

令和 3 年 6 月 23 日現在

機関番号：24506

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K05321

研究課題名(和文) ヒトの鉄吸収に関わる膜タンパク質の立体構造を基盤とした生細胞での構造機能相関解析

研究課題名(英文) Structure-guided functional analysis of membrane proteins for human iron absorption using living cells

研究代表者

澤井 仁美 (Sawai, Hitomi)

兵庫県立大学・生命理学研究科・助教

研究者番号：50584851

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：食物に含まれる鉄イオンは、十二指腸の粘膜上皮細胞の腸管腔側に局在する膜貫通型鉄還元酵素Dcytbにより還元された後、二価金属トランスポーターDMT1によって細胞内に吸収される。本研究では、ヒト由来Dcytbの構造情報を生きている状態の細胞で検証することを目的として機能評価系を構築した。それを用いて、Dcytbの鉄還元反応に重要な領域の同定や鉄イオンの吸収を向上させる食品成分のスクリーニングを行った。その結果、フルクトースやリンゴ酸の添加により、細胞レベルでは鉄イオンの吸収効率が向上することなどを明らかにできた。今後は、これらの化合物の作用機序を分子レベルで詳しく解明する必要がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

鉄は、生命維持に必須の微量元素である。しかし、過剰な鉄の蓄積は活性酸素源となるため、生体内の鉄は厳密に制御されている。ヒトには制御可能な鉄の排出経路がないため、鉄の吸収調節が最も重要な過程になる。食物に含まれる鉄イオンは、十二指腸粘膜上皮細胞に局在する膜タンパク質Dcytb/DMT1の働きにより腸管から細胞内に吸収されるため、これらの機能不全は疾病の原因となる。本研究では、Dcytbの立体構造に基づく情報を生きた細胞で検証することにより、ヒトの鉄イオン吸収機構を詳細に解明することを目指した。この成果は将来的に、鉄栄養素の効率的な摂取方法や鉄代謝異常による疾病の理解につながる。

研究成果の概要(英文)：Iron obtained from the diet are reduced by the transmembrane ferric reductase Dcytb, which is located in the cell membrane on the intestinal lumen side of duodenal enterocytes. The reduced iron is then transported into the enterocytes by the divalent metal ion transporter DMT1. In this project, some functional evaluation systems using living cells were established to investigate the structure-function relations of human Dcytb and to screen dietary ingredients for improvement of iron absorption. Those results indicated that the C-terminal region of Dcytb is related to the regulation of iron absorption and transport. In addition, supplementation of fructose and malic acid improved the efficiency of iron absorption. If the detailed molecular mechanisms of these new findings at the cellular-level studies are revealed, it will help improve the safety and efficiency of orally administered nutritional iron agents in the future.

研究分野：生命金属科学

キーワード：鉄代謝 鉄還元酵素 鉄イオンの吸収 ヒト腸管モデル細胞 ヘム 金属トランスポーター

1. 研究開始当初の背景

生物は、必須極微量元素である「鉄」を、食物に含まれる含まれる鉄栄養素（鉄イオンやヘム鉄など）として獲得し、酸素の運搬貯蔵・エネルギー変換・異物代謝・DNA合成などの重要な生理機能に利用している。しかし、体内に蓄積された過剰な鉄は活性酸素の発生源となるため、生体内の鉄濃度は厳密に制御されている。ヒトなどのほ乳類には、制御可能な鉄の排出経路がないため、鉄の吸収調節が生体内鉄濃度の恒常性維持において最も重要なステップとなっている。ヒトは、十二指腸（小腸上部）の柔毛表面にある粘膜上皮細胞で鉄栄養素を吸収する。食物の消化物に含まれる鉄イオンは、粘膜上皮細胞の腸内腔側の細胞膜に局在する膜貫通型鉄還元酵素 *Dcytb* (*Duodenal cytochrome b561*) によって酸化鉄 Fe^{3+} から還元鉄 Fe^{2+} に変換された後、2価金属トランスポーター *DMT1* (*Divalent metal transporter 1*) により細胞の中に取り込まれる [1, 2]。これらの膜タンパク質の機能不全により、鉄欠乏あるいは鉄過剰となることが知られている。そのため、これらの膜タンパク質の機能メカニズムを詳細に解明することは、鉄の効率的で無害な摂取方法や鉄代謝に関わる疾病への理解につながる。しかし、鉄吸収に関する研究は、医科学・栄養学的な観点で発展してきており、膜タンパク質レベルでの機能制御メカニズムは精密に理解が進んでいなかった。本研究グループは、関連タンパク質の機能制御メカニズムが分子論的に理解できていないことが鉄代謝研究進展の律速過程であると考え、研究開始の数年前からヒト由来 *Dcytb* の構造機能研究に着手し、X線結晶構造解析により *Dcytb* の立体構造を世界で初めて明らかにした。この立体構造中には、鉄イオン還元のための電子供与体となるアスコルビン酸と鉄イオンの代わりに加えた亜鉛イオンが結合しており、その結合状態から *Dcytb* の腸内腔側に鉄イオンと食物由来の金属キレーターが協調的に結合することで鉄還元反応を促進することが示唆された。しかし、これは単離精製した膜タンパク質に対して、生理的条件の数十倍の濃度の金属イオンやアスコルビン酸を加えて結晶を作製した結晶について得られた結果であり、実際に細胞で起きている現象を反映できているかは不明瞭であった。

このような背景より、ヒト由来 *Dcytb* の立体構造を基盤とし、生きた細胞での機能評価系を行う本研究を着想した。

2. 研究の目的

本研究では、ヒト由来 *Dcytb* のX線結晶構造解析から新たに見出した情報を生きた細胞内で実際に証明すると同時に、生きた細胞による機能解析で見出した性質をX線結晶構造解析により原子レベルで説明づけるといった双方向の研究展開により、ヒトの鉄イオン吸収メカニズムを分子論的に解明することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 鉄還元酵素 *Fre1/Fre2* 欠損酵母による機能解析

出芽酵母 *Saccharomyces cerevisiae* は、*Dcytb* を持たず鉄還元酵素 *Fre1/Fre2* により鉄イオンを還元して生きている。本研究では、*Fre1/Fre2* をコードする遺伝子を欠損させた *S. cerevisiae* YPH499 株 [3] に、酵母のコドンに最適化したヒト由来 *Dcytb* 遺伝子を導入し、その酵母に発現させた *Dcytb* による鉄還元活性を定量する系を構築した。この系に、ヒト由来 *Dcytb* の立体構造から推定される機能的に重要なアミノ酸の部位特異的変異体を発現させ、それらの鉄還元活性を定量することにより、*Dcytb* の鉄還元反応に必要なアミノ酸残基を特定した。さらに、栄養学的に鉄分とともに摂取することが推奨されている糖類や有機酸類を活性測定の実験液に加えて、それらの化合物の効果について検討した。

(2) ヒト腸管モデル細胞のカップ培養系を用いたヒト *Dcytb* の機能解析

ヒト結腸がん由来の細胞株が分化した *Caco-2-kh* 細胞 [4] を用いて、ヒトの十二指腸粘膜上皮細胞で起こっている *Dcytb* の機能を評価するための系を構築した。*Caco-2* 細胞を培養カップ（トランスウェル）の多孔性メンブレン上で培養すると、十二指腸粘膜上皮細胞のように細胞間結合（タイトジャンクション）が形成される。この細胞は、腸内腔側と毛細血管側を区別する極性を持った単層の細胞であるため、腸内腔側から毛細血管側への物質輸送の研究に用いることができる。一般的な *Caco-2* 細胞では、輸送物質の漏れがない完璧なタイトジャンクションの形成

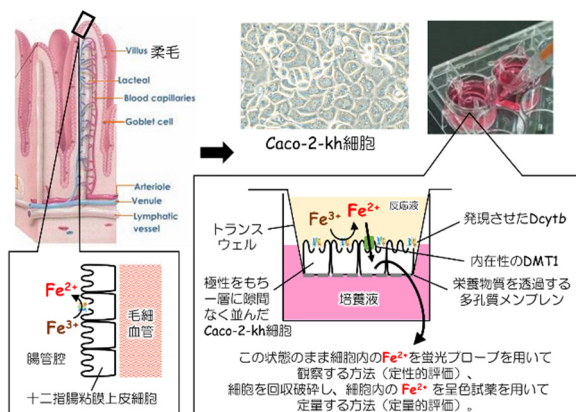


図 1. ヒト腸管モデル細胞を用いた鉄イオンの吸収評価系

までに2週間程度要するが、本研究ではそれを3日間の培養で実現でき、その状態を2週間程度維持できる Caco-2-kh 細胞を用いた。具体的には、ヒト *Dcytb* 遺伝子をトランスフェクションにより導入した Caco-2-kh 差細胞をトランスウェル内で培養し、*Dcytb* の発現を確認後、トランスウェル内を活性測定の反応液に置き換え、*Dcytb* による鉄還元活性を細胞内 Fe^{2+} に特異的なプローブを用いて評価した (図1)。

4. 研究成果

(1) 鉄還元酵素 Fre1/Fre2 欠損酵母による機能解析

S. cerevisiae YPH499 株に、ヒト由来 *Dcytb* の野生型ならびに基質結合部位や電子伝達経路に存在するアミノ酸の部位特異的変異体を発現させ、それらの酵母における鉄還元活性を測定した (図2)。その結果、いずれの変異体も野生型に比べて低い鉄還元活性を示した。X線結晶構造中の基質結合部位では、亜鉛イオンが His108 のみが配位していたが、鉄イオンの場合は His108 だけでなく Tyr117 も結合に参与していると考えた。また、電子伝達に参与すると推測されたアミノ酸を変えても鉄還元反応は進行したため、電子伝達の経路が1つではないと考えられた。さらに、活性測定の反応液に食物に含まれる糖類や有機酸類を添加すると、活性の向上がみられた。一方で、栄養学的に鉄栄養摂取への阻害効果が知られているフィチン酸を添加すると著しい活性の低下がみられた。

これらの成果は、ヒト由来 *Dcytb* の X線結晶構造解析の結果とともに Nature Publishing Group が発行する国際生物科学誌 *Communications Biology* にて発表した [5]。

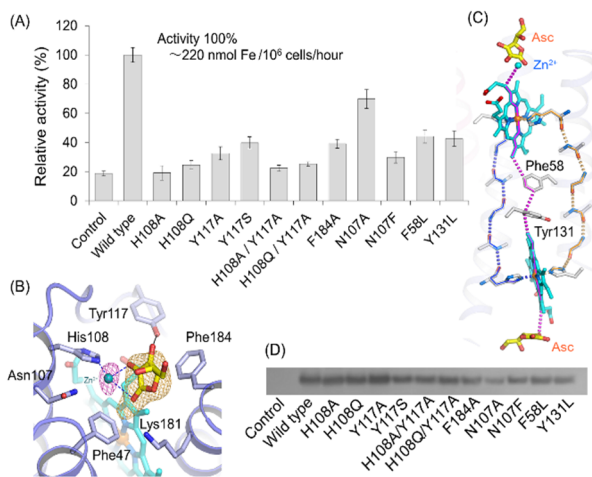


図2. 鉄還元酵素 Fre1/Fre2 欠損酵母を用いたヒト由来 *Dcytb* による鉄還元活性評価 (A) 野生型ならびに部位特異的変異体のヒト由来 *Dcytb* を発現させた酵母における鉄還元活性の比較。鉄イオン結合部位近傍 (B) と細胞質側から腸内腔側に続く電子伝達経路と予測される領域 (C) にあるアミノ酸に変異を導入した。(D) 各 *Dcytb* を発現させた酵母破碎液のウェスタンブロット。各レーンのタンパク質量は $1\mu\text{g}$ に合わせた。各バンドの強度から(A)の相対活性を計算した。

(2) ヒト腸管モデル細胞のカップ培養系を用いたヒト *Dcytb* の機能解析

上述のような性質が、ヒトの十二指腸の柔毛表面を構成する粘膜上皮細胞の細胞膜に発現している *Dcytb* でも同様であるかを検討するために、図1のような鉄イオンの吸収評価系を用いた。野生型ならびに部位特異的に変異を入れた *Dcytb* を発現させた細胞中の Fe^{2+} 濃度を比較した結果を図3 (定量的評価) と図4 (定性的評価) に示す。

Dcytb 遺伝子を導入していない対象実験に比べて、野生型と基質結合部位の変異体では大きな差はなかった。しかし、*Dcytb* の C 末端を 10 残基ずつ欠損させた変異体 ($\Delta 10C$, $\Delta 20C$, $\Delta 30C$) では、C 末端が短くなるほど細胞内の Fe^{2+} 濃度が高くなっていった。*Dcytb* の C 末端は、X線結晶構造中には観測されておらず、細胞膜外に存在するフレキシブルな領域であると推測される。この領域には、鉄過剰により臓器や組織の障害を引き起こす遺伝性ヘモクロマトーシスの患者において遺伝子変異が見られる [6]。これらのことから、*Dcytb* の C 末端領域は細胞内に取り込まれた Fe^{2+} の細胞内輸送に関わり、この領域を欠損させると細胞内に Fe^{2+} が蓄積するのかもしれない。今後、*Dcytb* の C 末端領域と細胞内鉄動態の関連性を明らかにしていく必要がある。

食物に含まれる化合物が *Dcytb* の機能さらには Fe^{2+} の吸収に与える影響については、細胞内の Fe^{2+} に特異的な蛍光プローブである FerroOrange (RhoNox-4) を用いて細胞を蛍光観察することに

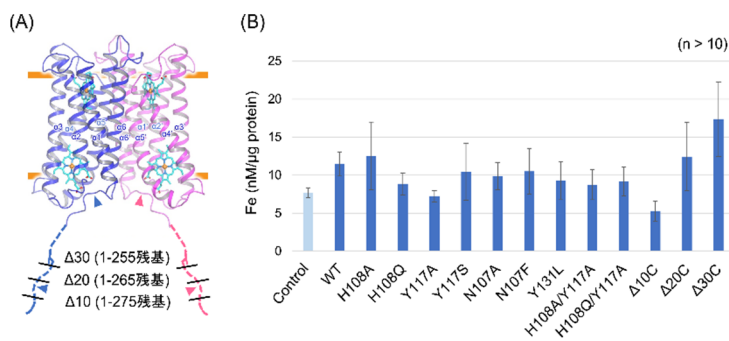


図3. ヒト由来 *Dcytb* の X線結晶構造(A)とヒト腸管モデル細胞を用いた鉄イオン吸収の定量的評価(B) (A)における点線は、X線結晶構造中に観測されなかった C 末端にある細胞膜外領域を示している。C 末端を欠損させた変異体 ($\Delta 10C$, $\Delta 20C$, $\Delta 30C$) の長さを括弧内に記載している。三角印は、遺伝性ヘモクロマトーシスの患者で遺伝子変異がみられる箇所を示している。

より定性的評価を行った(図4)。その結果、フルクトースやイノシトールといった糖類、有機酸の中でもリンゴ酸の添加により、細胞内の Fe^{2+} が増加していることが明らかになった。つまり、これらの化合物により鉄イオンの吸収効率が向上したと考えられる。今後は、これらの化合物が Dcytb に対してどのように作用しているのかを明らかにするために、Dcytb と化合物の結合解析や複合体の構造解析を行う必要がある。

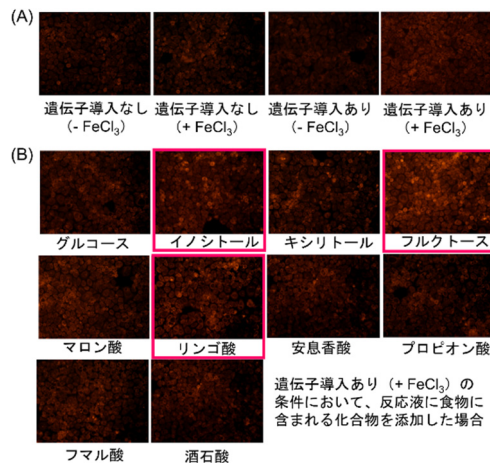


図 4. ヒト腸管モデル細胞を用いた鉄イオン吸収の定性的評価

<引用文献>

- [1] N. C. Andrews: “Iron homeostasis: insights from genetic and animal models.” *Nature Reviews Genetics*, 1, 208-217 (2000).
- [2] D. J. R. Lane, D.-H. Bae, A. M. Merlot, S. Sahni, D. R. Richardson: “Duodenal cytochrome *b* (DCYTB) in iron metabolism: An update on function and regulation.” *Nutrients*, 7, 2274-2296 (2015).
- [3] C. W. Yun, M. Bauler, R. E. Moore, P. E. Klebba, C. C. Philpott: “The role of the FRE family of plasma membrane reductases in the uptake of siderophore-iron in *Saccharomyces cerevisiae*.” *Journal of Biological Chemistry*, 276, 10218-10223 (2001).
- [4] H. Fujisjiro, S. Hamao, R. Tanaka, T. Kambe, S. Himeno: “Concentration-dependent roles of DMT1 and ZIP14 in cadmium absorption in Caco-2 cells.” *The Journal of Toxicological Sciences*, 42, 559-567 (2017).
- [5] M. Ganasen, H. Togashi, H. Takeda, H. Asakura, T. Tosha, K. Yamashita, K. Hirata, Y. Nariai, T. Urano, X. Yuan, I. Hamza, A. G. Mauk, Y. Shiro, H. Sugimoto, H. Sawai: “Structural basis for promotion of duodenal iron absorption by enteric ferric reductase with ascorbate.” *Communications Biology*, 1, 120 (2018).
- [6] A. T. McKie, D. Ballow, G. O. Latunde-Dada, A. Rolfs, G. Sager, E. Mudaly, M. Mudaly, C. Richardson, D. Barlow, A. Bomford, T. J. Peters, K. B. Raja, S. Shirali, M. A. Hediger, F. Farzaneh, R. J. Simpson: “An iron-regulated ferric reductase associated with the absorption of dietary iron.” *Science*, 291, 1755-1759 (2001).

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Ganasen Menega, Togashi Hiromi, Takeda Hanae, Asakura Honami, Tosha Takehiko, Yamashita Keitaro, Hirata Kunio, Nariai Yuko, Urano Takeshi, Yuan Xiaojing, Hamza Iqbal, Mauk A. Grant, Shiro Yoshitsugu, Sugimoto Hiroshi, Sawai Hitomi	4. 巻 1
2. 論文標題 Structural basis for promotion of duodenal iron absorption by enteric ferric reductase with ascorbate	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Communications Biology	6. 最初と最後の頁 120
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-018-0121-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Wright Gareth S. A., Saeki Akane, Hikima Takaaki, Nishizono Yoko, Hisano Tamao, Kamaya Misaki, Nukina Kohei, Nishitani Hideo, Nakamura Hiro, Yamamoto Masaki, Antonyuk Svetlana V., Hasnain S. Samar, Shiro Yoshitsugu, Sawai Hitomi	4. 巻 11
2. 論文標題 Architecture of the complete oxygen-sensing FixL-FixJ two-component signal transduction system	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Science Signaling	6. 最初と最後の頁 eaaq0825
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/scisignal.aaq0825	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Yamagiwa Raika, Kurahashi Takuya, Takeda Mariko, Adachi Mayuho, Nakamura Hiro, Arai Hiroyuki, Shiro Yoshitsugu, Sawai Hitomi, Tosha Takehiko	4. 巻 1859
2. 論文標題 Pseudomonas aeruginosa overexpression system of nitric oxide reductase for in vivo and in vitro mutational analyses	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Bioenergetics	6. 最初と最後の頁 333 ~ 341
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbabi.2018.02.009	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hanai Shumpei, Tsujino Hirofumi, Yamashita Taku, Torii Ryo, Sawai Hitomi, Shiro Yoshitsugu, Oohora Koji, Hayashi Takashi, Uno Tadayuki	4. 巻 179
2. 論文標題 Roles of N- and C-terminal domains in the ligand-binding properties of cytoglobin	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Inorganic Biochemistry	6. 最初と最後の頁 1~9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jinorgbio.2017.11.003	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Koichiro Ishimori, Hitomi Sawai	4. 巻 17
2. 論文標題 Integrated bio-metal science: New frontiers of bio-metal science opened with cutting-edge techniques	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biophysics and Physicobiology	6. 最初と最後の頁 94-97
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2142/biophysico.BSJ-2020017	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

[学会発表] 計33件(うち招待講演 11件/うち国際学会 8件)

1. 発表者名 澤井仁美
2. 発表標題 ヒトの鉄イオン吸収に関わる膜タンパク質の立体構造に基づく培養細胞を用いた機能解析
3. 学会等名 日本薬学会第140年会 環境・衛生部会シンポジウム～生体分子およびタンパク質との相互作用から見た生命金属動態～(招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 澤井仁美
2. 発表標題 ヒト腸管モデル細胞を用いた鉄イオンの吸収の吸収に関わる膜タンパク質の構造機能相関解析
3. 学会等名 新学術領域研究「生命金属科学」第4回領域会議
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 澤井仁美
2. 発表標題 ヒトにおける鉄イオンの吸収に関わる膜タンパク質の構造機能相関と腸管細胞モデルでの機能評価系を用いた鉄イオン吸収を向上させる新たな化合物スクリーニング
3. 学会等名 日本薬学会第141年会 環境・衛生部会若手研究者シンポジウム～金属研究の新たな切り口：分子からヒトを対象とした研究最前線～(招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 澤井仁美
2. 発表標題 病原菌の鉄獲得システムで機能するヘムセンサー蛋白質の多機能性とその構造的機序
3. 学会等名 第19回日本蛋白質科学会年会 / 第71回日本細胞生物学会大会合同年次大会ワークショップ「生命金属とタンパク質による細胞機能の協奏的制御」(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 澤井仁美
2. 発表標題 原子から細胞レベルの研究による鉄イオンの吸収メカニズムの理解と有効な鉄栄養強化食品成分の探索
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会シンポジウム「生体内におけるSingularity Elementsとしての生体金属の利用と制御」(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 澤井仁美
2. 発表標題 溶血性連鎖球菌が宿主の血中から鉄を獲得するシステムで機能するセンサータンパク質の多機能性に関する分子機序
3. 学会等名 日本薬学会第140年会 環境・衛生部会若手研究者シンポジウム「生体分子およびタンパク質との相互作用から見た生命金属動態」(招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Hitomi Sawai
2. 発表標題 Structural Basis for Enhancement of Human Iron Absorption by Duodenal Membrane Proteins with Some Dietary Metal-Chelators.
3. 学会等名 7th International Symposium on Metallomics (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 澤井仁美
2. 発表標題 病原菌の鉄獲得システムで機能するヘムセンサータンパク質の構造機能相関の解明
3. 学会等名 第43回日本鉄バイオサイエンス学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Megumi Nishinaga, Seina Nagai, Norifumi Muraki, Satoru Nagatoishi, Kouhei Tsumoto, Shigetoshi Aono, Hiroshi Sugimoto, Yoshitsugu Shiro, Hitomi Sawai
2. 発表標題 Structural Basis for the Transcriptional Regulation of Heme Detoxification Involved in Pathogenic Bacterial Iron Acquisition.
3. 学会等名 7th International Symposium on Metallomics (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 西永恵、長井聖奈、村木則文、青野重利、杉本宏、城宜嗣、澤井仁美
2. 発表標題 病原菌の鉄獲得システムで機能するヘムセンサー蛋白質の多機能性とその構造的機序
3. 学会等名 第19回日本蛋白質科学会年会 / 第71回日本細胞生物学会大会合同年次大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鎌屋美咲、小手石泰康、當舎武彦、馬場清喜、杉本宏、城宜嗣、澤井仁美
2. 発表標題 酸素センサータンパク質FixLのセンサーモジュールの構造解析
3. 学会等名 第19回日本蛋白質科学会年会 / 第71回日本細胞生物学会大会合同年次大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鎌屋美咲、小手石泰康、當舎武彦、馬場清喜、杉本宏、城宜嗣、澤井仁美
2. 発表標題 Structural Basis for the Intramolecular Signal Transduction of Oxygen Sensor Protein FixL from Bradyrhizobium japonicum.
3. 学会等名 日本生物物理学会第57回年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 澤井仁美
2. 発表標題 生体内金属動態の統合的研究
3. 学会等名 兵庫県立大学太田学長と女性研究者の集い（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 澤井仁美
2. 発表標題 鉄吸収の分子論：食物に含まれる鉄イオンの獲得機構を詳細に理解すること
3. 学会等名 第1回全学研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 澤井仁美
2. 発表標題 病原菌の栄養源としての鉄を感知するタンパク質の分子機構解析
3. 学会等名 第1回全学研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 澤井仁美
2. 発表標題 環境変化に応じて生命を維持するための精密機械「センサータンパク質」の仕組みを探る
3. 学会等名 「物質階層原理研究」&「ヘテロ界面研究」合同集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hitomi Sawai
2. 発表標題 Structural Basis for Enhancement of Human Iron Absorption by Duodenal Membrane Proteins with ascorbate and dietary metal chelators.
3. 学会等名 Seminar of School of Chemistry & School of Biochemistry, University of Bristol (招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 澤井仁美
2. 発表標題 ヒトの鉄吸収機構を原子・分子 細胞・組織の階層で相互に理解する
3. 学会等名 「物質階層原理」&「ヘテロ界面研究」合同集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 澤井仁美
2. 発表標題 ヒトの鉄吸収に関わる膜貫通型鉄還元酵素の立体構造に基づく生きた細胞での機能解析
3. 学会等名 第18回日本蛋白質科学会年会ワークショップ「金属イオンとタンパク質:その密接な関係が破綻するとき」(招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hitomi Sawai
2. 発表標題 Structure-guided functional analysis of human ferric reductase using living cells
3. 学会等名 Gordon Research Conference: 2018 Chemistry and Biology of Tetrapyrroles (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 澤井仁美
2. 発表標題 SEC-SAXS法を用いることで解明できた酸素センサータンパク質システムFixL/FixJの全体像とシグナル伝達機構
3. 学会等名 大阪大学蛋白質研究所セミナー / SPring-8先端利用技術ワークショップ「第2回SPring-8における蛋白質構造生物学研究の現状と将来」 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 澤井仁美
2. 発表標題 ヒトの鉄イオン吸収に関わる膜タンパク質の立体構造を基盤とした機能と構造の相互解析
3. 学会等名 第42回日本鉄バイオサイエンス学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 澤井仁美
2. 発表標題 ヒトの鉄吸収機構を「膜タンパク質」と「生きた細胞」の研究により相互に理解する
3. 学会等名 第91回日本生化学会年会ワークショップ「生体金属のMagical Powerとその研究最前線」(招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Menega Ganasen, 藤代瞳、Xiaojing Yuan, Iqbal Hamza, 姫野誠一郎、A. Grant Mauk, 杉本宏、城宜嗣、澤井仁美
2. 発表標題 ヒトの鉄イオン吸収に関わる膜タンパク質の立体構造に基づく生きた細胞での機能解析
3. 学会等名 メタルバイオサイエンス研究会2018
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hitomi Sawai
2. 発表標題 Structural basis for promotion of human iron absorption by duodenal ferric reductase with ascorbate and some dietary metal-chelators
3. 学会等名 Cold Spring Harbor Asia Meeting: Iron, Reactive Oxygen Species & Ferroptosis in Life, Death & Disease (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hitomi Sawai
2. 発表標題 Structural basis for enhancement of human iron uptake by duodenal ferric reductase with ascorbate
3. 学会等名 9th Asian Biological Inorganic Chemistry (AsBIC-9) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 澤井仁美
2. 発表標題 「鉄」のバイオサイエンス
3. 学会等名 第29回STクラブ (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 澤井仁美
2. 発表標題 膜タンパク質の立体構造解析における脂質の効果
3. 学会等名 第5回 Integrated Lipidology領域会議
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hiroshi Sugimoto, Menega Ganesen, Hiromi Togashi, Hanae Takeda, Honami Asakura, Takehiko Tosha, Keitaro Yamashita, Kunio Hirata, Xiaojin Yuan, Iqbal Hamza, A. Grant Mauk, Yoshitsugu Shiro, Hitomi Sawai
2. 発表標題 Structural basis of ascorbate-dependent iron reduction by human duodenal cytochrome b (Dcytb) involved in intestinal iron absorption.
3. 学会等名 Asian Crystallographic Association Conference (AsCA 2018) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hiroshi Sugimoto, Menega Ganesen, Hiromi Togashi, A. Grant Mauk, Hitomi Sawai
2. 発表標題 Structural basis of ascorbate-dependent iron reduction by human Dcytb involved in intestinal iron absorption.
3. 学会等名 32nd European Crystallographic Meeting (ECM32) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Menega Ganesen, Honami Asakura, Takehiko Tosha, Takeshi Urano, Xiaojing Yuan, Iqbal Hamza, A. Grant Mauk, Yoshitsugu Shiro, Hiroshi Sugimoto, Hitomi Sawai
2. 発表標題 Understanding the Mechanism of Dietary Iron Absorption at the Atomic level.
3. 学会等名 第91回日本生化学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Menega Ganasen, Honami Asakura, Takehiko Tasha, Xiaojing Yuan, Iqbal Hamza, A. Grant Mauk, Yoshitsugu Shiro, Hiroshi Sugimoto, Hitomi Sawai
2. 発表標題 Structural Insight into the Dietary Non-heme Iron Absorption in Human Duodenum.
3. 学会等名 第18回日本蛋白質科学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 杉本宏、Menega Ganasen、富樫ひろ美、武田英恵、朝倉帆南、山下恵太郎、平田邦生、A. Grant Mauk、城宜嗣、澤井仁美
2. 発表標題 小腸上皮細胞膜で機能する鉄還元酵素Dcytbの結晶構造
3. 学会等名 平成30年度 内外環境応答・代謝酵素研究会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 Hitomi Sawai, Yoshitsugu Shiro	4. 発行年 2018年
2. 出版社 Royal Society of Chemistry	5. 総ページ数 302
3. 書名 Chapter 3: Haem-based Sensors of Dioxygen (Pages 47-83) in Gas Sensing in Cells (Editor: Shigetoshi Aono)	

1. 著者名 城宜嗣、澤井仁美、當舎武彦	4. 発行年 2021年
2. 出版社 NTS出版	5. 総ページ数 564
3. 書名 第4章 維持 分子 第2節 生体鉄の分子科学と細胞生物学 (126~138ページ目) 『生命金属のダイナミクス』	

〔産業財産権〕

〔その他〕

貧血予防に新たな指針 - ビタミンCが鉄分の吸収を促進するメカニズムを原子レベルで解明 -
<http://www.sci.u-hyogo.ac.jp/news/180820HitomiSawai.pdf>

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	藤代 瞳 (Fujishiro Hitomi) (10389182)	徳島文理大学・薬学部・講師 (36102)	
研究協力者	城 宜嗣 (Shiro Yoshitsugu) (70183051)	兵庫県立大学・生命科学研究科・教授 (24506)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関			
英国	University of Bristol	University of Liverpool		
米国	University of Maryland			
カナダ	University of British Columbia			