

低酸素微小環境を活用した生体調節系の理解と生体酸素動力学の創生



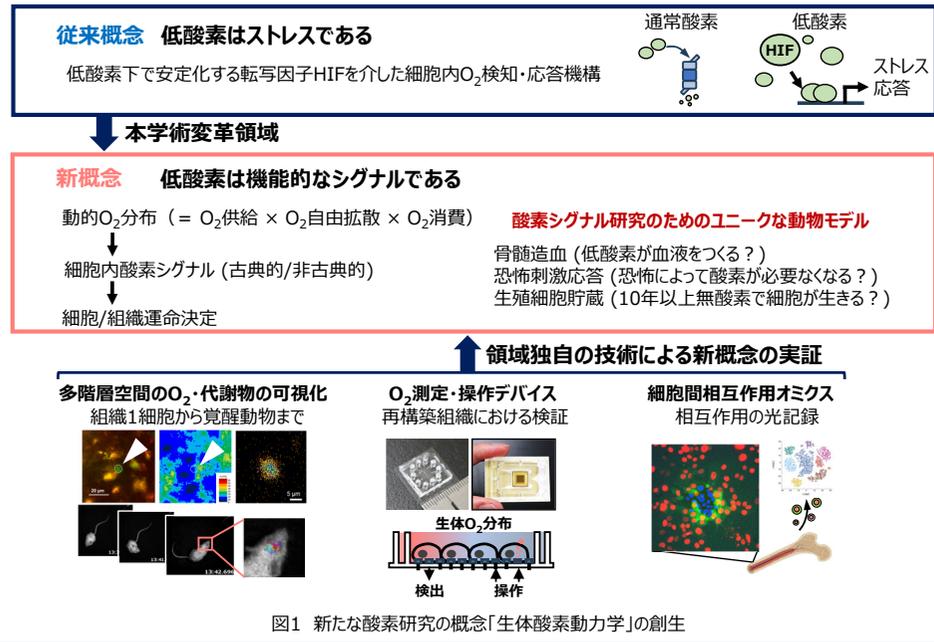
研究代表者	自治医科大学・医学部・教授	
	口丸 高弘 (くちまる たかひろ)	研究者番号: 10570591
研究課題情報	課題番号: 25B305	研究期間: 2025年度~2027年度
	キーワード: 酸素、生体微小環境、光イメージング、電気化学デバイス、1細胞オミクス	

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

酸素(O₂)の欠乏は、多くの好気生物の生命を秒単位で脅かす緊急事態である。そのため酸素の欠乏状態とは強いストレスである、と長い間単純化して捉えられてきた。この視点から、低酸素応答因子であるHIFが同定され、がんや虚血性疾患の治療標的とされるなど、基礎生物学研究から臨床研究まで大きな潮流を生み出した。一方こうした流れとは別に、体内には骨髄や脳などに生理的な低酸素環境が実は存在し、様々な生体調節における重要な非典型的なシグナルとして活用されていることが明らかになり始めている。これは低酸素をストレスとして捉える従来概念を変革し、生体調節系を制御する「酸素シグナル」として理解する必要性を示しているが、既存の体内の酸素に関連する研究アプローチには技術的な限界があり、①細胞間・臓器内の酸素分布とその変動を把握することができないこと、②酸素シグナルによる細胞内代謝変動の精緻な把握が困難であること、そして③これら現象の体外における再構築・解析系が存在せず、同定された酸素シグナルの効果の検証が難しいことが、酸素シグナルの実態を解明する上で課題となっていた。

そこで本領域では、これらの課題が足枷となってきたモデル動物研究における造血幹細胞動態、恐怖回避行動、生殖細胞貯蔵機構といった生命現象に、領域構成員独自の技術である、個体の非侵襲的光イメージングや組織環境の再構築とその操作を駆使したアプローチを試みる。これら試みを通じて、生体内のO₂動態の解明とO₂動態を利用した生体調節機構の解明を目指す「生体酸素動力学」という新たな融合学問領域を開拓する(図1)。



● 本領域で開発・実装する先端解析技術

発光生物が照らす酸素シグナル

自然界の発光生物から単離されたルシフェリン-ルシフェラーゼ発光反応(LL反応)や蛍光タンパク質を、タンパク質工学や有機化学的観点から合成的に改変することで、例えば生体組織透過性にすぐれる近赤外光を生成する人工的なホタルLL反応を開発してきた(図2)。これにセンサ機能を組み込むことで、モデル動物の生体組織における酸素シグナルの可視化に取り組む。

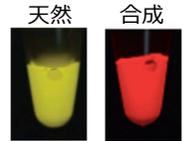


図2 近赤外ホタル発光反応

電気化学マイクロナノデバイスで検出・操作する酸素シグナル

我々はマイクロ/ナノ電極と流路を組み込んだ電気化学デバイスを開発している(図3)。これらのデバイスは、電気化学反応によりin situでリアルタイムに酸素を消費したり生成したりすることができ、細胞培養プラットフォームとして利用できる。本研究では、これらのデバイスを用いて、酸素シグナルの検証を行う。

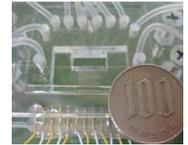


図3 電気化学マイクロナノデバイス

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、「酸素はたくさんある方が良い、という概念に反する生命現象」を解明するために、生物学、医学、工学、化学、物理学に跨る学際領域の研究者が理念と技術を共有し、一枚岩の研究グループを形成する。

研究統括A00 (口丸、田久保、伊野、後藤)

計画研究の連携を通じた成果の最大化と若手研究者の育成、外部への情報発信を促す。

計画研究A01 (田久保、小早川、後藤)

哺乳類の骨髄造血及び先天的恐怖情動応答、昆虫における超長期生殖細胞保存という3つの異なる生命現象を対象に、シグナルメディエータとしてのO₂の分布・動態をイメージングを中心に明らかにする。そして、酸素シグナル下で機能する分子機構をHIF以外の分子機構や新規分子機構の同定も含めて解明し、ナノデバイスも活用しながら体外で再構築する。これらの試みを通じて酸素シグナルの実態と分子機構を明示し、現象・臓器ごとの個別性と共通性を明らかにすることを目的とする。

計画研究A02 (口丸、木山、仲柴、山本)

近赤外生物発光反応を利用したO₂や代謝物センサを設計し、マウスの深部臓器のリアルタイムイメージングに実装する。さらに、近接細胞の蛍光標識技術によって、マウス全身組織における細胞間相互作用を細胞に光記録し、破碎組織から単離・マルチオミクス解析する実験系を構築する。これらの実験系を、A01をはじめとする領域内で展開される動物モデルの解析に応用する。

計画研究A03 (伊野、鈴木)

酸素シグナルを計測・制御できる電気化学マイクロナノデバイスを開発する。開発したデバイス上で細胞を培養することで、臓器を再現した生体模倣モデルを構築し、酸素シグナルによる細胞運命決定の意義や分子機序を究明する。また、開発したデバイスをA01をはじめとする領域内の各種in vivoアッセイにも展開し、A02との技術統合を進めながら、生体内の酸素動態と酸素シグナル破綻の理解を進める。

本領域から導出される学術的知見は、生体内における精緻な酸素分布の調節機構が、いかに低酸素環境を積極的に身体機能の制御に利用しているかを明らかにする。また、従来知られている典型的な酸素センサー以外にも、生体酸素応答に関与する新規分子メカニズムの存在を示唆するとともに、冬眠や休眠といった自然界特有の現象における酸素の意義に関しても、学術的な新展開をもたらすことが期待される。加えて、これらの知見は酸素が関与する病態メカニズムの解明やその治療法の開発、電気化学マイクロデバイスによる革新的再生医療技術、さらには人類の人工冬眠技術など、未来社会における幅広い分野への応用と貢献が見込まれる。