

令和元年6月24日現在

機関番号：14301

研究種目：新学術領域研究(研究領域提案型)

研究期間：2014～2018

課題番号：26111001

研究課題名(和文)酸素を基軸とする生命の新たな統合的理解

研究課題名(英文)Oxygen biology: a new criterion for integrated understanding of life

研究代表者

森 泰生 (Mori, Yasuo)

京都大学・工学研究科・教授

研究者番号：80212265

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 112,200,000円

研究成果の概要(和文)：酸素環境を生体内の「実体」として示すことを目指し、総括班が拠点形成することにより領域全体の技術支援を強力に推進した。全体班会議では各計画・公募研究の成果報告、総括班会議では領域の運営方法、若手研究者育成、公募研究のあり方など議論した。様々な学会の年会において、シンポジウムやワークショップ、国際シンポジウムを開催し、また、活発な啓発活動により、当領域研究の重要性を国内外へ発信した。若手育成を目指し、若手研究者研究会を新学術領域「ダイニングコード」と共同で2回開催した。さらに、月刊「細胞」の特集号として、「酸素生物学 Oxygen Biology」を編集し、領域参画者が主となって章を分担執筆した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

当該領域は大きく変化、拡大しており、有機的に組織化しなければ、研究者間の相互連携が取りにくい分散的状況にあった。しかし、本領域の活動により、この解決に向けた大きな一歩を踏み出すことができた。また、総括班を介した本領域での異分野の世界的な統合・再構築は、日本の学術レベルと世界におけるプレゼンスの向上・強化に貢献した。本領域は基礎生物学、医科学、薬学、農学を含めた幅広い分野に関係し、臨床医学、医工学、食品・発酵化、環境科学やケミカルバイオロジーといった学際・応用分野の発展にも結び付く。さらに、共通のプラットフォームである酸素生物学に多様な世代が本領域に集結することは、人材育成に結びついた。

研究成果の概要(英文)：In order to demonstrate oxygen environment as molecular entities in living organisms, technical cores which give technique supports to area members were formed. In the area meetings, scientific achievements of area members were reported annually, and the direction of area managements, the strategy to foster young researchers, and the evaluation standard to call for area members were discussed. Many domestic and international symposia and workshops were organized along with annual meetings of different societies were held by our area. Aiming at enhancing networks among young scientists, meetings were arranged twice in collaboration with the innovative area "Dying Codes". Moreover, a special issue entitled "Oxygen Biology", to which area members contributed chapters, was arranged by our area and published in the Japanese scientific magazine "Cell".

研究分野：分子生理学

キーワード：酸素 活性酸素種 細胞シグナル イメージング

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

分子状酸素(O₂)は好気性生物の生命維持に必須の物質である。近年、旧来の理解を超えた新たな観点から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の新たな観点は、生体内に様々なレベルで形成される低酸素環境である。即ち、個体レベルにおいて、酸素不足による障害に生存が脅かされぬよう酸素供給の増加が誘導されることが知られてきたが、低酸素環境自身がむしろ積極的な意義を有している事が示されつつあり、これが酸素に対する先入観を覆そうとしていた。第二の新たな観点は、酸素や酸素を起源とする活性酸素種(ROS)や親電子分子種が果たす、シグナル分子としての役割である。近年、生体内の新たな活性分子種が次々と見出されつつある。しかし、それらは関与しうる現象の一部が明かされたに過ぎず、特定の生体内酸素環境に置かれた系全体 *in vivo* の視点からの機構的理解はなされていなかった。

酸素生物学は、生物学分野全般及び境界分野において、解明すべき多くの課題を有し、将来に多くの成果が見込める非常に有望な研究領域である。特に、1992年のHypoxia-inducible factor(HIF)の同定以来、低酸素応答研究は分子レベルで大きく発展しつつあり、約20年の間に低酸素をテーマとする論文数は約5倍(2012年:5000本以上)にまで増加していた。一方、ROS、親電子分子種、或いは低酸素環境の調節の逸脱や異常は、心血管・代謝疾患をはじめ癌の増殖など様々な病態形成に深く関与しており、その研究はヒトの疾患治療に根本的な打開策を与える可能性があることから全世界で精力的に推進されてきた。ところが、本領域が採用されるまで、「生体内酸素環境」、特に「低酸素の意義」をテーマとした研究領域・大型研究は推進された事はなく、我々の知る限り、進行中のものもなかったため、我が国が総合的に取り組むべき全く新規の研究領域となっていた。

2. 研究の目的

本領域は、多様な生命現象を司る酸素の役割を追究する新学術分野「酸素生物学」の創成を目指し、「生体内の構成細胞が必要とする最適な酸素濃度領域を能動的に構築する」という新概念、即ち、「酸素リモデリング」に立脚した研究を展開する。そして、生体恒常性、細胞運命、幹細胞の維持、癌の悪性化等に着目し、酸素リモデリングの形成・感知機構、酸素を起源とするROSを含む下流シグナル、生物学的役割の解明を目指す。その達成のためには、多様な分野(生理学、細胞生物学、幹細胞生物学、微生物学、植物学、臨床医学、腫瘍学、光有機化学等)に研究背景を有する酸素或いはROSに関連する研究分野のトップランナー研究者群ががっちりタッグを組んで、酸素リモデリングの普遍性と個別性の解明を強力に推進する必要がある。総括班はその要として、領域内の緊密な有機的連携を組織し、研究推進方策の検討、領域の評価と助言を積極的に行う。特に、本応募領域では生体内 *in vivo* での酸素リモデリングの実証を目指して、酸素を始めとする多彩なROS、メディエーター、シグナル分子の可視化時空間解析が枢要なことから、分子プローブ・イメージングやオミックス分析等、先端技術の開発による研究支援を総括班が強力に推進する。また、研究成果の本応募領域外への浸透、メディアやホームページによる社会への発信・広報にも積極的に取り組む。

3. 研究の方法

本応募領域の総括班は研究代表者(領域代表)と分担研究者5名、連携研究者8名、研究協力者(外部評価者)3名を配置し、研究支援活動、領域研究の調整・企画・情報発信・評価を行う。総括班では領域全体の技術支援を恒常的に推進する。特に、総括班で光学的測定関連装置及び質量分析機を購入、領域全体の共通機器とした上で、酸素、多彩なROS、メディエーターを標的としたプローブ、蛍光・発光遺伝子改変動物の開発、及びイオウ関連分子を中心としたメディエーター・付加体分析を強力に支援し、領域内への技術、試料の提供を行う。

平成26年度の交付内定後は、直に総括班会議・全体班会議を開催し、本年度中の研究実施案と27年度以降の研究計画および、若手研究者の育成と領域研究強化のため、平成27年度からの公募研究のあり方を審議する。領域の発足においては、計画代表が各項目で果たす役割が重要になるので、その点を総括班が中心となり十分に確認する。班会議に付随してキックオフ国際シンポジウムも開催し、本新学術領域の重要性を海外に発信する。班会議の協議・議論を踏まえて、ホームページとニュースレター(平成27年度以降は年2回発行)にて領域の広報活動を開始する。平成27年度以降は、公募研究を開始し、領域の計画研究との連携強化を図る。全体班会議は年2回開催し、総括班会議においては研究協力者(評価者)を中心に、計画研究、公募研究の推進状況についての評価・指導を行う。平成28、30年度には国際シンポジウムを主催し、領域外関連分野の研究者との交流を推進する。また、平成27、29年度には領域外関連分野の研究者に向けた新技術・実験手法に関する

支援セミナー、ならびに一般学生・市民に向けた市民公開講座やサイエンス・スクールを開催することにより、研究成果の領域外学問分野への展開、社会への還元にも尽力する。

4. 研究成果

6回の全体班会議を行い各計画・公募研究についての報告および、今後の研究実施案について確認した。同時に総括班会議を行い、領域の具体的な運営方法、若手研究者の育成および公募研究のあり方など審議した。日本分子生物学会、日本生化学会、日本農芸化学会、日本蛋白質科学会等のそれぞれの年会において、シンポジウムやワークショップを共催・開催した。また、国際シンポジウムを開催し、当領域研究の重要性を国内外へ発信した。特に、シンポジウム「Regulating cell homeostasis: from small molecules (drugs, O₂, ROS, and NO) to ion channels, receptors, and systems.」を、第18回国際薬理学・臨床薬理学会議(WCP2018 KYOTO)サテライトシンポジウムとして主催した。この他にもシンポジウムを主催または共催し、例えば、南学がヨーロッパの循環器研究者と主宰する Cardio Renal Paradigms Elucidated through an International Exchange Scheme (CARPEDIEM)と合同で国際シンポジウムを開催した。若手研究者がすべてを取り仕切って、新学術領域「ダイニングコード」と共同で、若手会議を2回開催した(千葉:2016年1月26-28日;宮城:平成30年1月30日-2月1日)。さらに、月刊「細胞」の特集号として、「酸素生物学 Oxygen Biology」を編集し、領域参画者が主となって章を分担執筆した。ホームページとニュースレターにて領域の広報活動を行った。啓発活動も行い、例えば、三木が日本学術振興会「ひらめきときめきサイエンス」における高校生向けのサイエンススクール「顕微鏡で見るがん細胞・がんの謎を探る」を担当し、山本がNHKスペシャル「人体」の制作に協力し、取材内容が「NHKスペシャル人体～腎臓」(東京書籍)として書籍化された。

本領域は酸素環境やROSシグナルを生体内の「実体」として示すことを目指しており、*in vivo*での酸素、ROS・親電子分子種の時空間性解析が枢要である。このために、領域全体の技術支援を総括班が拠点形成することにより強力に推進した。(1)メタボローム・アダクトーム解析に関しては、東北大学(赤池)において、新規なシグナル伝達メディエーターである活性イオウ分子(persulfide)やイオウ多量体等の精密分析拠点を形成した。多種多様なイオウ分子種の精密定量に不可欠な質量分析システムを導入し、領域内外の連携研究者の要望に応じて、ヒト、動物組織、培養細胞の活性イオウ分子・ポリチオール化合物のメタボローム解析、ならびにポリチオール化タンパク質のプロテオーム解析を随時行っている。具体的には、これまで、領域内から12名月平均3、4回、領域外から21名(内8名は海外)月平均2回、ポリスルフィド関連の測定依頼に対応した。(2)プローブ技術支援に関しては、浦野(東京大学)、飛田(群馬大学)、中川(名古屋市立大学)が担当し、班員からの要望に応じて有機小分子を基盤とする蛍光・発光イメージングプローブ群およびケージド化合物群を開発した。(3)可視化測定技術支援に関しては、京都大学(森)に多光子励起レーザー走査型顕微鏡設置し、可視化技術セミナーを開催した。一方、森、飛田、公募班西川は連携して、本顕微鏡セットでBTPDM1のりん光の減衰を解析することにより、空間分解能1.5μm、時間分解能10sで生体内深部(200μm)の絶対酸素濃度をイメージングできるセットアップを完成させた(今のところ日本で唯一)。それをうい、例えば、森、西川、田久保がマウス骨髄内における、井上が培養細胞塊内における酸素濃度分布測定に成功している。また、森、浦野、井上、三木、公募班森井が連携し、H₂O₂選択的な有機小分子プローブを用いて、マウス個体内に形成させた担癌組織におけるH₂O₂環境をイメージングし、その組織内の不均一分布を明らかにした。中川も多光子顕微鏡に対応した光制御型NOドナーを開発し、血管拡張での有効性を示した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 6 件)

1) Uchida K.

Aldehyde adducts generated during lipid peroxidation modification of proteins.

Free Radic Res. 49, 896-904 (2015).

2) 柴田貴広, 内田浩二

アダクトーム解析法を用いた疾患バイオマーカーの探索.

バイオサイエンスとインダストリー 74, 26-29 (2016).

3) Okuno H, Ieda N, Hotta Y, Kawaguchi M, Kimura K, Nakagawa H.

A yellowish-green-light-controllable nitric oxide donor based on N-nitrosoaminophenol applicable for photocontrolled vasodilation

Org. Biomol. Chem., 15, 2791-2796 (2017)

4) Nishida M, Nishimura A, Matsunaga T, Motohashi H, Kasamatsu S, Akaike T.

Redox regulation of electrophilic signaling by reactive persulfides in cardiac cells.
Free Radic Biol Med. 109, 132-140 (2017). doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2017.01.024.
5) Akaike T, Ida T, Wei FY, Nishida M, Kumagai Y, Alam MM, Ihara H, Sawa T, Matsunaga T, Kasamatsu S, Nishimura A, Morita M, Tomizawa K, Nishimura A, Watanabe S, Inaba K, Shima H, Tanuma N, Jung M, Fujii S, Watanabe Y, Ohmuraya M, Nagy P, Feelisch M, Fukuto J, Motohashi H. Cysteinyl-tRNA synthetase governs cysteine polysulfidation and mitochondrial bioenergetics.

Nature Commun. 8, 1177 (2017). doi: 10.1038/s41467-017-01311-y.

6) 月刊「細胞」2018年4月号 特集号「酸素生物学 Oxygen Biology」(森泰生編)

〔その他〕

ホームページ

<http://www.oxygenbiology.net/125071254012512.html>

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名:山本 雅之

ローマ字氏名: (YAMAMOTO, masayuki)

所属研究機関名:東北大学

部局名:大学院医学系研究科

職名:教授

研究者番号(8桁):50166823

研究分担者氏名:南学 正臣

ローマ字氏名: (NANGAKU, masaomi)

所属研究機関名:東京大学

部局名:医学部

職名:教授

研究者番号(8桁):90311620

研究分担者氏名:赤池 孝章

ローマ字氏名: (AKAIKE, takaaki)

所属研究機関名:東北大学

部局名:医学系研究科

職名:教授

研究者番号(8桁):20231798

研究分担者氏名:三木 裕明

ローマ字氏名: (MIKI, hiroaki)

所属研究機関名:大阪大学

部局名:微生物病研究所

職名:教授

研究者番号(8桁):80302602

研究分担者氏名:浦野 泰照

ローマ字氏名: (URANO, yasuteru)

所属研究機関名:東京大学

部局名:薬学研究科

職名:教授

研究者番号(8桁):20292956

研究分担者氏名:飛田 成史

ローマ字氏名: (TOBITA, seiji)

所属研究機関名:群馬大学

部局名:大学院理工学府

職名:教授

研究者番号(8桁):30164007

研究分担者氏名:中川 秀彦
ローマ字氏名:(NAKAGAWA, hidehiko)
所属研究機関名:名古屋市立大学
部局名:大学院薬学研究科
職名:教授
研究者番号(8桁):80281674

(2)研究協力者

研究協力者氏名:井上 正宏
ローマ字氏名:(INOUE, masahiro)

研究協力者氏名:三浦 恭子
ローマ字氏名:(MIURA, kyoko)

研究協力者氏名:住本 英樹
ローマ字氏名:(SUMIMOTO, hideki)

研究協力者氏名:伊東 健
ローマ字氏名:(ITOH, ken)

研究協力者氏名:内田 浩二
ローマ字氏名:(UCHIDA, kouji)

研究協力者氏名:末松 誠
ローマ字氏名:(SUEMATSU, makoto)

研究協力者氏名:曽我 朋義
ローマ字氏名:(SOGA, tomoyoshi)

研究協力者氏名:谷口 直之
ローマ字氏名:(TANIGUCHI, naoyuki)