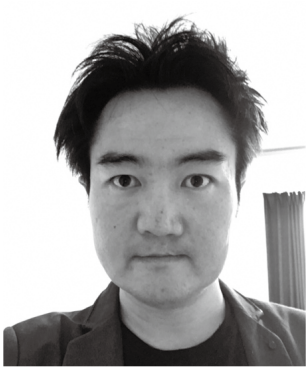


タンパク質デザインによるバイオナノロボットの創成を目指して

化学者が「デザイナー」となって思いのままに、タンパク質の機能や構造をデザインしコントロールすることが可能となれば、「必要な時、必要な機能を自発的に発動するバイオナノロボット（図1）」が、医薬・バイオテクノロジー分野で活躍する時代もそう遠くないのかもしれません。しかしながら、現行のタンパク質デザインでは、複雑性・多様性を有するタンパク質を人工的に制御する緻密かつ煩雑な技術が必要とするにも関わらず、タンパク質集合体の構造を構築するに留まっています。そこで、私が目標とするのは、タンパク質の特徴を無理矢理制御するのではなく、個々のタンパク質の本来持つ利点を最大限利用する新しい「タンパク質デザイン工学」を確立し、将来的に「バイオナノロボット」の創成を目指した研究を推進していきます。



京都大学
人間環境学研究科
特定助教

鈴木 雄太

Yuta Suzuki

タンパク質デザイン工学

タンパク質をデザインする

「進化の力」を利用し望んだ酵素を作り出す！2018年のノーベル化学賞はタンパク質の進化分子工学にスポットが当たりました。受賞した研究は「ダーウィン進化」を模倣し、変異と選択のステップを無数に繰り返すことで、今後、自然界で発生し得るタンパク質の出現を意図的に加速させる、という研究です。タンパク質は20種類のアミノ酸が無数に結び付くことで複雑な構造を構築し、多様な機能を発現することで代謝や免疫など様々な生命現象を支えています。まさに、タンパク質は生体内の主人公といっても過言ではありません。もし、このようなタンパク質の構造・機能を「化学者」の手によってデザインしコントロールすることが出来れば、医薬・バイオテクノロジー分野での活躍が期待できる「必要な時、必要な機能を自発的に発動するバイオナノロボット」の創成（図1）も夢ではないのかもしれません。



図1

将来的に開発を目指す生態環境下で高度に機能するバイオナノロボット。イメージ図は生体内で異常を感じし自動で修復を行っているバイオナノロボット（© Can Stock Photo Inc./beawolf）

タンパク質集合体（構造）のデザイン

近年、タンパク質を人工的にデザインすることで、高次構造体形成の構築を目指した研究が盛んに行われています。しかし、タンパク質をデザインし人工的に制御しようとした際、その構造の多様性・複雑性から高度なデザイン・技術が求められます。そのため、多くの Trial & Error を必要としているのが現状です。そこで、私はこれまでに「極力自然に逆らわないタンパク質の構造を最大限に生かしたシンプルなデザイン」という独自のアイデアから、これまで困難とされてきた「欠陥のない均一なタンパク質2次元シート構造」の作成を実現しました（図2）。このデザインは、正方形のタンパク質の四隅にコネクター（Cysteine）を取り付け、連結（酸化）させることで、目的の2次元シート構造を作成するシンプルなものです。さらに、コネクターの変更やベースのタンパク質の改造により、構造の違う2次元シートの作成を行うことで、このデザインの潜在的な発展・応用の可能性を見出しました（図2）。

「構造」の機能をコントロールする

このデザインで得られた2次元シート構造の詳細を調べていくと、様々な構造状態を取ることが確認されました（図3）。これは、Cysteine による結合の柔軟性が反映された、2次元シート構造の開閉状態であることがわかり、このフレキシブルな状態変化は「沈殿（閉）⇌攪拌（開）」により制御可能であることを発見しました。さらに注目すべきは、この開閉可能な構造は Auxetic と呼ばれる性質を示しており、図に示す様に、外部からの衝撃を効果的に吸収できることから、ナノレベルでの衝撃吸収デザインへの応用が

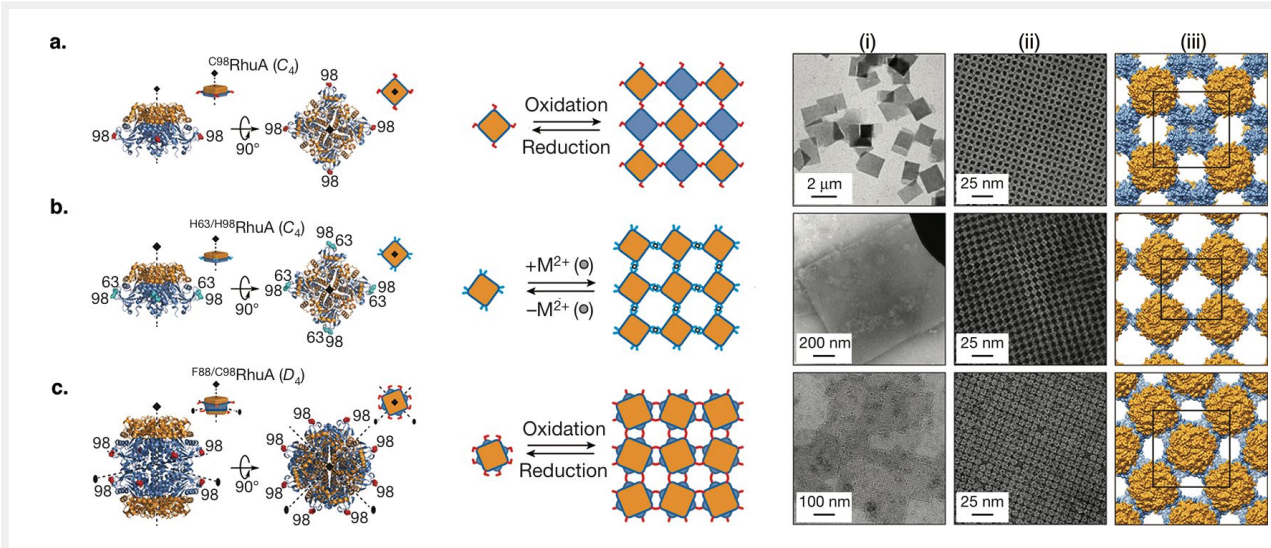


図2

(a) タンパク質の対称性に着目し正方形の4量体 (C_4 symmetry) の角にシステインを配置するシンプルなデザインによるタンパク質集合体の形成. (b) デザインの応用として、ジスルフィド結合から金属 (Zn^{2+}) 結合へとリデザインし作成した金属結合による集合体. (c) ベースタンパク質の改変 (4量体 C_4 → 8量体 D_4) によりデザインの発展性を示した集合体. タンパク質構造 (左) に対応した透過型顕微鏡による集合体の観察及び考察. Column (i) Low-magnification views, (ii) High-magnification views, (iii) Structural models based on the 2D reconstructions (黒枠: Unit Cell).

期待されます（図3cのタンパク質「0」に何かしらの衝撃が加えられた時、シートは収縮される。この収縮が衝撃吸収に反映される）。ベースとなるタンパク質に更なるデザインを加えることで、この開閉状態の駆動を制御することにも成功しています。

「構造」と「機能」の融合デザインへ

現在のタンパク質デザイン工学の多くは、タンパク質の「構造」か「機能」のどちらか一方の構築に留まっています。上記に示したデザインも「構造」の作成から始まり、サンプルの詳細な解析により「機能」の発見・獲得・その後の制御デザインに繋がっています。一方、自然界では多くのタンパク質が「構造」と「機能」双方の役割を担うことで共存しています。この双方の役割を化学者が自由にデザインできる様になれば、タンパク質デザインの更なる発展へと繋がると考えています。そこで、私はこれまで取り組んできた「タンパク質の特徴を無理矢理制御するのではなく、逆に利用しタンパク質の魅力を引き出すデザイン」を進化・発展させることで、「構造」と「機能」双方の制御を可能とする「新しいタンパク質デザイン工学」の確立を推進します。さらに、得られる知見をもとに、将来、多くの分野で活躍することが期待できる「バイオナノロボット（図1）」の創成を目指して

研究を行なっていきます。

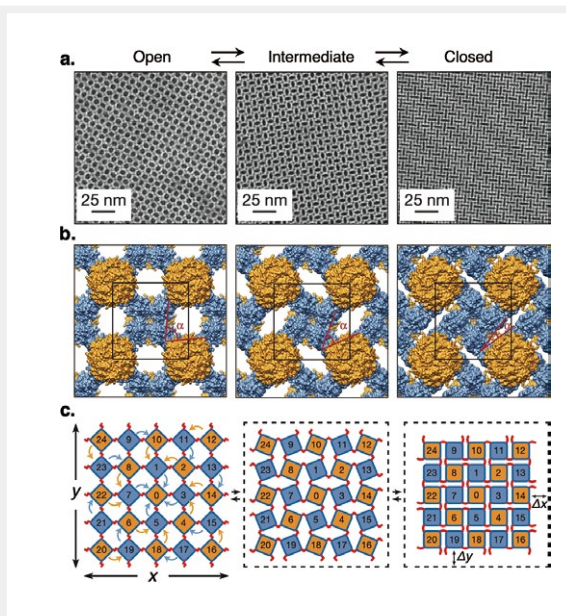


図3

Auxetic 構造体. (a) Auxetic 構造を有するタンパク質2次元構造体の透過型顕微鏡による観察、(b) 2D 再構成法と既存の X 線構造に基づく立体構造モデル (黒枠: Unit cell、赤: 角度変化) および、(c) 格子のダイナミクスを表す回転する正方形モデルの模式図. Δx と Δy が共に同じ方向に収縮をしている.

主要論文

- Alberstein, R.; Suzuki, Y.; Paesani, F.; Tezcan, F. A. "Engineering the Entropy - Driven Energy Landscape of a Dynamic, Nanoporous Protein Assembly" *Nat. Chem.*, 10, 732 – 739 (2018).
- Suzuki, Y.; Cardone, G.; Restrepo, D.; Zavattieri, P. D.; Baker, T. S.; Tezcan, F. A. "Self-Assembly of Coherently Dynamic, Auxetic Two-Dimensional Protein Crystals." *Nature*, 533, 369 – 373 (2016). Highlighted in *C&EN*, *Chemistry world*, *ScienceDaily*, *Daily Mail*, and *Materials Today*