

領域番号	3602	領域略称名	酸素生物学
研究領域名	酸素を基軸とする生命の新たな統合的理解		
研究期間	平成26年度～平成30年度		
領域代表者名 (所属等)	森 泰生（京都大学・大学院工学研究科・教授）		
領域代表者 からの報告	<p><u>(1) 研究領域の目的及び意義</u></p> <p>分子状酸素（O₂）は好気性生物の生命維持に必須である。近年、この酸素の片面的な理解を超えて、生体内の酸素環境に着目し、新たな酸素の生物学的意義を探究する学術分野「酸素生物学」が勃興しようとしている。酸素生物学における第一に重要な観点は、生体内に様々な酸素レベルで分布する「低酸素環境」の形成機構とその生理的役割の解明である。動物個体においては、酸素不足に陥らないために誘導される酸素供給の増加がよく知られてきたが、近年、低酸素環境自身がむしろ積極的な生物学的意義を有している知見が得られ、酸素に対するこれまでの先入観を覆す研究がますます重要になってきている。第二の観点は、シグナル伝達において、酸素の下流で活性酸素種（ROS）や親電子分子種が果たす役割である。最近、生体内の新たな活性分子種が次々と見出されているが、それらに関与する現象は一部が明かされたに過ぎず、生体内 <i>in vivo</i> で特定の酸素環境に置かれた系全体の視点からの機構的な理解はなされていない。</p> <p>本領域は上述の観点を発展させ、「生体内の構成細胞が、機能するために最適な酸素濃度領域を能動的に構築する」という、独自の概念「酸素リモデリング（remodeling）」に立脚し展開する。そして、それがどのような機序により成立するか、また、どのように細胞に感知、活用され、生体機能が最適化されるかを、エネルギー代謝、ROSシグナル等に着眼し、多面的なアプローチにより解明する。</p>		
	<p><u>(2) 研究成果の概要</u></p> <p>酸素を基軸とした生命現象の新たな理解を目指し、「酸素リモデリング」を基盤とした生体応答の制御機構とその意義に関する研究を、密接な領域内連携により遂行した。まず、生体内低酸素環境の形成機構と意義の探究において、分子・細胞・組織（器官）・個体にわたる統合的なアプローチにより、多様な酸素センサーによる呼吸調節、酸素環境の設定に関与する造血系の制御、低酸素環境に能動的に適応するためのエネルギー代謝スイッチング、低酸素適応モデル動物ハダカデバネズミの腫瘍化耐性等を明らかにした（A01）。次いで、酸素環境をROSシグナルへと変換・伝達する機構において、酸化・親電子物質の付加反応に可逆性を付与するイオウ多量体修飾を、タンパク質のシステイン残基が恒常的に受けることを示した（A02）。また、酸素シグナルの生物学的意義において、酸素からROSを生成するNADPHオキシダーゼの活性調節と植物の自然免疫に果たす役割、ROSセンサータンパク質PRLによるMg²⁺恒常性調節機構と意義等を解明した（A02）。さらに、生体内の酸素環境やROSシグナルを「実体」として可視化し、或いは人為的に操作することを目指し、イリジウム錯体型の酸素プローブによる酸素環境の定量化技術、生体深部 <i>in vivo</i> でのROSの検出或いは放出を可能にする新手法を開発した（A03）。このように、生体内酸素環境の形成、感知、及び適応を担う分子・細胞・生体システムを解明することにより、本領域は着実に前進した。</p>		

<p>科学研究費補助金審査部会 における所見</p>	<p>A (研究領域の設定目的に照らして、期待どおりの成果があった)</p>
	<p>本研究領域では、細胞は自らにとって最適の酸素濃度を積極的に構築するという「酸素リモデリング」という基本概念を設定し、新しい「酸素生物学」の確立を目指した研究が行われた。領域代表者の強いリーダーシップのもと、生体内における低酸素環境の形成機構とその生理的役割の解明（第一の視点）、活性酸素種（ROS）などの分子状酸素を起源とする分子種が担うシグナル伝達経路の実態解明（第二の視点）が課題としての確に整理され、さらには生体内酸素環境の新規定量化技術の開発に成功した結果、生物が低酸素条件を積極的に利用していることを証明する十全な成果を上げるに至った。また、従来別個の研究分野として認識されていた低酸素環境研究と ROS シグナリング研究の有機的連携を土台に、学術専門誌の特集企画や国際会議開催を通じた国際的な成果発信や、若手教育による領域研究人材育成など、酸素生物学が新学術領域として成立する要件を満たす活動内容の充実は評価に値する。</p> <p>上述のとおり全体として想定通りの成果が上がっている一方で、幅広い生物種にわたった普遍的な「酸素生物学」の統合的理解としては道半ばの印象である。とくに酸素リモデリング概念の理解によって何が明らかとなるのか、現時点では明示されておらず、今後の継続的研究進展による導出に期待したい。</p>