

(様式 1-2)

提出日：2020 年 5 月 15 日

2019 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	細胞内鉄代謝制御蛋白質 Iron Regulatory Protein (IRP) の分子構造に基づく機能解析		
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>細胞内鉄代謝制御蛋白質 Iron Regulatory Protein (IRP) は、細胞内で鉄イオンの恒常性を維持する役割を果たす制御蛋白質で、細胞内への鉄の取り込みや細胞内での鉄の貯蔵に関わる蛋白質を転写レベルで制御することが知られている。これまでの本研究代表者らの研究成果から、IRP の相同体である IRP1、IRP2 いずれも鉄ポルフィリン錯体であるヘムを特異的に結合することが示され (Ogura, M., et al., <i>J. Inorg. Biochem.</i>, 2018, <i>182</i>, 238.)、さらに、このヘム結合により、IRP の結合標的 RNA 配列である鉄応答要素 (Iron Regulatory Element: IRE) への結合阻害が誘起されることが明らかとなった (Nishitani, Y., et al., <i>J. Inorg. Biochem.</i>, 2019, <i>198</i>, 110726.)。これらの IRP 相同体である IRP1 で 2 カ所、IRP2 で 3 カ所にヘム制御モチーフ (Heme Regulatory Motif: HRM) とよばれるヘム結合によってその蛋白質機能が制御される蛋白質に共通のヘム結合部位を有しており、この部位へのヘム結合により IRP は IRE への結合能を失うと想定されている。しかし、これらのヘム結合により、どのような構造変化が IRP に誘起されるのか、その構造化学的な情報は極めて限られている。本研究代表者は、これまでの本共同研究により、変異体ながら IRP1 のヘム結合体の結晶構造解析に成功し、そのヘム結合部位を明らかにするとともに、ヘム結合による構造変化についてもその構造情報を得ることに成功した。しかし、結晶化した IRP1 のヘム結合部位は、結晶化のために導入した変異部位に近く、そのアミノ酸変異によってヘム結合部位が影響を受けたことも想定できる。そこで、アミノ酸変異を導入していない野生型 IRP1 の結晶化を試みたものの、最適の結晶化条件の決定には至らなかった。その原因の一つとして、野生型 IRP1 は変異型 IRP1 に比べ、最終的に得られる精製標品としての収量が少なく、十分な結晶化条件の探索ができないことが挙げられる。さらに、野生型 IRP1 は変異型 IRP1 に比べ、高濃度での安定性が低く、変異型 IRP1 において結晶が得られたときの濃度まで濃縮するのが困難であることも明らかとなった。今後、野生型 IRP1 の発現、単離、精製過程の再検討と培養量の増大を図るとともに、濃縮時の条件、特に緩衝液の組成の最適化が必要であると考えられる。</p>			