

nature

月刊 ダイジェスト

www.naturejpn.com

日本語編集版

vol.01, no.12 | December 2004



地震： 「予知」ということばの呪縛

科学政策への市民関与

中国が踏み出した霊長類でのモデル研究

抗生物質の開発にむけて

Sponsored by



Agilent Technologies

nature

月刊ダイジェスト

vol. 1, no. 12

12月号 目次
December 2004
www.naturejpn.com

editorial

2 民に委ねよ

news

3 始動する中国：
霊長類研究の一手確保にむけて

David Cyranoski

news feature

4 落ち込む出生率の謎

Declan Butler

6 「予知」の封印を解く

David Cyranoski

books and arts

9 手のひらサイズの脳

Reviewed by Igor Aleksander

essay concepts

10 言葉より前にありき

Gary F. Marcus

commentary

12 岐路に立つ抗生物質

Carl Nathan

news and views

16 光の織物

Liesbeth Venema

letters to nature

16 金属—絶縁体—半導体からなる
光エレクトロニクスファイバー

M Bayindir et al.

Publisher: Antoine E. Bocquet

Editor: Junko Tsuda, Sara Harris

Production: Takesh Murakami

Advertising Sales: Rinoko Asami

Marketing: Peter Yoshihara

ネイチャー・ジャパン株式会社

〒162-0841

東京都新宿区払方町 19-1

エムジー市ヶ谷ビル 5 階

Tel. 03-3267-8751

Fax. 03-3267-8746

© 2004 年 ネイチャー・ジャパン

掲載記事の無断転載を禁じます。

cover stories

(ページ数は当該号の数です)



21 October 2004 Vol. 431/Issue no. 7011

今週号では、ミドリフグ (*Tetraodon nigroviridis*) のゲノム概要配列が報告されている。ミドリフグと近縁のトラフグ (*Takifugu rubripes*) は、進化遺伝学の実験材料として多くの利点を備えている。それはゲノムが、既知の脊椎動物ゲノムのなかで最小であるということだけではない。今回、これまで魚類には存在しないと考えられていた重要な遺伝子群がミドリフグで見つかり、ヒトゲノムとの比較から 900 種類の未注釈ヒト遺伝子の存在が明らかとなった。また、この硬骨魚類系統では、哺乳類と分岐した後のどこかの時点で全ゲノム重複が起こった。ヒトゲノムとの比較から、硬骨魚祖先 (哺乳類系統が出現する前の最も新しい既知の硬骨魚) のゲノムの基本構造が、わずか 12 本の染色体からなるコンパクトなものであることが明らかになった。表紙画像は O Jaillon による。[Articles, p. 946; N&V, p. 916]



28 October 2004 Vol. 431/Issue no. 7012

インドネシアのフローレス島にはわずか 1 万 8,000 年前まで、これまで知られていなかった新種の人類が住んでいたことが発見され、これは過去何万年間かの人類の多様性が予想よりはるかに大きかったことを物語っている。この人類の部分骨格は Liang Bua という名の洞窟で見つかったもので、研究者をもっとも驚かせたのは、完全に成人でありながら身長がわずか 1 m しかなく、頭骨もグレープフルーツほどの大きさだったことだ。この遺体化石を今週号に報告した P Brown たち (この化石の考古学および年代測定についての M Morwood たちの報告も掲載されている) の考えでは、この新種の化石人類は、原人類にあたる (ただし標準サイズの) ホモ・エレクトゥスの子孫だという。ホモ・サビエンスもホモ・エレクトゥスから進化したと考えられている。ホモ・エレクトゥスはおそらく 200 万年も前に、アフリカを出てアジアへ進みインドネシアまで分布を広げていった。今回 Liang Bua 洞窟で見つかった遺体化石は、数十万年前にフローレス島にホモ・エレクトゥスの集団がしばらく隔離されて、小型な体へと進化したものとみられる。(以下、同号ハイライトページ参照) [Articles, p. 1055, Letter, s p. 1087; N&V 1043]



4 November 2004 Vol. 432/Issue no. 7013

凝血塊形成の第一段階は、血小板表面にあるインテグリン分子へのフィブリノーゲンの結合である。チロフィパンやエプチフィバチドのような抗血栓剤フィブリノーゲン様薬剤に結合したインテグリンの結晶構造の研究は、この重要な過程の詳細を明らかにしてくれる。インテグリンは結合によってアロステリックな構造変化を起こし、開いた構造となってその一部が振り出され、分子の高親和性の頭部が細胞表面から高く持ち上げられて、これが血小板凝集の引き金となる。インテグリン構造の解明は、インテグリンを活性状態のままにおくことなく血液凝固を妨げるようにデザインされた、新しいタイプの抗凝薬剤につながる可能性がある。活性状態にあるインテグリンは、一部の患者における自己免疫性副作用の原因となっている可能性がある。表紙は、分子の「振り出された」部分で、背景は凝集した血小板 (×1,900)。表紙イメージは、T Xiao, T T Waldron, T A Springer (CBR 研究所) および M Jirouskova, R Gordon, N Katz, B S Collier (ロックフェラー大学) [Article, p. 59; News and Views, p. 27]



11 November 2004 Vol. 432/Issue no. 7014

動物では、「社会的地位を示すバッジ」が質を伝えるシグナルとなり、バッジの持ち主の社会的優位性について情報を提供している。これを如実に示す新しい事例が、今週号の表紙にあるアシナガバチの仲間 *Polistes dominulus* の顔の模様である。この種のハチでは、顔の模様が社会的優位性や闘争能力と関連して実にいろいろな変化を見せる。これは、社会的地位を示すバッジとして無脊椎動物で初めて見つかった例である。わけがわからないのは、こうしたバッジが任意に作れるように見える点である。バッジを作るのにコストはあまりかからないにもかかわらず、それは持ち主の社会的優位性を何らかの形で正しく反映しているのだ。考えられる説明の 1 つとして、シグナルには社会的リスクが伴い、それによって偽りのないシグナルが維持されるという見方がある。つまり虚偽のシグナルを出す裏切り者は制裁を受けるというのである。今回のアシナガバチに関する研究により、不正な「社会的地位を示すバッジ」をつけた個体に大きな社会的リスクが課せられることが決定的に示され、理論が実証された。[Letters, p. 218; News and Views, p. 160]

民に委ねよ

政府の科学研究予算の使い道について、いかに一般市民の考えが取り入れられるべきか。

原文: Going public

Nature Vol.431(883)/21 October 2004; www.naturejpn.com/digest

西暦1600年頃、科学コミュニケーションについて、「市民との討論は、おしゃべり婆さんとのだらだら話とあまり変わらない」と高名な研究者は言った。電気と磁気研究の先駆者 William Gilbert だ。

現代の少なくとも大部分の研究者は、当時よりは広い心を持っている。しかし Gilbert の発言の奥底にある偏見と懸念は完全に払拭されておらず、最近の新構想に対する対応にそれが現われている。

例えば、Demos (英国の左翼系政治シンクタンク) は、多くの研究者を震え上がらせる内容の報告書を9月に発表した。研究の優先順位を決める過程への非専門家の関与 (事前型市民関与、upstream engagement) を初めて理路整然と提唱したのだ。過去、遺伝子組換え (GM) 食品やワクチンといった問題では、誤解を生むようなマスコミ報道によって一般市民が右往左往した。そのことを知る英国の研究者にとって、Demos の提言は、精神病院の入院患者に病棟の鍵を委ねるに近いことなのだろう。

このような懸念は英国に限られない。欧州諸国の環境団体は、GM作物研究の終焉を目指して尽力しており、米国の一部の宗教団体もヒト胚研究を廃止する権限があれば、そうしたいと考えている。さらに、反核団体が研究方針決定に過度の影響力を持てば、今よりも安全で効率的な原子力発電所を建設する場合にも気候変動問題に取り組む必要が生じて、結局は頓挫する流れになると思われる。

それでも研究者が、このような懸念を振り払い、事前型市民関与を認めるべき理由は十分にある。倫理的にも政治的にも、研究者が市民関与を頭から拒む権利はない。研究資金を提供しているのは納税者であり、納税者は研究の方向性を決める過程に参加する権利を持つと言える。市民関与に反対すれば、米国や英国政府などの科学研究に対する積極的な資金提供の姿勢に冷水を浴びせるだけだ。

力を均衡させる

事前型市民関与を適切に管理すれば、特定の研究分野への道を閉ざすような結果にはならないことを示唆する証拠も十分にある。市民関与は、研究資金を提供する慈善団体で静かに実践され、役に立っている。この団体の多くでは、研究者以外の人々が理事をつとめている。公的部門を対象として提案されている多

数の市民関与と構想では、この理事ほどの権限が市民に与えられる訳ではなく、研究目的の支出に対する拒否権も当然与えられない。

事前型市民関与を心配する英国の研究者たちは、GM研究での失敗に過度にこだわっているのかもしれない。この時は、環境保護団体とバイオ業界の宣伝合戦によって公開討論が極めて難しくなっていた。その一方で、闘争的要素を薄めて、より良い成果を挙げた例もある。昨年、自然環境研究会議 (英国) は、新規研究計画について市民聴聞を行ったのだが、その結果として「持続可能な海洋バイオ資源の管理」というテーマが新たに加わった。

正しく運用すれば、他の市民聴聞でも有意義な情報は得られるだろう。街頭の人々に質問表に答えてもらい、それだけで政策決定を行おうとは誰も思っていない。市民陪審員、コンセンサス会議や審議型マッピング (deliberative mapping) など、市民関与には数多くの手法がある。細部に差はあるが、専門家以外の人々に特定の論点に関するさまざまな考え方を紹介し、体系立った討論を通じて勧告を作成してもらう点は共通している。それぞれの手法を評価して、最も効果的なものを見つけ出す必要があると社会学者は言うが、だから今は実施してはいけないということにはならないだろう。

市民関与を実践する場として資金提供団体が相応しいのは明らかだ。米国では、主に特定の疾患に苦しむ患者を代表する市民団体が、国立衛生研究所 (NIH) に対するロビー活動を強めている。患者は、基礎研究の縮小と新薬開発の拡大を望んでいる。NIH は、政策決定過程で現在よりも幅広い意見を取り入れようとしており、市民関与が役立つかもしれない。

恐れることはない

多くの欧州諸国では、事前型市民関与を求める声はほとんど聞こえない。科学研究に対する一般市民の信頼度が低いことが重大問題とされる英国が例外的存在なのである。それでも全ての資金提供団体が、この問題を理解しているとは限らない。先導的役割を果たしているバイオテクノロジー・生物科学研究会議は、戦略に関する諮問機関として、研究者以外の委員によって構成される常任委員会を設置している。これに対し、工学・物理科学研究会議 (EPSRC) は動きが鈍い。EPSRC は、ドラッグデリバリーからコンピューターに至る全分野を将来的に変容させる

可能性をもつナノテクノロジーの研究に資金を提供する団体であり、この現状は憂慮される。

ナノテクノロジーに関して既に実施されたいくつかの市民聴聞の結果を見る限り、EPSRC は市民の参加を恐れるべきではないと考えられる。先鋭的な環境保護団体によるナノテク研究の一時凍結という主張に対して、非専門家の参加者は反対する傾向が見られ、その代わりに、新たな太陽熱発電システムのように環境に配慮した応用研究の優先順位を上げるべきだという提案をしていた。また、ナノ粒子の環境への影響を調べる研究の強化も多くの参加者によって提案されていたが、この点は、英国王立協会と英国技術者連盟が同じテーマで7月に発表した報告書にも記されていた。

事前型市民関与は万能薬ではなく、それだけで科学研究への信頼感に関する英国での危機的状況が解決できるものではない。また、どのような科学研究を推進すべきで、どの科学研究が、大量破壊兵器のような技術と関連するため避けるべきなのかといった難問も解決できない。それでも、実践してみるだけの価値はある。ただし関係者は、次の2点を考えた上で実施に踏み切ってほしい。

第1に、市民関与は長期的な継続が必要で、適切な資金提供が必要な点だ。市民関与に要する資金は、基礎研究費から流用されることが多いため、実施に熱心な政府は、市民聴聞等にかかる費用の捻出について研究機関と話し合うべきである。英国では、そのための費用が、科学の全分野の総額で年間数百万ポンドと推定される。これは、科学研究予算の1%にもはるかに届かない程度の額だ。

より重要なのは、資金提供団体が、市民関与によって得られた成果を必ず踏まえて行動するという真の確約をしなければならない点だ。これは、単に結果を受け入れるだけにとどまらない。研究の優先順位に関する最終決定権が各団体の研究委員会にあるのは明白だ。しかし市民関与を有意義なものとするには、資金提供団体が、それぞれの勧告について受け入れた理由、あるいは受け入れなかった理由を説明する必要がある。英国政府は、昨年、遺伝子組換えに関する公開討論会を行ったにもかかわらず、その結果をほとんど無視してしまったと一般的に考えられている。「おしゃべり婆さん」発言に匹敵しかねない無礼な振る舞いといえようがない。

始動する中国：霊長類研究の一番手確保にむけて

原文：China takes steps to secure pole position in primate research

Nature Vol. 432 (3)/4 November 2004; www.naturejpn.com/digest

David Cyranoski, Tokyo

中国が霊長類の生物医学研究における世界の中心地となるべく、布石は打たれた——。この秋、昆明で開催されたシンポジウムに世界各国から集まった研究者たちはこう聞かされた。

とはいえ、霊長類研究者を中国に引き寄せる諸条件、すなわち低コストや不確立の規制条件、動物愛護団体の不在などが将来的に問題を引き起こしかねないと懸念する向きもすでにある。欧米の研究者たちは、中国南西部にある昆明動物研究所などの霊長類研究センターと共同研究をしたがらようになってきており、10月27～30日には昆明動物研究所がシンポジウムを開催した。

このシンポジウムは霊長類をモデル動物に使う生物医学研究を積極的にアピールするものだった。英国や米国に研究拠点を置く研究者を中心に、20を超える演題がもたれた。取り扱われた範囲も幅広く、脳疾患から霊長類進化、癌研究への霊長類使用、HIV治療、免疫疾患に至った。

「我々の研究は国際標準にあるはずです」と昆明研究所の所長Weizhi Jiは言う。海外の研究者たちは、同研究所の設備の規模に畏怖の念を覚えると漏らす。そこには1,400匹の実験用サルが収容されており、そのうち300匹は隔離飼育されている。「私がこれまでに見たどの施設よりも大きい」と語るのは、以前ヨーロッパで霊長類を使って研究していたHIVワクチン研究者のFrances Gotchである。「この施設は間違いなく大いに他国の役に立つでしょう」。

昆明では3名の米国研究者が神経生理学研究の常勤職につくことになっている。その1人である神経生理学者のFraser Wilsonは最近までツーソンのアリゾナ大学に研究拠点を置いていた。Wilsonによれば、山の上に立つこの研究所のおかげで、大規模な三次元空間を自由に探索するサルで単一ニューロンの活動を追跡することができるだろうという。「半年後にもう一度、どんなことになっているかを見にきなさい。必ずや一線級の研究をして



未知数の研究環境：中国で急速に芽吹き始めた霊長類研究施設での動物飼育基準は未確立である。

いるだろうから」。

中国では他にも霊長類研究施設がさまざまな研究を展開しつつある。たとえばイリノイ州シカゴ大学の研究者 Bruce Lahn はすでに、広州南部にある中山大学と共同で、マウスで作られているような疾患研究用の遺伝子改変ザルや近交系ザルを作り始めている (*Nature* 424, 239-240; 2003 参照)。また、上海にある神経科学研究所もまもなく、機能的磁気共鳴画像法を使って霊長類の神経生理を調べる研究に着手する。

モデル動物利用にモデル行動を

霊長類は心血管研究でも盛んに使われるようになっていく。米国国立ヤークス霊長類研究センター(ジョージア州アトランタ)の Anthony Chan は、遺伝子改変ザルの利用の先駆者である。彼は今、アテローム動脈硬化や心不全、糖尿病を研究するためのモデルとなる遺伝子改変ザルを作り出すため、北京に新設された分子医学研究所と組んで研究を進めている。Chanによれば、最近の研究によりヒト以外の霊長類が、他の実験動物と比べてモデルとして優れていることが明らかになっており (G.S. Roth et al. *Science* 305, 1423-1426; 2004)、中国の研究者はこの種の研究をするうえで恵まれた環境にあるという。

中国で研究すれば相対的に安くすむことは必至だ。サルを使っても経費は1,000米ドルに届かず、ヨーロッパでかかる経費のおよそ

10分の1となる。また、動物愛護団体からの圧力も受けずにすむ。ニュージャージー医科大学歯科大学ロバート・ウッド・ジョンソン校の獣医学者 Paul Malatesta によると、こうした愛護団体のおかげで、彼の研究所は霊長類を扱う研究ができなくなったという。「そんな状態では費用を注ぎ込む意味がないし、動物愛護団体にねらい撃ちされるのは誰でも御免でしょう」と彼は話す。かつて Wilson がアリゾナ大学で行った実験も、動物愛護団体に批判されて現場で徹夜の抗議行動を受けたことがある。

Jiによれば、現在の中国には西欧との根本的な違いがあり、「あくまでヒトの健康を最優先し、動物の権利はさして重要視されない」のだという。だが、彼自身は強い倫理規制の重要性を認識しているし、今回のシンポジウムはこうした規制の確立に役立つはずだとも述べている。また、Gotchの話では、非常口や清潔さ、施設の運営管理に関して、昆明の動物飼育の基準は英国並みに厳しく、「飼育基準に関して『第三世界』ではありません」と言う。

Jiは、中国の動物研究に関する規制はすでに国際的な基準にのっとっているという。しかし、政府の許可なく抗議行動を起こすことはまれで議論でさえもめつたにない国の内情に、外国人の愛護活動家たちはその言葉を疑っている。米国で霊長類飼育に伴って浮上した諸問題が「悲しむべきことに、ここでもまた繰り返されることになるだろう」と、カリフォルニア州ミルバレーに活動拠点を置く動物愛護団体「Defense of Animals」の設立者で獣医師の Elliot Katz は語り、「研究者たちは制約が(欧米に比べて)非常に少ないと感じることでしょう」と言う。

米国で研究倫理問題を監視しているような研究所主体の諮問委員会が、中国ではほとんど設けられていないことを Ji は認めている。Ji は、昆明で彼がトップを務める組織である動物の飼育と研究利用に関する委員会が、国内の他の研究施設における霊長類研究のモデルとして役立つことを願っている。

落ち込む出生率の謎

先進国全体で出生率が落ち込みつつある。これは単なる社会現象なのだろうか。それとも生物としての生殖能力低下を意味するものなのだろうか。真の理由はまだわからない。だからこそ心配だと、Declan Butlerが報告する。

原文：The fertility riddle

Nature Vol.432 (38-39)/4 November 2004; www.naturejpn.com/digest

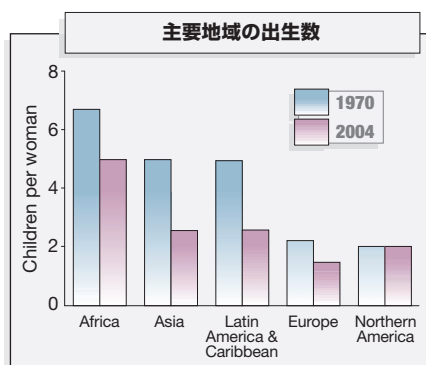
Declan Butler

現在のペースが続けば、次の世紀の中頃には日本の人口はゼロとなる。日本国内の出生率は非常に低く、人口は2006年をピークに、その後は減少に転じる¹。高齢者の増加により年金や健康保険制度が崩壊し、経済的な混乱が起きるのではないかと危惧されている。似たような話は、韓国、イタリア、スペイン、そして多くの東欧諸国でも聞かれる。女性1人あたりが、国の人口維持に必要な2人の子供を産んでいるのは、先進国では4か国に過ぎない²(チャート参照)。

こうした変化は、社会環境によるところが大きい。夫婦が望む子供の数は減っており、子供をもたないという選択をするカップルもいる。一方で、さらに不吉な変化が進行している可能性がある。男性あるいは女性の生殖能力を低下させる環境汚染や性感染症といった問題だ。

「問題の可能性を真剣に考える必要はありますが、心配しすぎるのは早計です」と、パリ第6大学で疫学・人口統計学・社会科学の研究室を率いるHenri Leridonは語る。

懸念すべきは、この問題についての信頼できるデータが極めて少ないことである。もしヒトの生物学的な生殖能力が実際に弱まりつつあるとしても、研究機関が関心を寄せていないのが現状だ。しかし、この問題が考えられてしかるべき理由はある。たとえば、女性の生殖能力は年齢とともに低下するので、第一子を産む時期が遅くなる傾向にあるのは問題だ。将来に目を向ければ、体外受精の普及は、両親の生殖能力上の問題を受け継ぐ成人集団を出現させる可能性がある。



生涯に交渉をもつ性的パートナーの数が増える傾向には、不妊に関連する別の関連リスクがある。性感染症の問題である。生殖可能年齢にある米国人の約5%は、クラミジアに感染している³。しかしクラミジア感染症は明瞭な自覚症状を示さず、診断が下されることはまれである。「蔓延しているといえる状況です」と、ニュージャージー医科大学(ニューアーク)の不妊治療の専門家 Peter McGovern は指摘する。

専門家は、不妊症の原因となる恐れのあるもう一つの流行についても懸念している。肥満だ。重度の肥満女性は、月経周期が規則的であっても排卵できない。肥満は、多嚢胞性卵巣症候群との関連が指摘されており、卵胞が成熟できないことを特徴とするこの疾患は、不妊の重要な原因の1つである。米国人女性の最大10%に、この症状がみられると推定されている。ただし、診断をめぐる統一見解が得られていないことから、この数字を正確に求めることは難しい⁴。「この症候群は肥満に関連するので、今後も増えると予想されます」と McGovern は推測している。

子宮の中で

喫煙、アルコール摂取、他のさまざまな生活習慣因子はいずれも、男女の受胎能力を低下させる場合がある。そして影響は一般に男性より女性で深刻だ。因子の多くはホルモン経路を介して作用するので、その相互作用を解明することが、内分泌学者にとって大きな課題の1つである。

しかし、研究者の前に立ちちはだかる最大の障害は、生殖能力は主に子宮内環境の影響を受けるということだ⁵。女性が生涯に準備する卵の総数は、本人がまだ胎児の状態であったときの卵胞の数と成熟度によって決まる。胎児における正常な卵胞の発達は、母親の生活や曝されてきた化学物質などの生活習慣因子の影響を受ける。

成人男性の精子の数と質は主に、胚の精巣内で精子を育てるセルトリ細胞の発達によって決まる。これは子宮内における性ホルモン暴露に大きく依存する。つまりこちらもまた、母親の生活習慣や他の環境要因の影響を受けるといことである。

未来の親たちに

このため不妊治療の専門家が生物学的出生率の傾向を理解するには、上記の環境要因を、これからの数十年において次世代の出生率に関連づけて考える前向き研究が望まれる。

これまで情報の大半は後向き研究で得られてきた。後向き研究では、妊娠が判明したときの生活習慣や環境について、時間を遡って両親に尋ねる。環境関連項目には、有毒化学物質に対する暴露などが含まれる。「30年前の物質暴露を測定しようとするのは無理があ

SOURCE: UN

ります」と、英国医学研究審議会(MRC)の人類生殖科学部門(エジンバラ)で男性の不妊症を研究している Stewart Irvine は語る。

こうした問題は、環境汚染が精子の数を減らしてその質を損なうかどうかを見極める研究に混乱を引き起こしている

(Nature 11月4日号、48ページ参照)。そもそも精子数が本当に減少傾向にあるのかどうか判定することさえ難しい。精液試料は、精子の密度と質に関して個人内でも個人間でもかなり幅があるので、

精子数の低下を検出するには多数のサンプルが必要だ。しかし、精子を提供してもよいというボランティアを集めることは難しく、試験参加を承認する男性には個人的な理由があることが少なくない。つまり、自身の生殖能力に問題があると感じている場合が多い。「代表的な標本を確保することはまずできません」と、ロンドン大学インペリアルカレッジで出生率の動向を研究している疫学者 Michael Joffe は語る。

女性の生殖能力についても男性の生殖能力と同じく懸念されてしかるべきだが、これまでそれほど注目されてこなかった。米国では女性の不妊症治療が健康保険でカバーされないことが多く、研究者の悩みの種となっている。「医師は、子宮内膜症や子宮筋腫などという病名をつけてしまうことがあります。そうすれば保険が適用されるからです」と McGovern は語る。「これはデータの内容を大きく左右します。公然の秘密でもあります」

専門家は、不妊症の判定に「妊娠までの期間」の調査を用いるようになってきている。この場合、避妊をしていないカップルに対して妊娠までの期間について尋ね、この情報を、生殖能力に影響する可能性のある因子と関連づける。

現在まで、このような研究の大半は後向き研究であったが、解明されたことと同じくらいの数の疑問が新たに生じている。例えば

「研究には多数のサンプルが必要だ。しかし、精子を提供してもよいというボランティアを集めることは難しい。参加希望者には、自身の受精能力の問題という個人的理由があることが少なくない」。

Joffe は、16～59歳の英国人 1,540 人を対象にアンケートを実施し、生殖能力がむしろ高まっていることを見出した⁶。妊娠までに1年以上を要するカップルの占める割合が 1960～65年には21%だったものが、1991～

93年には10%に減少していたのだ。

数年毎に実施される、数千人の米国人を対象とした「全米家族成長調査」に基づく研究⁷では、出生率が、80年代初期から90年代中頃にかけて低下していることが示唆されている。この論文をまとめた研究者たちは、女性が第一子を産む年齢が遅くなっていることがその原因ではないかとしている。

Joffe は、40,000 人を対象とした追跡調査の結果をまもなく報告する予定だ。またミズーリ大学コロンビア校の生殖疫学者 Shanna Swann は、過去50年間に実施された出生率研究を対象としたメタ・アナリシスの結果を近々発表する。一方 Leridon は、以前の妊娠に関する人々の記憶に頼った研究の解釈に注意を促している。「この種の調査では、明確な証拠は得られません」と Leridon は語る。

妊娠前のカップルを対象とした研究こそ必要であるというのがおおかたの専門家の意見だ⁸。そして環境汚染物質などの要因の作用を明らかにするためには、こうした研究のなかで性交頻度や排卵のタイミングなどが記録されるべきである。

かかる手間と費用の面から、このような研究はほとんど実施されていない。そこでメルボルン大学(オーストラリア)の生殖生物学者 Roger Short は、これに代わる戦略として、二卵性双生児の出現頻度のモニタリングを提唱している⁹。これは、男性と女性の生殖能力の両方をみる妥当な尺度であると Short は考えている。なぜなら2個の卵が同時に排卵される頻度、受精の確率、胚の生存率の3点を反

映するからだ。

排卵誘発剤を使用している女性、また経口避妊薬を長期使用しているために排卵回数が少なくなっている女性を対象から除くように注意する必要はあるだろう。しかし、双生児を対象に出生率変化を推測することは難しくはないはずだと Short は主張している。

確かにそうかもしれない。しかし、この研究だけで人間の生物学的生殖能力が低下傾向にあるかを判断できるとは専門家は考えていない。各国政府が、人口変化と国家経済に大きな影響を及ぼす恐れのある疑問の答えを得たいのであれば、研究予算を大幅に増やす必要があると McGovern は考えている。結局のところ、ヒトの生殖能力の科学は、基礎生殖生物学、疫学、毒物学の研究、特に発生途上の胚に関する研究の慢性的な不足によって進展が阻まれている。

つまりは、出生率の傾向を明らかにする研究は、「単に実施がとても困難」なのだと Irvine

は語っている。「個人的には、別の研究分野を選択していればよかったのにとすることがあります」。

Declan Butlerはネイチャーのヨーロッパ担当記者。

1. *Statistical Handbook of Japan 2004* (Statistics Bureau, MPHPT, Tokyo, 2004); www.stat.go.jp/english/data/handbook/c02cont.htm
2. *World Fertility Report: 2003* (UN Department of Economic and Social Affairs, Population Division, New York, 2004); www.un.org/esa/population/publications/worldfertility/World_Fertility_Report.htm
3. Miller, W. C. et al. *J. Am. Med. Assoc.* **291**, 2229–2236 (2004).
4. Azziz, R. *Reprod. Biomed. Online* **8**, 644–648 (2004).
5. Sharpe, R. M. & Franks, S. *Nature Cell Biol.* **4** (Suppl. 1), S33–S40 (2002).
6. Joffe, M. *Lancet* **355**, 1961–1965 (2000).
7. Chandra, A. & Stephen, E. H. *Fam. Plann. Perspect.* **30**, 34–42 (1998).
8. Tingz, C., Stanford, J. B. & Dunson, D. B. *Env. Health Perspect.* **112**, 87–93 (2004).
9. Tong, S. & Short, R. V. *Hum. Reprod.* **13**, 95–98 (1998).

「予知」の封印を解く

米国の地震研究者たちは長い間、「予知」という言葉を避けてきた。しかし、観測データの質が改善されたり、一般の認識が変化してきたりして、研究者のそうした決心も揺らぎ始めている。David Cyranoskiが地震予知をめぐる議論を追った。

原文：A seismic shift in thinking

Nature Vol.431(1032-1034)/28 October 2004; www.naturejpn.com/digest

今年9月。米国カリフォルニア州パームスプリングズで開かれた南カリフォルニア地震センター主催の会議でのことだ。ある言葉が廊下でささやかれるかと思えば、カクテルパーティーでの会話では感情的にとがめられる対象ともなった。講演でのスライドには、その言葉は「Pで始まる言葉」としか書かれていなかった。

実はこれは「予知(prediction)」という言葉だ。この言葉がそのように強い反応を引き起こすとは思ってもみなかった人もいるだろう。しかし、地震研究者自身にとっては、「予知」という言葉にかくも過敏に反応してしまう理由はよく分かっているのかもしれない。初期の地震予知研究では、動物の行動を調べる科学者や、異常な光を探して夜空を監視する科学者たちが主役だった。地震研究が進歩してからも、予知は正しい場合よりも間違っていることのほうが多かった。地震研究者たち、特に米国の地震研究者たちは予知に幻滅し、また、誤った予知が引き起こす損害は予知が防ぐ損害を上回ると考え、「予知」という言葉と概念に背を向けたのだった。

米地質調査所でカリフォルニア州南部を担当している地震学者Lucille Jonesは「みずから『予知』を名乗る、たちのよくない研究が多かった。研究者たちは、そうした研究と関わりあいになりたくなかった」と説明する。

しかし今、予知という言葉は、流行語だとはいえないまでも、研究者の使う語彙に戻ってきてつつある。その功績(立場によっては非難の対象となるが)のほとんどは、カリフォルニア大学ロサンゼルス校(UCLA)のVladimir Keilis-Borokにある。彼が最近行った予知は、一般の人たちの不安と関心をかきたてた¹。UCLAが出したプレスリリースがカリフォルニア州南部で起こるであろう地震の予知についてふれ、物議をかもしてメディアの多大な

注目を集めたのだ。地震はまだ起こっていないが、この出来事は「Pで始まる言葉」を復活させ、マスメディアの関心を地震研究にひきつけた。南カリフォルニア地震センターの代表を務める、南カリフォルニア大学(同州ロサンゼルス)のThomas Jordanは「一般の人たちから、まるで肩越しに私たちの研究を見つめられているようなものだ」と言う。

同時に、研究者たちが使う装置や技術の範囲が広がり、自分たちの研究結果は科学的に重要で役に立つものだと、研究者たちは自信を持つようになってきている。日本や米国には10億ドルを超える費用を投じた地震監視装置があり、新しい統計手法や理論がその解析に役立っている。「データの質は急速に向上した。研究を大きく前進させる準備はできていると研究者たちは感じている」とJonesは話す。

こうした情勢に呼応して、米地質調査所(USGS)は特定の予知の評価について調査所のトップに報告する「全米地震予知評価委員会」の再建に着手した。USGS地震危険度プログラムの上級科学アドバイザーであるDavid Applegateは、「私たちは、予知の評価の誠実な仲介者である責任がある」とパームスプリングズの会議で話した。この委員会が設置されたのは1970年代後半だが、ここ12年間、新しい委員を任命していなかった。USGSは新しくこの委員会の設立認可申請書を作成した。認可に向けた手続きは、ゆっくりとではあるが米内務省やそのほかの部局で進んでいる。Applegateは、来年春までに委員会の設立準備をすませ、実際に活動を開始させたいと考えている。USGSと南カリフォルニア地震センターの合同作業部会(「地域地震可能性モデル」と呼ばれる)は、2005年1月までにカリフォルニア州のさまざまな予測モデルの比較検討を始めたい意向だ。

成功と失敗

1970年代は、地震予知を熱心に追求することで物議をかもすというようなことは少なかった。科学者たちは、プレートテクトニクスの発見に続き、予知の難しさも克服できる自信を持っていた。また、地震予知が真剣に受け取られた国もあった。1975年2月、中国では科学者たちが土地の高さ、地下水位、地震活動、動物の行動の変化にもとづいて予知を行い、政府が遼寧省海城の住民を避難させた。その2日後にマグニチュード7.3の地震が襲い、避難のおかげで12万人の死傷者を未然に防ぐことができたとされている。

しかし、成功の後には失敗があった。海城の地震のわずか1年後、マグニチュード7.8の地震が河北省の唐山市を襲い、25万人が死亡、16万4,000人が負傷した。この地域での地震は予知されていなかった。

研究者たちは、予知は不可能ではないにしても現在の手法では無理だと考えるようになった。地震の前兆現象の可能性があるととして、降水量、水位、ラドン放出、地震波、地形の変形、地電位、雲形成、ナマズが研究されたが、地震の発生時刻、発生場所、規模という3つの重要なパラメータとの信頼に足る関連ははっきりしないままだった。

1994年1月のカリフォルニア州でのノーシリッジ地震と、1995年1月の阪神・淡路大震災(兵庫県南部地震)は二重の打撃だった。いずれの断層域も脅威とはみなされておらず、両地域の建築規制は不十分で、大地震を想定していなかったことを物語っていた。ともにすさまじい地震だった。もし仮に地震の前兆現象があったとすれば、地震研究に世界でもっとも力を入れているこの2国の研究者は、それをつかむことはできなかったことになる。

さらに、日本列島中に設置された1,224基の全地球測位システム(GPS)観測点と約1,000

基の地震計でも、昨年9月に北海道を襲ったマグニチュード8.0の2003年十勝沖地震の兆候は見つからず、研究者を落胆させた。京都大学防災研究所地震予知研究センターの川崎一朗教授は「はっきりした兆候はまったくなかった。ショックだった」と話す。

今日の専門家は、中国での1975年の予知を含め、単純な前兆現象にもとづいた予知は、きちんとした科学ではなく、運よくあたっただけだと言うだろう。これまでに行われた数千の地震予知のほとんどは、災害の被害を和らげる試みというよりは学術的な好奇心によるものだ。そのいくつかは単なる偶然で地震の起こる場所や時期を言い当てられたにすぎない。UCLAの地球物理学者 David Jackson は「地震予知はラスベガスに行くようなものだ」と言う。彼は、予知が当たらない方に金をかけ、同僚から金をせしめたという経験がある。

そうした状況にもかかわらず、地震予知研究を続けている国もある。しかし米国では、研究者が地震予知に取り組むと表だって公表することはわが身のためにならないことになってしまった。熱心な地震学研究者たちは、研究資金を得るためには全米科学財団(NSF)や米地質調査所の意向に配慮しなければならない、と言う。彼らは、誤りの余地がもっと大きい気象学から言葉を借りて、「予知」ではなく「予報」という言葉を使い始めた。

特に、ノースリッジ地震と阪神大震災の後、一般の人たちの関心は地震を予測する試みから離れ、地震の損害を減らすことに移った。1990年代に米地質調査所で研究していた、地球物理学者の Jim Mori 京都大学防災研究所地震予知研究センター教授は「科学者たちは、一般の関心に追従した」と話す。研究資金は地震の早期警戒システムに流れた。これは、たとえば地震の初期微動を見つけ、地震そのものよりも速く地震警報を送るというものだ。こうしたシステムは現在、台湾、日本、メキ

シコシティで実際に設置されていて、地震災害が襲う前に列車やガスの供給を止めることができる。カリフォルニア州でも同様のネットワークが検討されている²。「ひどい地震の後には、人々は災害による被害の緩和を望むものだ。しかし今、一般の人たちの関心は基礎科学に戻つつある」と Mori 教授は話す。

たとえばサンフランシスコの住民を避難させるに十分な根拠とできるような、本物の予知はまだ不可能かもしれない。しかし、研究者たちは今、地震の複雑さについて理解を深めており、その知見は緊急の対策を行うべき場所と時間を明確にするのに役立つ可能性がある。たとえば、研究者たちはカリフォルニア州のサンアンドレアス断層で、地震が発生する場所である断層線上のポイントを調べ、そこでの圧力、温度、岩質、含水量を知るために深さ数キロのボーリング調査を行っている。これは(少なくともいくつかのケースでは)地震の理解を大きく進めるはずだ。

このように研究者たちは地震がどのように起こるのかを解明しようとしている。最近、地球の深部がエネルギーを放出するメカニズムが新たに2つ発見され、地震発生機構の研究に大きな刺激となった。

静かな地震

新たに見つかったエネルギー放出メカニズムの1つは、「サイレント地震」あるいは「スロースリップ」と呼ばれている³。この現象は深さ30キロから40キロの地中で起こり、1日から1年間続き、マグニチュード7.0の地震に相当するエネルギーを放出することがある。しかし、通常の地震よりも運動は遅く、地表で感じることはこれまでなかった。こうした断層線での摩擦は、互いに滑らかにゆっくり動いている構造プレートの境界にある、滑らかに動いている断層よりも大きい。しかし、断層の滑り量が大きく、大きな地震を引き起こ

するような断層内の小領域における摩擦よりは小さい。こうしたサイレント地震を地表で検出するにはふつう、GPSが使われる。世界でもっとも大規模なGPS観測点網を持つ日本では、そのような現象が過去10年間に10回見つかかり、サイレント地震はまれで、取るに足らない例外現象であるという批判が誤っていることを証明した。

もう1つのエネルギー放出機構に伴う地震活動は、火山の地下を動くマグマが起こす震動と似ているが、火山の近くではないところで起こる。防災科学技術研究所(茨城県つくば市)の小原一成・高感度地震観測管理室長は2000年9月はじめ、紀伊半島などの3カ所でこの種の地震活動を観測した⁴。いずれの震動も、本来は震動の源であるはずのマグマから遠い場所で、沈み込み帯という地震活動が活発な場所で起こった。沈み込み帯は海洋のプレートが大陸のプレートの下に潜り込む場所ではあるものの、見つかった震動はこれまでにない新しい現象だった。米地質調査所のカリフォルニア州メンローパークにある支所に所属する Bill Ellsworth は「これは新しい地震波源だ。新しい地震波源は、ここ50年間見つかっていなかった」と言う。

こうした非火山性震動は、潜り込む海洋プレートとともに地下約30キロの深さへ運ばれる水によって引き起こされると小原室長はみている。その深さでは水は強く圧縮され、地殻深くの裂け目に無理に入り込むか、新しい裂け目を作るというのだ。

両方の現象とも地震発生機構の複雑さを示している。地震予知に使われる単純なモデルがきわめて不完全であることを知っていた研究者にとっては、こうした現象の発見は喜ばしい前進だ。「複雑なシステムが理解されれば、予知は可能かもしれない」と川崎教授は話す。川崎教授は1992年にサイレント地震を追跡した⁵。「こうした新しい地震発生機構は、ほとんどの人が10年前には想像もできなかった新しい地震像を教えてくれる」と川崎教授は話す。

米国北西部とカナダの海岸沖のカスケード沈み込み帯では、サイレント地震と非火山性震動がともに見つかった⁶。時間をさかのぼるデータ分析により、この2つの現象がここ6年間はおよそ14カ月周期で起こっていることが分かった。「地球は秩序だったふるまいをしているらしいことが分かってきた」と



▶ Ellsworth は話す。

カリフォルニア州パークフィールドで起きた最近の地震も、周期的なシステムの存在を示唆している。この地域では22年ごとに大きな地震が起こると考えられていた。もっとも最近の地震は今年9月28日にあり、予測された時期よりも15年遅れていた。しかし、地震は予測されたとおりの場所で起こり、一部の地震の周期的な性質について再び議論が活発になった⁷。

別の研究者たちは、もっと複雑なパターンを探している。たとえばカリフォルニア大学デービス校の John Rundle らのグループは、小さな地震の記録を詳しく調べ、今後10年間に大きな地震がありそうな「ホットスポット」を探している。Rundle の分析方法は、一見無秩序に見えるマグニチュード3あるいは4の地震の発生パターンを調べれば断層にかかる圧力を割り出すことができるはずだという考えにもとづくものだ。圧力があるしきい値を超えると大地震が起こる可能性が高くなる、と Rundle は説明する。

Rundle が2002年2月に彼の研究結果⁸を発表してから、研究対象となったカリフォルニア地域でマグニチュード5以上の地震が11回起きた。うち10回は彼がいうホットスポットの範囲内だった。「自分の分析方法がこれほどうまくいくとは思っていなかった」と Rundle は話す。Rundle は、日本のホットスポットの地図作成にも取り組んでいる。10月23日には新潟でマグニチュード6.8の地震が起こり、少なくとも25人が死亡し、2,000人を超える人がけがをした(記事初出10月28日現在)。新潟は Rundle のホットスポットの1つの近くである。

Rundle は「私のホットスポット地図では、地震活動が活発とされる地域は、活断層地帯の24%に絞られる」と話す。これは、地震で破壊される恐れのある橋などのインフラの改良に、限られた予算や人をどう配分すればよいかを決める際に役立つだろう。「この地図を今すぐにも使ってくれればいいのだが」と Rundle は言う。

Keilis-Borok も、統計とパターン分析を使って地震予知を行う。彼のアルゴリズムは大地震の履歴から導き出される。最新の Keilis-Borok の予知によると、今年1月5日から9月5日の間に、カリフォルニア南部、32,000平

方キロの地域でマグニチュード6.4以上の地震が起こるとされた¹。

予知がもたらす混乱

Keilis-Borok の方法⁹は、多くの地震研究者にとって納得できるものではなかったし、理解しやすいものでさえなかった。Keilis-Borok や Rundle の分析方法は、両方とも莫大な計算が必要で第三者のチェックが困難だと非難する研究者もいる。

仮にこのような長期の予知が常に正確だとしても、それをどう扱うべきか、防災担当当局にとって頭が痛い問題として残る。地震警報によって引き起こされるパニックは、早期警報が防ぐ損害よりも深刻かもしれないと恐れる者もいる。

予知結果に関するカリフォルニア州知事の諮問機関「カリフォルニア地震予知評価会議」は、Keilis-Borok の予知について公式見解を発表した。それによると、Keilis-Borok の方法は「まだ実証されておらず、特別の対策を行う根拠とはならない」とされた。しかし、同じ文書内で Keilis-Borok の分析方法は「妥当」とされている。

今回の混乱を考えると、一般の人たちには明確なメッセージを伝えることが大切だ。南カリフォルニア地震センターのコミュニケーション・教育・奉仕活動部門の責任者 Mark Benthien は「Keilis-Borok は、地震が起こらないであろう確率を50%としたが、こうした言い方では一般の人には理解できない」と話す。9月5日が過ぎると地震はただ遅れているだけだと考える人もいたし、地震はまさに9月5日当日に起こるものと考え、前日に水を手に入れようと走り出す人もいた。ある人は9月6日になると、もうはずした額縁を壁に戻してよいものかと思案していた。「この地震はもう終わったから、準備の必要はなくなったと考えている人たちが少なくない」と Benthien は話す。

ふたたび「予知」へ

各国政府がすぐに短期の地震予知を行うことは考えにくい。もっとも、中国は例外かもしれない。中国では今も「公式な予知」がときどきニュースに流れる。日本では地震予知を研究している研究者は多く、「予知」という言葉はそれほどタブー視されていないが、その日

本でさえ政府は公式な予知を行っていない。川崎教授によると、これはパニックを避けるためと、自然の複雑さへのある種の敬意のためだという。日本では、予知研究はあくまで個々の研究者の研究テーマであって、一般人に対して予知結果を公表することは科学界の意見の一致がない限り行ってはならないという倫理がある。明らかに今のところ、そのような意見の一致はまだない。

米国では、地震予知そのものについての議論と、それを呼ぶのに使う言葉に関する議論が続いている。南カリフォルニア地震センターの会議の記者会見では、Jones はイライラした記者に「記事に『予報』と『予知』のどちらを使うべきなのか」と問いつめられた。記者は「『予知』という言葉をもう何年も聞いているし、ふたたび脚光を浴びるようになってきているというのに、なぜ、『予報』のほうが適切だとデスクを納得させる必要があるのか」と尋ねた。

多くの人が、この議論はアカデミックなものだというだろう。たいていの地震研究者は、2つの言葉の違いを明確にするよう求められれば、ため息をつき、回答はだれかほかの研究者にまかせようとするだろう。しかし、Jackson は「予知」に明確な定義を与えた。「『予知』は、何らかの理由で地震の発生確率が通常よりも高くなった場合、つまり、何らかの特別な行動の根拠となるに十分なほど高くなった場合に使われる言葉だ」。もしそうなら、「予知」という言葉を実際に使うのは難しい。しかし、科学、一般の人たちの理解、メディアが、いずれも地震予知に関する意識を高めることを求めている。こうした状況に後押しされ、米国政府は「予知」という言葉を使う準備を進めている。 ■

David Cyranoskiはネイチャーのアジア・太平洋担当記者。

1. Cyranoski, D. *Nature* **431**, 117 (2004).
2. Allen, R. M. & Kanamori, H. *Science* **300**, 786–789 (2003).
3. Kawasaki, I. *Earth Planet. Space* **56**, 813–821 (2004).
4. Obara, K. *Science* **296**, 1679–1681 (2002).
5. Kawasaki, I. et al. *J. Phys. Earth* **43**, 105–116 (1995).
6. Rogers, G. & Dragert, H. *Science* **300**, 1942–1943 (2003).
7. Cyranoski, D. *Nature* **431**, 618 (2004).
8. Rundle, B., Tiampo, K. F., Klein, W. & S Martins, J. *S. Proc. Natl Acad. Sci. USA* **99**, 2514–2521 (2002).
9. Keilis-Borok, V. *Phys. Earth Planet. Int.* **145**, 75–85 (2004).

手のひらサイズの脳

脳に備わった複雑な計算機能を解明し、新たな人工知能システムの基盤を生み出す。

原文：A brain in the hand

Nature Vol.432(18)/ 4 November 2004; www.naturejpn.com/digest

On Intelligence: How A New Understanding of The Brain Will Lead to the Creation of Truly Intelligent Machines

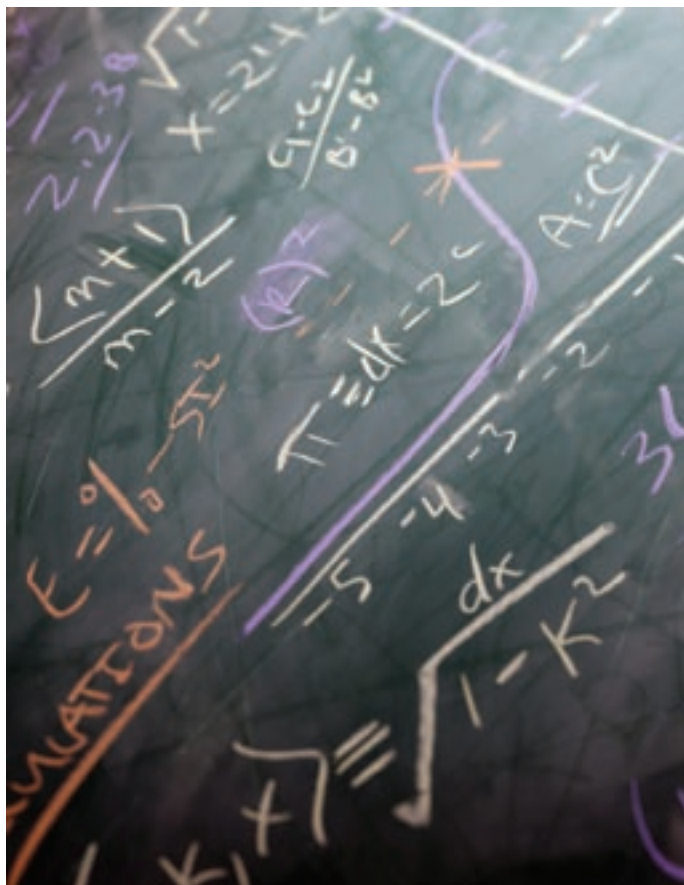
Jeff Hawkins, with Sandra Blakeslee

Times Books: 2004. 272 pp. \$25

Igor Aleksander

近頃、精神や機械、知能に関する本が数多く出版されており、もはやそのそれぞれに独自性を見出すのは難しくなっている。そんななか、本書の著者である Jeff Hawkins は、独自の見解をもっている。Hawkins は、ポケット電子手帳のパイオニアの一人であり、Palm Computing、Handspring 両社の創設者である。これらのメーカーの製品は、企業の幹部にも技術の専門家にも人気が高い。彼は、複雑なデジタルシステムの設計を冷徹にとらえ、神経科学への情熱もある。本書の信頼性の基盤は、まさにここにある。

本書は、スーパーインテリジェント・ポケットコンピュータの未来を予告するような書物ではないかもしれない。だが、脳に備わった特定の複雑な計算機能を解明し、そのようなコンピュータの開発を目指す道筋が丁寧に分析されている。その書きぶりはまるで著者の個人史を読むかのようなようだ。Hawkinsは1980年代半ば、人工知能の研究やコンピュータをもってしても人間一人一人に備わっているような知能を作り出せていないことに気づいた。これが著者にとっての最初の節目だった。著者は、コンピュータがもつパワーとスピードによるスマートな外向きの挙動をベースとする人工知能では、〈知能とは何であるのか〉、〈脳の方がコンピュータよりも知能を生み出す点で優れているのは何故なのか〉といった論点を解明できない、と常々感じていた。そして、複雑な脳のアーキテクチャーを解析し、そこから計算理論を構築しない限り、脳についての解明はできない、と主張した。しかし、この考え方は、産業界にも学界にも受け入れられなかった。当時は、「人工知能開発を推進する人々(artificial intelligentsia)」の「パワーとスピード」による手



とつての致命傷
 となったのであ
 る。その後、コネ
 クショニズムは
 学習の数学的性質
 論に重心を移すよ
 うになったが、真
 の知能の性質はほ
 とんど解明されな
 かった。地球上で
 最も複雑な機械と
 いえる脳は、計算
 論のレベルで解明
 されることはな
 かったのだった。

このように神経科学研究が実を結ばず、まとまりのないデータがまるで洪水のようにあふれることに意気消沈した著者は、組織

法が世の主流で、脳モデルの有効性は認知されず、脳は「グニャグニャでのろまな」ものだと風刺されていた。著者は、すでに優秀なコンピュータ技術者としてのキャリアをかなり積んでいたが、昼間の仕事を終えてから生物学と神経学を勉強する生活を送るようになり、しまいには昼間の仕事をやめ、カリフォルニア大学バークレー校の大学院生として、生物物理学を学ぶようになった。

著者がこのように新たな道に踏み出したのは、ニューラルネットワーク、すなわちコネクショニズムという考え方が、古典的な人工知能理論に代わる理論として支持者を増やしている頃だった。しかし後になって、研究者たちはこの新しい考え方にも失望することになる。ニューラルネットワーク理論は、脳から直接ヒントを得た考え方ではなく、むしろ脳とは遠い関係にあり、この遠さが、理論に

原理を探し始めた。そして、ジョーンズ・ホプキンス大学(米国ボルチモア)の Vernon Mountcastle の研究を頼るようになった。Mountcastle は、異なる感覚種に共通するメカニズムを探求する研究を推進している。たとえば、視覚と聴覚は種類の異なる感覚であるが、信号が処理される過程では、両者間に工学技術的な共通点がある。これら 2 つの感覚種の背後には一般的な原理があることが示唆されているのだ。

本書の大部分は「コンピューター科学者がどのような勘違いをしていたのか」という点に集約される。脳の場合、記憶とは能動的な作用であり、細胞間の相互作用に端を発している。記憶には安定的な状態があり、入力された情報がきっかけで脳の一部分がそのような安定状態になると、「あ、思い出した(Aha!)」という感覚が得られるのだ。これは、

▶ 従来のコンピューターにおけるファイリングキャビネット型のメモリーとは大きくかけ離れている。脳は、絶えず次なる入力情報についての予測を行うが、コンピューターは単に情報が入力されるのを待って、それに反応するだけだ。このような相違点から、記憶という外の世界との能動的な関わり合いをするために作り上げられた大脳皮質の構造、つまり真の知能について著者は明快に説明する。意識を「料理におけるソース」にたとえて、それによって肉が意識のある存在に変化するという学説があるが、著者は、大脳皮質の動きをもとにこの学説の誤りを論じている。その上で、彼自身の記憶－予測モデルの有効性に関する一連の検証可能な予測を示している。

意識を備えた究極のパームコンピューターの青写真が見られると思って本書を手にした

読者はがっかりすると思う。本書は、計算する方法に関する書物ではなく、むしろ、いかに計算をせずにすませるかについて書かれた書物なのだ。論旨は明快で、パンチの効いた文章が読みやすい。共著者 Sandra Blakeslee (ニューヨークタイムズ紙コラムニスト) によるところが大きいのだろう。彼女は、これまでに精神や心理学に関する書物の著者に協力し、その内容の充実を図ってきた実績がある。ところで最後に、大勢のコンピューター科学者が自分の考え方に賛同していることを忘れていているという批判は、精神についての著述を発表してきた他の計算論研究者の場合と同じく、Hawkins にも当てはまる。研究者たちは、過去の研究成果の非難をやめ、互いの研究に目を向ける時期だ。例えば Mountcastle (ただし彼の名前は示されていない) のようなアー

キテクチャーを提唱している研究者もあり、動的な記憶と予測を分析する研究は、1990年代中頃から文献に登場している。

そうは言うものの、本書は、脳の働きを解明し、人工知能システムに新たな基盤を生み出す可能性の高い計算論的分析を示した魅力的な著作である。このような研究には、著者と考え方を同じくする研究者による共同研究の強化が必要だ。著者は2年前にレッドウッド神経科学研究所 (Redwood Neuroscience Institute) を設立しており、これが役に立つことだろう。 ■

評者の Igor Aleksander は、ロンドン大学インペリアルカレッジ (Exhibition Road, London SW7 2BT, UK) の名誉教授 (神経システム工学専攻) である。同氏の最新書「The World In My Mind」は2005年に刊行予定。

essay concepts

言葉より前にありき

言語の進化：進化の痕跡がヒトの言語の究極の起源について手掛かりを与えてくれるかもしれない。

原文：Before the word

Nature Vol.431(745)/14 October 2004; www.naturejpn.com/digest

Gary F. Marcus

François Jacob の有名な喩えのように、進化が、まわりにあるものを手当たり次第に使って新しいものを創り出す下手な職人だとするなら、人間の言語能力はいったい何を元につくられたのだろうか？

言語の進化についての話題は、ほとんど、言語系に内在する特徴的变化に絞られてきた。最も初期の言語形態は、話しコトバだったのか、それとも(手話のような)身振りだったのか？ 言語は突然生まれたのか？ それとも、徐々に発生したものであり、単純な一語の「共通基語」(「現在」に関する短い表現に限定されたもの)から発生し、個々の単語を意味ある構文にまとめた複雑な言語系(具体的な現在だけでなく、未来、過去、可能性をも含んだもの)へと、一步一步、進歩してきたのか？ こうした疑問をどうやって解明するかにかかわらず、もし、私たちが言語の究極の起源を探



ろうとすればやはり、最初の共通基語系を越えて、はるか以前、すべての言語形態に先んずる何らかの前言語的系まで遡る必要がある。

言語発達前にあったと思われるものには、複雑な事象の計画あるいは順序づけ、カテゴリー化、反復行動の自動化、時空の概念を表

わすための系が含まれてるかもしれない。いずれの場合にも、言語以前の認知(または運動)の先駆体と言語に見られる系の間には、相似するものが存在する。たとえば、多くの動物はナビゲーション用の心象地図を作ることができ、既知のあらゆる言語は空間的な比喻表現を大いに活用している。したがって、心の空間表現方法が、言語のしくみに何らかの関係をもっているか、少なくとも利用されうるとの結論を出したくなる。

しかし、似たものがあるというだけでは、2つの系の間で共有される系統を確立するのに充分ではない。それぞれが、独立に進化しただけかもしれないからだ。たとえば、ある言語系は、既存のその他の認知機能自動化のしくみとは無関係に、独自の反復作業自動化のしくみを進化させたかもしれないではないか。

言語以前の祖先があったことを確認する、もっと有力な方法は、進化論的な仕掛けによっ

▶ てもたらされるかもしれない。なんらかの淘汰上の優位性のためではなく、単に、他の目的のために進化した先駆系から伝わったおかげで存在している言語特性だ。ちょうど、パンダの親指が本当の足指ではなく、竹を掴むべく変形した種子軟骨であるように、私たちの言語能力の特性のいくつかも、一つの情報伝達系に対する最適解としてではなく、先駆の認知系の急ごしらえの名残りだと考えた方がよさそうだ。

言語を解明する有力な手段の一つが、記憶の研究である。最適設計という考えをとった場合、仮に言語を理解する能力がゼロから進化したとすれば、統語構造の個々の部分を、その内容とは無関係に、一つの階層構造における位置を基にして回収することが可能だろう。ちょうどデジタル・コンピューターのよう

だが、そうではなく、人間の言語系は「連想記憶」に頼っているように思われる。それは記憶の一形態であり、脊髄動物門で広く見られ、明らかに古代の進化源に根ざし、記憶位置よりも、直接その内容に基づく想起により情報を回収するものだ。コンピューターのバイナリー(二進法)ツリー構造と違って、哺乳類の脳の内容依存記憶は、経年劣化と、類似項目同士あるいは挿入された項目同士の干渉を受けやすい。だから、人間の話し手にとって、次のような文章中の「賞賛された」と「新聞」という言葉の関連は理解しにくい。「それは、編集者も賞賛した学部学生たちによって刊行された新聞だった」。この場合、より簡潔な文章、「それは、編集者も賞賛した新聞だった」の方がはるかに理解しやすい。豊富な格表示に欠ける英語のような言語では、ほとんどの場合、聞き手は二重の従属節までしか正しく解釈できない。それは、表現できるバイナリー・ツリーの大きさが厳密に制限されているからではなく、記憶の中で類似した項目が混乱してしまうせいだ。内容依存には利点もあるだろうが、言語に関しては、明らかに払うべき代償もある。類似性でごたませにされ、相違性で混乱させられる記憶基質は、言語のいくつかの側面が、在庫部品に修正を加えられて伝わったことを示している。

不規則動詞(たとえば、規則的な walk-walked ではなく go-went のような)は、記憶に関連したもう一つの進化の痕跡かもしれない。

こうした不規則活用は理想的な系には不必要だとも思われるが、それらは、文章処理の速度を上げるため事前にコンパイルされた存在として機能しているのかもしれない。その場合でも、それぞれの動詞は一つの活用表の中で独立して扱われるものと思うだろうが、むしろ、多くの不規則動詞は似た活用パターン(の集団(sing-sang, drink-drank, stink-stankなど))を形成している。これらの集団は、情報伝達の最適設計の特性からというより、人間の連想記憶に幅をきかせる類似項目間の混乱の可能性から派生するのだろう。同じように、(loving shepherd の先頭の音を取り違えて shoving leopard と言ってしまうような)頭音転換や他の言い間違いも、人間の記憶力の遺伝的な限界に由来するのかもしれない。

もし、私たちの構文解析力における不規則動詞や言い間違いや不適切な表現が、古代から受け継がれた記憶基質の当然の結果だとしたら、言語の他の特性も先祖伝来の認知系の特性の結果かどうか、探究する価値がありそうだ。言語と認知についての神経系や遺伝系の基質が重複するかが、言語は、有効な情報伝達のために選択された適応としてだけでなく、既存の認知系に修正が加えられたダーウイン的末裔として理解されるべきである。言語系が、どのようにして認知の先駆体に修正を加えて伝えられて来たかを研究することによって、注目されることの多い(しかし、決して十分に説明されたことがない)言語障害と他の認知欠陥の間の共存症が、遺伝的なしくみと神経的なしくみの重なり合いの見地から解明されるかもしれない。同時に、いかに新しいメカニズムが、古いものの上に構築されるかを浮き彫りにすることによって、(比較的短い時間内で、しかも比較的僅かな遺伝的な変化で)人類が言葉という驚くべき贈り物を、どのように進化させたかの神秘を、更に詳しく理解できるだろう。 ■

筆者の Gary F. Marcus は、ニューヨーク大学心理学部(the Department of Psychology, New York University, New York 10003, USA.)に所属している。

FURTHER READING

Christiansen, M. H. & Kirby, S. *Language Evolution* (Oxford University Press, 2003).
Gould, S. J. *The Panda's Thumb* (Norton, 1980).
Jackendoff, R. *Foundations of Language: Brain, Meaning, Grammar, Evolution* (Oxford University Press, 2002).
Marcus, G. F. *The Birth of the Mind* (Basic Books, 2004).
McElree, B. et al. *J. Mem. Language* 48, 67–91 (2003).

Nature Publishing Group makes an IMPACT



インパクトがある雑誌は、
Nature です。

2003年度、*Nature* のインパクト・ファクターは30.979でした。
もちろんmulti-disciplinaryジャーナルのナンバー1です。

nature publishing group 

岐路に立つ抗生物質

新薬開発は今のやり方でよいか。

原文: *Antibiotics at the crossroads*

Nature Vol.431(899-902)/21 October 2004; www.naturejpn.com/digest

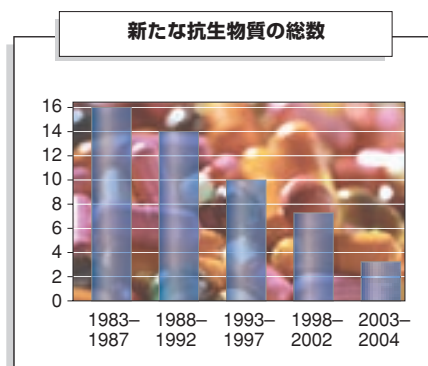
Carl Nathan

社会の医学的需要を予測し、それを満たすのは製薬会社にとって当然のことだと人々は考えている。抗生物質があれば、いつでも細菌感染は治療されるものだと思われている。それでもなお、感染症は世界全体で第2位、経済先進国で第3位の死因である。しかし、細菌が既存薬物に対しての耐性を獲得していくなかで、製薬産業による抗生物質開発は意外にも急減速しているのだ(右上のグラフを参照)¹⁻³。この新しい問題は、主として発展途上国にみられる疾患の治療に用いる抗生物質の不足という旧来の問題と一体化しつつある。

先進国でみられるようになってきた危機と、途上国が直面し続けている危機は同じ問題をはらんでいる。原因は経済、規制、および科学的問題にあり、いずれも抗生物質に対する耐性という問題が状況を悪化させている。政府機関と医学界が薬剤耐性の問題に取り組んではいるが³⁻⁶、事態はほとんど変化していない。抗生物質をめぐる危機は先進国でも途上国でも同じものであるという認識のもと、新たな取り組みが必要だ。抗生物質の研究開発はいま、人類の大部分が必要とするレベルを下回り続け、なお急激に縮小している。そのなかで我々にいったい何ができるのか。以下、まずはじめに研究開発の縮小原因を考え、次に感染症と永続的に戦うための建設的取り組みに関して「理想的」提案を行う。焦点は薬物に当てるが、抗生物質への依存度を下げるためには予防接種が大きな役割を担っている。

経済的圧力

利益採算に関していえば、製薬業界ほど、研究費の多大さから製品開発にかかるプレッシャーの大きい産業はあまりない。ドル箱を追求する必要上、企業として慢性疾患の長期治療薬へ力が注がれ、細菌感染症の短期治療薬は脇に置かれがちだ⁷。大手企業が製造して



いる抗生物質は、できるだけ多くの患者へ投与できるようにするため、広い抗菌スペクトルをもつよう設計されたものが大半である。これが抗生物質の市場生命を縮めている。つまり、抗生物質が広く利用されることで耐性菌の出現が促されるのである。耐性の問題を回避するため、医師には抗生物質の使用に慎重になることが求められている。このため、医薬の世界では収益に限界があり、製薬企業は抗生物質生産量のおよそ半分を食品産業に振り向けている⁵。豚肉や鶏肉、魚、乳製品の製造企業は、動物の健康管理や成長促進のために抗生物質を使用している。これがやがて耐性菌が選抜され、人体に入り込むことにつながり、そうなれば薬効は急速に消失してかつては治療可能だった感染症が治療不能ものとなる⁴⁻⁹。

企業が新たな抗生物質の開発から手を引けば、実地と理論の両面で抗生物質生物学の専門技術が失われることにつながる¹。微生物学の専門家が配置転換されたり退職したりすれば、大学も専門家を輩出しなくなる⁵。先進国で抗生物質研究の再開が求められても、知識基盤を再構築するには時間がかかることになるのだ。

ビジネスモデルの見直し

非営利団体である「結核治療薬開発のための世界同盟(Global Alliance for Tuberculosis

Drug Development)」は、途上国に多い疾患のための抗生物質を開発すればそれなりの増益が見込めることを業界に説けるだけの事例を築き上げている¹⁰。また、アストラゼネカ社は抗結核薬開発の研究拠点をインドに設立し(www.astrazenecaindia.com)、グラクソ・スミスクライン社は結核とマラリアの治療薬に関する研究チームを創設した(www.gsk.com/financial/rep02/CSR02/GSKcsr-7.htm)。これらは前向きな一歩ではあるが、途上国特有の感染症治療の備えとして十分ではなく、先進国で細菌感染用の抗生物質が急激に不足してきたことにも対処できない。

学界の研究者は、感染症の化学生物学に関する研究を急速に進めている。しかし彼らは、「ヒット化合物」からリード化合物を作り、リード化合物から医薬品を生み出すのに必要な医薬品化学や薬理学の知識と専門技術を持ち合わせない。

このような状況には非営利製薬企業という新たな存在が必要である。リーダーシップは営利企業がとる。優遇税制によって、研究者や経営者に交替で休業期間を与えて非営利企業で働かせるよう業界を仕向ける。製薬業界関係者には、所属企業そのものでは取り組むことのできない活動に個人として貢献することに喜びを感じる人が少なからずいるだろう。

非営利企業は営利企業とは違う方法で研究を遂行することができる。特許を取得して知的財産権を保護することもできるが、知的財産権は無償とする。そうすれば、患者や社会の需要に応えるべく製造・販売する医薬品の開発をほかの企業や団体にさせることによって、成果を広く宣伝することも可能である。低所得者市場向け販売はコストベースで行いながら、富裕者市場向け販売を従来通り利潤ベースで行うのがその一例である。

バイオテクノロジー企業は学界の研究者の発想を医薬品に昇華させ始めているが、特に

SOURCE: CLIN. INFECT. DIS.

▶ 抗生物質開発の専門技術が欠乏している現在、中小企業が医薬品化学や薬理学の領域で世界的な成果を上げるのは困難である。非営利製薬企業であれば、高所得の国での売り上げ収益を利用してこうした事業を行い、その他の地域では営利を求めない販売を行うという使命を果たすことができる。

抗生物質耐性菌の出現を遅らせる最適な方法として確立されているのは、ひとつ以上の薬剤と組み合わせで投与する方法、いわゆる併用療法である。業界が支援する非営利製薬企業は、効果的な薬物の組み合わせを早い段階で発見する研究契約を民間企業と結び、それを収益源とできるだろう。実際、非営利企業であれば、同時に阻害することが細菌にとって致命的となる標的(通常は微生物の酵素)の早期発見は知識を共有することで可能となるという考え方を試すことができる。

非営利企業への資金は、おそらく大部分を政府または財団に頼らなければならない。優遇税制によって営利企業には、設備や消耗品、薬品、臨床試験、それに規制や法律に関する業務など、実際の便宜を実費で提供するように仕向けることができるだろう。製造は低・中所得国の工場に委託する。

途上国から先進国に薬剤が逆輸入されるなどさまざまな問題も考えられるが、21世紀の社会が19世紀的な感染症死亡率を許容できるだろうかと問えば、おのずから答えはでるだろう³。

規制の障壁

新しい抗生物質の開発には、規制上の要求事項が新薬承認を難しくしているという現行のシステムにも大きな問題がある^{1,5}。米国では、新たな抗生物質に関して、薬剤感受性菌による感染症の治療で既存の抗生物質と比べて優れていることを企業が示さなければならない。薬剤感受性菌に対して既存の抗生物質はきわめて効果的であるため、新たな抗生物質に大きな優位性を見出すことは困難である。さらに、重篤な薬剤耐性菌感染患者では耐性が確認される以前にほかの抗生物質が投与されている場合が多いため、薬剤耐性菌による感染で新たな抗生物質を試験するのは非常に困難である。つまり、規制システムは一般的な安全性と有効性の基準に合わせたものになっており、抗生物質耐性という特殊な事例を受け入

れる余地をもっていない。承認にあたって差別的に取り扱われることが確実視される製品を、企業は開発したがないのである。

規制の刷新

米国感染症学会による最近の勧告³(Nature 10月21日号、892ページ参照)の通り、規制上の要求事項と特許の振興策を見直し、製薬産業に新たな抗生物質の開発を促す必要があると考える。新たな抗生物質は3種類の試験に合格すれば承認するべきである。第一に、感染の重症度に照らして安全性プロファイルが許容範囲であること、第二に、抗生物質感受性菌感染患者に有効であること、第三に、感染症治療に利用されている既存の抗生物質の耐性菌に対して *in vitro* で有効性を示すことである。新たな抗生物質は承認後、承認済み抗生物質の耐性菌に感染した患者で臨床有効性を追跡し、その情報は収集すると同時にインターネットで公表することとする。

新たな抗生物質は、併用で投与しない限り、まもなく耐性菌⁸が現れる。結核やマラリアなどのような持続性または再発性の感染症では長期投与が必要であり、治療に用いようとする抗生物質には新たな承認前試験の創設が必要である。製造者は前臨床試験を実施し、当該疾患の治療に用いられている既存の抗生物質と新たな抗生物質との相互作用を、種類ごとに評価することとする。この情報と薬物動態プロファイルを利用して、規制当局は患者の治療に関する承認後の必要条件を新たに設定する。第一に、製造者は併用可能な薬剤リストを明示し、そのなかのひとつ以上が新薬と併用されること。第二に、製造者は、その組み合わせで実際に投与が行われた場合の臨床有効性と薬剤耐性出現状況を追跡することとする。

新奇の標的を対象とする新たな抗生物質の特許期間については、症例の少ない遺伝病の治療用に開発された薬剤の特許期間が米国で延長されているのと同じように取り扱われるべきである²。

さらに、新たな抗生物質はすべて、健康な動物に対して大規模に投与することを禁止しなければならない。EUではこの禁止が1998年に立法化されている⁶。もしほかの国々がこれを強制力のある形で受け入れないのであれば、たとえば税制処置を行うなどして、身のあるものになるよう努力すべきである。

立往生する科学

抗生物質の危機に関して、市場の力と規制上の要求事項ばかりに責任を求めるのは話を単純化しすぎだ。別のさらに意外な原因がある。それは、新たな薬物が真に必要とされているときに業界の研究開発で作り出されてきたものが、主として既存抗生物質の改良品であったということである。ここ数十年、抗生物質として臨床現場に投入された新奇化合物はわずか2種類であり、標的が生化学的に新奇なものは1種類にすぎない^{1,2,8,9}。コンピナトリアル・ケミストリーと計算生物学を利用して多大な投資が行われた甲斐もなく、意外にも成果が得られていない。ゲノム分析によって病原体には何百もの潜在的標的が発見されているが、依然として細菌感染の治療で投与される薬物は、標的酵素が不明なものの以外、ほとんどが4系統の酵素(タンパク質、核酸、細胞壁、および葉酸の合成に関与するもの)を標的とするものばかりなのが実態である⁸。知識が蓄積され、手段が改良されているというのに成果がでないのはなぜか。その答えは、かつてきわめてうまく機能していたために定説のように硬直化してしまった、種々の前提条件にあると考えられる。知識が急速に豊富になっていくいま、定説は制約条件となるのだ。

斬新なアプローチ

タンパク質、核酸、細胞壁および葉酸の合成を阻害する薬物がこれまで首尾よくいったからといって、今後もそれに固執すべき理由はない。微生物の標的を新たに見出すことが必要である。まず、合成系を標的とするのでは対象が限られすぎている。DNAやタンパク質などの大分子にはライフサイクルがある。介入点を生成に限る必要はなく、プロセッシングや修復、分解も弱点である。このことは、*Mycobacterium tuberculosis*のプロテアソームを標的とする研究の根拠となっている¹²。

次に、細菌の中心的代謝(中間代謝、エネルギー生成、および微量元素獲得)に関する諸酵素も大きな標的群である。さらに、上記との重複もあるが、病原体が宿主の防御機構に抵抗するのに用いる諸酵素も標的となる。何といっても、病原体を退治する化合物の選択にかけてきた時間は、進化の方が研究者よりもはるかに長く、宿主は武器として活性酸素中間体や活性酸素中間体、孔形成ペプチドをもつ

ている。もちろん、微生物が宿主の化学的手段への対抗としてもつ防御機構もまた、進化によって強化されてきた。しかし人類は、病原体の防御機構を作用不能にする抗生物質で宿主の免疫系を支援することができる^{12,13}。

抗生物質開発の目標は、病原体の生存に必要な酵素を阻害することである。それらの生存の場はどこか。従来、どの酵素が必須であるかを評価する試験は、高度に好氣的な富栄養培地で行われてきた。しかし、病原体が宿主への感染、特に永続的な感染で遭遇するのは、そのような *in vitro* 条件とは大きく異なる厳しい条件である場合がある。*in vivo* では代謝的適所が(酸素、鉄、pH、炭素源など)さまざまな点で培地と異なっているばかりでなく、免疫系が作用して病原体の増殖を抑制し、種々の分子を破壊する。病原体のなかには、培地での増殖とは異なる遺伝子を発現してうまく適応するものがある¹⁴。したがって、*in vivo* と *in vitro* とでは必要となる遺伝子群が異なる^{9,11,15}。要するに、不可欠性は条件的なものであり、その不可欠性を決める条件は多様なのである。たとえば、感染症には、結核などのように、始めに潜伏期(細菌と宿主の反応の平衡状態)を経るものが多い。現在用いられている結核治療薬は、培地中では、急速に増殖する細菌を数時間で全滅させる。しかし、実際の結核患者の治療には連日の併用療法で6~9ヵ月以上を要する。これは、細菌にとって指数増殖期に不可欠な標的が、潜伏期や慢性期にはさほど重要でないためと考えられる⁵。

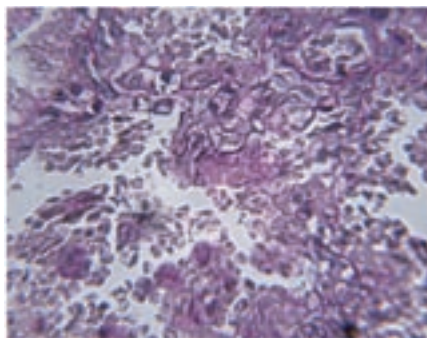
酵母による系統的研究から、遺伝子の変異が致命的となるのは別の遺伝子の変異が同時に起こる場合に限られることが多いとわかっている¹⁶。これは病原体にも当てはまる。したがって、単独では不可欠でなくとも、組み合わせれば不可欠となる遺伝子産物が標的とされるべきである。たとえば、*M. tuberculosis* にはイソクエン酸リアーゼをコードする遺伝子がふたつあり、両者とも脂質代謝に関係する。このうちの一方ではなく両者を同時に破壊すると、この細菌は *in vivo* で急激に減少する(J. McKinney, 私信)。リアーゼをふたつとも標的とすればよいのである。この考え方は、科学と規制の取り組み方に根本的な変革を迫る。まず、抗生物質開発は競争するのではなく、協力して行わなければならない。非営利

製薬企業であれば、別々の企業が製造する候補薬剤を用いてそのような取り組み方を追求することができる。次に、効果的な併用療法に未承認新薬が用いられる場合、規制当局はあくまで併用の臨床試験結果に基づいてその組み合わせを承認するべきであって、現在のそのような薬剤ごとの承認に限るべきではない。

抗生物質開発の足かせとなっている前提条件には、病原体の標的と同等のもの(ホモログ)が宿主に存在してはならないというものもある。これは宿主への危害を予防するためだ。しかし、細胞壁合成を除けば、抗生物質が阻害する標的の多くが宿主にホモログをもっており、この前提条件は撤廃するべきである。現代の構造生物学、計算生物学、および化学生物学を用いれば、宿主に危害を与えることなく病原体を叩くことのできる化合物が必ず作り出されるだろう¹⁷。

従来型の抗生物質開発が手詰まりとなったのは、新薬にスペクトルの広さを求めていることも一因である。これによって、標的は種を超えて病原体間で広く保存されていることが必要とされる。最もよく保存されているサブサイト以外は標的とすることができないことになり、これが厳しい制約となっている。しかし、抗生物質の特異性が高く、一つひとつの使用頻度が抑えられれば、医学的にはその方が好ましく、薬剤の有用性も長続きするようになる⁸。

感染症を(可能な場合に必ず)広域抗生物質ではなく病原体特異的抗生物質で治療するためには、迅速、正確、かつ特異的な診断が事前必要となる。19世紀の方法のまま診断に時間がかかる特定の感染症を対象に21世紀の技術で薬剤を開発するのでは意味がない。PCR、質量分析、量子ドットの力を借りた免疫測定、ナノテクノロジー、器械使用そのほかの技術の進歩を利用して診断法を開発しなければならない



らない。投資をさらに行えば、医師が患者検体(咽頭スワブや血液、尿など)を検査室に送り、多くの症例についての診断を数分から数時間で受け取ることも実現できるだろう。現在、診断には通常1日以上かかる。広域抗生物質の使用を最小化し、際限のない薬剤耐性との戦いに対抗し続けるための鍵が治療前診断にあることは認識されなければならない⁸。

今こそ抗生物質の開発に新技術の投入を始めるときである。ここに例を3点挙げる。まず、病原体に関して従来の遺伝子破壊を行っても、潜伏期などある特定の感染段階で遺伝子が果たしている役割は調べることができない。遺伝子の破壊によって *in vitro* での増殖が阻害されれば、その遺伝子が欠損した変異株は全く研究することができない⁹。ある標的が *in vivo* で不可欠なものであることを確認するためには、「条件的な遺伝子の不活化」が必要である。これは、感染後特定の時間に遺伝子の機能を停止させるもので、その遺伝子産物を標的とする抗生物質による感染症治療の効果がモデル化可能となる。

次に、細菌から単離された酵素ばかりを対象にした化合物ライブラリのスクリーニングに頼ってはいならない。この方法では、特定の標的を阻害する化合物が発見されても、それが菌体内で標的に作用するかどうかはおろか、病原体の中に侵入するかどうかさえわからない。自然の状態では菌体内に侵入して標的を阻害することのできる化合物を直接同定することが必要である。たとえば、標的をコードする内在性遺伝子を「条件的な低次形態対立遺伝子」で置換して、標的を消滅させないまでも減少させる(機能しないようにする)ことが考えられる。そうすれば、「弱体化した」変異株が特に感受性を示す化合物をライブラリから見つけ出すことができる⁹。

3点目は、革新的な化学を利用すれば、さらに強力な阻害薬が迅速に低コストで発見可能であるということである。医薬品の開発は、ナノモル濃度で機能する阻害薬から始められることが多い。従来の化合物スクリーニングでは、マイクロモルを下回る濃度で活性を示す阻害薬が得られることはまずない。マイクロモル濃度の阻害薬の活性を千倍に上げるには、化学者がチームを組んで何ヵ月もの時間を費やすことになるかもしれない。しかし、標的酵素そのものは、結合力が弱く互いに共有



▶ 結合的に反応する化合物を、別々で相補的なふたつの化合物ライブラリから選択することができる場合がある。さらにその酵素は両化合物の共有結合形成を触媒し、強い結合力で酵素を阻害する新たな単一分子が生成することもある¹⁸。

最後に、微生物の多様性をさらに利用することも必要である。薬物のリード化合物は、多くが Actinomycetales という単一の細菌目から開発された天然物である¹⁹。一方で、微生物種には培養法が未確立であるものが多いため、微生物界の大部分は手つかずのままである。たとえば、土壌微生物^{8,19}と水中微生物、および微生物を宿主とするウイルス²⁰を研究すれば、ある種が同じ環境中で別の種と競合するために用いている化合物や酵素が多数発見される可能性がある。そのような天然物からは、微生物の弱点やその利用法に関する情報が豊富に得られよう。

本当に不可能か再考する

非営利製薬企業に規制の緩い環境で活動させ、新たな科学的方法で抗生物質を開発させるという構想は、絶望的に非現実的なものであろうか。おそらく、この三本立ての構想で最も困難な部分は、非営利製薬企業概念であろう。しかし、抗感染症薬開発に関しては、官民共同モデルが少なくとも3種類立ち上げられて進行している²¹。いずれも対象とする感染症は単一、または少数に絞られている。各

社が順調に成果を上げている²²ことは、市場から相応の見返りを得ることはできないが社会に必要とされている事業に民間企業が関与することが可能であることを示唆している。

ひとつめのモデルは、ビル・アンド・メリンダ・ゲイツ財団やロックフェラー財団が多額を出資しているものである。小規模な非営利製薬企業がこれに含まれ、それぞれ仮想上のものであって実体は分散している。「マラリア薬ベンチャー」(Medicines for Malaria Venture : www.mmv.org)は、着想やヒット化合物、リード化合物を主として大学の研究者から得、別の大学や製薬企業の研究所の医薬品化学および薬理学研究に出資する契約方式を採用している²¹。「結核治療薬開発のための世界同盟」(Global Alliance for Tuberculosis Drug Development : www.tb Alliance.org)と「等閑疾患治療薬イニシアチブ」(Drugs for Neglected Diseases Initiative : www.dndi.org)でも同じような方法がとられている²¹。

官民共同モデルのふたつめは、官をパートナーに大手製薬企業が出資して実際に研究開発を行うもので、「ノバルティス熱帯病研究所」(Novartis Institute for Tropical Diseases)がその例である。これにはノバルティス社とシンガポール経済開発庁が共同で出資している(www.nitd.novartis.com)。第三のモデルは、やはりゲイツ財団が多額を出資しているもので、「ワンワールド保健研究所」(Institute for OneWorld Health : www.oneworldhealth.org)が代表例である。この研究所は知的財産権の寄付を受けて小規模な実地の非営利製薬企業を運営し、マラリア、リーシュマニア症、トリパノソーマ症、蠕虫感染、および下痢症のワクチンや治療薬を製造している。最後に、バイオテクノロジー産業は、ゲイツ財団が出資するイニシアチブに似た「世界保健のためのバイオベンチャー」(BIO Ventures for Global Health : www.bvgh.org)を通じてこの官民共同モデルに貢献しようとしているようである。

製薬産業を含むあらゆる業界が感染症の制圧に深く関わっているが、これは医学的理由ばかりではなく世界の経済開発と安全保障のためでもある²³。上に紹介したようなイニシアチブが勢力を大きく広げ、製薬産業が適切に対処できていない主要な感染症すべてを対象として取り扱うようになることは、先

進国にとっても途上国にとっても有益であることは間違いない。■

筆者のCarl Nathanは、ワイル・コーネル医科大学微生物免疫学部およびコーネル大学ワイル医科学大学院免疫学分子生物学研究科に所属している。

1. Projan, S. J. *Curr. Opin. Microbiol.* **6**, 427–430 (2003).
2. Wenzel, R. P. *N. Engl. J. Med.* **351**, 523–526 (2004).
3. Infectious Diseases Society of America. *Bad Bugs, No Drugs*; www.idsociety.org/Template.cfm?Section=Home&CONTENTID=7455&TEMPLATE=/ContentManagement/ContentDisplay.cfm (2004).
4. Centers for Disease Control and Prevention. *A Public Health Action Plan to Combat Antimicrobial Resistance*; www.cdc.gov/drugresistance/actionplan/html/index.htm (2000).
5. Coates, A., Hu, Y., Bax, R. & Page, C. *Nature Rev. Drug Discov.* **1**, 895–910 (2002).
6. World Health Organization *Draft Global Strategy for the Containment of Antimicrobial Resistance*; www.who.int/emc/amr.html (2001).
7. Service, R. F. *Science* **303**, 1796–1799 (2004).
8. Walsh, C. *Nature Rev. Microbiol.* **1**, 65–70 (2003).
9. Miesel, L., Greene, J. & Black, T. A. *Nature Rev. Genet.* **4**, 442–456 (2003).
10. Global Alliance for Tuberculosis Drug Development. *The Economics of TB Drug Development*; www.tb Alliance.org/7_6D_Publications.asp (2001).
11. Chopra, I., Hodgson, J., Metcalf, B. & Poste, G. *J. Am. Med. Assoc.* **275**, 401–403 (1996).
12. Darwin, K. H., Ehrt, S., Gutierrez-Ramos, J. C., Weich, N. & Nathan, C. F. *Science* **302**, 1963–1966 (2003).
13. Bryk, R., Lima, C. D., Erdjument-Bromage, H., Tempst, P. & Nathan, C. *Science* **295**, 1073–1077 (2002).
14. Schnappinger, D. *et al. J. Exp. Med.* **198**, 693–704 (2003).
15. Sassetti, C. M., Boyd, D. H. & Rubin, E. J. *Mol. Microbiol.* **48**, 77–84 (2003).
16. Tong, A. H. *et al. Science* **303**, 808–813 (2004).
17. Fidock, D. A., Rosenthal, P. J., Croft, S. L., Brun, R. & Nwaka, S. *Nature Rev. Drug Discov.* **3**, 509–520 (2004).
18. Manetsch, R. *et al. J. Amer. Chem. Soc.* **126**, 12809–12819 (2004).
19. Keller, M. & Zengler, K. *Nature Rev. Microbiol.* **2**, 141–150 (2004).
20. Liu, J. *et al. Nature Biotechnol.* **22**, 185–191 (2004).
21. Nwaka, S. & Ridley, R. G. *Nature Rev. Drug Discov.* **2**, 919–928 (2003).
22. Vennerstrom, J. L. *et al. Nature* **430**, 900–904 (2004).
23. World Health Organization, Commission on Macroeconomics and Health *Macroeconomics and Health: Investing in Health for Economic Development*; www.cmhealth.org (2001).

Acknowledgements

Thanks to A. Apt, K. Deitsch, H. Djabballah, B. Ganem, W. Jorgensen, T. Kapoor, M. MacCoss, V. Mizrahi, S. Projan, L. Quadri, K. Rhee, M. Rosenberg, D. Russell, D. Scheinberg, D. Schnappinger, D. Tan, T. Templeton and P. van Helden for stimulating discussions. Special thanks are due to P. Davies, S. Ehrt, M. Glickman, B. Kelly, J. McKinney and S. Nwaka.

光の織物

原文: A light fabric

Nature Vol.431(749)/14 October 2004; www.naturejpn.com/digest

ファッションデザインの世界に加わるわけではないだろうが、右の写真にある新しい織物の製作者たちは、これは着ることができる」と主張している。M Bayindirらは光学材料、金属材料、絶縁材料をよりあわせた糸を溶かして一体化したファイバーを作り、「分光学的性質を持つ織物(spectrometric fabric)」と呼ぶ織物に編み上げた(Nature 431, 826–829; 2004 下記コラム 参照)。各々のファイバーは光と電流を伝える別々のチャンネルをもち、互いが巧みに影響し合って複雑な光学パターンと電気パターンをもつ網の目を作る。

確かにこの織物で変わった服が作られるだろう。ただ、ここで実際に示されるのは、光ファイバーの設計技術が到達したその精巧さの水準である。すでに高速通信ネットワークに用いられる光ファイバーは人々に慣れ親しまれている。この10年間、伝達している光の波長程度の周期構造を長さ方向にもつ、新しい種類の光ファイバーの発達が見られた。このような微細構造はファイバーを通る光の導き方に大きな影響を与える。適切なパターンを選択すれば、特定の波長域の光や特定の形をした光パルスを送達するファイバーを作ることができる。このように目的に合わせて特性を調整することで、例えば、医用レーザーや



産業用レーザーにおけるビーム供給に対応でき、さらにはデータの全光学処理に用いられる可能性さえもつ。

Bayindirらはさらに一歩踏み込み、ファイバーを用いたアプリケーションで電氣的機能と光学的機能の両方で利点が得られるものについて検討している。全長数メートルにわたって引き出してなお連続的な構造をもつファイバーに仕立てあがるような、金属材料・絶縁材料・半導体材料の適切な組み合わせを見つけることが最も重要な課題だ。それには

錫のような融点の低い材料を金属部分に用いることが不可欠だ、と著者らは報告している。

そして今回、この新しいファイバーの好ましい特徴を最大限に活用するアプリケーションが見つけたされた。織り合わせた格子を用いた2次元の光検出器である。このファイバーは全長のどこかで光を検知すると電流が発生し、格子の幾何学的配列によって、光が当たっている場所を正確に決定する有効な手段となるのである。

Liesbeth Venema

letters to nature

826 | 技術

金属—絶縁体—半導体からなる光エレクトロニクスファイバー

Metal-insulator-semiconductor optoelectronic fibres

規定された長さスケールと明確な形状を持ち、また密着した界面を形成する導体、半導体、そして絶縁体を組合せた構造は、ほとんどの機能的な電子デバイスや光エレクトロニクスデバイスに不可欠な構造である。これらのデバイスは通常、さまざまな工数がかかるウエハプロセスを使って作製される。このプロセスは微細なパターンを作製できるが、プレーナー構造と限られた被覆領域でしか使えない。これとは異なり、プレフォームしたリールやチューブからファイバーを線引する技術

は簡単で、良く制御された形状と良好な光伝送特性を持つ、極めて一様で長いファイバーが得られる。今まで、この技術は特定の材料やもっと大きい構造に限定されていた。本論文では、導電性、半導性、そして絶縁性の材料を密着して接触させ、様々な形状にしたファイバーの設計、作製、そして特性評価について報告する。この方法により、ミクロンサイズの金属線接触を付けた非晶質半導体コアが円筒形シェルの光共振器に囲まれた構造の、波長可変なファイバー光検出器が作製できることを

実証した。このようなファイバーはその全長方向(数十メートル)に沿った光照射に敏感なため、1次元の光検出素子になる。また、このファイバーを使い、光照射された点の位置を決定できる2次元格子も作製した。この種の光検出器アレイは、零次元の光検出素子からできた検出器アレイでは通常 N^2 個の素子が必要になるのとは対照的に、たった、 N 個のオーダーの素子数で済む利点がある。

マサチューセッツ工科大学(米)、M Bayindir et al. (Nature 2004年10月14日号日本語ページより再収録)