

機関番号：12601
領域設定期間：令和元年度～令和5年度
領域番号：8103
研究領域名（和文）「生命金属科学」分野の創成による生体内金属動態の統合的研究
研究領域名（英文）Integrated Biometal Science: Research to Explore Dynamics of Metals in Cellular System
領域代表者
津本 浩平 (TSUMOTO Kouhei)
東京大学・大学院工学系研究科（工学部）・教授
研究者番号：90271866
交付決定（予定）額（領域設定期間全体）：（直接経費）1,166,000,000円

研究の概要：

鉄、銅、亜鉛をはじめとするいくつかの金属元素は、生体内において極微量しか存在しないが、エネルギー・物質・情報の変換系の主役として機能し、生物の生命を維持するために必須である。これらの「**生命金属**」の生体内での動態（**生命金属動態**）は、厳密に制御されており、その破綻は疾病の原因となる。一方、生物にとって有害な金属元素も多数存在し、それらは生命金属動態を攪乱することで毒性を発現している。従来は、理工医薬農にわたる様々な分野の研究者が、生命金属の重要性について、原子・分子レベル、細胞レベル、個体レベルでの研究を個々独立に進めてきた。本領域では、これらの研究を、分野およびレベルを超えて連携させることにより統合した「生命金属科学」分野の確立をめざしている。この新分野を構築することで、生命がその進化の過程で獲得してきた「**生命の金属元素戦略**」を解明する。

研究分野：生化学、細胞生物学、分子生物学、蛋白質科学、錯体化学、医薬学、農学、工学

キーワード：生命金属 Biometals（生命現象で重要な機能を果たしている金属元素）、生命金属動態（生命金属の生体内での吸収・輸送・貯蔵・活用）、生命の金属元素戦略（生命活動が金属を有効に活用する戦略）

1. 研究開始当初の背景

約2,400年前、古代ギリシアの医聖ヒポクラテスは、『貧血には鉄（Fe）が薬になる』と自身の全集に記しており、金属と生命・病気との関係は非常に古くから認識されていたことがうかがえる。現代では、Feだけでなく、マンガン（Mn）、コバルト（Co）、ニッケル（Ni）、銅（Cu）、亜鉛（Zn）、モリブデン（Mo）といった金属元素に加えて、セレン（Se）やホウ素（B）などの半金属元素（メタロイド）を含めた、生体内に極微量存在する**生命金属**が、すべての生物において、その生命維持に必須であることが分かっている。

生命体（細胞）は一つの装置として例えることができ、その構成部品である多数の分子が協働することで初めて稼働し、様々な生命現象を実現している。この観点に立って、生命金属と生命現象との関わりも、部品と装置、つまり、「分子という微視的レベル」と「細胞という巨視的レベル」の2つの側面から研究が進められてきた。具体的には、生体内における金属元素の機能を分子・原子のレベルで研究する生物無機化学 Biological Inorganic Chemistry と、生命金属の吸収や輸送といった細胞レベルでのシステム制御を研究する金属細胞生物学 Cell Biology of Metals の二つである。生物無機化学は、金属酵素・金属タンパク質による様々な触媒・生理反応について物理化学的な手法で解明する学問分野であり、理学・工学の研究者が中心となって発展してきた。一方の金属細胞生物学は、細胞生物学や分子生物学とともに進展した、生命金属（特に、Fe/Cu/Zn）の吸収、輸送、あるいは活用といった生体内での動態（**生命金属動態**）を制御するシステムを理解する学問分野で、主に医学・薬学・農学を基盤とする研究者によって担われてきた。歴史的にみて、それぞれの分野においていくつかの大きな発見もあり、個々の分野の発展、成熟に対する日本人研究者の貢献は非常に大きい。このような歴史的な背景がある一方で、生命金属の役割解明の研究が、様々な分野に広がっていることもあり、我が国の生命金属の研究者は多くの学協会に分散し、互いのコミュニケーションがきわめて限定的となっていた。

## 2. 研究の目的

生命金属の重要な機能を、分子から細胞、個体まで、生命の階層構造のすべてのレベルにわたって理解するためには、生命金属という部品がどのように連携して、細胞や生体という装置を稼働させているのかという「しくみ」について理解しなければいけない。そこで、本領域では、生命金属を研究対象とする研究者が分野を超えて密接に連携し、「生命と金属」について微視的かつ巨視的な視点で研究を進め、関連する研究分野のすべてを統合した「生命金属科学 Integrated Bio-metal Science」を確立し、生命金属動態について分子から細胞・個体レベルに至るまで解明することで、**生命の金属元素戦略**を理解することを大目標としている。

## 3. 研究の方法

生命金属を分子レベル、細胞レベルで研究してきた研究者、それらの成果を基盤にして生命金属の機能を制御する方法を開発してきた研究者、さらに、これらの研究を推進するための測定解析法を開発、活用してきた研究者を、計画班に糾合した。**分子チーム**は蛋白質科学・生化学、**細胞チーム**は細胞・分子生物学の研究者が中心となっており、**測定解析チーム**は物理・物理化学を基盤とし、**制御開発チーム**は医学・薬学・化学・農学の研究者から構成されている。各班員の個別研究に加えて、班員・チーム間の異分野連携を通じて、生命金属動態に関わる諸問題を解決するための研究プラットフォーム「生命金属科学研究基盤」の構築をめざしている。

一方、生命金属科学が解明すべき重要課題を研究項目として以下のように設定した。

研究項目 1：生命金属動態の「維持」：生命金属が制御する細胞内構造ダイナミクスと機能

研究項目 2：生命金属動態の「破綻」：生命金属が関与する難治性疾患の発症機序

研究項目 3：生命金属動態の「攪乱」：有害金属の生体内動態と作用機序

これらの研究項目は、生命金属が関与する重要な生理現象を対象としており、すべての研究分野の研究者が共有できるものである。そこで、それぞれの研究項目について研究する A01～A03 班を設定し、様々な分野の計画班員と公募班員が参画することで、分野を超えた班内での連携研究を推進している。さらに、これら三つの研究項目と横断的に関わる「測定解析チーム」を B01 班（研究項目 4）として設定した。

研究項目 4：生命金属動態の「測定解析」：生命金属科学研究の測定解析法の高度化

B01 班は、各研究項目の推進に深く貢献すると同時に、生命金属に関わる測定法をさらに高度化することを目的としている。

## 4. 研究の進展状況及び成果

本研究領域の二つのミッションである「生命金属科学研究基盤の構築」と「生命金属に関する重要な研究項目の解決」のためには、個別研究だけでなく分野を超えた連携研究の推進が非常に重要であると認識し、公募班員が参画した際には令和 2,3 年度研究計画書を作成・共有するとともに、2020 年 6 月から 8 月の毎週金曜日に全班員が研究を紹介する IBmS ウェブセミナー（12 回）を開催した（その動画の一部を HP で公開中）。また、班員同士の研究交流を目的に、4 回の領域会議と 3 回の領域会議地方巡業をおこなった（うち 2 回はハイブリッド会議、3 回はオンライン会議）。地方巡業では、他の新学術領域に所属する研究者（9 名）に講演していただくことで、班員の視野の拡張をはかった。なお、以上のアクティビティは、9 回の総括班会議で運営に関する議論を経て行った。これらのアクティビティにより、現在、領域全体で 60 件以上の連携研究が進行しているが、これらの成果はいましばらく待つことになる。

一方で、班員の個別研究は着実に成果をあげている。それらの研究をいくつか列挙する。

研究項目 A01（計画研究論文：28 報、公募研究論文：48 報）

- ・病原菌の鉄および鉄化合物の輸送タンパク質と濃度センサータンパク質、植物のホウ素（ホウ酸）の輸送兼センサータンパク質に関する研究
- ・2 価鉄依存的な細胞死であるフェロトーシスの研究への展開が期待できるホスファチジルコリンの選択的蛍光標識法の開発

研究項目 A02（計画研究論文：20 報、公募研究論文：22 報）

- ・孤発性 ALS（筋萎縮性側索硬化症）に関して、その発症と野生型 SOD1 への金属イオン結合の破綻との関係、亜鉛トランスポーター遺伝子 *SLC30A3* 発現低下の機序の研究

研究項目 A03（計画研究論文：44 報、公募研究論文：16 報）

- ・亜鉛トランスポーターによるタンパク質亜鉛メタレーションと有害金属による毒性発現の関係、マンガンによるヘム依存性転写因子の標的 DNA への結合の制御に関する研究
- ・カドミウムの腎毒性機序を解析する *in vitro* アッセイシステムの開発
- ・乳酸菌による金ナノ粒子生成に関する研究と有害金属回収への応用展開の提案

研究項目 B01（計画研究論文：33 報、公募研究論文：35 報）

- ・LC-ICP-MS による腸内細菌叢のセレンの化学形態の解明
- ・世界初の「一細胞ネイティブ質量分析」の報告
- ・量子ビームを用いた一細胞内の元素分布解析法の開発

これらを含む領域全体の成果は、令和元年度と令和二年度の研究成果報告書にまとめた<sup>2,3</sup>。また、本研究領域の活動と成果を様々な学会に発信するために、多くのシンポジウムと研究会を主催しており、これらについても報告書にまとめてある。研究成果とは直接関係ないが、

生命金属の重要性を広く一般に啓蒙する目的で、書籍「生命金属ダイナミクス」(NTS 出版)を企画・監修し出版した。さらに、主に大学院生や若手研究者を標的にした「研究最前線ビデオシリーズ」を作成し、HP で一般に公開している<sup>4</sup>。

## 5. 今後の研究計画

すでに開始されている領域内で 60 件以上の連携研究が迅速かつ効果的に進むことを領域全体でサポートする。そのために、令和 3 年 9 月初めに、すべての研究代表者、分担者、協力者をあつめた合宿(2泊3日)を予定しており、連携研究の進捗状況の報告会ならびに研究内容と進め方の議論を行う。この合宿では、連携研究において重要な B01 班による測定解析の技術指導も行う予定である。なお、合宿企画については、来年度以降も開催する計画である。

生命金属科学を一つの研究分野として定着させていくためには、人材育成と国際化は必須である。令和 2 年度末に、本領域内に「若手会」を発足させ、60 名を超える若手研究者(大学院生、博士研究員、若手教員)が参加している。現在はオンラインでの交流を図り、ニュースレターでの若手リレー記事の執筆などの活動から開始しているが、今後は、合宿での若手企画、シンポジウム等の企画を通して若手主体の連携研究へと発展させていきたい。将来的には、生化学会、錯体化学会、生物物理学会、細胞生物学会などに呼びかけて、生命金属に興味のある若手研究者が領域、分野をこえて集まることができる「生命金属科学若手会」へと発展させる。

令和 2 年度内に国際的なネットワークの構築をめざした「国際シンポジウム」の主催を予定していたが、コロナ禍のために開催が不可能となった。そこで、令和 3 年度に本領域の総括班員(城、小椋)が Chair となって開催することが計画されている二つの国際会議(ISM-8<sup>5</sup>、AsBIC10<sup>6</sup>)と連携をとり、それらのプレあるいはポストシンポジウムを開催することで、本領域と国際的研究者との連帯を図ることを計画している。

## 6. 主な発表論文等(受賞等を含む)

論文(令和元年 10 月～令和 3 年 6 月): 代表的な 8 報、詳細は研究成果報告書を参照<sup>2,3</sup>

1. K. Tsumoto, S. Aono, Y. Shiro, 他 6 名: "Heme Controls the Structural Rearrangement of Its Sensor Protein Mediating Survival of Bacteria Lysing Red Blood Cells" *Commun Biol*, 4, 467 (2021)
2. J. Takano, 他 9 名: "Transport-coupled ubiquitination of the borate transporter BOR1 for its boron-dependent degradation." *Plant Cell*, 33, 420-438 (2021)
3. T. Tamura, 他 9 名: "Organelle membrane-specific chemical labeling and dynamic imaging in living cells" *Nat Chem Biol*, 16, 1361-1367 (2020)
4. I. Hozumi, Y. Furukawa, 他 4 名: "Wild-type Cu/Zn-superoxide dismutase is misfolded in cerebrospinal fluid of sporadic amyotrophic lateral sclerosis" *Mol Neurodegener*, 14, 42 (2019)
5. Y. Ogra, T. Kambe, 他 13 名: "Detailed analyses of the crucial functions of Zn transporter proteins in alkaline phosphatase activation" *J Biol Chem*, 295, 5669-5684 (2020)
6. M. Suzuki, 他 1 名: "Synthesis of metal nanoparticles by microorganisms." *Crystals*, 10, 589 (2020)
7. S. Homma-Takeda, H. Fujishiro, 他 7 名: "Single-Cell Imaging for Studies of Renal Uranium Transport and Intracellular Behavior" *Minerals*, 11, 191 (2021)
8. S. Akashi, 他 8 名: "Screening of Protein-Ligand Interactions under Crude Conditions by Native Mass Spectrometry." *Anal Bioanal Chem*, 412, 4037-4043 (2020)

受賞:

- 2019 年 9 月 22 日 錯体化学会 貢献賞 城 宜嗣  
2019 年 10 月 30 日 日本毒性学会 生体金属部会賞 保住 功  
2020 年 1 月 8 日 日本化学会 第 69 回進歩賞 田村 朋則  
2020 年 11 月 11 日 令和 2 年度兵庫県科学賞 城 宜嗣  
2020 年 12 月 12 日 第 19 回杉田玄白賞 神戸 大朋  
2021 年 1 月 7 日 第 73 回日本化学会賞 城 宜嗣  
班員、博士研究員、大学院生の受賞(学会発表、研究・論文) 37 件

ホームページ等:

- 生命金属科学ホームページ: <https://bio-metal.org/>  
<sup>1</sup>IBmS ウェブセミナー: [https://bio-metal.org/ibms\\_webseminar\\_open/](https://bio-metal.org/ibms_webseminar_open/)  
<sup>2</sup>令和元年度研究成果報告書: <https://www.dropbox.com/s/7gkkgzs25znfccm/令和元年度報告書.pdf?dl=0>  
<sup>3</sup>令和二年度研究成果報告書: <https://www.dropbox.com/s/3ny2cyeast92sos/令和二年度報告書.pdf?dl=0>  
<sup>4</sup>研究最前線ビデオシリーズ  
生体内の鉄の動態と機能: <https://bio-metal.org/research-video/series-1-fe/>  
亜鉛の細胞内動態と機能: <https://bio-metal.org/research-video/series-3-zn/>  
セレンの動態と機能: <https://bio-metal.org/research-video/series-2-se/>  
<sup>5</sup>ISM-8 (The 8<sup>th</sup> International Symposium on Metallomics): <http://www.ism-8.jp/>  
<sup>6</sup>AsBIC10 (10<sup>th</sup> Asian Biological Inorganic Chemistry Conference): <http://www.asbic10.net/>