

nature ダイジェスト

科学が深まる、世界が広がる

01
2020

科学と共に歩んだ一五〇年

特集：Natureの150年

24 はしかにかかると免疫の記憶が消える

35 喫煙と糖尿病を結ぶ経路が明らかに

29 FROM 日経サイエンス
復活する英国の河川



シュプリングー・ネイチャー フォーラムレポート

高等教育における 電子書籍のこれまでと未来

ADVANCING
DISCOVERY

大学の研究力強化にどう貢献できるか、
そして図書館が果たす役割とは

シュプリングー・ネイチャーは、欧米で導入が著しく進む電子書籍（eBook）についてのフォーラムを、図書館総合展 教育・学術情報オープンサミット2019にて開催した。電子書籍が学術研究の成果発信の場になること、また、異分野融合や新領域の創生の架け橋となることなど、多岐にわたるポテンシャルを紹介した。

日本の基礎研究力の失速が危惧され、*Nature*の分析でも科学研究の論文数低下などが指摘されている。研究予算の削減、雇用体制の不備、博士課程進学者や海外留学者の減少といった複数の要因が絡み合っており、状況はなかなか改善しない。このような現状において、研究力を強化し、インパクトのある成果を発信するには、どうしたらよいのか？電子書籍が突破口の1つになると考えるシュプリング・ネイチャーは、研究力強化と電子書籍の役割について、自然科学研究機構（NINS）研究力強化推進本部の小泉 周 特任教授・統括URAと、菅沼由貴（シュプリング・ネイチャー）によるフォーラムを開催した。

電子書籍の導入が進まない日本

電子書籍とは、インターネットを介して流通する読み物の総称で、電子ブック、デジタル書籍、eブックなどとも呼ばれる。スマートフォンやタブレットにダウンロードし、設定によっては、モニター上で紙の本のようにページをめくことも可能だ。日本で電子書籍が普及したのは2010年ごろだが、いまや若い世代にとっては当たり前のものとなっており、特に漫画や実用書、小説などでは電子書籍化が進んでいる。

一方で、中高年世代には電子書籍に対して抵抗感を抱く人が少なくない。アカデミアにおいても、図書館への導入や、研究成果の電子書籍化は進んでおらず、欧米に大きな後れを取っている。本フォーラムで開会の挨拶に立ったシュプリング・ネイチャーの遠藤昌克は、「弊社では、1840年以降現在までに発行された書籍を全て電子化し、2018年は文理21分野で1万冊以上の電子書籍を出版しました」と紹介（go.nature.com/ebooks）。刊行の速さと量の多さからは、各国の主要な大学や研究機関、

それらの図書館が、電子書籍の刊行と購入に大きな予算を割いている実情がうかがえる。

日本はどうかといえば、大学などで図書館資料費として電子書籍に割かれる費用は、ほぼ皆無だそう。「そもそも、電子書籍として予算化されていない。日本発の研究発信力が懸念されているが、電子書籍が普及しないことも一因だと思われます」と遠藤は述べている。

世界大学ランキング、書籍執筆も数に

ただし、日本においても、電子化された学術誌やプレスリリース、大学や研究者によるソーシャルメディアへの投稿など、インターネットを介した情報のやりとりは膨大な量に及んでいる。「日本の大学や研究者たちは情報の渦にのまれ、有効活用できず、世界のトレンドから取り残されている」。話題提供の冒頭でこのように指摘した小泉氏は、慶應義塾大学医学部を卒業後、網膜視覚生理学の研究を進めてきた。2007年からはNINSに所属し、広報展開推進室・准教授を経て2013年より現職に。研究力強化推進本部の特任教授・統括URAとして、大学や分野別の研究力分析を行う他、国内における33の研究大学および研究機関による研究大学コンソーシアムの運営なども担っている。

日本の大学や研究者たちは情報の渦にのまれ、有効活用できず、世界のトレンドから取り残されている



こいずみ あまね
小泉 周氏

自然科学研究機構 研究力強化推進本部
特任教授・統括URA

すがぬま ゆき
菅沼 由貴

シュプリング・ネイチャー
ビジネス・デベロップメント・マネージャー

小泉氏は「国際的な研究競争が激化し、アカデミアにもイノベーションが求められる中、研究者や大学は自らの強みと弱みを理解して戦略を立てることが重要です。また、異分野融合や新分野の創生は有力な戦略の1つといえ、蓄積された成果や知見をうまく抽出し、有効活用することが鍵となります」と説明。

大学の研究力評価には、英国の高等教育専門誌（Times Higher Education）による「世界大学ランキング」が頻用される。2019年9月12日に発表された最新（2020年）版によると、トップは前年と同じ英オックスフォード大学、2位以下は米カリフォルニア工科大学、英ケンブリッジ大学と続き、日本からはトップ100に東京大学（36位）と京都大学（65位）が入っているのみ。それ以下は、東北大学と東京工業大学が251～300位、名古屋大学と大阪大学が301～350位などとなっている。

この点について小泉氏は「2016年以降、大学ランキング算出には論文執筆だ

けでなく書籍執筆もカウントされることになり、1章分が論文1本と同じ扱いです。すでに欧米の大学では、研究の営みの1つとして書籍執筆を論文執筆と同等に重要視しているのです」と指摘した。

機械生成による電子書籍作製の可能性

次に話題を提供したのは、シュプリンガー・ネイチャーにて電子書籍の分析や価値創出を進める菅沼である。「統計を見ると、大学ランキングトップ50の8割が、理系領域で電子書籍を導入しています」。そう口火を切った菅沼は、出版分野での豊富な計量分析実績を持つ。

菅沼は、電子書籍の利点について、同社が2019年4月にオンライン刊行した、初の機械生成書籍『Lithium-Ion Batteries』(go.nature.com/Lithium)の特徴と活用方法を例に挙げて紹介。

リチウムイオン電池といえば、その研究開発を進めた吉野彰^{よし の あきら}氏ら3人に2019年のノーベル化学賞が授与されたことは記憶に新しい。奇しくも同じテーマだが、同社がリチウムイオン電池を選んだ理由について「異分野の研究者が参画する情報過多の分野で、知見の情報整理が難しそうなものを選ん

欧米の大学では、 書籍執筆を 論文執筆と同等に 重要視しているのです

だらリチウムイオン電池だったのです」と菅沼。この書籍は、ドイツの研究機関Applied Computational Linguistics lab (ACoLi: 応用計算言語学研究室)の協力を得て作製された。「ACoLiが開発したAI用のアルゴリズム (Beta Writer) を使って、シュプリンガー・ネイチャーのプラットフォームであるSpringerLinkから、リチウムイオン電池分野のコンテンツのうち査読を経た刊行済みのトピックを抽出し、それらを類似性に従って並べて一貫した章や節として構築していきました」と菅沼は説明。序文、目次、参考文献も自動的に作成され、引用論文のリンクや要約も付いている。

つまり、研究者はこの1冊で、研究コミュニティにおいて関心度の高い順にリチウムイオン電池領域を俯瞰でき、よく知らない部分も効率的に情報を得ることができるというわけだ。なお、電子書籍版は無料で提供している。「ダウンロード数や、よく読まれているトピック、論文引用情報などの情報も容易に抽出できるので、それらを解析して研究に生かすことなども可能」と菅沼。

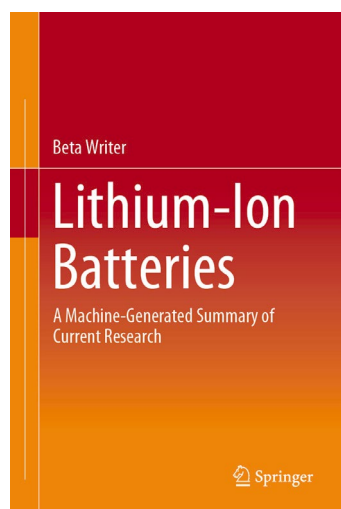
電子書籍を出版して感じたポテンシャル

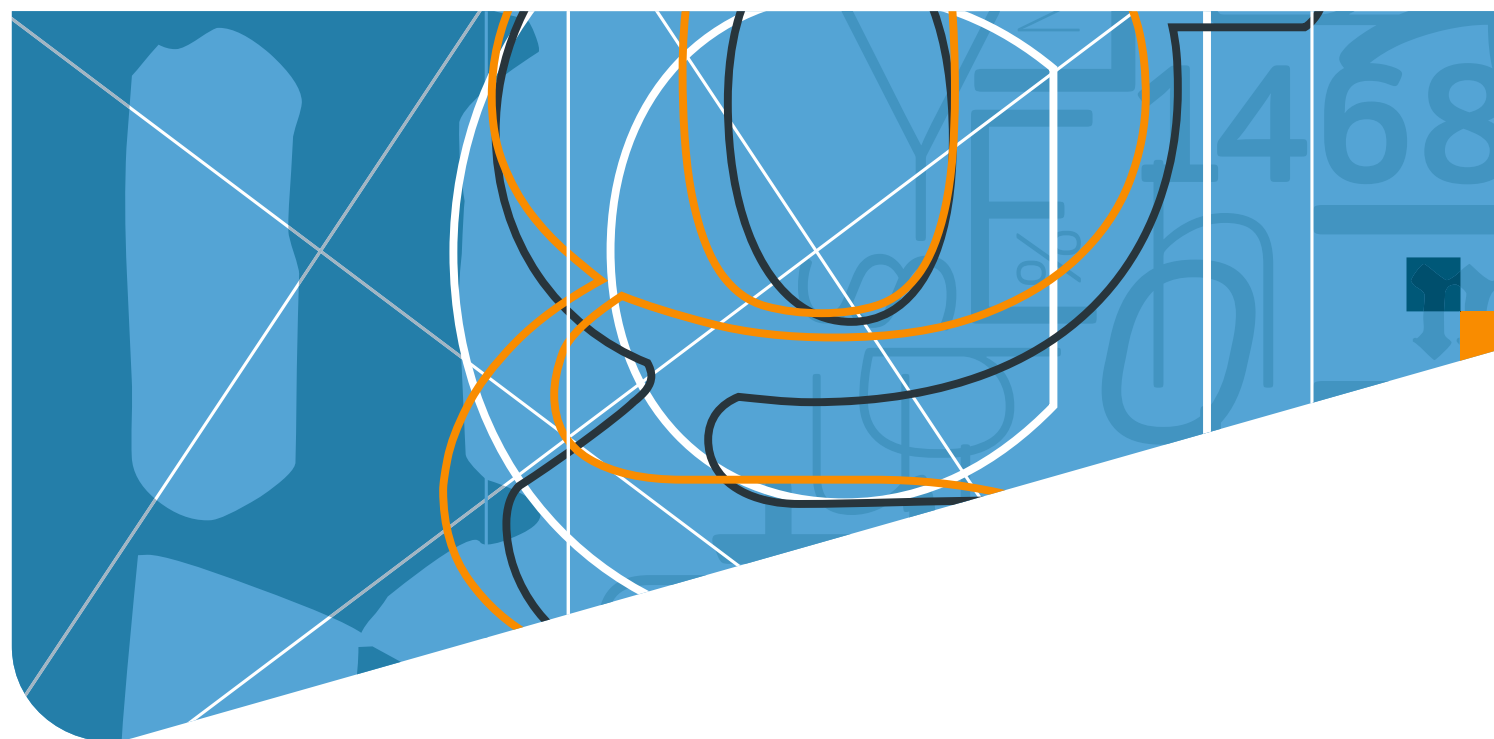
ここで再び小泉氏が登壇し、電子書籍が研究力の強化や発信に使えることを、自らの体験に基づいて紹介した。「私はオプトジェネティクスの電子書籍を作った経験があります。きっかけは、『光操作研究会』という組織を立ち上げたこと

でした。第1回の主催者も務め、2009年の発足以来、毎年研究会が開催されています。さまざまな分野から参加者を募り、招待講演や勉強会を続けたところ、神経科学だけでなく、化学、工学、企業技術者など、さまざまなバックグラウンドの研究者からなる数百人規模の異分野融合母体へと成長しました。とはいえ、オプトジェネティクスの歴史は浅く、研究者の理解とコミュニケーションも十分とはいえません。そこで、関連領域の研究者の知見を最大限に利用して、これまでの進展を概観できる電子書籍を作ろうと考えました。」

オプトジェネティクス (光遺伝学) とは、その名のとおおり光を使って遺伝子発現などのスイッチングを制御する学術分野だ。ニューロンの活動を任意のタイミングで操作できることから、特に脳神経科学分野で注目されている。小泉氏らの電子書籍は、『Optogenetics Light-Sensing Proteins and Their Applications』として2016年にシュプリンガーから刊行された (go.nature.com/Opto)。ダウンロード数はすでに5万を超え、現在は第2版を制作中という。「この成功体験により、私は研究活動として本を作ることが、研究力強化において異分野融合を積極的に進めるためのパラダイムシフトになるとの実感を得ました。同じスキームで、世界の研究トレンドに合った、次なる電子書籍を作っていきたいと考えています」と小泉氏は語った。

終盤は、図書館や出版社が電子書籍を介して大学の研究力強化にどのように貢献できるかや、電子書籍へのAI導入と課題などについて、2人が意見を交わした。その後の質疑応答では、機械生成で用いるデータセットの品質、文系分野への導入、研究の評価方法などにも話が及び、盛会のうちに幕を閉じた。





Springer Nature eBooks

ADVANCING
DISCOVERY

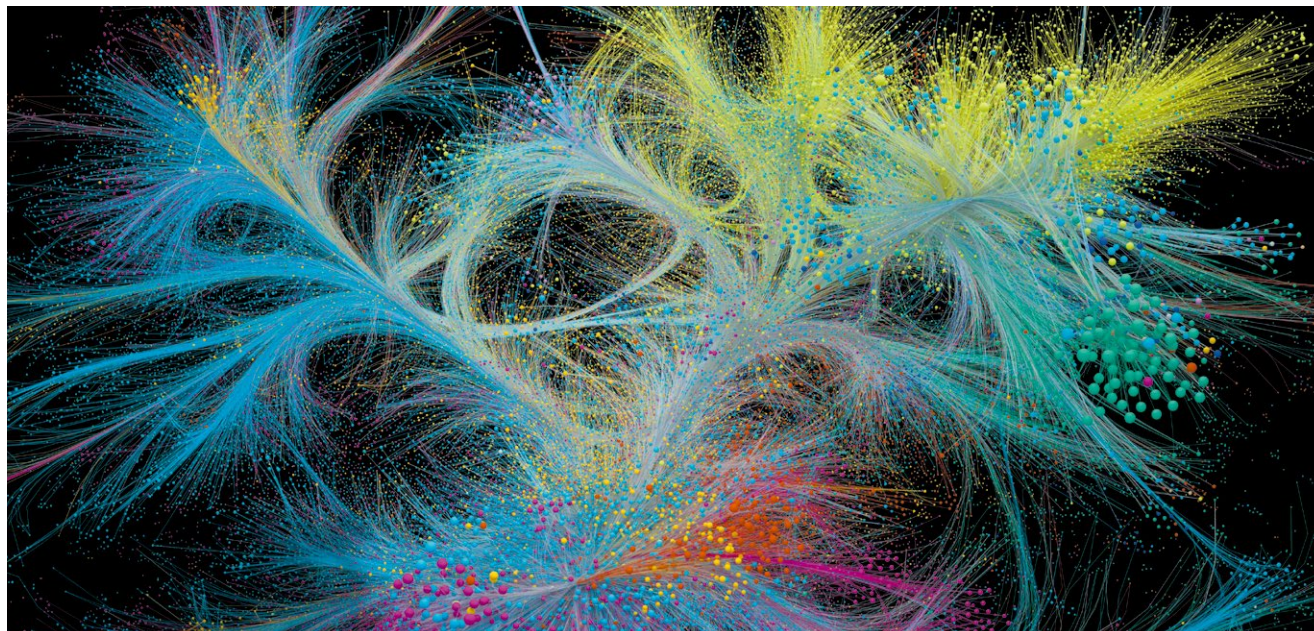
- 1840年代～最新刊まで、出版される書籍を全て電子化
- STM (科学・技術・医学) と HSS (人文社会科学) を網羅した全 21 分野別コレクション
- 260,000 点以上のタイトルが利用可能。さらに、毎年約 12,000 点*の新刊を追加
- 広範な分野を網羅し、テキストやモノグラフなどあらゆる種類の書籍を収録
- 分野別／出版年別コレクションを買い切りでご提供

21の分野別コレクション (英文)

STM collection	HSS collection
Biomedical & Life Sciences	Behavioral Science & Psychology
Chemistry & Materials Science	Business & Management
Computer Science	Economics & Finance
Earth & Environmental Science	Education
Energy	History
Engineering	Law & Criminology
Intelligent Technologies & Robotics	Literature, Cultural & Media Studies
Mathematics & Statistics	Philosophy & Religion
Medicine	Political Science & International Studies
Physics & Astronomy	Social Sciences
Professional & Applied Computing	

■ 詳しいタイトルリストを
ご希望の方はこちらより
bit.ly/SNeBooks

Contents



150 years of *Nature*

Nature の150年

表紙は、*Nature*に掲載された
1900年以降の論文について、
共引用ネットワークを可視化したものである。
分野ごとに色分けし、ある論文内で
同時に引用された各論文をリンクさせている
(ドットサイズは共引用リンクの数を反映)。
論文間の関係を俯瞰できるだけでなく、
多分野にわたる研究と発見のネットワークが
*Nature*において構築されてきたことが分かる。

ネットワーク内の各論文は、
こちらから探索可能。
go.nature.com/n150int

*Nature*の特集ウェブサイト
nature.com/immersive/d42859-019-00121-0/index.html



Feature

02 データで見る *Nature* の150年

Comment

04 産業界の科学は信用できるか？

企業による研究が爆発的に増大し
断片化していった過程を、
歴史学者 Paul Lucier がたどる。

12 科学は時代と共に変わらねばならない

科学研究は、これまでと同じ歩み方で
未来へと進んでいてはいけないのか。
サイエンスライター Philip Ball が論じる。

10 extraordinary papers

17 新分野を拓いた *Nature* 論文10選

Editorial

44 *Nature* 創刊150周年： 科学的根拠による真理の探究

46 *Nature* の新しい姿



News in focus

22 日本が致死性ウイルスを輸入した理由

オリンピックに備える日本は、致死率の高い5種の病原体を輸入した。検査体制の強化が目的だ。

24 はしかにかかると免疫の記憶が消える

麻疹ウイルス感染の長期的な影響をワクチン未接種児童とサルで調べた結果が報告された。

25 オフターゲット効果を低減したCRISPR-Cas9系新技術

想定外の編集を大幅に抑えたCRISPR-Cas9系技術が開発された。

27 二足歩行の進化の手掛かりを示す新種の化石類人猿

二足歩行が、ヒト族の出現よりも数百万年早く進化したことを示唆する化石類人猿が発見された。

Feature

30 ゼロから誕生した遺伝子

新しい遺伝子は、古い遺伝子から作り出されると長い間考えられてきたが、それを覆す証拠が次々と見つかり出した。



News & views

35 喫煙と糖尿病を結ぶ経路が明らかに

喫煙により糖尿病発症リスクが高まる理由を解明する手掛かりとなるシグナル伝達経路が発見された。

38 神経興奮は寿命を短くする

神経系が発する信号は強力な寿命調節因子だ。このほど、全体的な神経興奮も、寿命の重要な決定要因であることが示唆された。

41 代謝と遺伝子を結び付ける乳酸

遺伝子発現を調節するヒストンタンパク質の化学的修飾に、乳酸分子に由来するラクチル化が発見された。

News scan

29 復活する英国の河川

Highlights

48 2019年11月7日～11月28日号

データで見る *Nature*の150年

*Nature*は1869年に創刊号を発行して以来、大きな進化を遂げてきた。ここに、アーカイブ解析で明らかになった変化の経緯を図表で示す。科学論文（主にArticleとLetter）の出版数は1950年代末に急増し、その後、編集方法の変更に伴い減少した。掲載論文の分野は、初期は全ての学問分野でほぼ均等だったが、この100年間は生物医学分野が突出している。また、共著者の数は年々増加しており、女性著者の割合、論文を出版している国の数も増加傾向にある。

解析手法の詳細については
go.nature.com/2ng8trdを参照のこと。

翻訳：三枝小夜子

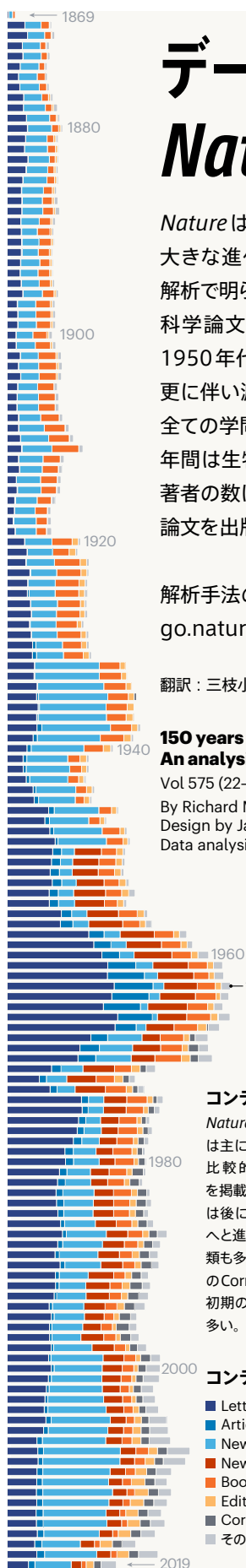
150 years of *Nature* An analysis of the archive

Vol 575 (22-23) | 2019.11.7

By Richard Monastersky and Richard Van Noorden.

Design by Jasiek Krzysztofak.

Data analysis by Digital Science & Research Solutions Inc.



コンテンツ

*Nature*は、最初の50年間は主にニュース記事、書評、比較的短い報告 (Letter) を掲載していた。このLetterは後により正式な科学論文へと進化し、コンテンツの種類も多様化していった。現在のCorrespondenceには、初期のLetterに似たものが多い。

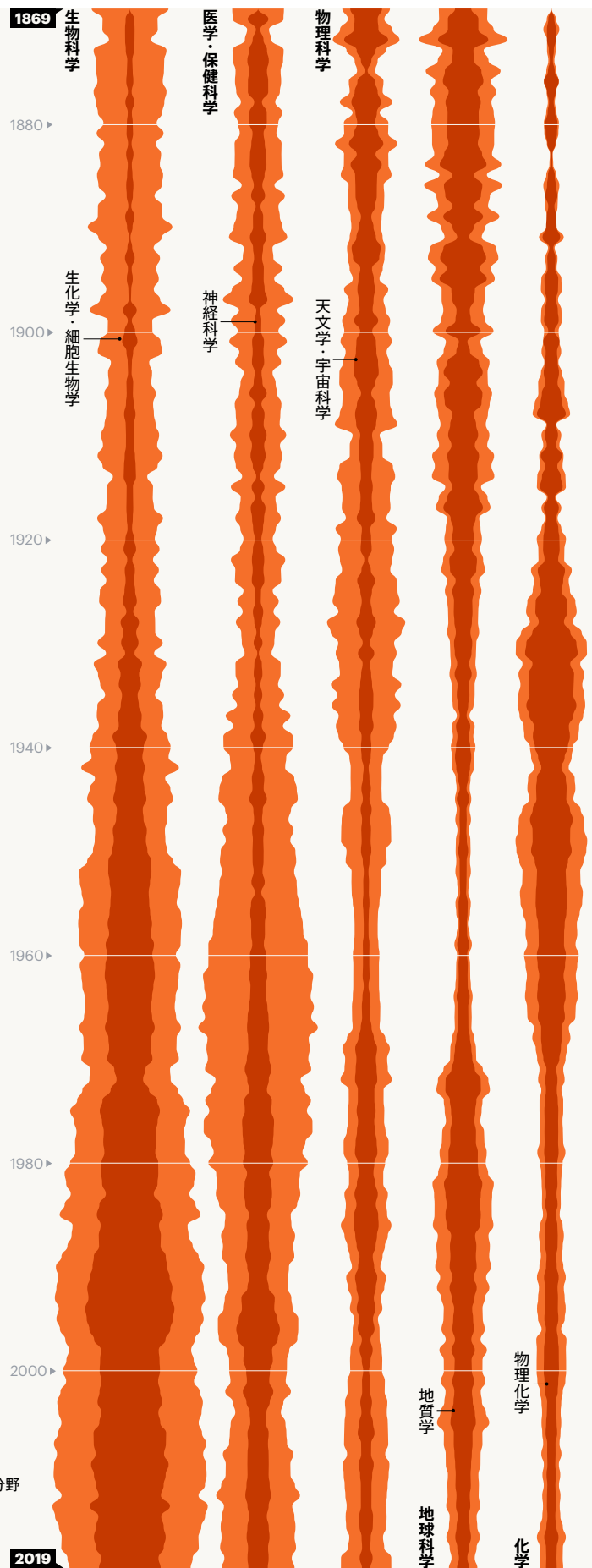
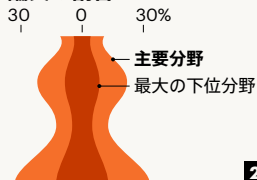
コンテンツの種類

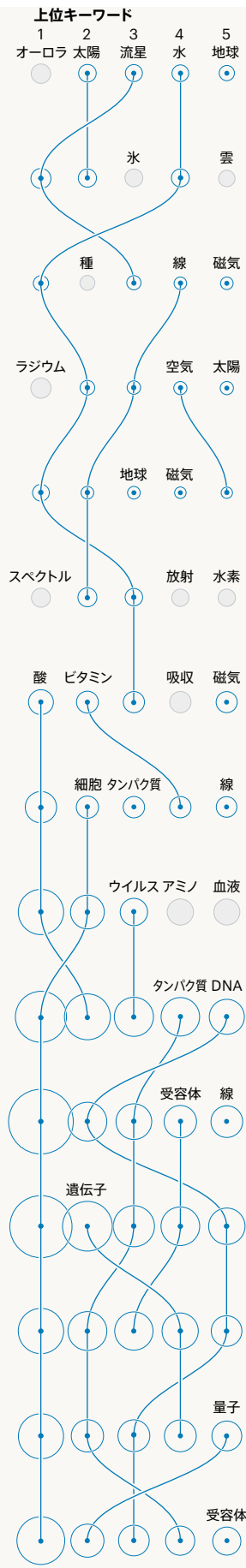
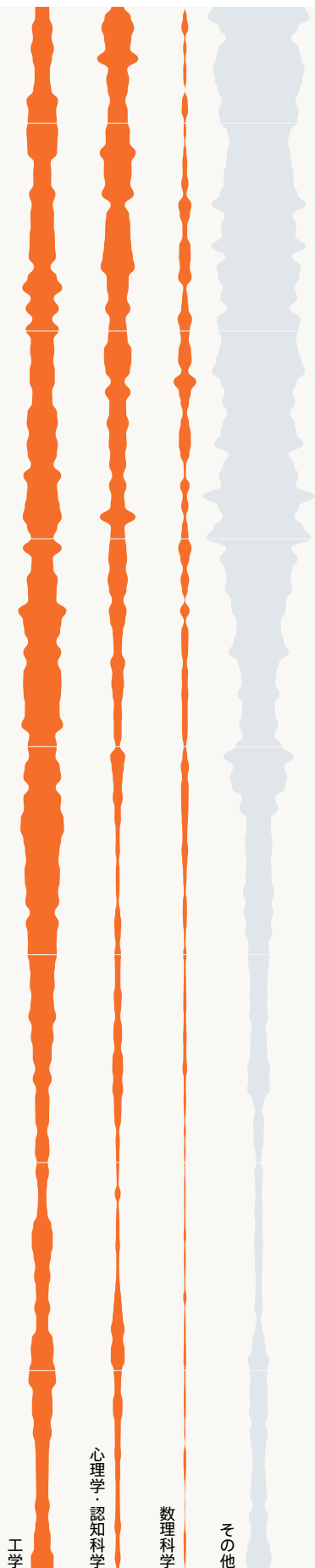
- LetterとReview
- Article
- News
- News & views
- Books
- EditorialとOpinion
- Correspondence
- その他

分野の傾向

総合科学誌として始まった*Nature*は、20世紀を通して、生物医学、物理学、化学、地球科学など自然科学の中心をなす分野を集めるに取り上げてきた。論文のタイトルとアブストラクトをアルゴリズム解析し、22の分野と157の下位分野の1つ以上に分類した結果を示す。線の太さは、各分野と其中で最大の下位分野に分類される論文の割合を表している（「その他」には、農獣医学、歴史考古学、言語学、通信科学、文化学などが含まれる）。

論文の割合

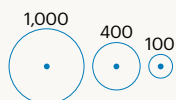




キーワード

論文のタイトルとアブストラクトに最も頻繁に登場したキーワードの上位5位を10年ごとに示す。初期の論文には大規模な自然現象を詳細に観察・観測したものが多く（太陽、水、地球など）、対象は時代とともに微小化していった（遺伝子、量子、受容体など）。

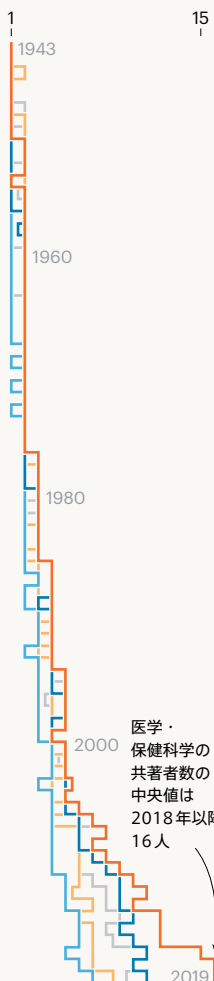
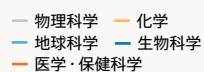
キーワードが使われている論文数



共著者の数

論文ごとの共著者数の中央値は過去20年間で急増しており、特に生物医学分野で顕著である。これは共同研究の増加を反映している。

分野ごとの共著者数の中央値



407,189

出版された記事・論文の総数

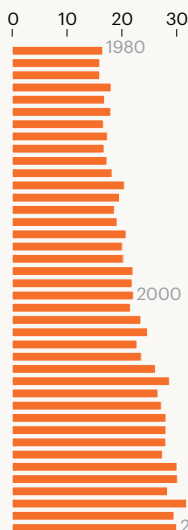
146,330

科学論文 (Article、Letter など) の総数

性別の割合

論文著者に女性が含まれる割合は時代とともに増加したように見受けられるが、この傾向は定かではない。著者名に基づいて解析を行ったため、イニシャル表記の場合は判断できなかったからだ。初期の著者名については3分の1未満、現代の著者名でも4分の3ほどしか分類できていない。

女性著者の割合



国別の出版数

論文の国ごとの貢献度を見ると、*Nature*がこの数十年でさらに国際的になったことが分かる。初期のデータは限定的だが、最初の100年間は英国の研究者による論文が大半を占めていた。現在は米国の研究者による論文が最も多い。

10年ごとの国別論文出版数 (上位5カ国を表示)

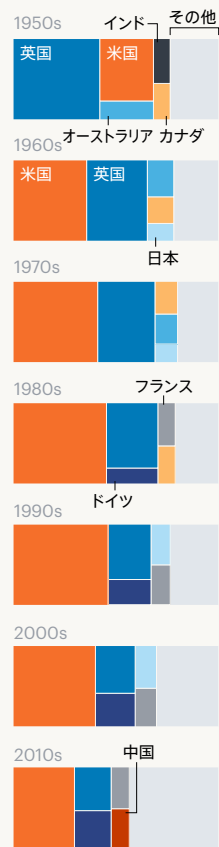




ILLUSTRATION BY SEÑOR SALME

産業界の科学は信用できるか？

今日の科学システムの形成に至る150年を概観するエッセーシリーズ。
今回は、企業による研究が爆発的に増大し断片化していった過程を、
歴史学者Paul Lucierがたどる。

Nature創刊号が出版されてから4年後、米国科学アカデミー（NAS）は実存的危機に直面していた。1873年10月、NASの設立時からの会員の1人であるカリフォルニア州地質官のジョサイア・ホイットニー（Josiah Whitney）が、ある会員についてその詐欺的行為を理由に除名を要求したのだ。ホイットニーは、エール大学（コネチカット州ニューヘイブン）の教授で応用化学者のベンジャミン・シリマン・ジュニア（Benjamin Silliman Jr.）がカリフォルニアの石油会社から多額の現金を受け取り、その見返りとして、企業にとって都合の良い、おそらく不正な研究を行ったとして非難した。一方シリマンは、企業は客観的な「専門家の

意見」を必要としているのであり、企業が科学に資金を提供するのは不正行為が目的ではなく、信頼できる企業であるという証拠を示すためであると強硬に反論した。科学との関わりがなければ、企業による詐欺的行為はもっと多くなるだろうというのが彼の主張だった。

NAS会長で、スミソニアン協会の会長でもあったジョゼフ・ヘンリー（Joseph Henry）は、かつて、電信の発明者であるサミュエル・モールス（Samuel F. B. Morse）のコンサルタントも務めていた。民間企業でのコンサルタント経験を持つ全てのメンバーを除名すれば、NASは存続できない。そうしたことからヘンリーは、シリマンの主張を認めないわけにはいかなかった。シリマンの除名を求める

動議を却下したヘンリーは、この件をきっかけに、より重大な決断を下した。NASの会員資格を広げることにしたのだ。新しい会員はその研究に基づいて選出されることとし、どこから収入を得ているかには左右されなくなった¹。1870年代には、産業が科学に依存していることはすでに明確になっていた。

シリマンとホイットニーの論争は、科学と産業界との関係の転機となった。米国の科学者だけでなく、英国と欧州大陸の多くの科学者にとって、民間企業は研究資金と研究課題の両方を提供してくれる貴重なパトロンであり、短期の仕事を依頼して小遣いを稼がせてくれる雇い主でもあった。企業の側も、科学者とその知見を、それぞれの産業の発展にとって有益なものとするようになっていた。

その後の150年間、科学と産業界の関係は重大な4段階を経て進化し続けた。科学者は、立ち位置がパートタイムのコンサルタントからフルタイムの企業研究者へと変化し、さらには大学発ベンチャー起業家も登場するようになった。産業界は、地方に散在する事業として営まれていたものが大企業に集約されるようになり、世界に広がる多国籍企業も出現した。こうした変化は共生的で必然的とさえ思えるかもしれないが、米国の科学者と産業界が、雇用や出資、論文出版、特許取得、革新におけるリーダーにして模範的な実践者として台頭したという事実は、そうした発展が本質的に偶然の産物であることを思い出させてくれる。

コンサルタントとして (1820～80年)

NASの危機の核心にあったのは、科学と産業界との間にある本質的な緊張関係だ。知識の追求が利益の追求によって墮落することはあるのだろうか？ ホイットニーらにしてみれば、答えは明らかに「イエス」だった。彼らの「純粹」科学は、政府機関や資金に恵まれた大学など、利益を目標とする必要がない場所で行われる必要があった。一方、シリマンや「応用」科学の支持者たちは、科学者と産業界との相互作用はどちらにとっても利益になると信じていた。実際、応用科学と呼ばれる新しいタイプの学問分野の出現は、産業界の関心事に取り組む研究が増え、民間企業が（理想的には）そうした研究を安定的に支援する新しい時代を特徴付けるものだった²。

科学コンサルタントの起源は、個人や資本家集団が、折に触れて農業や鉱業、輸送（運河と鉄道）、製造業の見通し

について科学者に調査を委託した19世紀初頭までさかのぼることができる。短期の顧問契約のような形で、専門家の知識を買うのである。1870年代までに、（英国や欧州大陸の法律と同様に）米国の商法が改正され、株主が有限責任だけを負う株式会社の設立が可能になった。巨額の貯蓄金と、投資への保証を求める無数の株主を持つ株式会社は、定期的に科学者の意見を聞くようになった。既存の製品や、プロセスの継続的な検査や分析など、科学者たちの関与がより日常的・研究的になると、彼らは高額報酬で企業のお抱え科学者としての仕事を請け負うようになった¹。

米国では、「金ぴか時代（南北戦争後の急激な経済成長を遂げた時代）」を含む1870年代から1890年代にかけて、コンサルタントとして目立っていたのは地質学者であった。彼らは、ミシシッピ川の西側の貴金属鉱業地域などで活躍した。英国とドイツでは、コンサルタントに化学者が多かった。彼らは酸や石鹼や塗料、そして何よりモーブやアリザリンなどの合成染料をはじめとする新しい製品について、欠かすことのできない専門知識を持っていたからだ。化学コンサルタントは、センセーショナルな特許訴訟にも鑑定人として登場し、よく目立つ公的役割を果たしていた。証人台の化学者同士の言い争いは格好の新聞種になり、化学産業の発展の奥深さを強調した。また、新しい化学製品やプロセスは科学的発見と見なされていたが（科学的発見は定義上、特許を取得することができない）、米国や英国やドイツでは特許法が改正され、発明者はこれらの知的財産権を主張できるようになった。

産業界による囲い込み (1880～1940年)

20世紀に入ると、独立のコンサルタント科学者は、企業の新しい研究所で働くサラリーマン研究者に取って代わられた。これらの研究所は、応用科学の企業への取り込みを意味していた。つまり、組織の中に、研究開発のために隔離された場所が作られたのだ。「研究開発（R&D）」という用語も、この時代に生まれた。

ドイツでは、バイエル（Bayer）やヘキスト（Hoechst）、BASFなどの大規模な染料会社が、化学研究のための研究所を最初に設立した。研究所は、大学で訓練を受けた化学者がいる製造部門だけでなく、専門の法務部ともつながっていて、ここで新しい製品やプロセスの特許の出願を行っていた。ドイツの大学の化学と企業の研究所との密接な結

び付きもあり、こうした産業化された発明は、第一次世界大戦前にはしっかりと確立していた³。

米国では、企業の研究所のプロトタイプは電気産業の分野で登場した。発明家のトーマス・エジソン (Thomas Edison) が1876年にニュージャージー州メンロパークに設立した「発明工場」である。エジソンは、創造的な天才による予測不可能な行為を、系統立った、確実なシステムに置き換えようとした。彼は、機械製作工、機械修理工、化学者、物理学者、数学者を採用して、電信や電灯に関する技術的問題に取り組ませた。スタッフは共同で仕事に当たっていたが、蓄音機 (1878年) や電球 (1880年) を含む1000件以上の米国特許は「メンロパークの魔術師」(非凡なる発明家) ただ1人の発明とされている⁴。

最初の電球の特許が切れる時期が迫り、他の照明会社という脅威が生まれると、エジソンのエレクトリック・ライト・カンパニー (Electric Light Company) と彼の全ての特許を引き継いだゼネラル・エレクトリック (General Electric : GE) は、1900年にニューヨーク州スケネクタディにリサーチ・ラボラトリー (Research Laboratory) というそのままの名前の研究所を設立した。10年もしないうちに、研究所を持つのは企業にとって有益であることが判明した。商売については、新型の電球の発明により市場で優勢な立場を回復することができたし、研究については、250人以上の技術者と科学者を採用することができた。

米国では少数の大企業がこれに続いた。1903年にデュポン (DuPont) が、1904年にウェスティングハウス・エレクトリック (Westinghouse Electric) が、1909年にAT&Tが、1912年にはイーストマン・コダック (Eastman Kodak) が研究所を設立し、企業が所有する正式な研究開発ラボの先駆けとなった。

1920年代の新語である「産業研究 (industrial research)」の黄金時代の触媒となったのは、第一次世界大戦と、全てのドイツ製品、特に化学薬品の輸入が禁止されたことだった。1919年から1936年まで、米国のほとんど全ての産業分野 (石油、医薬品、自動車、鉄鋼) の企業が1100以上の研究所を設立して、世界の産業研究を支配するようになった。1921年には、こうした研究所は約3000人の技術者と科学者を雇用していた。1940年には研究者の数は2万7000人を超えていて、第二次世界大戦の終わりには4万6000人近くになった⁵。

企業の研究所の急増は、垂直方向に統合された巨大な企業集団の登場を反映していた。こうした企業集団は、天然



1939年、ニューヨーク万博で産業研究の成果を示す米国企業。

資源から研究開発を経て大量生産とマスマーケティングまで、それぞれの産業のほとんど全ての領域を支配していた。米国特許法の大改正により巨大企業が従業員の知的財産権を主張できるようになったことも産業研究を過熱させた。企業が発明者になったのだ。

大恐慌の際、評論家たちは、大企業の活動が社会に失業や過剰生産、破産といった破滅的な結果をもたらしたとして非難した。そして、研究が産業界に取り込まれていたことから、「資本主義は科学を墮落させる」という声が再度上がり始めた。そこで企業の取締役や研究開発部門長は、科学に基づく産業活動によって生み出された驚異的な消費者向け製品を、続々と発表するようになった。新しい意味合いの「テクノロジー (technology)」の誕生だ。この一連の活動により、産業界の科学は善であり、効果と効率と安全を保証するものであることを示す、という筋書きだ。これらの用語を19世紀のコンサルタント科学者にも理解できる言葉に言い換えると、研究開発があったからこそ、消費者は当時の最先端のテクノロジー (と、それを作り出した企業) を信頼することができる、ということだ。

1939年のニューヨーク万博では、産業界はその科学的成果をずらりと並べた。ラジオ・コーポレーション・オブ・アメリカ (Radio Corporation of America : RCA) は消費者にテレビを紹介した。インターナショナル・ビジネス・マシーンズ (International Business Machines : IBM) は電気タイプライターを披露した。GEは新しい電気冷凍

システムを展示し、デュポンは、「化学の力でより良いものをより良い暮らしに」のキャッチフレーズの下、合成繊維ナイロンを展示した⁶。

企業が科学を腐敗させることへの恐怖は、ノーベル賞によって終息した。1931年に、2人のドイツ人、カール・ボッシュ (Carl Bosch) とフリードリッヒ・ベルギウス (Friedrich Bergius) が、産業界の研究者として初めてノーベル化学賞を受賞した。翌年にはGEのアービング・ラングミュア (Irving Langmuir) が化学賞を受賞し、1937年にはベル研究所 (Bell Telephone Laboratories) のクリントン・J・デービソン (Clinton J. Davisson) がノーベル物理学賞を共同受賞した。

AT&Tの研究開発部門と、その電話機製造部門のウェスタン・エレクトリック (Western Electric) の統合により1925年にニューヨーク市に設立されたベル研究所は、当時、米国最大の研究施設だった。研究所は約3600人のスタッフを抱え、予算は1200万ドル以上に上った (比較のためにいうと、GEがリサーチ・ラボラトリーに割り当てた予算は200万ドル未満である)。ベル研究所の初代所長は物理学者のフランク・ジューエット (Frank Jewett) で、彼は1939年に産業界の科学者として初めてNASの会長になった⁷。

産業の保護下で行われた科学は、国内での地位と国際的な称賛を獲得したことで、大学や政府の科学と互角であることが裏付けられたように見えた。しかし、1920年代と1930年代の産業界の研究所は、単なる「学生のいない大学」ではなかった。応用科学の研究所としての価値を、利益をもたらす製品やプロセスの形で企業の本部に常に示す必要があった。

軍との結び付き (1940～80年)

1940年10月にニューヨーク万博が閉幕した頃には、欧州ではすでに戦争が始まっていて、米国も1941年12月に参戦した。第二次世界大戦は、科学と産業界の関係を一変させ、両者の関係を語る際に登場する用語も、さらには歴史をも、大きく変えた。

この変化を主に後押ししたのは米軍だった。新しい形の請負契約や下請け契約により、空前の金額が科学研究のために割り当てられた。戦争中、大統領直属の組織として設置された科学研究開発局は、局長バニバー・ブッシュ (Vannevar Bush) の下、140以上の学術機関と320の企

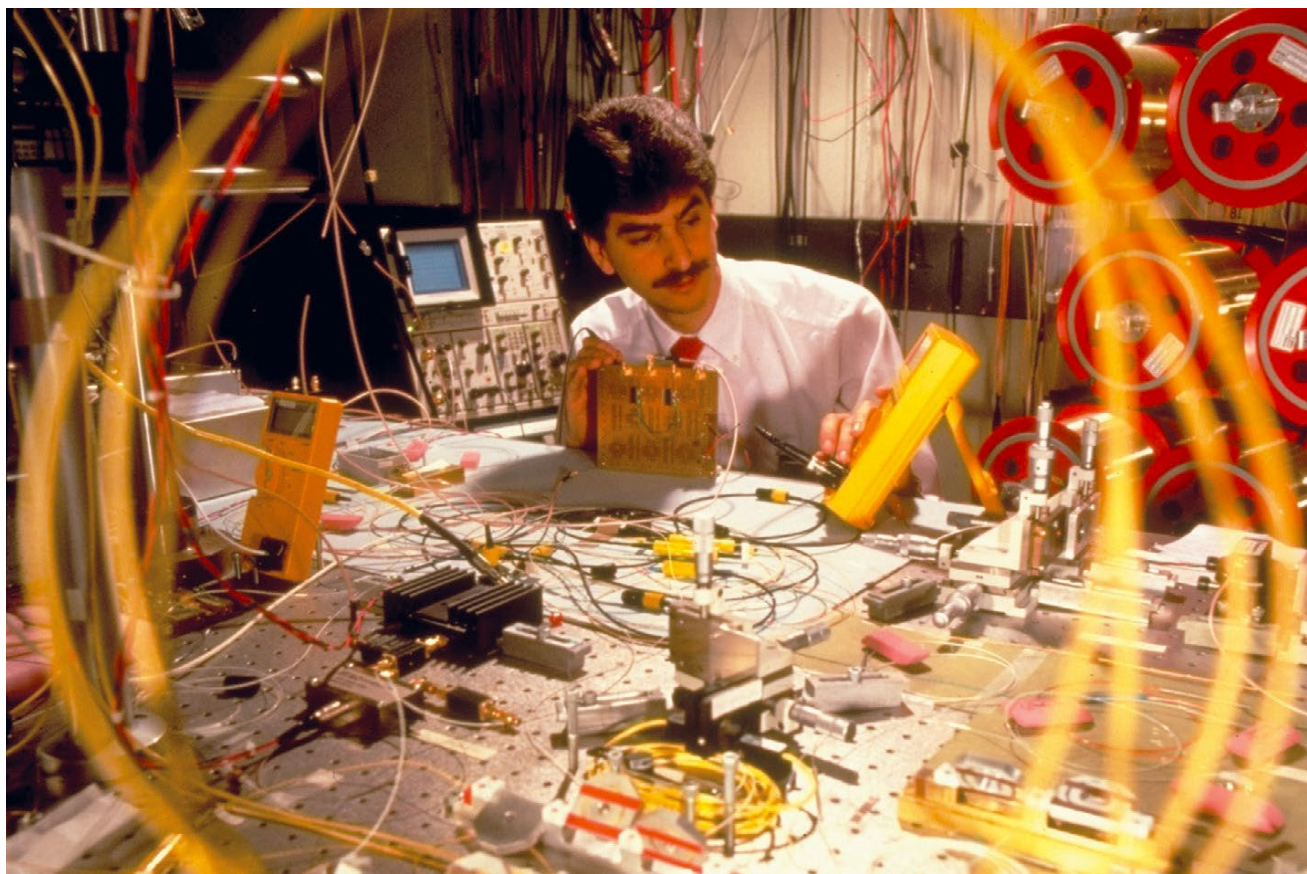
業との間で、2300件以上、金額にして約3億5000万ドルの研究請負契約を結んだ。この資金の約3分の2が大学に渡り、例えばマサチューセッツ工科大学 (MIT; 米国ケンブリッジ) は、放射線研究所のレーダー研究のために2億ドル以上受け取っている。企業の研究開発部門も先例のない金額を受け取った。AT&Tは1600万ドル、GEは800万ドル、RCA、デュポン、ウェスティングハウスはそれぞれ500万～600万ドルを受け取った⁸。

けれども研究開発に桁外れの投資をしたのは、陸軍省 (8億ドル) と海軍省 (4億ドル) だった。最も多額の投資を受けたのは民間産業 (8億ドル) で、その多くが航空宇宙やエレクトロニクス、コンピューター、原子力技術など、国家安全保障上無視することのできない新興産業に渡った⁸。

米軍は、米国における科学の総司令官になるつもりはなかった。だが戦争が終わる頃には、少なくともブッシュには、連邦政府が科学における将来構想を必要としていることは明らかだった。ブッシュは、1945年にフランクリン・ルーズベルト (Franklin D. Roosevelt) 大統領に提出した報告書『Science—The Endless Frontier (科学—果てなきフロンティア)』の中で、米国の科学政策に1つの構想を示し、そこで示された指針が、冷戦時代の大学の科学と企業の研究開発の両方を決定づけることになった。彼の言う「果てなきフロンティア」とは、「実用的な役割を考慮することなく」行われるもの、つまり基礎研究のことだった。19世紀の「純粋科学」の概念への後戻りである。彼の理屈によれば、基礎研究は「技術進歩のペースメーカー」であるため、米軍は基礎研究に出資すれば産業研究を後押しできる、ということであった。

新たな論争が始まった。当時およびこの時代以降の多くの評論家が指摘しているように、ブッシュの報告書には、戦時中の経験 (原子爆弾やレーダーなどの軍事プロジェクトが機能横断型のチームにより進められていた) も、戦争前の数十年の経験 (企業の研究開発ラボで、電球開発などのプロジェクトが機能横断型のチームにより進められていた) も反映されていなかった。彼の報告書は、軍事分野と商業分野のこれからの技術開発について、全く新しいアイデアを提案するものだったのだ。やがてこの構想は、「イノベーションのリニアモデル (linear model of innovation)」として知られるようになった⁹。

このモデルでは、ベルトコンベヤーのようなものを考える。基礎科学から始まり、スムーズに開発へと進み、製造・生産を経て、最終的に新技術や革新に至るという流れだ。



1990年代のベル研究所で、光ファイバーによるデータ伝送の試験をする研究者。

つまり、基礎科学の量を増やせば、より多くの技術や革新、そして全体的な経済成長がもたらされる（はずだ）。理論上は、基礎研究は大学に集中させることになっていた（軍による投資は、米国の大学と理系学部をそれに合う形に変容させていた）。しかし、企業の研究開発ラボも、戦時中と同じように軍との間で請負契約を結んでいた。軍との間の請負契約と、企業本部からの出資の拡大により（財界のリーダーたちもリニアモデルを支持していた）、産業界の研究所は応用科学から離れて基礎研究に向かうことになった¹⁰。

終わりのなき科学的イノベーションへの信頼が、^{ばくだい}莫大な財源と結び付いたことで、企業は中央研究所を設立するようになった。こうした研究所は多かれ少なかれ独立に機能していて、多国籍企業の新しい組織構造との相性が良かった。不規則に広がる複合企業は、垂直的統合の代わりに、多数の事業部からなる水平的な組織構造を採用した。いわゆる「M型（Multi-divisional form）組織」である。この組織構造では、中央研究所を含む各事業部は独立に機能していた。

そして企業は、研究所を本部から遠く離れた、製造と何の関係もない地方に移転するようになった。例えば、RCA

の基礎研究部門は、1945年からニュージャージー州プリンストンの近くのキャンパスを拡張し、カラーテレビと半導体の研究を始めた。1956年にはウェスティングハウスが、ペンシルベニア州ピッツバーグ郊外のチャーチルに原子力研究のための研究所を設立した。IBMは1961年、レーザーや半導体やその他のコンピューター関連の物理学研究のために、ニューヨーク市に近いヨークタウン・ハイツにトーマス・J・ワトソン研究所を設立した。この建物は、モダニズム建築家のエーロ・サーリネン（Eero Saarinen）により設計された。そしてベル研究所の本部は、ニュージャージー州マリーヒルに移転した。

ベル研究所は、2001年以前の最盛期には、各地の施設で多くの分野（物理学、数学、電波天文学）の世界レベルの研究を行っていた。最大のキャンパスはイリノイ州のシカゴ近郊のネーパービルにあり、1万1000人の職員がいた。ニュージャージー州ホルムデルの191ヘクタールの旗艦キャンパスには、サーリネンが1962年に設計したガラス張りの壮麗な建物があった。

こうした「産業界のベルサイユ」では主に研究を行って

いて、開発はあまり行われていなかった。実際に、学生のいない大学に転換されたものもあった¹¹。彼らは産業界の「象牙の塔」として、大学教員や博士課程の科学者や技術者に自分自身の課題を追求するための時間と資源を約束し、研究成果を権威ある学術誌に発表できるオープン出版方針を提示して、どんどん引き抜いていった。1950年代中ごろのRCAのプリンストン研究所では、スタッフの半数が理論科学者で、請負契約の75%以上が軍と結ばれたものだった。デュポンも、戦後の10年間に科学関係のスタッフが150%増加した。最も増えたのは、デラウェア州ウィルミントン近郊の実験ステーションの基礎化学者だった。1960年代初頭には、米国の産業界の研究所に雇われている技術者と科学者は30万人を突破していた¹²。

ベル研究所をはじめ、IBMやウェスティングハウス、デュポンなどの一流企業の研究所や、RCAのプリンストン研究所、ゼロックスが1970年に設立したパロアルト研究所(PARC)などは、基礎科学に精力的に取り組んだ。そして1956～1987年には、12人の企業科学者がノーベル賞を受賞した。ベル研究所だけでも、第二次世界大戦後に8つのノーベル物理学賞と1つのノーベル化学賞を受賞している。中でも1956年のノーベル物理学賞は、ベル研究所の最も有名な技術「トランジスター」の発明に贈られた。1960年代初頭には、*Physics Abstracts*に掲載された論文の70%が企業研究者により発表されたものだった。1980年には、ゼロックスのPARCから発表された論文の被引用インパクトは、世界トップレベルの大学と肩を並べていた^{6,8}。

未来の技術的進歩のための前提として基礎科学を重視するリニアモデルにより、過去のやり方とは決別することになった。またリニアモデルは、科学と産業界との歴史的関係の新しい解釈を促した。1950年代と1960年代には、経済学者や歴史学者は19世紀後半について再検討を行い、そこに、化学産業と電気産業を特徴とする「第二の産業革命」を見いだした。この革命では、「第一次産業革命」の石炭や蒸気機関を動力源として発展した産業（織物工場、炭鉱、製鉄所など）で用いられた昔ながらの試行錯誤による方法が、科学に基づく方法により置き換わっていた。見直された歴史からは、有機化学や電磁気学などの純粋科学から、魅力的な合成染料や明るい電球が直接生まれていたことも分かった。こうして歴史は、基礎科学に継続的な投資が必要であることを示す決定的な証拠を提供し、米国と西欧の企業が1世紀以上にわたって世界経済を支配してきた理由をうまく説明したように思われた¹³。

しかしそれは長くは続かなかった。

アウトソーシングの時代 (1980年～)

基礎科学への企業の投資は、世界市場における支配的な地位によって支えられていた。AT&Tやデュポン、IBM、コダック、ゼロックスは、それぞれの中核事業において80%以上の市場占有率を誇っていた。その後、1970年代のオイルショックと、スタグフレーション（景気が後退する中で物価上昇が続く状態）の広がりというダブルパンチを受け、米国と欧州の経済は弱体化した。日本や韓国の企業などとの国際競争が激化し、1980年代初頭には、自由貿易の拡大により利幅はさらに小さくなった。

状況の変化に対応して、米国の企業は構造改革と事業縮小に踏み切った。財界のリーダーと株主は、多数の事業部からなる複合企業は、競争のためには効率が悪いと判断した。必要なのは、新しい、身軽な企業だ。構造改革の方法の1つは、内部のサプライヤーを外部のサプライヤーと置き換えるアウトソーシングだった。企業は、かつては産業経済の支柱であった製造部門を、コストが低く規制の緩い国のプラントに移転し始めた〔移転のペースは速まる一方で、2001年に中国が世界貿易機関(WTO)に加盟して以来、その傾向は一段と加速した〕。

事業縮小のもう1つの方法は一部売却だった。中核事業と無関係な子会社を売却するのだ。手取り早く利益を出すことを求める株主の目には、長期的な企業研究は金融負債に見えた。中央研究所は第一の標的だった。1988年にはRCAが、プリンストン研究所をサーノフ・コーポレーション(Sarnoff Corporation)という独立の事業として売却した。1993年にはIBMが、研究開発予算を10億ドル(約20%)もカットした。1997年にはウェスティングハウスのチャーチルの研究所が、ドイツの企業シーメンス(Siemens)に買収された。2002年にはかつてゼロックスの一部門だったPARCが、独立した別会社になった。電話事業を独占していたAT&Tは1984年に分割され、1996年には、かのベル研究所が、ルーセント・テクノロジー(Lucent Technologies)という別会社になった〔ルーセントは2016年にフィンランドの電気通信会社ノキア(Nokia)に買収された〕。ホルムデルのキャンパスは2007年に閉鎖され、それから1年もしないうちに、マリーヒルにとどまって基礎物理学研究を行う科学者は4人だけになっていた。1つの時代が終わった¹⁴。

グローバル化した競争市場、貿易自由化、株主の短期主義に伴い、米軍も企業研究所の基礎科学研究への投資を削減し始めた。一方、米国政府は、ロナルド・レーガン (Ronald Reagan) 大統領が戦略防衛構想 (「スター・ウォーズ」計画) を推し進めた1980年代初頭の数年間を除き、大学やその他の非営利組織にコンスタントに研究資金を再分配していた。特に、医学校や研究病院に対しては、国立衛生研究所 (NIH) を通じて継続的な助成を行い、物理学の縮小を尻目に、分子生物学や生化学、バイオテクノロジーなどの新しい分野が次々と生まれた。1988年には、物理学分野での企業の科学者による基礎研究論文は全体の約10%にまで減少し、2005年には3%未満まで低下した¹⁵。

企業研究所の終焉は、リニアモデルという概念の死を告げていた。多くの学者が、リニアモデルは物事を単純化し過ぎていたと結論付けた。科学から技術への道は一直線でも1本でもなく、おそらく一方通行ですらなかった (つまり、技術の進歩から科学の発見が生まれる可能性もある)。企業の幹部には、基礎科学への投資は割に合わないように思われた。デュポンは、第二のナイロンを発見することができなかった。コダックは、写真に革命を起こすことができなかった。RCAは、家電分野での競争力を失った。IBMは、パソコンに注力しなくなった。ゼロックスのPARCは、グラフィカルユーザーインターフェース (GUI) を手放した。

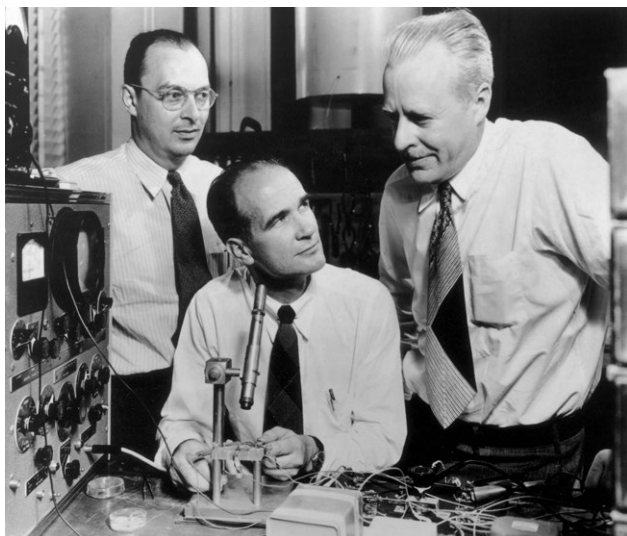
1960年代後半から1970年代にかけて、インテル (Intel)、マイクロソフト (Microsoft)、アップル (Apple)、サン・マイクロシステムズ (Sun Microsystems)、シスコ・システムズ (Cisco Systems) などの小さな企業が、大企業が行っていた基礎研究を商品化するようになった。こうした企業は、伝統的な研究所を自前で設立することなく、新しい情報技術 (IT) 産業を支配した。例えばマイクロソフトは1991年に、この世代としては最大規模の産業研究所であるマイクロソフトリサーチ (Microsoft Research) を設立したが、そのミッションとして宣言したのは基礎科学ではなくイノベーションだった。もっと極端な例は、アップルの共同設立者であるスティーブ・ジョブズ (Steve Jobs) だ。彼は、革新のために研究開発に投資する必要はないとして、できたばかりの研究所を1998年に閉鎖している。

2010年になり、機械学習、人工知能 (AI)、モノのインターネット (IoT) が出現するまで、ほとんどの技術系企業が基礎研究を無視していた。ジョブズの死後の2012年、アップルは研究開発への投資を再開した。特に力を入れたのはAI研究だった。アマゾン (Amazon)、グーグル

(Google)、フェイスブック (Facebook)、ウーバー (Uber) も、大学からAI研究者を引き抜き始めた。この頭脳流出は深刻で、大学は未来のAI研究者を訓練できなくなるのではないかと心配されている。

21世紀の企業は、今でも科学 (特に、特許になり得る発見) を尊重し、基礎研究が発明とイノベーションにつながると考えているが、他の企業がそれをやってくれば (そして費用も負担してくれば) いいと思っている。1990年代から広く使われるようになったビジネス用語で言えば、彼らは「サプライチェーン管理」を最適化して、硬質な社内の研究所 (科学者とエンジニアを収容した倉庫) を融通が利く委託研究と置き換えた。このやり方は、米国政府の姿勢と、反トラスト法の執行の緩和を受けて、格段に容易になった。例えば、マイクロソフトに対する反トラスト法違反訴訟が2001年に和解に至ったことは、1984年にAT&Tが強制的に解体されたことと著しい対照をなしている。

さらに米国政府は、革新的なスタートアップが、サーノフやPARCなどの他の企業や独立の非営利組織から新しい技術や特許やライセンスを取得したり、研究所や大学と広く共同研究を行ったりすることを許可するようになった。例えばマイクロソフトリサーチは、米国ニューヨーク市、中国・北京、インドのバンガロールなど世界各地に研究所を構えている他、MIT (米国)、カリフォルニア大学サンタバーバラ校 (米国)、ケンブリッジ大学 (英国) など大学のキャンパス内にも研究室を持ち、世界のAI特許の20%を取得している。



ベル研究所のジョン・バーディーン、ウィリアム・ショックレー、ウォルター・ブラッテンは、1947年にトランジスターを発明し、その業績により1956年にノーベル物理学賞を受賞した。

これに対してグーグルは、主に助成金、奨学金、研修、客員研究員制度を通じて大学研究を支援している。

伝統的に、大学は基礎科学の場であった。21世紀になると、米国特許法の全面的な改正などにより、大学は革新と起業家活動のよりどころにもなった。米国最高裁判所は1980年の「ダイヤモンド対チャクラバーティー事件 (Diamond v. Chakrabarty)」において特許権を取得できる範囲を大幅に広げ、新しい生命体の特許も取得可能にした。米国議会は同じ年に、バイ・ドール (Bayh-Dole) 法を制定し、大学の教職員や学生がNIHなどの連邦機関の助成を受けて学内で行った研究の成果については、大学が特許を取得できるようにした。大学は徐々に特許を出願するようになり、その件数は2266件 (1996年) から5990件 (2014年) まで増加した。大学は今や、発明者になったのだ¹⁶。

こうした法律的・政策的な転換により大きく変化した最も重要な産業は、バイオテクノロジーである。世界初のバイオテクノロジー企業ジェネンテック (Genentech) は、大学の生化学者とベンチャー投資家によって1976年に設立された。ジェネンテックは、1980年に設立されたアムジェン (Amgen) や1981年に設立されたジェンザイム (Genzyme) などの他のバイオテクノロジー系スタートアップと同様に、大学の基礎研究やそれを発展させる社内での基礎研究を、特許などの利益になる知的財産に橋渡しすることに注力した。医薬品の製造や流通に向けたさらなる商業化は、伝統的な巨大製薬会社が引き継いだ。例えば、ジェネンテックが最初に開発した医薬品 (合成ヒトインスリン) は、1876年に設立されたイーライリリー (Eli Lilly) が臨床試験を実施して発売した¹⁷。

バイオテクノロジーの出現は、起業家的な科学者がベンチャー資本家と組んで研究成果を売るという新しいビジネスプランと、新しいイノベーションのモデルの登場を意味していた。産業界のイノベーションの在り方は、1社内の非公開の研究から始まるクローズドイノベーションから、公開されている外部の多数の研究から始まるオープンイノベーションへと移っていった¹⁸。このモデルでは、大学の起業家をはじめ、利益を追求する大学や国際的な委託研究機関、無数の小規模な研究スタートアップ企業が科学と知的財産を供給し、規模の大きい確立した企業がこれらを開発・商品化して、新しい製品やプロセスとする。

一部の経済学者や経営学者によれば、オープンイノベーションは「第三の産業革命」である¹⁹。彼らの目には、連邦政府からの助成で得た研究成果をベンチャー資本家から

得た元手で特許として権利化して新興企業を設立しようとする大学教授は、19世紀のコンサルタント化学者の直接の子孫として映っている。このエコシステムでは、機敏な研究者と小規模な企業の集団が、腰の重い企業研究所の群れに取って代わっている²⁰。批評家や悲観的な学者にとっては、21世紀の科学と産業界の関係は、大学研究の商品化と、利益追求で知識追求が墮落したことの例だ²¹。

昔ながらのベルトコンベヤーは、複雑なイノベーションの網に変わった。この世界的な商業化も新しいモデルである。サプライチェーン科学では、研究は代替可能な商品であり、需要に応じて購入することができ、最も低い価格をつけたラボが研究を売ることができるという考え方を前提としている。21世紀の委託研究はいくつかの点で、19世紀のコンサルタント科学を彷彿とさせる。両者に共通するのは、「産業界の科学は果たして信用できるのか？」という疑問である。

翻訳：三枝小夜子

Can marketplace science be trusted?

Vol. 574 (481-485) | 2019.10.24

Paul Lucier

独立の歴史学者で、2008年に *Scientists and Swindlers: Consulting on Coal and Oil in America, 1820-1890* (科学者と詐欺師：アメリカの石炭・石油コンサルタント、1820～1890年) を上梓している。次の著書は科学と資本主義に関するものになる予定。

1. Lucier, P. *Scientists and Swindlers: Consulting on Coal and Oil in America, 1820-1890* (Johns Hopkins Univ. Press, 2008).
2. Bud, R. *Isis* **103**, 515-563 (2012).
3. Homburg, E. *Isis* **109**, 565-576 (2018).
4. Israel, P. *Edison: A Life of Invention* (Wiley, 1998).
5. Mowery, D. C. & Rosenberg, N. *Technology and the Pursuit of Economic Growth* (Cambridge Univ. Press, 1989).
6. Hounshell, D. A. & Kenly Smith Jr, J. *Science and Corporate Strategy: DuPont R&D, 1902-1980* (Cambridge Univ. Press, 1988).
7. Reich, L. S. *The Making of American Industrial Research: Science and Business at GE and Bell, 1876-1926* (Cambridge Univ. Press, 1985).
8. Usselman, S. W. in *The Oxford Encyclopedia of the History of American Science, Medicine, and Technology* (ed. Sloten, H. R.) Vol. II, 369-387 (Oxford Univ. Press, 2014).
9. Backhouse, R. E. & Maas, H. *Isis* **108**, 82-106 (2017).
10. Grandin, K., Wormbs, N. & Widmalm, S. (eds) *The Science- Industry Nexus: History, Policy, Implications* (Science History Publications, 2004).
11. Knowles, S. G. & Leslie, S. W. *Isis* **92**, 1-33 (2001).
12. Clarke, S. H., Lamoreaux, N. R. & Usselman, S. W. (eds) *The Challenge of Remaining Innovative: Insights from Twentieth Century American Business* (Stanford Business Books, 2009).
13. Landes, D. S. *The Unbound Prometheus: Technological Change and Industrial Development in Western Europe from 1750 to the Present* (Cambridge Univ. Press, 1969).
14. Hounshell, D. A. in *Engines of Innovation: U.S. Industrial Research at the End of an Era* (eds Rosenbloom, R. S. & Spencer, W. J.) 13-85 (Harvard Business School Press, 1996).
15. National Science Board. *Science and Engineering Indicators 2008* Vol. 1, 6-35-6-36 (National Science Foundation, 2008).
16. Mowery, D. C., Nelson, R. R., Sampat, B. & Ziedonis, A. *Ivory Tower and Industrial Innovation: University-Industry Technology Transfer Before and After the Bayh-Dole Act* (Stanford Univ. Press, 2004).
17. Pisano, G. P. *Science Business: The Promise, the Reality, and the Future of Biotech* (Harvard Business School Press, 2006).
18. Chesbrough, H. *Open Innovation: The New Imperative for Creating and Profiting from Technology* (Harvard Business School Press, 2003).
19. Mowery, D. C. *Ind. Corp. Change* **18**, 1-50 (2009).
20. Arora, A., Belenzon, S. & Pataconi, A. *Ind. Corp. Change* **28**, 289-307 (2019).
21. Mirowski, P. *Science-Mart: Privatizing American Science* (Harvard Univ. Press, 2011).

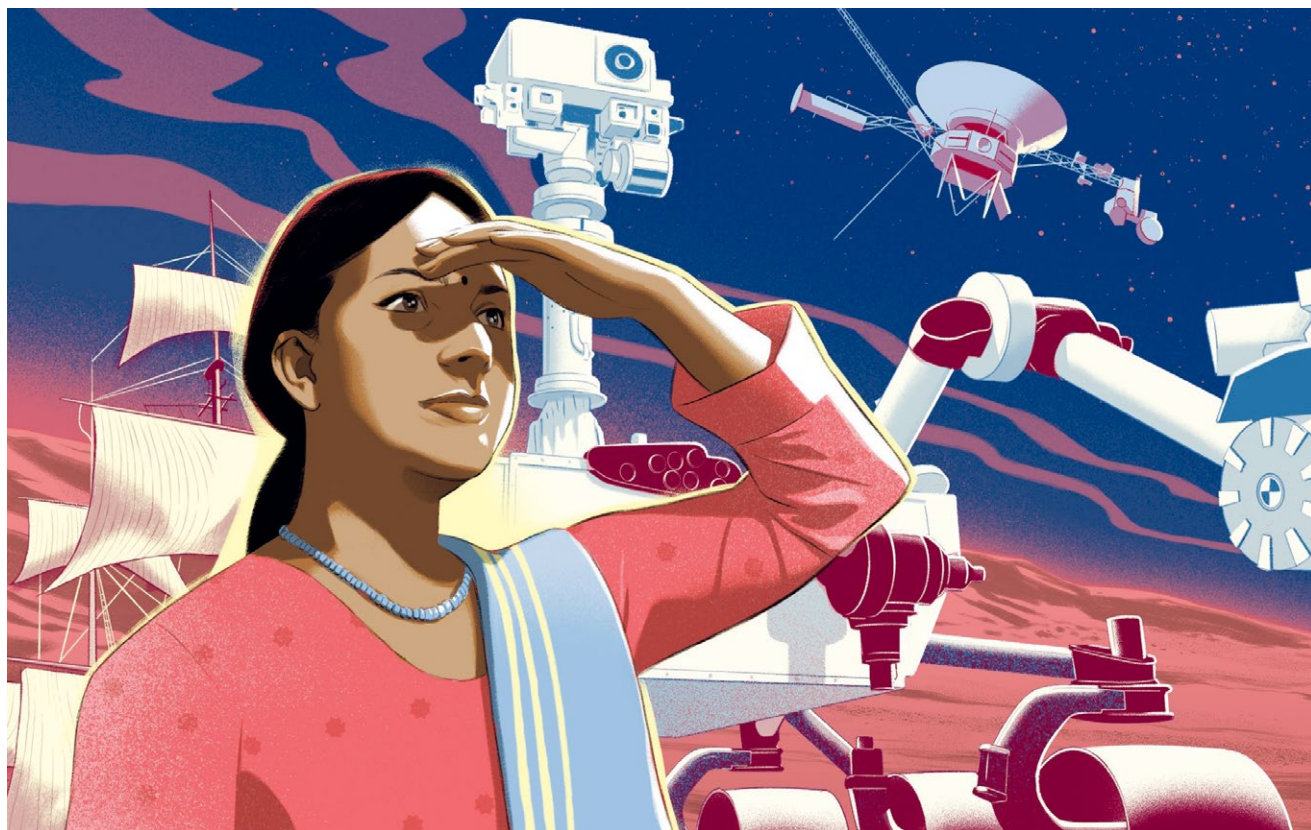


ILLUSTRATION BY SENOR SALME

科学は時代と共に 変わらねばならない

科学研究は、これまでと同じ歩み方で未来へと進んでいては
社会契約を全うすることができず、新たな地平へ到達することもできないのか。
サイエンスライター Philip Ball が、
現在の科学システムに至るまでの150年間を振り返り、論じる。

Natureが創刊される3年前の1866年、大西洋横断電信ケーブルによって英国と北米の間に高速通信が確立された。このケーブル敷設の成功を受け、ウィリアム・トムソン (William Thomson; 後のケルヴィン卿) は敷設計画への科学的助言の功績によりナイト爵位を授与された。トムソンはそれ以前の1858年の敷設工事にも助言をしていたが、その時の通信ケーブルは敷設当初からほとんど機能せず、数週間

足らずのうちに使い物にならなかった。

この多大な損失をもたらした失敗への反省もあり、1870年代に入ってケンブリッジ大学 (英国) にキャベンディッシュ研究所が設立された。英国の将来を担う、物理学の基礎知識を十分に備えたエンジニアを育てようとしたのである。初代所長にはジェームズ・クラーク・マクスウェル (James Clerk Maxwell) が就任した。彼の1860年代中頃の電磁気理論は、やがて1887年の電磁波の発見につな

がり、これにより間もなく「無線」通信が可能となって、ケーブルによる電信は1世代前のものになった。

このように、明らかに西欧社会、もっと具体的に言えば英国社会では、基礎科学研究が社会を変革する産業革命の原動力だと見なされ、そうした時代背景の中で*Nature*が創刊されたわけである。ノーマン・ロッキヤー (Norman Lockyer) がロンドンで創刊したこの雑誌は、19世紀末までに世界人口の約5分の1を包含するほどに拡大した大英帝国の視点から、基礎科学研究の発展を紹介した。*Nature*の読者たちは、学術研究機関および科学の体系的組織化が、学術界においても産業界においても利益をもたらすことを確信した。

80年後、この英国の科学振興を手本にして、1945年にバニバー・ブッシュ (Vannevar Bush) が米国大統領フランクリン・D・ルーズベルト (Franklin D. Roosevelt) 宛てに報告書を提出した。『Science — The Endless Frontier (科学 — 果てしなきフロンティア)』と題したこの報告書は、政府に基礎科学研究を支援し、国の安全保障、公衆衛生および福祉を促進するよう訴えたものであり、米国立科学財団 (NSF) の設立にもつながった。この報告書には、科学とは、好奇心に促され、探究の自由が保証された中で国家および人類の利益に貢献しようとするある種の冒険だという、楽観的で非常に単純な展望が述べられている。

マクスウェルの電磁気学にせよ、ブッシュに着想を与えたマンハッタン計画にせよ、あるいはヒトゲノム計画にせよ、科学というものには確かに社会を変えてしまう大きな力がある。進歩とは、科学により成し遂げられるものではないのだろうか。それとも、結局それではまずいのだろうか。

この質問に答えようとすると、よくある二極化した議論が引き起こされる。一部の評論家は、自由な科学の発展という見識に疑問を呈し、気候変動や環境略奪、核兵器、抗生物質耐性の問題を挙げたり、人工知能やロボット工学、情報技術、遺伝子操作の持つ功罪両方の影響を指摘したりしている。一方、*Nature*創刊以降の期間とほぼ重なる現代科学の時代では、生活の質の指標 (寿命や乳児死亡率など) が着実に向上し続けている (地理的・時期的に不均一ではあっても) と指摘する評論家もいる。

しかし、善悪二元論的な見方や「軍民両用」という言葉のあやでは問題の核心を見失ってしまう。マクスウェルの時代からごくわずかな変化を続けながら進んできた科学の手法や実践、精神は、我々が現在直面する概念的および実証的な課題と照らし合わせたときに、果たして目的にかなうものなのだろうか。現代の科学に立ちはだかる重要な

問題の一部がそこにある。科学は、その社会契約を満たし続けながら、今までと同じ歩み方で前進し、新たな地平に到達することができるのだろうか。あるいは何かを変える必要があるのだろうか。

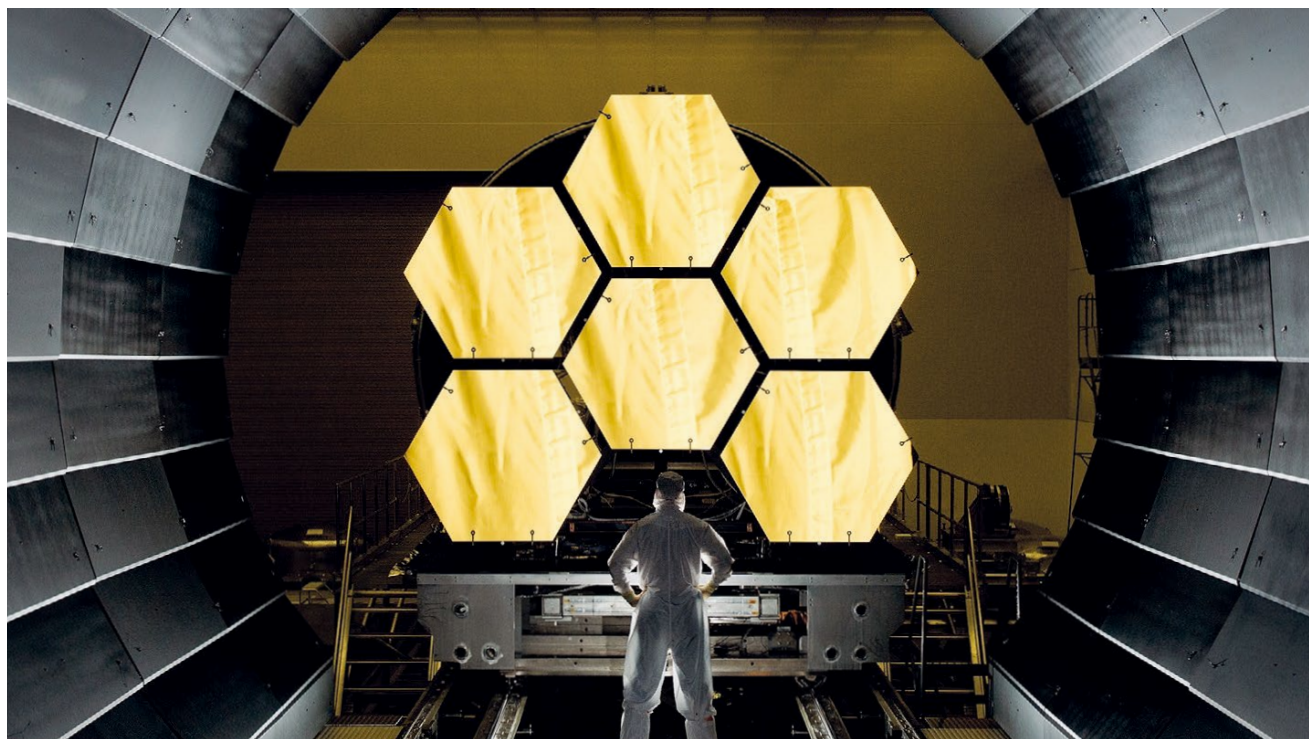
外部に目を向ける

我々の現在の立ち位置を考えてみよう。過去1世紀ほどの慣例では、知識の未踏分野は非常に大きいスケールと非常に小さいスケールの2つに分けられる傾向があった。現在の我々には、そこに非常に複雑なものを加える傾向もあるかもしれない。これは通常、ヒトが直接経験するような中間のスケールと関連する。

現在では、両極端のスケールの分野 (基本粒子と宇宙論) は関連していることが分かっている。知識の島が大きくなるにつれて、知識が途絶える地平線の外周も広がっていると、ダートマス大学 (米国ニューハンプシャー州ハノーバー) の素粒子宇宙論研究者 Marcelo Gleiser は話す。「知れば知るほど我々は自分の無知を知ることになり、問うべきことも増えていくのです」と彼は記している¹。

暗黒物質 (ダークマター) の重さが全ての可視物質の重さの5倍になることが判明してから、まだ数十年しか経っておらず、暗黒物質が何でできているかを知るところまでは達していない。また、宇宙の膨張を加速させる暗黒エネルギー (ダークエネルギー) と呼ばれる謎に包まれた存在が、宇宙のエネルギー総密度の3分の2以上に当たることが認識されてからも、わずか20年しか経っていない。宇宙に関する我々の知識がこれほど不完全に思える時期は、これまで一度もなかった。

最大スケールのこれらの空白を埋めるには、最小スケールの物理世界の解明に頼ることになるだろう。現在その見通しはかなり暗く、絶望や憎悪すら感じるほどだ。スイス・ジュネーブ近郊にある欧州原子核研究機構 (CERN) の世界最大の粒子加速器「大型ハドロン衝突型加速器」は今のところ、既知の物理学をどのように越えて進むかについて何の手掛かりも提供できずにいる。エレガントな発想というものは、事実が欠如した残念な状況に直面して消えかかっているように見える。一方で、モデルをアイデアへと推し進める動きもある。例えば、ビッグバン理論のインフレーション・モデルで現在認められている「多数の宇宙 (マルチバース)」だ。一部の批判的な人々の目には、これは科学の実証的基盤そのものを捨て去っているかのように映る。



NASA/MARSHALL SPACE FLIGHT CENTER/DAVID HIGGINBOTHAM

ジェームズ・ウェッブ宇宙望遠鏡に取り付けられた反射鏡セグメントの最初の6枚。

ただし、我々の宇宙観は次第に難解になる一方で、かつてないほど具体的にもなっている。1860年代には、宇宙の他の世界にも生命体が広く存在していると普通に考えられていた。1897年に連載開始されたH・G・ウェルズの小説『宇宙戦争』（ウェルズが着想を得たのは、*Nature*に掲載された論文であった）は、人々の恐怖心を大いにおおったが、そうなったのは、火星には実際に生命体が存在すると広く信じられていたためだった。この俗信は、その後も半世紀にわたって続いた。火星の表面の色調が季節ごとに変化するのは、植物の成長だと解釈された。また、天文学者ジョバンニ・スキアパレッリ（Giovanni Schiaparelli）が記載した火星表面の線状模様は、他の人々によって人工的な水路とされてしまったことで有名である。

しかし、1976年にバイキング1号と2号の火星着陸船が、殺風景で荒涼とした火星の景観を明らかにしたため、宇宙は寒々しく生命体のいない空間であり、人類は孤独な存在だという意識が強まった。アポロ計画による何度かの月着陸でこの意識はいっそう強まり、物理学者エンリコ・フェルミ（Enrico Fermi）の「異星人の来訪がないように見えるのはなぜか」という有名な問いにもそれが反映された。ただし、今ではもうそんなことはない。太陽に似た恒星の周りを回る太陽系外惑星が初めて見つかり、1995年に*Nature*で報告さ

れた²（この業績に対して2019年のノーベル物理学賞が贈られた）。現在では、確認された系外惑星は約4000個にもなる。

どうやら太陽以外の恒星にも惑星系がごく普通にあり、地球型の惑星もかなりありふれた存在だと思われる。そうした惑星の一部ではすでに、大気についても少しだけ分かっている。じきに、もっと多くのことが分かるだろう。2018年にNASA（米航空宇宙局）のトランジット系外惑星探索衛星が打ち上げられており、2021年にはジェームズ・ウェッブ宇宙望遠鏡が打ち上げられる予定なのだ。研究者らは現在、地球外の生命体が存在するか否かを近い将来（自分の生きている間にも）推測できるかのような話しぶりだ。

では、これで我々の存在はどう位置付けられるのだろうか。宇宙論的な見方をすれば、人類を宇宙の中心から外すというコペルニクスの転回を理解した時のような感覚が続くことだろう。我々がいる場所は、広大な宇宙の中のちっぽけな点であるどころか、もしかすると、潜在的に果てしなく存在するマルチバースの中のちっぽけな宇宙の1つなのかもしれない。これ以上の極端な格下げがあるとは想像しにくい。

コペルニクスの転回ではない別の見方もある。その考え方では、至る所に居住可能な世界があり、我々は依然として、ひどく居心地悪そうに物事の中心にいる。インフレーション・マルチバース論（インフレーション理論で生じる

多宇宙)では、我々の存在が、自然の基礎定数を説明することになる。それらの定数は、他の宇宙では違う値を取る可能性があるが、我々の存在に必要な条件が、我々がいる宇宙を我々自身が見ることを保証するのである。

量子力学(かつては評判がさへなかったが今では流行のテーマ)の基礎が、この描像の混乱ももたらしている。「多世界」という解釈は現在、1950年代に米国の物理学者ヒュー・エベレット(Hugh Everett)がこれを提案した当時よりも人気がある。この解釈では、宇宙の数を(宇宙論的なマルチバースとは異なる形で)増やし、「我々」のそれぞれも計り知れないほど増やす。一方、米国の理論物理学者ジョン・ホイーラー(John Wheeler)の「参加型宇宙論」や、QBイズム(QBism; 量子的バイズ確率)³などの新しい解釈では、量子論には、科学が通常提供するような概念的で客観的な枠組みではなく、観測者の存在が必要だと考える。

これらの考え方はまだ理論の域を出ないが、ニュートン学説の約束事である無機的な力学に疑問を投げ掛けている。

内部に目を向ける

言い換えると、我々はいつ科学の枠組みから自身を除外できるのか、また、それが果たして可能かどうかはまだ不明である。これは、マクスウェルにとって何ら驚くことではなかっただろう。彼の物理的実体に関する考え方は、人類に特別な地位を与えたある種の宗教的存在を(ニュートン学説以上に)前提としたものだった。

この場合、もちろんチャールズ・ダーウィン(Charles Darwin)もその枠組みに入る。『種の起原』(1859年)の中で公表された、自然選択による進化に関する彼の考え方は、*Nature*創刊時にもまだ衝撃の波紋を広げていた。その2年後、ダーウィンは『人間の由来』(1871年)で最後の爆弾を投下した。彼の考え方が重要なのは、教会を根底から揺るがす爆薬となっただけでなく、何をもってヒトであるとするのかという1世紀半にわたる議論の火蓋を切る役目もした点だ。もし闘いがあったとすれば、それは、どの本をよりどこにすべきかについてではなく、誰が最も決定的な権威を持つかについてだった。科学の世界ではまず進化論、続いて精神分析学、そして今は遺伝学と神経科学が領有権を主張している。

*Nature*の創刊100周年の頃は、遺伝学と神経科学に肩入れした人もいたかもしれない。その半世紀後の現在、それら2つの領域から「決定的な一言」が聞けるかどうかは分からない。ゲノムワイド関連解析⁴などの急増するデー

タセットに強力な新手法を用いることで、研究対象に選んだほぼ全てのヒトの行動形質に対応したり、健康および疾患に影響を及ぼしたりする、確実に時には強力な遺伝的要素が明らかになってきた。しかし多くの場合、遺伝的影響の機構解明には依然として程遠い段階にある。そして、多数の(時には恐らく数千の)遺伝子が関与する形質については、我々が認識や測定できるものの原因であると断定できるレベルにあるのかどうかさえははっきりしない。

発生や組織機能の全体像が単一細胞の転写レベルで(そして恐らく、じきに翻訳レベルでも)明らかになってくることで、新たな階層の複雑性も加わる⁵。同じ組織内にある一見同じような細胞が、さまざまな遺伝子発現動態を示す場合もある。ゲノムは、生物個体が自身の体を構築し維持する仕組みについて、物語を読み解くのに使う辞書以上には我々に教えてくれない可能性もある。新しい手法は、最終的に何とか古い疑問に答えるのではなく、単にそれらの疑問を無効にして、ゴールポストをそっくり移動させるだけなのかもしれない。これは、ゲノミクス自体が人種概念に対して行ってきたのと同様である。

神経科学は遺伝学と同様、収集可能なデータが限られるため、問える疑問にも制限があった。機能的磁気共鳴画像法はいまだに切れ味の良くないツールであり、脳内のどこが活性化しているかを粗い解像度で捉えはするが、何が起きているかは捉えられない。ヒトの脳は、ニューロンの結合や発火パターンを包括的に描き出し、おそらくシミュレーションすることで解明できるのではないかとする考え方は、(問題の多い欧州の「ヒト脳プロジェクト(HBP)⁶」によって)議論の俎上に載るとすぐに異論が投げ掛けられた。

いまや我々は、「複雑性」の未開拓分野に一足踏み入れたところに到達している。こうした複雑系の理解は、たとえ歴史を指針にしたとしても、最先端技術で類似性を引き出すことでは得られないと考えるべきである。脳が(19世紀初期に考えられていたように)バッテリーなどではないように、脳はコンピューターでもなく、ゲノムはデジタルな一連のパーツでもない。また、たとえリソースとしての価値が極めて高いデータがあったとしても、新しい着想がなければ役には立たない。供給不足なのは新しい着想なのである。マンチェスター大学(英国)の神経生物学者で歴史学者のマシュー・コブ(Matthew Cobb)はこう書いている。「脳がどのように働くかに関する我々の全般的な理解には、半世紀にわたって概念上の大きな変革がありません」⁷。

従って、意識という「難問」への言及がほとんどないのは

当然であり、まして解明などは程遠い段階だ。このテーマについて真面目に考える人たちは、意識を錯覚と見なす立場から、ヒトの経験に関する理論を構築する際の唯一の有効な出発点だと考える立場までさまざまだが、我々はまだ、ありとあらゆる立場を受け入れる段階にある。後者の立場は、1915年に*Nature*が紹介したように⁸、米国の心理学者ウィリアム・ジェイムズ (William James) が「実在と表象の間にある伝統的なアンチテーゼ」をどのように無視したかを思い出させる。神経科学が自由意志を消し去った (例えば「脳スキャン像から、意識の表明より前に意思決定を予測できる」ため) という主張に関して言えば、「あなたが意思決定する前にあなたの脳が意思決定している」というだけでは、単に英国の哲学者ギルバート・ライル (Gilbert Ryle) の「ホムンクルスの誤謬」⁹ という有名な無限後退に回帰するにすぎない。

新しい見方

科学が過去1世紀半にわたって変化してきた道のりには、大きく立ちはだかるものが3つある。第1に、科学はもはや、研究室にいる研究者が単独で進めるものではなく、研究室や学部・学科、学問領域、研究機関、大陸をまたぐ共同作業となっている。第2に、多くの場合、頼りとするデータセットはあまりに膨大で、ヒトの脳では全てを保持もしくは解析できない。第3に、科学は、気候温暖化やカーボン・ニュートラルな経済の必要性から感染症流行や水の安全保障まで、世界的広がりや存亡に関わる緊急性のある問題にますます直面している。

しかし、こうした必要性の変化は、報奨金や、資金提供の仕組み、賞の授与、そして一般向けのメディアには反映されていない。それに、科学のシステム上の偏向は依然として根強く存在する。例えば女性やマイノリティーの人々の参加や昇進を阻む障壁、医療データベースの人口統計学的範囲の偏り、アルゴリズムの設計者から引き継ぐ先入観などだ。科学の国際協力でさえも、現行の政治の流れによって脅かされる。生物学者トーマス・ヘンリー・ハクスリー (Thomas Henry Huxley) が*Nature*の最初の号で「科学の進歩」と呼んだものを、止めようのない勝者の前進だと見なすことは、危うい自己満足だと現在では思われている。

そうした問題が、科学におけるシステムの不完全性ではなくシステムのもたらした結果なのかどうかを問い掛けるべき時である。実践者を単一の思考モードに向かわせることは、科学の妨げになる可能性がある。19世紀に社会のごく限ら

れた層から晶出された、伝統や慣習、研修、分野の境界、手法、責任、社会契約がいまだに研究の最良の在り方に違いないという前提には、思い上がりがある。こう言ったからといって、ポストモダニズムの流行の風刺画に屈しようというのではない。そうではなく、モデルを開発し、暗喩を展開し、優先順位を分け合い、業績を認めて報奨し、被験者を募る際、その方法に組み込まれていて多くの場合は見えない、疑うべき前提が存在していることを認識しようということだ。

標準的な科学論文は、統一された受動態や、門外漢には分からない自己完結的な文章展開、目を引きつける確信的な表現の図表、標準化された形式を備えており、最終的にはその影響が数値で定量化される。しかし論文は、現在の科学研究を社会に役立てたり広めたりするための唯一の手段でも最良の手段でもない。論文とは、疑問を提起し、答えるためのものだ。科学を社会に役立てる人間や方法については多様性を増やす余地がある。例えば、気候の科学が最終的に公の議題に盛り込まれるために必要だったのは、自閉スペクトラム症の少女の率直さと勇気だったなどと誰が予想していただろうか。

科学の歴史は我々に、最も難解な疑問の一部は、答えを得ようとするのではなく、もっと良い疑問で置き換えようとすることで対処できるだろうと教えてくれる。現在の我々を悩ませていて、こうした対処の運命をたどりそうな疑問といえば、まず、生命とは何か、そして意識とは何か。また、個人を個人たらしめているものは何なのか。我々の宇宙が我々の存在に合わせて調整されているように思えるのはなぜなのか。いったい全体、宇宙はどうやって始まったのか、といった疑問だ。これらの疑問に磨きをかけるには、創造的で多様な思考が必要となるだろう。なぜなら、新しい地平からの眺めは、我々が予測したものとは恐らく異なっているだろうから。

翻訳：船田晶子

Science must move with the times

Vol. 575 (29-31) | 2019.11.7

Philip Ball

サイエンスライターであり作家。

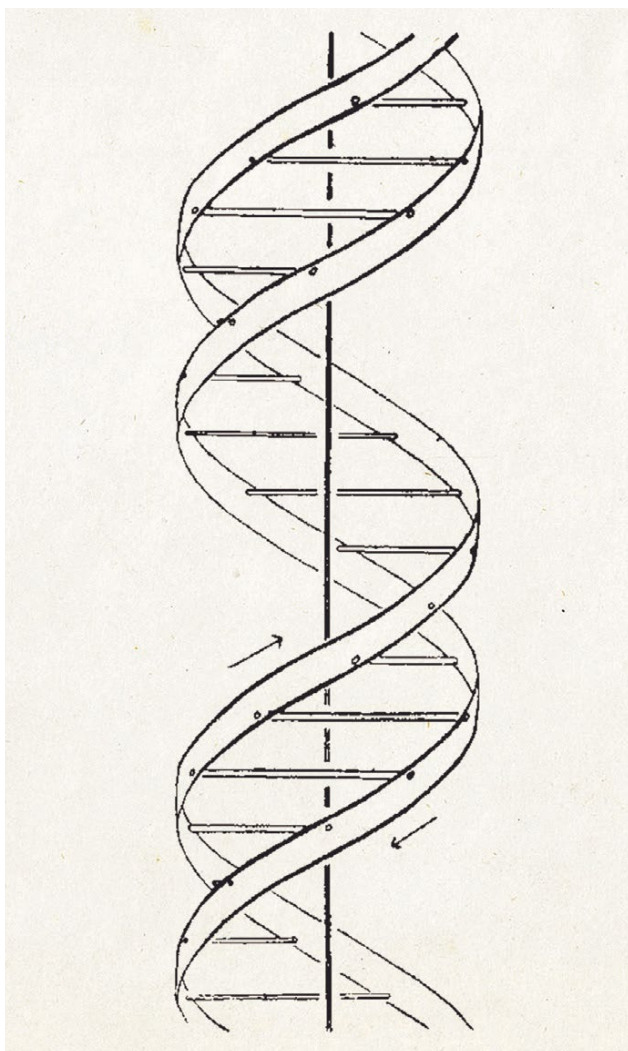
最新の著書は『How To Grow a Human (ヒトの作り方)』。

1. Gleiser, M. *The Island of Knowledge: The Limits of Science and the Search for Meaning* (Basic Books, 2014).
2. Mayor, M. & Queloz, D. *Nature* **378**, 355-359 (1995).
3. Mermin, N. D. *Nature* **507**, 421-423 (2014).
4. Tam, V. et al. *Nature Rev. Genet.* **20**, 467-484 (2019).
5. Pennisi, E. *Science* **362**, 1344-1345 (2018).
6. Abbott, A. *Nature* **511**, 133-134 (2014).
7. Cobb, M. *The Idea of the Brain* (Profile, in the press).
8. Crawley, A. E. *Nature* **95**, 200-201 (1915).
9. Ryle, G. *The Concept of Mind* (Hutchinson's, 1949).

新分野を拓いた *Nature* 論文 10 選

DNA の構造

遺伝物質の正体がまだ議論的となっていた 1950 年代初頭。ジェームズ・ワトソン (James Watson) とフランシス・クリック (Francis Crick) は、二本鎖 DNA がらせん構造であること、またこの構造は、DNA が遺伝物質として複製機構を有する可能性を示唆していることを *Nature* で報告した。彼らの発見により遺伝物質の正体は確定し、生物学は大変貌を遂げた。



DNA の二重らせん構造

ワトソンとクリックが 1953 年に *Nature* で提案した、DNA の分子構造の図 (クリックの妻オディールの作)。逆平行の 2 本の鎖 (ポリヌクレオチド鎖) が、右巻きの二重らせん構造をとっている。

アウストラロピテクスの化石が人類進化論にもたらした洞察

アフリカで発見された化石が「アウストラロピテクス」という未知の属のものであると報告する論文が 1925 年に *Nature* に掲載された。この発見は、進化系統樹の上でヒトの祖先と類人猿が分岐した直後のヒトの進化についての考え方に革命を起こした。



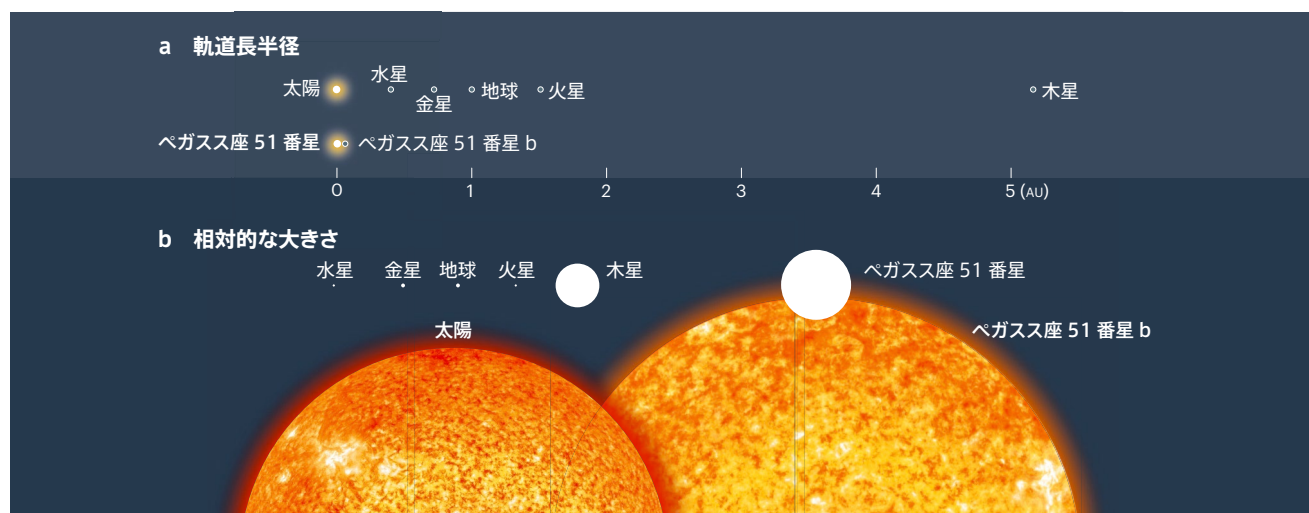
1925 年、「タウング・チャイルド」と呼ばれるアウストラロピテクス・アフリカヌスの化石を手にする、レイモンド・ダート (Raymond Dart)。

太陽に似た恒星の周りで 初めて見つかった系外惑星

1995年、天文学者であるミシェル・マイヨール (Michel Mayor) とディディエ・ケロー (Didier Queloz) は、主星からの距離が太陽から水星までの距離よりも短い、木星ほどの質量の灼熱の惑星「ペガスス座51番b」を発見し、*Nature*で報告した。この発見は惑星形成理論を修正し、系外惑星探査の新時代を切り拓いた。

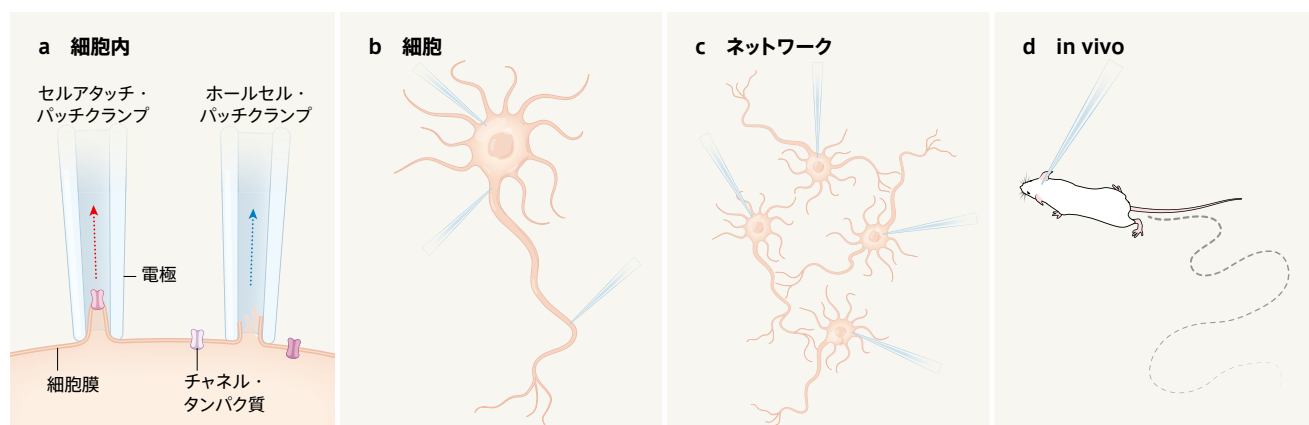
神経科学研究に 不可欠な道具となった画期的方法

パッチクランプ法は、エルビン・ネーアー (Erwin Neher) とベルト・ザックマン (Bert Sakmann) により開発され、1976年に *Nature*で発表された。開発当初の目的は、細胞膜の中のチャネル・タンパク質を通して流れるイオン電流を記録することであったが、今では神経科学研究に不可欠な手法となっている。



太陽系とペガスス座 51 番星の惑星系

- 太陽系では、木星などの巨大ガス惑星は太陽から遠く離れた軌道を公転しているが、巨大ガス惑星「ペガスス座 51 番 b」は、主星（ペガスス座 51 番星）との距離が水星から太陽までの距離よりはるかに近い。惑星の軌道長半径は天文単位 (AU) で示す (1AU は地球から太陽までの平均距離)。
- 全ての天体をほぼ実際の比率で描いたもの。



異なるスケールで使用されるパッチクランプ法

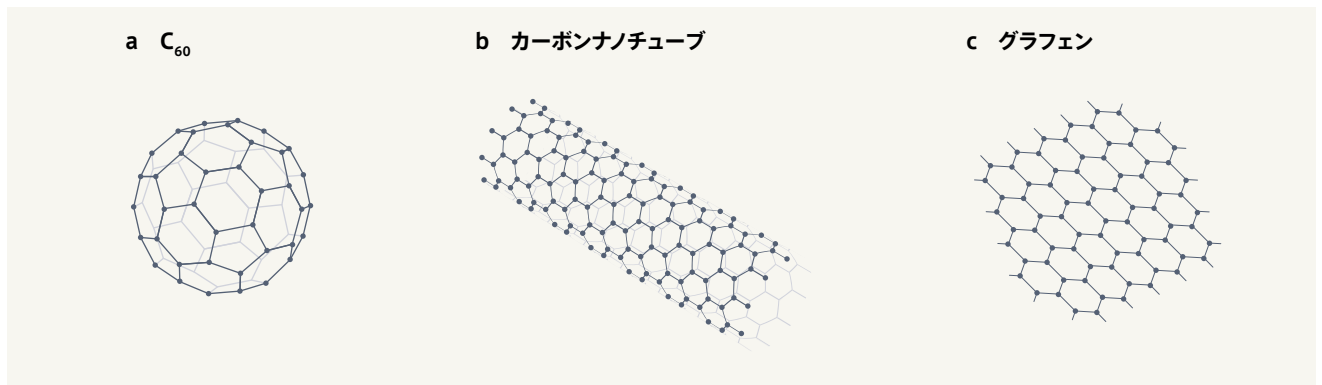
- ネーアーとザックマンは、セルアタッチ・パッチクランプ法を開発した。電極（極細のガラス管）を細胞膜の「パッチ」に押し当てることにより、電極下のパッチの中にあるチャネル・タンパク質を通り抜けるイオン電流（赤点線の矢印）を記録できる。ホールセル・パッチクランプでは、パッチは破られ、ホールセルのマクロ電流（青点線の矢印）、つまり、その細胞全体からの電流の総和が記録できる。
- 1つのニューロンの異なった部分から同時に複数のホールセル記録を取ると、信号の伝達方向などを調べられる。
- 接続した複数のニューロンの小さいネットワークからホールセル記録を取ることができる。
- 課題を実行していたり、自由に歩き回ったりしている動物の脳でホールセル記録を取ることできる。

炭素が引き起こしたナノ革命

1985年、ハロルド・クロトー（Harold Kroto）らはケージ状炭素分子 C_{60} を発見し、*Nature* で報告した。この発見は、グラフェンやカーボンナノチューブなどの物質の作製に道を開き、ナノテクノロジーという領域を開花させる画期的な出来事となった。

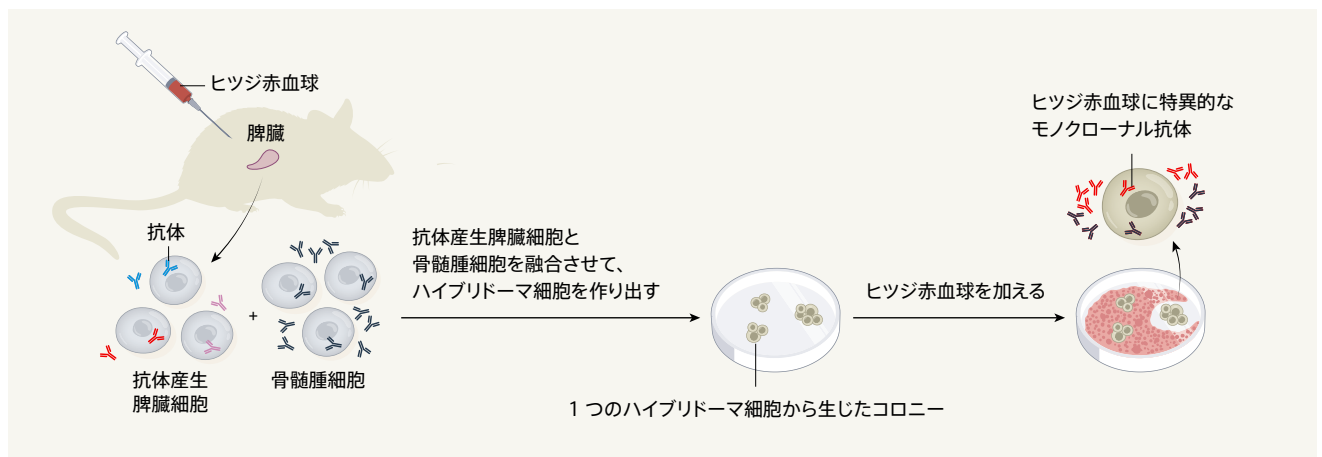
モノクローナル抗体の登場と進歩

特異性が分かっている抗体を産生する上、分裂し続ける細胞の単クローンを作り出すにはどうすればよいか。この問題は、ジョルジュ・ケーラー（Georges J. F. Köhler）とセーサル・ミルスタイン（César Milstein）が1975年に *Nature* で発表した論文により解決された。生物学的に重要なこの発見は、臨床においても自己免疫疾患やがんの治療を成功に導いた。



この35年間に発見された3つの主要なナノスケール炭素構造体

- a 1985年、クロトーらが C_{60} 分子の発見を報告した。この分子は12個の五角形と20個の六角形からなるケージ状の構造を持つ。
- b クロトーらの発見に続いて、1991年にカーボンナノチューブが初めて作製された。カーボンナノチューブは、2D六角形格子状の炭素原子シートを丸めて中空円筒にしたものと考えることができる。
- c 2004年、グラフェンの単離が報告された。グラフェンは2D六角形格子状の単層炭素原子シートである。

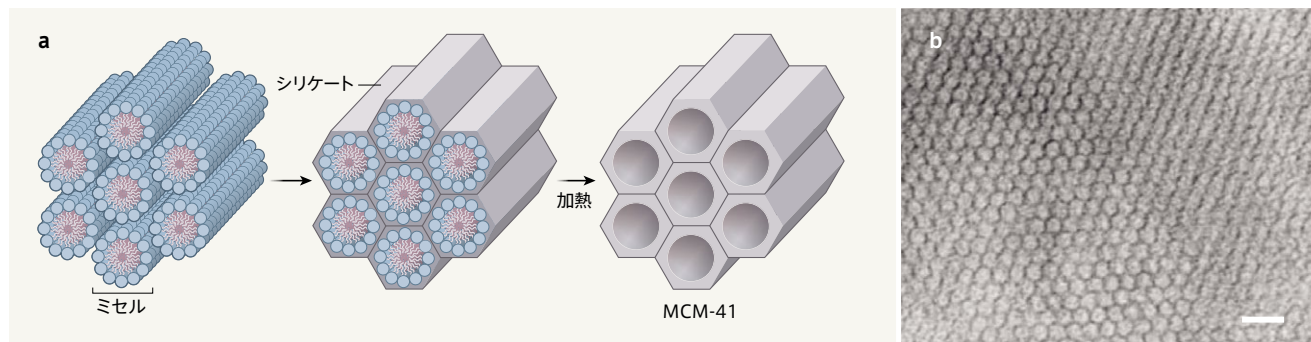


モノクローナル抗体の産生

ケーラーとミルスタインは、寿命が有限な抗体産生^{ひまろ}脾臓細胞と、特異性が分からない抗体を分泌するが不死のがん性免疫細胞である骨髄腫細胞を融合させる、という考えを持っていた。そこで、まずマウスにヒツジの赤血球を注射し、それに対する抗体を産生する細胞を含んだ脾臓細胞を単離した。抗体の色分けは、異なる分子（抗原）に特異的な抗体であることを示しており、これらの抗体は異なる細胞によって産生される。抗原認識により活性化された脾臓細胞は、骨髄腫細胞と優先的に融合し、ハイブリドーマと呼ばれる雑種腫瘍細胞になる。ハイブリドーマ細胞は、融合していない細胞とは異なり、選択用寒天培地で増殖でき、単クローンからなるコロニーを形成する。ヒツジ赤血球に結合する特異的な抗体を分泌するハイブリドーマは、寒天にヒツジ赤血球を加えた場合に、この細胞を破壊する能力により溶血斑（ブランク）を形成するため選別できる。融合第一世代のハイブリドーマ細胞は、ヒツジ赤血球を認識する抗体と特異性が分からない抗体の2種類の抗体を作り出す。

鋳型ミセルを使って誕生した ナノ多孔性材料

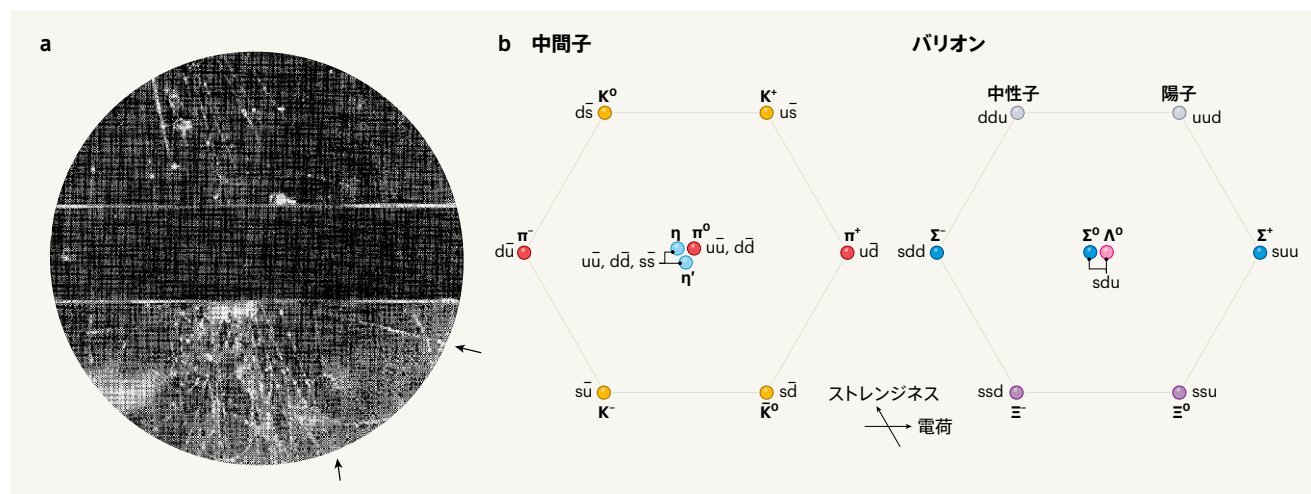
1992年、ミセルを鋳型として使ってさまざまな多孔性材料を合成する単純な方法が*Nature*で報告された。そうした多孔性材料は、生物医学から石油化学処理に至る多様な分野での応用が期待されている。



多孔性固体MCM-41の合成

1992年、チャールズ・クレスジ (Charles Kresge) らは、ミセルと呼ばれる棒状分子集合体を鋳型として用いる多孔性材料合成法を発見した。

- まず、六角形アレイ状に積み重ねた棒状ミセルの間にシリケート層を形成した。ミセル中の個々の分子を「しっぽ」(疎水基)の付いた青色の球(親水基)で示している。次に、加熱してミセルを分解・除去することによって、多孔性シリカMCM-41を得た。
- MCM-41の顕微鏡写真から、均一なハニカム型多孔性構造が見てとれる。クレスジらによるMCM-41合成以降、鋳型ミセルを使った合成戦略によって、直径2～50nmの細孔(メソ孔)が規則正しく並んださまざまな材料が合成できるようになった。スケールバーは100Å。



基礎物理学の理解を深めた素粒子の検出

- ロチェスターとバトラーは、霧箱(荷電粒子を検出する装置)の中の鉛板(写真中央の太い線)に高エネルギー宇宙線が衝突したときに生成する粒子を分析していた。彼らは、一部の写真の中で、それまで検出されたことのない、電気的に中性で飛跡が見えない1個の粒子が、崩壊して2個の荷電粒子になり、V字型の飛跡(矢印で示す)として見えているのを発見した。
- ロチェスターとバトラーの研究に続いて多くの新しい粒子が発見され、既知の中間子とバリオン(どちらも粒子の種類)の全てが、アップクォーク(u)、ダウンクォーク(d)、ストレンジクォーク(s)という素粒子と、その反粒子(各記号の上にバーを付ける)から構成されているとする模型が作られた。 η 中間子、 η' 中間子、 π^0 中間子はクォークのペアの混合からなる。中間子とバリオンは、そのストレンジネス(ストレンジクォークの存在と関連した性質)と電荷によって並べてある。

奇妙な粒子の検出

1947年、ジョージ・ロチェスター (George Rochester) とクリフォード・バトラー (Clifford Butler) は、それまで見たことのない粒子を発見したことを*Nature*で報告した。この粒子は、現在はK中間子と呼ばれている。彼らの研究に続いてクォークとして知られる素粒子が発見され、やがて素粒子物理学の標準模型が確立した。

細胞のアイデンティティーの再プログラム化

1958年、ジョン・ガードン (John Gurdon)、トム・エルスデール (Tom Elsdale) およびマイケル・フィッシュバーグ (Michael Fischberg) の3氏は、細胞の分化が可逆的であることを発見し、*Nature*で報告した。この論文は、細胞のアイデンティティー決定の仕組みを説明した理論に疑問を投げ掛け、細胞のアイデンティティーを再プログラム化する現在の手法の基盤を築き、新しい再生療法に対する期待をもたらした。

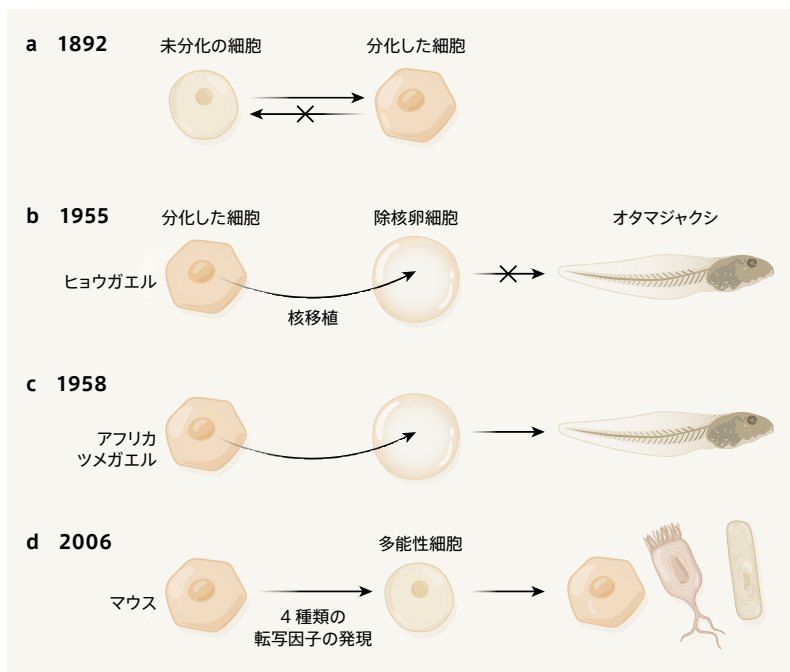
南極大陸上空のオゾンホールが発見

ジョゼフ・ファーマン (Joseph C. Farman) らは1985年に、南極大陸のハリー基地とファラデー基地の上空の成層圏のオゾン濃度が、南半球の春の間にそれまでの定常値から大幅に低下したことを*Nature*で報告した。この予想外の「穴」の発見は、科学に革命を起こし、20世紀で最も成功した国際環境政策の1つの制定を後押しした。

翻訳：三枝小夜子 / 船田晶子 / 古川奈々子 / 藤野正美 / 三谷祐貴子 / 編集部

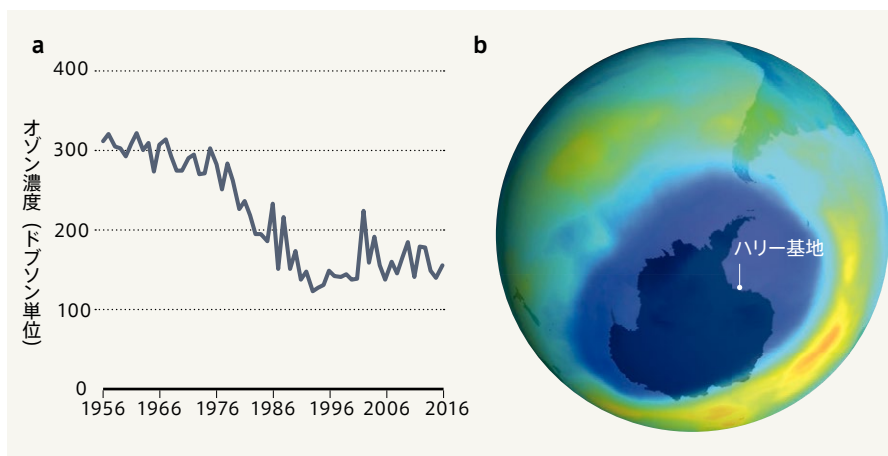
10 extraordinary papers

Vol. 575 (35-50) | 2019.11.7



分化した細胞の潜在能力を解明する上で節目となった重要な出来事

- a 1892年にアウグスト・ワイスマンは、発生中の胚を構成する細胞は、分化する際に細胞種のアイデンティティー維持に必要な遺伝子のみを保持し、そのため分化は不可逆的な過程になっているという説を提案した。
- b 1955年にロバート・ブリッグスとトーマス・キングは、ヒョウガエルを使った研究で、分化した細胞の核は、核を除去した卵細胞に移植した場合にその正常な発生を支えられず、ワイスマンの説と一致することを報告した。
- c 1958年にガードン、エルスデールおよびフィッシュバーグは、発生は不可逆的だとする概念に挑み、アフリカツメガエルの分化した細胞に由来する核が正常な発生を支えられることを*Nature*で報告した。
- d 2006年に高橋和利と山中伸弥は、分化したマウス細胞を多能状態にリセットする、重要な1組の転写因子 (4種類) を特定した。



南極大陸上空のオゾン

- a グラフは、ハリー基地上空のオゾン濃度の時系列データを2016年まで延長したもの。
- b 人工衛星を使ったその後のモニタリングにより、オゾン層が破壊された領域 (オゾンホール) は非常に広大であることが明らかになった。この地図は、オゾン層の破壊が最大に近かった時期に人工衛星を使って作成した2000年9月10日のオゾン地図。青で示すのはオゾン濃度が低い領域、赤は高い領域。図中にハリー基地の位置を示す。



バイオセーフティーレベルが最高水準であるBSL-4の実験室では防護服を着用しなければならない。

日本が致死性ウイルスを 輸入した理由

オリンピックに備える日本は、
感染した場合に致死率の高いエボラ出血熱ウイルスなどの
致死率の高い5種の病原体を輸入した。
検査体制を強化するのが目的だ。

日本では、2020年のオリンピック開催に向けて、何万人もの訪日客受け入れの準備だけでなく、招かれざる外来性病原体への対応策も含めた準備が進められている。

「東京オリンピック・パラリンピック競技大会2020」会期中の感染症のアウトブレイク（集団発生）の可能性に備えて、日本は、致死率の高い病原性ウイルス5種（エボラ出血熱、マール

ブルグ病、ラッサ熱、南米出血熱、クリミア・コンゴ出血熱）の輸入を決めた。開発中の診断検査を検証するには、こうしたウイルスを含む試料を実際に使う必要があると、日本の厚生労働省は説明する。

これらのウイルスは最も危険な病原体に分類され、バイオセーフティーレベル4（BSL-4）と呼ばれる最高水準の実験室でしか扱うことができない。

BSL-4施設を持つ国立感染症研究所（感染研；東京都武蔵村山市）は2019年9月、エボラウイルスをはじめとする5種類の致死性ウイルスを輸入し、その保管を開始したことを発表した。こうした病原体が実際に日本に搬入されたのは初めてであり、感染研は、日本で唯一のBSL-4施設として稼働することになった。

日本の医学界は今回の措置を歓迎している。感染症の専門家らは、オリンピック会期中に感染症の発生リスクがそれほど高まることはないだろうと考えているが、生きたウイルスを使えることは、感染症が集団発生してしまった場合の対応力を強化し、バイオテロ攻撃への備えともなる。

感染研では、1981年にBSL-4施設が建設されたが、住民の反対運動により何十年間にもわたってBSL-3施設として運用されてきた。2015年に厚生労働省と武蔵村山市長はBSL-4施設として稼働させることで合意に達したが、5

種類のウイルスを輸入する最終決定が下されたのは2019年7月だった。

最も危険な病原体に関する日本の研究体制は、他の先進国に後れを取っている。米国と欧州で稼働中または建設中のBSL-4施設の数はいずれも二桁に上る。中国は現在、少なくとも5つのBSL-4施設のネットワークを構築中で、1つはすでに中国湖北省の武漢市で稼働している。

感染研にとって「これは記念すべき画期的な出来事です」と、出血熱ウイルスの責任部門の西條政幸^{さいじょうまさゆき}部長は言う。

だが、ウイルスの輸入を誰もが歓迎しているというわけではない。一部の地域住民は日本のメディアに対し、科学者や政府が病原体を輸入する口実としてオリンピックを利用していると語った。また、ラトガース大学ピスカタウェイ校（米国ニュージャージー州）の分子生物学者でバイオセキュリティの専門家であるRichard Ebrightは、危険な病原体を事前に輸入しなくてもBSL-4施設で感染症の発生に備えることはできるという。逆に、安全基準の高い実験室であっても、危険なウイルスを保管しておくことで偶発的または意図的な漏出のリスクは高くなると彼は話す。

どれだけのリスクがあるのか？

西條によれば、感染研では、生きたウイルスを含む試料を使って開発中の検査を検証する予定だという。この検査は、ウイルスを保有している人がまだ感染力を有しているかどうかを判断することを目的としていて、対象のウイルスを中和できる抗体を患者が産生しているかどうかを測定する。抗体が産生されていれば、患者はすでに回復しており、他人にウイルスを伝染させることはない。西條は、ウイルスを保有している人がオリンピック会期中に見つかった場合、そのような検査により、患者

を退院させてよいかどうかを判断するための有用な情報が得られると言う。

こうした検査方法の開発により、オリンピックのみならず、バイオテロ攻撃に対する日本の準備体制が強化されるだろう、と西條は話す。これまでのオリンピック開催国では、開催前から自国のBSL-4施設に病原体が保管されていたため、ウイルスを特別に輸入する必要はなかった。感染研は、大会終了後も試料を使って研究を続け、より高感度でより正確な検査方法の開発を進める予定だ。西條は、地域住民からの反対は理解できるが、感染症に対する備えをする上で、生きたウイルスは日本の研究者に重要な恩恵を与えてくれると話す。

エボラウイルス感染症がオリンピック会期中に発生すれば、破滅的な結果につながる恐れがある

ボストン大学（米国マサチューセッツ州）の微生物学者であるElke Mühlbergerは、エボラウイルスは空気感染しないため、オリンピック会期中に大規模な流行が起こることはあり得ないと考えている。だが、感染研の検査について、大会前に生きたウイルスで検証しておくという日本の計画は、特にコンゴ民主共和国でエボラ出血熱の流行が続いていることを考えれば、意味のあることだと彼女は言う。「専門的な緊急対応ができないと、エボラウイルス感染症がオリンピック会期中に集団発生したとき、破滅的な結果につながる恐れがあります」。

ただし、Mühlbergerは、患者の退院の可否を判断するための中和抗体検

査の有用性については懐疑的だ。ウイルスを保有しているかどうかを判断するための最も簡単な方法は、体液中のウイルスRNAの量を調べることだと彼女は言う。「中和抗体が産生されているからという理由だけで患者を退院させる医師はいないと思いますよ」。

動物研究

感染研の研究者たちは、BSL-4病原体を扱えるようになったことで、その地域に出現する可能性のある他の危険なウイルスも研究できるようになると、Mühlbergerは言う。最新のゲノム塩基配列解読技術により、エボラウイルスに似たウイルスが以前考えられていたよりも広く存在していることが分かってきた。この1年間で、同じ科に属するウイルスが動物から3種発見されたのだ。中国のコウモリで見つかったメングラウイルスと、東シナ海の魚で見つかったエボラ様ウイルス2種である。「非常に危険な病原体と極めて近縁なウイルスに感染している動物の数は驚くほど多いのです」と彼女は話す。

これらのウイルスが人間に感染したり害を及ぼしたりする可能性があるかどうかは分かっていないが、その多様性は「とても恐ろしいことです。これらのウイルスはどこにでも存在するのですから」とMühlbergerは言う。

北海道大学（札幌市）のウイルス学者である高田礼人^{たかだあやと}も、日本の動物のBSL-4病原体を研究できるようになったことを歓迎している1人である。これまでは混み合っている海外のBSL-4施設に利用を申請しなければならなかったからだ。

翻訳：藤山与一

Japan imports deadly viruses

Vol. 574 (306-307) | 2019.10.17

Mark Zastrow



フィリピンの病院で麻疹の治療を受ける子どもたち。

はしかにかかると 免疫の記憶が消える

麻疹ウイルス感染の長期的な影響を
ワクチン未接種児童とサルで調べた結果が報告された。

2 件の新たな研究から、子どもが麻疹ウイルスに感染すると、麻疹以外の疾患に関する記憶が免疫系から消去されてしまう可能性があることが明らかになった^{1,2}。麻疹から回復した子どもは、麻疹ウイルスに感染する前なら防御できたかもしれない他の病原体に感染する可能性があるということだ。これらの研究は、2019年10月31日に *Science*¹ と *Science Immunology*² で発表された。

2019年前半の世界の麻疹患者の報告数は、2006年以来最多となっている（2019年10月号「ワクチン接種の

義務付けは慎重に」参照）。

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）の感染症免疫学者で、*Science*の論文の筆頭著者Michael Minaは、これらの研究は麻疹ワクチン接種の重要性を強調するものだという。

麻疹ウイルスは伝染性が高く、肺炎などの合併症を起こしやすい。ブリガム・アンド・ウィメンズ病院（米国ボストン）の免疫学者Duane Wesemannによると、麻疹ウイルスが免疫系に記憶喪失を誘発することは、それまでの研究で示唆されていたという。感染症

に罹患すると、免疫系は病原体を撃退するための抗体を作る。感染症が治ると、その病原体のことを記憶している体内の特殊な免疫細胞は、同じウイルスや細菌が再び侵入してきたときに、体がより迅速に防御できるようにする。

記憶喪失の誘発

麻疹ウイルスへの自然感染による免疫抑制を研究していたMinaらは今回、オランダで行われたコホート研究³の試料のうち、麻疹を発症した77人（平均年齢9歳）の試料をさらに分析した。このコホート研究では、3つの学校のワクチン未接種児童について2013年の麻疹流行の前と後に血液が採取された。加えてMinaらは、新三種混合ワクチン〔麻疹、流行性耳下腺炎（おたふくかぜ）、風疹〕の初回接種を受ける幼児33人についても、接種前と後の血液を採取した。そして、数千種類のウイルス性物質や細菌性物質に対する抗体の量と相互作用の強度を測定できる検査を利用して、抗体を分析した。

研究チームは麻疹を発症したワクチン未接種児童について、治癒から2カ月後の試料を調べた。すると、体内の他の細菌やウイルスに対する抗体の11～73%が消えていた。大きなばらつきがある理由は不明だが、麻疹ウイルスが免疫記憶を変化させることを示しているとMinaは言う。新三種混合ワクチンの接種を受けた子どもでは、これらの抗体の減少は見られなかった。

Minaらはマカクザルを麻疹ウイルスに感染させて、他の病原体に対する抗体を5カ月にわたってモニターした。サルたちは過去に遭遇した病原体に対する抗体の40～60%を失った。これは、麻疹ウイルスが骨髄の長期生存形質細胞（数十年にわたって病原体特異的な抗体を産生する細胞）を破壊することを示唆しているとMinaは言う。

*Science Immunology*に論文を発表した別の独立のチームによると、麻疹は特定の細菌やウイルスに遭遇したことを「記憶」する免疫細胞も一掃してしまうようである。*Science*の研究と同じワクチン未接種児童集団の血液試料を分析した研究者らは、麻疹ウイルスに感染した児童では、これらの「記憶」細胞が消滅していることを見いだした。

*Science Immunology*の研究を率いたウェルカム・サンガー研究所（英国ケンブリッジ州ヒンクストン）の免疫学者 Velislava Petrova は、今回の発見は、新三種混合ワクチンが麻疹以外の疾患も予防する仕組みを明確に示したと主張する。ハーバード大学医学系大学院（米国マサチューセッツ州ボストン）の遺伝学者で、*Science*の論文の共著者である Stephen Elledge は、細菌やウイルスに再度曝露^{ばくろ}させれば、個々の病原体に対する抗体を再び獲得できると説明する。しかし、病原体への再度の曝露は、子どもによっては命に関わる可能性もある。

反ワクチン運動やインフラの問題によりワクチン接種率が低下している今、エール大学（米国コネチカット州ニューヘイブン）のウイルス免疫学者の岩崎明子は、今回の2つの研究がきっかけとなり、当局がより有効なワクチン政策に乗り出すことを期待している。「公立学校の子どもへのワクチン接種を義務化するべきだと思います」。

翻訳：三枝小夜子

Measles erases immune 'memory' for other diseases

10.1038/d41586-019-03324-7
2019.10.31

Giorgia Guglielmi

1. Mina, M. et al. *Science* **366**, 599–606 (2019).
2. Petrova, V. N. et al. *Sci. Immunol.* **4**, eaay6125 (2019).
3. Laksono, B. M. et al. *Nature Communications* **9**, 4944 (2018).

オフターゲット効果を低減したCRISPR-Cas9系新技術

CRISPR-Cas9系の遺伝子編集では、想定外の編集も行われることが課題となっていたが、このほど、それを大幅に抑えた改良技術が開発された。

遺伝子編集は、CRISPR-Cas9の登場でゲノムを簡単に改変できるようになり、この編集ツールは大流行している。とはいえ、CRISPR-Cas9系はまだ粗削りで、エラーや意図せぬ作用（オフターゲット効果と呼ばれる）が起こりやすく、標準的なCRISPR-Cas9系でのオフターゲット効果の抑制は大きな課題となっている（2018年9月号「CRISPR法は想定外のDNA再配列を引き起こす」参照）。そうした中、ゲノム編集の制御能力の向上を可能にする新たな方法が編み出された。「プライム編集（prime editing）」と名付けられたその新しい方法では、予測できない雑多な変化を生じることなく、狙った編集結果だけが得られるようになるという。これは、特に遺伝子治療の開発に重要と考えられる。プライム編集に基づく遺伝子治療により、安全性の向上が見込まれるからだ。この成果は、*Nature* 2019年12月5日号149ページで発表された。

プライム編集は、実行可能な編集の多様性も高いとみられることから、これまでの遺伝子編集ツールでは対応できなかった多くの遺伝病の治療に利用されるようになる可能性がある。今回の論文の筆頭著者であるブロード研究所（米国マサチューセッツ州ケンブリッジ）の化学生物学者David Liuは、米

国立衛生研究所のClinVar（ヒトゲノムの多様性と関連する疾患に関するデータベース）に登録されている7万5000個以上の疾患関連DNAバリエーションの9割近くで、プライム編集が解決の役に立つのではないかと推測している。

プリンストン大学（米国ニュージャージー州）でDNA修復と遺伝子編集を研究するBrittany Adamsonは「まだ日が浅いですが、現時点での成果は申し分ないと思います」と話す。「多くの研究者が使うようになるでしょうね」。

マサチューセッツ大学医学系大学院（米国ウースター）の分子生物学者Erik Sontheimerによれば、プライム編集では、CRISPR-Cas9で実行可能な巨大DNAの挿入や削除はできないと考えられるため、定着した既存の編集ツールと完全に置き替わることは考えにくいという。これまでのCRISPR-Cas9系ツールでは、挿入したい配列をDNAの状態では、挿入したい配列をDNAの状態では、反応液に加えるのに対し、プライム編集では、修正用のテンプレートはRNAであり、ガイドRNAとつながっている、というのがその理由だ。RNA鎖は、長くなるほど細胞内の酵素に傷つけられやすくなるのだ。「今後もまだ、編集のタイプごとに異なる種類のゲノム編集プラットフォームが必要とされるでしょう」とSontheimerは語る。

しかし、プライム編集は、他の種類

のCRISPR系と比較して精度と汎用性が高いようだ。CRISPR系にはDNAの1文字を別の1文字に変えることができる改変版があり、さらにはジンクフィンガーヌクレアーゼのような旧式のツールもあるが、いずれもそれぞれの狙った編集に合わせて調整するのが難しい。

制御による自由

CRISPR-Cas9とプライム編集は、どちらもゲノム中の特定の部位でDNAを切断することによって作用する。CRISPR-Cas9はDNAの2本鎖を一度に切断し、切り口のつなぎ直しと編集の実行は細胞自身の修復システムに委ねられている。しかし、その修復システムは、切断部位で意図しないDNA文字の挿入や削除を行うことがあり、信頼性が低い。そのため、制御不能の雑多な編集による差異が細胞間で生じ得る。

それに、編集内容を指定するテンプレートを仕込んでも、多くの細胞のDNA修復システムは上述のような小規模な無作為の挿入や削除を迅速に行うため、ゲノムに特定のDNA配列が挿入される頻度は低い。CRISPR-Cas9を利用してDNAの一部を思いどおりの配列で上書きするのが難しいのは

そのためだ。

プライム編集は、そうした問題を回避している（「正確なエディター」参照）。この方法でもCas9を利用して特定のDNA配列を認識するのだが、そのCas9酵素は一方のDNA鎖だけを切るように改変されている。そして、逆転写酵素と呼ばれる別の酵素が、ガイドRNAによって切断部位へ導かれ、この酵素がガイドRNAにつながっているテンプレートからDNAを作り、それが切断部位に挿入される。DNA鎖を同時に2本とも切断しないということは、細胞のゲノム修復システムという制御不能な機構に依存しなくて済むということであり、既存の遺伝子編集ツールでは容易に対処することができない変異に起因する遺伝病にも、治療法開発の道を開く可能性があるのだ。

Liuやその他の研究者たちはかつて、ゲノムに対して実行しようとする各種の修正（挿入や削除、DNA文字の置換など）のそれぞれに対応する専用の遺伝子編集ツールを開発する必要があるのだろうと考えていた。それに、正確な置換を行うことは不可能ではなかったが、利用できる編集ツールの選択肢は限られていた。

プライム編集と肩を並べる精度のCRISPR系ツールには、Liuらが開発した「塩基編集（base editing）」がある。この技術は、DNAの2本鎖を切断することなく、DNAの1文字を別の1文字へ化学的に変換し、TをAに変えたりGをCに変えたりする。それはCRISPR-Cas9にできることではない。塩基編集は、最も多い型の鎌状赤血球貧血を含めて、1文字の変異に起因する遺伝病の修正には利用可能と考えられる（2018年1月号「4種の塩基置換に対応した『一塩基エディター』」参照）。

しかし、複数文字の変異が原因の遺伝病では役に立たない。その一例であるテイ・サックス病は、典型的にはHEXA遺伝子に4文字のDNAが挿入されて生じる疾患で、命に関わることが多い。そこでLiuらは、専用の系を作らずともさまざまなタイプの編集を行える柔軟性と制御能力を備え、かつ精度の高い遺伝子編集ツールの開発に乗り出した。

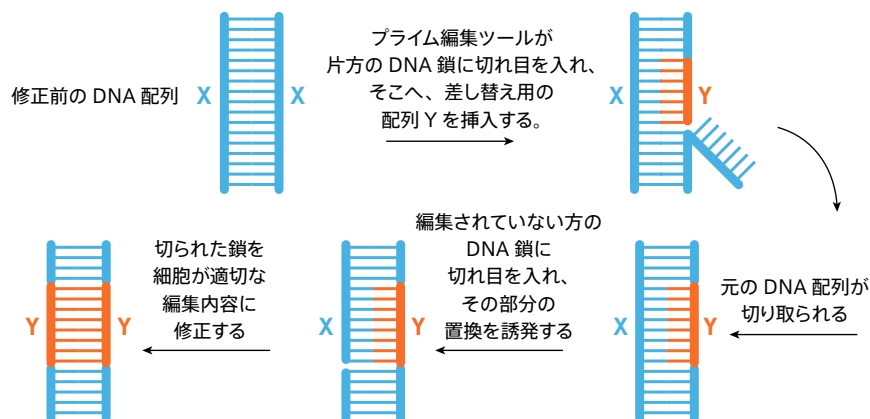
Sontheimerは「素晴らしいツールです」と話す。「導入可能な変異のタイプが広がったことは、とても大きな進歩です」。

Liuら、そして他の研究チームは今後、プライム編集がどれだけの確に働くかを、さまざまな細胞や生物で慎重に評価する必要があるだろう。「今回の論文は、生物のDNAを任意の部位で修正できるようになりたいという長年の生命科学的欲求に終止符を打つものではなく、その始まりにすぎないのです」とLiuは語る。

翻訳：小林盛方

正確なエディター

プライム編集は、差し替えたい配列をゲノムDNAに直接挿入することにより、ゲノムの意図せぬ変化の数を減少させる。これは、修正の実行を細胞の修復システムに委ねるCRISPR-Cas9とは対照的だ。



Precise crispr tool could tackle host of genetic diseases

Vol. 574 (464–465) | 2019.10.24
Heidi Ledford



少なくとも4個体の *Danuvius guggenmosi* に由来する骨の化石が、ドイツ・バイエルン州の粘土採掘場で発見された。

二足歩行の進化の手掛かりを示す新種の化石類人猿

前肢で木の枝からぶら下がりながら
後肢で全体重を支えて歩行するという
特殊な移動様式を持つ化石類人猿が発見され、
二足歩行がヒト族の出現よりも
数百万年早く進化したことが示唆された。

足歩行については現在、「約700万年前に現生人類の祖先が進化させた移動様式で、後肢のみでの歩行に適応した骨格はヒト族（現代人を含む分類群）を定義付ける固有の特徴である」という考え方が広く受け入れられている。ところが今回、この通念に疑問を呈する新種の類人猿化石がドイツで発見された。 *Danuvius*

guggenmosi と命名されたこの化石類人猿は、年代が1162万年前と古く、木の枝からぶら下がるのに適した長い前肢を持つ一方、後肢で体を支えながら足裏全体を着地させて歩行することもできたと考えられるという。この新たな類人猿とその独特な移動様式の発見は、*Nature* 2019年11月21日号489ページで報告された¹。ただし、この新

種が類人猿の系統樹のどこに位置付けられるかはまだ明らかになっていない。

D. guggenmosi が二足歩行の能力を持っていたとする今回の結論にはまだ異論もあるが、今後この考えが広く受け入れられるようになれば、謎に包まれている二足歩行進化の経緯と年代に関して、何らかの手掛かりが得られる可能性がある。現時点では、アルディピテクス・ラミダス (*Ardipithecus ramidus*) という約440万年前のヒト族が明らかに二足歩行をしていたことと²、約600万年前のサヘラントロプス・チャデンシス (*Sahelanthropus tchadensis*)³ や700万～600万年前のオロリン・トゥゲネンシス (*Orrorin tugenensis*)⁴ というヒト科動物に二足歩行の兆候が見られることしか分かっていないのだ。これに対し今回の *D. guggenmosi* は、二足歩行が、系統樹上でヒト族が現生のチンパンジーやボノボを含む枝から分岐したとされる年代（約700万年前）のはるか前に進化したことを示唆しているように思われる。

「事態がここまで複雑になっているのは、『習慣的な二足歩行』以外に何をもちてヒト族を定義付けるのか定まっていなかったからです」と、今回の研究の中心人物の1人であるエバーハルト・カール大学チュービンゲン（ドイツ）の古人類学者Madelaine Böhmeは語る。「我々の論文は、ヒト族の定義についてジレンマを生むかもしれません」。

樹上性の二足歩行動物

Böhmeは今回、トロント大学（カナダ）の古人類学者David Begunらと共に、ドイツ・バイエルン州の粘土採掘場で少なくとも4個体由来するとみられる*D. guggenmosi*の骨を発見した。一連の化石標本は保存状態が良好で、大腿骨、脛骨、尺骨の他、複数の椎骨や手足の骨が含まれる。

*D. guggenmosi*の椎骨と脚の骨には、二足歩行を示唆する特徴がいくつも見られるという。例えば、一部の椎骨の形状は腰部が長く柔軟だったことを示唆しているが、これは現生人類に見られる特徴で、直立歩行時に胴体の重みを股関節の上へと引き寄せてバランスを保つのを可能にする。体重を支える同様の適応は、膝と足首にも複数認められた。また、大腿骨および脛骨の形状は股関節と膝が伸展していたことを示唆しており、これら一連の特徴は、この類人猿が後肢で日常的に全体重を支えて歩行していたとすれば筋が通る。

一方、*D. guggenmosi*の腕は長く、強靱で伸展しており、この特徴は現生のボノボなど懸垂型の類人猿に似ているが、手だけでなく足も枝をしっかりとつかむのに適していたと考えられる点は現生の類人猿とは異なる。Böhmeらはこれらを総合し、*D. guggenmosi*がおそらくは樹上性の類人猿で、後肢での歩行と前肢での懸垂とを組み合わせた独特な方法で動き回っていたと結論付け、

この新たな移動様式を「四肢伸展型よじ登り (extended limb clambering)」と名付けた。

「この結論は理にかなっています。二足歩行に必要な要素が全てそろっていますから」と評価するのは、今回の論文の査読者の1人でもある、ダートマス大学（米国ニューハンプシャー州ハノーバー）の人類学者Jeremy DeSilvaだ。「これは、とても興味深い形で議論を巻き起こすでしょう。この論文に触発されて多くの研究が行われるはずです」。

だが、懐疑的な研究者もいる。ニューヨーク大学（米国）の古人類学者Scott Williamsは、*D. guggenmosi*の腰部が長く柔軟だったと言い切るには、今回見つかった脊椎だけでは不十分だと話す。

また、アメリカ自然史博物館（ニューヨーク）の古人類学者Sergio Almécijaは、骨の形状から類人猿の動き方を明らかにするのは難しいと指摘する。実際、Almécijaらの研究チームは2018年、「ナックル（指背）歩行」と呼ばれる特徴的な四足歩行を行うとされてきたマウンテンゴリラで、指の背以外の手の部位を地面に着けて体を支えるという予想外の歩行様式を複数発見している⁵。「現生の動物でさえこうした発見があるのですから、断片的で変形した化石が相手では、問題はずっと難しいでしょう」とAlmécijaは語る。

祖先も二足歩行していた？

今回の論文が発表される数週間前には、Begunが参加した別の研究チームによって、ハンガリーで見つかった約1000万年前の化石類人猿*Rudapithecus hungaricus*の骨盤の解析結果が報告されており、その特徴から、*R. hungaricus*も腰部が長く柔軟で、同じく樹上性の二足歩行動物だった可能性が示唆されている⁶。とすれば、ナックル歩行を行

う現在のチンパンジーやゴリラが二足歩行をする祖先から進化した可能性、ひいては現生人類が*D. guggenmosi*のような類人猿から直接二足歩行を受け継いだ可能性も出てくる。

しかし、カタルーニャ古生物学研究所（スペイン・バルセロナ）の古生物学者David Albaは、*D. guggenmosi*の移動様式を人類の歩行様式の先駆けと考えることに警鐘を鳴らす。「あまりにも特殊な考えです。拡大解釈ではないでしょうか」と彼は言う。今回の研究では系統発生的な解析は行われておらず、*D. guggenmosi*とヒト族との類縁関係がまだ明らかになっていないことを考えれば、なおさらだ。

DeSilvaは、*D. guggenmosi*は既知最古のヒト族化石よりもはるかに古いため、それらが直系の祖先-子孫関係にあると想定するのは軽率だろうと話す。とはいえ、今回の*D. guggenmosi*発見の重要性は、それがヒト族の二足歩行進化の中継地点を示す存在ではなかったとしても変わらないという。なぜなら、それは類人猿が二足歩行を複数回進化させたことを示唆することになるからだ。その場合、*D. guggenmosi*は、類人猿に二足歩行を促した条件や環境についての手掛かりをもたらす貴重な存在になるだろう。

翻訳：小林盛方

Ancient ape offers clues to evolution of two-legged walking

10.1038/d41586-019-03418-2
2019.11.6

Colin Barras

1. Böhme, M. et al. *Nature* **575**, 489–493 (2019).
2. Lovejoy, C. O., Suwa, G., Spurlock, L., Asfaw, B. & White, T. D. *Science* **326**, 71 (2009).
3. Senut, B. et al. *C. R. Acad. Sci. III* **332**, 137–144 (2001).
4. Brunet, M. et al. *Nature* **418**, 145–151 (2002).
5. Thompson, N. E. et al. *Am. J. Phys. Anthropol.* **166**, 84–94 (2018).
6. Ward, C. V., Hammond, A. S., Plavcan, J. M. & Begun, D. R. *J. Hum. Evol.* <https://doi.org/10.1016/j.jhevol.2019.102645> (2019).



英国スウィンドンを流れる河川。

復活する英国の河川

30年前に廃水処理を改善したことが
生物多様性の回復につながっている。

川は地球の動脈と静脈だ。栄養を運んで老廃物を流し去り、陸の生息環境を健全に保っている。その点で英国の川は不健康である。河川の何と86%が水質基準を満たしておらず、野生生物と人間の健康を脅かしている。

だが最近の研究で希望が見えた。テムズ川のある支流では、廃水処理設備が改善したおかげで過去30年間に無脊椎動物の生物多様性が増した、と英国生態・水文学センターのチームが明らかにし、2019年8月の*Environmental Toxicology & Chemistry*に報告した。この論文の責任著者で環境科学者 Andrew Johnson は、「廃水流入が全

くない川と同じくらいの水準に達し始めています」と言う。

濾過法から活性汚泥処理に

甲殻類や昆虫、蠕虫などの無脊椎動物は水界生態系で重要な役割を担っている。川底を掘り返し水を濾過して環境を整え、捕食者であると同時に被食者でもある。また、環境の変化に素早く反応し、生態系の健全性を示すバロメーターとなっている。

生態学・水文学センターのチームは、英国南西部スウィンドンの大きな廃水処理場の下流に当たるレイ川の12km区間で英国環境庁が1977～2017年に

収集したデータを解析した。この結果、1991年6月以降は無脊椎動物の種類と個体数が着実に増えていることが分かった。

このタイミングは1991年の「EU都市廃水処理指令」と一致する。この指令によって、廃水処理の方法が濾過法から微生物で汚物を分解する「活性汚泥法」に変わった。この結果、川に流れ込む有機物と有毒なアンモニアが劇的に減り、無脊椎動物の多様性が徐々に改善したと研究チームは結論付けた。「20年間ジャンクフードを食べ続けた後に健康な食生活に切り替えたようなもので、すぐには回復しません」と Johnson は言う。

ブルネル大学（英国）の生態毒性学者 John Sumpter は、この生物多様性の増加はもっと大きな生物の多様性も増した可能性が高い他、おそらく他の場所にも当てはまるだろうと言う。ただし、そうした改善を示す研究報告例はほとんどない。「解析に必要となる長期データを保有している国が非常に少ないのが大きな障害になっているのです」と言う。

今回の新研究は「英国の都市河川が産業革命以降のひどい汚染から回復しつつあることをうかがわせます」とカーディフ大学（英国）の生態学者 Steve Ormerod は言う。だが、農業に伴う水質汚染の広がりを指摘して、完全な回復にはさらなる努力とさらに厳しい規制が必要だろうと付け加える。「英国の河川は基本的に、都市では改善していますが、地方では悪化しているのです」。

それでも Johnson は、レイ川の結果が改善への道筋を示しているとみる。「そしておそらく、野生生物は、私たちが考えているよりもずっとたくましいのです」と言う。

翻訳協力：栗木瑞穂



APEXPHOTOS/MOMENT/GETTY

ゼロから誕生した遺伝子

進化の過程では、古い遺伝子に手を加えて
新しい遺伝子が作り出されると長い間考えられてきたが、
自然選択はそれよりはるかに創造的なことが分かってきた。

真 冬になって氷で覆われた北極海の水温は、0℃以下になることもある。海水温がそこまで低くなると多くの魚類は体が凍ってしまうが、そんな環境でもここに生息する一部のタラ類は困らない。血中や組織内に含まれる特殊な不凍タンパク質が、氷の微小な結晶に結合してその成長を止めるからだ。

タラ類はこの能力を一体どこで手に入れたのだろうか。オスロ大学（ノルウェー）の進化生物学者Helle Tessand Baalsrudは、その謎を解き明かしたいと考えた。そこで彼

女はチームと共に、タイセイヨウダラ（*Gadus morhua*）とそれに近縁な数種の魚類のゲノムを調べた。この不凍タンパク質をコードする遺伝子の「従兄弟」を見つけようと考えたからだ。ところが何も見つからず、当時子どもが生まれたばかりだったBaalsrudは、睡眠不足のせいで何か決定的なことを見逃しているのではないかと心配になった。

しかしBaalsrudはその後、遺伝子は必ずしも、生物学者らが長年考えてきたように既存の遺伝子から進化するわけではないことを示唆する研究が複数あることを知った。一

部の遺伝子は、機能する分子をコードしていない殺風景なゲノム領域から生まれてくるというのだ。彼女が改めてタラ類のゲノムを解析したところ、この話が信じるに足ることを示唆する手掛かりが見つかった。北極海に棲むタラ類の生存に必須な不凍タンパク質は、まるでゼロから作られたかのようなものだ¹。この頃には、別の研究者も同様の結論に達していた²。

このタラ類の不凍タンパク質のような、全く新規に生じたと思われる「*de novo*（デノボ）遺伝子」は、珍しいものではないことが分かってきた。その存在を示す証拠が、過去5年の間に調べられた生物系統の全てで、数多く見つっているのだ。これまでに調べられた生物系統には、ショウジョウバエやマウス、重要な作物、ヒトなどのモデル生物も含まれている。*de novo* 遺伝子の中には、脳や精巣組織で発現するものもあれば、各種のがんで発現するものもある。

de novo 遺伝子は、進化論の一部見直しを促す存在でもある。これまでの通説では、既存の遺伝子が偶発的に重複したり、他の遺伝子と融合したり、分割されたりした場合に新しい遺伝子が生じる傾向があるとされていた。しかし現在では、*de novo* 遺伝子は非常にありふれた存在なのではないかと考える研究者もいる。遺伝子の少なくとも10分の1は全く新規に生じた可能性があると示唆する研究もあり、また、遺伝子重複で生じた遺伝子よりも *de novo* 遺伝子の方が多いと推定した研究もある。*de novo* 遺伝子の存在によって、遺伝子の成り立ちに関する境界線があいまいとなり、一部の新しい遺伝子の素材が、タンパク質をコードしない「非コードDNA」であることが明らかになった（「遺伝子の誕生」参照）。

生物がこのやり方で新しい遺伝子を獲得する能力は、進化の持つ「不可能そうに見えることを可能にできる可塑性」の証しだと、中国科学院動物研究所（北京）でヒト脳における *de novo* 遺伝子の役割を調べている遺伝学者 Yong Zhang は言う。

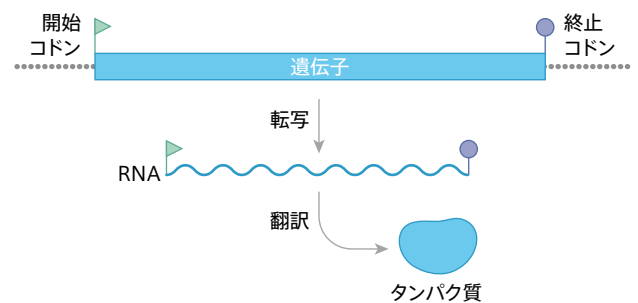
ただし、遺伝子が全く新規に生じたものと明確に見極める方法はまだ編み出されておらず、また、*de novo* 遺伝子が誕生する仕組みや頻度については依然として疑問のままだ。さらに、遺伝子になる準備のできた素材がすでにこれほど多く存在しているのに、なぜ進化はわざわざゼロから遺伝子を作ろうとするのか不思議に思われる。このように基本的な疑問が湧き上がるのは、この研究領域の若々しさの証しでもある。「遺伝子が *de novo* に進化するというモデルが相手にされなかった頃の何年も前まで、過去の研究をさかのぼらなくていいのです」と Baalsrud。

遺伝子の誕生

進化の過程で、既存の遺伝子が誤ってコピーされたり、互いに融合もしくは分割されたりすることで、古い遺伝子から新しい遺伝子が作り出されると長い間考えられていた。しかし現在、ゲノム内の特に何も無い非コード領域から全く新規に遺伝子が作られることを示す例が次々と明らかになっている。

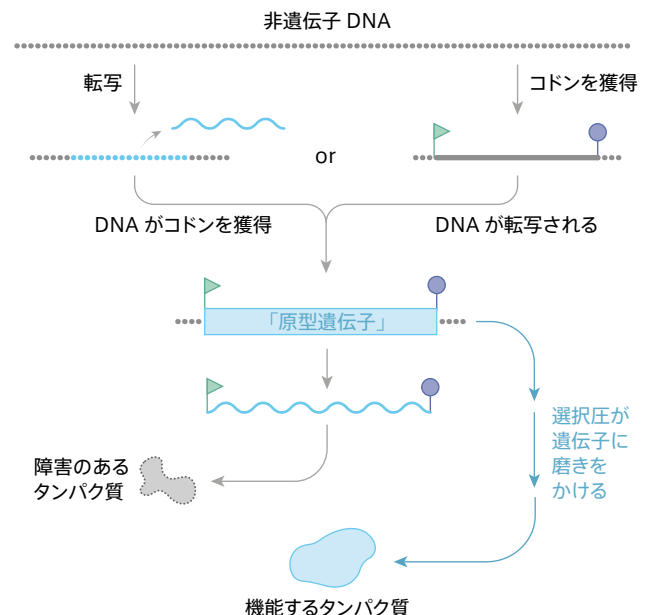
遺伝子の働き方

遺伝子とは、有用な分子をコードする DNA 領域だと通常考えられている。タンパク質を作るには、DNA を RNA に転写し、それを翻訳する。コドンと呼ばれる塩基 3 文字の配列により、RNA のどの部分を翻訳するかが決まる。



遺伝子を全く新規に作る

DNAの非コード領域が、転写と翻訳領域を決めるコドンを順序はどうであれ獲得することで、そこから遺伝子が進化する場合がある。最初のこうした「原型遺伝子」の産物は機能不全になるか障害がある可能性がある。



遺伝子の新生

1970年代の遺伝学者は、進化をむしろ保守的な過程だと見なしていた。シティオブホープ国立医療センター（米国カリフォルニア州ドゥアーテ）の生物学者であった大野乾^{のすむ}は、遺伝子の大半は重複で進化したとする仮説を提案し³、その際、「厳密に言えば、進化において全く新規に生み出されたものはない。新しい遺伝子はそれぞれ既存の遺伝子から生じたに違いない」と記述している。

遺伝子重複は、DNA複製過程のエラーによって1個の遺伝子が複数に増えることで起こる。世代を経るうちに、それらの各バージョンに変異や分岐が生じ、最終的にそれぞれの機能を持つさまざまな異なる分子をコードするようになる。1970年代以降、進化による遺伝子の「加工・転用法」を示す他の例がいくつも見つかった。既存の遺伝子の分割や、種間での遺伝子の「水平伝播^{でんぱ}」などである。これらの過程には共通点がある。主要な素材は、きちんとした分子機械に由来する既存のコードであることだ。

しかし、ゲノムに含まれているのは遺伝子だけではない。実際のところ、例えばヒトゲノムでは、遺伝子をコードする領域はゲノムの数パーセントにすぎない。遺伝子の他に、何の機能も持たないとみられるかなりのDNA領域があり、これらはしばしば「ジャンクDNA」と呼ばれる。これらのDNA領域の一部は、それ自体は実際には遺伝子でないのに、タンパク質コード遺伝子と共通の特徴をいくつか持っている。例えば、これらの領域内には、理論上その領域をコードとしてタンパク質に翻訳するよう指令すると考えられる、塩基3文字からなるコドンが散在している。

DNAの非コード領域が新しい機能的なタンパク質コードのもとになるのではないかと言われ始めたのは、21世紀に入ってからだ。遺伝学的な塩基配列解読技術の進歩で、近縁種の全ゲノムを比較解析できるようになったため、進化の過程で遺伝子が「唐突に消える」場合があることを示す証拠が見つかり始めた。そこで、同じように遺伝子が「唐突に出現する」場合もあるのではないかとこの疑問が出てきた。

2006年と2007年に、カリフォルニア大学デービス校（米国）の進化遺伝学者David Begunは、ショウジョウバエで特定の遺伝子が全く新規に生じた例を報告した^{4,5}。これらの論文は多くの研究者によって、*de novo* 遺伝子の存在を示した最初の論文だと見なされている。これらの

研究は、全く新規の遺伝子を雄の生殖と関連付けた。Begunらは、それらの遺伝子が精巣と精囊腺^{せいのおうせん}で発現することを見つけたのだ。この場合はどうやら、性選択という進化の強い推進力により遺伝子の誕生が後押しされたと考えられた。

その少し前、デル・マール医学研究所付属病院（IMIM；スペイン・バルセロナ）の進化ゲノム学者Mar Albàは、進化的に見て若い遺伝子ほど速く進化する傾向があることを示した⁶。これは、若い遺伝子ほどコードされた分子の完成度が低く、調整がさらに必要なためではないか、そして、これは全く新規に生じた遺伝子が行き着く帰結の1つなのではないかと彼女は考えた。これらの新規遺伝子の機能は、古い既存の遺伝子から進化した遺伝子ほどには、すでにある機能と密接に関連していなかった。AlbàもBegunも、*de novo* 遺伝子に関する初期の研究を発表する際には少々勇気が要ったと、当時を思い起こして言う。「懐疑的な見方がかなりあったからです。これほど情勢が変わって本当に驚いています」とAlbàは話す。

de novo 遺伝子が何をしているかを解き明かすことも始まっている。例えば、ある遺伝子はシロイヌナズナ（*Arabidopsis thaliana*）のデンプン生成を可能にし、別の遺伝子は酵母細胞の増殖を助けている。それらの*de novo* 遺伝子が自分の「宿主」のために何をやっているかを解明することは、それらの存在理由、つまり、既存の素材から進化するのではなくゼロから作り出す方が有利な理由を説明するのに役立つはずである。「*de novo* 遺伝子が何をやっているかを解明しなければ、それらが進化する理由も解明できないでしょう」とBegunは言う。

遺伝子新生の待機領域

de novo 遺伝子の研究は、遺伝学の部分もあり、思考実験の部分もある。「我々の研究領域はなぜこんなに難解なのでしょう。それは、哲学的な問題だからです」と話すのは、ピッツバーグ大学（米国ペンシルベニア州）のAnne-Ruxandra Carvunisだ。その核心部分にあるのは、Carvunisが10年前から抱いている「遺伝子とは何か」という疑問である。

遺伝子とは、1種類の機能的分子をコードするDNAもしくはRNA塩基配列だと一般に定義されている。しかし、酵母のゲノムにはオープンリーディングフレーム（ORF）として知られる、終止コドンに中断されない塩基配列が多数ある。それらは理論的にはタンパク質に翻訳され得るが、遺

伝学者の見るところでは、推定上の機能を持つには短過ぎるか、あるいは近縁な生物のものと違い過ぎるために、遺伝子とは考えられていない。

Carvunisは、博士号取得のために酵母のORFを研究した際、これらの領域が全て不活発な状態とは限らないのではないかと思い始めた。そこで彼女は、酵母のORFがRNAに転写されタンパク質に翻訳されているかどうかを調べた。すると、それらの多くはまるで遺伝子のように転写・翻訳されていたことが分かり、その研究結果を2012年に発表した⁷。ただし、それらのタンパク質が酵母にとって有用かどうか、また、それらが機能を果たすのに十分な量だけ翻訳されていたかどうかは分からなかった。「では、遺伝子とは一体何なのでしょう。私には分かりません」とCarvunisは言う。しかし、彼女が実際に目にしてきたものについては、「進化のための素材であり、ある種の貯蔵庫」と考えている。

こうした遺伝子新生の待機領域を、Carvunisと同僚らは「原型遺伝子 (protogene)」と呼んだ。これらの一部は、他のものより遺伝子に似ていて塩基配列も長く、また、そのDNA領域からタンパク質を作り出すのに必要な指示領域も多かった。こうした原型遺伝子は、進化の過程で素材となる非コード塩基配列から本物の遺伝子を生み出すための肥沃な試験場となっているのかもしれない。「いわばベータ版公開のようなものです」と、ダブリン大学トリニティカレッジ (アイルランド) で分子進化を研究するAoife McLysaghtは話す。

中には、観察研究を飛び越えて、非コード素材を生物に発現させる操作をする実験まで行っている研究者もいる。ウプサラ大学 (スウェーデン) のMichael Knoppは同僚らと、ランダムに作り出したORFを大腸菌 (*Escherichia coli*) に挿入して発現させ、その大腸菌の抗生物質耐性を増強できることや、耐性が48倍にもなるペプチドを作り出す塩基配列があることを示した⁸。同様の手法を使って、マックス・プランク進化生物学研究所 (ドイツ・プレーン) のDiethard Tautzと彼のチームは、ランダムな塩基配列の半数が大腸菌の増殖を遅くし、4分の1が増殖を速めらしいことを示した⁹。ただし、この結果については異論も出されている。こうした研究から、ランダムな塩基配列から生成したペプチドでも意外に機能を持ち得ることが示唆される。

一方で、ランダムなDNA塩基配列は、「反応性が高くてタチが悪く、凝集して悪さをする傾向のある」ペプチドをコードする場合もあると、アリゾナ大学 (米国トゥーソン)

の進化生物学者Joanna Maselは言う。こうした塩基配列を低レベルで発現させることで、潜在的に危険な (折り畳み異常のタンパク質を作るような) 領域を自然選択によって排除し、種内に比較的無害な領域が残るのを助けているのかもしれない。

Albàは、非コードDNA領域から遺伝子を作り出すことで、他の遺伝子作製法をしのぐ利益が何か得られるのではないかと話す。彼女によれば、遺伝子重複は、祖先タンパク質とそっくりで十分に適応したタンパク質を作り出す「とても保守的な仕組み」である。一方、*de novo* 遺伝子は著しく異なる分子を作り出す可能性が高い。そうなった場合、すでに確立された遺伝子やタンパク質のネットワークの中に*de novo* 遺伝子やその産物がうまく収まるのは難しいだろうが、特定の新しい役割に適合する可能性はありそうだ。例えば、新しく作られた遺伝子は、生物が環境の変化に対応するために役立つかもしれない。その例に当たるとみられるのが、北半球が寒冷化した約1500万年前にタラ類が獲得した不凍タンパク質だ。

***de novo* 遺伝子の出現率**

ある生物でどれが*de novo* 遺伝子かを探るには、その生物と複数の近縁種で塩基配列を比較解析する必要がある。この目的に適した作物の1つがイネだ。中国南方にある海南島は、うだるような暑さの熱帯域で、イネの栽培には完璧な環境である。ただし労働環境としては過酷で、「最悪ですよ。暑過ぎて、砂地に卵を埋めてゆで卵を作れるほどです」と、シカゴ大学 (米国イリノイ州) の進化遺伝学者Manyuan Longは言う。

Longのチームは、イネのジャポニカ種 (*Oryza sativa japonica*) という系統でどれだけの遺伝子が全く新規に出現したか、また、それらの遺伝子がどんなタンパク質を作っている可能性があるかを知りたいと考えた。そこでチームは、ジャポニカ種と、それに近縁な複数のイネ系統のゲノムを突き合わせ、アルゴリズムを使って、一部の種には含まれているが他の種にはない遺伝子を含むゲノム領域を拾い出した。これによって、対象の遺伝子と関連する非コードDNA領域を特定し、それが遺伝子になるまでの道程をたどることができた。また、ジャポニカ種に生じた*de novo* 遺伝子の総数も、340万年の進化の過程で175個の遺伝子だったと算定できた¹⁰ (同じ期間にジャポニカ種に遺伝子重複で生じた遺伝子の数は、その8倍だった)。

この研究は、*de novo* 遺伝子研究の最大の関心事の1つ、つまり、ある遺伝子が本当に全く新規に生まれたのかどうかを知る方法をも暗示している。これまでのところ、答えはさまざまに異なっており、取り組みはまだ進化の途上にある。例えば、初期の研究では霊長目全体で15個の*de novo* 遺伝子が見つかった¹¹が、その後の試みでは、ヒトだけで60個の*de novo* 遺伝子が見つかった¹²。*de novo* 遺伝子の候補を見つけるための選択肢の1つは、アルゴリズムを使って近縁種で同様の遺伝子を探すことだ。もし何も見つからなければ、その遺伝子が全く新規に生じたと考えることができる。ただし、近縁な遺伝子が見つからなくても、存在していないことにはならない。その遺伝子が途中で失われたり、近縁な遺伝子とは大きく異なったりしている可能性があるからだ。Longらのイネの研究では、*de novo* 遺伝子になった非コードDNA領域を明確に特定することで、この問題を回避した。

イネでは数百万年前までさかのぼって*de novo* 遺伝子を見いだすことができたが、これよりもはるかに長い進化の時間スケールになると、単に分岐で生じたが時間的に遠過ぎて祖先遺伝子を特定できなくなった遺伝子との区別が難しい。そのため、遺伝子重複ではなく全く新規に生じた遺伝子の絶対数を確定することは、「正解にたどり着けそうにない課題」だとTautzは言う。

手法が異なることで結果もいかに異なってくるかを示すため、テキサスA&M大学（米国カレッジステーション）の進化遺伝学者Claudio Casolaが、既存の研究結果を代替の手法で再解析したところ、それらの研究で提示された*de novo* 遺伝子のうち40%が実証できなかった¹³。Casolaに言わせると、この結果は試験を標準化する必要性を示すものだ。「非常に一貫性がないように思えます」と彼は現在述べている。

ヒトゲノム内で*de novo* 遺伝子として数えられたものの中にも、同様の状況のものが次々と見つかった。しかし、すでに特定されている*de novo* 遺伝子については、健康や疾患におけるその役割の探求が始まっている。Zhangは同僚らと、ヒト固有のある遺伝子が、アルツハイマー病患者の脳内で高レベルで発現していることを見つけた¹⁴。その遺伝子の特定のバリエーションは、それ以前の研究¹⁵で、すでにニコチン依存と関連付けられていた。Zhangにとって、*de novo* 遺伝子とヒトの脳の関連付けは好奇心を刺激される研究テーマだ。「我々をヒトたらしめるものは脳だと分かっています。ですから、我々の脳の進化を推し進めるよ

うな何らかの遺伝子キットがあるはずですよ」と彼は話す。これは今後の研究の道筋を示唆している。Zhangは、培養細胞で作出したヒトオルガノイドをモデル臓器として使った実験で、この遺伝子キットを調べることができるのではないかと考えている。

de novo 遺伝子は、がんの解明にも関わってくる可能性がある。そうした遺伝子の1つ（ヒトとチンパンジーに固有）は、神経芽細胞腫のマウスモデルでがんの進行と関連付けられている¹⁶。また、発がん性のある型のヒトパピローマウイルスには、発がん性のない型には存在しない1個の遺伝子が含まれている¹⁷。

de novo 遺伝子の多くはまだ特徴が明らかになっていないため、健康や疾患におけるそれらの潜在的な重要性は不明である。「*de novo* 遺伝子の誕生が、ヒトの健康や、ヒトという種の起源にどの程度関与しているかを完全に解明するには、少し時間がかかるでしょう」とCarvunisは話す。

de novo 遺伝子にはまだ謎が多いが、これらの存在によって明らかになることがある。それは、進化はゼロから何かを容易に生み出せるということだ。「*de novo* 遺伝子研究の素晴らしいところは、ゲノムがいかにダイナミックなものであるかを気付かせてくれることです」とCasolaは話す。

翻訳：船田晶子

Genes from the junkyard

Vol. 574 (314–316) | 2019.10.17

Adam Levy

ロンドンを活動拠点とする科学ジャーナリスト

1. Baalsrud, H. T. et al. *Mol. Biol. Evol.* **35**, 593–606 (2018).
2. Zhuang, X. *Creating sense from non-sense DNA: de novo genesis and evolutionary history of antifreeze glycoprotein gene in northern codfishes (gadidae)*. PhD thesis, Univ. Illinois, Urbana-Champaign (2014).
3. Ohno, S. *Evolution by Gene Duplication* (Springer, 1970).
4. Begun, D. J., Lindfors, H. A., Thompson, M. E. & Holloway, A. K. *Genetics* **172**, 1675–1681 (2006).
5. Begun, D. J., Lindfors, H. A., Kern, A. D. & Jones, C. D. *Genetics* **417**, 1131–1137 (2007).
6. Albà, M. M. & Castresana, J. *Mol. Biol. Evol.* **22**, 598–606 (2005).
7. Carvunis, A.-R. et al. *Nature* **487**, 370–374 (2012).
8. Knopp, M. et al. *mBio* **10**, e00837-19 (2019).
9. Neme, R., Amador, C., Yildirim, B., McConnell, E. & Tautz, D. *Nature Ecol. Evol.* **1**, 0127 (2017).
10. Zhang, L. et al. *Nature Ecol. Evol.* **3**, 679–690 (2019).
11. Toll-Riera, M. et al. *Mol. Biol. Evol.* **26**, 603–612 (2009).
12. Wu, D.-D., Irwin, D. M. & Zhang, Y.-P. *PLoS Genet.* **7**, e1002379 (2011).
13. Casola, C. *Genome Biol. Evol.* **10**, 2906–2918 (2018).
14. Li, C.-Y. et al. *PLoS Comput. Biol.* **6**, e1000734 (2010).
15. Wang, D., Ma, J. Z. & Li, M. D. *Pharmacogenomics J.* **5**, 166–172 (2005).
16. Suenaga, Y. et al. *PLoS Genet.* **10**, e1003996 (2014).
17. Willemssen, A., Féllez-Sánchez, M. & Bravo, I. G. *Genome Biol. Evol.* **11**, 1602–1617 (2019).

神経科学

喫煙と糖尿病を 結ぶ経路が明らかに

脳内でのニコチンに対する反応と

膵臓すいぞうでの糖代謝をつなぐシグナル伝達経路が発見された。

これは、喫煙により糖尿病発症リスクが高まる理由を解明する手掛かりとなる。

喫煙には多くの弊害があるが、その1つは糖尿病のリスクを高めることだ。摂取されたニコチンがグルコースの代謝を抑制し、血糖値が上昇するからである¹⁻⁴。脳の内側手綱ないそくたづな (mHb) 領域には、ニコチン性アセチルコリン受容体 (nAChR) を発現しているニューロン集団が存在する⁵。このニューロン集団はニコチンによって活性化され、ニコチンに対する嫌悪反応を引き起こす。しかし、喫煙が糖尿病のリスクを高める作用にもこれらのニューロンが関係しているかどうか、また、もしそうであるとしたら、どのように関係しているかについては、これまで分かっていなかった。このほど、マウントサイナイ・アイカーン医科大学 (米国ニューヨーク) の Alexander Duncan ら⁶は、nAChR 発現ニューロンと

血糖調節とを結び付けるシグナル伝達経路を特定したことを *Nature* 2019年10月17日号372ページで報告した。その経路には糖尿病関連転写因子 TCF7L2 が関与している。

TCF7L2 は、グルカゴン様ペプチド1 (GLP-1) と呼ばれるホルモンの産生と分泌を調節するシグナル伝達経路に関わっていることが知られている⁷。GLP-1 は膵臓からのインスリン分泌を促進し、分泌されたインスリンは血糖の脂肪組織への取り込みを亢進こうしんさせる。従って、TCF7L2 の発現または活性の変化は、グルコース代謝に影響を及ぼす可能性がある (ただし、GLP-1 による GLP-1 受容体の活性化自体が TCF7L2 を活性化させ、フィードバックループを形成しているため⁷、シグナル伝達経路は複雑であることに注意が必要だ)。

Duncan らは、TCF7L2 が mHb で発現していることを見いだした。mHb がニコチンに対する嫌悪反応に関係しているという知見を踏まえ、彼らはこの領域における TCF7L2 の発現が、ニコチンによって引き起こされるグルコース代謝の抑制に関与している可能性を検討することにした。まず、2系統のマウスを作製した。一方の系統は全ての組織で TCF7L2 の機能が欠損しており、他方の系統ではウイルスを用いて短鎖 RNA を導入することで、mHb における TCF7L2 の発現を阻害することができる。マウスがレバーを押してニコチン溶液の点滴を自由に受けられるようにしたところ、どちらの系統のマウスも対照マウスと比較してニコチン摂取量が多かった。

ニコチンによる刺激を長期間にわたって受けると、nAChR 発現ニューロンが脱感作されてニコチンに反応しなくな



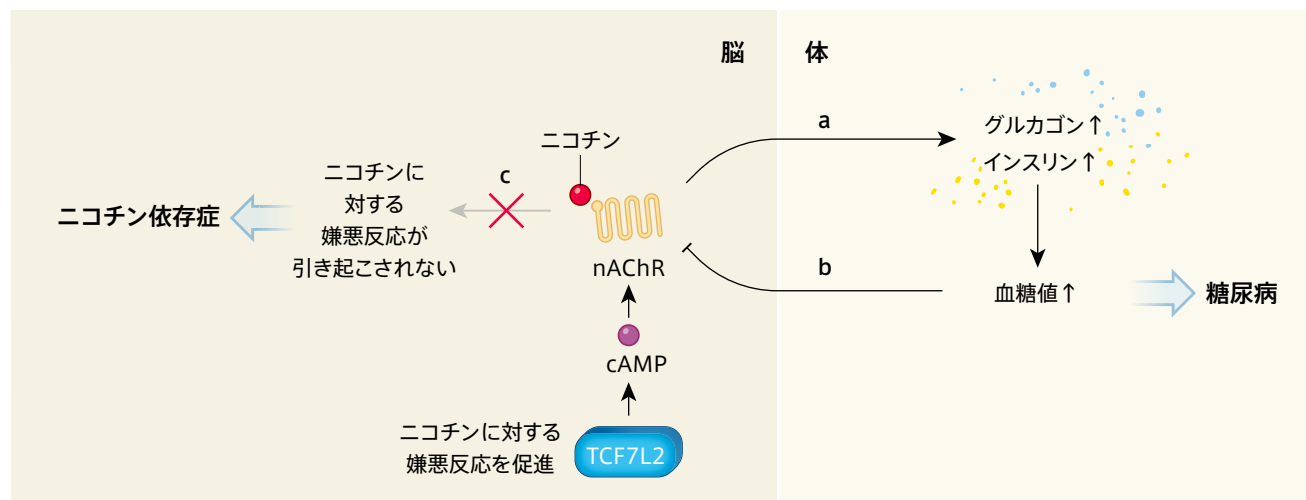


図1 ニコチンをニコチン依存症と糖尿病に結びつける経路

脳の内側手綱（mHb）領域には、ニコチン性アセチルコリン受容体（nAChR）を発現しているニューロン集団が存在する。このニューロン集団はニコチンによって活性化され、ニコチンに対する嫌悪反応を引き起こす。

- Duncanら⁶は、nAChRの活性化が膵臓からのグルカゴンおよびインスリンの放出を増加させることをマウスで報告している。それによる血糖値の上昇が、ヒトでは糖尿病のリスクの増加に関与していると考えられる。
- 血糖値の上昇が、TCF7L2の発現レベルの低下およびnAChR発現ニューロンの活性の減弱を引き起こし、フィードバックループを形成していることを彼らは見いだした。
- フィードバックの結果、ニコチンに対する嫌悪反応が引き起こされなくなり、ニコチン依存症が生じることになる。この回路全体はTCF7L2タンパク質によって調節されている。TCF7L2はcAMPと呼ばれるセカンドメッセンジャー分子を介して作用し、ニコチンに対するnAChR発現ニューロンの感受性を調節している。

る⁸。変異体マウスを用いた詳細な検討により、TCF7L2はnAChR発現ニューロンを脱感作から回復しやすくし、従って、おそらくニコチンに対する嫌悪反応を促進することが分かった。TCF7L2のこの機能は、多くの細胞内シグナル伝達に関与しているサイクリックAMPを介したシグナル伝達の促進によるものようだ⁹。

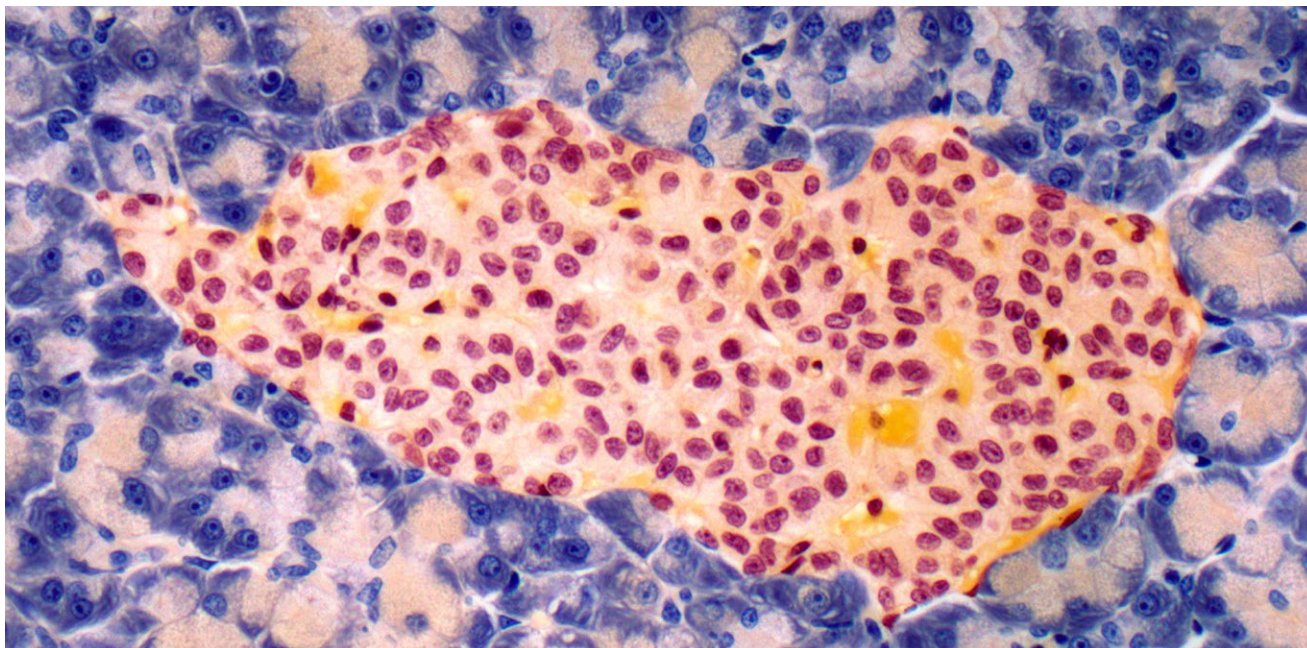
Duncanらは次に、TCF7L2がニコチンの血糖値上昇効果を仲介していることを実証した。TCF7L2またはGLP-1受容体を阻害すると、ニコチンによる血糖値上昇効果は認められなくなった。一方、GLP-1受容体を刺激する薬物には逆の効果が見られた。さらに、野生型マウスにニコチンを投与した後に離脱状態としたところ、グルコース、グルカゴン、インスリンの血中レベル上昇が認められた。この結果は、グルコース代謝を適切に調節できていないことを示している。変異体マウスでは離脱状態の影響は少なかった。これらの結果を総合すると、TCF7L2の活性はニコチンへの依存性を減少させるが、逆に、グルコース代謝に対するニコチンの有害作用を防ぐために体に備った防御機構を阻害してしまうことが示唆される。

関連している神経回路を調べるために、Duncanらは蛍

光標識した逆行性ウイルスを野生型マウスの膵臓に注射した。このウイルスは注射した部位に接続しているニューロンを伝わって「逆行性」に（脳に向かって）移動する。その結果、mHbを含む脳内のいくつかの領域でウイルスが検出され、mHbから他の脳領域を経由して膵臓に至る神経シグナル伝達経路の存在が確認された。このようにして、ニコチンはTCF7L2を介してmHbのニューロンを刺激することにより、膵臓への神経シグナル伝達に関与し、血糖値を上昇させることが明らかになった。

2011年の報告書によれば、禁煙に成功する喫煙者は年間およそ6%にすぎない¹⁰。また、糖尿病の患者はそうでない人よりも禁煙が難しいというデータがある¹¹。Duncanらはマウスにスクロース（ショ糖）を6週間にわたって毎日与え、それによる血糖値の上昇が、TCF7L2の発現レベルの低下と、ニコチンによるnAChR発現ニューロン活性化の減弱につながることを示した。この観察結果は、糖尿病患者の禁煙が難しい理由を説明できるフィードバック機構の存在を示唆している（図1）。

Duncanらの研究は、グルコース代謝の調節におけるニコチンの役割に新たな光を当てるものだ。ただし、注意し



グルカゴン様ペプチド 1 (GLP-1) は、膵臓のランゲルハンス島 (写真) からのインスリン分泌を促進し、分泌されたインスリンは血糖の脂肪組織への取り込みを亢進させる。TCF7L2 は、この GLP-1 の産生と分泌を調節するシグナル伝達経路に関わっていることが知られている。

なければならない点もいくつかある。TCF7L2 は mHb だけでなく、それ以外のいくつかの脳領域でも発現している¹²。さらに、膵臓、脂肪組織、腸 (全てグルコース代謝に関与している組織である) でも TCF7L2 は発現している。これらの組織がニコチンによって引き起こされるグルコース代謝の抑制に及ぼし得る寄与もまた、考慮の上で評価されなければならないだろう。

加えて、ニコチンはストレスホルモンの放出を促進する視床下部-下垂体-副腎 (HPA) 系の強力な活性化因子でもある¹³。mHb の機能はストレスによって変化し、ストレスホルモンは血糖値の変化を誘発する¹³。従って、Duncan らが報告した mHb に対するニコチンの効果には、直接的な効果だけでなく、HPA 系の活性化による間接的な効果も含まれていると考えられる。

mHb-膵臓経路に対するニコチンの効果が、男性と女性で異なっているのかどうかは興味深いところである。喫煙率は男性の方が女性よりも高いが、喫煙女性が糖尿病を発症するリスクは、喫煙男性の場合にも増して、非喫煙者と比較してはるかに高い⁴。また、ニコチン離脱によって生じる体重増加は、男性よりも女性の方が大きいのだ¹⁴。

さらに、マウスではなく、ヒトにおける mHb-膵臓経路の役割を今後の研究によって検証する必要がある。タバコ嗜癖は薬理学的、遺伝学的、社会的、環境的な要因の相互

作用によって生じる。従って、糖尿病の発症に対するニコチンの寄与は、たった 1 つの経路だけで説明できるものではない可能性が高い。最後に、この研究は、ニコチン依存症や糖尿病の治療標的として TCF7L2 を利用することができるかどうか、できるとすればどのように利用できるか、という課題を提起している。非常に興味深いテーマではあるが、その実現のためにはマウスおよびヒトでの研究をさらに積み重ねていく必要があるだろう。

翻訳：藤山与一

The smoke clears over diabetes

Vol. 574 (336-337) | 2019.10.17

Giuseppe Bruschetta & Sabrina Diano

エール大学医学系大学院 (米国コネチカット州ニューヘイブン) に所属

- Chiolero, A., Faeh, D., Paccaud, F. & Cornuz, J. *Am. J. Clin. Nutr.* **87**, 801-809 (2008).
- Chase, H. P. et al. *J. Am. Med. Assoc.* **265**, 614-617 (1991).
- Madsbad, S. et al. *Diabetes Care* **3**, 41-43 (1980).
- Will, J. C., Galuska, D. A., Ford, E. S., Mokdad, A. & Calle, E. *Int. J. Epidemiol.* **30**, 540-546 (2001).
- Benowitz, N. L. *N. Engl. J. Med.* **362**, 2295-2303 (2010).
- Duncan, A. et al. *Nature* **574**, 372-377 (2019).
- Liu, Z. & Habener, J. F. *J. Biol. Chem.* **283**, 8723-8735 (2008).
- Picciotto, M. R., Addy, N. A., Mineur, Y. S. & Brunzell, D. H. *Prog. Neurobiol.* **84**, 329-342 (2008).
- Khiroug, L., Sokolova, E., Giniatullin, R., Afzalov, R. & Nistri, A. *J. Neurosci.* **18**, 2458-2466 (1998).
- Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Morbid. Mortal. Wkly Rep.* **60**, 1513-1519 (2011).
- Solberg, L. I., Desai, J. R., O'Connor, P. J., Bishop, D. B. & Devlin, H. M. *Ann. Fam. Med.* **2**, 26-32 (2004).
- Lee, S., Lee, C. E., Elias, C. F. & Elmquist, J. K. *J. Comp. Neurol.* **517**, 925-939 (2009).
- Tweed, J. O., Hsia, S. H., Lutfy, K. & Friedman, T. C. *Trends Endocrinol. Metab.* **23**, 334-342 (2012).
- Pirie, P. L., Murray, D. M. & Luepker, R. V. *Am. J. Public Health* **81**, 324-327 (1991).

加齢

神経興奮は寿命を短くする

神経系から発せられる信号は強力な寿命調節因子である。

今回、全体的な神経興奮も寿命の重要な決定要因であるらしいことが明らかになった。

私たちはなぜ、どのようにして年を取るのか、また、ごく少数の人々しか100歳を超えて生き延びることができないのはなぜか、という疑問は、何千年もの間人々の心を捉えてきた。そしてここ数十年で、老化の速度は、内因性、外因性の合図に対し非常に敏感であること、さらに、これらの合図が、多数の遺伝的経路によって、最終的に老化に影響を与える細胞過程および全身的過程を調節するように作用することが示されてきた¹。

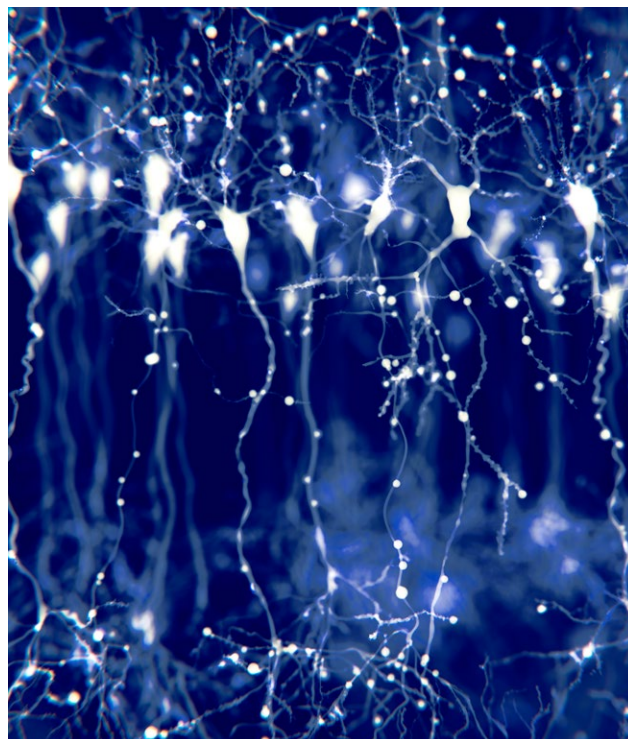
このほど、この長い物語における新展開について、ハーバード大学医学系大学院（米国マサチューセッツ州ケンブリッジ）のJoseph M. Zulloら²が明らかにし、*Nature*2019年10月17日号の359ページに報告している。神経系と老化との間に予想外のつながりがあることが分かったのだ。彼らは、全体的なニューロンの興奮が寿命の主要な決定要因であり、短命の人ではニューロンの興奮は高く、長命な人では低いことを示している。Zulloらはまた、この作用に関与するいくつかの分子についても説明しており、それをよく知られている寿命の調節因子〔ホルモンのインスリンまたはインスリン様増殖因子1（IGF1）によるシグナル伝達〕に結び付けた。

老化は、まだ完全に解明されていない複雑なやり方で神経系に影響する³⁻⁵。さらに、この関係は、あまり直観的とはいえないかもしれないが、逆方向にも働いている。神経系からの信号は生物個体全体の老化速度を調節できるのである⁶⁻¹⁰。しかしながら、無脊椎動物から哺乳動物に至る生物種で神経系が寿命に影響を及ぼすことが知られているものの、その基本的な分子機構は不明である。

Zulloらの研究は、死亡する前に認知障害を全く示していなかった高齢者の脳組織を調べることから始められた。彼らは、前頭皮質の遺伝子発現プロファイルを解析して、興味深い相関関係を明らかにした。神経興奮とニューロン間

のシナプス結合の機能に関わる遺伝子は長命の人では発現が低下しているが、抑制性神経伝達に必要な遺伝子の発現は低下していなかった。

これはどのような仕組みによるのか？ Zulloらは、発現が低下していた遺伝子はおそらく転写調節因子タンパク質RESTの標的であることを見いだした。RESTは神経興奮とシナプス機能に関係する遺伝子群の一般的な調節因子である¹¹。これまでの研究^{12,13}では、RESTが、神経ネットワークの過剰興奮を防いでネットワークを定常状態に維持し、酸化ストレスに抵抗して長期間ニューロンを保護することに関与していることが示唆されている（例えばマウスで、*Rest*遺伝子を除去すると大脳皮質で神経活動が増加して抑制性神経伝達の阻害剤の影響を受けやすくなり、



JUAN GAERTNER/SPL/GETTY

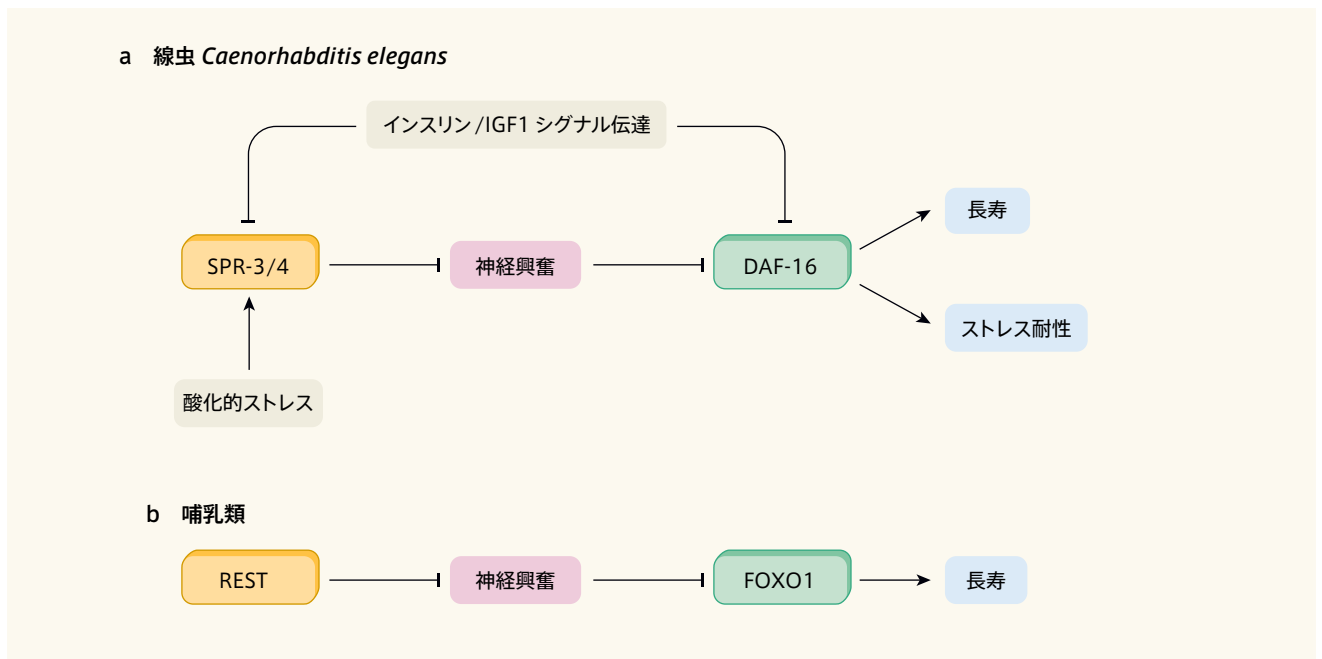


図1 線虫と哺乳動物において、寿命は神経興奮によって調節される

- a Zulloら²は、線虫 *Caenorhabditis elegans* でタンパク質の SPR-3 と SPR-4 が神経興奮とシナプス間の伝達に関わる遺伝子の発現を抑えることを示している。従って、SPR-3 と SPR-4 は、神経興奮を抑える働きをする。転写調節因子 DAF-16（通常、神経興奮により抑制される）が、その後に活性化されて寿命延長と酸化的ストレスへの耐性を促す。酸化的ストレスとインスリンまたはインスリン様増殖因子 1（IGF1）を介するシグナル伝達はともに、寿命に影響することが知られている。今回の新しい研究結果から、これは部分的には SPR-3/4 に対するそれらの作用と神経興奮を介するものだということが示唆される。
- b Zulloらはまた、ヒトとマウスで、SPR-3 および SPR-4 に相当する REST が、大脳皮質で神経興奮に関わる遺伝子の発現を抑えることも見いだした。その後の神経興奮の緩和は、DAF-16 に相当する FOXO1 を活性化させる。REST の発現は長命のヒトの大脳皮質で増加しているが、神経興奮に関わる遺伝子の発現は低下している。

さらに神経興奮が増悪して、てんかんの引き金となる)。今回の新しい研究結果は、ヒトの長寿命を、REST 活動の増加と神経興奮の減少に直接関連付けけるものだ。

この関連は、老化過程の 1 つの推論にすぎないのか、あるいは因果関係があるのか？ それを明らかにするために、Zullo らは線虫の一種 *Caenorhabditis elegans* に目を向けた。*C. elegans* は寿命を調節する種々のメカニズムを解明するのに非常に役立つ扱いやすい試験台である¹⁴。彼らは、線虫の神経活動は加齢に伴って増加することを発見した。さらに、全体的な神経興奮とシナプスの神経伝達、または神経ペプチド分子によるシグナル伝達のどちらかを抑制すると、*C. elegans* の寿命は延びた。実際、興奮性神経伝達を減らして全体的な神経活動を抑えるだけで、線虫の寿命を延ばすことができたのだ。対照的に、抑制性神経伝達を阻害すると、神経活動が増加して寿命は短くなる。従って、全体的な神経興奮は、線虫とヒトにおいて寿命の重要な調節因子の 1 つである。

線虫でこの過程をより深く調べるために、Zullo らは、哺乳類の REST に相当する SPR-3 と SPR-4 タンパク質に研究の焦点を合わせた¹⁵。今回の研究から、栄養物の存在に対する細胞応答の主要な要素である、インスリン/IGF1 シグナル伝達との関連が明らかにされ始めた。インスリン/IGF1 シグナル伝達の低下は線虫の長寿命に関連しているのだ。

Zullo らは、神経活動の減少による寿命延長には、DAF-16 が必要であることを見いだした。転写調節因子である DAF-16 は、*C. elegans* においてインスリン/IGF1 シグナル伝達の低下に関係する寿命延長にも必要とされる。その上、ニューロンの SPR-3 と SPR-4 は、インスリン/IGF1 シグナル伝達の低下という条件下で見られる寿命延長に重要である。ニューロンの興奮に必要な遺伝子は、SPR3/4 に依存するやり方でインスリン/IGF1 シグナル伝達低下によって発現が抑えられている。さらに、インスリン受容体 DAF-2 に変異を持つ線虫は、SPR-3 と SPR-4 によって引き起こされ DAF-16 の活性化に必要とされる、神経興奮の

低下が起きている。同様に、SPR-3とSPR-4は、酸化ストレス条件下でDAF-16を活性化させるのに必要である。重要なことに、DAF-2変異を持つ動物におけるSPR-3/4枯渇は、より高レベルの神経興奮を回復させ、その異常な長寿命を短縮させる。

まとめると、*C. elegans*におけるこれらの研究結果は、ストレスとインスリン/IGF1シグナル伝達がSPR-3とSPR-4に収束し、神経活動を調節することを示している。次に、これが、神経興奮とインスリン/IGF1シグナル伝達を統合するもう1つの収束ポイントであるDAF-16に影響を及ぼし、ストレス耐性と長寿命を促進する（図1a）。DAF-16が神経興奮の低下によって活性化される正確な仕組みはまだ分かっていない。

同様のシグナル伝達経路が哺乳動物でも働いているように思われる（図1b）。Zulloらは、ヒトでは、細胞核でのRESTの発現とレベルがFOXO1（マウスのDAF-16に相当する）のものと相関していることを発見した。さらに、RESTとFOXO1は両方ともヒトの前頭前皮質のニューロンに存在している。Zulloらは、培養されたマウス皮質ニューロンで神経興奮を抑制するとFOXO1の発現と核でのレベルが増加することを示した。マウスの核FOXO1の加齢に依存する上昇にはRESTが必要である。線虫と哺乳動物の間の類似から、REST-FOXO1（または、SPR-3/4-DAF-16）軸が、神経系機能が老化に影響を及ぼすメカニズムの主要な部分であることが示唆される。その上、全体的な神経興奮の減少は、インスリン/IGF1シグナル伝達低下によって引き起こされる寿命延長の主要因である。

これらの研究結果は先行研究に新しい光を当てる。例えば、ある種の抗けいれん薬は*C. elegans*で寿命を延長させることが分かっている¹⁶。これもまた、寿命の調節に全体的な神経活動が関わっていることを示唆するものだ。しかし、これらの化合物は複雑な方法で作用するので、それらの抗老化効果は神経系だけに依存しているわけではないかもしれない。さらに、いくつかの抗けいれん薬は、RESTを介する神経興奮の鎮静とは異なり、DAF-16とは独立に機能して、DAF-2変異の動物の寿命をさらに延長させる。

別の研究で、やはり*C. elegans*において、栄養物に対する動物の応答に関与する神経伝達物質分子であるセロトニンによるシグナル伝達の抑制と、寿命との関連が示唆されている¹⁷。その研究では、セロトニン受容体を阻害する抗うつ剤が、寿命を延長させることが示された。おそらく、食事制限（一般に寿命を延長することが知られている）を模

擬することによるのだろう。食事制限が、RESTを介して全体的な神経興奮を抑制するインスリン/IGF1シグナル伝達低下に関連しているなら、REST（またはSPR-3/4）も栄養ストレス下での寿命延長に寄与している可能性はあるのだろうか？ Zulloらは、その可能性は低いと考えている。なぜなら成体期後半の*C. elegans*で神経興奮を抑制すると、線虫が食餌を中止した後でさえ、さらに寿命が延長するからだ。しかし、食物摂取の中止は常に知覚されるカロリー制限状態と同等ではないとすれば、この分子軸には何らかの役割がある可能性はある。

Zulloらの研究結果は、全体的な神経興奮と老化との関連についての手掛かりを提供するだけでなく、インスリン/IGF1経路を介して神経活動と代謝を統合する、これまで認識されていなかったルートも示している。この統合は、生物体の生理を微調整して、健康状態を最適に保ち、生存を促進するために、適切な行動的適応を調整しているのかもしれない。さらに、全体的な神経興奮における変化を和らげて、神経ネットワーク活動の適切なバランスを維持することによって、RESTはヒトで加齢に関連した神経障害を予防し、寿命を延長させているのかもしれない。実際、神経の過剰興奮とアルツハイマー病を結び付ける証拠が増えている¹⁸⁻²⁰。従って、神経の興奮性を制御するRESTなどの分子は、老齢期の衰えや疾患と戦うことを目的とする治療介入の標的となる可能性がある。

翻訳：古川奈々子

Moderation of neural excitation promotes longevity

Vol. 574 (338–339) | 2019.10.17

Nektarios Tavernarakis

クレタ大学FORTH-IMBBおよび

医学系大学院（ギリシャ・イクラリオン）に所属

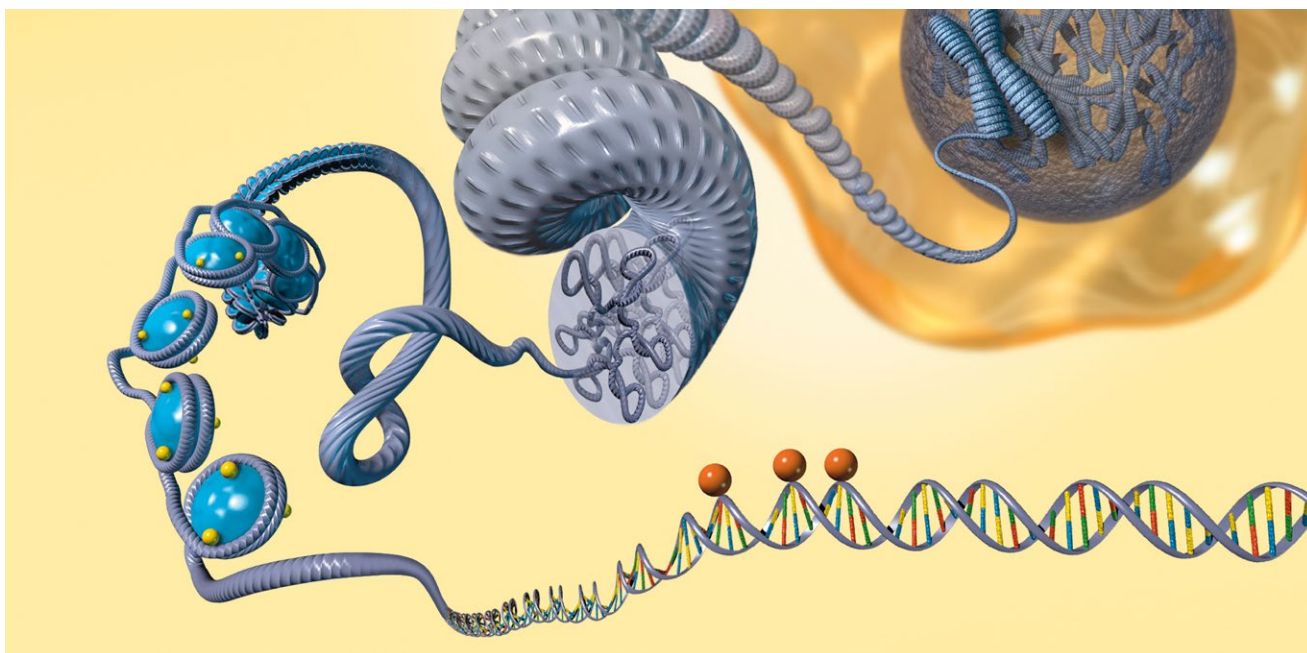
1. Lopez-Otin, C. et al. *Cell* **153**, 1194–1217 (2013).
2. Zullo, J. M. et al. *Nature* **574**, 359–364 (2019).
3. Lu, A. T. et al. *Nature Commun.* **8**, 15353 (2017).
4. Camandola, S. & Mattson, M. P. *EMBO J.* **36**, 1474–1492 (2017).
5. Mattson, M. P. & Arumugam, T. V. *Cell Metab.* **27**, 1176–1199 (2018).
6. Ailion, M. et al. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **96**, 7394–7397 (1999).
7. Apfeld, J. & Kenyon, C. *Nature* **402**, 804–809 (1999).
8. Wolkow, C. A., et al. *Science* **290**, 147–150 (2000).
9. Alcedo, J. & Kenyon, C. *Neuron* **41**, 45–55 (2004).
10. Bishop, N. A. et al. *Nature* **464**, 529–535 (2010).
11. Schoenher, C. J. & Anderson, D. J. *Science* **267**, 1360–1363 (1995).
12. Pozzi, D. et al. *EMBO J.* **32**, 2994–3007 (2013).
13. Lu, T. et al. *Nature* **507**, 448–454 (2014).
14. Kenyon, C. J. *Nature* **464**, 504–512 (2010).
15. Smalowska, A. & Baumeister, R. *Neurodegen. Dis.* **3**, 227–232 (2006).
16. Evason, K. et al. *Science* **307**, 258–262 (2005).
17. Petrascheck, M. et al. *Nature* **450**, 553–556 (2007).
18. Siskova, Z. et al. *Neuron* **84**, 1023–1033 (2014).
19. Ping, Y. et al. *PLoS Genet.* **11**, e1005025 (2015).
20. Frazzini, V. et al. *Cell Death Dis.* **7**, e2100 (2016).

代謝と遺伝子を結び付ける乳酸

細胞では、ヒストンタンパク質の化学的修飾により、遺伝子発現の一部が調節される。今回、乳酸分子に由来するラクチル化が発見され、細胞で遺伝子発現と栄養の代謝を結び付ける経路が明らかになった。

細胞の代謝では、栄養の取り込み、放出、生化学的相互変換など、エネルギー産生や複雑な分子の合成が起こる。そして代謝の中間体や最終生成物は、不可欠なシグナル伝達機能も持っていて、栄養源に応じて細胞のシグナル伝達や遺伝子発現を調節している^{1,2}。これらの代謝物がシグナルを伝達する方法の1つは、ヒストンなどのタンパク質の化学修飾である。このほどシカゴ大学（米国イリノイ州）のDi Zhang³は、細胞の代謝物である乳酸に由来するラクチル化というヒストン修飾を発見し、*Nature* 2019年10月24日号575ページで報告した。これは、これまで知られていなかったヒストン修飾である。

ヒストンは、ゲノムを構成および調節するDNA-タンパク質複合体であるクロマチンの中心的な構成要素である。ヒストンの修飾は、細胞の酵素によって、メチル基、アセチル基、リン酸基などの化学的なタグが付加されることで起こる。つまり、ゲノムへのこれらのエピジェネティックな修飾が、遺伝子発現、DNAの複製や修復などの過程に影響を及ぼすのだ。Zhangらは、ヒストンの修飾がラクチル基の付加によっても起こる可能性があると予測し、質量分析と呼ばれる技術を用いてラクチル化について調べ始めた。質量分析によって、過去数年間に多数のタンパク質修飾の特定が可能になっている⁴。Zhangらは、ヒストン尾部を構成



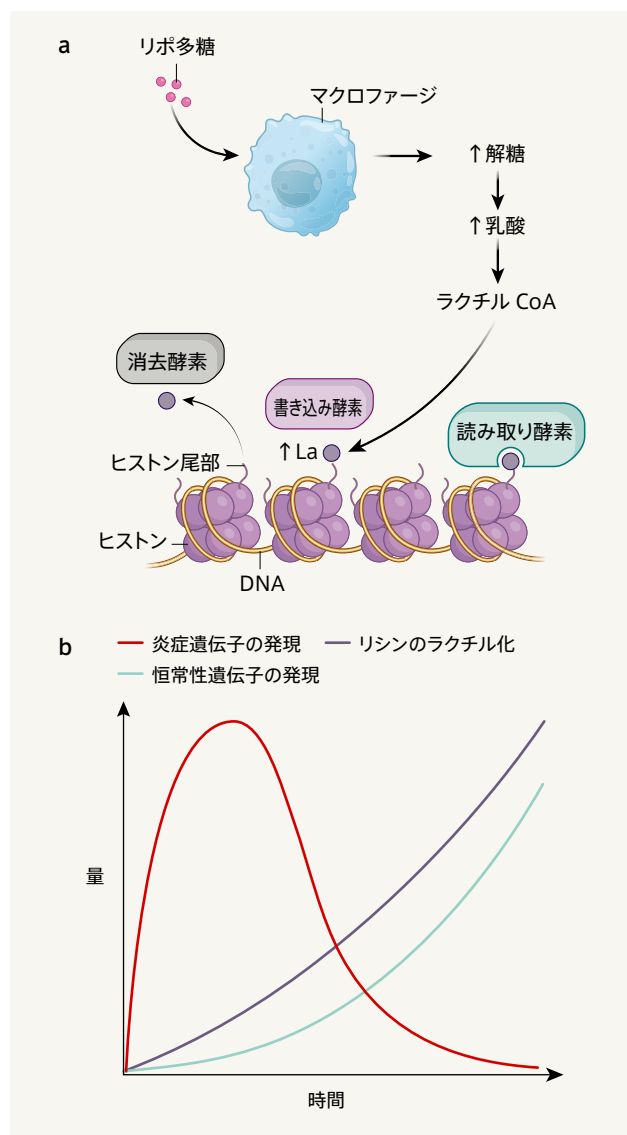


図1 ヒストンのラクチル化は新しいエピジェネティック修飾である Zhang ら³は、ヒストンタンパク質の尾部のアミノ酸残基リシンにラクチル (La) 基を付加するラクチル化と呼ばれる化学修飾を見いだした。

- a 免疫細胞のマクロファージをリポ多糖分子で刺激すると（細菌感染の模倣）、解糖を介してグルコースのエネルギーへの変換が増強される。すると、細胞内の乳酸分子レベルが上昇し、DNAのプロモーター配列でヒストンのラクチル化が起こる。しかし、Laが由来する中間体分子のラクチル CoA を生成する酵素も、ヒストンにラクチル基を付加する酵素（書き込み酵素）も、除去する酵素（消去酵素）も、認識したり解釈したりする酵素（読み取り酵素）も分かっていない。
- b Zhang らは、マクロファージの刺激後、徐々にリシンのラクチル化が上昇していくと報告している。リシンのラクチル化の上昇は、生物学的な定常状態の維持に関与する恒常性遺伝子の発現の変化と相関するが、炎症遺伝子の発現の変化とは相関しない。そのため Zhang らは、ラクチル化が、感染後に正常な組織機能を回復する「乳酸タイマー」を作り出していると仮定している。

するアミノ酸残基の質量の変化を探索することにより、ラクチル基の付加と一致する、修飾されたリシンアミノ酸残基が存在すると推測した。そしてこの考えを、ラクチル基の付加によって化学的に修飾された合成ペプチドと、細胞で特定された対応するペプチドとを比較することで検証した。

Zhang らは、炭素の安定同位体で標識された乳酸 ($^{13}\text{C}_3$ -乳酸) で代謝を追跡し、乳酸がヒストンのラクチル化に関与していることを実証した。さらに、乳酸の量を増やして細胞を処理すると、リシンのラクチル化レベルが上昇することが分かった。従って、ヒストンのラクチル化は乳酸に由来していて、乳酸レベル感受性である。

解糖とは生物の中心的な代謝過程で、細胞による消費としてグルコースを分解することでエネルギーが産生される。乳酸は、この解糖の際に豊富に生成される代謝物である。解糖の過程で、グルコースは2個のピルビン酸分子に変換される。その後ピルビン酸は、乳酸の生成に送られるほか、エネルギー産生の細胞小器官（ミトコンドリア）に輸送されて中間体のアセチル補酵素A（アセチル CoA）を生成し、エネルギー産生のためのクエン酸回路に入ったりする。乳酸は、がん細胞や免疫細胞を含む、さまざまなタイプの細胞において解糖により生成される。乳酸の生成は、クエン酸回路へのピルビン酸の進入を抑制する低酸素（低酸素レベル）など、特定の条件下でも増強される。乳酸がヒストン修飾に使われるという Zhang らの発見は興味深い。というのも、乳酸は豊富に生成されるし、また、乳酸の生成、取り込み、使用が全て動的な調節を受ける⁵からである。

Zhang らが取り組もうとした重要な疑問の1つは、リシンのラクチル化が細胞の代謝変化に応答するかどうかである。この考えは、過去の研究で、リシンのアセチル化（アセチル CoA に由来する）など、他の代謝物に由来するタンパク質修飾は代謝感受性であること²が示されていることに基づいている。Zhang らは、in vitro で増殖させた細胞では、利用可能なグルコースの量がヒストンのリシンのラクチル化を動的に調節することを見いだした。さらに、同位体で標識されたグルコース ($^{13}\text{C}_6$ -グルコース) の追跡から、リシンのラクチル化は解糖に依存的であることが分かった。Zhang らは、いくつかの酵素の量や活性を^{かくらん}攪乱させて、乳酸の生成を促進したり（低酸素状態やミトコンドリア代謝の阻害剤など）、抑制したり（ピルビン酸から乳酸への変換の阻害剤を用いる）した。蓄積されたデータから、リシンのラクチル化が解糖による乳酸の生成に非常に感受性であることが示された。

次に Zhang らは、ラクチル化の生物学的機能を調べるた

めに、モデルとしてマクロファージを選択した。マクロファージは、炎症性（M1と呼ばれる）あるいは抗炎症（M2）の特性を持ち得る免疫細胞で、それぞれの機能に対応して代謝が変化する⁶。例えば、細菌感染の合図に遭遇したマクロファージは、炎症遺伝子を活性化し、解糖を増強する⁶。Zhangらは、マクロファージを、細菌あるいは細菌の構成要素であるリポ多糖（LPS）で刺激して、M1特性を誘導した。すると、解糖が増強され、徐々に細胞内の乳酸レベルが上昇し、並行してヒストンのラクチル化が上昇することが分かった（図1a）。注目すべきは、M1の特性に関連する炎症遺伝子はLPSへの曝露によって迅速に発現が上昇したが、乳酸レベルやリシンのラクチル化はこの上昇と関連しなかった（図1b）。しかしながら、リシンのラクチル化は炎症遺伝子の発現よりゆっくり上昇し、恒常性遺伝子（生物学的な定常状態の維持に関与する遺伝子）の発現上昇と関連していた。

Zhangらは、M1ゲノムのどこでリシンのラクチル化が起こるのか、またこの修飾が遺伝子発現をどのように変化させるのかについて調べ、リシンのラクチル化が遺伝子のプロモーター領域（遺伝子の転写の開始点を示す）で高く、それらの遺伝子から作り出されるメッセンジャーRNAのレベルと正に関連することを見いだした。また、リシンのラクチル化とアセチル化を比較すると、アセチル化が見られない多くの遺伝子でラクチル化が見られたことから、この2つの修飾には異なる役割があると考えられた。その上、乳酸を産生できないマクロファージは、LPSによる刺激に応答して炎症遺伝子を発現上昇できるが、リシンをラクチル化できず、つまり関連する恒常性遺伝子の発現を上昇させられなかった。Zhangらは、これらの時間的な動態から、ヒストンのラクチル化が関与し、刺激から時間が経つと機能する「乳酸タイマー」が、感染などによる炎症の解消に関与する遺伝子の活性化を促して、組織の恒常性の再確立に役立っていると提案した（図1b）。

これらの知見から、ラクチル化の生化学的性質およびラクチル化の生理学的あるいは疾患における広範な役割について、疑問が浮かび上がった。Zhangらは、生化学的には、無細胞系でラクチルCoAが、リシンのラクチル化のためのラクチル基ドナーであることを示している。しかし、これまでのところ、細胞内で乳酸からラクチルCoAを生成する酵素、およびラクチルCoAの細胞内濃度は知られていない。また、別の疑問もある。リシンのラクチル化は、ラクチル基を付加したり、読み取ったり、除去したりする酵素によって、どのような調節を受けるのかということも解明されていないのだ。

Zhangらの無細胞系では、p300として知られる酵素のアセチルトランスフェラーゼが、ラクチルCoAからヒストンへのラクチル基の転移を触媒できるが、このようなことが細胞で起こるのかどうかはまだ調べられていない。

これらの知見から、 ラクチル化の生化学的性質および ラクチル化の生理学的あるいは 疾患における広範な役割について、 疑問が浮かび上がった。

ラクチル化のより広範な役割という点から見ると、まず乳酸は、運動中の骨格筋などの生理的環境と、がんなどの疾患における環境の両方で細胞によって産生される。さらに、乳酸は健康な組織や腫瘍の細胞に取り込まれて、クエン酸回路に供給される⁷。そのため、ラクチル化は、解糖を行っている細胞で起こる現象というだけでなく、細胞間のコミュニケーションにも関与する可能性がある。これに関しては、腫瘍周囲の環境で乳酸レベルが高いと免疫抑制が促進されることが知られており⁸、Zhangらも、ヒストンのリシンのラクチル化は、腫瘍関連マクロファージの方が、他の組織由来のマクロファージよりも上昇していることを見いだしている。総合すると、Zhangらが発見したヒストンのラクチル化は、細胞の代謝と遺伝子調節を結び付け、ヒトの健康に多くの影響を与える可能性がある。そしてこの研究成果は、ラクチル化の役割と調節について、さらなる詳細な調査の出発点となる。

翻訳：三谷祐貴子

Lactate links metabolism to genes

Vol. 574 (492–493) | 2019.10.24

Luke T. Izzo & Kathryn E. Wellen

ペンシルベニア大学ペレルマン医学系大学院

(米国フィラデルフィア) に所属

1. Zhu, J. & Thompson, C. B. *Nature Rev. Mol. Cell Biol.* **20**, 436–450 (2019).
2. Campbell, S. L. & Wellen, K. E. *Mol. Cell* **71**, 398–408 (2018).
3. Zhang, D. et al. *Nature* **574**, 575–580 (2019).
4. Sabari, B. R. et al. *Nature Rev. Mol. Cell Biol.* **18**, 90–101 (2017).
5. Haas, R. et al. *Trends Biochem. Sci.* **41**, 460–471 (2016).
6. Galván-Peña, S. & O'Neill, L. A. J. *Front. Immunol.* **5**, 420 (2014).
7. Martínez-Reyes, I. & Chandel, N. S. *Cell Metab.* **26**, 803–804 (2017).
8. Ippolito, L. et al. *Trends Biochem. Sci.* **44**, 153–166 (2019).

Nature 創刊 150 周年： 科学的根拠による 真理の探究

この 1 世紀半の間に
科学は重大な変化を遂げたが、
科学的証拠と透明性は、
かつてないほど重要になった。

1869 年 11 月 4 日に *Nature* の創刊号が世界に向けて出版された。最新の発見や発明のニュースを科学者と一般読者に同じように伝えることが *Nature* の野望だったが、これは知的に大胆な野望であり、商業的なリスクもあった。

Nature は、想定読者を幅広く設定していたが、特に科学者に好まれた。*Nature* の 1 週間というスケジュールは研究知見を素早く伝えることを可能にし、学会誌の発行や学会紀要のゆったりしたスケジュールとは対照的だった。そして、大学が成長するにつれて、英国ロンドンの *Nature* のオフィスには科学者からの「投書」が増えていった。執筆者が読者でもあったため、*Nature* は発見を発表する場となった。それ以来 *Nature* は、科学者と社会の役に立つべく努力を重ねてきた。

Nature 創刊 150 周年記念号（2019 年 11 月 7 日号）では、本誌で発表された数々の注目すべき発見と、*Nature* としての意見表明の重要部分を常に占めてきたアジェンダ設定型ジャーナリズムと論評を振り返っている。また、記念号の表紙は、*Nature* アーカイブのデータを解析して明らかになった学際的範囲をとてつもない花火として表現したもので、印刷版の表紙の他、ビデオ映像やオンラインでのインタラクティブ映像としても公開している。

1 世紀半もあれば、私たちの自然界に関する理解が、次々と発表される新しい科学的証拠によって

研究者と研究者がもたらした驚くべき発見が現在のネイチャーを作り出した

変化する過程を確かめることができる。人類の起源を例にとると、1925 年 2 月の *Nature* で、レイモンド・ダートが、南アフリカでのアウストラロピテクス・アフリカヌスの発見を発表した。人類と類人猿のつながりが化石によって初めて明らかになったことで、センセーションが巻き起こり、チャールズ・ダーウィンが提唱したように人類がアフリカの共通祖先から進化したことを裏付ける根拠となった。それまでは、人類発祥の地は英国やインドネシアだと考えられていた。

それから約 80 年後の 2004 年には、ホモ・フロレシエンシス（ホビット）の化石が発見され、ヒト属が驚くほど多様であることが明らかになった。その後、人類の来歴と人類の進化に関するさらなる新事実が次々と明らかになり、古代ゲノミクスの進歩につながった。この手法により、ヒトと他のヒト族（ネアンデルタール人とデニソワ人）が 3 万～6 万年前まで共存し、子孫を残していたことも明らかになった。

また、20 世紀初頭の物理学における注目すべき研究の進展を報告する論文のいくつかが *Nature* で発表された。その中には、電子と陽子に加えて中性子という新たな粒子が存在するという 1932 年のジェームズ・チャドウィックの提唱が含まれている。今日では、素粒子物理学の標準模型の予測によって、数々の基本粒子が発見されている。また天の川銀河以外の銀河で太陽類似恒星を周回する惑星が初めて見つかったことが、*Nature* に掲載された。論文を発表したミシェル・メイヤーとディディエ・ケロズは、2019 年にノーベル物理学賞を受賞した。

Nature に掲載された最も忘れ難い論文は、1953 年 4 月に発表された DNA の構造に関する一連の論文であることは、ほぼ間違いないだろう。ここには、フランシス・クリックとジェームズ・ワトソンの論文に加え、モーリス・ウィルキンズとロザリンド・フランクリンの論文も含まれる。DNA が二重らせん構造をとるという発見により、生物学は

すっかり変わった。その40年後、公的資金を受けた研究グループである国際ヒトゲノムシーケンス決定コンソーシアムが、初めてのヒトゲノムの概要配列を本誌で発表したことを、私たちは誇らしく思う。この研究者集団の業績がなかったら、医学や農業、環境保全、刑事司法は今とは大きく異なっていただろう。

責任ある科学

過去1世紀半の間に科学は進歩し、特に内燃機関から合成農薬に至る工業的規模の技術に関する発見と革新的な発明が並行して前進した。こうした技術の多くは、数億人の生活の質を向上させたが、同時に環境破壊を引き起こし、倫理・安全面の重大な懸念が生じている。

研究者が早くから警鐘を鳴らし、是正措置が間に合った事例もあった。例えば、1974年6月に化学者のマリオ・モリーナとシャーウッド・ローランドが、クロロフルオロカーボン（フロン類）由来の塩素が大気中のオゾンを破壊していることを解明した。その10年後、物理学者のジョセフ・ファーマンは、南極上空のオゾン濃度が予想を下回っていることを明らかにした。オゾンホールを発見である。

こうした研究知見が、1989年のモントリオール議定書（オゾン層破壊物質の削減を定めた国際協定）につながった。これは、差し迫った環境災害が科学的証拠によって示された時に人々がどのように団結して行動を起こすことができるかを示す好例となった。気候変動についても、研究者たちが1970年以降、温室効果ガスの排出が地球を温暖化させることを限りなく強烈に警告しているが、残念ながら同様の結果には至っていない。

近年、発見と発明のペースが加速しているため、研究者や学術出版社が社会に対する責任を認めて、果たすことが明らかに必要で、かつてなく強く求められているかもしれない。私たちは公開性を高め、研究結果が再現可能なことを保証し、常に誠

私たちは、未来に目を向けて、学界の透明性と公開性の向上に寄与したいと考えている

実に行動しなければならない。また、*Nature*と*Nature*を利用する研究者は、研究成果の影響を受けることが想定される社会とも協力し、後の世代の人々に配慮する義務を負っている。

改善の余地

過去を振り返ると、*Nature*は、今日では遵守の責任を負っている基準を守っていなかった時代があった。ジョスリン・バル＝バーネルがパルサーの発見という功績があったにもかかわらず、ノーベル物理学賞を受賞できなかった時に私たちは声を上げるべきだった。そして、私たちのミッション・ステートメントにおいて、「scientific men」という文言を「scientists」に置き換えたのが2007年というのは遅過ぎた。

*Nature*が、科学出版の基礎である組織化された査読を導入したのは1966年になってからだったが、その後は遅れを取り戻すために努力した。2006年に公開査読制度の試験運用を行い、現在は、ダブルブラインド査読の選択肢や、査読者の氏名を公開する選択肢も用意している。

変化が長く待たれていたもう1つの領域でも、変化が起こりつつある。学術誌に登場する人々の多様化である。初期の*Nature*では、論文著者の大部分は1～2人で、ほとんどが北半球出身の男性だった。今では、単独著者の論文はほとんどないどころか共著者が数千人に達することもあり、チームで行う研究が増えている現代の傾向を反映している。依然として著者の大部分は、研究資金が集中している欧州と北米の研究機関に所属しているが、*Nature*に掲載される論文の著者の出身地は地理的に多様化している。

しかし、世界の大きな部分、特にアフリカを出身地とする研究者の論文は数が少ない。これは、科学と帝国が往々にして共生関係で動くという、ばつの悪い歴史的現実によって由来する広範な不平等性を反映している。私たちは、*Nature*がそうした時代の最盛期に設立されたことを認識している。変

化には時間が必要だが、私たちは、変化をもたらすために一層の努力を重ねることを約束する。

将来の展望

学問分野の境界が不明確になり、研究が学際的、分野横断的になるにつれて、*Nature*は、従来の自然科学が中心の学術論文誌から社会科学、臨床・トランスレーショナル科学、応用科学・工学を包含するようになった。私たちは、未来に目を向けて、学界の透明性と公開性の向上に寄与したいと考えている。研究者が協調して研究を行う方法が増え、研究論文を公開する方法がさらに変化する可能性が非常に高いからだ。

未来の予測が難しいことは周知の事実だ。ウィリアム・ギブソンが1984年に発表した小説『ニューロマンサー (Neuromancer)』では、今日の幹細胞治療の一種と精巧な人工知能を予見したが、携帯電話を予想することはできなかった。1990年初頭においてさえ、「電子出版」と呼ばれ始めていたものにより、当時大量生産されていた学術誌の印刷版の未来が脅かされることを予測できた人は比較的少なかった。現時点で私たちが想像できない変化こそが、最もエキサイティングで劇的な変化となるのだ。

現在、毎年850編以上の研究論文と3000本以上のNews、Opinion、Analysisが掲載される*Nature*には毎月400万人の読者がオンラインでアクセスしている。その創刊に携わった人々は想像もしていなかったことだろう。研究者と研究者がもたらした驚くべき発見が現在の*Nature*を作り上げたのであり、全てが皆さんのおかげなのだ。

その他の点では、今の*Nature*は創刊当時と全く変わっておらず、今後も、私たちのミッションである科学の擁護、世界の研究コミュニティに対する貢献、全世界での科学的成果の伝達を継続する。また私たちは、研究、政策、産業の各部門で責任を負う立場にある者に説明責任を果たさせるように力を尽くし、また、人と地球に対する研

ネイチャーが保持する価値観は、かつてなく重要性を増している

究の意図せぬ有害な影響の低減を主導し続ける。

真理を探究するために科学的根拠を集約、整理することを研究、科学、知識、学問と言い表すことができるが、いずれにせよ、*Nature*が保持する価値観は、かつてなく重要性を増している。

翻訳：菊川要

Nature at 150: evidence in pursuit of truth

Vol. 575 (7-8) | 2019.11.7

*Nature*の新しい姿

このデジタル時代に
研究成果がもっと明確に伝わるように、
Nature のデザインを手直ししました。

*Nature*のデザインが2019年10月24日号から変わりました。私たちは、「研究者の役に立ち、科学知識を世界中に広める」という使命を果たすのに必要な新たなデザインを、1年以上かけて練り上げてきました。150周年を迎える*Nature*が新たな明確さとスタイルで科学を伝えるために、大いに必要とされていたアップデートです。読者の皆さんにも気に入ってもらえることを願っています。

*Nature*は、過去に何度かデザインを変えてきましたが、いずれの場合も同じ前提に基づいていました。読者は、物理的な紙に動かないインキで印刷された媒体を介して私たちのコンテンツに目を通す、ということです。この前提は、もはや成り立ちません。だからこそ私たちは、内容が明確で読者を引きつける印刷版を制作しつつ、読者の大多数が利用する我々のデジタルプラットフォームでコンテンツを読むのに適した新しいデザインを

練り上げたのです。

本誌のテキストが読みづらいこと、そして、それぞれの研究論文で複雑なデータセットを正当に扱う必要性がますます高まっていることが、読者アンケートや読者の面接調査から明らかになりました。こうしたニーズを満たし、さまざまな形式のコンテンツに適用できる魅力的なデザインを考え出すのは難題だと認識していましたが、著名なエディトリアルデザイナーであるマーク・ポーター (Mark Porter) 氏との共同作業においてその発想に耳を傾け、いろいろと試した上で、このたびのお披露目となりました。

読者の皆さんが最初に気付くのは、*Nature* のロゴの変化かもしれません (ロゴのデザイン変更は 11 回目です)。過去半世紀にわたって使用してきた小文字で始まる *nature* が、装いを新たに再出発しました。新しくなったのはロゴだけではありません。本誌のジャーナルフォントとして Harding というカスタム書体が設計されました。Harding という名称は、インスピレーションにあふれ、42 歳の若さで亡くなるまで神経遺伝学に重要な貢献をした神経学研究所 (英国ロンドン) のアニタ・ハーディング (Anita Harding) 氏にちなんでいます。

私たちは、Commercial Type 社のデザイナーやタイポグラファーたちとの共同作業で、*Nature* の全体的なデザイン言語に組み込むことを目的とした書体を数カ月かけて設計しました。*Nature* のデザイン言語は、20 世紀中頃のスイスのモダニストによる合理的デザインから着想を得たものです。モダニスト (国際主義と呼ばれることもある) は、第二次世界大戦前と大戦中の国家主義的なデザイン動向に対して登場しました。モダニストは、「グラフィックデザインは数学的グリッドに従うべき」という考え方を推進し、その結果、デザイナーは秩序らしきものに従って書体と画像を配置できるようになったと、*Nature* のクリエイティブディレクターである Kelly Krause は説明します (*Nature* 2019 年 10 月 24 日号 476 ページ参照)。

ジャーナルフォントとしてハーディングというカスタム書体が設計されました

デザインにこうした要素を取り入れれば、*Nature* 印刷版のテキストは読みやすくなると考えられます。また読者の皆さんがセクション間を進みやすいように、構成とラベルの一部を微調整しました。そして、*Nature* の全ての研究コンテンツは Article 形式で出版され、短縮版の Letter 形式は廃止されました。これは、オンライン版の論文に裏付けデータセットを組み込む目的で 2013 年に創設された Extended Data セクションに続く変更で、これによって *Nature* に掲載される全ての研究論文に同等の注目が集まるようになります。

また、*Nature* 印刷版の終わりの方に「Where I work」が加わりました。研究者と研究に関係する人々を紹介するこのシリーズは、一人称で語られるストーリーと、研究や仕事や思考を行う場での印象的な写真を組み合わせた記事を通し、世界中のあらゆる年代の人々の過ごし方を垣間見られるようにすることが狙いです。なお、*Nature* の SF シリーズである「Futures」は、オンライン版にて掲載を継続します。

Nature のデザインを手直しするプロセスは、まだ終わっていません。*Nature* オンライン版および *Nature* ブランド全学術誌の印刷版とオンライン版には、今後 1 年間にさらに多くの変更が施されます。

Nature にとって、本物の科学を正確かつ明確に伝えることほど重要なことはありません。ちょっと粋で、想像力も働かせた *Nature* の新しいデザインによって、それを実現していきたいと私たちは考えています。

翻訳：菊川要

A new look for *Nature*

Vol. 574 (453) | 2019.10.24

Natureの150年

多分野にわたる研究と発見のネットワーク

Natureは今週号で150周年を迎える。創刊号は1869年11月4日に発行された。表紙は、本誌の共引用ネットワークを可視化したものである。1900年以来Natureに発表されてきた8万8000編以上の論文が、分野によって色分けされたドットとして表現されている。別の科学論文に同時に引用された

論文は、両者がリンクされ、ドットサイズはこうした共引用リンクの数を反映している。この複雑なネットワークは、論文間の関係を明らかにするとともに、Natureの学際的な範囲の広さを捉えている。重要な論文のストーリーは動画で明らかにされており (www.nature.com/articles/d41586-019-03325-6)、このネットワークの完全にインタラクティブなバージョンはgo.nature.com/n150intで探索できる。

Cover; 10.1038/d41586-019-03325-6



実験物理学

陽子半径の見直し

陽子電荷半径の値はいくつなのか。2010年から議論が続いていることから明らかなように、この一見したところ単純な質問に対する簡単な答えはなく、これは「陽子半径問題」と呼ばれることがある。ミュオン水素の分光測定から、陽子電荷半径の値は、電子-陽子散乱実験と水素の分光測定を通して以前に見いだされた値よりも小さいと報告されたことで、過去のデータを再検討し、理論的な枠組みを改善するとともに、より高精度でモデルにあまり厳しく依存しない新たな測定を行う必要性が明らかになった。今回、米国ジェファソン研究所のPRad コラボレーションが、陽子電荷半径を決定する最新の電子散乱実験の結果を報告している。今回見いだされた値は、ミュオン水素の研究と一致しており、これによって、同様に高精度の電子-陽子散乱を使った研究で以前に得られていた値よりも小さな半径が裏付けられた。

10.1038/s41586-019-1721-2

進化学

そこは「エデンの園」だったのか

現生の全ての人々の祖先の発祥の地と考えられる場所は、ボツワナ北部の地域である。この地域は、現在は乾燥した塩生砂漠だが、約20万年前まではマカディカディ湖という当時

アフリカ最大の古湖（面積は現在のビクトリア湖の2倍）があった。そして約20万年前、気候の乾燥化によってマカディカディ-オカバンゴ古湿地へと変貌し、乾燥の進んだ土地に囲まれた豊かなオアシスとなった。それはちょうど、解剖学的現生人類がそこで足掛かりを得た時期であった。その後、解剖学的現生人類は7万年間にわたってこの地にとどまり、約13万年前になってようやく（より穏やかな気候を利用して）外の世界へと移動し広がっていった。その先は先史時代が示すところである。A. TimmermannとV. Hayesらは今回、この成り行きを気候の再構築から組み立てたが、その根拠の大部分はミトコンドリアDNAの解析に基づいている。現生人類のミトコンドリアゲノム（ミトゲノム）で最も古く分岐したのは、現在もこの地方に居住しているコイサン族に由来するL0系統のものである。現代人のミトゲノムに関する既存の情報を、新たに得られた情報資源と合わせて用いることで、L0系統の歴史および分岐の状況が再構築され、この系統がどこで出現し、その後どこへ移動したのかが明らかになった。こうして、L0系統が約20万年前にアフリカ南部で出現したという新たな知見が得られた。この年代は、従来の推定を5万~2万5000年さかのぼるものである。

10.1038/s41586-019-1714-1



ナミビアの大カラハリ砂漠に暮らすJu/'hoansi族の人々と研究者たち。

CHRIS BENNETT, EVOLVING PICTURE, SYDNEY, AUSTRALIA

がん

変異型KRAS阻害剤の最初の臨床活性

今回、発がん性のKRASを標的とする新しい変異型特異的阻害剤AMG 510の開発が報告されている。KRAS変異は肺、大腸、膵臓の腫瘍の重要なドライバーである。AMG 510はKRAS^{G12C}マウスモデルで前臨床活性を示し、化学療法や分子標的薬との相乗効果が見られた。用量漸増試験でこの阻害剤の投与を受けた2人の肺がん患者でも、奏功を伴う臨床活性が認められた。さらに、この阻害剤は大腸がんのマウスモデ

ルで炎症性環境を誘導し、免疫チェックポイント阻害の効果を増強した。

10.1038/s41586-019-1708-z

微生物学

腸内微生物群を免疫で武装

微生物が高密度で存在する腸内環境では、細菌は隣接する細菌からの攻撃を防ぐ必要がある。J. Mougousらは今回、同じ種あるいは異なる種のVI型分泌装置（T6SS）が分泌する毒素に対して作用する、免疫遺伝子のクラスターが関与する新しい防御戦略を特定した。この細菌間防御系は、バクテロイデス属（*Bacteroides*）の種の間で広く見られると考えられ、この系が種間を移動できることによって、in vitroおよびマウスで毒素に対する抵抗性の移動が起こる。これらの後天性細菌間防御（AID）遺伝子クラスターは、腸内微生物相の生態学的相互作用を形作るのに重要であると予測される。

10.1038/d41586-019-03325-6z

2019年11月14日号

Vol 575 / Issue 7782

ゲームの戦略

「スタークラフト2」での戦いを学んで グランドマスターレベルに達したAIプログラム

「スタークラフト2 (StarCraft II)」は、世界中で競われているSF戦略ゲームである。このゲームでは、プレイヤーは異星人の3種族のうち1種族を統治し、対抗勢力の行動に対応して戦略的判断と戦術的判断を下さなければならない。このゲームは、その複雑さとマルチプレイヤーチャレンジが潜在的な実世界アプリケーションを反映しているため、人工知能研究における重要な挑戦の場になっている。しかし、簡略版のゲームであっても、AIプログラムが人間のプレイヤーと競うのは難しかった。今回ディープ

マインド社のO. Vinyalsらは、「アルファスター (AlphaStar)」と呼ばれるAIプログラムが、完全版のゲームを使って人間のプレイヤーとオンライン対戦した後、スタークラフト2の3種族全てでグランドマスターのレベルに達したことを報告している。アルファスターは現在このゲームにおいて、人間プレイヤーの上位0.2%にランクインしている。今回のアルファスターの成功は、複数のディープニューラルネットワークエージェントが互いに競い合い、適応戦略とカウンター戦略を絶えず適合させるマルチエージェント強化学習アルゴリズムによって実現された。

Cover; 10.1038/s41586-019-1724-z



高エネルギー物理学

反物質と暗黒物質の出会い

暗黒物質とは何だろうか。この質問に答えるため、素粒子物理学や天体物理学で数々の野心的な研究プログラムが進められている。多くの暗黒物質候補の1つがアクシオンである。アクシオンは、スピンを持たない軽いボソンで、元々は量子色力学の強いCP問題を解決するため導入された。アクシオンと光子や電子の間の相互作用の強さの限界は分かっているが、反物質についての同様の情報は無い。今回C. Smorraらは、極めて軽いアクシオン型素粒子と反陽子の相互作用を初めて直接的に絞り込んでいる。今回の成果は、他の反粒子との類似した相互作用を探る道を開くものである。

10.1038/s41586-019-1727-9

細胞生物学

ミトコンドリアの恒常性を支える新技

ミトコンドリアが損傷したり機能を失ったりすると、細胞はマイトファジーと呼ばれる過程を経てこの小器官を廃棄して、恒常性を回復する。今回Z. Aranyらは、Parkinに依存したマイトファジーに関わる新たな因子を突き止めるため、CRISPR-Cas9を用いた遺伝子スクリーニングを行った。多数の新しい因子の中から特定されたのがアデニンヌクレオチド交換輸送体（ANT）複合体で、これはヌクレオチドの交換輸送体としての輸送活性がよく知られている。しかし著者らは、ANTのこの機能はマイトファジーには必要ないことを見いだした。そうではなく、ANT複合体はTIM44タンパク質と相互作用して、ミトコンドリア内部へのタンパク質の輸送を行う交換輸送体TIM23を阻害する。この結果、PINK1が安定化されて、マイトファジーの進行が可能になる。

10.1038/s41586-019-1667-4

がん

ミトコンドリア機能のin vivo画像化

ミトコンドリアはエネルギー産生や細胞代謝に不可欠であり、これは、がん細胞でも例外ではない。D. Shackelfordらは今回、ミトコンドリア機能をin vivoで画像化するための陽電子放射断層撮影法（PET）を開発した。この手法を用いた肺がんマウスモデルの観察により、腫瘍細胞間でミトコンドリア機能に明確な不均一性があることが分かった。著者らは、この技術が、がんや老化、生理機能、疾患におけるミトコンドリア機能の影響に関するさまざまな研究に応用可能であると提唱している。

10.1038/s41586-019-1715-0

分子生物学

クロマチン凝縮の動態

ヘテロクロマチンタンパク質HP1は、ヌクレオソームをオリゴマー化して相分離した凝縮物中に詰め込むことにより、クロマチンをまとめ上げると考えられている。今回G. Narlikarらは、分裂酵母 (*Schizosaccharomyces pombe*) のHP1タンパク質Swi6が、ヌクレオソーム中に埋め込まれているヒストン残基を動的に露出させることによって、ヌクレオソームのオリゴマー化と相分離とを連動させていることを明らかにしている。Swi6がヌクレオソームコアを変形させると相分離が促進される。それはおそらく、ヌクレオソーム間に多価相互作用が生じる機会が増えるためだろう。

10.1038/s41586-019-1669-2

自己免疫

TLR7とTLR9の応答調節

Toll様受容体 (TLR) であるTLR7とTLR9は、全身性エリテマトーデスなどの自己免疫疾患において自己の核酸を感知する役割があることが知られている。TLR7とTLR9は全身性エリテマトーデスのマウスモデルにおいて相反する結果を示し、この病気はTLR9欠損マウスでは悪化するが、TLR7欠損マウスでは軽減する。TLR7とTLR9は異なった調節を受けることが示唆されるものの、これらのTLRの下流シグナル伝達の違いをもたらす機構は明らかにされていない。シャペロンのUNC93B1は、新たに作られた核酸結合性TLRのエンドソームへの輸送を行うトラフィッキング因子としてのみ機能すると考えられていて、UNC93B1へ結合する際のこれらのTLRの競合がin vivoで異なる役割を持つことを説明する機構として提唱されている。これについては議論が分かれていたが、G. Bartonらは今回、UNC93B1がシンテニン-1と相互作用し、TLR7-UNC93B1複合体の多胞体の内腔小胞へのソーティングを促進することを明らかにしている。多胞体への内在化はTLR7シグナル伝達を終結させると考えられており、マウスにおいてUNC93B1とシンテニン-1の相互作用を阻害すると、TLR7依存的な自己免疫が引き起こされることが分かった。これに対し、TLR9の活性化には、エンドソームにおけるUNC93B1からの解離が必要であり、このためTLR9が細胞外DNAによって活性化される可能性が減少している。

10.1038/s41586-019-1612-6; 10.1038/s41586-019-1611-7

構造生物学

ゲートを通して見えたもの

細胞質からミトコンドリアへのタンパク質搬入は、ミトコンドリア生合成に必須である。ミトコンドリア外膜では、TOM

複合体がこうしたタンパク質の主な搬入ゲートとして働いている。遠藤斗志也 (京都産業大学) らは今回、クライオ (極低温) 電子顕微鏡を用いて、酵母TOM装置の3.8 Å分解能での構造を明らかにしている。この構造および関連して行われた生化学的解析から、TOM複合体の重要な特徴 (全ての真核生物で進化的に保存されている) などの多くの情報や、TOM複合体がミトコンドリア膜間腔タンパク質の生合成を仲介する仕組みに関する知見が得られた。

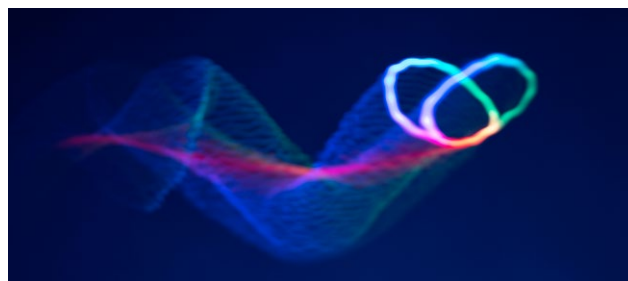
10.1038/s41586-019-1680-7

応用光学

究極のタッチスクリーンか

生み出された像が実際の空間で物理的体積を占有しているように見えるボリューム (体積型) ディスプレイは、SF映画によく出てくるものの1つである。平山竜士 (英国サセックス大学) らは今回、そうしたディスプレイを実現させることのできる方式を開発した。しかも、このディスプレイには、映像の他に可聴音と触感まで含むという利点がある。この方式の根底にあるのは、入念に構築された音場によって微小粒子がトラップされて移動する音響泳動である。すなわち、粒子に光が適切に照射され、粒子の動きが十分速ければ、粒子が自由空間に立体を描き出すように見える。その一方で、ディスプレイの駆動に音響場を用いているので、描き出された像から音が聞こえるようにもなり、さらには視聴者の皮膚に触感をも生じさせる。つまり、表示された像を見ることができ、聞くことができ、「触る」ことまでできるのである。

10.1038/s41586-019-1680-7



マルチモード音響トラップディスプレイ (MATD) で生成された、空中浮遊するチョウの像。

2019年11月21日号

Vol 575 / Issue 7783

変異の波

実験室酵母の進化動態を画像化するバーコードシステム

今回M. Desaiらは、出芽酵母において、進化に伴う変異を高い分解能で視覚化し追跡するバーコード戦略を実証している。表紙は、その結果得られた適応の「進行波」の画像である。それぞれの線は別個の系統を表していて、有益な変異が

優位に立とうと競っている。この進行波は、適応度の分布が酵母集団内で時間とともにどのように変化するかを示しており、理論的な予測と一致する。著者らは、進化の初期に得られた適応優位性が系統の拡大を駆動するため、クローン間競争によって動的な「金持ちはさらに金持ちに」効果が生み出され、その後の変異を獲得する機会が増すことを観察している。この視覚化によって、適応の速度、予測可能性、分子基盤を制御する要因に関する新たな観点が得られた。

Cover; 10.1038/s41586-019-1653-x



天体物理学

ガンマ線バーストの残光からのテラ電子ボルト放射

長年の探査にもかかわらず、ガンマ線バーストに伴うテラ電子ボルト (TeV) 放射はこれまで観測されていなかった。今回 MAGIC コラボレーションによって、GRB 190114C からの 0.2 ~ 1 TeV のエネルギー帯域での放射が観測され、バーストの約 1 分後から始まるため、この放射は残光に関連するものであることが見いだされた。その放射強度と光度曲線は、X 線帯域で観測されるものと似ていることから、どちらも逆コンプトン散乱に起因するという結論が導かれる。

10.1038/s41586-019-1750-x



GRB 180720B を観測した HESS 望遠鏡群は、集光鏡の面積が 614 m² の大型望遠鏡 1 台と、集光鏡面積が各 107 m² のそれより小型の望遠鏡 4 台からなる。

微生物学

マウスのアルコール性肝炎を バクテリオファージ療法で軽減する

腸内微生物相は、マウスでアルコール誘導性の肝損傷を助長することが知られている。B. Schnabl らは今回、細胞溶解素を産生する腸球菌の *Enterococcus faecalis* が腸内微生物相

中に存在することが、アルコール性肝炎患者の予後不良と相関することを見いだしている。細胞溶解素陽性の微生物相をマウスに移植すると、より重篤な肝疾患が引き起こされ、また、エタノールによって腸の浸透性が増加して *E. faecalis* が肝臓へと移動し、そこで細胞溶解素が肝細胞の死と炎症を増悪させることが分かった。著者らはさらに、細胞溶解素陽性 *E. faecalis* を特異的に標的とするバクテリオファージを単離し、このバクテリオファージをマウスに投与するとアルコール誘導性肝炎が軽減されることを示している。これらの知見は、アルコール性肝炎の治療にファージ療法が有望である可能性を示しているが、このような治療的手法が安全かつ効果的であることを確認するためには、ヒトでの前向き臨床試験が必要である。

10.1038/s41586-019-1742-x

がん

ウイルスを介して皮膚がんを防ぐ

皮膚の扁平上皮細胞がんにおけるヒトパピローマウイルス (HPV) の役割は議論的になっている。J. Strickley らは今回、パピローマウイルス感染の実験的マウスモデルを用いて、非黒色腫皮膚がんの病因におけるパピローマウイルスの役割を調べた。正常な免疫能を持つマウスにパピローマウイルスを潜伏感染させると、その後の化学発がんや紫外線発がんのプロトコルによる皮膚がんの誘導が防がれることが分かった。この防御は、ウイルス特異的な皮膚常在性 T 細胞に依存的であることが示された。従って、この研究は、共生 HPV が皮膚において扁平上皮細胞がんを防ぐ有益な効果を持つ証拠を示している。

10.1038/s41586-019-1719-9

2019年11月28日号

Vol 575 / Issue 7784

もつれた話

アルツハイマー病では炎症が タウのもつれの形成を駆動する

表紙は、ニューロン内部に蓄積したタウタンパク質 (青色) を描いたものである。タウタンパク質は、アミロイド β と共に、アルツハイマー病に重要な役割を果たしていると考えられている。アミロイド β が老人斑に蓄積するのに対し、過剰リン酸化タウタンパク質は神経原繊維変化に凝集し、こうした老人斑

と神経原繊維変化が神経変性と認知機能低下に寄与する。ミクログリアの NLRP3 インフラマソームは体の自然免疫の防御力の一部を担うタンパク質複合体で、その活性化は、ア



Highlights

ミロイドβ斑の形成に不可欠である。今回 M. Heneka らは、NLRP3 インフラマソームもタウのもつれの形成を助けていることを明らかにしている。彼らは、ミクログリアと NLRP3 インフラマソームを活性化するアミロイドβの下流でタウのもつれが発生することを示しており、これはアルツハイマー病のアミロイドカスケード仮説を裏付けている。著者らはさらに、タウ自体が NLRP3 インフラマソームの活性化を促進し得ることを見だしており、これは他の神経変性疾患にもより広範に関係してくると示唆している。

Cover; 10.1038/s41586-019-1763-5

電気化学

二酸化炭素をメタノールに変換する安定かつ高活性の分子電解触媒

電気化学的触媒反応は、排出された CO₂ を燃料や化学品に変換できる可能性があるが、効率が低い。活性部位が明確で構造を調節できる分子触媒は、機構的知見を用いて性能を最適化できるが、一般に有用生成物を生成できない。今回 H. Wang らは、カーボンナノチューブに固定されたコバルトフタロシアニンが、CO₂ からメタノールへの電解還元を効果的に触媒するとともに、触媒分子の構造を適切に変えることによって使用中の触媒の劣化を防止できることを報告している。今回の研究では、かなりの活性と選択性でこの有用な変換を駆動でき、少なくとも 12 時間にわたって性能が安定した初の分子系電解触媒が得られている。

10.1038/s41586-019-1760-8

化学合成

イチョウの代謝物の合成

ピロバライドはイチョウ (*Ginkgo biloba*) の木の代謝物である。イチョウの葉は薬効があるとされ、漢方薬に広く用いられている。ピロバライドと GABA_A 受容体の相互作用がダウン症マウスモデルにおける認知機能の回復と関連付けられているが、その効果はあまりよく分かっていない。今回 R. Shenvi らは、ピロバライドの特性のさらなる研究を可能にするため、(-)-ピロバライドの短縮合成について報告している。今回の合成では、ピロバライド分子の三次元構造を用いて、擬対称性中間体の非対称化を可能にしている。この合成経路は短いため、グリシン受容体拮抗薬を含む類縁化合物の合成に応用できるはずである。

10.1038/s41586-019-1690-5

気候科学

海洋の温暖化による熱帯の気象変動の主要なパターンの変化

赤道域における雲のパターンは、マッデン-ジュリアン振動

(MJO) と呼ばれる、明確な季節内変動を示す。そして、この MJO が、気象変動の他の多くの側面に著しい影響を及ぼしている。今回 M. Roxy らは、1980 年代以降、MJO の滞在時間がインド洋では 3~4 日減少し、インド-太平洋海域では 5~6 日増加していたことを示している。こうした変化は相殺しているので、MJO の全体的な滞在時間はほとんど変化していない。著者らは、MJO の変化とインド-西太平洋暖水域の拡大を関連付けている。

10.1038/s41586-019-1764-4

遺伝学

Y 染色体喪失のモザイク

J. Perry らは今回、英国バイオバンクに登録されている男性の循環白血球において、細胞のクローン性増殖によるモザイク現象の一般的な形態である Y 染色体喪失モザイク (LOY) について、ゲノム規模関連解析を行った結果を報告している。LOY を検出する新たな手法によって、この男性集団の約 20% が検出可能な LOY を持つという推定が得られた。また、常染色体上の 156 の LOY 遺伝的関連座位が特定され、これらは別のヨーロッパ系男性集団および日系男性集団で再現性が確認された。さらに、白血球 LOY への遺伝的感受性が、広範な非血液がんと相関することも分かった。

10.1038/s41586-019-1765-3

がん

新たなフェロトーシス抑制因子

フェロトーシスは鉄依存的な細胞死の一形態であり、脂質に対する酸化的損傷によって誘導される。フェロトーシスの抑制には、GPX4 (グルタチオンペルオキシダーゼ 4) が関与する経路が 1 つだけ知られており、GPX4 は脂質の酸化やラジカル捕捉抗酸化物質を元の状態に戻す酵素である。M. Conrad らと J. Olzmann らの 2 つのグループが今回、新たな独立した平行経路について報告している。彼らは、FSP1 (ferroptosis-suppressor-protein 1) が、GPX4 がなくても、フェロトーシスを防ぐことを明らかにしている。FSP1 は、酸化脂質を捕捉するユビキトールを生成する。GPX4 と FSP1 の両方を阻害すると、がん細胞でフェロトーシスが引き起こされる。さらに FSP1 は、in vivo やマウスモデルの異種移植片において、フェロトーシスに対する抵抗性を仲介した。

10.1038/s41586-019-1705-2; 10.1038/s41586-019-1707-0

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

弊誌では2019年5月から、*Nature*の150年を振り返る特別記事を掲載してまいりました (natureasia.com/ja-jp/nature/nature-150)。 *Nature* 150周年記念号と同じ表紙の今号にて、フィナーレとなります。今号には、先月号の150年を振り返るエッセーシリーズ「科学と政治の150年」に続き、「産業界の科学は信用できるか?」「科学は時代と共に変わらねばならない」を掲載しています。政治と産業界の変化が科学をどのように変化させてきたか、私には再発見の機会となりました。個人的には、この3本をご覧いただいた後、「新分野を拓いた*Nature*論文10選」、社説へと読み進めていただく流れがおすすめです。そして、今号から弊誌も、デザインが変わりました! デザイン変更や*Nature*ジャーナルフォントに込められた思いについては「*Nature*の新しい姿」で解説しております。

*Nature*は、皆さまに支えられて今日に至ります。これから皆さまと共に歩み続け、また、科学的根拠による真理の探究を通して世界を良いものにするという創刊当時の変わらぬ目的を果たすべく力を尽くす所存であることを、将来の展望の中で改めて表明しています。

MU

「*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 エグゼクティブ・アドバイザー: Sara Phillips

編集: 宇津木光代、松田栄治、菫蒲さやか、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: 大場郁子 マーケティング: 守随愛子

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

© 2020 Nature Japan K.K. Part of Springer Nature.

掲載記事の無断転載を禁じます。

nature cancer

2020年1月創刊!

OPEN FOR SUBMISSIONS

Nature Cancer は、基礎研究からトランスレーショナル研究、臨床研究まで幅広い範囲を対象とし、特に重要な進展を掲載します。本誌の幅広い対象範囲は、がんに関する生物学、遺伝学、ゲノミクス、診断法や治療法の開発や送達のための新たな手段、がんの世界的な社会的影響を理解する新たな方法など、新たな知見を提示するあらゆるがん研究をカバーしています。

Nature Cancer がカバーするトピック

- がんの生物学
- がんの遺伝学やゲノミクス
- 腫瘍の進化と不均一性
- 腫瘍と宿主間の相互作用
- 腫瘍の免疫学
- 転移
- がんモデル
- システム生物学
- がん治療と免疫療法
- 臨床研究
- 社会的、倫理的、政策的な話題

皆様の研究成果をご投稿ください

nature.com/natcancer

 @NatureCancer

ネイチャー・ダイジェスト 1月号

令和2年1月1日発行 第17巻 第1号
編集執行人: 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

