

6-5 生命・錯体分子科学研究領域

生体分子機能研究部門

青 野 重 利 (教授) (2002 年 5 月 1 日着任)

A-1) 専門領域：生物無機化学

A-2) 研究課題：

- a) 新規なセンサー型転写調節因子の構造と機能に関する研究
- b) 細胞内の遷移金属イオンの恒常性維持に関するタンパク質の構造機能相関解明

A-3) 研究活動の概略と主な成果

- a) ヘム（鉄ポルフィリン錯体）およびビタミン B12（コバラミン錯体）は、代表的な遷移金属含有型補欠分子族であり、タンパク質中に存在するこれらの分子が活性中心として機能することにより、多様な生理機能を発現することはよく知られている。近年、遷移金属イオン・遷移金属含有補欠分子族の新規な生理機能として、こらが生体系におけるシグナルセンシング・シグナル伝達に関与している例が報告され、生物無機化学の新たな研究対象として大きな注目を集めている。本研究では、ビタミン B12（コバラミン）をセンサー活性中心として利用している、新規な光センサー型転写調節因子 CarH、ヘム（鉄プロトポルフィリン）分子をシグナル分子とする新規な転写調節因子 HrtR および PefR を研究対象とし、これらセンサー型転写調節因子による光・ヘム分子センシング、外部シグナル（光、ヘム分子）によるセンサー型転写調節因子の機能制御、ならびに外部シグナルに応答した遺伝子発現制御の分子機構解明を目的とした研究を行っている。
- b) 鉄、銅、コバルト等の遷移金属イオンは、必須微量元素として生物には必須のものであり、その濃度が不足した場合には欠乏症による不具合がある一方で、必要量以上の遷移金属イオンが細胞内に存在すると細胞毒性を示す。したがって、生物は細胞内の遷移金属イオン濃度を適正に維持し、その恒常性を保つために精緻な制御システムを発達させている。また、細胞内では金属イオンのみならず、ヘムや鉄硫黄クラスターといった金属イオン含有型補欠分子族についても厳密な制御システムが存在している。本研究では、このような制御系の中でも特に、鉄含有補欠分子族であるヘムの細胞内濃度制御に関わるヘム輸送タンパク質、ならびに遷移金属イオンセンサーとして機能する一連の転写調節因子を対象とし、それらの構造機能相関の解明を目的とした研究を行っている。今年度は特に、*Corynebacterium glutamicum* 中に存在するヘム取込み系を構成する一連のタンパク質（HtaA、HtaB、HmuT）の結晶構造解析に重点的に取り組み、ヘムトランスポーターにヘム分子を運搬するヘム結合タンパク質 HmuT の結晶構造解析に成功した。また、HtaA、HtaB の結晶化条件の検討を行い、全長型 HtaA および HtaA-C 末ドメインの結晶化初期条件を見出した。現在、高分解能回折データを与える良好な結晶を得るため、結晶化条件の最適化を進めている。

B-1) 学術論文

K. NAKATANI, H. ISHIKAWA, S. AONO and Y. MIZUTANI, "Identification of Essential Histidine Residues Involved in Heme Binding and Hemozoin Formation in Heme Detoxification Protein from *Plasmodium falciparum*," *Sci. Rep.* **4**, 6137 (2014).

Y. OKAMOTO, H. SAWAI, M. OGURA, T. UCHIDA, K. ISHIMORI, T. HAYASHI and S. AONO, “Heme-Binding Properties of HupD Functioning as a Substrate-Binding Protein in a Heme-Uptake ABC-Transporter System in *Listeria monocytogenes*,” *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **87**, 1140–1146 (2014).

C. KITATSUJI, M. OGURA, T. UCHIDA, K. ISHIMORI and S. AONO, “Molecular Mechanism for Heme-Mediated Inhibition of 5-Aminolevulinic Acid Synthase 1,” *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **87**, 997–1004 (2014).

B-4) 招待講演

S. AONO, “Structural Basis for the Molecular Mechanism of Dehydration Reaction Catalyzed by a Novel Heme Protein,” 225th The Electrochemical Society Meeting, Orland (U.S.A.), May 2014.

S. AONO, “Molecular Mechanisms of Signal Transduction Upon Oxygen Sensing by the Heme-Based Sensor Protein Aer2,” 8th International Conference on Porphyrins and Phthalocyanines (ICPP-8), Istanbul (Turkey), June 2014.

S. AONO, “Structural Basis for the Reaction Mechanism of Dehydration of Aldoxime Catalyzed by Aldoxime Dehydratase,” 7th Korea-Japan Seminar on Biomolecular Sciences: Experiments and Simulations, Seoul (Korea), November 2014.

N. MURAKI, Y. OKAMOTO and S. AONO, “Crystal structure of HmuT reveals heme recognition,” 7th Korea-Japan Seminar on Biomolecular Sciences: Experiments and Simulations, Seoul (Korea), November 2014.

B-7) 学会および社会的活動

学協会役員等

触媒学会生体関連触媒研究会世話人 (2002–).

日本化学会生体機能関連化学部会幹事 (2007–2014).

日本化学会東海支部常任幹事 (2009–2010).

学会の組織委員等

14th International Conference on Biological Inorganic Chemistry 組織委員会総務委員長 (2009).

The first International Symposium on Biofunctional Chemistry 組織委員 (2012).

Japan-Korea Seminar on Biomolecular Sciences—Experiments and Simulations 組織委員 (2008–2010, 2012–2014).

文部科学省，学術振興会，大学共同利用機関等の委員等

日本学術振興会特別研究員等審査会専門委員 (2005–2007).

日本学術振興会国際事業委員会書面審査員 (2005–2007).

日本学術振興会科学研究費委員会専門委員 (2010–2012, 2014).

学会誌編集委員

J. Biol. Inorg. Chem., Editorial Advisory Board (2002–2004).

Biosensors, Editorial Board (2010–).

Chemistry Letters, Section Editor (2013–).

B-8) 大学での講義，客員

奈良先端科学技術大学院大学物質創成科学研究科，「光ナノサイエンス特別講義」2014年10月24日。

B-10) 競争的資金

科研費基盤研究(B),「生体機能制御に関与する気体分子センサータンパク質の構造と機能」青野重利 (2004年–2006年).

科研費特定領域研究(公募研究)「タンパク質配位空間を利用した気体分子センシングとシグナル伝達」青野重利 (2005年–2007年).

内藤記念科学振興財団内藤記念科学奨励金(研究助成)「気体分子による生体機能制御のケミカルバイオロジー」青野重利 (2006年).

倉田記念日立科学技術財団倉田奨励金(研究助成)「一酸化炭素,一酸化窒素,酸素による遺伝子発現制御の分子機構」青野重利 (2006年).

科研費基盤研究(B),「気体分子を生理的エフェクターとする金属含有センサータンパク質の構造と機能」青野重利 (2007年–2009年).

科研費特定領域研究(公募研究)「ガス分子により駆動される新規なセンサータンパク質の機能発現機構」青野重利 (2007年–2010年).

ノバルティス科学振興財団研究奨励金,「ガス分子により駆動される生体内シグナル伝達の分子機構解明」青野重利 (2010年).

野田産業科学研究所研究助成,「ヘムをシグナル分子とする *Lactococcus lactis* における遺伝子発現制御」青野重利 (2011年).

科研費挑戦的萌芽研究,「環境汚染物質検出用の高感度蛍光プローブを装備したホーミングセルの創製」青野重利 (2011年–2012年).

科研費基盤研究(B),「ガス分子による生体機能制御に関与するセンサータンパク質の構造と機能」青野重利 (2011年–2013年).

科研費挑戦的萌芽研究,「生物の環境センシング機能を基盤とした高感度な環境汚染物質検出システムの構築」青野重利 (2013年–2014年).

C) 研究活動の課題と展望

生物は、様々な外部環境の変化に応答・対応しながら、生体内の恒常性を維持している。我々の研究グループでは、生物にとって最も重要な遷移金属イオンである鉄イオンの細胞内恒常性維持に興味をもち、細胞内の鉄イオンの恒常性維持機構解明を目的とした研究に取り組んでいる。なかでも、鉄イオンを含む化合物であるヘム分子に着目し、細胞内ヘム濃度の恒常性維持に関与している転写調節因子やヘム分子取込み・排出に関与する一連のタンパク質の構造機能相関解明に関する研究に重点を置き、研究を進めている。本研究は、細胞中における遷移金属イオン濃度の恒常性維持機構の解明という、大きな研究目標への出発点ともいえる研究である。今後は、構造生物学的、ならびに生化学・分子生物学的な実験手法を活用し、ヘムを含む遷移金属イオンの細胞内濃度恒常性維持に関与するタンパク質群の構造機能相関解明を進めて行きたいと考えている。