

【学術変革領域研究 (A)】

pH応答生物学の確立

	研究代表者	国立研究開発法人理化学研究所・開拓研究所 (PRI)/生命機能科学研究センター・理研ECL研究チームリーダー 荻沼 政之 (おぎぬま まさゆき)	研究者番号: 50825966
	研究課題情報	課題番号: 25A304 キーワード: pH、ストレス応答、シグナル、重炭酸イオン	研究期間: 2025年度～2029年度

なぜこの研究を行おうと思ったのか (研究の背景・目的)

●研究の全体像

pHは生命活動に深く影響を及ぼす、最も根幹的な化学パラメータの一つである。これまでの生命科学では、「細胞質内のpHは不変で安定している」という前提のもと研究が進められてきた。しかし近年、技術の進展や新たな知見により、細胞質pHは環境変化によって常に変動のリスクにさらされており、生物がそれに応答・適応していること、さらには細胞自身が能動的にpHを変化させて生命活動の制御に利用していることが明らかになりつつある。たとえば、大気中のCO₂濃度が変化すると、水に溶けて生じる酸の量が変化し、環境のpHも大きく変動する。この変動は細胞内のpHにも波及する。加えて、細胞自身の代謝によっても酸が産生されるため、細胞内pHはつねに変動しやすい。実際、代謝異常を呈するがん細胞や、恒常性が低下した老化細胞では、pHの異常がしばしば観察される。このように、pHの変化は生物にとつて不可避の課題であり、生物はその変化に応答・適応する仕組みを進化の過程で獲得してきたと考えられる。近年では、pHの変化を単なるストレスではなく、生命活動を調整するシグナルとして積極的に活用している可能性にも注目が集まっている。ただし、「細胞内pHは一定である」という従来の常識が根強かつたこともあり、この分野の研究はまだまだ発展途上にある。

本領域は、生命はpH変動に応答し適応するための根本的な仕組み「pHストレス応答機構」、さらにそれを「pHシグナル」として巧みに利用する仕組みを、進化の過程で獲得してきたという新たな視点に立つ。そして、これまで類を見ない多様な生物種・生命現象を対象にし、最先端のpH可視化・操作技術を駆使した学際的・統合的なアプローチを展開する。これにより、従来の「pHに関する概念を根底から覆し、「pH応答生物学」という新たな学術領域の創出を目指す (図1)。



図1 「pH応答生物学の確立」の全体のイメージ図

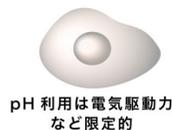
●本領域の結成経緯

本領域は、学術変革領域研究 (B) 「pH応答生物学の創成」(領域代表・高橋重成・京大)を前身とするプロジェクトである。学術変革領域研究 (B) は、「細胞質内pHは不変」という旧来の常識に疑問を持った、異なるバックグラウンドの若手研究者たちが結集して発足した。そこでは、実際に多様な生物種において細胞内pHが変動していることを実証し、それに応答するpH応答機構が存在することを明らかにした (図2)。さらに、学術変革領域研究 (B) では、本来交わる機会が少ない生理学・医学分野の研究者と、海洋生物・進化学の研究者が協働したことで、従来にはなかった新しい発想や研究の切り口が生まれた。この成果を受けて始動した学術変革領域研究 (A) では、研究対象をさらに拡張し、より多様な生物種と生命現象を取り上げるとともに、それらの研究を支えるためのpHの可視化・操作技術の革新を担う技術支援班を新たに設置した。本領域は、これらの基盤の上に、pHを軸とした全く新しい生命理解に挑む。

旧概念

これまでのpH生物学

細胞内のpHは不変

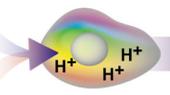


変革

新概念

pH応答生物学

細胞内pHの変動



ストレス適応
シグナル利用

図2 本領域で変革する新しいpH生物学の概念

この研究によって何をどこまで明らかにしようとしているのか

本領域では、多様な生物種と生命現象を対象に、最先端のpH可視化・操作技術を駆使して、未だ解明できていないpH応答機構の「分子レベルでの仕組み」を全容解明し、その普遍性と多様性を解き明かす (図3)。その実現に向けて、以下の3つのプロジェクトを柱として研究を展開する。これにより、pH生物学に関する従来の常識を刷新し、生命科学における新たな教科書の一章を築くことを目指す。

プロジェクト1: pHストレス応答機構 強固なpHストレス耐性を示すがん細胞を起点として、pHストレス応答を制御する分子機構の全容を明らかにする。さらに、海洋酸性化に適応した有孔虫やサンゴ、土壌のpH変動に適応した植物など、pHに強い「適応生物」を使って、pHストレスへの適応メカニズムも分子レベルで探る。これらの多角的アプローチにより、生物種を超えたpHストレス応答機構の共通原理と多様性を明らかにする。

プロジェクト2: pHシグナル機構 発生・休眠・老化・がんなど、さまざまな生命現象において能動的に形成される細胞内外のpHの「場」に着目し、それを介したpHシグナルの制御メカニズムを解明する。これにより、未だフロンティアである「pHをシグナル因子とする仕組み」が、生命現象の根幹に関わる普遍的なシグナル機構であることを実証する。さらに、生体内で最も重要なpH緩衝因子である重炭酸イオンに注目し、それによって直接調節される新たなシグナル伝達機構の解明も行う。

プロジェクト3: pH可視化・操作技術の確立 新規pHセンサーの開発により、より高精度なpH可視化技術や、光遺伝学を用いた細胞内外pHの精密な操作手法を確立する。さらに、遺伝子改変を必要としないMRIによるpH可視化や、網羅的な代謝解析を通じて細胞内の酸性・アルカリ性代謝物を特定し、従来介入が困難であった生物種や組織におけるpHの可視化を可能にする。これら最先端の技術群は、領域全体の研究を強力に加速させる基盤となる。

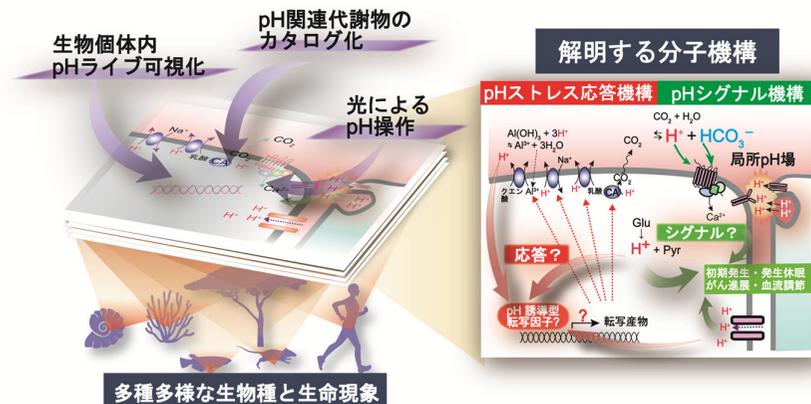


図3 本領域の重要課題

ホームページ

<https://phbiology.rcast.u-tokyo.ac.jp/>