

【新学術領域研究（研究領域提案型）】

生物系



研究領域名 酸素を基軸とする生命の新たな統合的理解

京都大学・大学院地球環境学堂・教授 **もり やすお**
森 泰生

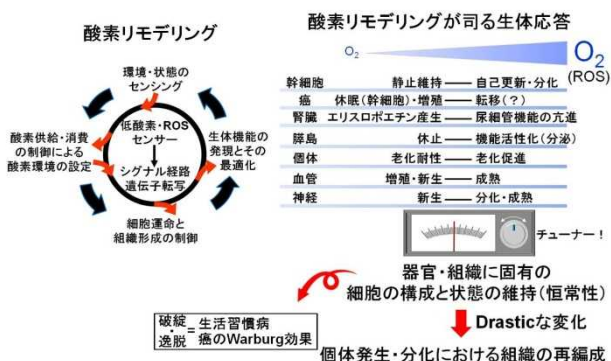
研究課題番号：26111001 研究者番号：80212265

【本領域の目的】

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が、生体内に様々なレベルで形成される低酸素環境である。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。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る。第二の観点が、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ている。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の視点からの機構的理解はなされていない。

本領域は上述の背景を進展させ、「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」、即ち、生体の「酸素リモデリング（remodeling）」という独自の概念に立脚し、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され、どのような機構を通して機能の最適化に能動的に活用されるかを、エネルギー代謝、ROSシグナル等に着目し、多面的なアプローチにより解明する。



新たな酸素生物学概念：酸素リモデリング

【本領域の内容】

本領域では、次の3つの研究項目（A01～A03）により組織的で機動力のある研究を推進する。

A01は生体内低酸素環境の形成・感知機構と意義を、エネルギー代謝等の観点から探究する。特

に、プロリンヒドロキシ化酵素（PHD）とその他未知のヒドロキシ化酵素により制御される転写調節因子 Hypoxia-inducible factor や TRP チャンネル等、低酸素エフェクター群を探索・追究し、それらを介した急性の或は緩徐な生体応答・病態細胞機能調節機構を解明する。

A02では、酸素が誘導するシグナル経路において、ROS、活性窒素・硫黄種等が仲介する素過程に可逆性を付与する仕組みを解明し、どのように組織・細胞が酸素リモデリングを介して低酸素環境を活用し、機能を最適化するかを追究する。

A03は *in vivo* を指向した低酸素環境、ROS、活性窒素・硫黄種、親電子分子種等の *in vivo* 可視化解析技術を開発し、A01とA02における方法的基盤を構築する。

【期待される成果と意義】

異分野の先端的融合研究により新たな学術分野である「酸素生物学」が確立し、世界を牽引する独創的な研究成果に繋がると期待出来る。また、本領域での異分野の統合・再構築が、学術レベルの格段の向上・強化を可能にし、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集結することは、人材育成にも結実する。さらに本領域では、低酸素環境や ROS 等活性分子種の作用機構を解明することで、その制御異常がもたらす生活習慣病、感染・炎症、老化、発癌、神経変性疾患、心不全などの病態解明と抗酸化的な予防対策、治療戦略が可能になる。これらの成果は、少子高齢化の急速な進行や地球レベルでの環境変化への人類の適応等、我が国が抱える難題の克服のために寄与することが期待出来る。

【キーワード】

酸素リモデリング：生体内において、組織・器官とその構成細胞が、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概念。

【研究期間と研究経費】

平成26年度～30年度
1,176,200千円



**Title of Project : Oxygen biology: a new criterion
for integrated understanding of life**

Yasuo Mori
(Kyoto University, Hall of Global Environmental Studies,
Professor)

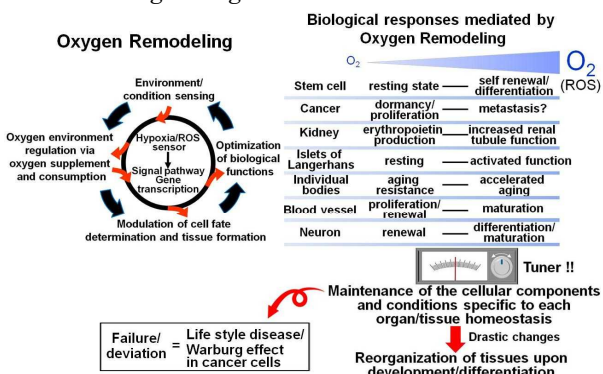
Research Project Number : 26111001 Researcher Number : 80212265

【Purpose of the Research Project】

Molecular oxygen (O₂) is indispensable for aerobic organisms. From the perspective beyond the classical understanding of O₂, a new biology field “oxygen biology” is emerging.

The first novel point of view in oxygen biology is the significance of the different levels of hypoxia inside the bodies. It is known that O₂ supply is increased under hypoxic conditions to prevent damages. However, recent studies show that the internal hypoxic environment has physiological significance, overturning the preconceptions of O₂. The second point is the role of O₂ and reactive oxygen species (ROS) and electrophiles as signaling molecules. New O₂-originating species have been identified, but their biological insights are still limited and not investigated for systems as a whole within a specific internal O₂ environment.

Based on our unprecedented concept “oxygen remodeling” that cells actively regulate O₂ concentration to the optimal range according to their needs, this project will aim to unveil how cells sense, respond and utilize the O₂ environment, by focusing on energy metabolism and ROS signaling.



**Nobel concept of oxygen biology: “Oxygen Remodeling”
【Content of the Research Project】**

This research project will be coordinated and conducted based on the specific aims A01-A03.

A01 aims to clarify the mechanisms by which hypoxic environments *in vivo* are detected and formed from the perspective of energy metabolism. Specifically, hypoxia effectors such as Hypoxia-inducible factors regulated by prolyl

hydroxylases/unknown hydroxylases will be identified, to reveal the acute and chronic regulatory systems in the cells and tissues.

A02 studies the mechanism of how ROS, reactive nitrogen/sulfur species (RNS/RSS) mediate and confer reversibility to elementary processes in the signaling pathways evoked by O₂, to elucidate active utilization of hypoxic environments in oxygen remodeling for the optimization of functions of tissues and cells.

A03 will develop novel *in vivo* imaging techniques to visualize hypoxia and electrophilic reactive species, to secure the methodological basis to conduct A01 and A02.

【Expected Research Achievements and Scientific Significance】

The new field “oxygen biology” established by the fusion of leading-edge researches will bring forth world-leading achievements. Also, this project will integrate and restructure different research fields to significantly improve the overall levels of academia. Furthermore, scientists from various generations gathering at the common platform of oxygen biology will facilitate cultivation of the next generation.

This project will help to prevent and develop treatments of lifestyle-related diseases, cancer, aging, inflammation, caused by the deviation of O₂ and ROS signals. These developments will contribute to solving critical social problems in super-aging society and adaptation of our life to the changes of global environment.

【Key Words】

Oxygen remodeling: the concept that the cells actively control O₂ concentration to be in the optimal range according to their needs.

【Term of Project】 FY2014-2018

【Budget Allocation】 1,176,200 Thousand Yen