



## 上田 泰己先生

HIROKI UEDA

医学博士・医師。東京大学医学部医学科卒業後、同大学院医学系研究科博士課程（機能生物学専攻）入学、細胞分子薬理学教室（飯野正光教授）にて研究。同時に山之内製薬株式会社にも在籍、NEDO ゲノムインフォマティクスプロジェクトに参画。博士課程修了と前後して理化学研究所 発生・再生科学総合研究センターのシステムバイオロジー研究チームのリーダーに就任。現在の研究テーマは、体内時計。システム生物学に基づくシステム同定のストラテジー構築を目指し研究中。

## 新しい時代へ： システム生物学が科学を変える

本誌編集担当者が研究者の皆様を訪問して、ご研究内容や醍醐味、研究をはじめたきっかけなどについてお話を伺うインタビュー企画第三弾。今回は、理化学研究所 発生・再生科学総合研究センターでシステムバイオロジー研究チームを率いる上田泰己先生を訪問しました。大学在学中から活発に研究テーマを模索してこられた先生が今現在取り組んでおられるのが、体内時計。体内時計をシステムとしてとらえて詳細に解明し、いずれはモデル系として他の生命現象にも応用していくという目標でご研究を進めていらっしゃいます。

### 研究者としての「武器」

分子生物学にはもともと強い興味をお持ちだったそうですが、この分野の研究に入られる大きな転機となったのが、酵母と大腸菌の全ゲノム配列解読完了のニュースでした。当時大学3年生だった先生は、東京大学分子細胞生物学研究所（堀越正美研究室）に通い、実験手法を積極的に学んでいらしたといいます。それまで講義等で聞いてきた分子生物学に興味を覚えつつも、生命現象は本当に分子で語れるのか、全体を把握し、システムとして理解するにはどうしたらいいのか、という疑問を強く感じてきた先生にとって、「（ゲノム配列がある程度解読されたことで）今まで漠然としていたものが大分捉えやすくなってきて...今まで捉えようもなかったのが、これからは全部を対象にしてやれる、あるいはやらなきゃいけない時代に入ったんだと思って、非常に感動を覚えたんですね。僕自身のスタートはそこからでした」では、一体どういうアプローチをすればいいのか。せっかく出された膨大なゲノム情報やゲノムプロジェクトの進展によって整備されるであろう実験材料をいかに有効に使っていくのか。今までの手法では限界があると感じ、先生が下した結論は、「ハイスループットテクノロジー（HTT）と計算機科学、つまりコンピュータ、この2つを研究者の武器として使えるようになりたい」というものでした。その後、まずコンピューターについてはソニーコンピュータサイエンス研究所の北野宏明先生に師事され、さらに山之内製薬の

橋本誠一主席研究員と知り合い、同社でハイスループットテクノロジーの粋を体験するとともに研究のマネージメントを学ばれました。志ある人の元にはチャンスが自然に訪れるものなののでしょうか。こうして先生はHTTとコンピューターという2つの強力な「武器」を見事に手にされました。

### システム生物学

上田先生のご研究を語るうえで、まず理解しておかなければならないのがシステム生物学という概念です。これは生命現象、あるいは生物自体をシステムとしてとらえる学問であり、ゲノムプロジェクトが一応の収束をみせたこともあって、近年その認知度が上がりつつあります（前出の北野先生がその提唱者の一人）。システム生物学は、システムの 同定、解析、制御、設計の4つの分野（プロセス）に分けられます（1）。上田先生は、これまで主に体内時計を対象として、のシステム同定にあたる遺伝子発現のハイスループット解析に取り組んでこられました（2~4）。このデータを元に、「短期的には体内時計の制御に関わる遺伝子やそれらの遺伝子の相互作用の解明、中期的にはシステム同定に至る、ある程度普遍的なストラテジーというのを確立していきたい」という目標を掲げておられます。こうした目標を念頭に、現在先生の研究チームが取り組んでいるのが、プロモーターのデータベース作成、トランスフェクション・転写などのハイスループットアクセシ系の確立など。「たとえば、ある動的で複雑な生命現象があって、

それに関わる遺伝子が数個しかわかっていないとします。仮に、2年でそれ（遺伝子どうしの相互作用など、システムの構造）を解けるか、と聞かれたときに、はっきりした根拠をもって『解けます』と応えられるようなストラテジーを作りたいのです。体内時計単独のシステム同定であれば、ここまでオーバースペックに作り込む必要はありませんが、他の重要な生命現象にも応用したいというモチベーションがあるので投資しているわけです」

### その人に惚れた

上田先生の軌跡を語るうえで、やはり欠かせないのが堀越先生や北野先生をはじめとする『人』との出会いです。これからはITとハイスループットだといち早く見極められた上田先生でしたが、研究経歴の転換期となる局面で、鍵となる『人』との出会いがあったとおっしゃいます。「かなり偶然もあります。もちろん漠然とした方向性はあったのですが、具体的にどこに行くのかというのは、相当迷いました。...やはり、『その人』に会ったときの感触ですね。例えば、分生研の堀越正美先生のときも、先生の話す言葉とか姿勢とかそういうのに惹かれて」

同様の出会いは山之内製薬入社時にもあり、当時ゲノムインフォマティクスプロジェクトのリーダーをされていた橋本誠一主席研究員が、年齢や所属にこだわらず、まだ博士課程の学生だった先生の能力を買い、研究を効率よく進めるためにあらゆる配慮をくださったそうです。「やっぱりその人（橋本さん）に惚れたってことですね」産学連携の追い風が吹き始めていたとはいえ、当時、山之内製薬にとって大学院生を契約社員として採用するのは異例中の異例だったといいます。また、こうした先生の『校外』活動に対して、大学の所属研究室の教授（飯野正光教授）が柔軟に応じてくださったことも、先生の研究の幅を広げる結果になりました。「動的で複雑な生命現象の解明

に取り組んでおられた東大医学部の飯野正光教授のところにお話伺ったときに『うちは放牧主義です。自由にやってください』と言われて。厳しいのは厳しいですよ、エサ（研究課題）を見つけれなければ飢え死にしてしまうわけですから。僕自身はそういうカルチャーが気に入って是非行かせてください、ということになりました（笑）」

現在ご所属の理化学研究所でも、史上最年少のチームリーダー、しかも就任時は大学院在学中だったという逸話をお持ちです。「人に惚れ」研究者としての新境地を拓き続けてきた先生が惚れ込まれた結果の人事といえるかもしれません。

### モチベーション

インタビューの中で、上田先生は、ノーベル賞受賞者をはじめとする第一線の科学者について、「結局、何を発見したかということよりも、研究に対する姿勢や哲学、取り組み方に感銘を受けるんですよね」とおっしゃっていましたが、先生ご自身がまさに同様の感銘を与える研究者だと感じました。短期的・中期的な達成目標にとどまらず、長期的な展望についてもしっかりしたビジョンをお持ちです。「長期的には、生命システムとはどういうものかということを定量的に理解したうえで、制御できるようになれば、と思っています。どうしてこんなシンプルなことを複雑なネットワークでやらなければならないのか、という答えを出したいですね。そうすることで、システム生物学という分野を確固たるものにしていきたい」さらに、「(医者として教育を受けてきた者として)今までの医科学とは違った治療法の発見であるとか、新しい病気がうまれてから薬ができるまでの期間をいかに短縮するかといった闘いにストラテジックに取り組みたいというのが、本当に長期的な目標ですね。だから、システムに基づく医学 - Systems-based Medicineのようなものを創っていく作業に、ライフ

ワークとして取り組みたいと思っています」

高い目標を持ち続けること - 「モチベーション（動機づけ）」が大切だと、強調される先生。「何かの選択に迷ったときに、立ち返る自分という存在が必要です。何のためにやっているのかをはっきり確信している自分、というか。失敗しても後悔しないような選択ってあるはずですよ。これで失敗したなら諦めがつく、という選択があるはずです。自分のモチベーションがどこかというのを見つめながら進んでいくのが大切だと思います」

### 次は南極・・・？

ご研究以外に興味を持っていらっしゃるものをお尋ねしたところ、この夏休みにザンビア（アフリカ）で初トライされたというザンベジ川でのラフティングのお話をしてくださいました。

「アドベンチャーにはまりそうです（笑）。ラフティングを終えた後に、そのコースは難所が多く、毎年死者が出ることでも有名なコースだと聞いたんです」という逸話をわくわくと楽しそうに語る上田先生。「ザンビア行きを勧めてくれた石弘之先生（駐ザンビア大使）にその話をしたら、『次は、南極に行け。南極はいいぞ』とけしかけられました」

物怖じせず、さまざまなことに挑戦していく姿勢と、明確な目標を持ち続けることが、先生のお話から我々が学べることではないでしょうか。

### 参考文献

- 1) 細胞工学12 Vol.22 No.12 (2003)
- 2) Hiroki R. Ueda, et al. PNAS **101**, 11227-11232 (2004)
- 3) Hiroki R. Ueda, et al. PNAS **101**, 3765-3769 (2004)
- 4) Hiroki R. Ueda, et al. Nature, **418**, 534-539 (2002)