



# HFSP会報

ヒューマン・フロンティア・サイエンス・プログラムニュースレター



## 素晴らしい1年!

グントラム・パウアー(Guntram Bauer)  
科学・コミュニケーション部長  
(Director of Scientific Affairs and Communications)

科学の面で2013年は特筆すべき年でした。例えば、ATRIOSプロジェクトやMind's Eyeといった画期的なHFSPプロジェクトが我々のウェブサイトを賑わしました。この2つ以外にも数多くの例があります。

しかし2013年後半はまさに興奮のつぼでした。まずHFSPの同窓生2名が、2013年の「バルザン賞 (Balzan Prize)」と「ラスカー賞 (Lasker Award)」を受賞しました。さらに、ストックホルムからのニュースにはあっと言われました。科学者評議会のメンバー1人を含む5人のHFSP同窓生が2013年のノーベル生理学・医学賞と化学賞を受賞したからです。これらの受賞は、好奇心から始まるHFSPのボトムアップ方式のプロジェクトが、我々の知識の向上に取り組み優れた研究者を支援していることを示しています。賞を受賞したこれらの研究所における研究の幅はきわめて多様であり、現代の生命科学に対するHFSPの何ら制約のないアプローチの優秀さを実証しています。

さらに、思いがけない出来事もありました。基礎研究を支援する組織が、資金提供プロジェクトの一つについてトランスレーショナル・リサーチの成果を称える機会を得ました。これはめったにないことです。フィル・インガム氏とその同僚が本号の中で、難関を突破するには適切な時期に適切な協力者を得る必要があると述べています。ですが、サビーヌ・ハウエルト (Sabine Hauert) 氏とグレゴリー・サットン氏の2つの寄稿からも明らかのように、21世紀のHFSP資金による研究は分子生物学の域を超えています。ハイテクのナノ粒子工学と跳躍する昆虫についての生物物理学的分析は、HFSPのエキサイティングな科学的活動範囲の両端に位置するものです。

2014年はHFSPにとって創設25周年という素晴らしい年になりますが、これを機に我々は、生命科学分野の選りすぐりのメンバーの支援というユニークな使命をさらに前進させたいと考えています。

## 2014年HFSP受賞者会合



## スイス、ルガーノ、2014年7月6～9日

2014年は、HFSPの創設25周年にあたり、HFSPにとって重要な節目の年になります。そのため、受賞者会合をどこで行うべきかについて思案しました。幸いなことに、HFSP評議会のスイスの委員であるイザベラ・ベレッタ氏が、全員が賛成する魅力的な場所を提案してくれました。

アルプス地方でも屈指の風光明媚な場所であるルガーノが、2014年受賞者会合 (7月6日～9日) だけでなく、年次総会に先立って行われる7月5日 (土曜) の特別周年イベントのホスト都市になります。

この会合の準備は順調に進んでいます。周年イベントは町の中心部で、そして受賞者会合科学プログラ

ムはスイス・イタリア大学 (USI) の講堂で開催されます。

2013年のストラスブールの会合への参加者は、幸運なことにストラスブールのトラムネットワークを使って市内を移動することができました。ルガーノ市はストラスブールより小さく、徒歩で容易に散策できます。そこで、講堂までの道のりの朝のさわやかな運動のためにウォーキングシューズを持参してください。

プログラム、会合の登録、宿泊施設についての詳細情報は、近々、HFSPのウェブサイトの [Awardees Meeting section](#) に掲載されます。

ルガーノでお目にかかることを楽しみにしています。

## 本号掲載記事

2014年HFSP受賞者会合 .....	1
賞および賞金.....	2
同窓会 .....	3
思いがけない出来事とヘッジホッグ	4
昆虫の跳躍.....	6
クラウドソーシングによる	
ナノ粒子の設計.....	8
受賞者の記事.....	10
事務局長のポスト.....	10

### 奥付

HFSP会報は、ヒューマン・フロンティア・サイエンス・プログラムのために、International Human Frontier Science Program Organization (国際ヒューマン・フロンティア・サイエンス・プログラム推進機構) が発行するものです。会報にはHFSP関連事項の発表、若手科学者と学際的研究一般の支援に関するその他の興味深い情報が掲載されています。このメーリングリストを友人、同僚、学生等にお知らせください。[HFSP home page](http://www.hfsp.org)のリンクから登録することができます。

助言や提言があれば、[www.communications.org](http://www.communications.org)までお寄せください。

HFSP会報第3号  
2013年11月

International Human Frontier Science  
Program Organization (国際ヒューマン・フロンティア・サイエンス・プログラム推進機構: HFSP)  
12 Quai St Jean – BP 10034  
67080 Strasbourg CEDEX France

Eメール: [communications@hfsp.org](mailto:communications@hfsp.org)  
ウェブサイト: [www.hfsp.org](http://www.hfsp.org)  
本語ウェブサイト: <http://jhfsp.isf.or.jp>



HFSP at your fingertips  
Quick link to  
[www.hfsp.org](http://www.hfsp.org)

## HFSP同窓生らが2013年ノーベル賞を受賞

ジェームズ・ロスマン氏、ランディ・シェックマン氏およびトーマス・スードフ氏が、「細胞内の主要な輸送系である小胞輸送を制御する機構の解明」に関して、ノーベル生理学・医学賞を受賞しました。また、HFSPの同窓生であるマーティン・カープラス氏とマイケル・レビット氏がアーリエ・ウォーシェル氏とともに、「複雑な化学システムのためのマルチスケールモデルの開発」に関して、ノーベル化学賞を受賞しました。

これら5人の同窓生は、これまで何度かHFSPの支援を受けてきました。我々は、5人全員がそれぞれの研究所で次世代の研究者の研修においてHFSPホスト・スーパーバイザーとして積極的な役割を果たしてきたことをとても嬉しく思っています。以下に受賞者たちが今日までHFSPで受けてきた顕彰の概要を示します。

ジェームズ・ロスマン氏は何度も研究グラントを受けており(1990年、1994年、2005年)、その研究所に4名のHFSPフェローを受け入れてきました(1992

年、1993年、1995年、1998年)。ランディ・シェックマン氏は、研究グラントを2度受け(1991年、1995年)、7名のHFSPフェローを受け入れてきました(1994年、1996年、2000年、2008年、2009年、2010年、2012年)。ランディ・シェックマン氏は1994年から1998年まで、HFSP科学者評議会のメンバーでもありました。トーマス・スードフ氏は1995年に研究グラントを受け、その研究所に7名のHFSPフェローを受け入れていますが(1992年、1995年、1996年、1999年、2006年、2008年、2009年)。

マイケル・レビット氏は2008年に研究グラントを受け、現在、今年の4月にフェローになったHFSPフェローを受け入れていますが。マーティン・カープラス氏は2005年の研究グラントの主要申請者で、これまでその研究所に3名のHFSPフェローを受け入れていますが(1994年、1995年、1998年)。

### 日本人受賞者



廣川信隆教授

廣川信隆HFSP会長と前評議員の柳田敏雄氏が、2013年12月に文化功労者として表彰されました。この表彰は日本の公式な栄誉で、学術、科学、技術を含むさまざまな分野で日本の文化の向上発展に顕著な貢献のあった厳選された人々を顕彰するものです。文化功労者は、数年前に前HFSP会長の有馬朗人が授与された文化勲章に近い名誉ある地位です。

### その他の受賞者

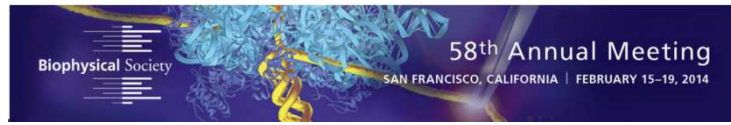
- トーマス・スードフ氏がリチャード・スケラー氏とともに、神経伝達物質の急速な放出の基礎となる分子機構および調節機構に関する発見によって2013年アルバート・ラスカー医学研究賞を受賞しました。スタンフォード大学医学部のスードフ教授は1995年にHFSP研究グラントを受けています。
- パスカル・コサル氏(パスツール研究所、パリ)は2013年のHFSP研究グラントの受賞者ですが、病原菌とその宿主細胞との相互作用の分子生物学についての独創性に富んだ発見によって、2013年バルザン賞を受賞しました。パスカル氏はHFSP科学者会議のメンバー(2008年~2011年)で、現在その研究所でHFSPフェローを受け入れています。バルザン賞については<http://www.balzan.org/en>にアクセスしてください。

## 2014年のHFSPとの顔合わせの機会

7月のルガーノ受賞者会合に出席できなくても、2014年にはHFSPと直接顔を合わせる機会が数多くあります。最初の機会として、サンフランシスコの生物物理学会(2月15~19日)の展示へのブース出展があり、そこではロザリン・ヒュー氏とグントラム・バウアー氏に会うチャンスがあります。2014年の後半には、フランスのパリでの欧州分子生物学機構(EMBO)会議にHFSPが出席します。

しばらく間が空きますが、日本の文部科学省(MEXT)のおかげで、2014年の2つの会合でHFSPの会議を開催

できることになりました。受賞者と同窓生の特別講演が行われるHFSPのセッションが、生物物理学会と生物分子学会の年次総会に併せて行われます。



## 活発な活動が続くHFSPの同窓生ネットワーク：2014年初めに予定されている会合

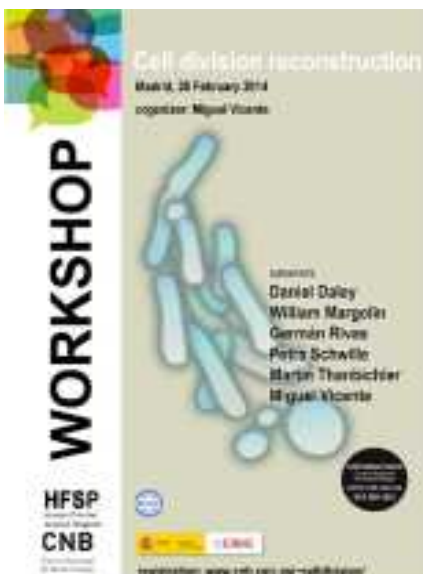
まず、我々はHFSP同窓生と現在の受賞者をジェネンテック・ホールに招待します。そこではHFSP同窓生のカーチャ・ブリュックナー氏が、2014年2月19日のカリフォルニア大学サンフランシスコ校(UCSF)でのサンフランシスコ・ベイエリア会合の現地ホストを務めます。現在と過去のすべての受賞者が自由に出席でき、同窓生としてサインアップすれば、HFSPウェブサイトの [Alumni section](#) から登録できます。同窓会に先立って、HFSPはサンフランシスコでの生物物理学会2014年次総会(2月15~19日)で展示を行います。



ワイツマン科学研究所

我々は2つ目の訪問地に胸を躍らせています。その訪問でHFSPはまさに初めてイスラエルを訪れることとなります。2014年第2回同窓会は、現在のHFSPフェローであるベンジャミン・ポーン氏の尽力のおかげで、3月27日に、レボボトのワイツマン科学研究所で開催されます。

コンタクト先がイスラエルになっているすべての同窓生が招待されます。詳細についてはHFSPウェブサイト上の [Alumni section](#) をご覧ください。



## HFSP グラント・チームが、細胞分裂、再構成についてオープン・ワークショップを開催

2010年HFSPプログラム・グラントのPIであるミゲル・ビセンテ氏が、チームメンバーのジャーマン・リーバス氏、ペトラ・シュウイレ氏、ウィリアム・マーゴリン氏や同僚たちとともに、マドリッドでのオープン・ワークショップ(2014年2月28日)の開催準備にあっています。この催しによって、彼らの国際的なHFSP資金による協力事業が最高潮のうちに幕を閉じるようになります。

細菌成分を通常とは違う容器に充填することで、細胞全体を使う時に課される制約を受けずに、複雑な機構がどのように働くかを探ることができます。彼らのHFSPグラントの中心になるこのアプローチによって、細胞分裂機構、複合体についての貴重な情報が得られました。機構の要素間の新たな相互作用が明らかにされ、機能的集合が試験管内で再構築されてきました。

マドリッドの国立研究協議会(CSIC)国立生物技術センターでのこの1日の会合で、チームはワークショップでプロジェクトの結果を要約するだけでなく、この分野における将来の合成生物学の発展についても議論します。詳細とワークショップへの登録については <http://www.cnb.csic.es/~celldivision/> をご覧ください。

## 思いがけない出来事とヘッジホッグ

フリップ・インガム

今年の初めに欧州医薬品庁は、ジェネテック社がケンブリッジ(マサチューセッツ州)に本社を置く生命工学企業のクリス社と共同開発した、白人の間で最も多く見られる基底細胞癌(BCC)の治療薬である新たな抗癌剤、エリベッジの使用を承認しました。この決定は2012年のFDAによるアメリカでの臨床使用についての類似の承認に続くものでした。この抗がん剤はSonic hedgehog(Shh;参考1)として知られる分泌シグナル蛋白質の活動を伝達する細胞内経路の極めて重要な構成要素である、スムーズドと呼ばれる膜貫通蛋白質を標的とすることで効果を発揮します。

Shhは、毛原基の上皮細胞が基となる間葉中に皮膚乳頭を誘発するシグナルとして、毛包の発生の開始に主要な役割を果たします。BCCはShhのシグナリング経路

の当初の動機は、その最終的な応用からはるかに遠く隔たったものでした。インガムとマクマホンは二つの別の遺伝子、つまり転写因子をコード化するEngrailedと、ショウジョウバエとマウスのそれぞれの胚の中のもう一つの分泌シグナル蛋白質をコード化する癌原遺伝子であるWnt-1の発現について研究していました。

それぞれの種における2つの遺伝子の発現領域間の空間的相関関係の類似性に強い印象を受けて、ショウジョウバエ胚中のセグメント境界の維持におけるそれらの確立された役割との類似から、これらの遺伝子は脊椎動物の脳における中脳-後脳境界を維持する調節ループの一部を形成するのではないかとマクマホンは推測しました。インガムの研究では、ショウジョウバエhedgehog(hh)遺伝子がハエ胚の中の

チームに加わるよう呼びかけました。この呼びかけは必ずしも科学的な動機で行われたものではありません。アメリカに拠点を置いてはいたものの、マクマホンはインガム同様イギリス市民であり、HFSPのルールでは、非イギリス人を含むことが求められていたのです<sup>1</sup>。この官僚的な急場しのぎの方法は非常に大きな偶然の結果をもたらしました。マクマホンの研究所で分離された最初のマウスhh相同体(参考2)の配列を研究していて、タビンの研究所はニワトリのDNAのPCR(ポリメラーゼ連鎖反応)増殖によって、一つではなく三つの異なったhh類似の遺伝子の存在を明らかにしました(参3)。同時にインガムの研究所が、ゼブラフィッシュ中のタビンのPCR断片の一つの完全なものを同定し、非放射性in situハイブリダイゼーションというまだ比較的新しい技術によってその発現を調査しました。

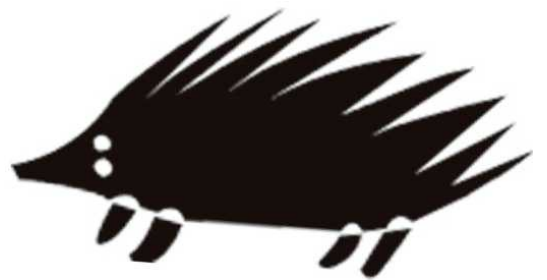
その成果は目を見張るものでした。インガムとマクマホンは予期した中脳-後脳境界には発現しなかったものの、ソニックヘッジホッグ遺伝子が、神経管の基となり、異なった神経前駆細胞のアイデンティティを特定する、謎めいて捉えどころのないシグナルの発信元であることが知られている構造である、脊索に沿って発現しました(参考4)。

「これらの発見は、発展途上分野である再生医療のみならず、3人の協力者にとっても大きな意味をもち、幹細胞や前駆細胞の分化の方向付けにおけるHh蛋白質の治療用途のための使用を対象とする特許申請が、それぞれの研究所によって出願された。」

が毛包間表皮基底前駆細胞中で不適切に起動させられ、そのためにその前駆細胞が構成的に刺激された毛包前駆細胞のように振る舞う時に発生します。

発毛におけるShhの役割は、フリップ・インガム、アンドリュー・マクマホン、クリフ・タビンの研究所における1993年のHFSP資金による三者間の大西洋横断の協力の成果であるSHH遺伝子の発見を受けて続々と発表された論文のうちの1篇において最初に報告されました。この発見をもたらした研究

この調節ループのもう一つの重要な構成要素であることがすでに示されていました(参考1)。そこで二人は、マクマホンの考えを試験するため、ショウジョウバエ遺伝子の脊椎動物相同体の研究において協力することで合意しました。脊椎動物の肢の中で機能するかもしれないhhの脊椎動物相同体の同定にタビンが興味を持っていることを知り、マクマホンはハーバードを拠点とするこの同僚にアプローチし、



<sup>1</sup> 現在ではHFSPのグラント申請で求められるのは、参加する研究所の属する国が違うということのみで、チームメンバーの国籍は関係ありません。

興味深いことに、ニワトリ胚の中での実験的な操作によって、発生中の肢芽への脊索の断片の移植によっても、極性化域、すなわち ZPA といわれる肢芽の部位を移植したのと同じ効果が現われ、それによって、操作された肢中で指の重複が生じる場合があることが分かりました。およそ数日で、タビンの研究所が *Shh* の発現分析を、この場合はニワトリ杯の中で繰り返しました。ニワトリの肢芽は大ききでいえばゼブラフィッシュのかなり小さい鰭芽より大きく、その発現が ZPA の位置に正確に対応していることが分かりました。そして、さらに数週間、前肢芽の中での *Shh* の誤発生が ZPA 移植の効果に類似したものであることが示されました(参考 3)

同時に、マクマホンとインガムの研究所はマウスと魚の胚の神経管の中で *Shh* を誤発現させ、そのナイーブ神経前駆細胞における腹側アイデンティティを特定する能力を明らかにしました(参考 2、参考 4)。これらの発見の大きな意味は発展途上分野である再生医療にとってだけでなく、3人の協力者にとっても大きな意味があり、幹細胞または前駆細胞の分化の方向付けにおける Hh 蛋白質の治療用途のための使用を対象とする特許申請が、それぞれの研究所によって出願されました。この特許とそのフォローアップのための他のいくつもの特許によって、最終的にはクリス社に合併することになる *Ontogeny* という名の生命工学の新興企業の設立が促進されました。そして、Hh 伝達経路アゴニストとアンタゴニストについての単純なハイスクリーンによって、エリベッジのジェネテック社との共同開発への道が、このクリス社で開かれたのです。

画期的な *Shh* の発見から 20 年のうちに、Hh 伝達経路に対する関心は飛躍的に高まりました。ヘッジホッグは今では動物の発生の基礎となる半ダースほどの重要なシグナル伝達経路の一つと考えられています。Hh のシグナル伝達は過剰な発生および再生プロセスに極めて重要な役割を果たし、BCC 以外にも多くの癌に関係しています。HFSP 資金による好奇心から始まる当初の研究プログラムの結果に触発されたこの発見は、このようにヒトの発生と病気の理解に大きな影響を及ぼし、それほど遠くない将来における一連の治療への応用を強く約束しています。



フリップ・インガム氏は、シンガポールの南洋理工大学リー・コンチエン医学院とロンドンのインペリアル・カレッジの発生生物学の教授で、シンガポールの国家科学技術研究庁(A\*STAR)分子・細胞生物学研究所長でもあります。

<http://www.hfsp.org/node/778> で同氏の略歴が閲覧できます。

<http://www.imcb.a-star.edu.sg/php/philipingham.php>



アンドリュー・マクマホン氏は、南カリフォルニア大学、エリ・アンド・イデッス・ブロード再生医療・幹細胞研究センターの所長です。Provost Professorで、幹細胞生物学・再生医療のW. M. Keck Professorでもあります。さらに、彼は新設の南カリフォルニア大学ケック医学部の幹細胞生物学・再生医療の教授で、USC 文学・芸術・科学学部の生命科学部門にもポストを有しています。

<http://mcmahonlab.usc.edu/>



クリフ・タビン氏は、ハーバード大学医学大学院遺伝学部門の教授です。略歴は<http://www.hfsp.org/node/777>で閲覧できます。

<http://genepath.med.harvard.edu/~tabin>

## 参 考

1. ショウジョウバエと脊椎動物の発達におけるヘッジホッグ遺伝子ファミリー(1994)。Fietz, M, Concordet J-P, Barbosa R, Johnson R, Krauss S, McMahon AP, Tabin C, Ingham, PW. *Development Suppl.*: 43-51.
2. ソニックヘッジホッグが ZPA の極性化活性を仲介する(1993)。Riddle RD, Johnson RL, Laufer E, Tabin C. *Cell* 75(7): 1401-16.
3. シグナル分子のファミリーメンバーと推定されるソニックヘッジホッグが CNS の極性化活性に関わっている(1993)。Echelard Y, Epstein DJ, St-Jacques B, Shen L, Mohler J, McMahon JA, McMahon AP. *Cell* 75: 1417-1430.
4. 機能的に保存されたショウジョウバエのセグメントポラリティー遺伝子の相同体がゼブラフィッシュ胚中の極性化活性を示す組織で発現する(1993)。Krauss, S., Concordet, J-P., and Ingham, P.W. *Cell* 75: 1431-1444.

記事に関する刊行物の完全なリストは HFSP のウェブサイトにあります。

(<http://www.hfsp.org/frontier-science/hfsp-success-stories/happenstance-and-hedgehogs>).

ウェブサイトの次のページで、HFSP:のさらなる成功事例が閲覧できます。

[www.hfsp.org/frontier-science/hfsp-success-stories](http://www.hfsp.org/frontier-science/hfsp-success-stories)

## 昆虫の跳躍：昔からの問題

人類の歴史を振り返ると、物語作家と科学者の双方が昆虫のアクロバティックな跳躍に魅了され続けています。アリストファネスは“ノミの足”の長さを基にしてその跳躍距離を測定し、それを“人間の足”の長さを基にした人間の跳躍距離と比較し、ノミがいかに遠くまで飛び跳ねることができるかを、驚きをこめて書き記しています。同様に、ハンス・クリスチャン・アンデルセンも、跳びはねる昆虫に驚嘆の念を抱いていたようで、ノミとバッタそれにマグロ (tuna) の間で行われる跳躍競争という訓話を書き残しています。彼の物語ではノミもバッタも競争に負けてしまいます。それは、彼らが飛び跳ねる高さが十分でなかったからではなく、審判が、競争者である2匹の昆虫の出したはるかに優れた跳躍距離よりもマグロの飛び跳ね方のほうが優れているとみなしたからです。これは、とても公明正大な判定とは言えません。公正な競争においては、昆虫が自然界で最も驚くべきジャンパーではないなどと主張することはとてもできません。秒速 2 メートル以上のスピードで宙を飛ぶことのできるノミ、秒速 4 メートル程度のスピードのバッタ、そして秒速 6 メートル程度のスピードのチャンピオン・ジャンパーであるウンカなどがいるからです。これらのスピードに到達するまでの時間は、20ミリ秒足らずのバッタ、そして1ミリ秒足らずでこの離れ業を演じるノミやウンカなど、驚くほど短いものです。これは容易にできることではありません。なぜならこれらの跳躍をするのに昆虫は 3 つの極めて難しいバイオメカニクス (生体運動学) 的なチャレンジを行う必要があるからです。例えば、(1) 必要となるパワーを生み出すこと、(2) 制御されたジャンプを生み出すために脚を通じてそのパワーを送る方向を定めること、そして(3) 脚の伸展 (レッグエクステンション) に生じた差異のせいで制御不能なスピンが体に起きないように両脚の動きに同時性を持たせることなどです。これらの問題を解決するために、昆虫は進化によって、複合弓や機械的リンク装置、そして最も驚くべきことと言えのですが、ギヤといった人造の機器や道具に極めて良く似た形にその生体構造を変えてきたのです。

### エネルギーの貯蔵と放出 (複合弓)

これらの問題の中で最初に出てくるのはパワーの問題です。昆虫をすばやく加速させるだけの力学的作業を筋肉だけを使って行うのはそう簡単ではありません。筋肉を使ってパワーを生み出すことのできる出力密度の割合は最高で筋肉1キログラム当たり 150 ワット (150 ワット/キログラム) です。しかし、飛び跳ねるウンカはその筋肉量換算で 30,000 ワット/キログラムを生み出しており、これは筋肉単独で行う場合に比べて 2 桁以上も高い値となります (図 1)。これを行うためにウンカはパワーを増幅させるものとして“クチクラ・スプリング (角皮バネ)”を使っているのですが、昆虫はこれを人間が矢を射る際に弓を使うのと同じ方法で使っています。弓そのものはエネルギーを生み出しませんが、筋肉を使って我々が弦を引き絞ると、ゆっくりとはいえあらゆる力学的エネルギーが生み出され、それが弓の木部の変形という形をとって貯蔵されます。矢が放たれ弦が弛緩すると、弓の木部はその反動で跳ね返り、迅速にエネルギーを放出することになります。つまりその部分が増幅器の役割を果たすわけです。昆虫は、自身の角皮によって作り出した“弓”を使って、それと同じことを行います。跳躍に先立ち、筋肉を使ってゆっくりとこの“弓”に負荷をかけ、そのあとに、この角皮でできた“弓”の跳ね返りによって、筋肉パワーが大幅に増幅され、昆虫は宙に放たれるのです。

最近まで、昆虫は 2 種類の弓状のエネルギー貯蔵構造を使っていると考えられていました。1 つはバッタの脚にある“半月突起”と呼ばれるもので、昆虫の硬化した角皮でできています。もう 1 つ

は、ノミの胴部にある“側弧”と呼ばれるもので、“レジリン”と呼ばれる極めてエネルギー効率の良い弾性タンパク質でできています。そして、異なる素材の中にそれぞれの構造がエネルギーを貯蔵しているのだと考えられていました。しかしこれは「どちらのデザインがより優れているのか」という未解決の問題を残すことになりました。すなわち、飛び跳ねる昆虫の中で最も速いウンカは、硬化した角皮という“バッタ”デザインを使っているのか、それとも弾性タンパク質という“ノミ”デザインを使っているのか、ということです。科学の世界にはよくあることですが、この問題に対する答えは“両方とも”というものでした。ウンカは、弾性タンパク質を内層に、そして硬化した角皮を外層に持っているからです (図 2)。弾性タンパク質と硬化した角皮とを階層化させる方法は、木材と角それぞれが持つ力学的特性の利点を複合弓が併せ持っているのと同じで、双方を単独で使うよりも優れた組み合わせを生み出せるのです。

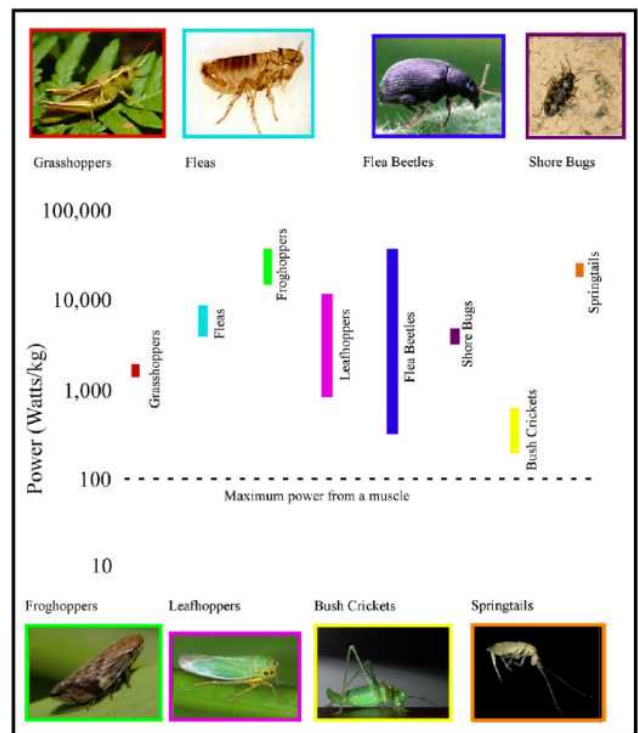


図1: いろいろな昆虫が飛び跳ねる際の所要動力。昆虫の多くは、飛び跳ねる際に筋肉で生み出されるパワーよりも強い力が必要とします。その結果、昆虫の跳躍にはパワーを増幅するシステムが必要となります。

この発見はノミやバッタの内部にあるスプリング機能の再評価を促すことになりました。ノミとバッタは本当に今まで言われてきたように異なっているのでしょうか。ノミとバッタの内部に備えられたエネルギー貯蔵“弓”の再評価によって、双方の構造は少しも異なっていないことが明らかになりました。双方ともにレジリンの内層と硬化した角皮の外層よりなる複合構造を使っていたのです。その結果、今では、飛び跳ねる昆虫のエネルギー貯蔵メカニズムは複合弓とよく似たものであるというのが一般原則になっています。

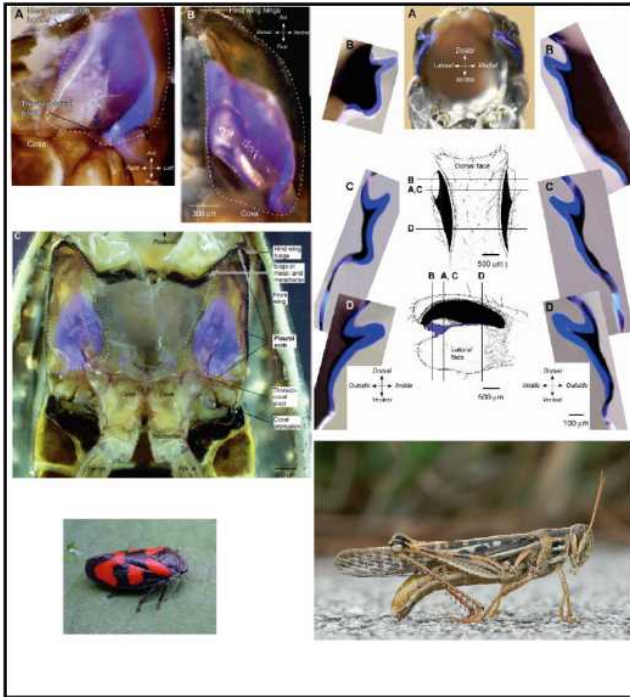


図2：ウンカ（左）とバッタ（右）のエネルギー貯蔵“弓”。双方のエネルギー貯蔵構造は、レジリンの内層（青）と硬化した角皮の外層（黒）からなり、アーチ状をしています。このようなエネルギー貯蔵システムを持つ複合構造のおかげで、昆虫は双方の素材から適切な特性を引き出すことができます。

### エネルギー放出時の方向付け（機械的リンク装置）

貯蔵されたエネルギーは無駄のない形で放出されなければなりません。飛び跳ねる昆虫は、自らの脚を機械的リンク装置システムとして使うことで、これを行います。つまり、このシステムによって跳ね返る“弓”から地表へと力を誘導するわけです。これは、エネルギー貯蔵装置がどこにあるかによって、異なった形で行われます。脚にエネルギー貯蔵装置のあるバッタは跳躍の方向付けをするのに“股関節”（基節／胸部ジョイントとも呼ばれます）を使います。バッタは基節／胸部ジョイントを回転させて力の向きを変えることで、すばやくそして容易に、進もうとする方向に飛び跳ねることができるのです。このように方向の変更が容易にできることから、バッタはこのスプリングが反動で跳ね返るほんのミリ秒前であってもジャンプの方向を変えることができ、捕食動物がどちらの方向にその昆虫が行くのか予測するのを難しくしているのです。

体内にエネルギー貯蔵装置を持つウンカはジャンプの方向付けを行うのに脚の異なる部位、すなわち“膝関節”（腿節／脛節ジョイントとも呼ばれます）にある小さな筋肉を使います。これらの筋肉は、反動で跳ね返ってから左か右に力を向けることができますが、これは飛び跳ねる際にバッタが力の向きを決めるのに基節／胸部ジョイントを使うのに似た方法といえます。すなわち、双方の昆虫とも脚の関節を“動力用の”ジョイントとして使う一方で、“方向指示用の”ジョイントとして使っているのです。

それに反してノミは、ウンカの機械的エネルギー貯蔵装置とバッタの脚形状とを組み合わせた跳躍メカニズムを持っています。もっとも、この複合システムは制御するのが極めて難しいものです。不思議なことですが、個々の跳躍の軌道に極めて小さな変化は伴いますが、ノミは常に同じ方向に飛び跳ねることでこのシステムを統御しているのです。

### 両脚の同期性（ギヤ）

飛び跳ねる昆虫の中では最も有名なこの3種類の昆虫の中で、ウンカはノミとバッタにはない問題を抱えています。しっかりと制御された跳躍を生み出すためにウンカはほぼ完璧ともいえるほど同じタイミングで脚を伸ばす必要があるのです。もし脚がきちんと同時に伸ばされないと、ひどいスピンを起こし制御不能の状態に

陥ることになるでしょう。成虫のウンカは確実に両脚を同時に伸ばせるように両方の“股関節”間で摩擦接触を起こすという極めて単純な方法でこの問題を解決しています。しかしながら、幼虫のほうには、それとは異なるもっと劇的な解決策があるのです。幼虫はそれぞれの脚ごとに隆起した部分と窪んだ部分があり、ワンセットで使われている現在のギヤと同じように、それらを噛み合わせて使うのです。跳躍の前にこれらのギヤを噛みあわせることで、同時にそして完璧な形でそれぞれの脚が必ず伸びるようにするのです（図3）。これらのギヤは、自然界で発見されたものとしては、本当に初めての代表的な相互噛み合い式回転ギヤですし、近代的な機械に使われる高速で高精度のギヤから見ればまさに進化のプロトタイプなのです。

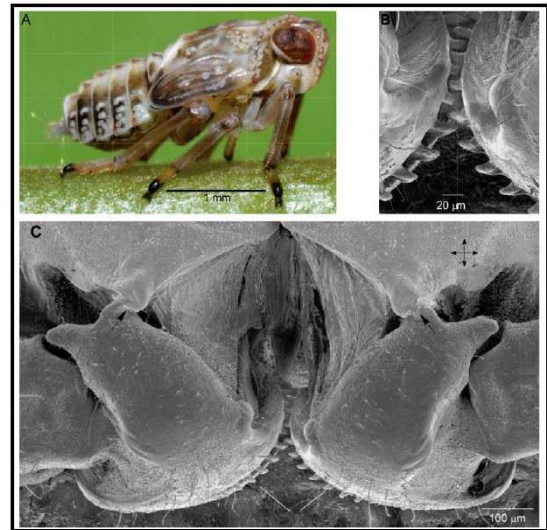


図3：幼虫のウンカ、学名『イッスス・コレオプトラトゥス』の脚の同期メカニズム。幼虫には左右の後脚に相互噛み合い式のギヤがあります。跳躍に先立って、これらのギヤを噛みあわせることで、必ずそれぞれの脚がそのまま同時に伸びるようにするわけです。

### 結論

複合弓や、機械的リンク装置システム、それにギヤの連結といったものすべてによって、飛び跳ねる昆虫のとった行動が成功するかどうか決定されることとなります。これらの生体システムは、現代工学で使われている機械装置と比喩的な意味でまさに同じだといだけでなく、これらのシステムは、精密で、高い目標が掲げられていて、驚くほど動きの速い装置のデザインがどんなものになるかを示しているのです。これらのシステムは生物力学をみごとに具現化した例と言えますし、人類が何千年にもわたって興味を抱いてきた諸問題へのみごとに答えにもなっているのです。



グレゴリー・サットン(Oハイオ州クリーヴランドのケース・ウェスタン・リザーヴ大学で教育を受けました。2006年に博士課程を修了すると、彼はケンブリッジ大学で博士号取得後の研究をスタートさせ、生物力学や無脊椎動物の神経制御の問題に取り組みました。彼が研究で積み上げてきたものは、腹足類の採餌という極めて緩慢な動きから、飛び跳ねる昆虫という極めて速い動きへとその範囲が拡大されています。

彼は、動きの遅い速いというスピードには関わりなく、動物の行動がどのように制御されているかを理解するうえで筋肉組織の分析が重要なツールになることを発見しました。彼は古典力学と神経生理学的な手法とを組み合わせ、神経系や骨格、筋肉組織間などの相互作用がどのようにして我々が周りで目にする多種多様な行動を引き起こすことになるのかを明らかにしました。現在、彼はブリストル大学でハチがどのようにして電界を見つけて反応するのかを研究しています。

## ガンへの応用に向けたクラウドソーシングによる一群のナノ粒子の設計

ガン治療について関係者は今、おそらく革命と呼べるほどの事態を経験しています。生体工学の専門家たちの注目を集めるようになったこの分野では、腫瘍に直接薬剤を投与して治療することが可能なナノ粒子の設計が試みられているのです。一般的にナノ粒子の大きさは 10 nm (ナノメートル) から 500 nm までですので、この粒子を透過性の亢進した血管の中から腫瘍の深部へ漏入させる一方で、体の他の部位の血流はそのまま保持するという理想的な方法を採用することができるのです。これによってナノ粒子を不活性の状態では腫瘍内に蓄積させながら、健全組織に与える副作用を少なくすることができるわけです。この論文によって、HFSP 会報には新たな節目となる一

ナノ粒子には異なる大きさや形状、素材があります。そのため、コントロールされた方法でリリースされる薬剤にその粒子を詰め込むこともできますし、ナノ粒子を同じ環境の中で互いに影響しあえるようにする特性を持つ分子の表面にそれらの粒子をコーティングすることもできます。分子の中には、ガン細胞を同定し、その細胞内にインターナライズ (内在化) されることだけを目的とする分子マーカーとして働くものもあります。ナノ粒子の中には、磁気もしくはレーザー励起で加熱できるようなエネルギー受容物質でできているものもあります。

ナノ粒子を設計する方法は数多くあります。その設計の仕方に応じて、ナノ粒子は腫瘍環境の中を様々な方法で移動したり、その中で情報を読み取ったり、行動したりすることになります (図1)。制御方法はナノ粒子群の設計の際に組み込まれるものであり、それらの計算能力 (computational capabilities) によるというよりはむしろ環境とそれらの相互作用の中で定められるのです。換言すれば、ナノ粒子の主要部分 (ボディ) を変えることは、その働きを変えることになるのです。我々はこれを「身体知」と呼んでいます。我々がチャレンジしている研究は、ナノ粒子の設計の中でどれが治療成績を向上させることになるか分かるようにするというものです。これは難問です。なぜなら、数百万もの細胞で構成された腫瘍の中で通常は数兆ものナノ粒子が相互に作用しあっているからです。これらのナノ粒子すべてについて発現する性質を予見し、能率的に活用しようというのですから、どれほど鼻屑目に見ても、あて推量による試みと大差のないチャレンジだと言えます。

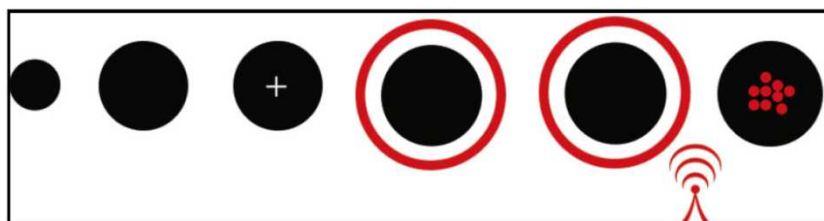


図1: ナノ粒子の大きさや、チャージ量、コーティング方法、素材、カーゴ分子を変更することは、腫瘍環境の中でのその粒子の振る舞いを変えることにつながります。

章が加えられます。我々が現在進めている研究を発表するからです。執筆者である HFSP 学際的フェローのサビーネ・ハウエルトはすでに HFSP ウェブサイト (<http://www.hfsp.org/frontier-science/awardees-articles/gamers-design-swarms-nanoparticlescancer-research-video>) 上の受賞者の記事のセクションに彼女の研究に関する説明文を寄稿しましたし、ストラズブルで開催された「2013 年受賞者会合」において、出席者を感激させる講演を行って好評を博しました。なお、この研究はマサチューセッツ工科大学 (MIT) のサンゲータ・バティア (Sangeeta Bhatia) 研究室で行われました。



サビーネ・ハウエルトは MIT のコッホ統合ガン研究所所属のヒューマン・フロンティア・サイエンス・プログラム (HFSP) 学際的フェローです。スウォーム・エンジニアとして彼女は自己組織化を行う大規模な集団システムの設計を目指しています。スウォーム・ストラテジー (swarm strategies) は、自然 (アリのコロニーや鳥の群れ) から触発を受けることもありますし、機械学習やクラウドソーシングを使ったシミュレーションで自動的に設計されることもあります。実証済みのアプリケーションには、ガン治療用の一群のナノ粒子の設計や、通信リレーを行うための大規模なエアリアル・スウォーム (aerial swarms) の配置が含まれます。彼女の研究の基礎となっている信条は、科学コミュニケーションやオンライン学習に積極的に関与するというもので、これは認知度の高い彼女のブログや、ツイッター、ポッドキャストなどを見れば明らかです。  
<http://sabinehauert.com>



サンゲータ・バティアは現在 MIT の健康科学・技術学部及び電気工学・コンピュータ科学部の John J. and Dorothy Wilson Professor を務め、ハーワード・ヒューズ医療研究所治験責任医師 (investigator) でもあります。彼女の研究室では工学と生物学を一体化して研究することで、マイクロスケールやナノスケールのプラットフォームを開発させ、人間の疾病を解明し治療しようとしています。ドクター・バティアはブラウン大学で人文科学の学士号を、MIT で修士号と学術博士号を、ハーバード大学で医学博士号を取得し、MGH (マサチューセッツ総合病院) で博士課程取得後の研究及び実習を修了しました。MIT で研究を始める前に、ドクター・バティアは UCSD (カリフォルニア大学サンディエゴ校) で教員を務め、ファイザー製薬や、ジェネティクス・インスティテュート、ICI 製薬、オルガノジェネシスなどの会社の社員としても研究を行いました。ドクター・バティアは今までに 100 点余りの論文を発表し、40 件を超える取得済みもしくは出願中の特許も有しています。また、彼女はバイオテクノロジー関連のベンチャー企業 2 社の共同設立者でありますし、企業や、政府、学術機関のコンサルタントも務めています。そして、科学技術の多様性を支持する立場をとっています。  
<http://ki.mit.edu/people/faculty/bhatia>

このチャレンジを行うために、もちろん体系的なアプローチは踏まえながらですが、我々はナノ粒子がどのように粒子同士でそして腫瘍環境との間で影響しあうかについてのモデルとなるシミュレーターを設計しました。このシミュレーターは、文献から得られた実際的なパラメーターをもとに、様々なナノ粒子デザインの扱える反応拡散ネットワークを作り出すわけですが、そこには MIT で設計された確率的シミュレーション・コンパイラが使用されています (<http://web.mit.edu/irc/ssc/>)。我々はシステム全体をモデリングするのではなく、腫瘍の代表域に焦点をあてる方針を採っています。



我々が期待を寄せているのは、もしうまく腫瘍シナリオを選び出せば、残りの腫瘍に対してもその結果を一般化できるだろうという点です。以前には、一般化も可能な方法で、腫瘍組織内深くにまでナノ粒子の浸透量を増やせる設計指針を見つけ出すことができたことがあり、その際はこの計算枠組の利用が成功につながりました(ハウエルら、2013年、論文審査中)。

我々の研究しているナノ粒子や鳥の群れ、アリの巣などと同じように、細胞やロボットの集合体も複雑な群れ行動を見せることがあります。その場合、これは多数のシンプルなエージェントが局所情報にたいして反応を示しているということになるわけです。設計次第でスウォーム(群れ)は、効率よく、強健でスケラブル(測定可能)な状態にすることができます。そこに出現した群れ行動は、現実世界への応用と言う面でも役に立つものであり、その行動には増幅や最適化、マッピング、構造組立品、集団運動、同期化、意思決定といったものが含まれています。我々の到達目標は、ナノ粒子がどのような形で協力し合えるのか、もしくはどうして群れることができるのかを調べ、その治療効果を相乗作用で向上させることに置かれています。

我々の研究室の最近の研究は、生体内で情報のやり取りを行うナノ粒子を使用して腫瘍ホーミングを増大させるというものです。それについてはこのままの方向に進めれば見込みがあると評価されています(フォン・マルツァンら、ネーチャー・マテリアルズ、2011年)。この研究では、腫瘍内に不活性化状態で貯蔵され、それによりその組織にダメージを与える使命を帯びた金ナノ粒子を加熱するのに近赤外線レーザーが使用されました。ナノ粒子の第二の波となったのは、ダメージを受けた組織をバインドするよう設計するということでしたが、そのためこの粒子がそこではかなり大きな数値となって蓄積されることになると思われます。アリが周囲に自分のフェロモンをつけることでピクニックテーブルまでの痕跡を残すのと同じように、これらのナノ粒子同士も腫瘍内の情報をやり取りしたり、互いに影響を与えあったりしながら働きます。

このような腫瘍のシナリオやスウォーム・ストラテジーはたくさんあります。その各々を実践していたのでは時間がかかりすぎ、かなりの量の試行錯誤や人間の直感力も要求されます。そのうえ、各々の問題はその内容が異

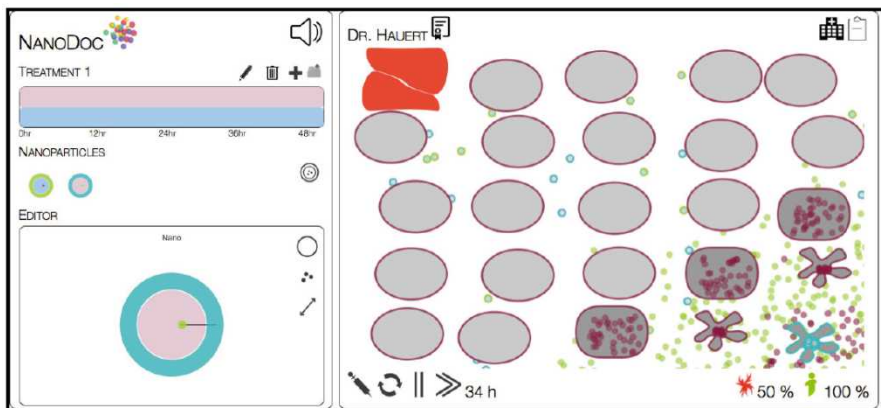


図2: ナノ医療の設計をクラウドソーシングするために使われるオンラインゲーム、ナノドク(NanoDoc)のスクリーンショット。

なっていることもあって、ナノ粒子の設計を自動的に行えるようコンピュータをプログラミングすることが難しいのです。それに代わるものとして、我々はナノドク(<http://nanodoc.org>)を通じて入手可能なシミュレーターを作ることにしました。これはナノ医療設計のクラウドソーシングができるように我々が開発したオンラインゲームです。クラウドソーシングについては、従来から、例えばタンパク質フォールディングといった複雑な科学的な問題に対して、この手法を使えば思いがけない解決策がもたらされることが示されていました(<http://fold.it>)。図2に示すように、バイオエンジニアは自分で腫瘍シナリオ(右側)を作り、クラウド(不特定多数の人々)にそのシナリオを付託することができます。それを受けて、プレイヤーは異なるナノ粒子ストラテジー(左側)を作り出し、我々の科学的シミュレーターを使ってテストできるというわけです。このゲームの第1レベルは新しいナノドク(NanoDocs)の習熟のために使われ、そのあとにライセンスを受けたナノドクへの解答権が与えられるのです。

ナノドクがネット上に掲載されてから最初の2か月で、ほぼ15,000人のビジターを魅了することができましたし、サイエンティフィック・アメリカンや、ニュー・サイエンティスト、ガーディアンなどを含む主流メディアにも取り上げられました。今や2,600人を超えるプレイヤーによって50,000件を超えるシミュレーション・ゲームが行われ、それに伴ってソーシャルメディアに掲示可能なたくさんのナノドク・ライセンスが取得されています。これは、クラウドの中に、ナノ医療について知りたい、ガンとの闘いの力になり

たいという思いがあることを示すものです。クラウドのおかげで、腫瘍環境で稀に起こる事象(例えば突然変異、幹細胞など)を見つけ出したり、協調関係にある2つのナノ粒子ストラテジーを使用してシグナル伝達を増幅させたりすることを目標とした最初のチャレンジでは解答を導き出すことができました。興味深いことに、このチャレンジでは習熟期間中に教えられた内容を超越する高度な治療法を設計することがプレイヤーたちに求められました。つまり、クラウドには既存の考えにとらわれずに考える能力があり、新たなチャレンジにも適合できるということがここで示されたわけです。

ナノドクへの参画と同時に、我々はナノ粒子の設計が妥当性のあるものだと実際に確認できる方法について研究してきました。これには、現実に存在しているナノ粒子を扱える専門家のバイオエンジニアが必要となるはずですが、ナノドクを使って発見されたナノ治療法の中から厳選されたものについては、以下のものを使うことでその妥当性を確認できるでしょう。

- (1) 試験管内で作られる腫瘍オンチップの構造物(これは官能化されたナノ粒子が人工血管から腫瘍細胞を内包した隔壁の中まで滲出するのをエミュレート(模倣)する目的で設計されました)、および(2) 超小型群ロボットシステム(キロボット)(これはハーバード大学ワイズ研究所のラディカ・ナグパル(Radhika Nagpal)の研究室と共同で開発されたものです)。

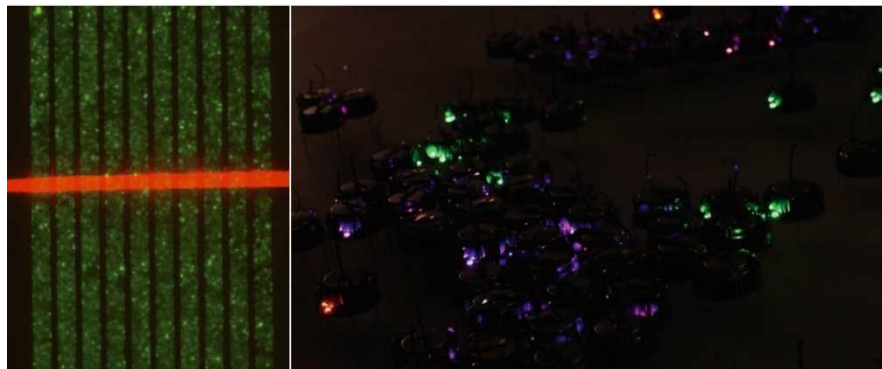


図3: 左: 人工血管から腫瘍細胞(緑)を含んだ隔壁の中へナノ粒子(赤)の滲出をエミュレート(模倣)するために設計された組織オンチップの構造物。右: 細胞ロボット(赤)にバインドしていたナノ粒子ロボット(緑)を情報伝達の可能な距離内に拡散し、細胞(紫)内に内部移行させているところです。実験は、ハーバード大学のワイズ研究所のマイク・ルビンスタイン(Mike Rubenstein)が設計した超小型群ロボット『キロボット』を使って行われました。

### 参考文献

Hauert, S., Berman, S., Nagpal, R., Bhatia, SN. (2013年)「腫瘍内へ標的型ナノ粒子の浸透量を増やす設計指針を確認させるための計算枠組」。論文提出済み。

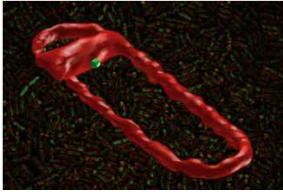
von Maltzahn, G, Park, J-H, Lin, KY, Singh, N, Schwöppe, C, Mesters, R, Berdel, WE, Ruoslahti, E, Sailor, MJ, Bhatia, SN (2011年)「腫瘍標的を拡大するために生体内で情報のやり取りを行うナノ粒子」。ネーチャー・マテリアルズ, 10(Nature Materials, 10): 545-552。



### 仮想手術により明らかになった動きのモジュラー構造 (Virtual surgeries reveal the modular organization of movement)

執筆: HFSP プログラムグラントホルダー、アンドレア・ダヴェラ (Andrea d'Avella) とディネシュ・パイ (Dinesh Pai) およびその同僚

脳は複雑な運動技能をどのように制御しているのでしょうか、そしてなぜ技能のうちのいくつかは他の技能と比べて習得しづらいのでしょうか。1つの操作タスクの始めから終わりまで模擬手術を利用するという新たな研究方法によって、神経系は簡単に運動制御が行えるよう、モジュールもしくは筋肉シナジーに筋肉をグループ分けするという直接証拠が得られました。新たなモジュールもしくは変更箇所のあるモジュールを必要とする技能は、そのようなものを必要としない技能より習得しづらいことが証明されたのです。



### 細胞膜を横断して DNA を運ぶ ATP フュエルドの分子モーターのメカニズム (Mechanism of an ATP-fueled molecular motor that transports DNA across membranes)

執筆: HFSP キャリア・デヴェロップメント・アウォード (CDA) ホルダー、マルセロ・ノルマン (Marcelo Nollmann) およびその同僚

DNA はどのように細胞膜を横断して運ばれるのでしょうか。細菌の細胞分裂が行われている間ずっと、ATP の加水分解のエネルギーを利用することによって細胞膜を横断して染色体の動きに力を与えている細菌 DNA モーターに我々は着目し、DNA 分離のメカニズムを研究しました。



### 鳴禽類に起こる周波数変調に対する新規のメカニズム (Novel mechanism for frequency modulation in songbirds)

執筆: HFSP 学際的フェロー、アナ・アマドール (Ana Amador) とその同僚

鳴禽類と人間が発声の際に行う生体力学的なメカニズムには、潜在的に類似点があります。そのため、学習発声 (learned vocalizations) を研究するうえで鳴禽類は興味深い動物モデルとなります。歌っている間ずっと発声器官にかかる圧力の操作を行うという新たな技術を開発させることができたことにより、音声出力をいろいろな方法で変化させ、音声制御のメカニズムを研究することが我々には可能になりました。その結果、歌を作り出すことについて、周波数制御のダイナミックなメカニズムを明らかにできる物理モデルに対する妥当性が実証されました。そして、この周波数制御は人間の場合にもあてはまる可能性があります。

詳しくは HFSP ウェブサイト内にある受賞者の論文セクション ([Awardees' Articles section](#)) をご覧ください。



ヒューマン・フロンティア  
サイエンス・プログラム  
[www.hfsp.org](http://www.hfsp.org)

## 事務局長募集

加盟国\*の代表者で構成されているヒューマン・フロンティア・サイエンス・プログラム (HFSP) の評議会では現在、HFSP 事務局長 (SG) を募集しており、それに対する応募および推薦をお願いしています。SG は HFSP のプログラム履行の責任者であり、科学関連の世界的な研究資金に関して HFSP の公的な代弁者です。HFSP は、科学に国境はないという考えのもとに国際協力を推し進めつつ、生命体の複雑なメカニズムの研究をサポートしています。HFSP は、生命科学の最前線において、革新的で最先端を行くものの危険度も高い研究を可能にするような資金調達計画を提供しており、若手研究者たちが資金面や知識面で独立性を保てるよう積極的に応援しています。したがって、SG は次のような人物でなければなりません。

- 国際的に認められ敬意を払われている科学者で、できれば上級レベルの科学的管理手法の経験者であり、国際協力には特別な価値があることをしっかりと理解し、その観点からフロンティア研究に支援や助成を行うよう全世界の関係者に強く要請でき、併せてこの高名な HFSP のプログラムをより一層強力なものにし、そのプログラムの進化を次の時代につなげられる人物。
- この HFSP のプログラムにおいて科学的に優先されるべき分野にふさわしい能力を備えた革新的な研究者で、生命科学研究の発展のために新たなアプローチが必要なことを理解している人物。

SG は任期中フランスのストラズブールにその拠点を置くこととなります。任期は 2015 年 7 月に始まり 3 年ごとの更新となります。志望者は HFSP 加盟国のいずれかの国籍を有していなければなりません。

応募や推薦に関する書類は、履歴書 (CV) を添え、2013 年 11 月 30 日までに [SecGen@hfsp.org](mailto:SecGen@hfsp.org) 宛に送付していただく必要があります。質問、推薦、応募について以下のアドレスにお問い合わせいただいても結構です。HFSP 調査担当コンサルタント、クレイグ・スミス、学術博士、オーパス・パートナーズ社所属 (HFSP's search consultant, Craig Smith, PhD, of Opus Partners) : [craig.smith@opuspartners.net](mailto:craig.smith@opuspartners.net)。

\* 加盟国/加盟機構は、オーストラリア、カナダ、フランス、ドイツ、インド、イタリア、日本、韓国 (大韓民国)、ニュージーランド、ノルウェー、スイス、イギリス、アメリカ合衆国および欧州連合です。