

「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

H26 年度  
実績報告書

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、生体がつ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」のつながりや振る舞い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・全身まるごとの細胞ネットワークを調べるための全身全細胞イメージング技術の開発に取り組んでいます。

平成 26 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(Susaki et al. *Cell*, 2014)。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。更に、この透明化技術をマウス全身の透明化が可能な状況まで発展させました(Tainaka et al. *Cell* 2014)。これらの技術は世界的に注目を集めました。現在、この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、研究を進めています。