

“永遠の化学物質” PFAS がヒトのタンパク質に認識 される構造的特徴を解明 — 脂肪酸との類似性だけでは説明できない可能性を示す、水分子 ネットワークとの関わり —

【ポイント】

- ・環境汚染物質として注目されている有機フッ素化合物 PFAS の一部が、ヒトの脂肪酸結合タンパク質 FABP3 に対して、同程度の長さを持つ脂肪酸よりも低い IC₅₀ 値を示すことを明らかにしました。
- ・PFAS と FABP3 の結合状態を X 線結晶構造解析により原子レベルで観察し、PFAS が脂肪酸と似た位置に結合することを明らかにしました。
- ・PFAS の認識は、脂肪酸との形の類似や疎水性だけでは十分に説明できない可能性があり、タンパク質内部の水分子ネットワークが関与する可能性を示す構造的特徴が観察されました。

概要

高知大学大学院総合人間自然科学研究科の前川瀬里菜大学院生、杉山成教授らの研究グループは、環境汚染物質として注目されている有機フッ素化合物 PFAS^{注1}の一部が、ヒトの脂肪酸結合タンパク質 FABP3^{注2}に認識される仕組みの一端を明らかにしました。

FABP3 は、細胞内で脂肪酸に結合し、その輸送や代謝に関わるタンパク質です。本研究では、PFAS の一種である PFHpA と PFOA に着目し、同程度の長さを持つ脂肪酸^{注3}と比較しました。その結果、PFHpA と PFOA は、これらの脂肪酸よりも低い IC₅₀ 値を示しました。さらに、X 線結晶構造解析^{注4}により、これらの PFAS が FABP3 に結合した状態を原子レベルで観察したところ、PFAS は脂肪酸と似た位置に結合する一方で、タンパク質内部の水分子ネットワークの近くに配置されることが分かりました。これらの結果は、PFAS の認識には、脂肪酸との形の類似や疎水性だけでなく、水分子ネットワークとの関わりが寄与する可能性を示しています。

本成果は、PFAS が体内でタンパク質とどのように関わるのかを理解するための基礎的な知見です。ただし、本研究は PFAS の健康影響そのものを直接示したものではありません。

本成果は、Elsevier 社の学術誌 International Journal of Biological Macromolecules (2026 年 5 月 25 日) にて公開されました。

【研究の背景】

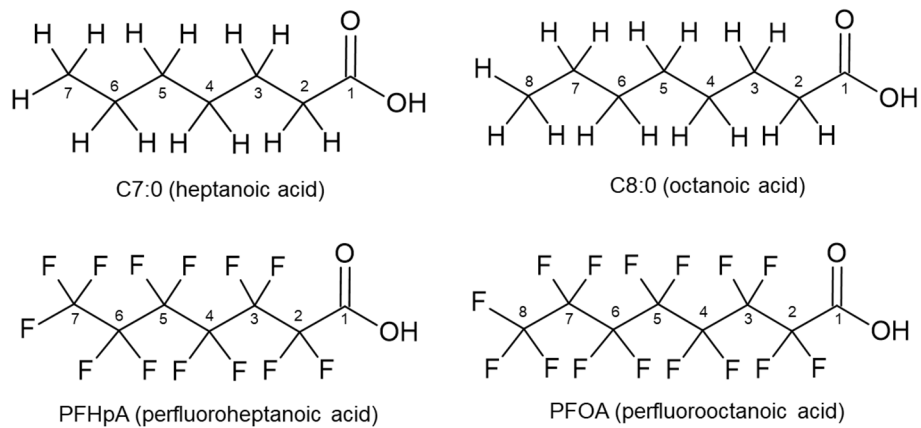


図 1. C7:0、C8:0、および PFHpA、PFOA の化学構造

PFAS は、水や油をはじき、熱や薬品にも強い性質を持つ有機フッ素化合物の総称です。これらの性質を利用して、PFAS はさまざまな製品や産業分野で使われてきました。一方で、環境中で分解されにくく、体内に蓄積する可能性があることから、「永遠の化学物質」とも呼ばれ、近年大きな関心を集めています。

PFAS が体内でどのように運ばれ、どのようなタンパク質と結合するのかを明らかにすることは、PFAS の体内でのふるまいを理解する上で重要です。

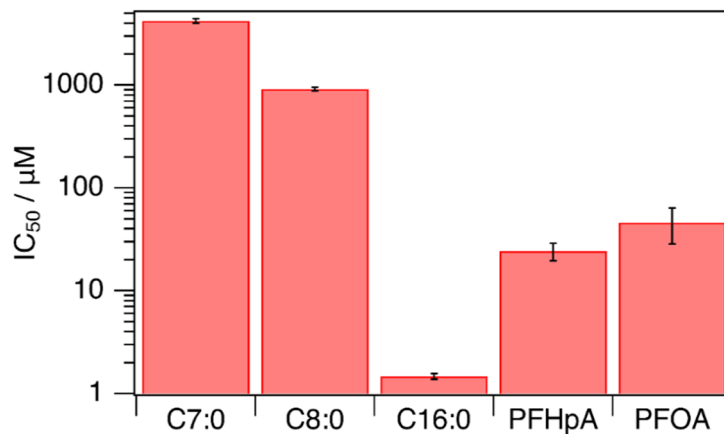


図 2. FABP3 に対する脂肪酸および PFAS の結合性の比較^{注5}

ANS 蛍光置換アッセイにより、脂肪酸および PFAS が FABP3 に結合する性質を比較した。縦軸は IC₅₀ 値を示し、値が小さいほど、同じ実験条件下では FABP3 に認識されやすいことを示す。PFAS である PFHpA および PFOA は、同程度の長さを持つ通常の脂肪酸 C7:0 および C8:0 よりも低い IC₅₀ 値を示した。

本研究では、ヒト脂肪酸結合タンパク質 FABP3 に注目しました。FABP3 は、心臓や筋肉などに多く存在し、細胞内で脂肪酸に結合して、その輸送や代謝に関わるタンパク

質です。脂肪酸は生体内のエネルギー源として重要な分子です。

PFAS の一部は、通常の脂肪酸とよく似た細長い形をしています (図 1)。そのため、PFAS が脂肪酸と同じように FABP3 に結合し、脂肪酸の輸送に影響を与える可能性があります。しかし、PFAS が FABP3 にどのように認識されるのか、また通常の脂肪酸との違いは何かについては、十分に分かっていませんでした。

【研究の目的・内容・成果】

研究グループは、PFAS の一種である PFHpA と PFOA を用い、それぞれと長さが近い脂肪酸 C7:0 および C8:0 と比較しました。

まず、PFAS と脂肪酸が FABP3 にどの程度結合しやすいかを、蛍光プローブを用いた方法で比較しました。その結果、PFHpA と PFOA は、同程度の長さを持つ脂肪酸 C7:0 および C8:0 よりも、低い IC₅₀ 値を示しました (図 2)。IC₅₀ 値は実験条件によって変わる見かけの指標ですが、この結果から、PFHpA と PFOA は同じ測定条件では通常の脂肪酸よりも FABP3 に認識されやすい可能性が示されました。

次に、PFAS が FABP3 に認識されやすい背景を調べるため、PFAS が FABP3 の内部に入った状態を X 線結晶構造解析によって詳しく観察しました。その結果、PFAS は FABP3 内部の脂肪酸を受け入れるくぼみに入り、脂肪酸とよく似た位置に結合していることが分かりました (図 3)。

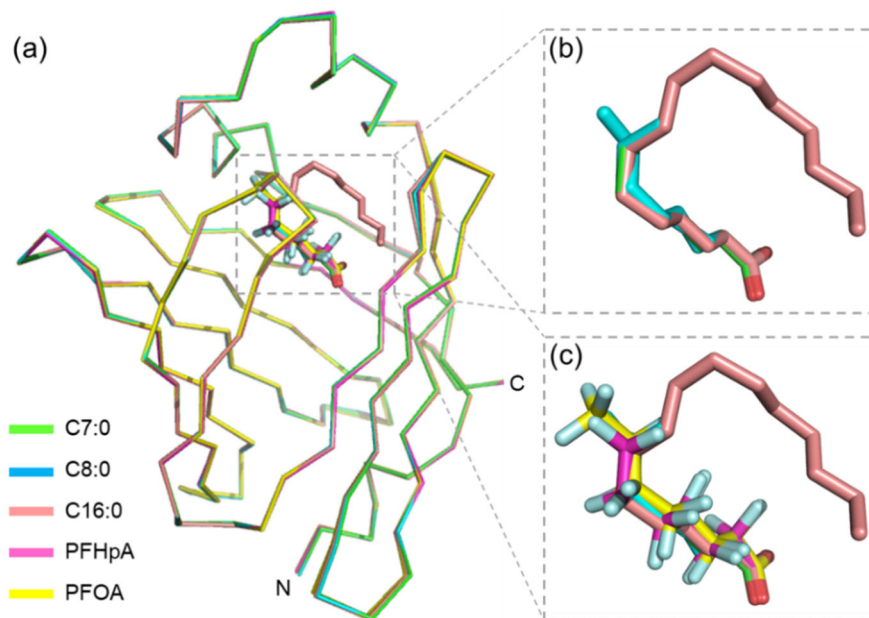


図 3. FABP3 に結合した脂肪酸および PFAS の構造比較

FABP3 に結合した脂肪酸および PFAS を棒モデルで示した。C7:0、C8:0、PFHpA、PFOA、C16:0 は、それぞれ緑、青、ピンク、黄、サーモン色で示した。(a) 5 種類の FABP3 複合体の主鎖構造を重ね合わせた図。(b) FABP3 に結合した C7:0、C8:0、C16:0 の重ね合わせ。(c) FABP3 に結合した PFHpA、PFOA、C16:0 の重ね合わせ。

しかし、PFAS が認識されやすいことは、脂肪酸と形が似ていることだけでは十分に説明できない可能性があります。FABP3 の内部には水分子が集まった領域があり、PFAS に多く含まれるフッ素化鎖は、この水分子ネットワークの近傍に配置されていました (図 4)。通常の脂肪酸では炭素と水素からなる部分が、PFAS では炭素とフッ素からなる部分に置き換わっています。この違いが、FABP3 による PFAS の認識に関与している可能性があります。

本研究では、同程度の長さを持つ PFAS と脂肪酸を直接比較しました。その結果、PFAS が FABP3 に認識されやすい背景として、タンパク質内部の水分子ネットワークが関与する可能性が、原子レベルの構造情報から示唆されました。

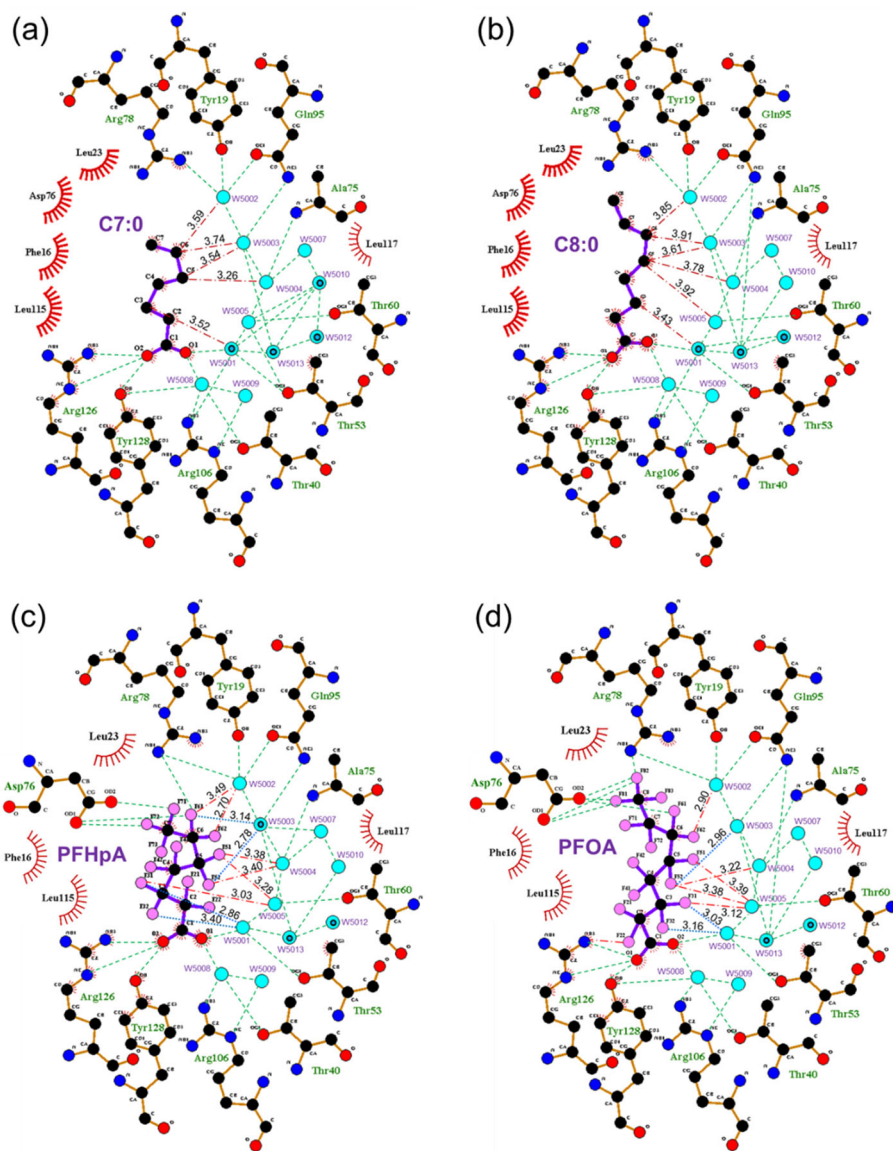


図 4. FABP3 内部における脂肪酸および PFAS と水分子ネットワークの位置関係

FABP3 の内部には、脂肪酸や PFAS を受け入れるくぼみがあります。図では、通常の脂肪酸である (a) C7:0、(b) C8:0 と、PFAS の一種である (c) PFHpA、(d) PFOA が FABP3 に結合した状態を比較した。タンパク質内部の水分子は水色の丸で示した。

【成果の意義/今後の展望】

本研究の成果は、PFAS が体内のタンパク質にどのように認識されるのかを理解するための基礎的な知見です。これまで、PFAS が脂肪酸結合タンパク質に結合する理由として、脂肪酸と似た形をしていることや疎水性の寄与が考えられてきました。本研究では、同程度の長さを持つ PFAS と脂肪酸を直接比較し、PFAS の認識にはそれらだけでは十分に説明できない要因が関わる可能性を示しました。特に、PFAS に特徴的なフッ素を多く含む部分が、タンパク質内部の水分子ネットワークの近くに配置されることから、水分子を介した相互作用が PFAS の認識に寄与する可能性が示唆されました。

この成果は、PFAS が体内でどのようにタンパク質と結合し、どのように運ばれる可能性があるのかを考える上でも重要です。また、将来的には、PFAS の体内動態やリスク評価、代替物質の性質を検討するうえで、分子レベルの基礎情報となることが期待されます。

ただし、本研究は PFAS の健康影響そのものを直接証明したものではありません。今回明らかにしたのは、PFAS の一部がヒトの脂肪酸結合タンパク質 FABP3 に認識される仕組みの一端です。今後は、他のタンパク質との相互作用や、細胞内・生体内での挙動も含めて、さらに研究を進める必要があります。

【論文情報】

掲載雑誌：International Journal of Biological Macromolecules

URL：<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0141813026026371>

論文名：Intermolecular interactions of perfluoroalkyl acids with human heart-type fatty acid-binding protein

DOI：<https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2026.152710>

著者：Serina Maekawa、Nagisa Takamiya、Haruka Terawaki、Nozomi Kondo、Fumio Hayashi、Takafumi Shimoaka、Shigeru Matsuoka、Nobuaki Matsumori、Michio Murata、Masashi Sonoyama、Shigeru Sugiyama

本研究は、公益財団法人ノバルティス科学振興財団奨励金（No.24-032）の助成を受けて実施されました。

【用語解説】

注1) PFAS

有機フッ素化合物の一群です。水や油をはじき、熱や薬品に強い性質を持つため、さまざま

まな製品や産業分野で使われてきました。一方で、環境中で分解されにくく、体内に蓄積する可能性があることから、環境や健康への影響が懸念されています。

注2) FABP3

ヒト心臓型脂肪酸結合タンパク質のことです。H-FABP とも呼ばれます。心臓や筋肉などに多く存在し、細胞内で脂肪酸に結合して、その輸送や代謝に関わります。

注3) 脂肪酸

生体内でエネルギー源として使われる分子の一つです。FABP3 のようなタンパク質は、細胞内での脂肪酸の輸送や代謝に関わります。

注4) X線結晶構造解析

結晶化した分子の三次元構造を X 線の回折を利用して詳細に観察することができる実験的手法の一つです。結晶に X 線を照射すると多数のさまざまな大きさの斑点からなる回折像が形成されますが、この回折像の斑点の位置や大きさから結晶内の原子や分子の位置が計算できます。本研究では、PFAS が FABP3 のどこに、どのように結合しているかを調べるために使用しました。

注5) IC_{50} と結合性

IC_{50} は、本研究で用いた蛍光プローブ置換アッセイにおいて、分子がタンパク質に結合する性質を比較するための見かけの指標です。本研究では、FABP3 にあらかじめ結合させた蛍光物質が、PFAS や脂肪酸によってどれだけ置き換えられるかを調べました。 IC_{50} の値が小さいほど、少ない量で蛍光物質を置き換えたことを意味します。ただし、 IC_{50} は実験条件によって変わる値であり、タンパク質と分子の結合の強さそのものを直接表す値ではありません。本研究では、同じ条件で測定した PFAS と脂肪酸を比較することで PFAS が FABP3 に認識されやすい可能性を示しました。

【問い合わせ先】

<研究内容について>

高知大学工学部化学生命理工学科

教授 杉山成

TEL : 088-844-8286

E-mail : ssugiyama@kochi-u.ac.jp

<報道に関すること>

高知大学広報・校友課 広報係

TEL : 088-844-8643 FAX : 088-844-8033

E-mail : kh13@kochi-u.ac.jp