

研究課題別 事後評価結果

1. 研究課題名： 立体構造情報を利用した蛋白質間相互作用様式の予測法の開発

2. 研究代表者： 木下 賢吾（東京大学 医科学研究所 准教授）

3. 研究内容および成果：

本研究は、タンパク質の立体構造から機能を予測する方法の確立を目指し、タンパク質分子表面上における物理化学的性質（特に静電ポテンシャル）と表面の形状に着目し、タンパク質の高次機能を決定するタンパク質間相互作用を予測する方法の開発を目的とした。

タンパク質複合体のうち構造情報の蓄積が比較的進んでいるホモ複合体については、相互作用を比較分類したDBの構築を行い、構造情報の蓄積が少ないヘテロ複合体に関しては、新しいドッキング手法の開発を行った。本研究で得られた主な成果は次の通りである。

1)ホモ複合体の相互作用面に関する研究

立体構造情報を利用し、ホモ複合体の相互作用面の比較・分類を行い、生物学的な相互作用面と、結晶構造解析の弊害であるクリスタルコンタクトによる相互作用面を区別する手法を開発した。相互作用面の分類と物性の相関の解析により、ホモオリゴマーの形成に関わる以下の3つのルールを見出した。

- a) 巻き付き型では複雑な立体構造であるにもかかわらず、すべての物性に関して相補性が高い。さらに、ほとんどの例において活性部位や DNA 結合部位が相互作用面に存在する。以上より、twisted-dimer 型相互作用面を持つホモ複合体は、機能を発揮するために良くデザインされた相互作用面を持つ複合体を形成していると考えられる。
- b) 並行型では、相互作用面で作用している力の種類は基本的に静電相互作用ではない。これは、このタイプの相互作用面が静電ポテンシャルの相補性を持つためには、相互作用面の対称性も同時に満たし、非常に狭い範囲に異なる符号を持った静電ポテンシャル分布を持たなくてはならず、狭い範囲に異なる電荷分布を持つと強い電場を持つことになり、安定性で不利になるためと考えられる。
- c) 相互作用面に対称性が存在する必要のないオリゴマータイプでは、相互作用面の片側に正または負どちらかの静電ポテンシャルが分布しており、正負両方が同時に分布することはほとんどない。これは、相互作用面に対称性を持たなくてはならない他のタイプの相互作用面と、対称性を持つ必要のないオリゴマータイプの決定的な違いである。

2)ヘテロ複合体構造の予測

ヘテロ複合体に関しては、分子表面の形状と物性（静電ポテンシャルと疎水性度）の相補性に着目したドッキング手法を新たに開発し、複合体の予測コンテスト(CAPRI)に参加した。その結果、予測結果と実際の複合体が非常に近いという良い結果を得ることが出来たターゲットもあったが、

良い予測結果を得ることが出来なかったものもあった。また、良い結果を得たターゲットに関しても、候補構造としては挙げる事が出来たが、コンテストの際に答えとして選ぶことが可能な10個に絞ることは出来なかった。言い換えると、この予測のアプローチでは候補構造の探索は非常に良く機能しているが、構造を絞り込む段階にまだ未成熟な点があることがわかった。

4. 事後評価結果

4-1. 外部発表(論文、口頭発表等)、特許、研究を通じての新たな知見の取得等の研究成果の状況

期間中の外部発表、特許等の実績を示す。

発表論文:(邦文) 4件/(英文) 15件

口頭発表:(国内) 11件/(海外) 3件

特許出願:(国内) 0件/(海外) 0件

タンパク質間相互作用の予測という研究課題に対して正攻法で取り組んでおり、その結果物理化学的理解が深められたことは重要な成果である。これに匹敵する研究は国内に見られず、国際予測コンテスト(CAPRI)における成績から判断しても国際的な研究レベルと互角の水準にあるといえる。3年間で多くの原著論文を発表していること等を考慮すると、費用対効果の高い研究であると言える。

4-2. 成果の戦略目標・科学技術への貢献

タンパク質の立体構造からタンパク相互作用様式を予想することは、今後の生命科学において極めて重要である。本研究は、分子表面上の静電気ポテンシャルと形状に着目して構造が既知のタンパク質について解析し、ホモポリマーがどのような複合体を形成しうるかについて一定のルールを見出したことは評価される。また、ヘテロ複合体形成では構造情報の少なさも明らかな結論に至らなかったものの、多くの研究グループが挑戦している分野で、独自の解析法を試みたことは高く評価される。

4-3. その他の特記事項(受賞等)

Biotechnology Japan:平成19年3月1日付のニュースで研究成果が紹介された。