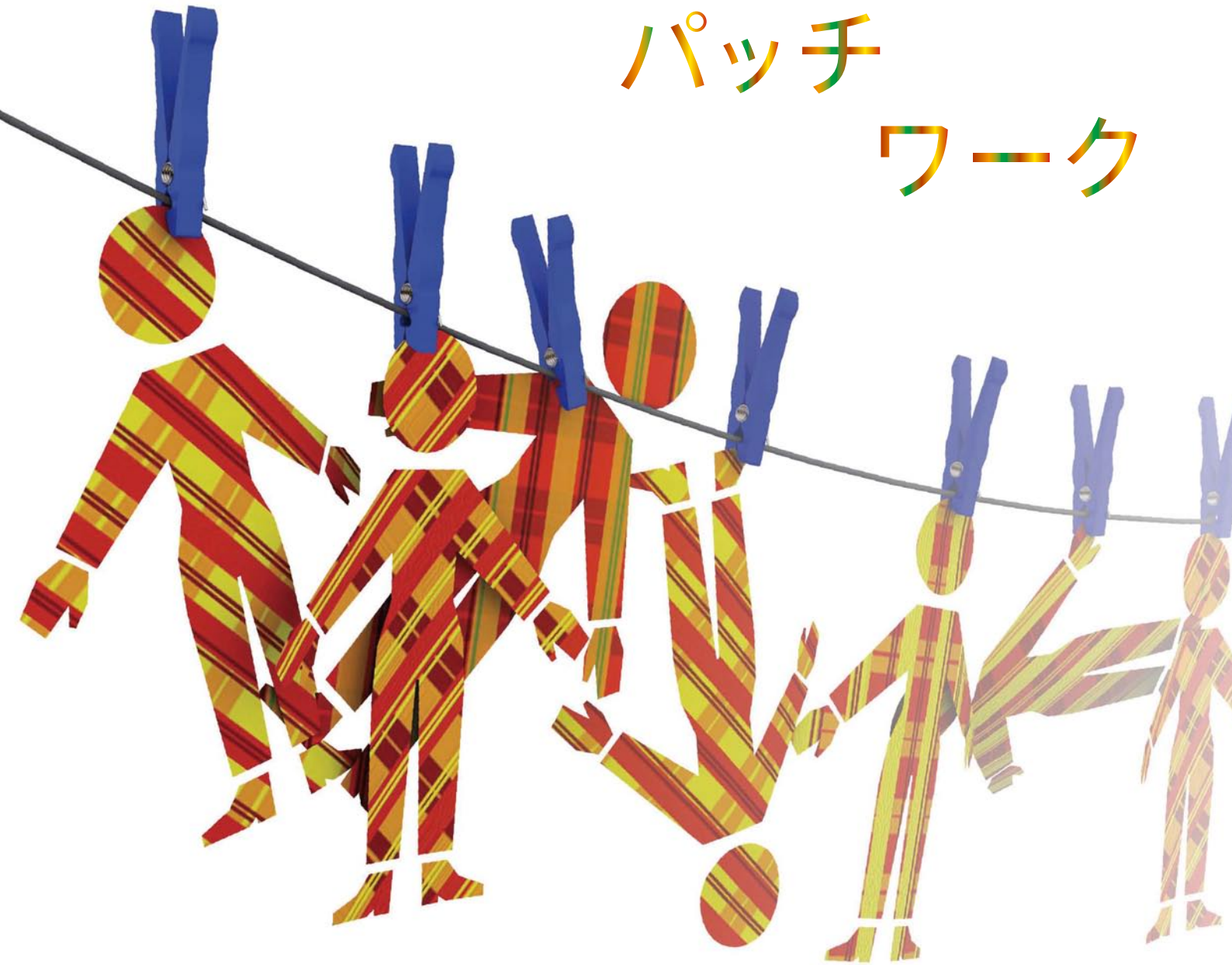
ISSN 1880-0556

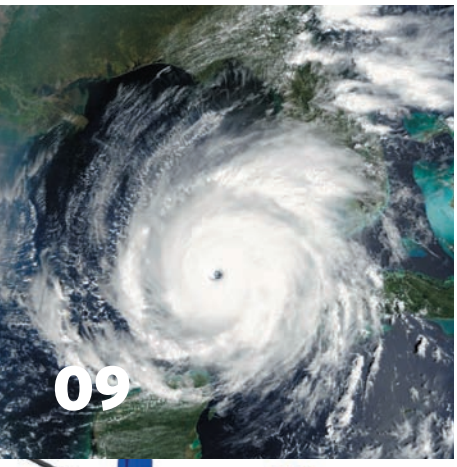
nature DIGEST

日本語編集版
DECEMBER 2005
VOL.02, NO.12
12

ヒトは パッチ ワーク



npg nature asia-pacific



nature DIGEST

12 volume 2 no.12
December
www.naturejpn.com/digest

© 2005 年　NPG Nature Asia-Pacific
掲載記事の無断転載を禁じます。

NEWS FEATURE

ヒトはパッチワーク

HIGHLIGHTS

02 vol. 437 no. 7062, 7063, vol. 438 no. 7064, 7065, 7066

EDITORIAL

04 塵も積もれば

NEWS@NATURE.COM

05 地震警報の発動をスピードアップ？

06 Y染色体は始祖を表す

NEWS

07 「倫理的に」胚性幹細胞を得る方法が映しだす政治的亀裂
Carina Dennis and Erika Check

NEWS FEATURE

09 ハリケーンの成長を予測する
Mark Schrope

12 ヒトのつぎはぎを理解する
Erika Check

16 ラグビーの夢とパーキンソン病
Alison Abbott

JAPAN NEWS FEATURE

20 幹細胞とがん、新たな治療法への期待
西村尚子

BUSINESS NEWS

22 技術のわな
Virginia Gewin

JAPANESE AUTHOR

24 とことん論理的に考え、魂を注ぎこんだときにブレークスルーが生まれる――東原和成
小島あゆみ

NEWS & VIEWS

26 ヒトの多様性をもっとよく知るために
David B. Goldstein & Gianpiero L. Cavalleri

発行人：アントワーン・ブーケ
編集：北原逸美、セラ・ハリス
デザイン／制作：村上武
広告：浅見りの子
マーケティング：吉原聖豪

NPG ネイチャー アジア・パシフィック
〒162-0843
東京都新宿区市谷田町 2-37
千代田ビル
Tel. 03-3267-8751　Fax. 03-3267-8754

©2006 NPG Nature Asia-Pacific

Vol.437 | no.7062, 7063 Vol.438 | no.7064, 7065, 7066

鳥インフルエンザのタミフル耐性株を確認
A patient with an oseltamivir-resistant strain of bird flu virus

今年の 2 月に、ひとりのベトナム人少女が感染した鳥インフルエンザウイルス H5N1 株は、抗ウイルス薬オセルタミビル（商品名タミフル）に耐性を示すことが、河岡義裕たちによって明らかにされた。少女は回復したが、この発見により、H5N1 型の流行が起きた場合に、オセルタミビルによる治療だけでは不十分かもしれないという懸念が生じている。

また状況から見て、少女が鳥から直接感染したのではなく、兄弟から感染した可能性もある。しかし、この真偽を見極めるためにはまず、この症例に似た、ヒトからヒトへの感染が疑われるインフルエンザの症例をもっと数多く調べて検証する必要がある。

オセルタミビルは、ウイルスの酵素ノイラミニダーゼの阻害剤である。今回、研究チームは、このウイルス株のノイラミニダーゼに見られる突然変異がオセルタミビル耐性の原因であることを突き止めた。ところが、この耐性ウイルスをフェレットに感染させたところ、やはりノイラミニダーゼを阻害する別の薬剤ザナミビル（商品名リレンザ）には感受性を示すことがわかった。「H5N1 型インフルエンザの大流行に備えて、オセルタミビルに加えてザナミビルも備蓄しておけば助けになるだろう」と河岡たちは結論づけている。

20 October 2005 Vol.437/Issue 7062
brief communications p.1108 参照

DNA の B-Z 接合部の構造：左巻き DNA が右巻きに変わるところ
THE B TO Z OF DNA: Left-handed meets right-handed DNA

左巻きの DNA（Z-DNA）の存在は 1979 年に報告され、*Nature* の表紙を飾った。今週の表紙は、左巻きの DNA と「普通の」右巻き DNA（B-DNA）の間の接合部の結晶構造が決定されたことにちなんだものである。DNA の一部分が Z-DNA に変化するごとに、2 個の B-Z 接合部ができる。Z-DNA は転写やほかの生理過程において一時的に形成されることが多く、その後緩和して、よりエネルギーの低い B 型になる。3 次元構造から、この接合部は非常にきっちり詰まっており、1 個の塩基対が二重らせんから押し出され、塩基が 1 個ずつ接合部の両側からはみ出していることがわかる。このような調整がなされているために、主要な安定化要因である塩基の積み重なりが保たれている。押し出された塩基は DNA 修飾部位らしい。表紙では、B-Z 接合部を含む分子を中央に、左側を占めるのは当然のことながら「左巻き」の Z-DNA、右側は B-DNA である。

20 October 2005 Vol.437/Issue 7062
letters p.1183, N&V p.1097 参照

チップ上で光をスイッチ
Chopping light on chips

情報技術の分野では、電気だけでなく光も使ってデータを伝送し処理すること、すなわち、エレクトロニクスからオプトエレクトロニクスへの転換がますます求められている。問題は、超小型電子チップを作るための重要な素材であるシリコンでは、光をあまりうまく扱えないことだ。今回、もう 1 つの一般的な半導体であるゲルマニウムで、シリコンチップ上にオプトエレクトロニックデバイスを形成できることが示された。ゲルマニウムをベースにする Kuo たちの「光スイッチ」は、シリコンをベースにする標準的なチップ技術で容易に集積化可能であり、小型で高速・低電力の光電子回路実現への道を拓くかもしれない。

現在、オプトエレクトロニックデバイスの多くは、ガリウムヒ素やインジウムリンなどエキゾチックな元素の合金、いわゆる III-V 族半導体から作られる。これらの材料はシリコンにうまく付着しないため、しばしば別々のチップ上にのせねばならず、製造工程が複雑になり、コンパクト性や頑健性を損なう。ゲルマニウムは、シリコン上でもっと容易に「成長」するが、光ベースの情報処理に有効であることはこれまで立証されていなかった。

Kuo たちが報告している「光変調器」は、光信号を効率的にオン／オフできるため、ちょうどパルス化した電気信号のように情報がコード化されて転送される。このデバイスは、純粋ゲルマニウムとゲルマニウム・シリコン混合物の非常に薄い層を交互に重ねたサンドイッチ状になっており、照射された光ビームを制御するのに量子効果を利用するので、量子井戸デバイスと呼ばれる。

27 October 2005 Vol.437/Issue 7063
letters p.1334, N&V p.1244 参照

ハップマッププロジェクト：ヒトに見られる遺伝的多様性の詳細確実な根拠
THE HAPMAP PROJECT: Chapter and verse on human genetic variation

ヒトの間では、30 億塩基対からなるゲノムのほとんどが同じであるが、個体差の原因となる 30 万～60 万ヵ所の重要な変化に注目することは既に遺伝病の同定や治療につながり始めている。このような単一ヌクレオチドの変化は、しばしば「組」として、つまりハプロタイプとして遺伝していく。国際ハップマッププロジェクトは、100 万ヵ所以上の 1 塩基変化に基づいて、数個のヒト集団におけるハプロタイプ地図を作成してきた。今週号には、その最初の画期的成果が掲載されている。表紙は、地理的位置の異なる 3 つの集団について、CFTR（嚢胞性繊維症）遺伝子周辺のゲノムの一部を表したものである。各集団に共通の多型の組（濃色部分）と、経時変化が大きく組として遺伝しない領域（その間に現れる灰色の線）との境界ははっきりしている。莫大な情報を有するこの遺伝的変動地図は、http://www.hapmap.org において一般に無料で公開されている。作画は Ben Fry による。

27 October 2005 Vol.437/Issue 7063
articles p.1299, N&V p.1241 参照

藻類の多くはビタミンを要求する
Many algae need their vitamins

多くの人々が栄養補給のためにビタミン剤を口に放りこんでいる。今回、300 種を超す藻類について研究が行われ、その半数以上が我々と同じようなことをしているとわかった。こうした藻類は自力でビタミン B_{12} を合成することができないため、外部の供給源に依存しているのである。

A Smith たちは、藻類は必要とするビタミンを細菌から得ているらしいと考えている。彼らが藻類 326 種の成長について調べたところ、171 種がタンパク質合成および成長に重要なビタミン B_{12} の合成能を欠いていることがわかった。

Smith たちはまた、藻類の進化の過程でビタミン B_{12} の合成能はおそらく複数回失われ、その結果数多くの種が細菌との密接な関係を築き上げたのではないかとも述べている。News and Views で R Anderson は「ビタミン B_{12} を産生するさらに別の細菌が見つかると思われる」と語っている。

3 November 2005 Vol.438/Issue 7064
letters p.90, N&V p.33 参照

©2006 NPG Nature Asia-Pacific

※「今週号」とは当該号を示します。

能力の向上したシリコン：光の速度を制御するチップ

SILICON ENHANCED:
A chip to control the speed of light

フォトニック結晶は、半導体の結晶格子が電子を制御するのとよく似たやり方でフォトンの性質を制御するように加工すれば、オプトエレクトロニクス用のシリコンチップになる可能性がある。IBM の T.J. ワトソン研究センターの Y Vlasov たちは、フォトニック結晶技術を使って、「光を遅く」した。このまだ新しい分野では、物質の吸収効果を光ポンピングによって打ち消した種々の原子系や固体系において、光パルスを大幅に遅くしたり、さらには完全に止めてしまうことさえできる。これは全光制御型のストレージから光スイッチングまでのさまざまな応用が期待できそうだ。Vlasov たちは、低損失のシリコンフォトニック結晶導波路を使った超小型フォトニック集積回路により、シリコンチップ上で光パルスの群速度を 300 分の 1 以下にまで低下させることに成功した。表紙は実験装置の走査電子顕微鏡写真である。

3 November 2005 Vol.438/Issue 7064
letters p.65 参照

地震は始まったときにその最終的な力が予測できる

Earthquake initiation predicts its ultimate strength

地震の最初の数秒は、最終的なマグニチュードがどのくらいになるのかに関する鍵を握っている可能性があるようだ。

E Olson と R Allen は過去数十年間に起きた 71 の大地震の記録を解析し、破壊の最初の数秒間に放出された地震エネルギーの周波数成分と地震の最終的なマグニチュードの間に、対応関係があることを見いだした。

この発見は、地震のマグニチュードは破壊が終わるまでは決定できないとする、広く受け入れられている見解と相いれない。この新しい解析結果は、地震の最終的な強さが地震初期の特徴からある程度予測できることを示唆しており、断層がどのように破壊するかを十分詳細に解明して、地震が始まったときにその強度を予測できる日が将来くるかもしれないという期待を抱かせるものである。

10 November 2005 Vol.438/Issue 7065
letters p.212, N&V p.171 参照

脳での性：雄の求愛行動はニューロンに書き込まれている

SEX ON THE BRAIN: Male courting behavior written in the neurons

ショウジョウバエの *fruitless* 遺伝子は、この遺伝子が変異した雄がホモセクシュアルな求愛行動をすることによって、最初に見つかった。この遺伝子の産物は雌雄で異なり、中枢神経系の特定のニューロン群で見られる。しかし、神経解剖学的には雌雄で明らかな違いは見つかっていなかった。今回、fruitless を発現するニューロン群で、雌雄で違いのあるものが脳で発見された。この違いは、ニューロン前駆細胞が雌では消失するために生じる。雄では、雄に特異的な Fru タンパク質がこのプログラム細胞死を阻害するために、前駆細胞が神経回路を形成し、その働きで雄ではなく雌に求愛するようになる。このことは、特異的な遺伝子が脳の発生、さらにその後に生じる性特異的な行動を誘導する仕組みを示している。このような観点からすれば、性的志向を既知の神経回路や性決定遺伝子の既知の作用との関係において理解できる可能性がある。表紙はこの重要な脳領域のニューロン群である。

10 November 2005 Vol.438/Issue 7065
letters p.229 参照

スーパースプレッディング現象の脅威と対策

Capturing the danger of superspreaders

ちょっとした接触で伝播するので、専門家たちが感染症の広がりを見積もるには、集団の平均に頼らざるをえなかった。一部の解析では感染症流行の経過を予測するために、R_0 という値が使われているが、これは未感染者集団内で 1 名の感染者から生じる二次感染者の平均数を表したものである。

今回 J Lloyd-Smith たちは、感染症流行がどのように発生するかを、より高度なやり方でとらえる必要性があると述べている。彼らは 8 種のヒト疾患について詳しく調べ、SARS（そしておそらく鳥インフルエンザ）など一部の感染症が「スーパースプレッディング現象」を起こす傾向が強いことを示している。これは、1 人の感染者からの二次感染者の数に大きなばらつきがある、つまり特定の感染者からの二次感染者の数が並外れて多くなるという現象である。解析の結果、天然痘や肺ペスト（2 つとも病原菌が生物テロに使われる可能性がある）を含む他の感染症はもっとむらのない広がり方をするとわかった。

「著者たちは、新興感染症は集団規模での介入よりも個人ごとに特定の戦略をとった方が撲滅の見込みが高いことを示している。それは、こうした戦略によって感染力の不均一性が高まるからである」と News and Views で A Galvani と R May は解説している。

17 November 2005 Vol.438/Issue 7066
letters p.355, N&V p.293 参照

気候変動：北米からアフリカで見られる健康への地域特有な影響

CLIMATE CHANGE: Regional health impacts from North America to Africa

今週号には、ホットな話題である気候変動の地域的影響について概説やオリジナル論文、論評が掲載されている。表紙は 1995 年 7 月の熱波襲来時に撮影されたシカゴのようす（© Gary Braasch/worldviewofglobalwarming.org）で、これは潜在的リスクの 1 つをはっきり示している。Patz たちは入手可能な証拠を考察し、気候温暖化は既に世界各地で健康障害や何千もの未成年者の死を招いており、将来のヒトの健康面に深刻な意味を持ってくるだろうとしている。最近の研究で、一部の地域が特に危険な状態にあることが示唆されている。エルニーニョ／南方振動に気候が左右される地域や、サハラ以南のアフリカ、都市型ヒートアイランド現象を被る大都市地域は、気候の影響を既に受けつつあり、こうした地域は増えていくと見積もられる。多くの場合、最も危険にさらされている地域は気候変動の原因に最も関与の少ない地域である。

17 November 2005 Vol.438/Issue 7066
review article p. 310 参照

©2006 NPG Nature Asia-Pacific

塵も積もれば

Every little helps

Nature Vol.437(1065)/ 20 October 2005

論説

ヒト胚性幹細胞研究を道徳的に認められるようにするうえで役立つ新たな方法が発表されたが、これで同研究をめぐる倫理的論争を直ちに鎮静化させることはできないだろう。

このほど *Nature* は、胚性幹細胞を作製する新たな方法について記述した２つの論文を電子版で発表した。米国ではヒト胚性幹細胞研究に対する連邦政府の助成金支給に制限が加わったため、政治的ロビー活動がはじまり、新たな資金提供機関の創設、そして海外での共同研究を容易にする国際的ネットワークの創設につながった。今回発表された論文には、新たな方向性がみてとれる。ヒト胚性幹細胞研究を道徳的に認められるものとすることを目指している点だ。

バイオテクノロジー企業 Advanced Cell Technology 社（米国マサチューセッツ州）の研究者グループによる研究では、体外受精（IVF）法の一種である着床前遺伝子診断（PGD）に似た単一細胞診断法を用いて、ドナー胚のその後の発達に影響を与えずにマウス幹細胞を作製することに成功した（Y. Chung *et al*. *Nature* doi:10.1038/nature04277; 2005）。論文著者は、この方法であれば、体外受精に使用している胚をドナーとして、ヒト胚性幹細胞株を作出することができ、胚に与えるリスクを最小限に抑えることができると述べている。

この方法の１つの限界は、このようにして作製した幹細胞が、体外受精を行うクリニックの得意客（その多くは裕福な白人）だけの限定的な遺伝子プールにしか対応しない点だ。これに対して、ホワイトヘッド研究所（米国マサチューセッツ州）の研究者グループの論文に示された第２の方法は、どのドナーにも対応する幹細胞を作りだすことができる。

すでにマウスでテストされている改変細胞核移植（ANT）法では、ドナーの細胞核が卵に移植される前に、この細胞核の１つの遺伝子のスイッチをオフにする（A. Meissner & R. Jaenisch *Nature* doi:10.1038/nature04257; 2005）。この遺伝子は胚が子宮に着床するために必要なため、この胚は、着床期以降は成長が止まる。生命倫理に関する大統領諮問委員会のメンバーで、スタンフォード大学（米国カリフォルニア州）で生命倫理学を研究する William Hurlbut は、この胚には、正常な胚のような細胞組織が形成されておらず、発生能もないことから、正常な胚と同等の道徳的地位を与える必要はないと主張している。

今回発表された方法のいずれかが、ヒト胚性幹細胞研究をめぐる政治的行き詰まりを打開するために、何らかの貢献をするのかどうかは今のところわからない。PGD 法は、今年に入って議会で非難された。８細胞胚の１つの細胞（割球）が分裂して、体外受精や胚性幹細胞培養に使えるようになるまで体外受精の処置を遅らせると、胚を通常よりも高いリスクにさらすことになる、と専門家は批判する。遺伝学の研究者や体外受精の専門家は、今回発表された方法を人間について調べてみるだけの価値があるかどうかを判断しなければならない。

これに対して、ANT 法は、「いつから生命がはじまるのか」という問題が前提となっている。科学者は、この問題の答えを出せずにおり、科学者以外の人々の間では答えについて合意が得られていない。ハーバード大学の何人かの科学者は、ANT 法は、すでに難易度の高い処置をますます厄介なものにして、治療法の進歩を遅らせるだけだと主張している（*N. Engl. J. Med.* 351, 2791-2792; 2004）。もう１つの問題点は、道徳的にみて、着床に必要な組織を形成できない胚を作りだすことと、そのような組織の形成された後でこの組織を胚から除去することとの間にちがいがあるのかどうか、ということである。

今回発表された方法が、どの程度、倫理的論争に役立つのかという点については、今後の検討を待たなければならない。もし Hurlbut のような推進派が、十分な数と影響力をもっていれば、規制や研究助成金支給に関する政策を、ヒト胚性幹細胞研究にとって有利な方向へ変えるうえで役立つ可能性はある。

今回の発見によって提起された科学的論点と倫理的論点は複雑であり、*Nature* としても２つの論文を掲載してはいるが、それらをこの論点の答えとして支持していない。むしろ、*Nature* は、倫理面の監視を厳重に行うことを条件として、利用可能なすべての技術を使ったヒト胚性幹細胞研究に対して十分な助成を行うことを支持する。新たな方法の科学的側面について報告がなされたのであるから、今度は、これら２つの方法の長所と短所、そしてヒトにおける実施可能性を厳しく評価する番であろう。

©2006 NPG Nature Asia-Pacific

地震警報の発動をスピードアップ？

Could we speed up quake warnings?

地震発生の瞬間にその規模がわかるかもしれないことが、データの分析でわかった。

doi:10.1038/news051107-9/9 November 2005

David Cyranoski

地震警報システムがさらに改善されることになるかもしれない、意外なデータが出てきた。地震発生から最初の1秒間の情報で、その地震が最終的にどれだけの大きさになるかがわかるのだという。もしそれが本当なら、関係機関は地震警報を今よりも数秒早く出すことができるようになるだろう。短縮される数秒間は貴重な時間となるはずだ。

警報が数秒早くても、たいしたことには思えないかもしれない。しかし、それだけの時間があれば、走っている列車を停止させ、ガスの供給を止めることができる。さらにその情報は、地震発生時に地下深くの岩盤の破壊がはじまったあと最初に到達する地震波（P波）から得られる。このため、地表に伝わる震動がビルを破壊しはじめる、その数十秒前に警報を届けることができる可能性がある。

日本には現在、P波を検出してから3秒後に警報を出すシステムがある。警報自体は、地震の破壊的なエネルギーよりも速く伝わる。警報の発動までにかかる時間を確実に縮めることができる方法があれば、それはとても意義があると専門家は話す。

しかし、今回のデータ分析[1]には議論の余地がある。地震の最終的な規模を地震発生の初期に決定することは理論的に可能かという問題は、地震学者の間で長く続いてきた議論で、今回の研究もこの議論に1つの材料を投じるものだ。

日本の研究をもとに

ほとんどの地震はきわめて短い時間しか続かない。マグニチュード4の震動は通常、1秒足らずで減衰する。マグニチュード5の地震では数秒続くこともある。マグニチュード7あるいは8の破壊的な地震の場合は、それが数十秒ということもある。

「カスケードモデル」とよばれる従来の理論では、地震の最終的な規模は地震が終わるまでわからない。断層線に沿った地震破壊の広がりは、断層の個々の部分における応力に依存するからだ。最初の破壊点だけに注目しても、そこから断層の各地点における応力がわかるわけではないことを考えると、最初の断層滑りをもとに、滑りがどれだけ広がるか、どれだけ長く続くかを知るのは不可能のはずだ。

しかし、日本の研究がこの考えに異を唱えた。1980年代、システムアンドデータリサーチ社（東京都国立市）の社長で地震工学者の中村豊は、最初の数秒間のP波の周波数をみれば、その地震が警報を必要としない小さな地震なのか、またはマグニチュード6を超える地震になるのかを見分けられることを発見した[2]。

カリフォルニア大学（米国）のRichard Allenは「要するにP波の周波数が高い場合は地震が小さいことを、低い場合は大きいことを意味する」と説明する。

わずか1秒で

Allenは*Nature*11月10日号の論文で、判断に数秒かかる中村の方法よりもさらに進んで、最初の1秒間の情報で小さな地震と大きな地震を見分けることができるかもしれないことを示した[1]。

「マグニチュード6を超えた24回の地震を含む、世界中で起きた71回の地震のP波を分析したところ、最終的な地震の規模を最初の数秒間の情報から『予測』できるかもしれないことがわかった」とAllenは話す。さらにこれらの地震のうち、60回を超える地震では、最初の1秒間の情報だけで十分だったという。

GETTY / / WARRICK PAGE / NEWSCOM

しかし、東京大学大学院理学系研究科の井出哲講師（地震学）はこの結果に納得していない。「マグニチュード6.5を超え、数秒以上続く地震の場合、最初のP波の情報とその規模との相関はあまりみられない」と井出は指摘する。

Allenは、このデータが期待されるほどきれいなものではないことを認めており、「この方法は決定的な手段というわけではない」と話す。しかし、地震発生から数秒以内に警報を出すことを目標にしているカリフォルニア州の地震警報システムの計画に、彼の今回の考えが役立てばとAllenは期待している。 ■

1. Olson E., *et al. Nature*, **438**. 212 - 215 (2005).
2. Nakamura Y. *Proc. 9th World Conf. Earthquake Eng*, **VII**. 673 - 678 (1988).

©2006 NPG Nature Asia-Pacific

Y 染色体は始祖を表す

Y chromosomes reveal founding father

ある男の遺伝子をアジアで広めたのは、征服と妾の力かもしれない。

doi:10.1038/news051024-1/24 October 2005

Charlotte Schubert

Y 染色体の遺伝学を利用した研究によると、中国北部とモンゴルに住む男性のうち約 150 万人は、あるひとりの男性の子孫であるらしい[1]。歴史的資料から、その男性はギオチャンガ（覚昌安）ではないかと考えられている。ギオチャンガは 16 世紀半ばの人物で、1644 年から 1912 年まで中国を支配した清朝の始祖ヌルハチ（1559 ～ 1626）の祖父にあたる。

この分析は、2003 年に議論を巻き起こした研究と似たものだ。2003 年の研究では、現在の男性の約 1600 万人がモンゴルの征服者チンギスハン（成吉思汗、1162 ？～ 1227）の子孫だとされた[2]。

ギオチャンガの男性子孫は代々、チンギスハンの子や孫と同じく広大な地域を支配し、多くの側室や妾を囲ってぜいたくに暮らしていた。10 月の *American Journal of Human Genetics* に掲載された論文で、これはすぐれた生殖学的成功戦略だったとされている。

ウェルカムトラスト・サンガー研究所（英国ヒンクストン）で、これら 2 つの研究を主導した Chris Tyler-Smith は「このような男性の生殖学的優位性は、ヒトの遺伝学的特性として思いのほか重要なものかもしれない」と話す。

定着した Y 染色体

こうした征服者がもつ巨大な生殖能力の証明は、歴史的資料と遺伝学的解析をすり合わせることによって行われる。情報としての価値が最も高いのは Y 染色体だ。Y 染色体は小さいが、あらゆる男性の細胞の中にあり、比較的変化しにくい。

ほかの染色体は、染色体どうしでめまぐるしく遺伝情報を交換する。しかし、生殖時に Y 染色体が対をなす X 染色体は圧倒的に大きく、遺伝子交換に必要な相同性が低い。つまり、Y 染色体は父から息子へと代々不変的に受け継がれるため、系譜の手がかりを示す比較的安定したマーカーとなる。

今回の分析で Tyler-Smith 率いる英国と中国の研究チームは、東アジアの男性約 1,000 人の Y 染色体を調べた。Y 染色体のさまざまな部位について DNA 配列を比較すると、対象者の 3.3% が互いにとてもよく似ていることがわかった。この遺伝的類似性は、約 600 年前に存在したひとりの男性が祖先であることを示唆するものだ。誤差は数百年程度だという。

かくも大量の Y 染色体をのこした人物を特定するため、Tyler-Smith らは史書をひもといた。行き当たったのがギオチャンガだ。ギオチャンガの子孫は 1644 年に中国で満州人による征服を成し遂げ、清朝を開いた。

ギオチャンガ以来世襲で受け継がれた巨大な貴族階級による支配は、1912 年まで続いた。下級貴族までが妾を多数もっており、ギオチャンガの染色体を広める役割を果たしていたものと思われる。

満州族が交わりをもった民族の数は限られている。そして Tyler-Smith の説を裏づけるように、今日ギオチャンガの Y 染色体が多く認められるのはこうした民族である。

ギオチャンガの Y 染色体の優位性に唯一匹敵するのはチンギスハンで、子孫にあたる男性は約 2.5% いると Tyler-Smith は語る。

誰の Y 染色体？

染色体の起源について、正確な年代を突き止めるのはむずかしく、歴史上の人物を特定するとなれば、なおさら正確さを欠くと遺伝学者はいう。

「しかし遺伝学者なら誰でも、われわれは生きた化石なのだと認識している」とロンドン大学ユニバーシティカレッジの Steve Jones は話す。Jones はギオチャンガ仮説について「ありえないとはいえない」とも語る。リーズ大学（英国）の人類遺伝学者 Martin Richards は、Y 染色体の共通の起源を示す Tyler-Smith の分析は、彼が知る研究のなかでもきわめて綿密なものだと話す。

しかし、異を唱える向きもある。スタンフォード大学の Luca Cavalli-Sforza は、ギオチャンガと決めつけられるほど Y 染色体の起源は年代が特定できるものではないという。彼はチンギスハンの研究にも異論を述べており、いずれの研究結果も扇情的にすぎるとしている。

今回の研究結果は、ギオチャンガの確固たる子孫の Y 染色体を調べれば裏づけることができるだろう。しかし「言うは易く、行うは難し」だ。

1912 年に貴族階級は 8 万人を数えたが、1960～70 年代の文化大革命の際に迫害の恐怖のため、人々は上流階級の出であることを隠そうとした。多くの資料も消されてしまった。現在、ギオチャンガにさかのぼる系譜が確認されている男性は何人かいるが、DNA の提供には応じようとしないという。

ギオチャンガとチンギスハンの研究結果がいずれも正しいのならば、Y 染色体の勝利は階層制や家長制、征服のうえに成り立つものなのかもしれない。Jones は「人間の脆弱性や弱点、不幸の記録こそが歴史だという認識が正しいことを、この研究は教えてくれる」と語る。■

1. Xue Y., *et al. Am. J. Hum. Genet.*, **77**. published online (2005).
2. Zergal T., *et al. Am. J. Hum. Genet.*, **72**. 717 - 721 (2003).

©2006 NPG Nature Asia-Pacific

「倫理的に」胚性幹細胞を得る方法が映しだす政治的亀裂

'Ethical' routes to stem cells highlight political divide

Nature Vol.437(1076-1077)/20 October 2005
Carina Dennis and Erika Check

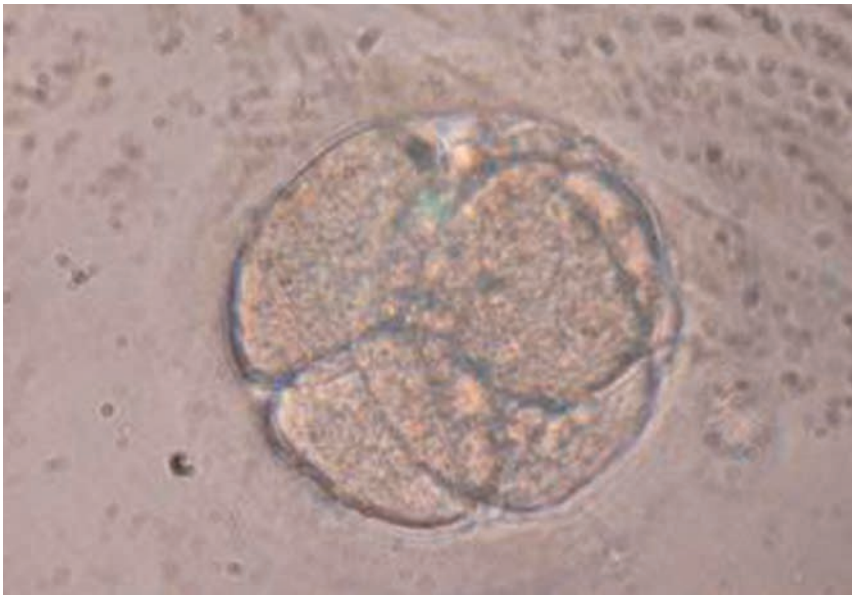
生存能力のある胚の破壊を避けようとする新たな方法が開発された。

ヒトの胚性幹細胞（ES 細胞）を使う研究には、宗教的、倫理的問題があるため、研究者はこれを回避する方法を模索せざるをえなくなっている。その初めての試みとして、生物学者が、生存能力のある胚の破壊を伴わずに幹細胞を作製する 2 つの方法の詳細を発表した。

いずれの方法もマウスを使った実験で成功しており、原理的にはヒトの胚にも応用が可能である。しかし、この 2 つの方法をどう評価するかについては、科学者、倫理学者、政治家の意見が分かれている。

胚性幹細胞（ES 細胞）は、分化して体内のどの組織にもなりうるため、さまざまな治療法に応用できる可能性がある。もし患者の体内にある 1 つの細胞から ES 細胞をクローニングできれば、そこから分化する細胞株は、その患者と遺伝的に適合する。このようなことをするのが「治療用クローニング」という方法で、ドナー細胞から取りだした細胞核を、あらかじめ遺伝物質を除去しておいた卵に挿入して行う。今年 5 月、韓国の研究者がこの方法を使って、患者と遺伝的に適合するヒト ES 細胞の作製に初めて成功した（*Nature*2005 年 5 月 26 日号 p.393 参照）。

しかし、胚を破壊して細胞株を作りだす行為に内在する倫理的問題は、とくに宗教団体など一部の人々にとっての許容範囲を超えており、数多くの国々で実施可能な研究に制限が加わっている。たとえばドイツでは、2002 年 1 月以降に作出された ES 細胞株の使用が法律で禁じられており、違反者には最高 3 年の懲役刑が定められている。また、米国では、ES 細胞研究に対する連邦政府の研究助成金は、2001 年 8 月以前に作出されたわずかな細胞株を使った研究にのみ支給されている。



UPI PHOTO SERVICE/NEWSCOM

火中の「倫理」の栗：どの時点で、胚は胚でなくなるのか。

これに対して、今、米国上院では、この問題をめぐって激しい議論が交わされており、この制限の緩和が検討対象になっている。制限緩和に反対の立場をとる一部の上院議員は、生存能力のある胚を破壊する必要のない「別の」幹細胞作製法によって倫理的対立を解消しうる、という考え方を示した（*Nature*2005 年 7 月 21 日号 p.309 参照）。

そのような「別の」方法は、これまで純粋に理論的なものでしかなかった。ところが、このほど 2 つの研究チームが、「別の」方法を開発し、マウスを使った実験で成功したことを報告する論文が *Nature* 電子版で発表された。マサチューセッツ工科大学（米国）の Rudolf Jaenisch と Alexander Meissner の論文では、治療用クローニングの一変種である改変細胞核移植（ANT）法について記述されている。この方法では、患者の体内から取りだした移植用細胞に含まれる 1 つの遺伝子のスイッチをあらかじめオフにしておいてから、その細胞核を受精卵に移植する。その結果、卵は、1 つの

©2006 NPG Nature Asia-Pacific

正常な球状細胞（胚盤胞）に成長し、そこからES細胞を作製することができる。ただし、この胚盤胞は、上記遺伝子が不活性化しているため、子宮に着床し、赤ん坊に成長する能力はない（A. Meissner and R. Jaenisch *Nature* doi:10.1038/nature04257;2005）。

一方、Advanced Cell Technology社（米国マサチューセッツ州ウスター）のRobert Lanzaの研究グループが発表した論文によれば、8細胞胚から1つの細胞（割球）が取りだされ、そこから新たなES細胞株が作製された。なお、1つの細胞が取りだされた胚は、その後も発生が進み、一応健康にみえるマウスに成長した（Y. Chunget al. *Nature* doi:10.1038/nature04277;2005）。

この方法は、体外受精で用いられる着床前遺伝子診断（PGD）に似ている。PGDでは、着床前に8細胞胚から1つの割球を取りだして遺伝子検査が行われる。Lanzaたちの研究成果は、体外受精に使用するヒトの胚を子宮に着床させる前の段階で利用して、新たな幹細胞株を作出する可能性を示している。

いずれの研究もきわめて質の高いものといえるが、それぞれの方法の倫理的効用については大きく意見が分かれている。一部の科学者は、PGD法の方がより納得がいくと考えているようだ。

拮抗した議論

「私としては、PGD法によって、胚を破壊するという倫理的ジレンマから逃れられると考えている。」こう語るのは、モナシュ大学（オーストラリア・メルボルン）で生殖生物学を研究するAlan Trounsonだ。オーストラリアでは、治療用クローニングが一時停止されており、今年末に審査が行われる予定になっている。Trounsonは、同国内の主な医学研究資金提供機関に、ヒトPGD胚を使った類似の研究のための資金を申請している。

ただし、この方法によって得られる細胞株は体外受精を実施しているカップルの胚に由来するものだけとなり、患者とは遺伝的に適合しないという実用面での短所がある。それに倫理学者は、取りだされた割球自体に生存の可能性があるのかどうかという問題に心を悩ませている。「特定の条件下で培養すれば、細胞分裂し、分化して、胚と同じ特性をもつようになりえる」。生殖遺伝学研究所（米国シカゴ）の所長Yuri Verlinskyは、こう説明する。

PGD胚を使った出産例の数からは、発生初期に1つの細胞を抽出しても赤ん坊に何らの影響も及ばないことが示唆されるが、長期的には微妙な影響が出る可能性は残っている。「赤ん坊は生きて生まれてくるが、発生初期の胚に何もしなかった場合とまったく同じ赤ん坊なのかどうかという疑問が残る。このような方法を支持することには違和感があるのだ」。こう語るのは、スタンフォード大学（米国）の顧問教授でANT法の支持者として有名なWilliam Hurlbutだ。

このため、PGD法は、ディッキー修正条項によって認められる可能性は低い、とHurlbutはいう。この修正条項は、胚を危険にさらし、または破壊するような実験に対する連邦政府の助成金支給を禁止する内容になっており、毎年、米国議会を通過している。そして、Hurlbutも委員の一人であるジョージ・W・ブッシュ大統領の生命倫理に関する諮問委員会では、ES細胞の新たな作製法に関する白書を今年の5月に発表し、PGD法を否定している。

胚の遺伝的構成を改変するANT法について懸念する科学者もいるが、ANT法のほうが保守的な倫理学者や宗教家に受け入れられているようだ。「これは人工的なコンセプトで、よい感じがしない。遺伝子操作をして、胚の破壊と本質的に変わらないことをしておいて、胚を利用するのだ」とTrounsonはいう。このため、ANT法は、ディッキー修正条項に触れる可能性があると主張する者もいる。

ハーバード大学医学系大学院（米国ボストン）のGeorge DaleyもANT法には納得していない。その理由の1つは、遺伝子改変の影響が8細胞期にならないと現われないことだ。「この段階にならないと、正常な胚とこの方法によって作りだされた胚とのちがいはわからない」と彼はいう。

これに対してHurlbutは、改変された胚には道徳的地位がないと考えている。「胚が脳死に相当する状態になったと考えてください」と彼は語る。同じ見解なのが倫理公共政策センター（米国ワシントンDC）のアナリストEric Cohenで、「これで政治的論争での力関係が変わる」と語った。

HurlbutはANT法を推進するために全力を尽くしており、科学者、倫理学者、宗教家が署名したANT法支持の公開書簡を取りまとめた。2004年8月には、米国のカトリック教会で指導的な地位にあるWilliam Levadaを説得し、ブッシュ大統領にANT法の検討を促す書簡を送らせている。生命倫理に関する大統領諮問委員会が発表した白書でも、ANT法に対する暫定的な支持が記されている。

別の論者は、関係者が今回の一連の研究発表に過剰な反応をしている点を警告している。「科学が発達して、胚を使う必要がなくなれば結構なのだが、今の段階で、政策当局者が『この論文が出たので、これをもとに政策を決めることにする』というのであれば、それは大きな誤りだ」。医学研究振興連合（米国ワシントンDC）のSean Tiptonは、こう語った。

いずれにせよ、何が生命あるいは生命となりうるものなのか、という倫理的論争は、今後、関係者を悩ませることになりそうだ。「胚とは何かという定義を決めるのが難問だ。でも、これを決着させる必要がある。さもなければ、この種の議論が、これからも延々と続いてしまう」とHurlbutは述べた。■

©2006 NPG Nature Asia-Pacific

Winds of change

ハリケーンの成長を予測する

Nature Vol.438(21-22)/3 November 2005

目をねらう：ハリケーンの強さを変化させるものを明らかにするには、ハリケーン中心部のデータを集めることが必要だ。

J.SCHMALTZ / MODIS / NASA GSFC

北大西洋と北太平洋東部で発生する強い熱帯低気圧であるハリケーンは、ほんの数時間で強さを増すことがある。しかし、その詳しい理由はわかっていない。Mark Schrope がハリケーンの目の中に飛びこむ観測機に同乗し、取材した。

10 月のある日。ハリケーン「ウィルマ」はその日のうちに、トロピカルストーム（熱帯性暴風雨）から、大西洋海盆で生まれたものとしては記録上最強のハリケーンへと成長した。この変ぼうをだれも予測できず、メキシコのユカタン半島は思いがけなく、ハリケーンの激しい風雨にさらされることになった。

ハリケーンが通るとみられる進路の予測は、ここ数十年間で劇的に進歩している。たとえば米国海洋大気局（NOAA）によると、ハリケーンが上陸する 72 時間前に作られる「進路予測」の精度は、1970 年から 50% 以上の改善をみせている。しかし一方で、ハリケーンの強さを予測するモデルは比較的遅れたままだった。ハリケーン内部の力学を支配する乱流現象はきわめて複雑だ。そして、乱流そのものや、ハリケーンの強さに乱流が果たす役割の理解が進まないなかで、ハリケーンの全体的な長期予測は大きく改善されてこなかった。

今年、そうした状況の改善が米国中のハリケーン研究センターにとって、緊急の課題となった。今年の大西洋のハリケーンは記録上、最も活発だった。そのシーズンの間、いくつかの新しい研究計画がハリケーンの強さの問題に取り組んだ。こうした動きは遅すぎたかもしれない。最近出された 2 つの研究では、地球温暖化のため、ハリケーンが将来さらに猛烈なものになるかもしれないという[1,2]。それが本当なら、ハリケーンの被害を受けやすい沿岸地域に住んでいる数百万人の住民は、これまでよりも大きな危険にさらされるわけで、高精度な予測の重要性がさらに高まることになる。

ハリケーンの専門家で、コロラド州ボールダーにある「大学間大気科学研究協力機構」の代表である Richard Anthes は「進路と強さに関する正確で信頼できる予測が可能になれば、社会に大きな利益をもたらすだろう。膨大な量のエネルギーを節約し、ばく大な数の人命を救うことになる」と話す。

最も大規模な新しい研究計画の 1 つが、3 年間で 300 万ドル（約 3 億 5,000 万円）の予算をかけ、ハリケーンの強さがいつ、どのように、なぜ変化するのかを調べる計画だ。この計画は「ハリケーン降雨帯強度変化実験」（RAINEX）といい、全米科学財団（NSF）が研究資金を出すもので、航空機による多数の

©2006 NPG Nature Asia-Pacific

M.SCHROPE

研究者たちは P-3 型航空機に搭乗してハリケーン「リタ」を横切って飛び、データを集めた。

観測データと実験的なコンピューターモデルを組み合わせた研究が行われる。今年 8 月と 9 月、RAINEX 計画のため、ドップラーレーダーを装備した航空機 3 機がハリケーンの中心部を飛んだ。使用された航空機はすべて WP-3D（通称オライオン）という型のハリケーン観測機であり、一般的には P-3 の型名で知られている。そのうち 2 機は NOAA が保有している。3 機めは米海軍が保有し、ハリケーン観測用としては現在最も進んだドップラーレーダーである ELDORA を搭載している。

次々と襲来

4 年前に RAINEX 計画が初めて提案されたときには、研究者のだれも研究計画がはじまる最初の年にほとんど「理想的」ともいえるハリケーン群が現れるだろうとは予想していなかった。今年、沿岸住民が何度もハリケーンに襲われていたその間、RAINEX の研究チームは、いつかそのような惨事を防ぐのに役立つ可能性のある大量のデータを集めていたのだ。

8 月にはハリケーン「カトリーナ」が、目の周囲に対称に降雨帯を作った。ハリケーンの強さを弱める可能性のある特徴が発達せず、予報官たちはやきもきした。9 月にはハリケーン「オフィーリア」が、米国南東の沿岸に継続的に停滞したことで、研究チームはハリケーンが比較的低温の海水上で、どのように強さを維持するのかを観測することができた。またその後、同じ 9 月にハリケーン「リタ」が突然その強さを増し、最高ランクのカテゴリー 5 に達した。

リタがカテゴリー 2 に弱まった後、私はその中心部へ飛行する P-3 機のうちの 1 機に乗せてもらった。同乗したワシントン大学（ワシントン州シアトル）の Brad Smull はハリケーン予測のむずかしさについて、「リタはわずか 8 時間の飛行の間に、カテゴリー 3 からカテゴリー 5 まで強まった。これはとてもエキサイティングな現象だった」と飛行機のエンジン音とハリケーンの騒音が響く機内で話してくれた。リタの目に達するため、ハリケーンの中を繰り返し飛ぶことは、独特の興奮をよび起こす経験だった。ハリケーン観測機に乗るのが初めての私には、ハリケーンが比較的弱くなっているとはとても思えなかった。ときどき飛行機がガクンと動くと、自分の体を支えるために P-3 の天井についている手すりを強く握りしめるというありさまだった。

RAINEX が調べている仮説の 1 つは、ハリケーンの周囲を旋回する降雨帯がハリケーンの目にエネルギーを注入するため、ハリケーンがその強さを増すという考えだ。目のすぐ外側を吹く風（「（台風の）目の壁」といわれるもの）が強くなるとき、降雨帯は目の中へらせんを描いて移動する傾向がある。これ以外のケースとして、外側の降雨帯が自ら環状の構造を作りだすことがある。つまり、2 つめの「目の壁」を目の周囲に形成しはじめる。これが起きると、2 つめの目の壁は内側の目へのエネルギー供給を断つため、1 つめの目の壁は崩壊しはじめる。そして、一部のケースでは 2 つめの目の壁が主要な目の壁になるのに十分なほど存続し、さらにもっと強くなりはじめることさえある。

いつ、どのようにこの目の壁の交替が起こるのかを正確に知ることは、ハリケーン予測で重要だ。しかし、この現象を理解することは、ハリケーンの中のエネルギーの流れを調べることであり、これは簡単な問題ではない。

ハリケーンには、蒸発によって海洋から大気に熱が運ばれるときにエネルギーが供給される。水蒸気は、上昇し、雲に凝結する際にエネルギーを放出する。このプロセスがまた周囲の空気を熱し、上昇させる。こうした水蒸気や空気の上方への動きによって、その下の気圧が下がり、風が吹きはじめる。

意外にも、海からトロピカルストームへ運ばれるエネルギーの量と、海からカテゴリー 5 のハリケーンに運ばれるエネルギーの量にはほとんど差がない、という概算結果が示されている。ただし、ハリケーンではエネルギー輸送の大半がハリケーンの目という相対的に小さな領域に集中する理由はまだ解明されていない。エネルギー輸送が集中しているこうした領域は、ハリケーンの強さの変化にきわめて重要な役割を果たしているはずだが、大きさが小さく、すばやく動き回ることがあるので研究がむずかしい。

空中のダンス

台風の目の壁と降雨帯がどのように相互作用するのかを深く理解するためには、両方の構造を同時に観測する必要がある。しかし、ハリケーン調査のための飛行は通常、ハリケーンの目を十文字に横切って飛ぶため、それができない。RAINEX 計画は、3 機の飛行機を同時に使う。1 機は目を横切って飛び、

©2006 NPG Nature Asia-Pacific

もう 1 機は主要な降雨帯の内側の縁を飛び、3 機目は降雨帯の外側の縁を飛ぶ。こうした観測はこれまで行われたことがなかった。「このような観測を実現できたのは、本当にすばらしい」と Smull は話す。

この 3 機の飛行機による航空ダンスを調整するのは簡単ではない。3 機はコンピューター上のチャットルームとそれぞれ衛星回線でつながっており、回線を通じて飛行中の科学者たちはお互いに、そしてフロリダ州マイアミにある指令センターと「会話」することができた。飛行経路は、チャットルームの情報とレーダーデータに基づいて常に修正された。ワシントン大学の Robert Houze とともに RAINEX の主任研究者（PI）を務めるマイアミ大学の Shuyi Chen は、「飛行の調整には神経をすり減らした」と話す。

おのおのの飛行機は、ドップラーレーダーを使って雲の構造と風に関する主要なデータを集め、それをあわせて、最大の乱流が発生している場所を突き止める。しかし、レーダー情報をもとにハリケーンの 3 次元図を描くには、気温と風の垂直方向の分布が必要だ。だが、航空機は垂直方向の分布情報を調べたくても、真下に向かって降下することはできないし、5,000 フィート（約 1,500 メートル）未満の高度を安全に飛ぶこともできない。このため、研究者たちは投下ゾンデという装置を使う。重要な地点で飛行機から投下ゾンデを落とすと、ゾンデは海面に着くまでの間に、気温や気圧、風速のリアルタイムデータを無線で送ってくる。

しかし、ハリケーンの強さについて理解を深めるには、航空機からのデータだけでは足りない。米国立大気研究センター（コロラド州ボールダー）で RAINEX 計画にかかわる Wen-Chau Lee は「実をいうと、観測ではハリケーンの全体像は得られない。複数の飛行機で 8 時間の観測を行っても、得られるのはハリケーンの『スナップ写真』にすぎない。ハリケーンの 24 時間の変化を追ってはいないのだ」という。

進む研究

こうした「スナップ写真」を分析するには、コンピューターによるモデル化が必要だ。研究者たちはマイアミにある作戦本部で、実験的なモデルを使い、予測とハリケーン観測機から届くデータを比較する。

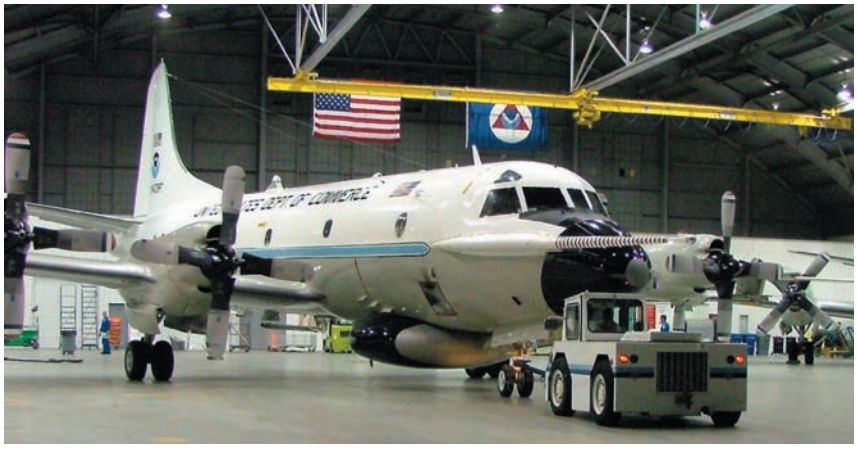
「ハリケーンがなぜ強さを変えるのかをより深く理解することができたら、ハリケーンの進路予測も改善できるかもしれない」と Lee は話す。ハリケーンの進行方向を最も大きく左右するのは広範囲にわたる外的要因だが、ハリケーン内部の力学も重要なのだ。

RAINEX のほかにも今年はさまざまな研究計画が進んでおり、こうした研究の成果は、ハリケーンの強さの変化をめぐるたくさんの疑問に答えるのに役立つだろう。研究計画のうちいくつかは、NOAA のマイアミにあるハリケーン研究部門が統括する研究プロジェクト「ハリケーン強度予測実験」（IFEX）の一部である。

IFEX は、北太平洋での暴風雨の崩壊や、太平洋東部における熱帯低気圧の初期形成過程の研究など、さまざまな計画を含んでいる。これまで研究者たちは、十分に成長した暴風雨だけを研究しがちで、暴風雨の完全な全体周期の研究が不足していた。IFEX には、投下ゾンデよりもずっと高い分解能で暴風雨の低層を観測するための無人航空機をテストしている研究もある。

こうした研究の多くがすぐに成果を上げるだろうと、多くのハリケーン専門家が確信している。Anthes もそのひとりで、地上観測データと衛星観測データの向上、それにコンピューターの性能向上により、来年以降のハリケーンの強度予測は改善されるはずだという。「ハリケーンの強さがこれ以上正確に予測できない、という根本的な理由はないと思う。きわめて高分解能のモデルと雲物理と雲力学のより深い理解が必要なだけだ」と Anthes はいう。

そのような高分解能モデルの 1 つがすでに、NOAA の「環境モデリングセンター」（メリーランド州キャンプスプリングズ）で開発中だ。このモデルは「ハリケーン天候研究･予測モデル」といい、2007 年に運用をはじめることになっている。RAINEX や IFEX、そのほか進行中の研究計画の成果を取り入れ、現在おもに使用されているモデルよりも 1 桁近く高い分解能をもつ予定だ。今後の来たるハリケーンシーズンの到来を恐れている沿岸住民にとって、そうした進歩が早すぎるということはない。■



M. SCHROPE

P-3 型ハリケーン観測機

Mark Schrope は米国フロリダ州のフリーランスライター。

1. Emanuel, K. *Nature* **436**, 686-688 (2005).
2. Webster, P. J., Holland, G. J., Curry, J. A. & Chang, H.-R. *Science* **309**, 1844-1846 (2005).

©2006 NPG Nature Asia-Pacific

Patchwork people

ヒトのつぎはぎを理解する

Nature Vol.437(1084-1086)/20 October 2005

C. DARKIN

ひとりひとりの形質を作り上げているのは、遺伝子構成上の小さな差であると長く考えられてきた。しかし実際には、個人の特徴はDNAの大きな領域の再編成によって決まるようだ。これは、疾患を解明するための鍵となるかもしれない。Erika Check が報告する。

昨年の 10 月、研究者たちは「生命の書」ともいうべきヒトゲノムの解読を終えたと発表した。これでヒトゲノムの全配列は、DNA の 4 種類の塩基が順序よく並ぶ文字列にようやく置き換えられた。そしてこのゲノム配列のテキストは、地球上のあらゆる人間で事実上同じだと考えられた。たとえば髪の色などの目立った個人差も、せいぜい 1 文字程度の誤植によるちがいでしかないのだと解釈された。そして研究者たちが取り組む次の大仕事は、そういった小さな誤植（差異）のうち、疾患に関連するものを見つけだすことだとされた。

しかし、全配列を印刷したそのインクも十分に乾かないうちに、一部の研究者たちが、「生命の書」の決定版といえるものなんて本当にあるのかという疑問を抱きはじめた。ひとりひとりのゲノムをざっと読んだところ、奇妙で意外な不規則性が見つかったのだ。テキストのパラグラフ全体が重複している人がいるかと思えば、テキストのかなりの部分が欠落していたり、逆向きに印刷されていることさえあった。こうした大きな「テキストの改訂」は、あらゆる種類の人々で行われており、一見して健康で

©2006 NPG Nature Asia-Pacific

正常な多くの人々も例外ではなかった。その結果、「生命の書」としての標準版など実際にはない可能性がにわかに考えられるようになり、われわれは考えられていたよりも互いに大きく異なるのではないかと思われはじめた。

現在、研究者たちは、ゲノム上のこうした大きな変異を人間の健康や疾患に結びつけようとしはじめている。また、このような変異は正常な人間の多様性と進化を説明するものだと指摘する研究者さえ出てきた。常々、多様性も進化も、DNA上のわずか1つの塩基の差で説明するにはあまりにも複雑すぎるのではないかと思われてきた。「最初にヒトゲノムの全ぼうを目の当たりにしたときには、ついに配列の決定版が手に入ったと誇りに思ったものだ。だが、解読終了から数年もたたないうちに、われわれはずいぶん遠いところに来てしまった。いまでは、ヒトゲノムは単数形ではなく複数形で表記されるようになっている」と、オックスフォード大学（英国）でゲノム科学を研究するChris Pontingは語る。

このような変異がそれほど広く存在するとは、大きな驚きだ。というのも、これほど大きな変異は従来、深刻な遺伝病と関連づけられてきたからだ[1]。たとえば、DNAのまとまった領域が欠失すると、重要な遺伝子が除去されることになる。遺伝子のコピーが余分に存在すれば、タンパク質の過剰な産生につながり、細胞内で微調整される生化学的なバランスが崩れてしまう。また、ある程度の長さのDNA領域が別の場所へ移動したり、DNA領域の向きが逆転したりすると、遺伝子を制御するシグナルを大きく変えてしまう恐れがある。

こうした変異の多くについて、現時点では明らかな疾患との関連はわかっていない。しかし研究者たちは今、こうした変異が微妙な役割を果たしているのではないかと考えるようになっている。たとえば、遺伝子と環境との複雑な組み合わせが原因となる病気のかかりやすさに影響しているのかもしれないというのだ。そして、そういった詳細を明らかにするため、2つの主な公的プロジェクトが進行中である。プロジェクトでは健常者を対象に、変異の規模を測るカタログ作りが進められている。米国立衛生研究所（NIH）が資金提供するプロジェクトがその1つで、民族的背景が異なる10人の、ゲノムの構造上の差違に注目している。もう1つのプロジェクトは、Genome Canada社と英国に本部のあるウェルカムトラストによるもので、ヒトの遺伝学的多様性を探る大規模研究「国際ハップマッププロジェクト」に参加した270人を対象に、遺伝子の差違を探すべくゲノムが詳細に調べられている。また複数の篤志家が、ゲノム上の大きな変異が心血管障害、パーキンソン病、精神疾患、自閉症といった複雑な疾患の原因となっているのかを研究するためのプロジェクトに資金を提供している。

驚きの結果

こうした大型プロジェクトのきっかけとなった先駆的研究は、2002年にはじまった。ヒトゲノムの配列を決定する取り組みの結果、さまざまな人のDNAを驚くほどの精密さで比較できるツールを手にすると同時に、大量のデータが得られはじめたのだ。研究者たちは当初、新たな知見に驚き、時には頭を抱えることもあった。

ブリガム･アンド･ウィメンズ病院（マサチューセッツ州ボストン）の細胞遺伝学者Charles Leeは、新しい技術の1つを遺伝子検査に利用できないか検討していた。ところが、実験では失敗が続いた。対照群となるべき健常被験者たちの遺伝子配列上に、大きな異常が何度も見つかったからだ。対照被験者の一部は、特定の遺伝子のコピーを他の人よりも明らかに多くもっていたが、外見上はあくまで健康そのものだった。

Leeの疑問は、2003年後半にトロントで開催された会議での発表のためにカナダを訪れた際に解消されることになる。トロント小児病院のSteve Schererも、同様の奇妙な現象、つまり正常で健康な被験者でも特定の遺伝子のコピー数が異なるという現象に出くわしていることを知ったのだ。

一方、コールド･スプリング･ハーバー研究所（ニューヨーク州）では、分子遺伝学者Michael Wiglerが別の手法で、白人とアフリカのピグミー族の男性2人のゲノムを比較していた。そしてWiglerもまた、重要な脳内化学物質をコードする遺伝子で、被験者2人のコピー数が異なるという予想外の結果を得ていた。「非常に興奮すると同時に、とても不安になった」とWiglerは語る。一方の男性に、統合失調症にかかりやすくなる突然変異を見つけてしまったのではないかと案じたのだ。

しかし、続く実験で彼の研究グループは、ヒトの精子で活発な別の遺伝子についてもコピー数がちがっていることを見いだした。「この結果には本当に当惑した」とWiglerはいう。そして続く1年間、研究チームは同様の現象を示す多くの例にぶつかった。「これはきわめて一般的な現象なのだと気づくまでに、それほど長い時間はかからなかった」とWiglerは話す。

実際のところ、これはどれほど一般的なものなのだろうか。Wiglerのグループは昨年7月に、健常被験者20人を調べた結果、人によってDNA領域のコピー数が異なる場所がゲノム上に221か所あることを報告した[2]。そういったコピー数の変化の一部は、複数の被験者で認められる、「多型」だと判定された。個々人のあいだで決まってちがいが現れることの多い、ゲノム上の特異的な部位を「多型」という。「生命の書」のたとえでいえば、コピー数の多型は、ある項目のなかで特定のパラグラフが人によってバラバラにくり返されているようなものである。

Wiglerの研究チームが発見したおよそ76個の変異が多型だとされた。そし

©2006 NPG Nature Asia-Pacific

て各被験者は、それぞれのゲノム上にそのうち約 11 の多型をもっていた[2]。その後まもなく Lee と Scherer は、55 人を調査した結果、255 か所でコピー数の多様性が認められ、そのうち 102 か所が多型であると報告した[3]。

いろいろな変異

しかし、コピー数の多型だけで話は終わらない。今年初め、ワシントン大学（シアトル）の Evan Eichler の研究チームは、ちがうタイプの目立った変異も起きている証拠を得たと発表した[4]。研究チームは、被験者となったある 1 人の女性のゲノムの一部を、ヒトゲノムプロジェクトで得られた「標準型」ヒトゲノム配列と比較した。そして、どちらかのゲノムで DNA が再編成されていた可能性のある、297 か所の部位を明らかにした。再編成には、DNA 領域の挿入や欠失が含まれていた。片方のゲノムでは、長い領域の配列が逆転する「逆位」も認められた。

「生命の書」のたとえに戻ると、それらは、失われたページ、もしくは繰り返しのあるページ、または段落全体が逆から読まれる部分に相当する（右図参照）。「この結果は、変異に関するまったく新しい世界だ。1 つの塩基対の差からかなり大きな異型まで、ゲノム全体を眺めるのに新たな視点が得られつつある」と Eichler は語る。

ゲノム研究者たちは現在、ヒトゲノム上に広くみられるコピー数の多型、逆位、欠失、重複などのきわめて多様な再編成をまとめて、「構造的変異」とよんでいる。そして少なくとも 800 か所あるといわれる個々の異型（variant）全体を合わせると、それはヒトゲノムの約 3.5% を占めることがわかっている。このゲノム上の異型の数は、既知の「1 塩基多型（SNPs）」（生命の書でいう 1 文字の「誤植」）の数に追いつきつつある。このため、構造的変異が多様性の主な源である可能性も十分にある。ヒトゲノムプロジェクトで予想された、「われわれは互いに 99.9% 似ている」とは、もういえないのかもしれない。

構造的変異に関する最大の疑問は、「それで何か意味があるのか」ということだ。そして、「意味あり」を示すヒントがすでにいくつか得られている。今年発表された Eichler の解析では、構造的変異中に見いだされた遺伝子の多くが、環境と人間との相互作用になんらかのかかわりをもっていることが報告された[4]。たとえば、薬剤を分解するタンパク質を作ったり、また、疾患に対する免疫系の機能を高めたりしている。このことから、人生のなかで感じるストレスや喜びに対するひとりひとりの反応のちがいは、構造的変異の一部のちがいによる、という説明にもうなずける。

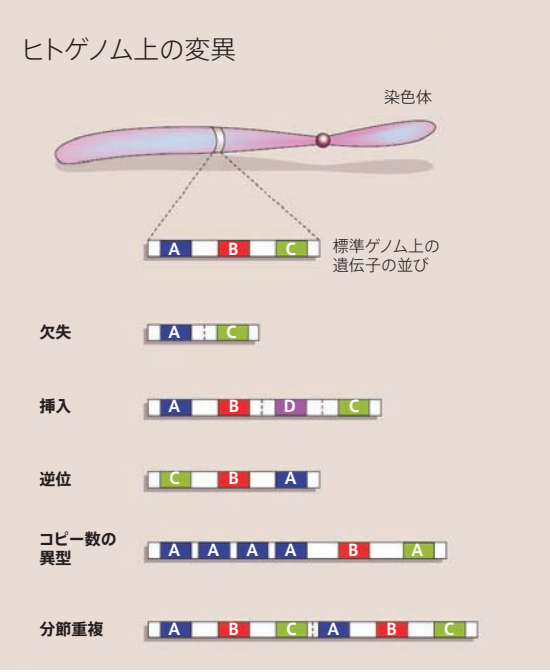
微妙に作用する

今年 3 月、テキサス大学健康科学センター（同州サンアントニオ）の Sunil Ahuja たちは、この原理を裏づける、新しくめざましい証拠を発表した[5]。研究チームは、アフリカ人、ヨーロッパ人、アジア人、アメリカ人の各集団を対象に、免疫系に関与する遺伝子の平均コピー数を調べた。その結果、CCL3L1 とよばれる免疫系のタンパク質を産生する遺伝子のコピーが多いと、HIV に対する防御が高まることがわかった。この遺伝子のコピーを余分にもつ患者が HIV ウイルスに感染した場合、コピー数の少ない患者と比較すると、末期 AIDS になるまでの期間がより長かった。

また、発症の引き金が 1 つ 2 つの遺伝子ではなく、多くの遺伝子の相互作用によるものとされる肥満などの複雑な疾患に、構造的変異が新たな光を当てるだろうと考えられるもっともな理由もある。その 1 つとして、Eichler の研究などが、環境に対するわれわれの反応に構造的変異がかかわっていることを示している。環境因子は、複雑な疾患における重要な因子の 1 つだ。さらには統計解析の結果、構造的変異を示す領域が、ヒトでいまも進化途上にある遺伝子群を含んでいるという[6]。仮にこのような遺伝子群が自らを変化させる進化に重要な役割を果たしているとすれば、よかれ悪しかれ、われわれに何らかの影響があるはずだ。また仮に、このような作用がすぐに目に見える形で現れないのだとすれば、構造的変異を示す領域はゲノム上の他の部分と微妙に相互作用し、われわれにとってとても重要な形質に影響するのかもしれない。

「詳細に観察されたあらゆる領域で、ヒトの疾患に影響するコピー数の差があるとわかった今、複雑な疾患にコピー数の差が影響していなければおかしな話だ」と、英国ケンブリッジ近郊にあるウェルカムトラスト・サンガー研究所の進化遺伝学者 Matt Hurles は語る。そしてこの期待こそが、すでに着手されている複数の疾患研究をおし進めている。その好例が、自閉症に関連したコピー数多型をとらえようとするコールド・スプリング・ハーバー研究所の 1100 万ドル（約 13 億円）のプロジェクトである。

しかし、構造的変異と自然選択とのつながりはおそらく、さらに興味深い可能性を秘めている。はたして構造的



©2006 NPG Nature Asia-Pacific

変異は、ヒトの進化を形作る助けとなる新しい突然変異を生みだしてきたのだろうか[7]。

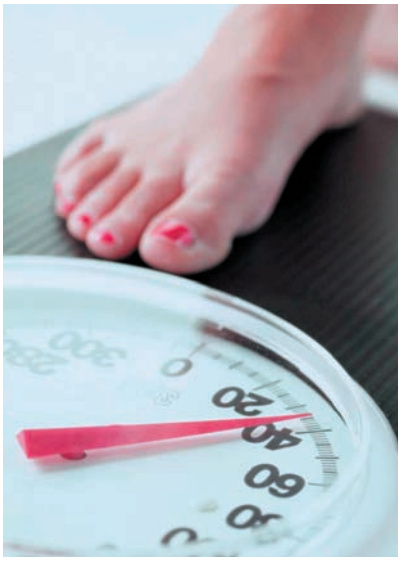
ひとりひとりの「生命の書」

Eichler は、コピー数の差が、「分節重複」とよばれる反復 DNA の比較的長い領域の中でよくみられることを発見した[8]。こうした領域はヒトゲノムの約 5% を占め、すべてのヒトのゲノム上の同じ場所に存在している。分節重複はまた、問題を引き起こすこともあるようだ。卵や精子を作る過程で、分節重複がヒトゲノムの正確な複製を困難にしていると研究者たちは考えている。誤りは、欠失や逆位といった DNA 再編成のもとになり、新しい構造的変異が起こり、世代を越えて受け継がれることになる。

たとえばアイスランドの研究者たちが今年はじめ、ヨーロッパ人の 20% に、集団間で現在も拡散を続けている遺伝子の大きな逆位がみられたことを報告している[9]。この逆位がみられる女性は、そうでない女性よりもたくさんの子どもをもつ。これは、なんらかの選択上の有利さをもたらす典型的な徴候の 1 つといえるだろう。

「変異に関するまったく新しい世界が、ゲノム全体に対する新たな視点を与えてくれる」
— Evan Eichler

また、ヒトとチンパンジーの比較研究ではすでに、構造的変異がヒトと類人猿との差に関連づけられている。コロラド大学（デンバー）とスタンフォード大学の研究者たちは昨年、ヒトと 4 種類の霊長類との間でコピー数の異なる遺伝子が 1005 個あると報告した[10]。また今年 10 月、Eichler の研究グループが、チンパンジーとヒトの間で構造再編成を起こしたと推定される 651 か所の領域を発表した[11]。またこの研究グループは、このような異型のなかには、生殖や薬物代謝に関与する遺伝子を含む 245 個の



構造的変異をもとに、肥満しやすさを説明できるかもしれない（上の写真）。また、肥満を含む多様な疾患の新たな治療法の開発につながる可能性もある。

遺伝子が含まれることを報告している。さらに、1 塩基対の差よりも分節重複が、ヒトとチンパンジーの間のゲノム上の差をより多く作りだしてきたことも明らかにしている[7]。ヒトに特異的な重複に含まれる遺伝子は 177 個あるとされる。こうした重複は進化のホットスポットだと考えられ、この 177 の遺伝子が、われわれを人間たらしめている形質の創造を部分的に担っている可能性がある。

このような遺伝子上の相違は研究に有用でもある。Scherer の研究室では、チンパンジーとヒトのゲノム間における逆位に注目した解析の結果を先ごろ発表した[12]。研究チームは、逆位の可能性のある 1576 か所の部位を明らかにしており、23 か所については確認作業を終えている。さらにそのうちの 3 か所は、ヒトの個体間でちがいがみられた。この結果は、霊長類の進化の謎を解くためのヒントとなるだけでなく、逆位が DNA 上の有害な変異につながりやすいことを考えれば、今回明らかになった逆位がヒトの疾患に関連している可能性も考えられる。「構造的変異のなかの逆位に注目することで、疾患に関連する領域を見つけられるかもしれない」と Scherer は語る。

いいかえれば、「生命の書」のページ上に現れる奇妙な差は、単なる無意味な文字列なのではない。文字が並びかえられた文章が、実際に生か死かを決定しているのかもしれない。こうした文章の隠れた意味が明らかになれば、病気の診断、予防、治療に役立てることができるのかもしれない。ただし、その解読にはまだ何年もかかるだろう。現時点でいえること。それは、われわれひとりひとりがかなり独自の「生命の書」を手にしていることに気づいた研究者たちがすでに、「ヒトであること」に対する、また、種としてのヒトを作り上げている書物に対する理解を変えつつあるということだ。 ■

Erika Check は、*Nature* の生物医学部門担当記者（ワシントン）。

1. Buckland, P. R. *Ann. Med.* **35**, 308-315 (2003).
2. Sebat, J. *et al. Science* **305**, 525-528 (2004).
3. Iafrate, A. J. *et al. Nature Genet.* **36**, 949-951 (2004).
4. Tuzun, E. et al. *Nature Genet.* **37**, 727-732 (2005).
5. Gonzalez, E. *et al. Science* **307**, 1434-1440 (2005).
6. Check, E. *Nature* **435**, 252-253 (2005).
7. Cheng, Z. *et al. Nature* **437**, 88-93 (2005).
8. Sharp, A. J. *et al. Am. J. Hum. Genet.* **77**, 78-88 (2005).
9. Stefansson, H. *et al. Nature Genet.* **37**, 129-137 (2005).
10. Fortna, A. *et al. PLoS Biol.* **2**, E207 (2004).
11. Newman, T. L. *et al. Genome Res.* **15**, 1344-1356 (2005).
12. Feuk, L. *et al. PLoS Genet.* preprint No. 2005, e56 doi:10.1371/journal.pgen.0010056.eor (2005).

©2006 NPG Nature Asia-Pacific

While you were sleeping

ラグビーの夢とパーキンソン病

Nature Vol.437(1220-1222)/27 October 2005

INDEX STOCK IMAGERY/NEWSCOM

眠っているあいだに、夢の内容にあわせて手足を大きく動かしてしまう人たちがいる。この症状にパーキンソン病治療のヒントが隠されているとは思えないかもしれない。しかし、この睡眠障害の研究を通じて、パーキンソン病などの神経変性疾患の進行についての新しい仮説が生まれている。Alison Abbott が報告する。

多くの夫婦は、警察ざたになることを恐れて、だれにも話せずに苦しんでいる。それでもなんとか睡眠障害のクリニックを訪ねた者は、奇妙な話を医師に語りだす。睡眠神経学者の Brad Boeve は、ある夫婦が打ち明けた、とりわけ恐ろしい夜の事件を思いだすという。それは、夫婦がベッドで眠っていたとき、夫が突然、妻の頭をつかんで乱暴に振り回し、たたきつけたかと思うと、急に腕を突き上げたという話だった。

こうした行動は故意ではまったくない。この困った行動は、眠っている人が夢を実際に行動に表してしまうという病気の結果なのだ。この例では、夫は夢のなかでラグビーをしていて、トライを決め、勝利の喜びで腕を突き上げた。夫は目を覚ましてから、そう明らかにした。

これは、Boeve がメイヨークリニック（米国ミネソタ州ロチェスター）で調べたたくさんの事例の 1 つにすぎない。また、話はこうした睡眠障害とのつながりが明白な心的外傷だけにとどまらず、睡眠障害がもっと深刻な事態をほのめかしている可能性を Boeve は考えている。この睡眠障害をもつ者のかなりの割合が、パーキンソン病か、それに密接に関連した神経変性疾患になるからだ。

「こうした症状があり、恐れを抱いている人たちからのメールが毎週のように届く」と Boeve は話す。「レム睡眠行動障害」（RBD）とよばれる睡眠障害とパーキンソン病が関連しているかもしれないという考えは、医師にとって判断がむずかしい倫理的問題を提起する。しかし、パーキンソン病がどうして起こり、どうすれば治療できるのか、現在考えられている仮説をくつがえす可能性もある。

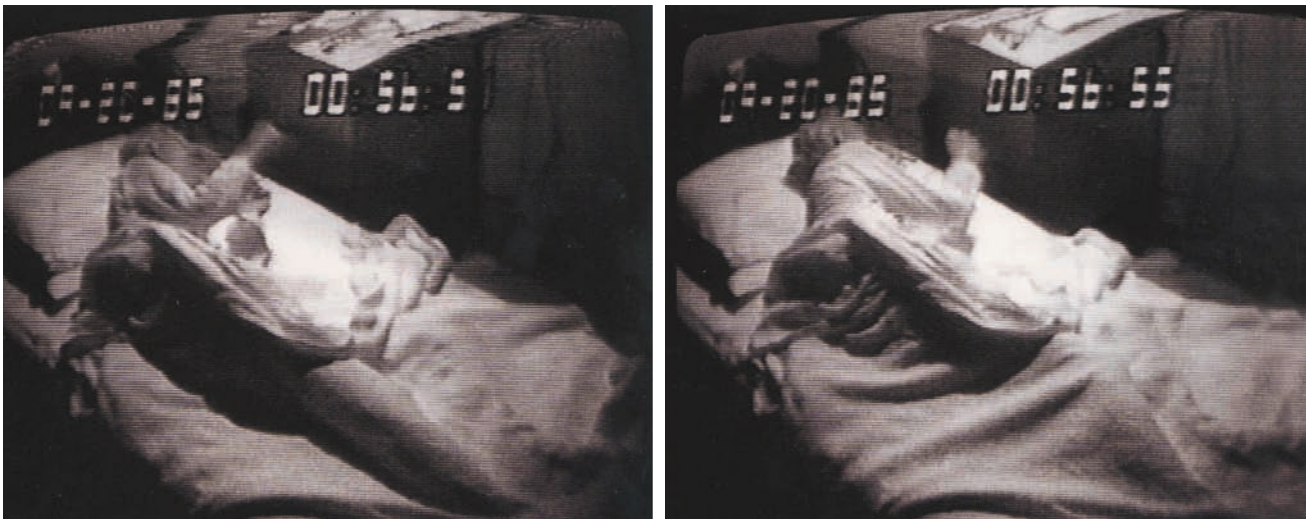
睡眠障害には、不眠症から夢遊病までさまざまなものがあるが、慢性の RBD ほど奇妙で不安をかきたてるものはあまりない。夜間の健康な睡眠では、その 4 分の 1 が急速眼球運動（REM=レム）睡眠で、レム睡眠は眠っているあいだ断続的に徐々に長くなりながら繰り返される。また、レム睡眠中は夢をみていて、そのあいだ随意筋は（絶えずピクピクしている目の随意筋を除き）一時的にまひしている。随意筋のまひをレム筋弛緩というが、こうして随意筋がまひすることで、私たちは夢を実際の行動に表すことはない。

RBD 患者にはこのレム筋弛緩が起こらない。RBD 患者は夢の経過に沿って手足を激しく動かし、別の人の頭をつかむ例のように、複数の筋肉を同時に使う動きを行う。RBD 患者の夢はいつも鮮明で、格闘や何かに追われるといった内容が多い。専門家は、そうした夢の内容は、物語に対応して動く手足の動きに逆に影響を受けているものと考えている。

26 人のうち 18 人が

RBD の症状は 1 年に 1 度だけ現れることもあれば、ひと晩に 4、5 回出る場合もある。今のところ、RBD 症状の頻度

©2006 NPG Nature Asia-Pacific



と、神経変性疾患になる可能性の大小、また神経変性疾患が現れるまでの期間には関連がないようだ。ミネソタ大学ミネアポリスキャンパスの神経学者Carlos Schenck と Mark Mahowaldが調べた 26 人の RBD 患者のうち、18人がパーキンソン病かそれに密接に関連した病気になった[1]。

RBD との関係がわかってきた退行性の病気には、共通する基本的特徴がある。その特徴は、α - シヌクレインとよばれる脳内のタンパク質が誤って折りたたまれた状態になり、それが凝集して凝集体を作ることにある。これらの病気でα - シヌクレインタンパク質がどんな役割を果たしているかははっきりしていないが、こうした病気はシヌクレイノパチーと総称される。

RBD 患者は、誤って折りたたまれたα - シヌクレインが関与する病気になる可能性がかなり高い。たとえばSchenck は、担当した RBD 患者のうち約 70% がシヌクレイノパチーになったと述べている。RBD の発病からシヌクレイノパチーの症状を示しはじめるまでは平均で 13 年。ただし、その幅は 3 年から 29 年とかなりのばらつきがみられた。

ほかの医療センターも、同じような経験を報告している。たとえば、Boeveは未発表の研究で 250 人の RBD 患者を調べているが、その多くが Boeve の睡眠クリニックにやってきたときにはすでにパーキンソン病か、それ以外のシヌクレイノパチーを発病していた。当初は RBD の症状しかみられなかった者も、その約半数が平均して 8 年後にシヌクレイノパチーになった。また、研究のあいだに死亡した 27 人の患者のうち 26 人の脳で、シヌクレイノパチーであることを示す、レビ小体とよばれるα - シヌクレイン凝集体が見つかっている。

RBD とシヌクレイノパチーにおそらく関係があるらしいことは、1990 年代半ばまでに明確になった[2]。しかし、この 2 つが関係している理由はわからなかった。解剖学的には、この 2 つの関連はおかしな話だった。レム睡眠中の筋肉の収縮しやすさや緊張は、体と脳上部領域の間で情報を行き来させる複雑な構造である、脳幹によって制御されるらしい。リヨン大学（フランス）の睡眠研究者 Michel Jouvet が、1960 年代にそれを証明している。Jouvet が、脳幹の一部であるネコの橋（きょう）を傷つけたところ、ネコはおとなしく眠らなくなり、レム睡眠時に想像上の獲物に忍び寄るなどの動作をするようになった[3]。

しかし、科学界の定説によると、パーキンソン病は黒質の神経細胞の死が原因で起こる。黒質は脳幹のなかでも橋とは別の、中脳とよばれる上方の領域にある。パーキンソン病に関連するとみられる神経細胞はドーパミンという化学物質を出す。ドーパミンは、脳のほかの場所へシグナルを伝える。つまり、ドーパミンは動作のコントロールにかかわっている。パーキンソン病と黒質のドーパミン産生細胞の死との関連は、かなり広く認められている。たとえば、パーキンソン病患者にドーパミンを投与すると、少なくともしばらくは動作のコントロールを劇的に改善することができる。また、死亡したパーキンソン病患者を解剖すると、黒質のドーパミン産生細胞の少なくとも 80% を失っていることがわかっている。

RBD とパーキンソン病には明白な関係があるように思えるが、2 つの疾患に関連するとみられる脳領域がそれぞれ異なっていることはどう説明すればよいのだろうか。この分野の研究者たちは今、定説の見直しが必要かどうか検討している。新しい考えでは、RBD は脳幹内あるいはその近くではじまる退行性のプロセスの最初の兆候であり、このプロセスは脳の上部に向かって進行し、脳のほかの領域へ広がるのだという。Boeve が初めて提出したこの考えによると[4]、脳のより広範囲を冒す病気が初期に襲う脳領域の損傷が原因で起きるのが RBD であり、この病気が黒質を冒し、神経細胞を死なせる段階にいたって初めて手足が不自由になるというのだ。

この考えはもっともらしいものの、未解決の疑問は多い。たとえば、パーキンソン病患者のうち RBD になるのは

©2006 NPG Nature Asia-Pacific

3分の2だけのようだが、それはなぜなのか。全員がRBDになるはずではないのかという疑問がある。しかし、この考えを支持する説得力ある証拠もいくつかある。とくに、フランクフルト大学（ドイツ）の神経解剖学者であるHeiko Braakの研究がそうだ。

Braakはパーキンソン病患者41人の脳を検死解剖し、詳細な解剖学的研究を行った。彼はまた、神経変性疾患の臨床記録はないが、検死解剖の結果、脳の一部に「レビ小体」とよばれる物質があることがわかった69人の脳も調べた[5]。

脳の上部へ広がる

Braakは、レビ小体の出現は、明確でかなり予測可能なプロセスで進むらしいことを示した。彼はそのプロセスを6つの段階に分類する（右図を参照）。冒される程度が最も軽い脳では、レビ小体が現れるのは脳幹下部の明確な領域に限定されている。3と4の段階では、損傷は脳幹上部にも広がる。そして、段階5と6では損傷は黒質に達し、最終的には大脳皮質にも広がり、感情と知的活動に関与する領域を冒す[5]。レビ小体は増え、脳のいたるところに広がるようだが、脳の上部だけに現れるということはない。レビ小体は、脳幹の下部に存在しないかぎり、より上部に広がることはない。「パーキンソン病の運動機能障害というつらい症状がみられるようになったときには、脳の損傷はとても進行している」とBraakは説明する。

しかし、この病気の初期段階では明白な症状がないらしいので、症状をみてBraakがいうところのどの段階にあるのかを判断するのはむずかしい。このため、レビ小体の広がりがパーキンソン病と関連していると断定的に結論することはできない。「これはもっともらしくはあるが、仮説にすぎない。今後は、初期段階に相当するなんらかの症状があるのかどうかを調べなければならないだろう」とBraakは話す。

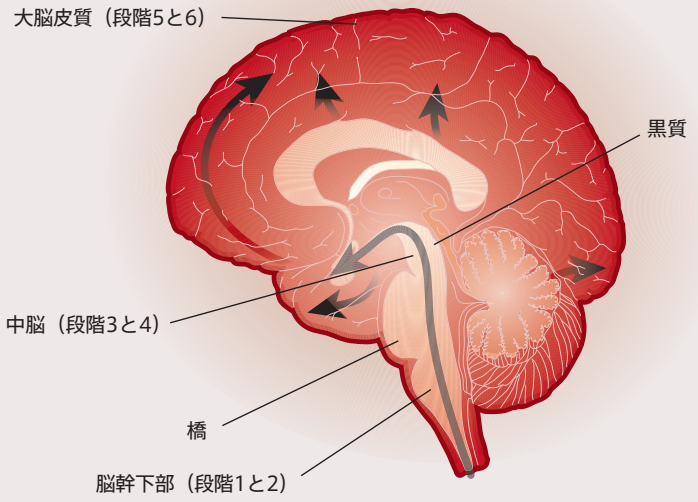
Braakの考えには、カリフォルニア州サニーベールにあるパーキンソン病研究所の所長で、臨床医兼研究者のWilliam Langstonも同調している。Langstonは、患者たちが今のところは典型的なパーキンソン病の一部には分類されていない、さまざまな種類の変わった症状を訴えることに気づいている。「臨床現場からみると、Braakの考えに通じる印象が確かにある。パーキンソン病を考えるとき、私たちは木をみて森をみるのに苦労しているのかもしれないと感じることがある。この場合、個々の木は運動機能のさまざまなひどい障害のことだ」とLangstonはいう。

Braakが見つけた初期段階が実際にパーキンソン病に関連があるなら、それは何を意味するのだろうか。そして、たとえばRBDのような思いがけない臨床症状を通じて、生きている脳の中のレビ小体の広がりを追跡できるとすればどうだろうか。神経科医のIlonka Eisensehrは「そうなれば、患者にパーキンソン病になる危険性がきわめて高いという警告を、事前に与えることができるかもしれない」と話す。今は個人で医院を開業しているEisensehrがミュンヘン大学で取り組んだ研究は、RBDとシヌクレイノパチーとの関連を示す証拠の1つとなっている。

Eisensehrは、RBDと無関係の理由で彼女の睡眠障害クリニックを訪れた患者の一部が、レム睡眠の間に筋肉をいくらか緊張させることに気づいた。つまり、彼らはまだ夢を行動に表してはいないものの、睡眠時の筋肉のまひは不完全だった。彼女は、こうした「潜在的」RBD患者のグループについて脳の画像診断を行い、RBD患者、パーキンソン病患者、健常対照群と比較した。また、脳幹上部にみられる「ドーパミントランスポーター（輸送体）」とよばれるタンパク質のレベルを測定した。このタンパク質はドーパミン産生神経細胞にのみ見つかるもので、患者のドーパミン産生細胞の運命を調べることができる。

この結果、Eisensehrは明瞭な傾向を見いだした。RBD患者のドーパミントランスポーターのレベルはかなり低かったものの、さらに一番多くそれを失っていたのはパーキンソン病患者だった。「潜在的」RBD患者のドーパミント

パーキンソン病の新しい見方



パーキンソン病は、黒質とよばれる脳領域で神経細胞が死ぬために起こる。研究者たちが新しく提案した考えによると、パーキンソン病の症状は脳幹ではじまり、6段階を経て脳全体に広がるという、より広範囲な病気の末期症状なのだという。

©2006 NPG Nature Asia-Pacific

ランスポーターのレベルはまだましだったが、健常対照群よりは低く、ドーパミントランスポーターをどれだけ失っているかと、彼らがレム睡眠のあいだにどれほど筋肉を緊張させるかとは直接的に相関した[6]。「レム筋弛緩をどれほど失っているかは測定可能であり、パーキンソン病のきわめて初期の指標となるかもしれない」とEisensehrは話す。

ドイツのマールブルク大学のKarin Stiasny-Kolsterは、この仮説をさらに補強する研究を行った。彼女が担当する、症状の現れているRBD患者と「潜在的」RBD患者、あわせて30人のほとんどすべてが、パーキンソン病患者にきわめてよくみられる症状である嗅覚の障害をもっていることがわかったのだ[7]。「こうした事実は、パーキンソン病では脳の上方に段階的に損傷が広がっていくとするBraakの仮説とよく合う」とStiasny-Kolsterは話す。においのシグナルは、Braakが脳幹下部とともに段階1に分類した領域の1つである嗅球に直接届く。

こうした証拠にもかかわらず、睡眠神経学者の一部はまだ納得していない。そのひとりがバルセロナ大学（スペイン）のAlex Iranzoだ。「9年間に診察したRBD患者のうち、40%が神経の病気になったが、多くの場合、その病気はシヌクレイノパチーではなかった。RBDはまちがいなく解剖学的な病気だが、分子学的に単一の説明がつくものなのかどうか私にはわからない」とIranzoは話す。

RBD患者の脳で何が変調をきたしているのかを正確に解明するためには、明らかにもっと多くの研究を必要とする。しかし、RBD患者はパーキンソン病やそのほかの回復不能な退行性の病気になる危険性が高いことを、統計は冷酷に示している。今のところ、RBD患者の神経細胞を守る薬はなく、患者がRBDと診断されたとき、パーキンソン病などになる可能性が高いことを告知するべきかという倫理的ジレンマに医師は苦しむ。

告知すべきか

Schenckは Eisensehrと同じように、パーキンソン病などになる可能性が高いことをRBD患者に告げるべきだと考えている。「そうすれば、RBD患者はクリニックと連絡を保ち、神経保護薬の候補剤を試す治験などにいつかは参加できるかもしれない」とSchenckはいう。多くの製薬企業が、そのような薬を開発しようとしている。まだ無症状だがパーキンソン病になる危険性が高い人たちが、うまく臨床試験に参加できれば、製品を市場に早く出すことができるかもしれない。すでにパーキンソン病を発症している人たちは、ドーパミン産生細胞のかなりの割合をすでに失っていて、守るべき神経細胞がほとんど残っていないという状態にあるので、試験対象として実は理想的ではない。「パーキンソン病のより初期段階での研究が十分にできず、これまでの臨床試験は失敗が多かった」とLangstonは話す。

モントリオール大学（カナダ）の神経学者Jacques Montplaisirは、患者から質問されないかぎり、この問題をあえてもちだしたくはないと考えている。彼は、神経変性疾患にかかっていないRBD患者に不必要な警告をしてしまうことを心配している。Montplaisirは、担当するRBD患者の嗅覚をテストするほか、これもパーキンソン病で失われることの多い色覚のテストも行っている。そうすれば、パーキンソン病になる危険性の高い人を見つけるのに役立つだろうと考えるからだ。「こうしたテストをふまえたうえか、神経保護薬が使えるようになったときにのみ、患者に知らせることが倫理的に正当化されると思う」と彼は話す。

ロンドンにあるパーキンソン病協会の研究担当理事Kieran Breenは「まずやるべきことは、RBDとパーキンソン病が関連している可能性を臨床医に広く知らせていくことだ。そうすれば臨床医は、RBDや嗅覚の障害のような危険なシグナルに敏感になるだろう。それが、兆候のある患者の経過を注意深く観察することにつながる」と話す。しかし、Breenは、患者がパーキンソン病であることを告げられるのは、運動機能の症状がはじまってからにすべきだとつけ加える。「そうしなければ、関連の不確かさや、RBDの発病とパーキンソン病の発病まで長期にわたるケースがあることも考えると、患者にとってフェアではない」という。

神経科医は現在、RBD患者が夢を行動に表す症状を抑えるため、てんかん治療に使われるクロナゼパムを処方している。しかし、こうした処方は、RBDという診断を受けた患者が、将来自分は難病を発症するのかもしれないという不安とともに生きる際の助けにはならない。だが逆に将来、効果のある神経保護薬が開発されたときには、RBDという早期警戒信号を受け取ることができた人は幸運な人ということにもなるのかもしれない。

「今はパーキンソン病研究の革新期だ。私たちはこれまで、動作障害は黒質の細胞の死と関係しているという考えにとりつかれてきたが、これからはもっと幅広く考えなければならないのかもしれない」とLangstonは話す。この悲惨な病気を理解し、どうすればその進行を気づいた時点ですぐに止めることができるかを知るには、RBDのような早期警戒信号がまさに必要なのだとわかってもらえる日がやがてやってくる、とLangstonは信じている。■

Alison Abbottは*Nature*のヨーロッパ担当シニア特派員。

1. Schenck, C. H., Bundlie, S. R. & Mahowald, M. W. *Sleep* **26**, A316 (2003).
2. Uchiyama, M. *et al. Neurology* **45**, 709-712 (1995).
3. Jouvet, M. & Delorme, J. F. C. R. *Soc. Biol.* **159**, 895-899 (1965).
4. Boeve, B. F., Silber, M. H., Ferman, T. J., Lucas, J. A. & Parisi, J. E. *Move. Disord.* **16**, 622-630 (2001).
5. Braak, H. *et al. Neurobiol. Aging* **24**, 197-211 (2003).
6. Eisensehr, I. *et al. Sleep* **26**, 507-512 (2003).
7. Stiasny-Kolster, K. *et al. Brain* **128**, 126-137 (2005).

©2006 NPG Nature Asia-Pacific

幹細胞とがん、新たな治療法への期待

西村尚子（サイエンスライター）

体を構成するさまざまな細胞に分化できる幹細胞。幹細胞を用いた再生医療研究が進展しているなか、最近、がん組織にも幹細胞があることが明らかになっている。がん幹細胞をねらった新たな治療法の開発をめざす研究現場を取材した。

加速しつづける幹細胞研究

幹細胞を用いた再生医療研究の進展が著しい。ヒト胚性幹細胞が株として樹立されたことに加え、脳や筋肉、肝臓、消化管、皮膚上皮といったさまざまな臓器や組織で、これまで存在が否定的だった幹細胞様の細胞（体性幹細胞）が見つかったことが、研究の推進力となっている。

「胚性幹細胞（ES 細胞 :embryonic stem cell）」は、受精卵が数十回程度分裂した胚（胚盤胞）に含まれ、体を構成するあらゆる細胞に分化できる多分化能と自己複製能をあわせもつ。対する「体性幹細胞（somatic stem cell）」は、成人の体内で自己複製しつつ、一定の多分化能を保つ幹細胞である。こうした幹細胞の特殊な性質を、疾患や事故によって失われたさまざまな生体機能を再生するために利用しようとするのが、幹細胞を用いた再生医療だ。すでに臨床において実用化されているものに、白血病の治療に用いられる造血幹細胞移植がある。そのほか、幹細胞を用いた歯牙再生や、インスリン産生細胞への分化誘導など、さまざまな基礎研究が続けられているところだ。

がん組織にも幹細胞があった

「未分化な状態を保ちつつ、高い増殖能をもつ」といえば、がん細胞も同じ定義にあてはまる。実は最近になって、がん細胞のごく一部が、正常な幹細胞と同じような自己複製機構をもつことが明らかにされた。

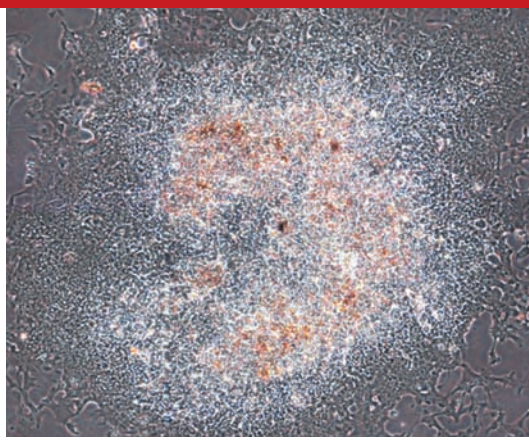
「1960 年代の初めごろ、がんをもたらす細胞（tumor-initiating cell:T-IC）の存在が提唱されたが、これこそがん幹細胞に近い概念だった」。横浜市立大学大学院医学研究科教授の谷口英樹博士は、そう話す。

では、具体的にがん幹細胞のどのような点が、正常幹細胞と同じなのか。正常な幹細胞は、高い増殖能をもつにもかかわらず、通常は静止期に入った状態にとどまっている。たとえば造血幹細胞は、静止期に入ったままじっとしているが、約 3 週間に 1 度の割合で細胞周期に入り、自分自身を複製するとともに造血前駆細胞を産生する。白血球や赤血球などの造血細胞は絶えず供給されているが、それは 3 週間ごとに作りだされる造血前駆細胞がさかんに分裂するためで、造血幹細胞自体は手厚く保護されているのだ。

同様の現象が、白血病患者のがん細胞にもみられることがわかった。ある特殊な方法で白血病細胞を分画し、それぞれをマウスに移植したところ、白血病を発症させることができるのは、ある特定のわずかな細胞集団だけだったのだ。その後、乳がんや悪性脳腫瘍、肺がんなどでも、同じ現象が相次いで報告された。

「がん幹細胞は、寿命の長い組織幹細胞の遺伝子に多段階的な変異が蓄積した結果として生じ、がん幹細胞が同一組織内のさまざまな分化度、形質をもつ多種類のがん細胞になることでがんが発症すると考えられる」と谷口博士は話す。が

©2006 NPG Nature Asia-Pacific



異常に増殖する、肝幹細胞のコロニー。この幹細胞は、自己複製や細胞極性の制御に異常をきたしており、重層化したクローン性コロニーを形成する。この細胞を免疫不全マウスに移植すると、腫瘍を形成することが確認されている。

横浜市立大学大学院医学研究科谷口英樹

んに至る遺伝子変異の蓄積には膨大な時間が必要で、確率論に従うと、最初の変異は胎児期にまでさかのぼるという。

肝がんの幹細胞

「現在の抗がん剤治療では、分裂の速い普通のがん細胞はたたけるが、静止期にとどまっているがん幹細胞は殺せない。治まったと思われたがんがしばしば再発したり、転移するのは、がん幹細胞が生き残っているためではないか」。谷口博士は、そう考えている。

谷口博士は造血幹細胞の研究からスタートし、現在は、膵臓や肝臓の幹細胞を多角的に扱っている。そのうち、膵幹細胞や腸上皮幹細胞をインスリン分泌細胞に分化させる研究には、膵臓移植や膵島移植に代わる治療に発展する可能性があるとの期待がかかっている[1]。一方で、正常な肝臓組織中に存在する肝幹細胞に、過剰な自己複製を生じる遺伝子変異を引き起こし、組織幹細胞の異常が発がんにつながるかどうかを調べはじめている[2]。「組織幹細胞からがんが生じた場合に、その細胞ががん幹細胞として機能するのかという点も検討する必要がある」と谷口博士。

さらに谷口博士は、肝がんの中に存在するがん幹細胞を分離し、同定する研究も進めている。遺伝子発現のようすをみることによって肝幹細胞と肝がん幹細胞を比較し、両者の相違点を明らかにするためだ。「組織幹細胞とがん幹細胞とでちがいがみられる物質が、再発や転移の抑制、さらには発がんの予防といった、がん治療の重要な標的分子になる可能性がある」。谷口博士は、そうコメントする。

悪性脳腫瘍の幹細胞

脳にできるがん、すなわち悪性脳腫瘍においても、がん幹細胞を同定して、その性質を見極めようとの研究が進んでいる。この分野の日本における第一人者は、理化学研究所発生・再生科学総合研究センター分化転換研究チームの近藤亨博士だ。近藤博士は、2001年4月まで在職していたロンドン大学で、偶然にも、オリゴデンドロサイトの前駆細胞（OPC）が、特殊な条件下で神経幹細胞と同様の能力を獲得することを見いだした[3]。オリゴデンドロサイトは中枢神経系に存在するグリア細胞の一種で、シグナル伝達等の神経細胞の機能をサポートする。

さらに近藤博士は、2005年7月まで在職していたケンブリッジ大学で、正常な脳ではOPCから神経幹細胞様細胞への脱分化（分化した形質を失うこと）が阻害されていることを突き止め、OPC脱分化の分子基盤の手がかりを得た[4-5]。一方で、悪性脳腫瘍の1つであるグリオーマのあるタイプが、OPCを由来とすることが示唆されており、グリオーマ発生の過程において、OPCが脱分化していることが予想されていた。「この仮説を検討するために、グリオーマ内に幹細胞様の細胞が存在するかを調べはじめ、がん幹細胞の研究も行うようになった」と近藤博士はいう。

現在、近藤博士はラットグリオーマ細胞、ヒトグリオーマ細胞、ヒト乳がん細胞を用いて、がん幹細胞と非がん幹細胞の遺伝子発現を比較し、がん幹細胞に特異的な遺伝子の単離を試みている。「すでに、ラットのグリオーマ細胞をモデルに、自己複製能、多分化能、生体内腫瘍形成能をあわせもつ少数の細胞、すなわち、がん幹細胞を見つけだしている[6]」と近藤博士。現在は、グリオーマ細胞株に加えて、ヒト乳がん細胞株のがん幹細胞様の細胞に特異的な因子を探索しているという。

がんを完治させ、機能も再生可能な医療へ

「私たちの研究の最終目標は、がん幹細胞を特異的に殺す治療法の開発だ」と話す近藤博士。とくに中枢神経系の悪性脳腫瘍は、現体の抗がん剤、放射線、手術による治療などでは抑えきれず、再発に至ることが多々ある。なんとかして、がん幹細胞そのものをたたく必要がある。

アメリカのMDアンダーソンがん研究所は、白血病の患者に対し、細胞分裂を活性化する因子（GCSF）を与えてがん幹細胞の細胞周期を回し、そのうえで抗がん剤を投与するという、新たな臨床試験を開始した。抗がん剤は増殖のさかんな細胞を選択的に殺すので、がん幹細胞の細胞周期を強制的に回してやれば、がん幹細胞が標的になるだろうと考えられるからだ。具体的な治療効果のデータはまだ出されていないが、世界中のがん臨床医が熱い視線を注いでいる。

がん幹細胞を標的にした治療の確立は、あらゆるがんにおいて急務となっており、そのためには「いかに、がん幹細胞を同定するか」が最重要課題になっている。失われた機能を再生するための切り札となりえる幹細胞と、生体機能や生命を危機に追いやるがんは、まさに紙一重の関係にあるといえる。研究においても、再生医療とがん治療の幹細胞研究は、相補的に進められるべきだろう。がんも完治し、組織や臓器の機能も再生される、夢のような医療が実現する日は来るのだろうか。 ■

1. Suzuki, A., Nakauchi, H. and Taniguchi, H., *Proc Nat Acad Sci USA* **100**(9), 5034-5039 (2003)
2. Suzuki, A., Zhen, Y.W., Kaneko, S., Onodera, M., Fukao, K., Nakauchi, H. and Taniguchi, H., *The Journal of Cell Biology* **156**(1), 173-184 (2002)
3. Kondo, T., & Raff, M., *Science* **289**, 1754-1757 (2000)
4. Kondo, T., & Raff, M.C., *Dev. Biol.* **267**, 242-251 (2004a)
5. Kondo, T., & Raff, M.C., *Genes Dev.* **18**, 2963-2972 (2004b)
6. Kondo, T. *et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **101**, 781-786 (2004)

©2006 NPG Nature Asia-Pacific

The technology trap
技術のわな

Nature Vol.437(948-949)/13 October 2005
Virginia Gewin

研究によって得られたアイデアを市場に移すという、広く賞賛された米国のシステムが疲労の色をみせている。Virginia Gewin が報告する。

米国の大学における技術革新創出マシンは、長年にわたって、世界の羨望の的だった。このシステムでは、各大学が技術に対する特許権を取得し、ほとんど思うがままに権利を活用できるようになっており、シリコンバレーの育成や米国の強力なバイオテクノロジー産業の構築に役立ったと一般に評価されている。

ところが、このシステムがみかけほどうまく機能していない、というつぶやきが聞こえてきている。大学側の特許ライセンス収入はさほど大きくなく、昨年は 13 億ドル（約 1500 億円）であった。これは、研究費全体のわずか 3% にすぎない。数多くのすぐれたアイデアがたなざらしのままなのだ。情報技術やバイオテクノロジーといった分野の企業からは、大学とのかかわり合いのなかで問題が生じているという声がある。1980 年にバイ-ドール法によって知的財産権の帰属が連邦政府から大学に移されて以来初めて、米国での技術移転の方法を見直そうという機運が高まっている。

「大学は、企業家を指向して努力しているが、うまくいっていない」。レンセリア工科大学（米国ニューヨーク州トロイ）のエコノミストであり、*Journal of Technology Transfer* のエディターである Don Siegel は語る。確かに、大学の技術移転事業では、経費をカバーするだけの収益が出ておらず、収入源すら確保できていない。研究による地域経済の活性化という地元の政治家の期待に応えなければならないというプレッシャーも、公立大学には働いている、と Siegel はつけ加える。それと同時に企業は、知的財産をめぐる紛争にうんざりしており、大学との共同事業から手を引きつつある。

封印：知的財産をめぐる紛争によって、研究成果が研究室の外に出にくくなっている。

大学の技術移転事業では、たった 1 つの超大型特許で大ヒット商品が生まれる可能性の高いバイオテクノロジーの分野に偏重しているという見方が一部の業界で広がっている。その他の分野では、1 つの特許は、商品を作り上げる複雑なアイデアのモザイクの 1 つにすぎない。現在の技術移転システムを変革しようという動きの多くは、システムが自分たちにとってうまく機能していないと考えるヒューレット・パッカードや IBM といった大手情報技術関連会社からわき上がっている。

「生命科学のように成功を収めた領域から技術移転の規則が生まれてきたが、バイオテクノロジーが特殊な領域だということがほとんど意識されずに、このルールがすべての領域に一般的に適用されている」と Woody Powell はいう。彼は、バイオテクノロジー産業の発達を追跡調査してきているスタンフォード大学の社会学者だ。

同じ考えをもつのが、ユーイング・マリオン・カウフマン財団（米国ミズーリ州カンザスシティー）という公益財団の副会長 Lesa Mitchell だ。彼女は次のように語った。「大学での技術移転は、生命科学に偏重している。これが産学協力モデルにマイナスの影響を与えてきた」。同財団は、米国科学アカデミーの産官学研究円卓会議による、システム改善方法の模索活動をサポートしている。

頭打ち

米国カリフォルニア州パロアルトにあるヒューレット・パッカードの研究所での量子科学研究を指揮する Stan Williams は、半導体のように特許の制約をかいくぐって発明することが比較的容易な分野で、大学が技術移転の目標を達成できずに苦しんでいる、という。

「このまま進むと、単なる期待はずれという状態から本当の大惨事が起

©2006 NPG Nature Asia-Pacific

きる可能性がある」と彼は警告する。彼は、大学において知的財産が過剰評価される傾向をみてとっているのだ。もし、ある製品がたとえば数十件の特許を必要とする場合、各大学は利益の 5% の供与を求めるが、それでは早晩に研究を行うことが現実的でなくなる、と彼は受け加える。

「大学と共同で委託研究を行う企業の数が、だんだん減ってきている。企業側としては、商売にならないと感じているのだと思う。もし最終的にライセンスできないような発明をすれば、企業にとって不利になる可能性があるのだ。」こう語るのは、ダウケミカル社の社外技術担当ディレクター Susan Butts だ。産業アナリストは、産業界から大学への研究資金の流れの伸びが鈍くなり、過去 5 年間は不安定な動きを示している、と指摘する（右上のグラフ参照）。

Butts とペンシルベニア州立大学で委託研究担当ディレクターを務めている Bob Killoren は、交渉が難航し、長期化しているという苦情を受けて、「産学共同研究における知的財産権契約の再設計」というプロジェクトを主催するというアイデアを米国科学アカデミーにもちかけた。このプロジェクトは、ヒューレット・パッカード、IBM やユーイング・マリオン・カウフマン財団を含む複数の財団から資金援助を受けて、ハイテク領域での産学間の協力関係を促進させる方法を見つけることを目的としている。

活発な議論を経て、このプロジェクトの参加者たちは、ある程度の共通認識を得たと感じている。そして今、彼らは、さまざまな事業分野やプロジェクトのタイプにおける要求条件に合わせて容易にカスタマイズできるモデルを構築しようとしている。その結果生まれたソフトウェアパッケージ「TurboNegotiations」は、交渉にあたる技術移転担当部署を支援し、法務費用を抑制することを目的にしている。大学技術マネージャー協会（AUTM）によれば、2003 年に大学が特許専門の弁護士に支払った費用は 2 億 500 万米ドル（約 240 億円）で、そのうちライセンシーから法務費用として取り戻せたのは 8600 万米ドル（約 99 億円）にすぎない。

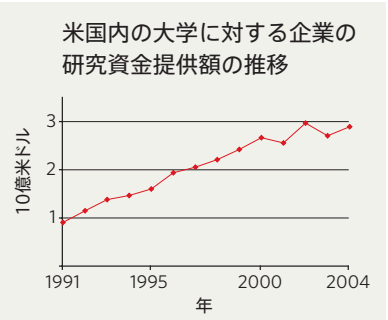
Al Berkeley（NASDAQ の元副会長）のような一部の業界ウォッチャーは、産学間の対立が昨日や今日生じた問題とはみていない。昨年の AUTM の会議において、Berkeley は、収益が得られる可能性のある特許を発見し、売りこみをかけるという技術移転事業の半分にあたる仕事がなされていない点が問題なのだ、と語った。「投資銀行が販売会社に労力をかけるのと同じくらい特許の売りこみに労力をかける必要がある」と彼はいう。

Berkeley は、重要な特許の特徴に加えて収益を得る方法を指摘する文書を作成すれば、商品化に役立つだろう、と提言している。そのためにユーイング・マリオン・カウフマン財団では、研究者が企業と接触するうえで役立つポータルサイトを、9 月にウェブ上で開設した。

新薬開発にも支障が

一方、制度的に最もニーズに応えているとされるバイオテクノロジーの分野ですら、現行の技術移転システムが適切に機能していないことを示す徴候がある。過去 10 年間において、このシステムから生まれ、承認を受けた新薬の数が減ってきているのだ。それには、多くの理由が考えられるが、その 1 つは、より明白な新薬探査法の多くがすでに試されてしまっている点である。

それでも、このシステムに批判的な論者は、大学がほとんどすべての技術に対して特許の保護を求めるために、米国のバイオテクノロジー企業を生みだしたといっても過言でないバイ-ドール法が、今では同企業を



締めつけるようになっている可能性がある、と主張する（M. A. Heller & R. S. Eisenberg *Science* **280**, 698-701; 1998）。

医学系大学院や業界の指導者たちは、知的財産問題が新薬開発過程にとっての障害となっていることを認めている。米食品医薬品局が主催した 2004 年 1 月の会議で、彼らは「前競争的な（precompetitive）」研究成果をより明確に定義し、共有する方法を発見するために行動することに合意した。また、彼らは、「プールされた」特許という方法を模索することも約束した。この方法は、情報技術の業界ではすでに実施されており、幅広い対象者が、これらの特許に直ちにアクセスすることが許されている。

「医薬品開発事業では、投資から一定の利益が得られるという期待を当然にもつようになっているが、肝心の利益が得られなくなっている。そのため、今のモデルが正しいのかどうかという疑いが生じている。」こう語るのは、マサチューセッツ工科大学に新たに開設されたバイオメディカルイノベーションセンターのセンター長 Frank Douglas である。

Douglas は、前競争的なアイデアや研究ツールが、ライセンスを必要とせずに、今までよりも自由に共有されることを望んでいる。「もし何が前競争的なのかという点で合意がなされれば、ライセンス料やロイヤルティについて、これまでより合理的な対応ができるかもしれない」と彼は話す。■

©2006 NPG Nature Asia-Pacific

とことん論理的に考え、魂を注ぎこんだときにブレークスルーが生まれる

東原和成

東京大学大学院の東原和成助教授はフェロモンやにおい、嗅覚受容体研究の第一人者である。最近では、マウスの雄の涙腺から雄特有のフェロモンが分泌されていることを明らかにし、Nature2005 年 10 月 6 日号に発表した。有機合成化学から生化学、分子生物学と、さまざまな分野の手法を駆使して成果をあげている東原助教授に、研究テーマに出会ったきっかけや研究への取り組み方、学生に望むことなどをうかがった。

小島あゆみ

東原和成（とうはら・かずしげ）/ 東京大学大学院新領域創成科学研究科先端生命科学専攻分子認識化学分野助教授。Ph.D. 1966 年、東京都生まれ。1989 年、東京大学農学部農芸化学科卒業。1989 年、ニューヨーク州立大学 Stony Brook 校化学科博士課程入学、1993 年、博士課程修了。デューク大学医学部博士研究員を経て、1996 年、東京大学医学部脳研究施設神経生化学部門助手。1998 年、神戸大学バイオシグナル研究センター助手。1999 年より現職。

世界で初めて単一嗅細胞からの嗅覚受容体遺伝子の機能的クローニングに成功し、再構成実験でにおいの応答を確認した[1]。また、におい物質の濃度の変化によって活性化される嗅覚受容体の組み合わせが変わること、におい物質が混じると互いの嗅覚受容体をブロックして別のにおいになることを明らかにした[2]。世界に先がけて、昆虫におけるにおいやフェロモンの受容メカニズムも解明[3]。最近では、雄マウスの涙腺から出る性特異的ペプチドが物理的接触によって雌マウスの鋤鼻器官の感覚ニューロンを刺激することを報告した[4]。

＊1　嗅覚受容体
においと結合するタンパク質で、鼻のなかの嗅細胞に発現している。哺乳類は、嗅覚受容体をコードする遺伝子を 900 ～ 1500 種類もっていて、マウスでは約 1400 個あり、実際に機能しているのはそのうち約 1000 種類程度。ヒトでは約 800 個のうち 350 ～ 400 種類程度が機能しうる受容体。

＊2　G タンパク質
GTP 結合タンパク質ともよばれ、細胞の増殖・分化など、さまざまな細胞応答現象を制御する。なかでも七回膜貫通型受容体と共役する三量体 G タンパク質は、細胞内のシグナル伝達に重要な役割をしているとされる。

いつのまにか多くの分野を横断していた

Nature Digest ― どのようなきっかけで、フェロモンやにおい、嗅覚受容体[*1]の研究をはじめたのですか？

東原 ― 大学学部では、昆虫フェロモンの合成を研究されていた森謙治教授の有機化学研究室にいたのですが、フェロモンが非常に厳密に識別されていることに感動しました。一方で、化学物質が受容される生体側にも興味があり、自分が合成した物質を使って生物の受容体について研究したいと考えていました。また、研究室には多種類の薬品のにおいがあふれていて、われわれはそれらをどうやって嗅ぎ分けているのかも不思議でした。

ND ― 大学卒業後は、アメリカのニューヨーク州立大学大学院に進学されました。

東原 ― ええ。そして、在学中の 1991 年に発表されたコロンビア大学の Richard Axel 教授と Linda B. Buck 博士の嗅覚受容体遺伝子に関する論文に感銘を受け、このころに将来、嗅覚の研究をしようと決めました。両氏はその研究業績によって、2004 年にノーベル医学生理学賞を受賞しています。

ND ― 有機化学から生化学、分子生物学と分野を横断しながらの研究生活は、意図したことだったのですか？

東原 ― 大学院では生化学と分子生物学を学んで昆虫幼若ホルモンの研究に携わり、博士課程修了後はデューク大学で G タンパク質[*2]を介した情報伝達を研究しましたが、常に生理活性物質がどのようにして認識されるかという受容体に関する研究領域にいました。また、有機合成から研究の世界に入ったので、私の基礎は化学にあります。まず、現象を見極めて生理活性をもつ化学物質を取ることからアプローチして、その受容体を調べ、そこから情報伝達機構や遺伝子、さらには個体レベルでの行動や生理的変化に切りこんでいくという研究スタイルは一貫しています。

英語で考えるか、日本語で考えるかが帰国の契機に

ND ― どのような理由で、日本への帰国を決められたのですか？

東原 ― 海外にいると、アイデンティティが常に問われます。そんななか、自分の日本人的な部分を確認する場面が多く、それを犠牲にしながら働き続けることに違和感をもっていました。一番大きかったのは、言語と思考回路の問題です。アメリカの大学院で科学用語を英語で学び、サイエンスに関しては最初は英語で思考していたのですが、複雑な内容では思考がストップしてしまうことに気づきました。日本語で考えようとしても日本語で用語を覚えていないため、思考が回りません。そこでつまずいて、どちらかを選ばなくてはと。日

©2006 NPG Nature Asia-Pacific

本で大学院教育を受けた人は、海外でも日本語で思考するようです。やはり、母国語での思考が一番です。

ND ― 帰国後の研究生活はいかがでしたか？

東原 ― 1996 年から日本で嗅覚研究に取り組みましたが、とくに 99 年に新設された今の研究室を一から立ち上げられたのは、幸運だったと思います。学生たちが論文を出し、立派に育って就職していくのも楽しみで、アメリカ時代に比べて書く論文の数は減りましたが、今のほうが充実しています。日本人の手だけによるオリジナルの論文を世界に発信することに、格別の喜びを感じています。

ND ― アメリカでは、研究者が独立して研究費や人事をマネジメントすると聞きますが。

東原 ― はい、独立志向の強い人にはいいと思います。日本では逆に、なんでもひとりでやろうとしてもうまく回らないし、研究者どうしが協力し合えるのがいいところです。今の同じラボの教授とはちがうプロジェクトで動いていますが、研究費をプールし、協力してラボを運営しています。

ND ― ご苦労はなかったのですか？

東原 ― いいえ、最初は研究費を取れなくて苦労しました。公的な研究費では、近い将来どうなるか予測がつく研究が評価される傾向があります。私の研究は手探りで申請書に書きづらく、申請してもなかなか受諾されない状況が続きました。大学卒業後に渡米したため、日本の先生方とのつながりが少なかったことも影響したと思います。だからこそ、帰国後に自由に研究させてくださった当時東京大の芳賀達也教授と神戸大の吉川潮教授そして東京大の片岡宏誌教授にはたいへん感謝しています。

ND ― マウスのフェロモンが涙腺から出ていたことは、ユニークな発見でした。この研究の経緯をお聞かせください。

東原 ― それまで、マウスのフェロモン候補として尿由来の低分子有機化合物やペプチド性物質が単離されていましたが、それらが鋤鼻器官で *in vivo* で感知されるという実証はありませんでした。鋤鼻神経での遺伝子発現誘導をみるフェロモンアッセイ系を確立したところ、マウスを飼っている床敷きから性特異的な活性が見つかりました。初め、それは尿から分泌しているのだろうと考えていました。しかし、プロジェクトをやってくれていた大学院生が、マウスの眼窩外に妙な組織があることに気づき、調べてみたらもう 1 つの涙腺で、そこから分泌されていたのです。この涙腺は簡単な解剖学の教科書には載っていない、あまり知られていない組織でした。その後の活性物質の単離、精製、構造決定によって新規のペプチド物質であることがわかり、さらにそのペプチドをコードしている遺伝子を同定しました。この活性物質の単離には何十匹ものマウスを使ったのですが、1 回のアッセイにつき約 1 週間を要するたいへん手間のかかる作業でした。

東京大学大学院東原和成

雄マウス（左）の涙腺から分泌されるフェロモンは、雌マウスの鼻との接触によって、雌の鋤鼻器官の感覚ニューロンを刺激する。

ND ― 今後の目標は？

東原 ― この研究から、フェロモン、性、生物の「進化」という新しい視点が提示されました。種の進化の時間軸を念頭におきながら、まずはこのフェロモンの脳へのシグナル伝達や引き起こされる生理的変化や行動を調べたいと思っています。また、最近発見したカイコガの性フェロモン受容体の情報伝達機構の解明も目標です。においに関しても、生化学や分子生物学の分野でにおい分子と受容体の視点から高次脳情報処理までをターゲットに嗅覚研究をしている研究者は、世界的にもほとんどいません。においやフェロモンの研究は一見狭い領域に思われるかもしれませんが、さまざまな生物現象にかかわり、生命の本質に迫るものです。将来的には、空間を把握する力としての嗅覚の大切さを科学的に伝え、社会におけるさまざまなにおいの問題を解決して、人間の QOL の向上や幸福につながるような研究ができればと望んでいます。

科学者には論理的思考と忍耐力、オリジナルな発想が必要

ND ― すぐれた科学者になるために、学生やポスドクの人たちには何が必要ですか？

東原 ― とことん考えることが、なによりも大切です。論理構成やデータの解釈、研究計画などを議論することで、論理的な思考と手法を習得することができます。また、うまくいかなかったときに、何が原因なのかを探る能力と忍耐力も必要です。それらが身につくには、最低数年くらいはかかります。その間に興味をもったテーマに「これを何とかしたい」と魂を注ぎこむことができれば、成果は出るはずです。そして、その成果を論文の形にする過程で論理的思考がさらに強化されます。

ND ― 今の時代は情報過多で、それに惑わされる人も多いのではないでしょうか？

東原 ― ええ、今ホットだといわれるテーマはすでに一番いいところを通りすぎていますし、論文引用件数の多い分野は多くの人が研究していることを意味します。考える前にインターネットで調べようという思考回路からは、オリジナルな発想は出てきません。最低限の知識は必要ですが、まず自分で考えることが大切です。

ND ― ありがとうございました。 ■

聞き手は小島あゆみ（サイエンスライター）。

1. Touhara, K. *et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **96**, 4040-4045 (1999)
2. Oka, Y., Omura, M., Kataoka, H., and Touhara, K. *EMBO J.* **23**, 120-126 (2004)
3. Nakagawa, T., Sakurai, T., Nishioka, T., and Touhara, K. *Science* **307**, 1638-1642 (2005)
4. Kimoto, H., Haga, S., Sato, K., and Touhara, K. *Nature* **437**, 898-901 (2005)

©2006 NPG Nature Asia-Pacific

Understanding human diversity

ヒトの多様性をもっとよく知るために

David B. Goldstein & Gianpiero L. Cavalleri

ヒトにおける遺伝的多様性に関するぼう大なデータ集成の初版ともいうべきものが、このほど完成した。今後の課題は、これらのデータを読み解き、ヒト個人間の差異の健康への影響を解明することだが、それには多くの時間が必要だろう。

Nature Vol.437(1241-1242)/27 October 2005

小説家サマセット・モームが医学生だったころ、1本の神経があるはずの場所に見つけられずにいると、解剖学の教官が隠れていた神経を見つけだし、「この世界では教科書通りの正常な例など、めったにないんだよ」と教えてくれたという[1]。正常な型といえるヒトなど現実には存在しない、その主な理由の1つは、*Nature*10月27日号に発表された国際ハップマップコンソーシアムの論文[2]を見ればよくわかる。

ヒトゲノムには「多型」がおよそ1000万か所ある。ここでいう多型とは、集団内に保有される遺伝的な変動であって、頻度の低い遺伝子の型でも少なくとも100例に1例の割合で存在するものとする。血縁関係のない2人の人間どうしだと、遺伝的なちがいは数百万か所にのぼり、そのせいで外見も振る舞いも異なってくる。こうした遺伝的な多様性は、われわれ人類の進化史の貴重な遺産ではあるが、その代償も小さくない。遺伝情報および遺伝機構は、恵み深く興味深くもある形にわれわれの差異を作りだすとともに、われわれの健康にも影響を及ぼすからである。

現代の遺伝学研究は、嚢胞性線維症やテイ・サックス病といった単純な家族性遺伝疾患に結びつく遺伝子異常を突き止めることには、すでに大きな成功をおさめている。しかし、こうした異常は比較的まれである。たとえば、がんや心血管疾患や神経変性疾患といったわれわれの多くがかかる遺伝疾患は、もっと複合的である。それどころか、これらの頻度の高いありふれた遺伝疾患については、ある厳然たる必然性がみられる。つまり、若くして死にいたる病に対する治療法が向上していけば、認知症（痴呆）など高齢で発症する疾患が急増していくとみられるのだ。

これらのありふれた疾患は複合的な性質をもつため、今までは遺伝解析による解明がほとんど進んでいなかった。しかし、遺伝的なものがこうした疾患に重要な役割を果たしていることには疑問の余地がない。これは数多くの研究によって実証されている。たとえば、ある集団内のごくありふれた疾患の多様な型のうち40%以上、また、統合失調症など一部疾患のうち70%以上が遺伝的多型から説明づけられることが報告されている[3–5]。ややこしいことに、遺伝子の多型によって、ヒトはありふれた疾患にかかりやすくはなるが、必ずなるわけではない。また、こうした多型に他の遺伝子の多型や環境と組み合わさることで疾患が起こりやすくなる。

1000万か所もの多型のどれが疾患に影響するのかを見極めるには、どうしたらよいのだろうか。幸いなことに、1000万もの部位すべてを直接分析して疾患とそれらとの相関を判定する必要はない。なぜなら、ヒトゲノムにある多型は多くの場合、互いに連動し相関しているからだ。1個の変異が生じたとき、この変異は同じ染色体上にある特定の多型と連動して振る舞う（このように、まとまって遺伝する多型群を「ハプロタイプ」という）。この理由や他の理由から、多型間には統計的に強い相関性がしばしばみられ、そのため1本の染色体上のある部位に特定の多型が存在すれば、別の部位にも特定の多型が存在することを予測できる。すなわち標識用の「タグ」として使えるのである。

©2006 NPG Nature Asia-Pacific

ハップマップコンソーシアムの目指した第1のゴールは、多型間のこうした相関性を見つけること（プロジェクト名もここからきている）であり、これはみごとに成功をおさめた。プロジェクトの第1期では、今回報告されたように[2]、100万か所以上の一塩基多型（SNP; スニップと読む）について、4種類のヒト集団の代表者グループの遺伝的構成（遺伝子型）に関するデータを編集・解析した(SNPは、挿入や欠失などとは対照的に、ヒトゲノムにみられる最もありふれた多型の種類の1つである)。その設定目標は、塩基配列上の5000塩基ごとにSNPを1か所ずつ確実に配置していくことだった。第2期ではSNPの被覆率を大幅に高める予定だが、まだ完了していない。

ハップマップ解析グループは、概念的に簡便で信頼できるタグ選別法を用いて、ありふれた多型でゲノム全体の地図を作るのに必要なタグ数が、多型部位総数の10分の1たらずでよいだろうと見積もった。もっと精妙で洗練された方法であれば、さらに良い結果が得られそうである。

ハップマッププロジェクトは多型の相関性を記載しただけでなく、他にも成果をおさめた。3年前の段階では、わかっていた多型の数は170万未満だった。現在その数は、同プロジェクトと関連研究のおかげで800万を超えた。多型の大部分がわかれば、形勢はおおいに有利となる。今やわれわれは、これらのデータに生物情報学のツールを駆使して、考えられる機能の面から多型に優先順位をつけられるようになった。たとえば、タンパク質のアミノ酸配列を変化させる多型や、機能的に重要な(つまり種を超えて保存度が高い）染色体領域に位置する多型、もしくは他のゲノム解析基準を使うのが適切とみられる多型などを重点的に調べることができる。

この成果は、ヒトの疾患や治療に対する反応の個人差を調べるうえで、どんな意味をもつのだろうか。ハップマッププロジェクト以前に、ある医薬の分子標的に一般に起こる高い遺伝的多型が、患者の反応に影響するかどうかを判定しようとしたとする。その場合、十分な数の多型を見つけだすためには、調査対象の集団を代表する人々で、問題の遺伝子の塩基配列を再度読み取らねばならないことになる。4年前のこと、われわれのグループは抗てんかん薬の標的をコードする*SCN1A*という遺伝子について、実際にこの作業を行った。この一般的な多型を突き止めて適切なタグ部位を見つけるのに、2年も要した。今なら、ハップマップのデータを利用して、単純なコンピューター・アルゴリズムを使うだけで同じことが数分でできてしまう（次ページの「ハプロタイプ地図作成の手順」参照)。

ハップマップデータを使ったゲノム全域の相関解析がどれほどの威力をもつかは、同じ号に掲載されたもう1つの成果（p.1365）を見ればよくわかる[6]。Cheungたちは、家系調査で遺伝的多型によって発現が影響を受けていることがすでにわかっている、27個の遺伝子を解析し直した。そして、これらの遺伝子の多くがゲノム全域の相関解析によって検出されることや、1つの例ではハップマップのデータのおかげで、*in vitro*解析により遺伝子発現を変化させることが明らかなある多型の同定を容易にすることを報告している。

次に重大な問題は、ヒトの健康とのかかわりである。これらの解析ツールはまったく新しいものなので、ありふれたヒト疾患への遺伝的な関与をこれまで突き止められなかったからといって、今後もできないとあきらめてかかることはない。しかし同じく、成功するという保証もない。ありふれた疾患に遺伝的特性が関与していることがわかっても、どんな種類の遺伝的多型が原因なのかはわからない。もし、そうした多型が一般的なもの（つまり1000万か所のうちの1つ）なら、新しい解析ツールキットで、疾患と関連する遺伝的多型の特定は大きく加速するはずである。しかし、もし原因となる多型の頻度がこれより低ければ、見つけるのはずっとむずかしくなるだろう。同じように、他の種類の多型（たとえば反復配列要素や挿入や欠失）がSNPのタグによってどの程度うまく把握できるかもわからない。まだ十分な取り組みがなされていないもう1つのややこしい問題は、ハップマッププロジェクトで調べられた4種類の集団が、他のヒト集団の多型をどこまで反映しているかという懸念である。

またこれも認めねばならない現実なのだが、ありふれたヒト疾患のリスク因子を突き止めれば健康状態が改善されることにつながると直接示した証拠は、今のところほとんどない。リスク因子がはっきり突き止められた希有な例でも、それが治療や予防に役立っていないのが普通である。たとえば、*APOE*遺伝子の多型の1つは老年性アルツハイマー病の強力な発症予測因子だが、この疾患を防ぐために生活スタイルや食事内容をどう変えたらよいのかはわかっていない。最も期待されるのは、リスク因子から治療の新しい道筋がみえてくることだろうが、この面でも成功例はほとんどない。

もっとはっきりいえそうなのは、患者の治療への反応にかかわる遺伝的予測因子の同定が、近い将来の臨床にかかわってくるだろうということだ。多型はこうした反応に大きな影響をもつ可能性があり、これらの影響を見極めることで、代替となる治療法がみえてくるかもしれない。例として、数十年前に導入された薬と新世代の薬を比較した場合でも、異なる抗精神病薬の間で総体的な有効性にはほとんど差がない[7]。ところが、患者の反応は薬剤の種類によって個人差が非常に大きい。たとえば、

©2006 NPG Nature Asia-Pacific

新しいほうの薬剤がひどい体重増加を起こすかどうかや、古いほうの薬剤が重度の運動障害を起こすかどうかを予測できるような遺伝子多型を突き止められたら、それに応じて治療の選択肢を考えることができるだろう。ハップマッププロジェクトは、こうした多型の研究を飛躍的におし進めてくれそうだ。

現時点のゲノム科学は、暗中模索してもがく思春期の段階だといえるかもしれない。現在のゲノム解析ツールキットの威力は驚異的である。この数年で、ゲノムの観点から（つまり特定の遺伝子ではなく、ゲノム全体を対象として）特徴をとらえた例がほとんど何もない状態から、多数の生物の全ゲノム塩基配列が得られるまでになり、そして今回、ヒトのありふれた遺伝的な差異を記したほぼ完全なカタログまで得られたのだから。ただし、すぐれた技術能力それ自体は、科学の成熟の証とはならない。ゲノム解析研究の次の段階では、生物学的理解と臨床的有用性の両方にもっと目を向ける必要がある。ゲノム研究者たちは今こそ、関心を技術から応用へと転ずべきである。■

デューク大学（米）
David B. Goldstein & Gianpiero L. Cavalleri

1. Meyers, J. *Somerset Maugham:A Life* (Knopf, New York, 2004).
2. The International HapMap Consortium *Nature* **437**, 1299-1320 (2005); www.hapmap.org
3. Pedersen, N. L., Posner, S. F. & Gatz, M. *Am. J. Med. Genet.* **105**, 724-728 (2001).
4. Sullivan, P. F., Kendler, K. S. & Neale, M. C. *Arch. Gen. Psychiat.* **60**, 1187-1192 (2003).
5. Zdravkovic, S. *et al. J. Intern. Med.* **252**, 247-254 (2002).
6. Cheung, V. G. *et al. Nature* **437**, 1365-1369 (2005).
7. Lieberman, J. A. *et al. N. Engl. J. Med.* **353**, 1209-1223 (2005).

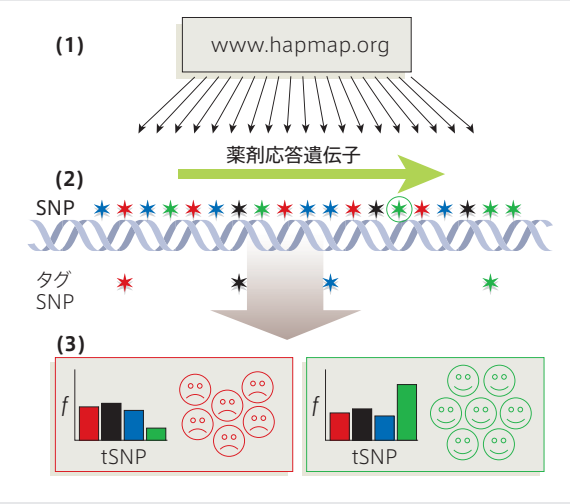
ハプロタイプ地図作成の手順

ヒトの遺伝的多型と健康状態の関係に関心を寄せる研究者たちにとって、ハップマッププロジェクトはまさに天恵である。このデータのおかげで、遺伝子やゲノム領域に対応した信頼できる標識用の一塩基多型（タグSNP）を、ほんの数分で選び出せる。

（1）遺伝子型データをダウンロードする。調べたい1個の遺伝子（または領域）のデータは、ハップマップのウェブサイトから無料で自由にアクセスして入手できる。

（2）タグSNPを選別するために、データ内のSNPどうしの相関性を解析する。図では、互いに強く相関するSNPを同じ色で表してある。全SNPからなるセットは、タグSNPからなるサブセットに圧縮・省略化できる。図ではタグSNPを各色で描いてある。

関係するサンプルでは平均すると、1個のSNPには完全に相関するSNPが他に3～10個（この数は集団によってちがう）ある（ただし、同じ集団からとったもう1つのサンプルでもこうなるとは限らない）。したがって、こうした相関するSNPのセットから1つのSNPだけを残して他をすべて除外することで、塩基判別の必要なSNPの数を大きく減らすことができる。もっと無駄なく洗練された方法をとることで、費用対効果はより高くなるだろうし、さまざまな統計的手法もすでに提案されている。総合的にみてどんな方法が最良かは、まだ統一見解が得られていないが、やがて1つか複数の方法が浮上してきて、全ゲノムを効率よく解析できるタグSNPセットが得られるだろう。



（3）遺伝的な相関性。タグSNPは、ある集団サンプルでの遺伝子型を表しており、その集団内では、ある薬への反応のよし悪しといった関心がもたれる一部の形質に個人差がある。特定の反応と相関するタグSNPがあるということは、そのタグSNPと相関するSNPの1つがその反応に影響を及ぼしているということである。図の場合、緑色のSNPの1つ（丸を付けたもの）が問題の薬への患者の反応をよくしており、結果として該当するタグSNPと相関性がある。

D.B.G. & G.L.C.

©2006 NPG Nature Asia-Pacific