

領域略称名：生命金属科学

領域番号：8103

令和6年度科学研究費助成事業  
「新学術領域研究（研究領域提案型）」  
に係る研究成果報告書（研究領域）兼  
事後評価報告書

「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」

領域設定期間

令和元年度～令和5年度

令和6年6月

領域代表者 東京大学・大学院工学研究科（工学部）・教授・津本 浩平

# 目 次

## **研究組織**

1 総括班・総括班以外の計画研究	1
2 公募研究	4

## **研究領域全体に係る事項**

3 交付決定額	9
4 研究領域の目的及び概要	10
5 審査結果の所見及び中間評価結果の所見で指摘を受けた事項への対応状況	12
6 研究目的の達成度及び主な成果	14
7 研究発表の状況	19
8 研究組織の連携体制	24
9 研究費の使用状況	25
10 当該学問分野及び関連学問分野への貢献の状況	27
11 若手研究者の育成に関する取組実績	28
12 総括班評価者による評価	29

**研究組織**

(令和6年3月末現在。ただし完了した研究課題は完了時現在、補助事業廃止の研究課題は廃止時現在。)

**1 総括班・総括班以外の計画研究**

研究項目[1]	課題番号 研究課題名	研究期間	研究代表者 氏名	所属研究機関・部局・職	人数 [2]
X00 総	19H05760 「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	令和元年度 ～ 令和5年度	津本 浩平	東京大学・大学院工学系研究科(工学部)・教授	8
A01 計	19H05761 生命金属動態に関与するタンパク質分子の構造機能ダイナミクス研究	令和元年度 ～ 令和5年度	城 宜嗣	兵庫県立大学・理学研究科・教授	2
A01 計	19H05762 生命金属動態を鍵反応とするセンサー分子システムの構築と生理機能制御	令和元年度 ～ 令和5年度	青野 重利	大学共同利用機関法人自然科学研究機構(新分野創成センター、アストロバイオロジーセンター、生命創成探究・生命創成探究センター)・教授	1
A01 計	19H05763 細胞内生命金属動態を制御する植物の金属センシング機構	令和元年度 ～ 令和5年度	高野 順平	大阪府立大学・生命環境科学研究科・教授	1
A01 計	19H05764 生命金属動態の理解に向けた金属イオン Conditional プロテオミクス法の開発	令和元年度 ～ 令和5年度	田村 朋則	京都大学・工学研究科・講師	1
A02 計	19H05765 生命金属動態を制御するシャペロン分子ネットワークの解明	令和元年度 ～ 令和5年度	古川 良明	慶應義塾大学・理工学部(矢上)・教授	1
A02 計	19H05766 生命金属動態の理解と制御のための分子認識素子の開発	令和元年度 ～ 令和5年度	津本 浩平	東京大学・大学院工学系研究科(工学部)・教授	1
A02 計	19H05767 生命金属動態に着目した幹細胞分化・生育過程の制御と神経変性疾患	令和元年度 ～ 令和5年度	保住 功	岐阜薬科大学・薬学部・特命教授	1
A03 計	19H05768 細胞内生命金属動態を制御するタンパク質メタレーション	令和元年度 ～ 令和5年度	神戸 大朋	京都大学・生命科学研究科・准教授	3

A03 計	19H05769 生命金属動態を制御するシグナル 伝達の分子機構	令和元年度 ～ 令和5年度	石森 浩一郎	北海道大学・理学研究院・教 授	1
A03 計	19H05770 細胞内生命金属動態で理解する腎 臓の生理機能制御	令和元年度 ～ 令和5年度	藤代 瞳	徳島文理大学・薬学部・准教 授	1
A03 計	19H05771 生命金属動態を利用したバイオレ メディエーション技術の開発	令和元年度 ～ 令和5年度	鈴木 道生	東京大学・大学院農学生命 科学研究科(農学部)・教授	2
B01 計	19H05772 生命金属動態解析に資するスペシ エーションの高度化と応用	令和元年度 ～ 令和5年度	小椋 康光	千葉大学・大学院薬学研究 院・教授	1
B01 計	19H05773 生命金属動態解析を可能とする in-cell NMR による金属タンパク 質研究	令和元年度 ～ 令和5年度	伊藤 隆	東京都立大学・理学研究科・ 教授	1
B01 計	19H05774 生命金属動態解析を目指したタン パク質のネイティブ質量分析	令和元年度 ～ 令和5年度	明石 知子	横浜市立大学・生命医科学 研究科・教授	1
B01 計	19H05775 生命金属動態解析に向けた量子ナ ノビームによるバイオ・ケミカル イメージング	令和元年度 ～ 令和5年度	武田 志乃	国立研究開発法人量子科学 技術研究 開発機構・放射線 医学総合研究所 放射線障 害治療研究部・上席研究員 (定常)	1
<b>総括班・総括班以外の計画研究 計 16 件 (廃止を含む)</b>					

[1] 総：総括班、国：国際活動支援班、計：総括班以外の計画研究、公：公募研究

[2] 研究代表者及び研究分担者の人数（辞退又は削除した者を除く。）

## 2 公募研究

研究項目[1]	課題番号 研究課題名	研究期間	研究代表者 氏名	所属研究機関・部局・職	人数 [2]
A01 公	20H05491 生命半金属セレンのダイナミクス 制御機構の解明	令和2年度 ～ 令和3年度	斎藤 芳郎	東北大学・薬学研究科・教授	1
A01 公	20H05492 病原菌の鉄獲得プロセスの最上流 で機能する膜孔形成毒素の分子機 構の活写	令和2年度 ～ 令和3年度	横山 武司	東北大学・生命科学研究所・助 教	1
A01 公	20H05501 生命金属動態を制御する植物の器 官間シグナル伝達機構解明	令和2年度 ～ 令和3年度	田畑 亮	名古屋大学・生命農学研究 科・特任講師	1
A01 公	20H05507 精子における亜鉛ダイナミクスと その生理機能	令和2年度 ～ 令和3年度	河合 喬文	大阪大学・医学系研究科・助 教	1
A01 公	20H05508（廃止） リソソームを介した生命金属動態 制御とシグナル伝達	令和2年度 ～ 令和3年度	船戸 洋佑	大阪大学・微生物病研究所・ 助教	1
A01 公	20H05511 高等植物におけるセレンの有用 性・必須性の分子機構と新規セ レン耐性機構の証明	令和2年度 ～ 令和3年度	丸山 明子	九州大学・農学研究院・准教 授	1
A01 公	20H05512 亜鉛イオンによる交感神経刺激応 答調節の分子制御基盤の解明	令和2年度 ～ 令和3年度	西田 基宏	九州大学・薬学研究院・教授	1
A01 公	20H05514 ユビキチンリガーゼの鉄・亜鉛ス イッチングによる植物の鉄感知と 制御	令和2年度 ～ 令和3年度	小林 高範	石川県立大学, 生物資源環 境学部, 教授	1
A01 公	20H05516 生体必須金属セレンの動態の鍵を 握るセレノプロテイン P、そのブ ラックボックスを開く	令和2年度 ～ 令和3年度	田中 俊一	京都府立大学・生命環境科 学研究科・准教授	1
A01 公	20H05517 モリブデン貯蔵タンパク質を鍵分 子とした前周期遷移金属動態「維 持」の統合的理解	令和2年度 ～ 令和3年度	藤枝 伸宇	大阪府立大学・生命環境科 学研究科・教授	1
A01 公	20H05496 生命金属錯体と核酸の組織化によ る機能創発と生命金属元素戦略解 明への応用	令和2年度 ～ 令和3年度	山本 泰彦	筑波大学・数理物質系・教授	1

A02 公	20H05499 認知症死後脳における金属タンパク質の疾患特異的分子構造病態の解明	令和2年度 ～ 令和3年度	小川 覚之	獨協医科大学・医学部・講師	1
A02 公	20H05502 フェロトーシスにおける細胞内鉄制御機構の破綻	令和2年度 ～ 令和3年度	豊國 伸哉	名古屋大学・医学系研究科・教授	1
A02 公	20H05503 免疫細胞内の鉄代謝動態で理解する肝線維化機構	令和2年度 ～ 令和3年度	菅波 孝祥	名古屋大学・環境医学研究所・教授	1
A02 公	20H05504 Nutrient Immunity に対抗する細菌の金属輸送系の進化と機能解析	令和2年度 ～ 令和3年度	中川 一路	京都大学・医学研究科・教授	1
A02 公	20H05519 ミトコンドリア鉄代謝のホメオスタシスと疾患の関連	令和2年度 ～ 令和3年度	木下 善仁	近畿大学・理工学部・講師	1
A02 公	20H05521 ダウン症脳での銅蓄積の責任遺伝子同定と知的障害における役割の解明	令和2年度 ～ 令和3年度	石原 慶一	京都薬科大学・薬学部・准教授	1
A03 公	20H05493 生命金属と有害金属のメタル相互作用を介した生体機能攪乱	令和2年度 ～ 令和3年度	外山 喬士	東北大学・薬学研究科・助教	1
A03 公	20H05494 初期分泌経路への亜鉛流入機構と亜鉛酵素活性化機構の解明	令和2年度 ～ 令和3年度	天貝 佑太	東北大学・多元物質科学研究所・助教	1
A03 公	20H05505 過剰鉄によるフェロトーシス惹起メカニズムの解明	令和2年度 ～ 令和3年度	藤田 宏明	京都大学・医学研究科・助教	1
A03 公	20H05506 白金系抗がん剤による感覚神経線維選択的毒性および神経内金属攪乱と感覚器障害の関連	令和2年度 ～ 令和3年度	中川 貴之	京都大学・医学研究科・准教授	1
A03 公	20H05510 エストロゲンとマンガン動態との関連に着目したマンガン神経毒性性差発現機構の解明	令和2年度 ～ 令和3年度	石原 康宏	広島大学・統合生命科学研究科(総)・准教授	1
B01 公	20H05495 ヒト金属動態の解明に向けた金属輸送担体の in vivo 輸送機能の再構築法の開発	令和2年度 ～ 令和3年度	内田 康雄	東北大学・薬学研究科・講師	1
B01 公	20H05497 生命金属動態解明のための量子生体エネルギー論	令和2年度 ～ 令和3年度	重田 育照	筑波大学・計算科学研究センター・教授	1

B01 公	20H05515 分子情報と位置情報を同時に得る フェロミクスプローブ群の開発	令和2年度 ～ 令和3年度	平山 祐	岐阜薬科大学・薬学部・准教授	1
B01 公	20H05518 金属イオンの水和ダイナミクスと タンパク質配位シミュレーション	令和2年度 ～ 令和3年度	渡邊 宙志	慶應義塾大学・理工学研究科(矢上)・特任講師	1
B01 公	20H05520 生命金属科学研究を牽引する一細胞 ハンドリング・サンプリングツールの開発	令和2年度 ～ 令和3年度	梅村 知也	東京薬科大学・生命科学部・教授	1
A01 公	22H04795 マグネシウム結合によるリボソーム 活性制御の構造基盤	令和4年度 ～ 令和5年度	横山 武司	東北大学大学院・生命科学研究科・未来型医療創成センター (INGEM)・助教	2
A01 公	22H04817 植物ユビキチンリガーゼの鉄・亜鉛 スイッチングによる鉄感知の実体解明	令和4年度 ～ 令和5年度	小林 高範	石川県立大学・生物資源工学研究所・教授	1
A01 公	22H04819 モリブデン輸送体・貯蔵タンパク質を軸とした前周期遷移金属動態「維持」の体系的理解	令和4年度 ～ 令和5年度	藤枝 伸宇	大阪公立大学・農学研究科・教授	1
A01 公	22H04805 植物の環境応答を調節する新規マグネシウム輸送体の同定と輸送制御機構の解明	令和4年度 ～ 令和5年度	井上 晋一郎	名古屋大学・大学院理学研究科・講師	1
A01 公	22H04821 実験室進化で生じた大腸菌変異株の鉄輸送体に着目した進化プロセスの検証	令和4年度 ～ 令和5年度	川上 了史	慶應義塾大学・理工学部・専任講師	1
A01 公	22H04814 亜鉛イオンによる GPCR-G タンパク質共役調節機構の解明	令和4年度 ～ 令和5年度	西山 和宏	大阪公立大学・大学院獣医学研究科・准教授	1
A01 公	22H04812 ヒザラガイの磁鉄鉱菌特異的な鉄酸化酵素の機能解明	令和4年度 ～ 令和5年度	根本 理子	岡山大学・学術研究院環境生命自然科学学域・准教授	1
A01 公	22H04794 シデロフォアによる MhuD 型ヘム分解酵素の機能制御	令和4年度 ～ 令和5年度	松井 敏高	東北大学・多元物質科学研究所・准教授	1

A01 公	22H04823 微生物が駆動し、ヒトと環境を繋ぐセレノダイナミクス	令和4年度 ～ 令和5年度	三原 久明	立命館大学・生命科学部・教授	1
A02 公	22H04806 マクロファージの細胞内鉄代謝変容がもたらす肝線維化機構の解明	令和4年度 ～ 令和5年度	菅波 孝祥	名古屋大学・環境医学研究所・教授	1
A02 公	22H04809 菌種特異的に進化した金属特異的レセプターに対する新規創薬基盤の開発	令和4年度 ～ 令和5年度	中川 一路	京都大学・大学院医学研究科・教授	1
A02 公	22H04822 ダウン症知的障害における初期エンドソーム破綻と銅蓄積	令和4年度 ～ 令和5年度	石原 慶一	京都薬科大学・薬学部・准教授	1
A02 公	22H04796 肝臓のセレンホメオスタシスに基づく肝疾患発症機序の解明	令和4年度 ～ 令和5年度	有澤 琴子	東北大学・大学院薬学研究科・助教	1
A02 公	22H04803 ウイルスによる細胞内生命金属ハイジャック機構の解析	令和4年度 ～ 令和5年度	川口 寧	東京大学 医科学研究所教授	1
A02 公	22H04799 メタロチオネインのサルフェン硫黄を介したレドックス制御機構の解明	令和4年度 ～ 令和5年度	新開 泰弘	東京薬科大学・生命科学部・教授	1
A02 公	22H04811 神経細胞内鉄代謝障害に基づく筋萎縮性側索硬化症の病態解明	令和4年度 ～ 令和5年度	長野 清一	大阪大学・医学系研究科・寄附講座教授	1
A02 公	22H04804 亜鉛シグナルによるヒストンH3K14のアセチル化制御機構と病態生理学的意義の解析	令和4年度 ～ 令和5年度	藤澤 貴央	東京大学・薬学系研究科・助教	1
A03 公	22H04797 高時空間分解能解析によるゴルジ体亜鉛制御とエクトエンザイム活性化機構の解明	令和4年度 ～ 令和5年度	天貝 佑太	東北大学・多元物質科学研究所・助教	1
A03 公	22H04810 鉄誘導性フェロトーシスを制御する新たな生命金属動態の解明	令和4年度 ～ 令和5年度	藤田 宏明	京都大学・大学院医学研究科・助教	1
A03 公	22H04815 重金属超集積植物における金属タンパク質/金属輸送タンパク質の適応的分子進化の解明	令和4年度 ～ 令和5年度	西田 翔	佐賀大学・農学部・准教授	1

A03 公	22H04801 ヒト型糖尿病マウスの膵島におけるアルミニウム蓄積の意義	令和4年度 ～ 令和5年度	福中 彩子	群馬大学・生体調節研究所・助教	1
B01 公	22H04798 ヒト脳内金属動態における血液脳関門・血液クモ膜関門・血液脳脊髄液関門の役割の解明	令和4年度 ～ 令和5年度	内田 康雄	広島大学・大学院医系科学研究科・教授	1
B01 公	22H04800 加齢ミトコンドリア DNA 説における金属タンパク質動態に関する理論的研究	令和4年度 ～ 令和5年度	重田 育照	筑波大学・計算科学研究センター・教授	1
B01 公	22H04818 実用的フェロミクス技術の開発と応用	令和4年度 ～ 令和5年度	平山 祐	岐阜薬科大学・准教授	1
B01 公	22H04813 量子化学と統計科学の併用による金属酵素の解析	令和4年度 ～ 令和5年度	兼松 佑典	広島大学・先進理工系科学研究科・助教	1
B01 公	22H04807 生命金属動態に関与するタンパク質分子の構造機能ダイナミクス研究	令和4年度 ～ 令和5年度	菅野 里美	名古屋大学・高等研究院・准教授	1
B01 公	22H04816 生命金属動態の解明に向けた照射EPR技術による新しい酵素反応機構解析法の開発	令和4年度 ～ 令和5年度	堀谷 正樹	佐賀大学・農学部・准教授	1
<b>公募研究 計 54 件（廃止を含む）</b>					

[1] 総：総括班、国：国際活動支援班、計：総括班以外の計画研究、公：公募研究

[2] 研究代表者及び研究分担者の人数（辞退又は削除した者を除く。）

## 研究領域全体に係る事項

### 3 交付決定額

年度	合計	直接経費	間接経費
令和元年度	307,840,000 円	236,800,000 円	71,040,000 円
令和2年度	305,500,000 円	235,000,000 円	70,500,000 円
令和3年度	302,510,000 円	232,700,000 円	69,810,000 円
令和4年度	301,990,000 円	232,300,000 円	69,690,000 円
令和5年度	302,120,000 円	232,400,000 円	69,720,000 円
合計	1,519,960,000 円	1,169,200,000 円	350,760,000 円

## 4 研究領域の目的及び概要

研究領域全体を通じ、本研究領域の研究目的及び全体構想について、応募時の領域計画書を基に、具体的かつ簡潔に2頁以内で記述すること。なお、記述に当たっては、どのような点が「革新的・創造的な学術研究の発展が期待される研究領域」であるか、研究の学術的背景や領域設定期間終了後に期待される成果等を明確にすること。

生体内において重要な機能を担う金属元素を研究対象とした従来のいくつかの研究分野を、最新で多彩な実験的手法を取り入れることで統合し、新たな横断的研究分野「**生命金属科学**」を構築する。これにより、生体内での金属元素の動態・機能を、分子から細胞・個体に至るまでの視点から理解し、医学・薬学・工学・農学への展開をめざす。

### 1) 研究の学術的背景

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金属元素(**生命金属 Biometal**と定義)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。この観点に立つと、金属元素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**と定義)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。

いずれの研究分野についても、一見すると成熟しているように見えるが、生命金属や金属タンパク質という部品をどのように連携させることで、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」については、未だ理解には程遠い状況にある。また、全ての遺伝子産物の約3割が金属タンパク質であることを考えると、生命金属の動態解明に従事する研究者が、「生命」の理解に果たすべき役割は非常に大きい。にもかかわらず、その役割があまりに重要で広範であるがゆえに、我が国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る。そこで、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、ヒポクラテス以来の研究テーマである「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 Biometal Science**」を確立する。また、「生命金属科学」では、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する。

### 2) 本研究領域の全体構想

生命金属はすべての生物界に存在し、エネルギー変換・物質変換・情報変換などの様々な生理反応で主役を演じている。また、生命金属が関わる研究対象は、金属そのものから、金属タンパク質・金属酵素、及び、その関連遺伝子にまで拡がり、生理反応の場である細胞小器官、細胞、さらには、個体までを含めると、非常に幅広い分野において研究がなされている。一方で、様々な分野に広がる計画班員には、共通して解き明かしたいと考えている疑問がある。それは、「**なぜ、生体は必須金属のみを活用しているのか?**」・「**どのようにして生体は、金属の有用と有害、必須と非必須を見分けているのか?**」・「**有用な金属であっても、その過剰が生体にとって有害となるのはなぜか?**」という疑問である。このような機構は、生体は何らかの戦略に基づいて行っている結果だと想像されるが、現在の人間の知識ではその戦略を理解するには及ばないのが現状である。そこで、本領域で確立をめざす統一的な学理『**生命の金属元素戦略**』を追求するにあたって、以下の**2つのアプローチ**を提案した。

**I. 生命金属科学研究基盤の構築** 主に研究手法に基づく以下の4つのチームを構成し、個々の計画研

究に連携して取り組む（\*リーダー）。

- 分子チーム**：生命金属動態の分子科学（\*石森・青野・城・古川）
- 細胞チーム**：生命金属動態の細胞・分子生物学（\*高野・神戸・藤代）
- 測定解析チーム**：生命金属動態の物理化学的測定解析（\*小椋・伊藤・明石・武田）
- 制御開発チーム**：生命金属動態の制御法開発（\*津本・保住・鈴木・田村）

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。各班員間・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**）を構築する（図1）。

**II. 生命金属動態プロジェクトの推進** Iに記載した基盤を最大限に活用し、研究期間5年間で具体的な研究成果を挙げるために、「**生命金属科学が解明すべき重要課題**」として以下の3つの研究項目を設定し推進する（図2）。

- 研究項目1（A01班）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（A02班）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（A03班）生命金属動態の「攪乱」**：有害金属の生体内動態と作用機序

いずれの研究項目についても、生命金属が関与する重要な生理現象を対象としているため（詳細は後述）、多くの研究者が共有できるもので、計画・公募班員共に参画可能な内容である。さらに、これら3つの研究項目と横断的に関わる「測定解析チーム」をB01班として設定した。

**研究項目4（B01班）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。

**3) 期間終了後に期待される成果**

本領域で最も期待される「成果」は、生命金属研究者間の人的交流と、それを基盤とした新たな学理の構築であり、研究期間終了後も継続して新たな学問分野の発展に大きく貢献することになる。それは、「新学術領域研究」の理念とまさしく合致するものである。また、研究の遂行により得られる具体的な成果例としては、以下のような項目が挙げられる。

- i. 病原菌内のFe動態が明らかとなり、それらをターゲットとした新規抗菌薬の創製が進む。
- ii. 生命金属動態に関与するタンパク質の構造ダイナミクスが明らかとなり、金属過剰・欠乏を分子レベルで制御できる新たな疾患治療薬の開発につながる。
- iii. 有害金属の毒性発現機序が明らかとなり、バイオレメディエーションによる有害金属回収など、金属毒性を低減する新たな処置の開発が進められる。

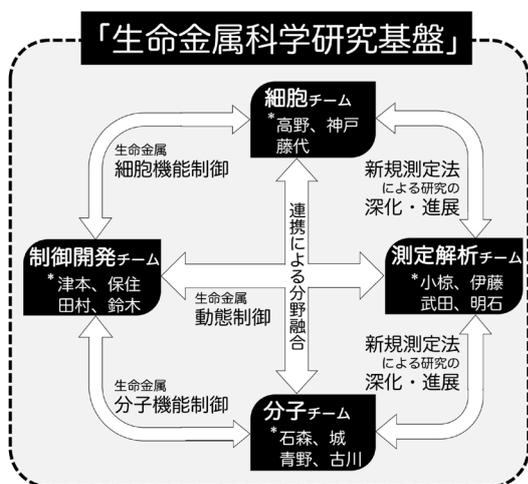


図1：生命金属科学研究基盤構築の概念図

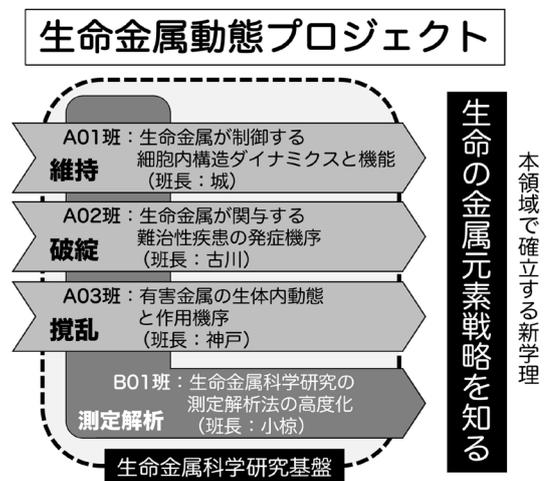


図2：生命金属動態プロジェクトの概念図

## 5 審査結果の所見及び中間評価結果の所見で指摘を受けた事項への対応状況

研究領域全体を通じ、審査結果の所見及び中間評価結果の所見において指摘を受けた事項があった場合には、当該指摘及びその対応状況等について、具体的かつ簡潔に2頁以内で記述すること。

### (審査結果の所見において指摘を受けた事項への対応状況)

**【審査結果の所見】** 主目的の一つである金属異常を問題とする疾患の病因と治療に関し、医学的課題に対して取り組む臨床医の参画の必要性について、研究体制の検討が必要である。

**【留意事項1】** 金属異常を問題とする疾患の病因と治療を主目的の一つとしているものの、医学的課題に対して取り組む臨床医の参画が不足している。ヒト疾患への研究計画は手薄であり、今後のメンバー構成に関して慎重な検討が必要である。

**対応状況** 本領域の審査・採択時において、15名の計画研究代表者のうち、医師の資格を持つものは1名のみ(A02 保住)であった。そこで、それぞれの計画研究において疾患関連の研究を行う際には、臨床医を研究協力者として積極的に加えることで、医学的な見地から生命金属と疾患に関して十分な議論ができるように対応した。具体的には、以下の臨床医が研究協力者として計画研究の遂行に寄与している。

計画研究	研究協力者	研究内容
A02 古川	大原慎司 (飯田病院・神経内科部長)	ALSにおける金属タンパク質の動態異常
A02 古川	瀧山嘉久 (山梨大学・神経内科学講座・教授)	ALSにおける金属タンパク質の動態異常
A02 保住	井上治久 (京都大学 iPS 細胞研究所・教授)	iPS 細胞を用いた金属イオンの保護効果
A03 神戸	片山和宏 (市立貝塚病院・総長)	肝細胞癌における亜鉛欠乏の役割
A03 神戸	藤谷幹浩 (旭川医科大学・内科学講座・教授)	潰瘍性大腸炎における亜鉛欠乏の役割
A03 神戸	坂田健一郎 (北海道大学病院・口腔内科・助教)	味覚障害に対する亜鉛補充療法の検討
A03 藤代	常山幸一 (徳島大学・疾患病理学・教授)	有害金属が腎障害に果たす役割
A03 鈴木	岡本研 (ライフモアクリニック一般内科)	母乳に含まれる生命金属の定量分析
B01 小椋	児玉浩子 (帝京平成大学・特任教授)	ウィルソン病における銅の定性・定量分析

また、公募研究においても、研究代表者やその協力者が医師である課題を積極的に採択した。特に、A02 豊國は名古屋大学医学部病理学講座の教授で、病理医としての豊富な経験を活かしながら生命金属と発がんに関する研究を進めている。また、歯科医資格を有する A02 中川 (一路) も同様に自身の経験をもとにして生命金属と感染症に関する研究を遂行している。その他にも、A03 中川 (貴之) は京都大学附属病院の薬剤部に所属し、極めて臨床に近い立場で白金系抗がん剤による感覚器障害の研究に従事している。A03 藤田は研究協力者である岩井一宏 (京都大学医学部教授・内科医) の研究室に所属しており、過剰鉄による細胞死のメカニズム解明を進めている。

さらに、4名の評価委員のうちの1名 (宮嶋裕明・浜松医科大学脳神経内科教授) は神経内科の臨床医で、医学的な見地からも本領域への助言・評価をお願いした。評価委員に加えて、顕著な業績をあげている研究者9名を「リーディングサイエンティスト」として独自に指名し、研究内容や領域運営への助言をお願いしたが、AMED 理事長を務めた末松誠 (慶應義塾大学医学部教授) もその一人で、極めて広い医学的立場から領域内でのヒト疾患に関する議論が可能となった。

以上のように、計画研究の代表者には臨床医が少ないものの、本領域の研究課題には多くの臨床医が関与しており、検体や疾患情報といった実験試料の提供に止まらず、生命金属動態の制御による各疾患の予防・治療法開発への展開を見据えた布陣とした。

**【留意事項2】** 計画研究の数が多く、本研究領域全体に通底する新学理構築に不安が残る。本研究領域全体としての学理構築のため、研究領域の方向性を領域内で再度確認するとともに、計画研究間の連携により相乗効果を生み出す仕掛けについて、更なる工夫が必要である。

**対応状況** 本領域の採択前後において、計画研究の代表者・関係者を交えて数回の会議やシンポジウムを開催し、本領域の目標・方向性について議論したところ、多くの共同研究の開始に至った (項目8: 研究組織の連携体制を参照)。これらの共同研究が一時的なものとならずに、生命の金属元素戦略を追求する複合的な学問分野である生命金属科学の創成へとつなげるために、領域代表・総括班が設定した4つの生命金属動態プロジェクトにも取り組むことで、研究計画間での連携を継続的なものとする仕組みを

実行した。また、異なる専門分野間での連携が、表面的なものとはならず相乗的な効果を発揮することで、生命金属科学という複合的新分野が構築されると考えた。そのためには、互いの研究や専門分野を知ることが最も肝要であると考え、Covid-19 感染症のために対面での議論が制限された際には IBmS ウェブセミナーを開催し(計 12 回)、制限が解除された際には領域会議地方巡業を開催することで(計 8 回)、互いの計画研究の内容とその学問分野に関する情報交換を促進させた。さらに、計画・公募研究代表者が自身の研究内容を様々なエピソードとともにニュースレター(毎月発行)に寄稿することで、生命金属に関連した様々な研究分野や実験技術を互いに理解する機会を作った。また、生命金属に関連した専門的な研究内容をより深く理解するために、計画・公募研究代表者のみならず多くの研究者に執筆を依頼して、511 ページにわたる書籍「生命金属ダイナミクス」を監修・発刊した。

以上のような取り組みにより、計画研究はもとより公募研究を含めた領域全体で、「生命の金属元素戦略」という新たな学理構築を目指す方向性を常に確認しながら、連携を進めることができた。

### (中間評価結果の所見において指摘を受けた事項への対応状況)

**【審査結果の所見】** 計画研究の進捗にはややばらつきが見受けられる。後期においては、当該分野のロードマップを明示し、領域全体としての意思統一と計画研究間の連携やサポート体制を強化することで、異分野融合を更に推進し、個々の成果を統合した新しい学術領域が生み出されることを期待したい。

**【留意事項 1】** 進捗が遅れている計画研究に有用であろう本研究領域独自の技術が数多くあるため、後半期には更なる共同研究推進に留意されたい。この結果、各研究者の従来研究の延長上にとどまらない進展が期待される。**(参考意見)** 有用な技術をもつ研究者が参画しているので、いくつかの目玉の成果に注力することも考えるべきであるという参考意見があった。

**対応状況** 領域全体としての意思統一と計画研究間での連携を強化するために、領域会議地方巡業を継続して行うとともに(中間評価以降に計 4 回)、生命金属科学シンポジウムを 2 回開催し、それぞれの研究の進捗状況を話し合うことで、領域内での連携関係について再度議論した。特に、留意事項で指摘されているように、公募研究を含めて本領域にはさまざまな技術や研究試料を扱う研究者が参画していることから、進捗が比較的遅れていると考えられた計画研究に対しては、計画研究のみならず公募研究との連携を進めることを総括班が積極的に提案した。また、連携関係を新たに構築する際には、それぞれの研究者が従来行ってきた研究の延長線上にあるような内容とするのではなく、異なる研究材料や測定技術を利用した発展的な内容となるように留意した。その結果、領域内での連携成果を 53 報の原著論文(申請書作成時点、p21, 22 参照)として報告し、32 件が投稿準備段階にある。進捗が比較的遅れていたと思われる計画研究についても、総括班による上述のサポートによって、研究成果を挙げつつある。いくつかの目玉の成果に注力すべきであるという意見も参考にし、「フェロトーシスを制御する新規セレン輸送タンパク質」をはじめとするいくつかの課題に対しては、計画・公募研究が参画して連携し、その成果が *Nature Structural & Molecular Biology* 誌に掲載されることとなった。

以上より、総括班による領域会議・シンポジウム開催を通じて、領域内での連携関係構築を促進したことで、より一層の意思統一が図られた。進捗が遅れていた計画研究を中心に、総括班によるサポートの下で更なる共同研究が推進され、異分野融合による「生命金属科学」の創成に領域全体が貢献した。

## 6 研究目的の達成度及び主な成果

(1) 領域設定期間内に何をどこまで明らかにしようとし、どの程度達成できたか、(2) 本研究領域により得られた成果について、具体的かつ簡潔に5頁以内で記述すること。(1)は研究項目ごと、(2)は研究項目ごとに計画研究・公募研究の順で記載すること。なお、本研究領域内の共同研究等による成果の場合はその旨を明確にすること。

### (1) 何をどこまで明らかにしようとし、どの程度達成できたか

#### ●研究項目 A01「維持」

【目標・計画】生命金属動態に関連したタンパク質について、細胞内での構造ダイナミクスが機能を制御するメカニズムを明らかにする。特に、ヒトや植物、微生物などにおいて、生命金属の輸送やセンシングに関わるタンパク質を研究対象とし、リガンドの有無などがドメイン・サブユニットの相対的配置や複合体形成に及ぼす静的・動的な影響を、結晶構造解析やクライオ電子顕微鏡解析により明らかにする計画である。また、生命金属動態に関連したタンパク質の細胞内での構造的特徴を In-cell NMR により明らかにする試みも進める。さらに、新規プロテオミクス法を適用することで新たな金属結合タンパク質の同定にも挑戦し、同様の手法で構造解析を行う。

【達成度】病原菌がヒトの血液から獲得したヘムの濃度を制御するために用いるヘム濃度センサータンパク質や、病原菌がヘモグロビンのヘムを細胞膜輸送により病原菌内に取り込むヘムインポーター、細胞毒性を示す過剰ヘムを病原菌外に排出するヘムエキスポーターについて、それらの結晶構造解析を行うことで、ヘムの輸送や感知を制御するメカニズムの詳細を明らかにした。また、水素センサーとして機能する FeNi 型ヒドロゲナーゼにおいて、センサー活性中心である Fe-Ni 複核錯体の構築に関与する酵素や、コリネバクテリアにおいて鉄イオンをトランスポーターに輸送する鉄結合タンパク質について、それらの動的構造の解析にも成功した。さらに、植物においてホウ酸を輸送しつつ濃度を感知するトランスセプターや、細胞内の酸素センサー（ヘムタンパク質）である HemAT/CheA/CheW 複合体、鉄制御タンパク質 IRP1 について、クライオ電子顕微鏡による単粒子解析によって静的・動的な構造情報を得ることができた。In-cell NMR についても、B01 班と連携して植物培養細胞における in-cell NMR 解析技術の開発を進めるとともに、ランタノイド金属を用いた溶液 NMR 測定技術を適用することで、根粒菌の窒素固定に関わる FixJ の溶液構造解析や、ヘムタンパク質 FixL との相互作用解析に成功した。新規プロテオミクス法としては、一価の銅イオンに選択的なプローブを開発し、細胞内における銅動態の解析を進めた。また、新規の光駆動近傍ラベリング法を開発することで、金属イオンチャネル/トランスポーターのインタラクトーム解析を可能にしている。以上のように、生命金属動態を維持するための制御メカニズムについて、想定以上に多くの成果をあげることができた。

#### ●研究項目 A02「破綻」

【目標・計画】生命金属の病理学的役割を理解するとともに、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) などに代表される神経変性疾患における生命金属動態の異常、ならびに、感染時における病原菌 (化膿連鎖球菌など) の宿主からの鉄奪取に着目し、それぞれの治療薬開発に繋がる基礎データを蓄積する計画である。また、計画研究ではカバーできていない疾患における生命金属動態の研究については、当初より公募研究で対応するとしており、がん・非アルコール性脂肪肝炎・ミトコンドリア病・ダウン症といった社会的にも極めて重要な疾患に関する課題を採択することで、領域内連携を進める。

【達成度】ALS の病態形成に関与する銅・亜鉛スーパーオキシドディスムターゼ (SOD1) について、ネイティブ質量分析によって SOD1 への金属結合プロセスを明らかにし (B01 との連携)、神経変性疾患患者の検体を解析することで、SOD1 が金属イオンを解離して構造が異常化していることを明らかにできた。さらに、銅・亜鉛イオンを解離して単量化した SOD1 を特異的に認識する抗体様分子を作製し、異常な SOD1 の検出にも成功した。タンパク質への金属イオン結合が破綻することで、タンパク質構造が異常化し、神経変性疾患の発症につながるメカニズムを提案することができた。化膿連鎖球菌においても、宿主の金属結合タンパク質に作用して金属を獲得する機能を担うタンパク質や、遊離の金属イオンに金属種選択的に結合するタンパク質などに着目し、領域内での連携を通じて様々な最先端技術を活用することで、これまでの常識を覆すような金属結合選択性の分子機構を見出すことができた。さらに、抗体や低分子化合物など様々なモダリティの機能阻害分子を創出し、微生物に対しての抗菌活性を評価するとともに、in vivo モデルでの薬効を評価することに成功した。また、がんの発症に関わるフェロトシ

スの新たな生理的意義を明らかにし、非アルコール性脂肪肝炎の発症における過剰鉄の病理学的役割を明らかにすることにも成功した。ミトコンドリア病患者のマルチオミクス解析によって、鉄硫黄クラスター合成経路の遺伝子異常を突き止め、ダウン症における銅の異常蓄積に関与しうる新たな遺伝子異常や、銅動態の異常に基づくダウン症と白血病との新たな関連などを明らかにできた。以上より、生命金属動態の破綻に関して、分子から個体まで一貫通貫の成果を収めることに成功した。

### ●研究項目 A03「攪乱」

【目標・計画】有害金属による毒性発現を理解するために、有害金属・生命金属の輸送や結合に関わるタンパク質に着目し、それらの構造・物性を比較評価することで、生体が生命金属と有害金属を識別するメカニズムを分子レベルで明らかにする。また、有害金属の体内動態シミュレーションモデルの構築や、有害金属の回収を指向した生体鉱物による新規バイオレメディエーション技術の開発にも挑戦する。なお、計画研究でカバーされていない有害金属動態に関する研究については、当初より公募研究で対応しており、メチル水銀や白金系抗癌剤の毒性に関する課題などを採択することで、領域内連携を進める。

【達成度】定量プロテオミクス解析によって亜鉛タンパク質の発現を網羅的に探索し（B01 との連携）、初期分泌経路に局在する亜鉛輸送体（ZNT5-6 と ZNT7）によって輸送された亜鉛が糖脂質代謝や N 結合型糖鎖合成に不可欠な役割を果たすことや、生理学的な解析を組み合わせることでスフィンゴ脂質代謝や色素形成に重要であることを見出した。これらの亜鉛輸送体が、それぞれ異なるゴルジ体層板の亜鉛濃度の維持に機能することを明らかにし、その亜鉛調節が ERp44 の亜鉛獲得と細胞内輸送に重要であることも明らかにした。動物細胞においては、亜鉛動態がマンガンによって攪乱されることを発見し、元素イメージング技術を活用することで、近位尿細管に障害をもたらす分子機構を明らかにできた。さらに、鉄依存的細胞死であるフェルトーシスの抑制に重要となる新たなセレンタンパク質合成因子 PRDX6 の同定に成功した。PRDX6 によるセレンと鉄のクロストークは、生命金属と有害金属を識別するメカニズムの解明に極めて重要な成果である。新規バイオレメディエーション技術の開発では、バクテリアにおいて金属ナノ粒子を沈殿させることに成功し、分解酵素を分泌することでナノ化したファイバーを形成するメカニズムを明らかにした。また、メチル水銀はセレンプロテイン P に結合することでセレン供給活性を低下させ、細胞の酸化ストレス感受性を増大させることや、白金系抗癌剤シスプラチンによる味覚障害には舌神経障害が関与することも明らかにできた。以上のように、生命金属と有害金属に関する識別メカニズムに関して、多くの成果をあげることができた。

### ●研究項目 B01「測定解析」

【目標・計画】生命金属動態に関する様々な測定解析技術の中で、計画研究においては質量分析・NMR・イメージングに重点を置いて高度化を進めており、それ以外のモダリティは公募研究によって補完している。例えば、金属特異的蛍光プローブ、一細胞元素分析、分子動力学計算、電子スピン共鳴法などの課題を採択した。領域設定期間内には、それぞれの測定解析法について、解像度や検出限界の向上といった高度化を進め、それらの成果を領域内研究者にフィードバックすることで連携を図る。

【達成度】それぞれの計画・公募研究において、新たな計測・解析技術の進展を果たすことができた。具体的には、疾病を背景にしたような多種多様な細胞の in-cell NMR 解析を可能にするとともに、細胞内の鉄代謝や酸化還元電位の制御に関与する NRF2 タンパク質の動態を NMR による in situ 解析を行うことに成功した。また、膜タンパク質のネイティブ質量分析の手法を国内で初めて確立し、100 nm の空間分解能での細胞内元素イメージングと定量化も達成することができた。さらに、ヘムを選択的に検出することができる蛍光プローブを開発し、生体内における遊離ヘムの挙動も明らかにした。一方で、これらの計測・解析技術を活用して、領域内の連携研究も積極的に推進した。例えば、ダイズ根粒菌の酸素センサーシステム FixL/FixJ の溶液構造を NMR によって明らかにし（A01 との連携）、ALS 関連タンパク質 SOD1 への Cu/Zn 結合をネイティブ質量分析で評価した（A02 との連携）。また、SWATH 定量プロテオミクス法によって、亜鉛輸送体 ZNT5-6 および ZNT7 が、糖タンパク質の合成に寄与していることを解明し（A03 との連携）、NO 還元酵素における非ヘム鉄への NO の結合様式を電子スピン共鳴法によって明らかにできた（A01 との連携）。以上より、計測・解析技術の高度化を果たすとともに、それらを領域内研究者にフィードバックすることで連携を図るという当初の目標を十分に達成することができた。

## (2) 主な成果 (抜粋: 領域内連携による成果は赤字で示した)

### 研究項目 A01 (計画研究)

- 病原菌がヒトなどの動物の血液から獲得したヘムの濃度を制御するために用いる「ヘム濃度センサータンパク質」の立体構造を決定し、世界で初めてその作動機序を原子レベルで解明した。これらの情報を基に、抗菌薬探索を開始した (連携: A01 城・A01 青野・A02 津本: *Commun Biol* 2021)。
- 脱窒菌の膜結合性一酸化窒素還元酵素 (ヘム鉄-非ヘム鉄含有) の精密構造を、クライオ電子顕微鏡法を用いて決定した (A01 城: *Sci Adv* 2019、*IUCr J* 2020)。その上で、酵素反応中に観測されるマイクロ秒の短寿命反応中間体の電子状態・配位構造を、精密反応速度解析や時間分解赤外分光解析、新たに開発したクライオ閃光分解とアニーリングを組合わせた ESR 法で決定した (連携: A01 城・B01 堀谷: *Bull Chem Soc Japan* 2020、*Chem Lett* 2021、*J Phys Chem B* 2023)。
- 脱窒微生物 (カビ、細菌) は硝酸・亜硝酸塩を窒素まで逐次還元しているが、細胞毒性の高い一酸化窒素を無毒化するために一酸化窒素還元酵素 (ヘム鉄含有) が重要な働きをしている。時間分解の結晶構造解析・赤外分光解析の最新鋭の手法を用いて、脱窒カビの一酸化窒素還元酵素の反応機構を確立した (A01 城: *Proc Natl Acad Sci USA* 2021)。
- コリネバクテリアの鉄イオン取り込みシステムにおいて、細胞外の鉄イオンを結合し、その鉄イオンをトランスポーターに受け渡す鉄結合タンパク質の結晶構造を決定し、鉄イオン輸送機構を明らかにした (連携: A01 青野・A03 石森: *Chem Commun* 2019)。
- 植物においてホウ素 (ホウ酸) を輸送するトランスポーターBOR1 が、輸送サイクルの過程で栄養素の量を検知し、輸送体自体の蓄積量を制御するトランスセプター (トランスポーター兼レセプター) であることを提案した (A01 高野: *Plant Cell* 2021)。
- Cu<sup>+</sup>イオン選択的に応答したタンパク質を修飾するプローブの開発を行い、これを用いて細胞内易動性銅イオンの増減やオルガネラ分布を解析することに成功した (連携: A01 田村・A03 神戸・B01 小椋: *ACS Chem Biol* 2024)。
- 金属イオンチャネル/トランスポーターのインタラクトーム解析に利用可能な新規光駆動近傍ラベリング法を開発し、生きたマウス脳内における膜タンパク質インタラクトーム解析に成功した (A01 田村: *Nat Chem Biol* 2024)。

### 研究項目 A01 (公募研究)

- ヒトセレノプロテイン P の大腸菌リコンビナント発現系の構築に成功するとともに、新たなセレン輸送経路を発見した。加えて、セレノプロテイン P の腫瘍悪性化作用を抑制する人工結合タンパク質を創出した (連携: A01 田中・A01 斎藤・A03 外山: *J Biol Chem* 2023)。
- 植物は土壤中に不均一に存在する鉄を効率よく獲得するため、根と葉の間のコミュニケーションを介して、鉄吸収に関わる遺伝子群の転写量を調節しており、IROM MAN (IMA) 中分子ペプチドが重要な役割を持っていることを明らかにした (連携: A01 田畑・B01 平山: *Plant Cell Physiol* 2022)。
- 植物において硫黄不足下のグルコシノレート分解を止めると種子へのグルコシノレート輸送が促進されることを見出した (連携: A01 丸山・A03 西田: *Plant Cell Physiol* 2023)。
- 二核銅中心を持つチロシナーゼについて、X 線結晶構造や共鳴ラマンスペクトルから、反応サイクルにおける銅中心の動的な挙動を捉えることに成功した (A01 藤枝: *Angew Chem Int Ed* 2020)。
- TRPC6 チャネルを介した Zn<sup>2+</sup>流入がβアドレナリン受容体と G タンパク質との共役を増強し、心筋の収縮力を増強することを明らかにした。加えて、TRPC6 活性化薬が、心不全の急性増悪を抑制することも明らかにした (連携: A01 西山・A03 西田: *Nat Commun* 2022)。

### 研究項目 A02 (計画研究)

- 孤発性の筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の患者から採取した脳脊髄液から、変性した野生型の銅・亜鉛スーパーオキシドディスムターゼ (SOD1) を免疫化学的な手法によって検出し、ALS における SOD1 の病理学的な役割を明らかにした (連携: A02 古川・A02 保住: *Mol Neurodegener* 2019)。
- ネイティブ質量分析を駆使することで、天然状態における銅・亜鉛スーパーオキシドディスムターゼ (SOD1) に結合する金属イオンの分布を定量化し、SOD1 への確実な金属イオンの供給がジスルフィド結合によって制御されていることを明らかにした (連携: A02 古川・B01 明石: *Free Radic Biol Med* 2022)。
- 病原性微生物である黄色ブドウ球菌のヘム結合タンパク質 IsdH / IsdB のヘム結合ポケットに対してル

ープを差し込むようにして結合することによりヘムと競合的に結合し、標的分子のヘムとの結合を阻害する単ドメイン抗体 VHH を作製、黄色ブドウ球菌に対して特異的に抗菌活性を発揮する新規抗体分子を創出した（**連携：A02 津本・A02 中川：J Biol Chem 2022**）。

●ホモ二量体である銅・亜鉛スーパーオキシドディスムターゼ（SOD1）の単量体化を識別できるモノボディーを開発し、筋萎縮性側索硬化症の原因となる変異型 SOD1 の単量体化を各種モデル生物において検出することに成功した（**連携：A02 古川・A01 田中：Protein Sci 2023**）。

●病原性微生物である化膿レンサ球菌の表層に発現し、ヒトヘモグロビンからヘム鉄の獲得を担うタンパク質 Shr について、ヘモグロビンとの過渡的な複合体の構造解析ならびにその構造情報に基づく変異体解析により、Shr がヘモグロビンから効率的にヘム鉄を奪取する分子機構を明らかにした（**連携：A02 津本・A02 中川：Sci Rep 2024**）

●病原性微生物である化膿レンサ球菌の表層に発現し、遊離の金属イオンの獲得を担う MtsA に対し、異なるエピトープを認識する低分子化抗体を連結させることにより、標的分子の異なる領域を同時に認識することの可能なバイパラトピック抗体を設計し、複合体形成の分子機構を詳述し、その設計指針を示した（**連携：A02 津本・A01 横山・A02 中川：Protein Sci 2024**）

### 研究項目 A02（公募研究）

●A 群レンサ球菌は感染時に宿主細胞内へと侵入するが、菌が産生する毒素を介して宿主細胞から  $Ca^{2+}$  が特異的に放出されることを示した。この  $Ca^{2+}$  を検知することで宿主の自然免疫系を誘導する因子 TBC1D9 を同定し、菌の侵入に伴う新たな防御機構を明らかとした（A02 中川：*Nat Commun* 2020）。

●細胞外小胞のエクソソームを規定する分子のうち、CD63 のみが 5' に iron-responsive element 配列を有することを発見し、細胞に鉄が十分にあるときにはこの IRE-IRP 系が作用して鉄貯蔵フェリチンのかたちでエクソソームとして分泌することを世界で初めて示した（A02 豊國：*Blood* 2021）。

●非アルコール性脂肪肝炎（NASH）のモデルマウス解析から、細胞内鉄含量の多いクッパー細胞が肝線維化の促進に働き、その機序に MiT/TFE 転写因子の関与を見出した（A02 菅波：*iScience* 2021）。

●A 群レンサ球菌は、2 つの相同な CDF 排出トランスポーター、MntE と CzcD を発現している。MntE 欠損株と CzcD 欠損株が、マクロファージ内での菌の生存率を著しく低下させることを見出した（**連携：A02 中川・A02 津本：Biochem Biophys Res Commun 2022**）。

●細胞が亜鉛欠乏ストレスに応答し、亜鉛配位酵素 KAT7 の活性を低下させることでその基質であるヒストン H3K14ac 修飾を減少させ、亜鉛トランスポーター ZIP10 の発現上昇を誘導して亜鉛を取り込むという、エピジェネティックな亜鉛恒常性維持機構を発見した（**連携：A02 藤澤・A01 松井：bioRxiv 2023**）。

### 研究項目 A03（計画研究）

●動物細胞から精製した酵素に配位した Zn 量を直接定量する解析系を構築し、初期分泌経路に局在する Zn 輸送体（ZNT5-6 と ZNT7）によって輸送された Zn が、Zn 酵素の活性中心にメタレーションされる機序を明らかにした（**連携：A03 神戸・B01 小椋：J Biol Chem 2020**）。

●真珠層特異的タンパク質に含まれる酸性の繰り返し領域について、炭酸カルシウムナノ粒子を用いることで固体表面における立体構造解析を行うことに成功した（**連携：A03 鈴木・B01 伊藤：Cryst Growth Design 2023**）。

●ミトコンドリア呼吸鎖の末端酵素であるシトクロム c 酸化酵素へのシトクロム c からの電子伝達反応は、エネルギー的に安定な複合体ではなく、酸化還元中心間の距離が短い過渡的な複合体の形成が必要であり、その形成速度は蛋白質の熱揺らぎによる構造変化の速度に依存する機構を提案した（*Biochem Soc Trans* 2023）。

●鉄の鱗を持つ貝類の黄鉄鉱ナノ粒子形成に関与する因子を明らかにし、*in vitro* で安定的な黄鉄鉱ナノ粒子を合成する技術を開発した（**連携：A03 鈴木・B01 堀谷：Acta Biomater 2023**）。

●初期分泌経路に局在して Zn を輸送する Zn 輸送体（ZNT5-6 と ZNT7）を欠損させた欠損株に発現するタンパク質を網羅的に定量し、ZNT5-6 と ZNT7 が輸送した Zn が、GPI アンカーの生合成や N 結合型糖鎖の生合成に必須の役割を果たすことを明らかにした（**連携：A03 神戸・B01 内田：J Biol Chem 2022、J Biol Chem 2024**）。

●金ナノ粒子を生成するバクテリアから金ナノ粒子表面に強力的に結合する新規タンパク質を明らかにし、NMR を用いて金ナノ粒子表面での構造解析を行った（**連携：A03 鈴木・A02 津本・B01 伊藤：ChemBioChem 2023**）。

### 研究項目 A03 (公募研究)

- 鉄添加のみで細胞死を誘導できる系を構築し、その系を用いた制御因子の網羅的探索から新たなセレンタンパク質合成因子 PRDX6 を同定した。PRDX6 はセレン輸送体としてセレン元素の利用効率を制御することを見出した (連携: A03 藤田・B01 小椋: *Nat Struct Mol Biol* 2024)。
- フェリチンのオートファジーレセプターである NCOA4 が鉄結合により相分離を行い、フェリチンから隔離されることで、鉄過剰短期ではフェリチン分解を抑制するが、鉄過剰長期においては NCOA4 凝集にフェリチンが集積し、鉄過剰時におけるフェリチン分解を誘導することを見出した (連携: A03 藤田・B01 小椋: *EMBO Rep* 2022)。
- 哺乳類細胞ゴルジ体に局在する複数の ZnT 亜鉛トランスポーターが、それぞれ異なるゴルジ体層板の亜鉛濃度を維持することを解明した。さらに、その亜鉛調節が ERp44 の亜鉛獲得と細胞内輸送に重要であることを解明した (A03 天貝: *Nat Commun* 2023)。
- モデルマウスにメチル水銀を投与すると、脳内のミクログリアにおいて ASK1/p38 シグナルが活性化され、TNF $\alpha$  の発現が増加することを明らかにした (A03 外山: *Sci Rep* 2021)。
- 特定のオルガネラに局在化させることができる新規の亜鉛プローブ ZnDA-1H を開発することで、ゴルジ体内腔の遊離亜鉛濃度 (~25 nM) が他のオルガネラよりも有意に高いことを明らかにし、有害金属のオルガネラ分布についてもイメージングできる可能性を示した (A03 天貝: *Cell Chem Biol* 2020)。

### 研究項目 B01 (計画研究)

- LC-ICP-MS による化学形態解析を行うことで、宿主が摂取したセレンの化学形態は腸内細菌叢によって変化することを見出し、宿主のセレン代謝における腸内細菌叢の役割を初めて明らかにした (B01 小椋: *Food Chem* 2020)。
- セレンの主要な代謝過程であるメチル化を担う 2 種類の酵素の基質認識に関する分子機構を、特に活性中心の構造に着目して明らかにし、なぜセレンのメチル化に 2 種類の酵素が必要なのかを明らかにした (B01 小椋: *J Biol Chem* 2024)。
- ネイティブ質量分析を用いて、一つの赤血球からヘムを結合した状態のヘモグロビンのマスペクトルを得ることに成功した。世界で最初の「一細胞ネイティブ質量分析」の報告である (B01 明石: *Anal Chem* 2021)。
- 一細胞内生命金属分布動態解明にむけて、マイクロ PIXE による付着細胞や細胞断面のシングルセルイメージング手法を確立した。細胞内核近傍でのウラン局所濃集が明らかとなった (連携: B01 武田・A03 藤代: *Minerals* 2021)。

### 研究項目 B01 (公募研究)

- 血液脳関門 (BBB) における金属輸送担体などの輸送担体群を網羅的に同定し、それらの絶対存在量をはじめて明らかにした。特に、ヒト脳組織から BBB 画分を単離することに成功し、ヒトと動物、ヒト個人間、部位間での輸送担体群の存在量の違いを定量的に解析することで、ヒト BBB の輸送担体アトラスを完成できた (B01 内田: *Mol Pharm* 2020)。
- シトクロム c 酸化酵素 (CcO) は好気性生物に共通の重要タンパク質である。新規アロステリック阻害剤と CcO の X 線複合体構造から出発して、膜中での分子動力学計算を用いて、その作用機序メカニズムを特定した (連携: B01 重田・A01 城: *Nat Commun* 2022)。
- 細胞内の鉄(II)イオンに対して高感度かつ選択的に応答する蛍光プローブ分子を開発し、生細胞中の鉄(II)イオンの増減を簡便に計測することができるようになった。また、ハイスループットスクリーニングにより新たな鉄制御分子を見出した (B01 平山: *ACS Sens* 2020)。
- 従来の分子シミュレーションでは取り扱いが難しい水素イオンの効果を取り込んだ新たな理論的枠組みを開発し、金属タンパク質の性質についてもより定量的な議論を可能にした。(B01 渡邊: *Phys Chem Chem Phys* 2021)。
- ウロコフネタマガイの殻などには黄鉄鉱などの硫化鉄鋼物が含まれているが、その生成メカニズムは不明であった。そこで殻から抽出したナノ黄鉄鉱を解析した結果、ミオグロビンが検出された。さらにミオグロビン様ペプチドを利用した結果、ペプチドサイズや配列が黄鉄鉱粒子のサイズに依存することを明らかにした (連携: A03 鈴木・B01 堀谷: *Acta Biomater* 2023)。

## 7 研究発表の状況

研究項目ごとに計画研究・公募研究の順で、本研究領域により得られた研究成果の発表の状況（主な雑誌論文、学会発表、書籍、産業財産権、ホームページ、主催シンポジウム、一般向けアウトリーチ活動等の状況。令和6年6月末までに掲載等が確定しているものに限る。）について、具体的かつ簡潔に5頁以内で記述すること。なお、雑誌論文の記述に当たっては、新しいものから順に発表年次をさかのぼり、研究代表者（発表当時、以下同様。）には二重下線、研究分担者には一重下線、corresponding author には左に\*印を付すこと。

### 1) 原著論文（全て査読付き）

本領域の班員が発表した原著論文の総数（延べ数）は839報（既報のみ、6月上旬現在）であり、そのうちインパクトファクターが10を超えるものは101報である。それぞれの研究項目（計画・公募）における原著論文数は表1にまとめた通りである。以下に、主な原著論文について、研究項目（計画・公募）ごとに記載するが、それぞれの計画研究・公募研究単独で発表した代表的な成果について記載した後に、領域内連携によって得られた成果を記載する。

表1 本領域の原著論文数

	論文数	IF > 10
A01 計画 (4 班)	50	17
A01 公募 (17 班)	156	25
A02 計画 (3 班)	84	3
A02 公募 (11 班)	94	20
A03 計画 (4 班)	99	11
A03 公募 (7 班)	76	7
B01 計画 (4 班)	102	6
B01 公募 (8 班)	178	12

#### ●研究項目 A01（領域内連携を除く代表的な成果）

[計画研究]

1. \*H. Nakamura, T. Hisano, M. Rahman, T. Tosha, M. Shirouzu, Y. Shiro: “Structural Insight into Heme Detoxification by an ABC-type Efflux Pump in Gram-positive Bacteria” *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 119, e2123385119 (2022).
2. N. Muraki, K. Takeda, D. Nam, M. Muraki, \*S. Aono: “Structural Characterization of Thermoglobin from a Hyperthermophilic Bacterium *Aquifex aeolicus*” *Chem. Lett.* 50, 603-606 (2021).
3. A. Yoshinari, T. Hosokawa, M. P. Beier, K. Oshima, Y. Ogino, C. Hori, T. E. Takasuka, Y. Fukao, T. Fujiwara, \*I. Takano: “Transport-coupled Ubiquitination of the Borate Transporter BOR1 for its Boron-dependent Degradation” *Plant Cell* 33, 420-438 (2021).
4. T. Tamura, A. Fujisawa, M. Tsuchiya, Y. Shen, K. Nagao, S. Kawano, Y. Tamura, T. Endo, M. Umeda \*I. Hamachi: “Organelle membrane-specific chemical labeling and dynamic imaging in living cells” *Nat. Chem. Biol.* 16, 1361 (2020).

[公募研究]

5. R. Matsumoto, S. Yoshioka, M. Yuasa, Y. Morita, G. Kurisu, \*N. Fujieda: “An Artificial Metallolyase with Pliable 2-His-1-Carboxylate Facial Triad for Stereoselective Michael Addition” *Chem. Sci.* 14, 3932 (2023).
6. \*T. Matsui: “Regulatory mechanism of formaldehyde release in heme degradation catalyzed by *Staphylococcus aureus* IsdG” *J. Biol. Chem.* 299, 104648 (2023).
7. \*T. Kobayashi, H. Shinkawa, A.J. Nagano, N.K. Nishizawa: “The basic leucine zipper transcription factor OsbZIP83 and the glutaredoxins OsGRX6 and OsGRX9 facilitate rice iron utilization under the control of OsHRZ ubiquitin ligases” *Plant J.* 110, 1731-1750 (2022).
8. \*S. Inoue, M. Hayashi, S. Huang, K. Yokosho, E. Gotoh, S. Ikematsu, M. Okumura, T. Suzuki, T. Kamura, \*T. Kinoshita, and \*J.F. Ma: “A Tonoplast-Localized Magnesium Transporter Is Crucial for Stomatal Opening in Arabidopsis under High Mg<sup>2+</sup> Condition” *New Phytologist* 236, 864–877 (2022).

#### ●研究項目 A02（領域内連携を除く代表的な成果）

[計画研究]

1. T. Sumikawa, M. Nakakido, R. Matsunaga, D. Kuroda, S. Nagatoishi, \*K. Tsumoto: “Generation of antibodies to an extracellular region of the transporters Glut1/Glut4 by immunization with a designed antigen” *J. Biol. Chem.* 300, 105640 (2024).
2. \*Y. Furukawa, A. Shintani, S. Narikiyo, K. Sue, M. Akutsu, and N. Muraki: “Characterization of a novel cysteine-less Cu/Zn-superoxide dismutase in *Paenibacillus lautus* missing a conserved disulfide bond” *J. Biol. Chem.* 299, 105040 (2023).
3. T. Ueda, T. Ito, M. Inden, H. Kurita, A. Yamamoto, \*I. Hozumi: “Stem Cells from Human Exfoliated Deciduous Teeth-Conditioned Medium (SHED-CM) is a Promising Treatment for Amyotrophic Lateral Sclerosis” *Front. Pharmacol.* 13, 805379 (2022).
4. I. Anzai, E. Tokuda, S. Handa, H. Misawa, S. Akiyama, and \*Y. Furukawa: “Oxidative misfolding of Cu/Zn-superoxide dismutase triggered by non-canonical intramolecular disulfide formation” *Free Radic. Biol. Med.* 147, 187-199 (2020).

[公募研究]

5. M. Itoh, A. Tamura, S. Kanai, M. Tanaka, Y. Kanamori, I. Shirakawa, A. Ito, Y. Oka, I. Hidaka, T. Takami, Y. Honda, M. Maeda, Y. Saito, Y. Murata, T. Matozaki, A. Nakajima, Y. Kataoka, T. Ogi, Y. Ogawa, \*T. Suganami: “Lysosomal cholesterol overload triggers macrophage phenotypic changes and promotes liver fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis” *J. Exp. Med.* 220, e20220681 (2023).
6. Y. Hayashi, S. Takatori, W. Y. Warsame, T. Tomita, T. Fujisawa, and \*H. Ichijo: “TOLLIP acts as a cargo adaptor to promote lysosomal degradation of aberrant ER membrane proteins” *EMBO J.* 42, e114272 (2023).
7. I. Yanatori, \*R.D. Richardson, H.S. Dhekne, \*S. Toyokuni, F. Kishi: “CD63 is regulated by iron via the IRE-IRP system and is important for ferritin secretion by extracellular signals” *Blood* 138, 1490-1503 (2021).
8. F. Ito, K. Kato, I. Yanatori, T. Murohara, \*S. Toyokuni: “Ferroptosis-dependent extracellular vesicles from macrophage contribute to asbestos-induced mesothelial carcinogenesis through loading ferritin” *Redox Biol.* 47, 102174 (2021).

●研究項目 A03 (領域内連携を除く代表的な成果)

[計画研究]

1. Y. Nishito, Y. Kamimura, S. Nagamatsu, N. Yamamoto, H. Yasui, \*T. Kambe: “Zinc and manganese homeostasis closely interact in mammalian cells” *FASEB J.* in press (2024).
2. Y. Namikawa, \*M. Suzuki: “Atmospheric CO<sub>2</sub> sequestration in seawater enhanced by molluscan shell powders” *Environ. Sci. Technol.* 58, 2404–2412 (2024).
3. \*H. Fujishiro, M. Sumino, D. Sumi, H. Umamoto, K. Tsuneyama, T. Matsukawa, K. Yokoyama, S. Himeno: “Spatial localization of cadmium and metallothionein in the kidneys of mice at the early phase of cadmium accumulation” *J. Toxicol. Sci.* 47, 507-517 (2022).
4. W. Sato, S. Hitaoka, T. Uchida, K. Shinzawa-Itoh, K. Yoshizawa, S. Yoshikawa, \*K. Ishimori: “Osmotic Pressure Effects Identify Dehydration upon Cytochrome *c* - Cytochrome *c* Oxidase Complex Formation Contributing to a Specific Electron Pathway Formation” *Biochem. J.* 477, 1565 (2020).

[公募研究]

5. Y. Amagai, M. Yamada, T. Kowada, T. Watanabe, Y. Du, R. Liu, S. Naramoto, S. Watanabe, J. Kyozuka, T. Anelli, T. Tempio, R. Sitia, S. Mizukami, \*K. Inaba: “Zinc homeostasis governed by Golgi-resident ZnT family members regulates ERp44-mediated proteostasis at the ER-Golgi interface” *Nat. Commun.* 14, 3466 (2023).
6. T. Enomoto, N. Tanaka, T. Fujiwara, \*S. Nishida: “Role of potassium-dependent alternative splicing of *MYB59* in maintenance of potassium concentration in shoots of *Arabidopsis thaliana*” *Plant Cell Physiol.* 64, 10 (2023).
7. \*A. Fukunaka, \*M. Shimura, T. Ichinose, O.B. Pereye, Y. Nakagawa, Y. Tamura, W. Mizutani, T. Inoue, T. Inoue, Y. Tanaka, T. Sato, T. Saitoh, T. Fukada, Y. Nishida, T. Miyatsuka, J. Shirakawa, H. Watada, S. Matsuyama, \*Y. Fujitani: “Zinc and iron dynamics in human islet amyloid polypeptide-induced diabetes mouse model” *Sci. Rep.* 13, 3484 (2023).
8. \*A. Oguro, K. Fujita, Y. Ishihara, M. Yamamoto, T. Yamazaki: “DHA and its metabolites have a protective role against methylmercury-induced neurotoxicity in mouse primary neuron and SH-SY5Y cells” *Int. J. Mol. Sci.* 22, 3213 (2021).

●研究項目 B01 (領域内連携を除く代表的な成果)

[計画研究]

1. P.M. Sayeesh, M. Iguchi, Y. Suemoto, J. Inoue, K. Inomata, T. Ikeya, \*Y. Ito: “Interactions of the N- and C-Terminal SH3 Domains of Drosophila Drk with the Proline-Rich Peptides from Sos and Dos” *Int. J. Mol. Sci.* 24, 14135 (2023).
2. W. Sakamoto, N. Azegami, T. Konuma, \*S. Akashi: “Single-Cell Native Mass Spectrometry of Human Erythrocytes” *Anal Chem* 93, 6583-6588 (2021).
3. A. Uehara, M. Oikawa, I. Tanaka, H. Ishihara, \*S. Homma-Takeda: “Quantitative Analyses of Urinary Uranium by  $\mu$ -PIXE” *Minerals* 11, 147 (2021).
4. K. Takahashi, N. Suzuki, \*Y. Ogra: “Effect of gut microflora on nutritional availability of selenium” *Food Chem.* 319, 126537 (2020).

[公募研究]

5. M. Ishizaka, M. Chen, S. Narai, Y. Tanaka, T. Ose, \*M. Horitani, \*M. Yao: “Quick and Spontaneous Transformation between [3Fe-4S] and [4Fe-4S] Iron-Sulfur Clusters in the tRNA-Thiolation Enzyme TtuA” *Int. J. Mol. Sci.*, 24, 833 (2023).
6. A. Sato, Y. Hori, \*Y. Shigeta: “Characterization of the geometrical and electronic structures of the active site and its effects on surrounding environment in the reduced high-potential iron-sulfur protein investigated by density functional theory approach” *Inorg. Chem.* 62, 2040–2048 (2023).
7. \*Y. Uchida, H. Takeuchi, R. Goto, C. Braun, H. Fuchs, N. Ishiguro, M. Takao, M. Tano, T. Terasaki: “A human

blood-arachnoid barrier atlas of transporters, receptors, enzymes, and tight junction and marker proteins: Comparison with dog and pig in absolute abundance” *J. Neurochem.* 161, 187-208 (2022).

8. \*T. Hirayama, M. Niwa, S. Hirotsawa, H. Nagasawa: “High-Throughput Screening for the Discovery of Iron Homeostasis Modulators Using an Extremely Sensitive Fluorescent Probe” *ACS Sens.* 5, 2950–2958 (2020).

### ●領域内連携による成果

領域内連携による成果(既報)は現時点で合計 53 報あり、インパクトファクターが 10 を超えるものは 11 報となった。研究項目別に見ると、9 報 (A01 内)、7 報 (A02 内)、1 報 (A03 内)、0 報 (B01 内)、5 報 (A01-A02)、7 報 (A01-A03)、4 報 (A01-B01)、1 報 (A02-A03)、4 報 (A02-B01)、9 報 (A03-B01)、5 報 (A01-A02-A03)、1 報 (A01-A03-B01) となっている。B01 内での連携成果は現時点では 0 報だが、B01 が関与する連携成果は合計で 18 報となっており、B01 で高度化した測定解析法をもとに領域内連携を図る当初の目的を達成している。以下に、代表的な 25 報の領域内連携成果を記載する。

1. [A03 公募 (藤田)・B01 計画 (小椋)] \*H. Fujita, Y. Tanaka, S. Ogata, N. Suzuki, S. Kuno, U. Barayeu, T. Akaike, Y. Ogra, \*K. Iwai: “PRDX6 augments selenium utilization to limit iron toxicity and ferroptosis” *Nat. Struct. Mol. Biol.* in press (2024).
2. [A01 公募 (横山)・A02 計画 (津本)・A02 公募 (中川)] R. Asano, M. Takeuchi, M. Nakakido, S. Ito, C. Aikawa, T. Yokoyama, A. Senoo, G. Ueno, S. Nagatoishi, Y. Tanaka, I. Nakagawa, \*K. Tsumoto: “Characterization of a novel format scFv×VHH single-chain biparatopic antibody (bpAb) against metal binding protein MtsA” *Protein Sci.* 33, e5017 (2024).
3. [A03 計画 (神戸)・B01 公募 (内田)] H. Yuasa, N. Morino, T. Wagatsuma, M. Munekane, S. Ueda, M. Matsunaga, Y. Uchida, T. Katayama, T. Kato, \*T. Kambe: “ZNT5-6 and ZNT7 have an integral role in N-glycosylation through supplying Zn<sup>2+</sup> to Golgi  $\alpha$ -mannosidase II” *J. Biol. Chem.* 300, 107378 (2024).
4. [A01 公募 (田中)・A02 計画 (古川)] H. Amesaka, M. Hara, Y. Sakai, A. Shintani, K. Sue, T. Yamanaka, \*S. Tanaka, \*Y. Furukawa: “Engineering a monobody specific to monomeric Cu/Zn-superoxide dismutase associated with amyotrophic lateral sclerosis” *Protein Sci.* 33, e4961 (2024).
5. [A03 計画 (鈴木)・B01 計画 (伊藤)] K. Futagawa, H. Ikeda, L. Negishi, H. Kurumizaka, A. Yamamoto, K. Furihata, Y. Ito, T. Ikeya, K. Nagata, D. Funabara, \*M. Suzuki: “Structural and Functional Analysis of the Amorphous Calcium Carbonate-Binding Protein Paramyosin in the Shell of the Pearl Oyster, *Pinctada fucata*.” *Langmuir* 40, 8373-8392 (2024).
6. [A01 計画 (田村)・A03 計画 (神戸)・B01 計画 (小椋)] R. Cheng, Y. Nishikawa, T. Wagatsuma, T. Kambe, Y. Tanaka, Y. Ogra, \*T. Tamura, \*I. Hamachi: “Protein-labeling reagents selectively activated by copper(I)” *ACS Chem. Biol.* 19, 1222 (2024).
7. [A02 計画 (津本)・A02 公募 (中川)] A. Senoo, M. Hoshino, T. Shiomi, M. Nakakido, S. Nagatoishi, D. Kuroda, I. Nakagawa, J.R.H. Tame, J.M.M. Caaveiro, \*K. Tsumoto: “Structural basis for the recognition of human hemoglobin by the heme-acquisition protein Shr from *Streptococcus pyogenes*” *Sci. Rep.* 14, 5374 (2024).
8. [A01 計画 (城)・B01 公募 (堀谷)] H. Takeda, K. Shimba, M. Horitani, T. Kimura, T. Nomura, M. Kubo, \*Y. Shiro, \*T. Toshi: “Trapping of Mono-Nitrosyl Non-Heme Intermediate of Nitric Oxide Reductase by Cryophotolysis of Caged Nitric Oxide” *J. Phys. Chem. B* 127, 846 (2023).
9. [A02 計画 (津本)・A03 計画 (鈴木)] D. Tang, Y. Kato, D. Zhang, L. Negishi, H. Kurumizaka, T. Hirata, M. Nakakido, K. Tsumoto, S. Fujisawa, T. Saito, T. Okumura, K. Nagata, \*M. Suzuki: “Dispersion Function of a Protein, DP-1, Identified in *Collimonas* sp. D-25, for the Synthesis of Gold Nanoparticles” *ChemBiochem* 24, 14 (2023).
10. [A01 公募 (三原)・B01 計画 (小椋)] K. Takahashi, A. Ochi, H. Mihara, \*Y. Ogra: “Comparison of Nutritional Availability of Biogenic Selenium Nanoparticles and Chemically Synthesized Selenium Nanoparticles” *Biol. Trace Elem. Res.* 201, 4861 (2023).
11. [A03 計画 (鈴木)・B01 公募 (堀谷)] T. Yamashita, H. Matsuda, K. Koizumi, L. Thirumalaisamy, M. Kim, L. Negishi, H. Kurumizaka, Y. Tominaga, Y. Takagi, K. Takai, T. Okumura, H. Katayama, M. Horitani, N. Ahsan, Y. Okada, K. Nagata, Y. Suzuki, \*M. Suzuki: “Heme Protein Identified from Scaly-Foot Gastropod can Synthesize Pyrite (FeS<sub>2</sub>) Nanoparticles” *Acta Biomater.* 162, 110 (2023).
12. [A02 計画 (津本)・A02 公募 (中川)] S. Valenciano-Bellido, J.M.M. Caaveiro, M. Nakakido, D. Kuroda, C. Aikawa, I. Nakagawa, \*K. Tsumoto: “Targeting hemoglobin receptors IsdH and IsdB of *Staphylococcus aureus* with a single VHH antibody inhibits bacterial growth.” *J. Biol. Chem.* 299, 104927 (2023).
13. [A03 計画 (神戸)・A03 計画 (藤代)] \*H. Fujishiro, S. Miyamoto, D. Sumi, T. Kambe, S. Himeno: “Effects of individual amino acid mutations of zinc transporter ZIP8 on manganese- and cadmium-transporting activity” *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 616, 6-32 (2022).
14. [A02 計画 (保住)・B01 公募 (平山)] K. Kawai, \*T. Hirayama, H. Imai, T. Murakami, M. Inden, H. Hozumi,

- H. Nagasawa: “Molecular Imaging of Labile Heme in Living Cells Using a Small Molecule Fluorescent Probe.” *J. Am. Chem. Soc.* 144, 3793-3803 (2022).
15. **[A02 計画 (古川)・B01 計画 (明石)]** M. Tajiri, H. Aoki, A. Shintani, K. Sue, \*S. Akashi, \*Y. Furukawa: “Metal distribution in Cu/Zn-superoxide dismutase revealed by native mass spectrometry” *Free Radic. Biol. Med.* 183, 60-68 (2022).
  16. **[A03 公募 (藤田)・B01 計画 (小椋)]** S. Kuno, H. Fujita, Y. Tanaka, Y. Ogra, \*K. Iwai: “Iron-induced NCOA4 condensation regulates ferritin fate and iron homeostasis.” *EMBO Rep.* 23, e54278 (2022).
  17. **[A03 計画 (神戸)・B01 公募 (内田)]** T. Wagatsuma, K. Shimotsuma, A. Sogo, R. Sato, N. Kubo, S. Ueda, Y. Uchida, M. Kinoshita, \*T. Kambe: “Zinc transport via ZNT5-6 and ZNT7 is critical for cell surface glycosylphosphatidylinositol-anchored protein expression” *J. Biol. Chem.* 298, 102011 (2022).
  18. **[A01 計画 (城)・B01 公募 (重田)]** Y. Nishida, S. Yanagisawa, R. Morita, H. Shigematsu, K. Shinzawa-Itoh, H. Yuki, S. Ogasawara, K. Shimizu, T. Iwamoto, C. Nakabayashi, W. Matsumura, H. Kato, C. Gopalasingam, T. Nagao, T. Qaqorh, Y. Takahashi, S. Yamazaki, K. Kamiya, R. Harada, N. Mizuno, H. Takahashi, Y. Akeda, M. Ohnishi, Y. Ishii, T. Kumasaka, T. Murata, K. Muramoto, T. Tosha, Y. Shiro, T. Honma, Y. Shigeta, M. Kubo, S. Takashima, \*Y. Shintani: “Identifying Antibiotics Based on Structural Differences in the Conserved Allosteric from Mitochondrial Heme-copper Oxidases” *Nat. Commun.* 13, 7591 (2022).
  19. **[A01 公募 (西田)・A01 公募 (西山)・A02 公募 (新開)]** M. Akiyama, T. Unoki, H. Aoki, A. Nishimura, Y. Shinkai, E. Warabi, K. Nishiyama, Y. Furumoto, N. Anzai, T. Akaike, M. Nishida, \*Y. Kumagai: “Cystine-dependent antiporters buffer against excess intracellular reactive sulfur species-induced stress” *Redox Biol.* 57, 102514 (2022).
  20. **[A01 計画 (城)・B01 公募 (兼松)]** T. Nomura, T. Kimura, Y. Kanematsu, D. Yamada, K. Yamashita, K. Hirata, G. Ueno, H. Murakami, T. Hisano, R. Yamagiwa, H. Takeda, C. Gopalasingam, R. Kousaka, S. Yanagisawa, O. Shoji, T. Kumasaka, M. Yamamoto, Y. Takano, H. Sugimoto, \*T. Tosha, \*M. Kubo, \*Y. Shiro: “Short-lived Intermediate in N<sub>2</sub>O Generation by P450 NO Reductase Captured by Time-resolved IR Spectroscopy and XFEL Crystallography” *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 118, e2101481118 (2021).
  21. **[A03 計画 (藤代)・B01 計画 (武田)]** \*S. Homma-Takeda, H. Fujishiro, I. Tanaka, H. Yakumaru, K. Ayama, A. Uehara, M. Oikawa, S. Himeno, H. Ishihara: “Single-cell imaging for studies of renal uranium transport and intracellular behavior” *Minerals* 11, 191 (2021).
  22. **[A01 計画 (城)・A01 計画 (青野)・A02 計画 (津本)]** M. Nishinaga, H. Sugimoto, Y. Nishitani, S. Nagai, S. Nagatoishi, N. Muraki, T. Tosha, K. Tsumoto, S. Aono, Y. Shiro, \*H. Sawai: “Heme Controls the Structural Rearrangement of Its Sensor Protein Mediating Bacterial Survival” *Commun. Biol.* 4, 467 (2021).
  23. **[A03 計画 (神戸)・B01 計画 (小椋)]** E. Suzuki, N. Ogawa, T. Takeda, Y. Nishito, Y. Tanaka, T. Fujiwara, M. Matsunaga, S. Ueda, N. Kubo, T. Tsuji, A. Fukunaka, T. Yamazaki, K.M. Taylor, Y. Ogra, \*T. Kambe: “Detailed analyses of the crucial functions of Zn transporter proteins in alkaline phosphatase activation” *J. Biol. Chem.* 295, 5669-5684 (2020).
  24. **[A02 公募 (豊國)・B01 公募 (平山)]** F. Ito, I. Yanatori, Y. Maeda, K. Nimura, S. Ito, T. Hirayama, H. Nagasawa, N. Kohyama, Y. Okazaki, S. Akatsuka, \*S. Toyokuni: “Asbestos Conceives Fe(II)-dependent Mutagenic Stromal Milieu through Caseless Macrophage Ferroptosis and  $\beta$ -catenin Induction in Mesothelium” *Redox Biol.* 36, 101616 (2020).
  25. **[A02 計画 (古川)・A02 計画 (保住)]** E. Tokuda, Y. Takei, S. Ohara, N. Fujiwara, I. Hozumi, \*Y. Furukawa: “Wild-type Cu/Zn-superoxide dismutase is misfolded in cerebrospinal fluid of sporadic amyotrophic lateral sclerosis” *Mol. Neurodegener.* 14, 42 (2019).

## 2) 学会発表

学会やシンポジウムにおける招待講演の総数は、214 件 (国際学会など) および 532 件 (国内学会など) となった。口頭発表 (合計 746 件) やポスター発表 (合計 1,089 件) と合わせて、本領域で得られた成果の発信に努めた。詳細な内訳は表 2 にまとめた。

## 3) 書籍・総説・解説

本領域の班員が中心となって、我が国における生命金属に関する研究の現状を網羅した書籍「生命金属ダイナミクス」(全 511 ページ) を 2021 年に発刊した。また、領域

表 2 本領域の学会発表数

	招待講演		口頭発表		ポスター
	国際	国内	国際	国内	
A01 計画 (4 班)	42	76	14	56	136
A01 公募 (17 班)	34	75	26	284	198
A02 計画 (3 班)	15	66	6	69	112
A02 公募 (11 班)	20	67	12	129	111
A03 計画 (4 班)	41	82	6	150	178
A03 公募 (7 班)	5	48	1	44	57
B01 計画 (4 班)	25	63	8	88	222
B01 公募 (8 班)	32	55	9	86	75

終了後の取りまとめとして、主要な生命金属である鉄・亜鉛・銅に関する生体内動態について、それぞれ英語による書籍（計 3 冊）が英国王立化学会より発刊される予定である。本領域の期間内に発表した総説（計 279 報）・著書（計 113 件）の内訳を表 3 にまとめた。

#### 4) 産業財産権（特許）

本領域の研究者による産業財産権（特許出願件数）は計 31 件となり、その内訳は表 3 にまとめた。主なものとしては、「タンパク質によるタングステン回収（特願 2023-132888）」や「金属ナノクラスター（特願 2021-141495）」、「セレンネインを含む、COVID-19 治療又は予防薬（特願 2021-165803）」などである。

#### 5) ホームページ

本領域発足直後にウェブサイト (<https://bio-metal.org> (英語版は <https://ibms.mixh.jp/>)) を開設し、本領域の概要や各班員の研究内容を掲載した。最新の研究成果・受賞情報・イベント情報を積極的に発信し、毎月発刊したニュースレター（約 6,000 アクセス、ダウンロード数は毎月およそ 150）も掲載した。さらに、オンラインセミナーを録画した動画の配信（一般に公開したものは約 500 アクセス、領域内限定で公開したものは約 900 アクセス）や、一般向けに作成した「研究最前線ビデオシリーズ」の配信（約 1,200 アクセス）など、（特に、コロナ禍において）重要な情報交換・発信の場として機能した。

#### 6) シンポジウム開催

本領域の班員が大会長として主催した生命金属に関するシンポジウムは 4 件（国際、下記参照）および 10 件（国内）である。特に、生命金属科学シンポジウムは 2022 年度より毎年主催し、領域終了後の 2024 年度（6 月）にも開催した（2025、2026 年度の開催もすでに決定している）。また、学協会の年会や研究会において、班員がオーガナイズしたセッションは 9 件（国際）および 31 件（国内）である。特に、それぞれの班員が所属する学会の年会・研究会（表 4）において、セッションを積極的に共催し、本領域の成果や情報の発信に努めた。さらに、2021 年 11 月 22, 23 日には、「分子夾雑の生命化学」「シンギュラリティ生物学」とともに 3 つの新学術領域合同でワークショップを開催し、情報共有・ディスカッションを行うことで領域間での連携を図った。

##### [主催シンポ（国際）]

‘19/9/9-9/13	“The 6 <sup>th</sup> meeting of International Society for Zinc Biology”, Kyoto, Japan	A03 神戸
‘19/12/23	“The 1 <sup>st</sup> International Workshop on Metallomics and Nanoparticles”, Chiba, Japan	B01 小椋
‘22/7/11-7/14	“The 8 <sup>th</sup> International Symposium on Metallomics”, Kanazawa, Japan	B01 小椋
‘22/11/28-12/3	“10 <sup>th</sup> Asian Biological Inorganic Chemistry Conference”, Kobe, Japan	A01 城

表 4 本領域の班員が所属する主な学会の年会で共催したシンポジウムの例

日本蛋白質科学会年会	2021, 2022, 2023 年度	古川 (A02 計画)、神戸 (A03 計画)、横山 (A01 公募)、天貝 (A03 公募)
日本生化学会年会	2019–2023 年度 (毎年)	古川・津本 (A02 計画)、神戸・石森 (A03 計画)、石原・豊國・長野 (A02 公募)、内田 (B01 公募)
日本生物物理学会年会	2020, 2021, 2022 年度	石森 (A03 計画)、重田・平山 (B01 公募)
日本分子生物学会年会	2019, 2020, 2023 年度	神戸 (A03 計画)
日本農芸化学会	2019, 2020, 2023 年度	青野 (A01 計画)、神戸・鈴木 (A03 計画)
日本植物生理学会年会	2020, 2023 年度	高野 (A01 計画)、井上 (A01 公募)

#### 7) 一般向けアウトリーチ活動

本領域で得られた研究成果は学術雑誌への掲載とともに、プレスリリース（計 45 件）を行うことで一般にも広く公開し、新聞掲載（計 21 件）、テレビ・ラジオ出演（各 1 件）といったメディアを通じたアウトリーチ活動を行った。さらに、一般向けの公開講座など（計 21 件）、高校・大学への出張授業（計 17 件）、小中学生を対象にした出張授業・実験教室（計 11 件）など、次世代・次々世代を対象とした生命金属科学の普及に努めた。

表 3 本領域の総説・著書・特許数

	総説 <sup>a)</sup>	著書 <sup>b)</sup>	特許
A01 計画 (4 班)	24	13	0
A01 公募 (17 班)	66	28	14
A02 計画 (3 班)	21	29	1
A02 公募 (11 班)	42	4	5
A03 計画 (4 班)	56	11	8
A03 公募 (7 班)	16	12	0
B01 計画 (4 班)	31	7	1
B01 公募 (8 班)	23	9	2

a)解説記事も含む b)分担執筆も含む

## 8 研究組織の連携体制

研究領域全体を通じ、本研究領域内の研究項目間、計画研究及び公募研究間の連携体制について、図表などを用いて具体的かつ簡潔に1頁以内で記述すること。

**【領域全体の連携体制】** 「4 研究領域の目的及び概要」に記載したように、本領域の計画研究は、領域内連携を通じて個々の課題解決に取り組むことで「生命金属科学研究の基盤」を構築するとともに、領域代表・総括班が設定した4つの「生命金属動態プロジェクト」(A01, A02, A03, B01の研究項目に対応)を推進するという2つのミッションを負っている(図3)。各々のミッションは密接に関連しているため、両者の間に明確な線引きを行うことは必ずしも容易ではないが、いずれについても、専門分野を異にする計画研究代表者が、領域内連携を通じて新統合分野である「生命金属科学」を創成するために考案された仕組みである。なお、公募研究は各研究項目に配置され、それぞれの生命金属動態プロジェクトを推進するとともに、計画研究が設定する個々の課題解決への貢献も求められた。領域内での連携体制は固定化されたものではなく、研究の進捗状況や内容に応じてフレキシブルに変化し、その結果として、合計53報の原著論文(p.21に記載)が連携研究成果として得られた。

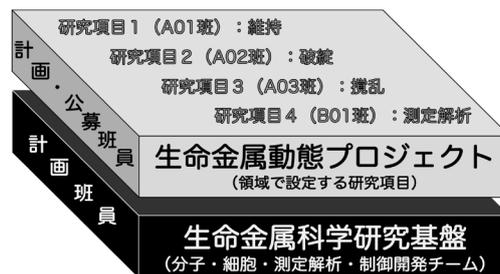


図3: 本領域の計画研究が負う2つのミッション

**【研究項目間の連携】** 本領域の研究項目は生命金属動態の「A01:維持」「A02:破綻」「A03:攪乱」「B01:測定解析」に分かれており、それぞれにおける目標・計画・達成度は「6 研究目的の達成度及び主な成果」に記載した。研究項目間の連携も活発で、以下のような成果が代表例として挙げられる。

- ヘムを感知するタンパク質について、ヘムとの結合親和性を青野 (A01 計画) が評価するとともに、立体構造を城 (A01 計画) が解明した。その結果、生体内におけるヘムのセンシング機序が明らかとなり、その情報に基づいて、津本 (A02 計画) が抗菌薬の設計・探索を開始した (*Commun Biol* 2021)。
- 真珠層特異的に発現するタンパク質について、特徴的な酸性領域への炭酸カルシウム結合とその機能を鈴木 (A03 計画) が評価し、炭酸カルシウムナノ粒子を用いることで、NMRを専門とする伊藤 (B01 計画) が固体表面における真珠タンパク質の立体構造解析に成功した (*Langmuir* 2024)。
- 一価の銅イオンに選択的に応答してタンパク質を修飾できる小分子プローブを田村 (A01 計画) が設計・開発し、コンディショナルプロテオミクス解析を進めた。その際、小椋 (B01 計画) が細胞内に含まれる銅イオンの検出を行ない、神戸 (A03 計画) が小分子プローブを用いることで銅イオンの細胞内オルガネラ分布を解析した (*ACS Chem Biol* 2024)。

**【計画研究及び公募研究間の連携体制】** 本領域における公募研究の役割は、生命の金属元素戦略を追求する上で、計画研究ではカバーできていない領域・分野を補完することである。そこで、計画研究では対象としていないヒト疾患や計測手法などに関する課題を採択したことで、生命金属プロジェクトとともに、計画研究で設定した課題の解決に公募研究が大きく寄与した。以下のような具体例が挙げられる。

- 計画研究 (A03 神戸) では、亜鉛トランスポーターの新機能解明が課題であったが、定量的プロテオミクスを専門とする公募研究 (B01 内田) が参画し、亜鉛トランスポーターに依存した詳細なタンパク質発現解析が可能となり、糖鎖合成に関わる新機能を見出すことができた (J Biol Chem 2024)。
- 計画研究 (A02 古川) では、神経変性疾患 ALS の発症に関わる単量体型 SOD1 の検出が課題であったが、公募研究 (A01 田中) が有する抗体様分子モノボディーの開発技術を利用することで、SOD1 の単量体化を検出できる新たな手法を開発できた (Protein Sci 2024)。
- 計画研究 (A02 津本) では、黄色ブドウ球菌のヘム結合タンパク質へのヘム結合を阻害する抗体の開発に成功したが、黄色ブドウ球菌に関する微生物学的研究を専門とする公募研究 (A02 中川) と連携することで、開発した抗体の抗菌活性を評価することを可能にした (J Biol Chem 2022, Sci Rep 2024)。

以上のように、領域内での連携関係を総括班が常に把握しながら、計画研究・公募研究の全てが互いに協力して課題に取り組んだことで、理工医薬農のさまざまな分野が統合され、新たな学問分野である「生命金属科学」を創成することができた。

## 9 研究費の使用状況

研究領域全体を通じ、研究費の使用状況や効果的使用の工夫、設備等（本研究領域内で共用する設備・装置の購入・開発・運用、実験資料・資材の提供など）の活用状況について、総括班研究課題の活動状況と併せて具体的かつ簡潔に2頁以内で記述すること。また、領域設定期間最終年度の繰越しが承認された計画研究（総括班・国際活動支援班を含む。）がある場合は、その内容を記述すること。

本領域では、15の計画研究と54の公募研究（期間全体ののべ数：廃止を含む）によって生命金属科学の創成に関わる研究課題が遂行され、各研究課題での連携調整などを含めた領域運営を総括班が担った。それぞれの役割に応じて研究費を使用しているが、その状況について以下に記載する。

**総括班** 総括班は「連携研究の推進」「人材育成」「研究成果の発信」を主な目的として研究費を使用し、具体的な内容は以下の通りである。

「**連携研究の推進**」 領域会議や夏の合宿、主催シンポジウムをできる限り対面で開催することで（表5）、領域内連携を促進した。そのために予算（旅費・消耗品費・会場費など）を使用した。

「**人材育成**」 若手教員・ポスドクや大学院生を中心とした若手会に対して、交流企画を実施するための会場費などを提供した。また、学会参加のための旅費や参加費などのサポートを行った。

「**研究成果の発信**」 ニュースレター（毎月発刊、計55号）や研究成果報告書（各年度毎に発刊）を作製し、領域内研究者に加えて、関連分野の研究者にも配布し、研究成果の発信を行なった。そのための印刷・郵送費が必要であった。関連学会の年会などの共催シンポジウムを開催するための共催費として予算を使用した。情報交換・成果発信の場として、ウェブサイトを開設・維持し、そのためにも経費が必要となった。

また、領域内での連携研究に必要な消耗品（実験試薬なども含む）の購入にも研究費を使用するとともに、領域に関連した事務処理を補助する人員（1名）を雇用することで領域の運営を円滑に進めた。

表5 総括班が主導して開催した会議・シンポジウムなど

キックオフシンポジウム	領域会議	領域会議地方巡業	夏の合宿	
第1回 東京（'19/9/24）	第1回 北海道（'19/8/24-25）	第1回 オンライン（'21/1/23）	第1回 北海道（'21/9/4-5）	
	第2回 東京（'20/1/12）	第2回 愛知（'21/4/3-4）	第2回 北海道（'22/9/3-5）	
	第3回 オンライン（'20/5/25）	第3回 オンライン（'21/5/29）	第3回 長崎（'23/9/8-9）	
	第4回 京都（'20/8/31）	第4回 東京（'21/7/3-4）	<b>生命金属科学シンポジウム</b>	
	第5回 東京（'22/5/20-21）	第5回 京都（'22/10/21）	第1回 東京（'22/5/21-23）	
	第6回 愛知（'24/1/20-21）	第6回 福岡（'23/1/21-22）	第2回 神奈川（'23/5/20-21）	
		第7回 神奈川（'23/5/19）	第3回 神奈川（'24/6/22-23）	
		第8回 宮城（'23/7/9）	第4回 大阪（'25 予定）	

**計画研究** Covid-19 感染症の拡大という予期せぬ事態に関連して、予算の繰越しが一部の計画研究において発生したものの（最終年度予算の繰越しについては後述）、概ね当初の計画通りに使用された。具体的には、各種試薬などの実験関連消耗品の購入費や、成果発表・研究打ち合わせに必要な旅費が多くを占めるが、実験補助員・研究員の雇用といった人件費としても研究費が使用された。特に、生命金属動態プロジェクトにおける班長である城（A01）・古川（A02）・神戸（A03）、ならびに、基盤構築のためのチームにおけるリーダーである石森（分子チーム）・高野（細胞チーム）は、領域内連携を推進する目的で研究員や技術支援員を雇用することが当初より計画されており、実際に5名が連携推進研究員として活動した。

また、総括班予算を効果的・効率的に使用する目的から、領域内で共有する実験機器を総括班が直接に購入することはせず、必要な機器はそれぞれの計画研究が購入・整備するとともに、それらを領域内研究者に開放した。実際、それぞれの計画研究に対して、初年度は他年度に比べて300-500万円ほど多く研究費を配分し、表6に示すような実験機器の購入・整備に使用された。また、領域内研究者が既に保有する実験機器や技術についてもリスト化してウェブサイトにて公開することで、実験機器を重複して購入するといった無駄を省くことができ、多くの共同研究に活用された。このよう

表6 計画研究で整備した主な実験機器

	実験機器	設置機関
青野	ナフリッター分注システム	自然科学研究機構
伊藤	超高感度低温NMRプローブ用冷却システム	首都大学東京
藤代	オールインワン蛍光顕微鏡	徳島文理大学
鈴木	HPLC-ICP-MSシステム	東京大学
田村	画像解析システム	京都大学
石森	タンパク質精製用クロマトグラフィシステム	北海道大学
古川	MALDI-TOF質量分析計	慶應義塾大学
武田	ハイパースペクトル顕微鏡システム	放射線医学研究所
保住	微小電極アレイシステム	岐阜薬科大学
神戸	マルチモードプレートリーダー	京都大学
高野	高感度ケミカルイメージングシステム	大阪公立大学
明石	タンパク質精製用クロマトグラフィシステム	横浜市立大学

な取り組みによって、予算を効率的に使用でき、領域内での連携関係も強化することができた。

**公募研究** 公募研究は、計画研究を補完することで本領域の目的達成に貢献する役割を担っており、領域期間内において、のべ 54 件を採択した（途中廃止を含む）。研究費配分額は 1 件あたり平均 450 万円ほどで、それぞれの研究課題の遂行に使用された。

**最終年度の繰越しが承認された計画研究** 以下に示す 4 件の計画研究において、最終年度予算が繰越されているが、いずれも、2024 年 3 月 29 日付「令和 5 (2023) 年度科学研究費助成事業（補助金分）の補助条件の変更について（通知）」で認められている。

[A01 青野] 対象タンパク質のクライオ電顕構造解析において、当初の想定に反し、サンプルの配向バイアスが存在するため高精度での構造解析ができないことが判明した。研究遂行上、クライオ電顕構造解析を高精度で行うことが不可欠であるため、配向バイアス解消条件の検討を行った上で、クライオ電顕構造解析を再度行う必要が生じたため、繰越しを申請した。

[A02 古川] 筋萎縮性側索硬化症に関わる SOD1 の変性過程を明らかにするために、変性した SOD1 を特異的に認識する分子（モノボディ）を網羅的な探索を通じて得たものの、モノボディの精製が困難であった。そこで、令和 5 年 12 月に再度の網羅的探索を進めることとなり（5 ヶ月程度の遅延）、変性 SOD1 特異的モノボディ作製に関わる試料調製費や人件費そのほかの研究費の繰越しが承認された。

[A03 石森] 令和 5 年度当初の想定に反し、IRP の発現に用いる蛋白質発現ウイルスの発現効率が極端に低く、蛋白質発現ウイルスの作成方法を再検討するため 9 ヶ月の遅延が生じ、令和 6 年 12 月までの研究費の繰越しが認められている。

[A03 鈴木] 令和 5 年度に想定していた天然変性領域を含む真珠タンパク質の 3 次元 NMR の測定が所属機関の NMR 装置の不調によって半年以上の遅延が生じた。そこで外部の装置の利用を行う必要が生じたため、令和 6 年度において物品費、装置使用料、試薬消耗品代金を含む研究費の繰越しが承認された。

## 10 当該学問分野及び関連学問分野への貢献の状況

研究領域全体を通じ、本研究領域の成果が当該学問分野や関連学問分野に与えたインパクトや波及効果などについて、「革新的・創造的な学術研究の発展」の観点から、具体的かつ簡潔に1頁以内で記述すること。なお、記述に当たっては、応募時に「①既存の学問分野の枠に収まらない新興・融合領域の創成を目指すもの」、「②当該領域の各分野発展・飛躍的な展開を目指すもの」のどちらを選択したか、また、どの程度達成できたかを明確にすること。

本領域は、「①既存の学問分野の枠に収まらない新興・融合領域の創成を目指すもの」として応募し、採択された。「生命金属」をキーワードにして、理工医薬農の各分野から研究者が参画し、本領域での取り組みを通じて、新たな学問分野である「生命金属科学」を確立することができた。

### 新たな学問分野を創成するという観点から

本領域の目的は、生命金属に関連したすべての研究分野を再編し、生物における金属元素の役割を分子から個体まで一貫して理解することで、生命の金属元素戦略を理解する「生命金属科学」を創成することである。公募研究への応募総数（第1期：236件）が非常に多く、様々な学問分野への波及効果は当初より期待された。また、それぞれの学問分野で基盤となる学会の年会において、合計31回のワークショップを開催し（項目7「研究発表の状況」のp.23を参照）、いずれも100名近くが参加するほどの盛況ぶりであった。さらに、コロナ禍であっても、夏の合宿（計3回）や領域会議地方巡業（計8回）という領域内連携を促進する対面での取り組みや、領域外の研究者も参加できる「生命金属科学シンポジウム」（計2回）を開催することで、異分野融合を強力に推進した。その結果、これまでになかった異分野連携に基づく研究成果（53報の原著論文）につながった（項目7「研究発表の状況」のpp.21-22を参照）。現在進行中の連携研究も非常に多く、領域の枠を超えた共同研究が着実に増えていることから、「生命金属科学」の枠組みを存続すべきという強い要望が多く寄せられ、「生命金属科学研究会」の発足に至っている。実際、当該研究会が主催する形で、本領域終了後の2024年6月に第3回となる生命金属科学シンポジウムを開催し、その参加者数は前回は大きく上回る170名近くになった。よって、領域内だけの連携にとどまらず、当初の想定以上に領域外研究者との連携も進んでおり、「生命金属」を軸にした理工医薬農の多岐にわたる分野からなる新たな学問「生命金属科学」を創成・確立できたと自負している。

### 学術研究としてのインパクトという観点から

本領域が発足する以前は、生命金属の動態について、それらを制御するタンパク質の構造・機能に関する研究、細胞レベルでの制御システムに関する研究、生命金属・有害金属が個体に与える影響に関する研究など、それぞれが個別に進められていた。一方で、多くの関連分野が本領域において統合され、異分野連携が進んだことによって、原子・分子から細胞・個体まで一貫して生命金属を理解できるようになった。その結果として、例えば、ヘムの輸送・感知を制御するメカニズムを構造生物学的に明らかにし、その知見を新たな抗菌薬開発に展開することができた。また、鉄依存的細胞死を制御する新規セレン輸送体が網羅的手法によって同定され、生命金属間の新たなクロストークを明らかにした。その他、従来の個別分野だけでは達成しえなかった連携研究成果（項目7「研究発表の状況」のpp.21-22を参照）に基づき、金属が生命に果たす役割を明らかにしていく上で、今後進むべき方向性を示すことができた。例えば、次のような提案を行うことができる。

- 1) 生命金属動態に関連するタンパク質群は、非常に混み合った細胞内環境で、さまざまな相互作用により離合集散を繰り返し、機能しているはずである。その実態を理解するには、構造生物学と細胞生物学とが連携し、タンパク質群の「複合体構造」と「細胞内での相互作用」を理解する必要がある。
- 2) 光駆動近傍ラベリング法や、高感度の金属定量解析、SWATH-MS解析など、最先端の網羅的解析技術をより多くの生体試料に適用することで、金属取り込みや細胞内金属輸送に関連する未知のタンパク質群が同定される可能性があり、今後の展開が期待できる。
- 3) 質量分析法に基づく金属定量解析やタンパク質同定技術について、単なる定量や同定にとどまるのではなく、生体試料における生命金属の定量的位置情報イメージングや、生命金属の化学形態（価数）を識別できるイメージングなど、計測手法を多次元化することで、生命金属に関わる新たな現象の発見に繋げることができる。

以上のように、本領域で確立した生命金属科学は、さまざまな疾患の治療法開発に重要な知見をもたらすと同時に、植物の効率的栽培を通じた食料問題対策や、バイオミネラルリゼーションを利用した環境浄化、新規機能性バイオ材料の開発など、生命科学はもちろんのこと、医学・薬学・農学・環境科学・材料科学など、さまざまな分野への波及効果が期待される。

## 11 若手研究者の育成に関する取組実績

研究領域全体を通じ、本研究領域の研究遂行に携わった若手研究者（令和6年3月末現在で39歳以下。研究協力者やポスドク、途中で追加・削除した者を含む。）の育成に係る取組の実績について、具体的かつ簡潔に1頁以内で記述すること。

生命金属が関連した多くの研究分野を統合することで創成する「生命金属科学」を維持・発展させるためには、若手研究者の育成が必須である。そこで、計画・公募研究に関わる学生・ポスドク・若手教員などに対して、自らが生命金属科学分野の担い手であるという意識を持たせて交流を促すために、以下のような取組みを行なった。

### ●生命金属科学「若手会」の発足

計画研究代表者の中で最も若手のA03鈴木・A01田村が中心となって、60名を超える大学院生・ポスドク・若手教員からなる「若手会」を発足させることで、若手が意見交換や情報発信を行う場を設けた。当初は、領域会議や学会などの前後に合わせて、生命金属科学の将来について率直な意見を交換する勉強会を企画する予定であった。しかし、令和二年度よりコロナ禍という予期せぬ事態に見舞われ、領域会議を含めほとんどの学会がオンライン開催となり、元来より面識がほとんどない若手研究者（特に、大学院生や若手ポスドク）の間に、率直な意見を交換できるような繋がりをどのようにして作るのかが課題となった。そこで、若手会での意見交換もオンラインで行い（図4）、対面での状況をできる限り再現するために、少人数グループでのオンライン対話を繰り返すといった工夫を行なうことで、大学院生からも積極的な発言がなされる盛況な会となった。その結果として、シンポジウムの企画やニュースレターを利用した情報の発信（下記）といった新たな提案が若手会からなされた。



図4：オンラインや対面を通じた若手会の活動

コロナ禍による制限が解除された後には、夏の合宿や生命金属科学シンポジウムにおいて、対面での口頭発表やポスター発表の機会をできるだけ多く設け、若手（特に修士・博士学生）のプレゼンテーション能力を養う場を提供した。さらに、全面的に対面で開催できた計2回の夏の合宿（@北海道・長崎）では、学生も含めた若手研究者によるディスカッション企画や、シニア研究者との対話企画などを実施し、研究の進め方から将来の不安まで、さまざまなことを語り合う場を設けた。その結果として、博士課程への進学を決めた学生も多く、生命金属科学を担う次世代の育成には極めて有効な取組となった。

### ●ニュースレターを活用した若手研究者からの情報発信

若手会での意見交換をもとに、大学院生やポスドクなどが自主的に編集委員となって、若手研究者の自己紹介・研究紹介などの情報をニュースレターに発信する取組を進めた。ニュースレターへの寄稿は毎月行われ（計32回）、それぞれの若手研究者が研究内容を紹介したり、研究にまつわるよもやま話を寄稿したり、自身をアピールするための良い訓練の場に来たと考えている。

### ●注目される「生命金属科学」若手研究者

本領域の若手研究者は、様々な学会・研究会などから多くの賞を受賞した。特に、若手の計画・公募研究代表者から、文部科学大臣表彰若手科学者賞（2名）、日本化学会進歩賞、日本分析化学会奨励賞、農芸化学若手女性研究者賞といった登竜門となるような賞の受賞者を輩出した。学生の中にも、日本蛋白質科学会年会での若手奨励賞や若手奨励賞優秀賞を獲得したのもおり、ポスター賞などを合わせると受賞件数は295件に達した。また、37名の博士学生がポスドク・助教の職を得ており、5名の若手研究者が昇格した（ポスドク→助教：1件、助教→講師：2件、講師→准教授：1件、准教授→教授：1件）。

若手会での交流などを通じて、学術変革領域研究への申請に挑戦したり、その他の科研費・財団助成金を獲得したりしている。本領域における研究活動や若手育成の取組が、生命金属科学の将来を担う若手研究者の成長と活躍につながっていることを実感している。

## 12 総括班評価者による評価

研究領域全体を通じ、総括班評価者による評価体制（総括班評価者の氏名や所属等）や本研究領域に対する評価コメントについて、具体的かつ簡潔に2頁以内で記述すること。

### 一條 秀憲（東京大学名誉教授、東京医科歯科大学特別栄誉教授）

領域代表の強力なリーダーシップの下、総括班活動、総括班以外の計画研究ならびに公募研究が互いに有機的に連携し合い、異分野融合領域としての連携体制の構築が極めてよく進んだ結果、想定以上のスピードで大きな研究成果が創出された。

有史以来の研究テーマともいえる「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 Biometal 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という全体構想の下、(A01 班) 生命金属が制御する細胞内構造ダイナミクスと機能、(A02 班) 生命金属が関与する難治性疾患の発症機序、(A03 班) 有害金属の生体内動態と作用機序、等の解明を進めつつ、(B01 班) 生命金属科学研究の測定解析法の高度化という領域横断的な新規技術の開発を進めることで、生命金属科学の全体像解明に向けて研究が着実に大きく進展した。

当初の審査所見での指摘事項に対しても、医学的な見地から生命金属と疾患に関して十分な議論ができるように、研究代表者やその協力者が臨床医である課題を積極的に採択するなど、その対応も迅速且つ適切であり、また、計画研究間の連携により相乗効果を生み出す仕掛けとして、コロナ禍中の IBmS ウェブセミナーやコロナ禍後には領域会議地方巡業の導入など、たいへん効果的な領域運営がなされている。成果の社会還元にも十分注力されており、研究業績もトップクラスジャーナルへの公表をはじめ、目を見張るものがある。さらに特筆すべきは、若手研究者育成への積極的な取り組みと、その成果としての生命金属科学「若手会」の発足である。

本領域で確立された生命金属科学は、さまざまな疾患の治療法開発に重要な知見をもたらしつつあるとともに医学・薬学・農学・環境科学・材料科学など、今後もさらなる関連分野への波及効果が大きいと期待される。

### 齋藤 正男（東北大学名誉教授、Case Western Reserve University School of Medicine, Adjunct Professor）

分子チーム：生命金属動態の分子科学、細胞チーム：生命金属動態の細胞・分子生物学、測定解析チーム：生命金属動態の物理化学的測定解析、制御開発チーム：生命金属動態の制御法開発の4チームが以下の3つの研究項目、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、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、生命金属動態の「攪乱」：有害金属の生体内動態と作用機序解明に取り組んだ。これら3つの研究項目と横断的に関わる「測定解析チーム」が設定されている。これによりよく考えられた計画研究体制が構築されている。更に公募で計画班では不足の研究分野の研究者を補充し、報告書にあるように大変良い成果を挙げた。齋藤は評価委員として全体会議に3回参加した。発表を聞きポスター会場で研究者達と話した結果を中心に以下にまとめる。

本新学術領域の大きな成果の一つは、それまでの生物無機化学では Fe, Cu 含有タンパク質を中心とした研究が主であったのに対し、この新学術研究では Fe, Cu に加えて其れまで余り研究されてなかった Zn 等の Fe, Cu 以外の生体金属を含む生体高分子の生理・生化学的役割を明らかにする研究が数多く見られたことである。Native MS 等、有効であるが困難な測定手段の開発も今後の更なる発展が期待できる。

研究代表者の本新学術領域達成目標を良く理解している中堅研究者が数多く見られ、それが良い業績に繋がったと思われる。班員間の交流も良く行われていて新規共同研究も始まっているのは新学術領域ならではの成果である。Covid-19 の影響で対面での集会在規制される中で地方巡業などを駆使して集まる機会を巧く作って良い成果を挙げたことは特筆に値すると思われる。発表を聞いて3回とも思ったこととして、班員皆さん上手に纏められており、予想していない驚くような結果が其れほど多くはなかったものの、これは tenure 獲得が困難になって居る現状の影響だと思う。Gordon Conference 等の国際会議で良くみられる相互批判が、Covid-19 の影響が大きいとはいえ十分ではなかったのは残念である。全体会議等での適切な批判は研究推進に不可欠であり、適切な助言を与える仕組みがあると、成果が必ずしも十分ではない少数の班員には刺激になったのではないかと感じられる。しかし、多くの班員は新学術領域達成目標に基づいて更なる成果をあげつつあり、それらは間もなく原著論文等として発表され高評価を受けると感じられる。その意味でも本新学術領域は成功であるといえる。

## 永沼 章 (東北大学名誉教授)

金属を対象とした生物系の研究分野は非常に多岐に渡り学会や研究会も数多く存在するが、本研究領域はこれらを統合して新しい横断的研究分野として「生命金属科学」を構築することを最終目標に掲げ、有機的に構成された組織・管理体制の元で順調に運営されてきた。特に、津本領域代表のもと総括班メンバーが責任を持って積極的に任務を果たしつつ成果を挙げてきたことは高く評価できる。

運営面では、領域会議をはじめ地方巡業、夏の合宿、若手研究者の会、生命金属化学シンポジウム、ワークショップなど多数の研究会を開催したが、どれも適切に開催され、大変活発な議論が繰り広げられるなど、運営の適切さと各研究者の質の高さを感じさせるものであった。またニュースレターも55回にわたって毎月発行された。これら運営に関わる研究者の努力が実を結び、本領域の全研究者にやる気と団結力を与えて理想的な研究領域の形成に繋がったものと思われ、その成果も非常に高く評価できる。

実際の研究も、計画研究および公募研究はともに魅力的かつ独創的な研究課題で構成され、各研究者が精力的に研究に取り組んだ結果として、839報の論文が発表され、そのうちインパクトファクターが10以上の雑誌に発表された論文が101報にのぼるなど、当初期待した以上の素晴らしい成果が得られた。どちらかというと地味な分野である金属研究において、この様な成果を挙げたことは画期的である。

本研究領域は金属研究者間の相互交流と団結力を高め、金属研究の質の向上にも大きく貢献できたと思われる。本研究領域が終了してもここで得られたチームワークを維持しながら別の形で国内の金属研究の更なる発展に尽くして欲しい。

## 宮嶋 裕明 (浜松医科大学名誉教授・内科学&脳神経内科学/天竜厚生会診療所所長・内科&脳神経内科)

鉄蓄積性神経変性症をはじめ中枢神経系の微量金属の代謝研究および脳神経内科を中心とした内科全般の臨床経験に基づき臨床医学の観点からコメントする。

従来の生命金属に関する研究は理学・工学・医学・薬学・農学などそれぞれの分野において独立した狭い研究領域で行われていた。臨床医学では担当する臓器に対する金属の有用性、有毒性の関与についてそれぞれの研究者が独立して研究していることが多い。このため他分野との交流がほとんどなく研究者間の連携に乏しいため、生命金属研究は全体として総花的な研究領域となっており疾患の臨床症候と対症療法などに重点が置かれ発症メカニズムに基づく根本的治療の研究が諸外国と比較し遅れていた。

本研究領域（「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）では、生命金属動態の「維持」、「破綻」、「攪乱」、3つの課題を取り上げ解明すべき課題を明確にし、これらの課題に横断的に関与する「測定解析」分野を設け、様々な分野の研究を整理・統合した。このため総括班の指揮のもとで各課題内では効率よく綿密な連携が行われ、さらに各課題間での有機的な連携がなされ、「測定解析」分野からの最先端技術を活用して多くの成果を上げることができた。特に、新規抗菌薬の創製や金属過剰・欠乏を分子レベルで制御できる新たな疾患治療薬の開発に繋がる可能性があり高く評価する。更に研究を進めるために、感染症学、血液病学、代謝病学などの臨床研究者との連携が望まれる。

従来の生命金属に関するそれぞれの研究は単一の生命金属に関する探求がほとんどであったが、銅蓄積病であるウィルソン病では銅の毒性とともに鉄蓄積の程度が重症度に影響することなど、生命金属どうしがクロストークしている現象が臨床医学では様々に見出されている。本研究領域では、このクロストークを分子レベル・細胞レベルで解明することが可能になった。例えば、鉄依存的細胞死であるフェロトシスの抑制にセレンタンパク質合成因子 PRDX6 が重要な役割を果たしていることなどが挙げられ、分子レベルの大きな発見として評価する。様々な生命金属の動的な相互関係やそこに介在する金属結合タンパク質の機能を明らかにすることで新たな治療法への発展も予想される。

本研究領域では、家族性筋萎縮性側索硬化症における原因タンパク質のひとつである SOD1 の構造および機能解析が詳細に検討された。これは現在のところ難治である神経変性症において新たな治療法の開発へ繋がる大きな進展で、より一般的な神経変性症であるアルツハイマー病、パーキンソン病などにおける異常タンパク質の蓄積に関する研究にも応用できると予想される。異常タンパク質として同定されているアミロイドβやタウなどの沈着には多くの生命金属が関与している可能性がある。今後は、本研究領域にこれらの疾患の臨床研究者が加わることでさらなる発展が期待される。

本研究領域において若手研究者にニュースレター、オンラインセミナー、あるいはシンポジウムでの発表の機会を多く設けたこと、若手研究者の会「若手会」が発足したことは、将来の研究者を養成するための基盤と成り得るため高く評価する。若手研究者に医学系の研究者が比較的少なかったことが個人的には寂しかった。臨床医学の若手研究者が本研究領域の「若手会」に参加することは大いに刺激になるに違いない。今後の若手研究者同士の交流、連携が盛んになることに期待したい。