

分子構造を基盤にした鉄結合タンパク質の機能解明 ～生命金属科学への展開をめざして～

○城 宜嗣（兵庫県立大院理）

Molecular Structural and Functional Studies on Iron-Related Proteins (Graduate School of Science, University of Hyogo) SHIRO, Yoshitsugu¹

鉄 Fe はすべての生物にとって必須の金属元素である。鉄は、生体内での動態、すなわち生体による鉄の吸収、膜輸送、濃度感知、貯蔵をとおして、エネルギー・物質・情報変換系で重要な働きをする多くのタンパク質・酵素の活性中心として活用されている。本講演では、鉄結合酵素の分子科学研究の例として脱窒カビの一酸化窒素還元酵素 NOR (Nitric Oxide Reductases) の構造と機能の関連を明らかにした研究成果と、ヒトにおける鉄の生体内動態の研究の一旦を紹介したい。

・脱窒カビ NOR の構造を基盤にした酵素反応機構の解明

NOR は、カビや細菌などの微生物の嫌気呼吸である脱窒過程で中間生成物として産生される細胞毒性の高い一酸化窒素 NO を亜酸化窒素 N₂O に還元的に変換し ($2\text{NO} + 2\text{H}^+ + 2\text{e}^- \rightarrow \text{N}_2\text{O} + \text{H}_2\text{O}$) 無毒化する鉄含有酵素である。脱窒カビの NOR の酵素反応中に現れる 2 つの短寿命反応中間体の Fe-NO 配位構造と電子状態を時間分解可視・赤外分光法と自由電子レーザーを活用した無損傷結晶構造解析法を活用して決定し、NO 還元反応の分子機構を提案した^{1,2}。この酵素反応の反応生成物である N₂O は温室効果ガスであり、成層圏のオゾン層破壊にも大きく関与することから、環境科学の分野にも貢献できる成果である。

・ヒトの鉄吸収に関わるタンパク質の構造と機能の解明

ヒトでは食餌中の鉄は、十二指腸上皮の腸管細胞で吸収される。その際、細胞膜上に存在する鉄還元酵素 Dcytb (Duodenal Cytochrome b) が細胞内のアスコルビン酸を使って鉄を三価から二価に還元し、その二価鉄を膜輸送タンパク質 DMT1 (Divalent Metal Transporter) が腸管細胞に吸収する。この鉄還元酵素の構造を世界で初めて明らかにし、細胞膜を横切るタンパク質分子内電子移動のメカニズムを議論した。腸管細胞内では、Dcytb と DMT1 に加えて、PCBP2、フェリチン、フェロポーチンなどのタンパク質が鉄動態に関わっているが、それらの相互関連は大きな研究課題である。

・生命金属科学への展開

これらの鉄関連タンパク質の分子レベルの研究は、「これらのタンパク質分子は、細胞内でどのように機能しているのか？それらの分子機能は細胞・個体の機能とどう関連しているのか？」などの疑問に応えるための基盤になると考えられる。この疑問は、鉄だけでなく亜鉛・銅を初めとする生体内で重要な機能を果たしている金属元素、あるいは生体にとって有毒な金属元素にも適用される。これが新学術領域「生命金属科学」の考え方である⁴。講演では、この分野の将来の展望、特に化学への大きな期待についても述べたい。

1. T. Tosha, et al. *Nat. Commun.* **8**, 1585 (2017)
2. T. Nomura, et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **118**, e2101481118 (2021)
3. M. Ganasen, et al. *Commun. Biol.* **1**: 120 (2018)
4. <https://bio-metal.org/>