の技術がもたらす素晴らしい新世界は、現在よりもはるかに危険な世界となる可能性が非常に高い。

最後の章では、この新世界から取り残される可能性の高い大多数の人々について論じられている。ここで著者は、何らかの手段を通じて、この新世界とその数々のメリットを世界中の人々が享受できるようにする科学版「平和部隊」を取り上げている。しかし著者と並び未来技術の権威と評される Bill Gates でさえ、これには懐疑的だ。開発途上国に科学技術をもたらすことを目指した会議の席上、彼はコンピュータが導入されたアフリカの村落を想定して次のように語った。「子供が死にかけている時、その母親がコンピュータに向かって、こう言います。『私の子供が死にそうです。どうにかしてください』。コンピュータを導入しなければ、こんな時の処置ができないとでも言うのですか？」Gates は、ワクチン接種やその他の基本的な公衆衛生政策のために大量の慈善寄付金を投じている。決してアフリカの「コンピュータ化」のためではないのだ。

本書の結論部分で、著者は次のように記している。「本書を通じて一番伝えなかったのは、私たち一人一人が持っている最も大切なものは自我なのであり、今ほど、自我が脅威にさらされている時はない、という点である。(究極的に優先されるべきことは)個性を守るだけでなく、個性をほめたたえることなのである」。そして本書は次のような警告で終わっている。私たちがこのような行動を起こすための「時間はもう残っていないかもしれない」のであり、「私たちは、このような行動を起こす能力と意欲があり、その成果を享受できる最後の世代の個性ある人間なのかもしれない」。

著者は本書を書き進むうちに、技術に対する恐怖心を抱くようになったのではないかとすら評者には思える。いずれにせよ、本書を読み終わった読者は、技術革新を急激、執拗、かつ多くの場合不用意に推進することが賢明なのかどうかという点について、賛否いずれの立場にも共感するアンビバレントな思いを持つことになるだろう。 ■

評者の Melvin Konner は、エモリー大学人類学科 (Department of Anthropology, Emory University, Atlanta, Georgia 30322, USA) に所属しており、The Tangled Wing: Biological Constraints on the Human Spirit, revised edition の著者でもある。

癌の治療戦略

原文: *Tumor tactics*

Nature Vol.426(125)/13 November 2003; www.naturejpn.com/digest

北野宏明

癌は、きわめて複雑で多様性を有する疾患で、さまざまな治療法に対して高い頑健性(=ロバストネス)を示す。頑健性によって、外部および内部から来るさまざまな摂動に直面しても、システムの機能が維持できる。

頑健性は偶然の産物ではなく、一定の原理にしたがうシステム固有の特徴である。頑健性は、いくつかの方法で、腫瘍が成長し生存するのを助けている。たとえば、癌細胞どうしの多様性は、高レベルの「冗長性」をもたらし、そのために生存と成長の機会が増える。さらに、このような(癌細胞にとっての)利点は、細胞レベルのフィードバック制御によってさらに高まる。癌を頑健なシステムとみなすことにより、新しい薬剤と治療法の開発のヒントがえられるだろう。

一般的に、悪性腫瘍は、多様で冗長性のある細胞の集団で、一つひとつの遺伝子のさまざまな突然変異や有糸分裂組換えや染色体数の増減(異数性)などの形質転換によって生じる。この多様性から生じる冗長性が腫瘍を頑健なものにしている。なぜならば、増殖可能な腫瘍細胞が少しでも残っていれば、癌は再発するからだ。残念なことに、抗癌剤の多くは突然変異誘発物質なので、生き残った細胞において、突然変異などによる遺伝的多様性が高まる恐れがある。この頑健性を制御するために、有効な治療法には、多様性を減らすか、少なくとも、避けることが求められる。

この原理からいくつかの結論が導かれる。腫瘍細胞の多様性を起こしう原因がわかり始めてきた今、当然のことながら、突然変異や異数性を引き起こして多様性をさらに高めてしまうような薬剤の使用は避けるべきだろう。適切な戦略は、多様性のレベルと使える薬剤によって左右される。初期段階の非固形癌のように、多様性の度合いが低い場合には、多様性を高める危険のある広スペクトルな細胞毒性の薬剤を避けて、代わりに特定の分子(慢性

骨髄白血病の ABL タンパク質のような)を標的にするような薬剤を探すのが最善の策だろう。

多様性のレベルが高い場合には二つの戦略のどちらかを選ぶことになる。第一の戦略は、特定の突然変異や細胞状態を有する細胞のみが生き残るような方法で、腫瘍細胞群の遺伝的多様性を積極的に減らす手法をみつけ、それから、その特性をもつ細胞だけを標的にした薬剤を使用するものだ。

第二の戦略は、癌細胞に進化的選択圧力を加えるような、急性で劇的な縮小を狙うのではなく、悪性の細胞を休眠や緩慢な退行へ導いて、多様性を高めないようにするものだ。しかしながら、休眠状態を誘発するのに使う薬剤は慎重に選ぶ必要がある。細胞毒性をもつ薬剤は、さらなる突然変異を引き起こす原因となり、休眠状態にもかかわらず多様性が高まってしまい、耐性が避けがなくなる恐れがあるからだ。

細胞レベルでのフィードバック制御も、いろいろな治療法に対して、頑健性を高めるように働いている。フィードバック制御は、通常の細胞を摂動に対して頑健にして保護するはたらきをもつが、腫瘍の治療上の障害にもなる。腫瘍細胞は、細胞から毒性化学物質を汲み出す MDR 1 のようなタンパク質を過剰発現させて、化学療法に対抗しようとする。この単純なフィードバック調節によって多剤耐性が生じる。同様に、DNA 損傷時に、細胞をアポトーシスに誘導するか、DNA 修復のために細胞周期停止状態にさせる、p53 タンパク質の役割は、p53 タンパク質を分解する mdm2 の過剰発現によって抑えられてしまう。したがって、フィードバック制御をうまく調整することが、システムレベルの癌治療における自然な戦略だと考えられる。

このような戦略を実行に移すには、細胞周期、増殖決定、さらにはアポトーシスといった細胞活動を系統的に制御する方法を見つける必要がある。コンピュータ・シミュレーションによれば、ある種の摂動に対しては頑

癌の頑健性

癌を、潜在的脆弱性をもった、頑健なシステムだとみなせば、薬剤と治療の進歩のための新しい戦略がひらける。

▶ 健な細胞周期が、特定のフィードバック・ループをなくしたり弱めたりすると、きわめて脆くなることがわかっている。すなわち、最小限の摂動で細胞周期を停止させることが可能なのだ。この結果は理論的なものであり、まだ実験的には検証されてはいないものの、注意深く調節ターゲットを選び、複合的な薬剤を系統的に使用することによって、頑健性が制御できることを示唆している。この「システム・ドラッグ・ディスカバリー」のアプローチは、特定のタンパク質のみをターゲットにするのではなく、細胞のダイナミクスを制御することを意図したもので、現在は憶測の域を出ないが、新しい癌治療法の開発に不可欠なものになるかもしれない。

細胞の状態を予測し制御することができるようになれば、頑健性と脆弱性のトレードオフを治療に使うことも可能になるだろう。カールソンとドイルは、彼らの高度最適化耐性(HOT)理論において、頑健な複雑系は、通常の摂動に対しては頑健性を示すが、異常な摂動に対しては極端に脆くなると主張している。

統計物理学を基盤にした概念に、設計や進化の観点を加えたHOTは、もともとインターネットのような技術的に複雑なシステムの研究に応用されていたのだが、近年、森林火災や抽象的な格子の進化モデルで実証されたように、生体系や生態系にもっと広く応用できるかもしれない。もし、この理論が腫瘍に対しても有効ならば、極端な頑健性があるところには、同時に(きわめて稀だろうが)脆弱な部分もあることを意味する。それを見つければ、論理的に考えて、治療の際の当然の標的となるだろう。このような脆弱性を見つければ、腫瘍の調節ネットワークのダイナミクスについての深い理解が必要となるだろうが、システムレベルの新しい治療につながる可能性がある。理想的には、このバランスをうまく利用して特定の摂動に対する頑健性を高めることにより、腫瘍の脆弱性が、有効な

治療薬がすぐに手に入るようなターゲットで現れるようにもってゆくことが可能だろう。

癌を頑健なシステムとみなせば、これからの研究戦略の枠組みが見えてくる。腫瘍細胞の遺伝的多様性は、臨床上の治療対策に役立つ情報を与えてくれる、頑健性の一つの側面を表しているのかもしれない。細胞レベルでの頑健性に関するダイナミクスの理解が深まれば、それを制御する方法も発見できるだろう。その方法は、複合的な薬剤を系統的に少

量ずつ使用するものになりそうだ。未来の癌治療は、腫瘍の頑健性を制御できるかどうか、によって判断されることになるだろう。 ■

Hiroaki Kitano is at Sony Computer Science Laboratories Inc., 3-14-13 Higashi-gotanda, Shinagawa, Tokyo 141-0022.

FURTHER READING

Kitano, H. *Nature* **420**, 206–210 (2002).
Morohashi, M. et al. *J. Theor. Biol.* **216**, 19–30 (2002).
Carlson, J. M. & Doyle, J. *Phys. Rev. Lett.* **84**, 2529–2532 (2000).

news 大人のためのサイエンス博物館

原文: *Museum breaks mould in attempts to lure reluctant visitors*

Nature Vo.426(6)/6 November 2003 ; www.naturejpn.com/digest

Jim Giles, London

博物館の学芸員は、よくこういう話をする。人は生まれてから死ぬまでに博物館を3度だけ訪れる。子供の時に1回、自分の子供を連れて、もう1回、そして自分の孫を連れて、さらに1回というわけだ。このような情けない状況に、今や科学博物館(英国)は真正面から取り組み、1,000万ポンド(約19億円)をかけて大人を直接の対象とした別館をオープンした。

11月19日にオープンしたデーナセンター(ロンドン・サウスケンジントン)は、その対象を18～45歳の成人にしばっている。ここでは、マイノリティー人種のコミュニティにおけるエイズ問題に関する夜間討論会、新作映画の封切り上映、心臓外科手術の生中継と執刀医との質疑応答など多彩なイベントが予定されている。

また同センターでは、通常、成人向け施設で多く見られるような、きわどいものも置いてある。売店ではビクトリア朝の大人のおもちゃが売られており、子供の立ち入りが禁止されている区域では、そのようなものをテーマとした催しもできるようになっている、と同センターのスタッフは言う。

「もしこれが成功すれば、すごいことだ」と語るのは、ライフサイエンスセンター(英国ニューカッスルアポンタイン)・サイエンス開発課長のSteve Crossだ。「18歳から45歳の成人は、それぞれ決まった関心領域をもつ傾向があり、別の角度から科学を見直させよう

としても難しい。科学広報に関係する誰もが、この年齢層にはおびえている。もしデーナセンターが成功すれば、従来の法則が通用しなくなるわけだ」と、Crossは言う。

デーナセンターは夜間来場者の増員という目標の達成にも苦労するだろう、と今回の取り組みに懐疑的な見方をする者もいる。サウスケンジントン地区は確かに、歓楽街としてではなく、博物館や大使館の街として知られているからだ。

しかし同センターのスタッフは、綿密に計画を練った催し物を行うことで、そのような問題は解決できると反論する。例えば去る2月に、科学博物館はMotherlandというドキュメンタリー番組がBBCテレビで放映されたことにタイミングを合わせて講演会を行い、多数のアフリカ・カリブ系住民の来場を得た。Motherlandは、アフリカ・カリブ系英国人がDNA解析を利用して、自分の祖先はアフリカの特定の地域に住んでいたことを突きとめるという内容のドキュメンタリーだった。

デーナセンターは、コメディの舞台や現代舞踊をベースとした科学の催し物を行う。またヨーロッパや米国各地ではカフェ・サイエンティフィック(Cafe Scientifique)といって、バーやカフェでゲスト研究者が科学の話題を披露する催し物が成功を収めており、同センターではこのアイディアを発展させたいと考えている。 ■

デーナセンターのホームページ
<http://www.danacentre.org.uk>