

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和元年9月2日現在

機関番号：14301

研究種目：国際共同研究加速基金（国際活動支援班）

研究期間：2015～2018

課題番号：15K21759

研究課題名（和文）国際ネットワークを基盤とする酸素生物学の推進

研究課題名（英文）Promotion of oxygen biology on the basis of international networks

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） 44,700,000円

研究成果の概要（和文）：国際活動支援班は、二つの観点からの成果を達成した。まず、研究成果の国際的認知の強化と、個別的な共同研究の波及的な発展の基盤となりうる国際ネットワークを構築した。第二に、個別的な国際共同研究を支援した。前者では、酸素生物分野をリードする研究者による総説特集号「Oxygen Physiology: sensors and ion channels」を、Pflugers Archiv. - European Journal of Physiology を出版した（平成28年1月号）。後者では、ヨーロッパ、北米、アジア等の大学・研究所との共同研究を展開し、成果を論文として発表した。

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、組織を有機的に編成しなければ、相互連携が取りにくい分散的状况にあった。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、国際活動支援班を介した本領域での異分野の世界的な統合・再構築は、世界における学術レベルと日本のプレゼンスを格段に向上・強化する。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世界中から集結することは、人材育成に結実する。

研究成果の概要（英文）：Our innovative area "Oxygen Biology" was able to make significant accomplishments in two different aspects. The first is to establish international networks, which form bases to enhance the recognition of our research accomplishments. More specifically, we edited a special issue "Oxygen Physiology: sensors and ion channels" (January issue of 2015), in which leaders of the field including members of our innovative area "Oxygen Biology" contributed reviews, for Pflugers Archiv. - European Journal of Physiology, the internationally recognized journal in the field of physiology. The second is the support to individual international collaborations, which were carried out among members of the innovative area together and the laboratories in universities and research institutes in Europe, north America, and Asia. Obtained data were summarized and published as papers in international journals.

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

国際的に著しく競争的な状況にある当該領域は、日本人研究者の貢献が顕著である。本領域に関連する個別的な研究成果に関しても、山本、伊東らのCys含有タンパクのROS・親電子物質センサーとしての役割の発見を始めとして、酸素センサーTRPチャンネル(森)、イオウシグナル分子 polysulfide(赤池)、腎エリスロポエチン産生細胞であるREP細胞(山本)等の発見は全て、世界に先駆けた日本(本領域の班員)独自の成果である。しかし、独創的な概念や発見が国際的な認知を獲得するのは、必ずしも容易なプロセスではなく、国際的なネットワーク活動の中で系統的に広めることが枢要である。我が国発の独創的研究が新学術領域研究の国際活動支援班による組織的な支援により勢いを増し、それらが世界を牽引する卓越した研究成果であるという認知に繋がる。一方、班員構成が示すように、当該領域は大きく変化、拡大しており、組織を有機的に編成しなければ、相互連携が取りにくい分散状況にある。日本に限らず世界的にも、低酸素研究の分野とROS・親電子分子種の分野(その中でも活性種ごとの研究グループ)が分離的にコミュニティを形成しており、それらの中でほとんど連携がなかったことも事実である。そこで、国際活動支援班を介して、当該領域における異分野の世界的な統合・再構築を引き起こし、世界における学術レベルと日本のプレゼンスを向上・強化させることを目指す。また、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世界中から集結させ、国際的な人材育成にも結実させる。

3. 研究の方法

本領域の国際活動支援班が採用する戦略は、二つの大きな枠組みよりなる。まず一つ目が、研究成果の国際的認知の強化と、個別的な共同研究の波及的な発展の基盤となりうる国際ネットワークの構築である。二つ目が、個別的な国際共同研究の支援であり、これには既存の共同研究の発展、強化、及び領域内公募による新たな共同研究が含まれる。前者の枠組みを実際に担うのが、国際ネットワーク構築委員会であり、後者の枠組みを担うのが国際共同研究推進委員会及び研究派遣企画・実行委員会である。

国際ネットワーク構築は、あくまでも新学術領域研究「酸素生物学」が中心役割(付随的な役割でなく)を担えるネットワークづくりを目指す。二つのルートからなる。第一のルートが、ヨーロッパを代表する生理学分野の国際誌、Pflügers Archiv-European Journal of Physiologyであり、第二のルートが、体内低酸素環境と心臓・腎臓機能との連関の解明を目指したヨーロッパ、日本、オセアニアの有力大学の研究コンソーシアム、Cardio Renal Paradigms Elucidated through an International Exchange Scheme (CARPEDIEM)である。第一のPflügers Archivのルートにおいては、Executive Editorでもある森が中心になって展開する。この二つのネットワークを基盤に、また、山本、赤池のROS・親電子物質研究のネットワークをフル活用し、他諸外国、特に、米国等へのネットワーク展開を狙う。この分野は韓国や中国を含むアジア諸国の発展も著しいことから、同様に、本領域班員のROS・親電子物質研究のネットワークをフル活用し、国際ネットワークの拡張を狙う。

個別的な国際共同研究の実行、支援においては、高い成果をあげてきた既存の共同研究が基盤となる。また、構築されたネットワークの中から得られた情報を基に精密な動向分析を行い、それを新学術領域の、或いは国際ネットワークにおける活動にフィードバックさせる。それを踏まえて、新たな国際共同研究を領域内より公募により選抜し、それに対する支援を推進する。

このように、本領域の国際活動支援班が採用する戦略においては、単に個別的な研究成果を達成し、その評価を他人まかせにするのではなく、代表的な国際誌の総説での論説による研究成果の評価、意義付けと、研究コンソーシアムの中での浸透を積極的に図る。究極的には、酸素生物学分野のみならず生物学全般及び境界分野において、「酸素リモデリング」概念の広い認知と確立を可能にするネットワークの構築と国際共同研究の実行を推進する。

4. 研究成果

本新学術領域研究の基本概念である「酸素リモデリング」の国際的な認識と普及ため、酸素生物分野をリードする研究者による総説特集号「Oxygen Physiology: sensors and ion channels」を、森が Executive Editor を務める *Pflügers Arch. - European Journal of Physiology* において編集した(平成 28 年 1 月号)。本特集号においては、森が Editorial に加えて、個別的に、低酸素センサーチャネル TRPA1、TRPM7 の機能・分布を基に、酸素センシング機構が生体内に広く分布していることを論じる総説を、井上、武田と執筆した。また、山本が鈴木とともに腎臓の REP 細胞により産生されるエリスロポエチンが担う、システミックな酸素恒常性の制御について執筆した。以上は森班、及び山本班の個別的な業績であるとともに、総括班・国際支援班の重要な業績でもある。

酸素生物学の国際的共同研究のネットワークは拡大しつつある。その中でも特筆すべきものとして、酸素センサー機構と呼吸調節(急性の酸素適応)、REP 細胞が産生を司るエリスロポエチンを介した造血系の調節(緩徐な酸素適応)、タンパク質の Cys 残基へのイオウ多量体の付加等に関する研究のネットワークが、本領域を拠点として大きく発展している。主要な国際共同研究の相手国としては、インド、スウェーデン、スペイン、ハンガリー、フランス、米国、マレーシアを上げることができ、大学のみならず国立研究所など多様な研究施設との共同研究が推進された。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 27 件)

1) Marutani E, Yamada M, Ida T, Tokuda K, Ikeda K, Kai S, Shirozu K, Hayashida K, Kosugi S, Hanaoka K, Kaneki M, Akaike T & Ichinose F.

Thiosulfate mediates cytoprotective effects of hydrogen sulfide against neuronal ischemia. *J. Am. Heart Assoc.* 4, e002125 (2015). doi: 10.1161/JAHA.115.002125.

2) Suzuki N & Yamamoto M.

Roles of renal erythropoietin-producing (REP) cells in the maintenance of systemic oxygen homeostasis.

Pflügers Arch. - Eur. J. Physiol. 468, 3-12 (2016). doi 10.1007/s00424-015-1740-2.

3) Mori Y, Takahashi N, Polat OK, Kurokawa T, Takeda N & Inoue M.

Redox-sensitive transient receptor potential channels in oxygen sensing and adaptation.

Pflügers Arch. - Eur. J. Physiol. 468, 85-97 (2016). doi: 10.1007/s00424-015-1716-2).

4) Mori Y, Takahashi N, Ogawa N & Gudermann T.

Oxygen physiology: sensors and ion channels.

Pflügers Arch. - Eur. J. Physiol. 468, 1-2 (2016). (doi: 10.1007/s00424-015-1762-9)

(Editorial for the Special Issue "Oxygen physiology: sensors and ion channels" guest-edited by Mori Y & Gudermann as executive editors)

5) Taguchi K, Takaku M, Egner PA, Morita M, Kaneko T, Mashimo T, Kensler TW & Yamamoto M.

Generation of a new model rat: Nrf2 knockout rats are sensitive to aflatoxin B1.

Toxicity. Toxicol. Sci. 152, 40-52 (2016).

6) Suzuki N, Gradin K, Poellinger L & Yamamoto M.

Regulation of hypoxia-inducible gene expression after HIF activation.

Exp. Cell Res. pii: S0014-4827, 30120-30129 (2017).

7) Yu L, Takai J, Otsuki A, Katsuoka F, Suzuki M, Katayama S, Nezu M, Engel JD, Moriguchi T & Yamamoto M.

Derepression of the DNA methylation machinery of the Gata1 gene triggers the differentiation cue for erythropoiesis.

Mol. Cell. Biol. 37; pii: e00592-16 (2017).

8) Sunggip C, Nishimura A, Shimoda K, Numaga-Tomita T, Tsuda M & Nishida M.

Purinergic P2Y6 receptors: A new therapeutic target of age-dependent hypertension.

Pharmacol. Res. 120, 51-59 (2017).

9) Goodwin J, Neugent ML, Lee SY, Choe JH, Choi H, Jenkins DMR, Ruthenborg RJ, Robinson MW, Jeong JY, Wake M, Abe H, Takeda N, Endo H, Inoue M, Xuan Z, Yoo H, Chen M, Ahn JM, Minna JD, Helke KL, Singh PK, Shackelford DB & Kim JW.

Distinct metabolic phenotypes within non-small cell 1 lung cancer define selective vulnerability to glycolytic inhibition of lung squamous cell carcinoma.

- Nature Commun.* 8, 15503 (2017). doi: 10.1038/ncomms15503.
- 10) Krzywinska E, Kantari-Mimoun C, Kerdiles Y, Sobacki M, Isagawa T, Gotthardt D, Castells M, Haubold J, Millien C, Viel T, Tavitian B, Takeda N, Fandrey J, Vivier E, Sexl V and Stockmann C.
Loss of HIF-1 α in natural killer cells inhibits tumour growth by stimulating non-productive angiogenesis
Nature Commun. 8, 1597 (2017). doi: 10.1038/s41467-017-01599-w.
- 11) Phosri S, Arieyawong A, Boonrukchai K, Parichatikanond W, Nishimura A, Nishida M & Mangmool S.
Stimulation of adenosine A_{2B} receptor inhibits endothelin-1-induced cardiac fibroblast proliferation and α -smooth muscle actin synthesis through the cAMP/Epac/PI3K/Akt-signaling pathway.
Front. Pharmacol. 8, 428 (2017). doi: 10.3389/fphar.2017.00428.
- 12) Sunggip C, Nishimura A, Shimoda K, Numaga-Tomita T, Tsuda M & Nishida M.
Purinergic P2Y₆ receptors: a new therapeutic target of age-dependent hypertension.
Pharmacol. Res. 120, 51-59 (2017). doi: 10.1016/j.phrs.2017.03.013.
- 13) Nishimura A, Sunggip C, Oda S, Numaga-Tomita T, Tsuda M & Nishida M.
Purinergic P2Y receptors: Molecular diversity and implications for treatment of cardiovascular diseases.
Pharmacol. Ther. pii: S0163-7258(17)30158-4 (2017).
doi: 10.1016/j.pharmthera.2017.06.010.
- 14) Numaga-Tomita T, Oda S, Shimauchi T, Nishimura A, Mangmool S & Nishida M. TRPC3 channels in cardiac fibrosis.
Front. Cardiovasc. Med. 4, 56 (2017). doi: 10.3389/fcvm.2017.00056.
- 15) Okuno H, Ieda N, Hotta Y, Kawaguchi K, 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).
- 16) Suzuki N, Gradin K, Poellinger L & Yamamoto M.
Regulation of hypoxia-inducible gene expression after HIF activation.
Exp. Cell. Res. 356, 182-186 (2017).
- 17) Álvarez L, Bianco CL, Toscano JP, Lin J, Akaike T & Fukuto J.
The chemical biology of hydropersulfides and related species: possible roles in cellular protection and redox signaling.
Antioxid. Redox Signal. 27, 622-633(2017). doi: 10.1089/ars.2017.7081.
- 18) 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.
Nat Commun. 8, 1177 (2017). doi: 10.1038/s41467-017-01311-y.
- 19) Suzuki N, Vojnovic N, Lee KL, Yang H, Gradin K & Poellinger L.
HIF-dependent and reversible nucleosome disassembly in hypoxia-inducible gene promoters.
Exp. Cell. Res. 366, 181-191 (2018).
- 20) Heppner DE, Hristova M, Ida T, Mijuskovic A, Dustin CM, Bogdándi V, Fukuto JM, Dick TP, Nagy P, Li J, Akaike T & van der Vliet A.
Cysteine perthiosulfenic acid (Cys-SSOH): a novel intermediate in thiol-based redox signaling?
Redox Biol. 14, 379-385 (2018). doi: 10.1016/j.redox.2017.10.006.
- 21) Ezeriņa D, Takano Y, Hanaoka K, Urano Y & Dick TP.
N-Acetyl cysteine functions as a fast-acting antioxidant by triggering intracellular H₂S and sulfane sulfur production
Cell Chem. Biol. 25, 447-459.e4 (2018). doi: 10.1016/j.chembiol.2018.01.011.
- 22) Takahashi N, Chen HY, Harris IS, Stover DG, Selfors LM, Bronson RT, Deraedt T, Cichowski K, Welm AL, Mori Y, Mills GB & Brugge JS.
Cancer cells co-opt the neuronal redox-sensing channel TRPA1 to promote oxidative-stress tolerance.
Cancer Cell 33, 985-1003 (2018). doi: 10.1016/j.ccell.2018.05.001.
- 23) Prolonged stimulation of β_2 -adrenergic receptor with β_2 -agonists impairs insulin actions in H9c2 cells.
Parichatikanond W, Nishimura A, Nishida M & Mangmool S.
J. Pharmacol. Sci. 138, 184-191 (2018). doi: 10.1016/j.jphs.2018.09.007.
- 24) TRPC5-eNOS axis negatively regulates ATP-induced cardiomyocyte hypertrophy.

Sunggip C, Shimoda K, Oda S, Tanaka T, Nishiyama K, Mangmool S, Nishimura A, Numaga-Tomita T & Nishida M.

Front. Pharmacol. 9, 523 (2018). doi: 10.3389/fphar.2018.00523.

25) Biological hydropersulfides and related polysulfides - a new concept and perspective in redox biology.

Fukuto JM, Ignarro LJ, Nagy P, Wink DA, Kevil CG, Feelisch M, Cortese-Krott MM, Bianco CL, Kumagai Y, Hobbs AJ, Lin J, Ida T & Akaike T.

FEBS Lett. 592, 2140-2152 (2018). doi: 10.1002/1873-3468.13090.

26) The reaction of hydrogen sulfide with disulfides: formation of a stable trisulfide and implications for biological systems.

Bianco CL, Akaike T, Ida T, Nagy P, Bogdandi V, Toscano JP, Kumagai Y, Henderson CF, Goddu RN, Lin J & Fukuto JM.

Br. J. Pharmacol. 176, 671-683 (2019). doi: 10.1111/bph.14372.

27) Polysulfide stabilization by tyrosine and hydroxyphenyl-containing derivatives that is important for a reactive sulfur metabolomics analysis.

Hamid HA, Tanaka A, Ida T, Nishimura A, Matsunaga T, Fujii S, Morita M, Sawa T, Fukuto JM, Nagy P, Tsutsumi R, Motohashi H, Ihara H & Akaike T.

Redox Biol. 21, 101096 (2019). doi: 10.1016/j.redox.2019.101096.

〔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:武田 憲彦

ローマ字氏名: (TAKEDA, norihiko)

所属研究機関名:東京大学

部局名:医学部

職名:助教

研究者番号(8桁):40422307

研究分担者氏名:井上 正宏

ローマ字氏名: (INOUE, masahiro)

所属研究機関名:京都大学

部局名:大学院医学研究科

職名:特定教授

研究者番号(8桁):10342990

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:西田 基宏

ローマ字氏名: (NISHIDA, motorhiro)

所属研究機関名:大学共同利用機関法人自然科学研究機構(岡崎共通研究施設)

部局名: 岡崎統合バイオサイエンスセンター
職名: 教授
研究者番号(8桁): 90342641

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: 三木 裕明
ローマ字氏名: (MIKI, hiroaki)

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)