

# バイオミディア

## 人工タンパク質で「かたち」をつくらうーブロック遊びしようよ！ー

小林 直也<sup>1</sup>・新井 亮一<sup>2\*</sup>

生命システムは、タンパク質や核酸、糖、脂質などの生体分子が、いわば自動組み立て式のブロックパーツのように、大きな構造体へと自発的に組み上がることによって機能している。このように分子が自発的に組み上がって秩序だった超分子構造体が構築されることは自己組織化と呼ばれている。自己組織化により生命システムを生み出す生体分子の中でも、タンパク質は、洗練されたナノスケールの構造が複雑に組み合わせり、複合体としての「かたち」を形成することで高度な機能を発揮している。これまでにタンパク質立体構造データベース (Protein Data Bank: PDB) に登録されている二量体以上の多量体 (複合体) と考えられる構造はおおよそ5万構造以上もある。これらのタンパク質複合体の機能は、DNA複製や転写、翻訳といった分子生物学のセントラルドグマを担うものから、細胞の形態を制御する構造タンパク質、代謝反応を触媒する多様な酵素、細胞外界の情報を細胞内に伝える膜タンパク質やシグナル伝達タンパク質など多岐にわたり、生命システムにおいて非常に重要な役割を担っている。そこで、タンパク質複合体について、ブロックを組み立てるように人工的にデザインし、望みの「かたち」を自在に実現することができるようになれば、自然界に見られるような複雑で洗練された機能をつくり出すことにもつながると考えられ、医薬品開発やナノテクノロジー、合成生物学分野などの発展に大きく貢献できると考えられる。

しかしながら、人工タンパク質複合体のデザインは、立体構造形成に多くの相互作用が関与するために非常に複雑で、現在においても大変困難な課題である。これまでに、人工的にタンパク質複合体の「かたち」をつくる研究は2000年前後からいくつか行われてきた。代表的な研究<sup>1)</sup>としては、たとえば、タンパク質複合体の対称性を利用した研究や、タンパク質ドメインの一部分を隣のタンパク質分子に取り込ませるドメインスワッピング様式により分子が1次的に連なったファイバー構造をつくり出す研究などがあげられる。

近年は、2次元や3次元的な「かたち」をもつ人工タンパク質複合体構造のデザインも盛んに行われてきており、日本ではまだ比較的馴染みが薄いかもしれないが、代表的な研究成果は *Science* や *Nature* などの超一流誌を

賑わすような世界的に非常に熱い研究分野である。近年の代表的な研究<sup>2)</sup>には、タンパク質2量体や3量体の対称性を幾何学的に利用した融合タンパク質のデザインや金属イオンへの配位結合を利用した分子間接触面のデザインにより、籠型や格子状の「かたち」をもつタンパク質複合体を作る研究などがある。また最近、人工的にデザインした金属タンパク質複合体が抗生物質アンピシリンを分解する酵素活性の機能を得たことが報告された<sup>3)</sup>。さらに、コンピュータを利用して計算科学的にタンパク質間相互作用接触面のアミノ酸残基を高精度にデザインし、籠型構造<sup>4)</sup>や2次元格子状配列構造<sup>5)</sup>のタンパク質複合体をつくり出すこともできるようになってきた。

日本でも、“ヌンチャク型”の人工タンパク質2量体の特徴的な構造を活用した「タンパク質ナノブロック Protein Nano-building Block (PN-Block)」が開発され、1種類のPN-Blockから、6量体、12量体、18量体… (6の倍数量体) の複数の人工タンパク質複合体を創出することに成功した<sup>6)</sup>。その基本戦略は、少数のシンプルな基本ブロックを開発し、おもちゃのブロック遊びのように組み合わせることで、多様な「かたち」のナノ構造複合体を創出することであり、今後の発展が期待される。

以上のような人工タンパク質複合体の「かたち」のデザインは、今後、たとえば、自己組織化により特定の構造へと組み上がる特性を利用した新しいナノバイオ材料の設計開発や人工ワクチンのデザインなど、ナノバイオテクノロジーをはじめ生物学関連分野の研究発展に大いに役立つことが期待される。さらに、人工タンパク質を組み合わせた「かたち」のデザインは、実用性だけでなく、おもちゃのブロック遊びのような素朴かつ知的な面白さがあり、科学の楽しさ、遊び心を伝えていく研究例としても非常に魅力的な分野ではないだろうか。

- 1) Yeates, T. O. and Padilla, J. E.: *Curr. Opin. Struct. Biol.*, **12**, 464 (2002).
- 2) Lai, Y. T. *et al.*: *Trends Cell Biol.*, **22**, 653 (2012).
- 3) Song, W. J. and Tezcan, F. A.: *Science*, **346**, 1525 (2014).
- 4) King, N. P. *et al.*: *Nature*, **510**, 103 (2014).
- 5) Gonen, S. *et al.*: *Science*, **348**, 1365 (2015).
- 6) Kobayashi, N. *et al.*: *J. Am. Chem. Soc.*, **137**, 11285 (2015).