

提出日：平成 29 年 5 月 11 日

平成 28 年度 大阪大学蛋白質研究所 拠点事業

(2) 研究成果の概要

課題名		
研究代表者	氏名	石森 浩一郎
	所属機関名・部局名	北海道大学・大学院理学研究院
	職名	教授
事業名 (該当の事業名の右欄に○)	<input type="radio"/>	共同研究員
	<input type="radio"/>	超高磁場NMR 共同利用研究課題
	<input type="radio"/>	クライオ電子顕微鏡共同利用研究課題
	<input type="radio"/>	客員フェロー
蛋白研受入担当教員名	栗栖 源嗣	
<p>鉄-ポルフィリン錯体であるヘムは、蛋白質の活性中心として生命に必須で多様な機能を果たしており、生物界において重要な補欠分子族である。しかし、近年、このヘムが生体内のシグナル伝達分子として機能していることが示唆され、その制御系が注目されている。本研究では、ヘムがシグナル伝達分子と想定されている細胞内の鉄の恒常性維持機構について、その分子論的解明をさらに進めることを試みた。生物にとって鉄は生命維持に重要な反応を触媒することから、必須の元素であるが、過剰量の鉄は活性酸素の産生源となり、生体内では鉄濃度は一定である。このような鉄の恒常性は、細胞内では鉄代謝制御蛋白質 IRP によって維持されており、IRP は鉄の取り込みや鉄貯蔵の蛋白質をコードする mRNA に結合・解離することでその翻訳を制御しているが、細胞内鉄濃度を IRP に伝達し、標的 mRNA との結合を阻害するシグナル伝達分子は明らかではなかった。これまでの研究から、IRP の相同体の一つである IRP1 はヘムを制御因子として結合する蛋白質に共通なアミノ酸配列 CP motif を有し、ヘム存在下で IRP1 と標的 mRNA との複合体の形成が阻害されることから、CP motif へのヘム結合によって標的 mRNA 結合能が制御されることが示唆されてきた。しかし、ヘム結合による IRP1-mRNA 複合体形成阻害機構に関する構造情報は得られていない。そこで本研究では、ヘム結合 IRP1 の立体構造を明らかにし、標的 mRNA 結合の阻害機構を検討することで、ヘムを制御分子とした細胞内鉄濃度制御機構の解明を目指した。結晶化には凝集を防ぐために mRNA 結合部位近傍の陥凹部に位置する 2 カ所の Cys を Ser に変異させた変異 IRP1 を用い、その結晶化を試みた。いくつかの条件で結晶化が観測され、pH 6.0 での 1.6 M クエン酸ナトリウムの条件下で結晶化した試料について X 線結晶構造解析を試みたところ、そのヘム結合体の構造を 2.3 Å の分解能で決定できた。この解析結果から、ヘムの結合部位は当初予想された CP motif ではなく、mRNA 結合部位近傍の陥凹部であることが示され、この部分へのヘム結合により標的 mRNA との相互作用部位が変化し、IRP1 は標的 mRNA と結合できない構造に変化すると考えられる。つまり、IRP1 は細胞内鉄濃度の上昇をヘム結合によって感知し、それに伴う構造変化により mRNA との結合を制御する機構が示唆された。</p>		

※本様式は、“拠点事業成果報告”として、拠点ホームページにて公開させていただく予定です。

※必ず A4 用紙 1 枚におさめて下さい。 ※提出期限：平成 29 年 5 月 19 日（金） ※提出の際は PDF 変換して下さい。

※提出先：大阪大学蛋白質研究所拠点プロジェクト班 E-mail: tanpakuken-kyoten@office.osaka-u.ac.jp