

ASCA Bulletin

July 2019
vol. 23



■ プロフェッショナルに聞く

「基礎臨床一体型」で治療法を開発する — iPS細胞を用いた神経変性疾患の治療を目指して 腸管免疫が近未来の医療を変える

■ ASCA Letter 最新テクノロジー紹介：

機械翻訳と自動化プログラムを組み合わせたシステム構築による、英訳サービスのすすめ
製薬会社—翻訳者—翻訳会社みんなが幸せになる仕組みづくり

■ ASCA 掲示板：メディカルライティング ～忘れちゃいけない倫理規定～

■ 科学誌*Science* 日本人著者研究紹介：熱帯海盆間における気候相互作用

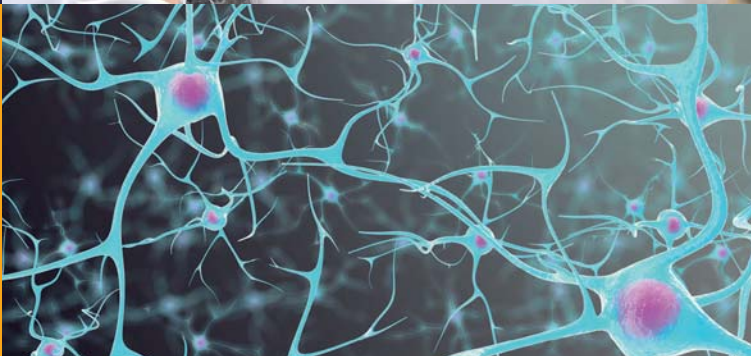
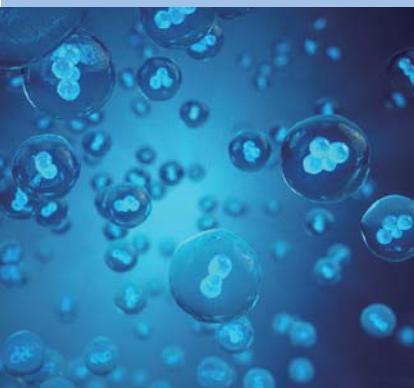
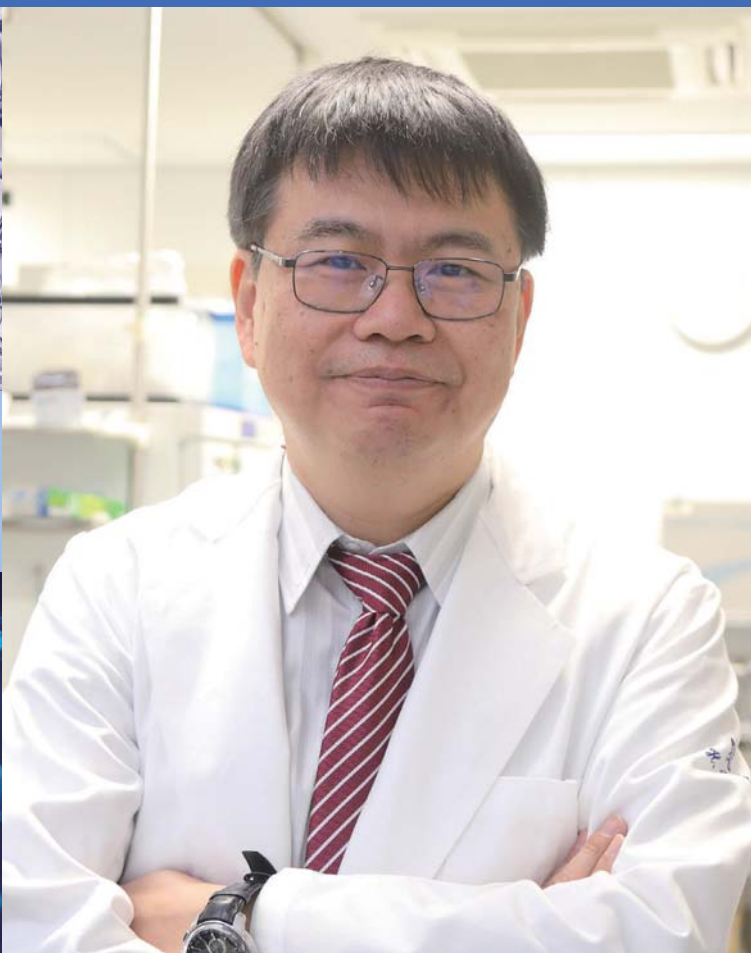
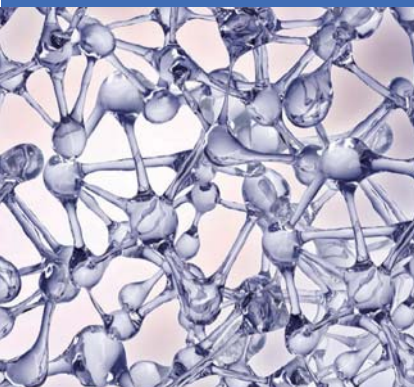
「基礎臨床一体型」で治療法を開発する — iPS細胞を用いた神経変性疾患の治療を目指して

おかの ひでゆき

岡野 栄之 先生

慶應義塾大学医学部生理学教室 教授

京都大学山中伸弥教授らによるiPS細胞技術の確立以降、日本では2013年の滲出型加齢黄斑変性に対する自家iPS細胞由来網膜色素上皮細胞シートを移植する臨床試験を皮切りに、2018年前半にはパーキンソン病及び虚血性心筋症の患者を対象としたiPS細胞を用いた臨床試験が承認。そして2018年末には筋萎縮性側索硬化症(ALS)を対象としたiPS細胞創薬に基づいた医師主導試験が承認されました。今年2月には亜急性性期脊髄損傷の臨床試験の実施が承認されましたが、これら2つの画期的な治験を主導されている、慶應義塾大学医学部教授岡野栄之先生にお話をお伺いしました。



分子神経生物学・発生学分野の研究者を目指した経緯

高校生の頃は物理学に興味がありましたが、エルヴィン・シュレーティンガーのようなノーベル賞を受賞した高名な物理学者の多くが生命科学に興味を持っていたことから、今後は生命科学が非常にエキサイティングな学問分野になると考え、生命科学や医学の研究をするために医学部に入学。医学部在学中に、物理化学的手法を用いて生命科学を研究したいと考えて分子生物学を学び、分子生物学的手法を用いたがん研究に興味を持ちました。ただ、大学を卒業する頃には多数の研究者ががん遺伝子の研究を行うようになり、研究者としてこの分野に参入し、成果を上げていくのは厳しいと考えました。

一方、神経分野では、形態学的な研究や電気生理学的な研究は行われていたものの、分子生物学的手法を用いた研究はほとんどなく、脊髄損傷を含む神経系の疾患のほとんどで治療法が全くない状況でした。そこで、神経系の理解に分子生物学的な手法を取り入れることにより、疾患原理を解明し、治療法を見つけることができるのではと考え、神経系の発生を分子生物学だけでなく、幹細胞生物学の観点からもアプローチするようになったのです。

脊髄損傷の治療法開発までの道のり

米国ジョンス・ホプキンス大学に留学した頃（1989年）には、神経の発生異常を示すさまざまな変異体を同定し、神経発生にかかわる重要な遺伝子を同定する研究を開始し、ショウジョウバエにおいてMusashiというRNA結合タンパク質を発見しました。当初このMusashiタンパク質は、ショウジョウバエの感覚器発生に関与するタンパク質として同定されましたが、その後、哺乳類では神経幹細胞に強く発現しており、成人の脳にも神経幹細胞が存在することが分かりました。世界で初めてヒトの神経幹細胞の存在を示す論文を発表して以来、基礎生物学的な研究から臨床応用可能な研究へと変化し、注目を浴びるようになりました。

臨床研究に立ち上がった障壁

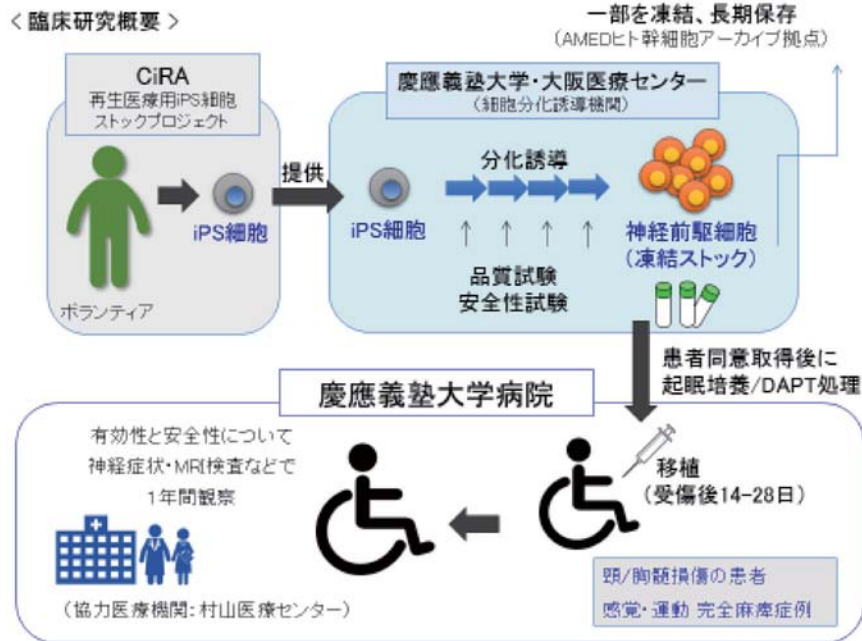
この論文の発表に至るまでに、ショウジョウバエだけでなくマウスにもMusashiタンパク質が保存されていることが分かっていたため、当然ヒトに存在していても不思議ではなかったのですが、このヒトでの論文の反響があまりにも大きく、マウスとヒトにおける研究成果に対する世間の捉え方はこんなにも違うものなのかと大変驚きました。この論文を発表した1998年より、脊髄損傷に関する研究を始め、2001年に慶応義塾大学に戻った際に整形外科と共同チームをつくり、本格的に臨床を目指した基礎研究を開始しました。2002年にはサルの脊髄損傷モデルを作製し、サルモデルにヒトの胎児由来の神経幹細胞を移植することにより運動機能の回復に成功しました。この研究はワシントンポストをはじめとする海外メディアで大きく取り上げられ、世界的に注目を集めました。通常であれば、この動物モデルでのデータを用いて臨床に応用するというステップに移行するのですが、日本では倫理的

なハードルが非常に高く、2006年に厚生科学審議会により、倫理的観点からヒトのES細胞由来や胎児由来の細胞を用いた臨床研究ができなくなってしまいました。

iPS細胞の登場

この困難な状況を打破するきっかけとなったのは、2006年に京都大学の山中伸弥教授により開発されたiPS細胞です。このiPS細胞技術により胎児由来細胞やES細胞を使わずに神経幹細胞を大量に作製することが可能になりました。山中教授と共同研究を行い、2010年にはマウスのiPS細胞を使いマウスの脊髄損傷モデルの機能回復に成功した論文を発表し、2012年にはヒトのiPS細胞由来の神経幹細胞でサルの脊髄損傷モデルを治すという論文を立て続けに発表しました。これらの脊髄損傷モデルに移植したiPS細胞由来の神経幹細胞は、神経細胞やグリア細胞（オリゴデンドロサイト）に分化していることが分かりました。脊髄損傷では、外傷による機械的な損傷（一次損傷）に引き続き起こる二次損傷の1つとして、神経細胞の軸索を取り囲む髄鞘を形成するグリア細胞のアポトーシスにより脱髄という現象を起こすことが知られています。髄鞘は絶縁体として働いているため、脱髄が進行すると神経の伝導速度が低下し、運動機能が低下する原因となります。このため、脊髄損傷モデルでは、移植したiPS細胞由来の神経幹細胞がオリゴデンドロサイトに分化し再髄鞘化した結果、運動機能が回復したと考えています。これらの成果をふまえ、2013年よりヒトへの応用を目指して、臨床で使えるグレードの神経幹細胞の作製に着手しました。サルモデルでは、レトロウイルスベクターを用いた第1世代のiPS細胞だったため、臨床では使用することができません。また、患者自身の細胞からのiPS細胞を用いる場合、iPS細胞の樹立に3ヵ月、神経分化に3ヵ月と膨大な時間がかかってしまいます。脊髄損傷後1ヵ月程度の亜急性期に神経幹細胞を移植するのが最も効果的なことがわかってきたことから、臨床用にすぐ使えるiPS細胞バンクを作り、移植可能な高品質の神経幹細胞を作製・冷凍保存しておき、いつでも亜急性期の患者さんに投与できるよう準備することにしました。

臨床研究での規制上、動物由来の物質を含む培地は使用できないため、臨床グレードの材料を用いてヒトのiPS細胞から神経幹細胞を分化誘導する培養系を確立する必要がありました。まず、いくつかの方法で培養した細胞をマウスの脊椎損傷部や脳に移植し、腫瘍を形成せず、移植部位で分化増殖する培養方法を選択しました。さらに、分化誘導の途中で確認試験や純度試験を実施し、すべての試験で判定基準を満たした細胞のみを選別。その結果、未分化iPS細胞が10万個中1個未満という水準が得られる培養方法を確立しました。神経前駆細胞を200万個移植する場合、未分化iPS細胞は20個未満となりますが、この数では腫瘍を形成しないことが別の非臨床試験において確認済みです。この培養系を確立するのに5年を要し、ようやく昨年の2018年11月末にヒトiPS細胞を用いた臨床研究の承認を得ることができました。この臨床研究では、脊髄損傷になって2~4週間という亜急性期の患者さんが対象となります。残念ながら、既に脊髄損傷と



<https://www.keio.ac.jp/ja/press-releases/files/2018/11/29/181128-1.pdf>

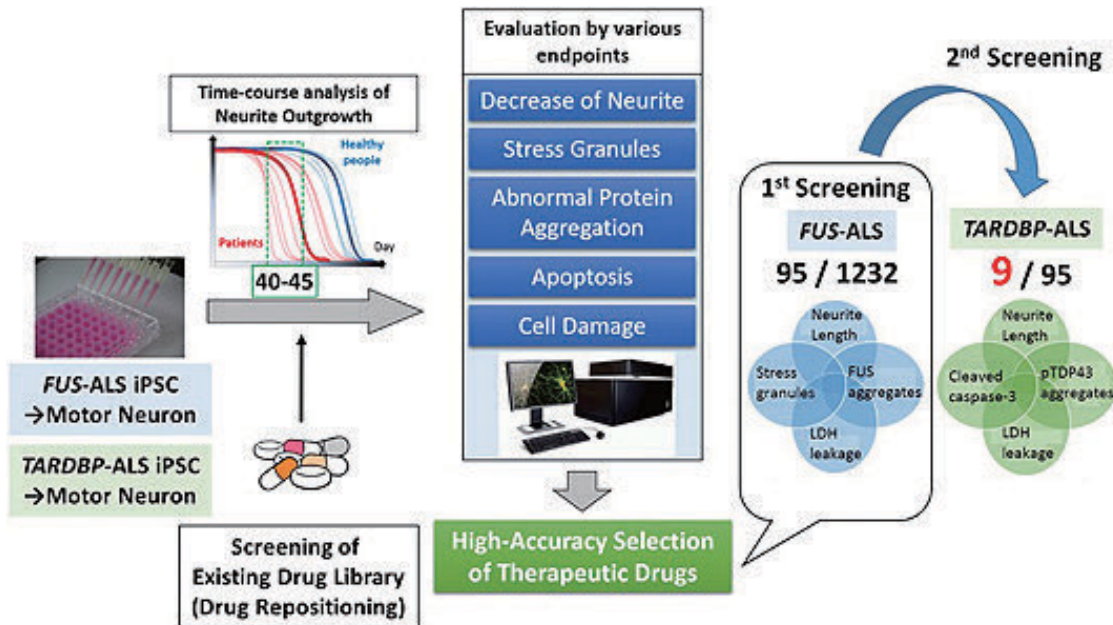
なっている慢性期の患者さんは対象外です。しかし、細胞間の情報伝達経路の1つであるNotchシグナルが働かないようにして神経幹/前駆細胞を前処理すると、ニューロンへ分化するだけでなく、軸索の再生を促進することが分かりました。そこで、これまで細胞移植単独では治療効果を得ることができなかった慢性期の脊髄損傷モデルマウスに対し、γセクレターゼ阻害剤 (Notchシグナル阻害剤) で前処理したヒトiPS細胞から樹立した神経幹/前駆細胞を移植することにより、軸索の再生と伸長に加え、再髄鞘化も誘導され、運動機能を回復・維持させることに成功しました。この成果をもとに、2～3年後には、慢性期の脊髄損傷患者を対象とした臨床研究を開始できるように準備していきたいと思っています。

iPS細胞を用いた創薬 —筋萎縮性側索硬化症 (ALS) に効果のある 既承認薬剤の同定

ALSに関しては、ALS患者由来のiPS細胞を作製し、神経系の細胞へ分化誘導させることによって、病態を解析し、病態を改善する薬剤の開発を目指した研究を現在行っています。ALSは筋肉を支配する運動ニューロンが変性して脱落することにより、随意筋が麻痺し、進行すると人工呼吸器を装着しなければ生きていけなくなる難病です。ALSの約10%が家族性で、残り90%が孤発性といわれており、家族性については25種類以上の原因遺伝子が特定されています。原因遺伝子の1つであるFUSに変異を有するALS6型の患者さん由来の組織から樹立したiPS細胞を、ALSで選択的に脱落されるとする運動ニューロンへと分化させたところ、原因遺伝子産物であるRNA結合タンパク質 (FUS) が本来局在すべき核内から細胞質へと局在異常が生じ、細胞質中にストレス顆粒という凝集体を形成し、運動ニューロンが死滅するというALS関連表現型をin vitroで示すことが分かりました。また、別の原因

遺伝子TARDBPに変異を有し、その遺伝子産物がFUSと同じRNA結合タンパク質の1つ (TDP-43) であるALS10型の患者さん由来のiPS細胞から誘導した運動ニューロンでも、同様のALS関連表現型が起きることが確認されました。このように、in vitroでALSの病態 (神経突起の退縮、ストレス顆粒の形成、運動ニューロン死) を再現することが可能となったことから、ALSの病態を改善する薬剤のスクリーニングを実施することにしました。慶應義塾大学の既存薬ライブラリー (約1,500種の化合物) を利用し、その中からALSに対する薬効を持つ薬剤をALS6型及びALS10型患者由来のiPS細胞を用いたアッセイにより選別しました。1,232種類の薬剤をスクリーニングし、ALSに効く可能性のある9つの薬剤を同定。その中で最も効果があり、血液-脳関門を通過することが示され、かつ神経の他の疾患に対して適応がある2つの薬剤を特定しました。

この2つの薬剤をALSの承認薬であるリルゾールとエダラボンと比較した結果、いずれもALSの病態 (神経突起の退縮、ストレス顆粒形成、運動ニューロン死) に対して承認薬よりも数倍高い改善効果があることを確認しました。2つの薬剤のうち最も高い効果を示したのがパーキンソン病の治療薬ロピニロールでした。このロピニロールは、1996年から世界中で広く使用されており、日本でも使用経験が豊富です。この薬剤を治療薬として、ALS患者を対象とした医師主導型の第I/IIa相試験を慶應義塾大学病院にて昨年の12月1日から実施しています (UMIN000034954)。なお、ALS6型及びALS10型の患者さん (SOD-1変異なし)、並びに孤発性ALSの患者さんのうちFUS又はTDP-43蓄積表現型を呈する患者さんにおいてロピニロールの効果が高かったことから、今回の臨床試験ではSOD-1変異の家族歴を有する患者さんやSOD-1変異を過去に診断されたことのある患者さんは対象外となっています。



http://kompas.hosp.keio.ac.jp/sp/contents/medical_info/science/201811.html

次世代へのメッセージ

結核は明治時代では死に至る病気でしたが、現代では抗生物質によって治癒可能となっており、死に至る病気ではなくなっています。このように、それぞれの時代に死に至る病気、治らない病気というものがありますが、絶えずそういう病気に対して治療法を見出すということにチャレンジしてほしいです。治療法がない病気の場合、多数の患者を診察しても新しい治療法の開発にはつながりません。病気のメカニズムを詳しく掘り下げて研究することが必要です。慶應義塾大学では「基礎臨床一体型」と表現していますが、基礎研究者と臨床医師との共同チームを作って新しい治療法について研究することが非常に大事です。大阪大学医学部教授として赴任した時、当時医学部長だった岸本先生から「あなたは研究も儲かってなんぼのものやな」と言われたとき「はあ」としか答えられず、何のことも

さっぱり分かりませんでした。しかし、最近になってやっとその意味が分かってきました。どんなに優れた治療法を開発しても最終的に患者さんに提供できなければ無意味なのだ、と。保険適用となり保険でカバーされるような薬として企業が販売することができて初めて、新しい治療法を普及させることができるのです。そのためにも、大学だけでなく企業や規制当局とも協働し、場合によっては自分達で会社を設立する必要があるかもしれません。研究者は今後、実験室で研究するだけでなく、これまで以上に社会とのかかわりが重要になってくると思います。また、現在(2019年3月取材時)当研究室では試薬を調製・管理する技官を募集中ですが、応募資格として、コミュニケーション能力が高くチームプレーを得意とする人を特に重視しています。治療法の開発という大きな目的を達成するには、コミュニケーションとチームプレーが重要です。

おかの ひでゆき
岡野 栄之 氏

慶應義塾大学医学部卒。慶應義塾大学医学部助手、大阪大学蛋白質研究所助手、米国ジョーンズ・ホプキンス大学医学部研究員、東京大学医科学研究所助手、筑波大学基礎医学系教授、大阪大学医学部教授を経て、2001年より慶應義塾大学医学部教授(現職)に至る。



インタビューを終えて

ご苦労を乗り越えられたエピソードを盛り込もうと、「一番ご苦労なされたことは何ですか」とお聞きしたところ、「いろいろな困難はありましたが、あえて苦労話として語るほどことでもありません」とさらっとお答えくださいました。研究に困難はつきもの。落ち込む時間があつたら、次の可能性を探る。短い時間で脊髄損傷とALSという2つの疾患について治療法の糸口にたどり着かれたのは、必ず治療法を見出すという揺るぎない覚悟があるからだと感じました。

腸管免疫が近未来の医療を変える

腸の免疫系は特殊な役割を持っています。たとえば、食べ物を外部からの侵入者として攻撃しないのはこのためです。昨年 Science Translational Medicine にも論文を発表した大阪市立大学の研究グループは、この腸管免疫について興味深い研究を行っています。今回は植松智教授にお話を伺いました。

放射線治療後の腸の QOL を高める

高線量の放射線に曝露すると、まず問題になるのは造血幹細胞の DNA 傷害に由来する急性期の症状です。しかし、この急性放射線症候群を骨髓移植などで治療しても、予後はよくありません。実はその原因は主に腸からの感染であり、私たちの研究領域である腸管免疫が重要な役割を果たしていることがわかっています。私たちは以前の研究で、急性期にはがん抑制遺伝子 p53 が細胞死を誘導することによって症状を引き起こしており、この細胞死に Toll 様受容体 (TLR) 3 が関与していることを突き止めました¹⁾。

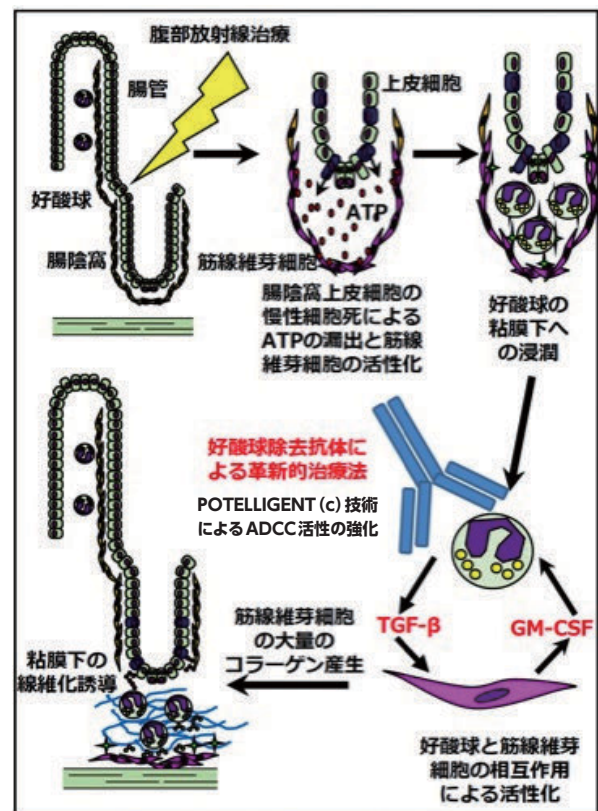
本研究では、放射線誘発性腸線維症に対する、腸管免疫の枠組みを用いた新規治療法の開発を試みました。腹腔内の腫瘍、特に腹膜播種には放射線治療が有効であり、がんを良好にコントロールすることができます。一方で、治療を継続するうちに、小腸からの出血や下痢がみられるようになります。さらに累積した放射線被曝によって、腸の粘膜下層に線維化を伴う狭窄、通過障害が起こります。がん治療のために放射線の照射は必要なのですが、これらの腸の症状によって QOL が下がってしまいます。つまり排泄がコントロールできなくなるため、患者さんは誰にも相談しにくい問題を抱えてしまうことになり

ますし、せっかくがんを抑えられているのに副作用が社会復帰の妨げになるのはとても不幸なことです。しかし、これまでこの線維化のメカニズムについてはよくわかっていませんでした。

クローン病なども含め腸組織の線維化が起こっているとき、病的に見ると好酸球の浸潤があることは以前から知られていました。正確には、もともと腸管は好酸球のリザーバーになっており、正常なときも粘膜固有層に好酸球を溜め込んでいるのです。そこで腸線維症マウスモデルを用いて観察したところ、放射線の照射が慢性的な炎症を引き起こし、活性化した好酸球が粘膜下層にコラーゲンの沈着を促し線維化をもたらしていることがわかりました。ここまでの研究であれば基礎系のジャーナルに投稿するような論文になるのですが、私たちはそこから一歩踏み込んで、製薬会社と共同研究を進めました。すなわち、協発酵キリンが有する POTELLIGENT[®] 技術²⁾ を用いて、マウスに投与できる IL-5 受容体 α 抗体を作製したところ、顕著な好酸球除去作用を示しました。この抗体はアストラ・ゼネカ社の開発したベンラリズマブという薬剤のマウスアナログで重症喘息に対し既に認可されており、適応拡大として繊維化への応用が期待されています。このことから、今後はヒトを対象とした開発はもちろん、他臓器のリモデリングなどにも応用できればと考えています。私たちはこの研究成果を Science Translational Medicine で発表しました³⁾。論文は高評価をいただくことができ、投稿に使用した電子顕微鏡画像がその号のカバー写真に採用されました。



Reprinted with permission from AAAS.



1) Nat Commun. 2014 Mar 18;5:3492. 2) Yakugaku Zasshi. 2009 Jan;129(1):3-9. 3) Sci Transl Med. 2018 Feb 21;10(429).

最強のワクチンを作る

私はもともと、審良静男先生（大阪大学）のもとで自然免疫を学び、Toll-like receptor 5 (TLR5) の研究をしていました。TLR5はフラジェリンと呼ばれる細菌の鞭毛構成タンパク質を認識して活性化する受容体で、腸管に顕著に発現しています。このためTLR5の研究をするためには腸管粘膜から細胞を単離する必要があり、その結果として腸管粘膜固有層の自然免疫細胞は2種類のマーカー（CD11c、CD11b）の発現量によって2種類の樹状細胞、マクロファージ、好酸球の4群に分けられることを示すことができました。

私が今取り組んでいるもうひとつの仕事、粘膜ワクチンの開発はこの発見の延長線上にあります。TLR5を発現している腸管の樹状細胞には特殊な性質があり、IgA抗体の産生を誘導することができます。IgAは粘膜面に存在し、侵入してきた病原体などを攻撃する二量体の抗体です。病原体が粘膜面まで来た時点で免疫が弱っていると、たやすく侵入を許してしまいます。逆に、その粘膜面で病原体特異的なIgAを十分に産生できていれば、安全に中和でき、感染を成立させず水際で抑制できるのでは。これが次世代粘膜ワクチンの概念です。IgAの誘導には、病原体の抗原が、粘膜を1度通過しないと出ないと言われていました。しかし、これまでは腸管まで抗原を届かせる、すなわち消化液、粘液、そして上皮を突破して樹状細胞をターゲティングすることが非常に難しく、ドラッグデリバリー専門家の力を仰いでも失敗に終わっていました。

ところが、一般的な樹状細胞が、腸管のGM-CSF、IL-4の作用を受けて腸管型になるという報告がありました。実際に私たちも試してみると、IgAを出せる樹状細胞になることがわかり、樹状細胞の性質を変えることができるようなアジュバントがあるのではないかと探索した結果、ある微生物から抽出した成分に強力なIgAの誘導作用があることを突き止めました。このアジュバントを初期免疫として注射し、さらに抗原を経口で投与することにより、3ヵ月もの間IgAを高力価で維持することができたのです。こちら製薬企業との共同開発が進んでおり、権利化することが出来ました。

メタゲノム解析で腸内細菌とヒトを丸裸に

これらの研究に加えて、メタゲノム解析にも取り組んでいます。ターゲットはヒト腸管に共生する腸内細菌です。腸内細菌は、細胞数でヒトの10倍以上、遺伝子数では100～1000倍に上ることがわかっています。したがって、ヒト自身のゲノムだけを見ては十分ではなく、第2の自分である腸内細菌のゲノムを見る時代に来ている、そしてそれが次の免疫学のベクトルになると考えています。腸内細菌の解析は嫌気培養の技術が求められるため非常に難しいのですが、ノトバイオームマウスや次世代シーケンサーを用いることによって活路が拓けつつあります。

Natureの有名な報告に、痩せ型と肥満型では腸内細菌の組成が異なり、肥満型の糞便を移植することで痩せ型のマウスが太りだしたというものがあります⁴⁾。これは腸内細菌叢をmodifyすることで何らかの治療に繋がる可能性を示唆しており、将来が期待できる研究領域です。

しかし、日本ではまだ十分に研究が進んでいるとは言えません。現在の系統解析の主流は16S rRNAと呼ばれる方法ですが、細菌の系統樹の深さを考えると16Sでは詳細な解析ができていません。それは計算資源やコストの問題によるものだったのですが、逆に言えばそれだけのことです。今後コンピュータや計算アルゴリズムの改良により、単なる細菌の構成比だけでなく、細菌の全ゲノムを見ることで、特殊な菌の存在を検出するだけでなく、細菌叢全体としての機能を克明に知ることが出来ると思います。腸内細菌叢は腸内にある新しい臓器と定義でき、その機能を調べることで、疾患どうしの意外な関連、意外な原因菌の存在などが浮かび上がることが期待されます。これらの解析から、「メタゲノム創薬」という新たな研究領域、医療を創出していきたいと考えています。



植松 智 先生

大阪市立大学大学院医学研究科・医学部
ゲノム免疫学 教授
東京大学医科学研究所国際粘膜ワクチン開発研究センター
自然免疫制御分野 特任教授



4) Nature. 2006 Dec 21;444(7122):1027-31.



科学誌 *Science* に論文が掲載された日本人著者に、論文の内容、普段の研究内容についてわかりやすく解説していただきました。

数年先までの気候予測が
より高精度に

熱帯海盆間における気候相互作用

Pan-tropical climate interactions

Science, 1 March 2019 (Volume 363, Issue 6430)



Department of Plants,
Soils, and Climate,
Utah State University
近本 喜光 先生

解説: 全世界の最前線で活躍する気候学者が集まり、熱帯域の気候変動における最新の研究成果をまとめたレビュー論文です。これまでは、太平洋、大西洋、インド洋といった海盆ごとに分かれて、気候変動におけるメカニズムの解明が行われていましたが、最近の研究では、それぞれの海盆間がお互いに影響しながら、複雑な気候システムを形成している様子が徐々に明らかになってきました。こういった理解は気候予測精度のさらなる改善に大きく寄与すると期待されています。

コラム: 熱帯域における活発な積雲活動は、全球規模の気候変動を駆動する主要な要因であり、日本を含めた中・高緯度域の季節予測にとって重要な役割を果たしています。特に熱帯太平洋域では、エルニーニョ現象と呼ばれる海面の昇温が気候変動に大きな影響を与えており、そのメカニズムの解明が季節予測の精度に深く関わっています。従来の理論では、エルニーニョ現象の予測精度はおよそ1年程度であると見積もられており、季節を超えた数年先までの気候予測は理論的にも技術的にも困難を極めました。しかし、ここ数年になされた最新の研究により、太平洋域だけでなく、インド洋や大西洋を含めた海盆間相互作用を考慮することで、これまで考えられてきたエルニーニョ現象の予測精度が大幅に改善され、かつ、より長期の予測が可能であることが指摘され始めました。それら世界最先端の研究成果をまとめたレビュー論文が、今回、科学雑誌サイエンスに掲載されました。

熱帯における3大洋の中で、太平洋は最も大きな面積を占め、なおかつ、世界中の気候変動に多大な影響力を持つエルニーニョ現象が観測されることから、これまで熱帯太平洋における大気海洋相互作用の研究が数多くなされてきました。その結果、赤道太平洋域で海洋観測ネットワークが充実し、常時監視システムが構築されました。一方、熱帯大西洋とインド洋は、海洋

観測システムが不十分で、気候力学的にも、エルニーニョ現象に対して応答するだけの受動的な役割という認識が強く、気候学者の間でその重要性が過小評価されてきました。しかし近年、大気海洋の観測測器が進歩し、気候モデルの開発が進んだことで、熱帯大西洋やインド洋は従来考えられてきた受動的な役割だけでなく、エルニーニョ現象を含めた熱帯太平洋の気候変動に、より能動的に影響を与えることが発見されました。この傾向は、時間スケールが長くなるほど顕著に見られることから、長期予測の進展に多くの期待が寄せられています。

気候変動の研究には、解明しなければならない命題がまだ数多く存在します。

今回のレビュー論文で最新の科学的知見を集約したことにより、新たな問題点も整理され、さらなる発見や次に進むべき道筋が示されています。このようなレビュー論文は研究者にとっても大変貴重な情報源であり、今回の論文が多くの研究者にとって新たな研究発展への契機になることを著者の一人として切に願います。

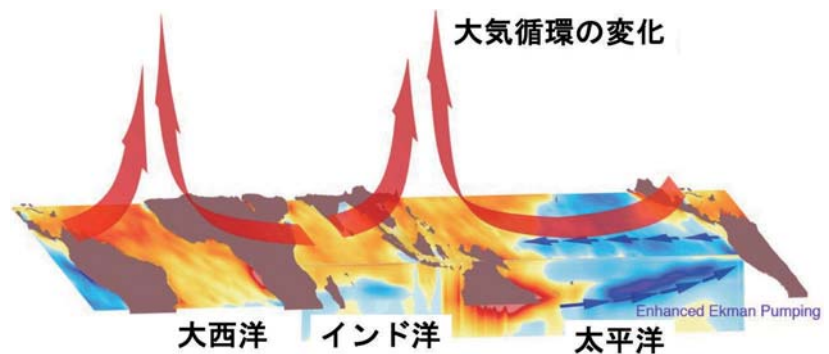


図1: 大西洋とインド洋が太平洋の気候に与える影響の模式図

ASCA × Science

ASCAは、*Science* を発行する米国科学振興協会 (AAAS) からの委託により、翻訳、広告代理店業務、カスタマーサービスなど多岐にわたるサービスを提供しています。

ASCAが翻訳しているサイエンス日本語ホームページはこちら! www.sciencemag.jp

Science, *Science Signaling*, *Science Translational Medicine* に掲載された最新の研究論文を日本語タイトルから簡単にご確認いただけます。