

なにしろ東京のまん中にあるんだから — システムズ薬理学教室紹介 —

南 陽一[✉]

東京大学 大学院医学系研究科 機能生物学専攻 システムズ薬理学教室

システムズ薬理学教室は東京大学大学院医学系研究科機能生物学専攻に属し、2013年4月に発足しました。研究室のルーツは理化学研究所神戸研究所のシステムズ生物学研究チームで、生命をシステムとして理解するという基本理念は変わりません。東京大学医学部としては旧第2薬理学教室の流れを汲んでおり、教室は本郷キャンパスの医学部教育研究棟の8階南側にあります。数年前までは夢物語だった技術が当たり前になり研究環境が劇的な変化を見せる中、教室ではスタッフ、研究員、学生が、既成概念を壊すような研究に日々挑戦しています。2020年10月から

ERATO 上田生体時間プロジェクトが発足し、睡眠をテーマに生命階層を超えた研究、ヒトを対象とした研究が始まりました。近い将来時間生物学会で、プロジェクトの成果をご報告することを楽しみにしています。タイトルは夏目漱石「三四郎」から引用しました。「静かでしょう。こういう所でないと学問をやるにはいけませんね」と続きます。

1. 沿革

システムズ薬理学教室は東京大学大学院医学系研究科機能生物学専攻に属する教室で、2013年4月に



写真1 プロフェス2021冬（オンライン）から。このところ集合写真を撮る機会が少なくなりました。



写真 2 東京大学本郷キャンパスにあるシステムズ薬理学教室。(左上) 赤門。本郷通りに面し、元は加賀屋敷御守殿門でした。(左下) 赤門をまっすぐ進むとクラシックな佇まいの医学部本館があり、左手に進むと三四郎池です。(右) 右手にあるのが医学部研究教育棟で 8 階南側にシステムズ薬理学教室があります。

発足した研究室です。上田泰己教授の下、2020 年に本学会の奨励賞を受賞した大出晃士講師などが所属し、研究室スタッフ、大学院学生（東京大学大学院情報理工学系研究科システム情報学専攻の学生を含む）、研究生を含めると 27 名が所属します（2022 年 2 月現在）。加えて医学部学生も数名出入りしてくれています（写真 1）。2020 年 10 月から日本科学技術振興機構（JST）の戦略的創造研究推進事業（ERATO）上田生体時間プロジェクトが開始したので、（私を含め）関連する人員も加わりにぎやかな体制となりました。留学生や外国籍の研究者も在籍し、日本語の会話に英語や中国語が混じる風景が日常的で、研究室としては理化学研究所神戸研究所におかれたシステムズバイオロジー研究チーム（当時）にルーツがあり、生命システム研究センターの発足に伴う大阪への拠点の移動と合成生物学研究グループの発足と理研の改組、上田グループリーダーの東京大学への赴任（理化学研究所チームリーダーを兼任）、と様々な変化がありました。生命をシステムとして理解するという基本理念の下、ずっと研究を継続しています。以前のシステムズバイオロジー研究チーム時代の「不夜城」状態を知る私の目には、今の教室で夜型人口が減ったことが驚きで、お子さんのいる研究者も複数名いて、教室の稼働は基本的に日昼。当たり前ではあるのですが、ちょっとした時代の変化を感じる光景です。（オンサイ

トでなく）オンライン会議が大半であることもまた、「今」という時代を反映したものでしょうか。

東京大学医学部に設置された基礎医学の教室としては、旧第 2 薬理学教室の流れを汲んでいます。上田教授は三品昌美先生（現 立命館大学教授）の後任として着任されました。東京大学薬理学教室は、江橋節郎先生（生理学研究所名誉教授）、飯野正光先生（現 東京大学特任教授）などカルシウム研究の泰斗を輩出しました。上田教授も、睡眠研究をはじめてカルシウムを中心とする研究にも足を踏み入れ、教室の歴史の一端を継いでいるようだ、と以前 NHK のラジオ番組で話されていました（NHK カルチャーラジオ 科学と人間「睡眠と体内時計の謎に迫る」第 9 回）。高名な先生で時間生物学会に身近な研究者と言え、体内時計の遺伝学の黎明期に多大な貢献をされた堀田凱樹先生（元 遺伝研所長）も薬理学教室のご出身です。

2. システムズ薬理学教室

システムズ薬理学教室は本郷キャンパスの赤門を抜け、銀杏並木を下った正面にある医学部本館の右手の方、ノッポの建物（医学部教育研究棟）の中にあります（写真 2）。伝統と最先端の混在する東京大学らしく、医学部本館はクラシックな石造りの佇まい、対象的に医学部教育研究棟は現代的なビルディングです。大学のキャンパスを探検するには歴史を感じる建



写真3 研究環境。(左) システムズ薬理学教室は8階南側にあります。(中) 実験室。他に透明化処理後の組織の撮像を行うライトシート顕微鏡が設置してある部屋などがあります。(右) 晴れた日には教室の窓から、富士山がきれいにみえます。

物が趣があってよいのですが、普段滞在し研究する場としてはやはり新しい建物に分があります(古い建物は寒い!)。居室は8階にあって、冬には新宿方向に富士山がきれいにみえます。特に夕日の時間帯は美しい。南側半分に教授室、居室、実験室が割り当てられており、メンバーが日夜研究に励んでいます(写真3)。

教室では週に1度の進捗報告のミーティング、各人のプロジェクトに関連するミーティングがなされ、密なコミュニケーションが図られています。また、半年に1度「プロフェス」と称する研究室内の発表会のようなイベントがあります。これはそれぞれの半年の進捗と今後の見通しを発表する場で、事前に数班にわかれて発表練習を行った上で臨み、良い発表をしたものは表彰してもらえます。ほぼ丸1日かけて行う、まるでミニ学会のような催しです。参加者は学会発表の練習に、他の教室メンバーの研究背景の深い理解に、また余興を通じたコミュニケーションの場にと、活用しているようです。教室出身の研究者の特別講演なども用意され、学生や若手研究者には自分の将来の姿をイメージする機会にもなっています。

3. 研究

以前は研究の中心は、体内時計の分子機構のシステム生物学的理解にありました。これは体内時計を構成要素それぞれの関係性から理解していく試みでした。現在の教室の軸足は睡眠研究にあって、「睡眠覚醒をモデル系とした、個体レベルでのシステム生物学の実現」を目指した研究が進んでいます。基礎技術としては、数理モデル、組織透明化技術、呼吸パターンに基づく睡眠計測技術、脳波・筋電図に基づく睡眠パター

ン解析、定量的質量分析技術、1世代で遺伝子改変動物を使用可能にする「次世代の遺伝学」技術(Triple-CRISPR法)、アデノ随伴ウイルスを用いた個体レベルの遺伝子振動技術などがあり、数理解析、分子生物学的アプローチ、生化学的アプローチ、個体レベルの解析を組み合わせ、総合的な「睡眠」の理解を推進しています。ほんの数年前まで夢のような技術だったものが、学生が当たり前に行える実験手技となり、年単位の時間をかけて1遺伝子、2遺伝子を候補とした実験を行っていたのが、並列化・スピードアップされて1遺伝子ファミリーを標的とした検討が当たり前になってきています。それこそ実験の「桁」が違う議論に、東京大学赴任当初、私は戸惑いを隠せなかったことを白状します。破壊的創造とはよくいったもので、既成概念を壊すような挑戦が日々進行する教室です。

誤解を恐れずに書けば、生物学の実験データに美術的な「美しさ」を感じる場合があります。例えば発光レポーターが広まってSCNの一細胞レベルの概日振動が動画として捉えられるようになったとき、組織レベルの発光振動データをみたときに、強く心動かされる美しさを覚えました。組織透明化サンプルもまた、心動かされる「美しい」研究試料が得られます。教室の洲崎悦生准教授(現 順天堂大学教授)、田井中一貴講師(現 新潟大学教授)らが開発を進めた技術ですが、(私も同じでしたが)学生が初めて透明化試料をみたときには、一様に「どこに試料があるの?」とあまりの透明度に戸惑い、核染色をした像をみて浮かび上がる組織に驚き、コンピュータ上に「再現」され自由に

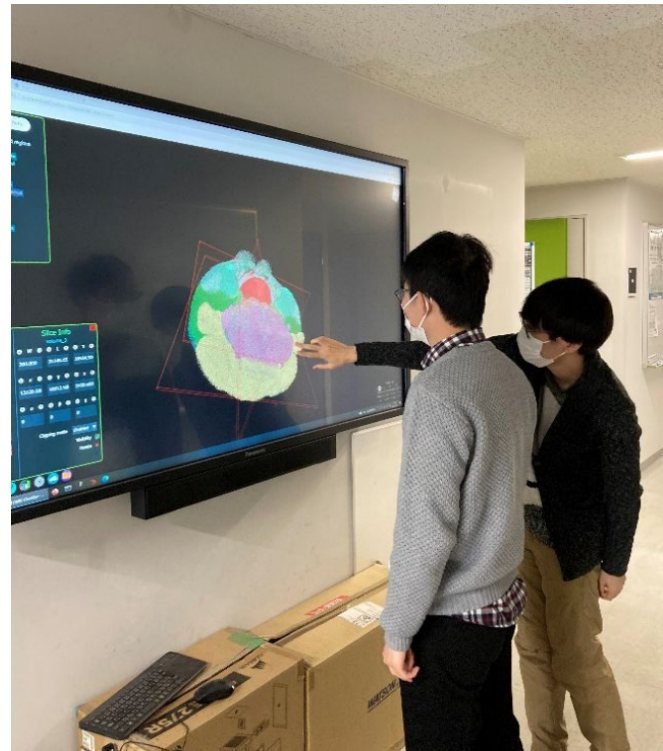
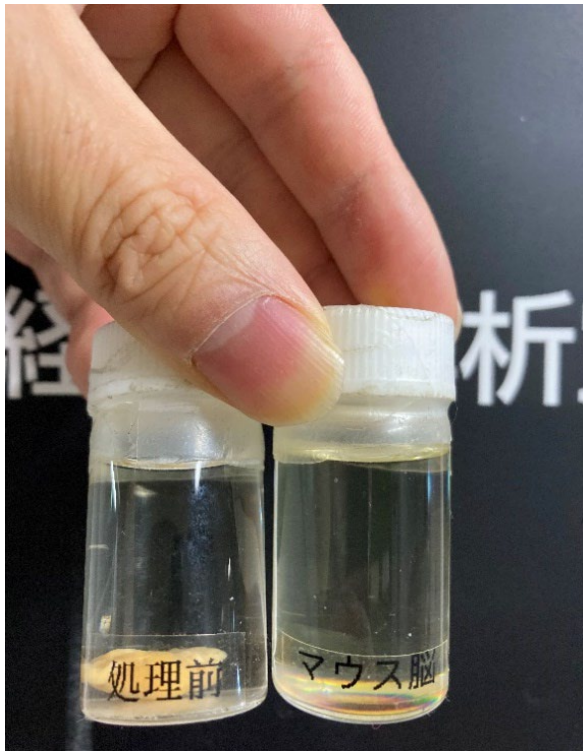


写真 4 教室に展示してある透明化サンプル。(左) 透明化処理前の脳と透明化処理後の脳。透明になった組織に皆、驚きます。(右) 廊下に展示しているディスプレイには、透明化組織のデータを元に3次元空間に再構成された脳が表示され、自由に動かせます。学部生が撮影に協力してくれました。

動かせるようになった「脳」に興味を見せます(写真4)。もしかしら芸術家、キュレーターが科学者と同じデータを見た場合に、別の解釈、新たな発見がおきるかもしれません。時間生物学会誌表紙で試みられているような芸術家との共創の試みが、研究室内でもできないかというのは、教室の密かな思いです。

4. ERATO 上田生体時間プロジェクト

最後に現在進行中の大きなプロジェクトをご紹介します。現在、システムズ薬理学教室では ERATO 上田生体時間プロジェクト (5.5 年) を進めています。このプロジェクトは、体内時計研究で進めてきた細胞レベルのシステム生物学、体内時計研究と睡眠研究で培ってきた個体レベルのシステム生物学の延長に、ヒトのシステム生物学を確立することを目指すもので

す (<https://www.jst.go.jp/erato/uedah/>)。この研究プロジェクトでは、教室の行ってきた数理解析による睡眠の理論的探求、分子-細胞レベルの睡眠関連遺伝子の基礎的理解、マウス遺伝学をツールに用いた個体レベルの解明、ヒトを対象とした睡眠表現型の解析と遺伝的素因の探索といった生命階層を異にする研究を、1つのプロジェクト内で推進して再統合し、睡眠システムの理解を目指します。この中で私たちは、たくさんの参加者を募り、簡便なツール(加速度計)を利用した睡眠・覚醒の測定と、睡眠パターンを解析するという事に挑戦しています。もし興味を持って下さる先生がありましたら、ご連絡頂ければ嬉しく思います。近い将来、本学会でプロジェクトの成果をご報告できることを楽しみにしています。