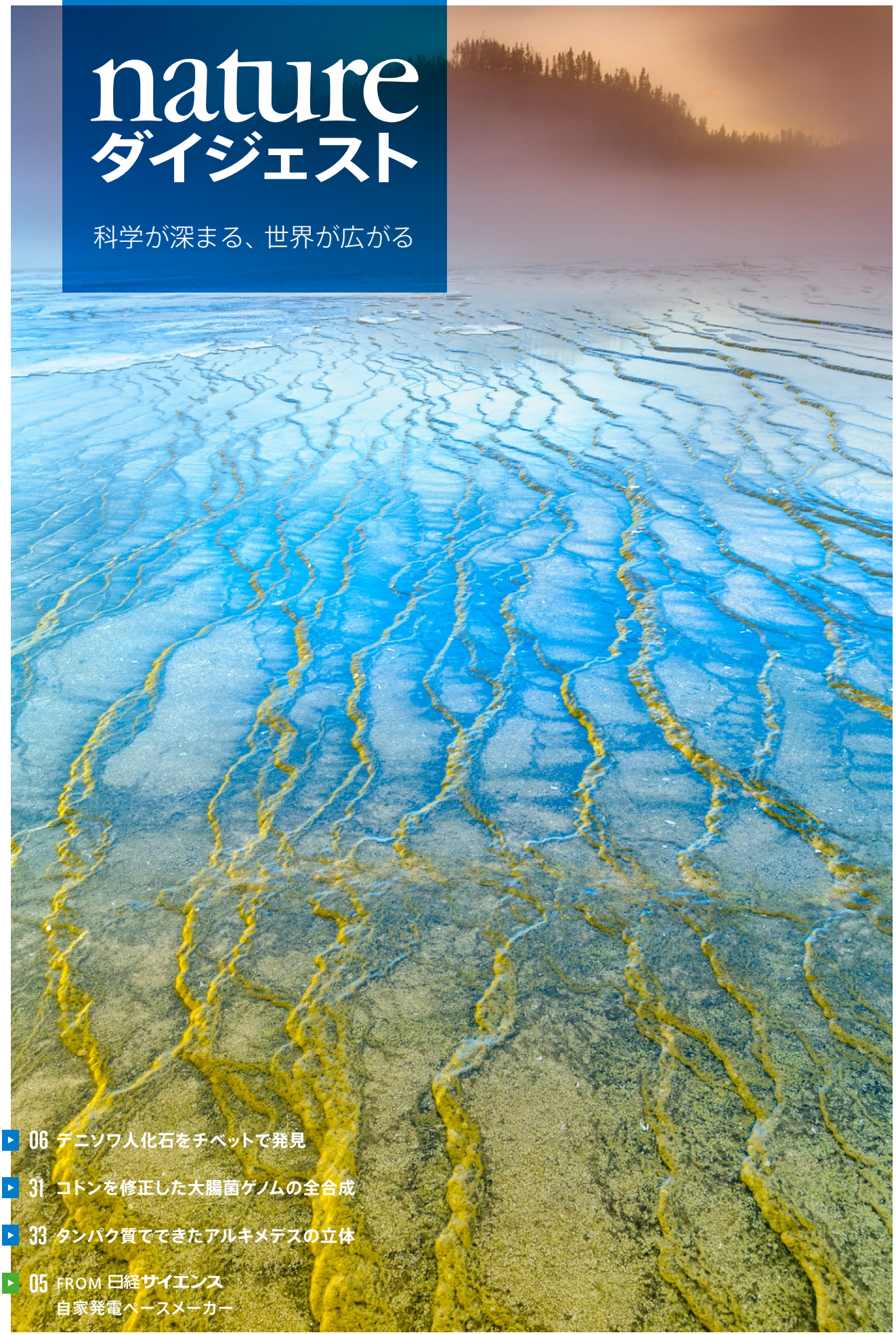
nature
ダイジェスト
科学が深まる、世界が広がる

08
2019

真核生物の祖先はアーキア？



06 デニソワ人化石をチベットで発見
31 コドンを修正した大腸菌ゲノムの全合成
33 タンパク質でできたアルキメデスの立体
05 FROM 日経サイエンス
自家発電ペースメーカー

natureasia.com/naturedigest

FABIO BUONOCORE

nature ダイジェスト

#08

AUGUST 2019

natureasia.com/naturedigest

2019 年 8 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: DON WHITE/ISTOCK/GETTY IMAGES PLUS/GETTY

NEWS FEATURE

系統樹を揺さぶるトリックスター

北極海海底の熱水噴出孔で驚くべきアーキア（古細菌）が見つかったことが、2015 年に報告された。真核生物に固有とされる遺伝子を複数持っていたこのアーキアには、秩序を破り皆を振り回す北欧神話の神ロキの名が与えられた。また最近、ロキ類に近縁なアーキアがさらに見つかり、真核生物の起源を巡る議論は大いに活気づいている。

NEWS IN FOCUS

02 電解液の「血液」で泳ぐロボット魚

魚型のソフトロボットに複数機能を果たす血管系を組み込むことで、長時間にわたる電力供給と稼働が可能になった。

03 人体はゲノムがさまざまに異なる細胞のモザイク

ヒトの各組織の細胞はすでに変異だらけで、相当数の細胞にがんにつながり得る変異があることが分かった。

07 グーグル出資の研究で常温核融合は見いだせず

常温核融合を検証する実験が行われてきたが、核融合が起こっているという証拠は見いだされなかった。

09 100 万の生物種が絶滅の危機に

国連の痛烈な報告書により、人間の活動が急速に世界中の生態系を脅かしていることが明らかになった。

10 英国初の「死体農場」開設へ

ヒトの遺体が腐敗する過程を研究するための施設が近年、世界各地で開設され、英国でも開設間近と見込まれる。

12 5G データネットワークが天気予報を脅かす

米国政府は 5G 携帯電話用の周波数帯を販売した。その中には地球観測と干渉する恐れがある周波数帯も含まれる。

14 世界屈指のゲノミクス研究所が動物実験施設閉鎖を発表

サンガー研究所の動物実験代替法の利用に向けた動きに、一部の科学者から懸念の声が上っている。

NEWS IN JAPAN

15 欧州研究会議ブルギニョン議長来日！

NEWS & VIEWS

28 なぜ褐色脂肪には多くの神経が分布しているのか

褐色脂肪組織の神経は熱発生を制御する。今回、褐色脂肪の神経分布と熱発生を調節するタンパク質が発見された。

31 コドンを修正した大腸菌ゲノムの全合成

アミノ酸をコードするコドンの種類を通常より少なくした、これまでで最大の合成ゲノムが作製された。

33 タンパク質でできたアルキメデスの立体

天然のタンパク質を改変して金属と相互作用させることで、生体分子では前例のない特異な構造が作製された。

36 室温に近い超伝導

水素化ランタン化合物は、これまでで最も高温の約 250 ケルビンで超伝導を示すことを裏付ける実験結果が得られた。

NEWS SCAN

05 自家発電ペースメーカー / 電気装置の故障を予知

EDITORIAL

38 欧州連合の優れた取り組みとは何か

HIGHLIGHTS

40 2019 年 6/6 ～ 6/27 号

DONGJU ZHANG, LANZHOU UNIV.

NEWS IN FOCUS

デニソワ人化石をチベットで発見

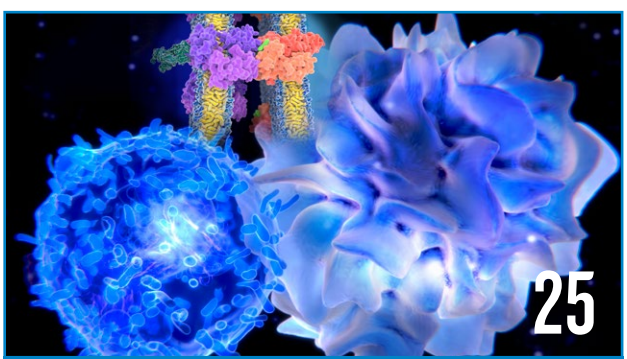
チベットで見つかった下顎骨はデニソワ人のものと分かり、デニソワ人がシベリア以外にも広く分布していたことが裏付けられた。

ANDRZEJ WOJCICKI/SPL/GETTY

NEWS IN JAPAN

ゲノム×医療 ― うねりの中で日本は ―

対談　徳永勝士氏×岡野栄之氏

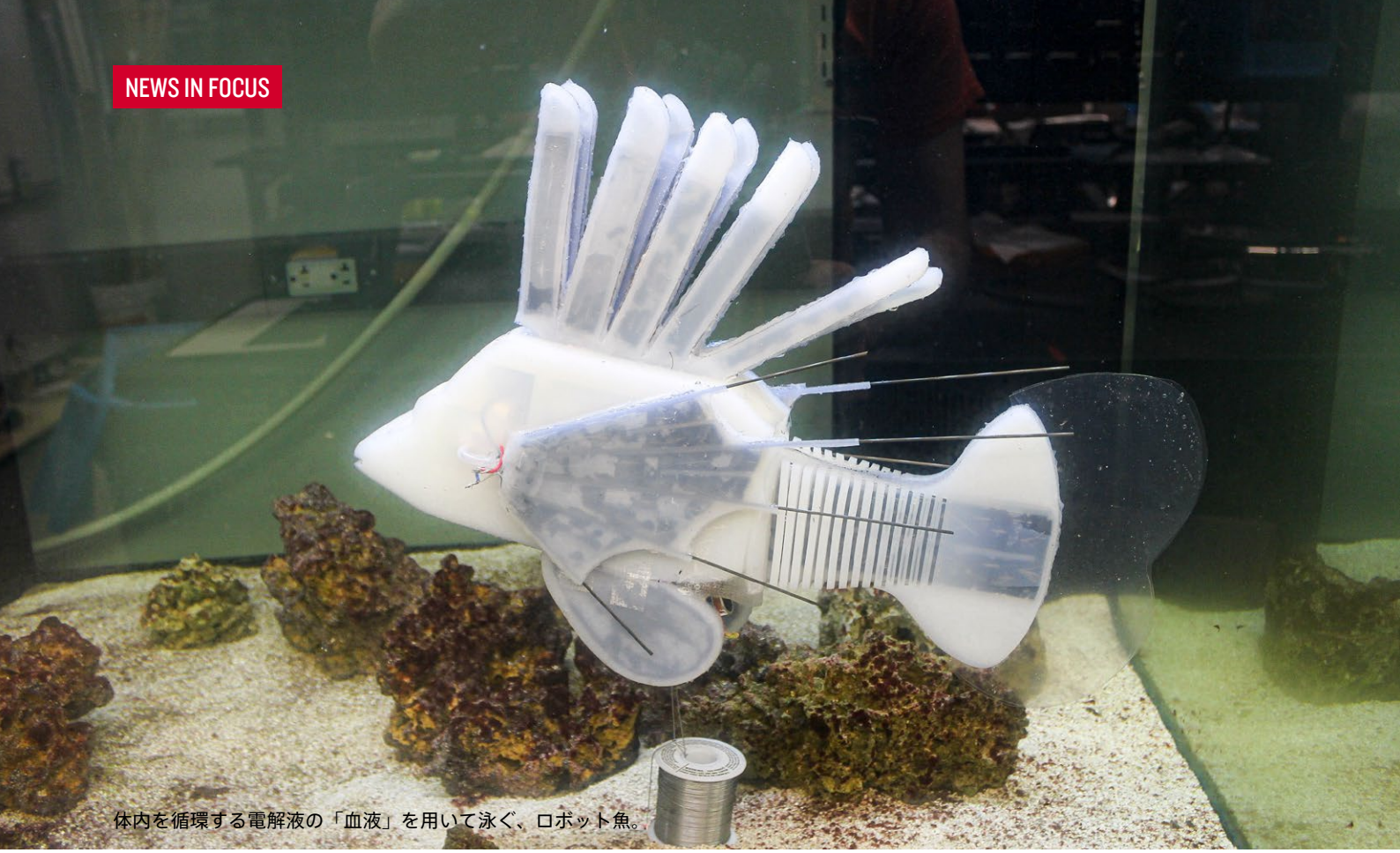


SELVANEGRA/ISTOCK / GETTY IMAGES PLUS/GETTY

JAPANESE AUTHOR

記憶 T 細胞形成のカギを握るのは、脂質代謝

免疫記憶の中心となる記憶 T 細胞の産生に脂肪酸代謝が関わっていることを突き止めた中山俊憲氏、遠藤裕介氏に話を聞いた。



体内を循環する電解液の「血液」を用いて泳ぐ、ロボット魚。

JAMES PIKUL

電解液の「血液」で泳ぐロボット魚

魚型のソフトロボットに複数の機能を果たす人工の血管系を組み込むことで、長時間にわたる電力供給と稼働が可能になった。

体内を循環する電解質の「ロボット血液」によって、充電することなく長時間テザーなしで泳ぐことのできるロボット魚が作製され、*Nature* 2019年7月4日号51ページで報告された[1]。今回開発された、全長約40cmのミノカサゴ型ソフトロボットには、いわゆる従来型の電池は使われていない。代わりに、このロボット魚の内部では、エネルギー貯蔵とひれの動きの制御という2つの機能を兼ね備えた特殊な液体が循環していて、これが長時間の泳ぎを可能にしている。この「ロボット血液」は、電解質の循環により酸化還元反応を進行させて充放電を行う「レドックスフロー電池」に着想を得たもので、より小さな空間により多くのエネルギーを蓄えることで、重くてかさばる電池パックを用いることなく、より長時間の稼働が可能になった。

このロボット魚を作製した研究チームの一員、コーネル大学（米国ニューヨーク州イサカ）のロボット研究者Robert Shepherdは、今回のイノベーションによって、人間の介入や指示なしに課題を遂行する完全自律型ロボットの実現に一歩近づいた、と述べている。

ロボットを長時間にわたり自律的に駆動させることは、ロボット工学における主要な課題である。聖アンナ高等師範学校（イタリア・ピサ）のロボット研究者Cecilia Laschiは、「自律型ロボットには、捜索救助活動や深海探査など無数の応用が考えられます」と言う。ただ、その実現には、エネルギー貯蔵問題という大きな障壁が立ちはだかっている。自律型のロボットには、途中で充電を行わずに最後まで任務を遂行できるだけの電力が必要だが、単純に電池パックの追加で対処するとロボットのサイズや重量が大きくなり、そ

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

れに対応するためにより大きな電力が必要となってしまう。

この問題の解決策としてShepherdらが目を向けたのが、動物の血管系だった。動物の血管系は、酸素や栄養の運搬、老廃物の除去から、内部体温の調節、疾患や感染との闘いにおける補助的役割など実に多様な機能を担っている。従来の機械では、作動油を循環させて目的の部位を動かす油圧装置が使われるが、今回Shepherdらは、この作動油の代わりにレドックスフロー電池の電解液を用い、電力の供給と力学的な駆動を1つのシステムに収めることにした。この「人工血管系」によって、ひれを動かすための2つのポンプと電子機器に電力が供給されると同時に、押し出された電解液の流れによって圧力が伝達され、ロボット魚はテザーなしで泳ぐことができるようになった。

Shepherdらによると、この手法でロボット魚に貯蔵できるエネルギーは、電池と作動油システムを別々に搭載した場合に比べて325%増大するという。また、研究チームは、このロボット魚は充電を行うことなく37時間稼働できると計算している。

Laschiも、今回の人工血管系ロボット魚が完全自律型ロボットの実現に向けた大きな前進であると同意する。「独創性のある、素晴らしいアイデアだと思います」。■

（翻訳：三枝小夜子）

Robo-Fish powered by battery ‘blood’
doi: 10.1038/d41586-019-01951-8
2019.6.19 (Published online)
Nick Howe

1. Aubin, C. A. et al. *Nature* **571**, 51–57 (2019).

人体はゲノムがさまざまに異なる細胞のモザイク

ヒトの「正常」な組織が、実際は変異だらけであることが分かった。

約500人から採取した29種類の組織に由来する数千点に及ぶ検体を包括的に解析した結果、人体は、さまざまに異なるゲノムを持つ細胞群からなる複雑なモザイクであり、それらの細胞群の多くは、がん発生につながり得る変異を持っていることが明らかになった。マサチューセッツ総合病院（米国ボストン）の計算生物学者Gad Getzらが2019年6月6日に*Science*で発表したこの研究成果[1]は、この種のものとしては過去最大規模であり、がん発生の仕組みのさらなる解明や、がんの早期発見法の探求に役立つことだろう。

「人体はモザイクであり、人体を作る細胞の相当数が、がんにつながる変異を既に持っているというのが、現在の我々の認識です」と、ウェルカム・サンガー研究所（英国ヒンクストン）の遺伝学者Iñigo Martincorenaは話す。「こうした変異が、がんの種子になるのです」。

組織のモザイク状態は、細胞が変異を蓄積するにつれて生じる。こうした変異の原因には、細胞分裂時に生じたDNAの複製の誤りや、紫外線やたばこの煙などの環境要因による作用がある。例えば、何らかの変異を持つ皮膚細胞が分裂したとき、その細胞からなる皮膚パッチは、隣接する細胞群の皮膚パッチとは遺伝学的に異なる可能性がある。

皮膚[2]や食道[3]、血液[4]が高度のモザイク状態となっていることは既に分かっていたが、これらの研究結果は主に、微小な組織検体で特異的遺伝子の塩基配列を解読して得られたものだった。

複雑なパターン

Getzらは、組織のモザイクを示したそれらの研究に目をつけたが、これらの研究とは別の取り組み方をすることにした。微小な検体から得たDNAの塩基配列を解読するのではなく、GTEx（Genotype-Tissue Expression）プロジェクトのRNA塩基配列データベースを利用しようと考えたのである。GTExプロジェクトとは、ヒトの各組織での遺伝的多様性と遺伝子発現への影響などを調べてカタログ化することを目的としたものだ（2018年1月号「遺伝子発現に対する遺伝的影響がヒト個体レベルで明らかに」参照）。人体ではDNAを鋳型としてRNAが作られるので、DNAに存在する変異がRNA塩基配列中に反映される場合もあるからだ。

RNAを調べようと考えたGetzらは早速、約500人の29種類の組織に由来する6700検体から得られたデータを利用した。ただし、彼らの取り組み方には難点もあった。全てのDNAがRNAをコードしているわけではなく、従って全てのDNA変異がRNA塩基配列に表れるわけではない。また、GTExプロ

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

ジェクトでは比較的大きい検体が使われたので、独自のゲノムを持つ小さい細胞集団のDNAシグネチャーが、もっと数の多い他の細胞のものに紛れてしまう可能性もある。

今回の研究結果を総合的に見ると、一部の種類の組織では、モザイクの例が従来の研究を基に推測されたものより少なかった。しかしMartincorenaは、幅広い種類の組織にモザイクが存在すると実証されたことが重要だと話す。

皮膚や食道の組織のように細胞分裂速度の高い組織は、分裂速度の低い組織に比べてモザイクの度合いが高くなる傾向が見られた。モザイクの度合いは加齢につれて高くなり、DNAを損傷する環境要因にさらされる肺や皮膚では特に高かった。

かすかなシグナル

最も多くの変異部位が見られた遺伝子の1つは、*TP53*遺伝子であった。この遺伝子は、DNA損傷の修復を助ける機能を持っていて「ゲノムの守護者」とも呼ばれる。*TP53*の特定の変異はがんに関連しているが、こうした変異は、細胞が腫瘍化する前に、他の遺伝子に別の変異を生じさせる可能性もある。

「我々が今見ているものは、最も早期の前がん変化の一部であり、こうした変化がその後、さらなる変異を蓄積させていくことになります」と、ブリティッシュ・コロンビア州がん研究所（カナダ・バンクーバー）のがんゲノム研究者Erin Pleasanceは話す。「最終的にがんになるのは、これらのごく一部だと考えられます」。

現在研究者に求められているのは、これらの細胞において腫瘍になるものと、「正常」なものとを判別する方法を見つけることだと、ジョンズホプキンス・メディシン（米国メリーランド州ボルティモア）の応用数学者Cristian Tomasettiは言う。がんを早期発見する取り組みを向上させるには、それが極めて重要だと思われる。

Tomasettiは既に、血中循環腫瘍DNAを検出するための手法を開発している。こうした手法を使うことで、がんの初期のサインを捉えられる日がいずれ来るのではないかと期待されている。しかしTomasettiによると、彼のチームは最初、この方法で検出されたがんに関連する変異（つまり腫瘍の存在を示すと考えられる）の一部が、正常な血液細胞の一群に由来することを見つけて驚いたという。

「このようなモザイク状態が、新しい正常状態なのです。今後の課題は、どの程度までを正常と呼ぶのかを見極めることです」とTomasettiは言う。■

（翻訳：船田晶子）

SPL/GETTY

人体の皮膚は他の組織に比べてモザイクの度合いが高い。

The human body is a mosaic of different genomes
doi: 10.1038/d41586-019-01780-9
2019.6.6 (Published online)
Heidi Ledford

1. Yizhak, K. et al. *Science* **364**, eaaw0726 (2019).
2. Martincorena, I. et al. *Science* **348**, 880–886 (2015).
3. Martincorena, I. et al. *Science* **362**, 911–917 (2018).
4. Genovese, G. et al. *N. Engl. J. Med.* **371**, 2477–2487 (2014).

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

自家発電ペースメーカー

心拍を利用して電池を不要に

心拍によって発電して動くペースメーカーを、生きたブタで試す実験が成功した。ブタの心臓の大きさと機能は人間と似ており、電池の要らない埋め込み型医療機器の開発に向けた重要な前進だ。現在のペースメーカーは電池の寿命が7～10年で、交換するには高額な手術が必要である。

今回の新しい“共生ペースメーカー”は3つの部分からなる。1つはウエハースほどの大きさの発電機で、手術で心臓の表面に装着され、拍動の力学エネルギーを電気エネルギーに変換する。2つ目はそのエネルギーを蓄積するコンデンサーを備えた電力管理ユニット、3つ目は心筋を刺激して調節するペースメーカー本体だ。

北京ナノエネルギー・ナノシステム研究所のZhou Liとジョージア工科大学（米国）のZhong Lin Wangらは、このデバイスをオスの成体ブタ2頭に埋め込んだ。1頭目は健康な心臓を持つブタで、発電機がどれだけうまくエネルギーを拾って発電できるかを試した。得られた電力でペースメーカーを3時間半ほど駆動できた。研究チームは2019年4月の*Nature Communications*に、このブタの心臓は人間用のペースメーカーを動かすのに必要とされるよりもずっと多くのエネルギーを生み出したと報告している。

2頭目のブタでは、不整脈（不規則な心拍）を誘発してペースメーカーの治療機能をテストした。ブタの心臓の動きによって1時間以上充電してから装置のスイッチを入れたところ、心拍はすぐに正常に戻り、スイッチを切ってもその状態が続いた。

装置のサイズや安全性、効率を人間に合わせて最適に調整する必要があるため、ヒトでの試験はまだ先になるだろう。また、サイズと効率の問題は大きく、動きの弱い病んだ心臓でこのペースメーカーがうまく働くかどうかは、まだ明確でない。また、この装置は心臓の表面に直接装着する必要があり、心臓の機能を阻害する可能性もある。

「電池を不要にするこうした技術の開発は、埋め込み型医療機器に革命を起こすと思われます」と、パデュー大学（米国）の産業・医用生体工学者Ramses Martinezは言う。「これまでの硬い埋め込み機器は遠からず、機能するのに必要なエネルギーを患者から得ることのできる柔軟なシステムに進化するでしょう」。 ■

（翻訳協力：粟木瑞穂）

電気装置の故障を予知

負荷監視センサーで不調を事前に発見

米国の沿岸警備隊の巡視船スペンサー号のディーゼルエンジンは見たところ正常だった。だが新開発のセンサーシステムは、エンジン始動前のウオーミングアップに使われる一連のヒーターの故障を表示した。船員がヒーターの金属カバーを外したところ、腐食した配線から煙が出ていた。

ヒーターはその機能を失っていただけでなく、「電気絶縁部に擦り切れやひび割れが生じ、火災を起こす寸前でした」とマサチューセッツ工科大学（米国）の教授で新システムに関する論文を2019年3月の*IEEE Transactions on Industrial Informatics*に共著したSteven Leebは言う。「私たちの電源モニターは年間を通じたゆっくりした変化を検知でき、重大な故障が生じる時期を予見していたのです」。

このシステムは「非侵入型負荷監視」という技術を利用している。船舶も建物もその装置が単一の電源に接続されていることが多く、それぞれの装置に流れる電流に独特の変化が生じる。非侵入型負荷監視センサーはこの電気回路網の中の一点に設置され、それらの独特な“指紋”を抽出して各装置がどれだけの電力を使っているかを判別できる。非侵入型負荷監視の起源は1980年代にさかのぼるが、実用的な応用が登場したのはここ数年のことで、電力会社や独立系の新興企業が住宅やビルの電力使用状況を把握するスマートメーターを開発するようになってからだ。

新システムは非侵入型負荷監視データを処理し、その結果を沿岸警備隊の巡視船のダッシュボードに表示する。「Leebらは便利なツールを開発しました」とマサチューセッツ大学アマースト校（米国）の電気・コンピューター工学のDavid Irwinは評する。非侵入型負荷監視の学術研究は難解になりがちなのに対し、Leebのチームは実世界での利用に的を絞り、センサーを商業用途にうまく応用することに成功したとIrwinは言う。

同様のダッシュボード表示は、マイホームの所有者に電気製品の故障を警告できる他、産業や軍事の場でも極めて重要な役割を果たす可能性がある。「診断は装置の故障を検知するのが狙いですが、装置がいつ壊れそうかを予知できればさらによいと思います」とLeebは言う。スペンサー号のエンジン部品の故障を早期に検知したことで、沿岸警備隊はこの船が停泊している間に部品を交換できた。 ■

（翻訳協力：鐘田和彦）

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

デニソワ人化石をチベットで発見

チベットで見つかった下顎骨はデニソワ人のものであることが、タンパク質解析だけで確認できた。今回の発見で、デニソワ人がシベリア以外にも広く分布していたことが裏付けられた。

デニソワ人として知られる謎の古代ヒト族集団の骨として、史上最も完全に近いものがチベット高原の高地で発見された。年代が16万年以上前と測定されたその下顎骨は、シベリアの洞窟以外の場所で発見された最初のデニソワ人標本となっただけでなく、デニソワ人は化石記録から推測される以上に広く分布していたのではないかという仮説を裏付けるものとなった。

今回の研究は、タンパク質解析のみに基づいて古代人が同定された最初の例となった。解析可能なDNAが試料中に存在しなかったため、この標本の歯に含まれるタンパク質が分析されたのだ。この手法を用いれば、DNAが保存されていない化石でも同定されるものが増えるのではないかという期待が出てきた。

「これは素晴らしい成果です。調べる場所が正しかったことが示されたのです」。マックス・プランク人類史科学研究所（ドイツ・イェーナ）の考古学者Katerina Doukaはこう語る。Doukaは今回の研究には関与していない。

これまでデニソワ人については、ロシア・アルタイ山脈のデニソワ洞窟から出土したわずかな歯や骨の断片から分かったことが全てだった。しかし、別の場所でデニソワ人の痕跡が発見されるのは時間の問題だと考える研究者は多かった。アジアやオセアニアの現代人の中にはデニソワ人のDNAの痕跡を持つ人がおり、デニソワ人がシベリアから遠く離れた地に住んでいた可能性が指摘されていたのだ。また、中国で発見された未分類のヒト族化石がデニソワ人かもしれない、と考える研究者もいた（2016年10月号「忘れられた大陸」参照）。

Nature 2019年5月16日号で発表された今回の化石[1]は、下顎骨の片割れであり、完全な歯が2本付属している。1980年に中国・白石崖鍾乳洞で僧によって発見され、蘭州大学に譲渡された。しかし、考古学者の張東菊（Dongju Zhang）らがその骨を調べ始めたのは、2010年代に入ってからのことだった。

研究チームは、ある問題に直面した。デニソワ洞窟で見つかった骨が全て同定できたのは、ある程度のDNAがその骨に残っていたからだ。DNAがあれば、他の古代人の遺伝子配列と比較することができる。しかし、今回の下顎骨にはDNAが残されていなかった。

そこで研究チームは、DNAの代わりに古代のタンパク質を探った。タンパク質はDNAよりも長く残る傾向がある（2014年3月号および4月号「リンネのゾウ標本をめぐる物語」参照）。その結果、研究に適したコラーゲンタンパク質が歯の象牙質から見つかった。このタンパク質を、デニソワ人やネアンデルタール人、大型類人猿において対応するタンパク質と比較したところ、デニソワ人試料の最も近くに位置付けられることが明らかになった。

これ以前にも、タンパク質とDNAの両方を使ってネアンデルタール人の骨を同定した研究が行われている[2]（2018年11月号「古代人類の混血第一世代を確認」参照）。しかし、自然史博物館（英国ロンドン）の古人類学者Chris

DONGJU ZHANG, LANZHOU UNIV.

標高3000mを超えるチベット高原で発見されたデニソワ人の下顎骨。

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

Stringerによれば、今回の研究の成功により、DNAが得られていない化石からの古代タンパク質の回収がさらに注目されるようになるかもしれないという。例えば、さらに古い試料や、DNAが極めて高速で分解される高温地方の試料で、特に有用になると考えられる。

世界の屋根

研究者たちを驚かせたのは、新たに見つかったデニソワ人居住地の標高が海抜3280mであったことだ。「古代人がそんな高地にいたなんて驚きです」とStringerは話す。そしてこの事実は、現代チベット人に対するデニソワ人の遺伝的寄与の謎を解明するのに役立つ。

一部のチベット人は、*EPAS1*と呼ばれる遺伝子に関してあるバリアント（多様体）を有している。このバリアントがある人は、酸素運搬タンパク質であるヘモグロビンの血中量が低く抑えられていて、低酸素の高地でも生きられる。彼らが高地での生活に適応できたのはデニソワ人由来のバリアントのおかげかもしれないと、ある研究チーム[3]は考えていた（2015年10月号「現代人の体質や病にネアンデルタールDNAの影」参照）。だが、デニソワ洞窟の標高は700mと比較的低かったため、この仮説を説明することが難しかった。今回の論文の共著者であるコペンハーゲン大学（デンマーク）の分子人類学者Frido Welkerによれば、この研究結果は、デニソワ人がその適応をチベット高原で進化させ、今から約4万～3万年前にこの地にやってきたホモ・サピエンスにそれを伝えたことを示唆しているという。

アジアのデニソワ人が高地に適応していたとすれば、似たような場所にその骨がもっと眠っている可能性がある。そして、今回の下顎骨は、他の古代人骨についても分類の見直しを促しそうだ。トロント大学（カナダ）の古人類学者Bence Violaは、「化石記録を調べていけば、デニソワ人と結び付けられる標本が増えてくるのではないでしょうか」と話す。■

（翻訳：小林盛方）

Biggest Denisovan fossil yet spills ancient human's secrets
Vol. 569 (16–17) | 2019.5.2
Matthew Warren

1. Chen, F. et al. *Nature* https://doi.org/10.1038/s41586-019-1139-x (2019).
2. Welker, F. et al. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **113**, 11162–11167 (2016).
3. Huerta-Sánchez, E. et al. *Nature* **512**, 194–197 (2014).

グーグル出資の研究で常温核融合は見いだせず

常温核融合を検証する研究にグーグル社が出資し、実験が行われてきたが、核融合が起こっているという証拠は見いだされなかった。

常温核融合の検証実験にIT大手のグーグル社（本社・米国カリフォルニア州マウンテンビュー）が2015年から出資し、カナダや米国の大学の研究者らによって実験が行われてきたが、核融合の証拠は見いだせず、その総合報告が*Nature*2019年6月6日号に掲載された。研究チームは、今回の研究は測定技術や材料科学の進展に貢献し、今後のエネルギー関連技術の研究に役立つはずとしている。

核融合は太陽のエネルギー源である物理過程だ。常温核融合は、高温を必要とせずに卓上の実験装置で核融合を起こすもので、実現すればエネルギーを安価にほぼ無限に得られる可能性がある。30年前、米国の2人の科学者がこの現象を初めて見いだしたというセンセーショナルな報告をしたものの、彼らの結果はすぐに誤りと結論され、現在ではその話題は科学界のタブーともみなされている。

グーグルは今回、常温核融合の検証プロジェクトに1000万ドル（約11億円）を出資し、ブリティッシュ・コロンビア大学（カナダ・バンクーバー）やマサチューセッツ工科大学（米国ケンブリッジ）などの約30人の研究者からなるチームが実験を行ってきた（C. P. Berlinguette et al. *Nature* http://doi.org/c6dh; 2019）。研究費の9割以上がグーグル出資金で賄われたという。研究チームは、常温核融合が起こるとされていた3種の実験を行ったが、核融合の証拠は得られなかった。研究

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

結果はこの2年間に12本の論文として公表された。

グーグルの研究プログラムマネジャーであるMatthew Trevithickは「グーグルの研究プロジェクトは、これまで信頼できる科学的データがなかった領域において、常温核融合の可能性を厳密に検証することを目指したものです」と説明する。彼は「この研究は、常温核融合の実現を目指すだけのものではありません。もしも実現だけが目標だったら、この有能な研究チームの興味をこれほど長く維持できなかったでしょう」と話すが、「(もしも核融合が実現した場合に)得られるものが非常に大きいことも確かに、私たちが常温核融合に関心を持った理由の1つです」とも話す。研究チームは、他の研究者たちに常温核融合について再検討を促す効果もあると期待する。

30年前の事件

1989年3月、米国の2人の化学者、Stanley PonsとMartin Fleischmannは、液体の重水[水分子の水素が、水素の同位体であるデューテリウム(重水素)に置き換わったもの]の中でパラジウムを電極にして電流を流すと、余分な熱と核反応生成物、つまり核融合の兆候が得られたと発表した。他の科学者たちはすぐに、彼らの実験に問題点があることを指摘し、また、米国エネルギー省の調査でも核融合の証拠は得られなかった。しかし、常温核融合(現在は一般に低エネルギー核反応と呼ばれる)を実現したと主張する研究者はその後も現れ続けた。

核融合は、太陽内部のような極端な環境でのみ起こると考えられている。太陽内部では、高温により、水素原子核(陽子)が互いの反発力に打ち勝って核融合を起こしてヘリウム原子核を生成し、莫大(ばくだい)な量のエネルギーを放出する。太陽よりもずっと低い温度で原子核が融合する確率は、無視できるほど小さいと考えられている。しかし、もしも低温での核融合が可能であれば、地上で核融合を起こすために必要と考えられている莫大なエネルギーや設備が不要になる。

初期の再現実験に関わった、オックスフォード大学(英国)の理論物理学者Frank Closeは、「科学界の主流が常温核融合から距離を置いたのには正当な理由がありました。その現象を誰も再現することはできなかったし、もっとやりがいのある研究テーマが現れたからです」と話す。

グーグルの研究チームは今回、3種の実験を行った。第一の実験では、彼らは核融合を引き起こすのに必要とされていた量のデューテリウムをパラジウムに取り込ませようとした。しかし、高濃度のデューテリウムを含む安定した試料を作ることができなかった。

第二の実験では、パラジウムにデューテリウムイオンのパルスをぶつけた。これは、1990年代に米国の物理学者たちが行った研究の検証実験であり、1990年代の研究では異常なレベルのトリチウム(三重水素。もう1つの重い水素同位体)が得られたとされていた。しかし、研究チームはトリチウムが生成した兆候を見いだせなかった。

第三の実験では、水素が豊富な環境でニッケルなどの金属粉を加熱した。現在の常温核融合の支持者の一部は、このプロセスで未解明の余分な熱が生まれ、核融合が起こった結果であるとしている。研究チームは420回の実験を行い、余分な熱の発生を見いだすことはできなかった。

再検証の意義

しかし、これらの再現実験を行った研究者たちは、パラジウムを使った2つの実験はさらに研究が必要だと話す。トリチウムが得られるとされる実験の効果は、現在の装置で測定するには小さすぎる可能性があるという。また、デューテリウム濃度が非常に高い安定した試料を作れるかもしれず、その濃度では興味深い効果が表れるかもしれないという。

Trevithickは「極端な実験条件下でわずかな余分な熱も検出できる、世界最高の熱量計の開発など、全ての実験が実験方法の進歩に貢献しました」と話す。こうした技術は、常温核融合を実現したとする今後の研究結果の検証に使われるだろう。

しかしCloseは、「あるアイデアを完全に除外できないからといって、そのアイデアを追究する理由にはなりません。もしも、私のお金を投資した研究者が常温核融合の研究を始めたとしたら、私は資金を引き揚げるでしょう」と話す。

ブリティッシュ・コロンビア大学の化学者で、グーグル研究プロジェクトの研究責任者(PI)の1人であるCurtis Berlinguetteは、かつて報告された常温核融合については懐疑的だ。しかし彼は、「この研究を批判する者もいるでしょうが、単に、偏見のために調べられていなかった未開拓の領域を調べたにすぎません。これは、科学者としてはやるべきことなのです」と話す。■

(翻訳:新庄直樹)

Google revives controversial cold-fusion experiments
Vol. 569 (611) | 2019.5.30
Elizabeth Gibney

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

THE OCEAN AGENCY/XL CATLIN SEAVIEW SURVEY

汚染と気候変動によって、動植物の生息地となるサンゴ礁などの場所が大きな被害を受けている。

100万の生物種が絶滅の危機に

国連の痛烈な報告書により、人間の活動が急速に世界中の生態系を脅かしていることが明らかになった。

地球の生態系の現状に関するこれまでで最も包括的な報告書によると、現在、100万種もの動植物が人間の活動の影響で絶滅の危機に瀕(ひん)していて、その多くは数十年以内に絶滅するだろうという（2015年3月号「地球上の生物――その現状は？」参照）。

生物種が絶滅する速度は、すでに過去1000万年間の平均の数十～数百倍も速くなっている。研究成果を基に政策提言を行うことを目的として国連により設立された政府間組織、「生物多様性及び生態系サービスに関する政府間科学-政策プラットフォーム（Intergovernmental Science-Policy Platform on Biodiversity and Ecosystem Services：IPBES）」は、動植物の生息地を保全するために思い切った行動に出ないと、絶滅の速度は高まる一方だろうと予想している（2017年2月号「南極海に巨大な海洋保護区」参照）。

2019年5月6日に発表された研究の摘要（go.nature.com/2v4zbn9参照）によると、陸上領域の約75％と海洋領域の約66％が人間の活動によって「著しく変化」させられており、その主な原因は農業であるという。IPBESの報告書は、生物種や生息地の喪失は、地球上の生命にとって気候変動に匹敵する大きな危険になるとしている。

今回の分析は1万5000件近い研究と政府による報告書の知見をまとめたもので、自然科学と社会科学、先住民共同体と伝統的農業共同体からの情報を統合している。生物多様性の大規模な国際評価としては、この報告書は2005年以来のものだ。2019年4月28日から1週間、フランス・パリで開催されたIPBES総会第7回会合には世界132カ国の政府の代表が参加し、報告書を仕上げて承認した。

報告書の編集に協力した国際自然保護連合（International Union for Conservation of Nature：IUCN、スイス・グラン）の主任研究員であるThomas Brooksは、「各国政府が、地

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

球上の生命が直面する危機をごまかすことなく明示する統一した声明を出したことは、これまでありませんでした。今回の報告書の本当の新しさは、この点にあると思います」と言う。

IPBESの委員会は、世界の経済・社会・政治システムの「抜本的な変化」によってこの危機に対処しない限り、生物多様性の大規模な喪失は2050年以降も続くだろうと予測している。

分析結果の完全版は年内に公表されるが、2019年5月に発表された摘要では、生物多様性の喪失と気候変動は切り離せない問題だとしている。温室効果ガスの排出量を大幅に削減しない限り、世界の気温は数十年後には産業革命以前に比べて2℃以上高くなる可能性があり、IPBESはこの閾値を超えると全ての種の約5%が絶滅の危機にさらされると見積もっている（2019年1月号「1.5℃の壁を越えないために人類がなすべきこと」参照）。

2019年5月6日にパリで開かれた記者会見で、IPBES事務局長のAnne Larigauderieは、生物多様性の危機は気候の危機と共に世界が解決すべき課題の最上位に置くべきだと語った。「私たちはもはや、知らなかったと言うことはできません」。

Brooksは、IPBESの報告書が、2020年に中国で開催予定の国連生物多様性条約第15回締約国会議（COP15）で、各国政府が次の10年間の保全目標の交渉を行う際の議題の設定に役立つだろうと期待している。■

（翻訳：三枝小夜子）

One million species face extinction
Vol. 569 (171) | 2019.5.9
Jeff Tollefson

英国初の「死体農場」開設へ

近年、人間の遺体が腐敗する過程を研究するための施設が世界各地で開設されている。

英国の法科学者が英国軍と組んで、同国初の「死体農場（body farm）」の開設に向けて動いている。死体農場とは、人間の遺体が腐敗してゆく過程を研究者が調べるための施設である。詳細は未定であるものの、プロジェクトを率いる人々は年内の開設を希望している。

死体農場は、「法科学墓地」、あるいは、体の腐敗と化石化について研究するタフォノミー（taphonomy）という学問分野の名前を取って「タフォノミー施設」とも呼ばれる。米国には数十年前からあるものだが、近年、他の国々でも開設され始めた。施設では、制御された条件下での組織や骨の変質に関するデータを収集する他、死体の周囲の土壌、空気、水の化学的変化も調べて、科学捜査官の仕事に役立てている。研究者たちは、ヒトの代わりに動物を使った研究からは得られないような、犯罪捜査に必要不可欠な情報が得られると主張するが、死体の腐敗の研究などおぞましいものであり、法科学研究にとっての価値は証明されていないとする批判もある。

*Nature*が英国の情報自由法に基づいて入手した文書によると、すでに英国内で敷地が選定され、開設に向けた作業が始まっているようだ。この敷地の正確な場所は文書では明らかにされていないが、英国国防省が所有する土地で施設の整備が進んでいることが示唆されている。

死体農場では寄贈された遺体を受け取り、埋葬するか、地面に放置して腐敗させる。研究者はまた、死体を水中に沈めたり、農場の車に入れたりするなど、具体的な状況を設定した上で腐敗状況を調べることもできる。米国では、1981年にテネシー州ノックスビルに世界初の死体農場が設置されたのを皮切りに、少なくとも6カ所の死体農場が設置されている。近年ではオーストラリアとオランダで研究者が死体農場を開設しており、カナダでも2019年内に開設が予定されている。

英国の多くの法科学者が待ち望んできた今回の死体農場プロジェクトを率いるのは、ハダーズフィールド大学（英国）の法医人類学者Anna Williamsだ。彼女は、英国の法科学や関連分野の研究が世界から取り残されないようにすることが大切だと言う。2019年5月上旬に英国上院の科学委員会が提出した報告書は、英国の法科学の現状を嘆き、研究への投資と戦略的なアプローチを要求するものだった。

Williamsは、プロジェクトは現在微妙な段階にあるとして、この計画についてコメントすることはなかった。しかし、ウルバーハンプトン大学（英国）の法科学者Chris Rogersは、「ここ英国に、施設が必須であることは確かです。私たちは世界の他の国々に後れを取っ

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

DAVID JPHILLIP/AP/SHUTTERSTOCK

米国テキサス州サン・マルコスの死体農場は、米国に数カ所ある死体農場の１つだ。

ているのです」と言う。

Rogersは、ヒトの死体を研究に利用できないことが自身の研究の妨げとなっており、自分の研究が法廷でどのように利用されるかにも影響を及ぼしていると主張する。彼は、計画の詳細については知らないと前置きした上で、「私自身は、この施設を利用することに大いに関心があります」と言う。

何年もの間、英国の専門家たちはタフォノミー施設の設立を試みては断念してきた。10年前には葬儀会社が設立を提案したが、学術研究者の支持を受けることができずに破棄された。高名な医学研究者も、そうした施設にマスコミの注目が集まると、自分の遺体を解剖学教育などのために無償で提供する献体をやめる人が出るかもしれないという懸念を表明した。

しかし、レクサム・グリンドゥール大学（英国）の法科学者で、隠匿されたヒトの遺体を探し出す方法を研究しているAmy Rattenburyは、「私の元にはほぼ毎週のように、自分の遺体を寄贈できるかと尋ねる電話やメールが届きます」と言う。

今回の文書では、英国の死体農場が設置される場所は明らかにされていないが、英国国防省の最も有名な科学研究所は英国南部のポートンダウンにある。この研究所では化学兵器の分析を行っているが、ヒトの死体を見つける「死体探知犬」の訓練の研究も行っており、開設予定の死体農場でもこの研究が行われる予定である。国防省は、建設中の死体農場の場所がポートンダウンであるのかという質問に対して、コメントを拒否した。

情報自由法に基づいて公開された文書からは、2019年内の開設に先立ち、この施設にどのようにして許可を与えるべきか、当局が苦心していることが分かる。英国の法律は、研究のために国民が自分の遺体を寄贈することを許可している。しかし、英国人体組織管理局（Human Tissue Authority：HTA）は、寄贈された遺体がいわゆる「予定された目的（scheduled purpose）」にのみ利用されることに対して許可を出し、利用状況を監視している。ヒトのタフォノミーは、現時点では「予定された目的」には入っていないため、WilliamsはHTAにその点の変更を働き掛けている。HTAの報道官は、「英国内に、そうした施設の設立に関心を持つ人々がいることは把握しています。私たちは彼らと話し合いの場を持っており、必要な場合には助言や指導を行っています」とコメントした。

「不快な目的」

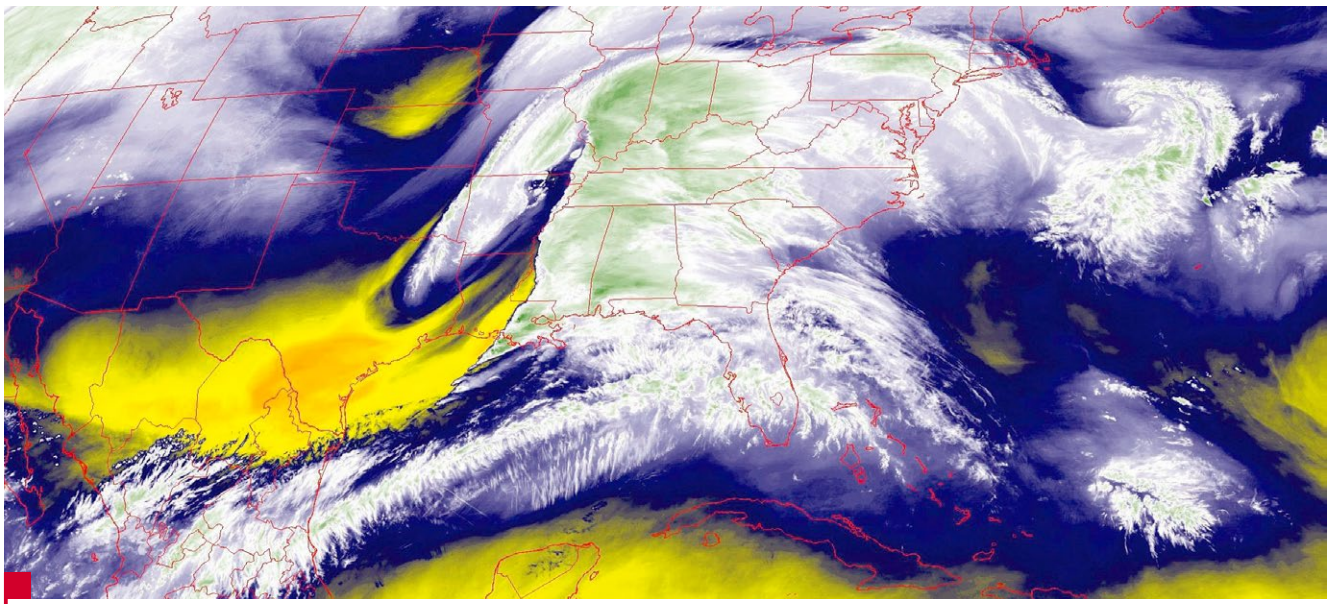
死体農場に反対する著名人の１人に、ランカスター大学（英国）の法医人類学者Sue Blackがいる。今回の記事の執筆に当たり彼女にコメントを求めたが、回答はなかった。しかし、2018年の彼女の著書『All that Remains（遺るものはこれだけ）』には、「死体農場の概念は、私にはおぞましく不快に感じられる」と書かれている。彼女は、死体農場での研究はサンプル数が小さく、結果のばらつきが大きいと指摘し、研究の価値を疑問視している。

一方Rogersは、自分は腐敗の研究にヒトの死体を使えないためブタなどの動物を使っているが、動物での研究から得られた知見は、法廷で証拠として認められにくいと言う。「私は、ヒトでも同じプロセスが起こると思うと言わなければなりませんが、実際は分かっていないのです」。■

（翻訳：三枝小夜子）

UK to open its first ‘body farm’ for forensic research
Vol. 569 (167–168) | 2019.5.9
David Adam

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



NOAA/GOES

気象パターンの予想には水蒸気濃度を示す衛星画像が利用されている。

5Gデータネットワークが天気予報を脅かす

次世代ワイヤレス技術は地球観測と干渉する恐れがある。

米国政府は第5世代移動通信システム（5G）に使用する無線電波周波数帯ブロックのオークションを開始した。これらの周波数の一部は、重要な地球観測のために人工衛星が利用している周波数に近いため、気象学者は5G携帯電話からの電波がデータ収集の妨げになる可能性を危惧している。

規制当局や通信会社が干渉のリスクを低減するための対策を取らないかぎり、米国の5G無線サービスが提供されるエリアの上空を飛行する地球観測衛星は、大気中の水蒸気を正確に検出できなくなる。大気中の水蒸気量は気象学者にとって非常に重要な情報であり、入手できなくなると世界中の天気予報に悪影響が出る恐れがある。ウィスコンシン大学マディソン校（米国）の気象学者Jordan Gerthは、「これは世界的な問題なのです」と言う。

米国海洋大気庁（NOAA）と米航空宇宙局（NASA）は現在、米国の無線ネットワークを監督する連邦通信委員会（FCC）との間でぎりぎりの交渉に当たっている。NOAAとNASAはFCCに対し、以前から5Gサービスの開始による干渉からの地球観測に使われる周波数の保護に協力を要請してきた。しかしFCCは、最初の5G用周波数帯のブロックを、問題の周波数をほとんど保護することなく販売してしまった。販売は4月17日に終了し、政府は約20億ドル（約2200億円）を手にした。

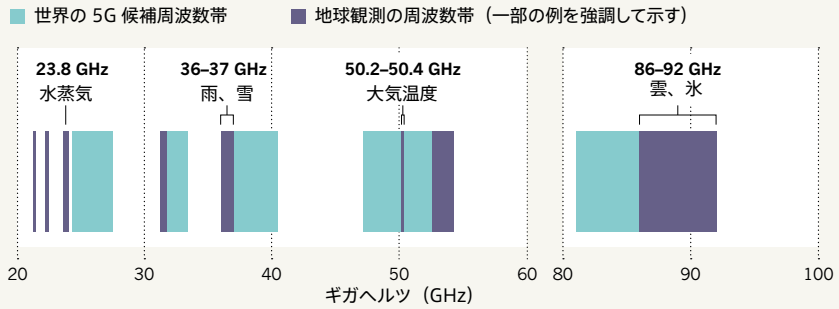
米国の通信市場は巨大であるため、5Gの展開に関する米国政府の判断は、この技術を巡る世界的な議論に影響を及ぼす可能性がある。各国の規制当局は2019年10月にエジプトで開催予定の世界無線通信会議（WRC-19）において、通信会社が5G通信に利用できる周波数や、地球観測との干渉が許容される程度について、国際的な合意を形成する予定だ。

天文学者や気象学者をはじめとする科学者たちは、昔から他の利用者と周波数帯を分け合うために努力してきており、時には別の周波数に移行することもあった。けれども「今回、私たちにとって最も重要な周波数が脅かされています。前代未聞の事態です」と、ヨーロッパ中期気象予報センター（英国レディング）の気象学者Stephen Englishは言う。

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

周波数帯を分かち合う

世界各国の規制当局は、将来の5G無線ネットワークで利用するための電波周波数帯ブロックの割り当てを行っている。気象専門家は、提案されている5G用周波数の一部が人工衛星による地球観測の周波数に近いため、干渉が生じることを懸念している。



SOURCE: ITU

周波数23.8ギガヘルツ（GHz）も、脅かされている周波数の1つだ。これは、大気中の水蒸気がかすかな信号を放っている周波数だ。人工衛星は、地球からこの周波数で放射されるエネルギーを監視することで、下にある大気の湿度を評価している。気象予報官はこのデータをモデルに入力して、嵐やその他の気象現象がどのように発達するかを予想する。

しかし、これとほぼ同じ周波数の電波を送信する5G基地局からは、水蒸気からの信号に酷似した信号が生じることになる。「観測した信号が自然のものではないと断定することはできません」とGerthは言う。科学者がそうした質の悪いデータを利用すれば、天気予報の精度は下がってしまう。

今回FCCが実施したオークションでは、24.25 ～ 24.45GHz と 24.75 ～ 25.25GHzという2つのブロックの周波数が売りに出された。この範囲の下限に近い周波数での無線伝送は、23.8GHzでの水蒸気の測定と干渉する恐れがある（「周波数帯を分かち合う」参照）。*Nature*はFCCにこの問題についてコメントを求めたが、FCCからの回答はなかった。

マンションの隣室に大音量で音楽を流す人がいる状況を想像してほしい、とGerthは言う。恐らく騒音はアパートの壁を伝ってあなたの部屋に漏れ出し、安眠を妨げるだろう。しかし、隣人を説得して音量を小さくしてもらうことができれば、あなたは安らかに眠ることができる。

電波工学の分野ではノイズはデシベルワット（dBW）という単位で測定する。規制当局は許容するノイズを制限していて、マイナスの値が大きくなるほど厳格な監督が行われていることになる。FCCのオークションでは米国の5Gネットワークに-20dBWという上限を課したが、これは、他の多くの国々で検討されている上限に比べてはるかに大きいノイズを許容することを意味する。例えば、欧州委員会（EC）が5G基地局に課す上限は-42dBWに決まった。

多くの人が、欧州の提案がエジプトでの会議で各国の規制当局に影響を及ぼし、世界各国が厳格なノイズ基準を採用するようになることを期待している。世界気象機関の無線周波数の調整に関する運営委員会を率いるフランス気象局（トゥールーズ）の気象学者Eric Allaixは、米国の計画ではEUの150倍以上のノイズが許容されることになってしまうと指摘する。

23.8GHzやその他の重要な周波数での干渉が増えたときに天気予報の精度がどの程度低下するかについては、あまり研究されていない。「けれども、失われる情報が増えれば、より大きな影響が出るはずです」とGerthは言う。

NOAAとNASAは、さまざまなレベルのノイズ干渉の影響に関する調査を終えたと伝えられているが、結果は公表されていない。ちなみに、全米アカデミーズは2010年に、科学者が23.8GHzの信号を利用できなくなると、世界の天気予報に利用されているマイクロ波周波数の有用なデータの30%が失われるだろうと報告している。

NOAAを監督する米国商務省は、「安全な5G無線ネットワークにおける米国のリーダーシップを推進すると同時に、政府と科学の使命を維持し、改善するという政府の方針を強く支持する」としている。NASAの長官Jim Bridenstineは、この点についてのコメントを辞退したが、NASAの2019年4月の会合では5Gへの懸念を詳細に語っていた。

FCCは2019年12月にさらに3つの周波数帯ブロックのオークションの開催を計画している。その中には、人工衛星が降水、海氷、雲の観測に利用している周波数の一部も含まれている。■

（翻訳：三枝小夜子）

5G data networks threaten forecasts
Vol. 569 (17–18) | 2019.5.2
Alexandra Witze

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

世界屈指のゲノミクス研究所が動物実験施設閉鎖を発表

サンガー研究所の決定に、一部の科学者から懸念の声が上がっている。

MAURO FERMARIELLO/SPL/GETTY

世界の主要なゲノミクスセンターの1つであるウェルカム・サンガー研究所（英国ヒンクストン。以下、サンガー研究所）は、設立されてから13年になる動物実験施設の閉鎖を決めた。この施設は動物研究に特化していて、世界中の何千人もの遺伝学研究者にマウスを供給している。

2006年に3000万ポンド（約42億円）の費用をかけて創設されたこの動物実験施設では、研究に使われるマウス、ゼブラフィッシュ、ラット、およびカエルを飼育しており、約70人が雇用されている。

サンガー研究所によれば、2019年5月16日に発表された施設閉鎖は、遺伝学研究において、細胞株やオルガノイド（シャーレで成長させることができる三次元的な生物学的構造物）などの動物実験代替法の利用に向けた動きの結果であるという。とは言っても、サンガー研究所の科学者たちが研究しているがんなどの複雑な病気の解明には、生物個体全体の中で遺伝子がどのように相互作用するかを理解することが求められる。施設が閉鎖される遅くとも2022年までは、研究所内の個々の実験室でマウスが使用されるだろう。また彼らは、近くの研究所で何らかのマウス研究を継続する可能性もある。所長のMike Strattonは、「この決定は、研究所の科学的戦略によって推し進められたもの」であり、厳格な審査と協議に基づいて行われたと言う。

サンガー研究所は、ヒトのDNA塩基配列の3分の1を解読したヒトゲノム計画における役割によりその名がよく知られている。この研究所の最も有名な動物研究の取り組みの1つは、マウスゲノムのあらゆる遺伝子を1つずつ「ノックアウトする」プロジェクトの一部であった。

「現在のトレンドは、ヒト生物学の研究にin vitroの系を使うことであり、そちらへの移行が進んでいます」と、ノッティンガム大学（英国）の発生生物学者Ramiro Alberioは言う。彼は、閉鎖のニュースを聞いても驚かなかった。

しかし、一部の科学者たちからは、サンガー研究所が動物実験を縮小させることは時期尚早ではないか、そしてこうした動きは、同研究所が有する最先端の科学研究を行う能力を低減させるのではないか、という懸念の声が上がっている。現段階では、最先端研究は疾患の動物モデルを使った実験に依存しているからだ。

閉鎖は、「大きな後戻り」であり、10年あるいは20年早過ぎると、研究に動物を使っているホワイトヘッド生物医学研究所（米国マサチューセッツ州ケンブリッジ）のがん生物学者Robert Weinbergは言う。科学者は、がんなどの疾患に関して知れば知るほど、ゲノム解析だけで全ての答えが得られるわけではないことをますます強く実感するようになると、彼は言う。マウスは複雑な組織を研究するのに特に有用だ。「マウス・モデルは置き換え可能なものではなく、複雑なデータセットがあるからといって不要になることはありません」と彼は言う。

サンガー研究所の動物施設は世界で最良の施設の1つだと、トロント小児病院（カナダ）の分子遺伝学者Monica Justiceは言う。サンガー研究所の動物施設は、マウスの遺伝子の働きを解明するのを助けるために立ち上げられた。こうした研究は「機能ゲノミクス」と呼ばれ、この分野の多くのマウスプログラムが今、成果を上げて終わろうとしているとJusticeは述べる。しかし彼女は、他の研究所ではマウス研究の拡張が進められていると言う。マウス・モデルは、例えば前臨床研究などでますます利用が増えているからだ。■

（翻訳：古川奈々子）

Genomics institute to close animal lab
Vol.569 (612) | 2019.5.30
Holly Else

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

欧州研究会議ブルギニョン議長来日！

欧州と日本の科学技術研究の連携を促進するため、欧州研究会議（ERC）主催の研究プログラムを説明するシンポジウムが2019年6月5日、東京・目黒区の東京工業大学で開催された。欧州連合（EU）では、史上最大規模の研究・イノベーション枠組み計画「Horizon 2020」が進行中だ。ERCのジャン・ピエール・ブルギニョン議長にHorizon 2020の現状と今後、日本へのメッセージなどを聞いた。

今回の来日の目的は？

ブルギニョン：Horizon2020について日本の研究者に説明するのと、2021年から始まる後継計画「Horizon Europe」の紹介が目的。Horizon2020はFP7の後継で、2014～2020年の7年間で総額750億ユーロ（約9.2兆円、当初は800億ユーロ）の予算を投じ、科学研究基盤の強化、産業への応用、社会問題の解決を3本柱に据えている。

ERCの役割と助成の内容は？

ERCは、Horizon2020の一部を担う。2007年の創立以来、EU加盟国を含め78カ国の9000人のPI（研究主宰者）に助成し、4万人を超える科学者が参画。10万件の論文を発表し、1000以上の特許を取得。多くの企業がこの枠組みから育っている。引用回数が上位1%の重要論文も5500を超え、助成した研究者にはノーベル賞受賞者が6人いる。

若い博士研究者対象の「Starting Grants」［助成金は5年間で最大150万ユーロ（約1.9億円）］、中堅の「Consolidator Grants」［同5年間で最大200万ユーロ（約2.5億円）］、過去10年間に画期的な業績を上げた研究者の「Advanced Grants」［同5年間で最大250万ユーロ（約3.1億円）］がある。助成したPIの3分の2は、40歳以下だ。

世界に開かれていることが特色で、ERCの発足以来、EU以外の国への助成も全体の8%超の730人に達する。新しい助成として「Synergy Grants」が始まる。これは分野の異なる2～4人のPIとそのチームを対象に、6年間で最大1000万ユーロ（約12億円）を支援する。文字通り、異分野の知恵を融合させた相乗効果でブレークスルーを実現しようというものだ。もちろん日本のPIにも門戸は開かれている。

日本人研究者への助成は？

ERCは、FP7とHorizon2020を合わせて32人の日本人研究者に助成した。半年以上の欧州滞在などが条件で、大半は若手。生命科学分野が最も多く19人、物理・工学10人、社会・行動科学3人の順。アメリカの約300人、カナダ84人、ロシア、インド52人、中国38人に比べると少ないが、素粒子分野をはじめ欧州に滞在する日本人は多い。2019年3月時点で、日本からは104の大学・研究機関が、117のプロジェクトに参加している。日本とは連携の実施取極を、2015年に日本学術振興会（JSPS）、2018年に日本科学技術機構（JST）と交わし、交流が深まっている。今回のシンポジウムもJSPSとJSTとの共催だ。

最近、日本人の若手は海外に行きたがらないが。

日本人は控えめで、海外まで行かなくてもいいと思っているのだろうが、異質な所で揉まれてもいいと思う。もっと野心的になれと言いたい。欧州の若手は、大学の単位互換制度などもあり自国以外で研究や教育を受けることが多い。若い人は自信を持って、自分の信じる道を進んでほしい。

Horizon Europeはどんなものに？

Horizon 2020より野心的で、ボトムアップな内容となる。EUの政治執行機関である欧州委員会（EC）の予算決定は今秋になるが、一部は承認された。イノベーションにつながる研究、安全保障研究の強化もうたわれている。英国のEU離脱（BREXIT）によって、27カ国で1000億ユーロ（約12兆円）の予算が提唱されるが、BREXITの行方も予断を許さず、難しい政治交渉が待っている。Horizon Europeは2021年1月から始まる。日本からも積極的な応募を期待する。欧州の多彩な研究者との連携を進めてほしい。■

聞き手は玉村 治（サイエンスライター）

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

ANDRZEJ WOJCICKI/SPL/GETTY

ゲノム×医療

対談　徳永勝士×岡野栄之

うねりの中で日本は

医学ではゲノム解析の重要性が増している。病気の原因解明や創薬においてはもちろんのこと、個別化医療や予防医学への応用に至るまで、医学のさまざまな側面でゲノム解析の利用が進んでいる。特に、患者のゲノムデータを集めて行う病気の研究では、データベースの規模が研究成果に直結してくることが多いといわれる。精緻な医療の実現を目指し、ゲノム情報を活用する国が出てきている中、日本におけるゲノムデータの収集と活用の状況はどうなっているのか、徳永勝士氏と岡野栄之氏に聞いた。

医学研究においてゲノムデータの活用が進んでいるようですが、詳しく教えてください。

徳永　患者さんのゲノム配列を解読し、そのゲノム情報を診療で用いたり、病気の研究に利用したりすることは、世界的に非常に活発に行われています。こうしたゲノム解析は、以前は、ごく一部の専門家が行うものと考えられていましたが、今は、医学のさまざまな領域で、日常的に行われています。解析コストも下がりました。

よく知られた例に、薬の効き方や副作用の検査があるでしょう。患者さんは、1人1人が少しずつ異なるゲノムを持っており、その個人差に応じて、薬の効きやすさや副作用に違いが生じることが多いので、患者さんのゲノムを解析して事前にチェックするのです。また、診断のサポートに使う場合もあります。例えば、結核と風邪の症状は初期段階では区別しにくいのですが、患者さんのゲノム（この場合、発現データ）を解析すると、明確に診断できるようになります。その他、ゲノム解析が、病気の原因を探ったり、治療法開発のヒントとなったりすることは、言

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

うまでもありません。医学研究において、患者のゲノム情報を用意することが、今後はミニマムエッセンシャルになっていくと思います。

岡野　私の研究室では、脳を含めた中枢神経系の研究を行っています。その1つとして、iPS細胞（人工多能性幹細胞）を使った創薬研究を進めていますが、その際にも、ゲノム情報が不可欠です。

具体的に説明しますと、研究対象とした疾患は、パーキンソン病やアルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症（ALS）で、これらに対して治療効果のある薬の候補を探しました。これらの疾患の90%は孤発性というタイプで、効果的な薬が見つかっていなかったのです。方法としては、まず、iPS細胞技術を利用して患者の神経細胞を作り、その神経細胞にいろいろな薬を投与して治療効果を調べ、薬の候補を挙げていきました。これから薬の効果を実際の患者で検証していくことになるのですが、その際には、徳永先生が説明されたように、治療効果のある患者群とそうでない患者群を、ゲノム情報で層別化し、検証するのが有効だろうと考えています。

徳永　最近、ゲノム解析は、予防医学という分野にも応用されています。その例を1つご紹介しましょう。

私は、多因子疾患というタイプの病気を専門に研究しているのですが、多因子疾患には糖尿病や高血圧なども含まれ、たくさんの遺伝要因と環境要因が複雑に関与していて、原因となる遺伝子を突き止めることが難しい疾患でもありました。ところが、2018年後半に報告されたポリジェニックリスク・スコアと呼ばれる方法を使うと、個人のゲノム情報から、その人が糖尿病などにかかる遺伝的リスクをかなり正確に予測できることが分かり、話題になっています。例えば欧米では、ポリジェニックリスク・スコアの計算から、糖尿病の発症リスクが4倍以上高い人たちが一般集団の中に0.2%存在すると予測され、このデータをどのように予防医学に生かすべきか、議論されています。

ゲノム解析ではサンプル数の大きさが重要と聞きますが？

徳永　はい、特に多因子疾患のゲノム解析においては、ゲノムデータの規模、つまりサンプル数が決定的に重要です。それが大きくないと、原因遺伝子や遺伝的リスクなどの推定を正確に行えません。統計学的に有効なモデルの検証を行うためには、非常に大きなサンプル数が求められるからです。世界的には、50万人もの住民コホートからなる英国のバイオバンクをはじめ、米国やアイスランドなどで、大きなサンプル数のデータベースが構築されています。ところが、日本の場合には、そのように大きな住民ゲノムコホートが存在しません。これは、今後研究を進めていく上で、大変不利な状況といえます。

岡野　サンプル数は確かに重要ですね。サンプル数を大きくするために、海外の研究グループとの共同研究を目指している研究者も多いと思うのですが、これが順調に進まないという苦情もよく耳にします。例えば、特定の疾患の患者データを日本で収集し、それを持って国際的コンソーシアムに参加しようと計画しても、患者のゲノムデータの海外への提供を、病院や大学の倫理審査委員会がなかなか許可しません。ゲノム情報は個人情報ということで、許可が下りにくいようなのです。

徳永　そうなのですよ。研究者が所定の手続きを正しく踏んでも、海外へのゲノム情報の提供が許可されにくいケースが多いと聞いています。

ゲノム情報の扱いは、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」（略して、ゲノム指針）に従うように日本では定められています。現在の指針は、個人情報保護法の改正時に改訂されたのですが、それにより国内と国外でゲノムを扱う際の手続きが異なるようになったのです。さらに、指針の文章表現が複雑なこともあり、各機関の倫理審査委員会の方たちが、国外へのゲノム情報の提供を抑制する方向に判断を下しがちになってしまいました。しかし、これではゲノム研究が停滞してしまいます。そこで現在、ゲノム指針の再度の見直し作業が進められており、私はその委員でもあります。今後は、ゲノム情報の匿名化などの所定の手続きが取られていれば、海外への情報提供がスムーズに進められるようになると期待しています。

岡野　ぜひ、国際コンソーシアムへの参加可能を前提とするような指針の改訂をお願いします。

徳永　国際共同研究に抑制がかかるのは、本当にまずいですからね。国際間でのデータのやり取りが消極的になることは、ゲノム研究では極めて不利なことなのです。

岡野　幹細胞研究の場合でも、不利以外の何ものでもありません。

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

日本でのゲノムデータ収集の現状はどのようですか？

徳永　先ほど住民コホートの規模が小さいことを申しました。実は、日本にも患者データのバイオバンクがあり、日本の６つのナショナルセンターが収集した細胞や組織の試料が含まれています。7万6千人の患者から得られた24万の試料があり、各試料について、臨床情報はしっかりと記録されています。ところが、肝心のゲノム解析がほとんど行われていないのが実情です。なぜ行われていないかというと、ゲノム解析の予算の不足が、主な原因と考えられます。しかし、ゲノムには民族ごとの多様性があり、日本人のゲノムの特徴を解析していくことは、日本人に合った薬や治療法を考えていく上で必須です。これは大変残念なことといえるでしょう。

岡野　本当に残念ですね。試料にゲノム配列情報が付いていないと、研究利用価値は大きく下がってしまいます。多くの研究者がそう考えるのではないでしょうか。欲を言えば、エピゲノム情報もあるといいのですが、エピゲノムを解析する場合でも、まずゲノム配列情報がないと、話が始まりません。

徳永　海外では、製薬企業がゲノム解析に大規模な資金提供をするケースが多く見られます。製薬企業にとっても、ゲノム情報はそれだけ貴重なのでしょう。ゲノム解析結果は、製薬企業が自社のみで1年間ほど使用し、その後は、一般公開することが多いようです。

公的資金を用いたゲノム研究は、論文発表後に、ゲノム情報を公共データベースで公開することが義務付けられていると聞きましたが？

徳永　日本の全ての研究資金プロジェクトがそれを義務付けているわけではありません。また、罰則もないので、全研究者が公開しているわけでもないですね。日本にはいくつかの公的ゲノムデータベースがあるのですが、そこへの登録は、まだ不十分であると感じられます。

岡野　データベースを維持する側にも、資金不足の苦労があるでしょう。データは蓄積してこそ価値が高まると思うのですが、データベースを長期に維持していくにはそれなりの運営資金が必要です。例えば、公共事業として橋や道路が建設される場合、その建設後も長期にわたって維持管理に費用がかかります。それと同様に、データベースにも維持費がかかるのです。それは、科学研究の競争的研究資金とは別の枠組みとするのが妥当でしょうが、いずれにしてもデータベースのサステナビリティ（持続可能性）を確保して、ビッグデータを活用する時代にふさわしくしないとなりません。

徳永　世界はまさに、データシェアリングの時代になってきました。大阪大学の岡田随象（おかだゆきのり）教授の行ったリウマチの研究を紹介します。私もこの大規模国際共同研究の一員ですが、研究成果は、主として岡田先生が米国のブロード研究所に在籍していた時のものです。

岡田先生は、世界各地で大規模に行われた研究データをまとめ、つまりサンプル数を大幅に増やしたデータセットを使用して、情報学的手法で再解析を行ったのです。このような手法をメタ解析と呼ぶのですが、その結果、これまでに見つかっていたものと合わせて、101の遺伝因子が見つかりました。そして、現在リウマチの薬として使用されている薬がいくつかあるのですが、それらはいずれも遺伝因子のどれかに関連していることが分かったのです。ということは、101のうちまだ創薬に結び付いていない多くの遺伝因子から、今後新たな創薬ターゲットが見つかるかもしれないということです。これは、ゲノム解析から創薬につながる典型的な研究例です。

岡野　蓄積されたビッグデータから発見が導かれる時代になったのを痛感しますね。日本でナショナルコンソーシアムを作り、特定の疾患に関する国内の情報を一括し、海外との情報交換を活発に行って、研究をどんどん進めて行くべきであると、私は考えており、そこにためらいはありません。また、そのような研究を進めやすい環境が、日本で整備されることを期待しています。■

聞き手は藤川 良子（サイエンスライター）

徳永 勝士（とくながかつし）〔国立国際医療研究センター ゲノム医科学プロジェクト長〕

東京大学大学院医学系研究科人類遺伝学教室教授として、長年、多因子疾患のゲノム解析を主導してきた。2019年より現職。「症例データを収集している臨床家と共同研究を行って、ゲノム解析を進めたい」と意気込む。

岡野 栄之（おかのひでゆき）〔慶應義塾大学医学部 生理学教室教授〕

脊髄損傷の幹細胞治療をはじめ、中枢神経系の疾患を幅広く研究。最近はALSの治験も開始した。臨床研究法の改正もあってヒト研究の審査手続きが煩雑になっているが、「臨床研究に積極的にチャレンジする人が増えてほしい」と願っている。

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

系統樹を揺さぶるトリックスター

アーキアと呼ばれる微生物群の一部には、北欧神話に出てくるロキなどの神にちなんだ名前が付けられている。この仲間は謎が多く、ヒトなど複雑な生物の起源を巡る論争の火種にもなっている。

神話にはトリックスターがつきものだが、北欧神話に登場するロキほど活躍するトリックスターは少ないだろう。この神は騒動を引き起こし、他の神々に無礼を働き、捉えどころがなく、秩序に従わず、どっち付かずの態度を取る。そんなロキの名前をもらったのが、ロキアーキオータ門（Lokiarchaeota）と呼ばれる微生物群だ。今、この分類群の存在によって、生命系統樹の根幹部分に関する基本ストーリーが書き換えられようとしている。

ILLUSTRATION BY FABIO BUONOCORE

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

ロキアーキオータ門は、アーキア（または古細菌）と呼ばれる単細胞生物の系統に属している。アーキアは顕微鏡で見ると細菌に似ているが、細菌とは大きく異なっており、その差はいくつかの点でヒトとの違いと同じくらいになる。ロキアーキオータ類（短く「ロキ類（Lokis）」とも呼ばれる）は、グリーンランドの近くで採取された海底の泥に含まれるDNAの塩基配列を解読して発見された[1]（2015年8月号「真核生物誕生のカギを握る原核生物を発見」参照）。ロキ類やこれに近縁な微生物群が見つかったことで、地球の生命史上最大級のイベントである、全ての動植物や菌類などを含む生物分類群「真核生物」の出現についての再検討が進みつつある。

1970年代にアーキアが発見され、「生命系統樹は大昔に3本の太い幹（「ドメイン（または超界）」と呼ばれる）に分かれた」という説が提唱されるようになった。1本の幹は現在の細菌になり、2本目はアーキアに、3本目は真核生物になったとする説である。しかし間もなく、これら3つの幹の構造を巡って激しい論争が巻き起こった。主要な「3ドメイン」説では、アーキアと真核生物は共通祖先から分岐したと考えた。一方、「2ドメイン」説では、真核生物はアーキアの中の1分類群から直接分岐したと考えた。

この論争は折々に盛り上がったものの、やがて停滞してしまったと、クイーンズランド大学（オーストラリア・ブリスベーン）の微生物学者Phil Hugenholtzは話す。彼によれば、その後、ロキ類とその近縁群が「新風を吹き込む」ように登場し、系統樹の2ドメイン説を復活させたのだという。

これらの新たに見つかったアーキア分類群は、真核生物の特徴だと考えられている遺伝子群を持っている。また、それらのDNAの詳しい解析から、現在の真核生物がそれらと同じアーキア分類群に属することが示唆されている。もしそうだとすれば、基本的に全ての複雑な生物（緑藻類からシロナガスクジラまで含む全て）は元をたどればアーキア起源ということになる。

ただし、研究者の多くはいまだに確信できずにいる。進化系統樹の構築は手が掛かり、論争の的にもなりやすい。しかも、これらの新しいアーキア分類群が実験室で増殖できるという証拠を示した研究者はおらず、そのため調べることも困難な状況にある。ドメイン数を巡るこの論争は今でも喧嘩腰で行われている。どちらの側も、熱烈で頑固な支持者らが「お互いに敵意をむき出しにし、相手陣営には正しいところなど何もないと100%信じているのです」とHugenholtzは話す。中には、目上の同僚の怒りを買うことを恐れて意見を控える研究者もいる。

重要なのは、真核生物を誕生させた「生物学的な飛躍」の深層を解明することだ。真核生物の誕生は「生命出現後の最大の出来事」だと、ブリティッシュ・コロンビア大学（カナダ・バンクーバー）の進化生物学者Patrick Keelingは言う。真核生物がどこから生じたのかは、「生物の複雑さの本質を解明する上で最も根本的な問題の1つです」と彼は話す。この疑問に答えるには、「生物群同士の類縁関係を明らかにする必要があります」とKeeling。

2つが3つになる

半世紀前の科学者は、地球上の生物は2種類に分けられると考えていた。膜に包まれた核などの内部構造を持つ細胞からなる真核生物と、一般にそうした内膜系を持たない単細胞の原核生物である。当時の生物学者が知る原核生物は、細菌だけだった。その後1977年に、進化生物学者カール・ウーズ（Carl Woese）が同僚らと、数十億年前に誕生した第3の生物群としてアーキアを報告した[2]。生物は2つではなく3つの大きな系統に分けるべきだとウーズは述べた。

彼の意見に反対する者も現れた。1980年代に、カリフォルニア大学ロサンゼルス校（米国）の進化生物学者ジェームス・レイク（James Lake）は、真核生物が、彼が「エオサイト（eocytes）」と呼ぶアーキア類の姉妹群に当たるという説を提唱した（エオサイトは「黎明期の細胞」という意味である）[3,4]。このエオサイト説は、2ドメイン説へと発展した。

レイクとウーズは、相反する仮説を巡って激しく論争し、1980年代半ばにはついに、伝説に残るほどの激しい口論が繰り広げられた。その後、ウーズは「レイクに会いたがらなかった」と、パスツール研究所（フランス・パリ）の微生物学者Patrick Forterreは話す。レイク自身も、「あれは実際、かなりの論争でしたし、駆け引きも大いにありました」と話し、ウーズとのトゲトゲしい関係を否定していない。ウーズは2012年に亡くなった。

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

現在、真核生物がどこに由来するかを巡る議論は熟成の段階にきている。3ドメイン派でも2ドメイン派でも、どちらの陣営かに限らず、研究者の多くが真核生物の出現には恐らく、細胞内共生として知られる段階が関わっていると考えている。今は亡き生物学者リン・マーギュリス（Lynn Margulis）が提唱したこの仮説は、大昔に生息していた単純な宿主細胞が、何らかの経緯で細菌を取り込み、両者が相互に利益を得る関係を築き始めたというものだ。宿主細胞に捕らわれた細菌は最終的にミトコンドリア（エネルギーを生成する細胞内小器官）に進化し、やがてこれらの細胞が真核生物として現在知られるものになったわけである。

細菌を取り込んだ細胞がどんなものであったかは、2つの派で意見が分かれるところだ。3ドメイン説の支持派によれば、細菌を取り込んだ細胞は祖先型の微生物であり、すでに絶滅していると考えている。Forterreによると、それは「現在のアーキアでもなく現在の真核生物でもない、原始真核生物」だった。このモデルでは、初期進化の段階でいくつかの大きな分岐があった。1回目は数十億年前で、このとき始原的生物から、細菌と、絶滅した微生物群の2つが生じた。絶滅した微生物群は、アーキアと、後に真核生物になる微生物群とに分岐した。

しかし2ドメイン説に基づく世界では、始原的生物から細菌とアーキアが生まれた。そして、運命の相手となる細菌を最終的に取り込んだ生物はアーキアだった。そのため、全ての真核生物は、アーキアの幹から出る繁茂した1本の枝に収まることになる。中には、真核生物を「二次的ドメイン（secondary domain）」と呼ぶ研究者もいる（「ドメインの数を巡る論争」参照）。

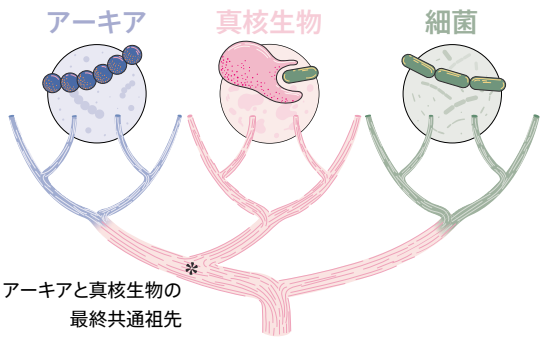
かき混ぜられたメッセージ

微生物を過去に戻すタイムマシンでもない限り、これらの仮説を調べることは極めて難しい。最も初期の真核生物の化石記録はわずかであり、謎めいた化石例もある。研究者は化石記録の代わりに、現生生物のゲノムに書き込まれた記録を頼ることになるが、そうしたゲノム内の記録自体も長い時を経るうちにかき混ぜられている。「我々が今やろうとしているのは、20億年前に起こったと思われる出来事を、現在の塩基配列データを使って解き明かすことなのです」と、ブリストル大学（英国）の計算進化生物学者Tom Williamsは言う。「決して簡単なことではありません」。

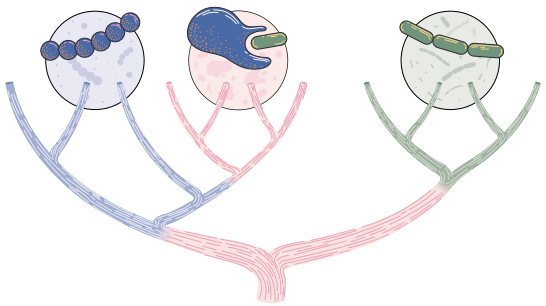
最新の遺伝子塩基配列解読の技術によって、真核生物の起源を巡る議論は前進している。最近まで、特定の生息環境にいる細菌やアーキアを特定するためには、実験室でそれらを増殖させる必要があった。しかし現在では、DNAを抽出して数理的ツールで解析することで、水や土壌試料中の微生物多様性を評価することができる。この手法は「メタゲノミクス」と呼ばれる（2015年9月号「微生物ダークマターを探る最新手法」参照）。2002年には、アーキアの2つの「門」が明らかになった。メタゲノミクスのおかげで、現在ではアーキアの分類群の数はどんどん増えている。

ドメインの数を巡る論争

はるか昔、アーキアに近縁な生物が、現在の細菌に近い生物を内部に取り込み、複雑な生物が誕生した。細胞内にミトコンドリアなどの膜に包まれた構造を持つ「真核生物」である。しかし、細菌様生物を取り込んだ細胞がどのようなものかは、よく分かっていない。3ドメイン説によると、この細胞はアーキアと共通の祖先を持つ。



2ドメイン説の支持派は、細菌様生物を取り込んだ細胞はアーキアであり、ヒトを含む全ての真核生物はアーキアから派生したと考える。



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

進化学者らは早速、この増えつつあるお宝のデータを利用している。彼らは最新の強力なモデル化手法を使い、アーキア内の分類群同士の類縁関係を詳しく示すさまざまな進化系統樹を作成した。その結果、多くの場合、真核生物はアーキア分類群の中に収まった。「証拠の重みは実際、我々の見立てでは、2ドメインのエオサイト型系統樹へとシフトしました」とWilliamsは説明する。しかし一部の人々にとって、この議論はまだデータ不足だった。

やがて2015年に、当時ウプサラ大学（スウェーデン）にいた進化微生物学者Thijs Ettemaの研究グループが、2010年に掘削された堆積物で見つかったロキアーキオータ類のDNA塩基配列を報告した[1]。その後2年足らずで、Ettemaのチームや他の研究チームが、ロキ類に近縁な3つの新しいアーキアの門（タウムアーキオータ、オーディンアーキオータ、ヘイムダルアーキオータ）を発見したと発表した[5,6]。これらの新しい門をひとくくりにした分類群（上門）は、北欧神話で神々が住まう世界にちなんで「アスガルド」と名付けられた。

アスガルド上門に属するアーキアは、規模は小さいが、進化系統樹における論争において、非常に重要な役割を持つことが分かった。この仲間の発見で、生命系統樹の真のドメイン数に関する議論が再び活気づいた。また、アスガルドアーキア類からは、最初の真核生物を生み出した細胞の正体に関する興味深いヒント（少なくとも2ドメイン説支持派にとって）が得られつつある。

神話のロキと同様、ロキアーキオータやその近縁群も一筋縄ではいかない相手だ。これらは疑いなくアーキアだが、それらのゲノムには真核生物に見られるものに似た遺伝子の寄せ集めが含まれている。例えばロキ類のDNAには、真核生物で細胞骨格を作るタンパク質「アクチン」を遺伝的に指示する情報が含まれている。これらの遺伝子はあまりに場違いであったため、発見した研究者らは最初、試料の汚染を非難されるのではないかと心配したほどだった。「思わず、『うーん、これはどう考えればいいんだろう。これが本当にアーキアのゲノムだなんて、あり得ることなんだろうか』と口に出てしまいました」と、オランダ王立海洋研究所（テセル）の進化微生物学者Anja Spangは当時を振り返って話す。

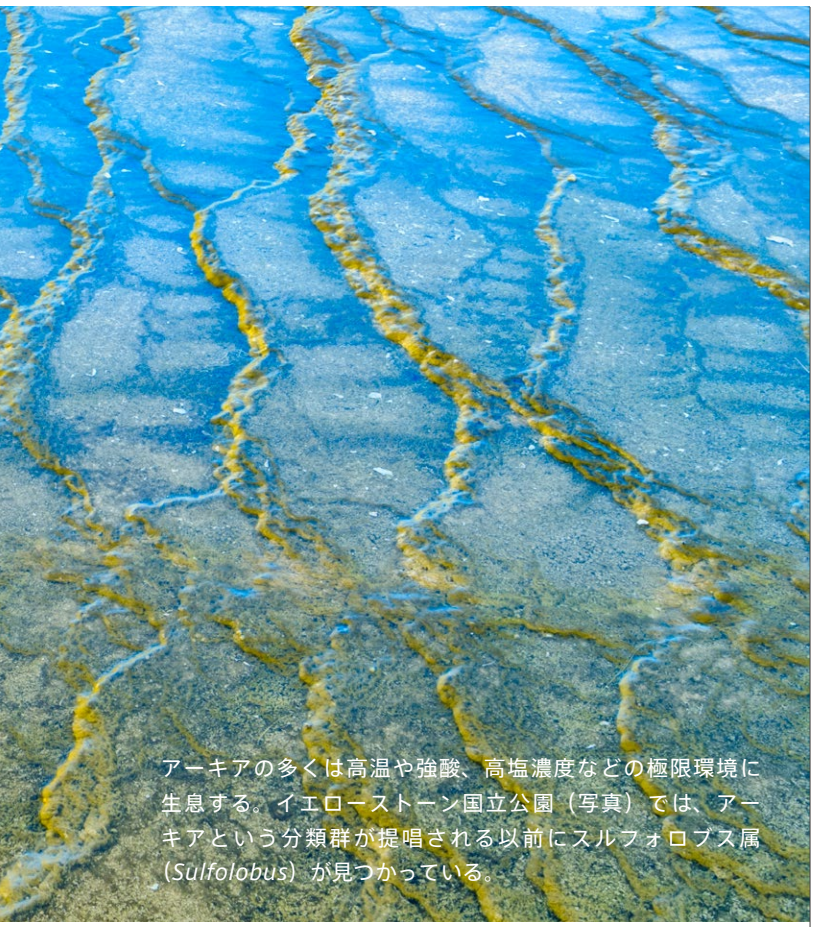
進化のモデル化研究により、アスガルド上門アーキアと真核生物の強い結び付きがさらに補強された。Ettema

のチームが構築した系統樹では、全ての真核生物がアスガルド類の中に収まる[5,7]。

現在、多くの研究者が、これらのアスガルドアーキア類から得られたデータを使って、真核生物の前駆生物の姿をより明瞭に描き出そうとしている。この前駆生物は、ミトコンドリアのもととなった細菌を取り込む前からすでに、真核生物の典型的な特徴をいくつか持っていた可能性がある。「前駆生物は恐らく、非常に原始的な膜系による生物学的過程をいくつか持っていたと思われます」とEttemaは話す。

2019年に報告されたEttemaらの解析結果[7]によれば、アスガルド類アーキアの祖先生物は、炭素を主体とする脂肪酸やブタンなどの分子を餌にしていた可能性が高い。この食餌から生じた副生成物で、パートナーの細菌を養っていたのかもしれない。微生物間で広く見られるこうした食物分配の合意が、より親密な関係性へと進化したと考えられる。1個のアーキアが、栄養素交換を容易にす

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



アーキアの多くは高温や強酸、高塩濃度などの極限環境に生息する。イエローストーン国立公園（写真）では、アーキアという分類群が提唱される以前にスルフォロブス属（*Sulfolobus*）が見つかっている。

DON WHITE/ISTOCK / GETTY IMAGES PLUS/GETTY

るために相手の細菌に隣接して寄り添い、やがて最終的に内部に取り込む形になったのかもしれない。

しかし、こうしたシナリオに対してまた疑惑の声が上がった。納得できない人々の筆頭はForterreだ。彼は、このアスガルド類の論文をくまなく読み、同僚と共にこの論文に対する徹底的な反証を発表した[8]。

誤解を招くマーカー？

Forterreと彼の研究グループは、ロキ類で見つかった真核生物様塩基配列の一部が試料汚染の結果であることを示唆し、こうした批判にEttemaは激怒した。例えば、ロキ類で見つかったとされるタンパク質「伸長因子2」は、「恐らく真核生物の塩基配列で汚染されたせいだ」と、Forterreのチームは反証を挙げた論文の中で書いている。Forterreは現在、この点については確信がないと言っている。

ただしForterreらは今なお、アスガルド類の進化系統樹を批判する姿勢を貫いている。系統樹の構築に長けた研究者でも、20億年前に生きていた生物の互いの類縁関係を解明することの難しさは分かっている。こうした類縁関係を再構築するには、それらの生物で特定の「マーカー」（通常はタンパク質か遺伝子）が時間経過につれてどのように変化してきたかをモデル化する手法を使う。

Forterreのチームは、Ettemaのチームが意図せずに誤解を招くマーカーを選んで系統樹を構築したのだと言っている。Forterreらは実際に、2種類の大型タンパク質をマーカーとして使い、独自の系統樹解析を行った。大型タンパク質を使ったのは、サイズが大きいほど望ましい情報が記録されている可能性も高くなると考えられるためだ。解析の結果は、3ドメインの系統樹となった。

Ettemaによれば、Forterreらが使った2種類のマーカーは、大昔に起こった出来事を追跡するには不十分だという。この批判には他の研究者も同調している。また、EttemaのチームがForterreらの知見を再現しようとした際、Forterreらの2種類のタンパク質を使っても、結果はやはり2ドメインの系統樹になったという。Ettemaはこの結果をまだ公表していない。

Ettemaは、このように結果に違いが出るのは専門分野が違うせいだと考えている。「Patrick Forterreは、彼が専門とする分野では優れた研究者だが、ロキ類は彼の専門分野からちょっと外れている」と、Ettemaは話す。一方Forterreの話だと、彼自身には系統分類学のスキルがある程度あり、彼の共著者らにはそれ以上のスキルがあるという。

ただし、2ドメイン説支持派の全員がForterreの系統樹を否定しているわけではない。例えばWilliamsは、最新の解析ツールを使い、新しいさまざまな種類のアーキアを含めて系統樹を構築しているところだ。この取り組みが、Forterreの研究結果をいくらかでも理解する助けになればとWilliamsは考えている。

3ドメイン説には大物の味方もいる。生命系統樹上の微生物の位置を決めるのに必要ないくつかの手法を先駆的に開発した、コロラド大学ボールダー校（米国）の生物学者Norm Paceだ。彼によれば、一部のマーカーは、膨大な時間を経るうちに追跡が困難な変化を起こしてしまうだろうという。Ettemaや他の研究者は、そうした隠れた変化を説明するのに統計的手法を使っているが、Paceは

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

そうしたやり方を一蹴している。「Ettemaらは、見えない変化を計算できると主張していますが、ばかげた思い込みだと言っておきます」とPaceは話す。ただし、それらの手法は現在広く使われているものだ。またEttemaは、さまざまな検査法を駆使することで、そうした変化がデータに影響を及ぼすかどうかを判定できると反論している。

他の研究者らは判断を保留している。よく耳にするのが、「系統樹は変遷するもの」という言葉だ。Keelingは、自分は「全くの中立」だと言い、Hugenholtzは、「判定はまだ下されていない」とする意見に賛同している。しかし2人とも、2ドメイン説を支持する証拠が増えつつあると思うと述べている。

異論に葉をざわめかせる系統樹が落ち着くのを待つ中で、研究者らは、2ドメイン系統樹の裏付けになりそうな別種の証拠に目を向けている。細菌と真核生物は、細胞膜に一群の脂質を持っているが、アーキアの膜にはそれと異なる脂質群が含まれている。2つの脂質群は、混じり合うと不安定な状態になると考えられた。この「脂質群の相違」は、これまで2ドメイン説支持派の泣き所となってきた。真核生物がアーキアから派生したとすれば、真核生物はアーキアの脂質群を使う段階から細菌の脂質群を作る段階へと切り替える必要があったことになるからだ。

しかし現在、「脂質群の相違」は以前ほど大きな障壁ではなくなっている。2018年にオランダの研究チームが、アーキア脂質群と細菌脂質群の両方を含む細胞膜を持った細菌を遺伝子操作で作り出すことに成功したのだ[9]。また、両方の種類の脂質群を作るための遺伝子群を持つ細菌も、黒海で見つかった[10]。アーキアから真核生物へ移行する途上の微生物は、そうした混合型の膜を持っていたのではないかと、オランダ王立海洋研究所の微生物学者で、この黒海の細菌を調べたチームのメンバーでもあるLaura Villanuevaは話す。

とはいえ、ロキ類を含むアスガルド類アーキアの解析はまだ限定的だ。「本当に待たれているのは、この系統の仲間の単離です。アスガルド類を採取し、培養する必要があります」と、パスツール研究所の進化微生物学者Simonetta Gribaldoは言う。アスガルド類の中には、代謝が不活発なものや増殖が遅いものがあり、それらは「生物を育て増やそうとする場合、まさに勘弁してほしい種類のものです」とEttemaは話す。培養の試みすら、経験者はほんのわずかしかいないのが現状だ。アスガルド類の培養を試みているウィーン大学（オーストリア）の微生物学者Christa Schleperは、自らの取り組みについて、「私がこれまで助成金を申請した中で最もクレイジーなプロジェクト」だと言っている。

アスガルド類はつかみどころのない微生物群だが、ある研究チームが、アスガルド類の初めての画像なるものを捉えた。1つの種類の画像には丸い細胞が写っており、それぞれの細胞には、真核生物の定義となる特徴の「核」に似た、密に詰まったDNAの束が含まれている。これらの画像は「非常に興味深い」が決定的ではないと、これらの画像を載せたプレプリント[11]の共著者であるチェコ共和国科学アカデミー生物学センター（チェスケー・ブジェヨビツェ）の微生物学者Rohit Ghaiは話す。

アスガルド類の全体像は今なお不明瞭だ。北欧神話では、ロキがしばしば騒動の種をまき、その後全てを丸く収める。ロキアーキオータやその近縁群が暗がりから姿を現したことで、2ドメイン説の支持者らは、複雑な生物の起源を巡る長年の論争がこれで丸く収まるのではないかと考えている。だが、論争の収束にはしばらく時間がかかりそうだ。「我々は、アスガルド類アーキアを見つけたとき、それで全ての人々を納得させられるだろうと思いました。でも、そうはならなかったのです」とSpangは笑いながら言う。■

（翻訳：船田晶子）

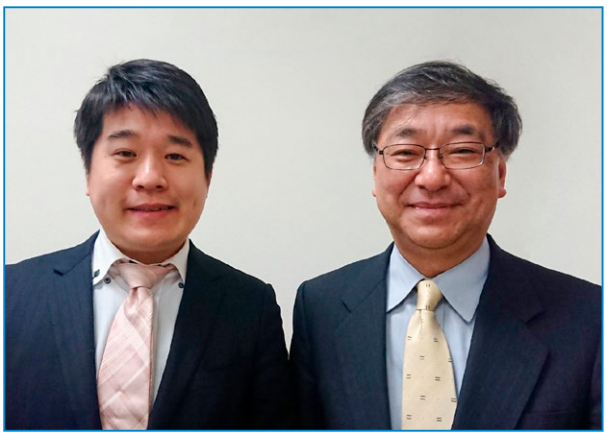
The trickster microbes shaking up the tree of life
Vol. 569 (322–324) | 2019.5.16
Traci Watson
（ワシントンDCの *Nature* Research Highlightsの編集者）

1. Spang, A. et al. *Nature* **521**, 173–179 (2015).
2. Woese, C. R. & Fox, G .E. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **74**,5088–5090 (1977).
3. Lake, J. A., Henderson, E., Oakes, M. & Clark, M. W. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **81**, 3786–3790 (1984).
4. Lake, J. A. *Nature* **331**, 184–186 (1988).
5. Zaremba-Niedzwiedzka, K. et al. *Nature* **541**, 353–358 (2017).
6. Seitz, K. W., Lazar, C. S., Hinrichs, K.-U., Teske, A. P. & Baker, B. J. *ISME J.* **10**, 1696–1705 (2016).
7. Spang, A. et al. *Nature Microbiol.* http://doi.org/gfxrt3 (2019).
8. Da Cunha, V., Gaia, M., Gadelle, D., Nasir, A. & Forterre, P. *PLoS Genet.* **13**, e1006810 (2017).
9. Caforio, A. et al. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **115**, 3704–3709 (2018).
10. Villanueva, L. et al. Preprint at bioRxiv https://doi.org/10.1101/448035 (2018).
11. Salcher, M. M. et al. Preprint at bioRxiv https://doi.org/10.1101/580431 (2019).

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

記憶T細胞形成のカギを握るのは、脂質代謝

麻疹やおたふく風邪などは、一度かかると、再び発症することはほとんどない。これは、免疫細胞が病原体のタンパク質を記憶していて、再感染の際に速やかに応答しているからだ。このような免疫記憶の中心となる記憶T細胞の産生に脂肪酸代謝が関わっていることを、千葉大学大学院医学研究院教授で研究院長の中山俊憲氏と、かずさDNA研究所オミックス医科学研究室室長の遠藤裕介氏らの研究グループが発見し、新創刊の *Nature Metabolism* 2月号に発表した[1]。



中山　俊憲（右）

千葉大学大学院医学研究院教授、同研究院長・医学部長

千葉大学副学長

カリフォルニア大学医学部サンディエゴ校 兼任教授

免疫記憶に関する生物学と病原性Th2細胞の分化の分子機構を解明することが現在の最重要課題と考えて、研究している。

遠藤　裕介（左）

公益財団法人かずさDNA研究所先端研究開発部

オミックス医科学研究室 室長

千葉大学大学院医学研究院オミクス治療学 特任准教授（兼任）

明らかになっていることとなっていないことを正確に整理し、「Conceptual Advance」へ挑戦することを楽しみ、そして「代謝で免疫を制御する」ことを最終目標にしている。

AUTHOR PROFILE

まずは、免疫記憶についてお聞きします。

中山　体内に侵入した病原微生物が増殖を始めると、感染症を発症します。これに対し、その微生物のタンパク質（抗原）に特異的な抗体が増加し、感染源を排除します。こうして感染症は治ります。その後再感染すると、まるで抗原を覚えているかのように迅速な免疫応答が起こり、発症しなかったり、かかっても症状が軽かったりします。これが免疫記憶という現象で、それを利用したのがワクチンです。ワクチンの始まりは、220年ほど前のジェンナーによる種痘です。当時、牛痘（牛の天然痘）にかかった牛飼いは、天然痘に感染しないことが経験的に分かっていました。そこで、子どもの腕に傷を付けて牛痘の膿を塗り込んだところ、天然痘にかからなかったのです。このようにワクチンは、病原微生物の抗原を体内に入れて免疫系に記憶させるのです。

免疫記憶の中枢を担っているのが、記憶T細胞というわけですね。

中山　抗原に出合ったことのない$CD4^+$T細胞をナイーブ$CD4^+$T細胞といいます（以下本稿では、$CD4^+$T細胞は単にT細胞とする）。ナイーブT細胞は、病原微生物の感染によって抗原提示細胞に示された抗原を認識して活性化し、Th1やTh2、Th17などの生体防御の最前線で働くエフェクターT細胞になり、それぞれ異なる役割を担います（図1）。いうなれば、ナイーブT細胞は国家試験に受かったばかりの新米医師、エフェクターT細胞は臨床研修を終え、内科や皮膚科、外科という専門性を身に付けた専門医

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

というわけです。これらの細胞のほとんどは死滅しますが、ごく一部は記憶T細胞として、感染源が排除された後も体内に数カ月から年単位で維持されます。そして再感染すると、初回よりも迅速に活性化されて、病原体を速やかに排除します。このため、記憶T細胞をより長く、より多く維持できれば、長期間効果が持続する良いワクチンになります。ただ、その所在やメカニズムはよく分かっておらず、我々もさまざまな切り口で研究しています。その一環で、病原性の記憶T細胞がいることも分かってきました。

病原性記憶T細胞とは？

中山　喘息やリウマチなどの難治性のアレルギー疾患や自己免疫疾患では、記憶細胞をなくしてしまえば、症状

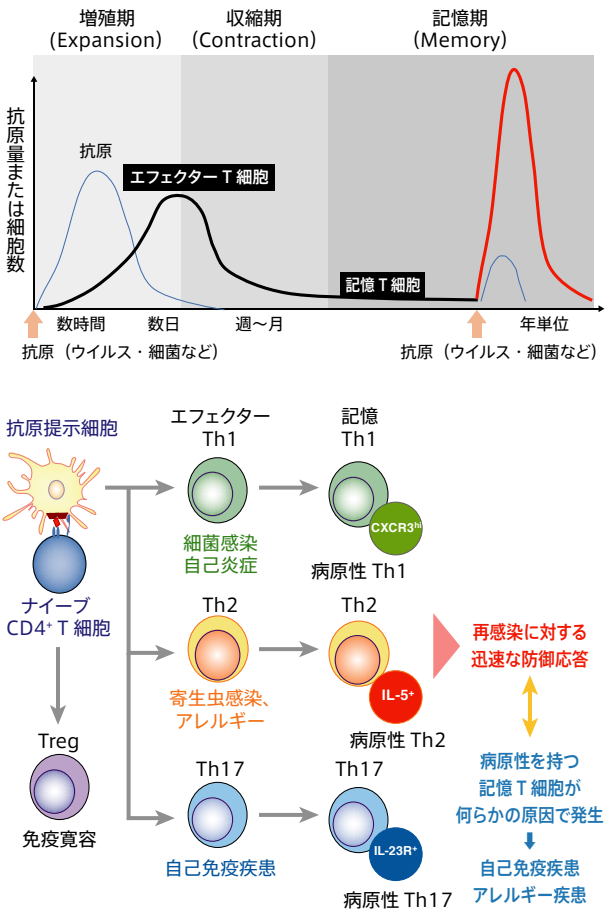


図1　免疫記憶は、ナイーブT細胞が外来抗原を認識し、一過性に増殖・エフェクター機能を獲得することから始まる。記憶T細胞は免疫記憶の司令塔であるにもかかわらず、どのような特徴を示す細胞が、いかなるメカニズムにより生体内で長期間生存するのかはいまだ明らかになっていなかった。

が良くなることが分かっています。我々は最近の研究で、線維化を起こす難治性の喘息において有害な病原性記憶T細胞とその分泌物を同定しました[2]。

今回は、代謝変化という切り口での研究ですね。

遠藤　休止期のナイーブT細胞がエフェクターT細胞に分化すると、劇的に増殖してサイズも大きくなるので、栄養素を細胞外から取り込んだり細胞自身で作り出したりしなければなりません。そして、休止期の記憶T細胞になると、再び小さくなり増殖しなくなります。これだけ性質が変わるのに代謝が変わらないわけがないと思ったのです。

初めから脂質代謝を見据えていたのですか？

遠藤　いいえ。いろいろな代謝について、数十種類の阻害剤を用いて実験しました。阻害剤の濃度検討から始めて、とにかく大変で、脂質代謝にたどり着くまで3年くらいかかりました。実は、この研究を始めた頃は、免疫と代謝の関係はあまり言及されておらず、中山教授がこの実験を認めてくれたことが大きいです。そして、結果が出るまで根気強く待ってくれました。

中山　広い心と長い目です（笑）。

脂質代謝関連酵素の中で、ACC1（アセチルCoAカルボキシラーゼ）を取り上げましたが。

遠藤　遺伝子発現のプロファイリングを行ったところ、脂質代謝関連酵素の遺伝子の発現が、ナイーブT細胞や記憶T細胞では低くて、エフェクターT細胞では高いことが分かりました。ACC1をコードする遺伝子（マウスでは*Acaca*）もその1つで、脂肪酸生合成で重要な律速酵素です。ACC1の阻害やノックアウトしたエフェクターT細胞からは、効率よく記憶T細胞が産生されました。野生型の約5倍増え、かつ抗原の再刺激でも増えたのです。

どういうメカニズムで記憶T細胞様の細胞になったのでしょう？

遠藤　エフェクターT細胞では、解糖系の活性が高く、クエン酸回路や脂肪酸のβ酸化の活性は相対的に低い状態です。ナイーブT細胞や記憶T細胞では、その逆です。こうした代謝変化をメタボリックリプログラミングといい

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

ます。ACC1阻害やノックアウトしたエフェクターT細胞では、クエン酸回路やβ酸化が上昇し、記憶T細胞に近い状態になっていました。また、これまでの研究からACC1を阻害して脂肪酸合成を抑えるとβ酸化が亢進される結果が得られています。このことから、ACC1阻害やノックアウトしたエフェクターT細胞は、ACC1の阻害によりβ酸化が促進され、その代謝産物を使うクエン酸回路が効率よく回って記憶T細胞のような代謝プロファイルになっていると考えられます。こうして記憶T細胞のように振る舞えるようになったエフェクター細胞は、より生存できるようになり、メタボリックリプログラミングがスムーズに行われるようになって、効率よく記憶T細胞になっているのでしょう。

今回、記憶T前駆細胞の発見という大きな成果が得られましたね。

遠藤　はい。ほとんどのエフェクターT細胞は脂質合成が盛んですが、一部は脂質合成が低くなっていて、それが記憶T前駆細胞ではないかと想定しました。そこで、単一細胞解析を行ったところ、エフェクターT細胞には、脂質合成酵素の発現が高い細胞と低い細胞があることが分かりました。このデータが出た時は、うれしくて飛び上がりそうなくらいでした。

次に、脂質合成の低い細胞をうまく分けられないかと思い、脂質合成に相関または逆相関する遺伝子を調べました。こうした細胞では、脂質合成に相関する遺伝子の発現が低くなり、逆相関する遺伝子の発現は高くなると考えたからです。選んだのは、細胞表面分子のCCR7とCD137をそれぞれコードする、*Ccr7*（逆相関）と*Tnfrsf9*（相関）です。CCR7の発現が高くCD137の発現が低い（$CCR7^{hi}CD137^{lo}$）細胞をセルソーターで分画して、記憶T細胞形成能を調べたところ、予想通り、効率よく記憶T細胞になりました。さらに$CCR7^{hi}CD137^{lo}$細胞は、脂質合成酵素の発現が低く、記憶T細胞に近い代謝プロファイルであることも分かりました。

以上のことから、エフェクター細胞の中には、脂質合成が低い記憶T前駆細胞が存在すると決定づけました。

中山　他の代謝経路ではなく、脂質合成が低いことが記憶T前駆細胞の特徴である事実が重要です。

遠藤　長年やってきたので、本当に喜びひとしおでした。

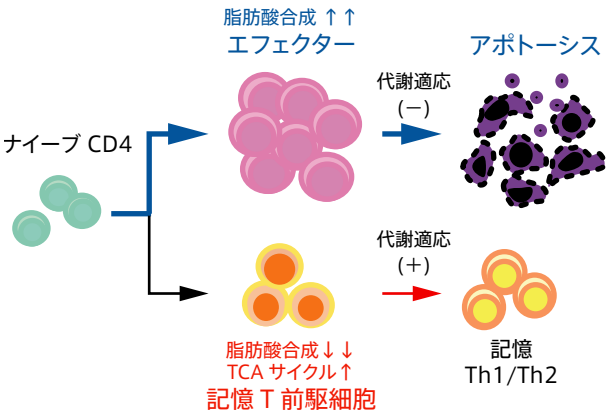


図2　エフェクターT細胞には脂肪酸合成が盛んな短寿命の細胞と、脂肪酸合成酵素の発現が低く、記憶T細胞へ効率よく分化できる記憶T前駆細胞が存在する。今後、脂肪酸代謝の調節で優良な記憶T細胞だけを増やせれば、強力で長期間効果が続くワクチンの開発が可能である。一方、病原性の記憶T細胞を減らせれば、慢性炎症の治療も期待される。

中山　この知的エクスタシーが忘れられないんですよ。それを求めて次の研究を進め行く。一種の依存症です。

今後はどのようなことを研究したいですか？

中山　1つは、病原性記憶T細胞がどうやって通常の記憶T細胞から再分化するのかということです。病原性記憶T細胞にも前駆細胞があるのかなど、疑問は尽きません。もう1つは、以前から行っているもので、分化したTh1細胞やTh2細胞がどうやってクロマチンを制御して分裂後も同じサイトカインを出す細胞として維持されるのか、という研究です。どちらのテーマも基本的には何も分かっていないので、興味は尽きません。

遠藤　各免疫細胞の「顔」となる脂質と脂質代謝酵素の全てを見つけ、何が免疫細胞の個性を規定しているのかを知りたいです。免疫の分野では脂質はあまり研究されていなくて、全然分かっていません。中山教授の言葉を借りれば、「代謝で免疫を制御する」ことを最終目標にしています。

ありがとうございました。 ■

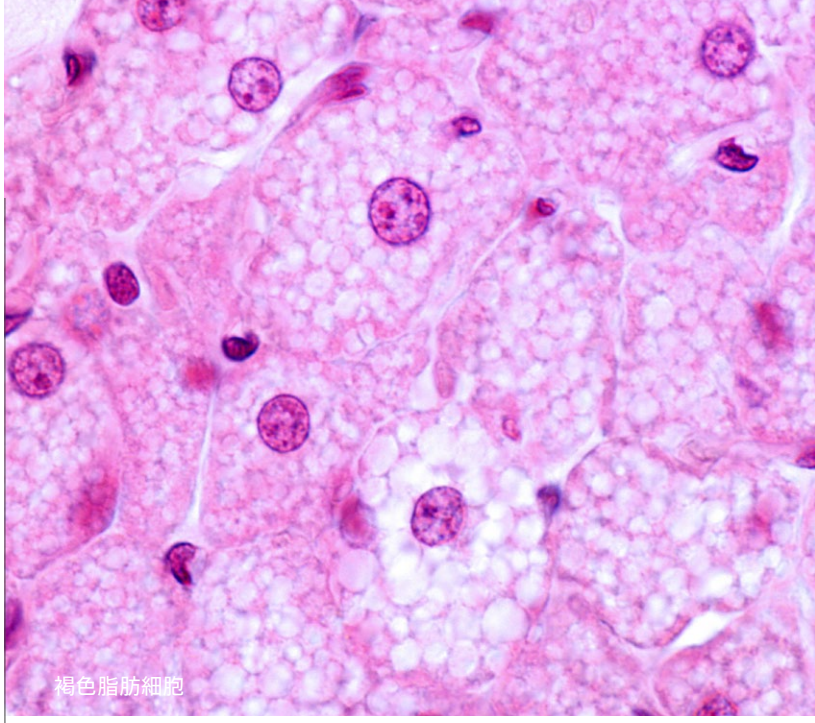
聞き手は田中 明美（サイエンスライター）

1. Endo,Y. et al. *Nature Metabolism* **1**, 261–275 (2019)
2. Yamamoto, T. et al. *Nature Communications* **9**, 4231 (2018)

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

なぜ褐色脂肪には多くの神経が分布しているのか

神経科学



褐色脂肪細胞

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

哺乳動物の褐色脂肪は、熱を発生させることで、蓄積されていたカロリーを燃やす。この過程は、褐色脂肪組織に侵入している神経によって制御される。褐色脂肪の神経分布と熱発生を調節するタンパク質が発見された。

肥満の劇的な増加によって、糖尿病と心血管疾患が世界的に増えている。哺乳動物では余分なカロリーはトリグリセリド分子として白色脂肪組織（白色脂肪とも呼ばれる）の中に蓄積される。対照的に、褐色脂肪組織（BAT；褐色脂肪）は、適応型の非ふるえ熱産生と呼ばれる過程で脂肪とグルコース分子を燃やして熱を発生させる[1]。BATの熱産生を活性化することは、肥満治療の戦略候補となり得るため、褐色脂肪組織の発生と生理学的特徴を理解することへの関心は高まっている。今回、ダナ・ファーバーがん研究所（米国マサチューセッツ州メドフォード）およびハーバード大学医学系大学院（米国マサチューセッツ州ボストン）に所属するXing Zengらは*Nature* 5月9日号229ページで、褐色脂肪細胞中に見られるタンパク質のカルシンテニン3β（CLSTN3β）が、増殖因子の1つ（S100bと呼ばれるタンパク質）の分泌を制御することによってBATの神経分布と熱発生の重要な調節因子の1つと働くと報告している[2]。

BAT熱発生の主要な調節因子は交感神経系である[3]。交感神経系は闘争・逃走反応としてよく知られている、ニューロンとホルモンのストレスに対する応答を仲介する。交感神経は、白色細胞よりもはるかに多くBATに分布していて、ノルアドレナリン分子を放出する。放出されたノルアドレナリンはBAT熱産生細胞（褐色脂肪細胞；図1）上のアドレナリン受容体に結合して活性化させる。活性化したアドレナリン受容体は、ミトコンドリア（エネルギーを発生させる細胞小器官）の生化学的事象を開始させることによって熱を発生させる。これを助けるのが、UCP1（uncoupling protein 1）と呼ばれるミトコンドリアの特殊タンパク質だ。

Zengらは、まず、BATの神経分布を制御する過程を調べることにした。そして、褐色脂肪細胞で産生されたすべてのRNA転写物を解析することによって、これまで特徴が明らかになっていなかった哺乳類特異的な遺伝子、*Clstn3b*を特定した。この遺伝子は、褐色脂肪細胞で高度かつ選択的に発現している。彼らはまた、*Clstn3b*の発現が寒冷暴露によってベージュ脂肪でも誘発されることを観察した。ベージュ脂肪は、寒冷などの刺激で熱発生が引き起こされ得る白色脂肪中の脂肪細胞からなる[4]。

Zengらが*Clstn3b*を欠失する「ノックアウト」マウスを遺伝子工学的に作成したところ、驚くことに、それらのマウスは急激な寒冷に応答して、急速に低体温を発症したのである。これは、*Clstn3b*ノックアウトマウスには熱発生に欠陥があることを示唆している。また、これらのマウスは、対応する野生型のマウスよりも体重が

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

あって、脂肪沈着が増加していた。さらに、褐色脂肪細胞での酸化活性が低下していて、高脂肪食によって肥満になり血糖値が上がっていた(グルコース不耐性)。逆に、褐色脂肪細胞で*Clstn3b*が過剰発現する遺伝子組換えマウスは、野生型マウスよりも体重が少なく、耐寒性が向上しており、食餌で誘発される肥満とグルコース不耐性に抵抗性であった。総合すると、これらの結果は、*Clstn3b*はBAT熱発生と全身のエネルギー消費に必要かつ十分であることを示している。

カルシンテニン3βはどのようにBATの機能を制御するのだろうか？　*Clstn3b*ノックアウトマウスでは低温感受性が変化しているにもかかわらず、同マウスから単離した褐色脂肪細胞はノルアドレナリンで急性処理すると、通常の呼吸応答（ミトコンドリアの酸素消費量）を示した。また、ノックアウトマウスにアドレナリン受容体活性剤を投与すると全身レベルで同様の結果が得られ、ノルアドレナリン応答機構は障害されていないことが示された。しかし、Zengらは、BATの交感神経分布が*Clstn3b*の発現レベルに影響されることを見つけた。野生型マウスと比べて、*Clstn3b*ノックアウトマウスでは交感神経繊維の密度が低下していたが、*Clstn3b*過剰発現マウスでは増加していたのだ。

また、カルシンテニン3βが褐色脂肪細胞の小胞体（ER）の膜内にあることも分かった。小胞体は細胞小器官で、内部では多くの分泌タンパク質や膜タンパク質が合成される。では、カルシンテニン3βはどのようにBATの神経分布に影響を及ぼすのか？　彼らは、*Clstn3b*ノックアウトマウスのBATで、最も強く発現が減少しているタンパク質がS100bであることを発見した。S100bは星状細胞と呼ばれる脳細胞に豊富に存在する[5]。興味深いことにZengらは、カルシンテニン3βがS100bと物理的に結合してシャペロン・タンパク質として働き、新たに生成されたS100bの小胞体からの分泌を指示して、それを助長することを見いだした。

さらにZengらは、培養された交感神経ニューロンを可溶性のS100bで処理すると、神経突起の伸長が促され

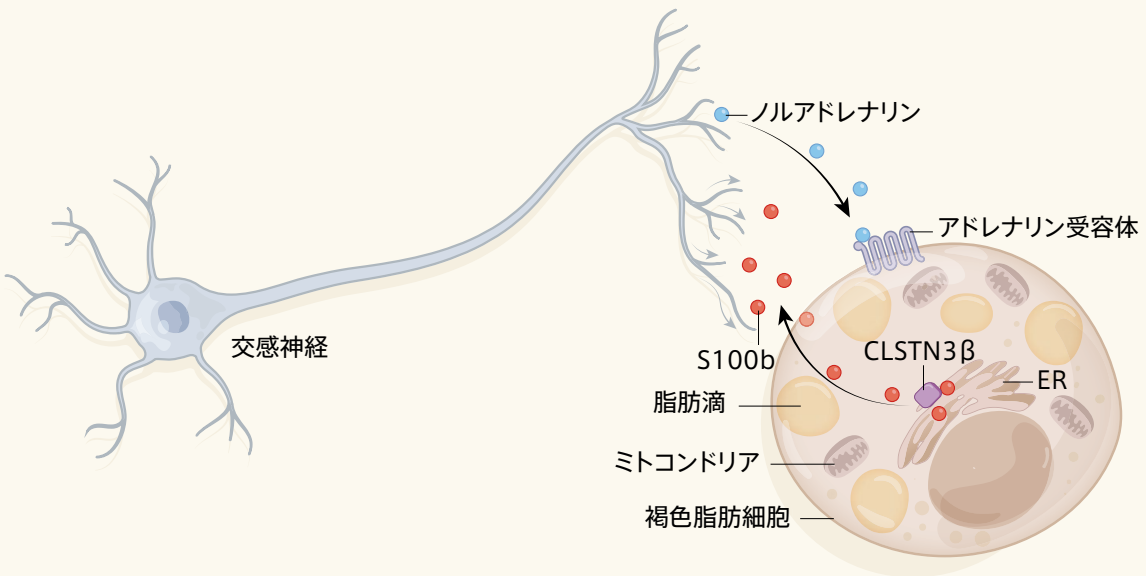


図1　カルシンテニン3βタンパク質は褐色脂肪の神経分布を調節する

褐色脂肪には交感神経系（闘争・逃走反応を制御する神経系）の神経が非常に多く入り込んでいる。交感神経ニューロンから放出されたノルアドレナリンは、褐色脂肪細胞上のアドレナリン受容体と結合して活性化させる。アドレナリン受容体の活性化は、エネルギーを発生させる細胞小器官、ミトコンドリアでの生化学的過程の引き金となり（図には示されていない）、それによって脂肪細胞は脂質として蓄積されていたカロリーを燃やし、熱を発生させる。Zengら[2]は、褐色脂肪細胞の小胞体（ER、細胞小器官）で発現するカルシンテニン3β（CLSTN3β）と呼ばれるタンパク質を特定した。彼らは、カルシンテニン3βが増殖因子タンパク質であるS100bの褐色脂肪細胞からの分泌を助けること、そしてS100bはニューロンからの突起の成長を促すことを報告している。

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

ることを発見した。その上、S100bを欠失するマウスのBATの神経分布は野生型マウスと比べて減少していたが、唾液腺など他の器官の神経分布には影響がなかった。特に*Clstn3b*ノックアウトマウスにおいて、褐色脂肪細胞のS100bを強制発現させるだけで交感神経分布と熱発生における障害を修正できたことは、重要である。つまり、褐色脂肪細胞とそれに分布する交感神経繊維との間のクロストークを、脂肪細胞が仲介するというメカニズムが見えてきたのである（図1）。

しかしながら、Zengらの研究結果からはいくつかの疑問が生じる。例えば、カルシンテニン3βの発現は褐色脂肪細胞でどのように調節されているのか？　彼らは、このタンパク質の上流の調節因子の1つがLSD1（Lysine-specific demythylase 1）であり、これが褐色脂肪とベージュ脂肪の分化を仲介していることを突き止めた。マウスで脂肪特異的にLSD1を欠失させると、BAT特異的遺伝子群の発現が低下し、白色脂肪組織で通常見られる遺伝子群の異常な誘導が起こるのだ[6]。

交感神経ニューロンの成長は主に、神経成長因子（NGF）と呼ばれるタンパク質に依存している。NGF欠損マウスでは、多数の末梢組織において交感神経分布の異常が顕著に見られるが[7]、このような状況においてBATの神経分布が特に調べられたことはない。NGFはS100bと協同で働いてBATの神経分布を調整するか、あるいは気管の神経分布の場合[7]のように、特に重要ではないのかはまだ分かっていない。末梢組織に由来する他の因子が、特定のターゲットの交感神経分布を制御するという可能性はあるのだろうか？　もしそうだとすれば、そうした因子は、個々の組織において、目的の交感神経分布を操作したり、その役割を研究したりするための有用な手段になるかもしれない。

交感神経分布は、熱発生と褐色およびベージュ脂肪の分化に関わる遺伝子群の発現を制御する[4]。しかし、Zengらによって、*Clstn3b*の欠失は、UCP 1をコードする遺伝子など、脂肪細胞の発生、熱発生またはミトコンドリア機能に関わる遺伝子の発現に影響しないことが明らかになった。*Clstn3b*の欠失または過剰発現によって著しく変化するのは、甲状腺ホルモンの活性化型を産生する酵素をコードする*Dio2*遺伝子の発現だけである。Dio2タンパク質はBATで豊富に存在し、*Dio2*を欠失するマウスは、*Clstn3b*ノックアウトマウスと同様に、熱発生に異常が見られ、耐寒性が低下して、食餌で誘発される肥満になりやすい[8]。従って、カルシンテニン3βが存在しないときに、甲状腺シグナル伝達の変化がBAT機能不全に関与しているのかもしれない。

Zengらの研究から生じる最後の問題は、カルシンテニン3βがどのようにS100bの分泌を促進するか、である。細胞分泌を運命付けられたタンパク質の生成は、細胞質で開始される。新しくできたタンパク質は通常シグナル・ペプチドと呼ばれるアミノ酸配列を含んでいて、シグナル・ペプチドによって、まだそのタンパク質が合成されている最中に分泌の最初の過程として細胞質からERへと送られる。しかし、分泌タンパク質の中にはシグナル・ペプチドを含まず、合成された後にERに輸送されるものもある[9]。S100bはペプチド・シグナルを欠いているため、今回の新しい研究結果から、カルシンテニン3βが、シグナル・ペプチドを欠いているタンパク質の分泌のための一般的なERシャペロンとして機能するか、あるいはS100bに特異的なのかという疑問が浮上する。

ヒトでは、BATは乳児だけに存在すると考えられていたが、イメージング研究で成人にも熱発生を起こす褐色脂肪が存在していることが明らかになった[10]。*Clstn3b*はヒトの脂肪組織で発現しており、マウスの場合と同じく、BATの神経分布の調節に関わっているのかもしれない。従って、Zengらの研究は、交感神経分布を促進し、BATの熱発生能を利用して肥満とその結果起こる代謝異常を治療するための戦略のヒントになるかもしれない。■

（翻訳：古川奈々子）

Why brown fat has a lot of nerve
Vol. 569 (196–197) | 2019.5.9
Rejji Kuruvilla
ジョンズホプキンス大学
（米国メリーランド州ボルティモア）に所属

1. Cannon, B. & Nedergaard, J. *Physiol. Rev.* **84**, 277–359 (2004).
2. Zeng, X. et al. *Nature* **569**, 226–235 (2019).
3. Bartness, T. J., Vaughan, C. H. & Song, C. K. *Int. J. Obesity* **34**, S36–S42 (2010).
4. Wang, W. & Seale, P. *Nature Rev. Mol. Cell Biol.* **17**, 691–702 (2016).
5. Ludwin, S. K., Kosek, J. C. & Eng, L. F. *J. Comp. Neurol.* **165**, 197–207 (1976).
6. Duteil, D. et al. *Cell Rep.* **17**, 1008–1021 (2016).
7. Glebova, N. O. & Ginty, D. D. *J. Neurosci.* **24**, 743–751 (2004).
8. Hall, J. A. et al. *Endocrinology* **151**, 4573–4582 (2010).
9. Rabouille, C. *Trends Cell Biol.* **27**, 230–240 (2017).
10. Nedergaard, J., Bengtsson, T. & Cannon, B. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* **293**, E444–E452 (2007).

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

コドンを修正した大腸菌ゲノムの全合成

合成生物学

アミノ酸をコードするコドンの種類を通常より少なくした、これまでで最大の合成ゲノムが作製された。この成果により、非天然のアミノ酸残基を含むタンパク質をゲノムにコードできる可能性が高まった。

過去10年間で、DNA化学合成のコストが低下し、またDNA断片をアセンブリーする方法が改良されたことで、合成生物学の技術は全染色体や全ゲノムを作製できるレベルにまで高まった。これまでのところ、合成DNAは最大100万塩基対まで構築されていて、出芽酵母の1つの染色体セットや、細菌である*Mycoplasma mycoides*のいくつかの改変ゲノムが合成されている[1,2]。このほど、大腸菌の400万塩基対からなる合成ゲノムの作製が完了したことを、MRC分子生物学研究所（英国）のJulius Fredensらが[3]*Nature* 2019年5月23日号514ページで報告した。これは、合成ゲノミクスという新興分野における画期的な成果であり、ついに、合成生物学の手法を、大腸菌――研究に最も貢献している細菌――に適用したのだ。

合成ゲノミクスは生命の法則を理解するための新しい方法となり、そして合成生物学は設計した情報をゲノムに書き込める未来に向かっている。この分野の先駆者である、J・クレイグ・ベンダー研究所（米国メリーランド州ロックビル）の研究者らは、合成生物学の手法を用いて、自由生活性の細胞に必要な最小限の遺伝子セットを特定した。彼らは、コンピューターによりゲノムの一部の領域を再設計し、それらの断片を化学合成して組み立てるといった手法を採用することで、*M. mycoides*のゲノムサイズを約50%まで縮小することに成功した[2]。一方、大腸菌を用いた過去の研究から、ゲノム編集ツールのみを用いて同様の縮小を行うことははるかに骨の折れる作業だと考えられる。実際、遺伝子欠失法では最大でもゲノムの15%しか除去されないことが実証されている[4]。

Fredensらは、ゲノムを縮小させ最小化する別の手法として、コドンの削減を考え、この大腸菌の縮小ゲノムを合成ゲノムの鋳型に用いた。遺伝暗号には固有の冗長性があり、64通りのコドン（塩基3つを1組とするトリプレット）に、20種類のアミノ酸と、タンパク質をコードする一連の塩基配列の始まりを示す開始点および終わりを示す終止点がコードされている。冗長性とは例えば、アミノ酸のセリンをコードするコドンは6通りあり、可能な終止コドンは3通りある、などということを意味している。Fredensら[3]は、大腸菌ゲノムを設計し、合成し、組み立てて、64通りのコドンのうち61通りのみを用いてゲノムを構築することができた。これは、2通りのセリンコドンと1通りの終止コドンを同義コドン（トリプレットの塩基は異なるが同じ指示を与える）に置き換えることで達成された。ゲノム編集ツールを使った過去の研究で、すでに63通りのみを用いて合成大腸菌が作製されている。しかしこの場合、終止コドンのTAG（ゲノムに321カ所しか存在しない）が置き換えられただけだった[5]。61通りに減らすには、1万8214カ所という膨大な数のコドンを変化させなければならず、ゲノム合成の手法が必要となる。

Fredensらは、大腸菌におけるコドン変化の限界を調べるのに開発してきた大規模なDNAアセンブリー法やゲノムインテグレーション法[6]を用いて、合成大腸菌ゲノムを構築した。この手法（図1c）では、まずDNAはコンピューターで設計され、化学的に合成された後、出芽酵母内で100キロ塩基の断片としてベクター中に組み立てられた。次にこれらのベクターを大腸菌に取り込ませ、天然ゲノム内の同等の場所に直接組み込んだ。この過程を5回繰り返し、500キロ塩基の天然DNA部分を合成DNAに置き換えた。この方法で8株の大腸菌を作

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

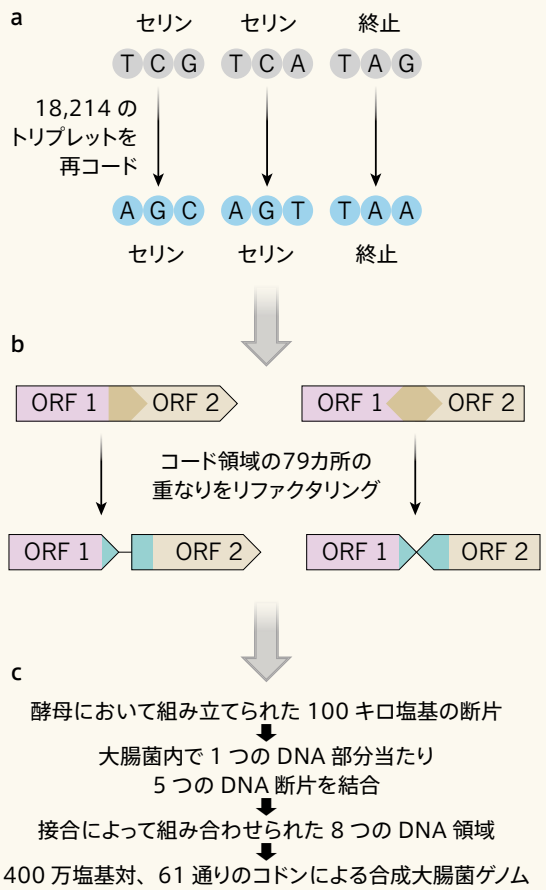


図 1　再コードされたゲノムの設計と構築

a　Fredens ら[3] は、大腸菌（*Escherichia coli*）のゲノムにおいて、3 通りのトリプレット（3 つ 1 組の塩基、これが 1 つの符号、すなわちコドンとなる）を同一の機能を持つ別のコドンに再コードした。具体的には、アミノ酸のセリンをコードする TCG と TCA をそれぞれ AGC と AGT、タンパク質コーディング配列の終わりを示す終止コドンである TAG を TAA に再コードした。

b　ゲノムのいくつかの位置では、オープンリーディングフレーム（ORF；タンパク質コーディング領域）が重なっていて、1 つの ORF のコドンを変化させると、重なっている ORF に望まない変化を生じさせることがある。Fredens らは、ORF1 と ORF2（左側の 2 つの ORF は同方向に読み取られる。右側の 2 つの ORF は逆方向に読み取られる）を「リファクタリング」することで分離した。

c　再設計された DNA を合成し、出芽酵母（*Saccharomyces cerevisiae*）内で 100 キロ塩基の DNA 部分に組み立てた。次にこの DNA 部分を結合させて DNA 領域にし、大腸菌ゲノムに組み込んだ。DNA 領域はまとめて完全な機能的合成ゲノムに構築された。

製したが、各株は異なるゲノム領域に合成 DNA 部分を保有していた。次に、これらの大腸菌株を接合させて合成 DNA 部分を連結し、完全な合成ゲノムを作製した。

この大規模な DNA 構築は、困難ではあったが、オフターゲット変異率が非常に低く、見事に成功した。大腸菌ゲノムの多くの遺伝子は、部分的に他の遺伝子と重なっており、91 カ所の重複領域に、変化させる必要のあるコドンが含まれていた。これは複雑な状況である。なぜなら、1 つの遺伝子のタンパク質コーディング配列としては同義変化であっても、別の遺伝子にとっては重なっている配列にコードされるアミノ酸が変化してしまう可能性があるからだ。Fredens らは、この問題に取り組むために、ゲノムの 79 カ所で「リファクタリング」を行った。これは、重なっている領域の塩基配列を 2 つに複製してから、その部分を別々に再配列して分離する方法である（図 1b）。リファクタリングは大筋では成功したが、遺伝子調節が変化する場合もわずかにあったため、慎重なデバッグ作業が必要であった。

最終的に得られた株は生存可能であることが証明され、典型的なさまざまな実験室条件で、対応する天然株よりもやや遅いが増殖することができた。この大腸菌株では、終止コドン TAG も、2 通りのセリンコドン TCG と TCA も、もはや使用されていない。従って、これらのコドンを認識する細胞機構を利用すれば、ゲノムを欠失させることや、ほとんどの生細胞が使用する通常の 20 種類のアミノ酸とは異なる「非カノニカル（非標準）」なアミノ酸を誘導するのに、再度コドンとして割り当てることができる。このような非カノニカルなアミノ酸の誘導は、すでに 63 通りのコドンを用いる合成大腸菌で、バイオテクノロジーにとっても、バイオセーフティーという観点からも有用であることが示されている。というのも、バイオテクノロジーのプロジェクトでは、目的の位置の配列に非カノニカルなアミノ酸をコードさせることで、天然タンパク質では不可能な化学反応に関与できる残基を提供できるからである。また、バイオセーフティーという点では、このような合成大腸菌は、自然界の生物とわずかに異なる遺伝暗号で機能しているので[5]、自然界の DNA にコードされた情報を合成大腸菌が取り込んだり、反対に、合成大腸菌の情報が自然界に流出したりすることは限られているからだ。これらは全て、61 通りのコドンを用いる新しい合成大腸菌に拡大適用される予定であ

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

る。この大腸菌には、最大3つの非カノニカルアミノ酸を使用したタンパク質をコードしたり、（64通りのコドンのうちの3通りが認識されないので）より厳密な遺伝的ファイアウォールを作り出せたりする可能性がある。

400万塩基対からなるゲノムの合成と遺伝暗号を61通りのコドンに削減できたことは、合成ゲノミクスの新記録であるが、この記録はそれほど待たずに塗り替えられるかもしれない。国際Sc2.0コンソーシアムは、出芽酵母の全16本の染色体、1200万塩基対のゲノムの合成に近づいている。これは、真核生物の最初の合成ゲノムとなる。また、57通りのコドンだけを用いる大腸菌ゲノムの合成も進行中である[1,7]。ネズミチフス菌では、天然より2つ少ないコドンを使用するゲノムも構築されている[8]。将来的には、合成ゲノムを持つ細菌が細胞ベースの技術として、ヒトの腸で使用できるかもしれない。

技術的な観点から見ると、これら異なるプロジェクト全てで最も興味深いのは、合成ゲノム構築のワークフローが非常に類似していることである。つまり、キロ塩基の合成DNA断片を酵母細胞中で50～100キロ塩基のDNA部分に組み立て（相同組換えの過程）、次に、標的とする生物内の天然の塩基配列をこれらのDNA部分に置換する（選択可能な組換え法）ことだ。方法を標準化することで、段階の自動化が可能になり、より多くの研究グループがこの分野に参入できるようになると考えられる。ゲノムの最小化とコドンの削減は、この新しい技術使用のほんの始まりである。いずれは、機能的に再編成されたゲノムや、細胞に特殊な機能の実行を指示するよう特注設計されたゲノムが実現可能になると考えられる。■

（翻訳：三谷祐貴子）

Genome construction amends building codes
Vol. 569 (492–494) | 2019.5.23
Benjamin A. Blount & Tom Ellis
Benjamin A. Blount はロンドン大学インペリアルカレッジ（英国）、
Tom Ellis はロンドン大学インペリアルカレッジおよび
ウェルカムトラスト・サンガー研究所（英国）に所属

1. Richardson, S. M. et al. *Science* **355**, 1040–1044 (2017).
2. Hutchison, C. A. III et al. *Science* **351**, aad6253 (2016).
3. Fredens, J. et al. *Nature* **569**, 514–518 (2019).
4. Pósfai, G. et al. *Science* **312**, 1044–1046 (2006).
5. Lajoie, M. J. et al. *Science* **342**, 357–360 (2013).
6. Wang, K. et al. *Nature* **539**, 59–64 (2016).
7. Ostrov, N. et al. *Science* **353**, 819–822 (2016).
8. Lau, Y. H. et al. *Nucleic Acids Res.* **45**, 6971–6980 (2017).

タンパク質でできたアルキメデスの立体

分子工学

天然のタンパク質を改変して金属と相互作用させることで、生体分子では前例のない特異な構造を持つケージ状集合体が作製された。

タンパク質を構成要素とするナノスケール材料の設計は今、幾何学やコンピューター科学、分子生物学から得られた数々のアイデアによって黄金時代を迎えつつある[1]。天然に存在する細胞やウイルスの構造からは、タンパク質分子から多様な構造が形成できることは明らかで、望みの形状に作り上げた「デザイナー」タンパク質で実現し得るさまざまな技術的応用も示唆されている[2]。そんな中、大阪大学の岩崎憲治（現 筑波大学所属）とヤゲロニアン大学（ポーランド・クラクフ）および理化学研究所のJonathan Heddleらの研究チーム[3]は今回、前例のない特異な構造と特性を持つタンパク質ケージを自己集合により作製し、*Nature* 2019年5月16日号439ページで報告した。計264個のタンパク質サブユニットからなるこの集合体は、11個のサブユニットで形成される24のリングが、計120個の金原子でつなぎ留められており、幾何学的には「アルキメデスの変形立方体」[4]に属する他、化学的および熱的に極めて安定だが還元剤の存在下で容易に解離するという可逆的特性を有する点で非常に興味深い。

タンパク質を用いて幾何学的な構造を作製する取り組みではこれまで、対称な三次元形状に重点が置かれてきた。特に、「プラトンの立体」[4]と呼ばれる正多面体（正

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

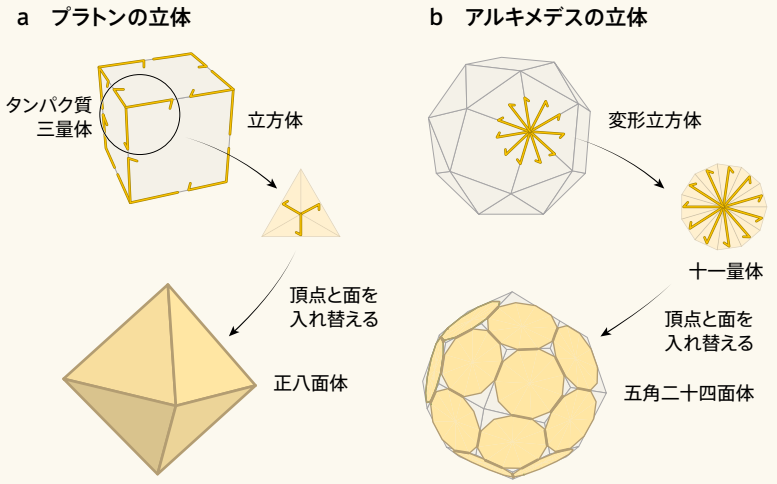


図1　「プラトンの立体」および「アルキメデスの立体」に属するタンパク質集合体

a　代表的なプラトンの立体である立方体は、タンパク質の三量体を立方体の各頂点に配置することで作れる。立方体の双対（頂点と面を入れ替えた立体）は正八面体である。

b　岩崎ら[3]は今回、細菌由来のリング状タンパク質（11個の同一サブユニットからなる十一量体）を構成要素として、アルキメデスの立体である変形立方体を作製した。変形立方体の双対は五角二十四面体である。

四面体、立方体、正二十面体など）は、その形状の単純さ故に一連の設計戦略における目標であった[5]。プラトンの立体は、構成要素となるタンパク質サブユニットが集合体の中でそれぞれ同一の空間的位置を占めるように配置することで実現できる。

例えば、立方体（正六面体）は、タンパク質の三量体（同一のタンパク質サブユニット3個からなる複合体）から作られる[6-8]。この構造では、各三量体が立方体の角を占めており、全体では8個の三量体が必要となる（図1a）。このとき、三量体中の各サブユニットは立方体の各辺上で、隣り合う三量体中のサブユニットの1つと接触しており、これらのサブユニット間相互作用が集合体を1つにまとめる働きをしている。

これまでに、プラトンの立体によって具現化される3種類の対称性全て（正四面体群、正八面体群、正二十面体群）が、タンパク質から組み立てられている[6-9]。しかし、プラトンの立体は5種類しかないため、作製可能な構造が限られる上、構成要素として使えるタンパク質の形状も制限されてしまう。では、プラトンの立体の形成に向かない形状のタンパク質を使った場合、どのような形状の集合体ができるのだろうか。この疑問に対しては2014年、膜タンパク質から多面体が作製され、数々の特異な構造の実現可能性を示す証拠が得られていた[10]。

今回、岩崎らが作製したタンパク質集合体は、細菌由来のTRAPと呼ばれるタンパク質を出発物質としている。TRAPは、11個の同一サブユニットがリング状に連なった十一量体である。研究チームは、TRAPの塩基配列を改変し、側鎖にチオール（SH）基を持つシステインというアミノ酸残基を導入することで、十一量体リングの外縁に11個のチオール基が等間隔で並ぶようにした。チオール基は金属と結合できるため、金属が存在すれば、導入したチオール基を通して複数のTRAP変異体を集合させ、より大型の構造を形成することができる。

実際、岩崎らが、チオール基で覆われたTRAPを金（または水銀）の供給源と混ぜ合わせたところ、それらが自己集合してケージ状構造を形成することが確認された。11回対称であるTRAPがプラトンの立体の組み立てに向かないことは明白だったが、金属を介する相互作用には柔軟性と可逆性があるため、別のタイプの構造が形成される可能性は大いにあった[11]。研究チームは早速、得られた集合体の構造解析に挑み、最終的にクライオ電子顕微鏡法を用いることで原子レベルでの可視化に成功した。

明らかになった構造は、分子系ではまさに前例のないものだった。24のTRAP変異体リングからなるそのケージ状集合体は、各リングが5つのリングと金原子の「ホチキス」でつなぎ留められており、幾何学的には「アルキメデスの立体」[4]に属する「変形立方体」という非常に特異な形状をしていたのである。プラトンの立体では全ての頂点が等価（頂点形状が合同）で全ての面も合同であるのに対し、アルキメデスの立体では全ての頂点は等価だが、面は2種類以上の正多角形からなる。

変形立方体では、各頂点から他の頂点へと延びる辺同

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

士がなす角は、プラトンの立体のように全てが同じではなく、5つの角のうち1つは他よりも大きい（図1b）。今回のタンパク質集合体では偶然にも、これらの辺は、TRAP変異体リングでチオール基が形成する十一角形において中心から各辺へと延びる「車輪のスポーク」状の線の約半数（11本のうち5本）と、うまく一致していた。つまり、リングの中心が変形立方体の24の頂点に合うようにそれぞれ配置して互いに接触させると、60の辺ができ、ちょうど変形立方体の双対（頂点と面を入れ替えた立体）である五角二十四面体になる。

この構造では、各リングの11個あるチオール基のうち10個だけが金原子のホチキスで留められており、残る1個は相互作用せずに正方形の空間に向いている。この特徴は、集合体の形成に金属を用いた結果として生じたものだ。つまり、今回の戦略では「結合が可能でも実際には金属と相互作用しない」ことが許容されている。これは、タンパク質のサブユニット同士を直接相互作用させる手法[6]とは対照的だ。そうした手法では、サブユニット間の相互作用を媒介する疎水性表面は、「相互作用しない」ことが許されないために、乱雑に凝集することがある。

今回の集合体ではまた、各リングを構成する11個のサブユニットはそれぞれ異なる空間的位置を占め、隣接するリングと異なる様式で連結しているため、系の対称性は破れている。こうした対称性の破れは、多くのウイルスキャプシド（ウイルスゲノムを取り囲むタンパク質の殻）の構造の特徴でもある。多様なウイルスキャプシドは、単純な正二十面体が、例えばそれを構成する三角形をより小さく分割することなどによってさらに複雑化した系として捉えられる[12]。そうした系では、表面に多数のタンパク質サブユニットを並べられるため、サブユニット間の角度の違いやそれらが占める位置の違いはわずかである。こうした「準等価性」[12]故に、キャプシドではサブユニット間の相互作用が途切れることなく全体的に維持され、結果として本質的に立体の殻が形成される。

これに対し、岩崎らのタンパク質集合体では、一部のチオール基が相互作用しないことで系の対称性が破られている。その結果、形成されたアルキメデスの立体には大きな穴が開いており（図1b）、構造的には殻というよりケージに近い。興味深いことにこうした穴は、準等価性から外れた大型人工タンパク質の殻でも観察されていた[13]。

岩崎らの今回の発見は、「自然界ではなぜ（我々の知る限りではあるが）、アルキメデスの立体形状をしたタンパク質構造が進化しなかったのか」という疑問への答えを暗示してもいる。ウイルスで何度も進化してきた準等価性の正二十面体とは対照的に、こうしたアルキメデスの立体では開口部の形成が不可避なため、中に物を収める「容器」としてはあまり適切でなかったのかもしれない。

岩崎らはさらに、この特異な構造を持つタンパク質集合体の安定性についても調べ、この集合体は高温やタンパク質変性剤への曝露、pHの変化に対しては極めて安定だが、還元剤がわずかでも存在すると容易に解離する、という興味深い可逆性を見いだしている。これを利用すれば、タンパク質ケージの自己集合と解離を制御して、薬剤の送達などに応用できる可能性がある。

今回の成果は、セレンディピティ（偶然の発見）的なものだが、今後の研究では、別のタンパク質サブユニットを構成要素として、同様の結果が予想通りに得られるかどうかについて取り組む必要がある。実はその手掛かりもまた、岩崎らによってすでに示されている。彼らはコンピューターモデルを用いて、七角形、十角形、十六角形の「リング」を用いれば、立方八面体などの特異なアルキメデスの立体の数々を形成できると予測しているのだ。これらの構造を実際に組み立てることができれば、タンパク質集合体設計の分野において、また1つエキサイティングな進歩となるだろう。■

（翻訳：藤野正美）

Protein assembles into Archimedean geometry
Vol. 569 (340–342) | 2019.5.16
Todd O. Yeates
カリフォルニア大学ロサンゼルス校（米国）に所属

1. Yeates, T. O. *Annu. Rev. Biophys.* **46**, 23–42 (2017).
2. Aumiller, W. M., Uchida, M. & Douglas, T. *Chem. Soc. Rev.* **47**, 3433–3469 (2018).
3. Malay, A. D. et al. *Nature* **569**, 439–443 (2019).
4. Holden, A. *Shapes, Space, and Symmetry* (Columbia Univ. Press, 1971).
5. Padilla, J. E., Colovos, C. & Yeates, T. O. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **98**, 2217–2221 (2001).
6. King, N. P. et al. *Science* **336**, 1171–1174 (2012).
7. Lai, Y.-T. et al. *Nature Chem.* **6**, 1065–1071 (2014).
8. Sciore, A. et al. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **113**, 8681–8686 (2016).
9. Bale, J. B. et al. *Science* **353**, 389–394 (2016).
10. Basta, T. et al. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **111**, 670–674 (2014).
11. Salgado, E. N., Radford, R. J. & Tezcan, F. A. *Acc. Chem. Res.* **43**, 661–672 (2010).
12. Caspar, D. L. & Klug, A. *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.* **27**, 1–24 (1962).
13. Sasaki, E. et al. *Nature Commun.* **8**, 14663 (2017).

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

室温に近い超伝導

物性物理学

電気抵抗ゼロで電流が流れる現象、超伝導を室温で示す物質を、研究者たちは1世紀にわたって探し続けてきた。今回、これまでで最も高温の約250ケルビン（K）での超伝導を裏付ける実験結果が得られた。

超伝導体と呼ばれる物質は、100%の効率で電気エネルギーを伝える。超伝導体は、病院で使われる磁気共鳴画像（MRI）などの技術に幅広く応用されている。しかし、超伝導状態は室温（295K）よりもずっと低い温度にのみ存在することが、応用の主たる障害になってきた。マックス・プランク化学研究所（ドイツ・マインツ）のAlexander Drozdovらは今回、水素化ランタン化合物は、地球の大気圧の100万倍を超える圧力をかけると、既知のあらゆる物質よりも高い250Kで超伝導を示すことを裏付けるいくつかの重要な実験結果を得て、*Nature* 2019年5月23日号528ページで報告した[1]。

超伝導は1911年、水銀を4Kまで冷却した際に初めて発見された[2]。その温度以下では物質が超伝導になる温度は、臨界温度と呼ばれる。電気抵抗がゼロである状態は、4Kよりもずっと高い臨界温度を持つ物質が発見されれば非常に有用であることはすぐに理解された。この1世紀の間に多くの超伝導体が発見され、最も高い臨界温度の記録は、究極の目標である室温に向かって断続的に上がってきた。

今回の研究を行った研究者たちの一部は2014年、164Kだったそれまでの臨界温度の記録[3]を破った。彼らは、硫化水素（腐った卵の臭いの原因である化学物質）に大気圧の200万倍近くの圧力をかけると、約200Kの温度で超伝導体になることを見いだした[4,5]（2015年11月号「硫化水素が最高温度で超伝導に」参照）。2018年には、2つの独立な研究グループがほぼ同時に、圧力をかけた水素化ランタン化合物は、さらに高い温度（215Kから場合によっては280Kまでの温度範囲）で超伝導を示すかもしれないことを報告した（参考文献6-8）。

こうした硫化水素超伝導体と水素化ランタン超伝導体の共通の特徴は、水素に富むことと、大気圧の約100万倍を超える圧力の下でのみ超伝導が現れることだ。このような極端な条件下では、化学結合は大きく変化し、そうでなければ不安定な化合物の形成を誘起する。水素化ランタンの場合、環境圧力（周囲圧力）で達成できるよりもずっと大きな水素含有量を持つ化合物LaH_{10}の形成を高圧が安定化するようだ[9,10]。

Drozdovらは、ダイヤモンドアンビルセルと呼ばれる装置を使って、こうした非常に高い圧力（地球の中心核の圧力の約半分）に達した。この装置は手のひらに収まるほどの大きさで、薄い金属薄片で囲まれた試料を2つの平らなダイヤモンドの間で挟むことで圧力をかける（図1）。この構成のため、実行できる測定の種類は厳しく制限される。試料は小さく（差し渡し0.01mmのオーダー）、全ての側面を、試料と比較すれば大きな金属薄片とダイヤモンドで囲まれているからだ。さらに、電気的な測定を行うため、導線を試料に接触させる必要があるが、一方、導線と金属薄片は電気的に絶縁する必要がある。

Drozdovらは、これらの実験上の課題を克服し、水素化ランタン化合物での高温超伝導を裏付ける決定的な証拠を見いだした。ある物質が超伝導を示していることを証明するためには、研究者たちは通常、3つの特徴を確認する。電気抵抗がゼロであること、磁場をかけると臨界温度が下がること、冷却すると物質の内部から磁場が排除されること（マイスナー効果と呼ばれる現象）だ。Drozdovらは、超伝導のこれらのサインのうち、最初の2つを検出した。最後の基準（マイスナー効果の観測）は、試料が小さ過ぎるため、今のところ実現できない。

水素に富む化合物での高温超伝導の探索は、2004年に発表された予測と関連付けることができる[11]。これらの予測を支えている推論は、特定の状況の下では、原子

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

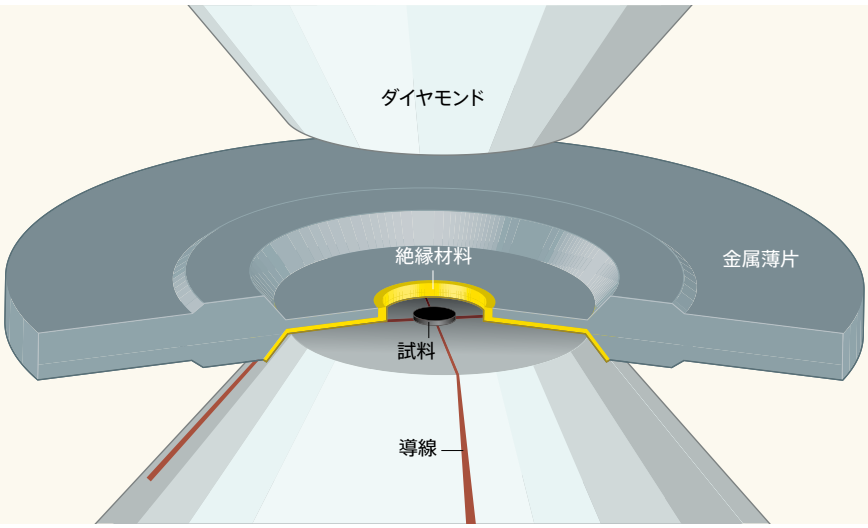


図 1　高温超伝導の検出

Drozdov らが報告した実験では、ランタンのごく小さな試料が、薄い金属薄片の穴の中に収められている[1]。金属薄片の穴は液体水素で満たされている（図には示されていない）。4本の導線が試料と接触しているが、導線と金属薄片は絶縁材料で電気的に絶縁されている。試料は 2 つのダイヤモンドの間に挟まれ、高圧で水素化ランタンに変わる。Drozdov らはこの実験装置を使って、水素化ランタンが地球の大気圧の 100 万倍よりも大きな圧力の下で、250K の温度で超伝導を示すことを証明した。

質量の小さい元素は高い臨界温度に寄与し得ると予測する理論に基づいている。水素は最も軽い元素であり、高い臨界温度の達成に最適だ。そしてこの論理によれば、水素を、より重い同位体の重水素（デューテリウム）で置き換えれば臨界温度が下がるはずだ。Drozdov らは、この同位体効果を観測し、水素化ランタン試料と比較して、重水素化ランタン試料の臨界温度は、理論の予測とほぼ一致する値だけ低いことを見いだした。

科学的な観点から言えば、これらの結果は、超伝導体を経験則、直観、幸運によって発見する段階から、具体的な理論予測に導かれて発見する段階への過渡期に入りつつあるのかもしれないことを示唆する。超伝導の臨界温度は、正確に計算することが最も難しい特性の1つと長く考えられてきた。しかし、硫化水素と水素化ランタンの実験は、必要な圧力とその結果の臨界温度の両方を予測した計算結果が動機になっている[9,12]。理論面のこのような目覚ましい成功は、計算能力の向上によって可能になった革新的な計算方法が原動力になっているとみられる。

大気圧の100万倍を超える圧力下で極めて少量の合成された物質で起こる超伝導の現実的意義は何だろうか？その答えは、環境圧力でも超伝導状態になるかどうかによる。ダイヤモンド自体は、高圧で形成される物質の一例で、環境圧力では準安定だ。合成ダイヤモンドを作ろうとする取り組みは、高圧での合成方法開発の相当な動機になった。しかし現在では、合成ダイヤモンドは化学蒸着法と呼ばれる低圧技術を使って成長させる。楽観的に言えば、初めは高圧で発見された超伝導化合物を、同様の低圧方法を使って準安定な超伝導化合物として作ることがやがては可能になるかもしれない。

これからの数年間、実験的研究はおそらく、圧力をかけた水素に富む物質で超伝導を探すことに集中するだろう。可能性のある、水素に富む系のうち、今回のような非常に高圧での実験で調べられたものはわずかであることを考えれば、近い将来に室温超伝導の夢が実現する可能性は、これまでになく高まっているように思える。それが実現すれば、主要な課題は、必要な温度を押し上げることから必要な圧力を下げることに移るだろう。■

（翻訳：新庄直樹）

Superconductivity near room temperature
Vol. 569 (491–492) | 2019.5.23
James J. Hamlin
フロリダ大学（米国ゲインズビル）に所属

1. Drozdov, A. P. et al. *Nature* **569**, 528–531 (2019).
2. Onnes, H. K. *Commun. Phys. Lab. Univ. Leiden.* Suppl. 29 (1911).
3. Gao, L. et al. *Phys. Rev. B* **50**, 4260–4263 (1994).
4. Drozdov, A. P., Eremets, M. I. & Troyan, I. A. Preprint at https://arxiv.org/abs/1412.0460 (2014).
5. Drozdov, A. P., Eremets, M. I., Troyan, I. A., Ksenofontov, V. & Shylin, S. I. *Nature* **525**, 73–76 (2015).
6. Drozdov, A. P. et al. Preprint at https://arxiv.org/abs/1808.07039 (2018).
7. Somayazulu, M. et al. Preprint at https://arxiv.org/abs/1808.07695 (2018).
8. Somayazulu, M. et al. *Phys. Rev. Lett.* **122**, 027001 (2019).
9. Liu, H., Naumov, I. I., Hoffmann, R., Ashcroft, N. W. & Hemley, R. J. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **114**, 6990–6995 (2017).
10. Peng, F. et al. *Phys. Rev. Lett.* **119**, 107001 (2017).
11. Ashcroft, N. W. *Phys. Rev. Lett.* **92**, 187002 (2004).
12. Duan, D. et al. *Sci. Rep.* **4**, 6968 (2014).

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

社 説

欧州連合の優れた取り組みとは何か

国境を越えた共同研究を奨励するプログラムをはじめとするEUの研究プログラムは、域外の国々に教訓を与えている。

欧州連合（EU）では、5年に1度の欧州議会選挙が2019年5月23～26日に実施され、研究者は固唾を飲んで選挙結果を見守った。英国がEUを離脱する予定は変わらず、多くの国々でポピュリズムや国家主義的な感情が高まっていることから、数十年にわたるEUの繁栄の基盤となっていた欧州の統合が衰退しつつあるのではないかという感覚が生まれている。欧州地球科学連合は4月のウィーンでの総会で特別会議を開き、「欧州の統合に対する脅威は科学研究に対する脅威」という宣言を発した。

これは正しい見方なのだが、EU統合が科学にもたらしている価値は十分な称賛を受けていない。第二次世界大戦後の欧州で、瓦礫（がれき）の中から独自の経済的、政治的連合体がつくり出された。これが、大陸の平和と繁栄を増進させ、加盟国のみならず、その他の国々も参加したさまざまな貴重な共同研究を生み出した。これほどのスケールで共同研究が行われている国家群は、EU以外には存在しない。だからこそ*Nature* 2019年5月23日号は、英国のEU離脱後の欧州における研究の未来を展望する特別号として発行された（go.nature.com/europe参照）。

EU加盟国は、研究が経済的・社会的進歩の基盤だと

FREDERICK FLORIN/AFP/GETTY IMAGES

What Europe is doing right

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

確信し、その中心的な予算における科学研究費の比率を引き上げてきた。EUの研究と技術革新のためのフレームワークプログラム（FP）は、10年前に年間予算の4%だったものが現在では8%に増額され、2014～2020年の総額が748億ユーロ（約9兆3500億円）になった。FPによって創設された欧州研究会議（ERC）は助成金獲得の競争率が高く、FPに取り入れられた国境を越えた共同研究プロジェクトと研修フェローシップの制度は広く称賛されている。これは、EUという単一市場における制度調和の徹底によって実現したものであり、これらの研究プログラムは欧州統合の強い推進力となってきた。

EUは、貧困国における研究インフラの構築を支援するために440億ユーロ（約5兆5000億円）の追加資金を用意している。これは、2004年以降にEUに加盟した東欧の旧共産主義諸国にとって、とりわけ貴重な資金となっている。地理的多様性は、強靭な研究を生み出す。そして、EU加盟国は、各国がバラバラでいるよりも統合した方が強力な存在になれることを認識し、気候変動、化学物質規制、プラスチック汚染などの環境基準に関して世界をリードする政策を巧妙に策定した。また、データ保護とオープン・サイエンスのための新しい模範的な基準も制定している。

それでは、今後、何が待ち構えているのだろうか。全世界の科学と研究への支出に占める欧州の相対的なシェアは縮小傾向にあり、中国のシェアが拡大している。だが、欧州の研究論文は依然として被引用数が多く、影響力を保持している（前掲470ページ参照）。不安要素を挙げるとすれば、欧州の科学における国別格差の拡大が考えられる。2008年の世界金融危機以降、スペインなどの国々では研究費や科学者の数が以前の水準に戻っていない。また、EUの新規加盟国の中には、研究への大規模な国内投資に消極的な国もあるとみられ、このままでは、これらの国々がさらに後れを取る可能性がある。

EUは現在、新年度予算の策定とホライズン・ヨーロッパ（前掲472ページ参照）と呼ばれる大型のFP（2021～2027年に実施予定）の計画を練っており、新しい欧州議会と欧州委員会による策定作業が2019年後半まで続けられる（前掲479ページおよび*Nature* ダイジェスト2019年5月号「10億ユーロ規模の次期研究計画、最終6候補を選出」、同2019年8月号「欧州研究会議ブルギニョン議長来日！」参照）。新しい欧州議会に関して、研究に対する姿勢が弱まる可能性が懸念されているが、一部の欧州議会議員は、EU加盟国の科学担当大臣以上に欧州の科学を支援する任務に真剣に取り組んでおり、そうした懸念は緩和されると考えられる。ホライズン・ヨーロッパにおける技術革新と実用化への意欲の高まりは称賛に値する。ただし、まだスタートさせてはならない。基礎研究なくして技術革新はない。予算交渉の当事者はERCへの支出をもっと手厚く増やすべきである。

新しい欧州議会と国際的な研究の推進に関心を持つ人々がEUの歴史から何を教訓として学ぶべきかは明らかだ。綿密な研究を行うためには、共同研究と、長期的な計画と安定性が必要であり、こうした強みを固守して、ポピュリズムや国家主義などの欧州の統合を脅かすいかなる勢力とも対峙していく必要がある。今後の欧州議会は、この点を擁護すべきであり、それは個々の研究者にもできることだ。EUが自らの研究の基盤になっていることを語ればよいのだ。■

（翻訳：菊川要）

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

2019年6月6日号 | Vol. 570 No.7759

群集の危機：導入された捕食者への恐怖が島嶼生態系の種の共存を崩壊させる

今回R. Pringleらは、島嶼生態系への捕食者導入がどのように他の種に影響を及ぼすか調べている。著者らは、アノールトカゲの一種である半地上性のブラウンアノール（*Anolis sagrei*）が在来の最上位捕食者であったバハマの16島嶼において、別のアノールトカゲである樹上性の*Anolis smaragdinus*と、両者の捕食者となるゼンマイトカゲの一種である地上性の*Leiocephalus carinatus*を、それぞれ単独で、または共に導入した。その後著者らは、この3種の個体群サイズ、生息地利用、食物を6年にわたって追跡した。*L. carinatus*が存在しない島嶼では、この2種のアノールトカゲは共存し、食物と生息地に関して別々のニッチを占めていた。しかし、*L. carinatus*も導入された4島嶼では、捕食への恐怖によって、ブラウンアノールが樹上に安全を求めるようになり、*A. smaragdinus*と資源を奪い合って、2島嶼では*A. smaragdinus*が絶滅した。著者らは、この「避難競争」の例は、最上位捕食者は必ずしも生物多様性の増大を促進せず、捕食のリスクによって種の共存が不安定化し得ることを示していると指摘している。 Cover; 10.1038/s41586-019-1264-6

神経科学：ドーパミンの暗号

ドーパミン信号は、報酬に基づく学習や顕現性（salience）、動機付けといった多くの過程で重要だが、ドーパミンがこうした多様な機能をどのように支えているのかは分かっていない。今回J. Berkeらは、多くの技術で得られた証拠を組み合わせて、ドーパミンの放出とドーパミン産生細胞の発火とが、報酬関連学習の場面で異なる機能を担っている可能性を示している。すなわち、放出と発火は分離可能で、それぞれ別の変数を符号化しているのである。 10.1038/s41586-019-1235-y

ゲノミクス：2型糖尿病の遺伝学

J. Flannick、M. McCarthy、M. Boehnkeらは今回、2型糖尿病（T2D）に対して行われたこれまでで最大規模の、というか、正しくはあらゆる疾患に対してこれまで行われた中で最大規模のエキソーム塩基配列解読解析について報告している。この解析にはT2D群2万791例と対照群2万4440例が含まれていて、これらは5つの祖先グループにわたっている。解析の結果、これまで知られていなかったまれなバリアントの遺伝子レベルでの疾患関連性に加えて、T2Dに関連付けられた複数の遺伝子セットが見つかった。T2Dへのまれな遺伝的バリアントの関与は一般的な遺伝的変化に比べると小さいと推定され、まれなバリアントについて有意な関連性を検出するのには、7万5000～18万5000のT2D症例が必要となるだろうと著者らは見積もっている。今回の解析は、疾患のゲノム構造の特性を明らかにするために使えるエキソーム塩基配列解読研究の一例である。今回のエキソーム塩基配列関連解析の結果は公開されていて、T2D Knowledge Portal（www.type2diabetesgenetics.org）から利用できる。 10.1038/s41586-019-1231-2

材料科学：酸化物ペロブスカイトを二次元に

ファンデルワールス積層材料から単層材料を作製することで、さまざまな2D材料（例えば最近作製された二次元強磁性体など）が発見された。しかし、立方晶に近い結晶対称性を示す非積層材料から単層材料を作製することは、自然劈開面が存在しないため、より困難である。今回Y. Nieらは、最近開発された方法を改良して、単層極限に至る極薄酸化物ペロブスカイト結晶膜を作製し、極薄ペロブスカイト膜の分極特性がバルクのものとは異なることを示している。ペロブスカイト格子の化学的な融通性とこの種の材料に関連する特性の大きな多様性を考慮すると、単層極限に至る自立膜の単離によって、酸化物ペロブスカイトの諸特性に及ぼす次元性の影響をさらに研究できるようになる。 10.1038/s41586-019-1255-7

幹細胞：胎仔における腸の成長は絨毛の分裂によって駆動される

腸上皮は絨毛と陰窩に分かれており、これが栄養吸収のための表面積を拡大するとともに腸機能を区画化している。成体では腸上皮幹細胞は陰窩の底部に存在し、恒常性の維持において、あるいは損傷の後に細胞の補充を行っている。腸は、胎仔の発生過程において他の時期よりも大きく拡大・成長する必要がある。K. Jensenらは今回、胎仔マウスの腸上皮の全ての細胞が、腸管での位置や幹細胞マーカーの発現の有無に関係なく、幹細胞として振る舞うことを明らかにしている。絨毛のリモデリングや分裂は腸の成長に寄与しており、上皮細胞を陰窩の底部の、幹細胞ニッチを構成する絨毛間領域へと移動させるとともに、新たな絨毛の発生を促進するシグナルを提供している。 10.1038/s41586-019-1212-5

分子生物学：転写コファクターとプロモーターの関係を調べる

エンハンサーは、転写因子の結合を介して標的のプロモーターに調節の合図を伝え、この転写因子が次いで転写コアクチベー

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

ターや転写コファクターを引き寄せる。今回A. Starkらは、ショウジョウバエ細胞でハイスループットレポーターアッセイを行って、さまざまなコファクターが異なるプロモーターに対して固有の特異性をどの程度示すかを調べている。その結果、TATAボックスやDPE、TCTモチーフといった既知の配列要素を多く持つ特定のタイプのコアプロモーターとコファクターの間に、調節に関する明らかな選択性があることが見いだされた。このような調節に関する「適合性」は、多様なエンハンサーがそれぞれ異なる遺伝子セットを特異的に活性化する仕組みを説明するのに役立つだろう。 10.1038/s41586-019-1210-7

2019年6月13日号 | Vol. 570 No.7760

複雑な関係：BRISC–SHMT2複合体の構造から明らかになった免疫シグナル伝達におけるビタミンB6の意外な役割

活性型のセリンヒドロキシメチルトランスフェラーゼ2（SHMT2）酵素は、細胞の成長や増殖に不可欠な構成要素を合成する能力によって代謝に重要な役割を果たしている。SHMT2酵素は、活性型ビタミンB6である補因子PLPによって活性化される。一方、不活性型のSHMT2は、脱ユビキチン化酵素複合体であるBRISCとの相互作用を通して、免疫シグナル伝達を調節することが知られている。今回E. ZeqirajとR. Greenbergらは、ヒトBRISC–SHMT2複合体の構造を提示し、複合体の集合と免疫シグナル伝達の機能を制御するビタミンB6の意外な役割を明らかにしている。この複合体の構造は、クライオ（極低温）電子顕微鏡を用いて3.8 Åの分解能で得られた。BRISCは、基部（黒色）と2本の腕（青色）を持つU字形の構造を形成している。SHMT2（オレンジ色）は、2本の腕を架橋し、BRISCの活性部位をふさぎ、これが特定の標的に達するまで酵素の活性を抑制する。著者らは、PLP（散在している白色の薄片）によるSHMT2の代謝物活性化が、SHMT2とBRISCの複合体形成を妨げることを示している。さらに著者らは、PLPの細胞内レベルが高くなるとBRISC–SHMT2相互作用と炎症シグナル伝達が低下したことから、ビタミンB6の代謝と免疫応答の制御の直接的関連が明らかになったと指摘している。

Cover; 10.1038/s41586-019-1232-1

化学：単一分子内での電子スピンの制御

分子内の励起子再結合に起因する発光は、励起子が占めるエネルギー準位間で直接的に、あるいはより高いスピン多重度のエネルギー状態を経て間接的に生じ得る。通常、観察される発光は、スピン一重項励起子再結合によるものとスピン三重項励起子再結合によるものが混ざっている。今回Y. Kim（理化学研究所ほか）らは、分子内の電子スピンを操作することによって、単一分子におけるスピン三重項励起子の選択的形成を実現している。電子スピンはバイアス電圧を用いて制御でき、これによって負に帯電した分子からスピン選択的に電子が取り除かれる。この選択的なスピン三重項形成は、ラジカル分子でも起こり得るため、より動作電圧が低い有機発光ダイオードを実現できる可能性がある。 10.1038/s41586-019-1284-2

微生物学：休眠による防御

Cas13は、他のタイプのCRISPR系とは対照的に、塩基配列に特異的な様式と非依存的な様式の両方で侵入RNAを切断する。今回L. Marraffiniらは、ファージライブラリーを用いて、これらの活性が細菌において防御機構をもたらす仕組みを明らかにしている。Cas13は転写された標的のみを切断したが、その機能とは無関係な感染が減少した。Cas13の分解活性は感染細胞の増殖停止を誘導することが明らかになり、そのために感染の進行が妨げられ、非感染細胞は増殖できるようになる。この結果は、宿主休眠の誘導が、細菌においてファージ感染に対する集団免疫をもたらすことを示している。つまりCas13は、宿主に作用することによって、CRISPR系を回避するファージや他のウイルスに対して非特異的で広範な免疫を引き起こすことができる。この知見から、CRISPRを基盤とする集団レベルでの利他的な新しい防御機構が明らかになった。

10.1038/s41586-019-1257-5

免疫学：炎症性関節疾患の病因における滑膜繊維芽細胞の役割

C. Buckleyらは今回、単一細胞解析を用いることで、関節炎の際に免疫介在性炎症を仲介する繊維芽細胞サブグループと関節損傷を仲介する繊維芽細胞サブグループを特定した。これらのサブグループは、遺伝子や細胞表面分子の発現パターンが異なることを特徴としており、滑膜中の異なる部位に存在する。このため、異なるタイプの関節炎（例えば、関節リウマチと変形性関節症など）でしばしば観察される炎症や組織損傷の違いには、細胞学的のみならず解剖学的な基盤もあることが示唆される。これらの知見は、造血細胞に異なるサブセットが観察されるのと同様に、間葉系細胞にも機能的に異なるサブセットがあるという考えを支持するものであり、この発見は治療を目的とした繊維芽細胞の操作に新たな機会を開くかもしれない。 10.1038/s41586-019-1263-7

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

2019年6月20日号 | Vol. 570 No.7761

運動の自由度：金属から超伝導体への完全なトンネリングを達成する電子

今回、竹内一郎（米国メリーランド大学カレッジパーク校）らは、常伝導金属とトポロジカル超伝導体の間のコンタクトバリアを通る電子の完全透過を示す証拠を報告している。この研究は、粒子が2つの物質の間のバリアをあたかもそれが全くないかのように通ることのできる、クラインネリングという特殊相対性理論的な効果を観測したものである。電子（金色の球体）がバリアを通過すると、パートナーとなる電子を捕らえてクーパー対（トンネルの向こう側の電子対）を形成する。その結果、正に帯電した正孔（黒色の球体）がバリアから反射されて戻る。一般的には、バリアで電子がいくらか散乱され、この過程は抑制される。しかし、トポロジカル超伝導体とのバリアでは電子の散乱は完全に禁じられる。従って、完全な電子のトンネリングと正孔の反射によってコンダクタンスは正確に2倍になり、今回の観測結果は、これを裏付けている。著者らは、完全透過がコンタクトバリアの起源に関係なく生じることを見いだすとともに、この知見が量子情報処理に役立つ可能性を示唆している。

Cover; 10.1038/s41586-019-1305-1

神経科学：アルツハイマー病の進行の分子的概観

H. Mathysらは今回、病状の程度が異なるアルツハイマー病（AD）患者48人から得た8万以上の単一核皮質トランスクリプトームのプロファイリングを行い、AD病理の単一細胞レベルでの概観を初めて示している。得られた情報資源からは、AD病理と関連した転写的変化について、独特な細胞レベルの概観が描き出され、遺伝子発現に細胞タイプ特異的な乱れと共通する乱れが見られることが明らかになった。この解析からはまた、ADの病因にミエリン化関連過程が関与することが示唆された。そして意外にも、年齢と病態をマッチさせた患者間でも、転写レベルで性的二型があることが示唆された。

10.1038/s41586-019-1195-2

免疫学：NLRP3活性化の機構

インフラマソームは細胞内にある重要な多タンパク質複合体で、病原性微生物などのストレッサーに応答して炎症性サイトカインの分泌を仲介し、細胞死を促進する。H. Wuらは今回、インフラマソームでセンサーとして働くNLRP3が、重要な中心体タンパク質NEK7と複合体を形成した状態のクライオ（極低温）電子顕微鏡構造を報告している。NEK7を必要とするNLRP3の活性化は、これまでに知られていない機構によるものである。この研究によって、NEK7がNLRP3のオリゴマー化を促進し、その活性化をライセンスする因子として働いていることの証拠が得られた。

10.1038/s41586-019-1295-z

神経科学：自閉症モデルの作製

*SHANK3*遺伝子の変異は、自閉症スペクトラム障害の強いリスク因子である。これらの変異は齧歯類でモデル化されているが、齧歯類の行動や脳は、ヒトのものとは大きく隔たっている。G. Fengらは今回、系統発生学的にヒトにより近いカニクイザル（*Macaca fascicularis*）で、遺伝子編集技術を用いて*SHANK3*変異を作製したことを報告している。これらのサルは行動と神経の両方でさまざまな異常を示し、そうした異常はヒトでの機能障害で見られるいくつかの側面に類似していた。この研究は、ヒト自閉症スペクトラム障害の機構に関する仮説や治療法を検討するためのモデルを樹立する上で有望な進歩となる可能性がある。

10.1038/s41586-019-1278-0

材料科学：ナノチューブにおける増強された光起電力効果

市販の太陽電池では、異なる半導体間の界面やドーピングの異なる半導体間の界面における電子と正孔の分離を利用して電気が作られる。しかし、物質を構成する格子の反転対称性が破れていれば、界面が存在しなくても電荷キャリアの分離が起こり得る。今回Y. Zhangらは、この結晶対称性の破れに加えて、二硫化タングステンのナノチューブの極性が光起電力効果を増強させることを示している。著者らは、この光起電力効果の増強が、ベリー接続に関係するトポロジカル量によって記述される非線形光学効果に起因して生じるシフト電流に由来すると提案している。今回の結果は、太陽光環境発電におけるナノ物質の可能性を実証するとともに、効率をさらに高めるには結晶対称性の制御が重要であることを明らかにしている。

10.1038/s41586-019-1303-3

材料科学：応力で現れる構造色

ポリカーボネート製の温室の所有者や、プラスチック食器を何度も食洗器にかけたことのある人であれば、ガラス状ポリマーのクレージング（細かなひび割れ）や白化をよく知っているだろう。このような材料破壊は、溶媒、高温、紫外光にさらされたときに生じるポリマー中の局所的応力に起因する。

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

今回E. Sivaniah（京都大学）らは、環境応力によるクレージングに似た過程を開発し、これによってガラス状ポリマーに制御可能な構造色を生み出せることを報告している。著者らは、定在波光学系と適切な溶媒を用いて、応力がかかった層、つまりひび割れた層に似たマイクロフィブリル化ポリマーの層を膜内に形成した。通常、クレージングは材料破壊につながるが、今回の場合は、規則的な層が形成されたことで構造色が生じている。この構造色は、波長、溶媒選択、照射時間を用いて調節でき、著者らは、「真珠の耳飾りの少女」や「モナリザ」といった絵画のミリメートルスケール版などの小さな画像を、インクを用いずに作成できた。

10.1038/s41586-019-1299-8

M.M.ITO ET AL. *NATURE*

進化学：性選択への新しい道筋

性選択の原動力に関する有力な仮説の1つは、フィッシャーの「ランナウェイ過程」で、雄の形質にはその形質に対する雌の選り好みが関係していると考える。雄の形質と雌の好みは、両方が固定されるまで共に進化する。このとき重要なのは、クジャクの長い上尾筒であれ、カエルの甘美な鳴き声であれ、形質の種類は雌に好まれる限り何でも構わないことである。しかしこの仮説には、「ハンディキャップ原理」や「優良遺伝子仮説」といった他の仮説と同様に、雄の形質やその形質に対する雌の選り好みが、いずれも全くのゼロからは始まり得ないという問題がある。では、雄のディスプレイ形質とそれに対する雌の選り好みは、どのように始まったのか。その答えは、一種のごまかしのようだが、そうした形質と選り好みの進化では、それらは何らかの確率論的過程によって集団の一定の割合にまで徐々に数を増やす必要がある、というものである。これは、遺伝的浮動あるいは中立進化によって起こると考えられている。今回P. Muralidharは、こうした行き詰まりを打開する新たな仮説を提案している。異なる性染色体、特に雌を介してのみ伝わる遺伝的要素（鳥類やチョウ類のW染色体など）を持つ種では、雌には利益となるが雄にはコストとなる形質に対して選り好みを示すことがある。雌のこうした選り好み（この好みは娘に伝えられる）はコストを伴わないため、その広がりはほとんど制約を受けないが、雄はこれに振り回されてコストを負担せざるを得なくなる。XY型（ショウジョウバエや哺乳類など）の場合や性染色体に偽常染色体領域がある場合は話は複雑になるが、それでも最初に必要なのは、種が別個の性染色体を持つことだけである。

10.1038/s41586-019-1271-7

構造生物学：一般市民によるタンパク質設計

Galaxy ZooやEyewire、Phylo、EteRNAといったオンライン市民科学プロジェクトは、ヒトのパターン認識技能をうまく活用してきたが、創造性はあまり用いられてこなかった。D. Bakerらは今回、オンラインゲーム「Foldit」のプレイヤーらにde novoなタンパク質設計という難問で挑み、これがかつてない成功率と構造の多様性をもたらす結果となった。天然のタンパク質には見られない折りたたみ方1つを含む、20種類の折りたたみ構造が得られたのである。Foldit プレイヤーによる設計を大腸菌（*Escherichia coli*）で発現させたところ、その多くで安定な折りたたみと可溶性が観察された。著者らはさらに、プレイヤーによる4つのモデルについて高分解能構造を決定し、設計が正しいことを実験によって証明している。

10.1038/s41586-019-1274-4

2019年6月27日号 | Vol. 570 No.7762

単独飛行：テザーなしの飛行を実現した昆虫サイズのロボット

空気より重い物体を飛行させるには、どのようなサイズであっても、大きなエネルギーを消費するが、非常に小さいスケールでは、必要な電子機器と推進力を与える軽量コンポーネントを組み込む必要があるため、この課題はさらに深刻になる。このため、昆虫サイズの機体の大半が、外部電源とつながれて飛行している。今回N. JafferisとF. Helblingらは、外部電源をつながずに飛行できる昆虫サイズの飛行体である、RoboBee X-Wingについて報告している。重さがわずか90 mgというこのRoboBee X-Wingには、2つの圧電アクチュエーターによって駆動される4枚の翼があり、60 mgの太陽電池アレイと91 mgの信号発生器が搭載されていて、同じくらいのサイズの昆虫に匹敵する推力効率が得られた。

Cover; 10.1038/d41586-019-01322-0

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

微生物学：微生物による薬物代謝

腸の微生物相は、ヒトゲノムの150倍以上の遺伝子をコードしており、治療薬を代謝する可能性のある酵素の豊富な供給源である。A. Goodmanらは今回、系統的なスクリーニング手法により、腸の微生物相の代表的な76種類の細菌が271種類の経口薬を代謝する能力を測定し、これらの薬剤の多くが実際に微生物による化学修飾を受けることを報告している。彼らは、このような活性に関与する、マイクロバイオームにコードされた酵素を特定し、マウスにおいて、これらの酵素が腸や全身の薬剤代謝に直接影響を及ぼし得ることを示している。さらに著者らは、遺伝子エンリッチメント解析により、新しく特定された微生物代謝酵素のホモログの存在は腸の個々の分離株やヒト腸の微生物群集の薬剤代謝能を最もうまく説明するが、これらの酵素を発現する細菌株の存在量はこうした代謝能を説明しないことを明らかにしている。この枠組みは、微生物相と薬剤代謝の間の因果関係の特定に向けて道を開く可能性があり、治療的介入への示唆を含んでいる。

10.1038/d41586-019-01291-3

免疫学：HIV免疫原の設計と評価

広範囲中和抗体はHIV-1感染を防御できるので、このような抗体を誘導できるワクチンは有効であるだろうと考えられる。だが、このような抗体の誘導はまだ実現していない。その一因は、生殖細胞系列の抗体遺伝子を発現するB細胞がHIV-1エンベロープ抗原に対して応答しないことである。M. Nussenzweigらは、保存されたモチーフを発現する抗原に対する初回応答を増強する免疫原の設計と評価について報告している。この免疫原は、糖分子を付加することである1つの部位の曝露度（ばくろど）を上げ、他の部位を覆い隠すことによって、胚（はい）中心への侵入を競合できる広範囲中和抗体前駆体の数を増加させるように設計されている。著者らは、このような免疫原がポリクローナルな状況下で目的のB細胞を活性化できることを明らかにした。

10.1038/d41586-019-01250-z

物性物理学：量子材料の画像におけるパターン認識

臨界温度の高い多くの銅酸化物超伝導体の複雑な電子構造は、電荷密度波の存在を特徴としている。こうした定在波の起源はまだ議論の的であり、その構造の厳密な周期性の決定は、提案されているさまざまなモデルの評価に役立つと考えられる。今回E. Kimらは機械学習法を使って、走査型プローブ顕微鏡で撮像した電子密度のわずかな変化からこの周期性を導き出している。著者らの人工ニューラルネットワークに基づく方法は、従来のフーリエ解析よりも優れており、結晶構造と整合する基本構造の4倍の周期性が存在することが示された。今回の結果は、機械学習に基づく画像解析の改善によって、強相関材料の物理学に関する新しい知見が得られることを実証している。

10.1038/d41586-019-01319-8

材料科学：磁場の最高記録

強い磁場は、医学から粒子加速器まで、さまざまな分野に不可欠である。これまでに、常伝導電磁石と超伝導電磁石を組み合わせることによって、45テスラ（T）の高磁場が作られている。今回D. Larbalestierらは、銅酸化物高温超伝導体でできた電磁石を用いることによって、45.5 Tの磁場を実現した。超伝導コイルの設計によって、高い電流密度が可能になり、その結果高磁場が実現されている。使用後のコイルの損傷を解析することによって、今回の試作電磁石を実用化する次のステップのための知見が得られている。

10.1038/d41586-019-01293-1

進化学：多細胞性へのカギとなる可塑性

多細胞動物の初期進化は、単細胞性の鞭毛虫類（べんもうちゅうるい）と、海綿動物の襟細胞との間に見られる形態的類似性に結び付けられてきた。今回B. Degnanらは、海綿動物の一種である*Amphimedon queenslandica*において、3種類の異なる細胞タイプの単一細胞RNAを解析し、襟細胞はこれまで考えられていたほど襟鞭毛虫類とは似ておらず、原始細胞が、もっと複雑な多細胞生物に見られる多能性関連遺伝子を発現していることを見いだしている。原始細胞は海綿動物の他のさまざまな細胞タイプへ分化できると思われ、襟細胞はそのような細胞タイプの1つだが、原始細胞へと戻ることができる。この研究は、初期の多細胞生物は、似たような細胞が集まった単純な球体ではなく、はるかに精巧だった、とする新しい見方の必要性を示している。

10.1038/d41586-019-01290-4

生化学：合成が中途停止したタンパク質を取り除く

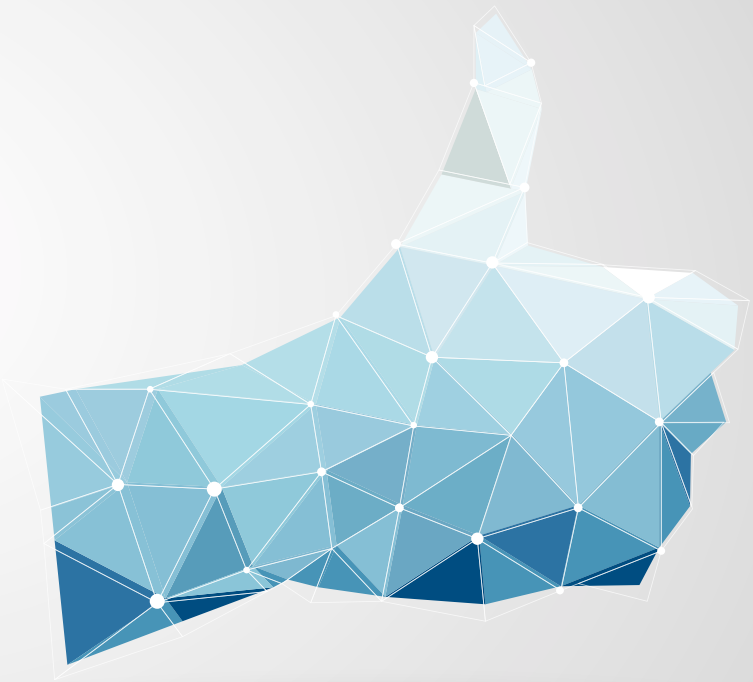
細胞質リボソームでのペプチド翻訳が停止すると、2つのリボソームサブユニットが解離して再利用過程が開始されるが、合成が停止したポリペプチドは大サブユニットへ結合したままとなる。ペプチジルtRNAの切断と解離には、リボソーム品質管理（RQC）と呼ばれる過程が関わっている。R. Beckmannらは今回、RQC因子であるVms1が停止した複合体と結合している構造について、切断の前と後の状態を報告している。著者らはまた、Vms1活性を刺激するATPアーゼであるArb1がRQCに関わっていることを明らかにしている。

10.1038/d41586-019-01307-z

© 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

今年、創刊150周年を迎える*Nature*。*Nature*ダイジェストでは5月号より、持続可能性や若手研究者など、*Nature*で盛んに議論されるテーマについて、記念企画記事を毎号掲載しています。今月号は、国立国際医療研究センターの徳永 勝士 先生と慶應義塾大学の岡野 栄之 先生による、日本での橋渡し研究についての対談記事です（16ページ）。両先生のお話の中から、日本は、特にゲノム解析のデータについて、その公開や諸外国との共有がうまくいっておらず、そのためには資金面と環境面の両方で改善しなければならない点があるという現状が浮かび上がりました。こうした課題を現場の科学者だけで解決するのは不可能であり、先生方のご意見が今後の科学政策や環境づくりに反映されることを願います。次号は、科学コミュニケーションをテーマに、東京大学の横山広美先生と、東北大学の渡辺正夫先生へのインタビュー記事を掲載予定です。横山先生には、科学者が自身の知見を発信することの意義と注意点、渡辺先生には、現役の科学者がアウトリーチ活動を行うことの重要性などについて伺いました。これまで、小学生から高校生を対象に1000回を超える出張講義を行ってきた渡辺先生。そのお話を実際に伺って、渡辺先生が撒いた種は芽を出し、未来の科学者へと受け継がれると確信しました。 EM

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

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

編集発行人：Antoine Bocquet
編集：宇津木光代、松田栄治、菖蒲さやか、泉奈都子
編集協力：山西三穂子、田中明美
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。

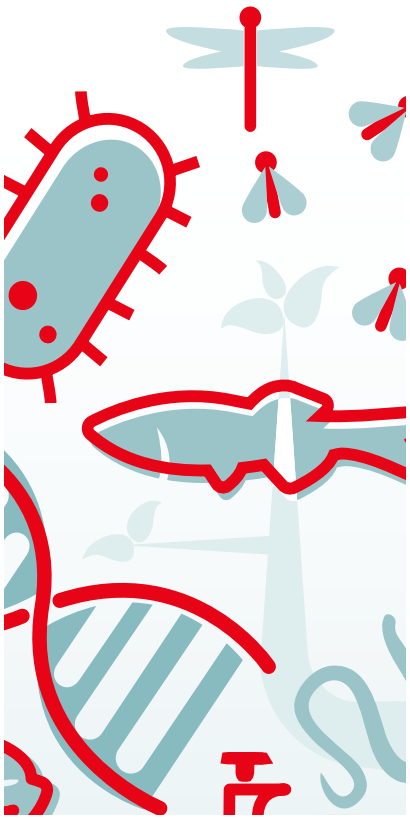
*翻訳記事は、原則として原文に沿っております。一部、編集部でより分かりやすいように編集しております。

OPEN FOR SUBMISSIONS　投稿募集中

COMMUNICATIONS CHEMISTRY

go.nature.com/commschemjp

COMMUNICATIONS BIOLOGY



go.nature.com/commsbiojp

COMMUNICATIONS PHYSICS

go.nature.com/commsphysjp

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

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

投稿することで得られるメリット

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

@commschem　@commsbio　@commsphys

nature research

ネイチャー・ダイジェスト　8月号

令和元年８月１日発行 第16巻 第８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