

日本語で読む世界の最新科学ニュース

# nature ダイジェスト

04  
2015

## バイオ炭は地球を救う？

ナトリウム爆発の真実

匿名化しても簡単に身元特定

結核菌に見るヒトの歴史

サナダムシは年功序列

ネアンデルタール人との  
共存を裏付ける頭骨発見

おむつポリマーから生まれた  
膨張顕微鏡法

島の生態系を  
丸ごとアバター化

「無意識の思考」が  
賢いという証拠はなかった

研究室のテクニシャンに感謝を！

FROM 日経サイエンス

双子の宇宙実験

本体価格 648 円+税

# 植物は自分と他者を区別する

——他者の花粉を選んで受精するペチュニアの花

*Nature Plants* が 2015 年 1 月に創刊された。その表紙を飾ったのは美しいペチュニアの花。ペチュニアは受精に際して、自分の花の花粉と、他の花の花粉を識別し、後者のみを受け入れる。近親交配を避けるこの巧みな仕組みを解明し、記念すべき創刊号に研究成果を発表した高山教授と久保研究員にお話を伺った。 (文：藤川良子)

——植物は、「自分」と「他者」を区別している。驚きです。

**高山：**例えばアブラナの花ですが、この写真を見てください(図1)。非自己(他の植物体)の花粉が雌しべに付いたときにだけ、花粉は水を吸って膨らみ、花粉管が伸びて受精に至ります。多くの植物には、自己の花粉を排除する性質(自家不和合性)が備わっています。近親交配が起こると遺伝情報の多様性が失われていきますが、それを避けるような性質が進化してきたと考えられます。その仕組みが最近分子レベルで明らかになってきました。

## S 遺伝子が自己と非自己の認識を決める

——これまでの研究で、どのようなことが明らかになっていますか。

**高山：**自己と非自己の認識は、S 遺伝子と呼ばれる遺伝子の働きによって生じることが分かっています。S 遺伝子と名付けられたのはかなり昔のことですが、実際には雌しべのタンパク質と、花粉のタンパク質が並んでコードされています(専門用語では S ハプロタイプと呼ば

れる)。この S 遺伝子には、塩基配列の異なるバリエーション ( $S_1, S_2, \dots, S_n$ ) が何種類も存在します。アブラナ科の植物では、花粉と雌しべが出会ったときに、花粉と雌しべが同じ S 遺伝子を持っていたら自己と認識することが分かりました(図2左)。同じ S 遺伝子にコードされた花粉と雌しべのタンパク質はピタッと結合し、そこで花粉を排除するシグナルが寄せられ、花粉が受精できなくなるのです<sup>1</sup>。

——アブラナ以外の植物でも、同じ仕組みが働くのですか。

**高山：**植物の種類によって異なることが分かってきています。私たちはナス科の園芸植物、ペチュニアについて調べました。そして、認識に関わる分子を見だし、アブラナが「自己を認識して、それを排除する」のに対して、ペチュニアは「非自己を認識して、を受け入れる」という仮説を立て、2003年に発表しました。ところが最初、この仮説の評判がとて悪かったのです。自己は1つだから見つけるのは簡単だが、非自己はたくさんの種類が存在するので、そんなこと

ができる複雑な仕組みがあるわけないと。

**久保：**そこで、この仮説の証明が私の研究テーマになりました。

## ペチュニアの仮説を 2010 年に証明

——高山先生の仮説について、もう少し具体的に説明してください。

**久保：**ペチュニアの S 遺伝子からは、花粉を殺す「毒」と、非自己の毒を壊すことのできる「解毒剤」が作られるのではないかと考えました。雌しべタンパク質が毒(RNA分解酵素)で、花粉タンパク質が解毒剤(タンパク質を分解する F-box 因子)をコードしていたからです。つまり、受精の成立には、雌しべが持つ毒を、非自己の花粉が持つ解毒剤で解毒しなければならない。そのためには非自己を認識しているはずだと考えたのです。

——非自己を見つける仕組みをどのように証明したのですか。

**久保：**この仮説が成り立つためには、たくさんの毒に対処できるように、1個の花粉がいろいろな解毒剤を同時に持つこ



図1 アブラナの雌しべに付いた花粉の様子。非自己の花粉は吸水して膨らむのが観察され、受精に至る。自己の花粉の形には変化が見られない。

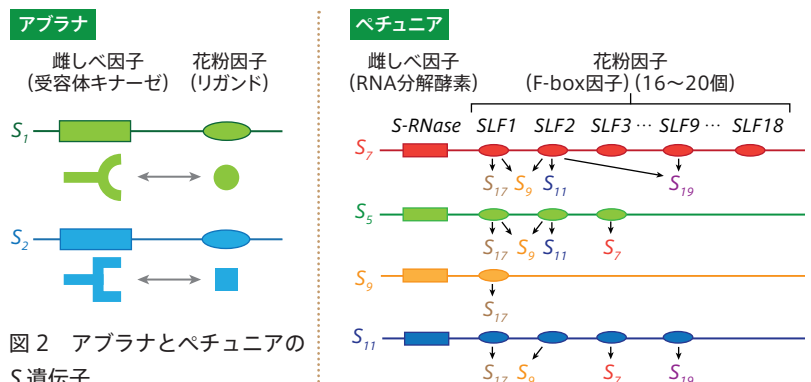


図2 アブラナとペチュニアの S 遺伝子。



としか考えられません。実際にペチュニアのS遺伝子を詳しく調べると、1個の花粉が持つ花粉タンパク質は1つではなく、少しずつ異なるタンパク質が複数並んでS遺伝子にコードされていました。

そこで、どの解毒剤がどの毒を解毒するか、1つずつ検証することにしました。毒と解毒剤をいろいろな組み合わせで持つペチュニアを遺伝子組換え技術で作製し、花粉を雌しべに付けて、種子ができれば解毒が起こっている、という具合に調べていきました。地道な実験を繰り返し、1つの花粉が少なくとも6個の解毒剤を同時に持つこと、自分に対する解毒剤は持たないことを証明することができたのです。2010年に論文発表し、仮説が受け入れてもらえました<sup>2</sup>。

### 進化の道筋をも明らかにする

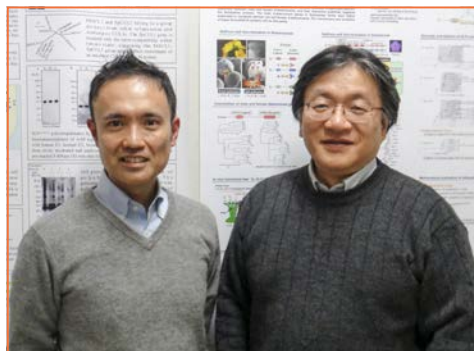
—— 今回の研究<sup>3</sup>は、このペチュニアの研究をさらに発展させたのですね。

高山：はい。自分以外の非自己を全て認識して解毒するのに、6個の解毒剤ではいくらなんでも少なすぎると思ったのです。ですから、全部でいくつ持つのだろうか徹底的に調べようと思いました。結論からいうと、全部で16~20個(種類としては18種類)の解毒剤を持つことが分かりました。各解毒剤は、それぞれ数種類ずつの毒を解毒することも明らかになりました(図2右)。

大変な量の実験を繰り返し、まさに地道にこつこつという作業でしたが、がんばった甲斐がありました。

—— 18種類で足りるのでしょうか。

久保：先の研究と同じように、毒と解毒剤のいろいろな組み合わせの植物体を遺伝子組換え技術で作製していくうちに、1つの解毒剤が何パーセントぐらいの非自己の毒を解毒できるかが分かってきました。そして、これらの実験データをもとに統計的に計算してみると、40種類以上あることが知られる毒タンパク質を、18種類の解毒剤でほぼ識別可能という結果が得られました。



奈良先端科学技術大学院大学  
バイオサイエンス研究科  
細胞間情報学研究室

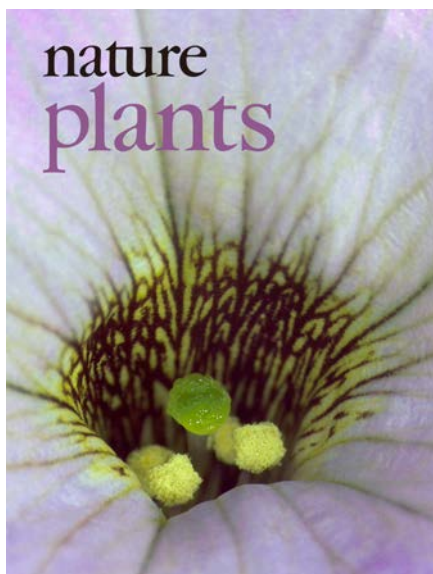
たかやませいじ  
高山誠司 教授(右)  
くぼけんいち  
久保健一 博士研究員(左)

—— 系統樹も作成されたのですね。

高山：このような巧妙な仕組みを持つに至った進化の道筋についても調べたいと思いました。いろいろな個体を持つS遺伝子の塩基配列を詳細に比較解析すると、それらの塩基配列がどのように生成されてきたかを示す系統樹を描くことができます。

この系統樹から読み取れることは、ペチュニアの集団の中で、新たな毒を持つ個体が偶然生じると、それに対応する解毒剤が生じてくるということです。そして、効果的な解毒剤が生じると、その解毒剤を持つ個体は生存に有利なので子孫を残しやすく、その解毒剤が集団の中で広まるといことが推測できました。

—— 最初から Nature Plants への投稿を決めていたのですか。



久保：それが、違うのです。最初は、Nature Geneticsに投稿しました。今回の研究は、遺伝学的な解析や分子系統学的な解析が主な内容だったからです。すると、投稿後すぐにエディターから返事がきて、今度創刊される Nature Plants へのトランスファー<sup>\*</sup>を勧められました。

それで初めて Nature Plants のことを知ったのです。ちょうどよいタイミングで、大変興味を持ちました。創刊はだいぶ先のようにでしたが、トランスファーすることに決めました。Nature 関連誌の例に漏れず、査読は厳しく、時間もかかりましたが、評価もしていただき、うれしかったです。

—— 創刊号の表紙を飾られました。

高山：大変光栄に思っています。反響も大きくて喜んでいきます。Nature や Nature 関連誌は採択の基準がととても公平で、内容の良さで選ぶ。そこがありがたい。実は今、次の論文も Nature Plants に投稿しようと準備しているところです。

今後は、植物の対象をさらに広げて研究していきたいと思っています。また、自他の細胞を見分ける動物の免疫系とも比較しながら、自己を認識する仕組みが生物全体でどのように進化してきたのかその全貌を探りたいと思っています。■

<sup>\*</sup> Nature および Nature 関連誌に投稿された論文を、別の Nature 関連誌に投稿し直すこと。査読を受けていた場合は、査読レポートも転送できる。

1. Takayama, S. et al. Nature 413, 534-538 (2010).  
2. Kubo, K. et al. Science 330, 796-799 (2010).  
3. Kubo, K. et al. Nature Plants 1, Article number: 14005 (2015).

# Nature Publishing Group オープンアクセス

## — 2014年の総括とCC BY 標準採用についてのご案内 —

2015年1月26日に、ネイチャー・パブリッシング・グループ (NPG) は、クリエイティブ・コモンズ表示ライセンスであるCC BY 4.0を標準として採用することを発表しました。これは、NPGが保有する完全なオープンアクセスジャーナル (OA) 18誌全てを対象とし、NPGが今後出版する全てのOAジャーナルにも適用されます。現在、学会が保有するジャーナルでCC BYを標準採用しているのは2誌ですが、今後数カ月で拡大する見込みです。

NPGでは、2014年にオープンアクセスとオープンリサーチに向けた改革を行っており、今回のCC BYの標準採用はこれに続くものです。私たちは、これまでも常にオープンリサーチを支援してきましたが、2014年にはさらに以下のことを行いました。

- ジャーナル、書籍、データ、著者サービスに全体にわたってオープンリサーチに取り組む、100人以上からなる専門チームの立ち上げ
- オープンアクセスの引用面における利点、およびオープンアクセスに関する著者の見解に関する調査の実施
- 高品質OA誌であるネイチャー・パートナー・ジャーナル (NPJ) シリーズを立ち上げ、最初の10誌の刊行を発表
- Data Descriptorを掲載するオープンアクセス出版物 *Scientific Data* の刊行
- *Nature Communications* の完全オープンアクセス化を発表 (Nature 関連誌初のオープンアクセス限定ジャーナルが誕生)

これらの実行は、決して容易ではありませんでした。私たちは単にOAの正当性を信じていただけではなく、オープンリサーチを推進すること、そしてそのために研究機関や助成機関、そして他の出版社との協力が大切と考えたのです。それはすでに明らかな違いを生みつつあります。OA出版を選択した著者は、2013年には38%でしたが、2014年に



は44%に増加しました。*Scientific Reports* と *Nature Communications* への投稿数は、ここ数年間記録的な水準に達しています。

著者は、現在もその他のCCライセンスを自由に選択できますが、別段の指示がない限りCC BYが適用されます。さまざまな理由から、今後も必ずCC BY-NC-SA (表示・継承) やCC BY-NC-ND (表示・改変禁止) を選ぶ著者はいますし、私たちもその選択をサポートするつもりです。しかし、オープンアクセスにおけるゴールドスタンダードとして広く認識されているのは、再利用と発見を最大限可能にするCC BYです。また、CC BYは多くの助成機関から支持されていることから、私たちはオープンアクセスに関する助成機関のあらゆるマニフェストに準拠するような動きを続けていきます。

### クリエイティブ・コモンズとは

クリエイティブ・コモンズ (CC) ライセンスは、著作物に対する権利の意思表示をするためのもので、「表示・非営利・改変禁止・継承」という4つの条件を組み合わせた6種類のライセンス形式があります。今回NPGが採択したCC BYは「氏名・作品タイトルなどのクレジットを表示すれば改変や二次利用を許可」する最も自由度の高いCCライセンスです。



ネイチャー・パブリッシング・グループ/パルグレイブ・マクミラン  
オープンリサーチ ストラテジーディレクター  
Carrie Calder





THINKSTOCK

## バイオ炭は地球と人類を救えるか 24

表紙画像：JEFF HUTCHENS/GETTY IMAGES

### NATURE NEWS

- 02 サナダムシの世界は年功序列？
- 05 結核菌ゲノムに刻まれていた  
ヒトの歴史
- 06 匿名化されたクレジットカード  
利用履歴から個人を特定
- 10 ネアンデルタール人と現生人類は  
隣り合って生活していた
- 14 うつ病治療薬として  
臨床試験が進むケタミン
- 15 「バイオシミラー医薬品」としての  
承認に踏み切る米国 FDA
- 19 「無意識の思考」の方が賢明  
というは本当か？

### NEWS SCAN

- 08 双子の宇宙実験

### JAPANESE AUTHOR

- 21 リン酸化反応を多角的に解析し、  
シグナル伝達系の全貌に迫る！  
— 貝淵 弘三

### NEWS & VIEWS

- 28 減数第一分裂の染色体分配の司令塔、  
MEIKIN
- 30 軟骨を真似たヒドロゲル

### EDITORIAL

- 32 ラボテクニシャンに感謝を伝えよう

### HIGHLIGHTS

- 33 2015年2/5～2/26号

### RESEARCH ROUND-UP

- 37 Nature Genetics / Nature Medicine

## 03 アルカリ金属の 爆発の秘密が明らかに

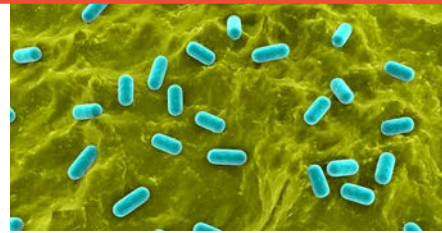
化学の授業でおなじみのアルカリ金属を  
水に入れる実験で爆発が起こる仕組みが、  
これまで誤解されていたことが判明した。



REF.1

## 09 GM 生物を生物学的に 封じ込める最新手法

非天然型のアミノ酸なしでは生きられない  
ように遺伝子組換え生物の代謝系を書き換  
えるという封じ込め方法が開発された。



THINKSTOCK

## 12 脳を膨らませて ナノスケールの細部を観察

紙おむつのポリマーを使って脳組織を膨張  
させたら、一般的な光学顕微鏡でもわずか  
60nm の特徴まで解像することができた。



THINKSTOCK

## 17 南の楽園の アバター化計画

モーレア島の動植物から地形に至るまでの  
生態系を、デジタルの仮想世界にそっくり  
再現する大規模計画が動き出した。



THINKSTOCK

# サナダムシの世界は年功序列？

## Tapeworms battle it out to control shared host

DANIEL CRESSEY 2015年2月6日 オンライン掲載 (doi:10.1038/nature.2015.16875)

同一の宿主に、利害関係の異なる複数の寄生生物個体が存在する場合、  
それらは互いに競い合って宿主の行動を支配しようとする。  
どうやらサナダムシでは、勝利を収めるのは常に年長の1個体らしい。

同一の宿主内に複数の寄生生物がいることは、自然界では珍しくない。これらの寄生生物は、共通の利益がある場合に協力して互いの影響力を強め合うことが知られている。今回、条虫(サナダムシ)についての新たな研究から、同種の寄生生物であっても個体間で利害が一致しない場合には、互いに妨害し合い、目的達成のため熾烈な争いを繰り広げることもあることが明らかになった<sup>1</sup>。

寄生生物が宿主の行動や生理を自らの都合に合わせて変化させる「宿主操作」という現象は、以前から知られている。例えば、アリを宿主とする一部の線

虫は、通常は黒いアリの腹部を、その地域に自生するベリー(漿果)に似た鮮やかな赤色に変色させ、さらにそれを高く持ち上げさせて目立たせることができる。変色したアリの腹部には線虫の卵がびっしりと詰まっており、鳥がこれを果実と間違えて食べると、線虫の卵はやがて本物の果実の種と共に排泄された後、糞の一部として次世代のアリの餌に利用される。こうして線虫は鳥を通して新たな宿主を得、自らの生活環を完了させるのである。また、恒温動物に幅広く寄生することが知られるトキソプラズマ原虫(*Toxoplasma gondii*)はヒトに感染する

と、感染者に命を危険にさらすような行為をさせるなどの行動変化を引き起こすのではないかとさえ言われている。

多くの寄生生物は、生活環に合わせて宿主を乗り換える必要があり、そのためには宿主の行動を変化させて適切な時期に移動の機会を得なければならない。しかし、齢の異なる複数の寄生生物が同一の宿主内にいた場合、宿主乗り換えの時期が異なるため利害が対立することになる。

マックス・プランク進化生物学研究所(ドイツ・ブレン)のNina HaferおよびManfred Milinskiはこのたび、寄生生物としてサナダムシの一種*Schistocephalus solidus*、宿主として小型甲殻類であるカイアシ類、カワリオオケンミジンコ(*Macrocyclus albidus*)を用い、同一宿主内に寄生生物個体が複数存在する場合の影響について調べた。*S. solidus*の生活環には3種類の宿主が必要で、第1中間宿主のカイアシ類から第2中間宿主の魚類、そして終宿主の鳥類へと捕食を介して移り住む。

### 体内に宿る死神

Milinskiらの研究チームなどはこれまでに、魚類に寄生するにはまだ早過ぎる若齢の*S. solidus*に感染したカイアシ類は、未感染の個体に比べて動きが鈍く、結果として魚類の餌にはなりにくいことを示している<sup>2</sup>。この*S. solidus*はやがて、十分に成長して魚類に感染できる段階になると、宿主の動きを未感染個体よりも活発にさせて、魚類に見つかって捕食されやすいようにする。

HaferとMilinskiが今回*Evolution*で発表した論文<sup>1</sup>によれば、1個体のカワリオオケンミジンコに2個体の*S. solidus*を感染させたところ、それらが同齢の場合は、宿主を乗り換える段階になると協力し合ってケンミジンコの動きを活発化させ、その効果は単一の*S. solidus*が感染した場合よりも大きかったという。一方、齢の異なる2個体の*S. solidus*が感染した場合では、齢の高い個体が必ず競



サナダムシの一種 *Schistocephalus solidus* の第1中間宿主であるカワリオオケンミジンコ (*Macrocyclus albidus*)。その体内では、*S. solidus* の複数個体がマインドコントロールの主導権をめぐる争いを繰り広げることがある。



争に勝ち、ケンミジンコの行動はほぼこの年長個体の成長に伴ってのみ変化し、若齢個体の影響が表れることは全くなかった。

また、目的の異なる2個体の競争の結果、互いの活動の影響が相殺されて宿主の行動が単一個体感染よりも低いレベルとなる、ということもなかった。Haferによれば、これは成熟個体が若齢個体の活動を「妨害」していることを示唆しているという。「若齢個体が自らの活動を停止するとは考えられないからです」と彼女は説明する。実際、若齢個体が成長して宿主を乗り換える時期になると、ケンミジンコの動きは同齢2個体感染時に似た、相乗的な活発化を示した。これは若齢個体が宿主操作の能力を失っていないことを示している。ちなみに、年長個体は相手が若齢の2個体でも競争に勝ったという。

ブルゴーニュ大学(フランス・ディジョン)で宿主と寄生物との相互作用を研究するFrank Cézillyは、この研究が実験室培養したケンミジンコを使用していることに触れ、信頼できる興味深い結果だと評価する。これまでの研究では、多くが自然環境で感染した宿主個体を用いており、宿主の行動変化が本当にその寄生物によってもたらされたのかどうか、判断することが不可能だったからである。

しかし、*S. solidus*がカワリオオケンミジンコの行動を変化させるメカニズムは明らかになっていないため、一方の個体がもう一方の個体を「積極的に妨害している」と決め付けるのは危険だと、Cézillyはくぎを刺す。「妨害の可能性もありますが、年長の個体が先に始めた宿主操作に対し、若い個体が太刀打ちできないだけなのかもしれません」。

(翻訳：小林盛方)

1. Hafer, N. & Milinski, M. *Evolution* <http://dx.doi.org/10.1111/evo.12612> (2015).

2. Weinreich, F., Benesh, D. P. & Milinski, M. *Parasitology* **140**, 129-135 (2013).

# アルカリ金属の爆発の秘密が明らかに

## Sodium's explosive secrets revealed

PHILIP BALL 2015年1月26日 オンライン掲載 (doi:10.1038/nature.2015.16771)

アルカリ金属を水に入れると派手に爆発する。

化学の授業でおなじみのこの実験の反応機構が、実は長く誤解されてきたことが、ハイスピードカメラを使った研究で判明した。

金属ナトリウムや金属カリウムの塊を水中に投げ入れ、爆発を眺める。化学を使った悪ふざけの定番ともいえるこの爆発反応は、アルカリ金属の高い反応性を説明する実験として、何世代にもわたり化学を学ぶ学生たちを驚嘆させてきた。ところが今回、これまで単純明快とされてきたその反応機構の裏に、一連の興味深いプロセスが隠されていたことが明らかになった<sup>1</sup>。

アルカリ金属が水と接触して起こる爆発は、金属と水との反応で発生した水素ガスが、同じく反応で生じた熱によって発火することに起因する、と長く考えられてきた。しかし、チェコ共和国科学アカデミー(プラハ)のPavel Jungwirthらを中心とする研究チームはこのたび、この爆発がこうした単純な化学反応でなく、金属からの電子放出と内部に残された陽イオンの電氣的反発という意外な現象によって引き起こされることを発見し、*Nature Chemistry*に報告した<sup>1</sup>。

神経科医で化学愛好家でもある、著名な作家オリヴァー・サックスは、著書『Uncle Tungsten』(邦訳『タングステンおじさん』)<sup>2</sup>でこの現象を「ものすごい化学現象」と称し、その様子をこう書いている。「たちまち火がついたナトリウムは、狂った流れ星のように水面を駆けずりまわり、辺り一面を黄色い炎の海にした」。

金属ナトリウムは室温では銀白色の固体で、ナイフで切れるほど軟らかく、水との接触で水酸化ナトリウムと水素を生じる。金属カリウムも同様に軟らかく、

室温で銀白色の固体となるが、水とはナトリウムよりも激しく反応して水酸化カリウムと水素を生じる。これらの反応は大量の熱を放つため、発生した水素が発火して爆発すると考えるのは自然なことだろう。

化学反応が暴走して爆発を起こすには、反応物質同士が迅速に効率よく混ざり合わなければならない、とJungwirthは説明する。しかし、アルカリ金属と水の反応では水素の他に水蒸気も発生するため、金属表面がこれらの気体で覆われて、水との接触が物理的に妨げられてしまうはずだ。金属表面に水が接触しなくなれば、金属は「燃料」を絶たれ、反応は次第に衰えていくだろう。だが、実際はそうはならない。それはなぜなのか？

この謎を解明すべく、Jungwirthの研究室に所属するPhilip Masonは、危険を承知の上で実験に挑んだ。実際に彼は、火を吹き消そうとフェイスシールドを外した際、金属片が顔に飛んできて、頬に擦り傷を負ったこともあったという。

アルカリ金属と水の反応は不規則で、さまざまな要因に左右される。Masonらは、こうした不確実性を取り除き、再現可能な方法で爆発の様子を観察することのできる実験手法を模索した。ナトリウムは空気に触れると表面が酸化されて爆発しなくなることがある。そこでMasonは、反応を確実にするため、室温で液体となるナトリウム-カリウム合金を使うことにした。この合金をシリン

ジに入れ、不活性ガスであるアルゴンを満たした長さ1mのガラス管の上部から定量を滴下し、ガラス管の底にためた純水中に落下させることで、金属液滴の落下距離や速度など全ての条件を一定に保った。そして、この様子を約100マイ

クロ秒 ( $\mu\text{s}$ ) という時間分解能を有するハイスピードカメラで撮影したところ、「反応の初期段階で何が起きているのか」を解明する重要な手掛かりが得られた。

まず、シリンジから滴下した金属液滴が水に触れてからわずか0.3～0.4ミリ

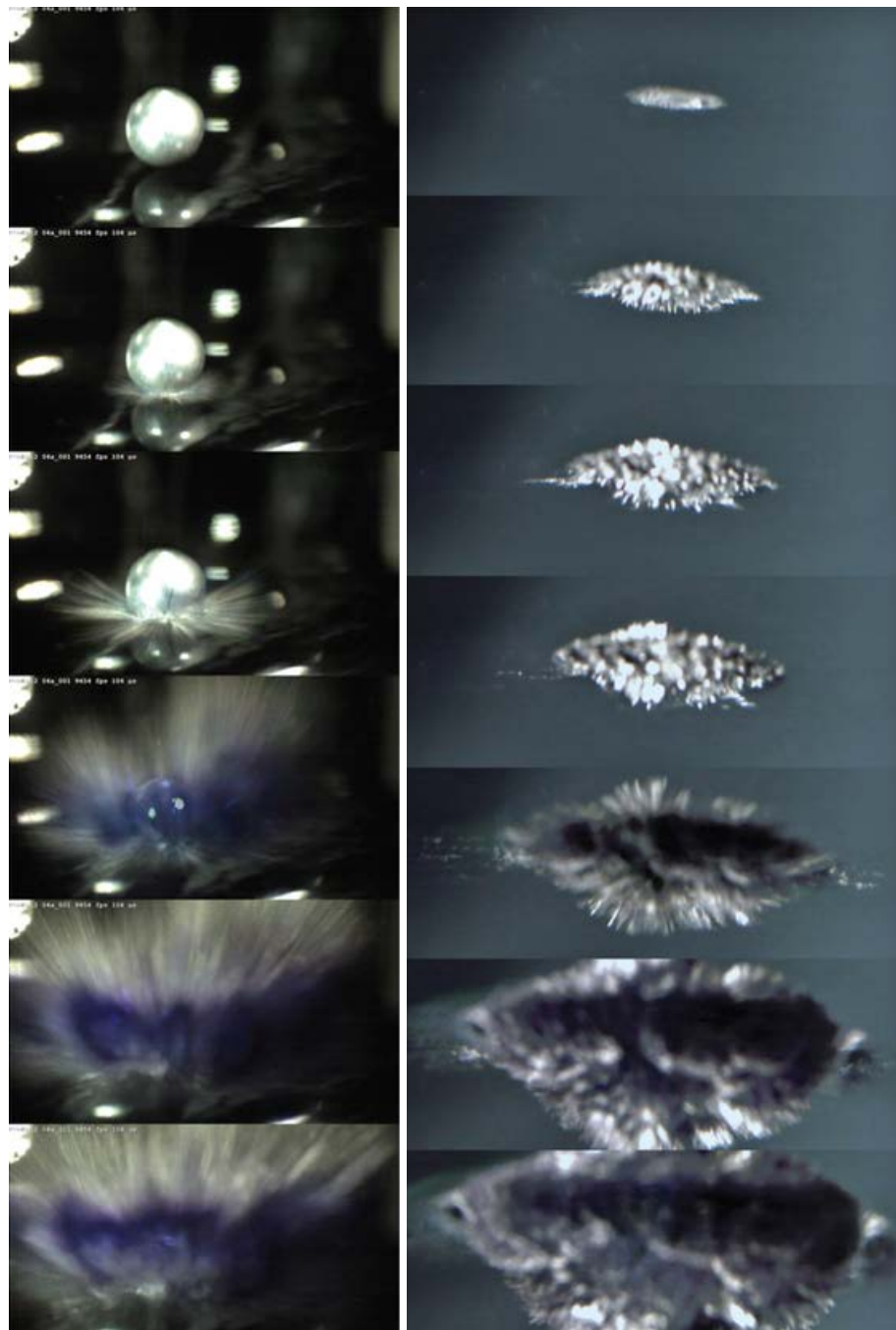
秒 (ms) 後に、液滴から針状の金属「スパイク」が無数に飛び出す様子が観察された。このスパイク発射は、化学反応で生じた水素ガスや熱に起因するとは考えられないほどの高速で起こる。また、スパイクを形成しているさなかの金属液滴の周囲で溶液が青紫色に変わっていたことも明らかになった。

これらの現象は、Masonと同じく Jungwirth 研究室に所属する Frank Uhlig が行ったコンピューターシミュレーションの結果で説明できる。19個のナトリウム原子からなるクラスターをモデルとして第一原理分子動力学シミュレーションを行ったところ、クラスター表面の各ナトリウム原子が、水との接触から数ピコ秒 ( $10^{-12}\text{s}$ ) 以内に電子を1個ずつ失い、これらの電子が周囲の水へと飛び出して、溶媒和される(水分子に囲まれる)<sup>3</sup>ことが分かったのだ。

水中で溶媒和された電子(水和電子)は、藍色を呈することが知られており、今回観察された青紫色の溶液は、金属液滴周辺に水和電子が存在することを示している。一方、電子を大量に放出した金属クラスターの内部には多くの陽イオンが取り残され、これらの陽イオン同士が強いクーロン力(静電力)によって互いに反発・解離することで「クーロン爆発」が起こり、クラスターは炸裂する。ハイスピードカメラが捉えたスパイクの正体は、クーロン爆発の様子だったのだ。

電子の移動に始まるこうした一連の現象は、金属液滴が水に触れてから1msもしないうちに完了し、その後は金属と水との化学反応に移行する。そしてクーロン爆発により形成された無数のスパイクが金属の表面積を著しく増やすことで、水との反応を暴走させてガスを発生させ、激しい爆発につながるのである。

(翻訳：藤野正美)



ナトリウム-カリウム合金の液滴が水中に落下する様子。左側は水面を斜め上から、右側は水面を斜め下から捉えた画像。金属液滴が水面に触れた直後、超高速でスパイクが形成されている様子が見て取れる。また、スパイクが成長していく過程では液滴周囲の溶液が青紫色に変化している。

1. Mason, P. E. et al. *Nature Chem.* <http://dx.doi.org/10.1038/nchem.2161> (2015).
2. Sacks, O. *Uncle Tungsten* 123 (Picador, London, 2001).
3. Young, R. M. & Neumark, D. M. *Chem. Rev.* **112**, 5553-5577 (2012).



# 結核菌ゲノムに刻まれていた ヒトの歴史

## Tuberculosis genomes track human history

EWEN CALLAWAY 2015年1月19日 オンライン掲載 (doi:10.1038/nature.2015.16733)

結核菌・北京系統株は、結核菌の中でも感染性が高く、多剤耐性のものも多い。  
この系統株が東アジアに出現したのは6000年以上前であることが分かった。

結核菌 (*Mycobacterium tuberculosis*) は、ほぼヒトにしか感染せず、ヒトの活動を介して拡散した。この菌のDNAを解読したところ、農耕の開始からソ連の崩壊まで、ヒトの歴史における主要な出来事が刻まれていることが分かった。今回、国立自然史博物館(フランス・パリ)の進化遺伝学者Thierry Wirthは、世界中から集められたヒト結核菌の臨床分離株約5000試料について解析を行った。その結果、特に脅威となっている「北京株」と呼ばれる系統株が、東アジアに6000年以上前に出現した後、抗生物質に広く耐性を獲得して殺人細菌になっていった経緯が明らかになった。この成果は、2015年1月19日に *Nature Genetics* に報告された<sup>1</sup>。

結核菌が最初に出現したのは、おそらく

約4万年前のアフリカだが<sup>2</sup>、実際にヒトへの感染が確立して蔓延するようになった時期は、ヒトが農耕を始めて定住するようになった頃だとWirthは言う。

結核菌は飛沫核感染する。そのため、ヒトが特定の場所に集まって暮らすようになったことで、ヒトからヒトへと容易に伝播できるようになったとWirthは説明する。Wirthらは以前の研究で、現在流行している全ての結核菌株の共通祖先が伝播し始めたのは約1万年前の古代の「肥沃な三日月地帯」(メソポタミアからシリア、パレスチナ、エジプト北部のナイル川のデルタ地帯に至る、半円形の地域。農耕の発祥地とされる)であることを示した<sup>2</sup>。この地域では数々の集落が形成されており、多くの人々が集まって生活していたため、「結核菌のような病

原体が感染拡大するにはうってつけでした」と、Wirthは言う。

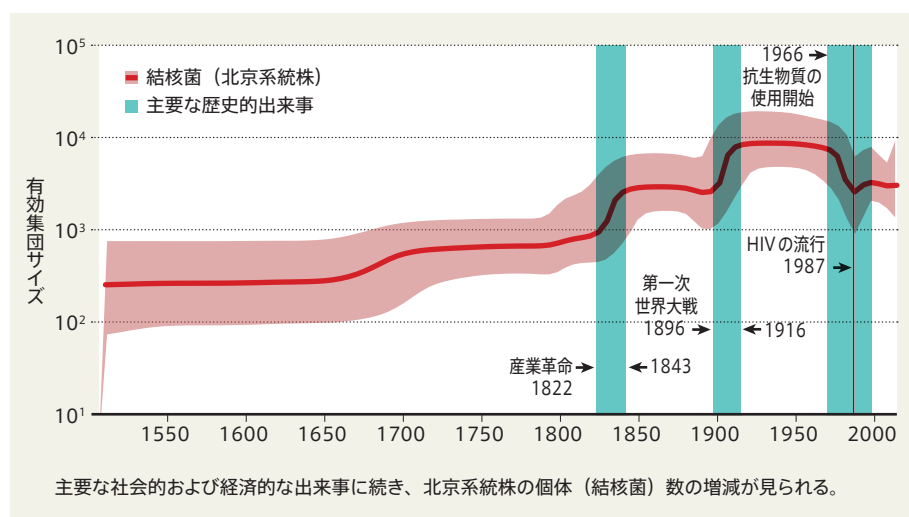
結核菌には地域性がある(地域によって特定の菌種が多い)ことが知られており、これまでの生物地理学研究から世界の結核菌株は6つの系統株に分類されている<sup>3,4</sup>。結核菌系統株の中で最も深刻な問題となっているのが「北京系統株」だ。1990年代半ばに北京周辺で同定されたこの株<sup>5</sup>は現在、世界中にその分布を拡大している。というのも、北京系統株の多くは、他の結核菌系統株に有効な抗生物質に対して耐性を示すのだ。

今回Wirthらは、99カ国から集められた北京系統株の4987臨床分離株の解析を行った。このうちの110株については全ゲノムの塩基配列を解読し、残りの株については24座位のMIRU-VNTR (mycobacterial interspersed repetitive unit - variable-number tandem repeat; 結核菌ゲノム上に存在するミニサテライトDNA中の繰り返し配列)のデータ、さらにNTF領域の塩基配列を解析することで、北京系統株が拡大した時期や、菌株間の関係を調べた。

その結果、北京系統株が出現した場所は、その名のとおり中国北東部近辺で、6600年前だったことが分かった。これは、中国の長江下流域で稲作が開始されたという考古学的証拠<sup>6</sup>とも一致する。

### 結核菌に刻まれた歴史

北京系統株が東アジアから拡大するのに、中国と中東を結ぶシルクロードに沿ったヒトの移動が役買った可能性が高いとWirthは言う。より最近では、中国からの移民の波によっても広がったと思われる。つまり、太平洋諸島に広がる北京系統株の1つは、1850年代に太平洋諸島に移り住んだ中国人によって持ち込まれた可能性がある。さらに、中央アジアの旧ソ連の共和国における北京系統株では、分岐した複数の株に同じ増加傾向が見られることから、これは1860年代～1870年代に現在のキルギスタン、カザフスタンおよびウズベキスタン周



辺で国家規模の暴動が起こっていた時期の、中国人の移住とその居住域の拡大が関係している可能性もある。

世界規模の社会的な変遷も、北京系統株の興隆を推進した要因だ。Wirthらは、110株の北京系統株の全ゲノム塩基配列解読から、北京系統株増減の経時的変化をモデル化した。その結果、北京系統株の個体数(すなわち、感染者数)は19世紀前半に急増したことが分かった。これはおそらく、産業革命の過程で都市人口が増加したためであると考えられる。結核菌数の急増は20世紀初頭にも見られ、第一次世界大戦後の都市化が進展した時期と一致している。また、この時期は、インフルエンザが大流行した時期とも重なっており、インフルエンザウイルスに罹患したことで人々がさらに結核菌に感受性になり、それが結核菌数の増加に拍車をかけたと考えられるとWirthは言う。

一方、北京系統株の個体数が減少した

1960年代は、抗生物質の使用が増えた時期だ。しかし北京系統株は、1980年代後半～1990年代初頭にかけて再び増加した。Wirthらは、この時期がHIVの流行とソ連の崩壊の間に挟まれていると指摘する。ソ連の公衆衛生制度の崩壊は、結核の増加とその多剤耐性菌株の出現の要因として、これまでも広く言及されてきた。

北京系統株は、出現から今日までにその感染力を大幅に高め、他の結核菌株を圧倒しているとWirthは言う。Wirthらは今回の研究で、抗生物質耐性や代謝、免疫応答の回避に関係する変異も突き止めており、これらの変異が北京系統株の勢力拡大に寄与した可能性があると考えている。

アリゾナ州立大学(米国アリゾナ州テンピ)の進化遺伝学者Anne Stoneは、Wirthらが調べた試料の数に感銘を受けた。Wirthらは、北京系統株の出現時

期を6600年前と算出したが、この数字は、Stoneらが昨年報告した約1200～2400年前<sup>7</sup>という見積もりとは一致しない。Stoneらの研究は、1000年前のペルーのミイラから採取した結核菌ゲノムを基盤としており、また用いた年代測定法もWirthらとは異なっている。Stoneは今回の研究結果を受け、自身の研究チームの推定結果が実際よりも新しく見積もっていたかどうかを検証したいと考えている。彼女はWirthの研究を見て、「私たちの方で、彼らのデータセットをいじくってみたいです」と言う。■

(翻訳:三谷祐貴子)

1. Merker, M. et al. *Nature Genet.* **47**, 242-249 (2015).
2. Wirth, T. et al. *PLoS Pathog.* **4**, e1000160 (2008).
3. Filliol, I. et al. *J. Bacteriol.* **188**, 759-772 (2006).
4. Gagneux, S. et al. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **103**, 2869-2873 (2006).
5. Van Soolingen, D. et al. *J. Clin Microbiol.* **33**, 3234-3238 (1995).
6. Fuller, D. Q. et al. *Science* **323**, 1607-1610 (2009).
7. Bos, K. I. et al. *Nature* **514**, 494-497 (2014).

## 匿名化されたクレジットカード 利用履歴から個人を特定

### People identified through credit-card use alone

BOER DENG 2015年1月29日 オンライン掲載 (doi:10.1038/nature.2015.16817)

クレジットカードを利用した時間と大まかな場所に関するデータがたった4つ揃うだけで、個人の身元をほぼ特定できることが示された。匿名化されたビッグデータの管理方法について、今後、議論は必至だ。

個人の身元は、どのようなデータから特定され得るのだろうか? 個人情報を取り扱い、その漏洩を防止すべき立場にある人々は、長年、この問題に頭を悩ませてきた。彼らは個人を特定しにくいように処理したデータを利用しているが、そうした工夫が役に立たないこともあるからだ。過去には、カーネギー・メロン大学(米国ペンシルベニア州ピッツバー

グ) コンピューター科学部の大学院生が、匿名化された保険記録から当時のマサチューセッツ州知事William Weldの既往歴を暴き出すという出来事もあった<sup>1</sup>。

こうした状況を見ると、今回、マサチューセッツ工科大学(MIT; 米国ケンブリッジ)のコンピューター・セキュリティ研究者Yves-Alexandre de Montjoyeらが膨大な「匿名化」されたクレジット

カードデータから個人を特定したといっても、さもありませんといったところかもしれない。

*Science* 2015年1月30日号で発表された論文<sup>2</sup>によると、de Montjoyeらは、あるOECD(経済協力開発機構)加盟国で、3カ月間にクレジットカードに加盟する1万の店舗のいずれかで買い物をした110万人のカード利用者について取引情報のメタデータ(情報源情報)の分析を行い、匿名化によりクレジットカード利用者の個人情報をどの程度保護できるかを調べた。カードの所有者に直接結びつく氏名や住所などの情報はデータから削除されていたが、彼らは、たった4件のクレジットカード利用日時と場所の情報さえあれば、90%の個人を特定することができ、それまでのカード利用履歴と紐付けできることを示した。

データの匿名性を高める方法として、購買日や場所、金額を曖昧にするというものがある。そこで、購買日を一定の「期間」に、金額を「価格帯」に、場所を





例えばレシートが4枚あれば、匿名化されたデータの中からその所有者を90%の確率で特定できる。クレジットカードの取引データから氏名と住所を削除するだけでは、真の匿名化とはいえないのだ。

1軒の店から「数ブロックの範囲内」などのようにデータの精度を落として分析を行ったが、やはり個人の特定は可能であった。また、最も特定が容易なのは「女性」と「裕福な消費者」だった。こうした人々の購買習慣にはそれぞれ独自の特徴が見られるため、取引パターンが比較的明瞭になり、追跡しやすいのだろう。

MITのデータセキュリティ研究者で、この論文の共著者であるAlex Pentlandは、ある種の属性を持つメタデータ（例えば、地理的位置情報が付加されているもの）は匿名化が特に困難になると考えている。de Montjoyeは2013年に、携帯電話で通話を行った場所に関するメタデータ（通話を中継した基地局がカバーするエリア）を利用して、それまで特定不能だと考えられていた通話者の特定に成功している<sup>3</sup>。

### 追跡される行動

これまでの研究から、購買や携帯電話での通話以外の行動パターンに関するメタデータにも、個人を特定できるだけの一意性があることが示されている。例えば2006年には、*New York Times*が、インターネットサービス会社AOL社（米国ニューヨーク）から入手したウェブ検

索データから匿名化されたユーザーを突き止めた。同じく2006年に、オンライン映画配信会社ネットフリックス社（Netflix；米国カリフォルニア州ロスガトス）が利用者の嗜好を推測するアルゴリズムの開発コンテスト開催に際し、匿名化した利用者の検索データを参加者に提供したところ、ある研究チームは利用者の氏名を特定しただけでなく、その人物がどのような政治的見解を持っているかまで予想してみせた<sup>4</sup>。

こうした状況を鑑み、メタデータの有用性を損なうことなく、完全に匿名化することは不可能だと結論付ける人も出てきた。その1人、デジタル政策研究グループ世界プライバシーフォーラム（World Privacy Forum；米国カリフォルニア州サンディエゴ）の常務取締役Pam Dixonは「今後、さらに多くの情報が入手可能になり、人々のユニークな行動にタグ付けされることで、データやメタデータの匿名化はますます困難になるでしょう」と言う。

匿名化が困難であるならば、メタデータの公開に関するプライバシー保護法を厳格化することで、悪用目的での個人消費者の特定リスクを低減することは可能だ。しかし、プライバシーの保護とその

厳格化の基準にはOECD諸国間でばらつきがある。米国でも、消費者データが流出した場合の報告義務に関する連邦法は制定されていない。

規制を現状に即したものにすることを試みには、ある程度の進展が見られる。上述のネットフリックスが開催したコンテストにおいて、提供データの匿名化が不十分であったためプライバシーを侵害されたとする利用者が起こした訴訟を契機に、米連邦政府の消費者保護機関である連邦取引委員会（FTC）は、小売業者のデータ保護に関する新たな基準を定めた。2015年1月下旬には、米国下院のエネルギー・商業委員会の商業・製造・貿易小委員会が、データ漏洩に関する連邦法の制定に関する論議を行った。データ管理者、消費者、そして犯罪者が、その行方を注視している。 ■

（翻訳：三枝小夜子）

1. Sweeney, L. *Simple Demographics Often Identify People Uniquely* Data Privacy Working Paper 3 (Carnegie Mellon Univ., 2000); available at <http://go.nature.com/v9pvv1>
2. de Montjoye, Y.A., Radaelli, L., Singh, V. K. & Pentland, A. *Science* **347**, 536–539 (2015).
3. de Montjoye, Y.A., Hidalgo, C. A., Verleysen, M. & Blondel, V. D. *Sci. Rep.* **3**, 1376 (2013).
4. Narayanan, A. & Shmatikov, V. *Preprint* at <http://arxiv.org/abs/cs/0610105> (2006).

# 双子の宇宙実験

宇宙滞在中の弟と地上の兄で遺伝子発現などを比較する

2015年3月以降、退役宇宙飛行士のMark Kellyが一卵性双生児の弟と話すには、はるか遠くへ長距離電話をかけなければならない。国際宇宙ステーション(ISS)まで。

兄と同じく宇宙飛行士になった弟のScott Kelly(51歳)は、宇宙旅行が人間の健康に及ぼす影響を調べる研究のため、ISSに1年間滞在することになっている。Kelly兄弟はDNAが同一だから、無重量環境での遺伝子発現の変化を観察して、それを地球上の準対照と同時進行で比較するというまれな機会が得られる。この他、双子の脳内血流やマイクロバイオームの構成、細胞の老化を知らせるテロメア(染色体末端の保護キャップ)の劣化速度の比較も予定されている。

ISSに搭乗した宇宙飛行士は200人を超え、Kelly兄弟も複数回の経験がある。2000年11月に初のクルーがISSに到着して以来、宇宙飛行士が長期宇宙滞在に対してどう反応するかがずっと観察されてきた。2009年に199日間滞在したMichael Barratは「まるで逆さづりになっている気分になります」と言う。「私たちは非常に厳しい訓練を受けており、全ての任務を把握しています。特に最初の2~3週間のことはしっかり頭に入っている、気分があまり良くない場合も訓練とチェックリストのおかげでしのげるのです」。

米航空宇宙局(NASA)は長期間の宇宙滞在が身体に及ぼす影響をすでによく把握しており、そうした症状についても双子をモニターする予定だ。

(翻訳協力:粟木瑞穂)

## 宇宙滞在の影響

無重量環境は人体をどう変える？

### 病気

無重量環境では多くの宇宙飛行士がまず頭痛や倦怠感、宇宙酔いを経験する。これらの症状は2~3日で身体感覚系が順応すると消える。

### 血流

打ち上げ時には血液が頭に上る。宇宙でも無重量のせいで身体上部への血液流入が続く。時間がたつと、地上では下半身にあった血液の約10%(1~2l)が頭に集まる。この「膨れ顔・鳥脚」効果を抑えるには圧カズボンを用いる。

### 眼

シャトル乗組員の29%とISS乗組員の60%が飛行中の視力低下を報告している。多くは遠視や目のかすみを訴えた。おそらく頭蓋中の圧力変化によって眼球が平たくなったためだ。

### 背骨

脊椎に圧力をかける重力がないので、宇宙飛行士は一般に身長が5~8cm伸びる。これに伴い、背中の痛みや神経障害が生じることがある。

### 骨\*

宇宙では骨が重みを支える仕事が減るので、骨量が減る。1カ月に1~2%の割合で減少し、特に骨盤のように重みがかかる骨は骨折の危険性が高まる。地球帰還後、骨密度が完全に戻るまで3年かかる場合もある。

### 免疫系

いくつかのタイプの免疫細胞が活性化し、アレルギー反応が強くなったり、発疹が生じ続けたりする。Kelly兄弟の実験では、2人にインフルエンザワクチンを接種して免疫系の応答を観察する予定。

### 筋肉\*

ISS滞在者は1週間ほどで筋肉を20%も失う可能性がある。特に影響を受けるのは、ふくらはぎの筋肉と大腿四頭筋、背中や首の筋肉などだ。いずれも地球上ではかなりの重量を支えている。筋肉喪失を抑えるため、宇宙飛行士は毎日2時間半運動する。



\*これらは人体が新たな平衡を求めるホメオスタシスの適応であり、変化が問題になるのは地球に帰還してから。



# GM 生物を生物学的に封じ込める 最新手法

## GM microbes created that can't escape the lab

ELIE DOLGIN 2015年1月22日号 Vol. 517 (423)

「自然には存在しないアミノ酸」がなければ生きられないように  
遺伝子組換え (GM) 生物の代謝系を書き換えるという、  
強固な生物学的封じ込め法が開発された。

遺伝子組換え技術を批判する人々は、以前から、遺伝子を改変された生物 (GM 生物) が環境に逃げ出すことを懸念していた。2015年1月に米国の2つの研究チームが *Nature* に発表した生物学的封じ込めの戦略<sup>1,2</sup> は、こうした懸念の一部を払拭し、農業・医療・環境浄化などの領域で遺伝子組換え生物の活用の幅を広げる可能性がある。

2つの研究チームが作り出した遺伝子組換え細菌は、天然には存在しないアミノ酸に依存したタンパク質で構成されており、実験室で自然界には存在しないアミノ酸を与えられているかぎりによく成長し、元気でいられる。実際に、非天然型の人工アミノ酸を与えずにこの細菌の培養を試みる実験を何度か行ったが、1000億 (10<sup>11</sup>) 個以上の細菌のうち20日を越え

て生き残ったものは1個もなかった。

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) の合成生物学者で、今回の2本の論文のうちの1本の著者である Dan Mandell は、「我々に検証できるかぎりでは、この細菌株が外に逃げ出すことはないでしょう」と話す。

この遺伝子組換え大腸菌の改変された DNA が天然の DNA と交換されることもない。この細菌がタンパク質合成に用いる生化学的言語 (遺伝暗号) は、全ての生物に共通する生化学的言語とはもはや別物であるからだ。もう1つの研究チームを率いたエール大学 (米国コネチカット州ニューヘイブン) の合成生物学者 Farren Issacs は、「遺伝子組換え生物の安全性と封じ込めを最初から万全にしておくことが、幅広い利用や開放環境での

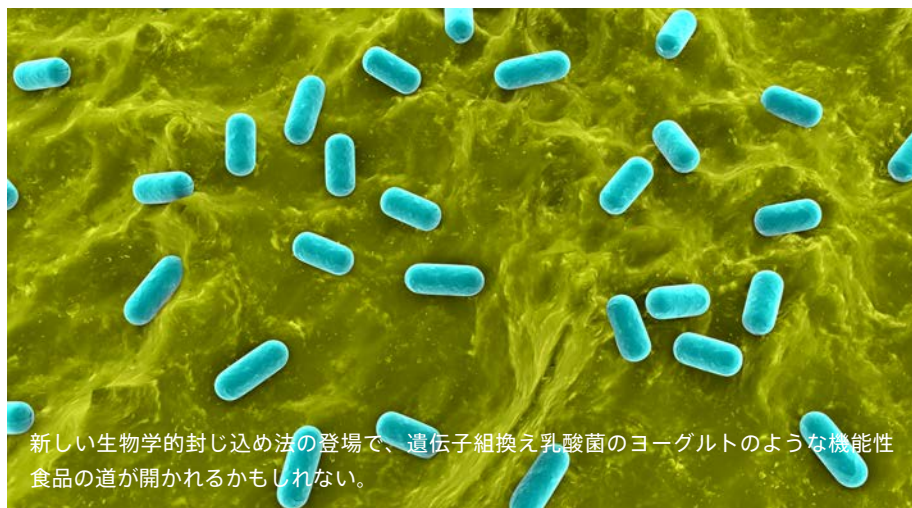
利用を可能にします」と説明する。

遺伝子組換え細菌を環境から隔離することを可能にする生物学的封じ込め方法が開発されれば、薬物や燃料の生化学的産生をより安全に行えるようになるだけでなく、こうした細菌を制御下で人体や環境に放出することも可能になる。インペリアル・カレッジ・ロンドン (英国) の合成生物学者 Tom Ellis は、今回の研究には参加していないが、「物理的封じ込めは過去のものになるかもしれません」と言う。

この新しい技術は、Mandell の所属するハーバード大学医学系大学院の遺伝学者 George Church の研究室で生まれた。2013年、Church らのチームは、遺伝暗号を再プログラミングされた大腸菌 *Escherichia coli* 株を合成したと報告した<sup>3</sup> (この論文には Isaacs も名を連ねる)。この大腸菌では、mRNA 上の UAG という3つの塩基配列からなる終止コドン (アンバーと呼ばれる) が、「タンパク質の合成を停止させる」という本来の指示ではなく、「タンパク質に新しい種類のアミノ酸を組み込め」という指示として認識される。

Church と Isaacs の遺伝子組換え細菌は、どちらも非天然型アミノ酸に依存するようにしてある。Isaacs らのチームは、細菌の生存に必須のタンパク質の中に、全体の機能に影響を及ぼすことなく合成アミノ酸を組み込めるような部位をゲノムシーケンシングにより見いだした。一方、Church のグループはタンパク質の構造から出発して、人工アミノ酸の取り込みを促す要素を追加した。「私たちの10年にわたる研究の成果です」と Church は言う。

彼らの大腸菌は、天然の大腸菌よりもウイルスに対する抵抗性が強い。ウイルスの遺伝暗号と宿主である大腸菌の遺伝暗号が一致していないからである<sup>3</sup>。今回の研究では割り当てを変更したコドンは1種類だけだったが、Church らの研究チームは、先を見越して7種類のコドンの割り当てを変更できるようにしよう



新しい生物学的封じ込め法の登場で、遺伝子組換え乳酸菌のヨーグルトのような機能性食品の道が開かれるかもしれない。

としている。「あらゆるウイルスへの抵抗性を持たせ、安全性を確保するのに、十分以上の効果があるでしょう」と彼は言う。

Isaacsは、これとは違った安全保護システムも開発した。大腸菌を、その遺伝子を発現させるのに必要な合成化合物を含む環境でしか成長できないようにしたのだ。彼は2015年1月に *Nucleic Acids Research* にこの研究を発表している<sup>4</sup>。ニューヨーク大学ランゴン医療センター（米国）のJef Boekeとエディンバラ大学（英国）のPatrick Yizhi Caiが率いる研究チームは、大腸菌の代わりに酵母で同様の手法を実現しようと取り組んでいる。産業界でもバイオテクノロジー分野でも広く利用されている酵母は、遺伝物質が染色体の中に詰め込まれている点で、細菌よりも動物や植物に近い。

「この手法は、大腸菌以外の生物にも容易に応用できるようになるはずで」とIsaacsは言う。彼のチームは現在、合成化学物質と合成アミノ酸の両方に依存する細菌を作り出そうとしている。「私が考える究極の生物学的封じ込めは、1つの生物に対し同時に複数のアプローチが有効な状態になっていることです」とIsaacs。

Woodrow Wilson International Center for Scholars（研究者のためのウッドロウ・ウィルソン国際センター；米国ワシントンDC）の科学技術イノベーションプログラムの上級研究員Todd Kuikenは、「規制当局は、そうした生物への対応に頭を悩ませることになるでしょう」と言う。「我々は今や、完全に合成された生物について考える段階に来ています。彼らを環境に放出してしまった後に、どうやって評価すればよいのでしょうか？」。

（翻訳：三枝小夜子）

1. Mandell, D. J. et al. *Nature* **518**, 55–60 (2015).
2. Rovner, A. J. et al. *Nature* **518**, 89–93 (2015).
3. Lajoie, M. J. et al. *Science* **342**, 357–360 (2013).
4. Gallagher, R. R., Patel, J. R., Interiano, A. L., Rovner, A. J. & Isaacs, F. J. *Nucleic Acids Res.* **43**, 1945–1954 (2015).

## ネアンデルタール人と現生人類は隣り合って生活していた

### Neanderthals gain human neighbour

EWEN CALLAWAY 2015年1月29日号 Vol. 517 (541)

イスラエル・マノットの洞窟で、約5万5000年前に中東に住んでいた  
新人型ホモ・サピエンスの頭骨が初めて発見された。  
この年代の中東にはネアンデルタール人が先住していたことが  
化石から示されており、彼らが共存していた可能性が高まった。

イスラエルで発見された約5万5000年前の頭骨断片は、ネアンデルタール人と混血した人類集団のものかもしれない。アマチュアの洞窟探検家が洞窟の奥深くで発見したその頭骨断片は、ホモ・サピエンス（現生人類）がアフリカから欧州へと渡った旅に関する化石記録の中で大きな空白部分を埋めるものでもある。

その詳細は、2015年1月28日に *Nature* 電子版に掲載された<sup>1</sup>。この研究の中心となったIsrael Hershkovitzは、「これでネアンデルタール人の隣に生きていたホモ・サピエンスの頭骨を現実的に確保することができました。もしかするとこの人は、ネアンデルタール人との混血が可能な人だったのかもしれませんが」と話す。Hershkovitzは、テルアビブ大

学（イスラエル）の自然人類（形質人類）学者だ。

ネアンデルタール人（ホモ・ネアンデルターレンシス）、ならびに古代および現代のホモ・サピエンスのゲノムに関する研究では、両種が6万～5万年前に中東のどこかで混血したことが示唆されている<sup>2</sup>。しかし、この説には弱点があった。ホモ・サピエンスがアフリカを出発してから欧州とアジアに定住するまでの重要な期間に生存していた解剖学的現生人類（訳注：現代型ホモ・サピエンスと同様の骨格形態特徴を有する人類のこと）の遺骨が、中東で発見されていないことだ。

2008年、イスラエル北部のガリラヤ湖付近を開発するために土地を切り開いていたブルドーザーが、1万5000年以



この「スカルキャップ（頭蓋冠）」は、現生人類がアフリカの外へ広がったときにたどった道筋の空白を埋めるものだ。





イスラエルのガリラヤ湖付近にあるマノット洞窟。内部に通じる入り口は、2008年に土地開発工事のブルドーザーが偶然発見した。

上にわたって封鎖されていた鍾乳洞の入り口を発見した。最初にその洞窟に立ち入ったのはアマチュアの洞窟探検家たちで、探検チームは岩棚の上にあった割れた骨を発見した。それは人骨で、頭骨の上部であった。イスラエル考古学庁はすぐにマノット洞窟の全面的な調査を開始し、埋もれた石器を複数地点から発見した。発掘は今なお続けられている。

Herskovitzによれば、その頭骨は初期のアフリカ人や後の欧州人に形が似ており、間違いなくホモ・サピエンスのものであるという。その骨片を覆っていた方解石のパチナ（薄層）に含まれる放射性ウランから、骨が約5万5000年前のものであることが分かった。この結果は、「マノットの人々が前期旧石器時代の欧州人集団の祖先と考えられる」ことを意味する、とHerskovitzは言う。

マノットの人々は、ネアンデルタール人と混血した人類の最有力候補でもある。その混血のおかげで、現在の全ての非アフリカ人には、ネアンデルタール人のDNAが少しずつ残されている。マノッ

ト洞窟は、年代の近いネアンデルタール人の骨が発見された別の2カ所の遺跡からそれほど離れていない。「レバント地方南部は、解剖学的現生人類とネアンデルタール人が何千年にもわたって隣り合わせに居住していた唯一の場所です」とHerskovitzは語る。今回発見された頭骨のDNAにネアンデルタール人の血統が含まれることが見いだされればこの上ない証拠になるのだが、この地域の気候は温帯のため、古代のDNAが保存されている可能性は低いと考えられる。

マックス・プランク進化人類学研究所（ドイツ・ライプチヒ）の古人類学者Jean-Jacques Hublinも、その骨片からDNAが回収される可能性は極めて低いと考える。しかし、発掘が進むことで、DNAの残存に十分な低温環境に置かれていた人骨が見つかることを期待しているという。こうしたものがもし発掘されて、マノットの頭骨と石器のような日常生活上の遺物が結び付くようなことがあれば、マノットの頭骨と初期欧州人とのつながりを強く裏付けることができるか

もしれない。ただ、これまでに発見されている人工物は、頭骨よりもはるかに新しいものと考えられている。「頭骨は手にしましたし、考古学的遺物が存在する遺跡もあるのですが、頭骨と遺物の間に関係がないのです。ちょっとじれったいですね」とHublinは悩む。

チーベンゲン大学（ドイツ）の古人類学者Katerina Harvatiは、「この標本は本当に重要で素晴らしいものです。測定結果の年代が正しいことが前提ですが、現生人類がネアンデルタール人と同じ時期に近東に存在したことを初めて示したのですから」と評価する。また彼女は、「これまで、この年代にこの地域で両種が共存していたことさえ、裏付ける証拠はありませんでした。従って、マノットで発見された頭骨はパズルの重要なピースなのです」と語る。

（翻訳：小林盛方）

1. Herskovitz, I. et al. *Nature* <http://dx.doi.org/10.1038/nature14134> (2015).
2. Fu, Q. et al. *Nature* **514**, 445-449 (2014).

# 脳を膨らませて ナノスケールの細部を観察

## Blown-up brains reveal nanoscale details

EWEN CALLAWAY 2015年1月9日 オンライン掲載 (doi:10.1038/nature.2015.16667)

紙おむつの吸収体に利用される材料を使って脳組織を膨張させることにより、一般的な光学顕微鏡を使って、わずか60nmの特徴まで解像することができた。

顕微鏡は生きた細胞や組織を大きく見せるが、実際に大きくすることができると言ったらどうだろう？

そんなのは『不思議の国のアリス』を読み過ぎた科学者の夢物語だと思われるかもしれない。けれどもこの概念は、今回編み出された技術の基礎となった。この手法を用いれば、普通なら光学顕微鏡を使って解像でき、脳全体を分子レベルで詳細に画像化することが可能になるという。

膨張顕微鏡法 (expansion microscopy) と名付けられたこの手法では、おむつの吸収体としておなじみの材料を利用して生物組織を物理的に膨張させる。マサチューセッツ工科大学 (MIT; 米国ケンブリッジ) の神経工学者 Edward Boyden は、2014年12月に米国立衛生研究所

(NIH; メリーランド州ベセスダ) で開かれたシンポジウムで、MITの同僚 Fei Chen および Paul Tillberg とともに開発したこの技術について発表を行った (訳註: この成果は *Science* 2015年1月30日号に掲載された。Chen F., Tillberg P. W. & Boyden E. S. *Science* 347 543-548 (2015))。

### 回折限界との戦い

膨張顕微鏡法は、その研究により3人の科学者が2014年のノーベル化学賞を受賞した「超解像顕微鏡法」の新機軸といえる。どちらの手法も、物理法則による限界を突破しようとするものだ。1873年、ドイツの物理学者エルンスト・アッベ (Ernst Abbe) は、普通の光学顕微鏡では約200nm (可視光の中で最も短い波長の半分程度) 以下しか離れていない

2つのものを識別することはできないだろうと考えた。この「回折限界」より近接しているものを見ようとすると、ぼやけてしまう。

超解像顕微鏡法は、タンパク質に蛍光分子を結び付け、蛍光が発生する位置を高い精度で特定することで、アッベの回折限界を乗り越える手法だ。細心の注意を払えば、今やこの手法で互いに約20nmしか離れていないものも識別できるようになったが、高価で特殊な装置が必要であるし、脳や腫瘍の切片などの厚みのある構造の解像は困難だ。

Boyden や他の多くの神経科学者たちは、ニューロン集団や脳全体のシナプス (2個のニューロンが情報をやりとりする結合部) におけるタンパク質の位置などを、分子レベルで解明しようと努力してきた。

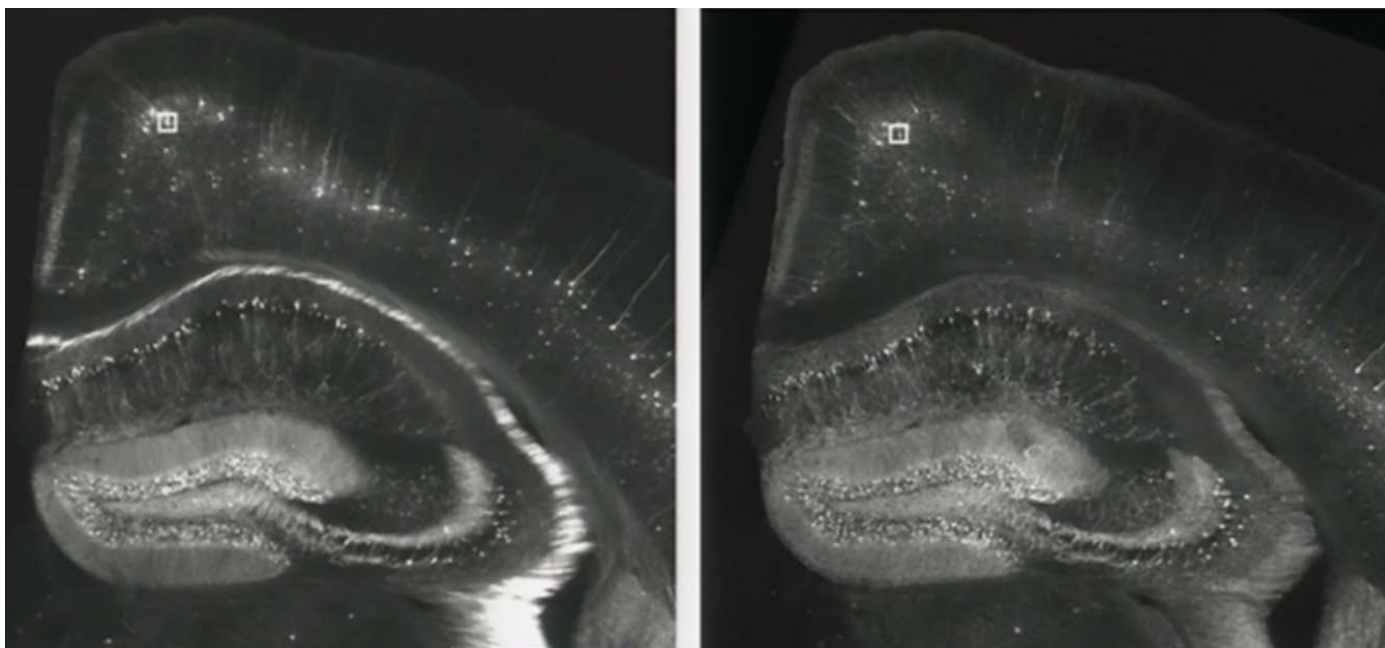
Boyden はシンポジウムで、「我々は、全てを大きくすることが可能かどうかを研究しています」と語った。彼らが目を付けたのはアクリル酸塩という化学物質だった。この物質は、彼らの目標にとって都合の良い特性を2つ持つ。1つは、目の詰んだ網目状構造を作ってタンパク質を整然と捕捉できることで、もう1つは、水の存在下で膨張することだ。アクリル酸塩は、おむつの吸収体になる材料である。Boyden がこれを使って観察したい組織を膨張させると、どの方向にも約4.5倍の大きさになった。

### 水を加えるだけ

Boyden の手法では、まず、生体組織を数種類の化学物質で処理して透明にする。次に、特定のタンパク質をアクリル酸塩に結合させるための蛍光分子タグを付け、アクリル酸塩モノマーを組織に浸透させる。このモノマーの重合反応を開始させると、組織内でアクリル酸塩ポリマーの網目状構造ができる。その後、組織のタンパク質を分解し、残ったアクリル酸塩ポリマーに水を加えると、おむつの吸水体と同じように水を吸って膨張し、網目状構造に結合している蛍光タ







マウスの脳切片（左）に吸水性の高いアクリル酸塩を加えると、全ての方向に約5倍に膨張させることができた（右。比較しやすいように倍率を小さくしてある）。解剖学的構造は膨張の前後で基本的に変化していないことが分かる。

グの間隔もあらゆる方向に広がっていく。こうして、最初は光学望遠鏡では識別できないほど近接していた蛍光タグが、はっきり分かれて見えるようになる。Boydenは、この手法を用いることで、最初は60nmしか離れていなかったものを解像することができると述べた。

重要なのは、このプロセスがタンパク質の相対的な配向と相互連結を基本的に保存し、細胞のその他の構造を元のままに保つことだ。Boydenのチームの計算によると、タンパク質の相対的な位置は1～4%しか歪まないという。

Boydenは、膨張顕微鏡法は他の超解像顕微鏡法に負けない技術だと主張する。彼らは、膨張させたマウスの脳組織を使った実験において、シナプス前部と後部に位置する2個のタンパク質の間の距離を測定したところ、その結果は超解像顕微鏡法での測定値<sup>1</sup>とほぼ同じであったという。

三次元の複雑な組織の画像化であれば、膨張顕微鏡法の方がより良好な結果が得られるかもしれないとBoydenは言う。彼はシンポジウムで、マウスの脳の海馬を0.5mmの厚切りにしたものの

画像を、隣り合うニューロン同士の結合が分かるスケールで示した。そして、同じ画像を拡大して、神経伝達物質が放出されるシナプスボタンと呼ばれる部位の微細な構造も明らかにしてみせた。Boydenのチームは、ショウジョウバエやゼブラフィッシュの脳にも膨張顕微鏡法を用いており、彼らと共同研究を行っているグループは、ヒトの脳の研究にこの手法を用いている。

### 限界のその先へ

カリフォルニア工科大学（米国バサデナ）の神経科学者Viviana Gradinaruは、Boydenの手法は、科学者が生物組織を変化させることでハードウェアの限界を乗り越えた例の1つだと評価する。2013年、Gradinaruとスタンフォード大学（米国カリフォルニア州）のKarl Deisserothが率いるチームは、丸ごとの脳組織から脂肪や他の分子を除去して透明にし、厚い切片を光学顕微鏡で観察できるようにする手法について報告した<sup>2</sup>（*Nature* ダイジェスト 2013年7月号8ページ「脳を透明化する革新的技術！」参照）。2014年には、Gradinaruのチームが、マウスの

脳以外の組織や全身にこの手法を応用した<sup>3</sup>。彼女はBoydenのアプローチについて、「素晴らしいと思います」と言う。

一方、シドニー大学（オーストラリア）の顕微鏡法の専門家Guy Coxは、「確かに巧妙な手法ですが、どれほどの実用性があるのかまだ分かりません」と慎重だ。彼は、「有効な活用先があるとしたら、既存の超解像顕微鏡法と一緒に用いて、細胞全体ではなく小さめの巨大分子複合体について、限界のもう少し先を目指すくらいではないでしょうか」と話す。

2014年にノーベル化学賞を共同受賞したマックス・プランク生物物理化学研究所（ドイツ・ゲッチンゲン）の所長を務めるStefan Hellは、Boydenの手法は興味深く、もっと先に進めてみる価値があると言う。彼によると、1990年代初頭にロストック大学（ドイツ）の研究者たちが同様のアイデアを提案していたという。「Boydenらは、実際に使える解決法を見つけたようですね」とHell。

（翻訳：三枝小夜子）

1. Dani, A., Huang, B., Bergan, J., Dulac, C. & Zhuang, X. *Neuron* **68**, 843-856(2010).
2. Chung, K. et al. *Nature* **497**, 332-337(2013).
3. Yang, B. et al. *Cell* **158**, 945-958(2014).

# うつ病治療薬として 臨床試験が進むケタミン

## Rave drug tested against depression

SARA REARDON 2015年1月8日号 Vol. 517 (130-131)

精神疾患に対する新薬がほとんど登場しないことから、麻薬の一種であるケタミンに製薬会社や医師から大きな期待が寄せられている。しかし、それが高じて、十分なデータがまだ揃っていないにもかかわらず、うつ病治療用に処方され始めている現状には懸念も出ている。

精神活性作用から、通称「スペシャルK」とも呼ばれる麻薬ケタミンに、製薬業界が熱い視線を注いでいる。ケタミンは現在、臨床現場でヒトや動物の麻酔薬として使われているが、うつ病や双極性障害、自殺行動に対しても有効な治療薬になることが次第に明らかになってきている。

しかも、ケタミンは即効性の点で際立っている。従来の抗うつ剤は一般に、効き目が表れるまで数週間かかるが、ケタミンは投与後わずか2時間でうつ症状を改善する。「ケタミンは、うつ病治療の常識を吹き飛ばしてしまいました」と、マウント・サイナイ病院（米国ニューヨーク市）の精神科医James Murroughは話す。

製薬各社は現在、特許の取得可能なケタミン製剤を開発しようとしのぎを削っており、その一方で研究者らも、この化合物が脳内で働く仕組みを解明しようと研究レースを繰り広げている。一方、うつ病患者に適応外使用（医師の判断で、承認された効能以外の目的で医薬品を使用すること）としてケタミンを処方する医師の数が増えているが、長期的な作用についてはまだほとんど分かっておらず、その点を懸念する医師もいる。

ケタミンをめぐるこの熱狂ぶりは、新しい抗うつ剤がどれほど必要とされているかを如実に示していると、米国立精神衛生研究所（NIMH；メリーランド州ベセスダ）の所長Thomas Inselは解説す

る。実際、2010年前後から現在までに多くの製薬会社が精神保健部門を閉鎖しており、うつ病治療の医薬はここ数十年にわたって目立った進展がないままだ。

現在最も一般的な抗うつ剤は、脳内のセロトニン経路もしくはノルアドレナリン経路（一部の抗うつ剤はこの両方の経路）を標的としている。しかしケタミンは、記憶や認知に関わるグルタミン酸経路の成分であるNMDA受容体に作用する。この経路がうつ病に関わっていると分かったのは数年前のことで、ケタミンに関する研究の過程で明らかになったのだとMurroughは話す。

2013年にMurroughのグループは、それまでで最大規模の被験者73人を対象とする、ケタミンの適応外投与の臨床試験について報告した。この試験の結果、3種類かそれ以上の種類の抗うつ剤でも効果が得られなかった患者の64%で、ケタミンの投与後24時間以内にうつ症状の軽減が見られた。鎮静剤ミダゾラムを投与した第2の被験者群では、うつ症状の軽減は28%にとどまった（J. W. Murrough *et al.* *Am. J. Psychiatry* 170, 1134-1142; 2013）。Murroughらは現在、ケタミンの作用機序を解明しようと、ケタミン投与患者の脳の画像化と解析を進めているところだ。

ケタミンがうつ病治療薬として有望であることを裏付ける結果を得たMurrough

は、うつ病患者に対するケタミン投与がさらに広がる前に、まず作用の長期観察研究を行うべきだと主張する。また、ペンシルベニア大学（米国フィラデルフィア）の生命倫理学者Dominic Sistiは、すでにケタミンを標準的な医薬の1つと見なしている医師が多過ぎることを憂慮している。ストーニー・ブルック大学（米国ニューヨーク州）の精神科医Kyle Lapidusは、ケタミンの投与方法についてはこれからも研究を行っていく必要があると話す。彼はすでに、何人かの適応外患者にケタミンを処方しており、自分と同じことをしている医師は米国全土に何十人もいると推測する。ケタミンには精神活性作用があり、治療レベルの低用量でも現実からの解離（解離性）や体外離脱の感覚を生じることが多く、それが1時間弱続く。快楽を得る目的で用量をさらに多くすると、重度の見当識障害に鮮やかな幻覚を伴った「Kホール」という状態を体験する。

一方、製薬会社の立場からすると、うつ病治療薬として特許を取得できるようなケタミン製剤を開発して、ぜひとも利益を上げたいところだ。ケタミンの構造的異型である「エスケタミン」を含有する点鼻薬は、2013年に米国食品医薬品局（FDA）のお墨付きともいえる「画期的な治療薬（breakthrough therapy）」の指定を受けた。この指定を得たことで、エスケタミン製造元のジョンソン・エンド・ジョンソン社（米国ニュージャージー州ニューブランズウィック）は法的な手順を素早く有利に進めることができる。同社は、2015年の早期に被験者200人に関する研究結果を発表する予定であり、神経科学分野の主任研究者であるHusseini Manjiは、最初の結果に「良い手応えを感じている」と話す。

米国イリノイ州エバンストンに本社を置くノーレクス社（Naurex）は2014年12月に、被験者386人を対象とする臨床試験の結果を発表した。それによると、同社のケタミン様薬剤GLYX-13は、うつ病患者の約半数で症状を改善し、幻



覚の副作用もなかった。ロシュ社（スイス・バーゼル）も、グルタミン酸経路を標的とする「decogurant」という薬剤について被験者357人を対象に行った臨床試験の結果を、2015年春に公表する予定である。

精神活性作用が弱いとか全くないケタミン様薬剤の開発が進められているが、その作用が欠点とされる理由は明確でないと Sisti は話す。また彼は、非解離性だが高価な特許薬と、未変型で解離性だが特許薬より安いケタミンがあり、どちらも同じように効く場合、高い特許薬を患者に処方することの方が倫理的な問題になり得ると指摘する。

ケタミンの即効性は特に自殺行動の予防という面で期待できると、NIMH の Carlos Zarate は話す。今にも自殺を試みそうな人を、ケタミンを投与して数日もしくは数時間で帰宅させられるかもしれない。治療のために何週間も入院してもらう必要はなくなるのだ。Zarate のチームは、臨床的なうつ症状があろうとなかろうと、ケタミンは自殺願望に対して特異的に作用するらしいことを明らかにした (E. D. Ballard *et al.*, *J. Psychiatr. Res.* 58, 161–166; 2014)。この結果から考えると、自殺行動はうつ病とは別なものなのかもしれない。Zarate は現在、約 50 人のうつ病患者（自殺願望のある患者を含む）にケタミンを投与し、効果を調べているところだ。

Zarate のチームは、2015 年春にも、過去 2 週間以内に自殺を試みた人を複数年にわたって調べる研究に着手する予定である。そうした被験者の脳活動を画像化し、1 年以上前に自殺を試みた人や、自殺を試みたことが一度もないうつ病患者の脳活動と比較するのである。自殺を試みてから間もない人には、ケタミンの臨床試験に参加してもらう。またそれと同時に、自殺願望の強い人の脳の画像についてもさらに調べたいと Zarate は考えている。 ■

(翻訳：船田晶子)

## 「バイオシミラー医薬品」としての承認に踏み切る米国 FDA

### First biosimilar drug set to enter US market

HEIDI LEDFORD 2015 年 1 月 15 日号 Vol. 517 (253-254)

バイオシミラー（バイオ後続品）は、先行品より低価格というメリットがあるが、科学、規制、特許のそれぞれの局面で課題を抱えている。

米国食品医薬品局 (FDA) が、数年にわたる議論を経て、バイオシミラーの販売承認に踏み切る見通しだ。バイオシミラーとは、がん、自己免疫疾患などの治療に用いる複雑で高価なバイオ医薬品の「後続品」のことで、先行品より低価格で販売される。がん治療に用いられているアムジェン社 (米国カリフォルニア州サウザンドオークス) の免疫増強薬フィルグラスチム (ヒト顆粒球コロニー刺激因子製剤、商品名ニューボジェン) にはバイオシミラーが複数存在しており、FDA の諮問委員会は 2015 年 1 月 7 日、スイスの製薬大手ノバルティス社のジェネリック医薬品事業部門であるサンド社 (Sandoz) のバイオシミラーをフィルグラスチムの代替薬として承認すべきであると決定した。全会一致であった。

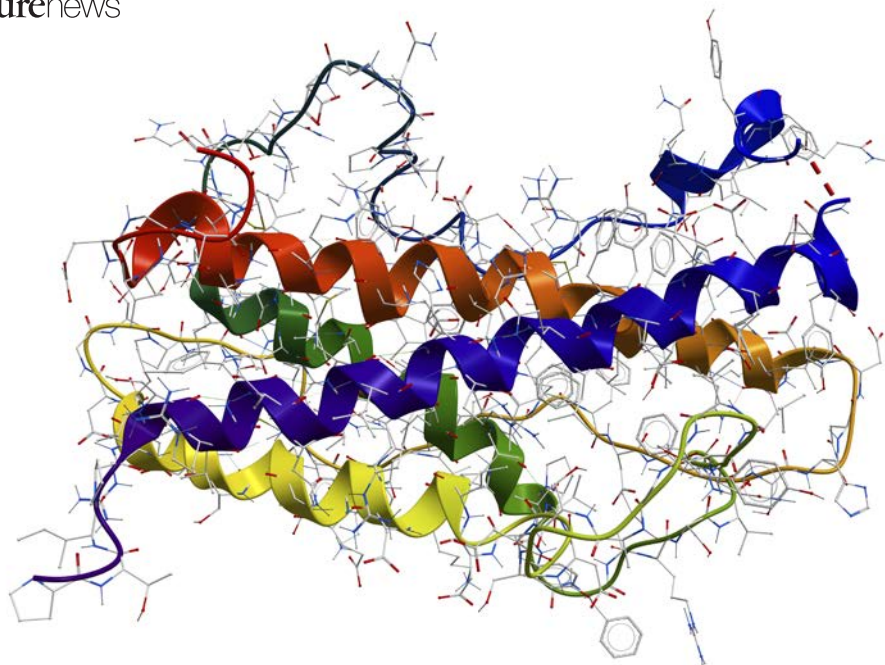
こうした後発品がジェネリック医薬品ではなくバイオシミラーと呼ばれるのは、その先行品に当たるバイオ医薬品が生細胞内で合成される複雑な分子によって構成されており、その正確なコピーを作製することが不可能なために「類似 (同等/同質)」という考えに基づき評価されることに由来する。バイオ医薬品の場合、実際には、正確なコピーどころか、正確とはいえないコピーを作ることすら極めて難しい。サンド社のバイオシミラーは承認される見通しになったが、バイオシミラーの作製と評価には難しい点があるため、市場への浸透が制約される可能性がある。また、この分野では数多

くの特許紛争が起こっており、特に製造方法に関する特許をめぐる紛争が多い。フィルグラスチムの事案でも、後発品を作るサンド社は、医薬品の承認に関する米国の要件に異議を申し立てている。

「バイオシミラーに関しては、一から始めなければなりません。科学的に不確実な点が多く残っているからです」。こう話すのは、シートンホール大学 (米国ニュージャージー州ニューアーク) に所属する法学者でテクノロジー関連法を専門とする Jordan Paradise だ。

バイオ医薬品とは、遺伝子組換え生物が産生する高分子量のタンパク質分子を有効成分とする薬剤のことで、生化学的製法によって得られる比較的低分子量の分子を用いた標準的な医薬品とは異なる。生体の細胞は、いったん産生したタンパク質の特定の部位に複雑な糖分子やその他の化合物を付加することで、そのタンパク質を化学修飾することがある。こうした化学修飾のパターンとそれに付随するタンパク質分子の構造と挙動は、細胞の培養条件に厳密に依存する。それゆえバイオ医薬品は極めて複雑であり、その特性を十分に解析することは不可能とはいえないまでも困難なことである。

正確なコピーではないバイオシミラーについては、通常のジェネリック医薬品よりも詳細な試験を行う必要がある。欧州連合では、この 10 年間、バイオシミラーの評価と承認を行ってきた。しかし米国では、2010 年の規制法案の可決ま



ヒト成長ホルモンのバイオシミラーである「ソマトロピン」(サンド社)のタンパク質構造。バイオ医薬品は複雑な構造であることから、後続品は同一ではなく類似(シミラー; 同等/同質)かどうかで評価される。ソマトロピンのバイオシミラーは、欧州連合では2006年に、日本では2009年に承認された。

ではそうするための手段がなく、バイオテクノロジー企業はFDAによるバイオシミラーの評価結果を待ち望んでいた<sup>\*</sup>。

患者を支援する人々は、バイオシミラーによる競争の活発化で薬剤費が低減することを期待している。バイオ医薬品は高くつく。例えば、転移性大腸がんの患者にババズマブ(商品名アバスタ)を投与し延命を試みる場合、治療に要する薬剤費は年間で約7万5000ドル(約900万円)と試算されている(V. Shankaran *et al. Oncologist* 19, 892-899; 2014)。また、ランド研究所(米国カリフォルニア州サンタモニカ)が2014年に発表した報告書によれば、バイオシミラーによる費用節減効果が2024年の時点で442億ドル(約5兆3040億円)に上ると見積もられている。

フィルグラスチムの場合は話が比較的簡単で、低分子量のタンパク質であり、糖分子は付加されていない。それでもサンド社は、同社のバイオシミラーの体内分解性がフィルグラスチムと類似しており免疫応答を誘発しないことを実証するために、388名の乳がん患者と174名の健常者を対象とした臨床試験のデータをFDAに提出した。

FDAは2015年5月までに最終決定を下す見込みだ。サンド社は米国内での販売準備を進めているのだが、アムジェン

社との特許紛争にも巻き込まれている。米国法では、バイオシミラーの製造者であるサンド社に対してその製造法の詳細をアムジェン社に開示することを義務付けているため、アムジェン社は自社特許の侵害の有無を調べることができる。だが、EU法にはそうした規定がないことを盾に、サンド社は情報の開示を拒否した。Paradiseは、こうした前例ができてしまうことに失望していると話す。「初めてのバイオシミラーの承認申請なのに関係メーカーが協力しないのです」とParadise。

一方、メーカーはそうした懸念を深刻に感じている、とニューハンプシャー大学法科大学院(米国コンコード)で特許法を専攻するNicholson Priceは話す。製薬会社は、医薬品の製造方法を秘密扱いにすることが多く、複雑な医薬品を製造すれば、製法や分子解析法に対する特許申請を行う余地も大きい。「後続品メーカーは、先行品を手探りで再現しようとしています。実際に存在している特許を侵害したという問題やそうした特許が存在しているのではないかとという危惧によって頓挫したバイオシミラーは少なくないと思います」とPriceは話す。

たとえそうした障害が克服されたとしても、先行品に類似しているだけのバイオシミラーに対するユーザーの反応が

不透明だ。FDA諮問委員会の会議では、多数の患者グループが、バイオシミラーへの支持と高額な薬剤費から解放されることへの期待感を表明した。その一方で、バイオシミラーに先行品と同じ一般名が付けられることで、患者に投与されているのが先行品なのか後続品なのかが分かりづらくなることへの懸念も示された。サンド社のバイオシミラーの承認に関しては、これをフィルグラスチムと呼ぶことをFDAが許すのかどうかによくの人々の注目が集まっている(訳注: サンド社のフィルグラスチム後発品は欧州では「Zarzio」という商品名で販売されている)。

諮問委員会の一員であるマサチューセッツ大学(米国ウースター)の腫瘍学者James Liebmannは、そうした懸念に驚きを隠さない。「このバイオシミラーがフィルグラスチムであることは、かなりはっきりと確認されています。それ以外の名前にすれば誤解が生まれると思います」。

(翻訳: 菊川要)

※編集部註: 米国はこれまでヒト成長ホルモンやフィルグラスチムの後続品を承認・販売してきた。これは2010年の規制法案可決以前のことであり、バイオシミラーとしてではなく、新薬や生物製剤としての承認であった。



# 南の楽園のアバター化計画

## Tropical paradise inspires virtual ecology lab

DANIEL CRESSEY 2015年1月15日号 Vol. 517 (255-256)

南太平洋モーレア島の動植物から地形に至るまでの生態系を、  
デジタルの仮想世界にそっくり再現して  
「バーチャル実験場」を構築しようという大規模計画が動き出した。

「地上の楽園」と呼ばれる島を、世界初の完全なバーチャル生態系として再現しようという試みが進行中である。ある国際研究チームが、南太平洋に浮かぶモーレア島（フランス領ポリネシア）に生息する動植物の遺伝子から細かい地形に至る詳細なデータを使って、デジタル世界にこの島の「アバター（分身）」を作ろうと準備を進めているのだ。タヒチ島の西

隣に位置するモーレア島は、世界で最もよく調査されている島の1つである。研究チームは、それらの豊富な調査データを組み込んだバーチャル実験場を作り上げ、それを使って人為活動の影響に関する仮説の検証や立案ができるようにしたいと考えている。

生態学では何年も前からモデルをもとにした研究を行っており、温度や個体

群、捕食者や被食者などの自然のさまざまな要素の関係をわずかずつだが明らかにしてきた。しかし、そうしたモデルは特定の生物種や研究上の限られた疑問だけを対象としているものが多い。一方、人為活動と自然の変動は共に絡み合って環境を変化させるので、研究者からは「全体論的な視点を得る必要がある」という声が上がっていた。生物保護区の設定や化石燃料の使用量抑制といった緩和策により、生態系全体がどんな影響を受ける可能性があるかを事前に予測できるような大規模モデルが求められているのだ。

「世界は変化しており、対応するためのさまざまな判断が下されていますが、実態は手探り状態なのです」と話すのは、このモーレアIDEA (Island Digital Ecosystem Avatars；島のデジタル生態系アバター) プロジェクトの仕掛け人の1人で、カリフォルニア大学パーク

## データでできた天国の島

モーレア島は世界で最もよく調査された生態系の1つである。過去40年間に収集された大量のデータを使って、この島のアバター（分身）をデジタル世界に構築し、地形や気候、生息する動植物全てを組み込む。

### 社会科学

行政の調査データと旅行者数や雇用状況、経済的収入を組み合わせてみる。

### 水に関する情報

島を取り巻く海域各所（ここに示したティアフラ海洋保護区など）の水温や塩分濃度、pHや微生物多様性の継続的な試料採取。

### サンゴ礁

サンゴおよび魚類個体群の個体数や種構成などの長期的動向。

### 生物カタログ

長さ1mm以上の生物種全てにDNAバーコードを付ける。

### 島の起伏

衛星画像から70cmの分解能で地形モデルを作成。

### 海洋の循環

島の周囲に設置した水中センサーアレイから時系列で海流や波、海水特性の測定値を得る。

### 海底地形

衛星画像や船舶のソナーデータから海底地形図を作成。分解能は浅海域の0.5mから深海域の20mまで幅がある。



モーレア島の周辺海域のサンゴや魚類は、30年以上にわたって詳しく調べられてきた。

THINKSTOCK

レー校（米国）が設置した海洋研究基地「Gump Station」のディレクターである Neil Davies だ。「正確な予測が得られることは今後もまずないでしょうが、我々には、さまざまなシナリオをモデル化する何らかの手だてが必要なのです」と Davies は言う。例えば、ある場所に1件のホテルが建った場合に生態系はどう変わるのか、川から1つの生物種が消えた場合に下流で何が起るのかなどのシナリオをモデル化するのだ。

モーレア島は、その手始めとして理想的なのだと言います。この島の面積は132km<sup>2</sup>で、径はいちばん長い東西方向でも約16 kmしかない。人口はわずか1万7000人で、生態系の規模も小さく、世界の他の地域からも比較的隔絶されていて、モデル化しやすいのだ。しかも、この島には1970年代からフランスの研究者らが訪れており、1980年代からは Gump Station も稼働している。どちらの研究グループも、この島の水系や周辺の海域に関する多種多様なデータを収集しており、サンゴや魚類の数についても数十年にわたって調査を行ってきた（前ページ「データでできた天国の島」参照）。

こうした従来の海洋生物調査は現在、モーレア・バイオコード・プロジェクトとの連携を進めつつある。このプロジェクトの目的は、モーレア島に生息する長さ1 mm以上の生物種全ての特徴を明らかにして、種に固有な識別子となる「DNAバーコード」をそれらに割り当てることだ。こうすることで、例えば動物の胃の中に入っている場合や種子や幼生期の状態にある場合など、鑑定が難しい場所や状態にあっても、生物種を素早く容易に特定できるようになる。

モーレア IDEA では、このバイオコード・プロジェクトから得られた手掛かり（特定の海洋スポットに存在する種や、捕食者-被食者関係など）と、気象や海流、人口密度や不動産価格といった人間社会のデータを組み合わせる。そして、この島と周囲の水系を視覚化して Google Earth のような三次元画像に仕上げ、見たい場所を拡大でき、データにもアクセスでき、シミュレーションも実行できる、「バーチャル実験場」を目指す。

「第一段階は手元のデータを統合するための枠組み作りで、データを整えて組み合わせ、研究者が利用しやすい形になります。次に、これを土台としてモデルの

作成に取りかかることができます」と、プロジェクトのメンバーでスイス連邦工科大学チューリッヒ校のコンピューター科学者 Matthias Troyer は話す。

### 拡大するプロジェクト

IDEA プロジェクトは、Davies と Troyer の他3人の海洋科学者（オックスフォード大学の Dawn Field、カリフォルニア大学サンタバーバラ校の Sally Holbrook、フランスのモーレア島研究基地にいる Serge Planes）の発案で2013年に誕生した。現在このプロジェクトの参加者は80人を超えている。

IDEA チームは2014年11月と12月に会合を開き、そこで既存のデータと最新技術で得られたデータの併用の仕方について議論した。IDEA の枠組みの一部はすでに構築作業に入っており、Davies によれば、チームは予備研究用に3年間で約500万ドル（約6億円）の資金提供を求めている。

「IDEA プロジェクトは過去に例のないモデル研究です」と話すのは、国連環境計画（UNEP）世界自然保護モニタリング・センター（英国ケンブリッジ）の生態系モデル研究者 Mike Harfoot だ。従来のモデルには、人間社会のデータを物理学や生物学の要素と統合するものが存在しなかったからである。もっとも、生態系のモデル化という全体論的アプローチを可能にするほどの性能を有するコンピューターが実現されたのはごく最近のことだが、と彼は付け加える。

「途方もない量のデータを搭載することになりますね」と、ボーンマス大学（英国）の計算論的生態学者 Rick Stafford は驚く。さまざまなデータセットを互いに交流させることは難題だが、そうした壮大な構想に着手するための機は熟していると Davies は言う。そして、もしモーレア島でうまくいけば、この取り組みを世界各地へ展開できるかもしれない。「壮大ですが、決して夢物語ではありません」と Davies は語る。

（翻訳：船田晶子）



# 「無意識の思考」の方が賢明 というのは本当か？

## Clash over 'Smart Unconscious'

ALISON ABBOTT 2015年1月29日号 Vol. 517 (537-538)

注意をそらされている時に下す決定の方が賢明という説が広く知られているが、新たな大規模実験と既存データのメタ分析ではそのような効果は見られなかった。無意識の力についての論争がさらに白熱化しそうだ。

複雑な決定を下さなければならないとき、選択肢を熟考する代わりにクロスワードパズルなどに没頭している方がむしろ良い結果を出せるというのは本当だろうか？ 無意識の思考が時として意識的思考よりも優れた力を発揮するという考え方は実に魅力的で、作家のマルコム・グラッドウェルのベストセラー『Blink』（邦題『第1感「最初の2秒」の「なんとなく」が正しい』）などの本によって社会に広まってきた。しかし、科学研究者たちの間では、「無意識の思考の優越」（Unconscious-thought advantage：UTA）は議論的になっている。

このたび、フローニンゲン大学（オランダ）の心理学者Mark NieuwensteinとHedderik van Rijnらの研究チームが、UTAに関するこれまでで最も厳密な研究を行い、その結果を*Judgement and Decision Making* 2015年1月号で報告した。彼らの結論によれば、従来の実験で得られたデータにはUTAを証明する証拠は全く見つからなかった、という。

彼らが行った実験は、大規模かつ、もしUTAが存在しているならその効果を捉えるのに最適な機会を提供するように設計されていた。また、これまでに発表されたデータについて高度な統計学的分析も行われ、あわせて報告された<sup>1</sup>。

Nieuwensteinらが今回発表した論文により、心理学研究の質に対する懸念がさらに広がったばかりか、我々の行動に

無意識の思考がどの程度影響を及ぼし得るかについても、論争が一層激しくなることになった。「もっと重要な論点は、私たちの無意識はどれくらい賢いかについてです。彼らの論文は慎重に構成されています」とロンドン大学ユニバーシティカレッジ（英国）の認知心理学者David Shanksは言う。Shanksは2014年に、「UTAなどの無意識の影響が、意思決定を左右する」と主張する研究結果に疑問を投げ掛ける総説を発表した<sup>2</sup>。

典型的なUTA研究では、被験者に込み入ったやり方で決定を下してもらおう。例えば、選択対象物の特性の一覧を見せてそれについてじっくり考えさせる、あるいは、その一覧をざっと見せた後に単語パズルなどの注意をそらす活動をさせてから、車かコンピューターのどちらかを選んでもらう。しかし、そのような研究では異なった結論が導き出されており、これまでのところ、発表された論文の約半数はUTA効果を確認したと結論するもので、残りの半分は効果は見られなかったと結論するものだ。

UTA説の支持者は、この効果は実験条件の変化に非常に敏感だと主張しており、否定的な結果が出たのは多くの研究チームがセットアップの要素（注意をそらすために用いられるパズルの選択など）を変えているせいだとしている<sup>3</sup>。逆に、UTA説に否定的な研究者たちは、

肯定的な結果が出たのは実験参加者が少な過ぎるせいだと指摘する。

そこで、Nieuwensteinらの研究チームはどちらの説が正しいかを検証することにした。

彼らは399人の被験者（他の研究での典型的な[中央値]サンプルサイズより約10倍多い）に、望ましい、または望ましくない12の特徴に基づいて、4台の車、または4つのマンションの中からどれかを選んでもらった。彼らは、UTA支持者が最も強い効果をもたらすと報告していた条件、例えば、注意をそらすためのパズルの型などを正確に再現し、全て組み込んだ。その結果、注意をそらされたグループの方が、注意をそらされずにじっくり考えたグループよりも「最も望ましい項目を選ぶ可能性が高い」ことはなかった。

科学者たちは次に、2014年4月以前に出版された32編のUTAに関連する論文に記載されていた81の実験のうち60を再分析した。この「メタ分析」に際し、分析するにはデータが不十分であったり、UTAを引き起こすと報告されている条件から逸脱していたりした実験を除外した（これらの実験のうちUTA効果を報告したのは1つだけだった）。彼らはさらに、自分たちのチームが行った研究の結果もそこに足し、厳密な統計学的メタ分析を適用したところ、有意なUTA効果は見られなかった。

「心理学者は昔から、統計学を使いこなす能力に自信を持ってきた」と、ペンシルベニア大学（米国フィラデルフィア）の心理学者で、*Judgement and Decision Making*の編集者も務めるJonathan Baronは言う。しかし、今回の研究は、過去の実験には設計に不備があるものが多かったことを示している。さらに彼はこう付け加えた。「UTAが実際に存在するとしても、研究室で設計された実験で捉えることはできないでしょう」。

UTAを予測する無意識の思考理論を2004年に初めて提唱した<sup>4</sup>ラドバウド大学ネイメーヘン校（オランダ）の心理学者Ap Dijksterhuisは「近年、データ



私たちの脳は、とっさに車をよけるなど自動的・反射的な決定を日常的に下しており、私たちはそれに従い行動している。同様に、何かを選ぶ際にもこの「無意識の思考」が働き、意識的に考える前にすでに決定を下していて、私たちの行動を支配しているという説がある。

THINKSTOCK

分析に関しては、心理学研究がかなり改善されてきたことは確かです。そして、過去には、最適とはいえない分析が適用されてきたことも事実なのです」と述べる。しかし、彼は、Nieuwensteinらのメタ分析結果を受け入れない。彼は、研究者たちが以前に行われたUTA実験の一部を除外して、残った実験のみを分析したのではなく、全てのUTA実験を含めていたなら異なった結論が引き出されたらと言う。さらに「UTAに関する証拠は急速に集まりつつある」と述べ、広く受け入れられていると付け加える。

「賢い無意識」に関する主張のうち、検討の対象となっているのはUTAだけではない。例えば、“Many Labs” Replication Project (世界各地の研究室に協力を呼び掛け、心理学研究の結果の真偽を調べるために再現実験を行うプロジェクト)の

下で行われた実験、およびいくつかの独立した研究で、UTAとは別の心理学的な概念である「社会的プライミング」の妥当性が問われてきた。社会的プライミングでは、星条旗を見たり、お金について考えたりするなどの刺激を前もって受けていると、ある種の行動が無意識のうちに変更されると主張している<sup>5</sup>。

その他にも、不確実な状況における特定タイプの意思決定に無意識の思考が役割を持つかどうかなど、無意識の思考に対しては疑問の声が上がっている。

最新の研究結果にもかかわらず、Many Labsを共同で立ち上げたバージニア大学(米国シャーロットビル)の心理学者Brian Nosekは、UTAの基礎となる理論についていまだに楽観的な見方をしていると話す。「もし無意識の思考理論が正しくないというのなら驚きで

す。この理論は最新の心理学の理論によく合っていますから」と彼は言う。

Shanksは、無意識の思考理論をめぐる論争はおそらくまだ終わっていない、という意見に同意する。「私たちがどのように決定を下すか、そして、どうやってそれをより良くできるかは、実用においても知的な意味においても重要です。注意をそらされたり、無意識のうちに考えたりすることが役立つという証拠があれば、ぜひ知りたいものです。とはいえ、今のところ、はっきりと結論を下すにはまだ機は熟していないというところでしょう」と、彼は言う。

(翻訳：古川奈々子)

1. Nieuwenstein, M. R. et al. *Judge. Decis. Making* **10**, 1-17 (2015).
2. Newell, B. R. & Shanks, D. R. *Behav. Brain Sci.* **37**, 1-19 (2014).
3. Strick, M. et al. *Social Cogn.* **29**, 738-762 (2011).
4. Dijksterhuis, A. J. *Pers. Social Psychol.* **87**, 586-598 (2004).
5. Klein, R. A. et al. *Social Psychol.* **45**, 142-152(2013).



# リン酸化反応を多角的に解析し、シグナル伝達系の全貌に迫る！

人体には200種以上の細胞が存在するとされ、細胞独自の形態や運動性、極性などは、細胞内外のさまざまな情報の授受と伝達により獲得・決定されている。この過程はシグナル伝達と呼ばれ、生命活動の基盤をなす一方、異常を生じると、がんや循環器疾患、神経・精神疾患の原因となる。名古屋大学大学院医学研究科・神経情報薬理学講座の貝淵弘三教授は、35年にわたり、リン酸化反応を介したシグナル伝達系の解析を進めている。



貝淵 弘三

—— Nature ダイジェスト：一貫してシグナル伝達系の研究を続けていらっしゃいます。

貝淵：発端は神戸大学医学部の学生時代に、プロテインキナーゼC（タンパク質リン酸化酵素C；以下、Cキナーゼ）を発見された故・西塚泰美先生にしづかやすとみの研究室（生化学講座）に出入りし始めたことにあります。1970年代後半だった当時はまだ、分子生物学の手法はほとんど普及していませんでした。研究室では、ウシの脳などからリン酸化酵素を精製して得ていました。学部を終える頃、Cキナーゼがジアシルグリセロールという物質によって活性化されることが分かり、非常に興味が湧きました。その後、私はDNAX分子細胞生物学研究所（米国カリフォルニ

ア州パロアルト<sup>※</sup>）に留学し、低分子量GTP結合タンパク質（以下、低分子量Gタンパク質）の1つでがん遺伝子産物として知られるRasについて研究することになりました。ここで分子生物学の手法を学びました。

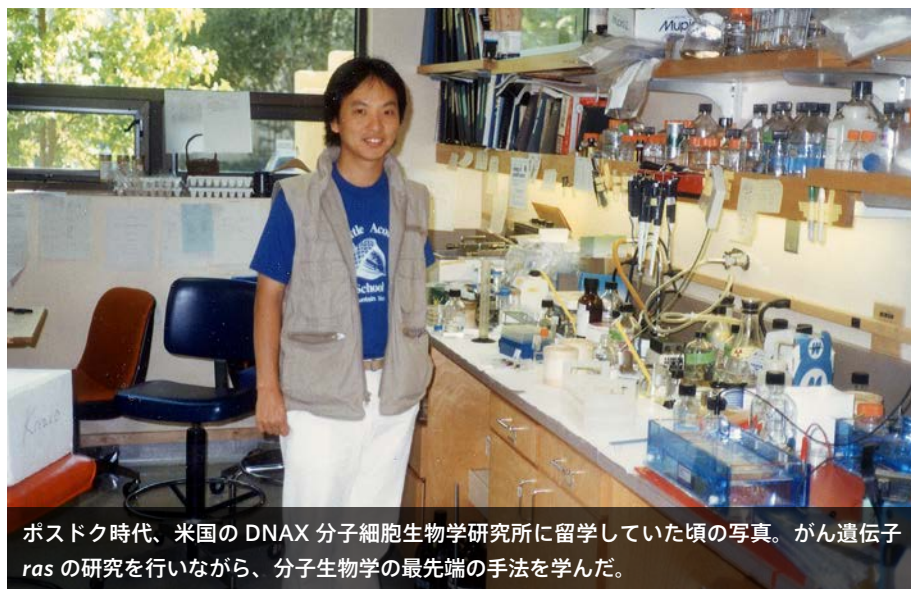
帰国後は、先輩だった高井義美先生たかいよしみの研究室に入り、低分子量Gタンパク質の解析を始めました。1994年に奈良先端科学技術大学院大学の教授に着任して独立し、まず取りかかったのが、低分子量Gタンパク質の1つであるRhoの機能解析でした。

—— どのようなことが分かったのでしょうか？

Rhoファミリーは20種ほど知られてお

り、不活性型（GDP型）と活性型（GTP型）とがあります。1970年代に、平滑筋細胞にカルシウムイオン（ $Ca^{2+}$ ）が流入することでミオシンがリン酸化され、収縮に至ると報告されたことから、教科書にはそのように記述されていました。ところが実際には、狭心症などを起こす異常な血管平滑筋は、 $Ca^{2+}$ が流入しなくても収縮することが知られていました。そこで私たちは、平滑筋細胞に小さな穴を開けて活性化型のRhoを入れる実験を行いました。すると、 $Ca^{2+}$ の増加なしに筋収縮が起こったのです。それを確認した上で、Rhoファミリーのエフェクター分子を網羅的に同定する作業に取りかかりました。

その結果、RhoがプロテインキナーゼN、Rhoキナーゼ、ミオシンホスファターゼ（ミオシン結合サブユニット；MYPT1）などを標的とすることを突き止めました<sup>1</sup>。中でも、Rhoキナーゼの活性化を引き金として開始されるミオシンの活性化（Rho-Rhoキナーゼ経路）が特に重要であることが分かりました。そして、「RhoキナーゼがMYPT1をリン酸化してミオシンホスファターゼを不活性化する→ミオシンのリン酸化レベルが上昇→ミオシンが活性化される」という一連の流れを明らかにすることができました<sup>2</sup>。ミオシンのこのような活性化過程は、平滑筋では筋収縮を促進し、平滑筋以外の細胞ではストレスファイバーや接着斑の形成を促します。細胞の形態変



ポストドク時代、米国のDNAX分子細胞生物学研究所に留学していた頃の写真。がん遺伝子rasの研究を行いながら、分子生物学の最先端の手法を学んだ。

化、運動、極性形成、神経軸索の退縮などは、いずれも Rho-Rho キナーゼ経路によるものだったのです (図1)。

——治療や創薬への応用が広そうな成果ですね。

はい、各方面で治療薬の開発が進んでいます。Rho-Rho キナーゼ経路は、細胞が盛んに分裂、分化、移動する発生初期には非常に重要なのですが、成長期以降の異常な活性化は、血管平滑筋の異常収縮を介して、脳血管攣縮、狭心症、肺高血圧症などを引き起こすことが分かりました<sup>3</sup>。例えば、くも膜下出血は一命を取りとめたかに見えて1週間以内に血管攣縮を起こして死亡する例が少なくありませんが、これは Rho-Rho キナーゼ経路が亢進することで血管が攣縮し、血流を止めてしまうためです。Rho キナーゼ阻害剤を用いると血管の攣縮防止効果が得られることが確認されており、すでに臨床で使われ始めています。

実は、私の前任だった日高義弘先生は、Rho-Rho キナーゼ経路の存在を知らずに血管攣縮を抑制する薬を開発されていたのですが、私たちが調べてみると、これはまさに Rho キナーゼ阻害薬でした。現在では緑内障の治療薬としても使われている他、動脈硬化の予防や治療にも効果があることが明らかになりました。

——現在は研究対象を神経細胞に絞っておられます。

大学院時代に精神科でアルバイトをしていたのですが、その頃から神経科学に興味がありました。西塚研究室では、がんを対象にしていたのですが、がん領域において基礎研究者にできることには限界があると感じていました。そこで独立を機に、精神疾患領域を含む脳神経系を対象にした研究を行いたいと考えました。伝統的な生化学手法と当時ブームを迎えていた分子生物学手法を武器に、独自の研究を進めようと考えたのです。

神経細胞は、細胞体と、そこから短く

## Rho キナーゼとそのリン酸化基質

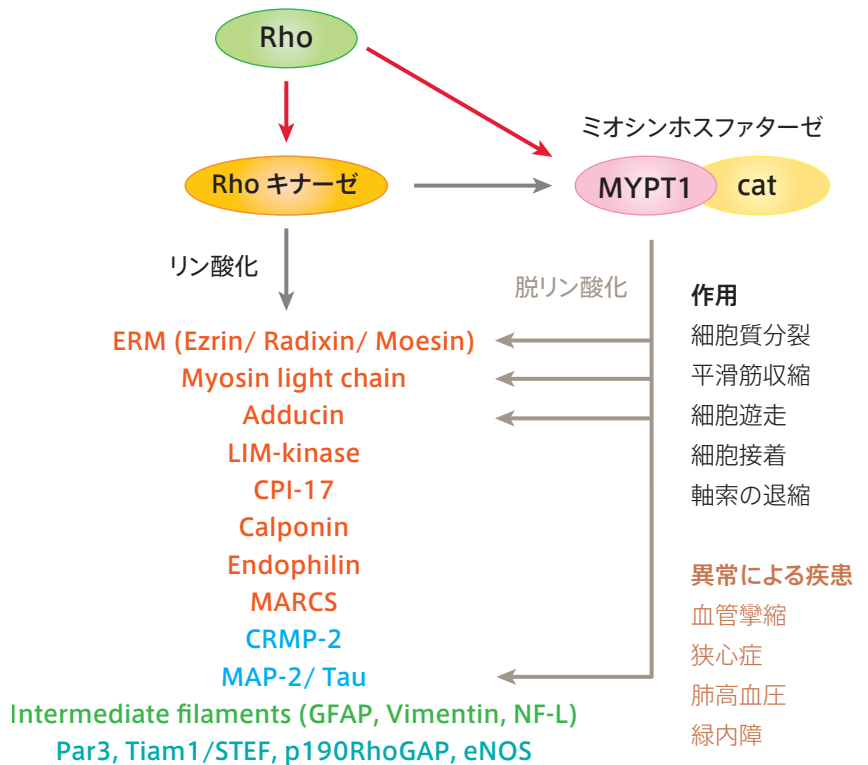


図1 Rho-Rho キナーゼ経路による多様な細胞制御。Rho キナーゼは、ミオシンホスファターゼをはじめ、さまざまな基質をリン酸化することにより、細胞質分裂、平滑筋収縮、細胞遊走、細胞接着、神経軸索の退縮などの細胞機能を制御する。一方で、Rho キナーゼ活性の異常な亢進は、脳血管攣縮や狭心症、肺高血圧、緑内障などの病態に関わっている。

伸びた複数の樹状突起、長く伸びた1本の軸索からなります。神経細胞には極性があり、情報は必ず樹状突起から入力され、軸索から出て行きます。神経細胞のこうした極性は、私が以前から扱っていた線維芽細胞で遊走の際に見られる極性と似ていました。では軸索はどのようにしてできるのだろうか、と疑問に思っていたのです。

ただし、実際に軸索を標的にした背景には、偶然の発見があります。1998年に、私たちは脳内にある Rho キナーゼの基質を網羅的に探しており、CRMP-2というタンパク質が最も多く存在することを明らかにしていました<sup>4</sup>。奇しくも、CRMP-2は、軸索伸長に関与することが知られていた因子だったのです。と、1988年のラット海馬の培養神経細胞を

用いた報告を最後に、停滞していました。この研究は「幼弱な神経細胞を培養して観察すると、5~6時間後に四方に未成熟な突起を出す。そのうちの1本だけが長く伸び始めて、軸索になる。ただし、軸索になりつつあるものを切除すると、別の1本が新たに伸び始めて軸索になる」ことを明らかにしたものでした<sup>5</sup>。

そこで私たちは、培養神経細胞に CRMP-2を導入して過剰発現させてみました。培養翌日には、軸索を複数持つ異常な神経細胞ができてきました<sup>6</sup>。逆にノックダウンすると軸索は形成されなくなりました。ここ数年は、生体でどうなっているかを調べています。神経細胞はこれまで、神経前駆細胞の線維に沿って表面に現れだんだんと極性化すると理解されていましたが、一度線維を離れて四方に突起を伸ばす未熟な多極性細胞になっ



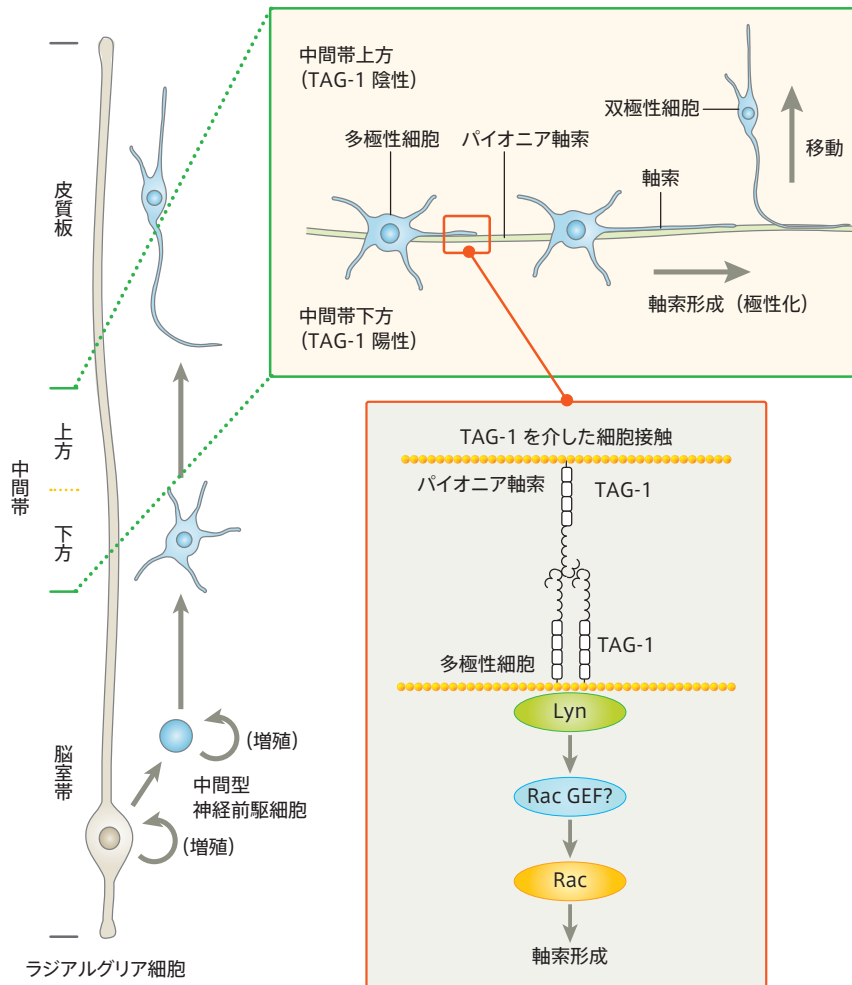


図2 TAG-1を介した神経細胞の軸索形成。大脳皮質の脳室下帯に存在する神経前駆細胞から生まれた未成熟な神経細胞は、その後、皮質中間帯で短い突起を多数伸ばし多極化する。多極性神経細胞の未成熟な突起は、先行する神経細胞の軸索と密に接触し、軸索へと分化する。この際、TAG-1を介した細胞間相互作用がチロシキナーゼのLynを活性化し、さらにRhoファミリーのRac1も活性化されて軸索が形成される。

その拠点長を務めています。情動の制御機構を理解するための情報基盤構築を目指すというものです。私たちのグループは、快感や恐怖を生じる際に情動中枢(側坐核や扁桃体)の神経細胞で起こるリン酸化反応を網羅的に解析しています。ドーパミンのような脳内アミンが、どのようなメカニズムで神経細胞の活動を調節して、情動を制御しているかを明らかにしつつあります。

——ありがとうございました。 ■

聞き手は、西村尚子(サイエンスライター)。

※ DNAX 分子細胞生物学研究所

DNAの生合成研究でノーベル医学生理学賞を受賞した生化学者アーサー・コーンバーグ博士と、組換えDNAの研究でノーベル化学賞を受賞した分子生物学者ポール・バーグ博士により設立されたバイオベンチャー企業。1982年からはシェリング・プラウ社出資のもと運営された。現在は米国Merck社の施設として移働。

1. Amano M., et al. *Science* **271**, 648-650 (1996).
2. Kimura K., et al. *Science* **273**, 245-248 (1996).
3. Fukata Y., et al. *Trends Pharmacol. Sci.* **22**, 32-39 (2001).
4. Arimura N., et al. *J. Biol. Chem.* **275**, 23973-23980 (2000).
5. Dotti, C.G., Sullivan, C.A. & Banker, G.A. *J Neurosci.* **8**(4): 1454-1468 (1988).
6. Inagaki N., et al. *Nat Neurosci.* **4**: 781-782 (2001).
7. Namba T., et al. *Neuron* **81**, 814-829 (2014).

**AUTHOR PROFILE**

貝淵弘三(かいぶち・こうぞう)

名古屋大学大学院医学系研究科・神経情報薬理学講座教授。1980年、神戸大学医学部卒業。1984年、同大学院修了。米国DNAX分子細胞生物学研究所研究員、神戸大学助教授を経て、1994年奈良先端科学技術大学院大学教授。2000年より現職。

た後に再び線維にへばりついて極性化する、との報告もあり、私たちも、培養下では後者の現象を観察していました。このような経緯があり、次段階として、生体内で検証することにしたのです。

——後者の報告が正しかったのですね。

そうなのです。そこで今度は、接着分子として知られるタンパク質の遺伝子を網羅的にノックダウンしたところ、軸索を作れなくなるTAG-1という分子を突き止めることができました<sup>7</sup>。未成熟な神経細胞の突起の表面に埋まっているTAG-1が、先に成熟した神経細胞の軸索(パイオニア軸索)のTAG-1と相互作用すると、未成熟な神経細胞で軸索形成が誘導されることが分かったのです(図2)。一方で、RhoキナーゼがCRMP-2をリン酸化して不活性化すると

軸索伸長が抑制され、反対に、Rhoキナーゼ阻害剤を用いると軸索の再生が促されることなども明らかにしました。この仕組みは、大脳皮質において神経細胞の層構造を作り出すにも寄与していると思われま

——今後のご予定は？

私たちは上記の仕組みを「タッチアンドゴー・モデル」と名付けました。このモデルは非常に明快ですが、先行する軸索が存在しない環境においてどのように軸索が伸長するかを説明できません。この辺りの解明は今後やっていきたいと考えています。

また、文部科学省の脳科学研究戦略推進プログラムにおいて「脳科学研究を支える集約的・体系的な情報基盤の構築」というプロジェクトが進んでおり、私は



バイオ炭は生物資源を加熱して得られる土壌添加材で、作物の成長を促し、汚染水を浄化する手段として注目されている。

JEFF HUTCHENS/GETTY

## バイオ炭は地球と人類を救えるか

### State-of-the-art soil

RACHEL CERNANSKY 2015年1月15日号 Vol. 517 (258-260)

生物資源から作られる土壌改良材「バイオ炭」が、農作物の収穫量を増やし、土壌や水の汚染を抑制するとして、世界的なブームの兆しを見せている。古くから<sup>もみから</sup><sup>くんたん</sup> 籾殻を炭化して燻炭と呼び活用してきた日本人にとっては馴染み深いものだが、世界に知られるようになったのはごく最近で、その科学的な検証は始まったばかりだ。

ブルックリン海軍工廠<sup>こうしやう</sup> (米国ニューヨーク) は、1801年の建設から1966年まで、150年以上にわたって軍艦を建造した。ここで生まれた歴代の軍艦は、アフリカ沖で奴隷貿易の取り締まりを行い、大西洋を横断する世界初の海底電信ケーブルを敷設し、第二次世界大戦にも投入され

た。工廠の跡地は現在、同市の産業施設になっており、芸術家、建築家、小規模醸造家、有機野菜生産者などが活動している。霧雨のそぼ降るある秋の日、ブルックリン農園のBen Flannerは、広さ6000m<sup>2</sup>の屋上農園で赤と緑の葉を茂らせるレタスの手入れをしていた。

彼は手で土をつかみ取り、しげしげと観察する。一見、何の変哲もない土のようだが、塊になった茶色い泥の中に、黒くて小さい粒が混ざっているのが分かる。2年前に土に混ぜ込んだバイオ炭 (biochar) と呼ばれる木炭片の残りである。Flannerは、炭素を豊富に含むバイ



バイオ炭を使うことで、作物の成長を促すだけでなく収穫量も増やすことができると考えていて、数年後には目を見張るような成果を挙げられると期待する。

バイオ炭の土壌改良効果は長続きするとされ、売り上げはここ数年全米で急増している。ある見積もりによると、2008年から毎年3倍ずつ増加しているという。Flannerのブルックリン農園にバイオ炭を供給しているバイオチャー・カンパニー社 (The Biochar Company; 米国ペンシルベニア州パーウィン) は、小売業者に卸すだけでなく、ネット通販サイト「アマゾン」や自然食品店「ホールフーズ・マーケット」などで個人消費者への直接販売も行っている。また、中国からスウェーデンまで、多くの国々が畑や芝生にバイオ炭を使っている。

バイオ炭を支持する人々は、この土壌改良材に大きな可能性を感じている。バイオ炭は、生物資源(穀皮などの農業廃棄物)を低酸素条件下で加熱することで作られる。つまり、バイオ燃料の副産物として生産することができるため、いくつかの企業は、より環境に優しいエネルギーへの需要が高まれば、両方を販売したいと考えている。

科学者の間でもバイオ炭への関心が高まっており、その可能性を検証するための研究結果が速いペースで蓄積してきている。特に関心が集まっているのが、バイオ炭粒子の化学的・物理的特性がどのような仕組みで土壌中の水の流れに影響を及ぼし、汚染物質を除去し、微生物群集を変化させ、温室効果ガスの放出量を減少させるかである。彼らは、バイオ炭が世界中の農民、特に、痩せた土地で農業を行うアフリカなどの発展途上地域の人々の助けになることを期待している。

コーネル大学(米国ニューヨーク州イサカ)の作物・土壌科学者Johannes Lehmannは、各種のバイオ炭には、「風化がかなり進んで水や養分を蓄えられなくなった砂質の土壌などから、土壌の健康を損ない作物の生産性を低下させている原因を取り除くという、他の物質には

ない潜在能力がある」と評価する。

けれども、バイオ炭をめぐるのは、価格や効果をはじめとする多くの疑問が残っている。いくつかの研究では、バイオ炭の使用により作物の増産どころか減産が見られた。評価が困難な原因は、バイオ炭の原材料と作り方が多種多様なことにある。つまり、あらゆる種類の生物資源からさまざまな温度と反応速度で作られるために、その性質は千差万別で、それゆえ効果にも大きなばらつきが出る。「私は常々、この物質を『biochar』という単数形で呼ぶべきではないと言っています。あるのは複数形の『biochars』なのです」とLehmannは言う。

### ルーツはアマゾン

バイオ炭が広く知られるようになったのは最近のことだが、歴史は古い。アマゾンに住む人々は、何百年〜何千年も前から、有機物を加熱して「テラ・プレータ(黒い土)」と呼ばれる肥沃な土壌を作っていた。けれどもこの習慣は欧州諸国が南米を侵略した頃に廃れてしまい、別の地域の少数の農民だけがバイオ炭を作り続けた。科学者がバイオ炭に強い関心を寄せるようになったのは10年ほど前のことである。地球温暖化への懸念が大きくなったこの時期に、一部の人が、大量の炭素を地中に埋没させる手段として、バイオ炭のことを盛んに宣伝し始めたのだ。その後、炭素埋没法としての期待は外れたが、土壌科学者は現在、農業に利用する方法と汚染の軽減に役立てる可能性を模索している。

中でも注目されているのは、バイオ炭が土壌中の水の動きにどのような影響を及ぼすかという問題だ。コロラドカレッジ(米国コロラドスプリングス)の生物地球化学者Rebecca Barnesらは、さまざまな土にバイオ炭を加えて、この問題を検証した<sup>1</sup>。通常、砂の中では水はたちまち流れ去ってしまうが、バイオ炭を加えることで水の移動速度を平均92%も遅くすることができた。また、粘土を多く含む土壌は、水を長くとどめすぎてし

まうが、バイオ炭を加えることで移動速度を300%以上も速くすることができた。

研究チームは、バイオ炭によって、水が土壌中の粒子の隙間を通り抜けるときに何らかの影響を受け、水の通り抜け方が変わると仮定した。

「一般的に粘土の粒子は平べったく、砂の粒子は球形です。これに対して、無定形であるバイオ炭の粒子は、それ自体が不規則な形をした水の通り道になるだけでなく、土壌の粒子の隙間にも不規則な形の通り道を作るのです」とBarnesは説明する。研究チームは、こうした入り組んだ経路が砂の中では水の移動を遅くし、粘土の中ではこれを速くすることを示した。

Barnesは、自分たちの知見の重要性を強調する。粘土の粒子は、大量の水を蓄えることができる一方で、水を通過させることができず植物の根に水を届けられないという問題があるが、これを解消できるからだ。いくつかの研究により、何も加えていない土壌や堆肥を加えた土壌よりも、バイオ炭を加えた土壌の方が植物がよく育つことが示されている<sup>2</sup>。

研究者らは、バイオ炭が土壌中の微生物の活動に及ぼす影響についても解明しようとしている。微生物は群集としてふるまうことが多い。例えば、多くの病原性細菌は、植物の免疫反応を圧倒できるだけの個体数になったときに初めて植物の根を攻撃する。このとき細菌はシグナル伝達分子を分泌してお互いの活動を協調させているが、ライス大学(米国テキサス州ヒューストン)の生物地球化学者Caroline Masielloらは、バイオ炭が細菌細胞のシグナル伝達分子に結合することにより協調を抑制できることを明らかにした<sup>3</sup>。

「連絡を取り合うための『電話線』を切断された細菌は、自分は一入ぼっただと思ひ込むのです」とMasiello。もっと研究が進み、バイオ炭のこの機能をうまく利用できるようになれば、植物の感染症を減らせるかもしれないと彼女は期待する。

他の研究者らは、バイオ炭を使って畑

から一酸化二窒素(亜酸化窒素、強力な温室効果ガス)の放出量を減らす方法を研究している。2014年、南京農業大学(中国)の土壤科学者 Xiaoyu Liuらは、トウモロコシ畑と小麦畑にバイオ炭を1回加えたところ、それから3年間、5回期にわたって一酸化二窒素の放出量が減少したと報告した<sup>4</sup>。同様の結果は他の研究でも示されているが、このような効果が生じる機序は不明である。「バイオ炭を加えることでカリウム分が増えるなど土壤自体の性質が改善する他、土壤中の有機物成分も増加します」とLiuは言う。なお、彼女はバイオ炭生産者から研究資金の提供を受けている。

だが、バイオ炭が「夢の新材料」であることを示す報告ばかりではない。作物の収穫量を減少させるという報告もある<sup>5</sup>、植物の昆虫や病原体に対する防御遺伝子の活性を低下させることも示唆されている<sup>6</sup>。

このような結果について Lehmannは、バイオ炭の投与の仕方が不適切だったせいかもしれないと指摘する。彼によると、収穫量の減少が見られた研究の一部では、もともと良い土壤にバイオ炭を加えていたという。不適切な種類のバイオ炭を用いると、土壤の微生物叢に悪影響を及ぼしたり、炭素貯蔵能力を低下させたりする恐れがあるとする研究もある<sup>7</sup>。例えば、ある種の土壤では、稲わらから作ったバイオ炭は、木材や厩肥(家畜の糞尿とわらなどを混ぜて腐熟させた肥料)から作ったバイオ炭とは違った働きをするだろう。

とはいえ全体的には、バイオ炭がもたらす影響は、悪いものより良いものが多いようだ。2011年のメタ解析結果からは、全体として平均収穫量が10%増加していて、酸性土壤では14%増加していることが分かった<sup>8</sup>。バイオ炭の効果が最も出やすいのは、土壤が劣化している肥料も不足しているような場所かもしれない。バイオ炭によって、土壤がもともと持っている栄養分を保持しやすくなるからだ。カリフォルニア大学

バークレー校(米国)の Andrew Crane-Droeschは、ケニア西部の劣化した土壤でバイオ炭の効果を調べている。これまでに得られた予備的なデータによると、バイオ炭を使っている畑の収穫量は対照群より32%も多いという。

世界銀行が2014年6月に発表した報告書によれば、バイオ炭の使用により最大の恩恵を受けると予想されるのは、発展途上国の小規模農家である<sup>9</sup>。これは単に、彼らがバイオ炭の効果が出やすい土壤で農業をしているからではなく、バイオ炭が「気候変動対応型農業(climate smart agriculture)」のカギとなる可能性があるからだ。気候変動対応型農業とは、気候変動の影響を受けにくく、気候変動そのものを緩和するような農業である。

### 汚染浄化への期待

バイオ炭の原点は農業かもしれないが、研究者が現在注目しているのは、これとは別の用途である。バイオ炭は土壤中の重金属を吸着するため、重金属が植物や水源に入らないようにするのに役立つと考えられているのだ。この性質が、米国環境保護庁などの官公庁や、鉱山の跡地を再生利用しようとする民間企業の目を引いた。2010年には、米国コロラド州アスペンに近いホープ鉱山で、土壤にバイオ炭を加える実験が行われた。この鉱山は、採掘を終了した後も数十年にわたって放置されていたため、鉱業廃棄物による環境への悪影響が懸念されていた。そこで、バイオ炭を使って土壤中の金属を固定し、斜面の保水量を増やして、金属に汚染された水が地表に浸み出さないようにした。アスペン環境研究センターによると、このプロジェクトにより、長らく不毛の地だった山の斜面に植物が育ってきたという。

バイオ炭を使った汚染水の浄化も有望で、活性炭よりはるかに安価な代用品として、廃棄物処理施設から有毒化学物質に高度に汚染された土地まで、さまざまな場所で活躍することになるかもしれない。ミシシッピ州立大学(米国スターク

ビル)を引退した化学者 Charles Pittmanによると、バイオ炭粒子の表面積はもともと比較的大きいが、水中ではさらに膨らむため、汚染物質の結合部位は膨大な数になるという。彼は、バイオ炭を利用した汚染水浄化は、水処理システムが完備されていない国々で特に役立つと考えている。そのほかにも、従来の水処理施設では除去するのが難しい抗生物質や化学廃棄物の除去にも使えるはずだ。

さらに、原油や天然ガスの採掘に用いた液体の処理や、印刷用トナーや塗料の成分にバイオ炭を利用する方法も検討されている。米国農務省の農業試験場(ミネソタ州セントポール)の土壤科学者 Kurt Spokasは、「未開拓の市場が他にもたくさんあります」と言う。

これに対して専門家は、環境浄化や他の用途へのバイオ炭の利用が経済的に成り立つのはいつなのか、そもそも経済的に成り立つようになるのかすら、現時点では分からないと警告する。特に問題になるのが農業だ。痩せた土壤で農業をする人々は、たいてい貧しい。ケニアの村でバイオ炭の使用により収穫量を増やせることを示した Crane-Droeschは、この農法が経済的に成り立つかどうかを同じ村で調べている。「貧しい村人のほとんどは、バイオ炭を無償で提供されるならともなく、有償なら、製造原価とほとんど変わらないような価格であっても購入しようとは思わないということが分かりました」と彼は言う。

バイオ炭の価格には大きな幅があるが、米国では1kg当たり3ドル程度の商品がいくつかある。これは、ある種の肥料と同じくらいで、多くの堆肥より高い。バイオ炭の大規模生産が経済的に成り立つ場合(例えば、補助金が出る場合や、炭素排出量削減政策により化石燃料の価格が上昇する場合)に限られるかもしれない。

バイオ炭の需要が増えたら増えたで、その製造に伴う環境への影響が懸念される。ここで問題になるのが、原料の選択





ペルーのヴィラ・カルメン生物学研究ステーションで、ドラム缶の中で竹を燃やして作った黒いバイオ炭を混ぜ込んだ土壌を耕す作業員たち。

だ。中国は稲や小麦のわらなどの農業廃棄物を利用しようと熱心に取り組み、米国の一部の研究者は厩肥を推しているが、どちらも大量生産には向いていない。木材を原料にすると、森林破壊や土地を痛めつけるような利用法を広めてしまう恐れがある。

オックスフォード大学(英国)インド持続可能開発研究センターのAlfred Gathorne-Hardy 研究所長は、「何を原料にするかという問題は、人々が考えている以上に重要です。バイオ炭業界では、この問題が十分に議論されていないように思われます」と指摘する。

### 今後の行方

こうした議論は、消費者のバイオ炭への関心が高まるにつれて、盛んになっていこう。実際、バイオ炭は世界中で徐々に浸透してきている。ストックホルム市の緑化計画と樹木保護の責任者である Björn Embrén によると、同市

は2009年から一部地域の植物の成長を促すためにバイオ炭を使用していて、近年、樹木の成長がすこぶる良好なのはそのおかげであるという。2014年9月には、ストックホルムの民家の庭から出るごみでバイオ炭を作る全市を挙げての計画立ち上げのため、ブルームバーグ慈善財団(米国ニューヨーク)が同市に100万ユーロ(約1億3500万円)を提供した。この計画は、将来的には生ごみや下水汚物も原料にすることを目指している。

ブルックリン農園ではFlannerが作物の観察を続けている。彼は真っ黄色の雨具を着て、野菜の列の間を注意深く歩いていく。レタスやニンジンの頭が雨に濡れて光っている。彼は、栄養分と水をとどまりやすくするバイオ炭は、長期にわたって土壌に良い影響を及ぼすと考えている。「栄養分と水が特に重要なのですが、屋上農園の土は水はけがよすぎて、どちらもすぐに失われてしまうのです」と彼は言う。

けれども、農園の他の場所の土にはバイオ炭を加えていない。今後数年かけて、作物がバイオ炭の投与に対しどのように反応するかを観察してから、加えるかどうかを決めるという。彼も、バイオ炭を研究する科学者たちと同じように、バイオ炭の未来が大きく花開くのか、それとも、多くの「夢の新材料」がたどったように途中でしぼんでしまうのか、見極めたいと考えている。

(翻訳：三枝小夜子)

Rachel Cernansky は米国コロラド州デンバー在住のフリーランスライター。

1. Barnes, R. T., Gallagher, M. E., Masiello, C. A., Liu, Z. & Dugan, B. *PLoS ONE* **9**, e108340 (2014).
2. Liu, J. et al. *J. Plant Nutr. Soil Sci.* **175**, 698-707 (2012).
3. Masiello, C. A. et al. *Environ. Sci. Technol.* **47**, 11496-11503 (2013).
4. Liu, X. et al. *Agric. Syst.* **129**, 22-29 (2014).
5. Rajkovich, S. et al. *Biol. Fert. Soils* **48**, 271-284 (2012).
6. Viger, M., Hancock, R. D., Miglietta, F. & Taylor, G. *GCB Bioenergy* <http://dx.doi.org/10.1111/gcbb.12182> (2014).
7. Zimmerman, A. R., Gao, B. & Ahn, M.-Y. *Soil Biol. Biochem.* **43**, 1169-1179 (2011).
8. Jeffery, S., Verheijen, F. G. A., van der Velde, M. & Bastos, A. C. *Agric. Ecosyst. Environ.* **144**, 175-187 (2011).
9. Scholz, S. M. et al. *Biochar Systems for Smallholders in Developing Countries* (World Bank, 2014).

## 細胞分裂

## 減数第一分裂の染色体分配の司令塔、MEIKIN

Hold on and let go

KIKUË TACHIBANA-KONWALSKI 2015年1月22日号 Vol. 517 (441-442)

マウスで、減数第一分裂と呼ばれる特殊な細胞分裂で重要な役割を果たすタンパク質が突き止められた。さらに、このタンパク質の機能解析から、減数第一分裂中に染色体分配が調節される仕組みが進化的に保存されたものであることが明らかになった。

細胞分裂中の姉妹染色体の動きは、氷の上を滑るフィギュアスケーターの動きになぞらえることができる。ほとんどの分裂では、1組のスケーターがリンクの中央部で背中合わせに立っている。音楽が始まると、スケーターはそれぞれ、互いに背を向けたまま反対方向に滑走していき、二度と一緒になることはない。これに対し、卵や精子を作り出すための分裂では、スケーターのペアが2組登場する。2組のペアはそれぞれ、隣に立つパートナーと手をつなぎ、もう1組と背中合わせで立っている。その後ペアはそれぞれ氷の端まで滑っていくが、パートナー間では手をつなぎ合ったままだ。こうした状況で姉妹染色体同士がくっついたまま分離するのを促す機構は長い間謎だった。今回、東京大学のJihye Kimら<sup>1</sup>は、この過程における哺乳動物の主要な調節因子を初めて特定し、さらにこの分子が関わる経路が酵母からヒトまで進化的に保存されていることを明らかにし、*Nature* 2015年1月22日号466ページに報告した。

全く同じ2つの娘細胞を作り出す細胞分裂は、有糸分裂と呼ばれる。有糸分裂では、分裂前に細胞の中の各染色体が複製され、その結果、ヒトでは、父親と母親から1セットずつ受け継いだ23対の「相同」染色体からなる46本の染色体が、92本になる。複製されたそれぞれの染色体は姉妹染色分体と呼ばれ、コヒーシ

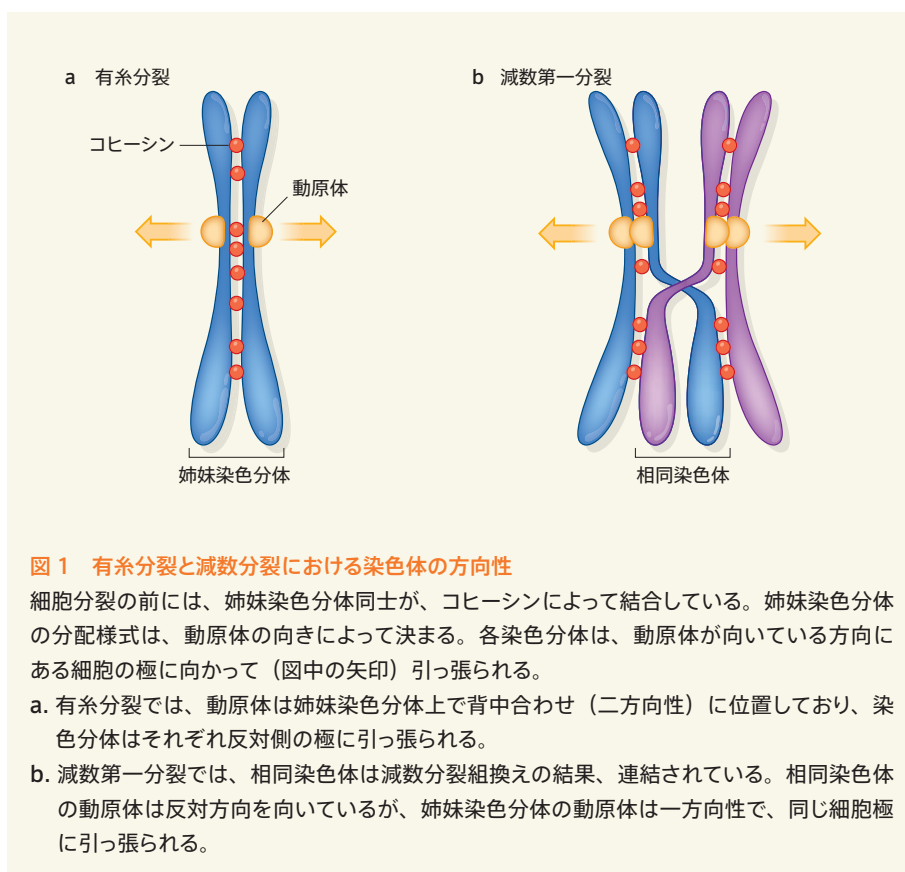


図1 有糸分裂と減数分裂における染色体の方向性

細胞分裂の前には、姉妹染色分体同士が、コヒーシンによって結合している。姉妹染色分体の分配様式は、動原体の向きによって決まる。各染色分体は、動原体が向いている方向にある細胞の極に向かって（図中の矢印）引っ張られる。

- 有糸分裂では、動原体は姉妹染色分体上で背中合わせ（二方向性）に位置しており、染色体はそれぞれ反対側の極に引っ張られる。
- 減数第一分裂では、相同染色体は減数分裂組換えの結果、連結されている。相同染色体の動原体は反対方向を向いているが、姉妹染色分体の動原体は一方向性で、同じ細胞極に引っ張られる。

と呼ばれるタンパク質の複合体によって、染色体腕部沿いに、そしてセントロメアと呼ばれる領域で接着されている。セントロメア上では、動原体と呼ばれるタンパク質構造が背中合わせ（二方向性）に形成される。この時点でコヒーシンが壊され、細胞の各極から伸びる紡錘糸は極側を向いている動原体に結合して姉妹染色分体を引っ張って分離させ、そっく

り同じ姉妹染色分体を各娘細胞に分配する（図1a）。動原体が反対方向を向いていることで、分裂後期の姉妹染色分体の分離が容易になっているわけだ。

対照的に減数分裂では、減数第一および第二分裂という2回の分裂によって、同一ではない精子または卵（生殖細胞）が生み出される。減数分裂でも、有糸分裂と同じように染色体が複製され姉妹染



色分体が作られるが、相同染色体間では減数分裂組換えとして知られるDNAの交換が起こるため、生殖細胞の染色体は父親と母親からの遺伝物質が混ざり合ったものとなる。有糸分裂のときとは異なり、コヒーシスは、減数第一分裂後期の間もセントロメアで維持されている。姉妹染色体上の動原体は同じ方向を向いており（一方向性）、そのため、同じ極の紡錘糸によって捕らえられて、引っ張られる（図1b）。その後の減数第二分裂における染色体分配は有糸分裂と同じように進行し、形成されつつある生殖細胞に姉妹染色体が分配される。

動原体の一方向性が減数第一分裂で調節される仕組みは、長い間謎のままだった。減数分裂で特異的に動原体の方向性を調節することが分かっているタンパク質は、分裂酵母のMoalと、出芽酵母のSpo13とMam1のみである。しかし、異なる種から得られたそれらのタンパク質の間には、遺伝的相同性がほとんどないように見えるため<sup>2,5</sup>、対応する哺乳類のタンパク質を特定するのは困難だった。今回Kimらは、Moalが、動原体の構成タンパク質であるCnp3と物理的に相互作用するという以前の知見<sup>6</sup>に基づき、Cnp3のマウスホモログであるCENP-Cの配列を利用して、Moalに対応する哺乳類の動原体調節因子を釣り上げ、これをMEIKIN (meiosis-specific kinetochore protein; マイキン) と名付けた。MEIKINは、適切な時期に適切な場所、つまり減数第一分裂では動原体に存在するが、減数第二分裂では検知されなかった。

著者らは、マウスで*Meikin* 遺伝子を欠失させると、雌雄どちらでも不妊が引き起こされることを示した。この観察結果は、減数分裂の異常で見られる現象と一致している。さらに彼らは、野生型卵母細胞（卵の前駆細胞）およびMEIKIN欠失卵母細胞を高精度の時空間的分解能で追跡した。その結果、野生型卵母細胞では、第一分裂後期開始直後は姉妹染色体の動原体が非常に近接したままであるのに対し、MEIKIN欠失卵母細胞で

は、動原体は一方向性のように見えるものの早期に離れてしまい、姉妹染色体は減数第二分裂後期よりも前に完全に分離することを示した。

これらの結果は、セントロメアでコヒーシスを維持しておくためにはMEIKINが直接または間接的に必要なことを示唆している。あるいは、MEIKIN欠失卵母細胞ではセントロメア間の接着がはじめるから弱くなっているのかもしれない。*Meikin* 遺伝子の欠失で見られる現象は、コヒーシス遺伝子の発現が低下している変異体で起こるものと似ており<sup>7</sup>、このような変異体では減数第二分裂でセントロメアの接着に異常が見られる。MEIKINを減数分裂の特定のステージで不活性化できれば、MEIKINが第一分裂後期にコヒーシスを保護するのか、あるいはそれ以前の過程に関わっているかを明らかにできるだろう。

MEIKINは動原体の一方向性を調節しているのだろうか？ そうだとすれば、動原体が、MEIKINが存在しない場合にも一方向性のように見えるのはなぜなのか？ 酵母では、染色体が減数分裂組換えによって物理的に結合していると、一方向性の異常を検出しにくくなる場合がある<sup>5</sup>。しかし、減数分裂組換えが起こらない変異体マウスを用いれば、この問題を回避して動原体の方向性を分析できる。減数分裂組換えが起こらない卵母細胞では、動原体は一方向を向いていて、減数第一分裂で停止してしまうことが多い<sup>8</sup>。著者らは、そのような卵母細胞でMEIKINを欠失させると、動原体は意外にも二方向性になり、細胞分裂が可能になり得ることを示した。つまりMEIKINは、セントロメアのコヒーシスを保護してだけでなく、動原体の一方向性も促進していたのだ。

MEIKINが動原体の方向性を調節する厳密な仕組みは明らかになっていない。MEIKINタンパク質は、動原体の物理的な結合を助けているのかもしれない。また、未知の「融合タンパク質」を調節することで間接的に動原体の結合を生み

出している可能性もある。動原体上のMEIKINの位置から考えると、その調節様式は局所的である可能性が高い。また今回の研究では、MEIKINを欠失させると、減数第一分裂が一貫して数時間遅れるという意外な現象が観察された。この遅延は、二方向性の動原体の数が閾値に達してチェックポイントの条件が満たされるまで、分裂過程を止める必要があることを反映しているのかもしれない。しかし、この過程になぜそれほど長い時間がかかるかは不明である。

今回の研究でMEIKINが持つと示された機能（セントロメアのコヒーシスの維持と、動原体の一方向性）はどちらも、これまで酵素PLK1の機能とされていたもの<sup>9,10</sup>。Kimらは今回、MEIKINとPLK1が共同で機能するという証拠を示した。これら2つのタンパク質は物理的に相互作用していて、PLK1を化学的に阻害すると、*Meikin*の欠失と似た作用が見られるのである。さらに、MEIKINは動原体でのPLK1を正常なレベルに維持していることも分かった。著者らは、この経路が出芽酵母と分裂酵母の両方で保存されていること、そして、MEIKIN、MoalそしてSpo13は全て、PLK1（または酵母の同等のタンパク質）との結合が考えられる部位を介して作用することを見いだした。音楽が始まったときに、染色体のスケーターたちが一緒に滑り出すか、あるいは分かれていくかを決めるのは、こうした緊密な共同作業のおかげなのだ。 ■

（翻訳：古川奈々子、要約：編集部）

Kikuë Tachibana-Konwalski は、オーストラリア科学アカデミー分子生物学研究所に所属。

- Kim, J. et al. *Nature* **517**, 466-471 (2015).
- Toth, A. et al. *Cell* **103**, 1155-1168 (2000).
- Lee, B. H., Kiburz, B. M. & Amon, A. *Curr. Biol.* **14**, 2168-2182 (2004).
- Katis, V. L. et al. *Curr. Biol.* **14**, 2183-2196 (2004).
- Yokobayashi, S. & Watanabe, Y. *Cell* **123**, 803-817 (2005).
- Tanaka, K., Chang, H. L., Kagami, A. & Watanabe, Y. *Dev. Cell* **17**, 334-343 (2009).
- Murdoch, B. et al. *PLoS Genet.* **9**, e1003241 (2013).
- Woods, L. M. et al. *J. Cell Biol.* **145**, 1395-1406 (1999).
- Lee, B. H. & Amon, A. *Science* **300**, 482-486 (2003).
- Katis, V. L. et al. *Dev. Cell* **18**, 397-409 (2010).

## 材料科学

## 軟骨を真似たヒドロゲル

## Like cartilage, but simpler

ANNE LADEGAARD SKOV 2015年1月1日号 Vol. 517 (25-26)

関節部の骨を覆う関節軟骨は、軟骨組織の構成要素間に働く反発力に基づき、優れた耐荷重性と低摩擦性を示す。これに着想を得て、方向に依存した珍しい特性を数多く併せ持つ合成ゲル材料が新たに開発された。

材料科学研究には、「引力」に注目したものが多い。例えば、高強度のファイバーや粒子を用いてポリマーを補強する研究<sup>1</sup>や、水素結合を利用してゴム状材料に自己修復機能を持たせる研究<sup>2</sup>なども、全て引力が基礎となっている。そんな中、理化学研究所(埼玉県和光市)および東京大学の相田卓三を中心とする研究チームはこのたび、引力ではなく「反発力」を利用して、方向依存性挙動を示すヒドロゲル(水で膨潤させたポリマーネットワーク)を設計・開発し、*Nature* 2015年1月1日号68ページで報告した<sup>3</sup>。このヒドロゲル材料は、垂直方向の荷重には強いが水平方向には変形しやすいという特異な特性を持つことから、防振材料として利用できる可能性がある。

今回開発された新ヒドロゲルは、ナノメートルスケールの酸化チタンシート「チタン(IV)酸ナノシート(TiNS)」が面と面を向き合わせて平行に並んだ構造を内包している。TiNSは表面原子のみで構成された二次元結晶で、その厚さはわずか7.5Åと極めて薄く、150枚重ねてようやくヒトの髪の毛1本分の厚さに達する。水系媒質中において、TiNSは表面に高密度の負電荷を持つが、この上に正電荷を持つ対イオンが引き寄せられて層を形成することで、電荷のバランスが保たれる。こうしてできた電気二重層は互いに反発し合うため、TiNSは効率よく分散する。

通常、TiNSを単にヒドロゲルに混ぜ

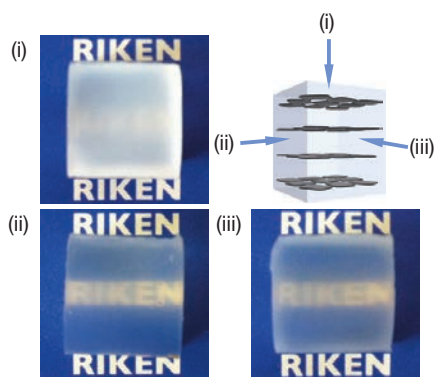


図1 酸化チタンナノシート(TiNS)を内包するヒドロゲルの光学的特徴

TiNS内包ヒドロゲルは、ナノシート面に対して垂直方向から見た場合(i)は不透明だが、水平方向から見た場合(iiおよびiii)は透明になる。

込んだだけでは、これらのナノシートは熱力学的に最も安定となる垂直配向(TiNSが互いに垂直になる配向)をとる。これに対し、相田らは今回、水中に分散させたTiNSを強い磁場中に置くと、TiNSがエネルギー障壁を克服して平行配向(TiNSの面と面が向き合う配向)をとることを見いだした。彼らはこの現象を利用して、ヒドロゲルの前駆体溶液中に分散させたTiNSを磁場により平行配向させた後、前駆体を重合してこの溶液をゲル化した。こうしてポリマーネットワーク中に閉じ込められたTiNSは、元の垂直配向に戻ることなく平行配向した状態のまま固定される。

得られたヒドロゲルは、注目すべき特性を複数備えていた。まず、簡単な目視検査から、このヒドロゲルはある角度から見るとほぼ透明だが、別の角度から見ると完全に不透明になることが分かった(図1)。これは、この新規材料中に強い配向(構造秩序)が存在する明確な証拠であり、TiNSが理想的に整列していることを裏付けている。こうした完璧な構造秩序が確認されることは非常に珍しい。

次に相田らは、このヒドロゲルが、TiNSをわずか0.8重量%しか含んでいないにもかかわらず、非常に特異な機械的挙動を示すことを明らかにした。ヒドロゲルをTiNS面に対して垂直に圧縮したときの抵抗力が、TiNS面に平行に圧縮したときの数倍に及ぶことを発見したのである。これは、従来のファイバー補強材料が、ファイバーの配向軸に対して平行に圧縮したときに抵抗力が大きくなるのとは対照的だ。TiNS内包ヒドロゲルに見られるこの特異な挙動は、TiNS層間の反発力に起因し、圧縮されたときにTiNS層同士が近づくのを防いでいる。また、TiNS面に対して平行にせん断力(材料の断面に平行な力)を加えたときの抵抗力は、TiNS面に垂直にせん断力を加えたときの約4分の1だった。これは、平行せん断力の下では、TiNS層間でほぼ摩擦のないすべりが発生するためである。

相田らはさらに、上面に荷重をかけた円柱状サンプルに対して水平方向に大き



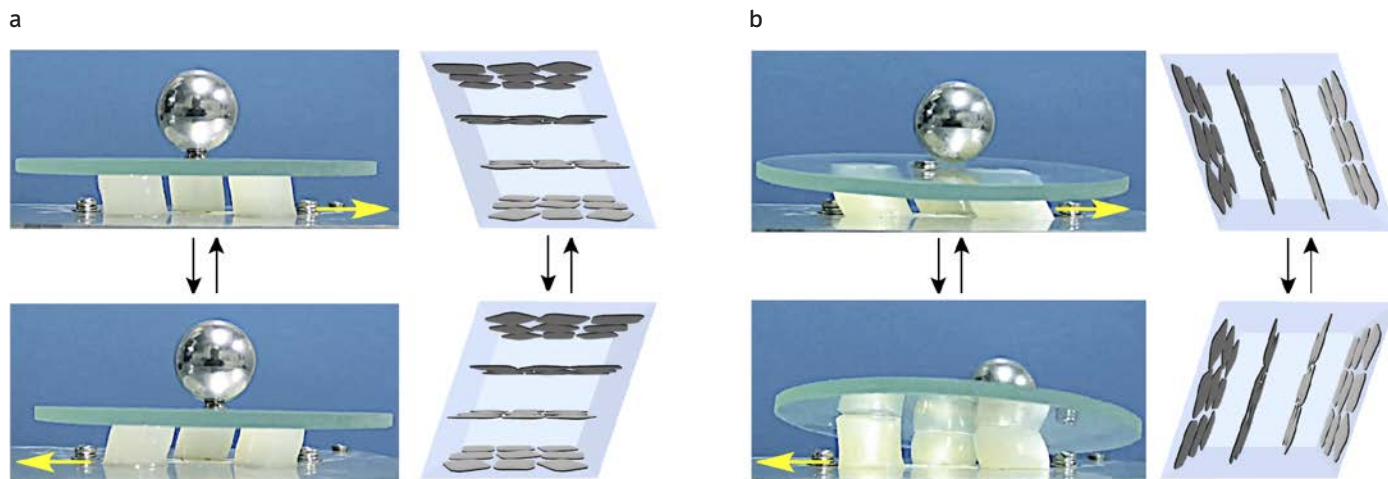


図2 酸化チタンナノシート (TiNS) を内包するヒドロゲルの方向依存性挙動

TiNS 内包ヒドロゲルよりなる3本の円柱の上にガラス板を置き、さらにその中心に鉄球を置いた状態で、床を水平方向に振動させる。水平方向に配向したナノシートを内包するヒドロゲル (a) では、床からの振動が効率よく遮断され、ガラス板および鉄球は安定に保持されるのに対し、垂直方向に配向したナノシートを内包するヒドロゲル (b) では、床からの振動で円柱が上下に大きく変形し、ガラス板および鉄球はすぐに落下してしまう。

な連続振動を与えると、ヒドロゲルのこの特異な機械的挙動が、優れた振動減衰特性につながることを報告している。従来のヒドロゲルは、振動を受けると振動の方向に伸び縮みを繰り返すのに加え、荷重の方向にも変形する。一方、TiNS 内包ヒドロゲルでは、TiNS 面に対して水平に振動を与えたときには、荷重の方向にはほとんど変形せず、TiNS 面に水平な方向にのみ変形した (図2a) のに対し、TiNS 面に対して垂直に振動を与えたときには、荷重の方向にのみ激しく変形した (図2b)。

これはつまり、TiNS 内包ヒドロゲルが、受けた力の方向にかかわらず、その力を常に TiNS 面に平行な方向へと効率よく誘導できることを示しており、相田らはこうした特性を備えた新材料を「優れた振動絶縁装置」と表現する。この珍しい挙動は、ヒドロゲルに力がかかったとき、エネルギーを散逸させる最も簡単な方法がナノシートに対して平行な面でせん断することであるため、と説明できる。このような効率のよい振動絶縁は、フィニッシュを決めるトランポリン選手を彷彿とさせる。トランポリン競技では演技の最後で、弾性のあるトランポリン

の上に着地した後、完全に静止しなければならぬ。選手たちはこれを、主に技術からなるとてもない身体制御力をもって成し遂げているが、振動運動を柔軟な関節部で絶縁する関節軟骨の働きにも助けられている。

関節軟骨は、ゲル状のプロテオグリカンからなる一種の複雑なヒドロゲルだ。プロテオグリカンは、多糖類とタンパク質で構成される結合組織の細胞外マトリックスの主要成分であり、内部には糖鎖からなるコンドロイチン硫酸などが水と共に存在している。関節に必要な耐荷重・減衰特性は、負電荷を持つプロテオグリカン分子間の反発力<sup>4</sup>と、コラーゲン繊維や軟骨細胞 (軟骨を維持する細胞) の系統的な構造化によってもたらされる。今回開発された相田らの TiNS 内包ヒドロゲルは、こうした関節軟骨とよく似た耐荷重・減衰特性を示すが、その構造は関節軟骨のものよりもはるかに単純だ。

では、TiNS 内包ヒドロゲルや他の反発力を利用した材料は、人工軟骨として使えるのだろうか？ ヒトの膝関節や股関節が経験する荷重サイクルは年間100万回にも達すると推定されており、こう

した大きな繰り返し応力や繰り返しひずみによって、関節軟骨の表面または内部に微小な亀裂が入る可能性がある。このような亀裂は軟骨細胞で修復可能だが、成長・蓄積すると顕微鏡で観察できるほどの損傷をもたらす場合もある<sup>4</sup>。従って、自己回復機構を備えたヒドロゲル材料が開発されないかぎり、関節軟骨をヒドロゲルで置き換えるのは無茶な話だろう。しかしながら、自己回復機構は引力に基づいている。反発力に基づいた系で引力を利用するのは、特性面での妥協なしでは難しいかもしれない。それでも、今回開発された新ヒドロゲルからは、必ずや多くの興味深い製品が誕生することだろう。例えば、マイクロエレクトロニクス分野において、有害振動を大幅に低減するマトリックスとして電子素子間に使用できる可能性がある。

(翻訳：藤野正美)

Anne Ladegaard Skov は、デンマーク工科大学化学・生化学工学科 (コンゲンス・リユニビュー) に所属。

- Vudayagiri, S. et al. *Smart Mater. Struct.* **23**, 105017 (2014).
- Cordier, P., Tournilhac, P., Soulié-Ziakovic, C. & Leibler, L. *Nature* **451**, 977-980 (2008).
- Liu, M. et al. *Nature* **517**, 68-72 (2015).
- Mow, V. C., Ratcliffe, A. & Poole, A. R. *Biomaterials* **13**, 67-97 (1992).

# ラボテクニシャンに感謝を伝えよう

## Technical support

2015年1月29日号 Vol. 517 (528)

ラボテクニシャン（技術員、技術補佐員）がいなければ研究は成り立たない。  
それなのに、彼らの貢献は正しく認識されていないことが多い。

本の著者の気質を判断するための材料が不足している場合、謝辞を細かく調べてみるというのが書評家の常套手段だ。数ページにわたる謝辞は、元の文章のまま編集が加えられていないのが普通で、褒めちぎるもの、自己中心的なもの、そっけないものなどいろいろだが、300ページの本編と同じくらい雄弁に著者を物語っていることがある。これと同じことが、科学の過程についてもいえる。研究活動には、発表された学術論文や大学のプレスリリースの洗練された報告には書かれることのない舞台裏があり、そうした世界は、博士論文の簡潔な謝辞の中に垣間見られることが多い。

謝辞には、指導教官への称賛、心の支えになった親や配偶者、ペットに対して惜しみなく与えられる感謝の他に、研究に不可欠な存在だった何人もの「臨時雇い」をアンジェラ、ファン、デニーズ、サミュエル、アーニーといった具合にファーストネームで表記して感謝の意を表するのが通例だ。この数千人の臨時雇いとは、研究事業を維持するために舞台裏で働く支援スタッフとラボテクニシャンをいう。注目に値する人々なのだが、注目を集めることはほとんどない。

*Nature* は、2015年1月29日号542ページ以下のNews Featureで、こうした一般的な関心の欠如に取り組むためにささやかな努力をした。数名の支援スタッフを中心に据えて、そのファーストネームだけでなく、その重要な役割などを詳しく紹介したのだ。これらの人々の職務内容は他の多くの支援スタッフより人目を引くかもしれない。しかし、他の

多くの支援スタッフも同じように不可欠な戦力であり、心からの賛辞と感謝が送られるべき貴重な人材だ。

News Featureで取り上げた4人の職種はバラバラだ。Sarah Davisは実験用ガラス器具の製作、Jim Harrisonは毒ヘビの毒液の採取、Bill Klimmは洋上のイカなどの深海生物の採取、Dawn Johnsonは国際的なバイオインフォマティクス・アーカイブの維持管理を行っている。4人の共通点は、支援される研究者との密接なつながりと卓越した専門的能力だ。

技術スタッフと支援スタッフは大学研究者の生活における大黒柱であるため、そうしたスタッフの境遇、そして、スタッフが現在の境遇に満足しているかどうかについて大学研究者がほとんど関心を示さなかったのは意外なことかもしれない。2011年にロンドン大学キングスカレッジの研究者が、英国の大学のテクニシャンの技能と研修に関する調査報告書を発表した。こうした調査は数少ないが、そこには数々の警告が示されている([go.nature.com/n74jsb](http://go.nature.com/n74jsb)参照)。助成金削減の影響を真っ先に受けたのが技術スタッフであり、大学の各学部で働く技術スタッフの数は、絶対数でみても、大学で支援される研究者・学生1人当たりのスタッフの数でみても、全ての研究分野で減った。

1人の大学研究者は、現状についてこう話す。「まるで薄い氷の上でスケートをしているようです。スタッフの病欠、学会出張、研修などは悪夢です。大学の学部がエンジンだとすれば、学部の円滑な運営を続けるためのエンジンオイルが

テクニシャンです。現在、テクニシャンの数が少なくなっています。この状況は、学部の運営が危機に陥っていることを意味しています」。

上記報告書では、大学では各種サービスと技術サポートの集約化が顕著に進んでおり、この傾向が大学研究者とテクニシャンとの絆を弱め、その結果、研究が脅かされる可能性があるという警告している。この点には大学の管理職が留意すべきだ。例えば、ある大学が経費節減のためにいくつかの学部の施設を統合し、機械工作室を共用施設としたところ、不評を買い、士気の低下を生んでいるという。「大学の管理職は、機械工作室のテクニシャンが研究に極めて重要な貢献をしている点を正しく認識していないと思われることがある(ため、)」「集約化が問題を引き起こす余地を明確に示すことが重要である」と記されている。

博士課程の学生が支援スタッフの努力を正しく認識していることは分かっており、ベテランの科学者が正しく理解していることもほぼ間違いない。一方のテクニシャンは、そのように評価されていることを知っているのだろうか？ 今からでも遅くはない。テクニシャン本人に直接伝えるのがよいだろう。この社説をプリントアウトして、休憩室やスタッフ用掲示板に張り出せばよい。そして、世界中のラボテクニシャンに知らせよう。アンジェラ、ファン、デニーズ、サミュエル、アーニー、その他全員に対して、我々は敬意を表する、と。

(翻訳：菊川要)





Volume 518  
Number 7537  
2015年2月5日号

### 自動車業界の野望：勢いづく自動運転車

#### DRIVING AMBITION: Autonomous cars gaining momentum

表紙は、先月、米国のデトロイトで開催された北米国際自動車ショーに出展されたメルセデス・ベンツの自動運転コンセプトカー、「F 015 ラグジュアリー・イン・モーション」である。自動車業界とシリコンバレーのIT企業は目下、自動運転の「無人」自動車という目的地を目指して同じ旅路を歩んでいるようだ。

### 構造生物学：グルタミン酸輸送体の機構 Glutamate transporter mechanisms

今回、単一分子蛍光共鳴エネルギー移動 (smFRET) 画像化法、X線結晶学および分子動態シミュレーションを用いて、古細菌の1種である *Pyrococcus horikoshii* のアスパラギン酸輸送体  $\text{Glt}_{\text{ph}}$  の動態および、2個の変異を導入した  $\text{Glt}_{\text{ph}}$  変異体の動態が明らかにされた。この変異体は基質への親和性は低下しているが、基質の輸送速度は上昇している。 $\text{Glt}_{\text{ph}}$  は、グルタミン酸輸送体のホモログで、グルタミン酸輸送体はヒトでは脳のシナプス内で神経伝達物質を低濃度に維持することによって、神経伝達に重要な役割を担っている。今回2個の変異が導入されたことにより、 $\text{Glt}_{\text{ph}}$  はヒトのグルタミン酸輸送体と似た作用を示すようになった。構造から、 $\text{Glt}_{\text{ph}}$  の異なる複数の輸送ドメインと足場ドメインの間の界面の開放状態（外向き状態と内向き状態間の移行に関連する）が、基質輸送速度に直接相関することが明らかになった。

### 有機化学：C-H結合をC-Si結合に変換 C-Si bonds from C-H

ケイ素を含む分子は、創薬分野での医療診断薬や、先端エレクトロニクス材料の前駆体として重要である。今回、ありふれた炭素-水素結合を炭素-ケイ素結合に変換する、貴金属触媒が不要で、従来法の制限をいくつか克服した、広く使える新手法が報告された。この手法は、安価で容易に入手できるカリウム tert-ブトキシドを用いて、芳香族ヘテロ環

とヒドロシランの脱水素型クロスカップリング反応を受容体なしに触媒し、合成的汎用性のあるヘテロアリアルシランを一段階反応で生成する。

### 地震学：テクトニックプレート下の断面画像

#### Images from beneath a tectonic plate

T. Sternらは、発破によって生じた地震波を用いて、ニュージーランド北島の下に沈み込んでいる海洋プレート底部の高分解能断面画像を作成した。それによって、深さ約100 kmの所に約15°の傾きを持つ厚さ1 km以下の急激な地震波速度変化層が見つかった。また、さらに10 km下に、これと平行する反射面が存在することも分かり、P波速度の減少がプレート底部のチャンネルに限定されることが示された。このチャンネルは、部分溶融体あるいは揮発性物質がたまってできた剪断帯だと考えられる。この結果は、リソスフェア-アセノスフェア境界に粘性の低いチャンネルが存在していて、このようなチャンネルがプレートとその下のマントル流を切り離して、プレート運動が起こる要因となっていることを単独で証拠立てていると、著者らは結論している。

### 生態学：変化に対するサンゴ礁の適応

#### Coral reef adaptation to change

サンゴ礁が損傷すると、その生態系が根本的に変化して新しい安定状態に達する場合がある。この過程は「レジームシフト」として知られ、全球規模で発生している。多様性が極めて高かったサンゴ礁で、サ

ングの代わりに大型藻類が優占するようになり、その結果、動物の多様性やおそらくは生態系サービスまでもが失われてしまうのである。しかし、こうしたレジームシフトは必ず起こるわけではなく、攪乱されたサンゴ礁がサンゴ優占の状態を回復させる場合もある。N. Grahamらは今回、インド太平洋の攪乱されたサンゴ礁21カ所の長期的データを用いて、サンゴ礁で回復またはレジームシフトのいずれかを起こしやすくする因子について調べた。この自然実験によって、構造的複雑性や水深、魚類密度など、極端な気象的事象に対するサンゴ礁の応答を予測する指標の閾値が明らかになった。この成果は、海洋の生物多様性に対する最大級の脅威についての我々の理解を深めるとともに、気候変動が熱帯のサンゴ礁に及ぼす影響を緩和するための先制措置を可能にすると考えられる。

### 細胞生物学：細胞小器官を光で手軽に操作する

#### Light-touch manipulation of cellular organelles

細胞小器官の細胞内での位置は、細胞機能にどのような影響を及ぼすのだろうか。これまでは、細胞小器官の位置を時空間的に正確に制御する方法がなかったため、この問いに答えることは難しかった。今回、L. Kapiteinらは、光を使って異なる細胞骨格モータータンパク質を積み荷となる特定の細胞小器官の所へ誘導する光遺伝学的手法を開発し、このような細胞操作を可能にした。この新技術を用いることで、特定の細胞小器官の輸送を迅速かつ可逆的に、活性化したり阻害したりすることが可能になり、時空間的な正確性をもって、ペルオキシソーム、リサイクリングエンドソーム、ミトコンドリアなどの細胞小器官の分布を局所的に調整できるようになった。著者らは、ペルオキシソーム、リサイクリングエンドソーム、ミトコンドリアについて、細胞小器官の分布を局所的に調節できることを証明した。また、著者らはこの手法を初代培養ニューロンに適用し、軸索伸長を光制御できることを立証した。



## 光ファンタスティック：国際光年特集号 — 最先端の光技術

**LIGHT FANTASTIC: Photons pushed to extremes**  
— a special issue

国際連合は2015年を「光と光技術の国際年（国際光年；IYL2015）」とすることを宣言した。今号ではそれにちなんで、光や光関連技術が極限条件下でどのような成果を挙げているのかについて特集を組んだ。注目の成果として取り上げたのは、「ねじれた（twisted）」光を使った情報符号化や、不透明材料中での医用画像化、極限状態にある金融市場での光速売買、宇宙で最も古い光に隠された宇宙論的情報の解釈などである。

Volume 518  
Number 7538  
2015年2月12日号

## 超伝導：高 $T_c$ 超伝導体研究を振り返る

**High- $T_c$  superconductors reviewed**

30年ほど前に銅酸化物高温超伝導体が発見されて以来、超伝導状態の性質や超伝導に関与する新しい形態の量子物質について多くのことが明らかになった。今回の総説では、上記の分野に関連する未解決問題、特に銅酸化物の相図の複雑性、「ノーマル（常伝導）」状態が高温では単純で、材料のささいな違いに影響を受けにくいことなどを集中的に取り上げている。

## 遺伝学：肥満の遺伝的要因

**Genetic correlates of obesity**

GIANT コンソーシアムによる論文で、肥満の定義と肥満症の評価に広く使われているボディマス指数（BMI）について全ゲノム関連研究と Metabochip を利用したメタ解析結果が報告された。この解析で、BMIに関連する遺伝子座が97カ所見つかると、そのうち56カ所は新規のものだった。これらの座位の多くは、他の代謝関連の表現型に有意の影響を及ぼしている。今回同定された97座位によってBMIの分散の約2.7%が説明でき、また、全ゲノム解析による推定からは、BMIの分散の20%以上がありふれた多型で説明できると考えられる。パスウェイ解析によって、肥満の素因に中枢神経系が関係しており、シナプス機能、グルタミン酸シグナル伝達、インスリンの分泌/作用、エネルギー代謝、脂質の生物学、脂肪生成などに関わる新しい遺伝子や経路が存在することが明らかになった。

## 神経科学：グリッド細胞の配置は環境を反映する

**Grid cell alignment reflects the environment**

グリッド細胞と呼ばれる嗅内皮質のニューロンは、慣れた環境の表面全体に広げられた空間的格子状パターンの1つで発火し、脳に動物の周囲の環境の内的地図を提供している。このパターンの構築に、周囲環境の境界が果たす役割については、よく分かっていない。初期の研究では、グリッド細胞の発火パターンの諸性質、例えば対称性や方向、大きさなどは、環境の形状とは無関係とされてきた。しかし、今週号の2報の論文（1つはE. Moserら、1つはJ. O'Keefeらによる）で、グリッドの方向や大きさ、対称性や一様性は、環境の形状に強く影響されることが示された。グリッド細胞の受容野は、環境の周縁に対して、周縁との対称性を最小化するように数度ずれて配置される。これらの知見から、環境の形状がグリッド細胞の六角格子状発火パターンの局所的回転や変形を引き起こすことが示唆される。

## 発生生物学：組織の折りたたみに関わるアポトーシス

**Apoptosis involved in tissue folding**

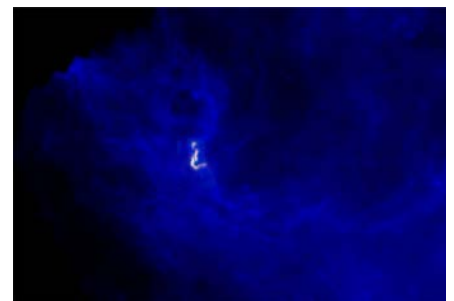
動物の発生の際には、上皮組織は折りたたまれて高度に組織化された三次元構造になるが、この過程には細胞骨格と細胞間結合の細胞自律的な再編成が関与している。だが、どのようなシグナルが、適切な折りたたみに必要な細胞のリモデリ

ングを引き起こし、それを調整するのだろうか。M. Suzanneらは以前に、アポトーシス細胞死のパターンの1つが、ショウジョウバエ成虫の発生中の脚における関節の形成に必要なことを報告している。今回、著者らは同じモデルシステムを用い、これらのアポトーシス細胞内で頂端部から基底部に伸びた非常に動的なミオシンIIの「ケーブル」を介した一過的な牽引力が、組織の張力を上昇させる機械的シグナルとして作用することを示す。周囲の組織の表層部におけるミオシンIIの安定化とともに、これが近隣細胞の再編成を指示して、上皮が折りたたまれる。アポトーシス細胞が発生で能動的な役割を持つという知見は興味深い。

## 天文学：星形成複体のクローズアップ

**A close-up of a star-forming complex**

今回、ジャンスキー超大型干渉電波望遠鏡群を用いて得られた、ペルセウス座のバーナード5領域にある高密度ガスの深部まで可視化する詳細な画像が報告されている。バーナード5は、それぞれの間が大きく離れた四重星系で、原始星1つと、重力によって束縛された高密度ガス凝集体3つからなり、これらのガス凝集体では星形成が進行していると考えられている。今回の新たに得られた高解像度の結果から、この星形成領域の多重性が明らかになった。この集団において星間が最も近接している対は、その特性から束縛された二重星を形成する可能性が高く、一方、四重星系は束縛されているが50万年の時間スケールでは不安定と考えられる。この時間スケールは、埋もれた原始星段階の存続期間として現在報告されているものとほぼ同じである。



バーナード5領域の高密度ガス凝集体。





Volume 518  
Number 7539  
2015年2月19日号

## エピゲノムロードマップ：ヒト組織から採取されたゲノムに含まれる機能性調節エレメント

**EPIGENOME ROADMAP: Functional regulatory elements in genomes from human tissues**

米国の「医学研究のためのNIHロードマップ」の一環であるロードマップ・エピゲノミクス計画は現在、ENCODE計画の成果研究を基盤として、ヒトの胚および成体組織、疾患および健常組織から直接採取したゲノムで機能している調節エレメントを決定することにより、ヒト初代細胞や初代組織のエピゲノムに関する包括的な参照データをまとめつつある。今号の特集には、エピゲノミクス・マッピング・コンソーシアムからの8報の新しい論文に加えて、この計画の意味に関するさまざまな見方を論じたNews & Views Forumが含まれている。また、nature.comの特集ページ「Epigenome Roadmap」では、Nature Publishing Groupのジャーナル全体にわたる関連研究をまとめたオンライン論文集をはじめ、関連ニュース記事やマルチメディアコンテンツも掲載している。複数の論文で論じられているトピックをまとめて読むためのスレッドを使うと、特集をさらに効率よく見て回れるので、まずは[www.nature.com/epigenomeroadmap](http://www.nature.com/epigenomeroadmap)からスタートして特集を探検していただきたい。

## 進化学：ダーウィンフィンチ類のくちばしの進化遺伝学

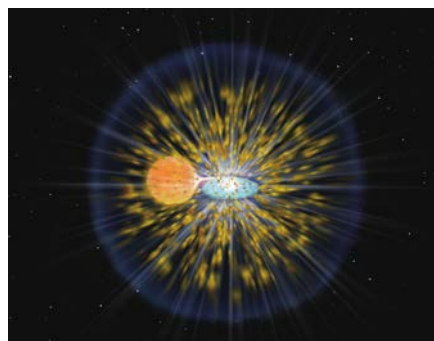
**Beak evolution genetics in Darwin's finches**

ダーウィンフィンチ類は、進化の研究、中でも特に種分化を研究するための象徴的なモデルである。今回、ダーウィンフィンチ類の全ての種とそれらに近縁な2種の計120個体について包括的ゲノム塩基配列解読が行われ、交雑によって系統が入り交じった種が生じた証拠が得られるなど、形態に基づいた分類との重大な相違が明らかになった。ダーウィンフィンチ類の適応に関する議論では、古くからくちばしの形状が大きく取り上げられてきた。今回の研究で、頭蓋顔面の発生に影響を及ぼす転写因子の遺伝子ALX1を含むハプロタイプが、ダーウィンフィンチ類の全種にわたって、くちばし形状の多様性と強く関連しており、また、環境の変化に応じてくちばしの形状が急速に進化したガラパゴスフィンチの種内でも同様に強く相関していることが明らかになった。

## 宇宙物理学：古典新星におけるリチウム生成

**Lithium production in a classical nova**

リチウムは宇宙誕生初期に作られたと考えられている。一部はビッグバンによって生み出された可能性があるが、新星や超新星爆発など、より新しい生成源が他にもあるのではないかと推測されている。今回、古典新星V339 Del（いるか座新星2013）の爆発後の紫外線スペクトルの観測で、1階電離したベリリウム7の高青方偏移した共鳴線が検出された。この結果によって、かなりの量のリチウム



古典新星爆発のイメージ画像。

ム7が古典的な新星爆発で生み出されているという理論予測が裏付けられた。

## 化学：結合形成をフェムト秒分解能で可視化する

**Femtosecond visualization of bond formation**

原子結合の形成と切断は、化学反応に不可欠な過程である。結合切断の超高速ダイナミクスは、時間分解法を用いて盛んに研究されてきた。しかし、結合形成の構造ダイナミクスの研究は、2分子が関与するというのが主な理由で、非常に難しい。今回、フェムト秒(fs)時間分解X線溶液散乱法を用いて、三量体金錯体[Au(CN)<sub>2</sub>]<sub>3</sub>の形成が可視化された。この実験では、共有結合形成、屈曲型から直線型への遷移、結合の収縮、四量体形成といった個々の反応段階のダイナミクスが、約500 fsの時間分解能で調べられている。著者らは、サブオングストロームの空間分解能で反応中間体の三次元構造も決定した。結合形成の全過程がフェムト秒の時間分解能で視覚的かつ定量的に追跡されたのは、今回が初めてである。

## 化学生物学：触媒力を持つ「XNA ザイム」

**'XNAzymes' have catalytic potential**

核酸触媒の出現は、地球上での生命誕生にとって非常に重要な出来事だった可能性がある。RNA酵素は現在でも、生命体にとって極めて重要な機能を、特に翻訳やRNAプロセッシングといった場面で果たしており、また、さまざまなRNA酵素やDNA酵素が*in vitro*進化という手法で作られている。今回A. Taylorらは、骨格部分が異なる天然には見られない4種類の核酸化合物(XNA)を使い、触媒作用を持つ一連のポリマー「XNA ザイム」を作り出した。2'-フルオロアラビノ核酸が基本となった最も触媒作用の強いXNA ザイムを用いて、*trans* RNA エンドヌクレアーゼ、RNA リガーゼ、XNA-XNA リガーゼが作られた。これらの結果により、天然には存在しない広範囲のポリマー骨格で触媒を発見する方法が確立された。



Volume 518  
Number 7540  
2015年2月26日号

## 学習曲線：自己教示学習する人工知能ソフトウェアがビデオゲームで人間並みの成果を挙げる

**LEARNING CURVE: Self-taught AI software attains human-level performance in video games**

表紙は、コート内のレトロなスプライトからの攻撃が、「ディープQネットワーク」というエージェント（自律的に各種処理を行う仮想代理人ソフトウェア）が操作するパドルコントローラーによって跳ね返される様子をエージェントの側から見たように描いたものである。このような人工エージェントが本当に知力を持つと見なされるには、人間にとって難しいと考えられるさまざまなタスクに抜kindでた才能を示さなくてはならない。しかし現在、エージェントができるのは単一の分野をマスターできる個々のアルゴリズムを作り出すことだけで、例えばIBMの「ディープブルー」はチェスでは人間のチャンピオンに勝つが、その他のことは全くできない。今回、グーグルの子会社であるディープマインド社のチームが、ディープQネットワークという名の人工エージェントを開発した。このエージェントは、米国のビデオゲーム会社アタリ（Atari）の家庭用ゲーム機Atari 2600の49種の古典的な「アーケード」ゲームのやり方を知覚経験から直接学習して、熟練した人間ゲーマーと同程度の成績を達成している。ゲームプレイヤーであるこのエージェントは、強化学習と深層学習とを組み合わせることで、さまざまな難課題を無から始めて学習できるシステムという目標に、人工知能を一步近づけたことになる。

## 量子物理学：1個の光子の2つの状態の量子テレポーテーション

**Quantum teleportation of two states of one photon**

量子テレポーテーションと呼ばれる過程では、量子粒子（例えば光子）に符号化した量子情報を、量子粒子自体は動かさずに、1つの場所から他の場所へ移動させる。量子テレポーテーションは多様な系で実証されている。しかし、これまではその全てで、1つの極めて重要な側面に制限がかかっていた。つまり、そうした系では、1つの自由度しかレポートできないのである。今回、N. Liuらは、単一の光子で2つの自由度、すなわちスピン角運動量と軌道角運動量の量子テレポーテーションを実証した。彼らの実験装置は非常に複雑であり、さまざまな革新的な技術を必要とするが、その中で注目すべきはハイブリッドベル状態測定

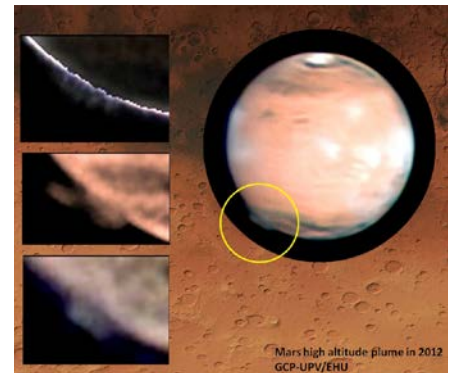
法である。この測定法の複雑さから、より多くの自由度の、より複雑な量子系の量子テレポーテーションを行うことがどれだけ難しいかがよく分かる。だが、今回の研究はこの方向性での最初の重要な一步である。

## 惑星科学：火星の謎のプルーム

**Mars's mystery plume**

火星を観測していたアマチュア天文家が、2012年3月と4月の2回にわたって、何らかの噴出のように見えるものを記録していた。火星のディスクから出たこの噴出らしき突出物はいずれも、10時間程度で形成され、1週間以上にわたって続いた。A. Sánchez-Lavegaらは今回、これらの観測結果を詳細に分析し、これまで火星で見つかった中で最も高い高度に達する、このプルーム様構造について記述している。それは、高度

250 km（今までに100 kmよりも高い高度に到達したプルームはない）に達し、南北方向と東西方向に500 km以上広がっていた。この謎のプルームの説明として、CO<sub>2</sub>の氷雲やH<sub>2</sub>Oの氷雲、もしくはオーロラ発光と同類の現象などが考えられている。しかし、火星の大気ダイナミクスやプルーム形成に関する現在の理解では、このような巨大なプルームの発生を説明することはできない。



火星の縁で発見された謎のプルーム。

## 進化学：脊椎動物に頭ができるまで

**How vertebrates got a head**

脊椎動物の頭部の起源は、何世紀もの間科学者を悩ませてきた問題である。脊椎動物の頭部は独特の構造をしているが、これに明らかに対応する構造は無脊椎動物には一切存在しない。最初に出現した脊椎動物の頭部骨格は、神経堤に由来するコラーゲン性の細胞性軟骨できていたと考えられている。神経堤は、中枢神経系の辺縁部から生じる移動性の細胞集団だが、無脊椎の脊索動物には神経堤が存在しないため、頭部軟骨の起源を説明することは困難だった。しかし今回、D. Medeirosらは、薬理的攪乱や組織学的手法、遺伝子発現を用い、無脊椎の脊索動物であるナメクジウオの変態中の幼生で一時的に形成される組織が、脊椎動物の細胞性軟骨とほとんど変わらないことを明らかにした。このことは、脊椎動物の頭部骨格の出現が、一般に考えられているように新しい骨格組織の進化によったのではなく、頭部全体への細胞性軟骨組織の拡張に依存したことを示唆している。



 HIGHLIGHT**海棲哺乳類の進化**

系統的に遠縁な海棲哺乳類に見られる遺伝的類似性が解析され、類似の形質が進化した過程の解明が進んだ。

クジラやマナティなど独自の哺乳類分類群からなる海棲哺乳類は、海洋環境に適応する上で必要な共通の形質を持つが、この形質はそれぞれの哺乳類分類群で独立して進化してきた。この現象を収斂進化と呼ぶ。今回、A. Foote たちは、海棲哺乳類における収斂進化の遺伝的基盤を解明するため、シャチ、セイウチ、マナティのゲノム配列を解読し、またバンドウイルカのゲノムについては深度を高めて解読した。その結果、上述した4種全体で、進化過程で選択を受けた191の遺伝子が同定された。Foote たちは、これらの遺伝子が、陸上生活から海での生活への移行に関連している可能性が高いと考えており、そのうちの8個の遺伝子は、4種全てで同じ分子的变化を起こしていた。また、別の7個の遺伝子は、4種全てで同じ変化を起こしているが、適応に関与している証拠は1種または2種についてしか得られなかった。これらの遺伝子の中には、海洋への適応にとって重要な過程（例えば、骨の形成、内耳の形成、血液凝固の調節）で役割を担っているものがある。

 NEWS & VIEWS**YAP と薬剤耐性の主要経路**

薬剤耐性機構の解明はがんとの闘いに勝つために重要である。今回、薬剤耐性における YAP の意外な機能が明らかになり、治療標的としての YAP の可能性が見えてきた。

A. Keren-Paz, R. Emmanuel & Y. Samuel

**二対立遺伝子ミスマッチ修復不全症候群に見られる膨大な数の変異**

一般的に小児患者の腫瘍は比較的わずか

な数の体細胞変異しか含んでいない。今回報告された特筆すべき例外が、生殖細胞系列にミスマッチ修復遺伝子変異を二対立遺伝性に受け継いだ患児である。このような患児に、DNA を校正するポリメラーゼの体細胞での機能欠損が組み合わさることで、「超高頻度変異」の悪性脳腫瘍が引き起こされる。

J. J. Waterfall & P. S. Meltzer

**がんの「ビッグバン」モデルと治療によるそのモデルの崩壊**

不均一性はがんの進行や治療の失敗を引き起こす最も重要な要因であるが、この不均一性が、いつ、どのように生じるのかはほとんど分かっていない。今回、大腸がんは発症の早期に優勢の変異を獲得すること、また、その後生じた変異はより大きな適応度を与えられても、腫瘍全体に広がることはないことが示された。

M. Robertson-Tessi & A. R. A. Anderson

 HIGHLIGHT**新しい抗炎症物質の発見**

NLRP3 は免疫系タンパク質の1つで、インフラマソームと呼ばれるタンパク質複合体の構成成分である。インフラマソームは自己免疫疾患、2型糖尿病、アルツハイマー病、アテローム性動脈硬化症、自己炎症性疾患など複数の病気に関わり、炎症応答を促進する。今回、2つの研究グループが NLRP3 の働きを阻害する化合物を発見し、それぞれ報告している。

V. D. Dixit たちは、絶食、激しい運動、カロリー制限や低炭水化物ケト原性食の摂取に反応して体内で生産される代謝産物であるβ-ヒドロキシ酪酸(BHB)に NLRP3 を直接阻害する作用があることを明らかにした。*in vivo*での生物学的利用能を高めるために BHB をナノ粒子に封入してから炎症性疾患のマウスモデルに投与すると、血液中の BHB レベ

ルを上昇させるケト原性食を摂取した場合と同じように炎症の症状が軽減した。これらの知見から、絶食、ケト原性食の摂取や激しい運動の際に見られる抗炎症効果の一部は、BHB 産生とそれによる NLRP3 の阻害を介していると考えられる。

もう1つの研究で L. O'Neill と M. Cooper たちは、MCC950 という薬剤が NLRP3 を直接阻害することを報告している。MCC950 は、ヒト細胞、あるいは自己免疫疾患や自己炎症性疾患のマウスモデルで、炎症応答の抑制に効果があった。このことは、MCC950 がさまざまな炎症性疾患の治療に使える可能性を示している。また、MCC950 の抗炎症作用は、インフラマソーム複合体中の感染制御に重要な働きをする成分には影響を与えないことも明らかになった。

 NEWS & VIEWS**破骨細胞の分化で見られる代謝とエピジェネティクスの連携**

破骨細胞は骨吸収に必要である。マウスを使った新たな研究で、破骨細胞の分化は、インターフェロン調節因子8をコードする遺伝子 *Irf8* の発現が DNA メチルトランスフェラーゼ3a (*Dnmt3a*) による DNA メチル化によって抑制されると、安定化することが示された。*Dnmt3a* が破骨細胞でこのような働きをするには、酸化的代謝の亢進が必要である。

L. B. Ivashkiv

**ヒトオルガノイドで大腸がんの再現を試みる**

がんの実験モデルとしては、形質転換した細胞株の *in vitro* 培養、あるいは *in vivo* 動物モデルが使われることが多い。今回、ヒト直腸の三次元培養オルガノイドに CRISPR-Cas9 を用いて発がん性変異を導入するという新しい手法が開発され、大腸がんの腫瘍形成に関する手掛かりが得られた。

A. A. Salahudeen & C. J. Kuo

## 掲載論文一覧

## ANALYSIS

- 長鎖非コード RNA : ヒトのトランスクリプトームに含まれる長鎖非コード RNA の遺伝的基盤



## ARTICLES

- がん : ヒト大腸腫瘍増殖の「ビッグバン」モデル
- ブタ : ブタの全ゲノム塩基配列決定で同定された適応と古代に起きた可能性のある種間遺伝子移入
- 薬剤耐性 : アルテミシニン耐性の熱帯熱マラリア原虫の遺伝的構造
- 分裂酵母 : 分裂酵母のゲノムおよび表現型の多様性
- 結核菌 : 結核菌 (*Mycobacterium tuberculosis*) 北京系統の進化史と世界的な伝播

## LETTERS

- 薬剤耐性 : Hippo のエフェクター YAP は RAF および MEK を標的とするがん治療に対する抵抗性を促進する
- 複製エラーとがん : 複製エラー修復遺伝子の遺伝性変異と体細胞変異が組み合わさると超高頻度変異がんの急速な発生が起こる
- シスプラチン性難聴 : ACYP2 に生じた頻度の高いバリエーションはシスプラチン性難聴の発症しやすさに影響する
- ハンセン病 : ハンセン病に対する 6 つの新規感受性座位とその多面的な効果
- 海棲哺乳類 : 海棲哺乳類のゲノムにおける収斂進化

## TECHNICAL REPORTS

- 適応帰結度 : ヒトゲノム全体にわたる点変異の適応帰結度の確率を計算するための手法
- GWAS : 高効率のベイズ混合モデル解析は大規模コホートでの関連の検出力を増大させる
- GWAS : LD スコア回帰はゲノムワイド関連研究での多遺伝子性と交絡とを識別する
- コピー数多型 : ヒトの大きな多対立遺伝子型コピー数多型

## COVER

佐藤俊朗たちは CRISPR-Cas9 に基づくゲノム編集技術を使って、ヒト腸の腫瘍で見られる複数の変異のさまざまな組み合わせを、健康なヒト腸管上皮由来のオルガノイドに導入した。こうした手法を使ったことで、腫瘍発生や浸潤性表現型の獲得に必要な変異の数や種類に関する手掛かりが得られた。この方法は、他の変異に関しても広く応用できる可能性がある。表紙は遺伝子操作を行ったオルガノイドで、頂端膜は緑色、基底膜は赤色、核は青色で示されている。画像提供 : Yuki Ohta and Toshiro Sato.



## REVIEW

- 貧血 : 貧血の分子機構研究と治療における進展

## ARTICLES

- がん : ARID1A に変異が生じているがんで EZH2 メチルトランスフェラーゼ活性の標的化により誘導される合成致死
- 肥満 : LTB4 はマクロファージ、肝細胞、筋細胞への作用により、肥満マウスでインスリン抵抗性を亢進する
- 炎症 : 炎症性疾患治療に使える NLRP3 インフラマソーム低分子阻害剤

## LETTERS

- がん : CRISPR-Cas9 により改変したヒト腸管オルガノイドを用いた大腸がんモデル
- 炎症 : ケトン代謝物である  $\beta$ -ヒドロキシ酪酸は NLRP3 インフラマソームを介する炎症性疾患を抑制する
- 遺伝子治療 : 筋ジストロフィーマウスモデルでのトリシクロ-DNA オリゴマーを用いたエキソスキッピングによる機能修正
- クッシング病 : HSP90 の C 末端阻害剤はグルココルチコイド感受性を回復させ、クッシング病の同種移植マウスモデルで症状を軽減する
- 骨粗鬆症 : DNA メチルトランスフェラーゼ 3a は S-アデノシルメチオニンを産生する代謝経路との共役により破骨細胞分化を調節する

## TECHNICAL REPORTS

- 骨形成 : 骨芽細胞を標的とするアプタマー官能化脂質ナノ粒子は RNA 干渉を使った新規の骨同化戦略となる



First Issue Now Online

# nature plants

## From Bench to Biosphere

Nature Plants は、2015年1月創刊いたしました。  
Nature Plants は、遺伝学、細胞分子生物学、生態学、  
進化、農学、バイオテクノロジー、経済学といった  
植物研究すべての側面を取り上げます。

創刊号フルテキストを無料公開中です。  
最先端の植物研究をお楽しみください！

[www.nature.com/natureplants](http://www.nature.com/natureplants)

FOLLOW US    

nature publishing group 

### EDITOR'S NOTE

Nature ダイジェストは、2015年4月号からオンラインでの提供を開始し、PCや携帯での閲覧が可能になります。PDF(1号分丸ごと)の提供も継続いたしますので、それをダウンロードしてタブレットなどで読むこともできます。また、iOS・Androidアプリもご用意しております。皆さまのスタイルに合った Nature ダイジェストの楽しみ方を見つけてください。2015年4月号は、オンラインマガジン創刊記念号として natureasia.com で2015年5月末まで無料公開いたします。他では知ることのできない日本人研究者による成果や最新情報が満載の号ですので、「印刷版でしか読んだことがない」という方も、この機会にオンラインマガジンをぜひご覧ください。ご意見・ご感想を [naturedigest@natureasia.com](mailto:naturedigest@natureasia.com) までお寄せくださるとありがたいです。(EM)  
\*翻訳記事は、原則として原文に沿っております。一部、編集部でより分かりやすいように編集しております。



nature publishing group 

ネイチャー・パブリッシング・グループ  
〒162-0843  
東京都新宿区市谷田町 2-37 千代田ビル  
Tel. 03-3267-8751 (代表)  
Fax. 03-3267-8754  
[www.naturejpn.com](http://www.naturejpn.com)

©2015 Nature Japan K.K., trading as Nature Publishing Group.  
All rights reserved. 掲載記事の無断転載を禁じます。

広告のお問い合わせ  
Tel. 03-3267-8765 (広告部)  
Email: [advertising@natureasia.com](mailto:advertising@natureasia.com)

編集発行人: Antoine Bocquet  
副発行人: 峯村宏  
編集: 宇津木光代、松田栄治、苅蒲さやか、  
石田みか  
デザイン/制作: 中村創  
広告: 米山ケイト、藤原由紀  
マーケティング: 池田恵子

「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](mailto: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。

受賞歴のあるビジネスクラス「クラブワールド」では、自分だけの時間をお楽しみいただけます。静かなラウンジ、そして機内では自分だけの快適な空間。お客様のスペース、プライバシーを大切にしたキャビンでは、お好きな時間に、お仕事、ご就寝、おくつろぎいただくことができます。

今すぐ、ba.comでご予約ください。

