nature ダイジェスト

科学が深まる、世界が広がる

06
2018

脳波を操作して病を治療する

03 肝臓を温かいまま移植する新手法

07 グラフェンをずらして重ねると超伝導体に！

32 室温で連続放射するメーザー

05 FROM 日経サイエンス
オランウータンはお医者さん

nature.com/naturedigest

nature ダイジェスト

#06

JUNE 2018

nature.com/naturedigest

2018 年 6 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: AGSANDREW/ISTOCK/GETTY IMAGES PLUS/GETTY

NEWS FEATURE

脳波を操作して病を治療する

2015 年、特定の光を毎日 1 時間浴びて脳波を操作されたマウスは、アミロイド斑の形成が抑えられることが報告された。神経疾患と脳波に重要な関連があることを示唆する証拠は増えており、光や音を使った非侵襲的な脳波操作により疾患を治療できるか調べる臨床試験も始まっている。

NEWS IN FOCUS

02 合成手順を自ら導き出す AI
ほぼ全ての一段階有機化学反応を学習させた AI は、人間が考えるものと同等の合成手順を独自に導き出せるという。

06 世界の科学者がホーキング博士を追悼
現代科学を象徴する存在だった物理学者スティーブン･ホーキング氏が、英国ケンブリッジの自宅で 76 歳で死去した。

07 グラフェンをずらして重ねると超伝導体に！
2 枚のグラフェンシートを、魔法角だけ回転させて積層すると、抵抗なく電子が移動するようになることが分かった。

09 カロリー制限による老化減速をヒトでも確認
カロリー摂取を控えるとヒトの代謝を減速させられるかどうかが調べられ、これまでで最も強固な証拠が得られた。

11 EU がネオニコチノイド系農薬の屋外使用を全面禁止へ
欧州委員会は、専門機関のリスク評価の結論を受け、ネオニコチノイド系農薬 3 種の屋外使用禁止を可決した。

12 ジャガーの牙が狙われている

ジャガーの体の一部の国際取引は禁止されているが、違法取引が明るみに出てきた。背景に中国での需要増がある。

14 10万年さかのぼった初期人類の文化の起源

初期人類は約 32 万年以上前にすでに、中期旧石器時代（5万～ 2.5 万年前）のものと似た高度な石器を作っていた。

29 TOOLBOX | 皆で育てるデータベースで科学を促進

NEWS & VIEWS

32 ダイヤモンドで実現した室温連続放射メーザー

レーザーのマイクロ波版であるメーザーは、動作する環境などに課題があり用途が限られていたが、ダイヤモンドを使い、室温で連続放射するメーザーが開発された。

34 協力を支えるのは単純な道徳律である

「協力の進化」は単純な道徳的規則で促進できることが、モデルを使ったシミュレーションで明らかになった。

37 機械学習で脳腫瘍を分類

脳腫瘍は腫瘍細胞の視覚的評価で分類されることが多い。このほど、機械学習によって分子パターンを特定・分類する方法で、がんの診断が改善される可能性が示された。

NEWS SCAN

05 オランウータンはお医者さん / 警戒する植物

HIGHLIGHTS

40 2018 年 4/5 ～ 4/26 号

ORGANOX

NEWS IN FOCUS

肝臓を温かいまま移植する新手法

移植用肝臓を採取後、免疫細胞を除去した血液を供給して 37℃に維持して保存すると、臓器の損傷が抑えられ、廃棄率も低下した。

OIL ART: STEVE PAVLOVSKY/LIQUID LIGHT LAB

NEWS FEATURE

細胞内の「相分離」に注目

液体が水と油のように分離・組織化する現象が、細胞内でも見つかりだした。細胞内の組織化や疾患を説明できる可能性がある。

WHITEORCHID/E+/GETTY

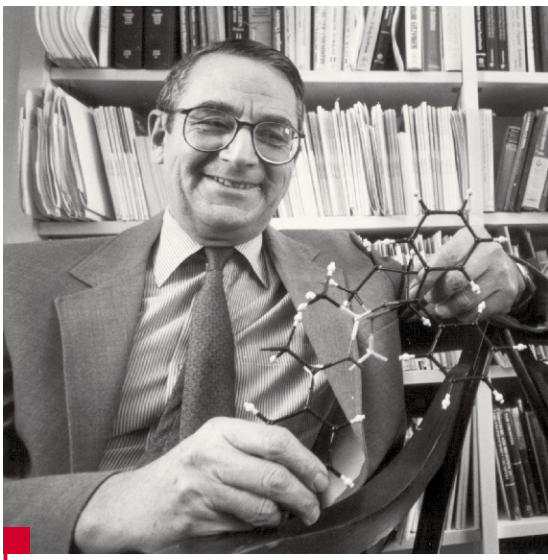
JAPANESE AUTHOR

窒素固定──常識破りのメカニズムに迫る

従来よりもはるかに温和な条件下で窒素固定触媒として働く金属間化合物を見いだした、細野秀雄氏、多田朋史氏に話を聞いた。

合成手順を自ら導き出すAI

これまでに発表されたほとんど全ての一段階有機化学反応を学習させたAIツールは、それを基に分子の合成手順を導くことができ、その解は人間が考えるものと同等であることが示された。



複雑有機化合物合成の設計指針として「逆合成解析」を考案した米国の化学者Elias James Coreyは、この業績などによって1990年にノーベル化学賞を受賞した。

PAM BERRY/THE BOSTON GLOBE VIA GETTY IMAGES

化学者が人工知能（AI）という新しい実験助手を手に入れた。このほど、ウェストファリア・ヴィルヘルム大学（ドイツ）の有機化学者で、AI研究者でもあるMarwin Seglerらは、医薬品などの小分子有機化合物を合成するのに必要な一連の化学反応の青写真を作る「深層学習」コンピューター・プログラムを開発し、*Nature* 2018年3月29日号に発表した[1]。このツールが提案する経路と文献で示された経路を熟練の化学者たちが見分けられるかを二重盲検試験で調べたところ、両者は同等であることが示された。

人間のスキルと直観の代わりにAIを利用するソフトウエアが開発されたのは、今回が最初ではない。しかし、化学者たちはこれを画期的なツールとして歓迎している。創薬プロセスを加速し、有機化学合成を効率化できると期待しているからだ。

マンチェスター大学（英国）で合成予測ツールを設計しているPablo Carbonell（今回の研究には参加していない）は、「私たちは今や、この種のAIが有機化学の専門知識を取り込めることを知ったのです」と言う。彼はこの論文を「画期的な論文」と評価する。

化学者たちはこれまで、他の化学者が報告した化学反応のリストを徹底的に調べ、特定の化合物を合成する反応経路を自分の直観を頼りに1段階ずつ考えていった。この作業は通常後ろ向きに進められる。すなわち、自分が作りたいと思っている分子から考え始めて、入手しやすい試薬の中からどれを選び、どのような化学反応を利用すれば、その分子を合成できるかを解析するのだ。このプロセスは「逆合成」と呼ばれ、計画には何時間、場合によっては何日もかかる。

独習するシステム

今回新しいAIツールを開発したSeglerらは、深層ニューラルネットワークを利用して、これまでに知られている一段階有機化学反応のほとんど全てをAIに学習させた。その数は約1240万にも上る。これにより、任意の一段階として利用可能な化学反応を予想できるようになった。Seglerらのツールは、こうしたニューラルネットワークを繰り返し適用して多段階合成反応を計画し、作りたい分子を、最終的に入手可能な出発試薬に到達するまで分解する。

こうしてプログラムが導き出した合成経路を、Seglerのチームは二重盲検試験によって検証した。経験を積んだ化学者が、AIが導き出した経路と人間が考案した経路を識別できるかどうか調べたのだ。9種類の分子の合成方法を各方法で1つずつ用意し、中国とドイツの研究機関の有機化学者45人に見せ、どちらの経路が好みか尋ねたところ、どちらかが特に好まれるような傾向は見られなかった。

研究者たちは1960年代からコンピューターの力を借りて有機化学合成反応を計画しようとしてきたが、あまりうまくいっていなかった。けれども近年、AIを利用して反応経路候補を知らせるプログラムがいくつか開発されるようになった。Seglerのツールも、その1つとして位置付けられる。

こうしたツールの中で最も有名なのはケマティカ（Chematica）で、これを開発したグリズボウスキー・サイエンティフィック・インベンションズ（Grzybowski Scientific Inventions）社は2017年5月にドイツの製薬会社メルク（Merck）に買収された。なお、買収金額は明かされていない。蔚山（ウルサン）科学技術大学校（韓国）の化学者Bartosz Grzybowskiのチームは、ケマティカに有機化学の法則を入力するのに数年を費やした。

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

試験段階

2018年3月初旬、Grzybowskiらは、自分のアルゴリズムが提案する8つの反応経路を実験室で試してみて、どれもうまくいったと報告した[2]。彼は、「逆合成の再興を非常にうれしく思っています。いろいろなアプローチが出てくることは大歓迎です」と言う。

一方、Seglerのツールはデータを用いて自力で学習するため、Grzybowskiらのツールとは異なり、人間が法則を入力する必要はない。

製薬会社アストラゼネカのヨーテボリ研究所（スウェーデン）の計算化学者Ola Engkvistは、今回の研究に感銘を受けている。「合成化学反応の成功率を高めることは、創薬プロジェクトのスピードと効率を大幅にアップさせるだけでなく、コスト削減にもつながります」。

Seglerによると、すでにいくつかの製薬会社が今回のAIツールに興味を示しているという。しかし彼は、このツールが有機化学者の仕事を奪うとは考えていない。「このツールは、特定の分子をなるべく短時間で作ったり、Aという化合物からBという化合物を作りたいと考えたりする化学者のための助手なのです。カーナビによって紙の地図の出番はなくなりましたが、車を運転する人間はやはり必要です」と彼は話す。■

（翻訳：三枝小夜子）

Need to make a molecule?
Ask this AI for instructions
doi: 10.1038/d41586-018-03977-w
2018.3.29 (Published online)
Holly Else

1. Segler, M. H. S., Preuss, M. & Waller, M. P. *Nature* **555**, 604–610 (2018).
2. Klucznik, T. et al. *Chem* **4**, 522–532 (2018).

肝臓を温かいまま移植する新手法

肝移植における臓器保存に体温維持型の灌流装置を用いることで、臓器の損傷が抑えられ、廃棄率が低下した。将来、臓器不足の解消につながるかもしれない。

ドナーから摘出した肝臓を体温で維持する臓器保存装置について、無作為化比較試験が行われ、結果が*Nature* 2018年4月18日号に報告された[1]。この新たな方法は、移植用臓器を氷上の冷却液中で保存する従来の方法と比べて、臓器の品質を改善でき、冷蔵保存に耐えられず廃棄されてしまっていた臓器を減らすことができた。肝移植を必要とする患者の数は、世界中で数万人といわれる。この方法により、移植可能な臓器を増やすことができれば、より多くの患者の命を救える可能性がある。

「この技術は、肝移植の転換点になるでしょう」と語るのは、クイーン・エリザベス病院（英国バーミンガム）の移植医Darius Mirzaだ。彼は、「メトラ（metra）」と名付けられたこの臓器保存装置の臨床試験に関わった医師の1人だ。メトラとは、ギリシャ語で「子宮」を意味する。

生理学的な模倣

メトラは、酸素を豊富に含んだ血液と共に抗凝固薬、種々の栄養素を肝臓に供給し、臓器を安定的に37℃に維持する装置だ。炎症を防ぐために、装置で灌流される血液からは免疫細胞が除去されており、「肝臓は、非常に良好な環境で回復していきます」と、オックスフォード大学（英国）の移植医で、この装置を製造するOrganOx社の共同設立者であるPeter Friendは言う。

今回の臨床試験には、肝炎、肝硬変、がんなどで肝機能に障害を来した、西欧の患者220人が参加した。ドナー肝臓は、メトラもしくは氷上での保存の後、各患者に無作為に割り当てられた。従来の氷上保存法は、細胞の代謝を徐々に低下させることで損傷を軽減するが、血液供給を再開したときに臓器は損傷を受けやすくなる。

メトラで保存した肝臓の移植を受けたレシピエントでは、氷上保存した肝臓の移植を受けたレシピエントに比べ、臓器損傷を示す酵素のレベルが平均で50％低かった。また、早期同種移植片機能不全（重篤で致死性の高い移植合併症）の発生率は、前者では10％だったのに対して、後者では30％だった（ただし、今回の試験の実施期間は1年と短く、また小規模だったため、患者の長期的な生存率の差を検出することはできなかった）。

無作為化されているということは、移植用臓器の生存能力は、ドナーから回収された時点では同程度だったはずだ。しかし、移植医たちがこの試験で

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

廃棄せざるを得なかった肝臓の数は、氷上保存では、メトラを使用した場合の2倍に上った。また、肝臓の品質を維持できる期間は、氷上保存では約8時間であったのに対し、メトラでは平均12時間であった。

こうした違いの一部は、臓器が氷上で長時間保存されたことで生じた損傷により、説明できる可能性がある。しかし、オックスフォード大学の移植医で、今回の臨床試験の共同代表者のDavid Nasrallaは、この技術のもっと大きな利点は、臓器の働きをリアルタイムで監視、測定できる点にあると考えている。メトラを使用すれば、血流、胆汁産生、乳酸除去などのパラメーターについて、連続的なデータが得られるからだ。

「肝臓の機能的品質について、メトラから客観的証拠が得られるわけです。多くの外科医が、メトラで保存した臓器の移植は安全だと感じました。逆に氷上保存では常に不安を感じていたでしょう」と、Nasrallaは言う。また、維持できる期間が長いため、外科医たちは手術開始を日中になるまで延期する場合も多かった。手術は、移植チームの集中力が高い日中に行う方が、臨床転帰が良いとされるためだ。

実践でのメトラ

OrganOx社が開発したこの装置は、すでに欧州では承認されており、米国でも最終試験が行われているところだ。しかし、臨床試験以外で日常的に用いられることは少ない。その大きな理由は、患者1人当たりの費用が、4000～7000ポンド（約60～110万円）と高額なためだ。

そうしたことから、脳死宣告されたドナーからの良質な肝臓（このうち、約80%が移植に使用される）では、氷上保存が標準的手法として使われ続けるだろうと、専門家たちは予測している。しかし、例えば、心停止した人から提供された肝臓など、今日では移植に使われるのはほんの一部だが、高リスクな肝臓には、メトラのような保存システムが一般的になるかもしれない。

Mirzaは現在、氷上保存の後に移植に不適当だと判断された肝臓であっても、メトラで数時間モニターしながら回復させた後、再び移植に使用できないかを検討しているところだ。もし、この試みが成功し、機械保存技術が広く使われるようになれば、「将来的に、米国における肝移植の件数を2倍にすることができるでしょう」と、マサチューセッツ総合病院（米国ボストン）の生体工学者Korkut Uygunは話す。彼は、メトラとは別の肝臓移植用機械灌流システムの開発を手掛けるOrgan Solutions社の共同創立者でもある。

また、「体温での肝臓保存は、ドナー臓器の治療という新たな扉を開くでしょう」と、非営利組織Organ Preservation Alliance（米国カリフォルニア州バークレー）の最高責任者Jedediah Lewisは言う。臓器を移植可能な状態で保存できる期間を延長できれば、薬物や幹細胞による治療、さらには遺伝子治療のための時間を確保することができるからだ。「レシピエントに移植する臓器を、ドナーの体内にあったときよりも良い状態にすることができるかもしれません。今はまだ夢物語のように聞こえますが、今回の技術は、それに向けた大きな1歩なのです」。■

（翻訳：山崎泰豊）

ORGANOX

臓器灌流保存装置「メトラ」。コストの高さが、普及の制約になるかもしれない。

'Warm transplants' save livers and lives
doi: 10.1038/d41586-018-04816-8
2018.4.18 (Published online)
Elie Dolgin

1. Nasralla, D. et al. *Nature* https://doi.org/10.1038/s41586-018-0047-9 (2018).

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

オランウータンはお医者さん

手足の痛みを治すのに植物の抽出物を使っている

医学は人間だけの専売特許ではない。昆虫から鳥、ヒト以外の霊長類に至るまで多くの動物が、感染症などの病気を植物や鉱物を使って自分で治療することが知られている。このたびボルネオ自然財団（BNF）の行動生態学者Helen Morrogh-Bernardはボルネオ島のオランウータンを数十年にわたって調査し、これまで知られていなかった方法で植物を薬として使っている証拠を見いだした。

Morrogh-Bernardらは2万時間を超える観察の間に、10頭のオランウータンが時々、ある特定の植物（普段は食べないもの）をかみつぶして泡立て、それを自分の毛皮にこすりつけるのを発見した。オランウータンはこの調合薬を腕や脚に塗りつけ、長いときには45分間もマッサージした。この行動はヒト以外の動物が局所鎮痛薬を使うことを示した初の実例だと、研究チームは考えている。

地元の人々も、*Dracaena cantleyi*というこの植物を、うずきや痛みを治すのに使っている。Morrogh-Bernardと共同で研究に当たったチェコ共和国科学アカデミーとパラツキー大学（チェコ）、ウィーン医科大学（オーストリア）の研究者らは、この植物の化学成分を調べた。植物の抽出物を、炎症や痛みの原因となる免疫応答物質であるサイトカインを生じるよう刺激を与えたヒト培養細胞に加えたところ、数種類のサイトカインの産生量が減ることが分かった。2017年11月に*Scientific Reports*に報告。

学習効果

昆虫などの生物の場合、自分で治療する能力はほぼ確実に生まれつきのものだ。例えば寄生バエに感染された毛虫は、このハエに有毒な物質を含む植物を探し出して食べる。だがもっと複雑な動物は、群れの1匹がそうした方法を最初に発見し、他の個体がそれを学んでいる可能性がある。

例えばあるオランウータンが寄生虫を退治しようとしてこの植物を皮膚にこすりつけ、好ましい鎮痛効果があることにも気付いて、その行動が他のオランウータンに伝承されたのかもしれませんと、京都大学の霊長類学者Michael Huffmanは言う。この種の自己治療が観察されるのはボルネオの中南部だけなので、おそらく地域的に学習されたのでしょうとMorrogh-Bernardは言う。■

（翻訳協力：粟木瑞穂）

警戒する植物

動物がいるだけでさまざまな防御機構が発動する

植物は逃げも隠れもできないので、動物に食べられるのを避けるには別の戦略が必要だ。動物にかじられたり卵を産みつけられたり、襲撃の確かなシグナルを検知すると、葉を丸める植物や、味をまずくする化学物質を大量生産する植物がある。今回、一部の植物は襲撃のずっと前に草食性動物を検知できることが示された。先んじて防御策を発動し、それが別の敵に対しても働くという。

ウィスコンシン大学マディソン校（米国）の生態学者John Orrockが、カタツムリがはうときに出す潤滑性の粘液を土壌に注入したところ、近くのトマトの苗木は、それに気付いたようだった。草食動物を阻止することが知られているリポキシゲナーゼという酵素の量が増えたのだ。「襲撃を示唆する手掛かりを与えただけで、植物の化学成分に大きな変化が生じたのです」とOrrockは言う。

Orrockは以前、この防御法がカタツムリに対して働くことを確かめている。そして最近の研究で彼らは、このカタツムリ粘液の警告によって植物がカタツムリ以外の別の脅威に備える効果を調べた。その結果、トマトがカタツムリ粘液にさらされて化学的防御を発動した後には、トマトの葉を食べる毛虫がこれを食べなくなることが分かった。

この不特定の防御は、生き残りの確率を高めるという成果を最大限に獲得しようとする戦略なのだろうとOrrockは言う。2018年3月の*Oecologia*に報告。

どのように検出？

カタツムリの接近が植物に他の動物に関する反応を引き起こすというこの発見に、カリフォルニア大学デービス校（米国）の植物コミュニケーションの専門家Richard Karbanは関心を持った（今回の研究には関わっていない）。「植物が実際のダメージを受けていないのに反応していること、そしてその警戒信号がこのように広範囲に影響していることは重要です。ただ、トマトの苗は、実際には触れていないカタツムリ粘液の化学物質をどのように検出しているのでしょう」とKarbanは言う。

「それは極めて難しい質問です」とOrrockは言う。遠くの手掛かりの検知を植物に可能にしている機構が、今後の研究で解きほぐされていくことを彼は期待している。■

（翻訳協力：粟木瑞穂）

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

世界の科学者がホーキング博士を追悼

現代科学を象徴する存在だった物理学者のスティーブン・ホーキング氏が、英国ケンブリッジの自宅で76歳で死去した。

20世紀後半から現在に至るまで、物理学に最も大きな影響を及ぼし続けた人物の1人で、現代科学の象徴としても、おそらく最も著名であったスティーブン・ホーキング（Stephen Hawking）が、2018年3月14日に76歳で死去した。ホーキングは20代前半から、脳からの指令を筋肉に伝える運動ニューロンが死滅し、脳が筋肉を制御できなくなる筋萎縮性側索硬化症（ALS）を患っていたが、最近、健康状態の悪化が伝えられていた。

ホーキングの死に、世界中の科学者が弔意を表した。1970年代初頭に彼から指導を受けたケンブリッジ大学（英国）の理論物理学者Malcolm Perryは、「物理学者たちは大きな衝撃と深い悲しみに打ちひしがれています」と述べる。1970年にホーキングと共著でブラックホールに関する重要な論文を出版したオックスフォード大学（英国）の理論物理学者Roger Penroseは、「真に並外れた人物でした」と故人を偲ぶ。

カリフォルニア大学バークレー校（米国）の理論物理学者Raphael Bousso もホーキングの教え子だったが、恩師について、素晴らしい物理学者だっただけでなく、一般の人々に科学の面白さを伝えるのが本当に上手だったと*Nature*に語った。「スティーブンは明朗闊達（かったつ）な人で、過剰なほどの敬意を払われることも、ややこしいやり取りに巻き込まれることも苦にしていませんでした」。

MIKE MARSLAND/WIREIMAGE/GETTY

ホーキングは1942年に英国オックスフォードで誕生した。ケンブリッジ大学で博士課程学生として宇宙論を研究していた21歳のとき、ALSと診断された。医師には余命数年と宣告されたが、病気の進行は予想より遅く、その後数十年にわたり、理論物理学者としてもポピュラーサイエンス作家としても充実したキャリアを送った。彼は現代における最も有名な科学者の1人となり、その著書『A Brief History of Time』（1988年）〔邦訳『ホーキング、宇宙を語る』（1989年）〕は記録的なベストセラーとなった。テレビドラマ『新スタートレック』やアニメ『ザ・シンプソンズ』へのカメオ出演も楽しんだ。

科学の世界では、ホーキングの名はブラックホールの物理学と深く関係付けられている。彼がこの分野の研究を始めたころ、ブラックホールは、アルベルト・アインシュタインの一般相対性理論から数学的に導かれる奇妙な帰結にすぎない、と考えられていた。1970年代初頭、ホーキングは、ブラックホールの「事象の地平面」（そこを超えると二度と脱出できなくなる面）について、量子物理学から何が言えるかを調べ始めた。計算の結果、この面から少しずつ放射が漏れ出しているはずだとする結論が導かれ、物理学界に衝撃を与えた（この現象は間もなく「ホーキング放射」と呼ばれるようになった）。ブラックホールは真っ黒ではなかったのだ。

ブラックホールはホーキング放射によって縮んでゆき、最終的には消滅するだろうというのが、彼の帰結だった（S. W. Hawking *Nature* **248**, 30–31; 1974）。研究者たちにさらなる衝撃を与えたのは、この放射により宇宙から情報が消滅するという1976年の発見だった。量子力学の基本的な原則のいくつかと明らかに矛盾していたのだ（S. W. Hawking *Phys. Rev. D.* **14**, 2460–2473; 1976）。Penroseは、「この研究の重要性は、効果そのものよりも、一般相対性理論と量子力学という20世紀物理学の二大革命を一緒にして1つの明確な物理的意味を与えたことにありました」と説明する。

またホーキングは2016年から、Perryとハーバード大学（米国マサチューセッツ州ケンブリッジ）のAndrew Strominger と共に、ブラックホールの情報のパラドックスから抜け出す方法を思

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

い描き始めていた。3人はStromingerの学生Sasha Hacoと共同でフォローアップ論文を執筆していて、Perryによると、この論文は最終段階にあり、ホーキングも共著者として名を連ねているという（*Nature* ダイジェスト 2016年4月号「ホーキング博士の新論文に割れる物理学界」参照）。

ホーキングがノーベル賞を受賞できなかったのは、その研究のほとんどが思索的な性質を持ち、検証が困難だったためだろう。2016年にテクニオン・イスラエル工科大学（ハイファ）の物理学者Jeff Steinhauerが、本物のブラックホールではなく実験室で超低温原子を用いて作った人工のブラックホールで、ホーキング放射の説得力ある証拠を発見したと報告したとき、「ついにホーキングがノーベル賞を受賞するかもしれない」と考えた人もいた（*Nature* ダイジェスト 2016年11月号「人工ブラックホールで『ホーキング放射』を確認」参照）。しかし一部の専門家は、これらの結果はまだ決定的なものではないと考えている。

ホーキングの知見のいくつかに関する、より直接的な検証は、重力波を用いた天体物理学的ブラックホールの研究からもたらされるかもしれない。ホーキングと他の研究者たちは、ブラックホールの事象の地平面の表面積を、そのエントロピー（無秩序の尺度）と結び付けている。融合するブラックホールからの重力波を米国のレーザー干渉計重力波観測所（LIGO）が初めて検出したことについて、2016年に*Nature*のニュースチームがホーキングに取材した際、彼は「将来的には1970年代の自分の予想を検証できるだけの高い感度で検出できるようになることを期待する」と答えている。彼は、融合後の1つのブラックホールの表面積は、融合前の2つのブラックホールの表面積の和よりも大きくなると予想していた。

ホーキングは、かつての教え子である宇宙論研究者Thomas Hertogと共に、宇宙のインフレーション期（ビッグバンの直後、宇宙が指数関数的に急膨張していた時期）についても研究していて、1つではなく複数の宇宙「多元宇宙（multiverse）」を生じさせた可能性を探っていた。Hertogによると、2人はマルチバースのアイデアを検証可能な科学的枠組みへと転換しようとしていたという。「これぞホーキングです。彼には、スタートレックも恐れて尻込みするような場所に踏み込んでゆく大胆さがありました」。■

（翻訳：三枝小夜子）

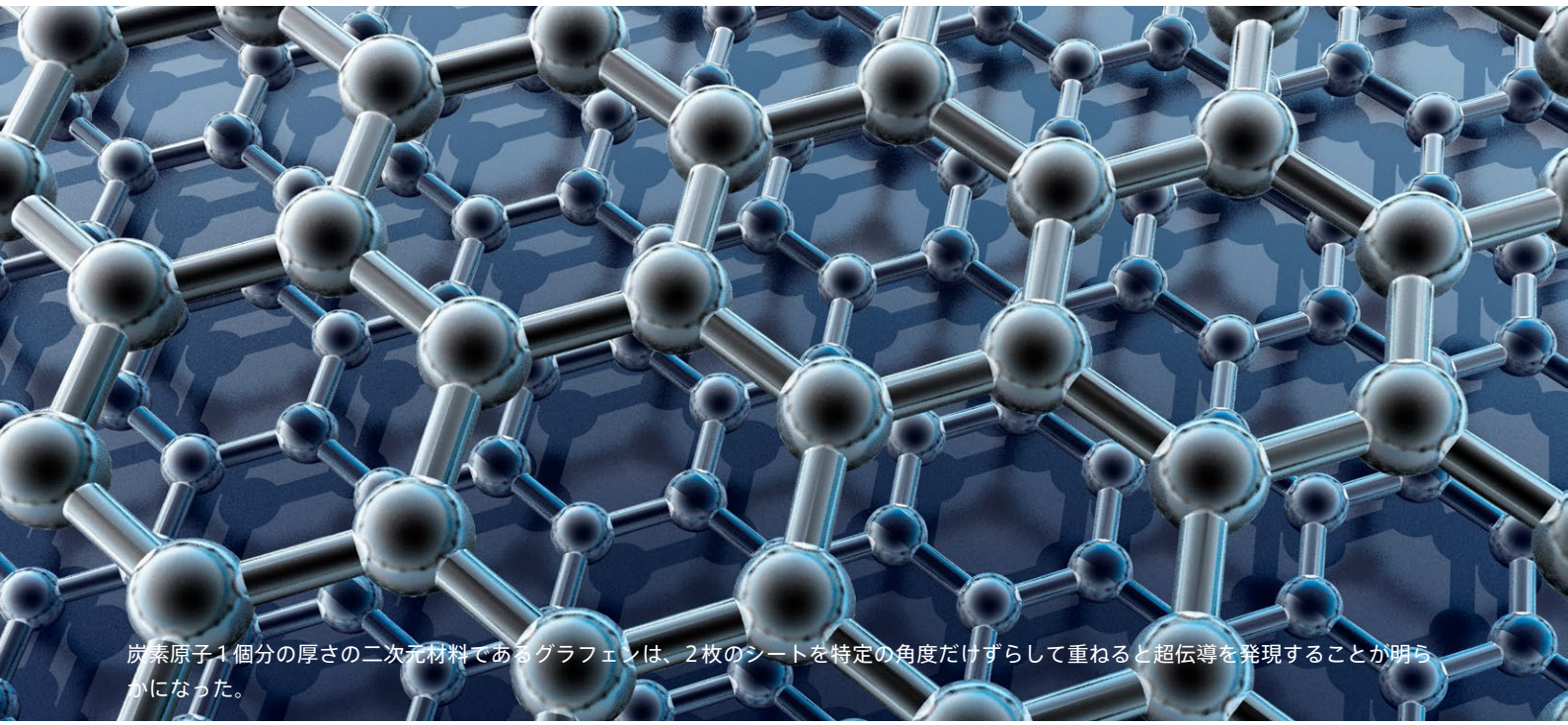
World's scientists pay tribute to Stephen Hawking
Vol. 555 (423–424) | 2018.3.22
Davide Castelvecchi

グラフェンをずらして重ねると超伝導体に！

2枚のグラフェンシートを、「魔法角」と呼ばれる特定の角度だけ回転させて積層すると、抵抗なく電子が移動するようになることが明らかになった。

大抵の超伝導体は、絶対零度に近い温度でのみ超伝導を発現する。近年次々と報告されている「高温」超伝導体でも、抵抗なく電気を通すようになる温度（転移温度）は、大気圧の場合は最高でも約133K（−140℃）だ。そのため、室温で超伝導を示す材料が発見されれば、コストのかかる冷却が不要になり、エネルギー伝送や医療用スキャナー、輸送などの分野に革命をもたらす可能性がある。マサチューセッツ工科大学（米国ケンブリッジ）の物理学者Pablo Jarillo-Herreroらは今回、原子1個分の厚さの二次元材料であるグラフェンシート2枚を、互いの結晶格子の方向が約1.1度という「魔法の」角度だけずれるように重ねて配置すると、超伝導が現れることを明らかにした。さらには、この二層グラフェンの電気的特性に関する実験的な検証も行い、それらの結果を*Nature* 2018年4月5日号43ページと80ページで報告した[1,2]。Jarillo-Herreroらの「魔法角グラフェン超格子」も、超伝導転移温度は1.7K（−271.45℃）と極低温だが、既知の高温超伝導体に似た超伝導の特徴がいくつも観測されたことで、物理学者たちを沸かせている。

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



炭素原子1個分の厚さの二次元材料であるグラフェンは、2枚のシートを特定の角度だけずらして重ねると超伝導を発現することが明らかになった。

LAGUNA DESIGN/GETTY

「さらなる裏付けが得られれば、今回の成果は、高温超伝導の理解において極めて重要なものとなるでしょう」と語るのは、マドリード材料科学研究所（スペイン）の物理学者Elena Basconesだ。

超伝導体には、大きく分けて2つのタイプがある。超伝導の機構が、格子振動を介した電子対の形成という主流の超伝導理論で説明できる「従来型超伝導体」と、この理論では説明できない「非従来型超伝導体」だ。今回の研究では、グラフェンの超伝導挙動が非従来型で、代表的な非従来型超伝導体である銅酸化物超伝導体の挙動と似ていることが示唆された。銅酸化物超伝導体は、転移温度が最高で133Kと極めて高いことから、さらに高温での超伝導の発現を求めて30年間にわたり研究されてきた。しかしこの系は非常に複雑で、その根底にある機構はまだ解明されていない。

一方、グラフェンは比較的単純な材料であるため理解が進んでいて、すでにいくつもの興味深い特性が知られている。鋼鉄よりも機械的強度が高く、銅よりも電気伝導率が優れている他、2枚のグラフェンシート間にカルシウム原子を挿入すると超伝導を発現するようにもなる[3]。ただし、こうして現れる超伝導挙動は、従来型の超伝導で説明できるものだった。

実は、Jarillo-Herreroのチームは今回、超伝導を探索するつもりで実験を計画したのではなかったという。彼らは、「魔法角」と呼ばれる特殊なねじれ角での積層が、グラフェンにどのような影響を及ぼし得るかを調べようとしていた。魔法角とは、2枚のグラフェンシートをその角度だけ回転させて重ねるとシート間の結合が強まって特殊な電子特性が現れる、と理論的に予測されている角度である。しかし、そうした特殊な電子特性が具体的にどのようなものであるかは分かっていなかった。

実験を始めたチームはすぐに、この系が意外な挙動を示すことに気付いた。魔法角で重ねた二層グラフェンはモット絶縁体に似た絶縁体状態にあることが、測定結果から示唆されたのである[2]。モット絶縁体とは、電子間の強い相互作用によって電子が身動きできなくなる絶縁体のことをいう。次に、この状態のグラフェンに静電場を印加してわずかに電荷キャリアを注入したところ、この系が超伝導体となることが見いだされた[1]。絶縁状態の近傍に超伝導が存在するのは、銅酸化物などの非従来型超伝導体の特徴だとされている。

「グラフェンが銅酸化物と同じ挙動を示すということは、銅酸化物の超伝導もそもそも単純なものである可能性があります。これは大きな驚きです」とスタンフォード大学（米国カリフォルニア州）の物理学者Robert Laughlinは言う。

グラフェンの転移温度は極めて低いものの、同じ転移温度を持つ従来型超伝導体と比べると、わずか1万分の1

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

のキャリア密度で超伝導を発現する。従来型超伝導体では、超伝導理論にもあるように、格子振動によって電子が対を形成して安定化することで、電子は抵抗なく移動できる。つまり、利用できる電子が非常に少ないグラフェンでこうした対が形成されるという事実は、この系で働く相互作用が従来型超伝導体のものよりもはるかに強いことを示唆している。

グラフェンに基づくデバイスは銅酸化物系よりも研究しやすいため、超伝導研究の有用なプラットフォームとなるだろうと、Basconesは予想する。例えば、銅酸化物を「調整」しながらさまざまな挙動を調べるには、異なる種類の銅酸化物試料を大量に成長させて研究する必要があるが、グラフェンを使えば、単に印加する電場を微調整することで同じ結果を得ることができる。

とはいえ、まだ、グラフェンと銅酸化物の超伝導機構が全く同じであると断定されたわけではない。銅酸化物超伝導体に見られる全ての挙動がグラフェンでも起きているかどうかは、まだ明らかになっていないとLaughlinは指摘する。「ですが、今回の一連の実験では、銅酸化物の超伝導挙動の多くがグラフェンでも存在することが示されています。慎重を期するべきですが、十分称賛に値します」。■

（翻訳：藤野正美）

Graphene is a surprise superconductor
Vol. 555 (151–152) | 2018.3.8
Elizabeth Gibney

1. Cao, Y. et al. *Nature* http://dx.doi.org/10.1038/nature26160 (2018).
2. Cao, Y. et al. *Nature* http://dx.doi.org/10.1038/nature26154 (2018).
3. Ichinokura, S., Sugawara, K., Takayama, A., Takahashi, T. & Hasegawa, S. *ACS Nano* **10**, 2761–2765 (2016).

カロリー制限による老化減速をヒトでも確認

カロリー摂取を控えると代謝を減速させられるかどうかがヒトでも調べられ、これまでで最も強固な証拠が得られた。

線虫、ハエ、マウスなどの短命な動物を用いた研究ではこれまで、カロリー摂取量を制限することで代謝が低下し、寿命が延長することが示されている。しかし、より長命のヒトや他の霊長類での実験は実施が難しく、これまで明確な結論に達することがなかった。このほど、健康で非肥満の成人200人以上を対象に2年間カロリー摂取量制限を行い、それが代謝にどのような影響を及ぼすかを調べる「CALERIE」と呼ばれる多施設共同無作為化比較臨床試験から、結果の一部が報告された。CALERIEは、国立衛生研究所（米国メリーランド州ベセスダ）の助成を受けている。

「CALERIE試験は、ヒトでも老化の速度を変化させることが可能なのかという疑問に取り組むために重要です。このたびの報告は、他の動物で学んできた全てのことがヒトにも適用できるという、これまでで最もロバストな証拠を示しています」と、ウィスコンシン大学マディソン校（米国）で老化を研究しているRozalyn Andersonは言う。彼女は、アカゲザルにおけるカロリー摂取量制限の影響を調べる独立した2つの大規模研究のうちの1つを率いている。

今回報告されたのは、ペニントン生物医学研究センター（米国ルイジアナ州バトンルージュ）で行われた被験者53人のCALERIE試験の結果である。この施設には、世界に約20ある「メタボリックチャンバー」と呼ばれる代謝を測定するための最先端の設備のうちの4つがある。メタボリックチャンバーは、ホテルの小さな部屋のような密室で、部屋の中にいる人が吸い込んだ酸素量や、吐き出した二酸化炭素量が毎分測定される。Andersonは、「この装置を用いることで、メタボリックチャンバーの中にいる人が消費したエネルギーをこれまでにないほど正確に追跡できます」と言う。試験参加者の酸素と二酸化炭素の比を尿中窒素の解析と組み合わせることで、脂肪、炭水化物あるいはタンパク質のいずれが燃焼しているかを明らかにできる。

被験者の年齢は21～50歳で、2群に無作為に割り付けられた。34人はカロリー摂取量を平均15%減らして過ごし、対照群の19人は、通常のカロリー摂取量を維持して過ごした。2年後、被験者は全員、代謝と老化の生物学的マーカー群に関する検査を受けた。検査の際、被験者はメタボリックチャンバーに24時間とどめ置かれた。

カロリー摂取量を制限した群は対照群に比べて、睡眠中にはるかに効率的にエネルギーを利用していることが分かった。制限群の基礎代謝率の低下は、

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

CARLOS SANCHEZ

ヒトでの無作為化比較試験で摂食量を減らすことが代謝に影響を及ぼすことが示された。

参加者1人当たり平均約9 kgの体重減少が起こったという結果から予測されるよりも大きかった。他の臨床測定値全てが代謝率の低下と合致しており、老化による損傷が減少したことを示していた。この結果は、2018年4月3日号の*Cell Metabolism*に報告された[1]。

モデル代謝

ヒト以外の種ではカロリー摂取量の制限によって大幅に寿命が延長することが知られている。1990年代には、短命な線虫の一種やキイロショウジョウバエの寿命に能動的に関与する遺伝子や生化学経路が突き止められ始めた。これらの中にはインスリン感受性や、ミトコンドリア（酸素を使ってエネルギーを産生する細胞小器官）の機能に関係する経路が含まれている。より最近の研究から、マウスやサルでカロリー摂取量を制限すると、同様の経路が変化することが明らかになった。食餌の量を制限されたマウスは、自由摂食マウスより最大65%寿命が延長した。また、サルで現在進められている研究からは、寿命の延長や老化徴候の減少が示唆されている。

「実際に人々が長生きするかどうかを確認するために、ヒト寿命研究には今後数十年にわたり潤沢に資金が投入されることでしょう」と、ペニントン生物医学研究センターの生理学者Leanne Redmanは言う。彼は今回の研究論文の筆頭著者である。2年間にわたるCALERIE試験の目的は、長期間のカロリー摂取量制限により他の生物で観察されたような代謝、ホルモン、遺伝子発現の適応の一部が見られるかどうかをヒトで調べることだった。

今回の研究の参加者は、厳しいカロリー摂取量制限を行った。これを行いたいと思う、あるいは実行できる人は、わずかしかいないと考えられる。「しかし、カロリー摂取量を制限すると寿命が延びる仕組みの生物学的性質を理解できれば、より簡単な介入法を見つけられるでしょう」とAndersonは言う。

Redmanは、もう少し軽度のカロリー摂取量制限と、酸素フリーラジカルによる損傷を軽減させる抗酸化物あるいはレスベラトールのような薬剤を含む食事を組み合わせる手法により、カロリー摂取量制限の重要な面を模倣できるか調べるため、研究を繰り返したいと考えている。

他にも、毎月数日間だけカロリー摂取量制限した際の影響を調べる試験を始めている研究者もいる。マウスでは、このような間欠的な制限であっても、糖尿病や神経変性などの加齢性疾患から保護される効果は、連続的な制限と同程度であることが報告されている[2]。さまざまな疾患において間欠的なカロリー摂取量制限の臨床試験を始めている、南カリフォルニア大学（米国ロサンゼルス）の老年学者Valter Longoは「この方法により、カロリー摂取量を常に制限をしなくても、あらゆる利益を得られるようになると考えています」と言う。■

（翻訳：三谷祐貴子）

Reduced-calorie diet shows signs of slowing ageing
Vol. 555 (570–571) | 2018.3.29
Alison Abbott

1. Redman, L. M. et al. *Cell Metab.* http://doi.org/cmrx (2018).
2. Longo, V. D. & Mattson, M. P. *Cell Metab.* **19**, 181–192 (2014).

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

EUがネオニコチノイド系農薬の屋外使用を全面禁止へ

ネオニコチノイド系農薬がハチに悪影響を及ぼしているという、専門機関の大規模なリスク評価の結論を受け、EUは3種の農薬の屋外使用禁止を可決した。

EUの食品安全に関する専門機関が長らく待望されていたリスク評価を終え、論争の的となっていた3種類のネオニコチノイド系農薬が野生のハチやミツバチに重大な危険を及ぼしているとする結論を出した。欧州食品安全機関（EFSA；イタリア・パルマ）による今回の報告を受け、EU常任委員会は2018年4月27日、屋外で栽培される作物へのネオニコチノイド系農薬の使用を全面的に禁止する規制案を承認した。規制は欧州委員会によって導入され、年内にも全加盟国で施行される予定である。

EFSAの前回のリスク評価により農薬が及ぼすハチへの悪影響に対する懸念が生じた2013年、EUはハチを引きつけるヒマワリ、アブラナ、トウモロコシなどの作物へのネオニコチノイド系農薬3種の使用を禁止した。研究者たちはその後も農薬がハチに及ぼす影響に関する証拠を収集し続け、欧州委員会は2017年、温室内での農薬の使用は許可しつつ、屋外使用の全面的な禁止を提案した。欧州委員会の公衆衛生と食品安全に関する報道官であるAnca Păduraruは、EFSAによる最新のリスク評価は、この提案の科学的基礎を強化するものだと説明する。

ネオニコチノイド（単にネオニコと呼ばれることもある）は昆虫に対する毒性が強く、中枢神経系に作用して体を麻痺させ、死に至らしめる。植物の表面にとどまるタイプの農薬とは違い、ネオニコチノイド系農薬は根、茎、葉、花、花粉、花蜜など、植物全体に取り込まれる。

EFSAによるリスク評価では、ハチの健康への懸念が特に大きい3種類のネオニコチノイド（クロチアニジン、イミダクロプリド、チアメトキサム）について検討された。考慮された研究は1500以上に上り、今回のリスク評価に関連がある、これまでに発表された全ての科学文献の他、大学、化学企業、国家当局、非政府組織（NGO）、養蜂家や農家の組合からのデータも参照した。リスク評価の結果、3種類の農薬全てが、屋外でのあらゆる利用法につき、ハチに1種類以上の深刻な影響を及ぼすことが明らかになった。

EFSAは、餌を集めて飛び回るハチが、農薬を散布された野原や近隣の汚染された地域の花粉や花蜜、あるいは農薬で処理した種子を植え付ける際に発生する粉塵に残留する有害なレベルの農薬にさらされていることを明らかにした。また、より限定的な証拠に基づき、ネオニコチノイドが時に土壌に残留して蓄積し、そこに植えられる代々の作物や、餌を集めるハチに悪影響を及ぼす可能性もあると結論付けた。

EFSAの農薬部門長であるJosé Tarazonaは、「EFSAの助言はしばしばNGOや企業などの利害関係者に批判されますが、これはEFSAの助言が科学的に健全で公平であることの良い証拠です」と言う。一方、ネオニコチノイドを生産する世界的なバイオテクノロジー企業シンジェンタ社（Syngenta）の広報担当者は、EFSAの結論はあまりにも保守的だと批判し、「規制当局が作物防護製品に関する決定を行う際、重要なのは科学やデータですが、現行の、適切な過程を踏んで得られたデータや、公共の福祉に資しているというデータも重要ではないでしょうか。今回の報告に基づいてさらなる規制を行うのは不適切です」と言う。

EU加盟国は3種類のネオニコチノイド系農薬の屋外での使用の禁止に関する提案について2017年12月13日に投票を行う予定だったが、多くの国がEFSAのリスク評価が終わるのを待つべきだとしたこともあり、投票は延期されていた。

待望のリスク評価の結果報告は、2018年3月22・23日、欧州委員会の植物・動物・食品・飼料（PAFF）常任委員会の会合で行われた。そして4月27日、投票で規制案が可決されたのだ。「ハチの保護は、欧州委員会にとって重大な問題です。生物多様性、食料生産、環境の全般に関わってくるからです」とPăduraruは言う。■

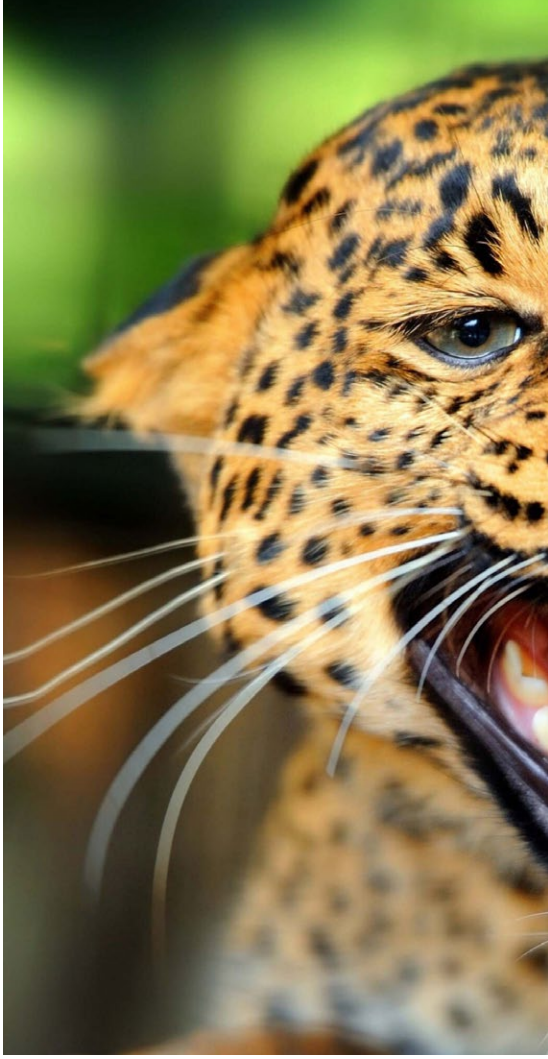
（翻訳：三枝小夜子）

EU pesticide review could lead to ban
Vol. 555 (150–151) | 2018.3.8
Declan Butler

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

ジャガーの牙が狙われている

ジャガーの体の一部の国際取引は禁止されている。だが、中国での需要の高まりを受け、その牙の違法取引の存在が明るみに出てきた。



2017年のクリスマスの翌日、カリブ海に臨むベリーズ最大の都市、ベリーズ市で、排水路にジャガーの死骸が浮かんでいるのが見つかった。死骸はほぼ無傷だったが、頭部には牙がなかった。翌年1月10日には同じ排水路で、頭部のないオセロットの死骸が発見された。オセロットはヒョウに似た斑紋がある中南米産の大型のヤマネコで、幼いジャガーと間違って殺害されたとみられた。

2つの事件は、野生生物の専門家の間で懸念されているジャガーの違法取引の拡大を示すものだ。ジャガーの体の一部を国際的に取引することは条約により禁止されているが、中南米の収集家たちは、長年、規制に違反してジャガーの牙や頭蓋骨、毛皮を珍重してきた。さらに近年、中南米諸国から中国への違法取引ルートが新たに浮かび上がってきた。中国伝統医学では昔からトラの体の一部が使われてきたが、取り締まりが厳しくなったため、代わりにジャガーの需要が高まっているようなのだ。

オックスフォード・ブルックス大学（英国）の生態学者Vincent Nijmanによると、野生生物の違法取引は、中国が請け負った国外での建設プロジェクトが終了した後に発生することが多いという。中国人労働者が帰国する際には、荷物を本国に送ったり持って帰ったりすることが許可されているからだ。「（中国で）大型ネコ科動物の体の一部に対する需要があり、アフリカ各地や中国以外のアジア諸国、南米などの地域の人々がそれを供給できる場合には、誰かが介入してこの需要を満たそうとするのです。このような取引は、中国人同士で行われることが多いのですが、近年、グローバル化しています」とNijmanは言う。

ボリビアではその通りの状況になっている。2014年8月～2015年2月には、合計186本のジャガーの牙が入った荷物8個が、中国への輸送中に押収された。そのうち7個は、ボリビア在住の中国人が発送したものだった。ボリビアの生物学者で、ジャガーの違法取引について研究しているAngela Núñezによると、2016年には、牙が入った荷物8個が輸送中に、120本の牙が入った荷物1個が中国で押収されたという。

この押収量を見ると100頭以上のジャガーが殺害された可能性があるが、確実な数は分からないとNúñezは言う。中国企業数社が進出しているボリビア北部では、ラジオ広告やチラシで、ジャガーの牙を1本当たり120～150ドル（約1.3万～1.7万円）で買い取ると呼び掛けられてきた。多くの地元住民の月収より高い金額だ。これまでにジャガーの体の一部を違法に取引したとして2人の中国人男性が逮捕されている。2014年に拘留された1人は、3年の執行猶予付きの判決を受けた。2016年に逮捕されたもう1人についてはまだ判決が出ていないが、直近の2回の法廷審問には姿を見せていない。Nijmanによると、世界的に見て、野生生物の違法取引に従事した者が刑罰を科されることはほとんどないという。「誰かが刑務所行きになれば、抑止力になるのですが」と彼は言う。

Núñezによると、ジャガーの縄張りは広いので、密猟されたジャガーの遺伝子を分析すれば、ボリビアの個体群のものかどうかを明らかにすることができるという。Nijmanの下で博士論文のための研究をしているブラジル人の生物学者Thais Morcattyは、こうした調査に興味を持っている。彼女によると、ブラジルでは室内装飾用のジャガーの毛皮の国内市場が形成されているが、ジャガーの体の一部はリオデジャネイロとサンパウロから海外に輸出されているという。

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

JALEN EVANS/EYEEM/GETTY

今から1世紀以上前には、ジャガーたちは米国南西部からパラグアイにかけての森林やサバンナや低木地をのんびり歩き回っていた。野生生物保護協会（米国ニューヨーク）のジャガーの保護プログラムのコーディネーターとして活動している野生生物生態学者のJohn Polisarは、森林伐採や人間によるその他の侵害行為（特に農業の拡大）により、ジャガーの生息地は半減したと指摘する。現在残っているジャガーの生息数の見積もりは、約6万頭とするものからその3倍程度とするものまで幅がある。

Polisarは、ジャガーの生息地が狭くなったことで獲物が減り、一部の地域ではジャガーが人や家畜と接触せざるを得なくなっていると言う。農民は、飼っている雌牛や子牛が野生動物に襲われると、ジャガーの仕業か明らかでなくても「報復」と称してジャガーを殺害することがある。野生ネコ科動物の国際保護組織パンセラ（Panthera）で南米北部のジャガー保護プログラムのディレクターを務めるEsteban Payánによると、ジャガーがさらされている一番の脅威は生息地の喪失だが、それに次ぐ脅威は農民による報復であるという。報復として殺害された野生生物の体の一部が散発的に違法に取引される場合があることは分かっているが、データが少ないため、そうした取引が組織的に行われているかどうかまでは分からない。

Payánは、人とジャガーとの共存を促すための方策を採り入れることで、ジャガーの殺害数を減らすことができると言う。例えば、森と牧草地の境界に電気柵を設置すればジャガーは入って来なくなるし、電気柵に電力を供給するソーラーパネルの設置により、農民の家庭で使う電球や小型冷蔵庫にも電力を供給できるようになり、彼らの生活は便利になる（H. Quigley et al. *PARKS* **21.1**, 63–72; 2015）。

非営利組織ヤグアラ・パナマ（Yaguará Panamá）のディレクターである生物学者のRicardo Morenoは、コミュニティーや政策立案者と科学的な研究との間を取り持つことで、ジャガーを救おうとしている。Morenoは、政府が問題解決のためにインセンティブ（報酬）を提供してくれれば助けになるだろうと言う。現行の制度では、信用貸しで雌牛を購入した農民は、雌牛をジャガーに殺された後も返済を続けなければならない。家畜の管理が良いことを条件とする貸し付けを導入すれば、農民と貸し手にとってはもちろん、ジャガーにとっても利益になるはずだ。

一方、中南米の研究者や一部の官吏は、野生生物の違法取引に目を光らせている。ベリーズの環境省は、国内で殺害されたジャガーに関する情報の提供者に5000ドル（約55万円）の懸賞金を約束しているし、Polisarのグループは周辺地域のデータを収集している。

ボリビアの押収物と国際的な違法取引との間に関連があることは明らかだが、他の国でも違法取引と思われる事例が報告されているため、Payánはこれらが「氷山の一角」にすぎず、より大きな違法取引網が存在する可能性を懸念している。保全グループは、密猟組織の「暴力・資金・規模」に太刀打ちできない。「潜在的な脅威は非常に大きいのです」。■

（翻訳：三枝小夜子）

China's lust for jaguar fangs imperils big cats
Vol. 555 (13–14) | 2018.3.1
Barbara Fraser

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

10万年さかのぼった初期人類の文化の起源

現生人類の文化の起源が従来の説よりも古いことを示す石器が発見された。それらはさらに、初期人類の技術や文化の発達が、気候の急激な変化や大地震と関連している可能性を示しているという。

アフリカ東部の初期人類による高度な道具の製作やその他の複雑な行動の出現は、従来の想定よりも何万年か早かった。そう主張する論文が、3月15日付で*Science*に3編掲載された[1–3]。これらの論文によれば、初期人類の文化に大きな変化が見られた時期は、気候や景観の大変動が起こった時期と重なっており、地球環境の変化が文化を発達させた可能性もあるという。

この主張のもととなった証拠は、ケニア南部のオロルゲサイリー盆地で発見された。かつて120万年も前の現生人類の近縁種の痕跡が発見された場所だ(「複雑な生活」参照)。オロルゲサイリー盆地の各地で見つかった多数の石器から、初期人類は約32万年以上前のある時点で一連の大変化を経験したようだ。この頃の初期人類は、単純な握斧(あくふ)を捨て、遠くの産地から入手した黒曜石などの素材でできた小型の先進的な石刃を選んでいる。使用する道具が急激に変わったことから、この地に居住していた初期人類が交易のネットワークを築き上げていた、つまり、行動の複雑化が進んでいたことが示唆される。また、黒色や赤色の岩石や鉱物には、のみのようなもので削られた跡も発見されており、当時オロルゲサイリーの住人たちがこれらの鉱物を素材として染料を作り、場合によっては色を使って地位やアイデンティティを象徴するなど、コミュニケーションの道具として使用していた可能性もあることを示している。

HUMAN ORIGINS PROGRAMME, SMITHSONIAN

ケニアのオロルゲサイリー盆地では、単純な道具（左）が小型で複雑な道具（右）に取って代わられた。

変化の時代

人間の行動に大きな変化が見られた時期の全てが、長期にわたる環境の激動期に一致している。この頃のケニア南部は、大規模な地震があったことに加え、変動度が高く乾燥した気候へと移行したとされている。さらに、大型動物が消滅して小型の生き物が取って代わったことも分かっている。スミソニアン研究所（米国ワシントンDC）の「人類起源プログラム(Human Origins Programme)」の指導者として今回の研究を率いたRick Pottsは、「地殻変動と気候変動のダブルパンチでした。進化が起こる要因にもなるほどの大きな変化です」と話す。人類の文化的な行動の起源については近年、かつて考えられていた以上に古く、また大規模であったことが数々の証拠から示唆されている。今回の一連の研究は、人類の文化的な行動の起源が約10万年さかのぼることを示しており、そうした証拠群に新たに加わるものといえる。

マックス・プランク人類史研究所（ドイツ・イエナ）の人類学者Nick Blegenは、今回オロルゲサイリーで得られた知見について、「気候変動が人類の行動にどのような影響を与えたかという問題を解決するには不十分だと思います」と話す。しかし、これまでに発見されているホモ・サピエンスに関する最古の証拠に先立つ、人類の複雑な行動への移

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

行を示す確かな証拠ではあるという。従来、ホモ・サピエンスは約20万年前に出現したと考えられてきたが、その年代は、モロッコで発見された化石によって30万年以上前までさかのぼる可能性が出てきている[4]（*Nature* ダイジェスト 2017年8月号「ホモ・サピエンスの歴史を書き換える化石を発見か」）参照）。

Blegenは、約20万年前にケニア中央部で黒曜石が運ばれていたことを明らかにしている[5]。現在は、同じ場所で得られた黒曜石の記録が39万6000年前までさかのぼることを発表するための、新たな論文も準備中だ。そうした複雑な行動の記録はさらに古い年代にまで及ぶ可能性があるというが、環境が人類の行動を形成しているのか、あるいは人類の行動の発達が高リスク環境での居住を可能にしているかについては不明だ。

複雑な生活

ケニアのオロルゲサイリー盆地で得られた証拠は、気候の変動性が増していった時期に、初期人類が交易のネットワークを構築し、その他の複雑な行動を発達させたことを示唆している。

複雑な道具

オロルゲサイリー盆地での発掘は、ルイス・リーキーとメアリー・リーキーの夫妻が1940年代に現地での研究の先駆けとなった。以来この地では、石器時代の人工物の発見が続いている。しかし、32万年以上前の遺跡であるこの場所で、中期旧石器時代（5万～2万5000年前）の典型的な特徴を備えた進んだ道具や行動の形跡が見つかったのは初めてだと、今回の人工物の年代測定と分析を指揮したジョージ・ワシントン大学（米国ワシントンDC）の人類学者Alison Brooksは言う。

石器の年代特定には同位体年代測定法が用いられた。また研究チームは、素材である黒曜石の産地も突き止めた。その多くは、さまざまな方角に25～50 km離れた場所だった。この結果について、それほど大昔に「素材の交易が行われていたことを示す史上最高の証拠だ」とBrooksは言う。

アリゾナ大学（米国テンピ）の古人類学者Curtis Mareanは、この発見を交易の証拠として受け入れることはできないと話す。「大規模な社会的ネットワークが存在したと主張するには、複数種類の人工物の素材が100 km規模で定常的かつ組織的に運ばれていたことを示してほしいものです」と彼は語る。

こうした変化が起こったのが32万年以上前のいつごろの時代であるかについては、研究チームは厳密に示すことができていない。長期にわたる侵食により、現地では49万9000～32万年前の考古学的記録が消失しているためだ。

現在複数のプロジェクトがケニアとエチオピアの古代湖底を掘削して周辺地域の環境的・生態学的変化に関する詳細な記録を収集しており、何らかの情報を得られる可能性がある[6]。Pottsらは、オロルゲサイリー盆地の南部で湖底コア（湖底堆積物の柱状サンプル）を2本採取しており、Pottsは、このコアで考古学的記録の抜けている年代を全て網羅できると説明する。アフリカ東部の別の場所で採取されたコアと比較すれば、局地的に起こった事象とさらに広域の気候傾向とが区別されるだろう。

「掘削コアが事態を打開してくれると期待しています。堆積物には環境が正確に記録されていますし、うまくいけば正確な年代を測定できる可能性もあります」とPottsは語る。そうなると、今度は変化する環境に対して動物や人々がどのように反応したのかを知るための研究が重要になってくる、とPottsは話す。「そういった研究によって初めて、気候が人類の進化に対し、実際にはどのような影響を与えているのかということを語れるようになるのです」。■

（翻訳：小林盛方）

Surprise roots for human culture
Vol. 555 (424–425) | 2018.3.22
Jeff Tollefson

1. Potts, R. et al. *Science* http://dx.doi.org/10.1126/science.aao2200 (2018).
2. Deino, A. L. et al. *Science* http://dx.doi.org/10.1126/science.aao2216 (2018).
3. Brooks, A. S. et al. *Science* http://dx.doi.org/10.1126/science.aao2646 (2018).
4. Hublin, J.-J. et al. *Nature* **546**, 289–292 (2017).
5. Blegen, N. *J. Hum. Evol.* **103**, 1–19 (2017).
6. Cohen, A. et al. *Sci. Dril.* **21**, 1–16 (2016).

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

窒素固定──常識破りのメカニズムに迫る

空気中の窒素から、肥料として不可欠なアンモニアを作る「ハーバー＝ボッシュ法」は、人類の食料供給を100年以上にわたり支えてきた。ただし、この方法は高温高圧が不可欠であるため、多くのエネルギーと大型プラントが必要となる。このため、消費エネルギーが低く小型の設備かつオンサイトで可能な窒素固定法の開発は、現在最も社会的要請の高い研究の1つだ。このほど、ランタン・コバルト・ケイ素の3元素から成る金属間化合物（LaCoSi）が、400℃、常圧という従来よりはるかに温和な条件下で窒素固定触媒として働くことが、*Nature Catalysis* に報告された。その開発の過程について、細野秀雄・東京工業大学教授および多田朋史・同大学准教授に話を聞いた。

細野（ほその）　秀雄（ひでお）（左）

東京工業大学 科学技術創成研究院フロンティア材料研究所 教授
兼 東京工業大学元素戦略研究センター長

専門は無機材料科学、特に電子が主役を演じる機能材料の創出。ディスプレイなどに応用されているIGZO半導体、鉄系超伝導体の創製、電気を通す透明セメントC12A7（室温で安定なエレクトライド）とその窒素固定触媒への応用など、多くの革新的な研究で知られる。

多田（ただ）　朋史（ともふみ）（右）

東京工業大学元素戦略研究センター 准教授

専門分野は量子化学・電子状態理論・計算材料学。分子/金属、固体電解質/金属、固体電解質/分子/金属などのナノ接合体を研究対象とし、分子デバイス、量子演算デバイス、電気化学デバイスの機能追求を電子輸送・イオン輸送・化学反応の観点の下に行っている。

AUTHOR PROFILE

触媒も半導体も同じ

細野先生が、最初の窒素固定触媒を発表されたのは2012年でした[1]。そのときは、半導体や超伝導体の研究で有名な細野先生が、触媒開発に乗り出したと衝撃を受けました。

細野：僕は半導体・超伝導体と触媒を分けていないんです。基本的に固体の中の電子をどう使うかに興味があって、もし電気伝導に使えばエレクトロニクスになるし、分子に対して使えば化学反応になります。両者を分ける必要はありません。

窒素固定の研究を目指したのは？

細野：例えば、僕らの開発したIGZO（イグゾー）半導体はディスプレイに応用されていますが、きれいなディスプレイはしょせんBetter lifeに役立つにすぎません。研究者としてはやはり、Essential for lifeの研究をしたいと思っていました。となると、それはやはり、食料生産に欠かせないアンモニア製造であると考えました。そこで、当時研究していたC12A7という物質がこれに生かせるだろうと。

C12A7はカルシウムとアルミニウムの酸化物ですね。これがどう窒素固定につながったのですか？

細野：窒素の三重結合を切ること自体は、電子を与えやすい物質、例えばアルカリ金属を使えば簡単にできます。ただしこれは、窒素分子に電子を与えた後は安定な陽イ

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

オンになってしまいますので、触媒にはなりません。触媒を創るには、アルカリ金属と同じくらい電子を与えやすいのに、自らは安定という変わった性質の物質が必要です。C12A7は、まさにこれを満たす物質でした。

いきなり見つかったLaCoSi

今回、全く異なるタイプの物質による窒素固定触媒を開発されました。どのような着想から生まれたのですか？

細野：考え方としては、C12A7触媒で成功した、エレクトライドのコンセプトの拡張です。選んだのは、金属間化合物です。金属というと、電子が均等にばらまかれているイメージがありますが、金属間化合物では通常の無機結晶と同様、一定の電子状態の下で異種の原子同士が規則的に配列しています。こうしたものを見ていくと、エレクトライドと見なせるものが結構あるわけです。

金属間化合物を用いるメリットは何でしょうか？

細野：以前の触媒では、電子を供与するC12A7に、触媒部位となるルテニウムを担持させていました。本来、こんな面倒なことは必要ないはずです。エレクトライドとなる金属間化合物ならば、全体が担体でもあり触媒でもあるものができる、そこを狙ったんです。

といっても、金属元素の組み合わせは無数では？

細野：C12A7触媒は、貴金属であるルテニウムを併用する必要があります。そこで、窒素固定触媒としてルテニウムに次いで有効なコバルトを使うことにしました。そして窒素に電子を受け渡すためには、コバルトを電子豊富な状態にしてやればよいわけです。この触媒では、ランタンからコバルトへの電荷移動が確認されています。

多田：触媒が窒素を吸着して、それがあまりに安定でありすぎると反応が進行しなくなります。この辺りをいくつかチェックして、一番バランスの良いコバルトを選んだということですね。

そこで見つかったのがLaCoSiという金属間化合物[2]ですが、たどり着くまでにはどのような検討を？

細野：実は大した検討はしていません。元素の組み合わせや条件を順番に変えていく網羅的な研究は、僕は大嫌いですので、やりません。当初はルテニウムを含んだ二元系の検討もしましたが、あまり安定なものがないんですね。三成分系は安定で、設計しやすいんです。

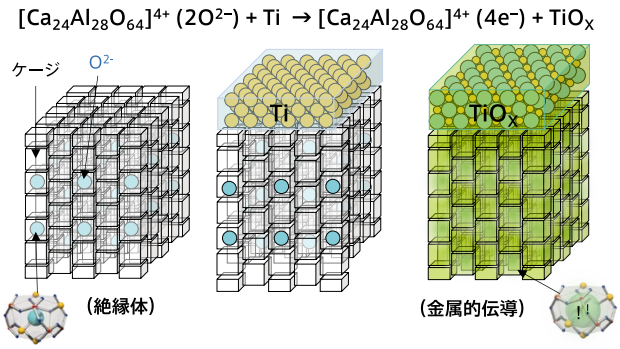
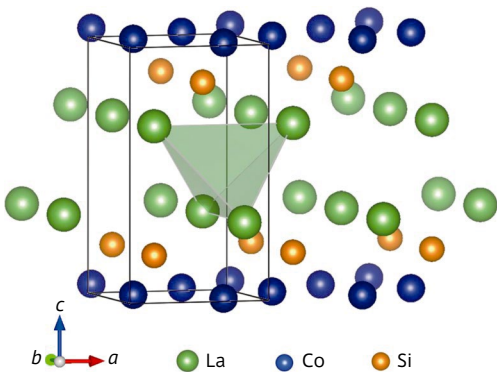


図1　C12A7エレクトライドの合成
C12A7のケージ内には通常は酸素イオンが入っているが、表面にチタンを蒸着し加熱すると、酸素イオンが引き抜かれて電子に置き換わる。電子そのものが陰イオンとなって形成されるこうしたイオン結晶は、「エレクトライド」と呼ばれる。C12A7は初めての安定なエレクトライドであり、電子の出しやすさはアルカリ金属と変わらないのに、化学的にも熱的にも安定。この電子が窒素-窒素三重結合切断に働く。



REF.2

図2　LaCoSiの結晶構造
La, Co, Siの原子数比は1.09：1：1.03。LaCoSiの仕事関数は2.7eVと低く、N_2分子に対して電子を供与しやすい性質を反映している。

いきなりこの組み合わせを見つけ出すことができたということですか？なぜそんなことが可能だったのでしょうか？

細野：金属の結晶格子と、その隙間にある電子をどう生かすか、これが僕らのたどり着いたエッセンスです。そう大した話じゃないですよ（笑）。

多田：不思議に思われるのももっともで、僕も、細野先生が三元系をやろうと言ったときには「なぜ三元系なの

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

だろう」と思いました。ただ、ルテニウムを含んだ二元系の触媒の検討の中で、金属上に電子を移動させればよい、ただしルテニウムは使いたくない、となったときに、それを満たすものとしてLaCoSiが出てきたわけです。不思議なようですが、細野先生の今までの研究を振り返って見ていくと、納得いくところでもあるのです。

エキサイティングなメカニズム

この研究の中で、意外だったことは？

細野：実は、この研究で我々が最もエキサイトしたのは、結合切断のメカニズムです。触媒に窒素が吸着したとき、エネルギーがものすごく下がるんですよ。それなのに活性化エネルギーは非常に低い。吸着による安定化のエネルギーが、そのまま活性化に使われているのでしょう。これには驚きました。吸着したときの状態が、振動の励起状態に当たっているのだと思います。

多田：当初の計算では、窒素が吸着して安定化してしまうので、これを飛び越えるのは難しく、反応は進行しないと予測しました。ただ、実験事実としては非常に低い活性化エネルギーで反応が進行しているので、第一原理分子動力学の手法を用いて有限温度での反応をシミュレートしたところ、吸着直後に窒素分子の振動が激しくなって、結合が切断される様子が描き出されました。理論計算を行っていて驚く機会はあまりないのですが、これは本当に、数年に一度という驚きでした。計算によって全く新しい理解につながることは、大きな喜びです。

細野：吸着による安定化のエネルギーが熱などとして放出されずに反応のエネルギーに変わる、いわば反応の共役が、不均一触媒の表面で起こっているというのが面白いところです。まだ完全に確かとはいえませんが、これが他の反応にも生かせれば、いろいろなことが起こせると思います。実は生体内の反応も、エネルギーを拡散させず反応に用いることで、常温常圧でありながら効率の良い変換を行っています。ATPの持つエネルギーなんて大したことないですから。

研究のこれから、日本のこれから

今後のこの研究の展開は、どうお考えですか？

細野：三元系なので、組成などの変えようはいくらでもありますが、どう変えていくかは考えどころです。ただ、

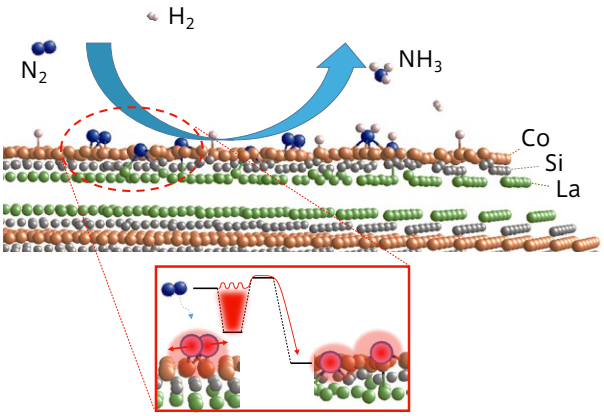


図3　シミュレーションから示唆された反応機構
窒素分子（青）がLaCoSi表面に吸着すると励起状態（赤）となるため、わずかなエネルギーを与えるだけで開裂し、2つのN原子に分かれる。できた窒素原子は水素と反応し、アンモニアを生成する。

あらゆる組み合わせを試すとなると、外国勢にはどうやっても勝てません。そして実用化となると、腕力のあるところ、運のいいところが勝ちます。この辺を潔く捨てて、コンセプトを示すところで勝負するしかありません。

若い研究者にメッセージをお願いします。

細野：新しい事柄というのは、その分野ではなく隣の分野からやってきます。新しいことをやろうと思ったら、ど真ん中にいるのではなくエッジにいて、必要に応じて中央に攻め込むことです。また、雑誌のインパクトファクターにとらわれ過ぎないでほしい。自分のオリジナリティが出せなくなりますから。材料の場合は使われてなんぼです。ネオジム磁石にしろリチウム電池にしろ、最初の報告は*Nature*、*Science*のような雑誌には出ていませんが、誰もが価値を認めています。ただ、若い研究者は、いい材料や触媒を創り出してこうした雑誌に載せれば、下剋上、一発逆転が可能です。こういう論文誌には功罪両面がありますが、これは大きな功績の部分だと思います。下剋上がないと、学問が衰退しますから。

ありがとうございました。 ■

聞き手は佐藤健太郎（サイエンスライター）

1. Kitano, M. et al. *Nature Chemistry* **4**, 934–940 (2012).
2. Gong, Y. et al. *Nature Catalysis* **1**, 178–185 (2018).

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

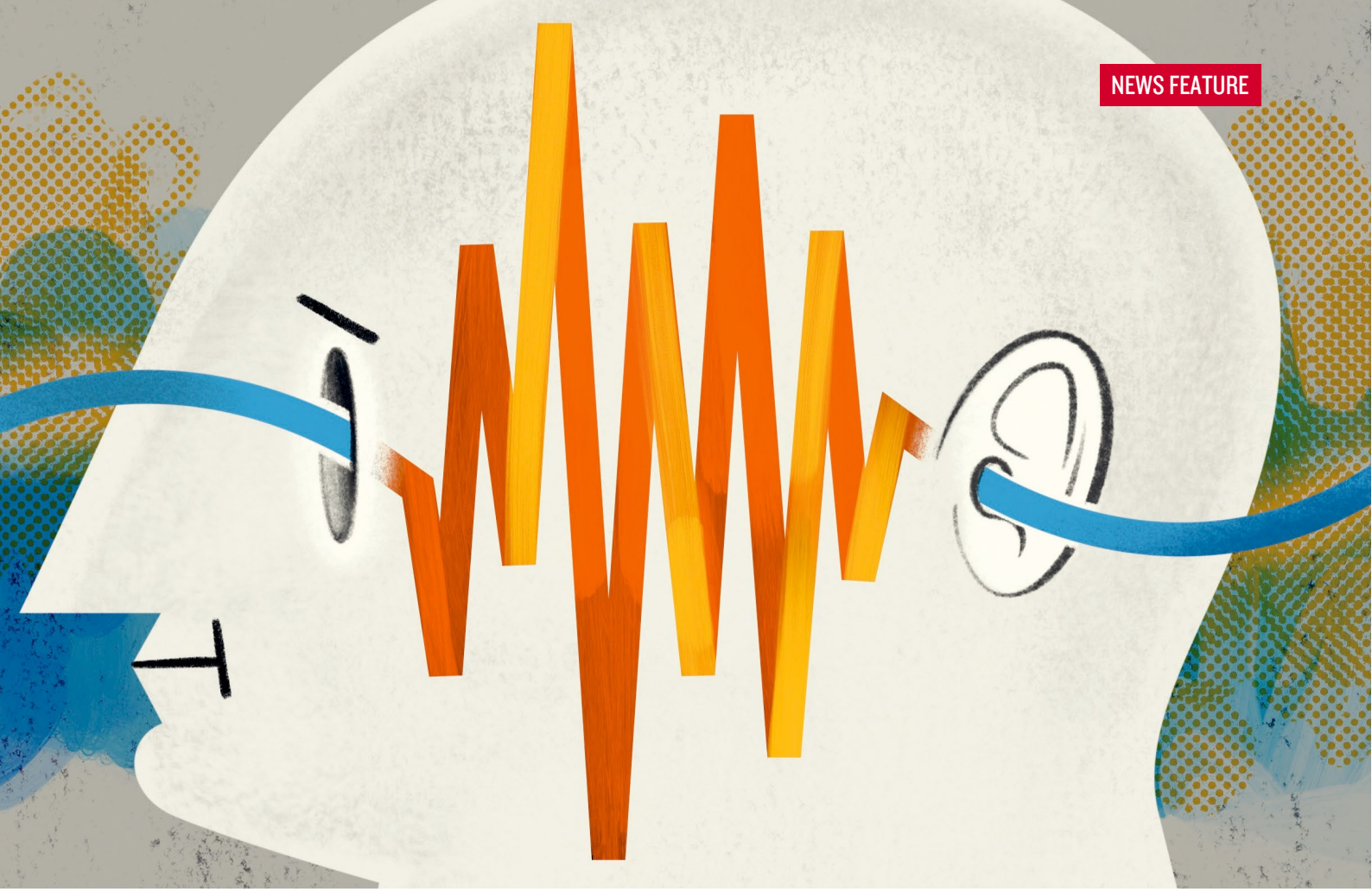


ILLUSTRATION BY PAWEŁ JONCA

脳波を操作して病を治療する

神経変性疾患を治療する非侵襲的な手法として、明滅する光やピンクノイズなどが注目を集めている。

マサチューセッツ工科大学（MIT；米国ケンブリッジ）の神経科学者Li-Huei Tsaiは、2015年3月、実験室にマウス用の小さなディスコを設置した。明滅するストロボライトだけに照らされるこの箱の中に、彼女はマウスを毎日1時間入れた。興味津々といった様子で箱の中をはい回っているこのマウスたちは、脳内でアミロイドβというペプチドのプラークを産生するように改変されている。このプラークはアミロイド斑と呼ばれ、アルツハイマー病の顕著な特徴として知られている。Tsaiが後にマウスたちを解剖したところ、ミニダンスパーティーに参加したマウスは、同じ時間を暗闇の中で過ごしたマウスに比べて、プラークのレベルがかなり低かった[1]。

Tsaiは、この結果を繰り返しチェックしたという。「非常に長い間、私はこの結果を信じられませんでした」と彼女は言う。ストロボライトは40ヘルツに調整されていて、齧歯（げっし）動物の脳波を操作するように設計されていた。これがアミロイドβを除去するさまざまな生物学的作用の引き金となった（*Nature*ダイジェスト 2017年3月号「神経の同調を回復させてアルツハイマー病を治療」参照）。アルツハイマー病のマウスモデルでの有望な実験結果は、ヒトで再現するのがとんでもなく難しいが、Tsaiの実験結果は、期待をかき立てるいくつかの可能性を示してい

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

た。「度肝を抜かれるような結果で、このアイデアを受け入れるにはしばらくかかりましたが、非常に確固としたものでした。私たちはヒトで同じことを試す方法を考え出さなければならないと思いました」とTsaiは言う。

電気的活動の波が常にさざ波のように脳全体に伝わっていくことは、約100年前には明らかにされていた。だが、行動や脳の機能におけるこれらの振動の決定的な役割を特定することはこれまで難しかった。いくつかの研究で、脳波は睡眠中の記憶の固定に強く関連することが示されている。また脳波は、知覚入力の処理や、意識の調整にさえも関係すると示唆されている。しかし、脳波がそれほど重要であると誰もが確信しているわけではない。「現段階では、脳波がどんな働きをするのか、本当のところは分かっていません」と、コロンビア大学（米国ニューヨーク）の神経科学者Michael Shadlenは言う。

近年、Tsaiの研究結果をはじめとして、アルツハイマー病やパーキンソン病などの神経疾患と脳波に重要な関連があることを示唆する証拠が増え続けている。Tsaiの研究は、そのような病態によって生じた損傷を、薬を使用せずに未然に防ぐ、あるいは逆行させることすらできる可能性がある。

何らかの方法で脳波を変化させることを目指す臨床試験は、20件以上行われている。明滅する光や、リズミカルな音を使う試験もいくつかあるが、ほとんどの試験が脳か頭皮に電流を直接適用するという方法を採用している。それらは、不眠から統合失調症、月経前不快気分障害（PMDD）など、あらゆる症状を治療することを目指している。Tsaiの研究は、脳波操作に対する細胞の応答を初めて垣間見せてくれた。「Tsaiの結果は本当に大きな驚きでした」と、国立神経疾患・脳卒中研究所（米国メリーランド州ベセスダ）の所長のWalter Koroshetzは言う。「実に興味深く、さらに追求したくなる、新しい観察結果ですね」。

パワフルな波

ヒトの脳波に初めて気付いたのは、ドイツの精神科医ハンス・ベルガー（Hans Berger）だ。1929年、ベルガーはヒトの頭皮に電極を設置したときに、電流の波が繰り返し起こることを観察し、これについて説明する論文[2]を発表した。それは世界初の脳波記録であったが、大きな注意を払った人はいなかった。ベルガーは、精神科医としての生涯の多くを精神的現象の生理学的基盤を特定するために費やした。物議を醸す人物でもあったため、ベルガーの発明が「脳の活動をのぞき見る窓」として認識されるようになったのは、彼の発表から数年後、同僚たちが実験結果を確認し始めてからだった。

ニューロンは、各細胞の内から外、あるいは外から内へのイオンの流れによって生じる電気インパルスを使用して交信する。脳波計の電極では単一の発火ニューロンを特定することはできないが、ニューロン集団が同期して繰り返し発火すると、脳全体に広がる振動性の電気のさざ波として表れる。中でも最も高い周波数のものはガンマ波と呼ばれ、25～140ヘルツの周波数域にある。この種類の活動は、心を最も集中させているときに多く見られる。その対極にある最も周波数が低いデルタ波は、約0.5～4ヘルツだ。デルタ波は熟睡しているときに生じる傾向がある（「心のリズム」参照）。

どのような任意の時点においても、1つのタイプの脳波が際立つ傾向があるが、他の周波数帯の波もいつも、ある程度存在している。科学者は長い間、この低いうなりのような活動に意味があるのか、もしあるとすればどんな目的なのか、という疑問を抱いていた。そして過去30年間に、いくつかの手掛かりが見つかった。例えば1994年にはマウスで、睡眠中に見られる振動性の活動の特徴的パターンが、それ以前の学習訓練中の活動を反映することが示された[3]。これらの波が、記憶の固定を助けているのかもしれない。

また脳波は、意識的な知覚にも影響を及ぼすように思われる。カリフォルニア大学バークレー校（米国）のRandolph Helfrichらは、経頭蓋交流電気刺激（tACS）と呼ばれる非侵襲的技術を使用して、約40ヘルツのガンマ振動を亢進させるか、または抑制する方法を考案した。点が動く動画を見ている人に対しtACSでこれらの振動を変化させると、点が動く方向の知覚（垂直方向なのか、水平方向なのか）に影響を与えることができた[4]。

また振動は、結合問題（binding problem、結び付け問題とも呼ばれる）として知られている謎にも、ある仮説をもたらした。脳は、感覚器から絶え間なくやってくる混沌とした刺激の交響曲から、1つのまとまった経験を

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

心のリズム

脳の振動はその周波数、振幅、そして発生源によって特徴付けられる。多くのタイプの波がどんなときも脳全体に伝わっているが、特定の行動をしている最中には特定のタイプの波が優勢になっていることから、いくつかの機械論的関連が示唆される。

デルタ
0.5～4Hz
最も遅い脳波で、夢を見ないことが多い深い睡眠に関連している。

シータ
4～8Hz
脳の皮質で出現する。これらの波は眠気に誘われているか、瞑想しているか、病的状態にある小児や大人に見られる。

アルファ
8～13Hz
後頭葉から生じるアルファ波は、覚醒して目を閉じて休息しているときに見られる。

ベータ
13～32Hz
この波は、正常に覚醒した意識状態と集中しているときに関連していて、運動中には抑制される。

ガンマ
25～140Hz
正常な視覚的意識と REM 睡眠とに関連付けられている。この振動は、複数の知覚信号の解読に役立つかもしれない。

SOURCE: H. MARZBANI, H. R. MARATEB & M. MANSOURIAN BASIC CLIN. NEUROSCI. 7, 143–158 (2016)

作り出す。その際に脳波は、同じ出来事に応答するニューロンの発火率を同期させることで、1つの物に関連する全情報が、脳の正しい領域に正しいタイミングで確実に到着するようにしているのかもしれない。カリフォルニア大学バークレー校の認知神経科学者Robert Knightは、これらの信号を調整することが知覚のカギであり、「それらは自動的に組織化されるわけではないのです」と言う。

健康な振動

しかし、いくつかの特定の疾患では、これらの振動が混乱を来している可能性がある。例えば、パーキンソン病では、身体の動きが損なわれるにつれ、一般に脳の運動領域でベータ波が増加し始める。健康な脳では、ベータ波は身体が動き出す直前に抑制されるのに対し、パーキンソン病ではニューロンは、同期した活動パターンにはまり込んでしまっているように思われる。これが硬直や運動困難につながる。オックスフォード大学（英国）でパーキンソン病を研究しているPeter Brownは、パーキンソン病の症状に対する現行の治療法（脳深部電気刺激法とレボドパによる薬物療法）では、ベータ波を減少させることによって効果が表れるのかもしれないと言う。

アルツハイマー病の患者ではガンマ振動の減少が見られる[5]。そこでTsaiらは、ガンマ波の活動を回復させることができるかどうか、そしてこれがアルツハイマー病に何らかの影響を与えるかどうかを調べたいと考えた。

彼らはまず、光遺伝学を使用する実験から始めた。光遺伝学は、閃光に直接反応するように脳細胞を遺伝的に改変する手法だ。この技術を使ってTsaiのチームは2009年、当時同じくMITにいたChristopher Mooreとの共同研究により、マウスの脳の特定の部分でガンマ振動を引き起こせることを初めて示した[6]。

Tsaiらは次に、振動を操作すると多くの生物学的事象が始まることを発見した。振動の操作で遺伝子発現が変化し始め、それによってミクログリア（脳の免疫細胞）の形態変化が引き起こされた[1]。それらの細胞は基本的にスカベンジャーモードに入り、脳内の有害なごみ（アミロイドβなど）をうまく廃棄できるようになる。Koroshetzは、神経免疫とのつながりの発見は新しく、衝撃的だと言う。「脳のミクログリアのような免疫細胞の役割は極めて重要でありながら、十分な解明が進んでおらず、今、最も注目される研究領域の1つです」と彼は言う。

もしかすると、この技術は何か治療的な意味を持つかもしれない。そこでTsaiらは、なるべく体を傷つけずに脳波を操る方法を見つけなければならないと思った。特定の周波数で明滅する光は、脳のいくつかの領域で振動に影響を及ぼすことが示されていたので、Tsaiらはストロボライトを使うことにした。彼らはまず、アミロイド蓄積傾向がある若いマウスを、明滅するLEDライトに1時間さらしてみた。この処置は浮動性アミロイドの低下を引き起こしたが、それは一時的で、24時間未満しか継続せず、視覚野に限定されていた。

アミロイド斑のあるマウスでより持続的な効果を達成するために、彼らは1週間にわたってこの実験を1日当

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

たり1時間繰り返した。この実験では、アミロイド斑が形成され始めたより年長のマウスを使用した。実験終了から24時間後、これらのマウスの視覚野のアミロイド斑は対照と比べて67%減少していた。研究チームは、この技術によってタウタンパク質（アルツハイマー病の顕著な特徴の1つ）も減少させられることを明らかにした。

しかし、アルツハイマー病のアミロイド斑が最も早期に有害な影響を与えるのは、視覚野ではなく、海馬であることが多い。必要な部位で振動を引き起こすため、Tsaiらは他の技術も試している。例えば40ヘルツの雑音を齧歯動物に聞かせると、海馬でのアミロイド蓄積が減少するように思われた。おそらく、海馬が視覚野より聴覚皮質の近くにあるからだろう。

Tsaiと、彼女の同僚でMITの神経科学者であるEd Boydenは現在、ヒトで同様の治療を試験するために、ケンブリッジでCognito Therapeuticsという会社を設立し、2017年から安全性試験を始めている。この試験では、12人のアルツハイマー病患者を被験者として、眼鏡のように装着できる明滅光装置を試している。

しかし注意点はたくさんある。アルツハイマー病のマウスモデルはこの疾患を完全に反映しているとはいえないし、齧歯動物で有望と示された多くの治療法がヒトでは失敗している。「私は以前、よく人にこう言ったものです。アルツハイマー病になるならまず、マウスになるのです、とね」と、神経科学者で精神科医のThomas Inselは語る。彼は2002年から2015年まで、国立精神衛生研究所（NIMH；米国メリーランド州ベセスダ）の所長を務めた。

アルツハイマー病患者の治療に役立つ脳波の操作方法を見つけ出すための試験を始めている研究者は、他にもいる。「Tsaiの研究は傑出していると思いました」と話す、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Emiliano Santarnecchiも、その1人だ。彼のチームはすでに、脳を刺激するのにtACSを使用しており、彼は、明滅するストロボライトよりもtACSの方が、強い効果を引き出すのではないかと考えている。「この種類の刺激は、特定の脳領域を感覚刺激よりも厳密に狙うことができます。Tsaiの結果を見た後に、アルツハイマー病の患者でこれを試みるべきだと考えたのは当然の成り行きでした」。

彼のチームはアルツハイマー病患者10人を対象とし、2週間にわたって毎日1時間tACS処置を施すという初期臨床試験を始めている。この種の臨床試験としては2番目に当たるBoydenとTsaiの共同研究では、活性化したミクログリアの信号とタウタンパク質のレベルを調べる予定だ。両方の試験の結果は2018年末に報告される予定だ。

Knightは、Tsaiの動物実験は、振動が細胞代謝に影響を与えることを明確に示していると言う。しかし、同じ効果がヒトでも見られるかどうかは分からない。「結局のところ、物を言うのはデータなのです」と彼は話す。

これらの研究でリスクも明らかにされるかもしれない。ガンマ振動は、光過敏性てんかん患者で最も発作を引き起こしやすいタイプの振動だと、スタンフォード大学（米国カリフォルニア州）の神経科学者Dora Hermesは言う。彼女は、日本のテレビアニメによって引き起こされた有名な事件を挙げる。そのアニメの中で赤と青の光が点滅する場面を見た一部の視聴者がてんかん発作を起こしたのだ。「非常に多くの人がその番組を見ていたため、この映像が原因でその日救急外来を訪れた人は700人にもなりました」とHermes。

脳を後押し

それにもかかわらず、薬物ではなく、ニューロモジュレーション（神経機能修飾とも呼ばれ、神経機能を刺激して活動を変化させる方法）によって神経学的疾患を治療することに、明らかに関心が高まりつつある。「神経回路の活動を変えることによって、パーキンソン病や慢性疼痛、強迫性障害やうつ病を改善できる場合があることについては、かなり良い証拠があります」と、Inselは言う。神経学的疾患に対する薬物療法はこれまでのところ特異性がないことが問題となっていたため、これは重要だと彼は言う（*Nature*ダイジェスト 2015年2月号「うつ病の分子機構解明に向けて」参照）。Koroshetzは、研究資金提供機関は、革新的かつ非侵襲的で、患者にすぐ応用できる治療法を切実に求めていると言い足す。

2016年にマウスでの論文を発表して以来、「他の障害を治療するために同じ技術を使用したい」という研究者からのリクエストが殺到していると、Boydenは言う。

しかし、詰めなければならない細かな点がたくさんある。「私たちは、脳のさまざまな部位で振動を操作する方法として、最も効果的で侵襲性が低いものを見つけ出さねばな

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

りません」と彼は言う。「良い方法は、おそらく光を使用することですが、電気や音を使ってこれらの振動を標的にできる、例えばスマート枕とかヘッドバンドなどもあり得ると思います」。科学者がこれまで見つけた中で最も簡単な方法の1つはニューロフィードバックである。ニューロフィードバックは、不安、うつ病、注意欠陥多動性障害などさまざまな障害の治療にいくらかの効果を上げている。この技術を使用した治療を受ける人々は、脳波を測定し、視覚や聴覚の手掛かりという形でフィードバックを得ることによって、自分の脳波を制御するやり方を学習する（*Nature* ダイジェスト 2017年1月号「量子画像化技術でうつ病診断・治療を目指す」参照）。

ノースウェスタン大学（米国イリノイ州シカゴ）の神経科医Phyllis Zeeらは、健康な高齢者が眠っているときに、「ピンクノイズ」のパルスを聞かせた。ピンクノイズとは、合わさると少し滝の音のように聞こえる可聴周波数のノイズだ。彼らは特に、熟睡の特徴であるデルタ振動を引き出すことに関心を持っていた。睡眠時のデルタ振動は年齢が進むにつれて減少していき、記憶を統合する能力の低下に関連している。これまでに、彼女のチームは、刺激によって遅い波の振幅が増大すること、そして、その前夜に学習した単語ペアの想起が偽治療と比べて25～30%改善していたことを明らかにしている[7]。現在は、より長期の音刺激によって軽度認知障害の人々に良い効果があるかどうかを調べる臨床試験を行っている最中だ。

こうした種類の技術は比較的安全だが、やはり制限がある。例えば、ニューロフィードバックは学習するのは簡単だが、効果が出るまでに時間がかかることがあり、しかも、効果は長く続かないことが多い。磁気または音の刺激を使用する実験では、脳のどの領域が影響を受けているかを正確に知ることは難しい。「外部からの脳刺激を扱う研究分野は、現時点では少し弱いです」とKnightは言う。彼は、多くの手法が開ループだと言う。つまり、モジュレーションの効果を脳波計を使用して追跡していないのだ。彼は、閉ループの方がより実用的だろうと言う。Zeeの実験や、ニューロフィードバックに関わる実験など、いくつかの実験はすでに閉ループで行われている。「この分野は難関を脱しつつあると感じます。重大な研究をある程度引き寄せています」とKnightは言う。

これらの研究は、治療につながる可能性があることに加えて、神経振動の分野全般をこじ開け、神経振動と、脳が全体として動く仕組みや行動との関連をより強固に結び付ける一助となるかもしれない。

Shadlenは、振動がヒトの行動と意識で役割を果たしているという考え方を否定してはいないが、人々が「不思議な呪文」のように振動に割り当てている多くの役割について確信が持てないのと同じく、振動が直接これらの現象に関与しているという考え方に今はまだ納得しかねると言う。彼は、これらの脳リズムが重要な脳の過程のシグネチャーであることに全く異存はないが、「仮に神経活動のスパイクの同期が重要だとしても、また特定の周波数の波動をいきなり入力する方法で同期できるとしても、それにより神経活動が、私たちが意識できるほど突然高まるものでしょうか？　これにはもっと多くの説明が必要です」と言う。

脳波の役割が何であれ、Tsaiは主として、脳波を制御できるよう訓練して、病気の治療に利用したいと考えている。Cognito Therapeutics社はちょうど、2つ目のより大規模な臨床試験の承認を受けたばかりだ。この試験では、この療法がアルツハイマー病の症状に何らかの効果を与えるかどうかを見ることになるだろう。その間、Tsaiのチームは、下流の生物学的作用をより深く理解することと、非侵襲的技術によって海馬をよりうまく標的にするやり方に研究の焦点を合わせている。

Tsaiにとって、この研究には個人的な意味がある。彼女を育ててくれた祖母は認知症になった。「祖母の混乱した顔は私の心に深く刻み込まれています」とTsaiは言う。「これは私たちの時代における最も大きな挑戦です。私は持てるもの全てをそれにかけるつもりです」。■

（翻訳：古川奈々子）

Wave therapy
Vol. 555 (20–22) | 2018.3.1
Helen Thomson
（ロンドンを拠点とする科学ジャーナリストで、『Unthinkable: An Extraordinary Journey Through the World's Strangest Brains.』の著者。）

1. Iaccarino, H. F. et al. *Nature* **540**, 230–235 (2016).
2. Berger, H. *Arch. Psychiatr. Nervenkr.* **87**, 527–570 (1929).
3. Wilson, M. A. & McNaughton, B. L. *Science* **265**, 676–679 (1994).
4. Helfrich, R. F. et al. *PLoS Biol.* **12**, e1002031 (2014).
5. Koenig, T. et al. *Neurobiol. Aging* **26**, 165–171 (2005).
6. Cardin, J. A. et al. *Nature* **459**, 663–667 (2009).
7. Papalambros, N. A. et al. *Front. Hum. Neurosci.* **11**, 109 (2017).

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

細胞内の「相分離」に注目

細胞の内容物が水と油のように分離する現象で、
細胞内の組織化や疾患が説明できるかもしれない。

当時大学院生だったDavid CoursonとLindsay Mooreが、夏期実習のためにウッズホール海洋生物学研究所（米国マサチューセッツ州）に到着すると、2人は指導教員らから、線虫の胚で「P顆粒」がどのように形成されるかを調べるように言われた。RNAとタンパク質からなる微小構造であるP顆粒は、生物学者を25年以上にわたって困惑させてきた。それを考えると、これは無理難題といえるものだった。ところが2人は、P顆粒の形成過程の映像を撮り始めてすぐ、顕微鏡下で意外な現象を目撃した。P顆粒は、インテリア照明器具「ラバライト」の中で浮遊する液体のように、ぶつかり合って融合したのだ。

こうした現象は液体のみで起こり得ることだ。P顆粒は、多くの研究者が考えていたような固い粒ではないのだと、CoursonとMoore、そして指導教員らは気付いた。P顆粒は、よく振ったフレンチドレッシング瓶の中の油滴のように振る舞い、最初は分散していた小滴が素早く融合して、より大きい液滴を形成したのである。

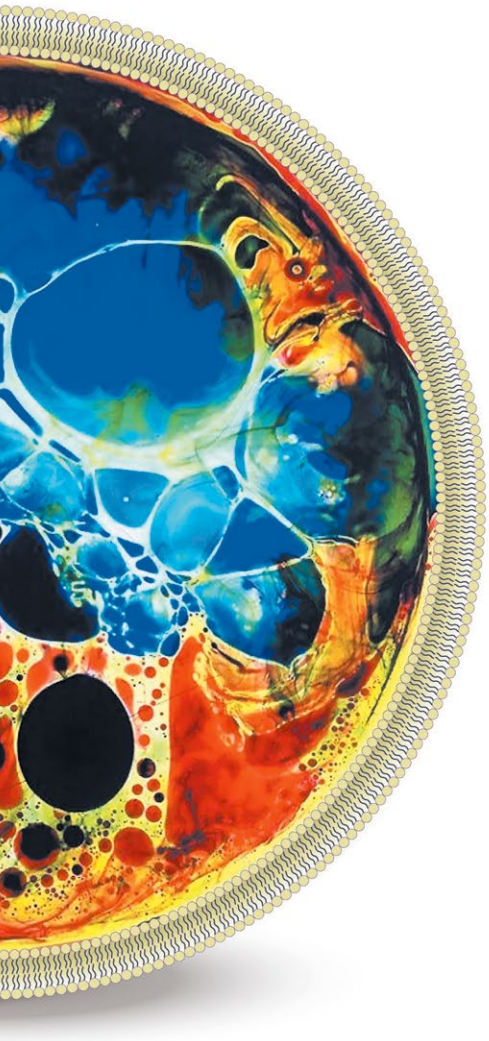
この過程は「液–液相分離（LLPS）」と呼ばれ、工学や化学、物理学の分野では基本的な概念である。液–液相分離は、水の表面に油が浮かぶように、2つの液体を押し離す力があればいつでも起こる。相分離は自然界に広く見られ、多くの工業過程で極めて重要な役割を果たしている。しかしCoursonは、最初に観察したときにそこまで思い至らなかった。「液体のように融合するP顆粒を見るのは実に素晴らしい瞬間でした。でも私はそのとき、この現象が影響を及ぼす範囲や影響の大きさを分かっていなかったのです」と彼は回想する。Coursonは現在、細胞生物学者としてオールドドミニオン大学（米国バージニア州ノーフォーク）で研究している。

夏期実習は短く、相分離過程をそれ以上詳しく調べる時間はなかったが、2人の指導教員だった細胞生物学者Tony Hymanと彼のところの博士研究員だった生物物理学者Cliff Brangwynneは、マックス・プランク分子細胞生物学・遺伝学研究所（MPI-CBG；ドイツ・ドレスデン）の研究室に戻ってから、さらに実験を行った。P顆粒の詰まった線虫生殖腺を2枚の薄いガラス板でぎゅっと挟み、ガラス板を擦り合わせた。この擦り合わせで剪断（せんだん）応力がかかり、固体であれば崩れるはずだが、P顆粒は次々と融合して玉のような液滴になった。

これを見てHymanとBrangwynneは発見の重大さを強く認識した。相分離は、細胞内の混み合ったカオス状態の中で、特定の分子を集合させつつ他の分子を排除して秩序を作り出す方法の1つなのかもしれない。このような「組織化の妙技」は、生物学の型通りの定量的な方法では考えが及ばなかっただろうとHymanは言う。「これまで人々が提起しようと思わなかった問題の1つでした」とHyman。彼はBrangwynneと、この研究成果を2009年に発表した[1]。

それから10年、今では世界中の科学者がこの説に注目

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



OIL ART: STEVE PAVLOVSKY/LIQUID LIGHT LAB

している。細胞が内部を浮遊する分子をどのように分離・分配しているかを説明できる可能性があるからだ。細胞内に生じた液滴が「るつぼ」の役目をして、反応の速度を上昇させたり、望まない因子や不要な因子を締め出したりしているのではないか、というわけだ。「考えてみれば道理だと、聞いた瞬間に大いに納得のいく直観的な仮説です」と、ニューヨーク市立大学先端科学研究センター（米国）の生物物理学者Shana Elbaum-Garfinkleは話す。

相分離は直観的なだけでなく、普遍的に存在するようである。タンパク質とRNAからなる小滴は、細菌や真菌、植物や動物に広く見られる。相分離が誤った場所や時期に起こると、神経変性疾患に関連する分子凝集体が形成される恐れがあり、また、小滴の形成不足はがんに関係したり、加齢過程の説明に役立ったりする可能性がある（「細胞の中の相分離」参照）。「相分離は、細胞生物学全般の理解を大きく変革させる新たなパラダイムです」とElbaum-Garfinkleは言う。

しかし研究者の中には、相分離が細胞内の組織化や疾患の発生に主要な役割を果たしていると断定するのは時期尚早だとする意見もある。相分離は化学的相互作用の副次的影響にすぎず、細胞内機構にはほとんど影響しないだろうと彼らは考えているのだ。細胞が相分離を使っている可能性があると考察できても、それが間違いなく起こっているということにはならないと、ハーバード大学医学系大学院（米国マサチューセッツ州ボストン）の細胞生物学者Tim Mitchisonは話す。「今はまだ仮説に過すぎないのです。実際に証明されたわけではありません」。

一滴また一滴

1899年、米国の細胞生物学者Edmund Beecher Wilsonは、細胞の大部分を占める細胞質には、「『液体の混合物』が含まれており、さまざまな化学的性質を持つ液滴が浮遊している」と予想した[2]。やがて1990年代には、相分離が疾患に関係しているのではないか、あるいは、相分離は細胞内の組織化の一般的原理なのではないかとする考え方が登場してきた。

しかし、こうした理論は異端視されたままだった。生物学者の中には、例えばX線結晶構造解析のためにタンパク質を調整しているときなど、特定の人工環境下で相分離を観察した者もいたが、この現象に強く興味を持ったり、膜で仕切られない細胞内区画の形成にこの現象がどう関係しているかを考察したりした研究者はほとんどいなかった。

そのため、線虫のP顆粒に関するHymanとBrangwynneの報告は驚きを持って迎えられ、当初の反応もさまざまだった。線虫研究者の反応は、全くのでたらめだとする意見から、P顆粒の本質をついに記述したという捉え方まで幅広く、また線虫研究に関わっていない大半の科学者は、この報告を基本的に無視した。

しかし、やがてすぐに、細胞内で相分離が実際に起こっているという確かな証拠が見つかった。2011年、HymanとMitchisonとBrangwynneは、核小体も小滴様の挙動を示すことを明らかにしたのだ[3]（この年、Brangwynneは米国ニュージャージー州のプリンストン大学に自身の研究室を構えた）。核小体は細胞核内にあって、遺伝物質とタンパク質が集合した高密度領域である。その1年後、テキサス大学サウスウェスタン医療センター（米国ダラス）の構造生物学者Michael Rosenのチームと、同じ医

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

療センターの生化学者Steven McKnightのチームがそれぞれ独立に、試験管内でタンパク質とRNA分子の集合体を調べ、これらの分子が互いに弱く引きつけ合って小滴やゼリー状の液滴を形成することを見つけた[4,5]。

この2012年の研究2件は、それ以前のBrangwynneとHymanの研究とは異なり、かなり単純な生化学レシピを用いて試験管中で相分離を再現できることを示したものだ。こうして実験研究がたやすくできるようになったことで、「相分離の研究は爆発的に拡大していった」のだとRosenは話す。

2015年に入って間もなく、「相分離ブーム」に火がついた。トロント小児病院（カナダ・バンクーバー）の構造生物学者Julie Forman-Kayのチームが、精子の機能に重要なタンパク質がヒト細胞内で小滴を形成することを示したのだ[6]。この年が終わるまでに、5件以上の研究チームがそれぞれ得意とする種類のタンパク質を使い、相分離が起こることを報告した。その1つに、当時Brangwynneの研究室の博士研究員であったElbaum-Garfinkleの論文[7]もある。

これらの論文で取り上げられたタンパク質のいくつかは、疾患発症に関係するものだった。研究者らが目星を付けたのは、筋萎縮性側索硬化症（ALS）という運動ニューロン疾患だ。ALSは、動作を制御する神経細胞にタンパク質の凝集塊が見られる神経変性疾患である。研究から、凝集塊の形成過程は、これらのタンパク質が他の分子と合わさり、周囲の細胞質から分かれて小滴を形成するところから始まることが分かった[8,9]。これらの液滴は徐々に粘着性を増し、最終的には岩のように固くなる。「ちょうど、室温下のハチミツを冷蔵庫に入れると固くなるような感じです」と、聖ジュード小児研究病院（米国テネシー州メンフィス）の分子神経遺伝学者Paul Taylorは説明する。彼は、ALSに関連する4種類のタンパク質で相分離が見られることを示した。

これらの論文は、液体から固体へ転換する異常な相分離が疾患を引き起こす可能性があることを明確に示した最初の証拠の一端だったと、ペンシルベニア大学（米国フィラデルフィア）のタンパク質生化学者Jim Shorterは話す。この過程は細胞内の区画化に必要なのだろうが、やり過ぎると、「より安定で固くて元に戻りにくい構造を形成し、厄介な状況に陥るリスクが出てくるのだろう」とShorter。

相分離の異常

誤った相分離に起因しそうな疾患は、他にも数種類ある。2018年2月、マサチューセッツ総合病院（MGH；米国チャールストン）の分子生物物理学者Susanne Wegmannのチームは、タウと呼ばれるタンパク質の相分離を報告した[10]。このタンパク質は、アルツハイマー病患者の脳内で凝集して繊維状の塊を形成している。「相分離は、タンパク質凝集の最初の引き金なのかもしれません。この知見は、こうしたさまざまな神経変性疾患の関連性を探るための出発点になります」とWegmannは言う。

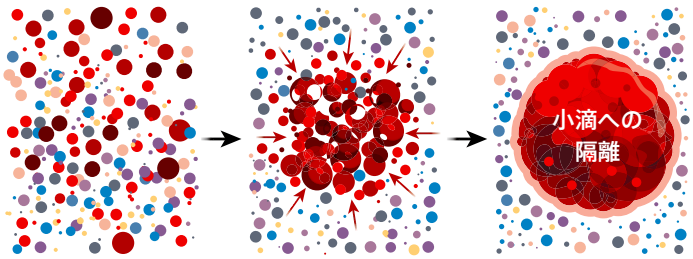
一部のがんも、相分離過程の異常によって誘発される可能性がある。2017年、マサチューセッツ総合病院の分子病理学者Miguel Riveraのチームは、ユーイング肉腫に関係するとみられるタンパク質を特定した[11]。このタンパク質は、腫瘍形成と関連付けられているゲノム領域の近くに集まると、がん原因遺伝子を活性化させる。相分離の異常によって、このタンパク質はそうしたゲノム領域に集積できるようになる。また、2018年2月に米国カリフォルニア州サンフランシスコで開催された生物物理学会の年次総会で、聖ジュード小児研究病院の構造生物学者Tanja Mittagは、通常であればがん誘発分子を小滴内に隔離して破壊するタンパク質が、変異すると小滴を形成できなくなるために、がんを引き起こしてしまうという仕組みを概説した。またHymanも、がんや神経変性症と相分離との関連性を示唆するさまざまな報告を基に、2016年にMPI-CBGの生化学者Simon Albertiと共に、細胞が相分離の制御を失い始めたときに事実上全ての加齢関連疾患が開始するのではないかと提案している[12]。

ただし、相分離は細胞にダメージを与えるだけでなく、適応の助けにもなる。HymanとAlbertiは2018年に、酵母細胞が低pHのストレス状態下にある場合に、それに対応するため、細胞に必須なタンパク質の1つを使って、小滴を形成して細胞を守る仕組みを発達させてきたことを明らかにした[13]。この半固体の液滴は、pHが上昇して正常な細胞機能を復旧できるようになると消散する。この知見は、シカゴ大学（米国イリノイ州）の分子進化生物学者Allan Drummondによる以前の報告と符合する。その報告とは、これとは異なる酵母タンパク質が、高温下での生存戦略として半固体の液滴を形成するというものだ[14]。従って相分

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

細胞の中の相分離

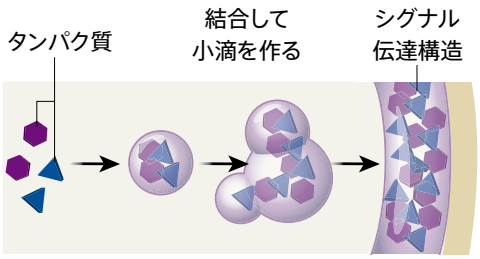
細胞内の物質は、さまざまな機能を果たすために、相分離と呼ばれる過程によって隔離されていると考えられる。ただし、相分離の異常が疾患の原因になる可能性もある。

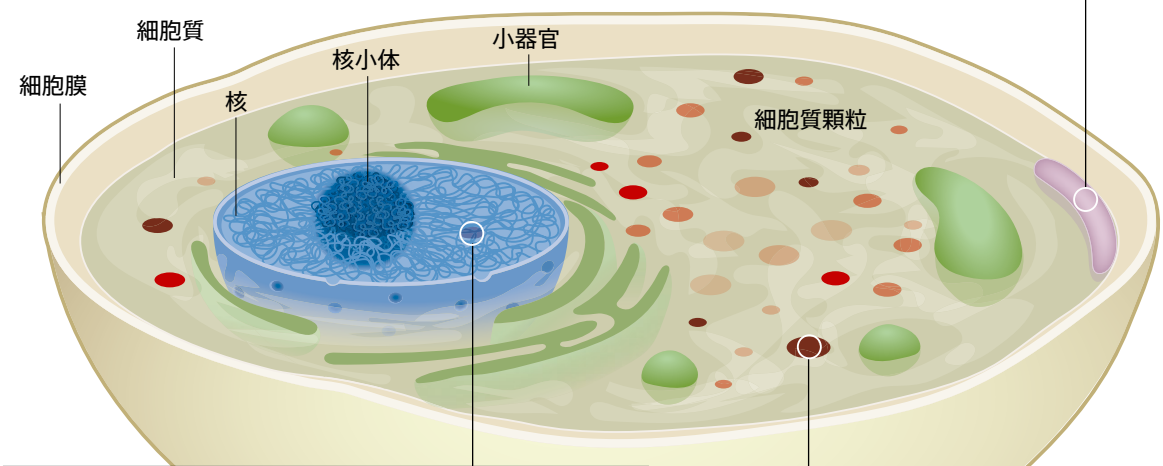


タンパク質や RNA 分子の間に働く物理的な力が、分子を互いに引き離したり引き寄せたりする場合がある。分子の濃度が特定の値に達すると相分離が起こり、類似成分が集まって凝集体となり、反応の速度を上げたり、望ましくない分子を隔離したりできようになる。

細胞膜でのシグナル伝達

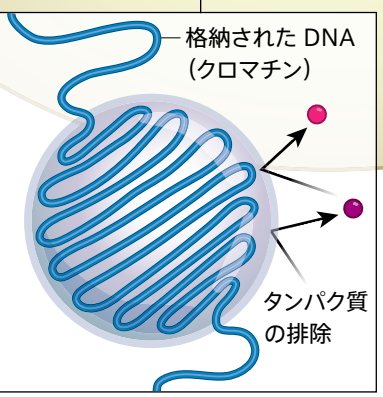
ニューロンでは、近隣細胞にシグナルを伝えるのに必要なタンパク質が、細胞結合部分に凝集体を形成して相分離を生じ、円滑な情報伝達が確実に起こるようにしている。





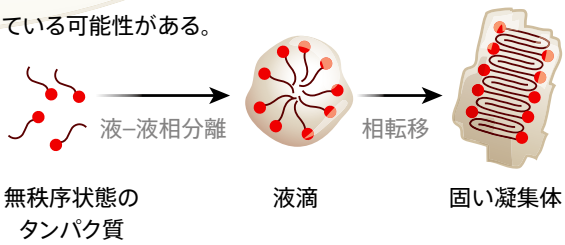
DNA の格納

細胞核の中では、使用されていない DNA の圧縮・格納と活性の抑制に相分離が役立っている。一部のタンパク質（おそらく転写に関連する）は排除される。



液滴が障害になる

筋萎縮性側索硬化症では、液滴に相分離したタンパク質が時間経過につれて固まり、有害な固い凝集体を形成している可能性がある。



NIK SPENCER/*NATURE*

離は、「細胞がストレスの感知と応答の両方に用いる一般的機構なのかもしれない」とDrummondは話す。

ヒト細胞に関していえば、小滴の形成は単に細胞内組織化のための戦略にとどまらないようである。2017年にカリフォルニア大学サンフランシスコ校（米国）の生化学者Geeta Narlikarのチームは、永続的に不活性状態にあって主に構造的機能を担うヒトゲノム領域を格納するために、相分離が役立っていることを報告した[15]。また、香港科技大学（中国・クリアウォーターベイ）の構造生物学者Mingjie Zhangのチームは、脳細胞がシグナ

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

ルを受け取るのを助ける細胞装置の一部が、相分離を利用して組み立てられることを見いだした[16]。

光を当てる

近年のこうした研究から、細胞内の液滴の機能について手掛かりが少しずつ得られ始めている。ただし、相分離を示す成分もあれば示さない成分もあり、その理由がまだうまく説明できない現状を、Hymanをはじめとする研究者は歯がゆく思っている。「相分離を引き起こす『分子の文法』を明らかにしなければなりません」と彼は話す。それには、生きた細胞でこの過程を調べ、制御し、操作してこちらの意思に従わせる手段が必要となる。つまり「ツールが必要」なのだと、Brangwynneは言う。

プリンストン大学の博士課程学生でBrangwynneの研究室に所属するLian Zhuは、窓がなく暗い部屋で顕微鏡をのぞいていた。彼女のコンピューター・ディスプレーには、赤い液滴が斑点状に散在するヒト細胞が明るく映し出されている。それぞれの斑点は、相分離を起こして核小体を形成したタンパク質凝集体である。彼女が細胞の1点に青色レーザーを当てると数秒で、黒く映し出された空間から新しい液滴が生じてきた。この細胞の核小体由来タンパク質には、ある植物タンパク質が融合されていて、蛍光標識が施してある。この植物タンパクは青色光が当たるとくっつきだし、集合が特定の閾値（いきち）を超えると、相分離が起こり始める仕組みだ。赤い斑点は、ディスプレー上のあちこちに現れては移動し、やがて他の斑点と合体し始める。「手品のようです」とZhu。

Brangwynneのチームが2016年に発表した「optoDroplet」というツール[17]は、このように、照射する光の量を変えて、生きた細胞内のさまざまな液状区画を固くしたり緩めたりすることで、小滴を出現させたり消失させたりできる。ZhuはoptoDropletを使って、核小体の小滴が形成される条件を調べ、相分離が核の一部で起こるが別の部分では起こらない仕組みを明らかにした。Brangwynneは、「この技術で、相分離について実際に、非生物材料における標準的なレベルまで詳しく調べることができます。そうしたレベルで、実際に何が起きているかを定量的に解明できるのです」と話す。そうなれば、基礎生物学研究を大きく進展させることになるだろう。また、細胞内での小滴の発生や破壊にどの程度の操作が必要かを明らかにできれば、薬剤の開発にも役立つかもしれない。

相分離を標的にして病態を緩和するというアイデアを実現しようと、すでにいくつか企業が作られている。例えば、カリフォルニア大学サンフランシスコ校の細胞生物学者Ron Valeが2018年の初めに設立した新興企業は、運動ニューロン疾患やハンチントン病などの神経変性疾患に関連するRNA小滴を破壊する薬剤を探すという名目で、開業資金を手に入れた。一方Taylorは現在、未発表のツール「Optogranule」を使って薬剤標的を見つけ出す会社を興そうと、投資家と話し合っている。Optogranuleは、細胞内の相分離と関連する病的状態を再現できるツールだ。これを使えば、数時間のうちに、ペトリ皿で起こる神経変性過程を観察できる。

他にも、薬剤標的を定めずに病態緩和を目指すチームもある。例えばMPI-CBGではHymanとAlberti が、タンパク質凝集体を緩くする化学物質を探して、小規模な承認薬化合物ライブラリーのスクリーニングを行っていて、すでに約50種の候補物質を特定している。

小滴やジェル状の液滴ができる仕組みを支配する原理や、それらを制御する方法を突き止めるには、技術の進歩が必要だろうとBrangwynneは話す。「相分離を研究するための技術を、もう一段引き上げる必要があるのです」。■

（翻訳：船田晶子）

Cell biology's new phase
Vol. 555 (300–302) | 2018.3.15
Elie Dolgin
（米国マサチューセッツ州サマービル在住の科学ジャーナリスト）

1. Brangwynne, C. P. et al. *Science* **324**, 1729–1732 (2009).
2. Wilson, E. B. *Science* **10**, 33–45 (1899).
3. Brangwynne, C. P., Mitchison, T. J. & Hyman, A. A. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **108**, 4334–4339 (2011).
4. Li, P. et al. *Nature* **483**, 336–340 (2012).
5. Kato, M. et al. *Cell* **149**, 753–767 (2012).
6. Nott, T. J. et al. *Mol. Cell.* **57**, 936–947 (2015).
7. Elbaum-Garfinkle, S. et al. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **112**, 7189–7194 (2015).
8. Patel, A. et al. *Cell* **162**, 1066–1077 (2015).
9. Molliex, A. et al. *Cell* **163**, 123–133 (2015).
10. Wegmann, S. et al. *EMBO J.* **e98049** (2018).
11. Boulay, G. et al. *Cell* **171**, 163–178.e19 (2017).
12. Alberti, S. & Hyman, A. A. *Bioessays* **38**, 959–968 (2016).
13. Franzmann, T. M. et al. *Science* **359**, eaao5654 (2018).
14. Riback, J. A. et al. *Cell* **168**, 1028–1040.e19 (2017).
15. Larson, A. G. et al. *Nature* **547**, 236–240 (2017).
16. Zeng, M. et al. *Cell* **166**, 1163–1175.e12 (2016).
17. Shin, Y. et al. *Cell* **168**, 159–171.e14 (2017).

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

ILLUSTRATION BY THE PROJECT TWINS

皆で育てるデータベースで科学を促進

科学者の間で、データとコードを共有するソフトウエア開発サイト「GitHub」の利用が広がっている。

2014年7月、西アフリカでエボラ出血熱の流行が加速してきたとき、バージニア州立理工科大学（米国ブラックスバーグ）の博士課程学生で計算疫学を専攻していたCaitlin Riversは、流行の広がりをモデル化するため、感染者のデータを収集し始めた。彼女は毎日、ウイルス感染者が出た国々の保健省が発表するPDFの更新分をダウンロードし、その数字をコンピューターで読み取り可能な表へと変換した。彼女はこのファイルを独占せずに、GitHub.comに投稿した。GitHub.comは、ソフトウエアコードの共同開発者たちの間で絶大な人気を誇るウェブサイトで、ここに投稿すれば、エボラ出血熱の流行に関する最新情報に興味を持つ人々の目に留まるだろうと考えたからだ。「私に必要だったのですから、他の人々も必要としているだろうと思ったのです」と彼女は言う。

Riversの読みは正しかった。早速、他の研究者たちがデータをダウンロードし、プロジェクトに貢献し始めた。誰かが彼女より先に保健省のデータをダウンロードして変換し、GitHubのリポジトリにロードする日もあった。日々の患者数データの簡単なエラーチェックを行うスクリプトを作った人もいた。現在は米国陸軍公衆衛生センター（米国メリーランド州エッジウッド）の疫学者であるRiversは、当時はGitHubが「インターネット上でこれらのデータをPDFではなくデータとして扱うことができる、唯一無二の場所」だったと言う。

ソフトウエア開発者を補助するために2008年に立ち上げられたGitHubは、2016年10月時点で約1500万人（2018年5月時点では2700万人）のユーザー数を誇り、科学者がデータとコードを共有・維持・更新するためのサイトとしてますます人気が高まっている

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

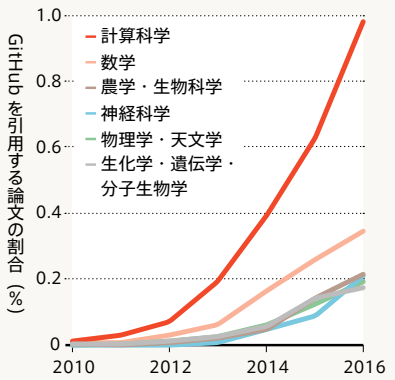
（「GitHubの影響の拡大」参照）。マッコーリー大学（オーストラリア・シドニー）のポスドク研究員である生態学者Daniel Falsterは、「GitHubを使い始めると、その素晴らしさに驚きました。今では、何をするにもGitHubを利用しています」と言う。彼は、植物の大きさに関するさまざまな測定値を176の研究から集めたBiomass and Allometry Databaseや、これまでに論文として出版されたさまざまな系統樹をまとめて1つの「生命の木」を構築しようとするOpen Tree of Lifeプロジェクトのデータもここに格納している。後者のプロジェクトでは、データファイルと出版記録を格納し、第三者から新しいデータを受け入れるのにGitHubを利用している。

データを共有するためのウェブサイトは多いが、GitHubは、コードやデータに加えられた全ての変更を追跡するバージョン管理ソフトウエアを用いており、透明性のあるオープンな共同プロジェクトのために特別に設計されたものである。GitHubを利用することで、1つのプロジェクトに参加する大勢の分散したプログラマーがオンラインで共同作業をすることができ、ユーザーはファイルのバージョン履歴をさかのぼって、それぞれの変更や、変更が加えられた時期や、誰が何のために変更を加えたかを確認することができる。プログラマーはリポジトリをコピーして（この操作を「フォーク」という）、新しいアイデアを試すことができる。便利な変更はメインのプロジェクトに反映させることができるし、そうでない変更は無視したり、前の状態に戻したりすることができる。

例えば、GitHub上にあるOpen Exoplanet Catalogueは、これまでに発見された数千個の太陽系外惑星のデータベースで、現在も拡大し続けている。このデータベースは誰でも訪問することができ、ブラウザから情報を投稿することができる。Open Tree of Lifeと同様、Open Exoplanet Catalogueプロジェクトのメインサイトの URLアドレスにはGitHub.comが入っていないため、偶然訪れただけの人は自分が分散型バージョン管理システムとやりとりしていると気付かないこともあるだろうが、知識のあるユーザーは、GitHubのリポジトリからファイルを自由に入手することができる。誰かが編集をすると、プロジェクトの開発者であるトロント大学（カナダ）の天体物理学者Hanno Reinらに対して、提案された変更について検討するようアラートが行く。GitHubは、どのユーザーでも変更を提案できるだけでなく、データの特定のバージョンをカスタマイズして独自の仕様にできる点でも、第三者が変更できないタイプのオンラインカタログよりも「はるかに民主的なシステム」を可能にするとReinは言う。2016年10月時点で、約100人がOpen Exoplanet Catalogueプロジェクトのリポジトリをフォークしていて（2018年5月時点のフォーク数は180）、Reinが開発した、同じデータベースを利用するスマートフォンアプリExoplanetは約1000万回ダウンロードされている。

GitHub の影響の拡大

参考文献で GitHub 上のプロジェクトを引用する研究論文の割合は増加傾向にある。



RICHARD VAN NOORDEN/SOURCE: ELSEVIER SCOPUS DATABASE

始まりは Linux

GitHubはGit（ギット）というソフトウエアツールを利用している。Gitは、リーナス・トーバルズ（Linus Torvalds）というプログラマーによって2005年に作られた。その目的は、オープンソースOSであるLinuxを数千人のプログラマーが独立に関与して開発するという、巨大なプロジェクトを管理するためであった。GitHub社（米国ワシントン州シアトル）のプログラムマネジャーArfon Smithは、「Gitは、ソースコードの変更を1行ずつきめ細かく監視するために設計された技術です」と言う。バージョン管理ソフトウエアには他にMercurialなどがあるが、Gitは最も人気のあるものの1つだ。

多くのプログラマーが自分のコンピューター上でGitを使っている。イリノイ大学アーバナ・シャンペーン校（米国）の原子核工学者Katy Huffは、コードを書く科学者にとって、このツールは科学計算のための実験ノートのようなものだと言う。実験ノートと同じように、Gitは出来事を半永久的に記録する。ただし、Gitのシンタックスとワークフローは分かりにくいことで知られる。

GitHubのブラウザインターフェースはこれより見やすく、初心者でも利用しやすい。サイトでは数百万のプロジェクトがホストされていて、個人的なプロジェクトもあれば巨大な共同プロジェクトもあり、オープンソースプロジェクトは無料で利用できる（ユーザーや組織は月額7ドル～でファイルをプライベートにしておくことができる。これに似たサービスにBitbucketがあり、やはりGitで動

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

くが、パブリックリポジトリと5人までのプライベートリポジトリは無料で無制限に使える。これより大きい共同プロジェクトの利用料金は月額10ドル～だ)。

Gitソフトウエアではうまく扱えないデータもある。このツールはファイルがどのように変更されたかを1行ずつ記録しているため、ソースコード、XMLファイル、MarkdownやLaTeXで書いた原稿、CSVファイルなどのテキストファイルは問題なく扱える。しかし、Microsoft Officeの文書や画像など、人間に読めない「バイナリ」ファイルの変更を追跡するのは苦手である。プログラムの差分機能(ファイルがバージョンごとにどのように変更されたかを識別する機能)が、そうしたデータを解釈できないからである。

GitHubにはファイルサイズ制限もあり、1ファイル当たり100MBで、1リポジトリ当たり1GBまでである(Large File Storageというプラグインを使うとGitやGitHubで大きなファイルを扱いやすくなる)。

速さと柔軟さ

GitHubは、Riversのエボラウイルスプロジェクトのように、比較的小さいテキストベースのデータを頻繁に更新・キュレーション・維持する科学者グループに向いている。バーミンガム大学(英国)の微生物ゲノミクス研究者でバイオインフォマティクス研究者でもあるNick Lomanも、病原体研究の速度を速めるためにこのサイトを駆使している。Lomanは現在ブラジルで進められているZiBRA(Zika in Brazil Real Time Analysis)プロジェクトのメンバーだ。このプロジェクトはジカウイルスを監視するための取り組みで、ブラジル全土からウイルス試料を集め、塩基配列を決定し、リアルタイムで解析する。Lomanの説明によると、通常、ウイルスの塩基配列データはGenBankなどのアーカイブに登録され、ジカウイルスの塩基配列データもGenBankに送られるという。GenBankのようなサイトはデータを公開するまでには時間がかかるのに対し、GitHubはドラフト配列データを、より速く、より柔軟に広めることができる。ちょうど、研究から得られた知見について出版する前にTwitterでつぶやくようなものだ。

Smithによると、GitHub上のデータは作者らによって変更されたり削除されたりすることがあるため、そのサイトが恒久的に引用可能なアーカイブである保証はないという。特定の時点(例えば論文出版時)のデータを長期的、恒久的に記録したい人は、そのバージョンのデータをZenodoやFigshareなどの科学者専用リポジトリサイトに格納することを考えるべきだ。どちらのサイトも、GitHubユーザーが自分のリポジトリのスナップショットをアーカイブできるようにしていて、そのデータについて引用できるデジタルオブジェクト識別子(DOI)を発行している。Smithによると、約8000人のGitHubユーザーがこのようにしているという。

もう1つのデータ共有オプションはDatである。これは、異なるコンピューター間でデータを共有し、同期するための汎用ツールだ。Datのリードプログラマーで米国オレゴン州ポートランド在住のMax Ogdenによると、DatはGitと同じようなやり方で共同作業のバージョニングを提供するが、データファイルを分散させるためのピア・ツー・ピアのファイル共有システムも含んでいるという。また、Datは大きいバイナリファイルの扱いが得意であるという。こうしたファイルは分割していくつもの塊にし、変更された塊だけを転送しているからだ。

データ共有はオープンサイエンスの主要な要請であり、研究者は自身が希望する場所でデータを共有することができる。GitやGitHubの使い方を覚えたい研究者のために、多くのオンラインリソースがある。Codecademyは無料のインタラクティブチュートリアルを提供しているし、GitHubにもある(try.github.io)。研究者にコンピューティングスキルを教えるサイトSoftware Carpentryの設立者であるGreg Wilsonも、2016年1月にハウツーガイドを共同執筆している(J. D. Blischak et al. *PLoS Comput. Biol.* **12**, e1004668 ; 2016)。また、プログラマーやバイオインフォマティクス研究者の多くがGitを使っているので、彼らに助けてもらうのもよいだろう。しかし、データを扱う研究者の訓練を行う非営利団体Data Carpentryの事務局長Tracy Tealは、科学者はGitHub.comなしでもGitやそれに相当するツールを使ってデータやデータ処理スクリプトの変更を記録することを考えるべきだと言う。

GitやGitHubの使い方を身につけるのは容易ではないが、科学者の間には忠実なファンが少なくない。Open Tree of Lifeプロジェクトのメンバーであるカリフォルニア大学マーセド校(米国)の進化生物学者Emily Jane McTavishは、GitHubはなくてはならないリソースだと言い切る。「これなしでどうやって生きてきたのか分からないほどです」。

(翻訳:三枝小夜子)

Science on GitHub
Vol. 538 (127–128) | 2016.10.6
Jeffrey Perkel

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

ダイヤモンドで実現した室温連続放射メーザー

応用物理学

レーザーのマイクロ波版であるメーザーは、動作する環境が特殊であるか、通常の環境で動作するものは連続的に放射を出せないために用途が限られていた。今回、ダイヤモンドを使い、室温で連続放射するメーザーが開発された。

メーザーはレーザーに似ているが、マイクロ波周波数で動作するデバイスであり、最初のメーザーは1954年に報告された[1]。レーザーの実現はその6年後に報告されたが[2]、メーザーはレーザーほど広く使われてこなかった。障害になったのは、メーザーの動作には高い真空か極端な低温（数ケルビン）のいずれかが必要なことだった。今回、ロンドン大学インペリアルカレッジ（英国）のJonathan D. Breezeらは、周囲条件で連続的に動作する初めてのメーザーを実現し、*Nature*2018年3月22日号493ページで報告した[3]。こうしたデバイスは、マイクロ波計測学やマイクロ波通信、さらに量子多体系物理学の進歩につながる可能性がある。

メーザー（あるいはレーザー）の要となる構成要素は、利得媒質と呼ばれる物質だ。通常の物質では、電子は普通、最低エネルギー状態にあり、より高いエネルギー状態に飛び移ることで放射を吸収することができる。しかし、利得媒質では、電子分布は反転していて、最低状態よりも高いエネルギー状態により多くの電子がある。

利得媒質を通過する光子は、高いエネルギー状態にある電子と相互作用して電子を低いエネルギー状態へ飛び移らせ、同一の光子を放出させることができる。こうした光子が、鏡の間で往復するか、キャビティ（空洞）と呼ばれる閉じた金属構造に閉じ込められるなら、光子はその系から逃げ出すまでに何度も複製され、多数の同一の光子からなる巨視的な量子状態を作ることができる。このプロセスが、「放射の誘導放出によるマイクロ波（光）増幅」[microwave (light) amplification by stimulated emission of radiation] という、メーザー（レーザー）の名前の由来になっている。

電子に伴う小さな磁石（スピン）の方向の違いは、電子のスピン状態と呼ばれ、マイクロ波放出に相当する大きさのエネルギー差を持つ。しかし、スピン状態は、スピン・軌道結合と呼ばれる効果を通じて、原子の衝突、回転、振動の影響を受けやすい。研究者たちは、高真空条件と、アンモニア分子（最初に報告されたメーザー[1]）、水素原子、自由電子、ルビジウムガスなどの希薄な利得媒質を使って、メーザーにおける原子衝突をできる限り少なくしてきた[4]。一方、メーザーは、ルビーや、鉄をドープされたサファイアなどの固体利得媒質を使っても作られてきた。この場合は、（真空は必要ないが）原子振動を抑制するために極端な低温が必要になる[4]。

実際的な応用のためには、室温で動作する固体メーザーが望まれる。2012年、利得媒質が有機材料であるメーザーが報告され、この目標へのブレークスルーとなった。これは、ペンタセン分子をドープされた、化合物p-テルフェニルの結晶だった[5]。炭素、水素、酸素などの軽い原子は、スピン・軌道結合が弱い。これは有機材料中のスピンは比較的長い寿命を持つことを意味する。つまり、有機材料中のスピンは、異なる状態へ飛び移るまで、特定のエネルギー状態に長時間とどまることができる。

p-テルフェニルメーザーでの反転分布は、ペンタセン分子の電子を、光放射で10^4ヘルツよりも高いポンプ率でポンピング（励起）することによって達成された。しかし、有機材料はそうした光ポンピングに必要な強いレーザー放射に常に耐えられるわけではない。有機材料は融点が低く、光放射によって気化してしまい、熱伝導率も低いことが多い。このため、p-テルフェニルメーザーはマイクロ波を連続的に放射することはできず、パルスの

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

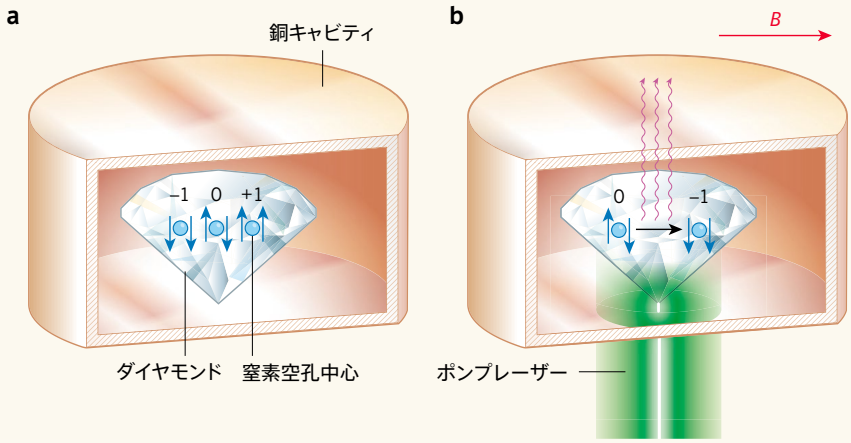


図 1　ダイヤモンドメーザー

a　Breeze らは、周囲条件で連続的に動作するマイクロ波レーザー（メーザー）を報告した[3]。彼らのメーザーは、キャビティと呼ばれる閉じた銅構造と、窒素空孔中心と呼ばれる欠陥を含んだ、ミリメートル大のダイヤモンドからなる。窒素空孔中心にはそれぞれ 2 つの不対電子があり、電子の磁気モーメント（スピン、青い矢印）は 2 つの方向のうちの 1 つを向く。窒素空孔中心は 3 つのスピン状態（−1、0、+1 で示される）をとり得る。

b　Breeze らは、ダイヤモンドに強い磁場（B）を加え、−1 状態のエネルギーが 0 状態よりも低くなるようにした。そして、レーザーを使って、窒素空孔中心を 0 状態へ励起した。窒素空孔中心は −1 状態に緩和し（黒い矢印）、その際、マイクロ波放射を出した（メーザー）。

（註：この図はメーザー動作の概略を説明するものであり、電子スピンの向きは、実際の磁場 B の方向と無関係に描かれている）

みを出すことができた。

Breeze らはこれまでの研究を基礎に[6-8]、メーザーの利得媒質としてミリメートル大のダイヤモンドを使った（図 1a）。ダイヤモンドは炭素原子からなるので、長いスピン寿命が期待される。Breeze らは、ダイヤモンドを銅キャビティに入れ、窒素空孔中心と呼ばれる欠陥をダイヤモンドに加えることにより、自由電子スピンを導入した。窒素空孔中心は、炭素原子に置き換わった窒素原子と、それに隣接していた炭素原子の欠落（空孔）からなる。1つの窒素空孔中心は、2つの不対電子を持ち、とり得るスピン状態は3つある（−1、0、+1 で示される）[9]。

Breeze らは、強く、一様な磁場をダイヤモンドに加え、−1 状態のエネルギーが 0 状態よりも低くなるようにした。そして、レーザーを使って窒素空孔中心を 0 状態へ励起し、反転分布を達成した。窒素空孔中心は、−1 状態に緩和するときに約 9.2GHz のマイクロ波放射を出した（図 1b）。

このメーザーは、少なくとも 138mW のポンプパワーを必要とした。Breeze らの測定では、ポンプパワーが 180mW のとき、窒素空孔中心のスピン寿命は p-テルフェニルメーザーでの電子のスピン寿命の約 50 倍であり、ポンプ率は約 300Hz にすぎなかった。ダイヤモンドの熱伝導率が高い（p-テルフェニルの 1 万倍）おかげで、ポンプパワーを 400mW に上げても、利得媒質の温度上昇は 35℃にすぎなかった。このメーザーは、室温で最大 10 時間、パワーに目立った低下なく連続的に動作した。

メーザーが作るマイクロ波の周波数は非常に安定しているので、このデバイスは、時間計測、高精度分光、深宇宙通信や天体検出のためのマイクロ波増幅に応用できる。以前は室温で動作する固体メーザーがなかったため、例えば、水晶発振器と呼ばれる電子回路や[10]、超伝導量子干渉素子（SQUID）と呼ばれる高感度検出器[11]に基づいた、代わりのマイクロ波源と増幅器が開発された。これらも通常、低温を必要とする。このため、Breeze らの室温固体メーザーは、マイクロ波計測学とマイクロ波通信を様変わりさせるかもしれない。

ダイヤモンドは熱伝導率が高く、高温でのスピン寿命が長いため[12]、Breeze らのメーザーは、彼らが実証したよりも高いパワーでポンピングすることができ、放射強度と安定性の両方を改善できる可能性がある。しかし、このメーザーの性能は、強くて一様な磁場の必要性、レーザー加熱によって引き起こされる温度変動、ポンプレーザーから出力へのパワー変換効率の低さなど、さまざまな要因に束縛

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

されている。これらの問題に対処するには、ダイヤモンドに似た物質で見つかった数種の欠陥を導入することや[8]、超放射レーザー[13]、反転分布なしのレーザー発振[14]など、他の研究分野からアイデアを得ることなどが考えられる。

最後に、Breezeらのメーザーは、量子多体系の物理を研究するプラットフォームになる可能性がある。窒素空孔中心のスピンは、寿命が長いだけではなく、コヒーレンス時間（スピンが、重ね合わせと呼ばれる、同時にいくつかの異なるエネルギー状態にあることができる時間）も長い[9]。このため、窒素空孔中心は、量子計算[9]や量子センシング[15]への応用を目指して集中的に研究されてきた。

Breezeらのメーザーでの、多数のスピンと多数のマイクロ波光子との相互作用により、半分スピン、半分光子の性質を持つ量子的な混合物が生じるかもしれない[16-18]。この混合物は、室温で巨視的な量子現象を研究する手段になる可能性がある。

さらに、もしもこのメーザーでのスピンコヒーレンス時間がキャビティの光子蓄積時間よりも長ければ、量子コヒーレンスは主にスピンが担っている、光子・スピン混合物が実現されるかもしれない。その結果得られるのは、Breezeらのメーザーと異なり、放出周波数がレーザー加熱による温度変動に影響されにくい、超放射メーザーだろう[13]。■

（翻訳：新庄直樹）

A diamond age of masers
Vol. 555 (447–449) | 2018.3.22
Ren-Bao Liu
香港中文大学理学院物理系（中国）と
同大学量子コヒーレンスセンターに所属

1. Gordon, J. P., Zeiger, H. J. & Townes, C. H. *Phys. Rev.* **95**, 282–284 (1954).
2. Maiman, T. H. *Nature* **187**, 493–494 (1960).
3. Breeze, J. D., Salvadori, E., Sathian, J., Alford, N. McN. & Kay, C. W. M. *Nature* **555**, 493–496 (2018).
4. Bertolotti, M. *The History of the Laser* (CRC, 2004).
5. Oxborrow, M., Breeze, J. D. & Alford, N. M. *Nature* **488**, 353–356 (2012).
6. Jin, L. et al. *Nature Communications* **6**, 8251 (2015).
7. Poklonski, N. A. et al. *Chin. Phys. Lett.* **24**, 2088–2090 (2007).
8. Kraus, H. et al. *Nature Phys.* **10**, 157–162 (2014).
9. Doherty, M. W. et al. *Phys. Rep.* **528**, 1–45 (2013).
10. van Beek, J. T. M. & Puers, R. *J. Micromech. Microeng.* **22**, 013001 (2012).
11. Clarke, J. & Braginski, A. I. (eds) *The SQUID Handbook: Fundamentals and Technology of SQUIDs and SQUID Systems* Vol. I (Wiley, 2004).
12. Toyli, D. M. et al. *Phys. Rev. X* **2**, 031001 (2012).
13. Bohnet, J. G. et al. *Nature* **484**, 78–81 (2012).
14. Scully, M. O., Zhu, S.-Y. & Gavrielides, A. *Phys. Rev. Lett.* **62**, 2813–2816 (1989).
15. Schirhagl, R., Chang, K., Loretz, M. & Degen, C. L. *Annu. Rev. Phys. Chem.* **65**, 83–105 (2014).
16. Zhang, X., Zou, C.-L, Jiang, L. & Tang, H. X. *Phys. Rev. Lett.* **113**, 156401 (2014).
17. Tabuchi, Y. et al. *Phys. Rev. Lett.* **113**, 083603 (2014).
18. Rose, B. C. et al. *Phys. Rev. X* **7**, 031002 (2017).

協力を支えるのは単純な道徳律である

人間行動学

協力の進化は、頻繁に議論されているテーマだ。人々の行動が互いの評判によって左右されるモデルを評価した研究から、協力の進化を促進するには単純な道徳的規則で事足りることが示された。

協力の進化は、協力する者同士が共有する「協力で得られる利益」によって左右されることが分かっている[1]。リスボン大学（ポルトガル）のFernando P. Santosらは*Nature* 2018年3月8日号242ページで[2]、コンピューターによるモデリング解析を利用して協力の進化を調べ、協力を促進する特に強固な系の基盤となる道徳的判断にはどのような規則が必要かを明らかにした。

協力とは、助力を提供する個人にはコストがかかるが、それを上回る利益を社会全体にもたらす行動として定義される。例えば、Angelaがサンドイッチを持っていて、それが自分よりもEmmanuelにとって価値あるものだった場合、Angelaは自分のサンドイッチをEmmanuelにあげることで、社会全体の幸福度を高めることができる。Angelaがサンドイッチ好きであった場合、Angelaには犠牲を求めることになる。そうした状況で非協力的な人への助力を避けるため、援助の供与者（Angela）は、互恵性に照らして判断を下す。Angelaが以前にEmmanuelと関わったことがあり、Emmanuelが協力的な人だと知っていた場合、Angelaの互恵性は直接的である。一方、Emmanuelが協力的な人であることを他者から聞いていた場合、その

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

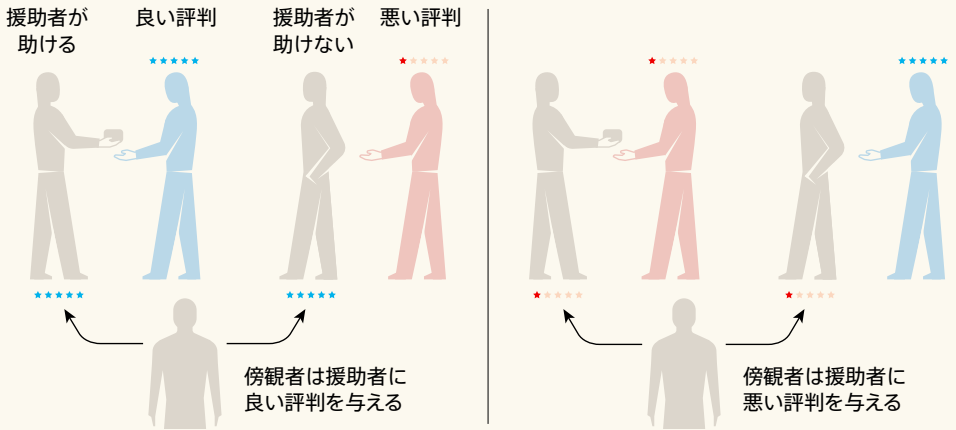


図 1　stern-judging のルール

Santos ら[2] は、コンピューターモデリング方式を用いて、協力がどのように進化するのかを調べた。研究では、援助者が戦略を用いて被援助者への協力・非協力を選択するモデルが検討された。援助者の行動は、傍観者によって評価される。傍観者は、「規範」と呼ばれる規則によって援助者の行動を評価し、その評判を同じ社会に属する他のメンバーに伝える。Santos らはこの系を用い、協力の進化を促進する可能性に関して 6 万 5536 通り規範を調べた。その結果、複雑度の低さと協力の進化を促進する可能性の高さの両面で際立っていた規範が、stern-judging だ。この図は、傍観者が援助者の行動の評価に stern-judging 規範をどう用い、それによって援助者に与える評判をどう判断しているのかを示している。

互恵性は間接的である。間接互恵性は、人間社会に特に深く関わるメカニズムと考えられている[3]。

援助者が被援助者に協力するかどうかを決定するために用いる規則を、「戦略」という。協力を支える互恵的戦略の進化は、個人が処理する情報量に極めて大きく依存する。Santos らは、間接互恵性による協力の進化を評価するモデルを開発した。このモデルの中で個人は、先行研究で用いられているよりも相対的に多くの情報を考慮することができる。

個人が考慮する情報量の多さは、少なくとも以下の2つの理由で重要だ。第一に、直接互恵性のモデルでは、情報量が多いほど多様な戦略を取れるようになり、それが逆説的に、協力を抑制し得ることが示されている[4]。間接互恵性でも同様のことが起こるのかは、明らかではない。第二に、間接互恵性では、個人が互いについての信頼できる情報を評価して、拡散することが必要となる。これは、処理される情報量が過剰でなければ、現実世界の状況を説明するメカニズムとして最も説得力がある。以上の2点を踏まえると、間接互恵性のモデルとして最も信頼性の高いものとは、単純かつ、多くの選択肢が存在する状況でも協力を支える、という条件を備えたものと考えられる。

Santos らは、今回のモデルにおいて、援助者（ドナー）・被援助者（レシピエント）・傍観者（バイスタンダー）という3人の個人からなる社会的相互作用を設定した。援助者は、被援助者に協力して被援助者の利益を生み出すために犠牲を払うかどうかを、戦略を用いて決める。傍観者はこれに立ち会い、「規範」と呼ばれる規則を用いて援助者を評価し、その評判を集団内の他者に伝える。この評判は、その後の社会的相互作用において、援助者が被援助者に転じたときに、協力の利益を受けるかどうかに影響を与える。

このような社会的相互作用のタイプの1つに、「1次系」と呼ばれるものがある。1次系では、援助者には協力か非協力の2通りの戦略がある。傍観者は、規範を用いて援助者の協力・非協力を考慮し、評判の良し悪しを決める。

しかし、このような単純な系でも、傍観者が用い得る規範は4通りある。①常に「良い評判」を与える、②常に「悪い評判」を与える、③援助者が協力した場合に「良い評判」を、協力しなかった場合に「悪い評判」を与える、④援助者が協力した場合に「悪い評判」を、協力しなかった場合に「良い評判」を与える、の4つだ。これらの規範は、複雑度が異なる。前の2つは、援助者の行

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

動と評判は無関係なため、複雑度は低い。一方、後の2つは、援助者の行動に依存して評判が変化するため、複雑度は相対的に高い。

このことは、一般的なパターンを反映している。傍観者に一定の情報を与えると、複雑度のレベルは用い得る規範によって変わることがあるのだ。さらに、「最も複雑な規範」の複雑度は、利用可能な情報量に応じて上昇し、その複雑度の上昇幅も極めて大きい。「2次系」では、この相互作用に別の要素が加わる。援助者と傍観者が共に被援助者の評判を考慮する、というのがその1例だ。これにより、取り得る戦略は4通り、用い得る規範は16通りとなる。「3次系」では、さらに援助者の評判も加わり、取り得る戦略は16通り、用い得る規範は256通りとなる[5]。

Santosらが今回用いた「4次系」では、過去に援助者または被援助者だったときの評判に関する情報をも考慮させる。過去も組み込むことで、援助者の評判は単一時点だけに依存しなくなる。この場合、実に、256通りの戦略と6万5536通りの規範という膨大な可能性が考えられる。

複雑度に十分な余裕を持たせた上で、Santosらはそれぞれの規範を個別に検討し、取り得る戦略を進化させた（各戦略が用いられる頻度は、場合によって経時的に変化する）。特定の規範の下でよく用いられる戦略は、生じる協力の量に影響を及ぼす。シミュレーションの結果、考え得る膨大な規範の中で、「stern-judging」と呼ばれる規範は、協力の進化を促進する可能性が高く、かつ複雑度が比較的低い規範として、際立って優れていることが明らかになった。

stern-judgingという規範は、良い被援助者に協力し、悪い被援助者に協力しない援助者には「良い評判」を与え、良い被援助者に協力せず、悪い被援助者に協力する援助者には「悪い評判」を与える、というものだ（図1）。これは、単純かつ高度に協力的な戦略の進化を支えるシンプルな2次規範であり、その上、高次の系で検証しても同様に機能する。考え得る規範の数は膨大だが、少なくともSantosらが調べた4次系までにおいては、これよりも複雑な規範が協力の進化を促進することはなかった。このことから、間接互恵性の促進には、情報の処理と拡散についても相応に単純に行えるような、比較的シンプルな規範で十分であると考えられる。

この知見は、今後に向けてさらなる問題を提起している。これほど多数の規範が考えられる中で、なぜstern-judgingが用いられるのだろうか。Santosらの系では、戦略は進化するが、規範は進化しない。しかし実際には、戦略と規範は共に進化する[6]。人々がどう行動し（戦略）、その行動をどう評価するか（規範）は、いずれも時間と共に変化し、この変化の過程に遺伝的要素と文化的要素の両方が関わっていることはほぼ間違いない[7]。文化的要素をも織り混ぜた戦略と規範の共進化を、4次系で調べるのはなかなか難しいが、実現すれば、人々が互恵性の規範を効果的に用いて協力を進化させるところを観察可能かどうかが分かるだろうし、それがいつ頃になるかについても理解を深めることができるだろう。

また、Santosらの研究では、任意のシミュレーション集団内の全ての傍観者が、同一の規範を用いている。しかし、実際の社会では多くの場合、社会的状況を評価する細かさのレベルは人によるだろう。この種のばらつきによって、傍観者がそれぞれ複雑度の異なる規範を用い、結果として評価の仕方に不一致が生じるかもしれない[8]。こうした不一致がある場合、それがどの程度になると、間接互恵性による協力が破綻するのだろうか。

最後に、人間社会では大規模な協力関係が生じるが[9]、これらの進化を巡る研究では、たびたび論争が巻き起こっている。それは、相互に整合性のあるメカニズムが、時として「完全な選択肢」として扱われるためかもしれない。おそらく、この問題を解決するのに必要な次のステップは、間接互恵性を含む複数のメカニズムを系統的に組み合わせ[4]、協力の進化を特に促進する特定のメカニズムの組み合わせがあるかどうかを調べることだろう。■

（翻訳：小林盛方）

Simple moral code supports cooperation
Vol. 555 (169–170) | 2018.3.8
Charles Efferson & Ernst Fehr
Charles Efferson はロンドン大学ロイヤル・ホロウェイ校（英国）、Ernst Fehr はチューリヒ大学（スイス）に所属

1. Henrich, J. *J. Econ. Behav. Org.* **53**, 3–35 (2004).
2. Santos, F. P., Santos, F. C. & Pacheco, J. M. *Nature* **555**, 242–245 (2018).
3. Alexander, R. D. *The Biology of Moral Systems* (Routledge, 1987).
4. van Veelen, M., García, J., Rand, D. G. & Nowak, M. A. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **109**, 9929–9934 (2012).
5. Ohtsuki, H. & Iwasa, Y. *J. Theor. Biol.* **239**, 435–444 (2006).
6. Pacheco, J. M., Santos, F. C. & Chalub, F. A. C. C. *PLoS Comput. Biol.* **2**, e178 (2006).
7. Richerson, P. J. & Boyd, R. *Not by Genes Alone: How Culture Transformed Human Evolution* (Univ. Chicago Press, 2005).
8. Uchida, S. & Sigmund, K. *J. Theor. Biol.* **263**, 13–19 (2010).
9. Richerson, P. et al. *Behav. Brain Sci.* **39**, e30 (2016).

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

機械学習で脳腫瘍を分類

医学研究

脳腫瘍は腫瘍細胞の視覚的評価で分類されることが多いが、そのような診断法では観察者によって異なった結果が出ることがある。機械学習によって分子パターンを特定する方法で、がんの診断が改善されるかもしれない。

病気を適切に治療するためには、正確な診断が不可欠である。今日、脳腫瘍の診断に使われている主な技術は、組織学的評価と呼ばれるもので、スライドガラスに載せた腫瘍検体を顕微鏡で観察する方法だ。しかし、これには細胞の微妙な変化の評価が必要とされ、一部の症例では、同じ検体でも検査者によって異なる分類がなされる場合がある。最近では、技術の進歩によって膨大な量の分子データが得られるようになり、そうしたデータを使うことで、組織学的評価のような主観的な診断法を必要とせずに腫瘍を評価できる。そうしたことから、臨床検体の診断を助けるための、機械学習による評価手法の開発が進められている。このほど、ハイデルベルク大学病院（ドイツ）およびドイツがん研究センター（ハイデルベルク）に所属するDavid Capperら[1]は、脳腫瘍を分子パターンに基づいて分類する機械学習アルゴリズムを使って評価する方法の1つを*Nature* 3月22日号469ページで報告した。

1926年にPercival BaileyとHarvey Cushingが発表した、『*A Classification of the Tumors of the Glioma Group on a Histo-Genetic Basis with a Correlated Study of Prognosis*』（組織遺伝学に基づくグリオーマグループの腫瘍の分類と予後の関連研究）という書籍[2]は、グリオーマの発生、細胞特性、および臨床結果について初期の手掛かりをもたらした。グリオーマとは中枢神経系（CNS）のがんの一種である。BaileyとCushingが主張した顕微鏡による診断法が当時は一般的ではなかったことを考えれば、この本のタイトルは予言的かつ野心的だった。彼らの考えは時代に先んじていたのである。例えば、書名に含まれる「histo-genetic（組織遺伝学）」という言葉は、細胞の変化と遺伝との関連を示している。BaileyとCushingは詳細への執拗（しつよう）なこだわりにより、臨床結果と相関する腫瘍のマクロとミクロの特徴を明らかにすることができた。そしてこの本では、14タイプの腫瘍の分類が報告されている。

今日、多くの脳腫瘍が組織学的特徴と分子レベルの特徴の両方を分析することにより特定されている[3-5]。生物学的な意味があって、腫瘍タイプを定義でき、臨床的に有用な脳腫瘍の遺伝的変化が特定されるようになったこと[6,7]に促され、世界保健機関（WHO）は2016年に特定の脳腫瘍についての診断ガイドラインを改訂して、組織学と分子情報の両方を合わせた統合的な診断アプローチを推奨するようになった[8,9]。しかし、多くのタイプの稀（まれ）な腫瘍については、分子識別子がないために、組織学を主に用いた診断が今でも一般的である。しかし、組織学的診断は多くの難題に直面している。例えば、異なった遺伝的変化を持つ細胞をモザイク状に含む腫瘍では、細胞ごとに変動が見られる可能性がある。また、多くの異なったタイプの脳腫瘍がよく似た組織学的特徴を共有している場合もある。組織学的な類似性がどの程度、腫瘍の類似性を反映するのかという疑問も残っている。同様の組織学的所見を持つ腫瘍が、異なったやり方で進行することがある一方、組織学的には違いが明白な腫瘍が、同じような進行過程を示す場合があるからだ。

組織学的分析における主要な進歩の1つは、機械学習プロセスにより組織学的データを分析できるコンピューターツールが増えてきたことである[10,11]。このアプローチでは、医師によって分類された腫瘍検体画像のデータセットを使用してコンピューターを「訓練」する。するとコンピューターは、その分類情報を使って、自身の認識基準を作り出し、それによって腫瘍タイプを特定する。

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

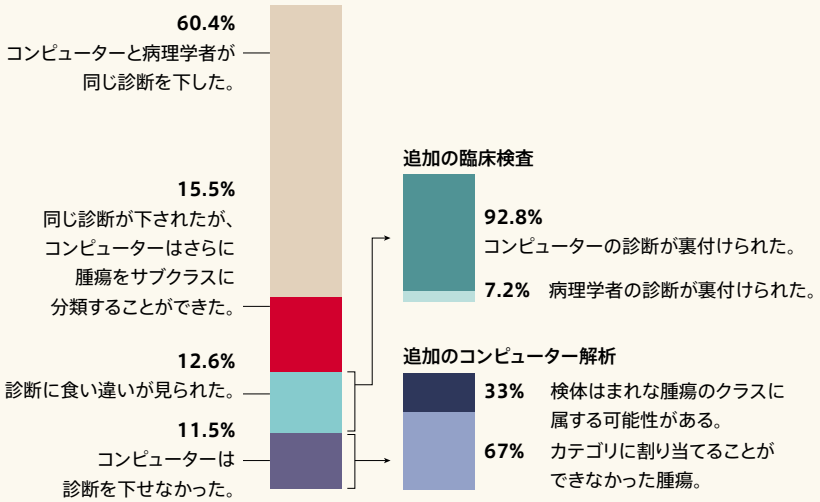


図 1　機械学習アプローチを使用した腫瘍分類
Capper ら[1]は機械学習アプローチを使って、ゲノム全体のメチル化（DNA 修飾の一種）パターンに基づいて脳腫瘍を分類した。標準的な顕微鏡観察による分析または選択された遺伝子の解析により病理学者がすでに診断を下している腫瘍検体のメチル化データを使ってコンピューターを訓練した。訓練後、1104 の試験症例のデータをコンピューターに入力した。Capper らはコンピューターによる診断と病理学者による診断を比較した。コンピューターは全ての標本を診断できなかったものの、分類できた標本では、病理学者によってなされた分類よりも、コンピューターベースの診断の方がより正確だったものや、より特定的なサブクラスに腫瘍を割り当てることができたものがあった。

しかし、ある腫瘍に明確に定義された診断基準がない場合、あるいは異なるタイプの腫瘍を組織学的に識別できない場合には、問題が生じる。

Capper らは、分類に複雑な視覚的評価を必要としない分子情報に焦点を合わせることにした。彼らはDNAメチル化（DNAへのメチル基の付加）の変化に基づいた腫瘍分類を行う機械学習アルゴリズムを開発し、このアルゴリズムを使った評価法による分類と、組織学的分析を使用して病理学者が行った分類とを比較した。

DNAメチル化は、エピジェネティックな変化として知られているDNA修飾の一種である。このような種類の変更は、DNA塩基配列を変えることはないが、遺伝子発現や細胞の運命に影響を与えることがある。がんにおいては、異常なDNAメチル化などのエピジェネティックな変化の役割がますます明白になってきている[12,13]。多くのがんでは、エピジェネティックなパターン（エピゲノムと呼ばれる）がゲノム全体において大幅に変化している場合がある。例えば、グリオーマにおける遺伝子*IDH1*もしくは*IDH2*の変異は、DNAメチル化パターンの調節不全をゲノム全体に引き起こし、これが特定の臨床転帰と関連している可能性がある[12]。

以前の研究[14-16]で、あるタイプの脳腫瘍ではDNAメチル化プロファイリングに診断上の利点があることがはっきりと示された。組織学的検査や特定の遺伝子の変化を調べることと比較して、DNAメチル化のエピゲノム全体の分析は偏りのない診断アプローチとなるからだ。しかし、臨床診断でエピゲノム全体のメチル化プロファイリングが日常的に行われることは比較的珍しい。コスト面や検体の条件、必要なデータ分析技術を持つ人材の不足、そして、得られた所見が臨床治療に生かせるほど重要かどうかが分からないという問題などがその理由だ。しかし、いくらかの前進が見られている。例えば、最も一般的なタイプの腫瘍組織標本は、スライドガラス上に化学処理によって保存された「ホルマリン固定パラフィン包埋（FFPE）標本」と呼ばれるものだが、このFFPE標本から抽出されたDNAを使う技術が現在利用できるようになっている。

Capper らは、WHOによって分類されたほとんど全てのCNS腫瘍タイプの検体について、ゲノム全体のメチル化データをコンピューターに入力した。コンピューターは、病理学者が分類した検体に存在するメチル化パターンを認識するために教師付き機械学習を使用するとともに、教師なし機械学習も用いた。教師なし機械学習では、コンピューターはデータセットをサーチして、自身で作り出した分類カテゴリに検体を割り当てるために使用できるパターンを探し出す。

訓練後に、コンピューターは特定のメチル化プロファイ

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

ルに基づいて腫瘍を82の異なるクラスに分類することができた。WHOによって定義された特定の腫瘍タイプに対応していたのはこれらのうちの29のみで、別の29はWHOによって定義された腫瘍タイプのサブクラスを表した。

しかし、Capperらによる発見の中で最も興味深いと思われるのは、WHOによって分類された腫瘍タイプを2つ以上含む、組織学的に類似したタイプの腫瘍をひとまとめにした腫瘍分類、あるいはWHOのグループ分けにマッチしていない腫瘍タイプの分類だろう。そのような発見は、腫瘍組織学から独立した腫瘍の類似性に関する洞察を提供するものであり、治療法の選択肢や診断用ツールの開発を助けるかもしれない。

Capperらは、コンピューターを使用して1104の腫瘍試験症例を分類した。これらの腫瘍は、標準的な組織学的または分子学的な技術を使って病理学者によりすでに診断が下されているものだ（図1）。これらの試験症例の60.4%は、コンピューターによる分類と病理学者の分類が一致した。そして、試験症例の15.5%については、コンピューターと病理学者は同じタイプの腫瘍としただけでなく、コンピューターはさらに腫瘍をサブクラスに分類することもできた。試験症例の12.6%では、コンピューター診断は病理学者の診断と一致しなかった。意外にも、これらの症例を遺伝子塩基配列解読などによりさらに厳密に分析したところ、診断が一致しなかった腫瘍の92.8%は、当初の臨床診断からコンピューターベースの分類へと切り換えられる結果となった。さらに、分類し直された腫瘍の71%は腫瘍グレードも異なっていた。このような再分類は予後や治療に重要かもしれない。残り試験症例（11.5%）はコンピューターでは分類できなかった。さらなるコンピューター解析で、このグループの腫瘍の3分の1が、コンピューターがまだ十分な数の検体に遭遇していないために分類のグループを作ることができていない、稀な腫瘍である可能性が示された。

Capperらの評価手法には、1検体当たりのコストが低いこと（標準のがん診断手法のコストと同程度）、一般に利用可能なFFPE標本を使用できること、そしてデータ入力、分析、および腫瘍分類を容易にするウェブサイトがあることなどの利点がある。それらを鑑みて、この手法が将来、腫瘍診断の標準的な方法となり得ると考えていいのだろうか？　そして、もしそうだとすれば、組織学的分析は廃れてしまうのだろうか？

腫瘍検体の包括的な分子プロファイルを得ることは、確かに有用であり、顕微鏡検査と合わせた場合には特にそうだ。それに、個人の腫瘍の特性に基づいてさらに医療が個別化されるようになるにつれ、こうしたやり方がもっと進んでいくかもしれない。しかし、当面は、標本として保存して顕微鏡法による検査を行うという標準的手法は、世界中の臨床検査室で使用される日常的な診断作業の流れにおいて最も利用しやすい普遍的な入り口であるため、組織学的検査は疾患分類にとって不可欠なものであり続けるだろう。疾患は、分子の変化および細胞の変化の両方の形で現れる可能性がある。従って、分子解析と視覚的検査の両方を統合する手法によって、診断能力が強化されるかもしれない。

Capperらによって開発されたプラットフォームを日常的かつ広範囲に使用することは、現段階においては、多くの検査室にとって実用的でないかもしれない。この技術がすぐに使われる可能性が高いのは例えば、組織学的特徴が曖昧（あいまい）な症例を評価する場合だろう。とはいえ、Capperらの評価手法は、顕微鏡検査の腫瘍診断能力を補足、拡大するものであり、一部の症例では顕微鏡組織診断に取って代わる可能性もある。■

（翻訳：古川奈々子）

Machine learning classifies cancer
Vol. 555 (446–447) | 2018.3.22
Derek Wong & Stephen Yip
ブリティッシュ・コロンビア大学（カナダ・バンクーバー）
病理学・臨床検査部門に所属

1. Capper, D. et al. *Nature* **555**, 469–474 (2018).
2. Bailey, P. & Cushing, H. *A Classification of the Tumors of the Glioma Group on a Histo-Genetic Basis with a Correlated Study of Prognosis* (Lippincott, 1926).
3. Cancer Genome Atlas Research Network. *N. Engl. J. Med.* **372**, 2481–2498 (2015).
4. Eckel-Passow, J. E. et al. *N. Engl. J. Med.* **372**, 2499–2508 (2015).
5. Sturm, D. et al. *Cell* **164**, 1060–1072 (2016).
6. Yan, H. et al. *N. Engl. J. Med.* **360**, 765–773 (2009).
7. Sturm, D. et al. *Cancer Cell* **22**, 425–437 (2012).
8. Louis, D. N., Ohgaki, H., Wiestler, O. D. & Cavenee, W. K. (eds) *WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System* 4th edn (International Agency For Research on Cancer, 2016).
9. Aldape, K., Nejad, R., Louis, D. N. & Zadeh, G. *Neuro Oncol.* **19**, 336–344 (2017).
10. Kleppe, A. et al. *Lancet Oncol.* **19**, 356–369 (2018).
11. Ehteshami Bejnordi, B. *et al. J. Am. Med. Assoc.* **318**, 2199–2210 (2017).
12. Turcan, S. et al. *Nature* **483**, 479–483 (2012).
13. Schwartzentruber, J. et al. *Nature* **482**, 226–231 (2012).
14. Wiestler, B. et al. *Acta Neuropathol.* **128**, 561–571 (2014).
15. Sahm, F. et al. *Lancet Oncol.* **18**, 682–694 (2017).
16. Korshunov, A. et al. *Acta Neuropathol.* **134**, 965–967 (2017).

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

2018年4月5日号 | Vol. 556 No. 7699

量子井戸でできたメタマテリアル：長波長の赤外放射を捉える室温検出器

表紙は、金属共振器のメタマテリアルアレーでできた量子井戸赤外線光検出器の走査型電子顕微鏡画像である。長波長帯（8～12 μm）の赤外線を検出する技術は存在するが、高速かつ高感度のデバイスには低温動作が必要になるため、用途が限定されている。今回D. Palaferriらは、フォトニックメタマテリアルの概念と量子井戸赤外線光検出器の組み合わせによって、電波に対して開発されたヘテロダイン検出によく似た超高感度コヒーレント検出がどのように実現されるかを示している。長波長赤外放射の室温での検出感度が向上したことから、熱画像化や環境リモートセンシングからコヒーレントな自由空間通信まで、さまざまな応用が開拓される可能性がある。 Cover; 10.1038/nature25790

材料科学：結晶の誕生を観察する

今回M. Sleutelらは、極低温（クライオ）透過型電子顕微鏡観察を行い、タンパク質結晶の誕生（すなわち核形成）と、その結晶核が異なる2つの結晶構造と1つの無秩序ゲル状体へと成長する過程を調べた。2つの結晶多形は、固有の構成要素で核を形成する独特な核形成経路を示した。柱状多形とゲル状態の前駆体はどちらも同じファイバー状であり、ゲルの断片から新たに柱状結晶が成長した。著者らは、分子間結合モードを解析し、モノマー間の等方的な引力に対する異方的な引力の相対的強さを調節することによって多形を選択的に形成できることを見いだした。従って、部位特異的変異導入によって特定の接触部位における引力の強さを調節して、特定の多形の成長を止めることが可能になった。著者らは、今回の知見が、医学、構造生物学、タンパク質系薬物送達への応用において興味深い新しい多形選択戦略につながる可能性があると期待している。 10.1038/nature25971

水文学：河川工事によってミシシッピ川の増水が悪化する

河川流出量の計器記録は、近年の洪水の活発化をより長期的な観点から評価するには時間的に十分にさかのぼっておらず、気候変動と人間活動が洪水にどの程度の影響を与えた可能性があったか解明するのは難しい。今回S. Munozらは、河川流出量、木の年輪、堆積物、気候のデータをまとめて、ミシシッピ川の過去の洪水の頻度を再構築した。その結果は、100年洪水の規模が、過去500年にわたって約20％増大したことを示している。気候サイクルによって数十年の時間スケールの洪水の変動の大部分を説明できるが、長期的な増大の約4分の3は、河川工事に原因があることが分かった。

10.1038/nature26145

微生物学：持続生残細菌に効く薬剤

持続生残細菌（persister）は、致死性の抗生物質や他のストレスを生き延びることのできる細胞亜集団である。これらの細菌は、従来の治療薬で死滅させられないことから、抗菌剤治療で大きな難題となっている。E. Mylonakisらは今回、膜を破壊することで増殖中のMRSAと持続生残性のMRSAを殺菌できるレチノイド化合物を開発した。今回彼らは、これらの化合物の1つで細胞毒性プロファイルを改良し、この化合物が慢性MRSA感染のマウスモデルで治療効果を持つことを示した。これらの抗生物質を臨床治療薬候補へと近づけるためには、さらなる開発による安全域の改善が必要である。

10.1038/nature26157

免疫学：イタコン酸の抗炎症効果

マクロファージは、侵入してきた病原菌を認識・排除して、その後、炎症を減弱させて組織修復を可能にする白血球である。内因性代謝産物であるイタコン酸は、マクロファージ活性化の際に、複数の炎症性サイトカインを阻害する。L. O'Neillらは今回、この過程の背後にある機構を調べた。リポ多糖（LPS）で活性化させたマクロファージを、細胞透過性のイタコン酸誘導体である4-オクチルイタコン酸で処理すると、抗酸化および抗炎症性転写因子であるNrf2が活性化された。この活性化は、KEAP1タンパク質の重要なシステイン残基のアルキル化を介して起こり、この修飾はKEAP1によるNrf2のタンパク質分解を阻害する。イタコン酸誘導体を前投与したLPSマウスモデルではNrf2が活性化され、LPSの致死量投与後の生存が延長した。著者らは、イタコン酸誘導体が炎症性疾患の治療に有用である可能性を示唆している。 10.1038/nature25986

構造生物学：インスリンが結合したインスリン受容体の構造

インスリンは、代謝で重要な役割を担っているペプチドホルモンである。短縮型のインスリン受容体に結合したインスリンの結晶構造が最近明らかにされ、この複合体の結合様式に関する知見が得られた。G. Scapinらは今回、インスリン二量体と複合体を形成したインスリン受容体細胞外ドメインの三次元構造を、単粒子クライオ（極低温）電子顕微鏡法を使って4.6 Åの分解能で解き、報告している。この知見によって、

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

インスリンと受容体の複合体形成と受容体活性化の際の構造や機構に関する解明が進んだ。 10.1038/nature26153

2018年4月12日号 | Vol. 556 No. 7700

山頂：気候変動によって高地の植物種の豊かさが増す仕組み

表紙は、アルプス山脈東部のピッツ・ラガルプのがれ場に咲いたアルパインロックジャスミン（*Androsace alpine*）である。山々は、人間の活動による気候変動の下で、極めて急激な温暖化に直面している。今回M. Steinbauerらは、ヨーロッパ各地の山岳302座の頂上における植物種の豊かさが、過去145年にわたってどのように変化したか調べている。著者らは、植生調査結果を用いて、この期間にはヨーロッパの山頂の大半で植物種の豊かさが大きく増したことを見いだした。しかし彼らは、増加速度が時間と共に上昇しており、最近の10年間では、50年前と比較して種数が5倍に増えていることに注目している。今回の分析によって、植物種の豊かさの増加幅と温暖化速度の間に正の相関があることが明らかになり、人間の居住地から離れた場所でも気候によって生じる生物変化が加速していることが示唆されている。

Cover; 10.1038/s41586-018-0005-6

材料科学：マンガンで充電池がパワーアップ

リチウム（Li）イオン電池には多くの用途があり、特に体積当たりでも重量当たりでも高エネルギー密度を必要とする電気自動車などの用途がある。カソード材料のエネルギー密度を向上させ、ひいてはフルセルのエネルギー密度を向上させる方法の1つは、原子1個につき2個以上の電子を授受できる遷移金属をカソード材料に組み込むことである。ニッケル・マンガン・コバルトカソードではニッケルがこの役割を果たす（Ni^{2+}/Ni^{4+}）が、ニッケルは高価である。G. Cederらは今回、マンガンがダブルレドックス（Mn^{2+}/Mn^{4+}）に関与する2種類のLiリッチカソード材料を開発し、総容量とエネルギー密度を向上させている。今回の成果がさらなる高容量化につながることで、必要なエネルギーが増え続けている携帯型電子機器や電気自動車に対してLiイオン電池が対応できるようになる可能性がある。 10.1038/s41586-018-0015-4

進化学：脊椎動物のRNAウイルスの進化

RNAウイルスは、脊椎動物に重要な疾患を引き起こす多様なウイルスからなる1群であるが、研究は主に哺乳類や鳥類のRNAウイルスを中心に行われている。今回Y. Zhangらは、魚類、爬虫類、両生類のRNAウイルスについて調べ、約200の新しい脊椎動物特異的ウイルスを明らかにしている。興味深いことに、インフルエンザウイルス、アレナウイルス、フィロウイルス、ハンタウイルスを含む、哺乳類や鳥類に感染することが知られている全ての脊椎動物特異的ウイルスファミリーが、両生類、爬虫類あるいは魚類でも見られることが分かった。この研究により、RNAウイルスの多様性についての我々の理解が大きく広がり、著者らは脊椎動物ウイルスの進化は、地質学的タイムスケールに及ぶ脊椎動物宿主の進化を反映していると結論している。 10.1038/s41586-018-0012-7

構造生物学：細菌の光合成複合体の高分解能構造

紅色光合成細菌の光合成を駆動する主要な装置は、集光性タンパク質複合体1（LH1）と反応中心（RC）を含む超複合体である。J. Shen（岡山大学）らは今回、好熱性光合成細菌*Thermochromatium tepidum*のLH1–RC複合体の結晶構造を原子レベルの分解能で明らかにした。この高い分解能によって、これまで得られた構造では分からなかった超複合体の数々の特徴が可視化された。これらのデータは、細菌の光合成で光が使われる仕組みの解明を進めるだろう。

10.1038/s41586-018-0002-9

構造生物学：胃の酸性化の秘密

我々の胃液のpHは、何かを食べているときには約1にまで下がって非常に強い酸性になる。こうした状態は、胃のプロトンポンプ、つまりH^+,K^+-ATPアーゼによって引き起こされる。pHのこのような差は、細胞膜内外での百万倍のプロトン勾配に相当する。この環境は消化に重要だが、行き過ぎた酸性化は胃潰瘍などの一連の病気を引き起こしかねない。今回、阿部一啓（あべかずひろ）（名古屋大学）らは、2種の阻害剤と複合体を形成したプロトンポンプの結晶構造を報告している。この研究により、酸性勾配が形成される機構が明らかになり、より良いプロトンポンプ阻害剤を設計するために不可欠な情報が得られた。

10.1038/s41586-018-0003-8

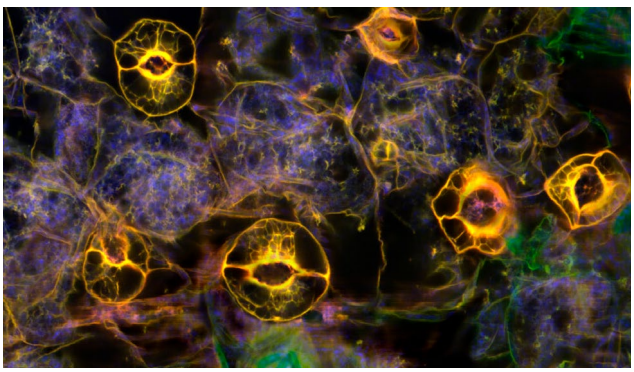
植物生物学：乾いた葉からの水分損失を防ぐペプチド

植物の根は水分不足を感知し、植物体の他の部分へその情報を伝えなければならない。このような脱水シグナルに応じて、植物ホルモンのアブシジン酸（ABA）が葉で蓄積し、蒸散による水分損失を防ぐために気孔開閉を制御する。今回、水分欠乏条件下において根から地上部へシグナルを伝達する分子

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

を探して、高橋史憲（理化学研究所）らはCLE25と呼ばれるペプチドを特定した。彼らは、この分子は脱水ストレスに応答して、根から維管束を介してシュートへと移動し、そこでBAM受容体と結合し、ABAの発現を調節して気孔を閉鎖させることを報告している。 10.1038/s41586-018-0009-2

FERNAN FEDERICI/GETTY



気孔の共焦点レーザー顕微鏡画像。CLE25ペプチドは、乾燥ストレスによって根から葉に移動し、最終的に気孔閉鎖を誘導する。

2018年4月19日号 | Vol. 556 No. 7701

鏡映粒子：ペプチドに誘導されて成長しキラル特性を得た金ナノ構造体

ナノファブリケーションの進歩によって、キラリティーの研究が有機化学に見られる従来の「鏡像」から三次元金属ナノ構造体へ拡張できるようになった。こうした金属構造体は、キラルな有機構造体と同様に光学活性を示し、個々の鏡像型は、円偏光可視光とそれぞれ異なる相互作用をする。この光学活性の起源はプラズモニック効果であり、構造体の形態が物質中の電子の振動に影響を及ぼす仕組みに由来する。今回K. Namらは、キラリティーの高い均一な金ナノ粒子を合成し、それぞれのキラル特性を制御する溶液法を実証している。著者らは、金の種結晶の高指数結晶面にエナンチオ選択的に結合するシステインやシステインを含むペプチドの存在下で、金ナノ粒子を成長させることによって、キラリティーを生じさせている。この過程は、キラルセンシングやアクティブカラーディスプレイに新たな機会をもたらす可能性がある。 Cover; 10.1038/s41586-018-0034-1

核物理学：原子核時計の中の歯車

原子殻の遷移ではなく原子核の遷移に基づく原子核時計は、既存の原子時計の性能を上回り、基本的な物理定数の時間変化に関する予測を検証するのに役立つ可能性がある。しかし、核遷移はあまりにも短寿命であったり、現在のレーザー技術では対処できなかったりするため、核遷移の大半には、活用するのが非常に難しいという問題が伴っている。現在、トリウム229（^{229}Th）の第一励起状態と基底状態の間の遷移が、唯一の有望な候補である。^{229}Th原子核時計の遷移の直接検出に成功したことが2016年に報告された。今回E. Peikらは、レーザー分光法を用いて、^{229}Thの励起状態にあるイオンの超微細構造を分解している。この光学的研究によって、磁気双極子モーメント、電気四重極モーメント、核電荷半径などの、励起状態の基本的な核特性がいくつか明らかになった。今回の知見は、^{229}Thを用いた原子核時計に影響を及ぼすと予想される系統的不確かさの将来の分析に情報を与える。従って、今回の研究によって、原子核時計の実現にもう一歩近づいたことになる。 10.1038/s41586-018-0011-8

神経科学：免疫記憶が脳疾患を変化させる

何らかの形式の記憶を持つ免疫細胞は適応免疫細胞だけではなく、自然免疫細胞も記憶を持っている。ある特定の免疫刺激が、血中の単球を「訓練」し、後の攻撃に対する免疫応答を増強するのに対して、別の刺激は炎症を抑制し、寛容を誘導する。自然免疫記憶は、エピジェネティックな再プログラム化を介して起こり、血中の単球では数カ月持続し得る。今回J. Neherらは、末梢で与えた炎症刺激も、脳内で急性の免疫訓練と免疫寛容を誘導し、長期生存する脳内常在性のマクロファージであるミクログリアで、特異的なエピジェネティック再プログラム化を引き起こすことを明らかにした。この変化は少なくとも6カ月は保持されていた。重要なことに、アルツハイマー病のマウスモデルでは、免疫訓練は脳内のアミロイドーシスを悪化させるが、免疫寛容はそれを軽減した。同様に、末梢の免疫刺激は脳卒中後の病理学的特徴を変化させた。これらの知見は、脳内の免疫記憶が神経病理の重要な変更因子であることを示している。 10.1038/s41586-018-0023-4

ゲノミクス：パン酵母のゲノム進化

パン酵母として知られる出芽酵母（*Saccharomyces cerevisiae*）は、生物学研究における古典的なモデル生物である。P. Winckerらは今回、生態学的起源および地理的起源が多様になるように採取した出芽酵母の1011の天然分離株について、ゲノム塩基配列解読、de novoアセンブリー、表現型解析を行った結果について報告している。個体群構造の解析から、出芽酵母が単一の「出中国」起源を持ち、その後数回の独立した栽培化事象を経たことが裏付けられた。また、出芽

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

酵母のパンゲノム（種として保有する全遺伝子）の構築に加え、個体群全体にわたる遺伝的多様性、進化、選択の特徴も明らかになった。さらに著者らは、今回の集団ゲノミクス情報資源を用いて形質の遺伝率や関連を検討することで、この情報資源の有用性を実証し、出芽酵母における今後のゲノム規模の関連研究の基盤を提供している。 10.1038/s41586-018-0030-5

進化学：大きくなり過ぎた生殖器で危機に瀕した貝形虫類

性選択と絶滅の関係は、厄介な問題である。というのも、一部の研究は、性選択が自然選択を強化し、種の適応度を高めて絶滅しにくくすると示しているのに対し、他の研究は、性的二型性への投資がリスクを生じ、絶滅の確率を高めると示しているからである。これまでの研究では、「絶滅」が局地的または実験室レベルのものでしかなく、すなわち人為的なものにすぎないという制限があった。では、実際の絶滅を経験した化石記録を利用してはどうだろう。M. Fernandes Martinsらは今回、石灰化した二枚貝様の背甲を有する小型の甲殻類である貝形虫類の極めて良好に管理された化石記録を用いて、この問題に取り組んだ。貝形虫類は、現生種がいるために生物学的な特徴が分かっており、また化石標本は性別を確実に判定することができるため、理想的な研究対象である。雄の背甲は、生殖器を収納するために雌と比べ大きくて長いが、その程度は一定ではない。著者らがこの貝形虫類の化石記録をたどったところ、性的二型性が絶滅リスクと関係することが明らかになった。二型性がより顕著な種は、そうではない種に比べて絶滅しやすいことが分かったのである。

10.1038/s41586-018-0020-7

GENE HUNT

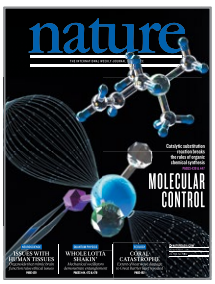
約7800万年前の貝形虫類*Veenia ponderosana*の雄。この化石種では、雄の背甲は生殖器の収納のために雌よりも大きくて長い。

神経科学：フェレットでより良い脳発生モデルを作る

ヒトの大脳皮質発生に関わる遺伝子群は、小頭症患者の研究から見つかってきた。しかし、皮質がはるかに小さいマウスモデルでのこれらの遺伝子の研究から得られる手掛かりは限られている。今回C. Walshらは、マウスよりはるかに大きい皮質を持ち顕著な脳のしわが見られるフェレットで、小頭症で最も一般的な劣性（潜性）遺伝子*ASPM*のノックアウト個体をゲノム編集により作り出した。*ASPM*ノックアウト個体では、皮質表面積が著しく減少しており、これは発生中に未分化な前駆細胞が移動したためであるようだ。この小頭症フェレットモデルは、マウスモデルよりも、ヒト疾患で観察されるものをよりよく模倣しており、ヒトの皮質拡大の機構に関するより良い手掛かりが得られるだろう。 10.1038/s41586-018-0035-0

2018年4月26日号 | Vol. 556 No. 7702

分子の制御：有機化学合成の規則を破る触媒的置換反応



異なる4つの炭素置換基と結合した炭素、つまり第四級立体中心は、生物活性を示す有機小分子の重要な構造モチーフである。こうした分子は、異なる鏡像を持つことがあり、適切な立体配置の分子のみを合成することが難しい場合がある。今回E. Jacobsenらは、通常は制御できない反応機構を使って、どのようにしてラセミ混合物から第四級立体中心を選択的に生成したか明らかにしている。この一分子求核置換（SN1）反応は、有機化学のどの教科書にも載っている。この反応では、平面状のカチオン中間体（表紙イラスト）を介して、すでにある炭素原子の置換基を求核置換基で置き換えることが可能になる。しかしこの機構には、面のどちらの側からも反応性の炭素原子が近づくことができるという性質があり、求核置換基を選択的に付加することは通常は不可能である。著者らは、水素結合するキラルな触媒とルイス酸を用いて、この規則を破り、SN1反応の立体制御された進行を実現した。 Cover; 10.1038/s41586-018-0042-1

生物工学：大腸がん細胞の多様化

がんは単一細胞あるいは少数の細胞群から始まり、それが増えることで、増殖を続ける細胞集団が生み出される。M. Strattonらは今回、個々の大腸がん内の細胞のゲノム多様化を調べた。彼らは、3人の大腸がん患者から提供されたがん組織とがんに隣接した正常組織から、複数の単一細胞に由来するオルガノイドを作製し、体細胞変異率を解析した。その結果、大腸がん細胞では、正常な大腸細胞に比べて、体細胞変異が数倍多いことが明らかになった。ほとんどの変異は、がんの最終段階で発生してきた優性クローンが増殖する間に獲得され

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

たものであり、がんに特有の変異過程に起因していた。また著者らは、同一の腫瘍からの細胞間で、抗がん剤に対する応答が異なることも示している。この結果は、大腸がん細胞における腫瘍内多様化の特性を明らかにする上で、オルガノイド系が使用できることを示している。 10.1038/s41586-018-0024-3

気候変動生態学：白化したグレートバリアリーフのその後

世界最大のサンゴ礁系であるグレートバリアリーフは、2016年の記録的な海洋熱波を受けて深刻な白化事象を経験した。今回T. Hughesらは、この熱波における熱曝露の地理的パターンと熱波によるサンゴ群集の死滅の状況を、サンゴ礁系全体にわたってマッピングした。その結果、この白化事象によるサンゴの大量死により、全サンゴ礁系の3分の1近くが多大な影響を受けたことが分かった。個々のサンゴ礁スケールでは、死滅の深刻さは白化の規模および熱曝露のレベルと高度に相関していた。白化後の死滅によって、白化がより深刻だったサンゴ礁ではその機能的構成が変容し、成長の速い造礁サンゴは、成長が遅くてより単純な形態を持つタクソンに取って代わられた。 10.1038/s41586-018-0041-2

ARC CENTRE OF EXCELLENCE FOR CORAL REEF STUDIES/ GERGELY TORDA

白化の被害状況はサンゴの種類によって異なり、例えば、枝状サンゴでは深刻な白化が見られるのに対し、その周囲の塊状サンゴでは白化はほとんど見られなかった。

腫瘍生物学：がん細胞におけるEMTと転移

がん細胞で起こる上皮間葉転換（EMT）という過程は、転移に関係するとされているが、いまだ議論がある。EMTの判定は、上皮系マーカーと間葉系マーカーの発現に基づいてなされている。今回C. Blanpainらは、マウスの腫瘍細胞で多数の細胞表面マーカーのスクリーニングを行い、EMTはいくつかの移行状態を経て起こり、それぞれの状態に特異的なマーカーが関連することを明らかにしている。興味深いことに、最も間葉系に近い腫瘍細胞の亜集団が、最も高い転移能を持つわけではなく、高い転移能は移行のより初期の状態にある集団に特徴的であった。これらの知見は、転移のプログレッションの基盤となる細胞の可塑性について、新たな手掛かりとなる。 10.1038/s41586-018-0040-3

免疫学：炎症経路における求電子性のイタコン酸

イタコン酸は内因性の代謝産物で、マクロファージの活性化に続いて、炎症性サイトカインのサブセットを抑制することが示されている。今回の研究でM. Artyomovらは、イタコン酸とその誘導体であるジメチルイタコン酸がグルタチオンと反応し、Nrf2依存性および非依存性の両方の機構を誘導することを示している。どちらの機構もATF3を活性化し、ATF3がIκBζの合成を阻害することで、リポ多糖（LPS）に対する二次応答を抑制する。ジメチルイタコン酸は、乾癬のマウスモデルにおいてIκBζの阻害因子としても働くことが示された。 10.1038/s41586-018-0052-z

神経科学：エネルギーバランスにおけるレプチンの役割の背後にある脳回路

脂肪組織から分泌されるホルモンであるレプチンは、脳の視床下部弓状核内の受容体に働き掛けることで、食欲やグルコースバランス、体重を調節している。弓状核の2種類のニューロンが、レプチンに応答することが知られており、それらは、アグーチ関連ペプチド（AGRP）ニューロンと、プロオピオメラノコルチン（POMC）ニューロンである。マウスで遺伝的にレプチンかその受容体（LEPR）を除去すると、重度の早発性肥満と糖尿病を引き起こす。しかし、AGRPおよび/あるいはPOMCニューロンでLEPRを欠失したマウスでは代謝異常は中程度であることが、この分野の研究者たちを何年にもわたって悩ませてきた。D. Kongらは今回、脳のどのニューロンがレプチンの作用に関与しているのかという長年の疑問を再検討した。彼らはCRISPR–Cas遺伝子編集により、成体マウスのAGRPあるいはPOMCニューロンで*Lepr*遺伝子を不活性化し、LEPRを全身で欠失したマウスで見られる重度の肥満と糖尿病は、AGRPニューロンにおけるレプチンシグナルの欠失によって再現されるが、POMCニューロンでの欠失では再現されないことを示している。レプチン入力がないことによるAGRPの脱抑制を化学遺伝学的に抑制すると、マウスの食餌摂取やグルコースレベルが正常化したことから、弓状核のAGRPニューロンが一次レプチン応答ニューロンであるとする説のさらなる裏付けが得られた。 10.1038/s41586-018-0049-7

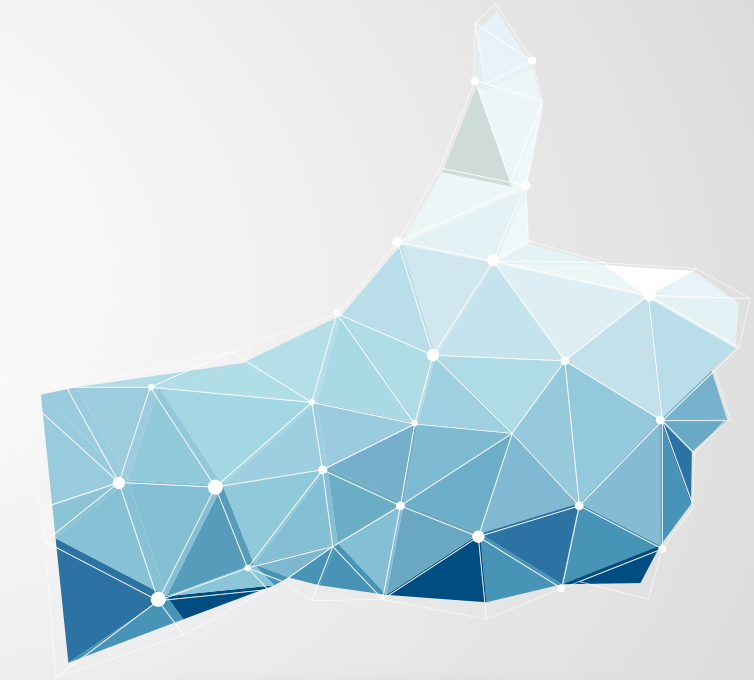
© 2018 Nature Japan K.K. Part of Springer Nature.

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

4月18日号の*Nature*には、珍しく臨床研究についての論文が掲載されました。移植用肝臓の灌流温保存システムの治験に関する報告で、西欧で1年間に計220名の患者が参加。得られた膨大なデータから、このシステムを用いることで、従来の臓器を氷漬けにする方法と比べて臓器の損傷を大幅に抑制でき、移植用臓器の廃棄率を改善できることが示されています（3ページ）。「移植する臓器自体の質を高める」という発想は、私にはとてもユニークに感じられましたが、これまで、提供されたものの移植に使えず、多くの臓器を廃棄せざるを得なかった現場の医師たちにとっては、まさに待ち望んでいた技術ではないでしょうか。

ただ、日本国内では、臓器移植法の制定から21年を経た現在も、肝移植の90％前後を「生体肝移植」に頼っています。脳死認定のハードルの高さ、認定する病院・医師の不足など制度上の問題も指摘されていますが、提供される臓器数が諸外国に比べて圧倒的に少ないこともまた事実です。「脳死」という概念は日本でも広まりつつありますが、自分の死後について家族と具体的に話し合っている人は少ないのではないでしょうか。かく言う私もまだです。大切なことだからこそ、大切な人としっかり話し合っておこうと思います。 NI

「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、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。

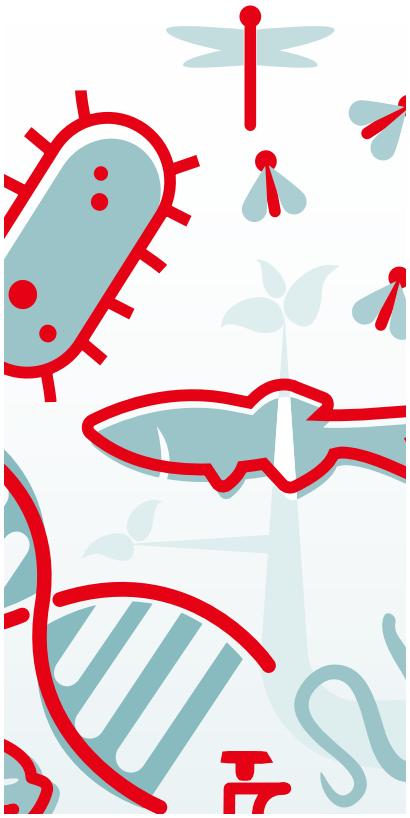
*翻訳記事は、原則として原文に沿っております。一部、編集部でより分かりやすいように編集しております。

OPEN FOR SUBMISSIONS 投稿募集中

COMMUNICATIONS CHEMISTRY

COMMUNICATIONS BIOLOGY

COMMUNICATIONS PHYSICS



go.nature.com/commschemjp

go.nature.com/commsbiojp

go.nature.com/commsphysjp

化学、生物学、物理学の全ての領域の高品質な一次研究論文、総説、論評を出版する3つの新しいオープンアクセスジャーナルが誕生します。

全ての投稿論文は、社内の専門エディターが担当し、社外の専門編集委員のサポートを経て、審査、出版されます。

投稿することで得られるメリット

- 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

@commschem @commsbio @commsphys

natureresearch

ネイチャー・ダイジェスト 6月号

平成 30 年 6 月 1 日発行 第 15 巻 第 6 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