

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 13 日現在

機関番号：37104

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2015

課題番号：25840026

研究課題名(和文)ヘムオキシゲナーゼと弱い相互作用を示す複合体の立体構造解析

研究課題名(英文)Structure determination of heme oxygenase bound to its weakly interacted protein

研究代表者

杉島 正一 (Sugishima, Masakazu)

久留米大学・医学部・准教授

研究者番号：30379292

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：ヘムオキシゲナーゼ(HO)はNADPH-シトクロムP450還元酵素(CPR)からの還元力を利用してヘムを分解する酵素で、ヘムの代謝に必須である。本研究ではヘム-HO複合体に対して強く相互作用する変異CPR(TGEE)を見出し、TGEE-ヘム-HO複合体の結晶構造解析を4.3 分解能で決定した。その結果、CPRの大きな構造変化を伴うヘム-HO複合体への電子移動機構を提唱することができた。その裏付けを取るために、X線小角散乱を使った解析、架橋実験、超遠心分析による相互作用解析などを行い、提唱した電子移動機構を支持する結果が得られた。

研究成果の概要(英文)：Heme oxygenase (HO) is the major enzyme involved in heme degradation utilizing the redox equivalents supplied from NADPH-cytochrome P450 reductase (CPR). In this study, we found that the mutated CPR (TGEE) is strongly interacted with heme-HO complex. We could determine the crystal structure of TGEE-heme-HO complex at 4.3 resolution. Based on the structure, the mechanism of the electron transfer from CPR to heme-HO complex accompanied with the large domain motion of CPR has been proposed. The proposed mechanism of the electron transfer was supported by the results from small-angle X-ray scattering, cross-linking, and ultra-centrifuge techniques.

研究分野：構造生物学

キーワード：X線結晶構造解析 電子移動 酸化還元複合体

1. 研究開始当初の背景

ヘムオキシゲナーゼ(HO)は分子状酸素と NADPH-シトクロム P450 還元酵素(CPR)からの還元力を利用し、3段階の酸素添加反応によって、ヘムの -meso 位を部位特異的に開裂し、ヘムを -ビリベルジン、鉄、CO に分解する。これらの生成物は体内の鉄の恒常性維持、抗酸化作用、種々のシグナル伝達に関わり、HO は生理的に重要な酵素と言える。その一方で、基質であるヘム自身が酸素を活性化する補酵素として機能する点で HO はユニークな酵素である。このことは、HO の反応機構は、シトクロム P450 など一般のヘム含有モノオキシゲナーゼのそれとは全く異なることを示唆している。

その反応機構を解明すべく様々な研究が行われ、HO 反応については膨大な分光学的、生化学的知見が蓄積されてきた。1999-2000年にヘム HO 複合体の立体構造が明らかになると [Schuller DJ et al. (1999) Nat. Struct. Biol. 6, 860-7, Sugishima M. et al. (2000) FEBS Lett. 471, 61-6]、立体構造を基盤とした反応機構の描像が描けるようになり、量子化学的研究を含むこの分野の HO 研究が爆発的に進展した。しかし、CPR から HO へどのように還元力が供給されるのかについては、CPR - HO 複合体の立体構造が不明であったこともあり、未解明であった。

2. 研究の目的

本研究では CPR - HO 複合体の X 線結晶構造解析によって、CPR と HO の詳細な分子認識機構を明らかにし、電子伝達経路について構造的な基盤を与えることを目的とした。電子授受機構を研究する上で、その複合体の立体構造情報が非常に有益であることは論ずるまでもない。これまでに HO と CPR それぞれ個別の立体構造は決定されているものの、CPR - HO 複合体の立体構造は不明であり、多数の変異 HO と CPR の結合実験やそれぞれの立体構造の特徴から、その結合様式が類推されるにとどまっていた [Higashimoto Y. et al. BBRC 367, 852-8, Higashimoto Y. et al. (2005) JBC 280, 729-37, Wang J. et al. (2003) JBC 278, 20069-76]。

これまでの HO および CPR の変異体を用いた酵素学的研究 [Higashimoto Y. et al. (2006) JBC 281, 31659-31667] およびベルドヘム-HO 複合体の酸化還元電位 [Sato H. et al. (2011) J. Inorg. Biochem. 105, 289-96] から、HO がその反応において電子を必要とする 3 つのステップ (ヘム -ヒドロキシヘム、 -ヒドロキシヘム -ベルドヘム、 -ベルドヘム -ビリベルジン) のうち、 -ベルドヘム -ビリベルジンの反応ステップにおいては、他のステップとは異なる、FMN を介さない電子伝達経路が示唆されていた。

さらに、結晶構造解析および X 線小角散乱による研究から、CPR には open close 間の大きな構造揺らぎがあることが示唆され

ていた [Aigrain L. et al. (2009) EMBO Rep. 10, 742-7, Hamdane D. et al. (2009) J. Biol. Chem. 284, 11374-84, Ellis J. et al. (2009) J. Biol. Chem. 284, 36628-37]。以上のことから、HO との相互作用においても、CPR の構造変化が伴うと予想され、さらにその認識様式は HO の反応段階によって異なるかもしれない。このような大きな構造揺らぎを伴う複合体の形成はドッキングシミュレーションによる予想は困難であり、結晶構造解析による実験的かつ高精度な複合体構造の決定は重要な意味を持つ。

3. 研究の方法

実験すべてにおいて必要な HO (HO-1) および CPR は大腸菌を用いて発現させたラット由来組換え蛋白質を用いた。HO および CPR はそれぞれ膜結合領域を持つが、その領域を除いた蛋白質を発現し、実験に使用した。また、野生型 HO および野生型 CPR は既存の発現系を利用したが、open 型安定化変異 CPR (Δ TGEE) および close 型安定化変異 CPR (147CC514)、各種システイン導入 CPR および HO は、既存の CPR や HO の発現系に変異導入を行うことで、新たに作製した。蛋白質は各種クロマトグラフィーを行うことにより、高純度に精製したものを使用した。

(1) Δ TGEE - ヘム - HO-1 複合体の結晶構造解析

Δ TGEE と HO-1 の相互作用を表面プラズモン共鳴およびゲルろ過クロマトグラフィーで検討したところ、HO-1 にヘムが結合している時のみ、解離定数 $0.1 \mu\text{M}$ 程度の安定な複合体を形成することがわかった。そこで、結晶化条件を検討したところ、PEG6000 を沈殿剤とする条件で結晶が得られた。SPring-8 BL44XU の放射光を利用して、回折実験を行ったところ、 4.3 \AA 分解能までの回折データを収集することができ、分子置換法により、 Δ TGEE - ヘム - HO-1 複合体の結晶構造を得ることができた。

(2) 結晶構造を元にした CPR とヘム - HO-1 との相互作用に関する検討

結晶構造が溶液でも同様であるかを確認するために、SAGA-LS BL11 において Δ TGEE - ヘム - HO-1 複合体の X 線小角散乱 (SAXS) 測定を行った。また、野生型 CPR も同様の相互作用をするかどうかを確認するために、結晶構造中で近接しているアミノ酸残基 (T88, Q517 (CPR), V146, K177 (HO)) をそれぞれシステインに置換し、非還元的条件で架橋が形成されるかを SDS-PAGE で確認した。

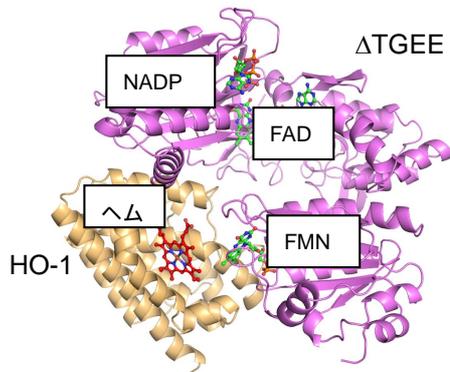
(3) 147CC514 とヘム - HO-1 との相互作用解析

野生型 CPR, Δ TGEE, 147CC514 でヘム - HO-1 との相互作用がどのように変化するかを超遠心分析により検討した。また、それらの CPR を使った場合、どの程度の還元速度が得られるかを検討した。

4. 研究成果

(1) Δ TGEE - ヘム - HO-1 複合体の結晶構造解析

得られた結晶構造は下図の通りである。結



晶構造中の補欠分子族の位置から、この構造のままでは、FMN からヘムへの電子移動は可能であるが、FAD から FMN への電子移動は不可能であると予想された。実際に (3) で Δ TGEE を用いた場合の還元速度を解析すると、その速度は野生型 CPR を用いた場合の 1/250 程度であった。このことから、open close の構造変化をしながら CPR から HO へと電子移動が起きるモデルを提唱した。

(2) 結晶構造を元にした CPR とヘム - HO-1 との相互作用に関する検討

SAXS から得られた粗視化モデルは結晶構造とほぼ一致し、逆に結晶構造から計算される散乱強度曲線も実験値とほぼ一致していたので、 Δ TGEE - ヘム - HO-1 複合体について、溶液構造と結晶構造がほぼ一致することが確かめられた。また、架橋実験の結果から、T88(CPR) と V146(HO), Q517(CPR) と K177(HO) が近接していることが分かり、野生型 CPR も Δ TGEE と同じ様式でヘム - HO-1 と相互作用することが推定された。(1) と (2) の結果は、論文 9 として発表し、論文 1, 8, 10 に総説としてまとめた。

(3) 147CC514 とヘム - HO-1 との相互作用解析

CO 飽和条件下でヘム - HO-1 の還元速度を測定すると、TGEE では野生型 CPR の 1/250、147CC514 では ~ 程度に還元速度が低下した。また、DTT と IAM で C147 と C514 間のジスルフィド結合を非可逆的に切断したところ、147CC514 を用いた還元速度は野生型 CPR と同程度に回復した。超遠心分析による相互作用測定では、それぞれ数 μ M (野生型)、数百 nM (TGEE)、数十 μ M (147CC514) 程度の相互作用を示した。以上の結果は (1) で提唱したモデルを支持する結果である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 11 件)

杉島正一、ヘム代謝系関連酵素の構造生物学的研究、生化学、査読有、88 巻、2016、171-181

DOI: 10.14952/SEIKAGAKU.2016.880171

杉島正一、X 線小角散乱による NADPH-シトクロム P450 還元酵素とヘムオキシゲナーゼの複合体の構造解析、九州シンクロトロン光研究センター年報 2014、査読無、2016、14-16

http://www.saga-ls.jp/images/file/Publication/Annual/2014/Annual2014C_14-16.pdf

Unno M. (他 15 名、掲載順 6 番目)、Insights into the proton transfer mechanism of a bilin reductase PcyA following neutron crystallography、J. Am. Chem. Soc. 査読有、137 巻、2015、5452-5460

DOI: 10.1021/jacs.5b00645

Harada E., Sugishima M., Harada J., Fukuyama K., Sugase K., Distal regulation of heme binding of heme oxygenase-1 mediated by conformational fluctuations、Biochemistry 査読有、54 巻、2015、340-348 DOI: 10.1021/bi5009694

Harada E., Sugishima M., Harada J., Noguchi M., Fukuyama K., Sugase K., Backbone assignments of the apo and Zn(II) protoporphyrin IX-bound states of the soluble form of rat heme oxygenase-1、Biomol. NMR Assign. 査読有、9 巻、2015、197-200、DOI: 10.1007/s12104-014-9573-z

福山恵一、和田啓、杉島正一、海野昌喜、光合成色素フィコシアノピリンを合成する酵素と基質ビリベルジンの複合体の中性子結晶解析、生化学、査読有、87 巻、2015、753-757

DOI: 10.14952/SEIKAGAKU.2015.870753

海野昌喜、杉島正一、和田啓、萩原義徳、日下勝弘、玉田太郎、福山恵一、中性子結晶構造解析で明らかになったピリン還元酵素 PcyA 基質複合体の二つの水素化状態と構造的特徴、日本結晶学会誌、査読有、57 巻、2015、297-303

DOI: 10.5940/jcrsj.57.297

Sugishima M., Fukuyama K., Noguchi M., Crystal structure of an associated form of NADPH-cytochrome P450 reductase with heme oxygenase、Spring-8 Research Frontiers 2014、査読無、2015、18-19

http://www.spring8.or.jp/ja/news_publications/publications/research_frontiers/html/rf14

Sugishima M., Sato H., Higashimoto Y., Harada J., Wada K., Fukuyama K., Noguchi M., Structural basis for the

electron transfer from an open form of NADPH-cytochrome P450 oxidoreductase to heme oxygenase., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 査読有、111 巻、2014、2524-2529 DOI:

10.1073/pnas.1322034111

杉島正一、ヘム鉄代謝の鍵となる電子伝達複合体の構造解析、日本結晶学会誌、査読有、56 巻、2014、393-398 DOI:

10.5940/jcrsj.56.393

杉島正一、ヘムオキシゲナーゼの立体構造と機能、久留米醫學會雑誌、査読有、76 巻、2013、249-254

<http://mol.medicalonline.jp/library/journal/abstract?GoodsID=dm4kurum/2013/007608/001&name=0249-0254j>

[学会発表](計43件)

五十嵐啓介、杉島正一、和田啓、福山恵一、海野昌喜、中性子結晶構造解析に向けたピリン還元酵素 PcyA 変異体 I86D の大型結晶作製条件の探索、2015 年度量子ビームサイエンスフェスタ、2016 年 3 月 15 日、エポカルつくば(茨城県つくば市)

Maeki M., Pawate A. S., Sugishima M., Watanabe K., Tokeshi M., Kenis P. J. A., Miyazaki M., Microfluidic-based Approach for Producing Diffraction Quality Protein Crystals, PITTCON Conference & Expo 2016, 2016 年 3 月 6-10 日, Atlanta (USA)

Maeki M., Pawate A. S., Sugishima M., Watanabe K., Tokeshi M., Kenis P. J. A., Miyazaki M., Simple Method for the Preparation of High Diffraction Quality Protein Crystals Using

Microfluidic Device, Pacificchem 2015, 2015 年 12 月 15-20 日、Honolulu(USA)

杉島正一、ヘム代謝系関連酵素の構造生物学的研究、第 38 回日本分子生物学会年会・第 88 回日本生化学会大会合同大会、2015 年 12 月 1 日 - 4 日、神戸国際会議場(兵庫県神戸市)

高尾春奈(他 9 名、掲載順 9 番目) シアノバクテリア由来ピリベルジン還元酵素 - 基質複合体の結晶構造解析、第 38 回日本分子生物学会年会・第 88 回日本生化学会大会合同大会、2015 年 12 月 1 日 - 4 日、神戸国際会議場(兵庫県神戸市)

高尾春奈、平林佳、萩原義徳、原田二郎、福山恵一、杉島正一、和田啓: シアノバクテリア由来ピリベルジン還元酵素の結晶構造解析に基づいた反応機構・ユーグレナ研究会 第 31 回研究集会、2015 年 11 月 7 日、Kiten ビルコンベンションホール(宮崎県宮崎市)

杉島正一、平順一、佐藤秀明、野口正人、山本健、坂本寛、大きな構造変化を伴うシトクロム P450 還元酵素からヘムオキ

シゲナーゼへの電子伝達機構、平成 27 年度日本結晶学会年会、2015 年 10 月 17-18 日、大阪府立大学(大阪府堺市) Maeki M., Pawate A. S., Sugishima M., Watanabe K., Tokeshi M., Kenis P. J. A., Miyazaki M., Development of Microfluidic Device for Protein Crystallization and Its Application for X-ray Analysis, The 6th Japan-China-Korea Joint Conference on MEMS/NEMS 2015, 2015 年 9 月 24 日, Xi'an(China)

杉島正一、平順一、佐藤秀明、野口正人、山本健、坂本寛、変異 NADPH-シトクロム P450 還元酵素(CPR)を用いた CPR からヘムオキシゲナーゼへの電子伝達機構の検討、第 39 回蛋白質と酵素の構造と機能に関する九州シンポジウム、2015 年 9 月 10-12 日、豊泉荘(大分県別府市) Maeki M., Pawate A. S., Sugishima M., Watanabe K., Tokeshi M., Kenis P. J. A., Miyazaki M., An Approach for Controlling Epitaxial Growth of Protein Crystal by Using Microfluidic Device, Fifth European Conference on Crystal Growth (ECCG 5), 2015 年 9 月 9-11 日, Bologna(Italy)

杉島正一、打撲後のあざの色調変化に隠されたメカニズム ~ヘム分解酵素の立体構造と反応機構~、九州大学先端物質化学研究所・九州シンクロトロン光研究センター合同シンポジウム - 物質化学が導く材料創生とシンクロトロン放射光が解く構造・機能のコラボレーション -、2015 年 8 月 28 日、サンメッセ鳥栖(佐賀県鳥栖市)

杉島正一、シトクロム P450 還元酵素の大きな構造変化を伴うヘムオキシゲナーゼへの電子伝達機構、大阪大学蛋白質研究所セミナー「生体超分子構造解析ビームライン利用報告会」、2015 年 8 月 27 日、大阪大学(大阪府吹田市)

海野昌喜(他 9 名、掲載順 6 番目) 中性子で見えてきたピリン還元酵素 PcyA の構造的特徴、第 15 回日本蛋白質科学会年会、2015 年 6 月 24-26 日、あわぎんホール(徳島県徳島市)

高尾春奈(他 9 名、掲載順 9 番目) NADP+ 結合型シアノバクテリア由来ピリベルジン還元酵素の結晶構造、第 15 回日本蛋白質科学会年会、2015 年 6 月 24-26 日、あわぎんホール(徳島県徳島市)

Sugishima M., Sato H., Taira J., Sakamoto H., Higashimoto Y., Harada J., Yamamoto K., Noguchi M., Mechanism for the electron transfer from P450 reductase to heme oxygenase, RIKEN symposium series: "Metals in Biology" in Wako, 2015 年 6 月 16-17 日、理化学研究所(埼玉県和光市)

- Shimokawa C., Shiota-Harada S., Sato H., Sugishima M., Harada J., Higashimoto Y., Amzel L.M., Noguchi M., Inhibition of human peptidylglycine -amidating monooxygenase, RIKEN symposium series: "Metals in Biology" in Wako, 2015年6月16-17日、理化学研究所(埼玉県和光市)
- Sato H., Sugishima M., Tsukaguchi M., Masuko T., Omata Y., Wada K., Hisaeda Y., Noguchi M., Yamamoto K., An Inhibitory effect of a porphobilinogen derivative on hydroxymethylbilane synthase and the crystal structure of the enzyme-inhibitor complex, RIKEN symposium series: "Metals in Biology" in Wako, 2015年6月16-17日、理化学研究所(埼玉県和光市)
- Sato H., Sugishima M., Tsukaguchi M., Masuko T., Omata Y., Wada K., Hisaeda Y., Noguchi M., Yamamoto K., An Inhibitory effect of a novel porphobilinogen analog on the synthesis of a heme precursor by hydroxymethylbilane synthase, 19th International conference on cytochrome P450 (ICCP450 Tokyo 2015), 2015年6月12-15日、国立オリンピック記念青少年総合センター(東京都渋谷区)
- Maeki M., Pawate A. S., Sugishima M., Watanabe K., Tokeshi M., Kenis P. J. A., Miyazaki M., Protein Crystal Growth in Confined Space of Microfluidic Device, 7th International Symposium on Microchemistry and Microsystems (ISMM2015), 2015年6月8-10日、京都大学(京都府京都市)
- 佐藤秀明、塚口舞、杉島正一、増子隆博、小俣義明、和田啓、久枝良雄、野口正人、山本健、ヒドロキシメチルピランシンターゼに対する2-ヨードポルホビリノーゲンの阻害効果と複合体の立体構造の解析、平成27年度日本生化学会九州支部例会、2015年5月16-17日、九州大学(福岡県福岡市)
- ⑲ 下川千寿、城田(原田)沙織、Rudzka K., 杉島正一、佐藤秀明、東元祐一郎、Amzel L.M., 野口正人、ヒト由来ペプチドC末端アミド化酵素の結晶構造解析を目指して、日本化学会第95春季年会、2015年3月36-29日、日本大学(千葉県船橋市)
- ⑳ 佐藤秀明、塚口舞、杉島正一、増子隆博、小俣義明、和田啓、久枝良雄、野口正人、山本健、新規ポルフォビリノーゲン誘導体のヒドロキシメチルピランシンターゼに対する阻害剤としての機能、日本化学会第95春季年会、2015年3月36-29日、日本大学(千葉県船橋市)
- ㉑ 杉島正一、赤血球が壊れた後、ヘモグロビンはどのように代謝されるのか? -ヘム分解酵素(ヘムオキシゲナーゼ)の立体構造と反応機構-、宮崎大学テニユアトラック推進機構主催セミナー「蛋白質立体構造解析の最前線」、2015年3月23-24日、宮崎大学(宮崎県宮崎市)
- ㉒ 杉島正一(他10名)、X線結晶構造解析によるヘム代謝酵素複合体の立体構造解明、立体視プロジェクションシステムを使った分子科学研究講演会、2014年12月5日-6日、九州工業大学(福岡県飯塚市)
- ㉓ 海野昌喜(他9名、掲載順6番目)、中性子結晶構造解析によるフェレドキシン依存性ピリン還元酵素-基質複合体の水素化状態可視化、平成26年度日本結晶学会年会、2014年11月1日-3日、東京大学(東京都文京区)
- ㉔ 杉島正一、ヘム分解酵素ヘムオキシゲナーゼの立体構造と機能、第87回日本生化学会大会公募フォーラム「ヘム・ビリリン代謝の生化学と構造生物学」、2014年10月15-18日、京都国際会館(京都府京都市)
- ㉕ 杉島正一(他10名)、NADPH-シトクロムP450還元酵素とヘム-ヘムオキシゲナーゼ複合体との相互作用および電子伝達機構、第87回日本生化学会大会、2014年10月15-18日、京都国際会館(京都府京都市)
- ㉖ 高尾春奈、平林佳、渡邊彩、萩原義徳、榊原陽一、水光正仁、福山恵一、杉島正一、和田啓、シアノバクテリア由来ピリベルジンリダクターゼの構造・機能解析、第87回日本生化学会大会、2014年10月15-18日、京都国際会館(京都府京都市)
- ㉗ Sugishima M.、Structural basis for the electron transfer from NADPH-cytochrome P450 reductase to mammalian heme oxygenase-1, 8th International Conference on Heme Oxygenases, BioIron & Oxidative Stress, 2014年10月8日-2014年10月11日、Sydney(Australia)
- ㉘ 杉島正一、NADPH-シトクロムP450還元酵素のダイナミックな構造変化とヘムオキシゲナーゼへの電子伝達反応、第38回蛋白質と酵素の構造と機能に関する九州シンポジウム、2014年9月11日-13日、レイクサイドホテル久山(福岡県糟屋郡久山町)
- ㉙ Sugishima M., Sato H., Higashimoto Y., Harada J., Wada K., Fukuyama K., Noguchi M., Complex structure of NADPH-cytochrome P450 oxidoreductase and heme oxygenase-1, 23rd congress and

- general assembly of the international union of crystallography, 2014年8月5日 - 12日、Montreal (Canada)
- ③② Unno M. (他9名、掲載順6番目) Neutron structure of Phycocyanobilin:Ferredoxin oxidoreductase complex with biliverdin, 23rd congress and general assembly of the international union of crystallography, 2014年8月5日 - 12日、Montreal (Canada)
- ③③ 杉島正一、ヘムオキシゲナーゼ(HO)の立体構造変化と機能、九州大学先端物質化学研究所講演会、2014年7月24日、九州大学(福岡県糸島市)
- ③④ 杉島正一、佐藤秀明、東元祐一郎、原田二郎、和田啓、福山恵一、野口正人、NADPH-シトクロム P450 還元酵素からヘムオキシゲナーゼへの電子移動に関する構造基盤、第14回日本蛋白質科学会年会、2014年6月25日 - 27日、ワークピア横浜(神奈川県横浜市)
- ③⑤ 杉島正一、佐藤秀明、東元祐一郎、原田二郎、坂本寛、安永卓生、和田啓、福山恵一、野口正人、NADPH-シトクロム P450 還元酵素とヘムオキシゲナーゼの複合体構造、第41回生体分子科学討論会、2014年6月6日 - 7日、九州大学西新プラザ(福岡県福岡市)
- ③⑥ 海野昌喜(他9名、掲載順6番目) 中性子構造解析で見るフェレドキシン依存性ピリン還元酵素 PcyA 基質複合体の水素化状態、第41回生体分子科学討論会、2014年6月6日 - 7日、九州大学西新プラザ(福岡県福岡市)
- ③⑦ 杉島正一、佐藤秀明、東元祐一郎、原田二郎、坂本寛、安永卓生、和田啓、福山恵一、野口正人、NADPH-シトクロム P450 還元酵素からヘム - ヘムオキシゲナーゼ複合体への電子伝達に関する構造基盤、平成26年度日本生化学会九州支部例会、2014年5月17日 - 18日、九州大学(福岡県福岡市)
- ③⑧ 原田二郎、佐藤秀明、杉島正一、原田英里砂、東元祐一郎、菅瀬謙治、野口正人、ヘムオキシゲナーゼの基質ポケットから離れた分子表面の Leu77 は、ビリベルジンとの親和性に関する、日本化学会第94春季年会、2014年3月27日 - 30日、名古屋大学(愛知県名古屋市)
- ③⑨ 杉島正一、東元祐一郎、佐藤秀明、原田二郎、野口正人、NADPH - シトクロム P450 還元酵素 - ヘム - ヘムオキシゲナーゼ複合体の結晶構造解析に向けて、平成25年度日本結晶学会年会、2013年10月12日 - 13日、熊本大学(熊本県熊本市)
- ④⑩ 原田二郎、佐藤秀明、原田英里砂、東元祐一郎、杉島正一、菅瀬謙治、野口正人、Ala置換変異によってヘムオキシゲナーゼ活性が上昇する Leu77 の機能解析、第

- 86回日本生化学会大会、2013年9月11日 - 14日、福岡国際会議場(福岡県福岡市)
- ④① 杉島正一、東元祐一郎、原田二郎、佐藤秀明、下川千寿、城田沙織、野口正人、Hinge欠損型 NADPH-シトクロム P450 還元酵素とヘムオキシゲナーゼ間の相互作用、第86回日本生化学会大会、2013年9月11日 - 14日、福岡国際会議場(福岡県福岡市)
- ④② 杉島正一、Keith Moffat, 野口正人、COおよびO₂結合型ヘム - ヘムオキシゲナーゼ複合体の光解離後の構造変化、第40回日本生体分子科学討論会、2013年6月7日 - 8日、大阪大学(大阪府吹田市)
- ④③ 杉島正一、ヘムオキシゲナーゼによるCOとO₂の識別機構に関する構造生物学的研究、平成25年度日本生化学会九州支部例会、2013年5月18日 - 19日、佐賀大学(佐賀県佐賀市)

〔図書〕(計 2件)

杉島正一、他220名、日本結晶学会、日本の結晶学(II) - その輝かしい発展 - 、2014、485.
 Unno M., Sugishima M., Wada K., Fukuyama K., Nova Science Publishers, Structure-function relationships of ferredoxin-dependent bilin reductases., An integrating approach of photofunctional hybrid materials for energy and environment., 2013, 47-68.

〔その他〕

ホームページ
<https://sites.google.com/site/msugishima76>
 平成27年度 日本生化学会奨励賞
 平成27年度 科学技術分野の文部科学大臣表彰 若手科学者賞
 平成25年度 日本生化学会九州支部学術奨励賞

6. 研究組織

(1) 研究代表者

杉島 正一 (SUGISHIMA, Masakazu)
 久留米大学・医学部・准教授
 研究者番号: 30379292