

nature ダイジェスト

科学が深まる、世界が広がる

03
2020

三畳紀の岩に生命の転換期の跡

03 二酸化炭素を食べて増える大腸菌の作出に成功

42 細菌の外膜を標的とする新しい抗生物質

30 学术界サバイバル術入門

13 FROM 日経サイエンス
意外な捕食者たち

Contents

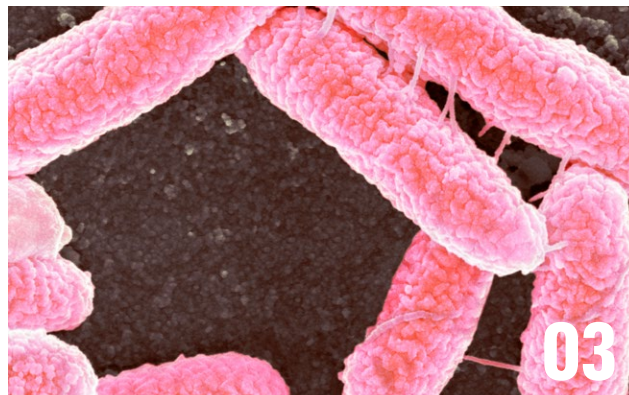


Feature

100万年以上 続いた後期三畳紀 の長雨

乾燥しきった三畳紀のさなかに
極めて湿潤な時期があったという説は、
発表から30年を経た今、
ようやく受け入れられつつある。
世界各地の岩石で発見されている
この長雨の痕跡は、
この事象が地球上の生命にとって
大きな転換期となり、さらには
恐竜類の隆盛にもつながったことを
示唆している。

Cover image: Sorin Rechitan/EyeEm/Getty
© 2020 Nature Japan K.K. Part of Springer Nature. 掲載記事の無断転載を禁じます。



News in focus

02 極端な北極温暖化の原因は オゾン層破壊ガスか

北極は全球平均の2倍の速さで温暖化している。
気候シミュレーションでその原因が示唆された。

03 二酸化炭素を食べて増える 大腸菌の作出に成功

糖ではなく二酸化炭素を栄養源として使って
増殖することのできる大腸菌が、
10年以上の研究の末に作製された。

05 古代アフリカ人のゲノムから 初期人類史の手掛かり

このほど、サハラ以南のアフリカ人の原郷
と考えられている地域にある既知最古の遺跡で
回収された小児のDNA塩基配列が解読された。

07 地磁気の発生は予想以上に早かった？

少なくとも初期生命が現れた37億年前までに、
地球を保護する地磁気が存在していたようだ。

08 火星の地震から見えてきた地質活動

NASAの火星探査機インサイトは
着陸後すでに300回以上の地震を検出していて、
一部については震源を特定することもできた。

10 標的を定めた攻撃で 造血幹細胞移植の安全性を高める

大きなリスクを伴う造血幹細胞移植。
適応拡大を目指し、患者の造血幹細胞のみを
根絶する技術の開発が進められている。



12 中国が国内科学雑誌にてこ入れ

中国政府は国内資本の科学雑誌に対し、毎年2億元を投資する方針を示した。

Feature

20 因果関係を見つけ出すツール

メンデル無作為化は、疫学データから情報を取り出したいときに頼りになる手法の1つだ。だが、研究者はこれに頼り過ぎていないだろうか。

Japanese author

26 異常ミトコンドリア除去を誘導する遺伝子発見

星野温（京都府立医科大学大学院）らのチームはマイトファジーのカギとなる遺伝子を突き止めた。

Publishing academy

30 学术界サバイバル術入門 「自分に合った研究の場を見つける①」

News in Japan

33 2020年ジャパンプライズは 低密度パリティ検査の考案者と 古遺伝学の先駆者に

News & views

34 太陽の秘密に間近で迫る パーカー・ソーラー・プローブから 最初の観測結果が報告された。



37 量子ゆらぎによる熱伝達を観測

真空の隙間で隔てられた2つの物体間で、量子ゆらぎによる熱輸送が可能であることが実験で示された。

39 既製の細胞性の栓が皮膚創傷を治す

皮膚下の繊維性組織からなる薄い層には、既成かつ可動性の細胞シーラントが含まれており、それにより深い創傷が治癒することが分かった。

42 細菌の外膜を標的とする新しい抗生物質

グラム陰性細菌は、二重の膜で守られているため抗生物質による治療が難しい。この障壁を克服できる化合物が複数報告された。

News scan

13 意外な捕食者たち

Editorial

45 「マネル」にさせない

Highlights

46 2020年1月2日～1月30日号

Where I work

52 Kerrie Mengersen



北極の気候変動によって海氷域が縮小している。

ARTERRA/UNIVERSAL IMAGES GROUP VIA GETTY IMAGES

極端な北極温暖化の原因は オゾン層破壊ガスか

北極は全球平均の2倍の速さで温暖化しているが、気候シミュレーションによりその原因が示唆された。

スクリプス海洋研究所（米国カリフォルニア州ラホヤ）の気候科学者Mark Englandらが2020年1月20日に*Nature Climate Change*で発表した論文¹によると、1955～2005年の間に北極で観測された気候変動影響の半分は、オゾン層破壊ガスに起因していた可能性があるという。

北極では、北極を除く全球平均の2倍以上の速さで温暖化が進行しており、驚異的なペースで海水が減少している。この現象は、北極温暖化増幅として知られるが、長年にわたって科学者たちを当惑させてきた。今回の研究結果は、

気候変動の影響が北極域では極端な形で表れる理由を説明するのに役立つ可能性がある。

フロン類のクロロフルオロカーボン（CFC）をはじめとするオゾン層破壊物質は、二酸化炭素よりも数千倍も高い効率で気温を上昇させる。しかし、オゾン層破壊物質に関する大抵の研究は、オゾン層への影響に重点を置いている。南極オゾンホールの原因がオゾン層破壊物質であるため、南半球では特にその傾向が強いのだとEnglandは言う。「今回の論文は、多くの議論をよきグローバルな規模で捉え直したもの

だと考えています」。

Englandの研究チームは、1950年代に始まったCFCの大量排出を考慮した場合と考慮しない場合の気候シミュレーションを比較した。CFCを考慮しない場合、北極の温度上昇の平均が0.82℃となることが示された。これに対しCFCの存在を考慮した場合、温度上昇値は1.59℃に跳ね上がった。海水被覆率についても、こうした2種類のモデルシミュレーション間で、北極の温度上昇と同様に劇的な変化が見られた。CFC濃度を固定してオゾン層の厚さを変化させたモデルのシミュレーションを行うと、温度上昇は、CFCがオゾン層で引き起こした変化によるものではなく、直接CFCに起因するものという結論に至った。

「Englandのチームは1つのモデルで丁寧に研究を行っており、これは大変意味のあることだと思います」と米国立大気研究センター（コロラド州ボルダー）の気候科学者Marika Hollandは言う。大気中のオゾン層破壊物質に

よる温暖化効果は、十分裏付けられた現象だと彼女は言う。しかし気候モデルは複雑であるため、北極に対する影響の正確な規模については断言できないとも指摘する。

NASAゴダード宇宙飛行センター（米国メリーランド州グリーンベルト）の気候科学者Susan Strahanは、「この研究は興味深く、刺激的です」と言うが、その結論にはまだ納得できていない。モデル化された増幅を物理的にはっきりと説明できていたら、もっと強い主張も可能だったでしょう、と彼女は続ける。

今回、北極温暖化へのCFCの寄与度の推定値が示されたわけだが、その信頼性を高めるには、今回の結果を複数の気候モデルで再現することが不可欠だと、Strahanは言う。ワシントン大学（米国シアトル）の気候科学者Cecilia Bitzも同意見だ。

オゾン層破壊物質の段階的廃止を求めたモントリオール議定書が1989年に発効した後、2000年を境に全球のCFC濃度は減少している（2019年7月号「中国にフロンの違法排出源」参照）。他にも多くの要因が北極温暖化増幅に寄与しているとみられるが、今回の結果は、オゾン層破壊物質が大気中から減り続けるにつれて北極の温暖化と海水融解が将来軽減される可能性があることを示唆しているとBitzは言う。「大変重要な論文です。楽観の兆しを示していますから」。

翻訳：藤野正美

Ozone-depleting gases might have driven extreme Arctic warming

10.1038/d41586-020-00108-2

2020.1.20

Giuliana Viglione

1. Polvani, L. M., Previdi, M., England, M. R., Chiodo, G. & Smith, K. L. *Nature Clim. Change* <https://doi.org/10.1038/s41558-019-0677-4> (2020).

二酸化炭素を食べて増える大腸菌の作出に成功

糖ではなく二酸化炭素を栄養源として使って増殖することのできる大腸菌が、10年以上の研究の末に作製された。この画期的な大腸菌は、環境負荷の少ない燃料や食糧の生産を切り開くかもしれない。

大腸菌 (*Escherichia coli*; *E. coli*) は、実験室で非常によく使われるモデル細菌である。今回、ワイツマン科学研究所（イスラエル・レホボト）のシステム生物学者Ron Miloらは、炭素源として糖などの有機分子ではなく二酸化炭素 (CO_2) を摂取して増殖する大腸菌株を作製し、2019年11月27日に *Cell* で発表した (S. Gleizer et al. *Cell* 179, 1255-1263; 2019)。

科学者たちは、この成果を画期的だと評価する。生物学界で最も一般的に使用されているモデル生物の内部機構を激変させることで成し遂げたからだ。将来的には、 CO_2 を摂取するこの大腸菌を使って、バイオ燃料用の有機炭素分子や食糧が生産されるようになるかもしれない。

この大腸菌を用いて製品を作る際の CO_2 排出量は、従来の方法で製造する場合よりも少ないと考えられるだけでなく、製造の際に大気中の CO_2 を除去する可能性すらある。

「代謝の心臓部を移植するようなものです」とマックス・プランク陸生微生物学研究所（ドイツ・マールブルク）の生化学・合成生物学者Tobias Erbは言う (Erbは今回の研究に関与していない)。

植物やシアノバクテリア（酸素発生型光合成を行う水生微生物）は光のエネルギーを使って、 CO_2 をDNAや糖、タンパク質、脂質など、炭素を含む構成要素に変換（固定）する。しかし、そうした生物の遺伝的操作は容易ではなく、これらを生物工場へと転換する取り組みはなかなか進まなかった。

これに対し大腸菌は、遺伝子操作が比較的容易な上、増殖が速い。つまり、変化したかどうかをすぐに調べることができ、遺伝的な変化を微調整して最適化することもできる。しかし大腸菌が増殖の際に用いるのはグルコースなどの糖であり、 CO_2 は摂取されるどころか排泄物として放出される。

Miloらは、大腸菌の食餌に大きな変更を加えるのに、10年を費やした。2016年には CO_2 を摂取する大腸菌株が得られたが、取り込まれた炭素のうち、 CO_2 はごく一部であり、大部分は与えられた有機化合物「ピルビン酸」に由来していた (N. Antonovsky et al. *Cell* 166, 115-125; 2016)。

気体の食餌

今回の研究でMiloらは、遺伝子操作と実験室進化を組み合わせて使って、全炭素を CO_2 から得ることができる大腸

菌株を作製した。彼らはまず、光合成生物がCO₂から有機炭素への変換に利用している2種類の酵素（Rubiscoとホスホリブプロキナーゼ）の遺伝子を大腸菌に導入した。

植物やシアノバクテリアはこの変換に光のエネルギーを利用するが、大腸菌にはそれができない。このためMiloらは次に、変換に必要なエネルギーをギ酸という有機分子から調達できるように、ギ酸デヒドロゲナーゼという酵素の遺伝子を大腸菌に導入した。

しかしこの遺伝子を加えても、大腸菌は糖の代わりにCO₂を取り込もうとはしなかった。この改変大腸菌株をさ

らに改良するためMiloらは、糖はわずかしき与えず、地球大気の約250倍の濃度のCO₂という条件下で、1年にわたって継代培養した。

Miloらは、こうした条件下で培養することで、大腸菌が変異を進化させて新しい食餌に適応するのではと期待した。そして約200日後、CO₂を唯一の炭素源として利用する最初の大腸菌株が出現した。300日後には、進化した大腸菌株は、実験室条件において、CO₂を摂取することができない細菌よりも高速で増殖するようになった。

Miloによれば、CO₂を摂取する「独立栄養」大腸菌は、糖で増殖する能力

も維持しており、選択を迫られればCO₂の代わりに糖を利用するという。通常の大腸菌の倍加時間は20分だが、この独立栄養大腸菌は増殖速度が遅く、大気中のCO₂濃度が10%の場合の倍加時間は18時間である。また、大気中CO₂濃度が現在のレベル（0.041%）であれば、糖なしで生存することはできない。

長い先行き

Miloらは、その細菌の増殖速度を高めるとともに、より低濃度のCO₂条件下で生存できるようにすることを目指している。彼らはまた、この大腸菌がCO₂を摂取するように進化した過程を理解することにも取り組んでいる。その切り替えを可能にしたのは、わずか11遺伝子の変化だとみられ、研究チームは現在、それがどのようにして起こったのかを明らかにしようとしているのだ。

ミシガン州立大学（米国イーストラッシング）の生物工学者Cheryl Kerfeldは、Miloらの成果は「画期的な仕事」であり、工学と進化との融合には自然の過程を改良する力があることを示しているという。

大腸菌はすでに、インスリンやヒト成長ホルモンなどの有用な物質の合成に利用されている。Miloは今回の研究成果について、大腸菌を使って再生可能燃料や食物などの製造も可能になるかもしれないと話す。しかし彼は、それがすぐに実現するとは考えていない。

Erbも「これは概念実証論文です」とMiloの意見に同意し、「この大腸菌が応用されるには、まだ数年かかるでしょう」と話す。

翻訳：小林盛方



モデル細菌 *Escherichia coli*。

Carbon dioxide-eating bacteria offer hope for green production

Vol. 576 (19–20) | 2019.12.5

Ewen Callaway



シュム・ラカ遺跡の岩窟住居（カメルーン）での発掘現場。この場所に少なくとも5000年の間居住していた集団のゲノムは、現在この地域に居住する民族集団のものから隔たりのあることが判明した。

古代アフリカ人のゲノムから 初期人類史の手掛かり

現生人類はアフリカ大陸全体をどう移動したのだろうか。
このほど、サハラ以南のアフリカ人の原郷と
考えられている地域にある既知最古の遺跡で、
8000年前と3000年前の小児のDNAが回収された。

古代ゲノミクスの革命は、ついに人類の揺り籠であるアフリカまで達しようとしている。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）の集団遺伝学者David Reichと、同僚でセントルイス大学（スペイン・マドリード）にも所属する考古学者Mary Prendergastが率いる研究チームによって、中部アフリカの西部（現在のカメルーン）で数千年前に生活していた4人の小児のゲノム塩基配列が明らかにされ、*Nature* 2020年1月30日号665ページで報告された¹。

今回の研究に用いられたゲノムは、アフリカ西部の古代人から収集された初のものである。その解析結果からは、言語や農業をアフリカ大陸全体に伝えた人類がどこから来たかについて疑問が提起され、それ以前の人類史においても、ホモ・サピエンス (*Homo sapiens*) の出現とアフリカ外への拡散などに手掛かりがもたらされた。

今回の研究はまた、ユーラシアや南北アメリカ、オセアニアはヒト集団史に関して知見が多いのに対して、アフリカは科学者の理解に甚大な空白があ

ることも強調している。前者は1000人を超える古代人のゲノム塩基配列が解読されているが、アフリカは80人分に満たず、しかも1万年以上前のものはほとんどない。

「現時点では状況が明確につかめていません。アフリカは地球上で多様性が最も高い場所です。他ならぬ我々のヒト亜系統が生まれた場所なのです」とReichは言う。また彼は、アフリカの集団史において比較的最近の出来事でさえ解読が困難な現状は、驚くには当たらないと付け加えた。

共通の祖先

今日、サハラ以南のアフリカの人々は世界で最も遺伝的多様性が高いが、彼らの多くは遺伝的に近い。これは、5000～3000年ほど前に始まった「バントゥー系民族の大移動 (Bantu expansion)」として知られる出来事による。この大移動はアフリカ西部で始まり、農業や一般的な語族をアフリカの東部と南部に広げた。そこでは多くの住民が今でもバントゥー諸語を話し、アフリカ西部に祖先を有している。

言語学と考古学の世界では、現在のカメルーンとナイジェリアの国境付近にある「グラスランド (Grasslands)」という地域がバントゥー系民族の拡散の起源だったと考えられている。バントゥー諸語はアフリカで最も多様性が高く、考古学的証拠からは、数千年前、この地域の人々が作物栽培化の初期段階から農業中心の生活様式へ移行しつつあったことが示唆されている。

研究チームは、カメルーンのシュム・ラカ (Shum Laka) 遺跡の岩窟住居で出土した人骨を分析した。洞窟のような遺跡内部には最古のもので3万年前の人骨が残されているが、ReichとPrendergastは、8000年前および3000年前に埋葬された2人の男児から全ゲノムを明らかに

するのに十分な量のDNAを何とか得ることができた。また、各年代につき、男児と女児各1人から比較的限定的なゲノムデータが得られた。遺伝子解析の結果、3000年前の男児と女児が第二度近親者（片親違いのきょうだい、または叔父と姪など）の関係にあることが示唆された。8000年前の2人は第四度近親者であり、親類と考えられる。

5000年の隔たりはあるものの、4人の小児のゲノムは全て互いにとても近いものだった。しかし、現在のアフリカ人のDNAに照らすと、現在のカメルーン人をはじめとするバントゥー諸語話者の集団のものよりも、中部アフリカの西部に暮らす狩猟採集民集団（ピグミーとしても知られる）のものにより近かった。

シュム・ラカの人骨と現代のバントゥー諸語話者との断絶は意外だったとReichは話す。またこの断絶は、バントゥー系民族の大移動でこの地域から移住した集団と小児が所属していた集団は別のものであることを示唆しているという。Reichによれば、この地域から出た別の集団がアフリカ各地にバントゥー諸語を伝えた可能性は残されているものの、今回のデータはバントゥー系民族の大移動がどこか別の地

域から始まった可能性を調べる研究を促すはずであり、そうした研究の候補となる地域はさらに西方、例えば現在のナイジェリア辺りだという。

フランス・クリック研究所（英国ロンドン）の集団遺伝学者Pontus Skoglundは、「バントゥー系民族の大移動がどこか別の場所で始まったと結論付けるのは飛躍し過ぎだ」と語る。そして、シュム・ラカの小児たちは、当時その地域に存在した多くの集団のどれかに属していた可能性があると指摘する。

さらに古い事象

Reichらは今回のゲノムを利用して、人類史上のさらに古い事象も明らかにした。4人の小児は、ホモ・サピエンスの共通祖先から20万年以上前に分岐した集団を祖先としていることが示唆されたのだ。事によると、彼らの祖先は、南部アフリカのコイサン族と総称される先住民集団の祖先以前に分岐した集団かもしれないという。現生人類のゲノムに関する既報の研究では、コイサン族は、最も古い固有のホモ・サピエンス系統の子孫であることが示唆されている。

シュム・ラカのゲノム解析により、さらに多くの古代の事象が明らかになった。

全ての非アフリカ人の祖先や西部アフリカ人、東部アフリカ人それぞれ固有の民族集団の成立と、その後に生じた現代の西部アフリカ人の祖先の分岐などだ。

「今回の結果は、西部アフリカ人と中部アフリカ人のゲノム解析は、人類の起源に関する研究のまさに最前線であることを示しています」と、マックス・プランク人類史研究所（ドイツ・イエナ）の進化考古学者Eleanor Scerriは話す。「この地域の集団のルーツが、南部アフリカの集団のルーツと同じくらい深いことが分かったのです」。

しかしSkoglundは、深いアフリカ史に関する推論をうのみにしてはいけいないと警告する。「20万年も30万年も前に起こった出来事を、せいぜい5000年や1万年前のデータを使って捉えることができるというのでしょうか」とSkoglundは言う。

南メソジスト大学（米国テキサス州ダラス）の分子人類学者Ann Horsburghによれば、今回の研究は、現時点ではアフリカ先史学の理解にほんの少し寄与しただけだという。しかし、過去のアフリカ大陸の遺伝的多様性がほとんど明らかにされていなかったことを踏まえれば、それは当然のことだ。「一研究から得られたデータに、巨大な空白を埋めるだけの大きな意義を期待することはできません。もっと多くのデータが必要です。アフリカに関して、この種の研究は始まったばかりなのです」とHorsburghは語る。

翻訳：小林盛方

Ancient African genomes offer glimpse into early human history

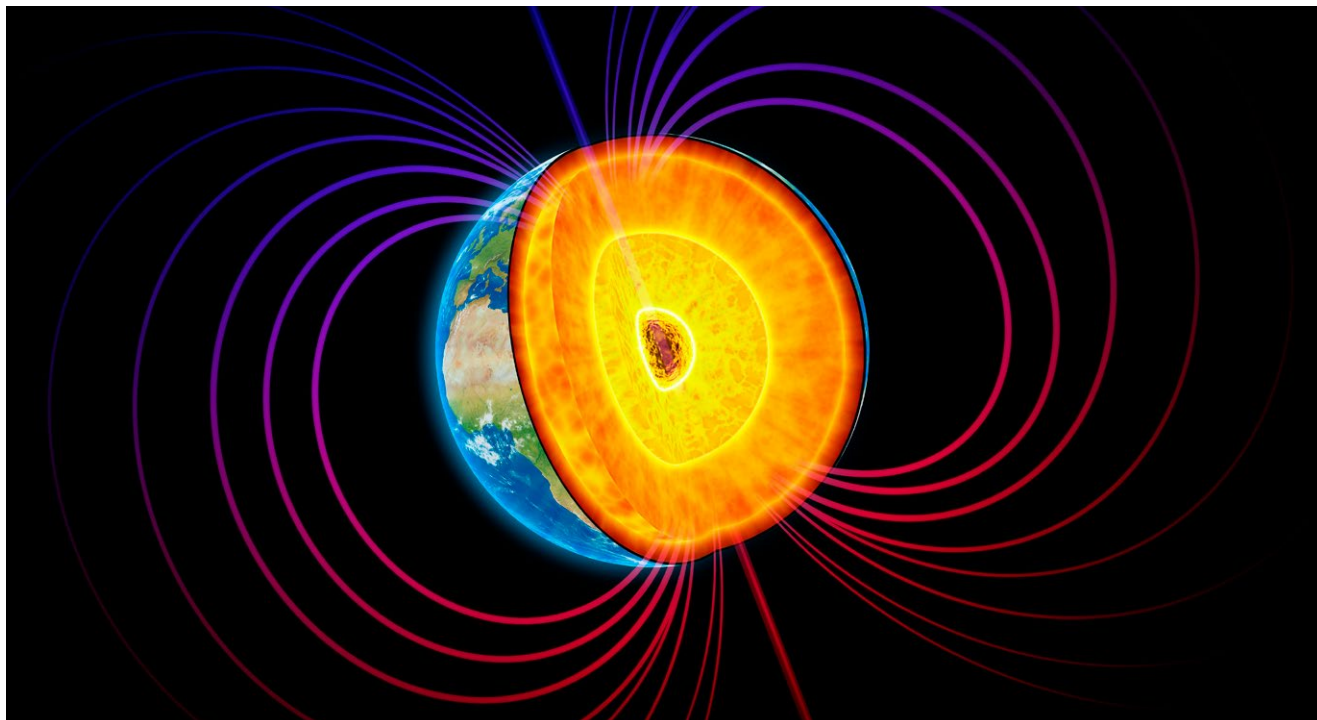
10.1038/d41586-020-00167-5
2020.1.23

Ewen Callaway

1. Lipson, M. et al. *Nature*
<https://doi.org/10.1038/s41586-020-1929-1> (2020).



8000年前に埋葬された男児と女児の遺体が発見された現場。この2人は、遺伝学的に第四度近親者であることが確認された。



地磁気（図中の色線）は地球が大気をつなぎ留めるのに役立っている。

地磁気の発生は 予想以上に早かった？

少なくとも初期生命が現れた37億年前までに、地球を保護する地磁気が存在していたことが解析によって見いだされた。

グリーランドの太古の岩石に含まれる磁性鉱物から、少なくとも37億年前に地磁気が発生していたことが示唆された。この発見で、地磁気の誕生時期が通説より2億年さかのぼる。つまり、生命が初めて地球上に現れた頃には、地磁気が発生していたことになる。

2019年12月9日に米国カリフォルニア州サンフランシスコで開催された米国地球物理学連合の秋季大会でこの研究成果を発表したマサチューセッツ工科大学（米国ケンブリッジ）の古地

磁気学者 Claire Nichols は、「興奮が伝わるとよいのですが」と話した。

地球は、地磁気を持つようになったことで生命にとってより快適な環境になったと考えられている。地球の核内部で起こる液体鉄の流動によって発生する地磁気は、太陽が放出する高エネルギー粒子から地球を保護している。また、地球表面に大気をつなぎとめ、液体の水を保持するのにも役立っている。

数十億年前の、つまり地磁気が発生した頃の証拠をとどめている岩石が、現在まで残っていることはかなり稀で

ある。今回の報告は、数十億年前の地球の様子を垣間見せてくれるものだ。

稀な岩石

Nichols は、2018年と2019年の2度、夏期の西グリーンランドへの遠征を率いた。首都ヌークの北に位置するイスア地域で太古の岩石を採集するため。イスアは、初期生命の手掛かりを求め、長年にわたり調査が行われている地域である。37億年前の複合生物の化石を含んでいるかなど、イスアの岩石は激しい論争をもたらしている。

大抵の科学者は、イスア地域の岩石は、地質学的な力によって過去数十億年にわたって非常に高温・高圧の環境にあったため、磁性をほとんど失っていると考えていた。だが Nichols のチームは、イスアの最北部に赴き、高温・高圧の影響が最も小さかった岩石を調べた。

今回そうした岩石中の鉄鉱物から、鉱物形成時の地磁気の方角に関する情報が得られた。岩石が37億年前のもので

あることから、磁気信号も37億年前のものであるはずだとNicholsは言う。Nicholsのチームは、この磁気信号が、後から岩石に熱と圧力が加わったことで付与された弱い磁性ではないことを確かめるべく、さまざまな試験を行った。

カリフォルニア大学バークレー校(米国)の地球科学者Nicholas Swanson-Hysellは、Nicholsの講演を聴いて「この発見にとっても興奮しています」と話す。彼は講演後Nicholsの所へ赴き、今回の発見の検証方法について意見を出し合った。イスアの岩石の地質学的歴史をさらに明らかにするためには、かつてグリーンランドとつながっていた北米北東部の岩石を調べるとよいかもしれない、というアイデアを伝えたそうだ。

一方、ロチェスター大学(米国ニューヨーク州)の古地磁気学者John Tardunoは、Nicholsの主張にやや懐疑的である。「本当であってほしいのですが、もう少し様子を見たいと思います」と彼は言う。

Tardunoらは2015年に、オーストラリアで見つかったジルコン結晶(ジルコニウムとケイ素でできたケイ酸塩鉱物)のかけらの内部に40億年以上前の地磁気の痕跡を見いだしたことを報告した。しかし最近、別の科学者らが、ジルコン内部の磁性鉱物では正確な年代決定ができないとして、この論文に異を唱えた(F. Tang et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 116, 407-412; 2019)。

オーストラリアのジルコンを除くと、およそ35億年前の南アフリカの岩石内部で見つかったものが最古地磁気の証拠として知られている。

翻訳：藤野正美

Earth's magnetic field is older than scientists thought

Vol. 576 (347) | 2019.12.19/26

Alexandra Witze

火星の地震から見えてきた地質活動

NASAの火星探査機インサイトは着陸後すでに300回以上の地震を検出していて、一部については震源を特定することもできた。

火星の地震が猛烈な勢いで多数検出されている。火星の赤道付近に着陸した米航空宇宙局(NASA)のインサイト(InSight)ミッションの探査機は、この場所で1日約2回のペースで地震を検出していて、その検出頻度は増加している。

ジェット推進研究所(米国カリフォルニア州パサデナ)の地球物理学者でミッションの主任研究員であるBruce Banerdtは、「多数の地震を観測できています」と言う。彼は2019年12月12日にカリフォルニア州サンフランシスコで開催された米国地球物理学連合の秋季大会で、これまでに得られた知見を報告した。

報告によると、インサイトは2018年11月26日に火星に着陸して以来1年余りの期間に、322回の地震を検出している。地球と月以外の天体で地震が検出されたのは、今回が初めてだ(2018年8月号「火星の内部構造に迫る探査機」および2019年7月号「火星の地震を初観測！」参照)。科学者たちは、地震のデータを利用して火星の内部を探り、どのように地殻・マントル・コアの層に分かれているかなどを解明しようとしている。

火星の地震のほとんどは微弱で、私たちが地球上で感じる地震よりはるかに小さいが、中には科学者が震源を特定できるほど大きいものもあり、最大

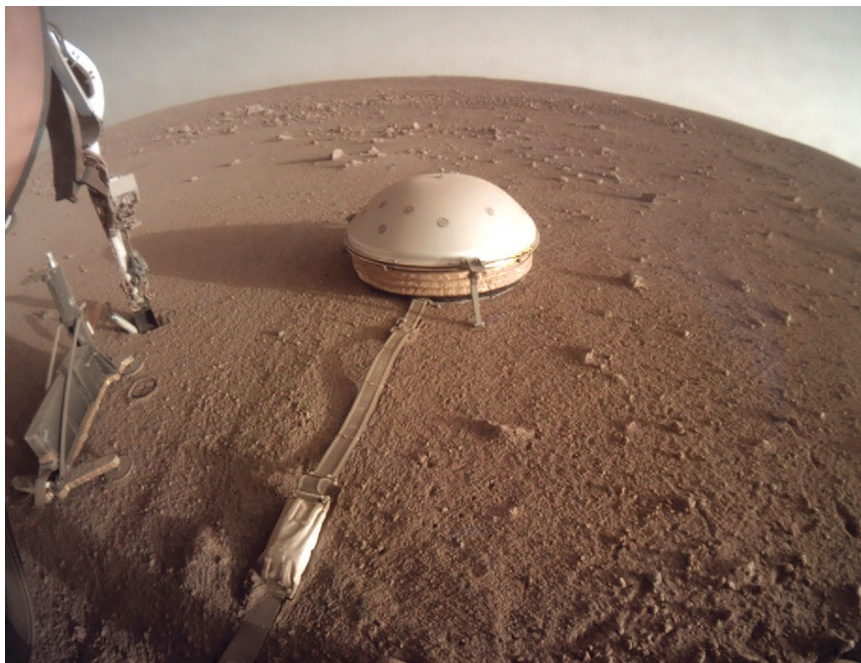
ではマグニチュード4程度のものも観測されている。

これまでに観測された地震の中で最大級の2つは、インサイトの着陸地点から東に約1600km離れた所にあるケルベロス地溝帯という地質学的に活発な領域で発生していた。この場所の地震は、火星の地殻中の断層に沿って蓄積していた応力が、断層面にある岩石の破壊によって解放されたことで引き起こされた可能性がある。

これまでにインサイトから得られた最大の成果は、火星の地震データのリストである。インサイトに搭載された高感度の地震計は、日中に地面を揺さぶる風が静まる夜間に地震を観測し、リストをますます充実させている。

火星の地震は大きく2種類に分けられる。一般的なのは周期の短い高周波地震で、周期の長い低周波地震は少ない。チューリヒ工科大学(スイス)の地震学者Domenico Giardiniは、高周波シグナルは地殻の浅部が破壊されたときに生じ、低周波シグナルはもっと深いマントルから伝わってくるのではないかと言う。

これまでに観測された最大の地震は2019年5月と7月に発生したもののだが、どちらも低周波のものであった。研究チームのメンバーは地震のエネルギーをたどることで、震源がケルベロス地溝帯であったことを特定できた。



火星探査機インサイトには搭載された地震計は、ドーム状の格納容器の中に3台の高感度センサーが入った構造になっている。

ケルベロス地溝帯は比較的新しい地質活動が起きている領域で、この1000万年ほどの間に動いたと思われる断層などがある。

インサイトの打ち上げ前から、研究者たちはケルベロス地溝帯で発生する地震を検出できるかもしれないと予想していた。パリ地球物理研究所（IPGP；フランス）の惑星科学者 Alice Jacob は、この領域の断層は端部に応力が蓄積しやすいと考えている。彼女が中心となって行った分析は、インサイトが検出した地震がここで発生した可能性を示唆している。

火星の地震の発生頻度は高まっていると Banerdt は言う。インサイトが着陸した当初は数回の散発的な地震しか報告されていなかったが、今では1日2回のペースで発生している。その理由はミッションチームの科学者にも分からないという。

このミッションで得られたその他の初期の知見として、探査機の周囲で毎晩真夜中頃に出現する謎の磁気パルス

もある。これも同様に不思議な現象だ。インサイトは磁力計でこれらの測定を行っていて、科学者たちは、火星の周りの宇宙環境で起こる現象と関連があるのではないかと考えている。1つの説は、太陽風の荷電粒子が火星に衝突するときに発生するのではないかというものだ。

「モグラ」の試練

インサイトの主要な目標のうち、現時点で最も難航しているのは、火星の地中5mの深さまで熱流量計のプロープを打ち込むという作業である。「モグラ (mole)」と呼ばれるこのプロープは、当初は順調に土を掘り進んでいたが、2019年10月に突然、穴から押し出されてしまった。ミッションエンジニアたちが「モグラ」を設計した時に想定していた土は、火星で実際に掘ることになった土とは違っていた。砂糖の容器に指を突っ込んでから引き抜くと、周囲の砂糖がすぐに崩れてくるため穴はできないが、小麦粉の容器に指を突っ

込んでから引き抜くと、周囲は崩れず穴が残る。ドイツ航空宇宙センター（DLR；ケルン）の宇宙科学者 Tilman Spohn によると、「モグラ」は、砂糖のように粒子同士がほとんど粘着せず、絶えず崩れてくる非粘性土の摩擦力により周囲を支えられながら下に掘り進めることを想定して設計されていたが、インサイトの着陸地点の土は、小麦粉のように粒子同士が粘着する粘性土だったのだという。

実際に「モグラ」が火星で地面を掘り始めると、周囲の土が押し固められて穴ができた。そして、「モグラ」と穴の側面との間には十分な摩擦力が生じなかったため、掘り進められなくなってしまったのだ。Spohn は、粘性土を使った実験ではこのような状況を見たことがあったが、インサイトの着陸地点の土壌は、火星の他の探査機の着陸地点と同じく非粘性土だろうと思い込んでいたと言う。

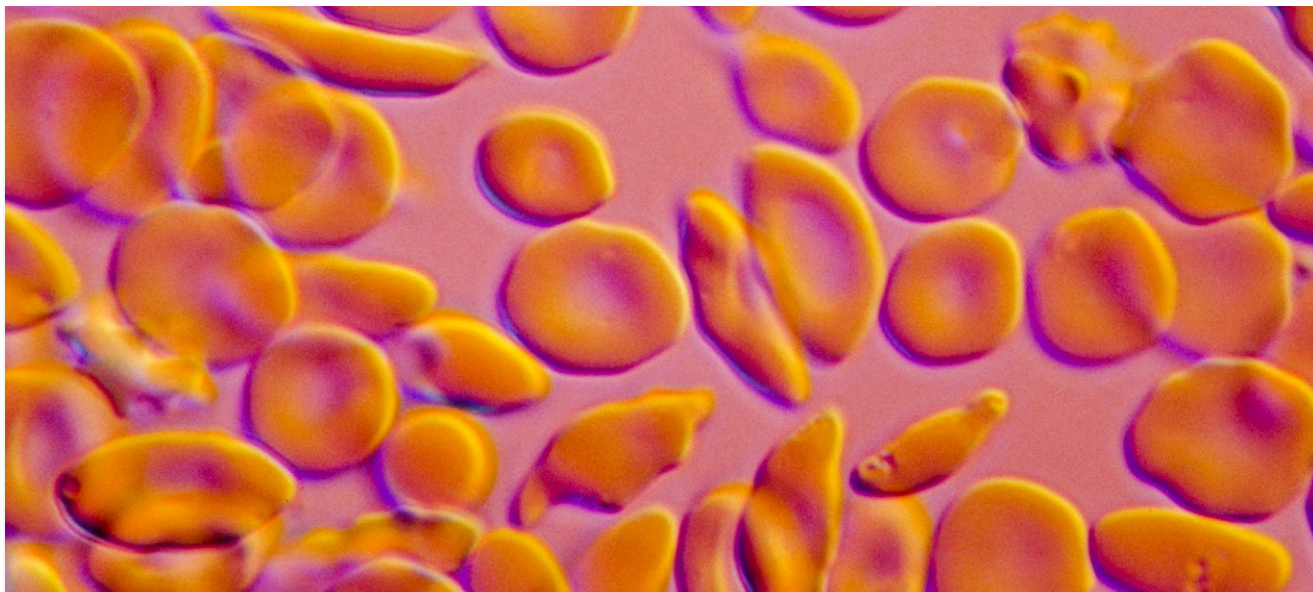
ミッションエンジニアたちは、探査機のアームを使って「モグラ」を穴の側面に押し付けることで、穴を掘り進めるための摩擦力を加えようとしている。「モグラ」は今、ゆっくりと慎重に、再び地中に進み始めている。

「クリスマスの頃には、振り出しに戻ると言うプレゼントを手にはしているかもしれませんが」と Spohn は言う。「今の状況では大歓迎です」（訳註：インサイトの公式ツイッターによると、「モグラ」はその後順調に掘り進んでいたが、2020年1月22日に再び数cm押し戻されてしまったという）。

翻訳：三枝小夜子

‘Marsquakes’ reveal red planet’s hidden geology

Vol. 576 (348) | 2019.12.19/26
Alexandra Witze



遺伝性疾患である鎌状赤血球症（写真）でも、造血幹細胞移植が有効であることが示された。

標的を定めた攻撃で 造血幹細胞移植の 安全性を高める

造血幹細胞移植は遺伝性疾患や免疫疾患の治療法として有望だが、現在行われている方法はリスクが高い。
造血幹細胞のみを根絶できるようになれば、
この治療法の安全性が高まり、適応拡大にもつながるだろう。

造 造血幹細胞移植は、血液がん、あるいは自己免疫疾患や遺伝性疾患の原因となる異常な造血幹細胞を、ドナーまたは患者自身の正常なもので置き換える治療法だ。最近、一部の自己免疫疾患や遺伝性疾患の治療にも造血幹細胞移植が有効だという報告が増えてきている。しかし、造血幹細胞移植は現在、主に血液がんに対する治療として行われている。効果的な治療法だが、前処置として既存の造血幹細胞（全ての血液細胞に分化

できる骨髄の細胞）を根絶しておく必要があり、この前処置により造血幹細胞以外の重要な骨髄細胞も破壊され、大きなリスクを伴うからだ。造血幹細胞移植の適応拡大のため、科学者たちは、造血幹細胞だけを標的として選択的に破壊する方法を模索してきた。

現在行われている方法では、全身放射線照射やDNAを損傷させる毒性のある化学療法薬によって既存の造血幹細胞をあらかじめ根絶させ、移植された細胞が骨髄に再び生着できるように

している。しかし、そのような前処置は、不妊症を引き起こしたり、後年になってがんを発生させたりする可能性がある。また、造血幹細胞だけでなく骨髄の免疫細胞も殺されてしまうので、免疫機能が低下して長期の入院を要することも問題となる。「患者にとっては実に耐え難いことです」と、ハーバード大学（米国マサチューセッツ州ケンブリッジ）の幹細胞生物学者David Scaddenは言う。「アプローチを根本的に変えないかぎり、この治療法はちょっと受け入れられないでしょう」。

新しい標的アプローチの背後にある考え方は、骨髄細胞を無差別に破壊する現行の前処置に伴う副作用を回避するために、造血幹細胞だけを根絶して、移植した細胞が生着できる下地を作ることだ。

幹細胞のホテル

バイオテクノロジー企業フォーティ・セブン（Forty Seven；米国カリフォルニア州メンロパーク）の研究担当副社長Jens-Peter Volkmerは、骨髄をホテルに例えて言う。「ホテルのオーナーは一部の悪質な宿泊客を追い出し

たいと考えています。現行の前処置は、そのためにホテル全体を爆破するようなもので、宿泊客は1人残らず死んでしまうでしょう——患者を感染から守るのに必要な重要な細胞も含めて」。骨髓内の特定の細胞を標的にする新しいアプローチでは、オーナーは一部の宿泊客と個別に交渉して出て行ってくれるよう頼むのだと Volkmer は話す。

2019年12月7日から米国フロリダ州オーランドで米国血液学会の年次総会が開かれ、そこでフォーティー・セブン社の研究者は、2種類の抗体の併用をサルで試験した研究の結果を発表した。1つの抗体は造血幹細胞の表面に発現しているc-Kitと呼ばれる分子に結合し、マクロファージによる貪食を促進する。もう1つの抗体はCD47という分子に結合し、その機能を阻害する。CD47も造血幹細胞の表面に発現しており、通常はマクロファージによる貪食を防いでいる。試験では、これら2種類の抗体の併用により、骨髓中の造血幹細胞の数が減少した。ただし、この処置により、移植した細胞が生着するために十分な数の既存の細胞を排除できるかどうかは、まだ実証されていない。

一方、マジエンタ・セラピューティ

クス社 (Magenta Therapeutics ; 米国マサチューセッツ州ケンブリッジ) は、国立衛生研究所 (NIH ; 米国メリーランド州ベセスダ) の研究者との共同研究で、造血幹細胞の表面に発現しているc-Kitに結合して毒素を放出する別の抗体を試験した。マウスとサルでの研究データは、この抗体が、免疫細胞などの他の細胞を破壊することなく、移植した細胞が生着するために十分な数の既存の造血幹細胞を殺すことができることを示している。

また、スタンフォード大学 (米国カリフォルニア州) の移植医 Judith Shizuru が率いる研究チームは、アムジェン社 (Amgen ; 米国カリフォルニア州サウザンドオークス) との共同研究で、免疫機能が失われる遺伝性疾患のある乳児において、c-Kitを標的とする第3の抗体を用いた同様のアプローチを試験した。健康なドナーから移植した造血幹細胞は、6人の乳児のうち4人で骨髓に生着した。

拡大する市場

SVB Leerink 投資銀行 (米国マサチューセッツ州ボストン) のアナリスト Mani Foroohar は、造血幹細胞移植の

潜在的な市場が拡大しつつあるので、これらの進歩には意義があると話す。

一部の遺伝子治療 (ADA-SCID と呼ばれる遺伝性免疫疾患の治療法として欧州連合 [EU] の規制当局によって最近承認されたものなど) では、こうした手法の一種が使用されている。まず患者の造血幹細胞を採取し、遺伝学的に改変して異常を取り除いてから、再び体内に輸注する。フォーティー・セブン社とマジエンタ・セラピューティクス社はそれぞれ独立に、βサラセミアや鎌状赤血球症のような血液疾患に対する遺伝子治療 (*Nature* 2019年12月5日号 22ページ参照) を開発している研究者との共同研究を開始している。

1型糖尿病、全身性強皮症など一部の自己免疫疾患の患者では、骨髓の成熟した免疫細胞を一掃し、輸注された自身の造血幹細胞で置き換えることで、長期にわたる寛解が得られることを示す研究結果が増えてきている (E. Snarski et al. *Bone Marrow Transpl.* 51, 398–402; 2016; K. M. Sullivan et al. *N. Engl. J. Med.* 378, 35–47; 2018)。デューク大学 (米国ノースカロライナ州ダーラム) の幹細胞移植医 Keith Sullivan は、この処置は自己の組織を攻撃している免疫細胞をいったん根絶させることで、免疫系をリセットする効果があると考えられると言う。

Shizuru らが発表した初期のデータは興味深く、この分野の研究者と共同研究をするための話し合いを始めたという Sullivan は言う。「列車は動き始めました。問題は、どうすれば研究を適切に行えるかです」。

翻訳：藤山与一



患者の骨髓を採取する準備をしている医師。

Targeted attacks could make blood-stem-cell transplants safer

Vol. 576 (18–19) | 2019.12.5

Heidi Ledford

中国が国内科学雑誌にてこ入れ

中国政府は国内資本の科学雑誌に対し、
毎年2億元を投資する方針を示した。
科学立国としての地位を高めるのが目的だ。

中国政府は2019年8月、世界の画期的な論文が中国の科学雑誌で発表されるようにしていくという方針を打ち出した。そして同年11月25日には、約280の国内科学誌（その大半が英語で出版されている）のレベルを上げて、海外の研究者からの投稿を増やすために、今後5年にわたり年間2億元（約32億円）を投じていくことを明らかにした。

現在、中国には英文の国内科学誌が約500誌ある。しかし、品質の低い論文や不正な論文を大量に出版する科学雑誌もあり、懸念が高まっている。中国はこの5年間に複数のイニシアチブを立ち上げて、論文の品質や海外からの投稿の割合を高めようとしてきた。これにより一部の科学雑誌の品質は向上したが、編集者の話によれば、中国国内外の一流研究者からの投稿はほとんどないという。

中国の学術出版の独立コンサルタントで、米国ワシントンD.C.を拠点にしているTao Taoは、これらのイニシアチブのうち最も新しいものは、中国の科学出版の現状を変えるための、これまでで最も大規模で包括的な取り組みだと説明する。「これだけの規模ですから、この新しいプログラムは成功するでしょう」。

復旦大学（上海）で科学政策を研究しているTang Li（唐莉）は、この取り組みは、中国が科学立国としての地

位を高めるにはどうすればよいかという長年にわたる議論にとって、重大な転換点になると言う。中国に生まれ、海外に留学して帰国した科学者の多くは、中国の研究の影響力は、すでに海外の著名な科学誌で論文を出版する中国人科学者の増加として表れていると考えている。しかし中国の科学雑誌の編集者や出版社は、中国科学の評価を高めるためには、国内資本の出版社が発行する権威ある科学雑誌がもっと必要だと考えている。今回の投資は、中国政府が後者の戦略を支持していることを意味するとTangは言う。

この投資は、中国の財政部、科学部、教育部、新聞出版総署（中国共産党の強力なプロパガンダ機関）、中国科学院および工程院、中国科学技術協会（非政府科学組織）という7つの大きな組織の代表からなる委員会によって監督される。

2億元の配分を決めるため、委員会は280の科学雑誌のうち250誌を品質に基づいて3つの等級に分けたが、等級の決定法の詳細については公表していない。第1級とされた22の英文科学雑誌は、世界の研究者に投稿を促すための費用として、それぞれ毎年100万～520万元（約1600万～8300万円）を受け取る。第2級とされた29の英文科学雑誌は、それぞれ毎年60万～100万元（約960万～1600万円）を与えられ

る。第3級とされた199の科学雑誌（約半数が中国語で出版されている）は、それぞれ毎年40万元（約640万円）を受け取る。さらに、格付けされなかった科学雑誌から毎年30誌が選ばれて、品質向上のために50万元（約800万円）を分け合うことになる。

中国政府は、このプログラムの成功をどのように測るかもまだ明らかにしていないが、Taoは、品質向上の指標に学術誌のインパクトファクターを使うのではと考えている。

寧波ノッティンガム大学（中国浙江省）の科学政策研究者Cao Cong（曹聡）は、出版社には自ら品質向上を図るのに十分な資金がないため政府が資金を提供するのは理解できるが、中国は国内に有力な科学雑誌がなくても科学立国になることにほぼ成功していると指摘する。科学は国際的な営みであり、研究者はどこに拠点を置いていようとも最高の学術誌で論文を出版したがるものだと言います。「中国の化学、米国の生物学、ドイツの物理学などというものはありません」。

Caoは、中国語で出版している科学雑誌への投資が国際的な評価につながるかについては懐疑的だ。中国語を話さない科学者がそうした学術誌で論文を出版するとは思えないからだ。

これに対してTaoは、中国資本の科学雑誌が増えれば、中国の研究機関にとって出版費用の節約になるだろうと指摘する。国際的な科学雑誌とは違い、中国資本の出版社は中国人研究者の論文掲載料を減額する可能性があるからだと言います。

翻訳：三枝小夜子

China spends millions to boost home-grown journals

Vol. 576 (346-347) | 2019.12.19/26

David Cyranoski

ゲンゴロウ類の一種 *Dytiscus marginalis*。

意外な捕食者たち

ゲンゴロウがオタマジャクシを食べるなど
昆虫が脊椎動物の個体数に影響。

オルフス大学（デンマーク）の生態学者 Jose Valdez らは、オーストラリアのニューカッスルに新設した生物保護地に1万匹のオタマジャクシを放した。腹を減らしたヘビや鳥、哺乳動物から守るために金網のフェンスで囲ったのだが、それらよりもずっと小さな捕食生物のことを考えていなかった。ゲンゴロウ類だ。この昆虫による猛攻撃がすぐに見られるようになり、3年後にはほんの数匹のカエルしか残らなかった。Valdez らは最近発表した2つの論文で、ゲンゴロウの破壊的な捕食戦術とそれが生物保護に及ぼす影響を報告した。

捕食者は被食者よりも大きいのが普通で、両生類などの脊椎動物と昆虫の場合は両生類の方が捕食する側となる。逆の例もあるが（トカゲを食べるカマキリなど）、まれだと考えられている。しかし Valdez は昆虫の捕食行動が過

小評価されてきたのではないかとみる。「私たちの2つの研究は、小さな昆虫が大きな影響を及ぼしている可能性を示しています。特に個体数の少ない絶滅危惧種に及ぼす影響が大きい可能性があります」と言う。

ゲンゴロウ恐るべし

群れをなして狩りをする昆虫を見ることはほとんどない。だが Valdez は、ある池を夜間に観察していた際に、12匹ほどのゲンゴロウが1匹のオタマジャクシを取り囲んであっという間にバラバラにするのを目撃した。「ゲンゴロウが自分よりも大きなオタマジャクシを残忍に素早く解体するのを見てショックでした」と Valdez。

研究チームはまた、一部のゲンゴロウが卵をカエルの卵塊の中に産み付けていることに気付いた。卵からかえっ

たゲンゴロウの幼虫が生まれたてのオタマジャクシを食べられるようにタイミングをはかっているようだった。ゲンゴロウの幼虫は1時間に3匹のオタマジャクシを殺し、近くに別のオタマジャクシがいたときには食べかけを捨てて襲うことが多かった。「こうした行動が記録されたのは初めてです」と Valdez は言う。この結果は、2019年12月に *Entomological Science* に、2019年8月に *Australian Journal of Zoology* に掲載された。

明らかになってきた捕食行動

昆虫は小さいので、その捕食行動は見逃されやすい。また夜や水中など、観察しづらい環境で獲物を攻撃することが多い。それでも、次第に明らかになりつつある。近年の研究で、カマキリが小さな鳥をしばしば食べていることや、日本の水田でタガメがカメやカエル、ヘビなどの脊椎動物を捕食している例が報告されている。

昆虫による捕食は両生類の個体数減少の隠れた原因になっている可能性がある。国際自然保護連合 (IUCN) は両生類の種の40%以上が絶滅の危機にあると推定している。ジェームズ・クック大学（オーストラリア）の生態学者 Eric Nordberg は、両生類の保護活動は生息地減少や侵入生物種といった環境要因に注目しがちで、無脊椎動物捕食者の影響はあまり調べられていないという。

Valdez は、さまざまな両生類がどれだけゲンゴロウに捕食されているかを量的に測ろうと計画している。彼は、ゲンゴロウの腸の内容物を調べるとともに、捕食行動の実例をカメラを使ってもっと捉えようとしている。「ゲンゴロウが脊椎動物群集の形を変えていることを、私たちはついに認識し始めたといえるでしょう」と Valdez は言う。

翻訳協力：栗木瑞穂



ARTERRA/UNIVERSAL IMAGES GROUP VIA GETTY

イタリア・アルプス山脈のドロミテ山地で見られる三畳紀の岩石には、この時代の意外な多雨事象の存在を示す証拠が残されている。

100 万年以上続いた 後期三畳紀の長雨

乾燥しきった三畳紀のさなかに極めて湿潤な時期があったという説は、発表から 30 年を経てようやく受け入れられつつある。

世界各地の岩石で発見されているこの長雨の痕跡は、この事象が地球上の生命の大きな転換期となり、恐竜類の隆盛にもつながったことを示唆している。

英国サマセット州出身のAlastair Ruffellは、1980年代中頃のある日、実家近くのライブヒル (Lipe Hill) の道端で露出していた岩石に目を留めた。2億年以上前の三畳紀のものと見られるその露頭は全体的に暗い橙赤色をしており、この地域が当時太陽に照り付けられカラカラに乾燥していたことを物語っていた。それ自体になら問題はない。この時代の気候は総じて乾燥していたことが知られていたからだ。ところが、Ruffellの目の前にある赤みがかった岩石には、ある奇妙な特徴があった。真ん中を、1本の灰色の細い線が貫いていたのだ。この層の存在は、乾ききった砂漠が沼の点在する湿地へと変貌を遂げた時期があったことを意味していた。この時代、何らかの理由で乾燥した気候が湿潤な気候へと移行し、その状態が100万年以上にわたって続いたのだ。

思いがけない発見に興味をそそられたRuffellだったが、彼は当時、バーミンガム大学 (英国) の博士課程の学生で、優先すべき別の課題があった。そのため、彼は一旦この「三畳紀の謎」を脇に置いたのだが、数年後の1987年、若き古生物学者Michael Simmsとの偶然の会話を機に、この謎に取り組むことになる。Simmsはポスドク研究の過程で、Ruffellが謎の湿潤期を発見したのと同じ後期三畳紀の岩石に、複数の生物種が絶滅したことを示す証拠を見つけていたのだ。1989年、2人は共同で「後期三畳紀の湿潤期と絶滅事象は関連していた」という説を発表した¹。しかし、彼らの主張をまともに取り合う科学者はいなかったという。

それから30年、科学界は現在、2人の主張が正しかったという見解で一致しつつある。後期三畳紀に何か奇妙な出来事が起きたのは明らかで、それは英国のサマセット州に限られたことではなかった。今から約2億3200万年前、「カーニアン期」として知られる後期三畳紀の前期には地球の至る所で雨が降っていたのである。これまでに発見されたこの時代の岩石のほぼ全てに湿潤な気候の痕跡が認められており、それらの記録は、地球が、数百万年にわたる乾燥気候の後で100万～200万年も続く多雨期に突入したことを示している。そして、「カーニアン階多雨事象 (CPE; Carnian pluvial episode)」と呼ばれるこの長雨の時期は、いくつかの大規模な進化的変化があった時期と一致していた。

中でも特に劇的なのはおそらく、CPEの時期が、爬虫類のある珍しい一群が爆発的に多様化して陸上生態系を支配するようになった時期と重なっていた可能性だろう。この爬虫類の一群とは他ならぬ初期の恐竜類である。つまり、カーニアン期が、後にステゴサウルスやティラノサウルス



ウミユリ類の化石。

といった華々しい恐竜たちが進化するための道を開いた可能性があるのだ。

カーニアン期の前後で姿が大きく変わったのは、恐竜類だけではない。例えば、海洋プランクトンや造礁サンゴは、この時期を境にいずれもより「現代的」になり、現生種と進化的に近い形になった。最初の哺乳類が出現したのもこの時代だった可能性がある。「いくつかの要素においては、古い世界から新しい世界への転換期のような時代だったのです」とSimmsは説明する。

長く日の目を見ることのなかったCPE説は、今ここにきて注目を浴び始めている。2017年5月には、ドイツのハンザ先端研究所 (デルメンホルスト) でCPEについての初めてのワークショップが開催された。また、英国のロンドン地質学会は*Journal of the Geological Society*で、2018年末と2019年頭に連続してCPEをテーマとする特集を組んだ。カーニアン階の岩石を掘り下げて研究しようとする研究者の数は、この10年で確実に増えてきている。研究の焦点は、「気候の変化がなぜ起こり、それがどのようにして劇的な進化的変化につながったのか」。これまでに集められた証拠は、その原因が大規模な火山噴火であることを示しているという。

CPEが30年も前にほとんど偶然発見された事象であることを考えると、こうした状況の変化はまさに衝撃的といえよう。

偶然の連鎖

全ては、Simmsが1987年に博士研究員としてリバプール大学 (英国) にやって来たときに始まった。彼の研究テーマは海生無脊椎動物のウミユリ類。見た目が花や鳥の羽根

に似た、ヒトデ類やウニ類などと同じ棘皮動物である。Simmsは前年、バーミンガム大学でジュラ紀（2億100万～1億4500万年前）のウミユリ類に関する研究で博士号を取得しており、ポストドク研究ではさらに時代をさかのぼり三畳紀（2億5200万～2億100万年前）のウミユリ類を調べようとしていた。

三畳紀は、地球史上最大とされるペルム紀末の大量絶滅の直後に始まり、三畳紀-ジュラ紀境界の大量絶滅で終わった。だが、Simmsにとって驚きだったのは、三畳紀の生き物たちもまた、非常に困難な状況に直面していたことだった。「研究を始めて間もなく、三畳紀のウミユリ類の間で大規模な絶滅が起きていたことが明らかになりました。しかも、それは三畳紀の終わりより数千万年も前に起きていたのです」とSimmsは言う。この時期は、ちょうどカーニアン期に相当していた。

1987年のある日、バーミンガム大学のかつての研究室を訪れたSimmsは、そこで博士号研究を進めていたRuffellと古生物学者のPaul Wignallに再会する。3人は研究室を共にした学友だった。

Ruffellは白亜紀（1億4500万～6600万年前）の堆積物を研究テーマとしていたが、趣味で三畳紀の「マーシア泥岩群（Mercia Mudstone Group）」も調べていた。例の、サマセット州ライブヒルで見つけた露頭に含まれていた岩石群である。この岩石は大部分が乾燥した気候

を反映しているが、カーニアン階の地層にはサメの歯などの化石が多数含まれた灰色の砂岩からなる1つの薄い層があり、河川や三角州が存在したことを示していた。「恐ろしく乾燥した時代の真ただ中に、かなり快適な環境が存在したのです」とRuffellは説明する。

3人で雑談中、Simmsは、カーニアン期にウミユリ類が絶滅していたという最近の発見について触れた。するとRuffellは、「当時は雨が降っていたんだ。ウミユリはきっと雨が嫌いだったんだよ」と言ったという。それは冗談半分で口にしたもので、当のRuffellは言ったことさえ覚えていないのだが、Simmsにとっては心に強く残る言葉だった。気候の変化は生物の絶滅を引き起こすことがある。とすれば、カーニアン期のウミユリ類の絶滅も、気候変化が原因だったのかもしれない。

これを機に、カーニアン期の謎の解明に共に取り組むことにしたSimmsとRuffellは、やがてドイツ、米国、ヒマラヤなどの岩石にも、カーニアン期の気候が湿潤だったことを示す証拠を発見する。それだけではない。この時期に絶滅の危機に瀕していたのはウミユリ類だけでなく、両生類や陸上植物の中にも姿を消したものがあることも分かった。1989年、2人はCPEと名付けたこの事象の証拠を地質学的観点からまとめ、学会や論文で発表した。

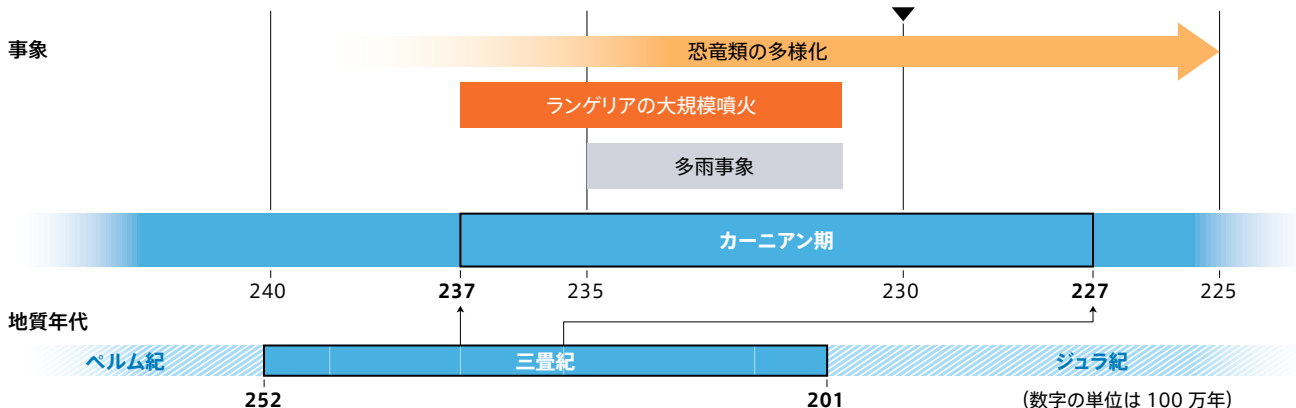
ところが、彼らの成果はほとんど話題にならないばかりか、一部の研究者からは強く批判された。「1人か2人の古

変化の時代

数百万年にわたって続いた乾燥気候の後、後期三畳紀のカーニアン期に入ると、地球は100年以上にわたり、湿潤な気候を複数回経験した。この気候変化の時期は、現在の北米北西部に広がる「ランゲリア・テレーン」の中核をなす洪水玄武岩を生み出した大規模噴火の時期と一致している。こうした大変動は、恐竜類の爆発的な多様化など、大規模な進化的変化に拍車をかけた可能性がある。



約2億3000万年前の後期三畳紀カーニアン期の地球



参の研究者に、ばかげた考えだと言われたのを覚えています」とSimmsは振り返る。

1994年には、オランダ・ユトレヒト大学のHenk Visscher率いるチームが、「局地的に雨が増えた地域はあったかもしれないが大部分の環境は乾燥が続いていた」とする強い言葉による反証論文を発表した²。Visscherらによると、CPEの証拠とされた痕跡は、いずれも降水量の増加ではなく地下水位の上昇によって説明できるという。

痛烈な批判と無関心を受け、SimmsとRuffellは方向転換することにした。「この研究は終わりにして、別のテーマに取り組むことにしました」とSimmsは言う。Simmsは地質学と古生物学の道を進み、Ruffellは法地質学の専門家になった。

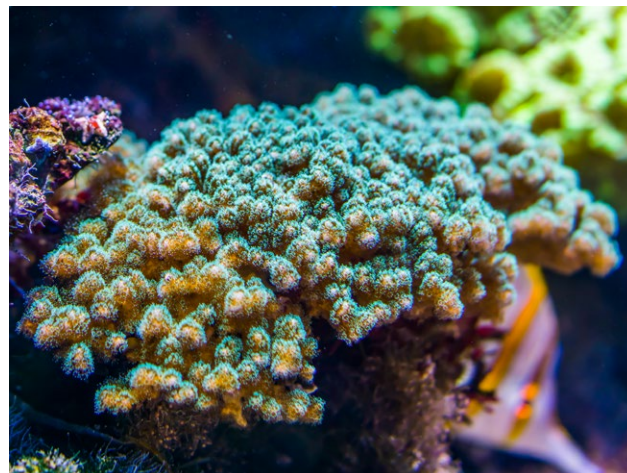
潤いの時代

しかし、CPE説が消えてなくなることはなかった。欧州、特にイタリアの地質学者たちが、カーニアン期に湿潤な環境が存在したことを示す証拠を集め続けていたからだ。そして、この時代の地球が全球的に湿潤だったことを示す証拠は、どんどん積み重なっていった。

カーニアン期の地球は、今とは全く違う世界であった（「変化の時代」参照）。陸塊は全てつながって超大陸「パンゲア」を形成しており、その気候は高温乾燥で、特に内陸でその傾向が強かった。陸上生態系は初期の恐竜などの小型の爬虫類が支配しており、顕花植物やイネ科植物はまだ出現していなかった。

哺乳類もまだ存在しなかったが、その出現がカーニアン期だった可能性も浮上している。2005年には、インド地質調査所（コルカタ）のP. M. Dattaが、インドのカーニアン階地層で発見した哺乳類のものと見られる歯の化石について記載しており³、2010年には、ドイツのカーニアン階地層から見つかった歯の化石が哺乳類のものである可能性が報告されている⁴。

哺乳類の起源を巡っては、論争が絶えない。現在リーズ大学（英国）に所属しているWignallは、「哺乳類がカーニアン期に出現した可能性はありますが、まだ発見されていないだけで、それよりも古い時代にすでに存在した可能性も否定できません」と言う。一方、多くの古生物学者は、真の哺乳類が出現したのは数百万年後のジュラ紀だったと主張している。とすれば、インドやドイツで発見されたカーニアン階地層の歯の化石は哺乳類のものではないことにな



イシサンゴ類が褐虫藻と共生を始めたのは、カーニアン期に入ってからだった可能性がある。

るが、哺乳類の祖先のものと考えればつつまは合う。

哺乳類の起源がどの時代に落ち着くにせよ、この10年余りで相次いだ一連の発見からは、他の進化的変化について強力な証拠が得られている。例えば、「石灰質ナノプランクトン（円石藻）」と総称される植物プランクトン類はカーニアン期に出現した、という論文が2013年に発表された⁵。円石藻は、「円石」という炭酸カルシウムの硬い殻に覆われた単細胞生物で、現在の海でもたびたび大量発生（ブルーム）を起こしている。これらのプランクトンは、海洋の食物連鎖の基盤であることから「海の牧草」と呼ばれている他、海洋と大気間の炭素循環でも重要な役割を果たしている。

カーニアン期に大きな変化を遂げたもう1つの生物群は、造礁サンゴの代表格、イシサンゴ類である。イシサンゴ類が出現したのは中期三畳紀だが、大規模なサンゴ礁を形成するようになったのはカーニアン期に入ってからか、その少し後だった。化石の同位体組成やその他の手掛かりからは、イシサンゴ類がこの時期に共生者、すなわち光合成によって得た栄養を供給してくれる共生藻類を獲得した可能性が示唆されている⁶。

灼熱の世界

CPE説が広く受け入れられるようになったとはいえ、カーニアン期に温暖で湿潤な時期があったことを全ての研究者が確信しているわけではない。「私は今でも疑いを持っています」と言うのは、1994年にCPE説を強く批判したVisscherだ。彼は、この時代に気候が変化したことは受け入れているものの、「降雨が季節的になり、植生が1年周期



後期三畳紀の恐竜類である、古竜脚類のプラテオサウルス（中央）と獣脚類のリリエンステルヌスの想像図。これらの恐竜は、カーニアン期の後で急速に進化を遂げた。

で繁茂するようになった可能性もあるでしょう」と指摘する。また、ドイツのゲオルク・アウグスト大学ゲッティンゲンの Matthias Franz も、カーニアン階地層に認められる極めて湿潤な環境の痕跡が、他の地域はともかく、少なくとも欧州の一部では海水準の上昇が原因だった可能性を示す証拠を発見しており⁷、CPE 説に疑問を呈している。とはいえ、Franz は「カーニアン期に何か起きていたことは明らかです」とこの時期の重要性を強調する。「問題は、それが何だったかです」。

Simms と Ruffell は、CPE 説を発表した当時、気候変化の原因として火山噴火を提案していた。そしてその有力候補となる大規模な火山活動の存在も、その後間もなくして明らかになった。カナダのブリティッシュコロンビア州から米国のアラスカ州にかけて延び、場所によっては厚さ数キロメートルに及ぶ大規模な玄武岩層群を作り出した地殻大変動である。

アラスカのランゲル山地にちなみ「ランゲリア・テレーン」と呼ばれるこの地質体は、今から約 2 億 3200 万年前、数十万～数百万年にわたって膨大な量の溶岩を噴き出した複数の火山によって形成された巨大火成岩岩石区 (LIP) の一部である。イタリア・パドバ大学の Andrea Marzoli によると、これらの火山は元は海底にあったが、溶岩の噴出

が続くうちに海面上へと顔を出したのだという。

これらの大規模噴火が CPE と同時期に起きていたとすれば、地球を温暖化させるのに十分な量の二酸化炭素が火山噴火によって大気中に放出された可能性がある。そして、こうした全球規模の温暖化によって海や河川からの水の蒸発が促進され、雨量が増大したのかもしれない。一部の科学者は、この時期に起きた主な変化は地球温暖化であり、CPE という名称は誤解を招くと考えられているという。

リーズ大学の地質学者 Jacopo Dal Corso は、「この流れを受け、世界各地で降水量の増加を引き起こしたのが、噴火により大気中に放出された二酸化炭素なのかどうかを明らかにしようと思いました」と言う。彼のチームは、イタリア・アルプス山脈のドロミテ山地で採取された、炭素を豊富に含むカーニアン階の岩石サンプルを分析し、2012 年、炭素のより重い同位体である ^{13}C の存在量が CPE の時期に異常に少なくなっていることを報告した⁸。これは、より軽い同位体である ^{12}C が大量に大気中へと放出されたこと、そしてランゲリアの火山噴火がその主な供給源であった可能性を示している。

カーニアン期に地球の炭素循環が火山噴火によって約 100 万年にわたり乱された、という Dal Corso らの主張は、

その後複数の研究によって裏付けられた⁹。しかし一部の研究者は、このつながりは仮説の域を出ていないと考えている。岩石の年代測定に伴う不確定性のために、ランゲリアの火山噴火がカーニアン期の気候変化や進化的変化と同時期に起きたと明言するのは難しいからだ。Wignallは、現在の不確定性の幅は100万年に上ることもあるが、それはカーニアン期がまだ集中的に調べられていないからだと指摘する。Marzoliは、ランゲリアの火山噴火の年代を明確にすることなどを目的として、2020年夏にサンプル採取を計画している。彼によると、CPEの原因として考えられる候補が他にないため、ランゲリアの噴火がその説明として最も適しているという。

一方で、CPEの時期に起きたと考えられる進化的変化の項目は増え続けている。

中でも最も劇的な主張は、カーニアン期が恐竜類の急速な進化と拡大に不可欠だったというものだ。恐竜類が出現したのはカーニアン期より前の約2億4500万年前であったことが証拠から示されているが、最も初期の恐竜は数が少なく、ほんの数種しか知られていない。



この時代の魅力の1つは、 プランクトンから脊椎動物まで、 いかに多様で多くの現代的な生物群が この時代に出現したか、 ということでしょう。

明らかなのは、恐竜類がその後大きく様変わりしたということだ。カーニアン期の始めの恐竜はどれも小型で二足歩行をしていたが、この時代の終わりには鳥盤類や竜脚形類、獣脚類などの主要な分類群が出現していた。鳥盤類には後のステゴサウルスやトリケラトプスなどが、竜脚形類にはブラキオサウルスなどの首の長い巨大な植物食恐竜が、獣脚類にはティラノサウルスや鳥類などが含まれる。ブリストル大学（英国）の古生物学者Mike Bentonらは、ドロミテ山地で採取された年代が明確なサンプルのデータを用いてこれらの変化を記録し、後期三畳紀のさまざまな動物の足跡の詳細な年代スケールを作成した¹⁰。カーニアン期

の初期にはクルロタルシ類というワニ類の祖先に当たる爬虫類が支配的だったが、この時代の終わりには恐竜類が陸上を支配していた。そして、この変化はわずか400万年の間に起こり、CPEの時期と一致していたという。こうして短期間に急速に多様化した恐竜類は、その後1億5000万年以上にわたって地球上に君臨することになる。

これらの多彩な変化に加えて、岩石の年代測定の不確定性から、研究者たちは、この時代の気候がどのように変化し、生態系にどのような影響を及ぼしたのか、一貫したイメージを描き出すのに苦戦している。とはいえ、カーニアン期が今や注目の話題になっていることは確かだ。「この時代の魅力の1つは、プランクトンから脊椎動物まで、いかに多様で多くの現代的な生物群がこの時代に出現したか、ということでしょう」とWignallは言う。

CPEはまさに、地球上の生命にとって大きな移行期の1つだった。三畳紀の地球はまだペルム紀末の大量絶滅からの回復途上にあったが、カーニアン期を境に、その後の地球を長年にわたって支配することになるいくつかの生物群が出現していったのである。

CPEを見いだして提唱した2人の研究者は、今日までの成り行きに驚き、そして喜んでいる。Simmsは現在、北アイルランド国立博物館（英国ダウン州）で地質学の学芸員を務めており、傍観者としてCPE研究の行く末を見守ることに満足している。一方のRuffellは、その後カーニアン期の研究を再開し、現在はクイーンズ大学ベルファスト校（英国）で研究を進めている。彼は、自身のカーニアン期研究が趣味から始まったのは皮肉だと笑う。進化の歴史を大きく揺さぶった激動の時代は、「そもそも、これを研究テーマとしていたわけではなかった2人によって発見されたのです」。

翻訳：三枝小夜子

A million years of Triassic rain

Vol. 576 (26-28) | 2019.12.5

Michael Marshall

英国デボン州在住の科学ジャーナリスト

1. Simms, M. J. & Ruffell, A. H. *Geology* **17**, 265–268 (1989).
2. Visscher, H. et al. *Rev. Palaeobot. Palynol.* **83**, 217–226 (1994).
3. Datta, P. M. J. *Vert. Paleontol.* **25**, 200–207 (2005).
4. Lucas, S. G., Heckert, A. B., Harris, J. D., Seegis, D. & Wild, R. J. *Vert. Paleontol.* **21**, 397–399 (2010).
5. Preto, N., Willems, H., Guaiumi, C. & Westphal, H. *Facies* **59**, 891–914 (2013).
6. Stanley, G. D. Jr *Science* **312**, 857–858 (2006).
7. Franz, M. et al. *Glob. Planet. Change* **122**, 305–329 (2014).
8. Dal Corso, J. et al. *Geology* **40**, 79–82 (2012).
9. Dal Corso, J. et al. *Earth Sci. Rev.* **185**, 732–750 (2018).
10. Bernardi, M., Gianolla, P., Petti, F. M., Mietto, P. & Benton, M. J. *Nature Commun.* **9**, 1499 (2018).

因果関係を見つけ出すツール



ILLUSTRATION BY ACAPULCO STUDIO

「メンデル無作為化」は、
疫学データから役に立つ情報を
取り出したいときに
頼りになる手法の1つだ。
だが、研究者はこれに
頼り過ぎていないだろうか。

1 812年、英国の眼科医James Wareは、興味深い知見をロンドン王立協会の会員らに披露した。英国陸軍連隊に志願した若い男性数千人のうち、視力が低くて入隊できなかったのは20年でわずか6人だけだった。ところが、同じくらいの年齢でオックスフォード大学に入学予定の学生の場合、拡大鏡や眼鏡に頼る者が全体の4分の1にも達した¹。

Wareはその因果関係について、例えば本を丹念に読むことが視力を低下させるのではないかと、眼鏡を掛けた人は自然と学問に魅力を感じるのだといった結論を、何も引き出さなかった。そして、結論を導き出さなかったのは正解だった。疫学者らは長年、環境曝露と健康を結び付ける観察結果に悩まされてきた。近視はその典型的な例の1つだ。学校で過ごす時間が最も長い子どもは視力が最も低いことが、数十年に及ぶ複数の研究で明らかになっている。しかし、このデータからは、就学によって子どもが近視になるのか、それとも近視の子どもがより長い期間就学するのかは分からない。あるいは、社会経済的な状況など何か他の要因が、就学年数と近視の両方を促進させているのかも分からない。

この論理上の袋小路にうんざりした一部の疫学者は、20世紀の終わりまでに疫学という分野を終わりにすべきだと考え始めた。遺伝学の進歩でもっとよく説明できるようになる、というのが彼らの言い分だった。

彼らは半分正しかった。それから20年経ち、遺伝学によって、相関関係と因果関係の絡まりを解きほぐす方法は大きく

変わったのだ。ところが、疫学はこれで葬り去られるのではなく蘇ることになった。遺伝的差異を環境曝露の代理として使えば、解析から交絡変数を排除するのに役立つことが明らかになったのだ。これがメンデル無作為化（Mendelian randomization）と呼ばれる手法である。

すでに研究者らはこの手法を使って、観察データを再評価したり、因果関係に関する長年の疑問に対して新しくより堅固な結論を引き出したりしている。そうした解析研究で、低コレステロール値はがんの原因にはならないこと²や、少量の飲酒と心臓の保護効果には因果関係がないこと³、また、就学で子どもが近視になる可能性があること⁴などが確認された。

「原理としてのメンデル無作為化は、本当に素晴らしいアイデアです。これは、疫学で最も手強い難題の1つを解こうとするものです」と、アムステルダム自由大学（オランダ）の社会科学遺伝学者Philipp Koellingerは話す。

躍進を遂げる

メンデル無作為化の開発に協力したブリストル大学（英国）の臨床疫学者George Davey Smithは、「これが実現したのは、疫学においてより良い因果推論を得る方法を我々が必死になって探していたからです」と話す。ただし、マイナス面もあると彼は言う。「問題は、すごく簡単に実行できるようになったことです」。

彼はこれまで同僚らに、メンデル無作為化に入れ込み過ぎないように呼び掛けてきた。これは強力なツールだが、適切に使う必要がある。遺伝学データが積み重なるにつれて、水準に達しないメンデル無作為化解析が次々と報告されている。誤解を招くデータに頼った解析もあれば、メンデル無作為化がよりどころとする仮定を十分に検証していない



**遺伝学データが
積み重なるにつれて、
水準に達しない
メンデル無作為化解析が
次々と報告されている。**

解析もあったのだ。今こそ気持ちを引き締めるべき時だと、疫学データ解析に関わる研究者の多くが口にする。

疫学が自然消滅に向かっていてと考えた研究者の1人、Davey Smithは、*International Journal of Epidemiology* の論説で共著者と共に、環境曝露で生じ得る害もしくは恩恵に関する観察データにおいて、介入を無作為化比較試験で検証する場合、失敗を繰り返すだろうと指摘した⁵。

この論説が掲載された数年後、1億ドル（約110億円）規模の臨床試験「SELECT」の派手な失敗で、彼らの指摘が強くはっきりとした形で現実となった。セレンのサプリメント摂取が前立腺がんを防ぐことを示唆する疫学的証拠が多数集まっていたにもかかわらず、SELECTでセレンにそうした予防効果はないことが明らかになったのだ⁶。

「その結果は予想以上に落ち込むものでした。そして、疫学に対する世評は厳しくなっていました」とDavey Smithは話す。研究者らは1986年という早い段階ですでに、遺伝学が疫学データの解釈を改善してくれると考えていた⁷。しかし、そうした取り組みに弾みがつくには、遺伝的バリエーション（集団内にある程度の頻度で存在する遺伝的変異）を特定の形質と関連付けるゲノムワイド関連解析（GWAS）が成長する必要があった。2018年、Davey Smithはメンデル無作為化解析を頼りに、セレンと前立腺がんの関係を再検討した。

Davey Smithのチームは数万人の男性の遺伝子型データを用い、血中セレン値が先天的に高い事例と関連する遺伝的バリエーションを10個余り見つけた⁸。これらを持つ人々は、出生時からセレンのサプリメントを摂取し続けてきたようなものだ。次に研究チームは、これらのバリエーションを持つ人々の前立腺がん発生率を、持たない対照群の発生率と比較した。そうすることで、より直接的にセレン値に注目でき、セレン値とがんリスクの両方に影響を及ぼす可能性のある生活要因（健康食など）の影響を排除することができる。また、セレン値の高低の傾向はDNAに書き込まれているので、初期の前立腺がんがセレン値に影響を及ぼす「逆の因果関係」の可能性は、解析上さほど問題にならなかった。

この解析でも、SELECT臨床試験の場合⁶と全く同様に、セレンの有効性は見いだされなかった⁸。

データの恩恵

こうした解析結果が、本格的な臨床試験を開始すべきかどうかの判断に絡んでくる場合もあるとDavey Smithは述べている。また、試験するのが非倫理的もしくは実現困難だと思

われる仮説を、メンデル無作為化で検証できる場合もある。

原理的には、ある遺伝的バリエーションが環境曝露の影響を先天的に模倣することを明らかにできれば、メンデル無作為化解析を行うことは可能だ。また、そうしたバリエーションは年々増えているが、これは特に、世界で数百万人がゲノム解析や健康状態の追跡の被験者として参加しているためである。これにより遺伝学者らは、飲酒からコレステロール値まで、あらゆる事例の遺伝学的な相関関係を特定するための統計的検出力を手に入れたわけである。

現在、疫学者や他の研究者らは、これらの知見をさらに多くのメンデル無作為化試験に組み込もうとしている。引用文献データベースである「Scopus」や「Web of Science」からのデータによると、この話題に関する論文の本数は、2010年には年間100本未満だったが、2015年には約200本まで増えた。2019年末までのところ、メンデル無作為化を使ったり論じたりした研究の論文は500本を超える。研究者らはこの試験法を使い、通常は生物の多くの変数に交絡されるさまざまな疑問に取り組んできた。研究は、飲酒ががんリスクを高める可能性があることをより明確に示すのに役立った⁹。一方、低コレステロール値の方はがんリスクを高める可能性がなく²、一部の観察結果とは反対の結果になった（「遺伝子を代理として使う」参照）。

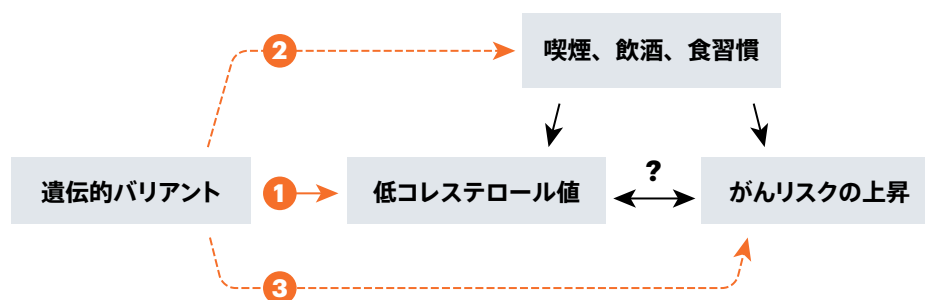
メンデル無作為化がどう役に立つかを示す主な例の1つとして、多くの研究者が近視を挙げる。近視は、急速に拡大する公衆衛生問題の1つだ。近視と就学年数の関係を、無作為化比較試験で調べることは不可能である。意図的に一部の児童が学校教育を受けないようにすることは倫理に反するからだ。

メンデル無作為化を使う機会は2016年に訪れた。遺伝学者らが2件のGWASのデータを発表したのである。一方は、就学年数と関連する遺伝学的シグネチャーを探したもの¹⁰、もう一方は、近視と関連する遺伝子を探したもの¹¹。これらの研究では、数十万人を対象にして、近視および就学年数と確実に関連する遺伝的バリエーションが数十個見つかった。

2017年、疫学者らがこれらのバリエーションを使って、最大規模の集団データの1つを探索した。これは、英国バイオバンク計画に登録した48万8000人の中高年集団だ。被験者は自身のゲノムを解析され、就学年数や視力など個人の詳細情報に関する数十項目の質問に回答する。英国のカーディフ大学とブリストル大学の研究者らが、このデータをメンデル無作為化で解析したところ、遺伝学的な観点から見て近視になりやすい傾向は就学年数に影響しないこ

遺伝子を代理として使う

メンデル無作為化では遺伝子バリエントを使って疫学データ内の因果関係を調べる。例えば、一部のデータが示唆するように、コレステロール値が低いとがんリスクが上昇するかどうかを、遺伝学的に低コレステロール値の素因がある人々を調べることで検討できる。このやり方は、「逆の因果関係」（この場合「がんがコレステロール値を下げる」という関係）を排除するのに役立ち、また、がんリスクとコレステロール値の両方に影響する可能性のある一部の変数も無視できる。しかし、このやり方はいくつかの仮定の上に成り立つものであり、それらの仮定は検証する必要がある。



仮定 1：バリエントと低コレステロール値の関連性は、時間が経過しても強固で安定していなければならない。

仮定 2：バリエントは、コレステロール値とがんリスクの両方に影響を及ぼす可能性のある変数に影響してはいけない。

仮定 3：バリエントは、コレステロールとの関係以外のいかなる経路でもがんリスクと関連してはならない。

とが分かった。しかし、就学年数と関連する遺伝子を持つ人々は、近視になる傾向が有意に強かった⁴。

読書に費やす時間、あるいは自然光の弱さ、もしくは何か他の要因のいずれによるものであろうと、就学年数は明らかに視力に影響を与えていると、このプロジェクトを率いたブリストル大学の眼科医 Denize Atan は話す。彼女によれば、この相関性は非常に強いので、政策立案者や学校はこの問題にもっと取り組むべきだという。

公然の秘密

批判派によれば、問題は、全てのメンデル無作為化解析が完璧なわけではないことだという。「解析は、確固とした仮説といくつかの裏付けを得てから始める必要があります」と Atan は言い、そうでないものがますます増えていると話す。「『彼らはそのアイデアをいったいどこから得たのだろうか？』と思うことでしょう。まるでアイデアが突然舞い降りたかのようですから」。これは大きな問題だと彼女は話す。なぜなら、メンデル無作為化を使えば、関係領域の専門知識がなくても、よく知らないデータセットの間の関係性を探て見つけ出し、論文として発表してしまえるからだ。

エラスムス大学医療センター（オランダ・ロッテルダム）の疫学者 Sonja Swanson は、「ボタンを押して『私の疑問

に対する数値的な答えはここにあります』と言うだけの簡単なお仕事なんです」と手厳しい。

何人かの疫学者によれば、発表済みのメンデル無作為化解析の多くに問題があることは、この研究領域では公然の秘密だという。「論文を非常に簡単に掲載してもらえるのです。ひどい論文の中には、疫学の原理を理解していない研究者からのものもあります」と Davey Smith も嘆く。2016 年のある論文では、メンデル無作為化解析の結果、炎症に関連する肝臓酵素「C 反応性タンパク質」の血中値が高いと統合失調症になることを見つけた、という主張がなされた。これは、C 反応性タンパク質の血中値を低下させる薬剤が統合失調症患者の治療に役立つ可能性があることを示唆していた¹²。Davey Smith のチームともう 1 つのチームが同様の解析を行ったところ、実際は C 反応性タンパク質に統合失調症を防ぐ作用があることが分かった¹³。Davey Smith と共著者らは、最初の研究グループによる遺伝データセットの組み合わせ方に問題があったことを示唆し、2016 年のその論文は最終的に撤回された。

疫学者らに批判されている研究は他にもある¹⁴。妊娠中の喫煙によって、子どもの出生時体重が大幅に低くなることを見いだしたとするメンデル無作為化解析結果¹⁵や、子どもの口腔顔面裂のリスクが明らかに上昇するとしたメンデル無作為化解析結果¹⁶もそうだ。

問題は、喫煙行動の代理として用いられた遺伝的バリエーションが、候補遺伝子を探す研究で見つかったものだという点だ。それらの研究では、喫煙などの行動に関与していると研究者らが推測した少数の遺伝子を評価している。こうして得られる結果は、調べた遺伝子に何らかの作用を見いだそうとする方向にバイアスがかかるため、信頼できない可能性がある。これらのメンデル無作為化解析で論文著者らが使ったバリエーションは、もっと大規模でより包括的なGWASではまだ見つかっていない。

喫煙に関する一連の研究を率いたアイオワ大学（米国アイオワシティ）の保健政策研究者George Wehbyは、この研究の後にもっと良いデータが入手可能になったのだと言っている。「喫煙の遺伝学に関して大規模なGWASから得られた最近の知見を踏まえると、これらの遺伝子を第一選択にしない方がよかったと私も思います」と彼は話す。

常識に逆らう

メンデル無作為化は、経済学でよく使われる「操作変数法」にかなり似ている。操作変数法では、操作変数として選んだ変数を使って、他の2つの観察結果同士の隠れた関係性を解きほぐす。「疫学者が遺伝子を操作変数として使っていると知って、我々は興味をそそられると同時に『ちょっと待って!』と申し入れました」とKoellingerは話す。この種の解析は、慎重に精査する必要のある複数の仮定の上に成り立っているからだ。

メンデル無作為化において主要な仮定の1つは、遺伝的バリエーションは、それ以外の方法で結果に影響を及ぼしてはならないというものだ。例えば、アルデヒドデヒドロゲナーゼ2（ALDH2）という酵素の遺伝子には、アルコール代謝を損なうバリエーションがある。このバリエーションは、持つ人が飲酒す

ると吐き気を催しやすくなるため、下戸と関連付けられている。そこで例えば、飲酒が血圧を上げるかどうかを調べるのにこのバリエーションを使うことは、一見もっともらしい方法のように思える。このバリエーションを持つ人は一般に、持たない人に比べて飲酒量が少ないからだ。

問題は、ALDH2が喫煙の可能性にも影響し¹⁷、喫煙は血圧に対して独立に影響を及ぼすことだ。この「多面発現」と呼ばれる遺伝学上の現象は、メンデル無作為化の結果を無効にしまいかねない。また、そこから1つの問題が生じる。多面発現の程度が、多くの遺伝子について十分に分かっていないのだ。

もう1つの主要な仮定は、任意の遺伝的バリエーションが強い影響を持つことだ。GWASが大規模で強力になるほど、さまざまな形質との遺伝的関連が弱いものまで拾い出されるため、この仮定の検証はより困難になる。

2015年にオランダの疫学者らが既報のメンデル無作為化解析178件を再検討したところ、これらの仮定を十分に検討したものは半数に満たなかった¹⁸。「これらの仮定は、メンデル無作為化解析の有効性を示すために極めて重要なので、常にその研究の特異的文脈において仮定を論じるべきです」と、この疫学者チームは述べている¹⁸。

メンデル無作為化は、明らかなバイアス発生源の影響も受けることになる。それは生死に伴う問題だ。ヒトの死は1度だけなのである。この問題は、例えば脳卒中による死亡の解析を複雑にする。この種の死亡は高齢者で起こりやすく、そのため脳卒中の研究では通常、若年者が経験する心疾患などの病態を生き延びてきた人々を募集することになる。脳卒中と心疾患には、高コレステロール値といった共通の原因がある（従ってスタチン投与など共通の治療を受けている）ため、こうした「生存者バイアス」が、誤解を生むような結果をいくつかもたらす可能性がある。

このバイアスの影響を明らかにするため、ニューヨーク市立大学（米国）の公衆衛生疫学者Mary Schoolingは、スタチン使用の代わりに、低コレステロール値に関連する遺伝子バリエーションを使ったメンデル無作為化試験を行った。この有益な遺伝的素因を持つ人々は、若年期に心臓発作を起こすことが少なく、脳卒中リスクが上昇する年齢まで生きる。そのため、このコホートをを用いて解析すると、コレステロール値を下げるスタチンは実際には脳卒中の原因になるだろうという結論が導かれる¹⁹。

「これでは全く意味をなしません」とSchoolingは話す。適切な無作為化比較試験であれば、このやり方で混乱する



遺伝子を操作変数として使っていると知って、興味をそそられると同時に『ちょっと待って!』と申し入れました。



中国安徽省合肥市。近視を防ごうと目の運動をしている。

ことはなく、スタチンが脳卒中を防ぐことが明らかになる。しかしメンデル無作為化には「生存者バイアス」が見られ、これを見つけて修正する必要がある。

バイアスとの闘い

「単一の手法だけでは、どんなものでもバイアスがかかる可能性があります」とDavey Smithは話す。彼によれば、メンデル無作為化の目的は無作為化比較試験に取って代わるのではなく、観察研究のような他の情報源と共に、入手できる証拠を増やし、十分な情報に基づいた判断を下すのを助けることだという。研究者らは現在、メンデル無作為化を向上させる方法を見つけ出そうとしている。

1つの方法は、バイアスのいくつかを特定して補正したり、統計ツールを使って仮定の堅固さを検証したりすることだ。Davey Smithは、研究者がメンデル無作為化解析の質を自力で評価するのに役立つ論文をいくつか挙げている²⁰。

データをより良く体系化することも役立つ可能性がある。バイアスのない解析では遺伝子が無作為に分布すると仮定するが、一部の遺伝子は地理的領域でクラスターになっていることが分かっている²¹。すでに、大家族ごとに分類された遺伝子型データセットが入手できるようになっている。また、これらのデータのメンデル無作為化解析から、身長とBMI

(体格指数)が、従来の研究で示唆されたほどには就学年数に影響していない可能性があることが分かってきている²²。

遺伝学者らは、家系内や集団に基づく解析の結果を比較して、任意の形質における遺伝と環境の関与を区別するのに役立てることができる。「特定の遺伝子は、局所環境の特徴と相関しています。そして、因果関係の推論に遺伝子を使おうとするなら、そうした関連を断ち切る必要があります」とKoellinger。

この種の正確さは、研究者が公衆衛生や政策上の提言をするために、続々と増える遺伝学情報を役立てたいと考える場合に重要である。しかし、これらのツールにも改良や補足が必要だ。

200年前の学生と兵士の視力に関するWareの観察結果は、当時誰も想像し得なかった「遺伝学のレンズ」を通すことで説明がなされた。皮肉なことに、英国陸軍が眼鏡の必要な志願者を受け入れたり、十分な視力の基準を変更したりするには、それから1世紀かかった。第一次世界大戦の最中でも、一部の専門家は、英国の兵士が射撃的をはっきり見ることができなくても問題はなく、「正しい方向に向けて撃つ」ことさえできればいいと述べていたくらいだ²³。

疫学のための統計ツールは向上している。また、メンデル無作為化は必ずしも明瞭な視界をもたらすものではないが、少なくとも研究者を正しい方向へと導いてくれるだろう。

翻訳：船田晶子

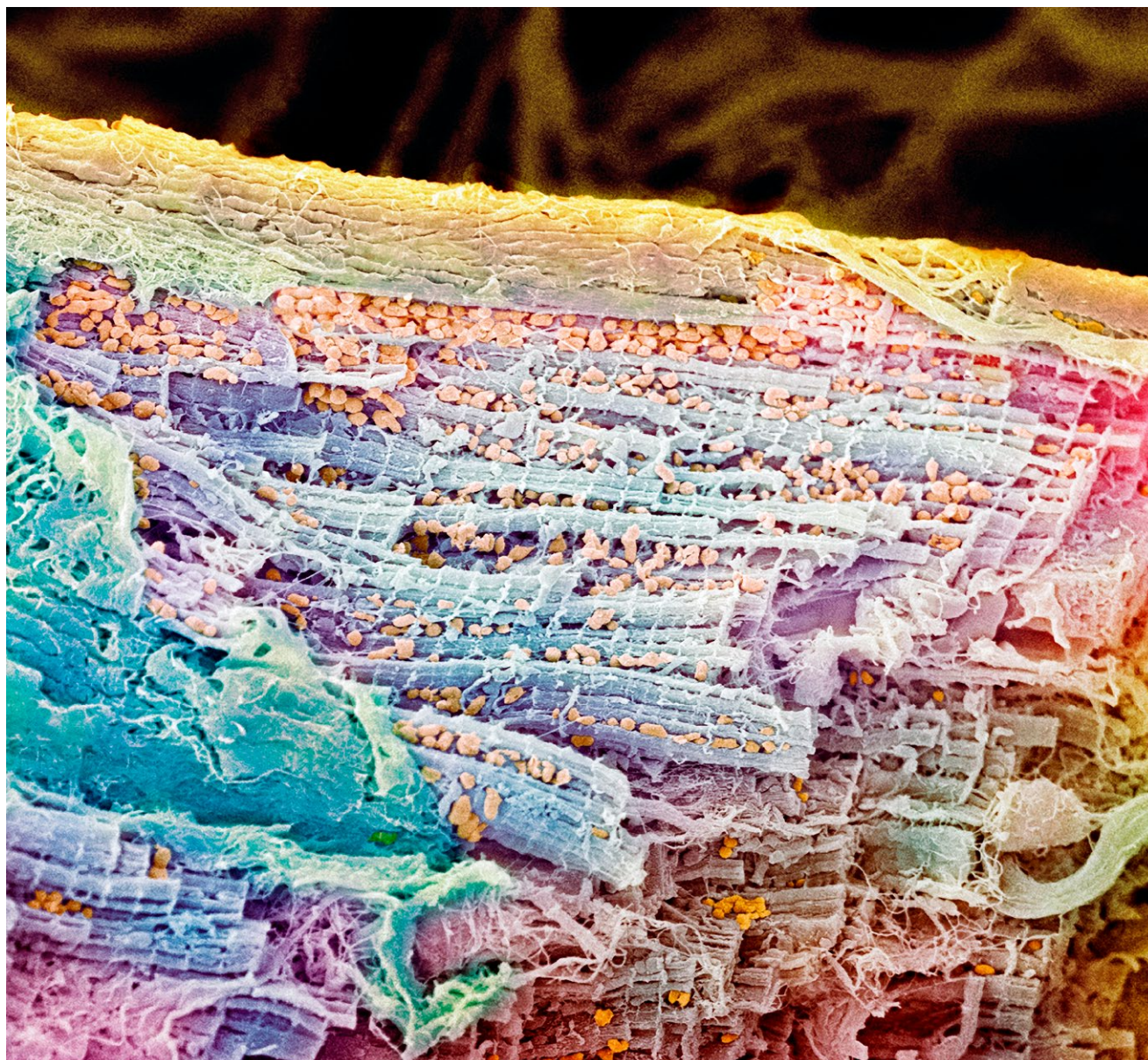
The causation detector

Vol. 576 (196-199) | 2019.12.12

David Adam

英国ロンドン近郊に活動拠点を置くフリーランスのジャーナリスト

1. Ware, J. *Phil. Trans. R. Soc. London* **103**, 31-50 (1813).
2. Benn, M., Tybjaerg-Hansen, A., Stender, S., Frikke-Schmidt, R. & Nordestgaard, B. G. *J. Natl Cancer Inst.* **103**, 508-519 (2011).
3. Millwood, I. Y. et al. *Lancet* **393**, 1831-1842 (2019).
4. Mountjoy, E. et al. *Br. Med. J.* **361**, k2022 (2018).
5. Davey Smith, G. & Ebrahim, S. *Int. J. Epidemiol.* **30**, 1-11 (2001).
6. Lippman, S. M. et al. *J. Am. Med. Assoc.* **301**, 39-51 (2009).
7. Katan, M. B. *Lancet* **327**, 507-508 (1986).
8. Yarmolinsky, J. et al. *J. Natl Cancer Inst.* **110**, 1035-1038 (2018).
9. Pierce, B. L., Kraft, P. & Zhang, C. *Curr. Epidemiol. Rep.* **5**, 184-196 (2018).
10. Okbay, A. et al. *Nature* **533**, 539-542 (2016).
11. Pickrell, J. K. et al. *Nature Genet.* **48**, 709-717 (2016).
12. Inoshita, M. et al. *Sci. Rep.* **6**, 26105 (2016).
13. Hartwig, F. P., Davies, N. M., Hernan, G. & Davey Smith, G. *Int. J. Epidemiol.* **45**, 1717-1726 (2017).
14. Taylor, A. E. et al. *Econ. Hum. Biol.* **13**, 99-106 (2014).
15. Wehby, G. L. et al. *Biodemography Soc. Biol.* **57**, 3-32 (2011).
16. Wehby, G. L. et al. *Health Serv. Outcomes Res. Methodol.* **11**, 54-78 (2011).
17. Masaoka, H. et al. *Drug Alcohol Depend.* **173**, 85-91 (2017).
18. Boef, A. C. G., Dekkers, O. M. & le Cessie, S. *Int. J. Epidemiol.* **44**, 496-511 (2015).
19. Schooling, C. M. et al. Preprint at bioRxiv <https://doi.org/10.1101/716621> (2019).
20. Davies, N. M., Holmes, M. V. & Davey Smith, G. *Br. Med. J.* **362**, K601 (2018).
21. Abdellaoui, A. et al. *Nature Hum. Behav.* <https://doi.org/10.1038/s41562-019-0757-5> (2019).
22. Brumpton, B. et al. Preprint at BioRxiv <https://doi.org/10.1101/602516> (2019).
23. Cubitt, B. B. *Br. J. Ophthalmol.* **2**, 35-40 (1918).



異常ミトコンドリア除去を 誘導する遺伝子発見

分解する相手を選ばないオートファジー（自食作用）に対し、
特定の細胞小器官や物質を選択的に処理する

「選択的オートファジー」があることも分かってきた。

ミトコンドリアの選択的オートファジー「マイトファジー」について、
分子機構の解明を進めた星野温・京都府立医科大学大学院助教らは、
これまで知られていなかった遺伝子がカギを握っていることを突き止め、
この遺伝子の変異が筋疾患（ミオパチー）を引き起こすことも見いだした。

マイトファジーとはどのような現象なのでしょう？

広義に捉えると、オートファジー（自食作用）の一種といえます。オートファジーは^{おおすみよしのり}大隅良典博士のノーベル賞受賞で広く知られるようになりましたが、最近になり、小胞体や核などの特定の細胞小器官だけを選択的に分解・消化する仕組みもあると分かってきました。こちらは「選択的オートファジー」と呼ばれています。

マイトファジーも、選択的オートファジーの1つです。細胞質内で異常なミトコンドリアを検出し、膜（オートファゴソーム）で包んで小胞（ライソソーム）に輸送し、分解・消化するというものです。ミトコンドリアは、生体内のエネルギー物質であるATPの産生を担う重要な細胞内小器官です。損傷するとATPを作れなくなるだけでなく、細胞毒性のある活性酸素を放出したり、アポトーシスを誘導したりするようになります。つまり、異常なミトコンドリアは細胞にとって極めて危険な存在なため、マイトファジーによって速やかに除去し、ミトコンドリアの品質を担保しているわけです。先行研究では、マイトファジーが以下のような流れで起きることが分かっています。

(1) ミトコンドリアの損傷により膜電位が低下する。(2) 膜電位低下が引き金となり、細胞質内の PINK1 (PTEN 誘導推定キナーゼ 1) がミトコンドリアの外膜に集積する。(3) PINK1 を目印に Parkin が集積する。(4) Parkin が持つユビキチン・リガーゼ活性により、複数のタンパク質がユビキチン化される。(5) ユビキチン化が目印になってオートファゴソームに包まれ、ライソソームに輸送されて分解・消化される。

ご専門は循環器とのこと。なぜマイトファジーの研究を？

私の出身大学（京都府立医科大学）では、臨床医になって5年すると、研究をするために一旦、大学に戻る慣習があります。それに倣ったのですが、配属先の教授がたまたま

ミトコンドリア、特にマイトファジーについて観察研究を進めていたのです。

休むことなく動き続ける心臓は、ATP消費が特に多い臓器です。どのような心疾患であれ、終末期には心不全に陥り、心筋細胞中のミトコンドリアの形や数が異常になります。そのため循環器領域では、「ミトコンドリアの異常」と「心筋におけるATPや活性酸素の動態」との関連が調べられてきました。研究の初期は、組織や細胞を観察する形態学的なアプローチでしたが、その後は、遺伝学や遺伝子工学の手法が用いられるようになりました。

私の指導教授は、心不全状態の心筋細胞中でマイトファジーが異常になることを突き止めていました¹。私の方は、分子レベルのメカニズムの解明に取り組み、がん抑制遺伝子として知られる *p53* がマイトファジーの抑制機能も担うこと、*p53* の異常が心筋の収縮能低下や膵臓の β 細胞不全の原因になること、などを明らかにしてきました^{2,3}。さらに2014年からはペンシルベニア大学（米国フィラデルフィア）に渡り、博士研究員として研究を続けました。今回の成果⁴は、そこでのものになります。

ペンシルベニア大学では、どのような研究を？

PINK1、Parkin、ユビキチン化による一連のマイトファジー経路の詳細な分子メカニズムを明らかにするために、マウスの筋芽細胞と神経細胞を用いた綿密なスクリーニングを行いました。まず、これらの細胞に、マイトファジーが誘導されたことを確認するためのレポーター遺伝子、ゲノム編集ツール（Cas9）、*Parkin* を導入した細胞（細胞A）を作りました。遺伝子発現を操作してマイトファジー誘導の有無を容易に検出できるようにしたのです。

次に、細胞Aと約13万種のガイドRNAを用いて、マウスが持つ約2万の遺伝子について、いずれか1つをゲノム編集で取り除いた細胞（細胞B）を作りました。そして、こ

ほしの あつし
星野 温

京都府立医科大学大学院医学研究科 循環器内科学 助教

2003年京都府立医科大学医学部卒業後、初期研修、
循環器内科臨床医を経て2007年同大学院に進学、2012年に医学博士取得。
2014年よりペンシルベニア大学にて博士研究員として本研究に取り組む。
2017年より現職。ミトコンドリア研究に加え、
線維化疾患や神経変性疾患の治療法・予防法の確立を目指した研究も展開している。

Author
profile



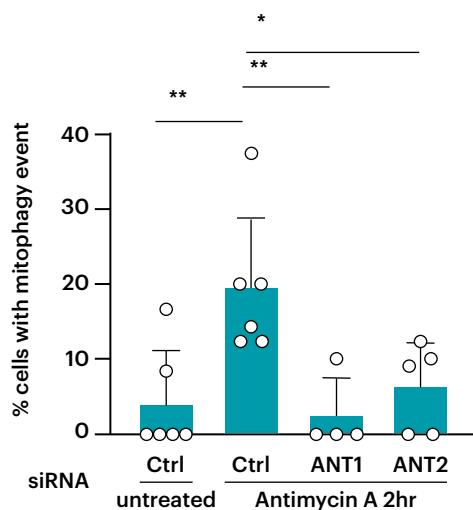
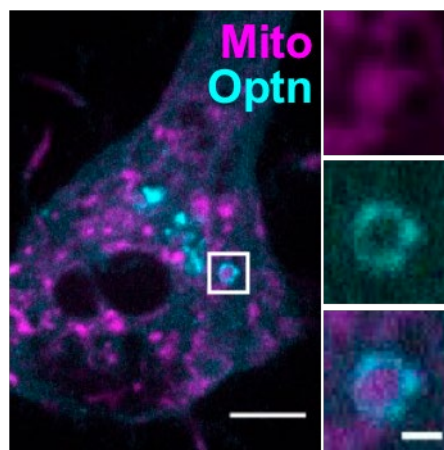


図1 ANTをノックダウンした際のマイトファジー抑制

ラットの初代培養神経細胞にミトコンドリアマーカ (Mito-SNAP) とLC3レセプターマーカ (EGFP-OPTN) を導入し、呼吸鎖阻害薬 (アンチマイシンA) 刺激によるマイトファジー誘導の評価を行った。対照群で誘導されたマイトファジーは、ANT1やANT2のノックダウンにて有意に抑制された。

の細胞Bをスクリーニング系とし、ミトコンドリアの損傷薬 (脱共役剤、酸化的リン酸化阻害剤カクテル) を添加して解析を試みました。最終的に「マイトファジー誘導が亢進される細胞」と「抑制される細胞」を分離し、塩基配列レベルで詳細に調べました。前者ではフローサイトメトリーを、後者では次世代シーケンサーを駆使しました。

単純な解析に聞こえるかもしれませんが、得られるデータは膨大かつノイズが多いものです。緻密に積みあげていかないと、何をやっているのか分からなくなる危険がありました。今回のようなゲノム編集技術を用いた解析は多くの研究で試みられていますが、成功例は多くありません。

どのようなことが分かったのでしょうか？

マイトファジー経路に関わる候補として、ミトコンドリア機能に関わる遺伝子が多く挙がりました。ミトコンドリア関連遺伝子全体では、マイトファジーを亢進させるものが16%、抑制するものが7%でした。例えば、前者にはエネルギー産生に関わる酸化的リン酸化関連遺伝子などが、後者にはエンドソームやオートファジーに関連する遺伝子 (ESCRTやHOPS) が含まれていました。ちなみに、後者にはPINK1やParkinなども含まれており、スクリーニングが正しく機能したことがうかがえました。

私たちは、後者、つまりマイトファジーを抑制させる候補にあったANTとTIM22の2種の遺伝子に注目しました。いずれもマイトファジーとの関連報告がないこと、ANTについては筋疾患 (ミオパチー) の原因遺伝子の1つとして知られていたからです。ミオパチーは、筋線維の萎縮、心肥大、心不全などが起きる難病です。

ANTは、ミトコンドリアで産生されたATPを、「消費する側の細胞質」へと送り出す機能を担います。ANT1からANT4までの4タイプがあり、ヒトの心筋細胞にはANT1が、正常なマウス筋芽細胞では両者がほぼ半分ずつ発現しています。興味深いことに、ミオパチー患者の中には、ANT変異が認められるにもかかわらず、ATPの輸送活性が正常の方がいます。このことは、ANTの変異箇所によっては、ミトコンドリアのATP輸送に関連しないミオパチーが引き起こされることを示すと解釈できます。私は今回の結果を加味し、ANTにはマイトファジー誘導機能もあり、変異部位によってはマイトファジー誘導が阻害されてミオパチーが起こるのではないかと考えました。

結果は予想通りでした。心筋症を呈するANT変異 (A123D) と外眼筋麻痺を呈するANT変異 (A90D) の患者さんの細胞で解析したところ、ATP取り込み (ADP/ATP交換輸送) は正常で、マイトファジー機能だけが低下していることが明らかになったのです。

単純な解析に聞こえるかもしれませんが、
得られるデータは膨大かつ
ノイズが多いものです。
緻密に積みあげていかないと、
何をやっているのか
分からなくなる危険がありました。

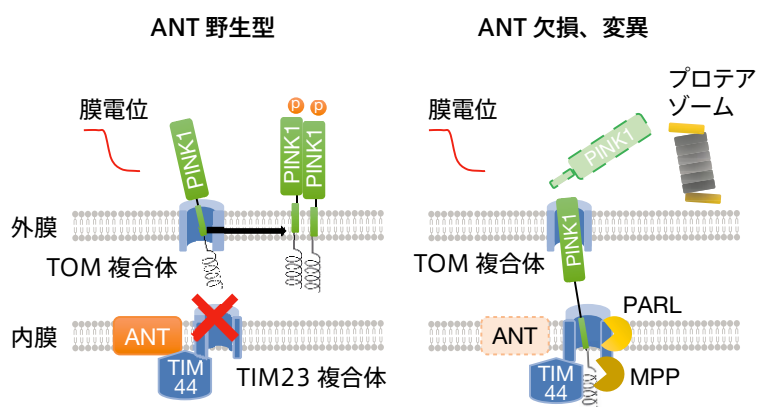


図2 ANT変異により、PINK1安定化が阻害される仕組み

正常な場合は、ミトコンドリア障害により膜電位が低下するとTIM23複合体の構造が変化し、PINK1がプロテアーゼによる切断を免れるようになって外膜に蓄積する。一方、ANT欠損や一部の変異では、ANTによるTIM44を介したTIM23複合体への作用が失われる。結果、PINK1はプロテアーゼに切断され、プロテアソームにより分解されてしまい、マイトファジー誘導が障害される。

一方で、ANTが欠損していてもPINK1の発現やタンパク合成には影響がないこと、ただし膜電位低下に対するPINK1反応の安定性が阻害されることも突き止めました。また、ANT1のノックアウトマウス解析も行い、脳と心臓のミトコンドリアでは、マイトファジー誘導機能が有意に低下していることも確かめました。

以上をまとめると、今回私たちは、ANTには、PINK1の安定した反応を維持し、ミトコンドリアに速やかにParkinを集積させて滞りなくマイトファジー反応を進める機能がある、ということ突き止めたといえます⁴。

臨床医学にはどのようなインパクトが？

将来的にはミオパチーの治療につながるとよいと思いますが、現段階ではそこまで見えてきません。今回は、ミオパチーとマイトファジー異常をつなげ、重要なプレーヤーであるANTを発見できた点が最も大きかったと思います。TIM22についてもANTと同様のアプローチで解析しましたので、こちらも論文にまとめたいと考えています。一方、欧米では、人工的にマイトファジーを活性化させ、不良なミトコンドリアを除去する創薬研究が、少しずつ始まっています。マイトファジー活性化薬とでもいうべきこのような薬には、心不全、神経変性疾患、糖尿病などの幅広い病態の進行を抑える効果や、老化抑制などが期待できると思います。例えば、SP30という候補物質については、すでに検証が始まっているようです。私たちが以前に報告したp53も候補の1つといえる他、新たな薬剤候補の報告ももたらされています。

私個人としては、これまでのミトコンドリアに関する研究で、異常に蓄積した不要物を分解する機構に大きな興味を

抱き、神経変性疾患の治療などに応用できればよいと考えてようになりました。すでにこちらの研究も始めています。

今後も基礎研究を継続されるのですね。

はい、続けようと思っています。ただし、米国滞在中には基礎研究に向かないと思い、続けるか悩んだ時期もあります。基礎研究は、疑問点を洗い出して議論し、その過程を楽しまないとやっていけません。そのためには、明確なターゲットと発想力が必要ですが、初めは、そこが不足していたのだと思います。留学先のボスが自由にやらせてくれたことで、徐々に独自のアイデアを盛り込めるようになって、研究が面白くなりました。滞在中にCRISPR-Cas9が実用化されるといった技術革新があり、そのような工学的手法に興味を持てたことも大きかったと思います。

米国滞在で得られた最大の収穫は何でしょう？

循環器の医師だけでなく、工学の研究者、データ解析の専門家でタッグを組み、異分野融合で強力に研究を進める点に大きな感銘を受けました。また、ボスが一流ジャーナルとのやりとりで長けた人で、Natureの査読者からの要求が来る前に、段取りよく追加実験などの指導をしてくれたのも、大きな助けとなりました。世界を知る良い経験ができたと感じています。

ありがとうございました。

聞き手は西村 尚子（サイエンスライター）

1. Hoshino, A. et al. *J. Mol. Cell. Cardio.* **52**, 175–184 (2012).
2. Hoshino, A. et al. *Nature Communications* **4**, 2308 (2013).
3. Hoshino, A. et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **111**, 3116–3121 (2014).
4. Hoshino, A. et al. *Nature* **575**, 375–379 (2019).



学術界サバイバル術入門

自分に合った研究の場を見つける①

研究者としてキャリアを高めるにはどうしたら良いでしょう？

今回は、研究の場を新天地に求めることの利点や、
研究を続けるのに最良の場を探す方法についてお話しします。

研究を始めた当初は、さらなるキャリアアップを目指して、自分に合った研究の場を探し続けることになるでしょう。こうした努力をするに当たって、覚えておくべき重要な点が2つあります。第一に、世界に目を向ければ多くの選択肢があるということ、第二に、あなたの選択は、あなたの経験を形づくり、どんな研究者になるかという考えに影響を与え得るということです。ですから、キャリア開発を進める上で最良の研究の場を確実に選ぶことが肝心です。

新しい研究の場を見つける

最初に、研究の場を変えるとよいと思う理由についてお話ししましょう。大学院生からポスドク研究者、そして教授へとキャリアを積んでいく際に、同じ大学や研究所に所属

し続ける方が、簡単だと感じるかもしれません。そして、それは確かにそうなのです。また、慣れ親しんだ環境に居続けるにつれて、ますます居心地がいいと感じるようになる可能性も高いのです。ですが、研究者としてのあなたの発展という点において、これはベストな選択なのでしょうか？

その疑問に答えるために、居心地のよい場所を離れて、別の場所で研究生生活を送ることの利点を考えてみましょう。まず、新しい場所では、新しい研究分野ならびに新しい研究戦略に出会うことができます。こうした新しい分野や技術に慣れるには時間がかかる可能性があるわけですが、この過程でその分野に関する理解を理論的かつ技術的に広げることができるでしょう。自身の研究で扱うべき新たな疑問に出合い、その疑問を解決するための新しい方法を発見

するでしょう。このように幅が広がると、科学界の変化によりうまく対処できるようになります。これは確実に、あなたのキャリア開発にとって重要です。

第二に、新しい大学に移ることで、新しい人々に出会うことができます。自分の分野で評判を確立することはあなたのキャリアに不可欠です。ですから、より多くの人々とネットワークを作り、生産的でプロフェッショナルな関係を築くことができれば、さらに評判を高める助けになるでしょう。

この考え方からいくと、研究の場を海外に求めることは有益です。国外に出たことは、私が博士課程修了後に行った決断の中で最良のもの1つでした。私は米国を出て、シンガポールへ、その後日本へと移って研究を行いました。海外で働けば、新しい人々と出会うだけでなく、新しい文化にも触れます。これは、単に研究者としての成長だけでなく、人間形成にも役立ちます。あなたは本当の意味で地球市民の1人になるのです。文化が異なると問題へのアプローチも異なることが多いものです。そして、重要な研究上の疑問に答えるのを助ける異なるアプローチを多く持っていれば、より新しく影響力の強い結果につながる可能性があります。さらに、前述のネットワークと評判に関しては、海外に出ることで世界的なネットワークを作りあげ、国際的評価を得ることにつながります。それは1つの成果です。

さて、別の大学や研究所に研究職を見つけることの利点を理解いただけたところで、これを首尾よく効率的に行う戦略を考えていきましょう。実はとても簡単なのです。

最新情報を常に知っておく

研究職に応募する前に、その分野のトレンドに精通しておく必要があります。学術的なトレンドと地域的トレンドの2つを押さえておきましょう。

学術的なトレンドを知るためには、論文を読む習慣をつけ、国際的な学会に頻繁に出席する必要があります。そして学術誌を読む際には、あなたの研究分野で何度も発表されているトピックを探しましょう。そうすれば、現在のトレンドと思われるトピックをすぐに知ることができます。また、原著論文に加えて、関連する論説の内容も見て、重要なトレンドを把握しておきましょう。例えば、ほとんどの総説論文は、編集者がその分野で重要と判断したトピックについて専門家に執筆を依頼し、出版されます。特集号は、そういう傾向がさらに強いのです！ つまり、編集者がそのトピックについて特集を組むに値するものだと考えたことを意味します。そして、最後に、その分野のトレンドになって

いるトピックに関する論説やNews & Views (*Nature*の解説記事)などの短い記事を読んでおきましょう。これらを合わせることで、自分の分野の重要なトレンドについて明確なイメージを持つことができるようになります。

国際的な学会では、どんなトピックに人気が集まっているかに注意を払いましょう。トピックAのポスターをたくさん見かけるのに対して、トピックBのポスターがほんのわずかなら、その分野では現在トピックAの方が重要視されていると考えられます。また、どのポスターが最も多くの関心を引き付けているかにも注目しましょう。なぜ関心が集まっているのか？ どんな点が興味深いのか？ それはトピックなのか、技術なのか、あるいはその両方なのか？

加えて、スライド発表も考慮しましょう。どの発表に最も多くの聴衆が集まっているのか？ 発表の後に多くの質疑応答が行われているように思われるのはどれか？ 聴衆の半分が発表の途中で会議室を退出してしまい、発表後に質問が全くでないときには、このトピックはもはや関心を持たれていないということです。学術誌の編集者が学会によく出席するのは、まさにこういう理由からです。論文が学術誌に発表される前に、現在のトレンドやこれから生まれてくるトレンドを見極めるためなのです！

次は、重要と思われるトピックが、あなたの専門知識や取り組んでいることにどのように関係し得るかを考えましょう。あなたの研究のトピックはそれらに匹敵しますか？ あなたの研究のトピックもトレンドになりつつあると思いますか？ もしそうでなければ、それはなぜか？ あなたが現在行っている研究プロジェクトをトレンドに合うように調整する方法はありますか？ これらの疑問に対する答えは、あなたの研究を発表する助けになるだけでなく(学術誌の編集者はトレンド的なトピックを出版したがるものです)、一流の研究者たちにあなたを売り込む助けにもなるでしょう。彼らの研究チームや学部にとってあなたが貴重な存在になることを示せるからです。

学術分野の最新のトレンドを常に把握しておくことのもの1つの重要な側面は、将来共同研究をしたくなる可能性のある研究者を特定する助けになる、ということです。影響力の大きい論文の著者にメールを送り、考え抜いた疑問や提案をもって彼らの研究について議論することをお勧めします。学会では、指導的立場にいる研究者たちに自己紹介し、相手と自分の研究プログラムの相乗効果について話し合しましょう。ネットワーク作りは、将来の職の適切な雇い主となり得る人物を見つけるための最良の方法の1つ

です。さらに、彼らの間であなたの評判を確立することで、将来、彼らの研究チームや学部で働きたいと志願した場合に、あなたのチャンスは広がることでしょう。

地域的トレンド

学術分野のトレンドに加えて、地域的なトレンドも特定しておくべきです。とはいえ、これは簡単ではありません。お勧めする方法の1つは、一流の出版社が発表する地域的展望をフォローすることです。*Nature*では、Nature Index（例えば、2019年3月21日号の日本に関するsupplement¹⁾）や、Nature Careers（例えば、2018年10月18日号の西オーストラリアに関する地域スポットライト²⁾）の両方で、地域的トレンドに関する記事を多く掲載しています。記事では、それらの地域で注力されている研究トピックや研究資金などの問題だけでなく、研究環境も話題にしています。あなたの意思決定において、そのどちらもが重要になるでしょう。

研究トピックと研究資金に関しては、その地域の研究所や大学が世界的なリーダーであると確信する必要があります。世界的なリーダーであるのなら、それらのトピックについて国際的な研究を行うための専門的知識・技術と施設の両方を備えている可能性が高いはずです。研究者として技能を磨く間、そうした環境にこそ身を置くべきなのです。また、これらの研究所はおそらく、国際的な共同研究を確立している可能性も高いです。その共同研究に参加できれば、あなたの国際的な評判はより高まることでしょう。それから、将来その研究を確実に継続していくためには、強固な研究資金源が重要です。彼らはそのトピックに関する研究をこの先も続けられるだけの研究資金を持っているのでしょうか？ もしそうでなければ、そこに移っても、希望の研究を行うことが難しくなるかもしれません。

研究環境も、考慮すべき重要な事柄です。言葉の壁はありませんか？ その施設ですでに多くの外国人研究者が働いていますか？ そうだとすれば、研究所はきっとあなたに強力なサポートをしてくれるでしょう。例えば、私が2008年に理化学研究所に加わったときには、外国人研究者のための無料の日本語コースがありました。私たち外国人が研究室以外の場所でより効果的にコミュニケーションをとる方法を学ぶためのもので、非常に役立ちました！それに、あなたが住みたい場所かどうかを確認することも大切です。もし大都会の生活に馴染んでいる人が小さな都市に移ったとしたら、研究室の外の生活が退屈に感じられるかもしれません。逆に、混雑していて物価が高い大都市

が嫌いなら、研究のためとはいえ本当に大都市で働きたいですか？ 研究室を出るときはいつも、「あの決断は失敗だった」と感じるかもしれません。

さらに、家族のことも考えなければなりません。引っ越し後に、あなたの配偶者は働くのでしょうか？ 仕事を持っている配偶者が突然、専業主婦／主夫になると、欲求不満を感じるかもしれません。仕事を見つけることができたとしても、彼らも満足するのでしょうか？ 子どもがいるなら、新しい地域での教育制度はどのようなものなのでしょうか？ 子どもたちは地元の学校に通うことができるのでしょうか？あるいは、インターナショナルスクールに通わせなければならないのでしょうか？ 地域によっては、インターナショナルスクールの学費はかなり高い場合があり、家計に多大な負担をかけることになるかもしれません。

運のいいことに、Nature IndexやNature Careersなどに書かれている記事の多くで、これらの問題が扱われていますから、あなたが十分な情報を得た上で最良の決断を下す助けになってくれます。

最後に私の体験談を1つ。シンガポールに移ると決めた理由の1つは、2003年に*Nature*に発表されたPaul Smaglik³⁾による興味深い論文でした。より確かな情報を知ること、自分の選択にもっと強い自信を持てるようになるでしょう。

次回は5月号掲載予定です。

次回は、研究の場を見つけるためにデータベースを活用する方法や、応募先にインパクトを与える履歴書（CV）や添え状を書くのに役立つ方法をお話しします。

翻訳：古川奈々子

1. natureindex.com/supplements/nature-index-2019-japan/index
2. nature.com/collections/xgkfzyxnht
3. Smaglik, P. Singapore: Filling Biopolis. *Nature* **425**, 746–747 (2003).

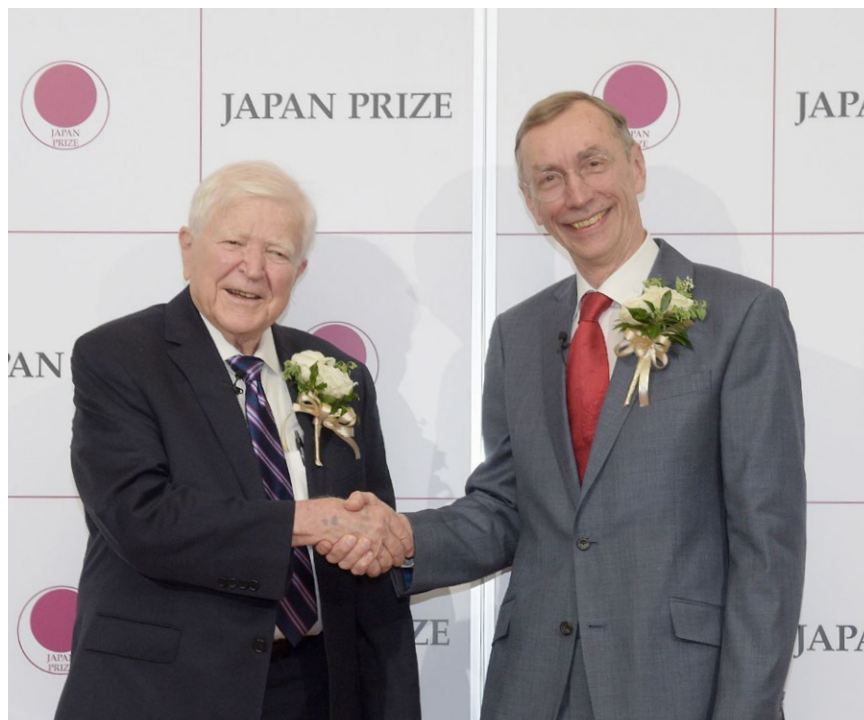


Jeffrey Robens

Nature Research Academies 筆頭講師。自然科学分野で多数の論文発表と受賞の経験を持つ研究者でもある。

Nature Research Academyは、科学コミュニケーションの基礎から、よりインパクトの高い発表戦略、研究データの原則や、助成金作成、求人応募、臨床研究方法論ほか、学術界で成功するためのノウハウを提供するワークショップです。

natureresearch
ACADEMIES
go.nature.com/NRA



ロバート・ギャラガー氏（左）、スバンテ・ペーボ氏（右）。

2020年ジャパンプライズは 低密度パリティ検査の考案者と 古遺伝学の先駆者に

国際科学技術財団は2020年2月4日、
ジャパンプライズ（日本国際賞）の受賞者を発表した。
授賞式と記念講演は共に4月に行われる。

1 985年に創設されたジャパンプライズは、独創的かつ飛躍的な成果により科学技術の進歩に大きく寄与し、人類の平和と繁栄に著しく貢献した科学技術者に贈られる。毎年、物理・化学・情報・工学領域および生命・農学・医学領域の各領域から1分野が選ばれ、その分野から受賞者が決定される。2020年は、前者ではエレクトロニクス、情報、通信分野が選ばれ、ロ

バート・ギャラガー（Robert Gallager）マサチューセッツ工科大学名誉教授が受賞。後者では、生命科学分野が選ばれ、スバンテ・ペーボ（Svante Pääbo）マックス・プランク進化人類学研究所教授が受賞した。

ロバート・ギャラガー氏は、ノイズのあるデジタル情報通信路において誤りのない通信を実現するための効率的な方法として知られる「低密度パリティ

検査（LDPC）符号」を1960年代に考案した。LDPCにより、符号化効率の理論限界値であるシャノン限界に極めて近い効率にてデータ送信が可能になったことで、高速大容量通信を高信頼で実現する道が開かれた。提案当時は大量のデータを扱うことがなかったためにこのアイデアは放置されていたが、通信速度と通信機器の進歩によりその価値が見直されたのだ。現在では、LDPC符号はデジタルテレビ衛星放送やWiMAX高速データ通信に採用されているだけでなく、5G移動通信システムにも実装され、現代のデジタル化社会を支える極めて重要な技術となっている。こうした情報通信技術での貢献が評価された。

スバンテ・ペーボ氏は、数万年前の古代人の特徴をDNAから描き出す方法を編み出した古遺伝学の先駆者だ。1997年にネアンデルタール人のミトコンドリアDNAを解読し、ネアンデルタール人と現生人類は別のヒト族であることを示して従来の考え方を覆しただけでなく、2010年にはネアンデルタール人の核DNAの解読に成功。さらに、現生人類のゲノムに彼らの痕跡が残されていることも明らかにした。また同年には、未知のヒト族「デニソワ人」の存在を報告している。数々の発見によりホモ・サピエンスと他のヒト族との関わりを明らかにしただけでなく、古遺伝学の手法を広めて世界を牽引したことが評価された（2018年11月号「古代人類の混血第一世代を確認」および2019年12月号「エピゲノムからデニソワ人の肖像」参照）。

同財団は2018年に、物理・化学・情報・工学領域の資源・エネルギー・環境、社会基盤分野として吉野 彰^{よしの あきら}氏（2019年ノーベル化学賞受賞）に同賞を贈っている。

編集部

太陽の秘密に間近で迫る

米航空宇宙局（NASA）の太陽探査機パーカー・ソーラー・プローブは2018年に打ち上げられ、太陽の周りの楕円状軌道を回って太陽に何度も接近しながら観測を行っている。パーカー・ソーラー・プローブの最初の観測結果が報告され、太陽とその周囲の環境に関する理解が深まった。

太陽は、他の恒星と比較すれば地球の極めて近くにあるが、興味深く、また基本的な謎は残っている。例えば、太陽表面の温度は6000ケルビン（K）未満であるにもかかわらず、コロナ（太陽の最も外側の大气）が100万Kよりも高い温度をどうやって維持しているのかはまだ分かっていない¹。コロナは太陽風を作る。太陽風は、プラズマ粒子（自由なイオンと電子）の流出であり、惑星間空間へ広がっていく。米航空宇宙局（NASA）は2018年8月、コロナの加熱と太陽風の加速のメカニズムを見いだすことを目的にした太陽探査機パーカー・ソーラー・プローブ（PSP）を打ち上げた²。今回、PSPの最初の観測結果を報告する4つの論文が、*Nature* 2019年12月12日号223ページ（David J. McComasら）、228ページ（Justin C. Kasperら）、232ページ（Russell A. Howardら）、237ページ（Stuart D. Baleら）に掲載された³⁻⁶。

**PSPの観測データは、
太陽と太陽風の
私たちの理解において
今後何年もの間、
指針になると考えられる。**

PSPは、太陽まで2400万キロメートルという近距離で観測を行った（水星と太陽の平均距離は約5800万キロメートル）。観測結果は、太陽近くでの太陽風は、地球近傍での太陽風よりも明確な構造を持ち、動的であることを示した（図1）。カリフォルニア大学バークレー校（米国）とロンドン大学インペリアルカレッジ（英国）に所属するStuart D. Baleらは、太陽風によって宇宙空間に引きずり出されている、太陽磁場の方向と強さの測定結果を報告した³。Baleらは、数分間だけ持続する、磁場方向の素早い反転を発見した。同様の磁場構造はすでに観測されているものの⁷、この反転の振幅の大きさと高い発生頻度は驚きだった。こうした構造の本質は分からないままだ。

Baleらはまた、太陽風の中の局所的な電場と磁場の変動について、地球近傍で検出された変動よりも大きな変動をPSPのセンサーが検出したことも報告した。こうした変動は、太陽風の乱流によって、あるいはイオンや電子で駆動されるプラズマ不安定性によって生じている可能性がある。そうした変動の存在は、プラズマ不安定性がこれまで考えられていたよりもずっと大きな影響を太陽風のダイナミクスとエネルギーに及ぼしていることを示す。

ミシガン大学（米国アナーバー）とスミソニアン宇宙物理観測所（米国マサチューセッツ州ケンブリッジ）に所属するJustin C. Kasperらは、太陽周辺のプラズマのイオンと電子の観測を報告した⁴。彼らは、太陽の磁場の反転には、プラズマ速度の動径成分（太陽の中心から離れる方向の速度）の局所的な増大が伴っていることが多いことを見いだした。Kasperらは、太陽風のストラール（Strahl＝平行になった

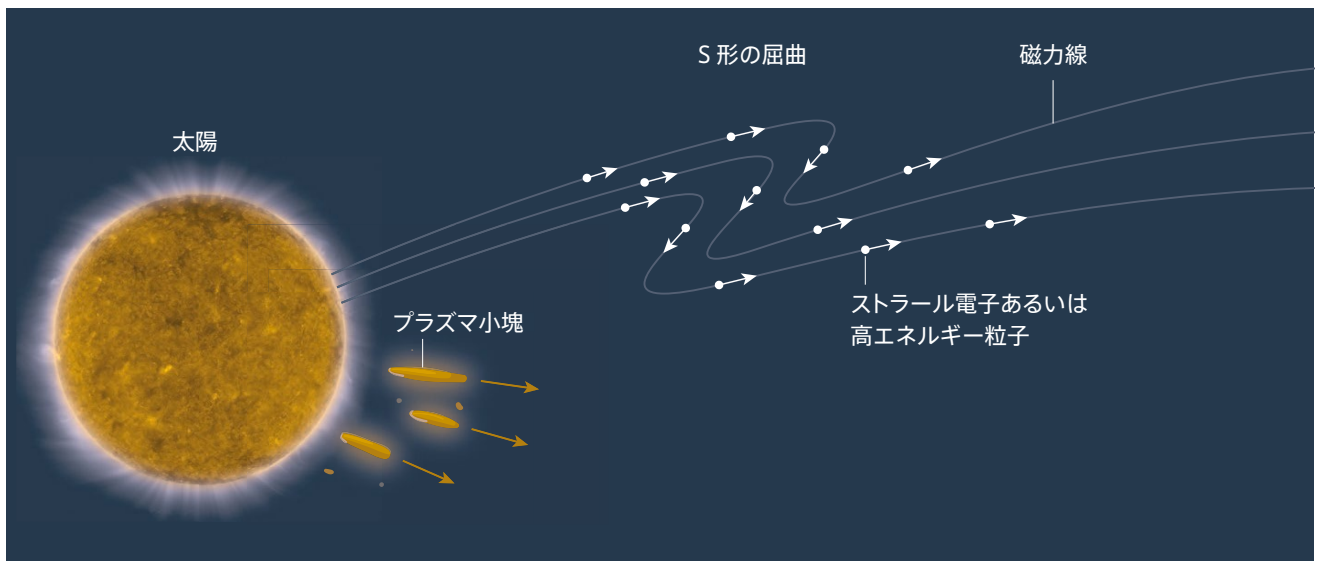


図1 太陽近傍の環境

太陽の最も外側の大気は、プラズマ粒子（イオンと電子）の流出を作り、この流出は太陽風と呼ばれる。太陽風中のストラル電子と高エネルギーの粒子は、太陽の磁力線に沿って流れる。現在、太陽の周りを回る軌道にあるパーカー・ソーラー・プローブ（PSP）の観測結果を、4つの論文³⁻⁶が報告した。磁力線にはS形の屈曲があること、また、太陽は、新たな太陽風の一部を形成するプラズマ小塊を放出することをPSPの観測データは示した。太陽の紫外光画像は、PSPが太陽に初めて接近した日に、NASAの太陽観測衛星ソーラー・ダイナミクス・オブザーバトリーが撮影した。

高速な電子のビームで磁場に沿って流れる）の非常に明瞭なシグナルを使い、磁場の形と構成を調べて、磁場反転を、太陽からの磁力線の移動していくS形屈曲と解釈した。

Kasperらは、プラズマ速度の驚くほど大きな方位角成分（太陽の自転軸に垂直な面内にあり、動径方向に垂直な速度成分）も報告した。この成分は、コロナの磁場からプラズマが放出される際、太陽の自転が方位角方向にプラズマを加速する力の結果生じる。これは、回転するハンマー投げ選手がハンマーを投げるときと似ている。しかし、方位角速度の観測値が大きい理由は今のところ、不明だ。

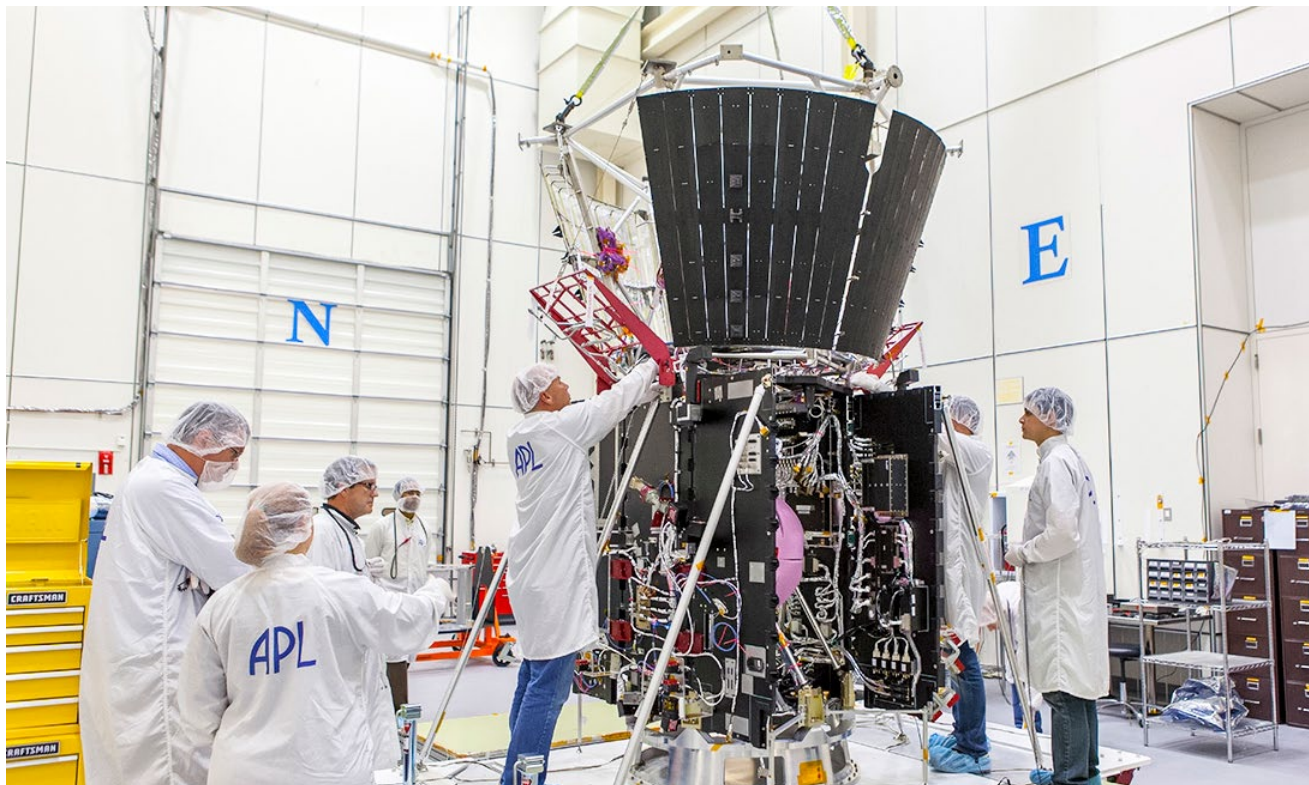
プリンストン大学（米国ニュージャージー州）のDavid J. McComasらは、高エネルギーのイオンと電子の検出を報告した⁵。高エネルギーのイオンと電子の一部は、地球に近い領域よりも、コロナのすぐ外の領域で観測されることが多い。こうした粒子は、コロナでのフレア（放射の噴出）によって、あるいは、惑星間空間を進む、コロナ質量放出（プラズマの噴出）に伴う衝撃波によって加速される。McComasらは、2つのタイプの発生源領域について、対応する粒子をそれぞれ見つけた。

高エネルギー粒子は太陽の磁場に沿って進むので、速い粒子と遅い粒子がPSPに到着する時間差を使って、磁場に沿った粒子の経路の長さを見積もることができる。McComasら

は、経路の長さは予想よりも長いことを見いだした。この事実は、磁場は想定よりも複雑な形を持つことを示唆した。この発見は、S形の磁場反転が原因である可能性がある。

PSPに搭載された画像撮影装置は、太陽の近くの電子とダストによって散乱された光の遠隔観測を行う。米国海軍研究所（ワシントンD. C.）のRussell A. Howardらは、ダスト散乱光の強度は、地球からの観測とほぼ同様に、太陽からの距離とともに小さくなると報告した⁶。しかし、Howardらは、太陽の近くの仮説上のダストのない領域⁸が存在することを示す予備的な証拠を発見した。この領域は、これまで検出されていなかった。PSPからの詳細な画像は、太陽表面の磁場の変動と調和する、太陽風の空間的変動も示す。また画像は、太陽から放出されて新たな太陽風の一部を形成するプラズマ小塊を明らかにした。

PSPは、太陽系の未調査の領域に入り込むことにより、すでに大きな発見をしたことをこの4つの論文は示している。近い将来、得られる全ての情報源を合わせて、太陽と太陽風の物理的理解をより深めることが重要だ。例えば、電場と磁場の測定をプラズマ粒子の詳細な観測と結合させ、電磁場とプラズマがどのように相互作用し、不安定性を駆動するのかを決定すべきだ⁹。大きな方位角流速についてもさらに調べ、それが持続する特徴なのか、PSPの最初の観測時



NASA/JOHNS HOPKINS APL/ED WHITMAN

製作中のパーカー・ソーラー・プローブ。2017年4月、ジョンズ・ホプキンス大学応用物理学研究所（米国メリーランド州）で。

の1回限りの例外にすぎないのかを確かめなければならない。

磁場モデルを使えば、太陽とPSPの間の高エネルギー粒子の経路について、さらには宇宙天気（地球と人間の技術への太陽と太陽風の影響）について、より多くを知ることができるだろう。こうした高エネルギー粒子の研究は、太陽表面とコロナの遠隔観測とも関連付けられなければならない。太陽の近くにダストのない領域が存在する可能性を調べることは、もう1つの短期目標に違いないが、今後、PSPが太陽にさらに近づくまで待たなければならないかもしれない。

PSPの観測データは、太陽と太陽風の私たちの理解において今後何年もの間、指針になると考えられる。PSPの発見に刺激され、新たなモデルや理論が作られるだろう。また、こうした知識は、宇宙の他の恒星や天体物理学でのプラズマの理解に役立つだろう。太陽は、宇宙船を使って間近で研究できる唯一の恒星だ。太陽の周囲を回る軌道にあるPSPは、今後数年間でさらに太陽の近く、太陽表面からわずか600万キロメートル余りまで接近する²。この間に太陽は、11年周期のより活発な時期に入っていく。だから私たちは、間もなくさらにエキサイティングな結果を期待できる。

2020年、欧州宇宙機関（ESA）は太陽探査機ソーラー・オービターを打ち上げる¹⁰。ソーラー・オービターは、PSP

ほど太陽の近くまで行かないが、搭載する観測装置は幅広く、PSPと連携して太陽の重要な情報を明らかにするだろう。例えば、ソーラー・オービターは、イオンの元素組成と荷電状態を測定し、光のさまざまな波長で太陽の写真を撮る。こうしたPSPとソーラー・オービターの共同測定は、太陽と太陽風に関する私たちの知識の足りない部分を間違いなく補ってくれるだろう。太陽には解明すべき多くの謎がまだあることが今回の観測で分かった。

翻訳：新庄直樹

A step closer to the Sun's secrets

Vol. 576 (219–220) | 2019.12.12

Daniel Verscharen

ロンドン大学ユニバーシティカレッジ・マラード宇宙科学研究所
（英国ドーキング）に所属

1. Aschwanden, M. *Physics of the Solar Corona: An Introduction with Problems and Solutions* (Springer, 2005).
2. Fox, N. J. et al. *Space Sci. Rev.* **204**, 7–48 (2016).
3. Bale, S. D. et al. *Nature* **576**, 237–242 (2019).
4. Kasper, J. C. et al. *Nature* **576**, 228–231 (2019).
5. McComas, D. J. et al. *Nature* **576**, 223–227 (2019).
6. Howard, R. A. et al. *Nature* **576**, 232–236 (2019).
7. Horbury, T. S. et al. *Mon. Not. R. Astron. Soc.* **478**, 1980–1986 (2018).
8. Lamy, P. L. *Astron. Astrophys.* **33**, 191–194 (1974).
9. Marsch, E. *Living Rev. Sol. Phys.* **3**, 1 (2006).
10. Müller, D. et al. *Solar Phys.* **285**, 25–70 (2013).

量子ゆらぎによる熱伝達を観測

真空の隙間^{すきま}で隔てられた2つの物体間で、
量子ゆらぎによる熱輸送が可能であることが実験で示された。
この効果は、ナノスケールの素子での熱伝達やその制御に利用されるかもしれない。

音波と電磁波は、それぞれのエネルギーの運び手であるフォノンと光子により、物体間で熱を輸送できる。物体の間に物質媒質がある場合の熱伝達は、室温あるいは室温の近くでは、光子による場合よりもフォノンによる場合の方がずっと高い率で起こる。しかし、一般的には、真空の隙間（空間）で隔てられた物体間での熱輸送には、フォノンは効果がないと考えられている。フォノンの場合、エネルギーの運び手は原子格子の振動であり、伝わるには物質媒質が必要であるはずだからだ。カリフォルニア大学バークレー校ナノスケール科学・工学センター（米国）のKing Yan Fongらは今回、フォノンは、量子ゆらぎの効果のため、真空の隙間を越えて伝わり、真空中で隔てられた物体間で熱伝達を引き起こすことができるという実験的証拠を*Nature* 2019年12月12日号243ページで報告した¹。

簡単に言えば、量子ゆらぎは、電荷や電流などの、内部や外部の電磁波源から真空が遮蔽されているときでも、完璧な感度を持つ検出器はこの真空中で検出するはずの電磁信号源と理解することができる²。このゆらぎは、物理量のある対は、同時に無制限の精度で決定することはできないと述べる「ハイゼンベルクの不確定性原理」と呼ばれる量子力学の法則の結果だ³。量子ゆらぎの存在は、周囲の物質に微妙に影響し、いくつかの観測可能な効果を引き起こす。

こうした効果の1つで、Fongらの研究に関連するのが、真空の空間で隔てられた2つの中性原子が互いに及ぼし合う力、カシミール（カシミア）力だ⁴。カシミール力は、量子ゆらぎが、これらの原子で電荷密度のゆらぎを引き起こして生じる。この電荷密度が、その電場によって相互作用する。ヤモリの足を壁にくっつけている力は、カシミール力の巨視的な現れの一例だ。この力は、2つの物体の全ての原子的構成要素のゆらぐ電荷密度の間の複合した相互作用から起こる。

カシミール力が、真空中で隔てられた物体の間でどのようにしてフォノン伝達を引き起こすことができるかを理解するため、熱源に接触して特定の温度に保たれている物体を考えよう（図1）。物体の原子は、弾性のあるばねで相互に接続されていると考えることができ、原子の熱運動がフォノンを引き起こす。フォノンが存在すると、物体の表面は時間とともに波打つ。第二の物体を第一の物体の近くに置くと、第一の物体の表面の波打ちとの相互作用のため、第二の物体は時間変化するカシミール力にさらされる。第二の物体の表面は引っ張られ、それが第二の物体の内部にフォノンを引き起こす。こうしてフォノンは、第一の物体から第二の物体へ伝えられる。

フォノンは熱の運び手なので、カシミール力の結果としてフォノンが真空の隙間を越えて1つの物体からもう1つの物体へ輸送されるとき、第二の物体の温度が第一の物体の温度よりも低く維持されていたら、熱伝達を引き起こす。カシミール力によって促進されるこの熱輸送現象は、理論モデルを使ってすでに予言されていた⁵⁻⁷。Fongらは今回、そうした熱伝達モードを実験的に測定した。

Fongらは、光干渉法と呼ばれる技術を使い、膜の表面での原子の熱運動（ブラウン運動）を観察した。この膜は、一定温度に保たれた熱源と接触している。熱運動の測定は、膜



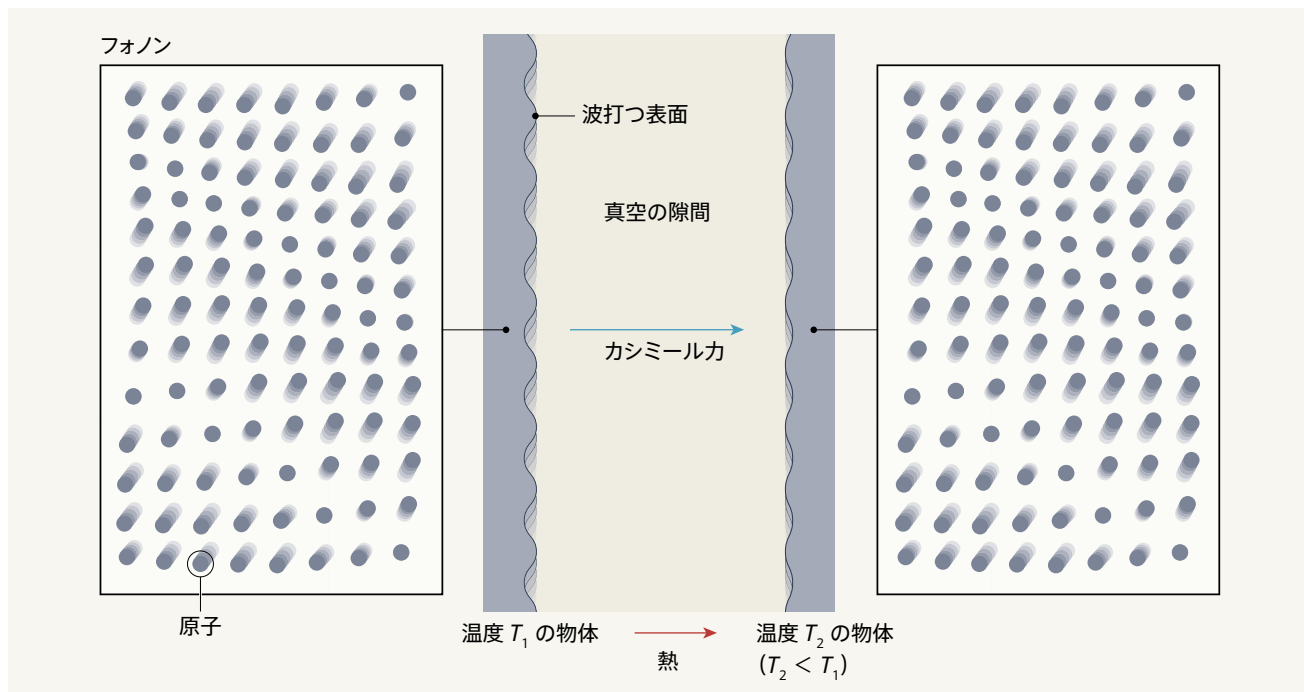


図1 真空を越えるフォノン伝達

Fongらは、真空の隙間（空間）によって隔てられた物体の間でフォノン（原子格子の振動）が輸送され得ることを示した¹。このプロセスがどのようにして起こるかを理解するため、温度 T_1 が一定の物体を考えよう。物体の原子の熱運動は、音波として伝播するフォノンを作り、物体の表面に時間変化する波打ちを起こす（図の波打ちの振幅は、分かりやすくするために誇張されている）。一定温度 T_2 ($T_2 < T_1$) の第二の物体が、第一の物体の近くに置かれ、物体間には真空の隙間がある。第一の物体の表面の波打ちが、時間変化するカシミール力（量子ゆらぎによって引き起こされる）を第二の物体の表面に及ぼし、それが第二の物体にフォノンを引き起こす。フォノンは熱の運び手なので、熱は第一の物体から第二の物体に伝達される。

の表面での原子の温度に関連付けることができ、原子の温度の計器として使うことができる。すぐそばに置かれたもう1つの膜とのカシミール相互作用がある場合とない場合のこの温度の違いは、相互作用する2つの膜の間の熱伝達に比例する。Fongらはこうした工夫により、膜の間の真空の隙間の大きさがさまざまな場合について、膜の間を伝わる熱の量を見積もった。彼らは、測定結果が、こうした熱輸送の理論の見積もりに正確に一致することを見いだした。

Fongらの研究は、カシミール力が熱伝達を引き起こすことができるという決定的な証拠になった。しかし、2つの物体間で熱を運ぶ方法としてこの方法が使えるのは限られた場合だけだ。カシミール力は、物体間の距離が大きくなると急速に弱まるからだ。カシミール力は、2つの物体間の隔たりが数ナノメートルのオーダーのときにのみ、この熱伝達モードにとって十分に強くなり、光子トンネリングなどの競合するモードに対して優位になる⁸。

Fongらは、カシミールモードの熱伝達を増幅し、膜の間の隔たりが数百ナノメートルの範囲においても、この熱伝達モードが優位であるようにする方法を発見した。膜の

大きさと維持される温度は、膜が可能な最大の変位で（言い換えれば、その自然な振動数で）振動することができるように注意深く設計された。だから、この熱伝達モードを熱の散逸に利用する応用（ハードディスクドライブなど。ハードディスクドライブでは書き込みヘッドと記憶ディスクの間の距離は数ナノメートル）では、このモードが確実に増幅されるようにするため、同様の注意深い設計が必要だ。これを達成することが今後の課題だろう。

翻訳：新庄直樹

Heat transferred in a previously unknown way

Vol. 576 (216–217) | 2019.12.12

Karthik Sasithlalu

インド工科大学ボンベイ校に所属

1. Fong, K. Y. et al. *Nature* **576**, 243–247 (2019).
2. Simpson, W. M. R. & Leonhardt, U. in *Forces of the Quantum Vacuum: An Introduction to Casimir Physics*
3. Heisenberg, W. *Z. Phys.* **43**, 172–198 (1927).
4. Casimir, H. B. G. *Proc. K. Ned. Akad. Wet.* **51**, 793–795 (1948).
5. Budaev, B. V. & Bogoy, D. B. *Appl. Phys. Lett.* **99**, 053109 (2011).
6. Ezzahri, Y. & Joulain, K. *Phys. Rev. B* **90**, 115433 (2014).
7. Pendry, J. B., Sasithlalu, K. & Craster, R. V. *Phys. Rev. B* **94**, 075414 (2016).
8. Kim, K. et al. *Nature* **528**, 387–391 (2015).

既製の細胞性の栓が 皮膚創傷を治す

皮膚下の繊維性組織からなる薄い層には、
すでに出来上がっている可動性の細胞シーラントが含まれており、
それによって深い創傷が治癒するという研究結果が報告された。
この知見は^{はんこん}癒痕や潰瘍の治療に役立つ可能性がある。

皮膚は表皮と呼ばれる外側の層と、真皮と呼ばれる内側の層からなる。皮膚は、つまむと持ち上げることができるが、それは表皮と真皮が筋膜と呼ばれる膜状のシートの上を自由に動くことができるからだ。筋膜は、細胞と細胞外マトリックスを構成する成分を含んでおり、皮膚とその下の筋肉や骨などのより硬い構造との間に摩擦のない界面を作り出している。しかし、筋膜の役割は、付着せずに自由に動く面を提供することだけではなさそうだ。筋膜には可動性のシーラントが含まれていて、それが深い創傷をつなぎ合わせて早期の創傷修復を可能にすると、ヘルムホルツセンターミュンヘン（ドイツ）のDonovan Correa-Gallegosら¹が、*Nature* 2019年12月12日号287ページで報告しているのだ。

治癒しつつある皮膚創傷の癒痕組織には、繊維芽細胞が含まれている。そうした繊維芽細胞が細胞外マトリックスタンパク質を作って、それに修正を加える。これらの繊維芽細胞は、Engrailed-1と呼ばれるタンパク質の発現によって特定でき、Engrailed陽性繊維芽細胞 (EPF) と呼ばれる。筋膜が創傷治癒と癒痕形成に関わる細胞成分の貯蔵所であるかもしれないという考えは、ある以前の研究²に端を発する。その研究では、EPFは予想通りに皮膚中に存在するだけでなく、筋膜にも存在することが報告された。

マウスでの創傷治癒を調べるために、Correa-Gallegosらは緑色蛍光タンパク質を発現するように改変した筋膜細胞を、赤色蛍光タンパク質を発現する皮膚細胞と接合させたキメラ移植片を作製した。次に、この2色の「蛍光サンドイッチ」移植片に傷をつけて、健康なマウスに移植した。

緑色細胞と赤色細胞の割合を比較したところ、治癒中の創傷において80%の細胞が筋膜に由来することが分かった。さらに、治癒中の創傷に見られる多くの細胞タイプの大多数が筋膜から発生しており、その中には、収縮性の繊維芽細胞（筋繊維芽細胞）、血管細胞、免疫細胞のマクロファージおよび神経細胞も含まれていた。

Correa-Gallegosらは、自分たちの観察結果がこの人工的な移植片構造に特有のものではないことを確かめるために、マウスの筋膜に色素を注入し、皮膚と筋膜を貫通する深い傷をつけた。治癒中の創傷と周囲の癒痕組織に存在する色素で標識された細胞をマッピングしたところ、治癒し



た創傷の細胞の半数以上は色素で標識されていた。これによって、深い創傷を受けた後、瘢痕を形成する組織の主要な源は筋膜であることが確認された。

深い創傷は瘢痕形成につながり、そうした瘢痕は、筋膜を貫通しない浅い傷によって生じる瘢痕よりも大きくて硬く、治癒しにくい³。Correa-Gallegosらは2光子顕微鏡を用いて、瘢痕を形成するEPFの追跡に使用できる蛍光タンパク質を発現するよう改変されたマウス⁴で、深い皮膚の創傷を分析した。その結果、筋膜中の細胞性の栓（細胞外マトリックス、マクロファージ、血管、および神経からなる）が上方へ移動して損傷した皮膚の中に入り、瘢痕を形成することが分かった。この治癒プロセスには細胞分裂が必要とされないことから、この栓は事前に作られていたと考えられる。重要なことに、Correa-Gallegosらは、瘢痕中に見られる繊維芽細胞のタイプを決めると報告されている主要なタンパク質群⁵が、皮膚繊維芽細胞よりも筋膜繊維芽細胞でより高いレベルで発現していることを見いだした。これは筋膜EPFが治癒中の深い創傷の繊維芽細胞の主要な源であるというモデルと符合する（図1）。

繊維芽細胞が細胞外マトリックスを調節することから、Correa-Gallegosらは、顕微鏡を用いて、細胞外マトリックスの成分であるタンパク質のコラーゲン繊維の物理的な特徴を可視化した。筋膜のコラーゲンは、伸展して織り合っている真皮のコラーゲン繊維よりも、よりコイル状で未成熟だった。さらに、損傷を受けた動物のコラーゲンに蛍光色素で標識を付けたところ、筋膜の細胞外マトリックスが柔軟なゲルのように上方に移動して損傷した組織中に入り込み、傷をふさいで、修復することが分かった。対照的に、皮膚コラーゲンは移動しなかった。

次にCorrea-Gallegosらは、筋膜由来のEPFがすでに出来上がっている栓の移動を引き起こすのかどうかを調べた。彼らは、真皮と筋膜を分離するために非接着性膜をマウスに挿入した。すると、修復が遅れ、創傷はふさがれないまままで治癒しなかった。この膜が挿入されなかったマウスではこのような影響は見られなかった。また、遺伝的手法により筋膜EPFを除去すると、栓は創傷中に入らず、治癒は不良だった。これらの知見は、筋膜EPFが実際に、深い傷をふさぐ栓を誘導するのだということを示している。

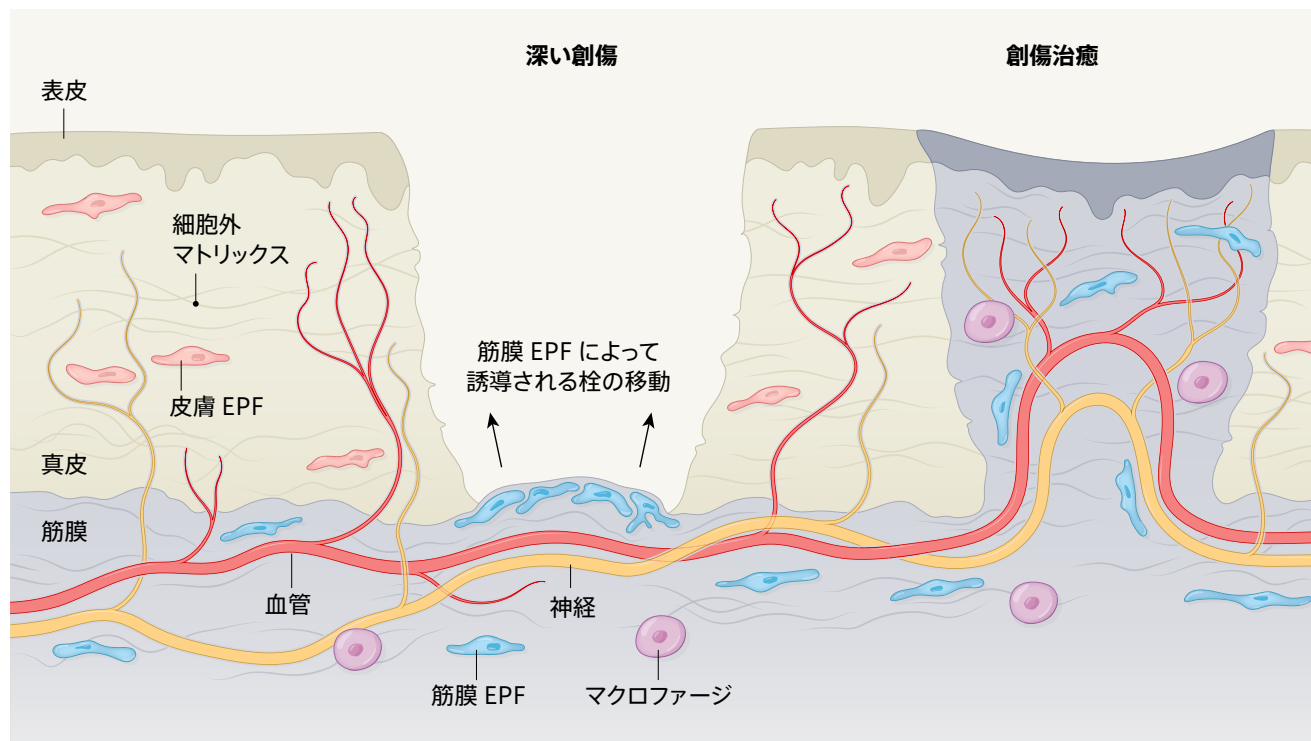


図1 深い皮膚創傷の治癒

皮膚は表皮と呼ばれる外側の層と、真皮と呼ばれる内側の層からなる。皮膚内に収まる浅い傷は、真皮中のEngrailed陽性繊維芽細胞 (EPF) によって修復できる。EPFは、細胞外マトリックスの成分を作る。Correa-Gallegosら¹はマウスを使って、皮膚を貫通して、その下の筋膜と呼ばれる層にまで届く深い創傷の治癒について調べた。筋膜にはEPF、細胞外マトリックス、血管、神経、およびはマクロファージと呼ばれる免疫細胞が含まれる。彼らは、筋膜由来の成分からなる既製の栓が筋膜EPFに誘導されて上方へ移動し、創傷をふさぐと報告している（図は参考文献1の図6に基づいている）。

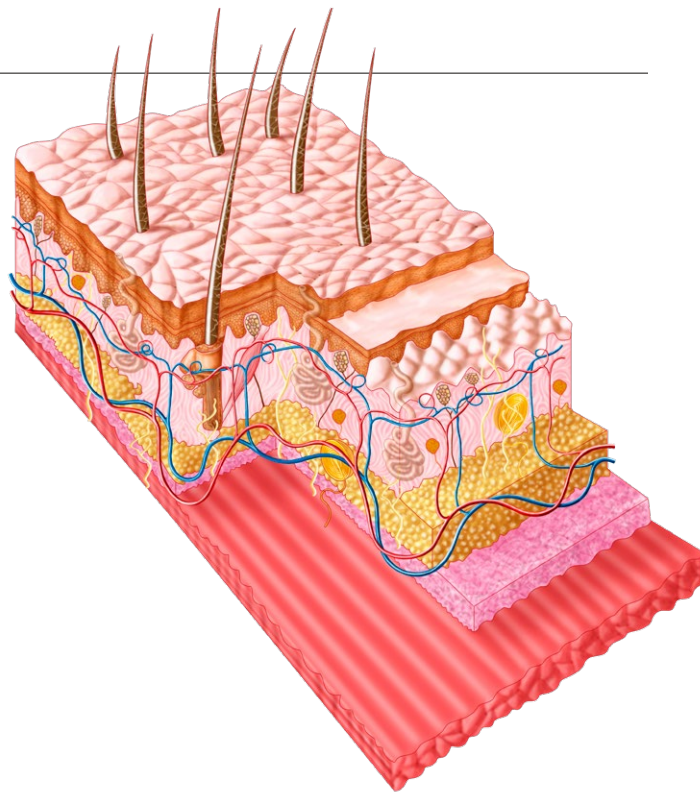
皮膚の断面図

皮膚は、表皮（断面上部の茶色の部分）、真皮（表皮の下で薄桃色の部分）、皮下組織（表皮の下で黄色と濃桃色の部分）の3つから構成され、皮下組織の下には筋層（筋膜と筋肉、赤色の部分）がある。表皮はさらに、表面に近い方から角質層、顆粒層、有棘層、基底層に分けられる。最下部の基底層（真皮のすぐ上で波打っている部分）は一層の基底層細胞からなり、盛んに細胞分裂して新しい細胞を生み出している。新しい細胞は、分化しながら皮膚表面へと押し上げられ、最終的にはあかとなって皮膚から剥がれる。これを45日程度の周期で行う（ターンオーバー）。擦過創など、創傷が皮膚内にとどまるものは、毛器官などの皮膚付属器は残っており、真皮内の繊維芽細胞により速やかに治癒する。今回、マウスを使った研究で、創傷が筋膜にまで及んだ場合、筋膜内の繊維芽細胞がその周りの血管や抹消神経、マクロファージなどを巻き込んで、皮膚の表層へ上昇し、栓のようにして傷をふさぐことが分かった。ヒトでも同様の仕組みがあるのなら、ケロイドなど瘢痕形成疾患の新たな治療法につながるだろう。

この研究は、ヒト疾患にも意味を持つ可能性があるが、その大部分は人工的なマウス・モデルで行われた。その上、マウスには、皮筋と呼ばれる種類の筋肉があり、筋膜と皮膚の間に存在して皮膚をびくびく動かすのに使われる⁶。ところが、ヒトでは、皮筋はほんの少し痕跡的に存在するだけで、このようなびくびく皮膚を動かす能力はない。従って、Correa-Gallegosらは、そのような違いがあっても瘢痕形成がヒトとマウスで同じように起こるのかどうかを調べる必要があった。

研究チームは、ヒトの皮膚中の筋膜繊維芽細胞を分析して、ケロイドと呼ばれるヒトで見られるタイプの瘢痕について調べた。ケロイドは、元の創傷よりも大きくなり、非常にかゆみが強く、炎症を起こして、疼痛も伴う⁷。また、マウス筋膜を特徴付けるタンパク質の多くも、ヒトの筋膜とケロイド性瘢痕で高度に発現していた。この類似性は、ヒトとマウスという2つの種で、創傷治癒と瘢痕形成に同じプロセスが関わっていることを示唆している。だが、マウスにおけるこれらの研究結果が、ヒトの皮膚疾患にも関連する一般的な原理を明らかにしているかどうかは、まだ明確でない。

Correa-Gallegosらの研究結果は、臨床におけるいくつかの未解決の難問に対して満足のいく説明になり得る。既製の栓の中の神経、血管、およびマクロファージはマウスの創傷に引き込まれる。もし同じ現象がヒトでも起こるなら、このことによってケロイドにかゆみや疼痛がある理由を説明できるかもしれない。ケロイド形成は、筋膜が薄い



場所（足など）よりも筋膜が厚い場所（胸や背中、ももなど）で起こりやすい。これは筋膜がケロイド形成を引き起こすというモデルと一致する。

皮膚に関するこれらの発見は、肺や肝臓のように筋膜が存在していない器官に影響を与え、他の臨床的に関連する繊維症（細胞外マトリックスの蓄積に関連する疾患）にも光を当てるのだろうか？ おそらく、マウスで発見されたメカニズムは、糖尿病患者で見られることのある脚の潰瘍において、その皮膚損傷の原因となるプロセスに関連があるだろう。いずれにせよ、筋膜の生物学的性質の理解における進歩は、皮膚の瘢痕形成性疾患の新しい治療標的を明らかにするであろうことは明確である。

翻訳：古川奈々子

Ready-made cellular plugs heal skin wounds

Vol. 576 (215–216) | 2019.12.12

Mark C. Coles & Christopher D. Buckley

Mark C. Colesは、オックスフォード大学ケネディリウマチ学研究所（英国）に所属、Christopher D. Buckleyは、オックスフォード大学ケネディリウマチ学研究所とバーミンガム大学炎症加齢研究所（英国）に所属

1. Correa-Gallegos, D. et al. *Nature* **576**, 287–292 (2019).
2. Rinkevich, Y. et al. *Science* **17**, aaa2151 (2015).
3. Dunkin, C. S. et al. *Plast. Reconstr. Surg.* **119**, 1722–1732 (2007).
4. Muzumdar, M. D. et al. *Genesis* **45**, 593–605 (2007).
5. Driskell, R. R. & Watt, F. M. *Trends Cell Biol.* **25**, 92–99 (2014).
6. Stecco, C. et al. *J. Bodyw. Mov. Ther.* **22**, 354 (2018).
7. Peng, G. L. & Kerolus, J. L. *Facial Plast. Surg. Clin. N. Am.* **27**, 513–517 (2019).

細菌の外膜を標的とする 新しい抗生物質

グラム陰性細菌がグラム陽性細菌に比べて抗生物質に対して抵抗性を示すのは、外膜と内膜という二重の膜によって守られているからだと考えられている。実際に、いくつかのグラム陰性細菌は抗生物質による治療が困難だ。今回この障壁を克服できる複数の化合物が作り出された。これらの化合物はおそらく、外膜の重要なタンパク質を標的としている。

抗生物質抵抗性は世界的に大きな公衆衛生問題になっている¹。特に、グラム陰性細菌と呼ばれる細菌群に感染した場合は治療が難しい。グラム陰性細菌細胞を守る二重の細胞膜が、抗生物質の侵入を阻む手強い障壁となっているからだ²。また、グラム陰性細菌は抗生物質が細胞膜を透過すると、排出ポンプを用いて薬剤を除去することが多い^{3,4}。このほど、グラム陰性細菌の外膜に不可欠なタンパク質を直接あるいは間接的に標的とすることで障壁を克服する抗生物質が特定され、3つの論文で報告された (*Nature* に2報^{5,6} および *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* に1報⁷)。

グラム陰性細菌の外膜は、外膜の外葉にリポ多糖 (LPS) 分子を含み、外膜タンパク質 (OMP) が外膜を貫通している⁸。OMP は、BAM (β -barrel assembly machine) と呼ばれるタンパク質複合体によって膜内で折りたたまれる。BAMの中心的な構成要素である BamA 自体が OMP であり (図1)、BamA は細胞外の環境に露出しているので、細菌を守る機構のアキレス腱になり得る。BamA に接近する阻害剤ならば、細胞内に入る必要がないかもしれないからだ。実際に概念実証研究⁹では、この手法によって OMP の折りたたみが阻害され、膜の完全性が障害されることが示されている (ただし、その機構はまだ分かっていない)。

今回の3つの研究はそれぞれ異なる手法により、グラム陰性細菌に対する抗生物質を開発した。ノースイースタン大学 (米国マサチューセッツ州ボストン) の今井優⁵は、線虫の腸に共生するグラム陰性細菌が、競合細菌 (他のグ

ラム陰性細菌の種を含む) の成長を防ぐ抗生物質を分泌できることに着目した研究を *Nature* 2019年12月19/26日号459ページで報告している。今井らは、これらの共生細菌のうちの22種について分泌物をスクリーニングし、グラム陰性細菌を標的とする抗生物質を特定して、ダロバクチン (darobactin) と名付けた。

ダロバクチンは、in vitro でも感染マウスでも、ポリミキシン抵抗性の緑膿菌や β -ラクタム抵抗性の肺炎桿菌、大腸菌などの薬剤抵抗性ヒト病原菌を含む複数のグラム陰性細菌に対して抗生物質活性を示した。またダロバクチンは、抗生物質として有効な濃度において、ヒト細胞に対する毒性を示さない。

次に今井らは、ダロバクチンがどの細菌分子を標的とするかを調べた。ダロバクチンに抵抗性を示す大腸菌3株を進化実験で得た今井らは、その各株が *bamA* 遺伝子に変異を持つことを突き止めた。3株で変化していたアミノ酸残基はどれも、BamA のタンパク質構造上で同じ領域だったことから、ダロバクチンが細胞外の環境から BamA に接近できる所に結合部位があると推定された。

そして今井らは、等温滴定熱量測定 (分子間の物理的相互作用に伴う熱変化を測定する) という技術を用いて、ダロバクチンと BamA が互いに直接結合することを示す証拠を得た。核磁気共鳴 (NMR) 分光実験の結果でも直接結合が示されたことから、ダロバクチンは BamA を不活性と考えられるコンホメーションにて安定化すると考えられた。

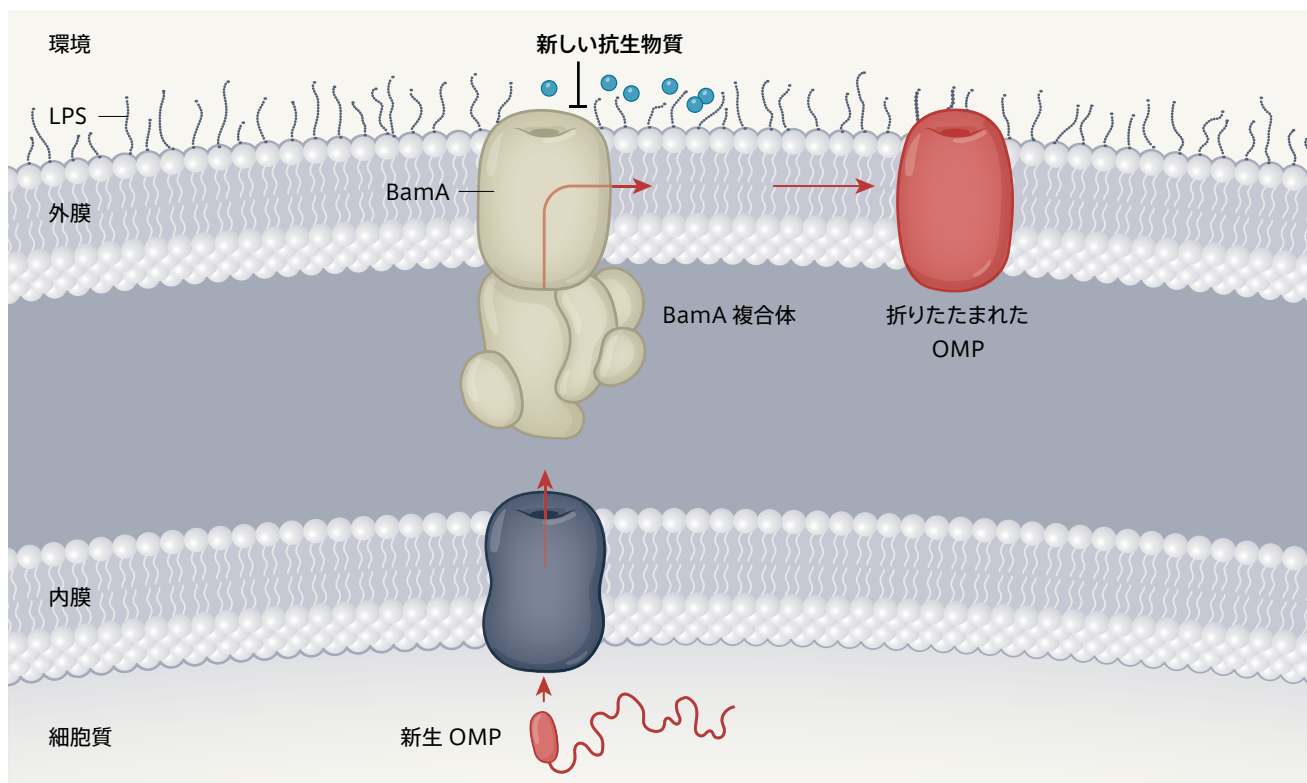


図1 二重の膜からなる障壁の克服

グラム陰性細菌は内膜と外膜によって保護されている。外膜には、外層のリポ多糖 (LPS) 分子と外膜タンパク質 (OMP) が含まれている。これらのタンパク質は、細菌細胞の細胞質で合成されて、輸送装置 (濃青色) によって2つの膜の間隙に輸送される。ここからタンパク質は、BAMタンパク質複合体によって捕捉され、外膜に挿入されて、折りたたまれる (赤い矢印)。BamAはBAMの中心的な構成要素であり、細菌の表面から接近可能である。3つの研究⁵⁻⁷から、BamAを標的として、細菌の生存に必要なOMPの正常な折りたたみを妨げると考えられる新しい抗生物質が報告された。

さらに、ダロバクチンがin vitroにおいて、単離されたBAM複合体のOMPを折りたたむ機能を阻害することも示した。これは、BamAを直接標的とすることを裏付ける結果だ。しかし、抵抗性を示す変異型BamAについてこの実験を行ったところ、ダロバクチンによる折りたたみ機能阻害の低下が見られたのは1株のみであった。今後、*bamA*変異株ではダロバクチンとの結合が障害されていることが明らかになれば、BamAがダロバクチンの分子標的であることを確認できるかもしれない。

一方、ポリフォー社 (スイス) のAnatol Lutherら⁶は、既存の抗生物質であるムレパバジン¹⁰の類似体に着目した研究をNature 2019年12月19/26日号452ページで報告している。この物質は、外膜においてLPSの組み立てに関与するLptDと呼ばれる表面露出タンパク質⁸を標的としている。ムレパバジンは緑膿菌に対して強力であるが、有効な細菌の範囲が狭い¹⁰。そこでLutherらは、ムレパバジン類似体が他のグラム陰性細菌種に対して抗生物質活性を有するかどうかをスクリーニングした。

Lutherらは、このスクリーニングで特定した化合物を、LPSに直接結合する別の抗生物質であるポリミキシンB¹¹の一部に化学的に結合させた。完全なポリミキシン類は、細菌の膜を効率的に破壊して細菌細胞を死滅させるが、人体への毒性も高い¹²。Lutherらは、ポリミキシンBのLPS結合部分のみを結合させれば、特定したムレパバジン類似体の膜へのターゲティングを増加させられるのではないかと考えていた。実際、この戦略によって、in vitroおよびグラム陰性細菌 (肺炎桿菌、緑膿菌、大腸菌など) の薬剤耐性株に感染したマウスの両方で強力な活性を示すキメラ抗生物質がいくつか開発された。この戦略で作出されたキメラ抗生物質は、マウスにおいて毒性が低かったことは重要である。

これらのキメラ抗生物質の標的はLptDではないかと考えられていたが、Lutherらが相互作用相手の分子について検討したところ、BamAを標的としている証拠が見つかった。Lutherらはキメラ抗生物質に抵抗性を示した肺炎桿菌株を解析し、抵抗性株には*bamA*やLPSの修飾を担う遺伝子などのいくつかの遺伝子に変異があることを見いだした。抵抗

性株に野生型 *bamA* 遺伝子を再導入すると、キメラ抗生物質に対する感受性の上昇につながったことから、BamAは抗生物質の作用機構において役割を担っていることが示された。

このキメラ抗生物質ファミリーとBamAの直接結合は、*in vitro*の手法で確認された。この手法では、蛍光標識したキメラ抗生物質がBamAなどの大きなタンパク質に結合すると蛍光強度が変化するため、それを追跡する。NMR実験からは、ダロバクチンと同様に、キメラ抗生物質がBamAに結合すると、BamAは不活性と考えられるコンホメーションで安定化されることが示唆された。この結果は、BamAを直接標的としていることと一致する。しかし、このキメラ抗生物質を細菌に直接投与すると、外膜と内膜の両方において透過性が急速に上昇した。これは、キメラ抗生物質が膜に直接作用する可能性を示唆している。これらの結果から、このキメラ抗生物質ファミリーは、BamAに結合するため膜へのターゲティングが増強されている上、ポリミキシン類と同様の方法で作用する可能性が高まった。

3つ目の研究では、プリンストン大学(米国ニュージャージー州)のElizabeth M Hartら⁷が、野生型大腸菌および外膜の完全性と排出機構に異常のある変異型大腸菌の両方に対して、同様の抗生物質活性を有する化合物MRL-494を特定したことを報告している。この結果から、MRL-494は活性を発揮するために細胞に浸透する必要がないと考えられる。MRL-494は、*in vitro*では肺炎桿菌や緑膿菌などのグラム陰性病原菌に対して中程度の有効性を示したが、動物モデルでの有効性はまだ調べられていない。

Hartらは、大腸菌にMRL-494を投与すると外膜のOMPの量が減少することを示した。このことはMRL-494の標的がBamAである可能性を示している。Hartらはさらに、大腸菌にMRL-494に対する抵抗性をもたらす *bamA* の変異を1つ特定し、この可能性を裏付けている。MRL-494は、野生型 *bamA* を発現する大腸菌細胞においてモデルOMPの正常な折りたたみを阻害するが、抵抗性細胞ではその阻害活性の影響が少ないことが分かった。またMRL-494は、大腸菌細胞での熱誘導によるタンパク質凝集に対してはBamAを安定化することが分かり、MRL-494とBamAの間に相互作用があると考えられた(MRL-494に抵抗性を示す *bamA* 変異体においても、MRL-494はBamAを同程度に安定化した)。その上MRL-494は、BamAを持たないグラム陽性細菌に対しても殺菌作用を示す。従ってグラム陰性細菌では、MRL-494はBamAを直接阻害する、あるいは外膜を標的としてBamA機能に間接的に影響を及ぼす可能性がある。

総合的にこの3つの研究は、治療が困難なグラム陰性細菌に対して有効な新しい抗生物質を報告している。化合物のサイズと化学的性質を考えると、これらの抗生物質は細胞表面で作用する可能性が高く、透過障壁を通過する必要性が回避される。今井らは、BamAがダロバクチンの標的であることを、推定の結合部位を含めて説得力のある証拠で示しており、抵抗性の変異型BamAへの結合が減少したことを実証して確認している。一方、Lutherらのキメラ抗生物質はBamAとLPSの両方に結合すると考えられる。しかし、それらの活性がBamAへの直接の影響によって引き起こされているかどうかを決定するにはさらなる実験が必要と考えられ、これはMRL-494についても同様である。

今後の研究で、これらの抗生物質のいずれについてもBamAとの特異的な結合部位を特定し、抗生物質のそれらの部位への結合がBamAの活性を低下させる機構を調べることが、抗生物質のさらなる開発のプラットフォームになると考えられる。現時点ではBAMがOMPの挿入や折りたたみを仲介する仕組みはほとんど解明されていないが、このような研究を行うことで、その仕組みを明らかにできる可能性がある。

ダロバクチンとMRL-494は最初のリード化合物であるため、医薬品化学の取り組みにより、より強力で有効な類似体が得られる可能性がある。また、これらの抗生物質の動物モデルでの毒性を決定することを目的とした前臨床研究も重要である。Lutherらのキメラ抗生物質は、強力な *in vivo* 活性を持つことに加え、動物モデルで毒性、薬物動態、薬力学的性質が良好であることが示されているので、開発が一步進んだ段階にある。今回新たに発見されたクラスの抗生物質は、将来有望だと考えられる。

翻訳：三谷祐貴子

New antibiotics target bacterial envelope

Vol. 576 (389–390) | 2019.12.19/26

Marcelo C. Sousa

コロラド大学(米国ボルダー)に所属

1. World Health Organization. Global Priority List of Antibiotic-Resistant Bacteria to Guide Research, Discovery, and Development of New Antibiotics (WHO, 2017).
2. Nikaido, H. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* **67**, 593–656 (2003).
3. Li, X.-Z. & Nikaido, H. *Drugs* **64**, 159–204 (2004).
4. Munita, J. M. & Arias, C. A. *Microbiol. Spectr.* **4**, VMBF-0016-2015 (2016).
5. Imai, Y. et al. *Nature* **576**, 459–464 (2019).
6. Luther, A. et al. *Nature* **576**, 452–458 (2019).
7. Hart, E. M. et al. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **116**, 21748–21757 (2019).
8. Kononova, A., Kahne, D. E. & Silhavy, T. J. *Annu. Rev. Microbiol.* **71**, 539–556 (2017).
9. Storek, K. M. et al. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **115**, 3692–3697 (2018).
10. Srinivas, N. et al. *Science* **327**, 1010–1013 (2010).
11. Mares, J., Kumaran, S., Gobbo, M. & Zerbe, O. *J. Biol. Chem.* **284**, 11498–11506 (2009).
12. Li, J. et al. *Lancet Infect. Dis.* **6**, 589–601 (2006).

「マネル」に させない

Nature は、
研究会議や研究イベントにおける
多様性の向上を目指し、
新しい行動規範を策定しました。

人口比率に照らして十分な活躍ができていないマイノリティー集団 (URM; under-represented minority group) の女性は、世界最大の地球科学の研究会議での口頭発表にほとんど招待されないという調査結果が発表され、科学における多様性不足に再び注目が集まりました (*Nature* 2019年12月5日号32～35ページ)。

研究会議は、研究コミュニケーションに必須であり、会議への参加はキャリアアップにとって重要です。しかし、*Nature* が2019年に、男性が発言の大部分を占めるパネル [=マネル (manel)] と、会議 [=マンファレンス (manference)] に関する調査を行った結果、多様性を高めるための勇敢な努力は時々なされるものの、その翌年には旧態依然に戻ってしまうことが分かりました (*Nature* 2019年9月12日号184～186ページ)。

Nature は、掲載論文の著者と査読者に女性が少な過ぎるなど、自らの努力が不十分なことを自覚しているのと同時に、現状を転換させる責任を負っていることも自覚しています (*Nature* 2018年6月21日号344ページ)。2019年12月上旬、*Nature* は、編集活動と出版活動の全体で多様性を促進するため、これまで以上に協調性を高めた取り組みに着手しました。その取り組みには、*Nature* が主催するイベントに関する具体的なコミットメントも含まれます (go.nature.com/36jtftr)。

2019年、*Nature* とネイチャーリサーチのポー

編集・出版活動の全体で多様性を促進するため、協調性を一層高めた取り組みに着手しました

トフォリオに含まれる学術誌は、さまざまな研究分野において30件以上のイベントを主催/共催しました。こうした研究会議をこれまでよりインクルーシブなものとするため、非公式に尽力したのですが、発言者において女性とマイノリティーの人々が占める割合はわずかでした。そのため *Nature* は、こうした努力を正式なものとし、それを組み込んだ行動規範を発表しました。この行動規範は、弊社が主催/共催する全学術イベントに適用されます。

この行動規範に従い、今後計画される *Nature* Conference では、男性だけの組織委員会にしないことに全力を尽くします。具体的には、基調発表、抄録提出のいかんを問わず、男女同数の口頭発表者を招待します。また毎年12月末には、目標達成に向けた進捗状況のモニタリングと報告を行います。2020年に開催予定のイベントの大部分は計画がすでに進んでいるため、*Nature* のコミットメントの十分な効果は2021年から期待できます。

Nature Conference は、全ての参加者にとって心地よく、安全かつ協力的で生産的でなければなりません。*Nature* の行動規範によれば、イベントの参加者が多様な意見や文化に配慮し、敬意と協力的な態度で学説の議論と批判を行うことが期待されています。行動規範の違反があれば、適切な制裁が科されます。

また、私たちは、出身地、民族、文化、キャリア段階、障害、性的指向を含め、より広範に多様性を支援することにも力を尽くします。私たちは、時間をかけて、行動規範を進化させて、この点に明示的に対処できるようにすることを目指します。

科学イベントは、もっとインクルーシブでなければなりません。新しい行動規範が、他の多くの組織の類似した行動規範と同様に、この目標の達成に何らかの形で役立つことを願っています。

翻訳：菊川要

No more 'manels'

Vol. 576 (182) | 2019.12.12

経過観察

持続可能な開発目標に向けた進捗状況を定量化する方法

国連の17の持続可能な開発目標 (SDG) は、193カ国によって採択されており、これらの目標には貧困、ジェンダーの平等、気候変動などさまざまな問題が含まれている。これまで、SDGの達成に向けた進捗状況の評価は難しかった。今回J. Liuらは、複数の組織レベルでこうした目標への経時的な進捗状況を定量化するのに利用できる、系統的方法を報告している。著者らは、テストケースとして中国を用いて今回の方法を実証し、17のSDGのうち13の目標のスコアは2000～2015年に国レベルで上昇したが、国内では地域差があることが明らかになった。

Cover; 10.1038/s41586-019-1846-3



医学研究

サルモデルで結核感染を予防するワクチン戦略

結核は、世界における感染症による死亡の主な原因である。利用可能な唯一のワクチンであるBCGは、皮内投与され、予防効果は限られている。R. Sederらは今回、送達経路や投与量を変更することにより、この予防効果の乏しいワクチンの効果を高めることに成功し、非ヒト霊長類のアカゲザル (*Macaca mulatta*) 10頭のうち6頭に殺菌免疫を付与し、10頭中の9頭に顕著な予防効果をもたらした。これは、BCGによる殺菌免疫が動物モデルで誘導できることを実証した初めての例である。この結果は、疾患との相関要素ではなく、予防との真の相関要素を特定するための研究を加速させると考えられ、臨床試験の基盤となる可能性がある。

10.1038/s41586-019-1817-8

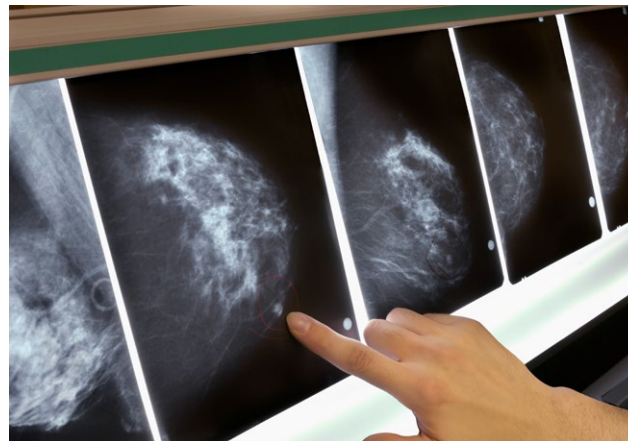
乳がん

乳がんスクリーニングに使える人工知能

S. Shettyらは今回、マンモグラフィーによるスクリーニングを支援できる可能性のある人工知能システムを開発した。米国と英国の乳がんスクリーニングデータを使って検証を行ったところ、このアルゴリズムは放射線科医に匹敵する成績を示し、偽陽性と偽陰性を減らして、放射線科医の成績をわずかに改善した。また、これとは独立して6人の読影者とこのアルゴリズムとの比較も行われた。乳房マンモグラフィー

画像評価の能率化はスクリーニング普及活動を拡大し、乳がんの早期発見を改善する助けとなるだろう。

10.1038/s41586-019-1799-6



マンモグラフィー検査画像。

細胞生物学

RIPK1 キナーゼは炎症性疾患を防ぐ

RIPK1は、細胞死や炎症において重要な機能を持つ多面的なキナーゼである。これまでに、RIPK1や他のいくつかのアダプタータンパク質が、カスパーゼ-8の切断基質として報告されている。N. Lalaouiらは今回、RIPK1のカスパーゼ-8切断部位にヘテロ接合の変異を持つヒト患者のコホートの特定について報告している。この患者らは、周期性発熱、リンパ節症、組織潰瘍、炎症性サイトカインの発現増加を含む広範な自己炎症性症状を呈する。切断抵抗性RIPK1マウスモデルの一連の研究は、カスパーゼ-8によるRIPK1の切断が、TNF誘導性細胞死と炎症を制限するための重要な機構であることを明らかにしている。

10.1038/s41586-019-1828-5

がん

代謝が黒色腫の転移を促す

黒色腫には転移能が本来備わっている。S. Morrisonらは今回、転移能が細胞の代謝の違いと結び付いていることを報告している。転移能の高い黒色腫細胞は、乳酸輸送体であるMCT1を発現しているために、乳酸を取り込んで代謝することができ、その結果、血液循環の厳しい状況下でもがん細胞の生存が可能になり、転移性播種が促進される。

10.1038/s41586-019-1847-2

細胞生物学

新しいヒト自己炎症性疾患

Q. Zhouらは今回、RIPK1の変異によって引き起こされる、新しいヒト自己炎症性疾患を特定した。RIPK1はアポトーシ

ス、ネクロトーシス、炎症のメディエーターであり、カスパーゼ-8によって切断される。マウスでは、カスパーゼ-8による切断が起こらないRIPK1変異によって、細胞はアポトーシスやネクロトーシスに感受性になり、胚致死が引き起こされる。著者らは、ヒトでの同じ変異が、炎症、反復性発熱、リンパ節症を引き起こすことを示しており、これは複数のサイトカインの産生の増強を反映している。

10.1038/s41586-019-1830-y

分子生物学

αシヌクレインの凝集に関わる6種類のシャペロン

パーキンソン病には、本来的に無秩序な構造のタンパク質であるαシヌクレインの凝集が関連している。この凝集を調節している要因は、酸化ストレス、翻訳後修飾、分子シャペロンとの相互作用などだが、この調節の基盤となる機構はまだ解明されていない。今回S. Hillerらは核磁気共鳴法をin vitroと細胞内で用いて、in vivoでαシヌクレインに結合して凝集を阻害する6種類のシャペロンを明らかにしている。この結合と阻害は翻訳後修飾に依存して行われる。これらの知見によって分子シャペロンの果たす機能のレパートリーが広がり、神経変性疾患の既知のリスク因子の作用機序について、新たな手がかりが得られた。

10.1038/s41586-019-1808-9

2020年1月9日号

Vol 577 / Issue 7789

不平等な機会

低所得国および中所得国における小児期の教育と栄養の格差

栄養は、小児期の罹病率と死亡率の重要な決定要因である。同様に、教育達成度は、小児の健康の重要な決定要因である。今回S. Hayらは2報の論文で、アフリカから中東、アジアから南米に至る約100カ国の低所得国および中所得国について、2000～2017年における小児の成長障害と教育達成度を行政区レベルで高分解能マッピングしたことを報告している。どちらの分野でも大きな進歩が見られたが、多くの国に大きな地域格差が残っていることも明らかになった。どの地域の子どもにも可能性はあるが、与えられる機会は地域によって異なるのである。

Cover; 10.1038/s41586-019-1878-8

10.1038/s41586-019-1872-1



物性物理学

アモルファス2D材料

固体内部の原子は、極めて規則正しく配列して結晶を形成することが多いが、規則性を持たないアモルファス（非晶質）材料を形成することもある。バルクのアモルファス材料は、幅広い応用に用いられているが、研究が難しいため、原子スケールの構造はよく分かっていない。今回B. Özyilmazらは、アモルファス材料を二次元という極限にまで薄くし、単層アモルファスカーボンを作成した。原子分解能の画像化法を用いて原子構造を直接決定することによって、単層アモルファスカーボンには長距離秩序が全くなく、よく知られているサッカリアセンの連続ランダムネットワークモデルに合致せず、競合する結晶モデルに似た構造をとることが示された。さらに、この自立単層アモルファスカーボンは驚くほどの安定性と意外な特性を示すため、類のない応用につながる可能性がある。

10.1038/s41586-019-1871-2

遺伝学

潰瘍性大腸炎における炎症遺伝子の変異

佐藤俊朗（慶應義塾大学）らは今回、慢性炎症性疾患である潰瘍性大腸炎の患者の腸上皮における遺伝的変異を特定したことを報告している。炎症性のIL-17シグナル伝達経路に関与する遺伝子群に、新規変異が集中して見つかった。これらの変異によって、細胞は炎症条件下で選択的に増殖に有利になり、IL-17を介した細胞死応答に選択的に抵抗性になると考えられる。潰瘍性大腸炎の患者は大腸がんを発症する傾向があるが、IL-17経路の構成要素の変異は大腸腫瘍では見られないようである。

10.1038/s41586-019-1844-5

遺伝学

正常組織と炎症に関わる腫瘍組織におけるクローン選択パターン

慢性炎症では組織の損傷と修復が繰り返され、これが体細胞変異を持つクローンの増殖を引き起こし、組織の再構築や機能不全を駆動する。慢性炎症はがんの大きなリスクの1つだが、生理学的に正常な組織でも加齢に伴って広範な組織再構築が起こる。小川誠司（京都大学）らは今回、全エキソーム塩基配列を解読し、潰瘍性大腸炎の患者の組織において、炎症に関連する複数の新規変異を見いだした。これらの変異は、炎症性IL-17シグナル伝達経路に関わる遺伝子サブセットの周囲に集中しており、IL-17シグナル伝達を抑制する変異が正の選択を受けていた。これらの変異は大腸がん組織には存

Highlights

在しないようであり、著者らは、これらの変異が形質転換の過程で負の選択を受けると考えている。

10.1038/s41586-019-1856-1

神経科学 探索者の脳

J. Liらは今回、トラッキング顕微鏡技術を使って、自由遊泳するゼブラフィッシュ幼生が生きた餌を追う際の個々の細胞の活動を全脳的にモニタリングした。その結果、ゼブラフィッシュは2つの行動状態を交互に示すことが分かった。移動運動を抑えて小さく局所的な泳跡で捕食を行う消費状態と、捕食を抑えて長い泳跡で移動する探索状態である。著者らは、行動状態と状態間の遷移を符号化する細胞亜集団を明らかにした。

10.1038/s41586-019-1858-z

2020年1月16日号

Vol 577 / Issue 7790

界面の制御

粒界が明確なナノ結晶を合成するための4つの原則

ナノ結晶材料の多くの特性が、粒界と呼ばれる表面の欠陥、つまり構造内の個々の微結晶（結晶粒）の間の界面の影響を受ける。結晶粒のサイズ、形状、配向のばらつきが大きいと、こうした欠陥がどのように材料の特性に影響を及ぼすかを解明するのは難しい。今回T. Hyeonらは、粒界が均一な多粒ナノ結晶の合成法を実証している。彼らは、 Co_3O_4 ナノキューブ結晶の各面における Mn_3O_4 シェルの成長を制御することで、今回の手法を実証した（表紙は、合成された構造を示している）。さらに著者らは、粒界を制御したさまざまな多粒ナノ結晶の作製が可能になると思われる4つの設計原理を特定し、欠陥の影響を調べる新たな道を開いている。

Cover; 10.1038/s41586-019-1899-3



古生物学

最後のホモ・エレクトス

インドネシア・ジャワ島東部のソロ川沿岸にあるガンドン遺跡で発見されたホモ・エレクトス (*Homo erectus*) の化石群の年代については、55万～2万7000年前と大きな幅があり、議論が続いている。年代にここまで大きなばらつきがある原因は、複雑な層序に関する理解が進んできたのと相まって、発掘時期の古い化石を正確な出土地点と結び付けるのが難しくなっていることにある。今回R. Ciochonら

は、ガンドン遺跡について大規模な地質学的・古生物学的再評価を行い、この骨化石包含層が、川に流された遺骸が下流で堆積して形成されたことを明らかにしている。さまざまな年代測定を行った結果、この遺跡のヒト族化石の年代は11万7000～10万8000年前とされ、ホモ・エレクトスの存在を示す世界で最後の証拠であることが確認された。

10.1038/s41586-019-1863-2



ガンドン遺跡の骨化石包含層

免疫学

腸管免疫における胆汁酸の役割

ヒトゲノムにコードされる代謝経路は、腸マイクロバイオータ内の経路と絶えず相互作用しているが、その機構の詳細はほとんど分かっていない。D. Kasperらは今回、食餌要因および微生物要因が腸内胆汁酸プールの組成に影響を及ぼす仕組みと、これがその後、大腸においてROR γ を発現するFoxp3⁺制御性T細胞の頻度や機能に影響を及ぼす仕組みを調べ、このような胆汁酸ネットワーク相互作用が炎症性大腸炎に対する防御に関与することを示している。

10.1038/s41586-019-1865-0

免疫学

体液性免疫の性特異的な調節

二次リンパ組織での胚中心応答は、長寿命で高親和性の体液性免疫の基盤であり、抗体を用いるワクチンの成功に極めて重要である。体液性免疫応答の規模は両性間で異なり、雄では抗体産生が比較的少なく、ウイルス感染に対する感受性が高い傾向があることが知られている。今回R. ZhaoとH. Qiらは、その原因となる細胞機構を調べ、雄と雌の成熟B細胞では胚中心応答に関与する能力に相違があることを明らかにしている。X染色体性Gタンパク質共役受容体GPR174がケ

モカイン CCL21 と CCL19 のこれまで知られていなかった受容体であることが突き止められ、この受容体がホルモンや性別に依存して活性化 B 細胞の位置や胚中心形成への関与を制御していることが実証された。

10.1038/s41586-019-1873-0

アルツハイマー病

アルツハイマー病における T 細胞

アルツハイマー病 (AD) は進行性の神経変性疾患であり、神経炎症が非常に重要な役割を担っている。T. Wyss-Coray らは今回、AD 患者の適応免疫系における注目すべき変化について報告している。CD8⁺ T エフェクター記憶 CD45RA⁺ (T_{EMRA}) 細胞数増加のシグネチャーは、認知機能と負に関連していた。単一細胞 RNA 塩基配列解読から、T 細胞受容体を介したシグナル伝達の増強が明らかになり、これらの細胞が活性化していることが示唆された。また、AD 患者の脳脊髄液 (CSF) ではクローン増殖した T_{EMRA} 細胞が見つかった。CSF 中のクローン増殖した T 細胞の一部が、エプスタイン・バーウイルス抗原に対する反応性を示したことは重要である。これらの結果は、AD における新しい血液-CSF 適応免疫応答を明らかにしており、加齢に伴う神経変性によって影響を受けた脳の髄腔内空間には抗原を経験したクローン性の T 細胞が巡回しているという証拠を示している。

10.1038/s41586-019-1895-7

がん

変異型 KRAS 特異的阻害剤への抵抗性を解明する

変異型 KRAS 特異的な阻害剤は、この発がん性タンパク質が不活性型のコンホメーションをとっている時に結合して阻害する。P. Lito らは今回、臨床試験中の KRAS 阻害剤を投与した肺がんマウスモデルを使って単一細胞解析を行い、阻害回避機構と不均一な応答を明らかにしている。休止状態の細胞は不活性型 KRAS への阻害剤の結合によって除去できるが、一部の細胞は、新たに KRAS を合成し、上流のシグナルによって活性型で薬剤抵抗性のコンホメーションに移行することで迅速に適応してしまうことが分かった。この知見は、細胞状態とシグナル伝達経路に見られる不均一性が、がんでの標的化療法の全体的な転帰を決定し得る仕組みを明らかにしている。

10.1038/s41586-019-1884-x

構造生物学

糖尿病治療標的に結合した小分子

GLP-1 受容体 (GLP-1R) は、他のクラス B の G タンパク質共役受容体と同様に、肥満や 2 型糖尿病のような代謝疾患の治療標的である。ペプチドリガンドがこの重要な治療標的を活

性化できる仕組みは知られているが、小分子がどのような仕組みによって同様に作用するのかはよく分かっていない。今回 P. Sexton らは、2 型糖尿病の経口投与薬候補である小分子 TT-OAD2 と複合体を形成した GLP-1R およびその G タンパク質の構造を報告している。この研究は、薬理学データと in vivo での活性研究と共に、TT-OAD2 が GLP-1R を活性化する機構を明らかにし、代謝疾患のための経口投与可能な治療薬開発への手掛かりをもたらすものだ。

10.1038/s41586-019-1902-z

2020 年 1 月 23 日号

Vol 577 / Issue 7791

細胞のつながり

初めて培養されたアスガルド類アーキアから得られた真核生物の進化の手掛かり

植物から動物まで、複雑な生命体は全て真核生物である。真核生物の細胞は、核膜に覆われた核など、膜で区画化された細胞小器官を特徴としている。しかし、真核生物の起源はまだよく分かっていない。い まちひろゆき のぶ 井町寛之 (海洋研究開発機構) と延 まさる 優 (産業技術総合研究所) らは今回、初期の真核細胞を生み出した



進化経路の解明に役立つ可能性がある新たな単細胞微生物について報告している。著者らは、真核生物の祖先に最も近縁と考えられている現生の微生物群であるアスガルド類アーキアの 1 種の培養と分離に初めて成功した。著者らは、このアーキアを「*Candidatus Prometheoarchaeum syntrophicum*」と命名し、細胞の倍加時間が 14 ~ 25 日と増殖速度が極めて遅く、増殖を維持するには共生微生物が必要であることを見いだした。興味深いことに、この微生物の外表面には、表紙に示すような分岐した突起があることが多い。これらの突起によって通り掛かった細菌が捕えられ、次にそうした細菌が内部に取り込まれ、その後ミトコンドリアなどの膜に閉じ込められた小器官へと進化して、複雑な生命体への準備が整えられた可能性がある。

Cover; 10.1038/s41586-019-1763-5

神経発生

ヒト海馬発生の分子アトラス

海馬の機能については詳細な研究が行われてきたが、ヒト海馬発生の分子的プログラムや分子的特徴については分かっていなかった。X. Wang らは今回、単一細胞 RNA 塩基配列解読を用い、ヒト胎児脳の 3 万個以上の細胞の目録を作り、それらの発

Highlights

生軌跡を探索している。その結果、SOXCの転写因子群が、この重要な脳領域の出現に重要な役割を持つ可能性が示された。
10.1038/s41586-019-1917-5

発生生物学

ヒトの胚形成の解明

今回T. Liらは、ヒトの胚発生をモデル化する三次元（3D）培養系について報告している。この系によりヒトの胚盤胞の発生が可能になる。この3D胚は、in vivoの胚構造を模倣しており、単一細胞トランスクリプトームプロファイリングを介して、ヒトの胚形成過程の分子的な発生の全体像の解明が可能になった。
10.1038/s41586-019-1875-y

微生物学

母体の微生物相が新生仔の感染を防ぐ 交差反応性IgG抗体を誘導する

母体からの移行抗体は新生仔の感染を防ぐと考えられている。D. Kasperらは今回、マウスにおいて母体の共生微生物相によって多様な抗体が誘導され、そうした抗体が母乳を介して新生仔に伝えられる仕組みを明らかにしている。また、これらのIgGが新生仔マウスで、腸内病原菌である毒素原性大腸菌（enterotoxigenic *Escherichia coli*）の感染を防ぐことが分かった。今後の研究で、この機能的な免疫多様化と伝達をヒトの母親と新生児の間にも適用できるかどうかが明らかになるだろう。

10.1038/s41586-019-1898-4

がん免疫学

B細胞と三次リンパ組織様構造は免疫療法の奏効性を予測する

免疫チェックポイント阻害（ICB）療法は、いくつかのがんで有用性が証明されているが、この治療法を効果的に行うには、より良いバイオマーカーが必要である。今回、G. Jönssonら、W. Fridmanら、J. Wargoらの3つの研究グループが、B細胞シグネチャーと三次リンパ組織様構造が、黒色腫、腎臓がん、肉腫におけるICBへの奏効性と相関することを報告している。
10.1038/s41586-019-1922-8; 10.1038/s41586-019-1906-8
10.1038/s41586-019-1914-8

がん

がんと発生でEMTと繊維化を結び付ける仕組み

上皮間葉転換（EMT）は、がんと発生に重要な役割を担っている。そして、EMTは繊維化と結び付けられてきた。J. Massaguéらは今回、TGF- β と発がん性Rasが共通の因子であるRREB1を介してEMTと繊維化を促進することを明らかにし、この2つ

の過程が結びつく仕組みを説明している。RREB1はSMADと共に働いて、EMTのマスター転写因子や下流にあってEMTや繊維化に関わる遺伝子の発現を誘導する。これらの経路は胚形成の際にも重要である。

10.1038/s41586-019-1897-5

2020年1月30日号

Vol 577 / Issue 7792

未来のマッピング

次に起こり得るあらゆることを脳が把握する方法

報酬予測誤差は、脳の学習過程の一部であり、ある事象の予測される結果と実際の結果との違いに相当する。強化学習の神経生理学では、神経伝達物質ドーパミンはこの学習形態に密接に関与しており、事象の結果が予想より良いとドーパミンニューロンの活性が高くなるが、予想より悪いと低くなる傾向がある。その結果、学習では、脳が、将来の事象の結果を予測する基盤として起こり得る結果の平均を評価するものと見なされてきた。今回W. Dabneyらは、脳の学習過程の全体像はもっと複雑であることを示唆している。彼らは、人工知能の分布型強化学習に着想を得て、マウスの中脳の神経活動記録を分析し、脳は、単一の平均値として未来を表現する代わりに、確率分布を用いて将来見込まれる複数の報酬を同時に効果的に検討していることを見いだした。

Cover; 10.1038/s41586-019-1924-6



物性物理学

水素の金属化

超高压下で水素に金属相が現れる可能性に触発されて、この状態への到達とそれを探ることを目指して多くの実験的な試みがなされている。水素の金属化を思わせる手掛かりが数例報告されているが、実際に金属化したかどうかについてはまだ決着がついていない。今回P. Loubeyreらは、400 GPa（400万気圧）を超える圧力まで圧縮した水素のシンクロトロン分光観測データを報告し、それがずっと探求されてきた金属状態への転移を示すものであると解釈している。これで決着がつくかもしれない。

10.1038/s41586-019-1927-3

進化学

シュム・ラカ遺跡の古代ヒトゲノム

D. ReichとM. Prendergastらは今回、カメルーン西部の

シュム・ラカ (Shum Laka) 遺跡から出土した、約8000年前と約3000年前に埋葬された計4人の子どもの古代ゲノムデータについて報告している。この遺跡は、中部アフリカの西部における後期更新世から完新世の先史研究において重要である。得られた4人の祖先プロファイルは、現在の中部アフリカ西部の狩猟採集民のものに最も近いことから、4人が属する集団が現在のバントゥー諸語話者の祖先ではないことが示唆された。著者らはアフリカのヒト集団史に関して、系統発生モデルから、祖先の広範な混血事象およびアフリカ内での重要な3回の放散事象などの手掛かりを得ている。

10.1038/s41586-020-1929-1



シュム・ラカ岩陰遺跡の発掘現場。

幹細胞

ストレスにより活性化された交感神経系が白毛化を促す

さまざまな機構（例えば紫外線ダメージや加齢）によって起こる毛髪メラノサイト幹細胞 (MeSC) の喪失が、白毛化の原因の1つであることが明らかになっている。Y. Hsuらは今回、マウスにおいて、異なる3つのストレス要因（精神的あるいは物理的）はいずれも白毛化の促進につながり、その原因は数日以内に起こるMeSCの永久的な喪失であることを示している。一般に信じられている説とは異なり、MeSCへのストレスの影響は、免疫攻撃や古典的なストレス関連ホルモンとは無関係だった。というよりも、ストレスが交感神経系の活性化の引き金になり、神経伝達物質のノルアドレナリンがMeSCに直接作用して、MeSCを増殖させて使い果たしてしまうことによりMeSCが枯渇するのである。このため、マウスでサイクリン依存性キナーゼ阻害剤を局所投与してMeSCの増殖を抑制すると、MeSCの喪失と白毛化が防がれた。

10.1038/s41586-020-1935-3

免疫学

実質腫瘍に対する免疫応答における髄膜リンパ管の役割

中枢神経系 (CNS) 内の組織移植片に対しては免疫応答が起らないため、脳は免疫特権を持っているのではないかと考

えられている。この免疫特権によって、グリオブラストーマ（神経膠芽腫）などの原発性脳腫瘍が、CNS内で制限なく増殖できるのかもしれない。岩崎明子（エール大学医学系大学院ほか）らは今回、CNSのリンパ管系が脳腫瘍抗原に対する適応免疫応答の開始を制限する役割を担っていることを明らかにし、グリオブラストーマのマウスモデルでリンパ管ドレナージを増やすとグリオブラストーマに対する免疫無視を克服できることを実証している。この研究は、リンパ管を調節して免疫特権部位の腫瘍に対するチェックポイント阻害療法の効果を高める新しい戦略の基礎になる可能性がある。

10.1038/s41586-019-1912-x

心血管生物学

闘争・逃走反応を解明する

Ca_v1.2カルシウムチャネルのアドレナリン作動性調節は、運動やストレス（闘争・逃走反応）に関連した心臓機能上昇の基礎となる。βアドレナリン作動性のプロテインキナーゼA (PKA) 活性化は、L型Ca_v1.2チャネルを介したカルシウム流入増加を引き起こす。S. Marxらは今回、Ca_v1.2に近接する因子を定量化するin vivo手法を用い、PKAがチャネル阻害因子Radをリン酸化することによりチャネルに対するRadの親和性が低下し、その結果、構成的抑制が軽減されることを示している。

10.1038/s41586-020-1947-z

計算生物学

タンパク質構造を予測するニューラルネットワークがさらに進歩

タンパク質の構造予測では、相同なアミノ酸配列の共変動を解析して、接触しているアミノ酸残基を推測することが大きな助けになってきた。しかし、正確に推測できるのは大規模なタンパク質ファミリーの場合に限られていた。今回A. Seniorらは、このような接触しているアミノ酸残基間の実際の距離を正確に予測し、平均力ポテンシャルを決められるニューラルネットワークのAlphaFoldを開発した。得られた平均力ポテンシャルを単純な最急降下アルゴリズムによって最適化すれば、複雑なサンプリング手順をとらずに構造を決定できる。AlphaFoldは、2018年12月に行われた最先端アルゴリズムを盲検評価する直近の予測技術コンテストCASP-13で、概念的には比較的単純であるにもかかわらず、競合する他のシステムよりもずっと良い成績を収めた。

10.1038/s41586-019-1923-7



統 計学者である私は、「バーチャル・ハビタット（仮想生息地）」の研究もしています。例えば、ジャガーが生息していそうな場所のモデル構築です。写真は、ペルーのイミリア湖で、先住民のシピボ族の村人が造った木製のカヌーに乗る私です。森の中を見て回るには、小型の船で行くのがいちばんです。森はとても暑くて鬱蒼としていて、危険が潜んでいるからです。

湖は巨木に囲まれ、水面は穏やかで平穏そうですが、空気は鳥の鳴き声の不協和音と蚊でいっぱいでした。ときどき、メンバーがナマケモノやカイマンを見つけて叫び声をあげました。私たちは早朝から外に出て、ジャガーの獲物になるカピバラ、ペッカリー、カメなどを見つけました。もちろんジャガーも探しました。少なくとも、鳴き

声や足跡を捉えようとはしました。

ジャガーは個体数が少なく、人目を避けて行動するため、観察記録がほとんどありません。クイーンズランド工科大学の私のチームは、バーチャル・リアリティ（VR）を利用してジャガーの理解を深めようとしています。ジャガーが棲んでいそうな場所を選んで写真を撮り、これをVRの風景にして、ジャガーの専門家（そのエリアに詳しい地元の先住民や世界的な権威）に見てもらいます。彼らをジャングルに連れていく代わりに、ジャングルを彼らの所に持っていくのです。そして、「ジャガーがこのエリアに棲んだり、移動したり、狩りをしたりする可能性はどのくらいあるでしょうか？」と尋ねるのです。

没入型のVR環境は、私たちが統計モデルを構築する上で必要な情報を

人々につぶさに思い出してもらったり、見つけ出してもらったりするのに役立ちます。そして、統計モデルでジャガーが歩いているような場所を予測します。これらは、保護区間を結ぶ「コリドー（回廊）」作りに取り組むペルーの保護活動家たちの指導に利用されます。

地元の人々はVRの風景から、ジャガーの獲物になる動物が主食にしている特定の果樹が重要だと教えてくれました。専門家の脳に隠れたこうしたデータ（知識）を取り出すには、彼らをジャングルの風景の中に連れていくしかないとは私は考えています。

Kerrie Mengersen はクイーンズランド工科大学（オーストラリア・ブリスベン）の統計学者。

翻訳：三枝小夜子

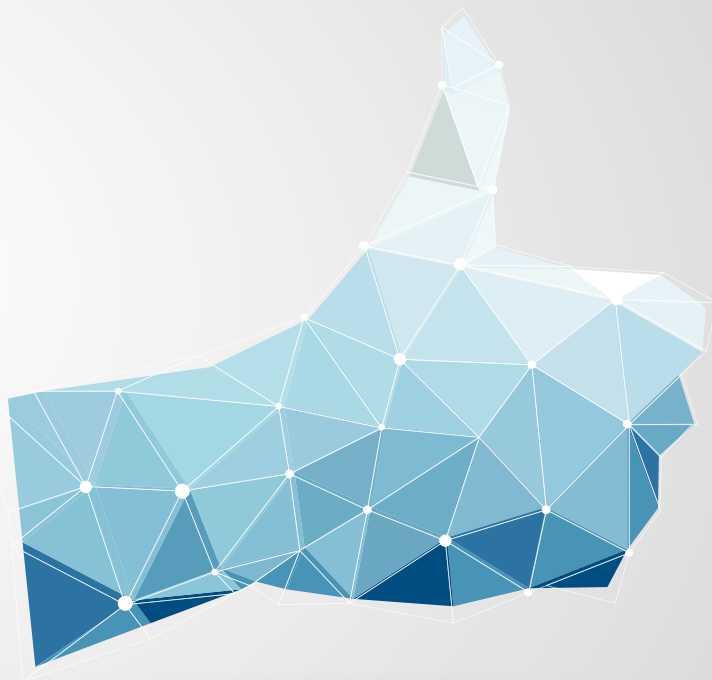
nature ダイジェスト FOLLOW US!



@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

後期三畳紀に、地球上の生命の運命を変える「カーニアン階多雨事象 (CPE)」という気候変化があったという説が、30年の時を経て今関心を集めています (14ページ)。その変遷を、陸上を例に思い浮かべてみました。時は前期三畳紀の終わり、ペルム紀末の大量絶滅から立ち直ろうと、地球上ではまるで大規模な実験しながらにさまざまな生物が誕生しては消えていきました。当時の陸上を支配していたのは、リンコサウルスやディキノドンといった植物食動物。彼らは、乾燥気候で繁茂していたシダ種子類を餌としていましたが、後期三畳紀の突然の湿潤化でシダ種子類が針葉樹に取って代わられたことにより絶滅してしまいます。そうしてできた空白部分を埋めたのが、他ならぬ恐竜類でした。カーニアン期の恐竜類はまだ小型だったものの (全長1mのエオラプトルなど)、この時代の後期には全長6mに及ぶヘラサウルスが、続くノーマン期には全長5~10mというブラテオサウルスが出現しました。こうして爆発的な多様化と大型化を遂げた恐竜類は、三畳紀末の絶滅事象を生き延び、1億5000万年以上にわたって陸上に君臨することになります。素晴らしい偶然の連鎖に、無意味と知りつつも、「もしもの世界」に思いを巡らすにはいられません。

SIA

「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、葛蒲さやか、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

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。

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

2020年1月創刊

Your new Reviews resource for Earth & environmental science

2020年1月に創刊された *Nature Reviews Earth & Environment* は、地球および環境科学の全領域にわたる高品質の Review、Perspective および Comment 記事を掲載するオンラインジャーナルです。

Nature Reviews Earth & Environment では、下記のテーマを扱います。

気象と気候

気候システムに影響を及ぼす物理過程とその自然および社会システムへの影響（例えば、適応、大気科学、気候科学、雪氷圏、力学、影響、気象学、緩和、海洋学、および古気候学）

地表面過程

地球表面の形状、物理過程、組成、機能、相互作用および変動（例えば、生物地球化学、生物圏、地形学、水文学、陸水学、汚染、資源、堆積学および土壌学）

固体地球

地球の地殻、マントルおよび核の組成、構造、力学および性質（例えば、地球化学、災害、地質学、地球物理学、水文地質学、鉱物学、岩石学、資源、地震学、層序学、構造地質学、および火山学）