

革新的 GX 技術創出事業 (GteX) 革新的要素技術研究
「バイオものづくり」領域
終了報告書

令和 5 年度
研究開発終了報告書

令和 5 年度採択研究開発代表者

[研究開発代表者名：坪山 幸太郎]

[東京大学 生産技術研究所・講師]

[研究開発課題名：高機能な新奇人工酵素の AI による合理的設計法の開発]

実施期間：令和 5 年 10 月 1 日～令和 6 年 3 月 31 日

§1. 研究実施体制

① 研究開発代表者: 坪山幸太郎 (東京大学生産技術研究所、講師)

② 研究項目

- ・【計画 1】タンパク質三次構造の正確な予測モデル構築
- ・【計画 2】タンパク質安定性の正確な予測モデル構築
- ・【計画 3】高性能な新奇人工酵素の合理的な設計法の実践

§2. 研究実施の概要

CO₂の正味排出量を減少させることは、喫緊の課題である。この課題の解決法として、微生物や植物におけるCO₂固定化やバイオ燃料合成などの活性を更に増強させるという方策が考えられる。そのような有用な活性の根幹を担っているのは、葉緑体に豊富に存在する Rubisco を始めとするタンパク質酵素であり、これらの酵素活性は本方策における「鍵」となっている。

タンパク質の多様なアミノ酸配列は、複雑な三次構造を形作り、その構造により多彩な生物学的機能を発揮する。そのようなタンパク質の長所を活かし、機能的な新奇酵素を人工的に設計することが可能になりつつある。例えば、95 度でも構造を維持できるほど安定であり、基質特異性が高い、新奇人工ルシフェラーゼが設計された (Yeh *Science* 2023)。しかし、その成功率は 0.03%程度と、機能的な新奇人工酵素の設計は依然として職人技と運まかせである。その原因は、タンパク質の基本的な性質の全容が依然として不明であることに尽きる。

そこで、【計画 1】人工タンパク質の三次構造予測モデルや【計画 2】生体内での安定性予測モデルを構築することで、タンパク質の基礎的な性質を明らかにし、合理的設計法における主な障害を解決することを目指す。さらに、これらの予測モデルを利用し、【計画 3】有用な機能を示す酵素を人工的に設計する。以上を通じて、「バイオものづくり」に資する新奇人工酵素の合理的設計法の確立を目指す。

2023 年 10 月から 2024 年 3 月までの半年間で、予定通りに三次構造予測モデルや安定性予測モデルの構築に必要な大規模データを取得し始めることができた。また、有用な酵素を選定し、その活性の大規模測定法の樹立にも成功しており、順調に研究は遂行できている。今後は、ここから得られた大規模データを活用して、タンパク質の性質・機能を正確に予測可能な深層学習モデルなどを構築していく予定である。