

西の果てからコンニチハ！ ～分子研で生きている細胞の金属動態を探る～

さわい・ひとみ

2003年 理化学研究所 ジュニアリサーチアソシエイト

2006年 分子科学研究所 IMS フェロー

2006年～現在 理化学研究所 放射光科学研究センター 客員研究員

2007年 日本学術振興会 特別研究員

2010年 岡崎統合バイオサイエンスセンター 特任助教

2013年 兵庫県立大学大学院生命理学研究科 助教

2022年～現在 長崎大学大学院総合生産科学研究科/工学研究科 准教授

2023年～現在 LINXS Institute of Advanced Neutron and X-ray Science, Chemistry of Life, LINXS Fellow

2024年～現在 分子科学研究所 特別研究部門 准教授（クロスアポイントメント）

2024年4月より、長崎大学大学院総合生産科学研究科/工学研究科とのクロスアポイントメントの准教授として着任いたしました。2006年に博士号取得後、分子研・岡崎統合バイオサイエンスセンター（現 ExCELLS）の青野重利先生の研究室で、IMSフェロー・学振PD・特任助教として7年間お世話になりました。この頃は現在のように毎日止めどなく続く学務や教務の大きな負担もなく、分子研の素晴らしい環境で研究に没頭できる貴重な期間だったと身にしみて感じています。クロ

スアポイントメント制度のもとで、分子研の素晴らしい環境に25%だけ戻っていただけることになり、「研究者としての私」を取り戻すための好機が到来したと逸り立っております。長崎は日本本土の最西端にある僻地ではありますが、できる限り分子研に通って実験することで、分子研の「研究エキスパートの皆様」と共存共栄の関係を築きながら研究を展開していけるよう頑張ります。また長崎大学の学生達にも分子研の最先端装置を用いる実験を経験させたり、活気のある若手研究者達との交流を計ることで夢のある素敵な研究者を育てていきたいです。

さて「研究者としての私」は、生体内で重要な機能を担う「金属」の動態（吸収・感知・輸送・貯蔵などのプロセス）に興味を持って、独自の研究を進めています。ヒトは食物に含まれる金属を栄養素として取り込み、生命維持に不可欠な機能（たとえば、酸素の運搬・貯蔵、呼吸によるエネルギー産生、毒素の分解など）に利用しています。体内にとり込まれた金属は、多種多様なタンパク質を介することで、毒性をおさえつつ巧妙に利用されています。特に、生命維持に必須の遷移金属元素の中で最も生体内含有量が多い

「鉄」（ヒトでは体重1 kgあたり約70 mg）の重要性は古くから経験的に見いだされており、17世紀には西洋医学の父トーマス・シデナムはワインに鉄粉を混ぜたものを鉄欠乏性貧血の薬として処方していたようです。現在は、生体内の鉄代謝に関わるたくさんの遺伝子が同定され、主に分子細胞生物学な観点で研究が進んでいます。最近では、細胞内で過剰になった Fe^{2+} が細胞膜脂質を過酸化させることで惹起される細胞死「フェロトーシス」が発見され [Cell 149, 1060-1072 (2012)]、すべての癌や虚血性疾患の起因として医学的にも重要視されています。つまり、生体内の鉄は少なすぎても多すぎても不具合が起きるため、ちょうど良い量を維持できるよう巧妙に制御されていると考えられます。しかし、鉄の生体内動態は原子・分子レベルではほとんど理解されていないため、鉄代謝異常に対する治療法は体内に入る鉄の量を増やしたり減らしたりするだけの対処療法に限られています。このような状況で、鉄の生体内動態の制御に関わるタンパク質の構造機能相関を精密に解明できれば、それらの作用機序を直接制御できる画期的な治療薬をデザインできるかもしれません。このような背景



2024年6月23-28日にアメリカ東海岸で開催された Gordon Research Conference - Metals in Medicineにて、早速、新しい所属先である分子研/UVSORの宣伝をしてきました。

を踏まえて、私は2015年頃から栄養素としての鉄の吸収や輸送に関わる多様なタンパク質の構造機能解析に着手しました。さらに、それらのタンパク質間で、反応性の高い Fe^{2+} がどのようにして安全かつ効率よく受け渡しされているのかを解明するために、生化学・構造生物学・生物無機化学・細胞生物学の手法を組み合わせ、分子⇔細胞を双方向からつなぐような研究を展開してきました [Commun. Biol. **1**, 120 (2018); Science Sig. **11**, eaaq0825 (2018); Commun. Biol. **4**, 467 (2021)]。

生体内の鉄は、量だけではなく、酸化状態 (Fe^{2+} or Fe^{3+}) の制御も重要です。 Fe^{2+} は水溶性が高く、生物にとって利用しやすい形態ではありますが、フェントン反応の触媒となり

$\cdot\text{OH}$ (ヒドロキシラジカル) などの活性酸素を発生させてしまいます。一方で、 Fe^{3+} は水溶性も反応性も低いため、鉄を貯蔵したり、血流に乗って全身に鉄を運んだりするタンパク質の多くは Fe^{3+} を利用しています。一見、安全そうな Fe^{3+} も蓄積すると、細胞内の還元的な環境では容易に Fe^{2+} に変換され、活性酸素源となってしまいます。そのため、生きている細胞において Fe^{2+} と Fe^{3+} の分布を区別して検出できる方法があれば、それらの動態を栄養状態や細胞周期にリンクさせて追跡できると考えられます。生細胞内の Fe^{2+} を特異的に検出できる蛍光プローブは市販されているため、フェロトーシスの研究分野で活用されています。一方で、生細胞内の Fe^{3+} を特異的に (Fe^{2+} と

区別して) 検出する方法はありません。細胞を観察するだけで、 Fe^{2+} と Fe^{3+} の量や分布をきちんと確認できる方法を開発できれば、これまでは詳細に検討できなかった酸化鉄の蓄積に起因する疾病 (非アルコール性脂肪肝、欧米では深刻な鉄過剰による多臓器障害 [遺伝性ヘモクロマトーシス] など) に関わる分子メカニズムの解明に貢献できます。これを実現するためには、既存の分析方法では難しく、分子研の「研究エキスパート」特にUVSORや計算科学の皆様のお力添えが必要です。いつでも西の果てから飛んでいきますので、今後とも何卒よろしく願い申し上げます。

