

nature ダイジェスト

科学が深まる、世界が広がる

07
2020

薬物依存問題に神経科学で挑む

- 02 放射性炭素年代測定法が大幅改訂へ
- 23 免疫パスポートを導入すべきでない10の理由
- 39 細菌に起因する変異シグネチャーを大腸がんで同定
- 15 FROM 日経サイエンス
家禽になり損ねたキジ

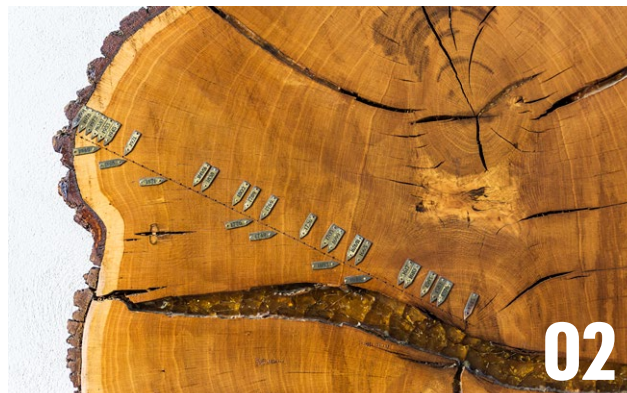
Contents



Feature

オピオイド危機と 闘う科学者

依存症研究に対する世界最大の
研究資金配分機関を率いている
ノラ・ボルコフ (Nora Volkow)。
神経科学者であり、数々の発見と共に、
依存症は心の弱さではなく脳の疾患
という考え方を擁護してきた彼女は今、
米国に蔓延するオピオイドと闘っている。



News in focus

02 放射性炭素年代測定法が大幅改訂へ

先史時代の試料の中には年代が数百年単位で
変わるものもあるという。

04 質量が大きく異なる ブラックホールの衝突を初観測

この衝突による重力波から、
ブラックホールの自転などが検出された。

05 人工葉緑体が太陽光から 高効率で糖を作った！

植物の膜と人が設計した化学経路を組み合わせた
人工葉緑体は、植物の葉緑体よりも高効率だった。

06 珍しい北極のオゾンホールが 異例の大きさに

北極上空で巨大なオゾンホールが形成された。
北半球では観測史上最大で南極のものに匹敵する。

07 米国物理学会の初のバーチャル 学術大会に過去最多の参加者

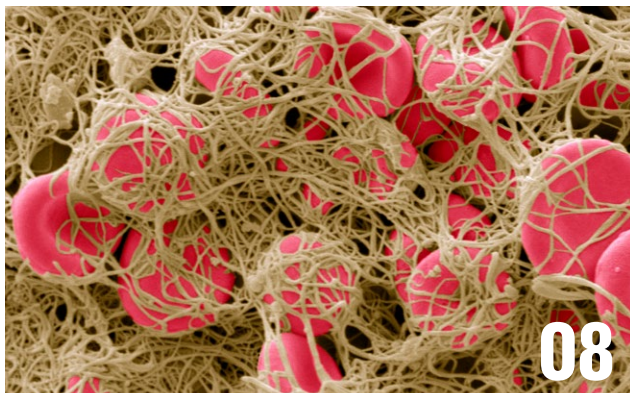
新型コロナウイルス禍のため、米国物理学会の4月の
学術大会はオンラインで開催された。

08 深まるコロナウイルス血栓症の謎

COVID-19の致死合併症の背後にある
メカニズムの解明に向けた研究が始まっている。

10 「abc予想」の証明論文がついに出版へ

ただし一部の専門家からは、論文の致命的な欠陥は
修正されていないとする声が出ている。



11 「国境閉鎖はばかっている」 スウェーデンの新型コロナ対策を 指揮する疫学者は語る

公衆衛生局のアンデシュ・テグネルが
スウェーデン独自の戦略について語った。

13 新型コロナウイルス治療に 効果が未証明な伝統薬を推奨する中国

中国伝統医学の薬を治療に用いる前に
厳格な治験データによる効果の証明が必要だ。

28 新型コロナウイルス研究注目の論文

Comment

23 免疫パスポートを導入すべきでない 10の理由

生物学的情報に基づく移動制限は、
自由、公平性および公衆衛生を脅かす。
実践上の4つの大きな問題と
倫理上の6つの反対理由について述べる。

Publishing academy

30 学術界サバイバル術入門 「自分に合った研究の場を見つける③」

News & views

33 光励起による強力な還元剤の生成

電氣的に中性なラジカルを光で励起すると、
強力な化学還元剤になることが見いだされた。



36 死にゆく細胞からの代謝メッセージ

アポトーシスを起こして死にかけている細胞が、
機能的な代謝分子混合物を放出し、
周囲に影響を及ぼしていることが分かった。

39 細菌に起因する変異シグネチャーを 大腸がんで同定

大腸がんと腸内細菌の一種との関連を支持する結果が
報告された。大腸がん細胞に認められる
DNA 変異中に細菌の「指紋」が見つかったのだ。

42 物質と反物質の非対称性が見えてきた

反粒子は粒子と同じように振る舞うはず
だと考えられていたが、ニュートリノや電子などの
レプトンはこの予想に従わない可能性が示された。

News scan

15 家禽になり損ねたキジ

Editorial

45 COVID-19 対策デジタルアプリを 採用する上で必要なこと

Highlights

47 2020年5月7日～5月28日号

Where I work

52 Jamie Craggs



放射性炭素年代測定法では、樹木の年輪年代データが較正の基礎になっている。

放射性炭素年代測定法が大幅改訂へ

7年ぶりとなる較正曲線の改訂で、
先史時代の試料の中には年代が数百年単位で
変わるものもあるという。

放射性炭素年代測定法は、先史時代の試料の年代決定に欠かすことのできない重要なツールで、測定結果は較正曲線を用いて暦年代へと変換される。この較正曲線が今回、数千に及ぶ新たなデータに基づき、7年ぶりに改訂されることになった。この更新は、多くの考古学的試料の推定年代に影響を及ぼす可能性があり、例えばシベリア最古の現生人類の化石の年代は、以前の推定結果より1000

年新しくなるという。今回の改訂ではまた、較正の適用限界も5万5000年前まで延長される。これは、現在使われている2013年版の限界年代よりも5000年古い。

この待望の改訂に、考古学者たちは完全に舞い上がっている。「新型コロナウイルス対策のロックダウンが長過ぎたせいか、較正曲線が改訂されると知ってもう大興奮です！」と、オタゴ大学（ニュージーランド・ダニーディ

ン）の考古学者Nicholas Suttonは早速ツイートした。

ほとんどの場合、再較正によって変化する年代の幅はわずかだが、事象の年代を狭い時間枠内に特定しようとする考古学者や古生態学者にとっては、微小な調整も大きな違いとなり得る。そのため、今回の較正曲線の改訂は先史時代を理解する上で「決定的に重要だ」と、オックスフォード大学オックスフォード放射性炭素加速器ユニット（ORAU；英国）のディレクターで考古年代学者のTom Highamは言う。

年代測定の試み

放射性炭素年代測定法の原理は単純だ。自然界の放射性炭素（ ^{14}C ）は、大気圏上層で宇宙線の作用による核反応で生成し、二酸化炭素として大気中を拡散する。生物体内の ^{14}C 濃度は、生きている間は周囲環境と同じに保たれているが、死ぬと炭素の取り込みが止まるため、蓄積された ^{14}C は放射性崩壊によって徐々に減少していく。従って、残された ^{14}C の量を測定することで、死後の経過時間を推定できるのだ。

^{14}C 年代の計算では、環境中の ^{14}C 量が過去から現在まで地球全体で常に一定だったと仮定しているが、実際はそうではない。地磁気や太陽活動の変動によって地球に降り注ぐ宇宙線の強度が変化するため、大気中の ^{14}C 量もそれを反映して増減する。また、ここ数十年に関しては、化石燃料の大量燃焼に伴う大気中 ^{14}C 濃度の大幅な減少や、度重なる大気圏内核実験に起因する ^{14}C 濃度の劇的な増加など、人為起源の変動が複数確認されている。そのため、 ^{14}C 年代の暦年代への変換では、これらの変動を全て反映させた較正曲線が必要だ。

それだけではない。海洋は炭素を大量に吸収するため、海洋面積が広い南

半球の方が北半球より大気中¹⁴C濃度が低く、また、海中の炭素はより長い時間をかけて循環するため、その¹⁴C年代は大気中のものより数百年古いなど、事態はさらに複雑だ。そのため、放射性炭素年代測定法では、北半球用の「IntCal」、南半球用の「SHCal」、海洋用の「Marine」と領域ごとに異なる3つの較正曲線が用意されている。これらは、1998年に初めて国際基準として導入されて以来、最新のデータに基づいて計3回見直されてきた。今回、国際研究グループによってまとめ上げられた新たな較正曲線は、IntCal20、SHCal20、Marine20として*Radiocarbon* 第62巻第4号に掲載される(2020年8月を予定)。

¹⁴C年代の暦年代への較正は、1960年代から主に樹木を用いて行われてきた。年輪を数えて暦年代を決定した上で、その年輪試料について¹⁴C年代測定を行い、年輪年代と¹⁴C年代とを対応させるのである。これまでに年輪データが得られている単独の樹木(非クローン樹木)として最古のものは、米国カリフォルニア州のブリッスルコーンパイン(*Pinus Longaeva*)で、その樹齢は約5000歳に達する。こうした長寿の樹木の情報に加え、埋もれ木や古建築部材など、年代の異なる複数の樹木の年輪幅の変動パターンを対比させて次々とつなぎ合わせることで、さらに時代をさかのぼる較正データが得られる。今回の改訂では、それが1万3910年前まで延長された。

これより古い年代の較正には、湖沼や海洋の年縞堆積物、洞窟の石筍、サンゴに、ウラン-トリウム(U-Th)年代測定法などの別の手法を適用して得られた年代データが使われてきた。近年、そうした技術の進歩によって数々の重要な成果が報告されており、今回の較正データにはそれらが加わってい

る。例えば、2018年には中国の葫芦洞(Hulu Cave)の石筍から、5万4000年前までさかのぼる¹⁴C年代とU-Th年代の対応データが得られている¹。

IntCal20の作成で用いられたデータポイントの数は実に1万2904と、2013年版のIntCal13(データポイント数7019)に比べて2倍近い。「はるかに満足のいく結果が得られました」と語るのは、IntCal作業部会の議長を務める、クイーンズ大学ベルファスト校(英国)の放射性炭素年代測定施設¹⁴CHRONO Centreの所長Paula Reimerだ。例えば、約4万年前に起きたとされる地磁気エクスカッション(地球磁場の大きな変動)は、IntCal13では¹⁴C濃度のピークが低過ぎる上、その年代も500年古かったが、新しい較正曲線ではこうした欠点が修正されているという。

再較正と再評価

IntCal20発表に先立ちオンラインで公開された関連論文では、実際にいくつかの試料で再較正が行われている²。ルーマニアのペシュテラ・ク・ワセで発見されたホモ・サピエンスの下顎標本の年代は、IntCal13による較正では約4万1770~3万7310年前だが、IntCal20では約4万1900~3万7700年前(共に95.4%信頼区間)と数百年古くなる。この標本の遺伝子解析からは、わずか4~6世代前の祖先の1人がネアンデルタール人だったことが分かっているため、「この見直しで、欧州にネアンデルタール人がいた年代も数百年さかのぼることになります」とHighamは説明する。一方、シベリアのウスチイシムで発見されたホモ・サピエンスの大腿骨標本は、IntCal13による較正では約4万6880~4万3210年前だが、IntCal20では約4万5950~4万2890年前(同上)と1000年近く新しくなる。「これは、中央シベリアで最古とされる現生

人類の年代が変わることを意味します」とHigham(2015年7月号「欧州最古の現生人類化石、4世代前にネアンデルタール人と混血か?」参照)。しかし、誤差の原因は較正の影響だけではないと彼は指摘する。「これほど古い骨の場合、年代測定に最も影響を与えるのはコンタミネーションです」。

再較正の試みは、先史時代の環境事象の再評価にも役立つだろう。例えば、ギリシャのサントリーニ島で起きたミノア噴火の時期については、数十年にわたり議論が続いている。これまで、放射性炭素年代測定法で得られた最良の年代は概して紀元前1600年代後半と、従来の考古学的評価で得られた結果より100年以上古かった。今回、IntCal20の作成過程でこの時代の年輪年代測定が精力的に行われた結果、較正の正確さは大幅に向上したが、較正曲線の凹凸が増大したため単一の¹⁴C年代に6つの暦年代候補が存在するなど、複雑さは増しているという。とはいえ、最も可能性が高いのは紀元前1605年ごろと紀元前1595年ごろで、いずれもIntCal13で較正された年代より5~15年新しい²。「まだ議論は続いています。確かな答えはないのです」とReimerは言う。

それでも、この5万年間の人類史に少しでも関わっている研究者であれば、誰もが今回の改訂を歓迎するだろうとHighamは言う。「過去を研究するのが、たまらなく面白い時代になりました」。

翻訳: 藤野正美

Carbon dating, the archaeological workhorse, is getting a major reboot

10.1038/d41586-020-01499-y
2020.5.19

Nicola Jones

1. Cheng, H. et al. *Science* **362**, 1293-1297 (2018).
2. van der Plicht, J. et al. *Radiocarbon* <https://doi.org/10.1017/RDC.2020.22> (2020).

質量が大きく異なる ブラックホールの衝突を初観測

質量が大きく異なるブラックホールの衝突による
重力波が初めて観測され、
ブラックホールの自転などが検出された。

質量が大きく異なる2つのブラックホールの衝突と合体による重力波が、重力波検出器で初めて観測され、2020年4月の米国物理学会(American Physical Society; APS)で報告された。重力波の分析の結果、ブラックホールの自転や、重力波の高い周波数成分が検出された。

この重力波は、米国の2カ所にあるLIGO(レーザー干渉計重力波天文台)と、イタリア・ピサのVirgo重力波検出器が2019年4月12日に観測した。観測結果は、シカゴ大学(米国イリノイ州)の天体物理学者Maya Fishbachらが、APSのオンライン学術大会で4

月18日に報告した(今号「米国物理学会の初のバーチャル学術大会に過去最多の参加者」参照)。また、論文はプレプリントサーバーarXivに投稿された(arxiv.org/abs/2004.08342)。

LIGOとVirgoの重力波観測ネットワークがこれまでに重力波を観測し、報告したブラックホールの合体は、だいたい同程度の質量のブラックホール同士の合体だけだった。今回のイベントでは、1つのブラックホールは約8太陽質量で、もう1つは約30太陽質量だった。

波形の分析から、重い方のブラックホールが合体前に自転していたことと、

自転の程度が分かった。自転が検出された例はこれまでに少数あったが、2つのブラックホールを合わせた自転の程度しか分からなかった。今回、質量差があるために、1つのブラックホールの自転の程度が分かった。自転の検出は、ブラックホールがどのようにして誕生し、どうして連星ブラックホールになったかの解明につながる。

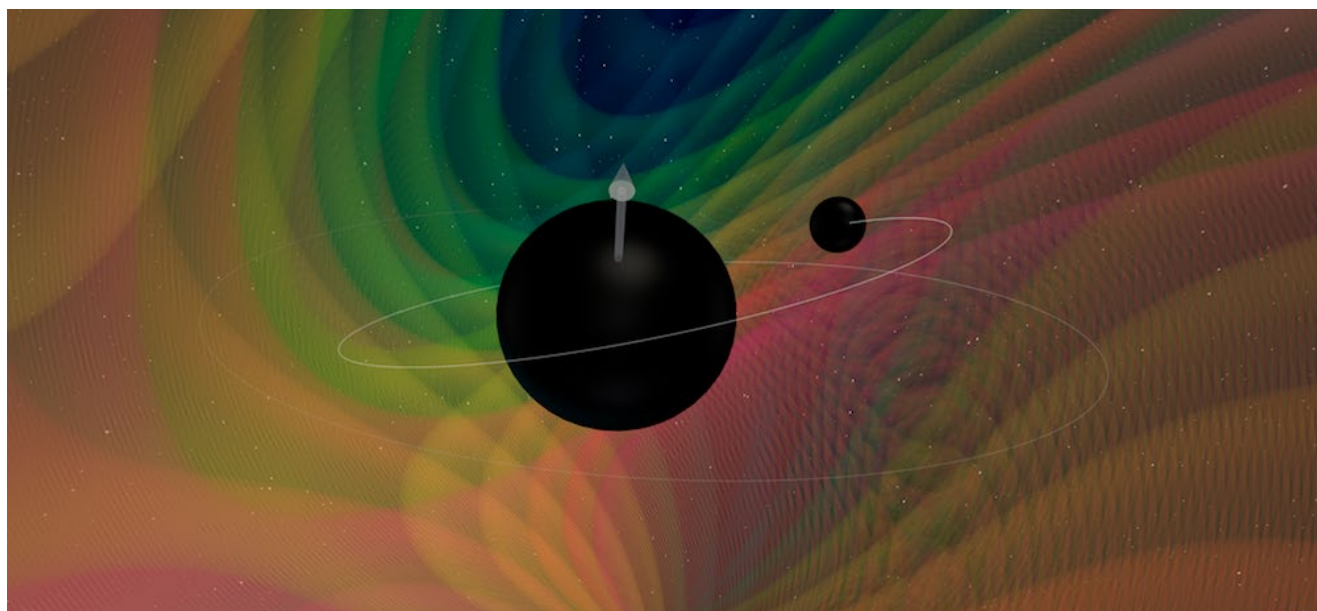
また、質量差があるために、重力波の基本的な周波数(ブラックホールの軌道回転の周波数の2倍)の他に、その1.5倍の周波数の成分も検出できた。この結果、連星ブラックホールの各パラメーターの推定精度を上げることができた。さらに、比較的質量が小さかったため、重力波信号の長さが長く、一般相対性理論のより精密な検証ができた。同理論との矛盾は見いだされなかった。

翻訳：新庄直樹

Rare black-hole collision opens new window on universe

Vol. 580 (437) | 2020.4.23

Davide Castelvecchi



質量の異なる2個のブラックホールの衝突のシミュレーション画像。

人工葉緑体が太陽光から 高効率で糖を作った！

生物の膜と人が設計した化学経路を組み合わせることで、
自然界の葉緑体よりも高いエネルギー効率で
太陽光から糖を作ることができた。

酸化炭素 (CO₂) を取り込む新しい方法が登場した。植物細胞内で光合成を行っている葉緑体を人工的に作製することに成功したのだ。この人工葉緑体は、実験室で設計された化学経路によって太陽光を利用してCO₂を糖に変換する。この研究成果は、*Science* 2020年5月8日号に掲載された¹。

今回報告された新しい化学経路は、自然が進化させたどんな経路よりも高効率であるため、大気からのCO₂除去への応用も期待される。ただし、経済性のある大規模な事業になり得るかどうかはこれからだ。

酵素が光合成や化学合成によりCO₂を有機物（糖など）に変換する働きは「二酸化炭素固定」と呼ばれる。自然は6通りの経路を進化させたが、マックス・プランク陸生微生物学研究所（ドイツ・マールブルク）の合成生物学者Tobias Erbらは2016年、第7の経路を設計した²。「単純に熱力学的、速度論的な事項を考慮して二酸化炭素固定を見直し、効率化することを目指しました」とErbは話す。Erbらはその経路をCETCHサイクルと命名した。それは酵素の複雑なネットワークで、自然界の光合成で利用されている経路よりもエネルギー効率が20%高い。

しかし、CETCHサイクルを生きている細胞の光合成装置の残りの部分と

うまく組み合わせられるかどうか分かっていなかった。その可能性を探るため、Erbの元で研究する博士課程学生Tarryn Millerはハウレンソウに目を付けた。そして、全植物共通の光合成器官「葉緑体」から集光能を持つチラコイド膜を取り出し、CETCHサイクルの16種類の酵素と共に反応容器に投入した。微調整を行うと、その膜とCETCHサイクルの酵素は協働した。ハウレンソウの葉緑体の膜が太陽エネルギーを取り込み、CETCHサイクルの酵素がそのエネルギーを利用してCO₂をグリコール酸に変換する。

今回の研究は概念実証にすぎない。しかしErbによれば、人工葉緑体は、生細胞が作れない分子を作り出すための非生物的小型リアクターにエネルギーを供給できる可能性があるという。

それについてミネソタ大学（米国ミネアポリス）の合成生物学者Kate Adamalaは、微生物よりも効率が上がるのではないかと話す。そして「自然の細胞は生き続けることに大量のエネルギーを費やしますが、合成（された系）は何ら生命的な機能を維持する必要がないのです」と説明する。合成系の全「代謝」を有用な化合物の生産に集中投下できるというわけだ。

しかし、応用を考える前に解決すべき問題がある。例えば、人工葉緑体内のハウレンソウの膜は数時間働いた

だけで分解が始まるため、系の実働寿命には限界がある。ハウレンソウ栽培と細胞からの膜の抽出にも時間がかかる。そこでErbらは、ハウレンソウの膜を使わない人工系の開発も進めている。

人工葉緑体の利用には「完全に人工的な生命体」という極めて興味深い可能性もある。「その『葉緑体もどき』は、人工細胞のエネルギー生成系として利用できるかもしれません」と、合成生物学者である東京工業大学の車^{くるま}^{まゆうてつ} 兪^{ゆう} 徹は話す。それには人工葉緑体が自然界の葉緑体のように、いくらかの自己修復能と自己複製能を持っていることが望ましいと車は語る。この能力は、今回の人工葉緑体にはまだ備わっていない。

こうした壁が立ちただかっている、Erbらは人工細胞実験に着手することを躊躇していない。J. クレイグ・ヴェンター研究所（米国カリフォルニア州ラホヤ）の研究者らとの共同研究を開始したのだ。同研究所のパートナーは、生命に最低限必要な数の遺伝子を含む小さな人工細胞を2016年に作製している（2016年6月号「遺伝子を限界まで削ぎ落とした人工生命」参照）。

「自然は時にとても保守的です。光合成の全てのオプションはもれなく試行済み、というわけではないのです」とErbは言う。「そこに興味を持ちました。私たちは、自然が到達したことのない解を実現できるのです」。

翻訳：小林盛方

Cyber-spinach turns sunlight into sugar

10.1038/d41586-020-01002-7
2020.5.7
Colin Barras

1. Miller, T. E. et al. *Science* **368**, 649–654 (2020).
2. Schwander, T. et al. *Science* **354**, 900–904 (2016).

珍しい北極のオゾンホールが 異例の大きさに

北極上空で巨大なオゾンホールが形成された。
北半球のオゾンホールとしてはおそらく観測史上最大であり、
その大きさは南半球で毎年形成される
南極のオゾンホールに匹敵する。

2020年3月下旬、北極地方中央部の上空にオゾン濃度が記録的に低い領域が大きく広がり、その範囲はグリーンランドの面積の約3倍に及んだ(「北極のオゾンホール」参照)。数週間で消滅すると予想されたが、記録に残る異常な大気現象だといえる。

ドイツ航空宇宙センター(オーバープファッフェンホーフェン)の大気科学者Martin Damerisは、「北極のオゾンホールについて語れるのは、これが初めてではないでしょうか」と言う。

大気中のオゾン濃度が高くなっているオゾン層は、通常、高度約10~50kmの成層圏にあり、太陽からの有害な紫外線を吸収して地上の生命を保護している。毎年、南極地方が冬になると、極端な低温により上空の高高度に極成層

圏雲という特殊な雲が形成される。冷媒やその他の工業発生源に由来する塩素や臭素を含む化学物質は、この雲の表面で、オゾンを破壊する化学反応を引き起こす。ユーリッヒ研究センター(ドイツ)の大気科学者であるJens-Uwe Grooßによると、北極ではここまで低温になることは滅多になく、また気温の変動が大きいと、普通はオゾン層の破壊は起こらないという。

しかし今年は北極の周りで強い偏西風が吹き、低温の空気を「極渦」の中に閉じ込めた。アルフレッド・ウェゲナー極地・海洋研究所(ドイツ・ポツダム)の大気科学者Markus Rexは、北極上空には1979年の観測開始以来、最も多くの^{かんき}寒気があったと言う。この低温の中で高高度雲が形成され、オゾン

を破壊する化学反応が始まったのだ。

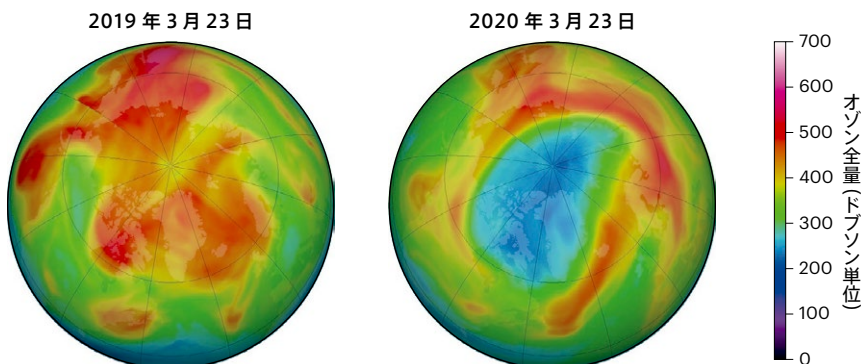
研究者たちは、北極地方の観測所から観測気球を上げて大気中のオゾン濃度を測定している。3月下旬の観測では、オゾン層の中心にあたる高度18kmでのオゾン濃度が90%も減少していた。気球が観測するオゾン濃度は通常は約3.5ppmだが、今回は約0.3ppmだったとRexは言う。「オゾン層がここまで破壊されたことは過去にありませんでした」。

北極地方では1997年と2011年にもオゾン層の破壊が見られたが(G. L. Manney et al. *Nature* 478, 469-475; 2011)、2020年のオゾン層破壊はそれらを上回るものになりそうだ。ノースウエスト・リサーチ・アソシエイツ(NWRA; 米国ニューメキシコ州ソコロ)の大気科学者Gloria Manneyは、「少なくとも2011年と同程度のオゾン層破壊が起きています。それ以上になる徴候も見えています」と言う。NASAの人工衛星に搭載された大気中の塩素を測定する観測機器を使用している彼女は、塩素はまだかなり残っていて、今後数日間にわたりオゾンを破壊することになると言う。

しかし、3月下旬の高緯度地域では太陽が地平線の上に顔を出すようになったばかりであり、北極のオゾンホールはこの地域の人々の健康への脅威とはならないだろうとRexは言う。

北極のオゾンホール

この春、北極上空のオゾン層に記録的な大きさの穴が開いた。南極上空では毎年春になるとオゾンホールが現れるが、北極上空では珍しく、前回観測されたのは2011年だった。



註: 世界気象機関(WMO)は5月1日、4月に成層圏の気温が上昇したことで極渦が縮小し、また低緯度地方のオゾンに富む大気が流入してきたことで、北極上空のオゾンホールは消失したと発表した。

翻訳: 三枝小夜子

Rare ozone hole opens over the Arctic – and it's big

Vol. 580 (18-19) | 2020.4.2

Alexandra Witze

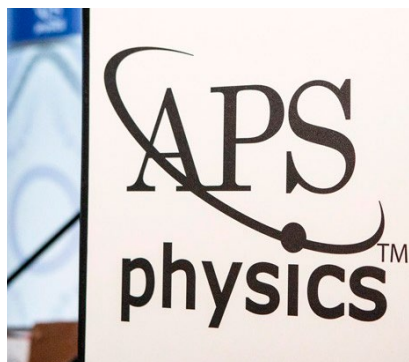
米国物理学会の 初のバーチャル学術大会に 過去最多の参加者

新型コロナウイルス禍のため、
米国物理学会の4月の大会はオンラインで開催された。

米国物理学会(American Physical Society; APS)の2020年の4月の大会は、主要な物理学会の大会として初めてサイバースペースで開催された。多くの参加者が、土壇場のごたごたはあったもののおおむね成功といえると話す。

当初の予定では、この大会は4月18～21日に米国ワシントンDCで開催されるようになっていた。しかし、新型コロナウイルスのパンデミックにより人々が実際に集まることができなくなったため、実行委員会はこの4月の大会全体をオンラインで開催することに決め、参加登録費を無料にして、誰でも参加できるようにした。

APSの大会担当理事であるHunter Clemensによると、例年、4月の大会の参加者は1600～1800人前後だが、今回は7267人が登録したという。そして、多くの参加者がこの大会に満足していた。ユニバーシティ・カレッジ・ダブリン(アイルランド)の宇宙物理学者Niels Warburtonは、「APSのバー



APSは、4月の大会をオンラインで開催することを決定した。

チャル大会は、私がこれまでに参加したオンライン学会の中ではずば抜けて良かったと思います」と言う。

3月初頭、APSはパンデミックへの懸念に直面していた。APSの3月の大会は、新型コロナウイルスのアウトブレイクが最初に報告された中国以外の国で開催される、大規模な組織による初めての学術大会だった。米国コロラド州デンバーでの開催を予定していた3月の大会は、4月の大会よりはるかに大規模なものだったが、APSは開催予定時刻のわずか36時間前に中止を決めた。それでも、大会の一部は形を変えて行われた。大会に参加するはずだった人々が、予定されていたセッションの非公式バージョンをオンラインですばやく組織したからだ。

大会開催へのそうした熱意の高まり

を受け、APSは4月の大会を中止にしたり延期にしたりするのではなくオンラインで開催することを決め、必要なオンラインインフラと技術支援を提供する企業と契約を結んだ。4日間の大会期間中に計175のライブセッションが行われ、最大15のセッションが同時に進行された。講演のオンラインプラットフォームでは講演者の動画の隣にチャットウィンドウが表示され、参加者はコメントや関連論文へのリンクについてリアルタイムでやりとりをすることができた。

APSは、バーチャルな集まりを組織して実際の学術大会での交流体験を再現する努力もしていたが、一部の参加者は、Slackなどのメッセージングツールを使って独自に議論の場を設けていた。

バージニア大学(米国シャーロッツビル)の核物理学・素粒子物理学者であるXiaochao Zhengは、「バーチャルな学術大会は本物ではありませんが、この状況を考えれば良いアイデアだったと思います。他の多くの学術大会が中止になって、参加を予定していた人たちが落胆していましたから」。マサチューセッツ工科大学(米国ケンブリッジ)の実験物理学者Lindley Winslowもそれに同意する。「私が専門とするニュートリノや暗黒物質の分野は会合が頻繁に必要ですから、バーチャルで行うことになりますし、それでうまくいくのです。ただ、全員で同じ場所に集まるときに比べると効率は下がります」と言う。とはいえ、自宅に乳幼児がいる彼女は、「どうやって現地に行くか考えずに済んだのは助かりました」とも話す。

バーチャル大会は、人々が実際に集まる大会と比べて、他にもいくつか利点があった。ライブトークは一時停止や巻き戻しが可能であり、詳細を聞き逃した人や、重要なスライドをじっくり検討したい人には便利だった。

また、大規模な大会では広大なコン

**APSのバーチャル大会は、
私がこれまでに参加した
オンライン学会の中では
ずば抜けて良かったと思います。**

ベンションセンターの中をセッションからセッションへと駆け回らなければならないが、自宅で講演を視聴することで、このプレッシャーを少しだが和らげることができた。フェルミ国立加速器研究所（米国イリノイ州シカゴ郊外）の素粒子物理学者 Claire Lee は、「バーチャルになることに、誰もがうんざりしたり億劫になったり途方に暮れたりしているけど、FOMO (fear of missing out: 見逃すことへの不安) を最小限にできるから、私自身は気に入っている」とツイートしている。

4月の大会のプログラムは開催のずっと前に確定していた。そのため、土壇場でのサイバースペースへの移行は完全にスムーズというわけではなかった。例えば、ほとんどの講演者はオンラインでの発表に同意したが、これを拒否した講演者もいた。また、学生による講演の多くを含む一部のセッションは、「オンデマンド」で視聴できるよう事前に録画しておかなければならなかった。そのため参加者の間で混乱が生じ、講演を事前にアップロードしておく必要があることに気付かず、アップロードが間に合わなかった人もいた。Clemensによると、APSは4月の大会の講演者による動画のアップロードを現在も受け付けているという。

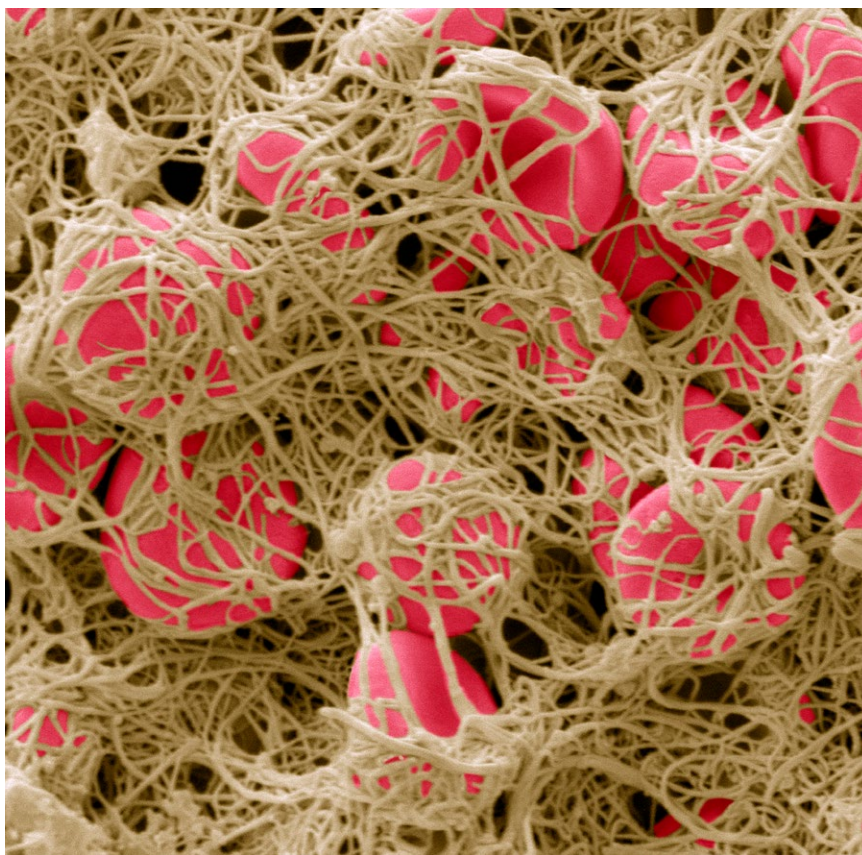
*Nature*が連絡を取った大会参加者のほとんどが、この大会は有益だったと感じていた。エール大学（米国コネチカット州ニューヘイブン）の大学院生 Kelly Backes は、「私が予想していたよりもずいぶんうまくいっていたと思います。予想以上の収穫がありました」と言う。

翻訳：三枝小夜子

First major virtual physics meeting sees record attendance

Vol. 580 (574) | 2020.4.30

Davide Castelvecchi



COVID-19を発症した患者で血栓が形成されやすい理由について複数の説が考えられている。

深まるコロナウイルス 血栓症の謎

COVID-19の致死的合併症の背後にある
メカニズムの解明に向けた研究が始まっている。

紫

色の発疹、下肢の腫脹、カテーテルの塞栓や突然死などを引き起こす、大小さまざまな血栓の形成が新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の合併症として頻発している。研究者たちは、その理由の解明に着手したばかりだ。

COVID-19の呼吸器系への影響には以前から注意が払われてきた。しかし数週間前から、この疾患が全身に及ぼす影響に関する報告が相次いでおり、そ

の多くは血栓によって引き起こされている。「まるで血栓が巻き起こす嵐を見ているかのようです」と、コロンビア大学（米国ニューヨーク州）の循環器専門医 Behnood Bikdeli は言う。重篤な疾患にかかっている人は誰もが血栓症を発症するリスクがあるが、COVID-19の入院患者はいっそう血栓症を発症しやすいようだ。

科学者たちは、この現象を説明するための仮説をいくつか考え出しており、

メカニズムの理解を目的とした研究を開始したところである。しかし、死亡者数が急増していることから、取り急ぎ血栓形成を抑制する薬物を使った治療を試みているのが現状だ。

ダブルパンチ

血栓とは、細胞とタンパク質からできたゼリー状の塊であり、出血を止めるために身体に備わっている仕組みである。科学者たちを困惑させているのは単に血栓が形成されることだけではない。「所見に普通の血栓症とは違うちょっと変わったところがたくさんあるんです」と、イングランド王立外科医学院アイルランド血管生物学センター（アイルランド・ダブリン）のJames O'Donnellセンター長は話す。

COVID-19の患者では血液希釈剤で血栓形成を確実に防ぐことができず、若い患者が脳血管の塞栓による脳卒中で亡くなっている。入院患者の多くで、血栓が溶解するときに放出されるDダイマーと呼ばれるタンパク質断片のレベルが著明に上昇している。Dダイマーの高値はCOVID-19による入院患者の死亡の強力な予測因子であるようだ(L. Zhang et al. *J. Thromb. Haemost.* <https://doi.org/10.1111/jth.14859>)。

研究者たちはまた、毛細血管内に微小血栓を観察している。「これは通常の重症感染症の患者に見られるような所見ではありません」と、ウェイルコーネル医科大学（米国ニューヨーク）の血液学者Jeffrey Laurenceは話す。それは「ダブルパンチ」だとO'Donnellは言う。COVID-19によって引き起こされる肺炎では、肺胞に液体や膿が詰まってしまうだけでなく、酸素を含んだ血液の流れが微小血栓によって滞ってしまうのだ。

このような血栓が形成される理由は、

いまだに謎に包まれている。1つの可能性として、COVID-19を引き起こす新型コロナウイルスSARS-CoV-2が、血管を裏打ちしている内皮細胞を直接攻撃していることが考えられる。このウイルスが肺細胞に侵入するときに利用するACE2受容体は、内皮細胞にもある。そして、内皮細胞がウイルスに感染し得るという証拠もある（2020年4月号「新型コロナウイルス感染が拡大しやすい理由」参照）。チューリヒ大学病院（スイス）とブリガム・アンド・ウィメンズ病院（米国マサチューセッツ州ボストン）の研究者たちは、腎臓組織の内皮細胞でSARS-CoV-2を観察したのだ(Z. Varga et al. *Lancet* 395, 1417-1418; 2020)。

健康な人の血管は「非常に滑らかな裏打ちが施された管」だと、オタワ大学心臓研究所（カナダ・オンタリオ州）の主任研究員Peter Liuは言う。血管を裏打ちする内皮細胞は、血栓形成を能動的に阻止している。しかし、ウイルスに感染して傷害されると、内皮細胞は血栓形成の誘因となるタンパク質を大量に放出するようになる。

SARS-CoV-2が免疫系に及ぼす効果もまた、血栓形成に影響を与える可能性がある。このウイルスは免疫細胞を刺激して大量のシグナル分子を放出させる。それが炎症を増強させて、さまざまな経路を介して凝固亢進と血栓形成につながる。このウイルスはまた、補体系として知られる生体防御機構の活性化を介して血栓形成を刺激しているようだ。Laurenceの研究グループは、COVID-19を発症した患者の肺や皮膚の組織に見られる塞栓した細小血管には、タンパク質の著明な沈着が認められることを見いだした。補体系、免疫系、凝固系は全て相互に関連していると、ブリティッシュ・コロンビア大学（カナダ・バンクーバー）血液学研究

プログラムの責任者Agnes Leeは言う。「COVID-19の患者の中には、これら3つの系の全てが暴走してしまっている例もあるようです」。

新しい治療法を求めて

研究者たちはCOVID-19を発症した患者で血栓形成が起こる仕組みの解明に着手したところだが、それと並行して血栓形成を予防し、形成された血栓を溶解するための新しい治療法の試験にも全力で取り組んでいる。

コロンビア大学では、重篤なCOVID-19患者を対象に、血栓予防に用いられる血液希釈剤の標準的な投与量とそれ以上の投与量の効果を比較する臨床試験を開始している。同様の試験はカナダとスイスでも計画されている。また、ベス・イスラエル・ディーコネス医療センター（米国マサチューセッツ州ボストン）の科学者たちは、組織プラスミノゲンアクチベーター（tPA）と呼ばれる、より強力な血栓溶解薬の効果を評価する臨床試験の登録を開始した。

科学者たちは、これらの試験やその他の試験から、医師が難しい治療方針を決める際に必要なデータが得られることを期待している。その一方でLeeは、医師たちに安易に新しい治療法に飛びつく傾向が見られることを憂慮している。「地域での情報や個人的な経験を頼りに治療法を変えているんです」と彼女は指摘する。そうしたくなる気持ちは理解できると認めつつも、「それでも、何よりも大切なのは『害を及ぼさないこと』だということを肝に銘じておかねばなりません」と彼女は言う。

翻訳：藤山与一

Coronavirus blood-clot mystery intensifies

Vol. 581 (250) | 2020.5.21
Cassandra Willyard

「abc予想」の証明論文が ついに出版へ

論文著者の望月新一・京都大学数理解析研究所教授は数論の重要な未解決問題を解決したと主張しているが、一部の専門家からは、論文の致命的な欠陥は修正されていないとする声が出ている。

8年にわたる苦闘の末、京都大学数理解析研究所(RIMS)の数学者・望月新一の論文に一定の妥当性が認められた。数論の最大の未解決問題の1つである「abc予想」を証明する600ページに及ぶ論文が、専門誌に受理されたのだ。

望月の証明を巡っては、以前から激しい論争が繰り広げられていた。今回論文を受理した*Publications of the Research Institute for Mathematical Sciences* (PRIMS) は、RIMSが編集し、望月が編集長を務める雑誌である。

2020年4月3日、RIMSの数学者である柏原正樹と玉川安騎男の2人が京都で記者会見を開き、論文の出版について発表した。望月は記者会見に登場せず、記者団の取材にも応じなかった。

望月は2012年に、abc予想を証明したとする長大な論文をネット上に4本投稿した。ところが2018年、2人の高名な数学者が望月の証明に欠陥を見つけたと確信していると発表した。多くの人は、これにより望月の主張は致命的な打撃を受けたと見ていて、今回の発表でも状況が変わることはなさそうだ。望月の証明を検証しようと多大な努力を払ってきた専門家の1人であるカリフォルニア大学サンディエゴ校(米国)の数論研究者Kiran Kedlayaは、「2018年

以降、コミュニティの意見に大きな変化はないと言ってよいでしょう」としている。また、カリフォルニア大学バークレー校(米国)の数学者Edward Frenkelは、「新しい情報が出てくるかもしれないので、論文が実際に出版されるまでは判断を差し控えたい」と言う。

abc予想は、整数の加法と乗法の間の深い結び付きを表現している。任意の整数は素数の積として表すことができる(例えば、 $60=5 \times 3 \times 2 \times 2$)。abc予想をごく大雑把に説明すると、2つの整数aとbがそれぞれ多数の小さな素数の積として表されるとき、aとbの和であるcは少数の大きな素数の積として表されるということだ。望月の証明の正しさが確認されれば、「フェルマーの最終定理」を革新的な方法で証明できるようになるなど、数論を大きく変える可能性がある。

多くの数学者は、望月の証明が不可解で特異な形式で書かれており、なじみのない数学的概念の上に全体が成り立っていると考えている。一方、望月は、この研究に関する海外からの講演依頼を全て断っている。当時、望月と親しい共同研究者の数人は、彼の証明が正しいことが分かったと述べたものの、世界中の専門家は、論文の検証どころか読み進めることにさえ苦労して

いた。この問題についての会議が開催され、参加者は部分的な進展を報告したが、結論に達するにはおそらく何年もかかると述べている。

2018年には、ドイツの数学者であるボン大学のPeter Scholzeとゲーテ大学フランクフルトのJakob Stixの2人が、望月のabc予想の証明への論駁を個人的に広め、論文中のある重要な一節について「欠陥がある」と集中的に批判した。同年9月、2人は自分たちの見解をレポートとして公表した。数学と物理学の学術誌*Quanta*の記事は、Stixの「深刻で修正不可能な欠陥」という言葉を引用して、このレポートについて報告した。

望月は自身のウェブサイトコメントを投稿し、望月の論文を理解できなかっただけであるとほめかして、2人の批判を一蹴した。しかし、複数の専門家が*Nature*に語ったところによると、数学コミュニティの大部分は、この時点で論争は決着したと考えているという。

玉川は記者会見で、ScholzeとStixから批判を受けたが、解答自体は変わっていないと述べた。それについてのコメントは論文の中で発表されるが、根本的な変更はないだろうという。

数学の世界では、学術誌のお墨付きを得ても査読が終わらないことは少なくない。重要な成果が本当の意味で定理として受け入れられるのは、その定理が正しいというコンセンサスがコミュニティ内で得られてからであり、この段階に至るには、論文が正式に出版されてから何年もかかることもある。

翻訳：三枝小夜子

Maths proof that rocked number theory will be published

Vol. 580 (177) | 2020.4.9

Davide Castelvecchi



疫学者アンデシュ・テグネル。

「国境閉鎖はばかっている」 スウェーデンの新型コロナ対策を 指揮する疫学者は語る

スウェーデン公衆衛生局のアンデシュ・テグネルが
*Nature*に、新型コロナウイルスによるパンデミックに対する
スウェーデン独自の戦略について語った。

2020年3月、欧州の国々の多くが公共生活に厳しい制限を課す中、スウェーデンはロックダウン（都市封鎖）を行うことも、ソーシャルディスタンス（社会的距離）を確保するために厳格な手段を取ることもなかった。代わりに採用したのが、国民が自主的に対策を行う「信頼に基づく」戦略だ。政府は、高齢者には社会的接触を避けるよう助言し、一般の人々には在宅勤務と定期的な手洗い、必要のない旅行の自粛を推奨した。ただし国境は閉鎖せず、16歳未満の子どもたちは学校に通い、レストランやバーを

含む多くの店舗が営業を続けている。

この戦略は厳しい批判に遭っていて、4月14日には22人の著名な科学者がスウェーデンの新聞*Dagens Nyheter*紙上で公衆衛生局の失敗を指摘した。彼らがその根拠として挙げたのは、高齢者介護施設での新型コロナウイルス感染症(COVID-19)による死者の多さと、他の北欧諸国と比較したときのスウェーデンの死亡率の高さだった。当時、人口100万人当たりのCOVID-19による死亡者数は、スウェーデンでは131人だったが、ロックダウンを実施したデンマークでは55人、フィンラン

ドでは14人だった。

スウェーデンの新型コロナ対策を立案したのは公衆衛生局の疫学者アンデシュ・テグネル (Anders Tegnell) である。公衆衛生局は政府とは独立の機関で、政府は公衆衛生局の専門家の勧告に基づいて政策を立てている。テグネルは*Nature*にこの戦略について語った。

スウェーデンの戦略について

説明してください。

私たちの戦略の独自性は誇張され過ぎていると思います。多くの国々と同様に、私たちも医療システムと社会の崩壊を防ぐため、感染者数の推移を表す曲線をなだらかにし、感染の拡大を可能な限り遅らせることを目指しています。少なくとも有効なワクチンができるまでは、感染の拡大を完全に止めたり根絶したりすることはできません。やっていることはどの国も同じで、人々に物理的距離をとらせたいのです。各国の対策が少しずつ違って見えるのは、各国がそれぞれの手段を使い、自国の流儀に則って進めているためです。

伝染病に関するスウェーデンの法律は、対策は自発的に個人の責任において行うことを基本としています。また法律には、国民は疾患を広めないようにする責任を負うと明記されています。ここが私たちの出発点です。それにスウェーデンの現行法では、都市を封鎖することはできません。個人や小さな範囲、例えば学校やホテルの検疫なら可能ですが。

今回の戦略の根拠となった

エビデンスは？

この対策の科学的根拠について語るのは困難です。COVID-19のことはよく分かっておらず、日々の対応の中で学んでいる最中だからです。私に言わせれば、操業停止にも都市封鎖にも国境閉

鎖にも、歴史的な科学的根拠はありません。こうした措置を取ったEU加盟国が措置の効果を分析した結果を事前に公表していたかどうかを調べましたが、そうした国はほとんどありませんでした。

個人的には、国境閉鎖はばかげていると思います。COVID-19は今や欧州中に広がっていますから。私たちにはスウェーデン国内の移動の方が心配です。

私たちは社会全体として適切な行動を促していかなければなりません。対策を取ることを人々に絶えず思い出させ、対策は日々改良します。全てを封鎖する必要はありません。それでは逆効果です。

スウェーデンの公衆衛生局の決定プロセスは？

毎朝、約15人で会議を開き、収集したデータや分析結果を見て、新たな決定や勧告を行います。地方当局とも、週に2回話しています。

今、最も議論しているのは、アウトブレイクが起きている高齢者介護施設についてです。スウェーデンの死亡率が近隣諸国に比べて高いのは、介護施設に入居する高齢者の死亡率が高いためです。この点について調査を進めています。どの勧告が守られていないのか、なぜ守られていないのかを解明しなければなりません。

この戦略は緩過ぎると

批判されています。反論はありますか？

公衆衛生局は地域ごとに詳細なモデル化を行い、感染者1000人当たりの入院数と死亡数について、他の研究よりはるかに楽観的な結論を発表しました。増加はしていますが、今のところそれほどひどくありません。もちろん、数週間後には感染者はもっと増え、集中治療室で治療を受ける患者数も増えることになるでしょうが、それは他の国も同じ

です。欧州のどの国も、感染の拡大を大幅に遅らせることはできませんでした。

学校は今後も休校にならないでしょう。科学的に見て、パンデミックの真只中に休校にしても意味はないと思います。流行のかなり早い段階で学校を閉鎖しなければ効果を得ることはできません。理由は他にもあります。活動的に過ごすことは、若い世代の心身の健康のために非常に大切なのです。

無症候性キャリアが

果たしている役割を公衆衛生局は

十分に認めていないと

批判する研究者がいます。

無症候性キャリアから感染する可能性はありますし、このことを示唆する研究もあります。けれども、発症者に比べればウイルス排出量はかなり少ないと思います。正規分布のベル曲線言えば、無症候性キャリアは端の方に位置していて、曲線の大部分は発症者です。本当に止めなければならないのは後者です。

この戦略は奏功していると思いますか？

判断するのは非常に困難で、時期尚早です。どの国も何らかの方法で「集団免疫」を獲得しなければなりません（註：集団内で感染症に対する免疫を獲得した人の割合がある程度高くなると、免疫を持たない人々への伝播をほぼ食い止めることができる）。私たちは、独自の方法で集団免疫の獲得を目指しています。

集団免疫や再発について検討できる時期に来ていることを示す兆候は十分にあります。これまでのところ、全世界で再感染の事例はほとんど報告されていません。集団免疫がいつまで続くかは分かりませんが、免疫応答が起こることは間違いありません。

反省点がありますか？

私たちは介護施設の問題を過小評価し、

対策の実施方法の検討が不十分でした。もっと徹底した管理を行うべきでした。一方、医療システムについては、異例の緊張状態の中、常に先手を打った対応ができています。

今回の戦略に満足していますか？

はい！ パンデミックについては、これよりもはるかに悪いシナリオがいくつも考えられました。私たちが現在直面している問題のほとんどは、COVID-19自体によるものではなく、一部の環境で対策が適切に実施されていないことが原因です。高齢者の死は非常に大きな問題ですが、私たちは全力で戦っています。

さらに2020年はインフルエンザの流行と冬のノロウイルスの流行が一貫して小さくなっているというデータもあり、社会的距離の確保と手洗いが功を奏していることが分かります。グーグル社の協力により、スウェーデン人の移動が劇的に減少したことも分かっています。国民の自主性に任せる私たちの戦略は有効なのです。

註：スウェーデンの新型コロナウイルス感染者が4万人、死者が4500人、人口100万人当たりの死者が400人を超えた6月3日、テグネルはスウェーデンのラジオ番組のインタビューに答えて、「私たちが現段階で得ているのと同じ知識を持って、同じ病気に再び遭遇することがあったら、その対策は、スウェーデンの手法と、他の国々の手法の間のどこかに落ち着くでしょう」と語った。

翻訳：三枝小夜子

‘Closing borders is ridiculous’: the epidemiologist behind Sweden’s controversial coronavirus strategy

10.1038/d41586-020-01098-x
2020.4.21

Marta Paterlini

新型コロナウイルス治療に 効果が未証明な伝統薬を 推奨する中国

中国伝統医学の薬を COVID-19 治療に用いる前に
厳格な治験データで安全性と有効性を
証明することが必要だと、科学者たちは指摘する。

中国政府は、新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の治療に中国の伝統的な医学 (中医学) で広く用いられている薬を使用するよう積極的に推奨し、イランやイタリアなどの国々にも国際支援物資として送っている。しかし、中国国外の科学者たちは、安全性と有効性がまだ証明されていない治療法を推奨するのは危険だと指摘している。

既存もしくは治験段階の薬を用いた治療が多くで試されているが、新型コロナウイルスによって引き起こされる致死的な呼吸器疾患の確立した治療法はまだ存在しない。回復をいくらかでも早める可能性のあることがラン

ダム化対照試験で証明されているのは、現時点では抗ウイルス薬のレムデシビルだけである。

中国の政府高官や国営メディアは、COVID-19 の症状を緩和し、死亡者の数を減少させる効果があるとして、中医学のさまざまな薬 (Traditional Chinese medicine; TCM、中薬) を推奨している。しかし、その有効性を証明する厳格な治験データはない。

一部の中薬については COVID-19 に対する有効性を証明するための治験が行われているが、治験デザインが厳密でないため信頼に足る結果は得られないだろうと指摘する研究者もいる。政府関係者や中医学者は、何千年にも

わたって使われてきた中薬は安全に違いないと考えているが、重大な副作用も報告されている。

英国を拠点に活動してきた補完代替医療の元研究者 Edzard Ernst は、「私たちは効果的な治療法が必要な深刻な感染症に直面しています。しかし、中薬には有効性を示す証拠がありませんので、その使用は正当性がないだけでなく、危険ですらあります」と話す。

有効性の証明されていない治療法を推奨する指導者がいるのは中国だけではない。米国のドナルド・トランプ大統領は、重大な副作用を引き起こすリスクのある抗マラリア薬ヒドロキシクロロキンの使用を推奨しているが、COVID-19 に対する有効性はまだ研究段階である (2020 年 6 月号「新型コロナウイルス研究注目の論文」参照)。また、マダガスカルのアンドリー・ラジョエリナ大統領は、薬草茶には COVID-19 を治療する効果があると主張している。

こうした指導者らの主張は国内の科学者たちから批判を受けている。しかし、中国では中薬の使用に対する批判の声はほとんど聞かれない。この産業の規模は年間数十億ドルにも上り、政府の積極的な支援を受けているのだ。

「湿毒症」

中医学は「気」の理論に基づいており、気とは心身の健康を維持するために必要不可欠なエネルギーであるとされている。中国の新型コロナウイルス対策を主導する国家チームのメンバーを務める天津中医薬大学の学長、Zhang Boli (張伯礼) によれば、重症例は気の停滞を引き起こす「湿毒症^{しつどくえき}」の病態だと考えられるという。

中国保健省が 2020 年 3 月までに発表した COVID-19 に対する推奨治療には、数十種類の丸薬、散剤、注射薬、煎じ薬など、中薬を使ったものが含ま



れている。

中国の国営メディアによれば、国家
中医薬管理局は漢方の経口薬2剤、注
射薬1剤、煎じ薬3剤がCOVID-19の
治療に有効であることを「証明した」と
いう。金花清感^{きん か せい かん}は生薬を原料とする顆
粒製剤で、2009年のH1N1型インフル
エンザ流行の際に開発されたものだが、
*China Daily*紙の報道によれば、これ
を服用したCOVID-19患者群は服用し
なかった患者群よりも速やかに回復し、
2日以上早くウイルス検査の結果が陰性
となったことが「比較試験」で示され
たという。ただし、それ以上の詳細は報
じられていない。*China Daily*紙が報
じた別の比較試験では、5種類の生薬を
原料とする「解毒作用があり、うっ血を
解消する」とされる血必浄注射液^{けつひじょう}を標
準的な治療薬と併用したところ、重症
患者の死亡率が8.8%低下したという。

中国中医科学院(北京)の院長を務め
る中医学者Huang Luqi(黄璐琦)によ
れば、別の3種類の中薬を使用した
COVID-19治療の治験を2020年1月
から主導し、安全性と有効性を確認で
きたという。中国で実施された臨床試
験をまとめたウェブサイトでは、これ
らの薬は単に中薬としか記載されてい
ない。ウェブサイトによると、1つは
COVID-19の症状を緩和することを目
的とした薬、もう1つは軽症患者の重症
化や重篤化を防ぐことを目的とした薬、
3つ目は患者がウイルス検査で陰性にな
るまでの期間を短縮することを目的と
した薬となっている。Huangは詳細に
ついての取材には応じなかったが、結
果は近日中に公表される予定だという。

これらの中薬がCOVID-19に対し
て有効だという説得力のある証拠はな
いと指摘する科学者もいる。治験では
対照群が設定されていたが、治験実施
者と患者には、実験的治療群が対照群
かが知らされていたようだ。治療の有

効性を評価する場合は二重盲検試験を
実施するのが常道である。ウプサラ大
学(スウェーデン)の細胞生物学者Dan
Larhammarは、「証拠を提示できない
のであれば、効果をうたって中医学の
治療薬を販売するのは倫理的とはいえ
ないでしょう」と話す。

何もしないよりはいい、と必ずしもい えない

フィラデルフィア小児病院(米国ペン
シルベニア州)の感染症研究者Paul
Offitは、COVID-19に対する効果を
誰もが認める治療薬が見つかっていな
いことを考えれば、補完代替療法に頼
りなくなる気持ちは理解できると話す。
しかし、補完代替療法を推奨すること
は健康被害をもたらす可能性がある
と彼は言う。「何もしないよりは何かをし
た方がいいと考えがちですが、それが
正しくないことは歴史から明らかです」。

中国保健省が公表したCOVID-19
治療ガイドラインで推奨されている「煎
じ薬」のいくつかは、興奮作用のある
エフェドリン類を含有するマオウ(麻
黄)と呼ばれる生薬を含んでいる。マ
オウは西洋ではエフェドラと呼ばれ、そ
のエキ스는1990年代から2000年代に
かけてダイエットや活力増強を目的と
して市販されていたが、死亡事故が相
次いだため米国や欧州の一部の国では
販売が禁止された。

「中薬の有効性と安全性を証明する
明確な証拠を提示できないのであれば、
中国は他国にそれを輸出するべきでは
ない」とErnstは話す。中薬は中国に
とって非常に重要な輸出品目だが、こ
のパンデミックの中で輸出するのは「無
謀で危険なように思います」と彼は言
う。中国はまた、米国を含む多くの国々
にマスクなどの保護具や人工呼吸器を
送るとともに、世界保健機関(WHO)
のCOVID-19対策に5000万ドル(約

51億円)を拠出している。

WHOは当初、COVID-19の治療
に伝統的な薬を使用することは推奨し
ないとしていた。アウトブレイクの最
初の数カ月間、同機関のウェブサイト
には、それらは「COVID-19に対して
有効ではなく、むしろ有害である可能
性がある」と記載されていた。

しかしその後、ガイドラインは更新さ
れ、警告は削除された。WHOの広報
担当者Tarik Jašarevićによると、当初
の記述は「あまりにも大ざっぱで、軽症
COVID-19患者の症状の一部を緩和
するために、多くの人々が伝統的な薬を
利用するようになってきているという現
実を考慮していませんでした」とのこと
だ。Jašarevićによれば、COVID-19の
予防や治療に有効であることが証明さ
れている既存の薬は存在せず、伝統的な
薬も例に漏れないことをWHOのガイ
ドラインは強調しており、COVID-19
の予防法や治療法として、WHOはい
かなる薬を用いたセルフメディケーショ
ンも推奨していない。

中国が中薬を使ったCOVID-19の治
療を推奨していることに対する批判は、
同国内では受け入れられそうにない。4
月下旬、湖北省のある病院に勤務する
医師が、国が推奨するCOVID-19の治
療法、特に中薬を使った治療は、科学
的根拠に基づいたものではないとネット
上に投稿したところ、問責を受けて管
理職から降格させられた。この医師は
*Nature*の取材申し込みに対し、この件
についての取材は受けられないと語った。

翻訳：藤山与一

China is promoting coronavirus treatments based on unproven traditional medicines

10.1038/d41586-020-01284-x
2020.5.6

David Cyranoski



現代のキジ。

家禽になり損ねたキジ

かつてはニワトリのライバルだったようだ。

ニワトリは地球上の鳥のうち圧倒的に最多で、その数は約230億羽にも上る。だが最近の研究から、後に世界が好む家禽となる鳥の候補がかつては別にあったことが示唆された。中国で発見された古代の鳥の骨が、これまで長らく推定されていた最初に家畜化されたニワトリのものではなく、実はキジの骨であることが判明した。この研究は、野生のキジがかつて人間の近くで一緒に生息していたことも示しており、家畜化の初期過程に光を当てている。

「例えば、シカが狩猟採集民と一緒に暮らしていた証拠が見つかったら異例でしょう」と米国カリフォルニア州に拠点を置く環境コンサルティング会社デューデックの考古学者で、2020年2月に

*Scientific Reports*に報告されたこの論文の筆頭著者であるLoukas Bartonは言う。「しかし今回の事例は、野生動物が人間の生活圏で生息していたことを示しています」。

ほとんどの考古学者がニワトリの家畜化を示す最古の証拠と考えていた試料は、中国北部にある8000年前の遺跡で、ブタやイヌの骨や農具と共に見つかった鳥の骨である。だがニワトリの祖先となった野生種セキショクヤケイはもともと東南アジアが原産であり、そこから1500km以上も離れた場所にそれがなぜ急に現れたのか、多くの研究者が不思議に思っていた。そして2015年に、この骨が中国北部に自生するキジのものである可能性が提唱された。

新石器時代、人と暮らしていたキジ

Bartonらは決定的な答えを得るため、中国北西部・甘粛省の7500年前（新石器時代）の大地湾遺跡で見つかった8つの鳥の骨を調べた。これらは以前、ニワトリの骨と同定されていたものだが、オクラホマ大学（米国）の研究者がミトコンドリアゲノムの配列解析など2種類の方法を用いて調べた結果、キジのものであることが遺伝学的に確認された。

生化学検査から、これらのキジは主に人間が栽培していた雑穀を食べていたことが分かり、年間を通じて人のそばで暮らしていたことが示唆された。これは家畜化の第一歩であり、初期のニワトリの家畜化によく似ているとBartonは言う。つまり野鳥が人間と密接な関係を持ち始め、ついには長く続く相互依存的な関係になる。ただし本当の家畜化は人為的な選抜による身体的または遺伝的な変化を伴うのに対し、この古代のキジのゲノムは現代のキジと一致している。このためこれらのキジは、厳密にはまだ“野鳥”のままだ。

山東大学（中国）の遺伝学者 Yu Dong（この研究には加わっていない）は、これらの「非常に重要な発見」は家畜化の歴史を解明する上で重要な手掛かりとなると言う。だが、新石器時代の人々がキジを歓迎していたのかどうかは疑問だと考える。「現在は多くの場所で、鳥が穀物を食べないよう畑にネットが張られています」とDongは指摘する。

人間はおそらくキジを優れた食肉だと考えたのだろうとBartonは言う。だがキジの産卵は間欠的なので、定期的に卵を産むニワトリの方が最終的に家畜化されることになったとみる。「私たちが今食べているのが、ケンタッキーフライド“フェザント”（キジ）ではない理由はこれでしょう」。

翻訳協力：栗木瑞穂

オピオイド危機と 闘う科学者

Nora Volkow は依存症研究に対する世界最大の研究資金提供機関を率いている。彼女は今、オピオイド蔓延問題における自身最大の試練に直面している。



1 995年2月のある金曜日の寒い夜に、依存症研究者のNora Volkowは、ブルックヘブン国立研究所(米国ニューヨーク州アプトン)での長い一日を終えて、夫と共に車に乗り込んだ。木々や道路は表面を氷に覆われ、きらきらと輝いている。しかし坂に差し掛かったとき、タイヤがスリップし、車は制御を失ってスピンした。対向車が自分の側のドアに向かって突っ込んで来る。Volkowは体を丸めて身を守ろうとした。

金属が彼女の肉に食い込んだ。痛みは容赦なかった。ようやく消防隊がやって来て車から救い出され、救急車で一番近くの救急病棟に運ばれた。そこでドクターが処方したのがデメロールだった。デメロールはメペリジンとも呼ばれる強力で非常に依存性の強いオピオイド鎮痛薬で、モルヒネと似た作用がある。

Volkowは数え切れないほど長い時間を依存症患者との面談に費やし、薬物乱用のメカニズムに関する論文を何百編も読んできた。だが、どちらもその次に起こったことに

対処する準備にはならなかった。

「えも言われぬ感覚でした。素晴らしいとしか表現できません」とVolkowは言う。そのエクスタシーの瞬間(彼女はそれを長く続く性的快感に匹敵するものだと言明する)は他の全ての感情を覆い隠してしまった。入院中の数日間、デメロールを服用し、退院時にはその薬を処方された。しかし、彼女は絶対に飲まない決めていた。恐ろしかったのだ。一度飲み始めるとやめられなくなる患者を見てきたからだ。薬の助けなしで痛みを耐えてやると思った。

ところがその晩、これまで一度も感じたことがない不快感に襲われた。落ち着かなくなり、興奮して、絶望的な気分になった。Volkowは鎮痛剤を飲んだ。すると、幻のように、不快感は消え去った。

「そのとき私は、依存がどれくらい素早く生じるかを悟ったのです」と彼女は言う。「同時に、私自身が麻薬性鎮静剤を非常に恐れているということにも気付きました」。

25年後、Volkowの名前は依存症分野以外にも広く知ら



Nora Volkow。メキシコシティの生家にて。



米国を含め全世界にとって、 NoraがNIDA所長の仕事を 引き受けてくれたことは 非常に幸運だった

批判家たちは長い間、Volkowが脳に重きを置き過ぎることで、人々を依存に陥りやすくする社会的、経済的な力の関与が軽視されてしまうと主張してきた。2019年、Volkowは、ホームレスになることや失業、孤立などの要因により人々はドラッグに依存しやすくなり、回復が難しくなる可能性があることを認め始めた。しかし、NIDAの研究資金配分の決定には、考え方におけるこのシフトがなかなか反映されないと力説する研究者もいる。彼らは、NIDAの脳への関心は偏っていると述べており、薬物使用と依存症に取り組むための政策に対する影響力が大き過ぎると懸念する。「NIDAの影響力は重要です。人々はそれに従いますから」と、ワシントン大学（米国タコマ）の文化研究者Ingrid Walkerは言う。

とはいえ、薬物過剰摂取の生物学的影響を解明することに対するVolkowの強い熱意（彼女自身の家族の歴史にも一部要因がある）は、神経科学の定説を打ち砕いてきただけではない。依存症の人々が直面する恥辱を緩和する助けにもなってきたのだ。

「彼女の人生における使命は、科学の力で何百万人もの人々の人生を変えることなのです」と、ハーバード大学医学系大学院の精神生物学者で、マククリーン病院（米国マサチューセッツ州ベルモント）に所属するBertha Madrasは言う。「そして、彼女はそれを実現してきたのです」。

革命家の血筋

Volkowは、ソビエト系およびスペイン系移民の4人の娘の1人としてメキシコシティで成長した。母親はマドリッド出身のオートクチュールドレス専門の職人で、フランシスコ・フランコ（Francisco Franco）の独裁政治から逃げるために難民としてメキシコにやって来た。化学者である父親も難民だった。1939年に13歳だった彼は、唯一生き残ってい

れるようになった。神経科学者である彼女は、2003年以来、国立薬物乱用研究所（NIDA；米国メリーランド州ロックビル）の所長を務め、依存症は心の弱さというよりむしろ脳の疾患であるという考え方を擁護してきた。彼女の指揮の下、NIDAは依存症の生物学的基盤の研究を最優先させて、医療システムおよび刑事司法制度における薬物乱用者への不当な扱いと闘ってきた。

だが、彼女の探求はここへ来て新たな緊急性を帯びてきた。大麻の法的扱いの変化、電子タバコ市場の成長、コカインとメタンフェタミン流行の突然の復活、そして国内の多くの地域を荒廃させてきた20年にわたるオピオイドの蔓延といった問題と米国が闘わなければならないことが分かったからだ。オピオイドの過量摂取により、約50万人のアメリカ人が死亡している（「オピオイドの蔓延に取り組む」参照）。それに対して、NIDAは、薬物使用を監視するプロジェクトを開始し、ドラッグの渴望や快楽効果を低減できる薬物療法の開発に資金を投入してきた。

た親類である祖父と暮らすためにメキシコシティにやって来た。祖父はロシア十月革命の指導者レオン・トロツキー (Leon Trotsky) で、ソビエト連邦から亡命中だった。

Volkowは10代の頃に人間の脳に魅了され、メキシコ国立自治大学 (メキシコシティ) で医学を学んだ。父親は限りなく娘を応援した。「科学と関係があるならどんなことを頼んでも、父は『いいよ』と言ってくれました」と彼女は言う。あるとき、死体を家に持ち帰って解剖していいかと父に尋ねた。父は承諾した。だが母親と姉妹たちが、そんなことをしたら家を出ると脅かしたため、結局 Volkow は、いくつかの骨を調べることで妥協した。「何かに興味を引かれると、それを解明できるまで私は決して諦めないんです」と彼女は言う。

その同じ好奇心と頑固さが、彼女のキャリアの大部分を導くことになる。クラストップの成績で卒業後、彼女はマサチューセッツ工科大学 (米国ケンブリッジ) に合格して心理学を専攻した。しかし、1980年に *Scientific American* に掲載された記事によって、彼女の計画は中断した。



被験者を陽電子放射断層撮影 (PET) スキャンしている Volkow。2003年撮影。彼女は早くから、PET スキャン技術を用いて神経科学研究を行っていた。

その記事では、陽電子放射断層撮影法 (PET) という新技術が開発され、神経画像化によって生体脳を調べて、その活動パターンを観察できるようになったことが詳しく述べられていた。Volkowは即座にそれに夢中になった。

記事を読んですぐに、彼女は当時ニューヨーク大学医療センター (NYU; 米国) と呼ばれていた施設の精神科医 Jonathan Brodie の下で研究員となった。そこでは、神経画像化に PET を使用する刺激的なプログラムがあった。Brodie はヒトの被験者を対象にさまざまな脳の異常を研究する目的で PET スキャンを行い始めていた。

「彼女は初めから花形研究者だったと、誰もが認めるでしょう。彼女の熱意は底なしでしたから」と Brodie は言う。Volkow はすぐに、脳腫瘍のバイオマーカーを探す¹ことから、統合失調症の患者と健常者との間の脳活動の違いを検出することまで²、あらゆるプロジェクトに関わるようになった。「人の言いなりにはならないが、才気あふれた科学者」。彼女の評判は固まり始めた。「Nora は、自分がいつも正しいと確信していました。そして正しいことも往々にしてあったのです」と Brodie は言う。「おそらく、たいいていの場合において正しかったのです」。

スキャンで洞察を得る

1980年代の半ばまでに、Volkow は NYU での精神科研修を終了して、イメージング施設で働くために、テキサス大学健康科学センター (米国ヒューストン) に移った。彼女はそこで統合失調症の研究をするつもりだったが、コカインの大流行とともに依存症患者が急増していた。

Volkow はこれらの患者の PET スキャンを行った。すると、どの患者の脳にも異常が見つかった。「血流があるべき場所なのに、穴や隙間が見えるのです」と彼女は言う。彼女は、コカインが血管を狭窄させて、軽度な脳卒中と同様に、正常な血流を妨げているのではないかと考えた³。Volkow の発見は、当時一般的に受け入れられていた考え方と矛盾していたのだ。だが1986年、米国の著名なアスリート2人 (バスケットボール選手のレン・バイアスと、アメリカンフットボール選手のドン・ロジャース) の死が、その認識を変えた。

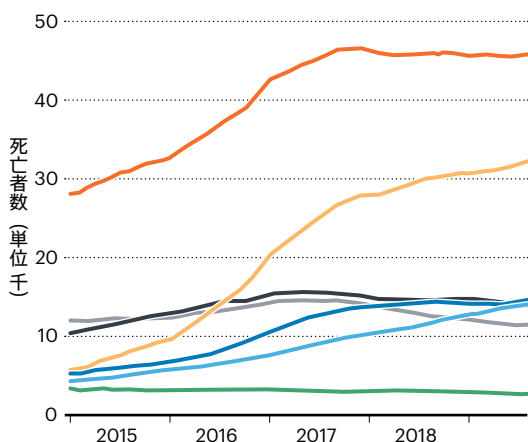
1987年に、Volkow はブルックヘブン国立研究所に移り、その後16年間、そこでドラッグの脳への影響の研究を続けた。彼女は、コカインを放射性同位体で標識し、コカインが脳でどれくらい急速に神経伝達物質ドーパミンの放出を

オピオイドの蔓延に取り組む

国立薬物乱用研究所 (NIDA) への基金で追跡された、過去の10年間のオピオイド過量摂取による死亡者数の増加。

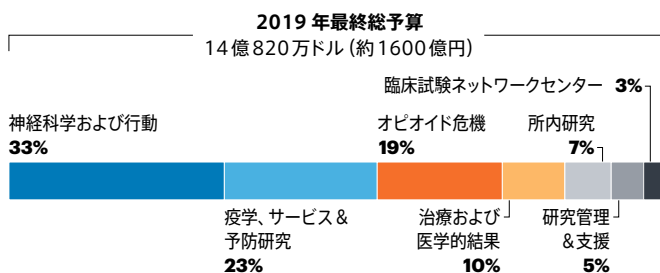
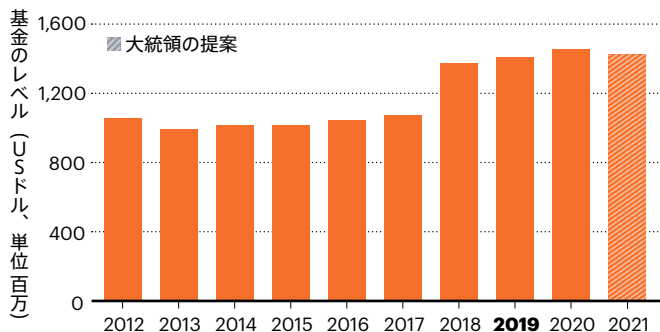
- 全てのオピオイド
- オキシコドン、モルヒネなどの天然オピオイド
および半合成オピオイド
- ヘロイン
- フェンタニル、トラマドールなどの合成オピオイド
- メタンフェタミンなど、他の精神刺激薬
- コカイン
- メタドン

死亡率データは、記録が不十分であったり死亡原因が突き止められていないものを含む暫定的数字に基づく。死亡者数は低く見積もられている可能性が高い。



基金

NIDAの予算は2018年にはね上がり、以来、NIDAは特にオピオイド危機に集中して研究資金を投入している。NIDAは、薬物乱用を促す社会的、経済的状況の研究に対する支援を高めており、他のいかなるタイプの依存症研究よりも神経科学プロジェクトに多くの資金を提供し続けている。



引き起こすのか、そしてどれくらい急速に消散するかを追跡した。そして、効果が迅速に起こることから、このドラッグがなぜそれほど依存性が強いかを説明できると主張した。

ブルックヘブン国立研究所に在籍中、彼女は神経科学で長い間信じられてきた仮説に疑問を投げ掛け続けた。一般には、依存性物質は脳の報酬中枢に悪影響を及ぼし、そのため人々は快楽を得るためにその物質を摂取し続けようとすると考えられていた。しかしその考え方では、非常に多くの患者が「快感を得られなくなって長い時間が経っても、そのドラッグを摂取せずにはいられないと感じる」と Volkow に語ったことを説明付けられない。まるで彼らは、決断する力を失ったようだった。仮説よりも複雑なこの反応は、報酬を処理する脳領域以外の領域も関与していることを意味しているように思われた。

1990年代に一連の重要な発見がなされた。Volkow は、コカイン依存症の男性では、前頭前皮質 (意思決定と自制を調節する脳領域) の活動が低下していることに気付いた。この異常は依存症が発症する前から見られることがあり、そうした人は依存症になりやすい。薬物依存症の人々が自制心を失ったと感じるのは、意思決定領域の機能不全が原因

なのではないかと彼女は示唆した。Volkow のチームはさらに、コカインの使用を繰り返すと、ドーパミン受容体が消滅することによって脳の感受性が低下し、そのためにコカインへの依存が高まるにもかかわらず、薬物による快感という報酬がなくなってしまうことを明らかにした⁴。Volkow らは後に、アルコール、ヘロインまたはメタンフェタミンの乱用者でもこれらの結果を再現した。

ばんやりとした PET 画像でさえ診断には十分であり、Volkow はどれが依存症患者のもので、どれがそうでないかを特定できた。「全く異なる全体像が浮かび上がってきました」と、2014年に退職した放射線化学者 Joanna Fowler は言う。彼女は、Volkow のブルックヘブン国立研究所時代の最も親しい共同研究者の1人で、友人でもある。「依存症を心の弱さや意思力の欠如として捉えるのではなく、脳の疾患へとシフトさせたのですから」

Volkow の発見はさらに続いた。例えば、アルコール依存によって起こった脳の変化の一部は、数カ月間の禁酒により元に戻る可能性があることを見いだした⁵。さらに、ドーパミンが人々のモチベーションに影響を与えること⁶も明らかにした。モチベーションは、薬物依存症によって調節

不能になるプロセスである。

彼女の考え方は従来の説に反するものだったと、心理学者の Alan Leshner は言う。彼は米国科学振興協会（ワシントン D.C.）の元最高責任者で、NIDA での Volkow の前任者である。意思決定に関わる脳領域が依存症に関与するという説は、数十年にわたる研究結果に反していた。「彼女が変人だと思われることは知っていました」と Leshner。

Volkow がそれを知っていたとしても、気に掛けなかっただろう。「彼女は極めて勇敢な科学者」であり、脳に目を向けるという全く新しいアプローチを開いたと Leshner は言う。2003 年に、Volkow は Leshner の跡を継いで、NIDA の所長となった。NIDA は現在 13 億ドル（約 1400 億円）の予算を持つ連邦機関であり、依存症研究に対して世界の他のいかなる研究所よりも多くの研究資金を投じている。

Volkow は、NIDA の歴代最長の所長である。彼女は着任して以来、自身の研究を継続して薬物乱用の基礎生物学に関する証拠を集めた。また NIDA は、多くの他の研究所に対しても支援を行ってきた。

NIDA は、例えば、特に若い人、あるいは薬物常用者に



1970 年代、若き日の Nora Volkow。

とって、マリファナがどのように依存性を引き起こし得るかを明らかにする研究に資金を提供してきたし、依存に関連する遺伝的要因およびエピジェネティックな要因が果たす役割の研究も支援してきた。

また、NIDA は薬物乱用の治療と予防へのサポートも行ってきた。オピオイド離脱の肉体的症状を軽減する、米国によって承認された最初の薬物（ロフェキシジン）の開発を助け、また皮下に挿入する長期作用型薬剤の初期治験に資金を提供した。この治療法は現在、実際に患者に使用され、数カ月にわたりオピオイド離脱症状の苦しみを緩和している。

その上、NIDA は、依存症の人々を助けることを目的とする技術の開発にも資金を投じている。例えば、依存症の人と、コーチや依存症から回復した人々を結び付けるアプリや、オンラインで不法に販売されている処方鎮痛剤をデータサイエンスを用いて発見するツールの開発などだ。

そうした研究のいくつかは、オピオイド危機における好ましいトレンドにつながった他の取り組みと、うまく溶け合った。例えば、1990 年以来初めて、米国の薬物過剰摂取による死亡者数が 2018 年に約 5% 減少した。

Volkow は米国食品医薬品局（FDA）が定めた依存症治療薬の承認基準に疑問を唱えてきた。FDA は 2018 年に方針を変えるまで、その治療薬が依存物質を断つことを促進すると示される場合にのみ、承認を与えていた⁷。そして Volkow は、依存症を病的状態という枠組みに入れ直したことが、少なくとも部分的には、2008 年の精神衛生と依存症公平法（MHPAEA）などの米国の法律の制定に貢献したと主張している（一部にその主張を批判する人々もいる）。これによって、保険会社は物質使用障害を他の疾患と同等に扱わなければならないようになった。

「米国を含め全世界にとって、Nora が NIDA 所長の仕事を引き受けてくれたことは非常に幸運だったと私は考えています」と Madras は言う。

家族の影響

メキシコシティの石畳の地区にある Volkow が幼少期を過ごした家の庭には、ハンマーと鎌が刻まれた墓石があり、Volkow の曾祖父の遺灰を守っている。Volkow が生まれるずっと前の 1940 年に、トロツキーはその家でピッケルを持ったスターリン派の工作員に殺害された。邸宅には、れんがで囲まれた窓、補強したドア、3つの見張り塔など、襲撃から身を守るためにトロツキーが試みた策の跡が残っている。

その日はクリスマスの翌日で、旅行者たちが現在は博物館になっている家の周りをそぞろ歩きながら、Volkowの家族の歴史の雰囲気を感じている。例年通り、Volkowは親類を訪問するためにメキシコシティに戻っていた。彼女は骨壺が納められている墓石の小さな金属製の扉を見つめ、しばらくそこにたたずむ。

やがて彼女は「死が触れられそうなほど近くにあるのは、ちょっと衝撃でしたね」とつぶやく。「自宅の庭に墓がある子どもなどいませんから」。

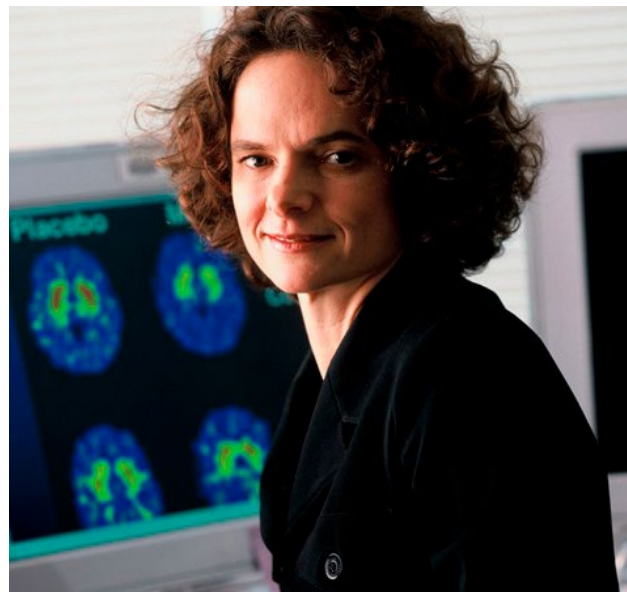
最終的にソビエト連邦の設立につながった1917年の十月革命。その指導者の1人であったトロツキーは、世界的で大掛かりな変革を夢見ていた。その新しい世界では最も弱き者たちに権限が与えられ、平等が行き渡るはずだった。

同様の理想がVolkowの中で生き続けている。彼女はキャリア全体を通じて、米国の医療システムや刑事司法制度は、薬物の誤使用を無視し、依存症患者に医学的な関心を向けず、彼らを施設に閉じ込めることによって依存症の人々を差別しているとしばしば感じてきた。それがきっかけとなって、「私は、証拠を使用してこれらの慣例を変え、依存症を解明して治療するための科学的方法を提供するという機会に目を向けるようになったのです」と彼女は言う。

しかし、彼女には、もっと個人的な動機もあった。母方の家系では依存症は根深い問題だったのだ。子どもの頃の記憶だが、ラファエルおじさんには大きな秘密があった。おじはハンサムで親切な人だったが、アルコール依存症を抱えていた。その数十年後には、彼女の母親が死の床で、彼女の祖父はみんなが言っているように心臓の合併症で死んだのではなく、アルコール依存症を克服できないことを苦に自殺したのだと打ち明けた。その告白にVolkowの胸は引き裂かれた。Volkowは自分の研究生活の全てを、依存症は恥ずべき状態ではなく、他の病気と同じく1つの病気なのだと示すことに捧げてきたのだ。

「それは全て恥辱のせいでした」と彼女は言う。「気の毒にも母は、最期の瞬間まで、どうしても言いたくないことを隠しておかなければならなかったのです」。

依存症の恥辱はいまだ強力である。2018年に物質使用障害と診断された米国の2120万人のうち治療を受けたのが17%だけだった理由は、これで説明できるかもしれない。しかし、Volkowの発したメッセージが全く届いていないわけではない。彼女は、社会において依存症の枠を作り直すのを助け、一般講演を行い、地域と連邦の裁判官を教育し、研修ツールを医師たちに提供し、リハビリテーション



Volkowは神経科学分野で名を馳せた後、2003年に国立薬物乱用研究所の所長に就任した。

施設や刑務所でオーバードーズリバーサル薬（過剰摂取を逆転させる薬剤）や抗渴望薬を利用しやすいようにすることを推し進めてきた。

脳への偏り

VolkowはNIDAの所長になって以来、依存症を脳の病気として概念化することに力を入れてきた。NIDAのこの方針を、かなりの数の研究者が非難している。彼らの主張はこうだ。NIDAのビジョンの背景にある科学は貴重だが、不完全である。NIDAが神経科学に重きを置き過ぎているために、依存を減らす経済・社会科学的アプローチを無視することにより、薬物乱用研究を歪めている。NIDAは多くの新薬を送り出していない。そして、NIDAは暗黙のうちに（おそらく無意識に）麻薬撲滅運動を長引かせている。

2009年に、クイーンズランド大学（オーストラリア・ブリスベン）の依存症疫学者Wayne Hallは依存症の神経画像の証拠を精査し始めた。プロジェクトが終わる頃には、「科学は明確なものだとしばしば表現されているが、実際にはそれほど明確ではないという見解に達した」と彼は言う。

Hallらは、Volkowの研究を含めた大部分の研究は、重度の依存症の人々からなる少人数の集団を対象としており、重度の依存症の人々に以前からあったかもしれない脳の違いを抽出していなかったことを明らかにした⁸。データは、依存症の原因として脳を強調することを正当化できるほど強

固なものとは思えなかった。「耳と耳の間で起こることに焦点を合わせると、しばしば、より広い社会政策を無視しがちになります。そうした政策は、ドラッグの問題の広がり大きな影響を持ち得ることが分かっています」とHallは言う。

他の人々も、そうした批判に同調する。NIDAの神経生物学への偏重は、貧困や人種差別のような社会的、経済的背景から薬物乱用を抜き出しているだけでなく、依存症という悪癖は捨て去ることが可能なものであるとする他のモデル⁹を軽視していると、エッジヒル大学(英国オームスカーク)の依存症心理学者、Derek Heimは言う。「うまく働かないのは脳だけではないのです」。

また、NIDAに集まる政治的な注目は有害な政策に翻訳される可能性があるという主張する者もいる。ドラッグが脳の病気を引き起こすというメッセージを広げると、どんなことをしてもドラッグの供給を阻止しようと厳格な措置が取られることが多いと、ノースフロリダ大学(米国ジャクソンビル)の薬物歴史家David Courtwrightは言う。「私は、NoraやNIDAの人々はそうした措置には賛成できないと感じることもあると思います。彼らが本当に望んでいることは、依存症の人々を刑務所に入れることではなくて、彼らを治療することなのですから」と彼は言う。

しかし、彼女を批判する人々の中にも、予想外にVolkowを支持する人もいる。「私は本当に彼女を称賛しています」とCourtwrightは言う。「彼女はNIDAにとって非常に有能なリーダーだと思います」。そして彼らは、重要な改善があったことを認識している。

例えば2019年にVolkowは、約1万1900人の健康な小児を成人早期まで追跡するプロジェクトに着手した。神経画像化を用いて子どもの生物学的状態と社会環境(あらゆる物質使用も含めて)がどのように脳の発達に影響を与えるかを捉えようという試みだ。これによって、どの脳領域の異常が依存症に先行して存在していたか、そして、どれが依存症を引き起こす可能性があるかを明確にする助けになるかもしれない。この結果は、現在計画中の別の研究によって補足される予定だ。その研究では胎児期および出生後の薬物への曝露^{ばくろ}の長期的影響を評価する。

また、NIDAは、麻薬の蔓延が激しい地域でのオピオイド関連の死亡を減少させることを目指すプロジェクトの先頭にも立っている。2019年に発進したこの3億5400万ドル(約380億円)の取り組みは、2023年までにオハイオ州、ニューヨーク州、マサチューセッツ州、およびケンタッキー州の67のコミュニティでの死亡を40%削減することを

目指す。研究者たちは、オピオイド処方率を低下させられる戦略、薬物療法による治療を受けられる人々の数を増やす戦略、ナロキソン(過量摂取している人々を救うための解毒剤。鼻スプレー用、または注射用がある)の分配を広げる戦略などを試験することになるだろう。

2019年10月の暑い日に、Volkowは米国ペンシルベニア州フィラデルフィア近郊のケンジントンを訪ねた。ここは米国でのドラッグ危機が致命的な痕を残してきた場所だ。通りには注射器が散らばっていた。白昼堂々と自分自身に麻薬を注入している人もいれば、地面に横たわっている者もいる。離脱症状であることは明らかだ。1人の痩せ細った男性が、1個の砂糖がけドーナツを、全身を震わす友人と分け合って食べていた。

その光景は衝撃的だった。彼女には、研究室でのドラッグ依存症研究や、他の研究者のプロジェクトへの資金配分において数十年の経験があったが、それでも十分でなかったのだ。「これが現実なのだ」と思った。薬物依存症の社会的な現実に対処しないなら、ドラッグの蔓延を止めることも、将来の流行を防ぐこともできないのだと彼女は悟った。

ケンジントンへの旅行から数カ月経ったが、あれ以来ずっと、ある考えが振り子のように彼女の頭の中で行きつ戻りつしていた。眠る場所と食べる物がなければ、依存症から抜け出す闘いで彼らに勝ち目はないだろう。NIDAがいかに多くの薬物療法研究を助成しても、彼女がどんなにたくさんの脳スキャンを行っても。

彼女の生家であるトロツキー博物館に12月に訪問した際、Volkowは群衆から離れて静かな書斎に行く。アルコール依存症だったおじや祖父の思い出が共鳴し始め、フィラデルフィアで見た光景が彼女の思考を満たす。

彼女は今、依存症との彼らの闘いには、脳のダメージ以外のことも多く関わっているということを知っている。

翻訳: 古川奈々子

The scientist battling the addiction crisis

Vol. 580 (178-181) | 2020.4.9

Emiliano Rodríguez Mega

メキシコシティ在住の科学ジャーナリスト

1. Volkow, N. D. et al. *Science* **221**, 673-675 (1983).
2. Volkow, N. D. et al. *J. Cerebr. Blood Flow Metab.* **6**, 441-446 (1986).
3. Volkow, N. D. et al. *Br. J. Psychiatry* **152**, 641-648 (1988).
4. Volkow, N. D. et al. *Synapse* **14**, 169-177 (1993).
5. Volkow, N. D. et al. *Am. J. Psychiatry* **151**, 178-183 (1994).
6. Volkow, N. D., Fowler, J. S., Wang, G.-J. & Swanson, J. M. *Mol. Psychiatry* **9**, 557-569 (2004).
7. Volkow, N. D. & Sci. *Transl. Med.* **10**, eaan2595 (2018).
8. Hall, W., Carter, A. & Forlini, C. *Lancet Psychiatry* **2**, 105-110 (2015).
9. Lewis, M. N. *Engl. J. Med.* **379**, 1551-1560 (2018).



北京のショッピング街に入るため、自分のスマートフォンに健康管理アプリのQRコードを表示し、警備員の体温チェックを受ける女性。

免疫パスポートを導入すべきでない 10の理由

生物学的情報に基づく移動制限は、自由、公平性および公衆衛生を脅かす。

職

や住居を得たり、ローンを組んだりできるかどうか、血液検査の結果で決まる。そんな世界を想像してみよう。特定の抗体を持っていなければ自宅待機となり、社会から締め出されることになる。

こうした状態は過去に実際あった。米国ルイジアナ州ニューオーリンズでは19世紀の大半において、黄熱（黄熱病ともいう）に対する免疫の有無で人々が区別されたのだ。黄熱から回復した「順化者」と、黄熱にかかったことのない「非順化者」の2群に区別されたのである¹。免疫がないと、結婚できる相手や働ける場所が限られ、また、奴隷と

なった人々は売り買いの値段まで違ってきた。推定上の免疫が、政治力や経済力を裕福なエリートの手集中させ、白人優越主義を正当化するための武器となったのだ。

もしも各国政府が、COVID-19の大流行による経済崩壊を食い止めるために「免疫パスポート（immunity passport）」を導入すれば、ニューオーリンズの事例と同様のディストピア的な未来が訪れるかもしれない。この免疫パスポートの考え方は、「COVID-19から回復し、原因ウイルスであるSARS-CoV-2の抗体検査で陽性となった人々に証明書を交付する」というものだ。政府当局は、免疫を獲得したと推定される人々に対して諸制限を解除し、職場復帰や社会的交流、旅

行を許可することになる。この考え方には、どこから手を付けたらよいのか見当がつかないほど多くの欠陥がある。

世界保健機関 (WHO) は2020年4月24日、正確性が保証されないとして免疫パスポートを交付しないよう警告を発した。その説明文書の中でWHOは、「COVID-19から回復した人が抗体を獲得し、2回目の感染から防御されるという証拠は、現在のところ得られていない」と述べている (go.nature.com/3cutjqz)。それにもかかわらず、米国やドイツ、英国、その他の国々では免疫パスポート導入案が浮上している。

中国は既に、バーチャル検診や接触者追跡、人の移動を制限するためのデジタルQRコードを導入済みである。抗体検査の結果は、このシステムに簡単に組み込むことができるだろう。また南米のチリは、パスポートの意味を少し変えて、COVID-19から回復した人に3カ月間有効な「医学的解除証明書 (medical release certificate)」を交付する予定だと述べている²。

我々の見るところでは、生物学的特性に基づいて個人の自由を制限するような文書や証明書は、どんなものであっても、人権の制限や差別の助長、公衆衛生の（保護ではなく）脅威を招く下地となる危険性がある。本稿で我々は、免疫パスポートを認めない、認めることはできない、認めてはならない10の理由を示す。

10の理由

実践上の4つの大きな問題と倫理上の6つの反対理由を統合すると、免疫パスポートは非常にまずいアイデアだという見解に収束する。

1. COVID-19の免疫特性がよく分かっていない

最近のデータ³により、回復した患者の大半がSARS-CoV-2に対する抗体をいくらか作っていることが示唆された。しかし、全員が今後の防御を保証できるほど十分な抗体を作っているのかどうか、また、防御に必要な抗体量や免疫の持続期間がどれくらいなのかも分かっていない。重症急性呼吸器症候群 (SARS) や中東呼吸器症候群 (MERS) の原因ウイルスといった近縁なコロナウイルスに対する免疫応答に基づく最近の見積もりによれば、回復した患者は再感染から1～2年間防御される可能性がある。しかし、SARS-CoV-2の免疫が普通の風邪とよく似ているなら、防御期間はこの見積もりよりも短くなると考えられる。

2. 血清検査は当てにならない

血中のSARS-CoV-2抗体を検出する検査は、罹患率^{りかん}やこのウイルスの広がり具合を評価する有効なツールとなり得る。しかし、これらの検査の品質や有効性には非常にばらつきがある。このため、WHOや、米国食品医薬品局 (FDA) の元長官 Scott Gottlieb は、個人の健康状態や免疫状態の判定に血清 (抗体) 検査を使わないよう警告している。利用可能な検査のいくつかは精度が十分に高く、特異性や感度が99%以上だと確認されている。しかし、大多数の検査は信頼性が低いことが予備データから示唆されている⁴。検査の特異性が低いと、SARS-CoV-2に特異的な抗体以外の抗体を検出してしまうことになる。これによって偽陽性となり、実際は免疫がないのに免疫があると思ってしまう人が出てくる。また、検査の感度が低い場合、SARS-CoV-2抗体を効果的に検出するには抗体を高濃度で保持している必要がある。こうした検査では、抗体がわずかしかない場合に偽陰性となり、潜在的に免疫がある人に「免疫がない」という誤ったレッテルを貼ってしまうことになる。

3. 必要とされる検査件数は実現不可能な数字である

1つの国で免疫証明プログラムを実現するには、数千万～数億回分の血清検査が必要だと考えられる。例えば人口が8400万人近いドイツでは、居住者全員のCOVID-19に対する免疫状態を少なくとも2回判定するとして、1億6800万回以上の血清検査が必要になる。最低でも1人当たりの検査を2回として計算したのは、検査で陰性になってもその後感染する可能性があり、そうなれば免疫証明書を交付するために再び検査する必要があるからだ。免疫の継続を確認するには検査を年に1回以上繰り返す必要があるだろう。ドイツ政府は2020年6月から、毎月500万回分の血清検査をスイスのロシュ・ファーマシューティカル社から受け取ることになっている。同社は、複数の国の規制当局が承認したSARS-CoV-2血清検査を供給する大手製薬会社である。これだけの数があっても、検査を受けられる毎月の人数はドイツ人口の6%にすぎない。

免疫パスポートを医療従事者に限定したとしても、必要な検査件数にはまだ届かないだろう。例えば米国であれば、必要な血清検査の数は1600万件以上となる。本稿執筆の時点で、米国疾病管理予防センター (CDC) や米国の公衆衛生関連の研究機関が実施してきたSARS-CoV-2の診断検査は1200万件余りだ (米国総人口の3%に相当; go.nature.com/2wemdd2)。検査率の高い国の1つである韓

国でさえ、5月20日までの時点で検査を受けたのは人口の1.5%にすぎない (go.nature.com/2aztfvp)。

4. 経済を後押しするには回復者の割合が少なすぎる

COVID-19から回復したと分かっている人の割合は、集団間で差がある。ドイツや米国の流行地域からの報告では、回復者の割合は一部の地域で14～30%だろうと示唆されている。例えば、食料品店や他の公共の場所において無作為抽出で3000人を検査した米国ニューヨーク州では、14.9%がCOVID-19に対する抗体を持っていた (go.nature.com/2waaku9)。しかし、こうした数字はどうやら例外のようだ。WHOは4月の記者会見で、COVID-19から回復した人の割合は世界人口のわずか2～3%だとする見積もりを出した。

検査の信頼性が極めて低いのはもちろんのこと、罹患率が低くて可能な検査数も限られているため、どの集団であっても、自由に働ける証明書を交付されるのはごく一部の人のだけになるだろう。例えば米国の場合、現在の確認例の数に基づくと、証明書を交付されるのは人口の0.43%にすぎない。この数字は、経済や安全性のためには小さ過ぎる。ごく一部の従業員しか免疫証明書を得られないなら、カフェは開店できず、リスクなしに接客することもできない。また、ごく一部の客しか入店を許されないなら、店は利益を出すこともできない。

5. 監視はプライバシーを侵害する

免疫パスポートの要は、人の移動を制御することだ。従って、免疫証明書の実現に向けた戦略は全て、個人の身元を確認し監視するシステムを内包することになる。紙の証明書では偽造される恐れがある。スマートフォンのアプリケーションに組み込まれた電子証明書の方が不正に強く、また、接触者追跡や再検査、免疫状態の更新もより効率的に行えるだろう。

ただし、電子証明書は紙の証明書に比べてプライバシーを侵すリスクがかなり高い⁵。中国の一部の省では、個人のCOVID-19関連の健康状態に基づき、人々が公共の場所に入るのをスマートフォンに表示されるQRコードで管理している。しかし、これらのアプリケーションが記録し報告する情報はCOVID-19関連の情報だけにとどまらない。人々の居場所、旅行歴、接触した相手、他のさまざまな健康情報 (体温から最近風邪をひいたかどうかまで) といった個人情報も筒抜けになる。台湾も、警察に直接つながる警

報システム付きスマートフォンアプリを使っている。英国や米国その他多くの国々は現在、さまざまなアプリを試しているところだ。ただし、COVID-19の流行が収まったときに、これらのアプリが役目を終えるという保証は何もない。中国は既に、自国のQRコードによる追跡システムの要素は、COVID-19の大流行が収束した後もそのまま残る可能性が高いと述べている。

6. 社会的に疎外されている集団は

さらに厳しく監視されることになる

監視の強化に伴って警察活動も強化され、それとともに、人種、性別、宗教その他のマイノリティー集団がプロファイリングや潜在的危害を受けるリスクも高まる。中国は、COVID-19の世界的流行の最中に、アフリカに国籍のある居住者全員にSARS-CoV-2の検査を強制し、人種差別的なプロファイリングをしたとして非難されている。また、世界の他の地域ではアジア系の人々が人種差別的な偏見の急増に直面している。

米国では、COVID-19の世界的流行の前から既に、「ストップ・アンド・フリスク (警察官による路上での呼び止めと身体検査)」の法律が有色人種の人々に過度の深刻な影響を及ぼしていた。2019年にニューヨーク市で警官に呼び止められて身体検査を受けた人の88%が、アフリカ系もしくはラテン系のアメリカ人だった (go.nature.com/2jntjym)。そしてCOVID-19流行の最中も、マイノリティー集団の人々を標的とする警察活動は続いている。ニューヨーク市ブルックリンで3月中旬から5月初めまでの間に、フィジカル・ディスタンス (物理的距離の確保) の法律に違反したとして逮捕された40人のうち35人が黒人だった⁶。

こうした数字を見るだけでも大いに危惧されるが、COVID-19防疫のための監視や警察活動が、隠れた動機のために利用されたのだとすれば、危惧はさらに深まる。例えば、既に米国やブラジル、イランなどの国では電子機器を使った囚人の「デジタル拘禁 (digital incarceration)」が増えている。これらの国では、COVID-19の流行拡大を最小限に抑えるために刑務所の囚人を釈放し、電子監視機器搭載の足輪を装着させて彼らを監視しているのだ。米国では、有色人種に対する差別が根強く、有色人種が収監される率も異常に高いため、デジタル拘禁が特定コミュニティの大部分を監視するために利用されてしまう可能性もある。デジタル監視機構を在留資格と関連付けるようなことになれば、このリスクはもっと高くなるだろう。



COVID-19抗体検査のために血液を採取する医療従事者。ドイツではロベルト・コッホ研究所と連携し、COVID-19が発生している地域でどのくらいの人が抗体を有するかを調べる研究が行われている。

7. 検査への不公平なアクセス

検査の実施件数は少なく、多くの人は検査を受けることができないだろう。過去の経緯からみて、裕福で権力のある人々は貧しい弱者に比べて、検査を受けられる可能性が高い。階層構造のある医療制度だと、こうした不公平がさらに強く感じられる。例えば米国では、3月上旬の段階でプロスポーツチームやテクノロジー企業幹部、映画スターたちが検査を受けていたが、この時期に数十州で実施された検査の数は各州1日当たり平均20件未満だった (<https://covidtracking.com/data>)。仕事に少しでも早く復帰して住まいや食糧を確保する必要がある人ほど、抗体検査をなかなか受けられない傾向にある。通学再開前の子どもは検査の優先順位が低くなってしまいう可能性があり、定年後の高齢者や、身体や精神衛生もしくは認知機能に障害のある人々についても同様だろう。

8. 社会の階層化

COVID-19の感染状態に基づいて分類することで、人々を「持てる者」と「持たざる者」に分ける新たな尺度が生まれてしまうだろう。もっと具体的に言えば、「免疫特権を持つ者」と「免疫特権を持たない者」である。こうした分類の

出現が特に懸念されるのは、無料で誰でも受けられるワクチンが存在しない場合である。ワクチンを受けられるようになれば、人々は登録して免疫証明書を取得する道を選択できるだろう。ワクチンがなければ、どちらの階層に入るかは運や経済力、個人の置かれた環境に依存することになる。仕事やコンサート、博物館や美術館、礼拝、レストラン、投票会場、さらに医療センターまでもCOVID-19の回復者のみに限定するようなことになれば、大多数の人々が損害を被り、権利を奪われてしまうだろう。

社会的および経済的な不公平も増幅されるだろう。例えば、体調悪化のリスクのある労働者を避けたい雇用主は、COVID-19の罹患歴がある従業員に特権を与えたり、「免疫を確認済み」の労働者を優先的に雇ったりするかもしれない。

免疫パスポートは国家間の分断をあおって加速させる恐れもある。免疫パスポートのプログラムを実施できないか、もしくは実施に消極的な国の人々は、入国に際して免疫パスポートを要求する国へ旅行できなくなるかもしれない。ロシアやエジプト、シンガポールなどの国々には性的マイノリティーの権利を制限する法律があり、これらの国では既にHIV感染者の入国や居住、労働を制限している。

9. 新しい形の差別

SARS-CoV-2の免疫証明書のプラットフォームは、精神衛生記録や遺伝子検査の結果といったSARS-CoV-2以外の健康個人情報を含むように簡単に拡張できるだろう。現在の免疫パスポートが、将来的に全ての生物学的な個人情報を含むパスポートにならないとも限らない。もしも雇用主や保険会社、警察官などが自分の利益のためにプライベートな健康情報にアクセスできるようになれば、この種のパスポートが新たな差別のリスクを呼び込むことになるだろう。こうした懸念は数年前から挙がっている。臨床医や研究者、保険会社、雇用主、法執行機関などから、個人の遺伝学的情報へアクセスしたいという要望が出る中で、誰がアクセス権を持つべきかが議論され、さまざまな懸念が浮上してきたのだ⁷。

10. 公衆衛生に対する脅威

免疫パスポートは、よこしまな動機を誘発しかねない。COVID-19からの回復者だけが免疫パスポートを獲得して特定の社会的・経済的な自由を得られるとしたら、健康だが免疫のない人々は故意にCOVID-19に感染しようとして、彼ら自身や周囲の人々を危険にさらしてしまう恐れがある⁸。免疫パスポートが給料を得る唯一の手段になれば、経済的苦境がこの動機を増幅してしまう可能性がある。人々は、賄賂や個人間の譲渡、偽造によって不正に証明書を得ようとするかもしれない。こうした不正が公衆衛生にさらなる脅威をもたらすかもしれない。免疫があると主張する人々が、SARS-CoV-2を拡散させ続ける恐れがあるからだ。切羽詰まった状況では不正な取引が助長されるものだ。例えば第二次世界大戦中の英国では、食糧配給制度の下で堅固な闇交換システムが出現した。

今後の道筋

自由至上主義に根差した道徳規範という概念を用いて個人を重視する戦略は、公衆衛生の使命とは相いれない⁹。こうした個人重視の戦略は、国際協力への資金提供や、効果的な公衆衛生策の実践、所得格差の是正といった、全員に利益が及ぶような活動には目を向けない。北米などでは、構造的な格差のため、COVID-19による死亡率は白人よりも有色人種の方が高く、SARS-CoV-2の感染率は先住民居住区で暮らす人々で極めて高い。取り組みが成功するかどうかは、我々全員がこれに関わっていることを強く自覚して一致

団結できるかどうかにかかっている。個人の自主性を前提にした倫理的価値観は、公衆衛生が危機にあるときには極めて的外れだ。最も重要な目標は公益の増進とすべきである。

各国の政府や企業が利用可能な時間、人材、資金を投入すべき対象は、免疫パスポートではなく、以下の2つのことだと我々は主張したい。

1つ目は、大流行による被害を抑えるための「検査・追跡・隔離 (test, trace and isolate)」という手法だ。その効果は既に実証済みで、シンガポールやニュージーランド、ガーンジー管区 (英国王室属領)、ハノイ (ベトナム) などうまく機能した。健康状態や個人データ、居場所の情報は匿名化する必要がある。また、個人が自身の移動について安全な選択をできるようなアプリケーションが優先されるべきである。

2つ目は、SARS-CoV-2に対するワクチンの開発、製造および全世界への配布である。ワクチンを世界中で適時、無料で接種できるようになれば、特定の社会活動に参加する人にワクチン証明書を要求しても倫理的に許されるだろう。しかし、ワクチンの利用が多少なりとも限定的であれば、我々が本稿で取り上げた不公平さの一部はまだ払拭されないだろう。これについては、他のワクチンの接種に関する文献¹⁰で裏付けられている。

生物学的データに基づいて社会を分断するよう設計されたプラットフォームには、自由や公平性、公衆衛生に対する脅威が必ず伴う。全ての政策とその実施は、社会的公正を第一に考える姿勢によって導かれるべきである。

翻訳：船田晶子

Ten reasons why immunity passports are a bad idea

Vol. 581 (379–381) | 2020.5.28

Natalie Kofler & Françoise Baylis

N. Koflerは、国際的取り組み「Editing Nature」の創始者で、ハーバード大学医学系大学院 (米国マサチューセッツ州ボストン) の「Scientific Citizenship Initiative」の顧問
F. Baylisは、ダルハウジー大学 (カナダ・ノバスコシア州ハリファクス) の哲学科教授で生命倫理が専門

1. Olivarius, K. *Am. Hist. Rev.* **124**, 425–455 (2019).
2. Fraser, B. *Lancet* **395**, 1473 (2020).
3. Wajnberg, A. et al. Preprint at medRxiv <https://doi.org/10.1101/2020.04.30.20085613> (2020).
4. Whitman, J. D. et al. Preprint at medRxiv <https://doi.org/10.1101/2020.04.25.20074856> (2020).
5. Ilenca, M. & Vayena, E. *Nature Med.* **26**, 463–464 (2020).
6. Southall, A. <https://www.nytimes.com/2020/05/07/nyregion/nypd-social-distancing-race-coronavirus.html> *The New York Times* (7 May 2020).
7. Clayton, E. W., Evans, B. J., Hazel, J. W. & Rothstein, M. A. *J. Law Biosci.* **6**, 1–36 (2019).
8. Phelan, A. L. *Lancet* [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31034-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31034-5) (2020).
9. Baylis, F., Kenny, N. P. & Sherwin, S. *Public Health Ethics* **1**, 196–209 (2008).
10. Bocquier, A., Ward, J., Raude, J., Peretti-Watel, P. & Verger, P. *Expert Rev. Vaccines* **16**, 1107–1118 (2017).

新型コロナウイルス研究 注目の論文

SARS-CoV-2 と COVID-19 に関する文献で重要なものを
Nature が精査し、まとめた (2020 年 6 月)。

6 月 12 日

遺伝子改変マウスがワクチンや 治療薬の開発に役立つ可能性がある

マウスは新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) に感染しないが、このほど 2 つの研究チームが、その感染症である COVID-19 を発症するマウスモデルを作製するための近道を開発した。無害なウイルスを使用して、マウスの細胞を SARS-CoV-2 に感染するように変えるのである。

SARS-CoV-2 は、ヒト細胞の表面にある ACE2 などの受容体に結合することにより細胞内に侵入する。マウスの ACE2 はヒトの ACE2 とは異なるため、マウスは SARS-CoV-2 に感染しない。ヒトの ACE2 を持つトランスジェニッ

クマウスは SARS-CoV-2 に感染するが、その数は少ない。

より入手しやすいマウスモデルを開発するため、ワシントン大学 (米国ミズーリ州セントルイス) の Michael Diamond が率いるチームと、広州医科大学附属第一病院 (中国) の Jincun Zhao が率いるチームは、遺伝子治療に広く利用されているアデノウイルスを用いて、マウスの肺の細胞にヒトの ACE2 遺伝子を導入した。これらのマウスは、SARS-CoV-2 への曝露^{ばくろ}後に体重が減少し、肺炎を発症した。

Diamond のチームは、肺炎を発症したマウスを治療用抗体で治療することに成功した (A. O. Hassan et al. *Cell* doi.org/dzbnk; 2020)。Zhao のチームは、このマウスを用いて、COVID-19

の実験的ワクチンといくつかの治療法の試験を行った (J. Sun et al. *Cell* doi.org/dzbnk; 2020)。

6 月 9 日

無症状の感染者は知らないうちに ウイルスを拡散させ得る

ベトナムで実施されている大規模な新型コロナウイルス検査キャンペーンで、無症状の感染者が他の人をウイルスに感染させ得ることを示す証拠が見つかった。

COVID-19 の世界的大流行が始まったばかりの頃、ベトナムでは感染リスクが高い人の検査を繰り返し実施し始めた。検査結果が陽性だった人は、回復するか、検査結果が陰性になるまで入院した。

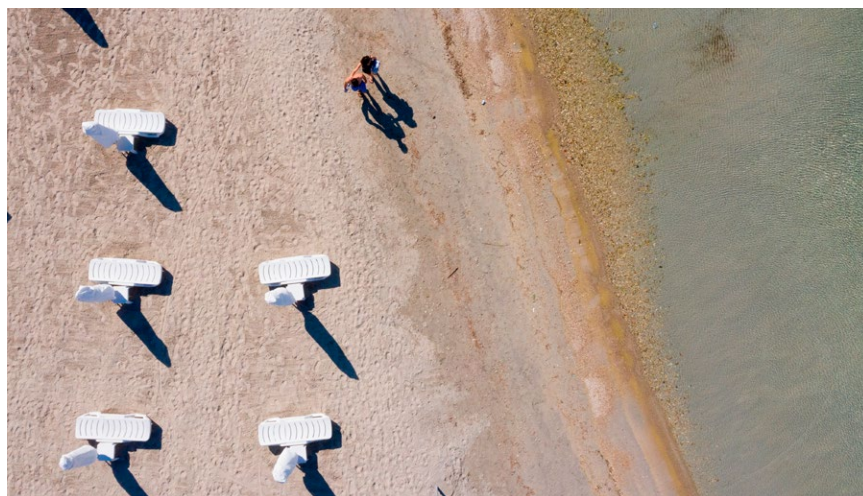
3 月中旬から 4 月上旬にかけて検査を受けた約 1 万 4000 人のうち、49 人が感染していた。ベトナム・ホーチミン市にあるオックスフォード大学臨床研究ユニットの Le Van Tan らは、49 人のうち 30 人をモニターしたところ、そのうちの 13 人は、入院中に何の症状も出なかったことが判明した (N. V. V. Chau et al. *Clin. Infect. Dis.* doi.org/ggzfz9; 2020)。

鼻腔ぬぐい液検査の結果から、研究に参加した無症状の感染者は、いずれかの時点で症状が出た感染者よりもウイルス RNA 濃度が低いことが示された。しかし著者らは、無症状だった研究参加者のうち 2 人から、少なくとも他の 2 人にウイルスが伝播^{でんぱ}した「可能性が高い」としている。

6 月 8 日

ロックダウンはパンデミックへの 強力な対抗手段である

異なる国々について異なる有効性の尺度を用いて行われた 2 つの独立の研究



イズミル (トルコ) の海岸で、ソーシャルディスタンスが保たれるように、しっかり間隔を空けて並べられたビーチチェア。

によると、ロックダウンをはじめとする社会的距離確保という措置は、感染拡大を阻止する上で大きな成功を取めているという。

ロンドン大学インペリアルカレッジ(英国)のSamir Bhattらは、COVID-19関連死のデータを用いて、欧州11カ国でのウイルス伝播のモデルを作成した(S. Flaxman et al. *Nature* doi.org/dxxs; 2020)。研究チームは、これらの国々ではウイルスの拡散を遅くするための施策の組み合わせにより、流行の開始から5月上旬までの間に300万人以上の死亡を防ぐことができたの見積もっている。

どの国の施策も、流行を食い止めるのに十分なものであった。特に有効だったのはロックダウン(外出禁止令や密接な接触を制限する施策)で、ウイルスの伝播を81%減少させた。

カリフォルニア大学バークレー校(米国)のSolomon Hsiangらは、ウイルスの拡散を防ぐための施策を講じた中国、米国、およびその他の4カ国で、感染の増加率が時間の経過とともにどのように変化していったかを分析した(S. Hsiang et al. *Nature* doi.org/dxxt; 2020)。分析の結果、6カ国の感染防止策により、全体で約5億人の感染を回避できたことが明らかになった。

このチームは、ロックダウン(感染の有無を問わず外出を制限する施策)がウイルスの拡散を食い止めるのに効果的であることも明らかにした。

6月3日 COVID-19に有効と言われていた薬では感染を予防できない

大規模な臨床試験の結果、ヒドロキシクロロキンがCOVID-19に有効である証拠は見いだされなかった。

世界の指導者の中には、ヒドロキシ

クロキンがCOVID-19の治療や予防に有効であると信じている人がいる。ミネソタ大学(米国ミネアポリス)のDavid Boulwareらは821人の研究参加者を、SARS-CoV-2への曝露後4日以内にヒドロキシクロロキンを投与するグループとプラセボを投与するグループに無作為に割り付けた(D. R. Boulware et al. *N. Engl. J. Med.* doi.org/dxkv; 2020)。研究参加者には、感染者と接触した医療従事者と、感染者と同居する家族が含まれていた。

ヒドロキシクロロキンを投与された人の約12%が2週間以内にCOVID-19を発症したのに対し、プラセボを投与された人で発症したのは約14%であった。この差は統計的に有意ではない。また、ヒドロキシクロロキンを投与されたグループでは、プラセボを投与された群よりも多くの副作用が報告された。

この研究では、医療従事者を含め、COVID-19の症状がない人は検査を受けることができないという制約を設けていたため、無症状の感染者は数に入っていない。

6月1日 新型コロナウイルスの検査結果が陽性であっても他の人に感染させるとは限らない

サル細胞を使った実験によると、COVID-19患者は、発症から8日以上経過していればウイルスを拡散する可能性が低下するようだ。

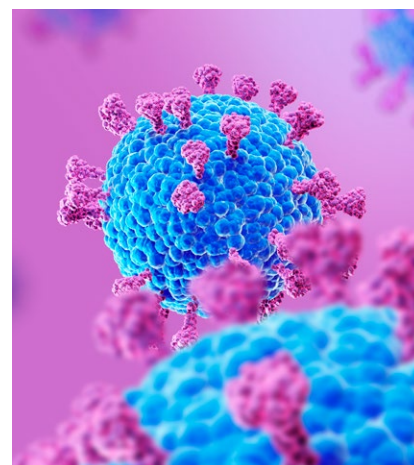
マニトバ大学(カナダ・ウィニペグ)のJared Bullardらは、SARS-CoV-2のRNA検査で陽性と判定された人から採取した90の検体を、培養したサル細胞に接種した(J. Bullard et al. *Clin. Infect. Dis.* doi.org/dw8z; 2020)。研究者らは、発症から8日以上経過してから採取した検体は、ウイルスRNA

が陽性であっても細胞に感染しないことを発見した。これは、ウイルスRNAが陽性と判定された人が必ずしも他の人に感染させるわけではないことを示唆している。

研究チームは、発症から数週間経過してもウイルスRNAが陽性となる入院患者は、厳格に隔離する必要はないかもしれないと述べている。

翻訳：三枝小夜子

以下は、6月号オンライン版で
ご覧いただけます。



5.22 サルの新型コロナウイルス感染を防いだDNAワクチン

5.21 新型コロナウイルス感染から回復したサルを再感染させても症状を示さなかった

5.19 新型コロナウイルスと古い近縁のコロナウイルスの両方を阻害する抗体

5.18 新型コロナウイルスは感染者から飼い犬に感染する可能性がある

5.15 フランスのロックダウンの解除は、感染急増につながる恐れがある

5.14 合唱団の練習での「スーパースプレディング」により数十人が感染

※ *Nature* ダイジェスト 7月号
オンライン版にはプレプリント論文も含めて掲載しています。

Coronavirus research updates

10.1038/d41586-020-00502-w



学术界サバイバル術入門

自分に合った研究の場を見つける③

自分に合うと感じるポジションを見つけたら、次は応募です。

良い履歴書と添え状とはどのようなものか、2回に分けて説明します。

前回までに、地域のトレンドとトピックのトレンドを検討すること、そして応募できるポジションを見つけることの重要性について述べてきました。ポジションを見つけたら、雇い主とコンタクトを取って、応募過程を始めなければなりません。この過程には重要な2つのステップがあります。(1) 効果的な履歴書 (CV) を作成すること、(2) インパクトのある添え状を書くことです。今回は (1) を中心にお話しします。

CV と添え状のフォーマット

適切なCVと添え状を作成する際、最も重要なガイドラインの1つとなるのが、簡潔さとプロフェッショナリズムです。読み手は素早く情報を手に入れたいと考えています。ですから、レイアウトは明確で読みやすいものにしなければなりません。そのための重要なヒントは以下の通りです。

標準的な字体 (Times New Roman や Arial) を使い、フォントサイズは10～12ポイントに。こうした文書ではこれが一般的です。その理由は読みやすさです。読み手の多くが年配の教授で細かい字が読みづらくなっている可能性があるということを覚えておいてください。

読みやすさを念頭に置いて書こう。 選考者が理解しやすいように書きましょう。このシリーズでは過去に、論文の読みやすさを改善するためのヒント (例えば、文章を短くする、能動態を多用するなど) をお話ししました (Training 4～6: 学術英語)。それを参考にしてください。

見出しとスタイルを全体的に統一する。 あなたが細部にまで注意を払う人間であることを示し、それがひいては研究

者としてのあなたの評価に有利に働きます。

全てのページのフッターに氏名とページ番号を書く。読み手があなたの文書をプリントアウトした際、もしページがばらばらになってしまっても、あなたの氏名とページ番号が記載されていれば、手早く元に戻せます。

PDF形式で送る。オペレーティングシステムやソフトウェアのバージョンが異なってもフォーマットが維持されます。また、文書は容易に変更できません。

CVを書くときに避けるべきこと

多くの色を使ったり、凝ったテンプレートを使用したりしない。あなたの目的は、内容でCVを際立たせることであって、見た目をよくすることではありません。また、ほとんどの人は凝ったテンプレートに困惑し、素早く読むことができません。これはCVのフォーマット作りの全体的な原則に反します。明確なフォーマットのCVを書くための優れたリソースの1つにOverleaf4 (overleaf.com) があり、無料で利用できます。図1は、Overleafで作成しました。

一番上に「履歴書 (Curriculum Vitae)」と書かない。一目瞭然だからです。

個人情報を含めない。ほとんどの国や組織で、既婚／未婚、人種、宗教などの記載は応募過程では必要ありません。一部のアジアの国々などでは写真が必要になることがありますが、ほとんどの西洋諸国では一般的な慣習ではありません。しかし、雇い主の中にはあなたの市民権や就労ビザの状況を知りたいと考える人もいますから、職務記述書を注意深く読んで、必要な場合はCVに記載するべきです。

効果的な CV を書く

Curriculum Vitae (CV) は「人生行路」という意味のラテン語ですが、だからといって自叙伝である必要はありません！むしろ、自分の学問的な業績の客観的な記述と考えた方がいいでしょう。同じく履歴書と訳される résumé と同じものなのでしょうか？いいえ、résuméは、ビジネス分野の職に関係する専門技術や仕事の経験を簡潔に1ページの文書にまとめたものです。一方、CVは、学問分野の職に対して書かれるもので、発表論文や招待講演など、応募者の学歴と業績をより広くカバーします。CVは長さが数ペー

ジに及ぶこともよくあります。特に学術経験の豊富な人では長くなる傾向があります。研究職に応募する際に必要なのはCVですから、今回はCVについての説明します。

一般的にCVには2通りの書き方があります。技術ベースのものと、時間順のものです。技術ベースのCVでは、あなたがいつ何をしてきたかよりも、あなたの技術と経験に焦点を合わせます。résuméに近いです。このタイプのCVは、あなたが職を変えたいと考えているとき、そして、身に付けた技術が応募する仕事に関連していることを強調したいときに有用です。また、さまざまな個人的な理由によって休職していた期間があって、職歴に空白があるのを隠したいときにも役立ちます。

逆に、時間的順序のCVは、学歴から始まって職歴を時間順に記載していきますから、あなたの職歴や技術が時間経過とともにどのように培われてきたかが分かりやすいでしょう。そのため、学問の世界ではこのようなCVの方がはるかに一般的なので、今回もこれを例に話を進めていきます。

**読み手は素早く情報を
手に入れたと考えています。
ですから、レイアウトは
明確で読みやすいものに
しなければなりません。**

CVにどの程度の量の情報を含めるかは、あなたが学問的キャリアのどの段階にいるかによって決まります。教授／教員職に応募するときには、研究、教育、そして管理に関連する業績を含めることになるでしょう。けれども、ポストクのポジションに応募するなら、教育や管理の経験は通常、そのポジションの前提条件にはならないでしょうから、主に研究業績に関係するものだけを強調することになるでしょう。もちろん、教育や管理の経験があるなら、それらも含めておくことをお勧めします。加えてもマイナスになることはなく、選考中の他の応募者のCVよりも目立たせてくれることでしょう。

CVの主要なセクション

個人情報：冒頭には必ず、極めて簡潔に氏名と問い合わせ先（メールアドレスや電話番号）を書きましょう。応募過程

この段階では住所は必要ありません。また、LinkedInやResearchGate、Academia.Eduなど、自分の仕事関連のウェブサイトやソーシャルメディアのアドレスなどを記載してもいいでしょう。

研究的関心：この任意のセクションはCVの冒頭に持ってきます。その分野であなたが現在関心を持っている研究テーマを明確に示しましょう。CVの別のセクションや添え状に書くこともできますが、多くの応募者を審査している雇い主にとって、最初の部分であなたの関心と彼らの関心と一致することが分かれば非常に有益です。

研究者としての経験と教育の経験：より上級の研究者は、最初に大学卒業後の経験（ポスドク研究のポジションなど）を記載しましょう。教授/教員職に応募するときには、そうした経験は学歴よりも意味があるからです。しかし、ポスドクのポジションに応募するときは、学歴から記載するといいいでしょう。この時点では大学卒業後の経験がまだほとんどないのですから。どちらのセクションでも、最新の経験から順番に記載しましょう。仕事の経験においては、主要なプロジェクト、責任、技術、および具体的な成果（例えば、「この研究は最終的に3つの査読付き論文と1つの特許につながった」など）を箇条書きにしておくとよいでしょう。

表彰および賞：あなたの専門家としての評価を示す良い機会になります。競争から一歩抜け出す絶好のチャンスです。

教育：教授/教員職に応募する際には、カリキュラム作成を助けた授業ならびに担当した授業を列記します。応募先の学部では、教育もあなたの重要な役割になるでしょうから。

研究助成金：以前に研究助成金を得たことがあるという実績はしばしば、将来にも研究助成金を得られる可能性を予測させる材料となります。研究助成金は研究に不可欠ですから、選考過程でこれは非常に有利に評価されるでしょう。獲得した交付金名、企画書のタイトル、得られた金額、および有効年数を記載しましょう。

管理：以前の職で管理責任を負っていたなら、ここでこうした役割を強調しておくべきです。特に教授/教員職では、学部において重要な管理的役割を果たすことが期待されるでしょう。

研究発表：CVの最後に、研究発表を全て列記しましょう。これには、査読付き論文、書籍、書籍の分担執筆、学会での招待講演、獲得した特許などが含まれます。氏名を太字フォントにしておくと、読み手が共著者の中からあなたを見つけやすいです。研究発表経験があまり多くない若手研究者の場合は、学会でのポスター発表と口頭発表も加えることができます。

ただしCVは、単にあなたの主要な業績を明確に示すための客観的なリストにすぎません。選考過程でインパクトを与えるためには、こうした業績がなぜ、あなたが最適者である証明になるかを説明する必要もあります。これが添え状の役割です。今回は、印象的な添え状の書き方について説明します。

今回は9月号掲載予定です。

翻訳：古川奈々子

Jeffrey ROBENS
Researcher | Consultant | Bibliometrician | Trainer
in linkedin.com/in/jeffreYROBENS ORCID: 0000-0003-2344-0036
jeffreYROBENS@gmail.com Tokyo, Japan



Dr. Jeffrey Robens has strong scientific qualifications with 20 years of academic experience and numerous publications and awards. He received his PhD from the University of Pennsylvania in the United States, and has worked at various institutes and universities in Singapore and Japan. In his current role as Editorial Development Manager at Nature Research, Dr. Robens gives educational seminars and consultations worldwide for researchers and journal editors to improve their quality and maximize their impact worldwide.

COMPETENCIES

Researcher	Familiar with broad scientific disciplines, acute attention to detail
Consultant	Keen understanding of client's needs, able to give constructive advice to help client achieve their goals
Bibliometrician	Familiar with bibliometric databases including Web of Science, able to identify trends from associated data
Trainer	Have delivered over 300 days of face-to-face training workshops at academic institutions worldwide

PROFESSIONAL EXPERIENCES

Current July 2015	Editorial Development Manager Nature Research, SPRINGER NATURE, Japan > Develop and deliver academic training workshops worldwide for researchers, reviewers, and journal editors > Prepare consultancy reports for journal editors based on bibliometric analyses > Give internal advice on strategic development of Springer Nature journals > Manage team of advisers for academic institutions
June 2015 July 2012	Senior Research Consultant, EDANZ GROUP, Japan > Manage worldwide team of 350+ editors > Produce and deliver academic publishing seminars globally > Secure and manage institutional contracts > Organize and implement new programs to improve workflow efficiency

図1 見やすいCVのフォーマット例。



Jeffrey Robens

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

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

nature research
academies
go.nature.com/NRA

光励起による 強力な還元剤の生成

電氣的に中性なラジカルを光で励起すると、
強力な化学還元剤になることが見いだされた。

意外にもこのラジカルは、強力な励起状態酸化剤として長く使用されてきた、
正電荷を持つ前駆体から生じる。

分子は光を吸収すると励起状態になり、基底状態よりも反応性が高まる。そのため、通常は実現困難な化学変換も、光エネルギーを用いて分子の反応性を高めることで可能になる場合がある。こうした光励起を利用して、実際に複数の強力な酸化剤が得られてきたが、強力な還元剤の生成はこれまで難しかった。今回、ノースカロライナ大学チャペルヒル校(米国)のIan MacKenzieら¹は、最も強力な還元剤であるアルカリ金属に匹敵する優れた還元特性を示す光生成分子種を発見し、*Nature* 2020年4月2日号76ページで報告した。

可視光で進行する化学反応は、有機合成において重要な手段となる。こうした反応は、光吸収触媒の助けを借りることで、光合成などの光で駆動される生物学的過程と同じ様式で起こる。光レドックス(光酸化還元)触媒反応²では、光励起された触媒分子が反応相手(基質)と1個の電子をやりとりする。この「光誘起電子移動(PET)」として知られる過程によって、基質は反応性のフリーラジカルへと変換され、続いて起こる反応で1種以上の最終生成物を生成する。光エネルギーを用いることでエネルギー障壁が乗り越えられるため、通常こうした反応過程は常温で進む。

光レドックス触媒反応はこの10年であつてないほど進歩したが、課題はまだいくつか残っている。その1つが、アルカリ金属(リチウムやナトリウムなど)に匹敵する強さの還元剤を生み出すことのできる光レドックス触媒が、まだ見つかっていないことだ。アルカリ金属は危険を伴う上、不要な副生成物を生成する傾向がある(つまり選択性が比較

的に低い)が、それに代わる強力な還元剤がないため現在もさまざまな反応に使われている。

光レドックス触媒反応による還元過程の1例に、「アリアルラジカル」と呼ばれる分子種の生成がある。アリアルラジカルは、有機化合物の合成において、アリアル基(ベンゼン環やベンゼン類似体から水素原子を1個取り除いた基)の供給源として用いることができる有用な中間体である。アリアル基とハロゲン(塩素、臭素、ヨウ素)原子が結合したハロゲン化アリアル化合物は、広く入手可能で取り扱いも容易であることから、アリアルラジカルの出発物質として



可視光で進行する化学反応は、有機合成において重要な手段となる。

望ましい。中でも、塩化アリールは最もよく使われているが、大きな負の還元電位に反映されるように、この化合物は還元するのが最も難しいハロゲン化アリールでもある。還元電位とは、ある化合物が別の化合物から電子を獲得する傾向を定量化したもので、例えば、単純な塩化アリールであるクロロベンゼンの還元電位は、還元電位測定に用いられる参照電極「飽和カロメル電極 (SCE)」の電位に対して -2.78V (-2.78V vs. SCE) である³。

可視光による単一の PET 過程を用いて塩化アリールを還元することは、今のところまだ不可能である。可視光の光子は、この反応を駆動するのに十分なエネルギーを持たないからだ。他の化合物を還元するには、励起状態の光レドックス触媒の酸化電位 (他の化合物に電子を供与する能力の尺度) は、還元される化合物の還元電位よりも低くなければならない。例えば、10-フェニルフェノチアジンは光励起によって最も還元力が強くなる光レドックス触媒の1つ

だが、この化合物の励起状態の酸化電位は -2.1V vs. SCE ⁴ とクロロベンゼンの還元電位よりも高く、これをアリールラジカルに変換するには不十分である。

この問題を克服するため、2つの PET 過程を逐次的に用いるさまざまな反応系が報告されてきた⁵。こうした手法では、最初の段階で生成した励起状態の触媒分子が「犠牲」還元剤によって還元されてラジカルアニオンを形成し、次の段階でこのラジカルアニオンが別の光子によって励起されて強力な還元剤となる。その一例が、ローダミン 6G という触媒から形成される励起状態ラジカルアニオンで、この還元剤の酸化電位は -2.4V vs. SCE と、還元促進基を持つ臭化アリールや塩化アリールを還元できるほど低い⁶。

今回 MacKenzie らは、メシチルアクリジニウムイオン (Mes-Acr^+) を含む塩を用いる手法で、さらに強力な還元剤を得た (図1)。メシチルアクリジニウム塩は約20年にわたって光酸化反応に用いられてきた化合物で⁷、可視光で励

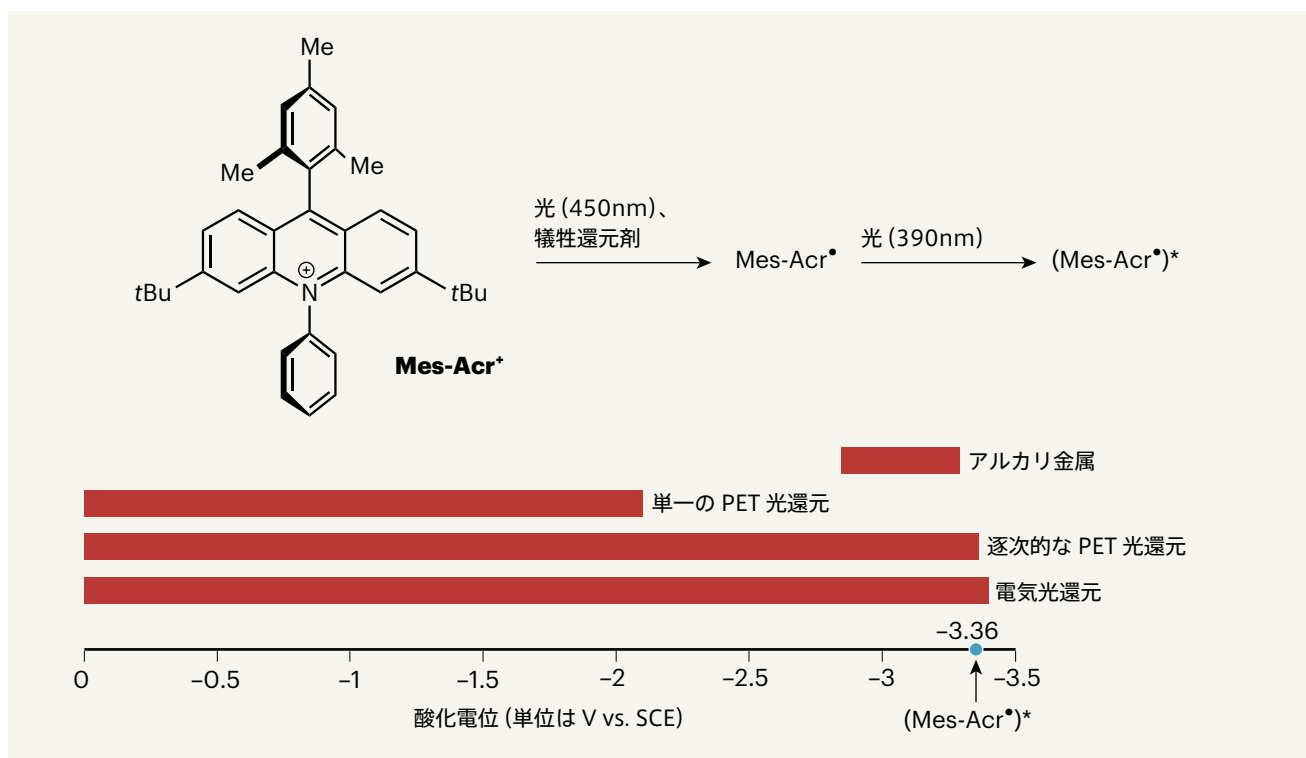


図1 強力な還元剤として働く励起状態の中性ラジカル

化学還元剤の強さは酸化電位によって定量化され、酸化電位は飽和カロメル電極 (SCE) などの参照電極の電位に対する電位 (V vs. SCE) として表される。他の化合物を還元するには、還元剤の酸化電位は相手化合物の還元電位 (他の化合物から電子を獲得する能力) よりも低くなければならない。最も強力な還元剤のうち、2つがアルカリ金属 (ナトリウムとリチウム) である。「光誘起電子移動 (PET)」過程でも有機分子の光励起によって比較的強い還元剤が得られるが、多くの場合、酸化電位の低さが不十分である³。2つの PET 過程を逐次的に用いる手法⁵や、電気化学的手法と PET 過程とを組み合わせた電気光還元法^{8,9}では、より低い酸化電位が得られることが示されている。メシチルアクリジニウムイオン (Mes-Acr^+) に、犠牲還元剤の存在下で波長 450nm の光を照射するとアクリジンラジカル ($\text{Mes-Acr}^{\bullet}$) が生じる。今回 MacKenzie ら¹は、このラジカルに波長 390nm の光を照射すると、強力な還元剤である励起状態ラジカル ($(\text{Mes-Acr}^{\bullet})^*$) が生成することを報告した。図中の Me はメチル基、tBu は第三級ブチル基を示す。

起されると強力な酸化剤となり、基質から電子を奪い取ってアクリジンラジカル (Mes-Acr[•]) に変わる。このラジカルは電気的に中性で、次の触媒サイクルで酸化剤によって変換され Mes-Acr⁺ に戻る。

研究チームは、この Mes-Acr[•] が主に2つの波長域 (350 ~ 400nm と 450 ~ 550nm) の光を吸収する、比較的安定な種であることに気付いた。Mes-Acr[•] は波長 390nm の光を照射されると励起状態の中性ラジカルになり、最大酸化電位が -3.36V vs. SCE と極めて低い、非常に強力な還元剤として働くようになるという。MacKenzie らは、この極めて低い酸化電位を、励起状態のラジカル内での電荷移動の結果だと考えている。

光レドックス触媒反応に励起状態の中性有機ラジカルを使うことは珍しい。MacKenzie らは今回の還元剤の有用性を評価するため、Mes-Acr⁺ を可視光で励起した後に犠牲還元剤を用いて Mes-Acr[•] を生成し、これに 390nm の光を照射して励起状態のラジカル還元剤を生じさせ、これをハロゲン化アリールと反応させるという還元的光触媒サイクルを考案した。ハロゲン化アリールの還元によってアリールラジカルが生じ (還元的脱ハロゲン化)、還元剤として働いた励起状態ラジカルは反応後 Mes-Acr⁺ に戻る。

この触媒サイクルをさまざまな臭化アリールや塩化アリールに適用したところ、いずれの場合も優れた収率で目的のアリールラジカルが得られた (参考文献 1 の Fig. 2 参照)。この方法は、基質にさまざまな官能基が存在する場合や、4-クロロアニソール (還元電位が -2.9V vs. SCE と極めて低い塩化アリール) を用いた場合でも有効だった。

この触媒サイクルは他にも、トシルアミンからトシル基を外す還元的脱トシル化反応 (有機合成でよく用いられる反応の 1 つ; 参考文献 1 の Fig. 3 参照) に適用できることが示されている。研究チームはまた、標準的な丸底フラスコと LED ランプを用いてグラムスケールの脱トシル化反応を行い、この新しい反応系が実験室規模で進行するほど十分にロバストであることを実証した。

2020 年 1 月には、強力な還元剤を触媒的に生成できる別の方法が、2つの研究グループによって同時に報告された^{8,9}。いずれの場合も中性の有機分子が触媒として使われており、有機分子をカソード表面で電気化学的に還元してラジカルアニオンを生成した後、それを可視光で励起することで、酸化電位が -3.0V vs. SCE 以下という強い還元剤が得られている。これらの触媒サイクルの有用性は、電子豊富な塩化アリールの脱ハロゲン化や一連のアリール化反応 (他の分

この新しい反応系は、 実験室規模で 進行するほど 十分にロバストである

子にアリール基を結合させる変換) で実証された。

光励起の代わりに電気化学的還元を用いるラジカル生成は、可視光を吸収しない触媒で有用だ。例えば、上記 2 報の論文のうちの 1 報⁹ で使われたナフタレンモノイミドは可視光を吸収しないため、最初の段階であるラジカルアニオンへの変換を光励起で進めることはできない。しかし、いったん電気化学的手法でラジカルアニオンに変換してしまえば、可視光を吸収するようになり、光触媒サイクルに入ることができる。

今回、MacKenzie らによって励起状態の中性 Mes-Acr[•] の強い還元作用が見いだされたことで、今後は他の分子で同様の振る舞いを探る研究が活発になるだろう。また、他の還元的光触媒系への関心の高まりも予想される¹⁰⁻¹³。今回の研究、ならびに他の複数の研究で光励起による強力な還元剤の生成が実現されたことを踏まえると、新たなアリール化反応の実現や、バーチ還元¹⁴ (通常はアルカリ金属を用いて行われる古典的合成反応) などへの野心的な応用も期待できる。

翻訳: 藤野正美

Strong chemical reducing agents produced by light

Vol. 580 (31-32) | 2020.4.2

Radek Cibulka

ブラハ化学技術大学 (チェコ共和国) に所属

1. MacKenzie, I. A. et al. *Nature* **580**, 76–80 (2020).
2. Shaw, M. H., Twilton, J. & MacMillan, D. W. C. *J. Org. Chem.* **81**, 6898–6926 (2016).
3. Enemærke, R. J., Christensen, T. B., Jensen, H. & Daasbjerg, K. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, 1620–1630 (2001).
4. Discekici, E. H. et al. *Chem. Commun.* **51**, 11705–11708 (2015).
5. Ghosh, I., Ghosh, T., Bardagi, J. I. & König, B. *Science* **346**, 725–728 (2014).
6. Ghosh, I. & König, B. *Angew. Chem. Int. Edn* **55**, 7676–7679 (2016).
7. Romero, N. A. & Nicewicz, D. A. *Chem. Rev.* **116**, 10075–10166 (2016).
8. Kim, H., Kim, H., Lambert, T. H. & Lin, S. *J. Am. Chem. Soc.* **142**, 2087–2092 (2020).
9. Cowper, N. G. W., Chernowsky, C. P., Williams, O. P. & Wickens, Z. K. *J. Am. Chem. Soc.* **142**, 2093–2099 (2020).
10. Kerzig, C., Guo, X. & Wenger, O. S. *J. Am. Chem. Soc.* **141**, 2122–2127 (2019).
11. Ghosh, I., Shaikh, R. S. & König, B. *Angew. Chem. Int. Edn* **56**, 8544–8549 (2017).
12. Ravetz, B. D. et al. *Nature* **565**, 343–346 (2019).
13. Majek, M., Faltermeier, U., Dick, B., Pérez Ruiz, R. & von Wangelin, A. *J. Chem. Eur. J.* **21**, 15496–15501 (2015).
14. Chatterjee, A. & König, B. *Angew. Chem. Int. Edn* **58**, 14289–14294 (2019).

死にゆく細胞からの代謝メッセージ

アポトーシスと呼ばれる過程によって起こる細胞死では、周囲の組織の炎症が抑制されている。今回、アポトーシスを起こして死にかけている細胞が、機能的な代謝分子混合物を放出することが見いだされ、どのようにして周囲の生きている細胞に影響を及ぼしているのかが明らかになった。

「最初に断っておく。マーレイは死んでいる。それについてはいささかの疑いもない (Marley was dead: to begin with. There is no doubt whatever about that)」これは、チャールズ・ディケンズの小説「クリスマス・キャロル」の象徴的な冒頭で、確実に死が起こったことを伝えている。死という概念は、細胞死を考える場合でさえ、我々の思考に染み付いてしまっている。死んだ細胞とは、ディケンズのマーレイについての描写をそのまま引用するなら「ドアの釘のように死んでいる (as dead as a door-nail)」状態である。しかし、物語の中であの世のマーレイの影響により主人公エベニーザ・スクルージの性格が変わったように、死ぬ細胞も周囲の生きている細胞に重要な影響を及ぼす可能性がある。このほどバージニア大学 (米国シャーロッツビル) の Christopher B. Medina ら¹は、生物の細胞死過程について調べ、死にかけている細胞の代謝過程が生物に重要な影響を及ぼすことを明らかにし、*Nature* 2020年4月2日号130ページで報告した。

我々の体内では、組織の代謝回転や環境ストレスへの応答など、正常な生命活動の一部により、毎秒、数百万の細胞が死んでいる²。このような細胞死の大部分はアポトーシスと呼ばれる過程により起こる。アポトーシスは、自死の形式の細胞死で、数百種類の細胞内タンパク質を切断するカスパーゼと呼ばれる酵素群の作用によって調整されている³。このようにさまざまな分子の切断がカスパーゼによって調節を受け、秩序立った分解過程を通じて、死にかけている細胞を効果的に統括する。つまり、核内のDNAは小さな断片に切断され、細胞質の繊維状アクチンタンパク質の「骨格」のリモデリングにより小さな細胞断片に分解され、細胞表面に特定の脂質が露出すると、マクロファージ

などの免疫細胞へシグナルが伝えられて死にかけの細胞が取り込まれ (貪食され)、消化されるのだ²。

アポトーシスが最初に報告⁴されて以来、このタイプの細胞死は、壊死 (ネクローシス) などの他のタイプの細胞死で見られるような炎症反応を引き起こさないことが知られている。その後の研究⁵により、アポトーシスによる細胞死には抗炎症作用があることが確認され、アポトーシス細胞の注入を炎症性疾患の制御に用いるという提案につながった。ネクローシスによる細胞死で引き起こされる炎症は、ダメージ関連分子パターン (DAMP) と呼ばれる分子の放出が原因となっていて、そのうちのいくつかが特定されている⁶。対照的に、アポトーシス細胞の抗炎症特性の原因となる機構についてはほとんど分かっていない。マクロファージによるアポトーシス細胞の貪食は組織修復を促進する⁷が、この効果の要因となるアポトーシス関連分子は分かっていない。

Medina らは、*in vitro* で増殖させた哺乳類細胞 (ヒト細胞を含む) がアポトーシスを起こしていると、この死にかけている細胞から放出された小分子が、マクロファージに対して組織の修復と炎症の抑制に関与する遺伝子の発現を誘導できることを見いだした。そして、この効果を担っているのが代謝過程で生じる分子であると推測した。Medina らは、異なる刺激に応答してアポトーシスを起こしているさまざまなタイプの細胞のプロファイリングを行うことにより、死にかけている全ての細胞から一貫して放出されている複数の代謝物を特定した。しかしながら、それら以外の代謝物は放出されていなかった。この特異性は、少なくとも部分的には、細胞表面の特定のタンパク質チャネルであるパネキシン1 (PANX1) の選択性に起因している。PANX1 は、カスパーゼによる切断を受けることで開口する⁸。

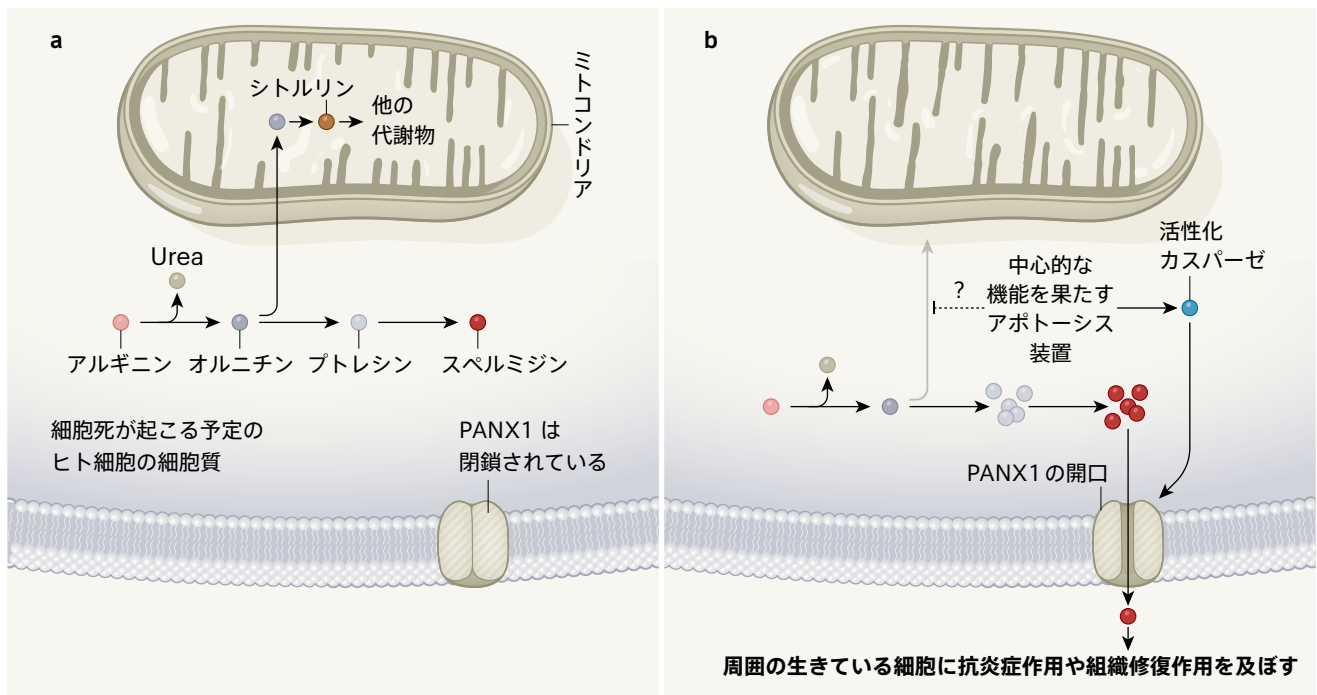


図1 アポトーシスと呼ばれる過程で細胞死を起こす細胞は周囲の細胞にシグナルを伝える

Medinaら¹は、アポトーシスを起こして死にかけているヒト細胞が、代謝によって産生された分子を放出すること、また、これらの代謝物が抗炎症作用や組織修復作用を持つことを報告している。

- 健康なヒト細胞では、アミノ酸のアルギニンはオルニチン分子に変換されることが多い。オルニチンは、スベルミジン分子を産生する経路で使用されるか、ミトコンドリア（細胞小器官の一種）に輸送されてシトルリンや他の代謝物に変換されるかのどちらかである。細胞死が開始するまで、細胞表面のパネキシン1（PANX1）と呼ばれるチャネルタンパク質は閉じている。
- 細胞にアポトーシスが起こると、アポトーシスの中心的な装置がカスパーゼと呼ばれる酵素を活性化し、カスパーゼがPANX1を切断することでチャネルが開く。スベルミジン分子とプトレシン分子の産生は通常よりも増強されている。これを説明し得る1つのモデルは、アポトーシスの中心的な装置によって、オルニチンがミトコンドリアに入るのが阻害され、その代わりにオルニチンをスベルミジン産生に転用させるというものである。スベルミジンやその他の特定の代謝物（図示していない）は、PANX1を介して選択的に放出され、周囲の細胞に影響を及ぼす。

PANX1を欠損するよう改変した細胞にアポトーシスを誘導すると、アポトーシス関連代謝物の放出が見られなかった。

Medinaらは、全てのアポトーシス細胞から放出された6つの代謝物を調べ、これらが単独ではマクロファージの遺伝子発現プロファイルに有意な影響を及ぼさないことを見いだした。しかし、6つ全てを投与すると遺伝子発現パターンにロバストな影響があることが分かった。さらに、この代謝物のうちの3つ（スベルミジン、グアノシンーリン酸、イノシンーリン酸）のみの混合物にマクロファージを曝露しても、同様の発現プロファイルが少なくとも部分的には誘導できた。Medinaらは、これら3つの代謝物の混合物の投与により、関節炎のマウスモデルでの関節炎の抑制や、肺移植片を拒絶するマウスモデルでの拒絶低減など、*in vivo*で顕著な抗炎症効果があったことを報告している。

スベルミジンはポリアミンと呼ばれるタイプの分子で、主

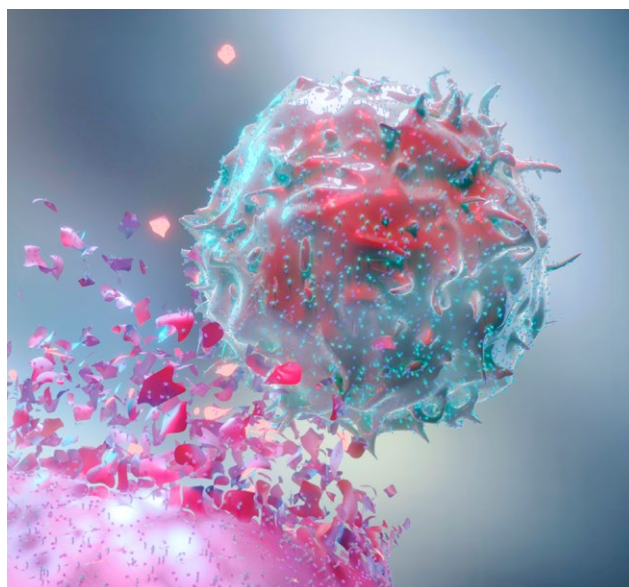
に、アミノ酸のアルギニンを、オルニチン分子などの中間体を介してポリアミンに変換する代謝経路から生成される（図1）。Medinaらは、この経路によるアルギニンのスベルミジンへの変換を追跡し、アポトーシスが誘導された細胞では、細胞死が進行する過程でスベルミジンとその前駆体である分子プトレシンの合成が上昇することを見いだした。ただし、アポトーシスを起こした細胞はスベルミジンを放出するが、プトレシンは放出しなかった。また、スベルミジンの放出はPANX1依存的に起こった。

この現象は、1つのアポトーシス誘導条件（つまり、紫外線）のみを用いて追跡されたが、この発見により、アポトーシスの活性化がスベルミジン合成経路を促進する可能性が浮上した。Medinaらは、BH3模倣薬と呼ばれるタイプの薬剤を投与した場合の効果についての観察から、このような促進を示唆する手掛かりを得た。この薬剤は、アポトー

シスの中心的な段階である、細胞小器官ミトコンドリアの透過性亢進の直接の引き金となる〔ミトコンドリア外膜透過化 (MOMP) と呼ばれる事象〕。BH3 模倣薬を使用すると、紫外線によるアポトーシスで観察されるレベルに匹敵するスペルミジンが放出された。おそらく MOMP は、オルニチンのミトコンドリアへの輸送を阻むため (ミトコンドリアでオルニチンはシトルリン分子に変換される)、代わりにオルニチンは細胞質経路に誘導されて、スペルミジンの産生につながるのだろう。このモデルは、MOMP に必要な構成要素を欠損するよう改変した細胞を、BH3 模倣薬に曝露することで検証できると考えられる。

尿素分子も、アルギニンからオルニチンへの変換の副産物として形成される。尿素は、ネクローシス細胞から放出される炎症性 DAMP であるが⁶、Medina らは、アポトーシスの際に尿素が PANX1 を介して放出されるかどうかは明らかにしていない。しかし、Medina らはアポトーシスの際にアルギニン代謝の上昇を観察したことから、尿素が PANX1 を介して放出されないなら、これが、アポトーシスが炎症性ではないさらなる理由になるかもしれない。

マクロファージにおいて、スペルミジン、グアノシンーリン酸、イノシンーリン酸が応答を誘導する仕組みや、これら3つの代謝物が混合物として与えられた場合のみに効果を発揮する理由はどのようなものだろうか？ グアノシンーリン酸とイノシンーリン酸は、G タンパク質共役アデノシン受容体にシグナルを伝えることが知られており⁹、スペルミジン



NK 細胞などの細胞障害性リンパ球は、がん細胞やウイルス感染細胞を攻撃する際、そうした細胞にアポトーシスを誘導することが知られている。

は広範囲にわたる活性に関与できる。また、イノシン分子 (イノシンーリン酸に由来することがある) には抗炎症作用があり⁹、マウスにおいて細菌毒素に応答した致死的な炎症を防ぐことができる¹⁰。スペルミジンは、アデノシン受容体からのそのような抗炎症性シグナル伝達の増強作用を持つ可能性がある。しかしながらヒト細胞は、イノシンの抗炎症効果に対する感受性がマウス細胞の10分の1しかない。これは種間でのアデノシン受容体の発現や機能の違いによるものだと考えられているが、これらの代謝物を用いてヒト疾患を治療する取り組みは難しいかもしれない。

Medina らの研究は、アポトーシスによって代謝の変化が引き起こされる仕組みや、代謝物の制御放出が組織に影響を及ぼす仕組みについて、今後、探索を進めるための幅広い可能性を開く。調節されたネクローシスなどの他のタイプの細胞死は、アポトーシスとは対照的に、周囲の細胞に大きく異なる影響を及ぼす。しかし、これらの細胞死経路によって引き起こされる代謝の変化が周囲に影響を与えるのかどうか、また与えるとすればその方法はどのようなものかは分かっていない。ネクローシスと呼ばれる調節されたネクローシスタイプの細胞死は、炎症に影響を及ぼすサイトカインと呼ばれる分子の合成および分泌を持続する¹¹。このような細胞では、小胞体と呼ばれる細胞小器官でこうした分子が合成されており¹¹、ゾンビのように死んでいるにもかかわらず作用を及ぼしている細胞である。同様に、アポトーシスの「ゾンビ」細胞でも、機能している小胞体で産生される代謝物が周囲の組織の生きている細胞にシグナルを伝えている可能性が考えられる。マーレイの亡霊は、彼が言うところの「自分が生きている時に (現世で) 鍛えた鎖」につながれて現れる。細胞死では他にどのような「鎖」が構築されているのだろうか？

翻訳：三谷祐貴子

Ghostly metabolic messages from dying cells

Vol. 580 (36–37) | 2020.4.2

Douglas R. Green

聖ジュード小児研究病院 (米国テネシー州メンフィス) に所属

1. Medina, C. B. et al. *Nature* **580**, 130–135 (2020).
2. Green, D. R. *Cell Death: Apoptosis and Other Means to an End* 2nd edn (Cold Spring Harb. Lab. Press, 2018).
3. Luthi, A. U. & Martin, S. J. *Cell Death Differ.* **14**, 641–650 (2007).
4. Kerr, J. F. R., Wyllie, A. H. & Currie, A. R. *Br. J. Cancer* **26**, 239–257 (1972).
5. Henson, P. M. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* **33**, 127–144 (2017).
6. Garg, A. D. & Agostinis, P. *Immunol. Rev.* **280**, 126–148 (2017).
7. Bosurgi, L., Hughes, L. D., Rothlin, C. V. & Ghosh, S. *Immunol. Rev.* **280**, 8–25 (2017).
8. Chekeni, F. B. et al. *Nature* **467**, 863–867 (2010).
9. Hasko, G., Sitkovsky, M. V. & Szabo, C. *Trends Pharmacol. Sci.* **25**, 152–157 (2004).
10. Hasko, G. et al. *J. Immunol.* **164**, 1013–1019 (2000).
11. Orozco, S. L. et al. *Cell Rep.* **28**, 2275–2287 (2019).

細菌に起因する変異シグネチャーを 大腸がんで同定

DNAを損傷する分子を産生する腸内細菌と大腸がんとの関連性が指摘されている。

これらの細菌によって引き起こされる変異シグネチャーが
ヒト大腸がんで同定されたことは、この関連性を支持する知見だ。

大腸がんの病因を理解することは、その治療法の開発に役立つかもしれない。腸内細菌の一種と大腸がんとの関連性は以前から指摘されていた。このほど、その関連性を裏付ける知見を、オランダ王立芸術・科学アカデミー (KNAW)、ユトレヒト大学医療センター、およびオンコード研究所 (以上、オランダ・ユトレヒト) のCayetano Pleguezuelos-Manzanoら¹が*Nature* 2020年4月9日号269ページで報告した。彼らは、大腸がん細胞で認められるDNA変異の中から細菌の「指紋」を特定することで、この細菌の関与を証明している。

ある種の細菌は、DNAを損傷する遺伝毒性を有する分子を産生する。これらの分子は、例えば、損傷したDNAの修復過程でエラーが発生すると、変異を引き起こす可能性がある。2006年には、腸内細菌である大腸菌の特定の株が産生する、コリバクチンと呼ばれる遺伝毒性物質が発見された²。その論文では、大腸菌がどのようにしてコリバクチンを産生しているのかについても検討し、コリバクチン生合成経路のさまざまな構成要素をコードしている重要なDNA領域を同定し、*pks*アイランドと名付けている (*pks*アイランドを有する大腸菌は*pks*⁺大腸菌と呼ばれる)。

動物モデルでは、*pks*⁺大腸菌はコリバクチンを産生することにより、腫瘍の発生を促進することが示されている³。さらにこれらの細菌株は、健康な人と比較して大腸がん患者の大腸粘膜上皮細胞に、より多く認められる³。しかし、コリバクチン生合成経路は複雑であり、また分子がかなり不安定であるため、*pks*アイランドの働きを解明し、コリバクチンの構造を決定しようとしている研究者たちは、難しい課題に直面している。

未解明の疑問がいくつもある。例えば、コリバクチンは

どのような機序で作用するのだろうか？ DNAのヌクレオチドにどのような種類の変異をもたらすのだろうか？ コリバクチンの活性はヒトのがんと関連性があるのだろうか？ *pks*⁺大腸菌に感染させた細胞のDNAは、アデニンヌクレオチドがアルキル化と呼ばれる修飾を受けて損傷されることが知られている⁴。その後の研究で、コリバクチンが左右対称な構造をしていることが提案され、この分子はシクロプロパン環と呼ばれる構造を持つ2つの「弾頭」でアデニンを攻撃することが示された⁵。ただし、腸内に*pks*⁺大腸菌を保有している人の割合は、まだよく分かっていない。

pks⁺大腸菌が引き起こすDNA変化の詳細を明らかにするために、Pleguezuelos-Manzanoらはヒトの腸を模倣した「ミニ腸」細胞系に着目した (図1)。このアプローチでは、*in vitro*で増殖させたオルガノイドと呼ばれるヒト上皮細胞の集塊を使用する。今回のように大腸粘膜上皮細胞を使って作製したオルガノイドは、コロノイドと呼ばれる。*Pleguezuelos-Manzano*らは、大腸がんの患者から分離した*pks*⁺大腸菌、または遺伝子組換えによりコリバクチンを産生できないようにした大腸菌のいずれかにコロノイドを曝露させた。これにより、細菌は大腸の内腔で遭遇するのと同じタイプの細胞表面と相互作用することになる。次いで、コロノイド細胞の全ゲノム塩基配列を決定し、コリバクチンを産生する大腸菌に曝露された細胞とコリバクチンを産生しない大腸菌に曝露された細胞で発生した変異を比較した。

この解析により、コリバクチンの存在下で生じたDNA変異の特定のパターン、すなわち、コリバクチン特異的な変異シグネチャーが同定された。このシグネチャーには、主に2つのタイプの変異が含まれていた。その1つは、DNA

の単一ヌクレオチド塩基が別の塩基に置き換わるものである(1塩基置換、SBS-*pks*)。中でもチミン(T)が別の塩基(N)に置き換わるT→N変異が多く認められた。

もう1つのタイプの変異は、ヌクレオチドの微小な挿入もしくは欠失(ID-*pks*)であり、チミンヌクレオチドが連続している部位(Tホモポリマーとして知られている)におけるチミンヌクレオチドの欠失によって特徴付けられる。興味深いことに、SBS-*pks*とID-*pks*はいずれもアデニンヌクレオチドの下流で優先的に起きていた。このことは、提案されているコリバクチンの作用様式とも一致している。すなわち、コリバクチンが持つ2つの弾頭は、損傷を受けるDNAの反対側の鎖上に近接して位置するアデニンヌクレオチドを攻撃する(一方の弾頭は損傷部位の上流のアデニ

ンを、もう一方の弾頭は損傷部位を攻撃する)^{4,5}。

このコリバクチン特異的な変異シグネチャーがヒトの大腸がんとも関連があるかを究明するために、Pleguezuelos-Manzanoらは大腸の原発部位から転移して別の部位で二次増殖を起こした496例のヒト大腸がん転移巣の全ゲノム塩基配列データを解析した⁶。その結果、大腸がん転移巣の7.5%にSBS-*pks*変異が、8.8%にID-*pks*変異が認められ、その頻度は大腸以外を原発部位とするがんの転移巣よりも高いことが明らかになった。例えば、SBS-*pks*変異およびID-*pks*変異は、尿路がんからの転移巣ではそれぞれ2.1%および4.2%、頭頸部腫瘍からの転移巣ではいずれも1.6%であった。尿路や頭頸部が大腸菌に曝露されることはまれであることを考えれば、この数字は身体の各部位が*pks*⁺大

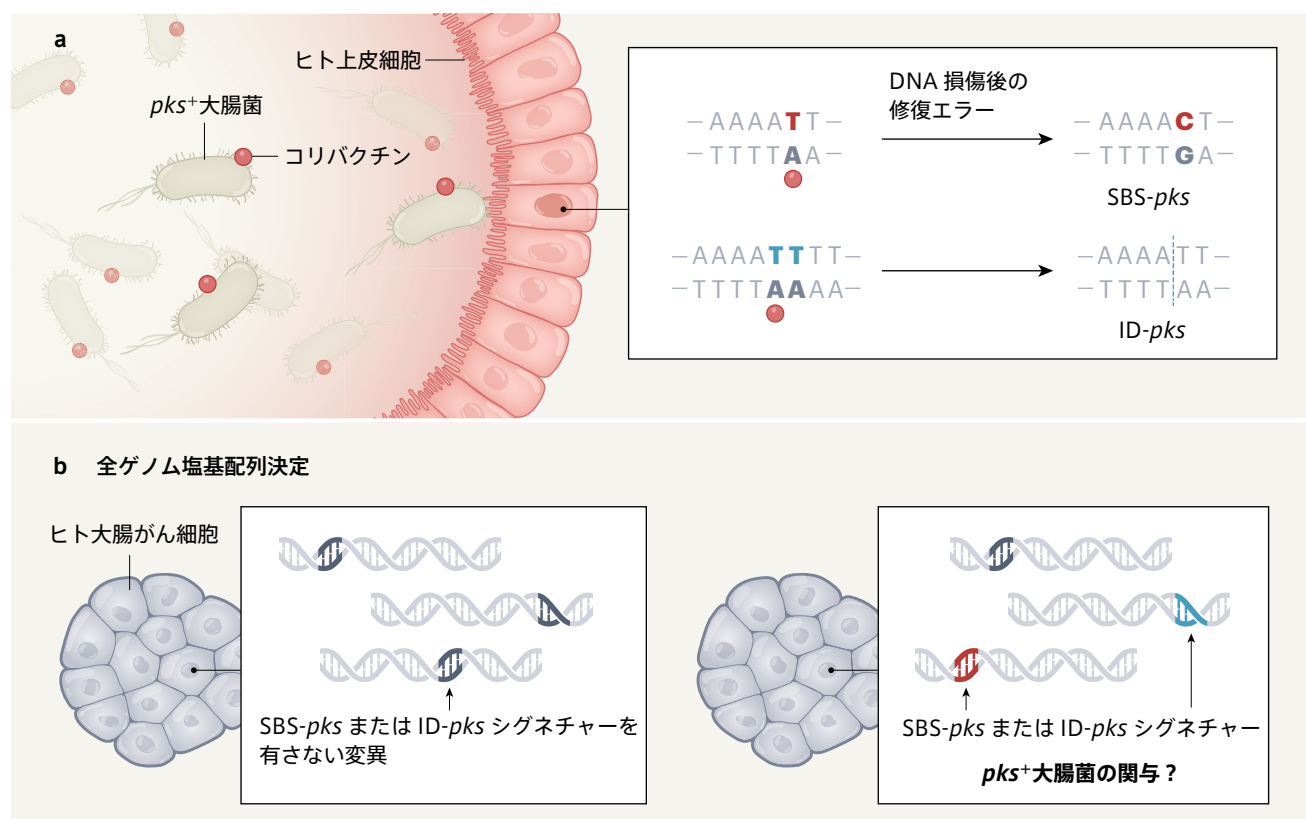


図1 細菌によって誘発される特異的なDNA変異はヒトのがんでも認められる

Pleguezuelos-Manzanoら¹は、腸内細菌によって引き起こされる2種類のDNA変異を報告している。

- a** Pleguezuelos-Manzanoらはin vitroで増殖させた大腸粘膜上皮細胞を使ったヒト腸モデルを用い、細胞をコリバクチンと呼ばれる分子を産生する大腸菌(*pks*⁺大腸菌)に曝露させた。コリバクチンはDNAのアデニン(A)ヌクレオチドを修飾する。その結果、DNAは損傷を受け、修復過程でエラーが起こると変異につながる。Pleguezuelos-Manzanoらは、コリバクチンによって誘発される特定のタイプの変異を同定した。1つのタイプは1塩基置換(SBS-*pks*)であり、典型的にはチミン(T)が別の塩基に置き換わり、その部位の塩基対が変化する。もう1つのタイプは挿入もしくは欠失変異(ID-*pks*)であり、チミンヌクレオチドが連続している部位におけるチミンヌクレオチドの欠失によって特徴付けられる。
- b** 現在入手可能なヒト大腸がん細胞の全ゲノム塩基配列データを用いて、Pleguezuelos-Manzanoらは存在する変異を解析し、コリバクチンへの曝露に特徴的な変異を有する腫瘍のサブセットを同定した。このことから、これらの変異が実際に*pks*⁺大腸菌への曝露によって発生したのかどうかという新たな疑問が生じる。

腸菌に曝露される確率を反映しているといえる。別のデータセットで2208例の主に原発性大腸がんを評価したところ、5.0%にSBS-*pks*変異が、4.4%にID-*pks*変異が認められ、*pks*⁺大腸菌が腫瘍発生の初期段階に関与しているという仮説が裏付けられた。

さらに、大腸がんで一般的に見られる「ドライバー変異」(疾患の原因と関係している変異)の2.4%と、大腸がんで頻度の高いAPC遺伝子変異の5.3%が、SBS-*pks*もしくはID-*pks*の標的モチーフと一致しているという観察結果も、*pks*⁺大腸菌の関与を示唆する証拠である。興味深いことに、健康な人の大腸の陰窩^{いんか}には、幼少期に生じたものと考えられるSBS-*pks*やID-*pks*に類似した変異シグネチャーが認められ⁷、幼少期に*pks*⁺大腸菌に曝露されたことが、大腸がん発生の原因となる可能性が示唆される。これら全ての知見は、遺伝毒性物質を産生する細菌が、がんの発生にどのように寄与しているのか、その経路になり得る候補を示している。

Pleguezuelos-Manzanoらの研究は、*pks*⁺大腸菌への曝露とがんの発生とを結び付ける変異の効果に関する、我々の知識の重要なギャップを埋めるものである。しかしながら、*pks*⁺大腸菌への曝露に警鐘を鳴らし、保菌者を特定するためのスクリーニング検査を実施して除菌治療を始める前に、考慮すべき問題がいくつかある。

広く使用されている大腸菌のプロバイオティクス株(健康増進を目的として使用されている株)の1つにニッスル1917株があるが、この株は*pks*アイランドを有しており、そのDNA損傷活性が炎症抑制効果を発揮するために必要であることが動物モデルで示されている⁸。このプロバイオティクス株は長い研究の歴史の中で、ヒトの治療に使用しても安全であることが確認されており⁹、*pks*⁺大腸菌の腫瘍誘発活性は環境に依存したものであることが示唆される。ミニ腸細胞系は細菌とヒト細胞間の相互作用を研究するための強力なツールだが、粘膜バリア、腸免疫系で働く細胞、別の種の細菌など、実際の腸で起きている多くの相互作用を無視してしまうことになる。これらの要素のいずれかが、コリバクチンが遺伝毒性効果を呈するために不可欠な、*pks*⁺大腸菌が上皮細胞に付着する能力²に影響を与えている可能性もある。

実際、*pks*⁺大腸菌が定着したマウスでも、炎症^{3,10}、発がん性変異^{3,10,11}、がんの発生を促進する別の細菌¹¹といった要因がなければ、大腸がんが発生することはまれである。Pleguezuelos-Manzanoらが示したように、大腸がん患者の約67%が*pks*⁺大腸菌を保有している³にもかかわらず、変異シグネチャーは原発性大腸がんの約5%にしか認められな

いという事実は、遺伝毒性効果が環境に依存したものであるという考え方を支持するものである。*pks*⁺大腸菌を原因としたがんが発生し得る状況を作り出すような、ヒト細胞と細菌間の、あるいは異なる細菌間の相互作用を明らかにすることが極めて重要である。それに加えて、腫瘍の発生に関連してこの変異シグネチャーにどのような経時的変化が見られるのかを動物モデルで明らかにすることができれば、直接的な因果関係を支持するより強固な証拠になるだろう。

この研究はまた、大腸菌以外の細菌が産生する遺伝毒性物質ではどのような変異シグネチャーが誘導されるのかという疑問を提起する。例えば、ある種のカンピロバクター属細菌が産生する細胞膨化致死毒素(cytolethal-distending toxin)と呼ばれる毒素は、マウスにおいてDNAを損傷し、大腸がんの発生を促進する¹²。コリバクチンやその他の遺伝毒性物質によって誘導される変異シグネチャーを比較することで¹³、がんの発生を駆動する機構の解明が進み、相乗効果の存在を明らかにすることができるかもしれない。さらに、さまざまな微生物への曝露を通じてDNAに残された特徴的な「傷跡」の包括的なカタログを作成することができれば、腫瘍の発生を促進する潜在要因の追跡に役立つかもしれない。

Pleguezuelos-Manzanoらは、コリバクチンがヒトの発がん^{さいきんそう}に寄与する可能性を強調しており、腸内細菌叢にはがんの発生を促進する可能性のある細菌が含まれていることを証明している。近年、治療目的で腸内細菌叢を操作することへの関心が高まっており、大腸がんとの因果関係が確立されれば、*pks*⁺大腸菌の除菌治療を検討することも考えられるだろう。

翻訳：藤山与一

Mutations in colon cancer match bacterial signature

Vol. 580 (194-195) | 2020.4.9

Ye Yang & Christian Jobin

フロリダ大学医学部(米国ゲインズビル)に所属

1. Pleguezuelos-Manzano, C. et al. *Nature* **580**, 269–273 (2020).
2. Nougayrède, J.-P. et al. *Science* **313**, 848–851 (2006).
3. Arthur, J. C. et al. *Science* **338**, 120–123 (2012).
4. Wilson, M. R. et al. *Science* **363**, eaar7785 (2019).
5. Xue, M. et al. *Science* **365**, eaax2685 (2019).
6. Priestley, P. et al. *Nature* **575**, 210–216 (2019).
7. Lee-Six, H. et al. *Nature* **574**, 532–537 (2019).
8. Olier, M. et al. *Gut Microbes* **3**, 501–509 (2012).
9. Wassenaar, T. M. *Eur. J. Microbiol. Immunol.* **6**, 147–161 (2016).
10. Arthur, J. C. et al. *Nature Commun.* **5**, 4724 (2014).
11. Dejea, C. M. et al. *Science* **359**, 592–597 (2018).
12. He, Z. et al. *Gut* **68**, 289–300 (2019).
13. Barrett, M., Hand, C. K., Shanahan, F., Murphy, T. & O'Toole, P. W. *Trends Cancer* <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2020.01.019> (2020).

物質と反物質の 非対称性が見えてきた

鏡の中の世界の反粒子は、こちらの世界の粒子と同じように振る舞うはずだと考えられていた。しかし、レプトン（ニュートリノや電子など）は、この予想に従わないかもしれないことが分かった。

宇宙の目に見える全ての物質は、基本的な構成要素、素粒子でできている。そのうち、フェルミ粒子と呼ばれる粒子のグループは、2つのタイプからなる。陽子や中性子を構成するクォークと、電子、ミュー粒子、タウ粒子、ニュートリノからなるレプトンだ。各素粒子には、性質は同じで電荷は逆の反粒子がある。最もよく知られた例は、電子の反粒子、陽電子だ。反粒子は、鏡の中の反物質でできた世界で、こちらの世界の粒子と同じように振る舞うだろうと長い間考えられてきた。しかし、クォークと反クォークはこの粒子・反粒子鏡像対称性を破ることが1960年代に分かった^{1,2}。今回、国際共同実験グループ「T2K (Tokai to Kamioka) コラボレーション」は、この対称性がレプトンでも破れている可能性があることを見だし、*Nature* 2020年4月16日号339ページで報告した³。

粒子・反粒子鏡像対称性は、荷電共役パリティ変換 (CP) 対称性とも呼ばれる。これは、粒子と反粒子を入れ替える荷電共役変換と、パリティ変換を同時に行う変換に対する

対称性（鏡の中の反物質の世界でも物理法則は変わらないという性質）だ。なぜCP対称性は破れ、その結果、何が起こったのか？ この疑問は、自然法則と宇宙の進化の理解の核心にある。

1967年に物理学者アンドレイ・サハロフが提案したように⁴、CP対称性の破れは、宇宙には反物質に対して物質の小さな超過がある理由を説明するために必要な要素の1つだ。この不均衡は、光子100億個当たり粒子数個のレベルであり⁵、地球、惑星、恒星、私たち自身が存在する原因だ。もしも、物質と反物質の量が等しかったら、両者は初期の宇宙で互いを壊し、光子に対消滅しただろう。物質は残らなかっただろう。

完全に対称だった最初の宇宙から、この小さな超過がどうして生じたのか？ クォークで観測されたCP対称性の破れの量は、この超過の原因としては十分ではないので⁶、科学者たちは、レプトジェネシスと呼ばれるよく研究された機構でのレプトンのCP対称性の破れを調べてきた⁷。観測されたニュートリノ質量を説明するために導入されたモデルでは、ニュートリノの仮説上の重いパートナーが初期の宇宙にたくさん存在し、その後、崩壊した。こうした崩壊においてCP対称性の破れが存在すれば、観測されている物質・反物質非対称性をこの崩壊が作り出した可能性がある。

レプトンでのCP対称性がかなり大きく破れていることが発見されれば画期的なことだ。その観測は、レプトン数と呼ばれる量が破れている（つまり、保存しない）という証拠もそろえば、レプトジェネシスが物質・反物質の不均衡の起源だという強い状況証拠になるだろう^{8,9}。

今回、国際共同実験グループ「T2K コラボレーション」は、粒子・反粒子鏡像対称性がレプトンでも破れている可能性があることを見いだした

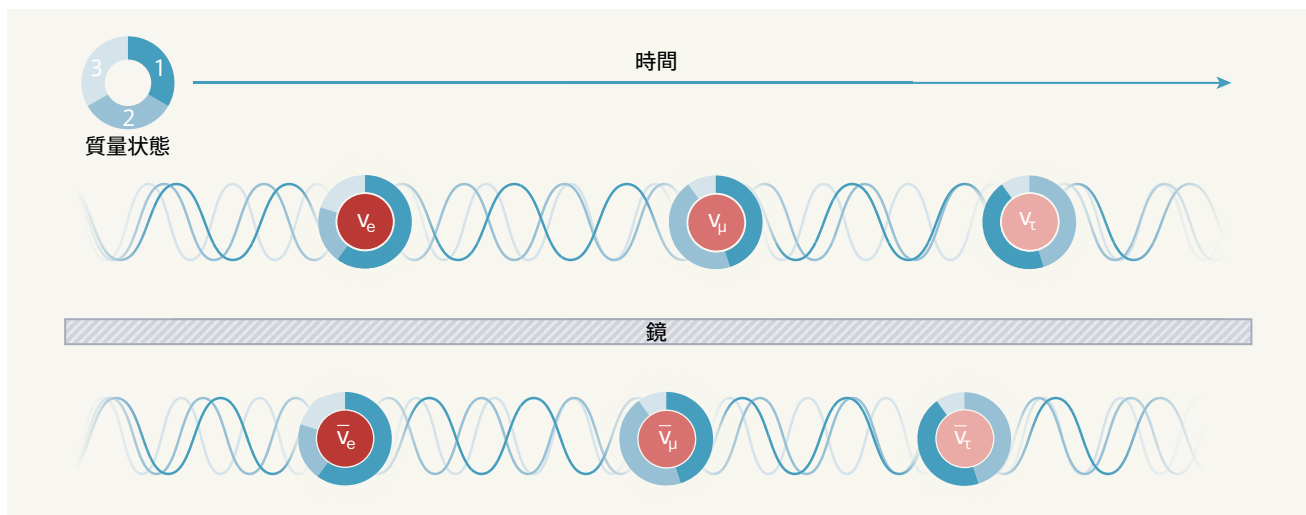


図1 鏡の国のニュートリノ

ニュートリノと呼ばれる素粒子は、時間とともに3つのフレーバー (ν_e 、 ν_μ 、 ν_τ) の間で変化する奇妙な能力を持っている。これは、各フレーバーのニュートリノを構成する3つの成分 (質量状態) の発展の仕方が異なるからだ。波は、ニュートリノへの各質量状態 (質量の固有状態) の寄与を単純化して示している。各ニュートリノには、それ自身の反ニュートリノ (バー付きの $\bar{\nu}$ で示す) がある。対称性の法則によれば反ニュートリノは、鏡の中の反物質でできた世界で、ニュートリノのように振る舞うはずだ。しかし、今回のT2K実験の結果は、この対称性が破れている可能性を示した³。この結果は、宇宙には反物質よりも多くの物質がある理由の手掛かりになるかもしれない。

レプトンのCP対称性の破れを見いだすことは難しいが、ニュートリノを使って探ることができる。ニュートリノは、通常の物質とほとんど相互作用しないため、検出はとても難しい。ニュートリノは、既知の粒子で最も分かっていない粒子だ。にもかかわらず、ニュートリノは至る所にある。平均的なコーヒーマグカップには、宇宙に行きわたっている「冷たい」ニュートリノが約10万個含まれ、さらにその何倍もの数の太陽で作られたニュートリノが含まれている。

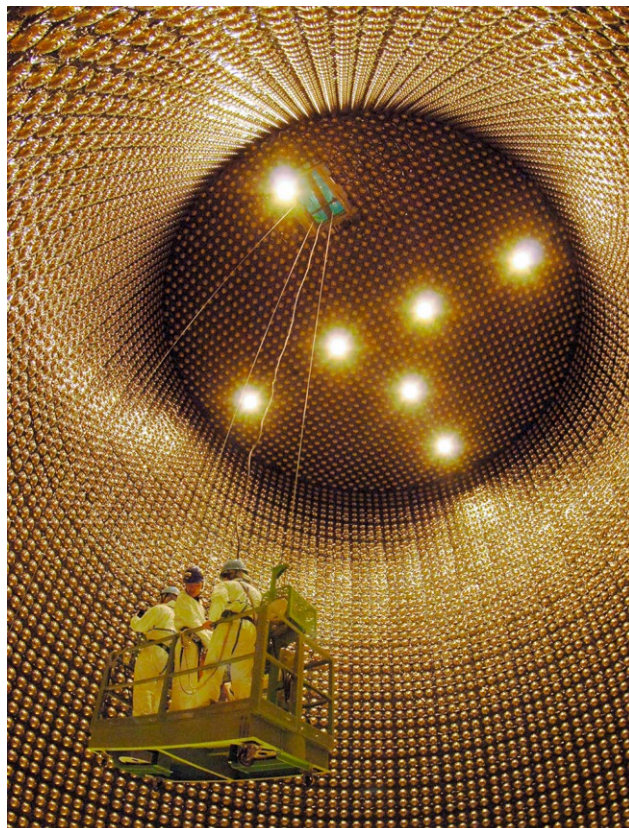
ニュートリノには3種類 (フレーバー) あり、フレーバーは、対になる荷電レプトンが電子かミュー粒子かタウ粒子かによって決まる。ニュートリノは質量を持たないと長く考えられていたが、1998年のスーパーカミオカンデ実験¹⁰と2002年のサドベリーニュートリノ観測所¹¹ (カナダ) によるニュートリノ振動の発見で、ニュートリノが実際には質量を持つことが証明された。

ニュートリノ振動は、ニュートリノが進むときに、1つのフレーバーから別のフレーバーに変化する現象だ¹²。ニュートリノ振動は、各ニュートリノフレーバーが質量の異なる3つの状態の混合 (量子的な重ね合わせ) であるために起こる量子力学的効果だ。重要なことは、この重ね合わせ状態は、各成分の発展の仕方が異なるので時間とともに変化し得ることだ (図1)。例えば、純粋なミューフレーバーとして作られたニュートリノが、部分的に電子ニュートリノになり得る。

ニュートリノ振動は、その発見以来、いくつかの実験で分析されてきたが、ミューニュートリノから電子ニュートリノへの小さな振動が観測されたのはここ数年だ^{13,14}。この振動の発生の確率は小さいが、レプトンでのCP対称性の破れのカギを握る。もしもCP対称性が保存されるなら、ミューニュートリノから電子ニュートリノへの変化の振動確率は、反ミューニュートリノから反電子ニュートリノへの変化の振動確率と同じはずだ。T2Kコラボレーションは、これらの振動をこれまでにない精度で調べることができ、レプトンのCP対称性の破れが起こっている可能性を示す証拠を観測した。

T2K実験では¹⁵、ニュートリノビームは、茨城県東海村の大強度陽子加速器施設「J-PARC」で作られる。ここで、高エネルギーに加速された陽子は高密度のグラファイト標的にぶつかり、パイ中間子とK中間子と呼ばれる粒子を大量に作る。パイ中間子とK中間子は崩壊してニュートリノビーム (あるいは使用する条件によって反ニュートリノビーム) を作り、ビームは280m離れた2つの検出器でモニターされる。

ニュートリノはその後、遮られることなく地球を通過するが、その一部は、295km離れた池ノ山 (岐阜県飛騨市) の地下深くにある東京大学宇宙線研究所神岡宇宙素粒子研究施設の地下検出器 (スーパーカミオカンデ) で検出される。この検出器は5万tの超純水が入ったタンクを備え、タンクの



スーパーカミオカンデの地下巨大水槽の内部。1万本を超える光センサーが取り付けられている。2006年4月撮影。

内側に膨大な数の光センサーが取り付けられている。ニュートリノが水の中の中性子と相互作用し、そのフレーバーによってミュー粒子か電子を作ることがある。T2K実験は、ミュー粒子と電子を検出して、両者を見分け、それによって衝突したニュートリノのフレーバーを同定し、ミュー型から電子型へのニュートリノの変化の振動確率を測定する。

T2Kコラボレーションは、ニュートリノと反ニュートリノの両方のビームモードについて、2009～2018年に集めたデータを分析した。これを、他のニュートリノ振動実験のデータと組み合わせることにより、研究者たちは、変化の確率のさまざまなパラメーターへの依存関係を見だし、CP対称性の破れの証拠を得た。結果は、CP対称性の保存を95%の信頼水準で除外し（つまり、CP対称性の破れが起こったことを示す）、CP対称性の破れのパラメーターは大きそうだということを示した。この結果は、私たちの宇宙の物質・反物質非対称性の起源の初めての証拠かもしれない。

この測定は間違いなくエキサイティングだ。しかし、驚くべき主張をするためには並外れた証拠が必要だ。レプトンのCP対称性の破れが確かに起こったというには99.9999%

を超える信頼水準が必要だ。これには、さらに強いビーム、さらに大きな検出器、よりよく理解された実験特性による、振動確率のより精密な測定が必要だ。

次世代の大規模・多目的ニュートリノ実験が、この課題のために準備している。日本のT2HK実験¹⁶は、T2Kと同じ技術を使っているが、ハイパーカミオカンデ検出器を使う。この検出器は10倍の質量の水を備え、より強いビームが使われる。ハイパーカミオカンデ計画は、2020年1月に正式に承認され、まもなく建設が始まる。大深度地下ニュートリノ実験¹⁷ (DUNE) は、米国サウスダコタ州リードのサンフォード地下研究施設で行われるもので、その技術設計報告書は2020年2月に公表された^{18,19}。DUNEは別の検出器技術を使う。DUNEの検出器は、それぞれ数千トンの液体アルゴンを満たした4つのモジュールからなり、1300km離れたフェルミ国立加速器研究所（イリノイ州バタビア）で作られる強いニュートリノビームを検出する。小型の原型検出器が、スイス・ジュネーブ近郊の欧州原子核共同研究機構（CERN）でテストされ、大規模なDUNE検出器の実現可能性を実証した。T2HKとDUNEは相補的な技術と測定になる。両実験はおそらく、今後15年間のCP対称性の破れの探索で決定的な答えをもたらしてくれるだろう。

翻訳：新庄直樹

Matter-antimatter symmetry violated

Vol. 580 (323–324) | 2020.4.16

Silvia Pascoli & Jessica Turner

Silvia Pascoliは、ダラム大学物理学素粒子物理学現象論研究所（英国）に所属

Jessica Turnerは、フェルミ国立加速器研究所理論物理学部門（米国イリノイ州バタビア）に所属

- Christenson, J. H., Cronin, J. W., Fitch, V. L. & Turlay, R. *Phys. Rev. Lett.* **13**, 138–140 (1964).
- Gershon, T. & Nir, Y. in *Review of Particle Physics* Ch. 13, 238–250; <http://pdg.lbl.gov/2019/reviews/rpp2019-rev-cp-violation.pdf> (Particle Data Group; 2018).
- The T2K Collaboration. *Nature* **580**, 339–344 (2020).
- Sakharov, A. D. *Sov. Phys. Usp.* **34**, 392–393 (1991).
- Planck Collaboration. Preprint at <https://arxiv.org/abs/1502.01589> (2015).
- Planck Collaboration. Preprint at <https://arxiv.org/abs/1502.01589> (2015).
- Fukugita, M. & Yanagida, T. *Phys. Lett. B* **174**, 45–47 (1986).
- Pascoli, S., Petcov, S. T. & Riotto, A. *Phys. Rev. D* **75**, 083511 (2007).
- Hagedorn, C., Mohapatra, R. N., Molinaro, E., Nishi, C. C. & Petcov, S. T. *Int. J. Mod. Phys. A* **33**, 1842006 (2018).
- Fukuda, Y. et al. *Phys. Rev. Lett.* **81**, 1562–1567 (1998).
- Ahmad, Q. R. et al. *Phys. Rev. Lett.* **89**, 011301 (2002).
- Pontecorvo, B. *Sov. Phys. JETP* **26**, 984–988 (1968).
- Abe, K. et al. *Phys. Rev. Lett.* **112**, 061802 (2014).
- Acero, M. A. et al. *Phys. Rev. Lett.* **123**, 151803 (2019).
- Abe, K. et al. *Nucl. Instrum. Meth. Phys. Res. A* **659**, 106–135 (2011).
- Hyper-Kamiokande Proto-Collaboration. Preprint at <https://arxiv.org/abs/1805.04163> (2018).
- Acciarri, R. et al. Preprint at <https://arxiv.org/abs/1601.05471> (2016).
- Abi, B. et al. Preprint at <https://arxiv.org/abs/2002.02967> (2020).
- Abi, B. et al. Preprint at <https://arxiv.org/abs/2002.03005> (2020).

COVID-19 対策 デジタルアプリを 採用する上で 必要なこと

各国の政府は、ロックダウンを解除する際にカギとなるのが新型コロナウイルス対策アプリだと考えている。ただし、アプリの有効性が認められ、データの機密保護が万全であることが必要だ。

SARS-CoV-2感染拡大を阻止するためのさまざまな戦略が検討される中で、スマートフォンアプリに手を伸ばす国が増えている。このアプリを搭載したスマホ同士が接近すると、両者間で自動的に通信が行われ情報が交換されるのだが、その際、それぞれのスマホに、接近した他方のアプリユーザーの情報を「接触者」として記録する場合がある。そして、その「接触者」にSARS-CoV-2感染者との接触歴があれば、スマホに警告通知が送信される仕組みだ。このアプリは、国の全体的なCOVID-19管理戦略（検査、接触追跡、隔離、社会的距離確保など）の補完にはなるものの、こうした管理戦略やそのために必要な数千の接触追跡チームの代わりにはならない。

新型コロナウイルス対策アプリは、治療行為と同様に、最高の安全基準と有効性基準に適合する必要がある。新型コロナウイルスのパンデミックにはグローバルな性質があるにもかかわらず、各国が独自にアプリ開発を進めており、世界標準規格が存在していない。このことは、当然ながら懸念を生み出している。

一部の国では、スマホに氏名、住所、性別、年齢、所在地、病気の症状、COVID-19検査の結果

政府は利点を示すことには躍起になるが、リスクにはそれほど熱心に言及しない

などのデータを記録させるといった利用法が既に始まっている。例えば、2020年4月26日にリリースされたオーストラリアの「COVIDSafe」というアプリのユーザーは、COVID-19陽性と判定された者と濃厚接触していれば、保健当局から連絡を受ける。ドイツのアプリは、まだ開発段階だが、やはり実際の検査結果が利用される。オーストラリアでは、データの保存が一元的に行われているが、ドイツの場合には、かなりの議論があり、研究者が懸念を表明した結果、コロナウイルス検査に関するデータは個々のスマホに保存されることになった。また、4月14日にリリースされたエジプトのアプリは、スマホの位置情報サービスを利用して、COVID-19患者と接触した人のスマホに警告通知を送信する。

これら全てのアプリは、当然のことながら、利用は任意だ。それにほとんどのアプリは、各国政府がテクノロジー企業や研究者と協力して開発している。しかし、国民に対して個人情報の提供を求めていることを考えると、各国で国民からの意見募集が大きく不足していたといえる。懸念材料はもう1つある。検査を受けていない感染者を発見できるか、アプリが普及したときにCOVID-19の感染拡大を阻止できるかといった点について、アプリの有効性を示す公表された証拠がほとんどないという事実だ。政府は利点を示すことには躍起になるが、リスクにはそれほど熱心に言及しない。

いくつかの重大な懸念に答える必要性

重大な懸念の1つはアプリの精度だ。有効性の認められた公式の検査にリンクされたアプリは、正確な結果を出す可能性が高い。しかし、自己診断で陽性となったので、それをアプリに入力したら、後から誤判定だったと分かったなんてことは起こり得る。この場合、アプリによって送信された警告通知を訂正できるのは当然のことだが、誤った情報が多数の接触者に送信されてしまったら、その情報の受け手を不必要に心配させることになり、

誤った隔離が数週間続く恐れもある。

同様に重要な懸念は、プライバシーである。以前にも指摘したように、匿名化されたデータセットから個人を特定することが容易になりつつある。ある研究で、たとえ匿名化された集約データセットが不完全なものであっても、個人の再識別が可能なことが明らかにされている (L. Rocher et al. *Nature Commun.* 10, 3069; 2019)。

一部の国がデータの保存を一元的に行うという決定を下したことについては研究者が懸念を表明している。300人近くの研究者が署名した各国政府に注意を促す公開状「Joint Statement on Contact Tracing」(4月19日付)には、個々のスマホに保存する方がデータの機密保護性が高く、一元的に保存されたデータの方がハッキングの被害を受けやすいことが記されている。

COVID-19対策アプリは、韓国とシンガポールの経験からある程度の着想を得ている。特に、厳しいロックダウンを回避した韓国は手本と見なされている。韓国では、COVID-19の流行が国内で拡大して約3カ月が経過したが、日々報告される新規感染例はわずかなり、4月30日までの死亡者数は244人である。

しかし、韓国のCOVID-19対応の基盤となっているのは、包括的な検査戦略である。これを支えるのが、感染者の聞き取り調査を行い、その接触者を追跡する全国的な接触追跡ネットワークだ。この戦略には、スマホによる警告通知が含まれているが、他国で開発されているタイプのスマホアプリではない。さらに重要なのは、この戦略が、他の多くの国々では受け入れ難いレベルの監視に基づいている点だ。

COVID-19の検査で陽性判定者が出ると、その者の近所に住む全ての人のスマホに警告通知のテキストが送信される。この通知には通常、感染者の動向(場合によっては数分前までの動向)の詳細記録へのリンクが含まれている。こうした情報は、監視カメラなどの公開データに基づいて再構成さ

れている。ところが、政府はクレジットカード取引などの機密記録へのアクセスも許されていて、そのデータは、政府機関によって一元的に保存される。

シンガポールのアプリも相当な注目を集めている。4月末時点でユーザー数は100万人を超え、人口の約5分の1を占めている。それでも、無作為に選ばれた2人が出会ったときに、2人ともこのアプリが搭載されたスマホを所持している確率は4%にすぎない。この数字は、世界各地におけるデジタル接触追跡計画の最も深刻な欠陥の1つを示している。つまり、そうしたスマホを所持する者の割合が、どの集団でもわずかなのだ。それに何らかの理由でスマホを持たないのなら、接触追跡作業の対象にならない。

デジタル接触追跡を実施すべきでない、と言っているのではない。デジタル接触追跡は、接触追跡チームの人々の代替とすべきでないし、必要なCOVID-19検査の代わりと見なすべきでないと言いたいのだ。それに、予備的研究やリスク評価が公表されない限り、アプリを公開すべきでない。

スピードが不可欠なのはもちろんだが、デューデリジェンス(新しいことを始める前に払うべき相当の注意)とデュープロセス(法に基づく適正手続き)も極めて重要だ。ここに含まれるのが、公開討論であり、倫理、法律、市民参画を研究する者を含む研究者の関与の拡大だ。そして、国民から収集される情報について、機密保護に万全を尽くし、情報提供を要請する目的のみに利用するという政府の確固たる約束が含まれる。

翻訳：菊川要

予備的研究やリスク評価が公表されない限り、アプリを公開すべきでない

COVID-19 digital apps need due diligence

Vol. 580 (563) | 2020.4.30

よくできた尾

化石から明らかになった

スピノサウルスの遊泳と水中での捕食

表紙は、巨大獣脚類スピノサウルス (*Spinosaurus aegyptiacus*) の想像図である。他の非鳥類型恐竜と同様に、スピノサウルス類も主に陸生であると考えられることが多く、その一部は半水生である可能性が示唆されているが、この考えは論争的になっている。今回 N. Ibrahim らは、水中での推進に適していると思われる特異な形状の尾を有するスピノサウルスの化石を提示している。この化石は、モロッコ南東部の9700万年前のケムケム地層で発見されたもので、これまでにアフリカ本土で発見されたものの中で最も完全な白亜紀の獣脚類の骨格である。その柔軟な尾には、極めて長い神経棘^{きよく}があり、広範な左右運動が可能であったと思われる。著者らによるモデル研究は、この尾がかなりの推進力を生み出したことを示唆しており、スピノサウルスが現代のワニ類と同じような方法で水中を移動していた可能性を示している。

Cover; 10.1038/s41586-020-2190-3



原子物理学

パイ中間子ヘリウム原子

ヘリウム原子の電子の1つを負荷電のパイ中間子で置き換えたら、何が得られるだろうか。それがパイ中間子ヘリウムである。これは少々難解に聞こえるかもしれないが、そのようなエキゾチック原子は、単に実験上の興味にとどまらず、基礎物理の多くの喫緊の課題のテストベッドとしても利用できる。今回、堀正樹^{ほりまさき} (ドイツ・マックス・プランク量子光学研究所) らは、このような原子の存在を示す紛れもない分光学的証拠を提示し、その特性をどのように調べられるか示している。

10.1038/s41586-020-2240-x

ナノスケール材料

2層グラフェンにおけるねじれ角の変動の画像化

2層グラフェンにおいて相関相や超伝導相を観測するには、ねじれ角がちょうど魔法角になるようグラフェンをねじってずらす必要がある。このことが、デバイス作製の難しさや試料ごとの再現性の低さの理由の1つになっている。今回 A. Uri らは、画像化法を用いて、質の高い大域的な魔法角物理を示す試料であっても局所的なスケールではねじれ角がかなり変

動していることを実証している。ねじれ角の勾配は、ゲート調整可能な大きな電場を生み出すため、相関状態を局所的に変化させる可能性がある。今回の結果は、ねじれ角勾配を利用するバンド構造操作の研究の動機になるとともに、デバイス作製における課題を浮き彫りにしている。

10.1038/s41586-020-2255-3

物性物理学

垂直熱電発電

熱電材料は、熱流を電気エネルギーに変換するので、エネルギーハーベスティングや熱センシングに応用するためのカギとなる。通常そうした技術はゼーベック効果に基づいているが、強磁性材料でこれに対応する「異常ネルンスト効果」と呼ばれる垂直熱電効果は、温度差に対して垂直に発電するという幾何学的な特徴があるため大面積化できると考えられ、さまざまな利点をもたらす可能性がある。しかし、一般に異常ネルンスト効果はゼーベック効果よりもはるかに小さく、可能な応用は限られている。今回、中辻知^{なかつじさとる} (東京大学) らは、電子的特性のトポロジ的側面を探るハイスループット計算による物質探索を指針として、室温において特定の鉄系立方晶化合物の薄膜で大きな異常ネルンスト効果を実証している。今回の結果は、低コストのフレキシブル熱電変換デバイスの設計への道を開く可能性がある。

10.1038/s41586-020-2230-z

神経変性

APOE4は早期のBBB崩壊と認知機能低下の原因となる

アポリボタンパク質E4 (APOE4) は、アルツハイマー病の主要な感受性遺伝子であり、脳の毛細血管周皮細胞の変性や血液脳関門 (BBB) の崩壊の加速と関連している。B. Zlokovic らは今回、認知機能の正常なAPOE4保有者は、BBBの崩壊によってAPOE4非保有者と区別できることを示している。この崩壊は、認知機能障害のあるAPOE4保有者でより重篤だが、アミロイドβやタウの病変とは関係していない。周皮細胞損傷のバイオマーカーである可溶性PDGFRβの脳脊髄液中のベースラインレベルが高いことは、APOE4保有者の将来的な認知機能低下を予測する。APOE4保有者では、BBBを破壊するシクロフィリンA(CypA)-マトリックスメタロプロテアーゼ9(MMP9)経路の脳脊髄液中での早期活性化が引き起こされるが、APOE3保有者では引き起こされない。動物研究に基づく、これによって、BBB崩壊の加速とそれに続く神経毒性タンパク質の血液から脳への侵入が起り、ニューロンやシナプスの機能不全の原因となる可能性がある。従って、APOE4保有者において、BBBの崩壊は、アルツハイマー病に関連し

た病状とは独立した、認知および脳機能の低下に関与する初期の病因の1つである。この結果は、例えばCypA-MMP9シグナル伝達の阻害などによるBBB崩壊の阻止が、APOE4保有者に対する有望な治療法となる可能性を示唆している。
10.1038/s41586-020-2230-z

植物科学

siRNAと植物のストレス応答

植物はさまざまな長さの短鎖干渉RNA (siRNA) を生成するが、そのうち長さ22ヌクレオチドのsiRNAの生物学的機能はいまだに不明である。今回H. Guoらは、内在性の22ヌクレオチド長のsiRNAの一群を同定し、その性質を詳しく調べた結果について報告している。22ヌクレオチド長のsiRNAは、その半数近くが硝酸レダクターゼをコードする2つの遺伝子NIA1とNIA2から生じており、環境ストレスに応答して蓄積することが明らかになった。そしてこれらのsiRNAが、翻訳の抑制、生長の阻害、ストレス応答の増強を引き起こすことが示された。

10.1038/s41586-020-2231-y

2020年5月14日号

Vol 581 / Issue 7807

視線

自動運転車の「視力」を高める マルチチャネルライダー

ライダー (lidar) は、自動運転車の基盤技術で、自動車の「眼」として働く。ライダーは、物体にレーザー光を照射し、その反射パルスを測定することによって物体の距離と速度を算出する。このシステムを有効に機能させるには、太陽光などの光源からの干渉を遮断する必要がある。一般にこれはコヒーレント検出を用いて行われており、この検出では送信した光と反射光が混合されて反射光のドップラーシフトが分析される。しかし、この方法は、スケールアップが難しいことが分かっている。今回T. Kippenbergらは、フォトニックチップを用いたソリトンマイクロコムに基づくライダー装置を提示している。光源は周波数間隔が等しい鋭い線からなる広いスペクトルを放射し、これによって30の別個のチャネルにわたる並列測定結果が得られた。著者らは、このシステムが小型で超並列かつ超高フレームレートのコヒーレントライダーシステムの基礎になる可能性があると示唆している。

Cover; 10.1038/s41586-020-2239-3

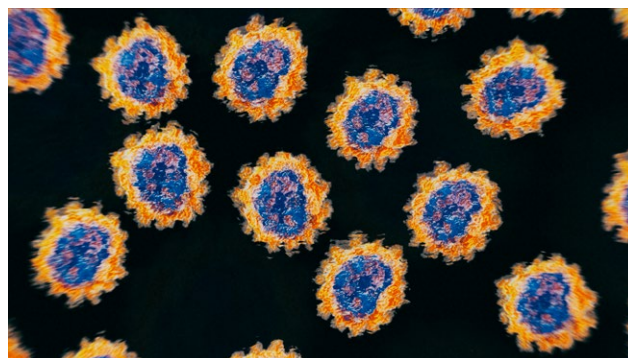


構造生物学

SARS-CoV-2が受容体に結合する仕組み

今回、SARS-CoV-2が細胞の受容体であるACE2に結合する仕組みが2つの研究によって明らかにされている。X. Wangらは、SARS-CoV-2の受容体結合ドメイン (RBD) の結晶構造を2.45 Åの分解能で解明した。一方、F. Liらはスパイクタンパク質 (ウイルスの受容体との結合に関わる部分) のキメラを使うという方法によって、同じような構造を明らかにした。このキメラタンパク質では、SARS-CoV-2の受容体結合モチーフがSARS-CoV RBDの骨格中に組み込まれている。2つの研究で得られた構造は共に、SARS-CoV-2がSARS-CoVと似た様式でACE2受容体に結合することを示している。しかし、いくつかの違いも明らかになっていて、これらによってSARS-CoV-2とSARS-CoVの結合親和性の違いが説明されるかもしれない。

10.1038/s41586-020-2180-5; 10.1038/s41586-020-2179-y



SARS-CoV-2の走査型電子顕微鏡画像。

免疫学

ニューロンによる体液性免疫応答の調節

今回H. Qiらは、脳内で開始したニューロンからのシグナル伝達が脾臓に投射されて、ノルエピネフリンとアセチルコリンの放出が誘導され、これによりT細胞依存的なB細胞応答の際に、形質細胞の形成と抗体産生が促進されることを実証している。この研究は、脳が昔から知られている神経内分泌経路に加えて、直接的な神経接続を介するやり方でも適応免疫を制御できることを示している。

10.1038/s41586-020-2235-7

ナノスケール材料

共有結合2D材料

二次元 (2D) 材料によって、トポロジや多体現象の物理を探るエキサイティングなプラットフォームが得られる。これまでのところ、この分野における研究の取り組みは、2D単層や、層を物理的に積み重ねて作製したヘテロ構造に主に重

点が置かれてきたが、そうした物理的積層は実験的には困難である。今回K. Lohらは、2層遷移金属ジカルコゲニドにその構成原子を自己インターカレートして共有結合化合物を形成することによって、新たな二次元材料群（「*2D*」と命名された）を創出している。彼らは、そうした自己インターカレーション法によって、非磁性層状材料への強磁性秩序の導入が可能になり、強磁性カゴメ格子などの特異なトポロジカル相を生じさせられる可能性があることも示している。

10.1038/s41586-020-2231-y

人類学

アマゾン川流域で栽培されていた初期の作物

ペルーやボリビアといったアマゾン川上流流域で景観が人間活動によって改変されてきたことは、古くから知られている。今回、高木がなく季節的に冠水するサバンナに点在する約4700の人工孤立林の一部について考古学的調査が行われ、そうした状況が印象的な形で示されている。こうした孤立林は、前期完新世には盛り土が行われ耕作が行われた森林中の開拓地であった。U. Lombardoらは、これらの孤立林の一部について炭素年代測定を行い、植物化石（植物の存在を示す丈夫なケイ酸体；プラント・オパール）を探した。その結果、ボリビアのモホス平原では、較正年代で約1万250年前にカボチャ類が、同約1万350年前にキャッサバ類が、同約6850年前にトウモロコシが栽培されていたことが明らかになった。

10.1038/s41586-020-2162-7

分子生物学

相分離の複雑性

多くの細胞反応は相分離した区画内で起こる。こうした分離は、タンパク質の天然変性領域の同型相互作用を介して、ある特定の飽和濃度で起こると考えられていた。C. Brangwynneらは今回、細胞内の相分離は異型相互作用が大半を占めていることを見いだしている。これにより、はるかに多様で繊細な分離挙動が可能になる。著者らは、これらの相互作用の熱力学が安定性を与えて、ネットワーク依存性の区画化を可能にする仕組みを示している。

10.1038/s41586-020-2256-2

2020年5月21日号

Vol 581 / Issue 7808

太古の宝飾品

ヨーロッパで最初期の現生人類の証拠となるペンダントとヒトの遺骸

表紙は、ブルガリアのパチョキロ洞窟における発掘調査で出土した、推定年代が4万6000～4万3000年前のペンダ

ントである。この宝飾品は、ホラアナグマの歯でできている。今回J. Hublinらは、この洞窟で発掘された人工物とヒト族の遺骸について報告している。1本の歯を含むこれらの遺骸は、ヨーロッパでこれまでに発見された中で最初期の現生人類のものであり、宝飾品のデザインから、ユーラシア大陸を西へ

広がったホモ・サピエンス（*Homo sapiens*）とその地にいたネアンデルタール人の間に文化交流があったことを示すさらなる証拠が得られた。これらの遺骸のDNA分析と放射性炭素年代測定の結果は、現生人類が4万5000年前以前にユーラシア大陸の中緯度域に到達していたことを示唆している。

Cover; 10.1038/s41586-020-2259-z

天文学

ビッグバンから15億年後に形成された円盤銀河

円盤銀河が、いつどのように形成されたかは、まだよく分かっていない。従来の銀河形成モデルによれば、円盤銀河は遅い時代に形成されたとされるが、銀河がいわゆる「低温モード」を通してガスを降着するとすれば、ビッグバンから10億年後という早い時期に形成された可能性がある。今回M. Neelemanらは、赤方偏移4.26に位置する銀河の観測結果について報告しており、その銀河が大質量の回転円盤であることを見いだしている。

10.1038/s41586-020-2276-y



塵に富んだ初期宇宙で見つかった、大質量の回転している円盤銀河Wolfe Diskの想像図。この銀河は最初、より遠方に位置するクエーサー（左上）の光を調べていたときに発見された。

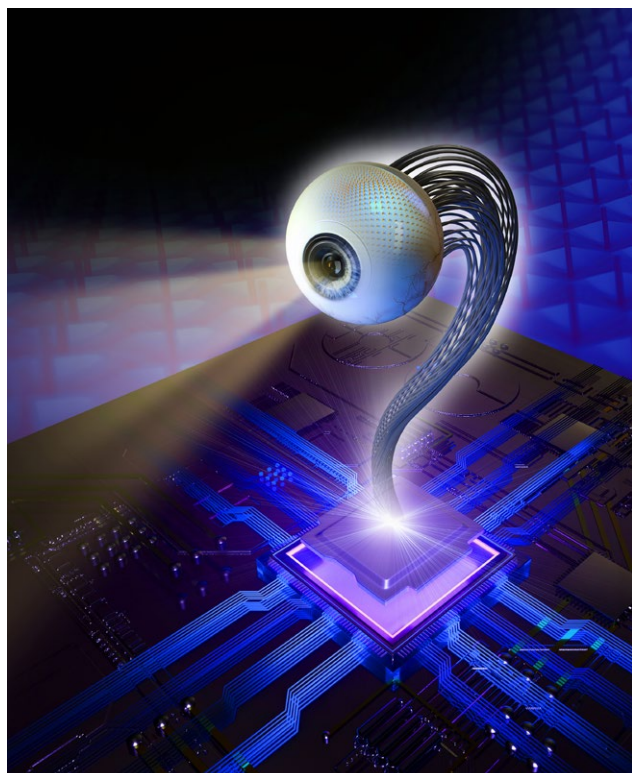
応用物理学

半球形の網膜を持つ生体模倣眼球

生物学的な眼は、多くの動物にとって最も重要な感覚器官である。凹状で半球形の網膜を持つヒトの眼球は、視野が広く

高分解能で、照明環境に対する適応性が優れているため特に重要である。そうした特性を持つ生体模倣眼球は、さまざまな技術に非常に望ましいが、球形であるという生物の眼球の性質によって、製造が非常に難しくなる。今回 Z. Fan らは、光に対する感度が高く、生物の網膜の光受容体を模倣するペロブスカイトナノワイヤーの高密度アレイでできた半球形網膜を持つ、電気化学的な眼球を実証している。ヒトの眼球に構造が似ているだけでなく、この半球形の人工網膜は光受容体の密度をはるかに高くできるため、より高い画像分解能を実現できる可能性があり、家電製品やロボティクスから科学機器まで幅広い応用に役立つと思われる。

10.1038/s41586-020-2285-x



今回実証された生体模倣眼球のイメージ画像。

生物学

ヒトの全身の単一細胞地図

近年の単一細胞 RNA 塩基配列解読技術の発展によって、組織内での遺伝子発現を単一細胞分解能で研究する道が開かれた。こうした研究は、主にマウスの組織に対して行われ、組織の発生や機能の複雑性について優れた知見をもたらしてきた。最近では、それらの知見をヒトに置き換える取り組みが進められている。G. Guo らは今回、胎児と成人の両方の組織試料に基づく、ヒトの全ての主要器官を網羅した単一細胞 RNA 塩基配列解読データセットを提供している。彼らはこのデータセットを用いて、ヒトの体の細胞不均一性を明らかにし、マウスで作製された類似のデータセットとの比較を行っ

た。今回の研究は、器官間の細胞タイプについて他に類を見ない比較解析を可能にするとともに、さまざまな分野の研究において有用な情報資源となるだろう。

10.1038/s41586-020-2157-4

医学研究

肥満におけるスタチンと微生物相

最近の研究で、抗生物質ではない薬剤が腸内微生物相構成に大きな影響を与え得ることが示された。J. Raes らは今回、ヒト被験者の横断的解析を行い、肥満の被験者では、Bact2 エンテロタイプとして知られるディスバイオーシスを引き起こす腸内微生物相構成が高い割合で見られることを見いだしている。意外にも、スタチン系薬剤を服用している被験者では、この Bact2 エンテロタイプの割合が低いことも分かった。これらのデータは興味深く好奇心をそそられるが、スタチンが微生物相に対するそうした作用の直接の原因であるかどうかは不明である。著者らは、前向き臨床試験によって、スタチン系薬剤が肥満において腸内微生物相の調整にどのような役割を持ち得るかを明らかにする必要があると考えている。

10.1038/s41586-020-2269-x

2020年5月28日号

Vol 581 / Issue 7809

ヒトの情報資源

gnomAD: ヒトゲノムのバリエーションのカタログ

今週号には、gnomAD (Genome Aggregation Database) から得られた詳細な知見について報告した4報の論文が掲載されている。gnomAD は、6万706人のエキソームを集約した2016年のExACデータベースの後継となるもので、12万5748のエキソームと1万5708の全ゲノム塩基配列が

集められている。このようにサンプルサイズが大きくなり範囲が広がったことで、個人間の一塩基バリエーション (SNV) だけでなく、50以上のヌクレオチドでできたより複雑な構造バリエーションのカタログの作成も可能になった。中心となる論文では、K. Karczewski らが、このデータベースを概観し、タンパク質をコードする遺伝子を不活性化し得るバリエーションを調べている。第二の論文では、R. Collins らが、43万3371の構造バリエーションのカタログを作成し、生理的特徴に対するその影響を解析している。第三の論文では、B. Cummings らが、RNA 発現データを用いてバリエーション解釈の指針が得られることを示している。そして第四の論文では、E. Minikel



らが、薬剤の遺伝的標的の特定に gnomAD データがどのように役立つ可能性があるか探っている。

Cover; 10.1038/s41586-020-2308-7;

10.1038/s41586-020-2287-8; 10.1038/s41586-020-2329-2;

10.1038/s41586-020-2267-z

材料科学

効率がほぼ 100% の光触媒的水分解

太陽光を用いる水の分解は、再生可能な水素の製造に魅力的であるが、効率的に行うことが難しい。今回、堂免一成（信州大学ほか）らは、光によって生じた電荷を効率よく移動させた後、こうした電荷を用いて水を水素と酸素に分解できるよう光触媒を設計できることを示している。重要なのは、光触媒の別個の表面上で水素発生反応と酸素発生反応を分けて進めることと高活性触媒種を使用することである。この手法によって、電荷再結合に起因する損失が抑制され、ほぼ 100% の量子効率での水分解が実現された。報告された光触媒は紫外光を用いているが、今回の設計原理は、より豊富な可視光を使用できる材料にも適用可能なはずであり、太陽光と水から水素を製造する実用的なプロセスの基礎となる可能性がある。

10.1038/s41586-020-2278-9

古生物学

ゴンドワナテリウム類の初めての骨格化石

ゴンドワナテリウム類は、主に顎や歯の断片的な化石からのみ知られる中生代哺乳類の一群で、南半球の大陸で発見されている。最も有名なものは *Vintana* で、マダガスカルで発見された白亜紀の頭蓋標本で知られる。今回、同じくマダガスカルで白亜紀の別の化石が、頭蓋のみではなく全身骨格として発見された。その頭蓋には丈夫で粉碎に適した歯列があり、全身の外観はアナグマに似ているがサイズはオポッサムほどだったと考えられる。系統発生的解析からは、この極めて特異な生物が多丘歯類の近くに位置付けられた。多丘歯類は、その大半が北半球の大陸で見ついている齧歯類様の哺乳類で、成功を収めたが始新世に絶滅している。

10.1038/s41586-020-2234-8



今回マダガスカルで発見された後期白亜紀のゴンドワナテリウム類 *Adalatherium hui* の想像図。

神経科学

患者の鼻で意識の有無を嗅ぎ分ける

脳損傷の患者で最小意識状態か無反応状態かを判別するのは難しく、患者が後に回復し意識喪失状態から覚醒する可能性を予測できる臨床指標はほとんどない。今回 N. Sobel らは、重度の脳損傷患者で「におい嗅ぎ反応 (sniff response)」を調べることで、嗅覚が意識のバイオマーカーになり得ることを示している。患者がにおい嗅ぎ反応を示したか否かは、その患者が最小意識状態なのかどうかを示しており、さらには将来意識を回復するかどうかの信頼できる指標になっていた。

10.1038/s41586-020-2245-5

疫学

軽症 SARS-CoV-2 感染症でのウイルス排出

今回、ドイツ・ミュンヘンで起こった COVID-19 伝播の連鎖に含まれていた軽症の患者 9 人について、詳細なウイルス学的解析が行われ、上気道で高度のウイルス複製が検出されたこと、また咽頭からのウイルス排出は発症の 1 週目に多かったことが示された。C. Drosten らは、発症 8 日目までは咽頭や肺の検体から感染性ウイルスが容易に単離されたが、喀痰からのウイルス RNA 排出は症状が終わってからも持続したことを報告している。軽症患者の上気道でのウイルスの活発な複製と排出が実証されたことは、ウイルスは容易に伝播し、封じ込めが困難であることを示している。

10.1038/s41586-020-2196-x

微生物学

腸ウィロームの構築

出生時の新生児の腸にはウイルスが存在しないと考えられているが、細菌の場合と同様に、ウイルスは出生後間もなく速やかに定着する。今回 F. Bushman らは、出生時から 4 カ月にわたって新生児の腸ウィロームの構築を追跡し、ウイルスの定着が段階的に起こることを明らかにしている。彼らのデータは、生後 1 カ月は、先駆細菌（腸に最初に定着する細菌類）によるプロファージ誘発がウイルス集団の主な供給源だが、その後次第にヒト細胞で増殖するウイルスの比率が高まっていくという考えを支持している。著者らは、ウィロームの構築に影響する可能性のあるさまざまな因子を調べ、ヒト細胞に感染するウイルス量と母乳育児との間に負の相関があることを報告している。この結果は、一生で最も脆弱な時期の 1 つである新生児期に、完全母乳育児や部分母乳育児が、ウイルス感染に対する防御になっていることを示唆している。

10.1038/s41586-020-2192-1



サング礁研究が掃除道具をしまう物置棚のような場所で行われているなんて、皆さんは想像したこともないでしょう。でも、ロンドンの「ホーニマン博物館と庭園」で我々がやっているのは、まさにそれです。この博物館は1901年に開館し、植物園と、自然史や人類学、音楽をテーマとする展示・収蔵の他に、私が12秒で走り切れるほどのごちんまりとした水族館があります。

我々の研究スペースはさらに狭く、写真のように、まるで階段下の物置部屋です。このスペースを最大限に生かすには、コンパクトさを追求するヨット製作者になったつもりで考えねばなりません。また我々は、この窮屈な暗い場所で赤色光のヘッドランプを装着して研究しています。

私の主な研究テーマは、造礁サンゴ

の生殖生物学です。造礁サンゴは年に2～3回しか生殖しません。2010年以前は、野生でサンゴの産卵を誘発する要因を水槽内で最もうまく再現する方法が分かっていませんでした。サンゴ礁は気候変動で失われつつあります。そこで我々は、野生で卵や精子を採取してサンゴの「試験官ベビー」を作り出し、損傷したサンゴ礁にそれらを戻せるかどうかを知りたいと考えました。

私は、サンゴの一斉産卵イベントの観察と標本採集のため、2010年にシンガポール、2013年と2014年にグアムに行きました。こうしたイベントに遭遇できるのは、年に1度、ある満月の日の後のわずか15分間です。私を含めたチームは夜間、波に襲われたりクラゲに取り囲まれたりしながら観察・調査しました。

我々の務めは、水槽内でこれらの条件を模倣する手立てを探り出すことで

す。現在は、水温周期や日照時間、月の満ち欠けを包括的にまとめたデータセットを使い、サンゴに野生に近い環境を与えています。赤ちゃんサンゴはサイズがわずか数mmで、身を守ることほとんどできないため、とてもか弱いのです。我々は、この取り組みを拡大して、ここで育てたサンゴが野生のサンゴ礁に戻って生き延びてほしいと考えています。

サンゴ礁の減少速度はあまりに速く、また、サンゴ礁には全ての海洋サンゴ種の3分の1が生息しています。サンゴ礁を調べていると気が滅入ってきます。でも、サンゴ礁を復元する研究は元気をくれます。

Jamie Craggsは海洋生物学者で、ホーニマン博物館と庭園(英国ロンドン)の水族館学芸員。

翻訳：船田晶子

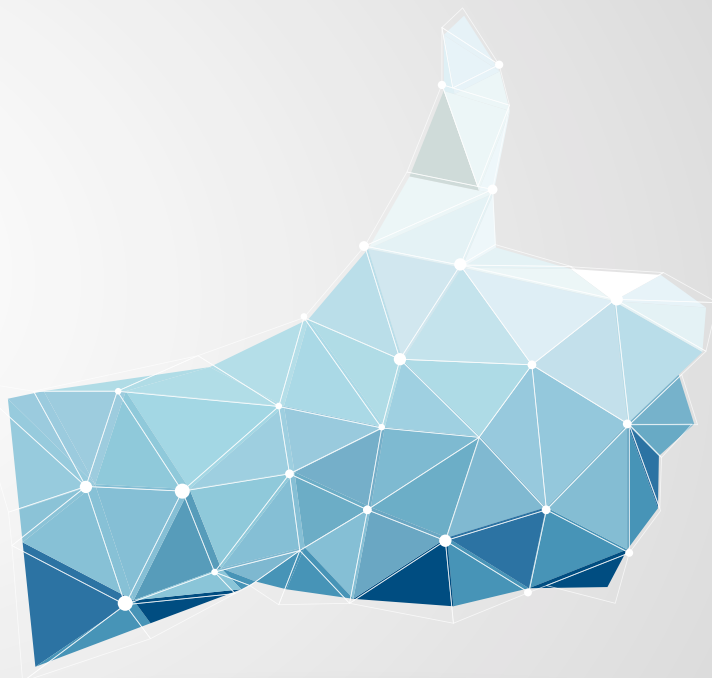
nature ダイジェスト FOLLOW US!



@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

6月19日、新型コロナウイルス感染者が1日で5万人増となったブラジルは、その累計が100万人を超えました。この日、日本では県境をまたぐ移動自粛が緩和となり、接触確認アプリの配信が始まりました。この新型ウイルスと闘うために科学研究はもちろん、政策や施策が全世界で猛スピードで進められていて、今号でもそうした状況を伝えています〔COVID-19対策デジタルアプリを採用する上で必要なこと (45ページ)、免疫パスポートを導入すべきでない10の理由 (23ページ)をはじめ、深まるコロナウイルス血栓症の謎 (8ページ)、「国境閉鎖はばかっている」スウェーデンの新型コロナ対策を指揮する疫学者は語る (11ページ)、新型コロナウイルス治療に効果が未証明な伝統薬を推奨する中国 (13ページ) など〕。日常の変化をこれほどに肌で感じるのは、私自身初めての経験ですが、喫緊の課題は他にもあります。サバクトビバッタ被害による飢餓 (6月号「農作物を食い尽くすバッタが最大規模で発生中」)、オピオイド問題もその1つです〔オピオイド危機と闘う科学者 (16ページ)〕。「心の弱さ」とされてきた依存症が脳の疾患であることを示す証拠を積み上げ、依存症患者を救おうと尽力するノラ・ボルコフNIDA所長の物語は、私の体験も相まって心を揺さぶるものでした。

MIU

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

宛先: naturedigest@natureasia.com

(「Nature ダイジェスト」ご意見係)

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

広告のお問い合わせ

T 03-4533-8094 (広告部)

E advertising@natureasia.com

編集発行人: Antoine Bocquet エグゼクティブ・アドバイザー: Sara Phillips

編集: 宇津木光代、松田栄治、葛蒲さやか、泉奈都子

編集協力: 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 Group.
掲載記事の無断転載を禁じます。

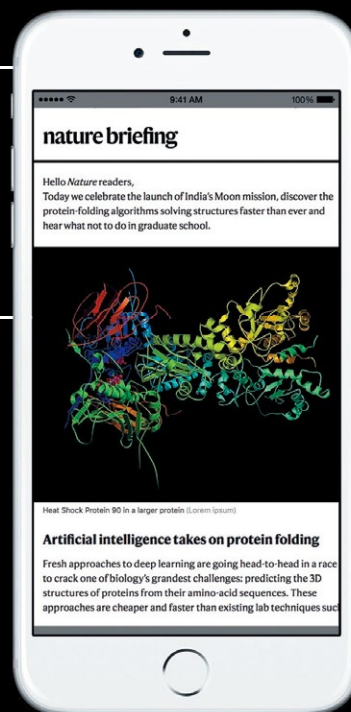
nature briefing

What matters in science and why – free in your inbox every weekday.

The best from *Nature's* journalists and other publications worldwide. Always balanced, never oversimplified, and crafted with the scientific community in mind.

SIGN UP NOW

go.nature.com/briefing



nature