

nature ダイジェスト

科学が深まる、世界が広がる

06
2019

細胞小器官たちの秘密の会話

- ▶ 07 プラズマ感染した緑膿菌は免疫系から逃れやすい
- ▶ 06 フィリピンで発見された未知のヒト属
- ▶ 22 痛みを生む経路に性差あり
- ▶ 08 FROM 日経サイエンス
できるロボット



14

DR. GOPAL MURTI/SPL/GETTY

NEWS FEATURE

細胞内の秘密の 会話

タイプの異なる細胞小器官同士が結合していることが30年前に報告された時、誰もが「何かの違い」だと思った。だが、ライブイメージング技術の進歩で、異なる細胞小器官同士が結合して物資を交換する様子が捉えられ、風向きが変わった。さらには、細胞小器官同士をつなぐ繫留因子がさまざまな疾患と関連することも分かってきた。

NEWS IN FOCUS

02 ファージ感染した緑膿菌は免疫系から逃れやすい

一部の微生物が体内で免疫寛容状態になる機序は、細菌とそのウイルスの共生関係により説明できるかもしれない。

03 超深海にすむ動物のゲノムを初めて解読

マリアナ海溝に生息する魚類のゲノム塩基配列から、超高压下で生物が生きる仕組みの手掛かりが得られた。

05 宇宙滞在の影響が双子研究で明らかに

長期間の宇宙滞在の影響は、帰還後数カ月でほぼ消えた。

06 フィリピンの洞窟で発見された未知のヒト属

ルソン島で見つかった骨片は5万年以上前に存在していた短身種と分かり、ホモ・ルゾネンシスと命名された。

10 遺伝子編集で動物の「代理父」を作り出す

雄に別の雄の精子を作らせる手法が編み出された。望ましい形質の家畜を普及させるのに一役買う可能性がある。

nature ダイジェスト

#06

JUNE 2019

[nature.com/naturedigest](https://www.nature.com/naturedigest)

2019年6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: CALLISTA IMAGES/IMAGE SOURCE/GETTY

12 地球温暖化対策を訴える 「学校ストライキ」を科学者らが支持

若者たちが、地球温暖化対策を訴えて学校をストライキする運動が世界中で広がっている。

27 **TOOLBOX** | 文献検索を高速化する プラグイン

NEWS IN JAPAN

20 150年の次へ、*Nature* への期待

NEWS & VIEWS

29 ずらして重ねると輝きを放つ二次元材料

2種類の単原子層材料を重ね合わせて得られるモアレ超格子構造では、光学特性をねじれ角のみで変化させられることが4例の研究から明らかになった。

34 コウモリインフルエンザウイルスの 宿主細胞受容体の特定

このウイルスが細胞に侵入する際に利用する受容体が、広範な生物が持つ MHC クラス II タンパク質であることが分かり、ヒトに対する潜在的リスクも浮かび上がった。

36 セロトニンは核に移行してヒストンを 修飾する

セロトニン分子の付加という新たなヒストン修飾が見つかった。この修飾も、遺伝子発現に影響を及ぼすようだ。

NEWS SCAN

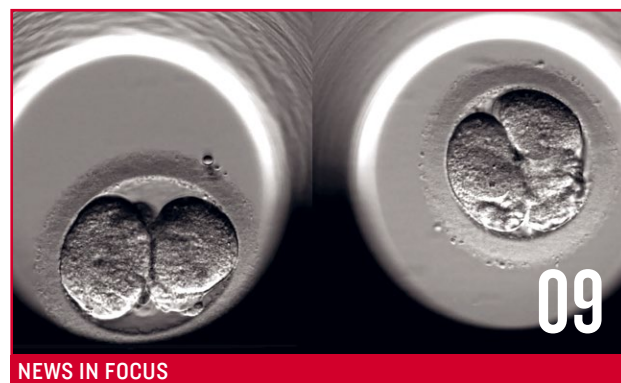
08 できるロボット

EDITORIAL

39 統計的有意性を巡る重要な論争

HIGHLIGHTS

40 2019年4/4～4/25号



JIM DYSON/GETTY

遺伝子編集ベビー問題に本腰を 入れる WHO

諮問委員会は、ヒトゲノム編集研究に登録システムが必要だとする見解を示した。



FRANK600/ISTOCK/GETTY IMAGES PLUS/GETTY

マラリア原虫を蚊体内で死滅させる

マラリア対策で蚊の殺虫剤耐性が深刻化する中、宿主である蚊をマラリア原虫を標的とする薬剤に曝露させる方法が考案された。



BURAK KARADEMIR/MOMENT/GETTY

痛みを生む経路に性差あり

痛みを発生させる機序に性差はないとこれまで考えられていたが、近年、性別だけでなく年齢によっても違うことが分かってきた。



緑膿菌じょくそうは褥瘡などの創傷における持続感染の原因となり得る。

ファージ感染した緑膿菌は免疫系から逃れやすい

細菌とウイルスの共生関係を加味することで、一部の微生物が体内で免疫寛容状態になる機序が説明できるかもしれない。慢性感染症のより良い治療法につながる可能性もある。

緑膿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) は抗生物質治療に耐性を示すことが多く、米国では院内感染の約10%を占めている。このほど、緑膿菌に特定のウイルスが感染していると、ヒトの免疫系がこの緑膿菌を見逃しやすくなることが分かった。

細菌に感染するウイルスはファージとして知られている。緑膿菌に、繊維状ファージであるPfファージが感染していると、ヒトの免疫系は緑膿菌ではなくファージを追跡し、結果として緑膿菌の排除が減弱することが、*Science* 3月29

日号で報告された¹。この緑膿菌とPfファージのような共生関係は、これまで考えられていたよりも微生物の世界で広範に見られる事象なのかもしれない。この発見は、腸内細菌などの有用な細菌を免疫系が寛容する理由を説明するのに役立ち、また、より優れた感染症治療法につながる可能性がある。

ファージには、細菌宿主に感染することで宿主を死滅させる溶菌性ファージと、宿主を死滅させずに細菌内で共存する溶原性ファージがある。このような共存は、ウイルスが細菌に何かしらの

利益をもたらしていることを意味するのではないかと、長い間考えられていた。

傷口の細菌

スタンフォード大学（米国カリフォルニア州）の免疫学者Paul Bollykyらは、細菌とヒト宿主との相互作用の仕組みにファージが影響を及ぼすかどうかを調べるために、感染熱傷などの慢性創傷がある111人について拭き取り検査を行った。このうちの37の創傷で緑膿菌が検出された。

創傷で採取された緑膿菌の68%にはPfファージが含まれていることも分かった。Bollykyらは次に、Pfファージ陽性あるいはPfファージ陰性の緑膿菌をマウスの傷口に植え付けて比較を行った。すると、Pfファージ陽性緑膿菌では、感染の確立に必要な細菌数がPfファージ陰性緑膿菌よりも少なく、また、Pfファージ陽性緑膿菌を植え付けたマウスは、Pfファージ陰性緑膿菌を植え付けたマウスよりも死亡率が高いことを明らかにした。

細菌が感染すると、体内では食細胞と呼ばれる免疫細胞が感染部位に誘導される。食細胞は通常、細菌や死んだ細胞などの大きな粒子は取り込むが、ウイルスほど小さいものは取り込まない。Pfファージ陽性緑膿菌が感染した傷口では、食細胞は少数の細菌を貪食するのみで、傷口からすぐに移動してしまった。これは、傷口で感染細菌を貪食した食細胞が、細菌に加えてファージのRNAも認識したことで、ファージに対する免疫応答が誘導され、その結果、細菌の貪食が抑制されたことによると見られる。

そこでBollykyらは、Pfファージに対するモノクローナル抗体を作製し、マウスにPfファージ陽性緑膿菌を感染させ

る前に、ワクチンとして接種した。すると、この緑膿菌による感染を低減できた。

ヒトでの実践

Bollykyらは、Pfファージが、免疫系に攻撃を開始させる二本鎖RNAを食細胞を利用して作り出すことで、ヒトに感染するウイルスを模倣していると考えた。Bollykyは、ヒトの体内に存在する正常で有用な細菌が免疫系により寛容されることについて、同様の機構により部分的に説明できるかもしれないと考えている。

ポーランド科学アカデミー（ヴロツワフ）の細菌学者 Andrzej Górski は、「これは画期的な論文です。他の研究から、ファージが炎症に影響を及ぼすことや、アレルギー予防に役割を担っている可能性が示唆されていました²が、今回の論文によってファージがヒトの健康を損なう仕組みが初めて明ら

かにされました。これらのファージは細菌を溶菌しないだけでなく、良くも悪くも、ヒトの免疫系にも影響を及ぼし得るのです」と言う。

コロラド大学（米国オーロラ）の微生物学者 Breck Duerkop は、「これは驚くべき発見です」と言う。ヒトの体内に存在する膨大な数の細菌集団、つまりマイクロバイオームについて、これを機により広範に考慮していく必要があると指摘する。「宿主とマイクロバイオームの相互作用は、これまでほとんど見落とされていたが、今回、そこにさらに複雑性が加わったと思います」。

現時点で Bollyky らは、この知見の臨床面をより直接的に明らかにしようとしている。Bollyky らは、今回用いた Pf ファージワクチンの特許を取得しており、ブタにおいて、火傷や皮膚創傷に対するこのワクチンの効果を試験中である。Bollyky によれば、Pf ファージを

調べる際、インフルエンザウイルスや肝炎ウイルスなどのヒトウイルスと同等に扱っているという。研究チームは、Pf ファージが体と相互作用する仕組みや、Pf ファージを標的とすることが感染症の治療に役立つかどうかを明らかにしていく予定だ。けれども Bollyky 自身は、他の研究チームが、緑膿菌と Pf ファージに似たやり方でヒトに感染する別の細菌とファージの組み合わせを広く探索し始めることを望んでいる。■

（翻訳：三谷祐貴子）

Virus tricks the immune system into ignoring bacterial infections

doi: 10.1038/d41586-019-00991-4
2019.3.28 (Published online)

Sara Reardon

1. Sweere, J. M. et al. *Science* **363**, eaat9691 (2019).
2. Febvre, H. P. et al. *Nutrients* **2019**, 666 (2019).

超深海にすむ動物のゲノムを初めて解読

マリアナ海溝に生息する魚類のゲノム塩基配列から、超高压下で生物が生きる仕組みの手掛かりが得られた。

マリアナ海溝の超深海にすむマリアナスネイルフィッシュ (*Pseudoliparis swirei*) は、体がおよそ半透明のクサウオ科魚類だ。今回そのゲノムが、超深海の動物のものとして初めて解読された。この遺伝学研究の目的は、海

洋で最も深いマリアナ海溝などの極限環境で暮らす動物が、どのような適応を遂げてそこに生息できるようになったのかを明らかにすることだ。

深海生物は、低温で暗く超高压の環境に対処する必要がある（2014年3月

号「軟骨魚類に骨がない理由」参照）。しかしこれまでは、水深6000mを超える深海（「超深海」と呼ばれる）にすむ動物のゲノム情報がなく、超深海の動物がどのようにして生存に必要な適応を果たしたかはよく分かっていなかった。今回 *Nature Ecology & Evolution* で2019年4月15日に報告されたゲノム解読の結果は、マリアナスネイルフィッシュが骨格や細胞の変化によって超深海の過酷な条件に耐えられるようになったことを示している¹。

この研究成果は他に類を見ないものだ、ホイットマン・カレッジ（米国ワシントン州ワラワラ）の海洋生物学者 Paul Yancey は話す。「とても刺激に満ちた成果です」。

2014年にマリアナ海溝で捕獲され、引き上げられた直後のマリアナスネイルフィッシュ (*Pseudoliparis swirei*)。



SOI/HADES/UNIVERSITY OF ABERDEEN/DR. ALAN JAMIESON

超高压下に生きる

研究チームは、太平洋西部海域にあるマリアナ海溝の水深約7000mでマリアナスネイルフィッシュを捕獲した。そして、そのゲノムを解読し、軟骨でできた骨格や超高压下で機能を保つ細胞膜といった、この魚類が持っている形質を説明できそうな手掛かりを探した。マリアナ海溝のこの深さの水圧は、エッフェル塔の全重量がヒトの足の親指にかかった場合の圧力と同じくらい大きい。

さらに研究チームは、マリアナスネイルフィッシュのDNAを、潮だまりに生息する近縁種、クサウオ (*Liparis tanakae*) のDNAと比較した。この2種は、約2000万年前に共通祖先から分かれたものだ。

マリアナスネイルフィッシュのゲノムには、深海への急速な適応と関連する遺伝的変化がいくつか見られると、この研究の共同代表著者である中国科学院(武漢)の魚類学者、何舜平 (Shunping He) は話す。

マリアナ海溝の高水圧下では、通常の骨だと押しつぶされてしまうだろう。しかし、マリアナスネイルフィッシュでは骨を硬化させるのに必要な遺伝子が不活性化していた。このことは、軟骨でできた骨格の方が高い水圧に耐え

られるという説と符合すると論文著者は述べている。

マリアナスネイルフィッシュは、光受容に関与する遺伝子もいくつか失っている。ただし、まだ活性のある光受容体遺伝子が5個見つかったことから、この魚類には視覚能力が残っている可能性もある。

マリアナスネイルフィッシュでは、いくつかの遺伝子群が拡張しており、その多くは脂肪酸代謝に関係している。特定の脂肪酸の存在は、深海で細胞膜が流動性を保つのに役立つのだと、論文著者らは述べている。そうした脂肪酸がないと、細胞膜は高水圧下で流動性が低下し、透過性がなくなってしまう可能性がある。その他に、超高压下でタンパク質が不適切な折りたたみ方をしないように働く遺伝子もある。

独自の戦略か？

マリアナスネイルフィッシュのゲノム塩基配列を調べるのも、脊椎動物が超深海に適応する方法について考えるのも、どちらも胸がワクワクすることだと、リーハイ大学(米国ペンシルベニア州ベスレヘム)の分子生態学者Santiago Herreraは話す。「この種の生物がこうした極限環境で生存できる仕組みを解

明するのは、本当に画期的なことです」。

今回の研究は、極限環境で生き抜くために魚類がどのような進化を遂げてきたかを今後調べる土台にもなると、スクリプス海洋研究所(米国カリフォルニア州ラホヤ)の海洋学者Natalya Galloは言う。さらに彼女は、実験室でCRISPRなどのツールを使って遺伝子を編集し、その遺伝子がどんな形質に関わっているかを調べることも現在は可能だと話す。

マリアナスネイルフィッシュの適応を支えている遺伝的特性が深海動物に典型的なものなのか、それとも、この極限環境を生き抜くためにそれぞれの種が独自の遺伝的戦略を組み立ててきたのか、その点が今後の関心事となるだろうとHerreraは言う。

(翻訳：船田晶子)

Snailfish is first animal from extreme ocean depths to get genome sequenced

doi: 10.1038/d41586-019-01158-x
2019.4.15 (Published online)

Erin I. Garcia de Jesus

1. Wang, K. et al. *Nature Ecol. Evol.* <https://doi.org/10.1038/s41559-019-0864-8> (2019).

宇宙滞在の影響が双子研究で明らかに

長期間の宇宙滞在の影響は、地球帰還後数カ月でほぼ消えた。

NASAに所属する一卵性双生児の宇宙飛行士Scott KellyとMark Kellyの体は、ほぼ同じに戻った。それが、2015～2016年の約1年に及ぶ宇宙滞在中にScottの体に生じた変化を追跡した研究の結論である。研究チームが2019年4月12日号の*Science*で発表した論文によると、宇宙滞在中にScottの体に生じた遺伝的、生化学的、およびその他の変化の多くは、宇宙から帰還するとあらかた消失したという¹。

今回の研究ではこの2人しか調べていないため、この知見を他の宇宙飛行士に広く当てはめることはできない。けれどもNASAは、今回得られた情報を、

今後予定している宇宙飛行士の健康に関する研究の指針として役立てたいと考えている。NASAは、10人の宇宙飛行士を3つのグループに分けて、1年おき、半年おき、2～3カ月おきに宇宙に送り出す実験などを予定している。

2019年3月、トランプ政権は2024年までに宇宙飛行士を再び月面に送り込むという目標を発表し、NASAは現在、そのための準備を進めている。宇宙飛行士の健康維持のためには、宇宙飛行に対して人体が長期的にどのように反応するかを理解しておく必要がある。

NASAの請負企業KBRwyle（米国テキサス州ヒューストン）で宇宙飛行

士の生理学を研究しているStuart Leeは、「トランプ政権が有人宇宙探査を目標に掲げたことで、NASAの基礎生命科学プログラムも、宇宙飛行が人体に及ぼす影響を早急に解明せねばならなくなったのです」と話す。

自然の実験

宇宙環境の微小重力や放射線量の高さが人体に及ぼす影響は、何十年前前から研究されてきた。ScottとMarkという一卵性双生児の宇宙飛行士を得たNASAは、ほぼ同じ遺伝情報と生活経験を持つ2人を比較するという、かつてない機会をつかんだ。今回の実験で、Scottは国際宇宙ステーションに340日間滞在し、2011年に宇宙飛行士を引退しているMarkは地上で過ごした。Markは現役時代にスペースシャトルで比較的短期間のフライトを4回経験していて、生涯の宇宙滞在期間の合計は54日である。

兄弟の検査は、10の研究チームにより25カ月にわたって行われ、宇宙飛行前、飛行中、帰還後に採取された試料（血液、尿、便）が分析された。コロラド州立大学（米国フォートコリズ）の放射線がん生物学者Susan Baileyは、「今回の双子研究により、宇宙飛行に対する人体の反応に関して、これまでで最も包括的な知見が得られました」と言う。実験中、宇宙ステーションにいるScottは食事と運動を厳密に管理されていたが、地上にいるMarkは特に何の制限もなかった。

宇宙滞在中、Scottの体には多数の変化が生じたが、地上に帰還するとほとんど元に戻った。ジョンズホプキンス大学医学系大学院（米国メリーランド州ボルティモア）の遺伝学者Andrew Feinbergは、ストレスと関連付けられ



NASAの宇宙飛行士Mark Kelly（左）とScott Kelly（右）は一卵性双生児で、MarkはScottより6分だけ早く生まれた。

ROBERT MARKOWITZ/AFP/GETTY IMAGES

ている遺伝子マーカーの変化もあったが、恐らく環境が変化したせいだろうと言う。

微妙な変化

Scottの遺伝子の変化のうち染色体に関するものは、帰還後半年たってもほとんど元に戻らなかった。染色体の一部に逆位（部分的に切断され、反転して再結合すること）が起きていたのだ。DNAの損傷につながる逆位が生じたのは、宇宙滞在中に大量の放射線に被曝した（ひばく）ことと関係があるかもしれない。

Baileyの予想に反して、Scottの染色体の末端を保護するテロメアと呼ばれる構造の多くは伸長していた。テロメアは加齢とともに短縮し、宇宙飛行は加齢と同様に人体にストレスを与える。Scottのテロメアは、地球への帰還後48時間以内にほぼ出発前の長さに戻ったが、一部のテロメアは出発前より短くなっていた。これにより、心臓血管疾患やある種のがんのリスクが上昇する可能性があるとしてBaileyは指摘する。

Scottはこの実験の後、宇宙飛行士を引退した。現在は、宇宙での経験について執筆や講演を行っている。一方Markは、2020年のアリゾナ州上院議員補欠選挙に民主党からの出馬を表明している（註：彼の妻は、民主党の元下院議員 Gabrielle Giffords。2011年に銃撃され頭部に重傷を負ったが、奇跡的な回復を遂げた）。

（翻訳：三枝小夜子）

Astronaut twins study spots subtle genetic changes caused by space travel

doi: 10.1038/d41586-019-01149-y
2019.4.11 (Published online)

Alexandra Witze

1. Garrett-Bakelman, F. E. et al. *Science* **364**, eaau8650 (2019).

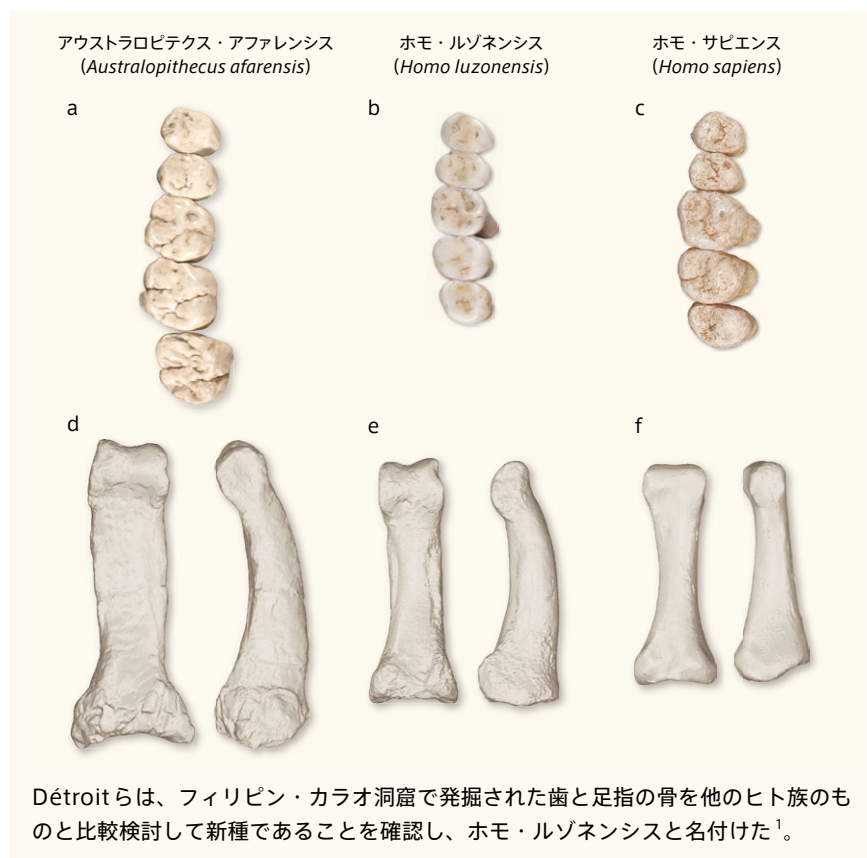
フィリピンの洞窟で発見された未知のヒト属

ルソン島で見つかった骨片は5万年以上前に存在していた短身種であることが明らかになり、ホモ・ルゾネンシスと命名された。

新たなヒト族種の骨がフィリピンの洞窟で発掘され、人類の系統樹に新たな枝が加わった。恐らく体が小さかったと考えられるこの新種は、ホモ・ルゾネンシス (*Homo luzonensis*) と命名された。*Nature* 2019年4月11日号181ページにて発表された今回の発見¹は、古いヒト近縁種が最初にアフリカを離れた時期を巡る議論を再燃させる

だろう。また、この人骨の年代は、6万7000年～5万年前と推定され、かつて東南アジア各地に複数種の人類が共存していたことが示唆される。

この新種の存在を示す痕跡がフィリピン・ルソン島のカラオ洞窟で最初に見つかったのは10年以上前のことである。研究チームは2010年、この骨が6万7000年以上前のものと推定され



Détroitらは、フィリピン・カラオ洞窟で発掘された歯と足指の骨を他のヒト族のものと比較検討して新種であることを確認し、ホモ・ルゾネンシスと名付けた¹。

る足の骨であり、骨の主の種は特定に至らなかったが、小型のホモ・サピエンスに似ていると発表した²。

カラオ洞窟の発掘を進めた結果、少なくとも成人2体と小児1体に由来する^{だいたい}大腿骨1点と歯7点、手と足の骨各2点が発見された。国立自然史博物館(フランス・パリ)の古人類学者Florent Détroitらを中心とする研究チームはこれらの特徴について、既知のヒト近縁種のものとは異なると主張する。

レークヘッド大学(カナダ・サンダーベイ)の古人類学者Matthew Tocheriは、「総合的に、研究チームは新種であることを強く主張しています」と話す。

ヒト族の歴史

ホモ・ルゾネンシスは、東南アジアで近年に同定された第2のヒト属(*Homo*)新種だ。最初の種はホモ・フローレンシス(*Homo floresiensis*)で、2004年に別の研究チームによって報告された³。身長が1m程度だったと考えられ、「ホビット」という愛称でも知られるこの種は、インドネシアのフローレス島に生息していた(2016年9月号「ホビットの祖先? 小型成人の骨発見」参照)。

Détroitの研究チームは、今回のカラオ洞窟の骨が、身長は同程度であるもののホモ・フローレンシスのものでなく、また約200万年前にアフリカを離れた最初のヒト近縁種と考えられているホモ・エレクトス(*Homo erectus*)など、他のヒト族種(2016年10月号「忘れられた大陸」参照)とも異なるという主張の根拠として、いくつかの特徴を挙げている。

今回発見された大臼歯は、他の古いヒト近縁種と比較すると極端に小さく、また大臼歯の隆起した^{こうとう}咬頭はホモ・サピエンスに近く、それ以前のヒト族は

ど顕著ではない。また大臼歯のエナメル質内側の形状は、アジアで発見されたホモ・サピエンスとホモ・エレクトスの両方の標本と異なっている。小臼歯は小型で、ホモ・サピエンスとホモ・フローレンシスの範囲内に収まっているが、全体的な歯の大きさは大臼歯と小臼歯のサイズ比とともに、他のヒト属種とは異なると報告している。

ホモ・ルゾネンシスは、足の骨の形状も異なっている。最も近いのは、最後までアフリカを離れなかったと考えられている原始的ヒト族のオーストラロピテクス属(有名な化石「ルーシー」がこれに属する)だ(2016年12月号「3D印刷で『ルーシー』の死因を探る」参照)。手足の指の骨の湾曲は、ホモ・ルゾネンシスが木登りに^た長けていた可能性を示唆している。

発見された骨の数はまだわずかであるため、研究チームは、ホモ・ルゾネンシスの身長^{身長}の推測には慎重だ。しかし、小さな歯と、2010年に発表された足の骨から、Détroitは、その体の大きさは小柄なホモ・サピエンス(ルソン島を含むフィリピンの一部に現在も居住しており「フィリピン・ネグリト」と総称されることもある土着民族集団の構成員など)の範囲内だったと考えている。ルソン島在住のこの集団の平均身長は、男性が約151cm、女性が約142cmと記録されている。

系統樹での位置付け

ホモ・ルゾネンシスをヒトの系統樹にどう組み込むかについて、研究者の見解は割れている。Détroitは、ホモ・エレクトスの体が祖先とは異なる姿へと徐々に進化してきたことから、その仲間から今回の新種が生まれたという見方を支持する。ウーロンゴン大学(オーストラリア)の古生物学者Gerrit van den Berghは、「島嶼ではさまざまな進化の道筋が生まれます」と語る。「ホモ・エレクトスは、ルソン島やフローレス島のような島に到達すると、持久走をする必要がなくなった代わりに、樹上での夜間生活に適応しなければならなくなったと想像できます」。

しかしTocheriは、オーストラロピテクスとの類似性を踏まえて、カラオ洞窟の住人たちがホモ・エレクトス以前にアフリカの外へ移住した系譜に由来する可能性も視野に入れている。

骨から遺伝物質が得られれば、他のヒト族との系統関係の解明に役立つが、今のところ作業は難航している。しかし、骨や歯の年代については5万年以上前と推定されており、この種がホモ・サピエンスやホモ・フローレンシス、そしてデニソワ人として知られる謎の集団(このヒト族のDNAは、現代の東南アジア人の中に認められている)と同じ時代に東南アジアに居住していた可能性が示唆される。

「東南アジア島嶼部は古生物学的な驚きに満ちていることが分かってきました。それがヒトの進化に関するシナリオを複雑にしています」と、ストーニー・ブルック大学(米国ニューヨーク州)の古人類学者William Jungersは言う。

(翻訳: 小林盛方)

Unknown human relative discovered in Philippine cave

doi: 10.1038/d41586-019-01152-3

2019.4.10 (Published online)

Nic Fleming

1. Détroit, F. et al. *Nature* **568**, 181–186 (2019).
2. Mijares, A. S. et al. *J. Hum. Evol.* **59**, 123–132 (2010).
3. Brown, P. et al. *Nature* **431**, 1055–1061 (2004).

できるロボット

シミュレーションを通じて歩き方を事前に学習した
四足ロボット

歩き、走り、物をつかめるようにロボットをプログラミングするのは一苦労なので、ロボットが自分で学習してくれる方が望ましい。しかし実際のロボットを試行錯誤で学習させるとあちこち傷む問題があるため、ロボットの動きをシミュレーションし、学習したスキルを本物のハードウェアにダウンロードする方法を複数の研究グループが開発している。今回、実際のロボットから得たデータを用いてこの種のシミュレーションを改良する新手法が登場し、フィードバックループを完成させた。この結果、速度と敏捷性が向上したロボットが出来上がる。

敏捷で器用な「エニマル」

エニマル (ANYmal) という四足ロボットを使って研究中のスイス連邦工科大学チューリヒ校のチームは、ニューラルネットワーク (人間の脳にヒントを得たソフトウェア) によってそのアルゴリズムを強化した。ロボットが現実の世界でヘマをすると、ニューラルネットワークはロボットの各モーターの変な動きを学習する。この情報がシミュレーションにフィードバックされ、実際のロボットをより正確にモデル化するのに役立てられる。シミュレーションはより効果的な動かし方を生み出し、利用者はこれをダウンロードできる。実験でエニマルは以前の速足のスピードを25%上回り、記録を更新した。さらに、押されてもバランスを回復し、ひっくり返されても起き上がることができた。この成果は、2019年1月の *Science Robotics* に報告された。

エニマルは、スイス連邦工科大学チューリヒ校のスピンオフ企業であるエニボティクスから購入できる。関節に内蔵されているモーターは腱^{けん}のようなばねを備えており、これで衝撃を吸収し、エネルギーを貯蔵し、感覚フィードバックを提供している。それぞれの足に3個のモーターがあり、全て交換可能だ。シミュレーションに基づくこの訓練法の開発に協力したロボット工学者 Jemin Hwangbo は、エニマルは救助作業と石油掘削リグの検査を目的に作られたと言う。防塵^{ぼうじん}・防水の胴体の内部に重いデジタル脳を抱えながら、階段を上りトンネルの中を進むことができる。ケブラー (アラミド樹脂) 製の腹部のおかげで50cmの落下に耐える。



MICHAEL COHEN/GETTY IMAGES FOR THE NEW YORK TIMES/GETTY

「スポットミニ」と「チーター3号」

エニマルの能力に匹敵する四足ロボットを開発している企業は他にもある。ボストン・ダイナミクス社 (米国) は2008年、ガソリンエンジンで動く騒がしい「ビッグドッグ」が不安定な地形をやっと歩む滑稽な (そして気味の悪い) 動画をネット上に公開して注目を集めた。より新しい「スポットミニ」はその電気駆動版で、体重は25kgだ。

マサチューセッツ工科大学 (米国) の機械工学者 Sangbae Kim (ボストン・ダイナミクスには所属していない) は、スポットミニは障害物を回避したり乗り越えたりして進むための世界で最も先進的なアルゴリズムを備えていると言う。同社は今年、建設から家庭内支援までさまざまな用途向けにスポットミニの販売を始める計画だ。上部の接続ポートに各種の道具を取り付けられる。例えば重さ5kgのアームを取り付ければ、飲み物を取ってきたり食器洗い機に洗いをセットしたりできる。この犬はまさに人類最良の友だ。

一方、Kimらマサチューセッツ工科大学のチームは体重40kgの四足ロボット「チーター3号」を作製した。同程度の体重の現実の四足動物よりも効率よく動くという。さらに、同サイズのどの歩行ロボットよりも強力な関節を持っているとKimは付け加える。この関節は今回新たに開発したもので、自動車エンジンに匹敵するトルクを生み出す。また、エネルギー回生機能がある他、衝撃の処理も巧みだ。

時速23kmで走れる前世代機のチーター2号に比べるとチーター3号の走りは速くないとKimは言う。だが (少なくとも理論上は) 後方宙返りをできるし、カメラの映像に頼らずに階段を上り障害物を乗り越えることもできる。ただし研究用に作製されたロボットなので、すぐに自宅用に購入というわけにはいかない。

(翻訳協力: 鐘田和彦)

遺伝子編集ベビー問題に 本腰を入れるWHO

WHOの諮問委員会は、ヒトゲノム編集に関わる研究の登録システムが必要だとする見解を示した。

世界保健機関（WHO）の諮問委員会は2019年3月19日、WHOはヒトゲノム編集に関わる研究を登録する国際的なシステムを作るべきであり、研究資金の提供機関や学術出版社は、研究者がこのシステムに登録することを求めるべきだとする見解を発表した。

2018年11月に中国の科学者が、ゲノム編集ツールであるCRISPRを使ってヒトゲノムを改変し、双子の女兒を誕生させた。これを受けて、WHOは同年12月にヒトゲノム編集に関する諮問委員会を設置した。諮問委員会はその声明の中で、ヒトの卵や精子、胚（これらの細胞は生殖系列と呼ばれる）のゲノムを、次世代に改変が受け継がれるようなやり方で変えてしまう臨床応用研究に対して、反対の姿勢を取ることも明らかにしている。「この諮問委員会では、現時点で誰かがヒト生殖系列のゲノム編集の臨床応用を進めることは無責任だ、ということで意見が一致しました」と、委員会の共同委員長で米国医学アカデミーの国際部長でもあるMargaret Hamburgは話す。

ただし、諮問委員会はそうした研究の恒久的な停止を求めているわけではないことを彼女は強調する。「我々は、より広い視野で責任ある管理のための枠組みを検討しようとしているのです」

と、米国食品医薬品局（FDA）の長官を務めたこともあるHamburgは話す。「漠然とした停止措置では、今何をしなければならないかという問いに対する答えにはならないと思います」。

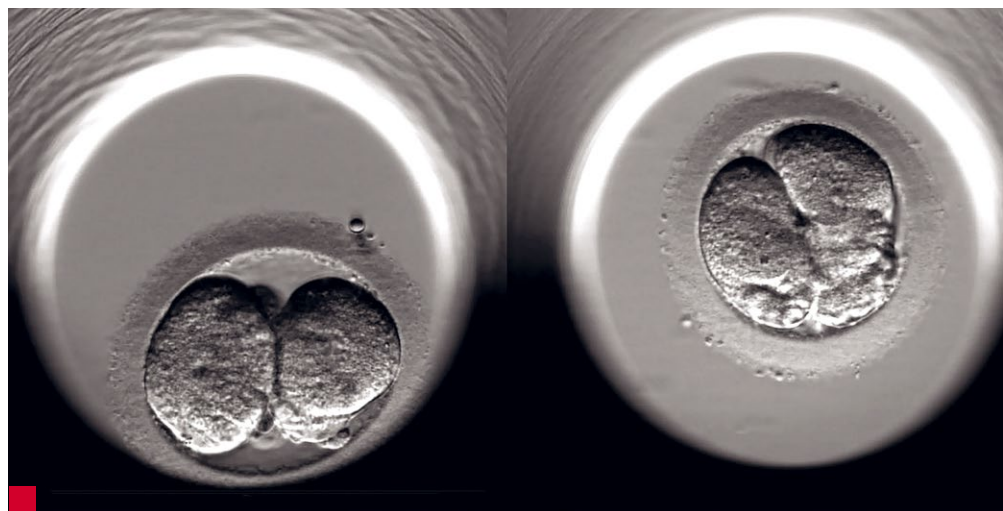
WHO諮問委員会は現在、ヒトへの遺伝子編集技術の使用を統制するための国際的な枠組みを構築しているところであり、今後18カ月でWHOの事務局長に最終勧告を提出する予定である。

Hamburgは、遺伝子編集を統制する拘束力のある国際協定を結んだり、各国政府が既存の法律を確実に強化できるようにしたりするための方策を、WHOが検討しているかどうかについては語らなかった。WHOに対する諮

問委員会の要求には、ヒトゲノム編集研究の規制の仕方が国によってどう違うかを把握することも含まれていると彼女は話す。「とても骨の折れる仕事ですが、一連のプロセスはそこから始まります。我々は、見えそうな戦略を全て把握しているわけではないのです」。

中国の生物物理学者Jiankui He（賀建奎）は、HIV耐性を持たせるという理由でヒト胚のゲノム編集を行い、双子の女兒を誕生させたことを2018年11月に明らかにした。それを知ったWHOは、ゲノム編集を巡る議論に本腰を入れることを決めた。Heがヒトにゲノム編集技術を使ったことに対して、ほぼ全ての方面から非難の声が上がり、南方科技大学（中国・深圳）は2019年1月にHeを解雇した。2019年2月下旬には中国衛生部が、ヒトへの遺伝子編集技術の使用を制限する規制指針案を発表した（2019年2月号「ゲノム編集ベビー誕生の報告に非難殺到」および3月号「CRISPRベビー誕生と科学コミュニティに求められる対応」参照）。

しかし、生殖系列ゲノム編集の臨床使用を完全に停止することが妥当かどうかに関しては、研究者の意見が分か



ヒト胚（写真）のゲノム改変はその後の世代に受け継がれる可能性がある。

JIM DYSON/GETTY

れている。例えば、*Nature* 3月14日号のCommentでは、倫理学者と科学者からなるグループ（CRISPRの発明者を何人か含む）が、「ヒト生殖系列へのゲノム編集の臨床使用を一切許さないような一定の停止期間」が必要だと述べている（E. S. Lander et al. *Nature* 567, 165–168; 2019）。一方、同号のCorrespondenceでは、米国医学アカデミーや米国科学アカデミー、英国王立協会の代表者らが、そうした停止期間を設ける案に反対しており、「遺伝性のあるゲノム編集が社会全体に及ぼす影響を考えると、何らかの決定を下す前に広く社会的合意を形成する必要がある」と述べている（V. J. Dzau et al. *Nature* 567, 175; 2019）。

WHO諮問委員会が推奨する登録システムは、ヒトでの遺伝子編集を統制するための枠組みについて世界的合意に至るまでの「つなぎ」的な試みの1つである。諮問委員会によれば、この登録システムによって、ヒトゲノム編集の臨床応用研究を広くカバーできるはずだという。その中には生殖系列の改変も含まれるが、遺伝しない形で遺伝子を改変する手法も含まれる。後者の手法は、まだ広く議論されていない。

また、WHO諮問委員会が推奨する「透明性」は正しい取り組み方だと、CRISPRを研究するロンドン大学ユニバーシティカレッジの分子遺伝学者Helen O'Neillは話す。「研究者と彼らの研究について話し、話した内容を明

らかにすることは、議論を二極化するのではなく議論を促進するための最善の方法となります」と彼女は説明する。

WHO諮問委員会には、時間をかけて国際的な統制のための勧告を仕上げてほしいとO'Neillは考えている。それが決着するまでは、Heの研究に対して否定的な反応を示したりメディアが注目したりすることで、他の研究者がHeと同様の研究に着手することを抑止する必要があるだろうとO'Neillは話す。 ■

（翻訳：船田晶子）

WHO panel enters CRISPR-baby debate

Vol. 567 (444–445) | 2019.3.28

Sara Reardon

遺伝子編集で動物の「代理父」を作り出す

雄の動物に別の雄の精子を作らせる「代理父」の手法は、一部の家畜で望ましい形質を迅速に普及させるのに役立つ可能性がある。

生殖生物学の分野では現在、望ましい形質を持った家畜を作り出すための斬新な方法が開発されているところだ。遺伝子編集技術を使って自身の精子を作れないようにした「代理父」個体に、別の雄個体の精子形成幹細胞を移植し、その「優秀」な遺伝子を子孫に伝えるという方法である。この処置をした後、代理父個体が生む仔は遺伝学的には自分の仔ではなく、幹細胞を提供した雄

の仔ということになる。

この方法の目的は、病気や暑さに強いといった望ましい形質の遺伝子を、従来の育種法で可能な世代数よりも少ない世代数で家畜集団に行き渡らせることだ。まだ残っている技術上の壁を乗り越えることができれば、この手法は、人工授精による育種が難しいブタやニワトリなどの家畜に対して非常に有効かもしれない。「遺伝子特性を改

良する機会に乗じることのできなかったものがあるのです」と、ワシントン州立大学（米国プルマン）の生殖生物学者Jon Oatleyは説明する。「代理父」を作り出す手法は、多くの鳥類など、精液の貯蔵が難しい種の保存の取り組みにも役立つかもしれない。

米国の酪農乳業界では、優秀な雄ウシから採取した精子を使って雌ウシに人工授精をしながら、慎重に遺伝子を選択していくことで、1940年代（この方法の導入前）の4倍もの乳を出す乳牛が作り出された。しかし、肉牛では人工授精があまり行われていない。肉牛は牧草地を自由に移動できる形で飼育されており、繁殖サイクルの適切な時期にある雌個体を見つけることが難しいからだ。また、ブタでは精子が保管中に死んでしまうことが多いため、人工授精による育種はあまり有効ではない。

父親は誰？

Oatleyは現在、同僚らと共に、代理父となる雄ブタの開発に取り組んでいる。2017年にOatleyらは、遺伝子編集ツールであるCRISPR-Cas9系を使って、ブタのNANOS2という遺伝子が無効化したことを報告した。この遺伝子の無効化したコピーを2つ持つブタは精子を作れないが、それ以外に影響はないため、理想的な代理父となる（K.-E. Park et al. *Sci. Rep.* **7**, 40176; 2017）。

一方、別の雌個体由来する卵を形成できるような代理母を作り出したいと考える研究者もいる。エディンバラ大学ロスリン研究所（英国）のMichael McGrewのチームは2017年に、CRISPR-Cas9系ではない遺伝子編集システムTALENを使って父方のDDX4という遺伝子が無効化し、不妊の雌ニワトリを作り出したことを報告した（L. Taylor et al. *Development* **144**, 928-934; 2017）。この無効化した遺伝子を受け継いだ雌は不妊となり、代理母として使える可能性がある。

McGrewのチームはすでに、無効化したDDX4遺伝子を持つ発生中の雌の胚に幹細胞を移植する段階へと研究を進めている。この処置によって、不妊であるはずの代理母個体は卵を産むようになるとMcGrewは話す。チームは現在、これらの卵から生まれたヒナが確かに移植幹細胞に由来するかどうかを検証しているところだという。

McGrewは、この代理母の手法を2020年に、エチオピアやガーナなどのアフリカ諸国の局所的条件下に高度に適応した小規模個体群のニワトリ種に対して使いたいと考えている。また、インドや英国の希少なニワトリ品種もこの手法を使って保存したいと考えている。

ニワトリの胚は哺乳類の胚よりも入手

や取り扱いが比較的容易なので、幹細胞を移植しやすいのだとMcGrewは説明する。彼によれば、ニワトリの卵の殻に小さい孔を1つ開けて、発生中の胚の血管系に細胞を注入するだけでいいのだという。注入した幹細胞は、そこから適切な場所へと遊走して増殖することになる。

しかしブタでは、技術的難題はもっと大きい。Oatleyは、2019年1月に米国カリフォルニア州サンディエゴで開催された植物および動物ゲノム国際会議（PAG XXVII）で、代理父候補の雄ブタに精子形成幹細胞を移植した研究の結果を発表した。移植細胞は生着し、見たところ正常な精子を作り出したが、その数は通常の雄ブタで予想される数よりもはるかに少なかった。

「役目を果たすには、精子の数が明らかに不十分でしたが、間違いなく概念実証となりました」と、この発表の場にいたカリフォルニア大学デービス校（米国）の遺伝学者Alison van Eenennaamは話す。Oatleyはその後、2019年4月に神戸で開催されたトランスジェニックテクノロジー会議（TT2019）で、遺伝的に異なる系統のマウスに由来する精子形成幹細胞を移植した場合でも、代理父役の雄マウスが正常な生殖能力を発揮できることを示すデータを発表した。今後のポイントは、家畜でこの代理父システムをうまく機能させることだという。

それはかなりの難題かもしれないと、カルガリー大学（カナダ）の生殖生物学者Ina Dobrinskiは言う。マウスやラットの精子形成幹細胞の数を、培養下で増やす方法はすでにいくつかある。ところが、ヒトなどのもっと大きい動物だと、こうした方法はうまくいかないのだとDobrinskiは話す。がん治療を受けた男児の生殖能力を回復させる方法を見つけようと、熱心な取り組み

が続いているにもかかわらず、現状はそうした段階なのだ。

Oatleyは難題の存在を認めているが、精子形成幹細胞が少なくても、それらが移植後に十分な数まで増えればよいのではないかと話す。また、メリーランド大学カレッジパーク校（米国）の生殖生物学者Bhanu Teluguは、代理父となる雄ブタを作る手順を少し調整（例えば、より若い代理父個体に移植）することで、形成される精子の数を増やせるのではないかと述べている。

Oatleyの見積もりでは、彼の手法はあと5年ほどで実用化できるという。しかし、こうした手法が一般市民や規制当局に受け入れられるかは不明だ。Oatleyは、米国食品医薬品局（FDA）に研究の概要を説明するために2回出向いており、McGrewのチームはインドの規制当局とこの問題について話し合っている。肉用として売られるのは、代理父である雄の仔であって、仔は遺伝子編集を受けていないのだが、一部の国の政府は、生まれてくる仔を遺伝子編集を受けているものとして規制するのではないかとMcGrewは警戒している。

「遺伝子編集の対象は、代理父となる雄個体であって、その個体を作り出す精子はもともと遺伝子編集を受けていない個体のものです。あなたや私はそのことを分かっていますが、規制当局や消費者には説明が必要なのです」とDobrinskiは話す。「ただし、遺伝子が無効化した動物個体が、受け入れられるかどうか私にも分かりません」。

（翻訳：船田晶子）

Bulls engineered to produce sperm from another father

Vol.567 (292-293) | 2019.3.21

Heidi Ledford



JACK TAYLOR/GETTY IMAGES

地球温暖化対策を訴える 「学校ストライキ」を 科学者らが支持

地球温暖化対策を訴えて若者たちが学校をストライキする運動が世界中で広がり、多数の科学者たちがこの運動を支持する声明に署名した。

地球温暖化を食い止めるために大人はもっと行動すべきだと訴え、若者たちが学校を欠席するストライキを行う運動が世界中で広がっている。2019年3月15日の金曜日、ドイツ、フランス、

イタリア、カナダなどの他、ネパールやバヌアツも含めた120カ国以上の約2000都市で、数十万人の若者たちが一斉にストライキとデモ行進を行い、地球温暖化に対して社会が無為に時間

3月15日に英国ロンドンで行われた、地球温暖化対策を訴える学生デモ。約2万人の若者が参加した。

を費やしていることへの怒りを表した。生徒たちが学校を欠席することに一部の政治家や教育関係者は反対しているが、数万人の科学者たちが生徒たちの運動を支持した。

この草の根運動は2018年に始まり、世界規模の運動に成長した。3月15日の一斉行動は、各国の若い活動家たちが先頭に立ち、参加団体の発表で140万人が参加してこれまでで最大の抗議行動になった。運動の広がりには、#fridaysforfutureや#YouthStrike4Climateなどのソーシャルネットワークサービス（SNS）のハッシュタグが使われた。報道によると、日本でも若者ら約100人が、東京都渋谷区の国連大学前からデモ行進を行った。

英国の学生で18歳のUmmi Hoqueは、友人やSNSを通じて学校ストライキを知り、約2万人が参加した3月15日のロンドンでのデモに加わった。彼女は、「地球温暖化の影響を最も受けるのは、私たちやこれからの世代です。このストライキは、政策を考える人や大企業のCEOにとって、とんでもなくけたたましい目覚ましベルになると思います。今の若者はやる気がないといわれますが、この運動は、そうしたイメージを吹き飛ばし、政府が地球温暖化を最優先の問題と考える後押しになるはずです」と話す。

抗議行動を行う若者の多くは、スウェーデンの16歳の少女、グレタ・トゥーンベリ（Greta Thunberg）の行動に影響を受け、勇気づけられてい

る。トゥーンベリは2018年8月、学校を休み、「気候変動問題のための学校ストライキ」と書かれたプラカードを持って、1人でストックホルムの国会議事堂前に座り込みを始めた。スウェーデンはこの年の夏、記録的な猛暑に襲われ、9月9日に総選挙が行われようとしていた。この「学校ストライキ」が若者たちの運動の発端になった。

トゥーンベリは、総選挙前は毎日、その後は毎週金曜日に学校ストライキを続けた。彼女は注目を集め、若者の抗議行動の象徴的存在になった。トゥーンベリに触発され、ベルギーやオーストラリアなど各国で、この半年余りの間に数千人の若者がストライキを行った。

トゥーンベリは、2018年12月にポーランドのカトピーツェで開かれた第24回気候変動枠組条約締約国会議(COP24)でスピーチを行い、「あなたたち大人は、他の何よりもあなたたちの子どもを愛していると言います。しかしあなたたちは、その子どもの目の前で、その未来を奪っているのです」と訴えた。

ウガンダの首都カンパラに住む22歳、Vanessa Nakateも、3月15日の抗議行動に参加した。彼女は、ウガンダの気候がどう変化し始めているかについておじと話したことがきっかけで気候変動についてインターネットで調べ、トゥーンベリのことを知ったという。Nakateは2019年1月以来、金曜日の朝は、時には1人で、時には友人やきょうだいと共にストライキに参加し、車のバッテリーを売る彼女の仕事に遅刻した。

科学者の支持

ランカスター大学（英国）の社会科学者で、ストライキの支持を表明した多

数の学者の1人であるGail Whitemanは、「気候ストライキのアイデアは、革新的で挑発的です。市民が非暴力的に不服従の意志を示す正しい形だと私は思います」と話す。

この運動に呼応して、ドイツ、オーストリア、スイスの研究者がストライキを支持する声明をインターネット上に公開し、2万6000人以上の科学者たちがこれに署名した（scientists4future.org）。この声明は、2015年のパリ協定の目標（産業革命前からの地球の平均気温上昇を2度よりも十分低く保つ）を達成するために3国は十分な対策を行っていないことを指摘し、「若者の懸念は、現在の最も信頼できる科学知見によって正当化され、支持されている」と述べている。

ニュージーランドでも、1500人以上の学者が同様の声明を発表した。さらに2019年2月、224人の英国の学者がガーディアン紙に声明文を掲載した。ガーディアン紙の声明文は、「問題の深刻さに見合う緊急の行動がなされなければ、私たちが若者たちに残す未来に対して、彼らが怒りの声を上げることは全面的に正しい」と述べている。

マンチェスター大学（英国）とウプサラ大学（スウェーデン）に所属する気候科学者で、ガーディアン紙掲載声明文の署名者であるKevin Andersonは、「私たち大人は、当然やるべきことをしてこなかったのです」と話す。「ストライキに参加した子どもたちの多くが生まれる前、科学者たちはすでに、地球温暖化問題とそれにどう対処すべきかを知っていました。しかし、それから四半世紀の間、人々は団結して行動することをしませんでした。気温上昇を2度に抑えるためには、時間はもうなくなりつつあります」と彼は話す。

教育か運動か

しかし、このストライキを誰もが支持しているわけではない。英国のテリーザ・メイ首相を含め、一部の政治家や学校長たちは、抗議行動は子どもたちの教育の妨げになっているという懸念を表明した。英国校長協会の上級政策顧問であるSarah Hannafinは、自身の声明の中で「若者が自分の考えを表現する権利は支持します。しかし、何よりもまず、生徒たちは学期中は学校にいます」と述べた。「子どもたちが教育を受ける機会を逃すことを学校長たちが黙認することはできません。学校は、前向きな社会活動について子どもたちに教えるための安全な基盤なのです」とHannafinは述べる。

Whitemanは、ストライキに反対する人々の偏狭な反応に驚いている。「教育はさまざまな場所で実現できるものです。生徒たちは今、彼ら自身で歴史を作っています。教師たちはこの機会を使って、文学作品や歴史のこの問題に関連した側面を生徒たちと話し合うこともできるのです」と彼女は話す。

Hoqueは2019年2月のストライキにも参加した。Hoqueによると、彼女の先生は生徒を支持し、生徒が学校に戻ったときに彼らの体験について教室で話してくれるように生徒たちに頼んだという。「私たち若者は、大人たちをその気にさせることはできるかもしれませんが、対策を実際に行う力は持っていません。それができるのは政策を考える人たちです」と彼女は話す。

（翻訳：新庄直樹）

Thousands of scientists back
kids' climate strike

Vol. 567 (291-292) | 2019.3.21

Matthew Warren

細胞内の 秘密の会話

細胞の機能を担う働き手である細胞小器官同士は、
科学者たちがこれまで考えていたよりも
はるかに盛んに対話している。

細胞生物学者のJean Vanceが30年前に、細胞内の構成要素に関する基礎的な事象を発見した時、それに大きな関心を寄せた人は誰もいなかった。彼女自身も、最初はその発見を疑ってさえいた。彼女は当時、アルバータ大学(カナダ・エドモントン)で自分のラボを立ち上げたばかりで、1人で研究を行っていた。彼女は、細胞の発電所として働く「ミトコンドリア」と呼ばれる構造の純粋なバッチをラットの肝臓細胞から単離したと考えた。しかし、検査の結果、彼女の試料にはそこにあるべきでは

ない何かが含まれていることが分かった。「大変な失敗をしてしまったと思いました」とVanceは振り返る。

さらに何段階かの精製作業を重ねた後、細胞の内部構造の余分なかけらが、靴の裏に粘着したチューインガムの固まりのように、ミトコンドリアにくっついていることが分かった。もぐり込んでいたのは小胞体の一部だった。小胞体はタンパク質と脂肪分子の組み立てラインである。他の生物学者もこれを観察していたが、準備の際に生じた人工物として重要視していなかった。しかし、

DR. GOVIL MURTI/SPR/GETTY

Vanceは、ミトコンドリアと小胞体がくっついているのには理由があり、これが細胞生物学の大きな謎の1つを解決するカギとなるかもしれないと気付いた。

Vanceは1990年の論文で、小胞体とミトコンドリアの接触点が脂質合成の「るつぽ」であることを示した¹。2つの細胞小器官をくっつけ合わせることによって、これらの接合部は新たに作られた脂肪の輸送の入り口として機能できる。これはミトコンドリアがどうやってある種の脂質を受け取るのかという長年の疑問の答えになるだろう。脂質は小胞体から直接受け渡されるのだ。

しかし、小胞体のガムのような断片は「ただの汚染物質だ」という考え方に凝り固まっていた同時代の科学者の大部分は、そのような結合が細胞にとって重要だという説を受け入れ難く感じていた。「私は何度か発表を行いました、人々は懐疑的でした」と、Vanceは言う。

それで終わりだった。だが、約30年経った今、Vanceの論文は画期的な発見と見られている。細胞が混雑した内部状況においてどのように秩序や機能を維持しているかに関して、科学者たちの見解を変えることになった論文として。細胞の内部は、ミトコンドリア、核、そして小胞体など、さまざまなタイプの細胞小器官がやかましき交信し合っているのだ。研究者たちは現在、細胞小器官同士の相互作用はごく普通に行われていて、ほとんど全てのタイプの細胞小器官が自身以外のあらゆるタイプの細胞小器官と緊密に対話している、ということを確認している。また、それらの接続を調べることによって、生物学者たちは、細胞小器官同士を結び付けて、細胞を健康な状態に保つのに必要なタンパク質も発見している。

細胞小器官同士のおしゃべりに関して新たな見方がなされるようになったことで、細胞生物学では劇的な再考が強く求められている。「細胞小器官の間には、これまで全く知られていなかったレベルのコミュニケーションが存在するのです」と、ハワード・ヒューズ医学研究所ジェネリア・ファーム研究キャンパス（米国バージニア州アッシュバーン）の細胞生物学者Jennifer Lippincott-Schwartzは言う。彼女の研究チームはこうした細胞小器官同士の関係を見事な動画として記録した²。

画像化技術の進歩のおかげで、研究者たちは今、細胞小器官同士がわずか10～30nm程度の間隙^{かんげき}を隔てて接触している様子を見ることができる。これほどの狭い間隙

は、最小のウイルスでさえその間をすり抜けるのが難しい。このような接合部は、脂質やイオン、その他の分子を交換するための連絡路となる。しかし、そうした連絡路が壊れると、それに続いて起こる機能異常により、がん、糖尿病、アルツハイマー病など、さまざまな疾患が引き起こされる可能性がある。

最初の接触

細胞小器官同士の接触を垣間見た最初の記録は、Vanceの発見からさらに約40年さかのぼる。1950年代に、フランスの顕微鏡専門家たちが、ラット細胞で小胞体との緊密な接続を作っている瞬間のミトコンドリアの写真を撮影した。しかし、当時の生物学者たちは、それに何か機能があるとは考えなかった。

1960年代から1980年代にかけて、他にも数人の科学者が、小胞体の一部が、細胞の仕分けと輸送のハブであるゴルジ体や細胞の周りをぐるりと取り囲んでいる脂質性の細胞膜などの他の構造と接触するという興味をそそられる手掛かりを観察した。しかし、これらの結合は生物学的な気まぐれであり、細胞内コミュニケーションのルールとおぼしきものに合わない「例外」と考えられた。

ロンドン大学ユニバーシティカレッジ（英国）の細胞生物学者のTim Levineは、「こうした初期の所見は『枠組みから外れたもの』として見過ごされがちだったので」と言う。過去半世紀の定説では、ほとんどの細胞内輸送は、ミクロの郵便屋として働く小胞と呼ばれる気泡のような袋が担っており、それが1つの細胞小器官から別の細胞小器官へと荷物を運ぶとされていた。

もう1つ別の要素も、初期の手掛かりを主流から外れたところに押しやっていた。一般に、小胞を研究する科学者たちは、カルシウムイオンを介するシグナル伝達を専門とする研究者と交流することがなかったのだ。「接触研究の分野では、研究者間の接触が全くなかったのです」とLevineは言う。

1990年、Vanceの論文はそうした背景の中で発表された。そのため、めったに引用されることがなかったが、10年ほど前にその分野の人々が彼女の研究を再発見したことで事態は変わった。細胞小器官の間で接点を形成する繫留^{けいりゅう}因子と呼ばれる特殊なタンパク質が特定され始め

たのもちょうどその頃だった。繫留因子の正体が明らかになったことで、細胞生物学者たちは人工的に連絡部位を作ったり、あるいはそれらを破壊したりすることが可能になり、それにより、さまざまな物質交換の機能を深く掘り下げて調べることができるようになった。

例えば、2009年、現在オックスフォード大学（英国）に所属する細胞小器官生物学者Benoît Kornmannが率いる研究チームは、4個のタンパク質からなるグループを特定した。これらのタンパク質は共同で酵母菌細胞の中で小胞体とミトコンドリアの間の繫留因子を形成する。これらのタンパク質のうちのどれかを除去すると、繫留因子が壊れて、脂質の交換に障害が出て、細胞の成長が遅くなった³。

「これは、積極的に繫留因子を探して、これら进行操作できることを示した最初の研究成果でした」と、Maya Schuldinerは述べる。彼女はワイツマン科学研究所（イスラエル・レホボト）の酵母菌細胞生物学者で、Kornmannの研究に携わっていた。

つなぎ合わせる

何かが繫留因子であることを証明するのは、なかなか厄介だ。なぜなら、複数の繫留タンパク質が、ジェンガブロックのタワーのように、2つの細胞小器官を結合させていることが多いため、1つのブロックを取り除いても繫留が崩れない可能性があるからだ。

コーネル大学（米国ニューヨーク州イサカ）の酵母菌生物学者のScott Emrは、小胞体と細胞膜の間の接触部位を研究し始めた時、まさにそのような事態に遭遇した。彼の研究チームは最終的に6個の繫留コンポーネントを特定したが、そのどれもが1つで正しく繫留を保持することができた⁴。彼のチームが結合を破壊できたのは、6個全てのタンパク質を除去した場合だけだった。

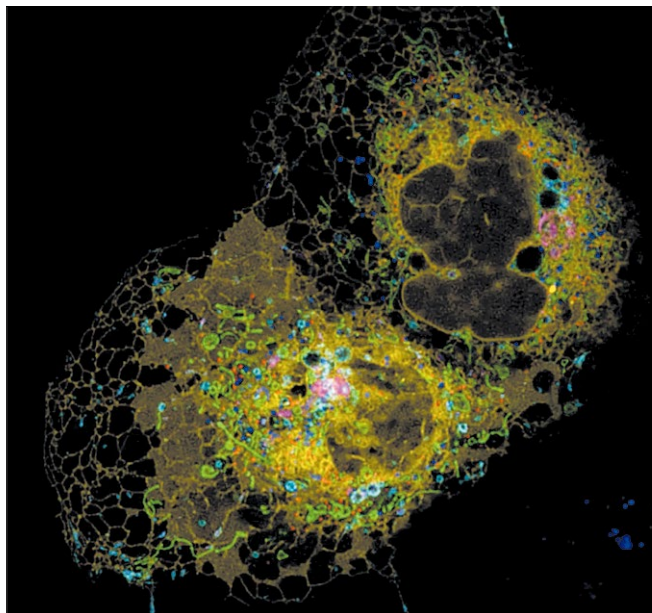
また、繫留因子を特定する探索は、細胞小器官間の相互作用の精巧なネットワークによっても複雑になる。当初、全ての相互作用は小胞体に関わるものと思われた。しかし、他の結合を記録し始める科学者が出てきた。そして程なく、直接の輸送路が遮断されているときには、細胞は別ルートで積み荷を送れることが判明した。2014年にSchuldinerの研究チームと、オズナブリュック大学（ドイツ）のChristian Ungermannの研究チームがそれぞれ独立に、酵母菌の小胞体とミトコンドリアの間の通常の繫留を壊しても、脂質は裏ルート（空胞）を介して2つの細胞小器官の間をリレー様式で移動できることを発見したのだ^{5,6}。空胞は液体が満たされた袋状構造で、細胞内で食物などの栄養物を格納しておくロッカーとして機能する。

小胞体（黄色）は、さまざまな細胞小器官と接触して物質を交換している（薄青：リソソーム、緑：ミトコンドリア、赤：ペルオキシソーム、紫：ゴルジ体、青：脂肪滴）。

他の研究では、接続のさらに複雑な組み合わせが明らかになった。カリフォルニア大学デービス校（米国）のミトコンドリア生物学者Jodi Nunnariと彼女の当時の共同研究者で細胞生物学者のLaura Lacknerは、少なくとも2つの繫留と3つの細胞小器官（小胞体、ミトコンドリア、および細胞膜）を含む超接触ゾーンを特定した⁷。「それはまさに、細胞が作り出したある種の機能的なハブに見えます」と、現在はノースウェスタン大学（米国イリノイ州エバンストン）にいるLacknerは言う。「空間的構成が全く違う階層がもたらされたのです」。

機能的接合部

Schuldinerは、これらの全ての接触の発見によって、細胞小器官の相互作用の研究に関心を持つ研究者が増えて



SOURCE: REF. 2

いると言う。科学者たちは「これらの全ての相互作用にはもっと別の機能もあるに違いない」と考えるようになったのだと彼女は述べる。

最初に明らかにされた機能の1つは貨物輸送であった。Vanceの初期の発見の後、実験によって、細胞小器官の接触は積み荷を交換するために2隻の船の間に架けられる通路のようなものであることが明らかになった。こうした接触部位はコレステロールや油っぽい蠟状物質などの脂肪性分子を運ぶ。この通路を通らなければ、それらの物質は、水っぽい細胞質の海の中でビーズ状になり、排水管に詰まるベーコンの脂のように、細胞内で固まってしまうだろう。

カルシウムや過酸化水素などの水溶性の化合物もこれらの出入り口を通して流れ、これによって細胞は特定の反応を行うためにこれらの分子を集めることができる。例えば、Schuldinerらは2018年、脂肪酸を分解して燃料にするのに必要な分子を濃縮する方法として、ミトコンドリアが時々、細胞の毒素クリーンアップハブである「ペルオキシソーム」とペアを組むことを示した⁸。

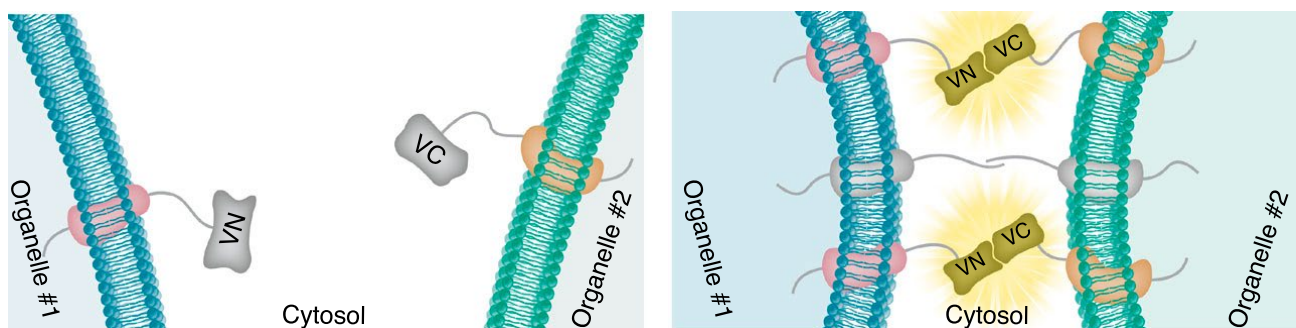
また、交易所として機能することに加えて、接続部位は細胞小器官の分割を調節する際にも重要な役割を果たす。これは2011年に明らかになった機能で、コロラド大学ボルダー校（米国）の細胞生物学者Gia Voeltzの研究チームが、酵母菌の切片を画像化して小胞体-ミトコンドリアペアの高分解能の立体モデルを作り上げた⁹。Voeltzは、小胞体は「手のようにミトコンドリアをつかんで、ぎゅっと絞っているように見えました」と言う。これらの接触点で締め付けられたミトコンドリアは、時間がたつにつれて2つに分割された。

数年後、Voeltzは、分子の積み荷を仕分けして配送するのを助けるエンドソームと呼ばれる細胞小器官の分割を説明する同様の過程を示した¹⁰。最初のうちは、ほとんどの科学者が、小胞体とエンドソームの接触が存在していることにすら、またはそれが重要であるということにも疑問の目を向けていたと彼女は言う。「今では、それは明白なこととして受け入れられている」とVoeltz。そして彼女は、それらの接触を撮影した動画が懐疑論者を首尾よく味方に引き入れるのに役立ったと言う。「人々は『おお、これは素晴らしい。全てのものがこれほど統合されていて美しいとは、全く思っていなかった』と言いました」。

Voeltzは彼女の最も詳細な動画を従来の電子顕微鏡で撮影した。過去数年間で、画像技術がより高度になり、細胞の全ての接触点をさらに明確に浮き彫りにした。

2017年に、Lippincott-Schwartzはジェネリア・ファームの同僚で顕微鏡専門家のEric Betzigと共同で超分解能光学顕微鏡を使用して、6つの細胞小器官（小胞体、ミトコンドリア、ゴルジ複合体、ペルオキシソーム、リソソーム、および脂肪滴と呼ばれる脂肪沈着物）の間の複雑な相互作用を、万華鏡のようなカラー3D動画として撮影した²。1週間後、エール大学（米国コネチカット州ニューヘイブン）の神経科学者Pietro De Camilliが率いる研究チームが、マウスニューロン内で小胞体がミトコンドリアなどの細胞小器官に接近しようとしているところを撮影した白黒の動画を発表した¹¹。

そのような動画による証拠の補足として、Schuldinerとワイツマン科学研究所の細胞生物学者Einat Zalcvarは研究チームを率いて、系統的に酵母菌の全ての接続部位をマッピングし、それらを繋留している分子を明らかにする



異なる細胞小器官（Organelle）の膜が、2片に分かれた蛍光タンパク質 Venus（VN と VC）のどちらか一方でタグ付けされていて、両者が接触点を生じるほど近接すると、蛍光タンパク質が光を発する。

SOURCE: REF. 8

方法を示した。2018年5月の報告で⁸、彼らは特殊な蛍光プローブを使用した。このプローブは、合わせるとハートの形になる2個のペンダントチャームのように、2つのかげらが結合すると、蛍光を発する1個のプローブとなる。2つの細胞小器官がぴったりくっついている所では、かけら同士が結合して、プローブは光を発する（17ページ図）。

そして、未発表のフォローアップ研究で、彼らは接触部位に限局する数十個のタンパク質を特定した。一部は繫留因子として機能したが、他のものは接触部分にただ固定されているだけだった。「これらのタンパク質のほとんどは、全く研究されていない」と、Schuldinerは述べ、これらには別の今まで知られていない役割があるかもしれないと示唆する。

エール大学の細胞生物学者Karin Reinisch、De Camilliおよび彼らの共同研究者らによる2017年の研究で、以前には知られていなかった繫留因子の機能の1つがはっきりと示されている。この知見は2型糖尿病の治療に役立つ可能性がある。彼らのチームは、インスリンの分泌に関わるタンパク質がラットの膵臓細胞^{すいぞう}で小胞体と細胞膜の間の繫留因子として機能することを示した¹²。細胞小器官の間のカルシウムと脂質の移動を調整することによって、このタンパク質は、血糖値が高くなり過ぎるのを防ぐのに必要とされる急激なインスリン分泌を引き起こすのを助ける。

下手なダンサーたち

ハーバードT.H.チャン公衆衛生大学院（米国マサチューセッツ州ボストン）の代謝病研究者Gökhan Hotamışlıgilは、小胞体とミトコンドリアの関係を官能的でダイナミックなフラメンコの踊りに例える。まさしくダンサーたちのように、細胞小器官は「接触しては離れ、また近づき合って触れ合い、ほんの少しいちゃついて、また遠ざかる」と彼は言う。しかし、病的な肝細胞では、小胞体とミトコンドリアはからみ合った状態のままで、踊りのリズムは緩慢だ。

「あまりエレガントなダンスには見えません」と、Hotamışlıgilは言う。彼は、マウス肝細胞での小胞体とミトコンドリアの過度な接触は、インスリン耐性、糖尿病、および肥満に関連することを示した¹³。「フラメンコ

をゆっくり踊ることはできません。だから、ミトコンドリア-小胞体関係が代謝ストレスにさらされるのです」と、彼は付け加える。

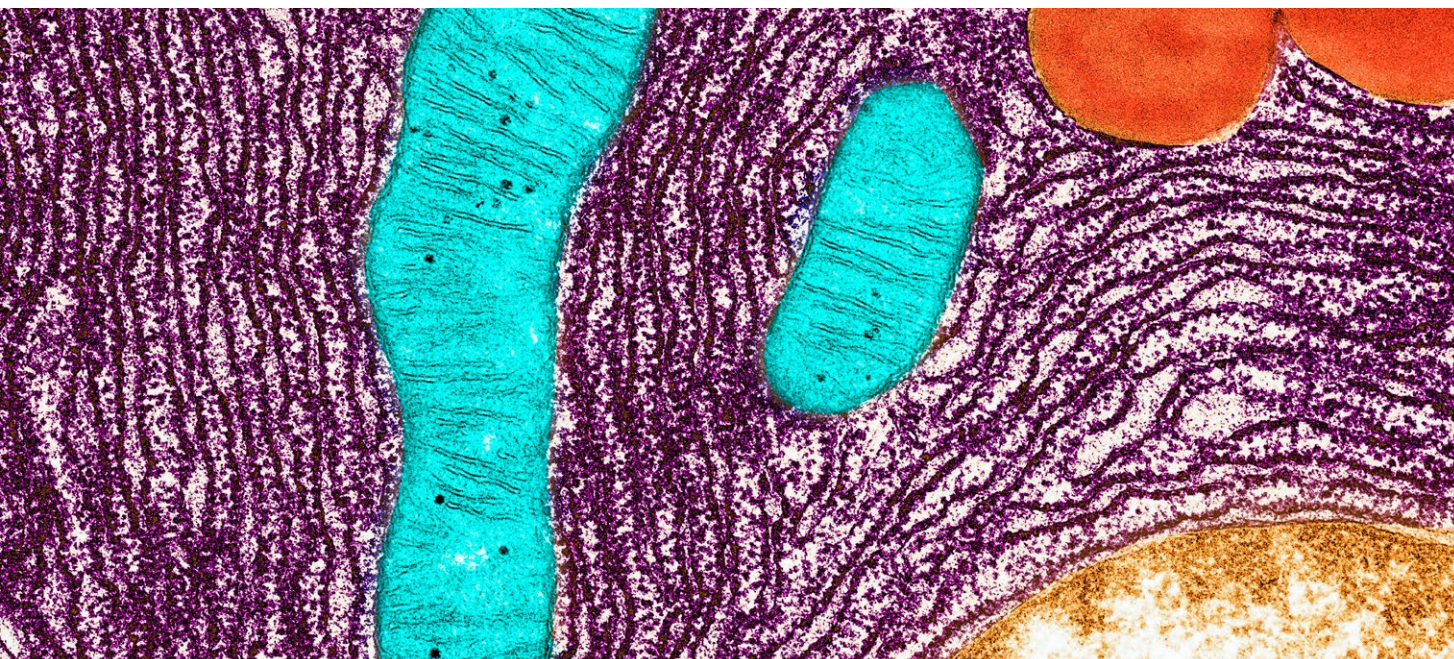
接続部位に結合しているタンパク質が次々と明らかになるにつれ、他の疾患との関連が見えてきた。例えば、カルシウム輸送に関わる小胞体-ミトコンドリア連絡部の繫留因子の1つと考えられているミトフシン2は、稀な神経変性疾患であるシャルコー・マリー・トゥース病の患者で頻繁に変異が見られる遺伝子によってコードされる。そして、筋萎縮性側索硬化症の一部の遺伝性症例の原因遺伝子であるVAPBは、いくつかの細胞小器官に小胞体を結合させるのを助けるタンパク質を作るためのレシピを含んでいる。

もう1つ別の病気に関連している接触は、アルツハイマー病と診断された患者でも発見されている。アルツハイマー病患者の脳にはアミロイドβタンパク質によって形成されるアミロイド斑が生じている傾向がある。コロンビア大学（米国ニューヨーク）の細胞生物学者のEstela Area GómezとEric Schonは、アミロイドβ前駆体タンパクの特定の誘導体がアルツハイマー病患者の細胞中の小胞体の表面に蓄積することを示した¹⁴。C99として知られるこの誘導体は、近接するミトコンドリアとの接続の引き金となり、コレステロール輸送を障害する。

Area Gómezのチームは、マウスとヒトの細胞株を使い、C99によってもたらされた過度の接触の結果産生された代謝物質の独特なパターンを特定した。彼女は今、これらの代謝物質の血液検査によって細胞内の兆候を特定できるかどうかを、アルツハイマー病であること以外は健康な人で調べている。

接続部位が健康状態と病的状態の両方において細胞機能に影響するという証拠が続々と増えているため、何人かの研究者が、細胞内輸送に関するこれまでの知見を大規模かつ新たな形で統合する必要があるという話を始めている。「細胞小器官は単独では機能できません」と、Schuldinerは言う。そして、Lippincott-Schwartzは細胞生物学の胸躍る未来を見ている。「この細胞小器官間コミュニケーションとカップリングの分野は非常に基本的な過程を明らかにすることでしょう」。

しかしまだ、解決すべき細かな技術的問題がある。ほとんどの研究で焦点が合わせられているのは小胞体と他



CALLISTA IMAGES/IMAGE SOURCE/GETTY

細胞内では、タンパク質と脂肪を作る細胞小器官である小胞体（紫）の近くにミトコンドリア（青）が出現する。

の細胞小器官の間を移動する脂質またはカルシウムだ。これからの挑戦は、全ての接続部位を介して伝達される全てのシグナルを明らかにすることだ。

「ある意味、この分野は先回りし過ぎているのです」と、国立糖尿病・消化器・腎疾病研究所（米国メリーランド州ベセスダ）の細胞生物学者 Will Prinz は言う。Prinz は、接続部位が「細胞生物学における大きく重要でほとんど革命的とも言える概念」であることに同意するが、研究しなければならないことがまだたくさんあると言う。「これは、実際に私たちの細胞の見方を変える大変革をもたらすものなのではないでしょうか？」と Prinz は問う。「裁定はまだ下されていないと私は考えます」。

少なくとも、細胞生物学の教科書を大幅に書き換えるのに十分な証拠がそろっていると Voeltz は言う。彼女は、大学生たちに細胞小器官と膜の輸送に関する授業をしている。使っている教科書は2015年に改訂されているものの、その中で細胞は、20年前と全く同じように描かれている。実際、1896年以来、細胞の内容物に関する教科書の図はほとんど変わっていない。当時、細胞学者 エドモンド・ビーチャー・ウィルソン (Edmund Beecher Wilson) が描いた細胞の図では、細胞小器官はそれぞれの細胞内コンパートメントにきちんと収まっている。小

胞体やゴルジ体、空胞、エンドソームなどの各細胞小器官はいまだに、絶え間なく抱き合ったり離れたりしながらダイナミックに踊るダンスパートナー同士としてではなく、孤立した存在として示されているのだ。

「描かれている細胞は、実際に見える姿とは似ても似つかぬものです」と Voeltz は言う。「そのイメージを刷新できたら素晴らしいでしょうね」。

（翻訳：古川奈々子）

The secret conversations inside cells

Vol. 567 (162–164) | 2019.3.14

Elie Dolgin

（マサチューセッツ州サマービル在住の科学のジャーナリスト）

1. Vance, J. E. *J. Biol. Chem.* **265**, 7248–7256 (1990).
2. Valm, A. M. et al. *Nature* **546**, 162–167 (2017).
3. Kornmann, B. et al. *Science* **325**, 477–481 (2009).
4. Manford, A. G., Stefan, C. J., Yuan, H. L., Macgurn, J. A. & Emr, S. D. *Dev. Cell* **23**, 1129–1140 (2012).
5. Hönscher, C. et al. *Dev. Cell* **30**, 86–94 (2014).
6. Elbaz-Alon, Y. et al. *Dev. Cell* **30**, 95–102 (2014).
7. Lackner, L. L., Ping, H., Graef, M., Murley, A. & Nunnari, J. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **110**, E458–E467 (2013).
8. Shai, N. et al. *Nature Communications* **9**, 1761 (2018).
9. Friedman, J. R. et al. *Science* **334**, 358–362 (2011).
10. Rowland, A. A., Chitwood, P. J., Phillips, M. J. & Voeltz, G. K. *Cell* **159**, 1027–1041 (2014).
11. Wu, Y. et al. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **114**, E4859–E4867 (2017).
12. Lees, J. A. et al. *Science* **355**, eaah6171 (2017).
13. Arruda, A. P. et al. *Nature Med.* **20**, 1427–1435 (2014).
14. Area Gómez, E. et al. *Cell Death Dis.* **9**, 335 (2018).

150年の次へ、*Nature*への期待

1869年11月4日に創刊された*Nature*。だが今日の学術研究の世界は、論文の電子化やオープンリサーチ化、研究の大型化が進み、創刊当時とは全く違う景色となった。*Nature*が共に歩んできた研究コミュニティは、これからの*Nature*に何を求めているのか。分野を切り開いてきた4人の研究者に聞いた。

知の創造の支援と開放を

鳥居 啓子

ワシントン大学 教授 / ハワード・ヒューズ医学研究所 正研究員 / 名古屋大学トランスフォーマティブ生命分子研究所 客員教授

私が*Nature*の存在を実感したのは大学2年生の時。「DNA二重螺旋モデルの原著論文を探してこい」という課題だった。まだウェブ閲覧もPDFもない1980年代。大学中央図書館地下の書籍収蔵棚で1953年の*Nature*を探した。茶色く変色した「あの」ワトソンとクリックの論文を目にした時、何だか科学者が身近に思えた。

2004年、新米研究室主宰者となった私は、欧州での国際会議で、植物の気孔のパターンを制御する受容体の発見を発表した。その帰途、*Nature*のエディターからのEメールに驚いた。「とても興味深い発見で、もし未投稿なら、弊誌を投稿先に考えてみないか」という内容だったからだ。紆余曲折があり最終的にライバル誌に掲載されたが。そして2006年。気孔を作る指令3遺伝子の発見を記した論文は、臨月まで奮闘し、娘を出産した日に*Nature*に掲載され、一生の思い出となった。

2019年の今では、論文に対する科学コミュニティの意識も大きく変わった。オープンアクセスや、未発表論文

の公開サイト (BioRxiv) が生命科学研究分野にも浸透してきた。同時に、PubPeerなどオンライン研究者フォーラムも認知され、速報性とインパクトを重視する*Nature*の脆弱性も見えてきた。次々と増える「姉妹誌」に、営利出版社が知を囲い込む今日の学術出版の形に警鐘を鳴らす研究者も多い。

150周年を迎える*Nature*。これから自然科学の革新的発見のフォーラムであり続けてほしい。エディターの方々には矜持を持って、若手、国籍、ジェンダーを問わず、新しい（故に既存の枠組みにはまらない）研究を見いだし応援いただきたい。無名の若手研究者だった私にそうしてくれたように。

最後に、具体的提案を1つする。Nature Researchのトップ雑誌である*Nature*の論文は全て出版社負担で無料公開していただきたい。これら論文は、科学者だけでなく全人類の知の資産である。フェイクニュースが跋扈する今の時代、最先端の、最も権威ある科学雑誌としての新たなミッションを心から期待する。

Publicationの危機、解決ヘリーダーシップを

合田 圭介

東京大学 教授 / 武漢大学 非常勤教授

論文発表 (publication) は、研究において最も重要な活動の1つであるが、現在、複数の大きな危機に直面していると感じる。1つ目は、論文数の指数関数的な増大である。2018年で合計150万本以上の論文（1日当たり約4000本以上の論文）が発表され、研究者が自分の研究に関係する分野ですら消化しきれないほど、毎日新たな知見が生み出されている。その結果、サイエンス全体および当該分野において、何が最先端なのかを把握することが困難な状態にある。この問題により、論文中の先行文献の引用や、当該分野における有識者と見なされている査読者の知識レベルに疑問が生じる。

2つ目は、科学の異分野融合化に伴う論文共著者数の飛躍的増加である。論文当たりの平均論文共著者数の推移を見ると、1920年以前は、論文発表は一般的に1人で行うものであったが、2012年には5.3人に増加した。2030年には7.5人に増加すると予想される。この背景にあるのは、研究の複雑化だ。そうした研究の実施には、異なる分野の研究者を束ねた、大きな異分野融合 (inter-disciplinary) チームが必要とされるからである。

しかしながら教育は、いまだに専門分野的 (disciplinary) であるため、研究のニーズに追いついていない。その結

果、異分野融合型論文の査読が困難となっている。複数の分野に精通した研究者の数は限られており、論文の内容を正しく評価することが難しいのだ。これらの問題は時間とともに悪化している。よって、publicationの仕組み（研究者が論文投稿→エディターが査読に回すかどうか判断→査読者が論文の内容を評価→エディターが査読者の評価を総合的に判断して受理/不受理の結論を出す）を見直す時期に来ているのではないかと感じる。トップジャーナルとしてpublicationを俯瞰できるNatureには、問題解決へのリーダーシップに期待する。



が挙げられる。このような状況の中で、学術誌の代表的な出版社であるシュプリング・ネイチャーが、将来はどのような形態を考えている

のか、興味を持っている。現在のような両方の出版形態を継続するのか、いずれか片方にするのか、または現在とはもっと違う形態をとっていくのだろうか。

一方、出版される科学雑誌の価格は、大学や研究機関にとっても深刻な影響を与える。学術論文というものは、より広く関係者に読まれることに意義があり、もしも、予算の関係で必要な雑誌を読めない状況が頻繁に生じることになるならば、学術研究の発展を大きく阻害することにつながる。現状のように、多くの大学や研究機関で研究費や関連経費が次第に減少していく中、Natureには、学術出版界全体の価格高騰を抑えるための働き掛けを強く要望する。

学術界を左右する出版形態と価格

中西 友子

星薬科大学 学長 / 東京大学 特任教授・名誉教授 / 内閣府原子力委員会委員

Natureはこれまで世界の学術に大きく貢献してきており、学術雑誌として高く評価できると、ほとんどの方が認識していると思う。Natureに研究成果が掲載されることは、研究者の1つの大きな目標になっており、高水準な学術の発展に寄与してきたからだ。よって、内容的には現在の立ち位置でいいのではないだろうか。

ただ、最先端の研究の掲載を目指すあまりに、過去には結果として間違った情報を載せたことがある。この点はNatureだけの問題ではなく、学術界全体の問題として捉えなくてはならないが、大いに反省が必要だと考える。

それから、近年の出版業界の大きな変化として、従来の紙媒体のみによる出版から電子媒体による出版へのシフト

統合睡眠医科学研究機構も、10年で事業期間が終わる。現時点では、事業継続について具体的な道筋は立っていない。巨額の投資で素晴らしい設備と組織を作ってすごい成果を上げていても維持できないわけで、この仕組みでは、世界をリードする研究を続けるのは困難だ。ハワード・ヒューズ医学研究所の助成金のように、審査は厳しいが継続の道があるなら、創業などの形で社会に還元するところまで持って行けるのだが。

日本の研究者たちは、上述のように有期雇用・一時的な助成金という不安定な状況に置かれ、結果を短期間で出そうと流行を追いかけている。Natureは影響力のある雑誌だ。営利追求とは一線を画し、はやり流に流されずに真に価値ある論文を見抜いてほしい。また、日本の科学行政の問題点も報じてくれるとよい。英国などでは、一流の科学者が副大臣級のポストに就いていて、科学政策で的確な意思決定を行っている。日本でも、科学者に国が支援する領域を選ばせる仕組みができることを望む。日本の科学の底上げにもつながるはずだ。

1つ、最近のNatureについて思うことがある。論文出版に必要な図の総パネル数が大幅に増えたことだ。30年前にNatureで発表した私の論文は、パネル約10枚だったが、最近同誌に出版した論文では、その数はextended dataを含めて120枚以上だった。1つの論文に求められるデータ量がこれほどになると「データインフレーション」、つまり、読み手にとって個々の図表の価値が相対的に下がることはないだろうか。それに、物量で勝負となれば、予算の少ない研究室では太刀打ちできない。それは不健康だ。インパクトのあるパネルが数個並ぶ程度の論文セクションができたら面白いのだが。

本当に良い論文を見抜く「目」に期待

柳沢 正史

筑波大学 国際統合睡眠医科学研究機構 機構長 / テキサス大学サウスウェスタン医療センター 客員教授

筑波大学では2019年4月に、一貫制の博士課程「ヒューマニクス学位プログラム」の第1期生を迎えた。このプログラムでは、学生がメンターを生命医科学分野から1人、理・工・情報学分野から1人選び、両メンターが実際に共同研究を行う中で指導を受けるダブルメンター制をとる。専門以外の学問を基礎から学び、異分野の研究者とも対等に議論できる力をつけることを目指す。

文部科学省の「卓越大学院プログラム」にも採択された。だが、事業期間は7年。WPIに採択された筑波大学国際

痛みを生む 経路に性差あり

これまで何十年間も、
痛みを発生させる機序に
性差はないと考えられてきたが、
近年、性別によりその経路が
異なっていることが分かってきた。



2009年、マギル大学（カナダ・モントリオール）の Robert Sorge は、頭が痛くなるような現象に出合った。彼は、ごく軽い触刺激に対して強い痛みを感じる痛覚過敏反応が生じる仕組みをマウスを使って調べていた。実験は、痛覚過敏を発症するような処置をしたマウスの足の裏を細い毛でつつくという方法で行われた。この実験で、雄は科学文献通りの振る舞いを示した。すなわち、かすかな刺激からも足を引っ込めた。しかし雌は、同じ刺激に対して平気な顔をしていた¹。

現在はアラバマ大学バーミングハム校（米国）の行動心理学者である Sorge は、「この方法では雌に痛覚過敏を発症させられなかったのです。理由は分かりませんでした」と振り返る。その後、Sorge と、マギル大学での指導教員だった疼痛研究者の Jeffrey Mogil は、このタイプの痛覚

過敏反応を生む経路が雌雄で大きく異なっていて、異なる種類の免疫細胞が痛みに関与していることを突き止めた²。

Sorge と Mogil が疼痛研究者の慣習通りに実験を行っていたら、この発見はなかっただろう。当時の疼痛研究者の多くは、雌のホルモン周期によって結果が複雑なることを懸念していたし、その他の研究者も「昔からのやり方だから」と、疼痛研究に雄だけを使っていたからだ。

Sorge と Mogil の研究などをきっかけに、また研究資金配分機関に促されたこともあり、疼痛研究者たちは今、一連の疼痛反応の性差に目を向けつつある。その成果も出始め、ある種の疼痛経路には性差がかなりあり、免疫細胞やホルモンが、さまざまな反応に重大な役割を果たしていることが明確になってきた。

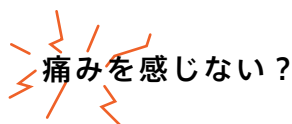
この動きは、性別を重要な変数として考えようとする生

物医学研究の大きな流れの一部である。目標は、単一の集団から断片的な結果を導き出すことではなく、幅広い可能性をカバーすることだ。2016年には重大な変化も起きた。米国立衛生研究所（NIH；メリーランド州ベセスダ）が研究資金申請者に対して、実験に使用する動物の性別の選択について十分な根拠の提示を要求するようになったのだ。カナダ保健研究機構の傘下にあるジェンダー健康研究所（Institute of Gender and Health；モントリオール）の科学部長であるCara Tannenbaumは、一連の疼痛研究による発見は、新しい知見の中でも特に刺激的だと評価する。そしてSorgeとMogilの研究については、「私が知る限りでは、このような性差は他の科学分野では見つかっていません」と言う。

Tannenbaumは、彼らの研究は医学を新しい段階へと進歩させるための扉を開くものと言う。世界人口の約20%が慢性疼痛に苦しんでいて、その大半は女性である。しかし今日の医薬品市場は、全ての人に同じ鎮痛薬を提供している。痛みの根源に違いがあるなら、一部の鎮痛薬には、効きやすい人と効きにくい人がいるかもしれない。

それに、一生の間で変動するホルモン濃度に合わせて、別の鎮痛薬が必要になる可能性もある。加えて、ヒトの性別が男性と女性どちらかのカテゴリーに明確に収まるとは限らない。ヒトの性別は、遺伝的特徴や解剖学的発達、ホルモン濃度などの一連の特徴によって決まり、こうした特徴のそれぞれが疼痛治療のニーズに影響を及ぼす可能性もある。疼痛に影響を及ぼす要因の全体像が明らかになったとは言い難い。これまでの研究はほとんどが齧歯類げっしを使ったもので、ジェンダー（心理社会的な性別）ではなく、セックス（生物学的な性別）に注目するものばかりである（ジェンダーとセックスは必ずしも一致しない）。

アストラゼネカ社（AstraZeneca；英国ケンブリッジ）の神経科学部門長であるIain Chesselは、未来の鎮痛薬は1人1人に合わせて処方され、個別化処方でカギとなる要素は「生物学的な性別」だろうと予想する。「私たちはまだそれを理解していないのです」とChesselは言う。



痛みは、皮膚や筋肉や関節や臓器にある神経のセンサーが、有害な可能性のある熱や組織損傷などの刺激を受け

たときに生じる。各センサーは末梢神経から脊髄へと電気信号を送って他の神経を活性化する。これらの神経からさらに脳幹や大脳皮質へと送られた電気信号は、大脳皮質で「痛い!」と解釈される。しかし、痛みの種類やその生じ方はさまざまであり、そこには多様な化学的経路が関与している。幾つかの種類の痛みは生じるタイミングによって区別される。例えば熱いものや尖ったものなどの有害な刺激に対する急性の反応もあれば、最初の損傷が癒えた後に長期にわたって持続する慢性疼痛もあるという具合だ。

慢性疼痛は、Sorgeの雄のマウスのように、普通なら痛みを感じないような刺激に対する過敏症として現れることがある。2009年にSorgeとMogilが調べていたのは、炎症により誘発される慢性疼痛のモデルだった。

細菌のリポ多糖分子をマウスの脊椎に注射すると、神経系に常駐するミクログリアという免疫細胞の注意を引くことができる。しかしSorgeの研究では、この処置によって炎症が引き起こされたのは雄のみであった。彼とMogilは2011年に、足の裏を毛でつつく実験で雄のマウスだけが敏感だった理由はこの機構で説明できると報告している¹。雌に同じ処置をしても、体内のミクログリアは活性化しなかった。雌の足の裏を毛でつついても気にする様子がなかったのは、そのせいであるように思われた。

痛み刺激に対する反応がマウスの雌雄でこれほど異なる訳を探るため、SorgeとMogilは、雌雄どちらにも影響を及ぼす痛みの源に目を向けた。マウスの坐骨神経（腰から両脚へと下行する神経）を傷つけると、体の疼痛感知システムの損傷時や故障時に生じるような慢性疼痛を誘発することができ、雄も雌も接触に対して過敏になった。

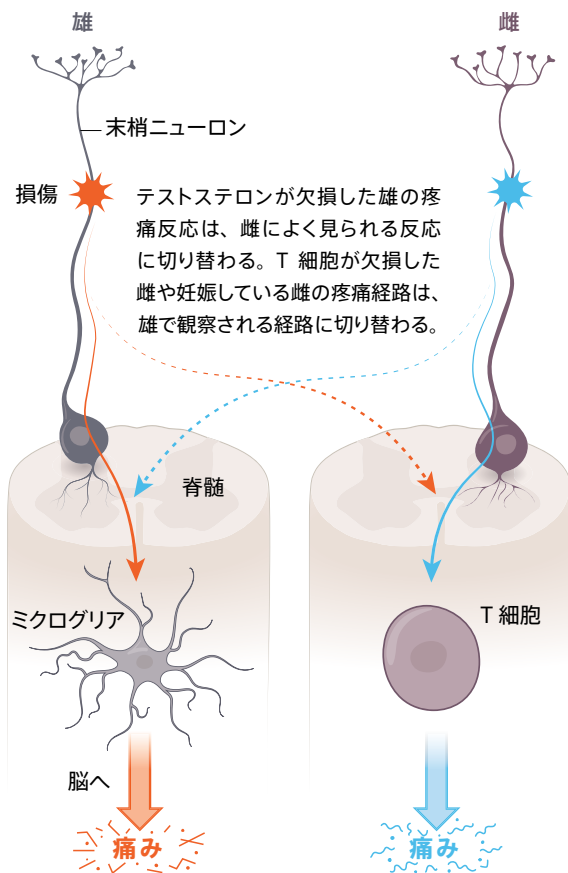
しかし、この場合にも性差はあった。雄の疼痛ではミクログリアが主要な役割を果たしていたが、雌ではそうした様子は観察されなかったのだ²。Sorgeと3つの研究機関の研究者からなるチームは、ミクログリアを阻害して痛覚過敏反応を取り除く実験を行った。あらゆる阻害方法を試したが、効果が見られたのは雄だけだった。

SorgeとMogilは、メスの慢性疼痛の背景にはT細胞という別の免疫細胞が関与しているのではないかと考えた。これらの細胞は、マウスの疼痛感作において一定の役割を果たしていることが知られている。

そこでSorgeは、T細胞が欠損した雌のマウスの坐骨神経を傷つけて疼痛を引き起こした。これらの雌も細い毛に

痛みを生じる2つの経路

脳や脊髄を体の他の部位と結ぶ末梢神経が傷つくと、痛みに対する感受性が高まることもある。雄のマウスでは、この反応は脊髄にあるミクログリアという免疫細胞によって決まる。雌ではT細胞が疼痛を制御しているようである。



よる刺激に対して過敏になったが、今度の過敏反応はミクログリアを通じて起きているようだった。また、ミクログリアの活性を阻害すると、雄の場合と同様に、痛覚に対する過敏反応を防ぐことができた。さらに、これらの雌にT細胞を移植すると、神経損傷による疼痛にミクログリアが関与することはなくなった（「痛みを生じる2つの経路」参照）。

テキサス大学ダラス校（米国）の神経薬理学者Greg Dussorは、このチームが2015年に報告した内容²は疼痛研究に大きな影響を及ぼしたと言う。彼らの研究は、外からはどんな人の痛みも同じに見えるかもしれないが、1人1人の体内で同じことが起きていると仮定する訳にはいかないことを示したと言える。

痛みの経路を切り替える

動物が痛みの経路を切り替えることができるのだとしたら、そのスイッチを制御しているのは何だろうか？ 研究者たちは以前から、痛みの知覚の性差の原因はエストロゲン（子宮、卵巣、乳房の発達を制御し、月経周期を調節する性ホルモン）にあると考えていた。エストロゲンは、その濃度と部位に応じて、疼痛を悪化させることも緩和することもある。一方、テストステロン（陰茎、精巣、前立腺の発達や、体毛などの二次性徴に関わる性ホルモン）については、疼痛を緩和できることを示唆する研究があり³、テストステロン療法を受ける慢性疼痛患者もいるものの⁴、疼痛研究者に注目されることはエストロゲンに比べるとはるかに少なかった。

SorgeとMogilの研究は、ミクログリアと痛覚過敏症について、テストステロンが疼痛経路の制御スイッチであることを明確に示している。2011年と2015年の研究では^{1,2}、Sorgeによって去勢した雄のマウスを使った試験も行われていて、去勢によりテストステロン濃度が低下した雄は、刺激に対して雌とよく似た反応を示した。さらに、雌や去勢した雄にテストステロンを投与したところ、その疼痛経路はミクログリアが関与するものへと切り替わった。

以来、雄のマウスの痛覚過敏反応におけるミクログリア（と、この細胞の酵素や受容体）の重要性を裏付ける証拠が相次いで発見されている。この現象が見られるのはマウスだけではない。Mogilの共同研究者の1人である神経科学者のMichael Salterは、神経損傷により痛覚過敏になった雄のラットでも、ミクログリアの受容体が関与することを発見している⁵。トロント小児病院（カナダ）の研究主任であるSalterは、マカクザルを使って現在この問題を調べている。

動物を用いた実験に比べ、疼痛経路をヒトで調べるのははるかに難しいものの、手掛かりは集まり始めている。テキサス大学ダラス校の神経薬理学者Ted Priceと共同研究者らは、ヒトでの予備的な実験を行い、性別によって免疫細胞の痛みへの関与の仕方が異なることを発見し、2019年3月に論文を発表している⁶。

Priceらは、脊椎に腫瘍が浸潤したがん患者から摘出した神経組織を使って実験を行っている。慢性疼痛のある男性患者から摘出した神経では、マクロファージ（ミ

クログリアに似た機能を担う免疫細胞)による炎症の兆候が見られた。しかし慢性疼痛のある女性患者では、神経細胞そのものと、神経の成長を刺激するペプチドの方が重要な役割を果たしているように思われた。この結果は、ヒトと齧歯類の痛みの性差の類似性を示唆しているとPriceは言う。

とはいえ、免疫細胞とホルモンだけで痛みの性差を完全に説明できるわけではない。例えば、ノースカロライナ大学医療センター(米国チャペルヒル)で橋渡し研究を行う生物学者のSarah Linnstaedtは、一部の女性が慢性疼痛を発症しやすい遺伝的素因を有している可能性を示した。彼女のチームは、自動車事故後に首、肩、腰の慢性疼痛を発症した女性では、血流中の幾つかのRNA分子の濃度が高い場合が多いことを明らかにした。これらのRNA分子の多くは、X染色体上の遺伝子によりコードされている⁷。

この情報は有益だとLinnstaedtは言う。「女性に適した新しい治療法や、女性には多めに投与した方が効果的な新薬の開発を可能にするからです」。

薬効の性差

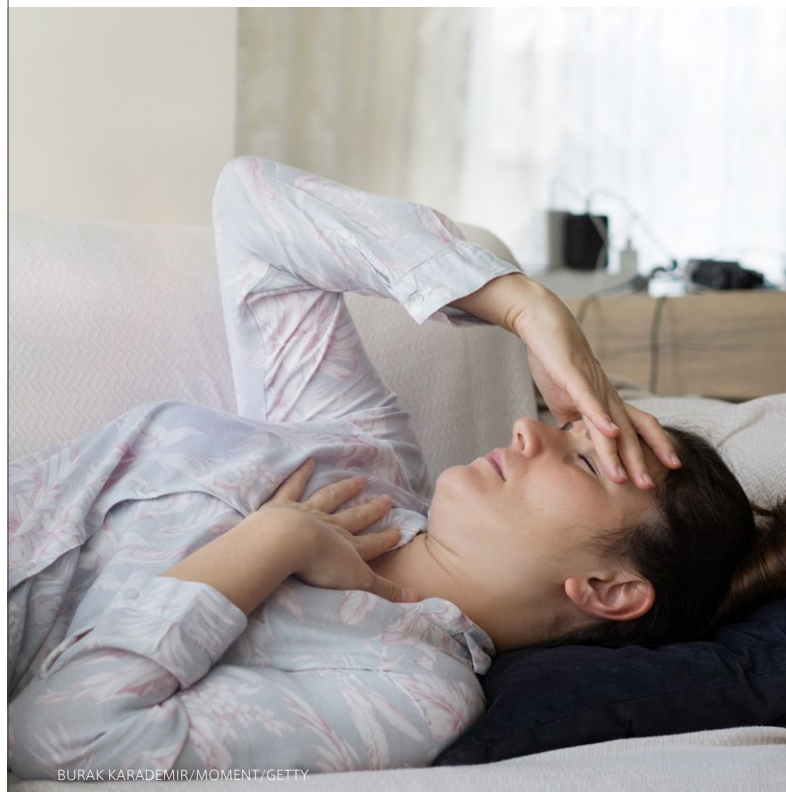
性特異的疼痛治療について考えているのはLinnstaedtだけではない。Priceのチームは、2018年11月にインターネット上で発表した研究で、メトホルミンという糖尿病治療薬が、脊髄の感覚ニューロンの周りのミクログリアの数を減らすと報告した。彼らはまた、マウスの神経損傷による痛覚過敏症をメトホルミンで遮断できるのは雄の場合だけであることも示した⁸。しかしPriceは、雌への投与量を増やしても違いが生じなかった理由を、メトホルミンは雄の細胞で多く発現しているタンパク質を利用して神経系に入るからではないかと考えている。恐らく雌ではメトホルミンが神経の内側に入ることができないのだろう。「雌のマウスの痛みには効果がなく、むしろわずかに悪くなったほどでした」とPriceは言う。

女性への投与量を増やすのが効果的な薬物もある。最古の鎮痛薬であるモルヒネだ。ジョージア州立大学(米国アトランタ)の神経科学者Anne Murphyによると、通常、女性や齧歯類の雌の疼痛を男性や齧歯類の雄と同程度緩和するには、より高用量のモルヒネが必要だという。彼女は、NIHがガイドラインを変更するずっと以前から

痛みの性差を研究していた数少ない研究者の1人である。

Murphyのチームは2017年の論文で、モルヒネのさまざまな作用の背景にミクログリアがあると報告している⁹。モルヒネは、中脳水道周囲灰白質(periaqueductal grey: PAG)という脳領域のニューロンを遮断することで疼痛を緩和している。しかし、モルヒネはこの部位のミクログリアを活性化することもでき、疼痛緩和作用を打ち消してしまうことがある。雌のラットではまさにこれが起きていて、実際、雌のPAGには雄よりも多くの活性なミクログリアがある。雌と雄のラットに同量のモルヒネを投与してから足に高温の光線を照射すると、PAGの炎症が雄よりも強い雌は、雄よりも素早く足を引っ込めた。Murphyのチームがモルヒネのミクログリアへの作用を遮断すると、雄も雌も痛覚刺激に対して同じように反応した⁹。

市販薬の中には、作用機序に性差があることが妥当に思われるものが、少なくとも1種類はある。2018年、米国食品医薬品局(FDA)は、片頭痛患者の神経系に見られるCGRPというペプチドに対する抗体を用いた片頭痛の治療法を承認した。片頭痛の女性患者は、男性患者の3倍もいる。



PriceとDussorが率いる研究チームは、マウスとラットを使った未発表の研究で、脳を包む厚い膜にCGRPを投与した。ペプチドは雌には片頭痛に似た反応を引き起こした。顔をしかめ、顔に触れられることに過敏になったのだ。しかし雄では「何も起こりませんでした」とDussorは言う。この最新の抗CGRP抗体薬は男性よりも女性によく効く可能性がある。ただし、この薬物の臨床試験では、効果の性差は調べられていないとDussorは言う。

実は、多くの薬物の臨床試験がそうなのだ。臨床試験には男性も女性も参加するのが普通だが、それぞれの人数は性差を確かめることができるほど多くない。過去に臨床試験がうまくいかなかった鎮痛薬も、男女別々に試験を行っていたら成功していた可能性は否定できない、とPriceは言う。「極めて自明に思われることなのに、誰も実施していなかったのです」。

オーダーメイド鎮痛薬

アストラゼネカ社のChesselは、(生物学的)性別選択的に作用する鎮痛薬を開発したいと考えている。けれども、研究に参加する人々や実験動物の性別は、実用性と倫理的配慮と政府の規制によって決まると彼は言う。アストラゼネカ社は、鎮痛薬の前臨床研究のほとんどで雌の齧歯類を使っている。雌は雄ほど攻撃的でなく、飼育や扱いが容易だからである。これに対して初期臨床試験では、安全性に焦点が置かれるため、企業はしばしば妊娠する可能性のある人を除外する。その結果、薬物の臨床試験の被験者は男性と更年期を過ぎた女性になることが多い。

男性または女性に特異的な疼痛経路を標的とする薬物を開発することができて、まだ十分とは言えない可能性がある。薬物は、遺伝的特徴やホルモン濃度や解剖学的発達を考慮して、もっと細かくカスタマイズするのが最良なのかもしれない。

男性か女性かというセックスやジェンダーの二元的定義に当てはまらない人々の疼痛の機序については、ほとんど研究されていない。数少ないこうした問題の研究例のうち、イタリアのある研究チームは、ホルモン療法を受けているトランスジェンダーの人々について調べている。調査の結果、男性から女性に性転換した47人中11人が、性転換後に痛みに関する問題が生じたと報告し、女

性から男性に性転換した26人中6人が、テストステロンの投与を受けるようになってから痛みに関する問題が軽くなったと報告した¹⁰。

Mogilは、自身の研究チームが行ったマウスの去勢とテストステロン療法を用いた実験に基づき、疼痛経路はホルモン濃度によって決定されると考えている。彼は、テストステロン濃度がある閾値以上の人は男性と関連付けられる疼痛機序を持ち、それ以下の人は女性によく見られる疼痛機序を持つと考えている。

また、痛みへの反応は、ホルモン濃度が上昇する時期や低下する時期により異なることから、一生を通じて変化しているように見える。生物学的な性別だけに着目した研究から、思春期に少年よりも少女の方が慢性疼痛の有病率が高くなることが明らかになっている。その後、更年期を迎える人が出てくる年齢になると、再びホルモン濃度が変化し、慢性疼痛の有病率の性差が消え始める。疼痛への反応は妊娠によっても変化する。Mogilのグループは2017年に、妊娠初期のマウスでは、雌によく見られるミクログリアが関与しない疼痛機序から、雄によく見られるミクログリアが関与する疼痛機序への切り替えが起こると報告している。また妊娠後期のマウスは、慢性疼痛を全く感じていないように見えるという¹¹。

今では、多くの研究者が痛みの性差を研究している。「あらゆるところで痛みの性差が見つかっています。それでも、まだ半分も知られていないと思います」とMogilは言う。

(翻訳：三枝小夜子)

The pain gap

Vol. 567 (448–450) | 2019.3.28

Amber Dance

(米国カリフォルニア州ロサンゼルス在住のフリーランスライター)

1. Sorge, R. E. et al. *J. Neurosci.* **31**, 15450–15454 (2011).
2. Sorge, R. E. et al. *Nature Neurosci.* **18**, 1081–1083 (2015).
3. Nag, S. & Mokha, S. S. *Neurosci. Lett.* **467**, 48–52 (2009).
4. White, H. D. & Robinson, T. D. *Int. Immunopharmacol.* **27**, 244–248 (2015).
5. Mapplebeck, J. C. S. et al. *Pain* **159**, 1752–1763 (2018).
6. North, R. Y. et al. *Brain* **142**, 1215–1226 (2019).
7. Yu, S. et al. *Am. J. Med. Genet. B* <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32706> (2018).
8. Inyang, K. E. et al. *Pharmacol. Res.* **139**, 1–16 (2019).
9. Doyle, H. H., Eidson, L. N., Sinkiewicz, D. M. & Murphy, A. Z. *J. Neurosci.* **37**, 3202–3214 (2017).
10. Aloisi, A. M. et al. *Pain* **132**, S60–S67 (2007).
11. Rosen, S. F. et al. *J. Neurosci.* **37**, 9819–9827 (2017).

文献検索を高速化するプラグイン

論文PDFを迅速に入手するのに役立つブラウザ・プラグインを紹介する。

2014年の分析によると、ウェブアクセス可能な状態にある英語の学術文献のうち約4分の1、すなわち、1億1400万編の論文中の約2700万編が、インターネットを介して無料で利用できるという (M. Khabsa and C. L. Giles *PLoS ONE* 9, e93949)。しかし、必要な論文へのアクセスに苦勞する研究者は少なくない。例えば、多くの論文著者は公開リポジトリ上で論文を利用できるようにしているが、こうした論文を検索で探し出すのは困難だ。また、研究者は所属機関を通じて有料論文にアクセスできるが、自宅で別のネットワークを使うと、パライウォールに阻まれてしまう。そうした場合、ツイッターの#icanhazpdfハッシュタグを利用して、論文PDFを入手してくれる人を探す手もある。中には、科学論文の「海賊サイト」Sci-Hubを利用して論文PDFを違法に入手する者もいる。

けれども近年、Unpaywall、Open Access Button、Lazy Scholar、Kopernioなどの文献検索ツールを利用する科学者が増えている。これらのツールを使えば、重複したデータソースを利用して、他のルートではアクセスできない／見つかりにくいオープンアクセス論文を発見し、取得できる。

有料論文を無料で入手する

カリフォルニア大学リバーサイド校 (米国) の海洋生物学者 Holly Bik は、キャン

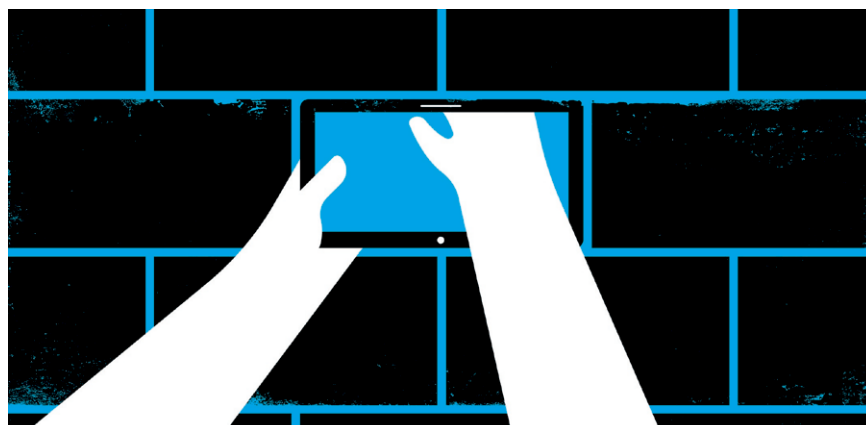


ILLUSTRATION BY THE PROJECT TWINS

パス内にいるときには、カリフォルニア大学システムがライセンス購読する約7万2000誌の電子ジャーナル全てにアクセスできる。しかし、キャンパスの外に出ると状況は一変する。同大学はバーチャル・プライベート・ネットワーク (VPN) を通じて図書館資源のアクセスを提供しているが、Bikは、この接続がどうしても当てにならないと感じている。その上、一部のウェブサイトやネットワークはVPN接続をブロックしているため、出先では文献にアクセスしにくいことがあるという。

キャンパス内でも、図書館のコレクションには一部の巻しかないことが多く、数十年前の論文を探さなければならない人々にとって、非常に不便だ。「昔の論文はアイデアの宝庫かもしれないと考える研究者は多いのです。今の時代は、こうしたデータにアクセスできることが重要なのです」とBik。

科学政策立案者など、研究の周辺で

働く人々の多くも、オープンアクセス誌や機関リポジトリ、プレプリントサーバーといった、ネットを介して無料で入手可能な論文しか利用できない。

Kopernioの設立者Peter Vincentは、アクセスできない研究論文の多さについて「進歩への根本的な障壁」であると、ロンドン大学インペリアルカレッジ (英国) のウェブサイトにて2017年5月に掲載された記事で語っている。

Kopernioは、アクセス可能な有料論文PDFを探す手間を省いてくれる無料のブラウザ・プラグインで、ユーザーが合法的に論文を利用できるウェブページ (オープンアクセス出版社やプレプリント・アーカイブ、所属機関が購読する学術誌) にたどり着くと、ツールボタンがサイト上に表示され、PDFが入手できる場合はボタンをクリックとダウンロードされる。このツールは、論文の約80%においてPDFを探し出すことができると、Kopernioの共同設立者であ

る Ben Kaube は言う。彼は Kopernio 設立当時、ロンドン大学インペリアルカレッジで物理学を専攻する博士課程学生であった。

Kopernio は 2017 年 4 月、Canary Haz (#icanhazpdf に由来) というブラウザ・プラグインとして公開された。ユーザーが所属する大学のログイン証明書を Kopernio に登録すれば、キャンパス外で作業をする人は VPN なしでも図書館資源にアクセス可能になる。

同大学で合成生物学を専攻する博士課程学生 Barney Walker は、Kopernio をよく利用している。彼によると、一部の出版社のサイトは、所属機関が購読契約を結んでいても論文へのアクセスが困難なことがあるという。キャンパス外で作業をしているときには特に、何度もログインを要請される。「Kopernio はこの部分を引き受け、ワンクリックでさまざまな出版社にアクセスさせてくれるのです」と Walker。

現在 Kopernio は 2000 以上の機関に 15 万人以上のユーザーを持っている。すでに 2 万以上の学術誌と 1000 以上のライブラリーをサポートしているが、毎週のようにその数を増やしている。Kopernio には「ロッカー」機能があり、ユーザーがアクセスした論文 PDF は自動的にここに保存され、いつでも論文を読み返すことができる。現在は Web of Science、Google Scholar、PubMed をはじめとする 2 万以上のサイトと連携していて、それぞれの検索結果に「View PDF」ボタンを表示している。さらに、新規 Kopernio ユーザーを招待・登録したユーザーは、ロッカーに保存した PDF を Dropbox にも自動的に保存する機能や、より大容量のロッカーなどを備えた Kopernio Premium というバージョンを無料で利用できる。

機能の拡張

Kopernio は最初の文献検索ツールではない。よく知られているものとしては Unpaywall があり、世界中に 20 万人以上のアクティブユーザーがいて、1 日当たり 100 万回近いリクエストを受けている。Bik もそのユーザーの 1 人だ。

Unpaywall も、オープンアクセス論文の PDF 検索を容易にするブラウザ拡張機能で、探し当てた論文が入手可能な場合、カギアイコンが灰色から緑に変わり「解錠」される。Unpaywall は、そのデータのほとんどを、デジタルオブジェクト識別子 (DOI) を付与された 9000 万編以上の論文のオープンバージョンのデータベース oaDOI から取得している。Unpaywall も oaDOI も、非営利法人インパクトストーリー (Impactstory; カナダ・バンクーバー) を共同設立した Jason Priem と Heather Piwowar によって開発された (訳注: 現在は oaDOI という名称は使われておらず、これを含めた文献検索システム全体が Unpaywall と呼ばれる)。2 人が 2017 年 8 月に発表した研究論文によると、合法的に無料で入手できる論文を発見するのに要する時間が Unpaywall により従来の半分になるという (H. Piwowar et al. *PeerJ Preprints* 5, e3119v1; 2017)。

2013 年に公開された Open Access Button というツールには、プログラムが論文 (またはその基礎にあるデータ) を発見できなかった場合、論文の共有を著者にメールでリクエストする機能がある。同じ年に公開された Lazy Scholar は、学術誌のインパクトファクターなどの指標をユーザーに示し、関連した論文も提案してくれる。

各種文献検索ツールが使用するデータソースはかなり重複しているため、

アクセスできる論文も重複している。データソースには、Web of Science、PubMed Central、Europe PMC、Google Scholar の他、6000 以上のソースから 1 億 4000 編万以上の論文を集めた Bielefeld Academic Search Engine (BASE) などがある。

これらのツールは、開発者が「合法的に入手できる論文だけを取得する」と請け合っている点で、Sci-Hub のような違法サイトとは異なる。だが、一部の出版社の懸念を払拭するには至っていない。複数の有科学術誌を発行している米国化学会 (ワシントン D.C.) の広報担当者 Glenn Ruskin は、Unpaywall を名指しして、「知的財産権を尊重するコンテンツ共有サイトにユーザーを誘導するように、適切な配慮をしなければならない」と指摘している。Priem はこれに答えて、自分が開発するツールは出版社が問題視するソースを除外するようになっており、そうした問題サイトに関する指摘は歓迎すると述べている。

また、シュプリング・ネイチャーをはじめとする他の出版社も、科学者が学術誌に収められた論文にアクセスし、それを共有できるソフトウェアを独自に開発して対応に努めている。

科学者はそうしたツールを必要としている。サイエンス・メトリクス社 (Science-Metrix; カナダ・モントリオール) の最高責任者である Éric Archambault が言うように、科学者は「論文を探すことではなく読むことに時間を使わなければならない」からだ。

(翻訳: 三枝小夜子)

Need a paper? Get a plug-in

Vol. 551 (399–400) | 2017.11.16

Dalmeet Singh Chawla

ずらして重ねると 輝きを放つ二次元 材料

..... 物 性 物 理 学

2種類の単原子層材料を重ね合わせて得られるモアレ超格子構造では、光学特性をねじれ角のみで変化させられることが4例の研究から明らかになり、こうした二次元ヘテロ構造が秘める大いなる可能性が示された。

原子レベルの薄さの二次元材料（単原子層材料）は、光と強く相互作用し、魅力的な磁気特性をいくつも持つことから、光学やエレクトロニクス分野で幅広い研究が進められている。2枚の異なる単原子層を特定の角度だけ回転させて重ねたり、格子定数（結晶構造における単位格子の軸の長さや軸間角度）が違う2種類の単原子層を重ねたりして二層ヘテロ構造を作ると、層間に働く相互作用によってポテンシャルに空間的周期性（モアレパターン）が生じ、それまで層内を自由に動き回っていた電子は、こうした「モアレポテンシャル」に捕捉されて動けなくなる¹。モアレポテンシャルが二層ヘテロ構造の光学特性を大きく変化させ得ることは、これまで理論的には予測されてきたが²、実験的には観測されていなかった。今回、この予測を裏付けるような発光と光吸収の特徴が4つの研究チームによって観測され、それらの結果が*Nature* 2019年3月7日号で4編の論文³⁻⁶として発表された。一連の成果は、二次元世界における光学特性の可能性を大きく広げるものである。

遷移金属ジカルコゲニド（TMD）と呼ばれる二次元材料は、層内の共有結合は強いが層間に働く引力（ファンデルワールス力）は弱いため、グラフェンと同様に、剝離によってバルク結晶から単原子層を得ることができる。しかし、グラフェンとは異なり、単層TMD結晶は伝導帯と価電子帯の間にエネルギーギャップを持つ半導体である。そのためTMDでは、電荷キャリアを光によって励起したり電圧を用いて注入したりすると、それらのキャリアは光の粒子（光子）を放出することで伝導帯から価電子帯へと緩和する。

TMDにおける層間ファンデルワールス力の弱さは、単層の剝離に役立つだけでなく、種類の異なる単層TMD同士を重ねて人工の二層ヘテロ構造を作ることも可能にする（図1a）。単層材料が共に周期的な結晶で異なる格子定数を持つ（格子不整合がある）場合、各層の電子的特性は互いの存在によって影響を受け、変化する。具体的には、二層ヘテロ構造の電子状態とバンド構造は、原子同士の間隔と相対的な配列に依存することになる。

2枚の単層TMD間にわずかな格子不整合があると、それらを積層した二層ヘテロ構造の格子にはモアレパターンが現れる。例えば、二硫化モリブデン（MoS₂）と二セレン化タングステン（WSe₂）からなる二層ヘテロ構造では、ある場所では金属原子同士（MoとW）とカルコゲン原子同士（SとSe）がそれぞれ重なり合っているが、別の場所では金属原子同士またはカルコゲン原子同士のみが重なり合っており、また別の場所では全ての原子が重なり合っていない状態となる。こうした原子の配置の違いに起因して、伝導帯と価電子帯のエネルギーも場所ごとに変わることが、走査型トンネル顕微鏡で確認されている¹。つまり、こうしたモアレ超格子構造では、層内の電子は伝導帯や価電子帯の周期的変化の影響を受け、場所間でのバンドエネルギーの差が十分大きければ、モアレポテンシャルに捕捉されることになる。

こうした二層ヘテロ構造の魅力的な特徴は、周期的ポテンシャルを任意に調節できることである。積層過程で2枚の単層を角度をわずかにずらして重ねることで、あるいは片方の単層を格子定数が異なる別の二次元材料と置き換えることで、モアレポテンシャルの周期性を変えることができるのだ。この特徴を利用すれば、根本的に新しい方法で層状材料の電子的特性の調節が可能になる。

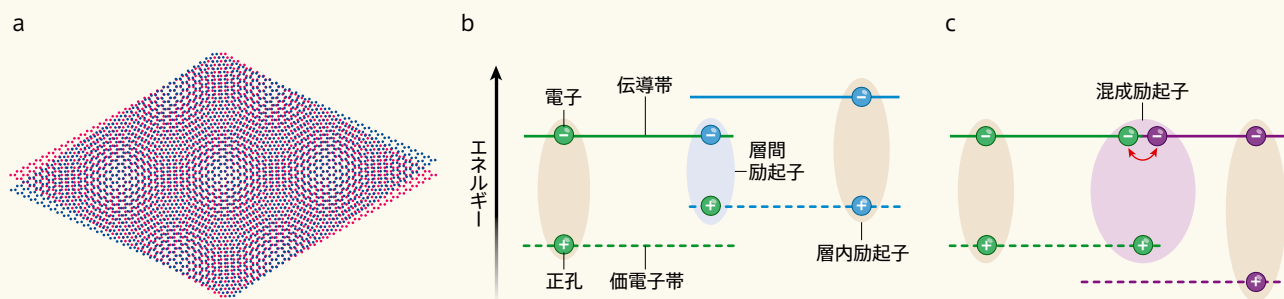


図1 二層ヘテロ構造のモアレ超格子の特徴

- a 今回、4編の論文³⁻⁶で、二層ヘテロ構造のモアレ超格子の光学特性が報告された。モアレ超格子とは、2枚の異なる単層物質を重ね合わせると空間的周期性（モアレパターン）が現れるような積層体における結晶格子のことである。
- b 一連の研究は、二層ヘテロ構造において、電子と正孔（電子空孔）の束縛状態である「励起子」の形成によって支配される、発光と光吸収を調べたものである。Tranら³とSeylerら⁴は共に、二セレン化モリブデン（MoSe₂）と二セレン化タングステン（WSe₂）からなる二層ヘテロ構造の発光に注目した。ここに、MoSe₂（緑色）とWSe₂（青色）の電子バンド構造の模式図を示す。実線は伝導帯を、破線は価電子帯を表す。これら2つの研究チームが、電子と正孔がそれぞれ別々の層に存在する「層間励起子」について検討したのに対し、Jinら⁵は、電子と正孔が同じ層に存在する「層内励起子」にも目を向けた。
- c Alexeevら⁶は、MoSe₂と二硫化タングステン（WS₂; 紫色）の二層ヘテロ構造において、層内励起子と層間励起子が混成して「混成励起子」を形成することを見いだした。この混成は、各単層の伝導帯端がほぼ縮退していること（矢印）によって促される。

そのため、二層ヘテロ構造は今まさに、エキゾチックな量子現象を探索する場になりつつある。これは、魔法角で重ねた二層グラフェンでの強い電子間相互作用が注目すべき超伝導観測につながったことに似ている⁷ (*Nature* ダイジェスト2018年6月号「グラフェンをずらして重ねると超伝導に！」参照)。

今回の4編の論文は、モアレポテンシャルがTMD二層ヘテロ構造の発光や光吸収に及ぼす影響を調べたものだ。一連の研究からは、グラフェンと六方晶窒化ホウ素（hBN）からなる二層ヘテロ構造の研究¹とは異なる、新しい側面がいくつも明らかになった。1つ目は、原子配置が異なる場所間でのバンドエネルギーの差が大きいこと。2つ目は、発光^{3,4}と光吸収^{5,6}が、電子と正孔（電子空孔）の束縛状態である「励起子」の形成⁸によって支配されること。そして3つ目は、そうした励起子が、周期的に配列した原子の局所的対称性に依存する、特定の偏光を有する光と相互作用することである。

テキサス大学オースティン校（米国）のKha Tranら³（71ページ）は、電子と正孔がそれぞれ別々の層に存在する「層間励起子」（図1b）について検討した。彼らは、

ねじれ角が小さいMoSe₂/WSe₂二層ヘテロ構造でフォトルミネッセンス測定を行い、得られた発光スペクトルに、層間励起子に相当する4つのピークを見いだした。これらのピークのエネルギー間隔はほぼ一定で、円偏光の符号は正負交互に現れていた。また、ねじれ角をわずかに変えて同様の測定を行ったところ、ピーク間隔に規則的な変化が見られた。これらの結果は、二層ヘテロ構造におけるモアレ超格子の存在を裏付けるとともに、これらの構造の光学特性と磁気特性をナノスケールでパターン化できる可能性を示している。

ワシントン大学（米国シアトル）のKyle Seylerら⁴（66ページ）は、同じくMoSe₂/WSe₂二層ヘテロ構造において、モアレポテンシャルに捕捉された層間励起子の特徴を調べた。フォトルミネッセンス測定の結果、自由励起子のエネルギー付近に幅広いピークが検出されたが、このピークは励起強度を弱めると線幅の極めて狭い複数のピークに分裂した。これは、層間励起子を捕捉するようなポテンシャルの存在を示している。また、これらの励起子の円偏光特性がねじれ角によって異なることや、磁場を印加すると発光スペクトルのピークが分裂する「ゼーマン効

果」も見いだされた。これらの結果は、層間励起子の磁気モーメントやバレー（伝導帯や価電子帯のエネルギーの極小点または極大点）の特徴を示している。だが、観測された発光が本当に特定のモアレポテンシャルに捕捉された単一励起子に起因するかどうかを確認するには、「光子アンチバンチング現象」の観測によって、光子が一度に1個だけ放出される⁹ことを証明する必要がある。

TranらとSeylerらがMoSe₂/WS₂二層ヘテロ構造の発光に注目したのに対し、カリフォルニア大学バークレー校（米国）のChenhao Jinら⁵（76ページ）は、格子不整合があるWS₂と二硫化タングステン（WS₂）の二層ヘテロ構造において光吸収を調べた。ねじれ角がほぼ0の構造では、反射コントラストの測定から得られた吸収スペクトルに、単層WS₂のA励起子吸収のピーク付近に3つの独立したピークが認められたが、これらはねじれ角が大きくなると単一のピークに融合した。これは、この構造では強いモアレポテンシャルによって励起子のバンド構造が変化することを示している。Jinらはまた、電子や正孔をドーピングしてこれら3つのモアレ励起子状態を調べ、モアレ超格子では、ドーピングした電子と、電子と正孔が同一の層内に存在する「層内励起子」¹⁰（図1b）との間の相互作用が著しく増強されていること、そして、一連の興味深い強い吸収の特徴がゲート電圧に強く依存することを明らかにした。

最後に、シェフィールド大学（英国）のEvgeny Alexeevら⁶（81ページ）は、格子不整合MoSe₂/WS₂二層ヘテロ構造においてフォトルミネッセンスと反射コントラストを測定し、単層MoSe₂と単層WS₂の伝導帯端がほぼ縮退していることに起因して、層内励起子と層間励起子との混成が促され、「混成励起子」が形成されることを明らかにした（図1c）。彼らはまた、こうした混成によって、モアレポテンシャルが二層ヘテロ構造の光学特性に及ぼす影響（モアレ超格子効果）が増強されること、そして、混成の強さがねじれ角に依存することも示した。こうした混成状態では、それぞれの励起子の特性が受け継がれるため、層内励起子の強い光吸収と層間励起子の電場中での調節可能性とを組み合わせられる可能性がある。

今回の一連の研究は、関連する研究¹⁰⁻¹²と共に、2種類の二次元材料を重ね合わせて二層ヘテロ構造を作り、ねじれ角のみでその光学特性を変化させる、という興味深い可能性を初めて垣間見せてくれた。今後の課題の1

つは、グラフェンとhBNからなるヘテロ構造で観察されたように¹³、2枚の単層を任意の角度で積層させた後、エネルギー的に有利な配列になるよう一方の層が自ら回転してしまう傾向を制御することだろう。「再構成」と呼ばれるこの局所的な原子の再配列によって、目標とする完全な周期性を達成できず、モアレポテンシャルに不均一性が生じることがあるからだ¹⁴。この問題を解決する手掛かりは、剝離によって作製した二層ヘテロ構造と化学気相成長法で作製した二層ヘテロ構造との違いを調べることで得られるかもしれない¹⁵。

今回の4例の研究では、概して空間分解能が約1μmの光学顕微鏡法が使われたが、モアレポテンシャルの周期性のスケールはわずか数十nmであることから、空間分解能が約10nmの「近接場光学顕微鏡法」を用いることで、個々のポテンシャルを調べられるようになると予想される¹⁶。モアレポテンシャルのサイズと深さによっては、捕捉励起子の数を実際に1にでき、単一光子源を実現できる可能性もあるだろう。さらには、ポテンシャルそのものから調節可能な周期的発光体アレイが得られるようになるかもしれない。今回調べられたのは単原子層2枚からなる二層ヘテロ構造で、完全な「二次元」材料とは言えないものの、一連の成果が二次元世界の光学に多くの極めて魅力的な展望をもたらすことは間違いなさだろう。 ■

（翻訳：藤野正美）

Materials in flatland twist and shine

Vol. 567 (39–40) | 2019.3.7

Bernhard Urbaszek & Ajit Srivastava

Bernhard Urbaszek はトゥールーズ大学（フランス）、
Ajit Srivastava はエモリー大学（米国ジョージア州アトランタ）
に所属

1. Zhang, C. et al. *Sci. Adv.* **3**, e1601459 (2017).
2. Yu, H., Liu, G.-B., Tang, J., Xu, X. & Yao, W. *Sci. Adv.* **3**, e1701696 (2017).
3. Tran, K. et al. *Nature* **567**, 71–75 (2019).
4. Seyler, K. L. et al. *Nature* **567**, 66–70 (2019).
5. Jin, C. et al. *Nature* **567**, 76–80 (2019).
6. Alexeev, E. M. et al. *Nature* **567**, 81–86 (2019).
7. Cao, Y. et al. *Nature* **556**, 43–50 (2018).
8. Wang, G. et al. *Rev. Mod. Phys.* **90**, 021001 (2018).
9. Michler, P. et al. *Science* **290**, 2282–2285 (2000).
10. Zhang, N. et al. *Nano Lett.* **18**, 7651–7657 (2018).
11. Ciarrocchi, A. et al. *Nature Photon.* **13**, 131–136 (2019).
12. Paik, E. Y. et al. Preprint at <https://arxiv.org/abs/1901.00598> (2019).
13. Woods, C. R. et al. *Nature Commun.* **7**, 10800 (2016).
14. Alden, J. S. et al. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **110**, 11256–11260 (2013).
15. Hsu, W.-T. et al. *Nature Commun.* **9**, 1356 (2018).
16. Schmidt, P. et al. *Nature Nanotechnol.* **13**, 1035–1041 (2018).

マラリア原虫を蚊体内で死滅させる

医学研究

殺虫剤を使った蚊の駆除はマラリアとの闘いに貢献してきたが、殺虫剤耐性が深刻化している。このほど、宿主である蚊をマラリア原虫を標的とする薬剤に曝露させる方法が考案され、モデル研究でその有効性が示唆された。

疾病制御のための長期計画は、それがただ1種類の介入に頼ったものであるかぎり、薬剤耐性が生じて失敗に終わる可能性が高い。マラリア原虫を媒介する雌の蚊を殺虫剤で駆除することでマラリアの伝播を抑制しようとする努力もその例外ではなく、殺虫剤に対する蚊の耐性が増加しつつある。そうした中、ハーバード大学（米国マサチューセッツ州ボストン）のDouglas G. Paton¹は、蚊が媒介するマラリアの伝播を殺虫剤とは別の介入により阻止する方法について、*Nature* 2019年3月14日号239ページで報告した。殺虫剤のみに依存するマラリア予防策から脱却するための手段となるかもしれない。

ピレスロイドと呼ばれる長期残効型の殺虫剤を含浸させた蚊帳の使用と殺虫剤の屋内散布による蚊の防除により、2000年から2015年までの間にマラリア患者は13億人減少し、マラリアによる死亡者は680万人減少したと推定されている²。だが、世界保健機関（WHO）による2018年の報告書³では、マラリアによる疾病負担を減少させるための世界的な対策の効果は、2015年から2017年までの間に頭打ちになったと述べられている。

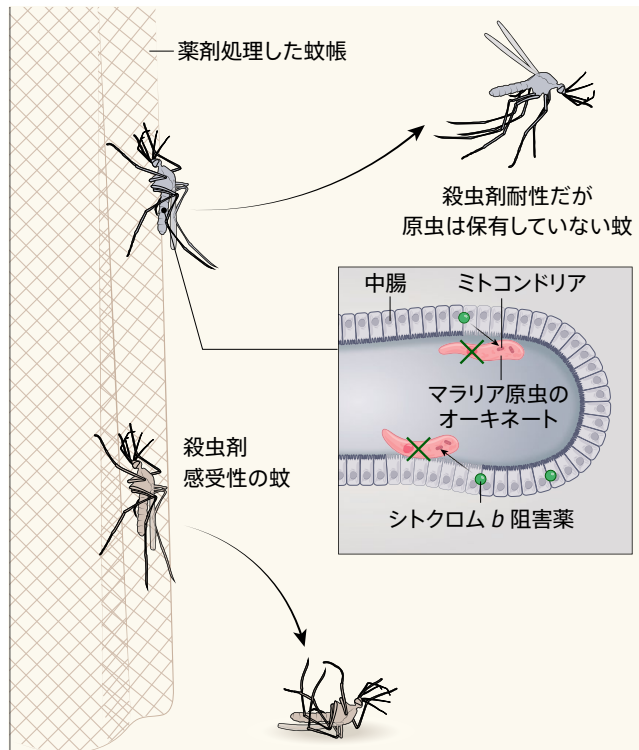


図1 殺虫剤以外の手段による介入でマラリアの伝播を阻止する
Paton¹らは、原虫を標的とする抗マラリア薬でコーティングしたガラス表面に、宿主である蚊を接触させることで、体内の原虫を死滅させられることを報告し、殺虫剤と抗マラリア薬の両者で処理した蚊帳がマラリア対策に役立つと提案している。さらに、マラリア原虫のミトコンドリア・シクロム b 阻害薬の効果を検討し、それらが蚊の中腸に寄生しているオーキネート（虫様体）期のマラリア原虫の発育を阻止することも示した。

同報告書は、予算不足のために蚊帳を必要とする地域にそれが行き渡らず、また抗マラリア薬や殺虫剤に対する耐性が増加していると指摘している。さらに、殺虫剤耐性に関するデータの不足にも触れ、ピレスロイドを用いた現行の介入の有効性にピレスロイド耐性が与える影響は、ほとんど解明されていないとしている。一方、耐性の増加が、ピレスロイド処理した蚊帳の使用に及ぼす潜在的な影響については過小評価していて、2000年以降に達成されたマラリア伝播の減少の約68%を担ってきた⁴蚊帳が、今後も有効であると述べている。しかし残念ながら、殺虫剤耐性の増加がマラリア伝播のレベルに実際に影響を及ぼしていることを考えれば、この楽観主義には根拠がないように思われる。

殺虫剤耐性がマラリアの伝播に影響を及ぼすことは、モ

デル研究ですでに予測されていた⁵。たとえ殺虫剤耐性が低レベルであったとしても、蚊帳の有効期間として設定された3年のうちに、蚊の死亡率が低下して地域集団に対する保護効果が全体として減少することにより、マラリアの罹患率は上昇する。ピレスロイドに加えてその効果を増強させるピペロニルブトキシド (PBO) という化合物を含浸させたPBO蚊帳は、ピレスロイドのみで処理した蚊帳よりも有効性がずっと高く、PBO蚊帳に切り替えることで、1人当たりのマラリア罹患を年間約0.5件予防できると推定されている⁵。また、殺虫剤耐性の蚊が発生している地域では、ピレスロイドのみで処理した蚊帳よりもPBO蚊帳の方がマラリアの伝播を減少させるのに有効であることが、試験で実証されている⁶。

効果的な介入をより広範な地域に拡大することが喫緊の課題とされる中、Patonらの研究は、次世代の抗マラリア蚊帳の開発への道筋を示している。アフリカでマラリアの原因となっているのは、主に熱帯熱マラリア原虫である。そこでPatonらは、ヒトでマラリア感染の予防に使われている抗マラリア薬に蚊を曝露させることで、この原虫を死滅させることができるかどうかを調べた。こうした抗マラリア薬は、原虫のミトコンドリア（エネルギー産生に関わる細胞小器官）を標的として作用する。

その結果、マラリア原虫のミトコンドリアタンパク質であるシトクロム**b**を阻害する抗マラリア薬アトバコン（およびその他のシトクロム**b**阻害薬）により、蚊の体内の原虫を死滅させられることが分かった。その効果は、低用量の抗マラリア薬でコーティングしたガラス表面に、蚊を6分間接触させるだけで得られた。6分間という時間は、野性の蚊が蚊帳に止まって休息する時間よりも短い。この発見は重要である。というのも、1世紀以上にもわたる研究や、生物学的あるいは環境的な疾病制御に関する小規模プロジェクトの結果から、殺虫剤以外の手段を用いた介入には、マラリア伝播を減少させる効果がほとんどないことが明らかになっているからだ。

Patonらはまた、蚊帳に殺虫剤と抗マラリア薬処理の両方を施すことで、マラリア伝播を減らす有効な手段となる可能性を示唆している（図1）。彼らのモデル研究では、この蚊帳によりマラリアの蔓延が抑制されることが予測された。効果の大きさは、疾病の伝播のレベルや蚊帳を使う人々の数、殺虫剤耐性の程度による影響を受け

る。彼らのモデルでは、効果が最も顕著に増大したのは、蚊帳の使用率が70～100%の場合であった。従って、蚊帳の処理に使われる化合物が将来変更されたとしても、蚊帳の使用率を上げる努力は依然として必要である。

マラリアの持続的な制圧ないし根絶は、効果的な蚊の防除なしには不可能である。Patonらのアプローチは、WHOによる殺虫剤耐性対策のためのグローバルプラン⁷にもなっている。ただし、新薬の市場投入コストの削減と、関連する研究開発・方針決定・実用化の各段階の合理化が求められる⁸。

Patonらのアプローチは有望だが、資金提供者、国および地域社会に推奨され広く受け入れられる製品が完成し、疾病制御のための計画で使用されるまでには、いくつものハードルを乗り越えねばならない。医薬品開発を最適化し、長期残効型の製剤を製造するためには多大な労力が必要となるだろう。さらには、製薬プロセスの評価に加え、薬剤耐性の潜在的な可能性や、そのアプローチのコストおよび社会的受容可能性の評価も行われるべきだ。

WHOには事前認証と呼ばれる制度があり、健康問題対策用の製品が援助機関向け推奨リストに掲載されるには所定の要件を満たす必要がある。それに加えて各国にも推奨製品の審査制度が存在し、WHOによる推奨がその国での使用にも当てはまることの証明が求められる。全てをクリアするには時間がかかる。実際、最初のPBO蚊帳が市場対応製品としてWHO暫定勧告に載ってから、この蚊帳を使用すべき地域と時期に関する最初のWHOガイドライン²が発表されるまで10年かかった。開発から承認などの手続きまで含めると、新技術の市場投入から普及までに20年にかかる可能性がある。

（翻訳：藤山与一）

Malaria parasite tackled in mosquitoes

Vol. 567 (185–186) | 2019.3.14

Janet Hemingway

リバプール大学熱帯医学校（英国）に所属

1. Paton, D. G. et al. *Nature* **567**, 239–243 (2019).
2. Killeen, G. & Ranson, H. *Lancet* **391**, 1551–1552 (2018).
3. World Health Organization. *World Malaria Report 2018* (WHO, 2018).
4. Bhatt, S. et al. *Nature* **526**, 207–211 (2015).
5. Churcher, T. S., Lissenden, N., Griffin, J. T., Worrall, E. & Ranson, H. *eLife* **5**, e16090 (2016).
6. Protopopoff, N. & Rowland, M. *Lancet* **391**, 2415–2416 (2018).
7. World Health Organization. *Global Plan for Insecticide Resistance Management in Malaria Vectors* (WHO, 2012).
8. Hemingway, J. et al. *Lancet* **387**, 1785–1788 (2016).

コウモリインフルエンザウイルスの宿主細胞受容体の特定

..... 微生物学

コウモリインフルエンザウイルスが宿主細胞に感染する仕組みはこれまで分かっていなかった。今回、このウイルスが、MHCクラスIIタンパク質という広範な生物種に存在する細胞受容体に結合することが明らかになり、ヒトに対する潜在的リスクの懸念が浮かび上がった。

コウモリは、ウイルスにとって素晴らしい宿主である。数が多く（地球上の全哺乳類の20%を占める）、多産である（コロニーには最大で2000万個体が存在する）ためだ。コウモリは、家畜やヒトに蔓延し得る危険な病原体を保有している。エボラウイルス、SARSウイルス、ニパウイルスは全て、直接あるいは中間宿主を介して、コウモリからヒトに持ち込まれたものである¹。コウモリがA型インフルエンザウイルスを保有しているという2012年の発見²は驚くべきものであった。インフルエンザウイルスは動物からヒトに感染しやすく、パンデミックを引き起こして深刻な結果をもたらすことがよく知られている³からだ。このほどチューリヒ大学（スイス）のUmut Karakusらは、コウモリインフルエンザウイルスが宿主に感染する際に利用する細胞受容体が、広範な生物種における類似性が極めて高いタンパク質であることを見だし、*Nature* 2019年3月7日号109ページで報告した⁴。

この知見は、コウモリが保有しているインフルエンザウイルスによってもたらされるヒトや動物の健康リスクを定量化するための重要な一歩となる。

野鳥は、ほとんどのA型インフルエンザウイルスの天然宿主である。鳥インフルエンザウイルスは、鳥への感染の際、細胞への侵入受容体として宿主細胞表面のタンパク質糖鎖末端のシアル酸を用いる（図1）。ヒトの気道を覆う細胞表面のタンパク質糖鎖の末端もシアル酸だが、鳥ではシアル酸のタンパク質糖鎖への結合様式がわずかに異なる。鳥インフルエンザウイルスは、ウイルス粒子表面でスパイク（突起）を形成しているヘマグルチニンという糖タンパク質を使って、宿主細胞受容体であるシアル酸と相互作用するが、ヘマグルチニンに変異が生じると、ヒト間で空気感染する能力を獲得することがある。ただし異種間の感染には、ウイルスが感染するのに最適な受容体との結合が必要であるため、これが重要な障壁となり、鳥由来のインフルエンザのパンデミックはヒトで頻繁には起こらない³。

コウモリインフルエンザウイルスが発見されるまで、既知のA型インフルエンザウイルスは全て、シアル酸を用いて宿主に感染すると考えられていた。しかし、コウモリインフルエンザウイルスは細胞への侵入の際にシアル酸を用いないという衝撃的な事実が明らかになり、その受容体を特定しようと探索が行われた。

この未特定の受容体はタンパク質であると考えられていた⁵ことから、今回Karakusらは2つの遺伝的手法を開発して受容体を探索した。1つは、人工ウイルス（ウイルス様粒子の表面にコウモリインフルエンザのヘマグルチニンを発現する）に対して感染抵抗性を示す細胞と感受性を示す細胞の間に、全遺伝子発現の比較を行うというものだ。この手法で抵抗性細胞と感受性細胞で発現に差のあるメッセンジャーRNAが複数特定され、これらは細胞表面タンパク質をコードしていることが分かった。もう1つは、感受性細胞のさまざまな遺伝子の発現をCRISPR遺伝子編集技術を用いて変異させることで阻害し、どの遺伝子の発現を喪失すると人工ウイルスの細胞への侵入を阻止できるかを特定する、というものだ。後者の手法からも同じ結論が導かれた。コウモリインフルエンザウイルスの宿主細胞への侵入は、ウイルスのヘマグルチニンと、主要組織適合遺伝子複合体（MHC）クラスIIという

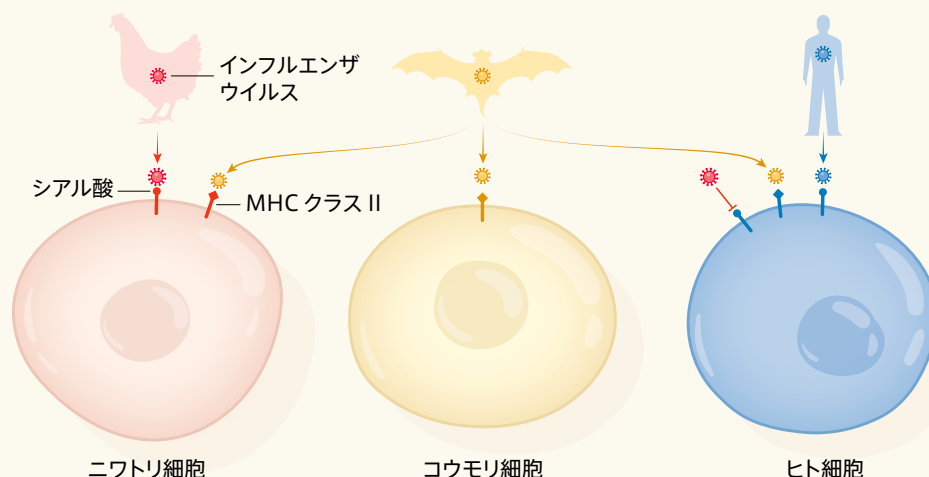


図1 インフルエンザウイルスによる感染

Karakus ら⁴は、コウモリインフルエンザウイルスが、主要組織適合遺伝子複合体（MHC）クラス II というタンパク質複合体を受容体として用いて細胞に侵入し、宿主に感染できる、また、複数の異なる種に由来する MHC クラス II であっても感染できることを報告した。対照的に、鳥インフルエンザウイルスやヒトインフルエンザウイルスは、細胞表面のシアル酸を受容体として用いる。鳥インフルエンザウイルスは、ヒトのシアル酸を受容体として効率的に用いることができず、そのためヒトの細胞には容易に感染しない。

タンパク質複合体との結合を介していたのである。

MHC クラス II タンパク質は、免疫系の重要な構成要素である。各複合体は 1 つの α 鎖と 1 つの β 鎖から構成される。この複合体は、特殊化した免疫細胞の表面で、侵入した細菌やウイルス由来の分子などの「外来」分子を提示する。この過程は抗原提示と呼ばれる。こうした外来分子が他の細胞に認識されると、感染病原体に対する免疫応答が引き起こされる。

Karakus らがヒト細胞にヒト、マウス、ブタ、ニワトリの MHC クラス II を発現させたところ、それらが全てコウモリインフルエンザウイルスのヘマグルチニンの受容体として機能することが観察された。この発見は重要である。受容体の種ごとの差異がコウモリインフルエンザウイルスの異種間感染の障壁とはならない可能性を示しているからだ（図1）。また、コウモリとヒトとの接触は一般的には少ないが、新たに特定されたコウモリインフルエンザウイルスでは、ヒト集団への侵入経路の 1 つとして家畜を介した感染が浮かび上がった。これは、鳥インフルエンザウイルスがヒトでのパンデミックを引き起こした時の経路を想起させる。

コウモリインフルエンザウイルスが、これほど広範な

種の MHC クラス II タンパク質を利用できるという結果は、まず驚きだろう。しかし、ニワトリ MHC クラス II の複数の α 鎖は、哺乳類 α 鎖の 1 つのタイプと類似している⁶。このような類似性から、MHC クラス II のどの分子ドメインがウイルスヘマグルチニンとの相互作用に直接関わるかに関する手掛かりが得られるかもしれない。

MHC クラス II タンパク質がウイルス受容体となると分かったことで、さらなる疑問が浮かび上がる。受容体の選択は、進化的な利点となるのだろうか？ ウイルスは、受容体として MHC クラス II を乗っ取ることで、感染個体の免疫監視を回避できる可能性がある。実際、エプスタイン・バーウイルスが特定のヒト免疫細胞に感染する際には、MHC クラス II タンパク質を用いており、このウイルスと受容体との結合は免疫系の応答能力を減弱させる⁷。多くのウイルスは細胞に感染するとすぐに、他のウイルス粒子が侵入に用いる受容体の発現を妨げたり、受容体そのものを破壊したりすることで、他のウイルス粒子が細胞に接着するのを阻止し、自身のさらなる伝播を可能にしている。ノイラミニダーゼと呼ばれる別のスパイクタンパク質を用いて、感染細胞から他のウイルスの受容体となるシアル酸を除去するインフルエンザウイルスも

存在する。ノイラミニダーゼはコウモリインフルエンザウイルスにも存在するが、その機能は分かっていない。

ウイルスが感染できる細胞や組織は、どの受容体を用いるかによって決まることが多い。MHCクラスIIタンパク質は通常、免疫細胞に発現していると考えられているが、Karakusらはマウスにおいて、コウモリインフルエンザウイルスが上気道を覆う上皮細胞に発現するMHCクラスIIを介して感染することを示した。上皮細胞が感染の標的であるかどうかを天然宿主において確かめることは難しいが、取り組む意義はある。コウモリの特定の組織へのウイルス感染が、動物からヒトへの伝播の可能性に影響するかもしれないからだ。

興味深いことに、コウモリの種間で容易に伝播するウイルスは、ヒトへと伝播する可能性も高い⁸。唾液、尿あるいは糞便中に排出されたウイルスは、空気感染経路よりも容易にヒトへ伝播するかもしれない。注目すべきは、気道上皮のMHCクラスIIタンパク質の発現レベルである。この発現は通常は低いが、ウイルス感染時など特定の状況下で上昇する⁹。従って、ヒトや動物が他のウイルスに感染していることが、インフルエンザに感染したコウモリに曝露されたときの感染感受性に影響する可能性がある。

ウイルスが利用できる受容体が宿主で制限されないと考えられること⁴、コウモリインフルエンザウイルスの複製を担う酵素はヒト細胞でうまく機能すること²を考えると、コウモリインフルエンザウイルスによるヒトへの感染がこれまで起こっていないのは、単に機会がなかっただけかもしれない。

(翻訳：三谷祐貴子)

Receptor bats for the next flu pandemic

Vol. 567 (35–36) | 2019.3.7

Wendy S. Barclay

ロンドン大学インペリアルカレッジ (英国) に所属

1. Plowright, R. K. et al. *Proc. R. Soc. B* **282**, 20142124 (2015).
2. Tong, S. et al. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **109**, 4269–4274 (2012).
3. Long, J. S., Mistry, B., Haslam, S. M. & Barclay, W. S. *Nature Rev. Microbiol.* **17**, 67–81 (2019).
4. Karakus, U. et al. *Nature* **567**, 109–112 (2019).
5. Wu, Y., Wu, Y., Tefsen, B., Shi, Y. & Gao, G. F. *Trends Microbiol.* **22**, 183–191 (2014).
6. Salomonsen, J. et al. *Immunogenetics* **55**, 605–614 (2003).
7. Rensing, M. E. et al. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **100**, 11583–11588 (2003).
8. Luis, A. D. et al. *Ecol. Lett.* **18**, 1153–1162 (2015).
9. Wosen, J. E., Mukhopadhyay, D., Macaubas, C. & Mellins, E. D. *Front. Immunol.* **9**, 2144 (2018).

セロトニンは核に移行してヒストンを修飾する

..... エピジェネティクス

ヒストンタンパク質の機能は、特定の化学基の付加や除去によって修飾され得る。今回、セロトニン分子の付加という新たなヒストン修飾が見つかった。この修飾も他のヒストン修飾と同様に、遺伝子発現に影響を及ぼすようだ。

エピジェネティクスは、DNA塩基配列の変化を伴わない遺伝形質の研究を行う分野だ。膨大な生化学研究で得られた証拠から、複雑で多様な一連の分子機構により、DNA塩基配列の変化を伴わずに遺伝子発現が調節されていることが明らかになり、エピジェネティクスという考え方が広く受け入れられるようになった。このような機構には、DNA分子やRNA分子の化学修飾に加えて、ヒストンの翻訳後修飾がある。ヒストンとは、DNAがクロマチン繊維を形成する際に巻き付くタンパク質のことである。ヒストンの翻訳後修飾には、アセチル基を付加するアセチル化、リン酸を付加するリン酸化、メチル基を付加するメチル化があり、これらは特定のアミノ酸残基に対して起こる¹。マウント・サイナイ医科大学アイカーン医学系大学院 (米国ニューヨーク) のLorna A. Farrellyらは、*Nature* 3月28日号535ページで、セロトニンの付加によるヒストンの修飾があることを報告している²。セロトニンは、ニューロン活動の調節に不可欠

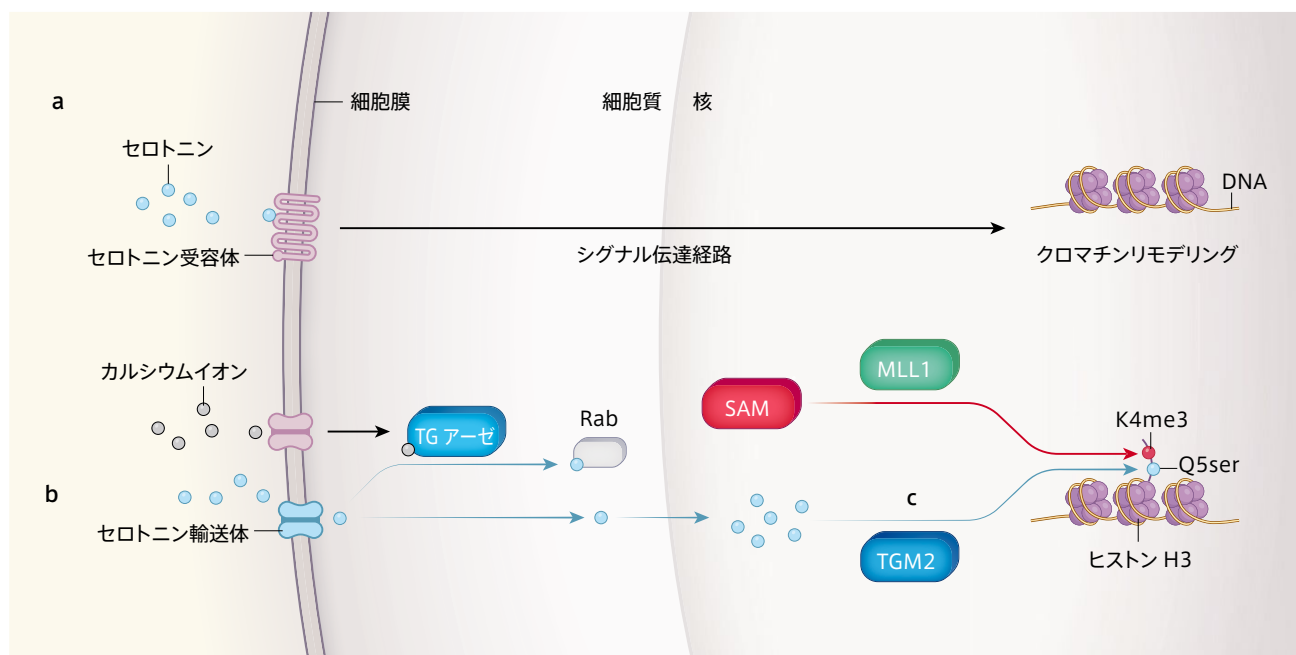


図1 細胞内で起こるセロトニン化

- a セロトニン分子は細胞膜上で特異的な受容体を活性化して、細胞内シグナル伝達を誘導し、クロマチン（DNAとヒストンタンパク質から構成される）と遺伝子発現（図示せず）を変化させる。
- b セロトニンは専用の輸送体を介して細胞内に取り込まれ、細胞質中のカルシウム依存性トランスグルタミナーゼ酵素（TGアーゼ）群を活性化する。TGアーゼは、Rabなどの特定の低分子量GTPアーゼ酵素群にセロトニン分子を付加する（この反応はセロトニン化と呼ばれる）。
- c 今回、Farrellyらによって報告された核内でのセロトニン化²。この現象は、セロトニン受容体に依存せずに起こる。トランスグルタミナーゼ2（TGM2）と呼ばれる核内のTGアーゼが、ヒストンH3の5番目のグルタミン残基にセロトニンを付加する。この翻訳後修飾（Q5serと表記）は、主にヒストンH3の別の修飾である4番目のリシン残基のトリメチル化（K4me3）との組み合わせで見られる。K4me3修飾はMLL1などのメチルトランスフェラーゼ酵素により行われ、メチル基はS-アデノシルメチオニン（SAM）からヒストンH3へ転移される。K4me3の存在は、クロマチンが転写的に活性な状態にあることを意味しており、K4me3/Q5serの二重標識は、この状態を強化している可能性がある。

な役割を担う分子だ。

セロトニンは、アミノ酸の1つであるトリプトファンが代謝されて作られる。セロトニンは神経伝達物質（ニューロン間で働く情報伝達分子）として機能するとともに、ニューロンの成長や生存、分化を助ける栄養因子としても働く。統合失調症やうつ病、自閉スペクトラム症などの神経疾患は、神経系の発生に重要な期間におけるセロトニン依存的シグナル伝達と関連することが知られている³。

さまざまなセロトニン受容体を介したシグナル伝達は、クロマチンのリモデリングを引き起こし、クロマチン高次構造は遺伝子発現が可能な状態へと変化する⁴（図1a）。セロトニン受容体依存的なクロマチンリモデリングは、ヒ

ストンの翻訳後修飾を含むシグナルにより仲介される⁴。しかし、セロトニンにより引き起こされるシグナルが、クロマチン構造に影響する他の分子シグナルと統合される仕組みについては、まだあまり調べられていない。

Farrellyらの研究は、セロトニンが受容体非依存的な様式でクロマチンに作用し得ることを示している。セロトニンがヒストンを直接標的として、セロトニン化と呼ばれる翻訳後修飾を起こすというものだ。この化学修飾は、いくつかの核外タンパク質については10年以上前から知られていた。低分子量GTPアーゼファミリーの酵素には、カルシウム依存性トランスグルタミナーゼと呼ばれる他の酵素により、特定のグルタミン残基がセロトニン化されるもの

がある⁵⁻⁷ (図1b)。低分子量GTPアーゼのセロトニン化は、平滑筋細胞での細胞分裂の誘導や⁵、 β 細胞によるインスリンの分泌調節⁶、血小板においてセロトニンを血中から運び入れるタンパク質の内在化⁷に役割を担っている。

これまでに核内でのセロトニン化は報告されていなかったものの、その存在を示唆するいくつかの興味深いヒントはあった。細胞内に存在するトランスグルタミナーゼ2 (TGM2) という酵素の一部や、細胞に含まれるセロトニンの一部が、核内で見つかったのだ^{8,9}。これらの観察結果は、核内のタンパク質を標的としたセロトニン化の可能性を意味しており、結果的に、セロトニン受容体やそのシグナル伝達経路とは独立に、核内でのセロトニン化が遺伝子発現に影響することも考えられた。Farrellyらは、標識したセロトニンをを用いた実験で、ヒストンH3の5番目のグルタミン残基 (H3Q5) においてセロトニン化を検出した。ヒストンの翻訳後修飾における他の多くの標的と同様に、このグルタミン残基はヒストンH3のアミノ末端領域に位置している。ヒストンH3、H2A、H2B、H4上には、セロトニン化される部位は存在しないようで、この修飾が非常に特異的であることが分かる。

ヒストンH3のN末端尾部は、全ヒストン中で最も解明の進んでいる領域だ。この10年間で、このタンパク質領域には、単独あるいは組み合わせで、機能的な重要性を持つ多くの修飾が報告されている¹⁰。ヒストンH3の4番目のリシン残基 (H3K4) に対するトリメチル化 (3つのメチル基付加) は、ゲノム領域が転写可能な状態にあることを示す標識として、最も信頼されている。注目すべきは、このリシン残基に対する1番目、2番目、3番目のメチル基の転移が、それぞれ異なる酵素によって行われることだ¹¹。

Farrellyらの報告によれば、TGM2によるH3Q5のセロトニン化は、H3K4がトリメチル化されている場合に起こる (図1c)。これらの2つの翻訳後修飾の組み合わせは、H3K4me3Q5serと表記される。修飾されたりシン残基とグルタミン残基は隣接していることから、これらの2つの修飾の安定性 (半減期) は相互に依存しているのかもしれない。また、このように近接していることで、特殊なクロマチンリモデリングタンパク質複合体を誘導するように作用する可能性がある。実際、Farrellyらの結果は、H3K4me3Q5serが、クロマチン上で転写促進に働く転写

因子TFIIDの機能を手助けする可能性を示唆している。

これらの結果から、さらに別の疑問が湧いてくる。例えば、TGM2は、MLL1のようなH3K4をメチル化する酵素の機能に何らかの役割を担うのだろうか。そうであるなら、今後の研究では、これらの酵素間における機能的相互作用の解明に取り組む必要があるだろう。また、H3K4のトリメチル化や、ヒストンH3の9番目や14番目のリシン残基のアセチル化が相互に影響を及ぼすのと同じように¹²、H3Q5のセロトニン化も他の翻訳後修飾に影響するのだろうか。それに、セロトニンの細胞内プールは、さまざまな細胞区画におけるセロトニンのその時々に使われ方に依存して、異なる方法で補充されるのだろうか。そして、核外のセロトニンがヒストンのセロトニン化に影響を及ぼす際には、必要に応じて核に輸送されるのだろうか。

クロマチンの構造変化に関連する翻訳後修飾について、そのシナリオはますます広がりを見せている。ヒストンのセロトニン化や、転写に対してセロトニン化が持つ潜在的な影響は、そうしたシナリオにおける氷山のほんの一角でしかない。ヒスタミン化やドーパミン化 (モノアミンの神経伝達物質であるヒスタミンやドーパミンによりタンパク質が修飾されること) もここに加えられる可能性があり、ヒストン修飾の暗号を解読する試みはより複雑になるかもしれない。しかし、見方を変えれば、この先には新たな発見につながるエキサイティングな道が広がっているとも言えるだろう。

(翻訳：山崎泰豊)

Serotonin goes nuclear

Vol. 567 (464–465) | 2019.3.28

Marlene Cervantes and Paolo Sassone-Corsi

カリフォルニア大学アーバイン校 (米国) に所属

1. Borrelli, E., Nestler, E.J., Allis, C.D. & Sassone-Corsi, P. *Neuron* **60**, 961–974 (2008).
2. Farrelly, L.A. et al. *Nature* **567**, 535–539 (2019).
3. Daubert, E.A. & Condron, B.G. *Trends Neurosci.* **33**, 424–434 (2010).
4. Holloway, T. & Gonzalez-Maeso, J. *ACS Chem. Neurosci.* **6**, 1099–1109 (2015).
5. Watts, S.W., Priestley, J.R. & Thompson, J.M. *PLoS ONE* **4**, e5682 (2009).
6. Paulmann, N. et al. *PLoS Biol.* **7**, e1000229 (2009).
7. Walther, D.J. et al. *Cell* **115**, 851–862 (2003).
8. Sileno, S. et al. *J. Proteomics* **96**, 314–327 (2014).
9. Csaba, G. & Kovacs, P. *Cell Biol. Int.* **30**, 861–865 (2006).
10. Tessarz, P. & Kouzarides, T. *Nature Rev. Mol. Cell Biol.* **15**, 703–708 (2014).
11. Greer, E. L. & Shi, Y. *Nature Rev. Genet.* **13**, 343–357 (2012).
12. Karmodiya, K. et al. *BMC Genom.* **13**, 424 (2012).

統計的有意性を巡る重要な論争

統計的有意性に代わる概念とは何だろう。それを探る作業は科学をますます難しくすると思えるかもしれないが、偽陽性や大げさ過ぎる主張、影響の見落としを避けるために役立つ可能性がある。

The Hitchhiker's Guide to the Galaxy (邦題『銀河ヒッチハイク・ガイド』) のファンは、生命、宇宙、そして万物についての究極の疑問の答えが42であることを知っている。もちろんこれは、単一の数値では真実を明らかにできないというジョークだ。

それなのに、真実を明らかにする使命が P 値に託されることが多い。 P 値とは、1つの実験において、その前提条件の下で想定される結果以外の結果(「影響なし」を含む)が生じる可能性を示す尺度のことであり、 P 値が「統計的有意性」の境界を示す任意の閾値(例えば0.05)を上回るか、下回るかで仮説の採用、論文の出版、製品の上市の可否が決まる。しかし、何を真実として受け入れるかを P 値だけで決めると、解析結果に偏りが生じたり、偽陽性が必要以上に強調されたり、本当に影響があったのに見落とされたりする余地が生まれる。

こうした状況に変化の兆しが見られる。*Nature* 2019年3月21日号に掲載されたComment記事(305ページ)で、3人の統計学者が、「統計的有意性」という用語を用いないことを提案している。ただし、統計指標としての P 値それ自体をやめるのではなく、 P 値を任意の有意性閾値として用いることをやめようと言っているのだ。この提案には、800人以上の統計学者が署名している。これに関連した一連の論文が、2019年3月20日にアメリカ統計学会からオンライン出版された(R. L. Wasserstein et al. *Am. Stat.* <https://doi.org/10.1080/00031305.2019.1583913>; 2019)。そのうちの1編の論文には「この(統計的有意性という)ツールが暴君と化した」という嘆きの言葉が記されている。

統計的有意性は、科学研究の実務と評価にあまりにも深く組み込まれているため、それを切り離すことには痛みを伴う

と考えられる。また、切り離すという提案に批判的な論者は、はっきりしない監視役よりは恣意的な監視役の方がましであり、影響を示す証明として有効(あるいは無効)なのはどの実験結果かという点で議論を行う方が有益だ、という反論を提起するだろう。*Nature*は現時点では、論文の評価における統計解析について、見解を変更することは考えていない。だが、それぞれの立場に妥当な見解があり、読者の皆さまに意見を求めたい(go.nature.com/correspondence)。

研究者が統計的有意性を使わないというのであれば、その代わりに何をすべきだろうか。まずは統計に関する誤解について学ぶというもある。最も大事なものは、それぞれの研究についてさまざまな点から不確実性を検討する勇気を持つことだろう。論法、背景知識、実験計画を P 値やそれと類似した尺度とともに検討して、結論を導き出し、確実性を決定すべきだ。

研究者は、使用する統計的方法を決める際に、できるだけ実際の問題に注目すべきだ。具体的なシナリオを示せば、最善の統計利用法を巡る抽象的な理論に身を捧げる人々は、その実験結果に同意することが多い。

研究者は、さまざまな方法でデータ解析を行い、そうしたデータ解析によって同じ答えが導き出されるかどうかを調べようと試みるべきだ。データセットの解析をさまざまな研究チームに対するクラウドソーシングによって行うプロジェクトでは、このアプローチが、研究知見の妥当性を確認し、新たな知見を得る上で役立つことが示唆されている。

要するに、懐疑的な姿勢を失わず、答えがよいのある良い論点を選び、その論点に関する答えを多くの方法で得ようと試みるべきだ。真実に近づくためには多様な数値が必要なのだ。■

(翻訳: 菊川要)

2019年4月4日号 | Vol. 568 No.7750

険しい展望：小惑星ベンヌの予想外に 岩だらけの表面が提起するサンプルリ ターンへの課題

表紙は、NASAの探査機オシリス・レックス (OSIRIS-REx) が撮影した地球近傍小惑星ベンヌ (小惑星番号 101955) の最初の画像である。このミッションは、ベンヌの表面からサンプルを集めることを最終的な目標にしているが、初めて得られたベンヌの姿は、それが予想していたより難しい課題であることを示唆している。今回 D. Lauretta らは、ベンヌの特性の初期の観測結果を提示している。彼らは、ベンヌの全体の組成が、予想どおり水を含み揮発物質に富んでいるように思われることを見いだした。しかし、撮像結果からは、ベンヌの表面には予想よりずっと岩が多く、サンプルリターンミッションの安全な目標となり得る、5～20 m 程度の広さで見かけ上危険のない領域はごくわずかであることが明らかになった。

Cover; 10.1038/s41586-019-1033-6



微生物遺伝学：腸内細菌ゲノム中の小さな違いが表現型に大 きな影響を及ぼす

今回、腸に関連する微生物群集の高分解能でのゲノム解析を可能にする方法が開発され、ゲノム内の多様性 (SGV) の特定が可能になった。E. Segal らは、これらのゲノム多様性を示す領域が、異なる大陸の別個のヒトコホートにわたって保存されており、細菌の適応度と関連することを示している。SGV は、CRISPR に関連した遺伝子や抗生物質産生機能を担う遺伝子に多く見つかり、ハウスキーピング遺伝子には見られなかったことから、微生物の適応に役割を担っていると考えられる。イスラエルの 1 コホートの解析から、SGV と宿主の疾患リスク因子との間に 124 の関連が特定され、そのうちの 40 は独立したオランダのコホートでも再現された。このことから、これらの関連の普遍性が明らかになり、著者らは、微生物とその宿主の間にあると考えられる機構的つながりについての仮説を立てることができた。例えば、グラム陽性菌の *Anaerostipes hadrus* におけるイノシトール異化・酪酸合成経路の存在は、宿主の体重や代謝性疾患のリスクを大きく低下させることに関連する。以上から、この研究は、マイクロバイオーームにおいて微生物の適応と宿主の健康に関連するゲノム多様性の新しい階層を明らかにしており、その解析ツールを提供する。

10.1038/s41586-019-1065-y

神経科学：塩欲求のバランスを取る

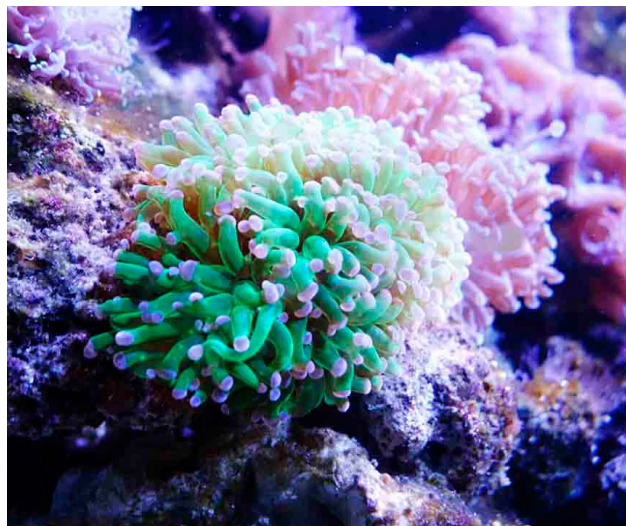
哺乳類は、循環血液中のナトリウム濃度が下がると、塩を渴望する。しかし、口腔内でナトリウムを感知すると、塩摂取欲求はたちまち低下する。これらの信号は、おそらく化学感覚と思われるが、その調節の神経基盤はまだ分かっていない。今回、岡勇輝 (米国カリフォルニア工科大学) らは、塩味とナトリウムの欠乏に関する情報を統合して、ナトリウム摂取行動を両方向性に駆動する神経回路を明らかにしている。これらの回路には前青斑核が含まれており、これらのニューロンを駆動するのは、ナトリウムの知覚であって摂取ではないことも分かった。

10.1038/s41586-019-1053-2

生態学：サンゴと広く共生しているアピコンプレクサは進化の 過渡期にある

アピコンプレクサ類は細胞内絶対寄生生物だが、自由生活性の光栄養生物から進化してきた。しかし、寄生生物への移行がどのようにして起こったのかは分かっていない。今回 W. Kwong らは、サンゴ組織に共生する微生物としては 2 番目に多く、世界のサンゴの 80% 以上で見られるアピコンプレクサの一系統を明らかにし、「corallicolid」と命名した。corallicolid の色素体のゲノム塩基配列には、クロロフィル合成に関わる遺伝子は保持されているにもかかわらず、光化学系をコードする遺伝子群は失われている。つまりこの色素体は光合成は行えない。クロロフィルについてこれまでに知られている唯一の生物学的役割は光合成 (それには光化学系が必要) である。従ってこの結果は、アピコンプレクサである corallicolid 類は進化上の中間体であり、クロロフィルがこれまで知られていなかった生化学的役割を果たしている可能性を強く示唆している。

10.1038/s41586-019-1072-z



AUSTIN SIMCOE / EYEEM / GETTY IMAGES

構造生物学：明らかになったアミノ酸輸送体LAT1の構造

LAT1-4F2hcはヒトアミノ酸輸送体で、大型中性アミノ酸や、L-DOPAのような体内で生じたホルモン前駆体の膜を通過する輸送に関わっている。そのため、この輸送体は細胞増殖や血管新生、またがんにおいて重要な役割を果たしている。LAT1は薬物動態に特に大きな役割を担っていて、がんでの薬剤標的の1つである。今回Q. Zhouらは、LAT1-4F2hc複合体について、単独状態、また阻害剤の2-アミノ-2-ノルボルナンカルボン酸 (BCH) もしくはJPH203と複合体を形成した状態のクライオ（極低温）顕微鏡構造を報告している。LAT1は、内向きに開いたコンホメーションをとっていることが分かり、4F2hcとの広範にわたる相互作用が見られ、分子間ジスフィルド結合を介する相互作用も観察された。この研究によって、LAT1-4F2hcの機能に関する手掛かりが得られ、またヘテロ二量体型二次性能動輸送体の構造の一端が初めて明らかになった。

10.1038/s41586-019-1011-z

神経科学：渇きは腸管からの液体オスモル濃度信号によって調節される

脳が渇きに関連する充足の合図を処理するとき、口腔咽頭経路から得られる摂取液体容量についての情報が計算に入れている。しかし、摂取した内容物のオスモル濃度に関する情報を脳が受け取る仕組みについては、あまりよく分かっていない。今回Z. Knightらは、液体中の水分と塩分の量が腸内で迅速に測定されて、迷走神経を介して脳へと伝えられ、飲水行動をより適切に調節することを明らかにしている。前脳の個々のニューロンは、液体の体積と含有物に関する情報や、血液からの他の信号も統合し、飲水やそのような行動の停止に影響する活動を駆動している。

10.1038/s41586-019-1066-x

2019年4月11日号 | Vol. 568 No.7751

神経科学：CD22の阻害は加齢脳でミクログリア機能を改善する

J. Pluvinaigeらは今回、CRISPR-Cas9ノックアウトスクリーニングとRNA塩基配列解読 (RNA-seq) を組み合わせて、加齢に伴って異なる発現を示す、ミクログリアファゴサイトーシスの遺伝的修飾因子CD22を突き止めた。CD22は、シアル酸の抗ファゴサイトーシス効果を仲介する。阻害抗体や遺伝的除去によりCD22を阻害すると、in vivoでミエリンの残屑やアミロイドβオリゴマー、



α-シヌクレインフィブリル（原繊維）の除去が促進された。CD22の長期的な阻害は、加齢や疾患に関連したミクログリアの転写シグネチャーを部分的に回復させ、加齢マウスで認知機能を改善した。これらの知見は、加齢に関連したミクログリア障害の機構、および加齢脳で恒常性を回復させるための有望な戦略を示している。

10.1038/s41586-019-1088-4

分子生物学：分解に依存したロバスト性

機能喪失変異から生じる表現型は、他の遺伝子群の発現上昇によって無効化される場合があり、この過程は遺伝的補償として知られている。今回D. StainierとJ. Chenがそれぞれ率いる2つのグループが、この過程には、変異を持つ遺伝子の転写と、ナンセンス変異依存分解経路による変異型転写産物の分解の両方が必要であることを示している。分解が起こらないと、変異表現型は増悪する。また、発現が上昇した遺伝子のかなりの割合で、変異のある遺伝子とのある程度の塩基配列類似性が認められ、発現が上昇した遺伝子では、その発現が転写開始部位でのH3K4トリメチル化の上昇と相関することも分かった。変異型転写産物の分解が関連遺伝子群の転写を引き起こす仕組みを理解するためには、さらなる研究が必要である。

10.1038/s41586-019-1064-z; 10.1038/s41586-019-1057-y

光物理学：真空のゆらぎ

電磁場の基底状態、すなわち真空状態は、これまで考えられてきたほど「不活性」ではない。実際には、電場ゆらぎは全ての周波数で空の空間に浸透する。しかし、こうしたゆらぎは、強度検出器では直接測定できないため、これまでは主としてその存在を示す間接証拠に頼る必要があった。今回I. Banea-Chelmusらは、極低温環境に埋め込んだ非線形結晶における電気光学検出に基づく方法によって、テラヘルツ周波数領域の真空ゆらぎの空間的コヒーレンス特性と時間的コヒーレンス特性を、直接調べた結果を報告している。そのデータから、電気光学検出の帯域幅内にある電磁放射基底状態のスペクトル成分が得られた。今回採用したショット雑音限界の測定を可能にする方法によって、極めて強い結合領域の発光や、光と物質が結合したさまざまな系のさらなる研究が促進される可能性がある。

10.1038/s41586-019-1083-9

社会科学：道徳を説く神と複雑な社会

人々はなぜ協力し、社会規範に従うのか。小規模な社会では評判のコストだけで十分説明できそうだが、大規模で複雑な社会では、不正をする人が匿名性を隠れみのにして道徳的な罪を犯す可能性がある。複雑な社会の発展に関する1つの有力な仮説

に、全てを見通す神が道徳律に従わせるための手段をもたらす、というものがある。今回P. Savage（慶應義塾大学ほか）らは、過去1万年にわたる世界各地の数百の社会の特徴を含む大規模な歴史的データセットで、社会的複雑性と超自然的な存在の信仰の時間的進化を調べることにより、この仮説を検証した。その結果、社会発展の初期には形式的な宗教的儀式が見られるが、道徳を説く神は、大規模社会が出現した後の遅い時期に現れる傾向があることが明らかになった。著者らは、道徳を説く神は大規模で複雑な社会の誕生における主な要素ではなく、そうした社会がその後安定化して成長する上で役割を果たす可能性があると結論付けている。

10.1038/s41586-019-1043-4

神経科学：睡眠の起源

ショウジョウバエ (*Drosophila*) では、背側扇状体 (dFB) に投射する睡眠促進ニューロンが、睡眠要求の関数として電気的活動とその停止の切り替えを行うが、これを仲介する共役機構は未解明である。今回G. Miesenböckらは、睡眠を遮断するとdFBニューロン内でミトコンドリアの活性酸素種レベルが上昇し、酸化された補因子NADP⁺がShakerカリウムチャネルのサブユニットHyperkineticに結合してニューロンの発火を高め、その結果睡眠を促すことを見いだしている。これらの知見は、特定のニューロン内で、エネルギー消費と酸化ストレスと睡眠の間に機構的関連があることを示しており、薬剤開発の新たないくつかの分子標的を示唆するものである。

10.1038/s41586-019-1034-5

植物科学：オーキシシンシグナル伝達の新たな層

オーキシシンは植物の成長や発生に関わる典型的なホルモンであり、細胞間でのオーキシシン濃度の差異が、発生の結果に違いをもたらす。TIR1/AFB受容体に基づく経路を介したオーキシシンシグナル伝達はよく調べられているが、T. Xuらは今回、それと並行に働く新たなオーキシシン応答経路について報告している。彼らは茎の発生を調べ、植物の頂端フックにおいて、高レベルのオーキシシンが細胞表面でTMK1と呼ばれる受容体様キナーゼの切断をもたらすことを発見した。切り離されたTMK1のカルボキシ末端は、細胞質ゾルを通して核に移行し、そこで2つの非カノニカルなオーキシシン応答性転写抑制因子であるIAA32とIAA34をリン酸化する。意外にも、これらの抑制因子は安定化され、その結果として成長の阻害が引き起こされた。彼らは、TMK1シグナル伝達経路とTIR1/AFBシグナル伝達経路が並行して働くことで、細胞オーキシシン濃度の違いを明確に解釈することが可能になり、複雑な発生結果が生じると考えている。

10.1038/s41586-019-1069-7

免疫学：SIXファミリーのタンパク質は、炎症とアポトーシスで非カノニカルNF-κB経路の活性化を抑制する

非カノニカルNF-κB経路は、二次リンパ器官の発達、リンパ球の機能や病原体感染に対する免疫に必要とされ、また、さまざまながんで、NF-κBを標的とする化学療法が引き起こす細胞死にも重要な役割を果たしている。しかしその重要性にもかかわらず、免疫や細胞死における非カノニカルNF-κBシグナル伝達を調節する分子機序は明らかになっていなかった。今回N. Altoらは、非カノニカルNF-κB経路の活性化に重要なキナーゼNIKによって、転写調節因子のSIX (sine oculis homeobox) ファミリーに属するSIX1とSIX2が再活性化されると、NF-κBのプロモーターへのRNAポリメラーゼの誘引が阻害されて非カノニカルNF-κB遺伝子の発現が抑制されることを明らかにしている。従って、これらは負のフィードバック調節因子として働いていることになる。NIK-SIXシグナル伝達軸の存在が突き止められ、それが生理的条件下と病的状態の両方で炎症関連遺伝子や細胞死関連遺伝子の発現の微調整に果たす役割が解明されたことは、免疫学、微生物学、シグナル伝達やがんの研究者らの関心を集めそうだ。

10.1038/s41586-019-1041-6

2019年4月18日号 | Vol. 568 No.7752

時間を巻き戻す：死後4時間たった脳で細胞機能が回復

哺乳類の脳は、酸素供給の変動に極めて敏感で、血流や酸素がわずかな時間途絶えただけで、細胞死や回復不能な傷害が生じることがある。今回N. Sestanらは、死後数時間たったブタの単離脳で、微小循環と細胞機能の回復を可能にする技術的プラットフォームを示している。このプラットフォームは、灌流デバイス、細胞を保護しニューロンの活動を抑える溶液、外科的処置からなる。BrainExと名付けられたこのシステムは、単離された脳に保護液を循環させる際に、正常体温での脈動血流を模倣するように設計されている。著者らは、体外に取り出してから4時間経過したブタの脳にBrainExシステムを導入した。6時間灌流している間に、細胞死の減少と、シナプス活動を含む一部の細胞機能の回復が見られたが、全体的な電気的活動は見られなかった。著者らは、この灌流システムを脳以外の臓器に使用することで宿主の死後に組織機能を維持できる可能性があると述べている。

Cover; 10.1038/s41586-019-1099-1



加齢：皮膚の老化

老化した皮膚は、薄層化、脆弱性、創傷治癒の遅延の他、角化細胞やメラノサイトなどの皮膚細胞のリザーバーの減少を特徴とする。西村栄美（東京医科歯科大学）らは今回、特定の幹細胞の子孫クローンが他のクローンよりも増殖拡大する幹細胞競合と呼ばれる現象が、皮膚の正常な恒常性と若さの根底にあることを示している。この過程はコラーゲンタンパク質COL17A1によって駆動される。著者らは、幹細胞間でCOL17A1の発現に差異があり、COL17A1高発現クローンは基底膜にしっかりと固定されて基底膜に沿って対称分裂を行い、隣接するCOL17A1低発現クローンを排除することを明らかにした。この細胞間の競合が、皮膚の全体的な構造と完全性の維持に役立っている。しかし、COL17A1の発現は、加齢とともに、また酸化や紫外線への曝露などのストレスによって低下し、これらが皮膚の老化を引き起こす。著者らは、ヒトの角化細胞においてCOL17A1の発現を維持させる2つの化合物、Y27632とアポシニンを特定した。これらの薬剤はマウスにおいて創傷治癒を促進した。今回の結果は、皮膚の老化におけるCOL17A1を介する幹細胞競合の重要性を明らかにしており、皮膚の再生および抗加齢医学に向けた大きな一歩になる。

10.1038/s41586-019-1085-7

構造生物学：反復性脳損傷で見られるタウ繊維中に含まれる補因子らしきもの

慢性外傷性脳症（CTE）は、頭部に繰り返し受けた打撃が原因となって生じる神経変性疾患である。行動、情緒、思考における問題などの症状は、傷害を受けてから長い期間を経た後に現れることが多く、症状は時間とともに悪化し、認知症に至ることもある。CTEは、ボクシングやアメリカンフットボールとの関連がよく知られているが、他のコンタクトスポーツの元選手や元軍人、身体的虐待を受けた人でも見られる。CTEの疾患修飾療法はまだない。アルツハイマー病と同じく、CTEの特徴は脳細胞内の大量の過剰リン酸化タウタンパク質の存在である。S. Scheresらは今回、CTE患者の脳から得たタウ繊維のクライオ（極低温）電子顕微鏡構造を明らかにし、アルツハイマー病患者の脳で見られるタウ繊維と比較している。CTEのタウ繊維は、全体的な形態が明らかに異なっている。アルツハイマー病とCTEのタウ繊維には、同じ6つのアイソフォームが含まれており、生化学的には極めてよく似ているように見えるので、この結果はいっそう注目に値する。さらに予想外だったのは、CTEのタウ繊維にはアルツハイマー病患者の脳のタウ繊維には存在しない疎水性のキャビティが含まれていたことである。このキャビティは別の物質を取り

囲んでおり、こうした補因子の取り込みがタウの凝集やCTEの発症に役割を担う可能性が考えられる。今回示された構造は、集合したタウの異なる配座異性体の伝播が、多様な神経変性疾患の基盤となっているという考え方のさらなる裏付けとなる。

10.1038/s41586-019-1026-5

2019年4月25日号 | Vol. 568 No.7753

二重電子捕獲の直接観測：暗黒物質検出器がキセノンの捉えにくい原子核崩壊を検出

表紙は、イタリアのラクイラ近郊にある国立核物理学研究所のグランサッソ国立研究所のXENON1T暗黒物質検出器を囲む水遮蔽体の内部である。今回XENONコラボレーションは、XENON1T検出器が極めて検出の難しいタイプの原子核崩壊を記録したことを明らかにしている。著者らは、キセノン ^{124}Xe における2個のニュートリノを放出する二重電子捕獲を直接観測した。この過程の半減期は、宇宙の年齢のおよそ1兆倍である。XENON1T検出器には、超高純度のキセノンが3.2 tも用いられており、これによって ^{124}Xe が崩壊してテルル ^{124}Te になる際に放出されるX線の検出が可能になった。測定されたこの崩壊の半減期は 1.8×10^{22} 年で、予測と一致している。著者らは、今回の検出は、ニュートリノの放出を伴わない二重電子捕獲過程の検出への価値ある一歩であり、ニュートリノの理解をさらに深めることができる可能性があるとして述べている。

Cover; 10.1038/s41586-019-1124-4

地球化学：沈み込み帯前弧で失われる炭素

炭素や揮発性物質は、沈み込み境界で地球表面からマントルへと輸送されるが、前弧と背弧で放出される揮発性物質の割合は、火山フロント自体からのフラックスに比べて、あまり絞り込まれていない。今回P. Barryらは、コスタリカ前弧に沿った深部起源の湧泉から得られたヘリウムと炭素の同位体データを用いて、この地域で沈み込むスラブから放出される炭素の大半が地殻内に隔離されており、地球深部マントルへ輸送される炭素はこれまで考えられていたより約5分の1少ないことを示している。

10.1038/s41586-019-1131-5

微生物学：ヒト腸内微生物相の構成をこれまでにない分解能で明らかにする

ヒト腸内微生物相の構成は、健康および疾患の両方に関連付



けられているが、培養や塩基配列解読の大規模な取り組みが行われてきたにもかかわらず、ヒト腸内微生物相の完全な細菌のレパートリーはまだ明らかにされていない。A. Almeidaらは今回、1万1850のヒト腸のマイクロバイームから、9万2143のメタゲノムアセンブリーによる再構築ゲノム(MAG)を得て、1952種の未培養の候補細菌を特定した。これらの未培養ゲノムは、ヒト腸内微生物相の既知の種を大幅に拡大し、系統発生的多様性を281%増大させた。新たに特定された種は、あまり調べられていなかったアフリカや南米の集団に由来する試料の分類を200%以上改善し、数百の新しい合成遺伝子クラスターをコードしていることが分かった。このデータは、これらのメタゲノムデータセットにおける、真核微生物やウイルスの最初の解析となった。今回の研究は未培養の腸内細菌の多様性を明らかにし、腸内微生物相の分類学的かつ機能的な解析のための、今までにない方法を提供する。

10.1038/s41586-019-0965-1

医学研究：MSI腫瘍におけるWRNの合成致死性

合成致死となる相互作用は、標的化可能ながん細胞の脆弱性の発見につながる可能性がある。今回、関連した2報の論文で、マイクロサテライト不安定性(MSI; ゲノム不安定性の増加と高頻度変異を特徴とする)を示すがんにおける合成致死の脆弱性が突き止められた。A. Bassらは、細胞株データセットについてのCRISPRスクリーニングとRNA干渉スクリーニングからデータマイニングを行い、MSI腫瘍の選択的な依存性としてDNAヘリカーゼのWRNがMSI腫瘍の選択的な依存性であることを示している。また、この依存性はWRNのヘリカーゼ活性に依存するが、そのエキソヌクレアーゼ活性には依存しないことも明らかになった。一方M. Garnettらは、がん細胞株でCRISPRスクリーニングを行って、薬剤標的の候補群を見だし、それらの優先順位を決定している。全ての種類のがんに共通する依存性とがんの種類に特異的な依存性のうち、WRNはMSIを示す細胞株における有望な標的であることが明らかになり、異種移植片で発現を抑制すると、MSI腫瘍の適応度と増殖が低下することが確認された。

10.1038/s41586-019-1103-9; 10.1038/s41586-019-1102-x

惑星科学：火星にメタンは見つからなかった

火星でメタンが検出されたことから、地球化学的過程や生物的過程が火星におけるメタン生成を担っている可能性が示唆されてきた。火星では過渡的で局地的なメタン濃度の上昇と、大気中メタンの背景濃度の季節変動の検出が報告されているが、これらを、火星大気の化学と物理に関する現在の理解に

基づいて予想されている均一なメタンの分布と容易に両立させることはできない。今回、ESAとロスコスモスによる「エクソマーズ」ミッションのトレース・ガス・オービターによる初期の観測結果から、両半球の広範囲の緯度にわたってメタンが検出されなかったことが示されている。著者らは、メタンの上限値が、これまで報告されている検出結果よりも10分の1～100分の1と低いことを報告している。彼らは、先の研究で報告されているメタン濃度と今回の発見を両立させるには、メタンを下層大気から速やかに除去できる未知の過程が必要であると示唆している。

10.1038/s41586-019-1096-4

触媒：温和なアンモニア合成方法

肥料、ひいては世界の農業がアンモニアに依存している。アンモニアは現在、大気中の窒素からハーバー・ボッシュ法によって高温高压条件下で合成されている。そのため、遷移金属錯体が温和な条件下で窒素を還元してアンモニアに変換できるという発見が、大きな関心を集めている。芦田裕也(東京大学)らは今回、プロトン源として単純なアルコールまたは水を用いると、モリブデン錯体によってかつてない速い速度でアンモニアを合成できることを報告している。この系には化学量論量のニョウ化サマリウムが必要であるが、今回の知見は、次世代型の窒素固定システムを開発できる可能性があることを示している。

10.1038/s41586-019-1134-2

構造生物学：代謝の中心的酵素の解明

ATP-クエン酸-リアーゼ(ACLY)は、クレブス回路の代謝物であるクエン酸からアセチル補酵素A(CoA)を合成する働きをしていて、これによってアセチルCoAが不可欠な数多くの生化学反応(脂肪酸の生合成、タンパク質のアセチル化など)と糖質代謝とが結び付けられている。今回、ACLYの構造が2つの研究グループから報告された。K. Verstraeteらは、細菌、アーキアとヒトに由来するACLYの結晶構造を解き、酵素がATPを使ってアセチルCoA形成を進める様子を明らかにしている。また、この研究によって、中心的な炭素固定機構の進化の起源について情報が得られた。もう1つの研究では、L. Tongらが、新規に開発された阻害剤と複合体を形成したACLYの構造をクライオ(極低温)電子顕微鏡を用いて明らかにしている。ACLYは細胞の増殖に必要なため、抗がん剤の標的となる。この阻害剤はクエン酸結合部位の近くに結合し、その結合を妨害する。どちらの研究も、新しいACLY阻害剤の開発に役立つだろう。

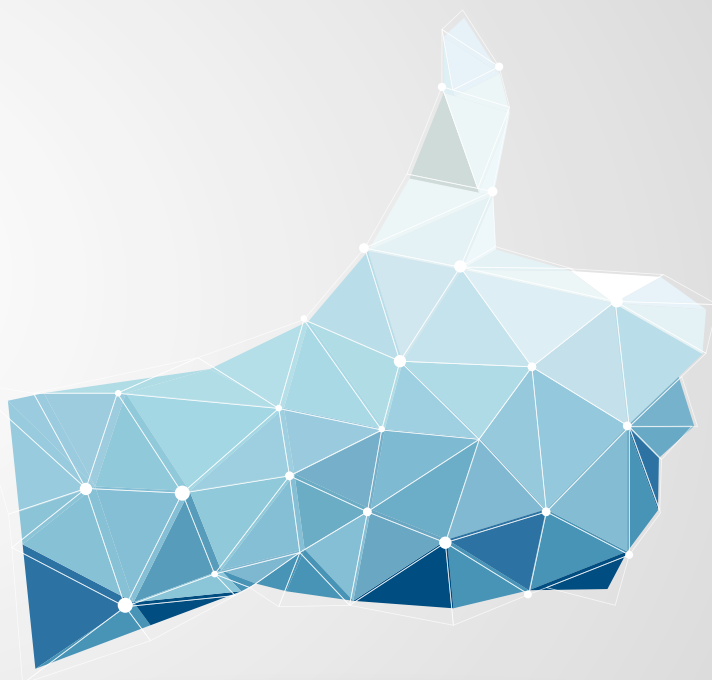
10.1038/s41586-019-1094-6; 10.1038/s41586-019-1095-5

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

先日（5月中旬）、大気中の二酸化炭素濃度が過去最高値となる415ppm超を記録したことが報じられました。減らすどころか、着実に増え続けている温室効果ガス。近年、地球温暖化に対する社会全体の意識は高まりつつあるように感じていましたが、これまでの取り組みでは全く不十分で、地球環境は絶望的な悪化の一途を現在進行形で辿っていることがかくも明確に示されたことに、改めて衝撃を受けました。今号では、若者たちが「大人たち」のこれまでの無為無策を厳しく批判し、地球温暖化に対する喫緊かつ実行力のある対策を求めて世界規模で団結し、学校ストライキやデモ行進を行ったことを紹介しています（12ページ）。SNSなどを通じて、世界120カ国の140万人もの若者が参加したという今回の抗議運動。そのアイコン的存在であるスウェーデンの16歳の若き活動家グレタ・トゥーンベリは、これまでにCOP24をはじめ多くの会合に招かれて講演や会談を行っており、その様子は多数のメディアに取り上げられています（スピーチの様子は一部の動画サイトにもアップされています）。彼女は、耳触りのよい言葉を並べるばかりの政治家たちを一刀両断し、返す刀で無為に時間を費やしてきた世界中の全ての大人たちを強く非難しています。1人の「大人」として、彼女の言葉1つ1つが心に重く突き刺さりました。 **NI**

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

宛先：naturedigest@natureasia.com

（「Nature ダイジェスト」ご意見係）

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

広告のお問い合わせ

T 03-4533-8094（広告部）

E advertising@natureasia.com

編集発行人：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。



SUBMIT YOUR RESEARCH TODAY

OPEN FOR SUBMISSIONS

Nature Food will publish research, reviews and comments from the natural, applied and social sciences on all aspects of food production, processing, distribution and consumption that contribute to human and planetary health. With a comprehensive scope, **Nature Food** provides researchers and policy-makers with a breadth of evidence and expert narratives on optimising and securing food systems for the future.

Topics covered in **Nature Food** include:

- Agriculture
- Aquaculture
- Consumption
- Crop Science
- Ethics and Justice
- Food Loss and Waste
- Food Sciences
- Food Security
- Food Systems
- Hunger, Conflict and Famine
- Nutrition
- Safety and traceability

Visit us online to learn more about our Aims & Scope

nature.com/natfood

 @NatureFoodJnl