

nature

月刊 **ダイジェスト**

www.naturejpn.com

日本語編集版

vol.01, no.07 | July 2004

チンパンジーゲノム解読

原子力発電の遠い夜明け

「科学的鎖国」するアメリカの危うさ

脳卒中に打ち克つ最先端研究

正確な時を刻む原子時計



Sponsored by



Agilent Technologies

nature

月刊ダイジェスト

vol. 1, no. 7

7 月号 目次

July 2004
www.naturejpn.com

editorial

2 カフェ・サイエンティフィックという文化

news feature

3 原子力に夜明けは来るか?

Declan Butler

6 脳卒中に打ち克つ

Alison Abbott

commentary

8 鎖国してはいけない

Thomas May

books and arts

9 私たちは時間には追いつけない

Reviewed by Kevan Martin

essay concepts

11 顔や姿はどのように形づくられるか

Peter A. Lawrence

news and views

13 チンパンジーゲノム解説: 親戚たちとの
違い

Jean Weissenbach

14 原子の腕時計

Robert Wynands

Publisher: Antoine E. Bocquet

Editor: Keiko Kandachi

Production: Junko Tsuda/Takesh Murakami

Advertising Sales: Rinoko Asami

Marketing: Peter Yoshihara

ネイチャー・ジャパン株式会社

〒162-0841

東京都新宿区弘方町 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)



20 May 2004 Vol.429/Issue no.6989

表紙写真の美しい化石は 3 億 3,500 万年前に生きていたナメクジに似た軟体動物で、17 枚の殻板を備え、これらを取り巻く棘で身を守っていた。この化石の発見で、古生物学での長年の謎が解けた。この Multiplacophora とよばれる仲間の化石についてはこれまで、系統分類上の位置づけがなかなかできずにいた。その一因はとにかく情報がなくて、それはこの類の骨格は複雑なため死後は壊れてしまうのが普通だからである。ところが今回の化石標本では解剖学上の詳しい構造が保存されていて、この仲間は現生動物の一群であるヒザラガイ類の遠縁にあたるのが確実となった。ヒザラガイ類は軟体動物の仲間で、8 枚の殻板をもち、海岸の岩場に生息している。現在のヒザラガイ類には形態上の多様性はほとんど見られないが、新しい化石から、ヒザラガイ類がかつては今日よりずっと多種多様だったことがうかがわれる。おそらく大量絶滅の結果、ごく一部だけが生き残ったのだろう。(各色が何に対応するのかは p.289 を参照) [Letters, p.288]



27 May 2004 Vol.429/Issue no.6990

老化のミトコンドリア原因説では、ミトコンドリア DNA(mtDNA)に変異が蓄積して、次第に生体エネルギー欠乏、細胞の損傷、変性が進行し、最後には死に至ると考える。この仮説を検証しようと、校正機能が低い mtDNA ポリメラーゼをもつために変異頻度の高まったマウスを遺伝子操作によって作出した。この mtDNA 突然変異誘発マウス(表紙手前)では、早期に老化の症状が生じ、普通のマウスの寿命が 2~3 年であるのに対し、生後 1 年程度で死亡する。このことは、mtDNA の変異と老化の表現型との間に因果関係があることを示している。このマウスをモデルとして、mtDNA の変異の影響を抑えたり、遅らせたりする方法を考えることができるかもしれない。そうすれば、不老不死の薬に結びつくともでは行かなくても、老化に関わる現象のいくつかについて解明が大幅に進むと考えられる。[Letters, p.417; News and Views, p.357]



3 June 2004 Vol.429/Issue no.6991

約 5,500 万年前、地球ははなはだしい温暖化状態にあった。化石燃料の燃焼が心配の種となっている今日と同様、その原因は大量の温室効果ガスの大気への放出だった可能性がある。そのような甚大な影響をもたらすほどの劇的なできごとが何であったかを想像するのは難しい。しかし、ノルウェー-海海底の岩石中で 700 個以上の大型の筒状構造が発見されたことは、何が起こったのかを考える手がかりになりそうだ。堆積層に火山性の貫入があると有機物の急速な分解が起こり、その爆発的な放出を行う筒状構造が形成される可能性がある。表紙(Norsk Hydro 社、A Groth 氏提供)はノルウェー大陸境界中部の連続した堆積層序内の筒状構造を持つ火山集団を示しており、この構造は 2,500 km²以上の面積にわたっている。[Letters, p.542; News and Views, p.513]



10 June 2004 Vol.429/Issue no.6992

EPICA コンソーシアム(南極氷床コア・ヨーロッパプロジェクト)は、過去の気候と大気変化の記録を作るために、南極の深層氷床コアの掘削を行っている。今回、フランス・イタリア合同のコンコルディア研究基地で掘削された最初のコアが、研究材料として使用可能になった。解析に使われた部分は 74 万年間分にわたる長さで、これまでに掘削されたものの中で最長の期間をカバーしている。この「ドーム C コア」からのデータによって、南極は 10 万年毎に暖期と寒期を繰り返してきたが、その繰り返しパターンが 43 万年前に変化して、それ以後は暖期と寒期の対比がより明瞭になったことが確かめられた。さらに、全長 3190 メートルのこのコアにはまだ解析されていない部分が残っており、その部分を加えると 80 万年前まで遡ることになる。表紙写真(CWM Swithinbank による)では、およそ 25 メートルの高さの氷山表面に積もる一年分の雪の厚さを見ることができる。[Article, p.623; News and Views, p.611; News Feature, p.596]

今月のネイチャー月刊ダイジェスト表紙 今回の解析対象となったゲノムを提供したゴン(京都大学霊長類研究所、在住)の写真、染色体像とゲノム地図。

作成: 藤山秋佐夫(国立情報学研究所、理化学研究所ゲノム地図チーム)

カフェ・サイエンティフィックという文化

バーで夜を過ごすなら、科学を理解する心があればもっと楽しい。このような教訓が得られる動きがいま高まりを見せている。ローカルな性格の動きかもしれないが、グローバルに広がる可能性を秘めている。それも低いコストで。

原文：The rise of café culture

Nature Vol.429(327)/27 May 2004; www.naturejpn.com/digest

昨年11月以来、英国ヨークシャー地方の小さな市場町セトルの年中行事カレンダーには、一風変わった項目が加わった。定期的に行われる「科学討論のタベ」だ。例えば、2月の寒い晩、この町に程近いリーズ大学から数学者David Salingerがやってきて、無限の数学的意味について論じた。これが典型的なパブの夜だとは到底思えない。

このような討論会に出かけてくるのはSalingerだけではない。英国とフランスのさまざまな市町村では、夜になると、大学や企業の研究者が、カフェ・サイエンティフィックの定期的な討論会に自主的に駆けつける。5月21日と22日には、このような討論会を主催する人々の会議がニューカッスルアポンタイン(英国)で行われ、この討論会と似たイベントがブエノスアイレス(アルゼンチン)、ワルシャワ(ポーランド)、ヒューストン(米国テキサス州)など世界11カ国の町でも定期的に行われるようになったことが報告された(Nature Vol.429(333)/27 May 2004 参照)。

最初のカフェ・サイエンティフィックが行われたのが1997年だったことを考えると、その広がり目覚しく、歓迎すべきことといえる。これまで欧州各国の政府は、研究者と一

般市民の対話を深める必要性を強調してきた。カフェ・サイエンティフィックの主催者たちは、公的資金をほとんど使わず、中核的な組織もほとんどない状態で、まさにこのことを成し遂げる盛況なイベントのネットワークを作り出したのだ。

だが、中核的な組織からのちょっとした支援があれば、かなり助かるようだ。英国のカフェがネットワークを作れたのはウェルカム・トラストからの175,000ポンド(約3500万円)という少額の助成金があったためだ。この財団からの助成金は、カフェを立ち上げるための経費に使われたため、カフェの活動自体を支えるためには別の支援組織が必要となる。このような助成は、科学コミュニケーションを大切にしている組織にとって価値ある投資であることは確かだ。

一方、科学コミュニケーションのプロたちは、カフェ・サイエンティフィックの主催者たちのイベントに対して、拭いがたい不信感を抱いている。カフェ・サイエンティフィックの懐疑論者は、このようなイベントに集まるのが主に中産階級の人々であり、こういう人たちは既に博物館やメディアを通して科学との関わりをもっていることを指摘する。むしろ科学から排除され、何よりも科学的な争点についての民主的な意思決定過程から排除されていると感じているマイノリティー社会を対象としたイベントを行うべきだと主張しているのだ。

これは正しい主張かもしれない。だが、カフェによって何が達成できるのかという点で誤解がある。各地でイベントの実行に

携わる地元の人々は、自分たちの時間を無償で提供しているのだ。イベントの主催者たちも中産階級の人々がイベントに集まってくることを承知しており、概してその点はさほど気にしていない。所詮、カフェのイベントはプロが行うイベントではない。科学版の読書会であり、科学のファンが科学のファン向けに行っているだけなのだ。

仮にイベントの主催者たちがマイノリティー社会向けのイベント企画に熱心だったとしても、カフェ・サイエンティフィックのような討論形式が目標達成のための最良の手段かどうか疑わしい。科学イベントとしては主流で、既に何度も開催されている博覧会や科学祭に関心を持とうとしない人がマイノリティー社会には多い。主に中産階級で専門職の白人によって企画、運営されているカフェでも結果は同じだろう。

この点での解決のヒントは、むしろ、個々のマイノリティー社会のために作られたプログラムから引き出すべきだろう。英国科学博物館の別館であるデーナセンター(英国ロンドン)がその一例で、ここは科学と文化に関する討論会の会場となっている。

これまでに同センターのスタッフが企画したイベントの一つが、ロンドン市内に居住するバングラデシュ系住民にとっての気候変動をテーマとしたインタラクティブ劇だ。この論点がバングラデシュ系住民と関係が深いのは、故郷の低地が海面の上昇によって壊滅的な被害を受ける恐れがあるからだ。この住民が、ロンドンの中心街を横切ってデーナセンターまでやって来づらいうことに気づいた主催者は、バングラデシュ系住民の居住地区のコミュニティセンターで、劇を上演することにした。当日は活発な討論が繰り広げられ、討論の賛成派も反対派も、同じような劇の上演を今後も続けることを決意したのだった。■



原子力に夜明けは来るか？

地球温暖化とエネルギー需要の増大で、原子力が見直されている。しかし、原子力がエネルギー源として確固たる地位を占め続けるためには、さらに安く、クリーンで、安全なものにならないといけない。Declan Butlerが報告する。

原文：Energy: Nuclear power's new dawn

Nature Vol. 429(238-240)/20 May 2004; www.naturejpn.com/digest

—— ユーヨーク州北部の原子力発電所。夜間の勤務時間である。運転技術者が炉心の温度をチェックした。800°C。21世紀初めなら、大パニックが起こるだろう。原子炉の部分的な溶融（メルトダウン）が始まっている恐れのある温度だからだ。しかし、この数字を見て技術者がまゆをひそめるようなことはない。現在は2035年で、この最先端の原子炉はこの温度で稼働するように設計されている。冷却材はかつての原子炉のように水ではない。巨大な容器に満たされた溶けた鉛で冷却されている。そして、この高い運転温度のおかげで、この発電所は電力だけでなく水素も生産しているのだ。

この将来像は、「第4世代原子炉国際フォーラム」(GIF)での検討内容をもとにしている。同フォーラムを構成しているのは、将来の原子炉計画を練っている10カ国だ。同フォーラムが検討している新型原発はすべて高温で運転し、効率が大幅に改善される予定である。さらに、安全性を高めるために機構が単純化されており、複雑なバックアップシステムや経験を積んだ運転員が必要ない。原則的には、すべての概念設計案が炉心溶融を起こさないように設計されており、事故時には自動的に冷却され、そのとき、人間の操作は必要としてみわすかだという。

これは、冷却材の循環を止めたり、電力の供給を絶つなどして、故意に事故を起こそうとしても無駄だということも意味する。原子炉がテロリストの標的になることは今より減るだろう。少なくとも、原子力産業界はそう期待している。

しかし、1979年には米国ペンシルベニア州スリーマイル島の原子力発電所で部分的な炉心溶融が起こる事故が起きた。1986年にはウクライナのチェルノブイリ原子力発電所で炉心が爆発して31人が死亡し、ヨーロッパ中に

放射性物質がまき散らされる事故が起こった。こうした記憶は消えていない。一般の人々は簡単には納得しないだろう。

スリーマイル島の事故以来、米国では新しい原子力発電所は建設されていない。だが今年3月、米国のエネルギー企業のコンソーシアムは、発電所建設への第一歩である認可申請を行うつもりであることを明らかにした。またフランスは4月、同国の59基の旧式原子炉を新しい原子炉に置き換えると発表した。アジア諸国は、エネルギー需要の急成長に対処するため、数十基の原子炉建設を計画している。これは、原子力の復活の始まりだろうか。

将来のエネルギー源？

原子力は二酸化炭素を出さない。温室効果ガスである二酸化炭素の放出量が増えている一方で、世界のエネルギー需要は2050年までに2倍になると予測されている。このため、原子力は検討に値する選択肢として見直され始めた。東京で開かれた第4世代原子炉国際フォーラムの2002年代表者会合で、米国エネルギー省(DOE)のSpencer Abraham長官は、このような点を理由に、ブッシュ政権が原子力を強く支持していることを説明した。「次世代原子炉を作るうえで直面するであろう技術的ハードルを、原子力分野の技術者た

ちが乗り越えることができれば、私たちは、安全で豊富で信頼でき、費用がかからず、核拡散にも強いエネルギーを持つことになる」とAbraham長官は話した。

原子力が復興するためには、原子炉は今よりずっと低コストで運転できなければならないだろうという点で専門家の意見は一致している。そして、原子力に反対している一般の人たちの意見を変えさせるためには、次世代原子炉はテロリストに手が出せない施設にし、放射性廃棄物も今よりはるかに少なくしなければならないだろう。

そのような技術的挑戦は、一カ国で行うにはあまりに負担が大きすぎる。2001年、第4世代原子炉国際フォーラムの設立時の8カ国は、各国が研究で得た知見を共有することを決め、その後、将来の原子炉として最良と思われる6つの概念設計案を選んだ¹(5ページの表を参照)。

米国エネルギー省原子力科学技術局長で第

GETTY IMAGES

▶ 4 世代原子炉国際フォーラムの委員会の委員長も務める William Magwood は、6 つの概念設計案のうち、実現可能性検証段階を生き残り、建設とテストに 1 基あたり約 10 億米ドルかかると見積もられる研究用原型炉に進むのはせいぜい 3 案だろう、とみる。

約 300℃ で運転することが多い今日の水冷却炉と異なり、6 つの設計案のすべてが 510℃ から 1,000℃ の温度で運転するように設計されている。これは、より効率的に熱を電力に変えるためだ。主要な設計案のひとつである超高温ガス炉 (VHTR) は、既存の原子力発電所とくらべると同じ量の燃料から 50% 多い電力を得ることができる可能性がある。

しかし、通常の圧力下では、ふつうの水が使えるのは 330℃ までだ。このため、このような高い運転温度は、新しい冷却材が必要であることを意味する。第 4 世代原子炉国際フォーラムの設計案では、2 案は炉の冷却に不活性なヘリウムを使う。残りの案は溶けた鉛やナトリウム、塩を使う。

もっとも人気のある第 4 世代原子炉概念設計案のひとつである超臨界圧軽水冷却炉 (SCWR) は、最大 500℃ の高温で水が沸騰するのを防ぐため、極端に高い圧力を使う。米国のアイダホ国立工学環境研究所 (同州アイダホフォールズ) の超臨界圧軽水冷却炉システム統合責任者である Jacopo Buongiorno は「超臨界圧軽水冷却炉は炉の効率がよく、デザインが比較的単純なため、その建設費と運転コストはかなり安くなるだろう」と話す。実際、超臨界圧軽水冷却炉がもしうまく動けば、理論上は石炭や天然ガスに負けない価格で電力を生み出せるだろう。既存の原子炉にくらべれば非常に安い価格となるはずだ。

熱で水素を生産

実際の経験という点から見れば、最先端の設計案は超高温ガス炉かもしれない。日本原子力研究所 (本部・千葉県柏市) は、超高温ガス炉の一種である「高温工学試験研究炉」(HTTR) を茨城県大洗町に建設し、研究を行っている。この炉はヘリウムガスで冷却されており、4 月のテスト運転で目標の 950℃ に初めて達した。

原子炉の運転温度が約 700–900℃ の高温になると、水を熱化学的に分解して水素を得るのに使うことが可能になる。エネルギー源

を主に石油に頼っている国の多くが、水素ガスを自動車や家庭用の電力に変える燃料電池の普及により、将来のエネルギー源は水素になると考えている。

米国では、水素エネルギーへ転換しなければ、輸送用のエネルギー需要だけで石油輸入量が 2025 年までに 78% 増えると見積もられている²。このため、米国エネルギー省は超高温ガス炉を第一の候補に選んだ。今後 10 年間の半ばまでに、アイダホ国立工学環境研究所に原型炉を建設するための 11 億ドルの予算を支出するエネルギー法案が、米国会に上程されている。しかし、エネルギー規制などの無関係な問題をめぐる議論で審議は遅れている。

アイダホ国立工学環境研究所の先進原子力部門長である Ralph Bennett はこう話す。「第 4 世代原子炉国際フォーラムは、輸送用エネルギーの供給における原子力の役割を分かっている。私たちはハードルが高くなることを承知のうえで、水素生産の実証をいくつかの原子炉デザインに含めた」

しかし、米国での輸送に必要なガソリンを完全に水素で置き換えようと思えば、100 万キロワット級の原子力発電所を 400 以上作らなければならない³。現在、世界にある原子力発電所は 441 カ所にすぎない。

原子力産業界には高温炉へ移行することの利点に反論する者はほとんどいないが、概念設計案のうち、さまざまな問題をはらむプルトリウム廃棄物の再処理に依存することなしに運転できるのは 2 つ (超高温ガス炉と超臨界圧軽水冷却炉) だけだ。

米国の環境圧力団体「憂慮する科学者同盟」(本部・マサチューセッツ州ケンブリッジ) の原子力技術者 David Lochbaum は「すべての設計案には実証されていない工学技術が含まれている。持続する高温や連鎖反応による中性子の激しい衝突に耐える、新しい超高強度材料の開発も必要だ。そうした材料は、腐食を起こす反応物にも耐えることが必要な場合が多い」と指摘する。例えば、溶融塩炉では、ウラン燃料は循環する冷却材の中に溶かし込まれている。放射性物質漏れの可能性をなくすためには、腐食に耐える新しい材料が必要だろう。

Magwood は「新材料の開発は、第 4 世代原子炉国際フォーラムの最大の課題のひとつになるだろう」と同意する。新材料開発のための

大規模な国際共同研究に向けて、フォーラムにはいくつかの計画がある。こうした共同研究により、多くの同じ問題に直面している核融合炉に役立つ材料も開発できるかもしれない。しかし、2005 年夏まではいかなる決定もされないはずだ。フォーラム参加国は、6 つの概念設計案についてどの国がどの研究をするかという計画を 2005 年夏にまとめ終えることになっている。

高温での運転のために、従来の燃料システムも使えなくなる。従来の燃料システムでは、ウランのペレットを金属棒に詰めるが、この金属棒がかなり低い温度で溶けてしまうからだ。ガスで冷却する炉では、日本の高温工学試験研究炉のように蜂の巣状の黒鉛の構造物の中に燃料ペレットを入れるか、ペブル (丸い小石の意) といわれるビリヤード球サイズの黒鉛の球に入れて燃料ペレットを保持することになるだろう。

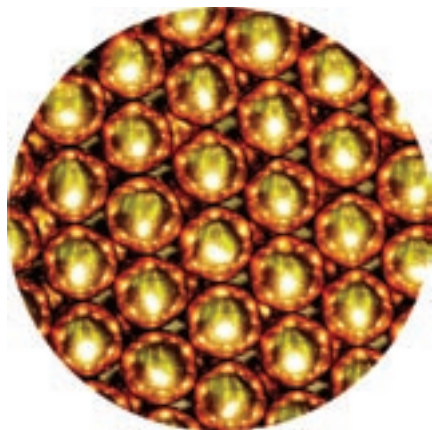
いくつものハードル

ペブルベッド炉では数百万個のビリヤード球が炉に充てんされ、熱を取り除くための冷却ガスがそのすき間を流れる。球は原子炉の底部からたえず取り除かれ、自動的に並べ換えられる。ほとんど燃料を消費したものは廃棄物の流れに送られ、いくらか燃料が残っているものは原子炉の上部に戻される。

ペブルはそれ自体が小さな原子炉だ。燃料でできた芯を、中性子の速度を落として連鎖反応を制御する黒鉛層で包んである。これが超高強度のセラミックス層で覆われていて、あらゆる核分裂生成物を中に閉じ込める。このため、原則的には事故事象時にも放射性物質の漏れは起こらないはずだ。

米国テネシー州にあるオークリッジ国立研究所は、1970 年代にペブル研究に取り組んだ。当時は、かつて核兵器に使われた水素の同位体、三重水素の生成源として高温ガス冷却炉が研究されていたからだ。しかし、当時の燃料ペブルは 1,000 個につき 1 個が欠けているか、被覆が不完全だった。これは現代の原子炉では容認できない欠陥だ。

第 4 世代原子炉設計案のすべてが同様の技術的ハードルに直面している。フランス原子力庁 (CEA) の Alain Bugat 長官は「基礎研究が不足している分野がいくつもある。これは長期にわたる研究だ。もし、2030 年までにい



燃料ボール：このペブルはそれ自体が「ミニ原子炉」で、次世代原子力発電所の燃料として使われるかもしれない。

くつかの設計案について稼働する試作炉ができていたら、うまくいっているほうだといえるだろう」と話す。

第4世代原子炉の開発が成功しなければ、原子力産業は、世界の電力の17%を供給している現在の地位を維持することに必死になっていることだろう。マサチューセッツ工科大学(MIT、同州ケンブリッジ)の科学者と経済学者のグループが昨年発表した研究は、2050年までに原子力による発電量が3倍になる可能性を調べた⁴。これは、二酸化炭素の予測排出量に明確な影響をおよぼすのに必要な発電量である。この研究グループは、コストの上では新しい原子力発電所は石炭や天然ガスに勝てないだろう、と結論づけた。世界的に多くの電力市場が規制緩和されつつあり、これは原子力産業への国家からの補助金が減少することを意味する。

新型の原子力発電所が相当数作られるのは、第4世代原子炉のコストを現在の設計案の4分の3にすることができた場合か、化石燃料に高い二酸化炭素排出税が課せられた場合のみだろう、とMITの研究は予測した。高い炭素税が課される見込みは低いとみられるのでコスト削減が不可欠だ。

しかし、見通しはどこでも悲観的なわけではない。国際エネルギー機関(IEA、本部・パリ)の原子力アナリストPeter Fraserは「2025年までに予想されている原子力の成長のほとんどは東アジアだろう。特に、中国、インド、韓国、日本の4カ国に集中する」と話す。この4カ国で、世界に新設される原子力発電所の85%以上を占めるだろう、とFraserは予測する。

アジア諸国が建設しようとしている原子炉の大部分は第3世代だ。これは現在の第2世代原子炉の改良版だが、安全性を高めるために複数のバックアップシステムを持ち、安価でシンプルなデザインで誤作動する部分が少ない。

しかし、新しい発電所が運転し始めるよりも、古い発電所の閉鎖の方が多いので、世界の原子力発電量は2025年まで減少する可能性が高い。フランスは例外国のひとつだ。フランスは電力の80%を原子力から得ており、30億ユーロ(約4,000億円)を投じて老朽化した発電所をパリに本社をおく仏独合弁企業「フラマトムANP」が製造する第3世代原子炉に置き換え始める計画だ。

フランスや日本などの国は、エネルギーの独立性を維持したいと考えているため、発電

所を新型炉に交換する決定の理由は、主に政治的なものだ。そして、それにまつわる経済のバランスは常に変化している。2025年までに、新しいエネルギー技術が原子力をしのぐようになるかもしれない。「私たちは、太陽エネルギーのコストが劇的に下がることを期待している」とFraserは話す。

太陽エネルギーのような技術は、小さな発電所で分散した電力生産を行うという現在のすう勢にも合っている、とFraserは指摘する。さらに将来は、天然ガスや石炭を使った発電所から出る二酸化炭素を減らす技術も開発されるかもしれない。

原子力産業は、こうした急速に変化する世界の環境に適応していかなければならない。第4世代原子炉国際フォーラムが、すばらしく安全でクリーンな原子炉を開発できたとしても、競合する技術とくらべて明らかに安価でない限り、数十年先ではあるだろうが、原子力産業は現状を維持するだけでやっとという状況に追い込まれるだろう。原子力が新たな夜明けを迎えるまでには、早朝のジョギングを相当しなければならぬようだ。 ■

Declan Butlerはネイチャーのヨーロッパ担当記者。

1. A Technology Roadmap for Generation IV Nuclear Energy Systems (US DOE NERAC/GIF, Washington DC, 2002) online at http://gif.inel.gov/roadmap/pdfs/gen_iv_roadmap.pdf
2. International Energy Outlook 2004 (US DOE, Washington DC, 2004) online at <http://eee.eia.doe.gov/oiaf/ieo>
3. Grant, P. M. *Nature* **424**, 129–130 (2003).
4. *The Future of Nuclear Power* (MIT, Cambridge, MA, 2003).
5. *Nature* **427**, 661 (2004).

6つの第4世代原子炉概念設計案

第4世代原子炉国際フォーラム(GIF)は、米国、アルゼンチン、ブラジル、カナダ、フランス、日本、韓国、南アフリカ、スイス、英国からなる

	冷却材	温度(°C)	圧力	廃棄物 リサイクル	出力 エネルギー	研究課題	最短の実現 可能時期
ガス冷却高速炉	ヘリウム	850	高圧	行う	電力と水素	耐放射線照射材料、ヘリウムタービン、新燃料、炉心設計、廃棄物リサイクル	2025年
鉛合金冷却高速炉	鉛・ビスマス	550–800	低圧	行う	電力と水素	耐熱材料、燃料、鉛の取り扱い、廃棄物リサイクル	2025年
熔融塩炉	フッ化物塩	700–800	低圧	行う	電力と水素	熔融塩化学と熔融塩の取り扱い、耐熱・耐腐食材料、再処理サイクル	2025年
ナトリウム冷却高速炉	ナトリウム	550	低圧	行う	電力	安全性、コスト削減、放射性燃料製造、再処理サイクル	2015年
超臨界圧軽水冷却炉	水	510–550	超高圧	オプション	電力	腐食と圧力、水化学、超高強度・非脆性材料、安全性	2025年
超高温ガス炉	ヘリウム	1,000	高圧	行わない (廃棄物はそのまま 保管場所に移される)	電力と水素	耐高温燃料と耐高温材料、事故事象時の温度制御、高燃焼度	2020年

脳卒中に打ち克つ

脳卒中は数百万人の健康を損ない、会話能力や歩行能力を奪う。
将来の患者は、新しい脳細胞の伸長を促す治療法の恩恵に浴するだろうか。
Alison Abbottが報告する。

原文：Striking back

Nature Vol.429 (338-339)/27 May 2004; www.naturejpn.com/digest

脳 卒中は、無慈悲で、気まぐれで、致死的な疾患である。米国だけで年間約70万人が脳卒中で倒れる。そしてこの20%が3か月以内に命を落とす。約30万人に障害が残り、その多くは、話したり歩いたりする能力や、物を扱う能力を失う。

それでも有病者はほぼ全員、失われた機能の少なくとも一部を時間をかけて取り戻す。卒中時に血栓の形成や血管の破壊によって、脳の一部から酸素が奪われることで喪失した機能は、多くの場合、脳が他の神経回路を引き込むことで再び獲得される。しかし最近では、損傷を受けた脳が、新たなニューロンを伸長できることも明らかになってきた。この知見は、数十年來の生物学の定説に反する。そこで神経学者たちは考えを改めるようになった。

このような自然の機構を強化することができれば、卒中で損なわれた脳が自己修復に向かうのではないかと。

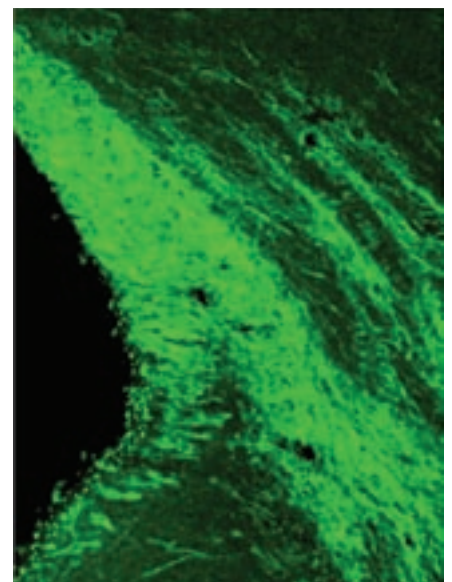
こうした考えが生まれたのは、成体脳で神経幹細胞が見つかったことがきっかけだ¹。神経幹細胞は分裂して、2つの主なクラスの脳細胞に分化する。ニューロンは神経信号の伝達にかかわり、アストロサイトはニューロンの機能を支える環境を整える。

自己修復系の発見

通常、神経幹細胞の増殖は非常に遅く、作られる分化後の細胞の大半はアストロサイトである。だが2001年、脳卒中を原因とするような外傷性脳損傷が、幹細胞に対して新しいニューロンを産生するように働きかけるこ

とが齧歯類で報告された²。また、このようなニューロンが損傷部位に移動することも報告されている³⁻⁵。この機構それだけでは、卒中に起因する広範囲に及ぶ損傷を修復する過程には至らない。しかし、適切に調節を行って刺激を加えることで、修復の効率を高めることはできないだろうか。

ニューロンへの分化能力をもつ幹細胞は、成体脳の主に二つの部位に存在すると考えられている。その一つが脳室下領域(SVZ)である。齧歯類では、この領域は嗅球に新しいニューロンを送り込んで嗅覚を絶え間なく調整している。もう1か所は、学習と記憶にかかわる脳領域である海馬の周辺である。この部位で幹細胞は、少量の新たなニューロンを、特に能動的な学習中に海馬に供給する^{6,7}。幹細胞は、脳の他の部位にも散在するが、こうした幹細胞はアストロサイトに分化する傾向がある。



定説に反して、脳内の神経幹細胞が、補充的なニューロンを産生し、これが一部の損傷部位へ移動することが報告されている。

2002年にルンド大学病院(スウェーデン)のOlle Lindvallの研究チームと、ミシガン大学医療センター(アナーバー)のJack Parentのチームは、脳卒中ラットモデルの研究を独立に行った。このモデルは、中大脳動脈における血流を短時間遮断して、脳室下領域近傍の線条体と呼ばれる領域を損傷することで作られた。結果として生じた損傷は、脳室下領域における新しいニューロンの伸長を促した。また伸長後のニューロンは損傷領域へ移動することがわかった^{3,4}。

反応は不十分

しかし、損なわれた細胞の補充は広範囲にみられるわけではない。例えばLindvallは、卒中発生から数週間後の時点で、破壊された細胞のわずか0.2%しか補充されなかったこと、また新たに作られたニューロンの80%もが死滅したことを報告している³。「しかし、自己修復反応の存在は確認された」とLindvallは語る。

ほぼ同じ頃に、当時東京大学にいた中福雅人は、別の脳卒中ラットモデルで得た結果を報告した。中福のチームが、脳に至る全血流を短時間遮断することで海馬を損傷させたところ、新たなニューロンが海馬近傍領域で作られて損傷領域へ移動することがわかった⁵。また心強いことに、幹細胞の増殖を導くEGFとFGF2と呼ばれる2種類の成長因子を脳内に注入すると、新たに作られるニューロンの数が、例えばEGFの場合であれば約10倍増大することも同チームの研究で明らかとなった。

このような新しいニューロンは、既存の神経回路と結合を形成していた。また成長因子を投与した個体では、卒中直後に失われた学習能力が、ある程度回復するようであった。現在はシンシナティ小児病院医療センター(オハイオ州)に所属する中福は、学習能力の回復が、新しいニューロンによって形成された結合の結果であるとは断言できないとしている。しかし最近の研究で、放射線を照射して幹細胞を破壊した後に卒中を誘導したラットでは、学習能力の回復が弱いことが報告されており⁶、ニューロンの結合と学習能力の回復との間に相関関係がある可能性が示唆されている。

以上の結果を追い風として、多くの研究グループが現在、こうした作用の増強に取り組

んでいる。「卒中後に成長因子を注入する時期と期間の両方が重要だ」と中福は示唆している。またParentは、「卒中後に誘導された新しいニューロンが統合されて適切に機能するかどうかを確認したい」と語っている。これは重要な問題である。というのも、てんかん発作後に伸長するニューロンが、脳の神経回路に適切に統合されないと、症状の進行を事実上止められない恐れがあるからだ⁷。

卒中後に作られるニューロンが、少数しか長期間生き延びられない原因が何なのかということは、研究者たちの注目的である。この答えを得るためには、卒中で損なわれた脳を取り巻く環境を深く理解する必要がある。Lindvallは、卒中に伴う炎症が疑わしいと考えている。確かに炎症は、海馬における新しいニューロンの増殖を妨げる^{8,9}。

線条体や海馬以外の脳内領域でニューロンの産生を誘導することも重要だ。卒中で損なわれることが多い脳皮質におけるニューロンの補充に成功した例は、現時点でほとんどない。「しかし不成功の原因は、技術的な問題にあるのかもしれない」とLindvallは語っている。「皮質の詳細な検討を可能とする動物モデルの開発を試みている研究グループもある」

バック研究所(カリフォルニア州ノヴァト)のDavid Greenbergは、生物学上の重要な手がかりは、アルツハイマー病やハンチントン病などの神経変性疾患の動物モデルの研究から得られるだろうと考えている。これらの疾患では、細胞死を起こしたニューロンの一部が補充されることが最近報告されている^{10,11}。「卒中は急激な脳障害であり、細胞の集団死に伴って、あらゆる問題が一気に現れる」とGreenbergは語っている。「神経変性疾患でみられるニューロンの損傷と補充について、より穏やかな過程を調べることで、関連する生物学的因子の見極めが容易になるはずだ」

齧歯類から患者へ

脳の修復に関する研究の多くは、今後とも齧歯類モデルを中心に進められてゆくだろう。しかし研究者たちは、ヒトにおけるニューロンの産生現場も捉えたいと考えている。陽電子放射断層撮影による脳画像解析を利用して、幹細胞の分化と新規ニューロンの移動を追跡可能な細胞マーカーの開発が、複数の研

究室で進められている。このようなマーカーはDNAの構成要素と構造が似ている可能性が高く、分裂時の細胞が遺伝情報を複製する際に一緒に取り込まれると考えられる。

基礎生物学分野の研究の進行と並行して、治療用リード化合物の数も増えている。EGFやFGF2のほかにも多種多様な成長因子を対象に、神経細胞の産生を促す能力の検討が進んでいる。また成長因子の実体は、薬剤としての投与が難しいタンパク質であり、脳内に直接注入する必要があることから、同様の作用をもつ小分子の探索も進められている。

「候補となる化合物はたくさんある」とNeuroNova社(ストックホルム)の標的探索部門を率いるAlex Mercerは語る。現在使用されているいくつかの治療薬が薬剤開発の出発点となるかもしれない。このような薬剤が成長因子と同程度に強力かどうかは不明だが、抗うつ薬¹²、コレステロール低下薬のスタチン¹³、さらにはバイアグラ¹⁴が、新しいニューロンの伸長を誘導することが報告されている。

基礎生物学と薬剤開発の領域でなすべき仕事の多さをふまえて、脳卒中治療の革命が起るのはまだまだ先であると慎重な姿勢を崩さない研究者もいる。「悲観しているわけではない」とLindvallは語る。「ただ、基礎研究で得られた結果を臨床現場に持ち込むまでには、とてつもなく長い時間が必要なのだ」 ■

Alison Abbottはネイチャーのヨーロッパ上級特派員。

1. Gage, F. H. *Science* **287**, 1433–1438 (2000).
2. Jin, K. *et al. Proc. Natl Acad. Sci. USA* **98**, 4710–4715 (2001).
3. Arvidsson, A., Collin, T., Kirik, D., Kokaia, Z. & Lindvall, O. *Nature Med.* **8**, 963–970 (2002).
4. Parent, J. M., Vexler, Z. S., Gong, C., Derugin, N. & Ferriero, D. M. *Ann. Neurol.* **52**, 802–813 (2002).
5. Nakatomi, H. *et al. Cell* **110**, 429–441 (2002).
6. Raber, J. *et al. Ann. Neurol.* **55**, 381–389 (2004).
7. Parent, J. M. *Neuroscientist* **9**, 261–272 (2003).
8. Ekdahl, C. T., Claassen, J.-H., Bonde, S., Kokaia, Z. & Lindvall, O. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **100**, 13632–13637 (2003).
9. Monje, M. L., Toda, H. & Palmer, T. D. *Science* **302**, 1760–1765 (2003).
10. Curtis, M. A. *et al. Proc. Natl Acad. Sci. USA* **100**, 9023–9027 (2003).
11. Jin, K. *et al. Proc. Natl Acad. Sci. USA* **101**, 343–347 (2004).
12. Santarelli, L. *et al. Science* **301**, 805–809 (2003).
13. Chen, J. *et al. Ann. Neurol.* **53**, 743–751 (2003).
14. Zhang, R. *et al. Stroke* **33**, 2675–2680 (2002).

鎖国してはいけない

科学面での国際協調こそが、生物テロに対する最高の防御法である。

原文：Isolation is not the answer

Nature Vol.429(603)/10 June 2004; www.nature.com/nature

Thomas May

生物テロの脅威のため、アメリカ国内では科学に関する孤立主義が強まっている。生物兵器に関わる機密情報の公表や「高品質な」研究用生物剤の入手、特定国家出身科学者の養成に関する新たな規制がその例である。科学活動の制限は核兵器の拡散に対しては合理的かもしれないが、生物テロに対するアメリカの国防には逆効果となってしまう可能性がある。

生物テロは、生物剤攻撃による被害が攻撃そのものに限定されずに、疾患が広がると考えられる点で、独特の脅威を与えるものである。いかなる場所や地域、国ですら、感染症を封じ込めるのは容易なことではない。世界保健機関(WHO)は、2003年の重症急性呼吸器症候群(SARS)など世界的な疾患の流行に関して、多くの例を詳細に記録している。中国南部で発生して30カ国近くに広がったSARSでは、9カ月間で感染者数が8,098人にのぼり、774人が亡くなった¹。

生物テロ攻撃では、使用される生物剤と攻撃法が最大効果を目指したものになると考えられ、自然発生的な疾患であるSARSをはるかにしのぐ被害が出る可能性が高い。疾患の発生が迅速に把握されそうもない地域で生物剤が使用された場合、封じ込めが困難なほどの強力な足場がひとたび築かれれば、国際的な人の往来の便を利用して「標的」国に疾患を広げることが可能となるであろう。このため、感染症発生の把握と封じ込めのための国際的対策を強化するなど、生物テロの脅威がもつ国際的広がりには留意することが特に重要である。

現在までのところ、国家安全保障の専門家は、この種の攻撃の危険性はかなり低いと考えている²。テロリスト自身を含む標的の外の人に危害を及ぼすという無差別性ゆえに、生物テロは支持が得られないであろうと思われていた。しかしこの分析は、合理的な自己利益

に基づくテロリスト行動を予想した陳腐なものであり、現代のテロリストにそのまま当てはめることはできない。

現実的理由から人的被害を抑えようとするテロリストは多いが、新興テロリスト集団は市民の支持をさほど得ようとせず、過激な手段をもっていることが多い。その上、今日のテロリストは自爆(および無辜の市民の殺戮)の意志を示して目的を達成するのが常態化している。

このことに鑑みて、アメリカは生物テロの予防や生物テロ攻撃への対応と封じ込めに最適な戦略を推進しているだろうか。本土防衛優先事項³では、テロリストに潜在的生物兵器を渡さないようにするための外交、情報、法執行(テロリストの資金ネットワーク遮断を含む)、および国境管理という手段に力点が置かれている。いずれも有効な施策ではあるが、現代の生物テロの国際的広がりやアメリカへの最も現実的な攻撃経路に対処するものとしては不十分である。また、アメリカ社会の「開放的」性質がテロへの脆弱さを生み出しているという考え方も広く信じられている³。だが生物テロ攻撃に備える場合、開放的な研究教育体制はアメリカの国防能力のなかで最も重要なもののひとつである。安全保障に関して新しい考え方が強く求められている。

生物テロの脅威が真に国際的なものであるという認識をもって、アメリカは外国の科学者や医療従事者、公衆衛生要員の養成に主導的役割を果たし、疾

患発生の把握と封じ込めに関する国際的態勢を構築しなければならない。これはさまざまなレベルで行われる必要がある。まず、国内外の公衆衛生要員を十分に支援ならびに養成することができるよう、米疾病予防管理センター(CDC; ジョージア州アトランタ)の態勢を充実する必要がある。CDCにとってその種の支援は長年の重点事項であったが、これを拡充するだけの余力がなく、2003年に外交問題評議会⁴は国内要員の養成でさえ「極度の予算不足」であると発表している。次に、感染症の監視と封じ込めに関する体制整備というWHOの取り組みを、アメリカにとっての優先事項としなければならない。生物テロの性格は特異なものであり、国際的健康管理の実際の体制整備が従来型外交と同等の戦略的重要性をもっている。

おそらく最も重要なのは、アメリカの学術



GETTY IMAGES

研究体制の開放性を堅持し、外国の科学者や医療従事者の教育訓練に無用の障壁を設けることのないよう、心掛けなければならないということであろう。ある程度の制限は必要であるが、科学技術を管理する取り組みは、疾患発生を把握して封じ込めるための新たな試験や治療法の開発など、科学の進歩による安全保障推進の必要性和調和したものでなければならない。

そのようなことをすれば機密性の高い情報や技術をテロリストに渡すことになる主張する人もあろうが、これによってその種の危険性がさほど増すことはない。規制があっても、それなりの費用で生物兵器を研究したいと考える者はいるものである。旧ソビエトの細菌戦研究の第一人者であったKen Alibekは、イランや北朝鮮などの国々がかつての同僚たちを迎え入れたと話している⁵。実際のところ、アメリカの科学を管理するだけで生物兵器技術の流出を阻止することはできないのである。

それどころか、アメリカの科学は外国出身の科学者に大きく依存しており、科学に関して孤立主義を推し進めることは対生物テロ研究の妨げとなるであろう。科学に関する情報や事物の入手規制が研究に課す明らかな障壁はともかく、科学面での外国人の養成を規制すれば、対象国では疾患発生を把握と封じ込めに重要な技術、つまり生物テロに対する全世界的戦略のカギとなるものを確立することが遅れるだろう。求められているのは科学面で人材を養成して全世界に広めることであり、科学に関して孤立化を図ることではない。

筆者のThomas Mayは、ウィスコンシン医科大学(Medical College of Wisconsin, Milwaukee, Wisconsin 53226, USA)に所属している。

1. World Health Organization
http://www.who.int/csr/sars/country/table2003_09_23/en
2. Clarke, R. Against All Enemies: Inside America's War on Terror, Ch. 7 (Free Press, New York, 2004).
3. US Department of State. National Strategy for Combating Terrorism (February 2003).
<http://usinfo.state.gov/topical/pol/terror/strategy/#intro>
4. Rudman, W. et al. Emergency Responders: Drastically Underfunded, Dangerously Unprepared. Report of an Independent Task Force Sponsored by the Council on Foreign Relations (2003).
5. Alibek, K. & Handelman, S. Biohazard, Ch. 20 (Hutchinson, London, 1999).

私たちは時間には追いつけない

自分の言ったことを理解するまでの間に、脳の中では何が起きているのか。

原文: Time waits for no man

Nature Vol.429(243-244)/20 May 2004; www.naturejpn.com/digest

Mind Time: The Temporal Factor in Consciousness

by Benjamin Libet

Harvard University Press: 2004. 288 pp.

\$29.95, £19.95, €27.70

Kevan Martin

「私」が発したあなたへの愛の言葉を、私自身が実際に耳にするまでの間、私はあなたを愛していることに気づけなかった。『何ということをお口にしてしまったのだろう』と一瞬思った。だが次の瞬間、それが真実であることに私は気づいたのだ」

バートランド・ラッセルは、オットリン・モレルとの深夜の会話をこのように綴っている。この一節は、本書、すなわち意識における時間的因子に関するBenjamin Libetの論文集の基本命題をとらえている。Libetは長い間、さまざまな実験を行ってきた。本書はその結果に検討を加えたもので、これらの実験結果によってラッセルの正当性が証明されると著者は考えている。「現実の事象は、私たちがそれを意識的に認識する約0.5秒前に発生している」というのが著者の基本命題だ。残念ながら、私たちは絶対に現実には追いつくことができないのだ。

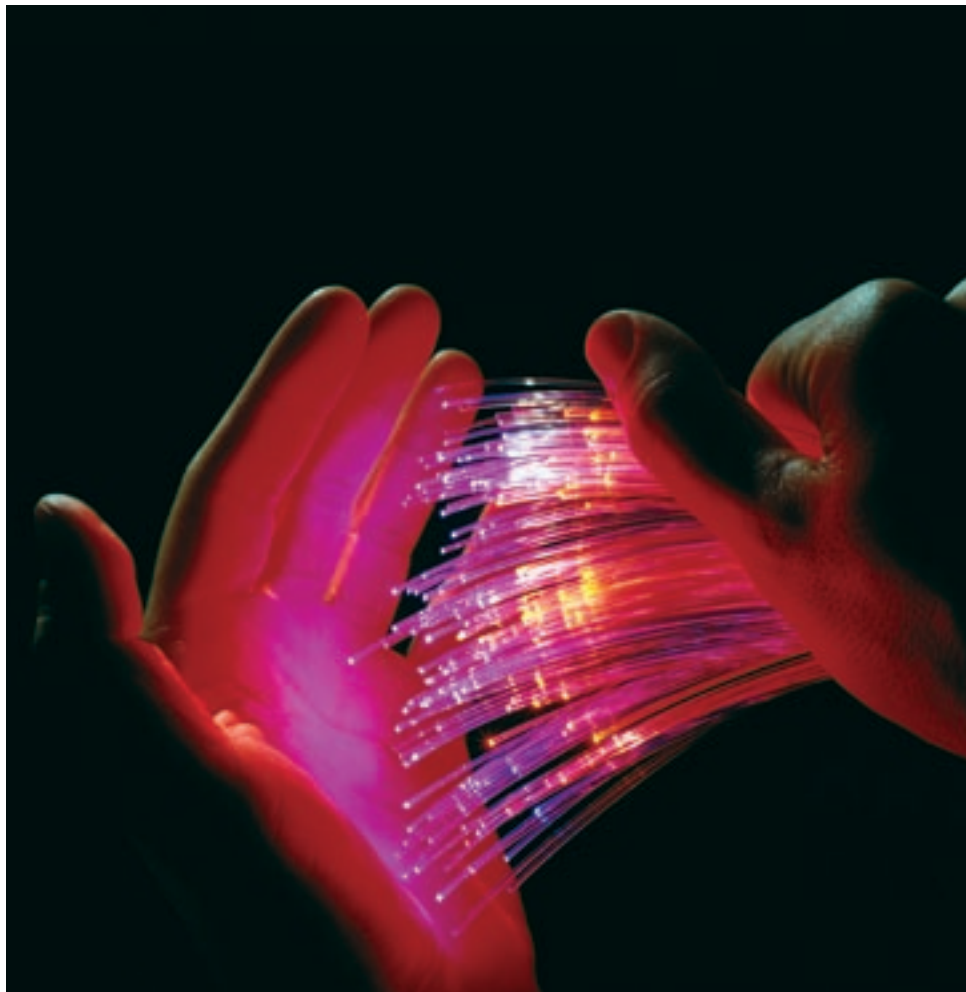
神経生物学者と心理学者による認識と意識の研究は、今では研究の主流となっており、若手研究者でも意識についての研究を進めれば、十分な予算を得てキャリアを積むことができる。だが、そうではない時代もあった。著者は大学での終身在職権を得て、研究テーマを「意識」に切り替える踏ん切りがついた、とFrancis Crickの意識に関する著書The Astonishing Hypothesis(Simon & Schuster, 1994)には記されている。この研究テーマの変更は、私たちにとっては幸運な出来事だった。本書は、著者のこれまでの研究成果の回顧展のようなものだ。ちょっとした先祖返りの趣があり、この研究分野に関して最近出版される体裁の良い書物というよりも、著者の指導教官だったJack Ecclesの初期の著作物に

近いものがある。しかし、いったん読み始めれば、すぐに著者の熱心な個人指導に引き込まれるという清新な作りの書物である。

著者にとって脳神経外科医Bertram Feinsteinと共同研究ができたことは幸運だった。この共同研究で著者は、局所麻酔をかけられて意識のある状態で脳外科手術を受けている患者の脳新皮質を調べることができた。また著者は、体性感覚野を電氣的に刺激すると、皮膚の特定位置での触覚を意識的に知覚できるというWilder PenfieldとHerbert Jasperの発見も利用した。

著者の最初の発見は、パルス列による刺激を200~500ミリ秒間続けなければ、触覚が意識的に知覚されないということだった。この時間的なずれ(「mind time」)から、著者は、「time-on説」を提唱するようになった。この仮説によれば、意識的な知覚体験をするためには適切な脳の活動が500ミリ秒以上続くことを要し、脳の活動時間がそれより短いと無意識の精神機能があらわれる可能性が生じるとされる。極めて速い反応時間の事例、例えば陸上競技の100メートル走の一流ランナーの足が、スターターのピストルの発射からわずか130ミリ秒後にスターティングブロックから離れていることを説明するためには、この仮説の後半部分が必要となる。この事例では、一流の短距離走者は、スターティングブロックから足が離れた後にピストルの発射を認識することが示唆されている。しかし脳外科手術を受けている患者の脳の状態をもとに、世界新記録を樹立するような運動選手の脳の状態を本当に推定できるものだろうか。

視覚系の場合には、人間の視覚野を電氣的に刺激しても、眼内閃光という小さな光の点ぐらいしか生じない。これは、1960年代前半にGiles Brindleyによって発見された。またBill Newsomeたちは、サル(MT)という視覚野を直接電氣的に刺激した時にサルの運動知覚が影響を受けるのは、電氣的刺激と現実の



視覚刺激を組み合わせただけであることを発見した。直接的な電氣的刺激だけでは、知覚は生じない。あるいは少なくともサルが報告できるような知覚は生じない。そのため、動物モデルを使って、このテーマを研究することは難しかった。

皮膚に触れることで感覚神経に生じる単一インパルスは検出可能であることから、著者の実験結果に対する一つの批判として、脳を刺激する実験における大脳皮質活性化の時空間的パターンが、かなり粗い点が指摘されている。通常は皮膚の一領域によって生じるニューロン活動が実験において人工的に引き起こされているため、脳は、単にその活動を文字通り理解しようとベストを尽くしているだけとも考えられる。そのためには脳神経プログラムによる解釈が必要となっており、通常よりも時間がかかっているのかもしれないのだ。

著者の学説の中で最も物議をかもしているのは、「人間は刺激を直ちに認識していると主観的に考えているため、主観的なタイミング

とニューロンのタイミングは分離してしまっている」という考え方だ。さまざまな実験結果に基づき、著者は、刺激を直ちに認識しているという感覚は幻想であり、その原因は、私たちが最初の大脳皮質での活動を基準に経験のタイミングを考えている点にあると考えている。大脳皮質の活動は、実際に皮膚に触れてから約10～30ミリ秒後に生じているのだ。このような正確な時間的計算のすべてが行われる神経メカニズムについては、もちろんのことながら解明が進んでいない。

よく言い間違いをする読者にとっては慰めになるかもしれないが、私たちが行動の意思をもってから、実際に行動を起こす原因となる脳内事象が発生するまでに300～500ミリ秒の遅れがあり、これは感覚事象の場合と同じなのだ。こう考えると、ドッペルゲンガー（本人の分身）というゾンビが運転する高級車の中で「意識的な自己」が後部座席でのんびりと座っているように見え、当然のことながら「実際に意図をするのは誰なのか」という難問に突き当たる。この場合、私たちができる最

善のことは、乗っている高級車が、時々違う方向に曲がろうとする時に、ハンドルに手を伸ばすことのように思われる。これは、それほど奇妙なことではないかもしれない。一流の音楽家が披露する熟練の技は、頭で考えるより速いスピードで行われると考えられるからだ。

著者の研究によって恩恵を受けているのが、哲学者たちだ。確かに著者の実験と Larry Weiskrantz の盲視の発見は、実験心理学が現代の心の哲学に貢献した顕著な例と言わざるを得ない。第一次視覚野に広範囲の損傷がある人間とサルは、臨床的には目が見えないのだが、Weiskrantzは、このような人間とサルに物体の位置と形の推測を強制する実験を行って、予想以上に正確な推測が得られることを発見した。ところが哲学者たちは、著者の才能を Weiskrantz ほど高く評価しなかった。特に Paul Churchland、Ted Honderich と Daniel Dennett は、著者の実験方法、実験結果や考え方を攻撃した。（公正を期すならば、これ

らの哲学者たちは、お互いを攻撃しあってもいた。）彼らが困惑したのは、著者が、意識の役割について、ときどき行動を拒否するようなオブザーバーとしての役割に追いやってしまった点だった。この著者の考え方は、身体機構が心によって制御されているとするデカルト学派的考え方、そして心と脳内事象を同視する唯物論的な考え方のいずれをも危うくする内容だったからだ。

もちろん著者も、批判には答えている。しかし批判に答えるために考え出した新しい学説では、脳から生じる「意識的な精神野（conscious mental field）」という形で幽霊を呼び戻してしまっているのだ。これは行き過ぎかもしれない。本書に示された命題に賛成するかどうかは別としても、著者の先駆的な実験成果が、確かに私たちに刺激を与えるものであったことは認めなければならない。■

評者の Kevan Martin は、ETH/チューリッヒ大学ニューロインフォマティクス研究所 (Institute of Neuroinformatics, ETH/University of Zurich, Winterthurerstrasse 190, Zurich 8057, Switzerland) に所属している。

顔や姿はどのように形づくられるか

平面内細胞極性のメカニズムも、動物の形と大きさを決める助けになっているのか。

原文：Last hideout of the unknown

Nature Vol.429(247)/20 May 2004; www.naturejpn.com/digest

Peter A. Lawrence

動物の発生や成長にまつわる謎は減ってきている。今では、卵細胞の中のDNAが、どのようにして動物を形成する遺伝子を作り出すかについて、多くのことがわかっていく。単純な初期段階からボディープランがいかに精巧に練り上げられ、そして異なるタイプの細胞が、いかにして割り当てられ、配置されるかもわかっている。だが、未だにいかなる説明もされていない動物の特徴が一つだけある。あたりまえすぎて、ほとんど注意が払われていないのだ。それは個々の動物に特有な、みごとに決められた形である。

例えば、生後二か月のオカピが占める三次元空間の形。もっと身近な例は、あなたの親友の横顔の輪郭といったような、顔の精巧な立体芸術作品。身体の鏡面对称性、一卵性双生児を見分ける難しさ、子供たちが親に似ている様子などは、すべて、このような次元的な広がりや遺伝学的に定められており、すなわちDNA配列に書き込まれ済みだ、との思いを抱かせる。だが、いったい、どこに、どのように書き込まれているのだろうか。私は少ない証拠のなかから、上皮面内の細胞に極性を与える仕組みが、次元の広がりを感じ取るのにも役立っているのではないかと推測している。だから、平面内細胞極性について理解すれば、深遠の底に隠されてきた生き物の秘密の一つが解明されるかもしれないのだ。

成長において重要なのは、いつ止まるべきかを知ることだ。哺乳動物の成長中の骨の細胞は、最終的な大きさに到達したことが、どうやってわかるのだろうか。あるいは、動物の両側は独立しつつ同一の進捗で成長するが、これはそれぞれの側で同じ制御メカニズムが、継続的に作用していることを意味する。昆虫では、部位は齢(れい)ごとに分かれて断続的に大きくなる。20世紀の初めにHarrison G. Dyarは、それぞれの齢において、次元的な



家族の類似度：顔の形と大きさはゲノムによって決まる。

広がりや、通常は同じ比率で増加し、対数スケールで見ると見事な直線になると述べているが、これも精密な制御の存在を暗示している。相対成長的、すなわち他の部分とは違う進捗で成長する器官も存在する。

この精度の高さは、それぞれの主軸で(な

んらかの方法で)長さが測られ、それが全細胞にフィードバックされていることを意味する。なぜならば、分裂する、分裂しない、あるいは死ぬかは、それぞれの細胞が決めなければならないからだ。一つの器官の中の、こうした単細胞の決定の総意として、成長期を

▶ 通じて、二次元あるいは三次元での形と大きさが決まり、いつ成長を止めるべきかも決まるのである。

どんな種と種を比べてみても、種の間の解剖学的な構造が異なる原因は何か、という疑問が湧いてくる。形態の進化の主な原因は、タンパク質の配列が、あるものから別のものに変わることではないと、私は考えている。例えば、ヒトとネズミとでは、ヘモグロビンのようなタンパク質の配列がわずかに違う、といった単純な理由で、形態の進化が起きるわけではない。実際、人間のタンパク質を一つずつ採って、ネズミの相同のタンパク質と交換したとしても、ほとんどのタンパク質はそのまま機能を果たすだろう。置換されたタンパク質の数が増えるにつれ、その結果、どんなネズミが人間に似てゆくなどとは考えられない。このことは、人間とネズミの間の解剖学的な違いの原因は、ゲノムのどこか他の部分、すなわち、尾の長さや、チューチューいう音を出す咽頭の原因となる制御配列に求められるべきことを意味する。ブードル犬やロットワイラー犬、そして多様な形と大きさをもつカブト虫などは、人間の手や自然淘汰によって、次元的な広がりがいかに自由に調整され得るかという実例である。

一つの軸における次元的な広がりとは、単調な勾配によって制御することができる。勾配の限界が固定されているなら、その軸が長く伸びてゆくに つれ、全細胞にわたって、勾配は緩やかになるだろう。これが、全体の次元的な広がりそれぞれの細胞に伝えられる方法かもしれない。例えば、キイロショウジョウバエ(*Drosophila*)の腹部には、少なくとも二つの勾配系が存在する。その一つは、原型的なモルフォゲン(形態形成遺伝子)のヘッジホッグ蛋白質で、発生源から外側へと拡散する。その濃度は、細胞タイプのパターンと、細胞親和力の勾配を定める。もう一つのあまり知られてない勾配系が、平面内細胞極性を特定し、カドヘリン分子で造られた細胞間橋に依存しているように思われる。この極性の勾配は、距離が遠くなくても減衰せず、一定の割合で下がってゆく可能性がある。

モルフォゲン勾配ではなく極性勾配が次元的な広がりを持つ、という推測の論拠を三つあげてみたい。まず、モルフォゲン勾配は、全体の成長の場にわたって、一貫して作

用するようには見えない。なぜならば、軸が長くなるにしたがって、発生源から遠く離れ過ぎて、パターン化され得ない細胞がでてくるからだ。発育中の蝶の翅のような大きな場では、この問題は、間隙を埋める第二のモルフォゲン源を介在させることで、解決されている。キイロショウジョウバエの腹部の場合には、発生源から遠い領域も通常に極性化され、ヘッジホッグから遮られた場合でさえ、正しい大きさに達する。この場合、極性についても次元的な広がりについても、ヘッジホッグが直接的な原因ではないことを立証している。

第二の論拠は、極性カドヘリンを欠く細胞のクローンが、極性に欠陥を持つだけでなく、過度に成長することだ。すなわち、このようなカドヘリンは、平面極性と成長をつないでいることを意味する。

第三の論拠は、メカニズムに関するものだ。上皮の薄膜の中の細胞は、サイクリック(環状)AMPの勾配によって極性化されてゆくタマホコリカビ(*Dictyostelium*)のアメーバに似ている。このアメーバは、細胞の表面に到達するサイクリックAMPの量を比較して、濃度の勾配を上げてゆくのだ。同じように、細胞の薄膜の中では、それぞれの細胞が、原形質膜をモニターして、勾配を検知し、極性を特定するベクトルを読み取ることが可能だ。細胞は、自分自身の中の差がどれくらいかも測れるのだろうか? もし、そうなら、このような比較によって、細胞は、次元的な広がりについての情報を得て、いつ分裂を終えるか知ることが可能だろうか。 ■

筆者の Peter A. Lawrence は、MRC分子生物学研究所 (the MRC Laboratory of Molecular Biology, Hills Road, Cambridge CB2 2QH, UK) に所属している。e-mail: pal@mrc-lmb.cam.ac.uk

FURTHER READING

1. Coen, E. *et al. Proc. Natl Acad. Sci. USA* **101**, 4728-4735 (2004).
2. Conlon, I. & Raff, M. *Cell* **96**, 235-244 (1999).
3. Day, S. J. & Lawrence, P. A. *Development* **127**, 2977-2987 (2000).
4. Hafen, E. & Stocker, H. *PLoS Biol.* **1**, E86 (2003).
5. Lawrence, P. A. *The Making of a Fly: the Genetics of Animal Design* (Blackwell, Oxford, 1992).
6. Thompson, D. W. *Growth and Form* (Cambridge Univ. Press, Cambridge, 1942).

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。

nature publishing group 

チンパンジーゲノム解読：親戚たちとの違い

Jean Weissenbach

チンパンジー染色体の1本がほぼ完全に解読された。

この成果は、我々と親類のチンパンジーとの間に見られる外観や行動の違いについて、どのように語ってくれるのだろうか。

原文：Genome sequencing: Differences with the relatives

Nature Vol.429 (353-355)/27 May 2004; www.naturejpn.com/digest

「アの箱舟」に乗り合わせた現生生物のゲノム配列情報を集める努力を継続することには、大きな意味がある。本誌5月27日号 p. 382¹ で報告されているように、ゲノム配列情報を活用して進化の根本的問題に取り組むことができる。そして、こうしたアプローチが偉力を発揮できるかどうかは、利用できる配列情報の量と質(すなわち精度)にかかってくる。

チンパンジー(*Pan troglodytes*)のゲノム配列解読に意義があることは、さまざまな場面で繰り返し説明されている(概説として参考文献2を参照のこと)。また、米国では公的資金援助の下、何力所かの巨大な塩基配列解析センターが参加して、チンパンジー全ゲノムの概要(ドラフト)配列がすでに作成されている³。だが、この概要配列にはギャップ(配列間の間隙)や配列のあやふやな部分が数多く含まれており、これが幾つかの解析をする上で障害となっている。

今回の成果¹は、この米国版の概要配列とは全く独立に旧世界の国際研究共同体が成し遂げたもので、チンパンジー22番染色体をほぼ完全に、そして現在のヒトゲノム配列と同じ精度で解読した。したがって、このチンパンジー染色体の配列精度は、ヒトでこれに相当する染色体(21番染色体)との間で信頼度の高い比較解析を行うのに充分である。「進化の隣人」ともいべき両種のゲノム配列は600万年ほど前から分岐を始めたものであるため、1本のチンパンジー染色体であっても、ヒトゲノムを観察し、その最近の進化について結論を引き出すための独自の視点をもたらしてくれる。今後待ち望まれるのは、もちろん、現時点でヒトとチンパンジーの間に見られる形態や生理や行動の違いを説明できる配列上の変化を突き止めることである。

国際研究共同体はチンパンジー22番染色体とヒト21番染色体を並置し、1塩基ごとに比較対照した。すると、チンパンジー染色体の塩基置換頻度は1.44%となった。チンパンジー22番染色体の塩基配列は誤差1万分の1以下の精度で決定されているため、配列決定誤差の影響は(1.44%の)1%以下にすぎない。驚くべき数(68,000)の挿入／欠失(どちらかの染色体について)部位も見つかり、そのDNAの長さも小さいものから大きいものまでさまざまだった。

この1塩基置換の頻度は、過去に報告された数値範囲に収まったが、挿入／欠失の頻度と大きさの分布にはまたも驚かされた。大部分の挿入／欠失は30塩基以下だが、54キロ塩基に達するものもあった。300塩基以上のものには多くの場合、転位因子(動く遺伝子とも呼ばれ、自己増殖して新しいコピーを全ゲノムにわたって挿入するDNA配列)が含まれていた。今回の研究チームは、この300塩基以上の挿入／欠失部位について、対象を大型類人猿のゴリラとオランウータンにまで拡大して比較解析することに成功した。これによって、配列の変化がヒトあるいはチンパンジーのどちらの系統に起こったものかを推論することができ、その変化が挿入なのか欠失なのかを区別することができた。つまり、ある配列が一方の系統に挿入されたものなのか、それとも他方の系統で欠失したものなのかを判別できたのである。この比較解析から、300塩基前後の挿入配列は主としてAlu配列と呼ばれる転位因子であり、この種の挿入がヒト系統に偏って起こったことがわかった。欠失やこれ以外の挿入は、ヒトとチンパンジーの両系統間で同様の頻度で起こったようである。

チンパンジーゲノム解析計画が擁護される

大きな理由の1つは、1塩基多型(SNP; ヒト集団中に見られる1塩基変異の多型)のうちのどれが祖先型かを確定できることにある⁴。この情報は、例えば糖尿病や高血圧といった複雑な疾患の遺伝子変異部位をマッピングする遺伝的相関性研究において重要なものとなる。チンパンジー22番染色体の配列をもとに、共同研究体はヒト21番染色体に存在する約20,000カ所のSNPの祖先型を確定した(ただし、今回得られたチンパンジー22番染色体の配列の大部分は1個体由来のものであるため、チンパンジー集団中にも同一部位で1塩基多型が起きている可能性はある)。比較の結果は、予想されたとおり、トランジション(アデニンかグアニンどちらかのプリン塩基が他方のプリン塩基に、あるいはシトシンかチミンどちらかのピリミジン塩基が他方のピリミジン塩基に置換される変異)によるSNPの方が、トランスバージョン(プリン塩基からピリミジン塩基への変異、もしくはその逆)よりも高頻度であった。さらに、グアニンもしくはシトシンに起きた変異の方がアデニンまたはチミンに起きた変異よりも高頻度であった。

ヒトとチンパンジーの身体の差異を作り出すものを探るうえで、ゲノム配列の違いは最初の取っ掛かりにすぎない。次に、この違いがどのような意味を持つのかを知る必要がある。ひょっとすると配列変異の多くは何の影響も及ぼさないものかもしれない。また、影響を持つ変異の中には、非タンパクコード領域や調節遺伝子に生じて遺伝子発現の量や部位やタイミングに影響するものがあるかもしれない。それ以外に、遺伝子がコードするタンパク質のアミノ酸配列を変え、活性を低下させたり上昇させたりする変異もあるかもしれない。また、どちらかの系統で遺伝子がまる

とと失われたり出現したりした可能性もある。

ヒトとチンパンジーのゲノム配列が広範囲にわたって類似していることから、多くの研究者はアミノ酸変異を起こすような変化はそれほど高頻度ではないだろうと考えてきた。しかし驚くべきことに、研究共同体は遺伝子のタンパク質コード領域に見られる配列変異が、非コード領域の変異よりも際だって低いわけではないことを見いだした。ただし、こうした遺伝子のうち一部は、最近になって生じた偽遺伝子(欠陥を持ち機能しない遺伝子コピー)らしい。また、今回比較できた231個の活性があると見られる遺伝子のうち179個は、ヒトとチンパンジーでタンパク質コード領域の長さが同じだった。この179個の遺伝子のうち140個には1個以上のアミノ酸変異があったが、おそらく活性への影響はごく少ないか、まったくないだろう。しかし、コード領域の長さが同じ179個を除いた残りの52個のうち47個の遺伝子には、かなりの構造変化が見られる。

研究共同体は今回、ヒト21番染色体とチンパンジー22番染色体の遺伝子について、予備的な発現比較実験まで行ってしまった。2種類の組織について調べただけだが、彼らの解析結果によると20%の遺伝子が発現量に有意な差を示した。こうした知見から推測するに、この染色体が哺乳類全遺伝子の1%を持つとすると、ヒトとチンパンジーのゲノム全体では何千個もの遺伝子がタンパク質の構造上の変化が発現量の違いを示すことになる。これは、我々人類が類人猿と決別する際に決定的に作用したとされる仮説上の遺伝子変化の探索が、そう簡単にはいかないことを意味する。

2種の間に見られる形態や生理や行動の大きな差違が、単に小規模な変化が蓄積した結果以上のことが原因となっているならば、我々の前途には最も決定的な配列変化を見つ不出すという挑戦的課題が待ち受けていることになる。例えば、言語能力の発達に重要だと考えられているFOXP2遺伝子産物は、ヒトとチンパンジー間で2カ所のアミノ酸しか違わない。おそらく、この遺伝子はヒトの進化系統で選択の対象となったのだろう。もっとも、この遺伝子が言語能力に果たす役割はヒトとチンパンジーの比較⁵からではなく、ヒトの変

異研究から示唆されたものである⁶。

チンパンジー系統で起きた配列変化の中でヒト特異的な形質と無関係なものを見つけ出すには、他の大型類人猿との比較が必要になってくる。ヒトとチンパンジーのDNAを比較することで生じた種々の疑問にもっと答えるために、目下必要なのはゴリラのゲノム配列情報だろうか。

原子の腕時計

Robert Wynands

しょっちゅう時計を合わせなくてはならないのは億劫なことだ。

では、原子時計を腕時計にするというのはどうだろう。

製造技術が向上し、時間合わせの方法も進歩したおかげで、それも実現できそうになってきた。

原文: *The atomic wrist-watch*

Nature Vol.429(509-510)/3 June 2004; <http://www.naturejpn.com/digest>

正確な計時は現代社会の重要な基盤である。最も正確な計時装置、つまり各国の国立計量研究所にある一次原子標準器は大きな洋服ダンスほどの空間を占有し、 10^{15} 分の1あるいは3000万年に1秒という正確さで時間を記録している。しかし、誰もがこのレベルの性能を必要としているわけではなく、 10^{12} 分の1程度の安定度ならば靴箱くらいの大ささの時計で実現できる。このような装置は、遠隔通信等でマルチユーザーネットワークにおける高速データ伝送の同期をとるために、世界中で数千台が使われている。原子時計がもっと小さくなり、手ごろな方法で製造できれば、さらに広い範囲で利用されるようになるだろう。

小型の原子時計を実現しようとする際にぶつかる物理的な問題や技術的な問題のいくつかを解決する方法が今回見つかった。Liewらは *Applied Physics Letters*¹ や学会発表² で蒸気セル型周波数標準器を大量生産に適した数ステップの手順で小型化したと発表した。*Physical Review Letters* では、Jauら³ が小型の蒸気セル型原子時計に固有の欠点を解消す

著者の Jean Weissenbach は、Genoscope(仏国立塩基配列解析センター; Genoscope, 91000 Evry, France)に所属している。

e-mail: jsbach@genoscope.cns.fr

1. The International Chimpanzee Chromosome 22 Consortium *Nature* **429**, 382–388 (2004).
2. Olson, M. & Varki, A. *Nature Rev. Genet.* **4**, 20–28 (2003).
3. www.genome.gov/11509418
4. Hacia, J. G. et al. *Nature Genet.* **22**, 168–171 (1999).
5. Enard, W. et al. *Nature* **418**, 869–872 (2002).
6. Lai, C. S. L., Fisher, S. E., Hurst, J. A., Vargha-Khadem, F. & Monaco, A. P. *Nature* **413**, 519–523 (2001).

る今までにない動作モードを提案している。その結果、原子時計は一個あたり €100(約13,000円)以下の価格になり、その大きさと電力消費量は携帯端末さらにはハイテク腕時計にすら利用できるほどになるだろう。

従来の原子時計では、ギガヘルツ(10^9 Hz)周波数帯のマイクロ波を原子に照射している。マイクロ波が原子に吸収されることによって、最も確率の大きい2つの特定の原子内部エネルギー準位間の遷移を誘導し、マイクロ波の周波数変動が抑えられる。このようにして、周波数変動を抑えられたマイクロ波つまり原子時計の最も重要な出力信号は、原子の内部構造を巨視的に表わすことになる。セシウム時計では、最適周波数は1秒あたり9,192,631,770振動(周波数で9GHzの少し上)であり、したがって出力信号をこの数字で割れば、原子時計の1秒の「チクタク」が得られる。時計を動作させるために通常選ばれるエネルギー準位の特定のペアはセシウムの16に分裂した基底準位の内の中央にある準位である。これらの準位では、そのエネルギーの相違は磁場のゆらぎによって弱い摂動を受

けるだけである。小型の時計では、一般的にはセシウム原子はセンチメートル単位の大きさのガラスセルに収められ、室温より若干高い温度で原子蒸気の状態に維持される。

マイクロ波で駆動されるこのような時計は、マイクロ波の波長である3.2cmよりずっと小さいガイド構造にはマイクロ波がなじまないため1cm程度までしか小型化できない。しかしこの障害はレーザー光を用いることで克服できる。光ビームが9GHz離れた2つの光学周波数成分をもっている場合、コヒーレントポビュレーショントラッピングと呼ばれるプロセスで2つの原子状態の結合もできる。これに似たやり方で親指大の全光学式時計がかつて製作されたが⁴、今回Liewら¹は小型の蒸気セル(図1b)を製造する技術を開発することで、この作業をさらに重要な段階へと進めた。

彼らの最新の成果²では、電子部品と電源をのぞく光学的な仕組みすべて(「物理パッケージ」)を数立方ミリメートルしかないデバイス上に実装している。さらに、すべての加工ステップは既存のウェハー

スケールの実装加工技術と十分な互換性がある。原理的には、数百または数千の物理パッケージを同時に製造でき、1ユニットあたりの製造価格を抑えられる。時計全体の総電力消費量は数十ミリワットになり、電池で動かせるようになると思われる。

しかし、小型化には安定度の低下が伴う。安定度は1秒あたり 10^{10} 分の2、より長期間にわたってはほぼ 10^{11} 分の1になってしまう。原子時計の安定度は2つのパラメーターに依存している。安定度は信号検出時の信号対雑音比(SN比)が増加すると向上し、マイクロ波の共鳴線幅(つまり、9GHzの周波数が最適値からずれる程度)が広がると低下するのである。

小型の時計では、蒸気セルは小さいので蒸気密度を増さなければならない。このために、セシウム原子を80°C以上に加熱し、信号を出

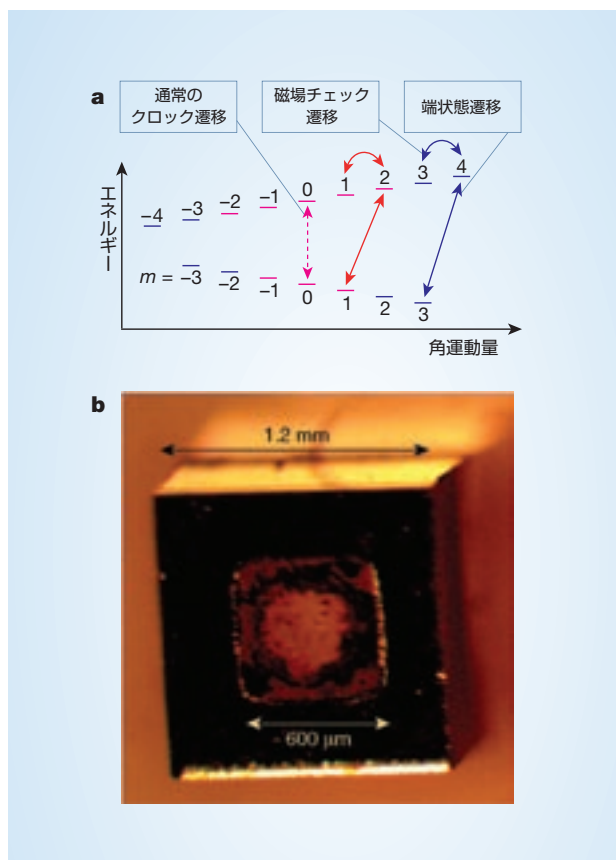


図1 時計の仕組み。a, セシウム原子(青および赤のみ)の基底状態のエネルギー準位、弱い磁場が存在するため分裂している。各準位のエネルギーは m 、つまり原子の角運動量に関する磁気量子数に応じて変わっている。通常のクロック遷移は $m=0$ の2つの準位間である。しかしながら、Jauら³は(セシウムでは $m=3$ と $m=4$ の間、ルビジウムでは $m=1$ と $m=2$ の間)の端状態共鳴が小型の原子時計には望ましいと提案している。b, Liewら¹が製作した小さな原子蒸気セル。(厚さ0.375mmの)シリコン片にけられた正方形のスルーホールに少量の金属セシウムが充填されており、両側がガラスシートで密封されている。

す原子の総数が通常の蒸気セルと同じになるようにしている。このような高密度では、原子は頻繁に相互に衝突する。各々の衝突はスピン交換というプロセスによって原子とレーザー光あるいはマイクロ波との相互作用を妨害し、共鳴線の幅を広くする。また、衝突によってクロック遷移に関係する2つのエネルギー準位から離れたところに原子のエネルギー準位が移り、その結果、信号の発生に関与する有効な原子数が減少し、SN比が低下する。

Jauら³は基底多重項状態(図1a)の外側の端にあるこれまでとは異なる準位のペアを選んで、この効果に対抗することを提案した。いわゆる光ポンピングは円偏光レーザー光を用いて、ほとんどすべての原子を最も外側の準位のどちらかに移し、その結果、信号強度とSN比が向上する。同時に、端状態の一つにあ

る原子間のスピン交換は(角運動量が保存されるため)有効ではなく、スピン交換衝突は共鳴線の幅を広げない。総合すると、これら2つの効果は時計の安定度を十倍から百倍向上させ、時計の性能を 10^{12} 分の1より良いという価格が€50,000ほどの既存のデバイスの性能範囲に入れることが可能である。

しかしながら、これらの端状態のエネルギーは磁場強度によって大きく変わるといふ重大な欠点があり、このために大きな有効体積をもつ原子時計では通常は使われなかった。Jauら³は隣接する準位間の高周波遷移を用いて、小型セル中の磁場を正確に測定し、電子回路ループを追加して変化をきめ細かく補正する方法を提案した。複雑さが増すことやわずかな不確実性は、短期安定度に対する潜在的に大きな利益を考えるとおそらく許容できるだろう。

Liewら¹のような小型の原子時計が商品となるには、いまだ少し時間がかかるだろう。原子腕時計は本当に望まれているのだろうか。 10^{11} 分の1という正確さは1日につき1マイクロ秒に相当し、通常の日常的な用途ではそこまで正確でなくても

いいだろう。しかし、サイズが小さく低価格になると思われることから、改良型のGPS受信機や自立運用を目的として設計されるタイミング依存デバイスといった、時計以外の製品の重要な構成要素となるだろう。Jauら³が予測した性能の向上が現実のものとなれば、手ごろな原子時計がマスマーケットに出回ることになるにちがいない。

筆者のRobert Wynandsはドイツ国立物理工学研究所(Bundesallee 100, 38116 Braunschweig, Germany)に所属している。
e-mail: robert.wynands@ptb.de

1. Liew, L.-A. et al. *Appl. Phys. Lett.* **84**, 2694–2696 (2004).
2. Kitching, J. et al. in *Proc. 18th Eur. Frequency and Time Forum*, Guildford, UK, April 2004 (IEE, Stevenage, UK, in the press).
3. Jau, Y.-Y. et al. *Phys. Rev. Lett.* **92**, 110801 (2004).
4. Kitching, J., Knappe, S., Hollberg, L. & Wynands, R. *Electron. Lett.* **37**, 1449–1451 (2001).