

# nature ダイジェスト

科学が深まる、世界が広がる

09  
2017

研究助成金を獲得する秘訣

- ▶ 04 ゲノム編集技術で生細胞 DNA に動画を保存
- ▶ 15 加熱しても冷却してもできる超分子ポリマー
- ▶ 35 RNA 反復配列は細胞を固めてしまう
- ▶ 07 FROM 日経サイエンス  
顔認識のメカニズム



NEWS FEATURE

# 研究助成金獲得の 秘訣

研究助成金の縮小に伴い、獲得競争は激しさを増している。*Nature* は米国 NIH グラントを例に、助成金獲得に有効な戦略や、よくある助言のうち無視すべきものを探った。このたびの調査結果は、世界中のどの助成金申請にも当てはまり、若手研究者の助けとなるだろう。

## NEWS IN FOCUS

### 02 深い海のサンゴが光る理由

最近見つけた深い海の光るサンゴは、浅海のサンゴとは違う目的で蛍光を発していることが明らかになった。

### 03 ローマン・コンクリートの耐久性の秘密

古代ローマ人が建設した防波堤は 2000 年以上も持ちこたえている。その強さの秘密は海水との化学反応にあった。

### 04 ゲノム編集技術で生細胞 DNA に動画を保存

生きた細胞のゲノム内に動画を記録できることが、大腸菌で実証された。

### 05 Drosha は昔、ウイルス防御機構だった？

脊椎動物細胞の核内で遺伝子発現の調節を行っている Drosha。だが、ウイルス感染に反応して細胞質内に出ていくという奇妙な現象が観察された。

### 08 音波探査がプランクトンに死をもたらす

沖合での天然資源探査でエアガンから発せられる強力な音波が、動物プランクトンの命を「想定をはるかに超えて」奪っている可能性が報告された。

nature  
ダイジェスト

#09

SEPTEMBER 2017

[nature.com/naturedigest](http://nature.com/naturedigest)

2017 年 9 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: SERGEY KHAKIMULLIN/ISTOCK/GETTY IMAGES PLUS/GETTY

## 09 中性子星の核心に迫る NICER

NASA が打ち上げた中性子星観測装置 NICER が、宇宙で最も高密度な物質の内部を初めて覗き込む。

## 11 コロナウイルスの自然宿主はやっぱりコウモリ！

危険な感染症を引き起こすコロナウイルス。大規模調査により、どの動物からヒトに伝播するかが明らかになった。

## 12 ミイラ DNA が示す古代エジプト人の祖先

遺伝子解析から、古代エジプト人はサハラ以南のアフリカの人々ではなく中東の人々と近縁だったことが示された。

## 13 RESEARCH HIGHLIGHT | ネコの「世界征服」の始まりは新石器時代

## 14 中国がフェイク査読取り締まりを強化

中国の研究助成機関は、論文捏造に対する厳罰化および取り締まり強化を発表した。

## NEWS &amp; VIEWS

## 30 1つのリングで90個のレーザーを代替

高速通信を支える光ファイバーは、通信容量を上げるために同時に数百個のレーザー光源を使う。この多数のレーザー光源を1つの環状光素子で置き換える方法が開発された。

## 35 RNA 反復配列は細胞を固めてしまう

細胞核にできる小滴様の RNA 凝集塊は、特定の神経変性疾患に関連している。実験の結果、こうした凝集塊が細胞の中で「固まった」ゲルになることが分かった。

## NEWS SCAN

## 07 顔認識のメカニズム

## EDITORIAL

## 38 今こそ発言する時

## HIGHLIGHTS

## 40 2017年7/6～7/27号



TOOLBOX

## 科学者とソーシャルネットワーク

研究者向けの巨大なソーシャルネットワークが急速に拡大している。数年前までは想像もつかなかった活況の理由を探った。



NEWS &amp; VIEWS

## 揺れ動くイオン輸送酵素

膜貫通酵素 ATP アーゼが脂質二重層に埋まった状態で解像された。疎水的な膜貫通部分が膜の外に出ない仕組みが示された。



JAPANESE AUTHOR

加熱しても冷却してもできる  
超分子ポリマー



# 深い海のサンゴが光る理由

浅海のサンゴとは全く異なる構造の赤色蛍光タンパク質を利用して、光を光合成用に最適化していることが分かった。

深い海には、鮮やかな光を発するサンゴが生息している。2015年に発見されて以来、このサンゴが鮮やかな蛍光を発する理由は不明だったが、このたび、その理由は共生する藻類の光合成を助けるためであることが明らかになった。

浅い海のサンゴには、緑色に光るものがあることが知られている。このサンゴは、蛍光タンパク質を一種の「日焼け止め」として用いており、蛍光タンパク質が有害な紫外線を吸収して緑色光を再放射することで、共生藻類を守っているのだ。共生藻類は、サンゴが必要とするエネルギーの多くを光合成により供給している。

サウサンプトン大学（英国）のJörg Wiedenmannを中心とする研究チームは2015年、深い海（水深30～150m）に生息するサンゴも蛍光を発することを発見した（*Nature* ダイジェスト2015年9月号「薄暗い海を彩る色とりどりの蛍

光サンゴ」参照）。こちらは鮮やかな黄色、橙色、赤色と色とりどりで、中には、165mもの深さに生息するものもある。この深さでは太陽光がごくわずしか届かず、そのほとんどはスペクトルの青色部分の光だ。そこで研究チームは、深い海に生息するサンゴが蛍光を発するのは「日焼け止め」とは別の理由があるのではないかと考えた。

Wiedenmannは、今回の研究で、その答えにたどり着いたと考えている。彼の説明によれば、深い海のサンゴはその生息環境において、光合成に利用可能な少量の光のほとんどを蛍光タンパク質を利用して作り出しているというのだ。言い換えれば、浅い海のサンゴは「光を遮るため」に、深い海のサンゴは「光を届けるため」に、それぞれ蛍光を発しているということだ。

光合成では赤色光よりも青色光の方が有用度が高いが、赤色光はサンゴの

組織の深部まで透過する。つまり、深い海のサンゴはより多くの共生藻類に光を届けるために、赤色蛍光タンパク質を利用して青色光を橙色ないし赤色の波長へ変換しており、共生藻類に光合成で可能な限り多くの食料を作らせることによって光の少ない環境でも生存できるというわけだ。今回の研究成果は、2017年7月5日、*Proceedings of the Royal Society B*に報告された<sup>1</sup>。

「深くて光の弱い海でサンゴが生きていくためには、光合成を行う重要な共生生物に利益をもたらすための特別な機能が必要なのです。今回の知見は、サンゴと共生藻類との関係がどれだけ複雑で洗練されたものであるかを示しています」とWiedenmannは語る。

海水温の上昇に起因する白化現象の急増で世界のサンゴの命運が懸念されるなか、浅い海でストレスを受けたサンゴが深みに適応してそこに安住の地を見いだす可能性を示唆する海洋科学者もいる。

しかしWiedenmannによれば、今回の研究で、浅い海のサンゴが発現するタンパク質色素と深い海に生息するサンゴの色素とでは「生化学的、光学的に全く異なっている」ことが分かったのだという。「深い所へ逃げて行くことができるサンゴは多くはなさそうです。水深の浅いサンゴ礁は、サンゴにとって生息しやすい状態にとどめておく必要があるのです」と彼は話す。■

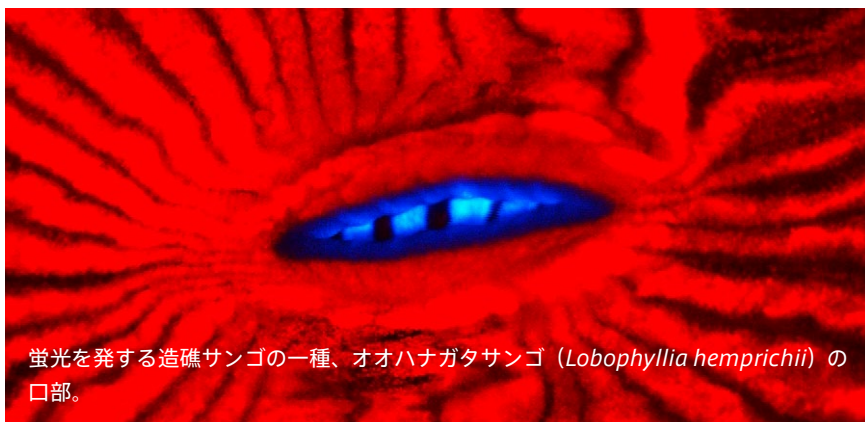
（翻訳：小林盛方）

Get the glow: the secret to deep-water corals' radiance

doi: 10.1038/nature.2017.22259  
2017.7.5 (Published online)

Laura Castells

1. Smith, E. G. et al. *Proc. R. Soc. B* **284**, 20170320 (2017).



蛍光を発する造礁サンゴの一種、オオハナガタサンゴ (*Lobophyllia hemprichii*) の口部。

# ローマン・コンクリートの 耐久性の秘密

古代ローマのコンクリートは2000年以上持っている。その理由は、希少鉱物を生成する化学反応の賜物であることが分かった。

古代ローマ人が建設したコンクリートの防波堤は、繰り返し打ち付ける波に2000年以上も耐え続けている。今回、ユタ大学（米国ソルトレークシティ）の地質学者Marie Jacksonが率いる国際共同研究チームは、このローマン・コンクリートの長寿命の秘密に迫る手掛かりを得て、2017年7月3日に*American Mineralogist*に報告した<sup>1</sup>。構造工学技術分野で今回の知見を用いることで、コンクリートの強度と耐久性を向上できるかもしれないとJacksonは言う。

現代のコンクリートは、水とポルトランドセメント（石灰石と粘土を主成分とする微粉末）を混ぜたペーストを使って砂利などを固めたものだが、特に過酷な海洋環境では数十年で劣化してしまう。これに対して、ローマン・コンクリートは、ポルトランドセメントの代わりに火山灰と石灰の混合物を使って岩石片を固めている。古代ローマの学者、大プリニウスは、水中のコンクリート構造物について『波に耐え、日増しに強くなり、1つの岩の塊になる』と記しており、これがJacksonの興味を引いた。「コンクリートがどのようにして1つの岩になるのか疑問に思ったのです」と彼女は言う。

Jacksonらは以前、ローマン・コンクリートの内部には、アルミニウムト

バモライトという希少鉱物が存在することなど、その独特な化学的特徴について報告している<sup>2</sup>。今回、研究チームは、古代ローマの港湾の防波堤から採取したコンクリート試料をローレンス・バークレー国立研究所（米国カリフォルニア州）の改良型放射光施設（Advanced Light Source）のX線シンクロトロンに持ち込み、試料内の鉱物の位置を詳細に調べた。

その結果、このコンクリートには、火山岩によく見られるフィリップス沸石と呼ばれるケイ酸塩鉱物が存在していて、この鉱物からアルミニウムトバモライトの結晶が成長していることが観察された。コンクリートが海水に洗われてアルカリ度が増したときに、フィリップス沸石からトバモライトが成長するとみられる。こうした結晶化は、自然界では特殊な環境下でしか起こらず、結晶化には数万年かかる。この結晶化が見られるのは、アイスランドのスルトツエイ火山など一部の場所のみであり、「この現象は、地中ではめったに起こりません」とJacksonは言う。トバモライトは、成長するにつれコンクリートを強くする可能性がある。というのも、トバモライトは長い板状結晶なので、コンクリートに応力がかかった際に砕けることなく柔軟に曲がるからだ。

## 古代の知恵を応用する

現代のコンクリートメーカーは、古代ローマ人の知恵から学ぶことができるかもしれないと、ゲント大学（ベルギー）の材料技術者Nele De Belieは言う。De Belieらは、石炭を燃やしたときに生成するフライアッシュなどの材料を使って、発生した亀裂が自然にふさがる「自己修復」特性をコンクリートに持たせることができたことを報告している<sup>3</sup>。フライアッシュの性質は、古代ローマ人がコンクリートの原料に使った火山灰に似ている。

Jacksonは、実験室でローマン・コンクリートの配合比を再現しようと研究を続ける傍ら、米国西部の火山灰を使ってコンクリートの原料を調べているネバダ州のセメント会社のコンサルタントを務めている。

「これが日常的なインフラに使用するコンクリートになると言っているわけではありません」とJacksonは言う。「ですが、防波堤のような構造物用途の材料を、古代ローマ人のやり方で石灰と火山灰を調合して作り出せる可能性があります。古代ローマ人がこの方法を思い付いたのは、火山から噴出した灰が結晶化して丈夫な岩になる仕組みを調べたからかもしれません」。

（翻訳：藤野正美）

Seawater is the secret to long-lasting Roman concrete

doi: 10.1038/nature.2017.22231

2017.7.3 (Published online)

Alexandra Witze

1. Jackson, M. D. *et al. Am. Mineral.* <http://dx.doi.org/10.2138/am20175993CCBY> (2017).
2. Jackson, M. D. *et al. Am. Mineral.* **98**, 1669–1687 (2013).
3. Tittelboom, K.V., Gruyaert, E., Rahier, H. & De Belie, N. *Constr. Build. Mater.* **37**, 349–359 (2012).

# ゲノム編集技術で 生細胞DNAに動画を保存

生きた細胞のゲノム内に動画を記録できることが大腸菌で実証された。

インターネットのユーザーはさまざまな種類のフォーマットを使って動画を保存するが、今や生物学者も手元の素材を使ってそれと同じことができるようになった。CRISPR-Cas系というゲノム編集ツールを利用して、大腸菌のゲノム内に動画をコード化して記録し、読み出すことが可能になったのである。

*Nature* 7月20日号 345ページに掲載されたこの技術的成果<sup>1</sup>は、一連の事象をコード化して細胞内に記録できるシステムの構築に向けた一歩だと、この論文の筆頭著者である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）の合成生物学者 Seth Shipman は話す。Shipman は脳

発生の研究をしていて、脳内の細胞が異なる性質を持つようになる仕組みを捉えるための手法がないことに、もどかしさを感じていた。そこで彼は、細胞内レコーダー作成の可能性を探ろうと思いついた。

「細胞には、あらゆる種類の内部情報に対するアクセス特権があります」と彼は説明する。「ですから、発生中の神経系で機能して情報を記録するような、分子レベルの細胞内記録システムが欲しいなと思ったのです」。

## CRISPR で切り抜き

しかし、そうしたシステムを開発するには、細胞内に数百の事象を記録するた

めの方法を確立する必要があった。そこで Shipman がハーバード大学の遺伝学者 George Church らと採用したのが、ゲノムを比較的容易に、かつ高精度で変更できる「CRISPR-Cas免疫系」だ。

CRISPR-Cas系は、微生物が持つ適応免疫に似た機構で、侵入ウイルスから捕捉したDNA断片を、宿主ゲノムの編成された配列内に保存できる。Shipmanらはこの能力を利用した。自然界では、こうしたDNA断片はその後、DNA切断酵素が侵入ウイルスのDNAを標的にして切り刻むのに使われる（遺伝学者が遺伝子編集に使っているのは、こちらの標的DNA切断機構である）。

Shipmanらは、画像を構成する画素とこれらのDNA断片を対応させるシステムを設計した。そして、それぞれの画素の明暗を（画像内のその位置を示すバーコードと一緒に）コード化して、33塩基からなるDNA配列中に保存した。動画のコマ1つは、これらのDNA断片104個で構成されている。

今回の実験で選ばれた動画は5コマと短く、英国の写真家エドワード・マイブリッジの『Human and Animal Locomotion (人と動物の動き)』シリーズにある連続写真5枚をつなげたものだ。1887年に発表されたこれらの写真は、「Annie G.」という名の雌ウマがギャロップで駆ける様子を捉えている。

Shipmanらは、1日に1コマのペースで5日かけて5コマ分のDNAを大腸菌に導入し、その後、大腸菌集団のCRISPR領域の塩基配列を読み取って、画像を復元した。CRISPR系はDNA断片を順に加えていくので、それぞれのDNA断片が配列内で取る位置から、導入された断片が何コマ目のものかを判定できる。

SETH SHIPMAN



手の画像（左）を、細菌DNAにコード化して記録し、その後、細菌が何世代かにわたって増殖してから画像を読み出した（右）。

## コード化の革命

今回報告されたシステムはまだ、Shipmanが脳の研究中に夢見た細胞内レコーダーからはほど遠いものだ。Shipmanの考えたレベルに達するには技術的にかなりの進歩が必要だと、チューリヒ工科大学（スイス・バーゼル）の生体工学者Randall Plattは話す。1個の細胞が担うのは各コマの1画素分の情報だけなので、動画の情報は複数の細胞集団全体に保存されることになる。また、CRISPR配列を哺乳類細胞に移入した研究者はまだいない。「このように制約だらけの状況ですが、今回の研究が先駆けとなってくれました。

見事だと思います」と彼は話す。

他のCRISPR-Cas系を使うことで、RNAをDNAに変換し、次にそのDNAをCRISPR配列に組み込むことができる<sup>2</sup>。こうすることで、RNAを除去するために細胞をこじ開けることなく遺伝子発現を追跡する道が開けるのではないか、とPlattは指摘する。

半導体研究会社（SRC；米国ノースカロライナ州ダラム、米国の大学における半導体技術の開発指揮と研究者育成を目的に設立された合同出資の非営利会社）の主任研究員Victor Zhirnovは、今回の研究成果を「革命的だ」と評し、この技術の応用研究をSRCで始めたい

と考えている。「1903年に飛行機による世界初の有人飛行が行われた当時、飛行機は珍しい存在でした。しかし、初飛行から10年も経つと、飛行機はもう珍しくない存在になっていました。この技術もそれと同じようなことが言えます」とZhirnovは話す。

（翻訳：船田晶子）

### Biologists use gene editing to store movies in DNA

doi: 10.1038/nature.2017.22288

2017.7.12 (Published online)

Heidi Ledford

1. Shipman, S. L., Nivala, J., Macklis, J. D. & Church, G. M. *Nature* **547**, 345–349 (2017).
2. Silas, S. et al. *Science* **351**, aad4234 (2017).

# Drosha は昔、ウイルス防御機構だった？

脊椎動物細胞の核内で遺伝子発現の調節を行っている Drosha が、ウイルス感染に応答して細胞質内に出ていくという奇妙な現象が観察された。研究チームは、このタンパク質がかつてはウイルスと戦っていたと考えている。

ウイルスとその宿主は10億年以上も戦っている。この戦いにより、ウイルスや宿主免疫応答の劇的な多様化が引き起こされた。最も初期の抗ウイルス系が失われてから長い期間が経過しているが、このほど、ヒト細胞に化石のように埋もれていた「初期の抗ウイルス系の1つ」の名残を見つけた可能性がある。

脊椎動物で遺伝子調節の制御に関わる Drosha と呼ばれるタンパク質はウイルスに対抗できることが、*Nature* 7月6日号114ページ<sup>1</sup>で報告されたのだ。

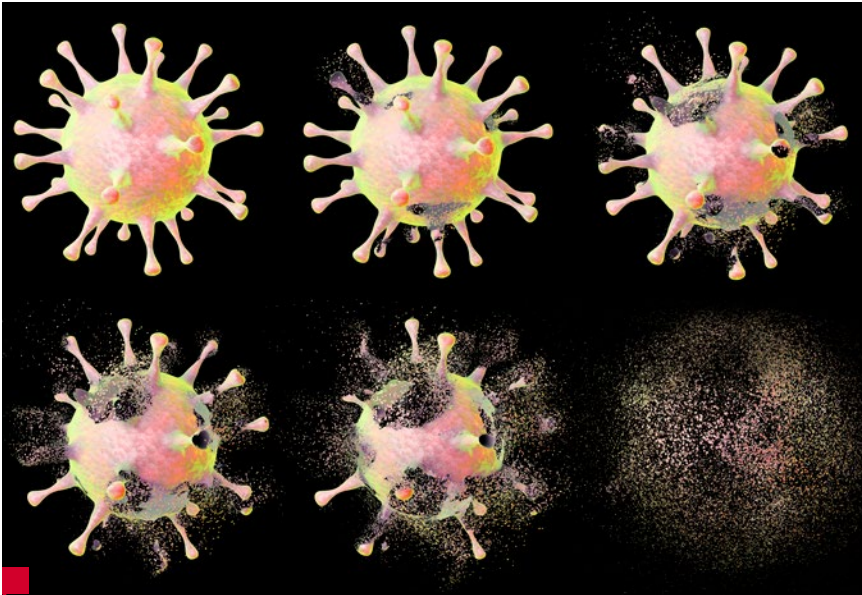
この研究によれば、Drosha と Drosha が属する RNアーゼ III と呼ばれる酵素ファミリーは、動物や植物の単一細胞祖先において最初に登場した抗ウイル

ス因子と考えられるという。「生物の全ドメインの防御系において RNアーゼ III の痕跡を見ることができます」と、今回の論文の筆頭著者でマウント・サイナイ医科大学アイカーン医学系大学院（米国ニューヨーク）のウイルス学者 Benjamin tenOever は言う。

植物や無脊椎動物は、RNA 干渉、つまり RNAi と呼ばれる免疫応答に RNアーゼ III タンパク質を用いている。ウイルスが宿主に感染すると、このタンパク質が侵入ウイルスの RNA をバラバラに切断して、ウイルスの増殖を防いでいるのだ。しかし、脊椎動物は異なる方法を採用しており、強力なインターフェロンタンパク質を用いてウイルスを撃退する。一方、Drosha と関連タンパク質は、核で遺伝子を調節している。

しかし tenOever は、2010年に奇妙な現象に遭遇した。ウイルスがヒト細胞に侵入すると、必ず Drosha が核から出るように見えたのだ<sup>2</sup>。「この不可





ウイルスは、植物、動物および他の生物の細胞に侵入するために進化した。

思議な現象に、非常に興味をそそられました」とtenOeverは言う。彼の研究チームは後にこの現象の存在を実証して、Droshaがハエ類、魚類、植物の細胞において同じ挙動を示すことを明らかにした。

### 細胞を防御する因子

tenOeverらは、Droshaが脊椎動物においてウイルスと戦うために核から出るという仮説を検討しようと、Droshaを欠損するよう遺伝的に改変した細胞にウイルスを感染させた。すると、これらの細胞ではウイルスが急速に複製することが分かった。次に、細菌、魚類、ヒト、植物の各細胞にDroshaを挿入した。するとこのタンパク質はウイルスの複製を妨げるように見えたことから、この機能は全てのグループの古代の祖先までさかのぼることができると考えられた。「Droshaは、全ての抗ウイルス防御系のベータ版のようなものです」とtenOever。

tenOeverは、もともとは細菌が自身のRNAを維持するためにRNアーゼIIIタンパク質を用いており、後に、ウイルスの遺伝物質に対する防御のためにこのタンパク質を転用したと推測している。彼は、生物の系統樹全体にわたる免疫応答においてRNアーゼIIIタンパク質が出現したと指摘している。例えば、アーキア（古細菌）や細菌がウイルスと戦うための応答「CRISPR系」の一部にRNアーゼIIIタンパク質を用いている。一方、植物や無脊椎動物は、このタンパク質をRNAiに用いている。脊椎動物ではウイルス制御はインターフェロン類に依存しているが、今回の研究から、Droshaがまだウイルスを追っていることが示された。ペットのゴールデンレトリバー（この犬種は狩りで打ち落としした水鳥を回収する目的で育種された）が、棒切れをまるで落ちた水鳥であるかのように追いかけて持ち帰るのと似ている。

国立がん研究所（米国メリーランド州フレデリック）の遺伝学者Donald

Courtは、この結果を素晴らしいと言うが、進化論的シナリオには賛成ではない。「RNアーゼIIIは生物のほぼ全てのドメインの、多くの事象に関与しています」と彼は説明する。彼は、1つの抗ウイルス系が次の抗ウイルス系に進化したと考える理由はないと考えている。「例えば、CRISPR系の場合は、RNアーゼIIIを含むものと含まないものがあります。この事実から、RNアーゼIIIはおそらく独立に獲得されて機能を担うようになり、それが受け継がれたと考えられます」と彼は言う。

デューク大学（米国ノースカロライナ州ダラム）のウイルス学者Bryan Cullenは、「この話には実に興味をそそられます。データも良いです。ただ、数千年にわたって起こった過程に関する話なので、真実かどうかを明らかにすることは困難です」と言う。しかし彼は、この論文がきっかけとなって、RNAや感染症を専門とする研究者がtenOever仮説の検討を始めるのではないかと予測する。「ウイルスが防御に打ち勝つために進化するように、免疫系も進化を促す非常に大きな選択圧を受けています。この論文はRNアーゼIIIがそのような進化において重要な役割を担ったことを示唆しています」とCullenは言う。「『鏡の国のアリス』で赤の女王がアリスに『同じ場所にとどまるためには、力の限り絶えず走っていなければなりません』と言ったことと似ています」。

（翻訳：三谷祐貴子）

A billion-year arms race against viruses shaped our evolution

doi: 10.1038/nature.2017.22191

2017.6.28 (Published online)

Amy Maxmen

1. Aguado, L. C. *et al.* *Nature* **547**, 114–117 (2017).
2. Shapiro, J. S. *et al.* *RNA* **16**, 2068–2074 (2010).



# 顔認識のメカニズム

## その神経コードを解読する研究が進展

脳は多数の顔を認識して記憶するように進化してきた。だから、混雑したレストランや大通りにいる何十人もの人の中から友人の顔をすぐに識別できる。そして、ちらっと見ただけで、その人が興奮しているのか怒っているのか、楽しいのか悲しいのかが分かる。

脳画像研究によって、側頭葉（こめかみの下あたり）にあるブルーベリー大の領域数カ所が、顔に対する反応に特化していることが分かった。これらの領域は「顔パッチ」と呼ばれている。しかし、脳スキャンでも患者の脳に電極を埋め込んだ臨床研究でも、顔パッチの神経細胞がどう機能しているのか正確なところは不明だった。

しかし最近、カリフォルニア工科大学（米国）の生物学者 Coris Tsao らがマカクザルの脳画像と単一ニューロンの記録を併用し、霊長類が顔認識に用いている神経コードをついに解読したようだ。同チームは顔パッチの各細胞の発火頻度が顔の個別の特徴に対応していることを発見した。これらの細胞は一連のダイヤルの組み合わせのように、個別の情報に応じて微調整され、それらがさまざまな道筋で統合されて、サルが見たあらゆる顔の全体像を作り出しているようだ。

### 顔パッチ領域のニューロン

これら顔パッチ領域が顔の情報を専門にコードしていることは以前の研究で示唆されていた。2000年代初め、ハーバード大学医学系大学院（米国）のポストドク研究員だった Tsao は電気生理学者の Winrich Freiwald とともに、サルが顔の画像を見るたびに顔パッチ領域のニューロンが電気信号を発することを示した。それらの脳細胞は、野菜やラジオ、顔以外の身体部分など他の画像に対してはほとんど、あるいは全く反応しない。また、顔パッチ領域のニューロンが異なる顔を区別しており、漫画に描かれた顔も区別できることが別の実験で示された。

神経科学者の Rodorigo Quian Quiroga は人間を対象に行った2005年の有名な実験で、女優のジェニファー・アニストンの写真が脳の海馬にある1個の細胞を活性化することを発見した。いわゆる「ジェニファー・アニストン細胞」だ。顔パッチの各ニューロンは少数の特定の人物に敏感に反応しているという説が有力だったため、同様のことが側頭葉でも起こっていると考えられたと、現在レスター大学

（英国）にいる Quian Quiroga は言う。

しかし、Tsao の最近の研究はこの説が間違いである可能性を示唆している。「Tsao は顔パッチのニューロンが特定の人物をコードなどしていないことを示した。これらのニューロンは単に顔の部分的な特徴をコードしているだけなのだ」と Quian Quiroga は言う。「これは顔認識の過程に関するこれまでの理解を完全に変える」。

### 個別の特徴に反応

顔パッチのニューロンがこの認識作業をどのように行っているかを解明するため、Tsao とポストドク研究員の Steven Le Chang は、顔の丸さや両目の間隔、肌の色やきめなど50種類の特徴がさまざまに異なる2000人分の顔写真を用意した。それらを2頭のサルに見せ、3カ所の顔パッチにある個々のニューロンの電気活性を記録した。

その結果、各ニューロンはそれぞれ1つの特徴だけに反応することが分かった。海馬にあるジェニファー・アニストン細胞が個人の顔をコードしているのとは違って、顔パッチのニューロンは顔写真を小さな領域に分割し、額の幅など特定の特徴をコードしていると Chang は言う。さらに、別の顔パッチにあるニューロンは互いに相補的な情報を処理していた。工場の作業員のように、さまざまな顔パッチ領域は異なる作業を担っており、協力し合いコミュニケーションを取って作業を進めることで、全体像を作り上げている。

### 反応から顔を再現

作業がどのように分担されているかが分かったのも、それまで一度も見たことのない顔に対してこれらのニューロンがどう反応するかを予測できるようになった。2人はさまざまなニューロンによって顔の特徴がどうコードされるかを示す数理モデルを開発した。その後、サルにそれまで見たことのない人の顔写真を提示した。そして、先のアルゴリズムを用いて、サルが見た顔をニューロンの反応をもとにデジタル処理で再現した。再現画像はサルが見た本物の顔写真とほとんど見分けがつかないものだった。

さらに驚いたことに、サルが見た顔を正確に再現するにはたった205個の細胞に関する測定値で十分だった。「特徴に基づくこの神経コードがいかにコンパクトで効率的であることを物語っている」と Tsao は言う。霊長類が顔認識に優れている理由や、顔細胞の数に限りがあるのに私たちがそれを上回る何十億もの顔を区別できる理由も、これで説明がつかろう。この研究成果は2017年6月1日号の *Cell* に掲載。

（翻訳協力：栗木瑞穂）

# 音波探査がプランクトンに死をもたらす

沖合での石油や天然ガスの探査で発せられる強力な音波が、動物プランクトンの命を奪うことが示された。この影響が及ぶ範囲は従来の想定をはるかに超えており、海の生態系を支える微小な動物たちの死によって、魚類や頂点捕食者へも悪影響が及ぶ恐れがある。

海洋での天然資源の探査法として広く使われている「地震探査」では、エアガンと呼ばれる装置で圧縮空気を一定間隔で放出して地震波（音波）を発生させ、その反射や伝播速度を計測することによって海底を数千m下まで探ることができる。地震探査のエアガンが発する音波の強さは220～250dBにもなり、これはサターンV型ロケット（アポロ計画でも使われた巨大ロケット）の発射音よりも大きい。こうした海中の爆音が、音を使ってコミュニケーションする鯨類などの海生哺乳類の行動を

変化させることは数十年前から知られている<sup>1</sup>。また、地震探査が魚類<sup>2</sup>や海生無脊椎動物<sup>3</sup>に影響を及ぼし得ることを示す証拠も、近年続々と報告されている。そんな中、タスマニア大学（オーストラリア・ホバート）の海洋生物学者Jayson Semmensらは今回、エアガンが発する強力な音波によって動物プランクトンが死滅し、またその影響が音源から1.2kmも離れた海域まで達することを明らかにし、2017年6月22日付で*Nature Ecology and Evolution*に報告した<sup>4</sup>。従来の予想では、こうし

た音波の影響範囲は音源から10m程度と考えられており、今回の結果はそれを2桁以上も上回る。Semmensは、「意外な結果に、みんな唖然としていました」と話す。

実験は、2015年3月にタスマニアの南東沖で行われた。Semmensらは、ソナー調査とプランクトンネットの曳網により、オキアミの幼生やカイアシ類と呼ばれる微小な甲殻類などの動物プランクトンの個体群を、一連のエアガン発震の前後で評価した。その結果、動物プランクトンの個体数は、エアガン発震後1時間以内で64%も減少したことが分かった。さらに、動物プランクトンの死滅率は、エアガン発震後に200～300%増加しており、これらの変化は、今回の研究での最大のサンプリング距離である、音源から1.2kmの海域でも顕著だった。これは、エアガンによる音波の影響が、それよりはるかに広い範囲まで及んでいる可能性があることを示唆している、とSemmensは説明する。

「プランクトンネットの中の死骸は嘘をつきません」と語るのは、デューク大学海洋研究所（米国ノースカロライナ州ポーフォート）の海洋生態学者Doug Nowacekだ（彼はこの研究には関与していない）。Nowacekによると、次なる課題は、今回の結果が海洋生態系に対してどんな意味を持つのか明らかにすることだという。「動物プランクトンの個体群に影響が開始したら、それが食物網全体に波及するという深刻な事態になりかねません」。

## 忘れられた存在

今回の研究成果が発表される約2カ月前の4月28日、米国のトランプ大統領は、連邦政府が管理する外縁大陸棚でのエネルギー開発を推進させる大統領



動物プランクトンは海の生態系を支える存在であり、音波探査によるプランクトンの死滅は、それらを餌とする魚や、ひいては生態系の頂点に立つ捕食動物にも多大な影響を及ぼすと考えられる。

令に署名した。これは、オバマ前政権が導入した数々の規制の見直しを命じるもので、そうした規制には、米国海洋大気庁（NOAA）が2016年7月に策定した、人工音が海生哺乳類の聴覚に及ぼす影響を評価するためのガイドラインも含まれる。

今回のタスマニアでの研究では、エアガン発震により動物プランクトンが死滅する仕組みまでは突き止められていない。だがSemmensは、エアガンの発する強力な音波はおそらく、動物プランクトンがナビゲーションに使う、極めて繊細な感覚毛に損傷を与えているのだろう、と推測する。音波が直接動物プランクトンを全滅させるのでは

なく、方向感覚を失わせて生存しにくくしている可能性があるのだ。

Semmensは現在、実際の地震探査で使われているものと同様の本格的なエアガン装置を用いて、音波の影響が及ぶ範囲を調べる後続研究を計画 중이다。彼らはまた、音波が動物プランクトンに及ぼす物理的作用についても明らかにしたいと考えている。現在見直されているNOAAのガイドラインが示すように、エアガン発震の影響に関するこれまでの研究は、主に海生哺乳類を対象に行われてきた。しかしSemmensは、最大の脅威にさらされているのは、もしかすると無脊椎動物なのかもしれないと指摘する。「鯨類にばかり注目していて、

視野が狭くなっていたのかもしれませんが。無脊椎動物は忘れられた存在だったのです」とSemmensは語る。

（翻訳：小林盛方）

### Air-gun blasts kill plankton

Vol. 546 (586-587) | 2017.6.29

Jeff Tollefson

1. Richardson, W. J., Greene, C. R. Jr, Malme, C. I. & Thomson, D. H. *Marine Mammals and Noise* (Academic, 1995).
2. Neo, Y. Y. et al. *Mar. Pollut. Bull.* **97**, 111-117 (2015).
3. Day, R. D., McCauley, R. M., Fitzgibbon, Q. P., Hartmann, K. & Semmens, J. M. Assessing the Impact of Marine Seismic Surveys on Southeast Australian Scallop and Lobster Fisheries. Project No. 2012-008 (Fisheries Research and Development Corporation, 2016).
4. McCauley, R. et al. *Nature Ecol. Evol.* **1**, 0195 (2017).

## 中性子星の核心に迫るNICER

NASAが打ち上げた中性子星観測装置NICERが、宇宙で最も高密度な物質の内部を初めて覗き込む。

高速で回転しながら放射を発生する中性子星、パルサー。天文学者と物理学者はもう半世紀も、パルサーを眺めては首をかしげてきた。公園ほどの大きさの物質が、どうして太陽よりも大きい質量を持つことができるのだろうか？物質がどのような構造をとれば、こんな途方もない高密度になれるのだろうか？地上の実験室の中でこれらの疑問に答えることは不可能だ。けれども2017年6月3日に国際宇宙ステーションに向けて打ち上げられたNASAの中性子星観測装置NICER（Neutron Star

Interior Composition Explorer）なら、いくつかの疑問に答えられるはずだ。この装置により天文学者は初めて、高速で回転する謎の天体の内部を詳細に見ることが可能になる。

理化学研究所数理創造プログラム（埼玉県和光市）のプログラムディレクターである理論物理学者の初田哲男<sup>はつだてつお</sup>は、「宇宙で最も高密度の物質の特性解明に向けた、非常に大きな一歩です」と言う。「核物理学者と天体物理学者は、パルサーが初めて発見されたときからずっと、中性子星の核にある超高密度物質

の状態を解明したいと思ってきました」。

パルサーは、磁極から短い周期で光を放射しているため規則的に明滅する。この特徴が1967年の発見を可能にした。中性子星は、爆発した恒星の残骸が圧縮されたものから形成される。中性子星の内部の物質がどのような状態で存在しているかは、基本的な力を介した素粒子の相互作用の仕方や、ブラックホールやその他の天体についての私たちの理解にも関わってくる。

アムステルダム大学（オランダ）の天体物理学者Nathalie Degenaarは、「中性子星の内部がどのようになっているかを大きく絞り込む最初の機会になるかもしれません」と言う（「中性子星の内部」参照）。6月中旬に国際宇宙ステーションに設置されたNICERは洗濯機サイズの箱型をしていて、中性子星の極から放射されるX線を観測して中性子星の大きさを計算する。

中性子星の大きさを知ることは重要



だ。中性子星が大きいなら、重力による圧縮にかなりのところまで耐えられる硬い核があり、中性子が原子核より高い密度で押し合いへし合いしていることになる。中性子をもっと小さく圧縮されているなら、内部は軟らかいはずで、中性子はクォークの海に溶けているのかもしれない。この他にも、中性子星の核は重いストレンジクォークを含む「ハイペロン」からできているなどとする極端な提案もある。

NICERは、中性子星が放射する光が巨大な重力場によってどのように曲げられるかを調べることで、中性子星の半径を特定する。国際宇宙ステーションから中性子星を見るとき、極から放射された光線がこちらを向いていないときには暗くなるが、中性子星の重力場が一部の光の向きを変化させてこちらに向かわせるため、完全に見えなく

なることはない。天文学者は、光線が国際宇宙ステーションの方を向いていないときに光がどのくらい暗くなるかを調べることで重力場について知ることができ、そこから中性子星の質量半径比を知ることができる。そして、質量半径比を質量の測定値と組み合わせることで（中性子星の質量は、X線を放射するタイミングとエネルギーを調べることで導かれる。放射のタイミングとエネルギーは、中性子星の他の特性の影響を受けている）、従来のミッションの2倍以上の精度で中性子星の大きさを導き出すことができる。

複雑に絡まり合ったこれらの効果を解きほぐすには、できるだけ多くのX線を集める必要がある。NICERは、X線スペクトルの長波長側（多くの中性子星が最も明るく輝く波長域）を調べるために、56個のX線集光系を通して

X線を集める。X線集光系の焦点面にはシリコンドリフト検出器が配置され、個々のX線の到着時刻を100ナノ秒より高い精度で記録する。マサチューセッツ工科大学（米国ケンブリッジ）の天体物理学者Ronald Remillardは、「これまで誰も試みたことのない、驚異的な計時能力です」と言う。彼は、NICERの主要なパルサー・ミッションが終わったら、これを使ってブラックホールの中に落下する物質を観測する予定である。

NICERミッションでは、未来の宇宙船が地上の望遠鏡に頼らずに自分の位置を特定できるようにする、ある新しいナビゲーション技術の試験も行う。GPSが人工衛星の原子時計の時刻データを用いて受信機の位置を三角法によって決定するように、パルサーから規則的に発せられる光の到着時刻を利用する「パルサー・ナビゲーション」である。NICERは、10個のパルサーについて、こうしたシステムに利用できるかどうかを調査するのだ。

NICERミッションの主任研究者である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）の天文学者Keith Gendreauは、今回の試験がうまくいけば、NASAが開発中の新型宇宙船「オリオン」で、従来航法のバックアップとしてパルサー航法技術を利用する可能性があると言う。「パルサーをナビゲーションに利用して、太陽系内やその先の宇宙を目指せるようになるのです」とGendreauは語る。

（翻訳：三枝小夜子）

Neutron stars to open their heavy hearts

Vol. 546 (18) | 2017.6.1

Elizabeth Gibney

## 中性子星の内部

中性子星の内部では、物質が宇宙で最も高い密度で存在している。  
NASAのNICERミッションは、X線分光法を用いて中性子星の内部を探る。

外殻  
原子核、自由電子  
内殻  
重い原子核、自由中性子、自由電子

外核  
中性子、陽子、電子がスープの中に存在している量子液体。

内核  
未知の超高密度物質。中性子と陽子は粒子として残っているのかもしれないし、分解してクォークになっているのかもしれないし、「ハイペロン」になっているのかもしれない。

大気  
水素、ヘリウム、炭素

中性子星の極はX線を発していて、星の回転に伴い灯台のように周囲を照らす。

# コロナウイルスの自然宿主は やっぱりコウモリ!

ヒトで危険な感染症を引き起こすことで知られるコロナウイルス。このほど、どの動物からヒトに<sup>でんば</sup>伝播するかが明らかになり、伝播を予測するための研究が一步進んだ。

アフリカ、アジアおよびアメリカ大陸の各地で行われた合計約1万9000もの動物個体の調査から、コロナウイルスの自然宿主として主要な動物種は、世界的にコウモリであることが明らかになった。コウモリはすでに、重症急性呼吸器症候群（SARS）と中東呼吸器症候群（MERS）の集団発生を引き起こした2種のコロナウイルスと関連付けられているが、これが偶然の一致によるものなのか、それとも、もっと広範な傾向を表しているのかはこれまで確定し切れていなかった。

今回の最新の知見は、多様なコウモリ種の地理的分布とそれらの種が保有するコロナウイルスの挙動を調べることで、これらのウイルスがどこでコウモリからヒトへ飛び移る可能性が高いかを、感染症研究者らが従来よりも高い精度で予測できることを示唆している。

「もう、事が起きてから対処する時ではありません」と話すのは、コロンビア大学（米国ニューヨーク）のウイルス学者で、この研究論文（S. J. Anthony *et al. Virus Evol.* 3, vex012; 2017）の代表著者である Simon Anthony だ。「肝心なのは、取り組み方を変え、ウイルスの多様性を解明して、コロナウ

イルスが実際に新興病原体として現れる前に、先を見越して対処することで」。今回の研究は、米国国際開発庁（USAID）による、動物からヒトへのウイルス感染によるパンデミックを未然に防ぐことを目指す「新興感染症世界流行の脅威（EPT）計画」の一環として、USAID から資金提供を受けた。コロナウイルスがニュースで大きく取り上げられたのは2002年のことだ。このとき、SARSが中国で発生して27カ国に広がり、774人が死亡した。また2012年には、MERSを引き起こすコロナウイルスがサウジアラビアに発生し、640人が死亡した。

各種の動物が保有するコロナウイルスについて調べるため、Anthonyらは約1万2300頭のコウモリ、約3400頭の齧歯類およびトガリネズミ類（齧歯類には含まれない）、約3500頭のサルを捕獲し、試料を採取した（これらの動物は試料採取後に放獣された）。この研究のために彼らは、動物媒介疾患発生の「ホットスポット」としてすでに知られるアフリカやアジア、南米、中米の20カ国を訪れ、地元パートナーと共に調査を行った。

調査の結果、試料を採取したコウモ

リの10%近くがコロナウイルスを保有していたのに対して、他の動物での保有率は0.2%にとどまった。また、ウイルスの多様性が最も高いのは、複数のコウモリ種が生息するアマゾン熱帯雨林などの地域であることも分かった。

ただし、コウモリの多様性のみではリスクの指標として十分ではない。ヒトに伝播するコロナウイルスは一部にすぎないからだ。ある病原体がヒトにまで感染する可能性を測るための手掛かりの1つは、類縁関係が離れた動物種（遠縁種）間で飛び移った履歴にある。今回の研究で、アフリカのコロナウイルスが遠縁のコウモリの種間で飛び移った頻度は、メキシコやブラジル、ボリビア、ペルーのコロナウイルスの4倍にもなることが分かった。この差は、地域ごとのコロナウイルスの遺伝的差異によるものか、もしくは、異なるコウモリ種がさまざまな森林でどう相互作用するかによるのではないかと考えられる。

「ラテンアメリカのコロナウイルスではコウモリ種間を越えて伝播することはあまりない、というのは興味深いですね」と、米国立衛生研究所（NIH）ロッキー山脈研究所（モンタナ州ハミルトン）のウイルス学者 Vincent Munster は話す。「この点は、さらに研究する価値があります」。

（翻訳：船田晶子）

Bats exposed as main  
coronavirus carrier

Vol. 546 (340) | 2017.6.15

Amy Maxmen

# ミイラDNAが示す 古代エジプト人の祖先

遺伝子解析により、古代エジプト人はサハラ以南のアフリカの人々ではなく中東の人々と近縁だったことが明らかになった。

古代エジプトの墓からは、金の襟飾りや象牙の腕輪など、多くの財宝が発掘されている。しかしもう1つの宝、ヒトのDNAを取り出すことはこれまで困難だった。今回、科学者たちはエジプトのミイラから広範なゲノム情報を取り出すことに成功した。その情報から、古代エジプトのミイラが古代の中東の人々と密接な関係にあったことが明らかになり、北部アフリカの人々はサハラ以南の人々とは異なる遺伝的ルーツを持つことが示唆された。

2017年5月30日に *Nature Communications* に発表されたこの研究<sup>1</sup>には、紀元前1380年～西暦425年（エジプト新王国時代からビザンツ帝国支配下にあった時代）に埋葬された90体のミイラから得られたデータが使われた。分析の結果、このミイラたちと最も近い関係にあるのは、今日のイスラエルとヨルダンにあたる地域に居住していた古代の農民であることが示された。一方、現代エジプト人は、中央アフリカの人々からより多くのDNAを受け継いでいる。

ニューヨーク州立大学バッファロー校（米国）の進化人類学者 Omer Gokcumen は、エジプトと中東の人々の密接なつながりは考古学的発見や歴史文書から示唆されていたものの、「遺



古代都市アブシール・エル・メレクの発掘風景。

伝子レベルの経験的証拠が得られたのはこれが初めてでした。非常に喜ばしいことです」と言う。

ミイラの遺伝物質を良好な状態で抽出することは極めて困難だ。原因は、エジプトの灼熱の気候と、古代の死体防腐処置技術にある。ミイラから初めて抽出されたというDNA配列<sup>2</sup>は、おそらく現代人のDNAが混入したものだった。また、ツタンカーメン王のミイラから得られたという遺伝情報<sup>3</sup>にも、多くの科学者が疑いの目を向けている<sup>4</sup>。

今回の分析が成功したのは、研究者らが、エジプトのミイラにしばしば豊

富に残されている軟組織ではなく、骨や歯からDNAを採取したからだ。研究に用いられたミイラは、今から1世紀も前に古代都市アブシール・エル・メレクで発掘されたものである。研究チームは、これまでにミイラと接触した人々による汚染の影響を除外するため、DNAを慎重に選別した。

論文の共著者であるマックス・プランク人類史科学研究所（ドイツ・イェナ）の古遺伝学者 Johannes Krause は、「私たちが調べたミイラの半数以上で、DNAがかなり良好な状態で保存されていました」と言う。

コペンハーゲン大学（デンマーク）の古遺伝学者 Hannes Schroeder は、「エジプトのミイラの遺伝子解析研究はこれまで、失敗、もしくは挫折という結果に終わっていました。今回の研究チームは、そうした困難な研究を初めて成功させたのです」と評価する。また、サウサンプトン大学（英国）の生物考古学者 Sonia Zakrzewski は、古代エジプトの人口は移民によって増加したのか、などの問いに答えが出る可能性があると期待する。

ヒトDNAは、母から子へと受け継がれるミトコンドリアDNAと、両親から子へと受け継がれる核DNAからなる。研究チームは今回、90体のミイラから抽出したミトコンドリアDNAの多様性について情報を得ることができたが、核DNAについてはそのほとんどが汚染されていたため、詳細な核DNA情報は3体のミイラからしか得られなかった。

どちらのゲノム物質も、古代エジプト人が現代のサハラ以南のアフリカの人々とはほとんどDNAを共有していないことを示していた。彼らと最も近縁なのは、新石器時代から青銅器時代



にかけてレバントという名で知られた地中海東岸地方に住んでいた人々だった。意外なことに、古代エジプトのミイラは、現代エジプト人よりも古代の欧州人やアナトリア人と密接な関係にあったのだ。

研究チームによれば、今から700年ほど前に一度、サハラ以南のアフリカの人々のDNAがエジプトに大量に入った可能性があるという。古代エジプト人とアフリカのもっと南の方に住む人々の間で混血が起きたことで、現代エジプト人はアブシール・エル・メレクのみイラに比べて、サハラ以南のアフリカの人々のDNAを8%多く受け継ぐことになったのかもしれない。

今回得られたデータからは、古代エジプト人が中東の人々とこれほど近縁である理由を説明することができない。これは移民の結果なのか、それとも、石器時代の北部アフリカの狩猟採集民はレバント地方の人々と遺伝的によく似ていたということなのだろうか？ Krauseは、結論を出すのは時期尚早だが、何らかの答えが出る可能性は高まったと考えている。「エジプトの遺伝学的歴史が初めて見えてきたのです」と彼は言う。「本当に、始まったばかりなのです」。

(翻訳：三枝小夜子)

### Mummy DNA unravels ancestry of ancient Egyptians

Vol. 546 (17) | 2017.6.1

Traci Watson

1. Schuenemann, V. J. et al. *Nature Commun.* **8**, 15694 (2017).
2. Pääbo, S. *Nature* **314**, 644–645 (1985).
3. Hawass, Z. et al. *J. Am. Med. Assoc.* **303**, 638–647 (2010).
4. Lorenzen, E. D. & Willerslev, E. *J. Am. Med. Assoc.* **303**, 2471–2475 (2010).

## RESEARCH HIGHLIGHT

# ネコの「世界征服」の始まりは新石器時代

ネコ（狭義のネコ、つまりイエネコ）は現在、南極大陸を除く全大陸に分散しており、進化論的な観点から成功を収めた動物であることに疑いの余地はないだろう。ネコの家畜化の過程についてはまだ謎が多いが、その分散と進化を解明するための手掛かりが今回、さまざまな時代や地域のネコの標本に由来する古代DNAの分析から得られた。ルーヴァン・カトリック大学（ベルギー）のClaudio Ottoniらが200点を超えるネコの遺物や標本を調べ、*Nature Ecology & Evolution*に報告した<sup>1</sup>。その分析の対象は、9000年前の骨から、エジプトのネコのミイラ、現代のリビアヤマネコに至るまで幅広い。

今回得られた分析結果は、ネコが世界に分散し始めたのが中東の新石器時代（約1万～5000年前）であったことを示している。一方、イヌが家畜化されたのは約1万4000年前のことだと考えられている<sup>2</sup>。しかしネコは、その名高い「孤高性」にふさわしく、完全に家畜化されるまで数千年の間、ヒトと付かず離れずの関係を保って暮らしていた。初期の家畜化されたネコはおそらく、ペットとしてではなく、ネズミなどの有害動物を駆除する役目をさせるために飼われていたのだろうと著者らは述べている。

今回の分析で、現代のイエネコにつながる2つの主要なリビアヤマネコ系統が特定された。一方は、最初にアジア南西部に現れ、紀元前4400年までに欧州へ分散した。もう一方は、アフリカのネコ由来で主にエジプトにいた系統で、エジプトのネコのミイラから抽出したDNA試料で検出された。古代エジプトではネコは神聖な生き物であり、古代エジプト人はネコの姿をした神を崇拝していた。このアフリカのネコ系統は、紀元前1千年紀に交易路に沿って（おそらくネズミ駆除のために船に乗せられたため）地中海全域に広がった。

(翻訳：船田晶子)

1. Ottoni C. et al. *Nature Ecology & Evolution* **1**, 0139 (2017).
2. Frantz L. A. F. et al. *Science* **352**, 1228–1231 (2016).



## 中国がフェイク査読 取り締まりを強化

中国の研究助成機関は、論文捏造に対する厳罰化および取り締まり強化を発表した。

中国政府は、投稿論文を不正な査読を介して学術誌に掲載させた科学者に対して強い姿勢で臨むことを表明した。がん専門誌に掲載された中国の研究者の論文107編が2017年4月に撤回されたことを受け、中国科学技術大臣をリーダーとする関係当局は6月14日に合同で声明を出し、中国政府はこうした不正行為に関与した研究者への助成金の支給を停止すると発表したのだ。中国の研究助成機関も、同様の不正行為を防止するため、科学コミュニティの取り締まりを強化していくことを約束した。

厳しい罰則と厳格なルールの施行は、6月初めに行われた中国の科学技術省、

保健省、国家自然科学基金委員会 (NSFC) などの代表からなる会合において決定された。

中国農業科学院農業資源・農業区画研究所 (北京) の水資源研究者 Jiang Wenlai (姜文来) は、「私が知るかぎり、これほど多くの機関と人員が一斉に捏造問題に取り組んだ前例はありません」と言う。

シュプリンガー・ネイチャー社が発行する学術誌 *Tumor Biology* に掲載された107編の論文について、論文を支持する査読が偽造されていたことが発覚し、同社は4月にこれら全ての掲載を撤回した。今回の会合はこれを受け

て開かれた (*Tumor Biology* の現在の出版元はシュプリンガー・ネイチャー社ではない。また *Nature* の News and Comment チームは同社とは独立した編集権を持つ)。

査読の不正は世界的な問題であり、論文著者や代理の企業が査読者を推薦し、学術誌がその査読者にメールを送ると、著者や企業がメールを受け取り、掲載を支持する偽のレビューを執筆するという仕組みになっている。

取り締まりの主要な標的の1つは、フェイク査読のお膳立てをするネット企業だ。会合に参加した機関は、中国のインターネット検閲当局 Cyberspace Administration of China (CAC) の協力を期待している。NSFCの主任(会長)を務める Yang Wei (楊衛) は、これにより企業の背後にいる黒幕を特定したいと考えている。「1つのウェブサイトを開鎖すると、3つのサイトが開設されるという状態です。私たちの目標は黒幕を見つけることです」と彼は言う。

問題はがん研究にとどまらない。「ネット上では多くの不正が見られます。分野ごとに異なる企業が不正に関与しているのです」と Yang。

(翻訳：三枝小夜子)

編集部註：中国の人民法院(裁判所)は2017年4月10日、不正な臨床試験データの提出者に対し死刑を含む実刑判決を下すことを決定し、数カ月以内に施行すると発表している。背景には、2015年に中国国家食品薬品監督管理総局 (CFDA) が医薬品申請を行った企業に対し臨床試験データの再検証を求めたところ、8割以上の申請が自主的に取り下げられたという出来事がある。

China targets fake peer reviews

Vol. 546 (464) | 2017.6.22

David Cyranoski

# 加熱しても冷却してもできる超分子ポリマー

プラスチックなどポリマーは温度が上昇するとバラバラになるという常識を覆し、加熱すると結合（重合）する「超分子ポリマー」の開発に、理化学研究所の宮島大吾上級研究員、相田卓三グループディレクターらの研究チームが成功した。分散した状態で冷却しても同様の重合が見られ、新たな材料開発に道を開くものとして注目される。6月26日付 *Nature Chemistry* 電子版に掲載された<sup>1</sup>。開発の背景、今後の研究の方向性などについて、研究を中心となって進めた宮島上級研究員に聞いた。

まずは、研究の背景について教えてください。

宮島：身の回りを見渡すと、プラスチックなど高分子が重合した製品があふれています。我々の研究室は、今までにない新しいポリマー（有機高分子化合物）の開発に挑戦しています。ポリマーは、それを構成するモノマーが共有結合という強い力で数珠のようにつながって形成されます。一方、30年ほど前に、モノマー同士が水素結合などの弱い力でくっつく「超分子ポリマー」という新しい高分子が開発されました。従来のポリマーの共有結合より、かなり弱い力で重合したものです。私たちは超分子ポリマーの、従来のポリマーにはない性質に注目し研究を行ってきました。

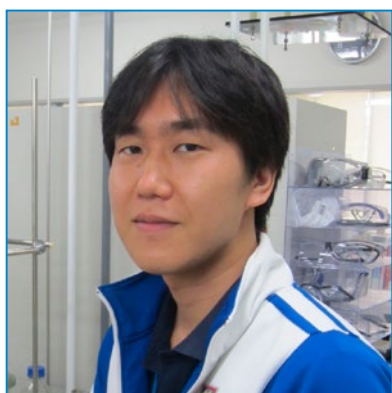
超分子ポリマーでどのようなことを目指されたのですか？

超分子ポリマーに限らず、熱力学の法則より全てのポリマーは加熱するとある温度でバラバラになってしまいま

す。モノマー同士が弱い力でくっついている超分子ポリマーは特にバラバラになりやすく、材料への応用の際、問題視されていました。私たちは、加熱するとバラバラになるという常識に反し、加熱すると重合するポリマーができれば面白いのではないかと考えました。

どのようにして、熱力学の法則を打ち破ったのですか？

熱力学の法則を破ることはできませんが、一見するとこの法則に反するような現象が報告されており、それがヒントになりました。ある種のポリマーを水溶液に溶かし加熱すると、水中でバラバラだったポリマーが凝集し、沈殿や不透明な集合体を形成することが報告されています。この集合体ができる温度は「下限臨界共存温度 (LCST)」と呼ばれます。加熱するとポリマーが凝集しますので、前述の熱力学の法則に反する現象です。しかし、実際には、この現象も熱力学の法則にしっかりと則<sup>のっと</sup>っています。こ



みやじま だいご  
宮島 大吾

理化学研究所 創発物性科学研究センター  
創発ソフトマター機能研究グループ上級研究員

2013年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修了。博士（工学）。同年、理化学研究所特別研究員。2017年より現職。専門は材料化学・超分子化学。博士課程時代に世界初の強誘電性カラムナー液晶を開発し（2012年 *Science*）、2013年に日本学術振興会育志賞・東京大学総長賞を受賞。その後も精密超分子重合（2015年 *Science*）、超高感度薄膜アクチュエータ（2016年 *Nature Materials*）など新しい材料開発に挑戦し続けている。

AUTHOR PROFILE



のような現象を示すポリマーは、水素結合などで多くの水分子を表面に吸着しています。熱力学の法則より、加熱するとこの水分子がバラバラになりポリマーから離れていきます(図1)。その結果、水分子から解放されたポリマー同士が結合しやすくなり、凝集するのです。この原理を応用すれば、超分子ポリマーが作れるのではないかと考えました。

LCSTというのは面白い現象ですね。他の研究者も注目されているのでしょうか？

はい、現在も多くの研究者たちが熱心に研究を行っています。その中でも東京女子医科大学のおかのてるお岡野光夫教授らはこの原理を利用し、無侵襲でシート状培養組織を回収する技術を確認し実用化しています。「ポリ(N-イソプロピルアクリルアミド)」というLCSTを示すポリマーからなるシート上で細胞を培養することで、LCSTまで温度を上昇させて培養組織を簡単に剥がすことができるのです。このように多くの研究が行われていますが、私たちのように加熱してポリマーを形成するためにLCSTの原理を応用しようと考えた研究者はあまりいなかったようです。

今回の開発した超分子ポリマーについてお聞かせください。

私たちは「POR<sub>Cu</sub>」というモノマーを設計・合成し、ここにアルコールを加えることで、加熱すると重合する超分子ポリマーを実現しました。POR<sub>Cu</sub>は、中央に銅(Cu)があるポルフィリンに側鎖が4つ結合した構造をしています。1つの側鎖には2つのアミド基(-NH-CO-)があります。アミド基(図2青い円)は、アミド基同士で水素結合を形成することができます。POR<sub>Cu</sub>は、中央の構造のπ共役コア同士が重なることで生じる「π-π相互作用」と、側鎖のアミド基同士の分子間水素結合で重合していると考えられます。

POR<sub>Cu</sub>以外に4種類設計しましたが、いいものができるまで1年かかりました。POR<sub>Cu</sub>は極性(分子内の電気的な偏り)が低い有機溶媒中では重合してポリマーを形成します。110℃以上に加熱しても脱重合は起こりません。

ところがアルコールを加えると、性質が変わるのですね。

そのとおりです。十分な量のヘキサノール(C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>OH)などを加えると重合せず、POR<sub>Cu</sub>はバラバラな状態で存在

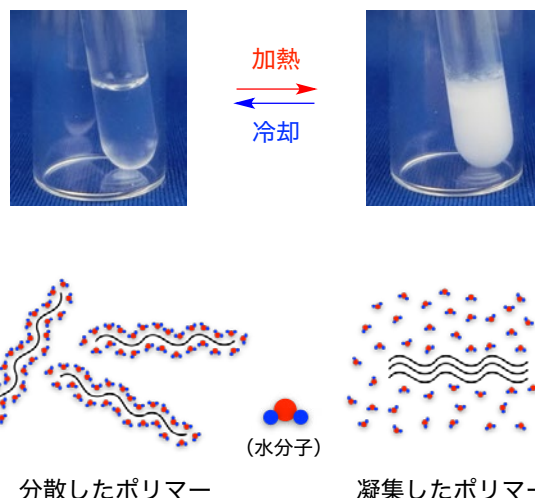


図1 ポリマーがLCSTにより凝集する仕組み

水溶液中のポリマーを加熱すると、ある温度でポリマーが凝集して白く濁る。加熱することで水分子がポリマーから解放され、ポリマー同士が結合しやすくなった。

することが分かりました。アルコールの水酸基(-OH)が、POR<sub>Cu</sub>の8つのアミド基と水素結合することで、POR<sub>Cu</sub>同士の水素結合形成が妨げられるためと考えられます。この状態は常温など比較的低温の低い状態で安定しています。

アルコールを入れる前の重合より、アミド基と水酸基の水素結合の方が強いということですね。

アミド基と水酸基の水素結合の方が、アミド基同士の水素結合に比べて十分強いというわけではありません。しかし、加えるアルコールの量を増やすと、アミド基の数に比べてアルコールの数が圧倒的に多くなり、アミド基同士の水素結合を全て、アミド基と水酸基の水素結合に置き換えることができます。

これを加熱したということですね。

加熱することで、アルコールがPOR<sub>Cu</sub>から離れ、再びPOR<sub>Cu</sub>同士の相互作用で重合し、超分子ポリマーが形成されるのではないかと仮説を立てたわけです。実際、アルコールの量とPOR<sub>Cu</sub>の濃度を調整することで、加熱すると超分子ポリマーが形成するのが確認できました。逆に温度を下げると、超分子ポリマーはバラバラになりました。これまでのポリマーの常識を覆し、加熱すると形成される超分子ポリマーの開発に成功した瞬間です。

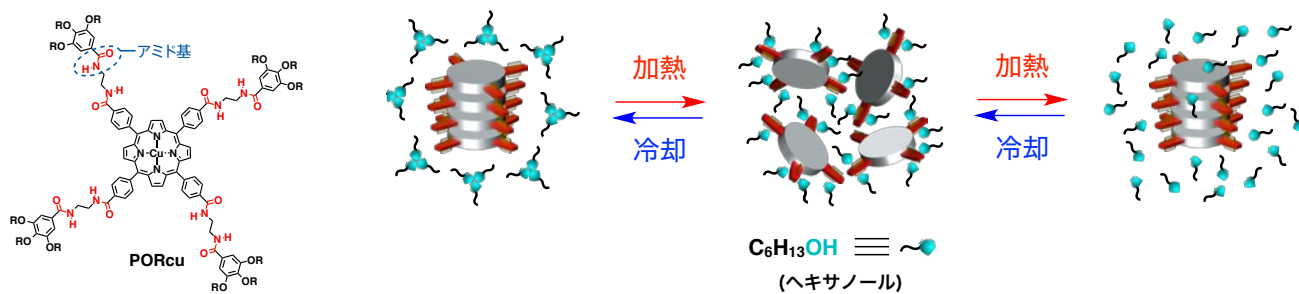


図2 POR<sub>Cu</sub>の分子構造(左)と、加熱・冷却により超分子ポリマーが形成される様子の模式図(右)

十分な量のアルコール(ヘキサノール)存在下では、POR<sub>Cu</sub>のアミド基とアルコールの水酸基が水素結合を形成しているため、POR<sub>Cu</sub>はバラバラの状態で存在する。加熱・冷却によりアルコールがPOR<sub>Cu</sub>から離れ、POR<sub>Cu</sub>のアミド基同士が水素結合して重合する。

**超分子ポリマーが形成される温度はどのくらいですか。**

アルコールの量でこの温度は調整できます。ヘキサノールの場合40~70℃の範囲で制御できます。また面白いことに、アルコールの量が適切だと、60℃の溶液ではPOR<sub>Cu</sub>はバラバラに存在するのですが、その溶液を110℃に加熱するか、もしくは20℃近くまで温度を下げて、超分子ポリマーができることが分かりました。つまり、温度を上げたり下げたりすることで、超分子ポリマーを自在に形成させることができるのです(図2)。

**なぜ、冷却しても重合が起きたのでしょうか。**

ミセルをご存じでしょうか。界面活性剤に代表される、親水性部位と疎水性部位からなる有機化合物が形成する球状の集合体のことです。水中では、疎水性部位が水と相互作用しないように球の中心に集まろうとします。その結果、水に溶けにくい油などがミセルの中心部に取り込まれることで、洗剤としての効果を発揮します。実は非極性溶媒中のPOR<sub>Cu</sub>に加えられたアルコールは、冷却されることで、アルコール同士が水素結合を形成し、「逆ミセル」を作ると考えられます。ミセルとは逆に、親水性物質が中央に集まった構造です。温度を下げると逆ミセルの形成が促進され、POR<sub>Cu</sub>と結合するアルコールが少なくなることでPOR<sub>Cu</sub>の重合が進んだと考えられます。加熱、冷却にせよ、この超分子ポリマーの形成には、アルコールをうまくコントロールしていくことがカギを握っているわけです。

**興味深いですね。どんな用途に使えますか？**

同じ素材で、加熱、冷却どちらでも重合が進む超分子ポ

リマーは世界初と言えます。例えば、エンジンオイルなどに応用できないかと考えています。エンジンオイルは、温度が高くなると粘度が下がり、エンジンの摩耗が問題になります。しかし、エンジンオイルの粘度を上げると、冬場など低温時でのエンジンの始動が困難になります。ある一定の温度以上では粘度などを可逆的に変えられるPOR<sub>Cu</sub>は役立つかもしれません。正直、どんな分野に応用できるかは未知数ですが、従来にない新しい性質の超分子ポリマーが手に入ったことで、ポリマーの設計などの新しい指針になることを期待しています。

**宮島さんは若手ですが、次々に成果を出しています。何が大切だと思いますか。**

今回の成果は、温度が下がっても重合することまでは予想しませんでした。全くの偶然です。机上で思いつくアイデアは他の研究者も想像し得るものであり、大きなインパクトを与える成果にはなりにくいのです。計画は大事ですが、予想外の結果に「気づき」、気が付いたことを徹底的に考える姿勢が大事だと考えています。私の上司である相田先生は、予想外の発見を「泥の中から金塊を見つける」とたとえますが、泥の中に金塊があると信じて探し続ける執念、これだけは他のグループに負けていないと思っています。

**ありがとうございました。**

聞き手は玉村治(サイエンスライター)

1. Venkata Rao, K. et al. *Nature Chemistry*  
<http://dx.doi.org/10.1038/nchem.2812> (2017).



ILLUSTRATION BY SÉBASTIEN THIBAUT

## 研究助成金獲得の 秘訣

研究助成金をめぐる競争はこれまでにない激しさになっている。*Nature*は助成金獲得の熟練者に話を聞き、データを徹底的に調べて、どのような戦略が有効で、よくある助言のうちどれを無視するべきかを探った。

麻酔専門医で臨床研究者であるPeter Nageleが初めて独立の地位を得たとき、滑り出しは上々だった。ワシントン大学セントルイス校（米国ミズーリ州）の自分の研究室のために、2007年にキャリア初期研究者向けのグラントを2つ獲得していたからだ。しかし、米国立衛生研究所（NIH）の高額のグラントを2回申請したところ、いずれも不採択となった。心が折れるような思いだったという。Nageleはこのとき、初歩的な過ちを犯していた。一方の提案は、1万人の患者を対象とする臨床試験に関するもので、規模が大きすぎた。もう一方は、NIHの優先研究領域ではなかった。「どちらのプロジェクトも日の目を見ませんでした、考えてみれば当然でした」と彼は言う。

3回目の挑戦までに彼はグラント獲得の秘訣<sup>ひけつ</sup>を習得し



ていた。提案の草稿を同僚に見せてフィードバックをもらい、NIHのプログラムオフィサーと話をし最善の戦略を練り、実績ある共同研究者を提案に追加したのだ。

入念な下準備が報われたのは2015年のことだった。手術後の心臓の不具合を予防するためにβ遮断薬を用いる小規模の臨床試験についてグラントを申請したところ、年間約50万ドル（約5500万円）が交付されることになった。Nageleは、成功と失敗を分けたのは「研究の重要性と実現可能性」だったと考えている。彼は、自分と研究協力者が、与えられた時間と予算の中で研究を成し遂げられることを審査員に対して証明したのだ。

研究助成金をめぐる競争は熾烈で、生物医学研究の単一の助成金提供機関としては世界最大を誇るNIHのグラントの人気は特に高い。R01をはじめとするNIHの研究プロジェクトグラントは、研究者が主導する米国の生物医学研究を助成するための主要なシステムであり、常に約2万7500人の研究者を支援している。この5年間、グラントの平均採択率は18%で、歴史的に低い水準となっている。2008年以来、NIHの予算はほぼ横ばいである上、先の見通しも不透明であるため、この傾向が変化する兆しはほとんどない。その結果、グラントの審査員は、申請者を間引きするため、どんな些細な不備でも見落とすまいと目を光らせるようになっていく。

だから、NIHのグラントの申請は、うんざりするほど厄介だ。まだ要領をつかめていない若手研究者にとっては、なおのこと難しい。NIHの研究所の1つである国立一般医科学研究所（NIGMS）の所長Jon Lorschは、「故意ではないのですが、このシステムには多くのバイアスがあります。経験を積むほど、こうしたバイアスによりさらに有利になるのです」と言う。ちなみにNIGMSは、NIHが提供する研究グラントの11%以上を交付している。

経験豊富な研究者やグラントマネージャーは、採択率を高められる方法を知っている。例えば、新規研究者を助けるためのプログラムを活用する、必要に応じて上位の研究者と手を組む、適当な予算と助成システムを選ぶ、助言をくれるNIHのスタッフと早い時期から頻繁に話をするなど挙げられる。

ここで示すことの多くは世界中どこでも助成金申請にも当てはまり、多くの助成金提供機関が呼び込んで保護したいと考えている若手科学者には特に役に立つはずだ。

キャリア初期の研究者は、グラント審査委員会にとって未知数の存在だ、とLorschは言う。「それでも彼らは、このシステムにとって重要な存在なのです」。

## 経験の少なさは有利に働く

NIHのかつての助成システムは実績のある研究者に有利だったが、2008年以降、NIHはこの傾向を逆転させようと努力している。1つの戦略は、独立のプロジェクトについてNIHのグラントを獲得したことがない「新規研究者」を優先することだ。最終学位の取得または臨床研修期間修了から10年未満の研究者は「キャリア初期研究者（early-stage investigator；ESI）」と呼ばれる。NIHへの申請はグループ分けされ、新規研究者からの申請同士は比較されるが、より実績のある研究者からの申請と比較されることはない。その結果、科学者たちは同じような経験と資源を持つ申請者と競い合うことになる。

新規研究者やESIによる新規の申請の採択率は、実績のある研究者の申請の採択率と大体同じでなければならない。そして、新規研究者の提案が採択されたものの半数は、ESIによるものでなければならない。年齢は障害にならない。2016年には、50歳以上で初めてR01を獲得した研究者が約300人いた。

データは、同じ関係が幅広い年齢層に当てはまることを示している。これに対して、助成金額の均等な分配はあまりできていない（「NIHのグラント交付傾向」参照）。実際、NIHの助成を受けている研究者のわずか10%だけで、助成金額の40%以上を受け取っている。そこでNIHは、すでに100万ドル（約1.1億円）以上の助成金を獲得している研究者からの提案については「特別審議会レビュー」も実施している。また2017年5月には、助成金の総額と1人の科学者が獲得できる高額グラントの数を制限するため、「グラント支援指標（Grant Support Index；GSI）」というポイントシステムを導入することも発表した。この指標では、各種のグラントにそれぞれポイントを割り当て、研究者が一度に獲得できるグラントを21ポイント（R01グラント3つ分）までとしている（訳註：発表からわずか1カ月後の6月、NIHはGSIの導入を撤回した）。

研究者のグラント申請を手伝うGrant Writers' Seminars and Workshops社（米国カリフォルニア州ビュエルト

ン)の経営者であるJohn D. Robertsonは、「グラント申請で、新規研究者やESIのステータスを持つ研究者がその立場を利用することは重要だ」と言う。また、若手研究者が育児休暇、病気で休職、臨床研修期間修了後の医学訓練、軍務、自然災害などのために研究を中断せざるを得なかった場合には、ESIステータスの延長について問い合わせをしてみるべきだ。

ただし、そうした研究者がグラントを申請する際には、自分に十分な能力があり、独立していることを証明しなければならない。この証明は、審査員によく知られた「実績のある研究者」には要請されない。ESIは、詳細な提案を作成して、自分が計画した研究を実施できることを示さなければならない。

### 上位の研究者を追加するとい (かもしれない)

VA ウエストロサンゼルス医療センター(米国カリフォルニア州)の精神科医で遺伝学者のScott Fearsは、ベルベットモンキー(*Chlorocebus pygerythrus*)の脳の発達を調べる研究のためにR01グラントを獲得しようとして苦勞していた。その一方で、別の研究については、自分より実績のある共同研究者を追加して複数研究者のためのグラントを申請し、R03という2年間の少額のグラントを獲得していた。Fearsによると、彼の共同研究者の経験も評価されたと審査員がほのめかしていたという。「その女性研究者に加わってもらったおかげで、肯定的なコメントがもらえたのです」。

多くの若手研究者は、同じ研究分野の有名な研究者と組めば、自分のグラント申請の採択率も高まるのではないかと考えている。実際、このアプローチで成功した研究者もいるようだが、熟練者は「戦略が裏目に出る可能性もある」と警告する。

グラント申請に他の研究者を入れる方法は2つある。1つは、プロジェクトに特定の専門知識や装置をもたらしてくれる共同研究者を追加することだ。もう1つは、学際的な性格のプロジェクトのために、2人以上の科学者が複数研究者向けのグラントに申請することだ。この場合、各研究者はプロジェクトの別々の要素について責任を負うことになる。NIHの複数研究者向けのグラントを申請するときには注意が必要だ。ESIが非ESIと組んで申

請を行うときには、その申請についてはキャリア初期の研究者に与えられる恩恵を失うことになる。Robertsonは、上位の研究者を共同研究者として追加するように助言する。これならESIステータスは失われないからだ。

NageleはR01への3回目の挑戦でこの戦略を試し、自分のプロジェクトを成し遂げるのに必要な経験と専門知識を持つ2人の共同研究者を入れた。「戦略はうまくいった」と彼は言う。しかし、この戦略には欠点もある。協力関係は科学的に意味のあるものでなければならない。さもないと、有力者の威光を借りようとしていると審査員に思われてしまう恐れがある。また、共同研究者がかつての指導教官だった場合には、申請者は十分に独立していないと批判される可能性がある。そう捉えられてしまったら、たとえ申請が成功しても、テニユア判定に影響を及ぼしかねない。

### 必要と思うなら大きい金額でも要求しよう

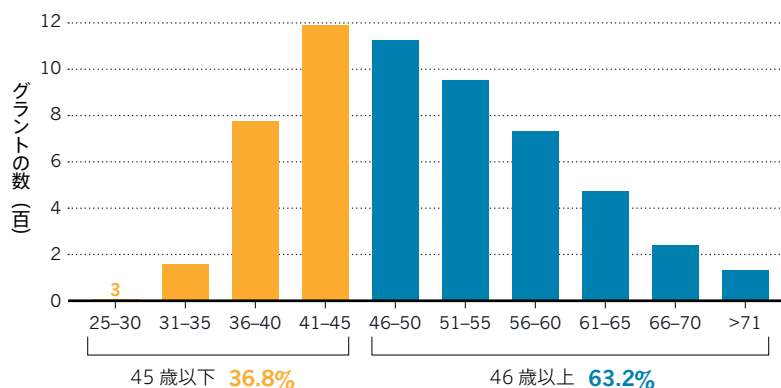
初めてR01を申請する若手研究者が直面するもう1つの決断は、モジュラー予算が適用される範囲でグラントを申請するかどうかである。モジュラー予算とは、研究予算が年間25万ドル(約2800万円)未満の場合に、予算の内訳をモジュールと呼ばれる大まかな単位で示せばよいというシステムであり、申請を簡略化することができる。これに対して、25万ドル以上のグラントを申請する場合にはそれをどのように使うつもりか、つまり人件費、物品購入費、旅費、研究の遂行に必要なその他の経費を詳細に説明する必要がある。多くの若手研究者は、同じ部門の上位の同僚から、「NIHは経験の浅い科学者には大きな金額をくれないから、最初のグラント申請では25万ドル以上要求しない方がいい」と助言されているという。

ペンシルベニア大学医学系大学院(米国フィラデルフィア)の計算生物学者Casey Greeneはこれに対し、「言われ続けてきたことですが、科学者として、さほど説得力ある証拠が存在するとは思いませんでした」と言う。

NIHの予算削減によって毎年のように助成金が減額されている現状を考えると、モジュラー予算が適用される範囲のグラントを申請するのでは、新設研究室は研究活動が困難になる恐れがある。データからは、予算が25万ドル未満になるようにグラント申請を行っても、採択率

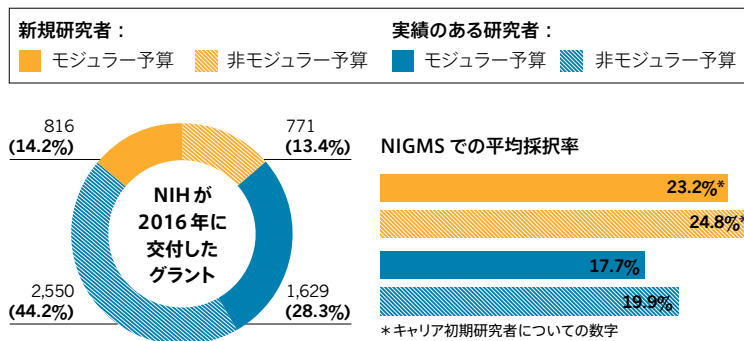
## NIHのグラント交付傾向

2016年にR01および同等のグラントを獲得した研究者は41～45歳の年齢層が最も多かったが、半数以上のグラントが46歳以上の研究者に交付された。



## 若手研究者はモジュラー予算を申請すべきか？

キャリア初期研究者は、しばしば25万ドル未満のモジュラー予算を申請するように助言されるが、2016年に初めてグラントを獲得した科学者の多くは、より高額なグラントを申請・獲得している(左)。国立一般医学研究所(NIGMS)による分析から、過去5年間、非モジュラー予算を申請した若手研究者の平均採択率は、モジュラー予算を申請した研究者の平均採択率より高いことが明らかになった(右)。



が高まるわけではないことが示されている。2016年に交付された2万2765件のR01グラントのうち、予算が25万ドル未満だったものは55%で、45%の予算は25万～500万ドル(約2800万～5億5000万円)だった。45歳以下で新たにグラントを獲得した研究者の約56%が、25万ドル以上の「非モジュラー予算」を持っていた。そして、これらの研究者の半数近くが新規研究者であった(「若手研究者はモジュラー予算を申請すべきか?」参照)。

NIGMSが過去5年間に交付してきた新規のグラントを分析したところ、高額な非モジュラー予算を申請したESIは14%しかいなかったが、その採択率は25%で、実績のある研究者の採択率より高いことが明らかになった。この数字は、より少額のモジュラー予算を申請したESIの採択率よりやや高かったほどだ。熟練者は研究者に「本当に必要な金額を申請するように」と助言する。

とはいえ、申請者が高額予算に慣れていないことが明らかだと、審査の際に不利になる恐れがある。Fearsが提案したサルを使った実験は費用がかかることで知られる。審査員からのフィードバックで分かったのは、この研究では統計的検出力が足りないが、サンプル数を増や

すために高額な予算を与えるのも気が進まない、という彼らの心情だった。「NIHの審査員は、いろいろな場面で、こんなふうに板挟みになっているのでしょうか」とFears。

## R21に逃げてはいけない

カリフォルニア大学ロサンゼルス校(米国)の依存症研究者Wendy Walwynは、食品に含まれるオメガ3脂肪酸の摂取とオピオイド離脱における不安の軽減との間に関係があることに気づき、NIHが興味を持ちそうな橋渡し研究になると考えた。この発見は、食生活を変えるという単純な行動が薬物の常用をやめるのに役立つ可能性を示唆していたからだ。彼女は国立薬物乱用研究所(NIDA)のプログラムオフィサーたちに電話をかけて、どのスタディーセクション(審査委員会)の審査を受けるのが良いかと質問した。「彼らは全員、同じことを言いました。前臨床研究と臨床研究を結び付けて1つの申請にはしてはいけないと言うのです」。つまり彼らは、提案を2つに分けてR21グラントを申請するように助言したのだ。R21は、予備的な研究に2年間資金を提供するグラントだ。「その方法



はずで2回試していました」とWalwynは言う。それはうまい戦略ではなかった。

研究室を立ち上げたての若手研究者は、しばしばR21を申請する。多くの人はR21のことを、R01を申請する際の裏付けとなる予備的データを収集する手段、あるいは、スタートアップ資金を使い切ってしまった若手研究者がR01を獲得するまでの「つなぎ」と考えている。けれども、WalwynのようにR21の獲得に失敗して不満を抱く研究者は珍しくない。R21は申請書の作成にかかる時間と労力に値しないと、多くの研究者は考えている。「申請書作成の手間に見合うだけの科学をしたいので、私はR21ではなくR01を狙います」とGreeneは言う。

それだけではない。R21の交付件数は年々減少していて、2016年には、R01やそれに相当するグラントが6065件交付されたのに対して、R21は2219件だった。その獲得は年々困難になっている。2016年のR21グラントの全体の採択率は15%で、R01より数%低かった。

ブリガム・ヤング大学（米国ユタ州プロボ）のバイオインフォマティクス研究者Stephen Piccoloは、身をもってこれを知った。「R21には手を出さないように」と言われていたが、自分の専門分野であるがんインフォマティクスの研究者に対する申請要請が出ているのを見て、彼はその助言を無視したのだった。彼の提案のパーセンタイル値（申請書のスコアが上位何%にあるか）はなかなか良かったが、4月になって、グラントは獲得できそうにないことが明らかになった。

彼はまだR21のシステムを楽観的に見ていて、改訂した提案を提出しようと考えている。その一方で、R21の限界についても現実的に捉えている。「自分のプロジェクトでR01を狙えると思うなら、短期のグラントに手を出してはいけません。R01を獲得できるまで挑戦するべきです」。

## プログラムオフィサーと話をしよう

NIHのプログラムオフィサー（またはプログラムディレクター）は、申請書の提出からグラントの交付まで、研究助成システム全般を案内してくれる職員だ。彼らの役割には、電子メールや電話で研究者に助言することも含まれているが、全ての科学者がこの機会を活用しているわけではない。NIGMSのプログラムディレクターAlexandra Ainsztein

は、「禁じられている質問はありません」と言う。国立精神衛生研究所（NIMH）のプログラムディレクターStacia Friedman-Hillは、各研究所のミッションや優先研究領域は助成の決定に影響を及ぼし得るため、新規研究者はこうした点について質問するべきだと言う。

Friedman-Hillによると、こうした点を考慮することで、グラントを獲得できそうにないスコアの提案（特にESIが提出したもの）が及第点に達し、グラントを獲得できることがあるという。プログラムオフィサーは、各研究所が好む助成システムやグラント獲得に必要なパーセンタイル値についても助言してくれる。相談を始めるのに最適な時期は、提案を書く前だ。具体的な目的について1ページもしくは概要だけでも書いてあれば、プログラムオフィサーは最適なスタディーセクションや具体的な公募を教えてくれる他、その研究所の現在の優先研究領域に合うような修正も提案してくれる。

実験的なアプローチや研究課題がグラントを獲得できそうにない場合には、そのことも指摘してくれる。Nageleは実際にこれを経験している。麻酔剤として用いられる亜酸化窒素ガスが抗うつ薬の代わりになる可能性があることを発見した彼は、研究協力者と共にR01を申請して、このアイデアの臨床試験を実施したいと考えた。しかし、NIMHのプログラムオフィサーとの話し合いで、臨床試験のためのグラントは、その治療介入が脳内の特定の生物学的標的に作用する場合にしか交付されないことが分かった。亜酸化窒素が作用するメカニズムはまだ明らかになっていなかった。「何週間も何カ月もかけて準備をしてR01を申請しても、申請書が到着した途端に不採択になっていたでしょう」とNageleは言う。そこで彼は、亜酸化窒素が脳内のどこに作用するかを調べるためにR21を申請してグラントを獲得した。

助言を求めるもう1つのタイミングは、スタディーセクションの会合後に評価要約を受け取ったときだ。申請者のスコアが予想されるペイラインからほど遠いときには、プログラムオフィサーは研究者に審査の際に最も批判された点を知らせて、申請書を改訂して再提出するときに優先的に修正すべき点を教えることができる。また、申請書のスコアがグラントを獲得できるかどうかの境目にある場合には、プログラムオフィサーが指導を行うこともできる。ペイラインはさまざまな理由で変動する可能性があるからだ。

Ainszteinは、境目にいる研究者に対して、最終的な決定が行われる前に申請書を再提出するように助言することが多い。実験を続けていれば、通常、何らかのアップデートがあるからだ。再提出を行っても、成功の妨げにはならない。「交付が通知されるまで、採択の保証はありません。念には念を押すのです」とAinsztein。

このように頼りがいがあり、研究者たちに「時間を大切にされた方がいい」と話すプログラムオフィサーだが、彼らの時間も尊重してほしいと、締め切りの3日前になって助けを求めてくるのは勘弁してほしいと言う。

Ainszteinは研究者に、審査プロセスに参加してみるように勧める。NIHにはキャリア初期審査員 (Early Career Reviewer) プログラムというものがあり、若手科学者は限定的な権限を持つグラント審査員になることができるので、若手研究者はこれに応募するべきだと言う。審査プロセスを内側から知ることは得難い経験になるはずだ(「グラント獲得の秘訣」参照)。これを経験したPiccoloは、大いに自信がついたという。他の研究者の提案書を見たことで、「『これなら自分にもできる。努力をすれば自分も成功することができるのだ』と思うことができました」と語る。

とはいえ、近年はあまり楽天的でいられる状況ではない。カリフォルニア大学ロサンゼルス校(米国)の依存症研究者Dara Ghahremaniは、自分が申請書を書くルームランナーの上を歩いていて、誰かがどんどん設定速度を上げているような気がすると言う。彼は非常勤講師になってすぐにR21を獲得できたが、それ以来、R21やその他のグラントを7回申請したにもかかわらず、いずれも不採択になっている。彼は、自分の給料の不足分を賄うため、他の研究者のグラント申請に共同研究者として名を連ねている。その結果いろいろなことに時間を取られ、自分の研究をタイムリーに発表することができなくなり、独立のグラントを申請することがさらに難しくなってしまった。

最初のR01を獲得してもルームランナーは止まらない。LorschやNIHの同僚は、R01グラントの更新も困難であることをよく知っている。初回の更新の成功率は、この10年で約53%から32%まで大幅に低下している。

「未来があまり明るくないなら、ESIたちをこのシステムに引き込みたくありません」とLorschは言う。初めてR01を獲得した研究者のために彼が与える助言は極めて

## グラント獲得の秘訣

- NIH 科学審査センター (Center for Scientific Review; CSR) のスタディーセクションの模擬ディスカッションのビデオを見ておこう ([go.nature.com/2qhsppcc](http://go.nature.com/2qhsppcc))。
- 自分の申請書を審査してほしい人物の名前をカバーレターで挙げてはいけない。「利益相反の恐れがある」として審査員から外されてしまうため。
- 「直接競合する研究者には自分の申請書を審査させないでほしい」とカバーレターに書くときには、その人物の名前を挙げよう。
- 研究所の優先研究領域を見分けるのに役立つ「助成金公募」や「申請要請」を探そう。分野を特定した助成金は、一般的な助成金より採択率が高い。
- あなたの研究が基礎的な性質のものであるなら、医学的重要性を誇張したり疾患名をタイトルに入れりしてはならない。あなたの申請書が別の研究所やスタディーセクションに回されて、採択の可能性が下がる恐れがあるため。

シンプルで、「そのグラントのための研究に集中しなさい」ということだ。2つ目の大きなグラントを獲得したいという誘惑に負けてはいけない。Lorschによると、研究者がグラントの更新に失敗する筆頭原因は「十分な生産性や進展が見られなかったこと」だと言う。

初めてR01に挑戦したが、スコアもつかずに不採択となったという若手研究者は多い。Friedman-Hillは、そうした研究者を、「申請書の50%はディスカッションなしに却下されます。あなたの仲間は大勢います」と言って励ます。申請を却下される研究者には、若手も、実績のある研究者も、高齢の研究者もいる。「違いは、実績のある研究者は挑戦し続けるということです」。

(翻訳：三枝小夜子)

The best-kept secrets to winning grants

Vol. 545 (399-402) | 2017.5.25

Kendall Powell

(米国コロラド州ラファイエット在住のフリーランスのジャーナリスト)

SCIENTISTS

AND THE

SOCIAL NETWORK

## 科学者とソーシャルネットワーク

近頃、研究者向けの巨大なソーシャルネットワークが急速に拡大している。ほんの数年前には想像できなかったような活況の理由を探るため、*Nature* はアンケート調査を実施した。

2011年、Emmanuel Nnaemeka Nnadiは、薬剤耐性を持つ真菌病原体の塩基配列決定を手伝ってくれる人を必要としていた。ナイジェリアで微生物学を学ぶ博士課程の学生だった彼には、配列決定に必要な専門知識も機器もなかった。そこで彼は、研究者のための無料ソーシャル・ネットワーキング・サービス (SNS) 「ResearchGate」のサイトを訪問し、メールを何通か出した。やがて、イタリアの遺伝学者Orazio Romeoから返事が届き、国際共同研究が始まった。この3年間、2人の科学者はアフリカにおける真菌感染症の研究をしてきた。現在はプラトール州立大学 (ナ

イジェリア・ボッコス) に所属しているNnadiは、メッシーナ大学のRomeoに標本を郵送して分析してもらっている。「実り多い関係です」とNnadiは言うが、彼らは一度も会ったことがない。

ベルリン在住の元内科医・ウイルス学者で、2008年に2人の友人とともにResearchGateを設立したIjad Madischは、この逸話はResearchGateの成功の一例にすぎないと言う。このSNSは「Facebook」や「LinkedIn」の研究者版と言えるもので、会員はプロフィールページを作成したり、論文を共有したり、閲覧やダウンロードを追跡したり、研究について議論したりすること

ができる。例えばNnadiは、自身が執筆した論文を全てResearchGateにアップロードしている。Romeoは、このサイトを利用して数百人の科学者と交流していて、その中には、彼が初めて真菌ゲノムのアセンブリをしたときに手伝ってくれた人々も含まれている。

Madischによると、2014年8月時点で450万人以上の研究者がResearchGateに参加していて、毎日約1万人が新規に参加しているという (現時点では1300万人)。13億人のアクティブユーザーがいるFacebookとは比ぶべくもないが、研究者しか参加できないSNSとしては驚くべき人数だ。



Madischは、このサイトについて大きな目標を持っていて、科学者たちが共同で議論をしたり、論文の査読をしたり、他に発表する場がないような否定的な結果を共有したり、生データをアップロードしたりする主要な場とすることを目指している。「ResearchGateは、私たち自身にも完全には予想できないようなやり方で科学を変えています」と彼は言い、出資者やマスコミには、自分がこのサイトを立ち上げたのはノーベル賞を受賞するためだと語っている。

彼の会社には2014年8月時点で120人の従業員がいて、2013年6月には、世界一の資産家ビル・ゲイツをはじめとする出資者から3500万ドル（約39億円）を調達したと発表した。それ以前にも、同社は2回、非公表の出資を受けている。カリフォルニア大学サンフランシスコ校（米国）で科学者向けのネットワーキングソフトやイノベーションソフトを開発するチームを率いるLeslie Yuanは、「最初に知ったときには当惑しました」と言う。「彼らは何者で、どうしてこんなに資金を調達できるのだらうと思いました」。

ResearchGateの快進撃に驚いたのはYuanだけではない。ほんの数年前には、研究者向けSNSに数百万人が集まるなど、想像することもできなかった。実際、「科学のためのFacebook」を立ち上げようとするそれまでの試みは、ことごとく失敗に終わっていた。その理由については、「科学者はインターネット上でデータや論文、コメントを共有することへの警戒心が強いのではないか」「共有したいと思ったら、企業が運営するサイトを通したりせず、自分のやりたいようにやろうとするのではないか」などと推測されていた。

しかし、こうした初期の取り組みは、

時代を先取りしすぎていたか、やり方がまずかっただけのようだ。今日では、ResearchGateの他にも、複数の研究者向けSNSが急成長を遂げている。ResearchGateのライバルで、サンフランシスコに本部がある「Academia.edu」のユーザーは1100万人（2014年8月時点。現在は約5300万人）とされている。オックスフォード大学（英国）で哲学を学んだ後、2008年にAcademia.eduを設立して最高経営責任者に就任したRichard Priceは、「私たちの目標は、科学出版を根底から再構築することです」と宣言する。彼はこれまでにベンチャー投資家から1770万ドル（約19億円）を調達している。第3のサイトはロンドンに本部がある「Mendeley」で、メンバーは310万人（2014年8月時点。現在は600万人）とされている。Mendeleyは、当初は文献管理・格納ソフトとして始まったが、非公開型および公開型のソーシャル・ネットワーキング機能もある。同社は2013年に、大手出版社のエルゼビア（オランダ・アムステルダム）に買収された。買収額は4500万ポンド（約77億円）といわれている。

### 勝利の方程式

これらのSNSは活況を呈し、多額の投資を得ている。だが、サイト上の活動のうち、生産的な仕事につながっているもの、一過性の興味で終わってしまったもの、他のユーザーが共有している論文に無料でアクセスしようとしただけのものがどのくらいあるかは、はっきりしない。各社の宣伝から離れて実情を把握するため、本誌は2014年5月に数万人の研究者にメールを送信して、SNSやその他の人気のプロフィールサイト、検索サービスの利用

状況について質問したところ、95カ国の3500人以上から回答があった。

その結果は、ResearchGateが確かに有名であることを立証していた（「高い認知度」参照。全ての結果についてはgo.nature.com/jvx7pl参照）。回答者のうち科学者と技術者だけを見ていくと、88%以上がこのサイトの存在を知っていて（この数字は、「Google+」や「Twitter」の存在を知っていた人の割合よりわずかに大きい）、国ごとの差はほとんどなかった。さらに、半数近くが定期的にこのサイトを訪問していると答えた。これより多く訪問されているサイトは「Google Scholar」だけで、FacebookやLinkedInより多かった。定期的な訪問者の約29%が、2013年にResearchGateに登録してプロフィールを作成していた。

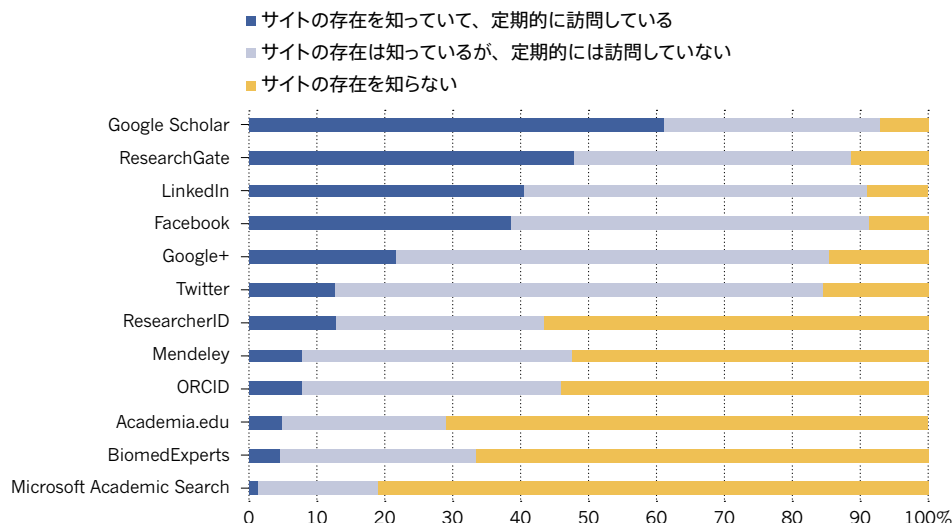
ワシントン大学フライデーハーバー研究所（米国）の所長である進化生物学者のBillie Swallaは、この結果はなんら意外なものではないと言う。彼女と同僚の大半がResearchGateに参加していて、海洋生物学関係の学術誌をフォローするよりはるかに容易に最新の関連論文を見つけられるという。「ResearchGateはスパムもたくさん送ってきますが、過去数カ月間に私が読む必要があると思った重要な論文の全てが、ここを経由して届いたものでした」と言う。Swallaは、自分と他人のRGスコア（ResearchGateのユーザーの研究が他のユーザーからどの程度評価されているかの指標）を見比べることがあるという。「ResearchGateは、人間の本能をうまく利用していると思います」。

### 交錯する思惑

一部の科学者は、ResearchGateのまさにこの点に苛立ちを感じている。

## 高い認知度

本誌は各種の巨大 SNS サイトや研究者向けプロフィールサイトの認知度と訪問頻度についてアンケート調査を行った。回答者のうち科学者と技術者は 3000 人以上で、その半数近くが ResearchGate を定期的に訪問すると回答していた。人文科学、芸術、社会科学分野の研究者は 480 人で、ResearchGate の認知度も訪問頻度もやや低かった（詳細は [go.nature.com/fjvxxxt](http://go.nature.com/fjvxxxt) 参照）。



ResearchGateは、サイトを利用して同僚からのメールに見せかけた招待メールを定期的に自動送信することで新規ユーザーを集めている（本誌の調査でResearchGateを定期的に訪問していると回答したユーザーの35%が、招待メールを受け取ったことがきっかけでサイトに参加したと言っている）。ストックホルム大学（スウェーデン）のコンピューター科学者Lars Arvestadは、この戦術にうんざりしている。「これは恥ずべきマーケティング戦略だと思います。だから私は、彼らのサービスを利用しないことを選びました」と彼は言う。このサイトのプロフィールに見えるものの中には、本物のプロフィールの他に、インターネット上でかき集めた人々の所属、出版記録、PDFなどを使って自動的に（そして不完全に）生成したものも含まれている。ResearchGateへの参加を望まず、このページが自分のプロフィールと誤解される恐れがあるとしてResearchGateに削除を依頼しても受け入れられなかった研究者たちは、この点を不満に思っている。しかしMadischは動じない。彼は、こうした

ページには本物のプロフィールではないことを示す印がついているし、サイトのユーザー数にも入っていないと反論し、「私たちは、いただいたフィードバックに基づいて多くの点を変更しました。けれども批判の声は、このサービスを気に入っているユーザーの人数と比べると少ないのです」と補足する。

Academia.eduは、ResearchGateほどは知られていないようだ。知っていたのは、アンケート調査に回答した科学者の29%で、定期的にサイトを訪問している人は5%だった。しかし、Academia.eduにはファンがいる。その1人である沿岸研究所（ドイツ・ゲーストハット）の所長で気象科学者のHans von Storchは、このサイトを利用して自身の論文を共有するだけでなく、自身へのインタビュー記事や書評、講義も共有している。Priceは、Academia.edu全体のトラフィックはResearchGateよりはるかに多いと指摘する。これはおそらく、Academia.eduはResearchGateと違って誰でも参加できるからだろう。本誌のアンケート調査に回答した社会科学、芸術、人文科学分野の研究者480人では、2つ

のサイトの認知度と利用頻度は、より近い数字であった。

Mendeleyは、アンケート調査に回答した科学者の48%が認知し、8%が定期的に訪問しているサイトだが、このサイトの共同設立者であるJan Reicheltは、数字の大きさには特に意味はないと言う。「私たちは、『スタートアップの虚栄の指標』は使いません。こうした数字を見ても、相互作用の品質は分からないからです」と言う。

相互作用の品質のおおよその尺度とするため、本誌はSNSを特によく利用している回答者に対して、定期的にサイトを訪問するときは何をするかという質問をした（「放置、閲覧、それともチャット？」参照）。ResearchGateとAcademia.eduで最も多かったのは、サイトを見て自分に連絡してくる人がいるかもしれないので、プロフィールの維持・管理だけしているという回答だった。次に多かったのは、仕事に関連したコンテンツの投稿、関係のある同僚を探すこと、各種指標の追跡、勧められた研究論文を探すことだった。メディア・情報・技術コンサルティング会社Outsell（米国カリフォルニア

州バーリンゲーム)の主席アナリスト Deni Auclairは、「人々はこうしたサイトを、社会的相互作用のためのコミュニティツールとしてではなく、自分を目立ちやすく、発見されやすくするためのツールとして利用しているのです」と言う。これに対して、Twitterを定期的に利用していると回答した科学者は13%しかいなかったが、この半数が、研究に関連した問題についての議論をフォローするのに使っていた。さらに40%の人が、Twitterについて「自分の専門分野に関連した研究についてコメントするためのメディアである」と回答していた (ResearchGateでは15%)。

### 共有をめぐる対立

ハワイ大学ヒロ校 (米国) の生態学者 Laura Warmanは、多くの人と同じように、自分の論文がどのくらいの頻度で、いつ、どこでダウンロードされているかを追跡するために、Academia.eduに論文をアップロードしている。「面白いことに、私の論文の中で最もダウンロードされているものは、最も引用されているものではないのです」と彼女は言う。「正直なところ、こうしたサイトが私のキャリアに影響を及ぼすかどうかは分かりません。ただ、誰かが自分の研究を検討してくれていることを知るのが楽しいのです」。

Priceは、Academia.eduには300万編の論文がアップロードされていると話す。一方Madischは、ResearchGateを通して1400万編の論文にアクセスできると言う (その中に、他のサイトにある無料でアクセスできる論文を自動的に収集したものがどれだけ含まれているかは言わなかった)。ペンシルベニア州立大学 (米国ユニバーシティーパーク) のコンピューター科学者Madian

Khabisaとウルヴァーハンプトン大学 (英国) のコンピューター科学者Mike Thelwallが行った未発表の研究によると、2012年に出版された分子生物学分野の全論文の約4分の1の全文が2014年8月までにResearchGateから入手可能になったという。実際、最近の論文は多くのサイトで容易に見つけることができる。2013年に欧州委員会のために行われた研究によると、2008~2011年に出版された生物学論文でオープンアクセス方式で出版されたものは18%だが、論文の57%は2013年4月にはインターネット上で読めるようになっていたという (*Nature* 500, 386-387; 2013)。

出版社は、これらのサイトが違法にアップロードされたコンテンツの公開コレクションになってしまうことを懸念している (*Nature* ダイジェスト 2017年8月号「著作権侵害に対して新方針を打ち出す学術出版社」参照)。2013年末、エルゼビア社は自社が著作権を持つ論文を掲載しているAcademia.eduなどのサイトに対し、米国のデジタルミレニアム著作権法 (DMCA) に基づく削除を要請した。その数は3000通に上る。Academia.eduはそれぞれの通知をユーザーに転送し、この決定に多くの人々が激しく抗議した。削除要請通知を受け取った研究者の1人は、匿名を条件に本誌に、「著作権法に違反していない科学者を、私はほとんど知りません。出版社に気付かれないように用心するだけです」と語った。

Priceは、研究者向けの巨大SNSだけでなく、大学のオンラインリポジトリに投稿されたコンテンツにも同じ懸念があると指摘する (エルゼビア社は2013年に、後者に対してもDMCAに基づく削除要請通知を送付している)。

「この問題は、執筆した論文をインターネット上で自由に共有したい研究者と、彼らの論文を『有料コンテンツの壁』の向こうに隠して利益を上げたい出版社との多岐にわたる戦いの一部なのです」と彼は言う。なお、多くの出版社は、研究者が最終的に受理された版の論文原稿をアップロードすることは許可しているが、最終版のPDFをアップロードすることは許可していない。

### データの行方

巨大SNSサイトは、他の公開コンテンツを取り込むことで、研究をめぐる状況を大きく変える可能性がある。2014年3月には、ResearchGateがユーザー向けにOpen Reviewという機能を立ち上げ、既存の出版物に対して掘り下げた評論ができるようにした。Madischによると、会員が投稿したレビューは、ほんの数カ月で1万件を超えたという。彼は、他に発表する場がないような否定的な結果を含め、生データもアップロードしてほしいと考えていて、今では毎日700件ずつ、そうしたデータがアップロードされているという。

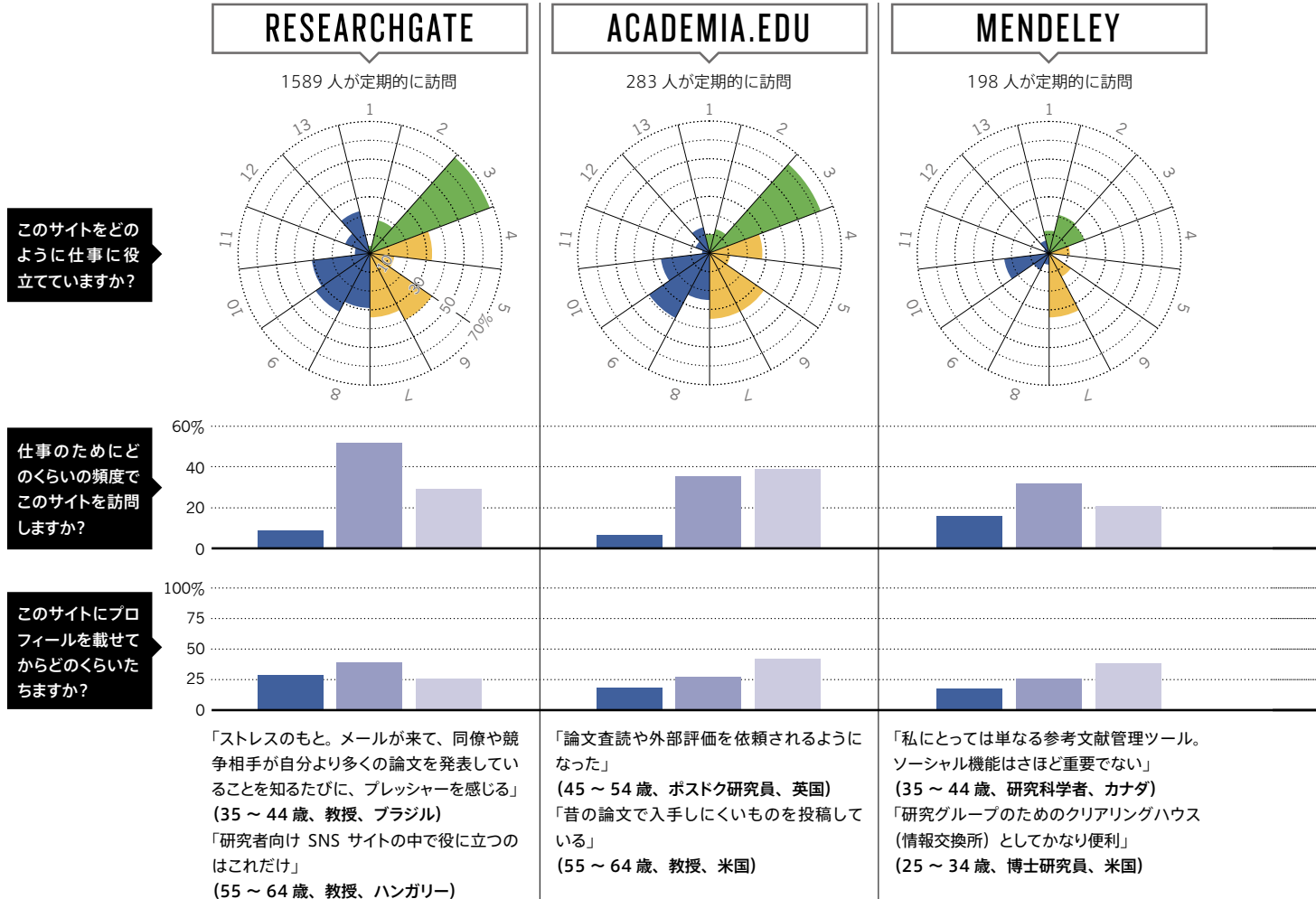
Academia.eduのPriceは、出版後査読機能の立ち上げを計画している。「『信頼性の高い研究はどれか』ということをはっきりさせるためには、より良いフィルターシステムを構築する必要があります」と彼は言う。

この目標に異論を唱える人はほとんどいないだろう。だが研究者たちは、自身の研究データやレビューを新設SNSサイトに投稿しても、インターネット上の他の場所、例えば、自分自身のウェブサイトや、大学のリポジトリ、Dryadやfigshareなどの専門のデータ貯蔵サイト (figshareはシュプリンガー・ネイチャーと提携している) には投稿しない。



## 放置、閲覧、それともチャット？

Nature は、SNS サイトを定期的に訪問すると回答した人々の一部に、どのように仕事に役立っているかを尋ねた（回答者には、自分に当てはまる使い方に全てにチェックを付けてもらった）。その結果、Facebook は仕事にはあまり利用されていないことが分かった。Twitter を利用する研究者は、さまざまな用途に使い、盛んに交流していた。Academia.edu と ResearchGate のユーザーの多くは、このサイトを見て連絡をくれる人がいるかもしれないと考えて参加していたが、自分からコメントしたり議論したりすることは少なかった（全調査結果は [go.nature.com/jvx7pl](http://go.nature.com/jvx7pl) 参照）。



それはなぜだろうと、多くの人が不思議に感じている (*Nature* 500, 243-245; 2013)。Madisch は、その答えは SNS のユーザーコミュニティの急拡大にあると考えている。かの有名な「ネットワーク効果」だ。「ResearchGate に論文を投稿すれば、重要な人々の目にとまることができます」と彼は言う。しかし、ミシガン州立大学（米国イーストランシング）の計算科学者 Titus Brown は、SNS サイトの生き残り戦略に不安を感じている。「ResearchGate が収集した

情報が、将来、ユーザーが不快に感じるようなやり方で同社の利益のために利用されてしまうのではないかと心配なのです」。

この懸念に対し Madisch は、ResearchGate はユーザーのデータを売るつもりはなく、今でも求人情報を掲載することで利益を得ていると反論する (Academia.edu も同様)。ユーザーの 28% が企業に所属する研究者

であるため、将来的には、検索サービスや製品の市場をサイトに追加し、企業やその研究者を学者と結び付けたいというのが彼の希望だ。Price は、大学に組織分析を提供したいと言うが、Auclair ははじめとするアナリストたちは、研究者向け SNS は Facebook や Twitter よりはるかに狭い範囲の人々を標的にしているため、高収益を上げる見込みは小さいと考えている。「最もあり得そうなのは、一定の規模まで成長したネットワークは買収され、そ

円グラフの 1 ~ 13 の領域は右の各回答に対応している。これらの回答が示す愛着度の高さを、低い (緑色)、中程度 (黄色)、高い (青) で色分けした。



1. 仕事には利用していない
2. 興味があったので参加してみたが、プロフィールは維持・管理していない
3. 連絡をくれる人がいるかもしれないので、プロフィールは維持・管理している



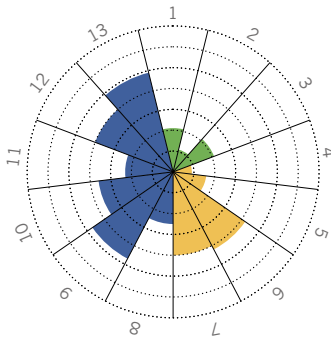
4. 各種指標の追跡
5. 鑑賞し
6. 同僚を探す
7. 勧められた論文を探す



10. 自作のコンテンツへのリンクを共有する
11. 研究について積極的に議論する
12. 研究についてコメントする
13. 議論をフォローする
9. コンテンツ (研究成果) の投稿
8. 同僚に連絡する

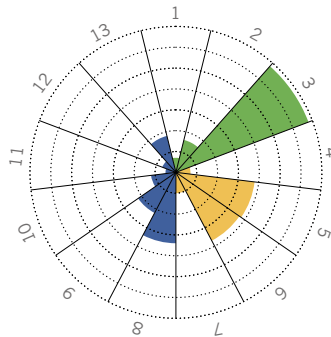
### TWITTER

330 人が定期的に訪問



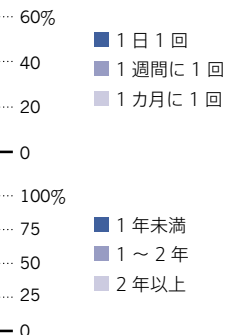
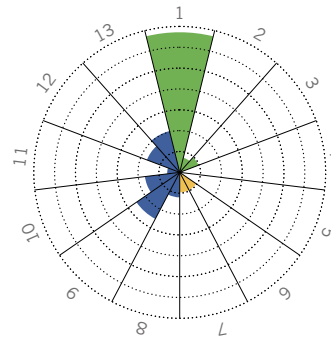
### LINKEDIN

389 人が定期的に訪問



### FACEBOOK

340 人が定期的に訪問



「学会では非常に便利」  
(35 ~ 44 歳、リサーチ・サイエンティスト、米国)  
「研究コミュニティの動向を知るための素晴らしい方法」  
(45 ~ 54 歳、研究部門長、米国)

「主として職探しに役立っている」  
(25 ~ 34 歳、博士課程学生、米国)  
「Facebook に似すぎている。チャラチャラした外観は、科学的でもないし、専門性とも無関係だ」  
(45 ~ 54 歳、准教授、米国)

「仕事に関しては Facebook を全く信用していない」  
(35 ~ 44 歳、スタッフ・サイエンティスト、米国)  
「天文学者とパルサー天文学者のための専門家グループ (招待のみ) は、活気あるディスカッション・フォーラムになった」  
(35 ~ 44 歳、リサーチ・サイエンティスト、米国)

の規模に達しなかったネットワークは消えてなくなるという未来です」と彼女は言う (これに対して Madisch は、「ResearchGate が買収されたら個人的には失敗」だと言う)。

一方、Reichelt は、Mendeley が研究協力のための世界的プラットフォームになったのは、2013 年にエルゼビア社に買収され、Scopus (研究論文のデータベース) をはじめとする同社の他の製品と関連付けられて地位が向上したためと考えている。

Madisch は、「将来、このレースを勝ち抜ける SNS は 1 つだけだと思います」と言う。あるいは、本誌のアンケート調査の結果が示しているように、分野ごとに異なるサイトが好まれるようになるのかもしれない。一部のアナリストは、数百万人のユーザーがいるにもかかわらず、研究者向け SNS は、その本質的な価値を立証できていないと考えている。「あったら便利なツールですが、なくてはならないツールではありません」と Auclair は言う。これに対し

て Price は、研究者向け SNS は無視できないトレンドの最前線にあると反論する。「市場は変化し、学者たちは論文をオープンに共有することを望んでいます。その潮流は、私たちが進む方向に影響を及ぼし始めています」。

(翻訳：三枝小夜子)

#### Scientists and the social network

Vol. 512 (126-129) | 2014.8.14

Richard Van Noorden

# 1つのリングで90個のレーザーを代替

光物理学

光ファイバーを使う高速通信システムは、通信容量を上げるために同時に数百個のレーザー光源を使っている。これらの多数のレーザー光源を、1つの環状の光素子で置き換えることができる方法が開発された。

光ファイバー通信はインターネットのバックボーン（主要幹線）を支えている。現在の光ファイバー通信システムは、大量のデジタル情報を高速に送るために波長分割多重通信（WDM）と呼ばれる技術を使っている。この技術は、光通信チャンネルごとに異なる周波数（波長）のレーザーを使い、多数の光通信チャンネル（波長）を送信機側で1本の光ファイバーに乗せる（多重化する）ことにより、1本の光ファイバーで大量の情報を送るものだ。この際、光ファイバー回線で利用可能な周波数帯域をカバーするために、通常、数百個のレーザー光源が必要になっている。今回、カールスルーエ工科大学（ドイツ）のPablo Marin-Palomoらは、こうした多数のレーザー光源の全てを微小共振器光周波数コムと呼ばれる1つの光源で置き換え可能なことを実証し、*Nature* 2017年6月8日号274ページで報告した<sup>1</sup>。この成果は、非常に高速なデータ伝送の実現につながる可能性がある。

微小共振器光周波数コムは、多数の周波数の光をマイクロメートルスケールのプラットフォーム上で作り出すことができる光素子だ（図1）。今回の論文の共著者の1人、ローザンヌ工科大学（スイス）のTobias Kippenbergは、

約10年前にこの技術の先駆的研究<sup>2</sup>に関わった。

微小共振器光周波数コムは、ポンプレーザーと呼ばれる光源と微小共振器からなる。微小共振器は、光キャビティ（光共振器）とも呼ばれ、ある共鳴周波数で光を閉じ込めるために使われる。今回の光キャビティは半径240 $\mu\text{m}$ の環（リング）状で、低損失であり、光は高度に閉じ込められる。ポンプレーザーの周波数は、光キャビティの特定の共鳴周波数の直近になるように調節される。Marin-Palomoらは、光キャビティを非線形材料で作った。ポンプレーザーからの光子は、非線形材料での4光波混合により、さまざまな周波数の光子に変換される<sup>2</sup>。

適切な条件下では、この新しい周波数成分たちの位相が同期する。これは、ある時刻に全ての周波数の波の山が一致して強め合うような、規則的な位相関係が各周波数成分間にあることを意味する。光キャビティ内の光パワーはかなり高まり、波形は「散逸カー（Kerr）ソリトン」と呼ばれるパルス列になる。光キャビティ内での散逸カーソリトンの形成には、キャビティのいくつかの特性とパルスそのものの微妙なバランスが必要だ<sup>3</sup>。

Marin-Palomoらは、光キャビティ内での散逸カーソリトンを初めて観察したわけではないが<sup>4</sup>、この光源を初めて光通信に使った。彼らは、光キャビティを高度なマイクロリソグラフィ技術を使って製作した。光キャビティは、エレクトロニクス産業で広く使われる断熱材である窒化ケイ素でできている。彼らはキャビティの形状や寸法を入念に設計し、1つのポンプレーザーから90を超える光周波数を生成することを可能にした。これらの周波数は、光ファイバー通信に使われる2つのバンド（CバンドとLバンド）を完全にカバーし、この2つのバンドの帯域幅をあわせて約10テラヘルツ（1THzは $10^{12}\text{Hz}$ ）ある。チャンネル間の周波数間隔は約200kHzの精度で制御できる。この精度であれば、光ファイバー通信で使用するだけでなく、分子分光学にも使える可能性がある<sup>5</sup>。

Marin-Palomoらは、システムレベルの見事な実証を報告した。個々のチャンネルは実際に1本の光ファイバーに多重化され、伝送距離は75km、データ伝送速度は每秒50テラビットを超えた。現在の伝送速度の最高記録は每秒2150テラビットだが<sup>6</sup>、この記録の実現には特別なタイプの光ファイバーと今回とは異なる種類のレーザー光周波数コムが使われている。Marin-Palomoらの微小



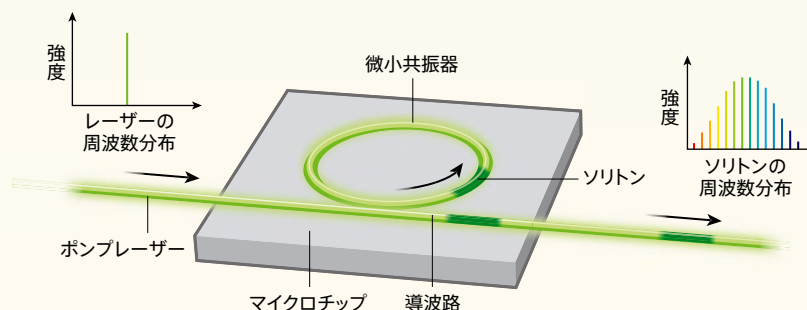


図1 単一レーザーによる光ファイバー通信

Marin-Palomoらは、光ファイバーによるデータ伝送を単純化するために、1つの光源を報告した<sup>1</sup>。彼らの素子は、微小共振器と呼ばれる環状の光学系と導波路（光の伝播を誘導する構造）を備えたマイクロチップからなる。微小共振器は、共鳴と呼ばれる特定の周波数で光を閉じ込める。ポンプレーザーの周波数を、これらの共鳴周波数の1つに調節することにより、ソリトンと呼ばれる短い光パルスの列が生じ得ることを彼らは示した。ソリトンの光スペクトルは、間隔が均等な周波数線の集まりであり、各周波数線は独立したデータストリームを運ぶ個別の光チャンネルとして使うことができる。Marin-Palomoらは、微小共振器の形状や寸法を精密に設計することにより、チャンネルの数を制御し、1つの素子で90を超える周波数線を作ることができた。信号の品質は高く、伝送距離75kmで毎秒50テラビット（1テラビットは $10^{12}$ ビット）を超えるデータ伝送速度を達成できた。黒い矢印は光の伝播方向を示す。

共振器光周波数コム重要な点は、それがマイクロメートルスケールのプラットフォームで驚くべき性能を達成したことだ。現実的な応用のためには、光周波数コムによる波長分割多重通信システムに必要なオプトエレクトロニクス部品の全てを集積することが求められるが、最近の三次元フォトニック集積回路の発展で<sup>7</sup>、それを夢見ることが可能になりつつある。

気掛かりな点は、1つのレーザーから多くの周波数成分を作るとき、1チャンネル当たりで得ることができるパワーの量だ。散逸カーソリトンの基本的な不利な点は、パワー変換効率がよくないということだ<sup>8</sup>。Marin-Palomoらのシステムの場合、新たに作られる光周波数のパワーに生かされるのは、ポンプレーザーのパワーの1%未満だ。ずっと高いパワー変換効率を持つ、別の微小共振器光周波数コムも存在するが<sup>9</sup>、光ファイバー通信への応用を想定した研究はまだ行われていない。将来の光ファイバー通信システムのためには、微小共振器光周波数コムの効率を向上させることが不可欠だろう。将来の光ファイバー通信システムは、それまでにない伝送速度を達成するため、複数の空間チャンネルを備える特別なタイプの光ファイバーを使うだろう<sup>6</sup>。

Marin-Palomoらは、波長分割多重通信に散逸カーソリトンが使えることを明確に実証した。各周波数成分の位相が同期した光源を使うことは、個々のレーザーの集

まりを使うのとは根本的に異なっている。チャンネル間の周波数間隔は固定されているからだ。この側面は、伝送品質の劣化を緩和することや<sup>10</sup>、信号の受信方法を大きく単純化することへのカギになるかもしれない。この点において、レーザー光周波数コムの使用は、（それが散逸カーソリトンであっても何か他のものであっても）光ファイバー通信システムの設計の大きな転機になる。レーザー光周波数コムのユニークな特性を利用するためには、フォトニック集積、ファイバー光学、超高速光学、計算機工学、情報理論、信号処理の分野間の力を合わせた取り組みが必要になるだろう。

（翻訳：新庄直樹）

### One ring to multiplex them all

Vol. 546 (214–215) | 2017.6.8

Victor Torres-Company

チャルマース工科大学（スウェーデン）に所属

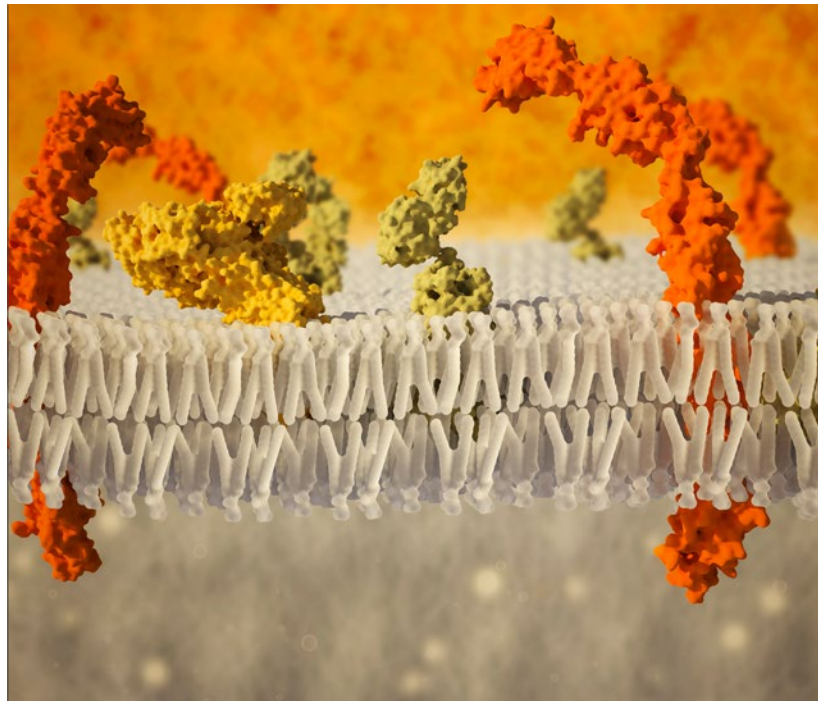
1. Marin-Palomo, P. *et al. Nature* **546**, 274–279 (2017).
2. Del'Haye, P. *et al. Nature* **450**, 1214–1217 (2007).
3. Herr, T. *et al. Nature Photon.* **8**, 145–152 (2014).
4. Leo, F. *et al. Nature Photon.* **4**, 471–476 (2010).
5. Suh, M.-G., Yang, Q.-F., Yang, K. Y., Yi, X. & Vahala, K. J. *Science* **354**, 600–603 (2016).
6. Puttnam, B. J. *et al. Proc. Eur. Conf. Opt. Commun.* <http://doi.org/b7xx> (2015).
7. Sacher, W. D. *et al. Proc. Conf. Lasers Electro-Optics Paper JTh4C.3*; <http://doi.org/b7xz> (2016).
8. Bao, C. *et al. Opt. Lett.* **39**, 6126–6129 (2014).
9. Xue, X., Wang, P.-H., Xuan, Y., Qi, M. & Weiner, A. M. *Laser Photon. Rev.* **11**, 1600276 (2017).
10. Temprana, E. *et al. Science* **348**, 1445–1448 (2015).

# 揺れ動くイオン輸送 酵素

..... 構造生物学 .....

ATPアーゼと呼ばれる膜貫通酵素が複雑な運動をすることは、これまでの結晶構造から分かっていた。このたび、この酵素の分子全体が膜の中でロッキングチェアのように揺れ動くことが明らかになった。

陽イオン輸送性ATPアーゼと呼ばれる酵素は、ATP分子に蓄積されたエネルギーを使い、急峻な濃度勾配に逆らって、イオンを細胞膜の壁を越えてポンプする。この目的のために、陽イオン輸送性ATPアーゼはミリ秒単位のゆっくりとした時間スケールで連続的にコンホメーションを変化させ、酵素タンパク質の膜貫通部分を引き上げたり引き下げたりする。その結果、膜貫通部分間の相対的位置は変化する。だが、膜のリン脂質二重層に埋め込まれたタンパク質部分は疎水的であり、この部分を溶液中に押し出すことはエネルギー的に不利なはずだから、どのようにして膜貫通部分の上下運動が可能なのか、その仕組みは長い間謎であった。このほど、東京大学分子細胞生物学研究所の豊島近と、豊島グループに所属する乗松良行、高エネルギー加速器研究機構・物質構造科学研究所の清水伸隆および高輝度光科学研究センターの長谷川和也は、カルシウムイオン ( $\text{Ca}^{2+}$ ) ATPアーゼとそれを取り巻くリン脂質の間の相互作用を一連の結晶構造解析によって明らかにし、*Nature*2017年5月11日号193ページで報告した<sup>1</sup>。彼らは、この酵素が膜の中でロッキングチェアのように前後に揺れることによ



CALLISTA IMAGES/GETTY

て、疎水性ドメインをリン脂質二重層の中に埋まった状態に保っていることを実証した。

$\text{Ca}^{2+}$ ATPアーゼは、細胞の細胞質ゾルから、細胞外あるいは細胞小器官内へ $\text{Ca}^{2+}$ を輸送する。この酵素は、細胞質ゾルに突き出た3つの球状ドメイン (A、N、P) と、10本の膜貫通 $\alpha$ ヘリックス (M1-M10) で形成される疎水性ドメインを含んでいる。 $\text{Ca}^{2+}$ 結合ポケットは、この疎水性ドメインに位置している。2000年以来、豊島グループをはじめとする研究者らにより、 $\text{Ca}^{2+}$ ATPアーゼが $\text{Ca}^{2+}$ 輸送 (ポンプ) サイクル中に採るコンホメーションの大多数が結晶構造として捉えられ<sup>2-6</sup>、このポンプが機能する仕組みが明らかにされた。

ポンプサイクルでは、3つの球状ドメインの中央付近の奥まった所に位置する、ATPが結合する活性部位の周りで大規模な構造変化が起こる。まず、細胞質ゾルから $\text{Ca}^{2+}$ イオン2個が疎水性ポケットに結合すると、ATPがNドメインに結合し、NドメインはPドメインに向かって回転するが、Aドメインは回転して離れていく。次に、ATPの3番目のリン酸基がPドメインのアスパラギン酸残基に転移される (このとき、ATPはADPに変換され酵素から解離する)。このアスパラギン酸に結合したリン酸 (アスパルチルリン酸) のエネルギーを使ってコンホ

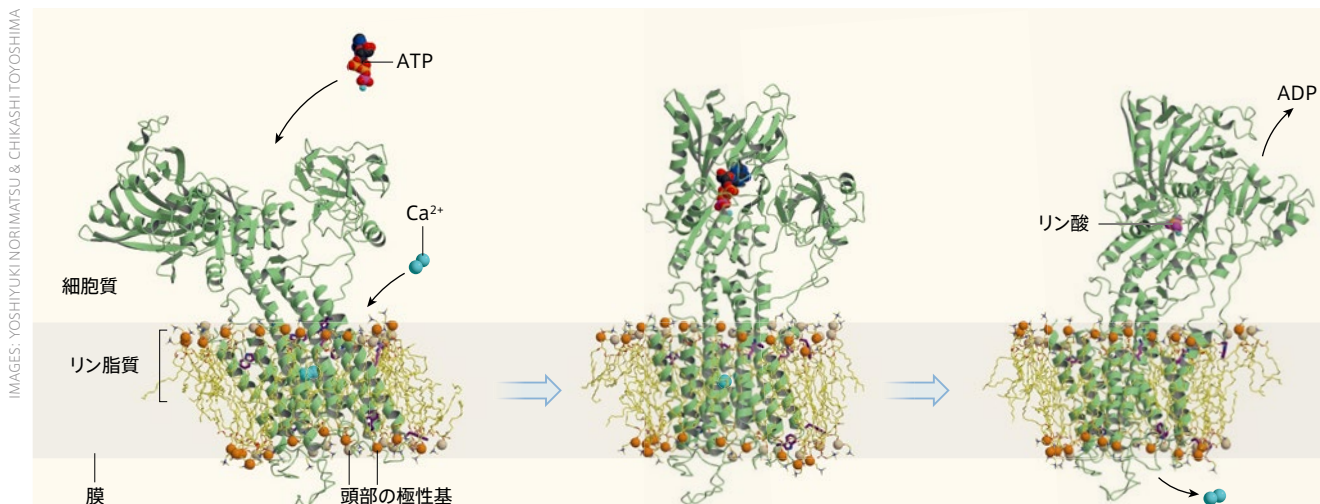


図1 結晶構造による脂質相互作用の可視化

豊島らの研究チームは<sup>1</sup>はカルシウムイオン ATP アーゼ酵素（緑色で示した構造）とそれを取り囲む脂質二重層中のリン脂質との間の相互作用を可視化した。カルシウム ( $\text{Ca}^{2+}$ ) イオンはこの構造を通して輸送される。この過程では一連のコンホメーション変化が必要であるが、輸送サイクル中は、膜のどちらの層であっても、リン脂質頭部が作る帯はタンパク質の正電荷を持つアミノ酸残基と相互作用していることが分かった。これによって膜にタンパク質が繋ぎとめられ、タンパク質全体が前後に傾きを変えることで、重要な疎水性残基が脂質二重層の外の環境に暴露されないようにしている。（ $\text{Ca}^{2+}$  イオンの輸送のためのエネルギーを供給する ATP 分子の動きも図示する。ATP は、タンパク質にリン酸基を転移させることで ADP に変換される。）

メーション変化が起こり、 $\text{Ca}^{2+}$  が膜の反対側に放出される。そして、A ドメインが回転して最初の位置に戻るとともに、アスパルチルリン酸は加水分解される。

球状ドメインのこのような大きな回転とねじれにより、膜貫通  $\alpha$  ヘリックス間の相対的な運動が引き起こされる。ATP の結合が起こると、M1 と M2 はピストンのように運動する。また、ATP からのリン酸転移によって派生した ADP が酵素から離れ、結合していた  $\text{Ca}^{2+}$  が細胞質とは反対側に放出される際には、M4 はヘリックス 1 巻き分押し下げられる。他の膜貫通ヘリックスにも、伸長、短縮、折れ曲がり引き起こされる。他のヘリックスとの関係や距離が変化するヘリックス対もある。このようなヘリックスの運動が、 $\text{Ca}^{2+}$  の一方向への移動を確実なものにしているのである。

しかし、このモデルでは、疎水的な膜貫通部分がどのようにして脂質に埋め込まれたままである<sup>7</sup>のか説明できない。ATP アーゼが膜中で動かずにいるなら、膜貫通領域の上下運動により疎水的な側鎖が水中に露出するか、リン脂質が引っ張り上げられ脂質二重層が歪むかのどち

らかが起こるはずである。脂質二重層は通常の結晶解析では可視化できないので、この一見矛盾して見える現象を調べることは困難であった。

豊島らの研究チームは、X線溶媒コントラスト変調法と呼ばれる技術を用いて、この問題に取り組んだ。この方法では、ヨウ素を含む造影剤をさまざまな濃度に調製した溶液に結晶化したタンパク質-脂質複合体を浸漬してX線を照射すると、造影剤の濃度によりX線回折強度に差が生じることを利用する。結晶格子中のタンパク質分子間にある疎水的な空間は脂質二重層と界面活性剤が埋めている。X線回折強度の解析から、脂質二重層の厚さは均一ではないこと、リン脂質の頭部は膜のどちらの面でも外側を向いていることが分かった。

研究チームは、 $\text{Ca}^{2+}$  ATP アーゼである SERCA1a の結晶を用い、ポンプサイクルの4つの段階をそれぞれ解析し、リン脂質頭部の位置をマッピングすることで、タンパク質-脂質間の特異的相互作用を明らかにした。その結果、タンパク質のア르기ニンおよびリシン（生理的条件下で正電荷を持つ塩基性アミノ酸）残基は、脂質二重



層のどちらの層にあっても、負の電荷を持つリン脂質頭部に繋ぎとめられていることが分かった。ATPアーゼが膜中で動かずにいるなら、この観察結果は、一部の脂質はM1やM3とともに膜面から持ち上がり、M1とは反対側の端にあるM10付近では膜の中に沈み込むことを確認したことになる。これはありそうもない。

そこで、研究チームはタンパク質をとりまくリン脂質の頭部はポンプサイクル中、常にほぼ水平な面にとどまるように、各ステップの構造を傾斜させた。この新しい概念に基づく枠組みでは、ATPアーゼは膜中でじっと動かずにいるのではなく、前後に傾きを変える(図1)。トリプトファン残基の帯も膜面に対し常に平行であり、水と脂質の境界を感知する「浮き」として機能している<sup>8</sup>。このタンパク質のM10側には2個のトリプトファンおよびリン脂質と相互作用しているリシンがあり、タンパク質全体の傾斜の軸となっているらしい。

研究チームは、このタンパク質が、アミノ酸残基の安定した帯に取り囲まれ、連続したコンホメーション変化によりロッキングチェアのように揺れ動く様子をモデル化した(Supplementary Videos S1、S3を参照)。分子全体の傾きを変えることで、疎水性残基を脂質二重層の外に出さずに、膜貫通ヘリックスの大きな相対運動が垂直方向に可能になるというわけである。

また、この研究から、塩基性残基にはリン脂質との関係で2つの役割があることも明らかになった。すなわち、脂質二重層内から「側鎖を伸ばして(シュノーケリングして)」特定のリン脂質頭部と塩橋を形成し、タンパク質の向きを決めるものがある。一方、膜の外から側鎖を伸ばし、ポンプサイクルの異なる段階で異なるリン脂質の頭部と塩橋を形成し、過渡的なコンホメーションを安定化する「<sup>いかり</sup>錨」として働くものもある。このような相互作用は、コンホメーション変化の速度に影響を与え得る。

塩基性残基のこれら2つの役割の発見は、膜タンパク質とそれを取り囲む脂質との相互作用の理解に役立つ。通常の結晶解析では少数のリン脂質分子が解像されるだけであるが、SERCA1aの場合には4分子のリン脂質が機能的に重要な領域に同定されている<sup>9</sup>。関連酵素であるナトリウム-カリウムATPアーゼについては、別の実験的手法により、リシン残基と強く結合した膜脂質との間の2つの相互作用が同定されている<sup>10</sup>。すなわち、これ

らのリシン残基の変異から、リシン残基と脂質との相互作用には、安定化機能と活性に関連した機能の2つがあることが明らかになった。このように、脂質とタンパク質との相互作用は、タンパク質の機能発現に重要なものとして認識され始めている。

リン脂質に結合するアミノ酸残基の変異が、タンパク質の機能を損なうことによって疾患を引き起こし得るかどうかは分かっていない。これについて研究チームは、Ca<sup>2+</sup>ATPアーゼ中の1つの塩基性残基の変異によって、重要なコンホメーションの移行が起こらなくなる例<sup>11</sup>を引用している。このような変異は、現在ヒトの遺伝的バリエーションの影響の解釈に使われているコンピューターアルゴリズムでは「有害な変異」とは考えられていないかもしれないが、また、患者の診断では見過ごされている可能性がある<sup>12</sup>。

SERCA1aの優雅な揺れ動きから、他のイオン輸送性ATPアーゼも同様な挙動を示すことが示唆されるが、この仮説についてはさらなる研究を待たねばならない。他の例から、脂質とタンパク質の相互作用がもっと解明されれば、輸送が起こる仕組みについて理解が深まると考えられる。豊島らが開発した新しいコントラスト変調法を多くの膜タンパク質に拡大すれば、この過程の理解が加速することだろう。

(翻訳：三谷祐貴子)

### An ion-transport enzyme that rocks

Vol. 545 (162–164) | 2017.5.11

Kathleen J. Sweadner

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) に所属

1. Norimatsu, Y., Hasegawa, K., Shimizu, N. & Toyoshima, C. *Nature* **545**, 193–198 (2017).
2. Toyoshima, C., Nakasako, M., Nomura, H. & Ogawa, H. *Nature* **405**, 647–655 (2000).
3. Sørensen, T. L.-M., Møller, J. V. & Nissen, P. *Science* **304**, 1672–1675 (2004).
4. Olesen, C. *et al. Nature* **450**, 1036–1042 (2007).
5. Møller, J. V., Olesen, C., Winther, A.-M. L. & Nissen, P. *Q. Rev. Biophys.* **43**, 501–566 (2010).
6. Toyoshima, C. & Cornelius, F. *Curr. Opin. Struct. Biol.* **23**, 507–514 (2013).
7. Sonntag, Y. *et al. Nature Commun.* **2**, 304 (2011).
8. Killian, J. A. & von Heijne, G. *Trends Biochem. Sci.* **25**, 429–434 (2000).
9. Drachmann, N. D. *et al. FEBS J.* **281**, 4249–4262 (2014).
10. Habeck, M., Kapri-Pardes, E., Sharon, M. & Karlish, S. J. D. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **114**, 2904–2909 (2017).
11. Yamasaki, K., Daiho, T., Danko, S. & Suzuki, H. *J. Biol. Chem.* **279**, 2202–2210 (2004).
12. Dong, C. *et al. Hum. Mol. Genet.* **24**, 2125–2137 (2015).

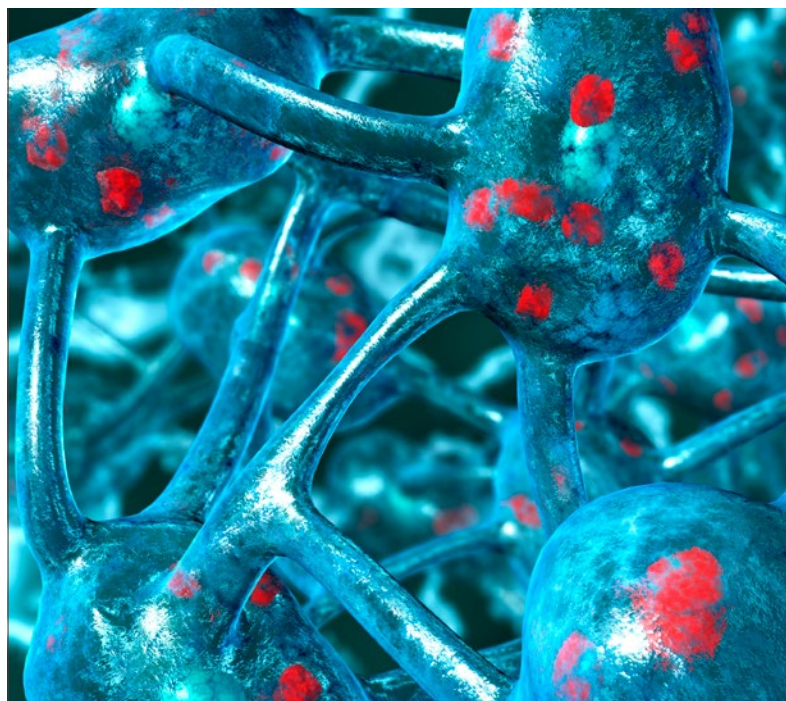
# RNA 反復配列は 細胞を固めてしまう

..... 神経変性疾患 .....

細胞核にできる小滴様のRNA凝集塊は、特定の神経変性疾患に関連している。実験の結果、こうした凝集塊が細胞の中で「固まった」ゲルになることが分かった。RNA凝集塊が毒性を持つ原因をこれで説明できるかもしれない。

遺伝性の神経変性疾患の多くは、ヌクレオチド反復配列伸長（同一あるいはほぼ同一の塩基配列が反復するDNAの正常な部分が、元のサイズの数倍にも伸長する）と関係している。非コード領域（イントロン）にこれが起こるとRNA反復配列が形成されるが、これが翻訳されてタンパク質を作ることはない。こうしたRNA伸長には毒性があるが、その理由はこれまで説明されていなかった。しかし、今回、そうしたRNAが細胞核内でRNA凝集体（RNA foci）と呼ばれる球状の塊<sup>1</sup>を形成することが分かり、解明の手掛かりになりそうだ。カリフォルニア大学サンフランシスコ校（米国）のAnkur JainとRonald D. Valeは、RNA反復配列は相転移によって、凝縮した液状またはゲル様状態のどちらかになることを*Nature* 6月8日号 243ページで報告している<sup>2</sup>。そのような「固まった」RNA fociがニューロンの機能不全を引き起こすのかもしれない。

RNAとタンパク質は、凝縮して動的な細胞小器官になることがある。水蒸気が露点で凝集して水滴となるのとはほぼ同じと考えてもらえばいい。このふるまいは、液-液相分離（LLPS）と呼ばれ、細胞内組織についての新たな



ANIMATED HEALTHCARE LTD/SPL/GETTY

仮説の基盤となっている<sup>3,4</sup>。ほとんどの細胞小器官と異なり、RNAとタンパク質によって形成される細胞内区画にはリン脂質二重層はなく、構成分子間の反復的な弱い相互作用によって生じる。神経変性疾患である筋萎縮性側索硬化症（ALS）に関連する多くのタンパク質が*in vitro*でLLPSを起こす傾向があり、これらのタンパク質の疾患関連変異は、それによって生じる動的な液体のゲルへの変換（ゼラチンを含むデザートが固まるのに似たプロセス）をさらに引き起こすのかもしれない<sup>5</sup>。

JainとValeは、RNA単独でも、そのような相転移が起こるかどうかを調べたいと考えた。彼らはまず、精製されたRNAを用いて*in vitro*実験を行った。彼らが注目したのは、①ポリCUG（ヌクレオチド配列CUGの反復からなるRNAで、筋緊張性ジストロフィという疾患に関連）、②ポリCAG（ハンチントン病に関連）、および③ポリG4C2（GGGGCC反復配列からなり、C9ORF72関連ALSとして知られているタイプのALSに関連している）とされる）だ。JainとValeは、これらのRNAのそれぞれがナノモル濃度でLLPSを起こし、球形の集合体になるのを観察した（図1）。しかし、この現象が起こるのは、これらRNAの反復配列の長さが特定の閾値を超えたときのみである。これは、疾患が発症するのは、ヌク

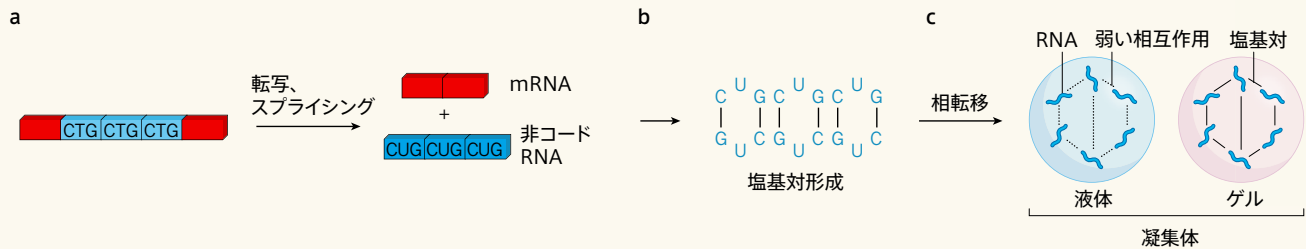


図1 凝集体形成

- a ヌクレオチド反復伸長は、ヌクレオチド反復配列を含む DNA 部分（この例では CTG の反復）が伸長して元の長さの何倍にもなったときに起こる。伸長が遺伝子の非コード領域（青）に起こると、転写と新生転写物のプロセッシング（スプライシング）により、メッセンジャー RNA に加えて、反復配列を持つ非コード RNA（ここでは CUG）が生じる。遺伝子のコード領域は赤で示されている。
- b, c JainとVale<sup>2</sup>は非コード RNA 分子間の相補的な塩基対形成(b)が、RNA 集合体形成の引き金となり、拡散状態から動的な液状態へ、あるいはゲル（分子の位置が「固定した」状態）への RNA の相転移 (c) を引き起こすことを示唆する証拠を示した。これらの結果は、特定のヌクレオチドリピート伸長に関連する疾患の特徴である細胞核内の RNA 分子の球状塊、RNA foci 形成の生物物理学的な基礎を提供する。

レオチド反復伸長が臨界長に達した、あるいはそれを超えた場合のみであることの説明になるかもしれない。

重要なことに、そうした RNA のヌクレオチド反復配列を混乱させると、LLPS は起こらず、拡散状態のままであることを Jain と Vale は発見した。さらに、彼らの *in vitro* 実験系に分子を加えて、RNA 塩基間の相補的な相互作用の形成（塩基対形成）を阻害すると、RNA 集合体形成は起こらなかったことから、この過程においてこうした相互作用が役割を果たしていることが明確になった。球状の集合体は液体の小滴に似ていたが、それらは実際には固体のようであり、液相から固相への急速な移行（ゲル化）が起こる可能性が示唆される。

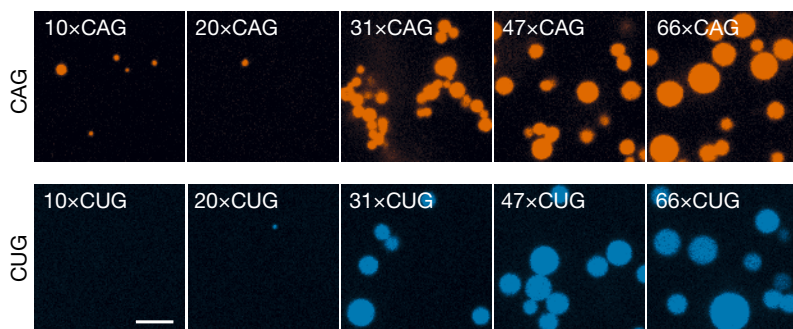
著者らは次に、この *in vitro* での実験結果が細胞の中で再現できるかどうかを調べた。彼らは、閾値以下の長さの RNA は主にサイトゾル中に拡散状態で存在していることを観察した。しかし、疾患で見られる長さに近づくと、RNA は核スペckルに存在するようになる。核スペckルは、メッセンジャー RNA のプロセッシングに不可欠な、膜を持たない細胞小器官だ。著者らは、塩基対形成が妨げられると、RNA Foci の形成は起こらなくなる（RNA-RNA 相互作用が foci 形成を仲介することを示した彼らの *in vitro* 実験の結果と一致）一方で、スペck

クルの完全性は障害されないことを見出した。

Jain と Vale はまた、細胞ではポリ G4C2 凝集体は、*in vitro* で形成された集合体の全てと同じくゲル様の特性を示すが、ポリ CAG 凝集体は液体のような特性を示すと報告している。これらの違いは、2種類の RNA の塩基間相互作用の強さによって説明できるかもしれない。しかし、これらの生物物理的性質の起源と伸長した RNA がスペckルに閉じ込められる機構は、まだ明らかになっていない。

この研究は、ヒト疾患にとって明確な意味を持つものの、RNA foci が誘導された細胞は死ぬことはなく、また顕著な機能不全も示さなかったことには留意すべきだ。さらに、この結果を見て注意しなければならない重要な点は、*in vitro* と細胞での研究で使われた RNA レベルは、神経変性疾患患者のニューロンで作られる RNA レベルよりもはるかに高かったことである。例えば、最近のある研究<sup>6</sup>で、C9ORF72 関連 ALS の患者に由来するニューロンでは、個々の凝集体は単一の RNA 分子しか含んでおらず、また平均的な細胞核に存在している凝集体の数はほんの数個であることが示唆されている。その上、ポリ CAG とポリ CUG はそれぞれ、ハンチントン病と筋緊張性ジストロフィの患者で核スペckルに局在することが報告されている<sup>7</sup>が、ポリ G4C2 RNA は C9ORF72 関





JainとValeは、*in vitro*でポリCAG（上段）およびポリCUG（下段）を反復伸長させた。疾患で見られる長さ近づけていくと、RNAの凝集体が形成されることを見いだした（蛍光顕微鏡画像）。

連ALS患者の核スペckルには局在していない<sup>8</sup>。また、モデル生物における研究で、リピート関連（RAN）翻訳と呼ばれる通常の形式とは異なる翻訳で作られられるジペプチドリピートというタンパク質が、RNA単独よりも疾患の主要な誘導因子である可能性が示唆されている。従って、これらの疾患、特にALSに対するRNAゲル化の関与は、まだ明らかになっていない。

とはいえ、JainとValeの研究は重要であり、ここから多くの疑問が湧いてくる。例えば、伸長反復はどのように核スペckルの動力学に影響を及ぼすのか？ 反復RNAは非伸長RNAとタンパク質のゲル化を引き起こし、その結果、DNAからタンパク質への情報輸送を遮断し得るのか？ そして、RNAゲル化が実際にC9ORF72関連ALSで起こるなら、これがどのようにしてRNA結合タンパク質（RBP）凝集体の下流での形成を開始させるのか？ RBP凝集体はあらゆるタイプのALSでニューロン欠損の最も優れた予測因子である<sup>9</sup>。相次いで発表される研究<sup>5</sup>にもかかわらず、機能喪失タンパク質、RNA fociそしてRAN翻訳のC9ORF72関連ALS発症への相対的な関与は、特にRBP凝集体の形成という点において、明確になっていない。

もう1つ別の重要な疑問は、ヌクレオチド反復伸長がDNAのコード領域（エキソン）に起こる、ハンチントン病などの病気に関するものだ。このような場合、反復RNA分子とタンパク質の両方が作り出される。では、タンパク質とRNAの相転移の相対的な役割はどんなものだろうか。そして、両方が相乗効果的に働いて病気を引き起こしたりするのだろうか。最新の研究のほとんどでは、これらの病気における毒性タンパク質凝集体が集中

的に調べられてきた<sup>10</sup>が、JainとValeの研究結果によって伸長RNAの関与に再び注目が集まりそうだ。

これらの新しい知見には、おそらく基礎的な細胞生物学的意味があるだろう。例えば、今回説明されたRNA相転移は、長鎖非コードRNA（lncRNA、参考文献11など）の存在に依存するパラスペckルのような膜のない細胞小器官の形成に役割を果たしているのかもしれない。実際、一部のlncRNAの反復配列における相互作用は、そのような細胞内区画の形成に構造的基盤を提供している可能性がある<sup>12</sup>。現在、基礎科学とトランスレーショナル（橋渡し）研究の両方の研究者たちが、細胞内相転移の分野付近で研究協力を続けている。今後、この領域において興味深い結果が続々と発表されることが期待される。■

（翻訳：古川奈々子）

### RNA repeats put a freeze on cells

Vol. 546 (215–216) | 2017.6.8

David W. Sanders & Clifford P. Brangwynne

プリンストン大学（米国）に所属

1. Wojciechowska, M. & Krzyzosiak, W. J. *Hum. Mol. Genet.* **20**, 3811–3821 (2011).
2. Jain, A. & Vale, R. D. *Nature* **546**, 243–247 (2017).
3. Banani, S. F., Lee, H. O., Hyman, A. A. & Rosen, M. K. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* **18**, 285–298 (2017).
4. Brangwynne, C. P., Tompa, P. & Pappu, R. V. *Nature Physics* **11**, 899–904 (2015).
5. Taylor, J. P., Brown, R. H. & Cleveland, D. W. *Nature* **539**, 197–206 (2016).
6. Liu, J. *et al. Cell Chem. Biol.* **24**, 141–148 (2017).
7. Urbaneck, M. O., Jazurek, M., Switonski, P. M., Figura, G. & Krzyzosiak, W. J. *Biochim. Biophys. Acta* **1862**, 1513–1520 (2016).
8. Lee, Y.-B. *et al. Cell Rep.* **5**, 1178–1186 (2013).
9. Mackenzie, I. R. A. *et al. Acta Neuropathol.* **130**, 845–861 (2015).
10. Labbadia, J. & Morimoto, R. I. *Trends Biochem. Sci.* **38**, 378–385 (2013).
11. Clemson, C. M. *et al. Mol. Cell* **33**, 717–726 (2009).
12. Engreitz, J. M., Ollikainen, N. & Guttman, M. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* **17**, 756–770 (2016).

## 今こそ発言する時

米国の遺伝子組み換え植物・動物に対する規制について意見を述べる機会が与えられた。

2つの規制当局の結論は現在、真逆であり、研究者諸氏はこの機会を逃してはならない。

去る2017年1月に米国の農務省（USDA）と食品医薬品局（FDA）が、遺伝的に改変された作物と家畜に対する規制のあり方を大幅に見直す改正案を30年ぶりに公示した。これに対しては、<sup>あんど</sup>安堵を表明する植物科学者がいる一方で、辛辣な意見を述べる動物科学者もいる。

植物について定めたUSDAの改正案と動物について定めたFDAの改正案では、結論が大きく異なっている。USDAの改正案では、DNA塩基1個の組換えによってゲノムが改変された植物の多くについて、野外に放出する際の承認は必要とされないと提案されている。これに対して、FDAの改正案には、同じようにゲノム改変された動物に対して上市前に厳格な評価を義務付ける可能性が強く示されている。

このように米国の2つの政府機関が同じ問題を評価して真逆の結論に達しているのは気掛かりだ。これらの改正案に対するパブリックコメントが求められており、研究者は、このチャンスを生かして、統一された科学的な方針を強く求めるべきだ（パブリックコメントは6月19日に締め切られている）。

USDAは、米国の農業システムにとって脅威になる恐れのある植物の輸送と放出を監視し、この権限を使って、植物病原体から採取した分子ツールを使って遺伝的に改変された植物に対する規制を実施している。例えば、根頭癌腫病菌（*Agrobacterium tumefaciens*）という土壤細菌は、植物ゲノムDNAに遺伝子を送達するために用いられることが多い。しかし、それに対する規制を構築

する間にも技術は進歩を続け、植物の病原菌を使わずに植物に外来遺伝子を発現させる技術が開発された。そして2011年には、多くの新品種の作物が植物の病原菌に分類できない別の技術によって開発されるようになり、USDAの監視対象にならなくなった。

一方、FDAは、動物用医薬品の承認について定める法規を利用してきた。そして、動物の遺伝子組換え（由来の異なるDNA塩基配列をつなぎ合わせることで一般的に考えられている）があるとFDAの監視が始まる。そのため産学の研究者は、外来DNAの挿入が必ずしも必要でない最新の遺伝子編集技術を用いて開発された動物がFDAの規制対象になるかどうかを確実に判断できなくなった。このような遺伝子編集技術は、とりわけ病気に強いブタ品種を開発する研究室で既に用いられている。また、角のない乳牛の上市を計画しているRecombinetics社（米国ミネソタ州セントポール）は、FDAの改正案が公示される1カ月前にFDAに届け出をしていた。

改正案によれば、遺伝子編集された家畜は、ほとんど全てがFDAの法規の適用対象となり得るが、遺伝子編集された植物は、有害種または毒草類でない限り規制対象にならないと考えられる。

さまざまな政府機関の法規間の整合性確保を求めるのは無理なことなのかもしれない。USDAやFDAの職員は、それぞれの機関の独自の法令に拘束されており、自分たちが適切だと思う法規を自由に作り出すことはできない。一部の用語の定義が政府機関によって異なってい



たり、一部のやり方（例えば、遺伝子操作したヤギゲノムを動物用医薬品として取り扱うこと）が直感的に理解できないものであったりするのはそのためだ。

遺伝子編集やその他の技術が規制当局にとっての難題であることは明白だ。法規に定める用語の定義は、新規技術の開発によって直ちに有用性を失うことがある。例えば、欧州の規制当局は、その規制の枠組みに新規技術を組み込むことに何年も前から悪戦苦闘している。それに対しカナダでは、作物の開発に用いたプロセスではなく、作物の属性に基づいて作物の規制が行われており、技術の進歩に適応できる制度を有する数少ない国の1つとなっている。一方、市販される遺伝子編集食品に対する消費者の受け止め方は、今でも予測困難だ。

しかし、USDAとFDAの改正案は、正反対の方向での誤りを犯す可能性がある。全ての遺伝子編集動物を規制対象にする方針は、自然界に存在するDNA塩基配列を再現するだけの改変の場合や、化学物質を用いてランダムなDNA変異を引き起こす方法によって再現できる改変の場合には、ほとんど意味がない。逆に、数多くの遺伝子編集作物に対する規制が行われないとすると、農

業生態系を変えてしまう可能性を秘めた遺伝子編集作物に対して過小規制となる恐れがある。例えば、除草剤耐性植物は、農薬散布に変化をもたらし、除草剤抵抗性を示す雑草を発生させ得る。

このような改正案の進展に対して、トランプ米国大統領が任命する担当者が影響力を行使するのか、それがどの程度のものになるのかは不透明だ。しかし研究者は、この機会を生かして意見を表明し、改正案における用語の定義を精査し、規制の抜け穴を探し、別の規制方法を提案して、改正案による規制が直ちに時代遅れになる可能性を減らすべきだ。とりわけ研究者が注力すべきなのは、さまざまな政府機関の間で整合性が保たれた、最終産物の危険性評価に重点を置いた法規の制定を強く要求することである。自然に起こる変異の再現といった簡単な遺伝子編集であれば、詳細な検討は必要ないと感じる研究者がいるかもしれないし、同じ製品に懸念を感じている研究者もいるだろう。そうした意見を全て表明してほしい。さもなくば、今後30年間にわたって現実にそぐわない規制を耐えねばならなくなる。

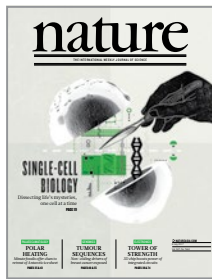
■ (翻訳：菊川要)



2017年7月6日号 | Vol. 547 No. 7661

### 特集：単一細胞の生物学：細胞を1個ずつ調べて生命の謎を分析する

今週号の *Nature* では、生命の最も基本的な要素である細胞を特集する。技術の進歩によって、以前は不可能だった単一細胞レベルでの解析が可能になってきた。その結果、複雑な生物体にはいくつの異なる種類の細胞が存在するのか、そうした細胞がどんな働きをしていて、発生の際にどのように変わっていくのかについて、図表がついに作られ始めている。News Feature では、細胞系統をたどる研究についての考察とともに、人体のあらゆる種類の細胞の目録を作る取り組みを主導している Aviv Regev のプロフィールを紹介する。論文では、細胞分裂周期全体を通して、ゲノムがマウスの細胞の中にどのように詰め込まれているかが明らかにされており、関連する News & Views では、これがゲノムの相互作用を3Dで調べる際にどのように影響してくるかが解説されている。また、Comment では Amir Giladi と Ido Amit が、免疫細胞に焦点を絞ることで、がんなどの病気と闘う私たちの能力にどのような恩恵がもたらされる可能性があるかについて議論している。さらに、Careers のインタビューでは、単一細胞解析の領域に踏み込む理由を探り、Toolbox では、分野の広がりに応じて発生するデータをどう調べるのが最善か考察している。(Introduction p.19)



Cover; 10.1038/nature23001

### がんゲノミクス：非コード領域の乳がんドライバー変異

タンパク質コード領域のドライバー変異の全体像の特徴は、多くのがんゲノム研究から明らかになっているが、非コード領域についてはあまり調べられていない。G. Getz らは今回、360例の原発性乳がんにおいて、標的領域の非常に詳細な塩基配列解読により、変異が有意に頻発する調節領域を探索した。その結果、9つの遺伝子と関連する、有意に多くの変異が存在するプロモーターエレメントが明らかになり、また頻発性変異は、特定の塩基やその近傍に見つかったことから、特定のエレメントを標的として生じていると考えられた。これらの遺伝子のうちの3つ、*FOXA1*、*RMRP* および *NEAT1* では、プロモーター近位に頻発する変異が、遺伝子発現やタンパク質の結合親和性に影響を及ぼしていることが分かった。著者らは、より大規模なコホートでのさらなる高深度塩基配列解読研究によって、まだ発見されていないこのようなプロモーター領域がもっと見つかるだろうと考えている。

10.1038/nature22992

### 気候科学：氷の消失が生物多様性のホットスポットを脅かす

南極では、恒久的に雪や氷のない露岩地域が、生物多様性のほぼ全てを担っている。今回 J. Lee らは、今世紀中に気候変動が南極の露岩地域の広がり及びし得る影響について、強制力が中程度および最大の2つの気候シナリオの下でモデリングを行った。その結果、強制力が最大のシナリオでは、露岩地域は1万7000 km<sup>2</sup>以上拡大すると予測された。最大の変化が予想されるのは南極半島で、拡大後の露岩地域の面積は現在の3倍に上る。著者らは、露岩地域が拡大し、隔離されていた個々の露岩地域が最終的に融合することで、生物多様性の均質化が促進され、南極大陸における生物多様性に有害な結果をもたらす可能性があるとして示唆している。

10.1038/nature22996



JASMINE LEE/AUSTRALIAN ANTARCTIC DIVISION

西南極のサイプル山にある、アデリーペンギンのコロニー。

### 古気候学：暖水の上昇によって生じる氷床の後退

風によって生じる周極深層水 (CDW) の湧昇は、特にアムンゼン海に接する海域において、南極の棚氷を不安定化している可能性がある。しかし、こうした氷と海洋の相互作用が、氷床に大きな変化を生じるのに十分なほど長く持続し得ることを示す確かな証拠はない。今回、C. Hillenbrand らは、海底の古気候の証拠を提示し、完新世の初期の大半にわたって、また1940年代以降において、南半球における西風の変動がCDWの湧昇を強めたことを示している。これは、この海域における広範囲にわたる退氷と、おそらく大規模な棚氷の崩壊にさえつながったようである。今回の結果から、長い間さまざまなモデルで見られてきた過程が、過去に実際に起こっていたことが確かめられた。

10.1038/nature22995

### 細胞周期：染色体構造の動的変化

真核生物の染色体は、細胞周期のたびに凝集と脱凝集を繰り返す。今回P. Fraserらは、改良型の単一細胞Hi-C (high-resolution chromosome conformation capture) 法を開発し、何千もの個々のマウス胚性幹細胞での染色体の3D構造を、細胞周期を通して解析した。そして彼らは、染色体区画、トポロジカル関連ドメイン、およびループがそれぞれ異なった動態によって支配を受けていることを発見し、染色体構造の連続的な動的変化の特徴を細胞周期全体にわたって明らかにしている。この結果は、Hi-C法による染色体コンホメーションマップを解釈する上で、新しい基準となるだろう。

10.1038/nature23001

### 免疫学：抗原特異性の予測

T細胞は免疫系において重要な役割を果たしており、受容体を使って特異的抗原を認識し、応答する。T細胞受容体はそれぞれ、T細胞発生の間に固有の塩基配列を作り出し、結果として非常に多様な配列が生じる。M. Davisらは今回、T細胞受容体の配列が抗原特異性とどのように関連するのかという難しい問題に取り組んでいる。彼らは、特異性の明らかになっているT細胞と、コグネイトペプチドと複合体を形成した主要組織適合遺伝子複合体 (MHC) に対するさまざまなT細胞受容体の相互作用についての構造的知見の解析から着手した。彼らは、これを用いて、T細胞受容体の標的のヒト白血球抗原 (HLA) 拘束性を予測し、特異的なMHCペプチドリガンドの発見に役立つアルゴリズムを考案している。

10.1038/nature22976

2017年7月13日号 | Vol. 547 No. 7662

### アルツハイマー病のもつれを解く： タウ繊維の高分解能構造が脳内の タンパク質凝集体に光を当てる

表紙の画像は、対をなしているらせん状のタウタンパク質繊維であり、アルツハイマー病におけるもつれの主成分である。タウ繊維が形成するタンパク質封入体は、アルツハイマー病などのさまざまな神経変性状態を伴う人々の脳の神経細胞内部で見られる。今回S. ScheresとM. Goedertらは、アルツハイマー病のタウタンパク質の2つの形態の高分解能構造を初めて明らかにしている。この繊維は、アルツハイマー病患者の脳から単離され、低温電子顕微鏡を用いて画像化され



た。どちらの形態でも、個々のタウタンパク質はC字形をしていて (白と青)、互いに積み重なって繊維を形成する。こうした繊維の高分解能構造は、新しい診断法や治療化合物の開発に役立つ可能性がある。

Cover; 10.1038/nature23002

### 遺伝学：IBD座位の精細マッピング

炎症性腸疾患 (IBD) のゲノム規模関連研究 (GWAS) から200以上の関連座位が明らかになっているが、原因バリエーションが突き止められているのは、これらのうちほんのわずかである。今回H. Huangらは、6万7852人を対象に高密度に遺伝子型を決定した94の炎症性腸疾患関連座位について精細マッピングを行ったことを報告している。著者らは、いくつかの新しい精細マッピング法を用いることで、139の独立した関連を突き止め、そのうち18座位において95%以上の確実性で単一の原因バリエーションを特定した。これは、サイズの大きい試料での高密度遺伝子型決定を使った精細マッピングによって、GWAS座位の原因バリエーションをいかに解明できるかを示した1つの例であり、この手法は他の複合形質に用いることができるかもしれない。精細マッピングの結果の詳細や注釈付けは、<http://finemapping.broadinstitute.org> の、カスタマイズ可能なブラウザで閲覧できる。

10.1038/nature22969

### 細胞生物学：アグリンによるマウス心臓の再生

新生仔マウスの心臓は、生後の限られた期間は再生可能だが、この特性は急速に失われる。E. Tzahorらは今回、新生仔の細胞外マトリックスの構成要素であるアグリンが、新生仔マウスで心臓再生に必要であることを明らかにしている。彼らはまた、組換えアグリンを用いると、心筋梗塞後の成体マウスの心臓機能を改善できることを示している。アグリンによる心臓の機能および再生の促進を支える機構は多面的な可能性があるが、著者らは、アグリンが心筋細胞の増殖を促進することができ、これが観察された効果に寄与し得ることも示している。

10.1038/nature22978

### 地球科学：水酸化物は圧力下でも安定を保つ

水酸化物であるFeOOHは、下部マントル中部領域の条件下で分解してFeO<sub>2</sub>を形成し、H<sub>2</sub>を放出することが最近報告された。これは、放出された水素が地表へと移動し地球内部の酸素分布に大きな変動が生じることを示唆している。この知見とは対照的に、西真之 (愛媛大学ほか) らは今回、第一原理計算と *in situ* X線回折実験に基づいて、下部マントル深部の温度圧力条件におけるFeOOH相の安定性を報告している。

著者らは、パイライト（黄鉄鉱）型の $\text{FeOOH}$ は、周囲のマトリクスより密度がずっと高いと予測しており、深く沈み込んだスラブ内で他の含水鉱物との固溶体として安定に存在すると結論している。このことは、外核への水素の取り込みを生じさせる可能性がある。

10.1038/nature22823

### 免疫学：個別化がんワクチンの臨床試験

ネオアンチゲン、抗腫瘍ワクチンの最適な標的だと長い間考えられており、最近のコード領域の変異解読技術および予測技術は、それらの発見や選択の効率化を目的としてきた。今週号には、がん患者での個別化ネオアンチゲンワクチンの臨床試験に基づく結果を示した2本の論文が掲載されている。C. Wuらは、20種類に及ぶ患者ネオアンチゲンを標的とした、個別化がんワクチンの第I相試験の結果を報告している。このワクチンは安全であり、腫瘍抗原特異的な免疫応答を誘導することが示された。6人の患者のうち4人は25カ月間にわたり再発を起こさず、プログレッションの起きた患者は、チェックポイント阻害剤による追加治療に応答した。一方U. Sahinらは、黒色腫瘍患者を対象に行った個別化ネオアンチゲンワクチンのヒトでの初めての試験について報告している。彼らのワクチン接種戦略は、患者由来のネオアンチゲンの配列決定と計算による特定、および治療のためのポリアンチゲンRNAワクチンの設計と製造からなる。13人の患者で、このワクチンは個々の患者由来の選択した腫瘍抗原のいくつかに対する免疫を増強し、また2人の患者では腫瘍反応性T細胞の浸潤が見られた。これらの結果は、個別化ワクチンは改良と調整が可能であり、がん免疫療法として臨床的な利益をもたらし得ることを示唆している。

10.1038/nature2299; 10.1038/nature23003

2017年7月20日号 | Vol. 547 No. 7663

### トポロジーに関する新たな展開：電子バンド構造の完全な理論で化学と物理学が融合

過去数十年の間に、数学的なトポロジーの法則によって物質の性質を決定できるという意外な事実が明らかになった。しかし、どのような構造がトポロジカルな特徴を持ち、どのような構造が持たないのだろうか。物質がトポロジカル的に興味深いかどうかその可能性を予測するのは困難な課題であり、物理学者らがこれまでに見つけたトポロジカルな化合物は数百



種にすぎない。今回、物理学者、数学者、化学者による国際共同研究によって、物質の電子バンド構造のトポロジカル特性を計算する新しい完全な理論という形で、こうした課題を解決できる方法が得られた。彼らは、非局所的な運動量空間における電子特性を検討する従来のバンド構造の方法と局所的な化学結合とを組み合わせることによって、これまでは切り離されていた物理学者と化学者の視点を結び付けたのである。その結果、彼らは、電子バンド構造の理論を完成し、格子サイトにおける原子軌道の局所的な状況に起因して結晶がとり得る230の対称性群全てについてバンド構造を分類できるようになった。彼らは、この理論を用いて、どのような構造がトポロジカルに非自明であるかを決定するとともに、新種の物質をいくつか発見した。この理論は、エキゾチックな特性を持つ材料のさらなる探索を大きく簡略化し、既存のトポロジカル物質の根底にある物理にも光を当てるはずである。

Cover; 10.1038/nature23268

### 生物物理学：リボソームが自己を組み立てる仕組み

リボソームでは、少数のリボソームRNAが構造の骨格をなしており、一般に質量の大半を占めているが、この巨大分子複合体を完成させるには、他に数十ものリボソームタンパク質が必要となる。これらの構成要素は全て化学量論量だけ必要になるが、リボソームタンパク質の生成は非常に複雑で、それはリボソームが、自己の新たなコピーを作製するために必要なリボソームタンパク質全てを翻訳しなくてはならないからである。今回J. Paulssonらは、リボソームの特徴を数学的に解析し、それらがいかに自己触媒的な組み立てのために最適化されているかを説明している。例えば、リボソームタンパク質は、同じような長さの短いタンパク質が多数そろったときにその生成が最大になることが明らかになった。

10.1038/nature22998

### 考古学：オーストラリアへの到達年代がさらに早まった

人類がオーストラリアに居住し始めたのはいつだったのか。今ではラガービールと「ワルチング・マチルダ」が連想されるオーストラリア大陸だが、この地に初めて人類が到達した年代に関しては、激しい論争が続いている。オーストラリア北部のMadjedbebeと呼ばれる遺跡で得られた複数の年代からは、現生人類が約6万～5万年前にオーストラリアに存在していたことが示されたが、以降これらの結果については強く異論が唱えられてきた。今回、この遺跡の新たな発掘調査で総合的なプログラムによる年代測定が行われた結果、人類がオーストラリアに到達したのは約6万5000年前であったこ



とが確認された。この結果は、オーストラリアの大型動物相の絶滅や、近隣のインドネシアでのフローレス原人 (*Homo floresiensis*) の消滅のはるか以前に、人類がオーストラリアに到達していたことを示している。 [10.1038/nature22968](https://doi.org/10.1038/nature22968)

GUNDJEHMI ABORIGINAL CORPORATION 2015



Madjedbebe 遺跡から出土した、先端が研がれた手斧の刃。

### がん：髄芽腫ゲノムの全体像

髄芽腫は小児期に発症する悪性度の高い脳腫瘍である。P. Northcottらは今回、その腫瘍全体のゲノムの特性を明らかにするために、491の髄芽腫について行った全ゲノム塩基配列解読の結果を解析し、新たなドライバーと変異シグネチャーを明らかにしている。1256の髄芽腫試料のメチル化プロファイリングをはじめとした彼らの統合ゲノミクス解析から、サブグループ特異的なドライバー変異が明らかになり、新たな腫瘍サブタイプの存在が示唆された。これらのドライバー変異は、特性があまり明らかになっていないグループ3とグループ4に属する患者の多くに割り当てられた。これら2つのグループは合わせて髄芽腫全体の60%以上を占める。

[10.1038/nature22973](https://doi.org/10.1038/nature22973)

### 免疫学：ドーパミンが免疫応答を促進する

今回C. Vinuesaらは、胚中心での高親和性B細胞の成熟を支配する機構を研究した。彼らは、濾胞性ヘルパーT細胞の一部がドーパミンを含む有芯顆粒(こうした顆粒は通常、ニューロンのシナプス前終末に見られる)を持つことを明らかにし、ドーパミンがヒトB細胞に作用して、B細胞表面にICOSリガンドの発現を誘導できることを示している。これによりCD40Lのクラスタリングやシナプス結合が増強され、応答の促進が引き起こされる。この応答が迅速であるほど、急速に進化するウイルスが感染した場合に有利になるのかもしれない。

[10.1038/nature23013](https://doi.org/10.1038/nature23013)

### 神経科学：乳児が見る社会的光景

乳児の発達の初期の重要な側面の1つは、顔や生物学的な動きなど社会的に意味のある刺激を視覚によって探索することである。W Jonesらは今回、通常に発達している幼児、および自閉症児について視標追跡研究を行った。その結果、顔の特徴を見る傾向などの視覚的な社会的関与のいくつかの側面や、注視の時空間的な動態は遺伝性が高いことが分かった。顔への注意など視覚的な社会的関与のいくつかの指標は特に遺伝性が高く、また通常に発達している幼児と自閉症児との間ではっきりと明確な差が見られた。著者らは、視覚的な社会的関与は、自閉症だけでなく、より広範な集団内の差異にも関係する神経発達上の中間形質であると考えている。

[10.1038/nature22999](https://doi.org/10.1038/nature22999)

### 構造生物学：カリウムチャネルのゲートを守る結合ポケット

2ポアドメインカリウムチャネル ( $K_{2P}$ ) は、電位依存性イオンチャネルスーパーファミリーに属する二量体チャネルで、熱や機械刺激、小分子に反応する。このチャネルは、痛覚や温度感覚、また気分調節に生理的重要性を持つにもかかわらず、その薬理学的性質(小分子が活性を調節する仕組み)はよく分かっていない。今回、活性化した  $K_{2P}$  チャネルの結晶構造が報告され、チャネルの選択性フィルターの裏側に隠れている結合ポケットが明らかになった。小分子活性化剤は、このポケットに結合し、選択性フィルターやその周囲の構造の動きを制限する。これにより、「リーク(漏洩)モード」のコンホメーションが安定化され、チャネルが活性化されてリーク電流が流れるようになる。

[10.1038/nature22988](https://doi.org/10.1038/nature22988)

2017年7月27日号 | Vol. 547 No. 7664

### 流れを読む：ゼブラフィッシュの流水中でのナビゲーションを可能にする洗練された感覚系

表紙は、ゼブラフィッシュ (*Danio rerio*) の幼生である。今回F. Engertらは、魚が遊泳中に周囲の水の流れを検知するのを可能にしている感覚系に関する知見を報告している。走流性と呼ばれる行動では、魚は、視覚的な手掛かりがなくても、常に上流に頭を向けて流れに逆らうように泳ぐことができる。著者らは、ゼブラフィッシュの幼生でこの能力を調べ、側線と呼ばれる一連の有毛細胞(赤色)がそのカギであることを見いだした。彼らは、魚がこうした有毛細胞を使って、周



囲の局所的な流れ場の回転を検出し流れの方向を推定していると提案している。野生では、魚はこの方法によって、視覚的な手掛かりのない環境でも、ナビゲーションを行うことができると思われる。 [Cover; 10.1038/nature23014](https://doi.org/10.1038/nature23014)

### 腫瘍免疫学：PTPN2の欠失が腫瘍抑制を高める

PD-1チェックポイント阻害などのがん免疫療法による治療は、少数の患者でしか効果が見られず、新しい治療戦略を研究する必要性が示唆されている。N. Hainingらは今回、マウスB16可移植腫瘍モデルにおいて、免疫チェックポイント阻害への応答に影響を及ぼす遺伝子を突き止めるためのCRISPR-Cas9系を用いた機能ゲノミクス手法について報告している。彼らは、腫瘍細胞でのホスファターゼPTPN2の機能喪失が、抗原提示や増殖抑制に対するインターフェロン $\gamma$ を介した効果を増強することを突き止めた。この知見は、PTPN2ががん免疫療法の有望な標的であり、腫瘍モデルでの*in vivo*遺伝学的スクリーニングが他の有望な標的を明らかにするのに役立つ可能性を示唆している。 [10.1038/nature23270](https://doi.org/10.1038/nature23270)

### 応用物理学：脳ネットワークのコンピューター化で音声認識

神経形態学的コンピューティングでは、生物の脳の並外れた情報処理能力に着想を得て、画像やパターンの感覚信号としての認識といった、通常のコンピューターでは困難もしくはエネルギーを大量に消費してしまう特定の課題に取り組むための、人工ニューロンやシナプス、ネットワークの構築が試みられている。今回J. Grollierらは、ナノスケールの磁性体振動子を用いてニューロンの非線形振動のふるまいを模倣し、そうしたデバイスのネットワークの音声信号認識能力を調べた。この系は、標準データベースの5種類の声によって読み上げられた数字の音声を認識するよう訓練を受け、こうした音声を最先端の機械学習に匹敵する正確さで認識できるようになった。今回の結果は、チップベースの低電力脳型情報処理への新たな方向を開くものである。 [10.1038/nature23011](https://doi.org/10.1038/nature23011)

### 有機化学：柔軟な抗生物質の構造を突き止める

分子は静止した化学構造体のように描かれることが多いが、当然ながらそれらは実際には異なる複数の立体配座をとる。柔軟な化合物の構造は、配座異性体の混合物のように見える可能性があるため、従来の手段で特定することはとりわけ困難である。長く柔軟な炭素鎖を持つポリケチド抗生物質であるバウラマイシンは、そうした例の1つである。この天然物は合成努力の目標となっているにもかかわらず、真の構造はよく分かっていない。今回V. Aggarwalらは、実験と計算によ

る核磁気共鳴データの相関と目標化合物を合成する反復合成戦略に基づく手法によって、バウラマイシンの構造を解明している。この手法は、バウラマイシンの立体中心と構造の明確かつ正確な帰属を可能にし、そうした複雑で柔軟な他の系にも適用できる可能性がある。 [10.1038/nature23265](https://doi.org/10.1038/nature23265)

### がん：脂質の分解が治療抵抗性をもたらす

がん細胞は生物学的に異なった状態をとることがあり、それが治療に対する抵抗性に影響し得る。間葉系表現型が薬剤抵抗性と関連付けられているが、その状態の基盤となる機構はよく分かっていない。今回S. Schreiberらは、間葉系表現型を持つ腫瘍細胞が、脂質代謝を変化させる酵素GPX4の阻害に対して、選択的に感受性を示すことを明らかにしている。GPX4は過酸化脂質を消失させ、その結果として、フェロトシス細胞死を引き起こす鉄介在性反応を阻害する。これらの知見によって、間葉系状態への転換を起こして他の治療薬の作用を免れるようになったがんを標的とする新たな観点が示された。 [10.1038/nature23007](https://doi.org/10.1038/nature23007)

### 遺伝学：放射線曝露の副次的影響についての分子レベルの手掛かり

がんの放射線治療では、照射された細胞や組織が因子を放出し、放射線に曝露されていない他の組織や細胞に影響を及ぼすという副作用が起こり得る。この概念は放射線誘発バスターンダー効果 (RIBE) として知られており、よく調べられているが、その分子メディエーターについてはあまり明らかになっていない。今回D. Xueらは、線虫での研究で、システムプロテアーゼであるカテプシンB (CPR-4) が、RIBE因子の1つであることを報告している。また彼らは、動物が紫外線やイオン化放射線への曝露に対する応答としてCPR-4を分泌した後に、CPR-4がどのように作用するかについての手掛かりも示している。このタンパク質は、腫瘍抑制タンパク質p53のホモログによって調節される機構を介して、動物個体の非曝露部位での細胞死を抑制したり胚性致死を増加させたりするようだ。 [10.1038/nature23284](https://doi.org/10.1038/nature23284)

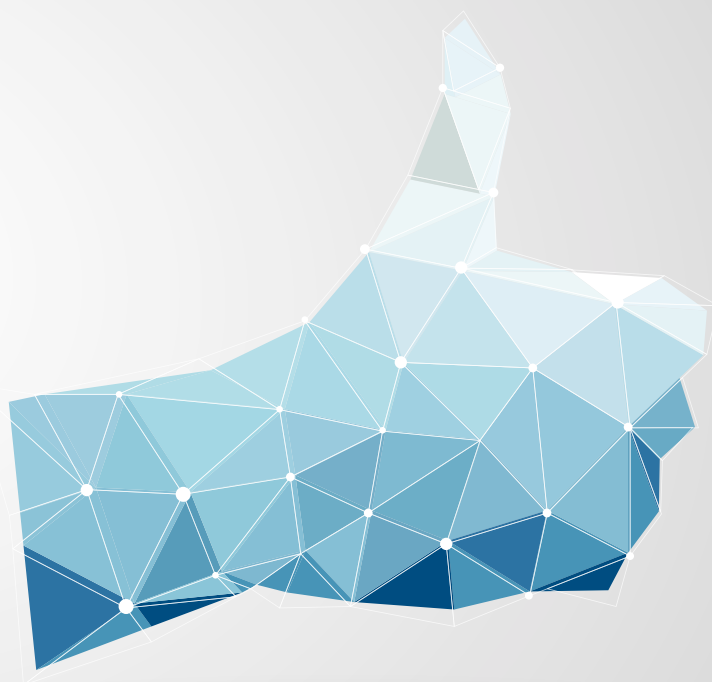
# nature ダイジェスト

## FOLLOW US!

 [facebook.com/NatureJapan](https://facebook.com/NatureJapan)

 [twitter.com/naturejapan](https://twitter.com/naturejapan)

 [nature.asia/jp-regist](mailto:nature.asia/jp-regist)



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

## SPRINGER NATURE

### EDITOR'S NOTE

Nature ダイジェストでは、8月号から新コーナー TOOLBOX の掲載を始めました ([www.natureasia.com/ja-jp/ndigest/toolbox](http://www.natureasia.com/ja-jp/ndigest/toolbox))。工具箱の名のとおり、研究者のお役立ちデジタルツールを紹介していきます。8月号は「オンライン共同執筆ツール」、9月号は「科学者とソーシャルネットワーク」で、現在、無料公開しています。科学界のガジェット情報をお楽しみください。9月号には「研究助成金獲得の秘訣」も掲載しています (18ページ)。米国立衛生研究所 (NIH) の助成金交付データと獲得熟練者の話をもとに、若手研究者が激しい競争をどう戦えばよいかを分析しています。若手研究者の状況は、1月号「若手研究者にのしかかる重圧」でもお伝えしました。しかし、助成金減少の一方で、助成機関は若手やキャリア初期の研究者を応援していることが、9月号の記事から分かります。米国ではトランプ政権発足後、主要省庁の科学研究予算が軒並み二桁減となりました。その中で前年度レベルを維持した NASA は6月3日、中性子星観測装置の打ち上げに成功 (9ページ「中性子星の核心に迫る NICER」)。トランプ大統領が実現を目指す、新型有人宇宙船「オリオン」にも関係しているようです。科学を通して世界の動きを感じていただけたら幸いです。



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

宛先: [naturedigest@natureasia.com](mailto: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](mailto: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](http://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。





自分だけの Nature ダイジェストを始めてみませんか？

個人向けプランはいつでもどこでも読み放題！

オンラインマガジンは  
バックナンバーも  
読み放題で

PDFもダウンロードできて

2011年までぜんぶ読めます！

年間購読

8,210円（税込）

Nature ダイジェスト・コンボなら

アプリでも  
読み放題

アプリは通常価格 5,200円（iOS/Android）

4,200円もお得！

年間購読

9,210円（税込）

さらに  
+1,000円  
で

詳しくは  
[nature.asia/ND-subscribe](http://nature.asia/ND-subscribe)

SPRINGER NATURE