nature ダイジェスト

科学が深まる、世界が広がる

02
2018

最も研究されているヒト遺伝子

02 デンキウナギに着想を得た柔らかい電源

05 細胞が人工塩基を使ってタンパク質を作った！

36 トランスジェニック幹細胞で皮膚を再建

04 FROM 日経サイエンス
グルテンなしの小麦？

nature.com/naturedigest

健康と疾患における **腸内細菌叢の役割**

腸内細菌叢を構成する何百兆個という細菌は、健康の増進を追求する精力的な研究の対象となっている。

SPRINGER NATURE

Yakult

nature café

nature.asia/naturecafe

去る2017年10月13日「健康と疾患における腸内細菌叢の役割」をテーマに、Springer Natureの英国ロンドンオフィスのセミナールームにて**Nature Caféが開催された。**専門家たちが一堂に会し、腸内細菌叢が健康および疾患で果たす役割に関して新たな知見や考察を発表した。一連のプレゼンテーションに続き、*Nature Microbiology*のチーフエディターであるAndrew Jermy博士が司会を務めたパネルディスカッションでは、話題がさらに掘り下げられた。このイベントは、株式会社ヤクルト本社と共同で開催された。

腸内細菌叢を操作する：食事の役割

腸内には1000種を超える細菌が存在する。主なものは、*Firmicutes*、*Bacteroidetes*、および*Actinobacteria*であり、含まれる遺伝子は500万種類と推定されている。人体の細菌叢の大部分は腸内に存在するが、その構成は一生の中で変化し、乳幼児および高齢者では多様性が低い[1]。女性の腸内細菌叢は、妊娠中にも変化する。

細菌が腸内に定着し始めるのは出生時で、食事などさまざまな要因の影響を受ける。アバディーン大学ロウェット研究所（英国）のHarry Flint教授は、「さ

まざまな腸内細菌が、レジスタントスターチ（難消化性デンプン）や食物繊維、難消化性糖質など、食事に由来するさまざまな基質をめぐって競争しています」と説明する。種々の細菌が特定のニッチを占めていて、不溶性・水溶性の繊維を分解する。イヌリンやペクチンなどの繊維は、*Bacteroidetes* の増殖を促進するため、腸内細菌叢を調整するプレバイオティクスとしての可能性を秘めている。

Flint 教授は、小麦ふすまやレジスタントスターチの添加に着目してヒトの食事介入研究を行い、*Firmicutes* が食事に最も強く反応することを見いだした。*Firmicutes* はヒトの腸内細菌叢で最も多い細菌群であり、糖尿病および肥満症の発症と関連している。レジスタントスターチを投与した被験者では、この栄養素の分解に重要な細菌種である *Ruminococcus bromii* が増加していた。

「腸内細菌叢で、*Ruminococcus bromii* のような要となるような種はわずかです。高度な酵素系に対する大きな『投資』が必要なためです」と Flint 教授は話す。

ヒトの腸内細菌叢は、レジスタントスターチや食物繊維などの非消化性炭水化物を発酵して、短鎖脂肪酸を産生するという役割も持つ。Flint 教授によれば、最初の分解者は群集内の他の腸内細菌に対して栄養素を放出しているのであって、最終産物は群集全体から生じるものだという。

「ヒトの腸内細菌叢に対する関心が大きく高まっています」

Mary Ellen Sanders 博士：
Dairy & Food Culture Technologies 社（米国）

腸内細菌叢の変化や腸内 pH の変化が、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、酪酸などの短鎖脂肪酸のバランスを変えることがある。つまり、食物繊維を適切に選択するために、食事を変えることで短鎖脂肪酸のバランスの変化を引き起こすことができる。酪酸レベルが上昇すると大腸がんが抑制されることや、プロピオン酸および酪酸のレベルは満腹や肥満症と関連していることが分かっているため、このことは重要である。

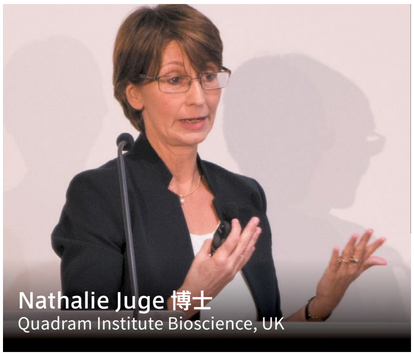
指針に注目：腸内細菌叢に優しい食物の推奨

ヒトの研究でも動物の研究でも、食事が腸内細菌叢に及ぼす影響や、健康維持および疾患予防に対して有効である可能性が次々に示されている。Dairy & Food Culture Technologies 社（米国）の Mary Ellen Sanders 博士は、米国の食物に基づく食生活指針に注目してきた。「米国人のための食生活指針（2015-2020 Dietary Guidelines for Americans）」は

Harry Flint 教授
The Rowett Institute, University of Aberdeen, UK

Mary Ellen Sanders 博士
Dairy & Food Culture Technologies, USA

Kiyoshi Takeda 教授
Osaka University, Japan



Nathalie Juge 博士
Quadram Institute Bioscience, UK

Paul O' Toole 教授
School of Microbiology and APC Microbiome Institute, University College Cork, Ireland

5 年ごとに改訂されており、2016 年 1 月には最新版が公表された。

Sanders 博士は「ヒトの腸内細菌叢に対する関心が大きく高まっています」と語る。「腸内細菌叢は、2010 年と 2015 年のいずれの指針でも重要性は認識されてはいるものの指針の中に採用されてはいないのです。しかし、EU 13 か国とスイスを調べたところ、指針の中でプロバイオティクスや発酵食品を推奨していた国が 5 つありました」。

次の段階では、一連の潜在的なカテゴリーの食品（生きた細菌やプロバイオティクス、発酵食品、そして腸内細菌叢を標的とする食品）の影響に着目した無作為化比較対照試験やコホート研究を見つけだすために、文献を系統的に調べる必要がある。これまで、多くの研究がイヌリンやフラクトオリゴ糖、ガラクトオリゴ糖などのプレバイオティクスに注目している。しかし、プロバイオティクスや発酵食品に関する研究の数は多くなく、行われた研究も必ずしも二重盲検プラセボ対照試験ではないため、個々の研究結果を信頼したり、研究結果を比較したりすることは難しい。

「我々が考える以上に多くの証拠があるかもしれません。それを見つけることは、質問をどう組み立てるかにかかっています」と Sanders 博士は話す。「食物繊維をはじめとしたプレバイオティクスなど、食品の生理活性物質や機能性成分を取り入れた勧告は、生きた細菌を推奨するという扉を開くかもしれません。健康に対する影響は小さくとも、公衆衛生や疾患に大きな影響を及ぼす可能性があります」。

健康と疾患：原因、予測、そして予防

成人の腸内細菌叢は比較的安定しており、腸内細菌叢なしには消化できない食品の分解、毒素への反応、ビタミンの合成、ならびに免疫系との相互作用およびその発達など、複数の重要な役割を果たしている[1]。年齢を重ねると、抗菌薬の使用や、歯列の状態、食欲減退、食の偏り、腸内粘液や消化器系の変化などが原因となって腸内細菌叢の多様性が低下する傾向にある。腸内細菌叢の多様性が低下すると、短鎖脂肪酸などの腸内細菌叢関連栄養素が減少することがあり、衰弱や疲労の一因となることもある。

「腸内細菌叢の変化が疾患を引き起こすのか、それとも単に変化しているだけなのかはまだ分かっていません」

Paul O'Toole 教授：
APC マイクロバイオーム研究所（アイルランド）

ディスバイオシスと呼ばれる細菌の種類・多様性の変化は、肥満症や、炎症性腸疾患、がん、心血管疾患などの免疫関連・炎症性疾患と関連づけられている[1]。

大阪大学の**竹田潔教授**は、ディスバイオシスと関節リウマチとの関係を研究している。竹田教授は、日本人の早期関節リウマチ患者の約 3 分の 1 は、腸内の *Prevotella copri* レベルが高いことを見つけた[2]。しかし、それが関節リウマチの原因なのか、それとも炎症による反応なのかを明らかにするのは難しい。

「ディスバイオシスが関節リウマチの発症に寄与するのであれば、予防に焦点を合わせることができるかもしれません」と竹田教授は話す。

関節炎のモデルマウス Zap-70 を用いた実験で、無菌の Zap-70 マウスに関節リウマチ患者の糞便試料を接種させると、腸内の Th17 細胞レベルが亢進し、重度の関節炎を発症したのに対し、無菌のまま維持されただけのモデルマウス Zap-70 では、関節炎を発症しなかった。*Prevotella* がヒトでどのように作用しているかは分かっておらず、発展途上国では高レベルであることから、*Prevotella* の役割は難解だが、途上国の関節リウマチ有病率は低い。

「健常者と関節リウマチ患者の *Prevotella* を、16S リボソームのディープシーケンシングによって比較したところ、両群の *Prevotella* には違いがあるらしいことが分かりました」と竹田教授は話す。

竹田教授は、ディスバイオシスが炎症性腸疾患において果たす役割にも着目している。健常者の結腸には、腸上皮を腸内細菌叢から隔離する厚い 2 つの粘膜層があり、内層には細菌が存在しない[3]。盲腸と大腸の上皮細胞は Lypd8 というタンパク質を分泌している。このタンパク質は 2 つの粘膜層を越えて管腔へ達することができ、腸内細菌叢中の *Proteus mirabilis* などの有鞭毛細菌細胞の鞭毛に結合してその運動性を抑制して、その細菌の内側の粘膜層への侵入および腸管炎症の誘起を防止することにより、腸の恒常性を維持している。

竹田教授は、デキストラン硫酸ナトリウムが引き起こす腸管炎症への感受性を示す *Lypd8*$^{-/-}$ マウスで、細菌が内側の粘膜層へ達して上皮に侵入することを明らかにした。このマウスにゲンタマイシンを投与するとそのグラム陰性細菌は死滅し、無菌空間が回復して炎症が改善された。

粘膜層が腸管を保護する仕組み、そして腸内細菌が粘膜層に適応する仕組みを理解するには、生体の糖生物学の理解が必要である。クアドラム研究所バイオサイエンス（英国）の **Nathalie Juge 博士**は、腸内の細菌群集の選択では、ムチングリカンが、細菌のための栄養素、さらには付着できる場所を提供することによって役割を果たしているようだと説明する。

「2 つの粘膜層は、腸内細菌が宿主と初めて接触する場所です。粘膜層と関連の

ADVERTISER RETAINS SOLE RESPONSIBILITY FOR CONTENT

ある細菌は関所の番人なのです。こうした細菌は、栄養素や粘膜層の結合場所をめぐって病原体と競争するだけでなく、宿主とコミュニケーションしたり環境の変化に応答したりする能力も持っています」と Juge 博士は話す。

Ruminococcus gnavus など一部の細菌は、ムチンを分解し、それを唯一の炭素源として利用する。炎症性腸疾患では、*Ruminococcus gnavus* と別のムチン分解細菌である *Akkermansia muciniphila* のバランスが崩れている可能性がある。*Lactobacillus reuteri* など他の細菌もムチンに付着することで、特定の宿主に適応している。こうした付着は、宿主と細菌との相互作用において役割を果たしているとみられる。

大腸がんにおける腸内細菌叢の役割

大腸がんは、がんによる死因の主要なものの 1 つで、食事や肥満症と関連している。多くの他のがんと同様に、診断が早ければ大腸がん治療の奏効率は高まる。ユニバーシティ・カレッジ・コーク微生物学部および APC マイクロバイオーム研究所（アイルランド）の **Paul O'Toole 教授**は、大腸がん患者と対照健常者とを比べると腸内細菌叢が変化しており、結腸腫瘍の表面には一部の口内細菌が高レベルで認められることを明らかにした。O'Toole 教授によれば、この知見は、早期段階の大腸がんにとどまらず、ポリープ発生などの前がん病変をも発見する非侵襲的な方法の可能性を秘めているという。

「腸内細菌叢は、増殖、血管形成、アポトーシス、食事、肥満、および炎症と関連しています。腸内細菌叢の変化が疾患を引き起こすのか、それとも単に変化しているだけなのかはまだ分かっていません。因果関係があるならば、腸内細菌叢を前もって変化させることができるかもしれません」と O'Toole 教授は話す。

O'Toole 教授はまた、免疫化学的便潜血検査（FIT）や便潜血検査（FOBT）の結果を糞便および口腔内の腸内細菌叢分析結果と比較して、糞便細菌叢の結果は、FIT には及ばないものの、FOBT よりも大腸がん発症と高い相関が見られることを明らかにし、腸内細菌叢の分析が FIT や FOBT と併用できる可能性を示した。糞便による検査以上に口腔内細菌叢分析は有効であり、通常行われている結腸内視鏡検査よりもコストはかからず侵襲性も低いと考えられる。

大腸がん治療では、一部の患者に対してイピリムマブなどのチェックポイント阻害剤が極めて有効なことが知られている。しかし、こうした治療は高価である上、全ての患者に有効なわけではない。O'Toole 教授によれば、大腸がん患者が免疫療法に応答するかどうかを、腸内細菌叢によって判別できる可能性もあるという。動物モデルでは、無菌マウスと比べた場合に、腸内細菌が存在することがチェックポイント阻害剤への応答性を高めることが分かった。腸内細菌を食事、あるいは投与によって動員することで、大腸がんのチェックポイント

阻害剤に対する初期耐性は抑制される可能性がある。

総括

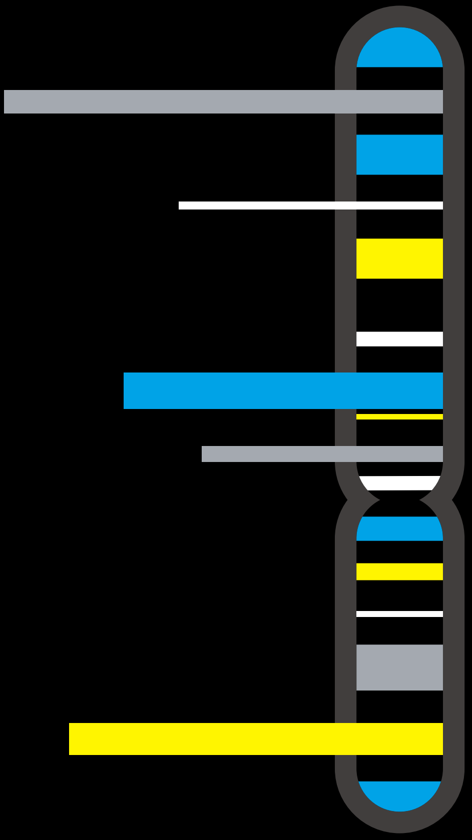
食事の役割、腸管と腸内細菌叢の生物学的性質、それらが健康と疾患に影響する仕組みに関する研究開発は、ヘルスケアの新領域を大きく切り開く可能性がある。これは、食物を用いた疾患の予防と治療や、唾液検査によるがんなどの疾患の早期段階での検査が実現される可能性を意味している。ただし、それに到達するためには、できるようにならなければならないことがある。例えば、健全な腸内細菌叢と異常な腸内細菌叢とを、特定の集団の細菌やその短鎖脂肪酸などの代謝物の有無によって見分けることはまだできない。遺伝子数や種数、多様性、一様性、糖鎖形成など、腸内細菌叢を最適な評価法を理解することも活発な議論の的だ。

腸内細菌叢や代謝物プロファイルの変化の相関と因果関係とのつながりを明らかにするためにはまだ多くの研究が必要である一方で、こうした理解ができると、疾患の予測、予防、治療で腸内細菌が重要な役割を果たすと期待される。

参考文献

1. D'Argenio V, Salvatore F, The role of the gut microbiome in the healthy adult status. *Clin Chim Acta* 2015. **451** (Pt A): p. 97-102. 10.1016/j.cca.2015.01.003.
2. Maeda Y, Takeda K, Role of gut microbiota in rheumatoid arthritis. *J Clin Med* 2017. **6**(6). 10.3390/jcm6060060.
3. Okumura R, Kurakawa T, Nakano T, *et al*., Lypd8 promotes the segregation of flagellated microbiota and colonic epithelia. *Nature* 2016. **532**(7597): p. 117-21. 10.1038/nature17406.

ADVERTISER RETAINS SOLE RESPONSIBILITY FOR CONTENT



NEWS FEATURE

24 **ヒト遺伝子のヒット・ランキング**

生物医学文献データベース PubMed に格納されている、生物の遺伝子に関する論文は 120 万本を超える。このデータベースを使って、ヒト遺伝子 2 万 7000 個のうち「最もよく研究されている遺伝子」を調査するうちに、分子生物学の黎明期からの変遷や最近の動向が浮かび上がってきた。

NEWS IN FOCUS

02 **デンキウナギに着想を得た柔らかい電源**

デンキウナギの発電器官の仕組みを模倣し、塩水で動作する、柔軟で透明な電源が開発された。

03 **イッカクの特異な恐怖反応**

イッカクは、人間から逃れる際に「すくみ逃走」という反応を示し、この反応は酸素消費が激しいことが分かった。

05 **細胞が人工塩基を使ってタンパク質を作った！**

人工塩基と非天然型アミノ酸を導入した生細胞で、非天然型アミノ酸を組込んだタンパク質を作れることが実証された。

07 **論文中の塩基配列の誤りを探し出すツール**

研究論文中の塩基配列の誤りを発見するオンラインソフトウエアが開発された。このプログラムで 60 編以上の論文で不適切な塩基配列が見つかり、多くはがん研究であった。

08 **中国が中国伝統医学の規制を緩和**

中国政府は、中国伝統医学で用いられる薬について、臨床試験なしで承認する計画を表明した。

nature ダイジェスト

#02

FEBRUARY 2018

nature.com/naturedigest

2018 年 2 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: BLACKJACK3D/E+/GETTY

10 気分障害を脳内埋込み装置で治療する臨床試験

この装置は AI で制御され、神経活動を記録して自動的に脳を刺激するため、倫理面に懸念がある。

12 色で身を隠していた羽毛恐竜

シノサウロプテリクスの体色パターンが明らかにされ、生息環境も予想できた。最新の写真技術がもたらした成果だ。

13 先端技術研究開発に活路を探る英国

EU 離脱に向けた準備を進める英国政府が、ハイテク産業の研究開発に多額の資金を投入する長期戦略を発表した。

14 米国のポスドクの給料格差

ファストフード店の店員並みの給与のポスドクがいる一方で、年額 1000 万円以上を得ているポスドクもいたが、大学の「ポスドク」に対する理解が不十分なことも分かった。

31 TOOLBOX | 大学シラバスからデータを掘り出すツール

NEWS & VIEWS

34 よみがえる謎の超新星

発見後 600 日以上も輝き続けた超新星が見つかった。この事象は、現在の標準的な理論モデルでは説明できない。

39 T 細胞は腫瘍細胞をどのように見つけ出すのか

腫瘍と T 細胞の相互作用をモデル化することにより、特定の腫瘍細胞が T 細胞の標的になる理由が示唆された。

NEWS SCAN

04 グルテンなしの小麦？ / 古代木の年輪

EDITORIAL

42 化学構造を楽にきちんと描けるツール

HIGHLIGHTS

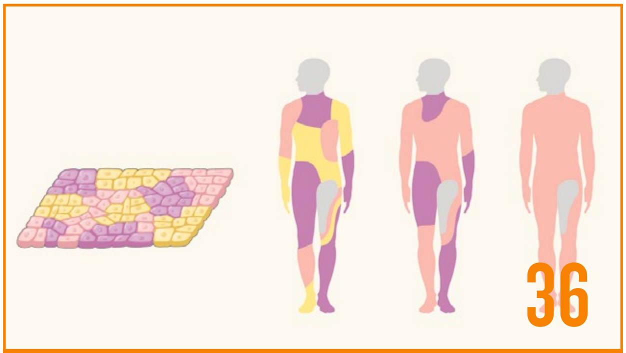
43 2017 年 12/7 ～ 12/21·28 号

NASA/SDO

16

GALLERY 2017

とっておき年間画像特集 2017



36

NEWS & VIEWS

トランスジェニック幹細胞で皮膚を再建

不治の遺伝性皮膚疾患の患者に対し、遺伝子操作した幹細胞による治療が行われ、その有効性、実行可能性、安全性が実証された。

ANANKKML/ISTOCK / GETTY IMAGES PLUS

21

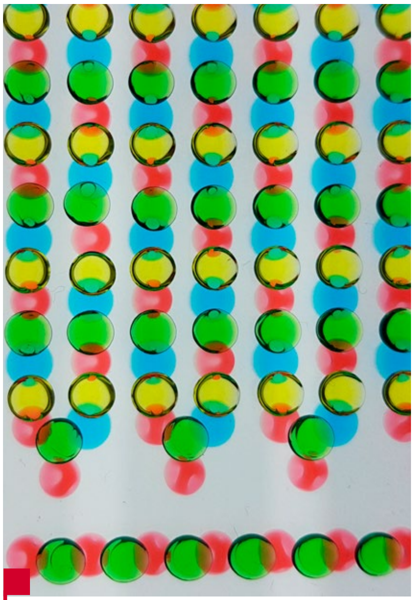
JAPANESE AUTHOR

後肢発生研究で見えてきた、胴の長さの進化

後ろ足を含む体の後方の構造を作る場所が、1 つの遺伝子で決定されることを突き止めた名古屋大学大学院の鈴木孝幸氏と黒岩厚氏。この機構が胴の長さの多様性を生み出していたことも見いだした。

デンキウナギに着想を得た柔らかい電源

塩水で動作する柔軟で透明な電源が開発された。将来、人工臓器の駆動に使えるかもしれない。



THOMAS SCHROEDER AND ANIRVAN GUHA

Schroederらはデンキウナギの発電器官を模倣した電源を開発。塩分濃度の高いゲル（赤色）と低いゲル（青色）を1枚の基板上に、カチオン選択性のゲル（緑色）とアニオン選択性のゲル（黄色）をもう1枚の基板上に3D印刷したものを重ね合わせて接触させると、イオン勾配が生じて電圧が生じる。

デンキウナギに着想を得た柔軟で透明な電源が、心臓ペースメーカーや体内埋め込み型センサー、さらには人工臓器といった植込み型医療機器にまで電力を供給できるようになるかもしれない。ミシガン大学（米国アナーバー）とフリブール大学（スイス・フリブール）の化学エンジニアThomas Schroederらは、そうした電源を試作し、2017年12月13日、*Nature*に報告した[1]。今回の試作品は塩水で動作するものだが、将来的には体液からエネルギーを得たいとSchroederらは考えている。

「私たちが開発した人工電気器官には、従来の電池にはない多くの特徴があります」とSchroederは言う。望ましい物理的特徴を持つことに加え、「毒性がないと思われ、再生可能な電解質溶液流で動作する装置としての可能性を秘めています」。

Schroederらは、生体適合性電源を設計するため、600ボルトもの放電で自己防衛したり獲物を気絶させたりするデンキウナギ（*Electrophorus electricus*）から着想を得た。デンキウナギの強力な電気ショックは、体長の大半を占める長い発電器官の中の発電細胞という特殊な細胞で作り出される。発電細胞内の電解質の濃度が変化することで、電荷を担うイオンが流れる。個々の発電細胞はわずかな電圧しか発生させることができないが、デンキウナギの持つ数千の発電細胞は直列に積み重なっているため、全電圧が加算される。

デンキウナギをまねる

Schroederのチームは、ポリアクリルアミドと水からなる4種類のヒドロゲルを用いて発電細胞の構造を模倣し、約2500個のヒドロゲルユニットを積み重ねた。この人工システムは110ボルトの電位差を発生させたが、その総出力はデンキウナギと比較して2～3桁低い。デンキウナギの方が、細胞が薄いため抵抗が低いのだ。

理論上、今回の人工電池によって発生する電力は、一部の心臓ペースメーカーなど、既存の超低電力デバイスを動作させるのに十分であろうとSchroederは言う。しかし、例えばヒドロゲル膜を薄くして抵抗を低くするといった方法により、このシステムの性能を劇的に向上させることが可能だと考えている。

デンキウナギは代謝エネルギーを用いて発電細胞間の電解質濃度差を維持している。ゆくゆくはそうした能力も模倣したいとSchroederは考えている。「将来的には、今回の人工電気器官のようなスキームで、体内のさまざまな液体を活用できるようになると考えられます」と彼は言う。

マサチューセッツ工科大学（米国ケンブリッジ）の材料科学者でエンジニアのMarkus Buehlerは、Schroederらの設計に感銘を受けたという。「従来の概念を超える、心躍る進歩ですね」と彼は言う。「近い将来、この技術が活用されることを期待しています」。■

（翻訳：藤野正美）

Electric eel-inspired devices could power artificial human organs
Article ID: d41586-017-08617-3
2017.12.13 (Published online)
Emma Young

1. Schroeder, T. B. H. *et al. Nature* **552**, 214–218 (2017).

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

イッカクの特異な恐怖反応

イッカクが、人間から逃れる際に「すくみ逃走」という生理学的に矛盾する反応を示すことが明らかになった。これは、北極海での人間活動がイッカクの命を脅かしかねないことを示唆している。

動物は通常、危機に直面すると「闘争・逃走」または「すくみ」のいずれかの反応を示すが、北極海に生息する小型の鯨類イッカク（*Monodon monoceros*）は、人間から逃れる際に、逃走とすくみが入り交じった特異な反応を示すことがこのほど明らかになった[1]。これら2つの応答は生理学的に相反するため、同時に発現すると体に大きな負荷が掛かる恐れがある。イッカクが人間という新たな脅威に対して特に脆弱であることを示したこの成果は、*Science* 2017年12月8日号で報告された。

雄の長い牙が特徴的なイッカクは、グリーンランド、カナダ、ロシアの周辺海域に約10万～15万頭が生息すると推定されている。最近まで、イッカクは人間活動から比較的隔離されていた。先住民族のイヌイットが伝統的な捕鯨を続けてはいるが、捕獲頭数は厳しく制限されており、イッカクにとって最大の脅威はこれまでシャチやホッキョクグマだった。けれども近年、北極域の海氷が減少したことで、石油探査や船舶の往来、商業漁業などによりイッカクの生息地は脅かされつつある。

こうした人間活動のイッカクへの影響を調べるため、カリフォルニア大学サンタクルーズ校（米国）の比較生態生理学者Terrie Williamsらは、グリーンランド東部で5頭のイッカクに記録装置を取り付け、人間から解放された際の心拍数と潜水行動を追跡した（装置は吸着カップで背部に装着され、一定時間が経過すると脱落するようになっている）。この5頭は、先住民による捕鯨のシーズンに、漁網に絡まったり座礁したりして救出された個体である。

動物の心拍数は、すくみ反応では低下するが逃走反応では上昇する。ところがイッカクでは、これら両方の反応が組み合わさっているように見えた。解放されたイッカクは、急いで逃げようと急速に深く潜るが、その際の心拍数は1分間に3～4回まで低下していたのだ。

パニック反応

哺乳類の心拍数が潜水時に低下するのは正常なことで、これは酸素の節約に役立っている。しかしWilliamsによると、イッカクがシャチから逃れる際などには、ゆっくりと潜水するため、心臓への負担はさほど大きくないという。これに対し、今回明らかになった「すくみ逃走」反応では、イッカクの心臓血管系に憂慮すべき影響が及んでいた。イッカクが解放された直後に行う典型的な「逃走潜水」では、心拍数が急激に低下する一方でストローク頻度は著しく高くなっており、Williamsらの計算によれば、一連の潜水で消費される酸素量は体内に貯蔵されている全酸素量の97％に上るという。対照的に、解放から時間がたって心拍数の低下傾向が落ち着いた状態で同様の深さまで潜る際の消費酸素量は、全貯蔵量の52％だった。

「イッカクにとって、人間による脅威は比較的新しいものです」とWilliamsは言う。「加えて、騒音などの水中で拡散しやすい脅威があると、イッカクは急いで逃げようとします。でもそうした急な行動は、進化的には備わっていないものなのです」。大きな懸念は、石油探査で発せられる音波で、今回観察されたような生理学的な矛盾による負荷が誘発されてしまうことだ。

Williamsらは現在、こうした「すくみ逃走」反応がイッカクの健康にどのような影響を及ぼすか調べている。他の哺乳類（ラットやヒトなど）では、恐怖と激しい運動の組み合わせにより死に至る場合があることが分かっている[2]。

イッカクの研究は、生息地が遠隔地にあるため長らく困難だった。北極圏の海生哺乳類を研究しているワシントン大学（米国シアトル）のKristin Laidreは、「これは重要なデータで、容易に手に入るものではありません」と評価する。「北極の環境に大きな変化が起きている今この時に、イッカクが人間活動に対して極めて脆弱であることを示す新たな洞察が得られたことは、大きな意義があります」。■

（翻訳：三枝小夜子）

Narwhals' mixed-up response to fear could kill them
Article ID: d41586-017-08244-y
2017.12.7 (Published online)
Emma Young

1. Williams, T. M., Blackwell, S. B., Richter, B., Sinding, M.-H. S. & Heide-Jørgensen, M. P. *Science* **358**, 1328–1331 (2017).
2. Alboni, P., Alboni, M. & Gianfranchi, L. *J. Cardiovasc. Med.* **12**, 422–427 (2011).

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

グルテンなしの小麦？

アレルギーの人に安全な品種をゲノム編集で作出する試み

焼きたてのロールパンは夏の青空に浮かぶふわふわの雲のようだ。パンにそうした魅力を与えているのは、小麦やライ麦、大麦に含まれる「グルテン」というタンパク質。だがセリアック病という重い自己免疫疾患の患者では、そのグルテンが小腸を傷つける。症状がもっと軽いグルテン過敏症の患者はさらに多く、やはりグルテンを含む食物を食べられない。

グルテンフリーのパンのほとんどは、小麦粉の代わりに米粉や片栗粉などを材料としており、小麦のパンとは味も食感も異なる。だが最近、最も厄介なタイプのグルテンの含有量が少なく、それでいてパン特有の味と弾力性を生み出す他のタンパク質はちゃんと含んでいる小麦を遺伝子組換えで作る方法が報告された。

遺伝子組換え作物は世界中で激しい議論の的となっており、フランスやドイツなど一部の国は法律で栽培を禁じている。最大の懸念は、ある種から別の種へDNAを挿入することだと、持続的農業研究所（スペイン）の植物生物工学者Francisco Barroは言う。こうした遺伝子のクロスオーバーを避けるため、Barroらは遺伝子編集技術CRISPR/Cas9を用いて小麦のゲノムから特定の遺伝子を切り取った。

標的としたのは、小麦のグルテンの中でも免疫系に厄介な問題を起こす主な成分と考えられている「α-グリアジン」というタンパク質だ。研究チームはゲノム編集のハサミとして働くCas9酵素を、小麦でα-グリアジンの生産に関わっている45個の遺伝子のうち35個の切除に差し向ける分子を設計した。改変した小麦をシャーレ上で調べた実験で免疫応答が85％弱まったと、去る9月の*Plant Biotechnology Journal*に報告した。

ジョン・イネス・センター（英国）の作物遺伝学者Wendy Harwood（今回の研究には関わっていない）は、この遺伝子改変小麦を市販できるようなものにするにはまだ多くの改良が必要だと指摘する。「非常に有用な何かを生み出すための実に重要な一歩だと思います」。セリアック病患者に完全に安全な小麦の品種を作り出すには、もっと多くのグルテン遺伝子を標的にする必要があるだろう。Barroは今、それに取り組んでいるところだという。■

（翻訳協力：粟木瑞穂）

古代木の年輪

古生代の樹木クラドキシロンは非常にユニークな成長をしていた

マツの木の幹を切ると、同心円状の輪が見える。この年輪は成長期と対応している。だが全ての切り株がこうとは限らない。去る11月に*Proceedings of the National Academy of Sciences*に発表された研究は、世界最古の木が全く異なる構造をしていたことを明らかにした。

約3億7000万年前、高さ8mを超える「クラドキシロン」という木が生えていた。葉ではなく細い小枝のような分岐で覆われ、ひょろ長いヤシの木のような見た目だった。現在に残る化石は非常に少なく、その内部構造はほとんど分からなかった。ほとんどの場合、化石化する前に内部は腐り、砂が詰まってしまった。だが最近、保存状態の良い化石が中国で2つ発見され、この木の内部の仕組みが明らかになった。他のどの種にも見られない構造だ。

成熟したクラドキシロンの木は基本的には中空だった。幹の縁近くに、木部（水を運ぶ管状構造）を含む太いストランド（筋）が縦に走っていた。現代の樹木は成長とともに木部の層が新たに付け加わり、1つの同心円状の年輪からなる幹ができる。これに対しクラドキシロンでは「木部のストランドそれぞれに成長輪が形成されたのです」とこの研究論文の共著者でカーディフ大学（英国）の古植物学者であるChris Berryは言う。

クラドキシロンの切り株を観察したら、軟組織の中に木部のストランドが何十本も保持され、そのそれぞれが成長輪を伴った小さな“木”のように見えるだろう。成長につれてこれらの木部がそれぞれ複数に分かれ、植物全体に水を供給したと考えられる。そして新たにできたストランドの周りに年輪が形成された。

木の一生を通じ、これらのストランドは互いに交差し織り合わさって、中空の中心の周りに入り組んだ格子細工を形成したと考えられる。

現生の植物にクラドキシロンの子孫に当たるものはないものの、重要な役割をこの古代木から受け継いでいる。クラドキシロンは地球上に初めて森を作り、大気から炭素を捕獲し、地球の気候を調節する一翼を担ったのだ。とすれば、この木をもっと研究すべきだろう。木を見て森を見ずではなく、森を理解するためにこの木を見る必要がある。■

（翻訳協力：粟木瑞穂）

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

細胞が人工塩基を使ってタンパク質を作った！

生物が遺伝情報をコードするのに用いるアルファベットに新たな文字が追加され、新規タンパク質薬が生産される道が開かれた。

生物は、これまで数十億年にわたり、わずかなアルファベットを使って活動してきた。今回、そのアルファベットに新たな文字を加えることで生物の限られた語彙を拡張できることが報告され、これまでの原則が破られた。

スクリプス研究所（米国カリフォルニア州ラホヤ）の化学者Floyd Romesbergらは、大腸菌の細胞を操作し、2種類の人工塩基をそのDNAに組み込んだ。すると細胞は、その情報を利用して、非天然型アミノ酸を組み込んだ蛍光タンパク質を合成した。生細胞が人工塩基を利用してタンパク質を合成できることが、初めて実証されたのだ。この論文は、*Nature* 2017年11月30日号644ページに掲載された（Y. Zhang *et al. Nature* http://dx.doi.org/10.1038/nature24659）。

生物は本来、アデニン（A）、チミン（T）、シトシン（C）、グアニン（G）というわずか4種類の文字（塩基）を利用して遺伝情報をコードしている。これら塩基は対を形成してDNAの二重らせんを保持する。そして、さまざまな3文字配列（コドンと呼ばれる）が20種類のアミノ酸のいずれかをコードしており（遺伝暗号と呼ばれる）、生細胞の中では遺伝暗号に基づいて指定されたアミノ酸がタンパク質に組み上げられる。

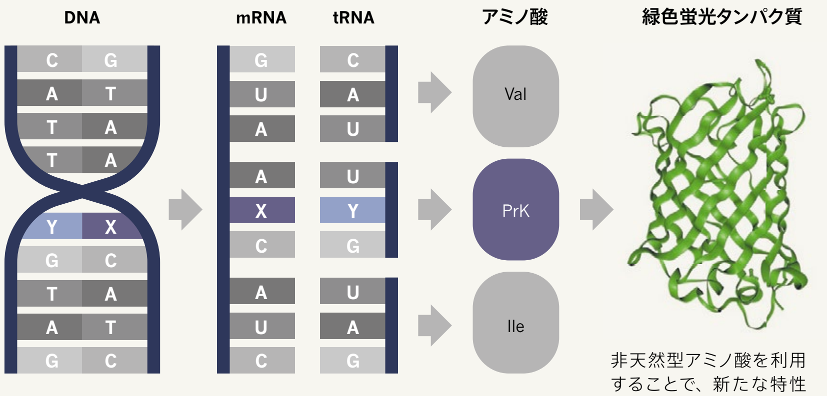
この論文の責任著者であるRomesbergによれば、今回の研究成果は、生物に新たな形質を吹き込むことに特化した研究領域「合成生物学」が、生物の最も基本的な側面を作り替えてその目標を達成し得ることを示しているという。「情報の保存と読み取りほど、根本的で、我々の実体と密接に関係している生物学的システムはありません」とRomesbergは話す。「我々が行ったのは、既存の要素と並立して的確に機能し、既存の要素の行うこと全てができる新要素を設計することなのです」。

4種類の天然型DNA塩基は、3文字で1つのアミノ酸を指定するため、遺伝暗号表は64通りの組み合わせで構成されている。しかし、このコードには重複がある。例えば、CGC、CGA、CGG、CGTは、全て「アルギニン」というアミノ酸を指定している。このような仕組みにより、生物が必要とするほぼ全てのタンパク質は、たった20種類のアミノ酸で作られている。

遺伝暗号の拡張には複数の研究チームが挑んでいる。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）の遺伝学者George Churchのように、重複するコドンを新たなアミノ酸の指定に転用しようとしている研究者もいる。一方、Romesbergらは別の戦略を探求している。それは、全く新しい塩基対をDNAに追加することだ。それにより、遺伝暗号表に存在し得るコドンの数は大幅に増加し、理論上、細胞は100種類を超える新たなアミノ酸を利用することができるようになる。

外来語

研究チームは、人工塩基対（XおよびYと呼ぶ；青色）をDNAに加えて非天然型アミノ酸をコードさせた。すると細胞は、そのアミノ酸を組込んだ蛍光タンパク質を合成した。



あり得るコドンは216通りで、最高172種類のアミノ酸をコードすることが可能。

非天然型アミノ酸を利用することで、新たな特性を有するタンパク質を開発できるようになる可能性がある。

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

Churchは、多くの応用法に関して自身の方針の方が実用性に優れているという立場を崩さないが、今回のRomesbergらの研究成果を「生物の基本的構成要素を探求する道のりの一里塚」と表現する。

なじむ

人工塩基対が生細胞内で機能するには、DNAの形を崩さずに天然型塩基と並んでいなければならず、DNAを忠実にコピーするプロセスや、それをメッセンジャーRNA（DNAとタンパク質をつなぐ中間的な分子）に転写するプロセスなどの重要な工程を妨げてもいけない。2014年、Romesbergの研究チームは、人工塩基対を1つだけ含むDNAの環を持つ「半合成」大腸菌株を作製して発表した（D. A. Malyshev *et al. Nature* **509**, 385–388）。しかし、その大腸菌株は細胞分裂が緩慢で、時間がたつと導入された人工DNAを失う傾向があった。今回の研究では、dNaMおよびdTPT3（それぞれX、Yと呼ぶ）という化学物質からなる新たな塩基を持つ健全な細胞が作製された。

そしてこのたび、人工DNAの真価がようやく発揮された。別々の実験で、細胞は、優しく緑色に光るタンパク質に、2種類の非天然型アミノ酸（PrKおよびpAzFと呼ばれる）を組み込んだのだ（「外来語」を参照）。人工塩基と非天然型アミノ酸を同時に細胞に与えただけでは、どの生物もそれらのタンパク質を生産することはできなかった。細胞が非天然型の構成要素を利用できるようになるためには、tRNAと呼ばれる分子の改変版を作製する必要があった。tRNAは、コドンを読んで、適切なアミノ酸を細胞のタンパク質工場であるリボソームへと輸送する分子だ。

WILLIAM B. KIOSSES

こうしてタンパク質に取り込まれた新しいアミノ酸は、緑色蛍光タンパク質の形や機能を変化させることはなかった。しかし、Romesbergは、「情報の保存と読み取りができるようになったのですから、それを使って何かしましょう」と提案した。そして研究チームは、抗生物質耐性に関与する遺伝子の重要な部位に、人工の塩基対を挿入したところである（この研究は未発表）。人工DNAをしまい込んだ細菌は、ペニシリン系の薬物に弱くなる。

Romesbergはシンソレックス社（Synthorx；米国カリフォルニア州ラホヤ）というバイオテクノロジー企業を設立した。同社は、数々の白血球を制御するIL-2などのタンパク質薬に非天然型アミノ酸を組み込む手法を開発しようとしている。この手法により、例えば、細胞に取り込まれやすくなった薬剤や毒性が低くなった薬剤、高速で分解されるようになった薬剤が得られる可能性がある。電子を強く引きつける能力など、通常のアミノ酸にない特性を持つタンパク質の設計も考えられる。「お菓子屋さんに来た子どもになったような気分です」とRomesbergは話す。しかしこの場合、「その子は、そのお菓子屋さんに行くことを夢見て20年を過ごしました。それが突如、どんなお菓子が手に入るかと思いを巡らす状態になったのです」。

応用分子進化財団（米国フロリダ州ゲインズビル近郊）の化学者Steven Benner、および生物工学・ナノテクノロジー研究所（シンガポール）の生物化学者、平尾一郎（ひらおいちろう）がそれぞれ率いる研究チームは、人工DNAを用いて非天然型アミノ酸をコードさせるための試験管系をすでに開発している。平尾は生細胞にくら替えするメリットを感じている。非天然型アミノ酸を含むタンパク質の生産は、細菌細胞を利用することで高速化、低コスト化される可能性があるのだという。その技術を真核細胞に応用すれば、新たな抗体薬が開発される可能性もある。

しかしBennerは、Romesbergの系について、人工塩基対の保持を比較的弱い疎水結合力に依存しているため、実用性に限界があるのではないかと考えている。細胞は珍しい人工塩基に耐えるかもしれない、としながらも、「それをもとに遺伝システムを丸ごと作り上げるなんて、絶対にできません」と話す。

Romesbergらは現在、遺伝のアルファベットをさらに増やすことに取り組んでいる。今のところ、XとYを含んで機能するコドンが新たに12種類見いだされているが、「やるべきことはまだまだあります」とRomesbergは語る。■

（翻訳：小林盛方）

Cells use 'alien' DNA to make protein
Vol. 551 (550–551) | 2017.11.30
Ewen Callaway

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

論文中の塩基配列の誤りを探し出すツール

研究論文を精査して塩基配列の誤りを発見するオンラインソフトウエアが開発された。このプログラムを使って60編以上の論文で不適切な塩基配列が発見されたが、そのほとんどはがんに関する論文だった。

ウェストミード小児病院こども研究所（オーストラリア・シドニー）のがん研究者Jennifer Byrneとグルノーブルアルプス大学（フランス）のコンピューター科学者Cyril Labbéは、論文中の塩基配列の誤りを発見するプログラム「Seek & Blastn」（scigendetection.imag.fr/TPD52/）を開発し、2017年10月にプログラムの初期バージョンを公開した。現在彼らは、他の研究者にこのプログラムを試してもらい、その結果をもとに改良していきたいと考えている。近年では、科学誌の編集者や出版社のほとんどが剽窃（ひょうせつ）を検出するソフトウエアなどを利用して論文を検査しているが、Byrneらは最終的に自分たちのプログラムもそのツールの1つとして提供していきたいと考えている。

Byrneは、2015年にがん細胞の遺伝子の機能に関する5編の論文に問題があることに気付いて以来、ヒトのがんに関する論文の誤りを探すようになった。5編の論文はいずれも、短い塩基配列を用いて特定の遺伝子を不活化し、腫瘍細胞への影響を観察するという、ありふれた実験を行ったとするものだった。

Byrneは偶然にも、当該遺伝子について1998年に報告した研究チームの一員であったため、この遺伝子のことをよく知っていた。このため、5編の論文を読んだ彼女は、論文の著者が実験に用いたという塩基配列が間違っていることに気が付いた。この5編の論文のうち4編は、その後撤回されている。

さらに25編の論文で同様の誤りを発見したByrneとLabbéは、論文中で不適切に記された塩基配列を探し出すためのツール「Seek & Blastn」を開発した。このソフトウエアは、アップロードされた論文から塩基配列を抽出し、公開データベースBlastnの塩基配列と照合する。

Byrneは、「『Seek & Blastn』は、論文中で説明される塩基配列のステータス（標的遺伝子を不活化したなどと論文中で説明された塩基配列と、実際の塩基配列との不一致を探すものです」と説明する。例えば、論文中で「特定のヒト遺伝子を標的とする」と説明された塩基配列と一致する配列がBlastnデータベースで見つからなければ、プログラムが「不一致」を知らせる。また、標的となる遺伝子は存在しないと説明された塩基配列と一致するものがBlastnデータベースで見つかった場合にも、その事実を知らせる。

現段階のプログラムはヒトの塩基配列の誤りしか発見することができないが、Labbéは、将来的にはヒト以外の生物種の塩基配列もチェックできるようにしたいと言う。また、オリジナルの論文で説明が不明瞭な場合にも、正確な判定ができない。そのため、論文中の誤りを見落としたり、問題のない論文に誤りがあるとしたりする可能性があり、全ての論文は人力でも確認しなければならないという。

2人は「Seek & Blastn」を利用して、さらに60編の論文で塩基配列の不一致を検出した。Byrneによると、これらの論文の多くは、塩基配列の不一致の他に、画像やグラフの質の悪さや文章の大きな塊の重複などの問題があり、こういった特徴を合わせると、そのうちのいくつかの論文はお互いに「驚くほどよく似ている」という。彼らは今、仲間たちの助けを借りて、人力で論文を調べている。

彼らが論文中に発見した誤りの中には軽微なものやうっかりミスもあるが、多くは研究の結果や論文の結論を無効にする可能性があるとByrneは言う。「論文中に不適切な塩基配列を見つけると、この実験の結果はどのようにして導き出されたのだろうか、この論文の結論は実際に行われた実験を反映しているのだろうかと心配になります」。

ByrneとLabbéが2017年10月に*Scientometrics*に発表した論文によると、彼らは問題のある論文を48編発見したが、そのうちの30編が不適切な塩基配列のDNA（またはRNA）短鎖の使用を報告していたという（J. A.Byrne and C. Labbé *Scientometrics* **110**, 1471-1493）。これらは全て中国の研究者が執筆した論文だった。Byrneと

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

Labbéは、2015年の5編の論文を除き、問題のある論文を具体的に明らかにしていないが、掲載誌の編集者には連絡済みという。Byrneによると、多くの編集者は無反応であったが、さらに3編の論文が撤回されたという。2人は合計90編以上の論文で不適切な塩基配列を発見している。

インディアナ大学ブルーミントン校（米国）の統計学者で、重大な間違いのある論文を多数発見しているDavid Allisonは、「Seek & Blastn」のような自動ツールは、単に不正行為をした科学者を探し出すだけでなく、質の高い科学の実践と、科学者の間違いを防ぐために利用された場合、その真価が発揮されると言う。彼はまた、こうしたツールは、特定の科学誌や分野における誤りの発生率の定量にも役立つかもしれないと考えている。

オープンアクセスジャーナルの出版社Hindawi（英国ロンドン）の研究公正部門長Matt Hodgkinsonは、多くの出版社が論文の審査過程の一環として「Seek & Blastn」を利用するようになるだろうと見ている。同社の科学誌*BioMed Research International*は、2編の論文を撤回している。

「このプログラムが広く利用されるようになるかどうかは、費用と使いやすさ次第でしょう」とHodgkinsonは言い、問題のない論文を問題ありと判断してしまうリスクを考えると、科学誌の編集者や編集委員がこのツールが示した結果の確認を行うことも必要だろうと指摘する。■

（翻訳：三枝小夜子）

Tool spots DNA errors in papers
Vol. 551 (422–423) | 2017.11.23
Nicky Phillips

中国が中国伝統医学の規制を緩和

中国伝統医学で用いられる薬について、臨床試験なしで承認する計画を表明した中国政府に対し、科学者たちは、人々を危険にさらす恐れがあると危惧している。

中国伝統医学（中医学）は、今後、中国政府からの手厚い支援を受けることになる。習近平国家主席は代替医療である中医学を中国の科学遺産の「宝石」と呼び、政府として中薬（中医学で用いられる薬）と西洋薬（西洋医学で用いられる薬）に同等の支援を行うことを約束した。そして今、中国が中医学の推進に向けて大きな一歩を踏み出そうとしているのと同時に、研究者らの中医学への懸念も高まっている。2018年初頭から、中国の中薬はヒトへの安全性と有効性を確かめるために行われる臨床試験を実施する必要がなくなるかもしれないのだ。

2017年10月に中国食品薬品監督管理総局（CFDA）が発表した規制の草案によると、中薬の製造者が基本的に中医学の伝統的な手法に従って成分を調合する限りにおいて、多大な費用と時間を要する臨床試験を行う必要はなくなるという。承認された製造法のリストは、国家中医薬管理局とCFDAが作成することになっている。

中国政府は高価な西洋薬に代わる薬として中薬を強力に促進してきた。中医師たちは、中薬の製造企業が医薬品の承認を得て患者に提供するのが容易になるとして、新しい方針を歓迎している。香港大学中医薬学院のLixing Lao（労力行）は、伝統的に使用されてきた中薬についてはヒトでの臨床試験を行う必要がなくなるのは確かだが、中薬がCFDAの承認を得るには、動物や細胞を使った非臨床薬理試験と毒性試験を行う必要があると補足する。

しかし科学者たちは、中薬産業にはいまだに安全性への懸念があり、最小限の臨床試験しか要請されなくなることで、多くの人を危険にさらす恐れが生じると指摘する。実際、2017年9月23日には、約10人が発熱と悪寒を伴う体調不良を訴えたとして、CFDAが2種類の中薬注射剤の回収を発表している。

この事件から間もない同年10月18日には、シンガポールと台湾の研究者が、中薬の成分として広く用いられているアリストロキア酸と肝臓がんとの関連を指摘する論文を*Science Translational Medicine*に発表した[1]。論文の筆頭著者であるデューク・シンガポール国立大学医科大学院（シンガポール）のがんゲノミクス研究者Steven Rozenは、アリストロキア酸ががん細胞の変異に寄与していることは確実だが、腫瘍を引き起こす原因としてどの程度関与しているかを見極めるのは難しいと言う。

アリストロキア酸は尿路がんとも関

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

CHRISTIAN KEENAN/GETTY

中国伝統医薬の調合法の中には、数千年の時間をかけて開発されたものもある。

連付けられており、致死的な腎障害を引き起こす恐れもある[2,3]。この物質は、米国食品医薬品局（FDA）からは腎疾患と関連があるとする警告が出されているが、Rozenによると、いまだに広く使用されているという。今は、アリストロキア酸の「規制を再評価するのに良い時期」だと彼は言う。

一方、人々がアリストロキア酸を含む中薬を毎日服用しているのを見ているLaoは、習慣的に摂取するサプリメントとしてではなく、「疾患の治療のために適量を摂取する」なら問題は起こらないだろうと言う。彼は、健康を害する可能性のある物質を安全に使用できるようにするためにはさらなる研究が必要だが、基本的に中薬の安全性について心配はしていないと言う。「歴史の浅い西洋薬とは違い、中薬は何百年も何千年も使われているからです」。

しかし、ハルビン市児童医院の小児外科医で、中医学の批判者として有名なQingchen Li（李清晨）は、最近の中薬の回収は現在の安全基準が不適切であることを示していると指摘する。彼によると、医師は中医学に伴う危険性について市民に知らせる必要があるが、医師のほとんどは批判を躊躇するという。「中医学を公然と批判しようとする医師はほとんどいません」。政府が中医学に肩入れしているため、科学者は中薬を批判しにくくなっているというのが彼の見方だ。「科学ではなく政治レベルの問題になっているため、開かれた議論ができなくなってしまったのです」。

消される批判

政府の代替医療産業に対する強力な支援が開始されると、中国の検閲当局は早速、中医学の有効性に疑問を投げ掛けるインターネット上の投稿を削除した。2017年10月23日には、アリストロキア酸の危険性に対し注意を呼び掛ける医療ニュースサイトの記事がソーシャルメディアサイトWeChatから削除された。この記事は、削除されるまでの3日間で70万回以上閲覧されていた。

中国では以前から中医学を巡る議論が抑圧されていた。2016年には、北京のシンクタンクとして知られる国務院発展研究センターが、中薬に広く用いられているツキノワグマの胆汁を抽出する行為を禁止することを提案した。同センターの報告書は、この中薬の効力に疑問を投げ掛け、合成薬の使用を提案するものだった。しかし、中医学の発展を支援する中国中薬協会が、この報告書には偏りがあるとして謝罪を要求すると、報告書は同センターのウェブサイトから削除された。

中国政府は中医学の規制を緩和するだけでなく、中医師になったり、中医学のアプローチを用いる病院を開設したりすることも容易にした。2017年7月から、中医学を学ぶ学生は、西洋医学に基づく国家試験に合格する必要がなくなり、実習訓練を受けて技能試験に合格すればよいことになった。また、中医師がクリニックを開業する場合には、CFDAから承認を受ける必要がなくなり、登録するだけでよいことになった。

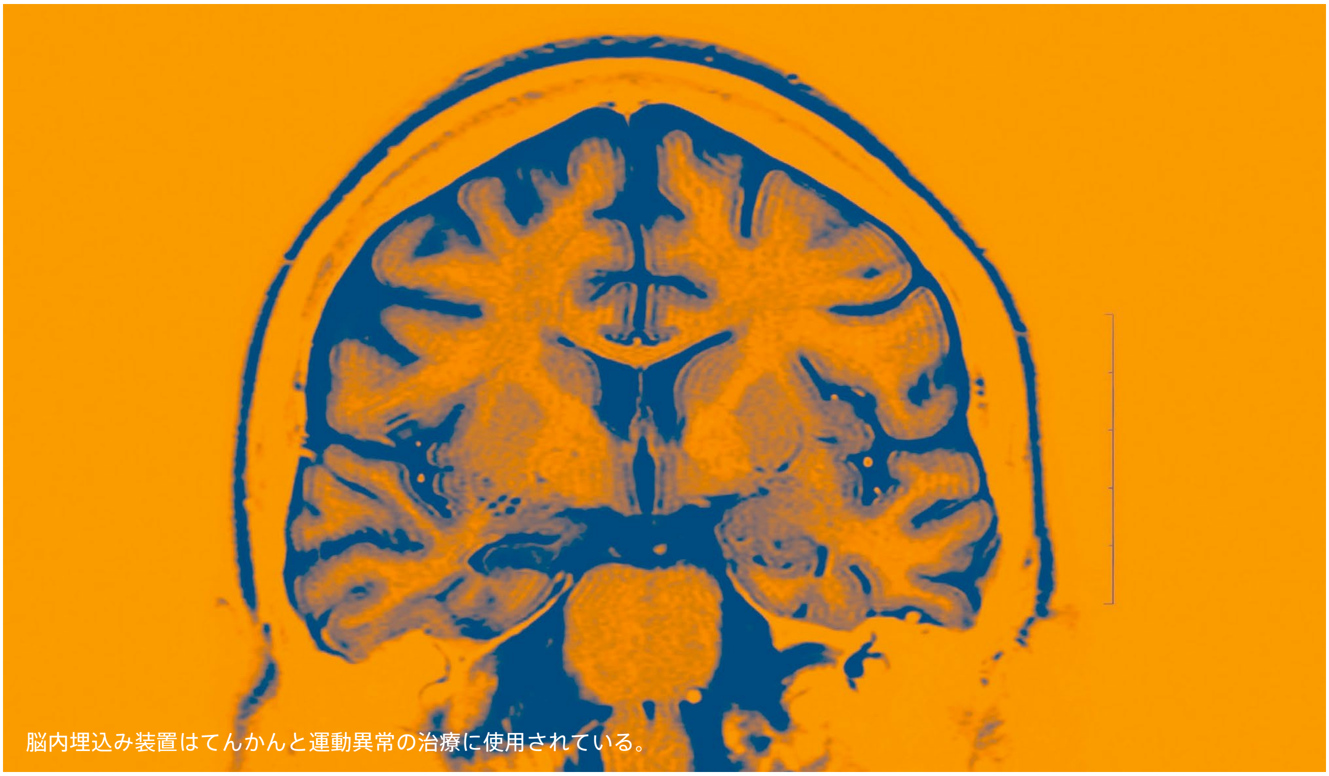
中国政府の最終的な目標は、2020年までに国内の全ての医療機関で基本的な中医学治療を提供できるようにすることだ。中国の最高行政機関である国務院が2016年2月に発表したロードマップによると、現在人口1万人当たり3人未満しかいない中医師を、1万人当たり4人まで増やす計画であるという。また、医薬品販売における中薬のシェアは現在26％だが、中国政府は2020年までに30％に引き上げたいとしている。■

（翻訳：三枝小夜子）

China to ease regulations on traditional medicine
Vol. 551 (552–553) | 2017.11.30
David Cyranoski

1. Ng, A. W. T. *et al. Sci. Transl. Med.* **9**,eaan6446 (2017).
2. Vanherweghem, J.-L. *et al. Lancet* **341**, 387–391 (1993).
3. Lord, G. M. *et al. Lancet* **358**, 1515–1516 (2001).

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



脳内埋込み装置はてんかんと運動異常の治療に使用されている。

BSIP/UIG/GETTY

気分障害を脳内埋込み装置で治療する臨床試験

DARPAから資金提供を受けている研究チームが、気分障害やPTSDの患者を脳内埋込み装置を使って治療する試験を始めている。この装置はAIで制御され、神経活動を記録して、自動的に脳を刺激する。

人間の感情と行動に同調した電気パルスを発生する脳内埋込み装置の、初めての臨床試験が行われている。米国陸軍の研究部門である米国国防高等研究計画局（DARPA）が研究資金を提供している2つの研究チームが、気分障害に関連するパターンをアルゴリズムを使って検出する「閉ループ」脳内埋込み装置の予備臨床試験を始めたのだ。これらの装置は医師からの入力なしに脳にショックを与え、脳を健全な状態に戻すことができる可能性があるという。

2017年11月に米国ワシントンD.C.で開かれた北米神経科学学会（SfN）の会議で発表されたこの研究は、将来、現在の治療法では効果がない重度の精神障害を治療する方法となるかもしれない。しかし、この研究は厄介な倫理的問題も提起する。特に、この技術によって、研究者がリアルタイムで被験者の内部感情にある程度アクセスできるようになる可能性があるからだ。

電気パルスを発して神経活動を変化させる脳内埋込み装置を使った一般的な手法は、脳深部刺激療法として知られている。この方法は、運動異常の治療に使用されているが、気分障害に対してはあまり効果がない。初期の臨床結果では、脳の特定の領域に定常的に刺激を与えると慢性的うつ状態を緩和できる可能性があることが示唆されたが、90人のうつ病患者を対象とした大規模研究では、1年後に全く改善が見られなかったことが2017年11月に報告された（P. E. Holtzheimer *et al. Lancet Psychiatry* **4**, 839–849）。

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

DARPAから研究資金を得ているプロジェクトに関係する科学者たちは、以前の試みが失敗した症例でも自分たちの研究ならば成功するかもしれないと言う。彼らの脳内埋込み装置は精神疾患の治療専用に設計されており、必要なときにだけスイッチが入る仕組みになっているからだ。「私たちは、現在の技術の限界に関して多くのことを学んできました」とカリフォルニア大学サンフランシスコ校（UCSF；米国）の神経科学者で、一方のプロジェクトのリーダーを務めるEdward Changは言う。

DARPAはChangの研究チームと、マサチューセッツ総合病院（MGH；米国ボストン）のチームを支援している。最終的な目標は、うつ病と心的外傷後ストレス症候群（PTSD）に苦しむ軍人や退役軍人を治療することだ。それぞれのチームは、脳が刺激されたときに脳全体に起こる活動を追跡するための埋込み式電極システムの作製を目指している。両チームは、発作を追跡するためにすでに脳内に電極を埋め込まれているてんかん患者で実験を行って、自分たちの技術を開発中だ。

SfNの会議で、Changのチームと共に研究を行っている南カリフォルニア大学（米国ロサンゼルス）の電気技術研究者Omid Saniは、時間経過に伴って気分がどのように脳内で符号化されるかを初めてマッピングしたと発表した。彼らはてんかん治療のために電極を埋め込まれた6人を対象に研究を行い、1～3週間にわたって彼らの脳の活動と気分を追跡した。この2種類の情報を比較することによって、その人の気分の変化を「解読する」ためのアルゴリズムを作り上げることができた。特に気分に関連している脳領域に、いくつかの大まかなパターンが現れた。

Saniによれば、Changのチームは、新しい単一閉ループシステムを試験する準備ができていると言う。Changはさらに、彼のチームはすでにヒトで閉ループ刺激を試験したことがあると付け加えているが、まだ予備的な実験の結果であるため、詳細を明らかにすることはできないと述べた。

一方、MGHチームは異なるアプローチを取っている。研究者たちは、特定の気分や精神疾患を検出するのではなく、集中力の欠如や感情移入ができないなど、いくつかの異常が現れているときに見られる行動と関連する脳活動をマッピングしようとしている。SfN会議で彼らは、（数字の絵をマッチさせたり顔に浮かぶ感情を特定したりするなどの）決められた課題に取り組んでいる最中に気持ちが逸れると脳を刺激するアルゴリズムについて、試験の結果を報告した。

研究者たちは、意思決定と感情に関わる脳領域に電気パルスを送ると、被験者の成績が顕著に向上することを発見した。また研究チームは、忘れっぽいことや気持ちが逸らされたことが原因で、決められた課題をうまくできなくなったり、課題をこなす速度が遅くなり始めたりするときに起こるヒトの脳の活動をマッピングし、それを刺激によって回復させた。彼らは現在、脳活動の特定のパターンを引き金として使用して、自動的に脳を刺激するアルゴリズムの試験を始めている。

ベイラー医科大学（米国テキサス州ヒューストン）の精神科医Wayne Goodmanは、閉ループ刺激が気分障害に対する実行可能な長期的治療となることを証明したいと考えている。根拠の1つは、アルゴリズムにある。最新世代のものは、より個別化されていて、医師の判断ではなく生理的信号に基づいて学習するからだ。「適切に働かせるためには、多くの調整が必要です」とGoodmanは言う。彼は、強迫神経障害の治療に閉ループ刺激を使った小規模治験を始めようとしている。

気分に関連している脳領域を刺激するときの1つの難題は、他の全ての感情を圧倒するほど至福感を生み出してしまう可能性があることだと彼は言う。他の倫理的な問題も生じてくる。閉ループ刺激で使用されるアルゴリズムによって、行動や顔の表情などであらわになる感情だけでなく、被験者の気分さえも研究者に分かってしまうためだ。「私たちは被験者の感情を符号化する活動にアクセスできるようになるでしょう」と、MGHチームの工学部門の主任で精神科医のAlik Widgeは言う。ChangとGoodmanのチームと同じく、Widgeのチームも神経倫理学者と共にこの研究に関係する倫理問題に取り組んでいる。

だが、Changのチームや他のチームが開発している技術は、気分障害のより良い治療に向かう第一歩にすぎないとChangは言う。彼は、脳内埋込み装置の治験データは、頭蓋骨を通して脳を刺激する療法を開発する助けになるかもしれないと予想する。「私たちは初めて、再発が起こったときに患者の脳内で何が起こっているかを知ることができる窓を開けることができるようになるでしょう」と彼は話す。■

（翻訳：古川奈々子）

Brain implants for mood disorders tested in people
Vol. 551 (549) | 2017.11.30
Sara Reardon

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

ROBERT NICHOLLS

シノサウロプテリクスの想像図

色で身を隠していた羽毛恐竜

羽毛恐竜シノサウロプテリクスの特徴的な体色パターンが明らかになり、この小型獣脚類が開けた環境に生息していたことが示唆された。

1996年、中国遼寧(りょうねい)省で羽毛の痕跡を有する小型肉食恐竜の化石が発見された。シノサウロプテリクス(*Sinosauropteryx*)と命名されたこの獣脚類は、非鳥類型恐竜として初めて羽毛に覆われていたことが示された恐竜となった。その後、2010年に尾が褐色と白色の縞模様であったことが示され[1]、今度は初めて体色が特定された恐竜の1種となった。そして今回、新たな分析から、この輝かしい経歴を持つシノサウロプテリクスの全身の体色パターンが再現され、背部が暗くて腹部が明るい「カウンターシェイディング」と呼ばれる隠蔽色をしていたことが明らかになった。顔には、目の周りにアライグマのような「盗賊マスク」模様もあったという。この成果は、*Current Biology* 2017年11月6日号[2]に掲載された。

ブリストル大学（英国）の純古生物学者Jakob Vintherらは今回、羽毛の痕跡と微量の色素とが残された極めて保存状態の良いシノサウロプテリクスの化石標本3体について、高解像度の写真技術を使って羽衣の生え方や色の詳細を調べた。その結果、顔にはちょうど目を囲むように帯状の褐色の模様があり、尾の縞模様は先端にいくほど幅が広くなっていて、胴体は体の側面の上から約3分の2が褐色で残りが白色のカウンターシェイディングパターンをしていたことが明らかになった。

現生動物に見られるカウンターシェイディングは、背景に同化したり体の輪郭をぼかしたりして捕食者などから身を隠すためのものだが、そのパターンは環境によって異なる。太陽の光が直接降り注ぐ開けた土地に生息する動物では、暗色と明色の境界が明瞭で、その境界は体の側面の比較的高い位置にあるのに対し、森林内のように散乱光がさまざまな方向から当たる環境に生息する動物では、暗色から明色へは緩やかなグラデーションになっていて、その推移部は体の側面のより低い位置にある。Vintherらは、シノサウロプテリクスの体色パターンがどのような光環境で最も有効だったかを検証するため、この恐竜の胴部の3Dモデルを作製し、さまざまな照明条件で写真を撮影した。すると、散乱光で生じた影よりも直接光で生じた影の方が、モデルのカウンターシェイディングパターンとよく一致した。これは、シノサウロプテリクスが開けた環境で生息していたことを示唆しているという。

Vintherらはまた、その特徴的な顔の模様についても考察している。目の周りの帯状の「盗賊マスク」模様は、現生の鳥類や哺乳類に多く見られ、さまざまな機能が提案されている。その1

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

つに眩(まぶ)しさの低減があり、これは直接光に照らされた環境では特に有用と考えられる。シノサウロプテリクスの化石が発見された湖畔環境では、水面からの反射で眩しさが増すため、この模様が役立っていた可能性がある。

「最近の顕微鏡技術や写真技術、3D画像化技術の大きな進展で、古生物学界に大改革がもたらされています」と語るのは、中国地質大学（北京）の古生物学者Lida Xing（邢立達）だ。彼はまた、今回のような研究によって、前期白亜紀（約1億3300万～1億2000万年前）の中国東北部の生態系がどんどん解明されている、と話す。

香港大学の古脊椎動物学者Michael Pittmanは、Vintherらが提唱するカウンターシェイディング仮説を非常に興味深いとした上で、「シノサウロプテリクスの別の標本や、他の獣脚類でも同様のパターンが見られるかどうかが知りたいところです」と語る。

Vintherは、小型の草食恐竜であるプシッタコサウルス（*Psittacosaurus*）や、体重1.3tほどの曲竜類ボレアロペルタ（*Borealopelta*）など、他の種類の恐竜でも類似のカウンターシェイディングパターンが見られたことを示した研究（*Nature* ダイジェスト2017年11月号6ページ「『鎧竜』の鋭い突起はディスプレイ用だった？」参照）にも関与している。■

（翻訳：小林盛方）

Dinosaur's feathers cast in new light
Vol. 551 (17) | 2017.11.2
John Pickrell

1. Zhang, F. *et al. Nature* **463**, 1075–1078 (2010).
2. Smithwick, F. M., Nicholls, R., Cuthill, I. C. & Vinther, J. *Curr. Biol.* http://dx.doi.org/10.1016/j.cub.2017.09.032 (2017).

先端技術研究開発に活路を探る英国

英国政府がハイテク産業の研究開発に多額の資金を投入する長期戦略を発表した。

英国政府は、2019年の欧州連合（EU）離脱に向けた準備を進める中、英国の研究開発費の国内総生産（GDP）比を大幅に引き上げ、人工知能などの高度先端技術の研究開発により一層の研究費を投入することで経済成長を促す、などとする長期計画を、2017年11月に発表した。

この長期計画は「産業戦略」（Industrial Strategy）と呼ばれ、英国の労働生産性（労働時間当たりのGDP）と収益力を向上させることを目的にしている。英国の労働生産性は、世界金融危機以降、伸びが止まり、他の先進国との差が開いていた。

英国政府は産業戦略の中で、研究開発費の総額（官民の合計）をGDP比で2015年の1.7%から2027年に2.4%へ大幅に押し上げる目標を明確にした。ちなみに、日本の研究開発費総額はGDP比で3.5%、ドイツは2.9%、米国は2.8%だ（いずれも2015年）。

すでに英国政府は2016年、政府負担の研究開発費を2020/21年度まで増額し、4年間で計47億ポンド（約7100億円）の増額を行うことを約束している。同政府は2017年11月、その増額を2021/22年度も続け、その前年度と比べてさらに5億ポンド（約760億円）増やして総額125億ポンド（約1兆9000億円）にすることも併せて発表した。

一方、同政府は、企業の研究開発費を増やすために、今後数カ月間で産業界と協力して指針を作ると約束した。英国の財務大臣フィリップ・ハモンドは、今回の産業戦略の一部として、企業の研究開発に関する税額控除を現在の11%から12%へ引き上げることを発表した。

今回の産業戦略は、多額の研究資金を投入する分野を選定している。特に（1）人工知能とビッグデータ、（2）クリーンな成長、（3）交通の未来、（4）高齢化社会のニーズへの対応、の4分野を「グランド・チャレンジ」（最重要課題）と位置付けた。こうした重点分野などに、産業戦略チャレンジ基金（ISCF）を通じて、今後4年間で計7億2500万ポンド（約1100億円）の新たな研究資金が与えられる。ISCFは、2016年にスタートした研究資金助成プログラムで、すでに10億ポンド（約1500億円）の資金が割り当てられている（*Nature* ダイジェスト 10月号「英国で影響力増す『イノベートUK』」参照）。

一方、人工知能やその関連分野の博士号取得者を少なくとも年間200人増やすため、博士課程学生を2020/21年度までに増やす施策に4500万ポンド（約68億円）が使われる。また、大学に直接分配され、その自由裁量で使うこと

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

ができる研究資金の増額も約束された。この研究資金は、学術的で基礎的な研究にとっては不可欠だが、2010年からほとんど増えないままだった。さらに、詳細は不明だが、学際的な研究を支援する競争的資金の創設が表明されている。これは、ノーベル賞を受賞した遺伝学者Paul Nurseが2015年の報告書で提案していたアイデアだ。

この産業戦略には、産業部門ごとに生産性の向上や技術革新を進める計画「セクター・ディール」も盛り込まれた。当面の対象は生命科学、建設業、人工知能、自動車産業だ。

科学研究が、英国の経済政策文書の中心になることはこれまでほとんどなかった。それだけに、ロンドン大学ユニバーシティカレッジの科学政策研究者Graeme Reidは「この戦略は科学研究に関する言及でいっぱいです」と驚く。

歴史的に見れば、英国の大学は研究の商業化に長けているとはみられていない。サセックス大学（英国ブライトン）科学政策研究ユニットの副ユニット長であるPaul Nightingaleは、「科学が重視されれば、期待も膨らむのが道理です。研究開発費増額のリターンとして、大学は、研究の商業化への注力と、地域の企業との交流を増やすことが期待されるでしょう。これは、大学研究に『ひも』がくくりつけられたというレベルの話ではありません。ひもというよりも『綱』です。多くの大学教官と話した私の印象では、これがどれだけ大きな変化か、彼らは理解していません」と話す。

今回の産業戦略には、技術開発に関する計画が盛りだくさんだが、英国のマンチェスタービジネススクールの科学政策研究者Kieron Flanaganは「政府には、それら全てを政府内部で管理する能力はないでしょう」と指摘する。結局、「UKリサーチ・アンド・イノベーション」（UKRI）がより大きな責任を担うことになるだろう、とFlanaganは考えている。UKRIは、既存および新規の9つの英国の研究資金助成団体の活動を統合する組織として2018年に発足する新組織だ。「もしもUKRIが、産業界でのさらに多くの研究開発の方向をコントロールすることになったら、UKRIは研究資金の助成において、比類なく強力な野獣のような組織になるでしょう」と彼は話す。■

（翻訳：新庄直樹）

Britain pins economic hopes on science
Vol. 551 (551–552) | 2017.11.30
Elizabeth Gibney

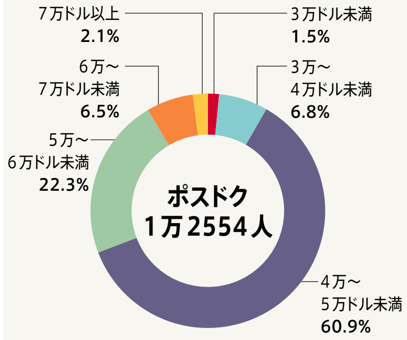
米国のポスドクの給料格差

米国のポスドク研究者の給料に関する調査から、公立大学の一部のポスドクがファストフード店の店員並みの給料で働いているのに対して、年額1000万円以上の給料を得ているポスドクもいることが明らかになった。

ある科学擁護団体が2017年11月1日、米国の52の大学に勤務するキャリア早期の研究者の給料について、1年に及んだ調査の結果を発表した。この給料データは不完全で、時に不正確であるように見える。給料がゼロと報告されているポスドクがいたりする上、現在進められている別の調査では、米国のポスドクが全体としてもっと高額の給料を得ていることが示唆されているからだ。けれども今回の分析は、「ポスドク」が学術研究機関の被用者の中で周囲からの認知も理解も十分得られておらず、彼らに関する基本的な情報を入

ポスドクの給料格差

ポスドクの給料の調査から、米国のポスドクの3分の2強は給料の年額が5万ドル（約550万円）未満であることが明らかになった。分析結果は、52の大学の約1万3000人のポスドクの給料データに基づいている。



数字を四捨五入しているため合計は100.1％になる。

SOURCE: GARY MCDOWELL/FUTURE OF RESEARCH

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

手することが難しいという事実を浮き彫りにした、という意義がある。

米国マサチューセッツ州ボストンを拠点とする科学擁護団体「フューチャー・オブ・リサーチ（Future of Research）」の執行役員で、以前は発生生物学者として働いていたGary McDowellは、米国の情報自由法（Freedom of Information Act）を利用して51の公立大学の約1万3000人のポスドクの給料報告書を収集した他、人脈を活用して1つの私立大学の給料情報も入手した。

McDowellによると、大部分の大学は彼に給料情報を提供するために精一杯調べてくれたが、彼が接触した時点で手元に数字を持っていた大学はほとんどなかったという。McDowellはさらに、電話口で大学の職員に「ポスドク」の意味を説明するのにかなりの時間を取られたという。「『あなたのところのポスドクの給料はいくらですか？』というごく基本的な質問をしただけなのに、多くの混乱がありました。このことからも、ポスドクに対する大学の関心度合いがよく分かります」とMcDowell。

さらにいくつかの大学は、あり得ないような数字を報告してきた。その1つであるユタ大学（ソルトレークシティー）は、給料の年額が0ドルのポスドクが50人いると報告している。McDowellは、この研究者たちが無給のボランティアである可能性は低く、ユタ大学を含むいくつかの大学は、大学からポスドクに直接支払われた金額だけを報告し、奨学金や外部の収入源を見落としたのではないかと考えている。ユタ大学の広報担当者も、「本学のポスドク研究者は、仕事に対する報酬を得ております」と述べる。

データをまとめるにあたり、McDowellは年額2万3660ドル（約260万円）未満と報告されている411件を除外することにした。この金額を下回っているポスドクの多くは、連邦法に基づいて超過勤務手当を請求できるはずだ。「おそらく報告ミスでしょう」とMcDowellは言う。

ATU IMAGES/GETTY

残りの1万2554件の給料報告は年額2万3660～11万4600ドル（約1260万円）まで幅があった（「ポスドクの給料格差」参照）。McDowellは、一部の大学は報告データに、スタッフサイエンティストやその他の被用者への支払いを含めているのではないかと推測している。そう考えれば、最高額の給料の一部は説明がつく。こうした点を考慮しても、彼の調査は、ポスドクの給料に大きな格差があることを示している。報告された給料の中央値が最も低かったのはイリノイ大学アーバナ・シャンペーン校の2万7515ドル（約300万円）で、最も高かったのはメリーランド大学カレッジパーク校の5万6000ドル（約620万円）だった。

McDowellは、データがまだ不完全であることを強調する。いくつかの大学はごく一部の被用者の給料しか報告していないし、カリフォルニア大学システム（大学群）はMcDowellの要請を完全に拒否した。*Nature*が同大学システムの公記録局に拒否の理由を問い合わせたところ、「McDowell氏から要請されたデータ報告書を作成するのに必要なプログラミング」を行う能力がないからだと説明された。

ポスドクの給料について情報を収集する試みは他にもあるが、これほどの抵抗は受けていない。全米ポスドク協会（NPA；メリーランド州ロックビル）は、発表を予定している報告書のために、200以上の加盟大学のうち127の大学から給料情報を得た。そのうちの85％が、全てのポスドクに最低4万7484ドル（約520万円）を支払っていると報告している。4万7484ドルという金額は、米国立衛生研究所（NIH）が2017会計年度に定めたポスドクの最低給料だ。NPAは2018年1月に完全な調査結果を発表する予定である。

McDowellの分析は2017年11月1日の発表では終わらず、それから1カ月間、フューチャー・オブ・リサーチのウェブサイト（futureofresearch.org）で、各大学や大学システムの給料の分析結果を毎日発表した。このような形で発表を行うことで、キャリア早期の研究者の待遇についての対話を促すことが彼の狙いだ。「大学では金の話はするべきではなく、金を欲しがってはいけないとされています。けれども私は、科学者は科学者をもっと尊重するべきだと思っています」とMcDowellは言う。■

（翻訳：三枝小夜子）

US postdoc pay varies wildly
Vol. 551 (150–151) | 2017.11.9
Chris Woolston

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

とっておき年間画像特集 2017

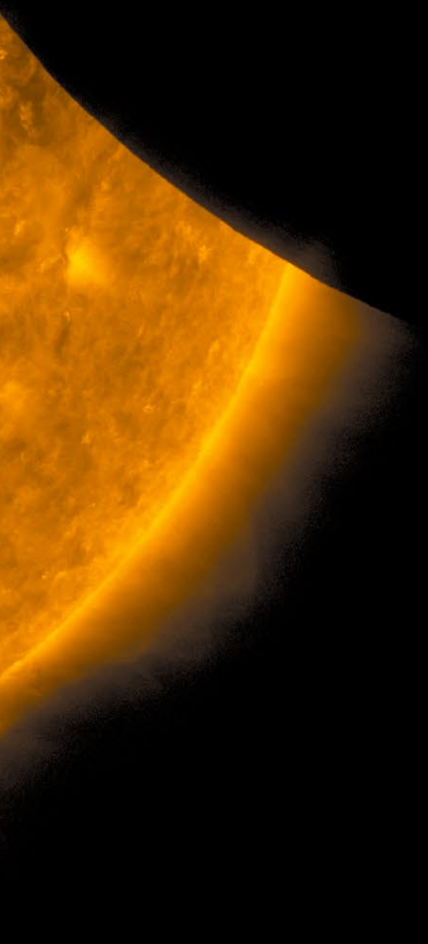
2017年の夏に米国本土を横断した皆既日食は、ニュースでも大きく取り上げられ、科学者も一般の人々もこの天文ショーを大いに楽しみました。その他にも、宇宙飛行の革新的進展や太古の動物種の不思議な姿など、*Nature*が厳選した科学や自然界の印象的な画像を紹介します。

Images of the year
Vol. 552 (308–313) | 2017.12.21/28
Nisha Gaind

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

皆既日食

この画像は、NASAの太陽観測衛星ソーラー・ダイナミクス・オブザーバトリーが極紫外線スペクトルで撮影したもの。太陽の一部が月に隠れて欠けている。

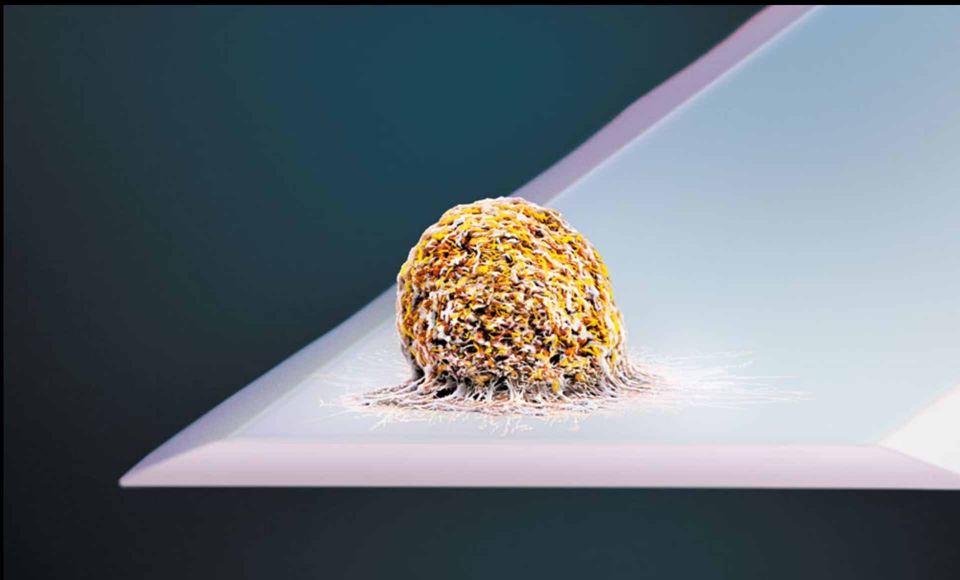


シースルーのカエル

卵を持った、アマガエルモドキ科の*Hyalinobatrachium colymbiphyllum*の雌。腹部の皮膚が透明なので、中の卵が透けて見えている。

1個だけの細胞

ヒトの細胞1個の重さはどれくらいなのか。このカンチレバー式のはかりは、スイスの研究者らが10月に*Nature*に発表したもので、生きた細胞1個の質量とそのわずかな変動を検出できる。

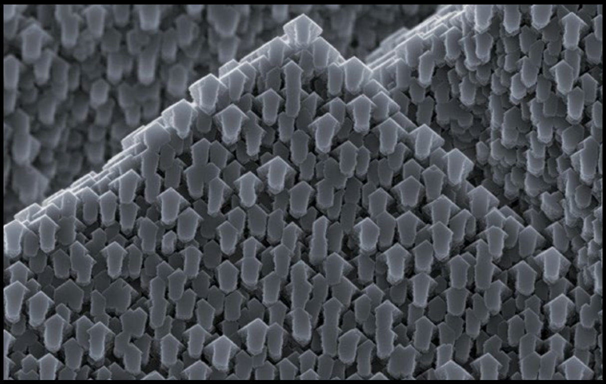


ECLIPSE: NASA/SDO;FROG: JESSE DELIA, BOSTON UNIV.;
CELL: MARTIN OEGGERLI/MICRONAUT.CH/ETH ZURICH/UNIV. BASEL;

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

地獄からの使者

この恐ろしげな生き物は、寄生虫である有鉤条虫（*Taenia solium*）を倍率200倍で撮影したもの。目のように見える2カ所は吸盤である。Nikonの写真コンテスト「Small World」の最終選考作品。



上に向かうしかない！

矢印型の浮き彫りでびっしり覆われているのは、走査型電子顕微鏡で捉えた方解石結晶の表面。この模様は、結晶表面にタンパク質が結合した状態で結晶が成長したことで生み出された。

紫外線で見ると

米国の写真家Craig Burrowsが紫外線で撮影したアネモネの花。ヒトの眼には見えない隠れた色合いが明らかになる。

カメの背に乗るタコ

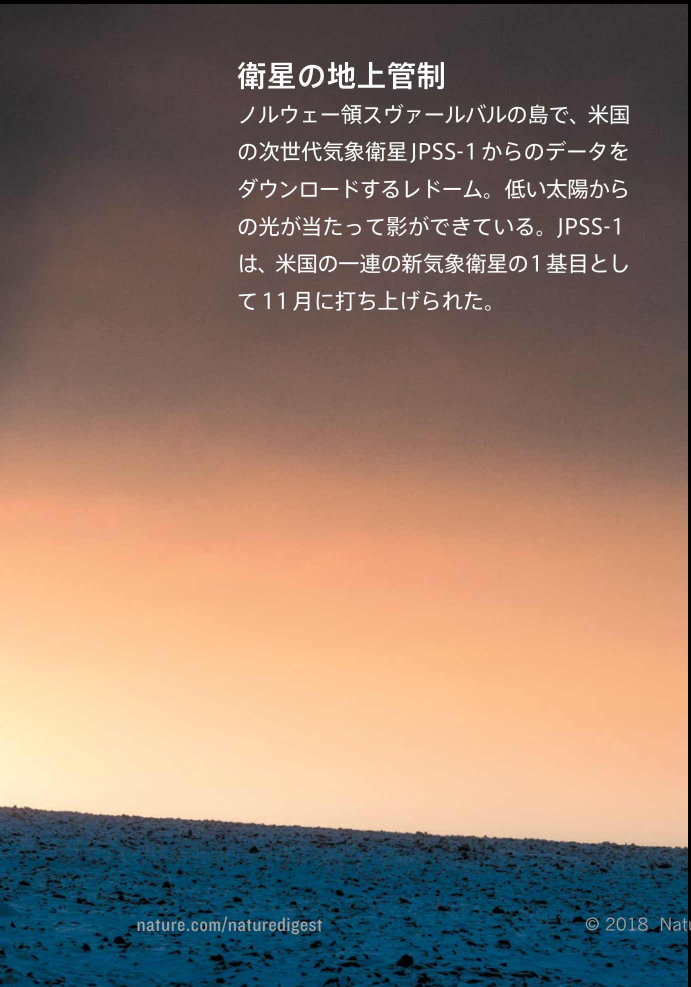
写真家Michael Hardieがハワイ沖で撮影した、種の垣根を越えた「おんぶ」の写真。Smithsonian.comの写真コンテストの最終選考作品。

TAPEWORM: TERESA ZGODA/NIKON SMALL WORLD; CALCITE: DAVID GREEN/RPS IMAGES FOR SCIENCE; ANEMONE: CRAIG BURROWS; OCTOPUS: MICHAEL B. HARDIE/SMITHSONIAN

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

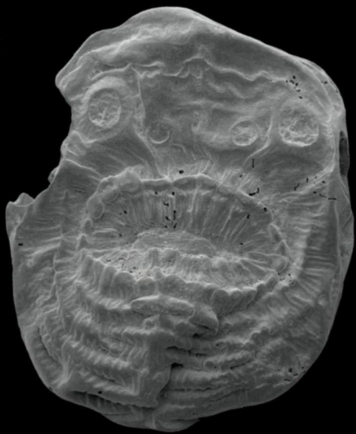
飛び散る火花

この小さな花火は、電荷によって溶液から繊維を引き出すエレクトロスピニング法でできたもの。



衛星の地上管制

ノルウェー領スヴァールバルの島で、米国の次世代気象衛星JPSS-1からのデータをダウンロードするレドーム。低い太陽からの光が当たって影ができている。JPSS-1は、米国の一連の新気象衛星の1基目として11月に打ち上げられた。



不気味な化石

2017年1月に報告された、5億2900万年以上前のサッコリタス（*Saccorhytus coronarius*）の化石。大きさ1 mmほどのこの化石動物は、既知の新口動物（脊椎動物もこれに含まれる）の中で最古のものと考えられる。

SVALBARD: REUBEN WU; FOSSIL: JIAN HAN
ELECTROSPINNING: ROBERT LAMBERTS/PLANT AND FOOD RESEARCH/RPS IMAGES FOR SCIENCE

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

地上への帰還

米国の宇宙開発企業スペースX社は、再利用可能なロケットシステムの確立に向けて着々と前進している。この写真は、1月に複数の人工衛星を地球の周回軌道に投入したファルコン9ロケットの1段目ブースターが、太平洋上の無人船へ軟着陸して帰還したところ。今や、こうした宇宙輸送はスペースX社にとって経常的な業務となっている。

隔離施設

5月、中国北京にある閉鎖研究施設「Lunar Palace 1」に長期滞在実験の被験者らが入った。同施設は、月面基地の生命維持システムを試験するために設計されている。

FALCON 9: SPACEX; ISOLATION: JU HUANZONG/XINHUA

翻訳：船田晶子

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

後肢発生研究で見えてきた、胴の長さの進化

地球上には、さまざまな胴の長さの脊椎動物がいる。最も短いものの代表例はカエルで、背骨の数は8つほど。最長はニシキヘビ（ヘビ亜目）などで、背骨は200以上あるという。名古屋大学大学院理学研究科の鈴木孝幸講師、黒岩厚教授らは、長年、後ろ足がいつ、どこに、どのような遺伝子の働きで作られるかを調べてきた。このほど、後ろ足を含む体の後方部分の構造を作る場所が、ただ１つの遺伝子で決定されることを突き止め、この遺伝子の発現タイミングが、後ろ足の位置、つまり胴の長さの多様性を生み出していることを見いだした。

後ろ足の位置の進化についての成果を出されました。

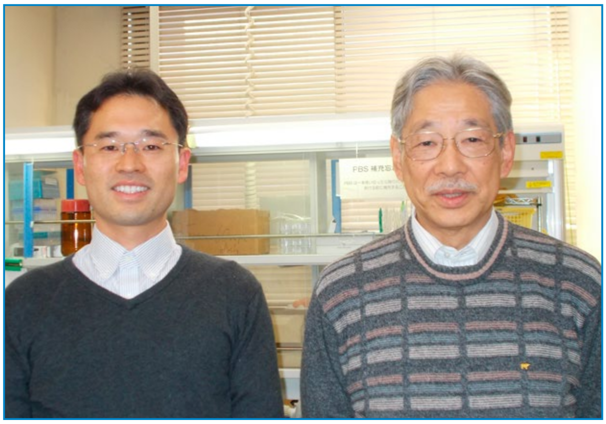
黒岩：四肢動物の前足や後ろ足が、動物ごとに特徴的に、かつ、決まった場所にできるのは当たり前と思われるかもしれませんが、それを制御する具体的な仕組みはほとんど分かっていません。左右対称な体の基本構造は「前後軸に沿った基本単位（体節と呼ばれる）の繰り返し」と考えることができ、その領域特性の決定や、器官の位置指定は*Hox*遺伝子が制御していることが知られています。そのため、前足や後ろ足の形成にも*Hox*遺伝子が関与しているのではないかと考えられてきましたが、具体的な証拠は何もありませんでした。今回、私たちは、後ろ足を含む体の後方の構造が別のある単一遺伝子によりまとめて作られていることを示し、この遺伝子が*Hox*遺伝子の機能を調節していることも明らかにしました[1]。

「後ろ足のできる位置」とはどういうことでしょう？

鈴木：脊椎動物の中でカエルやカメは、後ろ足が体の前の方にあり、胴体が短めです。逆に、ヘビは後ろ足の痕跡が体の後方部分にあり、極端に胴が長いといえます。このことは、カエルやカメでは前足から後ろ足までの背骨の数が少なく、ヘビでは多いことを示しています。

背骨はたくさんの脊椎骨が一列に並んだ構造をしており、形の違いによって頭部側から頚椎（けいつい）、胸椎、腰椎、仙椎、尾椎と呼ばれています（図1）。5種類の脊椎骨の数は生物種によって異なりますが、後ろ足は必ず骨盤を介して仙椎と接続しています。仙椎、骨盤、後ろ足が接続した強固な構造がないと、重力に逆らって体を支えたり移動したりすることができないためと思われます。

このような一体構造が発生過程で作られるわけですが、



黒岩（くろいわ） 厚（あつし）（右）
名古屋大学大学院 理学研究科生命理学専攻 教授
脊椎動物の四肢形成を制御する遺伝子機構について、*Hox*遺伝子群の機能解析を通じて解明を図っている。

鈴木（すずき） 孝幸（たかゆき）（左）
名古屋大学大学院 理学研究科生命理学専攻 講師
脊椎動物の骨格の形を理解するために、背骨や手足のパターン形成に着目した発生学的解析を行っている。

AUTHOR PROFILE

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

仙椎は体節という組織に由来するのに対し、骨盤や後ろ足は体節の隣にある側板中胚葉という別組織に由来します。つまり、由来の違う組織が協調して一体構造を作り上げるための、未知の機構があると推測しました。今回、私たちは「仙椎の位置決め」が「後ろ足の位置決め」と密接に関連すると考え、後ろ足が必ず仙椎の位置に形成される仕組みや、その位置の多様性（つまり、脊椎骨の数の多様性）がどのように獲得されたかを検証しました。

ある１つの遺伝子がそのカギを握っていたわけですね？

鈴木：*Gdf11*という遺伝子です。細胞の増殖、遊走、分化などを調節することで知られる分泌性シグナル因子TGF-βスーパーファミリータンパク質をコードする遺伝子の１つですが、*Gdf11*の発生学的な作用メカニズムは解明されていませんでした。

私は慶應義塾大学の応用化学科出身ですが、修士課程在籍時に分泌因子などの生化学的な物質が生物の形作りにどのように寄与しているかを研究したいと思うようになり、博士課程から生物系に転向しました。初めは別の遺伝子をターゲットに後ろ足の発生を研究していましたが、「*Gdf11*をノックアウトしたマウスは、後ろ足と骨盤の位置が体の後方にずれる」との報告[2]に行き当たり、解析対象を*Gdf11*に移して、ニワトリ胚を使って「後ろ足のできる位置」の解析を始めました。今から約10年前のことです。

その3年後、GDF11が*Hox*遺伝子の発現制御に関わっていることが明らかになってきたときに、*Hox*遺伝子をターゲットに脊椎動物の四肢形成を解明されている黒岩先生に呼んでいただき、名古屋大学に赴任しました。

今回はどのような実験をされたのですか？

鈴木：まず、*Gdf11*が、発生のどの段階で、どこで発現し始めるかを調べました。ニワトリ胚を用いたのは、殻に小さな窓を開けて発生過程を直接観察でき、GDF11を吸着させたビーズを作用させたり、薬剤でGDF11の作用を阻害したりといった胚操作がしやすいからです。母体内で成長するマウスではこのようなことはできません。

こうした操作により、*Gdf11*が発生後1.5日目（1.5日胚）に脊椎骨の末端部（尾側）で発現すること、発現した部位が将来の仙椎になること、GDF11は分泌型のタンパク質として周辺組織に拡散することが分かりました。そして、拡散したGDF11は体節の隣にある側板中胚葉にも作用し、そこに後ろ足と骨盤の形成を一括して誘導することも分かりました。仙椎と後ろ足は発生過程で徐々につながり、12日胚では完全に結合していました。

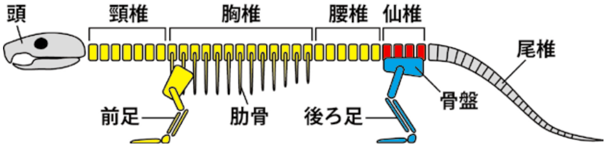


図１　脊椎動物の骨格パターン

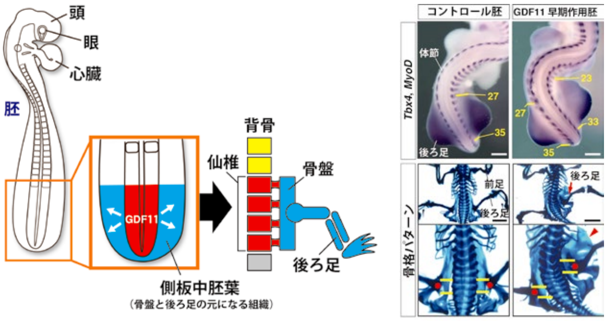


図２　仙椎の位置に必ず後ろ足が作られる仕組み

発生期にGDF11が働き始めた場所が、将来の仙椎になる。同時に、GDF11が隣の組織（側板中胚葉）にも分泌されるため、そこに仙椎と後ろ足が同調して形成される。作用するタイミングを人工的に早めたところ、骨盤と後ろ足の位置が体の前側にずれる現象が見られた。

GDF11の作用する時期を人工的に早めたり、逆に遅くしたりする実験も行いました(図2)。正常なニワトリ胚では、将来脊椎骨になる組織（体節）が10個できたところで*Gdf11*が発現し始めますが、これよりも早い段階で強制的に作用させたところ、骨盤と後ろ足は、本来よりも体の前側にずれました。脊椎骨の総数そのものは変わりませんでした。また、GDF11の作用を完全に阻害すると、後ろ足の領域が本来よりも体の後側にずれるという異常が見られました。さらに、*Gdf11*の発現と*Hox*遺伝子の発現との関連についても解析したところ、GDF11は、仙椎の形成に必須な*Hox11*遺伝子と、後ろ足の領域に特異的に発現する*Hox9-13*遺伝子群の発現を同時に誘導していることを突き止めました。

黒岩：このような発見により、「GDF11は、体節に仙椎

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

の特性を付与すると同時に、側板中胚葉にも作用して後ろ足の位置を決めている」と結論づけました。私たちが推測したとおり、GDF11は協調的な組織形成機構を担う因子だと確認できたのです。

進化的な検討はどのようにされたのでしょう？

鈴木：脊椎動物の中で胴が短いもの、長いものを合わせて8種を選び出し、発生過程のいつ、どこで*Gdf11*が発現し始めるかを調べました。具体的には、胴の短い方からカエル、スッポン、マウス、ヤモリ、ニワトリ、ウズラ、エミュー、シマヘビです。幸運にも、共同研究者の方々のご協力などで、日本全国からそれぞれの受精卵を集めることができました。スッポンは佐賀県から、エミューは静岡県から、シマヘビは群馬県からやってきました。

カエルやカメなどの胴の短い（脊椎骨の数が少ない）生物は、発生の早いタイミングで*Gdf11*が発現していました。逆に、エミューやシマヘビなどの胴が長い（脊椎骨の数が多い）生物では、*Gdf11*の発現タイミングが遅いことが分かりました。

*Gdf11*が発現するタイミングが早い、遅いとは？

鈴木：進化発生学の教科書には「発生のタイミングを生物種間で比較することは困難」と記述されています。種によって発生に要する時間や誕生時の成熟度が異なるからです。とはいえ、比較しないと研究が進まないため、研究者たちは独自に工夫しています。私たちは、*Gdf11*が発現し始める時点の体節の数を指標にしました。

調べてみると、カエルは体節が3つできたとき、以下同様にスッポンは6、マウス7、ヤモリ8、ニワトリとウズラが10、エミュー16、シマヘビ70と分かり、数が少ないものを「発現タイミングが早い」、数が多いものを「発現タイミングが遅い」と表現することにしました。興味深いことに、同じ爬虫類でもスッポンは発現タイミングが早く、シマヘビは遅いという結果になりました。

まとめるとどのようなことがいえるのでしょう？

鈴木：ポイントは2つあります。1つは、*Gdf11*というただ1つの遺伝子の機能によって、仙椎、後ろ足、そして総排泄腔という体の後方構造の形成が一括して制御されていることが分かった点です。

もう1つは、*Gdf11*の発現タイミングで体の後方構造をまとめて前後にずらすことが可能という利便性が、胴の長さに多様性をもたらしたことを示した点です。四肢形成に関与する遺伝子はたくさん知られていますが、*Gdf11*はそれらをまとめて制御する、いわばオーケストラの指揮者のような存在といえそうです。絶滅した首長竜なども、この仕組みで後ろ足の位置が決められていたのだと思います。生物の形態の進化は、これまで考えられてきたよりも少数の遺伝子の変化によってもたらされた可能性を示したともいえます。

黒岩：今回の「複数の組織や器官の発生が、単一遺伝子によってまとめて制御されている」という概念は、全く新しいものです。共著者の1人である倉谷滋・理化学研究所主任研究員らの提案もあり、論文ではこの概念を「anatomical integration（解剖学的統合機構）」と表現し、タイトルにも使いました。「心臓と前足」など、どの脊椎動物でも同じ位置にまとまって形成される構造が他にもあり、この概念が当てはまる可能性があると考えています。

鈴木：現在の発生や進化の研究は、分子や細胞レベルのアプローチが多いのですが、私たちは遺伝子から組織、器官、個体へとスケールアップできたと自負しています。この研究がきっかけとなり、解剖学的統合機構の概念を知っていただけるとうれしいです。

黒岩：私は今年度末で教授を定年退職しますが、最後の年に発生・進化分野で新たな概念を提唱する研究に参画できたことをたいへん幸せに思っています。

今回の研究では、論文の筆頭著者であり、ニワトリ胚の操作に長け、進化的な考え方を積極的に導入した松原由幸君の功績が大きかったと思います。彼は、2017年3月に学位を取得して博士課程を修了し、現在は出版社で図鑑編集の仕事をしていますが、生物の形に大きな興味を抱き続けています。研究者の道を歩んでほしかったという思いもありますが、彼ならどこにいても大いに活躍することだろうと期待しています。

ありがとうございました。 ■

聞き手は西村尚子（サイエンスライター）

1. Matsubara, Y. *et al. Nature Ecology and Evolution* **1**, 1392–1399 (2017).
2. McPherron, AC. *et al. Nature Genetics* **222**, 260–264 (1999).

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

TOP GENES

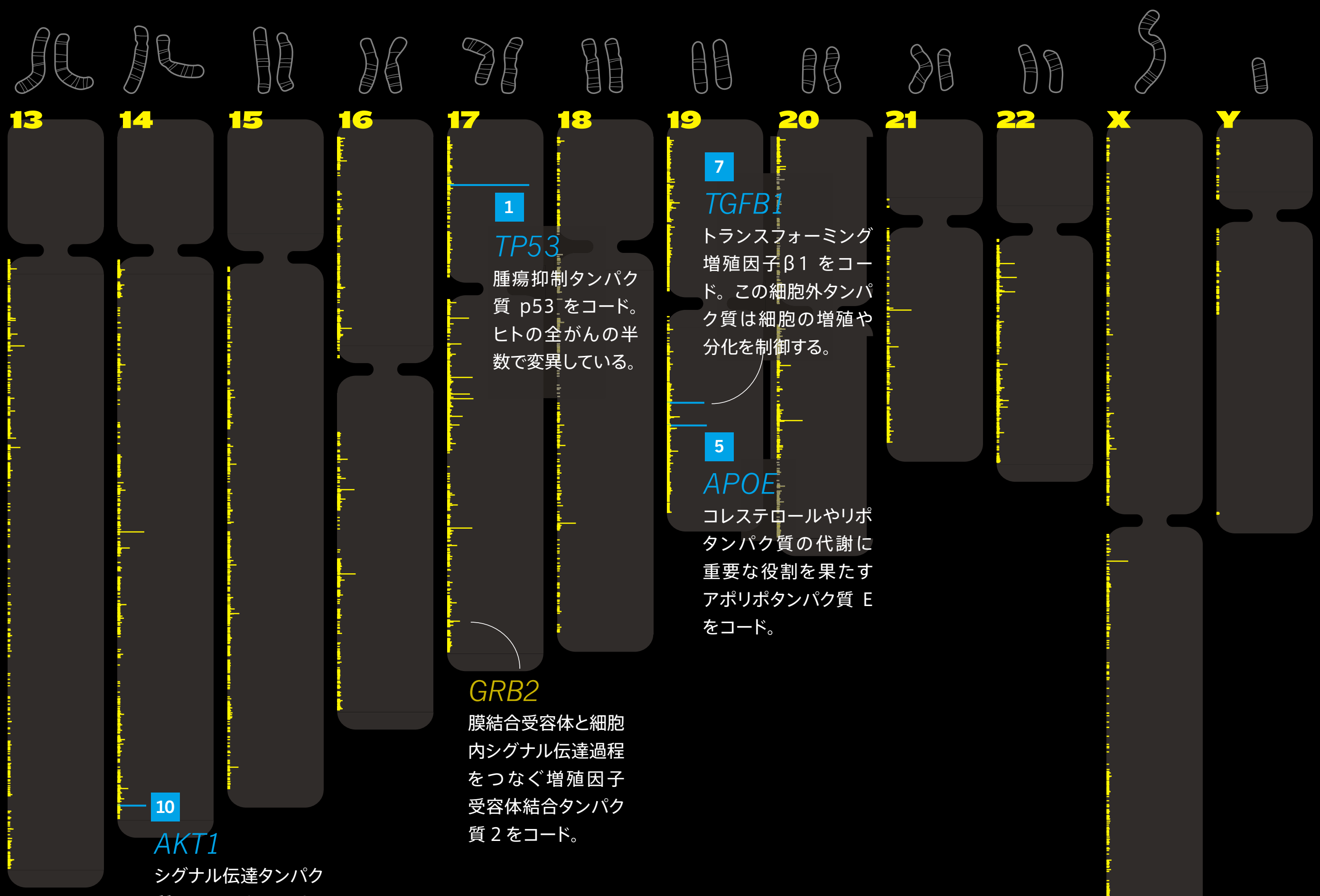
ヒト遺伝子のヒット・ランキング

生物学で最もよく研究された遺伝子はどれだろうか。それを探り出す取り組みから、意外なことがいくつか明らかになった。

BY ELIE DOLGIN

DESIGN BY JASIEK KRZYSZTOFIAK

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



ランキング上位の遺伝子

米国立医学図書館（NLM）は、生物医学文献データベース PubMed に格納する論文の注釈付けを 2002 年から開始した。この取り組みで、2 万 7000 個のヒト遺伝子（RNA 遺伝子や偽遺伝子も含む）について、遺伝学研究の動向が明らかになり、最もよく研究されたヒト遺伝子のリストも得られる。

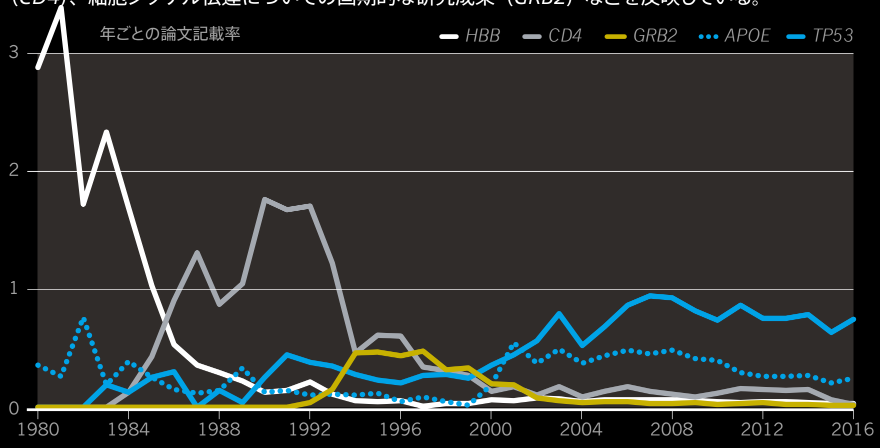
トップテン

史上最もよく研究された遺伝子トップテン。これらが記載された論文の数は計 4 万本を超える。

1	*TP53*	8,479 記載論文の数
2	*TNF*	5,314
3	*EGFR*	4,583
4	*VEGFA*	4,059
5	*APOE*	3,977
6	*IL6*	3,930
7	*TGFB1*	3,715
8	*MTHFR*	3,256
9	*ESR1*	2,864
10	*AKT1*	2,791

はやりの遺伝子の経年変動

研究文献を席巻する遺伝子は時を経るにつれて変わっていく。そうした動向は、鎌状赤血球症などの遺伝疾患の発生機序解明（*HBB* の推移を参照。以下も同じ）や、新しい感染症に関する懸念（*CD4*）、細胞シグナル伝達についての画期的な研究成果（*GRB2*）などを反映している。



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

Peter Kerpedjievは遺伝学の速習コースを必要としていた。彼はソフトウエアエンジニアだが、バイオインフォマティクスの講習をある程度受けていて、PhDを取得しようと思っていた。そこで、遺伝学を速習すれば生物学の基本原理を一部知るのに実際に役立つだろうと考えたのだ。「誰か研究者と知的な会話をしたい場合、どんな遺伝子を知っていればいいのだろうか」と彼は思った。Kerpedjievは早速、遺伝子データベースに直行した。米国立医学図書館（NLM；メリーランド州ベセスダ）は、PubMedという有名なデータベースにある、遺伝子の機能についての何らかの情報を含むほぼ全ての論文に対し、系統立ったタグ付けを行っている。Kerpedjievは、遺伝子の構造や機能、ゲノム内の位置、もしくはその遺伝子がコードするタンパク質を記載しているという印が付いた全ての論文を拾い出した。

彼は、これらの記録を調べてより分け、史上最もよく研究された遺伝子のリストをまとめ上げた。これにより、ヒトゲノムの「ベストヒット遺伝子」のリストと、ヒト以外のゲノムについての同種のリストが出来上がった。

その結果、第1位に輝いたのは*TP53*という遺伝子だった。Kerpedjievが3年前に最初に解析を行ったとき、研究者らはこの遺伝子、もしくはその産物タンパク質であるp53を丹念に調べており、約6600本の論文に記載されていた。現在は約8500本となり、今も増え続けている。平均して毎日約2本の論文が、*TP53*の基礎生物学に関する新しい詳細な情報を報告していることになる。

*TP53*が第1位だと分かっても、多くの生物学者にとっては大してニュースにならない。この遺伝子は、「ゲノムの守護者」として広く知られる腫瘍抑制因子であり、ヒトの全がんのほぼ半数で変異しているからだ。「1位の座を保っているのは、そうした理由からです」と、ジョンズホプキンス大学医学系大学院（米国メリーランド州ボルティモア）のがん遺伝学者Bert Vogelsteinは話す。「がんでこれより重要な遺伝子は今のところありません」。

しかし、ランキングの上位には、あまり有名でない遺伝子がいくつか入っている。その中には、過ぎ去りし時代の遺伝学研究では注目されたが、技術の進歩につれて流行遅れになってしまったものもある。「このランキングには驚きました。順位が予想どおりの遺伝子もありましたが、全く予想外のものもありました」とKerpedjievは話す。彼は現在、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）でポスドク研究員としてゲノムデータ可視化を研究している。

もう少し踏み込んで調べるため、*Nature*はKerpedjievと共に、史上最も研究されたこれらの遺伝子を解析した（24～25ページ参照）。こうした取り組みは、会話のきっかけになる話題を提供するだけでなく、生物医学研究の重要な動向を浮かび上がらせ、特定の疾患や公衆衛生の問題を巡る懸念によって研究の優先順位が病因遺伝子にシフトしてきたことを明らかにしてくれる。また、ごく少数の遺伝子（その多くは複数の分野や疾患領域に広く関係している）が研究の大部分を占めてきたことも明らかになった。

ヒトゲノムには、タンパク質コード遺伝子が約2万あるが、そのうちわずか100個が、NLMがタグ付けした全論文の4分の1以上を占めている。いかなる年にも論文がない遺伝子は、数千個に上る。「あえて研究しようと思う人がいない故に機能が不明なままの遺伝子がいかに多いかが、この解析から明らかになります」と、ケンブリッジ大学（英国）の科学史家Helen Anne Curryは話す。

遺伝子のはやり廃り

最初のヒトゲノム概要配列が発表されて間もない2002年、NLMは、PubMedのデータベースに格納する論文に「遺伝子機能参照（GeneRIF）」タグを体系的に添付し始めた[1]。さらに、そうした注釈付けを1960年代までさかのぼって拡大し、時には他のデータベースも使って詳細情報を補足するのに役立てた。ただし、この記録データは完璧に情報収集・整理されたものではない。「総じて見ると、このデータセットには多少のノイズが入っています」と、NLMの職員で科学者のTerence Murphyは話す。2002年以前に発表された論文には、おそらく何らかの標本抽出バイアスがかかっていることに留意するよう彼は言っている。つまり、一部の遺伝子が過度に抽出されたり、少数の遺伝子が誤って抜けたりしているということだ。「といっても、さほどひどくはありません」とMurphyは話す。「多数の遺伝子にわたって情報を集約するにつれて、こうしたバイアスの一部は潜在的に減っていくからです」。

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

そうした留意点はあるものの、PubMedの記録からは、遺伝子関連の論文には特定の「はやり」のテーマに集中する傾向が見られ、それにより歴史的にいくつかの時代区分が存在することが明らかになった（「はやりの遺伝子の経年変動」参照）。例えば1980年代半ばより前には、赤血球中に存在する酸素運搬分子ヘモグロビンについての遺伝学研究が盛んだった。1985年以前の全てのヒト遺伝学研究の10％以上は、何らかの形でヘモグロビンに関するものだ。

その当時、研究者らはまだ、ライナス・ポーリングとバーノン・イングラムの初期の研究を土台にして研究を進めていた。2人は、分子レベルの疾患研究という分野を開拓した先駆的な生化学者であり、それぞれ1940年代と1950年代に、異常ヘモグロビンが原因で鎌状赤血球症が生じる仕組みを発見した。ヘモグロビンをはじめとするタンパク質の立体構造を解明した功績で1962年に生化学者ジョン・ケンドルーと共にノーベル化学賞を共同受賞した分子生物学者のマックス・ペルーツは、その後も何十年かにわたって、ヘモグロビンの形状が機能とどのように関連しているかを探り続けた。

米国立衛生研究所（NIH；メリーランド州ベセスダ）の歴史上級顧問である医師で科学者のAlan Schechterによれば、ヘモグロビン遺伝子は当時、「分子病を解明し、おそらく治療するための入り口」として最も期待されていた遺伝子なのだという。

自身も鎌状赤血球症の研究者であるSchechterは、ヘモグロビン遺伝子は1970～1980年代初めの遺伝学関連の主要な会合でも、血液疾患の会合でも、中心的な話題の1つだったと話す。しかし、DNAの塩基配列解読や操作のための新技術が使えるようになるにつれて、研究者はこれ以外の遺伝子や疾患へと手を広げ始めた。その1つが、当時、主に同性愛男性たちの間で流行を見せていた謎の感染症、エイズ（後天性免疫不全症候群；AIDS）である（*Nature*ダイジェスト 2017年1月号「容疑が晴れたHIVペイシェント・ゼロ」参照）。

HIVがエイズの原因だとする発見は1983年のことだが、それ以前からDavid Klatzmannなどの臨床免疫学者は、エイズ患者に特異な病理学的パターンが見られることに気付いていた。「エイズ患者にT4細胞がないことを知って驚きました」と、現在はピエール・マリー・キュリー大学（フランス・パリ）にいるKlatzmannは当時を振り返る。彼は細胞培養実験で、HIVが免疫系のT細胞の一種であるT4細胞に選択的に感染して破壊することを明らかにした[2]。この結果を受けて、HIVはどうやってT4細胞に入り込むのかという疑問が出てきた。

Klatzmannは、免疫学でT4細胞を定義するために使われている細胞表面タンパク質（後にCD4という名称で呼ばれる）が、細胞にHIVが侵入するための受容体としても使われているのではないかと考えた。その推論は正しく、彼は1984年12月に発表した論文でこのことを報告した[3]。当時英国ロンドンがん研究所にいた分子ウイルス学者Robin Weissも同僚と共に、同様の論文をKlatzmannらと同時に発表した[4]。

それから3年足らずのうちに、*CD4*は生物医学文献の記載ランキング第1位になり、1987～1996年までその状態が続いた。この期間、*CD4*はNLMの集計した全タグの1～2％を占めていた。その人気の高さは、新たに出現したエイズ危機と闘うための取り組みに一部由来していた。例えば1980年代後半には、いくつかの企業がエイズ治療用のCD4タンパク質というアイデアに飛びついた。HIVが健康な細胞に感染する前にHIV粒子を掃討できるよう、CD4タンパク質を遺伝子操作しようというものだ。しかし、ヒトでの小規模な試験から得られた結果は「がっかりするもの」だったと、米国立がん研究所AIDS・がんウイルスプログラム（NCI；メリーランド州フレデリック）の主任であるJeffrey Lifsonは話す。

*CD4*の人気の高さは、むしろ基礎免疫学との関連の方が大きかった。1986年になって、CD4を発現するT細胞は2種類に分類できることが分かったのだ。細胞に感染した細菌やウイルスを排除する種類と、細胞に侵入せずに疾患を引き起こす寄生虫などの寄生生物から防御する種類である。「これが明らかになったときは、とても興奮しました。当時分かっていたことは本当にわずかだったからです」と、ニューヨーク大学医学系大学院（米国）の免疫学者Dan Littmanは当時を回想する。その前年の1985年、彼はCD4をコードするDNAを単離して細菌に導入する研究に関わった[5]。このおかげで、研究用に大量のCD4を作れるようになっていた。

CD4発現T細胞が2種類あると分かってから10年後、3つの研究チームが、HIVが細胞に侵入するためにCD4

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

と一緒に、別のCCR5という受容体を利用することを突き止めた。Littmanはそのうち1つのチームの共同代表著者となった[6]。CD4とCCR5、そして第二の補助受容体CXCR4は、今日においても集中的・包括的なHIV研究の中心的テーマであり続けている。その目標はHIVの細胞侵入の阻止だが、まだ実現には至っていない。

つかの間の名声

*TP53*は1990年代初頭には、すでにかなり上位にいたが、この遺伝子が首位を獲得するまでの数年間スポットライトを浴びたのが、*GRB2*という遺伝子だった。

当時、研究者らは細胞同士のコミュニケーションに関わる特異的なタンパク質相互作用を特定し始めていた。細胞生物学者アンソニー・ポーソンは先駆的研究を行い、そのおかげで、細胞内の一部の小型タンパク質にはSH2というモジュールが含まれており、それが細胞表面にある活性化したタンパク質に結合して核へシグナルを伝えることが明らかになった。

1992年、エール大学医学系大学院（米国コネチカット州ニューヘイブン）の生化学者Joseph Schlessingerは、*GRB2*にコードされる増殖因子受容体結合タンパク質2が、そうしたシグナルの中継点であることを明らかにした[7]。このタンパク質には、1個のSH2ドメインと、細胞の増殖や生存に関わるタンパク質を活性化させる2つのドメインが含まれている。「分子の仲人役のようなタンパク質です」とSchlessingerは説明する。

他の研究者らはすぐに、その中継経路の隙間を埋め、シグナル伝達という1つの研究分野を築いた。じきに、細胞シグナル伝達の他の構成要素がたくさん発見され、それらは最終的に、がんや自己免疫疾患、糖尿病、心疾患の治療に結び付いた。それでも*GRB2*は上位に踏みとどまり、1990年代後半の3年間にわたって文献に最も多く記載された遺伝子となった。

そうなった一因は、*GRB2*が「シグナル伝達カスケードの2つの部分を、最初に物理的に結び付ける分子」だからだと、サンディエゴ州立大学（米国カリフォルニア州）の生化学者Peter van der Geerは話す。しかも、「*GRB2*は細胞調節の非常にさまざまな側面に関与」している。

*GRB2*は、最もよく研究された遺伝子リストの中では、ある意味「はみ出し者」かもしれない。疾患の直接の原因でもなく、薬剤標的でもないからだ。「人気が急上昇して間もなく下がったのは、臨床的に有用ではないからでしょう」と、カロリンスカ研究所（スウェーデン・ストックホルム）と、ピエール・マリー・キュリー大学（フランス・パリ）で長年*TP53*を研究するThierry Soussiは話す。ランキングの上位にとどまり続ける遺伝子には大抵、公的な資金提供を引き寄せるような治療面の潜在的有用性がある。「大概そうです。遺伝子の重要性は、その臨床的な価値と連動しているのです」とSoussi。

また、遺伝子の重要性は、発現レベルや、集団間での差異の程度、構造の特徴といった一定の特性とも連動している可能性がある。このことは、ノースウェスタン大学（米国イリノイ州エバンストン）のシステム生物学者Thomas Stoegerの解析と一致する。彼は2017年11月にドイツのハイデルベルクで開催されたシンポジウムで、最も人気を集める遺伝子を、あるアルゴリズムにそれらの特性を加えるだけで予測できたことを報告した。

Stoegerは、こうした関連性の理由は主として、彼が「発見可能性（discoverability）」と呼ぶものに帰着すると考えている。人気の高い遺伝子とは、たまたま生物学のホットな領域に存在していて、その時点で利用可能なツールによって見つけ出せるものだ、というのだ。「一部の遺伝子は他の遺伝子よりも研究しやすいのです」とStoegerは説明する。そして、それが問題となる。なぜなら、莫大な数の遺伝子がいまだに特性解析の対象になっておらず、十分に探索もされずにいるため、ヒトの健康や疾患の理解に大きな空白部分が残っているからだ。

Curryは、政治家や製薬会社、患者支援団体が形作る「技術的、社会的および経済的な要因の絡み合い」も指摘している。

適切な場所で適切なときに

Stoegerは、人気の高い遺伝子の総体的な特性が時間を経るにつれてどう変化したかも追跡した。その結果、例えば1980年代には主に、産物であるタンパク質が細胞外に存在する遺伝子の人気が高かった。これはおそらく、こうしたタンパク質だと単離して調べるのが非常に容易だったからだろう。産物が細胞内に存在する遺伝子へと

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

ヒトの枠組みを超えて

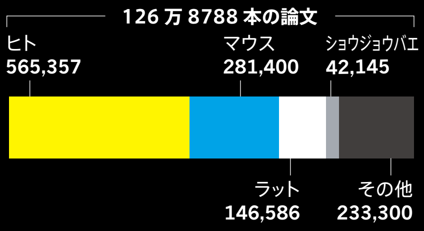
米国立医学図書館（NLM）は、数十種の生物の遺伝子を記載した論文も追跡しており、それらの種の中にはマウスやハエなどの重要なモデル生物だけでなくウイルスも含まれている（「多種多様な遺伝子」参照）。過去50年間にわたって最も研究されてきた上位100個の遺伝子のうち、3分の2以上がヒト遺伝子だが、実際には、ヒト以外の生物の遺伝子がかなり上位に登場する。こうした遺伝子は多くの場合、ヒトの健康と明らかな関連性がある。例えば*TP53*のマウス版や、細胞への侵入に関わるエンベロープタンパク質をコードするウイルス遺伝子の*env*がそれに当たる。

それ以外の遺伝子は、より広範な遺伝学研究の基盤となったものだ。キイロショウジョウバエの*white*という遺伝子は、約3600本もの論文で取り上げられている。それをさかのぼると、1910年のある日、コロンビア大学（米国ニューヨーク州）にいた生物学者トーマス・ハント・モーガンが拡大鏡をのぞいていて見つけた、眼が通常の赤色ではなく白色の雄ショウジョウバエにたどり着く[11]。*white*の産物によって生じるショウジョウバエの変化は簡単に観察できるため、この遺伝子は、研究者がショウジョウバエゲノムの地図作成や遺伝学的操作を目指す際にマーカーとなってくれる。*white*は基礎生物学のさまざまな発見に寄与した[12]。その中には、対となった染色体同士の「不等価交換」が原因で長いDNA領域が一方の染色体でのみ重複する場合がある（他方は欠失している）ことを実証した研究もある。

史上最も人気の高い非ヒト遺伝子はマウスゲノムの*Rosa26*という領域だが、その正常時の機能はまだほとんど解明されていない。*Rosa26*は、1991年に発表された実験研究をきっかけに人気となった[13]。細胞生物学者Philippe SorianoとGlenn Friedrichがウイルスを使って、改変した遺伝子をマウスの胚性幹（ES）細胞に無作為に導入したところ、*ROSA26*という愛称が付いていたES細胞株から発生したマウスでは、導入した遺伝子が常にほぼ全ての組織で発現した。この発見は、遺伝子改変マウスの作製・操作ツールを作るための足掛かりとなった。それ以来、*Rosa26*として知られるこの座位は約6500件もの機能研究に寄与してきた。これは*TP53*に次ぐ論文記載数だ。 **E. D.**

多種多様な遺伝子

生物の遺伝子に関する約130万本の論文のうち、半数近くはヒト遺伝子に関するものだ。



SOURCE: PETER KERPEDJIEV/NCBI-NLM

人気が移ったのは、もっと最近になってからだ。そうした人気の移行は、ヒトゲノム解読の発表と並行して起こったとStoegerは話す。ヒトゲノム解読によって、さらに多くの遺伝子が研究対象として開放されたのだ。

ただし、最もよく研究された遺伝子の多くには、こうした大まかな傾向が当てはまらない。例えばp53タンパク質の遺伝子*TP53*は、2000年前後に最も研究されるようになったが、核内で活性状態にあるにもかかわらず1979年にタンパク質特性が解析されていた。しかし、最初の発見後に正しく解明されていなかった。これは、生物学研究を席巻している多くの遺伝子にも共通している。そう考えれば、この遺伝子がランキングの首位に上り詰めるまで20年ほどかかった理由が説明できるだろう。

当初、がん研究者らは*TP53*をがん遺伝子だと勘違いしていた。がん遺伝子とは、変異すると細胞をがん化させる遺伝子のことだ。この勘違いは、Vogelsteinの研究室にいた大学院生のSuzanne Bakerが1989年に、*TP53*が実は腫瘍抑制因子の遺伝子であることを示す[8]まで続いた。この時から、*TP53*の機能研究が本格的に進み出した。「グラフで論文数の急上昇した山型の部分から、実際に関心が高まった時期を知ることができます」とBakerは話す。彼女は現在、聖ジュード小児研究病院（米国テネシー州メンフィス）で脳腫瘍を研究している。

ヒトのがんに関する研究から、*TNF*にも目が向けられた。*TNF*は、最も文献に記載されたヒト遺伝子として*TP53*に次ぐ史上第2位を占め、NLMデータの5300本以上の論文に記載されている（「トップテン」参照）。*TNF*がコードする「腫瘍壊死因子」というタンパク質の名称は、がん細胞を殺す能力から1975年に付けられた。しかし、抗がん作用を*TNF*の主要な機能とすべきではない

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

ことが明らかになった。治療用のTNFタンパク質をヒトで試験した際に強い毒性が現れたのだ。その後、*TNF*は炎症を介在する因子であって、腫瘍に対する作用は二次的なものであることが判明した。1980年代半ばにこのことが明らかになると、研究者の関心はすぐに、TNFの作用を阻害する抗体を試験することに向けられた。現在、抗TNF療法は関節リウマチなどの炎症疾患治療の主力となっており、全世界で合計して年間数百億ドルもの売り上げを得ている。

*TP53*の首位の座は、一時的に別の遺伝子*APOE*に取って代わられた。APOEタンパク質は最初、1970年代半ばに、血中からのコレステロール除去に関与する輸送体として報告され、心疾患を予防するための脂質降下薬として「真剣に検討」されたのだと、カリフォルニア大学サンフランシスコ校（UCSF；米国）のRobert Mahleyは話す。彼はこの分野の先駆的研究者で、APOE投与の試験をウサギで行った[9]。

しかし結局、1980年代後半のスタチンの登場によって、APOEによるコレステロール除去法は薬理学史の中ですっかりかすんでしまった。だがその後、神経科学者Allen Rosesが同僚らと、アルツハイマー病患者の脳内に存在する粘着性のプラークにAPOEタンパク質が密接に関係していることを見いだした。1993年に、*APOE*の型の1つである*APOE4*が、アルツハイマー病の大幅なリスク上昇と関連していることを明らかにしたのだ[10]（*Nature*ダイジェスト 2014年9月号「忘却の遺伝子」参照）。

これによって*APOE4*への関心は大いに高まった。それでもまだ、この遺伝子が最も研究されている遺伝子のランキング上位に入るには時間がかかった。「受け止め方は非常に冷めたものでしたね」と、ジンファンデル・ファーマシューティカル社（Zinfandel Pharmaceuticals；米国ノースカロライナ州ダーラム）の最高責任者である神経遺伝学者Ann Saundersは当時を思い出す。彼女は、亡夫であるRosesと共同で*APOE4*を研究していたのだ。当時のアルツハイマー研究者の間では、アミロイドβと呼ばれるタンパク質断片の凝集がアルツハイマー病の原因だとする「アミロイド仮説」が大ブームとなっていた。また、コレステロール輸送タンパク質とアルツハイマー病の関わりの解明に興味を示した研究者はほとんどいなかった。しかし、*APOE4*とアルツハイマー病の発症リスクとの遺伝学的な関連性は、「反論の余地がない」ものだったとMahleyは話す。そして2001年、*APOE*は一時的に*TP53*を追い抜き、現在もまだ、少なくともヒト遺伝子のランキングでは史上トップファイブに入っている（「トップテン」参照）。

*APOE4*がよく研究されている理由は、他の人気の高い遺伝子と同様、現代の健康問題において最も深刻な未解決課題の1つ（この場合はアルツハイマー病）に極めて重要だからだ。ただし、重要視されるようになったのは、抗アミロイド療法の臨床試験がほぼ停止したためでもある。「こんな言い方は嫌ですけれど、抗アミロイド療法の臨床試験の失敗が私にとっては追い風になりました」とMahleyは話す。彼は2017年に、経営するE-Scape Bio社でAPOE4タンパク質を標的とする薬剤を開発するために6300万ドル（約70億円）を集めた。彼によれば、抗アミロイド療法が失敗したことで、製薬業界や資金提供機関はアルツハイマー病と闘うための治療戦略を再考せざるを得なくなったのだという。

ランキングの上位に入るのはなかなか難しい。ある遺伝子が他のどの遺伝子よりも研究されるようになるには、生物学的特性や社会的圧力、ビジネスチャンス、医療上の需要といった複数の要素がある程度重なり合う必要があるのだ。しかし、そうやって遺伝子がいったん上位に入ると、「保守化の段階」に入るのだと、リーズ大学（英国）の科学史家Gregory Radickは話す。「特定の遺伝子が確実で無難な研究対象として浮上し、その後も状況が変化するまで上位に居続けるのです」。■

（翻訳：船田晶子）

The greatest hits of the human genome
Vol. 551 (427–431) | 2017.11.23
Elie Dolgin
（米国マサチューセッツ州サマービル在住のサイエンスライター）

1. Mitchell, J. A. *et al. AMIA Annu. Symp. Proc.* **2003**, 460–464 (2003).
2. Klatzmann, D. *et al. Science* **225**, 59–63 (1984).
3. Klatzmann, D. *et al. Nature* **312**, 767–768 (1984).
4. Dalgleish, A. G. *et al. Nature* **312**, 763–767 (1984).
5. Maddon, P. J. *et al. Cell* **42**, 93–104 (1985).
6. Deng, H. *et al. Nature* **381**, 661–666 (1996).
7. Lowenstein, E. J. *et al. Cell* **70**, 431–442 (1992).
8. Baker, S. J. *et al. Science* **244**, 217–221 (1989).
9. Mahley, R. W. *et al. J. Clin. Invest.* **83**, 2125–2130 (1989).
10. Strittmatter, W. J. *et al. Proc. Natl Acad. Sci. USA* **90**, 1977–1981 (1993).
11. Morgan, T. H. *Science* **32**, 120–122 (1910).
12. Green, M. M. *Genetics* **184**, 3–7 (2010).
13. Friedrich, G. & Soriano, P. *Genes Dev.* **5**, 1513–1523 (1991).

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

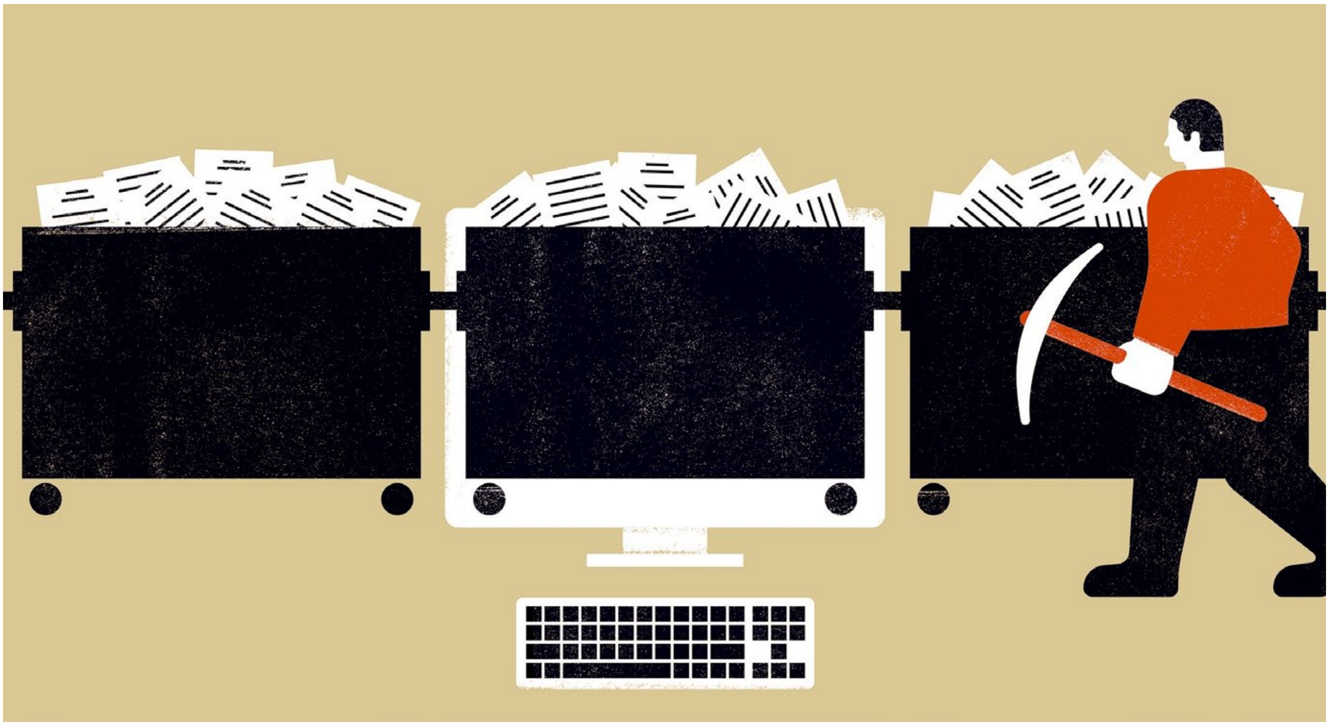


ILLUSTRATION BY THE PROJECT TWINS

大学シラバスからデータを掘り出すツール

オープン・シラバス・プロジェクトの創設者は、大学シラバスのデータを共有することで、大学教育をより良いものにすると同時に、教員にも恩恵をもたらすことができると考えている。

論文やデータから、学会発表、講演まで、学者がインターネット上で公開している著作物から有益な情報を収集しようとする動きが広がっているが、ほとんど検証されてこなかったものが1つある。大学の教育課程で使用する読み物、授業で扱う内容、学生への期待などを記した文書「シラバス」だ。

2016年1月、そんな状況が一変した。コロンビア大学（米国ニューヨーク）のデータ科学者、社会学者、人文情報学研究者が、公開されている100万以上のシラバスを収集してデータベース化し、そのデータを検索しやすい形式で提供するオープン・シラバス・エクスプローラーというツールを立ち上げたのだ。

このツールを開発したのは、オープン・シラバス・プロジェクト（OSP）というチームである。彼らは、各大学のシラバスがもっと公開されるよう促していきたいと考えている。シラバスが公開されることで、教科書の執筆者、教員、コース（科目）開発者の助けになるだけでなく、従来の大学教育では見落とされがちだった効果的な教材の設計を可能にすると期待しているからだ。

OSP諮問委員会のメンバーで、ハーバード大学オープンアクセスプロジェクトと同大学図書館学術コミュニケーション室（米国マサチューセッツ州ケンブリッジ）のディレクターであるPeter Suberは、「学者による著作物の中で、シラバスは、現時点では広く共有されていないものの、その必要のある重要な文書の1つです。どんなものなら教える価値があるかという学者の判断が反映されています」と話す。

そうした判断は、教科書の執筆者にとってはうれしいニュースになり得る。

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

カリフォルニア大学バークレー校（米国）のコンピューター科学者Stuart Russellは、1995年にPeter Norvigと共著で上梓した『*Artificial Intelligence*（人工知能）』（プレンティスホール出版）という書籍が、コンピューター科学分野の教科書として最もよく指定されていることを、*Nature*からの取材申し込みの際に初めて知った。「全く予想外でした」と彼は言う。

OSPがもたらす情報は、プロフェッショナルのプライドをかき立てるだけでなく、終身在職権や昇進の判断材料にもなり得る。教科書の執筆は、それがどんなに便利で有益なものであっても、学術文献で引用されることはほとんどないのが普通であるため、学術的なインパクトは低い傾向がある。OSPは、このバランスを変えるのに役立つ可能性がある。マサチューセッツ工科大学出版局（米国ケンブリッジ）の局長Amy Brandは、「大学教員が自分の業績やインパクト、影響度の記録をもっと活用できるようにならなければならない時期に来ているのだと思います」と言う。シラバスの利用に関する信頼できるデータがあれば、大学教員は「自分の著作物が世間でどんな役割を果たしているかを語れるようになる」というのが彼女の考えだ。

現時点のオープン・シラバス・エクスプローラーは、2000年以降の100万以上のシラバスを検索し、2000万点以上の教科書との間で相互参照を行い、教科書としてシラバスで指定された回数に関するデータを提供している。ユーザーはこれらのデータを、執筆者、書名、大学名、分野によって検索できる。このツールは、特定の教科書と一緒に使用されることが多い教科書も教えてくれる他、各教科書がシラバスで指定された回数のランキングも提供している（「科学分野の人気教科書」参照）。

科学分野の人気教科書

教科書（著者）	シラバス
Biology: Concepts and Connections（N. A. Campbell *et al.*）（原書は第11版。邦訳書『キャンベル生物学　原書9版』〈丸善出版〉）	2,196
Fundamentals of Anatomy and Physiology（F. Martini *et al.*）	752
Chemistry（R. Chang）	612
Human Anatomy & Physiology（E. N. Marieb and K. Hoehn）	605
Human Anatomy（E. N. Marieb *et al.*）	591

天文学・天体物理学、生物学、化学、コンピューター科学、地球科学、工学、心理学、社会科学でフィルターをかけた結果。

SOURCE: OSP

オープン・シラバス・エクスプローラーは、近くアップデート版が公開される予定だ。アップデート版では、300万のシラバスと、プレプリントサーバーarXiv、論文リンキングシステムCrossRef、世界各国の国立図書館の同じ書誌情報を相互にリンクさせる「バーチャル国際典拠ファイル」のタイトルも含めた、約1億5000万点の教科書との相互参照が行えるようになる（註：アップデート版は2018年に公開予定という）。OSPのプロジェクトディレクターJoe Karaganisによると、アップデート版には、年度や大学の種類などで検索できる機能など、新しい検索オプションが追加されるという。また、カナダと英国のデータを充実させたり、著作物を扱っている場所に関する情報を提供したりする他、将来的には、作成者の許可が得られたシラバスの全文を掲載していく予定である。

「私たちは目標を高く掲げています。現時点では全ての技術が未熟ですが、どれも改良できるものですし、データ科学は向上する一方です」とKaraganisは言う。

シラバスを収集する

OSPの拠点はコロンビア大学の公共政策研究機関であるアメリカン・アセンブリーにあり、スローン財団やアルカディア基金から資金提供を受けている。オープン・シラバス・エクスプローラーのヒントになったのはシラバス・ファインダー（Syllabus Finder）という検索エンジンで、設立された2002年から2009年まで、公開されていたシラバスを収集していた。このツールは、当時ジョージ・メイソン大学（米国バージニア州フェアファックス）の歴史学者で、現在は米国デジタル公共図書館のエグゼクティブ・ディレクターであるDan Cohen（2017年に退任し、現在はノースイースタン大学所属）によって作られた。Cohenによると、シラバス・ファインダーが収集したシラバスは約100万で、当時としては世界最大のコレクションだった。彼は2011年にこのURLをデータベースとして公開した。

シラバス・ファインダーは、個々のシラバスの全文へのリンクを提供していた。しかし、Cohenがシラバスを集めることができたのは2009年までであった。その頃、グーグルがプログラミング・イ

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

ンターフェースを変更したため、このツールは引退を余儀なくされたのだ。この変化は、幼児教育の専門家である彼の妻を含め、Cohenの同僚たちを悩ませた。「私の元にはいまだにシラバス・ファインダーを復活させてくれという電子メールが届きます」と彼は言う。

2014年にOSPが始動したとき、チームは、インターネット上のシラバスを探し出すツールを構築した。けれどもCohenの場合と同じく、収集できるのは一般に公開されているシラバスだけだ。Karaganisの見積もりによると、米国内だけで約8000万～1億2000万のシラバスがあるはずだが、そのうち公開されているのは約600万だけであるという。「ブラックボード（Blackboard）」などのコース管理ソフトの壁の向こうに隠されたシラバスには、相変わらず手が届かない。

OSPのチームは、シラバスに含まれている情報を抽出するためのツールも構築した。プロジェクトのテクニカルディレクターであるDavid McClureは、「例えば、教材の列挙の仕方には一貫した構造がないのです」と言う。オープン・シラバス・エクスプローラーは、個々のシラバスを、ハーバード・ライブラリークラウドの1100万点とJSTORの900万点を合わせた2000万点の書籍のデータベースと突き合わせることで、書名を検索する。書名と著者名が一致した場合に教材として指定されたと判断するが、「著者名と書名の間に『by』が入ることを許容するなど、曖昧さを許容するための小技を組み込んであります」とMcClure。

影響度の新たな指標

OSPはこれらのデータから、特定の書籍がシラバスで教科書に指定される頻度を「1（ほとんど教えられない）」から「100（頻繁に教えられる）」までの数値で表す「ティーチング・スコア」という指標を抽出した。「私たちのティーチング・スコアは、オルトメトリクス（代替的指標）の1つとして、教科書の影響度の高感度な指標になると考えています」とSuberは話す。一部の研究者と大学は、まさにその用途でOSPのデータを利用している。ケンタッキー大学（米国レキシントン）は、同大学の教員Edward Morrisが執筆した教科書が1万3225冊の社会科学分野の教科書の中で46位になっていることを知って、2016年5月にプレスリリースを出した。現在は5万3177冊中371位だが、Morrisはこの数字を正教授への昇進の材料として活用したいと考えている。

OSPに注目しているのは米国の大学だけではない。Karaganisによると、OSPには毎日約1000回のアクセスがあり、そのほとんどは米国からだが、ウクライナ、ロシア、エジプトからのアクセスも多いという。

仲間の知識を利用する

OSPのデータのもう1つの用途はコース設計だ。大学の教員、中でも若手の教員が、仲間の知識を土台にしてコースを設計できるようになれば、教材を紹介する新しい方法を発見するなど、授業をよりクリエイティブに行えるようになる。他にも、コース設計の効率を良くし、教員が研究や指導など講義以外の活動により多くの時間を割けるようになるなどの利点がある。

しかし、イリノイ大学アーバナ・シャンペーン校の情報リテラシーの専門家Lisa Janicke Hinchliffeは、データを拡大解釈しないことが重要だと指摘する。このプロジェクトのサンプルは、全てのシラバスの代表例とみるには十分でない可能性があり、特定の大学という規模でさえそうかもしれないという。例えば、シラバス・エクスプローラーによると、ハーバード大学で2番目に多く教科書に指定されている書籍は、マーティン・ルーサー・キング・ジュニアの『*Letter from Birmingham Jail*（バーミンガム刑務所からの手紙）』である。Karaganisによれば、OSPが収集したハーバード大学のシラバスの約80%はハーバード大学ケネディー行政大学院のものであることから、この教科書が実際にハーバード大学全体でどのくらい人気があるかを知ることはできないのだ。

Hinchliffeが考えるOSPの価値は、教員が授業に使用する著作物の範囲を明らかにできる点にある。「私が求めているのは、『上位6冊の教科書はこれです』という情報ではなく、多様性を見ることなのです」と彼女は言う。そうした情報は、手間暇がかかるコース設計の単純化に大いに役立つかもしれない。

21年間哲学を教えているSuberは、OSPのデータをあれこれ探るのは楽しく、時に予想外の組み合わせを教えてくれると言う。例えば、彼の法哲学の教科書『*The Case of the Speluncean Explorers*（洞窟探検隊事件）』（ラウトレッジ社、1998年）は、古代ギリシャの女性詩人サッフォーの叙情詩と一緒に教えられていた。「他にも、私が夢にも思わなかったような組み合わせ方があるのです」と彼は言う。

（翻訳：三枝小夜子）

Mining the Secrets of College Syllabuses
Vol. 539 (125–126) | 2016.11.3
Anna Nowogrodzki

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

よみがえる謎の超新星

天文学

当初はありふれた超新星爆発のように見えた事象が、その発見後600日以上も輝き続けた。この事象の特性は、現在の標準的な理論モデルでは説明できない。

太陽の約8倍以上の質量を持つ星が死ぬとき、その星はつぶれてブラックホールになるか、超新星爆発を起こす[1]。超新星爆発を起こす場合には通常、中性子星と呼ばれる星の残り物が形成されることにより、星の中心で爆発が起こり、周囲の物質を高速で排出する。この物質の拡大が閉じ込められていたエネルギーを解放し、太陽の約1億倍に相当する、おおむね一定の光度を約100日間保った後、衰える。130日以上、光が持続する超新星は極めてまれだ[2]。今回、カリフォルニア大学サンタバーバラ校（米国）のIair Arcaviらは、iPTF14hlsと名付けられた超新星が600日以上も輝き、これまでに観測された中で最も長続きした超新星になったことを*Nature* 2017年11月9日号210ページで報告した[3]。

超新星iPTF14hlsは2014年9月、パロマー天文台（米国カリフォルニア州サンディエゴ）で行われているサーベイ計画「中間パロマー過渡現象ファクトリー」(Intermediate Palomar Transient Factory)で発見された。iPTF14hlsは当初、すでに爆発過程がかなり進んだ段階の通常の超新星のように見えた。iPTF14hlsは、その後数カ月間に何回か観測され、結局、2015年1月にII-P型と呼ばれるありふれたタイプの超新星に分類された[4]。しかし、その後、iPTF14hlsの光が衰えないため、Arcaviらはこの超新星に注目し始めた。

iPTF14hlsは光が衰えないだけではなかった。その持続期間が数カ月どころか年単位に延びるうちに、まるで何度も爆発しているかのように明るさが不規則な時間スケールで50%も変化した。iPTF14hlsは、これまでに観測された最も明るい超新星の1つというわけではなかったが、通常のII-P型超新星よりも明るく、また、長く続くことによって、通常のII-P型超新星よりもずっと多くのエネルギーを放射した。

iPTF14hlsは、その光の明るさが衰えない上に、光のスペクトルも変化が少なかった。通常、超新星が拡大するとき、中心により近い場所にある、より速度の遅い物質が見えるようになり、スペクトル線は狭くなる。しかし、iPTF14hlsの場合、光放出領域は超新星の持続期間を通じて同じ速度を維持したことをArcaviらは見いだした。

この観測結果は、排出された物質が作る、1つの「殻」からの放出を観測したのであればおかしくはないかもしれない。しかし、そうした殻の半径は時間と共に大きくなるはずだ。放射理論によると、何かが大きくなりつつもその光度を保つならば、その温度は下がらなければならない。iPTF14hlsの観測結果は、予想に反して、光放出領域は同じ温度（約6000ケルビン）にとどまり、領域の半径はおおよそ一定であることを示した。いったい何が起こっていたのだろうか？

超新星が輝く原因は、次の4つのうちの1つだ[5]。つまり、(1) 放射性崩壊、(2) 大質量星の衝撃波で加熱された外層が拡大し、冷えるときに外層から放出される放射（通常のII-P型超新星）、(3) 運動エネルギーを光に変える、殻同士の衝突（IIn型超新星）、(4) マグネターなどの中心のコンパクトな恒星状天体からの放射、だ。iPTF14hlsの場合、今回の放射を適切に説明するような寿命を持つ同位体は、この爆発には十分には存在しないため、放射性崩壊は除外できる。同様に、衝撃波によって加熱された外層からの放射だとしたら、星の進化に関する私たちの理解と矛盾するような、外層質量と爆発エネルギーが必要になる。

このため、iPTF14hlsを説明できるのは、マグネターあるいは殻同士の衝突ということになる。Arcaviらは、両者の可能性を調べ、これらの最も単純なモデルも除外

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

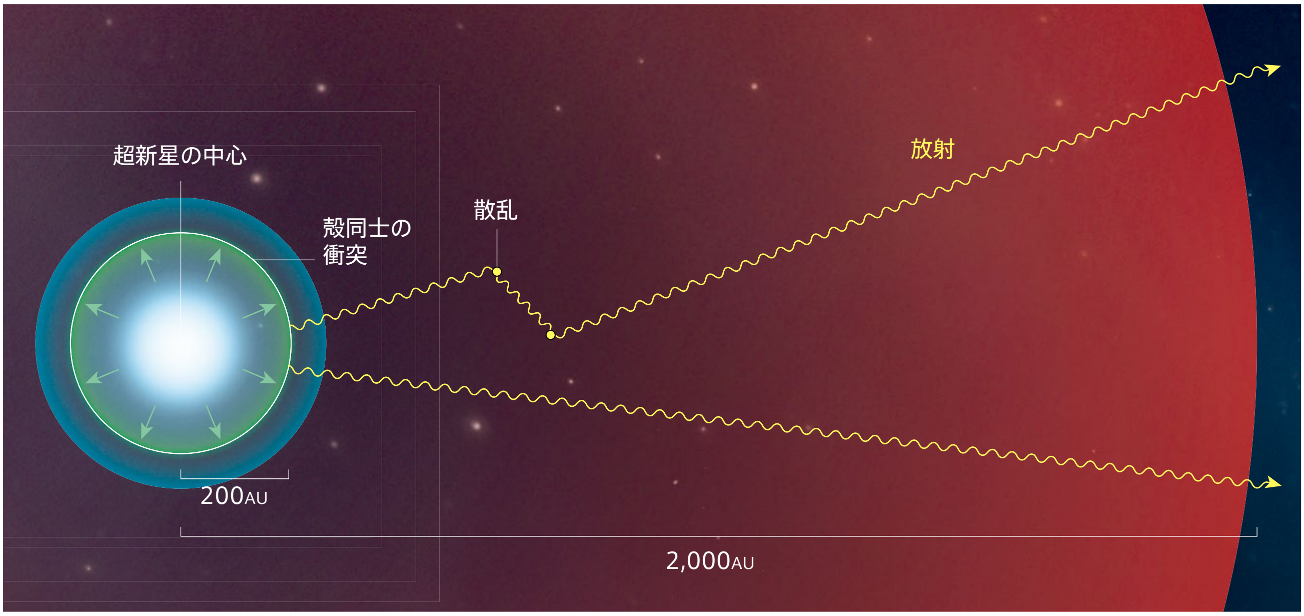


図 1　脈動性対不安定型超新星

超新星（大質量星の爆発的な死）の明るさは通常は数カ月で衰えるはずだ。しかし、今回、ある超新星が 2 年を超えて明るく輝き続けたことを Arcavi らは報告した[3]。彼らは、この事象は、脈動性対不安定型超新星[6]と呼ばれるモデルで説明できるかもしれないと提案する。このモデルでは、星の水素に富む表層（赤色）が最初に排出される。物質のこの「殻」は、その後約 1 年間で約 2000 天文単位（AU、1AU は地球・太陽間の平均距離に相当する）を進む。その後、別の殻（青色と緑色）が排出される。各殻はある範囲の速度分布を持つ物質を含んでいて、最も高速の物質が外側にある。超新星（殻）が拡大するとき（緑色の矢印）、1 つの殻の前縁は、以前に排出された殻の内側に、超新星の中心から約 200AU の距離で衝突する。これが放射を生み出し、放射の一部は、最終的に外へ出て行く前に周囲の物質に散乱される。この星は、やがてブラックホールにつぶれる（図には示されていない）。

した。Arcavi らは、今回の事象には適してはいない可能性がある標準的な公式を使い、マグネターの初期の光度はあまりに高く、観測結果を説明できないと結論した。また、IIn 型超新星の典型的な殻同士の衝突であれば、iPTF14hls では観測されなかった X 線と電波の放出を生み、観測されたよりも狭いスペクトル線を作るはずだ。

標準的な理論モデルの全てを除外した Arcavi らは、これらとは別のシナリオなら説明できるのではないかと考えた。脈動性対不安定型と呼ばれる超新星だ[6]。このモデルでは、極めて大質量の星が死ぬ過程で、核融合の最終段階での激しい熱核不安定性が超新星に似たアウトバースト（急激な増光現象）の繰り返しを引き起こす。それぞれのアウトバーストは、太陽質量の数倍の物質をパルス状に排出し、星を破壊することのないまま、長期間、パルス状排出を続ける。太陽質量の 105 倍に近い質量で生まれた星の場合、アウトバーストは約 2 年続くことが可能であり、iPTF14hls の時間スケールと一致している。

このモデルは、この星が激しいパルスの前の恒星風と、今回の爆発以前に起こったパルスで、その質量の半分ほどを失うことも予測する。Arcavi らは、60 年前の 1954 年に、iPTF14hls と同じ場所で、以前のパルスに相当する可能性のある爆発が起こっていたことを指摘している。最初のパルスでは太陽質量の約 10 倍の質量が排出される。複数回のパルスの後、残りの太陽質量の 40 倍ほどの質量がブラックホールへつぶれる。逃れそびれた物質が降着して追加の光度をもたらすかもしれない。

脈動性対不安定型超新星は、決定的な形で観測されたことはないが、理論的には、殻同士の衝突の結果として放射が生じる（図 1）。これらの殻は、IIn 型超新星の殻よりも速く運動し、最初のパルスで最も高速の物質が排出される。その結果、殻は源から遠くで衝突し、放出された放射は、超新星が拡大する際に閉じ込められて冷却さ

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

れることなく、容易に逃れることができる。そうした多数の殻を合わせた運動エネルギー（ほぼ10^{51}エルグ）は、iPTF14hlsから放射された合計エネルギーを説明できる。

しかし、このシナリオにはいくつかの問題がある。例えば、このモデルは、超新星の温度が一定である理由を説明しない。さらにArcaviらは、観測されたいくつかのスペクトル線を説明するには、太陽質量の数十倍の質量の高速の排出が必要だと見積もる。そのような排出には、脈動性対不安定型超新星で供給され得るエネルギーの約20倍のエネルギーが必要だろう[6]。しかし、Arcaviらの見積もりは不確かであり、超新星が常に黒体として放射を出す（特定のスペクトルの光を放出する）ことを仮定している。実際、殻同士の衝突は、余分な電離放射線を供給した可能性があり、これは必要なエネルギーを小さくするが、そのような放射は検出されなかった。

今のところ、iPTF14hlsの観測された放射と一定の温度を説明できる詳細なモデルは発表されておらず、まして、今回の超新星の60年前に起こった爆発を説明するモデルはない。iPTF14hlsをより深く理解できれば、最も大質量の星の進化や、最も明るい超新星の発生、さらには、初めて直接検出された重力波の源のように[7]、太陽質量の40倍に近い質量を持つブラックホールの誕生に関する理解が進む可能性がある。超新星は今、天文学者たちが最高にわくわくする対象、つまり、「彼らが理解していないもの」となっている。 ■

（翻訳：新庄直樹）

The star that would not die
Vol. 551 (173–174) | 2017.11.9
Stan Woosley
カリフォルニア大学サンタクルーズ校天文学・宇宙物理学科に所属

1. Smartt, S. J. *Annu. Rev. Astron. Astrophys.* **47**, 63–106 (2009).
2. Anderson, J. P. *et al. Astrophys. J.* **786**, 67 (2014).
3. Arcavi, I. *et al. Nature* **551**, 210–213 (2017).
4. Li, W., Wang, X. & Zhang, T. *Astron. Telegr.* 6898 (2015).
5. Sukhbold, T. & Woosley, S. E. *Astrophys. J.* **820**, L38 (2016).
6. Woosley, S. E. *Astrophys. J.* **836**, 244–279 (2017).
7. Abbott, B. P. *et al.* (LIGO Scientific Collaboration and Virgo Collaboration) *Phys. Rev. Lett.* **116**, 061102 (2016).

トランスジェニック幹細胞で皮膚を再建

遺伝子治療

不治の遺伝性皮膚疾患の患者に対し、遺伝子操作した幹細胞を用いた治療が実施された。その結果から、こうした細胞で皮膚をほぼ全て置き換える方法の有効性、実行可能性、安全性が実証された。

幹細胞治療や遺伝子治療は「未来の医療である」と考えられることが多いが、これらの手法を実行するには多くの障壁がある。実際に、本当に有用なヒト幹細胞治療の例はわずかしかない[1]。そうした中、ルール大学ボーフム校ベルクマンスハイル大学病院（ドイツ・ボーフム）のTobias Hirschらはこのほど、この分野で成功を収めた。皮膚に慢性的に水疱が形成される重篤な遺伝性疾患の小児1名において、採取した表皮細胞に遺伝子操作を施して移植したところ、患部が移植片に含まれていた幹細胞で置換され、皮膚が正常な機能を持つようになったことを、*Nature* 2017年11月16日号327ページで報告した[2]。

皮膚は、外部環境に対するバリアとして機能する表皮とその下にある真皮から構成され、表皮は真皮にしっかり繋留されることで、弾性と機械的ストレスに対する抵抗性を持つ[3]。表皮水疱症という疾患では、遺伝的変異により表皮が正常な抵抗性を持たず、つまり表皮の繋留が行われず[4]、皮膚が壊れやすい。そのため、機械的ストレスや軽度の外傷により、表皮の断片化や真皮からの剥離が起こり、皮膚に水疱が形成されたり、皮膚潰瘍が生じたりする。これは、痛みを伴う上に慢性的で治療不能な

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

図 1　皮膚疾患の治療を目的とする遺伝子治療

Hirsch ら[2] は、*LAMB3* の変異によって引き起こされる表皮水疱症で皮膚の 80％を失った小児に対し、遺伝子治療を実施した。水疱が形成されていない皮膚領域から単離した表皮細胞に、変異のない *LAMB3* を導入したレトロウイルスを感染させ、正常に機能する *LAMB3* を組込んだ。表皮細胞を *in vitro* で増殖させると、3 種類のコロニーが生じる。①ホロクローンコロニー（増殖能を有し、幹細胞を含む）、②パラクローンコロニー（分化細胞）、③メロクローンコロニー（分化状態が①と②の中間）。さらに増殖させてトランスジェニック表皮シートを作製し、それを患者に移植した。皮膚では、代謝回転により約 1 カ月ごとに新しい細胞に完全に入れ替わり、移植から 4 カ月後には、初回の移植片に由来するパラクローンやメロクローンのコロニーの多くが消失し、8 カ月後には、ほぼ全身の皮膚が初回の移植片のホロクローン由来になっていた。

創傷になり、最終的には、皮膚がんや感染症、時には死に至ることさえある[4]。現在のところ治療法はない。

この研究を行った研究グループは、これまでに遺伝子治療により、ラミニン β 3遺伝子（*LAMB3*；表皮を繋留するタンパク質をコードする[5]）の変異によって引き起こされる軽症の表皮水疱症を治療している。その研究では、患者 1 名から表皮の小断片を採取して表皮細胞を単離し、その細胞に正常な *LAMB3* を導入した。このとき、*LAMB3* を細胞の核に導入する手法として、レトロウイルスベクターを用いた。このベクターは各細胞のゲノムに遺伝子を組込むため、細胞は正常な *LAMB3* の安定した発現が可能になる。このように遺伝子操作した細胞を *in vitro* で増殖させて大きめの表皮断片を作り、それを患者の足に移植すると、移植片は生着した。

今回 Hirsch らはこの戦略をさらに前進させた。*LAMB3* 変異によって引き起こされる極めて重症の表皮水疱症の7歳の男児が、ほぼ全身の皮膚を失い致死的な状態で入院していた。Hirsch らはまず、この患者の水疱のない皮膚領域から4 cm^2の生検試料を採取し、*LAMB3*を導入したレトロウイルスベクターを用いて細胞の遺伝子を操作した。次に、正常な遺伝子を持つようになった細胞集団を増殖させて、「トランスジェニック表皮」移植片0.85 m^2を作り出し、それを移植する手術を3回行ったところ、最終的に、この患者の皮膚の80％を置き換えることができた（図 1）。この患者は、21 カ月に及ぶ追跡では水疱形成は見られず、完全に回復したと考えられた。また彼の皮膚は、ストレスに抵抗性を示し、正常に治癒した。

遺伝子治療の合併症と考えられるものの1つとして、用いるベクターが宿主ゲノムにランダムに組込まれるために、不可欠な遺伝子を破壊したり、腫瘍の発生を制御する遺伝子の過剰発現の引き金になったりする可能性がある。この可能性を調べるために、Hirsch らはこの患者のトランスジェニック表皮から得た DNA の塩基配列を解読した。塩基配列解読から、遺伝子が組込まれた部位の大部分は、タンパク質をコードしない領域であったことが明らかになった。レトロウイルスベクターが組込まれた複数の遺伝子は、直接がんに関与することは知られておらず、この手法の安全性が実証された。

次に Hirsch らは、*in vitro* で培養された遺伝子操作済み表皮と、*in vivo* で再生された表皮において、プロウイルス（細胞ゲノムに組込まれたレトロウイルスゲノム）の組込みパターンを比較し、特定のパターン（遺伝子発

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

現を調節するプロモーター配列への組込みなど）が細胞の生存に有利に働くかどうかを決定した。もしそうであれば、将来がんを引き起こす可能性がある。比較の結果、組込みパターンは*in vitro*の条件でも*in vivo*の条件でも同様であったことから、培養プロトコルにも皮膚細胞の自然な代謝回転にも、特定の細胞サブセットの生存や増殖を有利にする作用がないことが示された。また、この導入遺伝子に対して自己抗体が産生される徴候（移植片拒絶につながる可能性がある）は全く見られなかった。

表皮は約1カ月ごとに新しい細胞に完全に置き換わる[3]。だが、皮膚の代謝回転が細胞の階層構造の最上位に位置する幹細胞によって確保されているのか、あるいは、あらゆる増殖細胞は同等の能力を有する前駆細胞としての挙動を示し、増殖と分化をランダムに選択しているのかは分かっておらず、議論になっている[6]。*in vitro*で表皮細胞を培養すると、形態学的に異なる3種類の細胞コロニー（ホロクローン、パラクローン、メロクローン）が生じることが以前から知られていて、ホロクローンは自己複製能を持つ未分化細胞で構成される増殖コロニー、パラクローンはほとんど自己複製能を持たない分化細胞コロニー、メロクローンはこれら2つの中間の性質を持つコロニーと定義されている[7]。ホロクローンコロニーには表皮幹細胞が含まれていると仮定されているが、この関係は正式に実証されていない。

Hirschらは、*in vitro*のホロクローンのゲノムにおいてウイルスの組込み部位をマッピングし、それを移植の4カ月後と8カ月後の患者の皮膚由来ホロクローンのゲノムにおける組込み部位と比較した。その結果、移植の4カ月後の試料では、培養開始時と同じ組込み部位が見られる割合が大きく増加していた。一方、4カ月後と8カ月後の試料での培養開始時と同じ組み込み部位が見られる割合は高いまま維持されていた。これらのデータから、培養開始時に存在した細胞のほとんどが移植から4カ月の間に失われ、ほんのわずかな幹細胞が長期間の表皮の維持に関与していると考えられた。

その上、再建された皮膚で、*in vitro*のホロクローンに見られた組込み部位が出現する頻度は、時間の経過とともに大きく上昇した。再建された皮膚には当初、ホロクローンだけでなく、新しく形成されたパラクローンやメロクローンも含まれていたにもかかわらず、である。従って、ホロクローンコロニーには、再建された皮膚の細胞を置き換えることが可能な幹細胞が含まれているといえる。移植の8カ月後には、ほぼ全身の表皮がホロクローン由来となったことから、長期生存するわずかな幹細胞がヒト表皮を維持していることが明らかになった。

Hirschらの研究は、幹細胞治療と遺伝子治療を組み合わせて用いることで、全身の皮膚を置き換える治療の実行可能性と安全性を実証した。さらに、この研究はヒトにおいて表皮の維持を支配する細胞の階層構造を理解する手掛かりになる。しかし、この治療法を他の患者に拡大する前に取り組むべき問題がいくつかある。

まず、表皮水疱症は異なる複数の遺伝子の変異によって引き起こされ得るので、その全てが容易に遺伝子治療できるわけではないと考えられる。そのため、一部の変異についてはCRISPR-Cas9遺伝子編集技術の使用などの戦略が必要だろう。また、あまり重篤ではない皮膚疾患の患者では特に、さまざまな体の部位に応じて手順を変化させる必要もあるだろう。そして、小児の幹細胞は成人より再生能が高く、小児は置換すべき皮膚の総量が成人より少ないことを考えると、このような治療は成人よりも小児で有効な可能性がある。

最後に、このような治療により有害な結果が生じないことを保証するために、この男児や他の患者に対する長期間の追跡が必要だと考えられる。有害な結果の例としては、皮膚がんの発症や、導入遺伝子の発現消失につながる変化が一部の細胞で起こること（水疱形成を引き起こす可能性がある）が挙げられる。とはいえ、Hirschらの研究は、疾患の治療に幹細胞治療を使用するための取り組みにおける大きな進歩である。■

（翻訳：三谷祐貴子）

Transgenic stem cells replace skin

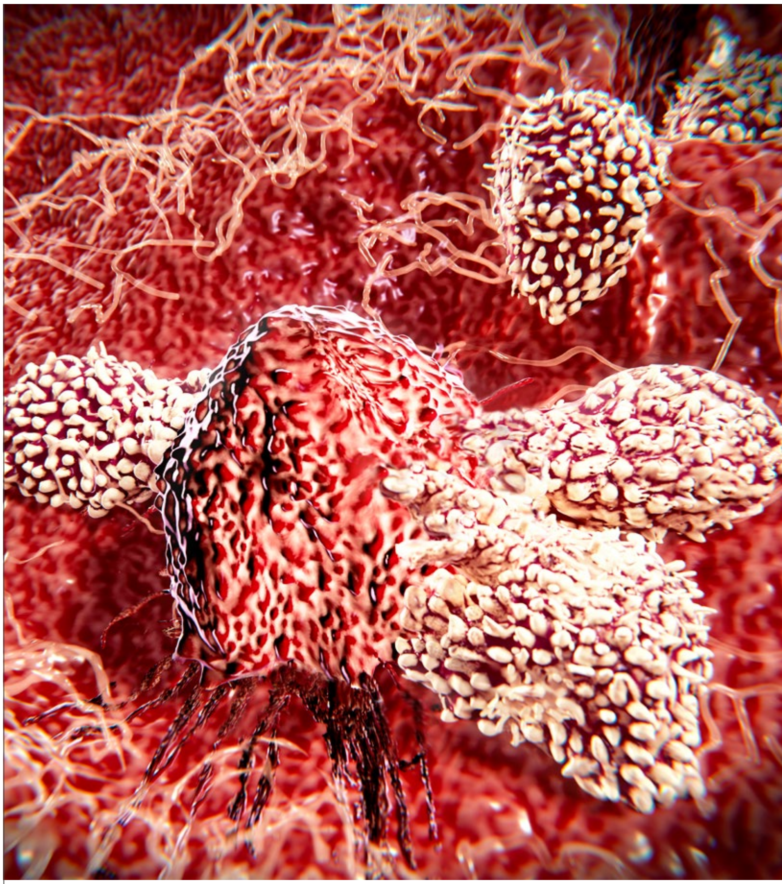
Vol. 551 (306–307) | 2017.11.16

Mariaceleste Aragona & Cédric Blanpain
ブリュッセル自由大学（ベルギー）に所属

1. Trounson, A. & McDonald, C. *Cell Stem Cell* **17**, 11–22 (2015).
2. Hirsch, T. *et al. Nature* **551**, 327–332 (2017).
3. Blanpain, C. & Fuchs, E. *Nature Rev. Mol. Cell Biol.* **10**, 207–217 (2009).
4. DeStefano, G. M. & Christiano, A. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* **4**, a015172 (2014).
5. Mavilio, F. *et al. Nature Med.* **12**, 1397–1402 (2006).
6. Blanpain, C. & Simons, B. D. *Nature Rev. Mol. Cell Biol.* **14**, 489–502 (2013).
7. Barrandon, Y. & Green, H. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **84**, 2302–2306 (1987).

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

T細胞は腫瘍細胞をどのように見つけ出すのか


JUAN GAERTNER/SPL/GETTY

がん免疫療法

免疫療法は、T細胞を再活性化して、腫瘍細胞を破壊する。このほど、腫瘍とT細胞の相互作用をモデル化することにより、特定の腫瘍細胞がT細胞の標的になる理由が示唆され、免疫療法の転帰の予測が改善された。

免疫系のT細胞は、感染細胞やがん細胞など、体への脅威となる細胞の識別と除去に重要な役割を担っている。このほど、腫瘍はどれほど効率的にT細胞に検出されるのか、つまり免疫原性として知られる、腫瘍の性質を評価する枠組みが*Nature* 2017年11月23日号に掲載された2つの論文（著者の多くが両論文で共通）で提案された。スローン・ケタリング記念がんセンター（米国ニューヨーク）のVinod P. Balachandranら[1]は512ページに、プリンストン高等研究所（米国ニュージャージー州プリンストン）のMarta Łukszaら[2]は517ページに、その研究成果を報告している。これらの論文では、著者らが開発した腫瘍免疫原性スコアを割り付けるモデルを用いると、チェックポイント阻害と呼ばれるがん免疫療法の1つに対する臨床応答を予測できることが実証された。

体に存在するほとんどの細胞は、細胞表面に抗原として知られるペプチド断片を提示している。このようなペプチドは細胞内のタンパク質から作り出され、各ペプチドはMHCクラスI（ヒトではHLAクラスI）と呼ばれる特殊化した受容体に結合して複合体を形成することで、抗原として提示される。細胞傷害性T細胞として知られるT細胞は、体内で特定の抗原を提示している細胞を監視している。特定の抗原とは、例えば、感染生物由来の抗原や、がんの場合には、変異の結果として生じたネオアンチゲンとして知られる抗原である（図1）。細胞傷害性T細胞のT細胞受容体（TCR）は、通常は存在していない抗原に出合うとそれを認識して結合し、T細胞はその抗原を表面に発現する細胞への攻撃を開始して殺傷する。TCRは非常に多様で、各TCRの抗原結合領域はわずかに異なっている。それにより、免疫系は数百万種類の抗原を認識できるわけである[3]。従って、抗原のMHCタンパク質への結合、抗原–MHC複合体のTCRによる認識が、免疫応答の要である。

腫瘍細胞は免疫系による監視を逃れるために、免疫系にもとより備わった「免疫応答を減弱させる」機構を乗っ取ることが多い。この機構は、通常は自己免疫によって健康な組織が攻撃されるのを防いでいる。この機構の

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

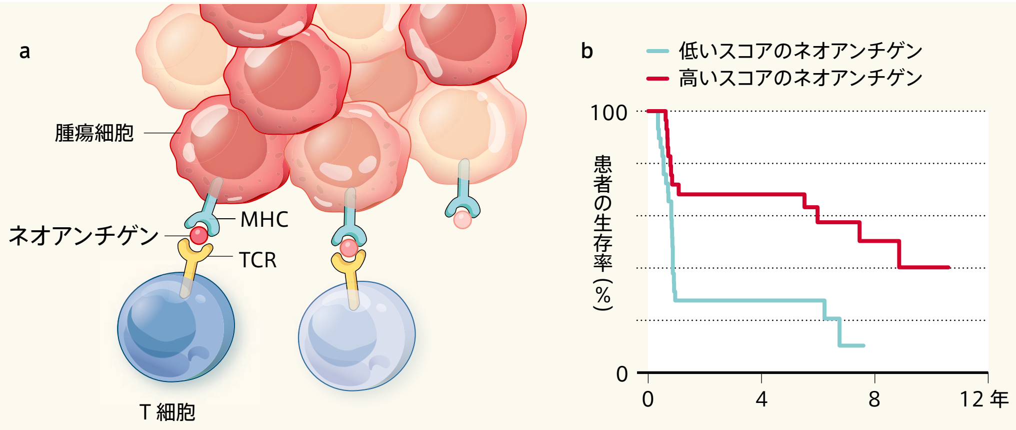


図 1　がんの変異が免疫応答を開始させるかどうかを予測する

a　抗原（細胞内タンパク質の断片）は MHC 受容体タンパク質に結合して、T 細胞受容体（TCR）タンパク質に認識されることで、免疫応答を開始させる可能性がある。腫瘍細胞は、ネオアンチゲン（通常は体内に存在しない、変異した抗原）を含む。図では、クローンが異なるネオアンチゲンを発現していることを、赤色の色調の違いにより表現している。Łuksza らのモデル[2] では、特定のネオアンチゲンが MHC タンパク質に結合する程度とそれが TCR によって認識される可能性を基盤として、ネオアンチゲンにより免疫応答が開始される可能性についてスコアを割り付けた。強力な T 細胞応答（濃紺）を引き起こすと予測されたネオアンチゲンに高いスコアを、弱い T 細胞応答（水色）を引き起こすあるいは T 細胞応答を引き起こさないと予測されたネオアンチゲンに低いスコアを付けた。次に、腫瘍に含まれる各細胞クローンのネオアンチゲンスコアをまとめて考慮することで、その腫瘍が免疫系にどの程度制御されるかを予測した。

b　Balachandran ら[1] は、このタイプのモデルを用いて、膵臓がんと診断された後に、8 年以上（赤色）あるいは 1 年未満（青色）の平均期間内に死亡した患者群を識別できた（パネルは引用文献 1 の図 2b の一部に基づく）。

乗っ取り、すなわち腫瘍細胞が「チェックポイント」タンパク質PD-L1[4]を発現することで生じる免疫抑制性シグナルを阻害し、腫瘍細胞を免疫系に認識・攻撃させることを狙ったのが、チェックポイント阻害療法である。しかし、この治療法で退縮する腫瘍はごく一部である。従って、このような免疫療法に最も反応すると考えられる腫瘍を突き止める手法が必要である。

現在、チェックポイント阻害療法の有効性を予測する方法は、腫瘍細胞に発現しているPD-L1タンパク質のレベルの測定、1つの腫瘍に含まれるT細胞数の計数、1つの腫瘍に含まれる異なるネオアンチゲンの数の予測に依存している[5]。今回、ŁukszaらやBalachandranらの研究は、腫瘍がT細胞に攻撃されるかどうか（この特徴を腫瘍の適応度とした。腫瘍に対する強力な免疫応答が引き起こされる場合は「適応度が低い」とする）を予測する新しい種類の統合モデルを示した。

著者らは、1つの腫瘍に含まれるネオアンチゲンの免疫原性を評価することで、腫瘍の適応度を計算した。各ネオアンチゲンの免疫原性を推定するために、最初に、各患者のMHCタンパク質がどれほど強固に各ネオアンチゲンに結合するかを、そのネオアンチゲンの野生型との比較で考えた。次に、ネオアンチゲン-MHC複合体がTCRに認識される可能性をスコアに割り付けた。MHCの形状は、存在するMHCタンパク質の型により変化し得るが、コンピューターアルゴリズムは患者のゲノムにコードされるどの型のMHCタンパク質に対しても特定の抗原の親和性を正確に予測できた。

しかし、TCRに認識される可能性が他の抗原よりも高い抗原を予測することはいまだ難しい。両研究チームは、この問題に取り組むために、T細胞を刺激することが知られている感染症関連抗原にネオアンチゲンが類似しているなら、「非自己」と認識される確率が高いと考えられる、すなわち免疫原性（免疫応答を誘起する能力）がある可能性が高いとし、仮定を単純化した。

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

両研究チームは、クローンとして知られる腫瘍細胞亜集団（異なる変異を含んでいる）の総適応度を基盤として各腫瘍の適応度を計算した。まず、腫瘍に含まれる各クローンについて、MHCに結合し、TCRに認識される可能性が最も高いネオアンチゲンのスコアで表した。Łukszaらは、このモデルの有効性を、がんと診断されてチェックポイント阻害療法を受けた3群（黒色腫患者2群と非小細胞肺がん患者1群）で実証した。彼らのモデルで、ネオアンチゲンのスコアが高い、つまり適応度が低いと予測された腫瘍は、実際に、患者のより長い生存期間と関連していた。その上、彼らの完全なモデルの予測力は、スコアによる基準の一部のみを用いた部分的なモデルによる予測よりも優れていることが実証された。

一方、Balachandranらは、このタイプのモデル化手法によって、膵臓がんと診断された後に長期生存者と短期生存者を識別できることを実証した。彼らは、ネオアンチゲンの数を評価する別のモデルを検討したが、このモデルでは長期生存者の識別はできなかった。その上、患者の血液試料を解析すると、長期生存者は、短期生存者よりも*MUC16*遺伝子の変異から生じたネオアンチゲンが存在する頻度が高かったことから、変異型MUC16に対するT細胞応答が起こっていることが示唆された。彼らは、*MUC16*変異が、免疫系の重要な抗腫瘍標的となるネオアンチゲンを作り出すと考えている。

腫瘍の適応度モデルは数学モデルであり、いくつかのパラメーターを設定する必要がある。 これらのパラメーターは、治療に応答する時間スケールと、ネオアンチゲンがTCRに認識される確率の評価に関係する。両研究チームは、これらのパラメーターに用いる数値を決定するために、パラメーターの値を変化させて、観察される患者生存データに最も合致するようこのモデルを調整した。

Łukszaらは、1群の患者のデータを用いて決定した複数のパラメーターにより、独立した1群の患者の生存を予測する手法を採った。これは、「過剰適合」として知られる、特定のデータセットのみに当てはまるモデルの問題を避ける一般的に受け入れられた方法である。一方、Balachandranらは、パラメーターの値の決定と転帰の予測を同じ患者群を用いて行ったが、パラメーターを設定する目的で、データの一部の試料を用いた場合も同様の値が得られたと述べている。各患者群に対するモデルパラメーターを設定する必要性があり、また、各患者の腫瘍タイプに独特の特徴があることや、適用されるのは特定の種類の免疫療法であることを考えると、このモデルにより、特定の患者に対してどの程度の予測が可能なのかという疑問が浮上する。

MHCタンパク質に対する抗原の親和性やTCRによる抗原認識に加え、他の多くの要因が、ネオアンチゲンの効力に影響を及ぼしたり、チェックポイント阻害の有効性と相関したりし得る。従って、このモデルに望まれるのは、容易に拡大できることであると考えられる。実際に、Łukszaらは、腫瘍微小環境における細胞抑制性遺伝子群の発現（免疫細胞による腫瘍の標的化に関連する）など、追加のパラメーターを取り入れられることを実証し、これらのパラメーターの追加によってモデルの予測力が改善されたことを示した。同じ考え方では、抗原を作り出すタンパク質分解過程の偏り、あるいはネオアンチゲンの発現レベルなど、より多くの要因を考慮することで、より優れたモデルを達成できると考えられる。

自己免疫に関連する抗原など、非微生物抗原に対するネオアンチゲンの類似性も用いて、免疫原性や患者の生存を予測できる可能性もある。従って、TCRによる抗原認識の基盤を正確に示す研究がさらに必要である。ある1人の患者において、有効な抗腫瘍免疫応答が引き起こされるかを予測するには、多くの要因（抗腫瘍応答を開始させることがある、変異のない抗原を含む）を考慮しなければならないが、ネオアンチゲンはT細胞ががん細胞を検出して破壊するのに用いることができる重要な標的であることが明らかになり、また、免疫療法の重要な標的であることが分かった[6-8]。■

（翻訳：三谷祐貴子）

How T cells spot tumour cells

Vol. 551 (444–446) | 2017.11.23

Siranush Sarkizova & Nir Hacohe
マサチューセッツ総合病院およびブロード研究所に所属

1. Balachandran, V. P. *et al. Nature* **551**, 512–516 (2017).
2. Łuksza, M. *et al. Nature* **551**, 517–520 (2017).
3. Robins, H. *Curr. Opin. Immunol.* **25**, 646–652 (2013).
4. Sharma, P. & Allison, J. P. *Science* **348**, 56–61 (2015).
5. Schumacher, T. N. & Hacohen, N. *Curr. Opin. Immunol.* **41**, 98–103 (2016).
6. Carreno, B. M. *et al. Science* **348**, 803–808 (2015).
7. Ott, P. A. *et al. Nature* **547**, 217–221 (2017).
8. Sahin, U. *et al. Nature* **547**, 222–226 (2017).

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

社 説

化学構造を楽にきちんと描けるツール

Nature と Nature 関連誌は、化学構造式の描き方の手引きとテンプレートを公開した。

有機化学の講義を思い出してほしい。ベンゼン環の構造式は、六角形の中に円を描いて、非局在化した電子雲を表現していただろうか。もしそうなら、あなたは年配者ということになる。現在は、六角形の中に3つの二重結合を描くのが通例だ。

分子をどのように図示するかは重要な問題であり、文献に示される分子の姿が美しくなかったり、一貫性がなかったりすることは気になる。そこで、*Nature*とNature関連誌は、化学の専門家にも素人にも役立つ2つのツールの提供を始めた（go.nature.com/2zvoeza参照）。1つは分子の化学構造の描き方の手引きで、論文著者が分子をどのように描くべきかが詳しく記載されている。もう1つは、それに関連したテンプレートで、ChemDrawを使ってこの手引きに準拠した分子の図示ができるようになっている。（両方のツールは、*Nature*とNature関連誌の「投稿の手引き（For Authors）」から入手できる）。我々は、特に化学が専門でない研究者のために、分子の図示を簡易化することを目指している。

化学において外観と美観は重要な役割を果たしている。有機化学者は、自ら考案した天然物や医薬品の合成法を「優雅（elegant）」「魅力的（attractive）」と評することが多い。また、化学合成が提起する創造力に対する課題は、人々が「本を書き、絵を描き、美と実用性の一方または両方を備えたモノを作り出す」限り、決して色あせない、とロバート・バーンズ・ウッドワード（1965年ノーベル化学賞受賞者）は指摘した。そして、19世紀にフランスの化学者マルセラン・ベルテロが「化学によって独自のモノが作られる」と語った。このことは、分子の芸術家のイメージを想起させる。

こうした姿勢は、記述される科学ではなく、主として描かれる科学と整合している。ベンゼンを例にとって説明すると、1858年にアウグスト・ケクレとアーチボルド・スコット・クーパーという2人の化学者が、炭素原子同士が結合するという化学構造論をそれぞれ独自に提唱した。その後、さまざまな原子が結合する様子を示す記号言語が発明され、化学者はこの言語を使ってフラスコの中で起こっていたことを示す方法を得た。自らの尾をかんで、輪の状態になっているヘビ（ウロボロス）の夢を見たケクレが、ベンゼンの六員環構造を思いついたという話は有名だ。それ以降、電子、共有結合、量子力学、分子形状に関する理解が進むにつれて、化学構造の描写方法に数々の修正が加えられていった。

同じくらい重要なのが見せ方だ。合成可能な分子の複雑度がますます高くなってきており、最新の設計原理を組み込む必要がある。分子機械の作製に果たした役割が認められて2016年のノーベル化学賞の共同受賞者となったノースウェスタン大学（イリノイ州エバンストン）のフレイザー・ストッダートは、論文の中で色を使って分子のいろいろな部分を表現したことで有名だ。ストッダートの論文では、さまざまな原子スケールのポンプとスイッチ、結び目が図示され、関係する化学反応が漫画によって説明されている。このように、化学者の中には、独創性にあふれる芸術家がいる。

そのため我々は、*Nature*とNature関連誌における化学構造の表現方法の標準化にとどまらず、研究者が生命の分子の複雑さをはっきりと描く上で、我々の手引きとテンプレートが役立つことを期待している。また、画像描画ソフトに慣れていない場合には、テンプレートを使うことで化学構造を描けるだけでなく、化学的に不可能な現象に近い「テキサス」炭素（構造式がテキサス州の州章に似ていることから名付けられた）などを避けることもできる。この手引きとテンプレートは、全て*Nature*のスタイルとスケールに準拠しており、論文著者と編集者の双方にとって労力の節約になる。我々がこれらのツールを公開するのは、直感を鈍らせるためではなく、ユーザーがほとんど手間をかけずに化学構造を描けるようにするためだ。あとは新規物質の合成に取り組んでほしい。■

（翻訳：菊川要）

Picture perfect Vol. 551 (271–272) | 2017.11.16

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

2017年12月7日号 | Vol. 552 No. 7683

モナ・リザの微笑み：DNAナノ構造体の大規模な自己集合体に再現されたダ・ヴィンチの名作

表紙は、DNAの自己集合で作られた8704ピクセルのキャンバス上に描き出されたモナ・リザである。二次元DNAナノ構造体を用いてナノメートルの精度で表面にパターンを作ることは目新しくはないが、これまではサイズが約0.05 μm^2以下に限定されており、多くの潜在用途には小さ過ぎる。今回L. Qianらは、多段階集合過程全体を通して単純な集合規則を再帰的に適用すると、少数の特異なDNA鎖一式を用いて、最大で0.5 μm^2の二次元アレイを形成できることを明らかにしている。今週号では他にも同様の研究が3編報告されており、三次元DNA構造体のサイズも拡張されている。P. Yinらは、新世代のDNAレンガを用いて、1万以上の要素からなるナノ構造体を作り、これを整形して文字やテディベアなどの物体を作り出した。また、H. Dietzらは、形状と相互作用パターンを最適化したDNA構成要素を用いると、多段階過程で大きな物体を効率よく作製できることを示すとともに、所望のDNA鎖を作るスケーラブルでコスト効率の高い方法も実証している。さらにNews & Viewsでは、F. ZhangとH. Yanが、こうした進歩を関連付けて説明している。

Cover; 10.1038/nature24655; 10.1038/nature24648; 10.1038/nature24651; 10.1038/nature24650

分子生物学：抗がん性tRNA断片

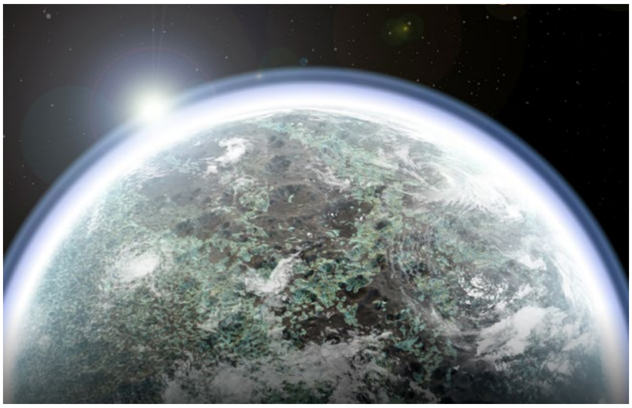
転移RNA（tRNA）由来の低分子RNA断片の機能的役割はよく分かっていないが、さまざまな細胞過程に何らかの役割を果たしていることを示す証拠が増えている。今回M. Kayらは、ロイシンtRNAの3′末端に由来する22ヌクレオチド断片が、翻訳を調節することを明らかにしている。この断片はリボソームタンパク質のmRNAに結合して、その発現を上昇させる。ヒトの培養細胞でこの結合を抑制すると、アポトーシスが起こる。アンチセンスオリゴヌクレオチドを用いてこのtRNA断片レベルを低下させると、マウスの肝臓腫瘍の増殖が遅くなる。このtRNA断片の発現を低下させる技術は、がんの治療に利用できるかもしれない。 10.1038/nature25005

パーキンソン病：PINK1の構造

キナーゼであるPINK1は、主に以下の2つの理由によってよく知られている。まず生物レベルでは、PINK1の変異は常染色体劣性（潜性）若年性パーキンソン病（AR-JP）と結び付けられている。また細胞レベルでは、PINK1はユビキチンと、ユビキチンの結合相手である酵素パーキンのユビキチン様ドメインの両方をリン酸化してマイトファジーを誘導する。マイトファジーは、機能不全となったミトコンドリアを細胞から取り除く過程である。D. Komanderらは今回、コロモジラミのPINK1とユビキチンが作る複合体の構造を、ナノボディを基盤とする安定化手法を使って初めて明らかにした。この構造から、PINK1とユビキチンの相互作用、従ってPINK1の作用機構に加えて、AR-JPに関連した変異についても分子レベルでの手掛かりが得られた。このような変異のいくつかはユビキチンの結合を破壊するものである。10.1038/nature24645

惑星科学：火星の粘土鉱物を作った蒸気

過去に火星の玄武岩質地殻が液体の水と反応して、水を含む粘土鉱物が生成されたと考えられている。今回K. Cannonらは、火星の粘土鉱物の大半は、始原的な地殻と、マグマオーシャンの冷却時に脱ガスした水と二酸化炭素の濃霧か超臨界大気が反応して作られたと提案している。著者らは、軌道上の探査機によって観測できる粘土鉱物の露出分布の背後には、隕石衝突や火山活動があると示唆している。 10.1038/nature24657



KEVIN CANNON

形成直後の火星の想像図。粘土鉱物が多い領域（青色および緑色）と、玄武岩質溶岩や衝突溶融岩（茶色および黒）とが入り混じっている。

免疫学：マラリア原虫の免疫逃避

寄生虫である熱帯熱マラリア原虫（*Plasmodium falciparum*）は、いくつかの戦略を用いて、感染の際に宿主の免疫系から逃避する。今回、荒瀬尚（大阪大学）らは、マラリア原虫由来のRIFINタンパク質ファミリーのサブセットの1つが、感染赤血球の表面にリガンドとして発現して、免疫抑制化受容体である

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

白血球免疫グロブリン様受容体B1（LILRB1）あるいは白血球関連免疫グロブリン様受容体1（LAIR1）と結合して、免疫応答を減弱させていることを報告している。 10.1038/nature24994

がん免疫療法：チェックポイント因子はリンパ腫を抑制する

PD-1は免疫系における抑制性受容体として機能し、がん免疫療法の標的となっている。今回J. Rulandらは、PD-1が腫瘍抑制因子としても機能しており、ヒトT細胞リンパ腫では頻繁に欠失が見られることを明らかにしている。動物実験によって、PD-1の喪失は発がん性シグナル伝達経路の変化を引き起こして、T細胞非ホジキンリンパ腫の発症を促進することが分かった。このような経路を阻害すると腫瘍発生が低減する。これらの知見は、T細胞リンパ腫の治療に関わってくるだろう。 10.1038/nature24649

2017年12月14日号 | Vol. 552 No. 7684

凍結した時間：海洋堆積物から得られた化石花粉によって南極最大の氷床の歴史が明らかに

表紙は、東南極の大陸棚で採取された堆積物コアから得られたよりすぐりの化石花粉である。今回S. GulickとA. Shevenellらは、こうした太古の遺物を用いて、オーロラ氷底盆地が浸食されて生じた堆積物の年代を決定し、過去5500万年にわたる東南極氷床の変化を記録している。彼らの海洋地質記録は、700万年前以前の東南極氷床が動的に振る舞い、大量の表面融解水を特徴としており、現在のグリーンランド氷床とよく似ていたことを示している。こうした振る舞いは、気温と大気中CO2濃度が現在と同程度かより高いとき、つまり地球温暖化が続くと生じると予想される気候条件において生じた。 Cover; 10.1038/nature25026

創薬：アルコール依存症治療薬のがんへの転用

ジスルフィラム（商品名アンタビュース、ノックビン）は、数十年にわたって使われてきたアルコール依存症の治療薬である。J. Bartekらは今回、デンマークの全国的な医療記録に基づく疫学的データを示し、がんと診断された後もジスルフィラムを服用し続けた人は、がん診断時にこの薬剤の服用をやめた人よりも、がんによる死亡率が低いことを報告している。著者らは、ジスルフィラムが*in vitro*と*in vivo*の両方で抗がん作用を有し、その薬剤標的がNPL4タンパク質であることを突き止めた。NPL4は、腫瘍発生を促進するストレス応答経路などのタンパク質の代謝回転に関与する。これらの知見は、ジスルフィラムの抗がん剤への転用が、将来的な治療戦略となる可能性を示唆している。 10.1038/nature25016

構造生物学：TRPMチャネルの構造を見る

TRPM (melastatin-related transient receptor potential)イオンチャネルは、TRPスーパーファミリーの中で最大のグループであり、従って体中に広く存在していて、温熱感覚や味覚、イオンの恒常性の調節など、さまざまな生理学的役割を担っている。例えば、TRPM4はCa^{2+}活性化型非選択性チャネルで、脳や心臓などの重要な器官の多くで発現されていて、心臓の拍動、呼吸のペース調整やインスリン分泌に関わっている。今回2つの研究グループが、クライオ（極低温）電子顕微鏡によって得られたTRPM4の構造を報告している。W. Lüらは、Ca^{2+}とデカバナジン酸に結合したヒトTRPM4の構造を解き、傘に似た構造をとっていることを明らかにした。一方、Y. JiangらはマウスのTRPM4について、チャネル活性を阻害するATPと結合した状態と結合していない状態の構造を示した。これらの研究により、TRPMファミリーの構造に関する最初の手掛かりが得られた。

10.1038/nature24674; 10.1038/nature24997

発生生物学：細胞は多能性を止めて成長する

哺乳類の発生過程では、胚の多能性幹細胞は着床時に内腔のある上皮を形成する。今回M. Zernicka-Goetzらは、マウスの胚性幹細胞（ESC）から作製されたスフェロイドでは、内腔形成につながる事象を引き起こすには、細胞は、制限のないナイーブ型多能性状態から脱出しなければならないことを示している。転写因子Oct4が、この脱出と、内腔形成に関与するタンパク質をコードする遺伝子群の発現を促す。また、これらの事象がヒト胚性幹細胞由来のスフェロイドでも保存されていることも分かった。 10.1038/nature24675

血管生物学：糖尿病性網膜症を救済する

糖尿病を放置すると血管合併症を引き起こすことがある。そうした合併症の1つに糖尿病性網膜症があり、この疾患では網膜の血管細胞が徐々に失われることで血管の漏出や網膜浮腫が生じ、最終的には失明に至る。今回I. Flemingらは、ドコサヘキサエン酸の誘導体である生物活性脂質19,20-ジヒドロキシドコサペンタエン酸（19,20-DHDP）が、この血管疾患の発症に関与することを見いだしている。19,20-DHDPのレベルは糖尿病マウスおよび糖尿病患者の網膜で増加しており、

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

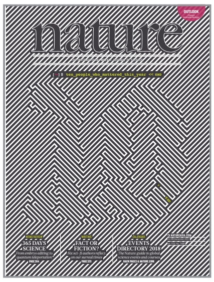
この脂質の産生を阻害すると、糖尿病性網膜症マウスモデルの血管の異常を救済できた。著者らは、19,20-DHDPの作用の根底にある機構が、細胞間結合に影響を及ぼす血管細胞膜の動態の変化であると示唆している。 10.1038/nature25013

加齢：Pol III阻害が寿命を延ばす

ラパマイシンによるTORC1（target of rapamycin kinase complex 1）の阻害は、動物界全体において寿命を延ばす。TORC1はRNAポリメラーゼIII（Pol III）の活性を厳密に調節している。N. Alicらは今回、Pol IIIがTORC1の下流で機能して、酵母、線虫、ハエの寿命を制限することを示している。Pol IIIの分解を増やすと、培養系で酵母株の経時寿命が延長し、またPol IIIの発現を部分的に阻害すると、線虫やハエの個体寿命が延長した。線虫やハエの成体で寿命延長を達成するには、腸でのPol III活性の阻害だけで十分であった。ハエでは、腸幹細胞特異的なPol III阻害で長寿が達成された。このような長寿表現型は、加齢に伴う腸の病変や機能低下の軽減、タンパク質合成の減少、タンパク質恒常性ストレスに対する抵抗性の上昇に関連していた。 10.1038/nature25007

2017年12月21/28日号 | Vol. 552 No. 7685

2017年を振り返る：今年の重要人物10人



2017年も終わりに近づき、今年も「Natureが選んだ10人」が発表された。いずれも、今年、科学界のトレンドや出来事、取り組みにおいて重要な役割を演じた人々で、ゲノムの一塩基編集法を開発した生物学者David Liu、世界各地の天文学者を取りまとめて中性子星合体の大規模な直接観測を可能にしたVirgoの天文学者Marica Branchesi、キメラ抗原受容体（CAR）を用いた遺伝子改変T細胞療法で白血病を克服した初の治験患者としてFDA会議で「生きた証拠」となった米国の12歳の少女Emily Whitehead、米国EPAの長官として就任直後から数々のクリエイティブな方法で効果的に科学を崩壊させているScott Pruitt、人工衛星と地上の間の量子通信を成功させた中国の物理学者Pan Jianwei、論文の不正を正そうと論文中の塩基配列を精査するオンラインツールを開発したオーストラリアのがん遺伝学者Jennifer Byrne、包括的核実験禁止条約機関の責任者として核の不拡散を訴え続けるLassina Zerbo、メキシコで発生した大地震の揺れの傾向をモデルで正確に予想していたメキシコの地質学者Víctor Cruz-Atienza、科学界のセクハラ問題で研究機関の責任を厳しく追及している英国の弁護士Ann Olivarius、中東一帯の情勢不安に負けず20年がかりで中東初のシンクロトロン施設SESAMEを稼働にまで導いた物理学者のKhaled Toukanである。科学技術の分野では、人工知能の重要性がどんどん増している。表紙の絵は、与えられたいくつかの点全てを一度ずつ通る際の最適経路を問う、巡回セールスマン問題を解くために設計された機械学習アルゴリズムを使って描いたものである。従って、この「10」という文字はたった一本の線で描かれている。

Cover; 10.1038/d41586-017-07763-y

免疫学：病原体の記憶

記憶細胞は、再感染や、ワクチン接種後の感染を防ぐが、記憶細胞がナイーブT細胞とエフェクターT細胞のどちらに由来するのかは分かっていない。R. Ahmedらは今回、黄熱ワクチン接種と重水素標識の後に、ヒト体内で長期生存する記憶CD8 T細胞の生成、維持、特徴について調べた。その結果、長期生存する記憶CD8 T細胞が、感染のエフェクター段階で盛んに分裂する細胞に由来することが示された。静止状態の記憶細胞はナイーブT細胞の表現型に戻るようだが、エフェクターT細胞に類似した活性型の遺伝子調節パターンを維持していた。また、R. Ahmedらは別の論文で、エフェクターCD8 T細胞と記憶CD8 T細胞が分化する際のDNAメチル化の変化を調べ、長期生存する記憶細胞がエフェクターT細胞から生じるとするモデルを裏付けている。

10.1038/nature24633; 10.1038/nature25144

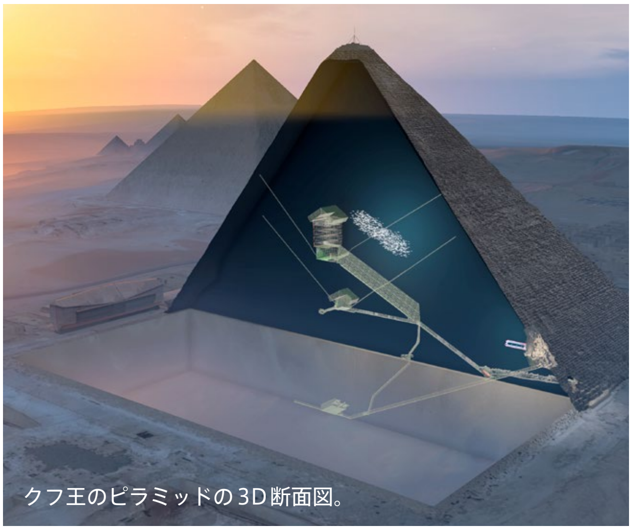
天文学：よじれた消火ホースから噴き出しているようなブレーザーの光子

ブレーザーは、非常に激しく変動する特殊なクエーサーであり、相対論的ジェット、つまり加速された電離物質のビームの軸に沿って地球から見えているものである。ブレーザーから生じる放射フラックスの激しい変動について考えられる説明の1つは、視線角の変化である。今回C. Raiteriらは、ブレーザーCTA 102を、最近生じた極端なアウトバーストのさなかに電波から可視光の領域で観測した結果を報告している。このアウトバーストの際、このブレーザーの明るさは可視光で6等級増大した。著者らは、見えている変動は、構成成分が見る角度によって変化しているよじれた不均一なジェットと矛盾しないと結論しており、ちょうど、水を噴き出す消火ホースが、手で支えられていないとよじれるようなものだとしている。 10.1038/nature24623

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

素粒子物理学：宇宙線粒子によってピラミッド内に新たな部屋が見つかった

ギザの大ピラミッドには秘密が多い。このピラミッドがどのようにして建造されたかに関しては一致した見解がなく、その内部構造は3つの部屋を除いてほとんど明らかになっていない。森島邦博（もりしまくにひろ）（名古屋大学）らは今回、岩石によって弱く偏向・吸収される宇宙線ミューオンを天然の撮像プローブとして用いて、隠し部屋が存在する可能性を調べている。著者らは、既知の部屋の1つ（女王の間）にミューオン検出器（原子核乳剤フィルム）を設置し、数カ月にわたってデータを収集した。既知の部屋（大回廊）の上の特定の場所でミューオンフラックスの明らかな増加が観測され、これまで知られていなかった空間の存在が示された。この発見は、他の2種類の検出技術で得たデータによって裏付けられている。この空間は、大ピラミッド内で19世紀以降に発見された初の主要内部構造である。 10.1038/nature24647


SCANPYRAMIDS MISSION

クフ王のピラミッドの3D断面図。

構造生物学：塩素イオンチャネルTMEM16Aの構造を解明

TMEM16膜タンパク質ファミリーは多彩で、Ca^{2+}依存性塩素イオンチャネル、脂質スクランブラーゼや陽イオンチャネルが含まれている。TMEM16Aは塩素イオンの透過に関わっていて、ニューロンでのシグナル伝達、筋収縮など、多数の生理機能を制御している。今回2つの研究グループが、クライオ（極低温）電子顕微鏡を用いてTMEM16Aの構造を解き、このチャネルの機能についての手掛かりを得た。TMEM16Aでは、他のリガンド依存性イオンチャネルとは異なって、Ca^{2+}がチャネルの小孔に直接結合する。そこでは1個のグリシン残基が可動性のヒンジとして働いてカルシウム感受性を調整する。R. Dutzlerらは、このチャネルについてCa^{2+}が結合していない状態と結合した状態の両方の構造を決定し、Ca^{2+}の結合がチャネル活性化の際に起こる構造再編成を促進する仕組みを明らかにしている。一方、L. JanらはTMEM16Aが機能している際の2つの状態、つまり糖脂質のラウリルマルトースネオペンチルグリコール（LMNG）中で捉えられたCa^{2+}が1個結合した状態と、ナノディスク中で捉えられたCa^{2+}が2個結合した状態の構造を明らかにしている。ナノディスク中で観察された閉じたコンホメーションは、Ca^{2+}により長い間活性化した後に応答が減衰し、活動が停止したチャネルを示していると考えられる。 10.1038/nature24652; 10.1038/nature25024

古生物学：水鳥型恐竜の出現

モンゴルの白亜紀層で新たに発見された恐竜は、鳥類様恐竜の新規な亜科に属し、水中生活に適応していたと考えられる。A. Cauらは今回、水陸両生性を示す可能性のあるいくつかの独特な特徴を持つ小型獣脚類*Halszkaraptor*を記載している。シンクロトロンによるスキャンからは、ドーム状の頭部、ハクチョウに似た長い頸部、くちばしに似た吻部の他、少なくともある程度の時間を水中で過ごしていたことを示唆する複数の適応が明らかになった。著者らは、今回発見された恐竜を、これまで謎に包まれていた断片的な別の化石標本2点と共に、新たな恐竜亜科Halszkaraptorinaeに分類した。これにより、鳥類をはじめ極めて多様な幅広い形態の恐竜からなる獣脚類マニラプトル類の系統が、よりいっそう多彩なものとなった。 10.1038/nature24679

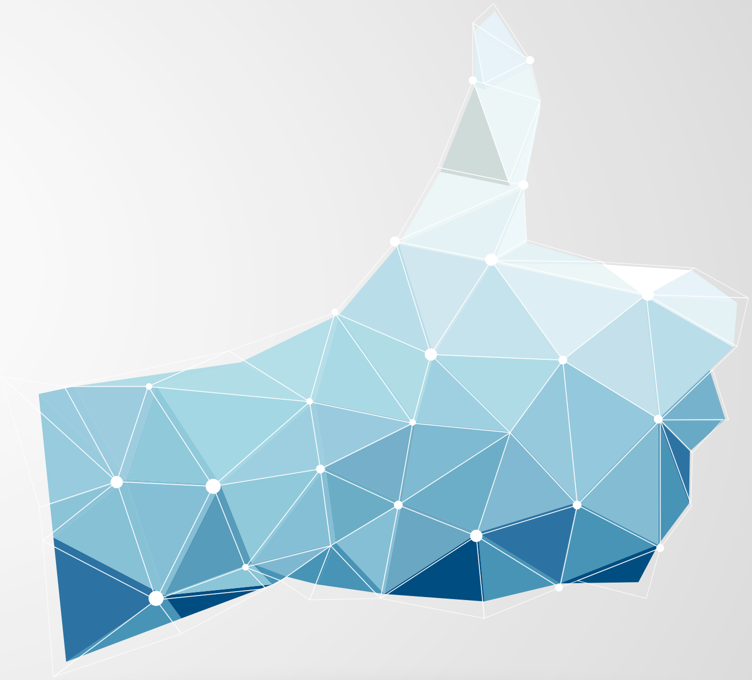
LUKAS PANZARIN

水陸両生の鳥類様恐竜*Halszkaraptor*の想像図。

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

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

氷に閉ざされた極寒の北極海に生息する体長4～5mの鯨類イッカク。その特徴的な長い牙は、伝説の動物ユニコーンの原点でもあります。イッカクは他のハクジラとは異なり歯が上顎に2本しかなく、雄では左側の歯が上顎と上唇を突き抜けてらせん状に伸び、その長さは3mにも達します。この牙は、雄同士の優劣を決めるためのものと考えられていますが（牙を交差させて競い合うだけで攻撃は確認されていないようです）、最近では捕食にも使われている可能性が示されています。そんな素晴らしく不思議な生き物イッカクが、今回、人間から逃れる際に変わった恐怖反応を示すことが明らかになりました（3ページ）。一目散に逃げようと体を激しく動かす一方で、心拍数は恐怖ですくんだときのように急激に低下するのだそうで、まさにパニック状態の反応と言えます。今回対象となったのは網に絡まったり座礁したりして救出された個体で、人間が危害を加えようとしたわけではないのですが、それでもイッカクにとってはこの上ない恐怖だったのでしょう。北極海は近年、氷の減少に伴って「開かれた海」になりつつあり、人間の侵入による生態系や生き物たちへの悪影響が懸念されます。「北極海公海での商業漁業の当面16年間の禁止」という昨年末に達した歴史的合意は、果たして北極海の希望の光となるでしょうか。 SA

「Natureダイジェスト」へのご意見やご感想、ご要望をメールでお寄せください。
宛先：naturedigest@natureasia.com
（「Natureダイジェスト」ご意見係）

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

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

編集発行人：大場郁子
編集：宇津木光代、松田栄治、菖蒲さやか、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。

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

COMMUNICATIONS
BIOLOGY

2018年創刊！　投稿受付中

ネイチャー・リサーチが提供する生物学分野の新しいオープンアクセス・ジャーナル

Communications Biology は生物科学の全分野において高品質な論文・総説・論評を出版し、全ての生物学者にとって重要な課題を審議するフォーラムを提供することを目指しています。本誌で出版される論文は、特定の研究分野に新たな知見をもたらす重要な進展情報です。

投稿の利点：

- ネイチャー・リサーチの高い編集基準
- 簡便な投稿プロセス
- 行き届いた査読
- 迅速な掲載可否判断
- 出版コンテンツの高い露出度
- CC-BY を標準としたオープンアクセス出版

論文処理費用（APC）：£1700*

*2018 年末までにアクセプトされた論文に適用

← 詳しくは日本語サイトで

@commsbio

ジャーナルサイト：nature.com/commsbio
日本語サイト：go.nature.com/commsbiojp

natureresearch

ネイチャー・ダイジェスト　2月号
平成30年2月1日発行 第15巻 第2号
編集発行人：大場郁子
発行所：ネイチャー・ジャパン株式会社
東京都港区虎ノ門4-3-1 城山トラストタワー 5F
発売所：日本出版貿易株式会社
ISSN：2189-7778