2015年8月にbioRxivで公開した論文では、実験的な検証がLieberman Aidenらの論文と同じレベルではなかったが、CTCFの向きの偏りを説明するコンピューター・シミュレーションが含まれていた。実際、どちらのモデルの予測も基本的に同じであることから、アイデアの種をまいたのはMirnyではないかと推測する向きもある。Lieberman Aidenは、自分のモデルを独自に思い付いたと主張しており、「我々はこの論文を、私がMirnyの論文原稿を見る前に投稿しました」と言っている。

両者のモデルには、わずかな違いがいくつかある。Mirnyが自分のモデルを記述するのに用いた図では、1個のコヒーシンの環がループを押し出す形になっているが、Lieberman Aidenの図では、手錠のようにつながった2個の環になっている（「絡まりを抑える」参照）。押し出し過程におけるコヒーシンの役割を明らかにするには、こうした機構上の微妙な差異の検討が「絶対に欠かせない」と、ロンドン大学ユニバーシティカレッジ（英国）の細胞生物学者Suzana Hadjurは話す。

Lieberman AidenもMirnyも、このシステムが1個の環を使うのか2個の環を使うのかについて強くこだわってはいないと言うが、ループ形成に対するコヒーシンの

絡まりを抑える

ゲノム組織化の「ループ押し出し」モデルは、染色体の特定領域が互いに近くに寄り集まる仕組みや、タンパク質複合体であるコヒーシンの環が、特定の DNA 塩基配列と結合する CTCF タンパク質と接して存在することが多い理由を説明するのに役立つ。



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

主要な寄与については意見が異なっている。Mirnyは、コヒーシンがループ形成の動力源だと主張し続けている。一方、Lieberman Aidenはこの考え方を否定しており、コヒーシンは「1個の大きなドーナツ」であって、動力源にはならないと話す。「コヒーシンは開閉可能な構造ですが、コヒーシンそのものはモーターではないと我々は強く確信しています」とLieberman Aiden。

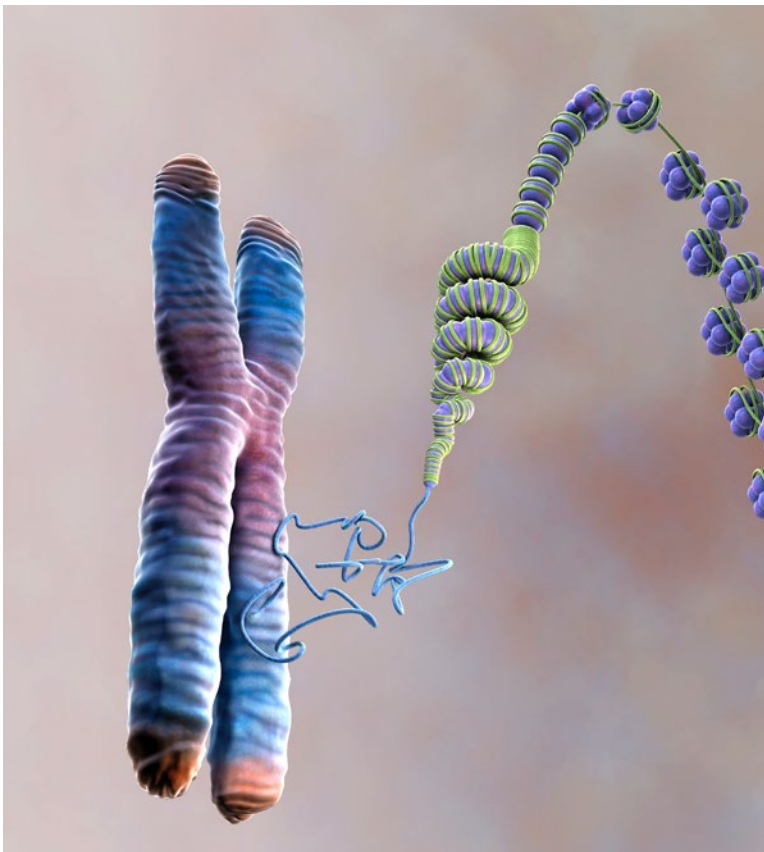
Lieberman Aidenは、何か他の因子がコヒーシンを動かしていると考えており、この分野の研究者の多くがそれに賛同している。エラスムス大学医療センター（オランダ・ロッテルダム）の分子生物物理学者Claire Wymanは、コヒーシンがDNAをつかんで押し出すためのエネルギー消費量が少ないことまでは分かっており、そのため、Mirnyのモデルに必要な速度でコヒーシンが染色体に沿って動くとする考え方には無理があると指摘する。「百歩譲ってその可能性を認めても構いませんが、マジック8ボール（質問をして裏を見ると答えが浮き出てくるという占いのおもちゃ）なら『全ての兆候はノーを示している』と答えるでしょう」と彼女は話す。

DNAの押し出しを担うのではないかと考えられているタンパク質の1つに、DNA鋳型からRNAを作るRNAポリメラーゼという酵素がある。分子病理学研究所（オーストリア・ウィーン）の染色体生物学者Jan-Michael Petersらは、2017年4月19日の*Nature*オンライン版[12]で、RNAポリメラーゼが遺伝子をRNAに転写する際に、ゲノム上の長距離にわたってコヒーシンを移動させられることを示した。「RNAポリメラーゼは、ループ押し出しに関与すると考えられるモーターの1つです」とPetersは話す。しかし、データからみて、RNAポリメラーゼのみが原動力というのはあり得ないと彼は付け加えている。

フランシス・クリック研究所（英国ロンドン）の生化学者Frank Uhlmannは、モータータンパク質を全く必要としない別のモデルを提案している。彼の意見によれば、コヒーシン複合体はCTCF部位に突き当たってループを作るまでDNAに沿ってランダムに滑って行くのではないかという。このモデルでは、接近したDNA鎖がランダムに相互作用するだけでよく、ずっと可能性が高いとUhlmannは話す。「実験上の証拠が得られていない働きについては、推測をする必要がないわけです」。

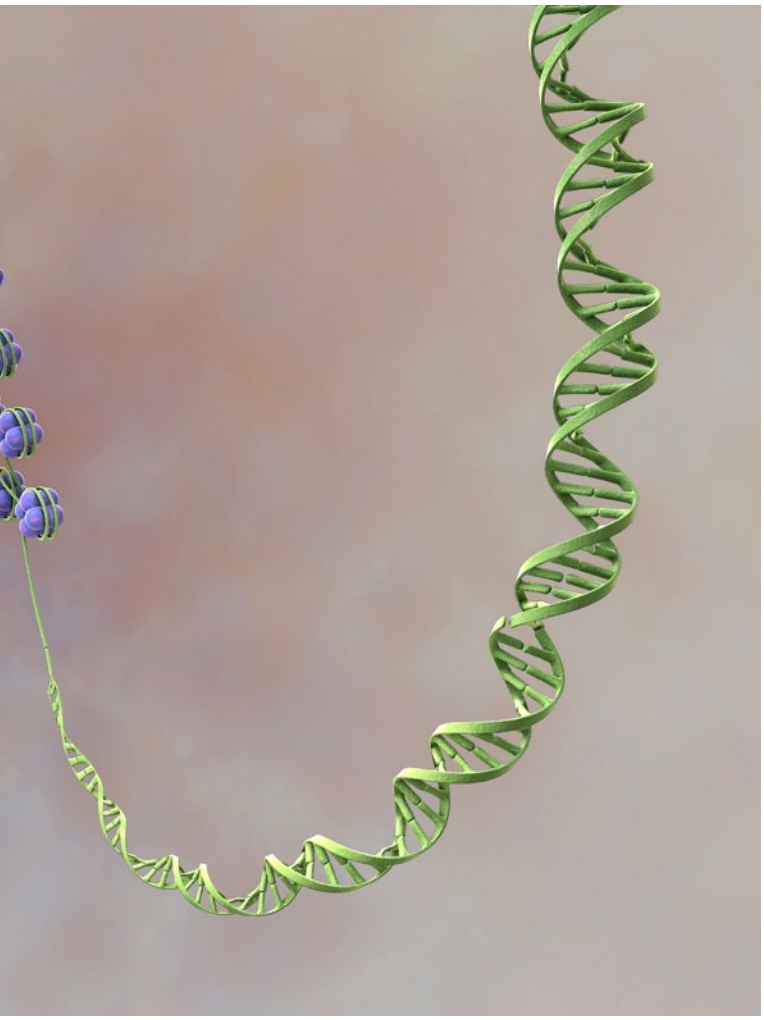
現在、研究者らは、いずれかのモデルの実験的証拠を集めようとしている。例えばローレンス・リバモア国立研究所（米国カリフォルニア州）では、生物物理学者Aleksandr Noyが試験管内でループ押し出しの観察を試みている。彼が試験管内に入れたのは、わずか3つの成分だ。つまり、DNA、エネルギー供給のための多少のATP、そして、コヒーシンやコンデシンに相当する細菌のタンパク質複合体SMCである。

「DNAがこうしたループの花弁を持つ花のような構造にまとめられるという証拠を、我々は実際に観察しました」と、Mirnyと同じプロジェクトで共同研究をしているNoyは話す。この観察結果は、SMC（転じればコヒーシン）がモーター機能を持っている可能性を示唆している。しかしまた一方で、SMCにその機能がない可能性もある。「確かなのは、現時点では分からないということです」とNoyは言う。



核内で分散していたクロマチンは、細胞の分裂期になると凝縮されて染色体となる。この際にDNAが絡まらない仕組みは長年謎に包まれていたが、ループ形成という1つの答えにまとまりそうだ。

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



GUNILLA ELAM/SPL/GETTY

細菌で見出された原動力

2017年2月に、コヒーシンがモーターとして働くことをほぼ実証したと思われる実験結果が発表された[13]。ハーバード大学医学系大学院（米国マサチューセッツ州ボストン）の細菌細胞生物学者David Rudnerらが、枯草菌（*Bacillus subtilis*）の微速度撮影Hi-Cマップを作成し、それによりSMCが染色体に沿って迅速に動き、毎分5万塩基以上もの速度でループを作ることを明らかにしたのだ。この速度は、Mirnyのモデルをヒト細胞に当てはめた場合に必要だと算定された速度と同じくらいだった。

Rudnerは、SMCがATPを使ってループを作ることまでは実証できていない。しかし、それに近いところまで研究を進めており、もしヒト細胞でのコヒーシンの働き方がSMCと異なっていたら「愕然（がくぜん）とするでしょう」と彼は話す。

現在、細胞内でコヒーシンが何をやり、何をやっていないかについての議論が湧き上がっており、カリフォルニア大学バークレー校の細胞生物学者Doug Koshlandをはじめとする多くの研究者は、Mirnyの説に対しては懐疑論がまだかなりあると話す。「ループ押し出しモデルは簡潔でエレガントであるが故に、すでに教科書に登場しつつあります。コヒーシンの問題が解決していないのに早々と定説扱いされることに懸念を感じています」と彼は話す。

またMirnyも、この話は学者同士の論争にすぎないと思われるかもしれないが、もしこのモデルが正しければ、現実世界にも影響が出てくるだろうと指摘する。例えば、がんではコヒーシンがよく変異しており、CTCF部位も変化している。コヒーシンの欠損は、いくつかの希少なヒト発達障害とも関係付けられている。もし、ループ押し出し過程に原因があるのなら、コヒーシンをさらに調べることで問題の解決に近づけるかもしれないとMirnyは話す。

ただし、Mirnyの主な関心は依然として、もっと根本的なものに向けられている。彼はとにかく、DNAの立体構造がなぜ、そのようなやり方で決まるのかを解明したい一心で研究に取り組んでいる。また、Mirnyのモデルではコヒーシンに関する多くのことがまだ推測にすぎないが、それについて彼はこう話す。「問題は、こうしたループの形成過程を考えるとき、私には他に説明のしようがないということです」。■

（翻訳：船田晶子）

A loop of faith
Vol. 544 (284–286) | 2017.4.20
Elie Dolgin
（米国マサチューセッツ州サマービル在住のサイエンスライター）

1. Riggs, A. D. *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B* **326**, 285–297 (1990).
2. Haering, C. H., Löwe, J., Hochwagen, A. & Nasmyth, K. *Mol. Cell* **9**, 773–788 (2002).
3. Nasmyth, K. *Annu. Rev. Genet.* **35**, 673–745 (2001).
4. Alipour, E. & Marko, J. F. *Nucleic Acids Res.* **40**, 11202–11212 (2012).
5. Nora, E. P. *et al. Nature* **485**, 381–385 (2012).
6. Fudenberg, G. *et al. Cell Rep.* **15**, 2038–2049 (2016).
7. Goloborodko, A., Imakaev, M. V., Marko, J. F. & Mirny, L. *eLife* **5**, e14864 (2016).
8. Zuin, J. *et al. Proc. Natl Acad. Sci. USA* **111**, 996–1001 (2014).
9. Tedeschi, A. *et al. Nature* **501**, 564–568 (2013).
10. Rao, S. S. P. *et al. Cell* **159**, 1665–1680 (2014).
11. Sanborn, A. L. *et al. Proc. Natl Acad. Sci. USA* **112**, E6456–E6465 (2015).
12. Busslinger, G. A. *et al. Nature* **544**,503–507 (2017).
13. Wang, X., Brandão, H. B., Le, T. B. K., Laub, M. T. & Rudner, D. Z. *Science* **355**, 524–527 (2017).

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

子育て行動の遺伝学的基盤

動物行動学

ハイイロシロアシマウスとシカシロアシマウスの子育て行動は異なっており、その違いは父親で極めて顕著に見られる。両者の種差の遺伝学的解析から、基盤となる神経学的な機構の一端が明らかになった。

図1　ハイイロシロアシマウス（*Peromyscus polionotus*）は、子育ての務めを雌雄で分担する
Bendesky ら[1]は、*Peromyscus* 属マウスの子育ての遺伝学的基盤を研究した（写真は論文の Fig. 1b より転載）。

「ゲノムの多様性はどのように複雑な形質の違いへと翻訳されるのか」という問いは、生物学者が直面する極めて差し迫った問題の1つである。ゲノムの多様性が影響すると考えられる形質のうち、社会的行動ほど複雑で興味深いものはおそらくないだろう。しかし、ゲノムの違いが攻撃性や求愛行動、絆の形成といった社会的行動に対して、どのような影響を与えているかという問いに、答えを示す研究はほとんど行われていない。*Nature* 2017年4月27日号434ページで、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 Andres Bendesky ら[1]は、遺伝的交雑と緻密な行動分析、そして最新の神経科学ツールを組み合わせることにより、シロアシマウス（*Peromyscus*）属マウスで見られる「子育て行動」の種差について、遺伝学的基盤の一端を明らかにした。

シロアシマウス属は北米大陸に広く分布し、その生息地は乾燥した砂漠から山地の雲霧林にまで広がっている[2]。極めて多岐にわたる生息地と同様、その行動もまた変化に富んでいる。例えば、子育ての分担と社会的一夫一婦制は、哺乳類には稀な形質だが、シロアシマウス属ではこの形質が少なくとも2回進化したことが判明している[3]。このうち一夫一婦制をとる種であるハイイロシロアシマウス（*P. polionotus*）は個体群密度の低い砂質環境に生息しており、つがいの絆を形成し雌雄とも存分に子育てを行うことで、まばらな環境に適応したと考えられる（図1）。対照的に、シカシロアシマウス（*P. maniculatus*）は極めて広範囲に分布しており、その配偶システムは、他の多くの齧歯（げっし）類と同じく乱婚性だ[3]。シカシロアシマウスは、ハイイロシロアシマウスのような子育てを行わず、その違いは特に父親で顕著に見られる。

こうした違いがありながらも、両種は極めて近縁であり、交雑させて繁殖力を持つ仔を作らせることが可能である。そのため、行動的差異の遺伝学的基盤を探る上で格好の研究材料となっている。Bendesky らは、2世代にわたって両種を交雑させ、両種のさまざまなゲノム領域を受け継いだ孫個体を数百匹得た。研究チームは、一部のゲノム領域が、子育て行動全般（例えばどれだけの営巣が行われたかや、親から引き離された仔がどれだけ素早く連れ戻されたかなど）に影響しており、ゲノムからその行動が予測可能であることを明らかにした。その他、特異性がさらに高く、営巣行動のみに影響する領域も特

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

定された。意外なことに、子育てと特定DNA配列との関係は雌雄間で異なる場合が多く、このことから、種差の背後にある機構の多くが母親、父親いずれかの子育て行動において特異的なものであることが示された。

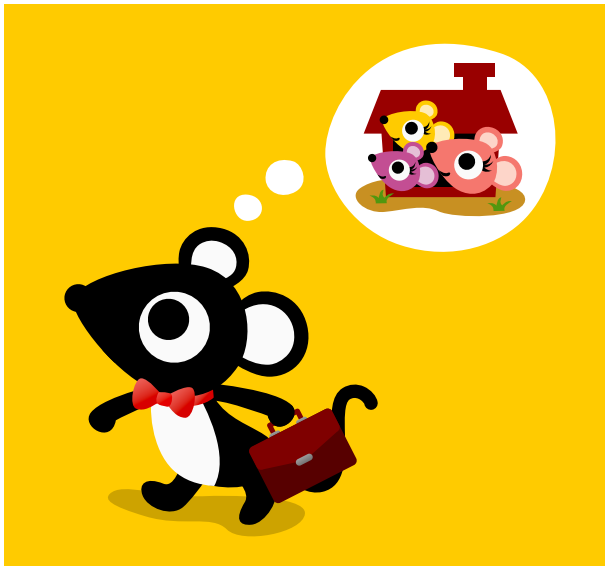
子育て行動の種差を形成する遺伝子の特定に当たり、研究チームは雄の営巣行動のみに関連するゲノム領域に目を付けた。この領域には遺伝子が498個含まれている。リストを絞り込むため、研究チームは1代目の雑種マウスの遺伝子発現を調べた。注目したのは、それぞれの種に由来する2コピーが同一細胞内に存在するときに、それぞれの発現が異なっているかどうかだ。遺伝子の発現レベルを調べる際、研究チームは視床下部に着目した。子育てへの関与が大きい脳領域である。その結果、視床下部では9遺伝子が種特異的な発現レベルを示し、そのうちバソプレッシン（雄の社会的行動に関与するホルモン[4]）をコードする遺伝子に最大の種間格差が認められた。特に、ハイイロシロアシマウスに由来する遺伝子コピーは、シカシロアシマウスのコピーと比較して発現レベルが低かった。

バソプレッシンの発現レベルが高いと「悪い父親」になるのだろうか。Bendeskyらは、ハイイロシロアシマウスの脳にバソプレッシンを注入すると、実際に営巣行動が抑制されることを示したが、他の子育て要素には影響が認められなかった。これは、研究チームの示す遺伝子データと整合する知見だ。しかし、注入されたバソプレッシンは、視床下部以外の多くの脳領域で作用している可能性もあれば、視床下部内の複数の脳領域のどこかで作用している可能性もある[3-5]。

そこでBendeskyらは、営巣行動の抑制に関わるバソプレッシン発生源候補として特に可能性が高いのは、室傍核（PVN）として知られる視床下部領域だと考え、室傍核のバソプレッシン発現ニューロンが子育て行動を阻害するかどうかを調べた。室傍核はバソプレッシンの重要な発生源であり、内側視索領域と呼ばれる別の視床下部領域への投射により、子育て行動を強力に調節している[4-6]。Bendeskyらは、室傍核のバソプレッシン発現ニューロンが子育て行動を阻害するのかどうかを調べた。Bendeskyらは実験用マウスに切り替え、マウスのバソプレッシンニューロンを操作して、ある薬物に応答してニューロンの発火頻度を変化させる遺伝子を発現させた[7]。室傍核ニューロンを活性化させると営巣行動は阻害され、バソプレッシン活性の抑制は逆の作用を示した。この結果から、室傍核のバソプレッシンは、雄の子育て行動の種差に寄与していると考えられる。

今回の研究は、多くの点で既報の文献とよく整合する。子育てを分担する別の社会的一夫一婦制齧歯類、プレーリーハタネズミの研究からは、子育て行動が雌雄間で類似していても、それらは異なる神経生物学的機構から生じている可能性が示唆されている[8]。ヒトにおいても、機能的核磁気共鳴画像法（fMRI）を用いた研究から、父親の子育てには母親のものとは異なる神経機構が関わっていることが示唆されている[9]。さらに、Bendeskyらの今回の系統的なゲノム観察からは、雌雄で神経機構が異なるパターンが一般的であることが判明する可能性が示唆される。

今回の研究結果は既報の文献の多くと一致しているが、意外な知見もあった。例えば視床下部のバソプレッシンは齧歯目の複数種で子育てと関連付けられているが、そうした種においてこのホルモンは、子育てを促進するものであって、阻害はしていない[8,10,11]。この不一致が生じた理由は明らかにされていないものの、過去の研究との違いの1つとして、調査の対象が内側視索領域に放出されたバソプレッシンであったことが挙げられる。今回の研究は、室傍核バソプレッシン分泌ニューロンの子育て行動に対する影響を直接分析した初めての研究である。おそらくさらに重要なのは、過去の子育て研究の大部分が、巣への連れ戻しや毛づくろい、仔に覆い被さる行動など、仔に向けた行動に集中していたことだ。Bendeskyらは、



VIVIYAN/DIGITALVISION VECTORS/GETTY

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

営巣行動の遺伝的な違いが仔に向けた行動とは切り離せることを示しており、子育てのさまざまな行動的側面がそれぞれ別の機構に依存していることが示唆される。

総合すると、今回の実験から、複雑な行動の種差が特定の遺伝子や回路の違いに由来する場合のあることが示された。この研究は、今後切り開かれるであろう研究分野の先駆けとなるものだ。非モデル生物の遺伝子解析や神経解析ができるようになりつつあり、研究者は、脳や行動の違いがゲノムと環境の複雑な相互作用からどのようにして現れてくるのかを探ることができる。そうした研究により、生物学ではかつては不可能と思われた統合的な見方がもたらされ、長年解決できなかった問題の探究が可能になる。■

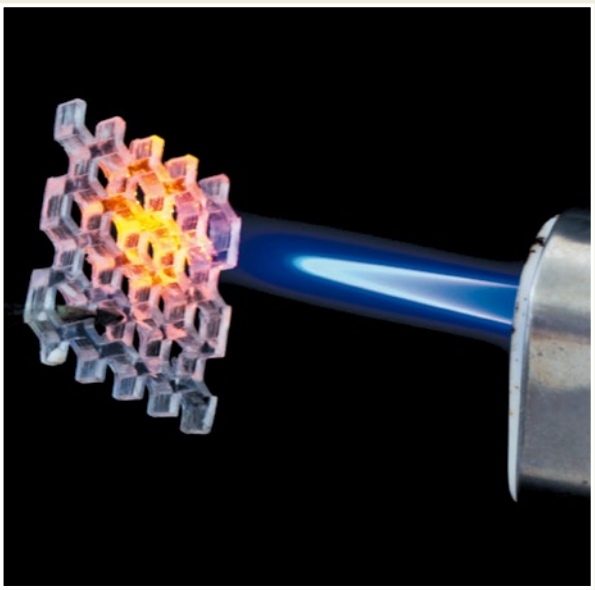
（翻訳：小林盛方）

How to build a better dad
Vol. 544 (418–419) | 2017.4.27
Steven M. Phelps
テキサス大学オースティン校統合生物学科（米国）に所属

1. Bendesky, A. *et al. Nature* **544**, 434–439 (2017).
2. Bedford, N. L. & Hoekstra, H. E. *eLife* **4**, e06813 (2015).
3. Turner, L. M. *et al. Mol. Biol. Evol.* **27**, 1269–1278 (2010).
4. Caldwell, H. K., Lee, H.-J., Macbeth, A. H. & Young, W. S. *Prog. Neurobiol.* **84**, 1–24 (2008).
5. Bester-Meredith, J. K., Young, L. J. & Marler, C. A. *Horm. Behav.* **36**, 25–38 (1999).
6. Numan, M. & Young, L. J. *Horm. Behav.* **77**, 98–112 (2016).
7. Roth, B. L. *Neuron* **89**, 683–694 (2016).
8. De Vries, G. J. & Panzica, G. C. *Neuroscience* **138**, 947–955 (2006).
9. Atzil, S., Hendler, T., Zagoory-Sharon, O., Winetraub, Y. & Feldman, R. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* **51**, 798–811 (2012).
10. Bosch, O. J. & Neumann, I. D. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **105**, 17139–17144 (2008).
11. Bales, K. L. & Saltzman, W. *Horm. Behav.* **77**, 249–259 (2016).

材料科学

ガラスの 3D 印刷の仕方


NEPTUNLAB

透明なガラスは、その物理的・化学的性質と美しさゆえに、古くから珍重されてきた。ガラスの製造・加工というと、高温の炉や、汗をにじませながら融けたガラス生地を巧みに成形するガラス吹き職人を思い浮かべる人が多いだろう。しかし、そのような過酷な作業に従事しなくとも、また、手先が器用でなくても、透明なガラスを作ることができるという。

今回、カールスルーエ工科大学（ドイツ・バーデンビュルテンベルク）のFrederik Kotzらは、一般的なステレオリソグラフィー（光造形）3Dプリンターを使って任意の複雑さの高品質シリカ（石英）ガラス部品を作製する方法を、*Nature* 2017年4月20日号337ページに報告した（F. Kotz *et al. Nature* **544**, 337–339; 2017）。

Kotzらの手法のカギは、モノマーマトリックス中にシリカナノ粒子を分散させた流体ナノコンポジット、つまり、印刷過程で紫外線によって硬化する分散系の開発にある。Kotzらは、3D印刷した構造体を約1300℃で焼結すると高い光学品質のガラスが得られるよう、ナノコンポジットの成分を念入りに選択した。出来上がったガラス構造体は、印刷時の形状を忠実に再現しており、しかも優れた耐熱性を示した（上図参照）。形状の複雑さは、プリンターの解像度（今回の場合は数十μm）だけで決まるという。

（翻訳：三枝小夜子）

How to print glass
Vol. 544 (305) | 2017.4.20 | Karl Ziemelis

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

蚊が飛べる理由を解明

生体力学

蚊はその細長い羽を、同程度の大きさの昆虫の4倍の振動数で羽ばたいている一方で、羽ばたきの振幅はごく小さい。蚊の飛行の高速度撮影とコンピューター計算による分析から、蚊は、他の動物の飛行でこれまで見つかっていなかった独自の空気力学メカニズムで飛んでいることが分かった。

夕暮れ時に蚊に刺されるとき、プーンという特有の高い音が聞こえるのはどうしてだろう、と考えたことはあるだろうか。これは、蚊は羽を1秒間に800回近い、同程度の大きさの多くの昆虫の4倍の振動数で動かしているからだ[1]。蚊の飛行方法には、その他にも蚊にしかない特徴がある。例えば、蚊は細長い形状の長い羽を持つが、その羽ばたきは、最も前方と最も後方の位置の差（ストローク振幅）が約40°しかない。一方、ショウジョウバエのストローク振幅は約150°であり[2]、ストローク振幅が小さいことで知られるミツバチでさえ、その振幅は蚊の2倍以上だ[3]。ロンドン大学ロイヤル・ヴェテリナリーカレッジ（英国）のRichard J. Bomphrey、千葉大学大学院工学研究科の中田敏是（なかた としゆき）らは今回、蚊の羽の周囲の空気の運動を最先端の方法でモデル化して蚊の飛行を詳細に調べ、蚊が独自の空気力学メカニズムで飛んでいることを*Nature* 2017年4月6日号92ページで報告した[4]。

羽はどのようにして揚力を生み出すのか。羽の断面形状を考えよう。空気が羽の周囲を通過するとき、羽は迎え角（流れに対する羽の角度）と呼ばれる角度で空気と遭遇する。羽の断面形状と迎え角のため、羽の上面を流れる流れは、下面を流れる空気よりも加速される。空気が、左から右へ羽を通過する場合、羽の上面と下面を流れる空気の速度の違いは、右回りの空気の循環運動を意味する。これは、この循環（環状の流れを示す量）の強さに比例する、上向きの揚力を作り出す。

この現象を直観的に理解するには、走っている車の窓から進行方向に垂直に手を突き出すと、どのように揚力が生じるかを考えるといいだろう。手のひらを水平に保てば、上向きや下向きの力はほとんどない。しかし、手のひらを少し回転して迎え角を増やせば、手を後ろ向きに押す力に加えて、上向きの力を感じるだろう。手のひらが空気を下向きに押しているだけではなく、手の甲も空気を曲げて下向きのジェットにしている。これらの結果、空気は手の両方の表面によって下向きに向けられている。すると、空気には下向きの運動量が与えられるので、作用・反作用の法則により、手には大きさが同じで逆向きの力が上向きに働き、これが揚力となる。

昆虫たちは、この仕組みで生じる揚力をさらに強める方法を持っている。この20年間の実験や計算機による研究、理論研究で、ショウジョウバエからスズメガにわたる昆虫での揚力生成の複雑さが明らかになってきた[5-7]。多くの昆虫の基本的な飛行空気力学は驚くほど似ている。羽の羽ばたきには、並進と呼ばれる、長い距離を掃くような動き（スイープ）が含まれ、揚力の大半はこのスイープ運動で作られる。

並進時の揚力を強める機構（仕組み）の1つが、安定した前縁渦の存在と、後縁渦の形成と剝離（はくり）だ。前縁渦は羽の前縁付近の回転する空気の流れであり、後縁渦は羽の後縁付近の回転する空気の流れだ[8]。羽の運動は、羽の前縁と後縁で空気の流れを剝離させ、渦度（流体の回転運動を示す量）が集中した層を作る。こうした回転領域で負圧（大気圧よりも気圧が低いこと）の領域が形成され、この渦層は、羽の前縁と後縁の近くで巻き上がって渦になる。前縁渦が羽の前縁に安定して近接して付着することで、羽の上面に負圧領域を維持する。これは羽の上面と下面の圧力差を作り、羽を上へ押して揚力を強める。

並進段階における揚力を強めるもう1つの機構は、後流捕獲によるものだ。昆虫が空中に停止し、羽を前後に

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

図 1　蚊の空気力学

Bomphrey らは、蚊の飛行の空気力学を調べた[4]。図は、1 サイクルの羽ばたきにおける、羽の位置（上段）と空気の運動（下段）を示している。黒い線は羽の向きを示すための参照線で、黒い矢印は羽の運動方向を示す。羽の前縁と後縁も示している。赤い矢印は、羽の回転（羽の長い辺の方向を軸にしたひねり回転）の方向を示す。

a　羽が並進と呼ばれるスイープ運動で前方へ動くとき、空気を下へ押し（黄色の矢印）、揚力（図には示されていない）と呼ばれる逆方向の上への力を作る。これが飛行を可能にする。前縁渦（青色）と呼ばれる循環する空気の渦は前縁に付着し、羽の上に負圧を作ってそれが揚力を強める。後縁渦（紫色）は存在するものの、羽に接していない。

b　羽の回転の間、前の羽ばたきの後流捕獲は、新しい後縁渦の形成を助ける。新しい後縁渦は羽の上に負圧領域を作り、揚力を強める（新たに生まれた渦は小さな渦で示している）。古い後縁渦は下流へ流れていく。羽の回転時に、蚊は回転抗力と呼ばれるメカニズムも使う。回転抗力では、羽の回転の軸は移動し（図には示されていない）、回転運動の終わりでも空気が下に押されるようになっている。2 つの揚力増強メカニズムのいずれも、昆虫の飛行でこれまで観察されたことはなかった。

c–f　羽の羽ばたきの残りのステップ。

動かすとき、羽は直前の半ストロークで作られた後流の中を動く。このため、羽は、静止した空気の中を動く場合よりも速度の速い空気の流れに遭遇する。この追加の空気の流れが前縁渦を強め、循環と揚力も強める。

しかし、蚊の羽のストローク振幅は小さく、並進段階の時間が比較的短いことを考えると、蚊はこうした並進時の揚力増強機構をフルに利用できない。蚊はその代わりに、前方かつ下向きのストロークと、後方かつ上向きのストロークの間で、羽ばたき運動の方向を反転させるときに同時に行う、羽の回転（羽の長い辺の方向を軸にしたひねり回転）による機構を使っていると推測されてきた。しかし、多くの技術的問題により、この考えを実証する厳密な研究は今まで困難だった。

今回、Bomphrey らは、蚊の飛行空気力学を分析するため、1 秒間に 1 万枚の画像を記録する 8 台の高速ビデオカメラ、難しい流体・構造相互作用問題を扱う三次元数値シミュレーション、粒子画像速度測定法を使って、蚊の羽の周囲の空気の流れのパターンを明らかにした（参考文献 4 の Supplementary Video 1 を参照）。Bomphrey らは、多くの昆虫、鳥、コウモリの飛行で観察されたように[9]、蚊も、羽に付着している、安定した前縁渦で揚力を強めていることを見いだした（図 1）。

さらに Bomphrey らは、他の動物では報告されていない、2 つの揚力生成機構も蚊が使っていることを見いだした。回転抗力と、後流捕獲による後縁渦の強化だ。回転抗力は、上向きの力を作る機構として提唱されてきたものだが[10]、どの動物の飛行システムでも観察されていなかった。また、後流捕獲による後縁渦の強化は、揚力増強機構として、これまで提案されたことも観察されたこともなかったものだ。この 2 つの機構はいずれも、羽の前方と後方へのストロークの間の反転時に、羽が空気中で回転をするために生じる。

回転抗力は、羽が前方への並進ストロークの終わりに、羽の前縁を軸に回転し始め、これが空気を下向きに押し、羽の上面に負圧を作って揚力を強めるというものだ。しかし、羽が前縁を軸にして回転し続けるなら、羽が地面

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

に対して垂直になった後は空気を上に押し始めるから、負の揚力を作ることになる。だが、蚊は巧妙な技を使っている。羽の回転の軸は、羽の前縁に固定されてはいない。回転の軸は、回転中に羽の前縁から後縁へ移動していく。このため、回転が終わる頃にも、羽は空気を上ではなく、下へ押す。蚊がどのようにしてこの芸当を成し遂げているのかはよく分かっていない。この現象は、他の昆虫では報告されたことがないが、一部の昆虫はこの技を使っている可能性はある。

後流捕獲による後縁渦の強化とは次のようなものだ。蚊の羽の後縁は、各並進スイープの終わりにその後流からの強い空気の流れに遭遇する。羽に対する空気の運動は、後縁で流れを剝離させ、後縁渦の形成を引き起こす。この後縁渦の中心には強い負圧領域があり、ストローク反転の間、揚力を強める。この空気力学機構は、蚊の羽ばたきの振幅が小さいために生じるものであり、並進段階がもっと長い昆虫では見られない。

こうした蚊の空気力学機構の発見は、いくつかの新たな疑問を生む。他の動物も回転抗力と、後流捕獲による後縁渦の強化を使っているのだろうか。蚊のように高振動数で振幅の小さいストロークは、どのような場合に有利なのか。こうしたタイプの空気力学は、羽のデザインの進化、行動生態学、昆虫の飛行のエネルギー論にどのように影響しているのか。蚊の空気力学機構は、小型ドローンの設計のヒントになるだろうか。蚊の飛行方法の研究は間違いなく、将来の多数の研究の羽音を作り出しつつある。■

（翻訳：新庄直樹）

The aerodynamics buzz from mosquitoes
Vol. 544 (40–42) | 2017.4.6
Laura A. Miller
ノースカロライナ大学チャペルヒル校（米国）に所属

1. Dudley, R. *The Biomechanics of Insect Flight: Form, Function, Evolution* (Princeton Univ. Press, 2000).
2. Fry, S. N., Sayaman, R. & Dickinson, M. H. *Science* **300**, 495–498 (2003).
3. Altshuler, D. L., Dickson, W. B., Vance, J. T., Roberts, S. P. & Dickinson, M. H. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **102**, 18213–18218 (2005).
4. Bomphrey, R. J., Nakata, T., Phillips, N. & Walker, S. M. *Nature* **544**, 92–95 (2017).
5. Liu, H., Ellington, C. P., Kawachi, C., van den Berg, C. & Willmott, A. P. *J. Exp. Biol.* **201**, 461–477 (1998).
6. Sane, S. P. & Dickinson, M. H. *J. Exp. Biol.* **205**, 1087–1096 (2002).
7. van den Berg, C. & Ellington, C. P. *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B* **352**, 317–328 (1997).
8. Hedrick, T. L., Combes, S. A. & Miller, L. A. *Can. J. Zool.* **93**, 925–943 (2015).
9. Chin, D. D. & Lentink, D. *J. Exp. Biol.* **219**, 920–932 (2016).
10. Nakata, T. Liu, H. & Bomphrey, R. J. *J. Fluid Mech.* **783**, 323–343 (2015).

1つのタンパク質で2つの神経変性疾患を治療

神経変性疾患

アタキシン2（ataxin 2）タンパク質の生成を抑制する分子によって2つの神経変性疾患の症状を改善できることがマウスモデルで示された。臨床試験におけるこのアプローチの成功に大きな期待がかけられている。

神経変性疾患は重篤な障害を引き起こす場合があり、そうした疾患の多くでは効果的な治療法が見つかっていない。可能性のある治療戦略の1つにアンチセンスオリゴヌクレオチド（ASO）を使う方法がある。ASOは短いヌクレオチド配列で、メッセンジャーRNAに結合して、タンパク質への翻訳を抑制する。2017年4月6日に*Nature*で発表された2編の論文[1,2]はこの考え方を裏付けるもので、アタキシン2タンパク質に翻訳されるmRNAを標的とするASOを投与することにより、神経変性疾患のマウスモデルで運動失調を改善できたことを報告している。

1つ目の研究（362ページ）では、ユタ大学（米国ソルトレークシティー）のDaniel R. Scolesらが、脊髄小脳失調症2型と呼ばれる疾患に対するASO投与の効果を調べた。この疾患ではアタキシン2の変異によって神経変性が生じ、プルキンエ細胞と呼ばれる小脳のニューロンの発火頻度の減少などのニューロンの異常や、動作に影響を及ぼす運動障害が引き起こされる[3]（図1a）。Scolesらは152個のASOについて*in vitro*でスクリーニングを

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

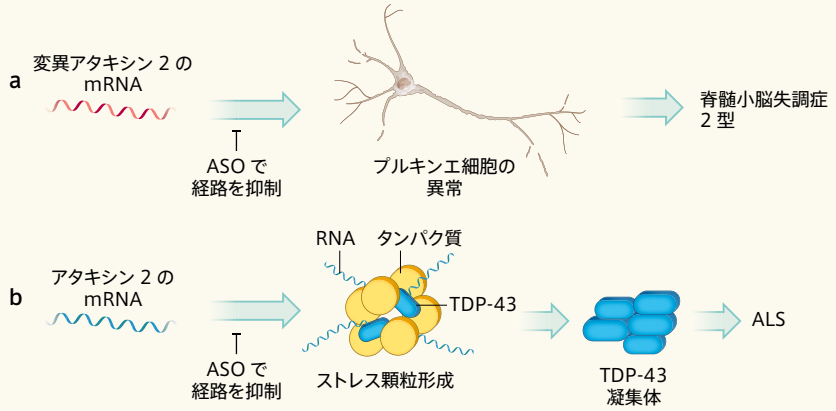


図 1　2 つの神経変性疾患に対する共通の治療戦略

a　アタキシン 2 をコードする遺伝子の有害な変異により、プルキンエ細胞と呼ばれるニューロンで転写異常が起こり、プルキンエ細胞の機能が障害される。これは神経変性疾患、脊髄小脳失調症 2 型の原因となる。Scoles ら[1] は病気を引き起こすヒト遺伝子を持つマウスに、アタキシン 2 の mRNA に結合してその翻訳を阻害するアンチセンスオリゴヌクレオチド（ASO）分子を注入した。この処置によって症状が改善された。

b　アタキシン 2 はまた、ストレス顆粒と呼ばれる RNA- タンパク質複合体が細胞質中に形成されるのを促進し、それによって有害な TDP-43 タンパク質凝集体が形成される。この凝集体が神経変性疾患、筋萎縮性側索硬化症（ALS）に関与していると考えられる。Becker ら[2] は、アタキシン 2 に結合する ASO は、凝集体を作りやすいヒト TDP-43 タンパク質を持つマウスの寿命を延ばし、運動機能の低下を遅らせることを示している。

行い、アタキシン2のmRNAの細胞内レベルを最も効率的に減少させるASOを特定した。

次に彼らは、2種類の異なる脊髄小脳失調症2型マウスモデルにこの分子を注入した。このマウスモデルはどちらも、ヒトのアタキシン2の変異型を発現するように遺伝子改変されていて、変異体マウスは、ヒトの疾患に似た病態を示し、成体期に運動障害が見られる。しかし、マウスの脳と脳脊髄液にASOを注入すると、これらの領域のアタキシン2タンパク質のレベルが低下した。その結果、マウスの運動能力の低下は無投与対照群と比べて顕著に遅延した。

Scolesらは続いて、この改善の基礎となる分子機構を調べた。ASO投与によって、変異体マウスのプルキンエ細胞において6つの主要な遺伝子の発現異常が回復したことが分かり、ASOの作用の少なくとも一部は、転写調節異常の修正によるものであることが示唆された。さらに、この投与によってプルキンエ細胞の生理的活動が回復した。プルキンエ細胞の生理と個体の運動行動の間には緊密な関連があることから、研究者らは、ASO処置によって病気の進行を遅延できた理由の少なくとも一部は、このニューロン集団の異常が改善されたことによると主張している。

2つ目の研究（367ページ）では、スタンフォード大学（米国カリフォルニア州）のLindsay A. Beckerら[2]が、別の神経変性疾患、筋萎縮性側索硬化症（ALS；運動ニューロン病とも呼ばれる）について調べた。アタキシン2の変異はALSを引き起こすわけではないが、発症のリスクを増加させることがあり、こうした変異が何らかの形でALSに関与していることが示唆される。実際、この研究グループが酵母を使って行った以前の研究[4]では、アタキシン2が、TDP-43という別のタンパク質に起因する毒性を増強する修飾因子であることが明らかになった。ALS症例の95%以上では、この核タンパク質の異常な蓄積が細胞質中で有害な凝集体となっている。TDP-43は生命活動に不可欠であるため、それを直接標的とする治療はできない[5]。しかし、アタキシン2を除去しても、マウスに有害な作用をほとんど及ぼさない[6]ため、アタキシン2はALS療法のより有望な標的になる可能性がある。

ヒトTDP-43の凝集体を持つ「ALS様（よう）」マウスモデルは寿命が短縮しているが、Beckerらは、アタキシン2の除去によってその寿命が顕著に伸びることを示した。こ

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

の処置はまた、運動機能を改善して、脳の皮質の神経変性を減少させる。

著者らは次に、この救済を引き起こした可能性のある機構について調べた。細胞ストレスによって翻訳が抑制されると細胞質で特殊化したRNA-タンパク質複合体（ストレス顆粒と呼ばれる）が形成されるが、この複合体の形成にはアタキシン2が必要である。TDP-43はストレス顆粒に誘導されるが、この誘導はALS発症に極めて重要な役割を持つと考えられている。なぜなら、これによって蓄積されたTDP-43が毒性の凝集体を形成し始めるからである（図1b）[7]。

Beckerらは*in vitro*でヒト細胞中のアタキシン2のレベルを下げると、ストレス顆粒の形成とTDP-43凝集の両方が強力に抑制されることを示した。最後に研究チームは、ヒトTDP-43凝集体を持つマウスに、アタキシン2に結合するASOを投与した。この処置によって、未処置対照群と比べてマウスの寿命は延長し、運動機能の低下を遅延させることができた。

こうした有望な前臨床実験結果は、患者の治療に転用できることが望まれる。このような神経学的治療法がマウスで有望であることが示されても、ヒトへの転用は失敗に終わることも多い。だが、脊髄性筋萎縮症に対するASO療法のような成功例もある。今回の2編の論文で提案されたものに似た手法を用いた非常に特異的なASO治療によって、現在、脊髄性筋萎縮症の小児患者の命が救われている[8]。この進歩を可能にしたのは、疾患についての真の理解をもたらした基礎研究であり、こうした研究が、疾患発症の引き金となる変異遺伝子の標的化につながった。また、ASO療法の開発[9]に、マウスモデル[10]などさまざまな前臨床モデルが効果的に使われたこともこの進歩にとって重要であった。脊髄小脳失調症2型やTDP-43に起因するALSなどの神経変性疾患に対するASOを用いた治療法の開発においても、今回の研究が前述の例に匹敵する優れた基盤となる可能性は十分にある。

当然ながら、ここでいくつかの点について注意を喚起しておくべきだろう。例えば、神経変性が始まってから何十年も経過している成人の脊髄小脳失調症2型の治療にASOを使用した場合、このような介入は遅すぎではないのだろうか？　ASOの効力を最小限に抑えてしまう破壊的な出来事（ミクログリアと呼ばれる免疫細胞の異常な活性化や、ニューロンを支える星状膠細胞のニューロンを殺す細胞への変換、および細胞死など）が、この段階ですでに起こっている可能性は十分にある。神経変性疾患療法では、これは重要な疑問である。だが、その答えがどのようなものであれ、できるだけ早期のうちに病気の進行阻止を目指す臨床試験の設計は重要だろう。

アタキシン2に対するASO処置をALSで行う場合には、脊髄小脳失調症2型で行う場合よりも複雑になる可能性が高い。この手法の臨床試験を行う前に、TDP-43凝集とヒトALSを促進する遺伝子変異に基づいた動物モデルで試験するべきである。Beckerらの研究ではそのようなモデルは使われていなかった。例えば、多くのALS症例の原因となっているC9orf72と呼ばれる変異を持つマウスが存在しており、それを使って試験を行うことができる。さらに、ALS患者に由来する細胞を使用した細胞ベースのモデルを使った研究も役に立つだろう。

また、薬の作用のマーカーの共同開発も必要となるだろう。こうしたマーカーはALSなどの病気の療法を試験する際には極めて重要になるからだ。例えば、脳脊髄液におけるアタキシン2のレベルを測定すれば、ASOが脳で標的に作用してタンパク質レベルを下げているかどうかが分かるだろう。いくつかのALS治療法を含め、あまりにも多くの神経学的疾患の治療法の治験がそのようなマーカーなしで行われてきた。こうした治験が失敗に終わった場合、失敗の原因について全く情報を得ることができない。

とはいえ、これら2編の論文は、価値ある臨床前研究という新たな波の到来を告げるものである。臨床試験においてこれらのASOやその他のASOベースの治療の有効性が証明されることに大きな期待がかかっている。■

（翻訳：古川奈々子）

Two-for-one on potential therapies
Vol. 544 (303–304) | 2017.4.20
Ke Zhang & Jeffrey D. Rothstein
ジョンズホプキンス大学脳科学研究所
（米国メリーランド州ボルティモア）に所属

1. Scoles, D. R. *et al. Nature* **544**, 362–366 (2017).
2. Becker, L. A. *et al. Nature* **544**, 367–371 (2017).
3. Pulst, S.-M. *et al. Nature Genet.* **14**, 269–276 (1996).
4. Elden, A. C. *et al. Nature* **466**, 1069–1075 (2010).
5. Sephton, C. F. *et al. J. Biol. Chem.* **285**, 6826–6834 (2010).
6. Kiehl, T.-R. *et al. Biochem. Biophys. Res. Commun.* **339**, 17–24 (2006).
7. Ramaswami, M., Taylor, J. P. & Parker, R. *Cell* **154**, 727–736 (2013).
8. Finkel, R. S. *et al. Lancet* **388**, 3017–3026 (2016).
9. DeVos, S. L. & Miller, T. M. *Neurotherapeutics* **10**, 486–497 (2013).
10. Hua, Y. *et al. Nature* **478**, 123–126 (2011).

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

社説

幹細胞治療を商業化するまでの道のり

人工多能性幹細胞を使った治療については、日本が初期段階で成功を収めており、称賛に値するが、この治療法の商業化を進める際には、やはり慎重さが求められる。

2014年9月、人工多能性幹細胞（iPS細胞）に由来する網膜細胞が、加齢黄斑変性の女性患者に移植され、（現在のところ）治療は成功している。iPS細胞を用いた世界初のこの外科手術を率いたのは、理化学研究所 発生・再生科学総合研究センター（現 多細胞システム形成研究センター：兵庫県神戸市）の網膜再生医療研究開発プロジェクトのリーダーで神戸市立医療センター中央市民病院（兵庫県）の眼科医である高橋政代と、同病院の眼科部長である栗本康夫らだ。iPS細胞は、体内のさまざまな種類の細胞に分化する能力を持っているが、ヒト胚に由来する幹細胞ほどの倫理的問題性はない。

そして高橋と栗本らの研究チームは、2017年3月28日に再び成果を収めた。同じような外科手術だったが、重要な「ひねり」が1つ加わっていた。治療のために移植された網膜細胞は、匿名のドナーに由来するiPS細胞から作られていたのだ。

この成果については、言うべきことがたくさんある。まずはお祝いの言葉だ。高橋と栗本は、時間をかけて慎重に行うという理想的なやり方でiPS細胞技術の臨床応用に取り組んでおり、優れた先例となっている。つまり、ヒト以外の霊長類でデータを集め、iPS細胞を厳密に検証した上で治療に用いた。ところが2例目の患者の細胞から作製したiPS細胞に遺伝子変異が見つかった。それが細胞のがん化につながるものではないと高橋と栗本は考えたが、移植手術は中止され、遺伝子変異が見つかったことが公表された。

このように慎重に取り組めば、（例えば、遺伝子治療で起こったような）常軌を逸した臨床試験が行われることはなく、現在進行中のiPS細胞を用いた他の外科的治療の研究を妨げることもないと期待できる。例えば京都大学では、iPS細胞由来の輸血用血液とパーキンソン病治療用のニューロンに関する研究が行われているところだ。

第2に、この成果が皆にとっての朗報であることを指摘したい。iPS細胞を利用することで、特に米国で10年以上も幹細胞研究の足かせになっている胚性幹細胞（ES細胞）をめぐる激しい論争からさらに一歩距離を置くことができるのだ。しかし当然のことながら、この論争が消え去ることはないと多くの科学者が主張しており、本誌でもこれまで何度も論じている。またES細胞が役立つ領域は残っているため、そのような研究を進めたいと考える科学者は同じような政治的障害にぶち当たるだろう。それでもiPS細胞由来の組織を用いて研究を進めることで、胚を作成して臓器を得るための「農場」といったセンセーショナルな話に終止符を打つことはできるだろう。

第3に、iPS細胞を用いた治療の医学的恩恵がこれまでより公平に行き渡ることが示唆されていることを指摘したい。これまでiPS細胞が富裕層向けの先進治療法に終わるという懸念を一部の人々が抱いていた。iPS細胞を用いた治療は、患者自身のiPS細胞から作製された新たな細胞を必要とする医療処置である。この治療の実施に当たり、細胞の抽出と再プログラム化、そして安全性確保のための厳密な検証という高コストで面倒な過程を毎回経なければならないとすれば、細胞は非常に高価なものとなり、富裕層しか利用できなくなるというのだ。

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

THE ASAHI SHIMBUN VIA GETTY IMAGES)

この問題に関しては、1つの集団における多数の人々との免疫適合性が高いiPS細胞を選び出して保存用のバンクを構築し、その費用を政府が負担する制度を作り、そうした細胞を利用すれば、経費を削減でき、もっと多くの人々に恩恵が行き渡るようになる可能性がある。それに、バンクに保存された細胞が直ちに利用できるのであれば、損傷直後に幹細胞を用いた修復を始めると成功率が最も高くなると科学者が考えている脊髄損傷などの状況にとって、大きな恩恵となる。

第4に、日本が「我を忘れない」ことを望む。これまでのところ高橋は、時間をかけて研究を進めている。ところが日本には、有効性の検証を十分に行わなくても臨床的商業化への道が開く早期承認制度というものがある(*Nature* ダイジェスト 2016年3月号「再生医療製品の早期承認制度は果たして得策か」参照)。治療法などについて、大量の商業利用の機が熟したかどうかを判定する際には、リスクとメリットを注意深く比較評価した結果に基づいて行うべきだ。しかし、どれほど注意深くリスク評価を行ったとしても、外科的治療には手術中の事故、未知の変異が生じる予測不能な可能性、より有効性の高い選択肢の見落としといった固有のリスクがある。

そうしたリスクを伴う外科的治療にそれだけの価値があるかどうかを判断するには、その安全性を実証するだけでなく、そのメリットの分析も行わなければならない。日本の早期承認制度では、メリットの評価、つまり外科的治療の有効性の確認は、商業化された後に実施される研究に委ねられる。しかし、有効性の確認が実際に行われることはないのではないかという疑念が生じている。その理由として、病院間で標準化されたプロトコルがないことや、対照群がないこと(そしてそうした厳密な検証を行っても得るものがないこと)が挙げられる。

早期承認制度が適用されると、6人くらいの患者を対象として安全性を実証するだけで「治療法の商業利用の承認に十分」とされる可能性がある。高橋と栗本が現在行っている臨床試験は、安全性を実証するための「臨床試験」であり、早期承認の条件である「臨床試験」とは見なされない。ただし、そうした臨床試験は、高橋と栗本の長期的な目標になっている。現在行われている研究のプロジェクトリーダーたちをはじめ、今後同じような研究に取り組む人々には、iPS細胞を用いた外科的治療が臨床試験の段階に入る際に、同じように注意深く慎重に研究を進めることが求められる。■

(翻訳:菊川要)

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

2017年5月4日号 | Vol. 545 No. 7652

高強度合金：理論的な強度限界に近づく二相ナノ材料

表紙は、透過型電子顕微鏡で撮影された、極めて強度の高い薄膜マグネシウム合金の微細構造である。この合金は、二相ナノ構造化によって作られ、その強度は理想的な理論限界に近い。結晶性金属合金のナノ構造化によって高強度材料が得られる可能性があるが、こうした材料には、ひずみが大きくなるにつれて軟らかくなる傾向がある。今回J. Luらは、ナノ結晶性の利点と単相非晶質金属ガラスの利点を組み合わせて、二相材料を作っている。この二相材料は、厚さ約2 nmの非晶質ガラスシェルに直径約6 nmの$MgCu_2$ナノ結晶粒が包まれており、これまで作られた中で強度が最も高いマグネシウム合金薄膜である。

Cover; 10.1038/nature21691

気候科学：地球温暖化の停滞の分析

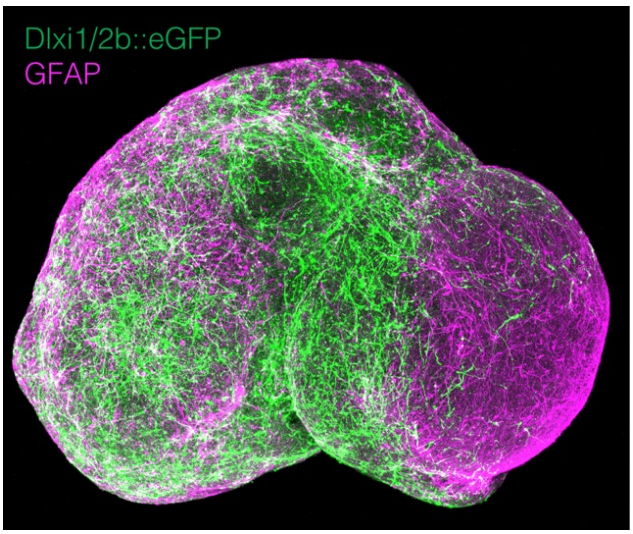
1998年のエルニーニョに伴って全球平均気温が急上昇した後、気候システムの温暖化が数年間鈍化し、わずかに寒冷化すらしたようである。「停滞」、「中断」、「減速」とさまざまに呼ばれるこの期間は、エルニーニョと自然変動に対する我々の理解を踏まえると、意外なことではなかったはずである。しかし、温暖化の鈍化が認識された直後には、モデルと観測の結果が乖離しているように思われ、重要な過程をモデルが見落としているのではないかという問題が提起された。その後、地球温暖化は再開したが、この停滞現象は、活発な研究の引き金となった。今回I. Medhaugらは、文献を統合し、モデルと観測証拠を再評価している。彼らの評価は、モデルとデータの間の見かけの矛盾を解消し、気候システムの根底にある物理に対する我々の理解を修正する必要性を除去している。この停滞現象は、結局は自然変動の事象の1つだったのである。

10.1038/nature22315

神経幹細胞：シャーレの中で前脳をモデル化する

GABA作動性ニューロンは、脳機能に重要な役割を持ち、多くの精神疾患に関係するとされている。GABA作動性ニューロンは、前脳の腹側から背側に長距離移動した後、皮質回路に統合される。こうした細胞間相互作用中のGABA作動性ニューロンの分化を*in vitro*でモデル化できれば、ニューロンの移動異常に関係したヒト脳障害の原因を研究できるだろうが、これまで難しかった。今回S. Paşcaらは、腹側前脳または背側前脳に類似した三次元的スフェロイドを作る手法を開発した。これら2種のスフェロイドを*in vitro*で合体させると、ヒト発生で見られるのと同様な介在ニューロンの皮質への域間移動が起こり、背側の皮質グルタミン酸作動性ニューロンと機能的なシナプスを作った。この方法で、ティモシー症候群患者由来の介在ニューロンが、移動パターンの異常を示すことが分かった。

10.1038/nature22330



PASCA LAB AT STANFORD UNIVERSITY

ヒトの前脳に類似した三次元的スフェロイドを、腹側前脳領域（左側）と背側前脳領域（右側）とで別々に作製し、合体させたもの。介在ニューロン（緑色）が腹側前脳から発生中の皮質（背側前脳）へと広がっていく様子が見て取れる。

免疫学：PD-1阻害治療応答の血液バイオマーカー

現在のところ、進行性黒色腫の患者で、PD-1阻害治療によって長期的な臨床的恩恵を受けられるのはごく一部である。これまで、PD-1阻害の機構を理解する手段としての血液によるプロファイリングは、あまり行われてこなかった。今回A. Huangらは血中のCD8 T細胞を解析し、PD-1阻害の臨床的恩恵が、治療前の腫瘍量に対して疲弊CD8 T細胞がどの程度再賦活化するかに依存することを示している。腫瘍量に対するCD8 T細胞の再賦活化の割合を明らかにすることは、患者がPD-1阻害治療にどのくらい応答するかを予測するのに役立つ可能性がある。

10.1038/nature22079

物性物理学：凍結電荷による伝導

電子–電子多体相互作用の解明は物性物理学における主題の1つであり、ナノスケールのデバイスによって、その根底にある原理の単一電子レベルでの研究が可能になる。M. Desjardins

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

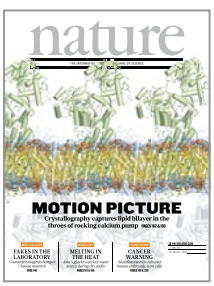
らは今回、マイクロ波回路内に配置したカーボンナノチューブ量子ドットを調べることによって、注目すべき電子−電子相互作用効果を明らかにしている。彼らは、この量子ドットを強電子相関の典型である近藤領域に調節し、電子的測定とマイクロ波測定を併用した。その結果、電子は量子ドットへトンネリングできないため電荷が事実上凍結されているにもかかわらず、量子ドットの電子伝導性は維持されていることが分かった。この現象は、強い近藤相関に起因する。著者たちは、今回の測定プラットフォームが、他のさまざまな相関系における電荷ダイナミクスを調べるのに役立つツールになる可能性があると示唆している。 10.1038/nature21704

神経変性：ポリQ鎖がオートファジーを調節する

さまざまなタンパク質で見られるポリグルタミン（ポリQ）鎖の伸長は、多くの神経変性疾患に共通する特徴である。多くの正常タンパク質にもポリQ鎖はあるが、その機能は分かっていない。D. Rubinszteinらは今回、正常なアタキシンタンパク質中のポリQ鎖が、オートファジーの分解過程に関わっていることを明らかにしている。ポリQ鎖の働きによって、アタキシン3がオートファジーのメディエーターであるベクリン1と結合できる。それにより、アタキシン3がベクリン1を脱ユビキチン化してプロテアソームによる分解を防ぎ、ベクリン1がオートファジーを開始できるようにする。著者らは、この知見の妥当性をニューロンのオートファジー過程で実証しただけでなく、疾病条件下では、変異型タンパク質のポリQ鎖がアタキシン3のポリQ鎖と競合してベクリン1の安定化を妨げ、飢餓誘導性のオートファジーを阻害することも明らかにしている。 10.1038/nature22078

2017年5月11日号 | Vol. 545 No. 7653

動きを捉えた画像：カルシウムポンプが揺れ動くさなかの脂質二重層を結晶学的手法で捉える



表紙は、X線溶媒コントラスト変調法によって明らかになった、カルシウムポンプの結晶が埋まっている脂質二重膜である。通常のX線結晶学では膜リン脂質を可視化できないので、膜タンパク質の構造解析では、脂質二重層が存在しないようにせざるを得ないことが多い。今回、豊島近（とよしまちかし）（東京大学）らは、リン脂質頭部基を含めることができる溶媒コントラスト変調法を用いた結晶学的方法を示し、将来の結晶撮像では脂質がない状態にしなくてもよいことを示唆している。彼らは、この手法をカルシウムポンプの4つの段階に適用し、ポンプの連続的なコンホメーションの切り替えにどのように脂質二重層が能動的に関与しているかを初めて明らかにしている。そして、膜の「浮き」として機能し、輸送中に膜二重層に対してポンプの軸が傾斜できるようにするトリプトファン残基の帯と、膜の「いかり」として機能し、ヘリックスの運動にてこの作用をもたらすアルギニン残基とリシン残基を特定できた。

Cover; 10.1038/nature22357

がん：皮膚がんサブタイプのゲノム塩基配列解読

黒色腫は非常に転移しやすいがんで、変異荷重が高く、いくつかのサブタイプのシグネチャーは紫外線照射への曝露（ばくろ）と関連していることが多い。G. Mannらは今回、黒色腫患者に由来する腫瘍試料（75例の原発腫瘍、93例の転移腫瘍および転移腫瘍に由来する15例の細胞株）について全ゲノム塩基配列解読を行った結果を報告している。皮膚、末端および粘膜の3つの黒色腫サブタイプ間でそれらのゲノム全体像を比較したところ、サブタイプごとに異なる変異シグネチャーが明らかになった。皮膚黒色腫は、紫外線照射曝露に関連した変異シグネチャーを示していたのに対し、末端および粘膜の黒色腫は変異量がより少なく、他の黒色腫サブタイプに比べて複雑な構造再編成がより多く見られた。全ての黒色腫サブタイプについて全ゲノム解析を行い、その変異の全体像を理解することは、黒色腫の予防と標的治療の研究に重要である。

10.1038/nature22071

神経科学：持続的な神経興奮が運動計画を支援する

持続的な神経興奮は複数の脳領域の特徴であり、これは過去の出来事と未来の出来事をつなぐ情報を維持する手段なのかもしれない。マウスの前外側運動皮質（anterior lateral motor cortex；ALM）のニューロンは、次に起こす行動と相関した持続的活動を示す。今回K. Svobodaらは、マウスで、ALMと結合を持つ視床の一部のニューロンが、次に起こす運動の方向を予測する持続的な遅延活動を示すことを明らかにしている。各領域は別の領域の活動の持続に必要で、これは、運動計画と関連した持続的活動が、複数の脳領域にまたがる循環性の興奮によって維持されているとするモデルを支持する。また、今週号の別の論文では、M. Halassaらがさらに、視床の機能の多様性について報告している。彼らは、視床が規則表現を維持し、注意を導く局所結合を増幅し得るが、これにはカテゴリー情報の中継は関与しないという証拠を得ている。 10.1038/nature22324

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

がん幹細胞：がん幹細胞の可塑性を解析する

がん幹細胞は自己複製により腫瘍の増殖を維持すると考えられているが、ヒトのがん幹細胞のクローン動態や可塑性についてはあまり理解が進んでいない。下川真理子（慶應義塾大学）らは今回、大腸がん患者由来のオルガノイドから単離した細胞をマウスへ移植して腫瘍の増殖を観察することで、Lgr5$^+$がん幹細胞の役割を調べている。細胞系譜解析から、腫瘍の増殖がLgr5$^+$細胞によって促進されること、またこの細胞が自己複製能およびKRT20$^+$細胞への分化能を有することが分かった。意外にも、Lgr5$^+$細胞の除去は一時的な腫瘍の縮小にしかつながらず、KRT20$^+$細胞の代償性増殖やLgr5$^+$細胞への脱分化によって、腫瘍は再増殖した。また、Lgr5の発現を上昇させる抗EGFR抗体での腫瘍の標的化は、Lgr5$^+$細胞の除去と相乗的に作用して、腫瘍の増殖を阻止することも分かった。これらの知見は、階層的ながん幹細胞モデルにおける細胞の可塑性に新たな光を当てるとともに、新しい治療戦略を示している。

10.1038/nature22081

量子物理学：1レーザー分子操作

この10年間にわたって、研究者らは、原子を冷却・捕捉・操作する技術を改良して精密測定を行うとともに、そうした原子を量子ビット（キュービット）として用いてきた。しかし、分子に対して同じことを行うのは、分子の電子構造がより複雑で操作しにくいため、依然として困難である。現行の方法では、多くのレーザーを用いる複雑な手順が必要だが、捕捉された分子や分子イオンによって、量子情報処理や基本定数の精密測定に興味深い可能性が開かれるかもしれない。今回著者らは、単一分子イオンの生成とコヒーレント操作を1つのレーザーだけで行う一般的なプロトコルを確立しており、これは単一分子イオンと共に捕捉された1個の原子を利用している。この手法はCaH^+分子イオンを用いて実証されているが、他の分子種にも拡張できる可能性がある。著者たちは、今回の手法によって、H^{2+}などの対称分子の捕捉と操作が可能になると予想している。

10.1038/nature22338

幹細胞：P53変異を持つヒト多能性幹細胞の増幅

ある条件下で培養されたヒト多能性幹（hPS）細胞では、特定のゲノム部位においてコピー数多型が生じることが知られているが、このような培養における変異獲得がどの程度なのかは分かっていない。K. Eggan らは今回、140のヒト胚性幹（hES）細胞株（それらの中には臨床利用に向けて準備中のものもある）のエキソームを調べた結果について報告している。彼らは、5つの無関係なhES細胞株の細胞亜集団で*TP53*遺伝子にモザイク変異を見いだし、これらの変異を持つ細胞は、変異のない細胞との競争に勝ち、分化しやすいことを明らかにした。また、別の14のhES細胞株と100以上のヒト誘導PS細胞株について公開されているデータベースを調べることでも同様の変異が見つかった。この研究は、hPS細胞に由来する細胞の特徴を、臨床で使用する前に詳細に明らかにする必要があることを強調している。

10.1038/nature22312

2017年5月18日号 | Vol. 545 No. 7654

集団の制御：自律的なボットが人間の集団の共同行動の成績を向上させる

共通の目標に向けた集団の共同行動は、たとえ各人の関心がそろっていたとしても、「協調」の問題に直面する。各個人に局所最適な解を得ようとする個人の試みは、集団全体にとって最適とは限らないのである。今回、N. Christakis と白土寛和（米国エール大学）は、この問題を解決できる可能性のある方法を、自律的なソフトウエア（人工知能）エージェントである「ボット」という形で示している。彼らは、各ノードの色を全ての隣接ノードと異なる色にすることを全体の目標とする標準的なカラーコーディネーションゲームに取り組む人間の小規模なネットワークに、単純なボットを導入し、人間とボットからなる「混成系」を作った。ボットを使って意思決定過程にノイズを導入すると、集団の総合的な成績が向上することが分かった。ノイズのあるボットは、ネットワークの中心に置かれて中程度（10%）のランダムネスを示す場合に、最もよく機能した。こうした条件下で、ボットは、人間とボットの間の相互作用だけでなく、離れたノードでの人間同士の相互作用も改善し、人間同士が助け合うのに役立った。

Cover; 10.1038/nature22332

植物科学：硝酸イオンによる根や地上部へのシグナル伝達

植物では、栄養関連シグナルが遺伝子発現や代謝、そして究極的には生長に影響を与えるが、これらのシグナルと遺伝子発現とを結び付ける分子的な構成要素の多くはまだ明らかにされていない。今回J. Sheen らは、Ca^{2+}センサープロテインキナーゼ（CPK）が、硝酸イオンに応答して下流の応答を調整するマスター調節因子として機能することを報告している。具体的には、CPKは転写因子のNLP（NIN-like protein）をリン酸化することで、他の転写因子や輸送体、硝酸代謝を調

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

節するタンパク質をコードする遺伝子などを再プログラム化する。こうした経路は硝酸イオンによって誘導される地上部の生長や根系の確立に必須である。 10.1038/nature22077

構造生物学：GPCRの選択的結合の仕組みを解読

Gタンパク質共役受容体（GPCR）は、細胞質にあるGタンパク質と選択的に結合することにより、細胞外からの刺激に対する適切な応答を引き起こす。この選択的結合の分子基盤の解明は、難題であった。M. Babuらは今回、ヒトのGPCR–Gタンパク質が関わるシグナル伝達系全体について解析を行い、選択性決定因子となるアミノ酸の位置とパターンを明らかにしている。16のGαタンパク質のそれぞれに存在する選択性の「バーコード」は、受容体の進化の道筋を考慮することにより突き止められた。このバーコードが、およそ800の受容体上のさまざまな領域によって認識される。著者らは、研究者が任意の受容体とGタンパク質について選択性決定残基を解析できるように、インタラクティブなプラットホームをオンラインで提供している。 10.1038/nature22070

生物物理学：細胞移動の流れのソースとシンク

今回、川口喬吾（かわぐちきょうご）（東京大学他）らは、培養神経前駆細胞で見られる特定の種類の欠陥構造が、その欠陥周囲の細胞の移動方向に依存して、細胞移動の流れの「ソース（供給源）」と「シンク（集積源）」として働き得ることを示している。トポロジカル欠陥として知られるこのような欠陥構造の周囲の細胞の配列は、人工の伸長性のアクティブなネマチック液晶系に見られるものと類似している。このような欠陥の周囲では、細胞が集積してマウンドを形成したり、細胞密度が低下したりすることにより、細胞の流れに影響を与えていることが分かった。著者らは、細胞の運動性によるアクティブな力と摩擦力が相互に影響して、細胞の流れや密度の変化につながっていると考えている。 10.1038/nature22321

地球科学：地震の推進力

2011年の東北沖地震や1999年の台湾・集集地震のような大地震の多くは、逆断層帯で起きており、この2つの地震は地表に極めて近い所で最大のすべりを示していた。今回V. Gabuchianらは、地震破壊実験を提示し、地表近くでは逆断層破壊面を回転させる機構が存在することを明らかにしている。これによって逆断層の固着が緩まり、長い距離をすべるようになる。この実験の数値モデリングは、地震破壊が自由表面に近づくにつれて楔（くさび）状の断層面上盤が一方向に著しく回転することを示している。この回転は、破壊が自由表面に達するやいなや解放され、断層面上盤の固着が外れて、激しく「跳ね返る」のである。 10.1038/nature22045

神経科学：ゼブラフィッシュの脳地図作成

連続切片電子顕微鏡法（ssEM）により神経回路を再構成するためは、脊椎動物の脳全体よりも10桁以上小さいナノスケールの分解能が必要である。そのため、これまでは限られた神経回路のコネクトーム解析しか行われてこなかった。F. Engertらは今回、ゼブラフィッシュ幼生の完全な脳のssEM再構成を報告しており、有髄軸索の「プロジェクトーム」における、顕著な左右相称性が明らかになった。さらにこの研究は、こうしたデータセットが、同一標本からの構造的および機能的画像化データの共同登録を導き得ることも示している。 10.1038/nature22356

がん：Notchシグナル伝達は腫瘍の増殖を手助けする

小細胞肺がん（SCLC）は、神経内分泌表現型を持つアグレッシブな腫瘍である。J. Sageらは今回、SCLCのマウスモデルを用い、Notch経路の活性化が神経内分泌細胞の運命を切り替えて、増殖性の低い非神経内分泌細胞を生み出し、腫瘍内に不均一性を生じさせることを明らかにしている。そしてNotchシグナル伝達の活性化した非神経内分泌細胞は、神経内分泌細胞に栄養供給をするようになる。つまり、神経内分泌腫瘍細胞は自身のニッチ環境を作り出して、神経内分泌細胞に作用する因子を産生させ、腫瘍の増殖を促すのである。従って、神経内分泌細胞を標的とした化学療法と非神経内分泌細胞を標的としたNotch阻害剤は、協調して腫瘍発生を低減する。この研究で、肺がんの腫瘍内不均一性の基盤となる機構に新たな手掛かりが得られ、SCLCを対象とする新しい併用療法の可能性が示唆された。 10.1038/nature22323

2017年5月25日号 | Vol. 545 No. 7655

腫瘍の追跡：リキッドバイオプシーによって肺がんの分岐進化と再発が明らかに

今回C. Swansonらは、「リキッドバイオプシー」を用いることで、非小細胞肺がん手術後の再発を早期発見できる可能性を示唆している。著者らは、肺がん臨床研究である「TRACERx」の参加者から外科的に除去された腫瘍の進化動態を評価した。彼らは、系統樹を作って、個々人の腫瘍がどのように進化したか

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

示し、そうした情報を血液検査の基準として用いて、循環腫瘍DNA（ctDNA）を探した。これによって、日常的な臨床状況で見つかるよりも約70日早くがんの再発を特定できただけでなく、転移性の分岐進化過程の知見も得られた。今回の結果は、リキッドバイオプシーを個別化医療に適用してがんのモニタリングを改善する方法を示している。

Cover; 10.1038/nature22364

天文学：クエーサーの探求で見つかった活発な星形成銀河

巨大な楕円銀河は、赤方偏移4の位置ですでに観測されている。このことから、極めて活発に星形成をしている銀河がさらに高赤方偏移の位置に存在していなければならないことになるが、そのような銀河はこれまで見つかっていない。今回R. Decarliらは、赤方偏移が6を超える位置で、クエーサーのホスト銀河のそばにあって、要求される生成率で星形成している銀河を4つ発見したことを報告している。そのような銀河の存在は、銀河と構造形成のシミュレーションでは予測されておらず、クエーサーのホスト銀河を研究する一環で偶然発見された。こうした銀河が、今まで見つかっていない種族の典型なのであれば、その存在頻度は十分高く、大質量楕円銀河を説明できる。

10.1038/nature22358

量子物理学：高温超伝導の秘密を探る

高温超伝導は複雑な現象のように見えるが、その基本的な特徴は、非常に単純なフェルミ・ハバード模型によって捉えられる。極低温量子気体を用いることによってこの模型を模倣できるようになったが、超伝導などの長距離相関に基づく興味深い現象を調べるには、系を極めて低い温度にする必要がある。今回、A. Mazurenkoらは、こうした興味深い低温相に向けた画期的な成果を示している。系全体に及ぶ相関長を持つ反強磁性体を作り出したのである。著者らが開発した量子気体顕微鏡が、この成果の基盤となった。極低温量子気体によって、基底状態に近いフェルミ・ハバード系のシミュレーションが間もなくできるようになり、高温超伝導の機構の解明に役立つ可能性がある。

10.1038/nature22362

神経科学：視索前野の睡眠促進ニューロン

視床下部の視索前野（POA）は、典型的な睡眠の調節に不可欠な領域の1つだが、この脳領域が睡眠調節過程にどのように関わっているかはよく分かっていない。今回Y. Danらは、さまざまな機能を持つニューロンが混在する中で、POAのニューロン群を特異的に標識する神経投射追跡法を用いて、POA内の睡眠時活動ニューロンの役割を解析した。その結果、POAの睡眠ニューロンはGABA作動性で、結節乳頭核に投射していて、睡眠時に活動するばかりでなく、活性化されると睡眠を促進することもできた。また、単一細胞の分子解析によって複数の遺伝子マーカー候補が挙がり、これらは今後、睡眠ニューロンを標的とした睡眠制御回路の解析に利用できるだろう。

10.1038/nature22350

植物生物学：植物の免疫をプログラムする

植物が、転写応答の再プログラム化によって免疫応答を引き起こしていることはよく知られている。今回X. Dongらは、包括的なトランレートーム（translatome）解析を通じて、植物が、病原体誘導性免疫を確立するために転写産物の変化とは独立に翻訳産物も調節していることを見いだした。これによって植物の免疫応答の新たな調節因子が明らかとなり、こうした状況で翻訳効率の変化を受けるメッセンジャーRNAの分子シグネチャーが特定された。著者らはまた、この知見に基づいて病害抵抗性の植物を作出できることを、別の論文で実証している。実験室および野外の両方で、シロイヌナズナ（*Arabidopsis thaliana*）とイネに翻訳制御を導入して免疫メディエーターの産生を促進させると、植物の適応度を損なうことなく病害抵抗性を付与できることが示された。

10.1038/nature22371; 10.1038/nature22372

がん：がんプログレッションにおける代謝変化の役割

細胞の代謝の変化は、さまざまながんでよく見られる。こうした代謝の変化ががんの発生に直接影響を及ぼす仕組みは、研究がなされているところである。服部鮎奈（はっとりあゆな）（米国ジョージア大学）らは今回、慢性骨髄性白血病において代謝酵素BCAT1がMusashi2を介して発現上昇することを明らかにしている。BCAT1は、分枝鎖ケト酸をアミノ化することで、分枝鎖アミノ酸（BCAA）にする機能を持つことが示された。BCAT1の阻害は、マウスの慢性骨髄性白血病において分化を誘導し、増殖を妨げた。ヒトでは、BCAT1発現の上昇は疾患の予後不良とも関連が見られたことから、他のバイオマーカーと共に用いることで、患者の疾患の予後予測に役立つ可能性がある。

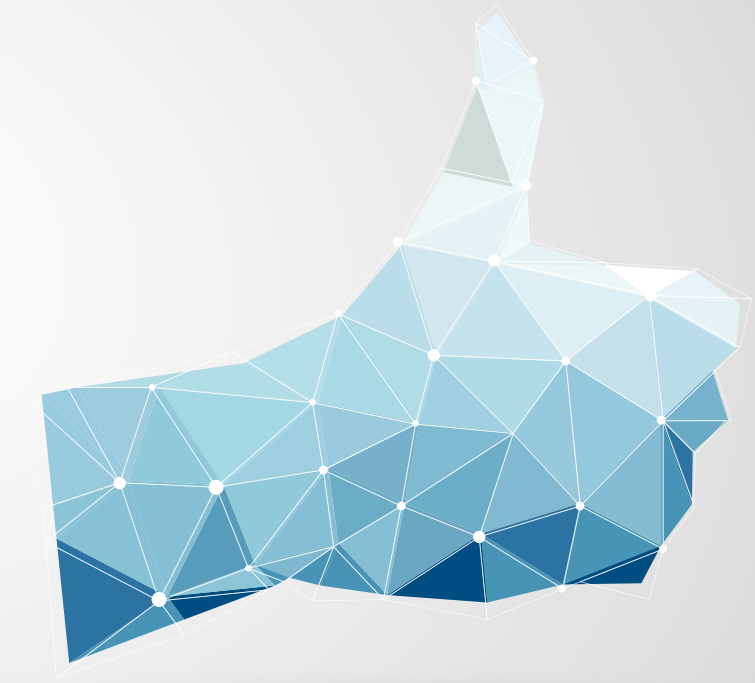
10.1038/nature22314

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

nature ダイジェスト

FOLLOW US!

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



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

SPRINGER NATURE

EDITOR'S NOTE

食の大切さを表現した「You are what you eat」というフレーズになぞらえて、最近、微生物学者たちの間では「You are what you host」という表現が使われるようになっています。「人の健康は宿している微生物によって決まる」という意味で、これは、多くの研究で私たちの体内や体表面に棲む膨大な数の微生物とさまざまな疾患とが関連付けられたことに基づいています。特にその代表ともいえる「腸内細菌」は、日々の生活でもその言葉を耳にするようになり、動物には不可欠な存在というイメージが私の中でもできあがっていました。ところが今回、イモムシの腸内には有益な共生細菌が存在しないというニュースが舞い込んできました（6ページ）。同じ食性の他の昆虫には腸内細菌がいることを考えると、これは実に大きな驚きです。この研究では、他にも鳥類や哺乳類で「腸内細菌のいない腸」が確認されており、論文著者によるとイモムシとこれらの動物には「腸管が比較的短く、食べ物が早く通過する」という共通点があるとか。腸が短いのなら、なおさら微生物の助けが必要になりそうなものですから本当に不思議です。ひたすら葉を食べてはそれを謎の方法で栄養とし、やがては美しい成虫へと変身を遂げるイモムシたち。微生物がいないことを特徴とする彼らの数奇な存在は、「You are what you lack」と表現できるのかもしれません。 SA

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

広告のお問い合わせ
T 03-4533-8094（広告部）
E advertising@natureasia.com

編集発行人：大場郁子
編集：宇津木光代、松田栄治、菖蒲さやか、石田みか、山西三穂子
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
〒105-6005　東京都港区虎ノ門 4-3-1　城山トラストタワー 5F
T 03-4533-8050（代表）
www.naturejpn.com

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

*翻訳記事は、原則として原文に沿っております。一部、編集部でより分かりやすいように編集しております。

ネイチャー・ダイジェスト　7月号
平成29年7月1日発行 第14巻 第7号
編集発行人：大場郁子
発行所：ネイチャー・ジャパン株式会社
東京都港区虎ノ門4-3-1 城山トラストタワー5F
発売所：日本出版貿易株式会社
ISSN：2189-7778

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）

詳しくは
nature.asia/ND-subscribe

SPRINGER NATURE