

01
2025

nature ダイジェスト

科学が深まる、世界が広がる

食事による健康増進と病気治療



- 07 タイリング可能な新しい形状群
- 20 疑わしい論文の割合が高い学術誌
- 31 赤ちゃんを作るのに必要なエネルギーは?
- 24 FROM 日経サイエンス
サイボーグ線虫 / 火星旅行を阻む結石



SDGs特別対談

協力と学際性：SDGsを再び 活気づけるための取り組み

ADVANCING
DISCOVERY

東京大学とシュプリンガーネイチャーが共同で開催する2025年のシンポジウムでは、ジェンダー公平性ならびにこの課題と持続可能な開発目標 (SDGs) の関わりをテーマに取り上げる。これに先立ち、東京大学総長と *Nature* 編集長が対談し、どうすれば SDGs 達成に向けた取り組みを全体的に向上させることができるかについて議論を交わした。



国連の持続可能な開発目標(SDGs)に向けた取り組みの2024年の報告書が発表されたが、その結果は芳しいものではなかった。Nature編集長のマグダレーナ・スキッパー(Magdalena Skipper)は、「目標は達成されそうにありません」と話し、「今年の進捗報告書によると、目標のうち達成されたのは、わずか17%です」と述べている。成績が合格点に達していないこの結果は、単位を落とした学生が留年するどころの話ではなく、はるかに深刻で、地球の未来が脅かされるのである。

この厳しい現状の下、2024年10月9日、東京大学総長の藤井輝夫(ふじい・てるお)氏とスキッパーの対談が行われ、この深刻な状況を是正するために研究コミュニティは何ができるかについて議論が交わされた。対談の中で、藤井氏とスキッパーは、気候変動、生物多様性、社会的公平性など、SDGsが対象とする複雑な地球規模の課題に取り組むために、学際的なアプローチで多様な科学領域と社会的観点を統合して取り組む必要性について議論を行った。

学問領域の枠を超えて

相互に絡み合った課題に挑む

藤井氏は、SDGsを達成するために大学が貢献する方法はいくつもあると考えている。明白なものは、SDGsのうちの1つに直接関係する研究を行うことだ。しかし、藤井氏は、従来の学問領域の枠を超えて、学術界以外のステークホルダー(利害関係者)とも緊密に協力しながら研究を進めることが重要性を指摘する。「学際的な課題、つまり学問領域をまたぐ課題に対し、学術的な視点からどう取り組むことができるかについて、真剣に向き合う必要があります」と述べている。スキッパーは、学際的な学術誌であるNatureの編集長として、完全に同意した。「最も複雑な問題の中には複雑な解決策を必要とするものがあり、学際的な学術誌が再び見直されていると感じています。各学問領域の専門家が結集して共通の課題に取り組むことによって、その問題を解決するための最良の機会が得られるのです」。

一方でスキッパーは、学際的な研究の出版には課題もあると話す。「各専

門領域にはそれぞれ独自の言語があるため、コミュニケーション上の問題が度々発生します」と彼女は言う。「多くの学問領域にまたがる論文を査読する方法を注意深く考えなければなりません。査読者のコメントを慎重に解釈しなければならないことは言うまでもなく、編集者側としては、編集者の能力、査読過程の入念な監督、査読者の適切な選択も求められます」。

藤井氏は、東京大学が学際的研究を推進するために行っている3つの具体的な方法を示した。1つは、学内で、研究課題を多角的な視点から検討することだという。藤井氏は、興味深い事例として、日本で過去に発生した大地震に関する研究を挙げた。

「大地震や火山活動は地質記録に痕跡を残しますが、その観測データだけではなく、約1000年前までさかのぼることのできる文献史料も東京大学にはあるのです。つまり、自然科学と工学、社会科学と人文科学の観点からの知見という、全く異なる2つの学問領域からの知識を組み合わせることで、例



藤井輝夫

東京大学総長

博士(工学)

専門は応用マイクロ流体システム、海中工学

1993年東京大学大学院工学系研究科博士課程修了、同生産技術研究所や理化学研究所での勤務を経て、2007年東京大学生産技術研究所教授、2015年同所長。2018年東京大学大学執行役・副学長、2019年同理事・副学長(財務、社会連携・産学官協創担当)を務め、2021年より同総長に就任、現在に至る。その他、2005年から2007年まで文部科学省参与、2007年から2014年まで日仏国際共同研究ラボ(LIMMS)の共同ディレクター、2017年から2019年までCBMS(Chemical and Biological Microsystems Society)会長、2021年から2024年まで総合科学技術・イノベーション会議議員(非常勤)。



**マグダレーナ・スキッパー
(Magdalena Skipper)**

Nature編集長

Nature Portfolioチーフ・エディトリアル・アドバイザー

Natureの編集長であり、Nature Portfolioのチーフ・エディトリアル・アドバイザー。Nature Reviews Geneticsのチーフ編集長、Natureの遺伝学とゲノム科学分野のシニアエディター、およびNature Communicationsの編集長を務め、多くの編集および出版の経験を積んできた。メンターシップ、研究公正の推進、そして研究における協力と包括性に情熱を注いでいる。研究において十分に評価されていない少数派のグループを促進したいという想いの一環で2018年に共同創設者として、女性の若手研究者を対象としたNature Research Inspiring Science Awardを立ち上げた。ケンブリッジ大学(英国)で遺伝学の博士号を取得。



えば、600年前の地震で実際に何が起ったかについて、より正確に把握することができるのであります」。

2つ目の方法としては、産業界との協力を進めることができた。「最近では、企業は自社の企業理念や視点に照らして社会課題を捉えています」と藤井氏。「産業界との包括的な協力は、必然的にさまざまな専門知を持ち寄ることにつながります」。

そして藤井氏は学際的研究を推進する3つの柱として、海外の研究機関との共同研究を挙げた。マイクロテクノロジーを例に取ると、この分野は物理学、化学、生物学、ナノテクノロジーなど、実にさまざまな学問領域が関わると、藤井氏は言う。だからこそ、学内だけでなく、世界中の専門家の知識を結集させる必要があるのだ。

持続可能な開発に向けた

パートナーシップ：社会の関与

さらに藤井氏は、大学が大きな違いを生み出すことができる別の方法として、より広範なコミュニティを研究に巻き込み、その恩恵を共有することを挙げた。

これについても、スキッパーは心から同意し、タンザニアのある部族の腸内マイクロバイオームを調べている微生物学者が地域社会を巻き込んで研究を進めた素晴らしい事例を紹介した。

「ある日、コミュニティの人々との会合を終えて、その微生物学者が一部の参加者と雑談していたとき、ある参加者から『自分の体の一部を提供するのは心底うんざり』と言われたのです。彼女は愕然としました。それは、住民が彼女の研究に関心を持っていないことを意味するからです。そこで、『あなたたちにとってどのようなことだったら意味がありますか。私が持っているツールを、あなたたちならどのよう

に使いますか』と尋ねました。すると、そのコミュニティーの人たちは何よりも母子の健康のことで頭がいっぱいであることが判明したのです。そこで、彼女は自分の研究を完全に方向転換して、今では、マイクロバイオームのデータとツールを使って、母子の健康状態を改善する研究を行っています。これこそが真の協力関係です。彼女は、そのコミュニティーを助け、コミュニティーの人々と一緒に、そのコミュニティーが本当に关心を持っていることを行っているからです」。

こうした課題に取り組むために力を合わせて協力することの必要性が、実はSDGsに盛り込まれていると、スキッパーは指摘する。

「SDGsに初めて目を通したとき、SDG17の『パートナーシップで目標を達成しよう』に少し戸惑いました」と彼女は振り返る。「他の目標はいずれも具体的にテーマを絞り込んでいるのに、この目標だけちょっと違うというのが第一印象でした。しかし、考えていくうちに、これがおそらく最も重要な目標だということに気が付きました。パー

トナーシップなくして他のどの目標も達成できないからです」。

つまり、SDGsに関する全体的な成果を改善させるカギは、SDG17を全面的に受け入れ、幅広いレベルで協力することである。これについては、大学にも出版社にも果たすべき重要な役割がある。

ジェンダー公平性と SDGs：

東京大学・シュプリンガーネイチャー 共同シンポジウム

藤井氏とスキッパーの対談では多様性も話題に上り、特に、ジェンダー公平性と、研究や研究出版におけるその重要性について議論が交わされた。東京大学とシュプリンガーネイチャーが長年にわたる協力の一環として2025年2月8日に共同で開催するSDGsシンポジウムでは、公平性、持続可能性、福祉、そしてこれらの課題とSDGsがどのように交錯しているかを中心に議論が行われる予定だ。

執筆者 : Simon Pleasants

(シュプリンガーネイチャー東京オフィスのシニアエディター)



AndreyPopov/Stock/Getty

2025年2月8日 開催予定

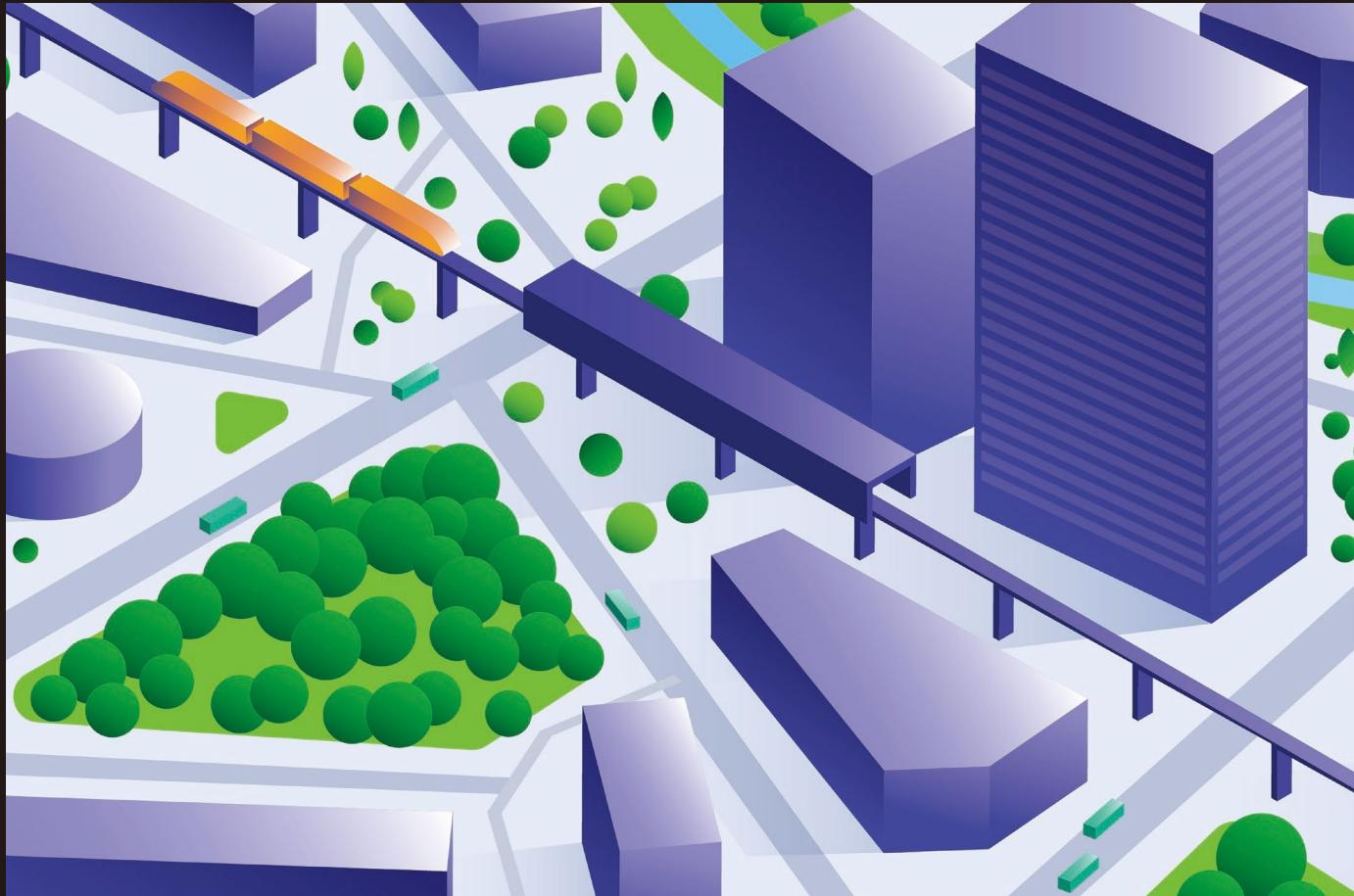
SDGsシンポジウム 2025： サステナビリティとウェルビーイングのための 不平等への取り組み

詳細と参加登録については、こちらのサイトを参照されたい。

bit.ly/3AZmTiI



論文投稿受付中



2024年1月に創刊した *Nature Cities* は、
過去、現在、未来における都市の役割やインパクト、
都市が及ぼしてきた影響など
都市の本質に関する基礎的および応用的な理解を深め、
統合することを目的としています。

本誌は現在、投稿を受け付けています。

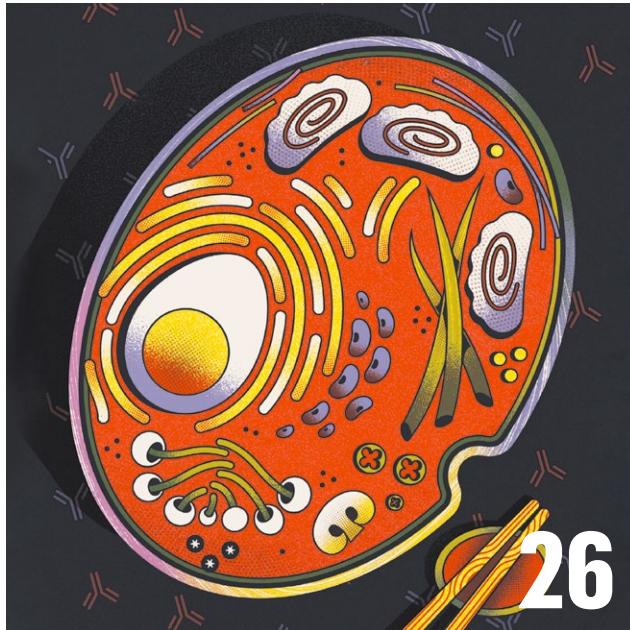
本誌の目的や範囲については、本ウェブサイトでご覧いただけます。

Nature Cities の詳細はこちら

nature.com/natcities/

 @NatCities

Contents



Feature

食事で免疫系を コントロールできるか?

食事と免疫系の関係について、科学的根拠が不足しているとされてきたが、最近の革新的な研究により、その理解が進んでいる。これらの研究は、肥満や自己免疫疾患、がんなどの治療における個別化栄養の可能性を示している。ヒトでの試験は困難だが、厳密な臨床研究を通じて、食事療法が未来の医療に貢献することが期待される。



News in focus

7 タイリング可能な 新しい形状群を発見！

丸い角と尖った端部を持つ「ソフトセル」が、それだけで平面を隙間なく埋められる、新たなタイル形状であることが示された。このパターンは、身近な構造に広く見られる。

9 博士課程研究はメンタルに良くない

スウェーデンの博士課程学生は、修業年数が長くなるほどメンタルヘルスサービスを利用する割合が増えていた。

11 初期の査読の舞台裏

このほど20世紀中頃の査読報告書が公開され、コスト削減や査読者の休暇、画像編集についての当時のやりとりが明らかになった。

13 ノーベル賞の創設が現代だったら どう違っていた？

権威あるノーベル賞が、21世紀にふさわしい賞として現代に創設されるなら、全く違ったものになるかもしれない。

15 COVID-19は武漢の市場で始まった

中国・武漢の華南海鮮卸売市場のゲノムデータの新たな再解析結果から、パンデミックのきっかけとなった可能性のある動物種がいくつか特定された。



31

17 包帯不要？ 神経への電気刺激で出血を抑制

「神経止血帯」は血栓の安定性を高めることが、ヒトでの試験で確認された。

18 世界初、幹細胞治療で女性患者が 1型糖尿病から回復

この女性は、再プログラム化された幹細胞の移植を受けてから3ヶ月足らずのうちに、自力でインスリンを産生できるようになった。

20 疑わしい論文の割合が高い学術誌

サイティリティー社の研究公正ツールArgosは、研究不正の記録がある著者が関わっている論文を発見し、出版社に注意を促す。

Feature

31 赤ちゃんを作るのに 必要なエネルギーはどのくらい？

これまでのモデル化研究では、動物界全体を通して、生殖にかかるエネルギーコストが大幅に過小評価されてきた。

News & views

35 頸石の大半の源は3つの若い小惑星族

最もありふれたタイプの頸石の起源は、以前考えられていたよりもずっと最近に起こった、少数の小惑星衝突に絞られた。



35

38 ヨーヨーダイエットは 心血管疾患を促進させる

マウスで、ダイエットの繰り返しの効果が調べられ、高脂肪食と低脂肪食を交互に与えると、体内の自然免疫応答が変化して、動脈内のplaquesの形成が促進されることが分かった。

41 2種類のタンパク質が 絡み合ってできたフィラメント

1種類のタンパク質から構成される異常なフィラメントは、神経変性の特徴である。今回、2種類のタンパク質が絡み合ってできたフィラメントが初めて見つかった。

Advances

24 サイボーグ線虫

25 火星旅行を阻む結石

Research highlights

02 2024年10月

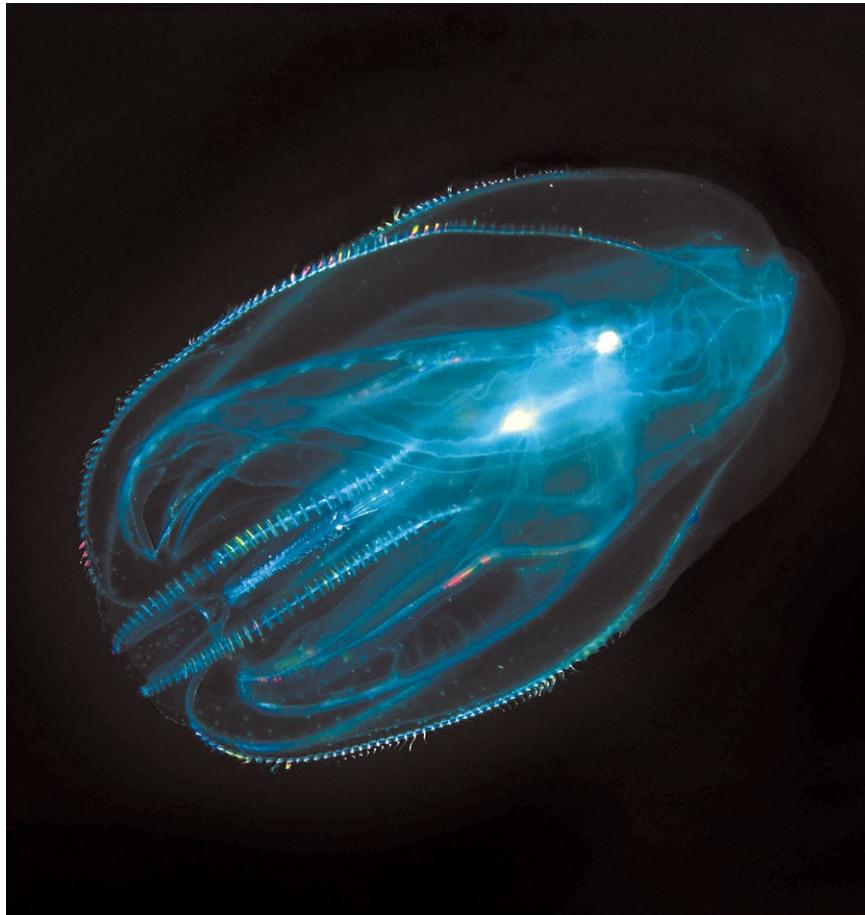
Editorial

05 プロの研究成果をファクトチェックする ボランティア科学者の活躍

Where I work

44 Federico De Pascalis

2匹が1匹になる： クシクラゲは融合できる



クシクラゲ (*Mnemiopsis leidyi*)。

クシクラゲは奇妙な動物だが、これまでに知られている以上に奇妙な動物であることが明らかになった。ディスコの照明のような見た目で知られるこの海の生き物は、全ての動物の共通祖先から枝分かれした最初のグループに属しているが、このほど2匹が融合しているところが目撃された。

2023年の夏、基礎生物学研究所（愛知県岡崎市）の城倉圭（じょうくら・けい）らは、研究室の水槽の中に、口と感覚器官が余分にある異常に大きなクシクラゲ (*Mnemiopsis leidyi*、写真) が泳いでいることに気付いた。

城倉らは、この個体は、傷付いた2匹のクシクラゲが融合したものかもしれ

ないと考え、体の一部を切除した2匹のクシクラゲを解剖皿の上で隣り合わせに置いてみた。10回の試行のうち9回で切除部分が融合し、神経系や消化管の動きも速やかに同期した（ただし、2個の肛門から同時に糞を排出することはなかった）。

多くの動物は自分自身の組織と他の個体の組織を区別することができるが、クシクラゲはこの能力に欠けているように見える。その理由は、彼らが海の中を単独で泳ぎ回り、他の個体と長時間一緒に過ごすことがほとんどないことで説明できるかもしれない、城倉らは述べている。

Curr. Biol. **34**, R889–R890 (2024).

シベリアの王族の墳墓から 「幽霊騎手」の証拠発見



TREVOR WALLACE

ANDREY NEKRASOV/ZUMA PRESS/ALAMY

シベリアで発見された2800年前の王族の墓の周りから馬と人間の骨が発見された。考古学者たちは、馬と共にいけにえとして殺された人間の遺体が、馬に乗った姿勢で配置されたものと考えている。

この墳墓は「トゥンヌグ1号墳」と呼ばれ（写真）、スキタイ人（後に現在のロシア南西部とウクライナの大部分を征服して古典世界の年代記作者たちを震撼させ、魅了した騎馬遊牧民）の文化に似た文化があったことの証拠となる、最も初期の、最も東に位置する遺跡の一つである。ギリシャの歴史家ヘロドトスは紀元前430年に、スキタイ人は王の墓の周りの野外に、木のくいを使って馬の死体に人間の遺体を乗せたものを飾ると記している。

トゥンヌグ1号墳の発掘調査は、ヘロドトスの記述よりも何百年も前に同じような展示が行われていたことを示唆している。ロシア科学アカデミー（サンクトペテルブルク）のTimur Sadykovは、馬と人間の骨と、スキタイ様式の動物モチーフで装飾された馬具の破片を発見した。骨の配置と、くいの残骸と考えられる白樺の木片から、ヘロドトスの記述の通り、いけにえが「幽霊騎手」のように馬に乗せられていた可能性が示唆される。

Antiquity <https://doi.org/nmw3> (2024).

幼児は幼児のやり方で新型コロナと闘っている



GETTY:PICTURE BY TAMBAKO THE JAGUAR/MOMENT/GETTY

免疫系は、成熟するまでに数年かかることがある。中でも特定の病原体を認識して標的とする部分の成熟には、特に長い時間がかかる。新型コロナウイルス感染症(COVID-19)のパンデミック(世界的大流行)によって新たな病原体が導入され、広く拡散したことで、科学者たちは、未成熟な免疫系と成熟した免疫系が新たな脅威に適応する過程を比較することが可能になった。

INSERM(フランス・パリ)のBenoit Manfroiらは、2020年と2021年に、約100人から重症急性呼吸器症候群コロナウイルス2(SARS-CoV-2)に感染する前後の血液試料を採取した。Manfroiらは、5歳未満の幼児が感染中に産生するヘルパーT細胞(特定の病原体に対する免疫防御機構の動員を助ける細胞)の割合が、年長の子どもや大人に比べて少ないことを発見した。

回復から約1年後、感染時に5歳未満だった子どもたちは記憶ヘルパーT細胞(特定の病原体を「記憶」する細胞)を生成していたが、そのプロファイルは年長の子どもや大人のそれとは異なっていた。記憶B細胞(同じく特定の病原体を記憶する細胞)の產生も少なかったが、SARS-CoV-2を中和できる抗体は大人と同程度持っていた。

Sci. Transl. Med. **16**, eadl1997 (2024).

3Dプリンターで製作でき部品を組み替えられる顕微鏡

科学者たちがこのほど開発した光学顕微鏡は、3Dプリンターで製作でき、単一分子を検出して、生物学的試料を超高解像度で画像化することができる。

最先端の顕微鏡は、非常に優れた解像度と感度を備えているが、大型で、高価であり、管理された実験室環境以外では使いにくいものが大半である。そのため多くの生物学者、生化学者、医学研究者にとって、こうした装置は実用的でない。

ルートヴィヒ・マクシミリアン大学ミュンヘン(ドイツ)のGabriel Moya Muñozらは、コンパクトで安価で多用途な顕微鏡システム「Brick-MIC」を開発した。このシステムは、3Dプリンターで製作できる4層構造の顕微鏡と、市販業者から購入できるミラーやフィルターなどの単純な光学部品とを組み合わせたものである。

Muñozらは、顕微鏡の層を相互に交換し、光学部品を入れ替えることで、Brick-MICをさまざまな用途に使えることを実証した。その用途には、単一分子の検出や、生体分子構造のナノメートル単位の解像度での画像化などが含まれる。研究チームは、この「スイスアーミーナイフ」のような顕微鏡システムが、研究施設やその他の場所で使われるようになることを期待している。*Sci. Adv.* **10**, eado3427 (2024).



月光は熱帯の哺乳類の行動に影響を及ぼす



熱帯雨林の最も暗い場所でも、多くの哺乳類は月の光に反応していることが明らかになった。

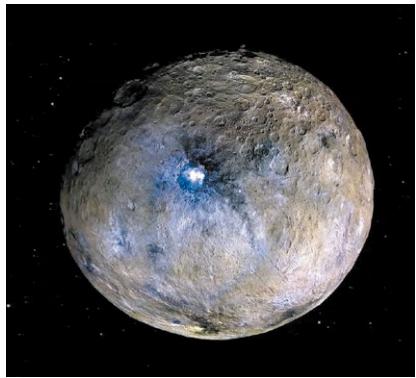
昔から動物の行動の変化は月の満ち欠けと関連付けられてきたが、熱帯の動物、中でも密林の樹冠の陰に生息する動物たちの反応についてはほとんど知られていない。この点を解明するため、ノルウェー生命科学大学(オース)のRichard Bischofらは、2008~2017年に3つの大陸でカメラトラップによって撮影された210万枚の画像を分析した。

その結果、この研究で確認された86種の哺乳類の半数が、満月に対して何らかの反応を示していることが明らかになった。12種は月光を避け、月光を嫌うと判定されたが、そのうちの9種が齧歯類であった。月光がない夜よりもある夜の方が活動的で、月光を好むと判定されたのは、クチジロペッカリー(*Tayassu pecari*、写真)、ヨツユビハネジネズミ(*Petrodromus tetradactylus*)、モリウサギ(*Sylvilagus brasiliensis*)の3種だけであった。

Bischofらは、密林の樹冠の陰に生息する動物に月光を嫌うものが多いのは、森林伐採などの搅乱により樹冠が切り開かれると「勝者よりも敗者の方が多くなる可能性がある」ことを示唆していると主張している。

Proc. R. Soc. B **291**, 20240683 (2024).

氷の準惑星ケレスが深部に隠す泥



モデル化研究により、準惑星ケレスには、表面がほぼ純粋な水の氷からなり、深い所ほど「汚れて」ゆく、凍った海があることが示唆された。これにより、ケレスの氷の含有量に関する相反する証拠の間の折り合いをつけることができる。

ケレス（写真）は、火星と木星の間の小惑星帯で太陽の周りを公転している。その組成を決定することは、小型の天体がどのように進化するかを理解する上で重要である。しかし、これまでに得られた観測結果には、ケレスの内部に氷が豊富にあることを示すものと、ケレスの氷の含有量が少ないことを示すものがある。

パデュー大学（米国インディアナ州ウェストラファイエット）のIan Pamerleauらは、この矛盾を解消するケレスのモデルを構築した。このモデルでは、ケレスの地殻の氷の含有量は、表面付近の約90%から深さ117 kmの0%まで、徐々に少なくなっている。

研究チームが得た知見は、ケレスにはかつて全球に広がる海があり、それが表面から深部へと少しづつ凍り付いていったことを示唆している。海はこの過程で、塩分や泥などの不純物を徐々に多く含むようになり、凍った海の純度は深さとともに低くなっていたのだ。

Pamerleauらは、このモデルは将来

のケレス探査ミッションで検証できるかもしれない」と述べている。

Nature Astron. <https://doi.org/njzn> (2024).

人間の嗅覚能力は侮れない

人間は、0.1秒も間を置かずに提示された2種類のにおいを識別することができることが示された。一般に人間がにおいを嗅ぐ動作には2~3秒かかるので、これに比べるとはるかに短い時間である。

中国科学院（北京）のYuli Wuらは、人間がにおいを処理する速さを解明するために、レモンとタマネギなど2つの異なるにおいをミリ秒単位の精度でノーズピースに送り込む装置を開発した。そして、200人以上の研究参加者にノーズピースを装着させ、2種類のにおいを短い間隔を空けて1種類ずつ放出した際に、何のにおいがしたかを報告させた。

参加者たちは、2種類のにおいがわずか0.06秒の間隔で提示された場合でも、両者を識別することができた。これらの結果は、人間がにおいを認識する速さは予想よりもはるかに速く、色を認識するのと同じくらいの速さでおいを認識できることを示唆していると、Wuらは結論付けている。

ただしWuらは、実験で用いた2種類のにおいは互いに似ていないものが多かったため、よく似たにおいを素早く識別することはもっと難しいかもしれない」と指摘している。

Nature Hum. Behav. <https://doi.org/hnmn> (2024).



赤ちゃんウミガメが砂の中で孵化して地表に出るまで



孵化したばかりのウミガメの赤ちゃんは、砂の中の巣から外の世界に「泳いで」出てくることが分かった。

アオウミガメ（*Chelonia mydas*、写真）の赤ちゃんが卵の中から出てくるとき、そこは厚さ1 mもの砂の下である。幼いウミガメにとっての最初の挑戦は、限られた量の酸素とエネルギーを使って、完全な暗闇の中、砂の中を地表まで掘り進むことである。

実験室に作った人工の巣で孵化したウミガメの赤ちゃんの行動をガラス越しに観察する以前の研究では、ウミガメが3~7日かけてランダムに「もがき」ながら表面に上がってくることが示唆されていた。この行動を野生環境で観察するため、ニューサウスウェールズ大学（オーストラリア・シドニー）のDavid Dorらは、孵化したばかりの10匹のアオウミガメに活動量を測定するセンサーを取り付けた。

センサーは、生まれたばかりのウミガメが、まずはおそらく重力を手掛かりにして頭を上に向け、それから背側と腹側に交互に体を傾けて地表に向かって上がっていくことを明らかにした。ウミガメたちはこの「泳ぎ」のようなスタイルで、数秒から数時間、定期的に休憩しながら約1~4日で地表に出ていた。

Proc. R. Soc. B **291**, 20241702 (2024).

NASA/JPL-CALTECH/UCLA/MPS/DLR/IDA; ANADOLU/CONTRIBUTOR/ANADOLU/GETTY

FABRICE COFFRIN/AFP/Getty

プロの研究成果を ファクトチェックする ボランティア科学者 の活躍

ショウジョウバエの脳の
完全な配線図をマッピングするという
驚異の研究成果の検証では、
市民科学者が重要な役割を果たした。

ショウジョウバエの脳は、針先に乗るほど小さいが、途方もなく複雑な物体であり、約14万個のニューロンと5000万個のシナプスが含まれている。そのため、ショウジョウバエの脳の配線図を作製するために50カ所の研究所の200人以上の研究者が5年を要したこともうなづける。この画期的な成果に関する一連の論文が *Nature* 2024年10月3日号に掲載されている¹⁻⁴。

脳マッピングは、神経科学において細心の注意を要する複雑な作業の1つで、ほんのわずかなエラーでも結果に著しい影響を及ぼすことがある。今回のプロジェクトの参加者の中に、常勤の学術研究者ではなく、世界中のさまざまな職業のボランティアが十数人も含まれていたことを考えると、今回の研究成果は一層注目に値する。これらのボランティアは、人工知能(AI)が生成した結果の妥当性を検証するために協力した。また、ショウジョウバエを研究する数百人の神経科学者もボランティアとしてプロジェクトを支援し、教え子の学生を集めめた。これらの人々全員が、著者としてクレジットされている。アマチュア科学は、科学そのものと同じくらい歴史が古いため、今回のプロジェクトでは、ますます大量のデータを必要とする研究に、さらに多くの知力を投入する新たな方法が示された。

大量のデータを必要とする研究に、多くの知力を投入する新たな方法が示された



キイロショウジョウバエ (*Drosophila melanogaster*) の脳の完全な配線図がマッピングされ、4500種類を超える新たな細胞タイプが発見された。

プリンストン大学(米国ニュージャージー州)の神経科学者 Mala Murthy と彼女の同僚ら¹が発表した「FlyWire コネクトーム」マップは、既に神経科学の進歩に役立っている。これは、ニューロン間の接続を示す「配線図」を作製するプロジェクトで、4581種類の細胞が発見され、その多くは、これまであまり調べられてこなかった脳領域に存在していることが明らかになった²。このマップを使って脳機能の研究と推定を行った研究グループがある。例えば、米国、英国、韓国とエルトリコの研究者が、このマップを使ってハエの採餌やグルーミングを制御するニューロンを調べた³。この研究では、関係する脳回路のシミュレーションが行われ、このモデルを使って砂糖や水などの食物刺激に応答するニューロンが推定された。

また、カリフォルニア大学サンタバーバラ校(米国)の研究者を中心とする別のチームは、このマップを使って、キイロショウジョウバエ (*Drosophila melanogaster*) の脳の特定部位にある特殊化したニューロンが視覚情報を受け取って処理する仕組みを推定した⁴。そして、この推定内容について、7~9日齢の雌のショウジョウバエを使って、画像化技術による妥当性検証を行い、コネクトームが脳の働き方を理解する上で有効であることを示した。

ボランティア研究者の主たる作業の1つは、学術機関に所属する神経科学者らがマップのラベリングを行い、その正確性をダブルチェックするのを支援することだった。このプロジェクトに参加した科学者は、最初に電子顕微鏡を使ってショウジョウバエの脳切片の画像を得て、次に、これらの画像を使ってAIモデルを訓練して、数百万個のシナプスと数千個のニューロンの配線図を作製した。こうした推定内容については、品質基準と各種パラメーターに照らして検証する必要があった。

数百万のデータポイントの正確性を確認するには時間がかかる。そこで、プロジェクトの共同リーダーであるプリンストン大学の神経科学者 Sebastian Seung らは、インタラクティブなゲームのようなプラットフォーム「EyeWire」を開発した。そして、このプラットフォーム上で、ボランティアにマウスの網膜とゼブラフィッシュの後脳に存在するニューロンの3Dモデルを構築させた。成績順に上位100人のプレーヤーが、さまざまなタイプの細胞を識別するための研修を受けてから実際のプロジェクトを取り掛かり、AIが生成したシナプスとニューロンを校正する作業を行った。この作業量は、33人の常勤の神経科学者が、少なくとも1年間専属で働くなければならない量に相当する。

「私たちは、(この研究に)非常に多くの年月を要するだろうと考えていました。しかし、技術が進歩したことと、データを公開したところ(ボランティアの)コミュニティが積極的に参加して、非常に喜んで私たちと一緒に取り組んでくれたため、現実のものとなりました。研究を完成させることができたのです。記録的な速さだったと私は考えています」と Murthy は言う。

これらの研究に資金を提供している米国立衛生研究所(NIH、メリーランド州ベセスダ)のBRAINイニシアチブのディレクターである John Ngai は、この研究方法は、BRAINイニシアチブが資金を提供しているもっと規模の大きなコネクトームプロジェクトにも利用できるかもしれないと *Nature* に

ボランティアのコミュニティが積極的に参加し、私たちと一緒に取り組んでくれた

語った。その一例が、哺乳類の脳の配線図を作製するために必要な研究スキルと技術的スキルを受講者に習得させるための研修プログラム「BRAIN CONNECTS」だ。

アマチュア科学者とボランティアは、他の分野でもますます積極的に参加するようになっている。2024年10月初めには、米国ニューヨーク市の国連統計部とワシントンD.C.に拠点を置く非営利団体 Open Data Watch の研究者が、国連の持続可能な開発目標、特に社会的に疎外されたコミュニティーに関連したデータの空白の解消を支援する市民科学者の活動を記述した記事を発表した⁵。

2023年に *Nature* に発表された研究論文⁶には、NASA の DART ミッションで探査機を小惑星ディモルフォスに衝突させた際に、この小惑星が一時的に明るく赤くなった様子が記述された。この知見は、少人数のアマチュア天文家グループによって確認され、その観測データは、アプリを通じてプロの科学者と共有された。

多くの場合、アマチュアの研究成果をチェックするのはプロの役目である。今回のショウジョウバエの脳の配線図を作製する研究が異なっているのは、ボランティアが常勤の科学者を手助けして、その研究成果の正しさを証明している点だ。この手法は、大量のデータが存在する現代において、もっと広い分野に適用できる可能性がある。

翻訳：菊川要

Brain gain: how volunteer scientists are fact-checking the professionals

Vol. 634 (7) | 2024.10.3

- Dorkenwald, S. et al. *Nature* **634**, 124–138 (2024).
- Schlegel, P. et al. *Nature* **634**, 139–152 (2024).
- Shiu, P. K. et al. *Nature* **634**, 210–219 (2024).
- Garner, D. et al. *Nature* **634**, 181–190 (2024).
- Min, Y., Chen, H. & Perucci, F. *Nature* **633**, 279–281 (2024).
- Graykowski, A. et al. *Nature* **616**, 461–464 (2023).



オウムガイのらせん状の殻の隔室は、三次元（3D）のソフトセルによって説明できる。

タイリング可能な 新しい形状群を発見！

丸い角と尖った端部を持つ「ソフトセル」が、それだけで平面を隙間なく埋められる、新たなタイル形状であることが示された。このパターンは、玉ねぎや貝殻など身近な構造に広く見られる。

才 ウムガイの象徴的ならせん状の殻の内部に並ぶ隔室から、植物の密集した種子まで、自然界でよく見られる形態を特徴付ける新たな種類の形状が、このたび數学者たちによって報告された。

今回の研究は、図形（タイル）による

平面の敷き詰めを考える「タイリング（タイル張り）」という数学的概念について検討したものである。同じ形のタイルで平面を埋め尽くすという問題は、いにしえの時代から徹底的に調べられてきたため、新たな発見の余地はもう残っていないと考えたくなるところだ。しかし

今回、ブダペスト工科経済大学（ハンガリー）の數学者Gábor Domokosらは、丸い角を持つ一連の「ソフトな」形状が、タイリングを可能にする新たな幾何学的要素であることを明らかにし、これらのタイル形状を「ソフトセル」と名付けた（G. Domokos et al. *PNAS Nexus* 3, pgae311; 2024）。

「単純に、これまで誰もやっていなかったことなのです」と米国立数学博物館（ニューヨーク市）の數学者Chaim Goodman-Straussは言う。彼は今回の研究には関わっていない。「まだ検討されていない基礎的なことがどれだけ多いか、本当に驚かされます」。

平面、すなわち二次元（2D）空間を隙間なく埋めることができるのが、正方形や六角形といった特定の多角形のみであることは、数千年以上前から知られていた。一方、周期性を持たずに空間を埋め

るタイリング（ペンローズタイリングなど）は、1980年代に非周期的な構造を持つ「準結晶」が発見されて以来、注目を集めている。2023年には、1種類のタイル形状だけを用いた、真の周期性を欠く初の準周期タイリングが、Goodman-Straussらによって発表された（D. Smith et al. *Comb. Theory* <https://doi.org/njvf>; 2024）。

角を避ける

こうした流れの中、Domokosらは今回、原点とも言える周期的な多角形タイリングに立ち返り、いくつかの角を丸めたらどうなるのか検討した。2D空間では、全ての角を丸めると隙間は必ず残ってしまう。だが、一部の角を丸くし、残りの角を先端が細く尖った「カスプ形状」にすれば、2D空間の充填は可能になることが見いだされた。こうしたカスプ角の内角はゼロである。これは、ティアドロップ形状の尖った部分のように、端部が曲線と接線の接点となるからで、この形状は丸い角の隣にぴったりとフィットする（「ソフトタイリング」参照）。

Domokosらは次に、2Dの多角形や三次元（3D）の多面体（発泡体の泡など）といった幾何学形状を、滑らかにソフトセルへと変換するアルゴリズムを考案し、こうしたルールによって許容

され得る形状の範囲を調べた。その結果、2Dでは選択肢が極めて限られ、全てのタイルが少なくとも2つのカスプ角を持たなければならないことが分かった。ところが、3Dで「ソフトネス（ソフトさ）」を導入したところ、待ち受けているのは驚きの結果だった。なんと、角を1つも持たないソフトセルだけで、3D空間を隙間なく埋められることが示されたのである。

さらにDomokosらは、空間充填が可能なそれらの3Dタイルのソフトネスを定量化できる指標を考案し、それを用いてこれらの形状を評価した。すると、最もソフトな形状は、コンパクトなものではなく、端部でフランジ（帽子のつば）に似た円形の「翼」が、多くの場合サドル（馬の鞍）状のタイル面から伸び出たような形状であることが明らかになった。実際、形状の要素として最もソフトなのは円形のディスクであり、3Dタイルのフランジはこれに近い。

折れ曲がりのコスト

Domokosは、いかなる多面体タイリングにも、それに応じて、可能な限り最もソフトな独特のタイリングが存在すると考えている。そして現実の材料では、こうした最適条件が、例えば端部の曲げエネルギーや界面張力といったものに

関する物理量を最大にすることになるだろうと推測する。この「最大ソフトネス予想」の証拠は現時点ではまだ得られていないが、Domokosは「もっとずっと頭の良い誰かが、研究を続けて証明してくれるといいですね」と期待する。

研究チームは、今回のソフトタイリングの例を、網状河川が作り出す島の2D形状、玉ねぎの縦断面、生体組織中の細胞、オウムガイなどの海生軟体動物の殻の3D隔室など、さまざまな自然界の形状に見いだした。自然は一般に角を避けようとするが、それは、角という折れ曲がり形状はひずみエネルギーのコストが高く、構造的脆弱性の原因になり得るからだとDomokosらは考えている。

古代の幾何学

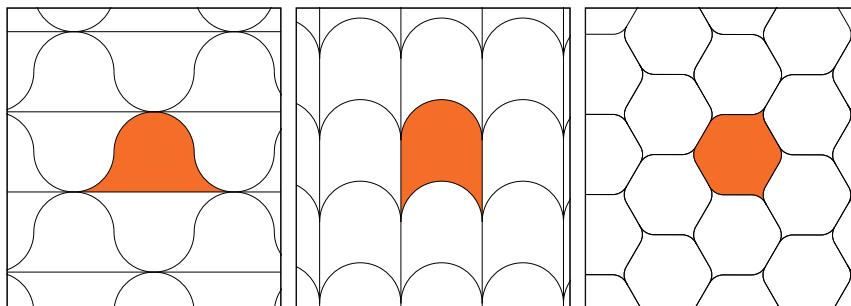
オウムガイの殻の構造を調べたことが、今回の研究のターニングポイントになったとDomokosは振り返る。この殻は、断面にすると、隔室が2つのカスプ角を持つ2Dソフトセルのように見える。しかし、今回の論文の共著者である、同じくブダペスト工科経済大学のKrisztina Regősは、実際の3D隔室には角が全く存在しないのではないかと疑った。「それを聞いた時は、信じ難いことだと思いました」とDomokos。「ですが、後に彼女が正しかったことが分かったのです」。

今回の解析で用いられた数学が、数世紀前から知られているものであったことを考えると、ソフトセルという概念をこれまで誰も形式化しなかつたことは意外に思えるかもしれない。Goodman-Straussは「ソフトな角という概念は、幾何学者がこれまで考えもしなかった領域としては十分に大きなものでしょう」と語る。

Domokosは、「多角形タイリングや多面体タイリングの世界は、既にとて

ソフトタイリング

数学学者らは今回、平面を隙間なく埋めることができる新しい種類の图形（タイル）として、「ソフトセル」を分類した。この形状は、丸い角と先端が細く尖ったカスプ状の角を持ち、これら2種類の角が、曲線と接線の接点ながらにぴったりとフィットしている。



も豊かで魅力的なので、數学者たちは探索の場を広げる必要がなかったのです」と言う。彼はまた、新しい洞察を得るには、確立された幾何学的手法だけでなく高度な数学や最先端の計算が要求される、という共通認識があったためではないかと推察する。

デザインのインスピレーション

Goodman-Straussは、今回の研究は「構造を記述する言語の一種」をもたらすものだと評価しつつも、おそらく、自然界でそうした構造が形成されることの根底にある新しい物理的原理までは、まだ明らかにできないだろうとみている。例えば、河岸の形状を理解するには、流れや堆積物運搬、侵食の役割などの第一原理から、物理的过程を検討することが必要になると考えられるからだ。

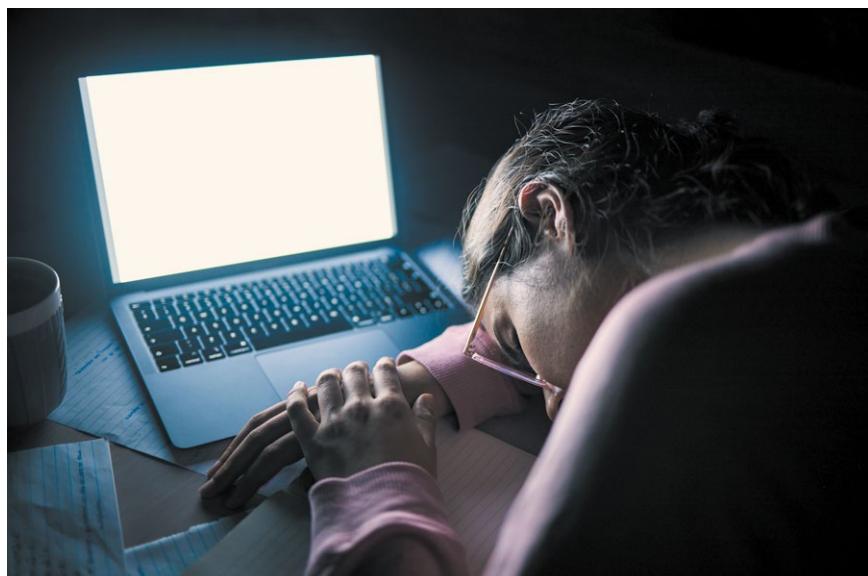
Domokosらによると、ザハ・ハディッドなどの建築家は長らく、美的または構造的な理由から、角を避けたり最小限にしたりするために直感的にソフトセルを用いてきたという。彼と、また別の共著者であるオックスフォード大学(英國)のAlain Gorielyは、今回の論文を完成させた後に、カリフォルニア美術大学(米国サンフランシスコ)の建築家たちとコラボレーションして、ソフトセル要素を用いた構造物を考案した。これらの要素は、卵殻という、それ自体がこの上なくソフトな形状をした素材から作製されたもので、2024年度のバイオデザインチャレンジにおいて優秀科学賞を受賞した。

翻訳：藤野正美

Mathematicians discover new class of shape seen throughout nature

Vol. 634 (13–14) | 2024.10.3

Philip Ball



データ収集や論文発表、研究資金調達、就職活動へのプレッシャーが博士課程学生にのしかかっている。

博士課程研究はメンタルに良くない

スウェーデンの博士課程学生は、修業年数が長くなるほどメンタルヘルスサービスを利用する割合が増えていた。

Sウェーデンの博士課程学生についての研究により、博士課程研究がメンタルヘルスに甚大な影響を及ぼす可能性があることが示され、査読前のプレプリント論文がSSRNサーバーに投稿された¹。この研究は、学術界におけるメンタルヘルスの危機を巡る議論に確かなデータを追加するものである。論文出版や資金調達、就職について熾烈(しれつ)な競争を強いられている博士課程学生が非常に大きなプレッシャーにさらされる場合があることは、過去の研究や逸話的証拠からも示されていた(2018年3月号「好き過ぎてつらい博士課程」参照)。

今回の分析では、スウェーデンの全ての博士課程学生について、精神科の薬を処方されている人の割合と、メンタルヘルスの問題で入院した人の割合

が調べられた。その結果、平均すると、博士課程研究を始めてからの年数が長くなるほど、こうしたサービスの利用がより必要となることが明らかになった。研究を始めて5年目になる博士課程学生が精神科の薬を必要とする割合は、研究を始める前年に比べて40%も増加していた(「博士課程学生にのしかかるプレッシャー」参照)。

国際的な非営利擁護団体Dragonfly Mental Health(米国フロリダ州ブレイデントン)の創設者であるWendy Ingramは、この研究は、博士課程学生の心理的健康の問題が「博士課程というシステムに根付いたものであり、数十年にわたって学術界を悩ませてきた」ことを示していると指摘する。「メンタルヘルスの客観的な指標を調べる研究は、これまでほとんどありませんでした」。

研究チームは、2006～2017年のスウェーデンの行政記録を使って、2万人以上の博士課程学生が研究プログラムを始める前後のメンタルヘルスの状態を追跡した。イエーテボリ大学（スウェーデン）の行動経済学者で、この論文の責任著者であるEva Ranehillは、これにより、博士課程研究が学生のメンタルヘルスにいかに及ぼす影響を評価することができたと語る。

精神科の薬を処方される人の割合

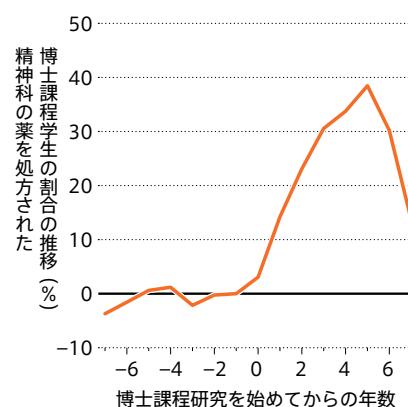
Ranehillらは、博士課程学生、修士号を持つ人々、および一般集団の標本がメンタルヘルスサービスを利用する割合を比較した。博士課程が始まる前で見ると、博士課程学生と修士号を持つ人々で、メンタルヘルスサービスを利用した人の割合はほぼ同じであった。しかし、抗うつ薬や鎮静薬などの精神科の薬を使用する博士課程学生は、修業年数の増加とともに年々増加していく。そのピークは修業4年目と5年目にあり（これは、ほとんどの国の博士課程プログラムの平均年数である）、6年目と7年目には減少した。

博士課程研究をしている間に精神科の薬が処方されるリスクが最も高いのは、女性と、研究プログラムに着手する前にそうした薬剤を使用していた人々だった。

著者らが博士課程学生と一般集団

博士課程学生にのしかかる プレッシャー

2006～2017年のスウェーデンの全ての博士課程学生を追跡した研究により、メンタルヘルスの問題で薬剤を使用する必要がある博士課程学生の割合は研究開始後に急増することが示された。



(18～70歳) の標本を比較したところ、同様のパターンが見られた。博士課程学生は、研究プログラムに着手する前には一般集団に比べてメンタルヘルスサービスを利用する割合が低かったが、研究プログラムの終了時には、その割合は同じになっていた。

この研究は、学術界の環境は他の職種よりも厳しいのだろうかという疑問を提起する。これまでの研究^{2,3}の結果は、博士課程学生は一般集団に比べて不安症やうつ病の割合が高いことを示唆しているが、Ranehillは、同じような過酷な職業に就く人々よりも博士課程学生の方がこれらの疾患の割合が高いのかどうかはまだ分からぬと言った。「今後、スウェーデンのデータセットの分析を進める中で、異なる職種におけるメンタルヘルスの転帰の差について調べる予定です」。

また今回の研究では、学生の専門分野によって薬剤の使用率が異なることが明らかになった。自然科学分野では、研究を始めて5年目になる学生の薬剤使用率は研究を始める前に比べて

100%増加していたのに対し、人文科学分野と社会科学分野では、それぞれ40%と50%の増加にとどまった。さらに医学生では薬剤の処方の増加は見られなかった。

Ranehillは、この違いは専門分野によって異なる規範があることで説明できるかもしれないと言う。「分野によって、学生は指導教官に大きく依存していましたり、孤立していました。多くの上級生は親身になって助けてくれますが、そうでない人もいます」。

ユリウス・マクシミリアン大学ヴュルツブルク（ドイツ）の神経生物学の博士課程5年生であるRituja Bisenは、研究資金の獲得や論文発表へのプレッシャーが学生に影響を及ぼしていると語る。「できるだけ速やかにデータを収集する必要がある上、研究資金の調達や就職先を巡る競争意識は、博士課程の早い段階から非常に強いのです」。

Bisenはその上、博士号を取得するために外国からドイツに来るというストレスにもさらされてきた。こうしたストレスを抱える学生は多い。彼女は幸い主任研究員や学部から手厚いサポートを受けられたが、他の学部の友人の中には苦労している人もいるといふ。「研究室がどれほど良いかは関係ないのです。その業績が有害な職場文化から来ているのであれば、長い目で見れば価値はありません」。

翻訳：三枝小夜子

博士課程学生の 心理的健康の問題は 博士課程というシステムに 根付いたもので、 数十年にわたって 学術界を悩ませてきた

The huge toll of PhDs on mental health: data reveal stark effects

Vol. 634 (277–278) | 2024.10.10

Fred Schwaller

1. Bergvall, S., Fernström, C., Ranehill, E. & Sandberg, A. Preprint at SSRN <https://ssrn.com/abstract=4920527> (2024).
2. Evans, T. M., Bira, L., Gastelum, J. B., Weiss, L. T. & Vanderford, N. L. *Nature Biotechnol.* **36**, 282–284 (2018).
3. Keloharju, M., Knüpfer, S., Müller, D. & Tåg, J. *Res. Policy* **53**, 105078 (2024).



1953年にCrickとWatsonのDNAの構造に関する論文の査読を依頼された化学者のDorothy Hodgkinは、簡潔極まりない査読報告書を書いた。

初期の査読の舞台裏

このほど20世紀中頃の査読報告書が公開され、コスト削減や査読者の休暇、画像編集についての当時のやりとりが明らかになった。

英 国王立協会（ロンドン）は200年近く前からその学術誌に査読を導入しており、大抵の出版社よりも豊富な査読経験を持っている。2024年9月、同協会はそれまで公開していなかった1949年から1954年までの1600点以上の歴史的査読報告書の封印を解き、アーカイブに追加した。これらの査読報告書の中には、有名な論文を評価したものも含まれている。

王立協会のデジタル情報資源マネジャーであるLouisiane Ferlierによれば、査読システムを最初に確立した学術誌は同協会の*Philosophical Transactions*であるという。「科学誌の中で、これほど大規模なアーカイブを持つものは他にありません」。

とはいって、査読の形式が正式に定まったのは1970年代になってからで、

初期の査読は、今日の科学者が知っているものに比べてはるかに碎けたプロセスだったと彼女は言う。「初期の査読報告書の中には、査読者の休暇やその他の近況についての知らせが記されているものもあります」。

こうした過去のやりとりから、査読についてどんなことが分かるだろうか？ Ferlierは、「査読システムがうまく機能しているときには、著者は自分の研究結果をより効果的に発表することができます。匿名性によって言説が中立的になり、科学者同士が忌憚のない意見交換ができる、特別な時間になります」と言う。

「査読システムがうまく機能していないときには、偏見のある、あるいは効率の悪い品質管理となり、科学知識の普及は遅くなります」とFerlier。

査読の進化の過程を探るために、*Nature*はアーカイブをくまなく調べた。

査読報告書の長さはいろいろ

王立協会は1950年代には、査読者に対して、その研究には「科学的関心に値する知識への貢献」があるかどうか、協会はそれを出版すべきかどうか、などの定型的な質問に回答してもらう方式をとるようになっていた。

このような質問の仕方は、重要な研究に対してもそっけない回答をさせる可能性があった。同協会が1953年にFrancis CrickとJames WatsonのDNAの構造に関する完全な論文の査読を化学者のDorothy Hodgkinに依頼したとき、彼女は査読報告書にわずか50語しか書かなかった。この論文は1954年4月に*Proceedings of the Royal Society*に掲載された¹。

Hodgkinは、一連の定型的な質問に對しては全て「はい」や「いいえ」など一言で回答し、コメントとして、写真的アクリル棒に椅子が映り込んでいるのが紛らわしいので「タッチアップ」してはどうかとだけ著者らに提案している。これは、現代のカメラが日常的に行っている技術的な修正だ。CrickとWatsonは、彼女の助言に従ったようである。

アーカイブには長文の査読報告書も散見され、その多くが手書きである。1877年には査読者のRobert Cliftonが、光学に関する2本の論文に対する24ページの査読報告書を、「こんな途方もなく長い手紙を書いてあなたを煩わせた私に憎しみを感じていらっしゃるかもしれません。次にお会いする頃には、あなたの怒りが和らいでいることを願っております」という謝罪の言葉で締めくくっている。

Ferlierは、定型的な質問が導入された結果、査読者の時間と労力を大幅に減らすことができたと言う。「19世紀

から20世紀初頭にかけては、査読は本物の議論であるという認識があったのです。その後、査読は学術誌に押し寄せてくる論文に対処するための手段となりました」。

先入観でいっぱいの査読者

論文の著者が誰であるかを査読者に知らせない「ダブルブラインド査読」の支持者にとっては、このアーカイブは良い根拠になるだろう。初期の査読者の多くが、著者の人となりや自分と著者との関係に言及しているからだ。

数学者 James Oldroyd が 1950 年に書いた「異方性弾性連続体」に関する論文について、地球物理学者の Harold Jeffreys は、「私は著者をよく知っているので、その分析の正しさを確信している」と記している。

対照的に、物理学者の Shelford Bidwell は、1900 年の「色覚」に関する論文の著者について、遠慮のない表現で批判している。Bidwell は著者の Frederick Edridge-Green に実験装置を貸していたが、査読報告書には、「私は彼の新しい論文がばかげたものになるだろうとは思っていたが、まともな人間なら他の意見を持つことなどあり得ないほどばかげていた」と書いている。

コンピューターが招いた不和

王立協会が 1831 年に、ある論文について査読者たちに意見を求めたとき、最初の 2 人の査読者は、その論文の価値と出版の是非について、大きく異なる意見を述べた（結果的に論文は出版された）。

同協会のアーカイブは、数学者 Alan Turing による「形態形成の化学的基礎」に関する 1951 年の論文²についても、同様の行き詰まりがあったことを明らかにしている。Turing はこの論文で、生物学分野の新しい手法として、コ

ンピューターの使用を含む数学的モデル化を提案していた。

科学者の J. B. S. Haldane はこの論文に対して、「私は、数学以外の部分は全て書き直すべきだと考える」と否定的な評価を下した。より肯定的な意見を寄せたのは、Charles Darwin の孫である物理学者の Charles Galton Darwin で、「この論文は数理形態学の可能性を生物学者に知らせるものであり、印刷する価値は十分にある」と述べている。

とはいえ Darwin は、反応拡散波理論のシミュレーションに「デジタルコンピューター」を使用するという Turing の提案については、「このような単純な目的のために機械を使うのは大袈裟である」と批判している。

当時は、査読プロセスによって自分の論文が台無しにされたと感じる科学者が多く、この雰囲気に勇気づけられた Turing は両者の意見を無視したようだ。

査読システムがうまく機能しているときには、科学者同士が忌憚のない意見交換をすることができる、特別な時間になります

査読者がコスト削減に協力

査読は科学的記録の質を保つものであるべきだという考え方は、実は現代的である。

王立協会のアーカイブは、査読を導入するもう 1 つの、あまり高尚ではない理由を示している。それは、学術誌のコスト削減への協力だ。19 世紀後半以降、査読者たちは、高騰する印刷コストへの配慮を求められ、論文の一部や図表に冗長なものはないかと質問されている。

1943 年にショウジョウバエ (*Drosophila*) の生殖能力に関する論文を査読した Haldane は、著者らに対して、図表や考察の一部だけでなく、ハエの研究で知られる、ある生物学者への短い賛辞まで削除するよう提案している。著者らはその提案を全て受け入れた。

地政学が出版に及ぼした影響

今日の学術誌も、係争中の領土が描かれた地図を掲載することには慎重であるが、1940 年代には、地政学の影響ははるかに深刻だった。第二次世界大戦の前後には、王立協会は査読者に対して、科学論文が何らかの形でナチスを利用する可能性はあるかという質問を新たに追加していた。

多くの論文が敵にとって価値のないものであることは明らかだった。けれども一部の研究は懸念を呼び、しばしば軍事専門家に照会された。リーズ大学（英国）の流体力学の研究者である Selig Brodetsky は、1939 年に航空機の運動に関する論文を投稿したが、戦争が始まると、論文の出版は戦争が終わるまで延期されると告げられた。

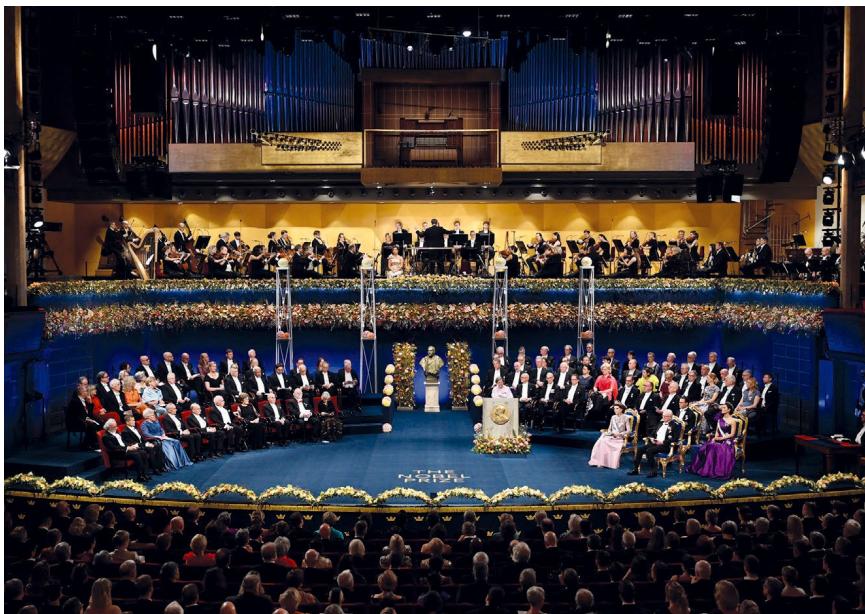
Brodetsky はその決定に従ったが、政府のプロジェクトのために同僚と共有したいとして、機密扱いになっていた自身の論文のコピーを 6 部要求した。彼はここで、「もちろん、権限のない者の手に渡ることがないよう、あらゆる予防措置を講じます」と約束している。

翻訳：三枝小夜子

Inside the early days of peer review

Vol. 634 (761–762) | 2024.10.24
David Adam

1. Crick, F. H. C. & Watson, J. D. Proc. R. Soc. Lond. A **223**, 80–96 (1954).
2. Turing, A. M. Phil. Trans. R. Soc. Lond. B **237**, 37–72 (1952).



2023年のノーベル賞授賞式に出席する受賞者とスウェーデン王室の王族。

ノーベル賞の創設が現代だったら どう違っていた？

権威あるノーベル賞が、21世紀にふさわしい賞として
現代に創設されるなら、全く違ったものになるかもしれない。

毎年、ノーベル賞シーズンは高揚感に包まれ、受賞者の予想が飛び交うが、世界で最も権威ある科学賞が規定する制約に対する批判も同時に巻き起こる。129年前にアルフレッド・ノーベルが示した規定が今日の科学にも当てはまることを期待するのは、果たして現実的なのだろうか？

科学賞は数多くあり、中にはノーベル賞より高額な賞金を授与するものもある。例えばブレイクスルー賞の賞金は300万ドル（約4億6000万円）だ。しかし、ノーベル賞ほどの文化的地位と権威を確立している賞はまだない。では、もし今日ノーベル賞を創設するとしたら、違った形にする必要はあるだろうか？

チャルマース工科大学（スウェーデン）

ン）の化学者で、ノーベル化学賞選考委員会の委員長を3年間務めたBengt Nordénは、「個人的には、ノーベル賞の選考基準を大幅に変える必要はないと思います」と言う。

しかし現在のノーベル賞について、その各部門は科学研究の核心を適切にカバーしているのかという疑問があるのは明らかだ。ノーベル賞は、物理学、化学、生物学という古典的な自然科学の3分野に大まかに割り振られている。だが、その境界には明らかに幅がある。物理学賞は非線形力学や天文学などの分野まで及んでいるし、化学賞は地球科学まで踏み込んでいる。2024年の化学賞と物理学賞は、どちらも人工知能（AI）が中心テーマであった。

数学賞は必要ない？

カロリンスカ研究所（スウェーデン・ストックホルム）の医師で、ノーベル財団の元副理事長であるGöran Hanssonは、ノーベル医学生理学賞という古めかしい響きの名称は、より幅広い生物学や生命科学といった名称よりも適切だと主張する。なぜならこれらは、臨床医学または人間と関係のある生物学（2022年の受賞テーマである人類の進化も含む）に焦点を合わせているからだ。

Hanssonはまた、ノーベル賞には数学部門がないが、数学はウルフ賞やフィールズ賞などで十分にカバーされていると話す。ただし、どこかの出資者がノーベル財団に働き掛けて、同財団が管理する新しい部門を創設するよう提案することを妨げるものはないと言っている。実際、ノーベル経済学賞は、スウェーデンの中央銀行であるスウェーデン国立銀行がノーベルを記念して1969年に創設した賞である。

こうした隙間の中には、新たに創設された注目の科学賞によって埋められたものもあれば、まだ埋められていないものもある。例えば、起業家の故Fred Kavliが創設し、ノルウェー科学文学アカデミーが運営する財団が2005年に創設した賞金100万ドル（約1億5000万円）のカブリ賞は、Kavliが「21世紀以降の最もエキサイティングな分野」と考えていた天体物理学、ナノ科学、神経科学の研究に授与される。また、Yuri MilnerやMark Zuckerbergを含むIT起業家グループによって創設されたブレイクスルー賞は、毎年、基礎物理学、生命科学、数学の研究に授与されている。

ノーベル賞で最も論争になっているのは、おそらく各部門の受賞者が3人に限られていることだろう。ノーベルが生きた時代とは違い、現代の科学は高度に共同作業化しているが、それが反映されていないという批判もある。しかしこの制

約は妥当だと、Hanssonは言う。「制限することが大切なのです。制限があるからこそ、私たちは真の発見者を特定するために、より一層努力するのです」。

どこまでがチーム？

ハインリッヒ・ハイネ大学（ドイツ）の歴史学者Nils Hanssonは、権威ある賞は「研究者や研究を可視化し、キャリアを形成し、ロールモデルさえ作り出します」と言う。彼は、個々の研究者がこうして認識されることは科学にとってプラスになると感じており、チームに賞が授与された場合に、このような恩恵があるかどうかは疑わしいと考えている。さらに彼は、「学際的で国際的なチームは、どこから始まり、どこで終わるのでしょうか？」と問い合わせる。

Nordénは、大人数のチームに賞を授与するようになると「影響力が薄まってしまう」と主張する。けれども Göran Hanssonは、大規模科学、特に素粒子物理学は「特別なケース」で、状況を複雑にしていると認めている。なお、ブレイクスルー賞には受賞者数の上限はなく、2016年の物理学賞は、重力波の検出実験に携わった1015人に授与された。

マリー・キュリー、アルベルト・アインシュタイン、ヴェルナー・ハイゼンベルク、フレデリック・サンガーなどそうそうたる顔触れが受賞しているノーベル賞の歴史を考えると、新たな賞がその権威に肩を並べるのは確かに難しいかもしれない。ノルウェー科学文学アカデミーの会長で、ベルゲン大学（ノルウェー）の微生物学者のLise Øvreåsは、「過去にどんな受賞者が選ばれているかで、賞の権威はさらに高まるのです」と言う。

では、賞金が高ければ賞の権威も高まるのだろうか？ Nils Hanssonが医師と医学研究者を対象に実施した簡単なアンケート調査¹の結果、科学者らはメディアの注目が賞の権威を高めると

感じていることが示唆されている。

Milnerは、ブレイクスルー賞の賞金を高額にしたのは、「スポーツ選手には数百万ドル（数億円）の報酬が支払われるのに、科学者の報酬はなぜ低いのか」というメッセージを世界に発信したかったからだと語っている。学術賞やプロフェッショナル賞はどれも素晴らしいものだが、「私たちは、科学者も俳優や演奏家やスポーツ選手と同様に称賛されるべきであることを、一般の人々にぜひ理解してほしかったのです」と彼は言う。

判断の妥当性

もう1つ、大きな議論の的となっているのは、賞の選考方法だ。ノーベル賞選考委員会がロビー活動に影響されないよう努めていることは有名だが、Nils Hanssonは、賞はスポーツと違って客観的な基準で決定されるわけではないため、「マーケティング戦略と人脈」が依然として重要であると言う²。

例えば、ノーベル賞受賞者の中で女性が占める割合は、研究分野における男女比の不均衡を調整した後でも依然として低い³。それにもかかわらず、Nils Hanssonの調査では、回答者（3分の2が男性）の41%が、性別は受賞者の決定に全然、またはほとんど影響を及ぼしていないと感じていることが判明した。

多様性の問題は、ブレイクスルー賞選考委員会にとって常に注目すべき中心的な課題だと、Milnerは言う。ブレイクスルー賞の1つであるマリアム・ミルザハニ・ニューフロンティア賞は、女性初のフィールズ賞受賞者で2017年に40歳で死去したイラン人数学学者にちなんで名付けられた賞で、数学分野で最も優秀な博士論文を書いた女性に授与される。

賞の文化

研究者の業績を適切に反映し、権威を認められるような賞を創設することが

できるかは、依然として未解決の問題だ。Nils Hanssonは、賞を授与する手続きや受賞の結果を左右する社会学的要因について十分に理解されているのか疑問視している。「賞の文化とそのダイナミクスについての理解は、まだ表面的なものにとどまっています」。

ノーベル賞の制約が選考委員会にもどかしい思いをさせたことはあるのだろうか？ 「もちろんあります」と Göran Hansson。「これまでに成し遂げられた重要な発見のごく一部にしか賞を授与できないのは歯がゆいものです。もし私たちが今日ノーベル賞を創設したら、もう少し異なる分野を選んだかもしれません」。また、審議が厳重に秘密にされていることも不満の種であるという。「私たちの決定に疑問が投げ掛けられても沈黙を守らなければならぬのです」と彼は言う。さらに、選考過程には通常長い時間がかかるため、「候補者が受賞前に亡くなってしまう」とても悲しいこともあります」。

それでも Göran Hanssonは、ノーベル賞は正しいことをしているはずだと主張する。「数百人の科学者が、他の数百人の科学者を各部門の候補として検討すべきだと感じているようです」。そして、ノーベル賞に推薦される研究者の数はこの25年で増加している。「ノーベル賞の各部門が今日の世界に合っていないのなら、推薦の数は減少するのではないか？」

翻訳：三枝小夜子

If the Nobel prizes were designed today, what would change?

Vol. 634 (763–764) | 2024.10.24

Philip Ball

1. Hansson, N. et al. Notes Rec. **78**, 257–262 (2024).
2. Hansson, N. et al. Notes Rec. **78**, 283–298 (2024).
3. Lunemann, P. et al. Preprint at arXiv
<https://doi.org/10.48550/arXiv.1810.07280> (2018).



COVID-19の初期の症例の多くは、武漢（中国）の華南海鮮卸売市場と関連があった。

COVID-19は 武漢の市場で始まった

ゲノムデータの新たな再解析結果から、
パンデミックのきっかけとなった可能性のある動物種が
いくつか特定された。

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）のパンデミック（世界的大流行）の起源を追う研究で、新たな手掛かりが見つかった。国際研究チームは、中国・武漢の華南海鮮卸売市場から採取したゲノムを再解析することで、COVID-19を引き起こす重症急性呼吸器症候群コロナウイルス2（SARS-CoV-2）をヒトに感染させた可能性のある動物6種を特定し、2024年9月に*Cell*に報告した¹。今回の研究により、この市場に動物とSARS-CoV-2が存在していたことが明確になったが、これらの動物自体がSARS-CoV-2に感染していたかどうかは確認されていない。COVID-19の最も初期の症例の多く

は、華南海鮮卸売市場と関連付けられており、この市場はCOVID-19パンデミックの起源を探る上で強い関心を集めてきた。今回の研究は、この市場の試料について行われた一連の解析の最新の結果である。研究チームは、再解析によって、この市場で最初の異種間伝播（スピルオーバー）事象が起こったとする説の説得力がさらに増したと述べている。つまり、SARS-CoV-2を持つ動物がヒトにウイルスを感染させ、これによってパンデミックが始まった可能性が高まった。今回の研究は、同研究チームが、中国疾病対策予防センター（中国CDC）のデータの一部に基づいて行った予備解析を拡張したものである（この

予備解析の結果は、2023年3月にオープンソースリポジトリZenodoで公開された）。

しかし、今回の研究チームの結論は、中国CDCを中心とする研究チームがこれらのデータを最初に解析して2023年4月に*Nature*に報告したものとは異なっている。この*Nature*の研究でも、華南海鮮卸売市場において複数の動物とSARS-CoV-2が特定されたが、パンデミックの起源におけるこの市場の役割は不明だと結論付けられていた²。

COVID-19パンデミックの起源を解明する試みは、大きな論争を呼んできた（2021年5月号「SARS-CoV-2の起源を巡る5つの謎」参照）。ほとんどの研究者は、SARS-CoV-2はコウモリに起源があり、ヒトで見られる他の病原体の場合と同様に、おそらく中間宿主の動物を介してヒトに感染したと考えている。しかし、中間宿主に関する強力な証拠がないため、一部の研究者は、SARS-CoV-2が武漢ウイルス学研究所から意図的にまたは偶然、流出した可能性があると主張している。

市場の露店

今回の研究や*Nature*の研究の解析に使われたゲノムデータは、2020年1月1日にこの市場が閉鎖された直後に中国CDCの研究者らによって収集されたものだ。中国CDCの職員は数週間にわたって何度もこの市場を訪れ、露店、ごみ箱、トイレ、下水、野良動物、放置された冷凍動物製品からスワブ（拭き取り）試料を採取した。これらの試料には、多数の生物や環境に由来する多くのDNAやRNAが含まれていたため、研究者らはこれらの塩基配列解読を行い、精査する必要があった。

「これは、初期のパンデミックとSARS-CoV-2の起源に関わる最も重要なデータセットの1つです」と、*Cell*論文の責任著者の1人で、フランス国立科学研

センター(CNRS、フランス・パリ)の進化生物学者Florence Débarreは言う。

中国CDCを中心とする研究チームが2023年4月に*Nature*に報告した解析結果では、華南海鮮卸売市場の試料から、SARS-CoV-2とタヌキ(*Nyctereutes procyonoides*)などの野生動物の遺伝物質が共に検出されたことが示されている。とりわけ、タヌキはSARS-CoV-2に感受性で、他の動物にこのウイルスを伝播させる可能性があることが知られている。しかし彼らは、こうした野生動物がSARS-CoV-2に実際に感染していたことを証明する方法はなかったと述べている。たとえ動物が感染していたとしても、ウイルスを市場に持ち込んだヒトから感染した可能性があり、必ずしもこの市場がパンデミックの発生場所であることを示すわけではない。

新しい技術

今回の最新の研究でDébarreらは、より洗練されたゲノム技術を用いて、試料に含まれる種を特定し、SARS-CoV-2の中間宿主の可能性がある6種の動物を突き止めた。宿主である可能性が最も高いのはタヌキとハクビシン(*Paguma larvata*)で、ハクビシンもSARS-CoV-2に感受性であると考えられている。他の候補宿主は、シラガタケネズミ(*Rhizomys pruinosus*)、アムールハリネズミ(*Erinaceus amurensis*)、マレーヤマアラシ(*Hystrix brachyura*)だが、これらの動物がSARS-CoV-2に感染して、感染を拡大できるかどうかは分かっていない。Débarreらは、キョン(*Muntiacus reevesi*)とヒマラヤマーモット(*Marmota himalayana*)もウイルス保有動物である可能性があるが、他の種よりも可能性は低いとしている。

ウイルスと動物の遺伝物質が同じ場所で見つかったことは、これらの動物が感染していたことを「強く示唆して

いる」と、ジョンズホプキンス大学(米国メリーランド州ボルティモア)のバイオセキュリティー専門家であるGigi Gronvallは言う。「この市場にこれほど多くの動物がいたことによって驚きました」と、彼女は言う。

コウモリは、おそらくSARS-CoV-2の祖先ウイルスの起源であるが、今回の遺伝学的データでは検出されなかつた。コウモリのDNAが検出されなかつたのは意外なことではないと、香港大学(中国)の保全生物学者で、コウモリや野生動物取引を研究しているAlice Hughesは言う。コウモリは中国南部ではよく食べられているが、中国の市場ではあまり売られていない。

Débarreらはまた、華南海鮮卸売市場で確認されたSARS-CoV-2の多様性は、この市場がパンデミックの発生場所であったことを示唆していると言う。具体的には、A系統とB系統として知られる2つのSARS-CoV-2系統がこの市場で広く認められるという事実は、このウイルスの動物からヒトへのスピルオーバーが2回起こったことを示唆していると、彼らは言う(2021年11月号「新型コロナウイルスは動物からヒトへと2度ジャンプした?」参照)。Débarreらは、感染したヒトが2回に分けてこのウイルスを市場に持ち込んだ可能性もあるが、動物からヒトへのスピルオーバーが2回起こったというシナリオに比べると、その可能性ははるかに低いと結論している。特に、Débarreらの解析からは、この時点で感染していた人はごく少数であることが示唆されており、同一人物が両系統のウイルスを伝播したとは考えにくいからである。「これは、複数の動物集団で進行中の感染が、複数回にわたって人々にスピルオーバーしたという状況と、まさに合致しているわけです」と、Gronvallは言う。

*Nature*のニュースチームは*Nature*

論文の著者らに、今回のDébarreらの最新の研究結果と結論について尋ねたが、期限までに回答は得られなかった。

中国南部

この最新の研究からはまた、華南海鮮卸売市場のタヌキは、同じ湖北省の他の市場で取引されている野生タヌキにより近縁で、中国北部の省で見られる毛皮用の養殖タヌキとはそれほど近縁でないことが示唆されており、中国中央部または南部を起源とする可能性が考えられる。SARS-CoV-2に最も近縁であることが知られているウイルス株は、中国南部やラオスなどの東南アジア諸国のコウモリから単離されている。

今回の研究の共著者の1人で、スクリプス研究所(米国カリフォルニア州ラホヤ)の応用數学者であるJoshua Levyは、次のステップは、今回得られた手掛かりを基に野生動物取引の対象となっている動物を追跡することだと言う。今回の研究は、今後のスピルオーバーを防ぐ方法についての実用的な情報を示していると、Levyは話す。例えば、露店主を追跡して動物がSARS-CoV-2に近縁のウイルスを保有していないかを検査したり、市場で見られる野生哺乳類のSARS-CoV-2感受性や、これらの動物がウイルスを容易に伝播し得るかどうかを調べたりすることが考えられる。

Hughesは、今回の知見は、病原体の伝播リスクを最小限に抑えるために、野生生物取引をより適正に規制する必要があることを実証していると言う。

翻訳：三谷祐貴子

COVID started in Wuhan market, says study

Vol. 634 (14–15) | 2024.10.3

Smriti Mallapaty

1. Crits-Christoph, A. et al. *Cell* **187**, 5468–5482 (2024).
2. Liu, W. J. et al. *Nature* **631**, 402–408 (2024).



血小板と赤血球からできた血栓（人工的に着色）。

包帯不要？ 神経への電気刺激で出血を抑制

「神経止血帯」は血栓の安定性を高めることができ、ヒトでの試験で確認された。

力 一ぜと包帯が要らなくなるかもしない。耳周辺の神経に電気刺激を与えるだけで、傷からの出血を抑制できる可能性があるというのだ。開発者らは、将来、手術や出産などの制御できない危険な出血のリスクを伴う処置の前にこの手法が使われるようになることを期待している。

「神経止血帯」と名付けられたこの治療法は、血栓を形成する細胞片である血小板の活性を劇的に高めるのだとう。これは、ヒト臨床試験の予備的な結果に基づいて、2024年10月に米国シカゴで開催された北米神経科学会の

年次大会で報告されたものである。

ファインスタンス医学研究所（米国ニューヨーク州マンハセット）の外傷外科医で、この治療法の開発者の1人であるJared Hustonは、*Nature*の取材に対し、「救急処置室や手術室で働いた経験のある人なら誰でも、出血で患者を失うのがどれだけ悲惨なことか知っています」と語る。「出血は、敗血症よりもはるかに速く患者の命を奪うのです」。

出血による多くの犠牲者

米国では毎年約6万人が出血を制御できずに死亡している¹。こうした犠牲

者の数を減らそうと、Hustonらは迷走神経を標的にした治療法を開発中だ。迷走神経は、脳と全身をつなぐ神経線維の大規模なネットワークである。Hustonらが開発する神経止血帯は「止血帯」と名付けられているものの、損傷した器官への血流を遮断するわけではなく、体内の血小板の約3分の1を貯蔵している脾臓を電気パルスで刺激する。刺激を受けた脾臓では、血小板が血栓を形成できるようになる。

この治療法を試験するために、Hustonらは健康なブタの耳に小さな切り傷を付けた²。神経刺激を与えたブタは、与えなかったブタに比べて出血量が50%少なく、出血時間は40%短くなった。

Hustonらは、血液がうまく固まらない血友病のマウスでもこの治療法を試験し、同様の結果を得た³。この実験では、神経刺激が出血を抑えるメカニズムも示唆された。神経刺激は、脾臓の血小板のカルシウム取り込みを増加させると同時に、血小板が傷付いた血管に到達した際に内容物を容易に放出できるようにするのである。どちらの作用も血栓形成には重要だ。

有望なデータ

2023年、Hustonはバイオテクノロジー企業spark・バイオメディカル社(Spark Biomedical、米国テキサス州ダラス)と共同で、30人を対象にこの治療法の臨床試験を開始した。一部の参加者には耳周辺の2カ所の刺激部位のうちの1つに弱い電流を流し、対照参加者には偽刺激を与えた。予備的な結果では、この治療法によって血小板の活性と血栓の安定性がやや増加することが示された。

だが、この治療法の効果が表れるまでの時間が問題になる可能性がある。血小板の活性が最も上昇したのは、刺

激から2時間後だったのだ。そのため、この治療法を緊急時に使うのは現実的でなさそうである。また、体内の望まない部位で過剰な血液凝固が引き起こされる恐はないのだろうか。Hustonによれば、データは解析中だが、神経刺激は何十年も前から安全に使用されており、心配する理由はないという。

ブリストル大学(英国)の心臓血管神経科学者Svetlana Mastitskayaは、血栓の安定性の増加が本当に出血の減少につながっているかどうかかも分からないと指摘する。「介入の効果がもう少しはっきりと見えればよいのですが」。

参加者に侵襲を加えることには倫理的な問題が付きまとうため、出血量や出血時間を調べるのは動物よりもヒトの方が難しいと、Hustonは言う。それでも、血友病患者や手術を予定している人を被験者とすることで、この治療法の有効性を効率よく評価できるかもしれない。

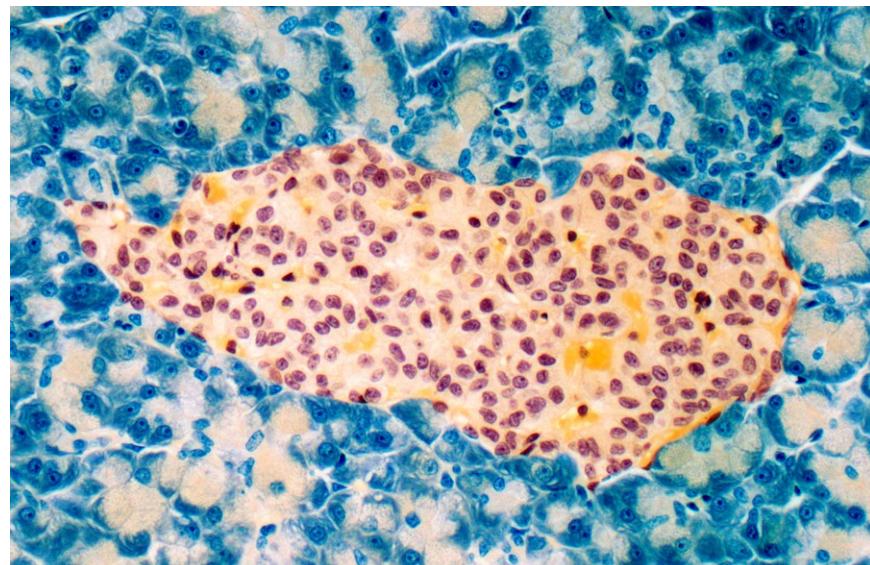
スパーク・バイオメディカル社の最高科学責任者を務めるNavid Khodaparastによれば、ファン・ヴィレブランド病1型の女性患者でも、この治療法の臨床試験を行っているという。この病気の患者は月経時の出血量が多く、月経期間中に1リットルもの血液を失うことがある。参加者は出血を抑るために、1日2回、1時間の電気刺激を受ける。結果は間もなく得られることだ。

翻訳：藤山与一

No bandage needed: electrical impulses to nerve slow bleeding

Vol. 634 (766) | 2024.10.24

Max Kozlov



脾臓にある脾島(中央)は、血糖値を制御するホルモンであるインスリンを産生・分泌する。

世界初、幹細胞治療で女性患者が1型糖尿病から回復

この女性は、この種の幹細胞移植を受けた初めての1型糖尿病患者である。

1型糖尿病を患う25歳の女性患者が、再プログラム化された幹細胞の移植を受けてから3カ月足らずのうちに、自力でインスリンを產生できるようになった¹。彼女は、自身の体から採取した細胞を使って1型糖尿病の治療を受けた最初の患者である。

「砂糖を食べられるようになります」と、中国の天津に住むその女性はNatureの電話取材に対して語った。移植から1年以上たつが、「何でも食べられます。特に煮込み料理が好きです」と彼女は言う。この女性患者はプライバシー保護のため匿名を希望している。

アルバータ大学(カナダ・エドモントン)の移植外科医で研究者のJames Shapiroは、この移植手術の結果は驚くべきものだと言う。「手術前には多量

のインスリン投与を必要としていた患者の糖尿病が、完全に回復したのです」。

2024年9月にCellに発表されたこの研究は、同年4月に、2型糖尿病を患う59歳の男性患者の肝臓にインスリンを产生する脾島を移植することに成功したと報告した、中国・上海の別の研究チームの成果²に続くものだ。この脾島も、患者自身の体内から採取した幹細胞を再プログラム化して作製されたもので、移植後に患者は、インスリンの投与が不要になった。

これらの研究は、糖尿病の治療に幹細胞を用いる数少ない先駆的な試験の一部である。糖尿病は世界中で5億人近くが罹患しており、その多くが2型糖尿病患者である。2型糖尿病患者は、体内でインスリンが十分に产生されないか、

1. Cannon, J. W. N. Engl. J. Med. **378**, 370–379 (2018).
2. Czura, C. J. et al. Shock **33**, 608–613 (2010).
3. Bravo-Iñiguez, C. E. et al. Nature Commun. **14**, 3122 (2023).

インスリン利用能が低下している。一方、1型糖尿病では、免疫系が膵臓の膵島細胞を攻撃する(2023年5月号「1型糖尿病の発症を薫で遅らせる」参照)。

膵島移植によって糖尿病を治療することは可能だが、増え続ける需要を満たすだけのドナーの数がないことに加えて、レシピエントはドナー組織を拒絶しないよう、免疫抑制剤を使用しなければならない。

幹細胞を使えば、体内のあらゆる組織を作り出すことができ、実験室で際限なく培養することが可能だ。つまり、幹細胞は膵臓組織の無限の供給源になり得るということである。また、患者自身の細胞から作られた組織を使うことで、免疫抑制剤が不要になるのではないかと研究者らは期待している。

再プログラム化された細胞

北京大学(中国)の細胞生物学者であるDeng Hongkuiらは、この種の最初の臨床試験において、3人の1型糖尿病患者から細胞を採取して、体内のあらゆるタイプの細胞を作り出すことができる多能性状態へと戻した。この再プログラム化技術は、約20年前に京都大学の山中伸弥(やまなか・しんや)によって開発されたものだ(2016年9月号「iPS細胞の10年」)。しかしDengらは、この

技術に少し手を加えた³。山中のように遺伝子発現の引き金となるタンパク質を細胞に導入するのではなく、細胞を低分子に曝露したのである。これによって、この過程をより制御しやすくなった。

Dengらは次に、この化学的に誘導された多能性幹細胞(iPS細胞)を用いて、膵島の三次元クラスターを作製した。彼らは、マウスと非ヒト靈長類でこの細胞の安全性と有効性を検証した。

2023年6月、Dengらは約150万個の膵島に相当する細胞を、冒頭の女性患者の腹筋に注入した。この手術には30分もかからなかった。腹筋への膵島移植は初めての試みであった。膵島移植のほとんどは肝臓に注入されるため、細胞を観察することができない。しかし、膵島を腹部に移植することで、磁気共鳴画像化技術を用いて細胞を監視することができ、必要に応じて細胞を除去することもできるようになった。

インスリン注射不要

それから2カ月半後、この女性患者は注射を必要としないほどの量のインスリンを産生するようになり、その産生レベルを1年以上維持している。彼女は、術後2カ月半の時点で血糖値の危険な急上昇と急降下を経験しなくなり、その血糖値は、1日の98%以上で目標

範囲内に収まっていた。京都大学の糖尿病研究者である矢部大介(やべ・だいすけ)は、「見事な成果です。これが他の患者にも応用できるのであれば、素晴らしいことです」と述べる。

これらの結果は興味深いが、もっと多くの患者で再現される必要があると、マイアミ大学(米国フロリダ州)の内分泌学者で、1型糖尿病を研究しているJay Skylerは言う。Skylerはまた、この女性患者が「治癒した」と判断するためには、移植された細胞が少なくとも5年間はインスリンを产生し続けることを確認することが必要だと話す。

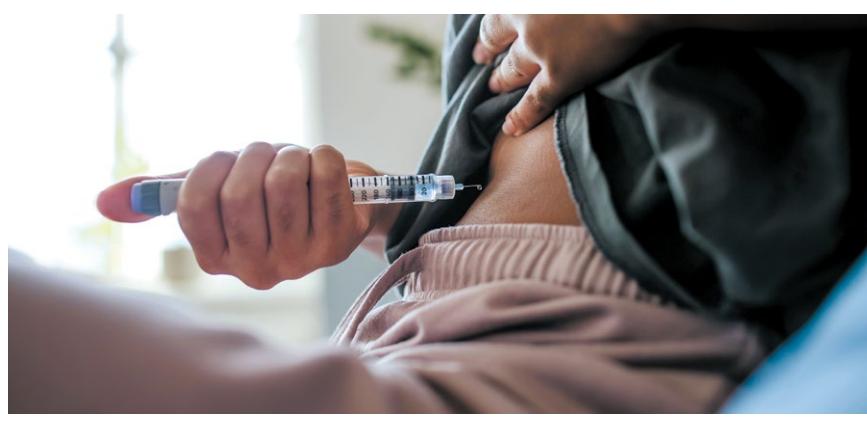
Dengによれば、他の2人の参加者の結果も「非常に良好」であり、2024年11月に術後1年の節目を迎えるという。今後は、臨床試験を拡大して、参加者をさらに10~20人増やしたいと、Dengは考えている。

冒頭の女性患者は肝移植経験があり、免疫抑制剤を投与中であるため、Dengらは、自己由来のiPS細胞が移植細胞に対する拒絶反応のリスクを軽減したかどうかを評価することはできなかった。

1型糖尿病は自己免疫疾患であるため、たとえ体が移植細胞を「異物」と認識しないために拒絶を起こさなかったとしても、体が移植膵島を攻撃するリスクは依然として残る。Dengによれば、この女性患者は免疫抑制剤を使用していたのでこのような現象は見られなかつたが、彼らは自己免疫反応を回避できる細胞の開発を進めているという。

ドナー由来の細胞

レシピエント自身の細胞を使った移植にはいくつか利点があるが、その手順をスケールアップして商品化するのは難しいと、研究者らは言う。いくつかの研究チームは、ドナー由来の幹細胞を使って膵島細胞を作製する臨床試験を開始している。

1型糖尿病患者は、血糖値とインスリンのレベルを慎重に管理しながら、インスリンを補う注射を1日に何度も打つ必要がある。

2024年6月、バーテックス・ファーマシューティカルズ社(Vertex Pharmaceuticals、米国マサチューセッツ州ボストン)が主導した臨床試験の予備的結果が報告された。この試験では、12人の1型糖尿病患者の肝臓に、ドナー由来の胚性幹細胞から作製した膵島が注入された。彼らは全員、免疫抑制剤の投与を受けた。移植から3カ月後、参加者全員が、血液中にグルコースが存在するとインスリンを産生するようになった⁴。そして、何人かはインスリン注射を必要としなくなった。

2023年、バーテックス社は別の臨床試験も開始している。同社は、ドナー由来の幹細胞から作製された膵島細胞を、免疫系の攻撃から保護されるように設計したデバイスに封入し、このデバイスを1人の1型糖尿病患者に移植した。この患者は、免疫抑制剤を投与していない。「この試験は現在進行中です」と、研究の運営に携わるShapiroは述べる。この試験では、17人の参加者の登録を目指している。

矢部もまた、ドナー由来のiPS細胞から作製した膵島細胞を使った臨床試験を開始する予定だ。この試験では、膵島のシートを作って、3人の1型糖尿病患者の腹部組織に外科的に移植する計画であり、患者には免疫抑制剤が投与される。最初の参加者は2025年初めに移植を受ける予定である。

翻訳：古川奈々子

Stem cells reverse woman's diabetes – a world first

Vol. 634 (271–272) | 2024.10.10

Smriti Mallapaty

1. Wang, S. et al. *Cell* https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.09.004 (2024).
2. Wu, J. et al. *Cell Discov.* **10**, 45 (2024).
3. Guan, J. et al. *Nature* **605**, 325–331 (2022).
4. Reichman, T. W. et al. *Diabetes* **72**, 836-P (2023).



BERNIE PHOTO/GETTY

論文点検ツールArgosは、論文の引用と著者の出版記録を分析することで、さらなる調査が必要な「高リスク」論文を特定する。

疑わしい論文の割合が高い学術誌

サイティリティー社の研究公正ツールArgosは、研究不正の記録がある著者が関わっている論文を発見して出版社に注意を促す。

不 正な研究論文や疑わしい研究論文による影響を最も大きく受けている科学出版社や学術誌はどこで、学術誌のポートフォリオをきれいにするための努力を最も怠っているのはどこだろう？ サイティリティー社(Scitility、米国ネバダ州スパークス)は、その答えを持っている。同社は潜在的に問題のある論文を出版社が特定するのを助けるために設立されたテック系スタートアップで、このほど*Nature*に初期の調査結果を提供した。

サイティリティー社は2024年9月に、科学における研究公正のためのウェブサイトArgosを立ち上げた。このサイトは、論文著者の出版記録や、その論文が既に撤回された研究を数多く引用しているかどうかに基づいて、論文に

リスクスコアを付けている。Argosでは、他の研究が不正行為に関連した理由で撤回されている著者が複数いると思われる論文などが「高リスク」と分類される。論文のリスクスコアが高いということは、その質が低いことの証明ではなく、調査する価値があることを示唆している。

今、注意すべき論文を探知する研究公正ツールの数は増えていて、Argosの他にも、クリア・スカイズ社(Clear Skies、英国ロンドン)のPapermill Alarmや、リサーチ・シグナルズ社(Research Signals、英国ロンドン)のSignalsなどがある。こうしたソフトウェアを開発する企業は出版社に論文点検ツールを販売しているため、不正論文の影響を受けた学術誌の名前を公表することに

は消極的であることが多い。けれども Argos は、個人向けに無料アカウントを提供するだけでなく、研究公正のために活動する科学探偵やジャーナリストにはより完全なアクセスを提供していて、今回初めてその発見を一般に公開した。

サイティリティー社の共同設立者で、オランダのローゼンダールに拠点を置く Jan-Erik de Boer は、「私たちは、隠れたパターンを見つけ出し、業界に透明性をもたらす技術を構築したいと考えたのです」と言う。

Argos は 2024 年 10 月初旬までに、4 万本以上の高リスク論文と 18 万本の中リスク論文を特定し、5 万本以上の撤回論文にもインデックスを付けた。

出版社のリスク評価

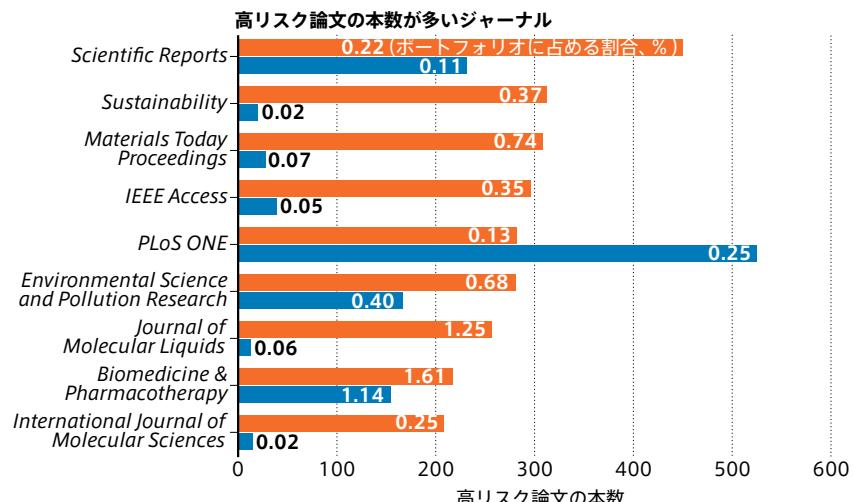
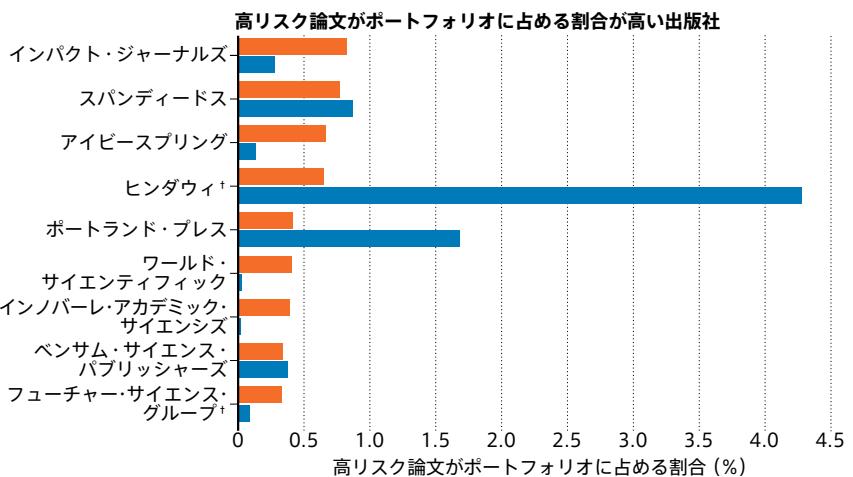
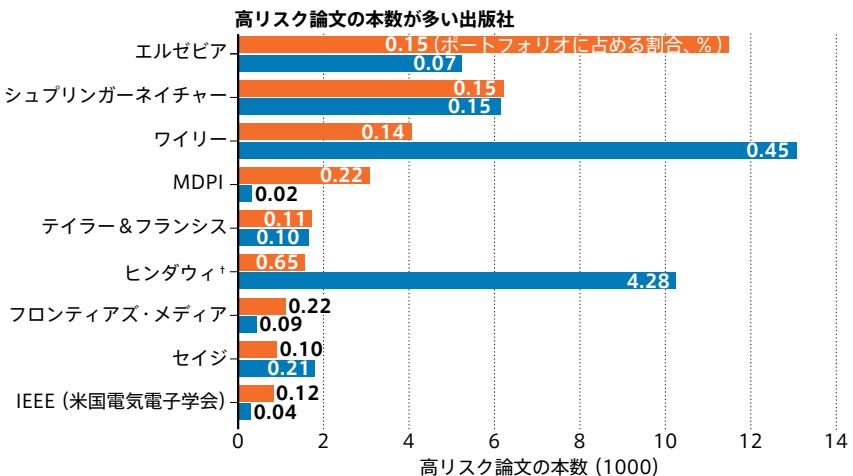
Argos の分析から、既に撤回されている論文の本数が最も多く、その割合が最も高い出版社は、Wiley 社 (Wiley, 米国ニュージャージー州) の子会社で、既にブランドとしては廃止されている Hindawi 社 (Hindawi, 英国ロンドン) であることが分かった (『リスクにさらされる出版社と学術誌』参照)。これは意外ではない。なぜなら Wiley 社は、編集者や科学探偵から寄せられた懸念を受けて、Hindawi 社が出版した論文をこの 2 年間に 1 万本以上撤回しているからである (2024 年 3 月号「2023 年の撤回論文数が 1 万本突破で新記録」参照)。これは、Hindawi ブランドの過去 10 年間の全ポートフォリオの 4% 以上に当たる。同社の学術誌の 1 つである *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine* は、出版した論文の 7% 以上に当たる 741 本を撤回している。

Argos のリスクスコア評価では、Hindawi 社の残りの論文のうち 1000 本以上 (0.65%) が依然として「高リスク」とされている。これは、Wiley 社がそ

リスクにさらされる出版社と学術誌

Argos によると、2014 年から 2024 年までの期間に、ポートフォリオに最も多くの「高リスク」論文が含まれている、あるいは「高リスク」論文が占める割合が最も高い出版社とジャーナルは以下の通りである*。

■ 高リスク論文 ■ 撤回された論文



*: Argos のデータは 2024 年 10 月 8 日時点のものである。出版社のデータは出版物の分析から集計した。データは 10 年以上にわたり 1 万本以上の論文を出版している大手の出版社のみを対象としているため、出版社のデータは完全なものではない。[†]: Hindawi は Wiley の傘下にあり (現在は Hindawi ブランドは廃止されている)、Future Science Group は Taylor & Francis の傘下にある。

のポートフォリオをきれいにするために多大な努力を払っているにもかかわらず、まだ作業が完了していない可能性を示唆している。ワイリー社は*Nature*に対し、自分たちはArgosや同様のツールを歓迎しており、ヒンダウイ社の問題のは正に取り組んでいると述べた。

他の出版社は、Argosが指摘した高リスク論文の本数に比べて撤回論文の本数が非常に少ないとから、もっと多くの調査を行う必要があるように思われる(とはいっても、出版社は既にこれらの論文の一部を調査し、撤回する必要はない)と判断している可能性もある。

大手出版社のエルゼビア(オランダ・アムステルダム)は約5000本の論文を撤回しているが、*Nature*がArgosのデータを分析した結果、1万1400本以上の高リスク論文があった。ただし、これらを合わせても、エルゼビア社が過去10年間に出版した論文の0.2%強にすぎない。また、出版社MDPI(スイス・バーゼル)は311本の論文を撤回したが、3000本以上の高リスク論文があり、これは同社が出版した論文の約0.24%に当たる。シュプリンガーネイチャー社は6000本以上の論文を撤回したが、6000本以上の高リスク論文があり、これは同社が出版した論文の約0.3%に当たる(*Nature*のニュースチームは、その出版元と編集上の独立を保っている)。

今回、高リスク論文の本数が特に多いと指摘された出版社にコメントを求めたところ、その全てから回答があった。いずれも、自分たちは研究公正の取り組みに力を入れていて、投稿された論文の点検にテクノロジーを活用しており、撤回した論文があることは問題のあるコンテンツを排除しようとした結果であると述べている。

例えばシュプリンガーネイチャー社は、2024年6月に2つのツールを導入して以来、これをを利用して投稿論文の

中から数百本の偽論文を発見することができたという。また複数の出版社が、疑わしい論文を知らせるソフトウェアを提供する共同の研究公正ハブでの取り組みについて言及している(2024年2月号「ペーパーミルによる論文捏造の規模はどのくらい?」参照)。MDPI社の出版マネジャーであるJisuk Kangは、Argosのような製品は潜在的な問題の徵候を幅広く指摘することができると言ふ一方で、出版社はサイト上の数字の精度や信頼度をチェックすることはできないと指摘する。彼女はさらに、最大手の出版社や学術誌には必然的に高リスク論文が多数集まるはずなので、高リスク論文の本数ではなくポートフォリオに占める割合の方が指標として適切であると付け加えた。

クツールを導入した結果、過去2年間に学術誌Oncotargetの「高リスク論文は0%」になったとしている。高リスク論文がポートフォリオに占める割合が0.41%であったポートランド・プレス社(Portland Press)は、より厳格なチェックを導入するなどは正措置を講じたと回答している。

学術誌のリスク評価

Argosは、個々の学術誌についても数字を提供している。撤回された論文の本数と高リスク論文がポートフォリオに占める割合の両方でヒンダウイ社のタイトルが際立っているのは意外ではないが、他の学術誌にもArgosが高リスクと判定した論文が数多く残っている。論文の本数で見ると、シュプリンガーネイチャー社のメガジャーナル*Scientific Reports*がトップで、高リスク論文が450本、撤回された論文が231本あり、その合計は出版論文の約0.3%となっている(「リスクにさらされる出版社と学術誌」参照)。2024年10月16日には、科学探偵のグループがシュプリンガーネイチャー社に、この学術誌中の問題のある論文への懸念を表明する公開書簡を送っている。

これに対し、シュプリンガーネイチャー社の研究公正責任者であるChris Grafは、同誌は提起された問題の全てを調査していると述べた。そして、同誌の規模を考えると、高リスクと判定された論文の割合は比較的低いと補足した。

撤回された論文の数と疑わしい論文の数の差が特に大きい学術誌は、MDPI社の*Sustainability*(撤回論文20本と高リスク論文312本で、出版論文の0.4%)やエルゼビア社の*Materials Today Proceedings*(撤回論文28本と高リスク論文308本で、出版論文の0.8%)などであった。高リスク論文の

適切に審査していない論文を出版して利益を得ている手抜きの学術誌や出版社が、もっと注目されるようしなければなりません

では、高リスク論文がポートフォリオに占める割合が最も高い出版ブランドはどこだろう? Argosの数字は、インパクト・ジャーナルズ社(Impact Journals、0.82%)、スパンディードス社(Spandidos、0.77%)、アイビースプリング社(Ivyspring、0.67%)であることを示している。インパクト・ジャーナルズ社は*Nature*に、自分たちの学術誌は以前は問題があったものの、現在は研究公正を取り戻したと語っている。同社は、近年利用可能になったばかりのImage Twinなどの画像チェック

割合が最も高かったのはエルゼビア社の*Biomedicine & Pharmacotherapy*で、出版論文の1.61%を占めている。

エルゼビア社の広報担当者は、「商業的な利益のために不正なコンテンツを作成する『ペーパーミル』などの組織的操縦やAI生成コンテンツにより、不正論文の本数は大幅に増加しています」とし、それを受け「人的監視、専門知識、テクノロジーへの投資を増やしています」と語った。

オープンデータ

Argosの開発者は、自分たちのサイトが第三者によって収集されたオープンデータに依存していることを強調する。その情報源には、撤回された論文のデータベースを管理するウェブサイト「リトラクション・ウォッチ(Retraction Watch)」も含まれている。このデータベースは、非営利組織CrossRefとの取り決めにより無料で利用できるようになっていて、論文撤回の理由も示されているため、研究不正に関連する撤回に的を絞った論文著者記録の分析が可能となる。Argosの分析には、撤回された論文を多く引用している論文についての記録も利用されている。この記録は、トゥールーズ大学(フランス)の計算機科学者Guillaume Cabanacがまとめたものだ。

Argosが過去に研究不正をした著者のネットワークに注目するのに対し、他の研究公正ツールは、偽論文のテキストとの類似性の強さや、Cabanacが言うところの「歪曲された言い回し(tortured phrases、偽論文が剽窃検知ソフトに引っ掛かるのを避けるために著者が不自然な言葉を選ぶこと)」などの内容の不審さも根拠にして、論文が疑わしいかどうかを判定している。

*Nature*関連誌や*The Lancet*の元出版責任者で、現在はコンサルティング

会社ジャーナロロジー(Journalology、英国リバプール)を経営するJames Butcherは、「どちらのアプローチにも利点はありますが、不正行為に関与する研究者のネットワークを特定するアプローチの方が、より価値が高いでしょう」と言う。彼はその理由を、不正行為をする人々の明らかな文章上の特徴を隠すためにAI執筆ツールが使用される可能性があるからだと説明する。Butcherはまた、多くの大手出版社が独自の研究公正ツールを構築または入手し、投稿してきた原稿に怪しい所がないか点検していると言う。

主に著者の論文撤回記録に依存する研究不正ツールにとって、最も厄介な問題の1つは、同姓同名の著者を正しく識別することである。これは、Argosの数字をゆがめる恐れがある問題だ。クリア・スカイズ社の設立者であるAdam Dayは、「著者の識別は、この業界が抱える最大の課題の1つです」と言う。

かつてシュプリンガーネイチャー社で働いていたde Boerは、サイティリティー社のArgosにアクセスするためのアカウントは誰でも無料で作成できるが、同社は大手出版社や研究機関に、原稿審査のワークフローに直接組み込めるバージョンを販売することを目指していると言う。

ButcherはArgosチームの透明性を称賛している。「適切に審査していない論文を出版して利益を得ている手抜きの学術誌や出版社が、もっと注目されるようにしなければなりません」と彼は言う。

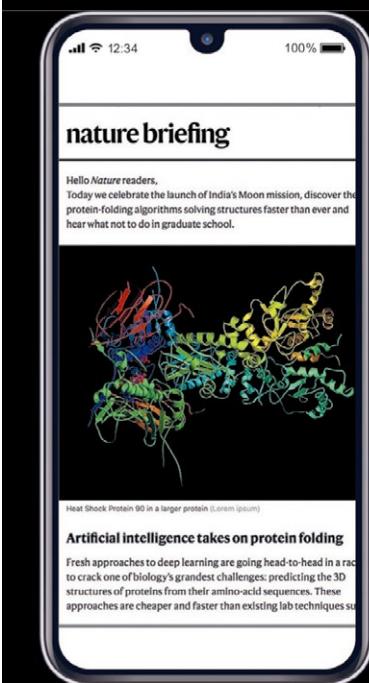
翻訳：三枝小夜子

Journals with high rates of suspicious papers flagged by science-integrity start-up

Vol. 634 (1023–1025) | 2024.10.31

Richard Van Noorden

nature
briefing



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

A111290

線虫の一種 *Caenorhabditis elegans* の走査型電子顕微鏡(SEM) 画像。

STEVE GSCHMEISSNER/SCIENCEPHOTOLIBRARY/GETTY

の数が1個から302個(線虫が持つニューロンの個数)まで幅がある6つの遺伝系統をテストした。光刺激に対する応答は系統ごとに異なり、例えば向きを変える系統もあれば、変えない系統もあった。研究チームはまず5時間にわたって線虫にランダムに光を当てて学習用データを収集し、これをAIエージェントに入力してパターンを見つけさせた後、エージェントを自由にした。

5系統でAIエージェントの効果あり

6系統のうち5系統(全てのニューロンが光感受性を持つ系統を含む)に対し、AIエージェントは、線虫に光を当てない場合やランダムに当てた場合よりも早く、それらを目標物に向けさせられるようになった。その上、エージェントと線虫の協力も見られた。エージェントが線虫を目標物に真っすぐに向かわせようとするものの、その経路上に小さな障害物があると、線虫はそれらを迂回して進んだのだ。

サイボーグ昆虫を研究するクイーンズランド大学(オーストラリア)のT. Thang Vo-Doanは、今回の研究の方法がシンプルである点を評価する。強化学習は柔軟性があり、それに基づくAIは複雑な作業を実行する方法を考え出せる。論文の筆頭著者であるハーバード大学(米国)の生物物理学者Chenguang Liは「今回の研究がより困難な問題にどのように拡張されるかを容易に想像できます」と言う。Liのチームは現在、パーキンソン病に対する脳深部刺激療法を彼らの手法を用いて電圧やタイミングを調整することで改良できるかどうか調べている。いつの日か、強化学習と電極移植を組み合わせることで、人工と本物のニューラルネットの統合という新たな技術がもたらされるかもしれない」とLiは言う。

翻訳協力：鐘田和彦

サイボーグ線虫

AIと線虫の脳のコラボレーション。

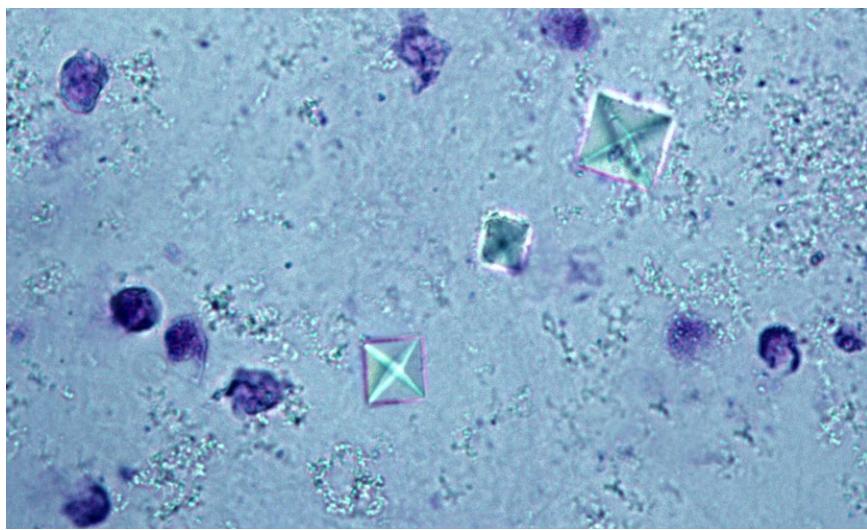
ある科学者チームが、人工知能(AI)を体長1mmの線虫の神経系に直接つなぎ、AIに線虫をおいしい目標物へと誘導させることに成功した。脳とAIの興味深いコラボレーションをやってみせたのだ。

AIの訓練には深層強化学習が用いられた。AIに囲碁などのゲームを習得させるために使われるのと同じ方法だ。人工ニューラルネットワーク(生物の脳を大まかに模したソフトウェア)は一連の動作と結果を解析し、AI「エージェント」が環境と対話して目標を達成するための戦略を引き出す。

*Nature Machine Intelligence*に発表された今回の研究では、4cmの

シャーレの中で体長1mmの線虫の一種 *Caenorhabditis elegans* をごちそう(具体的には大腸菌)へと誘導するようにAIエージェントを訓練した。全ての線虫の頭と体の位置および向きを近くに設置したカメラで記録。エージェントは毎秒3回、直前の15フレームの情報を受け取り、それぞれの瞬間の過去と現在の感覚をつかんだ。エージェントはまた、シャーレに向けた照明をつけたり消したりできた。*C. elegans* の遺伝子は「オプトジェネティクス」という手法で操作されており、特定のニューロンが光に反応して活性化あるいは不活性化し、時折、動作を引き起こした。

研究チームは、光感受性ニューロン



尿沈渣中のシュウ酸カルシウム結晶。

火星旅行を阻む結石

火星に行く度胸のある宇宙飛行士でも
それに耐え得る腎臓は持っていないかもしれない。

長期に及ぶ有人火星探査ミッションで直面する潜在的な危険を探るために、科学者は石を1つ残らずひっくり返して調べるようにあらゆる可能性を調査している。その1つが宇宙飛行士の腎臓に異様に高い割合で生じる石だ。

健康な腎臓は血液を濾過して人体の水分と塩分、ミネラルのバランスを保ち、老廃物を尿として排出する。このプロセスがうまくいかないと、腎臓に塩やカルシウムなどの物質が固まった結石が形成されることがある。研究者らは、宇宙飛行士はこの痛みを伴う腎臓結石になりやすいと考えている。微小重力下では骨の劣化が速く進み、血液中のカルシウム値が高まるからだ。しかし、地球に帰還してから何年もたった宇宙飛行士の間で腎臓結石が驚くべき頻度で発生しているという事実は、他の要因が関与していることを示唆している。

最近、微小重力と銀河宇宙放射線が

腎臓の機能にどう影響するか、具体的には塩分とミネラルを健全なレベルに保つのに寄与している「尿細管」にどんな影響を及ぼすかを調べた結果が*Nature Communications*に発表された。宇宙に滞在している宇宙飛行士と、宇宙および地上にいる齧歯動物から得たデータを解析した。宇宙にいる飛行士とネズミは微小重力と放射線の複合的影響を受けるのに対し、地上の実験ではそれぞれの影響を分けることができる。

微小重力と銀河宇宙放射線が結託

腎臓は反応性と順応性が非常に高いが、こうした特徴は不利に働くことがある。微小重力によって体液の分布が変わると、尿細管が縮小する傾向がある。その結果、カルシウムと塩分を適切に濾過する腎臓の機能が妨げられ、腎臓結石などの健康リスクが高まる。また、縮小した尿細管は高エネルギー宇宙線の影響

を受けやすくなる。「微小重力と銀河宇宙放射線が“邪魔な同盟”を組んでいるのです」と話すのは、今回の論文の筆頭著者であるロンドン大学ユニバーシティカレッジ(UCL、英国)の腎臓生理学者Keith Siewだ。

微小重力の影響は地球帰還後に元に戻るだろうが、放射線は体の細胞に「ボウリングのボールを投げ付けるようなものです」とジョージタウン大学(米国)の放射線療法研究者Evagelia Laiakisは言う。「DNAやタンパク質、細胞小器官を傷付けることになり」、永久的な損傷を与えることになる。地球を保護する大気の外側では、高エネルギーの粒子の流れが細胞内のエネルギー産生工場であるミトコンドリアを機能停止に追い込むと同時に、重要なタンパク質合成プロセスを妨げる。また、微小重力の影響で尿細管が変形すると、極めて重要な血管が硬化して放射線による炎症や組織損傷を受けやすくなる可能性がある。

Siewは、気が重くなるこの研究結果でもまだ、宇宙飛行士の腎臓の損傷リスクを過小評価している可能性があると言う。飛来する放射線を散らすために宇宙船の遮蔽を強化する方法について、さらなる研究が急務だと付け加える。

「これは入り口となる研究です」とエディンバラ大学(英国)の腎臓生理学者Matthew Baileyは言う。今回の結果は地上における腎臓病のメカニズムの解明に役立つ可能性がある。また、臓器を放射線から保護するより効果的な方法につながり、がんの放射線治療の可能性を広げられるかもしれない。

「私たち人類は飽くなき探検家であり、いつの日か火星に行くことに疑いの余地はありません」とBaileyは付け加える。「だが、ほとんどの人はその実現に必要な健康研究まで考えが及んでいないのです」。

翻訳協力：鐘田和彦



食事で免疫系をコントロールできるか？

健康の増進や病気の治療を目指して、食事と免疫応答の関連が調べられている。

「**フ**チ断食で免疫系をリセットしましょう」「野菜中心の食事で『善玉菌』を増やしましょう」「朝のコーヒーをキノコ茶に変え、がんに対する抵抗力をつけましょう」—健康と食事と免疫力を結び付けるこのようないい文句は、情報番組に蔓延（まんえん）し、消費者を翻弄（ほんろう）している。しかし、キャッチコピーや製品ラベルに反して、このような主張は科学的根拠が乏しいことが多い。その理由の1つに、人々が何を食べ、食事がどのような影響を及ぼすかを追跡するための厳密な研究は、実施が非常に難しいことが挙げられる。加えて、実験動物や細胞を使った研究の結果は、ヒトの健康にも同じような影響を及ぼすかどうかは明確ではないにもかかわらず、時には商業的な利益のために誇張されていることもあり、栄養科学に対する懷疑的な見方が広がってしまっている。

だが、ここ5年ほどの間に、栄養免疫学に関して革新的な研究方法が開発され、この信頼性のギャップは埋められつつある。従来、研究されてきたのは、例えば地中海食や西洋食というふうに大ざっぱに分類された食事についての長期的な影響だった。しかし現在では、よりターゲットを絞った食品群や特定の食事成分の短期的な影響（有益なものと有害なものの両方）に注目して、食品が免疫に及ぼす影響の分子メカニズムを調べることができるようになった。

この研究分野は注目を集め、研究資金が集まり始めてい

る。2024年1月には、米国保健福祉省（HHS）が初めての「食は医療」サミットをワシントンD.C.で開催し、栄養不良や食事と慢性疾患との関連について討論された。また、2024年4月には*New England Journal of Medicine*に、栄養・免疫・疾患に関する一連の総説が掲載された。

食生活を鑑みるに当たり、現代人の食事、特に西洋風の食事が、免疫応答に異常を引き起こし、免疫回復力を低下させてきたという主張がある。一方、メリットの観点から食事を考えると、がんや、ループスのような慢性免疫疾患など、幅広い健康問題の解決に役立つ可能性があるとも言える。

研究はまだ始まったばかりだが、この分野の多くの研究者が期待を寄せている。「1つの食品成分やその組み合わせで免疫系をどのようにコントロールできるかについて、たくさんのが分かってきています」と、ハンブルク・エッペンドルフ大学医療センター（ドイツ）の免疫学者Francesco Siracusaは話す。そして、可能性のある治療手段として「ここ5、6年の間に、個別化栄養という分野が花開いたことに、とてもわくわくしています」と続ける。

食物繊維と脂肪

ヒポクラテスの時代から、医師たちは食事と健康の関連に注目してきた。1912年、ポーランドの生化学者Casimir Funkは、自身が「ビタミン」と名付けた必須栄養素の不足が、壞血病やくる病のような病気を引き起こすと提唱した。その後、ビタミンの研究が進み、免疫における役割が確認された。

この10年で、細胞や組織内の全ての遺伝子やタンパク質などの生体分子をカタログ化して分析できる「オミックス」技術が利用できるようになった。この技術は、さまざまな食事や栄養成分が免疫系、ひいては健康に影響を及ぼすメカニズムを解明するのに役立っている。

多くの研究機関が関心を寄せているのは、現代の最も差し迫った健康問題の1つである肥満の治療に免疫系を利用することだ。ワシントン大学医学系大学院（米国ミズーリ州セントルイス）の免疫学者Steven Van Dykenは、アレルゲンや寄生虫によって引き起こされる免疫応答を研究し、代謝の調節に役立つかどうかを調べている。

この免疫応答は2型免疫として知られ、キノコや甲殻類、食用昆虫に多く含まれるキチンと呼ばれる食物繊維によって活性化されることが以前から観察されていた。Van Dykenの研究チームは、キチンを多く含む食事が代謝にどのような影響を与えるかに興味を持った。そこで、マウスにキチンに

富んだ餌を与えると、通常の餌を食べたマウスよりも胃が伸びることが観察された。そして、胃の伸長によって2型免疫が活性化され、キチン消化酵素が働くようになった。また、キチン消化酵素が機能しないようにしたところ、注目に値するメリットがあった。遺伝学的操作でキチン消化酵素を産生できないようにしたマウスにキチンを摂取させると、通常のマウスよりも、体重と体脂肪の増加が少なく、インスリン感受性が良好だったのである¹。さらにキチンは、グルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1) と呼ばれるホルモンのレベルも上昇させた。GLP-1は食欲の抑制に役立ち、セマグルチド(販売名: ウゴービ)などの減量薬はこの機能を模している。

これらの知見から、例えばキチン消化酵素のレベルを下げるなどして、キチンと免疫と健康の関係を調節できれば、食欲を抑える薬などの肥満治療薬の開発に役立つかもしれない。「これまでの研究で、キチンは、ヒトでも同じように免疫応答を活性化することが示されています」とVan Dykenは言う。「キチンやキチン消化酵素を使って免疫応答を調節することは、肥満のような代謝性疾患の治療標的になるかもしれません」。現在、呼吸器疾患や代謝性疾患の治療におけるキチンとキチン消化酵素の利用に対して、Van Dykenは特許を出願している。

肥満と免疫と健康の関連はこれだけにとどまらない。乾癬(かんせん)は、皮膚の細胞が蓄積して、乾燥したうろこ状の斑点を形成する自己免疫疾患で、肥満の人ではそうでない人に比べて2~3倍多い。そして減量は乾癬の症状を改善することが示されている。

エモリー大学医学系大学院(米国ジョージア州アトランタ)の免疫学者Chaoran Liは、肥満が皮膚の免疫系を破壊するメカニズムに興味を持った。これまでの研究で、高脂肪食が炎症を誘発する免疫細胞の活性化を促進し、乾癬の誘因となることが示されていた。Liの研究チームは、痩せたマウスの皮膚の免疫細胞をRNA塩基配列解読法によって調べ、乾

癬を引き起こす炎症を抑えているT細胞の集団を特定した²。一方、高脂肪食を摂取させた肥満マウスを調べたところ、このT細胞集団のレベルが著しく低下しており、乾癬を引き起こす炎症が起きていた。また、乾癬の患者から採取した細胞を調べ、データを検索したところ、マウスと同じ細胞が破壊されていることが分かった。Liが注目しているのは基本的なメカニズムだが、自分の研究が乾癬の治療法の改善に役立つだろうと期待している。

過食と絶食

過食や肥満がさまざまな形で健康を害するのであれば、食事を控えることで逆の効果を期待できるだろうか? その場合でも免疫系が重要な役割を果たしているのだろうか?

絶食が、高血圧、動脈硬化、糖尿病、喘息など、さまざまな疾患のリスクを低下させ、その低下は免疫系を介している場合もあるという証拠が集まりつつある。例えば、絶食は循環血液中の単球の数を減少させることが示されている³。単球は外敵から体を守る細胞だが、いくつかの自己免疫疾患の特徴として、その増加が認められる。

このような研究結果を利用すれば、過食に由来する症状を持つ人々を、食事を減らさずに治療できると考えている研究者もいる。例えば、中国科学技術大学(合肥)の神経科学者である占成(Cheng Zhan)は、免疫系を制御する脳幹のニューロン群を特定し、それを操作することで求める効果が得られるかどうかを確認しようとした。占の研究チームは、マウスを絶食させるとこのニューロン群が活性化し、その結果T細胞が、血液や脾臓、リンパ節から、主要な貯蔵庫である骨髄に戻ることを、2024年1月に論文で発表した⁴。占はまた、自己免疫疾患である多発性硬化症のモデルマウスを用いて、このニューロン群を持続的に活性化させると、麻痺が有意に緩和されて疾患に関連した体重減少が止まり、生存期間が延長することを示した。

このような発見により、実際には空腹を感じることなく、絶食のメリットを享受できるようになる可能性があると占は言う。「免疫系を制御する脳幹のニューロン群は、電気刺激や低分子化合物、あるいはその他の刺激によっても活性化させることができます」。

絶食療法を支持する研究結果は10年ほど前から増えているが、行き過ぎたカロリー制限は、状況によっては有害な影響を及ぼす可能性がある。例えば、免疫応答を鈍らせる可能性があるのだ。



たった3日間食事を変えただけで、適応免疫系の細胞にこのような劇的な効果が見られるとは驚きました



NIH（米国立衛生研究所）の病院で行われた、4週間にわたる食事療法の研究の被験者。

マウントサイナイ・アイカーン医科大学（米国ニューヨーク）の免疫学者Filip Swirskiらは、2023年、絶食させたマウスの単球の数が、循環血中では90%減少し、単球を產生する骨髄では増加したと報告した⁵。ところが、24時間絶食させたマウスに餌を与えると、異常に多くの単球が一気に血中に戻り、通常は感染症や自己免疫疾患に関連している単球増加症を引き起こすことも分かった。絶食中止後に出現する単球は通常より寿命が長く、炎症を引き起こす閾値（いきち）も通常より低かった。また、細菌性肺炎の一般的な原因菌である緑膿菌（りょくのうきん）をマウスに感染させたところ、絶食させたマウスは絶食させていない対照マウスと比較して早期に、より高い割合で死亡した。

エネルギー貯蔵量が少ない期間、体は保護機構として単球を骨髄に隔離しているとSwirskiは考えている。だが、絶食が長引くと、その代償が利益を上回ることもあり得る。

この研究がヒトにおいてどんな意味を持つのかを解明するためには今後の研究が必要であるが、少なくとも、過度な絶食や長期の絶食に対する警告となるのではないかと、Swirskiは話す。「絶食が有益だという証拠はたくさんありますか、バランスを取って、体を限界まで追い込まないことが大切です」。Swirski自身も昼食を抜いてしまいかがちだが、「行き過ぎた絶食はしたくないです」と言う。

絶食を始めると数時間以内に免疫細胞が再分配される。

また、絶食以外の食生活の変化も、同様に免疫に急激な一過性の変化を起こすことがある。そのような変化を研究することは、食生活の長期的な変化に関する研究の障壁となる交絡因子の回避に役立つとSiracusaは言う。彼は「ごちそう」、つまりエネルギー密度の高い高脂肪食を過剰に摂取する傾向が及ぼす影響を研究してきた。

Siracusaらはマウスに、低纖維・高脂肪食の「ごちそう」を3日間与えた後、通常の食事を3日間与えるというサイクルを繰り返した。その結果、高脂肪食に切り替えたときに、免疫が抑制されて細菌感染を起こしやすくなった⁶。病原体の検出と記憶を助ける特定のT細胞の数が減少し、その機能が損なわれたのである。さらに、食物纖維の不足は、正常ならばこうしたT細胞を支えている腸内マイクロバイオームに悪影響を与えることが分かった。「たった3日間食事を変えただけで、適応免疫系の細胞にこのような劇的な効果が見られるとは驚きました」とSiracusaは話す。

さらにSiracusaは、6人のボランティアに高纖維食から低纖維食に切り替えてもらった。すると、T細胞にマウスと同様の影響が認められた。その影響は、「祝日のごちそう」と同様に一過性のものではあったが、食事の変化に関連したこのような初期の免疫変化から、慢性的な免疫疾患の原因に関して正確で本質的な理解が深まる可能性があるとSiracusaは考えている。とはいえ、この小規模な概念実証

実験に基づいて食事の推奨をするつもりはないと彼は強調している。さらに、マウスでの研究は、ヒトに生じる現象の手掛かりしか与えてくれない。

ヒトでの試験

マウスで得られた手掛けりをヒトで確認するのは難しい。被験者が食べるものを長期間にわたって正確にコントロールするのは、毎日の食事を正確に思い出して記録してもらうのと同様に難しいのだ。「1つの方法は、提供した食事だけを食べてもらうことです」と、NIH国立糖尿病・消化器・腎疾病研究所(米国メリーランド州ベセスダ)の統合生理学者Kevin Hallは言う。「しかし、その方法でも、指定外の食物を平均400キロカロリー摂取してしまうことが分かっています」。そこでHallらは、さらに一步踏み込んだ研究を過去10年間にわたり数多く行ってきた。ボランティアを募り、国立衛生研究所(NIH、米国メリーランド州ベセスダ)の研究病院の病室に拘束されることに同意を得た上で、食事を厳密に管理した状況下で反応を測定するのである。

Hallの主な研究対象は、さまざまな食事が代謝や体組成に及ぼす影響だ。例えば、超加工食品(硬化油、添加糖、乳化剤、保存料、香料、着色料などの添加物を使用し、工業的な過程を経て作られた加工食品。糖分や塩分、脂肪を多く含み、一般に常温保存や長期保存が可能)が体重増加に及ぼす影響について研究してきた。

その一方でHallは、NIH国立アレルギー・感染症研究所(米国メリーランド州ベセスダ)の免疫学者Yasmine Belkaidと協力して、さまざまな食事がもたらす免疫系の変化について調べ、その結果を2024年に発表した(Belkaidは現在、パストール研究所[フランス・パリ]の所長を務めている)。HallとBelkaidは、20人の成人を対象に4週間入院してもらい、前半の2週間はケトン食(動物性食品を基本とし、炭水化物の量を控えた食事)または低脂肪ビーガン食のいずれかに無作為に割り付け、後半の2週間は食事を交換した。血液検体の分析から、どちらの食事に移行する場合でも、さまざまな免疫細胞の数と活性化される遺伝子に明らかな変化が示された⁷。

ケトン食摂取期間の被験者では、T細胞とB細胞の数と活性が上昇していた。これらの免疫細胞は、特定の敵を認識して「精密」な応答を行う適応免疫系の一部である。一方、ビーガン食摂取期間の被験者では、自然免疫応答が増強していた。自然免疫応答は、適応免疫応答よりも迅速だが特

異性は低い。このように明確な結果が出たことにBelkaidは喜び、その臨床応用への可能性に期待を寄せているが、この結果に基づいて食事の助言をするのは現段階では控えている。とはいえ、年齢や体重を問わず、また遺伝学的にも異なるにもかかわらず、わずか2週間で「免疫系に及ぼす効果がほぼ同じになったのは驚きました」とBelkaidは話す。「次の段階は、特定の病態に対する食事介入を、医薬品と同様の厳格な臨床試験でテストすることです」。

Hallの研究グループは、複数の食事療法の効果を比較するために、ループスの患者に研究に参加してもらうことを検討している。乾癥⁸や1型糖尿病⁹に対する追加療法としてケトン食を使用する予備的研究の結果も、別の研究グループによって発表されている。また、免疫系を利用してがんを標的とする治療法の効果を高めるために、食事療法や栄養学を併用する研究も大幅に増加している¹⁰。2021年に発表されたある研究¹¹からは、メラノーマの免疫療法を受けている患者では、食物繊維の摂取量が多い患者の生存率が向上すること、また、低纖維食を与えたメラノーマのマウスでは、がん細胞を攻撃する腫瘍近傍のキラーT細胞の数が少ないと明らかになった。

あらゆる健康状態の人々の免疫系に特定の食事が及ぼす影響を解明するには、まだ多くの課題が残っていることをBelkaidも認めている。しかし、彼女やSiracusaのような考え方の免疫学者は増えてきており、自分たちが解明しつつあるメカニズムに関する知見が、さまざまな病態に対して個別化された食事療法への第一歩になると楽観視している。「今後10年以内に、多様な病態に対して厳密な食事指導を受けられるようになる世界が実現するかもしれません」とBelkaidは話す。「高度な情報に基づいた栄養学は、臨床的にとても大きな可能性を秘めていると思います」。

翻訳：藤山与一

Can your diet control your immune system?

Vol. 634 (528–531) | 2024.10.17

Nic Fleming

英国ブリストル在住のサイエンスライター

1. Kim, D.-H. et al. *Science* **381**, 1092–1098 (2023).
2. Sivasami, P. et al. *Immunity* **56**, 1844–1861 (2023).
3. Jordan, S. et al. *Cell* **178**, 1102–1114 (2019).
4. Wang, L. et al. *Nature Neurosci.* **27**, 462–470 (2024).
5. Janssen, H. et al. *Immunity* **56**, 783–796 (2023).
6. Siracusa, F. et al. *Nature Immunol.* **24**, 1473–1486 (2023).
7. Link, V. M. et al. *Nature Med.* **30**, 560–572 (2024).
8. Castaldo, G. et al. *J. Proteome Res.* **20**, 1509–1521 (2021).
9. Leow, Z. Z. X., Guelfi, K. J., Davis, E. A., Jones, T. W. & Fournier, P. A. *Diabet. Med.* **35**, 1258–1263 (2018).
10. Golonko, A. et al. *Cell Death Dis.* **15**, 254 (2024).
11. Spencer, C. N. et al. *Science* **374**, 1632–1640 (2021).

赤ちゃんを作るのに 必要なエネルギーはどのくらい？

これまでのモデル化研究では、動物界全体を通して、
生殖にかかるエネルギーコストが大幅に過小評価されてきた。



PALLOOYEN/SOPHYPX PLUS/GETTY

ヒツジの場合、子を作るのに必要なエネルギーの98%を間接コストが占めると推定される。



ウの妊娠期間は最長で2年間に及ぶ。また、ある種の魚の雌は、数十個の卵を口の中で孵化させるまでの間、何週間も飲まず食わずで過ごす。

そしてヒトの妊婦は、多くの場合、疲労や吐き気に何ヵ月も耐えている（2024年4月号「つわりは胎児が放出するホルモンと関係する」参照）。これらは、動物界全体において、母親が生殖のために必要とするエネルギーの例のほんの一部である。

それにもかかわらず、これまでの研究では、生殖に必要なエネルギーが過小に見積もられてきたかもしれない。モナッシュ大学（オーストラリア・メルボルン）の生態学者で進化生物学者のDustin Marshallは言う。

Marshallらは2024年5月に発表した研究で、ヒトが子を作るには、いくつかの影響力のある数理モデルで推定されていたよりさらに24倍ものエネルギーが必要な可能性があると示唆している¹。一方で、体温調節を外部の熱源に依存する外温動物の場合は、その差は小さく、例えば、ハナレヘビ（*Tomodondorsatus*）と呼ばれるヘビの一種では約4倍、海水魚のカラフトシシャモ（*Mallotusvillusus*）では2倍であった。

こうした発見は、単に好奇心を満たすためのものではない。研究者らは数理モデルを用いて、動物の一生（成長期、摂餌期、生殖期など）の間に必要なエネルギーがどのように変化するかを調べている。そして、こうした知見は、なぜ種が現在のような進化を遂げているのか、例えば、残す子孫の数や、卵を産むよりも子を出産する方が有利であることを説明するのにも役立つ。

Marshallらの研究は、生殖に必要なエネルギーに関するこうしたモデルによる推定値では、母親が子を作り出産する上で費やすエネルギーが見落とされたり過小評価されたりしていることを示唆している。子に投資されて蓄えられるエネルギーが「直接コスト」と呼ばれるのに対し、こうしたエネルギーは「間接コスト」と呼ばれる。例えて言うなら、ドーナツを作るのに必要なエネルギーがドーナツ自体のカロリーに等しいと考えて、ドーナツを揚げるのに必要な燃料を無視するようなものである。

この結果は、動物の生活様式に関する理論に影響を与え、動物が気候変動にどのように応答するかについての予測を改善する可能性があると、Marshallは語る。

「これらの間接コストの大きさは、実に驚くべきものです」と、ワシントン大学（米国シアトル）の生態学者で進化生物学者のLauren Buckleyは述べる。

エネルギー消費量の測定法

Marshallらは2020年に、妊娠している雌と妊娠していない雌のエネルギー消費率、あるいは子に直接蓄えられるエネルギーを測定した1930年代～2000年代の研究についての数十編の文献を詳細に調べた。そして、全体として、ワムシと呼ばれる微小動物から魚類、ヘビ、ヒトに至るまでの81種について、生殖にかかる間接コストと直接コストを計算するのに十分なデータを集めた。

例えば、ヒトのデータについては、妊娠前と妊娠中のヒトの代謝率を測定した2004年の論文²を参照した。Marshallらはこれを用いて、9ヵ月の妊娠期間中に追加で必要となるエネルギー（間接コスト）を推定して、新生児の総エネルギー量など（推定される直接コスト）と組み合わせた。

代謝率のデータを集めるのは容易ではない。妊娠中の雌が消費するエネルギーを測定するためには、雌がどれだけの酸素を使用し、どれだけの二酸化炭素を吐き出しているかを追跡する必要がある。

例えば、サウスダコタ州立大学（米国ブルッキンズ）のRyan Samuelらの2007年の研究では、5頭の妊娠ブタをそれぞれ気密性のガラスチャンバーに1日ずつ入れ、チューブを使って空気試料を出し入れする実験を行った³。「大学院生としてこのプロジェクトに参加していた私は、動物たちを監視する夜勤のシフトを任せられました」とSamuel。彼は、ブタが快適に過ごしているか、設備の不備がないかを夜通しチェックしなければならなかったという。

夜勤での監視以外にも、妊娠中のエネルギー消費量を1日よりもはるかに長い期間にわたって追跡するにはいくつか難題がある。「1日より長くなると、チャンバーの密閉を破ることなく糞便などの排泄物を取り除く方法を考えなければなりません」とSamuelは言う。そのような測定を行った文献がほとんどないのも当然だと、Marshallは言う。

その代わりにモデル研究者らは、子に蓄えられるエネルギーを計算する方が簡単だということに思い至った。単純に、子の体内の骨、脂肪、タンパク質の量を推定し、それらの成分の既知のエネルギー含有量と組み合わせるのである。モデル研究者らは、これが生殖のエネルギーコストに等しいと仮定した。一部のモデルでは間接コストの推定が含まれていたが、間接コストはモデルによって異なり、生殖に費やされる総エネルギーのわずか5～25%の範囲と仮定されていた。

子作りのコスト

哺乳類の場合、子を作り出産するのに母親が費やすエネルギー（生殖の「間接コスト」）は、子に蓄えられるエネルギー（「直接コスト」）をはるかに上回る可能性がある。哺乳類以外の動物では、直接コストと間接コストはほぼ等しくなる傾向がある。

哺乳類

生きている子を出産する
哺乳類以外の動物

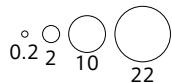
哺乳類以外の動物は、生殖エネルギー収支の半分以下しか間接コストに投資しない傾向がある。卵を産む動物ではさらに少ないことが多い。

直接コストが間接コストが多い
多い

ボアコンストリクター
コモチカナヘビ

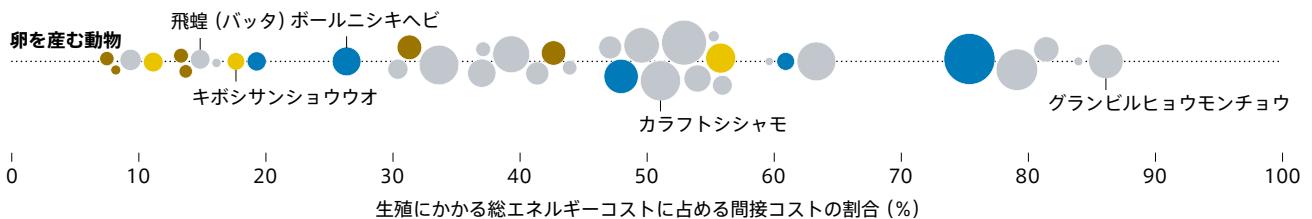
●齧歯類 ●テンレック
●有蹄類 ●有鱗爬虫類
●等脚類 ●カイアシ類
●サンショウウオ ●その他

総コスト、体重調整後
(キロジュール／グラム)



ヒト
ハツカネズミ
サザンフィドラー・レイ
トビイロホオヒゲコウモリ
ハダカデバネズミ
ヤギ
ヒツジ

哺乳類では、子を作り出産するための間接コストが、生殖にかかる総コストの90%以上を占めることもある。



エネルギーの不均衡

しかし Marshall らは、これまでのモデルの仮定に反して、生殖にかかる間接コストは直接コストよりもはるかに高いことを発見した（「子作りのコスト」参照）。

哺乳類では、酸素と栄養を供給し、老廃物を除去するために大きな胎盤を形成することが多く、また、安定した体内温度を維持しなければならないため、間接コストは生殖にかかる総エネルギーコストの約90%を占めることが分かった。子の体に含まれるエネルギーは全体のわずか10%にすぎなかつた。ヒトの場合、生殖に必要な20万8000キロジュール（約5万キロカロリー）のうち、間接コストが96%を占めていた。

これとは対照的に、外温動物では、生殖にかかるエネルギー収支全体のうち間接コストに投資される割合が低いことが分かった。外温動物が子を出産する場合、間接コストは平均で生殖エネルギー全体の55%であった。

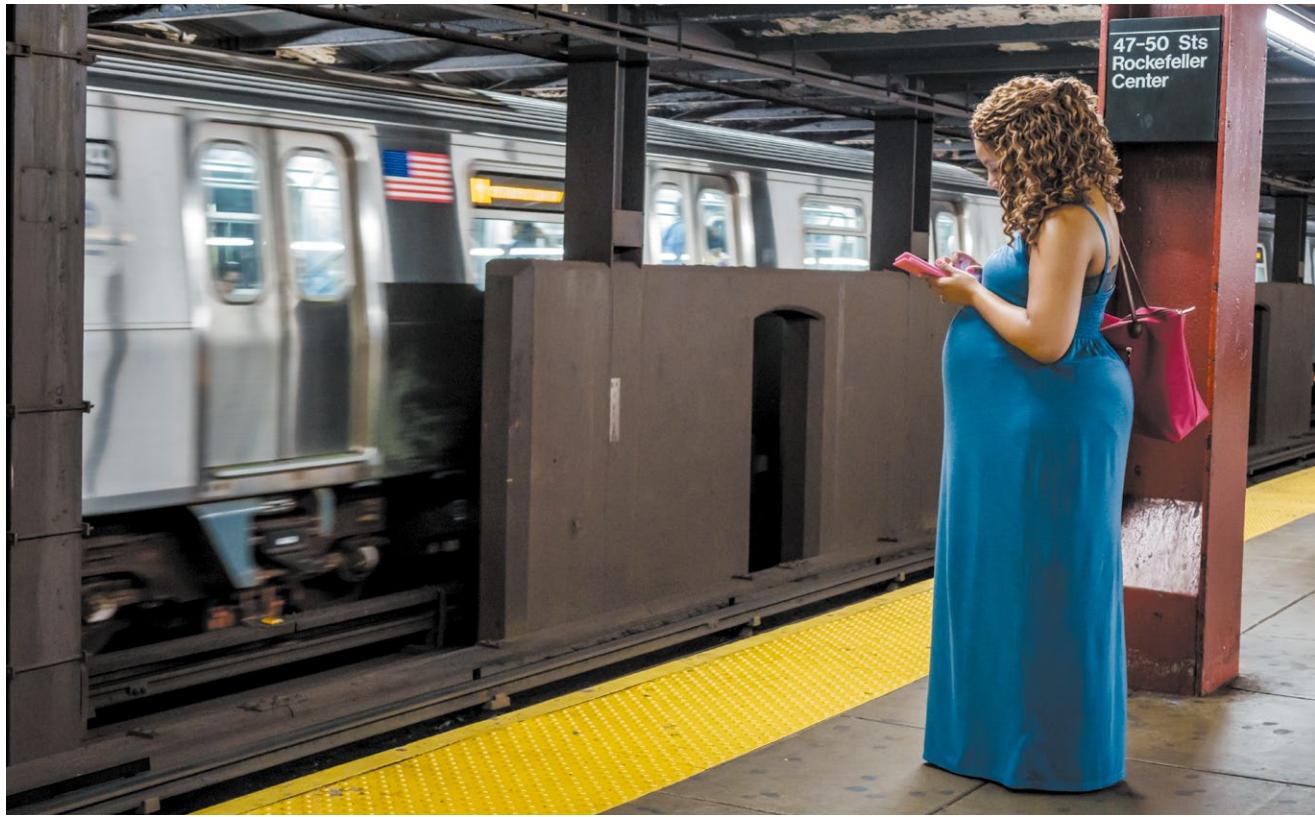
「哺乳類では、子を妊娠・出産するための間接コストが極めて大きく、他の生物と非常に異なっていたことはとても印象的でした」と、カリフォルニア大学リバーサイド校（米国）の進化生物学者 David Reznick は言う。さらに出産後から子が離乳するまでの期間（乳汁生産に必要な余分なエ

ネルギーなど）を含めると、ますます多くのコストがかかりことになる。

Marshall らはまた、外温動物の中でも、ナンキョクオキアミ (*Euphausia superba*) のように卵を産む種は、生きている子を出産する種よりも、生殖にかかるエネルギー収支のうち間接コスト（卵を作り、それを体内に保持するコスト）に費やす割合が少ないことを明らかにした。「生きている子を出産するように切り替えると、間接コストが大幅に増加します。これは、子を体内により長く保持し、おなかに抱えたまま移動するのにかかるコストです」と Reznick は言う。

*Nature*の取材に応じた研究者らは概して、これまで誰も間接コストを定量化していなかったことに驚いたという。「ほとんどの人が、『振り返ってみれば、このようなコストが存在することは明白だったようだ』と言います。しかし、これほど多いとは誰も気付いていなかったのです」と Marshall は付け加える。さらに、生物の一生を数学的に扱う研究において、このようなコストがゼロまたはごくわずかと想定されていたことに驚く人たちもいると、彼は言う。

生殖の間接コストにこれまであまり注意が払われてこなかったのは、この分野に女性研究者が少ないとためかもしれない、Marshall は指摘する。



JEFFREY GREENBERG/UNIVERSAL IMAGES GROUP/GTY

ヒトの妊婦では、これまでの研究で試算されていた生殖のエネルギーコストに加えて、さらに20万8000キロジュール（約5万キロカロリー）ものエネルギーがかかると推定された。

女性であるBuckleyも、男性研究者が大半を占めるこの分野で、間接コストのモデル化がおろそかになっていても意外ではないと言う。

理論のアップデート

タスマニア大学（オーストラリア・ホバート）のAsta Audzijonyteは、このより大きな生殖エネルギーの推定値を、動物の生活様式のモデルに組み込むべきだと言う。彼女は、気候変動下で魚がどのように生活しているかについて、モデル化を行っている。モデルを書き換えるのは簡単ではないため、修正には時間がかかるだろうとMarshallは言う。しかし、こうした修正により、なぜ動物たちが現在のような生活様式なのか（例えば、魚は生殖のエネルギーを節約するのに最も適した上限の体サイズになっているかどうか）に関する理論を裏付ける証拠に重みが加わる可能性があると、彼は言う。

生殖のエネルギー消費量を新たに推定することで、気候変動下で種がどのように進化していくかについての予測が改善されるかもしれない、Audzijonyteは言う。予測モデルでは、生殖に必要なエネルギーや、熱が動物の体内で

の反応速度に与える影響、動物の成長度合いといった要素も考慮されるからだ。

Marshallらの研究は、動物界全体の生殖コストの定量化に向けた第一歩にすぎないと彼は言う。Marshallによれば、データが乏しく、妊娠期間中のわずか数点で測定された結果から妊娠にかかるコストを推定せざるを得ないことが多かったため、推定値の正確さには限界があるという。将来的には、妊娠期間全体を通して生殖の間接コストを測定する研究が必要になるだろうとMarshall。

「多くの研究者が、間接コストの定量化に力を注いでくれることを願っています」とBuckleyは述べる。

翻訳：古川奈々子

How much energy does it take to make a baby?

Vol. 634 (768–769) | 2024.10.24

Carissa Wong

英国ロンドン在住の科学記者

1. Ginther, S. G., Cameron, H., White, C. & Marshall, D. J. *Science* **384**, 763–767 (2024).
2. Butte, N. F. et al. *Am. J. Clin. Nutr.* **79**, 1078–1087 (2004).
3. Samuel, R. S., Moehn, S., Wykes, L. J., Pencharz, P. B. & Ball, R. O. In *Energy Protein Metab. Nutr.* (ed. Ortigues-Marty, I.) **124**, 519–520 (Wageningen Acad., 2007).

惑星科学

隕石の大半の源は3つの若い小惑星族

最もありふれたタイプの隕石の起源は、以前考えられていたよりもずっと最近に起こった、少数の小惑星衝突に絞られた。

無数の隕石（いんせき）が地球上で見つかってきた。その多くは「普通コンドライト」と呼ばれるタイプだ。普通コンドライトは、空の火球として目撃されるか記録された隕石である「隕石落下」の約80%を占める。しかし、普通コンドライトの源は長い間、謎であり、その源は最終的には、太陽系がどのように形成され、進化したかについての重要な側面を明らかにする可能性がある^{1,2}。カレル大学（チェコ・プラハ）のMiroslav Brožら（566ページ）³と、ヨーロッパ南天天文台（ESO、チリ・サンティアゴ）およびマサチューセッツ工科大学（MIT、米国ケンブリッジ）のMichael Marssetら（561ページ）⁴は、大半の普通コンドライトは、少数の若い小惑星族から生じたと*Nature* 2024年10月17日号掲載の2つの論文で報告した。これは、大半の普通コンドライトが、わずか数百万年から数千万年前に起こった小惑星衝突で生じたものだということを意味している。

普通コンドライトは、その鉄含有量に応じて化学的、鉱物学的に3つの種類に分けられる。Hコンドライトは鉄の総量が最も多く、Lコンドライトは鉄の総量がそれより少なく、LLコンドライトは鉄の総量が最も少ない。LLコンドライトは既に、約10億年前に生じ、火星と木星の間の小惑星帯の内側領域にあるフローラ族と呼ばれる小惑星族に関連付けられている⁵。しかし、LLコンドライトが普通コンドライト落下に占める割合は10%だけだ。残り90%の源は見つかっていなかった。これまで。

普通コンドライト落下に占めるLLコンドライト落下の割合がそれほど小さいという事実は、BrožらとMarssetらが、HコンドライトとLコンドライトの起源である小惑星族を特定する手掛かりの1つになった。小惑星族は、軌道要素に共通の特徴を持つ小惑星の集団で、その事実は、それらは全て、もう1つの小惑星との衝突までは同じ小惑星の一部だったことを示している。大半の普通コンドライトは、

メートル大の地球近傍小惑星によって地球に届けられる。一方、スペクトル観測により、普通コンドライトに特徴が近いキロメートル大の地球近傍小惑星は、鉄含有量が多いグループ、少ないグループ、とても少ないグループにおおむね三等分されることが分かっていた。

2番目の手掛かりは、コンドライトの宇宙線への曝露だった。宇宙線への曝露から、元の小惑星が小さな破片に壊れてから経過した時間が分かる。両研究チームは、この宇宙線照射年代を使って、HコンドライトとLコンドライトが、ゲフィオン族などの古い小惑星族の小惑星よりも、もっと最近になって親である小惑星から放出されたと判断した。ゲフィオン族は以前、Lコンドライトの源である可能性があるとされた⁶。ただし、HコンドライトとLコンドライトの宇宙線への曝露から得られた経過時間は通常、隕石の前駆天体はまだ小惑星帯にあったときには親である小惑星から放出されたとみられる程度には長い。

3番目に、Brožらが示したように、小さな小惑星は、若い小惑星族に多い傾向がある。この発見は、小さな小惑星は比較的早く、小惑星帯から出てしまうため、小惑星帯では比較的短い時間スケールで補充される必要があることを

**これは、
大半の普通コンドライトが、
わずか数百万年から
数千万年前に起こった
小惑星衝突で生じたものだ
ということを意味している**

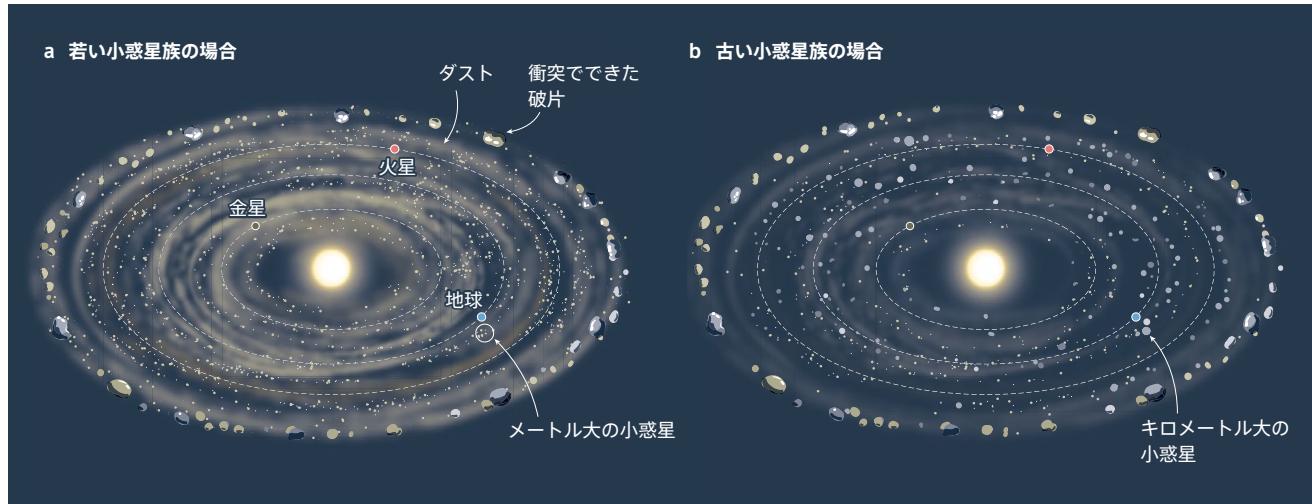


図1 順石の源とみられる小惑星族を特定する

Brožら³とMarssetら⁴は、HコンドライトとLコンドライトと呼ばれる、地球上で見つかる2種の最もありふれた順石（どちらも普通コンドライトの1種）がおそらく、少数の若い小惑星族（2つの小惑星の衝突の結果として生じた、よく似た性質を持つ小惑星グループ）から来ていると結論した。

- a これらの若い小惑星族からの小惑星は、普通コンドライト落下を引き起こすメートル大の小惑星の集団において多数を占め、また、多量のダストが太陽に向かってらせんを描いて近づくはずであり、キロメートル大の小惑星が地球横断軌道に移行するのは後になるだ、と彼らは主張した。この全てが観測結果と矛盾しない。
- b もしもHコンドライトとLコンドライトの源がもっと古い小惑星族なら、地球横断軌道上の天体のサイズ分布は上記とは異なっているはずだ。

示したシミュレーション結果とも一致する⁷。

2つの研究グループが使ったアプローチは、さまざまな大きさの小惑星の数が時間とともに変化する事実を考慮している点で、通常のアプローチとは異なる（図1）。特に、衝突の直後、小惑星族には、大きな小惑星よりも多くの小さな小惑星があるはずだ。小さな小惑星は大きな小惑星と比べて、衝突の結果、より速く壊れる傾向があるため、相対的な数は時間とともに小さくなる（が、それでも多数を占める）。BrožらとMarssetらはシミュレーションを行い、小惑星の直径の分布を、観測の下限の約1 kmから始め、1 mまで予測することができた。

衝突でできた大きな破片は、小惑星帯から地球横断軌道へ移行するのに、小さな破片よりも長くかかる⁸。また、衝突はダスト（塵）も作る。このため、Brožらは、順石落下に至るメートル大の破片は、その親の小惑星が小惑星帯で壊れてばらばらになった後、最大で数千万年の間、地球横断軌道上の小惑星で多数を占める可能性があり、キロメートル大の地球近傍小惑星はその後に地球横断軌道に移行するはずだと主張する。これは、宇宙線曝露から導かれた、HコンドライトとLコンドライトの経過時間の短さと、H、L、LLコンドライトの相対的な数の両方を説明する。

2つの研究チームはこうした制限を設けた上で、順石の原因である若い小惑星族を見つける必要があった。Brožらは、可能性のある候補を調べることにより、Hコンドライトは主に、580万年前に形成されたカリン族と、760万年前に形成されたコロニス2族から来ていることを見いだした²。これらは、20億年前に形成された、ずっと古いコロニス族の中にある2つの若い小惑星族だ。カリン族もコロニス2族も、あるダストバンド（塵の帯）と重なっていて、このダストバンドで観測された粒子の大きさは、カリン族の外挿したサイズ分布と矛盾しない⁹。

Marssetらは、反射分光と呼ばれる技術を使って、以前は見落とされていた、Lコンドライトの源の候補である小惑星族の小惑星を調べた。彼らは、小惑星マサリアのスペクトルは、Hコンドライトにより適合するが、マサリア小惑星族の小さな小惑星はLコンドライトに近いことを見いだした。マサリア小惑星族は4億7000万年前に形成されたものであり、古過ぎるために、Lコンドライトが観測される現在の頻度も、重なっているダストバンドの存在も説明できない。しかし、Marssetらのシミュレーションは、約4000万年前の衝突が観測結果を説明する2番目のマサリア小惑星族を作った可能性があることを示した。この若いマサリア小惑星族は、



2010年1月18日、米国バージニア州ロートンの医院の屋根を突き破って落下した隕石。火球も目撃された。米国立自然史博物館（ワシントンD.C.）で分析され、Lコンドライトに分類された。同月28日撮影。

古いマサリア小惑星族と完全に重なり合っていて、検出されないまま、なくなってしまったのかもしれない。

この説明はもっともらしいが、シミュレーションで彼らが使ったモデルは、計算の複雑さを減らす近似を含んでいるので、それがどれほど正確に衝突の結果を再現できるかについてはいくらか疑いがある。例えば、米国航空宇宙局（NASA）の小惑星探査機「DART」は、メインベルトの小惑星間の衝突に典型的な速度で小惑星ディモルフォスに衝突するとされていたが、衝突結果の予測はかなりさまざまだった¹⁰。特に、衝突の結果としてできるダストと、より大きな排出物の量を正確に予測することはできなかった。

Marssetらは、2つの論文で提出された仮説の正しさを確かめることができる可能性のある、さまざまな検証方法を提案している。中でも最も重要な検証方法は、若い小惑星族の大きさの分布を（外挿ではなく）実際に観測することかもしれない。それは、研究チームが使った数値モデルが示したように、小さい小惑星が本当に多いかどうかを直接的に調べるものだからだ。もう1つの検証方法は、レーダーを使って流星の軌道の特徴と物理的性質を調べることだろう。もしも、彼らの仮説が正しければ、源とされた若い小惑星族に関連付けることができる軌道を持つ、普通コンドライトに似た流星の超過があるはずだ。

BrožらとMarssetらが使った、隕石の源を見つけるため

のアプローチは、炭素質コンドライトに既に使われている¹¹。だから、現在最も多いたる普通コンドライトの源も分かるはずだということになる。彼らの方法が数十年来の問題の一般的な解決策になるかもしれないと考えると、それは魅力的な話だ。しかし、こうした複雑なモデルは、その詳細のあちこちにまだ問題が潜んでいるかもしれない。そして、彼らの方法がもしも適切でも、見つけるべき隕石の親天体は100個ほどもあるのだ¹²。

翻訳：新庄直樹

Most meteorites come from young families

Vol. 634 (553–554) | 2024.10.17

Mikael Granvik

ヘルシンキ大学（フィンランド）と、

ルレオ工科大学（スウェーデン・キルナ）に所属

- Scott, E. R. D. & Krot, A. N. in *Treatise on Geochemistry* Vol. 1 (eds Holland, H. D. & Turekian, K. K.) 65–137 (Elsevier, 2014).
- Vernazza, P., Zanda, B., Nakamura, T., Scott, E. & Russell, S. in *Asteroids IV* (eds Michel, P. et al.) 617–634 (Univ. Arizona Press, 2015).
- Brož, M. et al. *Nature* **634**, 566–571 (2024).
- Marsset, M. et al. *Nature* **634**, 561–565 (2024).
- Vernazza, P. et al. *Nature* **454**, 858–860 (2008).
- Nesvorný, D., Vokrouhlický, D., Morbidelli, A. & Bottke, W. F. *Icarus* **200**, 698–701 (2009).
- Granvik, M. et al. *Astron. Astrophys.* **58**, A52 (2017).
- Bottke Jr., W. F., Vokrouhlický, D., Rubincam, D. P. & Nesvorný, D. *Annu. Rev. Earth. Planet. Sci.* **34**, 157–191 (2006).
- Nesvorný, D., Vokrouhlický, D., Bottke, W. F. & Sykes, M. *Icarus* **181**, 107–144 (2006).
- Stickler, A. M. et al. *Planet. Sci. J.* **3**, 248 (2022).
- Brož, M. et al. *Astron. Astrophys.* **689**, A183 (2024).
- Greenwood, R. C., Burbine, T. H. & Franchi, I. A. *Geochim. Cosmochim. Acta* **277**, 377–406 (2020).

心血管生物学

ヨーヨーダイエットは 心血管疾患を促進させる

ダイエットの繰り返しは心臓発作のリスクを高めるのだろうか。

マウスでは、高脂肪食と低脂肪食を交互に与えると、

体内の自然免疫応答が変化することにより、動脈内のplaquesの形成が促進された。

食事と心血管疾患の関係は数十年にわたって研究され、両者の関連はよく知られているが、心臓と血管の健全性に最適な食事に関しては多くの議論がある^{1,2}。アテローム動脈硬化(血管内に脂質性plaquesが形成されて心血管疾患の大きな原因となる)の科学的見解は、継続的に高脂肪食を与えられているマウスの研究によるものが多い。しかし、人間は実生活においていつも同じものを食べているわけではなく、ヨーヨーダイエット(ダイエットとリバウンドの繰り返し)はよくあることだ。食生活を変えたり元に戻したりというパターンや、それによって生じる体重の変化は健康に良くないのではないかと考えられてきたが³、裏付けるデータは乏しく、そのメカニズムもよく分かっていない。*Nature* 2024年10月10日号に掲載された2つの独立した補完的な研究論文^{4,5}では、高脂肪食と低脂肪食を交互に繰り返すことの影響がマウスで調べられた。どちらの研究も、驚くべきことに、高脂肪食と低脂肪食を交互に取った場合、継続的に高脂肪食を食べるよりもアテローム動脈硬化が著しく悪化することを明らかにしている。これら2つの研究は、ヨーヨーダイエットが心臓に悪影響を及ぼす可能性があるという見方を支持しており、こうしたダイエットが心血管疾患を促進するメカニズムに関する知見をもたらした。

アテローム動脈硬化は、コレステロールと免疫細胞が動脈壁に蓄積して最終的にplaquesを形成し、その結果、血流が妨げられて心臓発作が引き起こされる慢性的な炎症性疾患だ。アテローム動脈硬化研究の一般的なモデルの1つでは、遺伝子操作によってコレステロール値が上がりやすくなっているマウスで、コレステロール値を高めるために配合された高脂肪食ばかりが与え続けられる。パリ・シテ大学およびINSERM

(フランス・パリ)のJean-Rémi Lavillegrandら⁴ (*Nature* 2024年10月10日号447ページ)と、ケンブリッジ大学(英国)の高岡稔(たかおか・みのる)ら⁵ (同457ページ)は、それぞれ独立に計画された研究で、断続的な高脂肪食が血中コレステロールとアテローム動脈硬化に与える影響を調べた。

2つの研究では、食事サイクルのプロトコルが著しく異なっている。Lavillegrandらは、6週齢(ヒトの思春期に相当する週齢)のマウスに対し、まず4週にわたって高脂肪食を与え、その後8週にわたって低脂肪食(標準的なマウス用飼料)を与えた後、再び4週にわたって高脂肪食を与えた。この「断続交互」食の結果を、8週にわたって標準飼料を与えた後に高脂肪食を8週間与え続けたマウスの結果と比較した。これに対し、高岡らは、同じく6週齢のマウスにまず高脂肪食を与えたが、1週間の高脂肪食と2週間の標準飼料というサイクルを5回繰り返した後にもう1週間高脂肪食を与える「短周期の断続交互」食を採用した。そして、10週にわたって標準飼料を与えてから6週にわたって高脂肪食を与えた対照群と比較した。

驚くべきことに、どちらの研究でも、断続的に高脂肪食を与えたマウスは、継続的に高脂肪食を与えた対照群に比べて、アテローム動脈硬化が著しく悪化していた。ただし、高岡らはこの効果が雌マウスよりも雄マウスで強いことを指摘しているが、Lavillegrandらは雌雄間に影響の差はほとんどないとしている。特筆すべきは、どちらの研究でも、対照群と断続的交互食群の間で、体重および血中コレステロール値(累積コレステロール負荷としても知られる)には差が見られなかったことだ。さらに、腸内に存在する微生物の変化もアテローム動脈硬化の差異を説明できなかった。こうし

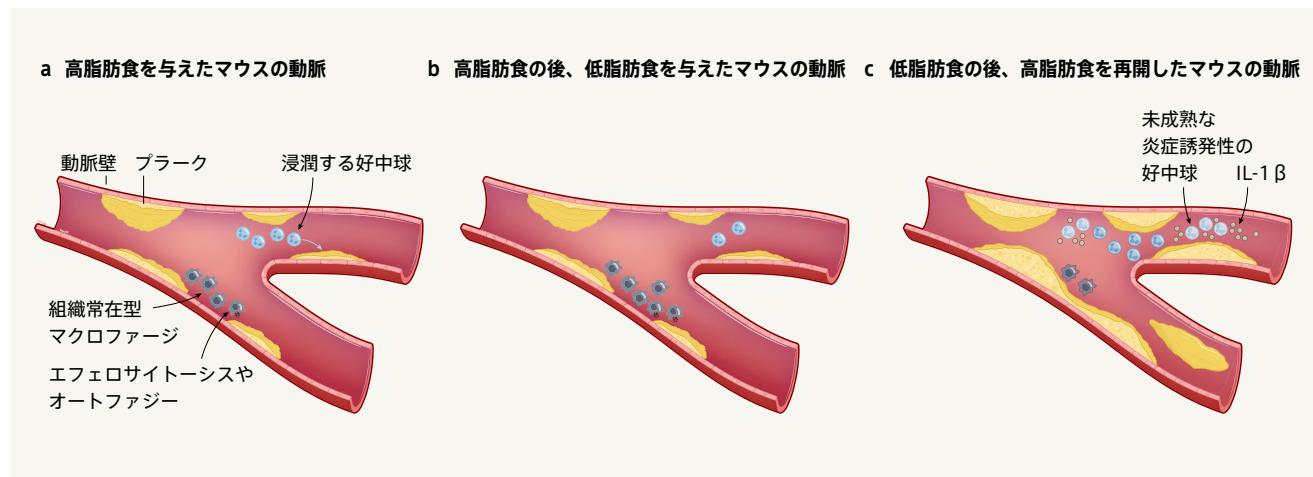


図1 断続的な高脂肪食が動脈に与える影響

Lavillegrand らの研究チーム⁴と高岡らの研究チーム⁵は、アテローム動脈硬化（動脈壁における脂肪性プラークの形成）に対する断続的な高脂肪食の影響を調べた。

- a 高脂肪食を与えた若齢マウスの動脈ではプラークの形成が始まる。循環血中の好中球という免疫細胞が動脈壁に浸潤して、アテローム動脈硬化に加担する。動脈壁に常駐するマクロファージという免疫細胞は、細胞の老廃物を除去する過程（オートファジー・エフェクソサイトーシス）に作用してアテローム動脈硬化を防ぐ。
- b 高脂肪食の後に数週にわたってマウスに低脂肪食を与えると、プラークの量は変化しないが、好中球が減少して組織常駐型マクロファージが増加する。
- c 高脂肪食を再開すると好中球が大幅に増加するが、その中には骨髄から放出される未成熟な炎症誘発性のものも含まれ、それがインターロイキン1 β （IL-1 β ）という炎症性タンパク質を産生する。また、組織常駐型マクロファージが減少し、防御過程が効果的に機能しなくなる。高脂肪食が周期的に繰り返されると、この2つのメカニズムがアテローム動脈硬化を促進させる。

た結果は、アテローム動脈硬化の進行メカニズムが、ありきたりなりリスク要因への曝露や腸内マイクロバイオームによるものではない可能性が高いことを示唆している。

断続的な高脂肪食群と連続的な高脂肪食群とで累積血中コレステロール負荷に差がないのに、断続的な高脂肪食はどうにしてこれほど劇的にアテローム動脈硬化を悪化させているのだろうか。アテローム動脈硬化は、動脈壁に蓄積した脂質に対する免疫応答を特徴とし、過去の知見では、食事と免疫応答との間に関連があることが指摘されている⁶。このことを踏まえ、2つの研究グループは、高脂肪食のサイクルが全身の免疫応答にどのような影響を及ぼすのかを調べた。

2つの研究グループは、ここから道を違え、それぞれ別のアプローチでメカニズムの解明を試みた。Lavillegrand らは、脾臓のリンパ球（白血球の一種）や適応免疫系（獲得免疫系）からの応答の寄与を除外して、好中球（自然免疫系に属する白血球の1種）の役割を明らかにしようとした。血中の好中球レベルは、マウスに高脂肪食を与え始めると上昇し、標準飼料に切り替えると低下した。注目すべきは、2回目の高脂肪食が始まると、血中の好中球数は初回の高脂肪食時の5倍以上に増加したことだ。このような差は他

の免疫細胞の応答には見られなかった。

この血中好中球の急激な増加は、炎症部位への好中球の誘引に関するケモカインという小さなシグナル伝達タンパク質の血中濃度の上昇と一致していた。Lavillegrand らはまた、大動脈の組織に関して単一細胞RNA塩基配列解読を行い、炎症誘発性的好中球が増加していることも確認した。好中球を除くと、高脂肪食の繰り返しによるアテローム動脈硬化を促進する効果が消失したことから、好中球がこの現象で因果的な役割を担っていることが示唆された。

次に Lavillegrand らは、一時的に高脂肪食を与えたマウスと与えていないマウスの骨髄を採取し、全身の放射線照射によって骨髄（およびそれに由来する分化途上の免疫細胞）が破壊されたマウスに移植した。その結果、高脂肪食を与えたマウスの骨髄は、与えていないマウスの骨髄と比較して、アテローム動脈硬化を著しく悪化させることができた。

さらに、高脂肪食を再開すると、「緊急骨髄造血」という過程（通常は、急性の悪化性刺激【感染症や外傷など】によって自然免疫応答が急激に活性化される過程）が促進されることが示された。高脂肪食の再開により、インターロイキン

ン β (IL-1 β) を放出する未成熟な好中球の産生が引き起こされたのだ。IL-1 β は炎症性心疾患で役割を担っていることが解明されている炎症性タンパク質だ⁷。IL-1 β や、その活性化に関与するタンパク質複合体である NLRP3 インフラマソームを阻害すると、アテローム動脈硬化の促進は反転し、好中球前駆細胞の IL-1 β 依存性の再プログラム化の重要性が強調された。

一方、高岡らは、自然免疫系の別の細胞であるマクロファージの役割に注目した。アテローム動脈硬化過程の調節において動脈のマクロファージが役割を担っていることを根拠に、高岡らは、高脂肪食を短周期で断続的に与えていたマウス（高脂肪食 1 週と低脂肪食 2 週のサイクルを 2 回行った後、もう 1 週高脂肪食を与える）と継続的に高脂肪食を与え続けたマウス（4 週間の低脂肪食の後に高脂肪食を 3 週間与える）の両方について、大動脈組織の RNA 塩基配列解読を行った。この試料は、両群とも高脂肪食の摂取期間が合計 3 週にすぎない時点の組織であり、この時点での両群のplaquesize は差がない。すると、遺伝子発現プロファイルの結果から、断続的な高脂肪食は組織常在型マクロファージの減少につながることが示唆された。組織常在型マクロファージはアテローム動脈硬化を防ぐ恒常性機能を發揮すると考えられている⁸。実際、高岡らは、アテローム動脈硬化を防ぐオートファジー（細胞内の老廃物のリサイクル）やエフェロサイトーシス（死にゆく細胞の取り込み）という細胞過程が障害を受けることを確認した。

さらに、組織常在型マクロファージの機能を促進する転写因子 SPIC をコードする遺伝子を欠失させると、連続的な高脂肪食群でアテローム動脈硬化が進行し、断続的な高脂肪食群の動脈硬化進行と同程度になった。これらの結果から、高脂肪食が断続的に与えられると、動脈の常在型マクロファージが減少してその防御機能が失われ、plaquesize の大型化が進み、アテローム動脈硬化が悪化することが明らかになった。

2 つの研究ではいずれも自然免疫系に注目しているが、懸念すべきは、高岡らが好中球の関与を調べておらず、Lavillegrand らがマクロファージを調べていないことだ。どちらの経路も、断続的な高脂肪食によるアテローム動脈硬化の促進に影響している可能性がある（図 1）。さらに、どちらの研究も、断続的な高脂肪食を繰り返すことが免疫細胞の特性を変化させてアテローム動脈硬化を促進する根本的な分子メカニズムの核心は捉えていない。

マウスにおけるこれら 2 つの研究の結果は、ヒトにも当て

はまるのだろうか？ いくつかの例外を除き、マウスのアテローム動脈硬化から得られた知見はヒトにも通用するものが多い。とはいっても、今回のマウス試験からヒトについての推測を行うには慎重さが求められる。高岡らは、血中コレステロールへの曝露が成人期後半のアテローム動脈硬化plaquesize 量に与える影響を評価する、大規模な前向き研究から得られたヒトの観察データも示している。そして、若年期におけるコレステロール曝露が、成人期のアテローム動脈硬化を悪化させることを発見した。こうしたデータは、高岡らの知見を幾分後押ししているが、決定的とは言い難い。周期的あるいは断続的に高脂肪食を人間に摂取させる実験研究ならば、より直接的な検証になるだろう。そうしたやり方でアテローム動脈硬化を評価するのは、アテローム動脈硬化の進行に長い時間がかかり現実的でないと考えられるが、免疫活性化や炎症に関する他のマーカーをモニタリングすることは可能かもしれない。

断続的な高脂肪食の作用過程で機能する可能性があるものとして、IL-1 β が示唆されていることは興味深い。というもの、IL-1 β 経路がアテローム動脈硬化性心血管疾患を促進するという強力な証拠があるためだ。実際、IL-1 β を阻害する治療法の大規模な臨床試験では、臨床的な心血管イベントの減少が示されている⁹。

以上、2 つの研究が強調しているのは、食事のパターンが自然免疫系に与える深刻な影響と、アテローム動脈硬化への関与だ。今回の成果は、早期かつ持続的なリスク要因への介入の重要性を強調するとともに、アテローム動脈硬化性心血管疾患のメカニズムや予防のための潜在的な治療標的に関して新たな知見をもたらした。

翻訳：小林盛方

Yo-yo dieting accelerates cardiovascular disease

Vol. 634 (301–303) | 2024.10.10

Daniel J. Rader & Kate Townsend Creasy

共にペンシルベニア大学ペレルマン医学系大学院（米国）に所属
Creasy は同大学看護学系大学院にも所属

- Badimon, L., Chagas, P. & Chiva-Blanch, G. *Curr. Med. Chem.* **26**, 3639–3651 (2019).
- Casas, R., Castro-Barquero, S., Estruch, R. & Sacanella, E. *Int. J. Mol. Sci.* **19**, 3988 (2018).
- Bangalore, S. et al. *N. Engl. J. Med.* **376**, 1332–1340 (2017).
- Lavillegrand, J. R. et al. *Nature* **634**, 447–456 (2024).
- Takaoka, M. et al. *Nature* **634**, 457–465 (2024).
- Christ, A. et al. *Cell* **172**, 162–175 (2018).
- Libby, P. J. Am. Coll. Cardiol. **70**, 2278–2289 (2017).
- Mass, E., Nimmerjahn, F., Kierdorf, K. & Schlitzer, A. *Nature Rev. Immunol.* **23**, 563–579 (2023).
- Ridker, P. M. et al. *N. Engl. J. Med.* **377**, 1119–1131 (2017).

2種類のタンパク質が絡み合ってできたフィラメント

1種類のタンパク質から構成される異常なフィラメントは、神経変性の特徴である。

今回、構造研究から、2種類のタンパク質が絡み合ってできたフィラメントが見つかり、神経変性疾患の原因についての手掛かりが得られた。

神経変性疾患は、約100年前に初めて報告されて以来、脳におけるタンパク質の折りたたみ異常によって生じたタンパク質フィラメントの凝集に特徴付けられている。これまでの構造研究から、こうしたフィラメントは、タウ、 α シヌクレイン、アミロイド β など、1種類のタンパク質が規則的に並んだ集合体から生じるという共通点が示唆されていた。このほどMRC分子生物学研究所(英国ケンブリッジ)のDiana Arseniら¹は、世界で初めて、TDP-43(TAR DNA-binding protein 43)とアネキシンA11(ANXA11)という2種類のタンパク質で構成される疾患関連フィラメントを観察し、*Nature* 2024年10月17日号662ページで報告している。Arseniらは、クライオ電子顕微鏡法(クライオEM)と呼ばれる技術を用いて、これら2種類のタンパク質の断片が相互作用してらせん状のフィラメントに構築される仕組みを明らかにし、神経変性疾患を引き起こす凝集体が生じる機構についての手掛かりを示している。

TDP-43封入体を伴う前頭側頭葉変性症(FTLD-TDP)と総称される一連の神経変性疾患は、TDP-43タンパク質の凝集を特徴とする。FTLD-TDPは、脳におけるTDP-43

凝集体の形状と分布によって、少なくとも4つのタイプ(A～D型)に識別される。これまでの研究^{2,3}から、A型とB型でのTDP-43フィラメントの構造は明らかにされている。興味深いことに、両タイプの疾患でTDP-43は原纖維を形成したが、A型とB型のフィラメントでは異なる折りたたみ構造が繰り返されていた。タウ⁴など、他の神経変性関連タンパク質も、神経変性疾患においてさまざまなフィラメント状集合体を形成する可能性があることから、おそらく上流の生物学的現象によって、こうした凝集しやすいタンパク質の構造的なサブタイプが決定されることが示唆される。

Arseniらは今回の研究で、C型FTLD-TDPで見られるフィラメントの構造の解明に取り組んだ。C型は、A・B・D型とは遺伝的、臨床的、病理学的に異なる。例えば、C型は他の型とは異なり、特定の遺伝的変異と関連付けられていない。また臨床的には、C型の患者では特定の言語機能障害が見られることが多いが、他の型の患者には通常は見られない。さらにC型の患者の脳におけるTDP-43凝集体の細胞分布も独特で、A・B・D型ではニューロンの細胞体内にTDP-43凝集体が形成されるのに対し、C型では軸索や樹状突起に糸状のTDP-43凝集体が見られる。軸索や樹状突起は細胞体から伸びる突起で、ニューロン間のコミュニケーションを促進する。

Arseniらはまず、C型FTLD-TDP患者の脳組織からTDP-43フィラメントを抽出した。次に、このフィラメントのクライオEM画像を数十万枚取り込み、3次元再構成を行った。結果として得られた構造は、断面がたこ形をした左巻きのらせん状にねじれた形状をしており(図1)、A型やB型とは異なっていた。こうした形状は、調べた4人のC型患

得られた構造は、
断面がたこ形をした
左巻きのらせん状に
ねじれた形状をしており、
A型やB型とは異なっていた

者全ての試料で見られたことから、C型のカノニカルな折りたたみであることが分かった。

Arseniらが驚いたのは、このフィラメントは2種類のタンパク質鎖が絡み合って構成されていることだった。クライオEM再構成からアミノ酸側鎖を決定すると、片方のタンパク質鎖だけがTDP-43のタンパク質配列と対応することが分かった。もう1つのタンパク質鎖は、ヒトプロテオーム（ヒトタンパク質の完全なセット）を調べることで、あるタンパク質にたどり着いた。カルシウム依存性膜結合タンパク質であるANXA11が、TDP-43鎖と密接に相互作用する2つ目の鎖を形成したのだ。このフィラメントの中心には疎水性界面が埋まっていて、2つのタンパク質鎖を互いに結び付けていた。

こうしたハイブリッドフィラメントの存在は、TDP-43が単独で神経変性を引き起こすという従来の考え方を大きく転換させる。そして、この知見は、前頭側頭型認知症が発症する分子過程や関連する原纖維形成の起源について、多くの興味深い疑問を浮かび上がらせている。

TDP-43とANXA11はどちらも、RNA顆粒の構成要素である。RNA顆粒は、RNAの代謝・輸送・翻訳を調節する動的な細胞内構造体である⁵。TDP-43は2つのRNA結合モチーフを介してRNAに直接結合するので、RNA代謝の

直接調節が可能である。一方、ANXA11はRNA顆粒とリソソーム（膜に包まれた細胞小器官）に同時に相互作用でき、「リソソームヒッチハイク」機構を介して軸索や樹状突起へのRNA輸送を促進する⁶。この現象により、軸索修復や記憶形成などの過程に重要である、局所でのタンパク質合成が可能になる^{7,8}。

これら2種類のタンパク質の重要な物理的特徴が、共凝集傾向を持つ基盤である可能性がある。ハイブリッド原纖維を形成するTDP-43断片とANXA11断片は、低複雑性領域で構成されていて、油が水から分離するのに似た過程である液-液相分離を起こす。興味深いことに、TDP-43とANXA11は共にリソソームに乗って軸索を移動している⁶。また、これら2種類のタンパク質は、ストレス顆粒と呼ばれる細胞構造（細胞の攪乱後に形成されるタンパク質とRNAの凝縮物）にも共局在する⁶。ANXA11の低複雑性領域は、ストレス顆粒におけるANXA11とTDP-43の共局在を引き起こすのに必要かつ十分である。C型FTLD-TDPでは、TDP-43-ANXA11のハイブリッドフィラメントの明確な糸状凝集体は主に軸索や樹状突起で生じるため、RNA輸送過程でのTDP-43とANXA11の間の生理的相互作用が、疾患における最終的な共凝集の基盤である可能性がある⁶（図1）。

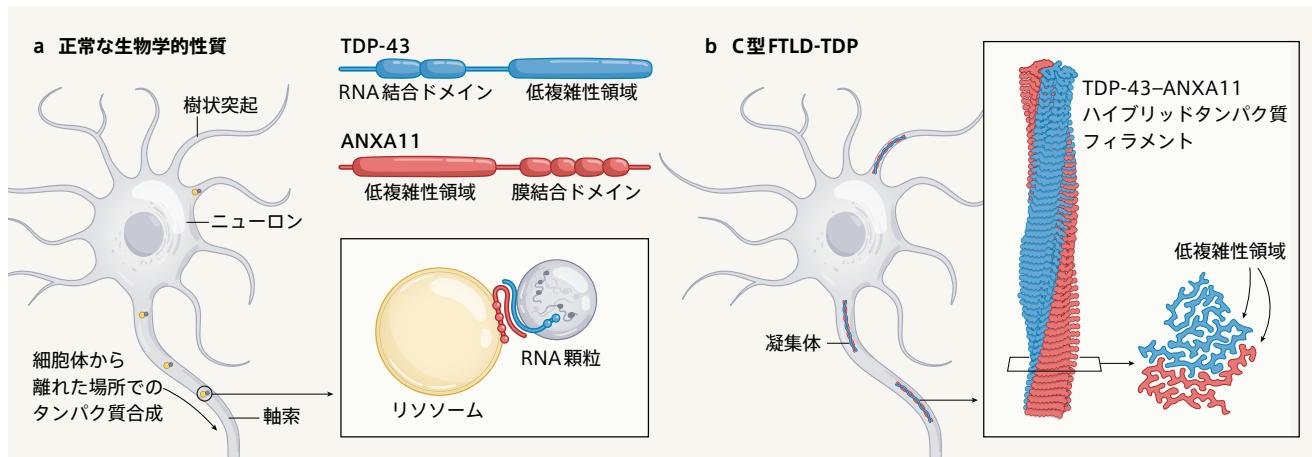


図1 ハイブリッドタンパク質フィラメント

TDP-43タンパク質のフィラメントは、TDP-43封入体を伴う前頭側頭葉変性症(FTLD-TDP)という神経変性疾患の特徴である。Arseni¹は、C型FTLD-TDPにおいてTDP-43フィラメントの構造を明らかにし、驚くべきことに、TDP-43とANXA11の2種類のタンパク質鎖が絡み合って構成されていることを見いだした。

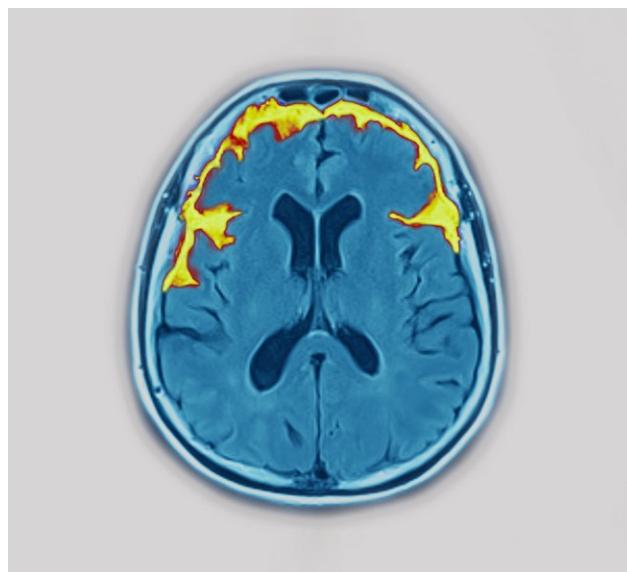
- a ニューロンでは、TDP-43とANXA11は共に細胞内を移動する。おそらく、TDP-43とANXA11はRNA顆粒（膜のない凝縮物）とリソソーム（膜に包まれた細胞小器官）の間の界面で低複雑性領域を介して相互作用していると考えられる。ニューロンの細胞体から離れた場所でのタンパク質合成のために、ANXA11はRNA分子をリソソーム上に「ヒッチハイク」し、共にニューロン投射（軸索と樹状突起）を進んでいくことができる。
- b C型FTLD-TDPでは、TDP-43とANXA11の断片（どちらも低複雑性領域のみ）が相互作用して、フィラメント状の集合体を形成し、軸索や樹状突起において糸状の凝集体として出現する。これらのタンパク質が正常な条件下では密接に会合していることで、神経変性疾患での共凝集傾向を説明できる可能性がある。

過去5年の研究で、互いに異なるタンパク質が関与する相分離の動態や決定要因が探索されてきている^{9,10}。C型FTLD-TDPが発症する仕組みの解明には、このような研究が特に適しているかもしれない。

こうした注目すべき観察結果が得られたのだが、Arseniらの研究には決定的な限界がある。組織抽出によって引き起こされるアーティファクトを取り除くために、Arseniらは無傷のC型脳組織をTDP-43およびANXA11に対する抗体で標識し、蛍光顕微鏡を用いてこれらのタンパク質の局在を視覚化した。その結果、クライオEM画像解析から得られた最初の知見と一致して、全ての凝集体がTDP-43とANXA11の両方で標識されていることが分かった。また2024年2月には、別の研究チームが、C型FTLD-TDP患者の死後脳組織の大規模なコレクションで同様の知見を報告している¹¹。このようにTDP-43とANXA11の共局在が顕微鏡下で見られることから、おそらくin vivoでハイブリッドフィラメントを形成していることが示唆されるが、in vitroでの構造研究に必要なフィラメント前処理によって生じるアーティファクトを除外することはできない。TDP-43とANXA11のハイブリッドフィラメントのin situでの存在と局在を検証するには、アルツハイマー病患者の死後脳組織でアミロイド β やタウの細胞内局在の特徴を明らかにするのに使われるような先端技術を用いて、さらなる構造研究を行う必要がある。

さらにArseniらは、このタンパク質フィラメントの分子量が、構造に基づいて予測されるよりも大幅に大きいことを観察した。クライオEMは通常、動的ではない繰り返し構造しか正確に観察できないので、おそらくフィラメントはANXA11とTDP-43のアミノ酸残基による「ファジーコート」に包まれていることが示唆される。これらのアミノ酸残基が何であり、光学顕微鏡で観察される大きな凝集体を構成する隣接フィラメント間の関係にどのような影響を及ぼすのかを解明するには、さらなる研究が必要だろう。

単一のハイブリッド原纖維の発見により、今後、TDP-43と共に凝集することが知られている他のタンパク質（RNA結合タンパク質アタキシン2やhnRNPA2など）の研究を皮切りに、神経変性の全範囲にわたって、さまざまなハイブリッド原纖維の探索が進むであろう。運動ニューロン疾患（筋萎縮性側索硬化症 [ALS]）、封入体筋炎、辺縁系優位型加齢性TDP-43脳症（LATE）など、関連疾患で見られるTDP-43凝集体にも、ハイブリッド原纖維が存在するのだろうか？また、ANXA11をコードする遺伝子の変異によって引き起こされる家族性ALSや前頭側頭型認知症に関連する疾患¹²



前頭側頭葉に変性が見られる脳のMRI画像

Arseniら¹は、C型のTDP-43封入体を伴う前頭側頭葉変性症（FTLD-TDP）の脳組織からTDP-43フィラメントを抽出し、クライオ電子顕微鏡法を用いて3D構造再構成を行った。その結果、TDP-43フィラメントはTDP-43とアネキシンA11（ANXA11）の2つのタンパク質鎖が絡み合ったものであることが分かった。

など、C型FTLD-TDP以外の疾患におけるANXA11凝集体は、どのような原纖維構造なのだろうか？

最後に、C型フィラメントがハイブリッドタンパク質であることは、ANXA11がTDP-43原纖維の形成や安定性に影響を及ぼし、疾患の進行や重症度を変化させる可能性を示唆している。TDP-43とANXA11の相互作用を標的とする（潜在的に重要な生理学的相互作用を妨げずにできるならば）、神経変性に対する新たな治療法になるかもしれない。

翻訳：三谷祐貴子

Filaments made from two intertwined proteins

Vol. 634 (550–551) | 2024.10.17

Michael S. Fernandopulle & Michael E. Ward

共にNIH国立神経疾患・脳卒中研究所（米国メリーランド州ベセスタ）に所属

1. Arseni, D. et al. *Nature* **634**, 662–668 (2024).
2. Arseni, D. et al. *Nature* **601**, 139–143 (2022).
3. Arseni, D. et al. *Nature* **620**, 898–903 (2023).
4. Fitzpatrick, A. W. P. et al. *Nature* **547**, 185–190 (2017).
5. Ripin, N., Parker, R. *Cell* **186**, 4737–4756 (2023).
6. Liao, Y.-C. et al. *Cell* **179**, 147–164 (2019).
7. Markmiller, S. et al. *Cell* **172**, 590–604 (2018).
8. Cioni, J.-M. et al. *Cell* **176**, 56–72 (2019).
9. Holt, C. E. et al. *Nature Struct. Mol. Biol.* **26**, 557–566 (2019).
10. Farag, M., Borchers, W. M., Bremer, A., Mittag, T. & Pappu, R. V. *Nature Commun.* **14**, 5527 (2023).
11. Robinson, J. L. et al. *Acta Neuropathol.* **147** 104 (2024).
12. Smith, B. N. et al. *Sci. Transl. Med.* **9**, eaad9157 (2017).



NATURE BY BRUNO DAMICIS & ANDREA BENVENTU

私は昔から海との縁を感じてきました。2022年にミラノ大学(イタリア)で海鳥の移動に関する意思決定の研究で博士号を取得し、翌年、イタリア環境保護研究所(ISPRA、オッツァーノ・デッレミリア)の研究員になりました。写真は、2021年にISPRAとミラノ大学の共同プロジェクトの一環として行われた遠征調査の際に撮影されたものです。このプロジェクトの目的は、ヒメウミツバメ(*Hydrobates pelagicus*)が海どのように移動しているかを追跡することにあります。

私たちは、サルデーニャ島の北西沖に位置するフォラダダ島の洞窟を訪れました。ヒメウミツバメの営巣地として有名な洞窟ですが、そこに行くのは容易ではありません。小さなボートで洞窟の下ま

で行き、写真の洞窟をよじ登って、ようやく主洞にたどり着けるのです。フィールドアシスタントのDanilo Pisu(右)と私は、ここで抱卵しているヒメウミツバメに小型のGPSロガーを取り付け、巣に戻しました。この鳥には独特のにおいてあります。人によってその表現はさまざまですが、私にとっては、かすかにほこりっぽい、古い本のにおいてです。

人類は何千年前から地中海沿岸地域で暮らしてきたため、この地域の汚染は深刻です。私たちはこの地域のヒメウミツバメをより良く保護するために、彼らが海のどこを飛んでいるのかを明らかにし、その理由を解き明かしたいと思っています。

私たちは、ヒメウミツバメが海水が激しくかき乱されている海域に引き寄せられることを発見しました。こうした

海域では、波の下のはるか深い所で海流がぶつかり合い、プランクトンが海面に浮上する現象が生じているのです。

私はこれまでさまざまな鳥を研究してきましたが、ヒメウミツバメは最も興味深い鳥です。彼らは神話と謎に満ちた歴史を持っています。19世紀の船乗りたちの言い伝えでは、ヒメウミツバメは死んだ船乗りたちの靈で、船に嵐をもたらすと信じられていました。実際には、鳥たちは荒天を避けるために船の近くに逃げてきていたのです。ヒメウミツバメをより深く理解することで、彼らはさらに特別な存在になります。

Federico De Pascalisは、イタリア環境保護研究所の研究員

翻訳：三枝小夜子

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！

✉ go.nature.com/jp-register

❖ [@NatureJapan](#)
❖ [@NatureDigest](#)

nature.asia/ndigest

denphumi/iStock/Getty

EDITOR'S NOTE

新年を迎え、健康への意識が自然と高まるこの時期は、日頃なんとなく選んでしまいがちな食事を見直す良い機会かもしれません。そこで2025年1月号では、「食事で免疫系をコントロールできるか?」(27ページ)という記事を取り上げました。食事は日々の活動に必要なエネルギーを補給する手段だと捉えられがちですが、近年の研究によって、免疫系と密接につながっているという証拠が積み上がっています。特に本記事では、キノコや甲殻類に多く含まれる「キチン」と免疫の関係が詳しく紹介されており、将来的には肥満治療薬の開発につながる可能性も示唆されています。非常に興味深い内容です。「健康に良い食事」や「健康に悪い食事」という表現はやや大げさに感じるかもしれません、科学的エビデンスからは、日々の食事の選択が、長期的には私たちの免疫系や健康状態を左右し得ることが明らかになっています。新しい年の始まりに当たり、こうしたエビデンスに基づく知見を自分の食生活に取り入れ、健康管理に役立てていきたいと考えています。本記事が、読者の皆さんにとって食生活や免疫系、健康について考える一助となれば幸いです。新年が皆さんにとって、より健やかで活力あふれる一年となることを願っています。

EM



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

宛先 : naturedigest@natureasia.com

(「Nature ダイジェスト」ご意見係)

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

広告のお問い合わせ

T 03-4533-8094 (広告部)

E advertising@natureasia.com

編集発行人: Antoine Bocquet

編集: 松田栄治、菖蒲さやか、泉奈都子 編集協力: 田中明美

デザイン/制作: 中村創、武田知佳 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

© 2025 Springer Nature Japan K.K.

掲載記事の無断転載を禁じます。



*Nature Reviews Biodiversity*は、
保全、生態学、進化のあらゆる分野について、
信頼度が高く、議題設定型のReview、Perspective、
解説記事をアクセスしやすい形式で掲載する
オンライン限定ジャーナルです。

本誌は、地球上の生命の多様性だけでなく、
生物多様性関連の研究コミュニティーも紹介していきます。

本誌の目的や範囲については、下記のサイトをご参照ください。

***Nature Reviews Clean Technology*の詳細はこちら**
nature.com/nrbd

@NatRevBiodiv