研究課題構想・概要

○研究課題名　「構造形成要素に基づく蛋白質構築原理の解明」
○提案者名　「新井　宗仁」
○所属機関名　「独立行政法人産業技術総合研究所」

研究の目標・概要

1．目標　本研究では、「構造形成要素」という蛋白質構造の基本単位に着目し、「文(＝アミノ配列)」「単語(＝構造形成要素)」「文法(＝構造形成要素の連結法)」というアナロジーにより、蛋白質の立体構造構築原理を新たな観点から解明することを目指す。各年度の目標は次の通り。

１年目：構造形成要素（「単語」）の特性調査、「同義語」の網羅的探索
２年目：構造形成要素（「単語」）が従う「文法」の解析
３年目：蛋白質デザインを行い、本研究の妥当性を検証する
４年目：他の基本フォールドにおいてもこの概念が普遍的に適用可能であることを検証する

2．内容　多様な変異体やペプチドの特性を多面的に調査し、「単語（構造形成要素）」とその「文法」の解析を行う。モデル蛋白質として、最頻出フォールドであるRossmannフォールドを持つジヒドロ葉酸還元酵素（DHFR）を用いる。これらの情報を元に蛋白質をデザインし、本研究の妥当性を検証する。この概念の普遍性を検証するために、２番目に頻出のフォールドであるTIMバレル・フォールドを持つ蛋白質で同様の研究を行う。

3．新規性・独創性　「構造形成要素」は蛋白質の階層的構造を最も合理的に考える上での基本単位であり、二次構造やモジュールに代わる新しい概念である。構造形成要素や言語学的アナロジーから蛋白質の立体構造構築原理を解明しようとする実験的研究は過去になく、極めて独創的である。

4．必要性　「アミノ酸配列から蛋白質の機能を明らかにする」というポストゲノム時代の最重要命題を解決し、ゲノム資源の産業への活用が世界的な競争になっている現在、蛋白質の立体構造構築原理の解明は急務であり、研究の必要性は明らかである。

5．他の競争的資金等には馴染まない理由　蛋白質の立体構造決定の研究には多額の支援があるが、新たな観点から蛋白質の立体構造構築原理の解明を目指した研究の支援はまだ不十分である。

諸外国の現状等

1．現状　本研究と密接な関係のある蛋白質デザインの分野では、近年、進化分子工学的手法（ランダム変異など）による蛋白質デザイン法が開発されているが、この方法は合理性に欠けているため、さらなる改良が必要である。また蛋白質の立体構造予測の分野では、二次構造予測に基づいたフラグメント・アセンブリ法が主流であるが、二次構造予測の精度は立体構造予測をするには未だに不十分であり、こうした手法は限界に近づいているように思われる。一方、本研究での主要概念である「構造形成要素」は、二次構造に代わる新規な概念であり、今後の進展が期待されている。

2．我が国の水準　本研究の関連分野では現在、アメリカが日本よりも一歩リードした形であるが、アメリカ以外の諸外国と比べたときには、日本は比較的高い水準にあると言える。しかし、蛋白質の基礎科学にも多額の支援をしているアメリカが今後、急速に先に進んでしまう危険性がある。

研究の進展及び成果がもたらす利点

1．世界の水準との関係　本研究での主要概念である「構造形成要素」は、全く新規な概念であり、世界的に注目されている。この概念は、提案者が所属する研究グループで考案され、その論文はNature Structural Biology誌に発表され、米国の学会においても話題になった。したがって本研究は世界的に見て高い水準にあるということができ、その研究論文は、当該分野において評価の高い雑誌に掲載できると期待される。

2．波及効果　(1)「第二の遺伝暗号解読問題」という生命科学における基本原理の理解に大きく寄与する。(2) 有用な新規蛋白質のデザイン法を開発する上で必須の情報を与える。(3) 蛋白質の立体構造予測の精度向上に寄与し、バイオインフォマティクス分野の大きな発展につながる。(4) (2)(3)の発展は、研究分野・領域を超えて医療、薬学、産業界に大きな影響を与え、ベンチャー企業の設立などにより社会経済を活性化するばかりでなく、科学技術の成果を社会に還元する上で大きく寄与する。

構造形成要素に基づく蛋白質構築原理の解明

（研究機関名）（独）産業技術総合研究所
（研究者氏名）　新井　宗仁

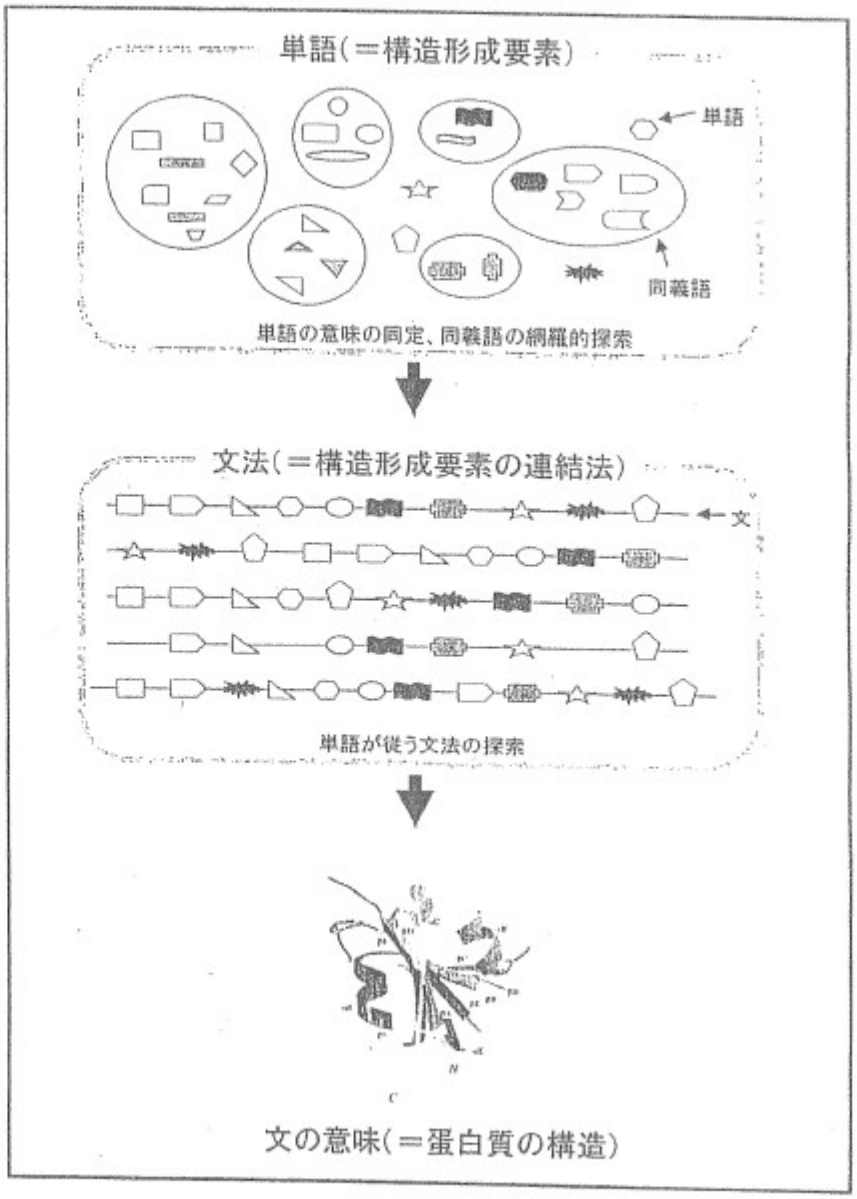
1．研究の意義、目的、必要性

「アミノ酸配列から蛋白質の機能を明らかにする」というポストゲノム時代の最重要命題を解決し、ゲノム資源の産業への活用が世界的な競争になっている現在、蛋白質の立体構造構築原理の解明は急務である。そこで本研究では、「構造形成要素」という蛋白質構造の基本単位に着目し、「文（＝アミノ配列）」「単語（＝構造形成要素）」「文法（＝構造形成要素の連結法）」というアナロジーにより、蛋白質の立体構造構築原理を新たな観点から解明することを目標とする。「構造形成要素」は二次構造などに代わる新しい概念であり、構造形成要素や言語学的アナロジーから蛋白質の立体構造構築原理を解明しようとする実験的研究は極めて独創的である。

2．研究概要

本研究では、「構造形成要素」という蛋白質構造の基本単位に着目し、「文（＝アミノ配列）」「単語（＝構造形成要素）」「文法（＝構造形成要素の連結法）」とのアナロジーから、蛋白質の立体構造構築原理を解明することを目指す。具体的には、多様な蛋白質変異体やペプチドの特性を、分光学的、熱力学的、速度論的手法などを用いて多面的に調査し、単語の意味の同定（構造形成要素の特性調査）、同義語の探索（アミノ酸配列の縮退の調査）、および文法の探索（構造形成要素の連結順序などに関する規則の調査）を行い、これらの知識をもとに蛋白質をデザインし、本研究の妥当性を検証する。頻出の基本フォールドを持った蛋白質をモデル蛋白質として研究を進めたあと、他の基本フォールドを持つ蛋白質で同様の研究を行い、本研究の普遍性を検証する。

3．研究目標

各年度の研究目標は次の通り。

１年目：構造形成要素（「単語」）の特性調査、「同義語」の網羅的探索
２年目：構造形成要素（「単語」）が従う「文法」の解析
３年目：蛋白質デザインを行い、本研究の妥当性を検証する
４年目：他の基本フォールドにおいてもこの概念が普遍的に適用可能であることを検証する。