nature ダイジェスト

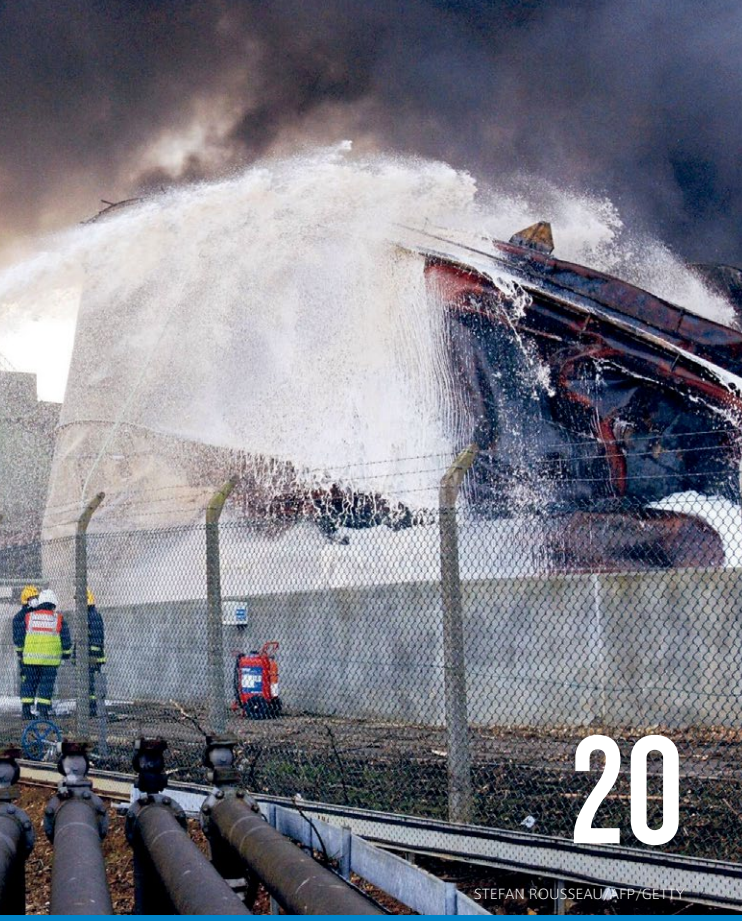
科学が深まる、世界が広がる

05
2019

水も油もはじくフッ素の問題

02 幹細胞移植後にHIVが消滅した第2の症例
03 遺伝子改変した酵母で大麻成分を生成
33 小さなチームの科学は破壊的で美しい
07 FROM 日経サイエンス
美術の中のエントロピー

nature.com/naturedigest



STEFAN ROUSSEAU/AFP/GETTY

nature ダイジェスト

#05

MAY 2019

nature.com/naturedigest

2019 年 5 月 1 日発行

© 2019 Nature Japan K.K. Part of Springer Nature.
掲載記事の無断転載を禁じます。

COVER IMAGE: YOUNGVET/ISTOCK/GETTY IMAGES PLUS/GETTY

NEWS FEATURE

フッ素化合物を追跡する

水も油もはじく有機フッ素化合物は、焦げ付かないフライパンからレインコート、消火剤まで、私たちの生活で大活躍だ。一方で、健康問題との関連が明らかになった一部は、使用が国際的に禁止された。その便利さ故、代替のフッ素化合物が続々と開発され、環境中に放出されているが、それらの構造は不明で、安全性評価が難しい。

NEWS IN FOCUS

02 幹細胞移植後にHIVが消滅した第2の症例

幹細胞移植により HIV が寛解した最初の症例は偶然ではなかったことを示唆する、2 人目の症例が報告された。

05 主要学術出版社はプランSをどう見ているか

欧州の過激なオープンアクセス実現計画「プラン S」に対し、多くの学術出版社が「現状では従えない」との意見を寄せた。

08 遺伝情報の文字種が2倍の「8文字 DNA」

人工塩基を加えて文字種が 2 倍になった「8 文字 DNA」は、天然の DNA と同様に振る舞うことが示された。

09 立体物を一気に作る待望の3Dプリンター

光硬化性液体樹脂に光を照射することで、構造物全体を一度に作製する 3D プリンターが開発された。

10 10億ユーロ規模の次期研究計画、最終6候補を選出
欧州連合の次期大型科学研究プロジェクトの最終候補に、人工知能や仮想タイムマシンなどの 6 計画が選ばれた。

12 培養肉への投資が過熱
スタートアップ企業が数十億円規模の資金調達に成功している一方で、学術研究は後れを取っている。

PUBLISHING ACADEMY

17 学術界サバイバル術入門　第 8 回

NEWS & VIEWS

30 恐怖を忘れることを学ぶ脳
PTSD の症状を軽減する治療法「EMDR（眼球運動による脱感作および再処理法）」の生物学的基盤は謎に包まれているが、マウスを使った研究で、有望な手掛かりが得られた。

33 小さなチームの科学は破壊的で美しい
科学技術に革新をもたらす「破壊度」に基づく新たな指標から、小さなチームと大きなチームとでは、「破壊」の程度に明瞭かつ系統的な違いがあることが分かった。

35 中性子と陽子が核内で変化する理由
原子核内にある中性子や陽子の構造は変化する。この現象の原因は今も分かっていないが、今回、1 つの説明を支持する決定的な実験データが得られた。

NEWS SCAN

07 大昔の殺人犯を捕まえる
美術の中のエントロピー

EDITORIAL

38 *Nature* の 150 年

HIGHLIGHTS

40 2019 年 3/7 ～ 3/28 号

THOMAS DEERINCK, NCMIR/SPL/GETTY

NEWS IN FOCUS

遺伝子改変酵母で大麻成分を合成

精神活性物質 THC などの大麻成分が酵母で生合成された。

SVISIO/ISTOCK/GETTY IMAGES PLUS/GETTY

NEWS & VIEWS

明らかになってきた細胞の老化像

レトロトランスポゾンの活性化を阻害すると、加齢に伴う健康の衰えを防げる可能性があることが、マウス研究で示された。

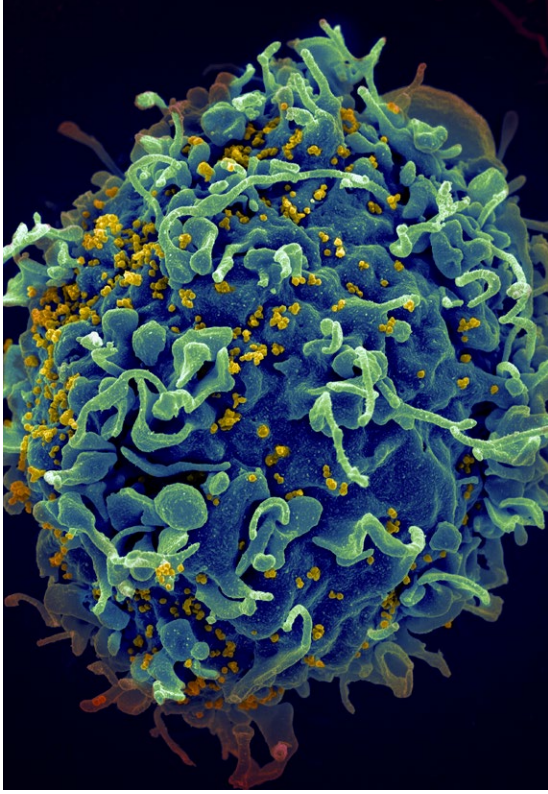
KATERYNA KON/SPL/GETTY

JAPANESE AUTHOR

脳梗塞慢性期、制御性 T 細胞が神経を保護！

脳梗塞慢性期に脳に制御性 T 細胞（Treg）が集積することを発見した吉村昭彦氏と伊藤美菜子氏。脳の組織 Treg を示した初の報告。

幹細胞移植後にHIVが消滅した第２の症例



幹細胞移植によりHIVが寛解した最初の症例は偶然ではなかったことを示唆する、２人目の症例が報告された。HIV治療を切り開く突破口となる可能性がある。

幹細胞移植を受けたことで、自己の白血球がヒト免疫不全ウイルス（HIV）耐性の白血球に置き換えられたHIV感染者では、HIVが検出されなくなり、寛解したとみられる状態が持続している。この患者は、幹細胞移植によりHIVが除去されたことが報告された、これまでで２人目の症例である。しかし、この２人について「治癒した」と言うのは時期尚早であると、研究者は警告している。

今回の患者は身元が明らかにされていないが、幹細胞移植後に抗レトロウイルス薬の服用を中断することができ、その18カ月後においてもHIVが再び出現する兆候は見られないという。HIV感染者にこのような幹細胞移植技術が初めて使われたのは10年前で、治療を受けた患者の名はTimothy Ray Brownという。「ベルリンの患者」として知られる彼は現在も、HIVが検出されない状態が続いている。

「これまでのところ、今回の患者はBrownに似た反応を示しています。同じ結果が得られることを期待するもっともな理由があります」と、カーディフ大学（英国）の臨床感染症専門医Andrew Freedmanは言う。彼は今回の研究には関与していない。

今回の患者も、Brownと同様に化学療法に反応しない血液がんを発症したため、骨髄移植が必要であった。そこで自己の血液細胞を破壊して、健康なドナー由来の幹細胞が移植された。

ケンブリッジ大学（英国）の感染症専門医Ravindra Guptaが率いるチームは、移植の際に適合するドナーを単に選ぶのではなく、*CCR5*遺伝子にHIV感染に耐性になる変異があり、かつその変異遺伝子を２コピー持つドナーを選んだ。*CCR5*遺伝子は、白血球（体の免疫応答に関与する細胞）の表面に存在する受容体をコードしている。HIVは通常、白血球に侵入するために白血球上の受容体（CD4やCCR5など）を利用しているが、*CCR5*遺伝子の一部に欠失があると、受容体が適切に機能しなくなり、HIVは白血球に感染できなくなる。欧州系の人の約１％はこの変異を２コピー持ち、HIV感染に耐性を示す。

Guptaのチームは、今回の患者に関する結果を*Nature* 2019年４月11日号244ページで発表した[1]。移植により患者の白血球はHIV耐性のある白血球とうまく置き換わったとみられ、患者の血液を循環している白血球はCCR5受容体を発現しておらず、研究室でこの細胞に今回の患者由来のHIVを再感染させることはできなかったと、論文の中で述べている。

移植後には、患者の血液からHIVが完全に消滅したことが観察された。移植の16カ月後、この患者はHIVの標準治療である抗レトロウイルス薬の服用を中断した。最新の追跡調査では、服用中断から18カ月たった現在も、ウイルスが再出現する兆候は見られていない。Guptaは、「患者が治癒したかどうかを判断することはまだできません。患者の血液に長い間HIVが検出されていない場合のみ、治癒が実証できます」と言う。しかし、この研究は、10年前のBrownの治療成功が単なる一度限りのものではなかったことを示している。

移植前処置

Guptaは、今回の患者は移植前処置としてBrownほど強力な骨髄破壊処置を受けていないと言う。今回の患者はがん性細胞を標的とする薬剤の投与と同時に化学療法を受ける治療計画であったが、Brownは化学療法薬に加えて、全身に放射線照射を受けていた。

NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH/STOCKTREK IMAGES/GETTY

© 2019 Nature Japan K.K. Part of Springer Nature.

「このことから、幹細胞移植でHIVの治療を成功させるために、極めて重篤な副作用を伴う可能性のある移植前処置を必ずしも必要としないことが示唆されます。放射線は骨髄を破壊するので、非常に健康を損ないます」とGupta。

一方、ロンドン大学インペリアルカレッジ（英国）の臨床研究者Graham Cookeは、この種の治療法はほとんどのHIV感染者には適していないと指摘する。「健康な状態であれば、致死的な合併症を起こし得る骨髄移植を受けるリスクは、毎日薬を飲み続けるリスクよりはるかに大きいのです」とCookeは言う。HIV感染者のほとんどは、毎日の抗レトロウイルス薬によく反応する。

ただし、白血病や他の病気を治療するために幹細胞移植が必要なHIV感染者の場合は、*CCR5*遺伝子に変異があるドナーを探すことは妥当に思われると、Cookeは付け加える。この場合、治療にリスクは加わらないと考えられる。

Brownの治療を率い、現在は幹細胞会社 Cellex（ドイツ・ドレスデン）の医療責任者であるGero Hütterは、この種の治療は小規模な患者群にしか使用できないことを認めている。しかし彼は、今回の論文がCCR5を標的とした遺伝子治療への新たな関心を刺激し、このような治療がより大きな患者群に適用されるようになることを期待している。「本当の飛躍的進歩を、私たちは今も待っているのです」と彼は言う。■

（翻訳：三谷祐貴子）

Second patient free of HIV after stem-cell therapy
doi: 10.1038/d41586-019-00798-3
2019.3.5 (Published online)
Matthew Warren

1. Gupta, R. et al. *Nature* **568**, 244–248 (2019).

遺伝子改変酵母で大麻成分を合成

出芽酵母の遺伝子改変によって、精神活性物質THCなどの大麻成分を生合成することに成功した。

人類は、数千年前から酒の醸造やパンの発酵などに酵母を利用してきたが、このほど酵母を遺伝子操作して、大麻（*Cannabis sativa*）の成分であるカンナビノイドを作ったことが報告された。カンナビノイドは、薬理作用や、時には精神作用特性を示す一群の化学物質である。

Nature 2019年3月7日号123ページに報告されたこの研究成果[1]は、出芽酵母（*Saccharomyces cerevisiae*）で糖のガラクトースから、大麻の主要な精神活性成分であるテトラヒドロカンナビノール（THC）を完全に生合成できたというものだ。今回改変を施した酵母は、カンナビジオール（CBD）という別の主要なカンナビノイドも作ることができる。CBDは、抗不安や鎮痛といった治療に役立つ作用を潜在的に持っており、近年関心を集めている。

期待されるのは、このような酵母の生合成過程によって、THCやCBDをはじめ天然では微量にしか存在しない希少カンナビノイドを、大麻栽培に頼る従来の方法よりも低コストで効率よく確実に作り出せるようになることだ。

これまでの研究[2,3]で、酵母においてカンナビノイド合成過程の一部を構築したことは報告されているが、全過程を実現したものはなかった。今回の研究は、「全ての合成過程を1つにまとめ、それが1個の細胞内で実際に稼働することを初めて示した素晴らしいものです」と、ヒアシンス・バイオ社（Hyasynth Bio；カナダ・モントリオール）の最高責任者Kevin Chenは話す。遺伝子改変した酵母や細菌、藻類を使ったカンナビノイド製造に携わる企業は現在10社以上あり、ヒアシンス・バイオ社もその1つだ（2018年10月号「大麻由来の抗てんかん薬が米国で承認」参照）。

酵母に合成させる同様の手法を使って、商業目的の抗マラリア薬がすでに作られ、オピエート（アヘン剤）も実験室で作り出されている（2016年5月号「半合成マラリア治療薬が市場で大苦戦」、2015年8月号「モルヒネ合成酵母の完成が間近」参照）。しかしカンナビノイドを作るための技術は、市場に製品を出す状態からは程遠い段階だ。投資サービス企業アルタコープ・キャピタル社（AltaCorp Capital；カナダ・トロント）の大麻関連産業アナリストDavid Kideckelは、合成カンナビノイドの費用効率が製薬会社や一般向けに販売できるほど十分に高くなるまでに、まだ18～24カ月かかるだろうと予測している。

まだ「地ビール」の段階

今回の研究で、カリフォルニア大学バー

© 2019 Nature Japan K.K. Part of Springer Nature.

近い将来、遺伝子改変した出芽酵母（*Saccharomyces cerevisiae*）に合成された希少な大麻成分が研究に使えるようになるかもしれない。

THOMAS DEERINCK, NCMIR/SPL/GETTY

クレー校（米国）の合成生物学者Jay Keaslingと研究チームは、出芽酵母の中にカンナビノイド工場を構築するために、酵母が持っているいくつかの遺伝子を改変し、また、5種類の細菌に由来する遺伝子や大麻由来の遺伝子を組み込んだ。ガラクトースから不活性型のTHCまたはCBDを生合成するには、合わせて16の遺伝子改変を行う必要があった。これらの不活性型カンナビノイドは、温度を上げると活性型に切り替わる。Keaslingらは、2%のガラクトースを加えた液体培地1L当たり約8mgのTHCを合成したが、CBDの収量はそれより少なかった。

しかし、大麻から抽出されるカンナビノイドとコスト面で競い合うためには、これらの収量を少なくとも100倍に増やす必要があるだろうと、リブレーデ社（Librede；米国カリフォルニア州カールスバッド）の最高責任者Jason Poulosは話す。同社は、酵母で糖からカンナビノイドを作る過程に関する最初の特許を保有している。

こうした問題に取り組むためにKeaslingが2015年に立ち上げたデメトリクス社（Demetrix；米国カリフォルニア州エメリービル）の研究者らは、この合成過程のカンナビノイド収量をすでに数桁増やしていると、同社の最高責任者Jeff Ubersaxは話す。

Keaslingのチームはさらに、酵母を遺伝子操作して、さまざまな脂肪酸から自然界には存在しないカンナビノイドを作り出すことにも成功した。これらの化合物を治療特性に関してスクリーニングすることも可能であり、有望なものがあった場合、天然には存在しないため特許も取得できると思われる。新規合成カンナビノイドの持つそうした側面は、製薬会社の関心を引き付ける助けになるかもしれない。現状では、大麻ベースの医薬を積極的に検討している製薬会社はほとんどないのだ。

「製薬業界は間違いなく、これらの分子を受け入れるでしょう」と話すのは、ブリティッシュ・コロンビア大学（カナダ・バンクーバー）の化学工学者Vikramaditya Yadavだ。彼は現在、インメド・ファーマシューティカルズ社（InMed Pharmaceuticals；カナダ・バンクーバー）と共に、細菌を使ったカンナビノイド合成を研究している[4]。

植物体は不要

一方で、酵母による合成はカンナビノイド生産の最良の方法ではないのでは、とする声もある。例えば、カナダ・トロントに本拠を置くトレート・バイオサイエンシス社（Trait Biosciences）は、飲料産業向けの水溶性カンナビノイドを作るために大麻の遺伝子改変を行っている。通常の植物体ではカンナビノイドを分泌するのは樹脂腺だけであるが、同社は新規の大麻由来化合物を全ての組織で生産できるように大麻を改変しようとしている。「酵母でできることは全て、大麻そのもので可能で、はるかに高収量、高純度を実現できるでしょう」と、同社の最高戦略責任者Ronan Levyは話す。

また、2019年2月4日にカリフォルニア大学ロサンゼルス校（米国）の生化学者Jim Bowieは、細胞内での化学反応を必要とせずに糖からCBDを合成するための過程を報告した[5]。彼のチームは、不活性型のTHCやCBDの前駆体を商業的に実現可能な収量で生産することを何とか達成し、スタートアップ企業のインビザイン・テクノロジーズ社（Invizyne Technologies）でこの取り組みを展開することを目指している。

「細胞はそうした経路を作り出す上で便利な入れ物ですが、我々は細胞が欲しいわけではありません」とBowieは話す。「欲しいのは、このとんでもない経路そのものなのです」。■

（翻訳：船田晶子）

Scientists brew cannabis using hacked beer yeast
doi: 10.1038/d41586-019-00714-9
2019.2.27 (Published online)
Elie Dolgin

1. Luo, X. et al. *Nature* **567**, 123–126 (2019).
2. Zirpel, B., Stehle, F. & Kayser, O. *Biotechnol. Lett.* **37**, 1869–1875 (2015).
3. Zirpel, B., Degenhardt, F., Martin, C., Kayser, O. & Stehle, F. *J. Biotechnol.* **10**, 204–212 (2017).
4. Kabiri, M. et al. *Drug Deliv. Transl. Res.* **8**, 484–495 (2018).
5. Valliere, M. A. et al. *Nature Commun.* **10**, 565 (2019).

© 2019 Nature Japan K.K. Part of Springer Nature.

主要学術出版社はプランSをどう見ているか

多くの学術出版社は、「コアリションS」が提案する過激な実現計画「プランS」の進め方や規定は、オープンアクセスへの自分たちの取り組みをないがしろにするものだと訴える。

欧州の研究資金配分機関が中心的な役割を果たしている国際コンソーシアム「コアリションS（cOAlition S）」は、2018年9月の発足と同時に、オープンアクセスの実現計画「プランS（Plan S）」を策定した。コアリションSは、2020年以降、公的研究資金を受けた研究者に対して、誰でも無料でアクセスできる形で論文を出版することを義務付けようとしている（2018年12月号「ペイウォールをなくすための過激な計画」参照）。これに対して、*Nature*や*Science*などの学術誌を発行している各出版社は、プランSの規定が変更されない限り従うことはできないと反発している。

出版社の訴えは、コアリションSが2018年11月にプランSの実施の手引きを発表し、これに対する意見を公募したことを受けて寄せられた。世界の主要な学術出版社などが、2019年2月までに約600件の意見を寄せた。

プランSにはこれまでに18の研究資金配分機関が署名している。一方で多くの出版社は、プランSの目標の概略には賛成だが、詳細については同意できず、完全オープンアクセスへの移行期間も短過ぎると言っている。

プランSの実施の手引きによると、2020年以降、コアリションSの資金配分機関から研究資金を受ける研究者は、研究成果を発表する際、オープンアクセス誌で出版するか、さもなければ完成版に近い原稿を、承認されたリポジトリで即時公開しなければならないとしている。研究者がハイブリッド型学術誌に論文を発表する場合には、コアリションSの資金配分機関は論文掲載料を負担しないという（ハイブリッド型学術誌では、論文著者は、課金の壁の向こうで出版するペイウォール方式か、論文掲載料を支払って誰でも無料で閲覧可能な形で出版するオープンアクセス方式かを選択する）。コアリションSはさらに、「適正」な論文掲載料を決定して、出版のためのコストに潜在的な上限を設けようとしている。

これに対して学術出版社（中でも、掲載する論文を厳しく選別している出版社）は、学術出版の内部コストは高く、完全オープンアクセス誌ではそのコストを十分回収することができず、無理にコストを削減しようとすると学術誌の品質が低下する恐れがあると主張してきた。また、コアリションSに対し、ハイブリッド型学術誌に関する方針の再考を求める出版社もあった。

しかし、欧州委員会のオープンアクセス担当特使で、プランSの策定者であるRobert-Jan Smitsは、出版社のこうした主張をはねつけてきた。

Smitsは*Nature*のニュースチームに、権威ある学術誌は新しいビジネスモデルを考え出さなければならないと語る。「音楽業界や映画業界に起きたのと同じことが、学術出版業界にも起きているのです」と彼は言う。

コスト高の理由

*Science*などを出版する米国科学振興協会（AAAS）と、*Nature*およびNature関連誌などを出版するシュプリンガー・ネイチャーは、自分たちの学術誌のコストが高いことについて、専任の編集者が社内にいて、実際に出版する論文よりはるかに多くの論文を評価し、最終的には不受理としている他、ニュース記事や論説記事など、研究論文以外のコンテンツも制作しているからだと説明する。

シュプリンガー・ネイチャーは、*Nature*およびNature関連誌で論文を1本出版するためには平均1万～3万ユーロ（約125万～375万円）のコストがかかっていると見積もっており、そのコストは、掲載する論文の選別がさほど厳しくない専門性のより高い学術誌に比べるとはるかに高く、研究者や資金配分機関が「適正」と考える程度の論文掲載料では、それだけのコストを回収するのは困難だろうと言う。

AAASは論文1本当たりのコストは明らかにしなかったが、掲載する論文を厳しく選ぶ学術誌は、幅広い分野の研究者から「品質と価値の高い論文を選別するフィルター」として評価されていると述べる。また、資金配分機関が負担する出版のためのコストに上限が設けられることになれば、「出版された科学コンテンツの正確な記録を維持することへの脅威になる」と指摘した。

© 2019 Nature Japan K.K. Part of Springer Nature.

シュプリンガー・ネイチャーは、論文を厳しく選別する学術誌がプランSに従うためには、他の学術誌とは異なるアプローチが必要だと言う。同社は、オープンアクセスへの移行方法として、出版社の従来の購読型学術誌をハイブリッド型学術誌に転換させるために「政策と資金配分（policies and funding）」を利用する方法や、特定の購読型学術誌についてオープンアクセス版を創刊し、購読型学術誌から徐々に独立させていく方法を提案する。学術誌が論文の投稿料と掲載料の両方を請求できるようにする方法もあるという。なお、シュプリンガー・ネイチャーの多くのジャーナルでは、完成版に近い原稿を出版から半年後に共有できる（学術誌に掲載された最終版の論文へのアクセスは、購読または無料閲読版へのリンクを通じてのみ可能）と同社は付け加える。ただし、これらの提案は全て、現時点のプランSの要請に反している。

他の学術出版社や科学団体は、自分たちの学術誌は完全オープンアクセスモデルに移行できるかもしれないが、出版事業を続けるためには、高額な論文掲載料を請求するか、掲載論文数を増やす必要があり、学術誌の質の低下を招く恐れがあると主張する。

米国科学アカデミー（NAS；ワシントンD.C.）が出版する米国科学アカデミー紀要（*PNAS*）は、コアリションSへの返答として、*PNAS*は掲載する論文を厳しく選別しているため、論文をオープンアクセス形式で出版するには論文1本当たり6000ドル程度（約66万円）の掲載料を著者に請求する必要があると述べた。また、このコストを前提とした場合、完全オープンアクセス誌への転換にはさらに数百万ドル（数億円）が必要になるという。

NASの会長であるMarcia McNuttはコアリションSに対して、「NASをはじめとする科学団体や学会の中で、完全オープンアクセス誌への移行に必要な資金を保有しているところはあまり知りません」と指摘し、この文書はPNASの論説として公開された[1]。

「購読と出版」契約

近年、出版社と研究機関の間では、オープンアクセスモデルへの移行を見据えた「購読と出版（read and publish）」契約が結ばれるようになっている。これは、ペイウォールの向こうにある論文へのアクセスについては図書館コンソーシアムが購読料を支払い、研究者は論文をオープンアクセス形式で出版できるとする契約で、欧州の研究者の間で需要が高まっている。けれどもプランSは、2024年までに「購読と出版」契約を終了させ、全てのハイブリッド型学術誌を、自分たちが求めるオープンアクセス形式に転換しなければならないと規定している。欧州の出版社の多くは、プランSが「購読と出版」契約の許容に期限を設けていることに反発している。

9カ国の機関グループとの間で「購読と出版」契約を結んでいるシュプリンガー・ネイチャーは、こうした契約は継続を許されるべきだと主張する。同社によると、この契約は研究者に歓迎されている上、多くの研究者は自分の論文を即時に無料で利用できるようにしているため、ハイブリッド型学術誌を完全オープンアクセス誌に転換する必要はないという。

シュプリンガー・ネイチャーと英国物理学会出版局は、論文著者が少ない少数の国々では、契約を根拠に、全ての学術誌で論文をオープンアクセス形式で出版することはできないと言う。AAASを含む出版社は、ハイブリッド型学術誌を除外することは、研究者が好きな場所で論文を出版する自由に反しているとも主張する。

交渉へ

意見を寄せた出版社の中に、*The Lancet*や*Cell*を含め2960誌を発行しているオランダの巨大出版社エルゼビアの名前はない。エルゼビアは単独での意見は提出せず、自身がメンバーになっている国際STM出版社協会が提出した意見をまとめるのに協力したという。

国際STM出版社協会は、オープンアクセスへの画一的なアプローチというものはなく、プランSが提案するスケジュールは「性急に過ぎる」と指摘する。

シュプリンガー・ネイチャーはコアリションSに対し、出版社との間で個別に内密の話し合いを持ち、「互恵的な解決策」を探ってはどうかと提案する。

Smitsは、大手出版社とコアリションSの資金配分機関の代表からなる作業部会を組織して主要な原則に合意することで、個々の取り決めを交わしやすくしたいと考えている。

ユニバーシティー・カレッジ・ロンドン（英国）の図書館長Paul Ayrisは、オープンアクセス化の要求に従うよう、出版社は自分たちのビジネスモデルを変更すべきだと言う。「商業出版社は古い慣習にしがみつくのをやめて、現実に目を向けなければなりません」。 ■

（翻訳：三枝小夜子）

High-profile subscription journals critique Plan S

doi: 10.1038/d41586-019-00596-x
2019.2.26 (Published online)

Holly Else

1. McNutt, M. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **116**, 2400–2403 (2019).

© 2019 Nature Japan K.K. Part of Springer Nature.

大昔の殺人犯を捕まえる

古代の動物を食べた犯人を特定する新技術

現代の刑事は殺人犯を捕まえるためにDNA解析を利用できる。だが、犯行現場が何千年も風雨にさらされていたらどうだろうか。DNAはそこまで長く無傷のままではいられない。このため、大昔に死んで化石化した動物を殺した捕食動物を突き止めようとする古生物学者の場合、事件は迷宮入りになることが多い。

だが、そうした大昔の殺人犯を特定するのに役立ちそうな新しい方法が現れた。捕食動物が獲物の骨をのみ込むと（例えばフクロウが夜に小さなネズミを捕まえて食べたとき）、捕食者の胃液が獲物の骨の表面に微小な傷を残すことを利用する方法だ。

こうした腐食跡のパターンは捕食動物の種類に固有のものとなるため、犯罪捜査の解決に使える指紋に似ていると、腐食跡を調べたチームを率いたオレゴン州立大学（米国）の古生物学者Rebecca Terryは説明する。大昔に消えた生態系でどんな種類の捕食動物が活動していたかを描き出すのにこの技法は役立つという。化石が乏しい地域の場合は特に効果が大きく、「実に強力な方法なのです」。

Terryらは現代の捕食性の鳥が食後にペレットとして吐き戻した骨を走査型電子顕微鏡で調べた。また肉食哺乳類の糞（ふん）も調べた。「夜行性のフクロウの胃に入って吐き戻された骨は、昼行性の猛禽（もうきん）類や哺乳類に食べられた骨とは明確に区別できました」と彼女は言う。フクロウの胃の中で骨に刻まれた腐食跡のパターンは比較的短くて密集しているのに対し、タカや哺乳動物に食べられた骨の腐食跡は長くてまばらな傾向があった。そして、現代のフクロウや哺乳動物が骨に残す腐食跡は「大昔に同様の捕食者が食べた骨の化石に見られるパターンと区別がつきませんでした」。この成果は、2018年11月の*PALAIOS*に報告された。

これらの発見は、殺されて食べられたとみられる動物の化石について古生物学者が抱いている最も基本的な疑問を解くのに役立つだろう。「殺ったのは誰だ？」という疑問だ。シンシナティー大学（米国）の古生物学者Joshua Miller（この研究には加わっていない）が言うように、「個別の骨を実際に調べ、その骨がその発見現場にあった理由について、ある程度の見通しを付けることができます。これは実に素晴らしいことです」。 ■

（翻訳協力：粟木瑞穂）

美術の中のエントロピー

物理の指標で絵画の様式を特定

ロマンチストにとっては、物理学者Haroldo Ribeiroの最近の研究は無粋なものに思えるかもしれない。彼は、美術作品を数値データに分解するコンピュータープログラムを開発した。そして、物理学に着想を得た自らの指標を視覚芸術のウェブ百科事典ウィキアートが収録する14万点近くのデジタル化絵画に適用し、様式が進化する傾向を探った。

2018年9月にRibeiroらが米国科学アカデミー紀要で述べたこの方法は、デジタル化された美術品の「複雑さ」と「エントロピー」（無秩序さ）を評定する。複雑さは各画像中のパターンの変動性に基づいており、変動性が高いもの（より複雑）から一様なもの（あまり複雑でない）までいろいろだ。エントロピーは画像中の無秩序さの度合いによって決まり、『整然とした』絵画ほどエントロピーは低い。

2つの指標と美術様式の対応

このアルゴリズムは各絵画を2×2画素の格子に分けて解析し、それぞれの格子について複雑さとエントロピーの2つの指標で得点を付ける。Ribeiroらはさまざまな絵画で複雑さとエントロピーの大きさが変化していく様子が、美術史における様式の変化を反映していることに気付いた。モダンアートは輪郭が混じり合い絵筆の運びが自由で、一般に複雑さが低くエントロピーは高い。ポストモダンアートは対象が識別しやすく、輪郭が明確でくっきりした明快な様式で（一例はアンディ・ウォーホルのスープ缶）、複雑さが高くエントロピーは低い。1960年代後半にモダンアートからポストモダンアートへの急速な移行があったが、新アルゴリズムはこの移行の大きさを数値で表すことができる。

研究チームは、これらの単純な指標を使って、美術がどのように進化してきたかについて理解を深め、さまざまな美術期に関する情報を捉え、美術期同士がどう影響し合ったかを決定できるだろうとみている。これらのパターンを学習すれば、このプログラムはあまり有名でない美術作品を、特定の美術様式に分類するのに使える可能性がある。

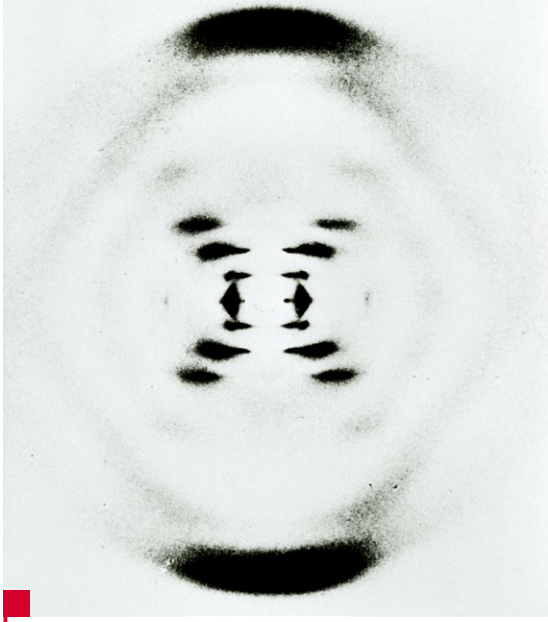
テキサス大学ダラス校（米国）でアート・アンド・テクノロジーの教授を務めているMaximilian Schichは、この学際研究を支持している。「少数の画素とその周囲の画素という局所レベルで複雑さを調べているのは見事です」と言う。 ■

（翻訳協力：鐘田和彦）

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

遺伝情報の文字種が２倍の「８文字DNA」

遺伝情報を記述する文字種を、人工塩基を加えることで２倍にした「８文字DNA」は、天然のDNAと同様に振る舞うことが示された。



1953年、ロザリンド・フランクリン撮影のX線回折によるDNA結晶の画像。「８文字DNA」も同様に安定している。

SPL/GETTY IMAGES PLUS/GETTY

地球上に存在する生物のDNAは、わずか４種類の重要な化学物質の配列という形で遺伝情報を保存している。これらの化学物質とは、グアニン、シトシン、アデニン、チミンの４種類の塩基であり、一般にそれぞれG、C、A、Tの略号で表す。今回初めて、人工塩基４種を加えて、DNAの遺伝暗号を８文字にする試みが成功した。この「８文字DNA」は、天然のDNAと同様に遺伝情報を保存したり転写したりできるようだ。

応用分子進化財団（FfAME；米国フロリダ州アラチュア郡）の創設者Steven Bennerが率いる研究チームは、*Science* 2019年２月22日号の論文で、遺伝情報を担う文字の種類を増やしても理論上は生命を維持できることを示唆した（S. Hoshika et al. *Science* **363**, 884–887; 2019）。「これは、まさに画期的な成果です」と、スクリプス研究所（米国カリフォルニア州ラホヤ）の化学生物学者Floyd Romesbergは話す。この研究成果は、地球上で進化した４種類（GCAT）の塩基が取り立てて「神秘的な」ものでも特別なものでもないことを意味するとRomesbergは述べ、「そのことが概念上の大躍進なのです」と言う。

DNA鎖２本が互いに巻き付いて二重らせん構造を作る際には、通常それぞれのDNA鎖にある塩基のCはGと、AはTと対になって結合する。以前から研究者らは、これら２対４種類の塩基に新しい塩基の対を加える試みを行ってきた。例えばBennerは、最初、1980年代に「非天然型」の塩基を作り出した。また、Romesbergの研究室では2014年に、生細胞に非天然型の塩基１対を組み込んだ。しかし今回の研究は、非天然型の相補的な塩基が互いを認識して結合することや、それらの塩基が作る二重らせんが、その構造や情報を保持することを初めて体系的に実証したものだ。

Bennerのチームは、本来の塩基の分子構造に手を加えることで、水素結合で対を作る人工の塩基を作り出した。それぞれの塩基は水素原子を含んでおり、それが結合相手の塩基の窒素原子もしくは酸素原子に引き寄せられる。Bennerによれば、これらはレゴのブロックで凹凸をかみ合わせるようなものだという。

研究チームは、これらの凹凸を調整することで新しい塩基対をいくつか作り出した。それらはSとBや、PとZ（M. M. Georgiadis et al. *J. Am. Chem. Soc.* **137**, 6947–6955; 2015）の対などで、いずれも４種類の天然型塩基に似ている。今回の*Science*の論文でBennerらは、これらの人工塩基４種類（SとB、PとZ）と天然型塩基４種類をどのようにして組み合わせたかを記述している。

Bennerらは続いて一連の実験を行い、人工塩基を加えて作り上げた人工DNAが、生命活動に必須な特性を天然型DNAと共有していることを示した。研究チームは人工DNA分子を数百個作り出し、それらを作る塩基が予想通りの塩基と結合していることを見いだした。この点は、遺伝情報を確実に保存する上で重要だ。Bennerらは次に、人工塩基を含むDNA二重らせん構造が、人工塩基が何番目にあっても安定したままであることを示した。この点は進化の面で重要である。DNAは塩基配列が変わっても二重らせん構造を崩さずにいられる必要があるからだ。研究チームは、３種類の人工DNAが結晶化しても構造を保持することを、X線回折による結晶構造解析によって示した。

この成果はかなり大きな進展だと、MRC分子生物学研究所（英国ケンブリッジ）の合成生物学者Philipp Holligerは言う。対の形成に水素結合を用いない疎水性分子を塩基として使う他の方法では、こうした塩基を天然型

© 2019 Nature Japan K.K. Part of Springer Nature.

塩基の間に間隔を空けて配置することは可能だが、連続させるとDNA構造が崩れてしまうのだ。

最後に、研究チームは作った人工DNAが正確にRNAに転写されることを示した。転写は、遺伝情報をタンパク質に翻訳する上で重要な段階の1つだ。「情報を保存する能力は、進化の面から見てさほど興味深いものではありません。その情報を、実際に何らかの働きを持つ分子に受け渡せることが重要なのです」とBennerは話す。彼のチームは、転写が起こることを実証するため、タンパク質の鋳型（いがた）になるのではなく、特定の分子に結合して活性化する「アプタマー」と呼ばれるRNA配列をコードする人工DNAを作り出した。ここから転写されたRNAは、蛍光分子に結合して活性化することができた。

Bennerのチームはさらに新しい塩基の対を開発しており、10文字DNA、さらには12文字DNAでさえも生み出せる可能性が見えてきた。しかし、Bennerらが今回すでにDNAの塩基を8種類まで増やしたこと自体、驚くべきことだとRomesbergは話す。「この研究で、塩基の種類は早くも天然型DNAの2倍になっているのですから」。

Holligerによれば、今回の研究は刺激に満ちた出発点となるが、真の「8文字遺伝系」と言える段階に至るまでには、まだかなりの距離があるという。例えば1つの重要な疑問は、生体内で細胞分裂時にDNA合成を担うポリメラーゼという酵素によって、人工DNAが複製され得るのかどうかだ。■

（翻訳：船田晶子）

Life's genetic alphabet doubled
Vol. 566 (436) | 2019.2.28
Matthew Warren

立体物を一気に作る待望の3Dプリンター

従来の3D印刷では平面の層を重ねて立体を作っていたが、このほど、光硬化性液体樹脂に光を照射することで、構造物全体を一度に作製する3Dプリンターが開発された。

2019年1月31日、カリフォルニア大学バークレー校とローレンス・リバモア国立研究所（いずれも米国カリフォルニア州）のBrett E. Kellyらは、新しい3Dプリンターを開発し、Scienceで発表した（B. E. Kelly et al. *Science* http://doi.org/cz8v; 2019）。このプリンターはチームのメンバーたちから「レプリケーター」と呼ばれている。この愛称は、SFテレビドラマ『スタートレック』に登場する複製装置（ほぼ全ての無生物の複製を作ることができる）に敬意を表して名付けられた。

「レプリケーター」は、立体を一層ずつ作り上げていく典型的な積層造形装置とは異なり、立体全体を一気に作製できる。この3Dプリンターによって、SFの世界が一歩現実に近づいたといえる。「小さな透明部品を素早く試作できるとは、エキサイティングな進歩ですね」とノースカロライナ大学チャペルヒル校（米国）の化学者Joseph DeSimoneは言う。

レプリケーター開発チームの一員であるカリフォルニア大学バークレー校の電気工学者Hayden Taylorは、こ

STEPHEN MCNALLY, UC BERKELEY

3D印刷のこと、分かったつもりでいませんか？　考えを改めた方がよいかもしれません。

© 2019 Nature Japan K.K. Part of Springer Nature.

の装置はコンピューター断層撮影法（CT）を逆にしたようなものだと説明する。CT装置では、X線管が患者の周りを回転して体内の画像を数多く撮影し、それらの画像がコンピューターで立体像に再構成される。

開発チームは、この過程を逆に実施すれば3D印刷できることに気付いた。つまり、立体物のコンピューターモデルがあれば、その物体がさまざまな角度からどう見えるかを計算でき、計算で得た2D像を普通のスライドプロジェクターに送ることができる。次に、プロジェクターはそれらの画像を、高粘性液体合成樹脂で満たされた円筒状容器内に投影する。液体樹脂にはアクリレートが用いられ、光を吸収する光重合開始剤が添加されている。

プロジェクターはそれぞれの角度の画像を360度全てカバーするよう順次投影していき、それに連動して容器が対応する角度だけ回転する。「容器を回転させながら、容器内の高粘性液体の各点に到達する光の量を独立して制御できます」とTaylorは言う。「到達した光量が一定以上になると、その箇所の液体が固体に変わるのです」。

液体樹脂中の光重合開始剤が吸収する光の量が特定のしきい値に達すると、アクリレートが重合し始める。つまり、アクリレート分子同士が結合して鎖状につながるため、液体から固体のプラスチックに変化する。

幅2～3 cmの物体を印刷する場合、光照射工程に約2分を要する。照射後、固化しなかった液体を取り除くと、固体の立体物が残る。チームは、この手法でオーギュスト・ロダンの彫刻「考える人」のミニチュア（高さ数cm）を作製した。

今回の作製過程は、従来の3D印刷よりも融通が利くとTaylorは言う。例えば、既存の物体を取り囲むように構造物を印刷することができる。また、通常の3Dプリンターよりも表面が滑らかな構造物を作製できるため、光学部品の製造に役立つと思われる。研究チームは、今回の手法を用いた医療用部品印刷の可能性についても提案している。 ■

（翻訳：藤野正美）

The ‘replicator’ prints 3D objects from scratch
Vol. 566 (17) | 2019.2.7
Davide Castelvecchi

10億ユーロ規模の次期研究計画、最終6候補を選出

欧州連合（EU）の次期大型科学研究プロジェクトの最終候補に、人工知能（AI）や仮想タイムマシンなどの6計画が選ばれた。

欧州の10億ユーロ（約1240億円）規模の大型科学研究プロジェクトの次期計画最終候補として、欧州委員会は、医療、エネルギー、人工知能（AI）、文化遺産などの分野から、6つの研究計画を選んだことが分かった。

科学者らによると、欧州委員会は2018年12月、16の研究計画の中から6つの最終候補を選んだという。6つの研究チームには2019年3月1日、100万ユーロ（約1億2400万円）が与えられ、各チームは計画の実現可能性に関する詳細な提案を2020年にかけて作り上げる。その後、最大で3つの計画が選ばれ、選ばれた計画は2021年にスタートする。

欧州委員会はすでに、3つの10億ユーロ規模の大型科学研究プロジェクトを進めている。脳、グラフェン、量子技術の3つで、これらのプロジェクトは、大型研究計画群である「未来・新興技術（Future and Emerging Technologies）フラッグシップ」という枠組みに属している（2016年7月号「ヒト脳プロジェクトが計算ツールを公開」、2017年8月号「欧州の10億ユーロの量子技術研究計画」参照）。各プロジェクトはそれぞれ、10年間で約10億ユーロの研究資金を得る。今回の6候補から選ばれた計画は、未来・新興技術フラッグシップに取って代わる、新しい枠組みに属することになる見通しだ。

今回、最終候補に選ばれた研究計画は、AIで人間の能力を（置き換えるのではなく）どのように高めることができるかを調べる計画、細胞療法と遺伝子治療の臨床応用を加速させる計画、個別化医療を進める計画、太陽光を

© 2019 Nature Japan K.K. Part of Springer Nature.

35007/E+/GETTY

使って大気中の物質を燃料などに変える計画、触媒や化学過程の開発で太陽エネルギー利用の効率改善を目指す計画、「タイムマシン」と呼ばれる人文科学分野の計画の6つだ。タイムマシンは、欧州の都市の歴史的記録のデジタル検索を可能にする方法を開発しようとする計画だ。

スイス連邦工科大学ローザンヌ校のコンピューター科学者で、タイムマシン計画の研究責任者の1人であるFrédéric Kaplanは、「タイムマシンが選ばれたことは、うれしくもあり、驚きでもありました」と話す。この計画はすでに、イタリアのベネチアの歴史的記録に取り組んできた。「文化遺産に関しては、私たちは門外漢でした。それでも、ここまで来られたのはすごいことです」とKaplanは話す。

未来・新興技術フラッグシップは、EUの主要な研究資金計画である「ホライズン2020」の一部だ。欧州の学術界と産業界から専門知識と資金を持ち寄ることにより、重要な科学的・技術的課題に取り組み、各分野でパラダイムシフトを起こす進歩を達成することを目的に設計された。研究計画の募集後、2013年に「ヒト脳プロジェクト(HBP)」と「グラフェン・フラッグシップ」が始まり、その後、EUの政治家たちの要請を受けて、2017年に「量子技術フラッグシップ」が加わった。同様のトップダウン型の決定により、電池技術に関するもう1つのフラッグシップが現在、検討されている。欧州委員会は、各計画に10億ユーロの半分を与え、残りは計画のコンソーシアム自体が集めるよう求めている。

ホライズン2020の後継研究資金計画が、2021年に始まり、2027年に終了する「ホライズン・ヨーロッパ」だ。ホライズン・ヨーロッパにも、未来・新興技術フラッグシップに取って代わる大型研究計画が含まれることになるとみられる。

しかし、ホライズン・ヨーロッパの仕組みは、ホライズン2020とは異なる見込みだ。初期の構想では、「ミッション」と呼ばれる研究プロジェクトの集まりが導入され、社会に短期間で直接的な影響を与える、明確で評価可能な目標が設定されるという。今後の大型研究計画も、これまでの大型研究計画と基本的な考え方は同じだが、その構造と資金面は変わりそうだ。

欧州議会のスポークスパーソンは、「資金を無駄に使う過ちを避けるため、フラッグシップの潤沢な予算の管理をより厳しくしたい」という意向を示している。欧州委員会は、ホライズン・ヨーロッパはまだ制度設計の初期段階にあるので、今後の「フラッグシップに似た大型研究計画」がホライズン・ヨーロッパの中でどのような位置を占めるかの詳細はまだ分からないとしている。

イタリア学術会議（CNR）タンパク質生化学研究所（Institute of Protein Biochemistry；CNR-IBP、ナポリ）の研究ディレクターである細胞生物学者Daniela Cordaは、ホライズン2020のプログラム委員会のイタリアからの委員でもある。Cordaは「(今後の計画の）アプローチはこれまでとはかなり異なっていて、事がどのように折り合っていくかはまだはっきりしていません」と話す。■

（翻訳：新庄直樹）

Six teams vie for billion-euro funding
Vol. 566 (164–165) | 2019.2.14
Alison Abbott

© 2019 Nature Japan K.K. Part of Springer Nature.

培養肉への投資が過熱

近年、培養肉の開発に取り組むスタートアップ企業が数千万ドルの資金調達に成功しているが、学術研究は後れを取っている。

ベーコンチーズバーガーを培養肉で作ろうとすると、多額の費用がかかり、技術的にも難しい。

近年、培養肉への民間投資が急増している。いわゆる「クリーンミート」のスタートアップ企業は、動物の体ではなく試験管の中で培養された肉で、味の良いナゲットやステーキ、ハンバーガーを無限に提供するための研究に取り組んでいる。これらの企業はこの2年間で、ビル・ゲイツやリチャード・ブランソンなどの億万長者およびカーギルやタイソンなどの巨大食品会社から数千万ドル（数十億円）の資金を調達した。

しかし、培養肉の学術研究への助成は後れを取っており、一部の研究者は現状では全く足りていないと言っている。環境に優しく倫理的な問題を回避できる培養肉の開発に対する商業的関心は急激に膨らんでいるが、産業界には培養肉を大衆に届けるために必要な科学的・工学的専門知識が大きく不足しているという批判の声も上がっている。さらに困ったことに、民間企業が成し遂げた進歩は、しばしば企業秘密として囲い込まれてしまう。

ニワトリとシチメンチョウの培養肉の研究をしているノースカロライナ州立大学（米国ローリー）の筋肉生物学者Paul Mozdziakは、「乗り越えなければならない技術的ハードルは山ほどあります」と言う。技術的ハードルとしては、より適した細胞株の確立と、こうした細胞に栄養を与える培地を開発することの他に、培養細胞による組織の形成を補助する足場材料や、食肉を大量生産するためのバイオリアクタープラットフォームを開発することなどがある。

2019年2月6日、この分野のオープンソース研究は強力な後押しを得た。従来の肉に代わる食品の普及活動を展開しているグッドフード研究所（Good Food Institute；GFI；米国ワシントンD.C.）というシンクタンクが、その最初の助成金プログラムの獲得者を発表したのだ。総額300万ドル（約3億3000万円）の助成金は14のプロジェクトチームに分割される。内訳は、培養肉の開発プロジェクトが6つと、植物由来タンパク質に注目したプロジェクトが8つである。各チームには2年間に最大25万ドル（約2800万円）が与えられる。

クリーンミート研究に取り組む学者に対して、この10年間に100万ドル（約1億1000万円）近い助成金を提供してきた非営利組織ニュー・ハーベスト（New Harvest；米国ニューヨーク）の研究担当ディレクターKate Kruegerは、「細胞農業研究に対する助成金としては過去最高額ではないかと思います」と言う。

培養肉の今後

この助成金によって変化がもたらされそうな領域の1つは、ウシやブタ、魚などの食用動物の筋肉に由来する、誰でも利用できる細胞株の開発だ。このような細胞株がないと、研究者は食肉処理場から組織を入手するか、マウス細胞で実験を進めなければならない。ノルウェー幹細胞研究センター（オスロ）は、GFIからの助成金を、農業関連の細胞株のリポジトリ「フローズン・ファームヤード（Frozen Farmyard）」の構築に役立てたいとしている。

数十年にわたる再生医療研究から学んだことを応用したいと考える研究者もいる。カリフォルニア大学ロサンゼルス校（米国）の生物物理学者Amy Rowatは、普段はがん細胞のバイオメカニクスを研究しているが、今は、異なる種類のウシ細胞を組み合わせて培養できる足場を設計し、肉の組織に細かく脂肪が入り込んだ霜降り培養肉を作ろうと試みている。

ニュー・ハーベストの特別研究員であるタフツ大学（米国マサチューセッツ州メドフォード）のAndrew Stoutは、「組織工学の基本原則は同じです」と言う。「ただし、食品や持続可能性の観点

© 2019 Nature Japan K.K. Part of Springer Nature.

PHONG PHAM/ALAMY

から、デザインにどのような制約が課させるかを考え始める必要があります」。

一方、クリーンミート業界の起業家たちは、この分野にもっと多くの科学者を呼び込みたいと言う。メンフィス・ミーツ（Memphis Meats；米国カリフォルニア州バークレー）の主任科学者Nicholas Genoveseは、クリーンミート業界は「高収率の培養肉製造に向けた革新的なアプローチ」を必要としていると言う。「市場への道を急ぐ上で、学術研究は常に重要な役割を担っています」。

培養肉の研究は何十年も前から行われていた。1990年代には、オランダの研究者で起業家であるWillem van Eelenが複数の個人投資家から資金を調達し、クリーンミートの最初の特許を取得した。彼はその後オランダ政府に、培養肉研究に興味を持つ科学者たちのコンソーシアムに200万ユーロ（約2億5000万円）を提供させることにも成功した。その成果が、マーストリヒト大学（オランダ）の血管生物学者Mark Postが2013年に発表した世界初の培養肉ハンバーガーである。製作にかかった費用は25万ユーロ（約3100万円）だった。

しかし、オランダの国会議員が、より安価な植物由来タンパク質源（豆粉やエンドウマメタンパク質など）の研究を優先するようになると、培養肉プロジェクトへの公的資金はなくなってしまったとPostは言う。彼はその後、食品技術会社モーサ・ミート（Mosa Meat；オランダ・マーストリヒト）を設立した。NASAが1990年代後半に人工魚肉の開発に出していた助成金など、少数の実験的な助成金を除き、培養肉研究に多額の助成金を出す政府機関はほとんどない。主な理由は、培養肉研究はリスクが大きく、複雑で、複数の研究分野にまたがっているからだと専門家は言う。

米国では、国立衛生研究所（NIH）がほとんどの組織工学研究を助成しているが、これらは医用生体工学の応用に集中している。米国農務省は食品科学研究の大半を助成しているが、培養肉への助成はほとんどない。リンゴの果肉から細胞を除去して作った足場を用いて鶏肉を培養する研究を進めているテルアビブ大学（イスラエル）の生体工学者Amit Gefenは、「私の研究はどの分類にも当てはまりません」と言う。

一部の国では、助成の機会が徐々に増えてきている。イスラエル・イノベーション庁（Israel Innovation Authority；IIA）は、テクニオン・イスラエル工科大学（ハイファ）の医用生体工学者Shulamit Levenbergの研究に基づいて培養肉ステーキを開発しているスタートアップ企業、アレフ・ファームズ（Aleph Farms）に資金を提供している。IIAは現在、8年間に1億シェケル（約30億円）以上を投じて食品技術インキュベーターを設立し、学術研究からの副産物への支援件数を増やそうとしている。

クリーンミートへの民間投資により、すでに製造原価は下がっている。Postは、140gの培養肉ハンバーガーを500ユーロ（約6万3000円）で作れるとしている。Levenbergは、自分の会社なら薄い培養肉ステーキを約50ドル（約5500円）で培養できると言う。

さらなる価格低下が期待できるようになった今、一部の科学者は、「食肉培養の基礎研究が不足している」という批判は当たらないと考えている。

ヘブライ大学（イスラエル・エルサレム）の医用生体工学者でイスラエルのスタートアップ企業フューチャー・ミート・テクノロジーズ（Future Meat Technologies）の最高責任者であるYaakov Nahmiasは、「私たちは今、ヒトやマウスでうまくいっているものを、ウシ細胞に持ち込もうとしています」と言う。「私たちがやっていることは、もう基礎科学ではないのでしょうか？　そんなことはないと思うのですが」。

しかし、どんな第一世代の製品にも言えるように、今の培養肉には改良の余地がある、とスーパーミート（SuperMeat；イスラエル・レホボト）の最高責任者であるIdo Savirは言う。彼は、最初の培養肉は、高級料理ではなくファストフードの肉に似たものになると考えている。最初に生産される培養肉は「新しい産業の基礎を作る」だろうが、必要なのは「ここで実際に新しい科学分野を作り出すこと」だとSavirは言う。■

（翻訳：三枝小夜子）

Lab-grown meat gets rare funding boost
Vol. 566 (161–162) | 2019.2.14
Elie Dolgin

© 2019 Nature Japan K.K. Part of Springer Nature.

JAPANESE AUTHOR

脳梗塞慢性期、制御性Ｔ細胞が神経を保護！

死に至るリスクが高く、日本に100万人以上の患者がいるとされる脳血管障害。そのうち約75％は、脳の血流が途絶えて神経細胞が死に至る脳梗塞だ。現在のところ、治療は発症後、間もない急性期のみで、それを逃すと予後が厳しくなる。免疫学の立場から脳梗塞による炎症の惹起や収束のメカニズムを検討してきた慶應義塾大学医学部　微生物学・免疫学教室の吉村昭彦教授と伊藤美菜子講師は、慢性期になると脳に制御性Ｔ細胞が集積すること、それらの細胞が自らのセロトニン受容体などを介して増殖・活性化し、神経症状の改善に寄与することを突き止めた。

吉村　昭彦（右）

慶應義塾大学医学部　微生物学・免疫学教室　教授

1981年京都大学理学部卒業。博士（理学）。九州大学生体防御医学研究所教授などを経て2008年より現職。Ｔ細胞を中心に自己免疫と腫瘍免疫のメカニズム解明および治療応用に挑んでいる。

伊藤　美菜子（左）

慶應義塾大学医学部　微生物学・免疫学教室　講師

2011年九州大学医学部生命科学科卒業。同大学院にて修士号取得後、慶應義塾大学医学研究科にて博士号（医学）取得。特任助教を経て2019年より現職。2016年日本学術振興会育志賞受賞。脳梗塞をはじめとする脳内炎症における獲得免疫の意義の解明と新規治療法の開発を目指す。

AUTHOR PROFILE

脳梗塞と炎症について新たな成果を上げられました。

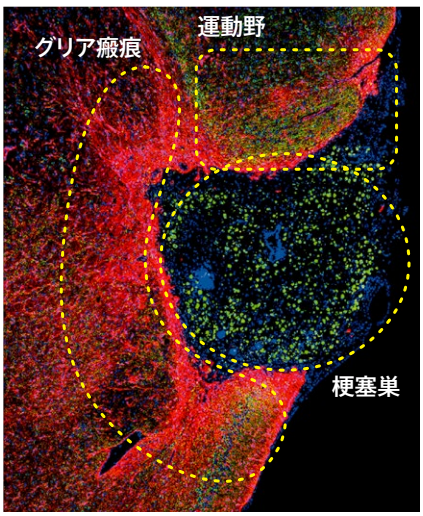
吉村　脳梗塞後に起きる脳内の免疫反応について、マウスを用いた研究を10年以上続けています。これまでに、脳梗塞後１週間以内に起きる自然免疫系の炎症プロセスを明らかにしてきました[1-4]。今回は、炎症反応が収まるとされている脳梗塞発症後１～２週間目以降の慢性期を対象とした解析を行い、この時期に脳内で制御性Ｔ細胞（Treg）が機能していることを突き止めました[5]。脳でのTregの存在はこれまで知られていませんでした。

脳梗塞後１週間以内の炎症反応はどのようなものですか？

吉村　ヒトでは脳梗塞発症後数日以内が急性期とされ、脳浮腫を伴う炎症が起きます。マウスモデルでも同様で、発症１日目に炎症性マクロファージ（M1型）が脳の梗塞部位に浸潤し、死んだ脳細胞から放出される成分を認識してIL-1β、IL-23などの炎症性サイトカインを大量に分泌します。３日目前後には、γδＴ細胞が浸潤します。この細胞がIL-17を分泌して血管を傷害するなどして炎症をさらに広げることで、神経細胞を死に向かわせます。４日目以降になると、マクロファージが次第に修復性のM2型に転換していき、炎症反応を収束させます。数年前に伊藤さんは、IL-1βを活性化するインフラマソームという因子が、梗塞後の炎症に重要な役割を果たすことを明らかにしました[4]。

一方で、発症２週間目以降の慢性期については、免疫細胞の役割がほとんど解析されていませんでした。

© 2019 Nature Japan K.K. Part of Springer Nature.



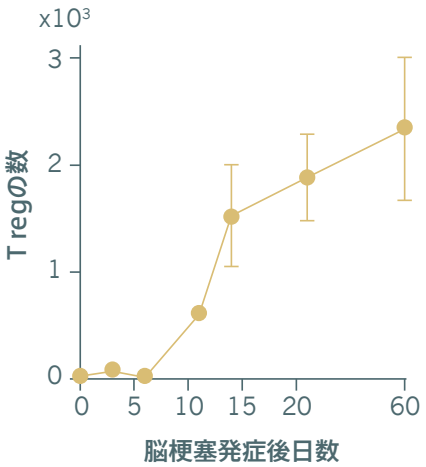


図1　脳梗塞慢性期の梗塞部位における制御性T細胞（Treg）の集積

左：脳梗塞慢性期には、梗塞部位の周囲を密なアストロサイト（赤）からなるグリア瘢痕が取り囲んでいる。梗塞部位とその周囲のグリア瘢痕内部にT細胞（緑）が集積している。右上は運動野領域。

右：脳梗塞発症後7日以内ではTregはほとんど存在しないが、10日目以降急速に増加し、その後も徐々に増加し続ける。

使用したマウスや、解析方法について教えてください。

伊藤　生後10週程度の成体マウスの脳血管（中大脳動脈）を、外科的な処置により約60分間梗塞させ、その後血流を再開させたものを「脳梗塞モデルマウス」として用いました。具体的には、シリコンコートしたナイロン糸を首から頸動脈経由で中大脳動脈まで挿入し、人工的な虚血状態を60分間維持し、その後、糸を抜いて血流を再開します。虚血部位では脳組織が直ちに損傷を受けるため、処置直後は真っすぐに歩けない状態になります。

慢性期に入った2週間後には、マウスはかなり動き回れるようになるのですが、脳切片を観察すると、梗塞部位とその周囲にT細胞が集積していました。さらに、その周囲を「活性化したグリア細胞」が取り囲んで瘢痕化していることも分かりました（図1）。

そこで、薬剤を使ってT細胞の脳内への集積を阻害してみると、マウスの運動機能の回復が遅れました。この結果から、T細胞が神経症状の改善に寄与していることがうかがえました。集積するT細胞の種類を調べてみると、T細胞の中でもTregが多く、梗塞後14日目には約40%を占めていました。末梢血中のTregは通常10%以下なので、驚くべき割合です。

Tregとはどのような免疫細胞なのでしょう？

吉村　Tregは、過剰な免疫反応を抑える役割を担う細胞と理解されています。坂口志文（さかぐちしもん）先生（現 大阪大学免疫学フロンティア研究センター 特別教授）が、自己免疫疾患やアレルギーを抑制する機能を持つT細胞として発見されたもので、さまざまな仕組みを介して免疫の過剰反応にブレーキをかけています。近年、Tregがリンパ節のような免疫器官だけでなく、筋肉や脂肪、肺などの組織にも存在し、各組織に特徴的な機能を有していることが分かってきました。現在は「組織Treg」と総称されています。例えば、筋肉のTregは神経末端を増やす、毛根組織のTregは発毛サイクルを促進するといった機能を担っています。ただし、脳に組織Tregが存在することは知られておらず、今回、私たちが初めて見いだしました。

Tregは脳でどのような機能を発揮していたのでしょう？

伊藤　その点を明らかにするために、慢性期のモデルマウスでTregを除去もしくは移植する実験を行いました。すると、前者では神経症状が悪化し、後者では神経症状が改善しました。つまりTregは、慢性期の神経症状を改善する役割を果たしているといえます。

次に、マイクロアレイを用いて脳のTregの遺伝子発現を網羅的に解析しました。脳Tregは他の組織Tregと似た遺伝子発現パターンを示したので、「組織Tregの仲間」と見なせます。ただし、脳のTregのみ、セロトニン受容体の一種（セロトニン受容体7）を発現していました。このことから、私たちは脳Tregが脳に特徴的な意義を果たす可能性を疑いました。というのは、セロトニン受容体7には、「環状アデノシン一リン酸（cAMP）」というシグナル伝達物質を産生する機能があり、cAMPはTregの増殖や機能強化に働くことが知られていたからです。そこで、脳のTregを取り出し、試験管内でセロトニンを加えてみ

© 2019 Nature Japan K.K. Part of Springer Nature.

たところ、Tregは活性化されて増殖しました。また、脳にセロトニンを局所注射した場合や、抗うつ薬の一種である選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）を投与した場合も、Tregの数が増加して神経症状が改善しました。

神経症状の改善につながる分子メカニズムも分かったのでしょうか？

伊藤　はい。アストロサイトは過剰に活性化されると、神経毒になる物質を分泌することが知られています。つまり、アストロサイトの活性を抑え込むことが、神経症状改善につながったと解釈できます。そのメカニズムを明らかにするために、単離した脳Tregをグリア細胞（アストロサイトやミクログリア）と共培養し、どのような変化が起きるかを分子レベルで解析しました。すると、アストロサイトの活性化に必要な炎症性サイトカイン（IL-6）の産生が抑制される現象が見られました。さらに、Treg由来のアンフィレグリンというサイトカインが、脳内でグリア細胞のIL-6産生を阻害してアストロサイトの活性化を抑制することも突き止めました。

一連の成果から、どのようなことが明らかに？

吉村　大きく、3点あります。1点目は、脳梗塞を起こした脳にTregが存在すると示した点です。これまでは脳梗塞などの組織損傷において、慢性期には炎症は収束し免疫は関係しないと考えられてきました。しかし、Tregが大量に存在するために炎症が収まっているように見えるだけで、実際には活発な免疫応答が起きていたのです。

2点目は、脳梗塞慢性期のTregがセロトニン7受容体を発現し、この受容体を介して自身を増殖・活性化させていること。3点目は、脳Tregが免疫細胞ではないアストロサイトと相互作用し、脳の損傷の修復に寄与することが分かったこと。他の組織Tregにおいても、非免疫細胞との相互作用が注目されてきています。以上の点から、免疫細胞による組織修復機構を解明することは今後、重要な研究領域になるといえるでしょう。

脳梗塞の治療や創薬としての可能性は？

吉村　まず考えられるのは、患者の末梢血からTregだけを集めて脳内に直接投与する方法で、マウスで検討を始めています。Tregは比較的長期間生存し、組織中で増殖しますので、一度投与すれば効果が続くと期待できます。ただし、侵襲性がありますので、SSRIのような経口内服できる薬の開発も重要だと思います。SSRIはすでに脳梗塞患者のうつ症状を改善するために使われていますが、アストロサイトの活性を抑え込む効果まで期待できるかは、さらなる研究による検証が必要です。

まだアイデア段階ですが、Tregを増やす抗原を探索し、それをワクチンとして接種する方法も考えられます。

解明すべき点は残されていますか？

吉村　1つは、脳のTregでのみセロトニン受容体などが発現する仕組みです。リンパ組織で作られたTregが脳に入ると、どこかで教育を受け、脳Tregの性質を付与されるのだと思いますが、その仕組みは全く分かっていません。

もう1つは、B細胞などの獲得免疫に関与する細胞が、慢性期の脳でどのように活動しているかです。今回はTregがアストロサイトと相互作用することを突き止めましたが、B細胞にも脳細胞との相互作用があるのではないかと考えています。

今後の研究のご予定は？

伊藤　多発性硬化症やパーキンソン病、アルツハイマー病などでも、モデルマウスを用いて検討を始めています。多発性硬化症は自己免疫疾患、他の2つは神経変性疾患ですが、神経細胞が死ぬ際に炎症が起こることが分かっています。脳梗塞と同様にTregが集積するので、機能や治療への応用の可能性を検討したいと考えています。

吉村　私の研究室では、がんにおけるTregの機能も研究対象にしています。脳梗塞では病態改善に寄与するTregですが、がん組織ではがんを増悪させています。またTregを生み出す遺伝子産物は、腫瘍免疫においてはT細胞を疲弊させることも分かってきました[6]。Tregは、コインの表裏関係のような側面を持っています。これからも免疫学的アプローチで研究を続けていく予定です。

ありがとうございました。 ■

聞き手は西村 尚子（サイエンスライター）

1. Shichita, T. et al. *Nature Medicine* **15**, 946–950 (2009).
2. Shichita, T. et al. *Nature Medicine* **18**, 911–917 (2012).
3. Shichita, T. et al. *Nature Medicine* **23**, 723–732 (2017).
4. Ito, M. et al. *Nature Communications* **6**, 7360 (2015).
5. Ito, M. et al. *Nature* **565**,246–250 (2019).
6. Chen, J. et al. *Nature* **567**, 530–534 (2019).

© 2019 Nature Japan K.K. Part of Springer Nature.

MACROVECTOR/ISTOCK/GETTY IMAGES PLUS/GETTY

学術界サバイバル術入門

Powered by Nature Research Academies

TRAINING 8

論文掲載の戦略

研究を知ってもらうためには、研究成果を効果的に出版する必要があります。今回はその戦略の4ステップのうち、最初の2つ（学術誌の選択とカバーレター）について説明します。

「森の中で1本の木が倒れたとき、周りにそれを聞く人が誰もいなかったら、音はするのだろうか？」という有名な問い掛けがあります。これは研究にも言えることだと私は思います。「いくら優れた研究をしても、誰もそのことを知らなければ、その研究に影響力はあるのだろうか？」

影響力。それこそが研究における目標です。あなたは自分の分野における重大な問題を特定して、それを解決しようとしています。もしそれができれば、あなたは影響力を持ち、名声を築くことができるでしょう。人々は、あなたの考え方に影響を受け、あなたの研究をさらに発展させていくことでしょう。他の研究者たちから共同研究をもちかけられたり、学会の組織委員から講演を依頼されたりするだけでなく、あなたの研究企画書に研究資金提供機関がゴーサインを出す可能性もぐっと高まるでしょう。

ただし、これらの目的を達成するためには、研究成果を効果的に出版するための効果的な論文掲載戦略が必要です。最初に、研究を発表するのに最適な学術誌を選ぶ必要があります。2番目に、印象的なカバーレター（添え状）を書いて、投稿先の編集者にあなたの論文の掲載が適切であると納得させる必要があります。3番目に、査読の過程を首尾よく通過して、論文を徹底的に修正する必要があります。そして、最後に、論文掲載後に広く読まれるように宣伝し、その影響力をチェックする必要があります。今回は、最初の2つのステップに焦点を合わせ、残りの2つについては、次回に詳しくお話しするつもりです。

学術誌の選択

適切な学術誌を選ぶことは、あなたの研究のために下す決断の中で最も重要なものの1つでしょう。論文は1度しか発表することができないからです。最初に自分自身に問うべき質問は、「対象となる読者は誰か？」です。影響を与えたいのはどのような人々なのか？あなたの研究に興味を持ち、役に立つと思ってくれる人は誰なのか？　共著者たちと相談の上、読者層を絞り込んだら、あなたの考えを最もうまく読者に橋渡ししてくれる学術誌を選びます。

しかし、学術誌の選択肢は多いので、効率的な戦略が必要となります。まず、あなたの研究にふさわしいと思われる学術誌の候補リストを作りましょう。あなたの研究に関連した論文が多く発表されている学術誌の中から選択するとよいでしょう。つまり、あなたが普段よく読んでいる学術誌から選べばいいのです。また、あなたの研究に関連するキーワードをPubMed[1]やWeb of Science[2]などのデータベースで検索すれば、あなたの研究に似た研究を掲載した学術誌が一覧として表示されます。それから、例えばSpringer Nature Journal Suggester[3]、Journal Guide[4]、Open Access Journal Finder[5]のような無料のオンライン学術誌選択ツールでは、キーワード検索により学術誌を見つけることができます。

次のステップでは、学術誌の候補リストを以下の6事項に基づいて評価します。

1. 目的と範囲
2. 類似の論文

© 2019 Nature Japan K.K. Part of Springer Nature.

学術誌の候補リストの作り方

1. 目的と範囲
学術誌のaims and scope（目的と範囲）を慎重に検討して、あなたの研究と類似する研究を発表することを目的とする学術誌はどれか、論文のタイプは適切かを見極めます。

2. 類似の論文
学術誌のウェブサイトの検索ページで、あなたの研究に関連するキーワードを入力して、その学術誌があなたの研究と同様の論文をいつ発表したかを確認しましょう。それが最近ならば、編集者は現在、あなたのトピックに興味を持っていると思われます。

3. 論文検索データベースの索引
候補の学術誌が、同分野の研究者たちが論文検索に使う適切なデータベースの索引に登録されていることを確認しましょう。

4. 掲載モデル
論文が多くの人に読まれるためには、あなたの研究をどのような形（購読誌またはオープンアクセス）で発表するのが適切かを決めましょう。

5. 掲載までの期間
掲載までの期間が分かっているなら、より効率的に短期間で掲載される学術誌を選ぶことを考慮した方がいいかもしれません。

6. 選択性
あなたの研究の新しさと影響力が、その学術誌の選択性に合っているかを確認する必要があります。選択性が高い学術誌、例えば*Nature*などは、その分野の画期的な研究結果に興味を持っているため、採択率が低いです。

3. 論文検索データベースの索引
4. 掲載モデル
5. 掲載までの期間
6. 選択性

これらの6項目に従って評価した後に、真剣に考慮すべき学術誌を3～4冊に絞ります。共著者と話し合って、どの学術誌に一番先に投稿するか、2番目、3番目はどれにするかを決めます。次に、これら全ての著者ガイドラインを読んで、できるだけこの3つの学術誌の全てに合う原稿を書くことが重要です。第一候補の学術誌で不受理となっても、次の学術誌に投稿する際に書き直す手間を省くことができます。

最後に、信頼できる学術誌を選んでいるかどうかを確認するのに役立つサイトThink. Check. Submit[6]を紹介しましょう。この無料のサイトには、信頼できる学術誌の選び方に関する情報や、論文を不安なく投稿できる学術誌を特定するのに役立つチェックリストが掲載されています。

カバーレター（添え状）
*Nature*や*Cell*のように専任の編集者がいる出版社では、編集者があなたの論文を読むために時間を割くと確信できます。しかし、ほとんどの学術誌は、アカデミック編集者と呼ばれる人々が論文を読みます。アカデミック編集者は、大学や研究所などでフルタイムの仕事をしており、編集の仕事はボランティアベースで1週間当たり数時間程度しか行うことができません。彼らは、学術誌の発行だけでなく大学や研究所においても多くの責任を負っているので、各論文の査読に割ける時間は非常に限られています。ですから、あなたの研究がその学術誌にふさわしいということを最短時間で最大のインパクトをもって強調するために、印象的なカバーレターを書く必要があります。

カバーレターは1ページに収め、次に挙げる要点を押さえるようにしましょう。そして、パラグラフは短くして、1パラグラフで1つの要点を強調します。また、編集者があなたのトピックについて専門知識を持っているとは限りませんから、論文の本文などで使うような専門的な用語をなるべく減らして、より一般的な言葉を使いましょう。

パラグラフ1「紹介」
パラグラフ2「内容」
パラグラフ3「成果」
パラグラフ4「適合性」
パラグラフ5「倫理」

© 2019 Nature Japan K.K. Part of Springer Nature.

カバーレターの構成

パラグラフ1 「紹介」

論文のタイトルと、その学術誌で関連する論文のタイプを紹介しましょう。

パラグラフ2 「内容」

あなたの研究のトピックを紹介します。その研究が現在その分野においてどれほど重要か、あなたの研究の動機となった重要な疑問は何か、そして最後にその疑問を解決するために行った研究の目的を強調しましょう。

パラグラフ3 「成果」

簡潔に研究計画について説明し、研究で得られた最も重要な結果を2つ明示しましょう。

パラグラフ4 「適合性」

特定された疑問を解決する結論を述べ、あなたの研究で示唆された知見が、なぜその学術誌と読者に直接関連しているかを明確に説明しましょう。役立つヒントとして、このパラグラフではaims and scopeから抜き出したキーワードやフレーズを強調して、あなたの研究がこの学術誌に掲載されるにふさわしいことをさらに示すといいでしょう。

パラグラフ5 「倫理」

独創性やオーサーシップ、利害の対立などの出版倫理に関する免責事項を述べるとよいでしょう。必ず、その学術誌の著者ガイドラインに目を通して、編集者が論文に明記することを要求している特定の項目があるかどうかを確認しましょう。

上記以外にも、考えるべきポイントがいくつかあります。例えば、あなたがこの研究について、学会または投稿前の問い合わせ（presubmission enquiry）[7]で編集者の1人と議論したことがあるなら、カバーレターに書いておくべきです。それによって、編集者が最初にこの研究に興味を示し、強い第一印象を受けたことを思い出す助けになるからです。さらに、あなたの論文が以前にArXiv[8]やBioRxiv[9]などのプレプリントサーバーで共有されたかどうかも述べるべきです。これが、あなたの論文を受理するかどうかの編集上の決定に影響を与えることはありませんが、学術誌側にとっては知っておきたい重要な事項です。査読後には、プレプリントサーバーにあるあなたの論文を、その学術誌に掲載するために改訂した論文原稿で差し替えてはならないことを覚えておいてください。最後に、あなたの研究の何がユニークなのかを念頭に置きましょう。あなたはその分野で強い関心を持たれるであろう新しい方法を使用しましたか？　あなたは観察された現象について興味深い機構的洞察を明らかにしましたか？　あなたの研究には、学問的な影響に加えて、社会に与える重要なインパクトがあるでしょうか？　これらは、あなたの競争相手と比べて、あなたの研究がより重要であることを強調し、編集者が彼らの学術誌にあなたの論文を掲載することがより適切であると決断するのを助けるでしょう。

まとめ

これらのヒントに従えば、あなたは、研究成果の発表に最もふさわしい学術誌を選ぶことができるだけでなく、編集者にあなたの研究の価値を気付かせ、原稿を査読者に送る可能性を高めることでしょう。次回は、査読の過程をうまく通過する方法、そして発表後にあなたの論文を広く読まれるよう宣伝する方法についてお話しします。では、また次回に。健闘を祈ります！

（翻訳：古川奈々子）

NEXT TRAINING:「査読を乗り切る」は7月号掲載予定です。

1. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed
2. www.webofknowledge.com
3. journalsuggester.springer.com
4. www.journalguide.com
5. www.enago.com/academy/journal-finder
6. thinkchecksubmit.org
7. www.nature.com/nature/for-authors/presub
8. arxiv.org
9. www.biorxiv.org

ジェフリー・ローベンズ（Jeffrey Robens）

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

© 2019 Nature Japan K.K. Part of Springer Nature.

一部の泡消火剤は環境中にフッ素化合物を撒き散らしている。

STEFAN ROUSSEAU/AFP/GETTY

フッ素化合物を追跡する

科学者たちは厄介な難分解性フッ素化合物を同定し、評価しようと戦っている。

コロラド鉱山大学（米国ゴールデン）のChristopher Higginsの研究室は、毎年数回、速達郵便物を受け取っている。送られてきたアイスボックスの中には、数本のバイアルが入っている。中身は、米軍基地付近の試掘孔から採取された250mlほどの水だ。これらは何の変哲もない水に見えるが、フッ素化合物で汚染されている。フッ素化合物は、近年、世界中で懸念が広がっている合成物質で、環境や生体への影響が心配される濃度のフッ素化合物は、北は欧州から南はオーストラリアまで、さまざまな国の河川や土壌、人間の血流中で確認されている。フッ素化合物の中でも昔からあるものについては研究が行われ、使用が禁止されたものもあるが、フッ素を含む謎の化合物が新たに続々と出現している。現在、Higginsらをはじめとする複数の環境化学研究室は、米国国防総省から助成金を得て、こうした謎の化合物の化学構造解明に取り組んでいる。「これらは、環境汚染物質の中では特に複雑な構造を持っていると思います」とHiggins。

最初はごく単純な話だった。1930年代に、油と水の両方をはじく界面活性剤を作ろうと考えた化学企業が、炭素鎖の全体をフッ素原子で包んだ化合物を開発したのだ。それから30年もしないうちに、有機フッ素化合物は、焦げ付かない鍋、レインコート、食品用ラップフィルム、泡消火剤、防汚性コーティングなど、あらゆる場所で見られるようになった。科学者たちは後に、この種のフッ素化

© 2019 Nature Japan K.K. Part of Springer Nature.

合物を「パーフルオロアルキル化合物およびポリフルオロアルキル化合物（PFAS）」と呼ぶようになった。PFASの炭素–フッ素結合は、自然界に存在する結合の中でも特に強いため、分子が自然に分解することはない。

21世紀までに、業界内の研究により、パーフルオロオクタン酸（PFOA）とパーフルオロオクタンスルホン酸（PFOS）という2種類の最も一般的な有機フッ素化合物について、それらの濃度の上昇と、がんの発症や妊娠中に起こる問題など多くの健康問題との結び付きが確認された。企業はこれらの物質の使用をやめることを宣言し、各国は2009年にPFOSを「残留性有機汚染物質に関するストックホルム条約」（POPs条約）の制限対象リストに追加することに同意した。2019年にはPFOAが同条約の廃絶対象リストに追加される予定だ。しかし、有機フッ素化合物分子は自然には分解しないため、欧州や米国、オーストラリア、中国に住む数億人はいまだに、規制当局が健康に問題ないとする濃度以上の物質にさらされている。

2000年代から、いくつかの化学企業は、彼らが言うところの「より安全な化学構造」のフッ素化合物に切り替えているが、これらも炭素にフッ素を結合させた部分を含んでいる。そして化学企業は、企業秘密である商品の化学構造を常に明かしてくれるわけではない。そのため科学者たちは、PFOAとPFOS以外のPFASが問題を引き起こしていないかどうか、何の情報もないところから調べようとしている。残留性汚染物質の影響を研究しているハーバード大学公衆衛生大学院（米国マサチューセッツ州ボストン）の疫学者Philippe Grandjeanは、「1から調べ直すのです」と言う。

今、環境化学者や疫学者、毒物学者たちは、何種類のPFASがあるかを推理し、環境中にあるこれらの物質を追跡し、どのような被害を及ぼし得るかを評価しようとしている。研究者たちは2018年5月までに、出願された特許と化学物質データベースから実に4730件ものPFAS関連構造を発見した。これらはいずれも商品に使用されている可能性がある（go.nature.com/2bekua3参照）。研究チームを率いたスイス連邦工科大学チューリヒ校の環境科学者Zhanyun Wangは、リストはどんどん長くなっていると言う（比較のためにその他の有名な化学汚染物質の数字を挙げると、ダイオキシンはわずか75種類、PCBことポリ塩化ビフェニルでも209種類である）。Wangに研究を委託した経済協力開発機構（OECD；フランス・パリ）の環境健康安全プログラムの主任行政官Eeva Leinalaは、全てのPFASについて健康への影響が懸念されるというわけではないが、その多くは毒性情報が全くないと言う。PFASは長期にわたって環境に残留するため、このギャップは心配だ。「PFASは私たちが今日直面する化学物質の中で最も残留しやすいものなのです」とWangは言う。

ルクセンブルク大学（ベルボー）の分析化学者Emma Schymanskiは、研究者にとってPFAS汚染の追跡は緊急で魅力的な挑戦であると語る。「この化学物質は常に変化しています」と彼女は言う。「最悪のシナリオですが、最も興味深いシナリオでもあります」。

PFASの謎

世界の軍事基地周辺の水と土壌は、PFASの濃度が高い。訓練中に使用された泡消火剤のせいだ。消火剤の泡は複雑な化学構造になることが多く、数百種類のPFASが含まれていることもある。泡消火剤は燃料火災の消火用に1960年代に導入され、消火能力が非常に高かったため、米軍は基地や主要な空港の標準防火設備とした。Higginsと共同研究を行うオレゴン州立大学（米国コーバリス）の環境化学者Jennifer Fieldは、泡消火剤はフッ素化合物全体の生産量のごく一部を占めているにすぎないが、環境に直接放出されるため、汚染問題では大きな割合を占めていると説明する。

FieldとHigginsの研究チームは、質量分析計を使ってこの水を分析している。質量分析計は、試料中の分子を単離して質量を測定した後、化合物を破壊してイオン化し、個々の断片の質量を再び測定する。PFOSやPFOAなどの既知のPFASでは、特徴的な指紋（スポット）がすでに分かっているため、特定するのは容易である。しかし、質量が未知の断片については、その化学構造を推定し、さらに、元の化合物がどんなものだったかを推測しなければならない。米国環境保護庁の国立曝露（ばくろ）研究所（ノースカロライナ州リサーチトライアングル）の分析化学者Mark Strynarは、「概略を明らかにする作業は、化学者の脳と紙と鉛筆を使うところから始まります」と言う。

化学構造を推定したら、どこかの企業が似たような分

© 2019 Nature Japan K.K. Part of Springer Nature.

いろいろな
フッ素化合物

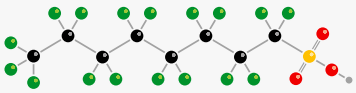
PFAS と総称される有機フッ素化合物は、衣類、カーペット、泡消火剤など、さまざまな商品に使用されている。この物質は環境中で分解しない。研究者たちは 4500 種類以上の化学構造のリストを作成した。

● 炭素　● フッ素　● イオウ
● 酸素　● 水素　● 窒素

有害な遺産

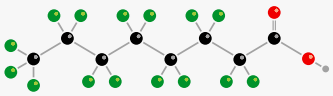
第一世代の PFAS には炭素数 8 以上の炭素鎖が含まれていた。一部の物質は健康被害への懸念や環境への残留性を理由に段階的に廃止されている。

PFOS（炭素数 8）



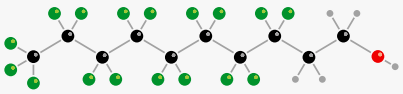
現在、製造は厳しく規制されている。

PFOA（炭素数 8）



年内に同様の厳しい規制を受ける予定。

8:2 FTOH（炭素数 10）



数百種類の前駆化合物が分解し、PFOS または PFOA として環境中に残留する可能性がある。

子を記録していないか、特許データベースやその他のレジストリに照会する。自分がどの物質を探しているかが明確でない状態で検索を始めるこの手法は「ノンターゲット分析」と呼ばれ、非常に時間がかかるとSchymanskiは言う。「試料の分析は20分でできるのに、ノンターゲット分析のデータ解釈には丸1年かかるのです」。

Higgins、Field、Strynarらは、この10年ほどの間に普及してきた高分解能質量分析計を使うことによって、これまで記録されたことのないPFASを環境中に500種類近く発見したと考えている[1,2]。「私たちは、化学企業が知らない化学現象を明らかにしているのではありません」とFieldは言う。「化学企業が以前から知っていて、ずっと前から環境中にある複雑な化合物の組成を、税金を使って明らかにしているのです」。

問題の物質が化学者の推定どおりのものであることを確認するためには、研究者が得た値を、標準試料（高純度で単一成分からなる試料）を質量分析計で調べた結果と比較するのが理想的だ。しかし、メーカーは必ずしも標準試料を持っているわけではなく、持っていたとしても、詳細な構造は企業秘密であるとして教えてくれないことが多いため、比較はめったにできない。そこで研究者は、PFASを発見した際には、Schymanskiが2014年に導入したスケール[3]に照らした信頼度のレベルを付記して告知している。

標準試料は、血液中のPFAS濃度を正確に定量し、健康への影響を調査するためにも必要だ。そのニーズに応えるため、ウェリントン研究所（カナダ・ゲルフ）の化学者Alan McAleesとNicole Riddellは、自分たちでPFASを合成している。彼らはすでに約100種類の化学構造を作った。そのうち3つは、FieldとHigginsのノンターゲット分析で発見されたことがきっかけで作られた。環境中にあると考えられる物質を確認するのに役立つはずだ。

新しい分子でも有害性は同じ？

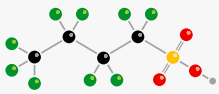
化学企業によれば、新しいPFAS分子の化学構造には、PFOAやPFOSほどの問題はないという。PFOAは8個の炭素原子からなる鎖を持つが（そのため略して「C8」と呼ばれることもある）、化学企業はすでに炭素数が6個または4個の鎖を持つ分子に切り替えている（「いろいろなフッ素化合物」参照）。彼らによると、新しいPFASは従来のものに比べて溶解性が高く、血流から排出されや

© 2019 Nature Japan K.K. Part of Springer Nature.

次世代 PFAS

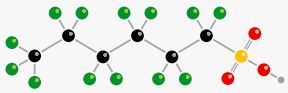
化学企業は、より短鎖で、より複雑な構造の PFAS へとシフトしたが、これらの分子の安全性リスクについてはまだ、よく分かっていない。

PFBS



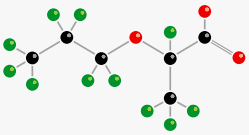
炭素鎖の長さの違いや
枝分かれにより、
数十種類の化学構造を取り得る。

PFHxS



ストックホルム条約の委員会が、
この物質を禁止するべきかどうか
を検討中。

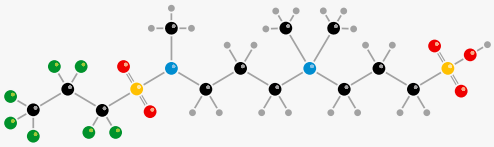
'GenX'

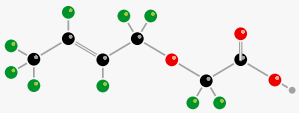


ノースカロライナ州の飲料水供給源に
この物質が存在しているとして、
製造元である米国の化学企業ケマーズ
（Chemours）が訴訟を起こされている。

謎の化合物

研究者たちは環境中で、信頼度にばらつきはあるものの、数百種類の新しい PFAS を同定したと考えている。





これらは泡消火剤の影響を受けた場所で見つかった PFAS の「推定」化学構造である。地下水中から発見されたいくつかの分子の構造は、まだ明らかになっていない。

すいため、動物やヒトの体内に蓄積しにくいという。また、フッ化炭素鎖に酸素原子を挿入し、より早く分解するとされる構造を持つPFAS分子も作られている。

しかし、アリゾナ州立大学（米国テンピー）の環境工学者Rolf Haldenは、フッ化炭素鎖を持つ分子は化学企業の説明とは異なり容易には分解されない、と指摘する。Haldenの反論に対してコメントを求められたフッ素技術企業の業界団体フルオロカウンシル（FluoroCouncil；米国ワシントンD.C.）は、同団体が助成金を出し、2019年1月に出版された総説[4,5]を引き合いに出して、少なくとも一部のPFASは安全であることが分かっていると主張する。論文によると、より複雑な構造のPFASが自然に変化してできる炭素数6のパーフルオロヘキサン酸（PFHxA）には発がん性も生体内蓄積性もなく、ヒトへの曝露については「量が少なく、稀（まれ）である」という。

エンジニアリング・コンサルティング企業アルカディス（Arcadis；オランダ・アムステルダム）でPFASに関するコンサルティングチームを率いるIan Rossは、フルオロカウンシルの主張は技術的には正しいと言う。しかし彼は、PFHxAは多くの種類のPFASの中の1種にすぎず、複雑な混合物は、環境中にあらゆる種類の謎の中間化合物を残す可能性があるとも指摘する。例えば、2019年1月に発表された研究[6]では、泡消火剤によく使われているある種のPFASが、9種類の中間体を経て、最終的にPFHxAになることを明らかにしている。イーストカロライナ大学（米国グリーンビル）の毒物学者Jamie DeWittは、PFHxAについて得られているデータの量は、PFOAやPFOSに比べて非常に少ないと付け加える。

これらの化合物の危険性に関する証拠の多くは、2001年に米国ウエストバージニア州のパーカーズバーグという小さな町で、米国の複合企業デュポン（DuPont）を相手取って起こされた最初の大規模PFAS集団訴訟をきっかけに結成された科学パネルによってもたらされた。この町では、C8を直接扱う仕事に就いていたデュポンの従業員が数人病気になっていた。告発の内容は、デュポンがC8を環境中に流出させ、これを含む水を飲んだ人々に健康被害を引き起こしたというものである。2004年に和解が成立し、デュポンは保健・教育基金に7000万ドル（約77億円）を支出し、C8と病気との関連の有無を調べる研究に資金を出すことに合意した。これを受けて約7万人を対象とする疫学調査が実施され、2012年までに、腎臓がんと精巣がん、妊娠高血圧症、潰瘍性大腸炎、高コレステロー

© 2019 Nature Japan K.K. Part of Springer Nature.

ル血症などがC8と結び付けられた（go.nature.com/2wzex8e参照）（和解の条件として、デュポンはこの研究による知見に対して異議を唱えることはできない）。その後、これらの病気にかかって集団訴訟に参加した約3550人が、個人的にデュポンを訴えた。2017年2月、総額6億7100万ドル（約750億円）で全ての訴訟が和解に至ったが、どの訴訟でもデュポンの違法行為は認められなかった。

別の研究ではGrandjeanが、一部のPFASが子どもの発育にどのような影響を及ぼすかを調べている。彼はフェロー諸島（スコットランドとアイスランドの間にある北大西洋の島群で、デンマークの自治領）の500人の子どもを出生時から20年間追跡し、母親と子どもの血液に含まれる5種類のPFASの濃度を測定した（Grandjeanは、この島々が比較的孤立した場所にあることから、住民の血液中に数種類のPFASしか現れず、他の地域の集団よりも研究が行いやすいと考え研究対象に選んだ）。彼は2012年に、血液中のPFAS濃度が高い子どもはワクチンに対する抗体産生能が低いと報告した[7]。

主としてこの報告がきっかけとなり、欧州食品安全機関（EFSA）は2018年3月に、10年前に定めたPFOSとPFOAへの曝露限界値を改定した。PFOSについては1週間に体重1kg当たり1050ng（1050ng kg^{-1}）から13ng kg^{-1}へ、PFOAについては10500ng kg^{-1}から6ng kg^{-1}へと引き下げた。同機関によれば、この改定により人口の「かなりの割合」が危険なレベルのPFASに曝露していることになるという。また同機関は、2019年12月までに、他の25種類のPFASについても曝露限界値を定めるかどうか、そして、これらのPFASを個別ではなく混合物として評価できるかどうかに関する決定を発表するとしている。一方、米国環境保護庁（EPA）がPFOSとPFOAへの曝露に関するガイドラインを設けたのは2016年であり、飲酒水に含まれる2種類の物質の合計が70ppt（70ng kg^{-1}）を超えるべきではないとしている。2018年には米国保健福祉省（HHS）が、曝露限界値はもっと低く設定するべきであり、PFOSについては7ppt、PFOAについては11pptとすべきであるとする研究の草稿を発表した（go.nature.com/2crcs3c参照）。約1億1000万人の米国人が、この推奨値を超える濃度のPFASを含む水を飲み、うち600万人は、EPAのガイドラインより高濃度のPFASを含む水を飲んでいる。

見えない機序

毒物学者たちは20年間もPFOSとPFOAを研究してきたにもかかわらず、PFASが健康被害を引き起こす仕組みをまだ解明できていない。「具体的な機序の理解については、研究者の間で意見の一致を見ていません」とDeWitt。例えば、長期にわたってPFOAにさらされた齧歯類は、PPAR-αという受容体タンパク質が活性化し得ることが示されている[8,9]。PPAR-αは肝臓などの脂質代謝を調節しているので、活性化により肝腫瘍を引き起こす可能性がある。この受容体はヒトにもある。ただ、PFOAへの曝露により肝腫瘍が生じているようには見えない。これらの研究の知見は、PFASが持つと考えられている他の種類の毒性と関連している可能性があるが、まだ明確になっていないとDeWittは言う。

毒物学者や規制当局がPFOAとPFOSに注目している一方で、新しい化学構造が出現している。「その数はどんどん増えているようです」とDeWittは言う。最近のPFASには、二重結合を持つものや、通常はフッ素がある位置が塩素や水素原子に置き換わっているものもある。枝分かれしているものや、環状のものもある。PFASのように見えるが、PFASの定義に入らないような物質群もあるとWangは言う。「無秩序状態です」。

数千種類のPFASを記載したWangは、より包括的なカタログを作りたいと考えている。新しい情報は欧州から来るだろう。2006年に導入された化学物質規制法により、メーカーは2010年11月から、市場に出した化合物に関する情報を登録することが義務付けられた。ただし、1年間の生産量や輸入量が少ない（1～100t）化合物については、2018年5月まで登録が免除されていた。それに、これよりも少量の生産なら、メーカーに登録義務はない。Wangと共同研究を行っているストックホルム大学（スウェーデン）の環境化学者Ian Cousinsは、「あらゆる種類の奇妙な化学構造が続々と見つかっています」と言う。「最終的な数字が明らかになるのはもっと先のことでしょう」。

Wangの研究は、ノンターゲット分析の作業を加速するのに役立つ可能性がある。彼とSchymanskiは、現在、膨大な種類のPFASの化学構造を自動的に編集し、断片化して、質量によって断片を分類するソフトウエアツー

© 2019 Nature Japan K.K. Part of Springer Nature.

ルを構築するために手を結んでいる。いつの日か、研究者たちは、このツールを使って、環境中の試料で見つかった未知の質量を同定できるようになるかもしれない。

追跡と破壊

2018年10月初旬、米国ロードアイランド州プロビデンスの州間高速道路95号線の合流ランプでタンクローリーが横転し、約4万8000Lのガソリンが流出した。流出したガソリンには念のため、炭素数6のPFASを含む泡消火剤がかけられた。事故現場はプロビデンス川の横で、この川は約10km先でナラガンセット湾に注いでいる。

この事故を知ったロードアイランド大学（米国キングスタウン）の修士学生Christine Gardinerは、すぐにロードアイランド州環境管理課の職員にメールを出した。同課の職員は、ナラガンセット湾の水質監視を夏に行うための観測ブイネットワークの維持管理を行っている。Gardinerは職員が次に湾を訪れるときに同行する許可を得て、それぞれの観測ブイの場所で海水を採取するための空のボトルと、PFASを採取するためのイオン粉末を詰めた手製の多孔質管を持っていった。これらの「パッシブサンプラー（受動的試料採取装置）」は、個々のブイのロープに取り付けられ、水中に約2週間置かれた。

Gardinerは既知の約20種類のPFASについて試料を分析し、この方法で捕集できるかどうか確認しようとしている。また、PFASがどのように湾内を渡ってきたかも解明したいと考えている。彼女は、指導教員のRainer LohmannとGrandjeanと共に、米国立環境衛生科学研究所（NIEHS）からの850万ドル（約9億5000万円）の助成金による5年間のプロジェクトに参加している。プロジェクトの共同研究者であるハーバード大学（米国マサチューセッツ州ケンブリッジ）のElsie Sunderlandは、約30種類のPFASを発生源から追跡し、最終的に環境中のどこに落ち着くかを調べている。Sunderlandは、血液中のPFAS濃度が高い人々の曝露源を追跡することで、彼らの役に立ちたいと考えている。曝露源は、人々が食べる魚や、飲料水、ハウスダストかもしれない。

PFASをどのように除去するかも問題だ。米国、欧州、オーストラリアでは30以上のPFAS除去プロジェクトが行われていて、それぞれに100万ドル（約1億1000万円）以上の費用が投じられている。こうしたプロジェクトでは、炭素数8以上の長鎖PFASを捕集できるフィルターを用いることが多い。しかし、炭素数が少ないPFASはフィルターで捕集しにくい。ノースカロライナ州立大学（米国ローリー）の環境工学者Detlef Knappeは、新しいPFASの中にはフィルターを完全にすり抜けてしまうものもあると言う。

2017年4月、オーストラリアのブリスベン空港で泡消火剤が流出して近くのボギー・クリークに約2万2000Lが流入した際、PFAS除去法の1つについて実証実験が行われた。当局はクリークをせき止めて水をくみ出し、数百個のタンクに詰めて、タールマックで舗装された近くの道路に保管した。アルカディス社の研究者らは、オゾンを使って有機物の多くを酸化した。Rossによると、この過程で微小な気泡が大量に発生し、汚染物質を閉じ込めるという。PFASが濃縮された泡は表面に上がってくるので、この部分をすくい取って除去することができる。

今度は、PFASが濃縮された泡や炭素フィルターをどうするかという問題になる。現時点では、その多くは埋め立てられている。けれども、それは問題を先送りしただけだとKnappeは言う。浸水対策をしていない埋め立て地では、PFASは雨などの液体とともにフィルターから抜け出して地中に染み込み、地下水を汚染する恐れがある。実際、多国籍メーカーの3M（スリーエム）は、「ミネソタの天然資源に損害を与える恐れが高いことを意図的に無視」してPFASで汚染された廃棄物を埋め立て、それを地下水に漏出させたとして、米国ミネソタ州で訴訟を起こされた。訴訟は2018年2月に8億5000万ドル（約950億円）で和解に至り、3Mは汚染についても損害についても法的責任を一切問われなかった。

しかしKnappeは、浸水対策が施された埋め立て地であっても、底に溜まった液体はPFASを除去する能力のない廃水処理場に送られることが多いため、PFASは結局は水路に行き着くことになると指摘する。2018年8月、EPAは埋め立て地のPFAS汚染水の問題を解決するための研究計画に600万ドル（約6億6000万円）を提示した。

理想的には、化学者が炭素鎖からフッ素原子を除去して安定で安全なフッ化物イオンを形成させる方法を見つければよい。ただし、言うのは簡単だが、実際に行うのは難しい。Rossによると、強固な炭素–フッ素結合も高

© 2019 Nature Japan K.K. Part of Springer Nature.

温灰化により切断でき、ボギー・クリークの泡は最終的に1100℃以上の高温で灰化されたという。しかし、PFASを灰化すると何に変わるのかも、灰化産物が安全であるかどうかも、ほとんど分かっていない。「まだ研究が必要だと思います」とKnappeは言う。

Rossによると、アルカディス社の研究者たちは、超音波パルスを使ってPFASからフッ素原子を除去するというアイデアを改良し、スケールアップする研究に取り組んでいるという。超音波パルスにより微小な泡を作り、この泡が膨張し、収縮して、最後にはじける。その際、泡の表面の温度は炭素とフッ素を切り離すのに十分な高さになる。

本当に必要なのか？

Knappeは、現時点で最優先すべきことはPFAS汚染を防ぐことであり、それは、製造と処分の過程を責任を持って行うことを意味すると言う。けれども一部の人々はさらに踏み込み、必要のない場面でPFASを使用することを禁止していくべきだと提案する。

現在、問題のあるPFASの規制は、ストックホルム条約の対象リストに個別に追加するという形で行われている。PFOAが禁止された後、ストックホルム条約の委員会はパーフルオロヘキサンスルホン酸（PFHxS）の評価を行うことで合意した。けれどもCousins、Wang、Lohmannは、どうしても欠かせない機能を提供するもの以外は、あらゆるPFASの使用を基本的に制限するべきだと考えている。彼らは、この考え方に基づく規制の枠組みを執筆中で、2019年内の出版を予定している。

フルオロカウンシルの考えは違う。あるスポークスパーソンは、「これだけ幅広い物質について一概に結論を導き出そうとしたり、画一的な規制を課そうとしたりするのは適切ではありません」と言う。

とはいえ、泡消火剤にPFASを使用する必要性についての見方はすでに変化している。消火剤の泡が、酸素が火に触れるのを阻止する「安定な泡の毛布」としての役割しか担っていないなら、PFASが含まれていなくても同じ役割を果たすことができるとRossは言う。シドニー空港、ロンドンのヒースロー空港、シンガポールのチャンギー空港など、世界の多くの空港ではすでに、フッ素を使わない泡消火剤に切り替えている。2018年9月には米国の連邦航空局（FAA）が、国内の民間機専用空港に対して軍の標準規格の順守を免除し、フッ素を使わない泡消火剤に切り替えられるようにした。

Cousinsは現在、PFASの無数の用途を検証している。特に意外なものとしては化粧品があり、これといった理由もなくPFASを使っているようだという。また、一流のスキー選手は有機フッ素化合物入りのスキーワックスを使っている。禁止すれば自国のスキー選手が不利になるのだから、どの国もそんなことはしないだろうと話す。

おそらく最も厄介なのは、含フッ素ポリマーだ。この物質は便利で、多くの人が安全だと信じている。含フッ素ポリマーは、ほとんど全ての電子部品と太陽電池のコーティングに使われているだけでなく、医療機器や高分解能質量分析計のチューブにまで使われている（研究者は試料が汚染されるのを防ぐための用心をした上で使用している）。使用中にポリマーから脱落するPFAS分子はほとんどないが、多くのPFAS副産物が、含フッ素ポリマーの製造と関連付けられているとCousinsは言う。

PFASの代用となる物質が全くない場合もある。ストックホルム条約によるPFOAの使用禁止の適用が除外されている7用途の1つに、医療従事者や石油・ガス産業の作業員の防護服がある。こうした人々は水と油の両方から身を守る必要があり、材料にその性質を持たせられるのはPFASだけなのだ。

「皮肉なことに、フッ素化合物の化学はまるで魔法みたいです」とHaldenは言う。「これほど便利でなければ、手放すのは容易なのですが」。 ■

（翻訳：三枝小夜子）

The fluorine detectives
Vol. 566 (26–29) | 2019.2.7
Xiaozhi Lim
（米国マサチューセッツ州ナティック在住のフリーランスライター）

1. Xiao, F. *Water Res.***124**, 482–495(2017).
2. Wang, Y. et al. *Environ. Sci. Technol.* **52**, 11007–11016(2018).
3. Schymanski, E. L. et al. *Environ. Sci. Technol.* **48**, 2097–2098 (2014).
4. Luz, A. L., Anderson, J. K., Goodrum, P. & Durda, J. *Reg. Toxicol. Pharmacol.***103**, 41–55 (2019).
5. Anderson, J. K., Luz, A. L., Goodrum, P. & Durda, J. *Reg. Toxicol. Pharmacol.***103**, 10–20 (2019).
6. Shaw, D. M. J. et al. *Sci. Total Environ.* **647**, 690–698(2019).
7. Grandjean, P. et al. *JAMA* **307**, 391–397(2012).
8. Corton, J. C., Peters, J. M. & Klaunig, J. E. *Arch. Toxicol.* **92**, 83–119 (2018).
9. Corton, J. C. et al. *Crit. Rev. Toxicol.* **44**, 1–49 (2014).

© 2019 Nature Japan K.K. Part of Springer Nature.

明らかになってきた細胞の老化像

老化

レトロトランスポゾンと呼ばれるDNA塩基配列は、自身のコピーをゲノムの別の部位に再び組み込むことができるが、これはDNA損傷につながることがある。今回、この過程を阻害することで加齢に伴う健康の衰えを防げる可能性があることが、マウスでの研究で示された。

老化した組織[1]や病変が生じた組織[2]には、老化と呼ばれる状態に入った細胞が含まれることが多い。老化細胞は、分裂を停止し、細胞死誘導経路に抵抗性になるだけでなく、炎症性、タンパク質分解性などの生物活性を有する一連の因子を分泌して、組織の機能を障害し得る。老化細胞が分泌するこれらの因子群は、老化関連分泌表現型（SASP）と総称される。老化細胞のこのような性質から、老化に伴う疾患と闘うためにSASPを標的とすることに関心が集まっている。しかし、SASPの構成はさまざまであり、老化細胞が存続している間に変化する可能性がある[3]。また、SASPの発生・進行に関与するドライバー分子は完全に明らかになっているわけではない。このほどブラウン大学（米国ロードアイランド州プロビデンス）のMarco De Ceccoらは、老化「後期」のSASPに関与する重要な要因が、レトロトランスポゾンと呼ばれる休止状態のDNA塩基配列の再活性化であることを突き止め、*Nature* 2019年2月7日号73ページで報告した[4]。

レトロトランスポゾンは、しばしば「ジャンピング遺伝子」と呼ばれる。レトロトランスポゾンはメッセンジャーRNAへ転写されると、逆転写酵素を使って元のレトロトランスポゾンと同一のDNA塩基配列を作り出す。そしてこのDNAは、ゲノムの別の部位に再び挿入されるのだ。レトロトランスポゾンはヒトゲノムの約42%を占めているが、そのほとんどは変異によりジャンピング機能が不活化されている[5]。ジャンピング機能を維持しているレトロトランスポゾンについては、それを防ぐために、タンパク質あるいはRNAを基盤とする調節機構によって、その転写が抑制されていなければならない。というのは、ジャンピングによって遺伝的変異やゲノム不安定性が引き起こされることがあり、がんにつながる可能性があるからだ[6]。しかし、レトロトランスポゾンは、加齢に伴って再び活性化されることがある[7]。

De Ceccoらは、ヒト細胞が老化により分裂を停止してから16週以内に、LINE-1という1つのタイプのレトロトランスポゾンが高度に活性化されることを見いだし、この段階を老化後期と名付けた。De Ceccoらはまた、通常LINE-1の活性化が抑制されているのは、転写抑制タンパク質RB1が高レベルで発現している一方で、転写活性化タンパク質FOXA1は低レベルでしか発現していないためであることを示した。老化後期の細胞では、この2つのタンパク質の発現が異常になり、LINE-1が再び活性化されるようになる（図1）。

この老化後期SASPにおいては、インターフェロンαおよびインターフェロンβと呼ばれる2つの炎症性タンパク質が分泌される。これらのシグナル伝達タンパク質は、cGAS–STING経路と呼ばれる太古からの抗ウイルス機構の一部であり、この経路は細胞質内にDNAが存在することによって活性化される。ウイルスDNAが細胞質に存在すると、cGAS–STING系はインターフェロンタンパク質群や関連するタンパク質の産生を開始し、それらが組み合わさって感染細胞をアポトーシスと呼ばれる細胞死経路に送り込むことで、感染の拡大を防いでいる。このcGAS–STING経路は、これまでに老化と関連があることが示されている[8,9]。というのは、老化細胞ではDNA分解酵素であるTREX1の産生レベルが異常に低い[10]ため、老化細胞の細胞質にはDNAが蓄積するのだ。しかし、老化細胞の細胞質に蓄積するDNAの供給源は完全に明らかになっているわけではなかった。

© 2019 Nature Japan K.K. Part of Springer Nature.

レトロトランスポゾンの起源は太古の感染ウイルスであるため、レトロトランスポゾンはcGAS–STING経路を活性化できる[11]。De Ceccoらは、老化細胞に存在する細胞質DNAは、少なくともその一部が、再活性化されたLINE-1エレメントから生じていることを示した。研究チームは、老化後期にはTREX1レベルが異常に低いため、細胞質にLINE-1由来のDNAが蓄積できることも確認した。また、RNA分子を用いてLINE-1の転写を阻害する、あるいはラミブジンと呼ばれる薬剤を用いて逆転写を阻害すると、老化後期にインターフェロン応答が引き起こされることはなかった。このようなLINE-1阻害は、老化「初期」に見られるSASPタンパク質であるIL-1βの産生や、老化に伴う細胞周期停止には影響を及ぼさなかったが、細胞の老化後期において、他のSASP因子（CCL2、IL-6、MMP3などのタンパク質）の消失を引き起こした。このことから、老化後期のインターフェロン応答は、長期にわたってSASPを持続させるのに必要であるが、老化初期のSASPには必要でないと考えられた。

次にDe Ceccoらは、老齢マウスにおいてレトロトランスポゾンの転写がin vivoの後期SASPを促進すること

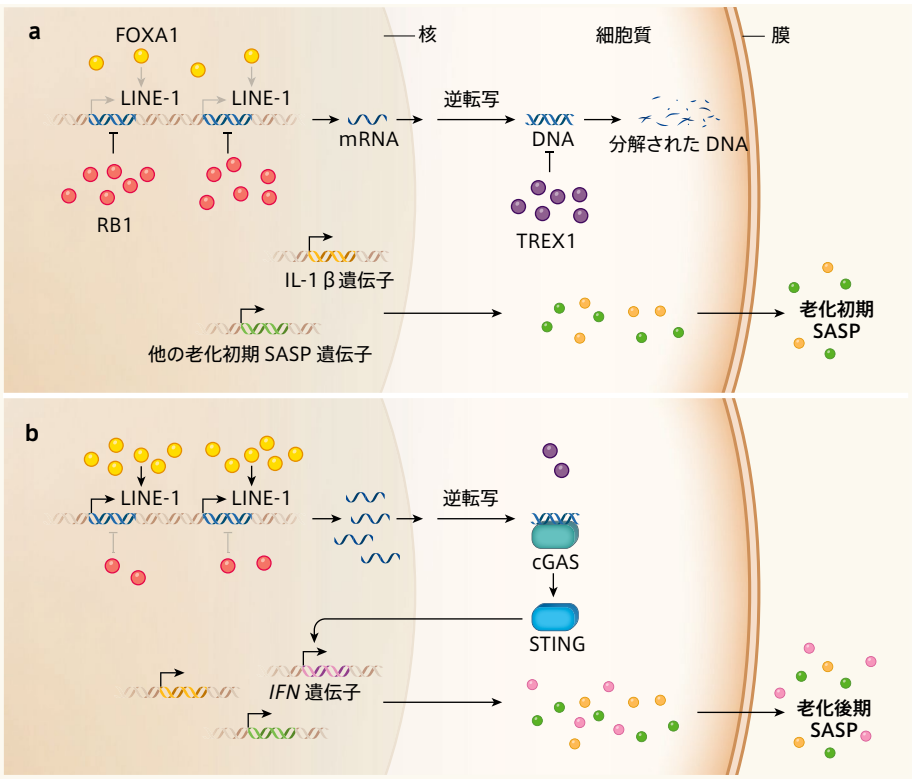


図 1　老化の初期から後期まで

老化細胞は分裂を停止し、さまざまな炎症性タンパク質を分泌する。この現象は、老化関連分泌表現型（SASP）として知られる。De Cecco ら[4]は、経時的な SASP の変化を報告した。

a　老化初期には、（LINE-1 などの）レトロトランスポゾンと呼ばれる DNA 塩基配列の発現は、転写活性化タンパク質 FOXA1 のレベルが低いことと、転写抑制タンパク質 RB1 のレベルが高いことにより抑制されている。そのためレトロトランスポゾンから産生されたメッセンジャー RNA のレベルは低いが、細胞質に入ると逆転写と呼ばれる過程を経て DNA が作り出される。この DNA はタンパク質 TREX1 によって分解されるので、レトロトランスポゾンは老化初期の SASP には影響を及ぼさない。老化初期 SASP には IL-1 βを含むタンパク質の発現と分泌が関与している。

b　老化後期には 、RB1 と TREX1 のレベルが低下し、FOXA1 のレベルが上昇する。その結果、細胞質では LINE-1 DNA が増加するようになる。この DNA は、サイクリック GMP–AMP シンターゼ（cGAS）や STING（Stimulator of Interferon Genes）タンパク質が関与する経路に感知され、インターフェロンαやインターフェロンβをコードする *IFN* 遺伝子群の転写につながる。これらのインターフェロンタンパク質は老化後期の SASP に関与し、他の SASP 因子群の発現を支える。

© 2019 Nature Japan K.K. Part of Springer Nature.

を示した。その上、20～26月齢のマウスにおいてラミブジンを用いてレトロトランスポゾンの逆転写を阻害すると、腎臓の血液濾過系の変性や骨格筋繊維の萎縮、慢性炎症の特徴など、老化に関連する幾つかの病状の発生を防ぐことができた。

さらにDe Ceccoらは一連の実験において、LINE-1エレメントがコードするタンパク質ORF1が、老齢のヒトの皮膚の老化細胞に特異的に発現しているが、全ての老化細胞がORF1を発現しているわけではないことを明らかにした。研究チームはin vivo実験を組み合わせることで、マウスにおいてLINE-1の発現が他の老化マーカーの発現よりもピークに達するのが遅いことを明らかにし、またin vitroのデータから、マウス細胞はラミブジンの存在下でも老化状態に入り得ることを実証した。これらのデータから、LINE-1の再活性化は、老化の原因というよりも結果であると考えられる。

この研究がヒトの生物学に与える影響は、推測ではあるが期待に満ちている。例えば、ウイルス感染細胞を死滅させるためにはインターフェロン応答が重要であることから、この応答が体から老化細胞を除去する生得的な能力の中心となる役割を担っている可能性が浮かび上がる。しかし、老化後期のSASPの機構が一般的にヒトに適用されるかどうかを決定するためには、老化した、あるいは病変が生じたヒト組織のさらに徹底的な調査が必要だと考えられる。

老化細胞は、高齢になってさえ稀（まれ）にしか存在しない[2,3]。それにもかかわらず、これらの細胞やSASPを除去すると、加齢に伴う健康の低下を防ぐことができるという報告がある[1]（2016年4月号「老化細胞を除去したマウスは長生き」参照）。そのため、老化細胞を死滅させて除去する戦略（senolytic手法）、あるいは老化細胞を修飾して回復させる戦略（senomorphic手法）に注目が集まっている。最初の老化細胞除去薬は、抗アポトーシスタンパク質Bclを阻害するもので、一般的に有効性が確認されている[12]（2018年1月号「ゾンビ細胞を退治して若さを保つ」参照）。また今回のDe Ceccoらの研究で、ラミブジンが老化細胞回復薬としての作用を有することが実証された。

老化細胞回復薬は、SASPを抑制するために薬剤が存在し続ける必要があると考えられるため、老化細胞除去薬よりも高頻度での投与が必要かもしれない（老化細胞除去薬は、老化細胞を完全に除去するので、老化細胞がまた蓄積するまでさらなる治療の必要がない）。だがラミブジンは、他の老化細胞回復薬とは異なり、ヒトで実際に長期にわたる抗レトロウイルス療法に用いられていて、重大な副作用が見られていないことから有望だと考えられる。一方、SASPを減弱させるラパマイシンのような老化細胞回復薬には、副作用として強力な免疫抑制作用が伴う[13]。ただし現時点ではまだ、ラミブジンが健康なヒトの寿命を延長するという報告も、あるいはラミブジンがヒトにおいてレトロトランスポゾンを抑制するという結果も得られていない。

老化細胞回復薬のリスクの1つとして、がんの発生が考えられる。病変が生じた、あるいは損傷を受けた細胞は老化することで増殖しなくなるため、老化は腫瘍抑制において有益な役割を担う場合があるからだ。De Ceccoらの細胞培養実験から、ラミブジンは、老化がもたらす有益な影響の要である「細胞周期停止」を妨げないことが示された。しかし、ラミブジン投与を受けたマウスは6カ月しか追跡されていない。この治療法ががんのリスクを上昇させないことを証明するには、in vivoで長期にわたる追跡調査が必要である。それが確認できれば、今回の研究は、老化細胞の蓄積と結び付けられている疾患（変形性関節症やアテローム性動脈硬化症など）と闘う方法として、逆転写酵素の阻害剤を用いる道を開く可能性があり、恐らくはcGAS-STING経路の阻害剤においても同様の可能性が考えられる。■

（翻訳：三谷祐貴子）

An evolving picture of cell senescence
Vol. 566 (46–48) | 2019.2.7
Bennett Childs & Jan van Deursen
メイヨークリニック（米国ミネソタ州ロチェスター）に所属

1. Baker, D. J. et al. *Nature* **530**, 184–189 (2016).
2. He, S. & Sharpless, N. E. *Cell* **169**, 1000–1011 (2017).
3. van Deursen, J. M. *Nature* **509**, 439–446 (2014).
4. De Cecco, M. et al. *Nature* **566**, 73–78 (2019).
5. Cordaux, R. & Batzer, M. A. *Nature Rev. Genet.* **10**, 691–703 (2009).
6. Scott, E. C. & Devine, S. E. *Viruses* **9**, 131 (2017).
7. De Cecco, M. et al. *Aging* **5**, 867–883 (2013).
8. Li, T. & Chen, Z. J. *J. Exp. Med.* **215**, 1287–1299 (2018).
9. Glück, S. et al. *Nature Cell Biol.* **19**, 1061–1070 (2017).
10. Takahashi, A. et al. *Nature Commun.* **9**, 1249 (2018).
11. Brégnard, C. et al. *EBioMedicine* **8**, 184–194 (2016).
12. Chang, J. et al. *Nature Med.* **22**, 78–83 (2016).
13. Laberge, R.-M. et al. *Nature Cell Biol.* **17**, 1049–1061 (2015).

© 2019 Nature Japan K.K. Part of Springer Nature.

恐怖を忘れることを学ぶ脳

神経科学

EMDR（眼球運動による脱感作および再処理法）と呼ばれる治療法は、外傷後ストレス症候群の症状を軽減するが、そのメカニズムは謎に包まれている。マウスを使った研究で、このアプローチの生物学的基盤に関する有望な手掛かりが得られた。

私たちはストレスの多い時代に生きている。疫学研究では、「古典的な」ストレス関連疾患の患者数が伸びていることが示されている。こうしたストレス関連疾患には、例えば、大うつ病や外傷後ストレス症候群（PTSD）、不安障害などがあるが、さらに依存症や、ストレスによってしばしば引き起こされる他の病気も含まれる[1]。幸い、現代の神経科学では、脳がストレスに対処する仕組みを解明するための新しい戦略が考え出されており、その究極の目標は、ストレス関連疾患を治すことだ。*Nature* 2019年2月21日号339ページでは、基礎科学研究院および韓国科学技術院（ともに韓国大田（テジョン）広域市）に所属するJinhee Baekら[2]が、そのような戦略がいかに役立つかという例を、最先端の神経科学技術と創造的な行動分析を組み合わせたマウスでの実験で示している。

したたり落ちる水滴のように少しずつ慢性ストレスにさらされることは（例えば、交戦地帯で日常的に引き起こされる慢性ストレスなど）、大きな心的外傷性イベント（例えば、手製の仕掛け爆弾の上を車で通ってしまったことなど）に遭遇することとは基本的に異なっている。急激に生じた強烈なストレス要因は記憶の中で特定の環境刺激と固く結び付けられることがあり、こうした刺激が、原因となった外傷性エピソードを想起させるものとして働き、将来危険が及ぶ可能性があることを私たちに警告する。しかしPTSDでは、これらの刺激が、強力で幅広い不安の引き金になる。

ここに、治療法の糸口がある。危険が起こらない環境、例えば、セラピストのオフィスなどで、トラウマを想起させるものに曝露すると、不安を減少させる新しい種類の記憶（消去記憶と呼ばれる）が作り出されるからだ。消去療法として知られているこのアプローチは、PTSD治療の主流である[3]が、全ての患者に効くわけではなく、また効果は時間がたつにつれて低下していくことが多い。従って、消去の過程を強化する方法を特定する大掛かりな取り組みが幾つか行われている。例えば、薬剤投与によって消去記憶の形成と固定を促進するなどの方法だ[4]。

Baekらの研究の焦点は、眼球運動による脱感作および再処理法（EMDR）と呼ばれる心理療法である。EMDRでは、反復的な眼球運動を誘発する視覚刺激（左右の脳への交互刺激、ABS法と呼ばれている過程）[5]を与えながら、患者にトラウマを思い出してもらう。主要なメンタル・ヘルス組織の幾つかはPTSD治療の選択肢としてEMDRを推奨しているが、複数の研究のデータから、この治療法の結果は、ABSを同時に行わずにトラウマを想起させるものに曝露しただけの治療法の結果とそれほど変わらないことが示されている[6]。つまり、EMDRが働く心理学的な過程は謎に包まれたままで、基礎となる神経生物学的機構はほとんど分かっていない。

Baekらが実験に使ったマウスは、ある音を聞かせたときに足に不快な電気ショックを与えたことにより、その音に対して恐怖行動（すくみ）を示すようになっていた（図1）。Baekらは、そうしたマウスに、電気ショックを与えずにその音を聞かせることによって消去記憶を形成させ（消去療法に模擬した手法）、同時に左右交互に点滅する1セットの発光ダイオード（LED）の光を浴びせた（図1）。このアプローチはABSを模擬することを意図したものだが、ABSを経験している人間の被験者と違って、マウスがどのようにLED刺激に対して視線と注意を向けるかを厳密に測定するのは難しい。それにもかかわらず、

© 2019 Nature Japan K.K. Part of Springer Nature.

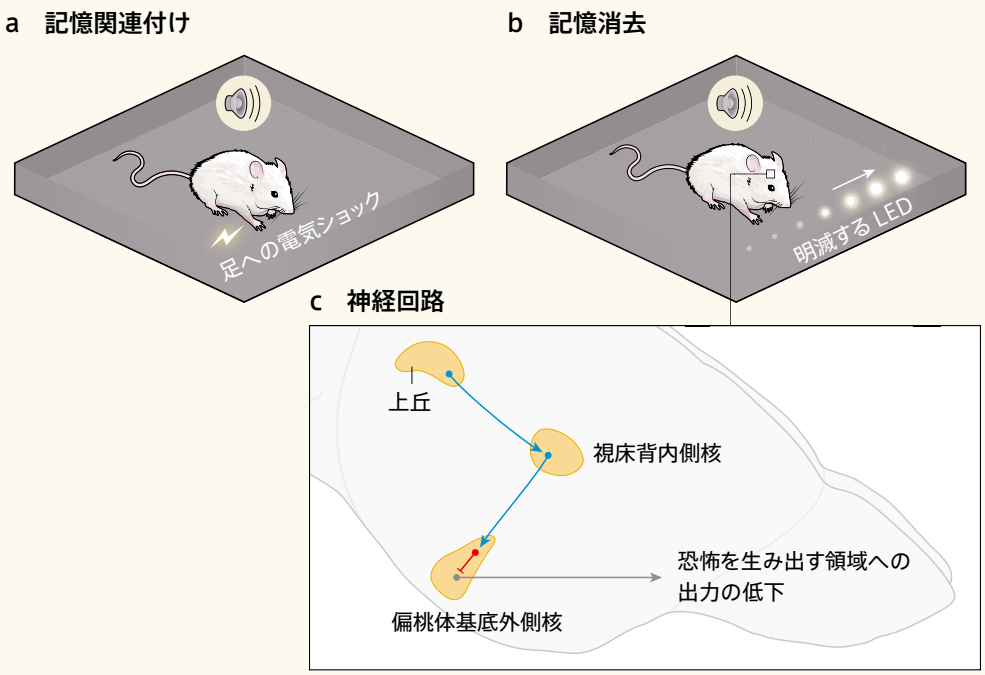


図 1　トラウマに関連する恐怖応答を低減させる 1 つのアプローチ

a　Baek ら[2]は、マウスに特定の音を聞かせながら足に不快な電気ショックを与えることにより、2 つの刺激が関連するという記憶を作らせ、マウスがその音を聞いただけで恐怖応答を起こすようにした。

b　次に彼らは実験的セッティングで、特定の順番で眼球が動くように設定した発光ダイオードの明滅をマウスに見せながら、その音を繰り返し聞かせた。視覚刺激かトラウマに関連している音のどちらかだけに曝露したマウスに比べて、これらのマウスでは音への恐怖応答が低減していた。

c　光と音刺激を合わせたものに曝露したマウスは、脳の上丘と視床背内側核との間、および視床背内側核と偏桃体基底外側核の間の興奮性神経接続（青い矢印）が強化されていた。これは偏桃体基底外側核において、恐怖記憶を符号化するニューロンの抑制（赤い矢印）につながった。そして次にこれが、恐怖を生み出す脳領域へのそれらのニューロンからの出力を減らし、トラウマを想起させるものに対する恐怖応答を低下させた。

驚くことに、消去とABSアプローチを組み合わせると、恐怖行動の持続的な減少につながったことが明確に見て取れ、その減少の程度は、消去またはABSを単独で行った場合よりも大きかった。

Baekらは、消去とABSの組み合わせが、視覚情報の処理および個体の注意の方向付けをつかさどる脳領域である上丘の活動を促進させることを観察した（図1c）。またこの方法は、上丘からの神経投射を受ける領域である視床背内側核も活性化した。これらの2つの領域の活性化レベルから、消去とABSの組み合わせによって起こる、恐怖行動の減少の程度を予測できた。Baekらが視床背内側核のニューロンを遺伝学的に阻害して発火できないようにすると、恐怖行動は減少しなかった。

彼らは次に、光遺伝学的手法により、光ファイバーケーブルを使ってレーザー光線をニューロンに照射し、上丘と視床背内側核の間のニューロンのシグナル伝達を抑制した。その結果、2つの領域間の情報交換が、消去とABSの組み合わせによって引き起こされる恐怖行動の減少に必要であることが分かった。

知覚処理における役割が一般によく知られている2つの脳領域間の連絡を強化することが、恐怖行動の減少につながる仕組みはどのようなものなのか？　Baekらは、

© 2019 Nature Japan K.K. Part of Springer Nature.

消去とABSの組み合わせは、偏桃体の基底外側核（BLA）のニューロン群の興奮性を低下させることを観察した。BLAは恐怖応答を調整する脳領域[7]で、それらのニューロンはマウスが恐怖行動を示したとき発火した。次に彼らは、視床背内側核と「恐怖を符号化する」BLAニューロンとの間に、機能的な2段階の抑制性接続があることを示した。これらのBLAニューロンを光遺伝学的に抑制すると、消去とABSの組み合わせによる恐怖軽減効果はなくなった。これらの知見をまとめると、消去とABSが協調的に作用して、ニューロン経路を用いて上丘と視床背内側核を結び付けるというモデルが示唆される。これが次に、BLAによって発生する、トラウマを想起させる刺激への恐怖応答を抑える。

Baekらの研究結果は、簡略化されたモデル系ではあるが、消去とABSの組み合わせによる恐怖軽減効果の基礎となる主要な神経回路の1つを包括的に説明するものだ。しかし、重要な疑問が残っている。左右交互の視覚刺激への曝露が記憶消去に必要であるなら、実験ケージの中を自由に動いているマウスが、これらの刺激をどのように知覚するかを厳密に明らかにすることは重要である。今後の研究では、LEDに対してマウスの頭部の位置を固定することで、マウスの視線が左右交互に光るライトに確実に向けられるようにできるかもしれない。

もっと広い意味での疑問の1つは、ABSが（さらにその延長としてEMDRが）どのように働いて、記憶消去を助け、恐怖を軽減するのかである。1つの解釈は、視覚刺激が「注意をそらすもの」として働き、恐怖を誘発する刺激から注意をそらして不安を弱め、消去記憶の符号化を可能にするというものだ。しかしそれでは、非連続パターンのLEDの明滅では恐怖行動を抑えられないというBaekらの観察を説明できない。また、注意がそらされることに基づく説明では、消去の過程は恐怖を誘発する刺激に対して「より多くの注意を向けることによって促進される（多くの注意を向けることによって、トラウマを想起させるものが安全であるという新しい接続が強化されるため）」とする現在の考え方[8]とは矛盾する。

Baekらは、ABSは競合し合う脳の神経回路間のバランスを変えて、恐怖消去を選択する一連の神経経路を働かせることにより、恐怖の持続を選択する他の経路の影響を薄くしているのではないかと考えている。彼らのモデルが正しいと判明するか否かに関係なく、この研究結果によって、ABSの（そして恐らく、その延長としてEMDRの）恐怖行動に対する影響を神経生物学的に説明できる可能性がある。少なくとも、今回の結果は、この謎めいた行動療法をさらに研究するための、扱いやすい土台を私たちに与えてくれた。トラウマ関連疾患の患者に効果的な治療オプションを幅広く提供することが急務であることを考えると、これは非常に歓迎すべき展開である。

最先端技術によって駆動されている神経科学の革新的進歩が、精神医学疾患治療の新しい時代の到来を告げる助けになるかどうかについては、多くの議論がなされてきた。この目的を果たすことは、壮大な挑戦である。精神障害と、その実験室での治療法をモデル化することがいまだに困難であることを考えればなおさらだ[9]。学習された恐怖や恐怖消去などのトラウマ関連疾患の重要な特徴は、単純な生物でも観察できるため、それらの神経基盤を詳細にマッピングすることは可能だ。従って、トラウマ関連疾患は治療法の研究の大きな機会になるかもしれない[10]。Baekらが示した数々の手掛かりは、私たちにとってさらなる励みになる。きっと近い将来、これらの重篤な疾患を診断、治療し、そして最終的にそれをどう予防するかにおいて、本物のブレークスルーを見ることができるだろう。

（翻訳：古川奈々子）

Brains that learn not to fear
Vol. 566 (335–336) | 2019.2.21

Andrew Holmes
行動ゲノム神経科学研究所、国立アルコール乱用・依存症研究所、および国立衛生研究所（米国メリーランド州ベセスダ）に所属

1. Kessler, R. C. et al. *Arch. Gen. Psychiatry* **62**, 593–602 (2005).
2. Baek, J. et al. *Nature* **566**, 339–343 (2019).
3. Foa, E. B. & McLean, C. P. *Annu. Rev. Clin. Psychol.* **12**, 1–28 (2016).
4. Bukalo, O., Pinard, C. R. & Holmes, A. *Br. J. Pharmacol.* **171**, 4690–4718 (2014).
5. Shapiro, F. *J. Anxiety Disord.* **13**, 35–67 (1999).
6. Salkovskis, P. *Evidence-Based Mental Health* **5**, 13 (2002).
7. Tovote, P., Fadok, J. P. & Luthi, A. *Nature Rev. Neurosci.* **16**, 317–331 (2015).
8. Pearce, J. M. & Hall, G. *Psychol. Rev.* **87**, 532–552 (1980).
9. Nestler, E. J. & Hyman, S. E. *Nature Neurosci.* **13**, 1161–1169 (2010).
10. Hariri, A. R. & Holmes, A. *Nature Neurosci.* **18**, 1347–1352 (2015).

© 2019 Nature Japan K.K. Part of Springer Nature.

小さなチームの科学は破壊的で美しい

引用数指標

科学技術の流れを乱して革新をもたらす「破壊度」を引用数指標として用いることで、研究チームの規模と研究の影響度との間に新たな関係性が見いだされ、「大きなチーム」の科学を称賛する傾向に疑問が投げ掛けられた。

現在、科学技術のあらゆる分野で大規模なコラボレーションが増加傾向にあり、「大きなチーム」による研究活動は科学を活性化できると考えられている。こうした考えの根拠は、被引用数と研究チームの規模との間に存在するロバストな相関性に負うところが大きく、この関係は「科学の科学」という新興分野で十分に立証されている[1]。しかし、研究チームの規模の違いが、科学技術の発展や知識の探求においてどのような意味を持つかは分かっていなかった。今回シカゴ大学（米国イリノイ州）のLingfei Wuら[2]は、引用に基づく新たな指標を用いて膨大な文献データを解析することで、「大きなチームの研究はインパクト（影響度）が高い」とする一般通念に新たな意味合いを加えている。それによると、小さなチームと大きなチームとでは、科学技術にもたらす「破壊」の程度に明瞭かつ系統的な違いがあるという。この成果は、*Nature* 2019年2月21日号378ページで報告された。

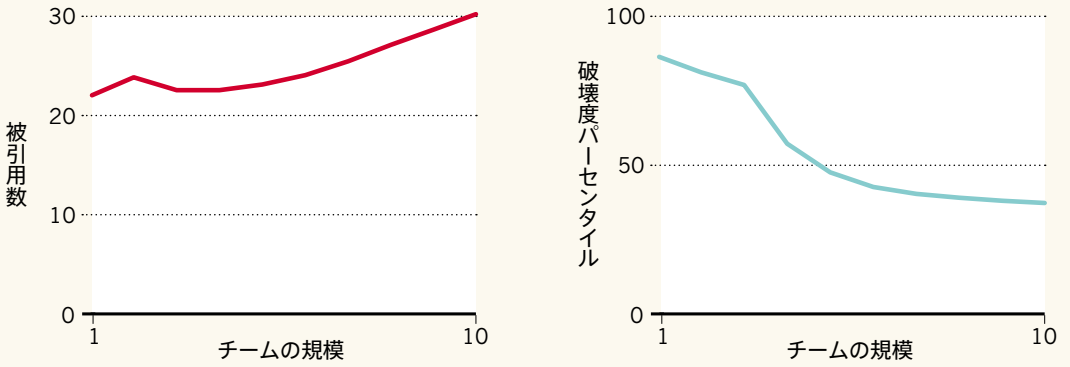
科学者と引用数指標との間には、古くから愛憎相半ばする関係がある。誰かを評価して推奨するとき（それが個人ではなくチームであっても）、研究者たちはなぜ、論文や特定の科学者によって示された科学的洞察を用いて議論せずに、被引用数という妥当性が不確かな代理指標に頼るのだろうか。それでいてこの被引用数は、研究者同士の評価をまさに符号化したものであるために、科学事業を円滑に機能させているさまざまな制度や規範の複雑な絡み合いにおいて、中心的な位置を占めている。

だが一体、引用とは何を意味するのだろうか。科学者が過去の研究成果を引用する理由は多岐にわたる。例えば、知的な恩義への謝意を表すためである場合もあれば、それよりは少ないものの、先行研究を批判するためである場合もある[3]。引用という行為はまた、査読者や編集者に取り入るための戦略的配慮や、関連分野の権威の名をその実質的な研究内容に触れずに引用するといった社会的地位に基づく配慮を反映したりする場合もある。加えて、被引用数には研究分野の規模や領域間引用の規範が明らかに影響しており、これが異なる分野間あるいは下位分野間の科学者の比較を難しくしている。

21世紀に入り、*h*指数[4]や相対引用率（RCR）[5]などの新しい引用数指標が提案されるようになったが、これらの代替指標にもそれぞれ欠点がある。例えば、*h*指数は個々の論文ではなく著者ごとに決まるため、その著者の最もよく引用された成果については、その影響度が過小評価されることになる。また、RCRは論文の被引用数を研究分野ごとの「被引用期待値」の計数によって正規化するが、その論文がどの分野に属するかの判断は主観的なものになる場合がある。

今回のWuらの論文は、こうした現状に新風を吹き込むものとなった。彼らは、ある発明がそれまでの技術開発の流れを乱すものなのか、それとも現状を強化するものなのかを評価するために最近開発された、特許引用に基づく指標[6]を科学技術の領域へと拡張し、「科学技術の破壊度」という指標を提案して、その検証を行っている。この指標の背後にある発想は至って単純だ。ある特定の論文を見たとき、それを参考文献として引用した後続論文がその特定の論文の参考文献も同様に多数引用している場合、その論文は関連する科学領域を強化していると見なすことができる。一方で、その逆、つまり特定の論文を参考文献として引用した後続論文が特定の論文の知

© 2019 Nature Japan K.K. Part of Springer Nature.



REF. 2 より改変

図 1　小さなチームは科学に対して大きなチームよりも破壊度の高い貢献をする。
今回 Wu ら[2]は、科学論文の被引用数の中央値（赤色の線）はチームの規模が大きくなるにつれて上昇するのに対し、引用に基づく指標[6]によって決まる、論文の破壊度パーセンタイルの平均値（緑色の線）はチームが大きくなるにつれて低下することを明らかにした。この解析は、1954 ～ 2014 年に発表され Web of Science データベースにインデックスされている研究論文 2417 万 4022 編に基づいている。同様の関係は、特許やソフトウエアのコード断片にも認められた（図中には示されていない）。

的祖先（参考文献）まで言及していない場合、その論文は関連領域を破壊していると見なすことができる。

この破壊度の指標は、論文の根底にある内容の特徴を反映しており、被引用数の総計によって捉えられてきたこれまでの影響度とは明確に区別できる。例えば、この指標に基づくと、ノーベル賞に直接寄与した論文の破壊度は高い傾向があるのに対し、その対極となる総説論文の破壊度は低く、関連領域を強化する傾向があることが分かった。

この新たな指標を用いて、Wuらはあるロバストで顕著な経験的事実を明らかにしている。それは、大きなチームと小さなチームとでは行う研究のタイプが明らかに異なり、小さなチームは大きなチームよりも破壊的な論文を発表する可能性がはるかに高い、というものだ（図 1）。この知見は、論文だけでなく、特許、そしてデータとコードをウェブ上で共有するソフトウエア開発サイト「GitHub」で公開されているコード断片にも当てはまり、また、被引用数分布の全ての分位でも同様だった。さらに論文の場合は、生物科学から物理科学、さらには社会科学まで、あらゆる科学分野で当てはまることが示された。

懐疑的に考えれば、大きなチームと小さなチームの間には破壊的な潜在能力と相関するような検出されていない差異があるのではないか、という異論も出てくるだろう。これはつまり、チームの規模によってそれを構成するメンバーの性質が異なる可能性を意味し、例えば、小さなチームでの研究を好む科学者にはそもそも、自身の研究領域での方向性を破壊する傾向がある可能性もある。ところが興味深いことに、Wuらが今回明らかにしたチームの規模とその研究の破壊度との関係は、個々の科学者による異なる複数の研究でも見いだされた。名寄せ（同一人物を特定してデータを統合）した約3800万人の科学者とその研究論文という大規模なデータサンプルを解析した結果、同一の科学者でも、小さなチームで研究しているときと大きなチームで研究しているときでは研究の破壊度が異なり、大きなチームで研究を行った場合はそのプロジェクトがより関連分野を強化するものであることが明らかになったのだ。

これらの結果は3つの点で重要だ。1つ目は、今回の研究によって、新たな資金提供の機構など、科学の進歩の速度と方向性に影響を与え得る政策や介入の影響度を評価するための、実証済みの指標が得られた点である。

2つ目は、こうした結果が、研究室間そして特に異分

© 2019 Nature Japan K.K. Part of Springer Nature.

野間のコラボレーションを「資金提供機関が受け入れて称賛すべき不可避の傾向」と見なしがちな時代精神を是正するものであることだ。Wuらの研究は、科学の持続的な進歩には急進的な貢献と漸進的な貢献の両方が必要であり、そうした貢献につながる研究は、恐らくさまざまなタイプのチームで行われるのが好ましいということを、我々に気付かせてくれた。

3つ目は、一連の結果が、研究者たちが引用数指標への隷従と被引用数データの完全な無視のいずれかを選ばなければならないわけではないことを示している点だ。科学者たちはむしろ、引用数指標を使うか使わないかという両極の選択に頭を悩ませるのではなく、より有益な指標の開発を後押しし、そうした指標がどのように解釈され、使われるかに注意を払うべきだろう。

全ての新指標に言えることだが、今回の破壊度指標もまた、批判なしに受け入れるべきではない。この指標は後続の文献による引用に依存しており、研究成果が発表されてからその文献の引用が蓄積されるまで、十分な時間が経過しなければ決定できない。そのため、引用の蓄積に時間がかかる分野では指標の適用性に限界があり、直近の政策の影響度を評価するツールとしての使用も限られてしまう。さらにWuらの論文では、「小さなチームの研究は、なぜ破壊的なものになる傾向が強いのか」という機構的な疑問も未解決のままである。小さなチームと大きなチームとでは、構成メンバーの技能、経歴、経験にどれだけ重なりがあるのか。小さなチームにおける共同研究者間の才能の差異は、大規模なコラボレーションで見られるものよりもいくらか顕著なのか。今後の研究では、こうした疑問にも答えることが必要だろう。■

（翻訳：小林盛方）

Small-team science is beautiful
Vol. 566 (330–332) | 2019.2.21
Pierre Azoulay
マサチューセッツ工科大学（米国ケンブリッジ）に所属

1. Wuchty, S., Jones, B. F. & Uzzi, B. *Science* **316**, 1036–1039 (2007).
2. Wu, L., Wang, D. & Evans, J. A. *Nature* **566**, 378–382 (2019).
3. Catalini, C., Lacetera, N. & Oettl, A. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **112**, 13823–13826 (2015).
4. Hirsch, J. E. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **102**, 16569–16572 (2005).
5. Hutchins, B. I., Yuan, X., Anderson, J. M. & Santangelo, G. M. *PLoS Biol.* **14**, e1002541 (2016).
6. Funk, R. J. & Owen-Smith, J. *Mgmt Sci.* **63**, 791–817 (2017).

中性子と陽子が核内で変化する理由

原子核物理学

中性子や陽子の構造は、原子核内にあるときには変化していることが分かっている。この現象の原因は長く分からなかったが、今回、1つの説明を支持する決定的な実験データが得られた。この結果は、原子核物理学に幅広く影響するかもしれない。

1983年、核子（陽子や中性子）の内部構造は、その環境に依存することが発見された[1]。つまり、空っぽの空間にある核子の構造は、核子が原子核の内部に埋め込まれているときの核子の構造とは異なっている。しかし、精力的な理論的・実験的研究にもかかわらず、この核子構造の変化の原因は分からないままだった。トーマス・ジェファーソン国立加速器施設（米国バージニア州ニューポートニューズ；ジェファーソンラボ）の検出器「CLAS」で研究を行っている研究者グループ「CLASコラボレーション」は今回、長年続くこの問題を解明する証拠を得て、*Nature* 2019年2月21日号で報告した[2]。

原子核物理学の始まりは、物理学者アーネスト・ラザフォードの時代にさかのぼる。ラザフォードは20世紀初め、α粒子（ヘリウム原子核）を物質で散乱させる実験を行い、原子の中心に小さくて高密度な核があることを明らかにした[3]。それ以来、物理学者たちは、原子核の構造とその構成要素のダイナミクスを解明しようと研究を続けてきた。同じように、1960年代後半、核子そのも

© 2019 Nature Japan K.K. Part of Springer Nature.

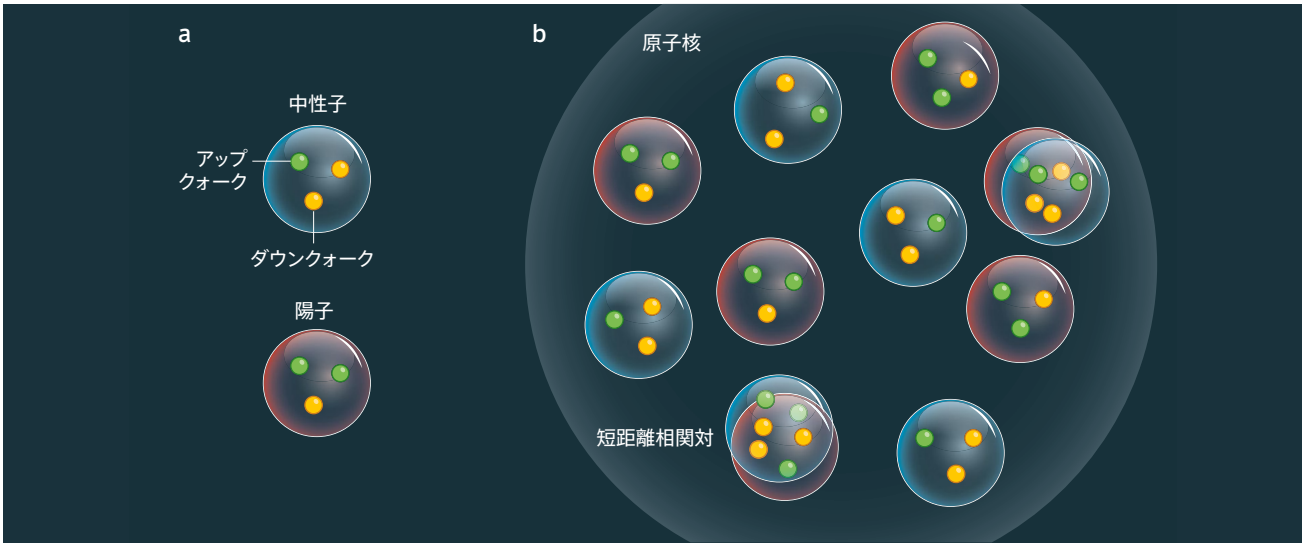


図 1　原子核の中の変化した陽子と中性子

a　核子（中性子と陽子）はクォークと呼ばれる素粒子でできている。中性子は 1 個のアップクォークと 2 個のダウンクォークを含み、陽子は 2 個のアップクォークと 1 個のダウンクォークを含む。

b　原子核の中では、核子は短距離相関対と呼ばれる対の中で一時的に相互作用することがある。CLAS コラボレーションは今回、こうした相互作用が原子核内部の核子の内部構造を変化させるという証拠を報告した[2]。

のがクォークと呼ばれる内部構成要素を持つことが発見され[4,5]、それ以来、このさらに深い基礎構造を調べることに多くの研究が注力してきた。

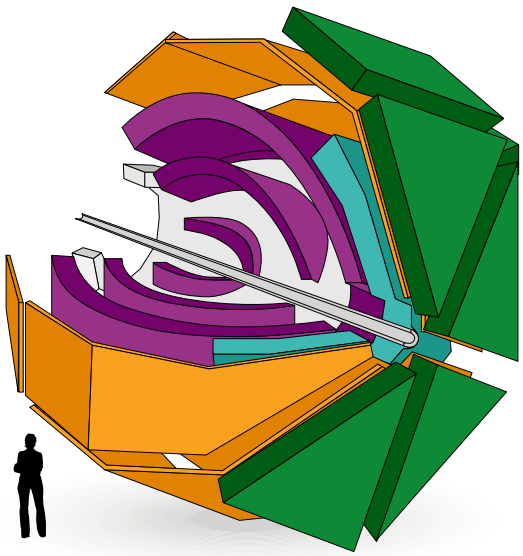
原子核の中の核子は構造上、互いに独立していて、本質的には互いの相互作用によって作られる平均原子核場に影響されると、数十年にわたって考えられていた。しかし、長く解決しなかった疑問は、核子は原子核の中では変化しているのかどうかだった。つまり、原子核内の核子の構造は自由な核子の構造と異なっているのかということだ。1983年、欧州原子核共同研究機関（CERN；スイス・ジュネーブ近郊）で、研究グループ「欧州ミューオンコラボレーション（EMC）」が驚くべき発見をし、核子が変化している証拠が得られた[1]。この変化は、原子核の中に埋め込まれた核子内部のクォークの運動量分布の変化として現れ、「EMC効果」と呼ばれた。この結果は、SLAC国立加速器研究所（米国カリフォルニア州メンローパーク）[6,7]と、ジェファーソンラボでの実験で確かめられた[8]。

EMC効果が存在することは、今ではしっかりと確立されているが、その原因の解明は難しかった。現在の考えでは、2つの説明が可能だ。第1の説明によれば、原子核内の全ての核子は、平均原子核場のためにある程度変化している。第2の説明によれば、大部分の核子は変化していないが、特定の核子は短い時間の間、短距離相関対と呼ばれる対の中で相互作用することにより、かなり変化している（図1）。今回の論文は、第2の説明を支持する決定的な証拠を報告した。

EMC効果は、電子が原子核や核子などの粒子系で散乱される実験で測定される。電子のエネルギーは、電子に伴う量子力学的波が、興味のある系の大きさに合う波長を持つように選ばれる。原子核の内部を調べるためには、1～2ギガ電子ボルト（GeV）のエネルギーが必要だ。核子などのより小さな系の構造を探るためには、より高いエネルギー（より短い波長）が必要であり、深部非弾性散乱と呼ばれる過程になる。この過程は、核子のクォーク下部構造の発見において中心的な役割を果たし[4,5]、この発見は1990年のノーベル物理学賞につながった[9]。

深部非弾性散乱実験では、散乱が起こる確率は散乱断面積と呼ばれる量で記述される。EMC効果の大きさは、特定の原子核の核子当たり断面積の、水素の同位体である重水素（デューテリウム）の核子当たり断面積に対する比を、電子を衝突させたクォークの運動量の関数としてプロットすることによって決定される。もしも核子変

© 2019 Nature Japan K.K. Part of Springer Nature.



実験に使われた検出器「CLAS」の模式図
電子ビームは、中心のパイプ（灰色）に沿って入射し、検出器の中心付近にある標的原子核に衝突する。各種検出器は、ほぼ球形に配置されている。

化がなければ、この比は定数1になるはずだ。この比が、特定の原子核において運動量の関数として減少するという事実は、その原子核の中の個々の核子が何らかの理由で変化していることを示す。さらに、原子核の質量が増加するとこの減少がより急速に起こるという事実は、より重い原子核ではEMC効果が大きいことを示す。

CLASコラボレーションは、ジェファーソンラボで得られた電子散乱データを使い、EMC効果の大きさと、特定の原子核での中性子・陽子短距離相関対の数との関係を立証した。この研究の重要な特徴は、短距離相関対が散乱断面積に及ぼす効果を含んだ数学的関数の抽出だ。そして、この関数は原子核の種類に依存しないことが示された。この普遍性は、EMC効果と中性子・陽子短距離相関対との相関の強い裏付けになる。この結果は、核子の変化は、局所的な密度変化から起こる動的効果であり、全ての核子が平均原子核場によって変化する、媒質の静的でバルクの性質ではないことを示す。

CLASコラボレーションは、ある理由のため、中性子と陽子の短距離相関対を調べた。それはこういうことだ。中性子・陽子短距離相関対は、中性子・中性子、あるいは陽子・陽子の対よりもありふれていることが分かっている。この意味で核子は「同種嫌い」であり、同種の核子は異種の核子よりも対になりにくい。だから、中間質量原子核や重い原子核での中性子数と陽子数の非対称性のために、陽子が中性子・陽子短距離相関対を形成する確率は、中性子数の陽子数に対する比におおむね比例して増加する。一方、中性子が中性子・陽子短距離相関対を形成する確率は、原子核によらずおおむね一定になる[10]。CLASコラボレーションはこの特徴を使い、炭素よりも重い非対称原子核について、陽子当たりのEMC効果と中性子当たりのEMC効果の明白な違いを実証することによって、彼らの結論を強固にした。この違いがデータから直接的に現れるという事実は、「核子変化は短距離相関対の形成によって起こる」という彼らの解釈のさらなる証拠になる。

今回の研究が意味することの1つは、重水素（デューテリウム）やもっと重い原子核での深部非弾性散乱実験を基に推定された自由な中性子に関する情報は、原子核媒質中の中性子の変化に対処するため、EMC効果を補正する必要があるということだ。もう1つの影響は、現在および将来の実験で、ニュートリノやその反粒子（反ニュートリノ）が非対称原子核で散乱される場合に重要になる。陽子と中性子は異なるクォーク構成を持ち、また、陽子は中性子よりも媒質中での変化に強く影響されるので、ニュートリノと反ニュートリノの散乱断面積に差が生じ、それを何らかのエキゾチックな物理学の効果だと誤って解釈する可能性がある。エキゾチックな物理学とは、素粒子物理学の標準模型の欠陥や、宇宙の物質と反物質の非対称性を理解するためにあり得るメカニズムなどだ。そうした主張をする前に、陽子と中性子のEMC効果の違いを考慮する必要があるだろう。■

（翻訳：新庄直樹）

Origin of neutron and proton changes in nuclei
Vol. 566 (332–333) | 2019.2.21
Gerald Feldman
ジョージ・ワシントン大学（米国ワシントン D.C.）に所属

1. Aubert, J. J. et al. *Phys. Lett. B* **123**, 275–278 (1983).
2. The CLAS Collaboration. *Nature* **566**, 354–358(2019).
3. Rutherford, E. *Phil. Mag.* **21**, 669–688 (1911).
4. Bloom, E. D. et al. *Phys. Rev. Lett.* **23**, 930–934 (1969).
5. Breidenbach, M. et al. *Phys. Rev. Lett.* **23**, 935–939(1969).
6. Arnold, R. G. et al. *Phys. Rev. Lett.* **52**, 727–730 (1984).
7. Gomez, J. et al. *Phys. Rev. D* **49**, 4348–4372 (1994).
8. Seely, J. et al. *Phys. Rev. Lett.* **103**, 202301 (2009).
9. Lubkin, G. B. *Phys. Today* **44**, 17–20 (1991).
10. The CLAS Collaboration. *Nature* **560**, 617–621(2018).

© 2019 Nature Japan K.K. Part of Springer Nature.

社 説

Nature の 150 年

*Nature*は、創刊号の出版から 150年間、読者である研究者のコミュニティーとともに進化してきた。
私たちは、これからも成長を続けていきたいと考えている。

1869年は、米国ワイオミング州で女性の選挙権を定めた法律が世界で初めて制定され、レフ・トルストイ（Leo Tolstoy）の叙事詩的小説『戦争と平和』の全巻が出版され、エジプトのスエズ運河が開通した年だった。マハトマ・ガンジー（Mahatma Gandhi）が生まれた年でもあり、英国ロンドンのテムズ川で開催された初めての国際ボートレースで、オックスフォード大学（英国）とハーバード大学（米国）の一騎打ちが演じられた年でもある。

当時の世界は、今とは異なったところだった。しかし150年たっても変わらないものがある。『戦争と平和』は今でも多くの人々に愛読され、ワイオミング州議会の議員は、今や相当な広がりと影響力を持つ理念の先駆的主導者として歓迎されている。もう1つ変わらないのが、あなたが今読んでいる*Nature*で、1869年に創刊号が出版された。ということは、今年、2019年が創刊150周年だ。今日に至るまで*Nature*を導き、また、支援してくださった全世界の研究者のコミュニティーに向けて、そして、コミュニティーの進化しつつあるニーズに応えるためにも、*Nature*はこれを機に、祝賀と回顧と感謝を行うべきだと考える。

*Nature*は、世界で最初に出版された科学論文誌ではないし、創刊から最も長く続く科学ジャーナルでもない。それでも、私たちは祝賀を行うつもりだ。祝賀行事の大半は、正式に週1回発行となってから150年となる11月に行う予定である。

*Nature*の歴史をひもとけば、この150年間に、科学や、科学研究が行われた政治的状況、そして科学コミュニケーションが進化してきた道筋についてたどることができる。それ故、私たちはこの1年をかけて、数々の分野における科学的試みの進行状況を段階的に検討し、より広範な社会における科学の役割がどのように変化したかを考察していく。

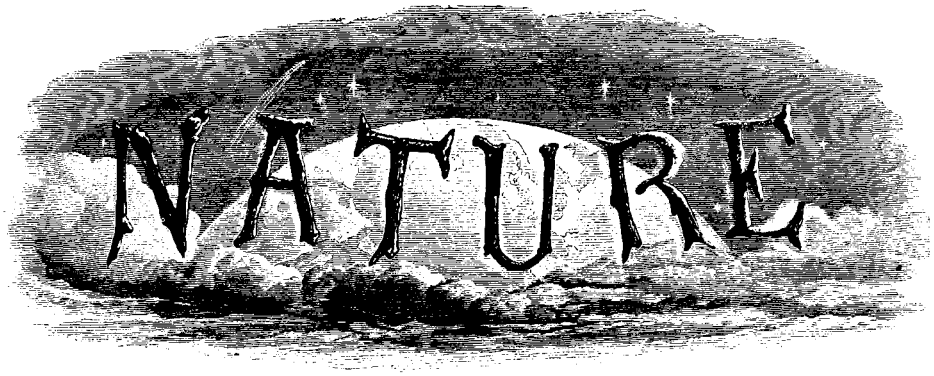
そうした活動の一環で、私たちは、長い年月の間に*Nature*に掲載された最も影響力のある研究論文から「遺産」となっているものを探究し、*Nature*のアーカイブを詳細に調べて最も興味深いコンテンツを見つけ出し、大きな文脈で論じてみようと思っている。また、読者と共に150周年を祝うことも計画しており、この1年の間に、これからの研究と研究成果の流布に関する読者の意見を募集する予定だ。

記念年は、何よりもまず回顧をする機会だ。1869年の科学を振り返るとフリードリッヒ・ミーシャー（Friedrich Miescher）が、彼の命名による「ヌクレイン」（今では「核酸」と呼ばれる）を白血球の核から単離し、パウル・ランゲルハンス（Paul Langerhans）が膵島について初めて記述した論文を発表し、ドミトリ・メンデレーエフ（Dmitri Mendeleev）が周期表を初めて発表した。また、アルフレッド・ラッセル・ウォレス（Alfred Russel Wallace）が動植物の分布境界線（今では「ウォレス線」と呼ばれる）について記述した『マレー諸島』を出版した年でもある。

*Nature*という名称は、過去1世紀半にわたって変わっていない。しかし、表表紙から裏表紙に至るまで、各ページの記述のかなりの部分は時代とともに、科学の進化とともに、そして、出版技術とともに変化を遂げてきた。

1869年当時の科学ジャーナルの主たる役割は、学会

© 2019 Nature Japan K.K. Part of Springer Nature.



の大会での発表内容を記録することと、他誌やその他の媒体に掲載された貴重な論文を再版することであり、おそらくは別の言語で再版することだった。19世紀末には、科学の進歩を形作る上で多大な貢献をしていたのは、科学論文誌よりも学会、協会、研究機関の方であり、科学論文誌が基礎研究の知見を流布させるための重要な場となったのは、第二次世界大戦の頃だった。

*Nature*の創刊当初は、今日の*Scientific American*や*New Scientist*に近い誌面作りが意図されており、初代編集長のノーマン・ロッキャー（Norman Lockyer）は、「科学者（men of science）」が自らの研究を一般読者向けに説明した記事を求めた（当時、women of scienceもいたことは明白なのだが、社会の各方面でそうだったように、その存在は認められていなかった）。

ロッキャーの意図にもかかわらず、*Nature*は、創刊からわずか数年で、その読者層をプロの研究者のコミュニティーとすることに方針転換した。これは、当時のキャリア初期の研究者が、*Nature*と週1回という迅速な出版サイクルを利用すれば、研究者コミュニティーにおける科学論文の発表を促進でき、究極的には自らの未発表の研究知見を報告する論文を出版できることに気付いたことによる。

*Nature*が創刊された頃は、科学者間の意見交換に私信を用いることが圧倒的に多く、正式に研究結果を流布させる方法はモノグラフの出版だった。当時の著名な例としてすぐに思い浮かぶのが、チャールズ・ダーウィン（Charles Darwin）の『種の起源』（1859年初版）だ。

*Nature*には、未発表の研究論文だけでなく、ニュース報道と解説も掲載されることが知られている。今日では、これがさまざまなフォーマットで行われるようになったが、*Nature*の目標は今も変わらない。つまり、読者が科学の世界を理解できるように手助けすること、読者の研究とキャリアに役立つこと、読者が社会という枠組みにおける科学の位置付けを評価する際の一助になることだ。そのために*Nature*は、広がりのある政治問題と社会問題に関する論争に、社説やその他の形で加わることを伝統としてきた。それは今後も続けられる。

初期の*Nature*は、主に英国で行われた科学研究に注目していた。しかし、今日の研究は国際的な活動であるため、私たちは未発表論文の掲載とニュース報道の両面で、全世界の研究に注目している。今日の科学が国際的な性質を有しているということは、共同研究が多くなっていることを必然的に意味する。*Nature*に掲載される論文には、1人か数人の著者による研究だけでなく、大規模な研究コンソーシアムによる研究も加わり、それとともに私たちは、著者1人1人の貢献を顕彰することにも取り組んできた。

記念年の祝賀のもう1つの重要な側面が、今後を展望することである。私たちは2019年の1年を通じて、それも行っていく。*Nature*は、研究者コミュニティーとそのニーズと共に進化を続けていくための最善の道について考え、私たちがこれまで行ってきた研究結果の再現性、研究におけるダイバーシティと社会正義を支えるための活動を、さらに前進させるべく努力していきたい。それは、私たち自身にとっても有益なことだと考えている。2019年も科学にとって重要な1年となることを切望し、期待している。それを読者の皆さまと共有していきたい。■

（翻訳：菊川要）

© 2019 Nature Japan K.K. Part of Springer Nature.

2019年3月7日号 | Vol. 567 No.7746

よく練られた繁殖戦略：オニオオハシカッコウの協同繁殖から托卵への切り替えが巣の捕食から逃れるのに役立つ仕組み

今週号では、オニオオハシカッコウ（*Crotophaga major*）と呼ばれる熱帯のカッコウの営巣戦略の研究で、不正行為の潜在的な利益と不利益が明らかにされている。通常この鳥は、2羽以上の雌とその配偶者が巣を共有する協同繁殖を選ぶ。しかし、この最初の巣が壊されると、雌の一部は戦術を変え、他の巣に産卵して放置し、その巣の所有者に子の世話をさせるという托卵行為に及ぶ。今回C. RiehlとM. Strongは、パナマでの11年間の野外調査で得られたデータを用いて、この2つの繁殖戦略の適応度利得がほぼ同じであることを示している。托卵を選んだ雌は卵をより多く産むが、寄生者の卵は孵化しないことが多いため、ヒナの生存率がより低かった。一方、常に協同繁殖する雌が産む卵は少ないが、そのヒナの生存率はより高い。今回の結果は、これら2つの繁殖行動が巣の捕食を避けるための代替戦術として進化してきたことを示唆している。

Cover; 10.1038/s41586-019-0981-1

物性物理学：ねじれた二次元半導体ヘテロ構造のモアレ励起子

ねじれた2層グラフェンにおけるモット絶縁相と超伝導相の発見は、最近の物性物理学における主要な発見の1つである。これは、二次元（2D）材料をねじって垂直に積層したり、格子定数差がある2D材料を垂直に積層したりしてできるモアレ超格子から現れる新しい特性の一例である。今回F. Wangら、X. Xuらはそれぞれ、2D半導体ヘテロ構造WSe_2/WS_2と$MoSe_2/WSe_2$という2つのねじれた2層系においてオプトエレクトロニクス特性を調べ、これらの2層系が作るモアレ格子に捕捉された励起子の存在を報告している。得られた結論は、印加電場の下での吸収スペクトルの多重ピークの特性評価に基づいている。今回の知見は、2Dモアレ光学の探究における第一歩であり、これまでにない相（例えばトポロジカル励起子）の探究につながる可能性がある。

10.1038/s41586-019-0957-1; 10.1038/s41586-019-0976-y

分子生物学：雌の胚は複製によるストレスと炎症に影響を受けやすい

ゲノム不安定性が、チェックポイント活性化、老化、炎症を誘導することは知られているが、哺乳類の発生においてゲノム不安定性がどのような影響を及ぼすかはまだ調べられていない。今回J. Schimentiらは、DNA複製に必要なヘリカーゼの変異が、雄よりも雌で胚致死を引き起こす傾向があることを見いだしている。この影響は、雌のX染色体不活性化過程や雄がY染色体を持つこととは関連がなく、テストステロンの追加投与により救済できることが分かった。テストステロンは抗炎症応答を引き起こすらしく、複製に関わる遺伝子の複数の変異体でイブプロフェンを投与することによりその影響を模倣できた。

10.1038/s41586-019-0936-6

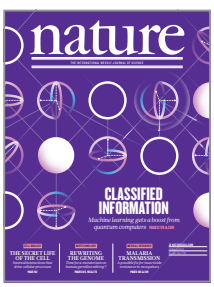
ウイルス学：コウモリインフルエンザウイルスの種を超えた侵入因子の特定

最近、A型インフルエンザウイルスがコウモリにおいて発見された。A型インフルエンザウイルスの主な保有宿主は鳥類であると考えられており、鳥インフルエンザウイルスはシアル酸を受容体として用いて鳥類細胞あるいは哺乳類細胞に感染する。しかし、コウモリのA型インフルエンザウイルスは、細胞への感染にシアル酸を受容体として用いない。S. Stertzらは今回、これらのコウモリウイルスが主要組織適合遺伝子複合体クラスII（MHC-II）を用いて細胞に侵入することを示している。これらのコウモリウイルスはMHC-II依存的にマウスの上気道に感染でき、ブタやヒトを含む広範な種のMHC-IIタンパク質が、これらのコウモリウイルスの細胞への侵入を促進できることも分かった。この研究から、コウモリインフルエンザウイルスのヒトへの人獣共通伝播が起こり得る可能性が浮上したが、病原性感染をもたらすかどうかは明らかではない。

10.1038/s41586-019-0955-3

2019年3月14日号 | Vol. 567 No.7747

情報の分類：量子コンピューターによってより強力になる機械学習



機械学習と量子コンピューティングには、これまで扱えなかった問題を解決できる可能性がある。機械学習では、パターン識別などの手法は、例えば写真画像の分類などに適しているが、データの構造が複雑になり過ぎると、問題に直面することがある。そうした複雑なデータを高次元空間に写像し、その最も基本的な特徴に基づいてデータ点を分析する一般的な方法は、古典的なコンピューターでは達成が困難なレベルの計算能力を必要とする。今回K. Temmeら

© 2019 Nature Japan K.K. Part of Springer Nature.

は、分類対象を量子状態空間に写像して特徴分析を行うことが、この限界の克服に役立つ可能性があることを示している。著者らは、2つの量子アルゴリズムを実験的に実行することで、量子コンピューターの処理能力を利用すれば、大規模分類タスクが関与する機械学習が正味で優位になる可能性を示している。 Cover; 10.1038/s41586-019-0980-2

微生物学：細菌の重要なシグナル伝達分子を合成する大きな酵素ファミリーが見つかった

サイクリックジヌクレオチド（CDN）は、最初に細菌で見つかり、後に哺乳類細胞においてシグナル伝達の重要な仲介因子であることが明らかになった。既知のCDNはいずれもプリンヌクレオチドであり、c-di-GMP、c-di-AMP、cGAMPがある。ほぼ全てのタイプの細菌はCDNシグナル伝達経路をコードしており、CDNは多様な応答を制御する。ヒト細胞において、細胞質ゾル中の二本鎖DNAは酵素であるcGASを活性化し、cGAMPを合成する。cGAMPは次いで免疫受容体であるSTINGを活性化し、その結果、免疫応答を引き起こす。P. Kranzuschらは今回、プリンおよびピリミジンの両ヌクレオチドを使って非常に多岐にわたるCDNやサイクリックトリヌクレオチドも合成できるcGAS様ヌクレオチジルトランスフェラーゼ（CD-NTアーゼ）の広範なファミリーを発見し、それらの特性を解析した。詳細な構造解析と生化学的解析によって、これらの選択性の基盤が明らかになり、これらの分子が近傍でコードされている異なった複数の宿主受容体を活性化することが分かった。CD-NTアーゼ群とそれらの標的は全て、特定の種に限定されずに種を超えて移動する可動性遺伝因子上にコードされているようである。

10.1038/s41586-019-0953-5

物性物理学：非従来型超伝導体のネマチック量子臨界

絶対零度における秩序と無秩序との間の量子ゆらぎによって、有限温度での物質の電子特性が変化する。この量子臨界は、超伝導体などの相関物質のさまざまな非従来型の状態と関連付けられてきた。今回N. Husseyらは、非従来型の超伝導体$FeSe_{1-x}S_x$において、高磁場をかけドーピングxを選ぶことで、回転対称性が破れた、すなわちネマチック秩序がある相関電子状態を分離している。この分離されたネマチック秩序は、低温で測定した電気抵抗を評価することによってネマチック量子臨界と関係付けられた。これらの知見から、ネマチックゆらぎが、他の非従来型の超伝導体などの関連する量子臨界系でも不可欠なのか、あるいはこの物質特有の観測結果なのか、という問題が提起される。 10.1038/s41586-019-0923-y

量子物理学：ローレンツ対称性は破れていない

今では原子時計は、基礎物理学の検証や標準模型を超える物理学の探究に使用できるほどの性能測定基準に達している。今回C. Sannerらは、独立した2つの単一イオン時計が10^{-18}のレベルで一致することを実験的に示し、これらの時計の不確かさバジェットの妥当性を初めて6カ月間にわたって確かめている。これらの時計の2つのイッテルビウムイオンは、それぞれ別のトラップに閉じ込められており、量子化軸が異なる方向に並んだ磁気的に敏感でない状態であることが見いだされた。こうした条件では、ローレンツ対称性の破れが生じているとすれば、これらの時計の周波数は時間とともに異なってくると思われる。そうした観測可能な効果が10^{-19}のレベルで見られなかったことから、電子に関するローレンツ対称性の破れのパラメーターにこれまでの値より2桁厳しい、10^{-21}のオーダーの新しい制限値が得られた。 10.1038/s41586-019-0972-2

有機化学：配向基不要の選択的C–H官能基化

一般的に芳香族化合物のC–H官能基化反応は基質の電子状態によって決まり、そうした反応によって複数種の生成物が生じることが多い。最近では、配向基を用いることによって位置選択性が実現されている。今回T. Ritterらは、この選択性の問題に対して、配向基を必要とせず、アレーンの置換パターンに依存しない位置選択性の高い方法を報告している。硫黄系ラジカル化学を用いることで、パラ位にチアントレニウム基を導入できる。チアントレニウム基は、合成の要として機能し、遷移金属触媒反応と光酸化還元触媒反応を通してさまざまな官能基に変換できる。著者らは、アリール化ピラゾールを合成する新種のミニスキ反応を報告している。

10.1038/s41586-019-0982-0

微生物学：マラリア伝播を阻止する新しい戦略

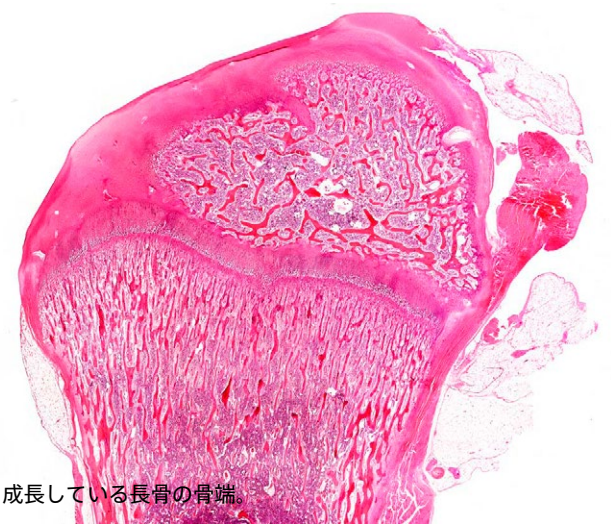
マラリアの蔓延を防ぐ最も有効な手段は、殺虫剤で処理した蚊帳（長期残効型蚊帳）の使用である。そのため、蚊における殺虫剤への抵抗性の拡大は、マラリアを蔓延させる現実的なリスクとなる。F. Catteruccia らは今回、ハマダラカ属（*Anopheles*）の蚊の雌を、マラリア原虫阻害剤で処理した表面または蚊帳の素材にさらすことで、これらのマラリア媒介蚊でのマラリア原虫（*Plasmodium*）の感染が効果的に阻止できることを報告している。低濃度の抗マラリア薬アトバコン（シトクロム*b*阻害剤の1つ）への短時間の曝露（ばくろ）によって、ガンビエハマダラカ（*Anopheles gambiae*）内での熱帯熱マラリア原虫（*Plasmodium falciparum*）の発生が完全に阻止され、結果としてその伝播も阻止されたが、蚊の生

© 2019 Nature Japan K.K. Part of Springer Nature.

存や生殖への影響はなかった。同様の伝播阻止効果は他のシトクロム*b*阻害剤でも達成されたことから、マラリア原虫のミトコンドリア機能がこれらの寄生虫を死滅させるのに適した標的であると実証された。著者らは、こうした効果がマラリアの伝播動態にどのような影響を及ぼすかをモデル化し、蚊帳にマラリア原虫阻害剤を含浸させることで、殺虫剤抵抗性という世界的な健康問題を著しく軽減させられると予測している。 10.1038/s41586-019-0973-1

幹細胞：骨における幹細胞ニッチの樹立

発生期や新生児期において長骨の持続的な成長がどのように樹立・維持されているのかを理解することは、損傷後の骨の再生に影響を及ぼす上で重要である。今回A. Chaginらは、軟骨形成前駆細胞が、胚発生と出生後の段階で異なる挙動を示すことを見いだしている。彼らはマウスで、胎仔期および新生仔期の軟骨形成前駆細胞は急速な成長を確実に行い激減するが、その後、これらの前駆細胞は骨端成長板で幹細胞ニッチを形成し、近傍の細胞からのシグナル伝達によって長骨の成長に必要な軟骨細胞の持続的な供給を維持することを明らかにしている。 10.1038/s41586-019-0989-6



JOSE LUIS CALVO MARTIN & JOSE ENRIQUE GARCIA-MAURIÑO MUZQUIZ / ISTOCK / GETTY IMAGES PLUS

成長している長骨の骨端。

がん：転移のための肝臓ニッチ

肝臓は転移が起きやすい部位の1つである。G. Beattyらは今回、膵臓がん細胞が、自らが定着できる肝臓ニッチの形成をどのように誘導するかを明らかにしている。膵臓腫瘍を持つマウスでは、肝細胞がSTAT3シグナル伝達を活性化しており、これは膵臓がん細胞の近隣にある非悪性細胞が分泌するインターロイキン6により促される。その結果、繊維症と骨髄細胞の蓄積が起こり、肝転移の形成を助ける。これら一連の事象を妨げると、肝転移が減少した。 10.1038/s41586-019-1004-y

細胞シグナル伝達：p53に依存した代謝が腫瘍増殖を抑制する

p53は過剰なアンモニアを除去する機能を持つ尿素回路の遺伝子を抑制し、それによってアンモニア代謝を調節していることが、今回P. Jiangらによって明らかにされた。野生型p53を持つ細胞では、アンモニアの蓄積によってオルニチンデカルボキシラーゼ（ODC）の発現が低下し、ポリアミン生合成が阻害される。このような代謝の変化は、p53による腫瘍増殖抑制の一部となっている。 10.1038/s41586-019-0996-7

細胞生物学：始原的なcGAS経路

細胞質ゾル中にDNAがあるということは、よくない知らせだ。これは、病原体の侵入や、自身のDNAが漏出するような細胞自体の損傷が起きていることを意味するからである。細胞はこのような事象に対応するために、cGAS–cGAMP–STINGシグナル伝達カスケードを活性化させることで、IKKやTBK1などのキナーゼが関与する免疫応答やインターフェロンの誘導を引き起こす。Z. Chenらは今回、この経路の活性化がもたらすもう1つの結果、つまりインターフェロンの誘導とは独立した非従来型オートファジーの誘導について報告している。彼らは、STINGがcGAMPに応答して、ゴルジ体や小胞体–ゴルジ体中間区画（ERGIC）へ移動することを見いだした。これらのSTINGを含む膜は、細胞質ゾルDNAをリソソームで分解して除去するためのオートファゴソーム形成の際の膜の供給源になることができる。著者らは、ヒト細胞において、イソギンチャク由来STINGの活性化がオートファジーのみを誘導し、インターフェロン経路を活性化しないことも明らかにしており、オートファジーの誘導は、cGAS–STING経路の始原的な機能だと考えられる。 10.1038/s41586-019-1006-9

2019年3月21日号 | Vol. 567 No.7748

協同運動：緩く結合した粒子が協同して動くロボットを作る

生細胞は、集合して創傷治癒などのタスクを集団で行うことができる。モジュールロボットシステムは、こうした種類の過程を模倣するよう設計されているが、構成部品に対するある程度の集中制御を必要とするか、スケーラビリティーを制限する複雑な設計を含むことが多い。今回H. Lipsonらは、多数の個別ユニットからなり、生体模倣の新しい方法をもたらし得る「粒子ロボット」を提示している。この粒子は円盤状で、カメラの絞りのように広がったり縮んだりで

© 2019 Nature Japan K.K. Part of Springer Nature.

きるが、独立して動くことはできない。著者らは、磁石を使って粒子同士を緩く結合することで、外部刺激（今回は光）によって、粒子の振る舞いを個々の振動から刺激の方へ向かう集団運動へと変化させられることを示している。この効果は、25ユニットからなる粒子ロボットで実証され、最大10万ユニットからなる系でシミュレートされた。これは、この集団挙動を容易にスケーリングできることを示している。今回のシミュレーションからは、この集合体が構成粒子の5分の1が故障してもまだ機能するはずであることも明らかになった。

Cover; 10.1038/s41586-019-0941-9

DNAナノテクノロジー：分子でアルゴリズムを実行する

ゲノムは、化学系が情報を記憶し処理して分子活動や構造形成を誘導できることを示す際立った例証となっており、分子による物質のプログラミングが可能になり実用化される可能性があるとの期待が高まっている。その目標に向けての第一歩は、単純な自己集合系がどのように分子相互作用を用いてアルゴリズムをコードして実行しているかを理解し、強力な計算プログラムを実行できるかどうかを明らかにすることである。今回D. Woodsらは、355個の自己集合DNAタイルが再プログラムによって多種多様なアルゴリズム（コピー、ソート、回文認識、リーダー選出、63までの計数など）を実行できることを報告している。今回の結果は、将来のプログラム可能な化学系において、分子の自己集合が信頼性の高いアルゴリズム構成要素として役立つ可能性を示唆している。 10.1038/s41586-019-1014-9

免疫学：STING活性化の構造基盤

STINGは、細胞質中のDNAに対する自然免疫応答に重要な役割を担うタンパク質で、リガンドであるサイクリックジヌクレオチド（cGAMP）に結合するとコンホメーション変化を起こし、キナーゼTBK1を引き寄せて活性化する。TBK1は次いで、STINGと転写因子IRF3をリン酸化する。TBK1によってリン酸化されたIRF3は二量体化し、核へと移動してI型インターフェロンの発現を調節する。今回Z. Chenらはクライオ（極低温）電子顕微鏡を使って、完全長STINGのリガンドが結合していない状態とcGAMPが結合した状態の構造を明らかにしている。得られた2つの構造の比較からSTING活性化のモデルが考案され、変異導入解析によって裏付けが得られた。同じグループからのもう1つの論文では、TBK1とSTINGの間の相互作用の構造基盤が確認され、STING中のTBK1結合モチーフが突き止められて、STINGを介したシグナル伝達の予想外のモデルが提案されている。STINGのアゴニストはがん治療に、またアンタゴニストは自己免疫疾患の治療に使えると考えられているので、その活性化機構を明らかにした今回の結果は、これらの薬剤候補の開発に重要なものとなるだろう。

10.1038/s41586-019-0998-5; 10.1038/s41586-019-1000-2

分子生物学：mRNA修飾を引き起こすヒストン修飾

トランスクリプトーム中には、RNAのアデニンのN^6に対するメチル基付加（m^6A）が広く見られる。J. Chenらは今回、このm^6A修飾が蓄積する仕組みを調べた。その結果、転写伸長に関連するヒストンH3リシン36のトリメチル化標識が、RNAを修飾するメチルトランスフェラーゼ複合体を誘導することが明らかになった。この研究は、ヒストン修飾とRNA修飾の相互作用が、転写と同時に起こることを示している。

10.1038/s41586-019-1016-7

化学生物学：アルキンを産生する微生物

アジドとアルキンの間での「クリック反応」（確実な結合を簡単に作る反応）は、生体分子を標識する方法として、化学生物学で幅広い用途が明らかになっている。その理由の1つは、アジドとアルキンはどちらも、in vivoで一般的な基質ではないことである。今回M. Changらは、末端アルキンを含むアミノ酸であるβ-エチニルセリンの微生物による生合成について報告している。このアミノ酸残基は、ハロゲンやアルケンを含む中間体に加えて、アレンと推定される中間体も関わる珍しい反応経路を介して作られる。さらに、この経路を大腸菌（*Escherichia coli*）に組み込んで、メチオニンの位置をプロテオーム規模で標識できることも明らかになった。これらの知見は、アルキン組み込みと「クリックケミストリー」がin vivoでも可能なことを示唆している。 10.1038/s41586-019-1020-y

2019年3月28日号 | Vol. 567 No.7749

選択圧の下で：免疫系ががんの進化を方向付ける仕組み

今週号では、TRACERxコンソーシアムのN. McGranahanとC. Swantonらが、腫瘍の進化と体内の免疫系の間の関係について探っている。彼らは、進行度の低い非小細胞肺がん88例において、RNA塩基配列解読と腫瘍内の免疫細胞の数の推定を行い、免疫微小環境から受ける選択圧によって、免疫防御を回避できる腫瘍が選ばれる仕組みを明らかにしている。今回の結果は、免疫微小環境のばらつきが、患者間だけでなく同一の腫瘍内でも大きいことを示している。

© 2019 Nature Japan K.K. Part of Springer Nature.

研究チームは、腫瘍の進化は免疫編集によって形作られており、これによって免疫応答回避のための異なる複数の進化的経路が生じ、患者の臨床転帰の不良につながると示唆している。表紙は、肺がんの微小環境における腫瘍浸潤CD8 T細胞の多様な分布を表している。 Cover; 10.1038/s41586-019-1032-7

構造生物学：細菌内膜からのリポ多糖の移動

リポ多糖（LPS）はグラム陰性細菌外膜の主要な構成成分で、膜構造の完全性維持に重要な役割を担っており、また多くの抗生物質の細胞内への進入を制限する防護壁としても機能している。LPSの生合成は細胞質で始まり、内膜の外層で完了する。内膜ではタンパク質複合体が膜と膜をつなぐ橋を形成していて、これが内膜から細胞表面へのLPSの輸送を仲介する。LPSが外膜から引き抜かれる際の機構は数年前に明らかにされている。今回、M. LiaoとD. KahneのグループはそれぞれLPSがその濃度勾配に逆らって内膜から一方向だけに輸送される仕組みの構造学的、生化学的証拠を示している。これは、完全な内膜輸送複合体$LptB_2FGC$のLPSを含む状態と含まない状態、またヌクレオチドが結合していない状態とバナジン酸によって捕捉された状態について初めて得られた構造情報である。これらから明らかになった輸送モデルはABC輸送体の新しい調節機構を示していて、以前のモデルが正しくないことが明らかになった。LPSは細菌の生存に必要とされ、LPSを膜から引き抜く経路は抗生物質の標的となることが明らかになりつつある。そのため、今回の構造は創薬に重要な情報を提供することになるだろう。
10.1038/s41586-019-1025-6; 10.1038/s41586-019-1039-0

材料科学：柔粘性結晶を用いる冷却技術

世界中の人々が冷却によって食品貯蔵や空調を行っており、現在、世界の電力の25～30%が冷却技術によって消費されていると推定されている。蒸気の圧縮に頼る技術から固体材料を活用する技術へと転換することで、冷却技術のエネルギー使用と環境への影響が低減できると考えられている。しかし、既存の固体熱量材料（外部刺激に応答して温度変化を示す材料）の性能が低いため、現在その応用が制限されている。今回B. Liらは、柔粘性結晶における巨大圧力熱量効果（圧力誘起温度変化）を実証し、この効果によって次世代固体冷却技術が実現される可能性があると期待している。 10.1038/s41586-019-1042-5

免疫学：NR4A欠損T細胞は腫瘍負荷を軽減する

A. Raoらは今回、マウス腫瘍モデルの固形腫瘍に対する養子T細胞移入療法におけるT細胞機能の転写制御を評価した。この研究から、T細胞の慢性刺激に関連する共有プログラムが、転写因子であるNFATとNR4Aによって引き起こされることを示す証拠が得られた。このプログラムは、サイトカイン産生の低下および抑制性受容体発現の上昇に一致して、キメラ抗原受容体（CAR）T細胞の機能を制限する。*Nr4a*欠損CAR T細胞では、転写プログラムが疲弊からエフェクター機能増強へと移行するために、こうした細胞の移入によって腫瘍負荷が減少し、生存が延長することが示された。この研究から、NR4Aの単独阻害や他の治療法との併用が、CAR T細胞療法の有効性を高める有望な手法になる可能性を示唆している。
10.1038/s41586-019-0985-x

エピジェネティクス：ヒストンのセロトニン化

神経伝達物質セロトニンのようなモノアミン類は、トランスグルタミナーゼ2（TGM2）によるアミド基転移によって特定のタンパク質と共有結合を形成することが明らかになっている。今回I. Mazeらは、TGM2がヒストンH3のGln5のセロトニン化を触媒できること、そしてこのマークはH3K4me3という活性化ヒストンマークが存在するときに生じることを明らかにしている。この二重のマークH3K4me3Q5serは脳と腸（大量のセロトニンが産生されている臓器）に多く存在し、活発な遺伝子発現と相関している。これらの知見は、セロトニンがこれまで知られていた神経伝達や細胞のシグナル伝達での役割に加えて、遺伝子発現の仲介にも役割を果たしていることを示している。 10.1038/s41586-019-1024-7

乳がん：ストレスホルモンが転移を促進する

乳がん患者では、ストレスホルモンであるコルチゾールの上昇が認められる。M. Bentires-Aljらは今回、乳がんのマウスモデルで、乳がんのプログレッションに際してストレスホルモンが増加することを見いだしている。こうしたストレスホルモンの増加は、転移においてグルココルチコイド受容体の活性化を引き起こし、転移腫瘍細胞の定着や生存期間の短縮に寄与する。 10.1038/s41586-019-1019-4

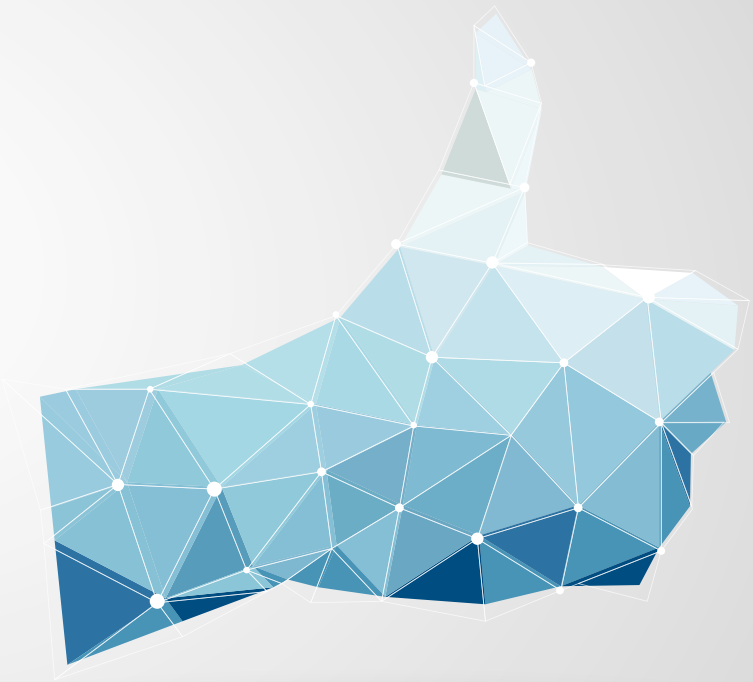
分子生物学：BRCA1はMYCNが誘導する転写を救済する

転写因子をコードしている*MYCN*は神経芽細胞腫では増幅されていて、腫瘍発生のドライバーとなる。今回M. Eilersらは、MYCNを過剰発現する細胞のプロモーターへBRCA1が引き寄せられ、そこでBRCA1の動員がRNAポリメラーゼIIの停止を防ぎ、MYCNが誘導する遺伝子発現を増幅させることを明らかにしている。脱調節したMYCNによって引き起こされる転写ストレスがこの機構によって克服され、MYCNによる腫瘍の発生が促進されるらしい。 10.1038/s41586-019-1030-9

© 2019 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

私が好きな英語のフレーズの1つに「It's apples and oranges.」というものがあります。リンゴもオレンジも同じ果物だけれど違う種類なので比較できない、という意味で「同じ土俵では比べられない」などと訳されます。このフレーズが使われる頻度からも分かるように、私たちには物事に優劣をつけたがる傾向があります。青果市場に並ぶ多様な果物さながらに、科学にも本質の異なるさまざまな領域や分野があるわけですが、個々の研究を公平かつ客観的に評価することの必要性から、無謀ともいえるこの作業を可能にするための指標がこれまでにいくつも考案されてきました。中でも「被引用数」は、文献の注目度を的確に表す優れた指標として広く使われていますが、この指標は研究の本質までは捉えていません。これに対し、今回、研究の質を「それまでの方向性を発展させるもの」と「流れを変えて革新をもたらすもの」とに分ける「科学の破壊度」という指標を用いた文献の評価法が提案されました（33ページ）。膨大な文献データの解析からは、規模の小さなチームの研究の方が破壊度が高いという傾向が明らかになりましたが、これは小さなチームの科学が大きなチームの科学より優れているという意味ではありません。科学にとってはそれぞれが重要であり、チームの規模の点でも多様性が求められるということなのでしょう。 SA

「Nature ダイジェスト」へのご意見やご感想、ご要望をメールでお寄せください。
宛先：naturedigest@natureasia.com
（「Nature ダイジェスト」ご意見係）
掲載内容についてのご意見・ご感想は、掲載号や記事のタイトルを明記してください。今後の編集に活用させていただきます。皆様のメールをお待ちしております。

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

編集発行人：Antoine Bocquet
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

© 2019 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 cancer

LAUNCHING IN 2020

OPEN FOR SUBMISSIONS

Nature Cancer will publish the most significant advances across the full spectrum of cancer research, spanning basic preclinical, translational and clinical work. Its broad scope covers all cancer research offering new insights into cancer biology, genetics and genomics, new approaches for the development and delivery of diagnostics and therapies, and new ways of understanding the global societal impact of cancer.

Topics covered in *Nature Cancer* include:

- Cancer biology
- Cancer genetics and genomics
- Tumour evolution and heterogeneity
- Tumour–host interactions, including the tumour microenvironment
- Tumour immunology
- Metastasis
- Cancer models
- Systems biology
- All aspects of cancer therapy, including immunotherapy
- Clinical studies
- Social, ethical and policy issues
- **Visit our Aims & Scope page to learn more**

SUBMIT YOUR RESEARCH TODAY

nature.com/natcancer

@NatureCancer

A70739

ネイチャー・ダイジェスト　5月号

令和元年5月1日発行 第16巻 第5号
編集発行人：Antoine Bocquet

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