

2023 年度年次報告書
細胞の動的・高次構造体
2021 年度採択研究代表者

坪山 幸太郎

東京大学 生産技術研究所
講師

人工タンパク質による、高次構造体の自由自在な解体・分解

研究成果の概要

本年度も引き続き、基礎的な人工タンパク質設計法の開発に取り組んだ。タンパク質の構造安定性は、機能も含めたほぼあらゆるタンパク質の性質に影響を与えるため、「アミノ酸配列は、タンパク質の構造と構造安定性をどのように規定しているのか」という一般則を理解し、構造安定性を正確に予測することは、基礎生物学、医学、工学と幅広い観点で重要である。その一般則の理解と正確な予測を目的に、cDNA display 法 (Yamaguchi et al *NAR* 2008) を利用することで、タンパク質の構造安定性を大規模かつ正確に測定可能なスクリーニング法を開発した。この手法により、おおよそ 1 週間の実験で 100 万種類までのタンパク質の構造安定性を取得することが可能になった。本手法で得られた超大量のデータを解析することにより、(1) 天然タンパク質において、構造を安定化するアミノ酸が使用されやすいが、可溶性などを担保するために最良のアミノ酸が使われるとは限らないこと、(2) 構造安定性における重要性和進化における保存性・使用頻度を比較すると、両者に強い相関は見られるものの、機能的な位置に注目するとその相関は観察されにくい事、などを見出した (Tsuboyama et al *Nature* 2023)。更に、このような大規模データを学習データとして活用することで、構造的に安定な人工タンパク質を効率よく設計可能なパイプライン構築や構造安定性の予測モデルの構築を目指している。

また、細胞質へと移行可能なタンパク質について、正確かつ大規模にスクリーニングする手法の確立にも努めており、その手法によって、細胞質への移行性に関する大規模データの取得も次年度以降に行う予定である。そのような大規模データを取得することにより、細胞質へと移行可能な人工タンパク質を合理的に設計することが可能となり、そのようなパイプライン構築にも取り組んでいく。

【代表的な原著論文情報】

1) Tsuboyama, K., Dauparas, J., Chen, J., Laine, E., Behbahani, Y.M., Weinstein, J.J., Mangan, N.M., Ovchinnikov, S., Rocklin, G.J., Mega-scale experimental analysis of protein folding stability in biology and design, *Nature*, 620 (7973), 434-444, (2023)