# 創発的研究支援事業
# 終了報告書
# 【公開版】

| | |
|---|---|
| 研究担当者 | 荻沼　政之 |
| 研究機関名 | 国立研究開発法人 理化学研究所 |
| 所属部署名 | 開拓研究所（PRI）・生命機能科学研究センター |
| 役職名 | チームディレクター |
| 研究課題名 | エネルギー代謝による組織形態形成・維持機構の解明 |
| 研究実施期間 | 2020 年 4 月 1 日～2025 年 3 月 31 日 |

## 研究成果の概要

本研究の目的は、エネルギー代謝経路におけるエネルギー産生とは異なる、生命制御に関わる全く新しい機能の解明することである。私はこれまでに、生体イメージング解析に適したゼブラフィッシュおよび、超速老化と発生休眠という特徴的な性質を併せ持つ新規モデル動物ターコイズキリフィッシュにおいて、エネルギー代謝経路の様々な代謝物を可視化するレポーターフィッシュを作製してきた。そこで本研究では、この「エネルギー代謝動態可視化解析系」を活用し、代謝物の空間的・時間的な動態を細胞レベルで可視化することで、代謝物自体が直接的に細胞に作用し、組織形成や維持に寄与する未知の生命現象の解明を試みた。

創発研究期間中、ターコイズキリフィッシュの発生休眠に関する研究を通じて、いくつかの重要な知見を得ることができた。発生休眠とは、キリフィッシュが活動できない乾季において、胚発生の途中で発生を停止し、器官構造を維持したまま最大３年間という長期間にわたり生命を保存できる現象である。まず、レポーターフィッシュを基盤とする「エネルギー代謝動態可視化解析系」を発展させ、休眠胚全体の代謝状態を細胞レベルで解析可能な高感度イメージング手法を確立した。この手法を用いた詳細解析により、休眠中の胚では体幹部組織において大きな代謝動態の変化が見られる一方で、胚体外組織では代謝動態がほとんど変化しないことを明らかにした。次に、この特徴的な代謝パターンの機能的意義を明らかにするため、私が独自開発したキリフィッシュ高速遺伝子解析法（2022 年度に発表）を用いて機能解析を実施した。その結果、休眠時の代謝変動が休眠導入および休眠維持に重要な役割を果たしていることが判明した。すなわち、胚は自発的に代謝変動を起こし、特異的な代謝パターンを形成することで休眠状態を成立・維持していることが示唆された（現在、論文準備中）。さらに、これらの代謝変動が休眠胚の細胞内においてゲル状の構造物を形成し、それが組織の維持に寄与している可能性が示された。また、休眠を制御することが知られていたホルモンについて詳細な解析を行った結果、これらのホルモンは単なる休眠誘導因子にとどまらず、発生の秩序を保ったまま胚の時間経過を調節する「クロノホルモン」としての機能を有することが明らかとなった。

これらの研究成果は、エネルギー代謝物が単なるエネルギー源ではなく、組織構築や生命活動の時間制御に関与するシグナル因子として機能していることを示すものであり、従来の生理学的枠組みに新たな視点を加えるものである。本研究の成果が高く評価され、私は 2024 年度より理研 ECL チームリーダー第１期生として研究室を主宰することとなった。さらに、2025 年度からは学術変革領域研究(A)「pH 応答生物学の確立」の領域代表に選出されるに至り、研究重複制限により創発的研究支援事

業を卒業することとなった。