



坪山 幸太郎 講師

Kotaro Tsuboyama

研究分野：タンパク質科学

研究内容：自然界には存在しない人工タンパク質に注目した研究を行っています。世界中で、人工タンパク質を応用した医薬品の開発などが進められていますが、当研究室はそのような人工タンパク質をより効率よく設計するための基礎的な研究を遂行しています。

2016年 東京大学 医学部 医学科 卒業
 2019年 東京大学 大学院新領域創成科学研究科 博士課程
 メディカル情報生命専攻 修了
 2019年 東京大学 日本学術振興会 特別研究員 (PD/CPD)

2020年 Northwestern大学 日本学術振興会 特別研究員 (CPD)
 2021年 Northwestern大学
 Long-Term Fellowship of the Human Frontiers Science Program
 2023年 東京大学 生産技術研究所 講師 (PI)

人工タンパク質の合理設計への挑戦

人工タンパク質とは？

私達生物にとって必須の物質であるタンパク質は20種類のアミノ酸からなる多量体で、極めて多様な物質である。例えば、100アミノ酸からなるタンパク質のあり得る種類は、単純計算で20の100乗となり、宇宙全体に存在する分子数を遙かに凌駕する数となっている。一方で、生物はそのなかの限られた種類のタンパク質しか利用しておらず、タンパク質の持つ潜在力をすべて引き出しきれているとは言えない。

そこで、医学や工学の分野で有用なタンパク質を人工的に設計することが試みられている。例えば、新型コロナウイルスのスパイクタンパク質に強力に結合し、その感染を強く抑制できる人工タンパク質が設計された。しかし、設計された10万個の人工タンパク質のうち、実際にスパイクタンパク質と相互作用できたものは9個のみとその設計の成功率はわずか0.01%程度である (Cao Science 2020)。このように、人工タンパク質は有望な技術ではあるものの、その設計は現時点では運任せとなってしまっている。

人工タンパク質を合理設計するために必要な要素

人工タンパク質設計が運任せとなってしまっている理由は、タンパク質のアミノ酸配列から、その構造や性質、機能を正確に予測することが困難であることによる。タンパク質は極めて多様で、かつ1アミノ酸異なるだけでもその性質や機能が大きく変化しうるため、その構造を正確に予測することは困難であったが、Protein Data Bankに登録されている膨大な構造データと深層学習とを組み合わせることで、三次構造を極めて正確に予測可能なAlphaFold (Jumper Naure 2021) が開発された。ここから、大規模なデータと深層学習モデルを組み合わせることにより、高精度な予測モデルを構築できることが見て取れる。一方で、依然として、タンパク質の性質や機能を正確に予測することは困難である。このような状況で、私は「タンパク質の構造安定性」に注目し、その大規模データを取得する手法の確立に従事してきた。

タンパク質の構造安定性の大規模定量技術

ほぼすべてのタンパク質は、構造がほどけた状態や折りたたまれた状態を含む複数の状態を行き来しているが、原則として、折りたたまれた状態でのみ機能的である。したがって、折りたたまれた構造をもつ分子の割合を示す「タンパク質の構造安定性」は、機能的なタンパク質分子の割合を示すため、極めて重要な特徴量である。

しかし、現状の構造安定性データの規模と網羅性が不足しているために、タンパク質の構造安定性の全容は明らかでなく、予測も困難である。そこで、本研究では、cDNA display法、プロテアーゼ、次世代シーケンサーを組み合わせることで、90万種類までのタンパク質の構造安定性を一度の実験で定量する手法を開発した (Tsuboyama Nature 2023)。本手法により得られる大規模データは、構造安定性の理解と予測に役立つこと、ひいては人工タンパク質の合理設計法開発に結びつくことが期待される。

図1 タンパク質のあり得る種類は極めて膨大で、生物はそのごく一部しか利用できていない

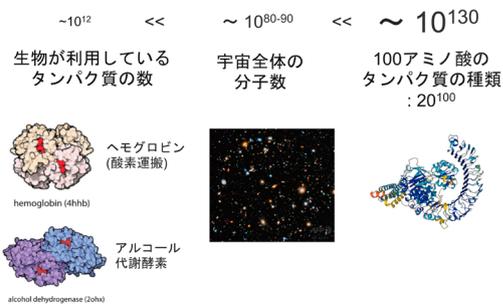


図2 人工タンパク質の例：多様な機能を示す人工タンパク質が設計され始めている

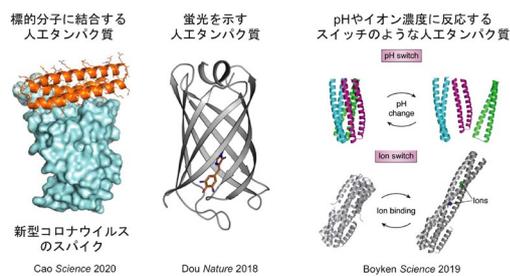


図3 タンパク質の構造安定性に関する「解剖図」：濃い青のアミノ酸ほど構造安定性にとって重要であることを示す

