

上田 泰己 *Ueda Hiroki*

東京大学 大学院医学系研究科 教授 / 理化学研究所 生命機能科学研究センター 合成生物学研究チーム チームリーダー
2020年よりERATO上田生体時間プロジェクト 研究統括

分子から個体まで生体時間を解明 後世に残る学術基盤を構築したい

近年、睡眠への関心が高まっている。2020年10月にスタートしたERATO「上田生体時間プロジェクト」では、3つのグループで睡眠を研究すると共に、子どもの健康な睡眠を分析・提案する「子ども睡眠健診プロジェクト」を展開している。研究統括を務める東京大学大学院システムズ薬理学教室の上田泰己教授に、睡眠研究の現在地と今後の展望を聞いた。

「睡眠健診」の反響大きく 国会に超党派の議連発足

ERATO「上田生体時間プロジェクト」は「ヒトの理解に資するシステム生物学」の観点から睡眠にアプローチし、ヒトの睡眠と覚醒について、分子レベルから社会で生きるヒトの個体までを包括的に捉えた「生体時間」の解明を目指している。研究統括を務めるのは、東京大学大学院システムズ薬理学教室の上田泰己教授だ。上田さんは、2000年頃から体内時計などの概日時計の研究を開始し、概日時計の24時間周期や温度補償機構にたんぱく質のリン酸化が重要な役割を果たしていることを明らかにした。

たんぱく質のリン酸化修飾によって時間が刻まれることがわかったので、10年頃から、これをさらに一般化できないかと検討を始めた。その後、生体の行動をつかさどる睡眠と覚醒の領域に生かすための研究を開始。交配せずに遺伝子改変マウスを作る技術や、脳を透明化し全細胞を解析する技術の開発などを経て、15年頃からはこれらの成果を土台として、ヒトの睡眠の研究に着手した。

そして、20年からはERATOプロジェクトがスタートした(図)。大人向けの「睡眠健診」を提唱したところ、分野内外を問わず大きな反響があった。22年には日本睡眠学会などの協力も得られ、また同年国会内に

超党派「国民の質の高い睡眠のための取り組みを促進する議員連盟(睡眠議連)」が発足した。現在は30名ほどの議員が集まり、睡眠健診をはじめ、さまざまな制度や問題について議論している。

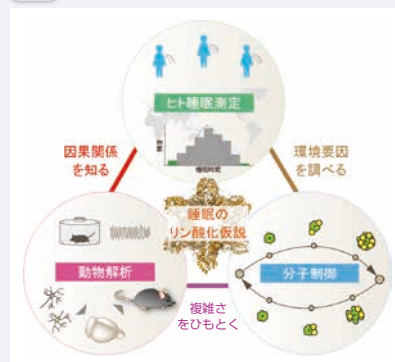
上田プロジェクトの大きな柱の1つが「子ども睡眠健診」プロジェクトだ。日本では大人だけではなく、子どもも幼少期から睡眠時間が不足している。このプロジェクトはメディアで紹介されたことで、参加を希望する学校や自治体も増えている。世界的に見ても大規模に子どもの睡眠を定量したデータは取れていないという。「成長期にある子どもの睡眠は世界的に重要なテーマなので、ERATOという大きな機会の中で、学術的な研究基盤を構築し、後世に残るようなものにしたいと考えています」。

3グループで盤石な体制 英国とも幅広く国際連携

ERATO上田プロジェクトの推進には、異なる分野のプレーンが必要不可欠である。そう考えた上田さんは、分子制御・動物解析・ヒト睡眠測定グループのグループリーダーに、各分野のエキスパートであり、気心も知れている3人を任命した。さらに研究推進主任として、東京大学大学院医学系研究科の南陽一特任准教授が参画し、盤石な運営体制を築いた。

現在、上田さんは英国オックス

図 ERATO上田プロジェクトの運営体制



フォード大学にも在籍している。英国は疫学が非常に盛んな国であり「UKバイオバンク」という優れた生体データバンク事業が行われている。UKバイオバンクを利用した数々の研究を発信してきた同大学には、統計学者や遺伝統計学者、病院関係者などさまざまな分野の研究者たちが集う。上田さんは彼らと幅広い国際連携を行うと同時に、ERATO上田プロジェクトの認知向上にも注力している。

プロジェクトの主要拠点は東京と大阪にあり地理的に距離はあるが、プロジェクト内では週に1度オンライン会議を行うことで、円滑にコミュニケーションが取れている。「垣根がないところがこのプロジェクトの特徴かもしれません」と上田さんは語る。今回の特集では、現在までの睡眠研究の成果と今後の展望を明らかにする。

(TEXT:吉本直子、PHOTO:宮沢一二三)

動物解析グループ

山田 陸裕 Yamada Rikuhiro

理化学研究所 生命機能科学研究センター 客員研究員
2020年よりERATO上田生体時間プロジェクト グループリーダー

遺伝子改変したマウスを計測・解析 呼吸波形で「睡眠表現型」読み解く

電極埋め込まず睡眠測定 毎週最大1000匹が可能に

睡眠をはじめとする生命現象は、多くの細胞と遺伝子が織りなす活動であり、睡眠に特に重要な役割を持つ遺伝子の存在もすでにわかっている。ハエや線虫に至るまで全ての生物は眠るが、そのメカニズムは未解明で、眠ることの意義すら謎だ。動物解析グループは、マウスをモデル生物として、遺伝子と睡眠の因果関係を検証する役割を担い、遺伝子改変したマウスの睡眠時間や睡眠の安定性などの「睡眠表現型」を読み解いている。

グループリーダーを務めるのは、理化学研究所生命機能科学研究センターの山田陸裕客員研究員だ。「ヒトと同じ哺乳類であるマウスの睡眠を計測・解析し、他グループの成果と合わせてヒトの睡眠研究へと展開していくことが最終目標です」と語る。睡眠研究の前提として「体内時計」という生命現象がある。睡眠と覚醒は、これを利用して意識のオンとオフを切り替える仕組みであり、体内時計に関わる遺伝子も既に見つかっている。遺伝子という観点では共通点はあるが、睡眠はより複雑なので、脳の

神経細胞間で起きている情報伝達の相互作用の解明が必要だ。

特定の遺伝子を変換・ノックアウトし、どのような表現型が得られるかを観察する遺伝学を「逆遺伝学」と呼ぶ。山田さんは、遺伝子改変動物を作製するにあたり、ほぼ全身の細胞の必要な遺伝子をノックアウトしたマウスを、交配なしに一世代で実現する「トリプルCRISPR法」と「ESマウス法」を運用。これは、理化学研究所の生命機能科学研究センターにおける研究者間のコミュニケーションが機能して生まれた技術開発の成果を引き継いでいるという。

さらに、遺伝子改変マウスの睡眠を解析するにあたっては、従来の脳波測定には必須だった頭蓋骨や筋肉に手術で電極を埋め込むことなく、マウスの呼吸の波形を測ることによって睡眠を計測するシステム「SSS(Snappy Sleep Stager)」を運用している(図)。研究室OBで現理化学研究所冬眠生物学研究チームリーダーの砂川玄志郎さんが開発したシステムの規模を山田さんが4~5倍に拡大した。また、マウスなどの小動物を用いた計測・実験は生命科学分野の範囲内だが、得られた

マウスのデータの測定が可能になった。さらに、従来は人が目視で波形を見て解析する必要があったマウス脳波の測定についても、山田さんは独自の脳波解析システムを作成した。

分野の枠にとらわれず 自分なりのスキルを身につけて

元は情報科学の出身だという山田さん。「情報や工学系の分野にも興味はありましたが、システムや機械は環境が変わると壊れて、自力で修復できません。一方で、生物は環境に適応できる。そこに興味を持ちました」。そのような背景もあり、睡眠と覚醒からヒトを理解することを目標とするERATO「上田生体時間プロジェクト」に加わった。今後は自覚的な経験に基づく睡眠術ではなく、遺伝子や神経物質レベルでの科学的アプローチに基づいた睡眠研究に取り組む。そこから得られた知見を基に、良質な睡眠の獲得や学習効率アップにも貢献していきたいという。

山田さんは、理系の研究者を目指す若い人たちにも、既存の学部学科名や研究分野の枠にとらわれないでほしいと語る。「やりたいことを見つけて、何か1つ、自分なりのスキルを身につけて欲しいですね。自分の得意分野と提供できるスキルが明確であれば、今回のように異分野のエキスパートが集まる研究への可能性が広がります」。情報科学から生命科学のフィールドへ移った日々を糧に、山田さんの探究は続く。

(TEXT: 吉本直子、PHOTO: 楠聖子)

図 SSS(Snappy Sleep Stager)によるマウスの睡眠解析



出典: https://www.riken.jp/press/2016/20160108_1/

大出 晃士 *Ode Koji*

東京大学 大学院医学系研究科 講師
2020年よりERATO上田生体時間プロジェクト グループリーダー

眠りを操るスイッチは何なのか 生体内分子の化学反応から探る

「リン酸化反応」に着目 動物解析Gと共同で分析

あらゆる生物は睡眠を取るが、種によって睡眠の時間や型は異なっている。さらに、睡眠覚醒は心臓の拍動のようなリズムとは違って、仕事や勉強などに応じて一時的には柔軟に調整することもできる。このように、睡眠は非常に重要な現象でありながら、融通が利くところが不思議で面白いと語るのは、東京大学大学院医学系研究科の大出晃士講師だ。

生体内の分子の反応に興味を抱いたのは、大学院生の時だという。「分子の働きは細胞の中でオンになる時とオフになる時があり、都合のいい時にスイッチが入って複雑な反応が起きる。一見単純な分子の反応から、なぜ複雑な応答を生み出せるかという疑問からスタートして、博士研究員から体内時計の研究を始めました」。日々研究にいそしむ中、大出さんは2020年に上田さんの推薦を受け、分子制御グループのリーダーとして睡眠の研究に携わることになった。

「分子制御」という名称の通り、睡眠と覚醒の切り替えを行う分子の反応を見つけることがこのグループ

の挑戦である。個体の特徴的なオン／オフの現象において、それを直接反映する分子の振る舞いがあるのでは、という視点に立っている。そこで大出さんは、たんぱく質に対する生化学反応として最もよく研究されている「リン酸化反応」に着目した。

分子制御グループの研究では、特定のたんぱく質がリン酸化された時にマウスの睡眠がどう変化するのかを調べるために、動物解析グループとの共同研究でリン酸化サイト変異マウスを分析している。その結果「寝かす」「起こさない」という順序で睡眠を誘導するリン酸化サイトの存在が明らかになった(図)。研究分野の垣根を超えてたんぱく質の状態とマウスの状態を関連付けたことで「分子だけ」「個体だけ」の研究からはわからなかったものが見えてきたのである。

腕時計型のデバイスを装着 判定スペックは世界最先端

ヒト睡眠測定グループと協力して「ACCEL」法の開発も行っている。腕時計型のデバイスで測定した腕の加速度データに、このアルゴリズムを用いて、睡眠と覚醒を見分ける。腕の加速度だけで判定するアルゴリズムとしては、世界最先端のスペックとされている。被験者にこのデバイスを装着させて研究棟内の実験施設に宿泊してもらい、睡

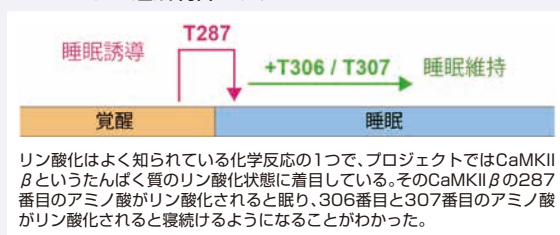
眠中のデータを取得している。机上の数値データだけでなく、被験者への説明の仕方からデバイスの着け心地まで、安定した測定を実現するべく心を砕いたという。

睡眠科学の研究の面白さでもあり難しさでもあるのは、基礎科学を超えて社会との接点が一般の方にもわかりやすい形で出てくるところだと語る大出さん。将来的には、健康な睡眠と不健康な睡眠とはどういった状態なのかということ、物理化学的に分子から語れるようになる予想する。これにより、健康的な生活への指針が明らかになることを期待しているという。「漠然と子どもに『早く寝なさい』と言うことは簡単ですが、その原因は社会全体の生活スタイルにもあります。科学的根拠がはっきりすれば、良い睡眠のために、人がつくった社会生活スタイルを人が変えていくことは可能はずです」。

今後の課題は、なぜ睡眠と覚醒はサイクルになっていて、しかも自律的に繰り返す性質を持つのかを、分子の活性から解明することだ。「研究者の仕事は、過去の人の考えを引き継ぐ仕事であり、人類の歴史に自分が入ることを自覚できます。私の場合『今日から研究者だ』と自覚した瞬間はなく、ただ目の前にある面白いと思ったことを一生懸命やっていたら、いつのまにかこうなっていた。幸せな人生だと思っています」。そう笑う大出さんの研究の道の先には、より良い睡眠が得られる社会が待っているのかもしれない。

(TEXT: 吉本直子, PHOTO: 楠聖子)

図 たんぱく質リン酸化酵素(CaMKII β)リン酸化状態による睡眠制御モデル



ヒト睡眠測定グループ

岸 哲史 *Kishi Akifumi*

東京大学 大学院医学系研究科 特任講師
2023年よりERATO上田生体時間プロジェクト グループリーダー

幼少期から寝る時間が少ない日本 子ども睡眠健診プロジェクトを展開

睡眠ランドスケープを作成 成人パターンを16種類に分類

睡眠中は一見、何も起こっていないように見えるが、実は脳波も大きく変動し、ノンレム睡眠とレム睡眠の周期が自発的に起きている。「睡眠科学はいまだに謎が多く、魅力的な研究対象だと思います」と語るのは、ヒト睡眠測定グループのグループリーダーを務める東京大学大学院医学系研究科の岸哲史特任講師だ。

岸さんは、高校時代はサッカーに打ち込み、ハードな練習の中でも勉強時間の確保や学習効率アップを課題としていた。その経験から、自然と疲労や睡眠などの生理学的なテーマに興味を持ち、大学では教育学部で身体教育学を専攻。ヒトの身体や脳の仕組みに関する研究に取り組んだ。2022年からプロジェクトに加わり、2代目リーダーだった東京大学大学院医学系研究科の南陽一特任准教授からバトンを受け、子どもの睡眠に関する研究をスタートさせた。

ヒト睡眠測定グループは既に、2つの重要な基盤技術の成果を上げている。1つは高精度機械学習アルゴリズム「ACGEL」の開発、もう1つはこれを用いて作成した「ヒト睡眠ランドスケープ」だ。後者は、英国で同じ加速度計を用いて測定した約10万人のデータベースを基に、成人の睡眠を「ショートスリーパー」「週末に長く寝る」など、16種類の睡眠パターンに分類したものだ。さまざまな要因による睡眠の問題が可視化された。

測定室で基礎データも取得 目標は全国規模への拡大

これらの基盤技術を応用し、岸さんは南さんと共に、子どもたちの睡眠を客観的に測定・分析する「子ども睡眠健診プロジェクト」を22年9月に開始した。全国の小学生～高校生に腕時計型のウェアブルデバイスを配布して装着してもらい、データを蓄積するという大規模なプロジェクトである(図)。全国各地の学校から申し込みが相次いでおり、1000台あるウェアブルデバイスが足りていない状況だという。

1週間の測定期間が終わると、回収されたデバイスに記録された測定結果をまとめたフィードバックレポートが個人宛に返却される。レポートを返した後も「睡眠についての講演会を実施して欲しい」との要望が多く、年に5～6回ほど岸さん自身が学校に出向いて生徒たちや教員、あるいは保護者に対して睡眠に関する講演を行っている。

プロジェクトでは「子どもの睡眠を知り、育み、^{まも}護る」ことを目標に掲げている。睡眠の異常はさまざまな疾患に先立って現れることも多く、定期健診で子どもの睡眠の乱れを把握することで、発達障害などの早期発見につながる可能性が高い。日本人の睡眠時間はOECD諸国の中でも最下位になるほど短く、その傾向は幼少期からあるという。「子どもの睡眠時間は親の影響が大きく、勤勉な国民性もある

ことから、改善していくためには、幼少期からのアプローチが重要です」と岸さんは語る。

プロジェクトと並行して、岸さんは東京大学の研究棟内に設けた睡眠測定室で、子どもの睡眠基礎データの取得も行っている。子どもは成長ホルモンが大量に分泌される深い睡眠が多く、睡眠中に体がよく動くなどの特徴がある。毎週末、小中高生に測定室での宿泊実験に参加してもらい、子どもの睡眠アルゴリズムを構築するための基礎データを取っている。「参加希望者も増えており、中には北海道や九州など遠方から応募し、この実験に参加する子もいるほどです」。

子ども睡眠健診プロジェクトを全国規模に拡大していくのが、当面の目標だという岸さん。その先に、集まったデータを基に「子ども睡眠ランドスケープ」を構築することを見据えている。他グループとの連動を重ねながら、睡眠と疾患との関連の解明を目指す。

(TEXT: 吉本直子、PHOTO: 楠聖子)

図 子ども睡眠健診プロジェクト

プロジェクトに参加した子どもたちへ、学校を通じてレポートが返却される。自分の睡眠が客観的に評価されることで、生活が乱れがちな子どもたちの行動変容と睡眠リテラシーの向上が期待されている。