

バイオセンシング研究領域
(生物無機)

青野重利 (教授)

1) 専門領域：生物無機化学

2) 研究課題：

- a) 新規なセンサー型転写調節因子の構造と機能に関する研究
- b) 細胞内の遷移金属イオンの恒常性維持に関与するタンパク質の構造機能相関解明

3) 研究活動の概略と主な成果

- a) ヘム (鉄ポルフィリン錯体)、およびビタミンB12 (コバラミン錯体) は、代表的な遷移金属含有型補欠分子族であり、タンパク質中に存在するこれらの分子が活性中心として機能することにより、多様な生理機能を発現することはよく知られている。ヘムタンパク質に関する研究は、これまでに数多く報告されており、新規な研究対象とはならないと考えられがちであるが、近年になって、ヘムおよびヘムタンパク質の新規な生理機能が次々と報告され始め、多くの研究者の注目を集めている。それらの代表的な例として、酸素、CO、NOなどのガス分子に対するセンサーとしての機能を有し、遺伝子発現制御、走化性制御、セカンドメッセンジャーの合成・分解を介した多様な生理機能制御などに関与する一群のヘムタンパク質がある。ガス分子センサータンパク質においては、分子中に組み込まれたヘムがセンサー活性中心として機能することにより、新規な生理機能を発現している。当研究室でもこれまでの研究において、ヘムを活性中心とする一連のガス分子センサータンパク質の構造機能相関解明に関する研究を行ってきた。また近年、遷移金属イオン・遷移金属含有補欠分子族の新規な生理機能として、こららが生体系におけるシグナルセンシング・シグナル伝達に関与している例が報告され、生物無機化学の新たな研究対象として大きな注目を集めている。本研究では、ビタミンB12 (コバラミン) をセンサー活性中心として利用している、新規な光センサー型転写調節因子CarH、ヘム (鉄プロトポルフィリン) 分子をシグナル分子とする新規な転写調節因子HrtRおよびPefRを研究対象とし、これらセンサー型転写調節因子による光・ヘム分子センシング、外部シグナル (光、ヘム分子) によるセンサー型転写調節因子の機能制御、ならびに外部シグナルに応答した遺伝子発現制御の分子機構解明を目的とした研究を行っている。
- b) 鉄、銅、コバルト等の遷移金属イオンは、必須微量元素として生物には必須のものであり、その濃度が不足した場合には欠乏症による不具合がある一方で、必要量以上の遷移金属イオンが細胞内に存在すると細胞毒性を示す。したがって、生物は細胞内の遷移金属イオン濃度を適正に維持し、その恒常性を保つために精緻な制御システムを発達させている。また、細胞内では金属イオンのみならず、ヘムや鉄硫黄クラスターといった金属イオン含有型補欠分子族についても厳密な制御システムが存在している。本研究では、このような制御系の中でも特に、鉄含有補欠分子族であるヘムの細胞内濃度制御に関わるヘム輸送タンパク質、ならびに遷移金属イオンセンサーとして機能する一連の転写調節因子を対象とし、それらの構造機能相関の解明を目的とした研究を行っている。

4) 学術論文

K. Nakatani, H. Ishikawa, S. Aono and Y. Mizutani, "Heme-binding properties of heme detoxification protein from *Plasmodium falciparum*" *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **439,**

477-480 (2013).

T. Isida and S. Aono, “A model theoretical study on ligand exchange reactions of CooA” *Phys. Chem. Chem. Phys.* **15**, 6139-6148 (2013).

5) 総説, 著書

S. Aono, “The Dos family of globin-related sensors using PAS domains to accommodate haem acting as the active site for sensing external signals” *Adv. Microbial Physiol.* **63**, 273-327 (2013).

6) 国際会議発表リスト

S. Aono, “Signal sensing and signal transduction in heme sensor proteins” 223rd The Electrochemical Society Meeting, (Toronto, Canada), May 2013.

S. Aono, H. Sawai, M. Yamanaka, H. Sugimoto, Y. Shiro, “Transcriptional regulation of heme homeostasis in *Lactococcus lactis*” International Bio-iron Meeting 2013, (London, UK), April, 2013.

S. Aono, H. Sawai, M. Yamanaka, H. Sugimoto, Y. Shiro, “Structural basis for the transcriptional regulation of heme homeostasis” 4th International Symposium on Metallomics (Oviedo, Spain), July, 2013.

H. Ishikawa, K. Nakatani, S. Aono, Y. Mizutani, “Identification of active-site residues in heme detoxification protein” 16th International Biological Inorganic Chemistry (Grenoble, France), July, 2013.

A. Otomo, H. Ishikawa, M. Mizuno, Y. Mizutani, S. Aono, “Structural changes in the heme and heme pocket upon CO dissociation of CooA observed by time-resolved resonance Raman spectroscopy” 16th International Biological Inorganic Chemistry (Grenoble, France), July 2013.

A. Pavlou, E. Pinakoulaki, H. Yoshimura, S. Aono, “Protein conformational dynamics and kinetic properties of the oxygen-sensing signal transducer protein HemAT as revealed by time-resolved step-scan FTIR spectroscopy” 16th International Biological Inorganic Chemistry (Grenoble, France), July, 2013.

H. Sawai, H. Sugimoto, Y. Shiro, S. Aono, “Molecular mechanisms of the transcriptional regulation by heme sensing” 16th International Biological Inorganic Chemistry (Grenoble, France), July, 2013.

S. Aono, “Structural basis for the transcriptional regulation of heme homeostasis in *Lactococcus lactis*” 6th Japan-Korea Seminar on Biomolecular Sciences Experiments and Simulations, (Okazaki, Japan), November, 2013.

7) 招待講演

S. Aono, “Structural Basis for Oxygen Sensing and Signal Transduction of the Heme-based Sensor Protein Aer2” 5th Japan-Korea Seminar on Biomolecular Sciences Experiments and Simulations, Seoul (Korea), February 2013.

S. Aono, “Signal sensing and signal transduction in heme sensor proteins” 223rd The Electrochemical Society Meeting, Tronto (Canada), May 2013.

S. Aono, “Structural Basis for Oxygen Sensing and Signal Transduction of the Heme-based Sensor Protein Aer2” 6th Japan-Korea Seminar on Biomolecular Sciences Experiments and Simulations, Okazaki (Japan), November 2013.

S. Aono, “Biological signal transduction using heme as a signaling molecule” The 64th Conference of Japan Society of Coordination Chemistry, Okinawa (Japan), November 2013.

8) 学会および社会的活動

学協会役員等

触媒学会生体関連触媒研究会世話人 (2002-).

日本化学会生体機能関連化学部会幹事 (2007-).

Japan-Korea Seminar on Biomolecular Sciences -Experiments and Simulations組織委員

(2008-2010, 2012-2013).

学会誌編集委員

J. Biol. Inorg. Chem., Editorial Advisory Board (2002-2004).

Biosensors, Editorial Board (2010-).

Chemistry Letters, Section Editor (2013-).

9)大学での講義

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科, 「先端薬学特論」 2013年6月.

東京工業大学生命理工学部生命工学科, 「生命理工学特別講義第三」 2013年7月.

11)競争的資金

科研費基盤研究(B), 「ガス分子による生体機能制御に関与するセンサータンパク質の構造と機能」, 青野重利 (2011年-2013年).

科研費挑戦的萌芽研究, 「生物の環境センシング機能を基盤とした高感度な環境汚染物質検出システムの構築」, 青野重利 (2013年-2014年).