

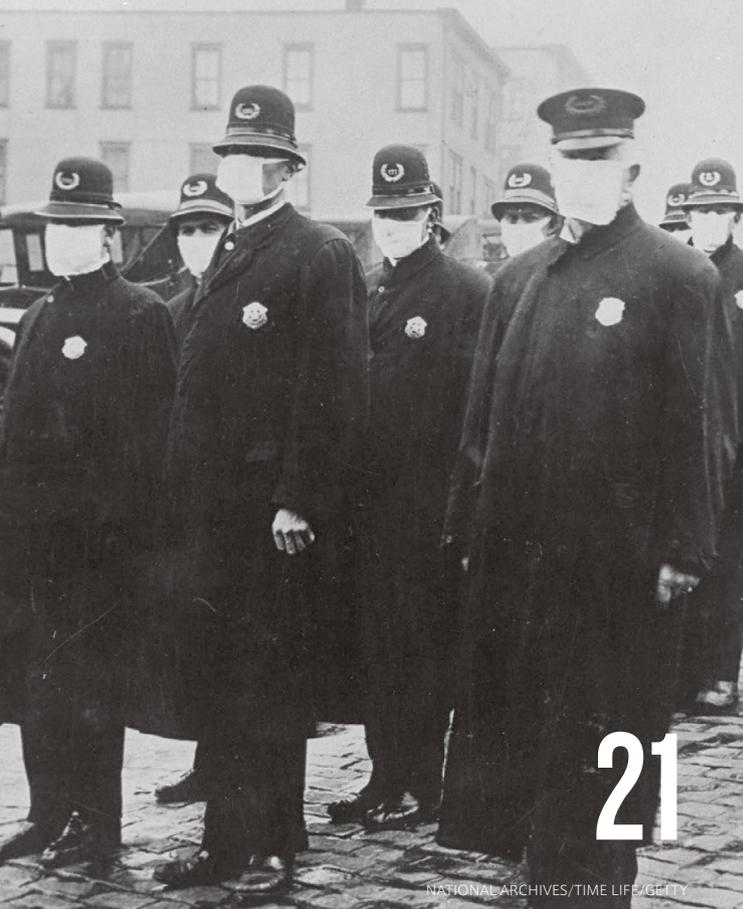
nature ダイジェスト

科学が深まる、世界が広がる

11
2018

最初に出合うインフルエンザ

- ▶ 07 古代人類の混血第一世代を確認
- ▶ 11 火星に水の地底湖を発見
- ▶ 36 体内のカロリー燃焼を促進する意外な分子
- ▶ 06 FROM 日経サイエンス
鳥たちの免疫



NEWS FEATURE

感染したインフルエンザの亡霊

さまざまな亜型が出現するインフルエンザ。どの亜型に感染しやすいかは、その人が生まれて初めて感染した亜型がカギを握っているようだ。免疫学的刷り込みと呼ばれるこの現象は、インフルエンザの万能ワクチン開発に利用できる可能性があるとして、解明が強力に推し進められている。

NEWS IN FOCUS

02 次なる「緑の革命」作物の育種

高収量だが窒素肥料使用量が多く環境汚染が問題の緑の革命作物。その窒素吸収能を改善する方法が報告された。

04 余震の予測も AI で

余震が発生する場所をニューラルネットワークを用いて予測する手法は、従来の予測法よりも正確であるという。

10 巨大ブラックホールで重力赤方偏移を観測

銀河系の中心にある巨大ブラックホールで、一般相対性理論が予言する重力赤方偏移が観測された。

11 火星に水の地底湖を発見

火星の地下には液体の水が大量に存在するようだ。これが裏付けられれば、生命探査にも重要な一歩となる。

13 CRISPR 作物は GM 作物と同じく EU 法の規制下に

欧州最高司法府が遺伝子編集作物について示した判断は、科学者や遺伝子編集作物推進者に衝撃を与えている。

nature ダイジェスト

#11

NOVEMBER 2018

nature.com/naturedigest

2018年11月1日発行

© 2018 Nature Japan K.K. Part of Springer Nature.

掲載記事の無断転載を禁じます。

COVER IMAGE: KATERYNA KON/SPL/GETTY

14 遺伝子サイレンシング薬を FDA が承認

RNA 干渉の発見から 20 年。米国政府はようやく、この現象を利用した最初の薬を認可した。

05 RESEARCH HIGHLIGHT | 青いダイヤモンドの起源

PUBLISHING ACADEMY

16 学術界サバイバル術入門 第 5 回

NEWS & VIEWS

31 リンパ管による脳内の老廃物除去

髄膜リンパ管は、脳から有害な老廃物を除去していることが分かった。アルツハイマー病などに関係がありそうだ。

34 反射を伴わない負の屈折

トポロジカルな音波の人工結晶の 2 つのファセットの境界において、反射を伴わない音波の負の屈折が実現された。

36 体内のカロリー燃焼を促進する意外な分子

代謝産物のコハク酸は、褐色脂肪組織での熱産生過程を活性化し、カロリー燃焼を促進することがマウスで示された。

NEWS SCAN

06 鳥たちの免疫 / 発生のバランス技

EDITORIAL

39 ハリケーンの襲来とトカゲの足の特徴の変化

HIGHLIGHTS

40 2018 年 9/6 ~ 9/27 号



NEWS IN FOCUS

古代人類の混血第一世代を確認

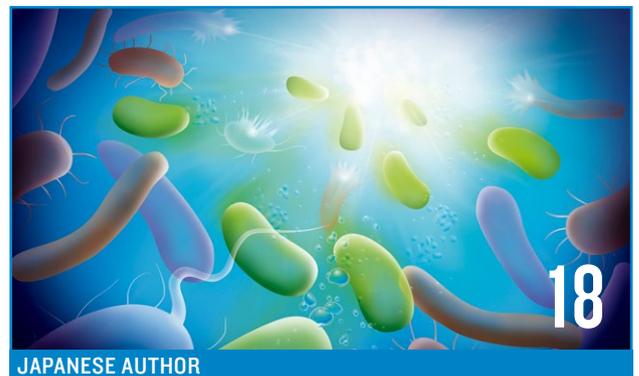
ロシアで発見された初期人類の化石が、異なる絶滅ヒト族間の混血で生じた第一世代のものであることが確認された。



COMMENT

石油流出事故の大半に人的ミス

タンカーの運行や事故に関する記録は、本質的な理解を妨げる内容であることが多く、これが研究や法律にゆがみを生じさせている。



JAPANESE AUTHOR

光で活性化されるタンパク質の
新型を発見

ロドプシンは 2 種類とされてきたが、第 3 のタイプのロドプシンが見つかった。報告した神取秀樹氏と井上圭一氏に話を聞いた。

次なる「緑の革命」作物の育種

1960年代に「緑の革命」を起こした作物は、高収量だが窒素吸収能が低いために窒素肥料使用量が増加し、環境へ悪影響を及ぼしていた。今回、この「緑の革命」作物の育種によって、高収量を維持しつつ、窒素吸収能の改善に成功したことが報告された。

植物の窒素吸収能を増強する遺伝子を利用して育種することで、イネやコムギなどの主要作物の収量を維持したまま、施肥量を減らせる可能性があるという論文が、*Nature* 2018年8月30日号595ページに掲載された¹。今回の研究は、世界中の農家の経済的負担を大幅に軽減するとともに、窒素に富む水や土壌が農地から河川や海洋へ流出して起こる環境汚染を抑制するのに

役立つ可能性がある。

この研究を行った中国科学院遺伝学発育生物学研究所（北京）の植物遺伝学者 Xiangdong Fu（傅向東）らは、1960年代の「緑の革命」で育種された高収量作物に注目した。当時、農業科学者たちは、一般的な作物を、より短稈^{たんかん}で倒伏しにくいよう育種することで収量を増大させた。農家は、こうした品種に改良型の灌漑法^{かんがい}、強力な農薬、

効率的な肥料を組み合わせた。それにより、1961年に7億4100万tだった世界の穀類作物生産量は、1985年には16億2000万tに急増した。

Fuらが示した成果は、緑の革命品種にはまだ改善の余地があることを示していると、カーネギー科学研究所（米国カリフォルニア州スタンフォード）の植物科学者 Kathryn Barton は言う。「緑の革命品種が最終形と考えるのなら、それは誤りです。まだできることはあります」。

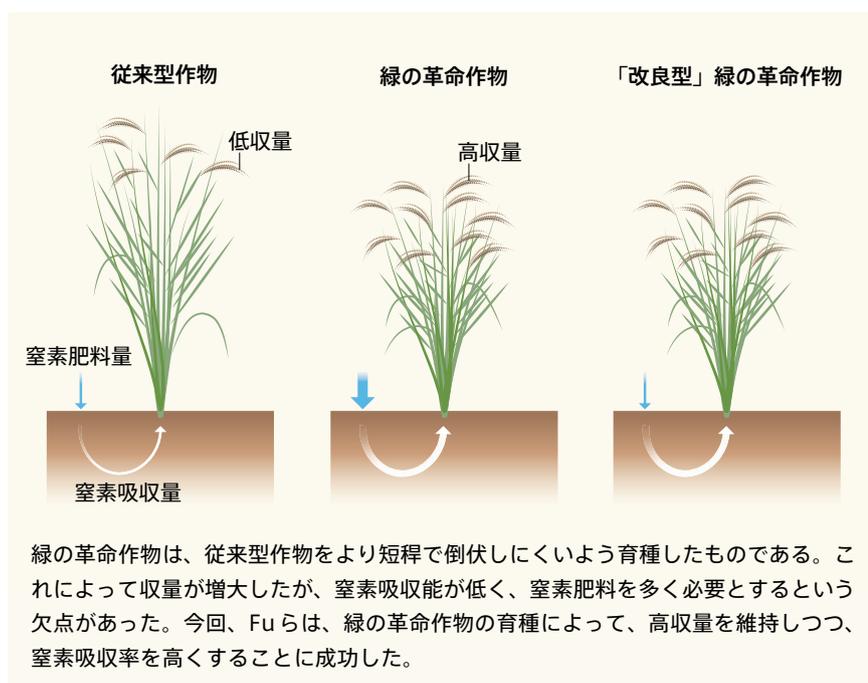
というのも、現在の高収量作物には欠点がある。従来型の作物に比べて窒素吸収能が劣るため、栽培には大量の肥料が必要なのだ。世界の農家は2015年だけで、窒素に富む肥料を計約1億400万tも使っている。

Fuによれば、こうした従来型の農法は農家への経済的負担が大きいだけでなく、環境に有害だという。窒素に富む水が農地から河川や湖沼、海洋に流れ込むと、藻類の異常発生を引き金となり、これによって酸素が消費されて水生生物を窒息させてしまうことがある。「このため、収量が高く施肥量の少ない新しい品種を見つける必要があるのです」とFuは話す。

Fuらはこの問題に取り組むため、緑の革命作物に窒素吸収能不良と短い稈長をもたらした「DELLAタンパク質」という分子の役割を調べることにした。従来型作物では、DELLAタンパク質は、植物の成長を刺激するホルモンによって破壊される。これに対し緑の革命作物では、そのホルモンがあまり産生されなかったり、DELLAタンパク質がその作用を受けなかったりするため、高濃度に蓄積する。

2つのタンパク質の関係

Fuらは、DELLAタンパク質の蓄積を



妨げる方法を見つけようとした。彼らはまず、矮性^{わいせい}（稈長の短い）イネ36品種のDNAを比較し、各品種の窒素吸収能を調べた。その結果、2つの遺伝子の発現バランスが、窒素の消費を制御していることが突き止められた。DELLAタンパク質をコードする遺伝子と、GRF4（GROWTH-REGULATING FACTOR 4）というタンパク質をコードする遺伝子である。GRF4は、穀粒の大型化と収量の増加にのみ働くこれまで考えられていた。しかしFuらは今回、GRF4が植物に窒素と炭素の吸収・代謝を促して作物の成長を促進することでDELLAタンパク質に拮抗する役割を持つことを見いだしたのだ。

さらにFuらは、GRF4タンパク質をより高濃度に産生するイネを育種した。得られたイネは短稈かつ高収量で、必要とする窒素は既存の緑の革命品種よ

りも少なかった。

デラウェア大学（米国ドーバー）の環境基準の専門家Jennifer Volkは、今回の戦略は有望だと言う。彼女によれば、農家は、作物を育てる際に過剰となった栄養素が環境に及ぼす害を和らげるため、湿地を設けて河川に流れ込む過剰な窒素やリンを水生植物に除去させるなど、さまざまな方法を用いているという。「Fuらによる手法をさらに発展させ、作物による栄養素の取り込みをより効果的・効率なものにすれば、こうした環境保護システムはより強固なものとなるでしょう」。

しかし、カーネギー研究所の環境工学者で、気候変動と水系の栄養素流出との関係を研究しているAnna Michalakは、Fuらの研究結果が持つ意味に関してもっと慎重だ。「高収量をかなえる上に環境にも優しいなんて、事がうまく運

び過ぎているように思え、何か見落としているのではないかと考えてしまいます」とMichalakは話す。「これから起こることがすぐに予測できるほど、決して私たちは聡明ではありません」。

そうした意見もあるが、Fuらは現在、特許出願の準備中であり、すでに中国でこうした知見を生かした植物育種計画を開始させている。Fuは、5年もすれば中国国外でもこうした新たな作物品種が見られるようになるだろうと予想している。

（翻訳：小林盛方）

‘Green revolution’ crops bred to slash fertilizer use

doi: 10.1038/d41586-018-05980-7
2018.8.15 (Published online)

Jeremy Rehm

1. Li, S. et al. *Nature* <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0415-5> (2018).

本庶佑氏がノーベル医学・生理学賞受賞！

カロリンスカ研究所（スウェーデン・ストックホルム）は10月1日、免疫チェックポイント阻害剤という新たながん治療を切り開いた本庶^{ほんじよたすく}佑氏（京都大学特別教授、神戸医療産業都市推進機構理事長）とジェームズ・アリソン氏（James Allison; 米国テキサス大学教授）に2018年のノーベル医学・生理学賞を授与すると発表した。賞金は等分。

PD-1は1992年、細胞死が誘導された活性化T細胞（免疫細胞の一種）の表面に強く発現する謎の分子として、本庶氏の研究室の大学院生であった石田靖雅^{いしだ やすまさ}氏（現 奈良先端科学技術大学院大学准教授）により単離された。本庶氏のグループはその役割の解明を進め、2000年にはリガンド分子PD-Lも発見。この分子は、PD-1を介して自己免疫を抑制するが、心臓や肺などの細胞の他、がん細胞も発

現する。PD-1とPD-Lの結合を防ぐことでがん治療が可能と考えた本庶氏は、抗PD-1抗体薬の開発に着手し、「オプジーボ」として世に送り出した。

一方のアリソン氏は、活性化T細胞表面に多く発現し、T細胞の不活化シグナルを伝達する分子CTLA-4（別の研究チームにより1987年に発見）の機能を調べる過程で、CTLA-4に刺激が入らないようにふさぐ抗体を作ればT細胞を活性化できると考えた。そして1996年、マウスで行った抗CTLA-4抗体によるがん治療結果を発表した。

本庶氏は、抗PD-1抗体によるがん治療研究の他、抗体のクラススイッチを切り替える酵素AID（活性化誘導型シチジン脱アミノ化酵素）を発見し、その分子機構を次々と明らかにした。薫陶を受けたという恩師、故早石^{はやいしおさむ}修氏との出会いについては、2016年10月号26ページ「握り飯より柿の種、早石修先生の志を継いで」（nature.asia/NDJA-1610）を参照されたい。

（編集部）

（ノーベル賞各賞に関する記事は来月号に掲載予定です）

余震の予測もAIで

ニューラルネットワークを用いて本震後に余震が発生する場所を予測する手法は、従来の予測法よりも正確であることが示された。

13万以上の地震のデータを用いてニューラルネットワークを訓練したところ、標準的な手法よりも高い精度で余震が発生する場所を予測することができた。科学者たちはこの研究について、大地震の際などに生じる地中の応力の変化が余震を引き起こす仕組みを新しいやり方で探究できるようにするものだと評価する。また、地震のリスクを評価するための新手法を開発している研究者にとっても役立つ可能性がある。この研究結果は、2018年8月29日、*Nature*に報告された¹。

ハーバード大学(米国マサチューセッツ州ケンブリッジ)の地震学者で、今

回の論文の筆頭著者であるPhoebe DeVriesは、「私たちの今回の研究は、余震の予測において機械学習にできると考えられていることの表面をかすったにすぎません」と言う。

本震後に発生する余震は、本震と同程度か、それ以上の被害をもたらすことがある。2010年9月にニュージーランドのクライストチャーチ近郊でマグニチュード7.1の地震が発生した際、死者は1人も出なかったが、本震から5カ月以上たってから市の中心部により近い場所で発生したマグニチュード6.3の余震では、185人もの死者が出た。

地震学者は一般に、余震がどの程度

の規模になるかは予測できるが、余震が発生する場所の予測には手こずっている。これまで、ほとんどの科学者は、地震によって隣接する岩盤にかかる応力がどのように変化するかを計算し、その変化が特定の場所で余震を引き起こす可能性を予測する、という手法を用いてきた。この応力-破壊法は、多くの大規模地震の余震のパターンをよく説明することができるが、常にうまくいくわけではない²。

そこでDeVriesらは、過去の地震について入手可能な大量のデータを利用して、より良い予測法を考案することにした。「このような手法において、機械学習は非常に強力なツールになります」とDeVries。

ニューラルネットワークの利用

科学者たちは今回、13万1000以上の本震と余震の組み合わせのデータを使って、ニューラルネットワークの訓練を行った。データの中には、2011年3月11日に日本を襲い、甚大な被害をもたらしたマグニチュード9.1の大地震など、最近発生した巨大地震もいくつか含まれている。ニューラルネットワークの訓練に当たり、研究チームは、それぞれの本震の周囲領域を1辺5kmのセルに分割した。そして、発生した地震と、個々のセルの中心での応力変化のデータを学習させた後、それぞれのセルで1つ以上の余震が発生する確率を計算させた。つまりニューラルネットワークは、個々のセルでの余震の発生を独立した小さな問題として扱っているが、応力が岩盤中をどのように連続的に波及するかは計算していない。

研究チームは、機械学習に用いたものとは別の独立した3万件の本震-余

TARO KARIBE/INTERMITTENT/GETTY



2016年の熊本地震では、本震と余震により50人の死者が出た。

震事象について、このシステムを用いて予測試験を行った。すると、ニューラルネットワークは通常の応力-破壊法よりも正確に余震が起こる場所を予測することができた。そして、恐らくもっと重要なのは、ニューラルネットワークが、本震後に地中で発生していた可能性のある物理的変化も暗示していたことだ、とDeVriesは言う。これは、金属などの材料中の応力変化を記述するパラメーターで、地震の研究に用いられることは滅多にないようなものの潜在的な重要性を示唆している。

ロスアラモス国立研究所（米国ニューメキシコ州）の地震学者Daniel Trugmanは、今回の研究結果は、これまでとは違った目で余震を調べるきっかけになるだろうと期待する。「機械学習アルゴリズムは私たちに、地震の誘発の基礎にある複雑な過程について、重要なことを教えてくれています」。

スタンフォード大学（米国カリフォルニア州）の地球物理学者Gregory Berozaは、今回の研究で余震の予測について最終的な結論がもたらされたわけではないと釘を刺す。例えば、この研究では、地震波が地球の内部を伝わる際に生じるタイプの応力の変化を考慮していない。彼は、「この論文は、余震の誘発に関する新たな解釈として理解するべきです」と言う。「重要な研究であり、他の研究者の刺激になります」。

（翻訳：三枝小夜子）

Artificial intelligence nails predictions of earthquake aftershocks

doi: 10.1038/d41586-018-06091-z
2018.8.29 (Published online)

Alexandra Witze

1. DeVries, P. M. R., Viégas, F., Wattenberg, M. & Meade, B. J. *Nature* **560**, 632–634 (2018).
2. Meade, B. J. et al. *Geophys. Res. Lett.* **44**, 11409–11416 (2017).



青いダイヤモンドの起源

一部のダイヤモンドは、微量のホウ素を含むため美しい青色を呈し、ブルーダイヤモンドと呼ばれている。ダイヤモンドは地球のマントルで形成されるが、ホウ素が多く存在するのは地殻である。では、ブルーダイヤモンドはどこでホウ素を取り込んだのだろうか？ このほど、米国宝石学会（ニューヨーク）のEvan M. Smithらが、この地球化学的疑問に答えを出した。この研究成果は*Nature* 2018年8月2日号84ページで報告された。

Smithらは、ブルーダイヤモンド試料46個について、その内部に閉じ込められている鉱物を分析した。その結果、含有される鉱物集合体の特徴から、ブルーダイヤモンドが下部マントル（地表から深さ660km以上）という、ダイヤモンドの大半が形成される層より圧力の高い所で形成されたことが明らかになった。また、ブルーダイヤモンドが水を含んだ物質と相互作用して成長し、この物質が、ホウ素濃度の高い海洋リソスフェア（海の下の構造プレート）に由来することも示唆している。

今回の研究結果は、ブルーダイヤモンドが、これまで発見された中で最も深い場所で形成されたダイヤモンドであることを意味するだけではない。地表近くの海洋リソスフェアから下部マントルにまで及ぶ地球化学的経路が存在することを示す証拠であるとともに、地球の超深部に水循環経路が存在する可能性も示している。

（翻訳：藤野正美）

鳥たちの免疫

渡りのパターンによって特徴が異なる

毎年秋が深まると、ヨーロッパとアジアの多くの鳥が暖かな日差しを求めて南へ移動する。そして春になると、温暖な旧北区に戻って繁殖と子育てをする。これらの渡り鳥が長旅の間に風邪をひかないのはなぜなのか、長年の謎だった。

「私たちが休暇で海外旅行に行く場合、あらゆる種類のワクチン接種が必要です」と、 Lund 大学（スウェーデン）の生態学者 Emily O'Connor は言う。「鳥たちはなぜこうもうまく処理しているのでしょうか？」

この謎を解くため、O'Connor らは 1300 種を超える小鳥を「渡り鳥」と「アフリカに定住している鳥」、「旧北区に定住している鳥」に分類した。そして、32 種の代表的な野鳥を捕まえて採血し、病原体の認識に関与する「MHC クラス I」という一連の免疫系タンパク質をコードしている遺伝子を探した。これらの遺伝子の多様性が高いほど、免疫系が検出できる侵入者の種類も多くなるという。

この尺度で測ると、アフリカ定住型の免疫系が最もしっかりしていることが分かった。旧北区定住型の大半は熱帯地域で進化した鳥が後に北へ広がったものなので、その過程で MHC クラス I の多様性が小さくなったのだろうと研究チームは推定している。2018 年 4 月に *Nature Ecology & Evolution* に報告。

「渡り鳥は 2 つの地域を往来するため、両地域に応じた 2 組の病原体に対処する必要があります。だから渡り鳥の MHC クラス I 遺伝子の多様性が最も高いと予想していましたが、実際にはヨーロッパの鳥と変わらないことが分かり、本当に驚きました」と O'Connor は言う。

孵化したばかりのひな鳥は病原体に最も感染しやすく、その時期は親鳥も繁殖のストレスから病気にかかりやすい。このため、渡り鳥には生まれ故郷の繁殖地である北部に多い病原体への抵抗力に関与する遺伝子を持つように選択圧がかかり、熱帯の病原体に対処する遺伝子を犠牲にしてそれらを獲得したのだろうと、O'Connor は考えている。

あるいは、渡り鳥は病原体特異的ではない別形態の免疫を発達させてきたのかもしれないと、エクセター大学（英国）の進化生物学者 Camille Bonneaud は言う。「病原体と直接戦うのではない別タイプの免疫プロセスを渡り鳥が進化させていないか、さらに調べる必要があります」。

（翻訳協力：栗木瑞穂）

発生のバランス技

四肢が成長をそろえる仕組み

体のづくりが左右相称な動物種は約 4 億年前から地球上に存在し、人間は自らの左右相称性に強い関心を抱いてきた。美の認識において対称性が重要であることや、両手足を左右に広げた人体を描いたダ・ヴィンチの「ウィトルウィウスの人体図」が好例だ。

最近、科学者たちはさらに一步踏み込んだ。モナッシュ大学（オーストラリア）の発達生物学者 Alberto Roselló-Díez らは、発生中のマウス胎子がどのようにして左右相称を維持しているかを調べた。胎仔の四肢の 1 本が他よりもゆっくりと成長するようにした上で、非対称性が最終的に修正される過程で細胞がどのように情報交換しているかを観察した。こうした現象を解明した研究は、今回が初めてである。

胎盤から「待て」の信号

Roselló-Díez らは 1 年間の失敗を重ねた末、発生が非対称になるマウス胎子モデルを作った。シャーレ上の培養細胞を改変するために開発された技法を借用し、マウス胎子の左後脚に、脚の成長を抑えるタイプの細胞を注入した。この結果、成長を抑えられた組織の周囲にある細胞が胎盤と情報交換し、胎盤が残り 3 本の脚を含む他の組織に成長速度を落とすように信号を出していることが分かった。遅れていた脚の成長が追い付くと、再び均一な成長に戻った。2018 年 6 月に *PLOS Biology* に報告。

この過程は「二人三脚」だとカリフォルニア大学サンディエゴ校（米国）の細胞生物学・発生生物学者 Kim Cooper（今回の研究には加わっていない）は言う。「1 人の歩みが速過ぎると、同期が取れなくなります。胎盤による調整機構のおかげで、遅い人が追い付くことができるわけです」。

この研究は四肢の発達といわゆる「追い付き成長」に関する知見をもたらしたが、新たな疑問も生んだ。例えば遅れていた脚の成長が追い付いた時点で、他の脚は成長を再開すべきであることをどのようにして知るのだろうか？バージニア大学（米国）の細胞生物学者 Adrian Halme（今回の研究には加わっていない）は「人は皆、自分の四肢が対称なのは当然のように思っていますが、その対称性を獲得する過程は実に驚異的なのです」と言う。

（翻訳協力：栗木瑞穂）



ネアンデルタール人男性の頭蓋骨から復元された生前の顔。
デニーは、このようなネアンデルタール人の祖先から1組の染色体を受け継いでいた。

古代人類の 混血第一世代を確認

ロシアで発見された初期人類の化石が、異なる絶滅ヒト族間の混血で生じた第一世代のものであることが確認された。

シベリアの洞窟で発見された約9万年前に死亡した人骨のゲノムが分析され、その個体は半分がネアンデルタール人でもう半分がデニソワ人であることが判明した。両親が別々の絶滅ヒト族に属する古代人類が確認されたのは、初めてのことである。この発見は*Nature* 2018年9月6日号113ページで発表された¹。フランス・クリック研究所（英

国ロンドン）の集団遺伝学者Pontus Skoglundは、「別々の古代人類の混血で生じた第一世代の発見は、本当に驚くべきことです。素晴らしい科学研究に少しの幸運が結び付いた結果です」と言う。マックス・プランク進化人類学研究所（ドイツ・ライプツィヒ）の古遺伝学者Viviane SlonとSvante Pääboが率いる研究チームはこのほど、ロシ

アのアルタイ山脈のデニソワ洞窟で出土した1個の骨片についてゲノム分析を実施した。この洞窟で2008年に発見された指先の骨から抽出されたDNAの塩基配列がネアンデルタール人とも現生人類とも異なる別のヒト族のものであったことから、骨の持ち主は洞窟名にちなんで「デニソワ人」と名付けられた²（2010年4・5月合併号「新種の人類発見か？」、2011年3月号「デニソワ人が語る人類祖先のクロニクル」参照）。アルタイ地方にはネアンデルタール人も進出していたことが分かっていて、中でもこの洞窟は、ネアンデルタール人も住んでいたことで知られていた（2016年10月号「忘れられた大陸」参照）。

また、古代人類と現生人類の遺伝的多様性のパターンから、デニソワ人とネアンデルタール人の間で混血が起こり、またホモ・サピエンスとも混血が

起こっていたことは、科学者たちにはすでに知られていた（「もつれた系統樹」参照）。しかし、そうした混血で生じた第一世代はこれまで見つかったことがなかったため、Pääboは同僚からデータを初めて見せられた時、疑問に感じたという。「何かの間違いだろうと思ったのです」とPääbo。この混血個体（彼らは親しみを込めて「デニー」と呼ぶ）が発見されるまで、三者の密接な関係を示す最良の証拠は、4～6世代以内にネアンデルタール人の祖先を持つホモ・サピエンスの標本のDNAだった³（2015年7月号「欧州最古の現生人類化石、4世代前にネアンデルタール人と混血か？」参照）。

Pääboのチームがデニーの骨を見つけたのは数年前で、2000点以上の未分類の骨片の中からヒトのタンパク質

の痕跡を探していた時のことだった。そして2016年の論文⁴で、骨から抽出したコラーゲンの放射性炭素年代測定法の結果、この標本が5万年以上前のヒト族の骨であることが分かったと発表した（5万年というのはこの手法で推定できる年代の上限である。Pääboによると、遺伝子流動の解析に基づく最新の結果から、この標本が約9万年前のものであることが判明した¹という）。次にこの標本のミトコンドリアDNA（細胞のエネルギー変換器官の中にあるDNA）の塩基配列を決定し、他の古代人類の塩基配列と比較したところ、この標本のミトコンドリアDNAはネアンデルタール人に由来しているという結果が得られた。

しかしそれは全体像の半分にすぎない。ミトコンドリアDNAは母親から

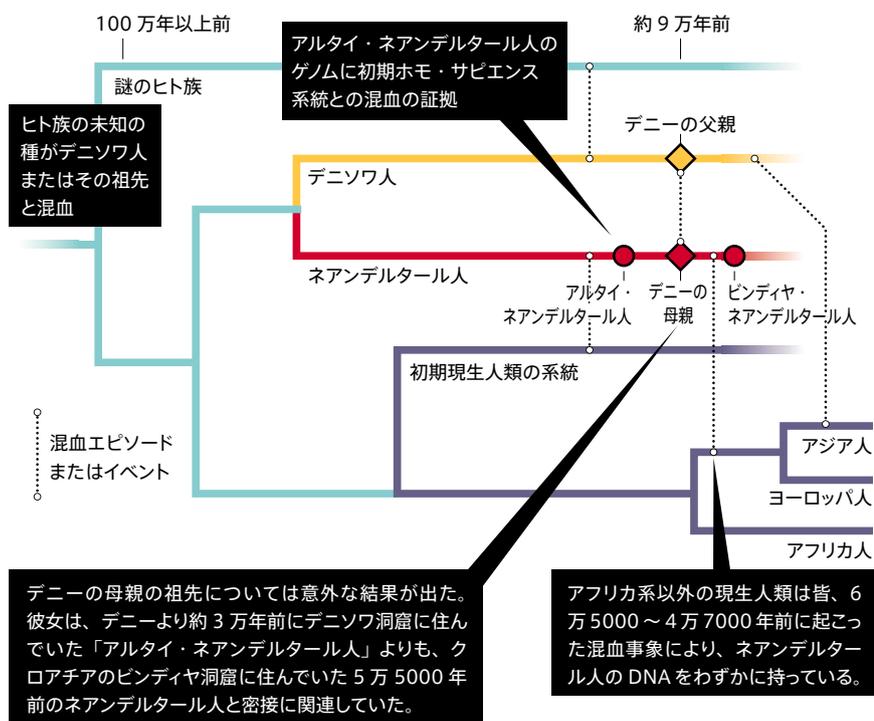
しか受け継がれないため、母系しかたどることができず、父親や、より広範な祖先については知ることができないからだ。

そこで研究チームは、標本の祖先をよりよく理解するために、ゲノムの塩基配列を決定し、DNAの多様性を他の3種のヒト族（Denisova洞窟で見つかったネアンデルタール人とDenisova人、およびアフリカ系の現代人）のDNAと比較した¹。その結果、標本のDNA断片の約40%はネアンデルタール人のDNAと一致していて、もう40%はDenisova人のDNAと一致することが分かった。研究者チームは性染色体の塩基配列も決定し、この骨片が女性のものであることも突き止めた。また、骨の厚みから、彼女が13歳以上であることが示唆された。

Denisova人とネアンデルタール人のDNAを同じ量だけ持つことから、デニーは両ヒト族の親を1人ずつ持つように思われた。しかし、可能性はもう1つ残っていた。彼女の両親がDenisova人とネアンデルタール人の混血集団に属していた可能性だ。

もつれた系統樹

今から約9万年前にネアンデルタール人の母親とDenisova人の父親の間に生まれた少女「デニー」のように、異なるグループの古代人類間の混血の例は多い。



魅力的なゲノム

2つの可能性のうち、どちらがより真実に近いかを明らかにするため、研究者らはネアンデルタール人とDenisova人のゲノムの遺伝子に違いのある部位を調べた。それぞれの部位でデニーのDNA断片をネアンデルタール人およびDenisova人のゲノムと比較したところ、40%以上の部位で、その一方がネアンデルタール人のものと、他方がDenisova人のものと一致していた。これは、彼女が2本の染色体のうち1本をネアンデルタール人から、もう1本をDenisova人から受け継いでいたことを



発掘現場であるデニソワ洞窟上空より見下ろした、アルタイ山脈の渓谷。

BENCE VIOLA/MAX PLANCK INSTITUTE FOR EVOLUTIONARY ANTHROPOLOGY



今回ゲノムの塩基配列が調べられた骨片。

THOMAS HIGHAM/UNIV. OXFORD

示唆する。デニーが2つの別々のヒト族による混血の第一世代だったのは明らかだとPääboは言う。「混血の現場を押さえたようなものです」。

ワシントン大学（米国シアトル）の集団遺伝学者Kelley Harrisは、これらの分析結果は、この標本が本当に混血の第一世代であることを示す説得力ある証拠だと評価する。Skoglundも同じ意見だ。「実に明快な事例です。すぐに教科書に掲載されると思います」。

Harrisは、ネアンデルタール人とデニソワ人との性的な遭遇はごく一般的に起きていたのかもしれないと言う。「これまでに発見されている純粋なデニソワ人の骨は、片手で数えられる程度しかありません」と彼女は言う。それにもかかわらず混血個体が見つかったという事実は、デニーのような子孫が広く存在していた可能性を示唆する。ここからもう1つの興味深い問題が出てくる。ネアンデルタール人とデニソワ人の間で頻繁に混血が起こっていたとしたら、2つのヒト族集団はなぜ数十万年にわたって遺伝的に別々のまま存在していたのだろうか？ Harrisは、ネアンデルタール人とデニソワ人の混

血子孫は不妊などの理由で生物学的に問題があり、それが両者の融合を妨げていたのかもしれないと提案する。

ロンドン自然史博物館（英国）の古人類学者Chris Stringerは、ネアンデルタール人とデニソワ人との間の混血には、たとえコストがあったとしても、利点もあったかもしれないと言う。ネアンデルタール人もデニソワ人も現生人類ほど遺伝的多様性がなかったため、混血は、ゲノムに外部からの遺伝的多様性を「補充」するのに役立っていた可能性があると言っている。

ネアンデルタール人とデニソワ人が出会えば容易に混血が起こったであろうという点にはPääboも同意する。けれども彼は、そうした出会いは稀だったと考えている。ネアンデルタール人の化石のほとんどがユーラシア大陸西部で発見されているのに対し、デニソワ人の化石はこれまでのところ、その名の由来になったシベリアの洞窟でしか見つからないからだ。両ヒト族の縄張りにはアルタイ山脈や恐らく他の地域でも重なっていたが、両者ともこうした地域にはまばらにしか生息していなかったようだ。

ネアンデルタール人の母親とデニソワ人の父親を持つこの標本は、なんと呼ぶべきなのだろうか？ Pääboは、「『hybrid（混血、異種交配）』という言葉を使うことには少々ためらいがあります」と言う。この言葉は、両ヒト族が別々の種の人類であることを含意しているが、今回の研究が示すように、実際にはその境界は曖昧であるからだ。自然界では、種は必ずしも明確に定義することはできず、生物の分類法を巡る長年にわたる論争が、ここに来てヒトにも当てはまるようになってきたのは興味深いとHarrisは言う。

科学者がデニーをなんと呼ぶことになるにせよ、Skoglundは、彼女に会ってみたかったと言う。「これまでにゲノム塩基配列が調べられたヒトの中で最も魅力的なのは、恐らく彼女でしょう」。

（翻訳：三枝小夜子）

First ancient-human hybrid

Vol. 560 (417-418) | 2018.8.23

Matthew Warren

1. Slon, V. et al. *Nature* **561**, 113–116 (2018).
2. Krause, J. et al. *Nature* **464**, 894–897 (2010).
3. Fu, Q. et al. *Nature* **524**, 216–219 (2015).
4. Brown, S. et al. *Sci. Rep.* **6**, 23559 (2016).

巨大ブラックホールで 重力赤方偏移を観測

銀河系の中心にある巨大ブラックホールで、一般相対性理論が予言する重力赤方偏移が観測された。

一般相対性理論が予言する「重力赤方偏移」という現象が、超大質量ブラックホールの重力場でも起こっていることが、2018年5月、初めて精密な観測で確認された。重力赤方偏移は、重力場の中で放出された光の波長が伸びて観測される現象だ。今回、銀河系（天の川銀河）の中心にある超大質量ブラックホールの周囲を回る星の光から重力赤方偏移が検出された。この結果は、アルベルト・アインシュタインが提出した、重力を説明する一般相対性理論が、超大質量ブラックホールの重力場でも有効であることを示した。

この研究を行ったのは、マックス・プランク地球圏外物理研究所（ドイツ・ガルヒン）の天体物理学者Reinhard Genzelら、主に欧州の研究者らのグループで、報告する論文は2018年7月26日、*Astronomy & Astrophysics*にオンライン掲載された（R. Abuter et al. *Astron. Astrophys.* **615**, L15; 2018）。

重力赤方偏移は、重力ポテンシャル（重力による単位質量当たりの位置エネルギー）が低い（重力源に近い）所にある光源の光の波長が、重力ポテンシャルが高い（重力源から遠い）所では伸びて観測される現象だ。地球や太陽の重力場で確認されているが、超大質量

ブラックホールでは、その周囲の星の観測という確実な方法で精密に確認されたのは今回が初めてという。

銀河系中心のブラックホールは、地球から約8000パーセク（約2万6000光年）の距離にある。太陽の約400万倍の質量を持ち、銀河系で最も強い重力場を作るため、相対論的效果を調べには理想的な場所といえる。

Genzelらは、このブラックホールの周りの楕円軌道を16年周期で回る、S2と呼ばれる恒星の軌道を1992年から追跡してきた。Genzelらは現在、S2をチリの欧州南天天文台（ESO）の超大型望遠鏡VLTを使って近赤外線で見守っている。2016年からは「GRAVITY」と名付けられた新たな観測装置が加わった。GRAVITYは、4基の口径8mの望遠鏡からの光を結合する干渉計であり、空間分解能が大幅に向上した。

2018年5月19日、S2はブラックホールに最も近づいた（近点）。この時、S2とブラックホールの距離は地球・太陽間の約120倍、ブラックホールのシュワルツシルト半径（光が逃げ出せなくなる半径）の約1400倍だった。また、近点でS2の速度は秒速約7650km（光速の2.55%）に達した。

Genzelらは、GRAVITYでS2の軌道を詳細に観測した。同時に、別の観

測装置でS2の光のスペクトルを調べ、吸収線を観測することにより、波長のずれを測定した。光の波長を変化させる効果は、重力赤方偏移の他にドップラー効果などがある。観測結果は、S2の光に、予想される重力赤方偏移が起こっているとした場合によく一致し、重力赤方偏移がないとした場合には一致しなかった。

今回の研究には加わっていない、ラドバウド大学（オランダ・ナイメーヘン）の天文学者Heino Falckeは、「重力赤方偏移を観測できたことは驚くべきことです。これはブラックホールの解明に近づく、新たな大きな一歩です」と話す。今後、ブラックホールにさらに近い恒星を観測することにより、自転するブラックホールがその周囲の時空を引きずる効果など、一般相対性理論のこの他の予言も確かめられる可能性がある。

Genzelらのライバルである研究チームを率いている、カリフォルニア大学ロサンゼルス校（米国）の天文学者Andrea Ghezは、「彼らの観測データはととてもきれいです」と評価する。Ghezらは、ハワイのケック望遠鏡を使って銀河系中心を回る星の軌道を測定している。両研究グループとも16年ぶりのS2の近点通過を心待ちにしていた。

両グループはその後にもS2の詳細な観測を続けている。「私たちは観測の山場の真ただ中にいます。それは超エキサイティングな経験です」とGhezは話す。

（翻訳：新庄直樹）

Black hole provides test for
Einstein's theory

Vol. 560 (17) | 2018.8.2

Alexandra Witze

火星に水の地底湖を発見

探査機「マーズ・エクスプレス」のレーダー観測データによれば、火星の地下には液体の水が大量に存在するようだ。これが裏付けられれば、生命探査にも重要な一歩となる。

2018年7月25日、イタリア国立宇宙物理学研究所（ボローニャ）の惑星科学者Roberto Oroseiが率いるイタリアの研究チームが、欧州宇宙機関（ESA）の火星探査機「マーズ・エクスプレス」のレーダー観測データの中に、地底湖の存在を示す証拠を見だし、*Science*に報告を行った¹。

火星の南極付近の水の下に潜む、巨大な地底湖の存在が確認されれば、火星で最初に探知された液体の水の塊ということになり、火星の生命探査にとっても重要な一里塚となる。

Oroseiは、「火星の生命を探す場所として、地底湖は非常に有望です。とはいえ、そこに生命がいるのかどうか、

確実なところは分かりません」と言う。ちなみに、この湖によく似た地球の「氷底湖」には微生物が生息している。

他の研究者らは、Oroseiらの研究は非常に刺激的だが、火星の水を発見したとして論争になっている他の研究と同様、さらなる証拠による裏付けが必要だと指摘する。米航空宇宙局（NASA）のジェット推進研究所（米国カリフォルニア州パサデナ）の惑星科学者で、火星探査機マーズ・エクスプレスからのデータを使って火星上に水を探してきたJeffrey Plautも、「決定的とまでは言えません」とする²。

さらなる研究により地底湖の存在が裏付けられたら、今回の発見は、火星

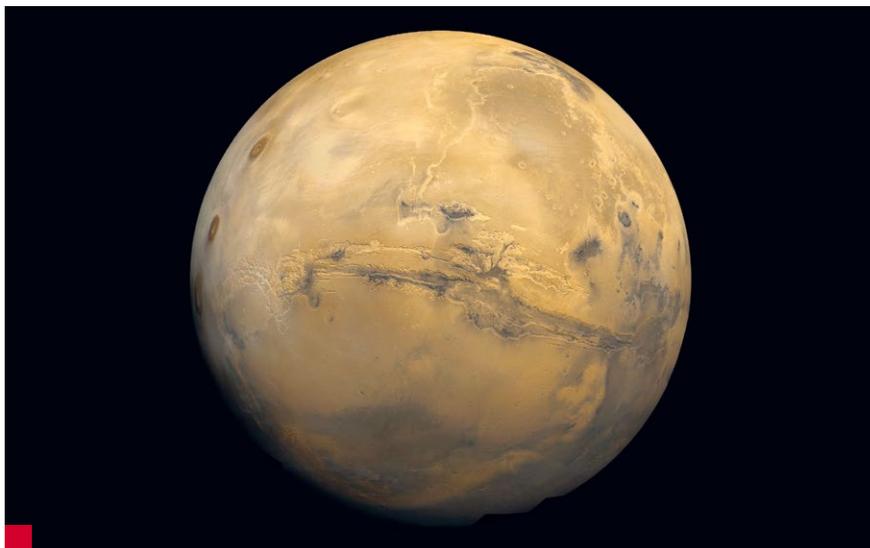
探査の新たな道を切り開くことができるだろう。研究者たちはこれまで、地球上の水底湖に向けて掘削を行い、湖から採取した水に含まれる微生物の痕跡を探したり、木星の衛星エウロパの表面の氷の下にある海に到達するための技術を開発したりしてきた。現時点では、火星の水を掘削するミッションは計画されていないが、今回の発見を受け、火星探査に関する科学者たちの考え方が大きく変わる可能性がある。

NASAのチーフサイエンティストであるJim Greenは、「そこから非常に刺激的な、新たな文脈での探究が始まります」と言う。今から数十億年前、火星がもっと暖かく、大量の水が存在していた頃の名残の水が、今日火星のあちこちで、さまざまな形で発見されている。

火星の軌道を周回する探査機は、多くの地点で、地中の氷河をはじめとする水を発見してきた。例えばNASAの火星探査機マーズ・リコネッサンス・オービターは、急勾配の斜面の様子が季節の移り変わりと共に変化するのを写真に捉えている。それはちょうど、液体の水が斜面を流れ下り、黒っぽい色の筋を残しているように見えた（2011年10月号「火星表面に川の痕跡？」、2017年4月号「火星の石を持ち帰れ！」参照）。また、NASAの火星探査車キュリオシティは、火星の大気中の水蒸気濃度を測定し、微量の水蒸気を検出している。

Oroseiらは、2003年に打ち上げられたマーズ・エクスプレスに搭載されたMARSISというレーダー装置を使って、今回の地底湖を発見した。MARSISは火星の上空から地表に向けて電波を照射し、地表や地下の層に跳ね返される様子を調べている。反射して戻ってきた信号を分析すると、そこにある、例えば岩石か氷か水かといった物質の種

NASA



火星の地底湖の存在が示唆されたことで、今後の火星探査の進め方が変わる可能性もある。

類が分かる。研究チームは、火星の南極を覆う氷と塵の層を集中的に調べた。

しかし、観測結果には苛立たしいほど一貫性がなかった。マーズ・エクスプレスは時々数カ所で明るい反射を検出したが、次に同じ場所の上空を通過した時には反射は検出されなかった。業を煮やした科学者たちは2012年に、それまでデータを自動的に処理してから地球に送信していたMARSISに、生データを送信させることにした。「これにより全てが変わりました。明るい反射は、それまでよりはるかに明確になりました」とOroseiは言う。

観測データは、この反射が火星の南極域に位置するアウストラレ高原の長さ20kmの帯状の領域から来ていることを示していた。科学者たちは、他に考えられる原因（二酸化炭素の氷など）を除外してから、この反射が地底湖から来ていると結論付けた。

地底湖は火星の凍った表面の地下約1.5kmの深さにあり、水深は1m以上ある。Oroseiは、この湖が凍結しないためには、湖水の塩分濃度が非常に高くなければならず、今年報告されたばか

りのカナダ北極圏の塩分濃度が非常に高い水底湖と同程度かもしれないと言う³。アルバータ大学（カナダ・エドモントン）の水河学者Anja Rutishauserによると、カナダの水底湖が液体の状態を保っているのは、湖の下に塩分を豊富に含む岩石があり、その塩分が湖水に溶け出しているからだという。火星では水に過塩素酸塩が溶けている可能性がある。2008年には、NASAの火星探査機フェニックスが火星の北極の極冠付近の土壤中で過塩素酸塩を発見しているからだ。

惑星科学研究所（米国テキサス州ヒューストン）に所属する惑星科学者Stephen Cliffordは、かつて火星の深部の熱が極地方を覆う氷の一部を溶かしていた頃には、同じような湖がたくさんあったかもしれないと言う。この説を1987年に提唱した彼は⁴、古代の火星の地底湖で生命が栄えていたなら、今回の発見は、「火星で生命が存続しているとする説の裏付け」になると考えている。

モンタナ州立大学（米国ボーズマン）の生物地球化学者John Priscuは、液体の水とエネルギーを供給するのに適

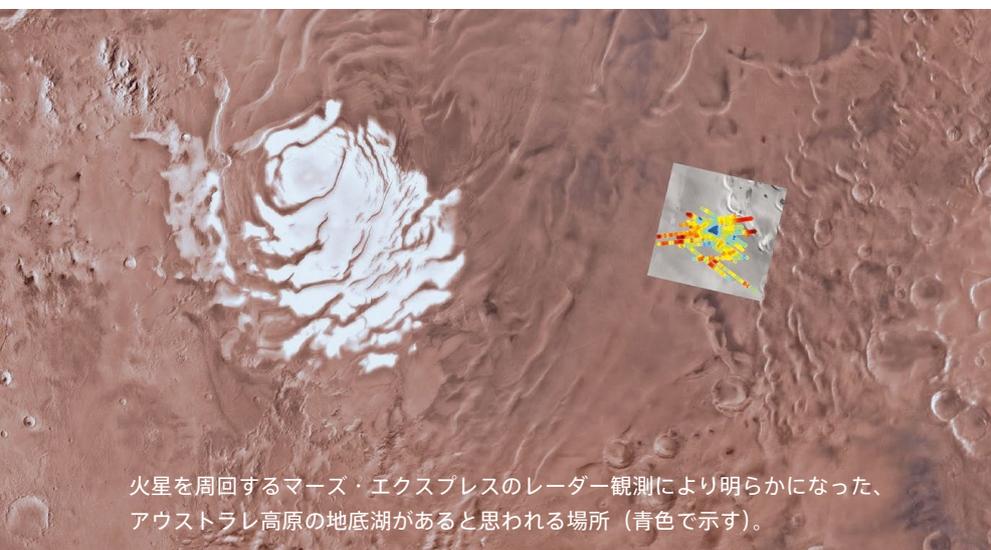
した化学元素があれば、火星の地底湖には、（塩分濃度が高過ぎなければ）生命を維持するのに必要な成分がそろっているだろうと言う。しかし、それを調べるのは容易ではない。Priscuが率いる研究チームは、今年、南極大陸の水底湖「マーサー湖」の掘削を計画しているが、数tの機材と燃料を現地に運び込むために、何週間もかけてトラクターで南極の氷床を横断する必要がある。「それだけの装備を火星に持っていくことは不可能です」。

しかし、現行の探査機を使ってさらなる情報収集を行う方法はある。Greenによると、2018年11月に火星の赤道付近に着陸する予定のNASAの火星探査機インサイト（InSight）が、その場所の地下5mまでの熱流量を測定することになっているという。科学者はこのデータに基づいて、南極の極冠の下から上昇してくる熱の量や、その熱でどれだけの氷が溶け、湖ができるかを推定することができる。

Oroseiのチームは、この他にも明るい反射を捉えているが、それらが湖かどうかはまだ断定できないとしている。MARSISや、マーズ・リコネッサンス・オービターに搭載されたレーダーを用いた今後の研究は、これらが実際に液体の水なのか、それ以外のものなのかの解明に役立つだろうとPlautは言う。 ■

（翻訳：三枝小夜子）

USGS ASTROGEOLOGY SCIENCE CENTER, ARIZONA STATE UNIVERSITY, INAF



火星を周回するマーズ・エクスプレスのレーダー観測により明らかになった、アウストラレ高原の地底湖があると思われる場所（青色で示す）。

Signs of buried lake on Mars tantalize scientists

Vol. 560 (13-14) | 2018.8.2

Alexandra Witze

- Orosei, R. et al. *Science* <https://doi.org/10.1126/science.aar7268> (2018).
- Plaut, J. J. et al. *Science* **316**, 92–95 (2007).
- Rutishauser, A. et al. *Sci. Adv.* **4**, eaar4353 (2018).
- Clifford, S. M. J. *Geophys. Res.* **92**, 9135–9152 (1987).



EU では、遺伝子編集作物は今後、遺伝子組換え生物と同じ規制下で取り扱われる。

CRISPR 作物は GM 作物と同じく EU 法の規制下に

欧州最高司法府が遺伝子編集作物について示した判断は、科学者や遺伝子編集作物推進者に衝撃を与えている。

欧州司法裁判所（ECJ；ルクセンブルク）は7月25日、「遺伝子編集作物は、従来のGMO（genetically modified organisms；遺伝子組換え生物）と同一の厳密な規制を受けなければならない」との判断を下した。ECJは、欧州連合（EU）の最高裁判所に相当し、EU法の解釈を担う機関だ。この判断は、科学者をはじめとする多くの遺伝子編集作物推進者たちにとって大きな打撃となった。CRISPR-Cas9のような比較的新しい正確な遺伝子編集技術で作られた生物は、GM作物の栽培と販

売を制限している既存のEU法の適用を免れることが期待されていたからだ。

ECJは今回の判断で、遺伝子編集技術によって改変された作物も、2001年に制定されたGMO指令（Directive 2001/18/EC）の対象とすることを決定した。この法令は旧来の育種技術のために作られ、食用GM作物の開発に高いハードルを設定している。

EU法と国際法に精通するワーヘニンゲン大学研究センター（オランダ）の法学者Kai Purnhagenは、「今回の判断は重要で、とても厳格なものです」

と話す。「CRISPR-Cas9食物などの新しい発明品は全て、時間のかかるEUの承認手続きを経る必要があります」。

今回の判断について「ひどくがっかりした」と評するのは、ロザムステッド研究所（英国ハーpenden）の作物遺伝学者Nigel Halfordだ。彼は、遺伝子編集技術は今後も作物開発用の研究ツールとして用いられるだろうが、欧州の企業が進んでその開発に手を出すことはないだろうと考えている。「企業は、商用化が全く期待できない技術には投資しないでしょう」。

一方、環境保護団体Friends of the Earth（FoE；本部はオランダ・アムステルダム）は声明を発表し、裁判所の今回の判断を称賛した。彼らは、遺伝子編集が施されている全ての産物について、規制と、健康と環境への影響に関する評価、および遺伝子編集作物と分かるよう表示することを求めている。

DNAの変化

ECJの判断の背後にあるGMO指令は、GMOが意図的に環境に放出されることへの懸念を受けて制定されたもので、遺伝子全体や長いDNA配列が導入された種が対象であった。一方、放射線照射など、生物のDNAに変化を生じさせるが外来の遺伝物質は加えない「変異誘発」技術を用いてゲノムが改変された生物は、この指令の対象外とされた。

2016年、フランス政府はECJに、2001年以降に登場した植物育種技術を考慮した上でのGMO指令の解釈を求めて提訴した。

CRISPR-Cas9などの遺伝子編集技術について、多くの植物育種家や科学者は、DNAを変化させられるが外来遺伝子を挿入するものではないため、放射線照射と同様の変異誘発法と見な

して、GMO指令の適用対象から外すべきだと主張した。しかしGMOに反対する人々は、遺伝子編集によって行われる改変は意図的なものであり、指令の対象にすべきだと主張した。

2018年1月、裁判所の法務官Michal Bobekは1万5000語に及ぶ意見書を発表した。Bobekは、遺伝子編集作物は確かに指令の対象であるGMOに該当するが、遺伝子編集に用いられている技術など2001年以降に開発された技術で操作された種は、他種由来のDNAや人工DNAを含まない限り、適用対象から除外され得る、と論じていた。この意見書について、両陣営はそれぞれ、一部は自分たちに有利だと主張していた。

しかし今回ECJが示した判断によれば、変異誘発技術についてのみ「以前からさまざまな用途で用いられていて、長年にわたり安全だった実績がある」

ため「こうした規制の対象から除外する」と決定した。遺伝子編集など、2001年以降に開発された変異誘発技術を用いて作られた生物は、GMO指令の対象から除外されなかったのだ。

インセンティブがない

ウーメオ大学（スウェーデン）の植物生理学者Stefan Janssonは、「GMO指令がこれまで15年にわたって研究界の熱を奪ってきたように、今回の判断も研究を冷え込ませる方向に働くことでしょう」と話す。「社会が有用と認めるものを作れなければ、我々に資金が回ってくる可能性は低くなるでしょう」。

Janssonはまた、今回の判断が、彼が実践しているある事柄にどう影響するか気になっている。彼は自家用に「CRISPRキャベツ」を開発し、家庭菜園で栽培中なのだそうだ。

「昨日写真を撮り、裁判所の判断が出た後でもう一度撮影しました。同じ植物ですが、昨日はGM作物ではなかったのに、今日からはGM作物です。自分が何をしなければならないのか、少し興味があります。引き抜かなければならないでしょうか」。

Purnhagenは、遺伝子編集技術が、放射線照射などのすでに規制の対象外とされている変異誘発法と同程度に安全であることを科学者たちが証明できれば、適用除外を勝ち取れる可能性があると言う。だが、遺伝子編集作物の開発に携わる科学者や企業が望みをもち続けるかは疑わしい。

（翻訳：小林盛方）

EU law deals blow to CRISPR crops

Vol. 560 (16) | 2018.8.2

Ewen Callaway

遺伝子サイレンシング薬をFDAが承認

RNA干渉の発見から20年。米国政府はようやく、この現象を利用した最初の薬を認可した。

2018年8月10日、米国食品医薬品局（FDA）は、RNA干渉（RNAi）をベースとした最初の治療法を承認した。RNAiとは、細胞内の二本鎖RNAが同じ塩基配列の遺伝子の発現を抑制する現象であり、疾患に関連する特定の遺伝子と同じ塩基配列の二本鎖RNAを人工的に細胞内に導入することで疾患

を治療できる可能性があると考えられてきた。このほど承認された薬はパチシラン（patisiran）と呼ばれ、心臓と神経の機能を障害する稀な疾患を標的とする（2014年7月号「再注目されるRNA干渉の臨床応用」参照）。

FDAによるパチシランの承認は、20年近くにわたりRNAiの臨床での真価

を証明するために奮闘してきた人々にとって、画期的な出来事だ。研究者たちが最初にRNAiを発見したのは20年前のことで（A. Fire et al. *Nature* 391, 806.811; 1998）、医療に革命を起こす新しい手法として脚光を浴びた。しかし、それ以後、一連の失敗によって期待感は薄れていった。

「RNAi研究分野にとって、今回の承認は重要です」と、RNAi治療薬を開発しているRXi ファーマシューティカルズ社（米国マサチューセッツ州マールバラ）の事業開発部門長のJames Cardiaは述べる。「RNAi研究に転換をもたらすでしょう」。

パチシランは、遺伝性トランスサイレチン型アミロイドーシスと呼ばれる稀な疾患の原因遺伝子を抑制することで効果を発揮する。この疾患では、ト

ランスサイレチンと呼ばれるタンパク質の変異型が体内に蓄積し、心臓や神経の機能を損なうことがある。

パチシランを開発したアルニラム社（米国マサチューセッツ州ケンブリッジ）は、2002年に設立された。同社にとって、この薬の開発は設立当初からの悲願であった。設立から4年後、ノーベル医学・生理学賞がRNAi研究のパイオニアであるスタンフォード大学医学系大学院（米国カリフォルニア州）のアンドリュー・ファイアー（Andrew Fire）とマサチューセッツ大学医学系大学院（米国ウースター）のクレイグ・メロー（Craig Mello）の2人に授与された。

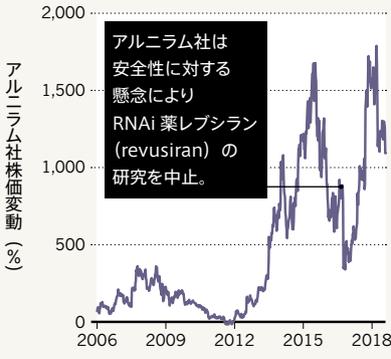
しかし、RNAiを薬にするためには、開発者はまず、デリケートなRNA分子を標的器官に安全に送達する方法を見つける必要があった。RNA分子を血流中の劣化から保護し、腎臓で濾過されるのを防ぎ、血管から出て組織に広がることができるようにする方法が必要とされた。「それは、私たちが予想していた以上に困難な問題だと判明しました」と、RNAiを集中的に研究しているディサーナ社（米国マサチューセッツ州ケンブリッジ）の最高経営責任者 Douglas Fambrough は述べる。

研究者たちが送達問題と格闘していた間に、投資家たちはRNAiを見限り始めた。2008年に、投資銀行のパイパー・ジャフレー（米国ニューヨーク）のアナリスト Edward Tenthoff は、顧客にアルニラム社株を買うのを止めるようにアドバイスした。「私たちはこの技術を有望だと考えていましたが、送達方法が見つかっていなかったのです」と彼は言う。

2010年までには、大手製薬会社もまたRNAiへの興味を失い始め、共同研究を中止し、社内研究プログラムも打

上昇と下降

バイオテクノロジー企業アルニラムは、米国政府から初めての承認を勝ち取るまでにいくつかの困難に直面した。



ち切るようになっていた。2016年には、安全性への懸念がこの分野にさらなる一撃を与えた。この年、アルニラム社は、同社の医薬品候補の1つが患者の死亡と関連する可能性が明らかになったために、主要なRNAiプログラムを断念することとなった（「上昇と下降」参照）。

しかし、徐々に、いくつかのRNAi関連企業が送達システムの問題を解決し始めた。アルニラム社は数種の送達ルートと標的器官で実験を行った。同社のRNA分子のうちの数個を脂質性のナノ粒子のケースに入れたり、血流中の危険な旅を乗り切るのに役立つような修飾をRNAに施したりしたのだ。

このようなやり方で保護され、血流に注入されたRNAは、腎臓と肝臓に蓄積する傾向があった。そこでアルニラム社は、主に肝臓で作られ「トランスサイレチン」というタンパク質に目をつけた。神経損傷の症状がある遺伝性トランスサイレチン型アミロイドーシスの患者225人を対象とした臨床試験では、この治療を受けた患者の平均歩行速度が顕著に改善した (D. Adams et al. *N. Engle. J. Med.* **379**, 11-21; 2018)。偽薬グループでは歩行速度は低下した。

将来、アルニラム社などの企業は、肝臓以外の臓器も標的にできるようになるだろうと、同社の共同設立者で、ロックフェラー大学（米国ニューヨーク）の生化学者 Thomas Tuschl は言う。クォーク・ファーマシューティカルズ社（米国カリフォルニア州フレモント）は、腎臓や眼に存在するタンパク質を標的とするRNAi療法を試験している。アルニラム社は、脳と脊髄を標的とする方法を開発中であり、アロウヘッド・ファーマシューティカルズ社（米国カリフォルニア州パサデナ）は嚢胞性繊維症を治療する吸入可能なRNAi薬の研究に取り組んでいる。

また、RNA送達における進歩は、現在よく使われているCRISPR-Cas9技術に基づく遺伝子編集治療を開発している研究者たちにも恩恵をもたらすかもしれない。このシステムで使われるCas9と呼ばれるDNA切断タンパク質は、RNA分子によってゲノム中の標的DNA塩基配列に誘導される。

しかし、CRISPR-Cas9が臨床に届くまでには、乗り越えなければならない厳しく長い道のりが待っているかもしれない。通常の薬剤と同様、RNAi治療薬は時間が経つにつれて分解していくが、遺伝子編集は永久的な作用を意図しているため、安全性に対する懸念はますます強くなる。「遺伝子編集研究者たちが、私たちよりもっと早くそれを成し遂げてくれることを望んでいます。彼らの幸運を心から願っています」と Fambrough は述べる。

（翻訳：古川奈々子）

Gene-silencing drug approved

Vol. 559 (291-292) | 2018.8.16

Heidi Ledford



学术界サバイバル術入門

Powered by Nature Research Academies

TRAINING 5

学术英語 ②

あなたの考えの影響力を最大にするためには、読者にあなたの考えをしっかりと伝える必要があります。そのヒントを2回に分けて説明します。

前回¹は、論文執筆で重要な3つの原則（認知負荷理論、認知バイアス、そして読者の予想）について説明しました。今回も、あなたの考えの影響力を最大にするために、明快な論文を書く旅を続けましょう。

重要なのは、論文を書くときに、常に読者を念頭に置くことです。読者はたいていの場合、研究室が居室で周囲の状況に注意をそがれつつ、非常に忙しい時間の合間を縫って、学术论文を読んでいます。誰もが手早く論文の内容を頭に入れたいと思っているので、あなたは読みやすい論文を書く有能な伝達者にならねばなりません。

ではこれから2回に分けて、論文の読

みやすさを改善するのに役に立つヒントをいくつかお話しします。今回は① 能動態と② 強い動詞について、次回は③ 難しい単語を避けることと、④ よく見かける誤りについて考えていきましょう。

① 能動態

伝統的に、学者は受動態で書くようにと教えられてきました。受動態の方がより正式で客観的であると考えられていたためです。しかし、時代は変わりました！ 現在は、ほとんどの学術誌が能動態で書くことを推奨しています。例えば、*Nature*はこのように述べています。「*Nature*は、著者に能動態で書くことを勧める。直接的な表現は、概念や結果を読者により明確に伝えられることが経験で示されているからだ」²。さらに、さまざまな分野の学会でも現在、その文体ガイドで能動態の使用を勧めています。そうした学会には、米

国医師会、米国心理学会、および米国化学会（ACS）などがあります^{3,4,5}。

では、能動態を使用することの利点は何でしょう？ 簡単に言えば、能動態の方が理解しやすいのです。それを支持する証拠が研究でも得られています^{6,7}。Jennifer E. Mackらは、受動態の文章を読むときには能動態の文章を読むときよりも多くの脳活動が起こるということを実際に示しました⁷。ですから、読みやすさを向上させるには、能動態を多用する必要があります。

とはいえ、常に受動態を避けるべき、と勧めているわけではありません。次に挙げる4つの状況では、私は能動態よりも受動態の使用を推奨しています。

1. 反復を避けるため

反復があると、読者は退屈と感じる場合があります。退屈すると、論文を読むのを止めてしまうでしょう。そうならないためには、文章の中に受動態を混ぜて文章の幅を広げることが有効です。

2. 対象が不明瞭な場合

例えば、相関関係を示す結果などについて書くときは受動態を使いましょう。被験者の間で、地中海料理を食べていることと、LDLコレステロール値が低いことに相関関係が観察されたしましょう。これは地中海料理がLDLコレステロール値の低下を引き起こしたことを意味するのでしょうか？ いいえ、これは単なる相関関係にすぎません。現段階では、何が低下を引き起こしたかは明確ではありません。被験者の生活習慣の他の側面に関連している可能性もあります。何が低下を引き起こしたかが分かっていない場合、受動態を使って文の主語（原因物質）を述べるのを避けることができます。

「LDL cholesterol **was decreased** among participants who consumed a Mediterranean diet. (地中海料理を食べている被験者の間ではLDLコレステロール値の低下が見られた)」。

3. 論文の「methods (方法)」のセクション
 ここでは、テクニックを実施した研究者よりも、実施されたテクニックを強調したいので、受動態を使った方がより適切かもしれません。例えば、「Atomic force microscopy **was performed** using…… (……を用いて、原子間力顕微鏡法が実行された)」のように書きます。

4. 文章の論理的な流れを維持するため
 論理的な流れの重要性については前回説明しました。1つの文章のストレスポジションを次の文章のトピックポジションにリンクさせるのです。いくつかのケースでは、これを行うのに受動態が役に立つかもしれません。例えば、

The reduced catalytic activity was likely due to the reaction being conducted in an aqueous environment. Evaluating additional solvents to improve this activity is currently being investigated.

触媒活性の低下は、反応が水性環境で引き起こされるためである可能性が高い。この活性を改善するための追加溶剤の評価は、現在研究中である。

後ろの文で受動態を使用することによって、前の文のストレスポジション(水性環境)と後ろの文のトピックポジション(追加溶剤)との強いリンクを維持できます。

全般に、読みやすさを改善するためには能動態と受動態を3:1のバランスにして論文を書くことをお勧めします。

② 強い動詞

あなたの論文で読みやすさを改善するもう1つ別の方法は、より強い動詞を使用することです。強い動詞とは何でしょうか？ 慎重で動作に方向性のある動詞です。しかし、よく見かける問題は、学者たちが時折、これらの動詞の代わりに、名詞化された単語を使いたがることです。

著者が学術論文でよく使用する名詞化には以下のようなものがあります。

避けたい名詞化	推奨される動詞
Assessment (評価)	Assess (評価する)
Estimation (推定)	Estimate (推定する)
Correlation (相関)	Correlate (相関する)
Confirmation (確認)	Confirm (確認する)

名詞化された単語を使うことは何がいけないのでしょうか？ 3つの問題点が挙げられます。直接性が薄くなること、文章が長くなること、そして、退屈な文章になってしまうことです。実際、名詞化された単語はしばしばゾンビ名詞と呼ばれます。あなたの文章から全ての精気を奪い取り、読者の興味をそいでしまうからです^{8,9}。

以下の例を見てみましょう。

We **performed an investigation to determine** if TiO₂ surface modification **led to an improvement** in catalytic efficiency and **resulted in a reduction** in cost.

TiO₂表面修飾が触媒効率の改善につながり、コストの低減をもたらすかどうかについて、私たちは調査を実行した。

この文章の英語に悪いところは全くありませんが、名詞化された単語(赤で示す)とそれを補助する動詞(青で示す)のせいで、明快でも、直接的で

ありません。代わりに強い動詞を使えば、もっとシンプルに伝えられます。

We **investigated** if TiO₂ surface modification **improved** catalytic activity and **reduced** cost.

TiO₂表面修飾が触媒作用を改善し、コストを低減するかどうかについて、私たちは調査した。

こうすれば、同じ考えをより直接的に、より簡潔に(単語数が24から12へ)に伝えられます。動詞を名詞化した単語を使っていたら、それを強い動詞に置き換えて、あなたの考えの影響力を最大にすることをお勧めします。

(翻訳：古川奈々子)

NEXT TRAINING: 「学術英語 ③」は1月号掲載予定です。

1. Robens J. *Nature* ダイジェスト <https://doi.org/10.1038/ndigest.2018.180917> (2018).
2. www.nature.com/authors/author_resources/how_write.html
3. www.amamanualofstyle.com/view/10.1093/jama/9780195176339.001.0001/med-9780195176339-div2-263
4. blog.apastyle.org/apastyle/2016/05/passive-and-active-voice.html
5. pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/bk-2006-STYG.ch004
6. Ferreira F. *Cogn Psychol.* **47**, 164–203 (2003).
7. Mack J. E. et al. *Brain Sci.* **3**, 1198–1214 (2013).
8. Sword H. *Stylish Academic Writing* (Harvard University Press, 2012).
9. Pinker S. *The Sense of Style: The Thinking Person's Guide to Writing in the 21st Century* (Penguin Books, 2014).



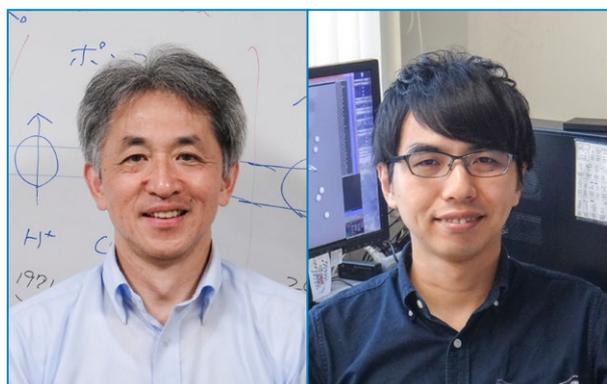
natureresearch
ACADEMIES

ジェフリー・ローベンス (Jeffrey Robens)

ネイチャー・リサーチにて編集開発マネージャーを務める。ペンシルベニア大学でPhD取得後、シンガポールおよび日本の研究所や大学に勤務。自然科学分野で多数の論文発表と受賞の経験を持つ研究者でもある。学術界での20年にわたる経験を生かし、研究者を対象に論文の質の向上や、研究のインパクトを最大にするノウハウを提供することを目的とした「Nature Research Academies」ワークショップを世界各国で開催している。

光で活性化されるタンパク質の新型を発見

ロドプシンは、光を受容して反応するタンパク質である。ヒトの眼の網膜で働いたり、オプトジェネティクス（光遺伝学）技術に利用されたりすることで知られている。ロドプシンには、タイプ1（微生物型）とタイプ2（動物型）の2種類が存在するというのがこれまでの通説だったが、今回、それを覆す発見があった。第3のタイプのロドプシン、「ヘリオロドプシン」が、神取秀樹・名古屋工業大学大学院教授と井上圭一・東京大学准教授らにより報告されたのである。



かんどり ひでき
神取 秀樹 (左)

名古屋工業大学大学院 工学研究科 教授

1989年 京都大学大学院理学研究科生物物理学専攻 博士課程修了（理学博士）。分子科学研究所博士研究員、理化学研究所博士研究員、京都大学大学院理学研究科助手、講師を経て2001年名古屋工業大学 助教授、2003年より現職。「解析は地味な仕事ですが、徹底的にやり切るのが私のラボのやり方」とのこと。

いのうえ けいいち
井上 圭一 (右)

東京大学物性研究所機能物性研究グループ 准教授

2007年 京都大学大学院理学研究科化学専攻 博士後期課程修了（理学博士）。東京工業大学資源化学研究所ポスドクシリコン事業教員、名古屋工業大学大学院工学研究科助教、准教授を経て、2018年より現職。「ゲノム配列を眺め、未知のロドプシン機能を持つ微生物発見のヒントを探るのが趣味」と語る。

AUTHOR PROFILE

ロドプシンとは、どのようなタンパク質なのでしょうか？

神取：ヒトなどの動物の眼に存在し、光を捉えるタンパク質として働くことで知られています。それにより、視覚が生じるのです。

また、ロドプシンは細菌などの微生物にも含まれており、光を捉えて、さまざまな反応を引き起こします。例えば、エネルギーを発生させたり、光の方向を感知して走光性をもたらしたり。

光を捉えると、どういうことが起こるのですか？

井上：ロドプシンは、細胞膜に存在するタンパク質で、7回膜貫通ヘリックス構造をとっています。2つの部分から構成されていて、1つは、多数のアミノ酸でできた大きなタンパク質部分、もう1つは、その大きな構造体の中央部に結合している、レチナールと呼ばれる小さな補因子色素です（図1）。

このレチナールが、光を吸収するのです。レチナールは折れ曲がり形をしているのですが、光を吸収すると、その折れ曲がり方が変化します。すると、それを受けて、今度は周囲のタンパク質部分の構造体に変形し、さまざまな反応を行うようになるのです。

なお、アミノ酸の種類や並び方は生物によって違いがあるので、引き起こされる反応もさまざまです。

ロドプシンは含まれるアミノ酸によって多様なんですね。

井上：はい。ロドプシンには複数種ありますが、それは構成するアミノ酸の配列の違いを反映しているのです。

ただし、さまざまなロドプシンの配列を比較すると、多様ではあっても、全体的には2つのタイプに大別できることが知られています。それが、微生物型と動物型です。タイプ1とタイプ2ともいわれています。

自然界のロドプシンは、この2つのタイプのどちらかに分かれるというのが、これまでの通説でした。しかし私たちは、このどちらとも異なる新型のロドプシンの存在を報告しました¹。

ヘリオロドプシンの発見

どのように発見されたのですか？

井上：新しい分子の研究というものは、発見、機能の解明、構造の解明の3段階からなると思いますが、今回の研究の発見段階は、私たちではなく、テクニオン・イスラエル工科大学のオデド・ベジャ (Oded Béjà) 教授によりなされました。ベジャ教授は、ガリラヤ湖に生息する微生物を探索し、タイプ1ともタイプ2とも全く異なるアミノ酸配列を持つロドプシンを見つけたのです。

ベジャ教授はこれを「ヘリオロドプシン」と名付けました。そして彼は、ヘリオロドプシンに似たアミノ酸配列のタンパク質が他にないかとタンパク質のデータベースを検索しました。すると驚いたことに、何百もの生物種がこのヘリオロドプシン型のロドプシンを持つことが分かりました。それなのに、これまで全く気付かれずにいたのです。ベジャ教授は、ヘリオロドプシンの機能をさらに詳しく解析しようと、神取研究室に協力を依頼してきました。2017年夏頃のことです。当時私は、神取研究室の准教授で、この解析に携わりました。

それで、機能の解析を進められたのですね。

神取：はい。しかし、どんな機能を持つのか、まだ見つけられていないのです。

ベジャ教授からの依頼を受け、素早い解明を目指して研究室の総力を挙げて解析に当たりました。ロドプシンの研究分野は競争が非常に激しいのです。詳細な解析を2017年内に得ることができたので、ここまでの解析結果をまとめ、2018年1月に*Nature*に投稿し、6月20日にオンライン掲載されました。機能解明に至っていないのに受理されたのは、タイプ1にもタイプ2にも属さない新型の発見という点が、大きなインパクトだったのでしょう。

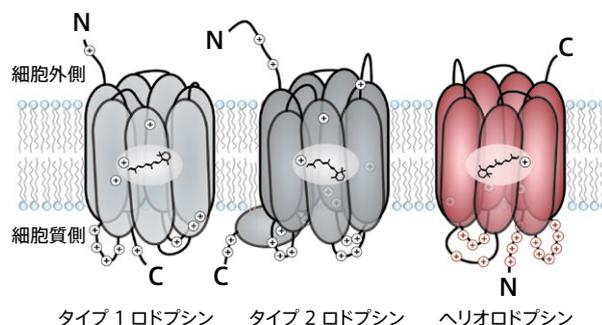


図1 ロドプシンの構造

ヘリオロドプシンは、タイプ1とタイプ2ロドプシンとアミノ酸鎖の方向性も異なる (N末端が細胞内部にある)。

井上：付け加えるならば、ヘリオロドプシンは、細菌やアーキア (古細菌) だけでなく、真核微生物にも含まれており、その広範さから、進化学的観点からも興味深いと考えられます。

分光光学と分子生物学技術を駆使した解析

ヘリオロドプシンの機能に関してデータがある程度得られたとのことですが、詳しく教えてください。

神取：ロドプシンは細胞膜に存在するので、光を受容後、細胞の外にイオンをくみ出す「ポンプ」の働きと、イオンが細胞の内外を自由に通れる「道 (チャネル)」を作る働きが挙げられます。オプトジェネティクスにも利用される代表的な分子機能です。

私たちは、ヘリオロドプシンがどちらの機能を持つかを、さまざまな技術を使って解析しました。そして、ヘリオロドプシンは「ポンプ」でも「チャネル」でもないことを実証し、光による構造変化を利用したセンサー機能を持つと推測するに至りました。

井上：構造の解明についても、今後の課題であると考えています。

分光光学による解析とはどのように行うのですか？

井上：ロドプシンに赤外線やレーザー光をごく短時間当て、そのときの吸収スペクトルを観察することで、ロドプシン分子の変化をリアルタイムで分析できます。レチナルが光を受容し、元に戻るまでの光反応サイクルが

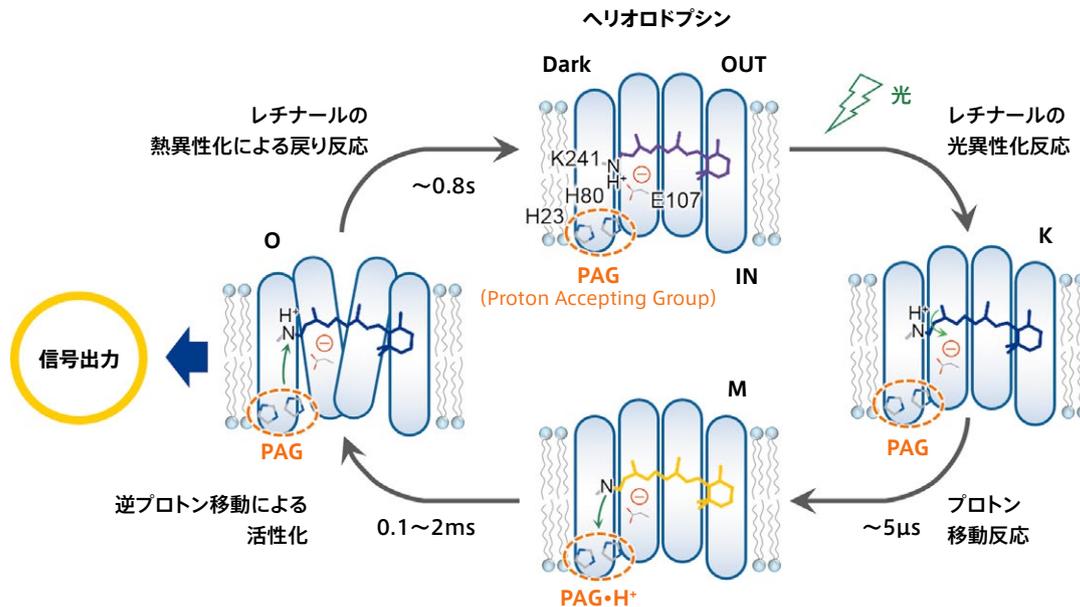


図2 ヘリオロドプシンの光反応サイクル

光を受けると、3つの中間体 (K、M、O) を経て、元に戻る。Oのときに、分子の形が大きく変形しているため、それがチャネルを生じさせ、何らかのシグナル伝達反応が起こるのではないかと推測される。

どのような時間単位で起きているか、分子の形はどう変化するか、水素イオンはいつ動いたか、などが分かります (図2)。

私は、大学院時代から、レーザー光によるロドプシンの分析を専門に行ってきました。神取先生は、赤外線による分析で世界的に有名です。

お二人ともロドプシン一筋に研究されてきたんですね。

神取: ロドプシンは複雑な分子ですから、分子機械として非常に面白い。解析の切り口が1つでは足りません。分光学から始めて、分子生物学、電気生理など、さまざまな技術を利用して解析できるようにしてきました。ロドプシンの機能を総合的に解析できる点では、私のラボは世界一だと自負しています。

偶然にも今日 (9月20日)、オプトジェネティクスの開発者であるカール・ダイセロス (Karl Deisseroth) 博士によるロドプシン分子の構造機能解析の論文が2つ *Nature* に発表されました^{2,3}が、私たちはそれらにも、共同研究者として参加しました。オプトジェネティクスは、ロドプシン分子を道具として使い、それに光を当て、神経細胞などを活性化したり抑制したりする技術です。

今後はどのように研究を進展させていきますか？

神取: ロドプシンの分析技術をさらに高め、今後も、機能を解明し、メカニズムを明らかにする役割を担っていきたくと思っています。

また、オプトジェネティクス技術の開発なども行っています。現在主流なのは、チャネルとして働くロドプシンを使う方法ですが、他の種類のロドプシンを使う方法も開発中です。

井上: 私は、新しい分子の発見にも興味があります。例えば、以前に神取研究室で、ナトリウムイオンをくみ出すロドプシン分子を発見できました⁴。それまでは、くみ出される陽イオンは水素イオンしか知られていませんでした。こうした探索も、続けていきたいです。

神取: ヘリオロドプシンは、第4、第5の新型の発見さえもあるかもしれないと、世界中の研究室を活気づけていますね。

ありがとうございました。

聞き手は藤川良子 (サイエンスライター)

1. Pushkarev, A. et al. *Nature* **558**, 595–599 (2018).
2. Kim, Y. S. et al. *Nature* **561**, 343–348 (2018).
3. Kato, H. E. et al. *Nature* **561**, 349–354 (2018).
4. Inoue, K. et al. *Nat. Commun.* **4**, 1678 (2013).



5000万人近い死者を出した1918年の世界的なインフルエンザ大流行の最中、自らを守るためにマスクをかけた米国ワシントン州シアトルの警察官たち。

感染したインフルエンザの亡霊

生まれて初めてのインフルエンザ感染が、以後のその人のインフルエンザに対する免疫応答を形作る。こうした免疫の「刷り込み (imprinting)」の重要性が最近、認識されるようになってきた。

ヒトは通常、3歳頃までに最初のインフルエンザ感染を経験する。インフルエンザにかかると高熱が出る他、筋肉の痛みも生じる。恐らく本人は、こんな幼い頃にインフルエンザにかかったことなど覚えていないだろう。ところが、その子の免疫系はちゃんと覚えているのである。

インフルエンザウイルスが乳幼児の体内に入ると、その存在が刺激となって、未成熟でまだ分化先が定まっていない免疫細胞群が、そのウイルスの監視者かつ暗殺者

になるべく競い始める。その中の勝者、つまり侵入したインフルエンザウイルスに最も強く結合する免疫細胞が、この病原体の記憶を蓄え、次に襲来した際にすぐにこれを認識して攻撃できる態勢を整える。

しかし、インフルエンザは常習的に構造を変えるウイルスだ。外殻タンパク質の領域は複製に際して変異することができ、これによって免疫系の防御機構から逃れられる。乳幼児期以降に新しいインフルエンザ株に感染し

た場合、その人の免疫系は、人生で最初に出合った株に基づく応答を開始し、見覚えのあるウイルス領域には強く反応するが、変化したウイルス領域には反応しない。つまり免疫細胞は、新たな株に遭遇した際に役立つような新規の抗体をあつらえることはできないのだ。

免疫系が最初に出合ったインフルエンザ株をどのくらい正確に「刷り込んで」いるかは、インフルエンザ研究者にとって非常に興味深い問題であり、これを解明すれば、インフルエンザウイルスと闘ったりワクチンを改良したりする助けになると思われる。

免疫の刷り込みが働く仕組みを解明すれば、季節性インフルエンザ株や世界的大流行（パンデミック）でどのような人々が罹^り患するかを予測するのに役立つのではないかと、研究者らは考えている。次々とする証拠から、一部の人が重篤な状態になった致死的なインフルエンザの大流行では、乳幼児期に最初遭遇したのが別の型のウイルスであったためであることが示唆されている。全世界の死者数が推定5000万人に上る1918年の世界的大流行では、若年成人の死亡率が他の年齢層よりも高かったが、その理由はこうした事情からではないかと考えられている¹。

免疫の刷り込みに関する知識は、世界で数年にわたって流行するウイルス株に対抗できる、より有効な季節性インフルエンザワクチンを開発するのに役立つだろう。さらに、インフルエンザの全く新しい亜型（恐らく世界的

大流行を引き起こす）の感染を生涯にわたって予防できる念願の万能インフルエンザワクチンを開発するためにも、そうした知識が役立つと考えられる。刷り込みは、最初に感染した株に加えて近縁なインフルエンザ株に対しても、ある程度の免疫をもたらすようだ。この幅広い免疫は、広範な株に対する防御を持つように免疫系を誘導できることの証しだと見る向きも多い。「ここから、幅広い防御能を持つ免疫応答を引き起こせるかもしれないという期待が生まれます」と、ミシガン大学（米国アナーバー）の疫学者Aubree Gordonは話す。

既存のインフルエンザワクチンがある程度役立っていることは確かだろう。しかし、これらのワクチンの効果は数カ月で消えてしまい、その短い期間中であってもさほど有効ではない。米国では、2017～18年のインフルエンザ流行期におけるワクチン接種群の発症率は、非接種群の発症率より36%低いだけだった。ただしワクチンを接種することで、インフルエンザにかかっても症状が重くならず済む場合もある。

免疫の刷り込みは、ワクチンのこうした不十分な予防効果を説明する助けになるかもしれない。しかし今のところ、刷り込みの背後にある仕組みはほとんど分かっていないのだと、ロチェスター大学医療センター（米国ニューヨーク州）の小児免疫学者Jennifer Nayakは話す。インフルエンザ感染履歴が異なる万人に対して効果を発揮する万能ワクチンを作りたいと考えるなら、刷り込みに真正面から取り組むことが重要だと、ペンシルベニア大学（米国フィラデルフィア）のウイルス免疫学者Scott Hensleyは話す。「同じワクチンを接種しても、感染履歴に依存する形で、人によって異なる免疫応答が引き起こされることとなります」と彼は言う。

2018年4月、米国立アレルギー・感染症研究所（NIAID；メリーランド州ベセスダ）は、万能インフルエンザワクチンの研究に資金提供する幅広い取り組みの一環として、免疫に刻み込まれた刷り込みの効果を探るプロジェクトを申し出るよう研究者らに呼び掛けた。NIAIDは現在、赤ちゃんを募集してモニタリングする大規模コホート研究に500万ドル（約5億5000万円）を投じる計画を立てている。この計画は、出生時から少なくとも3回のインフルエンザ流行期にわたって、乳幼児の免疫系が最初のインフルエンザ感染やその後の感染、ワ



米国立衛生研究所に冷凍保存されているインフルエンザウイルス株。

クチン接種にどのように応答するのかを分子レベルで調べるといふものだ。乳幼児で推奨される予防接種の時期は通常、生後6カ月以降である。

インフルエンザウイルス本体の研究だけで得られる情報は限られており、予防策を向上させるにはヒトを対象とした研究も極めて重要になる。研究者らが現在、実感しているのは、人体は意外と幅広い免疫応答が可能であり、インフルエンザのように構造変異するウイルスに対してさえも応答できるということだ。「インフルエンザは地球上で最も研究されているウイルスの1つです。しかし我々は今、すでに地図が仕上がっていると思っていた世界に全く新しい大陸を見いだしているところなのです」と、カリフォルニア大学ロサンゼルス校 (UCLA; 米国) の疫学者 Katelyn Gostic は話す。

インフルエンザの基礎

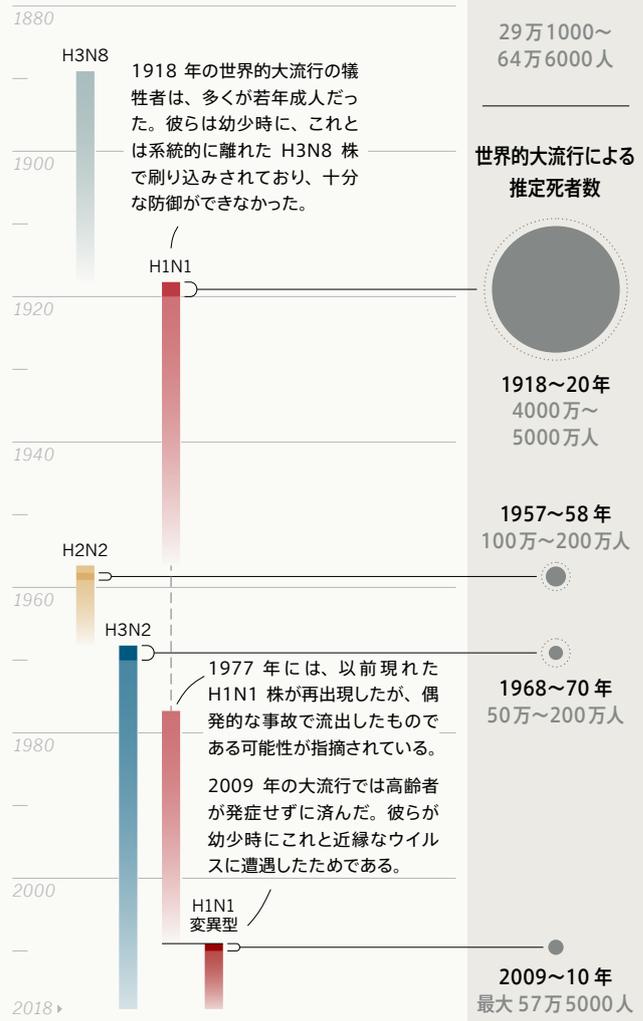
免疫の刷り込みという概念を最初に提唱したのは、ミシガン大学のウイルス学者で疫学者でもあった故トーマス・フランシス (Thomas Francis) である。彼は1940年代から50年代の研究で、ヒトが生まれて初めて遭遇したインフルエンザウイルス株に対して生じる抗体反応は、それ以降に遭遇したウイルス株で生じる抗体反応よりも強いことを初めて示した²。

それ以来、研究者らはこの概念を練り直してきた。中国南部の7~81歳の計150人以上を対象にした研究では、数種類のインフルエンザウイルス株に対する抗体値を測定し、被験者の免疫系が人生のさまざまな時点で出会ってきたウイルス株にどのように応答するかを調べた。その結果、最初のインフルエンザ感染の後、出会った時期が遅いウイルス株ほど免疫応答を引き起こしにくくなっていくことが明らかになった³と、ジョンズホプキンス大学公衆衛生大学院 (米国メリーランド州ボルティモア) の疫学者でこの論文の共著者でもある Justin Lessler は説明する。「免疫の刷り込みは極めて重要な役割を果たしていますが、それだけに注目していると、インフルエンザへの免疫が複数回のウイルス遭遇を通じてどのように推移するのかという重要な側面を見逃してしまう可能性があります」と彼は話す。

2009年にメキシコで新型インフルエンザが出現して世界的に大流行したが、これは研究者にとって、現代の

支配的なインフルエンザ株

インフルエンザでは時間と共にさまざまな亜型が出現し、時には世界的大流行を引き起こすものも現れる。ある人の出生年に流行していた亜型は、その人の世界的流行株に対する免疫応答に影響を及ぼし、類似の亜型に対する防御能は高まるが、異なる亜型には感染しやすくなる。



免疫学の手法を使って刷り込みを研究する、またとない機会になった。一連の研究^{4,5}から、この型のインフルエンザウイルスは、乳幼児期に刷り込みを受けて以来休眠状態だった幅広い免疫を「呼び覚ます」ほど強力な免疫応答を引き起こすことが示唆された。感染した人々の多くは、この新しいインフルエンザ株だけでなく、幅広い近縁株も攻撃できる抗体を作り出していたのだ。

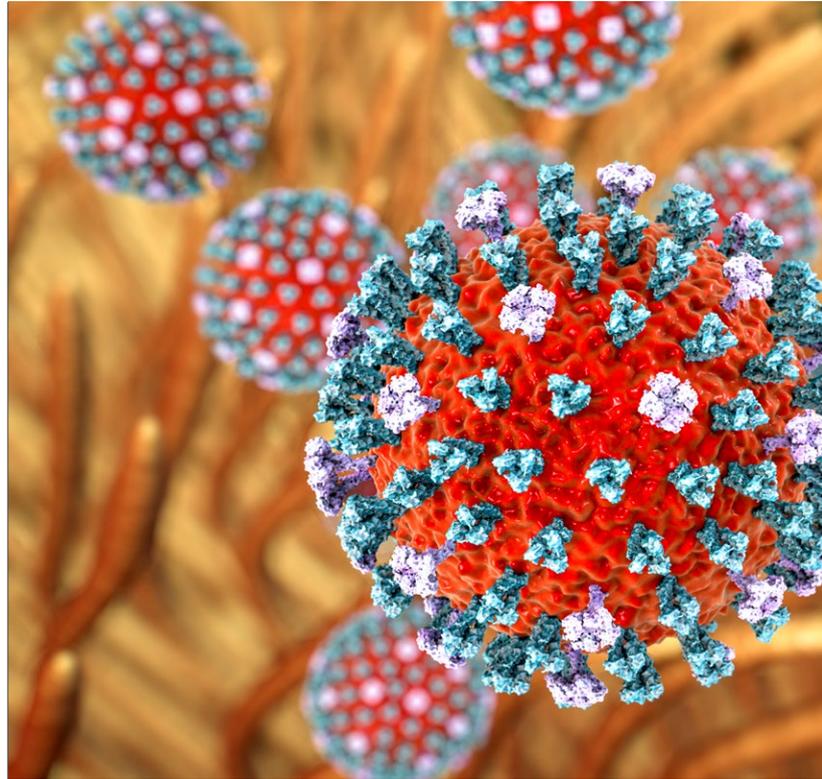
インフルエンザウイルスにはいくつかの型がある。ヒトで発症する主要な型には多くの亜型があり、それらの名称はウイルス表面のタンパク質にちなんで付けられている。表面の赤血球凝集素 (HA) タンパク質は18種類、ノイラミダーゼ (NA) タンパク質は11種類が知られている。ウイルスの各亜型にはHAとNAが各1種類ずつあり、両者を併記して名称としている (例えばH1N1やH3N2など)。中には特定の動物群にしか感染しないものもあるが、ヒトにも感染可能な新しい型に変化できるものもある。

2016年、Gosticは同僚らと、6カ国で流行した2つの鳥インフルエンザ亜型 (H5N1とH7N9) について、既知のヒト発症例全てを解析して*Science*で報告した⁶。この2つのウイルス亜型は異なる年齢層で流行しており、H5N1の症例は主に若年者だったが、H7N9のほぼ全ての症例は高齢者だった。これらのインフルエンザにかかった各個人の出生年を見たところ、感染のしやすさは1968年を境に突然変化していた。この年より前に生まれた人々はH7N9にかかりやすく、それ以降に生まれた人々はH5N1にかかりやすかったのだ。

これらの人々は以前にH5N1とH7N9のどちらにも遭遇していないが、出生年に応じた形で近縁な型のウイルスに出合っていた。インフルエンザの亜型はHAタンパク質の一部の特徴によって2つのグループに分けられる。H5N1は、1968年より前に季節的に流行したH1N1やH2N2と同じ大きな第1グループに属する。

1968年より前に生まれた人は誰もが、この第1グループの株の1つによって免疫の刷り込みを受け、そのためH5N1から守られたのだと考えられる。しかし1968年に全てが変わった。H3N2が世界的に大流行し、唯一の季節性インフルエンザ亜型となったのだ。その結果、この時期以降に生まれた人の大半は第2グループのウイルスであるH3N2株で刷り込まれた。H7N9はH3N2と同じ第2グループに属しているため、1968年以降に生まれた人々の多くはH7N9で発症せずに済んだのである。

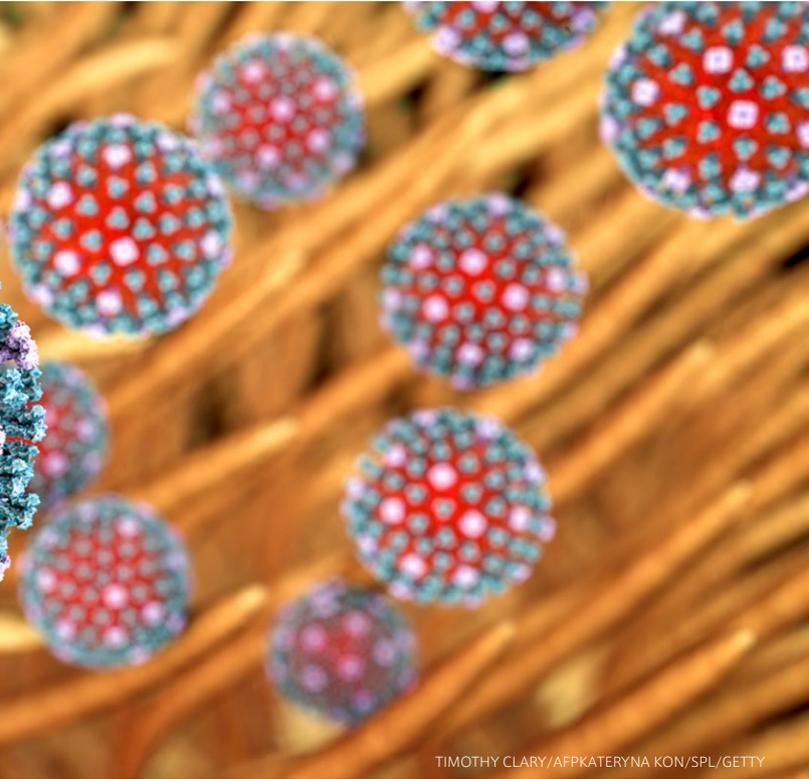
これらの知見は、2つのHAグループの一方に由来するウイルスで刷り込みを受けると、同じグループの新しい亜型に対して幅広い交差防御能が得られる可能性を示唆していた。つまり、新型インフルエンザが出現したときに通常発生する世界的大流行では大半の人々が防御能をほとんど、もしくは全く持たないとする、多くの公衆



衛生専門家の考え方に疑問が投げかけられたのだ。

「重症型のH5N1とH7N9の感染に対する刷り込みの防御効果の高さは衝撃的でした」と、Gosticと同じUCLAの疾病生態学者でこの論文の共著者でもあるJames Lloyd-Smithは話す。GosticとLloyd-Smithらは統計データを用いて構築した一連のモデル間の比較から、この2種類のウイルスによる重症インフルエンザが幼少期の刷り込みによって75%予防され、死亡が80%防がれたことを示した。

年齢層ごとの罹患しやすさの差異は、他の世界的大流行でも見られる。1918年の大流行はH1N1の亜型の1つによるものだったが、最も重症になったのは、H3N8に対して幅広い防御能を持つ若年成人だった。H3N8は、それ以前 (1889～1918年) に世界中で流行していた亜型で、彼らの幼少期に重なる。H3N8はH1N1とは異なるグループに属している (「支配的なインフルエンザ株」を参照)。2009年の世界的大流行もまたH1N1の変異型によるものだが、高齢者の発症例がかなり少なかったのは、彼らが2009年以前の型のH1N1 (1918年に大流行して以来流行していた型) で刷り込みを受けていたから



TIMOTHY CLARY/AFP/KATERYNA KON/SPL/GETTY

だろうと、シカゴ大学（米国イリノイ州）の免疫学者 Patrick Wilson は話す。H1N1 亜型は 1970 年代にも現れた（ソ連風邪と呼ばれた）。この株は過去に流行したウイルス株にあまりにも似ていたため、実験室もしくはワクチンの臨床試験から偶発的に流出してしまったものだと考えられているほどだ⁷。「出生年を見て、その人が最初にどんな免疫の刷り込みを受けたかを推理するのはちょっと楽しいですね」と Hensley は話す。

現時点の優先事項は、最初に出合ったウイルス株についてヒトの体がどのようにして免疫に刷り込みを行うかを解明することだ。「その免疫学的な基盤が何であるかを探り出す必要があります」と Hensley。

この 10 年の間に、刷り込みを分子レベルで調べるための一連の技術が生み出されてきた。インフルエンザの感染に反応して産生された全抗体の値を調べることは簡単だが、例えば、刷り込みの経緯を探るには、幅広い免疫を生み出す抗体サブセット群を詳しく調べられるようになる必要がある。

現在では例えば、数十万個の単一細胞をソートして解析することができ、また、単一細胞塩基配列解読技術を

使って、細胞が最初のインフルエンザ感染に反応する前後で免疫系の主な担い手の特性を解析することもできる（2017 年 10 月号「細胞に魅せられた科学者」参照）。免疫細胞はいったいどうやって、将来のインフルエンザ感染に備えてこれほど長期にわたる応答を保持しているのか。研究者が知りたいのはそこなのだ。

「現在ではツールの性能が向上し、インフルエンザとの最初の遭遇や、その後何度かある遭遇、インフルエンザワクチンの接種といったそれぞれの段階で、何が起きているかをきめ細かく調べることができます」と、バンダービルト大学医療センター（米国テネシー州ナッシュビル）のバンダービルト・ワクチン研究プログラムのディレクターである Buddy Creech は言う。彼は、複数大学連携プロジェクト「万能インフルエンザワクチン・イニシアチブ (UIVI)」の共同責任者でもある。このプロジェクトは、インフルエンザに対する免疫応答や、どの程度幅広い免疫応答が惹起される可能性があるかを調べるために 2017 年 10 月に発足した。インフルエンザウイルスに対する免疫応答の仕組みがさらに解明され、それを再現できるようになれば、対象ウイルスの幅が広いワクチンを作るのを助けられるのではないかと Nayak は話す。

人々の力

免疫の刷り込みを分子レベルで調べるためのツールを利用したいと考える研究者のために、米国立衛生研究所 (NIH; メリーランド州ベセスダ) やビル&メリング・ゲイツ財団などの資金提供組織が手を差し伸べている。

ゲイツ財団は 2018 年 4 月に、資金の一部として 1200 万ドル（約 13 億 2000 万円）を提供することを発表した。同財団はこの資金提供で、万能インフルエンザワクチンの開発を目的とした予備プロジェクトを前進させる予定である。この呼び掛けでは刷り込みの他、宿主免疫応答の他の特性にも言及しており、よりハイリスクな冒険的取り組みを優先させる構えだ。

それと同じ月に NIAID は、多数の乳幼児を対象として、少なくとも 3 回のインフルエンザ流行期とその後数年にわたって追跡するための研究企画への応募を求める呼び掛けを行った。この研究には 500 万ドル（約 5 億 5000 万円）の資金が提供される。研究の最終目標は、NIAID

によると、効果が長続きする万能ワクチンの設計に役立つような情報を得ることだという。

現在までのところ、乳幼児期のインフルエンザ遭遇に関する研究は限られているため、NIAIDのこの呼び掛けは歓迎すべきニュースだとNayakは話す。彼女によれば、乳幼児期のインフルエンザに関するこれまでの研究は大半が小規模なものであり、個人ごとのウイルス遭遇履歴は十分に解析されていなかったという。「そのため、免疫の刷り込みが起こっているかどうかを把握することさえ不可能であり、刷り込みに関わる機構を特定することも十分にできません」。

この問題の一因は、乳幼児の免疫系を追跡する方法にある。これには何度も採血する必要があるからだ。5年前の時点でも、解析には10～20mlの採血が必要だった。そのため、乳幼児の免疫状態のモニタリングは実質的に不可能だった（体重3kgの新生児の血液量はわずか240mlである）。しかし、技術の進歩でこの障害が克服された。「単一細胞アッセイを使えば、わずか1～2mlの血液で高度な免疫学的検査を行うことができます」とHensley。彼はすでに、米国と香港のコホートを使った研究の実施を申請済みだ。

こうした手法によって、1人の乳児のウイルス遭遇やワクチン接種を時系列で一覧化したり、自然感染とワクチン接種で免疫がどう異なってくるのかを細部まで調べたりすることができるだろう。

SEAN GALLUP/GETTY IMAGES



免疫刷り込みを理解するために、乳幼児期の自然感染やインフルエンザワクチン接種の各段階を追跡する研究も始まるという。

NIAIDの呼び掛けは、世界各地の他のインフルエンザ・コホート研究を補完することを目的としている。同研究所はすでに、ニカラグアや香港、ニュージーランドのコホートを利用したインフルエンザ研究を支援しているが、乳幼児期の免疫の刷り込みに重点を置いた研究は皆無である。Gordonが研究しているニカラグアのコホートは、乳幼児のインフルエンザの発生率と重症度を調べている。彼女のコホートは、乳幼児を出生時から登録して追跡するために設定された唯一の大規模コホートであり、刷り込みを調べるのもってこいである。彼女は、この研究に免疫学の専門家を引き入れるためにコンソーシアムを組織し、その一員としてNIAIDの助成金に応募していた。

Nayakは現在すでに、免疫の刷り込みを調べるための小規模な予備研究を進めている。この研究では、2016年後期の開始から現在までに129人の乳幼児が登録されている。彼女もNIAIDに研究支援を申請済みであり、ロチェスター大学やミネソタ大学（米国ミネアポリス）の研究者たちと共に、米国とオーストラリアにある別々のコホートで研究を進めている。複数の場所にコホートがあることで、動きがなく平穏なインフルエンザ流行期であった場合や、1つのウイルス型だけに支配される流行期が続くといったリスクに対して備えることができる。

捉えどころのない「万能インフルエンザワクチン」を実体化したい研究者にとって、これらのコホート研究は多面的な戦略の一端となる。それに加えて、ウイルスの基礎生物学も研究して、ワクチンのための新鮮な素材を見つけ出す必要があるだろうとCreechは話す。「実際のところ、この問題には基礎研究とコホート研究の両面から取り組む必要があります」。

（翻訳：船田晶子）

The ghost of influenza past

Vol. 560 (158–160) | 2018.8.9

Declan Butler

(Natureのシニアレポーター)

1. Gagnon, A., Acosta, J. E., Madrenas, J. & Miller, M. S. *PLoS Pathog.* **11**, e1004615 (2015).
2. Francis, T. Jr. *Proc. Am. Philos. Soc.* **104**, 572–578 (1960).
3. Lessler, J. et al. *PLoS Pathog.* **8**, e1002802 (2012).
4. Wrammert, J. et al. *J. Exp. Med.* **208**, 181–193 (2011).
5. Guthmiller, J. J. & Wilson, P. C. *Curr. Opin. Immunol.* **53**, 187–195 (2018).
6. Gostic, K. M., Ambrose, M., Worobey, M. & Lloyd-Smith, J. O. *Science* **354**, 722–726 (2016).
7. Rozo, M. & Gronvall, G. K. *mBio* **6**, e01013-15 (2015).

石油流出事故の大半に人的ミス

タンカーの運行や事故に関する記録は、本質的な理解を妨げる内容であることが多く、これが研究や法律にゆがみを生じさせている。今後優先的に進めるべき研究を3つ提案する。



2018年1月、東シナ海で貨物船と衝突し、炎上したタンカー「サンチ号」。

2018年1月6日、中国・上海沖300kmの東シナ海で、タンカー「サンチ (Sanchi) 号」が貨物船と衝突した。タンカーは炎上し、爆発を繰り返しながら漂流を続け、同14日に奄美大島の西約300kmの日本の排他的経済水域内で沈没した。この事故でタンカーの乗組員32人全員が犠牲となり、10万t以上の石油が流出または焼失した。同年5月、中国海事局は最終的な調査結果を発表し、両船共に「海上における衝突の予防のための国際規則に関する条約 (COLREG条約)」の航行および見張りに関する規則に違反していたとした¹。

今回の事故は、1989年にエクソン・バルディーズ号がアラスカのプリンス・ウイリアム湾で座礁して3万7000tの原油を流出させて以来、この約30年間に発生した流出事故としては最大規模だった可能性がある。海上輸送される石油やガスの量は1970年代から倍増しているが、7t以上の流出事故の件数は、年間約80件から約7件へと減少した（「タンカー事故の傾向」参照）。これには、ダブルハル（二重船殻）構造の採用と、不活性ガスを使用する消火設備が役に立っている。

しかし、過去10年間の2つの傾向が、こうした改善努力を脅かしている。1つは、載貨重量トン数1万5000t以上の大型タンカーの事故率（石油流出の有無は問わない）が、2008～2017年の間にタンカー40隻当たり1回から15隻当たり1回へと、ほぼ3倍に増加していることである²。もう1つは、保守記録が不十分で、資格を持つ乗組員が少なく、国際基準に適合していない船が、コスト削減のために規制の緩やかな国に船籍を置くことが増えているという事情である。各国が手を出せない海域で大規模な流出事故が発生した場合、沿岸域の繊細な生態系は危険にさらされる。

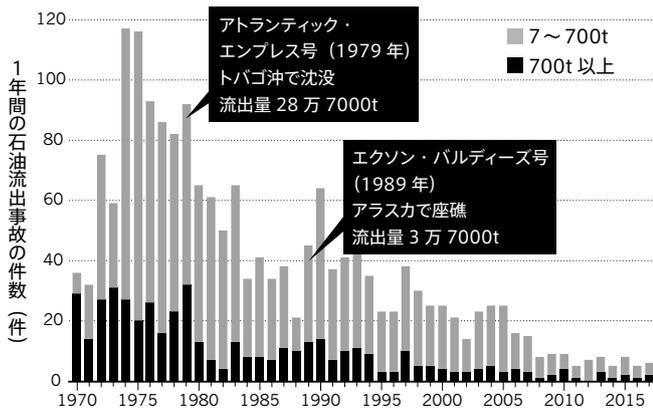
流出事故はどんなものでも、生態学的、経済的、社会

タンカー事故の傾向

タンカーからの大規模な石油流出事故の件数は1970年から減少している。しかし、世界の石油の取引量と事故の発生率は増加していることから、将来は流出事故がより頻発すると予想される。

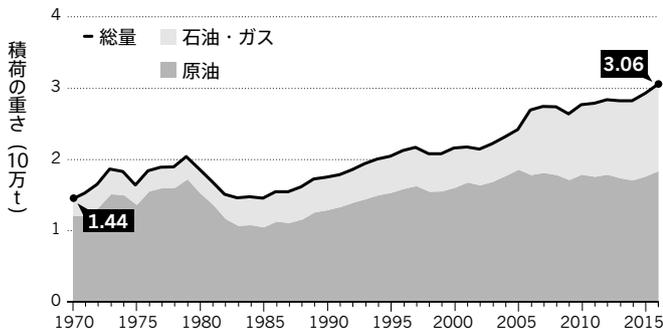
流出事故の減少

ダブルハル構造と新しい消火設備の導入により、タンクの破損は減少している。



積荷の増加

エネルギー使用の増加により、輸送される石油の量も増加した。



タンカーの増加

載貨重量トン数1万5000t以上のタンカーの登録数は増加している。



ミスの増加

石油の取引量が増加し、輸送航路が混雑するにつれ、事故の件数は増加している。



的に大きな悪影響を及ぼす。エクソン・バルディーズ号の原油流出事故では、推定25万羽の海鳥、数千頭のラッコとアザラシ、数百羽のワシ、20頭以上のシャチが犠牲となった。気化した油には毒性があり、海産物を汚染し、公衆衛生や地域経済に悪影響を及ぼした。残留物は、そこから何十年も消えない³。2002年にスペインのガリシヤ沖で沈没したプレスティージ号や2003年にパキスタンのカラチ沖で座礁したタスマン・スピリット号からの大規模な油の流出は、数十億ドル規模の被害をもたらした⁴。流出した油の除去には1tにつき2万ドル(約220万円)以上の費用がかかることもある⁵。

サンチ号の流出事故が生態系に及ぼす影響や法的意味、流出した油の除去戦略は、いまだに明確になっていない。この船は13万6000tのコンデンセート(超軽質原油;天然ガスの処理中に発生する、揮発性が高く、毒性のある炭化水素)を輸送していた。燃えなかった積荷の大半は、船の燃料である2000tの重油と共に流出した。生態系への影響は避けられない。この海域は、ウマヅラハギ属の魚やタチウオなどの魚類、ケンサキイカなどの無脊椎動物の産卵場所であり、少なくとも3種のクジラの回遊ルート上にある(go.nature.com/2msmwn9参照)。しかし、どの国にも管轄権のない公海で発生した事故であるため、生態系調査を行う義務を負う国はない。日本や韓国などの近隣諸国は、状況を注視している。サンチ号はイランの国営タンカー会社の所有で、船籍はパナマにあった。衝突した貨物船の船籍は香港だった。

生態系に被害を与える油流出を減らすためには、タンカー事故を減らせばよいのは明らかだ。しかし、事故の原因は広く誤解されている。航海記録には、事故の原因となった操船ミス、管理不良、伝達ミスなどの人的ミスの代わりに、衝突、座礁、爆発などの結果が記載されていることが多い。そのため、これらのデータベースを調べる研究者たちは間違った結論を導き出し、的外れな政策を提案する。船の建造法に関する規制が厳格化されても、施行されなければ何の役にも立たない。

流出した油による被害を最小限に抑えるためには、油を除去する技術も改良する必要がある。石油産業界や海運業界はいまだに、油で汚染された海水に化学的分散剤を混ぜるといって何十年も前に開発された技術を用いている。分散剤は海面の油膜を小さな油滴に分割するもので、理

論的には、微生物が油を分解しやすくする効果があるはずだ。しかし、油と分散剤の間で起こる反応はワムシ（海洋食物網の最下層にいる動物プランクトン）などに毒性を及ぼす可能性がある⁶。分散剤が生態系に及ぼす影響については、長期的な環境研究はほとんど行われていない。

研究者がタンカーの安全性について議論する際には、事故を引き起こす人間の行動や、安全航行のための手順の改善に焦点を合わせる必要がある。また、船舶の検査頻度の判断に用いるリスク予測モデルも再評価が不可欠だ。油の除去技術も改良し、商品化する必要がある。

複数の要因

世界には7000隻の石油タンカーがあり、全輸送船の14%を占めている。1974～2010年に発生した200t以上の石油流出事故の4分の3はタンカーが起こしたものであり、同期間に事故により流出した石油980万tのうち60%以上が、タンカーからのものだった⁷。残りは、パイプライン、探査・生産施設、精油所からの流出である。

流出事故の責めを負うべきは、直接操船に従事していた人々だけではない。タンカーの半数は、船舶の安全や乗組員の訓練についてほとんど監督を行わない国々に船籍を置いている（訳註：税金や船員の賃金を安く抑えられる、安全規制が緩いなどの理由で船主の所在国とは異なる国に船籍を置く船を便宜置籍船という）。パナマ、リベリア、マーシャル諸島、バハマ、マルタをはじめ10以上の国々は、基本的にどんな船にも船籍登録を認めている。世界で最も多くの船舶が船籍を置く国はパナマ（8000隻）とリベリア（3000隻）で、世界の船舶の積載トン数の18%と12%を占めている。1967～2017年に発生した事故で石油流出量が多かった上位20隻のタンカーのうち12隻が便宜置籍船で、うち9隻がリベリア籍であった。

1986年に作成された「船舶登録要件に関する国際連合条約」は、より厳しい規制を定めているが、業界のロビー活動のため、未発効の状態だ。発効には全世界の船積トン数の25%以上を持つ40カ国以上の調印が必要だが、今のところ調印しているのは14カ国だけである。

一方、沿岸国は、自国の港に入ってくる外国船籍の船舶が国際海事協定に従っていることを確認するために検査を行う。港湾当局はリスク予測モデルを使い、どの船

舶をどのくらいの頻度で検査するかを決定する。例えば、危険な積荷を運ぶある船が、建造から20年が経過していて安全記録が不良な場合は、6カ月ごとに点検を行い、安全記録が良好な新造船なら36カ月ごとに点検を行う、といった具合である。しかし、船舶の建造年数や過去の安全記録などのパラメーターは、リスクの指標としては信頼性が低い。実際には、古い船の方が安全であることが多い。そうした船は、品質の高さや設備の管理の良さによって長持ちしているからである⁸。また、昔の安全記録は主観的で誤解を招く恐れがある。その結果は、誰がどのように検査を行ったかによって変わってくるからだ。

点検は抑止力にはならない⁹。規制の厳しい国々が厳格な点検を行い、厳しい罰則を科すようにしても、基準に適合しない船の船籍は規制の緩い外国へと移転される。違反があっても、民事上や刑事上の罰則はほとんどない。次の点検を受けるまで、船は何千kmも航行できる。

人員に限りのある当局にとっても、厳しいスケジュールで船舶を運用する船会社にとっても、港湾での検査は高くつく。目の届く範囲は限られている。情報の完全性よりも、乗組員の休憩時間の記録といった文書の完全性をチェックの方が簡単だ。非の打ちどころのない記録は、乗組員が安全基準をしっかりと認識しているか、システムを欺く方法を知っているかのどちらかを意味する。

人的ミスに目を向ける

タンカー事故の少なくとも80%には、その背景に、過重労働による疲労、特定の操作に関する専門技術の不足、伝達不足、古い海図の使用などの人的ミスがある（go.nature.com/2nwgubp参照）。しかし、船舶事故のデータベースにこれらが原因として記載されることはほとんどない¹⁰。こうした混乱は、研究やリスク管理の妨げになる。

例えば1994年には、ナツシア号というタンカーが、トルコのボスポラス海峡で約1万3500tの原油を流出させる事故を起こした。記録では、このタンカーが別の船に衝突し、座礁し、爆発したと報告されているが、他の要因についての指摘はない。例えば、相手方の船は動力を失い、ナツシア号を避けることができなかった。その理由はこの事故の調査では確定されていないものの、不十分なメンテナンスや修理はエンジンの不調の原因となる

ことがある (go.nature.com/2nymjsv 参照)。

研究者はしばしば、過度に単純化され、不適切に分類されたデータから得られた統計の結果を誤って解釈している。例えば、衝突、座礁、爆発は、タンカー事故の結果であるのに、主要な原因として説明されている (go.nature.com/2jaekte 参照)。乗組員とその雇用主に関する情報はほとんどない。実際にタンカーの運用に関わった人々を理解することなく、物理的要因をなくすことばかり呼びかけていると、海運業界に、技術の進歩が全ての問題を解決するという夢のような希望を作り出してしまい、船舶を座礁に強くすることを義務化するなど、実効性の薄い政策が打ち出されることになる。

人的ミスに関与を認めれば、政策はより効果的なものになるだろう。例えば、長時間労働と孤立による乗組員の疲労は、流出事故に重大な寄与をしている。資格のある乗組員の最低人数を引き上げるとは、平均的な作業量を減らし、ミスを防ぐのに役立つはずだ。以下に、事故リスクと損害を減らすために優先すべき研究を3つ挙げる。

3つの優先事項

港湾検査の改善。研究者は、どの船をいつ検査するべきかの判断に利用されているアルゴリズムの再評価を行うべきである。地方の海事当局は、検査戦略を最適化するために、無作為化比較対象試験を実施するとよい。これには、一部の都市が犯罪と戦うために利用している機械学習による予測型警察活動の経験を借用することができる¹¹。また、統一された基準を採用できるように、先進国は発展途上国に援助を行う必要がある。

検査官は記録を見るだけでなく、例えば、乗組員を無作為に選んで面談を行い、安全手順を理解しているかどうかを判断するなどすべきだ。面談では意表を突く質問も行い、タンカーが危機的状況に陥ったときに乗組員がどのように反応するか試すとよい。

人的ミスの研究。国際海事機関 (IMO) は、人的ミスが海運事故にどう関与しているかをよりよく理解するために、研究コミュニティと協力しなければならない。カギとなるのは、事故の客観的な原因を詳細に記録する正確なデータだ。研究者は、過去の石油流出事故について再検討し、

原因を再分類する必要がある。人的ミスの種類は、IMO のウェブサイト上の調査報告書を通じて確認できる。

タンカー業界は、これらのデータを利用して、人的ミスを減らすための戦略を設計する必要がある。例えば、訓練を通じ、多国籍化が進んでいる船員間の言語の障壁を低くすることができる。

持続可能な油除去技術の開発。油を物理的・機械的に除去する新しい方法を開発する必要がある。油吸収スポンジ、バイオレメディエーション (生物学的環境修復)、石油と水を分離する装置など、有望と思われる技術がすでに登場している。ただし、商品化はこれからだ。化学者と毒物学者は、化学的分散剤の有効性と毒性の評価を行わなければならない。政府機関と石油業界は、こうした学際的研究に優先的に資金を提供すべきである。

私たちの理解の向上を図るとともに、規制手段も進化させる必要がある。各国は自国の船舶につき責任を負うべきだ。例えば、特定の国に船籍を置けるのは、その国が投資した資本が所有する船や、かなりの時間その国の海域を航行している船舶だけにする。各国は船舶への管轄権と監督権の行使に対してより大きなインセンティブを持つことになり、実際に行使するようになるだろう。登録制度をこのように改革した後、IMO はタンカー業界に対し、新しい制度に最初に登録するように要請しなければならない。世界のエネルギー需要がどんなに高まって、最優先すべきはタンカーの安全性なのだから。 ■

(翻訳：三枝小夜子)

Human errors are behind most oil-tanker spills

Vol. 560 (161–163) | 2018.8.9

Zheng Wan & Jihong Chen

(上海海事大学運輸通信学部 (中国) 准教授、教授)

1. China Maritime Safety Administration. *Report on the Investigation of the Collision between M.T. Sanchi and M.V. CF Crystal in East China Sea on 6 January 2018* (China MSA, 2018).
2. Vidmar, P. & Perković, M. *Safety Sci.* **105**, 178–191 (2018).
3. Peterson, C. H. et al. *Science* **302**, 2082–2086 (2003).
4. Alló, M. & Loureiro, M. L. *Ecol. Econ.* **86**, 167–175 (2013).
5. Kontovas, C. A., Psaraftis, H. N. & Ventikos, N. P. *Mar. Pollut. Bull.* **60**, 1455–1466 (2010).
6. Rico-Martínez, R., Snell, T. W. & Shearer, T. L. *Environ. Pollut.* **173**, 5–10 (2013).
7. Eckle, P., Burgherr, P. & Michaux, E. *Environ. Sci. Technol.* **46**, 13002–13008 (2012).
8. Li, K. X., Yin, J. & Fan, L. *Transp. Res. A: Policy Pract.* **66**, 75–87 (2014).
9. Knudsen, O. F. & Hassler, B. *Mar. Policy* **35**, 201–207 (2011).
10. Chen, J. et al. *J. Clean. Prod.* **180**, 1–10 (2018).
11. Shapiro, A. *Nature* **541**, 458–460 (2017).

リンパ管による 脳内の老廃物除去

アルツハイマー病

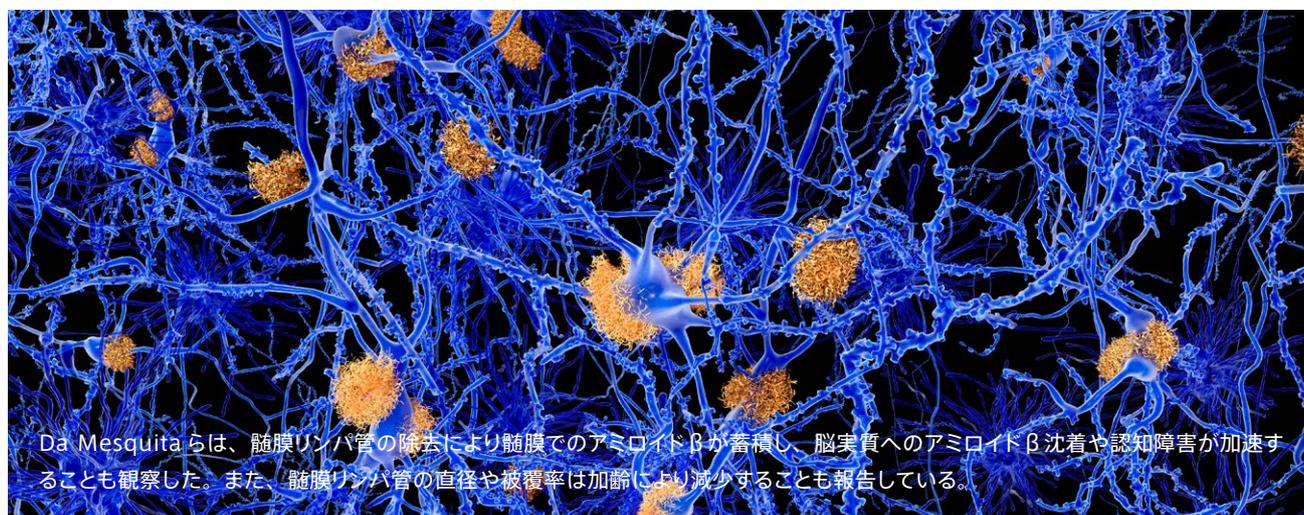
髄膜にあるリンパ管は、血管と相互作用して脳から有害な老廃物を除去していることが明らかになった。この知見は、認知や加齢、アルツハイマー病などの疾患と関係がありそうだ。

リンパ管ネットワークは、血管系と協力して機能し、体液のバランスを調節している¹。脳自体にはリンパ管ネットワークは存在しないが、髄膜（脳を包む結合組織性の膜の総称）にはリンパ管ネットワークが存在する。髄膜リンパ管系は、1787年に初めて発見された²が、この10年の間に「再発見」されている³⁻⁵。全身のリンパ管ががんなどの全身性疾患に関与している¹ように、髄膜リンパ

管は、脳疾患に関与しているのだろうか？ バージニア大学（米国シャーロットビル）のSandro Da Mesquitaらはこのほど、髄膜のリンパ管が、認知機能の維持にも、脳を流れる体液中（脳間質液や脳脊髄液）のタンパク質恒常性（タンパク質を適正レベルで維持すること）にも役立つことを明らかにし、*Nature* 2018年8月9日号185ページで報告した⁶。この知見は、正常な加齢やアルツハイマー病などの疾患に関係があると思われる。

リンパ管は、組織を満たしている間質液（interstitial fluid；ISF）を排出する。ISFには、細胞残屑や毒性分子などの老廃物が含まれている他、タンパク質も豊富に含まれている。ISFは、リンパ管に入るとリンパ液と呼ばれるようになり、リンパ系を循環した後、鎖骨下付近の静脈に合流して循環血液へ戻る¹。その途中で、リンパ液はリンパ節で濾過されるが、その際に外来分子が検出されると、免疫応答が開始する。

脳にはリンパ管が存在しない。そのため、脳の本体（脳実質）のタンパク質や老廃物は、血管壁に沿ったISF内に輸送され、髄膜中を循環する脳脊髄液（cerebrospinal fluid；CSF）⁷に到達する。CSF中に到達したタンパク質や代謝老廃物などの分子は、血管壁を通過して血管に輸送されることで、脳から除去される。つまり、こうした分子が血液脳関門^{7,8}を通過できることは既にしっかりと立証されていて、この過程は血管を介した除去（transvascular clearance）と呼ばれている。しかし、髄膜に存在するリンパ管も老廃物の除去に関与しているかどうかは分かっていなかった。



Da Mesquitaらは、髄膜リンパ管の除去により髄膜でのアミロイドβが蓄積し、脳実質へのアミロイドβ沈着や認知障害が加速することも観察した。また、髄膜リンパ管の直径や被覆率は加齢により減少することも報告している。

JUAN GAERTNER/SPL/GETTY

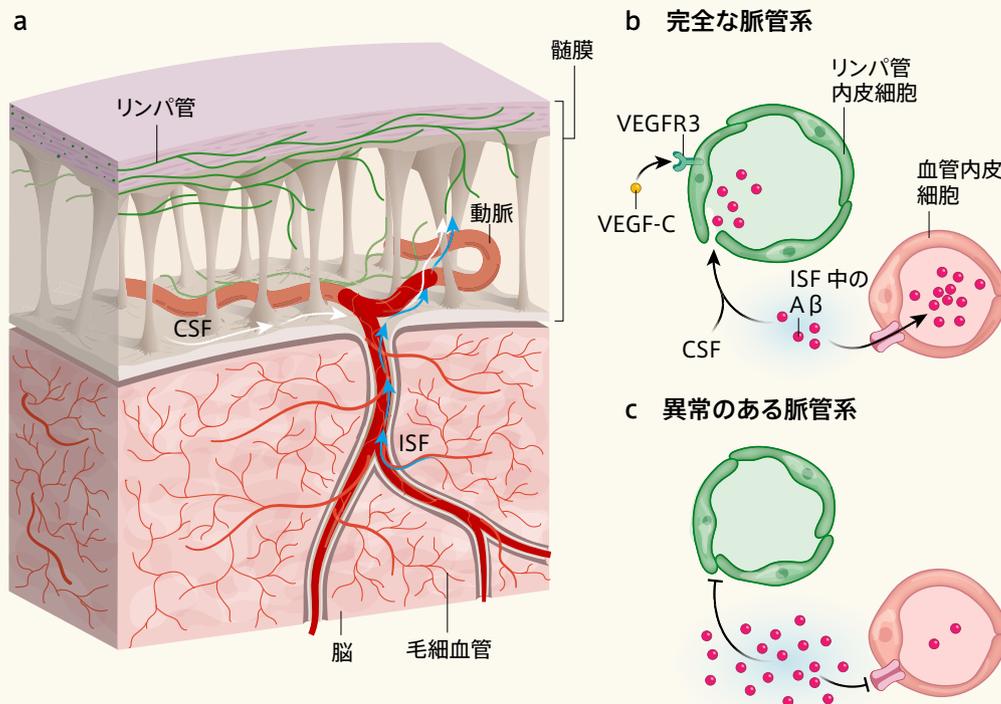


図1 脳での老廃物の調節

- a 脳自体には老廃物の排出を行うリンパ管が存在しない。タンパク質や老廃物は、血管壁に沿った脳の間質液 (ISF) から、髄膜 (脳を包む膜) 内の間隙を満たす脳脊髄液 (CSF) へと輸送される。Da Mesquita らは、髄膜のリンパ管が、老廃物を含む CSF や ISF の排出管であることを報告した⁶。
- b 健康なマウスの脳では、リンパ管を介した CSF や ISF の排出には、血管内皮増殖因子 C (VEGF-C) と、その受容体で髄膜リンパ管壁を裏打ちするリンパ管内皮細胞に存在する VEGFR3 の間のシグナル伝達が必要である。アルツハイマー病に関連するアミロイドβ (Aβ) タンパク質は、主に血管を介して ISF から除去される。
- c 加齢に伴い、血管系およびリンパ系の両方が障害されることがある。髄膜リンパ管の直径の減少は、リンパ管による老廃物排出の減少を引き起こす。リンパ管からの排出が減少すると、血管からの排出も減少し、脳での Aβ 蓄積につながる。

Da Mesquita らは、マウスの大槽 (髄膜中の CSF で満たされた大きな間隙^{かんげき}) に、脈管を傷害する薬剤を注入することで髄膜のリンパ管を破壊した。次に、大槽に蛍光トレーサー分子を投与した。すると、髄膜リンパ管が障害されたマウスでは、トレーサー分子は深頸リンパ節に到達しなかった。通常、髄膜リンパ管は深頸リンパ節に通じている。また、このマウスの脳実質にトレーサー分子を注入すると、深頸リンパ節への ISF 排出が減少していることが分かった。これまでの研究から⁹、高濃度のトレーサー分子を CSF に注入すると、トレーサー分子は血管に沿った脳領域内に拡散されるようになることが分かっているが、この輸送も髄膜リンパ管が障害されたマ

ウスでは減少していた。Da Mesquita らは、これらの結果をいくつかの別の手法を用いて確認した。例えば、異なるトレーサー分子を用いる、深頸リンパ節への排出を外科的に閉鎖する、リンパ管の発達を障害するように遺伝的に改変されたマウスを検討する、などの手法である。

また、髄膜リンパ管の破壊は、空間識や恐怖記憶の異常にもつながった。脳の海馬は、これらの行動に重要な役割を担っていて、髄膜リンパ管を破壊した際の海馬領域の遺伝子発現の変化が、神経変性疾患に見られる遺伝子発現の変化に類似していることが分かった。これらの実験を総合すると、適切な認知機能には、髄膜リンパ管による脳での ISF や CSF の排出が必要であると考えられた。

Da Mesquitaらの研究から、興味深い疑問も浮かび上がった。注入されたトレーサー分子はどこへいったのだろうか？ 1つの研究から¹⁰、大槽に注入されたトレーサー分子は、主に血液に輸送され、リンパ系には補助的にのみ輸送されることが示されている。注入されたトレーサー分子を髄膜リンパ管と他のリンパ管（例えば頸部リンパ管）、および血液内で同時に測定すれば、髄膜リンパ管の障害により、脳のタンパク質恒常性の制御に使われる経路が使われるようになるのか、血液脳関門を通過する血管を介した老廃物除去経路が増強されるのか（図1）、あるいは、髄膜静脈系へ排出される老廃物除去経路が増強される⁷のかどうか明らかになるかもしれない。

次にDa Mesquitaらは、加齢により、髄膜リンパ管の直径や被覆率が減少することや、トレーサー分子のISFおよびCSFから深頸リンパ節への排出が減少することを観察した。マウスのリンパ管の増殖は、血管内皮増殖因子C (VEGF-C) とその受容体VEGFR3が関与するシグナル伝達経路によって促進されるが、この経路の障害が髄膜リンパ管の喪失につながる^{1,3}。その上、VEGF-Cを投与すると、髄膜リンパ管の直径が増加し、リンパ管への排出が改善される⁴。これらの知見と一致して、Da Mesquitaらがウイルスを用いて老齢マウスの大槽へ*Vegf-c* 遺伝子を局所送達すると、CSFトレーサー分子の深頸リンパ節への排出が回復する。この変化は老齢マウスの空間識の回復を伴っていた。

血管を介した老廃物の排出が加齢に伴って低下することから、アルツハイマー病の特徴である、脳でのアミロイドβタンパク質の蓄積^{7,11,12}との関係が示唆された。そこでDa Mesquitaらは、アルツハイマー病の2つのマウスモデル（ニューロンでアミロイドβタンパク質が産生され、ISFに分泌される）において、髄膜リンパ管を除去した影響を調べた。髄膜リンパ管を除去すると、髄膜でのアミロイドβの蓄積が引き起こされ、脳実質へのアミロイドβ沈着や認知障害が加速した。またDa Mesquitaらは、アミロイドβがアルツハイマー病の人の髄膜に蓄積していることも明らかにし、これらの知見がヒトにも関係している可能性を示した。

これらのマウスモデルでは、脳実質にアミロイドβの沈着が初めて出現したときには、髄膜リンパ管の構造変化も機能変化も見られなかった。この時点でウイルスを用

いて*Vegf-c*を送達しても、どちらのモデルにおいても認知障害を防ぐことはできなかったことから、これらのモデルの初期のアミロイドβの沈着や認知障害は、別の排出経路（最も可能性が高いのは血管を介した排出経路）の破壊によって引き起こされていると考えられた。血管を介したルートからの排出は、加齢に伴い徐々に低下するので、恐らくそれに伴って髄膜リンパ系への負担が増していると考えられる。リンパ系の排出能が限界に達すると、アミロイドβや他のタンパク質は、ISFやCSFからリンパ管を介した経路できちんと排出できなくなるのかもしれない（図1）。従って、髄膜リンパ管と血管の間の動的關係は、脳のタンパク質恒常性を調節すると考えられる。

今後の研究では、脳から老廃物を排出する経路についての理解をさらに深める必要がある。例えば、ISFやCSFが髄膜リンパ管に老廃物を排出する仕組みや、これらのリンパ管が血液脳関門で血液と相互作用する仕組みなどを明らかにするのだ。そのような解析が、認知や神経変性、アルツハイマー病を研究するための新しい道を切り開くと考えられる。Da Mesquitaらは、リンパ管の直径を増大させる戦略が、髄膜リンパ管による排出を改善し、脳のタンパク質恒常性を取り戻し、アミロイドβの蓄積を減少させる可能性を示した。次は、髄膜を対象とする治療が加齢に伴う血管の機能不全を改善するかどうか、また、血液脳関門での排出増加がリンパ管による排出機能を改善できるかどうか明らかにする必要がある。■

(翻訳：三谷祐貴子)

Lymphatic waste disposal in the brain

Vol. 560 (172–174) | 2018.8.9

Melanie D. Sweeney & Berislav V. Zlokovic

南カリフォルニア大学ケック医学系大学院

(米国ロサンゼルス) に所属

- Alitalo, K., Tammela, T. & Petrova, T. V. *Nature* **438**, 946–953 (2005).
- Mascagni, P. *Vasorum lymphaticorum corporis humani historia et ichnographia* (Pazzini Carli, 1787).
- Aspelund, A. et al. *J. Exp. Med.* **212**, 991–999 (2015).
- Louveau, A. et al. *Nature* **523**, 337–341 (2015).
- Absinta, M. et al. *eLife* **6**, e29738 (2017).
- Da Mesquita, S. et al. *Nature* **560**, 185–191 (2018).
- Sweeney, M. D., Sagare, A. P. & Zlokovic, B. V. *Nature Rev. Neurol.* **14**, 133–150 (2018).
- Zhao, Z. et al. *Nature Neurosci.* **18**, 978–987 (2015).
- Xie, L. et al. *Science* **342**, 373–377 (2013).
- Courtice, F. C. & Simmonds, W. J. *Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci.* **29**, 255–263 (1951).
- Shibata, M. et al. *J. Clin. Invest.* **106**, 1489–1499 (2000).
- Deane, R. et al. *Neuron* **43**, 333–344 (2004).

反射を伴わない 負の屈折

音響学

トポロジカルな音波の人工結晶「ワイル・フォノニック結晶」の2つのファセットの境界において、反射を伴わない音波の負の屈折が実現された。

波（波動）は、2つの異なる媒質間の境界を通過する際に進行方向を変える。「屈折」と呼ばれるこの現象は、多くの光学レンズや光学機器の基礎をなす他、音波が光波のように振る舞う場合にも広く見られる。波動の屈折は一般に反射を伴うが、今回、武漢大学（中国湖北省）の Hailong He らは、ある特殊な人工物質では音波が反射を伴わずに通常とは逆の方向に屈折するという、これまで観察されたことのない屈折現象を見事に実証し、*Nature* 2018年8月2日号61ページに報告した¹。今回の知見によって、エレクトロニクスやフォトニクスのシステムにおける波動制御の精度を改善できる可能性がある。

ある媒質中を進んでいた音波や光波が別の媒質に当たると、波動のエネルギーの一部は媒質の境界を通過して屈折波となり、残りのエネルギーは境界で反射されて反射波となる（図1a）。このとき、自然界に存在する全ての物質では、屈折波は常に入射波から見て法線（境界に垂直な仮想線）を挟んだ向こう側に現れる。だが、理論上は必ずしもそうである必要はない。

1968年、ロシアの物理学者 Victor Veselago は、負の屈折率を持つ仮想的な物質について考察した²。屈折率

とは、波動が媒質中をどのように伝搬するかを表す物理量で、物質に固有な屈折率（絶対屈折率）は、真空中の光の速度と媒質中の光の速度の比で定義される。屈折率は従来の物質では全て正の値をとる。Veselago は、屈折率が負の値をとる物質であれば、通常の屈折様式とは逆のことが起こる可能性があることを提唱した。つまり、負の屈折率を持つ媒質では、屈折波は入射波から見て法線の手前側に現れると考えたのだ（図1b）。

この考えは、興味深いものではあったがあまり注目されず、30年以上にわたり実現不可能だと見なされてきた。ところが、2000年に英国の物理学者 John Pendry が「負の屈折を用いれば通常よりも強く光を集束するレンズを作製できる」という衝撃的な予測をしたことで、状況は一変する³。Pendry はその後、人工構造体を用いて実験室規模で負屈折率物質を作製する実用的な方法も開発した。こうした自然界の材料には見られない電磁特性を示す人工材料は現在、「メタマテリアル」と総称され、SF世界でしか存在し得なかった「透明マント（クローキング）技術⁴」などの概念を実現できる手段として活発に研究されている。

Pendry の報告以降、こうした負の屈折の探究によって、光学、音響学、プラズモニクス（光と金属中の電子との相互作用を扱う研究分野）はもとより、グラフェンを基盤としたエレクトロニクス⁵にも大いなる発展がもたらされた。負の屈折はこれら全ての分野においてさまざまな形で実現されてきたが、そうした屈折には概して、望ましくない反射を生じるという問題があった。ある種の境界での電子の屈折に関する実験⁵などのように、負の屈折より反射の方が支配的になる場合も少なくない。

光波については、反射を生じない天然の光学材料は存在しないが、量子力学的な電子波については、「トポロジカル量子物質」として知られる物質のエキゾチック相において、反射を生じない波動の挙動が見られる。そのよく研究された例に、「トポロジカル絶縁体」がある。トポロジカル絶縁体とは、内部は絶縁体だが表面は電子波の特殊性により金属状態となっている物質のことで、こうした表面の電子状態は「トポロジカル表面状態」と呼ばれる。この表面状態は一方向に伝搬可能であり、障害や欠陥に遭遇すると反射されることなくそれらを迂回する。

今回の He らの研究は、「ワイル半金属⁶」というまた別の新たなトポロジカル量子物質から直接ヒントを得た

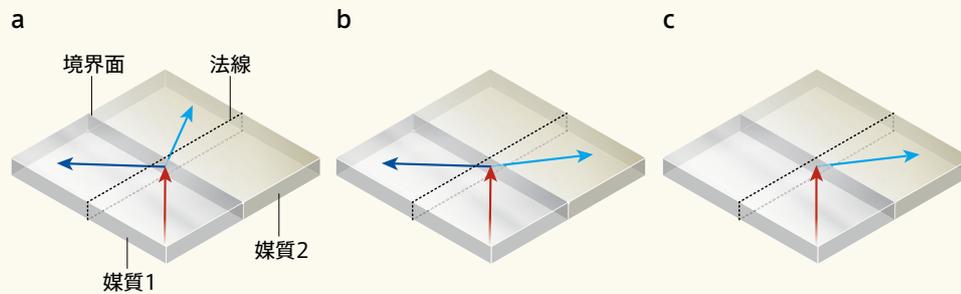


図1 屈折現象の比較

- a 従来の屈折では、ある媒質中を進んでいた音波や光波などの波動（赤色）が別の媒質に当たると、境界面で反射波（濃青色）と屈折波（薄青色）を生じる。このとき、屈折波は入射波から見て法線（境界面に垂直な仮想線）を挟んで向こう側に現れる。
- b 負の屈折では、屈折波は入射波から見て法線の手前側に現れる。
- c Heら¹は今回、屈折波が法線の手前側に現れるだけでなく、反射波が出現しないという、これまで観察されたことのない音波屈折現象を報告した。（図は参考文献1より改変）

ものだ。この物質の表面状態は伝搬が特定範囲の方向のみに制限されており、これがつながって「フェルミアーク」という電子状態を形成する⁶。この伝搬範囲には、通常反射が生じる方向が含まれていないため、この表面状態の伝搬では反射が禁制されることになる。

Heらの実験では、こうしたワイル半金属の音波版である「ワイル・フォノン結晶」という人工結晶が使われた。彼らは、この結晶の隣接した2つのファセットの境界において、表面音波が反射を伴わずに負の屈折を起こすことを見いだしたのである（図1c）。これは、トポロジカル表面状態の負の屈折の初めての実現例である。

一方で、今回の研究にはいくつかの限界がある。例えば、この負の屈折は一般的な印象に反して平面では起こらない。さらに、境界に当たった音波の一部はそこで散乱して結晶内部へと入り、エネルギー損失につながる。とはいえ、今回の成果が今後多くのエキサイティングな研究機会をもたらすことは確かだ。

目下の疑問は、Heらの実証した「反射を伴わない負の屈折現象」が、光波を扱う光学系や電子波を扱う凝縮物質系でも起こり得るかどうかだ。また、どうすれば伝搬方向の範囲、ひいてはフェルミアークを操作して負の屈折の制御を向上できるか、という疑問も両分野にとって非常に興味深いだろう。フェルミアークは現在、凝縮物質系^{7,8}や「フォトン結晶」と呼ばれる光学構造体⁹において特に

熱心に研究されており、この観点からもHeらの研究は、フェルミアークの初めての実用例として大いに評価できる。

今回の屈折現象は、音響学でも広く用いられる可能性がある。例えば、負の屈折とゼロ反射の組み合わせは、超音波による画像化や試験の分解能の向上につながる可能性がある。さらに、音波は生物医学的なマイクロ流体デバイスで細胞や薬剤粒子を捕捉・分類・送達する際にも使われているが、こうしたデバイスではマイクロ流体チャネルの境界部や鋭角部における反射によってデバイス効率が大きく制限されるため、反射を伴わない音波は極めて望ましい。このように、トポロジカル音響学は、他の物理系では実現困難な現象を発現できるばかりでなく、変革技術をもたらし得る有望な研究分野といえる。 ■

（翻訳：藤野正美）

Negative refraction without reflection

Vol. 560 (37–38) | 2018.8.2

Baile Zhang

南洋理工大学（シンガポール）に所属

1. He, H. et al. *Nature* **560**, 61–64 (2018).
2. Veselago, V. G. *Sov. Phys. Usp.* **10**, 509–514 (1968).
3. Pendry, J. B. *Phys. Rev. Lett.* **85**, 3966–3969 (2000).
4. Pendry, J. B., Schurig, D. & Smith, D. R. *Science* **312**, 1780–1782 (2006).
5. Chen, S. et al. *Science* **353**, 1522–1525 (2016).
6. Wan, X., Turner, A. M., Vishwanath, A. & Savrasov, S. Y. *Phys. Rev. B* **83**, 205101 (2011).
7. Xu, S.-Y. et al. *Science* **349**, 613–617 (2015).
8. Lv, B. Q. et al. *Phys. Rev. X* **5**, 031013 (2015).
9. Lu, L. et al. *Science* **349**, 622–624 (2015).

体内のカロリー燃焼を促進する意外な分子

代謝

代謝産物の1つであるコハク酸は、褐色脂肪組織での熱産生過程を活性化し、カロリー燃焼を促進することがマウスで示された。この発見は、ヒトの肥満対策にも有効かもしれない。

体重を減らす方法には2通りある。1つは、カロリー摂取量を、体で代謝に使われるエネルギー量よりも少なくすること、もう1つは、運動などを行って、代謝で燃焼されるカロリーを増やすことだ。ダナ・ファーバーがん研究所およびハーバード大学医学系大学院（いずれも米国マサチューセッツ州ボストン）のEvanna L. Millsらはこのほど、栄養素の代謝の過程で生じる分子がカロリー燃焼を誘導するという驚くべき事実を発見し、*Nature* 8月2日号102ページで発表した¹。この代謝産物はコハク酸と呼ばれ、褐色脂肪組織でのエネルギー消費を活性化。実際に、コハク酸を添加した水をマウスに与えると、体重増加が抑制されることも示された。

褐色脂肪組織は、我々の胴回りにつく白色脂肪とは別物だ。エネルギー貯蔵を担う白色脂肪組織に対し、褐色脂肪組織は熱産生に特化しており、哺乳類が低温下で体温を維持するのに必須の組織である²。褐色脂肪細胞に含まれる脂肪滴は白色脂肪細胞と比べて小さく、また、細胞内にミトコンドリアという細胞小器官が豊富に存在す

るため³、熱を産生できる。

ミトコンドリアでは、クエン酸回路（TCA回路とも呼ばれる）という代謝経路によってグルコースや乳酸、脂質などの栄養素が二酸化炭素に分解され、これらの栄養素に蓄えられたエネルギーを使って高エネルギーの電子が産生される。これらの電子は、ミトコンドリアの内区画（内膜に囲まれた空間でマトリックスと呼ばれる）からプロトン（水素イオン H^+ ）を内膜と外膜の隙間（膜間腔）へとくみ出すのに使われ、それによりエネルギーは、膜を介したプロトンの濃度勾配へと変換される。プロトンは通常、 H^+ 輸送性ATPアーゼと呼ばれる膜貫通型タンパク質複合体を介してマトリックスに再流入する。この複合体は、プロトン勾配に蓄えられたエネルギーを使って、ADPをエネルギー通貨であるATPへと変換し、体が利用可能なエネルギーの大半を生み出す。しかし褐色脂肪組織のミトコンドリアでは、プロトンは、脱共役タンパク質1（UCP1）と呼ばれる別のタンパク質を介してマトリックスから膜間腔へと輸送される。この輸送体の働きにより、プロトンがミトコンドリア内膜から膜間腔へと透過する過程とATP合成との共役が切り離されるため、プロトン勾配のエネルギーは熱として効率的に消費される（参考文献4の総説を参照⁴）。

体内のカロリーを熱に変える褐色脂肪組織の能力は、注目を集めてきた。この過程を活性化することで肥満を解消し得ると期待されるからだ⁵。その実現には、どうしたら褐色脂肪組織によるカロリー燃焼のスイッチが入るかを突き止める必要がある。巨視的な主要因としては、寒さへの曝露^{ぼくろ}が知られている。脳が寒さを感知すると、アドレナリン β 受容体と呼ばれるタンパク質を介して褐色脂肪組織に信号を送り、褐色脂肪組織でのカロリー燃焼を促すという仕組みだ²。しかしこれまでのところ、この種の受容体を活性化する薬剤では肥満を抑制できていない⁶。そのため、褐色脂肪での熱産生を活性化する新しい経路の特定に関心が向けられていた。

Millsらはまず、褐色脂肪組織に選択的に多く存在し、寒冷曝露によって褐色脂肪組織での濃度が高まる代謝産物を探索した。その結果、クエン酸回路の代謝中間体の1つであるコハク酸が浮かび上がってきた。

クエン酸回路は細胞内因性の過程であり、代謝中間体の多くはミトコンドリアのマトリックス内に閉じ込めら

れていると一般的に考えられている。コハク酸も、大部分は産生された細胞内で消費される。だが、コハク酸の一部は血中に放出される。Millsらは、このコハク酸放出の主要な引き金が筋活動であることを示す証拠を得た。マウスにおいて、寒さに対する応答として表れる震えにより血中のコハク酸値が上昇することを示したのである。

Millsらは血中を循環するコハク酸の行方を追跡するため、炭素の重同位体で標識したコハク酸をマウスに注射した。すると、炭素同位体は褐色脂肪組織選択的に蓄積した。この結果から、褐色脂肪組織は血中コハク酸を「燃料」として使うようにプログラムされていると考えられた。これを裏付けるように、単離した褐色脂肪細胞はコハク酸を積極的に取り込んで燃焼するが、調べた他の細胞の大半ではこうした現象は見られなかった。

Millsらは続いて、マウスにコハク酸を急性投与すると、褐色脂肪組織で局所的な温度上昇が起こることを示した。さらに興味深いことに、コハク酸を添加した水を4週間摂取させると、高脂肪食を与えられていたマウスの肥満が抑制された。コハク酸の有益な代謝効果は、遺伝学的にUCP1を欠失させたマウスではほとんど見られなくなるため、これらの代謝効果はUCP1に依存していること

が分かる。以上の結果から研究チームは、コハク酸は褐色脂肪における熱産生とカロリー燃焼を活性化すると結論した(図1)。

では、コハク酸は、熱産生のスイッチをどのようにして入れるのだろうか。クエン酸回路では、コハク酸はコハク酸デヒドロゲナーゼにより分解される。この酵素が活性化すると、活性酸素種(ROS)と呼ばれる分子が産生される。ROSは、褐色脂肪組織による熱産生を促すと考えられている⁷。このためMillsらは、コハク酸の蓄積がコハク酸デヒドロゲナーゼの活性を高め、その結果ROS値が上がることで、カロリー燃焼が誘導されるのではないかと考察している。しかし、ROS値や熱産生を変化させるのに、血中コハク酸が褐色脂肪細胞のクエン酸回路に作用するだけで本当に十分なのかは不明だ。

別の可能性として、コハク酸は褐色脂肪組織内で、まだ見つかっていないシグナル伝達系を誘導していることも考えられる。あるいは、血中のコハク酸は脳などの他の体の部位で感知され、そこから褐色脂肪組織へと信号が送られて、熱産生が活性化される可能性もある。コハク酸の作用機構を明らかにすることは、学術的興味以上の意義がある。というのも、コハク酸をヒトに投与する

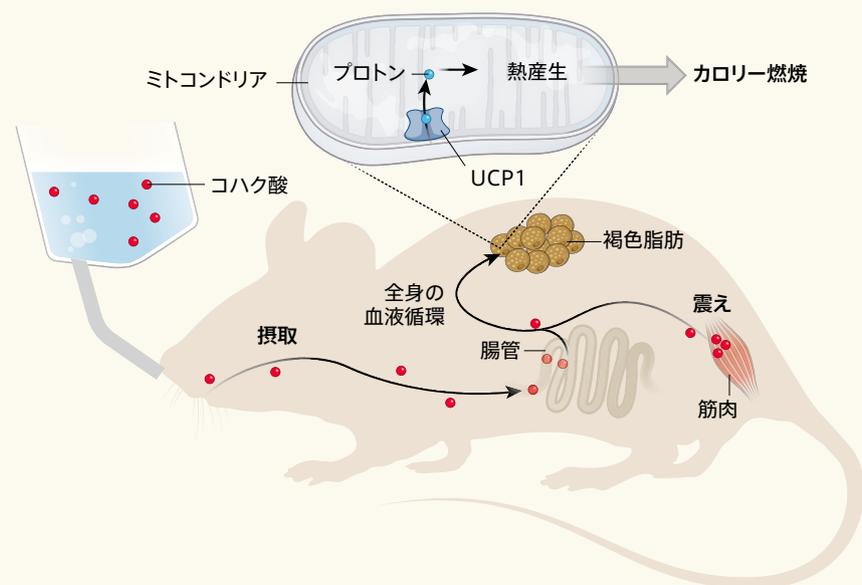


図1 血中のコハク酸分子がカロリー燃焼を促進する

Millsら¹は、マウスの体重増加を抑制する機構について報告している。コハク酸を添加した水を与えると、コハク酸は腸管を通して全身の血液循環に入る。またコハク酸は、寒さに対する震えによって筋細胞から血中へと放出される。血中のコハク酸は、ミトコンドリアを多数含む褐色脂肪細胞に取り込まれると、ミトコンドリアタンパク質UCP1を活性化する。このタンパク質は、プロトン(H⁺)をマトリックスから膜間腔へと漏出させて化学エネルギーを熱へと変換し、結果としてカロリーが燃焼される。



脂肪組織の走査電子顕微鏡像。

STEVE GSCHNEISSNER/SPL/GETTY

際の最適量やスケジュールを決めたり、コハク酸の取り込みを高める薬理学的な代替手段を見つけたりする上で重要だからだ。また、関連分子を見つけ出すことも不可欠だ。コハク酸を褐色脂肪組織へ取り込む輸送体は、そうした未特定のタンパク質の最たるものといえる。

当然ながら、ヒトとマウスはさまざまな点で異なる。最も顕著なのは体の大きさだ。ヒトの体はマウスよりもずっと大きく、体重に対する体表面積の割合が小さいため、マウスよりも体温を保ちやすい反面、熱を下げようとしても下がりにくい。このことは、ヒトは体重当たりの褐色脂肪組織の割合がマウスに比べてかなり低い⁸ことの原因と考えられる。さらに、ヒトでは加齢とともに褐色脂肪組織が失われていく。このため、褐色脂肪組織中の代謝過程の活性化によってカロリー消費を変化させられる程度が制限される可能性がある。そこで、既存の白色脂肪組織を変化させ褐色脂肪組織の性質を持つようになる方法が、補完的手段として必要となるかもしれない⁵。それでもなお、コハク酸がヒトでもカロリー燃焼を十分に誘導できるかどうかを調べることは興味深い課題といえる。

これまで、血中を流れるクエン酸回路の中間産物が代

謝の主要因子だとは考えられていなかった。しかし、血中には複数のクエン酸回路中間産物がかなりのレベルで存在しており、クエン酸をはじめとする一部の中間産物はコハク酸よりも大量に血流を出入りしている⁹。今回、血中のコハク酸が代謝において明確な、そして恐らく医学的にも重要な役割を担っていることが明らかになった。今後は、血中のクエン酸回路中間産物が代謝に不可欠な働きを担うことを示す証拠が、これまで以上に広く報告されることになりそうだ。

(翻訳：山崎泰豊)

An unexpected trigger for calorie burning

Vol. 560 (38–39) | 2018.8.2

Sheng Hui and Joshua D. Rabinowitz

プリンストン大学 (米国ニュージャージー州) に所属

1. Mills, E. L. et al. *Nature* **560**, 102–106 (2018).
2. Cannon, B. & Nedergaard, J. *Physiol. Rev.* **84**, 277–359 (2004).
3. Rosen, E. D. & Spiegelman, B. M. *Cell* **156**, 20–44 (2014).
4. Nedergaard, J., Ricquier, D. & Kozak, L. P. *EMBO Rep.* **6**, 917–921 (2005).
5. Harms, M. & Seale, P. *Nature Med.* **19**, 1252–1263 (2013).
6. Carey, A. L. et al. *Diabetologia* **56**, 147–155 (2013).
7. Chouchani, E. T., Kazak, L. & Spiegelman, B. M. *J. Bio. Chem.* **292**, 16810–16816 (2017).
8. Enerbäck, S. *Cell Metab.* **11**, 248–252 (2010).
9. Hui, S. et al. *Nature* **551**, 115–118 (2017).

ハリケーンの襲来とトカゲの足の特徴の変化

自然選択が起きているところはめったに見られない。このほど、カリブ海の荒天を生き延びた生物がそれを垣間見せてくれた。

チャールズ・ダーウィンは、愛好家から送られてきたアングレカム・セスキペダレ（マダガスカル島固有のラン）を見るなり、この花の長い管の内側にある花蜜に届くほど長い口吻を持つ花粉媒介生物の存在を予測した。彼の死後20年ほどで、そのような長さの口吻を持つキサントパンスズメガが発見され、ダーウィンの予測の正しさが証明された。

これは、自然選択（自然淘汰ともいう）による進化の実証事例として重要なものの1つだが、動植物学者が切望しているのは、実際の自然選択の過程を観察して選択が働くところを目撃することだ。そのチャンスをつかんだのがハーバード大学の生物学者Colin Donihueだ。

2017年9月上旬、彼は同僚の研究者とタークス・カイコス諸島（英国領）で行っていたアノールトカゲの研究から帰還した。その直後の9月8日、同諸島をハリケーン「イルマ」が襲い、毎秒約73.6 mの猛烈な風が吹き続いて、島は打ちのめされた。その2週間後にはハリケーン「マリア」が同諸島に到達し、数十名の地元住民が死亡した。

強風が収まって3週間後、Donihueらは島に戻って被害を評価し、研究対象のアノールトカゲが生き延びたかどうか、またどのように生き延びたかを調べた。これは、自然選択による進化におけるハリケーンの影響を、ハリケーン襲来の直前と直後の比較により評価した初めての研究である（*Nature* 8月2日号88ページ参照）。Donihueらは、実際に自然選択の明確な傾向が生じていることを発見した。ハリケーン襲来後に発見されたアノールトカゲは、ハリケーン襲来前に採集されたトカゲより肢先の裏側のパッドが大きく、前肢が長く、後肢が短いという傾向が広く認められたのだ。

パッドの大きさ、前肢と後肢の長さといった形質にハリケーンがどのように関係しているのだろうか。アノールトカゲは、低木の茂みなど丈の低い植生の中で生息し、肢先の裏側のパッ

ドを足掛かりに木の枝の上を移動する。そして、自分がいる枝を捕食動物や他のトカゲ（今回はハリケーン）に揺さぶられたときに振り落とされないよう耐える際に四肢の比率も役立っているという仮説を立てることは妥当性がある。

Donihueらは、この仮説を簡単な室内実験で検証した。アノールトカゲを止まり木の上に定着させた後に市販のリーフブロワーからの強風を当てて吹き飛ばそうとしたのだ。この実験でアノールトカゲは、強風が当たると、前肢で木の枝にしっかりとつかまって、後肢をだらりと垂らした。この姿勢だと、後肢が長くなれば、強風にさらされる面積が増える。ハリケーン襲来後に見つかったアノールトカゲの後肢が短くなり、前肢が長くなったという傾向は、これで説明が見ついた。

タークス・カイコス諸島のアノールトカゲの集団において肢先の裏側のパッドが大きく、後肢が短く、前肢が長くなったのは、嵐に対して直接的に応答した結果ではない。この集団全体の形質が、自然選択によって変化したのだ。具体的に言えば、大嵐の時に木の枝につかまっていられなかった個体（肢先の裏側のパッドが小さく、後肢が長く、前肢が短い個体）は吹き飛ばされて命を落とし、木の枝をしっかりとつかんでいた個体は生き残った（と推定される）。これを専門的に言えば、嵐を生き延びるカギとなる形質の測定値の集団全体の平均が、ハリケーン襲来後に変化したということになる。

ただし、これらは表現型（観察可能な特徴）の変化にすぎず、これらの変化の遺伝的的同化については何も分かっていない。生き延びたアノールトカゲが繁殖して、その形質がその集団中で次世代に遺伝したときに遺伝的的同化が起こると推測される。今後も極端な気象が予想されているため、これらの変化が今回限りとなる可能性は低い。

（翻訳：菊川要）

神経科学：空間と時間の統合された記憶

ヒトではエピソード記憶と呼ばれる経験に関連した記憶の形成に、特定の事象に時間情報を統合することが不可欠である。そうした統合が海馬回路で起こることまでは分かっているが、この符号化がどのような機構で起こるかは未解明である。今回E. Moserらは、さまざまな時間スケールが、海馬ではなく外側嗅内皮質で表現されていることを明らかにしている。この表現は、内側嗅内皮質に保存されている空間情報と海馬で結び付けられ、時間と空間の統合された記憶となる。 [10.1038/s41586-018-0459-6](https://doi.org/10.1038/s41586-018-0459-6)



心血管生物学：グルタミンシンターゼの新しい機能

酵素であるグルタミンシンターゼは、細菌からヒトまで進化的に保存されていて、グルタミン合成とアンモニアの解毒を担っている。今回G. EelenとP. Carmelietらは、哺乳類のグルタミンシンターゼが、血管新生での血管の発芽調節において、これまで知られていなかった機能を担っていることを報告している。内皮細胞および酵素分析、そしてin vitroやマウスにおけるグルタミンシンターゼ活性の薬理学的操作や遺伝的操作を用いることで、グルタミンシンターゼには自己パルミトイル化活性があり、その細胞内の局在に影響を及ぼしていることが実証された。自己パルミトイル化されたグルタミンシンターゼは、RhoJと相互作用して、RhoJのパルミトイル化、膜局在化、活性化を持続させ、これが次に内皮細胞の運動性に影響を与える。グルタミンシンターゼの薬理学的阻害により、マウスの失明や乾癬性皮膚疾患での病的な血管新生が減少したことから、この酵素を薬剤標的とすることは、過剰な血管の増殖を特徴とする疾患において、有望な抗血管新生治療法になると考えられる。 [10.1038/s41586-018-0466-7](https://doi.org/10.1038/s41586-018-0466-7)

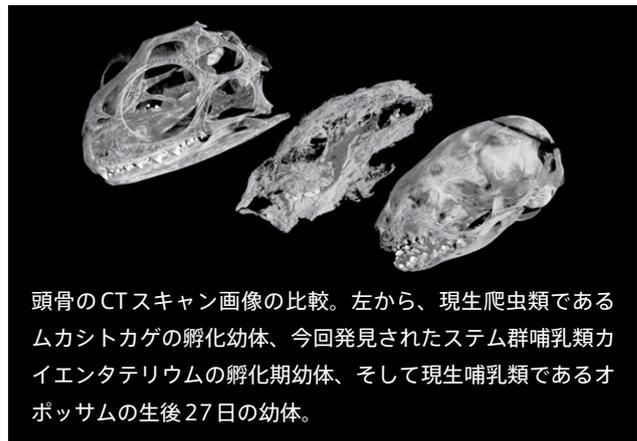
生態学：マルハナバチに対するスルホキシイミン系農薬の亜致死性の影響

スルホキシイミン系の殺虫剤は、ネオニコチノイド類の後継品となる可能性が最も高い農薬であり、世界の国々ですでに使用が認可されているか認可が検討されている。H. Siviterらは今回、スルホキシイミン系殺虫剤スルホキサフルムへ曝露が、野外で実際に曝露する量で、マルハナバチに対して亜致死性の影響を及ぼすことを報告している。この農薬にさ

らされたコロニーでは、生産されるワーカーや雄の生殖虫の数が著しく少なかった。この知見は、ネオニコチノイド類の直接的な代替品としてスルホキシイミン類を使用することに対して警告を発するものである。 [10.1038/s41586-018-0430-6](https://doi.org/10.1038/s41586-018-0430-6)

古生物学：哺乳類の生殖様式の起源

哺乳類は、その名称が示すように、主に生殖様式によって定義される。現生哺乳類には卵を産むものがごくわずかに存在するが、哺乳類は一般に胎生であり、母乳で仔を育てる。哺乳類の生殖の進化史をたどるのは難しく、それは哺乳類の成体が歯以外の痕跡を後世に残すことがまれで、幼体の化石はさらに希少なためである。今回E. HoffmanとT. Roweは、北米西部の前期ジュラ紀（1億8400万年前）の堆積層で発見された、カイエンタテリウム (*Kayentatherium wellsi*) という動物の少なくとも38個体の孵化期幼体からなる化石の集合体とその母親と推定される成体の骨格を報告している。カイエンタテリウムは真の哺乳類ではなくトリティロドン類で、形態的には爬虫類と哺乳類の中間体である、いわゆる「哺乳類型爬虫類」と称される分類群（単弓類）に属する。38個体という一腹仔数は哺乳類に考えられるものとしては多過ぎるが、ワニなどの爬虫類では十分範囲内で、一腹仔数の減少は哺乳類進化においてより後に起こったことが示された。また、これらの幼体の頭蓋は成体のそれを縮小したものに似ており、その成長パターンは「大きな眼と短い顔」という哺乳類の幼体を連想させる顔つきよりもトカゲのものによく似ていることが示唆された。こうした顔つきの変化も同様に、その後の哺乳類進化において生じたと考えられる。今回の発見は、哺乳類進化の幕開けにおける動物の家族生活の一コマを映し出すものである。 [10.1038/s41586-018-0441-3](https://doi.org/10.1038/s41586-018-0441-3)



頭骨のCTスキャン画像の比較。左から、現生爬虫類であるムカシトカゲの孵化幼体、今回発見されたステム群哺乳類カイエンタテリウムの孵化期幼体、そして現生哺乳類であるオポッサムの生後27日の幼体。

免疫学：免疫のパターン認識におけるALPK1の役割

エルシニア属 (*Yersinia*) をはじめとする病原性のグラム陰性細菌は、III型分泌装置依存的な機構によって宿主のNF- κ Bと

自然免疫を活性化する。F. Shaoらは今回、遺伝学、生化学、構造生物学を組み合わせ用いて、細菌の糖代謝産物であるADP-ヘプトースが、ALPK1 (alpha-kinase 1)-TIFA-TRAF6シグナル伝達経路を介してNF-κBを活性化することを明らかにしている。これによって、ALPK1が、細菌のADP-ヘプトースを認識するパターン認識受容体であることが示された。

10.1038/s41586-018-0433-3

2018年9月13日号 | Vol. 561 No. 7722

反撃の時：多剤耐性グラム陰性細菌に有効な新たなクラスの抗生物質

多剤耐性菌の増加は大きな懸念を生んでおり、中でも「ESKAPE」病原体と呼ばれる種類の耐性菌は、治療不可能な感染という最も深刻なリスクをもたらす。このうちグラム陰性細菌である大腸菌 (*Escherichia coli*)、肺炎桿菌 (*Klebsiella pneumoniae*)、緑膿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*)、アシネトバクター属菌の *Acinetobacter baumannii* は、細胞壁の外側にもう1つの膜構造である外膜を持ち、これによって多くの薬剤の標的への到達が妨げられていることから、特に懸念されている。多大な努力にもかかわらず、グラム陰性細菌に有効な新しい抗生物質は過去50年間で1つも承認されていない。今回C. HeiseとP. Smithらは、アリロマイシン類の天然物を化学的に最適化することで強力な広域抗生物質が得られ、この薬剤がin vitroおよび複数のin vivo感染モデルでグラム陰性細菌の臨床分離株に対して活性を示すことを報告している。著者らは、今回の結果によって、最適化されたアリロマイシン類似化合物が、切望されている多剤耐性グラム陰性細菌感染の新規治療薬になる道が開かれるはずだと考えている。



Cover; 10.1038/s41586-018-0483-6

生理学：RANKLで作ったり壊したり

今回、鈴木洋史 (東京大学) らは、骨芽細胞のRANKLが、破骨細胞に由来するエキソソーム型RANKを認識する受容体として機能し、骨形成を促進することを明らかにしている。このシグナル伝達経路は、骨の恒常性維持に不可欠な骨吸収と骨形成のカップリングに重要な役割を果たしていることが示された。

10.1038/s41586-018-0482-7

がん：ヒト膵臓がんの進化の流れ

C. Iacobuzio-Donahueらは今回、同一患者の膵臓から採取

した複数の病変を調べ、ヒト膵臓がんが進化していく様子を描き出した。彼らの見いだした多段階プロGRESSIONモデルでは、まず創始となるクローンが膵管系全体に広がり、異なる部位で1つもしくは複数の前がん病変を生じさせる。そして、こうしたクローンがドライバー遺伝子変異をさらに獲得していくことで、浸潤性の膵臓がんとなる。単一の新生物から空間的、遺伝的に不均一な病変が生じるこの過程は、長い年月を要すると推測された。

10.1038/s41586-018-0481-8

環境科学：海水準上昇が沿岸湿地に及ぼす影響

沿岸湿地は、天然の海岸保護や炭素隔離などの多くの重要な生態系サービスを提供する。将来の海水準上昇に対する沿岸湿地の応答はまだよく分かっておらず、多くの研究では、湿地が広範囲に失われると示唆されている。今回、全球のモデル化手法によって、21世紀における海水準上昇と人為的な沿岸域の占有への応答で生じる沿岸湿地の面積の変化が評価され、湿地は減少するのではなく、現在より最大60%増大する可能性があることが見いだされた。シミュレーション結果は、そのためには、沿岸湿地の37%以上に十分な堆積空間、つまり細粒堆積物が堆積し湿地の植生が定着できる鉛直方向と水平方向の空間があり、堆積物の供給が現在の水準で維持される必要があることを示唆している。著者らは、適切な沿岸域管理は、十分な堆積空間の利用可能性を高めることによって、湿地の回復力を支持できる可能性があることを提案している。

10.1038/s41586-018-0476-5



MARK SCHUERCH

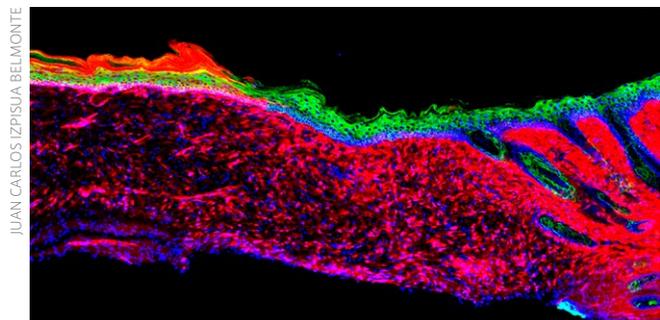
英国の東岸に細長く延びる沿岸塩性湿地。ここでは堤防によって陸側への湿地の移動が妨げられており、堆積空間を増大させてこれを可能にしなければ、全球的な海水準上昇によって湿地の幅はさらに狭められ、最終的には海に沈んでしまうだろう。

幹細胞：皮膚再生のための再プログラム化

皮膚の潰瘍や創傷は上皮構成要素を置換することで治癒が可能である。栗田昌和 (米国ソーック生物学研究所ほか) らは今回、創傷部に存在する間葉系細胞を、角化細胞の指定に関与

する4つの転写因子によって再プログラム化することにより上皮細胞を得る方法を開発した。マウスで、これらの因子を創傷部に *in vivo* で導入すると、上皮化と皮膚再生が誘導されたことから、さらなる改善や安全性の監視により、この手法でヒトの創傷治癒を改善できる可能性が示唆される。

10.1038/s41586-018-0477-4



JUAN CARLOS IZPISUA BELMONTE

in vivo 再プログラム化によって、生体の機能的な器官である皮膚が今回初めて再生された。

植物科学：わずかな違いがシグナル伝達の大きな違いにつながる

植物では、受容体様キナーゼは共受容体タンパク質と複合体を形成して細胞外リガンドに应答し、免疫から発生に至るまで、さまざまな過程に影響を与えている。SERKファミリーのBAK1のように、特定の共受容体と特定の受容体様キナーゼの特異的な複合体形成が、生理学的な結果を決定する。C. Zipfelらは今回、BAK1が、そのパートナーとなる異なる受容体様キナーゼの活性化をどのように制御しているのかを明らかにすべく取り組んだ。彼らは、シロイヌナズナ (*Arabidopsis thaliana*) において免疫応答を引き起こすには、BAK1のC末端にある保存された5つのアミノ酸残基がリン酸化される必要があることを示し、リン酸化コードの役割を見いだした。しかし、これらの残基は植物の生長に関わるBAK1を介したブラシノステロイドのシグナル伝達の活性化には関与していなかった。さらに彼らは、BAK1だけでなく、おそらく全てのSERKタンパク質と、ロイシンリッチリピート (LRR) ファミリーの全ての受容体様キナーゼのおよそ80%で機能に必要な、保存されたリン酸化されたチロシン残基を報告している。

10.1038/s41586-018-0471-x

分子生物学：翻訳と同時に起こる複合体組み立て

新たに作られたばかりのタンパク質は、リボソームから離れるとすぐに集合してヘテロオリゴマー複合体を形成することが多いが、部分的に折りたたまれて疎水性表面が露出してい

るサブユニットが凝集したり、品質管理機構によって分解されたりするのを防ぐ仕組みは、謎のままだった。今回B. Bukauらは、リボソームのプロファイリングを行って、酵母細胞でこういった複合体が組み立てられる瞬間の新生ペプチド鎖の長さを測定し、調べた12の例では翻訳と同時に組み立てが行われるという機構が主流であることを見いだした。著者らはさらに、これが一方だけ進む過程であり、つまりある1つのサブユニットが完全に合成されると、それがシャペロンタンパク質の助けを借りて複合体組み立ての足場として機能するようになって、凝集しやすかったり、分解されやすかったりするサブユニットを保護することを明らかにした。

10.1038/s41586-018-0462-y

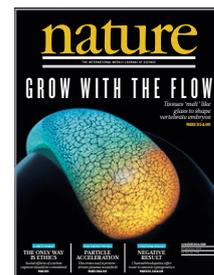
2018年9月20日号 | Vol. 561 No. 7723

流れによる成長：脊椎動物の胚は組織がガラスのように「融解」して形成される

表紙は、脊椎動物の^{はい}胚の後方への体軸伸張を表したレンダリング画像で、組織の形態形成とガラス成形の間の類似性を浮き彫りにしている。今回O. Campàsらは、組織の機械的特性

の *in vivo* 測定、細胞動態の解析、理論モデルを組み合わせ、ゼブラフィッシュ胚の組織形態形成の背後にある物理的機構を明らかにしている。体の後端では細胞スケールの応力の変動が大きく（鮮やかなオレンジ色の部分）、これによって組織は「融解」して液体に似た状態になり、変形できるようになる。体の伸張が進むと、細胞スケールの応力変動は小さくなり（青色の領域）、組織が「凍結」して固体に似た状態になり、組織構造が確立する。この液体から固体への転移は、泡に似た組織構造における細胞ジャミングに起因する。

Cover; 10.1038/s41586-018-0479-2



がん：脳を標的とするT細胞

治療用T細胞の脳へのホーミング効率、脳腫瘍の免疫療法の成功を阻む障壁の1つである。今回、脳腫瘍が免疫細胞の内皮細胞への接着経路を調節して免疫回避を促進する仕組みが明らかにされ、T細胞の脳への遊走を改善するホーミング系が設計された。T細胞リガンドを改変して、移動における下流の段階と接着を最適化することにより、脳腫瘍での治療用T細胞のホーミングと抗腫瘍活性を改良できる可能性が示された。

10.1038/s41586-018-0499-y

構造生物学：チャンネルロドプシンにおける光駆動型の陰イオン透過

微生物のチャンネルやポンプに含まれるロドプシンは、光によって陽イオン電流を発生させるため、光遺伝学で生理学的機能を操作する手段として定着している。光遺伝学ではこのような活性化物質が現在広く使われているが、陰イオン透過性チャンネルロドプシン (ChR) の神経回路阻害への使用はまだ初期の段階である。今回、K. Deisserothらが行った2つの研究により、ChRでの光駆動型イオン透過の分子基盤が報告された。1つ目の論文では、藻類由来で天然に存在し、青緑色光で駆動される陰イオンChRであるGtACR1の結晶構造が示されている。この構造は、機能解析の結果と共に、陰イオン透過の基盤に関する知見をもたらした。2つ目の論文では、人工的に設計されたChRのpH 6.5および8.5での結晶構造が示されている。著者らはさらに、天然のChRと人工的に設計されたChRの両方から得られた情報を使って、「FLASH」と名付けたGtACR1の変異体についても報告している。これは大きな光電流と速い速度論的性質を示し、動物の行動制御研究に使える可能性がある。

10.1038/s41586-018-0511-6; 10.1038/s41586-018-0504-5

高エネルギー物理学：陽子の立てる航跡波で加速する

プラズマ航跡場加速では、高速の電子バンチやレーザーパルスを使って、通常は定常的なプラズマ中に電荷の「航跡」を生成する。その結果、このプラズマ航跡場に乘った粒子、例えば電子を大きく加速でき、従来の粒子加速器で必要な数百メートルよりもずっと短い長さで、ギガ電子ボルト領域のエネルギー利得を得ることができる。今回、CERNのAWAKEコラボレーションは、高速の電子バンチを陽子バンチに置き換えた陽子駆動型のプラズマ航跡場加速の実証実験を示し、長さ10 mのプラズマ中の航跡場において電子が最高2 GeVまで加速したことを示す証拠を報告している。AWAKE実験は始まったばかりであるが、この有望な最初の検証結果は、将来の高エネルギー粒子加速器がさらに小型の方式となる可能性を示唆している。

10.1038/s41586-018-0485-4

神経科学：運動で生じる音を抑える仕組み

発声や歩行など、自分自身の運動によって音が生じるが、運動に関連した信号が聴覚系の多くのレベルで活動抑制をかけることが一因となって、自分の立てる音が正常な聴覚を妨害することはない。今回R. Mooneyらは、より恣意的で柔軟な音響挙動によって引き起こされる聴覚活動の抑制を学習する神経回路を探求した。彼らが開発した音響バーチャルリアリティー (aVR) システム中で、マウスは自身の移動運動と

特定の音を関連付けることを学習した。in vivo電気生理学的方法と二光子画像化法を用いることで、aVRの経験により徐々に特定の周波数への聴覚皮質応答の選択的抑制が起こるようになることが分かった。この抑制は、運動中にのみ起こり、聴覚視床では見られず、聴覚皮質の可塑性の運動依存的な1つの形と一致する。この可塑性は行動的適応性を持ち、それはこの訓練を受けたマウスが、運動中に再求心性音以外の音を感知する能力を高めていたことから分かる。これらの知見から、聴覚皮質は、運動によって生じる予測可能な音を選択的に抑制するよう、経験によって形成されると考えられる。

10.1038/s41586-018-0520-5

再生：脊髄を治療する

成体では、脊髄損傷後に部分的な軸索の再生を誘導できるさまざまな戦略があるが、単独で優れた効果を示すものはない。M. Sofroniewらは今回、それぞれ個別に軸索の成長を誘導できるが、組み合わせて順次的に活性化することで完全損傷に対するロバストな再生を誘導する3つの機構を特定した。3つの機構を組み合わせたこの修復戦略は将来的には、現段階で可能とされているものよりも優れた脊髄の機能的回復を促すために使用できるかもしれない。

10.1038/s41586-018-0467-6

2018年9月27日号 | Vol. 561 No. 7724

青色変光星のアウトバースト：3Dシミュレーションによって明らかになった青色の大質量星が変動する原因

表紙は、高輝度青色変光星の高密度のコアを取り囲む乱流外層を視覚化したものである。その名前が示すように、こうした進化した大質量星の光度とサイズは大きく変動する。今回Y. Jiangらは、この現象の背後にある機構を示す3Dモデルを報告している。このモデルによって、アウトバーストを引き起こしてその有効温度が約9000 Kになるのに、ヘリウムの不透明度が重要な役割を果たしていることが見いだされた。著者らは、この星の光度は数日の時間スケールで10～30%レベルの変動も示すはずだと予測している。

Cover; 10.1038/s41586-018-0525-0



ゲノミクス：造血幹細胞の生涯の軌跡

造血幹細胞の細胞集団動態は、これまでヒトでは解析されていなかった。P. Campbellらは今回、健康な男性1名から採取した単一細胞由来の140の血液前駆細胞に存在する変異を調べ

て、血液幹細胞間の系統発生的関係を再構築している。血液細胞の起源は、胚の1つの初期共通祖先細胞にさかのぼることができ、幹細胞集団は最長で青年期まで増加することが分かった。著者らはさらに、成人において多数の血液細胞系譜の産生に關与する幹細胞の数を推定した。 [10.1038/s41586-018-0497-0](#)

免疫学：広域中和抗体の臨床応用

M. Nussenzweigらは今回、HIV感染者に対して、抗レトロウイルス療法の中断後に2つの広域中和抗体を投与するという併用療法の第1b相臨床試験の結果を報告している。この治療法によるウイルス抑制は、15週から30週以上にわたって維持され、その中央値は21週だった。 [10.1038/s41586-018-0531-2](#)

材料科学：自律的に再構成されるメタマテリアル

分子スケールでは、例えばタンパク質の折りたたみなど、一連の事象を通して自らを自律的に再構成できる系が数多く知られている。今回C. Coullaisらは、巨視的スケールの機械系において、外部制御を用いて折りたたみ経路を誘導しなくても、そうした逐次的な多段階再組織化を実行する方式を考案した。この方式の基礎となる原理は、さまざまな機械的状況やロボットの状況において、実際に適用される可能性がある。

[10.1038/s41586-018-0541-0](#)

光学材料：自己給電型フレキシブルエレクトロニクスに向けて

ヒトの皮膚に適合するフレキシブル電子デバイスによって、さまざまな生体医療応用が実現する可能性があるが、硬い電源や結線に頼らずにそうしたデバイスに電力を供給する効率的な方法が今も求められている。^{そめやたかお} 染谷隆夫（理化学研究所ほか）らは今回、非常に薄いフレキシブル有機太陽電池とセンサーとして用いる非常に薄いトランジスターとを一体化することによって、外部電源を必要とせずに皮膚や組織からの生体信号（心拍など）を測定できる自己給電型ウルトラフレキシブル電子デバイスを実証している。今回の戦略から、自己給電型フレキシブルエレクトロニクスを開発するための一般的なプラットフォームが得られる可能性がある。 [10.1038/s41586-018-0536-x](#)

古生物学：初期の哺乳類が小さかった理由は顎の力学的構造で説明できる可能性がある

初期の哺乳類は、なぜあれほど小さかったのか。爬虫類から哺乳類への移行には、顎と頭蓋をつなぐ関節における根本的な変化が関与していた。複数の骨で構成されていた下顎が単一の歯骨からなるものへと変化した一方、下顎の2つの骨が小型化して中耳の構成要素として組み込まれ、3つの耳小骨からなる

哺乳類中耳を生じたのである。そこで、ある疑問が生じる。移行期の哺乳類はどのようにして、同じ組み合わせの骨を、獲物を捕らえてかみつためのツールとしての機能（かなりの損耗や応力、負荷を伴う）と、聴覚という繊細で精密な機能の両方に使うことができたのか。そのカギは最小化にあったと考えられる。今回S. Lautenschlagerらは、哺乳類の小型化が、その独特な顎関節の進化と関係していた可能性について明らかにしている。解剖学的構造の復元とモデル設計により、体サイズの小型化が、関与するさまざまな骨にかかる応力の最小化につながったことが分かった。これによって咬合力も減少したが、その速度ははるかに遅く、指数的ではなく線形的であった。顎の小型化は、哺乳類進化のこの極めて重要な段階において、咬合力の減少を最小にしつつ顎関節にかかる応力を減少させるという最適な妥協点をもたらしたのである。 [10.1038/s41586-018-0521-4](#)



ジュラ紀の哺乳類型類モルガヌコドンの想像図。体のサイズはわずか4~6 cmと原始的な哺乳類の中でも特に小さかった。

構造生物学：片頭痛に關係するCGRP受容体の構造が明らかに

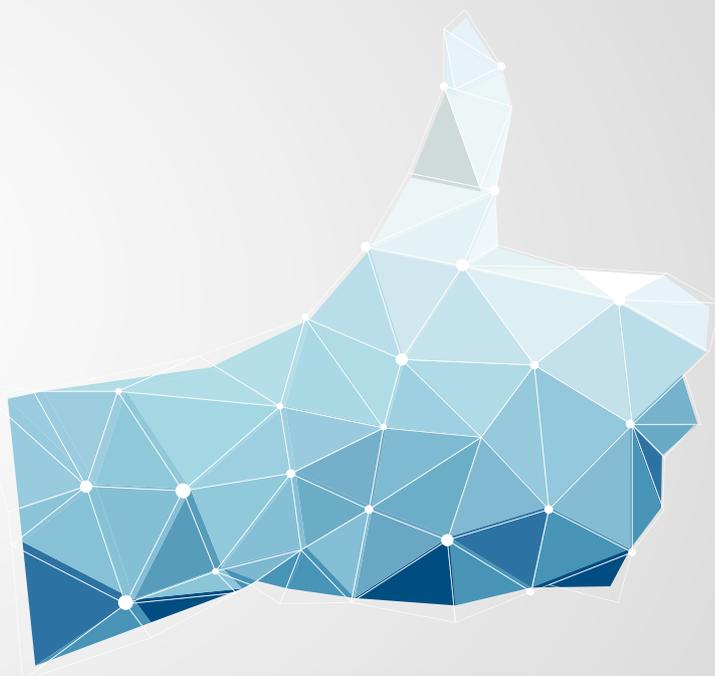
カルシトニン遺伝子関連ペプチド（CGRP）受容体は、CLR（calcitonin receptor-like receptor）とRAMP1（receptor activity-modifying protein 1）からなる二量体である。CGRPは強力な血管拡張性神経ペプチドであって、片頭痛に關係している。CGRP受容体複合体を標的として片頭痛を防止する最初の抗体薬が最近承認された。今回の研究でP. Sextonらは、クラスBに属するこのGPCRと、RAMP1との複合体について、G_sタンパク質ヘテロ三量体と複合体を形成した状態のボルタ位相板クライオ（極低温）電子顕微鏡構造を報告している。この構造は、分子動力学シミュレーションの結果と共に、RAMPがCLRを安定化させてペプチド結合とシグナル伝達を行う仕組みについての知見と、GPCR機能の制御におけるRAMPのアロステリックな役割の詳細を明らかにしている。RAMP類は、CLRだけでなく、他の複数種のGPCRも修飾して一連の受容体表現系を生じさせる。従ってこの研究は、このような受容体複合体を治療のために標的とすることについて、解明をさらに進めるものだ。 [10.1038/s41586-018-0535-y](#)

nature ダイジェスト

FOLLOW US!

  @NatureJapan

 go.nature.com/jp-register



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!

 @NatureDigest

nature.asia/ndigest

EDITOR'S NOTE

今年1月、タンカー「サンチ号」が大規模な石油流出事故を起こしました。上海沖300kmの東シナ海で貨物船と衝突し、奄美大島の西約300km（日本の排他的経済水域内）で沈没しましたが、事故発生場所が公海でなかったことや、船籍国と船主の国籍国が異なっているなどの事情から、十分な調査ができていません。船の構造や消火設備の進歩で石油流出量が大幅に減少していた近年において、サンチ号の流出量はけた外れでした。そして6月、大型タンカー事故率が2008～2017年で3倍に増加という調査結果が報告されました。

「石油流出事故の大半に人的ミス」（28ページ）では、油の除去方法が何十年も進歩せず、タンカー事故を減らすための提言が的を射ていないのは何故なのか、と問います。著者らはその要因について、研究資金や便宜置籍船などの政策がらみの問題の他、航行や船舶に関する記録が主観的であったり事故原因が本質的に記されていないといったために研究者が問題を見抜けないと指摘。その解決策として、タンカーの運用に関わる人々を理解する取り組みが必要、と述べています。石油流出事故はどんな規模でも多大な害をもたらします。宇宙船地球号を守るには、研究者と政策立案者の協調と、対策の必要性を訴える一般の人々の声が不可欠です。 

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

宛先：naturedigest@natureasia.com

（「Nature ダイジェスト」ご意見係）

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

広告のお問い合わせ

T 03-4533-8094（広告部）

E advertising@natureasia.com

編集発行人：大場郁子

編集：宇津木光代、松田栄治、菫蒲さやか、泉奈都子、山西三穂子

デザイン/制作：中村創 広告：高井優子 マーケティング：池田恵子

SPRINGER NATURE

シュプリンガー・ネイチャー

〒105-6005 東京都港区虎ノ門4-3-1 城山トラストタワー 5F

T 03-4533-8050（代表）

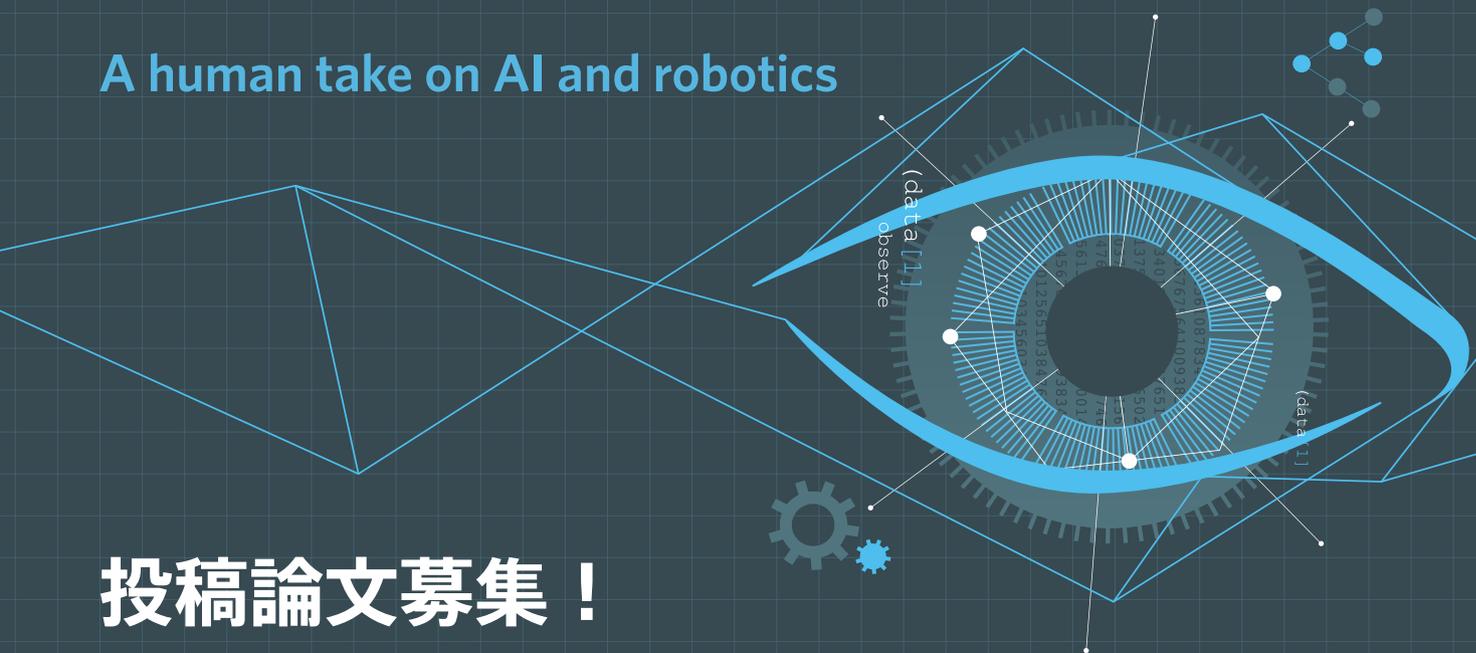
www.natureasia.com

© 2018 Nature Japan K.K. Part of Springer Nature.

掲載記事の無断転載を禁じます。

nature machine intelligence

A human take on AI and robotics



投稿論文募集！

Nature Machine Intelligence では、投稿論文を募集しています。2019年に創刊される本誌は、変化のめざましい人工知能（AI）や機械学習、ロボット工学の分野における原著論文や総説を掲載するオンライン限定ジャーナルです。本誌は、こうした分野が科学の他の領域や、社会・産業の多くの側面に与え始めている大きなインパクトについて調べ、議論します。

本誌がカバーする領域

- 人工知能（AI）
- ロボット工学
- 人間とロボットの相互作用
- 機械学習
- ディープラーニング
- 確率的機械学習
- 強化学習
- ロボット学習
- 人工ニューラルネットワーク
- 記号推論
- コンピュータービジョン
- 自然言語処理
- 遺伝的コンピューティングと進化的コンピューティング
- コグニティブコンピューティング
- 人型ロボット
- 群ロボット工学
- バイオインスパイアードロボティクス
- ソフトロボティクス
- スマートセンサー
- マルチロボットシステム

次の研究成果をぜひ本誌にご投稿ください

nature.com/natmachintell