

## 研究テーマ「低酸素応答による細胞内エネルギー代謝制御機構の解明」

### サマリー

我々の個体・臓器を構成する細胞には、虚血などによって利用出来る酸素が限られた状況 (hypoxia)においても生き延びることが出来るように、低酸素に対する防御反応 (低酸素応答) がプログラムされている。その低酸素応答のマスターレギュレーターとも呼ばれる転写因子 HIF (hypoxia-inducible factor)は、造血・血管新生だけでなく細胞内エネルギー代謝など、低酸素環境下で必要と思われる生体反応の多くを制御しているのだが、その HIF もまたプロリン水酸化酵素 PHD によって負に制御されているため、低酸素応答のスイッチ役は PHD であるとも言える。「低酸素センサー」とも言うべき PHD を欠損させたマウスでは、正常酸素濃度下 (normoxia)においても HIF が活性化されて恒常的に低酸素応答が観察されるのだが、その「自らが低酸素と勘違いしてしまっているマウス」を用いて、低酸素応答による細胞内エネルギー代謝制御機構の全貌を、メタボローム解析を駆使して解明するという野心的なプロジェクトに取り組んでいる (医化学・末松誠研究室との共同研究)。