

nature

www.naturejpn.com

月刊 **ダイジェスト**

日本語編集版

vol.01, no.04 | **April 2004**



富士山が噴火する日

世界初 卵巣細胞の移植でサルの赤ちゃんが誕生

インテルの最新技術「シリコン光スーパーチップ」登場へ

核融合エネルギーこそ日本の出番だ

遺伝子治療の将来

Sponsored by



Agilent Technologies

nature

月刊ダイジェスト

vol. 1, no. 4

4

月号 目次

April 2004
www.naturejpn.com

editorial

2 今こそ日本が脚光を浴びるとき

news feature

3 戦場で使える「フリーズドライ」の血液細胞

Geoff Brumfiel

5 富士山 眠れる巨人の身震い

David Cyranoski

commentary

7 遺伝子治療の将来

Marina Cavazzana-Calvo, Adrian Thrasher, Fulvio Mavilio

books and arts

9 疫病が繰々と登場するのは人間のせい?

By Tony McMichael

essay concepts

10 種の絶滅の今昔物語

David Jablonski

news and views

12 光の時代を迎えたシリコン

Graham T. Reed

13 野生種のゲノムを再構築

Edward F. DeLong

brief communications

15 卵巣細胞の移植でサルの子が誕生

D. M. Lee, R. R. Yeaman, D. E. Battaglia, R. L. STOUFFER, M. B. Zelinski-wooten, J. W. Fanton & D. P. Wolf

Publisher: Antoine E. Bocquet

Editor: Keiko Kandachi

Production: Junko Tsuda/Takesh Murakami

Advertising Sales: Rinoko Asami

Marketing: Martin Paine

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。

NATURE 月刊ダイジェスト | 4 月号

cover stories

(ページ数は当該号の数です)



19 February 2004 Vol. 427/Issue no. 6976

ラットとマウスの成獣では、脳の脳室下帯という領域で、毎日何千個もの神経幹細胞が作られている。こういう幹細胞は嗅球へと移動し、そこで介在ニューロンと置き換わる。成人の脳にも同じように神経幹細胞が大量に作られる領域があるとすれば、今後の神経再生治療の発展に大きな意味をもつかもしれない。今回、成人の脳の側脳室壁に、幹細胞の能力をもつ細胞が帯状に存在することがわかった。表紙は、コンピューター断層撮影(CT)をもとにしたヒト頭蓋と脳の三次元再構成画像で、幹細胞が見つかった脳室下帯領域を示している。げっ歯類の脳で生じる幹細胞とはちがって、ヒトの幹細胞は嗅球へ移動しないので、詳しい機能はまだわからない。[Letters, p. 740 ; News and Views, p. 685]



26 February 2004 Vol. 427/Issue no. 6977

ゲノム塩基配列解読や機能ゲノム学から湧き出るデータについて、その重点は、生物学において長い間主流であった還元主義から、理論的・実験的解析を基盤とする系へと移行しつつある。流量収支解析はこうした系で借用される方法の1つで、ある系に含まれる代謝反応すべての流量を知ることができる。今回、この方法を使って1個の大腸菌全体の代謝が解析された。モデル化により、代謝ネットワークの利用度には極めて大きなむらがあることがわかった。つまり、大部分の反応は流量が小さく、流量の大きい反応からなる幹線が代謝活性を支配している。生育条件が変化すると、この高流量の幹線内にある経路はしばしば再編成されるが、低流量経路の多くはほとんど変えられないままである。表紙は代謝ネットワークを表しており、高流量の「スーパーハイウェイ」に属する反応は白色で示してある[Letters, p. 839]



4 March 2004 Vol. 428/Issue no. 6978

グレートバリアリーフの造礁サンゴの大部分を占めるミドリイシ属は、表紙のサンゴの枝で見られるようなねばねばした粘液を出し、その産出量はサンゴ礁海域の1 m²で1日あたり数リットルに及ぶ。グレートバリアリーフの南端にあるヘロン島で行なわれた実験で、この粘液が「栄養分の捕捉装置」という重要な役割を持つことが明らかになった。サンゴ礁のそばを流れていく懸濁状態の粒子は粘着性の集合体に捕捉されてすみやかに沈殿し、礁湖の底にすむ生物によって分解される。海水に解けた粘液は細菌プランクトンによって分解され、サンゴ礁の透過性のある砂の中を通過していき、これが生物触媒の動くフィルター系となっている。このようにして無駄のない循環処理ループが確立され、サンゴ礁の高い生物生産力を支え、サンゴ礁生態系からのエネルギーや栄養分の消失を減らしている。[Letters, p. 66]



11 March 2004 Vol. 428/Issue no. 6979

原子・光子絡み合いでは、原子と光子は物理的には離れているが、特定の性質をいくつか共有する。この絡み合いは起こることが分かっているが、今まで直接観測されたことはない。これを観測することは重要な到達点になる。絡み合ったペアに基づくデバイスは原子(あるいは「メモリ」)を保存して操作することができ、一方、光子(通信路)は遠く離れた受信者に送られる。今週号に報告された実験(表紙参照)では一見簡単ではあるが、単一トラップイオンとそのイオンから放出された単一光子との間の量子絡み合いを観測し、定量化することに成功した。この絡み合い源は広範囲の量子通信プロトコルに使えると考えられる(表紙イメージ提供: D Stick (ミシガン大学)および K Schwab (物理科学研究所およびメリーランド大学))。[Letters, p. 153 参照、News and Views, p. 129]

今月のネイチャー月刊ダイジェスト表紙

『宝永噴火之絵図』

所 蔵: 土屋博氏

資料提供: 静岡県立中央図書館歴史文化情報センター

今こそ日本が脚光を浴びるとき

国際熱核融合実験炉(ITER)の建設地をめぐる2月の会合は、結論を出せないままに終わった。だが、ITERはぜひとも進展させるべきである。これに最も力を入れているのは日本だ。

原文：Time for Japan to shine?

Nature Vol.427(763)/26 February 2004; www.naturejpn.com/digest

核 融合エネルギーなどうまく行くわけはないと、一笑に付されることがある。なにしろ1955年以来ずっと「40年後には」と言われ続けているのだから——というのが反対派の言い分だ。だが人類が技術的な難問を克服する能力を信じる向きにとっては、核融合の魅力は決して色あせることはない。

太陽や星のエネルギーの源は水素核からヘリウムを生じる核融合で、1億K(ケルビン温度)という高温で起こる。どうすればこれを地球上で行えるかについて、科学者や技術者はすでにかなり解明している。これまでも、小規模な融合実験は順調に目覚ましい進展をみせている。

この進展を核融合炉のような形にもっていくのは困難ではあるが、不可能というわけではない。このような融合炉の燃料は、おそらく磁場を利用することになるが、とにかく容器壁から離して浮かんだ状態で閉じこめなければ、触れるものを瞬時に気化させてしまうだろう。核融合自体で非常に破壊力の強い中性子が雪崩のように発生し、周囲の構造を劣化させるため、これを絶えず交換することが必要になるだろう。

弱気な言い方をすれば、差し迫ったエネルギー問題の解決にはもっと穏当な方法がいくつもある。いずれ核分裂エネルギーに戻ることもできる。まあ誰しも、自分の近所ではやってほしくないのだろうが。石炭を燃やすこともできる。なにしろ、地球を温室効果ガスで窒息させられるほど、大量に石炭は残っている。風力タービンをつくることだって可能だ。美しいスコットランドの高原地方の風景の汚点にはなってしまうだろうが。そして中国やアフリカの農民は、生分解性のかまどで有機質の肥料を燃やして、必要なエネルギーをまかなえるというわけだ。

もちろん、これらのエネルギー問題解決策

をいい加減に却下すべきではない。これと同じことが、素晴らしい将来性を秘めた核融合にもいえるのだ。核融合を活用するには、いくつかの方法がある。一部で利用される慣性閉じこめ方式は、微小な燃料カプセルに大量の熱と圧力を加えて、制御された爆発を起こすというものだ。

だが開発が最も進んでいるのは、プラズマ燃料を磁場の中で空中に保つ磁気閉じこめ方式である。これにはおそらく、ロシアで開発されたトカマクとよばれるドーナツ型の容器が使われるだろう。トカマク実験は日本、米国、英国、ロシアなどで成功している。

しかしプラズマ物理学者は長年、プラズマを長時間燃焼させられる大型の装置を求めてきた。プラズマの挙動を詳しく研究できるからだ。20年前、レイキャビクで開かれたサミットで、当時のロナルド・レーガン米大統領とソ連のミハエル・ゴルバチョフ書記長がこれに賛同し、国際熱核融合実験炉(ITER)計画が誕生した。

政治的な問題

しかし、それ以後の道のりは平坦ではなかった。現在エネルギー危機がまた到来しようとしているのに、一般の関心は薄れてしまっている。さらには原子力に対する一般市民の不安感があるため、核融合はそのとばかりを受けている。核融合では高レベル放射性廃棄物が出ないし、低レベル廃棄物の量も核分裂よりはるかに少ないのに、だ。

それでもITERの設計段階は1998年に完成した。だが米議会の決定によって、米国は建設計画から撤退してしまった。そのため、残った参加国(ロシア、日本、欧州)は計画を縮小するハメになった。しかし現在では米国は復帰し、中国と韓国も参加している。

そして今、建設地を選定するときに迎えて

いる。フランスのカダラッシュを推す欧州連合(EU)と、六ヶ所村を予定地とする日本が競り合っている。だが、くだらない不要な事態の変化によって、建設地の選定問題は政治的色彩が濃くなっている。

その始まりは、米エネルギー庁長官のSpencer Abrahamの前代未聞の行動である。昨年、欧州の候補地選びに介入し、スペインの候補地への支持を表明したのだ。おそらくは、イラク侵攻に対するフランスの姿勢への報復という意味合いだったのだろう。

だがフランスは欧州の支持を勝ち取った。2月21日の会合では、欧州とロシア、中国はカダラッシュを、日本と米国、韓国は六ヶ所村を支持した。ITERは現在進行中の国際協力による科学活動としては明らかに最大のもので、地政学の泥沼にはまり込ませるわけには行かない。ここ数週間の膠着状態は打開できる。

前へ進むために

解決策としては、候補地争いで敗れた側に、より幅広い意味での核融合計画で重要な役割を持たせることだろう。これは難しく思われるかもしれないが、実際にはそれほど問題ではない。参加各国は、実験炉の利用の幅を広げるために、遠隔操作センターを必要としているからだ。

さらに重要なことに、ITERに続く「Demo」と呼ばれる設計試作の原子炉に先んじて、中性子源装置の周辺に別個の材料試験センター施設を建設することは、常に必要とされてきた。このような計画によって、欧州と日本の双方に大型の核融合関連施設を提供し、大きな折衷案になるだけでなく、核融合科学そのものを活性化させ、ITERの有効利用を促すことになるだろう。

フランスはこの分野についてかなりの技術的ノウハウをもち、原子工学の優れた実績が

ある。カダラッシュは非常に素晴らしい候補地だ。だがEU諸国がフランス支持で再結集したとはいえ、欧州の政界、一般市民から全面的に支持されているわけではない。

日本が挙げる候補地は、国のかなり北部にある緑地で、輸送上の問題点や地元住民の反対の声もある。だが六ヶ所村は、日本の強力な国家的組織が強力に後押しをしている。日本はこれといった固有のエネルギー資源をもたないため、長期エネルギー資源にかけ熱意は米国よりはるかに強く、欧州をも上回っている。ITER 交渉への世論の関心は高く、またこのレベルの国際的な科学プロジェクト誘致への期待は間違いなく本物である。日本にある JT-60 トカマクは世界のどの施設と比べても遜色なく、日本の政治構造と工業技術水準の高さは ITER を成功へと導くだろう。

だが、いくら熱意があっても物事を実現できるかは、まったく別の話だ。2月に行われた会合では、3月にウィーンで再び会合をもつことが決まり、そこで専門家が各項目にわたって両候補地を詳しく比較検討することになった。欧州側が技術的に勝るということになったら、日本への埋め合わせとして、Demoにつながる重要な科学実験を行うために必要な JT-60 トカマクを改良するために、各国が資金提供すべきだろう。特に JT-60 は、性能が高めれば ITER と同様に長時間のプラズマ燃焼が可能で、またプラズマの挙動を違ったスケールで比較することによって ITER を補完できるからだ。

だが、もしも技術面で両候補地が甲乙つけがたいようであれば、欧州はブッシュ政権の不当な報復は許すことにして、コンピュータ解析を行う遠隔操作センターと材料工学試験センターをフランスとスペインに、ITER 本体は日本に建設するよう交渉をまとめて、行き詰まりを打開すべきだろう。なにしろ日本が最も ITER を必要とし、最も熱烈に支持しているのだから。

戦場で使える「フリーズドライ」の血液細胞

酵母に含まれる糖のおかげで、戦場の負傷兵のための「フリーズドライ」の血液細胞の供給が可能となりつつある。この技術は、細胞生物学領域の研究室でも応用できそうだ。Geoff Brumfielが報告する。

原文: Just add water

Nature Vol.428(14-15)/4 March 2004; www.naturejpn.com/digest

地球上で最も血に飢えた組織はアメリカの軍隊だ。米軍は必要とされる7万単位の血液を常備するため、定期的に献血を募っている。さらには、イラクやアフガニスタンの奥地の戦闘地域に血液を輸送するための小隊をわざわざ置く必要があるほどだ。冷蔵状態の血液を戦場に届けるには、1週間以上かかってしまうケースもある。これは致命的な遅れになると、高等研究計画局(DARPA——国防総省の理論研究を監督する機関)のプログラム・マネージャーのJoe Bielitzkiは語る。「ふつうは、1週間までは誰も出血しないということになっている」

理想的には、保存と輸送が容易な輸血用血液を米軍は必要としている。このため DARPA は、血液をインスタントコーヒーのように凍結乾燥し、数日間や数週間ではなく年単位で室温保存を可能とする方法を開発すべく、米国人研究者からなるチームを組織している。これは不可能な仕事のようにも思われるが、わずか3年で研究チームはめざましい成果を上げた。傷の治癒に重要な役割を果たす細胞であるヒトの血小板の保存期間を、従来の1週間から約2年間に延長することに成功したのだ¹。

医療への応用はさておき、DARPA の研究チームは、得られた結果が基礎研究に広く使われるようになるだろうと考えている。例えば、現在は液体窒素を用いた費用のかかる凍結法で保存されている実験用細胞系列を、数年間そろえておくことができるようになるかもしれない。また、貴重な胚性幹細胞を始めとする、あらゆる種類の細胞を、世界中の研究室間で容易にやりとりできるようになる可能性がある。

細胞と組織は、代謝を遅らせるために凍結

させ、またあらゆる生物学的過程に不可欠な水を除くことで長期間の保存が可能である。しかし、このような処理が、かなりの数の細胞を殺してしまうことも少なくない。戦場では、安定かつ軽量の凍結乾燥状態の血液パックを携行し、使用時に水で戻すだけであることが望ましい。しかしこれを実現するためには、細胞が凍結および乾燥の段階で死滅しないことが必須の条件となる。

「秘密兵器」トレハロースの登場

冷凍庫に入れた細胞は、さまざまな影響を受ける。細胞内外に存在する水の温度が下がると氷の結晶が形成され、そのギザギザの縁が細胞を引き裂いてしまうことがある。また部分的な脱水は冷却過程の副次的な作用の一つであり、これをコントロールできないと、細胞の膜が縮んで互いに結合してしまう。細胞を液体窒素の温度に速やかに冷却すると、水を多く含む細胞質を非結晶ガラス性物質に変えることで、細胞に致死的に作用する氷の結晶の形成を妨げることができる。しかし、たとえ細胞が凍結段階で死滅を免れたとしても、解凍して水で戻す段階で新たに致命的なストレスを受ける恐れがある。

このような技術を改良することは、科学であると同時に芸術でもあると、ウィスコンシン大学マジソン校で化学工学を専門とする Juan de Pablo は語る。研究者たちは通常、低温環境で細胞膜および細胞内容物を安定化させるジメチルスルホキシドなどの薬剤で試料を処理するが、このような薬剤には、乾燥段階における防御効果はない。de Pablo によれば結果は多様であり、保存対象となる細胞の種類に、また冷却および加温の速度といった、細かい方法に大きく左右される。使用される薬剤は、

多くの場合毒性が強く、細胞死を誘導する恐れがあり、洗浄して除去してからでなければ細胞を人体に使用することはできない。

ここでトレハロースの出番となる。トレハロースは単純な糖で、乾燥した環境で生存可能なパン酵母 (*Saccharomyces cerevisiae*) やブラインシュリンプ (*Artemia* 属のエビ) などの生物に存在する。トレハロースの性質は驚くべきものだ、カリフォルニア大学デービス校・生物安定化センター理事の John Crowe は語る。研究生活の大半をこのテーマに捧げてきた人物だ。「トレハロースがどのように作用するかということを我々の研究チームでは長く研究してきた」と彼は言う。この糖は、そもそも毒性がないという長所もある。

1980年代の始めに Crowe の研究チームは好奇心から、トレハロースの生物物理学的性質を調べ始めた。そして1994年には、米国防総省が Crowe と同校の別の研究者 Fern Tablin に対して、トレハロースと血小板に関する新たな研究のための資金を提供した。

「血小板は戦場で使用することはできない」と語るのは、Crowe とともに生物安定化センター理事を務める Tablin だ。血小板は血液を凝固させる作用をもち、傷の治癒に不可欠である。しかしこの性質があるため、血小板を血漿と分けて室温保存しなければならない。戦場という特殊な環境は別にしても、血小板は通常採血から5日後には廃棄しなければならない。細菌混入の危険性があるためだ。

トレハロースの構造と、細胞成分との相互作用機構に関する20年あまりの研究の結果、Crowe の研究チームは、トレハロースが乾燥および凍結段階で細胞を保護する主な経路を明らかにした。まずトレハロースは、細胞内の水分子と部分的に置き換わる。このため温度が下がっても、トレハロースは制御不能の脱水を防ぐ。さらにトレハロースは、細胞膜を安定化し、その分解を妨げる。続いて温度が水の凝固点以下に下がると、トレハロースは細胞内で、氷の結晶の形成を妨げる非結晶ガラス性物質を形成する。続いて細胞から水分が完全に除かれると、このガラス性物質が安定化し、細胞を室温で長期間保存できるようになる。

無視できない短所は、細胞膜が通常、糖類を通さないことである。「糖類を細胞の内部に送り込むことが、この分野における難問

だ」と言うのは、ハーバード大学医学大学院 (マサチューセッツ州ケンブリッジ) で医用工学を専門とする Mehmet Toner だ。彼が見つけた解決法は、細胞膜内に溶け込んでいて、化学信号で開閉可能な穴様構造をもつタンパク質の利用である。トレハロースは、このような大きな穴を容易に通過する。Toner のグループは、この方法でヒトの皮膚および結合組織の細胞の70%以上の保存に成功した²。もう一つの選択肢は、細胞そのものがトレハロースを作るように遺伝的に細胞を改変する方法である³。しかし Crowe によれば、遺伝的に改変された細胞が機能するという結論は未だ得られていない。

多様な細胞の長期保存をめざして

より単純な方法は、細胞を短時間加熱して、トレハロースを「取り込ませる」過程のエンドサイトーシスを促した後に、トレハロースと血漿由来のタンパク質の混合物中で細胞を凍結させてから真空乾燥する、というやり方だ。この方法によって Crowe と Tablin は、2年間の保存期間を経た後でも90%の血小板を再水和後に回収することに成功した¹。また彼らは、この方法をスケールアップして、実際の輸血現場で必要な濃度の血小板パックの調製も試みている。

Bielitzki は、このような技術によって数年のうちに、兵士が緊急時に備えて自分の乾燥血小板を戦場に携帯可能となると確信している。彼はまた、血小板数が大きく減少する化学療法中の患者のための細胞の使用についても視野に入れている。自分自身の血小板の入った血液バッグを治療前に準備し、また長期保存することができれば、後の輸血の問題の解決につながると考えられる。

しかし、トレハロースを用いて他の種類の細胞を保存することは、かなり難しいようだ。血小板は、核をもたない極めて単純な細胞である。より複雑な細胞を保存する取り組みでは、これまで満足な結果は得られていない。「複雑な細胞を乾燥させることができるまでにはまだまだ研究が必要だ」と Toner は語る。

解決すべき主な問題は、トレハロースが核内に達して核を安定化させるかどうか、また高密度の核の内部で、細胞質における場合と同様にトレハロースが同じ役割を果たすかどうかという点だ。また複雑な細胞で生じる、

多様な機械的または物理的ストレスに対して「プログラムされた」反応として誘導される細胞死を、トレハロースが防げられるか否かということも無視できない。

Crowe のグループはこれまで、血小板と同様に核をもたない赤血球を約1週間保存することに成功している。「これはこれで大きな成功だ」と Crowe は言う。ウィスコンシン大学では de Pablo と Sean Palecek が、同校の James Thomson の研究室で作られた胚性幹細胞系列を乾燥状態で保存することに取り組んでいる。「幹細胞は極めて扱いにくい細胞だ。この細胞はストレスを受けると、通常細胞死に至る」と Palecek は話す。現在までに彼らは、凍結した幹細胞の約10%しか保存できないでいる。しかし de Pablo たちは、コンピュータモデルが、トレハロースによる細胞生存率を高める機構の解明に役立ち、また開発した方法の改良に有用であると信じている。

ヒトの卵細胞も、トレハロース処理の標的の一つである。卵子は精子や胚と比べて凍結して元に戻すことが難しいので、卵子の保存率が上昇すれば、体外受精を受ける女性にとって朗報となるだろう。2002年に Toner たちは、凍結状態の卵子の内外でトレハロースを用いることで、元の状態に戻した割合をかなり高めたと報告している⁴。

究極的にはトレハロースが、基礎研究で広く使用されている細胞系列の保存法を大きく変えるかもしれないと Crowe と Tablin は考えている。試料を保存するために、取り扱いの厄介な液体窒素を用いた作業は過去のものとなるだろう。そして、細胞系列を研究室間で容易にやりとりする機会が増えるだろうと Tablin は語る。細胞を封筒に入れて外国へ送ることができれば実にありがたいと、Bielitzki は期待を寄せている。■

Geoff Brumfiel はネイチャーの物理学分野のワシントン特派員。

1. Wolkers, W. F., Walker, N. J., Tamari, Y., Tablin, F. & Crowe, J. H. *Cell Preservation Technol.* **1**, 175–188 (2003).
2. Eroglu, A. et al. *Nature Biotechnol.* **18**, 163–167 (2000).
3. Guo, N., Puhlev, I., Brown, D. R., Mansbridge, J. & Levine, F. *Nature Biotechnol.* **18**, 168–171 (2000).
4. Eroglu, A., Toner, M. & Toth, T. L. *Fertil. Steril.* **77**, 152–158 (2002).



富士山 眠れる巨人の身震い

富士山は日本文化のひとつの象徴であり、地質学的にも最も重要な日本の特徴となっている。しかし、数年前に富士山で地震が頻発するようになるまで、科学者たちは富士山にほとんど関心を払ってこなかった、とDavid Cyranoskiは言う。富士山は再び噴火しようとしているのだろうか。

原文：Mount Fuji: A sleeping giant stirs

Nature Vol.428(12-13)/4 March 2004; www.naturejpn.com/digest

富士山は日本でいちばん高い山で、最後に噴火したのは1707年12月16日。このときの噴火は2週間以上続き、東へ100キロにある江戸に熱い灰を降らせ、灰は5センチも積もった。田舎では灰が川床に積もったために、何十年も洪水が頻発した。

そんな激しさは今の富士山からは想像しがたい。「ほとんどの人は、富士山は完全に活動を終えていると思っているようだ」と、東京大学火山噴火予知研究推進センター長の藤井敏嗣教授は話す。富士山は古来、神聖な山とされ、数々の神の居場所であり、今でも毎年数千人の巡礼者が山頂に登る。宗教に関心が薄い人々の間でも、富士山が見えるオフィスやマンションは人気が高い。冬の晴れた日には東京の都心から富士山が見える。「だれもが富士山は美しいと思っている。本当に爆発するまで、再び爆発することがあるとはだれも信じていないだろう」と話すのは、富士山の南西40キロにある静岡大学の地質学者、小山真人教授だ。

しかし、4年前からゴロゴロという不気味な音が富士山の地下深くから検出され始め、この巨大な山は眠っているだけなのだと人々は思い出した。日本政府は噴火が近いのかもしれないと考え、富士山を研究し、富士山がいつどれぐらいの規模の噴火を起こす可能性があるのかを調べる研究プロジェクトをスタートさせた。最初に得られた結果からは、わかったことよりも新たにわいた疑問のほうが多かったようだ。だが、富士山は科学的にはおもしろくないと考えていた地球科学者たちは今や、火山のメカニズムの理解につながる予期せぬ手がかりが富士山にあると考えている。

1カ月に100回を超える地震

2000年10月、富士山の地下10キロを超えたところで弱い地震波が発生し始めた。これは約8カ月間続いた。防災科学技術研究所（茨城県つくば市）によると、2001年4月のピーク時には1カ月に100回を超える地震が記録

された。それまでの20年間の平均年間15回よりもはるかに多かった。この地震は地表では感じるできないものの、富士山の地下のマグマが活動しているという気がかなりな兆候だった。

この地震が噴火の前兆だとしたら、その先の事態は恐ろしいものだろう。「世界中で、大きな首都が巨大火山にこれだけ近いところはない」と小山は話す。少なくとも、ちりと灰のために交通がまひし、飛行機は飛べなくなり、コンピュータのハードディスクにもエラーが起きて、首都機能が停止することだろう。もし噴火が夏に起こったら、もっと被害は大きくなる。

毎年、2,000万人が富士山の側面に点在するゴルフ場や遊園地、夏の別荘を訪れる。さらに心配なのは、富士山が火砕流を時々起こしていたという証拠が新たに見つかったことだ。火砕流は、高温のガスと灰と岩石が入り混じって流れるもので、その速度は時速150キロに達することがある。火砕流の到達範囲

▶ は、噴火の大きさによるが、数キロの場合から100キロを超えることもある。

富士山噴火の可能性が出てきたことから、日本政府は2001年11月から対策に乗り出した。富士山を基礎から科学的に解明するために、5億円の予算を投じた3年間の研究計画をスタートさせた。また、さまざまな噴火シナリオについて周辺住民の生命と財産にどのような脅威がありうるかを詳細に明らかにするハザードマップ(被害予想図)の作成にも同程度の予算をあてた。

富士山はよく知られているにもかかわらず、しっかりした科学的データはほとんどなかった。このため、科学者たちはこの標高3,776メートルの山が発見されたばかりのように、事実上ゼロから研究をスタートしなければならなかった。情報が乏しいひとつの理由は、富士山に近づくことが制限されているからかもしれない。頂上は、冬は雪に閉ざされ、危険のため立ち入り禁止になる。また富士山は国立公園の中にあり、富士山からサンプルを得ることは官僚的な形式主義のため容易ではなかった。

しかし、もう一つの理由は科学者の見方の問題だった。「マグマに関する限り、富士山はあまりおもしろい研究対象には思えなかった」と藤井は話す。マグマの研究者は、中央海嶺のように、マグマの源がもっと単純な対象を好む傾向がある。中央海嶺の場合、マグマは地球のマントルからまっすぐにやって来る、と藤井は説明する。これに対して富士山のマグマは、1枚のプレート(岩板)が別のプレートの下でたわみ、複雑な接合点となった場所から来るという。「これではおもしろいとはいえない」と藤井は話す。

過去の日記を解読

そうした懸念材料はあったものの、藤井は国の富士山研究プロジェクトを率いるチャンスに飛びつき、数週間後には富士山の山腹でボーリング調査を始めていた。北東斜面の深さ100メートルと600メートルの穴から円筒形試料が採取され、現在、分析が行われている。この試料から、1707年にどんな種類の物質が噴出したのかが詳細に分かるはずだ。それは噴火の原因を理解するのに役立つだろう。「現在、何が起こっているのかを知るには、過去に何が起こったのかを知る必要がある」と藤井は話す。

1707年の噴火(宝永年間に起こったので宝永噴火と呼ばれる)に関してこれまでに得られているデータからは、この噴火が標準的な火山活動のモデルにはびつたりとあてはまらないことがうかがえる。記録によると、この噴火はとりわけ激しかったらしい。だが富士山は、ほぼ全体が玄武岩という火山岩でできている。理論によると、玄武岩はスムーズに流れ、ガスを内側に閉じこめないので、このタイプの火山ではふつうは激しい爆発は起きない。

爆発的だった宝永噴火はどうやら例外で、このため従来の火山理論に挑戦状を突きつけた形となっている、という言うのは姫路工業大学の火山地球物理学者、井田喜明教授だ。「もしかしたら、爆発を伴わない低粘性の方程式が間違っているのかもしれない」と井田は言う。

宝永噴火はほかの面でも奇妙な噴火だったことが、300年前に書かれた数々の日記からわかっている。この時代の手書き文字は、現代のふつうの日本人にはほとんど読めない。しかし、地質学者であると同時にアマチュア歴史家でもある小山は、当時の日記を解読してくれる歴史家を見つけた。小山は、噴火の重要な特徴について書いている約30件の日記を熟読した。日記によると、噴火は2週間を超えて続き、また休止も何度もあった。「不思議なことに、噴火は激しさが横ばいになるはずの最後の数日になってさらに激しくなったようだ。この現象を説明できる、マグマに関するメカニズムを突きとめなくては」と小山は話す。

ハザードマップを作成

一方、財団法人「砂防・地すべり技術センター」(東京都千代田区)は、ハザードマップを作成している。これは、もっとも可能性の高い噴火シナリオについて、灰、溶岩、ガスの放出量、噴火の持続期間、周辺地域の被害などの詳細を示すものになるだろう。ハザードマップの作成にあたっては、富士山が噴出するとみられる物質の種類をどれだけわかっているかが重要になってくる。このため、砂防・地すべり技術センターのチームは、富士山の側面に堆積した昔の噴火の噴出物を調べてきた。

砂防・地すべり技術センターのチームが発見したことは、地質学者を驚かせた。これまでも、富士山で4,000年前に火砕流があったという証拠が富士山周辺の2カ所で見つつか

ていたが、それは一種のまぐれだと考えられていた。玄武岩の火山では通常、火砕流は起こらない。

だが、砂防・地すべり技術センターの測量技師は2001年、これまでとは別の場所で火砕流による物質を掘り当てた。最初の年代測定では、この火砕流が起きたのは約1,400年前と見積もられた。ハザードマップ作成プロジェクトのリーダーである安養寺信夫・総合防災部次長は「この発見は、火砕流がこれまで考えられていたよりも、もっと頻繁に起こるかもしれないことを示唆している」と話す。

ハザードマップを作成するには、マグマがどこにあり、どのように動いていて、どのような力が作用しているかを知る必要がある。しかし、富士山のマグマだまりの様子はとらえにくいことが明らかになってきた。

藤井の同僚である火山噴火予知研究推進センターの渡辺秀文教授は、富士山のマグマだまりを明らかにする研究の一環として、富士山の地震運動を監視する取り組みのリーダーを務めている。地震波は地下のソナー(水中音波探知機)のように動き、マグマだまりの大きさ、位置、動きを示す映像を作る。センサーの数が多くなるほど映像は改善するはずだ。このため渡辺のチームは、富士山の側面にある地震計の数を2倍近くの約80個にし、これまでよりも信号対雑音比を上げるため、うち3つを藤井が開けた深い穴の中に置いた。

富士山のマグマだまりの配置が分かれば、富士山で最近起きている深部低周波地震を解釈しやすくなるかもしれない。科学者たちは、深部低周波地震の理解が進めば、噴火の予測や噴火に対する備えに役立つはずだと期待している。

震動や変化は警報なのか

過去にもさまざまな種類の地球の振動や変化は、火山噴火を知らせる警報のような役割を果たしてきた。例えば、1991年にはフィリピンのピナツボ山周辺で浅い地震と土地の変形が起きたことで、噴火の少し前に大規模な避難を行うきっかけとなった。2000年の北海道・有珠山の噴火でも、先に発生した地震活動によって噴火を予知することができた。

しかし、深部低周波地震の信頼性は低い。火山活動の前に深部低周波地震が観測された例はあるが(たとえばピナツボ山の爆発の前に

も検出された)、深部低周波地震が観測されても何も起きない例ははるかに多い。結局、富士山の震動をどう解釈するかには不確かさがともなう。

防災科学技術研究所で火山噴火を予測する研究計画を率いている鵜川元雄・固体地球研究部門副部門長は、「説得力のあるモデルは提案されていない」と話す。しかも、富士山の深部低周波地震の波形はとりわけ複雑のため、地震を起こすマグマの移動が複雑でモデル化が難しい。地震計の増設は効果があるだろうが、地震の頻度は以前の低いレベルに戻ってしまったので、結果を出すには時間が必要だろう。

藤井らは、ボーリング調査で得られた円筒形試料の最初の分析結果を5月に発表する準備をしている。安養寺のグループも、同じころにハザードマップを完成させるだろう。しかし、「今回のハザードマップは、これまでに担当したものの中で最も不確実なものになり

そう。噴火がどこに起こり、どんな種類の溶岩がどんな速度で流れるか。これらはすべて、予測がきわめて難しい」と安養寺は話す。

富士山の美しさをたたえる人たちにとって、富士山を揺り動かしているマグマがなにか「悪の力」のように聞こえたとしたら、それは少し間違っている。美しい対称性を見せる富士山の形が絶え間ない浸食作用にもかかわらず保たれてきたのは、過去10万年にわたって側面に積もった500立方キロのマグマのおかげだ。だが今では、その地下には災害が起きる危険性が潜んでいる。オーストラリア国立大学(キャンベラ)の地球化学者 Richard Arculus は「もしマグマが動けば、富士山の一部は崩れ始めるだろう。それは文化的には悲しいことかもしれないが、すべての火山の運命なのだ」と話している。

David Cyranoski はネイチャーのアジアパシフィック特派員

遺伝子治療の将来

臨床試験のリスクと効果のバランスをどう取るか。

原文: *The future of gene therapy* Nature Vol.427(779-781)/26 February 2004; www.naturejpn.com/digest

Marina Cavazzana-Calvo, Adrian Thrasher and Fulvio Mavilio

遺伝子治療には、通常の治療法がまず見つからないような重度遺伝性疾患を治療できる可能性がある。1990年代後半、パリ、ロンドンおよびミラノに拠点を置く筆者らのグループは、珍しい免疫障害(重症複合免疫不全症: SCID)の小児患者の治療を開始した。最初の患者で治療に成功したことを2000年と2002年に初めて発表したときには^{1,2}、大きな反響があった。残念ながらこの盛運は2002年末、フランスで治療を受けていた10例中2例が白血病様の症状を呈したことによって暗転することとなった³。

いずれの患者も、欠損遺伝子の修復では、ベクターとして知られる「不活化」レトロウイルスに治療用遺伝子が組み込まれた。続いて、各患者から採取した骨髓幹細胞をこのベクターに「感染」させてから血中に戻し、通常の免疫細胞へと増殖させようとした。その後、このウイルスがDNAに自己を組み込む能力が、発

がん遺伝子の活性化をもたらしものであることがわかった。

白血病が報じられるや否や、これほど高い確率でがんを引き起こす可能性がある治療法の採用に懸念の声が上がった。新しい治療法を開発しようとする者すべてにとって、もちろん患者の安全性は最優先課題である。だが、遺伝子治療のリスクと効果を慎重に分析せず、感情論でその将来を決められてしまうとすれば、それは残念なことだ。

白血病の症例は、研究者や規制当局者、一般市民にかなり大きな関心と呼んだ。欧米規制当局の反応はさまざまだった。試験の実施基準を見直し、患者のインフォームドコンセントを得る手順の改訂を臨床医に求めた国もあれば、レトロウイルスを使用する試験全般を凍結する国もあった。英国では臨床試験が差し止められることはなかったが、イタリアで2003年中に遺伝子治療を承認された例は、生命に切迫した危険がある患者の治療に限られた。質の低い報道や研究者からの懐疑論、規制当

局者のさまざまな反応がない交ぜになって、遺伝子治療は明らかに退潮に追い込まれた。

現在の「遺伝子治療ががんを引き起こす」という社会感情や、厳しい規制の影響が予測不可能なことによって、研究者は新たな臨床試験を始めようという気がなえているし、投資家とバイオテクノロジー業界も遺伝子治療研究から足が遠のいている。業界大手では2003年、研究を中止した企業(ジーンセラピー社、米国メリーランド州)とレトロウイルス以外に活路を求めた企業(セルジェネシス社、米国カリフォルニア州)があった。これは残念である。企業の投資がなければ、遺伝子治療が最終的に真価を発揮することは困難だからだ。

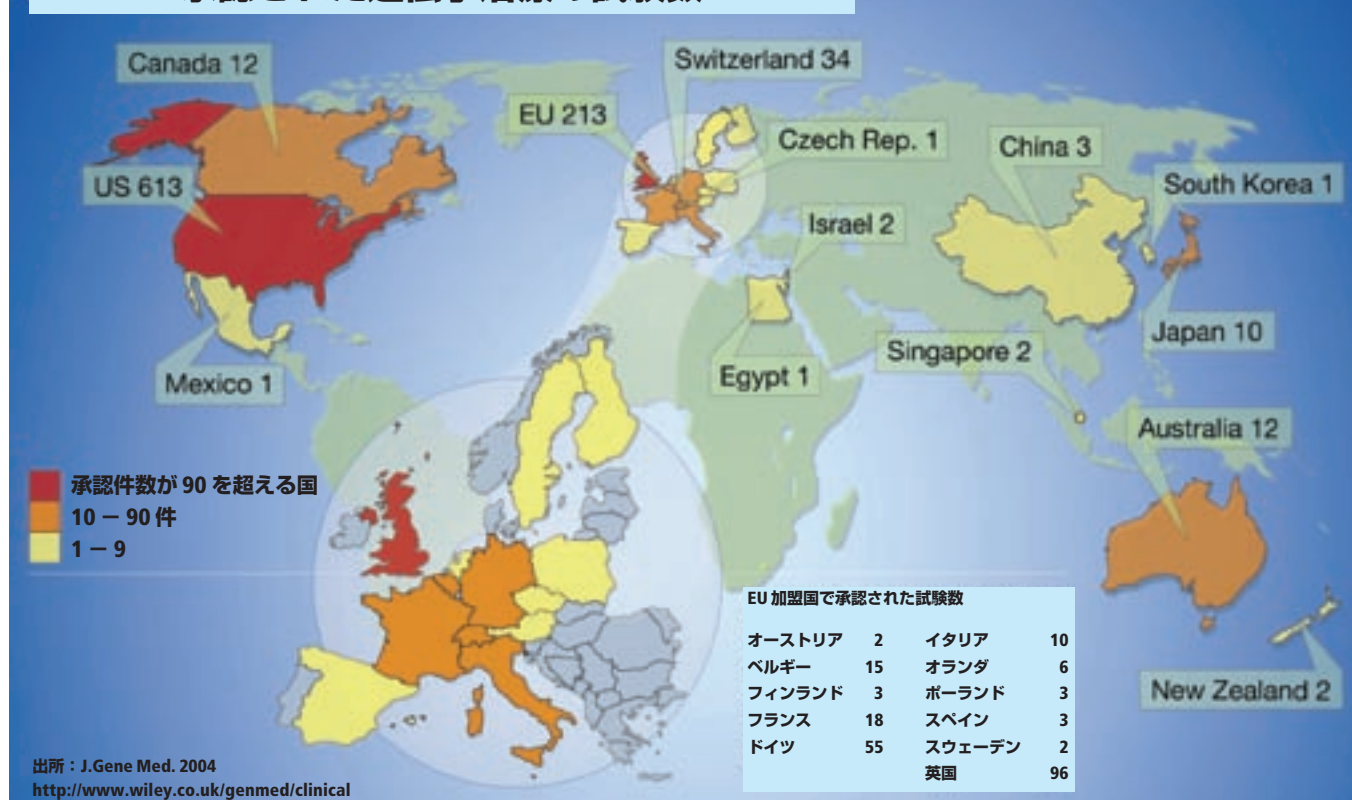
なにが可能で、何をすべきなのか。研究者として、私たちは危機から学び、生じてくる問題の解決策をあみ出している。だが、遺伝子治療の将来への信頼を回復させるのは困難な作業であろう。議論の多くはもはや、科学的な問題でもない。私たちが望むのは、遺伝子治療がほかのあらゆる試験的治療法とも同じ目で見られ、同じように取り扱われることであり、それは失敗ばかりでなく成功にも目を向けてほしいということである。

成功例

SCID は免疫系の発達に関する珍しい遺伝性障害であり、生後1~2年以内で死に至る例が多い⁴。イタリアの治療例はアデノシンデアミナーゼ欠損(ADA-)SCID患者で、これはDNA代謝に不可欠な酵素が欠損している病気だ。英仏の治療例はX-SCID患者で、これはX染色体上のある遺伝子の欠損によるものである。いずれの疾患も、適合度が完全なドナーからの骨髓移植が最適の治療法だが、適用可能な患者は3例中1例にも満たない。完全なドナーが見つからない患者の場合は、適合不完全ドナーからの移植による生存の見込みが全体75%、重度免疫学的合併症発症リスクが15~20%、回復せずに死亡するリスクが20~30%ある⁵。

1990年代前半、ADA- SCID の遺伝子治療試験では部分寛解が得られたのみであったが、これは患者幹細胞への遺伝子導入に問題があったためである。しかし、近年はベクターも細胞移植技術も進歩し、SCID では両タイプとも良好な治療結果が得られるようになった^{1,2}。パリ、ミラノおよびロンドンでこれまでに治療を受けたSCID患者18例中、免疫機能の再形成で一命

承認された遺伝子治療の試験数



を取り留めた患者が17例あり、最高5年間生存している。いずれの患者も現在生存中である。

失敗例

初めて遺伝子治療が奏効したと思われた症例による楽観論は、白血病2例の報で落胆に変わった。悪性細胞の遺伝子解析を行った結果、この2例とも、小児白血病を引き起こす LMO2 というがん遺伝子にレトロウイルスベクターが組み込まれ、LMO2 が活性化されたものであることがわかった。がん遺伝子が活性化したことはただ単に悪性化の原因となっただけではなく、悪性化を実際に引き起こした可能性がきわめて高いと考えられる³。

白血病が起きたのが驚きだった理由の一つは、前臨床試験で当該療法を実施した動物にがんの形跡が全く認められなかったことである。また、遺伝子導入によってがん遺伝子が活性化される可能性が常に考慮されていたにもかかわらず、ヒトを対象に多数の遺伝子組換え血液細胞を用いる臨床試験が10年以上行われてきたなかで、がん遺伝子活性化は観察されていなかった⁶。X-SCID 患者が悪性細胞を生ずるリスクが明らかに高い(15%)こ

とは、X-SCID に特定のリスク因子があることを示唆しており、ひとつの可能性として治療用遺伝子によってがん遺伝子が活性化されることが考えられる^{3,7}。この問題には今後の研究が必要である。

折り合いをつける

白血病を発病した患者には、遺伝子組換え幹細胞が特に大量に投与されていた。投与量は重要な問題である。機能している遺伝子へのレトロウイルス導入の起こりやすさと、ヒトゲノム中の推定がん遺伝子数に関する知見をもとに、最近の解析では、遺伝子組換え細胞には危険な導入パターンをもつものが最高で1万個に1個あるとみられている⁸。

この推定値は実際の臨床データに照らして確認する必要があるが、細胞を大量に投与するほど、潜在的に悪性な細胞が投与される可能性は高まる。この可能性によって、まさに医学倫理的なジレンマが生じる。遺伝子治療の有効性は、使用技術の効率が低いために何年もの上まらないままであった。SCID 試験では、遺伝子導入効率と細胞移植効率を向上させることで事態を打開した。この効率を後退

させれば副作用のリスクは低下するかもしれないが、奏効率はまず確実に低下するであろう。このような方法では、リスクと効果の現実的なバランスはあるのだろうか。

白血病症例が発生した後、各国の研究者と規制当局は臨床試験の中止を求めた。一時的な中断の後、期待される効果がリスクにまさることを前提として、試験の再開を認めた国が多かった。がん遺伝子活性化の問題がない安全な新ベクターの開発と、さらに適切なリスク評価を可能とする前臨床試験の積み重ねが必要だという主張した向きが多かった。こうした考え方は否定しがたい。研究、特に新ベクターの設計は進展させなければならない。だが、研究はえてして長い年月がかり、最適な動物モデルであっても患者の治療で生じるリスク因子をすべて予見することなど決してできない。このことは、まさにX-SCIDの例が物語っている。

その一方、ある治療法ではほとんどの患者を救命できるし、その治療法以外には助からない患者もいれば、あってもリスクがきわめて高い場合もある。ほかのあらゆる治療法と同じく、遺伝子治療にも副作用があり、これは克服しな

なければならない。白血病のリスクがあるにしても、SCIDには遺伝子治療が不適合骨髄移植に対してはるかに優れており、リスクと効果の大小を正當に評価することこそが、遺伝子治療の適用を決定する認定基準でなければならない。最終的に実際のリスクを評価するには、患者多数の参加による臨床試験を実施する必要がある。臨床試験の遅れは、遺伝子治療の完全な可能性評価を妨げて効果的な治療法としての開発を遅延させ、ひいては患者の優れた治療法を受ける権利を侵害するものとなる。

リスクの予測と監視

患者への投与前後に遺伝子組換え幹細胞を分析する技術があるがゆえに、今後の臨床試験の実施方法を定めることが複雑になっている。この分析法を利用すれば、悪性細胞の投与を予防できるだろうと言われてはいる。現時点で欧米の規制当局はこうした監視態勢を求めておらず、世論の方向性も定まっていない。この「分子レベルの監視」を行えば、臨床研究者が有用な情報を得て、患者のリスクを低下させることができるのだろうか。

すでに触れたように、潜在的に危険な遺伝子導入パターンは、いかなる遺伝子組換え細胞検体にも存在する可能性がある。あいにく、分子の解析は破壊検査である。したがって、移植前の全検体検査を主張する声もあるが⁹、これは技術的に不可能である。というのも、遺伝子組換え幹細胞は一つひとつが固有のものであり、10%を採取して分析しても残りの90%に関する情報が得られないからだ。また、細胞が悪性化する原因に関する知見が増えないことには、例えばある特定の遺伝子導入パターンの検出が必ず白血病につながると言える証拠もない。遺伝子導入パターンが潜在的に危険な細胞から悪性細胞が生ずるのを妨げる要因は多数あり⁸、患者や病態によって危険度は大きく異なる。

現実的には、分子レベルの監視は臨床試験の追跡期間に実施することが可能と考えられる。この分析によって、潜在的な有害事象の発現頻度を推定することが可能となり、以後の臨床試験でリスクが正しく評価されるようになるであろう。

フランスのX-SCID患者では、定期的に採取した血液検体の遡及的分析によって、患者血液中で悪性細胞クローンがどのように増殖したかが明らかにされた³。これは、白血病の原

因と発病に関するさまざまな知見をもたらした。だが、個別患者のがんの予測と診断に必要な情報は、遺伝子導入パターンの監視からは得られない。診断に関しては、増殖細胞クローン単独ではがんを示すものとはならず、ほかの臨床所見も必要なのだ。

このため私たちは、分子レベルの監視を義務づけることは白血病患者の大幅な低下につながらず、遺伝子治療の臨床試験を実施する施設に余計な負荷がかかることになると考える。その代わりとして、幹細胞遺伝子治療を受ける全患者の骨髄および血液検体を保管する規則を作り、いつでも遡及的分析ができるようにすることを提言したい。

規制の統一

規制当局の反応がまちまちであったことで、遺伝子治療を取り巻く環境はきわめて不確実なものとなった。国ごとに異なる規則が複雑な網の目のように絡み合い、多施設臨床試験の計画と実施は難しくなっている。欧州内、そして欧米間で早急に法律を統一することが必要である。米国食品医薬品局(FDA)と欧州医薬品審査庁(EMA)が本件について対話を行っているが、見通しは立っていない。

EMAは正式には早期臨床試験を管轄しておらず、欧州各国は本件に関する自国の権限を放棄することに抵抗している。EMAの遺伝子治療専門家部会は、がん関連リスクの正確な情報提供と、規制方法に関する実際的な提案の面で、優れた業績を上げている¹⁰。しかし、欧州各国が遺伝子治療規制に関する意思決定プロセスを統一するための方策を迅速に

採らない限り、FDAとEMAのいかなる合意も、研究者と企業、そして究極的には患者が待望している実効性をもつことはないであろう。

レトロウイルスは現在、幹細胞に安定的に遺伝子を導入し、SCIDなどの生命を脅かす疾患を治療することができる唯一の臨床ツールである。レトロウイルスベクターの臨床使用を決定する場合にも、適切な規制と指針を作成する場合にも、実行可能性と安全性、それに有効性の合理的な均衡を見出すことは間違いなく不可欠である。

筆者のMarina Cavazzana-Calvoは、ネッカー病院の免疫・小児血液科 (the Immunology and Pediatric Haematology Unit, Hospital Necker, 75743 Paris, Cedex 15, France) に所属している。共同執筆者は、Adrian Thrasherが小児保健研究所 (the Institute of Child Health, 30 Guilford Street, London WC1N 1EH, UK)、Fulvio Mavilioがサンラファエロ病院科学研究所 (Istituto Scientifico H. San Raffaele, Via Olgettina 58, 20132 Milano) およびモデナ大学生物医科学部 (the Department of Biomedical Sciences, University of Modena, Via Campi 287, 41100 Modena, Italy) に所属している。

1. Cavazzana-Calvo, M. *et al. Science* **288**, 669–672 (2000).
2. Aiuti, A. *et al. Science* **296**, 2410–2413 (2002).
3. Hacein-Bey-Abina, S. *et al. Science* **302**, 415–419 (2003).
4. Fischer, A. *Lancet* **357**, 1863–1869 (2001).
5. Antoine, C. *et al. Lancet* **361**, 553–560 (2003).
6. Bonini, C. *et al. Nature Med.* **9**, 367–369 (2003).
7. Dave, U. P., Jenkins, N. A. & Copeland, N. G. *Science* **303**, 333 (2004).
8. Baum, C. *et al. Blood* **101**, 2099–2114 (2003).
9. Williams, D. A. & Baum, C. *Science* **302**, 400–401 (2003).
10. <http://www.emea.eu.int/index/indexh1.htm>

謝辞

本稿で述べた意見は、フランス、イタリアおよび英国でのSCID遺伝子治療の開発と実施に携わった研究者および臨床医、特に Alessandro Aiuti, Claudio Bordignon, Alain Fischer, Salima Hacein-Bey-Abina および Maria Grazia Roncarolo が共有しているものである。

疫病が続々と登場するのは人間のせい?

私たち人間こそが、死の危険を伴う新たな感染症の流行の原因を作り出している。

原文: *Emerging epidemics*

Nature Vol.428(19)/4 March 2004; www.naturejpn.com/digest

Six Modern Plagues: And How We are Causing Them

by Mark Jerome Walters

Island Press: 2003. 206 pp. \$22

Tony McMichael

「疫」という言葉には、深遠で歴史を思わせる響きがあり、聖書の香りすら漂ってくる。歴史家 William McNeill が 1976 年に

発表し、大きな足跡を残した *Plagues and Peoples* では、過去数千年の間に発生し蔓延したさまざまな感染症が人類の文化、人口構成や交流パターンに変化をもたらした様子を探究している。その後、疫病に関する書物がいくつも出版され、注目すべきものとしては Laurie Garrett の *The Coming Plague* (Virago,

1995)、Arno Karlen の *Plague's Progress* (Orion, 1995) と Christopher Wills の *Plagues* (Diane, 1996) がある。そして Mark Walters の *Six Modern Plagues* がこのほど出版された。

本書では、最近頻繁になった感染症流行の原因である人間の生態と行動の根本的变化について掘り下げ、清新な感じを受ける。また本書には、「微生物を征服する」、「包囲されている」、「反撃する」といった闘争的な常套句は見られない。著者は、個々の事例から一つの根本的な教訓を引き出している。つまり人類が生活様式、環境破壊、長距離にわたる人的交流や食糧の生産方法を変え続けていく限り、速いペースで遺伝を続ける微生物界に繁栄の機会を与えている、という教訓だ。微生物の生き残りへの欲求は、人類と同じくらい強く、生き残り術に関しては人類よりも微生物の方がかなり経験を積んでいる。

著者は、過去30年間に人類を襲った数十種類の感染症の中から、最近流行した6つの感染症を選んだ。最近の疫病はかなり速いスピードで出現したわけで、それは周知の通りだ。このような感染症の大流行は、現代人が自然界やそこに住みつく微生物をどれほど混乱させ、現代人と自然界や微生物との間にいかに相互作用があったかを物語っている。著者は環境保全医学研究の第一人者 Peter Daszak の言葉を引用している。「新たに発生した感染症の背後には、人類が引き起こした環境の変化がほぼ必ず存在している。それが感染症を引き起こし、あるいは深刻化させたのだ」

本書で取り上げた感染症には、最近米国内で発生した4種類の感染症が含まれている。ライム病、ハンタウイルス肺症候群、西ナイル熱、そして最も最近になって発生した狂牛病(牛海綿状脳症、BSE)だ。このほかにも、抗生物質耐性があるサルモネラ DT104 と HIV/AIDS が取り上げられている。この6種類すべては、「人類が自らのすみかである自然界を不注意によって破壊したことで思いがけない結果が生じた、という寓話になっている」と著者は言う。サルモネラ DT104 やその他数多くの抗生物質耐性菌は、家畜の詰め込み飼育を強化するため抗生物質を無分別に使用したために発生した。しかし米国政府は、既得権や市場経済重視の姿勢から、この畜産農家の慣行を規制することに及び腰だった。

狂牛病は、1986年に英国でウシの奇怪な感

染症として出現した。虐殺されたヒツジやウシを原料として加工された肉骨粉が、餌のタンパク分を補うためにウシに与えられていたことから、この感染症の原因がウシの共食いであったことが後になって判明した。ウシの脳内では、異常なタンパク質分子(プリオン)が、その特異な折りたたみ構造を他の正常なプリオンに及ぼすことで神経損傷を引き起こす。またプリオンは牛肉を食べた人間にも影響を与え、変異型クロイツフェルト・ヤコブ病を起こす。この人間の病気の症例数は、現在のところ約130例で、BSEに感染して処分されるウシの数(数百万頭)より数桁少ない。

本書は、環境科学、臨床医学、三面記事と社会時評の間のバランスがうまくとれた記述になっている。そのスタイルは明らかにアメリカ的で、各章が「タイム」誌のような構成で、それぞれの感染症の典型例を個人の事例として説明している。例えば、苦境にある英国の酪農家、慢性消耗病にかかったシカの肉を食べて狂牛病の近縁種を発症した米国のシカ専門の猟師、HIVに感染したアマンディーンという名のチンパンジー、サルモネラ DT104 感染で死の淵にあるバーモント州の畜産農家、フリスピー場近くの低木に潜んでいたダニによってライム病を発症したニュージャージー州の大学生などが紹介されている。

本書では、具体的な規範のような提言は示されていない。むしろ著者は、微生物の日和見感染を増進させるような根本的な生態過程の解明が進めば、「人間の健康を左右することが多い生態系の一体性を回復させることによって」問題の原因解消に取り組むことができるのではないか、と論じている。

本書と対照的なのが、Elinor Levy, Mark

Fischetti 共著の *The New Killer Diseases* (Crown, 2003) だ。表紙から判断すると、この本は明らかに「人間対病原体」の観点で書かれている。また裏表紙には次のように記されている。「家庭、職場や公共の場など、私たちの身の回りでは、細菌やウイルスがものすごい速さで進化を続けている。そして私たちの身を守る最も強力な手段ですら、その勢いに圧倒されてしまう危険にさらされている。最近発生している疾患による脅威は、これまで人類が直面してきた数々の脅威と同じ程度に手ごわい」。大きな課題は、「微生物の軍隊を撃退すること」のようだ。

The New Killer Diseases には、こうした言い方が随所に出てくる。例えば、「病原体との戦いで私たちが直面する邪悪な脅威には、海外から潜入してきた致死率の高い細菌が含まれる」といった具合だ。「『殺し屋』ウイルスは、どこにでも潜んでいる点で細菌と同じだが、狡猾さでは細菌の上手をいく」という記述もあるが、これは微生物の意図を誤解している。微生物は、それ自身の生き残りと生殖能力を高めることだけに関心があり、人類に害を与えようとしているわけではない。

この本では、最近の感染症の流行が明瞭に示され、三面記事や臨床現場での不気味な話がたくさん載っている。だが、感染症が今日の世界ですます急速に発生し、蔓延している理由は説明していない。その点については、この Walters の新刊書を読んでもらいたい。■

評者の **Tony McMichael** は、オーストラリア国立大学、国立疫学・集団衛生学センター (the National Centre for Epidemiology and Population Health, The Australian National University, Canberra, ACT 0200, Australia) に所属している。

essay concepts

種の絶滅の今昔物語

化石記録と現代のデータをつかえば、生物学的な絶滅とその結果について、より深い理解がえられるだろう。

原文: *Extinction: past and present* Nature Vol.427(589)/12 February 2004; www.naturejpn.com/digest

David Jablonski

絶滅は自然の摂理である。かつて生きていた種の99%以上が絶滅の憂き目に

見た。「余分な」種が消えても誰も意に介さないだろう。だが、もっと大規模な消失、たとえば、個体群全体や共通の祖先から進化した生



▶ 物群(クレード)、あるいは(体が大きいなどの)特殊な形態や摂餌メカニズムといった機能特性を共有する群が、根こそぎ消えてしまうと、その影響は計り知れず、生態系全体の崩壊や進化の偉大な「王朝」の断絶にさえつながりかねない。そこで、絶滅の原因(特に種の危急度を左右する生物学的な属性)と絶滅の結果の両方を理解することが課題となる。

この課題への挑戦は学問的な興味にとどまらない。今日の生物相は、生息地の破壊や断片化、乱獲や侵入種といった多くのストレスに囲まれている。それだけでなく、種の存続は、トップダウン式(捕食者や他の消費者が取り除かれる)に、あるいはボトムアップ式(第一次生産者が取り除かれたり入れ替わる)に、連鎖反応的に危うくなることだってある。このような問題を見極めて対応しようとする際に、われわれの前に大きな障害が立ちほだかる。われわれは、今現在の生態学的多様性をほとんど把握できていないのである。われわれが知っている175万を数える種も、おそらく実際に存在するであろう種の数の10%以下にすぎないだろうし、この数字は、遺伝的に識別できるであろう個体群の数の1%にも充たないだろう。

生息地の喪失率から地球規模の絶滅を見積もる試みは、いずれ検証されるだろう。だが、これまでのところ、もっと有効なのは、北アメリカの鳥類や熱帯地方のヤシやオーストラリアの哺乳動物のように、種のプールの(およそその)規模が判っている群の絶滅を分析する方法であった。そのような分析で一般的に判ったのは、第一に、種と個体群の絶滅や絶滅の危機が驚くべきペースで進んでいること。第二に、絶滅や衰退の選択度が理論による見積もりとよく合うことである。例えば、種の集団成長率が緩慢だったり、集団密度が低かったり、あるいは地理的生息域が狭かったりすると、絶滅に瀕しやすい。

しかしながら、絶滅の危険度に関する経験データは、必ずしも、理論による予測線上にきれいに乗るとは限らない。例えば、体のサイズが大きいと、霊長類や鳥類では絶滅しやすくなるが、肉食動物や爬虫類や軟体動物ではあまり関係がない。そこで重要な問題として浮上してくるのが、絶滅の危険度に影響するさまざまな形質どうしの相関(共変動)である。例えば、個体群密度が高い種は、一世代の寿命

が短く、体のサイズが小さい傾向にある。この3つの形質には相関関係があり、共に変動する。だから、見かけ上のパターンの背後に間接的な効果が隠れているかもしれないのだ。

さらに、このような共変動は複雑で、形質間の関係も「直線型」ではなく「多角形」型になることも多い(例えば、小さい体の形態は、広域に広まる場合もあるが、空間的に限られたものになることもある)。そして、異なる要因が与える影響の大きさは、(外来の捕食者が原因なのか、それとも生息地の喪失によるのか、といった)絶滅のメカニズムに左右されるかもしれない。私たちは、こうした問題に取り組みはじめてばかりなのである。

化石は目を見張るような絶滅の「保管文書」なのであり、絶滅のパターンを「つかさど」る要因について、時間軸を過去へと遡る、なくてはならない視点を提供してくれる。現在の生物学的多様性の分析では、過去の誕生と絶滅の「総決算」が算出できるだけだ。ところが、化石記録は、分類学上の生(なま)の生存率あるいは絶滅率を垣間見させてくる「窓」なのだ。規模と分類学上の範囲の違いはあるものの、絶滅の古生物学的な分析は、理論と現在のデータを確認する傾向にあり、それを進化論的な時間尺度にまで広げるのに大いに役立っている。

もっとも、特に大きな大量絶滅は、また別話である。過去5億年の間に5回だけで、毎回、海洋生物種の60%以上が除去されたと思われる、この稀に見る事象では、絶滅の強さがピークになるだけでなく、しばしば選択性さえも変わってしまう。(局所的な数の多さ、生殖方法、体のサイズ、摂餌戦略、種のレベルにおける地理的分布域、種の豊富さなどの)「通常」レベルの絶滅にとって重要と考えられる要因は、6,500万年前の白亜紀末の大量絶滅におけるクレードの生存を左右しなかったし、他のいくつかの大量絶滅の場合にもやはり重要ではなかった。この大量絶滅の「ビッグ5」は「非建設的な選択」のモデルに適合するように思われる。それは、完全にランダムな選択ではないにしろ、「通常」時には特に有利とも思われない特徴(例えば、クレードのレベルにおける地理的分布域)が選択されてしまうため、長期的な適応をほとんど強化もしないし促進もしない。

今日の淡水魚やオーストラリアの有袋動物

にも見られるように、環境のかく乱要素が増大するのにともない、内的な要因は、重要でなくなってゆくのだろう。選択の基準は激変し、「ビッグ5」の規模は、ひたすら大きかった。この2つの理由によって、誰もが知っているように、大量絶滅のあとに、かつては端役の座に甘んじていた群が繁栄する機会を与えられたのだ。恐竜が絶滅したあと、哺乳類の繁栄が見られたのが良い例である。

絶滅と残存する生物相の多様性を見極めるには、単なる種の消失数以上のものに目を向けることが大切だ。なぜなら、分類群のランダムな消失は、形態学的多様性にはあまり影響をおよぼさないが、クレードの絶滅は、はるかに甚大な影響を与えることがあるからだ。だから、分類学上の絶滅の強さが同じでも、生存者の形態学的な多様性に与える影響が違ってくることもある。(地理的に広く分布しているといった)絶滅に対する抵抗性を高める特徴に欠ける分類群に属していた、というだけの理由で、重要な適応形態が失われてしまうことだってあるのだ。

古代の大量絶滅が、今日の情況に、直接どのように関わってくるかは、まだ判っていない。しかし、「ビッグ5」事象を除外して考えても、化石の記録には様々な事象についての「自然の実験結果」がたくさん含まれている。例えば、局所的な情況に対処する種を超えた地球温暖化や冷却化、生態学的なコミュニティの分解、かつて強靱だった分類群の絶滅や、以前は個体数もまばらだった生息地の植民化などである。

このような「実験」の全てが、現在の系と関係している。絶滅の規模の大きさとその効果を細かく比較検討し、それがいかに系の初期状態や、絶滅へと駆り立てるメカニズムの本質や、絶滅後の物理的および生物的環境と関連しているかを知る必要がある。生物的多様性のダイナミクスの完全な理論をつくるには、このような全ての要素が欠かせないのである。

筆者の David Jablonski は、シカゴ大学地球物理学科学科 (Department of Geophysical Sciences, University of Chicago, 5734 South Ellis Avenue, Chicago, Illinois 60637, USA) に所属している。彼は貴重なコメントをくれた S.M. Kidwell と M. Foote に感謝の意を表している。

光の時代を迎えたシリコン

Graham T. Reed

シリコンチップはエレクトロニクス産業の大黒柱だが、フォトリソの分野でも優位を占めるようになるかもしれない。インテル社の研究者らが本誌に発表した論文によれば、シリコンを使って重要な構成要素である高周波光変調器を作ることができた。

原文: *The optical age of silicon*

Nature Vol. 427(595-596)/12 February 2004; www.naturejpn.com/digest

光回路を通信に用いようとする研究は1970年代に始まった。光回路の初期の未来像は例えば「光スーパーチップ」だった。これは光エミッター、変調器、増幅器、光アイソレータ、検波器からなり、後には電子情報が加わった¹。しかしながら、このような構成要素に用いる最適な材料についてはまだ異なる見解がある。こうした状況は「光回路は光回路にとってのシリコンをまだ見つけていない」と表現されることがある。マイクロエレクトロニクス産業におけるシリコンの優越性を考慮してのことだ。シリコンは電子材料としては成功したが、光材料としてはあまり注目されていない。

だが、そうした状況は変化しつつあるかもしれない。インテル社のLiuらはシリコンの光材料としての将来により兆しとなる重要な段階に達したと、本誌2月12日号の615ページで報告している。彼らはバンド幅が1ギガヘルツ(GHz)を超えるシリコンベースの光変調器を初めて製作した。

技術的には、光材料としてのシリコンについての研究は長期的に1980年代半ばから行われている。しかしながら、Ⅲ-Ⅴ族化合物(インジウム燐、ガリウムヒ素、および同族化合物)、絶縁体のニオブ酸リチウム、さらにはシリカ(一般的には基板材料としてシリコンが使われる)のようなより新しい材料と比べて、あまり進展していなかった。シリコン研究にほとんど成果がないとはいえないが、世界全体の技術的な努力はシリコン以外の材料に注がれている。

これには主に2つの理由がある。第一に、シリコンには光を放出する機構が本来的に備わっていない。シリコンは間接バンドギャップ材料であり、通常の方法ではレーザーのような効率的な発光素子を作れない結晶構造をもっている。これとは対照的に、Ⅲ-Ⅴ族化合

物は直接バンドギャップ材料であり、したがって半導体レーザーの材料としてよく使われる。

第二に、シリコンはPockels効果として知られる電気光学効果を示さない。Pockels効果は光の高速変調(つまり、光の強さを選択的に変化させることによって光にデータをエンコードすること)を可能にする、従来から知られた特性である。ニオブ酸リチウムのような他の材料では、一般的にPockels効果によって変調が行われ、加えられた電場によって材料の屈折率が線形に変化する。

そのほかの光変調器では電界吸収や電界屈折として知られる電界効果が用いられるが、これらの効果はシリコンでは弱い。その代わりとして、シリコンでの変調は比較的遅い(だいたいキロヘルツ)熱的な機構によって行われるか、自由キャリア(電子や正電荷をもつ電子の片割れ、つまりホール)を導入し吸収と屈折率の変化を生じさせて行われる。後者の機構は自由キャリア分散効果として知られ、デバイス中の電荷の物理的な動きに結びついているため、これもまた比較的遅い。それにもかかわらず、この効果を用いたシリコンベースの変調器は、現実には実用的なデバイス^{4,5}は約20MHzが上限であるとはいえ、1GHzを超えるバンド幅を達成できると予測されている(例えば参考文献³)。

しかしながら、最近になってシリコンベースのオプトエレクトロニクスの運命に劇的な変化が訪れている。例えば次のようなシリコンによる光源の実現に向かったの進歩がある。エルビウムドーピングによってシリコンにおける間接バンドギャップの問題を克服し⁶、微小構造を作って有効な量子的効果を増強し^{7,8}、ディスプレイ工学やRaman効果を用いた光増幅を行う¹⁰といった今までにない方法である。Raman効果は光増幅だけでなく、ゆくゆくは光励起光源をもたらすと思

われる。最近、ST Microelectronics社はシリコン発光素子をベースとした実用的なデバイスがまもなく生まれると発表した。

これにLiuらによる有力なシリコン変調器の発表を加えれば、シリコンの光学性能をとりまく障害は次々と克服されているように思える。Liuらのデバイスは自由キャリア分散効果をベースとしており、CMOSトランジスタと多くの類似点をもつ。これは、「n型」結晶シリコン(n型とは負の電荷キャリアつまり電子が過剰になるようにドーピングされていること)のスラブとその上にのったp型多結晶シリコン(正の電荷キャリアつまりホールが過剰な結晶化した非晶質シリコン)のリブで構成されている。そして、薄い酸化物質層がp型の領域とn型の領域を仕切っている(本誌2月12日号616ページ図1)。多結晶シリコンに正の電圧がかかると、電荷キャリアは酸化物質の界面に集まり、素子の屈折率分布を変える。その結果、素子中を伝搬する光波に位相シフトが生じる。この位相シフトを使って光変調器を実現できる。その上、応答速度が速い。Liuらはこのデバイスを使って1GHzを超える変調周波数を実証した。

言うまでもなく、光学系の設計者はすでに1GHzをはるかに超えるバンド幅を持つデバイスを必要としているが、1GHzの壁がLiuらによって破られたことは意義深い。技術的な課題はまだ多いが、もっと近い将来にシリコンベースの変調器が製造されることになるだろう。シリコンが学術研究の主たる対象から卒業して、商用アプリケーションのための光学材料としてやっていけるという明るい兆しかもしれない。

Liuらが技術系の最大手企業であるインテル社に所属していることは注目に値する。インテル社や他の半導体技術系企業がエレクトロニクスで成功したように、フォトリソで

もシリコンの開発に成功すれば、間違いなくシリコンは光学材料として成長することになる。

そのうえ、世界中に存在するシリコンを加工処理する製造基盤を考えてみよう。マイクロエレクトロニクス産業の遺産は莫大である。現在、マイクロエレクトロニクスデバイスを取り扱っている企業は、最先端技術における限界寸法である90nmを超えようと模索している。しかし、シリコンで作られるほとんどの光学デバイスは、予見できる未来には限界寸法が数百ナノメートルになる可能性が高い。光学デバイスがシリコンから製造されるならば、今後数世代にわたる光回路の製造基盤がすでに存在するということだ。

これはエレクトロニクス産業で見てきたスケールの経済が、いつの日かフォトニクス産業にも当てはまるかもしれないということだ。1GHzの壁が取り除かれたこととシリコンの発光素子が間もなく生まれることだけが、シリコンフォトニクスの未来が変化している理由ではない。ここ数年間、シリコンは光回路の基板材料として理想的だとみなされてきた。シリコンの特性はよく研究されていて、「シリコンベンチ」つまりその上に部品をのせ、位置を調整し、外界と接続する精密に加工されたシリコンの層にとって非常に優れている。さらに、未来のネットワークのために、電子情報をシリコン光デバイスに加えることは比較的単純な仕事である。他のフォトニクスプラットフォームではこうは言えない。

目下のところ、情報産業は極めて厳しい不況を経験している。そのため、費用効率の高い技術的解決策の必要性がこれまでに強く強調されている。Liuらの高速シリコン光変調器のような画期的な成果によって、低価格のシリコン光スーパーチップが間もなく現実のものとなるかもしれない。

そこでもう一度「光回路は光回路にとってのシリコンをすでに見つけた」のか否かについて考えてみよう。シリコンはすでに世界中が使い慣れた電子材料であり、フォトニクス産業においても優位を占めることになる日が、いつか来るかもしれないのである。 ■

筆者の **Graham T. Reed** はサリー大学先端技術研究所 (the Advanced Technology Institute, University of Surrey, Guildford, Surrey GU2 7XH, UK) に所属している

e-mail: g.reed@surrey.ac.uk

1. Soref, R. A. *Proc. IEEE* **81**, 1687-1706 (1993).
2. Liu, A. *et al. Nature* **427**, 615-618 (2004).
3. Png, C. E., Reed, G. T., Atta, R. M. H., Ensell, G. J. & Evans, A. G. R. *Proc. SPIE* **4997**, 190-197 (2003).
4. Tang, C. K. & Reed, G. T. *Electron. Lett.* **31**, 451-452 (1995).
5. Dainesi, P. *et al. IEEE Photon. Technol. Lett.* **12**, 660-662 (2000).
6. Franzò, G., Coffa, S., Priolo, F. & Spinella, C. *J. Appl. Phys.* **81**, 2784-2793 (1997).
7. Canham, L. T. *Appl. Phys. Lett.* **57**, 1046-1048 (1990).
8. Pavesi, L., Dal Negro, L., Mazzoleni, G., Franzò, G. & Priolo, F. *Nature* **408**, 440-444 (2000).
9. Ng, W. L. *et al. Nature* **410**, 192-194 (2001).
10. Claps, R., Dimitropoulos, D., Raghunathan, V., Han, Y. & Jalali, B. *Optics Express* **11**, 1731-1739 (2003).

研究から得られた教訓は、現代の微生物学にあっても未だに生かされている。例えば、この10年で各種の分子的手法が開発されて、固有の生息域で自然に生育した微生物種を直接、研究調査できるようになった¹。

今回Tysonたち²は、生産スケールでのゲノム配列決定法や生物情報科学解析の手法を使い、固有生息域にいる微生物の群がりやを、これまでより一歩進んだ形で直接的に観察した。彼らは本誌3月4日号37ページで、自然群集から直接回収した大量の微生物ゲノム配列を整理・編集し、その成果を報告している。

彼らのとった方法は、全ゲノムショットガン方式というDNA配列決定法である。この方法で、多種類の微生物が混合した群集からDNAを一括採取して、これを短い断片に破碎し、次にこれらをコンピューターの助けを借りてつなぎ合わせ、本来のゲノムの塩基配列を復元する。この研究成果からは、多種類の混合した微生物群集を研究するうえで、ゲノム科学を利用した戦略が有用なことが明らかになるだけでなく、この種の戦略が本来的にもつ限界の一端も浮かび上がってくる。

今回の研究成果の真価を理解するには、舞台となる環境や役者となる微生物について少しばかりの基礎知識があれば役に立つ。Tysonたちが調べた微生物群集は比較的単純なもので、人間の手で作られた希有な生息環境で暮らしている。そのすみかとは、カリフォルニア州北部のシエラネバダ山脈にある廃鉱の排水溝である。この環境は、危険物質責任対処基金(スーパーファンド)による浄化対象箇所に分類される。というのも、ここに生息する微生物が黄鉄鉱(FeS_2)の廃石と相互作用して、大量の硫酸を生成しているからである³。

ここに繁茂している微生物の集合体は、自分たちが作り出した低pH(約0.5)で中温(40°C)、豊富な地球化学エネルギー源(FeS_2)という環境に適応している。この極端に酸性度の高い条件にエネルギー資源の相当な制限が加わって、選択により比較的単純な構成の群集ができあがった。Tysonたちはこれを、環境に対して新しいゲノム科学的手法を試すには理想的だと考えたわけである。この排水溝で主役級の微生物は、どうやら鉄や硫化物を酸化して暮らしているらしく、生物界の三大分類群⁴の2つ、つまり真正細菌と古細菌である。

Tysonたちが今回使ったゲノム科学的手法

野生種のゲノムを再構築

Edward F. DeLong

世界全体の自然界に存在する微生物の性質を解明するための興味深い方法の一つが、複雑な菌叢から全ゲノムを再構築するというやり方である。極めて酸性度の高い微生物生育環境は、そういう目的を達成できるような条件を備えているといえる。

原文: *Microbiology: Reconstructing the wild types*

Nature Vol.428(25-26)/4 March 2004; www.naturejpn.com/digest

ルーウェンフック(Antonie van Leeuwenhoek)は単式顕微鏡で観察して、微生物の世界について実に多くのことを発見した。その後ヴィノグラドスキー(Sergei

Winogradsky)は、自然界における硫黄循環に微生物が果たす役割を解き明かす一方で、自然状態の生息域で微生物を直接観察することの重要性を改めて示した。こうした初期の

の中身とは、全ゲノムショットガン法⁵そのものである。この方法はカリフォルニア州ウォルナットクリークにある米国エネルギー省の合同ゲノム研究所 (JGI) などの大規模 DNA 配列読み取りセンターで実践されているもので、今回の研究も JGI で行われた。酸性の排水溝から微生物バイオフィルムを適宜厚く切り取って採集したのち (図 1)、DNA を抽出し、平均して 3,000 塩基の長さになり分け、クローン化して、ショットガン法で塩基配列を読み取った。注目されるのは、わずか 5 万かそこらのクローン (およそ 7,600 万塩基対) のエンド配列解析で、廃鉱の排水溝微生物群集に含まれるいくつかの優占微生物から、長くて連続的なゲノム領域のつなぎ合わせ配列 (アセンブリ) を得られたことだ。

DNA 配列読み取りの段階をすませると、JGI の研究グループは膨大な数の短い DNA 読み取り配列をつなげて、もっと長い「骨格」(scaffold) を作った。全部で長さにして 1,000 万塩基対になる 1,183 本の骨格は、読み取り配列密度 (1 つの骨格における単位 DNA 長さあたりの個々の DNA 読み取り配列の数) と、グアニンとシトシン (G + C) の塩基含有率とを併用することで、別々の分類群に分けることができた。G + C 含量と DNA 読み取りカバー倍数 (読み取り配列が元のゲノムの何倍の長さあるか) を併用する方法を使って骨格を分類すると、混合した中から関連性のあるゲノム配列アセンブリを選り分けることができた。さらに、系統分類用の分子マーカーであるリボソーム RNA (rRNA) の位置が、個々のゲノム骨格を特異的な微生物分類群に関連づけるのに役立った。

G + C 含量が多く (55.8%) 読み取りカバー倍数が 10 倍の配列骨格には、わずか 1 種類の細菌 rRNA しか含まれていなかった。この rRNA は *Leptospirillum* 属の仲間のもので、合計で 230 万塩基対の DNA 配列を含んでいた。同様に、G + C 含量が少なく読み取りカバー倍数が 10 倍の配列骨格の分類群は、*Ferroplasma* 属の種に関連する合計約 180 万塩基対の一般的な古細菌の rRNA 型を 1 つだけ含んでおり、これは合計 180 万塩基対であった。JGI の生物情報科学研究グループは、生物群集に対する新しい迫り方をして、廃鉱の排水溝群集で繁栄する 2 つの微生物のものである大きいゲノム骨格を組み立てること

ができた。

これらの成果は予備的だが関係者には大いに励みとなるものだ。だが、得られた DNA 配列の出自、完全な遺伝的構造、同一性についての結論づけは、あくまで検証されるべき仮説として考えねばならない。Tyson たちが報告した種類のデータは、言うなれば平均的なゲノム構造であり、多種類が入り交じった個体群内にある多数の個々の細胞から得た DNA の断片をつなぎ合わせた一種のパッチワークキルトである。

例えば、*Leptospirillum* に対しては、推定で 1 億個もの *Leptospirillum* 様の細胞が 29,000 の DNA 読み取り配列アセンブリに関与した。読み取られた DNA 配列のそれぞれはおそらく、個体群内の別々の (そしてきっと遺伝的に同一ではない) 細胞に由来したものだ。そこで、短い DNA 配列をつなげて得た骨格は、現在ゲノム配列データベースに入っている単一のゲノム配列 (クローン化した実験室単離株から決定されたもの) とは大きくかけ離れた代物となる。このように環境から採取したゲノム配列アセンブリは、混合集団で得たアセンブリだという区別が明確になされるように、データベース内では慎重にマークしておく必要がある。

Leptospirillum 属の種の場合、ヌクレオチド多型率 (読み取り 1 回ごとの配列の違いの平均) は低く、およそ 0.08% だった。そこで、この *Leptospirillum* 集団に存在する遺伝的な不均一性は中程度にすぎないと見られた。それに対して、*Ferroplasma* 様の骨格は、骨格を作る読み取り配列どうしに、それよりもっと高い多型率が見られた (およそ 2.2%)。こうした多型の見られる位置や頻度から、*Ferroplasma* の多型は主として相同的組換えから生じたと Tyson たちは考えている。相同的組換えによって、微生物の細胞は外来性の長い DNA を自身のゲノムに組み込むことができる。

ただし、今回のデータに見られるパターンに対しては他の説明も考えられる。例えば、この個体群がもともと、はるかに複雑に入り交じったものだったのが、最近になって淘汰され、非常に近縁だが同一ではない多型のな遺伝子型が残った可能性もある⁶。これに対して、Tyson たちが考えている遺伝子水平伝播 (lateral gene transfer) によってさまざまに混ぜ合わされたゲノム型とは、入り組んだ系

統の現在目に触れられる生き残り (直系の子孫)、すなわち自然選択によって大がかりに枝打ちされた系統樹に残る節点にすぎないのかもしれない。

現在のところ、既存のデータでは、これらの諸説に完全に決着をつけることはできない。この生息環境にすむ *Ferroplasma* 集団の内部や集団間の不均一性の程度について、もっとよい定量的データや、この環境内の代表的遺伝子型にさらなる定量的な評価が得られれば、この問題を解明する助けになるかもしれない。

とはいえ、細菌混合集団から得たゲノム科学データを読み解くのは煩雑な作業だが、それも困難というよりはむしろ好機といえよう⁷。つまるところ現実に明らかなのは、ゲノムが動物的な生物構造だということである。ゲノムが唯一無二で不変の存在だという概念に立ってしまうと、我々が現在目にする生物多様性が形づくられる過程を捉えることはできない。

Tyson たち² が今回やったように、自然界にあるゲノムの多様性をじかに見据えることで初めて、ゲノムの進化と多様化の速度や様式、機構、またさらに上位の生物学的・生態学的な諸過程とゲノムとの関係性が明らかになるはずである。現在の微生物ゲノムの多様性を一瞬だけ切り取った「スナップ写真」は、この新興分野が発展するにつれて「ビデオ映像」へと進歩する可能性を秘めている。予想されていたように⁸、自然界の微生物世界については今、新たな展望が劇的に開けつつあり、その一部は、現代のゲノム科学技術が新たな可能性をもたらしてくれたおかげである。 ■

筆者の Edward F. DeLong は、モンテレー湾水族館付属研究所 (the Monterey Bay Aquarium Research Institute, 7700 Sandholdt Road, Moss Landing, California 95039-0628, USA) に所属している。
e-mail: delong@mbari.org

1. Pace, N. R. *Science* **276**, 734-740 (1997).
2. Tyson, G. W. et al. *Nature* **428**, 37-43 (2004).
3. Edwards, K. J., Bond, P. L., Gihring, T. M. & Banfield, J. F. *Science* **287**, 1796-1799 (2000).
4. Woese, C. R. *Microbiol. Rev.* **51**, 221-271 (1987).
5. Fleischmann, R. D. et al. *Science* **269**, 496-512 (1995).
6. Palys, T., Nakamura, L. K. & Cohan, F. M. *Int. J. Syst. Bacteriol.* **47**, 1145-1156 (1997).
7. DeLong, E. F. *Curr. Opin. Microbiol.* **5**, 520-524 (2002).
8. Woese, C. R. *Microbiol. Rev.* **58**, 1-9 (1994).

卵巣細胞を別の個体に移植し、卵胞を採取して体外受精・出産したサルの例は、女性がん患者の不妊治療に道を開くことになる。

原文：Live birth after ovarian tissue transplant

Nature Vol.428(137-138)/11 March 2004; www.naturejpn.com/digest

放 射線照射や高用量の化学療法を女性のがん患者に行くと早発性不妊を引き起こす可能性がある。だが、治療前に採取しておいた卵巣組織を治療後に戻して機能させることができるなら、この副作用を避けることができるだろう。マウス¹やヒツジ²では、移植した卵巣組織によって出産した例があるが、サル³やヒト^{4,5}では、性ステロイドホルモンの分泌は続いていても、出産にはいたっていない。

本論文では、サルの新鮮卵巣組織を同じサルの別の部位に移植し、卵母細胞形成、受精、受精卵の代理母への移植を経て健康なメスザルが誕生したことを報告する。異所性移植した組織は主要な血管に外科的に結合させなくとも機能した。これはヒトにおける低温保存卵巣組織移植に基礎を提供する結果である。

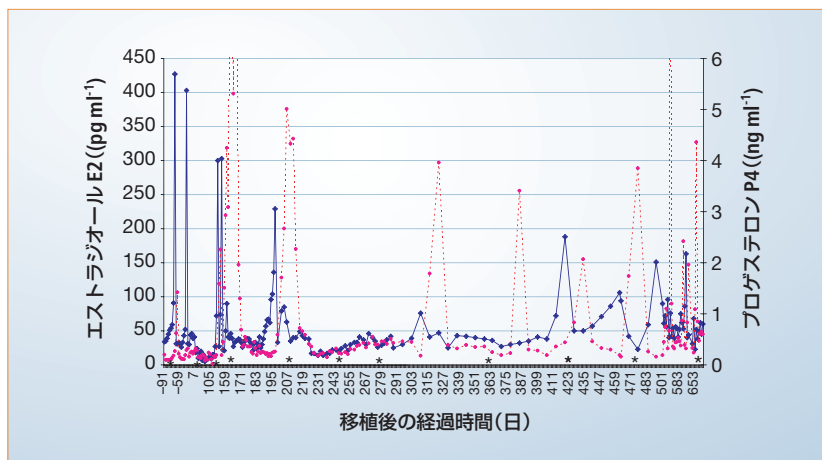
麻酔下で7頭のアカゲザル (*Macaca mulatta*) から腹腔鏡を用いて卵巣を摘出した。卵巣皮質を4℃のLeibovitz培地中で小片(1×3×4 mm; n=219)に切り分け、直ちに同じサルの筋肉または腎臓に隣接する皮下ポケットまたは弁に移植した。4頭は腕と腹部の両方に(移植部位数は23~54カ所)、2



図2 2個の桑実期胚を1頭の代理母に移植した結果生まれた赤ちゃんザル。この胚は、移植された卵巣皮質の組織片から採取した第二減数分裂中期の卵母細胞を細胞質内精子注入法で受精させることによって得た。この赤ちゃんザルは「ブレンダ(BRENDA)」(bilateral oophorectomy, resumption of endocrine function, and abdominal follicle pregnancy = 両側卵巣摘出、内分泌機能回復、腹部卵胞による妊娠)として知られる。

頭は腎臓と腹部に(18~42カ所)、1頭は腕の補足資料を参照)。み(26カ所)に移植を受けた(方法については放射性免疫測定法によってサルの末梢血サン

図1 腎臓と腹部に卵巣組織を移植されたサルにおける、660日間の全身のエストロゲン(E2、青)とプロゲステロン(P4、ピンク)の濃度。生殖ホルモンの産生は周期的であり、最初のプロゲステロン濃度のピークは移植後166日にみられ、その後平均62日ごとに2 ng ml⁻¹を上回るピークが8回あった。膣出血(*で示した時点)は移植後10回起き、エストロゲン濃度の低下と相関があった。



ブルの血清エストラジオール(E2)、プロゲステロン(P4)および卵胞刺激ホルモンを測定した⁶。超音波検査でサルの間接と卵胞を観察した。卵胞が4 mmになったところで、1,000 国際単位(IU)のヒト絨毛性腺刺激ホルモンを注射してから26~30時間後に卵胞を摘出して卵母細胞を採取した。成熟卵母細胞を電気刺激受精後に細胞質内精子注入⁷によって受精させた。精子注入後10~16時間で、2個の前核が観察され、その後、有核の卵割球の分割が認められたことで受精が確認された。

すべてのサルは移植後70~150日以内に、E2の血漿濃度が50 pg ml⁻¹になった。エストラジオールとプロゲステロンの値は、全身の静脈血よりも、腕へ移植した部分の局所の静脈ドレナージのほうが高かった。これは移植した卵巣組織が機能していたことを示唆している(補足資料を参照)。腎臓と腹部に移植を受けた1頭のサルでは、ほぼ60日ごとにP4の30 ng ml⁻¹を上回る上昇が見られた。これは通常の28日サイクルよりも長い(図1)。このサルでは移植後84日で卵胞刺激ホルモンが10.5 mIU ml⁻¹まで上昇したが、169日後までに2.79 mIU ml⁻¹に下がった。これはエストロゲンが適切に産生されていたことを示している。

数頭のサルでは、外因性性腺刺激ホルモンによる刺激なしに多数の卵胞が発達した。卵胞が最もよく発達したのは腹部の皮下への移植片だった(50%、補足資料を参照)。腎臓被膜から卵胞の採取を試みたが、外科的到達が難しい場所であるためうまくいかなかった。また、針吸引した他の卵胞からは卵母細胞は採取できなかった。したがって、ヒト絨毛性腺刺激ホルモンを投与した4頭のサルから卵胞($n=23$)を切除し、16個の卵母細胞を得た。

これらの切除した卵胞のうち8個は成熟していた。細胞質内精子注入によって6個を受精させると、*in vitro*で卵割が起こった。1個の5細胞胚と1個の8細胞胚を、腹腔鏡下で

レシビエントである2頭のサルの卵管に移植した。2個の桑実期胚を腹腔鏡下で別のサルに移植した。桑実胚を移植したサルは正常な単生児を妊娠し、体重500gの健康なメスザルが昨年誕生した(図2)。

私たちが知る限りでは、これは移植された新鮮卵巣組織から卵母細胞を採取後、受精と妊娠に成功した霊長類における初めての例である。腎臓は移植組織の内分泌機能を補助したが、腕と腹部の移植部位のほうが卵母細胞を採取しやすかった。

本論文で説明した方法は、がん生存者の生殖能力保持の可能性を開くものだ。だが広い臨床応用が実行可能になる前に、低温保存した卵巣組織が卵母細胞のドナーに移植できるかどうか、またこれがドナーの妊娠中に卵巣のステロイドホルモンサポートを維持できるかどうかを調べる必要があるだろう⁸。■

著者のD. M. Lee, R. R. Yeoman, D. E. Battaglia, R. L. Stouffer, M. B. Zelinski-Wooten, J. W. Fanton & D. P. Wolf は、オレゴン健康科学大学・産婦人科学・小児科学・生理学・薬理学部、オレゴン国立霊長類研究所・生殖科学部門(Oregon Health & Science University, Department of Obstetrics and Gynecology, Pediatrics, Physiology and Pharmacology, Oregon National Primate Research Center, Division of Reproductive Sciences, Portland, Oregon 97201, USA)に所属している。

E-mail: leedavi@ohsu.edu

1. Parrott, D. M. *J. Reprod. Fertil.* **1**, 230–241 (1960).
2. Gosden, R. G., Baird, D. T., Wade, J. C. & Webb, R. *Hum. Reprod.* **9**, 597–603 (1994).
3. Schnorr, J. *et al. Hum. Reprod.* **17**, 612–619 (2002).
4. Le Porrier, M., von Theobald, P., Roffe, J. L. & Muller, G. *Cancer* **60**, 2201–2204 (1987).
5. Oktay, K. *et al. J. Am. Med. Assoc.* **286**, 1490–1493 (2001).
6. Duffy, D. M. & Stouffer, R. L. *Hum. Reprod.* **17**, 2825–2831 (2002).
7. Ouhibi, N., Zelinski-Wooten, M. B., Thomson, J. A. & Wolf, D. P. in *Contemporary Endocrinology: Assisted Fertilization and Nuclear Transfer in Mammals* (eds Wolf, D. P. & Zelinski-Wooten, M. B.) 253–284 (Humana, Totowa, New Jersey, 2001).
8. Lutjen, P. *et al. Nature* **307**, 174–175 (1984).

本論文への金銭的な利害関係：なしとの報告
補足資料がネイチャーのウェブサイト内にあります。

Nature Publishing Group makes an IMPACT



インパクトがある雑誌は、
Nature です。

2002年度、*Nature* のインパクト・
ファクターは30.432でした。
もちろんmulti-disciplinaryジャーナル
のナンバー1です。