



プレスリリース

公立大学法人兵庫県立大学
国立研究開発法人理化学研究所
国立大学法人島根大学
メリーランド大学
ブリティッシュコロンビア大学

平成30年8月20日

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 ～

すべての生物の生命維持には「鉄」が必要です。ヒトの体内には、釘1本分（約5g）の鉄がイオンとして存在し、様々な生体機能の調節に使われています。この鉄は、食物に含まれる鉄イオンを十二指腸の柔毛で吸収することで得られることは古くから知られていましたが、詳細なメカニズムは不明でした。兵庫県立大学大学院生命理学研究科の澤井仁美助教と理化学研究所放射光科学研究センターの杉本宏専任研究員を中心とした共同研究グループは、大型放射光施設「SPring-8」^[1]を利用して、ヒトの鉄吸収メカニズムに関わる膜タンパク質の立体構造を世界で初めて解明しました。さらに、その立体構造に基づく機能解析により、食物に含まれるビタミンCや有機酸が鉄分の吸収効率を向上させる仕組みを原子レベルで明らかにしました。本研究の成果は、2018年8月17日付で、Nature Publishing Groupが発行する国際生物科学雑誌『Communications Biology』に掲載されました。

1. 研究の背景

ヒトにとって「鉄」は必要不可欠な栄養素です。私たちは、食物に含まれる鉄イオンを十二指腸で吸収し、酸素の運搬貯蔵・呼吸によるエネルギー獲得・遺伝子の合成・毒素の分解などの重要な生理機能に用いています。ヒトの体内には約5gの鉄イオンが存在します。毎日そのうちの1~2mgが、排泄・皮膚の剥離・脱毛などにより失われてしまいますが、失った鉄イオンは日々の食事から補えます。これにより、私たちは体内の鉄イオン濃度を一定に保っています。しかし、十分に食事をとることができない、あるいは食物中の鉄分が不足していた場合は体内の鉄イオンが少なくなってしまう、鉄欠乏性貧血に陥ります。鉄欠乏性貧血は、世界人口の約30%以上（20億人以上）にみられる深刻な栄養問題です。その予防や治療のためには、

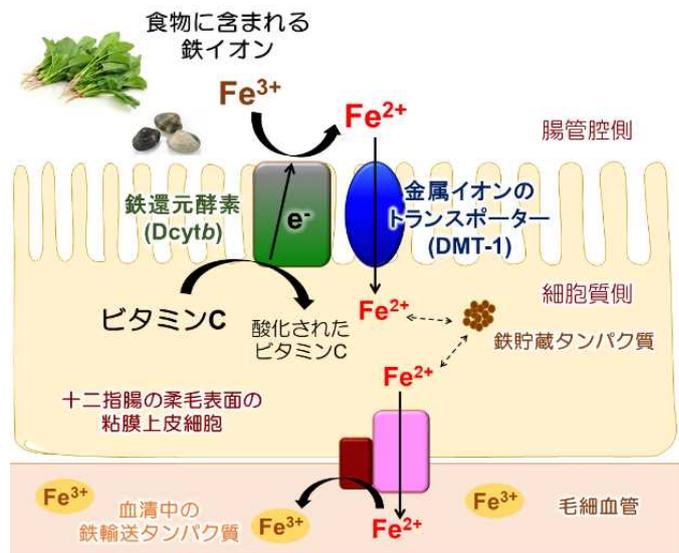


図1. ヒトの十二指腸の柔毛での鉄イオンの吸収
食物中の鉄イオンの多くはFe³⁺で存在しますが、細胞内へ鉄イオンを輸送するタンパク質 DMT-1 が Fe²⁺しか輸送できないため、鉄還元酵素 Dcytb を用いて Fe³⁺を Fe²⁺に還元してから細胞内に運ばれます。取り込まれた鉄イオンは、細胞中では鉄貯蔵タンパク質に蓄えられ、必要に応じて毛細血管へと輸送されます。毛細血管中の鉄イオンは、血清タンパク質と結合し血流によって全身をめぐる。



食物に含まれる鉄イオンを効率よく吸収する方法を見出すための情報が必要です。研究開始当時、図 1 のような膜タンパク質を介した鉄イオンの吸収メカニズムが明らかになっていました。鉄イオンの吸収に関わる膜タンパク質は、「食物中の鉄イオン (Fe^{3+}) を還元する酵素 Dcytb」と Dcytb によって「還元された鉄イオン (Fe^{2+}) を細胞内に取り込むトランスポーター DMT-1」の 2 種類です。食物に含まれる鉄イオンのほとんどが Fe^{3+} の状態で存在していますが、DMT-1 が Fe^{2+} しか輸送できないため、Dcytb が Fe^{3+} を Fe^{2+} に変換する重要な役割を担っています。本研究グループは、ヒトの十二指腸における鉄イオンの吸収メカニズムをさらに詳細に理解するために、鉄イオンの吸収に重要な鉄還元酵素 Dcytb の立体構造や機能メカニズムを明らかにすることを目指しました。

2. 研究の手法と成果

本研究グループは、Dcytb の鉄還元メカニズムを解明するために、高純度なヒト由来 Dcytb を調製し、脂質キュービック相法^[2]により脂質環境中で Dcytb の結晶を作りました。その結晶に大型放射光施設「SPRING-8」の理研マイクロフォーカスビームライン BL32XU の高輝度な X 線ビームを照射して測定したデータを解析することにより、世界で初めてヒト由来 Dcytb の立体構造を解明しました (図 2)。Dcytb は 6 本の α ヘリックス構造 (図 2 の $\alpha 1$ から $\alpha 6$) からなる単量体が 2 つならんだホモ二量体^[3]を形成しており、単量体あたり 2 分子のヘム^[4]を含んでいました。ビタミン C^[5]と金属イオン (Fe^{3+} の代わりに加えた Zn^{2+}) は、Dcytb の腸管腔側に面した部分に結合していましたが (図 2 の上の吹き出し)。この構造から、Dcytb は Fe^{3+} だけでなくビタミン C を協働的に結合することが明らかになりました。また、Dcytb の細胞質側にもビタミン C が結合しており (図 2 の下の吹き出し)、 Fe^{3+} の還元に使われる電子

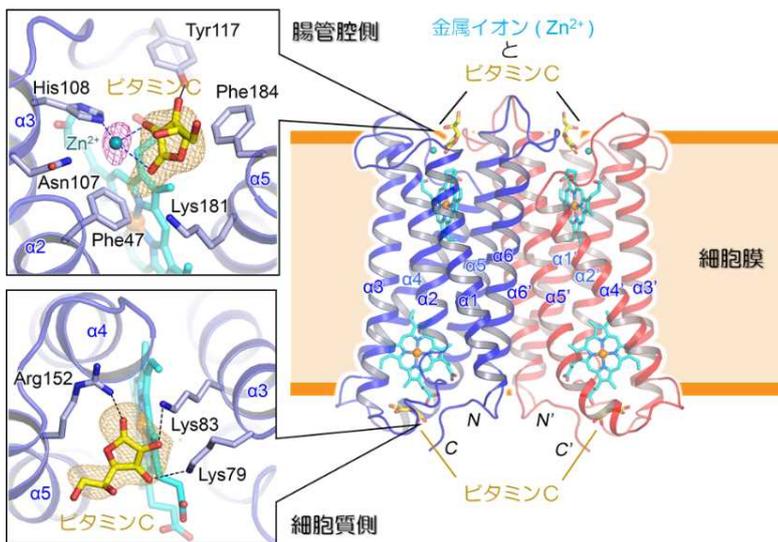


図 2: ビタミン C と金属イオン (Fe^{3+} の代わりに加えた Zn^{2+}) が結合したヒト由来 Dcytb の立体構造

Dcytb はホモ二量体を形成しており、単量体あたり 2 分子のヘム (シアン色のスティックで表示) を含んでいました。各単量体は 6 本の膜貫通ヘリックス ($\alpha 1 - \alpha 6$) からなり、N 末端と C 末端は細胞質側に向いていました。ビタミン C は細胞質側と腸管腔側に結合しており、腸管腔側のビタミン C は金属イオンと協働的に Dcytb に結合していました (上の吹き出し)。

は、ビタミン C から供給され、タンパク質中を通して腸管腔側の Fe^{3+} へと伝達されることがわかりました。さらに、これらの構造情報に基づく機能解析により、ビタミン C だけでなく食物に含まれる有機酸 (クエン酸やリンゴ酸など) も Fe^{3+} とともに Dcytb に結合し、 Fe^{3+} の還元反応を促進することを見出しました。

3. この研究の社会的意義と今後の展望

鉄欠乏性貧血は、発展途上国における食料不足を原因とするだけでなく、先進国においても過度の減量などにより発症頻度が高く、世界的な栄養問題と



して早急な予防対策が望まれています。本研究でビタミン C やクエン酸などが鉄イオンの吸収に必須の反応を促進する仕組みを原子レベルで解明したことは、鉄分の効率的な摂取方法や鉄代謝異常による疾病への理解につながり、世界人口の約 30%以上（20 億人以上）を苦しめる鉄欠乏性貧血の予防や治療の端緒を拓くと考えています。

4. 用語説明

[1] SPring-8: 大型放射光施設「SPring-8」は兵庫県の播磨科学公園都市にある世界最高性能の放射光を生み出す理化学研究所の施設。SPring-8 の名前は Super Photon ring-8 GeV（80 億電子ボルト）に由来。放射光とは、電子を光とほぼ等しい速度まで加速し、電磁石によって進行方向を曲げた時に発生する強力な電磁波のこと。これらの施設では、放射光を用いてナノテクノロジー・バイオテクノロジー・産業利用まで幅広い研究が行われている。

[2] 脂質キュービック相法: 膜タンパク質を脂質二重層に再構成させた状態で結晶化させる方法。近年、本手法により結晶化が実現した膜タンパク質の結晶構造決定の例が多く報告されている。

[3] ホモ二量体: 二量体は、2つの分子が物理的・化学的な作用によって集合した状態。同一分子の二量体をホモ二量体、異種分子による二量体をヘテロ二量体という。本研究における Dcytb の立体構造は、ホモ二量体である。

[4] ヘム: ポルフィリンと呼ばれる環状平面分子の中心に鉄原子をもつ化合物。ポルフィリン環の修飾の種類や位置によっていくつかの種類に分類される。ヘムを分子中に取り込んで、はじめてその機能が発揮されるタンパク質をヘムタンパク質と呼び、通常、赤色を呈する。酸素運搬体であるヘモグロビン、電子伝達に関与するシトクロム類、酵素活性をもつペルオキシダーゼなどがヘムタンパク質の代表例。本研究対象の Dcytb もヘムタンパク質であり、ヘムを介して細胞質側から腸管腔側へ電子を伝達する。

[5] ビタミン C: L-アスコルビン酸のこと。水溶性ビタミンの一種で、生体内では還元剤として機能する。ヒトは体内でビタミン C を生合成できないため、食餌などにより外部から摂取する必要がある。

5. 論文情報

掲載誌: Communications Biology (Nature Publishing Group が発行する国際生物科学雑誌)

論文タイトル: Structural basis for promotion of duodenal iron absorption by enteric ferric reductase with ascorbate
(鉄還元酵素がアスコルビン酸を用いて十二指腸での鉄吸収を促進するための構造機序)

著者: Menega Ganasesn, Hiromi Togashi, Hanae Takeda, Honami Asakura, Takehiko Tosha, Keitaro Yamashita, Kunio Hirata, Yuko Nariai, Takeshi Urano, Xiaojing Yuan, Iqbal Hamza, A. Grant Mauk, Yoshitsugu Shiro, Hiroshi Sugimoto, Hitomi Sawai

DOI: 10.1038/s42003-018-0121-8

掲載日: 2018 年 8 月 17 日



6. 研究グループ

兵庫県立大学大学院 生命理学研究科 細胞制御学Ⅱ研究室

教授 城 宜嗣 (しろ よしつぐ)

助教 澤井 仁美 (さわい ひとみ)

博士課程リーディングプログラム大学院生 Menega Ganasen (メネガ ガナセン)

大学院生 武田 英恵 (たけだ はなえ)

学部生 [研究当時] 朝倉 帆南 (あさくら ほなみ)

理化学研究所 放射光科学研究センター 利用システム開発研究部門 生物系ビームライン基盤グループ
生命系放射光利用システム開発チーム

専任研究員 杉本 宏 (すぎもと ひろし)

専任研究員 當舎 武彦 (とうしゃ たけひこ)

専任技師 平田 邦生 (ひらたくにお)

基礎科学特別研究員 [研究当時] 山下 恵太郎 (やました けいたろう)

理化学研究所 放射光科学総合研究センター 城生体金属科学研究室 [研究当時]

特別研究員 [研究当時] 富樫 ひろ美 (とがし ひろみ)

島根大学 医学部 生化学講座 病態生化学

教授 浦野 健 (うらの たけし)

技術専門職員 成相 裕子 (なりあい ゆうこ)

メリーランド大学 カレッジパーク校 動物鳥類科学部

教授 Iqbal Hamza (イクバル ハムザ)

特任助教 Xiaojing Yuan (シャオジン ユエン)

ブリティッシュコロンビア大学 生化学分子科学生物学部 血液研究センター

教授 A. Grant Mauk (グラント マウク)

7. 研究サポート

本研究は、文部科学省科学研究費補助金の基盤研究(B)(課題番号 18H02396)、基盤研究(C)(課題番号 18K05321)の一環として行われました。さらに、公益信託山村富美記念女性自然科学者研究助成基金、公益財団法人ひょうご科学技術協会、理化学研究所の新領域開拓課題「分子システム研究」ならびに独創的研究課題「脂質の統合的理解」と「物質階層の原理を探究する統合的実験研究」による支援を受けて進められました。

8. 研究内容に関するお問い合わせ先

澤井 仁美 (さわい ひとみ)

兵庫県立大学大学院生命理学研究科・細胞制御学Ⅱ研究室・助教

TEL/FAX: 0791-58-0412 E-mail: sawai@sci.u-hyogo.ac.jp



杉本 宏 (すぎもと ひろし)

理化学研究所・放射光科学研究センター・専任研究員

TEL: 0791-58-2839 E-mail: sugimoto@spring8.or.jp

9. 機関窓口

兵庫県立大学播磨理学キャンパス・経営部・総務課 中谷、山本

TEL: 0791-58-0101、FAX: 0791-58-0131 E-mail: u_hyogo_harima@ofc.u-hyogo.ac.jp

理化学研究所・広報室・報道担当

TEL: 048-467-9272、FAX: 048-462-4715 E-mail: ex-press@riken.jp