

# nature ダイジェスト

科学が深まる、世界が広がる

04  
2020

細胞が「力」を感じる仕組み

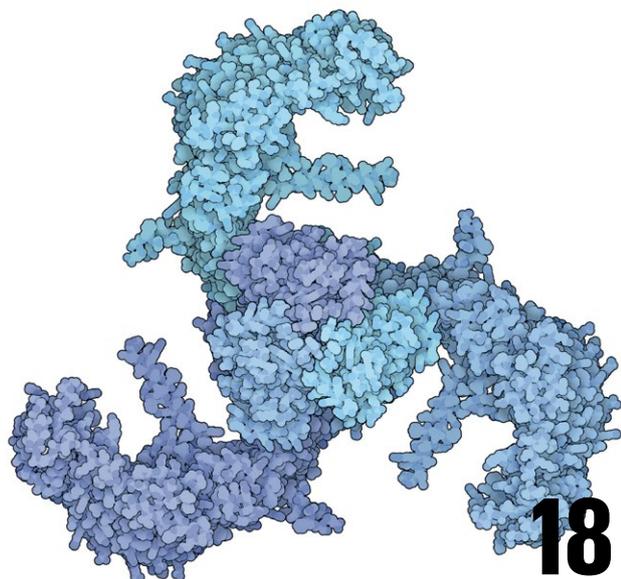
12 新型コロナウイルス感染が  
拡大しやすい理由

26 オーストラリアの森林火災に気候変動の影響

31 結核ワクチンの効果的な接種経路

13 FROM 日経サイエンス  
抗生物質に新たな問題

# Contents



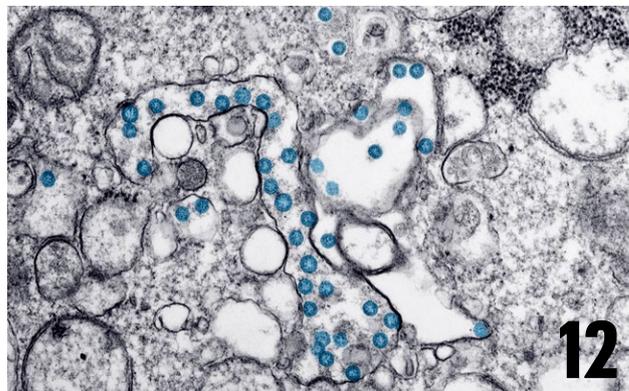
## Feature

# 「フォース」を 感知する タンパク質を求めて

細胞が接触や圧力を感知する仕組みは長らく謎に包まれていた。

しかし、2010年に圧力を感知するタンパク質Piezo2が発見され、この分野に火がついた。

Piezo類に関する論文は、この3年間で300本以上発表されている。マラリア耐性との関連も報告されるなど、物理的な力を感知するタンパク質は、医薬の標的としても注目を集め始めている。



## News in focus

### 02 ノートルダムの再建を支える科学

科学者たちはこの機会を利用して大聖堂の建材の研究に取り組んでいる。

### 04 強力な抗生物質をAIで発見

これまでにない作用機序を持ち、「治療不可能」な細菌株にも有効な分子が、機械学習によって発見された。

### 06 現代人の体温は低下している

現代人の平熱は、19世紀の人に比べてわずかだが低くなっていることが分かった。

### 07 太陽系の果ての雪だるまは赤かった

宇宙探査史上最遠のカイパーベルト天体は、低温の有機分子に覆われていることが明らかに。

### 08 スーパーコンピューターで古生代の生物多様性を探る

最先端の計算技術で、太古の生物多様性の変遷が驚くべき精度で描き出された。

### 10 英国のEU離脱で科学研究への影響は？

EU離脱に伴う交渉が、英国の科学研究や科学者にもたらす影響を調べた。

### 12 新型コロナウイルス感染が拡大しやすい理由

近縁のウイルスよりも感染力が高い原因は、微視的な特徴にあるのかもしれない。



## World view

### 14 世界的な問題の解決には社会科学が必要

英国学士院の新CEOヘタン・シャーは、データとハードサイエンスだけでは社会的難題を解決することは難しいと語る。

## Feature

### 26 オーストラリアの森林火災に気候変動の影響

オーストラリアでの記録的な森林火災に、地球温暖化はどのような影響を及ぼしたのか？多くの研究者が今、謎解きに挑んでいる。

## News in Japan

### 16 若手研究者支援について日欧で意見交換

### 17 留学者とその家族を支えたい！ケイロン・イニシアチブの取り組み

### 24 「つくばモデル」でSociety 5.0の実現へ

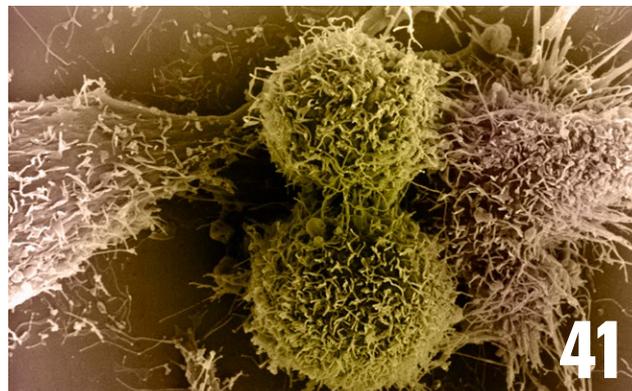
## News & views

### 31 結核ワクチンの効果的な接種経路は？

結核予防ワクチンは通常は皮内接種されるが、静脈内接種することで効果が大きく改善され、結核をほぼ完全に予防できることが分かった。

### 33 免疫療法の最前線に位置するB細胞

免疫療法を受けた患者の良好な転帰に関連する2つの重要な免疫の構成要素が明らかになった。



### 36 宇宙の暗黒時代を銀河団で調べる

遠方の銀河団の観測で、そこでは、ビッグバンからわずか3億7000万年後に星形成が始まったことが分かった。

### 38 有用な二次元材料の汎用的な作製法

この方法は工業スケールに拡張できる可能性があり、二次元材料の市場進出に重要な足掛かりになると期待される。

## Technology & tools

### 41 2020年注目の技術

これからの1年間に大きな影響をもたらし得る技術開発について、思想的リーダー7人が予想。

## News scan

### 13 抗生物質に新たな問題

## Editorial

### 46 Natureは次に何をすべきか

## Highlights

### 47 2020年2月6日～2月27日号

## Where I work

### 52 Terri Adams



2019年4月の火災により屋根と尖塔が焼失したノートルダム大聖堂。

## ノートルダムの再建を支える科学

2019年4月、パリのノートルダム大聖堂で大規模な火災が発生した。人々に親しまれてきた大聖堂の炎上は世界に衝撃を与えたが、科学者たちはこの機会を利用して大聖堂の建材の研究に取り組んでいる。

フランスを象徴するノートルダム大聖堂を大きく損壊した昨年4月の火災は国家的な悲劇だった。火災から数カ月が経過した今、フランス国立科学研究センター(CNRS)の科学者たちは、大聖堂の建設方法を解明するため、着工から850年以上になるこの建物と建材について調査する数百万ユーロ(数億円)規模のプロジェクトに乗り出した。これまで、大聖堂を構成する木材、金属細工、基礎などを科学的に調べることは困難だったが、火災による損壊でそれが可能になった今、科学者たちは、この調

査と研究が大聖堂の再建に役立つことも期待している。

ボルドー・モンテーニュ大学(フランス)のゴシック建築史の専門家で、石材の調査を行う30人強の研究チームを率いるYves Galletは、「ノートルダムにはよく分かっていない部分が多く、今回の研究は、ノートルダムの歴史に新しいページを書き加える可能性があります」と言う。

フランス・ゴシック様式の最高峰の1つとされるノートルダム大聖堂の建設は12世紀に始まった。その構造は中世に変更されたが、19世紀に建築家ウ

ジェヌ・ビオレ・ル・デュク(Eugène Viollet-Le-Duc)の監督の下、ほぼ当初の形に復元された。しかし、CNRSの先史時代・古代・中世文化環境研究所(CEPAM; ニース)の考古生化学者で、今回のプロジェクトの指導者の1人であるMartine Regertは、ノートルダム大聖堂はフランス内外の他のゴシック建築に比べて驚くほど科学研究が行われていないと指摘する。そのため多くの疑問が残っており、例えば、ノートルダム大聖堂の構造のうちどの部分が中世のものなのかは分かっていないし、19世紀の修復の際に古い時代の建材の一

部が再利用されたのかどうか不明だ。

2019年4月15日の火災は、漏電が原因と考えられている。この火災で大聖堂の屋根と尖塔が焼失し、ポルト（アーチ構造を利用した曲面天井）の一部は崩落した。しかし外壁は残っており、建物はいずれ再建されるだろう。当初は大胆にも5年で再建するといわれていたが、それ以上の時間と数億ユーロ（数百億円）の費用がかかりそうだ。

再建までは、がれきの山は建物内に残される。つまり、落下した石細工や焼けた材木、損傷を受けた金属加工品などの全てを科学的に調べることができる。観光客がいない今なら、これまであまり調べられていなかった建物の基礎部分をレーダーを使って調べることができるだろう。Regertと共にプロジェクトを統括するCNRS材料考古学・変性予想研究所（ジフ・シュル・イベット）の金属の専門家Philippe Dillmannは、ほとんど損傷がなかった部分の構造も調べやすくなったと言う。

### ノートルダムの徹底解剖

CNRSのプロジェクトは、石材、木材、金属部品、ガラス、音響効果、デジタルデータ収集、人類学という7つの研究課題を中心として構成されている。全てを合わせると、25の研究所の100人以上の研究者による6年間のプロジェクトになる。

Galletのチームは、ノートルダムの石材を調べてその採石場を特定し、「石材の供給網とその土地の経済を再現」する。また、石材同士をつなぐのに用いられたモルタルを調べることで、大聖堂の各構造要素〔ポルト、壁、飛梁（空中に斜めに架ける梁材）など〕に、どのような組成のモルタルが使われたかを明らかにすることができる。歴史的建材に関する知識が増えれば、再建のための建材選びの参考になるとGalletは言う。

研究チームは、焼け残った構造が火災の高温、石材の落下、消火のための放水によりどの程度弱くなったかも分析する。19世紀の尖塔の不安定な焼け残りを解体するには足場を組まなければならないが、その前にレーダーを使った調査を行い、基礎部分がどの程度しっかりしているかを判断する。

一方、約50人からなる研究チームは、ノートルダムの有名な木造部分、特に、ポルトの上の「森」と呼ばれる屋根裏部分の木材の調査を行う。火災によって消失した木材もあれば、焼け焦げた状態で身廊（大聖堂の中央の一般会衆席のある部分）に落ちている木材もある。焼け残りの木材は、研究者にとって非常に価値ある情報源だ。木材を調査する学際研究チームを率いる予定のフランス国立自然史博物館（パリ）の樹木学者Alexa Dufraisseは、「焼けた構造部分は巨大な考古学研究所です」と言う。

Regertも、「木材は非常に豊かな情報源です」と言う。最初の観察により、ノートルダムの「森」の木がオーク（ブナ科コナラ属の木の総称）だったことが確認されているが、今後の研究により、具体的にどの種類の木が使われていたか

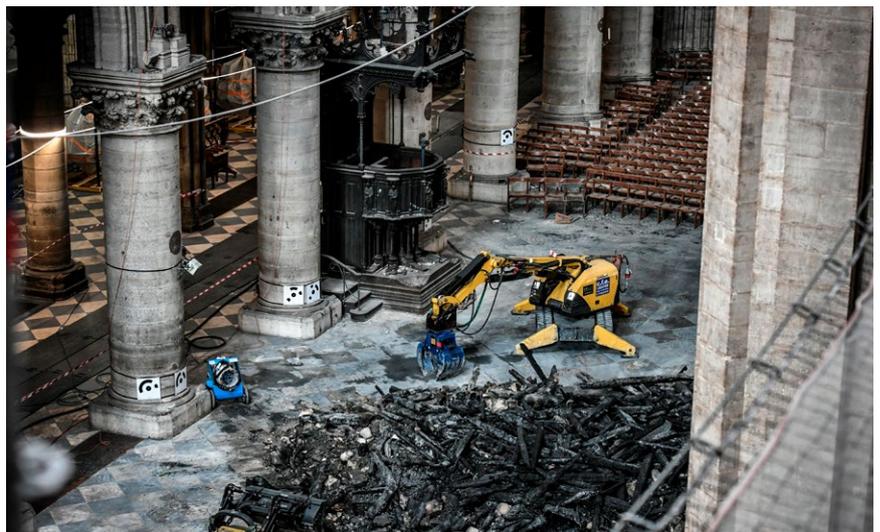
が特定され、中世の木造建築の技術と道具に関する手掛かりが得られるだろう。

木造梁の年輪年代測定により木が伐採された年と場所が明らかになり、大聖堂の建設の順序に関する知識の欠落部分が埋まる可能性もある。Dufraisseは、「それぞれの木は、組織の中に自分が育った環境を記録しています」と言う。「このような研究は、火災によって構造が破壊されない限り不可能だったでしょう」。

Regertはまた、木材は気候のアーカイブでもあると言う。「年輪中の酸素と炭素の同位体分析により、気温と降雨量の経年変化を突き止めることができます」。ノートルダム大聖堂の建設に使われた木は11世紀から13世紀にかけての中世温暖期に成長したもので、この時期の自然要因による温暖化は、今日の人為的要因による温暖化と比較するための基準となる。

### デジタル世界の双子

分析のための材料の収集と発掘は容易ではない。主ながれきの山は、大聖堂の身廊、北側の翼廊（十字形教会堂の身廊に直角に交わる翼部）、身廊と翼廊



聖堂内の身廊と翼廊に残されたがれきの山。研究者たちは、このがれきを研究に用いることが可能になる。

が交わる部分の3カ所にあり、焼け残ったボルトの上にもまだがれきが残っている。Dillmannによると、これらの場所は安全上の理由で人の立ち入りが禁止されているため、全ての収集作業はロボットとドローンで行う必要があるという。もしかすると、一部の材料は再建のための建材として再利用されるかもしれない。

収集と分析の過程は、正確かつ完全に記録する必要がある。建築物のデジタルマッピングの専門家であるCNRSの混合研究ユニット（マルセイユ）のLivio de Lucaは、科学者、歴史学者、考古学者、技術者、キュレーターの仕事や昔の観光写真に基づいて、大聖堂の科学的研究だけでなく現在と過去の状態までまとめた「デジタル・エコシステム」を作り上げるチームを率いることになっている。

「それはノートルダムの『デジタル世界の双子』のようなものとして、研究の進歩とともに進化するものになるでしょう」とde Lucaは言う。これには、数十億のデータポイントから作成され、空間地図にノートルダムの歴史と構造の進化を重ね合わせた、大聖堂とその付属物の3次元視覚化像のオンラインモデルも含まれる。

Regertは、ノートルダムの科学的研究が、この記念碑的な建造物に関する研究者の理解を深めるだけでなく、崩落したボルトの復元にも役立つことを期待している。「研究から得られる知見は、ノートルダムの再建のために社会が取るべき選択肢を明確に示せるかもしれません」。

翻訳：三枝小夜子

### The huge scientific effort to study Notre-Dame's ashes

Vol. 577 (153-154) | 2020.1.9

Philip Ball

# 強力な抗生物質をAIで発見

これまでにない作用機序を持ち、「治療不可能」な細菌株にも有効な分子が、機械学習によって発見された。

マサチューセッツ工科大学（MIT；米国ケンブリッジ）の合成生物学者Jim Collinsたちが、先駆的な機械学習アプローチにより、1億種類以上の分子プールの中から新しいタイプの強力な抗生物質を複数同定し、*Cell*に報告した<sup>1</sup>。そのうちの1つは、結核菌や、治療不可能と考えられる菌株など、広範な種類の細菌に対して有効である。

研究チームは、ハリシンと名付けたこの物質は、人工知能（AI）を使って初めて発見された抗生物質だと主張している。彼らによると、抗生物質の発見プロセスの一部の支援にAIが利用されたことは過去にもあるが、人間による事前の推定を利用することなく、全く新しいタイプの抗生物質がゼロから同定されたのは今回が初めてだという。

ピッツバーグ大学（米国ペンシルベニア州）の計算生物学者Jacob Durrantは、この研究を画期的だと評価する。理由は、研究チームが新しい抗生物質候補を同定しただけでなく、動物実験で有望そうな分子を実証することもできたからだ。Durrantはさらに、このアプローチは、他の種類の薬物、例えばがんや神経変性疾患の治療に使われる薬物などにも適用できるかもしれないという。

細菌の抗生物質耐性は世界中で劇的に高まっていて、研究者は、直ちに新

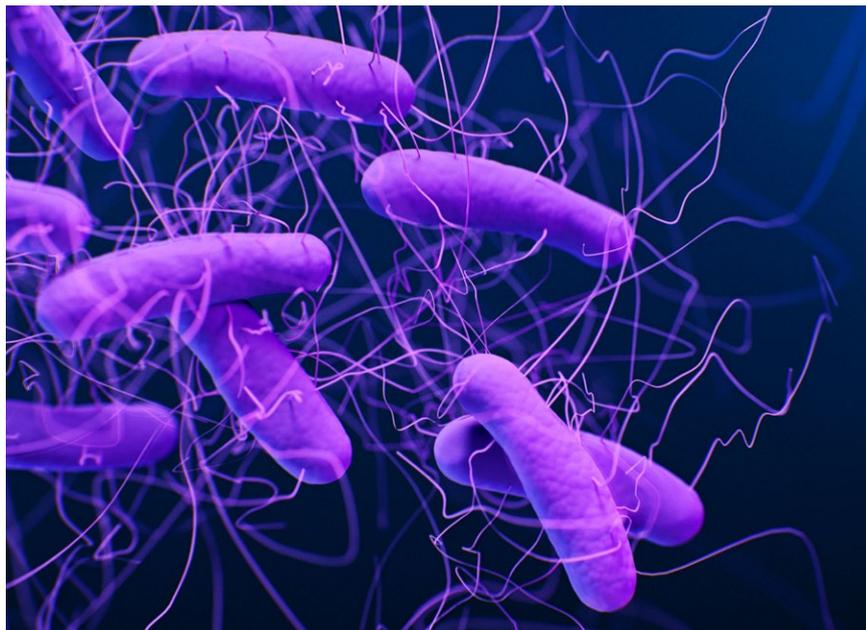
薬を開発しないと、2050年には薬剤耐性感染症により毎年数千万人が死亡することになると予想している。しかし、新しい抗生物質の発見と規制当局による承認のペースは、この数十年でゆっくりになってきている。「同じ分子が何度も発見されています。新しい作用機序を持つ、新しい化学構造が必要です」とCollinsは言う。

### 事前予想は不要

Collinsたちの研究チームは今回、分子の特性を1個1個の原子ごとに学習するニューラルネットワーク（脳の構造をヒントにしたAIアルゴリズム）を開発した。

研究者らは、抗菌活性が知られている2335種類の分子のコレクションを使って、大腸菌（*Escherichia coli*）の成長を阻害する分子を発見できるようにニューラルネットワークを訓練した。分子コレクションには、すでに承認されている約300種類の抗生物質のライブラリーの他に、植物、動物、微生物に由来する800種類の天然物も含まれている。

MITのAI研究者で論文の共著者であるRegina Barzilayによると、アルゴリズムはこの学習により、薬物の作用機序に関する推定もなく、化学基が標識されていなくても、分子機能を予想したという。「その結果、モデルは人間の専門家が知らない新しいパターンを学習することができました」。



クロストリジオイデス・ディフィシル (*Clostridioides difficile*) のイメージ図。クロストリジオイデス・ディフィシル感染症は、先進国における胃腸炎関連死の主因であり、米国内では年間2万9000人が胃腸炎関連死で命を落としている。この細菌に対して有効な抗生物質の開発が期待されている。

モデルの訓練が終わると、研究者らはこれを使って Drug Repurposing Hub というライブラリーのスクリーニングを行った。このライブラリーには、ヒト疾患の治療薬として研究されている約6000種類の分子が集められている。彼らはモデルに、大腸菌に対して有効そうなものを予想し、既存の抗生物質とは違っているように見える分子だけを示すように指示した。

研究者らは、スクリーニングでヒットした分子の中から、動物実験の候補となる約100種類の分子を選び出した。その中の1つで、糖尿病治療薬として研究されている分子は、強力な抗生物質であることが分かった。彼らはこの薬物に、映画『2001年宇宙の旅』に登場する知性を持つコンピューター「HAL (ハル)」にちなんで「halicin (ハリシン)」という名を与えた。マウスにおける試験で、ハリシンは、クロストリジオイデス・ディフィシル (*Clostridioides difficile*) や、抗生物質に対する「汎耐性」が

あり感染症治療のために新しい抗生物質が緊急に必要とされているアシネトバクター・バウマニ (*Acinetobacter Baumannii*) など、広範な病原体に有効であることが明らかになった。

#### プロトン阻害

抗生物質は、細菌の細胞壁合成、DNA修復、タンパク質合成に関わる酵素の阻害など、さまざまなメカニズムを通じて作用する。しかしハリシンの作用機序は異例で、細菌の細胞膜を通過するプロトン（水素イオン）の流れを阻害する。最初の動物試験の結果からは、ハリシンは毒性が低く、耐性も生じにくいと思われる。Collinsによると、実験では、他の抗生物質への耐性は典型的には1日か2日以内に生じてくるといふ。「けれどもハリシンの実験では、30日後になっても耐性は見られなかったのです」。

研究チームはその後、ZINC15というデータベースの1億700万種類の分

子構造のスクリーニングを行い、23種類の最終候補のうち8種類に抗菌活性があることを動物実験によって突き止めた。そのうちの2つは幅広い病原体に対して強力な活性を示し、抗生物質耐性を持つ大腸菌株にも効果があることが分かった。

カーネギー・メロン大学（米国ペンシルベニア州ピッツバーグ）の計算生物学者 Bob Murphy は、「計算手法によって薬物候補を発見し、その特性を予想する研究は増加しており、今回の研究はその好例です」と説明する。彼によると、過去にも、遺伝子や代謝物の巨大なデータベースのマイニングをして新しい抗生物質になりそうな分子などを同定するAI手法が開発されたことがあるという<sup>2,3</sup>。

けれども Collins とそのチームは、自分たちのアプローチはそれとは違っていると言う。特定の構造やクラスの分子を探すのではなく、ネットワークを訓練して特定の活性を持つ分子を探させているからだ。研究チームは今、外部のグループや企業と組んで、ハリシンの臨床試験を実施したいとしている。また、今回のアプローチを拡張して、さらに新しい抗生物質を発見したり、ゼロから分子を設計したりしたいと考えている。Barzilay は、自分たちの研究は概念実証だと言う。「この研究により、私たちのアイデアが実現可能であり、どんなことができるかを示すことができました」。

翻訳：三枝小夜子

### Powerful antibiotics discovered using AI

10.1038/d41586-020-00018-3  
2020.1.20

Jo Marchant

1. Stokes, J. M. et al. *Cell* <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.01.021> (2020).
2. Mohimani, H. et al. *ACS Chem. Biol.* **9**, 1545–1551 (2014).
3. Cao, L. et al. *Cell Syst.* **9**, 600–608 (2019).

# 現代人の体温は低下している

現代人の平熱は19世紀の人に比べてわずかだが低くなっていることが、150年以上にわたる米国のデータから分かった。

**人**体は冷たくなってきている。スタンフォード大学（米国カリフォルニア州）の感染症疫学者Julie Parsonnetが率いるチームの研究によれば、現代人の平均体温は教科書に記載されている37℃という値よりも低く、10年に0.03℃の割合で低下しているという（M. Protsiv et al. *eLife* 9, e49555; 2020）。

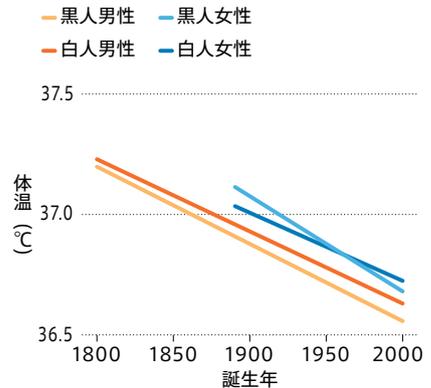
37℃という平熱の値は、1851年にドイツの医師カール・ラインホルト・アウグスト・ブンダーリヒ（Carl Reinhold August Wunderlich）により決定された。しかし、その後の研究では平均体

温がそれよりわずかに低いことが報告されている。約3万5000人を対象とした2017年の研究では、平均体温は36.6℃であったのだ（Z. Obermeyer et al. *Br. Med. J.* 359, j5468; 2017）。この差は測定誤差によるものではないかと科学者たちは考えていた。

しかし、Parsonnetは、今回検討したデータとモデルは人体が実際に冷たくなってきていることを示していると言う。検討されたのは3種類のデータセットで、1862～1930年にかけて南北戦争の兵役経験者で測定された8万3900の体温データと、1970年代およ

## 体温の低下傾向

何十万人もの米国人の体温データを検討した研究によれば、19世紀以降、平均体温は10年に0.03℃の割合で低下している。



び2007～2017年にかけて収集された数十万の測定値である。

19世紀初めの10年間に生まれた女性の体温は、1990年代後半に生まれた女性の体温よりも0.32℃高かった。男性の場合、差は0.59℃だった。全体として、体温は10年に0.03℃の割合で低下していた（「体温の低下傾向」参照）。

この傾向は、結核などの体温上昇を招く慢性感染症の罹患率が低下したことで説明できるとParsonnetは考えている。19世紀には慢性感染症にかかっている人が多かったと彼女は言う。

それは「魅力的で納得できる」仮説だと、スクリプス・トランスレーショナル科学研究所（米国カリフォルニア州ラホヤ）の疫学者Jill Waalenは話す。今回の研究で検討されたデータには抗生物質が普及し始めた1940年代前半の測定値が含まれていないが、その期間に体温の著しい低下が観察されれば、Parsonnetの感染症仮説の裏付けになるだろうとWaalenは指摘する。

翻訳：藤山与一



何十万人もの米国人の体温データを検討した研究によれば、19世紀以降、平均体温は10年に0.03℃の割合で低下している。

**US data suggest human bodies are cooling down**

Vol. 577 (306) | 2020.1.16

Ewen Callaway



NASAのニューホライズンズ・ミッションで撮影されたカイパーベルト天体「アロコス」。

## 太陽系の果ての雪だるまは赤かった

NASAの探査機ニューホライズンズのデータから、宇宙探査史上最遠のカイパーベルト天体は、低温の有機分子に覆われていることが明らかになった。

**N**ASAのデータの分析から、かつて「2014 MU69」や「ウルティマ・トゥーレ」と呼ばれていた太陽系外縁天体「アロコス (Arrokoth)」が、赤っぽい色をした雪だるまのような天体であることが明らかになった。この写真は、太陽系の外縁部まで旅する先駆的なミッションに挑んでいるNASAの探査機ニューホライズンズが、2019年1月にアロコスから3538kmのところを通過した時に撮影したものだ。アロコスは冥王星よりも遠いカイパーベルトという極寒の領域にあり、人類がこれまでに接近撮影を行った太陽系天体の中で最も遠いものである (2019年4月号「ニューホライズンズが見た太陽系『最遠の天体』」参照)。

2月13日、ミッションに参加した科学者たちが、この岩石天体に関する新たな知見を *Science* で発表した<sup>1,2,3</sup>。これらの研究により、アロコスの2つの丸い部分が見た目ほど平らではないことと、おそらく太陽系が誕生して間もない頃、少なくとも40億年以上前に穏やかに融合したことが示された。長径36kmのアロコスが非常に赤いことについては、宇宙線が表面に衝突して赤い有機分子を作り出した可能性が高いという。また、アロコスの表面には水の氷は存在しないが、メタノールの氷は豊富にあるようだ。これは、多くの太陽系外縁天体とは異なる特徴である。カリフォルニア大学ロサンゼルス校 (米国) の天文学者 David Jewitt は、ア

ロコスはおそらく同様の軌道を持つカイパーベルト天体の典型だろうと考えているが、最終的な結論を出すにはもう1機、探査機を飛ばす必要があると言う。「実際に見るまでは、確実なところはわかりません」。

翻訳：三枝小夜子

### Solar System's distant snowman comes into sharp focus

10.1038/d41586-020-00419-4  
2020.2.23

Alexandra Witze

1. Spencer, J. R. et al. *Science* <https://doi.org/10.1126/science.aay3999> (2020).
2. Grundy, W. M. et al. *Science* <https://doi.org/10.1126/science.aay3705> (2020).
3. McKinnon, W. B. et al. *Science* <https://doi.org/10.1126/science.aay6620> (2020).

# スーパーコンピューターで 古生代の生物多様性を探る

最先端の計算技術で膨大なデータを解析することで、太古の生物多様性の変遷が3億年もの期間にわたり驚くべき精度で描き出された。

**古** 生物学者たちが見ている地球史の全体像は、実に大まかなものだ。それは、化石記録が不完全で年代測定法が不正確なために、数百万年にわたって続くそれぞれの地質年代区分の中で個々の進化的事象の時期を絞り込むのが難しいことに起因する。今回、南京大学（中国）の古生物学者Jun-xuan Fan（樊隽軒）率いる研究チームは、世界4位の演算能力を持つスーパーコンピューター「天河2号」を用いた解析により、その精度を大幅に改善させた。彼らは、カンブリア紀から前期三疊紀（約5億4000万～2億5000万年前）に生きた計1万1000種を超す海生無脊椎動物の化石データベースを探索し、それらの多様化や大量絶滅と

いった事象の時期と傾向を、古生代の全ての地質年代において約2万6000年という高い時間分解能で明らかにしたのである。この成果は*Science* 2020年1月17日号で報告された（J.-x. Fan et al. *Science* 367, 272-277; 2020）。

「これはちょっとすごいことです」と語るのは、ネブラスカ大学リンカーン校（米国）の古生物学者で進化生物学者のPeter Wagnerだ。彼は今回の研究には関わっていないが、論文と同時に掲載された見解記事で、「種の多様性の変化をこれだけの精度で明らかにできるというのは、例えば、同じ世紀に生きた人たち全てを同世代とする方法から、同じ6カ月間に生きた人たちだけを同世代とする方法に変わるようなもの

だ」と述べている（P. Wagner *Science* 367, 249; 2020）。

Wagnerはまた、こうした高精度の年代特定は、海生生物種の95%以上が絶滅したとされるペルム紀末（約2億5200万年前）の大量絶滅のような大規模事象の発生源の解明だけでなく、化石記録の不足のためにこれまでは見つけるのが困難だった小規模な絶滅事象やその後の回復についての理解にも役立つだろう、と語る。そうした理解が深まれば、現在の地球で起きている生物多様性の減少との類似点が見いだせるかもしれない。

## 不連続な記録

地球の長い歴史の中では、無数の生物が生まれては消えていった。だが、化石として残ったものはわずかで、発見された化石はそのうちごく一部にすぎない。そのため、化石記録に見られる変化が、本当の変化（大量絶滅など）を表しているのか、それとも単に化石が発見されていないだけなのかは、見分けるのが難しい場合がある。

1960年代、古生物学界では化石記録の体系的な解析が始まり、それによって複数の大量絶滅事象と生命が繁栄した時代が明らかになった。しかし、そうした一連の研究では通常、化石記録は比較的長い地質年代にわたってひとくくりになされ、まとめて解析されたため、生物多様性の変化は約1000万年という低い時間分解能でしか明らかにできなかった。

そうした状況を改善するため、Fanらは今回、既報の3112の層序断面に由来する1万1268種の化石海生無脊椎動物についてデータベースを構築し、その解析を行った。データの大半は中国で得られたものだが、それらが属する地塊は古緯度的には Gondwana 大陸南部から北方区までの広範囲に位置し



動物の爆発的な多様化事象として知られる「カンブリア爆発」後の海の様子。今回の研究では、この事象のこれまで知られていなかった詳細も明らかになった。



三葉虫はペルム紀末の大量絶滅で化石記録から姿を消した。

ていたことから、当時の地球全体を代表するものと見なせるという。データの処理には、新たに改良した制約付き最適化アルゴリズムが用いられた。

このアルゴリズムは、「大抵の種は複数の累層から発見されている（各累層の年代の幅は数十万～数百万年）」という事実を利用しており、この情報に基づいて、個々の種が存在した年代の上限と下限が算出された。その結果、調べた全ての種について、それらがいつどのような順序で出現し、どれだけの期間存在したのかが明らかになった。計算には天河2号を用い、プログラミングと一連の計算処理に要したコア時間は計700万時間以上に達した。

この手法によって、Fanらは既知の大規模な進化的事象についてこれまで知られていなかった詳細を得ている。例えば、約5億4000万年前に始まったカンブリア爆発では、急速な多様化が種レベルよりも属またはそれより上のタクソンレベルで起きていたこと、また、ペル

ム紀末の大量絶滅では、78万年にわたって種と属の多様性が共に急速に減少した後、わずか6万3000年で生態系が一気に崩壊したことが明らかになった。

今回の結果はまた、約2億6000万年前に多くの海生生物種が絶滅したとされる「グアダルピアン世末の絶滅」と呼ばれる比較的小規模な絶滅事象の存在に疑問を投げ掛けている。この年代の脊椎動物多様性の変化について報告したことのあるブリストル大学（英国）の古生物学者Mike Bentonは、「その点が一番驚きでした」と語る。

Bentonは、Fanらの研究を「非常に素晴らしいビッグデータの試み」だと評価し、そうした試みがより新しい地質年代、特に過去1億年間まで拡張されることを期待している。この期間に動物の多様性が増大しているように見受けられるのが、サンプリングのバイアスによるものなのかどうかを巡って、古生物学界では意見が分かれているからだ。

論文の共著者の1人である南京大学

の古生物学者Norman MacLeodによれば、彼らの研究は、環境や気候の変化と対応させられる時間スケールで生物多様性の増減を描き出すことで、そうした変動の原因を解明するのに役立つ可能性があるという。

Wagnerはまた、現在起こっているような比較的小規模の絶滅事象を古代の記録に発見してそれを説明する上で、今回の手法は特に有用だろうとも話す。そのような絶滅事象は、一部の生物群にとって「忌まわしき10万年間」であった可能性もあれば、「忌まわしき1週間」であった可能性もある。「それだけ高い時間分解能が実現すれば、小規模な種の入替わりの詳細についても実際に調べる機会が得られるでしょう」。

翻訳：小林盛方

## Supercomputer scours fossil record for hidden extinctions

Vol. 577 (458–459) | 2020.1.23

Ewen Callaway

## 英国のEU離脱で科学研究への影響は？

英国は2020年1月31日午後11時（グリニッジ標準時）、欧州連合（EU）を離脱する（注：この記事は*Nature* 2020年1月30日号に掲載された。離脱は予定どおりに行われた）。この時刻から、2020年末までの11カ月間の「移行期間」が始まり、英国とEUの今後の関係を定める交渉が行われる。交渉には、EUの次の7年間の研究資金助成計画「ホライズン・ヨーロッパ」における英国の役割が含まれる。ホライズン・ヨーロッパは、2021年1月1日に始まり、1000億ユーロ（約12兆円）規模になるとみられている。*Nature*は、EU離脱に伴う2020年の交渉が、英国の科学研究や科学者にどのような影響があるかを調べた。

### 2020年1月31日午後11時になると何がかわるのか？

2020年の残りの期間、英国はEUとの関係を凍結する「移行期間」に入る。2021年になるまでは、英国とEU各国の科学者たちは、これまでと同様に英国とEUとの間を行き来でき、英国でもEUでも自由に職に就くことができる。英国の研究者たちは、EUの研究資金に応募し、人材交換プランに参加できる。

### 英国はホライズン・ヨーロッパに加わる努力をするのか？

英国の科学担当国務大臣のChris Skidmoreは2020年1月20日に国会で、英国はホライズン・ヨーロッパと「提携」(associate)したい（関連国＝associated country＝として参加したい）と述べた。つまり、英国の科学者たちが現在経験していると同様の条件でホライズン・ヨーロッパに参加することを可能にしたということだ。

しかし、ホライズン・ヨーロッパはまだ、欧州の議員たちに承認されていない。提携はホライズン・ヨー

ロッパの最終的な形態と内容に依存するとSkidmoreは強調した。移民（入国管理）に関する合意を含む、より広範な交渉も、この種の提携が可能であるかどうかに影響しそうだ。普通に考えれば、ホライズン・ヨーロッパに関する合意は貿易協定に合意した後になるだろう。

### 英国のホライズン・ヨーロッパへの参加に影響する要素は他に何かあるか？

Skidmoreは、参加は代価に見合うことを英国大蔵省に説明して納得させなければならないだろう。英国は長く、EUの共同研究資金に拠出する以上の資金をそこから得てきた。例えば、EUの2007-2013年の7年間の研究資金助成計画では、英国は54億ユーロをEUに拠出し、88億ユーロを受け取った。しかし、こうした状況はほぼ間違いなく終わり、おそらく、英国は受け取る額に合わせて計画に支払う形になるだろう。

英国とEU間の移動の自由がなくなってしまうと、

### 英国はどうやってホライズン・ヨーロッパと提携するのか？

現在のEUの研究資金助成計画「ホライズン2020」では、EU非加盟国のノルウェーとスイスは、この計画と提携するには、その国境をまたいだ「人の移動の自由」を認める必要があった。一方、英国政府はすでにこれは認めないとしている。しかしEUは、ホライズン・ヨーロッパの参加条件はもっと柔軟かもしれないことを示唆している。生物医学研究支援団体ウェルカムトラスト（ロンドン）の英国・EU政策部門責任者Beth Thompsonは、「英国政府が2020年1月27日に発表した、研究者のための迅速ビザのように、研究者の移動を保証する英国の制度で合意は可能かもしれない」と話す。

この新しいビザは、「グローバル・タレント」ビザと呼ばれ、2020年2月20日から制度が始まる。これは、活用されていない「優秀人材」ビザをアップグレード・拡張したもので、英国の主要な研究資金助成組織「UKリサーチ・アンド・イノベーション」もビザの応募者を推薦する。現在、EU加盟国から英国にやって来る研究者は年間数万人に及び、英国学術界の労働人口のうち、英国以外のEU加盟国の国民は18%に達する。

科学研究における英国とEUの関係を定める取り決めは、2020年12月31日の移行期間の終わりまでに合意されるだろうか？



2020年1月9日、英国のEU離脱に反対して、ロンドンの国会議事堂前で抗議行動をする人たち。この日、国会では、離脱関連法案に対する投票が行われた。

Thompsonは、それは可能だが難しいだろうと話している。ウェルカムトラストと経済系シンクタンク「ブリューゲル」（ベルギー・ブリュッセル）が行った模擬交渉で、英国とEUが11カ月間で広範な貿易協定に合意できる可能性はわずかしかないと分かった。しかし、両組織が2020年1月28日に発表した報告書は、科学研究に関する、先例がない単独の協定に合意することは可能かもしれないと結論した。これが実現するためには、英国とEUが科学研究を特別扱いにすることに合意する必要があるだろう。例えば、研究者のための特別なビザや、英国の組織がEUのデータ保護規則に従うこと

を可能にする仕組みを設けることが考えられる。

### 英国が2020年の終わりまでに ホライズン・ヨーロッパに 加わることができなかったら どうなるのか？

これは深刻な事態だ。Thompsonは「英国にとってもEUにとっても損失だ」と警告する。提携が実現しなかったら、英国の研究者たちがホライズン・ヨーロッパに参加する場合は「第三国」の一員という立場になるだろう。英国の研究者は、EUが資金を出すプロジェクトに参加できるが、それを率いることはできず、また参加は、政府がその費用を支払

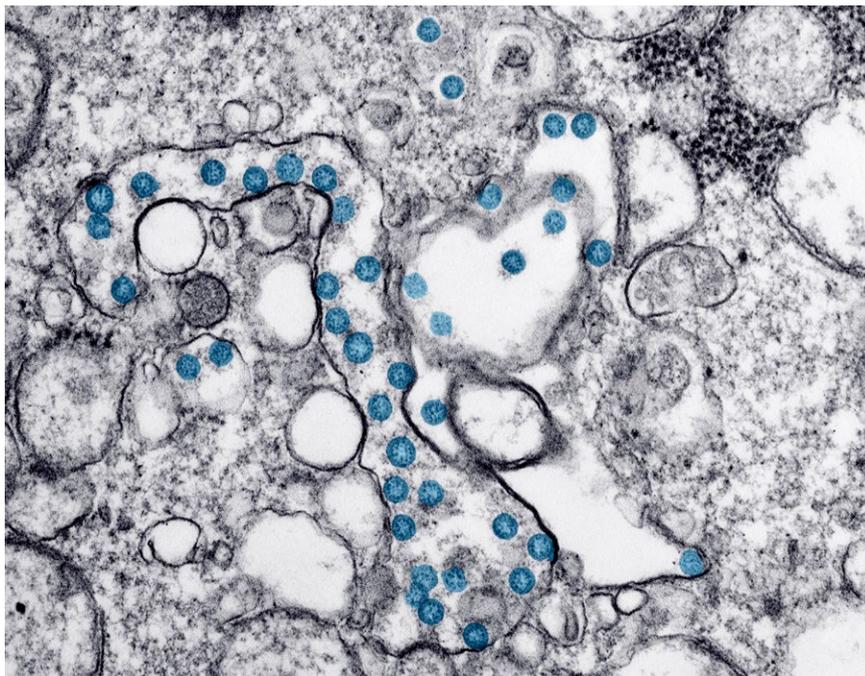
うことに同意した場合に限られる。もしも、広範な貿易協定が合意に達しなければ、研究者の移動やデータ共有、臨床試験、実験用品の供給にも影響するかもしれない。英国の研究者たちは、英国が新しい移民（入国管理）制度を期限内に作り出すことができてもできなくても、EU各国で職に就くにはほぼ間違いなくビザが必要になるだろう。

翻訳：新庄直樹

### **Brexit is happening: what does it mean for science?**

Vol. 577 (608) | 2020.1.30

Elizabeth Gibney



米国初のCOVID-19患者から分離されたSARS-CoV-2（青）。画像は、米国疾病管理予防センターのHannah A. BullockおよびAzaibi Taminが提供。

## 新型コロナウイルス感染が 拡大しやすい理由

新型コロナウイルス感染症を引き起こすウイルスの感染力が近縁のウイルスよりも高い原因は、微視的な特徴にあるのかもしれない。

**全** 世界の新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の患者数が20万人を超えた今、研究者たちは、これほどまでにウイルス感染が拡大してしまう原因の解明に取り組んでいる。

COVID-19を引き起こす新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）は、重症急性呼吸器症候群（SARS）を引き起こす近縁のコロナウイルスに比べてはるかに容易にヒト細胞に感染する。いくつかの遺伝子解析と構造解析から、SARS-CoV-2の構造、具体的にはウイ

ルス表面にあるスパイクタンパク質に、その理由を説明するカギとなりそうな特徴があることが分かってきた。

テキサス大学オースティン校（米国）の構造生物学者Jason McLellanの研究チームは、クライオ（極低温）電子顕微鏡法によりSARS-CoV-2の構造を解き、そのスパイクタンパク質がヒト細胞のACE2（アンジオテンシン変換酵素2）と結合すること、そしてその結合の強さは、一般的なSARSウイルスのスパイクタンパク質に比べて少なくとも10倍になることを示した（D. Wrapp et

al. *Science* <http://doi.org/ggmktk2>; 2020)。SARS-CoV-2の構造情報は、ワクチン設計と治療薬開発に役立つと期待される。

SARS-CoV-2がヒト組織に侵入する際の玄関口となる、ヒト細胞膜の受容体を調べている研究チームもある。コロナウイルスが細胞に感染する際には、表面のスパイクタンパク質を利用して細胞膜に結合する。SARS-CoV-2のゲノム解析から、そのスパイクタンパク質が近縁のウイルスとは異なっていることが明らかになり、またこのタンパク質には、フリン（*furin*）という酵素によって活性化する部位があることが示唆された（H. Li et al. Preprint at <http://chinaxiv.org/abs/202002.00062>; 2020）。

SARS-CoV-2の遺伝子解析論文の共著者である構造生物学者Li Huaは、このウイルスの流行が最初に始まった中国・武漢にある华中科技大学に所属している。Liは、この発見は重要であると言う。フリンはヒトの肺、肝臓、小腸など多くの臓器に見られるため、SARS-CoV-2が多数の臓器を攻撃し得ることを意味するからだ。彼は、一部の感染者に肝不全などの症状が見られたことは、これにより説明できるのかもしれないと言う。

フリン活性化部位がSARS-CoV-2のヒト-ヒト感染を容易にしている可能性を指摘している研究グループは他にもあるが、フリン活性化部位の役割を強調しすぎることに慎重な研究者もいる。

McLellanは、「この部位が本当に重要なのかはまだ分かりません」と語る。

翻訳：三枝小夜子

### Why does the coronavirus spread so easily?

Vol. 579 (183) | 2020.3.12

Smriti Mallapaty



抗生物質を投与されたウシの糞は、土壤中の細菌と真菌の組成を変えている。

## 抗生物質に新たな問題

ウシへの投与が炭素循環に影響する。

抗生物質が初めて家畜に用いられた1940年代半ば以降、その妥当性を巡って議論が続いている。2019年12月の*Ecology Letters*に掲載された研究はこの議論に新たな視点を加えた。農家は堆肥を使って土壤の炭素分を高めるとともに植物が得られる栄養を増やしているが、この研究は、よく使われる2つのタイプの抗生物質を投与された乳牛の糞が土壤中の細菌と真菌の組成も変えていることを示した。この変化は植物が大気中の二酸化炭素(CO<sub>2</sub>)を固定して有機物に変換するプロセスに影響していた。つまり気候変動を緩和する戦略にも関わってくる。

この研究を率いたのは、現在コロラ

ド州立大学に所属するCarl Wepkingで、実験を行った当時はバージニア工科大学の大学院生だった。彼は毎月、ウシの3つのタイプの堆肥を袋に入れて草地に運び、それぞれを別の区画に1m<sup>2</sup>当たり648gまいた。実験開始から数カ月後、各区画を透明アクリル樹脂板の囲いで7日間覆い、炭素同位体で追跡用の標識を付けたCO<sub>2</sub>を注入した。

### 炭素利用を実際に追跡

抗生物質を投与していないウシの堆肥をまいた対照区画では圧倒的な効果が表れ、植物の成長が増進した他、光合成で新たに固定された炭素が植物や土壤微生物に維持されたとWepkingは

言う。だが抗生物質を投与されたウシの堆肥をまいた2区画では、対照区画に比べて多くの炭素がCO<sub>2</sub>の形で再放出され、片方の放出量は対照の約2倍に達した。「ウシに抗生物質を与えたかどうかによって、植物中での炭素の動きが変わったのです。これは衝撃です」とWepking。

土壤は大気の約2倍の炭素を蓄えており、この貯蓄量を増やせば気候変動対策となる可能性がある。コロラド州立大学の土壤生態学者Francesca Cotrufo（この研究には加わっていない）は、近年の気候モデルと炭素隔離モデルは微生物が土壤に炭素を貯蔵する効率に植物性化合物が果たしている役割を考慮に入れるようになってきたという。今回の堆肥研究はすでに貯蔵済みの炭素とは無関係だが、より最近に固定された炭素に関する抗生物質の影響を調べるというのは「新しく興味深い視点」であり、「間違いなく注目に値します」と言う。

Wepkingは、作用機序の異なる2つのタイプの抗生物質の両方で炭素利用効率が下がったので、ウシに抗生物質を投与することで、堆肥が気候に与える利点が打ち消される可能性があるとみている。「私たちが示したのは、土壤に堆肥を加えることによるプラスの効果は、その堆肥が抗生物質を投与されたウシのものである場合、思ったほどプラスではないということです」とWepkingは言う。ただし、家畜への抗生物質投与が堆肥の正味の炭素捕捉を完全に打ち消しているかどうかは「まだ何とも言えません」。

だがその点をはっきりさせることが重要だと彼は付け加える。米国の家畜は、毎年1万3000トンの抗生物質を環境にまき散らしているとされ、この数字はなおも増えると予想されているからだ。

翻訳協力：粟木瑞穂

# 世界的な問題の解決には 社会科学が必要



英国学士院（ロンドン）の最高経営責任者ヘタン・シャー（Hetan Shah）は、人間の洞察がなければ、データとハードサイエンスのみではこの先10年間の難題を解決できないだろうと語る。

**2**020年初め、英国首相の上級顧問であるドミニク・カミングス(Dominic Cummings)が自身のブログに珍しい広告を投稿した。データ科学者、数学者、そして物理学者に、自分と一緒に政府の中枢で仕事をしないかと呼び掛けたのだ。王立統計学会（英国ロンドン）の事務局長を経て、2020年2月に英国学士院の最高経営責任者となった私にとって、その呼び掛けの背景にある気持ちは支持できるものだ。データは政府の政策にとって非常に強力な情報源となるのだ。

しかし、私は、この呼び掛けが人文科学や社会科学よりも、科学や技術を優先させたという事実懸念を抱く。政府は、人文科学や社会科学の専門知識も確実に利用しなければならない。さもない



2017年にエボラ出血熱の大流行が起こったシエラレオネでは、より安全な葬儀の方法を人類学者が提案し、感染拡大が抑えられた。

疫病の大流行は生物学的な現象であるだけでなく、社会的な現象でもある

ければ、この10年間の難題への取り組みは失敗に終わるだろう。

以下に例を挙げていこう。例えば、狭い医学的見解だけに頼るなら、世界の保健を改善することはできない。疫病のエピデミック（大流行）は生物学的な現象であるだけでなく、社会的な現象でもある。開発学研究所（英国ブライトン）のメリッサ・リーチ（Melissa Leach）などの人類学者は、西アフリカのエボラ出血熱の流行を抑える際に重要な役割を果たした。危険な埋葬儀式を全て廃絶するのではなく、もっと安全なやり方で置き換えることを提案したのだ。

メンタルヘルスに関連する治療の進歩も十分とは言えない。治療の進歩には、社会的状況が治療の成否にどのような影響を及ぼすかを理解する必要があるだろう。同様の議論は抗菌剤耐性と抗生物質過剰投与の問題にも適用できる。

環境問題は、新しい発明がなされれば解決できる「単なる技術的挑戦」ではない。気候変動に取り組むためには、心理学と社会学からの洞察が必要になるだろう。科学と技術における革新は必要だが、その効力の発揮には、人々が行動をどのように適合させ、変えられるかについての知識が不可欠だ。そうした知識の範囲には恐らく、修辞学や文学、哲学、さらには神学さえも含まれるだろう。

貧困と不平等の解決には、科学や数学を超えた専門知識を要することは、一層明白だ。英国経済社会研究会議（ESRC）は、国の生産性の低さが重要な問題であることを認めており、原因と可能性のある解決策を探求する取り組みとして、2020年秋に新設予定の生産性研究機関に最大3240万ポンド（約44億円）を投じている。

また、国家と地理的な独自性に触れる政策にも学究的なインプットが必要だ。「英国らしさ」への関心の高まりにはどういう意味があるのか？ 私たちはさまざまな民族と宗教からなるコミュニティでどのように共存しているのか？ 人々は移民に対し、どのように理解し、どのような経験をしているのか？ 英国の欧州連合離脱（ブレグジット）投票や、英国に連合王国としての未来があるかという現在進行中の議論で示されるように、こうした実体のないものから現実社会への影響が生まれている。これらの疑問を解明するには、歴史家、社会心理学者、そして政治学者の研究の助けが要るだろう。さらには、誤情報との闘いや、人工知能のための倫理的な枠組みの考案などにも同じことが言える。これらは、科学の進歩だけでは解決できない問題である。

生活の質を高める技術どころか命を救う技術ですらうまく活用されていない現状を考えてみよう。「ワクチン忌避」は、技術的現象というよりも社会現象であり、麻疹の再燃の主要原因である。解決策のよりどころとなるのは、医学の飛躍的進歩ではない。ロンドン大学衛生熱帯医学大学院（英国）のHeidi Larsonをはじめとする人類学者による洞察だ。彼らは、人々が自身の予防接種やわが子が予防接種を受けさせるかをどのように決定したのか理解するために研究を重ねてきた。

さまざまなケースにおいて、文化的規範、教育的理解、親類や社会のネットワーク、権力の力学、あるいは単に建物内の間取りといった社会的要因を把握しなければ、政策は成功しない。どんなデータが欠けているのか、あるいはアルゴリズムがどのように既存のバイアスを悪化させる可能性があるかを理解せずにデータ科学を盲信すれば、政策の失敗につながり得る。

適切な専門知識の組み入れに関する好例は、英国政府の行動インサイトチーム（ナッジ・ユニット）である。ナッジ・ユニットは世界中で、特に

ハードサイエンスとテクノロジーだけでは複雑な社会的難題を解決することは難しいだろう

政府介入の無作為化対照試験を中心として、750以上のプロジェクトを行ってきた。モルドバでの結核治療のプロジェクトでは、毎日の服薬遵守率<sup>じゆんしゆ</sup>を44%から84%にまで上げた。

英国の現政府には多くのデータ科学者が雇用されているが、人文科学や社会科学からもたらされる恩恵を見過してはならない。人文科学や社会科学の専門知識は既存のスタッフが持ち合わせていたり、組織構造内に存在していたりするので、それを見落とすべきでない。ナッジ・ユニットの創設から社会科学専門家パネルの使用まで多くの成功例がある。英国学士院や英国政府研究所などの機関が編纂<sup>へんさん</sup>している詳細な政策史は、驚くべき貴重な洞察を提供する可能性がある。

政策共同体を外部の人文科学や社会科学の専門知識につなげるために、もっと多くのことができるはずだ。チリの公共サービスイノベーションを目的とした政府研究所、米国ワシントンD.C.のブリッジング・ザ・ギャップ・プログラム、およびケンブリッジ大学科学政策センター（CSaP；英国）は全て、ワークショップや資金計画、政策フェローシップなど、さまざまな機構を利用して、専門家の意見を政策決定過程に取り入れてきた。

民主主義では、専門家の助言は世論や財政的なコスト、政治上の要求などを考慮し、バランスを取らなければならない。だが、ハードサイエンスとテクノロジーだけでは複雑な社会的難題を解決することは難しいだろう。人文科学や社会科学も必要なのだ。思慮深い政府ならば、そうした洞察を組み込む方法を見つけられることだろう。

翻訳：古川奈々子

## Global problems need social science

Vol. 577 (295) | 2020.1.16

Hetan Shah

英国学士院（ロンドン）の最高経営責任者

# 若手研究者支援について 日欧で意見交換

日本の若手研究者の支援に本当に必要なもの、それは何か。実績ある研究者や、文部科学省、JST、AMED関係者が、EUの代表者やEMBOのディレクターと、東京で意見を交換した。

**若**手研究者を育てるには何が  
必要か。彼らを支援するための  
助成プログラムは果たして有  
効に機能しているのか。2020年2月6  
日、日本の分子生物学研究者と日欧の  
ファンディング機関関係者が集まり、  
この課題について議論した。主導した  
のは、若手研究者を日本から呼びたい  
欧州（EU）駐日代表部、欧州分子生物  
学機構（EMBO）、そして日本分子生  
物学会（MBSJ）である。

「日本の若い人にとって、研究職は魅  
力ある職業ではなくなった。私たちは  
今、新しいシステムを作る必要がある」  
という阿形清和<sup>あがたきよかず</sup>MBSJ理事長の挨拶で  
会議は始まった。博士課程に進む学生  
の減少、海外に出たがらない学生の増  
加、それらの背景にある日本での安定  
した研究ポジションの少なさ（一度手  
放したら再度得難い）や、大学運営交  
付金の減少といった切実な現状が、参  
加した研究者から次々に報告された。

EU駐日代表部とEMBOは、日本を  
はじめとするアジアの優秀な若手研究  
者との共同研究や交流を重要視してい  
ると教えてくれた。さらに、欧州のパー  
トナーと共同研究を行っている日本の  
研究者にとって応募可能なEUの助成  
金として、「ホライズン」（最大規模の研究  
およびイノベーションを促進するため  
のフレームワークプログラム）が紹介さ

れた。これは、設定課題に対する研究  
公募を主とするタイプのプログラムだ。  
日本でも「ムーンショット型研究開発  
事業」と呼ばれる課題設定型の大型助  
成が2020年から始まっている。ただし、  
「両者の財政基盤は桁違い」と、ゲディ  
ミナス・ラマナウスカス氏（EU駐日代  
表部）が指摘し、会議の参加者を驚か  
せた。ホライズンの予算額は、2014～  
2020年が約10兆円、2021～2027年  
は約12兆円と見込まれる。一方、日本  
のムーンショットは5年間で約1000億  
円だ。それでも、科研費予算額（2019  
年度）が2372億円であることに比べ  
れば、恵まれていると言えようが。

違いは金額だけではない。ホライズ  
ンの場合は、助成の枠組みが多様だ。多  
くの日本の研究者が研究力の底上げに  
必要と訴える、基礎研究に重点を置い  
たボトムアップ型助成金枠も存在する。  
Marie Skłodowska-Curie Actions  
（MSCA）というキュリー夫人にちなん  
だ名称で、若手研究者やスタッフのキャ  
リア開発のための短期および長期の交  
流や、トレーニングネットワークの構築  
を支援するものだ。

海外に雄飛する研究者は米国を第1  
選択肢とする人が多い。欧州が選択さ  
れにくい理由の1つは言語の心配かも  
しれないが、「研究の場面では英語で十  
分」とEMBOディレクターのマリア・

レプチン氏は強調した。

レプチン氏はまた、「助成金は、ある  
程度長期間にわたるものであることが大  
事」と説明した。優秀な研究者であっ  
ても、次から次へと助成金に応募し続  
けていたら、考えを深めたり、アイデア  
を思いついたりする心のゆとりも時間的  
な余裕も持てないからだ。これには会  
議に出席した多くの研究者の賛同が得  
られた。なお、若手研究者のネットワ  
ーク形成に重点を置いたEMBOのプログ  
ラムについては、*Nature* ダイジェスト  
2019年12月号「欧州の生命科学研究  
と地続きに」でも紹介したとおりである。

この会議に出席した日本のファン  
ディング機関は、文部科学省、科学技術  
振興機構（JST）、日本医療研究開発機  
構（AMED）で、AMEDのInterstellar  
Initiativeをはじめ、いくつかの若手支  
援プログラムが紹介された。東北大学  
が独自に進める助成プログラムの紹介  
もあった。

折しも、この会議に先立つ1月23日、  
「研究力強化・若手研究者支援総合パッ  
ケージ」という支援策が、政府により  
発表されている。それによると、博士  
課程大学院生の5割に生活費程度を支  
給し、2025年までに40歳未満の大学  
教員を約5500人増やし、企業が採用す  
る博士号取得者を約1000人増やすこ  
となどが盛り込まれている。

今回の会議で紹介されたように、欧  
州では、日本を含む世界の若手研究者  
を支援すべく、さまざまなプログラム  
が用意され、運営が推し進められてい  
る。日本においても若手研究者の支援  
が本格化しているということなので、  
それらが計画どおりに、日本の若手研  
究者を支え、また新たな優れた人材の  
育成と研究成果に結び付くことを期待  
したい。

藤川良子（サイエンスライター）

# 留学者とその家族を支えたい！ ケイロン・イニシアチブの取り組み

世界で活躍することを目指す研究者と、その家族を支援するNPO法人ケイロン・イニシアチブが、研究者留学に帯同する家族を対象とした助成金制度を創設。理事長の足立春那氏と、副理事長として活動をサポートする夫の剛也氏に、設立のきっかけと設立に込めた思いを聞いた。

## ケイロン・イニシアチブとは？

足立春那 「研究者の家族」の支援を通して科学とイノベーションを推進することを目的に、2019年9月に設立認証されたNPO法人です。

研究者の中には、配偶者のキャリアパスや子どもの教育、親の介護などの問題で、海外留学や研究継続を断念する「家族ブロック」を余儀なくされる事例が少なくありません。そこで、研究者の家族に向けた助成金制度「Cheiron-GIFTS」を創設しました。2020年の応募締め切りは4月30日です。

## 設立のきっかけは？

足立剛也 まず、私がヒューマン・フロンティア・サイエンス・プログラム(HFSP)のサイエンティフィックオフィサーとして、事務局のあるフランスのストラスブールに赴任することとなりました。一家で渡仏したので、家族全体の環境変化が契機になったかと。

CNRS/ストラスブール大学などの兼業先では、専門である難病や免疫・アレルギーの研究も継続していますが、HFSPで世界をリードする基礎研究の支援の枠組みを目の当たりにし、研究を研究者側と研究支援者側双方の視点から俯瞰的に捉えられるようになった

気がします。言い過ぎですね(笑)。

足立春那 私自身は、渡仏して間もない頃に夫が「子どもたちが一緒にでなければ来なかったかもしれない」と言ったことが頭に残っていました。実際に、言葉も分からず慣れない生活の中、子どもたちの笑顔は心の支えになりました。ただ、子どもの教育含め、経済的にも時間的にもそれなりの投資が必要で、他の研究者のご家族も大変な思いをしているだろうと感じていました。

それに、業界に関する知識もなく、夫の言っていることもよく分からない。まずは、私たち家族のコミュニケーションの問題が第一の壁でした。研究者との間の見えない壁の存在は、社会全般でも言えることではないかと思い、研究者の家族として、次元の違う存在と捉えられがちな研究者を身近な存在へと変えていきたいと思うようになりました。

そんな中、HFSPの奨学金(ポストドクフェローシップ)の内容を夫から聞きました。生活費と研究費だけでなく、育児手当が追加で支給される。さらに、家族を含めた引越し手当もあり、産休もしっかりとれるというのです。

衝撃を受けました。留学は研究者自身が望んでくれるのだから、家族への支

援なんて！と固定観念に縛られていたこともあります。一方で、日本の研究者は世界と戦うためのベースラインにすら立てていない気がしたのです。そこで夫に、「海外に挑戦する研究者の家族にも安心を提供できないものか」と思いを打ち明けました。これが活動の始まりで、渡仏から4カ月ほど過ぎた2018年12月のことです。

## 具体的に、どのような支援を？

足立春那 大きく3つのサポートを考えています。1つ目は、海外在住の研究者家族が直面する課題解決に役立つ情報プラットフォームです。すでに米国、フランス、シンガポールを中心に、課題解決の体験談を提供するとともに、有益な情報のリンク集を国別・課題別に紹介しています。2つ目は、前述の助成金制度、3つ目は、家族に関連する既存の取り組みとの連携です。

助成金の原資は、留学の際に大変な思いをされた研究者や、そのご家族からの寄付金を中心です。研究(者)の一番の理解者である家族を含めて研究者を支援することが、そのエコシステムを推進する第一歩になる、そんなビジョンを共有する方々がパートナーとして連携してくださっています。

また、こうしたビジョンに共感してくださった複数の企業さまとも、少しずつ話し合いを進めております。

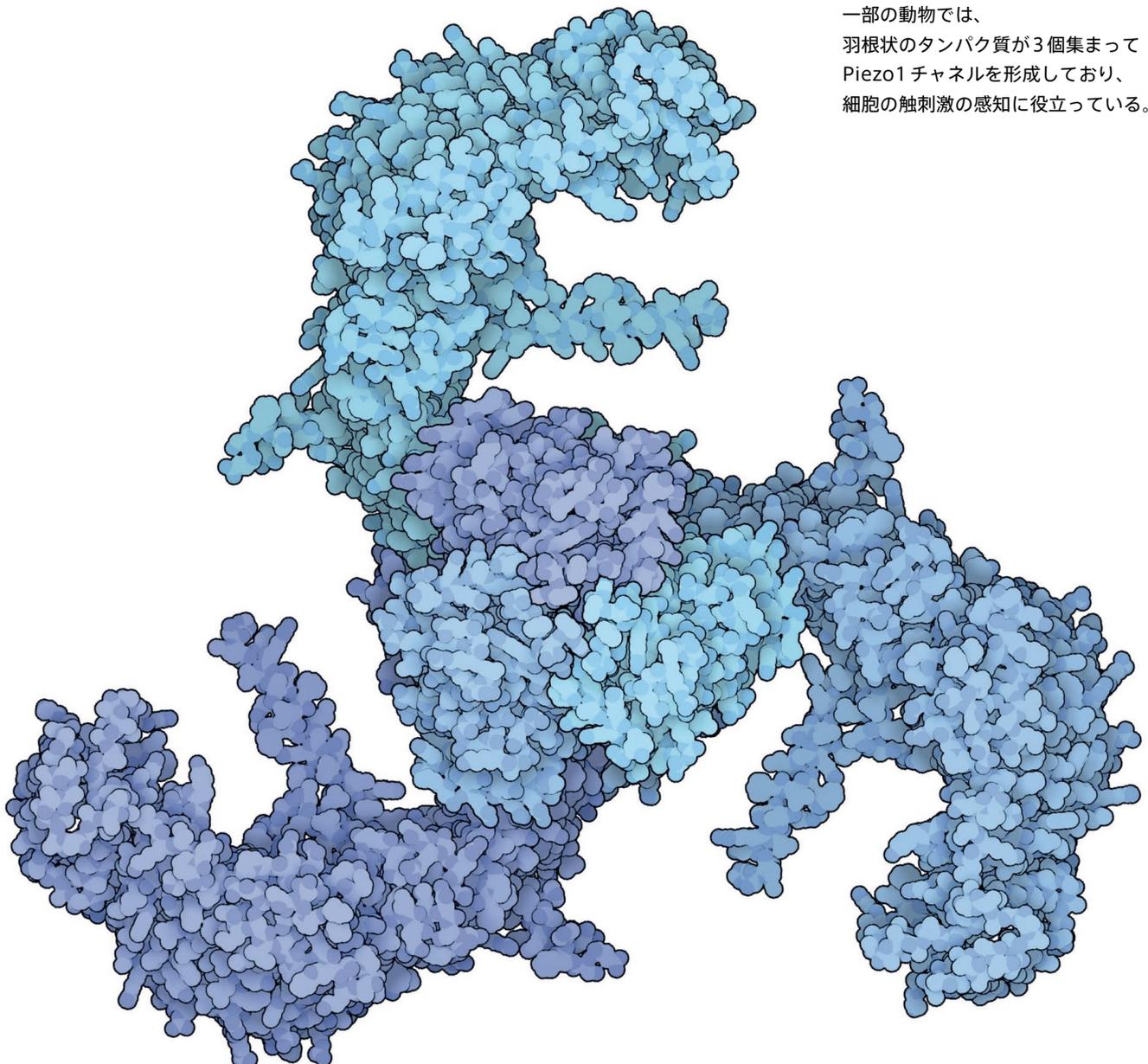
## 日本の研究者へメッセージを。

足立春那 家族が研究(者)の一番のサポーターであるという事実をもっと大きな強みに変えていけたら、それはさらに大きな力となり、明るい未来へとつながることでしょう。家族としても何よりうれしいことです。ただ正直、私たち家族がケイロン・イニシアチブに支援されたい！と毎日思っています(笑)。

編集部

# 「フォース」を感知する タンパク質を求めて

細胞が接触や圧力を感知する仕組みは  
数十年にわたって謎に包まれていたが、  
近年になって、そこに関与するタンパク質の解明が大きく進んだ。



# そ

の少女は懸命に、自分の腕や手を動かさずにいようとしたが、指はねじれるような動きをした。彼女が目を閉じると、状態はもっとひどくなった。彼女は、手足をじっと動かさずに保つ力がないのではなく、手足をコントロールできないだけのように見えた。

Carsten Bönnemann は、2013年にこの10代の少女を、カナダのカルガリーにある病院で調べたことを覚えている。彼は、国立神経疾患・脳卒中研究所（米国メリーランド州ベセスダ）の小児神経科医として、不可解な症例を検討・考察するために各地にたびたび出かけていたが、この少女のような症例は一度も見たことがなかった。少女は、自分の足を見ていなければ、足の在りかを知る手掛かりが得られないようだった。彼女には、「自己受容感覚 (proprioception)」という、空間内での自分の姿勢を感じ取るための重要な感覚が欠けていたのである。「こんなことは、まず起こらないのですが」と Bönnemann は話す。

彼のチームは、その少女と、同じような症状の別の少女の遺伝子塩基配列を解析し、*PIEZO2* という遺伝子に変異があることを見つけた<sup>1</sup>。この発見は時期的に幸運だった。その数年前に、細胞が接触の感知（触刺激受容）に使う機構を探していた研究者らが、*PIEZO2* が圧力を感知するタンパク質をコードしていることを見つけていたのだ<sup>2</sup>。

*Piezo2* とその類縁タンパク質 *Piezo1* の発見は、触刺激受容の制御機構を探る数十年の研究の中で最も盛り上がった出来事の1つとなった。この *Piezo* 類タンパク質は、張力を感知するイオンチャンネルである（イオンチャンネルは、細胞膜にあってイオンを能動的に通過させるゲートである）。「我々は細胞同士のコミュニケーションの取り方について多くのことを学んできましたが、そのほとんどが化学的なシグナル伝達に関するものでした」と、スクリプス研究所（米国カリフォルニア州ラホヤ）の分子神経生物学者で、*Piezo* 類を見つけた研究チームの一員でもある Ardem Patapoutian は話す。「我々が今実感しているのは、この物理的な力を感知する機械刺激受容もシグナル伝達機構の1つであり、これについてはほとんど分かっていないということです」。

触刺激の感知は、ほぼ全ての種類の組織や細胞が機能するための基盤になっていると Patapoutian は話す。生物は物理的な力を読み取ることで、周りの世界を把握したり、撫でられるのを喜んだり、痛みのある刺激を避けたりしている。体内では細胞が、血液の流れ具合や空気を吸った肺の

膨らみ、胃や膀胱の膨満を感じ取っている。聴覚の基盤は、内耳にある細胞が音波の物理的な力を感じ取ることにある。

この10年で、*Piezo* 類タンパク質や他の機械刺激受容イオンチャンネルの研究は大きく進んだ。過去3年の間に、*Piezo* 類に関するだけでも300本以上の論文が発表されている。現在最も重大な疑問の1つは、細胞膜にあるこうしたタンパク質がどのようにして物理的な力を感じ取り、応答しているかだ。クライオ（極低温）電子顕微鏡を使った研究で、*Piezo* チャンネルの奇妙な3枚羽根構造の解明が進んだが、その働き方はまだ完全に捉え切れていない。また、*Piezo* 類には触刺激受容や自己受容感覚とは異なる役割も見つかりつつある。例えば *Piezo* 類は、特定の人々がマラリアに耐性がある理由の説明や、おそらくさらには、宇宙飛行士が地球周回軌道上に滞在中に骨密度が下がる理由の説明にも役立つ可能性がある。すでに、慢性疼痛などの治療のために、物理的な力を感知するタンパク質を医薬の標的にすることが検討され始めている。

「細胞が物理的な力を感じ取っていることは以前から知られていましたが、その仕組みは全く分かっていませんでした」と、スタンフォード大学（米国カリフォルニア州）の感覚生理学者 Miriam Goodman は言う。「*Piezo* は確実にそうした状況を変えました」。

## 一触即発

触覚は長年、捉えどころのない感覚だった。視覚や味覚など他の感覚はそれより解明されていると Patapoutian は話す。眼に入る光子や鼻・舌に入り込む化学物質は全て、同じファミリーの受容体を活性化する。これらの受容体がイオンチャンネルを刺激して開き、陽イオンが流入できるようになる。こうして細胞が脱分極することで、刺激は電気シグナルに変換され、脳が解読できる形になる。

研究者らは、触覚や自己受容感覚、聴覚においては、1つのタンパク質が物理的な力のセンサーとイオンチャンネルの両方の機能を果たしているのではないかと考えた。聴覚ではシグナル伝達が数マイクロ秒という速さで起こるからだ。だが、こうしたセンサーとチャンネルが一体となったタンパク質の正体は、少なくとも哺乳類ではほとんど分からぬままであり、細菌やショウジョウバエ、線虫でいくつかの機械刺激受容チャンネルが見つかった程度だった。

そこで Patapoutian と同僚の Bertrand Coste は、ある計画を立てた。まず、ピペットの微小なつつきを測定可能

な電流へと変換できることが分かっている、ある型のマウス細胞を使って始めることにした。次にCosteは、複数のイオンチャネル候補遺伝子を、細胞集団ごとに1種類ずつノックアウトし、触刺激への応答が突然失われた細胞集団を探した。Costeは確信を持って探索を開始し、2~3カ月か、うまくいけば数週間で見つかるだろうと思っていた。

ところが実際には半年以上もかかった。2009年の年末が迫る頃、Costeはあることを観察した。いや、むしろ何も観察しなかったというべきだろう。彼がピペットでつづいた細胞が反応しなかったのだ。これにより、物理的な力を感じ取るチャンネルが除去できずに違いなかった。

「その日は素晴らしい1日になりました」と、現在はフランス国立科学研究センター（CNRS；マルセイユ）にいるCosteは当時を思い起こす。彼とPatapoutianは、このマウス遺伝子を、「圧力」を意味するギリシャ語にちなんで*Piezo1*と名付け、間もなく*Piezo2*も見つけた。彼らはその後、*Piezo2*が、マウスの感覚ニューロンや皮膚細胞の触刺激受容と直接関連することを示した<sup>3</sup>。

### 秘密の3枚羽根

このCosteらの研究結果を受けて当時の研究界が騒然となったことを、Goodmanはよく覚えている。そうなった理由は、特にPiezo類が非常に大型で複雑なタンパク質だからだ。*Piezo1*は2500個以上のアミノ酸からなり、質量が300キロダルトンもあって、細胞膜を38回も貫通するという、とんでもない構造をしている（ちなみに、哺乳類のタンパク質を構成するアミノ酸の数は通常、500個前後である）。

残念なことに、その巨大なサイズが、Piezoに関する重要な疑問の解明を阻んだ。研究者らは、「これらのチャンネルは物理的な力をどうやって感じ取るのか」、そして「どういう仕組みで開閉するのか」を明らかにしたいと考えていた。この種の疑問を解くには、タンパク質の構造が大いに役立つと、ロックフェラー大学（米国ニューヨーク）の生物物理学者Roderick MacKinnonは言う。「構造が分からないと疑問は解けないのです」。

しかし、X線結晶構造解析や核磁気共鳴分光法といった構造解析技術では、大型で複雑なタンパク質を扱うのが大変なのだと、清華大学（中国・北京）の神経科学者で、Patapoutianの研究室でかつて博士研究員だったBailong Xiao（肖百龍）は話す。

Xiaoが2013年に自分の研究室を立ち上げた時、幸いな

ことに、構造を高分解能で捉えるための別の選択肢としてクライオ電顕が使えるようになっていた。彼のチームはこの技術を使って、2015年に*Piezo1*の構造を初めて報告した<sup>4</sup>。それ以降、XiaoやMacKinnon、Patapoutianのそれぞれのチームから高分解能の構造報告がいくつか続いた。2019年9月にはXiaoがさらに、*Piezo2*の画像を報告した。*Piezo2*はサイズも形も*Piezo1*に似ている。Xiaoが捉えた*Piezo2*の画像は、3枚羽根の各先端がこれまでで最も鮮明だった<sup>5</sup>。3枚の羽根は動くため、撮像が難しいのである。

この*Piezo2*の画像は衝撃的だった。3個のPiezoタンパク質が集まって三量体となり、それが細胞膜にまたがるように入り込んでいる（「圧力センサー」参照）。中心部の透過孔から、3本の腕がらせん状にプロペラの羽根のように出ている。それらの羽根は湾曲していて端が外向きに反っているため、細胞表面に深くぼみを作っている。

PatapoutianとXiaoは、物理的な力が細胞膜にかかる時、これらの羽根が、チャンネルの内側にある梁<sup>はり</sup>のような「ビーム」タンパク質を動かし、それらが何らかの仕組みで透過孔を引き開けるのだと考えている。しかしMacKinnonによれば、Piezo類の羽根が細胞膜をすぼめるという特殊な構造になっていることから、Xiaoらとは異なる機構が考えられるという。押されたり引っ張られたりして膜の張力が増せば、湾曲していたチャンネルが平らになって透過孔が開くのではないかというのだ。

これらの仮説はまだ検証不可能である。なぜなら、今のところPiezoタンパク質を単離した状態、つまり細胞膜から分離したタンパク質を閉じた立体構造で調べることしかできないからだ。膜内に存在するPiezoの姿を開口状態で捉えれば、機序の秘密を解明する手掛かりが得られるはずだ。「我々は、自然環境にあるPiezoを見たいのです」とPatapoutianは言う。

現在、いくつかの研究室が開口状態のPiezoの画像を得ようとしている。Patapoutianのチームは、*Piezo1*を活性化する化合物「Yoda1」を使っている。この名は、映画『スター・ウォーズ』でフォースを操る緑色の小柄なジェダイ・マスター「ヨーダ」にちなんで付けられた。Patapoutianは、Yoda1の存在下で*Piezo1*が開くのを画像で捉えたいと考えている。彼はまた、Piezoタンパク質をナノディスクと呼ばれる人工膜に差し込む方法にも関心を持っている。開口状態の立体構造を安定化するのに、人工膜が役立つかもしれないからだ。一方でXiaoは、クライオ電子線トモグラフィを使って研究中である。この技術はさまざまな傾斜

角で試料を撮像するもので、天然や人工の膜内にある Piezo の構造を明らかにするのに役立つと考えられる。

## 痛いところを突く

構造研究が進むのと並行して、Piezo タンパク質が体内で多様な役目を果たしていることも分かってきた。

2014年、国立補完統合衛生センター（米国メリーランド州ベセスダ）に入ったばかりだった神経科学者 Alex Chesler

は、Coste の発見に触発されて、触刺激受容における Piezo2 の役割を調べるために Piezo2 欠損マウスを作ろうとしていた。彼はある日、同じ建物内で研究していた Bönemann から電子メールを受け取った。自己受容感覚がない2人の少女に関するメールだった。

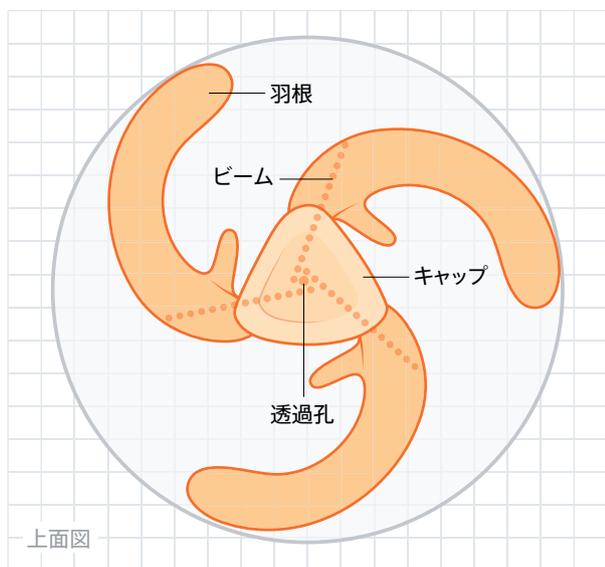
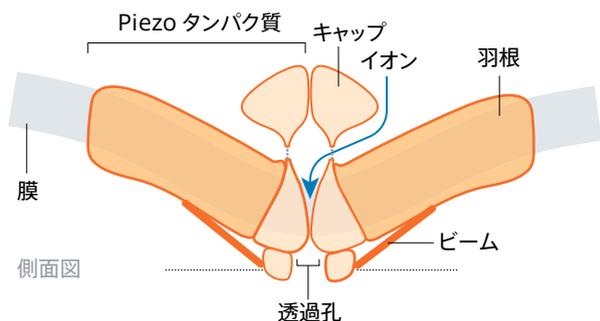
Chesler は、階段を上って Bönemann の部屋に直行し、息を切らしながらかう言った。「あなたは自分が持っている情報がどんなものか見当がついていないでしょう」。Chesler は、Piezo2 を欠損するマウスに、何を感じるか、

## 圧力センサー

細胞は、物理的な力を感知するのを助ける特殊なタンパク質を持っている。Piezo 類タンパク質は、哺乳類でその種のタンパク質として特徴の解明がかなり進んだもので、細胞にイオンを運び込んだり外に運び出したりするチャンネルを形成している。研究者らは、この種のチャンネルが開く仕組みを解明しようとしている。

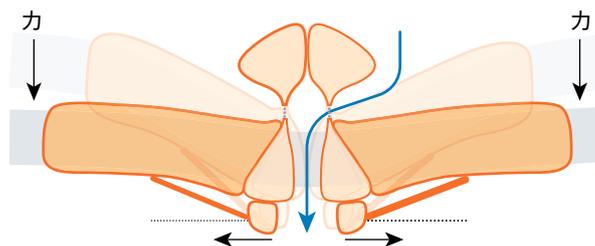
### 閉口状態の拡大図

閉じたチャンネルの画像から、チャンネルが3個の Piezo タンパク質で作られていて、1個が1本の羽根とビームを担い、それらが中心部の透過孔の周囲を取り巻いていることが明らかになっている。このチャンネルがあるところの膜はすぼんで、くぼみができる。

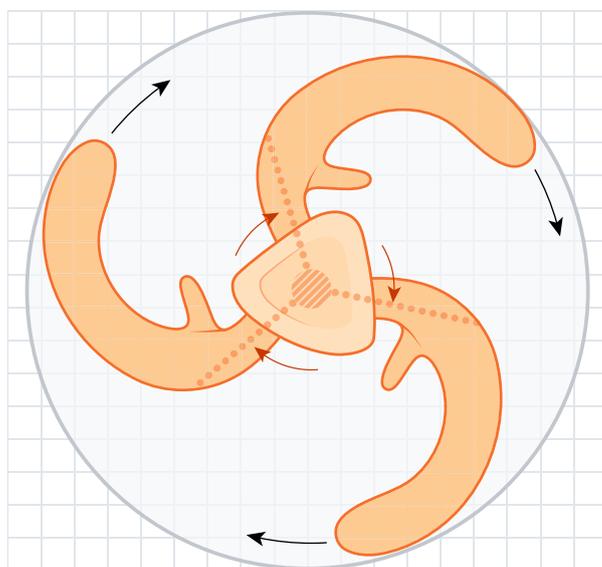


### 開口のきっかけ

開いた Piezo チャンネルの画像はないが、チャンネルが開く仕組みに関する説はいくつかある。カーブした羽根が平たくなると透過孔がパッと開くか、もしくは、物理的な力が羽根を動かし、何らかの仕組みでビームに働き掛けてチャンネルが開くと考えられている。



3枚の羽根が回り、透過孔をひねって開けるのかもしれない。それぞれの羽根が独立に動けることを示唆する研究もある。





機械刺激で活性化されるタンパク質は、骨にかかる体重負荷を感知するのに助けるが、重力がないとその機能は低下する。宇宙滞在中、飛行士は負荷をかけたトレーニングを行うことで、骨や筋肉を維持する。

または感じないかを直接聞くことはできなかったが、相手がヒトであれば聞くことができる。

彼とBönnemannは、少女2人にベセスダに来てもらい、病態をさらに詳しく調べた。どちらの少女も、視覚を頼りに真っすぐ歩いたり目標物に触れたりすることができ、障害を驚くほどうまく補完できていたが、目隠しをすると2人ともそれらの動作を普通にこなせなくなった。同様に、2人とも音を聞くことができるので、皮膚に当たった音叉が振動していることに気付いたが、雑音除去機能付きのヘッドフォンを装着すると振動に全く気付かなくなった<sup>1</sup>。

Patapoutianは、マウスでそれと同じ現象を見つけた。筋肉や腱に分布する神経にPiezo2がないと、マウスは自己受容感覚がなくなり、動作がぎこちなくなった<sup>6</sup>。彼のチームは、とうつう疼痛を感じるニューロンにあるPiezo2がアロディニア（異痛症）に関係していることも見つけた。アロディニアは、優しく撫でただけでも針で刺されたような痛みを感じてしまう感覚異常である。神経障害性疼痛の患者の中には、こうした痛覚異常がずっと続く人もいる。

マウスでは通常、唐辛子の辛味成分であるカプサイシン

を注入した場合や、神経損傷の後にアロディニアが見られるが、*Piezo2* 遺伝子が欠損していると、この症状は現れない<sup>7</sup>。CheslerとBönnemannは、*PIEZO2* に変異のある人々で痛覚に同様の変化があることを報告した<sup>8</sup>。

「慢性疼痛にはそうした消耗性の作用があります」と話すのは、博士研究員時代にPatapoutianと共にアロディニア研究の1つに携わったSwetha Murthyだ。「Piezo2は、こうした神経障害の薬剤標的として注目を集める可能性があります」。PatapoutianもCheslerも、疼痛部位でPiezo2の活性を阻害し、しかもPiezo2が全身で果たす他の役割を邪魔することのない化合物を探しているところだ。「Piezoチャンネルに関する創薬には大きな可能性が潜んでいます」とXiao。

触刺激を感知する必要があるのはニューロンだけではない。ほぼ全ての細胞がこれと同じ種類の力を受ける。例えば、赤血球は変形して毛細血管を通り抜けていく。Piezo1を過剰に活性化させる変異があると、血球がしばんでしまい、脱水型遺伝性有口赤血球という希少疾患の患者に見られるような貧血を起こす場合がある。

そうした、しばんだ血球を見て、Patapoutianは鎌状赤血球症を連想した。鎌状赤血球症の原因遺伝子の変異は、マラリア耐性をもたらすため、アフリカ系の多くの人々に根強く存在しており、*PIEZO1*の変異もそれと同じなのではないかとPatapoutianは考えた。

もしそうなら、アフリカ系の人々にはそうした変異が比較的高率で存在しているはずだ。データベース検索から、Patapoutianの考えが正しいことが明らかになった。実際、ある特定の*PIEZO1*変異が、データベース内のアフリカ系の人々のうち3分の1で見られたのである<sup>9</sup>。別の研究チームも、この*PIEZO1*変異を持つ人が重症マラリアに耐性があることを報告した<sup>10</sup>。

Xiaoのチームの研究によると、Piezo1は骨の形成や維持にも関与している。彼のチームが、マウスの骨芽細胞（造骨細胞）でPiezo1をノックアウトしたところ、それらのマウスが成長すると正常マウスよりも小柄で痩せていた。体重を支える長い骨は対照マウスのもよりも軽く、細くて弱かった。

さらに、体の一部を空中に吊り上げられて育った（そのため全体重を支える必要がない）野生型マウスは、Piezo1の発現量と骨量が低かった<sup>11</sup>。これは、骨粗しょう症患者や寝たきりの人、国際宇宙ステーションに滞在する宇宙飛行士で見られる現象によく似ているとXiaoは話す。

## 圧点

「Piezo類の発見は全ての生物医学領域にとって非常に大きな前進でした」と、ニューサウスウェールズ大学（オーストラリア・シドニー）の生物学者Kate Pooleは話し、ただし「この物語がPiezo類だけにとどまらないことも明らかです」と続けた。

聴覚に関心を持つ研究者らは、40年にわたって聴覚に関与するチャンネルを探し求めてきた。「これまでに得られていた手掛かりには誤ったものが多数ありました。我々は今、聴覚に関する確かな手掛かりを1つ得たと考えています」と、ボストン小児病院（米国マサチューセッツ州）の神経科学者Jeffrey Holtは話す。

その重要なチャンネルタンパク質はTMC1と呼ばれる。HoltがTMC1のアミノ酸を変えたところ、内耳細胞が機械的シグナルを電気的シグナルに変換する能力が変化した<sup>12</sup>。また別のチームは、精製したTMC1で、人工膜の小胞に機械刺激を受容するイオンチャンネルを作り出せることを報告

した<sup>13</sup>。ただし、TMC1の構造はまだ謎に包まれている。このタンパク質は、良好なクライオ電顕像を得るのに十分な量を精製するのが難しいのだ。

一方でPatapoutianのチームは、全く新しいチャンネル・ファミリーを探求中である。彼は2018年に、Murthyやスクリプス研究所の構造生物学者Andrew Wardと共に、機械刺激で活性化されるものとして、これまでで最大規模だと彼らが考えるチャンネル群を報告した。彼らは、植物の浸透圧感知に関与するタンパク質ファミリー（OSCAタンパク質）のことであり、このファミリーはもっと広く物理的な力を感じ取っているのではないかと考えた。そこでMurthyがヒトの腎細胞で細胞膜を引き伸ばすと、実際にOSCAがそれに応答した<sup>14</sup>。

彼らは、OSCAタンパク質が哺乳類の別のタンパク質ファミリー「TMEM63タンパク質」に近縁だとする複数の既報も知っていた。そこでMurthyが実験したところ、マウスやヒト、さらにはショウジョウバエ由来のTMEM63チャンネルも引き伸ばしに応答した。従って、OSCAとTMEM63タンパク質は、多くの生物に共通の大規模な「物理的な力を感じ取るセンサー・ファミリー」を作り上げていることになる。

これまでに見つかったチャンネルでは細胞の機械刺激受容の全例を説明することはできないと、現在はオレゴン健康科学大学（米国ポートランド）で生物物理学および神経科学を研究するMurthyは話す。機械刺激のセンサーは他にもいろいろあるに違いない。

また、それらのセンサーはおそらく、現在分かっているものより多くの役目を持っているだろうとPatapoutianは言う。「現在はまだ、機械刺激センサーの世界の表面をこすった段階にすぎないのです」。

翻訳：船田晶子

## Feel the force

Vol. 577 (158-160) | 2020.1.9

Amber Dance

米国カリフォルニア州ロサンゼルス在住のフリーランスライター

1. Chesler, A. T. et al. *N. Engl. J. Med.* **375**, 1355-1364 (2016).
2. Coste, B. et al. *Science* **330**, 55-60 (2010).
3. Ranade, S. S. et al. *Nature* **516**, 121-125 (2014).
4. Ge, J. et al. *Nature* **527**, 64-69 (2015).
5. Wang, L. et al. *Nature* **573**, 225-229 (2019).
6. Woo, S. H. et al. *Nature Neurosci.* **18**, 1756-1762 (2015).
7. Murthy, S. E. et al. *Sci. Transl. Med.* **10**, eaat9897 (2018).
8. Szczot, M. et al. *Sci. Transl. Med.* **10**, eaat9892 (2018).
9. Ma, S. et al. *Cell* **173**, 443-455 (2018).
10. Nguetse, C. N. et al. Preprint at bioRxiv <https://doi.org/10.1101/691253> (2019).
11. Sun, W. et al. *eLife* **8**, e47454 (2019).
12. Pan, B. et al. *Neuron* **99**, 736-753 (2018).
13. Jia, Y. et al. *Neuron* <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.10.017> (2019).
14. Murthy, S. E. et al. *eLife* **7**, e41844 (2018).

# 「つくばモデル」で Society 5.0の実現へ

科学研究が社会を大きく左右する昨今、  
不確実な未来を見通して対策を講じるには  
産官学による連携が必須だ。

そうした中、筑波大学は立地、設備、国際性などを生かし、  
トヨタ自動車と共に Society 5.0 実現に向けた  
プロジェクトを進めている。

同大学が考える産官学連携について、

うちだ ふみひこ

内田史彦教授 (国際産学連携本部) と

やなぎさわまさし

柳沢正史教授 (国際統合睡眠医科学研究機構) に聞いた。

トヨタと協働して、学内に未来社会工  
学開発研究センターを立ち上げられた  
経緯とは？

内田 科学技術政策の柱となる国家戦  
略として、内閣府が「仮想空間と現実空  
間を融合させた未来社会 (Society 5.0)  
の実現」を2016年度からの科学技術  
基本計画 (第5期) にて提唱していま

す。Society 1.0が狩猟時代、2.0が農  
耕、3.0が工業、4.0が情報 (現代) で、  
5.0はサイバー空間とフィジカル空間  
の融合を想定した未来社会を指します。  
実現に向け、産業界が5つのカテゴリー  
を設けました。そのうちの1つである  
「地方」については、トヨタ自動車担  
当することになりました。

Society 5.0のようなプロジェクトに  
は産官学連携が必須ですが、日本は米  
国などと比べると、「規模もレベルもま  
だまだ」と言わざるを得ません。筑波  
大学では組織対組織の規模の大きい産  
官学連携を進めてきており、内外から  
の優れた研究者や研究開発技術、広大  
なキャンパスも有しています。例えば、  
2014年には全学の産官学連携を統括  
する国際産学連携本部を設置し、2015  
年には開発研究センターを発足させま  
した。このような学際性に目をつけた  
トヨタ自動車 未来創生センターから  
共同研究の依頼があり、2017年に学内  
に未来社会工学開発研究センターを発  
足させるに至ったのです。

柳沢 ユニークなのは、トヨタ自動車  
が「30年後には、もはや自動車メー  
カーではなくなっている」とのビジョン  
を持っている点です。移動手段は何か  
全く新しいものにとって代わり、その  
ような移動手段の開発には工学だけで  
なく、医学や生命科学、行動学、心理  
学なども重要だろうというのです。私  
たちが進める睡眠研究<sup>1,2</sup>に興味を持  
てくださった理由も、こうした考えが  
あったことです。

進行中の共同研究にはどのようなものが？

内田 誰もが安全、自由、スムーズに  
移動できる社会の実現と地域経済発展  
を目指し、Society 5.0を実現するた  
めの次世代自動車交通基盤を作るのが  
ミッションです。トヨタ自動車だけ  
なく、茨城県やつくば市、東北大学や  
慶應義塾大学などの他大学、国土交  
通省、経団連などにも参画いただい  
ています。例えば、未来社会工学開発研  
究センター内において、人工知能科学  
センターは渋滞予測法の確立、サイバ  
ニクス研究センターは交通弱者のロボ  
ティクスやモビリティについて、シ



水素バスによるモバイル睡眠研究施設。トヨタ自動車と共同研究を進めている。

システム情報系社会工学専攻のチームは交通流の最適化、公共交通の利便性向上などをテーマにしています。柳沢教授が率いる国際統合睡眠医科学研究機構（WPI-IIIS）は、水素燃料電池バスを用いた移動可能な睡眠検査施設の実現を目指しています。

### 睡眠と未来のモビリティの接点とは？

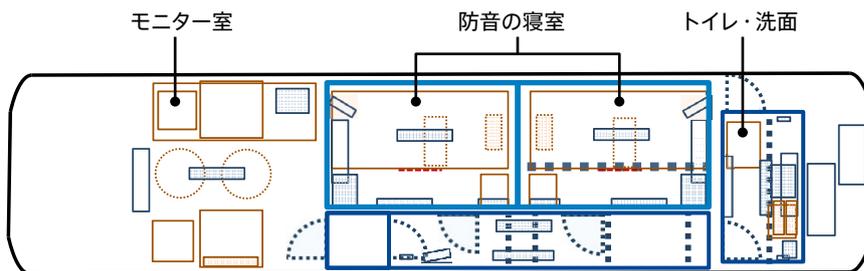
柳沢 睡眠は生きていくための基本的な生理現象ですが、どのような仕組みで眠り、目覚め、睡眠異常が起きるかなど、よく分かっていません。

ヒトを対象とした研究では、被験者が眠っている間に脳波（睡眠ポリグラフ）を測定する必要があります。そのためIIISには、ベッドを完備した睡眠ポリグラフ測定用の部屋があり、部屋は被験者が快適にすごせるようになっています。しかし、このような測定施設は日本国内にそう多くありません。バスで検査室ごと移動できれば、場所を選ばず正確な睡眠測定が可能になります。例えば、移動中のヒトの睡眠状態を調べる、競技直後のアスリートの睡眠状態を競技会場周辺で調べる、といったこともできると思います。そこで、トヨタとの共同研究では、無振動で無騒音の水素燃料電池バスを提供いただき、内部に睡眠ポリグラフ測定ができる被験者用のベッド、測定装置、実験者用空間などを完備しました。

他のプロジェクトで集まるデータとも合わせ、最終的には、睡眠状態に関するビッグデータからさまざまな知見が得られると期待しています。

### 筑波大学では、産官学連携を進める上でどのような工夫を？

内田 強力に産官学連携を進める米国と日本を比較すると、多くの課題が見えてきます。スマートフォンなどのインターフェースのデザインで有名な、メ



モバイル睡眠研究施設の主な内部設備。

リーランド大学（米国）のベン・シュナイダーマン（Ben Shneiderman）博士は、「基礎研究と応用研究を融合させてこそ、高い研究が生まれる」と述べていますが、日本はかなり立ち遅れています。ベン博士は、メリーランド大学発の論文の引用数を「単独執筆、学内共著、国内共著、国際共著、産官学連携」の5カテゴリーに分類して数を調べ上げ（ソースはElsevier SCOPUS）、産官学連携研究の引用数が圧倒的に多いことを明らかにしました。この傾向は、米国や英国、カナダの主要大学でも同様でしたが、日本には当てはまりません。筑波大学発の論文で調べたところ、国際共著の引用数が最も多かったのです。おそらく、他の主要大学でも同じ傾向だと思われます。

要因として浮かび上がるのは、近視眼的な共同研究テーマ、予算が小規模、短期間型が多い、片手間の教員の取り組み、研究者のインセンティブに関する制度が不十分、といった日本の産官学連携プロジェクトを巡る現状です。筑波大学では、米国型の産官学連携体制を整えようと考え、現在までに9つの開発研究センターを立ち上げました。トヨタとの共同研究を進める未来社会工学開発研究センターは3番目に設立したものです。今後も新たなセンターができると期待していますが、立ち上げの条件は、大学予算ではない外部資金で全てを賄うこと、最低5年間の経

営計画が立てられること、予算がなくなったら解散、社会実装できる成果を目指すことと、かなり厳しい内容です。

研究成果はすでに出始めています。例えば、プレジジョン・メディ슨開発研究センターは、筑波大にある次世代シーケンサーなどを駆使することで、米国が実現した1000ドルゲノム解析（約10万円で1人分の全ゲノムシーケンスを行う）を日本でも実現させようとしています。成果の1つとして、つい先日、共同研究者である京都大学大学院の小川誠司教授の論文がNatureに掲載<sup>3</sup>されたところです。

柳沢 とにかく今は、産官学連携研究の質を高めるのが急務といえます。トヨタ側からは、「興味に従い自由に研究してほしい。成果をどう生かすかは、それから考える」と。ですので、自分を信じて研究を積み重ねていくことが重要だと考えています。

内田 学際的な研究チームを容易に作ることができる筑波大学において、引き続き、産業的にも学術的にも優れた産学連携を追求すべく尽力したいと考えています。

聞き手は西村尚子（サイエンスライター）

1. Funato H. et al. *Nature* **539**, 378-383 (2016).  
2. Wang Z. et al. *Nature* **558**, 435-439 (2018).  
3. Kakiuchi N. et al. *Nature* **577**, 260-265 (2020).



# オーストラリアの森林火災に 気候変動の影響

地球温暖化は、オーストラリアの広い範囲に甚大な被害を出した記録的な森林火災にどのような影響を及ぼしたのだろうか？  
今、多くの研究者が謎解きに挑んでいる。



1月5日、煙霧に包まれたキャンベラで、オーストラリア国会議事堂の前を歩くマスク姿の見学者たち。

ARTERIA/UNIVERSAL IMAGES GROUP VIA GETTY

**2**020年1月1日、オーストラリアの首都キャンベラの空気は世界中のどの都市よりも悪かった。先例のない森林火災が、近くで猛威を振るっていたのだ。街は数週間にわたって濃い煙に包まれ、呼吸器疾患で病院に駆け込む住民が続出した。ニューサウスウェールズ大学（UNSW）キャンベラ校の気象学者 Sophie Lewis は、ひどい煙霧に耐えかねて、幼い娘を連れてタスマニア島行きの飛行機に乗り込んだ。

「ホバート（タスマニア島にある都市）に向かう途中、メルボルンで空が見えたのですが、それだけで安堵のあまり

泣きそうになりました」と彼女は言う。煙霧に包まれたキャンベラでは誰もがマスクをつけていて、彼女はこれを「くちばし」と呼んでいた。彼女の娘はこの数週間で、行き交う人々が異様な「くちばし」をつけているのにすっかり慣れてしまっていた。

Lewis はホバートで、自分の身を案じる海外の仲間からのメールに返信した。世界中の人々と同様、彼女の仲間たちもオーストラリアで猛威を振るう森林火災の規模と深刻さに呆然としていた（「オーストラリア全土に広がった森林火災」参照）。2019年9月以来、オーストラリアの国土より広い1000万ヘクタール以上が焼けているが、一部の州ではまだしばらく火災シーズンが続く。今回の森林火災で、すでに32人以上が死亡し、3つの州で2000軒以上の住宅が焼失していた。Lewis は人々からずっと同じ質問を投げ掛けられていた。「こうした大規模な火災には、気候変動が関わっているのでしょうか？」。

Lewis と数人の同僚らは、まさにその問題を議論していた。彼らは「アトリビューション科学（attribution science）」と呼ばれる、まだ小さいが成長しつつある分野の研究者で、熱波や洪水、甚大な被害をもたらす森林火災シーズンなどの極端事象が気候変動によって悪化する可能性を計算している。2019年12月に出版した論文<sup>1</sup>では、2018年にオーストラリア北東部で発生した大規模森林火災を気候変動と結び付けた。今は、この数カ月間にオーストラリアの広い範囲で多発している森林火災に関するアトリビューション研究を計画している。

研究を主導しているのは欧州の研究者で、地球温暖化が極端事象に及ぼす影響について、迅速分析をいくつも行ってきた。研究チームがこの研究を行うためには、最初に火災事象をどのように定義するかという問題に取り組まなければならない。火災のリスクを増大させるさまざまな気象条件をモデル化するには慎重を要する上、火災はまだ終息していない。しかし、定義が決まれば、研究チームは短期間で結果を出せるはずである。

とはいえ、答えを出すのは容易ではないだろう。砂漠研究所（米国ネバダ州リノ）の気象学者 Tim Brown は、「火災はおそらく既知の物理的・社会的システムの中で最も複雑なものです。火災には、それに関わっている燃料や人々のみならず、それらの管理方法まで、非常に多くの側面があります」。

それでも、オーストラリアやその他の国々は、自分たちが直面しているものを知る必要がある。アトリビューション研究によって特定の極端事象に気候変動が果たす役割を定量

することができれば、科学者は、同様の大火災が再び襲ってくる可能性を今よりも高い精度で予測できるようになるだろう。こうした情報は、地球温暖化に備える危機対応管理者にとって非常に重要である。例えば、多くの国の消防士が、近年の大規模火災が以前に比べてより高温に、より危険になったと感じているが、未来のリスクのモデル研究は、彼らが未来の大火災に対応するための訓練に役立つはずだ。

### 燃える大地

オーストラリアでは常に火災が起きていて、大火災も頻発している。中でも甚大な被害を出したのものには名前がついていて、1939年の「ブラック・フライデー」、1983年の「アッシュ・ウェンズデー」、2009年の「ブラック・サタデー」などがある。ブラック・サタデーは173人の死者を出し、オーストラリア史上最悪の火災となった。この3つの火災（と、今回の火災）は、いずれも長期にわたる激しい干ばつの最中や終わりに発生している。

今回の火災が発生した時は、異常に高温で乾燥した気候であった。これは、インド洋の東部と西部の海面温度に差ができる「インド洋ダイポール（Indian Ocean dipole）」現象という自然の気象現象も影響している。暖かい海水がアフリカ付近に集まる「正のダイポール現象」の時期には、オーストラリアの南部とほとんどの北部地域で雨量が減少する。今期は、近年で最強クラスの正のダイポール現象が発生した。同時に、南極上空の極風の変化もあった。これも自然現象だが、正のダイポール現象よりはるかに稀な現象だ。この成層圏突然昇温（sudden stratospheric warming）は、他の要因と共に、オーストラリアの広い地域に高温で乾燥した気候をもたらした。UNSW シドニー校の気候学者 Sarah Perkins-Kirkpatrick は、これらの自然な変動に加えて、地球温暖化がオーストラリアをさらに高温で乾燥した国にしていると言う。



**数十年にわたり蓄積されてきた証拠は、気候変動がオーストラリアの火災シーズンを悪化させていることを示している。**

数十年にわたり蓄積されてきた証拠は、気候変動がオーストラリアの火災シーズンを悪化させていることを示している。メルボルン大学の経済学者 Ross Garnaut がオーストラリア政府の委託を受けて作成した2008年の気候報告書<sup>2</sup>は、過去30年分の証拠に基づき、火災シーズンの始まりは早くなり、終わりは遅くなり、火災の勢いは増すだろうと警告していて、今日の状態を予見したような「この効果は時間とともに増大し、2020年までに直接観察できるようになる」という記述もある。

Lewis は、一般論として気候変動がオーストラリアの火災を悪化させているというだけならアトリビューション研究は必要ないと言う。しかし、極端事象が頻発し、温暖化のペースが収まる気配もない今、人々は気候変動が特定の極端事象に関与したかどうかを知りたいがっている。

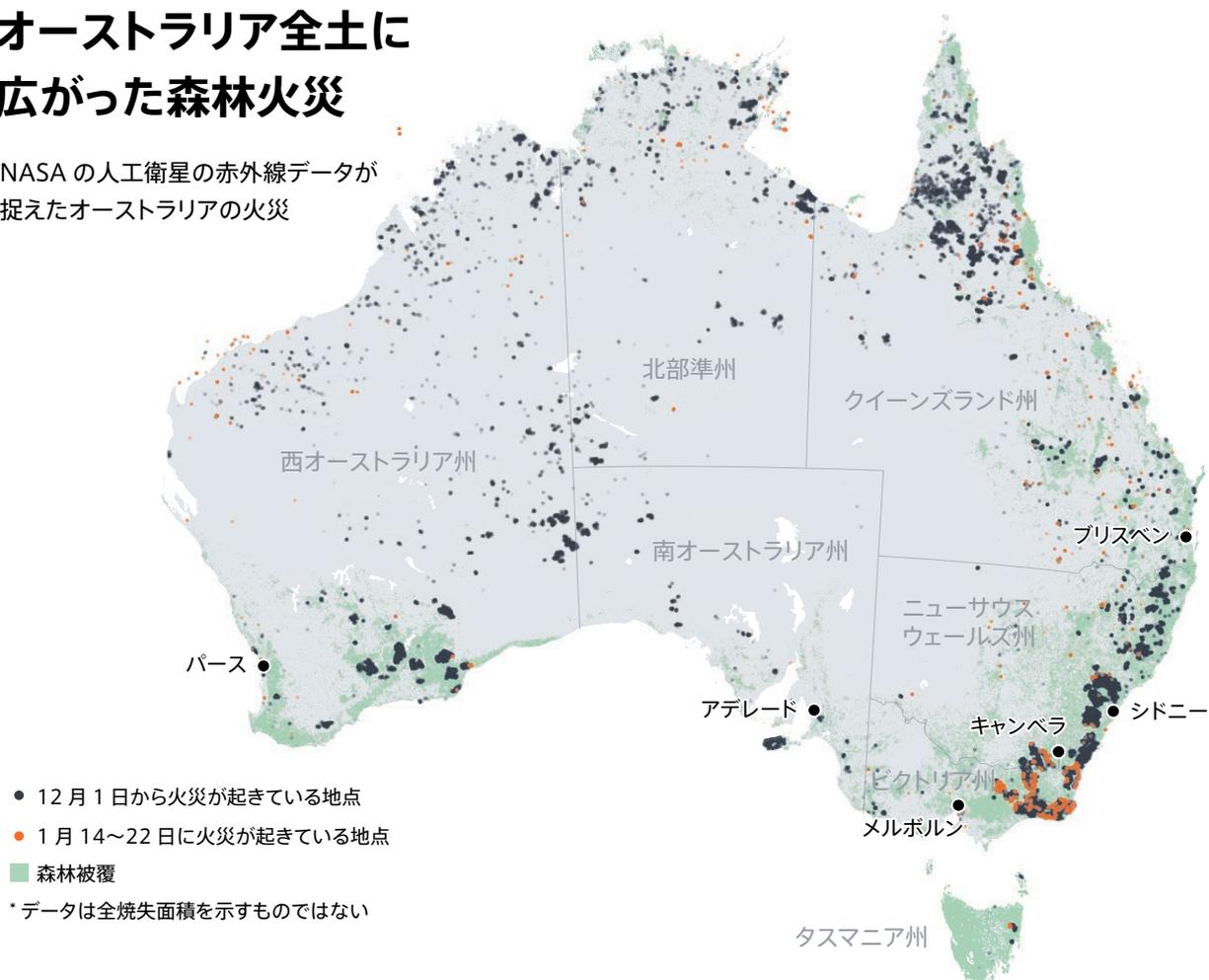
2018年の事象に関する Lewis の研究では、5日間に75万ヘクタール近くを焼き尽くした130の森林火災が調べられた。1つの気候モデルでは未来の条件について数千回のシミュレーションを行い、現在の温室効果ガス濃度の世界と産業革命前の濃度の世界とを比較した。シミュレーションの結果は、気候変動によって極端な気温（火災を引き起こす気候の主要な要因である）の頻度が4.5倍になることを示唆していた。第2の気候モデルでは、いくつかの気候シナリオで、平均以下の降雨量が温室効果ガス濃度の高さと結び付けられることも示された。研究者らは、この研究は、気候変動をオーストラリア東部の火災リスクの上昇と結び付ける多くの研究の1つにすぎないと言う。報告書の著者の1人である Perkins-Kirkpatrick は、この研究は、オーストラリアの大幅な温暖化が及ぼす影響について多くの人々が考えていたことを裏付けるのに役立ったと言う。なお、オーストラリアの年間平均気温のトップ10のうち9つが過去15年間に記録されている。

### 原因と結果

オックスフォード大学（英国）の気候モデル作成者 Friederike Otto は、火災が点状にちりばめられ、煙が長くたなびいているオーストラリア大陸の衛星画像を見た時に、オーストラリアの森林火災のアトリビューション研究を行うことを考え始めた。この事象は無視するには大きすぎたと Otto は言う。彼女は、同大学の環境変化研究所とオランダ王立気象研究所が中心となって気候変動が極端気候に及ぼす影響を分析する国際的な取り組みである「世界気候アトリビューショ

# オーストラリア全土に 広がった森林火災

NASAの人工衛星の赤外線データが  
捉えたオーストラリアの火災



- 12月1日から火災が起きている地点
- 1月14～22日に火災が起きている地点
- 森林被覆

\* データは全焼失面積を示すものではない

ン (World Weather Attribution : WWA)」の共同研究者だ。WWAは迅速アトリビューション研究を行うことを決め、LewisやPerkins-Kirkpatrickをはじめとするオーストラリアの研究者に参加を呼び掛けた。

アトリビューション研究ではまず、事象の範囲を制限する(「オーストラリア全土に広がった森林火災」参照)。オーストラリアの事例では、燃えた領域が広く、火災発生時期に幅があったため、範囲を制限するのは難しいとPerkins-Kirkpatrickは言う。範囲を制限できたら、その事象の間に、気温、降雨量、およびこの2つの変数を含む「火災気象指数 (fire-weather index : FWI)」が正常範囲外にあるかどうかを分析する。2019年はオーストラリア史上最も高温で乾燥した年だった。12月に国土のほぼ全域を襲った熱波は、オーストラリア史上最高気温を叩き出した。12月18日の全国の平均最高気温は実に41.9℃に達した。

気候変動がこれらの極端事象に影響を及ぼしたかどうかを明らかにするため、研究チームは5種類以上の気候モデルを使って数千回のシミュレーションを行うことを計画し

ている。そのうちのいくつかは現在の温室効果ガス濃度を反映していて、それ以外では産業革命前のガス濃度を使う。気候変動がこの事象の間に火災気象を悪化させたかどうかとも調べる予定だ。

Perkins-Kirkpatrickは、この研究により気候変動が極端な気温に及ぼす影響を特定できると信じているが、乾燥や湿気や風への影響を評価するのははるかに困難である。だからこそ、地球温暖化がFWIと個々の要素に及ぼす影響の範囲を分析することが重要なのだとOttoは言う。

研究チームは、準備が整い次第、オープン査読誌に結果を出版することを計画している〔註：3月11日にプレプリント論文が*Natural Hazards and Earth System Sciences*に投稿された (<https://doi.org/10.5194/nhess-2020-69>)〕。「このような事象については、気候変動の役割について多くの人がさまざまな意見を持っているので、科学プロセスをできるだけ透明にすることが重要なのです」とOttoは言う。

彼らの研究は、火災に関する未来のアトリビューション研究にも組み込まれるかもしれない。この手の研究は不足

しているからだ。気候変動が（2019年に欧州を襲った記録的な熱波も含め）特定の熱波のリスクを増大させたことは、数百のアトリビューション研究によって示されている。しかし、極端な火災について調べた研究はごく一部である。理由の1つは、熱波や干ばつに比べて火災ははるかに複雑であることだとBrownは言う。2017年にカナダのブリティッシュコロンビア州で発生した大規模火災を検証した報告書は、気候変動が極端火災気象の頻度を2~4倍増加させ、同州の焼失面積を7倍以上増加させたとしている<sup>3</sup>。米国カリフォルニアで1970年代から火災による焼失面積が5倍に増えた要因や<sup>4</sup>、米国西部で1980年代中頃から焼失面積が2倍に増えた要因を探る研究もある<sup>5</sup>。2つの研究はどちらも、そうした傾向が生じた原因は、おそらく地球温暖化により木の葉や大小の枝などの「燃料」の乾燥が進んだことにあるとしている。

### 炎の挙動

ほとんどの火災アトリビューション研究は、気候変動が特定の事象にどの程度関与し、あるいは悪化させたかなど、比較的単純な問いに答えることに集中している。けれども火災の研究を専門とするBrownのチームは、もっと深く調べようと、気候変動が炎の挙動をどのように変えたかを研究している。彼らが特に注目しているのは夜間の温暖化だ。Brownは、この要因が地球温暖化を森林火災のリスクと結び付けているのかもしれないと考えている。夜間に気温が急激に下がると、湿度が高くなり、消防士の消火活動を助けることがある。しかし、夜間も気温が高いままだと、火災管理者は炎との戦いに苦戦することになると彼は言う。夜間の気温は世界各地で上昇していて<sup>6</sup>、Brownは、この変化が火災リスクを上昇させていないかどうかを調べている。

科学者たちは、火災が以前に比べて激しくなっているかどうかを調べることに興味を持っている。燃料の乾燥が進むと炎の温度が高くなり、独自の気圧配置を作り出して雷を発生させ、火災前線の数km先まで燃えさしを舞い上がらせる可能性が高くなる<sup>7,8</sup>。

こうした事象による煙は非常に濃くなり、空を不気味な赤い色に染め上げたり、全てを暗闇に投げ込んだりする。煙霧は数百kmもたなびき、宇宙から見えるほどになる。Lewisは、濃い煙に何カ月も耐えてきた数百万人のオーストラリア人の健康への影響が十分注目されていないのではないかと感じている。火災は人々の肺だけでなく心理にも影響も及ぼ



2020年1月4日に地球観測衛星Aquaから撮影した画像。オーストラリア南東部からニュージーランドに向かって煙(黄褐色)が風で運ばれている。

す。煙を避けて何週間も室内に閉じこもっていると、「ストレスや不安を感じ、イライラします。何もかもが煙の匂いなのです」とLewisは言う。

彼女は家族と共に2週間近くタスマニアで過ごした。キャンベラに戻ってきた彼女は、この散々な夏が幼い娘に及ぼした影響を目の当たりにしている。娘は、赤いお日様はどこに行ったのか、鳥のくちばしのようなマスクはどうなったのかと尋ねるようになったという。

翻訳：三枝小夜子

### The climate links to Australia's fire

Vol. 577 (610–612) | 2020.1.30

Nicky Phillips and Bianca Nogrady

Nicky PhillipsはNatureアジア・パシフィック支局長

Bianca Nogradyはオーストラリア・ブルームウンテンズ在住のフリーランスのライター

- Lewis, S. C. et al. *Bull. Am. Meteorol. Soc.* **December**, S15–S21 (2019).
- Garnaut, R. 'Projecting Australian climate change' in *The Garnaut Climate Change Review* 105–120 (Cambridge Univ. Press, 2008).
- Kirchmeier-Young, M. C., Gillett, N. P., Zwiers, F. W., Cannon, A. J. & Anslow, F. S. *Earths Fut.* **7**, 2–10 (2019).
- Williams, A. O. et al. *Earths Fut.* **7**, 892–910 (2019).
- Abatzoglu, J. T. & Williams, A. P. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **113**, 11770–11775 (2016).
- Alexander, L. V. et al. *J. Geophys. Res.* **111**, D05109 (2006).
- Liu, Y. *Ecology* **10**, e1760 (2017).
- Matthews, S., Sullivan, A. L. & Williams, R. J. *Glob. Change Biol.* **18**, 3212–3223 (2012).

# 結核ワクチンの効果的な接種経路は？

結核の予防に広く使われているワクチンは、通常は皮内接種されているが、静脈内接種することで効果が大きく改善され、ほぼ完全に結核を予防できることが分かった。

結核は人類にとって最も重大な感染症であり、2018年だけで150万人が死亡している (go.nature.com/2kbuiq)。原因菌である結核菌 (*Mycobacterium tuberculosis*) に有効なワクチンの接種が、この疾患を制御するための最も効果的な方法であることは広く受け入れられている。しかし、ワクチン接種によって誘発される免疫応答に耐性を示す結核菌がしばしば見られる。そのため、従来のワクチンで結核に対する殺菌免疫を付与することが果たして可能なかどうか、という疑問が提起されていた。殺菌免疫とは、ワクチン接種によって付与される理想的な免疫状態のことで、多くの場合、有効な感染が成立する前に病原体を完全に排除し、疾患を予防できる。このほど、この疑問に対する明快な答えを、国立アレルギー・感染症研究所 (米国メリーランド州ベセスダ) の Patricia A. Darrach ら<sup>1</sup> が *Nature* 2020年1月2日号95ページで報告している。100年前から使われているこのワクチンの接種経路を変えるだけで、結核菌の感染をほぼ完全に予防できることを実証したのだ。

結核に対するワクチンとして現在認可されている唯一のものは、関連病原体のウシ型結核菌 (*Mycobacterium bovis*) を、1908～1921年に実験室で弱毒化して作製した生ワクチンである。BCG (カルメット・گران禰菌) ワクチンとして知られるこのワクチンは、それ以来10億人以上の人に接種されている (go.nature.com/2cxwew6)。

BCG ワクチンは、幼児期の致死的な結核の予防には非常に効果的だ。しかし、成人が主にかかる伝染性の肺結核に対しては、予防効果は完全なものではない<sup>2</sup>。一部の国の一部の集団には恩恵を与えるが、結核が広く流行している国

で活動性結核の患者数を減らすには、効果が不十分なのだ。こうした限界があるにもかかわらず、結核の予防に有効な唯一のワクチンはBCGワクチンであることが、大規模臨床試験<sup>3</sup>で分かっている。その有効性がどのようにして決まるのかという問題は、非常に興味深いトピックだ。

BCG ワクチンは通常、表皮のすぐ下にある真皮組織へ注射して接種される。この部位への接種は容易であり、またそこには、免疫応答を刺激する特殊な細胞が存在する。しかし、侵入した病原体が感染できる組織の免疫細胞をワクチンで活性化させる方が、病原体の破壊により効果的だろう。従って、現在の免疫学的な考え方では、インフルエンザや結核などの呼吸器感染症の予防には、ワクチンを肺や上気道に直接接種する方法が適しているであろうとされている。そこで Darrach らは、BCG ワクチンの接種経路を変えることで肺結核に対する予防効果を改善できるかどうかを検討した。

Darrach らは、アカゲザルを使って検討を行った。サルは結核菌感染症は、ヒトの結核と非常によく似ているからだ。彼らは5つのBCGワクチン接種法を比較した。(1) 標準用量の皮内接種、(2) 高用量の皮内接種、(3) エアロゾルの吸入による肺内接種、(4) 高用量の皮内接種とエアロゾル吸入の併用、(5) 静脈内接種だ。ワクチン接種から6カ月後にアカゲザルを結核菌に曝露<sup>ばくろ</sup>させて疾患の進行を追跡し、ワクチンの接種経路と接種量が感染予防効果にどのように影響するかを評価した。

皮内接種やエアロゾル吸入によるワクチン接種では、肺結核の予防効果がそれほど大きくなかった。対照的に、静脈内接種によるワクチン接種では、ほぼ完全に疾患を予防

することができた。特に静脈内接種を受けた10頭のうち6頭は、病原体が全く検出されず、感染が予防されたか、もしくは感染した病原体が排除されたことを示していた。残る4頭のうち3頭でも高いレベルの予防効果が認められた。このように、BCGワクチンの接種経路は明らかに免疫に影響を与え、群を抜いて最も強力な結核予防効果があるのは、静脈内接種である。

BCGワクチンの静脈内接種は、なぜこれほど効果的なのだろうか？ この研究で、疾患予防の免疫学的相関（免疫が付与されたことを示す特性）を明らかにすることはできない。BCGワクチンを静脈内接種された10頭のサルのうち、疾患を予防できなかったのは1頭のみであり、予防できたサルと予防できなかったサルを適切に比較することは難しいからだ。そこでDarrahらは、基盤にあるメカニズムを理解するために、異なる経路でワクチンを接種されたサルの免疫応答を比較した。

皮下接種やエアロゾル吸入によるBCGワクチンの接種と比較して、静脈内接種では、T細胞と呼ばれる免疫細胞が肺に数多く動員されていた。T細胞数の増加は、接種から6カ月後にサルが結核菌に曝露された時点でもまだ持続していた。この増加は、静脈内接種で肺に高用量のBCGワクチンが送達されることによる可能性が高い。この仮説は、BCGワクチンを気管支内へ直接接種することで結核菌の感染を防止できる可能性を示した最近の研究<sup>4</sup>とも一致する。

Darrahらは次に、BCGワクチンの接種に応答して産生される抗原と呼ばれるタンパク質断片を、T細胞が認識することを示した。結核菌はBCGと極めて近縁の細菌なので、これらのT細胞は結核菌抗原もまた認識する。肺に動員されたT細胞は、遺伝子発現プロファイル、細胞表面のタンパク質、および機能に基づいた解析により、分化した「メモリー」T細胞と同定された。メモリーT細胞はワクチン接種の後、長く生き残り、結核菌感染時にその抗原を認識して急速に活性化し、侵入した結核菌と戦う多数の「エフェクター」T細胞に分化する。

この状況証拠は、結核菌に対する免疫にT細胞が関与していることを示唆する。しかしながら、BCGワクチンの静脈内接種が他の接種経路（これらもまたT細胞の応答を誘起する）よりもはるかに大きな予防効果を付与するという事実は、別の免疫機構も関与していることを示している。Darrahらが提示しているように、結核菌に対する抗体反応、感染により間接的に（結核菌抗原の特異的な認識を必要とせずに）活性化される自然免疫細胞、“innate training

## BCG ワクチンの接種経路は明らかに免疫に影響を与え、群を抜いて最も強力な結核予防効果があるのは、静脈内接種である。

（自然免疫訓練：マクロファージなどの免疫細胞が、微生物に対してしばしば非特異的に強化された防御能を獲得する過程）”などが関わっている可能性がある。

Darrahらの発見は、BCGワクチンの静脈内接種により結核を制御できる可能性を提起している。研究に使用されたアカゲザルの小さなコホートでは、そのような介入の安全性が証明されている。その一方で、現在、ワクチンを低温で保管したり専門家が接種したりする必要性をなくすことで、ワクチンの使用を簡素化しようとする動きがある<sup>5</sup>。静脈内接種では、そのいずれも必須なのが問題だ。

臨床で使用できるBCGワクチンの静脈内接種製剤が開発されるかどうかにかかわらず、Darrahらの結果を踏まえた今後の研究により、静脈内接種による結核の予防機序についての理解が深まり、関連している因子をはっきりさせることができるだろう。さらに、BCGワクチンの静脈内接種によって殺菌免疫が付与されるメカニズムも解明されるだろう。うまくいけば、BCGワクチンの静脈内接種によって活性化されるのと同じ防御免疫機構を活性化するように設計されたワクチンの開発も、可能になるかもしれない。そのようなワクチンは、集団予防接種プログラムで利用できるように安全に接種できるものでなければならない。

翻訳：藤山与一

### Tuberculosis vaccine finds an improved route

Vol. 577 (31–32) | 2020.1.2

Samuel M. Behar & Chris Sassetti

マサチューセッツ大学医学系大学院（米国ウースター）に所属

1. Darrah, P. A. et al. *Nature* **577**, 95–102 (2020).
2. Mangtani, P. et al. *Clin. Infect. Dis.* **58**, 470–480 (2014).
3. Colditz, G. A. et al. *J. Am. Med. Assoc.* **271**, 698–702 (1994).
4. Dijkman, K. et al. *Nature Med.* **25**, 255–262 (2019).
5. Preiss, S., Garçon, N. et al. *Vaccine* **34**, 6665–6671 (2016).

# 免疫療法の 最前線に位置する B 細胞

このほど3つの研究から、免疫療法を受けた患者の良好な転帰に関連する免疫の2つの重要な構成要素が明らかになった。

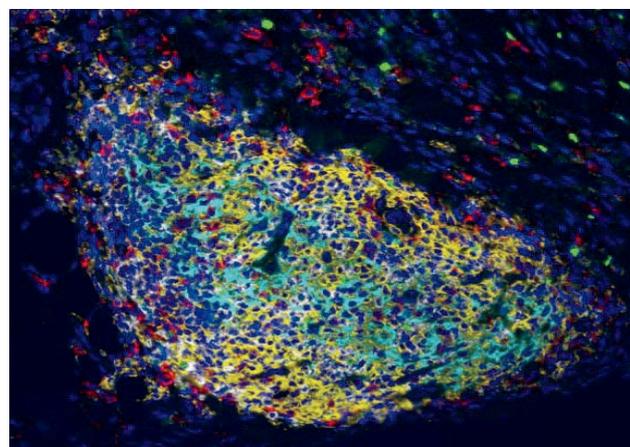
それは、B細胞と、それを含む三次リンパ組織様構造である。

現在の免疫療法は、細胞傷害性T細胞と呼ばれる免疫細胞を再活性化して、がんと闘うことを目的としているが、このタイプの治療から持続的に臨床的な恩恵を得られるがん患者はわずか20%である<sup>1</sup>。この転帰を改善するには、患者の腫瘍に存在する他の免疫細胞に注目すればよい可能性がある。このほど、免疫療法への奏効性の高さが、ヒト腫瘍における三次リンパ組織様構造 (TLS) と呼ばれる区画内のB細胞の存在と関連することが、異なる3つの研究チームで実証され、*Nature* 1月23日号で3編の論文として発表された。発表者は、ルンド大学 (スウェーデン) の Rita Cabrita ら (561 ページ)<sup>2</sup>、INSERM およびパリ大学、ソルボンヌ大学、対がん連盟 (いずれもフランス) の Florent Petitprez ら (同 556 ページ)<sup>3</sup>、テキサス大学 MD アンダーソンがんセンター (米国ヒューストン) の Beth A. Helmink ら (同 549 ページ)<sup>4</sup> である。これらの補完的な研究により、予後予測する新しい方法が免疫療法に追加された。

腫瘍にB細胞が存在することは、患者の生存率の上昇の予測因子であると考えられてきたが<sup>5,6</sup>、B細胞には抗腫瘍と腫瘍促進の両方の役割が報告されている<sup>7</sup>。このような異なる役割に関する報告は、B細胞が腫瘍において多数の役割を担い得ることを反映している。B細胞の抗腫瘍機能を構成する1つの要素は、B細胞の活性化である。B細胞の活性化の過程には、B細胞表面上のB細胞受容体タンパク質に腫瘍由来タンパク質が結合し、続いてこの腫瘍由来タンパク質が抗原と呼ばれる小さなペプチド断片にプロセシングされること、補助因子も関与している。活性化されたB細胞は抗体を放出することができ、この抗体が腫瘍細

胞に結合すると、その腫瘍細胞は免疫系の他の細胞によって攻撃される (この過程は抗体依存性細胞死として知られている)<sup>8</sup>。また活性化B細胞は、腫瘍抗原をT細胞に提示することでT細胞を「教育」でき、これによってT細胞は腫瘍細胞を効率的に標的として認識できるようになる<sup>9</sup>。しかし、腫瘍内のB細胞は、免疫細胞の機能を妨げる阻害因子を産生する可能性がある (図1)。そうした阻害因子は、免疫系を抑制するシグナル伝達分子<sup>7,10,11</sup>あるいはB細胞表面上の阻害分子ではないかと考えられていて、体の免疫系が腫瘍細胞を標的として殺傷する能力を制限する。

TLSは、免疫学的な刺激に応答して生じる免疫細胞 (主にT細胞とB細胞) の集合体である。成熟 TLS は胚中心と呼ばれる構造の内部でB細胞の発達と機能を促進するが、



奏効患者の TLS には、B 細胞 (黄 : CD20<sup>+</sup>) と共に、T 細胞 (白 : CD4<sup>+</sup>、赤 : CD8<sup>+</sup>、黄緑 : FOXP3<sup>+</sup>) も観察された。CD21<sup>+</sup> (緑) は濾胞樹状細胞で、胚中心に存在する。

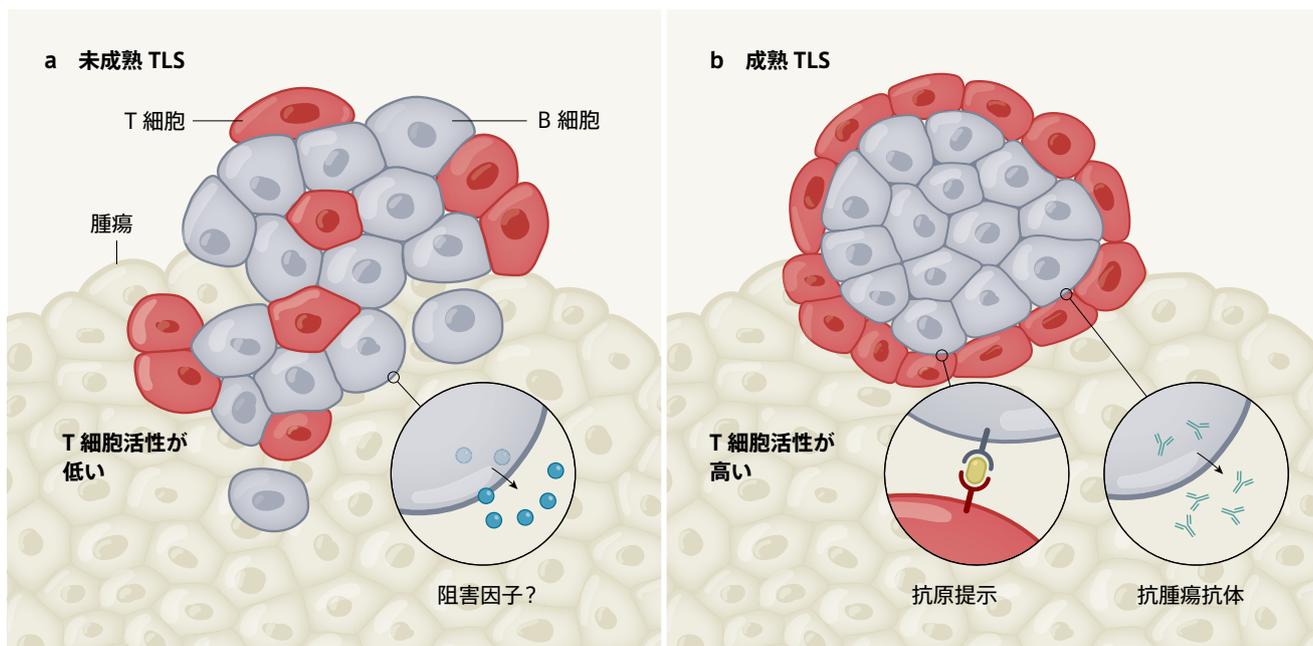


図1 腫瘍微小環境において多面的な機能を持つB細胞

B細胞は多数の役割を担っていると考えられている。三次リンパ組織様構造 (TLS) と呼ばれる区画には、T細胞と共にB細胞も存在し、B細胞はTLSが未成熟であるか成熟しているかに依存して、免疫系による腫瘍細胞殺傷能力を抑制したり、促進したりする。

- a 組織構造が十分に構築されていない未成熟TLSでは、1つの仮説として、B細胞は免疫系による抗腫瘍応答を阻害する因子を産生すると考えられている。このような阻害因子は、B細胞から放出されて他の免疫細胞の応答を減弱させる分子、あるいは、B細胞表面上に存在して、腫瘍細胞の標的化や破壊を妨げる分子と考えられている。B細胞とT細胞の相互作用が少なく、B細胞と悪性腫瘍との相互作用が多い場合に、このような阻害機構の両方が生じる可能性がある。今回の3つの研究<sup>2-4</sup>から、未成熟TLSが腫瘍でのT細胞活性の低さと関連するという間接的な証拠が示された。
- b 対照的に、組織構造が構築されている成熟TLSでは、B細胞は腫瘍を標的とするための抗体を放出する。またB細胞は、腫瘍内のT細胞に抗原 (黄色) と呼ばれる腫瘍由来タンパク質を提示することで、T細胞を活性化できる。今回の研究から、成熟TLSにおけるB細胞の存在が、T細胞活性の増強や、免疫系が腫瘍細胞を標的とする能力の改善、腫瘍が免疫療法に反応する可能性の上昇と相関することが示唆された。

未成熟TLSには適切な構造の胚中心が存在せず、完全なB細胞機能を誘導できない可能性がある。腫瘍にTLSが存在することは、多くのタイプのがんにおいて、患者の生存率の上昇とも相関している<sup>12</sup>。今回の3つの研究では、この傾向が免疫療法の状況で確認され、腫瘍内へのB細胞の浸潤は、腫瘍内でのTLSの存在と共に、免疫療法への奏効性の改善に関連することが実証された。

Cabritaらは、転移性黒色腫と呼ばれるタイプのがんの患者について研究を行い、Petitprezらは、骨や軟部組織のがんである肉腫の患者について調べた。両研究チームは、治療前の腫瘍内TLSにB細胞が存在すると、患者の腫瘍が免疫療法に反応する可能性が高まることを見いだした。一方、Helminkらは、これらの知見を転移性黒色腫で裏付け、腎細胞がんにおいても治療前の患者に同様の傾向が見られることを報告した。さらに治療中においても、治療に反応

していない腫瘍を持つ患者よりも、治療に反応している腫瘍を持つ患者の方にTLSがより高頻度に見られることを実証した。TLSが存在するタイミング、すなわち治療前に確認できることは、TLSが患者の免疫療法への奏効性の予測因子になると考えられるため重要だ。その一方で、治療中にもTLSが存在することから、カギとなる免疫細胞の組み合わせが操作されて、TLS形成が誘導されることが示された。これらの細胞の組み合わせを特定できれば、免疫ベースの新しい有効な治療法の確立に役立つかもしれない。

この3つの研究チームは、B細胞とTLSのシグネチャーが、非奏効患者ではなく奏効患者でより顕著に見られる場合が多いことを見いだした。さらに、このシグネチャーは、免疫療法の転帰の理解に現在用いられている指標として代表的なT細胞シグネチャーよりも優れていた。このことから、B細胞とTLSが抗腫瘍免疫において重要な役割を担う

可能性があると考えられた。

今回の研究は、このような相乗的な結果に加えて、それぞれの研究で抗腫瘍免疫におけるB細胞あるいはTLSの独特な役割を明らかにしている。まずCabritaらは、TLSのB細胞が細胞傷害性T細胞と共存することで、最終的に腫瘍細胞を標的として認識できるようにすることを実証した。またPetitprezらは、肉腫において成熟TLSの特徴となるシグネチャーを報告した。通常は腫瘍部位には免疫細胞が浸潤していないと考えられていたが、Petitprezらの研究により、成熟TLSが腫瘍部位に存在できることが初めて示された。そしてHelmkinkらは、非奏効患者よりも奏効患者でB細胞受容体の多様性が増加していることを見だし、奏効患者のB細胞プールは、非奏効患者のB細胞プールよりも腫瘍抗原を特異的に認識する能力が高いことを示した。

これらの論文は、熟練した技術で、統計的にロバストな患者集団を用いることで、B細胞とTLSが抗腫瘍免疫の最前線に位置することを示した。しかし、まだ明らかにすべきことはたくさんある。まず、腫瘍にTLSが形成される仕組みについて、より重点的に理解する必要がある。TLSの構造は変化し、未成熟にも成熟にもなり得ることは明らかである。では、TLSにおけるB細胞機能に多様性があることは何を意味していて、TLSの1つの「性質」が他の「性質」と比べて誘導されやすいのは何によるのだろうか？ 患者の性別、年齢、腫瘍のタイプと共に、喫煙あるいはウイルスや細菌の感染などの環境要因の関与を考慮しなければならない。

また、B細胞免疫を最大限に発揮するために、腫瘍において成熟TLSの定期的な形成が誘導されるかどうかを調べるべきである。これに取り組むためには、まだ治療を受けていない患者のB細胞とTLSについて調べたり、ヒト腫瘍の微小環境を適切にモデル化したりする必要がある。現在の証拠から、がんのマウスモデルのほとんどにおいて、B細胞が実際に抗腫瘍応答を妨げることが示されている<sup>13-15</sup>。しかし、これらのモデルではTLSが形成されることは稀であり、TLSが存在しないことにより、B細胞の運命や、運命決定後のB細胞機能に変化する可能性がある。実際に、腫瘍微小環境におけるB細胞の全体像を明らかにするには、TLS以外の場所でのB細胞機能についてさらなる知識が必要である。

また、B細胞が腫瘍において発揮する機能の全ての範囲を明らかにする必要がある。B細胞は、腫瘍特異的抗体の産生や、抗原の提示における役割が知られているが<sup>8,9</sup>、それに加えて他の機能も持つ可能性がある。例えば、抗体依存性細胞死の誘導などである<sup>8</sup>。また、これらの機能を特定

のタイプのB細胞に結び付けたり、そのようなB細胞がTLSの内部あるいは外部に見られるかどうかを明らかにしたりする必要もあると考えられる。B細胞サブセットには明確なバイオマーカーがあるが、これらのサブセットをヒト腫瘍における機能に結び付けられれば、特定の抗腫瘍活性を持たせるために最適化することで治療法を設計できる可能性がある。さらに、この知識は、B細胞のサブセットが個別の機能を持つかどうか、あるいはサブセット間にクロストークがあるかどうかを理解するのに役立つかもしれない。例えば、腫瘍特異的抗体の産生と、抗原のT細胞への提示という2つの機能を1つのB細胞で行うことができるのだろうか？ これらの研究の一部はヒト腫瘍で行うことができるが、詳細な機構を調べるには、自然に生じたTLSを含む生理学的に意義のあるモデルが必要だと考えられる。

今回の研究から、臨床的意義については、T細胞媒介免疫療法を補うものとして、B細胞応答を高める治療法の優先順位が高いことが示唆された。腫瘍抗原を標的とする改変T細胞を作製する現在の取り組みと同様に、特定の腫瘍抗原を標的とする改変B細胞を作製可能かどうかについても研究する必要がある。より一般的には、T細胞ベースの免疫療法を受けた後に、B細胞にTLSの形成を誘導させることで免疫療法が改善できるかどうかを調べる必要があるかもしれない。

以上のことから、今回の研究は、がんにおけるB細胞とTLSについて、今後の機能的な研究を推進する足掛かりになると考えられる。有効なB細胞特異的免疫療法を開発するためには、現在の治療法と、B細胞とTLSを利用する手法とをどのように組み合わせるかを理解することが重要だと考えられる。

翻訳：三谷祐貴子

## B cells to the forefront of immunotherapy

Vol. 577 (474–476) | 2020.1.23

Tullia C. Bruno

ピッツバーグ大学 (米国ペンシルベニア州) に所属

1. Brahmer, J. R. et al. *J. Clin. Oncol.* **28**, 3167–3175(2010).
2. Cabrita, R. et al. *Nature* **577**, 561–565 (2020).
3. Petitprez, F. et al. *Nature* **577**, 556–560 (2020).
4. Helmkink, B. A. et al. *Nature* **577**, 549–555 (2020).
5. Shimabukuro-Vornhagen, A. et al. *Oncotarget* **5**, 4651–4664 (2014).
6. Germain, C. et al. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **189**, 832–844 (2014).
7. Shalapour, S. et al. *Nature* **521**, 94–98 (2015).
8. DeFalco, J. et al. *Clin. Immunol.* **187**, 37–45 (2018).
9. Bruno, T. C. et al. *Cancer Immunol. Res.* **5**, 898–907(2017).
10. Kessel, A. et al. *Autoimmun. Rev.* **11**, 670–677 (2012).
11. Khan, A. R. et al. *Nature Commun.* **6**, 5997 (2015).
12. Sautes-Fridman, C., Petitprez, F., Calderaro, J. & Fridman, W. H. *Nature Rev. Cancer* **19**, 307–325(2019).
13. Affara, N. I. et al. *Cancer Cell* **25**, 809–821 (2014).
14. Shalapour, S. et al. *Nature* **551**, 340–345 (2017).
15. Ammirante, M. et al. *Nature* **464**, 302–305 (2010).

# 宇宙の暗黒時代を銀河団で調べる

遠方の銀河団の観測で、そこではビッグバンから

わずか3億7000万年後に星形成が始まったことが分かった。

この観測結果は、最初の星と銀河は、宇宙のどこでいつ現れたのかについて重要な手掛かりを与えてくれる。

ビッグバンから間もない時期、宇宙は完全に暗かった。宇宙に光をもたらす星と銀河はまだ生まれておらず、宇宙は、中性の水素原子とヘリウム原子と目に見えないダークマター（暗黒物質）からなる原始のスープでできていた。この数億年続いた「宇宙の暗黒時代」に、最初の星と銀河が現れた。残念ながら、暗黒時代の銀河は非常に暗いため、この時代の観測は難しい<sup>1</sup>。ビクトリア大学（カナダ）のJon Willisらはこのほど、銀河考古学を行い、暗黒時代に何が起こったかを知る手がかりになる観測結果を*Nature* 2020年1月2日号39ページに報告した<sup>2</sup>。Willisらは、既知の最も遠い銀河団の1つの星の年齢を測定し、この銀河団の銀河で星が現れ始めたのは暗黒時代であり、星が出現する可能性のある最も早い時期に近い時期だったと結論した。

銀河団は、数千個の銀河の集まりであり、これらの銀河の速度には毎秒1000km程度のばらつきがある<sup>3</sup>。銀河団に伴っている、太陽質量の約100兆倍の合計質量を持つ暗黒物質の重力が、銀河がばらばらになって飛び去ることを防いでいる<sup>4</sup>。天文学者たちは、こうした銀河団を、宇宙の組成の測定や重力理論の検証、銀河が生まれる仕組みの決定など、天体物理学の多くの実験のための実験室として使う。Willisらは、既知の最も遠方にある銀河団の1つを使って、宇宙で最も大質量の銀河たちがいつ星を作り始めたかを研究した。

かみのけ座銀河団などの近くの銀河団は、もっと遠くにある銀河団よりも容易に観測できるが、銀河が非常に古いので、その年齢を正確に測定することはできない。例えば、70億歳の銀河と130億歳の銀河を見分けることは難しい<sup>5</sup>。Willisらは、銀河団がその最初の星を形成した正確な時期を知るため、米航空宇宙局（NASA）のハッブル宇宙望遠鏡を使い、

彼らが見つめることができた最も遠い銀河団の1つを調べた。

光は有限の速度で進むので、私たちが見ることができると最も遠い銀河団は、私たちが見ることができ、宇宙の最も初期の段階にある銀河団だ。Willisらが調べた銀河団からの光は、地球に届くまでに104億年間、旅してきた。これは、ビッグバンからわずか33億年後にある銀河団を私たちは見ていることを意味する。このため、この銀河団は、初期の宇宙を私たちがのぞき込む鍵穴としての役割を果たす（図1）。

Willisらは、調べた銀河団はよく似た赤い色を持つ銀河たちを含むことを見いだした。若い星は、古くて赤い星よりも青いので、銀河の色を使ってその年齢を見積もることができる。つまり、赤い色の銀河は、その星を遠い昔に形成した<sup>5</sup>。Willisらは、銀河団の銀河の色をモデルの銀河の色と比較することにより、これらの銀河の星は宇宙がわずか3億7000万歳だった時に現れ始めたことを見積もった。この時期は、宇宙の暗黒時代で最初の星が誕生したと考えられている時期だ<sup>6</sup>。

1つの特に興味深い点は、Willisらは、よく似た色を持つ銀河を銀河団の中に少なくとも19個発見したことだ。これは、これらの銀河の年齢が近いことを意味する。これらの銀河は、その星を形成した時には十分に散らばっていたはずなので、なぜ、これらの銀河が全ておおよそ同じ時に星を作り始めたのかは謎だ。これらの銀河はその環境に影響されたのか？あるいは、1つの銀河での星形成がどういうわけか連鎖反応を引き起こし、近くのガス雲での星形成につながったのか？今のところ、その答えは分かっていない。Willisらの研究から明らかなのは、これらの遠方の銀河団は、宇宙で最も古い銀河で満ちているということだ。

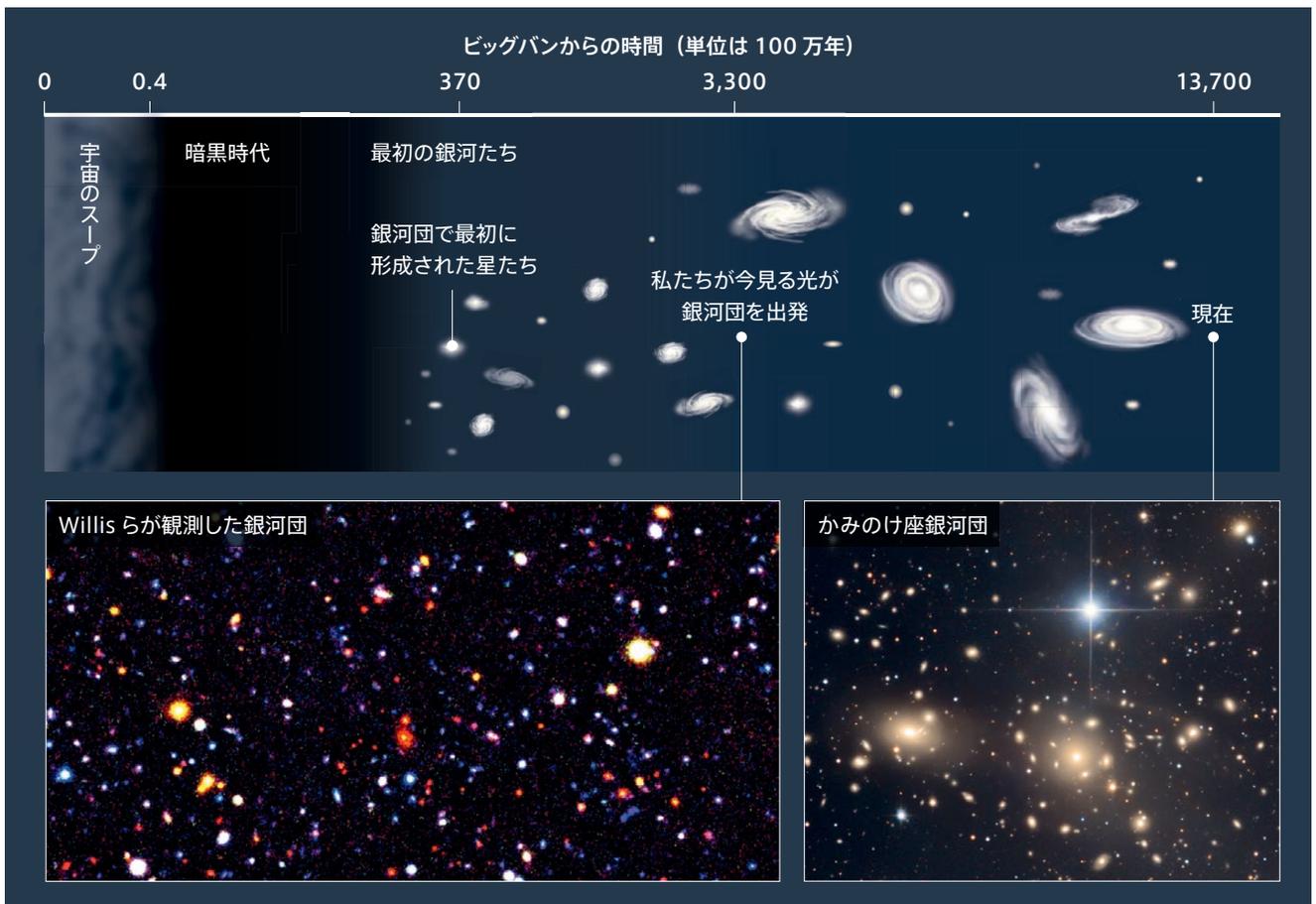


図1 宇宙の年表

ビッグバンの後、宇宙は、放射と物質のスープから成り立っていた。約40万年後、宇宙は「宇宙の暗黒時代」と呼ばれる、光のない時代に入った。最初の星と銀河は、数億年後に現れ始め、宇宙に徐々に光をもたらした。Willisらは、遠方のある銀河団での星形成は、ビッグバンから約3億7000万年後に始まったと報告した<sup>2</sup>。この銀河団からやって来て私たちが見る光は、宇宙が約33億歳だった時に放出された。この銀河団は、かみのけ座銀河団に質量で匹敵する、現在の宇宙で最大の構造の1つになっただろう。

Willisらが観測した銀河団：N. A. Hatch、かみのけ座銀河団：Russ Carroll, Rob Gendler, Bob Franke (米国ウェイン州立大学 Dan Zowada 記念天文台)

私の考えでは、Willisらがハッブル宇宙望遠鏡から得た限られたデータを考慮すれば、彼らの年齢の見積もりは可能な範囲で最良のものだ。しかし、銀河の色から年齢を決定する方法は、大きな不確かさを伴う、比較的粗い方法だ。例えば、多量のダストを含む若い銀河は、ダストをほとんど含まない古い銀河と同じ色である可能性がある。だから、Willisらの結果は興味深いのが、今後数年以内にNASAのジェームズ・ウェッブ宇宙望遠鏡が打ち上げられるまでは、注意して扱われるべきだ。

ジェームズ・ウェッブ宇宙望遠鏡は、こうした銀河が放出する光のスペクトルを測定する。スペクトルをモデルと比較する方法は、銀河の色を使う方法よりも、ずっと正確に星の年齢を決定できるだろう。さらに、現在に近い銀河の年齢よりも、より早期の銀河の年齢を測定の方が容易

なので<sup>5</sup>、初期の宇宙にある、これらの銀河団の祖先にある銀河を観測対象にすることは理にかなっている。Willisらの結果は、こうした遠方の銀河団が、ジェームズ・ウェッブ宇宙望遠鏡が最初に観測すべき対象の一部であることを強く裏付けている。

翻訳：新庄直樹

### Galaxy cluster illuminates the cosmic dark ages

Vol. 577 (36–37) | 2020.1.2

Nina A. Hatch

ノッティンガム大学物理・天文学部 (英国) に所属

1. Stark, D. P. *Annu. Rev. Astron. Astrophys.* **54**, 761–803 (2016).
2. Willis, J. P. et al. *Nature* **577**, 39–41 (2020).
3. Struble, M. F. & Rood, H. J. *Astrophys. J. Suppl. Ser.* **125**, 35–71 (1999).
4. Bahcall, N. A. *Annu. Rev. Astron. Astrophys.* **15**, 505–540 (1977).
5. Bruzual, G. & Charlot, S. *Mon. Not. R. Astron. Soc.* **344**, 1000–1028 (2003).
6. Planck Collaboration. *Astron. Astrophys.* **596**, A108 (2016).

# 有用な二次元材料の 汎用的な作製法

有用で安定な二次元材料を容易に作製できる、汎用的な方法が開発された。この方法は工業スケールに拡張できる可能性があり、二次元材料の市場進出への重要な足掛かりになると期待される。

現代の材料科学は、結晶固体中での規則的な原子配列の乱れである「欠陥」の深い理解に基づいている。欠陥という言葉は欠点や傷を連想させるが、結晶においては欠陥の存在によって材料の有用性が増すことが多い。例えば、酸化アルミニウム ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ ) の結晶からなる鉱物である鋼玉 (コランダム) は、純粋であれば無色透明だが、不純物として微量のクロム (Cr) や鉄 (Fe) などを含むと鮮やかな色を呈するルビーやサファイアになる。また、ケイ素 (Si; シリコン) 結晶に不純物を添加すると物性の制御が可能になり、これがコンピューティングやロボット工学の飛躍的な発展につながった。今回、北京航空航天大学 (中国) の Zhiguo Du ら<sup>1</sup> は、意図的に不純物を添加した有用な二次元 (2D) 材料を作製する汎用的な方法を開発し、*Nature* 2020年1月23日号492ページで報告した。この方法を利用すれば、次



ルビーの原石。不純物としてクロムが微量に含まれていることで鮮やかな赤色を呈する。

世代デバイスの製造上の問題を解決できる可能性がある。

遷移金属カルコゲニド (TMC) は、電池やフレキシブルエレクトロニクスからバイオセンサーや浄水システムまで、幅広い応用に極めて有望な新材料である。TMCは、モリブデン (Mo)、タングステン (W)、イットリウム (Y) などの遷移金属と、硫黄 (S)、セレン (Se)、テルル (Te) などのカルコゲン元素 (周期表の第16族元素) からなる層状化合物で、単層のTMCでは金属元素を変える (例えば、別の金属を少量添加する) と特性が大幅に変化する。つまり、単層TMCは金属の組成を変えることで、金属から半導体へと変化したり、超伝導体にまで変わり得るのだ。

材料科学研究ではここ数年、化学気相成長法を用い、複数の異なる単層TMCを組み合わせることで単一のヘテロ構造を作製することで、既存のシリコン系デバイスよりも優れた特性を持つ極薄電子デバイスを作製する、という試みに重点が置かれてきた<sup>2-4</sup>。また、単一シート内に特性の異なる領域 (金属相と半導体相など) が共存するTMCを用いた機能性デバイスも作製されている<sup>5</sup>。しかし、こうした手法は実験室スケールの試作品の作製には適しているものの、実世界の応用にはまだまだ不十分だ。

単層TMCを機能性デバイスに組み込む上で長年問題となっているのは、周囲条件下で1カ月以上安定な金属相の単層TMCがほとんどないことである<sup>6</sup>。Duらは今回、意図的に不純物を添加する「ドーピング」という手法に基づく技術を用いることで、周囲条件下で約1年間にわたり安定に存在し得る、金属相を含む単層TMCを作製し、この問題を克服した。

20世紀後半に始まった、エレクトロニクスのアナログからデジタルへの大規模な移行である「デジタル革命」は、このドーピングによって形作られた。今から80年前<sup>7</sup>、純粋なシリコンにホウ素 (B) やリン (P) といった不純物 (ドーパント) 原子を添加することで、それぞれp型半導体とn型半導体が作製された。p型半導体とn型半導体をつないだp-n接合は、コンピューティングの基礎となっている。その後もドーピング技術の有用性は変わらず、実際、我々の周りの日常的な電子機器に広く用いられている。同様に、今回Duらが開発した新たな2D材料ドーピング技術も、長期にわたってこの分野に影響を及ぼすと予想される。

Duらの単層TMC作製法は、3つの工程からなる (図1)。彼らはまず、2種類の遷移金属 (例えばWとY; Yはドーパント原子となる)、周期表の第13族元素または第14族元素、炭素からなる結晶を作製した。次に、この結晶をカルコゲン含有気体とP蒸気の下で、高温 (873~1373 K) で4時間加熱した。この反応では、カルコゲン含有気体からカルコゲン原子が、P蒸気からP原子が供給され、Y原子とP原子を共ドーピングしたTMC結晶が生成する。最後に、Duらは液体剥離と呼ばれる方法でTMC結晶を単層TMC

## ドーピング技術を用いることで、 周囲条件下で約1年間にわたり 安定に存在し得る、 金属相を含む単層TMCが 作製された。

へと変換し、液体インク形態の単層TMCを得た。

Duらはまた、この3段階の二重ドーピング法において、1つ目の工程で2種類ではなく1種類の遷移金属を含む層状結晶を作製したり、2つ目の工程でP蒸気を外したりすることで、非ドーピング単層TMCや単一原子をドーピングした単層TMCも得ている。こうした原料や条件の調節によって、彼らは最終的に、合計6種類のドーピング単層TMCと7種類の非ドーピング単層TMCを作製し、この2D材料作製法の汎用性を実証した。なお、これらの単層TMCは、走査型電子顕微鏡法をはじめとする複数の特性評価法によって、金属相を有することが確認された。

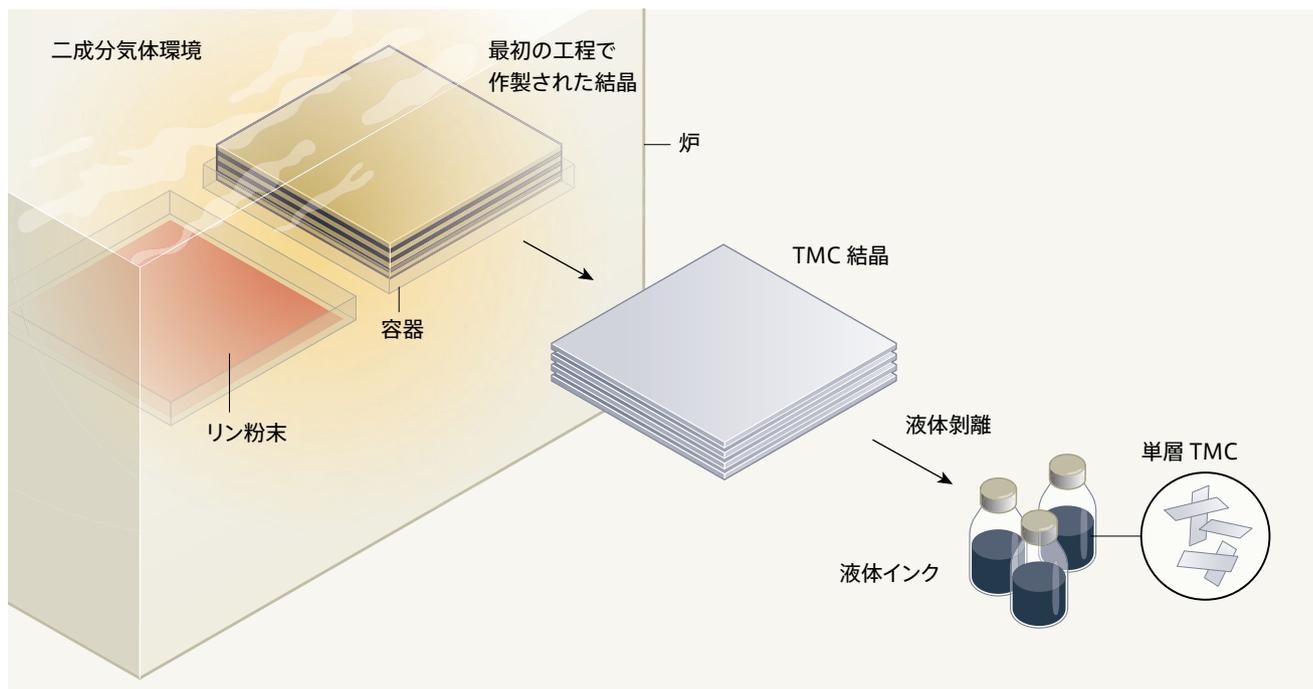


図1 空気中で安定な遷移金属カルコゲニド (TMC) の作製法

Duら<sup>1</sup>は、3つの工程からなる単層TMC材料の作製技術を実証し、得られた材料が周囲条件下で約1年間にわたり安定であることを示した。彼らはまず、2種類の遷移金属、周期表の第13族元素または第14族元素、炭素からなる結晶を作製した。次に、作製した結晶を容器に収めて炉内に入れ、2種類の気体を含んだ雰囲気中で4時間加熱した。この二成分気体は、カルコゲン (周期表の第16族元素) 含有気体と、炉内の別の容器でリン粉末を加熱することによって生成したリン蒸気からなる。そして、この反応過程で生成したTMC結晶を、液体剥離というプロセスを用いて単層TMCに変換することで、液体インク形態の単層TMCを得た。



近年、インクジェット印刷に使える高品質な2D材料が注目されている。Duらが作製した今回の単層TMCは、液体インクの形で得られることから、印刷によるデバイスの製造に有望である。

今回の方法の主な長所の1つは、最終的な2D材料が液体インクの形で得られることである。この分野での関心は近年、エピタキシャル成長法や化学気相成長法などによる薄膜の作製よりも、商業用の高品質2D材料インクの製造の方に明らかにシフトしてきている<sup>8,9</sup>。エピタキシャル成長法などでの薄膜作製では、成長基板から膜を剥がす剝離プロセスが必要だが、このプロセスは材料の質を劣下させる上、さらなる処理を必要とする<sup>10,11</sup>。これに対し、単層TMCインクは、インクジェット印刷やスピンドーピングなどの手法で任意の基板上に簡単に塗布できるため、集積化による3Dシステムの形成も容易になる<sup>12,13</sup>。

科学的観点からは、2D材料は、身の回りの環境で安定かつ使用可能でなければならない。その点では、Duらの今回の研究成果は、少量（1%未満）のドーパント原子の存在によって単層TMCが安定化することを示しており、この分野にとって有望といえる。この結果はまた、周囲条件下でわずか数時間もせずに劣化し得る2D材料を安定化させる試みで検討すべきは、単層システムを複雑化する恐れのある封止層ではなく、元素のドーピングの使用であることを示唆している。

次なるステップは、理論家にとっては単層TMCに適した「安定化ドーパント元素」を予測することであり、実験家にとっては地球上に豊富に存在する元素の使用を検討す

ることだろう。一方、Yは比較的希少だが単層TMCの安定化に必要なYやPはごく少量なため、今回の手法を採用して、TMCの信頼できる精密な二重ドーピングを可能にする先進的な装置を製作することもできるはずだ。今回のDuらの研究は、どんな新材料が発見されたとしても、それらの原子レベルの欠陥を理解し、操作して、使えるようになることが引き続き重要であることを実証している。不必要な原子などなく、全ての原子には意味があるのだ。

翻訳：藤野正美

## Versatile strategy for making 2D materials

Vol. 577 (477-478) | 2020.1.23

Wei Sun Leong

シンガポール国立大学に所属

1. Du, Z. et al. *Nature* **577**, 492-496 (2020).
2. Sahoo, P. K., Memaran, S., Xin, Y., Balicas, L. & Gutiérrez, H. R. *Nature* **553**, 63-67 (2018).
3. Leong, W. S. et al. *J. Am. Chem. Soc.* **140**, 12354-12358 (2018).
4. Zhang, Z. et al. *Science* **357**, 788-792 (2017).
5. Kappera, R. et al. *Nature Mater.* **13**, 1128-1134 (2014).
6. Lin, H. et al. *Nature Mater.* **18**, 602-607 (2019).
7. Hey, T. & Pápay, G. in *The Computing Universe: A Journey through a Revolution 123* (Cambridge Univ. Press, 2014).
8. Lin, Z. et al. *Nature* **562**, 254-258 (2018).
9. Pan, K. et al. *Nature Commun.* **9**, 5197 (2018).
10. Shim, J. et al. *Science* **362**, 665-670 (2018).
11. Leong, W. S. et al. *Nature Commun.* **10**, 867 (2019).
12. McManus, D. et al. *Nature Nanotechnol.* **12**, 343-350 (2017).
13. Sivan, M. et al. *Nature Commun.* **10**, 5201 (2019).

# 2020年注目の技術

これからの1年間に大きな影響をもたらす可能性のある技術開発は何だろう？  
思想的リーダー7人が、それぞれ予想を述べる。

## より良いクライオ電顕標本

### HONGWEI WANG

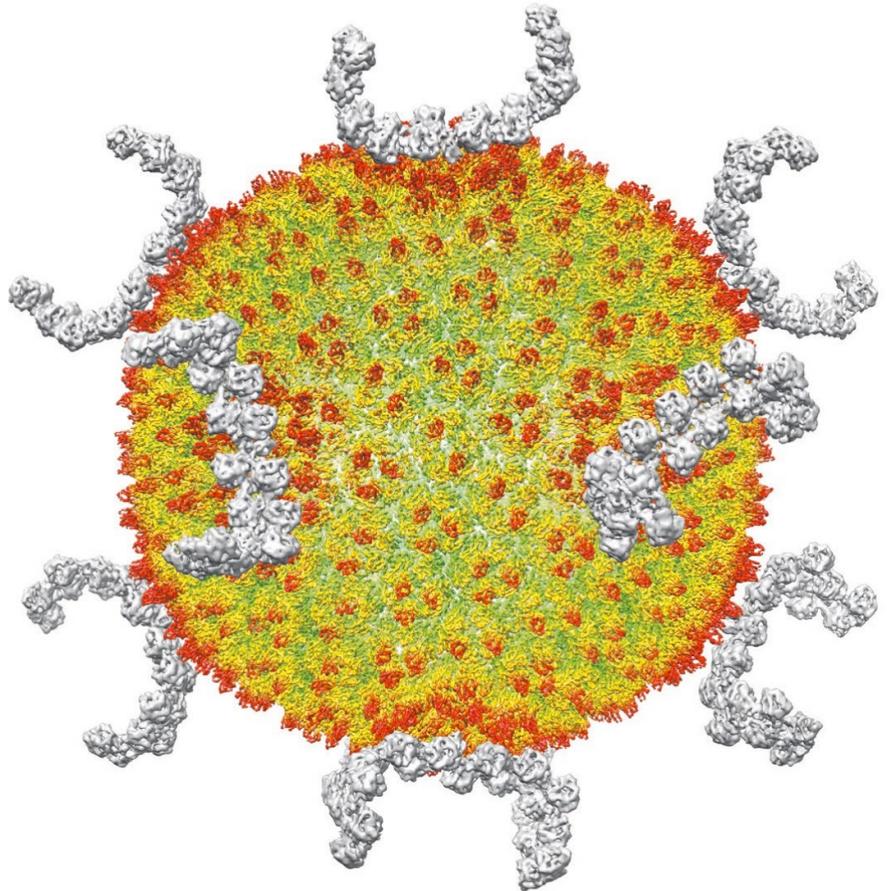
清華大学 (中国・北京) の構造生物学者

2～3年のうちに、透過型クライオ電子顕微鏡(以下、クライオ電顕。極低温電顕とも呼ばれる)が、巨大分子の構造解明の最強のツールになるだろうと私は考えている。巨大分子の構造は、生化学的機序の理解や薬剤開発に重要であり、それらをより効率的に構造解析できる方法があれば、このような研究をスピードアップできるだろう。

クライオ電顕では、生物学的標本を液体窒素で急激に冷凍する。こうすることで、分子中の水分が失われにくくなり、画像化に使用される高エネルギー電子による損傷を低減できる。しかし、標本作製は主要なボトルネックだ。標本が悪ければ、良い画像は得られない。生物学的標本にはタンパク質が含まれることが多いが、タンパク質は凍結過程で使用される薄い液体層の表面で折り畳みが解きほぐされてしまうのだ。

このアンフォールディングを防ぐため、研究者たちは、液滴を適用する前に、炭素が格子状に結合したグラフェンなどの二次元材料にタンパク質をつなぎとめるなどの方法を開発中だ。この処理によって、タンパク質を空気-水界面から遠ざけつつ、液滴をさらに小さくできる<sup>1</sup>。

いくつかの研究室では、より大きい液滴から余分な液体を抜き取るという



クライオ電子顕微鏡を用いて得られた画像から再構築したSH1 ウイルス。

昔ながらの厄介な方法を使わずに、ナノリットルサイズの標本を直接、基板表面に置いている<sup>2</sup>。別の方法では、冷凍された細胞を集束イオンビームで100ナノメートル以下の薄い層にスライスする<sup>3</sup>。薄層にすることで、細胞中の分子を細胞状況の中で研究することができる。

クライオ電顕で特定の分子の構造を解くには、通常、最大1万枚の画像を

集めて分析する必要があり、その作業には数週間から1カ月かかる。多くの画像が不完全で、使うことができない。しかし、理論的には、画像が数十枚あれば十分はらずで、それらを集めて分析するには丸1日もかからないだろう。このようなスループット(一定時間での処理能力)の向上は、より効率的に病気の機構を理解して、薬剤を開発する助けになるかもしれない。

### RNA 分析を改良

#### SARAH WOODSON

ジョンズホプキンス大学

(米国メリーランド州ボルティモア) の生物物理学者

私は、アプタマーと呼ばれるライトアップ型RNA鎖を使用するロングリードRNAシーケンシングと生細胞イメージングに注目している。これらの技術はまだ成熟には至っていないが、この1~2年のうちに大きな変化が訪れると私は予想する。

ショートリードシーケンシングはRNA生物学分野を変えた。これによって、例えば、RNA塩基配列中のどこに生化学的に修飾された残基が含まれるかが分かるようになったのだ。しかし、さらに長いリードが得られるシーケンシング技術をオックスフォード・ナノポア社 (Oxford Nanopore) やパシフィックバイオサイエンス社 (Pacific Biosciences ; PacBio) などが提供し始めると、状況はさらに変化した。この技術は現在、細胞内で特定の修飾がどれくらいありふれたものであるか、そして、RNA分子内の一部分の変化が別の部位の変化と相関するかどうかを調べるのに役立っている。

ライトアップ型アプタマーは、蛍光色素に結合するように実験室で開発された一本鎖のDNAまたはRNAの分子である。幾種類かの海生動物が産生する緑色蛍光タンパク質のRNA版と思ってもらえばいい。そして、これらのアプタマーが色素に結合すると、色素の蛍光強度は増大する。これによって研究者は、例えば、神経変性疾患の原因となる細胞内RNAクラスタの形成を追跡できるようになる。

初期のライトアップ型アプタマーは信頼性が低かった。それらの光シグナルは弱く、また、アプタマーが標的と

するRNAと結合すると塩基配列がミスフォールドするため、全く働かなくなることもあった。しかし、いくつかの研究チームが新しいタイプの蛍光RNAを開発するなど、既存のアプタマーの明るさを改良し、異なった色で輝くバリエーションを作り出す動きが盛んであるのを、私は論文や口頭発表で見てきた。

私の研究室では化学フットプリント法を使用して、細胞の中のRNAフォールディングを研究してきた。多くの疾患がRNA構造の変化に関連しているが、その解明は非常に難しかった。今、私たちは、がんやメタボリック症候群、アルツハイマー病などの疾患におけるタンパク質-RNA凝集体について研究するために、ロングリードシーケンシングとライトアップ型アプタマーを使い始めている。これらの技術を使用すれば、細胞死などの疾患の特徴と、細胞中でRNA分子に起こっていることをより正確に関連付けられるだろう。

### マイクロバイームを解読

#### ELHANAN BORENSTEIN

テルアビブ大学 (イスラエル) の

コンピュータシステム生物学者

過去10年間に、微生物集団の遺伝的内容物の塩基配列を解読する方法により、ヒトのマイクロバイームの構成が調べられてきた。より最近では、科学者たちは遺伝子や転写物、タンパク質および代謝物質の情報を統合することによって、マイクロバイームがどんなことをしているかを解明しようとしている。中でも代謝物質は特に興味深い。多くの宿主-マイクロバイーム相互作用は、細菌が作り出したり消費したりする代謝物質を通して起こるからだ。従って、代謝物質の研究から、マイク

ロバイームがどのように私たちの健康に影響を与えるかについて、最も詳しい知識がもたらされる可能性がある。

マイクロバイーム-メタボローム研究の数は急激に増加している。例えば、一連の糞便試料を調べる研究などだ。そうした研究ではメタゲノムシーケンシングを用いて各試料中に存在する微生物種やそれらの存在量を特定したり、質量分析などの技術を使って異なる代謝物質の濃度を測定したりしている。これらの2つのプロファイルを合わせることで、マイクロバイームのどのメンバーが何をしているか、そして、その結果、特定の微生物が、ある代謝物質のレベルを決定するのかどうかを明らかにできるのではないかと期待される。

しかし、これらのデータは複雑かつ多次元的であり、複数の種と経路を抱き込んだ相互作用の大掛かりなネットワークが存在する可能性もある。そして、そうした相互作用のネットワークから、最終的に一連の代謝物質が産生されている可能性がある。科学者たちは、マイクロバイームとメタボロームのデータを結び付けて、これらの予測不能な性質やパターンを学ぶための計算方法を発表してきた。そのような方法は、単純な相関関係ベースの分析から複雑な機械学習アプローチにまで及ぶ。機械学習アプローチでは、既存のマイクロバイーム-メタボロームデータセットを使用して、新しい微生物集団におけるメタボロームを予測したり、微生物-代謝物質の関係を復元したりする。私たちの研究室は異なった戦略を取っている。統計的手法によって微生物-代謝物質関係を発見するのではなく、特定の微生物の構成がメタボロームにどのように影響するかについての私たちの考えを機構モデル化し、それらのモデルをそれら自身の解析の一部として使うのである。実際に、私たち

はこの手法を使って、「ゲノムと代謝の情報をベースとして、各微生物が特定の代謝物質を産生したり取り込んだりする能力についてどんなことを知り得るのか？」などの疑問の答えを得ようとしている。それが分かれば、特定の微生物集団が特定の代謝物質を産生または分解する能力を予測することができ、これらの予測を実際のメタゲノムデータと比べることが可能になる。私たちは、このアプローチによって単純な相関関係ベースの解析に潜む落とし穴を避けられることを示した<sup>4</sup>。そして、この先の数カ月のうちに、解析の枠組みの改定版を発表する予定だ。

このような研究によって、例えば、有害な代謝物質の過剰生産や、有益な代謝物質の生産減少の原因となる特定の微生物を明らかにするなどによって、マイクロバイオームベースの治療法を改善できるかもしれない。

## がんを計算する CHRISTINA CURTIS

スタンフォード大学 (米国カリフォルニア州) の  
計算システム生物学者

がんについては、疾患が形成される過程を見ることはできない。見ることができるのは最終的な結果のみ。臨床的に検知可能になって、ようやく私たちは腫瘍の試料を採取できるのだ。その頃には腫瘍はすでに多くの変異を獲得しているため、私たちは何が起っていたかを推測するしかない。

私たちの研究チームは、組織の空間的な構造を説明しつつ、腫瘍プログレッションの動態を探るための計算モデルを作った。このモデルを使えば、さまざまなシナリオをシミュレートして、患者データを模擬した変異パターンを

持つ「仮想腫瘍」を発生させることができる。実際のゲノムデータとシミュレーションデータを比べることによって、患者の腫瘍の原因となった可能性の高いパラメーターがどれなのかを推論することが可能になる。

私はこれらの推論的アプローチを、最近登場してきたバーコード法や記録法を使った腫瘍系統と表現型の直接測定によって補えるようになったことに興奮している。過去2年間の進歩には、哺乳類の発生中の細胞の運命を記録できるCRISPRベースのバーコードの発展も含まれている<sup>5,6</sup>。他の技術では、RNAの*in situ*発現によるDNAバーコードの画像ベースの検出を使って、細胞の系列、空間的接近性、および表現型を捉えることができる<sup>7</sup>。

大腸がんの増殖をモデル化した研究<sup>8</sup>で、私たちは腫瘍塩基配列データとシミュレーションを使用して原発腫瘍と転移性腫瘍の関係を研究した。これらの推論的分析から、大多数のがんは、原発腫瘍に10万個程度の細胞しか含まれない段階で広がっていたことが分

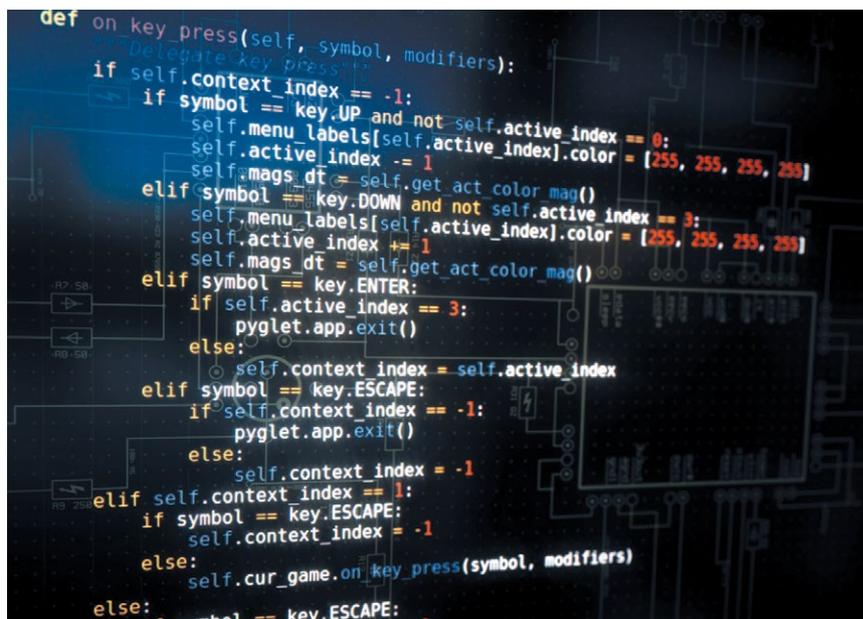
かった。結腸内視鏡検査などの標準的な診断法では検出できない小ささだ。

感度と拡張性が改善されれば、モデル化と測定方法を合わせることで、腫瘍形成中の系統と空間的な関係の両方を追跡できるようになるかもしれない。そうなれば、特定の変異がどのように細胞の適応度に影響を及ぼして、病気のプログレッションを促進するかといった、がんの起源に関する手掛かりが得られるだろう。

## 遺伝子療法の質を高める ALEX NORD

カリフォルニア大学デービス校 (米国) の遺伝学者

遺伝子が細胞や器官に読み出されるやり方を制御するエンハンサーなどの調節性DNA塩基配列の地図を作るという大規模な実験を私たちが始めてから、約15年になろうとしている。これらの地図を完成するにはもっと多くの研究が必要だが、私たちは得た知識を利用



腫瘍のプログレッションをシミュレートするモデルを、ソフトウェアコードを用いて作ることができる。

して、より正確にゲノムを制御できる地点に到達している。

2019年10月に米国イリノイ州シカゴで開かれた北米神経科学学会年会で、エンハンサー塩基配列を特定し、それらを使用して脳の特定の細胞タイプにおいて遺伝子発現を制御することに焦点を合わせたセッションがあり、私は共同議長を務めた。1つのアプローチでは、改変ウイルスを脳に送達し、何千ものエンハンサーをテストして、興味深い遺伝子発現プロファイルを示すものがないかを調べる。2019年に、アレン脳科学研究所（米国ワシントン州シアトル）の研究者たちが、この戦略を使用してヒト脳の特定の皮質層でエンハンサーを探した<sup>9</sup>。そして、ハーバード大学（米国マサチューセッツ州ケンブリッジ）の研究チームはRNAシーケンシングをベースとした方法を用いて、特定の介在ニューロン（神経回路を作り出すタイプの神経細胞）だけで働くエンハンサーを発見した<sup>10</sup>。

エンハンサー塩基配列がいったん特定できれば、科学者たちはそれらを使って、特定の細胞タイプで発現を引き起こすことができるようになるため、遺伝子療法への応用が見えてくる。例えば、遺伝子の1つのコピーの不活性化または欠失によって引き起こされる疾患では、CRISPR-Cas9 遺伝子編集ツールで転写活性化因子をその遺伝子のエンハンサーに向かわせて、使える方のコピーの発現を増大させることができる。マウスでの研究で、これらのアプローチが肥満や、脆弱X症候群、レット症候群やドラベ症候群などの疾患を引き起こす遺伝子発現欠陥を修正できることが示唆されている<sup>11</sup>。ドラベ症候群は重症型てんかんで、現在私の研究室で研究が行われている。ヒトに対する臨床試験に至るにはまだ1年以上かかると思うが、この技術に対して

多くの産業投資がある。これらの方法を使用して、ヒトでの遺伝子療法のやり方に大変革が起こることが望まれる。

## ゲノム構造と機能をリンクさせる

### JENNIFER PHILIPS-CREMINS

ペンシルバニア大学（米国フィラデルフィア）のエピジェネティック研究者で生体工学者

1個の細胞のDNAを端から端まで伸ばすと、その長さは約2mにもなる。しかし、DNAは直径がピンの頭部よりも小さい核の中に収まらなければならない。折り畳みパターンはランダムではなく、染色体はその生物が生まれてから死ぬまで、空間的、時間的に調節された立体構造を取っている。

過去10年間にゲノム解析とイメージング法が進歩したことにより、ゲノムがどのように折り畳まれているかを示す超高分解能地図を作成できるようになった。現在の大きな疑問は、これらの折り畳みパターンは、それぞれどんな機能を持っているのか、そしてそれらはどのように遺伝子発現やDNA複製、DNA修復などの基本的な過程を制御しているのか、である。

いくつかの合成生物学的アプローチにより、さまざまな長さや時間のスケールで、ゲノムを折り畳んで、調べることができる。CRISPR-GOと呼ばれる方法では、核の上、または核内の特定のコンパートメントまでDNA断片を運ぶことができる<sup>16</sup>。この技術によって科学者たちは、DNA塩基配列の核での位置がどのように遺伝子機能を決定するかを調べることができるだろう。

もう1つ別の方法は、私たちの研究室のLADL (light-activated dynamic looping) ツールである。このツールは、

光とCRISPR-Cas9を使用して、長い距離にある特定のDNA断片同士を要求に応じてつなぎ合わせる<sup>17</sup>。これによってエンハンサーを、数千あるいは何百万塩基も離れた標的遺伝子にじかに接触させることができるので、直接その調節塩基配列の機能を評価できる。この標的遺伝子の発現は上昇するのか、低下するのか、そしてそれはどの程度なのか、といったことを調べられるのだ。この技術により、さまざまな疾患で高度に障害されている遺伝子発現の正確な時空間的制御が可能になる。

3番目のシステム (CasDrop) では、別の光活性化CRISPR-Cas9システムを使用して、DNAの特定の断片を、核内の膜のない「濃縮物」へと引き込む<sup>18</sup>。細胞内でのそれらの機能は、数年前に発見されて以来、熱心に議論されてきた。

こうした技術の未来を考えると胸が躍る。これらの立体ゲノムエンジニアリングツールをCRISPRベースの生細胞イメージングの技術と合体させることによって、私たちは細胞内でリアルタイムにゲノムを設計し、観察できるようになるだろう。

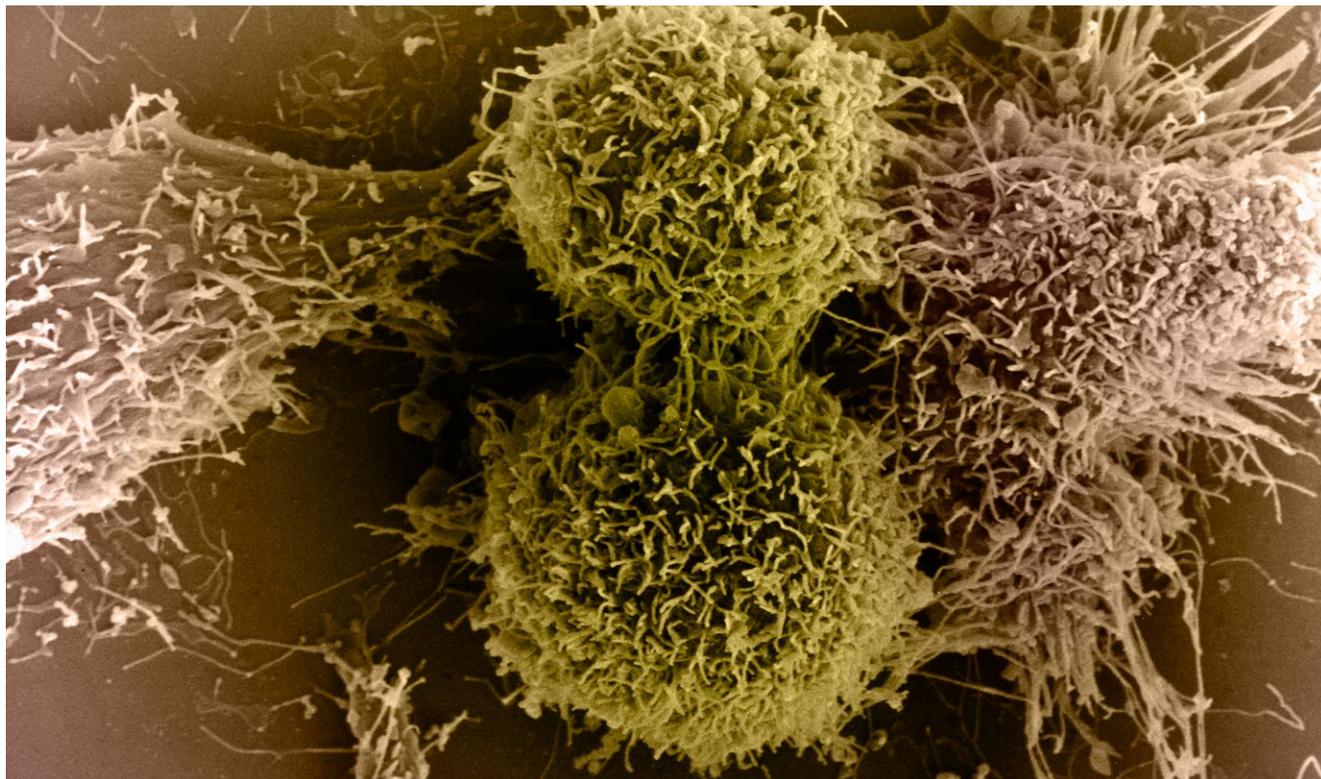
機能が構造を作り出しているのかもしれない。または、構造が機能を作り出しているのかもしれない。この大いなる謎は、これらのエンジニアリングツールで解明できる日が来るだろう。

## 単一細胞シーケンシング

### J. CHRISTOPHER LOVE

マサチューセッツ工科大学コッホ統合がん研究所（米国マサチューセッツ州ケンブリッジ）の化学エンジニア

私は、患者により速く、より利用しやすく薬を届ける方法に興味を持っている。必要とされる技術は多方面にわた



細胞傷害性T細胞の走査電子顕微鏡画像。

る。1つには、例えば単一細胞シーケンシングといった発見が必要だ。また、患者にその技術を届けるという問題がある。つまり製造のパートだ。これは、稀な疾患または少数の患者のための薬では特に関連があり、既存薬の世界的な供給についてさえも言えることである。

発見の前線では、私たちはマサチューセッツ工科大学 (MIT; 米国ケンブリッジ) の同僚たちとの共同研究により、ハイスループット単一細胞RNAシーケンシングのために安価なポータブルプラットフォームを開発してきた<sup>12</sup>。しかし、異なる役割や抗原特異性を持つ免疫細胞のサブタイプを区別するのに十分な分解能を得ることなどはいまだに難題である。この1~2年で、私たちはいくつかの方法で単一細胞ゲノムシーケンシングの性能を高めてきた。まず、私たちは低発現転写産物をより効率的に検出する方法を編み出した<sup>13</sup>。そして、Tリンパ球特異的に、各細胞の遺伝子

発現プロファイルとその独特な抗原受容体の塩基配列を結び付けるプロトコルを設計した<sup>14</sup>。

一方、ダナ・ファーバーがん研究所 (米国マサチューセッツ州ボストン) の研究チームは、創意に富んだライブラリ・スクリーニング戦略を発表した。この方法により、方程式の反対側、すなわち、特定のT細胞受容体がどの抗原を認識するかを調べられる<sup>15</sup>。

私はMITの共同研究者であるAlex Shalekらと共に、私たちの単一細胞RNAシーケンシングプラットフォームを商業化するためにHoneycomb Biotechnologiesという会社を立ち上げた。アフリカで収集した細胞試料を調べる際に、遠心分離機で細胞を遠沈させて細胞を試験管内にくっつけ、それを液体窒素中で冷凍して送る代わりに、単一細胞サイズのウェルのアレイを送るだけで済むのである。アレイの大きさはUSBメモリくらいだ。この技

術により、単一細胞の保管とゲノムプロファイリングが世界中のどこでも、ほとんどどんな試料でも可能になるかもしれない。

翻訳：古川奈々子

## Technologies to watch in 2020

Vol. 577 (585–587) | 2020.1.23

Esther Landhuis

米国サンフランシスコを拠点とする  
科学ジャーナリスト

1. Liu, N. et al. *J. Am. Chem. Soc.* **141**, 4016–4025 (2019).
2. Wei, H. et al. *J. Struct. Biol.* **202**, 170–174 (2018).
3. Schaffer, M. et al. *Nature Meth.* **16**, 757–762 (2019).
4. Noecker, C. et al. *mSystems* <https://doi.org/10.1128/msystems.00579-19> (2019).
5. Chan, M. M. et al. *Nature* **570**, 77–82 (2019).
6. Kalhor, R. et al. *Science* **361**, eaat9804 (2018).
7. Askary, A. et al. *Nature Biotechnol.* **38**, 66–75 (2020).
8. Hu, Z. et al. *Nature Genet.* **51**, 1113–1122 (2019).
9. Mich, J. et al. Preprint at bioRxiv <https://doi.org/10.1101/555318> (2019).
10. Hrvatin, S. et al. *eLife* **8**, e48089 (2019).
11. Colasante, G. et al. *Mol. Ther.* <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2019.08.018> (2019).
12. Gierahn, T. M. et al. *Nature Meth.* **14**, 395–398 (2017).
13. Hughes, T. K. et al. Preprint at bioRxiv <https://doi.org/10.1101/689273> (2019).
14. Tu, A. A. et al. *Nature Immunol.* **20**, 1692–1699 (2019).
15. Kula, T. et al. *Cell* **178**, 1016–1028 (2019).
16. Wang, H. et al. *Cell* **175**, 1405–1417 (2018).
17. Kim, J. H. et al. *Nature Meth.* **16**, 633–639 (2019).
18. Chin, Y. et al. *Cell* **175**, 1481–1491 (2018).

## Natureは 次に何をすべきか

Natureが150周年を迎えたのを機に、その価値観と、Natureを改善する方法について考えることにした私たちは、読者の意見をどうしても聞きたくて、アンケート調査を実施しました。

これからの10年間にNatureが注力する活動の中で最も重要度の高いものは何だと思えますか、という設問に対し、500人以上の読者から回答をいただきました。感謝申し上げます。特に多かった回答は次の4つです。(1) Natureに掲載された論文とデータへのアクセス向上。(2) 論文検索をより簡便に、また論文はより理解しやすいものに。(3) 研究の公正性を高める努力。(4) グローバルな課題に取り組む研究論文の出版、発信。他にも、数々のコメントをいただきました。それらも参考にし、新たな10年に向けて歩みを進めます。

広い意味での「アクセシビリティ」の改善を求める回答もありました。Natureに掲載される論文を「専門家ではないが好奇心の非常に強い読者にとっても読みやすいものにしてほしい」と書かれていたのです。私たちは、Natureに掲載される論文のアブストラクトとニュース記事およびオピニオン記事の全てについて、記述を明確にし、多様な研究分野とキャリアステージの読者を引きつける内容となるよう努めていますが、「神経科学者にも読みやすい古生物学のコンテンツ、古生物学者にも読みやすい神経科学のコンテンツの両方を目指せ」というご指摘もありました。Natureが「科学の世界的な普及における真実性と公平性」を維持すべきという別の読者の回答も同じく重要です。

また、Nature Briefing（毎日発行）を多くの読

多くの読者が、本誌に地球規模の課題に注力することを求めていると分かり、嬉しかったです

者が賞賛くださったことを嬉しく思います。新しい情報が大量に押し寄せる中、皆さんが圧倒されずに理解できるようにしたいと私たちは思っています。

オープンアクセスやオープンデータ、再現性の各方針の採用をさらに進めてオープンサイエンスを一層推進するよう求める回答も複数ありました。Natureの方向性を決める上で有益な情報です。また、Natureに政策と政治の話題が掲載されている理由を尋ねる声も多くありました。私たちは、こうした記事をNatureの重要な構成要素と考えています。政策決定は研究と研究者の生活に影響を与え、また研究成果は政策決定に影響を与えるからです。

Natureが地球規模の課題に注力することを多くの読者が求めていると分かったのも、嬉しいことでした。Natureは、国連の持続可能な開発目標に該当する分野の論文出版と報道に力を尽くしており、2020年は多忙な年になりそうです。10月には、国連生物多様性条約の締約国が中国の昆明で会議を開き、新たな世界的目標を設定します。11月には世界の指導者が英国グラスゴーで一連の新たな気候目標に合意予定です（より野心的な目標になることを願っています）。それに先立ち、6月の国連海洋会議に各国の代表者と科学者や企業、支援団体がリスボン（ポルトガル）に集まります。

また、論文著者と寄稿者の多様性促進に注力すべきという回答もありました。我々はこの活動を強化しており、弊社イベントの講演者パネルと組織委員会に必ず女性を起用すると表明しました（2020年3月号「『マネル』にさせない」参照）。

ある読者は、科学が人類の遺産の極めて重要な一部であることを気付かせてくれました。「Natureには、改善を続け、次世代がアクセスしやすいように重要な情報を保存、厳選する努力をしてほしい」。我々も、大いに賛成です。

翻訳：菊川要

What you want Nature to do next

Vol. 577 (598) | 2020.1.30

## がんのカタログ化

### 38種類のがんの全ゲノム塩基配列

今回、がん種横断的全ゲノム解析 (PCAWG ; Pan-Cancer Analysis of Whole Genomes) コンソーシアムは、38種類のがんにわたる2600例以上のがん組織とそれらに対応する正常組織の全ゲノムを対象とした総合解析について報告している。PCAWGの研究者らは6報の論文で、がんゲノムの進化と構造の多様性を調べ、がんを駆動する遺伝的事象を再評価し、変異シグネチャーのカatalogを提示している他、さまざまながん種の全ゲノムについて、構造の多様性の統合解析、進化の軌跡、トランスクリプトームのデータを報告している。これらの論文を総合すると、がんの遺伝的複雑性に関する新たな全体像と共に、腫瘍の発生を駆動する生物学的変化を調べるための貴重な情報資源が得られる。



Cover; 10.1038/s41586-020-1969-6; 10.1038/s41586-020-1943-3; 10.1038/s41586-020-1965-x; 10.1038/s41586-019-1913-9; 10.1038/s41586-019-1907-7; 10.1038/s41586-020-1970-0

## 物性物理学

### 室温超伝導を求めて

最近、高い圧力をかけた水素化ランタン系において過去最高の温度で超伝導が発見されたことで、室温超伝導の探索が再び活発化している。今回I. Erreaらが報告している新しい計算結果を考慮すると、そうした取り組みが機構面からさらに加速されるかもしれない。彼らは、通常無視されている原子の量子ゆらぎが、水素化ランタンの高圧超伝導相の結晶構造を安定化させる上で重要な役割を果たすことを示している。そうした効果は、他の高温超伝導候補系においても重要になると予想されるため、予測や今後の発見に指針を与えるのに役立つと思われる。

10.1038/s41586-020-1955-z

## 神経科学

### 神経回路の生化学的影響が社会的行動を駆動する

ダーシン (darcin) は雄の齧歯類尿中の主要タンパク質で、おそらく配偶者選択に関わっている。今回R. Axelらは、副嗅球と扁桃体を含む神経回路を明らかにし、これがダーシンに応答してこのフェロモンに関連した全応答を駆動することを示している。

10.1038/s41586-020-1967-8

## 微生物学

### 溶原性ファージがCRISPRの喪失を引き起こす

細菌の約60%のゲノムにはCRISPR-Cas免疫系が欠失しているという観察結果や、近縁の細菌株の間でも関連するcas遺伝子が非常に多様なことから、細菌集団ではCRISPR-Cas系の喪失と獲得が頻繁に起こっている可能性が示唆される。今回E. WestraとA. Chevallereauらは、このような不均一な分布が生じる理由が、I型CRISPR-Cas系によるバクテリオファージの排除の効率が、溶原性ファージ(溶菌性と溶原性の生活環のどちらにも入れるファージ)の場合、厳密な溶菌性バクテリオファージに比べてはるかに悪いためであると推論している。これは宿主細菌にとって適度のコストであり、細菌集団からCRISPR-Cas系が失われる原動力になる。ファージが抗CRISPR (acr遺伝子)を持っているとこの喪失効果がなくなることから、この遺伝子はファージにとってだけでなく、このような状況下では宿主にとっても有利に働くことが示唆される。また、この現象は自然界で広く見られる可能性があることも分かり、CRISPR-Cas系が細菌に不均一に分布している理由をこれで説明できるかもしれない。

10.1038/s41586-020-1936-2



細菌に感染するウイルス (バクテリオファージ)

## 細胞生物学

### ヒト脳発生のオルガノイドモデルには改善が必要か

ヒト脳発生の三次元オルガノイドモデルが急速に取り入れられたことにより、神経回路の組み立てや機能について、新しい多くの知見が得られるようになってきている。しかしA. Kriegsteinらは、オルガノイドの発生が脳の自然な発生を忠実に再現していない可能性があるという証拠を示している。ヒト脳の細胞は、発生中に異なる軌跡をたどって、広範で多様な細胞サブ

タイプのプールを生み出すが、オルガノイド細胞の運命の軌跡は、共通性が高く成熟度が低く、細胞は似たような分子シグネチャーを示し、空間的分離を示さないようである。これらのデータや解析から、ヒト脳発生のオルガノイドモデルには改善の余地がある可能性が示唆された。

10.1038/s41586-020-1962-0

## ウイルス学

### 潜伏中のSIVとHIVを再活性化する

HIV感染を根絶するには、このウイルスを潜伏感染細胞から追い出してから排除しなくてはならない。これはHIV治療のための、いわゆる「ショック・アンド・キル」方式の論理的根拠である。ウイルスにショックを与えて隠れ家から追い出すこれまでの方法は最適とは言えず、非効率的であった。今回2つの研究がそれぞれ、SIV感染アカゲザルとHIV感染ヒト化マウスでロバストなウイルス再活性化を達成するための方法を報告している。G. Silvestriらは、インターロイキン15スーパーアゴニストの投与をCD8<sup>+</sup>リンパ球除去と併せて行い、投与を受けた全ての動物で、かなりの規模の持続的なウイルス再活性化を達成した。一方、V. Garciaらは、非カノニカルなNF- $\kappa$ Bシグナル伝達経路の活性化物質を用いて、同様の結果を得ている。これらのショック法は共に、再活性化ウイルスのクリアランスを達成する殺傷成分と組み合わせる必要があるが、これまでで最も強力な潜伏ウイルス再活性化手法であり、潜伏を維持するための機序についての知見をもたらしている。

10.1038/s41586-020-1946-0; s41586-020-1951-3

2020年2月13日号

Vol 578 / Issue 7794

## 三角形のレーザー

### エッジのトポロジカル効果を使った電気的に駆動されるレーザー

電気的に駆動される半導体レーザーは、最も一般的なレーザーの一種で、光ファイバー通信からレーザー印刷やバーコードリーダーまで、我々の日常生活で広く使われている。しかし、半導体レーザーの性能は、半導体の欠陥、つまり製造時や実装時に導入される損傷や不完全さの影響を受ける。今回Q. Wangらは、量子カスケードレーザーに基づくテラヘルツレーザーを報告しており、そうした問題は光のトポロジカルな特性を利用することで解決できる可能性を示唆している。著者らは、配向が異なる



2つのフォトニック結晶格子の間に、表紙に示すような三角形の界面を作って、鋭い角や欠陥があってもテラヘルツ放射を放出できる、トポロジカルエッジ状態を生み出した。このレーザーは電気的に駆動されるので、トポロジカル系の実用に向けて道を開く可能性がある。

Cover; 10.1038/s41586-020-1981-x

## 材料科学

### 乱れているがランダムではない

プルシアンブルーとその類似体は、広く関心を集めている材料であり、例えば、電池材料、ガス貯蔵媒体、ゲスト応答性の磁気系、電子系、光学系の候補材料として研究されてきた。その実用性の中核となっているのは、空孔ネットワークによって促進される可逆的な質量輸送能で、これまでこの空孔ネットワークはランダムだと考えられていた。しかし、大きな材料中の欠陥を解析して欠陥の秩序をより詳細に明らかにすることは、技術的に困難である。今回A. Goodwinらは、多くのプルシアンブルー類似体の単結晶の合成と構造解析に成功したことを報告している。これらの材料の単結晶回折によって、弱いが高度に構造化された散漫散乱パターンが明らかになった。著者らは、このパターンを、三次元二体相関分布関数解析とモンテカルロシミュレーションを組み合わせで解釈し、空孔はランダムに分布しているのではなく、相関とネットワークを持つことを明らかにして、正方平面構造や一次元ジグザグ構造などの明確な空孔モチーフを特定した。さらに著者らは、空孔モチーフと結晶化学的考慮事項（電気的中性と中心対称性）や合成温度を関連付けることのできる空孔相互作用モデルを開発した。今回の知見は、プルシアンブルー類似体の化学的性質や合成ルートを調整して細孔連結性やそれに続く輸送特性を系統的に制御するための出発点を提示するものであると、著者らは示唆している。

10.1038/s41586-020-1980-y

## 分子生物学

### piRNAの2つのプロセッシング経路

piRNA (PIWI-interacting RNA) の生合成では、前駆体である pre-pre-piRNA はエンドヌクレアーゼの Zucchini によって切断されると考えられていた。とまりゆきひで 泊幸秀 (東京大学) らは今回、これらの前駆体が Zucchini に依存しないプロセッシングを受ける場合もあることを明らかにしている。この新たに見つかった経路の産物は、Zucchini 経路の産物とは違って、2'-O-メチル化修飾を受けていない。しかし、この2つの経路で作られた pre-piRNA は、どちらもエキソヌクレアーゼの Trimmer によってさらに削り込まれる。

10.1038/s41586-020-1966-9

## 医学研究

### 正常な上皮での喫煙に誘発される変異生成の動態

喫煙は、肺組織において発がん物質誘発性の変異生成につながり、がんを駆動する変異が生じるリスクを高める。疫学研究では、禁煙には有益な累積的効果があることが示唆されている。今回P. Campbellらは、喫煙者、元喫煙者、喫煙非経験者の正常な気管支上皮から得た単一細胞由来のコロニー632個の変異状態を調べた。その結果、喫煙がゲノムの不均一性を高めており、それには既知および新規の変異シグネチャーの散発的な寄与があることが示唆された。現喫煙者の細胞にはがんのドライバー変異の増加が認められる一方、元喫煙者の一部の細胞は変異負荷がほぼ正常でテロメアがより長く、これは、禁煙の効果と気管支上皮のほぼ正常な細胞による復元とが関連付けられることを示唆している。

10.1038/s41586-020-1961-1

## 細胞生物学

### 細胞の品質管理における相分離

生体分子凝縮体は、「膜を持たない細胞小器官」とも呼ばれる、液-液相分離によって形成される特定の細胞分子の動的クラスターである。そのため、このような凝縮体は、特に細胞ストレスなどの困難な状況に直面した際に、特定の細胞過程を引き起こしたり、加速したりすると考えられている。佐伯 泰（東京都医学総合研究所）らは今回、新しいタイプの生体分子凝縮体について報告している。この生体分子凝縮体は、高浸透圧ストレスに続いて核内に形成され、タンパク質分解のための細胞装置であるプロテアソームを含む。これらの凝縮体は、核内のタンパク質分解区画として機能していて、その主要な基質は適切に組み立てられなかったリボソームタンパク質であると考えられる。

10.1038/s41586-020-1982-9

## 細胞生物学

### 相分離がオートファジーの開始を仲介する

液-液相分離 (LLPS) は、生体分子の凝縮体を形成する生物物理学的現象であり、さまざまな細胞機能がより効率的に行えるのはLLPSのためだと考えられている。野田展生（微生物化学研究所）らは今回、LLPSがオートファジーのごく初期段階に起こることを明らかにしている。オートファジーは、凝集している細胞内物質をオートファゴソームと呼ばれる小胞内に隔離してリソソームへと運び、リソソーム内で分解させる過程である。オートファゴソームは、プレオートファゴソーム構造体 (PAS) と呼ばれる部位でde novoに合成され、PASは、酵母では、よく解析の進んでいるAtgタンパク質群と相

相互作用することが知られている。今回、PASは、LLPSによって形成されるAtgタンパク質の凝縮体であることが明らかになった。著者らのデータは、PASの液体状の性質が、オートファジーでPASが機能するために、そして、おそらくは液胞へ局在するために不可欠であることを示唆している。

10.1038/s41586-020-1977-6

2020年2月20日号

Vol 578 / Issue 7795

## ねじ曲げられた神経

### 固形腫瘍はニューロンを操作してがんの増殖を促進する

表紙は、ニューロンの傍に密集している固形腫瘍の想像図である。今回M. Amitらは、頭頸部がん細胞が、近傍の神経細胞を操作してがんの増殖を促進することを示している。著者らは、がん細胞が小さなRNA分子 (マイクロRNA) を含む小胞を分泌し、こうした小胞が近傍の感覚神経細胞に取り込まれることを見いだした。がん細胞が変異型のp53を持つと、分泌された小胞には、神経細胞の成長を阻害するマイクロRNAが現れない。その結果、こうした小胞は神経細胞の増殖を促進し、これを再プログラム化してアドレナリン作動性ニューロンに変え、腫瘍の増殖を助ける。

Cover; 10.1038/s41586-020-1996-3



## 材料化学

### したたり落ちる液滴で発電

小規模な環境発電は、適切な固体材料を滑り落ちる水滴やそうした材料に衝突する液滴によって、接触帯電や静電誘導を介して実現できる。しかし、そうしたデバイスの出力とエネルギー密度は、従来の形態の環境発電と比べて小さい。今回Z. Wangらは、こうしたデバイスの瞬時出力を高めるデバイスアーキテクチャーを開発した。衝突した液滴が広がることで基板と電極の1つが接続され、界面効果だけのときよりも高い電圧が生成される。その結果、この種のデバイスの瞬時電力密度が大幅に向上した。

10.1038/s41586-020-1985-6

## 進化学

### 前障の睡眠への関与

前障は哺乳類の脳構造の1つで、不明な点も多いが、意識との関連が提唱されている。今回G. Laurentらは、爬虫類の前障と相同な構造があることを突き止め、睡眠の制御と特定の

## Highlights

回路活動の発生に複数の役割を持つことを示している。このことから、前障は古くから保存されてきた構造で、脳のさまざまな状態を制御している可能性が示唆される。

10.1038/s41586-020-1993-6



今回、脳に前障と相同な構造があることが明らかになったフトアゴヒゲトカゲ (*Pogona vitticeps*)

### 微生物学

#### 全球に分布する巨大ファージ

今回J. Banfieldらは、多種多様な生態系に由来するメタゲノムのデータセットを調べ、大きなゲノムを持つファージが予想をはるかに超えて広く分布していることを明らかにしている。それらの巨大ファージは、ゲノムの長さが200~735キロ塩基と、これまでに再構築されたものの中で最大で、系統発生的に異なる複数のクレードへと分類された。著者らはまた、CRISPR-Cas系免疫、生合成、転写、翻訳に関する興味深い新機能が予想される遺伝子群も特定した。この研究は、ファージの遺伝子レパートリーを大幅に拡大させるものであり、ファージの生物学的性質に関する今後の発見、そして新たな遺伝子操作ツールの開発に向けて有用な情報資源となる可能性がある。

10.1038/s41586-020-2007-4

### 代謝

#### GDF15はメトホルミンの作用を仲介する

メトホルミンは、2型糖尿病、がん、心血管疾患、老化の治療に使われる薬である。メトホルミン作用の二次的なメディエーターと考えられている因子は数多くあるが、メトホルミン作用の分子機構はまだ解明されていない。A. CollとM. Chenらは今回、メトホルミンの一部の作用（体重減少や摂食量の減少、グルコース代謝への二次的な作用など）が、サイトカインGDF15の活性に直接依存していることを明らかにしている。マウスとヒトにおいて、メトホルミンは血中GDF15の上昇を引き起こし、また、マウスでGDF15を薬理的あるいは遺伝的に阻害したり、GDF15の受容体であるGFRAL (GDNF family receptor  $\alpha$ -like) を遺伝的に除去したりすると、体重減少、肝臓脂肪の減少、インスリン感受性の改善と

いったメトホルミンの作用が全て完全に阻害された。メトホルミンとGDF15との分子的なつながりに関する詳細は解明されていないが、メトホルミンは統合的ストレス応答 (ISR) に関係するミトコンドリア毒性を持つことが知られていて、著者らは、GDF15の増加がISRの腸と腎臓上皮での誘導により引き起こされると考えている。

10.1038/s41586-019-1911-y

2020年2月27日号

Vol 578 / Issue 7796

### 秩序のオーダーメイド

#### 光による電子の整列によって結晶構造にキラリティーが加わる

キラリティー（カイラリティー）は、自然界の物質によくある特性で、右手と左手のような互いに鏡像関係にある分子においておそらく最も一般的に見られる。物性物理学では、結晶の電子構造が同様に幾何学的キラリティーを示し、そうしたキラリティーは結晶格子が形成される際にあらかじめ決めら

れることが多い。しかし、一部の物質では、電子が自発的に配列して、キララでない物体にキラリティーを与えることがある。こうしたジャイロトロピック秩序化は、コレステリック液晶の量子版として説明されてきたが、その観測は難しいことが分かっている。今回N. Gedikらは、遷移金属ジカルコゲニド（半金属1T-TiSe<sub>2</sub>）においてジャイロトロピック秩序化を誘導し、それを観測したことを報告している。表紙は、著者らの方法の想像図で、臨界温度以下に冷却しながら1T-TiSe<sub>2</sub>に円偏光を当てると、片方のキララ領域が優先的に形成される様子を表している。

Cover; 10.1038/s41586-020-2011-8



### 植物生物学

#### 細胞の活性酸素種センサー

植物では、外的ストレスや内的なシグナルに応答して産生した過酸化水素 (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) が、膜タンパク質であるアクアポリンチャンネルを通して細胞内に入るが、細胞がこの活性酸素種を感知する仕組みは不明だった。今回Z. Peiらは、これまで特性が知られていなかったサブファミリーに属するロイシシリッチリピート受容体キナーゼのHPCA1が、シロイヌナズナ (*Arabidopsis*) の孔辺細胞の細胞膜に存在するH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>センサーであることを明らかにしている。彼らは、H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>が、細胞外のシステイン残基を共有結合的に修飾することによってHPCA1

を活性化し、これがHPCA1の自己リン酸化につながることを見いだした。活性化されたHPCA1は次いで、 $H_2O_2$ が誘発する $Ca^{2+}$ 流入チャネルの活性化と気孔の閉鎖を仲介する。

10.1038/s41586-020-2032-3

## 創薬

### 糖ペプチドの新しい作用機構

G. Wrightらは今回、系統発生的な分岐戦略を、専用の自己抵抗性遺伝子決定因子の欠如と組み合わせて用いて、糖ペプチド抗生物質の新しい機能クラスを特定したことを報告している。特定された2つの化合物は、既知のコンプレスタチンと、新たに発見された化合物コルボマイシン (corbomycin) で、これまでに報告されていない共通の作用機構を持っており、細胞壁の自己溶菌酵素の阻害に関与する。これらの酵素は、細菌の増殖中にペプチドグリカンのリモデリングに必要である。これら2つの化合物は、抵抗性変異を選択する傾向が低く、マウスにおいて皮膚MRSA感染の治療に有効であることが示された。

10.1038/s41586-020-1990-9

## 免疫学

### セリアック病のマウスモデル

B. Jabriらは今回、グルテンを含む穀物の摂取によって引き起こされるヒトの腸の炎症性疾患であるセリアック病について、その重要な特徴を再現するマウスの遺伝学的モデルについて報告している。セリアック病は複雑な疾患であり、組織型トランスグルタミナーゼ2 (TG2) 酵素に対する抗体などの自己免疫の構成要素、 $CD4^+$  T細胞 (その一部は脱アミド化グリアジンペプチドに反応する)、HLA対立遺伝子が関与する。このマウスモデルからは、上皮損傷の誘導に必要な細胞傷害性T細胞の完全活性化のライセンシングにおいて、DQ8依存性グルテン特異的 $CD4^+$  T細胞とIL-15が協調的な役割を担っている証拠が得られた。セリアック病は患者での研究が難しく、この複雑な疾患の多くの面を解析可能にする動物モデルの存在は、新たな治療戦略の開発に役立つだろう。

10.1038/s41586-020-2003-8

## 細胞生物学

### 自然免疫系の危機センサーTLR9に免疫以外の役割

TLR9は細胞外ヌクレオチドのセンサーであり、免疫細胞で炎症促進性サイトカイン応答を開始させることが知られている。Y. LiuとB. Levineらは今回、TLR9が持つ予想外の役割について報告している。彼らは、TLR9が、マウスの運動時の骨格筋において代謝応答の調節因子として働くことを見いだした。今回の研究は、TLR9がオートファジーのカギとなるタンパク質

ベクリン1と結合し、これら2つのタンパク質が協働して、運動誘発性のAMPK活性化を調節することを示している。

10.1038/s41586-020-1992-7

## 神経免疫学

### 免疫細胞はマウスの適応的熱発生を調節する

褐色脂肪組織やベージュ脂肪組織は化学エネルギーを熱として放散することができ、この過程を刺激すれば、肥満や代謝疾患と闘う上で役立つと思われる。脂肪の適応的な熱発生は、交感神経系によって制御されており、この制御は局所的な軸索からのノルアドレナリン放出を介して行われる。しかし、これらの熱産生脂肪組織の交感神経支配を仲介する細胞機構は分かっていなかった。B. Huらは今回、マウスの特定の免疫細胞 ( $V\gamma 6^+V\delta 1^+ \gamma\delta$  T細胞) が、IL-17F産生によって熱産生脂肪組織の交感神経支配を促進し、低温に対する耐性を制御することを示している。

10.1038/s41586-020-2028-z

## がん

### 細胞の代謝を機械的に調節する

がんは比較的硬い細胞外環境を持つことが多く、機械的な合図が腫瘍形成を促進することが知られている。今回G. Danuserらは、機械シグナルが細胞代謝を変化させることを明らかにしている。上皮細胞は、硬いマトリックス中に置かれると解糖系の重要なタンパク質ホスホフルクトキナーゼ (PFK) を増加させ、これによって解糖が亢進することが分かった。腫瘍細胞ではPFKが常時上方調節されているために解糖が構成的に亢進し、それが腫瘍の増殖を促進する。

10.1038/s41586-020-1998-1

## 構造生物学

### 明らかになった甲状腺ホルモン合成部位

甲状腺ホルモンは、ヨウ素を我々の体内に取り込む。この過程は、代謝の調節などの多数の生理過程に必要である。実際、人口の約5%が甲状腺の機能亢進もしくは機能低下を患っており、これらは共に慢性的な症状を引き起こしている。今回J. Löweらは、甲状腺ホルモン合成を担うタンパク質であるチログロブリンの構造を報告している。珍しいことに、チログロブリンは酵素ではなく、ホルモン自体のタンパク質前駆体として働き、ヨウ素化の足場となっていることが分かった。この反応はチロシン残基対が存在する部位で起こり、チロシン残基が近接していて、反応部位が柔軟性を持っているとヨウ素化が実行可能となる。これらの部位は無関係なタンパク質に導入することができ、天然の系に匹敵する効率で反応が起こる。

10.1038/s41586-020-1995-4



**科**学ガラス工の仕事を始めて33年になります。オックスフォード大学で、科学者が研究に使うガラス器具のデザインと製作をしています。

いちばんの自慢は、ヒト臓器の機能を体外で維持するのに用いるかんりゅう灌流装置です。他にも、真空を操作するノブが並んだ高真空マニホールド、蒸留実験や昇華実験のためのガラス器具、物質を熱したり冷やしたりするのに使うウォータージャケット付き容器、高温チューブ炉用の石英やセラミック製の炉心管など、学内で使われる一般的なガラス器具も作っています。

作業台には、ガラス加工に用いるさまざまな道具が置いてあります。多くは特定の仕事のためにあつらえたもの

です。こうした道具を見るたびに、私はこれらを最初に使った時の仕事を思い出し、次はどうやって使おうかと考えます。

ほとんどがカーボン製で、使用前にしっかりと磨く必要があります。わずかな凹凸であっても、ガラスの仕上がりに影響してくるからです。

新しいガラス器具のデザインも、この作業台で考えます。紙にスケッチを描くのは簡単ですが、その思いつきを実際に使えるガラス器具の形にするのは容易ではありません。

作業は直感を頼りにする部分が多いです。ガラスの温度や旋盤の回転速度が適切かどうか、本能的に分かるのです。旋盤の回転速度が十分かどうかは音で分かります。

ガラス細工の技術は衰退しつつあります。この技術を教える学校は世界的に見ても多くありません。多くの仕事がコンピューターでできるようになり、今ではガラスに代わる非磁性体材料もあります。

けれども私は、毎週のように新しいことを学んでいます。研究者が画期的な成果を上げて、私が作った小さなガラス器具が科学のより大きな描像に貢献できたことを知ったときには、大いに励まされます。

Terri Adamsはオックスフォード大学(英国)の科学ガラス職人(Scientific glassblower)。

翻訳：三枝小夜子

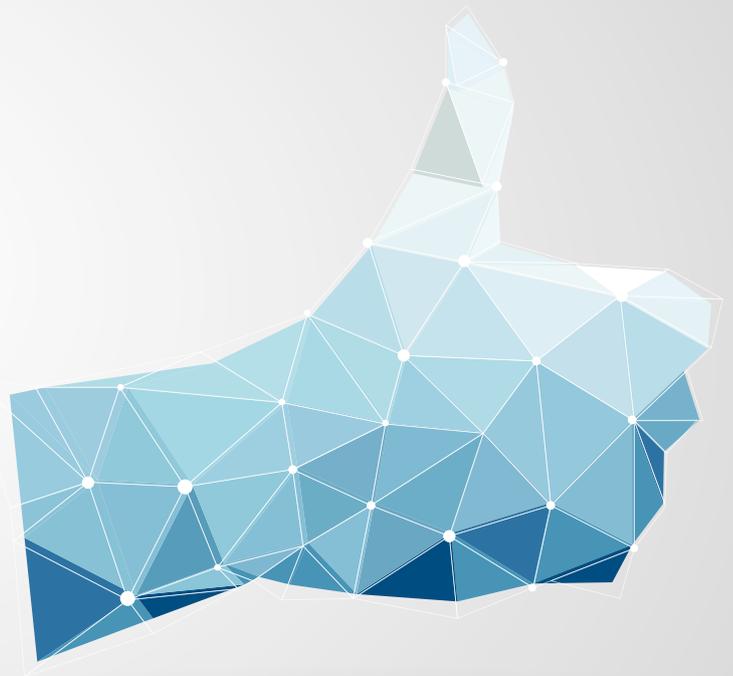
# nature ダイジェスト FOLLOW US!



@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

4月号には、膜に埋まったタンパク質を本来の構造を維持したまま観察できるクライオ（極低温）電子顕微鏡の話題が3本。（12ページ「新型コロナウイルス感染が拡大しやすい理由」、18ページ「『フォース』を感知するタンパク質を求めて」、41ページ「2020年注目の技術」）。この観察法の開発に貢献したJ.デュボシェ氏、J.フランク氏、R.ヘンダーソン氏には、ノーベル化学賞が贈られました（2017年12月号「ノーベル化学賞は分子イメージングの先駆者に」）。この技術誕生の紆余曲折を、2014年に藤吉好則・東京医科歯科大学特別栄誉教授（当時、名古屋大学特任教授）に伺った時のことを思い出しました。「電子線による損傷は試料を低温にすれば減らせる」。その真偽が判明せず混乱する中、藤吉教授はそれを実証。さらには技術を改良して水チャンネル・アクアポリンを解像しました（2014年8月号「極低温電子顕微鏡が可能にする、膜タンパク質の構造解析」）。取材時に、分子レベルでもものを見ることで生命を理解したいと語った藤吉教授は、脳や神経系の仕組みを分子構造から理解するため、膜タンパク質の解析に適した「極低温電子顕微鏡」を作り上げたとのこと。装置は大変高価ですが、生体分子を直接観察できる時代が来たのだと、胸が熱くなりました。

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

## 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）

### 地表過程

地球表層の形状、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）