

【学術変革領域研究（A）】

タンパク質機能のポテンシャルを解放する生成的デザイン学（蛋白質新機能生成）

	研究代表者	京都大学・理学研究科・教授
	研究課題情報	林 重彦（はやし しげお） 研究者番号：70402758 課題番号：24A207 研究期間：2024年度～2028年度 キーワード：タンパク質設計、計算科学、時空間計測、バイオツール、有用物質生産酵素

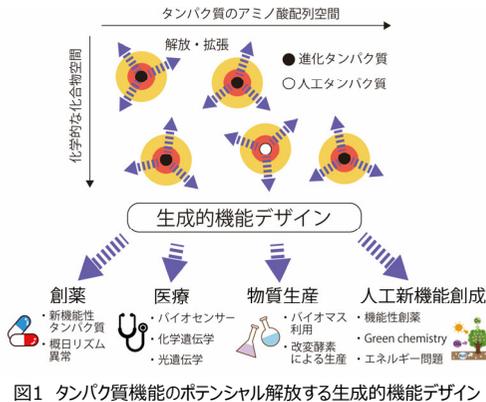
なぜこの研究を行おうと思ったのか（研究の背景・目的）

●研究の全体像

本研究領域では、タンパク質の分子機能の自在な転換や創生を可能にする生成的デザイン学の学理構築を行う。生命は40億年のその歴史の中で、独自の進化を遂げ生存を続けている。生命機能を担う20種類のアミノ酸で構成されるタンパク質分子は、環境への適応を可能にするために進化の過程で絶えず変化し続け、多様で高性能な分子機能を得るに至っている。

一方、この進化の中で現れたタンパク質分子は、理論的には可能なタンパク質分子集合の中のごく一部分であり、天然には存在しない人工タンパク質の設計研究により、まだ進化の過程で我々の前に出現していないタンパク質分子が非常に多数存在していることが示唆されている。従って、タンパク質分子は、その分子機能の改変や新規生成に非常に大きなポテンシャルを秘めている。また広大な未踏タンパク質分子空間の存在は、人工合成化合物と共に機能するタンパク質分子開発の可能性をも開いており、豊富な人工合成化合物の有用化も期待される。

そこで、タンパク質分子機能の高いポテンシャルを引き出すべく、既存タンパク質分子機能の高性能化を超えて、「生成的」に新しい機能を有するタンパク質分子をデザインする学理の構築を目指す。つまり、組み合わせ爆発が回避困難な発見的探索アプローチではなく、求める新規機能の要件定義に基づいた機能性タンパク質分子デザインの方法論の構築を行う。計算科学・データ科学的な理論予測手法、最先端の時空間測定技術やタンパク質分子開発技術、創薬・医療・新物質創成に資する新規機能性タンパク質開発の実証・創出研究の融合により、タンパク質機能のポテンシャルを解放する分子デザインの方法論を確立し、分子機能開発の新潮流を生み出すことを目指す（図1）。



●「機能状態」を直接観測しデザインする

タンパク質の顕著な分子機能が発現する時には、多くの場合、短時間に瞬間的に現れ機能を活性化する「機能状態」が生成する。従って、高性能な分子機能のデザインのためには、タンパク質の安定な分子構造情報だけでなく、瞬間的に生成する機能状態を観測し理解することが必要となる。最近、計算能力の飛躍的な進展により、最先端の分子シミュレーションなどの計算科学的手法を用いて、機能状態を正確に予測し解析することが可能になってきた。また、X線自由電子レーザーを用いた時分割X線結晶構造解析により、機能状態生成の分子の三次元空間での動きを実験的に直接観測することができるようになってきた。

本研究領域では、これらの革新的な萌芽研究に加え、低温電子顕微鏡法・時分割分光法などの最先端の実験の時空間測定技術、データ科学的なタンパク質構造設計や指向性分子進化法などのタンパク質分子開発技術を駆使することにより、タンパク質分子機能を決定する機能特徴量を抽出し、その機能特徴量を直接のターゲットとして機能改変を与えるタンパク質変異体を理論的にデザインする。そして医療・創薬・新物質創成に資する新規機能性タンパク質開発の実証・創出研究とのフィードバックループ形成により、生成的タンパク質分子機能デザインの学理を構築しその方法論を確立する。（図2）。

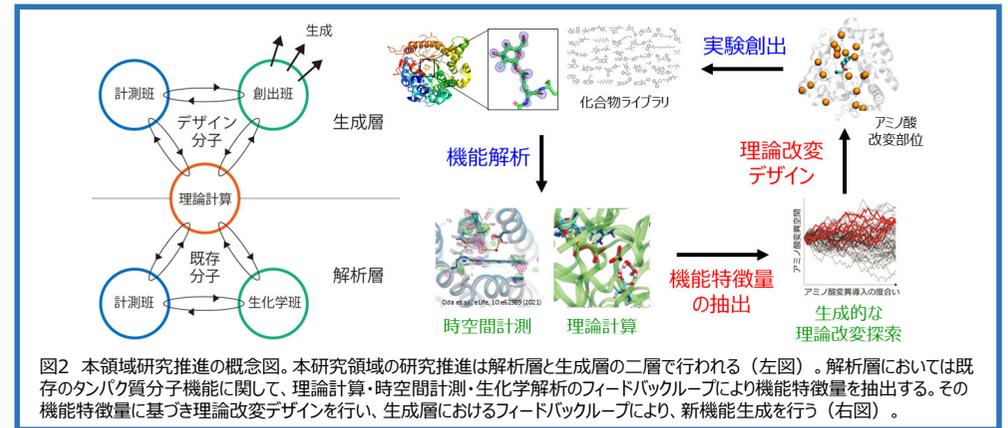


図2 本領域研究推進の概念図。本研究領域の研究推進は解析層と生成層の二層で行われる（左図）。解析層においては既存のタンパク質分子機能に関して、理論計算・時空間計測・生化学解析のフィードバックループにより機能特徴量を抽出する。その機能特徴量に基づき理論改変デザインを行い、生成層におけるフィードバックループにより、新機能生成を行う（右図）。

この研究によって何をどこまで明らかにしようとしているのか

領域研究における分子デザインスキームを具現化するために、現在バイオテクノロジー分野でタンパク質分子機能デザインが中核的価値となっている三つの戦略的課題と、未来においてタンパク質分子デザインの適用範囲を大きく拡張する萌芽的な挑戦的課題に取り組む（図3）。

- 戦略的課題 1：タンパク質創薬の生成的デザイン** 副作用が少ない承認薬で細胞機能を制御可能な化学遺伝学受容体タンパク質の生成的デザインを行う。また、がんなどの原因となる概日リズム異常に関わる、一部に静的な構造を持たない領域を有する天然変性タンパク質を標的とした創薬にも挑戦する。
- 戦略的課題 2：タンパク質ツールの生成的デザイン** 細胞内生理活性物質の計測を可能にする蛍光バイオセンサーの機構解明と探索効率化のための生成的デザインの確立に取り組む。また、脳機能の光制御を行う光遺伝学で用いられるツールタンパク質に対して、光チャネル特性を改変した新規タンパク質の生成を行う。
- 戦略的課題 3：新規物質生産酵素の生成的デザイン** 食料問題解決や健康維持に貢献する糖質関連酵素に対して、時分割計測で動的構造を得る手法を確立し、反応機構と基質認識機構を解明することにより、酵素の触媒機能の効率化や基質認識改変による新機能の創出を目指す。
- 挑戦的課題：ゼロからのタンパク質分子機能付与** 自然界には存在しない人工的にデザインされたタンパク質へのゼロからの機能付与は、タンパク質分子の社会活用を革新する。そこで戦略的課題で開発した技術を総動員し、機能性複合体や機能制御結合体などの高い分子機能を有する人工タンパク質の生成に挑戦する。

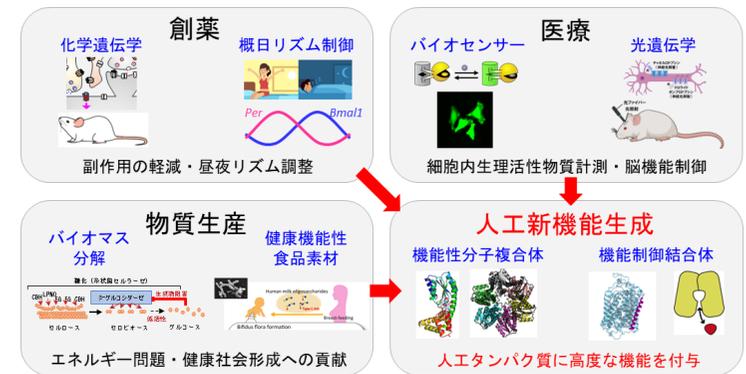


図3 本領域の具体的な研究内容の概略

