

---

# pH 応答生物学の創成

---

領域番号：20B308

令和2年度～令和4年度  
科学研究費助成事業（科学研究費補助金）  
（学術変革領域研究（B））  
研究成果報告書

令和6年5月  
領域代表者 高橋 重成  
京都大学・工学研究科・准教授

## はしがき

本領域では「**pH 応答生物学の創成**」を掲げ、生理・医学と海洋生物・進化研究から得られた知見を統合的かつ横断的に理解するという独創的発想の下、pH に対する「生物学的」理解に変革を起こすことを目的として発足した。具体的には、がん、発生、老化、海洋生物学、進化という学術変革領域ならではの非常にユニークな若手トップランナーを集結し、これまで十分に注目されてこなかった **pH ストレス適応機構**や**シグナル因子としての pH** 等、生物が進化上獲得した本質的機能を解明することで、エネルギー産生のための電気化学的駆動力や pH がきたす毒性・病態に留まっていた旧来の pH の概念を革新するべく、独創的な領域運営を実施した。

## 研究組織

### 計画研究

領域代表者 高橋 重成 (京都大学・工学研究科・准教授)

#### (総括班)

研究代表者 高橋 重成 (京都大学・工学研究科・准教授)

研究分担者 栗原 晴子 (琉球大学・理学部・教授)

研究分担者 船戸 洋佑 (京都大学・工学研究科・准教授)

研究分担者 岡村 康司 (大阪大学・大学院医学系研究科・教授)

研究分担者 久保田 好美 (独立行政法人国立科学博物館・地学研究部・研究主幹)

#### (高橋班)

研究代表者 高橋 重成 (京都大学・工学研究科・准教授)

研究分担者 圓岡 真宏 (京都大学・高等研究院・特定助教)

#### (船戸班)

研究代表者 船戸 洋佑 (京都大学・工学研究科・准教授)

#### (栗原班)

研究代表者 栗原 晴子 (琉球大学・理学部・教授)

研究分担者 久保田 好美 (独立行政法人国立科学博物館・地学研究部・研究主幹)

#### (岡村班)

研究代表者 岡村 康司 (大阪大学・大学院医学系研究科・教授)

研究分担者 荻沼 政之 (大阪大学・微生物病研究所・助教)

## 交付決定額（配分額）

	合計	直接経費	間接経費
令和2年度	55,900 千円	43,000 千円	12,900 千円
令和3年度	51,350 千円	39,500 千円	11,850 千円
令和4年度	51,350 千円	39,500 千円	11,850 千円
総計	158,600 千円	122,000 千円	36,600 千円

## 研究発表

雑誌論文（全て査読有）

1. **Funato Y**, Yoshida A, Hirata Y, Hashizume O, Yamazaki D, and Miki H. The Oncogenic PRL Protein Causes Acid Addiction of Cells by Stimulating Lysosomal Exocytosis. *Dev. Cell* 55, 387-397 (2020).
2. **Takahashi N**, Cho P, Selfors LM, Kuiken HJ, Kaul R, Fujiwara T, Harris IS, Zhang T, Gygi SP, and Brugge JS. 3D Culture Models with CRISPR Screens Reveal Hyperactive NRF2 as a Prerequisite for Spheroid Formation via Regulation of Proliferation and Ferroptosis. *Mol. Cell* 80, 828-844 (2020).
3. Kawai T, Kayama K, Tatsumi S, Akter S, Miyawaki N, Okochi Y, Abe M, Sakimura K, Yamamoto H, Kihara S, and **Okamura Y**. Regulation of hepatic oxidative stress by voltage-gated proton channels (Hv1/VSOP) in Kupffer cells and its potential relationship with glucose metabolism. *FASEB J.* 32, 15805-15821 (2020).
4. Okochi Y, Umemoto E, and **Okamura Y**. Hv1/VSOP regulates neutrophil directional migration and ERK activity by tuning ROS production. *J. Leukoc. Biol.* 107, 819-831 (2020).
5. **Kurihara H**, Suhara Y, Mimura I, and Golbuu Y. Potential Acclimatization and Adaptive Responses of Adult and Trans-Generation Coral Larvae From a Naturally Acidified Habitat. *Front. Mar. Sci.* 7, 581160 (2020).
6. Huang Y, Jin F, **Funato Y**, Xu Z, Zhu W, Wang J, Sun M, Zhao Y, Yu Y, Miki H, and Hattori M. Structural basis for the Mg<sup>2+</sup> recognition and regulation of the CorC Mg<sup>2+</sup> transporter. *Science Advances* 7, eabe6140 (2021).
7. Nakao A, Matsunaga Y, Hayashida K, and **Takahashi N**. Role of Oxidative Stress and Ca<sup>2+</sup> Signaling in Psychiatric Disorders. *Front. Cell Dev. Biol.* 9, 615569 (2021).
8. **Funato Y**, Yamazaki D, Okuzaki D, Yamamoto N, and Miki H. Importance of the renal ion channel TRPM6 in the circadian secretion of renin to raise blood pressure. *Nature Commun.* 12, 3683 (2021).
9. Tsutsui H, Mizutani N, and **Okamura Y**. Engineering voltage sensing phosphatase (VSP). *Methods Enzymol.* 654, 85-114 (2021).
10. Kawai T, Hashimoto M, Eguchi N, Nishino JM, Jinno Y, Mori-Kreiner R, Aspaker M, Chiba D, Ohtsuka Y, Kawanabe A, Nishino AS, and **Okamura Y**. Heterologous functional expression of

ascidian Nav1 channels and close relationship with the evolutionary ancestor of vertebrate Nav channels. *J. Biol. Chem.* 296, 100783 (2021).

11. Listiawati V and **Kurihara H**. Ocean warming and acidification modify top-down and bottom-up control in a tropical seagrass ecosystem. *Sci. Rep.* 11, 13605 (2021).
12. **Kurihara H**, Watanabe A, Tsugi A, Mimura I, Hongo C, Kawai T, Reimer JD, Kimoto K, Gouezo M, Golbuu Y. Potential local adaptation of corals at acidified and warmed Nikko Bay, Palau. *Sci. Rep.* 11, 11192 (2021).
13. Kawai T and **Okamura Y**. Spotlight on the Binding Affinity of Ion Channels for Phosphoinositides: From the Study of Sperm Flagellum. *Front. Physiol.* 13, 834180 (2022).
14. Kida T, **Takahashi N**, Mori MX, Sun JH, Oota H, Nishino K, Okauchi T, Ochi Y, Kano D, Tateishi U, Watanabe Y, Cui Y, Mori Y, and Doi H. *N*-Methylamide-structured SB366791 derivatives with high TRPV1 antagonistic activity: toward PET radiotracers to visualize TRPV1. *RSC Medicinal Chemistry* 13, 1197-1204 (2022).
15. Mizutani N, Kawanabe A, Jinno Y, Narita H, Yonezawa T, Nakagawa A, and **Okamura Y**. Interaction between S4 and the phosphatase domain mediates electrochemical coupling in voltage-sensing phosphatase (VSP). *Proc Natl Acad Sci USA* 119, e2200364119 (2022).
16. **Oginuma M**, Nishida M, Ohmura-Adachi T, Abe K, Ogamino S, Mogi C, Matsui H, and Ishitani T. Rapid reverse genetics systems for *Nothobranchius furzeri*, a suitable model organism to study vertebrate aging. *Sci. Rep.* 12, 11628 (2022).

#### 学会発表

1. **Nobuaki Takahashi**. Oxidative Stress Defense Programs in Cancer. Cancer Program Meeting at Broad Institute of MIT in USA (2020). [Invited]
2. **Nobuaki Takahashi**. Oxidative Stress Defense in Cancer. Smart Aging Research Center at Tohoku University (2021). [Invited]
3. **Nobuaki Takahashi**. Molecular evolutionary study reveals TRPA1 channel as the hypoxic stress sensor that regulates blood supply to the fetus in maternal anemia. 78th IRCMS seminar at Kumamoto University (2022). [Invited]
4. **高橋重成**. がん細胞による酸化ストレス適応戦略. 臨床X工学 (化学) 異分野交流会 京都大学 (2022). [招待講演]
5. **高橋重成**. pH ストレス・酸化ストレスの連関. 第 94 回 日本生化学会大会 (2022). [招待講演]
6. **高橋重成**. 腫瘍内 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> イメージングにより明らかになった新規がん酸化ストレス防御機構. 第 16 回日本分子イメージング学会総会・学術集会 (2022). [招待講演]
7. **高橋重成**. 腫瘍内 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> イメージングにより明らかになった新規がん酸化ストレス防御機構. 第 31 回 日本がん転移学会学術集会・総会 (2022). [招待講演]
8. **Nobuaki Takahashi**. Oxidative Stress Defense Programs in Cancer. Redox week at Sendai (2022). [Invited]
9. **Nobuaki Takahashi**. Oxidative Stress Defense Programs in Cancer. 第 96 回日本薬理学会年会・第 43 回日本臨床薬理学会学術総会 (2022). [招待講演]
10. **Nobuaki Takahashi**. Oxidative Stress Defense Programs in Cancer. ION CHANNELS &

## 産業財産権

該当せず

## その他

上記の実績以外にも、本領域発足に伴い得られた成果がいくつか存在する。第一に、これまで隔たりが大きかった生理・医学と海洋生物・進化学を繋ぐ土台を構築した点である。未来型研究体系として本連携の必要性は明白かつ机上で容易に描くことができるが、実際に運営してみると常識・考え方が想像以上に異なり苦難の連続であった。しかし科学という共通言語を軸に、最終的には「絆」とも言える見事な関係性を築き上げた。例えば、高橋・栗原の強固な連携により、これまで不可能とされていたユビエダハマサンゴからの RNA 抽出を 1 年以上の試行錯誤を経て成功し、RNA-seq 等の大規模解析を可能にした。また岡村・久保田の連携で有孔虫から Hv1 のクローニング・機能評価を達成し、現在生育に与える影響を調査中である。第二に、アウトリーチ活動、特に未来を担う子供達に向けた啓蒙活動を精力的に行った点である。国立科学博物館での市民向け講座 [参加人数：現地・オンライン合わせて約 300 名 (内、高校生以下約 50 名)]、またその際に交流した私立中学高等学校に出向き高橋・久保田が行った公開授業、生理学会大会にて「第 100 回記念シンポジウム」という冠を賜り開催したシンポジウムなどがあげられる。