



上村 想太郎 教授
Sotaro UEMURA

研究分野：1分子・1細胞生物学。従来の多くの分子や細胞の集団の計測ではわからない分子や細胞の個性を計測し、理解することで基礎生命科学研究だけでなく医療創薬や診断への応用を目指している。

研究内容：従来までは一般的に全ての細胞が等しく同様の特徴を持つと考えられてきたが、最近の1細胞計測技術によって強い個性を持つ場合が示されてきた。これらの個性を生み出すメカニズムを調べることによって細胞集団全体の生命現象を理解し、医療創薬や新しい疾患分類や個別化医療などへの応用を目指す。

2004年 3月 早稲田大学大学院生命理工学研究所博士課程修了
2004年 3月 博士(理学)学位取得
2004年 4月 米国スタンフォード大学 博士研究員
2006年 9月 東京大学大学院薬学系研究科 助教
2007年 9月 科学技術振興機構 さきがけ兼任研究者

2009年 2月 米国スタンフォード大学医学部 博士研究員
2011年 2月 理化学研究所 オミックス基盤研究領域 ユニットリーダー
2013年 4月 理化学研究所 ライフサイエンス技術基盤研究センターチームリーダー
2014年 4月 東京大学大学院理学系研究科 教授

免疫応答を1細胞で見えて調べる技術

なぜ1細胞計測にこだわるのか

生命は1個の受精卵が分裂という現象を永久に繰り返すことによってその機能を獲得します。最初は1個からのスタートでした。細胞はどんどん個数を増やす一方で、増やしながらか最終的には集団としての機能を明確に分けることを理解していますので、骨の細胞や皮膚の細胞、筋肉の細胞などの集団として運命が決まられて徐々に分かれていきます。そして生命として機能するために細胞の集まりである集団のメンバーとして細胞が1個1個の単位で働いていきます。

細胞が全てランダムに機能してしまうと集団としての秩序性が失われてしまい、機能しなくなります。従ってきっと細胞はどれも同じように機能しているはずだと思われてきました。しかし、実際はそうになっていないことが多いということが新しい計測技術の誕生によって徐々にわかってきたのです。たとえばある細胞はサボって全く働かなかったり、すごく働いたり、急に何かに目覚めたように働いたり、急にやる気を失ったり、まるで人間社会を見ているようです。

ヒト免疫細胞からの分泌応答の個性

我々はそのような細胞の個性を調べることで病気の治療に役立てたいと考えています。近年、母集団に対して極めて存在比が低い一方、疾患に大きく関与する希少細胞に注目が集まっています。ヒト血液から分離した希少細胞の刺激応答性や分泌分子などを詳細に解析することができれば、個別化医療の実現につながるのではないかと考えています。

我々は今回、理化学研究所の茂呂らにより発見された全く新しい免疫細胞 (Moro K et al., Nature, 463, 540-544 (2010)) である2型自然リンパ球 (Group 2 innate lymphoid cells (ILC2s)) を用いました。

ILC2は気管支喘息の原因細胞の一つであると考えられ、少数でも重篤なアレルギーを引き起こすことが特徴です。発見以降、全世界で精力的に研究が進められていますが、特にヒトILC2に関しては未だ詳細が分かっていません。ヒトILC2は末梢血20 mL中、数千個という非常に希少な細胞であり、培養系も確立されていないため、従来の解析手法を適用できません。

そこで我々はILC2からのタンパク質分泌を見る方法として全反射照明による局所蛍光検出とサンドイッチ蛍光免疫アッセイを組み合わせ、生きた1細胞から分泌された分子をリアルタイムに検出することが可能な分泌実時間動態観測可能な実験系 (図1)

を構築・改良し、これらの現象を高分解能のシグナルで長時間生きたまま、さらに1つのチップにおいて4つの条件で同時に計測する技術を開発しました。

分泌応答を計測した状態で特定の細胞を特定のタイミングで回収する

1細胞毎の個性を観察することができるようになると次にどうしてこのような個性が生まれるのかについてその仕組みが知りたくなります。それを理解するためには個性を測定した状態で特定の細胞を回収し、詳しく細胞の機能を調べる必要があります。我々は最近、分泌応答の個性を確認したうえで特定の細胞を特定のタイミングで回収し、遺伝子解析を行うことができるようになりました。個性を生み出す仕組みは何か？その真の答えを求めて研究を進めています。

図1 1細胞実時間分泌測定

