

澤井 仁美（准教授（クロスアポイントメント*））（2024 年 4 月 1 日着任）

村木 めぐみ（技術支援員）

川口 律子（事務支援員）

野村 潤子（事務支援員）

*長崎大学大学院総合生産科学研究科

A-1) 専門領域：生物無機化学，生命金属科学，生化学

A-2) 研究課題：

- a) 生体内「鉄」動態の分子科学
- b) 軟X線顕微鏡による生細胞の元素イメージング
- c) ヘムセンサータンパク質を標的とする新規抗菌剤の開発

A-3) 研究活動の概略と主な成果

- a) 鉄はすべての生物の生命維持に必須の金属元素である。生体内の鉄は Fe^{2+} または Fe^{3+} で存在するが，種々のタンパク質を介して方向性と選択性をもって受け渡しされることで，細胞毒性を抑えつつ，鉄の動態（吸収・輸送・貯蔵・排泄など）が制御されている。しかし，そのような生体内「鉄」動態の分子機序は精密に解明されていない。本研究課題では，鉄イオンの受け渡し機構に関与する各種タンパク質を対象として，タンパク質間相互作用ならびに立体構造の解析により鉄イオンの授受機構を解明することを目的としている。鉄貯蔵タンパク質 Ferritin の H 鎖に対して鉄輸送タンパク質 PCBP が結合して Fe^{2+} を渡し，アポ型になった PCBP は速やかに Ferritin から解離する新しい機構を明らかにした。
- b) UVSOR の岩山グループで開発中の密着型軟X線顕微鏡を用いて，生きている（含水状態）の細胞における元素分布をイメージングする手法の開発に着手した。数種類の接着系培養細胞を蛍光シンチレーター板上で培養した結果，形状がそろった状態で蛍光板に強く接着したイヌの正常腎臓尿管上皮細胞について実験した。炭素ならびにリンの吸収端では，細胞の輪郭（形質膜）や核などの小器官の存在がわかる解像度で観察することができ，XAFS スペクトルを抽出した。鉄については，細胞内濃度が低いため，XAFS 解析までは至っていない。今後，鉄栄養強化細胞や潜在的に鉄量が多い肝細胞などを用いて，鉄の分布を観察する。
- c) 動物の血液に感染する病原菌の多くは，宿主動物の赤血球を破壊し，鉄栄養源としてヘム（ポルフィリン鉄錯体）を奪取して増殖する。しかし，栄養であるはずのヘムが菌体内で余剰になると毒性を示すため，溶血性の病原菌は余剰なヘムを感知して排除するためにヘムセンサータンパク質を有している。したがって，病原菌のヘムセンサータンパク質の機能を阻害する薬剤は抗菌薬の開発に有用となる。本研究課題では，新生児の敗血症や髄膜炎の起因となるだけでなく，乳牛の乳房炎を引き起こし日本の酪農経済に年間 100 億円以上の損失を与える病原菌 *Streptococcus agalactia* のヘムセンサータンパク質 PefR を対象とした。PefR に対して特異的に結合し，ヘム感知能を阻害する素材として VHH 抗体を作製し，各種相互作用解析により PefR に対する VHH 抗体の親和性や結合特異性を明らかにした。

B-3) 総説, 著書

澤井仁美,「膜貫通型鉄還元酵素 Dcytb の構造機能解析により明らかになった細胞への鉄取り込みメカニズム」, 生体の科学, **75**(2), 112–115 (2024).

B-4) 招待講演 (* 基調講演)

H. SAWAI, “Iron as a nutrient: the molecular and cellular mechanisms of dietary iron absorption in humans,” French-Japanese symposium in BioInorganic Chemistry and FrenchBIC annual meeting, Marseille (France), April 2024.

H. SAWAI, “Structural insights into the sensing of iron nutrients as a basis for the development of new drugs,” Gordon Research Conference—Metals in Medicine, Andover (USA), June 2024.

H. SAWAI, “Sensing of iron nutrients as a new target for antibiotic development,” The 11th Asian Biological Inorganic Chemistry (AsBIC11), Guilin (China), December 2024.*

澤井仁美,「生体内におけるヘムおよび鉄イオンの動態と制御について」, 第31回日本血液代替物学会年次大会, 京都, 2024年12月.*

B-7) 学会および社会的活動

学協会役員等

日本鉄バイオサイエンス学会代議員 (2024–).

学会の組織委員等

UK/Japan meeting and workshop on dynamic crystallography, Program Committee (2023–2024).

文部科学省, 学術振興会, 大学共同利用機関等の委員等

九州シンクロトン光応用研究センター会議委員 (2023–2024).

理科教育活動

夢ナビ講義ビデオ (大学受験生向けオンデマンド講義)(2024).

夢ナビLIVE2024 (大学受験生向けオンライン研究室ツアー)(2024).

高大連携公開講座: 教科書の化学実験を体験しよう (2023–).

高校生・大学受験生のための化学・物質関連分野の実験実習 (2023–2024).

出前授業ならびに実験講座, 大村高等学校 (2024).

出前授業ならびに実験講座, 諫早高等学校 (2024).

出前授業ならびに実験講座, 純心女子高等学校 (2024).

B-8) 大学等での講義, 客員

長崎大学大学院工学研究科,「化学・物質工学総合演習」, 2022年5月–.

長崎大学大学院工学研究科／総合生産科学研究科,「実践英語 ABCD」, 2022年5月–.

長崎大学工学部,「技術英語 III」, 2022年9月–.

長崎大学工学部,「生化学 I」, 2023年4月–.

長崎大学医学部医学科／医学部保健学科／歯学部／情報データ学部? 環境学部,「教養モジュール b13: 生体分子の構造と機能」, 2023年6月–.

長崎大学大学院工学研究科,「生命金属ダイナミクス」,2023年8月－.
長崎大学大学院工学研究科／総合生産科学研究科,「生命金属科学特論」,2023年10月－.
長崎大学大学院総合生産科学研究科,「医工連携B：先端医用材料・創薬」,2024年4月－.
長崎大学大学院総合生産科学研究科,「細胞機能生化学特論」,2024年4月－.
長崎大学大学院総合生産科学研究科,「特別研究I」,2024年4月－.
長崎大学工学部,「蛋白質工学」,2024年6月－.
長崎大学大学院総合生産科学研究科,「機能的錯体化学特論」,2024年6月－.
長崎大学大学院総合生産科学研究科,「細胞機能分子メカニズム特論」,2024年10月－.
理化学研究所,客員研究員,2006年10月－.
Lund Institute of Advanced Neutron and X-ray Science (LINXS), LINXS Core Group Fellow, 2023年9月－.

B-10) 競争的資金

(公財)旭硝子財団 2024年度研究助成,「鉄トランスポーターと鉄輸送シャペロンの相互作用による安全で効率的な細胞内 Fe^{2+} 制御機構の解明」,澤井仁美(2024年–2025年).
(公財)アサヒグループ財団学術研究助成 食・生活部門,「鉄栄養素の吸収効率を高める新たな食品成分の探索とその作用機序の解明」,澤井仁美(2024年).
長崎大学令和6年度研究費獲得支援事業,「鉄リレーシステムにより制御される二価鉄イオンの細胞内動態の可視化」,澤井仁美(2024年).

B-11) 産学連携

共同研究,(株)レフェインジャパン,「タンパク質の分子量分布解析」,澤井仁美(2022年度－).

C) 研究活動の課題と展望

これまでに鉄を中心に生体内金属の吸収・輸送・貯蔵の分子機序について、タンパク質レベルでの研究を展開してきた。しかし、試験管内にとり出した個々のタンパク質間の相互作用だけでは説明がつかない現象があることを、細胞レベルでの研究を取り入れることで実感した。つまり、細胞内では金属イオンの局所的な濃度変化により、タンパク質や核酸に対する金属の結合解離が起こり、それに伴い生体分子が離合集散しながら生体内金属の動態を制御しているように観える。細胞内で起きている「真の金属動態」を追跡するために、密着型軟X線顕微鏡を用いて生きている細胞内の金属イオンの分布を(特に Fe^{2+} と Fe^{3+} を区別して)イメージングする方法を確立したい。生細胞内の各金属イオンの分布が、金属関連タンパク質の局在・形状・活性などと、どのようにリンクするのかを解明することで、分子科学的な理解が進んでいない「金属毒性の閾値(栄養か毒かの境界)」を浮き彫りにしていきたい。