

澤井 仁美 (准教授(クロスアポイントメント*¹)) (2024年4月1日～2025年3月31日)
(教授(クロスアポイントメント*²)) (2025年4月1日着任)

村木 めぐみ (技術支援員)

野村 潤子 (事務支援員)

*1 長崎大学大学院総合生産科学研究科

*2 大阪公立大学大学院理学研究科

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) 密着型軟X線顕微鏡を用いた赤血球内の鉄分布イメージング
- b) 細胞内鉄輸送タンパク質のヘム鉄との相互作用による細胞内ヘム恒常性制御機構
- c) 病原菌のヘムセンサータンパク質を標的とする新規抗菌素材としてのVHH抗体の開発

A-3) 研究活動の概略と主な成果

- a) 生体内の鉄は主に Fe^{2+} の状態で存在するが、 Fe^{2+} はフェントン反応を促進し活性酸素種を発生させ、 Fe^{2+} 依存的細胞死フェルトーシスを引き起こす。近年、フェルトーシスは癌や虚血性疾患の起因となることが明らかになっており、細胞内の鉄の局在と分布を定量的に可視化することは医学的にも有益な情報をもたらす。本研究では、UVSOR-IIIにて岩山グループが開発中の「密着型軟X線顕微鏡」を用いて、非破壊の状態の生細胞に対して鉄の分布を定量的に検出できるイメージング法の確立を目指した。赤血球をモデル細胞として、鉄のL吸収端付近のエネルギー領域の軟X線を用いてエネルギー依存的な軟X線透過像を収集し、それらの画像上の各ピクセルにおけるX線吸収スペクトルを抽出して機械学習によりクラスター解析することで、赤血球中の相対的な鉄濃度分布をイメージングする方法を確立した。
- b) 細胞内で鉄イオンの輸送を介助するタンパク質として報告されているPCBPが、 Fe^{2+} だけではなくポルフィリン鉄錯体であるヘムを結合する新たな性質を見出した。各種分光解析により、PCBPは1分子あたり3分子までのヘムを結合することがわかった。最近、タンパク質のヘム結合解析のために開発されたヘム修飾プローブを用いてPCBPのヘム結合部位を探索するとともに、部位特異的変異体解析により、PCBPに結合する3分子のヘムはそれぞれ異なる部位に結合し、それらの配位構造が異なることを明らかにした。また、PCBPはヘムを安定に結合できることから、ヘム結合型PCBPがアポ型のヘム分解酵素HO1にヘムを渡し、HO1によるヘム分解過程を介助する「ヘム挿入タンパク質」として機能するかを、各種複合体解析ならびに分光解析により検討した。その結果、ヘム結合型PCBPのみがアポ型HO1と複合体を形成することが明らかになったが、PCBPからアポ型HO1にヘムが移行して挿入される速度は、遊離ヘムがアポ型HO1に挿入される速度よりもかなり遅かった。したがって、PCBPは、アポ型HO1にヘムを挿入するのではなく、鉄栄養素として食物から獲得したり、細胞内で生合成した貴重なヘムがHO1に奪われて分解されないようにするための「ヘム捕捉タンパク質」として機能する新たな可能性を見出した。
- 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、ヘムセンサータンパク質の機能を阻害する分子は抗菌薬の開発に有用であると考え、ヘムセンサータンパク質に対する抗体を作製した。各種タンパク質間相互作用解析により、作製した抗体の機能を詳細に検討した結果、この抗体はヘムセンサータンパク質に特異的かつ強く結合するだけでなく、ヘム感知能を阻害できることを明らかにした。

B-1) 学術論文

A. HORIKAWA, R. OKUBO, N. HISHIKURA, R. WATANABE, K. KURASHIMA-ITO, P. M. SAYEESH, K. INOMATA, M. MISHIMA, H. KOTEISHI, H. SAWAI, Y. SHIRO, T. IKEYA and Y. ITO, “Backbone and Side Chain ^1H , ^{13}C and ^{15}N Resonance Assignments and Secondary Structure Determination of the Rhizobial FixJ,” *Biomol. NMR Assignments* **19**, 77–82 (2025). DOI: 10.1007/s12104-025-10221-w

H. SAWAI, “The Importance of Ferric Reductases for Iron Uptake in Humans,” *Front. Chem. Biol.* **4**, 1724624 (2025). DOI: 10.3389/fchbi.2025.1724624

B-2) 国際会議のプロシーディングス他

N. HISHIKURA, A. HORIKAWA, K. KURASHIMA-ITO, R. OKUBO, R. WATANABE, P. M. SAYEESH, K. INOMATA, M. MISHIMA, T. MIKAWA, H. KOTEISHI, H. SAWAI, Y. SHIRO, T. IKEYA and Y. ITO, “A Dynamic Homodimer Structure of the Response Regulator FixJ from *Bradyrhizobium japonicum* in Its Phosphorylated State in Aqueous Solution,” *SSRN*, 6297199 (2026). DOI: 10.2139/ssrn.6297199

B-3) 総説、著書

Y. SHIRO, H. SAWAI and T. TOSHA, *Iron in Biology: Molecular Structures, Cellular Processes and Living Systems*, RSC book series (Coordination Chemistry Perspective) (2025). ISBN: 978-1-83767-440-4

I. YANATORI and H. SAWAI, “Introduction to Iron Dynamics in Human Cells: Fundamental Mechanisms and Their Updates,” in *Iron in Biology: Molecular Structures, Cellular Processes and Living Systems*, RSC book series (Coordination Chemistry Perspective), Chapter 1-1, 1–10 (2025).

H. SAWAI, H. SUGIMOTO and Y. SHIRO, “Iron Absorption in Human Duodenum by Dcytb and DMT1,” in *Iron in Biology: Molecular Structures, Cellular Processes and Living Systems*, RSC book series (Coordination Chemistry Perspective), Chapter 2-1, 73–88 (2025).

澤井仁美, 「生体鉄の分子科学: 鉄イオンとヘム鉄の生体内における動態と制御」, *人工血液*, **33**, 55–63 (2025).

B-4) 招待講演

澤井仁美, 「病原菌のヘム応答センサータンパク質の感知機能を特異的に『操る』抗菌薬の開発」, 第98回日本生化学会大会, 京都, 2025年12月.

H. SAWAI, “Heme sensing is a new target for antibiotic development,” The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies 2025 (Pacifichem 2025), Honolulu (USA), December 2025.

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-).

生命金属科学研究会常任幹事 (2025-).

学会の組織委員等

第4回生命金属科学シンポジウムプログラム委員 (2025).

第49回日本鉄バイオサイエンス学会学術集会学術奨励賞審査員 (2025).

第98回日本生化学会大会若手優秀講演賞審査員 (2025).

14th International Vanadium Symposium, Organizing Committee (2025).

学会誌編集委員

Frontiers in Chemical Biology, Associate Editor (2025-).

理科教育活動

地域連携事業「化学セミナー」大阪公立大学 (2025).

高大連携事業「化学セミナー」大阪公立大学 (2025).

生涯学習公開講座「化学セミナー」大阪公立大学 (2025).

B-8) 大学等での講義、客員

大阪公立大学理学部, 「先端研究探索」, 「無機化学演習」, 2025年10月-.

大阪公立大学理学部, 「化学実験」, 「化学卒業研究」, 「化学海外卒業研究」, 2025年4月-.

大阪公立大学大学院理学研究科, 「化学特別演習」, 「研究企画ゼミナール」, 「プロポーザルディフェンス」, 「無機化学特論」, 2025年4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」, 2025年10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」, 2025年4月-.

奈良先端科学技術大学院大学物質創成科学研究科, 「物質科学特論B」, 2025年10月-.

Lund Institute of Advanced Neutron and X-ray Science (LINXS), LINXS Core Group Fellow, 2023年9月-2025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Fe²⁺ 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-2025年).

(公財) 上原記念生命科学財団研究助成, 「軟X線顕微鏡による生細胞内金属の可視化技術の革新」, 澤井仁美 (2026年-2027年).

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と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」を追跡するための新しい方法を確立したい。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。