nature
ダイジェスト
科学が深まる、世界が広がる

08
2018

健全性のカギはPIの指導力

02 はやぶさ２が小惑星「リュウグウ」に到着!
31 酵母ゲノムを大規模に再配列するSCRaMbLE
36 太古の鳥の頭蓋が明かす鳥類進化の道筋
08 FROM 日経サイエンス
窒素源としての堆積岩

nature.com/naturedigest

ILLUSTRATION BY MARCO GORAN ROMANO

nature ダイジェスト

#08

AUGUST 2018

nature.com/naturedigest

2018 年 8 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: HERO IMAGES/GETTY

NEWS FEATURE

気付いてないのは PI だけ?

科学の公正性に対する懸念の高まりから、研究者を不正行為へと駆り立てる要因について各国で研究が進められている。*Nature* も、研究室の文化がその健全性にどう影響しているかを独自に調査した。すると、PI と他のメンバーとの認識の違いや、PI の指導力に対する不満が見えてきた。

NEWS IN FOCUS

02 はやぶさ 2 が小惑星リュウグウに到着！

今後は小惑星の表面に 4 機の着陸機を送り込み、自らもタッチダウンして試料採取を行う予定だ。

04 移民と難民は経済に好影響

西ヨーロッパ 15 カ国の統計データ 30 年分を計量経済学のモデルで分析すると、従来の見方に反する結果が得られた。

06 オットセイは 1 週間以上レム睡眠なしで過ごせる

長期間海で過ごす哺乳類の中には、レム睡眠を要求するスイッチを切っても、見かけ上悪影響がないものがいる。

07 ミツバチは「ゼロ」が分かる

ヒトやイルカのように、昆虫も「ゼロ」の概念を理解できることが判明した。

09 iPS 細胞で心疾患治療

iPS 細胞を用いる第二の臨床研究計画が日本で承認された。

10 火星の内部構造に迫る探査機

謎に満ちた火星のコアの詳細を解明すべく、惑星の鼓動を聞く聴診器を搭載した探査機インサイトが打ち上げられた。

12 ウィキペディアで最も引用された論文

DOI 付き論文のウィキペディアでの引用回数を調べてみると、ランキング上位には遺伝子研究関連論文が多かった。

13 ヒトゲノム合成計画から目標を変更した GP-write

GP-write は財源難により、その目標を「ウイルス抵抗性ヒト細胞株の作製」へと引き下げることを発表した。

28 TOOLBOX | ラボの在庫管理を見直す

NEWS & VIEWS

31 酵母のゲノムシャッフリングがもたらす多様な未来

人工酵母ゲノムをオンデマンドで大規模に再配列できる系の汎用性と応用の可能性を示した 7 編の論文が発表された。

36 太古の鳥の頭蓋が明かす鳥類進化の道筋

歯を持つ絶滅鳥類「イクチオルニス」の頭蓋がほぼ完全に復元され、恐竜から鳥類への移行の状況が見えてきた。

NEWS SCAN

08 窒素源としての堆積岩

EDITORIAL

39 ヒトの胚や幹細胞を用いる研究論文に新たなお願い

HIGHLIGHTS

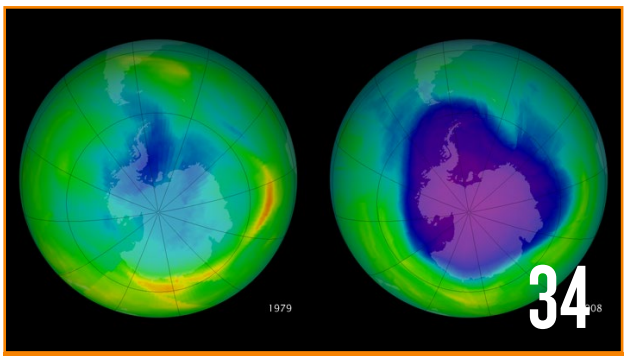
40 2018 年 6/7 ～ 6/28 号

ADAPTED FROM PLANET FLEM/GETTY

CAREERS

研究室を率いるのに必要なスキル

研究室の主宰者（PI）は、リーダーになるための訓練を受けていない場合が多い。リーダーには何が必要かをまとめた。

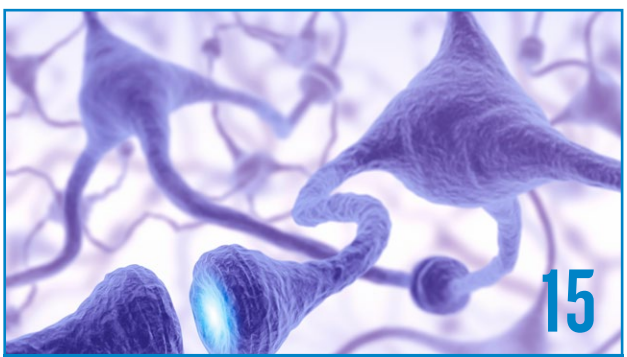


NASA IMAGES COURTESY GODDARD SPACE FLIGHT CENTER OZONE PROCESSING TEAM

NEWS & VIEWS

フロン排出量が増加している

フロン製造は 1996 年に禁止され、国際規則で使用が制限されているが、排出量が再び増加していることが観測で明らかになった。



KTSDESIGN/SPL/GETTY

JAPANESE AUTHOR

シナプス強度を制御する分子機序を解明

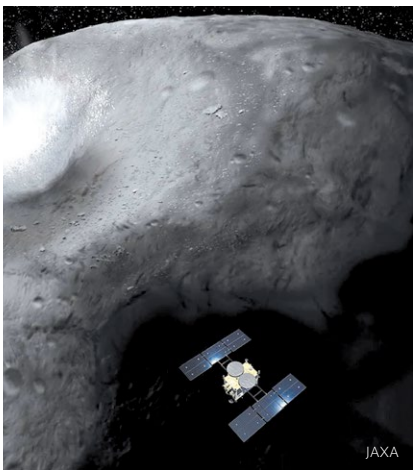
独自開発の高感度イメージング技術を用い、シナプスでの小胞放出の場の形成に関わる分子を突き止めた廣瀬謙造氏に話を聞いた。

はやぶさ２が小惑星リュウグウに到着！

今後は小惑星の表面に４機の着陸機を送り込み、自らもタッチダウンして試料採取を行う予定だ。

2014年12月に打ち上げられた日本の小惑星探査機「はやぶさ２」が、当初の予定通り３年半かけて、2018年６月27日、ついに目的地である小惑星「リュウグウ」の上空20kmの地点に到着した。はやぶさ２は年内にも小惑星の表面に４機の着陸機を投下し、2020年には貴重な試料を地球の研究室に持ち帰る予定だ。すでに惑星科学者たちは、謎の多いリュウグウの姿を、これまでで最も近い距離から眺めている。

リュウグウは、地球と火星の公転軌道の間の軌道を公転する地球近傍小惑星だ。宇宙航空研究開発機構（JAXA）は2018年６月19日に、約300kmの距離から撮影した粒子の粗い画像を発表し、ごく一般的だがほとんど研究されていないタイプの小惑星リュウグウが、コマのような形をしていることを明らかにした。続いて６月25日には、40kmの距離からもっと詳細な画像が撮影され、リュウグウの表面が大きな岩塊に覆われていることが明らかになった。同日、JAXAの「はやぶさ２」プロジェクトマネジャーである津田雄一（つだゆういち）は、「当初遠方からは丸く見えたリュウグウは次第に四角に転じ、さらに近づくにつれホタル石のような美しい形と感じました」というコメントを発表した（ホタル石はフッ化カルシウムからなる鉱物で、結晶は正六面体や正八面体のものが多い）。



はやぶさ２は、小惑星探査機「はやぶさ」（小惑星イトカワを2005年から探査し、2010年に世界で初めて地球に小惑星の試料を持ち帰った）のクローンに近い後継機だ。リュウグウの直径は約1kmで、イトカワの約３倍の大きさだが、2014～2016年まで欧州宇宙機関（ESA）の探査機ロゼッタが探査を行った67P/チュリュモフ・ゲラシメンコ彗星（すいせい）と比較すると、４分の１の大きさしかない。

リュウグウはC型小惑星であり、表面の色がイトカワに比べて黒っぽい。C型小惑星の探査としては、1997年にNASAのニアー・シューメーカー（NEAR Shoemaker）ミッションで、小惑星マティルドに接近して観測したのが最初だが、このとき探査機と小惑星は1000km以上離れていた。NASAのゴダード宇宙飛行センター（米国メリーランド州グリーンベルト）の惑星科学者Lucy McFaddenは、ここまでC型小惑星に接近したのは、はやぶさ２が初めてだと語る。

「C型小惑星についてはあまりよく分かっていません」とMcFaddenは言うが、初期の太陽系と同様の組成を持つのではないかと予想されている。はやぶさ２は、リュウグウの表面が黒っぽいのは炭素を豊富に含んでいるためなのか（しばしばそのように推定されている）、あるいは磁鉄鉱のような小さな金属粒子によるものなのかを明らかにすることになる。

リュウグウの岩石の化学分析と同位体分析は、はやぶさ２の着陸機が現地で行うだけでなく、はやぶさ２が試料を持ち帰った後に地球の実験室でも行われる。分析の結果は、地球の起源、特に地球の水の起源を説明するのに役立つかもしれない。多くの研究者は、地球の海洋は大量の水を持つ小惑星や彗星が多数衝突したことで形成されたと考えているからだ。

はやぶさ２が最初に行った観測の１つはリュウグウの自転周期の測定で、約7.5時間であることが分かった。JAXA宇宙科学研究所（神奈川県相模原市）の吉川真（よしかわまこと）ミッションマネジャーは、これは良い知らせだと言う。自転速度がもっと速かったら、表面に接近しにくくなるからだ。彼にとって最も意外だったのはリュウグウの形だった。リュウグウは赤道の周りが膨らんでいるが、これは普通、もっと自転速度が速い天体で見られる特徴なのだという。

はやぶさ２の現時点での最も重要な仕事は、レーザー距離測定法を使って

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

太陽系の過去のピースを持ち帰る

リュウグウに到達した「はやぶさ 2」のミッションについて、JAXA 宇宙科学研究所 准教授 Elizabeth Tasker が解説する。

2018年2月26日、はやぶさ2がその望遠カメラでリュウグウを捉えた。単なる明るい点として画像に現れただけであったが、宇宙空間での約3年間、この探査機が正しい方向に向かっていたことが確認されたのである。

そして、6月末、リュウグウの表面の特徴を分析するのに十分な距離に到達したはやぶさ2は、この小惑星の3次元モデルを構築するという最初の任務に取り掛かる。この情報は、着陸地点の選定や、この小惑星の重力場の推測に利用できる。リュウグウは直径1kmに満たないためその重力は弱いと考えられるが、探査機を小惑星表面に安全に降下させるためには、その重力を慎重に考慮する必要がある。

はやぶさ2は、その後12カ月の間にリュウグウから試料を3回（小惑星表面から2回と、制御された衝突によって露出した表面下から1回）集め、2020年後半に地球に帰還する予定だ。まず、9～10月に小型着陸機および1、2台のローバーの放出と、最初の試料採取を行い、2019年2月に2回目の試料採取を、4～5月には3回目（衝突装置の射出を伴う）の試料採取を行う予定である。これらの野心的な計画は全て、地球に誕生した生命の始原物質を発見する、という科学的な目標に取り組むためのものだ。

リュウグウはC型小惑星である。C型小惑星は、太陽系が最初に形成されて以来、最小限の変性しか受けていないと考えられる炭素質の物質を含んだ、宇宙空間に存在する岩石の一種である。従ってこの小さな天体は、初期の地球に激しく降った隕石と同質と考えられる。地球が位置する太陽の近傍は温度が高すぎて、形成中の地球は氷を取り込むことができなかったとされる。そのため隕石の爆撃は、地球の海にとって水の配送サービスのようなものであった。さらに、隕石中に原始的な有機物が発見されていることから、この事象により、生命誕生の場となる溶媒だけでなく、生命の最初の構成要素も配送されたことがうかがえる。

はやぶさ2は「サンプラーホーン」と呼ばれる装置を使って物質を採取する。長い円筒の上部に円錐形が接続されたこの装置は、上部に採集容器と弾丸発射装置がついていて、サンプラーホーン先端部が小惑星表面に触れた瞬間に小惑星表面に向けて弾丸を撃ち出し、巻き上がった砂や小石、岩石の断片をサンプラーホーンに集める。また、サンプラーホーンの口の部分には小さな折り返し部分が備えられていて、弾丸射出による試料採取に失敗しても、着地の際に巻き上がった小惑星表面の物質がそこに引っ掛かるはずだ。探査機が減速するときも同様に、表土がサンプラーホーンに引っ掛かり、採集容器に収納されるだろう。採集容器は、リュウグウのそれぞれの着地点で集められた物質を別々に保管するために3区画を有している。3回目の試料は、新たに露出された領域から太陽放射の風化を受けていない物質を採取できることから、特に区別される。

小型着陸機「MASCOT」は、赤外分光器と磁力計、熱放射計、カメラを用いて小惑星の表土を解析する。一方のローバーは、走行というよりも、表面を「ホップ」しながら探査を行う。低重力環境における革新的な移動方法である。小型着陸機とローバーは、はやぶさ2を通して地球と通信しながら、小型着陸機は約15時間、ローバーは数日間にわたって運用される。

はやぶさ2は、3台のカメラと、鉱物組成を調べるための近赤外分光計、地表との距離を計測するためのレーザー高度計、そして中間赤外カメラを搭載している。この一連の装置は、はやぶさ2が地球の重力を利用したスイングバイを行うために地球を接近通過した2015年12月に試験運転が行われ、分光器が水の存在を検出したときに、カメラフィルターが対応物として地球上の植生領域を同定することが確認された。リュウグウでも含水鉱物と有機化合物の存在を探査するために、同様の解析が計画されている。

はやぶさ2は、小惑星へと向かう唯一のミッションではない。小惑星ベンヌの探査に向かっているNASAのOSIRIS-Rex（オサイリス・レックス）も、試料を回収する予定で、2018年後半にベンヌへの接近を開始する。両ミッションのチームは協力関係にあり、両探査機が持ち帰った試料は共有される。地球への帰還は、はやぶさ2が2020年、OSIRIS-RExが2023年の予定である。■

（翻訳：藤田貢崇、要約：編集部）

Bringing home a piece of our past

Nature Astronomy **2**, 502 (2018) | Elizabeth Tasker

池下章裕 /JAXA

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

自分自身の位置を正確に知り、その情報に従って動けるようになることだ。「探査機から小惑星までの距離を厳密に知りたいのです」と吉川は言う。搭載したカメラと赤外分光計を使って小惑星の表面の地図を作ることも重要だ。また、温度の変動は表面の組成のヒントになる。こうしたデータは、はやぶさ２に搭載された靴箱サイズの小型着陸機「MASCOT」と３機の小型ローバーを搭載した「MINERVA-II」をどこに降ろして調査を行わせるかを決める上で重要だ。

ドイツ航空宇宙センター（ケルン）のMASCOTペイロードマネージャーであるStephan Ulamecは、「私たちは母船から得た情報を使って着陸地点を選定します」と言う。彼は、ロゼッタが67P/チュリュモフ・ゲラシメンコ彗星の表面に投下した着陸機フィラエのプロジェクトマネージャーを務めた人物だ。このとき、ロゼッタは彗星の周りを公転していたため、放出されたフィラエはらせんを描きながら降下する必要があり、表面に着陸するまでに数時間かかった。

一方、はやぶさ２はリュウグウの上空の一点に浮かんだ状態（小惑星の引力に対抗するため、穏やかなイオンエンジンを使ってホバリングしている）でMASCOTを切り離すため、MASCOTはまっすぐ下に落ちてゆく。MASCOTのリュウグウへの投下は９～10月になる予定だ。投下されたMASCOTがバウンド後に表面で静止すると、内部機構によって正しい姿勢に起き直り、搭載された装置で観測を行い、はやぶさ２と通信する。

MASCOTは太陽電池パネルを備えておらず、電池は着陸後15時間程度で尽きてしまう。チームは８月中旬にフランスのトゥールーズで会合を行い、MASCOTと仲間たちの着陸場所を最終的に決定する予定だ。

はやぶさ２自体も、短時間のソフトランディング（タッチダウン）を３回行って、小惑星の表面から試料採取する。その後、2019年末に、１年かけて地球に戻る旅に出る。はやぶさ２のミッション全体の中で、リュウグウまでの旅のリスクは、小惑星表面への着陸という大胆な操作に比べれば低いと吉川は言う。それでも彼のチームは、リュウグウに到着する前からギアをトップに入れていた。「あまり寝ていません」と吉川は語った。■

（翻訳：三枝小夜子）

Japanese mission reaches unexplored asteroid Ryugu
Vol. 558 (495–496) | 2018.6.28
Davide Castelvecchi

移民と難民は経済に好影響

移民や難民の受け入れは国の経済と財政の重荷になるとみなされることが多いが、西ヨーロッパ15カ国の30年間の統計データを計量経済学の数学的モデルを使って分析したところ、この従来の見方に反する結果が得られた。

安全な避難場所や新たなチャンスを求めて移住する難民と移民は、移住から５年以内に受け入れ国の経済にプラスに働くことが、西ヨーロッパの15カ国の30年間の統計データを分析した研究により示された。この研究によると、移住者の急増から数年で、その国の経済状態は改善し、失業率は下がり、税収は増えたという。この分析結果は、「難民は国の公的資源を消費することにより、財政的重荷になる」という見方にも疑問を投げかけている。

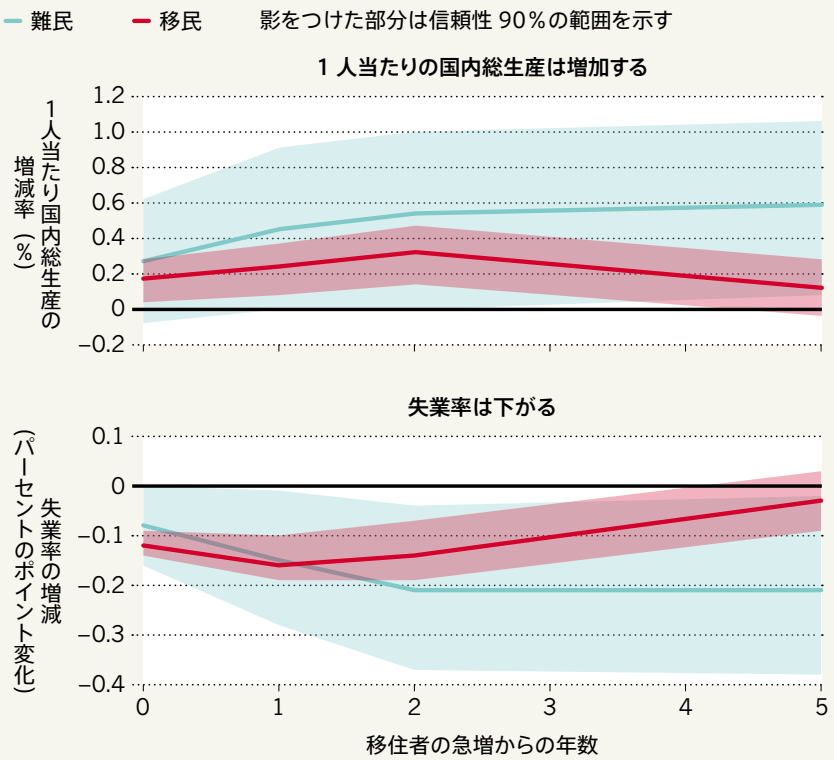
この研究を率いたのは、フランス国立科学研究センター（CNRS）パリ経済学校の経済学者Hippolyte d'Albisで、論文は2018年６月20日に*Science Advances*に掲載された[1]。d'Albisは、「難民を歓迎したくはあるが、その余裕はないと言う人もいるでしょう。しかし、これまでのデータを分析すると、受け入れは損失ではなかったこと、もしも移住者を歓迎しないなら、経済の状態はもっと悪くなることを私たちは示したのです」と話す。

d'Albisらは、年ごとの経済指標を使い、計量経済学の数学的モデル（ベクトル自己回帰モデル）による分析を行った。このモデルは、自然災害などの経済への大きなショック（打撃）に続く時期についての予測を行う際に用

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

移民と難民がもたらす経済効果

西ヨーロッパ 15 カ国の 30 年間の統計データを使った数学的モデルにより、移民と難民はその国の経済に重荷を負わせることはなく、かえってプラスに働くことが示された。研究者たちは、移住の急増後に経済指標がどう変化するかをモデル化した。



いられる。今回の研究の場合、経済へのショックは移住者の流入だ。d'Albisらは、移民（ある国への定住が法的に許可された人たち）がもたらす効果と、難民認定申請が処理される間、ある国に一時的に居住する難民がもたらす効果とを分けて調べた。

分析には、1985年から2015年までの統計データが得られた、オーストリア、ベルギー、デンマーク、フィンランド、フランス、ドイツ、アイルランド、アイスランド、イタリア、オランダ、ノルウェー、スペイン、スウェーデン、ポルトガル、英国のデータが使われた。この研究に含まれる難民の多くは、1990年代のユーゴスラビア紛争から逃れて来た人たちや、近年にシリア内戦から逃れて来た人たちだった。

各国の経済状態を評価するため、d'Albisらは、国内総生産（GDP）を人口で割ることにより、年ごとの平均収入を見積もった。彼らは、財政収支もこのモデルで計算した。

このモデルは、人口1000 人当たり1人の移民の流入増があった場合、2年後の1人当たりGDPは流入増がなかった場合に比べて約0.3%増え、失業率は約0.14ポイント下がり、1人当たりの税収は約1%増えるなど、経済の状態が改善することを示した（「移民と難民がもたらす経済効果」を参照）。GDP当たりの財政収支は、流入増から間もなく改善した。

こうした効果の原因は、移民が市場の需要を増やし、サービスを提供し、仕事を増やし、税金を払うためとみられる。今回の研究は、こうした経済活動が、移住者に対する政府の経費にはるかにまさることを示した。「その1つの理由は、移住者は、高齢者よりも、国の給付金に頼らない、若い人や中年の成人が多いことかもしれません」とd'Albisは指摘する。

難民の場合も、人口1000人当たり1人の流入増で、5年後の1人当たりGDPは約0.6%増加し、失業率は約0.2ポイント下がり、1人当たりの税収は約1.3%増えた。GDP当たりの財政収支に明らかな悪化はみられなかった。しかし、効果が現れるまでに3年から7年と時間がかかった。保護を求める人々は移民と違い、就労に関する制約があることが多く、また、永続的な居住申請が認められなければ別の国に移らなければならない。

米国ワシントンD.C.にあるシンクタンク「グローバル・デベロップメント・センター」の経済学者Michael Clemensは「この研究は、移住者がその地域の賃金に与える影響など、経済の特定の要素ではなく、全体的な影響を分析している点でこれまでの研究とは一線を画しています。もしも文化や安全上の理由で移住を認めなければ、経済的な代償を支払うことになるのです」と指摘する。■

（翻訳：新庄直樹）

Migrants and refugees are good for economies
doi: 10.1038/d41586-018-05507-0
2018.6.20 (Published online)
Amy Maxmen

1. d'Albis, H., Boubtane, E. & Coulibaly, D. *Sci. Adv.* **4**, eaaq0883 (2018).

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

昼寝をするキタオットセイの仔。

JOHN GIBBENS/ALAMY

オットセイは１週間以上レム睡眠なしで過ごせる

長期間海で過ごす哺乳類の中には、回復的な睡眠相であるレム睡眠を要求するスイッチを切っても、見かけ上悪影響がないものがいる。

キタオットセイ（*Callorhinus ursinus*）は海にいる間、レム睡眠なしで最長２週間まで、見た目には特に有害な影響なく過ごせるという研究結果が、*Current Biology*2018年６月18日号に発表された。この結果は、ラットなどの陸生の哺乳動物に関する以前の研究と真っ向から対立する。過去の研究では、陸生哺乳類は１週間以上レム睡眠を奪われると、体重減少や低体温などの問題が生じ、最終的に死に至ると結論していた。

レム睡眠は、ほぼ全ての陸生哺乳類および鳥類で見られる。脳が最も活発に働く睡眠相であり、学習や記憶の処理と関係付けられている。最新の研究[1]ではさらに、レム睡眠には脳の温度調節という別の機能もあることが示された。

キタオットセイは、クジラやイルカと同じく、海にいるときは低レベルの警戒を維持しておくために、脳の半分のスイッチを切って、いくらかの睡眠を取る。研究チームは、クジラやイルカがレム睡眠を取らないように[2]、オットセイも海中ではレム睡眠を取らないのかどうかを調べたいと考えた。彼らはまた、オットセイからレム睡眠の機能に関する手掛かりが得られるのではないかとも考えた。他の哺乳動物で同様の研究を行うと、実験結果に睡眠を中断されたことによるストレスの影響が及ぶことがあるが、オットセイではそうしたストレスが引き起こされない可能性があるからだ。

水位を上下させる

研究チームは、施設で飼育されている４頭のキタオットセイに電極を装着し、脳、目、筋肉、および心臓の電気的活動を記録した。このとき、プールの水位を調節してオットセイが休息に使う台を露出させたり沈ませたりすることで、オットセイたちが陸上で眠ることを可能にしたり妨げたりした。

オットセイは水中で眠る場合（野生のキタオットセイは、移動時には１年のうち最大10カ月を海で過ごすことができる）、レム睡眠をほとんど、あるいは全く取らなかった。一方、オットセイが台の上で眠るときには、レム睡眠とノンレム睡眠のサイクルが再開された。だが、このとき、レム睡眠の不足を補う必要は全くなさそうだった。対照的に、ラットなどの陸生哺乳類では、レム睡眠を奪われ、その後元通りに寝られるようになると、通常、レム睡眠の時間は一時的に長くなる。

「キタオットセイは、まるでレム睡眠を全く奪われていないかのようなのです」と、今回の研究を主導したカリフォルニア大学ロサンゼルス校（米国）の神経科学者Jerome Siegelは言う。オットセイではレム睡眠欠乏による有害な兆候は全く観察されなかったため、Siegelたちは、こうした動物ではレム睡眠に一体どんな機能があるのだろうかと考えた。

脳を温かく保つ

脳は、覚醒しているかレム睡眠状態にあるときには温かく、ノンレム睡眠状態になると温度が下がる[3]。Siegelたちは、キタオットセイが陸上で眠るときには、他の多くの哺乳類と同様に、脳のスイッチを切り替え、ノンレム睡眠とレム睡眠を交互に繰り返すことを発

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

見した。彼は、オットセイの脳がレム睡眠へと移行するのは、脳の冷え過ぎを防ぐためだと考えている。

「おそらくオットセイの場合、海では脳の半分が目覚めていて温かいので、レム睡眠は不要なのでしょう」と、国立精神衛生研究所（米国メリーランド州ベセスダ）の臨床心理学部門の元部長で精神科医のThomas Wehrは言う。

しかし、こうした結果の解釈に注意を促す研究者もいる。「キタオットセイにおけるレム睡眠は、他の哺乳類とは異なる機能を果たしているのかもしれません」と話すのは、オハイオ睡眠医学研究所（米国オハイオ州ダブリン）の神経科医Makus Schmidtだ。「レム睡眠中に行われていることが、オットセイではノンレム睡眠時または覚醒時に処理されている可能性があります。加えて、レム睡眠の消失により、容易には認識できないマイナスの影響がもたらされている可能性もあります」。

Schmidtはさらにこう続ける。「ノンレム睡眠・レム睡眠・覚醒の各状態をどのように発現するかは、動物種間で違いが見られます。今回の研究を受けて、レム睡眠、あるいは睡眠そのものを完全になくしても生きていける生物は他にいるのか、さらに調べる必要があるということが分かりました」。■

（翻訳：古川奈々子）

Fur seals can go weeks without REM sleep
doi: 10.1038/d41586-018-05353-0
2018.6.7 (Published online)
Alex Fox

1. Lyamin, O. I. et al. *Curr. Biol.* https://doi.org/10.1016/j.cub.2018.05.022 (2018).
2. Siegel, J. M. et al. *Nature* **437**, 1264-1271 (2005).
3. Wehr, T. A. *Neurosci. Biobehav. Rev* 16, 379–397 (1992).

ミツバチは「ゼロ」が分かる

ヒトやイルカのように「ゼロ」の概念を理解できることが判明している動物はごく少数だが、意外にもそこに昆虫が仲間入りした。

ミツバチは「何もない」と「何かがある」を区別できるようだ[1]。しかも、ゼロを正の整数列の最下端に位置付けることもできる。これまでの研究から、セイヨウミツバチ（*Apis mellifera*）は最大で4個の物体まで数えられることが明らかになっている[2]。今回の研究は、ミツバチが抽象的な概念を把握できることを初めて示唆したものだと、ロンドン大学クイーンメアリー校（英国）の行動生物学者Lars Chittkaは話す。「私はこれまで何度も、ハナバチ類に見られるどの知的行動も意外なものではないと言ってきましたが、今回の報告は、そんな私にとっても驚きでした」。彼は2017年に、マルハナバチが仲間の行動を見て、サッカーを学習できることを示した[3]（2017年5月号「ハチは仲間のプレーでサッカーを覚える」参照）。

今回の研究では、ミツバチが「何もない」という概念を理解できるか調べるため、自由に飛行するミツバチを、黒い模様が2～5個描かれたカード2種類を掲示したついたてに飛んで行かせた。一部のミツバチには、模様の数が少ないカードに飛んで行った場合に甘い水を一滴与え、残りのミツバチには、数の多いカードを選んだ場合に甘い水を与えた。この訓練を1日行った後、模様が1個、または白紙のカードを選択肢として組み込んだ。すると、ミツバチは一貫して、白紙のカードを「模様の数が最も少ないカード」として認識できた。白紙のカードと、4～5個の模様のあるカードを一緒に提示した課題では、成績がさらに上がった。

「ミツバチは、数と数の間に『距離』があることを理解しています。これは、ゼロの理解の非常に重要な段階の1つです」と、この論文の筆頭著者であるRMIT大学（オーストラリア・メルボルン）の生物学者Scarlett Howardは話す。

数を把握する能力がミツバチに生まれながらに備わっているのか、訓練によるものなのかは、まだよく分からないとHowardは言う。いずれにしても、数のルールを理解し応用する能力によって、移動経路の確認・決定や、さまざまな花の特徴の識別などが可能になり、自然界で生きる上で有利になったのではないかとHowardは話す。

研究チームは現在、訓練したミツバチと未訓練のミツバチの脳を詳しく調べ、ニューロンが「何もない」という概念の情報をどのように処理しているかを解き明かそうとしている。■

（翻訳：船田晶子）

Honeybees can count to zero
doi: 10.1038/d41586-018-05354-z
2018.6.7 (Published online)
Giorgia Guglielmi

1. Howard, S. R., Avarguès-Weber, A., Garcia, J. E., Greentree, A. D. & Dyer, A. G. *Science* **360**, 1124–1126 (2018).
2. Skorupski, R. et al. *Phil. Trans. R. Soc. B* **373**, 20160513 (2017).
3. Loukola, O. J., Perry, C. J., Coscos, L. & Chittka, L. *Science* **355**, 833–836 (2017).

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

窒素源としての堆積岩

植物を支えるこの元素について大きな供給源が見落とされていた

土壌中の窒素はほぼ全て、大気中の窒素が微生物によって固定されるか雨水に溶け込むかして、大気から直接もたらされたものだと考えられてきた。だが、植物の成長に欠かせないこの元素の別の主要供給源が見落とされていたことが判明した。2018年4月*Science*に発表された研究によると、土壌と植物に含まれる窒素の最大1/4は、基盤岩からしみ出したものだという。

論文の筆頭著者であるカリフォルニア大学デービス校（米国）の地球生態学者Benjamin Z. Houltonは、一部の例を除くと、窒素循環に関して「研究コミュニティーは岩石に着目してこなかったのです」と言う。今回の発見は地球の窒素循環を理解する以上の意味がある。気候モデルを変える可能性もあるのだ。地域によっては、植物がこれまで考えられていたよりも速く大きく成長し、より多くの二酸化炭素を吸収する可能性があるという。

地球温暖化が進む中、温室効果ガスの二酸化炭素を植物がどれだけ吸収しているかを計算することはますます重要になっている。正確な吸収量はまだ不明確だが、Houltonは「植物に、人間活動が排出した炭素を蓄える緩衝材としての役割をもう少し多く期待できるでしょう」と指摘する。

窒素循環の新ルート

過去の研究では、堆積物からマントル（地殻の下の層）に移動する窒素の量と、火山から大気中（大気の78%は窒素）に放出される窒素の量を調べていた。その後、1970年代に始まった少数の研究によって、いくつかの種類の堆積岩に太古の海底に堆積した動植物や藻類の死骸に由来する窒素が含まれていることが示された。一部地域でこの窒素が土壌に漏れ出している可能性を示した論文もあったが、追跡研究はなされず、岩石の風化に伴って放出される窒素の量は取るに足らないと考えられた。「窒素循環の枠組みに加えられるには至りませんでした」とHoultonは言う。

Houltonらは堆積岩の上にあるカリフォルニア州の森林土壌が火成岩の上の土壌と比べて50%多くの窒素を含むことを発見し、2011年に*Nature*に発表した（https://doi.org/10.1038/nature10415）。堆積岩層の上に育っている樹木は窒素量が42%多いことも発見した。この研究は、こうした特定の地域で窒素が岩石から土壌や植物に移動していることをうかがわせたが、それが世界規模で起こっている顕著な現象なのかどうかは不明だった。

カリフォルニア州には地球上に見られるほぼ全ての種類の岩石があるため、Houltonらは今回の新研究でカリフォルニアをモデル地質体系として用いた。カリフォルニアと世界各地から集めた1000個近くの試料について窒素レベルを測定した後、コンピューターモデルを開発して、岩石がどんな速度で分解して土壌に窒素を放出するかを計算した。

岩石の風化によって遊離した窒素は最終的に海に到達し、海底に形成される堆積岩に集積する。この岩石がプレート運動によって隆起した後、岩石が分解して放出された窒素が動植物に吸収され、再び岩石に閉じ込められる――という循環が繰り返される。風化には物理的な分解（隆起して山脈となって風雨にさらされると進む）と化学的な分解（酸性の雨水が岩石中の化合物と反応するなど）の両方があり得る。

気候への影響は？

ケリー生態学研究所（米国ニューヨーク州）の生物地球化学者William Schlesinger（今回の研究には加わっていない）は以前、岩石中の窒素量がかなり多いことを見いだしたが、「それ以上深く追求しませんでした」と言う。土壌養分の広範な供給源でも重要な供給源でもないだろうと考えていたからだ。彼は、化学肥料を通じて土壌に入る窒素の量は岩石からしみ出す窒素量をはるかに上回ることを挙げ、Houltonらの研究の結果を過大に解釈することを戒める。今回の発見は窒素・炭素循環の地球規模モデルに組み込むべきではあるが、「それによって気候変動に関する理解が書き換えられることはないでしょう」と言う。

それでも今回の発見は、一部の土壌の窒素量が当惑するほど多い理由をうまく説明できる。「これまでの観測結果と理論モデル予測のずれを解消するのに役立ちます」とHoulton。これは、窒素を豊富に含むカナダやロシアの大森林を考えるときに特に重要だ。こうした森林の多くは、堆積岩を基盤とする土壌の上にある。

Houltonは、今回は岩石中の窒素量として控えめな測定値を用いており、実際の量はもっと多いだろうと話す。「人間活動が岩石の侵食を劇的に増やしているのは確実で、このため風化によって放出される窒素も増えているはずですが、今回はこの点を考慮していません」。 ■

（翻訳協力：鐘田和彦）

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

iPS細胞で心疾患治療

iPS細胞を再生医療に用いる第二の臨床研究計画が日本で承認。

日本の研究チームが、人工多能性幹（iPS）細胞を使って心疾患を治療する臨床研究計画の承認を受けた。これはiPS細胞の臨床応用研究として、加齢黄斑変性症への応用に続く世界で2番目のものだ（2014年11月号「羨望を集める日本の幹細胞臨床研究」参照）。iPS細胞は、皮膚や血液などの体細胞を再プログラム化して得られる初期胚細胞のような状態の細胞で、他の細胞型に分化できる。

2018年5月16日、日本の厚生労働省は、iPS細胞由来の極薄の心筋細胞シートをヒトの病変した心臓の表面に移植する臨床研究計画にゴーサインを出した。この計画を提出した大阪大学の心臓外科医、澤芳樹（さわよしき）らのチームは、心筋細胞シートによって、動脈硬化や心筋梗塞などで損傷した心筋の再生を助けることができるとしている。

「この臨床研究は世界の注目を集めるでしょう。多くの研究グループが同様の目標に向けて研究を進めているからです」と話すのは、ハンブルク大学（ドイツ）の薬理学者でドイツ心臓血管研究センター（DZHK）の理事長Thomas Eschenhagenだ。

この臨床研究はまず、2019年中に3人の患者を対象に実施される。研究チームはその後、10人前後の患者を対象に臨床試験を実施する許可を求める予定だ。安全だと分かれば、日本の医薬品早期承認制度の下で商業的に販売されることになるだろう。

早期承認制度は、救命の可能性のある治療法の早期実用化のために日本で2014年に導入されたが、この制度には不備があると批判する声も聞かれる。当該の治療法が有効であることを示すデータが十分集まる前に、製品化され患者に使われることになるからだ（2016年3月号「再生医療製品の早期承認制度は果たして得策か」参照）。

傷ついたハートを癒やす

今回の研究計画では、澤らがiPS細胞を用いて1億個の心筋細胞からなるシートを作製する。彼のチームはすでにブタを使った研究で、こうした心筋細胞シート（厚さ0.1mm、長さ4cm）を心臓に貼り付けるように移植することで、心機能を改善できることを明らかにしている。澤によれば、シートの心筋細胞は心臓組織に組み込まれるわけではないらしい。シートの細胞が増殖因子を放出し、それが損傷した心筋の再生を助けるのではないかと彼は考えている。

この心筋細胞シートの利点の1つは、自らの細胞マトリックスを形成して構造を維持できることだといわれる。他の人工的な組織の中には、外来物質でできた足場が必要なものもあるが、今回使うシートはそうした足場がなくても構造を維持できるのだ。「これは、とてもエレガントで巧みな細胞供給法です」と、ジョルジュ・ポンピドゥー欧州病院（フランス・パリ）の心臓外科医で、自身も組織シート作製を伴う実験を行うPhilippe Menaschéは話す。

ゲッティンゲン大学医療センター（ドイツ）の薬理学者で、同じく心疾患のiPS細胞療法を開発しているWolfram-Hubertus Zimmermannは、今回の臨床研究計画は、澤らの過去15年にわたる研究を土台にしたものだと言う。

もしこの治療法が安全であると実証

THE ASAHI SHIMBUN VIA GETTY IMAGES

東京で行われた記者会見で、iPS細胞由来の心筋細胞シートを使った心疾患治療の臨床研究計画を発表する心臓外科医、澤芳樹。

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

され、有効性を示す何らかのサインが得られれば、早期承認制度により製品化の承認も可能になる。早期承認制度は、有効性を証明するための大規模で費用のかかる臨床試験を回避し、小規模のパイロット試験をもとに治療法の安全性や有効性を評価できるシステムだ。

しかし研究者の中には、治療法の製品化を承認する際のハードルが低過ぎると見る向きもある。たとえ心筋細胞シートが安全だと分かっても、全ての外科処置にはリスクが伴うものであり、また、効かない可能性もある「ある治療」を受けるために他の治療法を放棄する患者もいるかもしれない。倫理学者や規制当局者は、導入する新しい治療法の利益はリスクを上回っていなければならないと口をそろえる。

京都大学の循環器内科医、由井芳樹（ゆいよしき）は、研究者は安全性という必要条件を満たすだけでなく、当該の治療法が有効であることを示すべきであり、それには、現在求められている症例数よりも多くの症例で検証する必要があるだろうと話す。その評価プロセスにおいては、医学研究で有効性を実証するための代表的な試験である無作為化対照臨床試験も行うべきだろう。

今回のiPS細胞療法は潜在的に有望ではあるものの、現行の早期承認制度の下では対照試験による検証が行われないので、「これが有効かそうでないかは明確にならないでしょう。最大の問題は、適正な評価制度が日本にないことです」と由井は話す。

一方、厚生労働省の広報担当官は*Nature*に対して、現行の承認制度は十分なものだと述べている。その理由は、たとえ当該の治療法の製品化が承認されても、市販後さらに、その治療法が有効なことを示さなければいけないシステムだからだという。

澤は、有効性の実証には対照試験が重要であることを認めているが、法規に合わせて進めるつもりだと述べている。日本の現行法規では、治療法が製品化される前に対照試験を行わなくてもよいのだ。澤によれば、厚生労働省による今回の承認は、iPS細胞由来の心筋細胞シート療法を患者で試験することの「科学的および倫理的な正当性」の承認であるという。「この治療法が実際に有効かどうかは、我々がこれから明らかにする必要があります」。 ■

（翻訳：船田晶子）

Reprogrammed stem cells approved to mend hearts
Vol. 557 (619–620) | 2018.5.31
David Cyranoski

火星の内部構造に迫る探査機

謎に満ちた火星のコアの詳細を解明すべく、惑星の「鼓動」を聞き取る聴診器を搭載したNASAの探査機が火星に向かって飛行中だ。

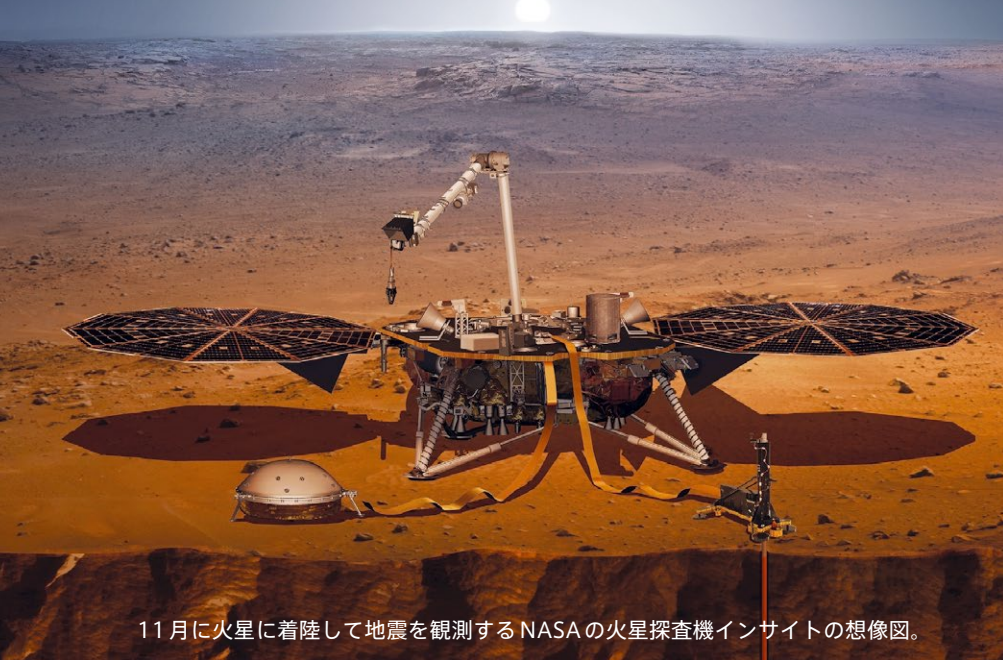
2018年5月5日、米航空宇宙局（NASA）はバンデンバーグ空軍基地（カリフォルニア州）から9億9400万ドル（約1100億円）の火星探査機「インサイト」（InSight）を打ち上げた。ミッションの主要な任務は、火星の表面に地震計を設置し、火星の内部で反射する地震波に耳を傾けることだ。

この試みが成功すれば、火星の地震現象を初めて明確に検出できるだろう。同時に、火星の内部構造とその進化を巡る長年にわたる謎が解明されることにもなる。NASAのジェット推進研究所（カリフォルニア州パサデナ）の地球物理学者で今回のミッションの主任研究員であるBruce Banerdtは、「火星に関するこれらの問題に答えを出すためには、地震波データが必要なのです」と言う。ドイツ航空宇宙センター（DLR；ベルリン）の惑星物理学者Ana-Catalina Plesaは、「インサイトは火星初の惑星物理学観測所になるのです」と補足する。「我々は皆、今からワクワクしています」。

地球では、地震学者らは世界各地に設置された観測装置を利用して、遠方の震源から伝わってきた地震波を検出している。地震波のエネルギーが地球の内部であちこち反射する様子を追跡することにより、地球のコアの大きさなどの情報を算出することができる。

しかし、火星ではまだ同様の研究を実施できていない。NASAは1975年に相次いで打ち上げたバイキング1号と2号のランダー（着陸機）で地震観測に挑戦したが、うまくいかなかった。ま

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



11月に火星に着陸して地震を観測するNASAの火星探査機インサイトの想像図。

NASA/JPL-CALTECH

ず、バイキング1号は、地震計を設置できなかった。バイキング2号の地震計は、約2100時間にわたりデータを収集したが、それらしい振動を検出したのはたった1回で[1]、あとは突風による着陸船のぐらつきを原因とする振動であった。この地震計は着陸船の上に取り付けられていて、火星の表面にじかに接触していなかったからだ。

インサイトは火星に着陸後、スイカほどの大きさの地震計SEISを地表に設置する。フランス国立宇宙センター（CNES）が製作したこの地震計は、非常に小さい振動でも計測できる3つの繊細な振り子からなり、全体が風防に覆われている。NASAのマーシャル宇宙飛行センター（アラバマ州ハンツビル）の惑星科学者Renee Weberは、「感度の高さは群を抜いています」と言う。

火星のミステリー

インサイトの地震計は地震を何回捉えられるだろうか？　火星の地震活動に関する実際のデータはないため、研究者らは、火星表面の断層の地図[2]と、火星内部が時間とともにどのように冷えてきたかの計算結果[3]から、火星の地震は地球よりは少ないが、月よりは多いと見積もった。月では、極端な寒暖差による岩石の破壊や地球からの潮汐力によって地震が引き起こされている。

インサイトは、火星の赤道付近にある安全で平坦なエリシウム平原に着陸する[4]。ここは、地質学的な面白みは少ないが、Weberによると、毎年1度、マグニチュード2.7～4.2の局所的な地震が観測される可能性があるという。また、多くの断層が走るケルベロス地溝帯で起こる地震など、遠方のより大きな地震も検出できるはずだ。地震計チームを率いる地球物理学研究所（フランス・パリ）の惑星物理学者Philippe Lognonné教授は、「ミッション期間中に30回前後の地震を捉えることを目標にしています」と言う。大きな地震を観測できれば、火星の内部はより明らかになる。最大級の地震にならないと、地震波がコアまで伝わらないからだ。インサイトは、NASAが希望している2年間（火星ではなく地球の2年）のミッション中に、そうした大きな地震を1、2回観測できるかもしれない。

火星の地震データは、インサイトが火星の地殻とマントルとコアの境界の地図を作るのに役立つ。その地図によって、火星の原初のマグマの海がどの程度の深さまでかき混ぜられていたのか、また火星にプレートテクトニクスのようなものがあったのかが明らかになるかもしれない。火星のコアの大きさは地球の半分程度だと推定されているが、その大きさを特定できれば、密度と組成が明らかになるだろう[5]。Banerdtによると、火星の内部の層は、火星が誕生してから数千万年分の歴史を記録しているという。火星と地球は誕生直後は同じように変化していったと考えられているため、火星の内部を調べることで、誕生して間もない頃の地球の様子を知るためのヒントが得られるかもしれない。

一方、インサイトの電波科学実験RISEでは、火星が太陽の周りを公転する間に自転軸がどのようにふらついているかを測定する。その知見は、より厳密にコアの大きさを明らかにするのに役立つはずだ。また、熱流測定実験HP[3]では、DLRのチームが製作した熱流プローブを火星の表面下5mまで差し込んで、深さや時間とともに温度がどのように変化するかを測定する。

インサイトは2018年11月26日に火星に着陸予定である。20年以上前から火星に地震計を設置しようと奮闘してきたLognonnéは、その日を待ちきれないほど楽しみにしている。「最初のデータを手にした日には、もっと幸せな気持ちになるでしょう」。■

（翻訳：三枝小夜子）

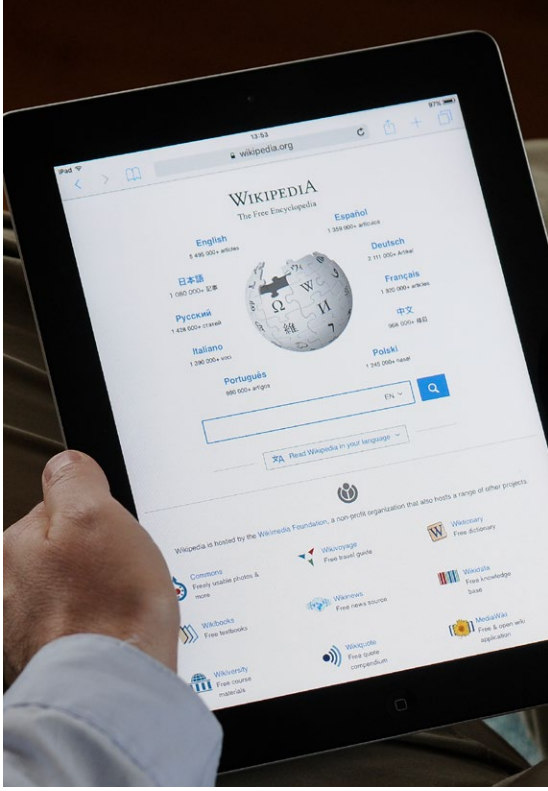
Mars probe to hunt quakes
Vol. 557 (13-14) | 2018.5.3
Alexandra Witze

1. Lorenz, R. D., Nakamura, Y. & Murphy, J. R. *Earth Space Sci.* **4**, 681–688 (2017).
2. Knapmeyer, M. et al. *J. Geophys. Res.***111**, E11006 (2006).
3. Plesa, A. -C. et al. *Geophys. Res. Lett.* **45**, 2580–2589 (2018).
4. Golombek, M. et al. *Space Sci. Rev.* **211**, 5–95 (2017).
5. Hellfrich, G. *Prog. Earth Planet. Sci.* **4**, 24 (2017).

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

ウィキペディアで最も引用された論文

DOI付きの論文についてウィキペディアでの引用回数を調べたところ、引用ランキング上位の論文の多くは遺伝子研究関連であった。



JAAP ARRIENS/NURPHOTO VIA GETTY IMAGES

インターネット百科事典の1つ、「ウィキペディア」上での引用回数が特に多い学術論文は、月のクレーターの名称や遺伝子の塩基配列に関するものであり、その大半の引用回数は、科学文献での引用回数よりも多いことが明らかになった。米国ニューヨークを拠点とするデータ科学者で、司書でもあるMatt Millerは、「引用回数が多い論文の大半が科学論文であることは非常に意外でした」と言う。

Millerは、ウィキペディアを運営する非営利組織ウィキメディア財団（Wikimedia Foundation；米国カリフォルニア州サンフランシスコ）が2018年3月に公開した引用データを分析した。このデータは、300近い言語で展開されているウィキペディアの全ての言語版において、ISBN（国際標準図書番号）やDOI（デジタルオブジェクト識別子）などの出版物を識別するための国際コードを付与された文献が何回引用されているかを示すもので、記録の数は約1570万件に及ぶ。

ウィキペディア上で識別子を使って引用された出版物のほとんどは書籍だが、Millerは英語版ウィキペディアで、学術論文の識別子として最も広く使われているDOIが付与された出版物の数を調べた。彼が収集したデータにはDOIを使った引用が120万件含まれていて、引用された論文は83万5000編以上に上る。

英語版ウィキペディアで最も多く引用されている学術論文は、ヒトとマウスの遺伝子の配列を1万5000以上集めた2002年の論文で、引用回数は4702回だった。この研究を引用しているウィキペディアのページの多くは、個々の遺伝子またはタンパク質に関する項目である。上位10編の論文のうち5編がDNAカタログに関するものだった（ウィキメディア財団のブログにも、「予想していたことだが、ウィキペディアンはデータベース的な論文が大好きなのだ」と書かれている）。

上位10編の論文には、恒星までの距離や小惑星、月のクレーターの名称などに関する4編の天文学分野の論文も含まれている（Google Scholarによれば、月のクレーターの名称に関する1971年の論文は、科学文献ではわずか16回しか引用されていない）。

ロンドンを拠点とする慈善財団アルカディア・ファンド（Arcadia Fund）のオープンアクセスプログラムを指揮するRoss Mounceは、今回の研究とは独立に、ウィキメディアのデータのより広範な分析を行い、ウィキペディア全言語版総計で最も引用回数が多いDOI

ウィキペディアでの引用回数が多い学術論文

全言語版ウィキペディアで最も多く引用されたDOI付き学術論文トップ5

283万341回	「ケッペン–ガイガーの気候区分地図、改訂版」（2007年）
2万1350回	「断片法を用いた小分子の疎水性（親油性）の予想」（1998年）
2万247回	「NIHの完全長cDNAプロジェクト：哺乳類遺伝子コレクション（MGC）の現状、品質、拡張」（2004年）
5937回	「ヒトおよびマウスの1万5000以上の完全長cDNA配列の生成および初期分析」（2002年）
5854回	「アジアーゴ超新星カタログ、10年ぶりの改訂版」（1999年）

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

付き論文を明らかにしている（「ウィキペディアでの引用回数が多い学術論文」参照。完全なリストはgo.nature.com/2gfnfuiを参照）。上位10編のうち6編は英語版と同じだったが、第1位は全く異なる論文だった。それは世界の気候に関する2007年の論文で、ウィキペディア全言語版総計での引用回数が280万回であるのに対し、英語版ウィキペディアでは、わずか169回だった。

この論文の引用回数がこれほど多いのは、ボット、つまりウィキペディアの項目を自動的に作成するコンピュータープログラムによって数百万件の引用が行われているからだ。ウィキペディアによれば、このボットはダーラナ大学（スウェーデン・ファールン）の物理学者Sverker Johanssonが開発したもので、2014年7月の時点で300万近い項目を作成していたという。項目の3分の1はスウェーデン語で書かれていて、その多くが山や河川などの地理的な場所に関するものであり、残りの3分の2は、いずれもフィリピンで話されているセブアノ語とワライ語で書かれている。

カリフォルニア大学キュレーションセンター（米国）の所長でバークレーを拠点とするJohn Chodackiは、「この情報を入手できたこと自体が非常に興味深いことなのです」と言う。歴史的に、学術論文の引用データの分析と比較は、有料サービスを利用しないかぎり不可能だからだ。 ■

（翻訳：三枝小夜子）

Wikipedia's top-cited scholarly articles - revealed
Vol. 557 (291-292) | 2018.5.17
Giorgia Guglielmi
Richard Van Noordenによる追記あり

ヒトゲノム合成計画から目標を変更したGP-write

全ヒトゲノムの合成を目指していたGP-writeは、財源難により、その目標を「ウイルス抵抗性ヒト細胞株の作製」へと引き下げることを発表した。

約200人の科学者が参加する、全世界的な官民パートナーシップによる「ゲノム合成国際コンソーシアム（GP-write）」の主導者らは、2018年5月1日、米国マサチューセッツ州ボストンでの会合において、その当初の目標を変更し、技術的に達成可能な短期目標へと引き下げることを発表した。30億塩基対のDNAからなるヒトゲノム全体の合成という大胆な計画は今後、ウイルス感染に抵抗性を持つ細胞の作出を目指したゲノムの書き換えを試みる。

目標規模を縮小したとはいえ、新たな目標も、すぐに達成するのは難しいかもしれない。発足から2年たつが、いまだに特定の財源が確保できていないのだ。同コンソーシアムの目標達成には、数億ドルとはいかないまでも、数千万ドルが必要であり、完了までに10年以上かかると見積もられている。

「GP-writeは、支援を得やすいコミュニティー規模のプロジェクトを持つことが重要だと考えました」と、GP-writeの代表の1人で、ニューヨーク大学（米国）の酵母遺伝学者Jef Boekeは言う。GP-writeが始動した2016年の時点では、「ウイルス抵抗性ヒト細胞株の作製」も、全ヒトゲノム合成のための技術開発を目指す試験的プロジェクトの1つとして挙がっていた[1]。Boekeや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）のゲノム科学者George Churchと共にGP-writeの共同代表を務めるNancy Kelleyによれば、今再びこの細胞株に注目したのは、資金調達がより容易だと判断したためだという。彼女は生物工学に詳しい法律家だ。

会合の参加者はおおむね、この目標の変更を承認している。「素晴らしい考えだと思います」と話すのは、スイス連邦工科大学チューリッヒ校の合成生物学者Martin Fussenegger だ。「DNA合成そのものを目的とするのではなく、より実用や応用に適した目標を設定したのですから」と彼は付け加える。

ウイルス抵抗性ヒト細胞株が実現すれば、企業はウイルス混入のリスクを負うことなく、ワクチンや抗体などのバイオ医薬品を製造できる。また、ヒトの体内で作られたタンパク質と同じように化学的修飾が施されたタンパク質製剤の製造にも役立つだろう。このような製剤は、体内の免疫系により排除されるリスクが軽減される。しかし、それでもなお、GP-writeの主導者たちの主たる目標はDNA技術の改良にあり、特定の製品を作ることではない。

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

「狙いは、遺伝子編集や合成のさまざまな手法を用いて、非常に迅速かつ容易にゲノム合成を行う技術を開発することです」と話すのは、コロンビア大学医療センター（米国ニューヨーク）の合成生物学者で、GP-write科学執行委員の1人であるHarris Wangだ。そうした技術を前進させる上で、「この『超安全（ultra-safe）な』ヒト細胞株作製計画は、設計の複雑さや困難さなどさまざまな側面について、適切なレベル設定だと言えます」とWang。

ともあれ、GP-writeが難航している大きな理由の1つは、このプロジェクト専用の財源があまり豊かでないことだ。先の会合で、遺伝子編集技術を持つある企業は技術的な専門知識を提供すると表明したが、財政的援助を申し出た企業はなかった。

Churchは、このコンソーシアムには「関連財源」として5億ドル（約550億円）以上の資金があると見積もる。だがそこには、例えば遺伝子改変細菌や小型器官様構造といった、彼自身の合成生物学プロジェクトに対して割り当てられた4000万ドル（約44億円）も計上されている。また、Boekeが主導する酵母ゲノム合成の国際イニシアチブに割り当てられた2340万ドル（約26億円）も勘定に入れている。どちらもGP-writeの数年前に始まったプロジェクトだ（8月号31ページ「酵母ゲノムシャッフリングがもたらす多様な未来」参照）。

関連財源の中で最大の割合を占めているのは、加盟はしているがそれほど熱心でないバイオテクノロジー企業から調達した投資資金だ。Churchがそれを関連財源に含めた理由は、こうした企業が資金を提供したからではなく、この業界全体の成長性にある。Churchは現在、彼の言うところの「ゲノム合成を取り巻くエコシステムの市場サマリー」を見積もっているところだ。

そうした理由からChurchは、彼が共同設立した新規企業eGenesis社（米国マサチューセッツ州ケンブリッジ）と、彼が資金援助をしているTwist Bioscience社（米国カリフォルニア州サンフランシスコ）、そして彼が支援していたベンチャー企業Gen9社を2017年に買収した合成生物学企業Ginkgo Bioworks社（米国マサチューセッツ州ボストン）から提供された資金の総額数億ドルを、関連財源に計上している。ただし、eGenesis社とTwist社の上層部はGP-writeに積極的だが、Ginkgo社の首脳陣はそうでない。「我々はGP-writeには全く関与していません。我が社が資金提供リストに載っているのを見て、とても驚いています」と、同社のクリエイティブ・ディレクターChristina Agapakisは言う。

これに対しChurchは、自身の概算の正当性を主張する。「もし、既存の資金や未分類の資金だけでGP-writeの目標を達成できれば、それは素晴らしいことでしょう。Ginkgo社のような企業との関係は、そうした正式な連携とは別のものです」。

コンソーシアムがこの「超安全なヒト細胞株作製計画」に対する財源を確保できた暁には、GP-writeはChurchの研究室が成功させた大腸菌での実験[2,3]、すなわち、大腸菌ゲノムを書き換えてウイルス耐性を持たせる実験をヒト細胞に適用する研究に取り組むことを計画している。Churchらは以前[2]、大腸菌の持つ全321カ所のUAG（終止コドンの1つ）をUAA（同じく終止コドン）に書き換え、その細胞のゲノムからUAGを読み取るために必要な終結因子（RF）1をコードする遺伝子を削除した。こうして再設計された大腸菌は、それ自体の生存や増殖に大きな影響は見られなかったが、ウイルスの侵入を無効化することができた。このコドンは自然界のあらゆる生物と同様にウイルスにとっても必須であり、ウイルスがこの大腸菌に侵入しても、自身のタンパク質の組み立てができないのだ。

ただ、この書き換え技術をヒトゲノムに適用することは容易ではないだろう。たった1種類のコドンを置き換えるだけとはいえ、2万個あるヒト遺伝子の全てでそれを行うには、数十万カ所のDNA置換が必要だ。1文字ずつ編集するよりもむしろ、まとまった大きさのゲノム断片を合成する方が容易かもしれない。

Churchの研究チームは、その後の研究[3]で、大腸菌ゲノムにおいて7種類のコドンを合成生物学の手法を用いて書き換えた。この研究では、15万カ所近くを遺伝的に変化させる必要があり、さらにDNA断片をつなぎ合わせる過程でも、設計には予期せぬ制約と難しさがあることが分かった。こうした問題は、ゲノムを再構築した大腸菌を生存させる上での障害にもなる。

「超安全なヒト細胞株プロジェクトが開始すれば、その難しさが明らかになってくるでしょう」と語るのはChurchの研究室の博士研究員で、この研究を主導するNili Ostrovだ。「ヒト細胞には、我々がまだ知らない設計ルールがたくさんあるでしょうから」。■

（翻訳：山崎泰豊）

Genome-synthesis effort shifts focus
Vol. 557 (16–17) | 2018.5.3
Elie Dolgin

1. Boeke, J.D. et al. *Science* **353**, 126–127 (2016).
2. Lajoie, M.J. et al. *Science* **342**, 357–360 (2013).
3. Ostrov, N. et al. *Science* **353**, 819–822 (2016).

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

シナプス強度を制御する分子機序を解明

脳機能を支える神経回路は、神経細胞同士がシナプスというつなぎ目を介して複雑につながることで作られる。脳の情報や指令は、神経細胞内においては電気的に伝達されるが、シナプスでは神経伝達物質を内包した小胞を介して化学的に伝達される。しかし、伝達の強度を左右する小胞放出の場の数や、場の形成過程などは不明であった。このほど、廣瀬謙造・東京大学大学院医学系研究科教授らは、独自に開発した高感度のイメージング技術に分子の超解像可視化技術を組み合わせることで、場の形成に関わる分子実体の解明に成功した。

単一レベルのシナプスを直接観察して成果を挙げました。

廣瀬：私は薬理学の出身で、イメージングを用いた「もの、現象、かたち」の生理学研究を進めています。「もの」とは分子を、「現象」とは活動電位などの物理学的に測定可能な現象を、「かたち」とは解剖学的な形態や大きさを意味します。そもそもは細胞内のカルシウムイメージングをやっていたのですが、そこからカルシウム情報伝達に関与するイノシトール三リン酸（IP_3）、さらに約10年前からグルタミン酸のイメージングへと進みました。グルタミン酸は脳における神経伝達物質の本丸といえますが、脳のイメージングは他の組織よりも遅れており、グルタミン酸の挙動が分かれば脳機能について面白いことが分かると考えたのです。今回の成果は、シナプスから放出されるグルタミン酸のイメージングに加え、分子の超解像可視化技術を組み合わせて得られたものです[1]。

シナプスを介した情報伝達とは、どのようなものですか？

シナプスは、神経細胞同士で電気信号をやりとりするための「つなぎ目」として機能しています。伝える側の神経細胞（シナプス前終末）から情報伝達物質を含む直径約40nmの小胞が放出されると、内包していた情報伝達物質が受け手の神経細胞（シナプス後細胞）の受容体に結合し、信号が伝わる仕組みです。情報伝達物質にはグルタミン酸の他、ドーパミン、GABAなどがあり、それぞれに固有の機能を担っています。例えば、グルタミン酸は電気信号を伝える興奮性シナプス伝達を担います。

今回の研究の目的とは？

神経伝達物質の放出強度は、「シナプス前終末における小胞を放出する場（サイト）の数」「放出する確率」「小胞内に充塡される神経伝達物質の量」という3因子によっ

廣瀬（ひろせ）　謙造（けんぞう）

東京大学大学院医学系研究科 機能生物学専攻
細胞分子薬理学分野 教授

1992年 東京大学医学部医学科卒業。同大学大学院医学系研究科 細胞分子薬理学助手、同講師、同助教授を経て、2005年 名古屋大学大学院医学系研究科教授に就任。2008年に東京大学大学院医学系研究科神経生物学分野教授を経て、2018年より現職。「人がやらないことをやる」を理念とし、イメージングなど新しい技術開発を行いつつ、その技術により生体の機能を探る研究を進めている。

AUTHOR PROFILE

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

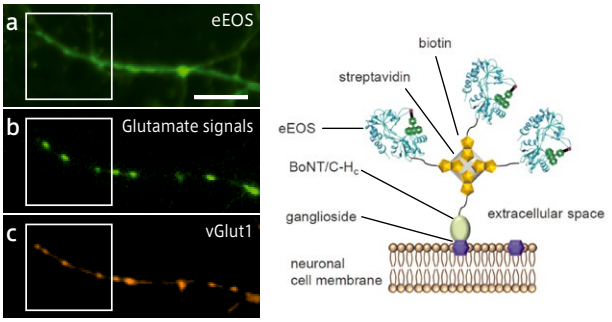
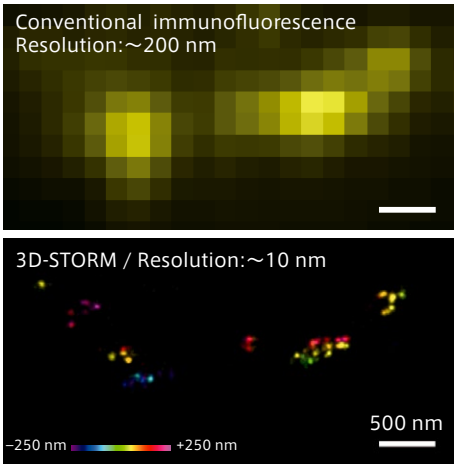


図1　グルタミン酸放出のイメージング解析

上段：海馬培養神経細胞を標識したグルタミン酸蛍光センサー（EOS）の蛍光画像。

中段：電気刺激によって誘発されたグルタミン酸シグナル（EOSの蛍光強度変化）の画像。

下段：シナプスマーカーvGlut1の蛍光免疫細胞化学像。vGlut1の染色パターンとグルタミン酸シグナルの空間パターンが良く一致しており、EOSにより単一シナプスから放出されたグルタミン酸が捉えられたことが示された。



落射蛍光顕微鏡で観察したMunc13-1の蛍光免疫細胞化学像。

STORM顕微鏡で観察したMunc13-1の蛍光免疫細胞化学像。

図2　シナプスにおけるMunc13-1分子の超解像可視化解析

上段と下段は同一の視野。STORM顕微鏡ではMunc13-1分子分布がnmスケールで鮮明に観察され、Munc13-1超分子集合体がシナプス内に複数個存在していることが明らかとなった。カラーコードはz軸方向の位置を示す。

て決まると考えられますが、具体的にどのような分子メカニズムで実装されているのか分かっていませんでした。特に、1つのシナプスに放出サイトがいくつあり、それがどのような分子によって制御されているかなどは、全く不明でした。これらの疑問を、私たちが独自に開発したグルタミン酸のプローブを利用して解明しようと目論みました[2]。このプローブは、グルタミン酸受容体のタンパク質を一部人工改変して蛍光色素を結合させたもので、極めて高感度に解析できるのが特徴です。

どのような実験をされたのですか？

まず、ラットの海馬から神経細胞を取り出し、数週間、シャーレで培養して神経回路を作らせました。培養するだけで神経細胞同士が接続し始め、自然に回路様の構造が出来上がるのです。次に、この神経回路にグルタミン酸プローブを加え、グルタミン酸の局在を可視化しました。この状態で回路を何度も電気刺激して小胞の放出を促し、放出されるたびにグルタミン酸が明るく光る様子を録画しました（図1）。

動画にすると光が点滅しているように見えるのですが、そこからある単一のシナプスのデータだけを抜き出し、小胞が放出される様子を詳しく解析しました。その結果、電気刺激しても全てのシナプスが小胞を放出するわけではなく、ばらつきがあると分かりました。機械やAIを設計する際にはエラーがないようにしますが、シナプスは少なからず小胞放出に失敗していたのです。

このような傾向はある程度知られていました。「シナプスには小胞の放出サイトが1つしかないので、確率的に『放出しない』という事象が起こりやすい」とする報告があったからです[3]。一方で、「放出サイトが1つでは、説明できない現象がある」と反論する研究者もいました。

先生も、放出サイトは複数あると考えたのですね？

はい、そうです。そこで、シナプス1つ当たり約100回の電気刺激試行を刺激の強さを変えながら繰り返し、小胞放出に成功したか失敗したか、成功した場合はそのシグナルの大きさを計測しました。蓄積したデータを統計学的に処理したところ、放出サイトの数はシナプス1つ当たり2～18個程度で、その数はシナプスが大きいほど多い傾向にあると分かりました。やはり、放出サイトは1つだけではなかったのです。このことから、伝えられる情報も0か1かの二進数ではなく、幅のある量（複数ビット量）だと分かりました。

加えて、シナプス前終末とシナプス後細胞とで信号伝達が全く同期しているわけではないことも分かりました。「伝えられたとおりに伝わるとは限らない」といえば分か

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

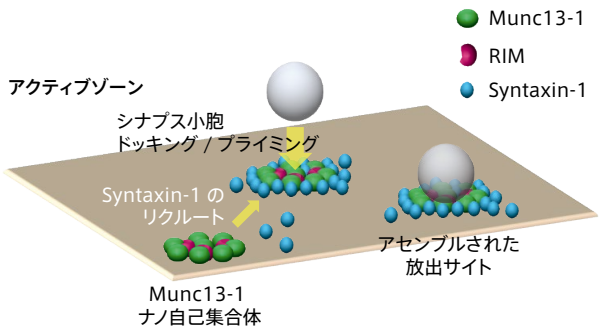


図3　シナプス小胞放出サイトの分子実体：Munc13-1超分子集合体モデル

Munc13-1 分子はシナプス前終末局所において自己集合し、複数の Syntaxin-1 分子を限定した領域に集め、シナプス小胞の放出サイトを作り上げる。各ステップは超分子的に制御され、神経回路での安定したシナプス機能を実現している。

りやすいでしょうか。放出サイトが多くても、放出確率が高すぎたりすると、小胞の補充が間に合わなくなり、放出が抑制されるようでした。一方、放出確率が低いと、今度は伝達が促進されるようになりました。脳回路における信号伝達の抑制と促進は、短期記憶などの認知機能に深く関与していると考えられています。

さらに、放出サイトの数や機能を左右する分子も突き止めたのですね。

はい。次の段階として、その解明を進めました。まず既知の情報を使って候補を絞りました。シナプス前終末の開口部には数十種類のタンパク質が存在すると分かっていますが、その中から「機能が未解明、かつ、発現をなくすとシナプス構造は残るものの、小胞放出能が失われるもの」を探したのです。すると、Munc13-1というタンパク質が残りました。さっそく、蛍光色素でMunc13-1を標識し、局在および小胞放出との関連を調べたところ、Munc13-1は小胞の放出面に存在し、Munc13-1分子の数がグルタミン酸のイメージングで同定された放出サイトの個数と強く相関することが分かりました。

さらに、STORM（確率的光学再構築顕微鏡）という超解像顕微鏡技術を使ってシナプスにおけるMunc13-1の局在をより高精度に調べたところ、Munc13-1分子がナノメートルサイズの集合体（超分子集合体）を形成していると分かりました（図2）。超分子集合体は、おのおのが10個程度のMunc13-1分子によって形成されており、約100nmの間隔で秩序正しく配置されていたのです。Munc13-1には、小胞の開口放出に必要なSyntaxin-1というタンパク質を捕捉する機能があることも分かりました。

超分子集合体はどのようにして作られるのでしょうか？

興味深いことに、何らかの外的な作用によるのではなく、自然にMunc13-1分子が集合し、一定サイズの集合体を作り出していました（図3）。水分子が自然に集まってある程度の大きさの雨粒になるのと同じような原理だと思います。ナノテクノロジーでは自己集合させてボトムアップする集積手法がありますが、その生命版といえるかもしれません。このような超分子集合現象は2006年にSTORMが開発されたことで観察可能になりました[4]。まだ新しい研究分野で、免疫学領域などでは報告がありますが、神経科学領域ではほとんどないと思います。

総じてどのような知見が得られたのでしょうか？

最大のインパクトは、全てのシナプスが同じように働いているのではなく重み付けがなされていることを、Munc13-1の超分子集合という仕組みで端的に示した点にあると思います。シナプスには可塑性があることが示されていますが、今回の仕組みはその本態を担うものと考えられます。ただし、Munc13-1の超分子集合が何をきっかけに形成されるのか、サイト数が変化する際に何が起こっているのか、それが脳の機能とどのように関連しているのか、といった点は全く分かっておらず、今後の課題です。

それに、例えば統合失調症や発達障害などに、今まで捉えることのできなかった微細な構造の異常が関連している可能性もあります。現在開発中のドーパミンやセロトニンのプローブで、この辺りの研究も進めていくつもりです。先行研究がなく、研究を設計するために参考にできるものがないので苦労もありますが、「人がやらないことをやる」がポリシーなので、仕方ないですね。

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. Sakamoto, H. et al. *Nature Neuroscience* **21**, 41–49 (2018).
2. Takikawa, K. et al. *Angewandte Chemie International Edition* **53**, 13439–13443 (2014).
3. Korn, H. et al. *Science* **213**, 898–901 (1981).
4. Rust, M. J. et al. *Nature Methods* 3 (2006).

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

ILLUSTRATION BY MARCO GORAN ROMANO

気付いてないのはPIだけ？

3200人の科学者を対象とする調査から、研究室の主宰者（PI）からのプレッシャーやPIの指導力に対する不満により、世界中の若手研究者がストレスをためていることが明らかになった。

科学者が自慢する鋭い観察眼も、極めて身近なところで発生している問題には気付かないことが多いようだ。研究室の主宰者は、自身の研究グループ内のダイナミクスについて、メンバーの多くが考えているよりもはるかに明るいイメージを持っていることが、3200人以上の科学者を対象とする*Nature*の独自調査で分かった。この調査結果は、研究室の主宰者（principal investigator：PI）がその運営や人事管理に関して十分な訓練を受けていないことが、有害な研究室文化を生み出す要因の1つになっていることを示している。

若手研究者の利益を守るために活動している非営利団体フューチャー・オブ・リサーチ（Future of Research；米国カリフォルニア州サンフランシスコ）のGary McDowell理事は、「上級研究員と若手研究者の間で、意思の疎通が十分にできていないのです。別々の世界に住んでいると言ってよいほどです」と言う。

近年、研究活動の公正性への懸念が高まっている。それを受け、全米アカデミーズ（US National Academies of Science, Engineering, and Medicine）や米国研究公正局などが、科学者を対象とした高水準の研究を行う

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

ようになった。その目的は、科学者の訓練に欠落している要素や、高まる一方の助成金確保や論文出版、昇進へのプレッシャーについて理解することにある。

*Nature*は2017年に、欧米の大学で16回の会議とワークショップを開催して、研究室の健康状態や、各グループにのしかかるプレッシャー、また、そうした問題にうまく対処する方法について探ってきた。その中で科学者たちは、人間関係の舵取りからベストプラクティスの励行まで、自分たちの職場のどこが好きでどこが嫌いかを語り合った。*Nature*の今回の調査は、このときの逸話をデータで裏打ちする目的で実施された。今回の調査の規模は、公表されている同種の調査の中では最大である。

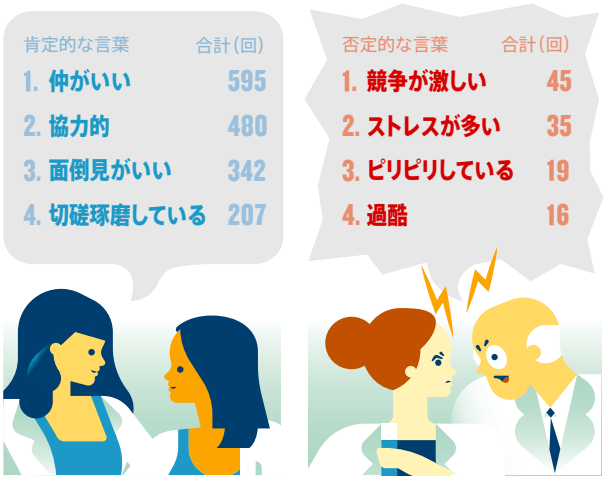
士気がそれなりに高かったことは、心強い発見だった。世界中の科学者たちは、基本的には自分のグループは健全だと考えていて、「仲がいい」「協力的」「面倒見がいい」などの言葉で描写している。しかし、穏やかな表面の下では、ストレスの兆候がボコボコと泡立っているようだ。調査に回答した比較的若い研究者（大学院生や博士研究員のように、グループを率いる立場にない人）の約5人に1人が、所属する研究室について否定的な感情を持ち、「ストレスが多い」「ピリピリしている」「過酷」などの言葉を使っていた（「あなたの研究室はどんなところ？」参照）。

調査に参加した科学者たちは、より多くのPIが人事管理や研究室の運営に関する講習を受け、研究グループのメンバーの意見にもっと耳を傾けるべきだと考えていた。また、PI以外のメンバーの半数強が、過去1年間に、特定の結果を出さなければというプレッシャーを「しばしば」または「ときどき」感じたと回答していた。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）の研究医で、2016年まで医学部長を務めたJeffrey Flierは、「これは由々しき事態です」と言う。

今回の調査は25万人以上の*Nature*読者に送付され、*Nature*ウェブサイトでも広告された。ミシガン大学アナーバー校（米国）で研究公正の研究をしているNicholas Steneckは、この調査には科学者の限られたサンプルしか反映されておらず、不平を言いたがる人の割合が不当に高くなっている可能性があると指摘する。その一方で、好ましくない行為に対する寛容さは「容認できないレベル」にあることが分かるとも言う。「私には、今回の調査結果には良いニュースがなく、程度はさまざまであれ、悪いニュースしかないように見えます」。

あなたの研究室はどんなところ？

回答者がよく用いていた言葉のほとんどが肯定的なものだったが、研究室に対して基本的に不満を抱いている研究者（PI以外の研究者の約14%）は、より否定的な言葉を使っていた。



違う世界の話？

調査に回答した655人のPIは、職場での自身の仕事ぶりについて非常に肯定的だった。彼らの90%以上が、自分は研究グループの実験デザインを一貫してチェックしていて、個々のメンバーがどの研究プロジェクトに取り組んでいるかを簡潔に説明できると答えている。また、「メンバーの実験やキャリア形成に関する相談にのっているか」「否定的な結果が出ても評価しているか」「興味深いが研究室の研究活動の中核をなすとは言えないような発見を探究する自由をメンバーに与えているか」といった質問に対しても、自信を持って答えていた。

一方、PI以外の2632人の回答者は、そこまで楽観的ではなかった（「認識のギャップ」参照）。自分たちのPIが個々のメンバーのプロジェクトを説明できると回答したのは約80%で、PIにディスカッションを持ちかけると「たいてい応じてくれる」、研究室にとって中核的でない実験結果でも「探究させてくれる」と回答したのは約70%だった。さらに、PIが「実験デザインを一貫してチェックしている」「否定的な結果が出ても評価してくれる」と答えた回答者は3分の2にとどまった。

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

特に回答が分かれたのは、生データのチェック状況だった。PIの90%が「メンバーの生データを一貫してチェックしている」と回答していたが、自分のPIが生データを一貫してチェックしていると答えたメンバーは57%だった。2018年に南洋理工大学（シンガポール）の副学長を退任したコンピューター科学者のAngela Gohは、PIは助成金の申請やその他の職務を果たしながら限られた時間の中で人事管理をしていているので、「彼らは、自分で言うほど一貫して生データをチェックしているとは思えません」と言う。イリノイ大学アーバナ・シャンペーン校（米国）で研究不正の研究をしているC. K. Gunsalusは、PIとその他のメンバーとの認識のギャップは顕著で、

認識のギャップ

PI が自身の研究グループとどのように関わっているかは、PI と若手研究者では見方が異なる。

両者は「生データ」について異なる定義をしているのかもしれない、と指摘する。

今回の調査に参加したRadovan Šebestaは、コメンスキー大学（スロバキア・ブラチスラバ）で有機化学グループを率いているが、調査結果に驚き、若手研究者たちが指摘するPIの問題点について少々不安を感じている。「私の行動も、あんなふうに捉えられているのでしょうか？」。彼は研究室のメンバーに、この調査に参加していたらどのように答えていたか聞いてみたいと考えている。

調査の回答者のほとんどが匿名での参加を希望したため、PIとその研究室のメンバーの回答を照合することはできない。しかし、両者の地理的分布に大きな差は見られなかった。Gunsalusによると、今回の調査結果は、組織のダイナミクスについて広く受け入れられている社会心理学研究の結果とよく一致しているという。「人は権力を持つほど、自分の行動が下の人にどのように捉えられているかに鈍感になるのです」。

他の調査項目でも同様の認識のギャップが明らかになった。PIの約90%が、自身の研究室やグループのメンバーは何を期待されているかを明確に分かっていると感じていた他、3分の2が「質より量」や「正確さより助成金のもらいやすさを重視する」などの不誠実な研究実践を大目に見ることは「決してない」または「めったにない」と回答していた。一方で、PI以外の研究者では、PIが自分に何を期待しているかをはっきり分かっていると答えた人は3分の2にとどまり、自分たちのグループが不誠実な研究実践を大目に見ることは「決してない」または「めったにない」と感じているという回答は、43%にとどまった。

こうした意見や姿勢は研究室での不正行為の現実を反映するものではないかもしれないが、Steneckらはそれらを警告サインとして見ている。個々の機関についての以前の研究により、所属する研究室の雰囲気を好ましいと感じている科学者は、不正行為と解釈されるような研究実践（剽窃、改ざん、詐欺など）に自身が関与していると述べる可能性が低いことが分かっているからだ。

強い不満を持つメンバー

今回の調査の目標の1つは、研究室文化がどのようにして研究を促進し、あるいは阻害するかを解明することに

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

あった。ヘルスパートナーズ研究所（HealthPartners Institute；米国ミネソタ州ブルーミントン）で研究公正について研究するBrian Martinsonは、*Nature*の調査では、所属する研究室を否定的な言葉で語った人と、そうした雰囲気により良質の研究を生み出す能力が深刻に阻害されていると答えた人の間には、緩やかな相関が見られたと言う（なお、回答者の中には、後者の質問の意味を誤解して、研究室の文化を賞賛しつつ、「それが自分たちの研究の妨げになる」と回答していた。アンケート回収後の個別連絡により、この混乱が明確になった事例がいくつかあった）。

*Nature*は、自分が所属する研究室の文化に強い不満を持つ研究者についてもっとよく知るために、研究活動について一貫して否定的な回答をしていた、ある科学者グループを特定した。彼らは所属する研究室について「侮辱的」「抑圧的」「敵対的」などの言葉で語り、研究室の悪い雰囲気が自分の研究に悪影響を及ぼしていると回答していた。こうした強い不満を持つ研究者は、PI以外の研究者のうちの14%を占め、376人にのぼった。彼らは全ての不幸な回答者を代表しているわけではないものの、不満を口にしてはばからないグループを反映しているのは確かである。

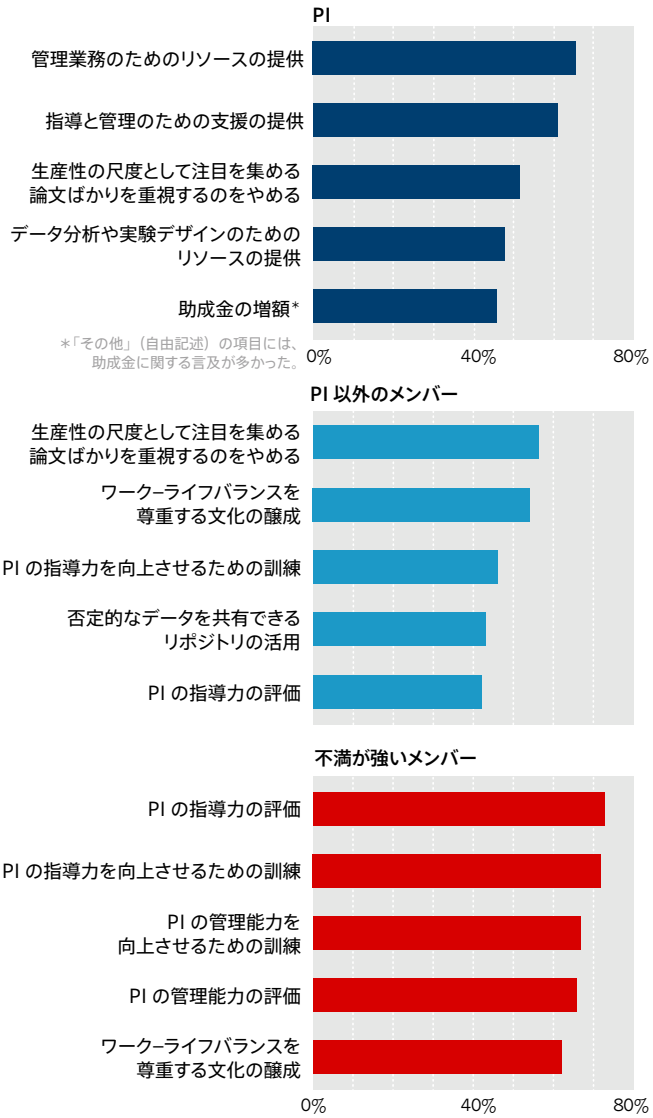
彼らの多くはPIの指導力に不満を抱いているようで、PIの行動を否定的に捉える傾向があった。所属する研究室の文化に関する彼らの回答では、不誠実な研究実践を黙認することは「決してない」または「めったにない」と感じていたのはわずか20%で、PIにディスカッションを持ちかけるとたいてい応じてくれるという回答も38%にとどまった。そして、彼らの70%は、過去12カ月の間に特定の結果を出さなければならないというプレッシャーを「しばしば」または「ときどき」感じていたが、PI以外の回答者全体では、その割合は半数強だった。Gunsalusは、このグループの回答者が所属する研究室の文化が本当に他よりはるかに劣悪かどうかは分からないが、「現実にひどい環境があるのは確かで、機関はそのことに対して責任を負わなければなりません」と言う。

より良い科学研究のために

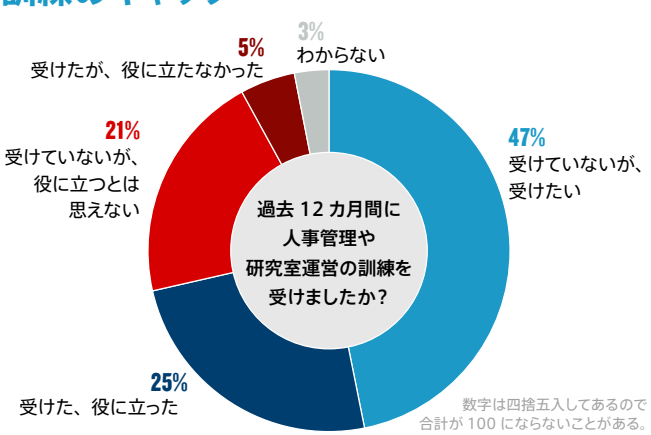
今回の調査ではっきりしたことの1つは、研究所を主宰する研究者の3分の2が、過去1年間に人事管理や研究室運営の訓練を受けておらず、その多くが訓練を受けたいと回

より良い科学研究のために改善すべき点

「研究室をより良くするためには何が必要だと思うか」という質問に対して、PI とそれ以外のメンバーが考える優先順位には食い違いがあった。職場環境に一貫して不満を持つ一部の科学者たちは、PI の指導力を向上させることを重視していた。



訓練のギャップ



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

答していたことだ（「訓練のギャップ」参照）。「私がPIになって最も驚いたことの1つは、管理の仕事の難しさでした」とŠebestaは言う。「訓練を受けていればよかったと思います」。そして、訓練を受けたことがあるPIの6分の5が、役に立ったと答えていた。

ハワード・ヒューズ医学研究所（米国メリーランド州チェビーチェース）や欧州分子生物学機構などの多くの機関には、指導や管理に関する講義があり、多くの研究者が受講している（8月号23ページ「研究室を率いるのに必要なスキル」参照）。けれどもほとんどの機関はそうした訓練を義務付けていない、とFlierは言う。学者に無理強いするわけにはいかないと遠慮しているところもあるだろうが、「機関はそうした訓練をあまり重視していないのです」。

オクラホマ大学（米国ノーマン）の心理学者Michael Mumfordは、今回の調査結果は、訓練が絶対に必要であることを示していると言う。「私たちは、管理や指導に関する訓練を全く受けていない人々を連れてきて、彼らが人と交流したり管理したりする方法を当然知っているものとして、3～20人のチームの運営を任せているのです」。

調査に回答した米国のある生物学専攻の博士研究員は、「最近PIになった私の友人は全員、何らかの訓練を受けておきたかったと言っています。彼らは何のサバイバル術も身に付けていない状態で、荒野に放り出されたのです」と言う。

主宰する研究室でより質の高い研究が行われるようにするために「学部長や機関に協力してほしいこと」をリストの中から選ぶように言われたPIの60%以上が、「指導と管理のための支援がもっと欲しい」と答えていた（「より良い科学研究のために改善すべき点」参照）。この要望は、管理業務に使えるリソースを増やしてほしいという要望に次いで2番目に多かった。

HERO IMAGES/GETTY

PI以外の研究者でも、その40%以上が、「PIが指導と管理の訓練をもっと受けていれば、研究室はより良い科学研究ができる」と回答していた。PI以外の研究者のうち不満が強い人においては、その70%以上が、主としてPIの指導力を向上させるための訓練を望んでいた。ドイツで微生物学を専攻するある大学院生は、「私が所属する機関にはPIのための訓練課程があるが、なぜか任意受講である。必須受講にするべきだ」と書いている。

他に改善すべき点があるかという質問に対しては、研究室主宰者の半数以上が助成金に言及していた（研究の限界について議論されるたびに話題に上る問題である）。米国のある研究室主宰者は、「助成金を獲得するための競争が激しい上に、短期の助成金しかないため、科学的な再現性よりも次の助成金を獲得することを重視する雰囲気になってしまう」と書いている。

今回の調査は、PIが、自身が主宰する研究室の文化は健全だと思っていても、メンバーとのコミュニケーションや研究室の目標についてもう一度よく考え、自分が管理する人々の意見に耳を傾けることの大切さを教えている、とGunsalusは言う。「あなたが所属する機関に指導のためのリソースがなかったとしても、他のところにはあるのです」と彼女は言う。例えば米国なら、米国研究メンタリング・ネットワーク（National Research Mentoring Network）や、イリノイ大学アーバナ・シャンペーン校の国立職業・研究倫理研究所（National Center for Professional & Research Ethics）のリーダーシップに関する論文のコレクションがある。

「機関は、研究室主宰者のための効果的なリソースの提供と、若手研究者を専門家として成長させることに、もっと力を入れる必要があります」と彼女は言う。「自分たちが提供する研究環境に責任を持たなければなりません」。■

（翻訳：三枝小夜子）

Leadership problems in the lab
Vol. 557 (294–296) | 2018.5.17
Richard Van Noorden
（ロンドン在住の*Nature*のNEWS FEATUREのエディター）
調査と回答のコピーについてはgo.nature.com/2rzlo91を参照されたい

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

ADAPTED FROM PLANET FLEM/GETTY

研究室を率いるのに必要なスキル

PIは、リーダーになるための訓練を受けていない場合が多い。リーダーには何が必要かをまとめた。

研究室の主宰者（PI；principal investigator）に初めてなる人は、さまざまな役割をいきなり押しつけられがちだ。そうしたものには、運営や管理、予算作成、研究室のインフラストラクチャ作り、メンタリング（指導）、そして研究室やグループのメンバーたちが能力を十分に発揮できるよう導くこと（おそらくこれが一番難しい）などがある。多くの研究者は、そうした状況に適応するのに役立つ「リーダーシップのスキルを磨くトレーニング」を受けていない。そして問題は新人PIだけに限られるわけではない。2017年に*Nature*が行った博士課程の学生を対象とした調査では、回答者の4分の1が、研究に関するアドバイザーの指導に不満を持っており、また、指導教員が大学や研究機関以外の職業について役に立つアドバイスを与えてくれたと答えたのはわずかに3分の1だけだった（2018年3月号「好き過ぎてつらい博士課程」、8月号18ページ「気づいてないのはPIだけ？」参照）。

*Nature*は、優れた結果を生むPIになるための助けとして、他の産業分野からどのような教訓を得ることができるかを、リーダーシップの専門家たちに尋ねた。

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

PETER HIRST

科学を１つのビジネスとして扱う

マサチューセッツ工科大学（MIT）
スローン経営大学院（米国ケンブリッジ）幹部教育学部副学部長

スローン経営大学院で私たちが行っている経営とリーダーシップに関するプログラムは、金融サービスや政治、工学や生命科学などの分野の人々を引き付けています。プログラムでは、製品は何か、顧客は誰か、そして、顧客のために価値あるものを作り出せているかについて、理解することを目指します。科学者の皆さんはこのプログラムで、科学と実業界の間に類似性があることに気付くのではないでしょうか。科学研究では、「顧客」は必ずしもあなたに直接支払うわけではありません。しかし、多くの科学者が「私の顧客は研究コミュニティーであり、私はこの分野の進歩を助けています」と言うでしょう。

あなたの仕事の影響力を測定して、投入したリソースから得られる利益を拡大する方法がいくつかあります。例えば、論文の引用数、論文発表数、論文掲載が認められるのに必要だった改訂の数などで、あなたの影響力を測定できます。このようにして自己採点表を作り、リソース（あなた自身の関心、あなたの学生たちの努力、実験室の設備）を何に投入しているかを確認する機会が得られれば、測定値の改善に取り組むことができます。

製造業のために開発されたテクニックは、物事がどこで立ち往生しているかを可視化する助けになります。研究室を科学の製造工場と考えてみてください。そこには、あなたが生み出そうとしている成果物（アウトプット）があることでしょう。生産能力を高めるために、製造業の手法を適用できるのです。

研究室でこれらのテクニックを使用するには、まず、あらゆる活動あるいは仕事を特定して、それらを付箋に書きとめます。広い壁かホワイトボードに付箋を貼り付けて、作業が流れる過程を示してみるのです。目に見える表を作ることで、関係者全員がこの流れについて意見を述べることができます。このようにして、仕事の経過を連続的に表現します。一部の作業は、他の人の成果物によって変わるでしょう。例えば、作業Ａが完了するまでは、作業Ｂを行えない（チームＡがある生物の特徴を明らかにし、その知識をチームＢに渡す）などの場合です。

滞っている箇所、ミスの発生率が高い箇所は、信号機の色で強調することができます。緑は、全てが予定通り順調、黄色は注意を要する箇所、そして赤は要修正を意味します。例えば、ある装置の性能を高めるために改良したいとします。しかし、それには特別に製造された部品が必要であることが分かりました。この場合、この作業には黄色のフラッグが立ちます。すると次に、その部品を作るには６カ月かかることが判明し、このプロジェクトは赤になります。その時点で、組織全体からアイデアを募るのです。同様の問題を経験した隣の研究室の仲間が、代替案を教えてくれるかもしれませんよ。

科学者がビジネスの概念を学ぶことは重要です。組織を１つにまとめているのは人間です。ビジネスを率いているか、学問的な研究室を率いているかにかかわらず、何かを達成するには、人々を動かして協力して働かせる必要があるのです。

勤めている大学の商学部もしくは経営学部の教員に、このようなテクニックを学ぶコースがあるかどうかを尋ねてみるのも１つの手です（「トレーニング・オプション」参照）。あるいは、同僚にコーチングを頼んで、「あなたの仕事は面白そうだね。私の研究室でこういうアイデアを利用できるかどうか、すごく興味がある。詳しく

トレーニング・オプション

科学者向けのリーダーシップ・プログラムを提供する組織を紹介する。

- hfpコンサルティング：あらゆるレベルの科学者のために、さまざまな専門技能開発ワークショップを開催。
- コールド・スプリング・ハーバー研究所：生命科学におけるリーダーシップに関する、３日間の双方向ワークショップを毎年開催。
- カリフォルニア大学サンフランシスコ校：PIになりたいと考えている人を対象に、科学的リーダーシップと管理スキルに関する16時間のコースを提供。
- ベルリン工科大学／フンボルト大学ベルリン校／ベルリン自由大学：３大学が共同で、女性研究者にメンタリング、セミナー、トレーニングセッションが組み合わさったProFiLというプログラムを提供。

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

教えてもらえないだろうか？」と聞いてみるのもいいでしょう。あなたの技能に投資することは、あなたとあなたの周りの人々の利益になるのです。

SEN SENDJAYA

人々に奉仕することによってリーダーシップをとる

スウィンバーン工科大学（オーストラリア・メルボルン）のリーダーシップ研究者

私はサーバント・リーダーシップと呼ばれる手法で人々をトレーニングしてきました。この手法では、リーダーが部下に奉仕します。多くのリーダーシップ・スタイルは、部下を操ってより働かせて、雇用者が被雇用者からより多くの努力を絞り出すことに焦点を合わせるものです。そしてその目的は、最終的な利益を増やすことです。サーバント・リーダーシップがそれとは異なるのは、部下の全体的な成長に焦点を合わせていること、そしてリーダーのニーズよりも彼らのニーズを重要視する点です。

例えば、「月曜日の午前9時までに報告書を完成させて持ってきなさい」と命じる代わりに、サーバント・リーダーは「あなたなら成し遂げてくれると期待しているのですが、どう思いますか？　やっていただけないでしょうか？」と尋ねるでしょう。また彼らは部下に、生産性を妨げている仕事上あるいは個人的な問題はないかと尋ね、そうした問題の解決を自分が助けられるかどうか聞くこともあるでしょう。

サーバント・リーダーシップのもう1つの独特な点は、「狩猟許可証」です。つまりリーダーは部下に、難しい問題を尋ねたり、リーダーと異なる意見を言ったりしてもかまわないと伝えます。サーバント・リーダーとは、喜んで打たれ、誤りを認める者だからです。重要なのは、これをかなり定期的に伝えることです。普通、人は目上の人にあからさまに反対することはないので、リーダーは、「私が絶対に正しいというわけではないので、私が何か法外なことをしていたら、そう指摘してもらわねばならない」と部下に伝える必要があるのです。

サーバント・リーダーの概念は科学者にも適用できます。研究室で働く人々は非常に創造的です。創造的な人々は、一般の従業員よりも独立心が強く自発的な傾向があるため、細かく指図されるのを好まない場合が多く、PIが上から権力を行使するといった、伝統的な影響力発揮のテクニックではうまくいかない可能性があります。

私のチームは世界中の研究者たちと共に、製造業やホテル、レストラン、航空会社、金融サービス、政府機関などのセクターでのサーバント・リーダーシップに関する研究を行ってきました。サーバント・リーダーシップを実践すると、他のリーダーシップ手法と比べて、従業員のコミットメントやチームメンバーの実績、その組織に所属し続けたいという意志、そして会社の業績が上昇することが示されています。この手法は、より主流になり始めています。実業家はしばしば、自分が玄関マットのように扱われると感じるために、サーバント・リーダーシップの実践に困難を覚えることがありますが、サーバント・リーダーシップは、弱さや自尊心の欠如から行われるものではありません。しっかりとした自己意識を持つ人だけが、自らのリーダーシップを介して他の人々に奉仕できるのです。

SUE HEWITT

トレーニングの時間を作ろう

トレーニングコンサルタント会社
Develomenta（英国デンビーシャー）の経営者

支援せずに、科学者をリーダーの地位につけるべきではありません。例えば、多くの会社組織の従業員、そして英国の官庁職員はワークショップやコースを通して幹部トレーニングを受けることが多いのに対し、学問の世界では、管理の役割につく人がリーダーシップ開発によって支援されるという期待はあまり持たれていません。

PIであるあなたは、幹部トレーニングの必要性を感じなかったり忙し過ぎたりするために、トレーニングを受けずに済まそうとしているかもしれません。しかし、あなたには、それなしで過ごせるような時間の余裕はありません。例えば、人に任せることについて学べば、何もかも全て自分でやるよりも、研究室の皆に助けてもらう方が、どれほど効率がよくなるかが分かるはずです。

私は人々をコーチする方法を科学者に教えています。つまり、PIに、スタッフや学生が抱える問題を解決する

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

のを助けるための話し合いの仕方を教えています。主なコーチング・モデルはGROWと呼ばれるもので、それぞれの文字は、目標（Goal）、現状（Reality）、選択肢（Option）または障害（Obstacle）、意志（Will）または前進（Way forward）の頭文字です。これはシンプルなテクニックで、質問することによって、問題、現状、選択肢、そしてその人が何をしようとしているかを明らかにしていきます。多くのPIは、全員の問題を解決する必要はないと分かれば、重圧が取り除かれることでしょう。

例えば、ある学生が、自分たちの研究結果が学会発表できるほど十分に良いものではないと考えているなら、あなたは「十分に良いものではない」とはどういう意味なのかを探ってみましょう。その結果、その学生は研究の質について過剰に心配していて、実際には彼らにとってより重要なことが「自身の初期の研究結果に関して、学会に出席した人々からフィードバックをもらうこと」だと気付いていないと分かります。学会の参加者の中に同様の実験技術を使用した人がいれば、その人と話をして、同じ問題をどのように考えたか、そしてどうやってデータを改善したかを教えてもらえる可能性があるわけです。学生が新しい方法を使用している場合、PIであるあなたにも結果を改善する方法が分からないことがあるかもしれません。しかし、研究を発表して、彼ら自身のフィードバックを得ることによって、学生は、自分はこのプロジェクトに積極的に関与しているのだという気持ちを強めることができます。

また、多くのPIは、科学系出版などの「大学職員以外の職」について学生たちにアドバイスを与えることができないと感じています。ほとんどのPIが、その種の仕事を一度も経験したことがないからです。しかしPIは、こんなふうに話すことができます。「私はこの学術雑誌に論文を投稿したことがある。出版社に電話して、君と話をしてくれる人を紹介してもらえるかもしれない」。さまざまな方法で助けることができるのです。選べる職業の種類は膨大なため、この問題に関してPIをトレーニングするのは難しいですが、代わりにPIは、学生たちを大学の就職斡旋課や、hfpコンサルティング（ドイツ・ハイデルベルク）などの科学者向けの専門能力開発ワークショップを提供している組織に紹介することができます。

また、女性のPIが女性限定の幹部トレーニングに参加できることも重要です。私は、女性科学者のためのコースを運営しています。標準的なリーダーシップ・コースと内容的にはほとんど変わりありませんが、女性に特化した要素が加味されています。例えば、そのコースでは、女性としてフィードバックを与えたり受けたりした経験について尋ねて、彼女たちの自信を深める手伝いをします。私たちのコースでは、参加者全員とトレーナーの多くが女性であるため、女性たちの声を聞きやすいという特徴があります。例えば、産休後の職場復帰についての気持ちにどう対処するかといった問題がオープンに話し合われたりします。女性PIは、自分の所属する大学もしくは資金提供してくれている組織に、女性のためのリーダーシップ・トレーニングを提供しているかどうかを尋ね、そういうものを提供してほしいと主張すべきです。私たちは、女性の上席科学者の数は十分ではないという証拠をすでに手に入れています。

KEN INGRAM

1つに決めつけないやり方を学ぼう

リーダーシップ開発組織
ロフェイ・パーク研究所（英国ホーシャム）実践部門長

専門家がリーダーシップの地位に就くと苦労する場合が多いことを、私たちは知っています。私が言う「専門家」とは、例えば、看護師、会計士または科学者などの、自らの技能か知識で成功している人たちのことです。彼らは、しばしば「詐欺師症候群（インポスター症候群）」を経験して、「リーダーを務めることは新しい技能だ。その技能は、私がここまでやってくるのを助けてくれたものではないから、私にその能力があるとは思えない」と考えるのです。そのため、リーダーに就いて間もない時期は、非常に大きな不安が生じている可能性があります。

専門性の高い仕事に慣れている人々の多くは、「スタッフを管理する」という実態のつかみにくいものに違和感を覚えます。専門的な役割を果たしていたときには、決まった手順があり、予想される結果が得られたものでした。ウェブデザイナーにとって、成功は明確です。たくさんの人を引き付ける素晴らしいウェブページを作ることができればいいわけです。しかし、リーダーになったら、仕事はもはやウェブページの作成ではなくなります。

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

部下がウェブページを作るのを助けるのがリーダーの役割ですが、しばしば本能的に、自分が一番楽に感じられることに戻ろうとするため、その役割を果たすのが難しい場合があります。ウェブをリーダー自らがデザインしてしまったりするのもその一例です。しかし、チームメンバーに彼ら自身のアイデアを思いつかせて、何らかの自発性を持たせることは重要です。なぜなら、人はそうして学んでいくものだからです。

また、専門家はしばしば白黒のはっきりした唯一の真実を求めようとしますが、リーダーシップは白黒をつけることができない曖昧なものです。例えば、チームメンバーの1人は、会議では特定の人たちの話がいつも遮られると感じているかもしれません。その人たちは、威圧されていると感じていたり、話に割り込んでくる人を傲慢な人間とみなしていたりするかもしれません。一方で、傲慢な人と思われている本人は、「熱が入り過ぎた。私は外向的な人間なので、思っていることをつい口に出してしまう」と言うかもしれません。この状況に対し、「唯一の真実」的な考え方を持っているリーダーは、一方の見方をはねつけてしまうかもしれません。しかし、人間関係において、この考え方は役に立ちません。人によって物事の受け取り方が違うからです。リーダーがなすべきことは、双方が相手の観点からものを見られるように助けることなのです。

KATE MACMASTER

自己認識を培おう

ピーターカレン水・環境トラスト（オーストラリア・キャンベラ）のプログラム・ディレクター

私たちの「科学から政策へのリーダーシップ・プログラム（Science to Policy Leadership Program）」は、水と環境の管理に関する仕事に就いている、オーストラリアの次代のリーダーと現在のリーダーを対象にしています。彼らの多くが科学者です。このプログラムの一環として、私たちは彼らに、個人的な目的と価値観の認識を高めるためのプロセスを経てもらっています。参加者は、DiSCと呼ばれる心理学的検査を受けます。DiSCとは、主導型（dominance）、感化型（influence）、安定型（steadiness）、慎重型（conscientiousness）の頭文字です。多項選択式のシナリオベースの質問に回答すると、自分が上記の4つのパーソナリティタイプのどれに属するかが大まかに分かります。例えば主導型の人は、素早く結果を出すことと成功することに主眼を置きがちで、慎重型の人は、詳細を理解し、注意深く仕事をすることにより関心があるという具合です。

忘れてはならない重要なことは、必ずしもたった1つのプロフィールに当てはまるわけではないということです。これら4つ全ての要素を持っている可能性もあります。しかし検査では、ある状況におけるあなたの一般的な傾向が示されるだけですので、検査の目的はそういった傾向に気付いて、それを意識すること、といえます。例えば、私がグループを率いて、上層部として決定をしなければならなくなったとしましょう。詳細にこだわって行き詰まったとき、自分には「細かく管理しすぎる」という傾向があることを知っていて、自分がそのように行動していることに気付けば、私はその場でじっくり考えて、「これをやめて、私は上層部の戦略に戻り、チームを信じよう」と、別の行動をとることができるわけです。

実験責任者への私からのアドバイスとして、研究チームのメンバーと話し合う場を設けて、皆が共有する目的と価値観を明らかにすることをお勧めします。話し合いの結果、皆が価値を置いていることは、勤勉、敬意、正直さ、そして高潔だという結論に達するかもしれません。その後、もしも、チームのメンバーが勤勉でなかったり、高潔な行動をしていなかったりしたために、プロジェクトが横道にそれてしまっているなら、チームを集めてこう話すといいでしょう。「私たちの価値観についてもう一度取り上げ、私たちが現在どのような状態にあるかについて話し合おう」。チームが明確な目的をもって足並みをそろえることができれば、グループ内の信頼が増すことを、あなたは実感できるでしょう。科学者、政治家、教師、あるいは小売業のアシスタントであっても、高い業績を上げるチームの基礎となるものは、信頼なのです。 ■

（翻訳：古川奈々子）

Learn to lead
Vol. 557 (457–459) | 2018.5.17
Interviews by Roberta Kwok
（米国ワシントン州カークランド在住のフリーランスライター）

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

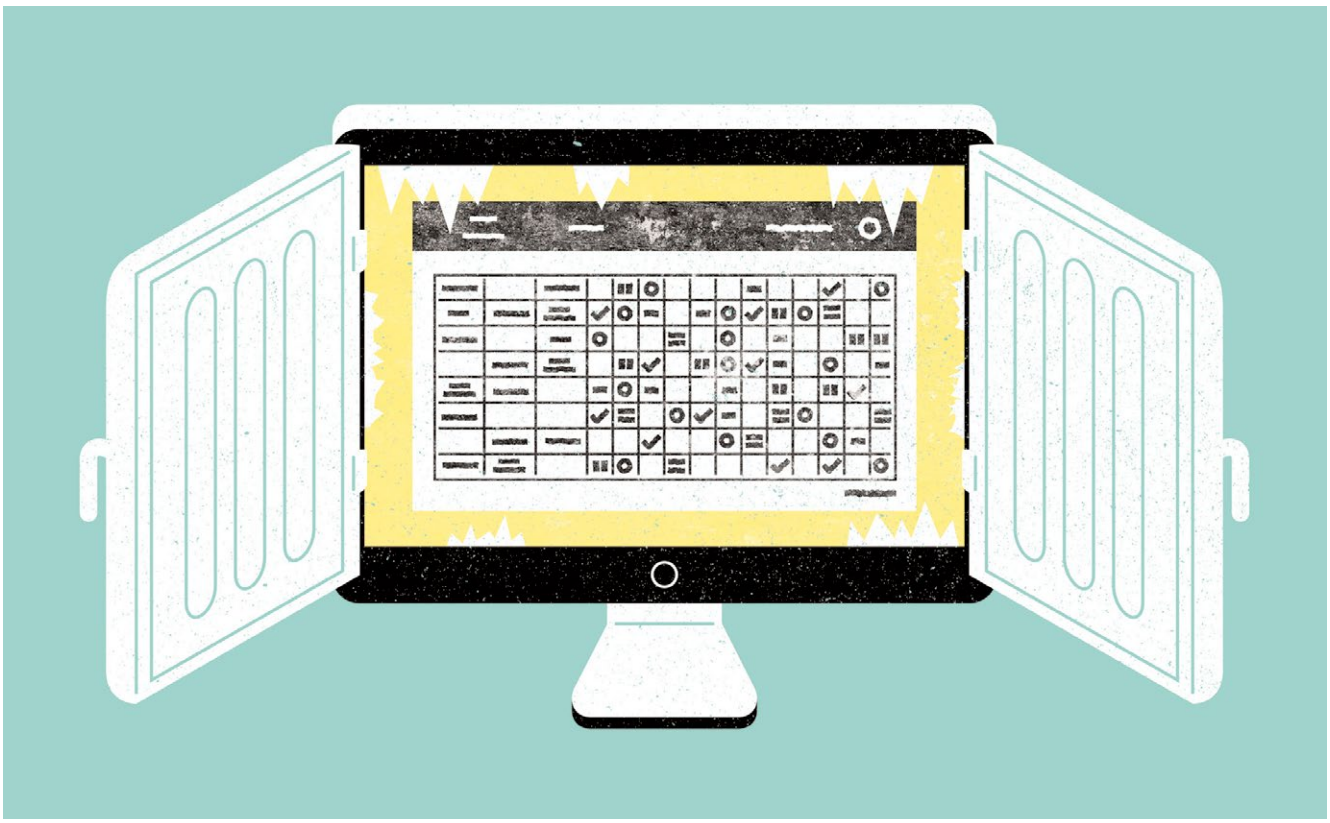


ILLUSTRATION BY THE PROJECT TWINS

ラボの在庫管理を見直す

ラボの在庫管理システムは、紙ベースのものから特注データベースまで、さまざまだ。最適なシステムを利用すれば、時間と費用とイライラを最小限に抑えることができる。

ルーネンフェルト・タネンバウム研究所（カナダ・トロント）のMarilyn Goudreaultは、ラボの貯蔵庫に保管しているプラスミドを譲ってほしいと言われれば、喜んで譲渡する。一般に、試料の共有は査読誌での論文出版の前提条件であり、科学的プロセスの基礎になるからだ。まずは、求められたプラスミドを見つけなければならない。多くのラボでは、こうした要請を受けたら、過去の実験ノートや、古い形式のスプレッドシート、霜がびっしり付着したフリーズボックスを、あちこち探し回らなければならないだろう。けれどもGoudreaultのラボでは、試料は「OpenFreezer」で追跡できる。

OpenFreezerは、プラスミドだけでなく、抗体、DNAやRNA、タンパク質の断片など、ユーザーが所有する全ての試料のデータ（置き場所、供給源、制作者、生物学的特性など）を記録するウェブ上の管理システムで、無料で利用できる。ユーザーは、簡単な検索で、探している試料の置き場所を知ることができる。後は、貯蔵庫に行って指示されたとおりの箱を取ってくればよい。「15分以内に全部集められました」と彼女は言う。

近年、ラボの管理を簡素化するために、コンピューターを利用した在庫管理システムが多数開発されており、OpenFreezerはその1種である。こうした在庫管理システムは、それぞれの

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

ラボが独自に作った簡単なデータベースから企業レベルのシステムまで幅広く、予算に応じて選ぶことができる。冷凍した試料について記録するためのものもあれば、試薬や実験動物を管理するためのものもある。試薬の購入や設備のスケジューリングを容易にするものもあれば、簡単に説明するだけのものもある。全ての在庫管理システムに共通する目標は、ラボで働く人々が、どのような資源が利用可能で、それがどこにあるかを把握できるようにすることだ。

多くのラボが在庫管理に使っているツールは、バインダーに綴じた紙かエクセルのスプレッドシート程度である。しかし、もっと洗練されたデータベースソフトウエアを使っている研究者もいる。例えば、ウイルス学者Joe Mymrykが1990年代末にウエスタンオンタリオ大学（カナダ・ロンドン）で彼自身の研究室を立ち上げたときには、主要な試薬を管理するためにマイクロソフトのデータベース管理ソフトウエア「Access」を利用していた。2007年には、彼の研究室の大学院生Ahmed Yousefが、当時パデュー大学（米国インディアナ州ウェストラファイエット）でコンピューター科学を学んでいた大学院生Ibrahim Baggiliと協力して、ウィンドウズ上でこのシステムを使いやすくするためのインターフェース「LINA（Laboratory Inventory Network Application）」を開発した（A. F. Yousef et al.,*J. Lab. Automat.* **16**、82－89；2011）。

LINAのAccessデータベースは、細菌株、酵母株、オリゴヌクレオチド（DNAやRNAの短い断片）など、試料のタイプごとに作成する。ユーザーが作成したり入手したりした新しい試料をシステムに登録すると、固有の識別番号が割り当てられるので、後は識別番号に従って試料をフリーズボックスに収納すればよい。データベース内は、キーワード、供給源、機能によって検索できる。

無駄の削減から再現性の確保まで

Mymrykにとって、LINAの最も便利な特徴は、DNAの塩基配列を検索して比較するツールである。このツールがあれば、遺伝子を増幅したいと思ったときに、単純に新しい試料を注文するのではなく、目的遺伝子の塩基配列を入力して、その増幅に使えるオリゴヌクレオチドがライブラリー中にないかチェックすることができる。「この機能のおかげで本当に助かっています」と彼は言う。

LINAは無料で、使い方も簡単であるため、小規模な分子生物学ラボには魅力的だ。しかし、より高度な管理システムにも無料のものがある。ウェルズリー大学（米国マサチューセッツ州）で化学試薬準備室を管理するMarie Ebersoleは、エクセルを利用する管理システムをやめて「Quartzy」（クォーツィー）を導入することを選んだ。Quartzyはクラウド上の無料システムで、彼女が購入する1000種類の試薬の管理に役立っている。彼女がQuartzyを導入する決め手となったのは、コストがゼロである点だった。「3つの学部の12人からそれぞれ同意を得る必要がないだけでなく、既存のスプレッドシートをアップロードすることができたからです」と彼女は言う。

Ebersoleは、主に固体と液体の試薬を管理するのにQuartzyを使っている。しかし、このシステムはフリーズボックスの管理にも利用可能で、ユーザーは任意の容器内のどの場所に何が入っているかを正確に知ることができる。在庫が減ってきたら、ユーザーは再注文ボタンをクリックする。そうすれば、システムが自動的に管理者にアラートを出して、注文状況を追跡できるようになっている（このシステムが無料でサービスを提供できるのは、複数の試薬販売業者のカタログが組み込まれていて、注文が入ったときには、そこから製品を薦めるようになっているからである）。Quartzyには他にも、個々の試料に添付されたバーコードの管理、設備のスケジューリング、ラボマニュアル維持のための文書管理機能なども提供している。

Ebersoleにとって、Quartzyの機能はラボの効率を高めるだけでなく、コストも削減してくれるツールだ。「経費を3分の1ほどカットできました」。理由の1つは、無駄になる試薬が減ったことにある。研究者に渡す試薬が詳細に分かっていれば、古いものを使い切ってから新しいものを購入することができる。また、新しい試薬を購入するときにも、以前より少ない量を購入するようになったという。

DNA Globe社（スウェーデン・ウメオ）が開発した「StrainControl」というソフトウエアは、小規模なラボの研究者が個人的に使用する分には無料である。プロフェッショナル・ライセンス（コンピューター2台）は79.95ドル（約8800円）だ。データがウェブ上に貯蔵されることはなく、ユーザー自身のコンピューターまたはユーザーがデータベースを共有するコンピューター・ネットワーク上のみに貯蔵される。

DNA Globe社の渉外担当部長Kristoffer Lindellは、StrainControl（直訳すると「系統管理」）は、その名前からショウジョウバエやマウスの系統管理の専用ソフトのように思われるかもしれないが、ほとんどの実験生物学者の資源の管理に使えると説明する。この

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

ソフトウエアのユーザーは約1万5000人で、各種実験動物系統、タンパク質、プラスミド、抗体、試薬などをサポートする他、試料のバーコード付けにも対応している。ユーザーは必要に応じて各フィールドの名称を変更できるため、ラボの在庫管理とは関係なく、あらゆるカタログ作りに利用できる。

より専門的なシステムもある。例えば、BioInfoRx社（米国ウィスコンシン州マディソン）が開発した「mLIMS」というラボ情報管理システムは、齧歯類のコロニーを管理するためにデザインされている。電子実験ノートに接続できるシステムもある。その1つが、ホルツブリンク・パブリッシング・グループ（ドイツ・シュツットガルト、*Nature*の関連会社）からの投資でBioData社（米国マサチューセッツ州ケンブリッジ）が開発した「Labguru」だ。Labguruは、プラスミドや細菌、抗体、植物、齧歯類、タンパク質を管理するクラウド上のソフトウエアで、電子実験ノートが組み込まれていると、同社のプロダクト・スペシャリストXavier Armandは説明する。Labguruのユーザー1人当たりの年間利用料は、学術機関では120ドル（約1万3000円）、産業界のラボでは450ドル（約5万円）である。

Armandによると、通常、在庫目録と電子実験ノートは、個々の試料に関する詳細を実験結果と結び付けることで、どの実験にどの試料を使ったかをユーザーが追跡できるようにしているという。「私たちは、試料と手法に関する忠実度の高いメタデータと、実験データへのリンクを組み合わせることで、再現性問題の改善に役立てられると信じています」。確かにこうしたツールが普及すれば、研究者は、自分自身や他のラボの実験結果を再現しやすくなるだろう。

ATGC Labs社（米国メリーランド州ポトマック）の「Freezer Web Access」と「Lab Inventory」という2つのツールも、ユーザーが自分の試料や試薬をLIMSとリンクできるようにするものだ。ソフトウエア開発者のPavel Bolotovは、どちらのソフトウエアもユーザー1人当たり150ドル（約1万7000円）、インストールするサーバー1台当たり350ドル（約3万9000円）で、カスタマイズには1000～2万ドル（約11万～220万円）が上乗せされると説明する。

機関規模での導入

一部の研究所や企業は、より大きな規模で在庫管理を集中化している。ペンシルベニア大学（米国フィラデルフィア）の環境衛生放射線安全課（EHRS）は、数年前から700ある実験チームをBIOVIA社（カリフォルニア州サンディエゴ。旧Accelrys社）の統合システム「CISPro」に移行させようとしている。ラボの安全性の専門家であるEHRSのKimberly Bushは、機関規模での管理は、コンプライアンスに関する報告（例えば、大学は可燃性の物品に関する建築条例に違反していないか）、ラボ間での物品の共有、大学全体での試薬の監視という3つの主要なタスクを容易にすると言う。「独立の在庫管理システムが700もあったら、そんなことは非常に難しいか、不可能です」。

2011年、EHRSは無駄をなくし、在庫管理を強化する取り組みの一環として、CISProを導入するための資金5万ドル（約550万円）を、同大学のサステナビリティー・イニシアチブ「ペン・グリーン・ファンド（Penn Green Fund）」から受け取った。CISProを導入したラボは2015年8月時点では全体の8分の1にとどまっている。導入はスムーズと言うにはほど遠く、在庫管理の難しさを体現しているとBushは言う。大学の試薬の購入は中央オフィスを通らないため、ラボごとに在庫目録を作成してアップロードする訓練が必要になる。その上、データベースを作成するプロセスが厄介で間違えやすい。例えば、1つの試薬が複数の名前を持つことがあり、データベースの設定と物品の記録との間に矛盾があると、後日、その試薬を検索できなくなり、不要な再注文をすることになる。Bushによると、2つのシステムを併用しているユーザーもいるという。「これでは二度手間です」と彼女は言う。

さらにCISProは、全ての試薬容器に固有のバーコードを与えるようにデザインされている。しかし、瓶入りの溶媒を次々と消費するユーザーにとって、何度も記録するのは面倒なことこの上ない。その場合、ユーザーは可燃性試薬が入ったキャビネットの戸にバーコードをいくつか貼っておき、それらを再利用すればよいとBushは言う。「在庫目録をできるだけ正確なものにするためには、ユーザーが試薬とワークフローの両方を考慮する必要があります」。

研究者がどの在庫管理システムを選ぶにしても、確実に言えることが1つある。彼らは二度とラボの資源について思い悩む必要がなくなる。少なくとも、気まずい思いをすることは減るだろう。「研究者にとって、同じ試料を2回譲り受けなければならないことほど体裁の悪いことはありませんから」とMymryk。■

（翻訳：三枝小夜子）

Time To Take Stock
Vol. 524 (125–126) | 2015.8.6
Jeffrey M. Perkel

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

酵母のゲノムシャッフリングがもたらす多様な未来

合成生物学

大幅に再設計された酵母ゲノムは、オンデマンドで大規模に再配列できるよう構築されている。今回、このゲノムシャッフリング系の汎用性ならびに生物工学用途への応用の可能性を示した一連の研究が報告された。

国際イニシアチブ「酵母ゲノム合成プロジェクト」では、出芽酵母（*Saccharomyces cerevisiae*）の人工ゲノムの合成が進められており[1]、完成すれば、動物・植物や菌類を含む「真核生物」として最初の人工ゲノムとなる（2014年6月号「酵母の染色体1本を人工合成することに成功」参照）。大規模に再設計されたこの出芽酵母の「バージョン2.0」ゲノム（Sc2.0）には、SCRaMbLE（Synthetic Chromosome Rearrangement and Modification by Lox-P mediated Evolution；LoxPを介した進化による合成染色体の再配列と操作）という系を構成するDNA塩基配列が組み込まれている。SCRaMbLE系を使えば、大規模なゲノム再配列をオンデマンドで引き起こすことができ、遺伝的な構成や特徴がさまざまに異なるSc2.0バリアントを得ることができる。そのためSc2.0は、望ましい特性を持つ酵母を作出するに当たり、酵母を容易に改変・進化させることのできる汎用的な基盤となる[2]。そしてこのほど、Sc2.0が酵母を操作・理解する上で計り知れない可能性を持つことを示した計7編の論文が、*Nature Communications*に掲載された[3-9]。

SCRaMbLE系の機能は、人工ゲノムSc2.0中の全ての非必須遺伝子の後ろに挿入された回文構造のDNA塩基配列「*loxPsym*」部位に支えられている。*loxPsym*は、その配列の中央部を切断するCreリコンビナーゼ酵素の存在下で互いに組換えを起こす。*loxPsym*切断端は、他のどの*loxPsym*の切断端ともつながることができるためだ。この過程によって、遺伝子に無作為な欠失、逆位、転座、重複が生じる。

最初に設計されたSCRaMbLE系[10]では、Creリコンビナーゼは、酵母の一生の間に1回しか作られない上に、エストラジオール分子に結合するタンパク質ドメインと融合されていた。Creリコンビナーゼは、酵母の増殖培地にエストラジオールを添加することで活性化され、これがゲノム再配列のオン・オフのスイッチとなっていた（図1）。しかし、エストラジオールを添加しない場合にも、Creリコンビナーゼによる「バックグラウンド」のゲノム再配列が起こることがあった。実際、そのバージョンのSCRaMbLE系も機能はしていたが[11,12]、今回の7編のうち4編は、この系の改良について示している。

Shenら[3]は、Creリコンビナーゼを、一生に1回だけではなく複数回産生させて再配列事象の回数を増やしつつ、バックグラウンドのCreリコンビナーゼ活性を低下させた。Jiaら[4]は、再配列の活性化にエストラジオール分子だけでなくガラクトース分子も必要とするSCRaMbLE改変系を開発し、この系でもバックグラウンドの再配列を低下させることができた。Hochreinら[5]は、Creリコンビナーゼを赤色光で活性化されるよう改変することで、SCRaMbLE系の新たな制御法を生み出した。そしてLuoら[6]は、人工酵母株にレポーターDNA塩基配列を導入し、SCRaMbLEでゲノム再配列が誘導された細胞だけを容易に識別可能にした。この4つの改良はいずれも、効果的で効率的なSCRaMbLE系の実行に役立つものだ。

SCRaMbLE系の重要な応用の1つは、工業的に価値のある特徴を持つ株の供給源となり得る、遺伝的に多様な変異酵母群を生み出すことだ。例えば酵母は、遺伝子を操作することで有用な化合物を生産できるようになる。Blountら[7]は、完全合成染色体を持つ酵母に抗生物質（ビオラセインやペニシリン）の生合成経路を付加し、これ

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

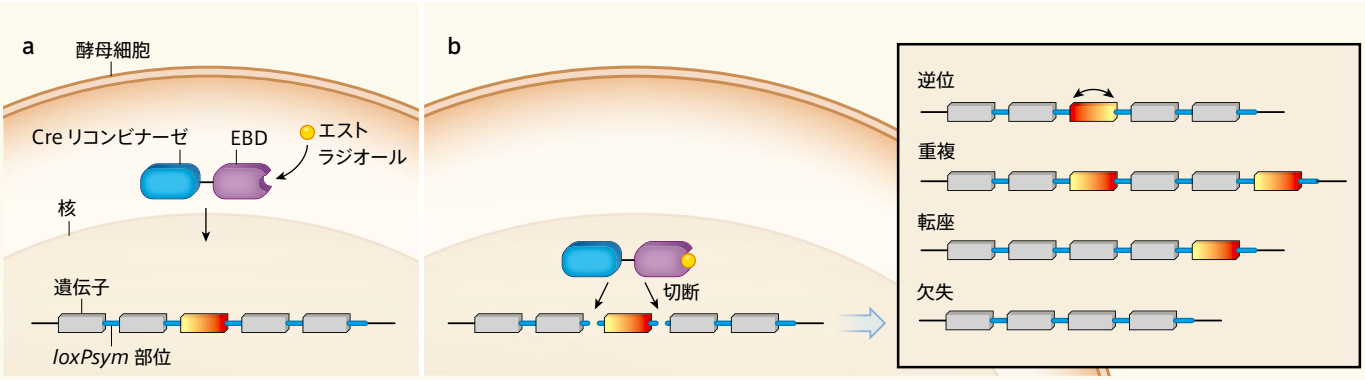


図 1　オンデマンドのゲノム再配列

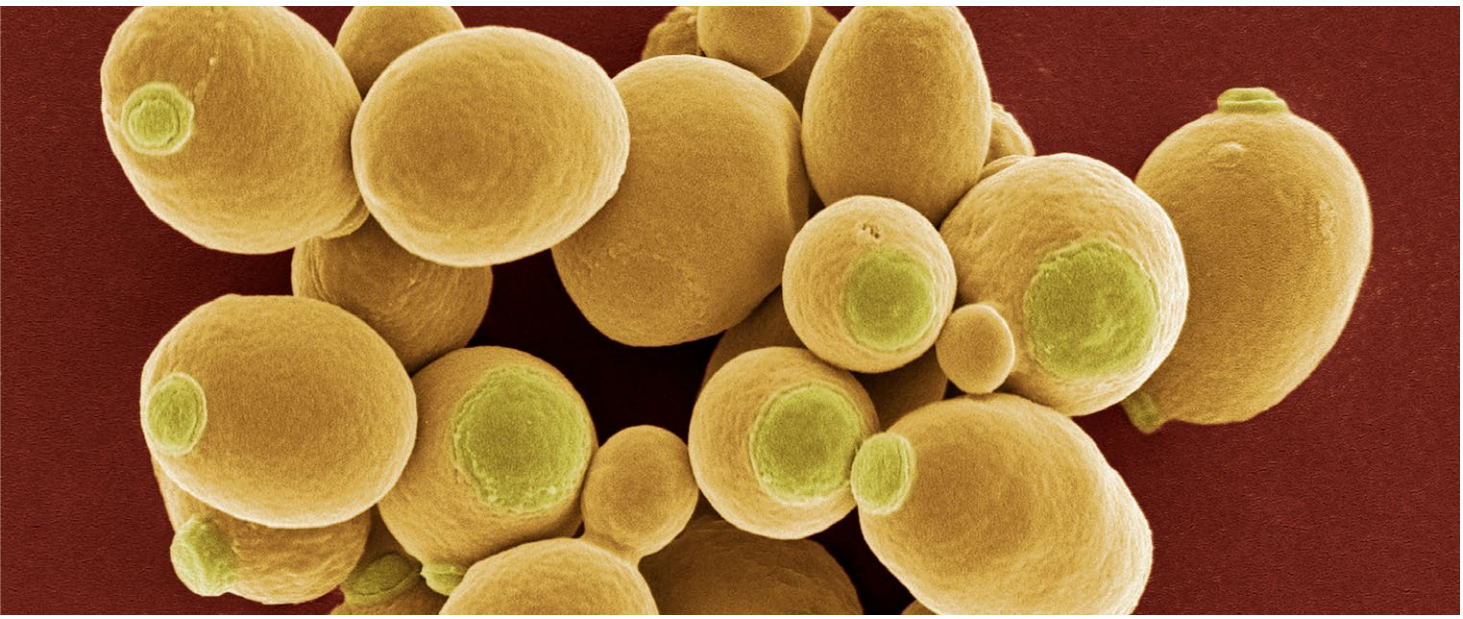
SCRaMbLE（LoxP を介した進化による合成染色体の再配列と操作）という系を用いて、ゲノムを再配列できる出芽酵母の人工ゲノムが構築されつつある。最初に報告された SCRaMbLE 系では、*loxPsym* という回文構造の DNA 塩基配列が全ての非必須遺伝子の後ろに挿入されており、酵母の細胞質には、酵素 Cre リコンビナーゼがエストラジオール結合ドメイン（EBD）に結合した形で存在する。Cre リコンビナーゼは、エストラジオール分子の結合によって活性化して核内へ移行し（**a**）、*loxPsym* 配列を切断する（**b**）。*loxPsym* の切断端は他の *loxPsym* 切断端とも結合することができるため、ゲノムの再配列が起こる。この過程により、遺伝子（色付けした長方形）が無作為な逆位、重複、転座、欠失を生じる。今回の 7 編の論文[3–9]は、この SCRaMbLE 系の改良と応用例について示している。

にSCRaMbLE系を適用することで、収量が倍増した株を得たことを明らかにしている。Blountらはまた、同様の酵母にキシロースという糖を炭素源として用いるための経路を付加し、SCRaMbLE系を適用することで、キシロースを効果的に使って増殖する酵母株も作製した。天然の酵母はキシロースをほとんど使わないが、キシロースはバイオマスに大量に含まれているため、工業用途で酵母に通常与える糖の代替物として魅力的である。そしてLuoらは、独自のSCRaMbLE改変系を用いて、エタノールや熱、酢酸など種々のストレス因子に強い酵母株をより早く分離できることを示した。

一方、Jiaらは、ゲノムを1コピーしか持たない半数体ではなく、2コピー持つ二倍体の酵母にSCRaMbLE系を適用することで、βカロテン分子の産生量を大幅に増加させられることを明らかにしている。同様にShenらも、二倍体酵母にSCRaMbLE系を適用し、雑種酵母（*S. cerevisiae*同士、あるいは*S. cerevisiae*と*S. paradoxus*による接合で作られた酵母）の耐熱性やカフェイン耐性を向上させた。どちらのグループでも、ゲノム再配列が観察された二倍体酵母では、必須遺伝子が1コピー欠失していた。改良された二倍体株にそうした再配列が存在するということは、SCRaMbLE系による有害な欠失に対して半数体よりも二倍体の方が強いことを示している。これによって、さらに多くの有益な再配列が可能になる。SCRaMbLE系が酵母を操作するための汎用的なツールと言うには時期尚早だが、今回得られたさまざまな知見[3-7]は、SCRaMbLE系により、広範な用途の酵母の作出が大きく進む可能性があることをはっきりと示している。

Wuら[8]は、SCRaMbLE系を細胞外へ取り出し、精製されたCreリコンビナーゼをin vitroで作用させることで、遺伝子配列の異なるβカロテン生合成経路を得た。これにより、元の経路と比較してβカロテン生成量を増加させる配列が複数見いだされた。対照的に、Liuら[9]は、複数のリコンビナーゼ酵素をin vitroで経路の最適化を行うのに用い、その後にSCRaMbLE系により酵母に導入する「SCRaMbLE-in」法を開発した。Liuらはまず、βカロテンとビオラセインを生成する複数経路を迅速に構築し、生産性の高い経路を突き止めた。次に、生産性に最も優れたいくつかの経路のDNA塩基配列の横に*loxPsym*をつなぎ、SCRaMbLE系を用いて、その経路を人工酵母ゲノムの*loxPsym*部位に無作為に組み込んだ。SCRaMbLE系は、これら複数経路のゲノムの再配列を同時に行うため、求める化合物の生成量が最適化された酵母が得られる。WuらとLiuらの2編の論文は、SCRaMbLE系の概念の

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



STEVE GSCHMEISSNER/SPL/GETTY

汎用性、そしてその革新的な応用方法について示している。

では、Sc2.0が向かう先はどこなのだろうか。今のところ、Sc2.0の人工染色体は6本が完成しており[13]、コンソーシアムの科学者たちは残り10本の合成に注力している。今回の7編の論文では研究者たちが、新たに利用可能になった人工染色体を使った研究に熱心に取り組み、有用な酵母バリアントを作製する上でSCRaMbLE系が役立つことや、酵母の基本的な細胞過程および特性の理解を深められることが示された。組み立てが完了したSc2.0ゲノムには*loxPsym*部位が数千個存在することになる。そのため、SCRaMbLE系で作製することのできるゲノム構造の数は無数である。つまり、どのような特性の組み合わせであれ、それを備えた酵母バリアントを作製できるようになるはずだ。

それでもなお、SCRaMbLE系はまだ実用には程遠い。さらなる改良が必要であるとともに、SCRaMbLE系に基づく技術の潜在能力を最大化させるツールが必要だ。例えば、SCRaMbLE系で改変した酵母のスクリーニングは、概して増殖速度や色（βカロテンとビオラセインはいずれも酵母細胞を着色する色素である）などの視覚的な手掛かりに頼ってきた。Luoらのレポーターは新たなスクリーニングツールとして有用だが、無色の化合物を大量に産生する酵母株を識別することのできるハイスループットな方法も必要である。遺伝子再配列がどのように起こっているかを評価する際には、全ゲノム塩基配列解読に大きく依存していることも重要な点だ。塩基配列解読技術の効率化と低コスト化が進めば、現在よりも多くの株の塩基配列を解読でき、ゲノムの変化を突き止めて調べることが可能になるだろう。Sc2.0コンソーシアムから得られた初期の成果は有望である上、コンソーシアムの研究者間に相乗効果も見られることから、SCRaMbLEが「酵母を操作するための主要なツール」として確立されることを強く期待している。■

（翻訳：小林盛方）

Yeast shuffles towards a diverse future
Vol. 557 (647–648) | 2018.5.31
Jee Loon Foo & Matthew Wook Chang
シンガポール国立大学に所属

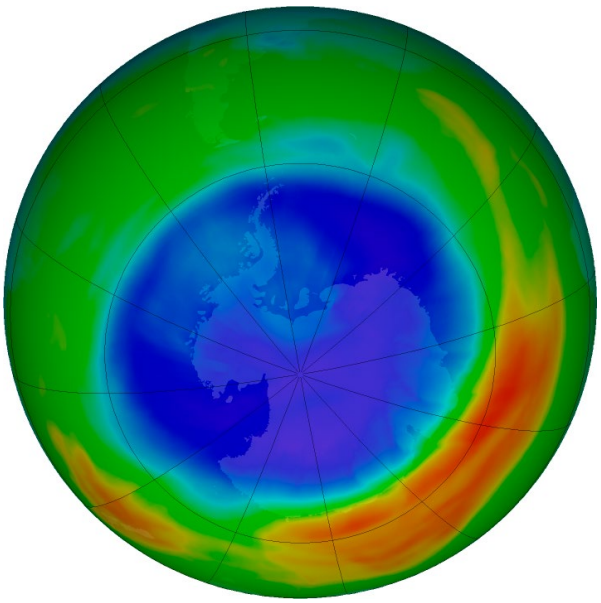
1. Burgess, D. J. *Nature Rev. Genet.* **18**, 274 (2017).
2. Enyeart, P. J. & Ellington, A. D. *Nature* **477**, 413–414 (2011).
3. Shen, M. J. *et al. Nature Commun.* https://doi. org/10.1038/s41467-018-04157-0 (2018).
4. Jia, B. et al. *Nature Commun.* https://doi. org/10.1038/s41467-018-03084-4 (2018).
5. Hochrein, L., Mitchell, L. A., Schulz, K., Messerschmidt, K. & Mueller-Roeber, B. *Nature Commun.* https://doi.org/10.1038/s41467-017- 02208-6 (2018).
6. Luo, Z. et al. *Nature Commun.* https://doi. org/10.1038/s41467-017-00806-y (2018).
7. Blount, B. A. et al. *Nature Commun.* https://doi. org/10.1038/s41467-018-03143-w (2018).
8. Wu, Y. et al. *Nature Commun.* https://doi. org/10.1038/s41467-018-03743-6 (2018).
9. Liu, W. et al. *Nature Commun.* https://doi. org/10.1038/s41467-018-04254-0 (2018).
10. Dymond, J. S. et al. *Nature* **477**, 471–476 (2011).
11. Annaluru, N. et al. *Science* **344**, 55–58 (2014).
12. Shen, Y. et al. *Genome Res.* **26**, 36–49 (2016).
13. van der Sloot, A. & Tyers, M. *Mol. Cell* **66**, 441–443 (2017).

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

フロン排出量が増加している

大気科学

クロロフルオロカーボン（フロン）は、成層圏オゾン層を破壊した主要な化学物質であり、こうした化合物の使用を制限する国際規則がある。それにもかかわらず、排出量が再び増加していることが、観測によって明らかになった。



NASA OZONE WATCH

2017年9月10日にNASAによって観測された南極上空のオゾン全量（紫や青はオゾン量が少ない）。21世紀半ばには1980年の水準までの回復が期待されたオゾン層だが、そのペースは予想以上に遅かった。

減少が予想される禁止化合物の大気中濃度を監視する研究は、面白みがないように思えるかもしれない。しかし、米国海洋大気庁（NOAA）の化学者Stephen A. Montzkaが率いた研究チームは、最も強力なオゾン層破壊物質の1つであるCFC-11を長期にわたって観測し、予想外の結果を*Nature* 2018年5月17日号413ページで報告した[1]。CFC-11の大気中濃度が、既知の排出源と吸収源を基に行った予想よりもはるかに遅い速度で減少しているというのだ。この結果は、国際規則への違反となる新たな排出量の増加がなされていることを示している。

CFC-11は、クロロフルオロカーボン（CFC）という化合物群に属している。CFCは非常に安定な合成化学物質で、1930年代以降、例えばエアロゾルスプレーの高圧ガス、溶剤、冷媒など、さまざまな用途に使用されていた。1970年代初め、英国の化学者ジェームズ・ラブロックらは大気中のCFC量を初めて測定し、排出源が北半球にしかないにもかかわらず、北半球・南半球を問わず至るところにCFCが存在することを見いだした[2]。この研究結果を基に、CFCは成層圏でのみ自然に分解され、この過程で塩素原子が放出されるという仮説が立てられた。放出された塩素原子は、オゾン分子の分解反応サイクルの触媒としてそれを駆動する上、1個の塩素原子は多数のオゾン分子を連鎖的に分解するため、地球上の生命を有害紫外線から守っているオゾン層は、脅威にさらされると予想された[3]。

1985年、南極上空のオゾン層に「穴」が発見され[4]、この仮説が正しいだけでなく、想像以上の脅威であることが証明された。これにより、重度のオゾン層破壊が南極上空だけに見られる理由を解き明かすための研究活動に拍車がかかった。またこの発見は、1987年にCFCの使用を制限する政治的措置を制定した「モントリオール議定書」の採択にもつながった。その後、もしCFCが大気中に排出され続ければ、より重度のオゾン層破壊が地球全体に広がるだろうという認識が持たれるようになったのと同時に、代替CFCを製造可能にする技術的進歩が起こったことで、議定書の改正が行われることとなった。数度にわたる改正でCFCに対する規制は強化されていき、最終的にこの物質は、1996年1月1日をもって製造禁止となった。こうした措置が功を奏し、大気中のCFC濃度は、1990年代の半ばから終わりにかけてピークを迎え、

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

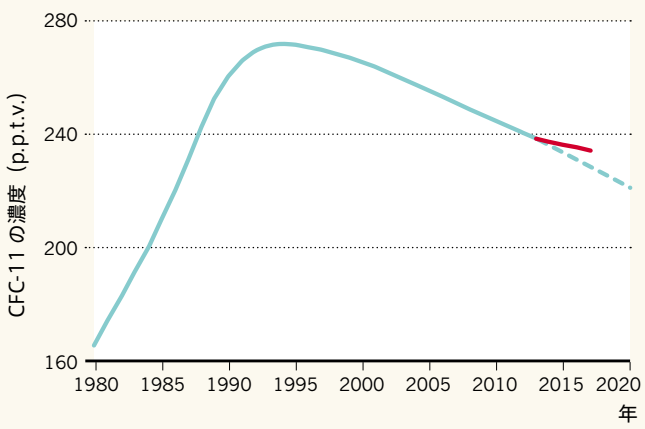


図 1　オゾン層破壊物質の減少に陰り

クロロフルオロカーボン（CFC）の排出は成層圏オゾン層の破壊につながるため、1987 年のモントリオール議定書を皮切りに規制が進み、1996 年に CFC の製造が国際的に禁止された。青線は、そうした化合物の 1 つである CFC-11 の大気中濃度を体積 ppt (p.p.t.v.) で示している [5]。青色の実線部分は 2013 年までの測定結果を、破線部分は、CFC-11 が新たに製造されないと仮定した場合の予測値を示している。Montzka らは、ここ数年の CFC-11 の大気中濃度（赤線；論文 1 の図 1 から概算した値）が予測値以上に高く、CFC-11 濃度の減少速度が予想以上に遅いことを報告しており、2012 年以降、CFC-11 排出が増加したに違いないと結論している [1]。

その後順調に減り続けてきた[5]。モントリオール議定書は、地球環境問題を扱った国際条約の中で最も成功した条約と称賛された[6]。

CFCは成層圏で紫外線によって分解されるが、そのプロセスは遅く、大気中からCFCが消え去るには数十年を要する。成層圏オゾンに関する現在の研究は、「オゾン層破壊物質の大気中濃度は予想通り減少しているか」と「オゾン層は回復途上にあるか」に重点を置いている。しかし、自然変動、気候変動、オゾン汚染の影響が絡んでくるため、オゾン観測だけに基づいてオゾン層が回復しつつあるかどうかを判断することは、とりわけ困難だという[7]。

一方、CFC-11 などのオゾン層破壊物質の大気中濃度モニタリングは、モントリオール議定書の有効性をより直接的に調べる方法となる。しかし、安定で壊れにくいこれらの化学物質においても、問題がないわけではない。化学物質の排出源と吸収源域の間で輸送されるこれらの物質を含んだ空気塊は、自然要因により変動するため、オゾン層破壊物質の減少速度の予想値に影響を及ぼす可能性がある。CFCの排出源は主に北半球の工業化が進んだ地域に存在するのに対し、吸収源として働くのは成層圏（両半球）でのCFC分解である。排出源と吸収源の分布によって、北半球と南半球でのCFCの濃度には差が生じるが、排出が終了すれば、この濃度差は時間とともに小さくなっていく。また、成層圏とその下の対流圏の間で起こる大気交換の速度や、北半球と南半球の間における大気交換の速度も、オゾン層破壊物質の濃度を変動させる重要な要因となっている。

Montzka らは、さまざまな観測空域において空気塊輸送の自然変動を考慮に入れ、単純な「ボックス」モデルを用いると共に、大気化学を考慮に入れた包括的な気候モデルを用いた3Dコンピューターシミュレーションを行い、観測されたレベルのCFC-11がどのように発生し得るかを綿密に予測した。研究チームは、空気塊輸送の変動だけでは最近のCFC減少速度の低下を説明できず、新たな排出があったに違いないと結論付けた（図1）。

観測データからも、この仮説を裏付けるさらなる証拠が得られている。この数年で北半球と南半球の大気中CFC-11の平均濃度差が増大、つまり北半球のCFC-11超過濃度が増加しているということが示されたのだ。さらに、2012年以降、大気中のCFC-11濃度と、人間活動によって排出された他のオゾン層破壊物質の濃度の間に強い相関が現れている。こうした複数の証拠から、今回の濃度観測結果は、大気力学的な変化、特に成層圏での変化と、新たなCFC-11排出が、連動して作用したことを示している可能性が非常に高い。今回の研究において、こうした慎重な分析は極めて重要である。「新たな排出が行われた」と主張することはつまり、議定書に違反している国があるという、国際政治的な意味合いを持つことになるからだ。

Montzka らは、CFC-11 観測が行われた場所への大気の流れを考慮し、新たな排出は東アジアに由来するものとしている。また、2012年以降のCFC-11の排出量は、

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

2002～2012年の排出量と比較して、年平均値で約13ギガグラム（25%）多いと推定される。しかし、成層圏と対流圏の間における気体輸送機構の解明が困難であることを主な理由として、この推定量の不確かさは50%に達する可能性がある。

排出量の推定における不確かさと、新たな排出源の推定における不確かさを減らす1つの方法として、高分解能な逆推定法などを用いることが考えられる。この手法は、ハイドロフルオロカーボン（CFCに代わる化学物質で、温室効果ガスでもある）の排出源特定[8]を目的とした地域研究の中で用いられてきた。しかし、おそらくそうした手法には、現在利用できるものより高い密度のCFC全球観測ネットワークが必要になるだろう。さらに、地域別逆推定モデルを拡張して、全球規模かつ、十分な分解能の成層圏輸送と両半球間輸送を取り入れた逆推定モデルを開発しなければならないだろう。だが、これは難しい注文だ。現在利用可能な包括的モデルシステムには、全球規模の逆推定法に足りそうな分解能を持つものは、ほとんど存在しないからだ。

Montzkaらの研究結果は、環境規制は当然のものと思っているだけではだめで、守るべきものであること、また、確実な規制遵守（じゅんしゅ）のためにモニタリングが必要なことを再度浮き彫りにしている。継続的な環境観測は不可欠で、衛星観測で全球をカバーするだけでなく、全球観測ネットワークの観測値からより正確な現地データを得る必要がある。そうしたデータを対流圏と成層圏を扱うモデルと合わせて用いれば、化学汚染物質の排出源について反論に耐え得る推定ができる。■

（翻訳：藤野正美）

Increased emissions of ozone depleters
Vol. 556 (317–318) | 2018.5.17
Michaela I. Hegglin
レディング大学（英国）に所属

1. Montzka, S. A. et al. *Nature* **557**, 413–417 (2018).
2. Lovelock, J. E., Maggs, R. J. & Wade, R. J. *Nature* **241**, 194–196 (1973).
3. Molina, M. J. & Rowland, F. S. *Nature* 249, 810–812 (1974).
4. Farman, J. C., Gardiner, B. G. & Shanklin, J. D. *Nature* **315**, 207–210 (1985).
5. World Meteorological Organization. *Scientific Assessment of Ozone Deple-tion: 2014* (WMO, 2014).
6. Annan, K. A. *We the Peoples: The Role of the United Nations in the Twenty-First Century* (UN, 2000).
7. Shepherd, T. G. et al. *Nature Geosci.* **7**, 443–449 (2014).
8. Brunner, D. et al. *Atmos. Chem. Phys.* **17**, 10651–10674 (2017).

太古の鳥の頭蓋が明かす鳥類進化の道筋

古生物学

鳥類が、祖先である恐竜の特徴を捨てて現在の特徴を進化させていた時代の、歯を持つ絶滅鳥類イクチオルニス。今回、この象徴的な化石鳥類の頭蓋が三次元でほぼ完全に復元され、恐竜から鳥類への移行の状況が明らかになった。

現生鳥類には、くちばしから羽毛まで、他の動物群と明確に区別できるような独特な特徴が数多くある。そうした特徴はどのように進化してきたのだろう。今回、バース大学（英国）の古脊椎動物学者Daniel Fieldら[1]は、進化上極めて重要な意味を持つ初期鳥類「イクチオルニス（*Ichthyornis dispar*）」の頭蓋について、複数の新たな標本を用いてその三次元構造を復元し、*Nature* 2018年5月3日号96ページに報告した。鳥類の象徴的な特徴の1つであるくちばしの進化についての手掛かりが得られたことで、鳥類の進化の道筋がより鮮明になってきた。

19世紀後半、古生物学者のオスニエル・C・マーシュ（Othniel C. Marsh）と彼の発掘チームは、北米西部で新種の恐竜や哺乳類の化石を数多く発見した。そうして得られた彼の膨大な化石コレクションはまさに化石版「動物寓話集」で、欧州で当時知られていた化石標本群をはるかにしのぐものだった[2]。マーシュの戦利品はどれも話題になったが、一番大きく取り上げられたのは、おそらく1880年

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

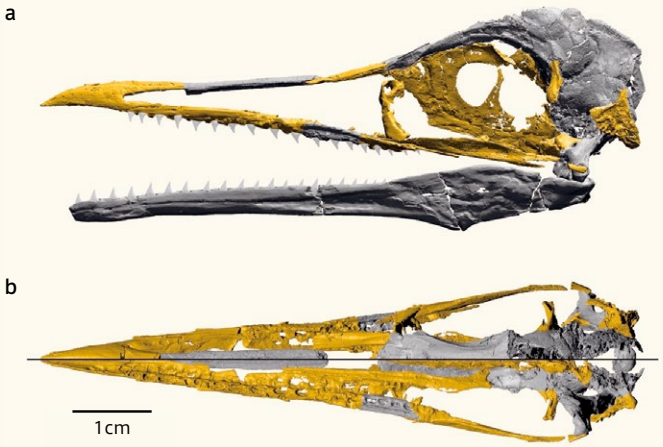


図 1　イクチオルニス（*Ichthyornis dispar*）の頭蓋の復元像

Field ら[1] は、白亜紀の絶滅有歯鳥類イクチオルニスの頭蓋について、新たな標本 4 点を含む複数の標本に対して高分解能コンピューター断層撮影を行い、ほぼ完全な三次元復元像を得た。この復元像から、新たな構造の数々が明らかになり、恐竜の特徴が消失して現生鳥類の特徴の数々が進化するまでの移行過程に光が当てられた。図の黄色の部分は新たに発見された化石要素であり、灰色の部分はすでに記述済みだった構造を示す。

a　頭蓋を横から見た図。

b　頭蓋を上から見た図。中央の線の上下では断面の焦点が異なり、上の断面は下の断面よりも頭蓋の頂部に近い。

（参考文献 1 の Extended Data Fig. 2 を改変）

に出版された学術書『Odontornithes』（マーシュが有歯鳥類に当てた分類群名）だろう[3]。この書籍は、米国カンザス州およびその周辺のかつて海岸だった地域で発見された、中期白亜紀（約8700万～8000万年前）に由来する複数の化石鳥類を記載したもので、鳥類の起源が爬虫類であることを示す手掛かりをもたらした。これらの鳥類は、一見見慣れた姿をしているが多くの点で奇妙で、口には歯が並び、尾には骨格が残るなど、原始的な特徴を有していた。マーシュからこの書籍を受け取ったチャールズ・ダーウィンは、「北米の古代の鳥類や多くの化石動物に関する貴殿の研究は、生まれて20年足らずの進化論に最高の支持を与えるものです」とつづった手紙をマーシュに送っている（go.nature.com/2hhjxrd を参照）。

『Odontornithes』で報告された標本の数々は、主に対照的な2つの属に分類される。1つは、全長1.3～1.8mの、現生のアビ類に似ているが翼がほとんどなく飛べない「ヘスペロルニス属（*Hesperornis*）」で、もう1つは、翼開長が平均で約60cmの、現生のアジサシ類に似た「イクチオルニス属（*Ichthyornis*）」である[3]。いくらか類似性はあるものの、いずれも現生のアビ類やアジサシ類と近縁ではない。ヘスペロルニスやイクチオルニスの口には、数多くの鋭い湾曲した歯が並んでいたが、上顎の先端には歯がなく、この部分は角質の鞘で覆われたくちばしをなしていた。ところが残念なことに、発掘された骨はどれも小さくてもろく、構造が複雑でひどく破砕しており、処理は困難だった。そのため、これらの標本で試みられた修復や骨格の組み上げ、図解は、どこか思い込みに影響されていた感がある。結果として、これらの標本について十分信頼できる記述が得られたのは、記載から1世紀以上が経過し、博物館で展示されていた骨格を解体して各標本を一から処理し直してからのことだった[1,4]。

21世紀になった現在も世界各地で数多くの恐竜化石が発見されている。この20年間で特に衝撃的だったのは、羽毛恐竜や新種の初期鳥類に関する報告が、次から次へと発表されたことだろう。これらの標本群は主に中国の白亜紀層で見つかったもので、ヘスペロルニス類やイクチオルニス類よりも既知最古の鳥類である始祖鳥（*Archaeopteryx*；約1億4500万年前の後期ジュラ紀に由来する）に近い[5]。一連の標本の研究からは、初期鳥類での体毛のような綿羽から飛ぶための風切羽への羽毛の進化が、現生鳥類の1本の羽毛の発生でさまざまな特徴が生じる過程と大筋で似ていたことが明らかになった[6]。こうした洞察から、鳥類の翼や飛行の進化について、考え得るある1シーンが浮かび上がってくる。それは、孵化したての恐竜が、捕食者から逃れるため、手に入れて間もない翼を羽ばたかせて急勾配を登っていた、というものだ[7]。

しかし、鳥類の初期進化における解剖学的な変化に関してはまだ謎が多い。Fieldらが取り組んだのは、まさにこうした謎の解明だった。現生鳥類の頭蓋は、他の全ての動物だけでなく、その進化的起源である恐竜とも多くの点で異なっている。鳥類の吻は軽量で、通常は細く、ときに極めて長い。実際、鳥類の吻部の骨は他の動物のそれと比較して軽くてもろく、その骨格構造はタンパク質のケラチンを主成分とする強固な角質の鞘で覆われ、く

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

ちばしを形成している。これによって鳥類は、種子から動物の死骸まで多様な餌を手に入れることが可能になった。くちばしの内部にはヒトの口蓋に相当する骨の複合体が存在するが、ヒトとは異なり、鳥類のこの部分の骨は互いの接続が可動性で、周囲の頭蓋骨や顎骨には固定されていない。こうした可動性の骨格は、鳥類が多様な食性を取り入れる上で極めて重要だった。

さらに、実際の鳥類の脳は、「鳥頭（とりあたま）」という比喩表現のネガティブな意味合いからはほど遠い。鳥類の脳のサイズは、体サイズに対する割合では、爬虫類よりも大きく、有胎盤哺乳類に匹敵するからだ。鳥類の脳を保護する骨は、進化の過程で脳サイズの変化に合わせて拡大した。また、鳥類の頭蓋の天蓋と頬の部分の骨も相当する恐竜の構造より大きいが、顎の内転筋は鳥類で縮小している。こうした特徴は、どのような順序で進化を遂げ、鳥類進化を形作ってきたのだろう。

イクチオルニスは、現生鳥類に近縁でありながら最初期の鳥類の特徴も数多く保持している。だがその頭蓋標本は、1870年代にマーシュによって発見されたもの以降、新たな報告例はなかった。そんな中、Fieldらは今回、1点のほぼ完全な頭蓋を含む、構造が三次元的に保存された新たな頭蓋標本4点について細かに記述するとともに、ホロタイプ（正基準標本）であるマーシュの記載標本でこれまで見過ごされていた骨を複数見いだした。Fieldらは、これらの標本全てに対して高分解能コンピューター断層撮影法を用い、イクチオルニスの頭蓋の三次元復元像を得た。高分解能コンピューター断層撮影法とは、サラミソーセージを薄切りにした後でそれらを重ね合わせて元の形にするように、試料の端から端まで極薄の断面像を撮影し、それらを再構成して復元像を組み立てる方法である。これによって、骨の内部構造と外部の形状が同時に可視化できる。そして、全ての骨について復元像が得られると、コンピュータープログラムを用いてそれらの像を任意に操作できるようになり、骨の配置やそれらの可動域などについて解析が可能になる。

得られた復元像（図1）から明らかになったイクチオルニスの頭蓋の特徴は、この化石鳥類が最初期の鳥類と現生鳥類との間に位置付けられることを示している。例えば、くちばしは小さく、顎の先端に限定されていて原始的なのに対し、口蓋棚を欠く点は現生鳥類に近い。また、口蓋の可動性を示す特徴も現生鳥類の方に近く、脳は現生鳥類によく似ていたと考えられるが、頭蓋の天蓋と側部の骨に囲まれた頬の部分は、顎の内転筋を収める大きな空間が残るなど、恐竜の特徴に似ている。これは、鳥類の進化では、脳と口蓋のいくつかの特徴が先に進化し、その後で顎の筋肉が縮小して、現生鳥類のくちばしに見られるような特徴が進化したことを意味している。

今回のFieldらの研究は、解決すべき問題を数多く提起している。例えば、顎の筋肉の縮小に伴って機能的な変化は生じていたのか。生じていたとすれば、その変化は餌の変化を反映するものだったのか。そして、上顎先端部からの歯の消失とその部分を覆う角質のくちばしの進化と相関していたのは、どのような生態学的習慣なのか。ヘスペロルニス類は、水中深くで魚類や無脊椎動物を捕食する潜水型だったと考えられるのに対し、イクチオルニス類は、水面で餌をすくい取ったり水中に飛び込んで捕食したりしていた可能性が高い[2-4]。こうして捕食法が異なるにもかかわらず、同様な歯の減少パターンが生じたのはなぜか。また、他の初期鳥類群でも独立して同様の変化が起こったのはなぜなのか。イクチオルニスの口蓋骨に見られる、隣接する頭蓋骨に対する可動性は、恐竜や現生鳥類の口蓋の可動域と比較してどの程度だったのか。そして、こうした進化的変化はイクチオルニスの餌や捕食様式に関して何を示唆するのか。

こうした疑問への答えがどのようなものであれ、今回Fieldらが見事に成し遂げた、この象徴的な化石鳥類の頭蓋の3Dスキャンと復元、そしてその構造に関する異なる進化段階の鳥類との比較に基づく考察は、鳥類の初期進化の理解を助ける重要な情報源となるに違いない。■

（翻訳：小林盛方）

Evolutionary insights from an ancient bird
Vol. 557 (36–37) | 2018.5.3

Kevin Padian
カリフォルニア大学バークレー校（米国）に所属

1. Field, D. J. et al. *Nature* **557**, 96–100 (2018).
2. Plate, R. *The Dinosaur Hunters* (McKay, 1964).
3. Marsh, O. C. *Odontornithes: A Monograph on the Extinct Toothed Birds of North America* (US Govt Printing Office, 1880).
4. Clarke, J. A. *Bull. Am. Mus. Nat. Hist.* **286**, 1–179 (2004).
5. Chiappe, L. M. & Meng, Q. *Birds of Stone: Chinese Avian Fossils from the Age of Dinosaurs* (Johns Hopkins Univ. Press, 2016).
6. Prum, R. O. & Brush, A. H. *Sci. Am.* **288**, 84–93 (2003).
7. Dial, K. P. *Science* **299**, 402–404 (2003).

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

社 説

ヒトの胚や幹細胞を用いる研究論文に新たなお願い

Nature および Nature 関連誌は、ヒトの胚と胚性幹細胞を用いる研究論文を取り扱う際の出版方針を改訂しました。

ヒトの胚と胚性幹細胞を用いる研究には、その倫理性に関心が集まり厳しい調査が行われることに加え、科学者や研究助成機関、学術誌に対しては関連法令の遵守（じゅんしゅ）が求められます。*Nature* およびNature関連誌は、そのような研究論文の出版媒体として、この責任を非常に重大なことと受け止めており、ヒト胚と幹細胞の研究に関する論文原稿を取り扱う各誌の編集者は、それぞれの論文の掲載を決める際に、研究の倫理面の監視が十分に行われていたかどうかの評価を行っています。今回、この点に関する*Nature*とNature関連誌の出版方針を正式に定め、方針の改訂を行います。

Nature およびNature関連誌は、幹細胞の研究者が、その研究を計画、実施、報告する際に、国際幹細胞学会（ISSCR）において2016年に合意されたガイドラインを尊重することを推奨します。この「幹細胞研究と臨床応用のためのガイドライン」には、生物医科学と臨床試験に関する国際的な政策に合致した幹細胞研究の厳しい基準が記載されています。*Nature*とNature関連誌は、このガイドラインの遵守を科学者に対して奨励するために、論文原稿の区分を定め、特定の区分に限って、論文と共に倫理性に関するステートメントの提出を著者に義務付け、場合によっては倫理専門家に審査を依頼します。

ヒト胚または配偶子が関係する論文と、多能性幹細胞に由来する細胞を用いる臨床研究に関する論文を*Nature*またはNature関連誌に投稿する著者の皆さまには、この方針の下、倫理性に関するステートメントを提出いただきます。このステートメントには、研究の倫理面の監視（例えば、当該研究を承認した胚研究を専門とする審査委員会）と、細胞のドナーとレシピエントの同意取得過程の詳細について、明確に記述いただく必要があります。

Nature およびNature関連誌で特に慎重に扱う必要があると考える論文原稿については、我々は科学的側面の査読を行うことに加えて、独立した倫理専門家に依頼して審査を実施します。そのような論文原稿の一例としては、ヒト胚のゲノム操作を報告する論文、多能性幹細胞に由来する配偶子または細胞を用いる臨床研究の論文があります。倫理的側面を審査する者は、倫理性に関するステートメントの作成を指導でき、研究が承認された状況に関する正確で透明性のある報告が確実に行われるようにします。倫理審査者による評価の実施に当たり、論文著者に対して、編集済インフォームドコンセント文書と審査委員会の文書の提出を求めることもあります。

さらに、無傷のヒトの胚または胚様構造を14日近く生存させた研究を報告する論文原稿についても、我々は独立した倫理性審査を必ず実施します。「14日目」という時期は、原始線条の形成と生命体としての潜在力の獲得に対応しています（2018年7月号「ヒト形成体の存在をニワトリ胚を使って確認」参照）。

現在のところ、多くの国々で14日を超える培養実験が禁じられており、ISSCRガイドラインでも禁止されています。この禁止ルールは、英国のヒトの受精および胚研究に関する調査委員会の1984年報告書（通称「ウォーノック・レポート」）における結論を反映したものです。このルールを緩和すべきかどうかを巡っては、技術の進歩によって幹細胞からヒト胚様構造を再構築できるようになったことが一因となり論争が始まっていますが、今のところ決着はついていません。

この論争やその他の論争が進展すれば、*Nature* およびNature関連誌の出版方針の一部は、科学と技術の発展と社会規範の進化によって変化する幹細胞研究の最良慣行に照らした再検討が必要になると予想しています。*Nature*は、このような議論に対して広範な視点を取り入れるアプローチを用い、さまざまな分野の専門家との協議と対話を行うことを全面的に支持します。そして、*Nature*の出版方針が、こうした科学者や倫理専門家、規制当局者、政策立案者、研究助成機関による活動を補完することを期待しています。 ■

（翻訳：菊川要）

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

2018年6月7日号 | Vol. 558 No. 7708

電気を感じる仕組み：サメ類とエイ類における感覚識別の分子基盤

エイ類とサメ類には、微弱な電場を感知してその情報を中枢神経系に伝える、特殊化した電気感覚器官がある。今回D. Juliusらは、こうした器官の内部の感覚細胞を分析し、エイ類とサメ類のどちらも、よく似た低閾値電位依存性カルシウムチャネルを用いて細胞過程を開始させるが、その活動の調節に用いているカリウムチャネルは異なっていることを示している。著者らは、クサリトラザメ（*Scyliorhinus retifer*）のカリウムチャネルは、電気刺激に応答する大きな膜電位スパイクの反復を補助しているが、ガンギエイの一種*Leucoraja erinacea*（表紙画像）のカリウムチャネルは、より小さく調節可能な振動を生み出すことを見いだした。彼らは、その結果サメ類は、電気感覚能力を主に捕食の補助として用いているのに対して、エイ類は、互いのコミュニケーションにも利用していると示唆している。 Cover; 10.1038/s41586-018-0160-9

工学：アナログメモリーを用いたニューラルネットワーク訓練の高速化

ディープニューラルネットワークは神経形態学的コンピューティングアーキテクチャーの一種で、画像認識や音声認識のような機械学習問題に用いられている。こういった課題の実行では、情報は、各要素が全て異なった重みによって結合しているネットワークのレイヤーを通過していく。こうしたネットワークを有用なものにするためには、最初に非常に大きなデータセットによってネットワークを訓練して、いかなる重みが必要かを確立しなければならない。これは、時間がかかる過程であり、エネルギーを大量に消費することが多い。このような演算を高速化するためにいくつかの手法が取られてきたが、ソフトウエアは通常、従来のデジタルハードウエアで実行されるため、ほとんどがデジタルの重みに頼っている。G. Burrらは今回、アナログメモリーベースの手法を用いて同程度の精度でディープニューラルネットワークを訓練することができ、速度もエネルギー効率もより高くなる可能性があることを示している。 10.1038/s41586-018-0180-5

古生態学：塩水を好んでいた初期の四肢類

イクチオステガ（*Ichthyostega*）やアカンソステガ（*Acanthostega*）など、最初期の四肢類（肢が4本の脊椎動物）の中には、機能性の鰓（えら）といった水中で生息していたことを示唆する適応を有するものもいた。それがどのような環境の水であったかはまだ明らかになっていないが、現生の両生類のほぼ全てがそうであるように、最初期の四肢類も淡水に生息していたとこれまで考えられていた。しかし、現在の状況が必ずしも過去へのカギになるとは限らないため、最初期の四肢類が海域や河口などの汽水域に生息していた可能性もある。今回J. Goedertらは、デボン紀には共に赤道付近の熱帯環境にあったグリーンランドおよび中国に由来する初期四肢類の化石標本に注目し、この課題に取り組んだ。彼らは、続成作用の影響の考慮を試みる新しい方法と、適切な対照群を用いることで、炭素と酸素と硫黄の同位体分別から、これらの2地域に由来する初期四肢類が汽水域に生息しており、幅広い塩分環境に対応できた可能性を明らかにしている。 10.1038/s41586-018-0159-2

MAZAN (WWW.MAZANONLINE.FR)

デボン紀（約3億6500万年前）の海水と淡水とが混ざり合う三角州環境で、辺りを探索する2頭の初期四肢類アカンソステガ（想像図）。

物性物理学：電流を曲げると現れる熱電効果

ペルチェ効果は、工学的用途において、電流を用いて加熱や冷却を行える一般的な手段である。通常この効果を利用するには、ペルチェ係数（電流によってどの程度の熱が運ばれるかを示す尺度）が異なる2種類の伝導性物質を接合する必要がある。今回、内田健一（うちだけんいち）（物質・材料研究機構ほか）らは、接合のない単一物質（ニッケル）において従来のペルチェ効果に似た効果を観測したことを報告している。この成果のカギは、一部の磁性物質ではペルチェ係数が磁化方向に対する電流の相対的な方向に依存することに気付いたことである。角を曲がるように電流を流すといった単純な方法で物質中の電流の方向を変えることができれば、ペルチェ係数も変化し、正味の効果が従来の接合型ペルチェヒートポンプの効果と同等になる。この手法は単純な物質を使うため、チップスケールの熱管理システムの開発に役立つ可能性がある。

10.1038/s41586-018-0143-x

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

気候変動：進路の途中で停滞する熱帯低気圧

地球温暖化によって、最も強い熱帯低気圧の強度が増大すると予測されているが、温暖化は、さらに深刻になり得る他の影響をもたらす可能性がある。今回J. Kossinは、熱帯低気圧の記録を評価し、移動速度、つまり熱帯低気圧が地球上を動く速さが1949年から2016年にかけて約10％遅くなり、いくつかの陸域ではより著しく減速していたことを示している。従って、熱帯低気圧は、暴風雨の強度の変化とは無関係に、ある地域により長期間とどまるため、極端な降雨や暴風雨による損害が生じる可能性が高まる。 10.1038/s41586-018-0158-3

免疫学：Hippoは代謝と免疫機能を連動させる

CD8 T細胞の活性化は、病原体や腫瘍の排除に非常に重要である。CD8α⁺樹状細胞はCD8 T細胞に対する抗原提示に不可欠であることがずっと以前から知られているが、そのシグナル伝達と代謝プログラム化がCD8 T細胞のプライミングと恒常性との関連から調べられたことはこれまでなかった。H. Chiらは今回、NetBIDと呼ばれるデータ駆動型の手法を使って、CD8α⁺樹状細胞によって駆動されるCD8 T細胞の恒常性維持とプライミングを支配している分子シグナル伝達と代謝経路の解析を行い、CD8 T細胞のプライミングがMst1/2に依存する非カノニカルなHippoシグナル伝達を介して樹状細胞サブセット特異的に調節されることの証拠を示している。10.1038/s41586-018-0177-0

2018年6月14日号 | Vol. 558 No. 7709

変わり身の早い材料：1秒とかからずに形状を変化させる磁性ソフトマテリアル

さまざまな刺激に応答して3D形状を切り替えられるソフトマテリアルは、ロボティクス、エレクトロニクス、生物医学などの分野で利用できる可能性がある。しかし、そうした変化は遅く、形状の変化が完了するのに数分かかることがある。今回X. Zhaoらは、磁場の影響下で1秒とかからずに急速かつ可逆的に変化するソフトマテリアルを作る手法を提示している。著者らは、3D印刷を用いてシリコーンゴムマトリックス内にネオジム–鉄–ホウ素強磁性微粒子を埋め込んで配向させた。そして、印刷中に微粒子の向きを制御することによって、印刷物体のさまざまな領域に特定の形状変化をプログラムし、回転、跳躍、物体の捕捉などのさまざまな動きができる材料を作製している。 Cover; 10.1038/s41586-018-0185-0

構造生物学：ミトコンドリア上の受容体へのDRP1結合の構造基盤

ミトコンドリアは、絶えず分裂と融合を行っている。このような過程は、この細胞小器官の機能、ひいては生物の全般的な健康にとって重要である。ミトコンドリアの分裂は、酵素のDRP1やミトコンドリアにあるその受容体タンパク質のMID49やMID51などによって行われる。A. Frostらは今回、クライオ（極低温）電子顕微鏡を使って、ミトコンドリアにあるこのような受容体がヒトDRP1を誘導し制御する仕組みを調べた。まず、ヌクレオチドGTPが完全長DRP1のコンホメーションを変化させ、それがDRP1とMID49やMID51の結合を促進する。次いで、GTPの加水分解と交換が起こり、それがMID受容体の解離につながり、DRP1多量体が湾曲して環を形成することが分かった。これは、膜の切り離しの際にDRP1が果たす役割と一致している。 10.1038/s41586-018-0211-2

心血管疾患：酸化型LDLの阻害はアテローム性動脈硬化を防ぐ

酸化型低密度リポタンパク質（LDL）は、アテローム性動脈硬化病変に蓄積する。酸化型リン脂質も炎症促進性であることが知られており、これらのリン脂質はアテローム性動脈硬化の駆動要因だと考えられている。J. Witztumらは今回、このアテローム性動脈硬化の酸化仮説についてin vivoでの検証を行った。彼らは、酸化型リン脂質を特異的に認識し除去する抗体を発現するトランスジェニックマウスを用いて、酸化型リン脂質が高コレステロール血症マウスにおいてアテローム発生を促進する原因になるという証拠を示している。 10.1038/s41586-018-0198-8

腫瘍免疫学：CD19標的CAR T細胞療法ではTET2の破壊が抗腫瘍活性を誘発する

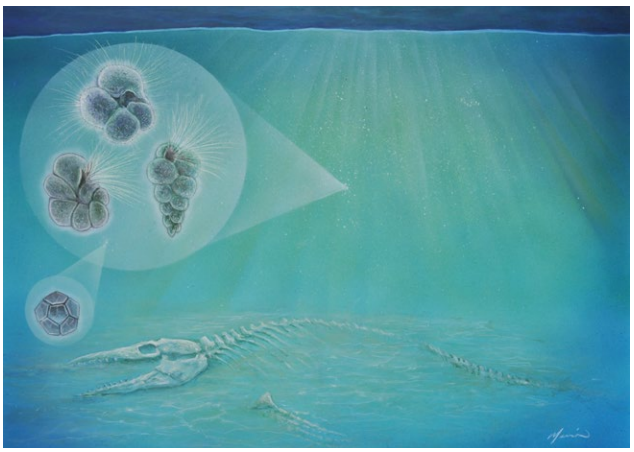
キメラT細胞受容体を用いて遺伝的に改変した患者のT細胞（CAR T細胞）によって抗腫瘍応答を誘導できるが、患者の体内でそうしたCAR T細胞が増殖したり存続したりする能力にばらつきがあるため、応答は一定ではない。今回、CD19 CAR T細胞で治療を受け、完全寛解に至った1人の慢性リンパ性白血病患者の症例が報告された。予想外なことに、増殖していたCAR T細胞は単一のクローン由来で、このクローンではCAR導入遺伝子の挿入により内在性の*TET2*遺伝子が破壊されていた。さらに、その患者では、もう片方の*TET2*対立遺伝子にハイポモルフ変異があることが分かった。結果として生じたメチルシトシンジオキシゲナーゼであるTET2の不活性化が、エピジェネティックな変化を誘導し、それによってT細胞の分化と機能が変化して、セントラル記憶の表現型が促進され、抗

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

腫瘍効果が増強することが分かった。この知見は、TET2シグナル伝達の調節によって、CAR T細胞の効果を改良できる可能性があることを示唆している。 10.1038/s41586-018-0178-z

古生物学：小惑星衝突地点での生命の急速な回復

約6600万年前に起こった白亜紀末の大量絶滅では、非鳥類恐竜類、翼竜類、大型海生爬虫類、アンモナイト類など、地球上の全生物種の実に4分の3が絶滅した。この絶滅事象は、メキシコ湾南部のユカタン炭酸塩プラットフォームに小惑星が衝突して引き起こされたもので、この衝突によってチクシュルーブ衝突クレーター（現在は海底に埋もれている）が形成された。一次生産力が衝突前のレベルまで回復するには30万年を要したが、果たして衝突地点の状況はどうだったのか。衝突地点に近いほど回復に時間がかかったのではないかという説もあるが、C. Loweryらは今回、クレーター内部では衝突から数年以内に生命が戻っていたことを明らかにしている。チクシュルーブ衝突クレーターには、衝突からわずか3万年後に生産力の高い豊かな生態系が存在していた可能性があり、これは年代が白亜紀/古第三紀境界付近と推定される他の多くの地域での回復時間よりもはるかに早い。この結果は、クレーターとの近さが回復に対する重大な制御要因ではなかったことを示している。 10.1038/s41586-018-0163-6



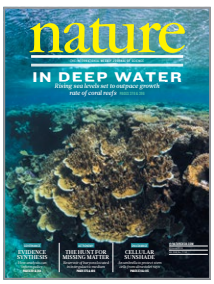
白亜紀末の大量絶滅を引き起こした小惑星の衝突後、チクシュルーブ衝突クレーター内にはわずか数年でプランクトンが戻ってきていた。

JOHN MAISANO AND UNIVERSITY OF TEXAS (ANTON.CAPUTO@JSG.UTEXAS.EDU)

2018年6月21日号 | Vol. 558 No. 7710

深まる危機：サンゴ礁の成長速度が海水準の上昇に追い付かなくなってきている

熱帯サンゴ礁の成長は、サンゴ礁の構造と生息地の多様性を維持するとともに、海岸線を波浪への露出や浸水のリスクから守るのに不可欠である。しかし、今回C. Perryらは、こうした重要な機能が、サンゴ礁の健全性の低下と海水準の上昇に伴い危機に瀕（ひん）していることを明らかにしている。成長が衰えるとサンゴ礁の構造が縮小し、水位が上がるとサンゴ礁の水深が深くなる。これは、こうした変化を相殺するには、サンゴ礁は垂直方向に成長しなければならないことを意味している。著者らは、熱帯西大西洋とインド洋のサンゴ礁の成長速度を解析して、今のところサンゴ礁は変化に対応しているが、気候変動に対して予測される中程度や厳しい海水準上昇シナリオの下では、サンゴ礁の生態系が変化するため、いずれの海域でも成長が変化に追い付くことのできるサンゴ礁はわずかであることを見いだしている。その結果として、低平な海岸線や小さな島国が、海岸保全に寄与する重要な要素を失う可能性が示唆された。Cover; 10.1038/s41586-018-0194-z



構造生物学：ミトコンドリア上の受容体へのDRP1結合の構造基盤

ミトコンドリアは、絶えず分裂と融合を行っている。このような過程は、この細胞小器官の機能、ひいては生物の全般的な健康にとって重要である。ミトコンドリアの分裂は、酵素のDRP1やミトコンドリアにあるその受容体タンパク質のMID49やMID51などによって行われる。A. Frostらは今回、クライオ（極低温）電子顕微鏡を使って、ミトコンドリアにあるこのような受容体がヒトDRP1を誘導し制御する仕組みを調べた。まず、ヌクレオチドGTPが完全長DRP1のコンホメーションを変化させ、それがDRP1とMID49やMID51の結合を促進する。次いで、GTPの加水分解と交換が起こり、それがMID受容体の解離につながり、DRP1多量体が湾曲して環を形成することが分かった。これは、膜の切り離しの際にDRP1が果たす役割と一致している。 10.1038/s41586-018-0211-2

天文学：ミッシングバリオンの発見

宇宙で観測されている全てのバリオンの数は、ビックバン時の元素合成から予想されるバリオンの数に比べて30～40%ほど少ない。理論的予測によると、これらのミッシングバリオンは、「中高温銀河間物質」と呼ばれる銀河間の電離ガス中に存在するはずである。しかし、このガスの主成分である水素を見ることは非常に難しい。今回F. Nicastroらは、遠方のクエーサーと地球の間にある2つのガス塊内の高電離酸素の

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

吸収体を観測した。それらのガス塊は、銀河の密度超過領域にある。吸収線の深さや銀河の数は中高温銀河間物質に対する理論予測と一致するため、ミッシングバリオンが見つかったと結論付けられる。 10.1038/s41586-018-0204-1

神経科学：睡眠の仕組み

哺乳類では、睡眠・覚醒のサイクルは不断の睡眠恒常性動因により駆動されており、睡眠要求と睡眠確保は常に変動してバランスを維持している。しかし、この睡眠恒常性を監視し、調節する仕組みについての分子的基盤についてはほとんど分かっていない。柳沢正史（やなぎさわまさし）と船戸弘正（ふなとひろまさ）（筑波大学ほか）らは今回、睡眠要求について異なるマウスモデルを調べ、リン酸化プロテオームを比較して、睡眠要求に関係すると思われる分子的シグナル伝達の違いを明らかにした。彼らは、睡眠要求に従ってリン酸化状態が変化する80種類の候補タンパク質群を特定した。これらの候補タンパク質の多くはシナプスに存在することから、これらのタンパク質のリン酸化状態の調節が、シナプス恒常性と睡眠・覚醒恒常性の両方における調節機構の1つである可能性が示された。 10.1038/s41586-018-0218-8

DNA損傷：太陽光を遮蔽して造血幹細胞を守る

造血幹細胞は、保護された微小環境に存在している。このようなニッチは種によって存在する場所が異なり、シグナルを発して造血幹細胞の静止状態や増殖を調節している。進化の過程で、造血幹細胞がどうしてそのような明確に異なる特定の微小環境を必要とするようになったのかは分かっていない。今回L. Zonらは、ゼブラフィッシュでは腎髄質の中に存在する造血幹細胞のニッチが、メラノサイトの傘で覆われており、紫外光によって誘発されるDNA損傷から保護されていることを見いだした。彼らは他の複数の水生動物でも同様の傘の存在を観察しており、陸上生活に移行する際に、紫外光が造血幹細胞を骨髄の中へと移動させ、そこが陸生脊椎動物の造血幹細胞の主要なニッチになったのではないかと提案している。 10.1038/s41586-018-0213-0

幹細胞：大腸の幹細胞ニッチを明らかにする

哺乳類の腸管の2つの部位である小腸と大腸の上皮は、Wntリガンドに応答した幹細胞の自己再生により維持されている。このシグナルを供給する細胞の正体は、大腸ではまだ分かっておらず、小腸でも議論が続いている。T. Valentaらは今回、大腸と小腸の上皮下にある間葉細胞の亜集団が、Wntを分泌して、幹細胞の自己再生と器官の恒常性を確保していることを見いだした。小腸では、これらの細胞はパネート細胞からのWnt分泌が障害されたときにそれを補う予備のWnt供給源となっている。 10.1038/s41586-018-0190-3

2018年6月28日号 | Vol. 558 No. 7711

アジアの科学研究の5つのハブ：香港、マレーシア、シンガポール、韓国、台湾における研究と投資

表紙は、シンガポールのスーパーツリー・グローブである。シンガポールは、今週号で特集されているアジアの重要な研究ハブの1つで、香港、マレーシア、韓国、台湾と並び、科学への投資の結果として国際的な地位の高まりを見せている。今回これら5つのハブの科学者らが、ゲノム編集からグリーンエネルギー開発まで、現在行われている幅広い活力に満ちた研究や、変化を続ける研究状況がこの地域に有力な研究者らを呼び込む仕組みに関する知見を与えている。また、科学への注力が、ヘルスケアや大気汚染などの社会的関心事に対する取り組みをどのように助けているかも明らかにしている。これらの5つのハブはアジアの科学における最強の存在とは言えないかもしれないが、世界の科学研究において大きな勢力へと急速に成長している。 Cover; nature.com/collections/mhbvlzwryz

医学研究：PIK3CAの阻害によりPROSの症状が改善する

CLOVES症候群をはじめとする*PIK3CA*関連過成長症候群（PROS）は、*PIK3CA*の機能獲得変異の体細胞モザイクによって引き起こされる。現在この疾患には良い治療選択肢が存在しない。今回著者らは、このヒト疾患を部分的に再現するマウスモデルを開発し、PIK3CA阻害剤であるBYL719による治療が、諸症状を効果的に改善できることを明らかにしている。成人と小児のCLOVES患者計19人に、コンパッショネート・ユースによってBYL719を投与したところ、かなりの症状改善が見られた。マウスと臨床で得られたこれらのデータは、PIK3CAの阻害がこの疾患の有効な治療法になる可能性を示唆しており、さらに臨床研究を進めるに値することが示された。 10.1038/s41586-018-0217-9

構造生物学：Gタンパク質、リガンドと受容体が作る複合体の構造

Gタンパク質共役受容体（GPCR）は、ヒトゲノム中で最大級の受容体ファミリーを構成しており、シグナル伝達にさまざまな役割を担っている。役割の多様性にもかかわらず、1個の受容体が共役できるGタンパク質の数は限られており、受

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

容体とGタンパク質の結合の決定因子は解明されていない。そのため、この多様なシグナル伝達レパートリーの解明は依然として不十分である。今回、4つの研究グループがGPCRとGタンパク質ヘテロ三量体の複合体について、クライオ（極低温）電子顕微鏡構造を報告している。B. Kobilkaら、E. Xuら、A. Christopoulosらはそれぞれ、μオピオイド受容体、ロドプシン、アデノシンA_1受容体について、G_iと結合した際の構造を明らかにしている。またC. Tateらのグループは、G_oと共役したセロトニン$5HT_{1B}$受容体の構造を報告している。各グループはそれぞれ独自に、特異的リガンド–受容体–Gタンパク質の相互作用について知見を得ているが、これらを総合することによって、受容体共役の特異性に関する1つの描像が得られ、特定の経路を選択的に標的とすることに向けた研究も期待できそうだ。

10.1038/s41586-018-0219-7; 10.1038/s41586-018-0215-y
10.1038/s41586-018-0236-6; 10.1038/s41586-018-0241-9

天文学：エンセラダスの氷殻下の海から放出される大きな分子

エンセラダスは土星の衛星の1つで、その氷殻の下には水の海があると考えられている。海からの物質は、南極近くの氷殻にある亀裂を通して宇宙空間に放出されている。これまでの観測では、このプリューム内で、最大50原子質量単位の質量の分子が見つかっている。今回F. Postbergらは、200原子質量単位より大きい質量の有機分子を観測したことを報告している。彼らは、この海の最上部に、有機物に富んだ薄い層があると示唆している。 10.1038/s41586-018-0246-4

神経科学：逃げるかどうかを決めるのは

感覚手掛かりが危険か安全かを評価し、切迫した危険を回避することは、動物の生存に必須の生得的行動である。しかし、動物がどのようにして危険を評価し、適切な行動を決めるのかは、よく分かっていない。今回T. Brancoらは、危険の決定と逃避行動のいくつかの重要な側面を支配している中脳の神経回路を特定した。内側上丘は脅威の顕著さを決定する一方、背側水道周囲灰白質は逃避の選択と欲求を決定する。

10.1038/s41586-018-0244-6

微生物学：微生物に見つかった新しいロドプシン

微生物をはじめとする多くの生物は、ロドプシン色素を使って光を感知している。O. Béjàらは今回、機能的メタゲノム解析を用いて、既知の他の微生物由来ロドプシンとはトポロジーが異なる新しいロドプシンサブタイプを突き止めた。この新しいロドプシンは、土壌、淡水、海洋の環境から採集された細菌、アーキア、藻類、藻類ウイルスに広く存在していることが示された。 10.1038/s41586-018-0225-9

医学研究：膵臓がんにおける組織消耗を理解する

多くのがん患者が、脂肪組織と骨格筋組織の消耗である悪液質を患う。L. Danaiらは今回、膵臓がんのマウスモデルで、悪液質の根底にある機構が、膵臓の外分泌機能の変化であることを明らかにしている。これと一致して、膵臓酵素の補充で組織の消耗が改善することが分かった。しかし意外にも、膵臓腫瘍を有するマウスでは、この治療によって生存期間が短縮された。肝臓がん患者のデータからは、初期の組織消耗が生存期間の短縮とは関連しない可能性が示された。

10.1038/s41586-018-0235-7

生化学：viperinは新しい塩基を作り出す

RNAウイルスやDNAウイルスの感染は、宿主の抗ウイルスタンパク質であるviperinのインターフェロン誘導性の発現につながることがある。viperinは宿主やウイルスのタンパク質に結合してウイルスの複製を阻害すると考えられていたが、今回S. Almoらは、viperinがSAM依存性のラジカル機構を介してCTPのddhCTPへの変換を触媒して、複製を阻害することを明らかにしている。この独特なヌクレオチドであるddhCTPは、RNA依存性RNAポリメラーゼによる複製鎖の伸長を終結させる内因性物質として機能し、ddhCTPが存在するとin vivoでのジカウイルスの複製を抑制できることが示された。 10.1038/s41586-018-0238-4

分子生物学：サイレンシングには協働が不可欠

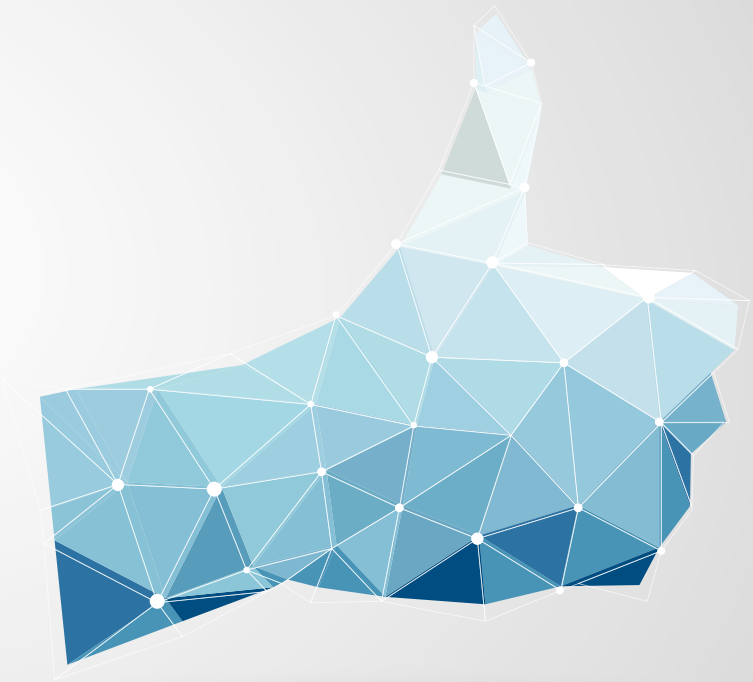
ヒストンの修飾状態は正のフィードバックによって維持され得るが、このフィードバックは他の入力の存在なしには弱過ぎてエピジェネティックな遺伝を仲介できないことが示されている。今回D. Moazedらは、分裂酵母（*Schizosaccharomyces pombe*）において、ヒストンH3K9メチル化が、単独では遺伝子のサイレンシングを維持できないが、短鎖干渉RNA（siRNA）と相乗的に機能することで、有糸細胞分裂や減数細胞分裂が多数回起こっても遺伝子のサイレンシングを持続させることを示している。このsiRNA依存的なエピジェネティックな遺伝機構はDNA塩基配列とは独立に機能できる。この新たに登場したモデルでは、安定した遺伝を確実なものにするには、ヒストン修飾は、siRNAあるいは部位特異的DNA結合タンパク質のような特異性因子と共役しなければならない。

10.1038/s41586-018-0239-3

© 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

今号では、酵母の人工染色体の全合成を目指す「Sc2.0」プロジェクトの最新情報を紹介していますが、酵母は、興味深い特性を持った不思議な生物だと改めて感じました。これほど人の生活に合わせて操作・応用されてきた生物はいるでしょうか（31ページ「酵母のゲノムシャッフリングがもたらす多様な未来」）。酵母は、パンやビール、ワインなど、私たちの生活と古くから密接に関わっており、近年はバイオエタノールの生産など工業利用もされています。科学分野では、真核生物の最も基本的なモデル生物として、DNAの複製や転写、細胞周期などの研究に広く用いられてきました。一昨年にノーベル賞医学生理学賞が贈られた大隅良典先生のご研究、オートファジーが最初に発見されたのも、酵母です。「Sc2.0」プロジェクトの先には、求めている物質を高効率に産生する酵母を作出するという目標があり、今回この人工染色体に組み込まれているSCRaMbLE系の改良が進んだことで、その目標にさらに一歩近づいたということができるでしょう。SCRaMbLE系を使って生み出される酵母の系統は事実上無限大であり、今後、より良いスクリーニング方法が開発されることで、酵母がこれまで以上に、化合物の生産や基礎研究に大いに活用されると期待されます。　EM

「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

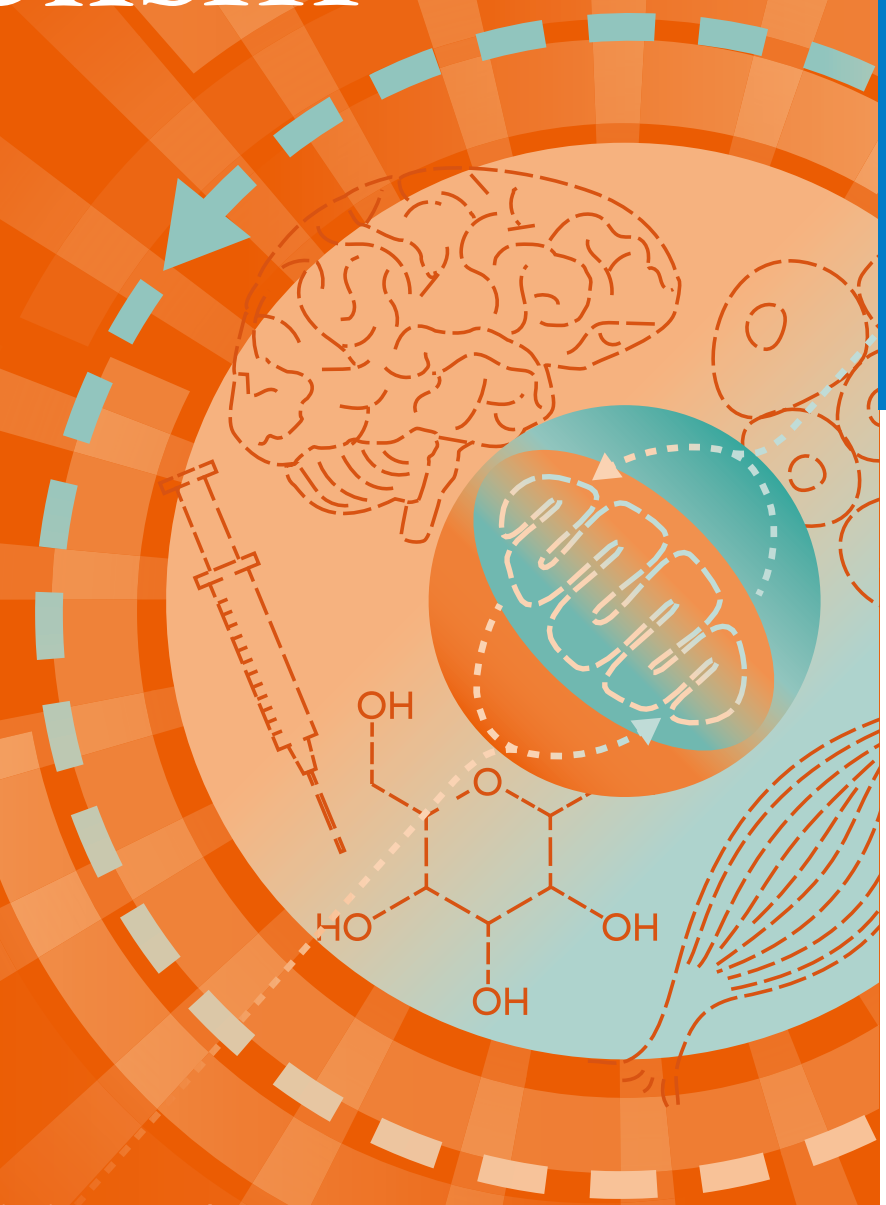
SPRINGER NATURE

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。

nature metabolism



投稿論文募集！

Metabolic pathways in health and disease

2019 年創刊の *Nature Metabolism* は、オンライン限定ジャーナルで、代謝についての基礎科学研究から生物医学研究やトランスレーショナル研究まで、代謝研究の全領域を対象としています。

Find out more nature.com/natmetab

@NatMetabolism

ネイチャー・ダイジェスト　8月号

平成 30 年 8 月 1 日発行 第 15 巻 第 8 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