

平成28年度 新学術領域研究（研究領域提案型）中間評価結果（所見）

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・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 (O<sub>2</sub>) は好気性生物の生命維持に必須の物質である。近年、この酸素の一面的な理解を超えて、「生体内における多様な酸素環境」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、生体内に様々なレベルで形成される低酸素環境とその生理的役割である。個体レベルにおいては、酸素不足による障害が生存を脅かさぬよう、酸素供給の増加が誘導されることがよく知られてきた。しかし、低酸素環境自身がむしろ積極的な意義を有している知見が示されつつあり、酸素に対するこれまでの先入観が覆されようとしている。第二の観点は、酸素を起源とする活性酸素種 (ROS) や親電子分子種が、酸素の下流でシグナル分子として果たす役割である。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。しかし、それらが関与す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 <i>in vivo</i> 系全体の視点から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、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、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、能動的に活用され、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制御機構と意義を解明すべく、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、酸素センシング機構、最適な低酸素環境の設定に関与する造血制御・エネルギー代謝スイッチング機構、低酸素環境で生息するハダカデバネズミの iPS 細胞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・伝達する機構を追究し、システイン残基の酸化・親電子物質付加反応に可逆性 (動的な性質) を付与するポリスルフィド鎖修飾を、多くのタンパク質が恒常的に受けることを示した (A02)。また、生体機能の最適化における ROS シグナルの役割に関しては、酸素から ROS を生成する NADPH オキシダーゼの活性化機構と植物の花粉管成長と自然免疫の制御、ROS センサー-PRL タンパク質による細胞内 Mg<sup>2+</sup>恒常性調節を介した細胞増殖と上皮系物質ベクトル輸送等を明らかにした (A02)。さらに、生体内酸素環境や ROS シグナルを可視化・操作することを目指し、体深部 <i>in vivo</i> での ROS 検出を可能とする生物発光法、イリジウム錯体型の酸素プローブ、ROS 等の摂動型放出化合物を開発した (A03)。以上の成果に加え、国際共同研究及びネットワーク構築の推進により、酸素生物学の確立に向けた領域計画を着実に前進させた。</p>		

<p>科学研究費補助金審査委員会における所見</p>	<p>A (研究領域の設定目的に照らして、期待どおりの進展が認められる)</p>
	<p>本研究領域の設定目的に向かい、低酸素環境における生体応答と、酸素および酸素由来の活性酸素種 (ROS)・親電子分子のもつシグナル分子としての役割の解明、さらにはこれら分子種の可視化技術の開発のための研究は全般に着実に進展しており、特に TRP チャンネルや赤血球産生制御系の研究、局所酸素濃度の可視化技術の開発等、期待以上の発見や進展も見られるなど、低酸素と ROS を軸にケミカルバイオロジーの手法を活用しながら酸素生物学という領域を創成しようとする狙いは順調に達成されつつあると評価できる。</p> <p>一方、本研究領域の目標達成のためには、組織内酸素濃度を正しく測定し、酸素濃度の生体への影響を定量的に解析することが必要である。本研究領域で導入した装置の積極的な活用を図るとともに、公募研究との連携を深め、研究領域全体として世界をリードする新しい概念の確立に向けた研究が展開されることを今後期待する。</p>