

「生体恒常性維持・変容・破綻機構のネットワーク的理解に基づく
最適医療実現のための技術創出」

平成 25 年度採択研究代表者

H25 年度 実績報告

上田 泰己

東京大学大学院医学系研究科
教授

睡眠・覚醒リズムをモデルとした生体の一日の動的恒常性の解明

§ 1. 研究実施体制

(1) 「上田」グループ

- ① 研究代表者: 上田 泰己 (東京大学大学院医学系研究科、教授)
- ② 研究項目
 - 1) 高速変異マウス作製技術を応用した睡眠物質・睡眠関連分子の遺伝学的同定
 - 2) 細胞ネットワーク同定技術を応用したフィードバック回路同定
 - 3) 細胞動態摂動・定量技術を応用した時間遅れ・セットポイントの理解

§ 2. 研究実施の概要

上田グループでは、個体の睡眠・覚醒リズムをモデルに、生体もつダイナミックな生命現象(動的恒常性)の解明に取り組んでいます。このような個体レベルの現象に取り組むために、私達のグループでは、基盤となる解析技術の開発を同時に進めています。例えば、個体内の「分子」のダイナミクスを明らかにするために、超高感度な検出器(質量分析器)とその測定方法を開発し、睡眠に重要な神経ペプチドの1日の動きや、疾患状態での変化を捉えようとしています。また、個体内での細胞ネットワーク、ネットワークが生み出すダイナミクスを効率よく調べるために、個体内にマーカー遺伝子や神経細胞の活動を人為的に変化させるための遺伝学的ツールを組み込んだ「ゲノム改変マウス」を高速・並列に作製する技術や、脳まるごとの神経ネットワークを調べるための全脳イメージング技術の開発に取り組んでいます。

平成 25 年度は特に、世界最高水準の組織透明化試薬を開発し、マウス全脳を高度に透明化することで、高速かつ1細胞解像度の全脳イメージングを可能としました²⁾。この技術は効率的かつ再現性がよく、多くのサンプルを定量的に比較し、全脳レベルでまるごと遺伝子の活動の差を調べたり、ネットワーク構造の差を調べたりすることが可能です。現在、この技術をさらに拡張するための技術開発を引き続き進めています。今後は、本技術と開発中の他の技術を組み合わせながら、全ての人が経験するにもかかわらず未だに謎が多い睡眠という現象の本質を明らかにすべく、研究を進めていきます。

§ 3. 成果発表等

(3-1) 原著論文発表

論文詳細情報(国際)

1. Ikeda, Shuji; Tainaka, Kazuki; Matsumoto, Katsuhiko; Shinohara, Yuta; Ode, Koji L.; Susaki, Etsuo A.; Ueda, Hiroki R. Non-enzymatic DNA cleavage reaction induced by 5-ethynyluracil in methylamine aqueous solution and application to DNA concatenation. PLoS ONE 2014, 9(3), e92369. (DOI: 10.1371/journal.pone.0092369)
2. Susaki, Etsuo A.; Tainaka, Kazuki; Perrin, Dimitri; Kishino, Fumiaki; Tawara, Takehiro; Watanabe, Tomonobu M.; Yokoyama, Chihiro; Onoe, Hirotaka; Eguchi, Megumi; Yamaguchi, Shun; Abe, Takaya; Kiyonari, Hiroshi; Shimizu, Yoshihiro; Miyawaki, Atsushi; Yokota, Hideo; Ueda, Hiroki R. Whole-brain imaging with single-cell resolution using chemical cocktails and computational analysis. Cell. (in press)