

古 賀 信 康（准教授）（2014 年 4 月 1 日着任）

A-1) 専門領域：生物物理学, タンパク質分子デザイン

A-2) 研究課題：

a) 計算機および生化学的アプローチによるタンパク質分子デザイン

A-3) 研究活動の概略と主な成果

望みの機能を持ったタンパク質分子を自在にデザインすることが可能になれば、細胞の制御・設計や医療への貢献、加えて新規酵素やマテリアル開発による産業への応用が期待される。我々は、タンパク質分子を主鎖構造を含めて完全にゼロからデザインすること、更には自然界のタンパク質分子を大きく改造することにより、望みのタンパク質分子を創製する理論と技術の開発を行った。

- a) α ヘリカルタンパク質構造のゼロからのデザイン；複数の α ヘリックスが集まった α ヘリカル構造は、極めて多様な構造を生み出すことができ、加えてそれらの構造は柔軟であるため、機能発現に重要な役割を果たす。そこで様々な α ヘリカル構造を自在にデザインするための手法の開発を行った。自然界のタンパク質構造を解析することで、ヘリックス同士をつなぐループに典型的なループパターンが存在することを明らかにした。次に、これらのループパターンを組み合わせることで多様な形状の α ヘリカル構造の構築に成功した。さらに、計算機でデザインしたタンパク質の折り畳み能を生化学実験により調べたところ、デザインしたタンパク質は安定な構造を形成していた。
- b) 折り畳みに必須なアミノ酸の種類の探索；自然界のタンパク質は 20 種類のアミノ酸からなる。タンパク質が自発的に特定の構造に折り畳むために、これら 20 種類のアミノ酸全てが必要なかどうか明らかにすることを目的として、タンパク質の疎水性コアパッキングに重要とされる ILE および LEU を全く含まないタンパク質分子のデザインを行った。デザインしたタンパク質の折り畳み能を生化学実験により調べたところ、デザイン配列は安定な構造を形成していた。これらの研究結果は、タンパク質の折り畳みには 20 種類のアミノ酸が必ずしも必要ではないことを示唆するものである。
- c) ATP 結合タンパク質のゼロからのデザイン；自然界には ATP を加水分解して動的機能を発現するタンパク質が存在する。タンパク質が ATP を加水分解するためのミニマムな装置を明らかにすることを目的とし、まず ATP を結合するタンパク質のゼロからのデザインを行った。これまでに発見した 3 つのルールとヌクレオチド結合に重要とされる P-loop モチーフを用いることで、計算機上で ATP 結合タンパク質のデザインを行った。
- d) 自然界のタンパク質構造を改造して創るヘム結合タンパク質；ヘムを例としてこれに結合するタンパク質をデザインすることで、望みの小分子に結合するタンパク質分子をデザインする手法の開発を行った。自然界のタンパク質をベースとして、その構造に大きなポケットを持つように改造することで、計算機上でヘムを結合するタンパク質のデザインを行った。
- e) 動的機能を発現する自然界のタンパク質 F-ATPase および V-ATPase の改造；自然界には、ATP 加水分解のエネルギーを利用して構造変化することで機能を発現するタンパク質が存在する。このようなタンパク質がどのようにして動的機能を発現しているのか、進化の結果により生み出された自然界のタンパク質である F-ATPase および V-ATPase を改造することにより、そのメカニズムに迫った。

B-1) 学術論文

V. SWAMINATHAN, J. MATHEW KALAPPURAKKAL, S. B. MEHTA, P. NORDENFELT, T. I. MOORE, N. KOGA, D. BAKER, R. OLDENBOURG, T. TANI, S. MAYOR, T. A. SPRINGER and C. M. WATERMAN, “Actin Retrograde Flow Actively Aligns and Orients Ligand-Engaged Integrins In Focal Adhesions,” *bioRxiv* doi: <http://dx.doi.org/10.1101/071852> (2016).

P. NORDENFELT, T. I. MOORE, J. MATHEW KALAPPURAKKAL, V. SWAMINATHAN, N. KOGA, T. J. LAMBERT, D. BAKER, J. C. WATERS, R. OLDENBOURG, T. TANI, S. MAYOR, C. M. WATERMAN and T. A. SPRINGER, “Direction of Actin Flow Dictates Integrin LFA-I Orientation During Leukocyte Migration,” *bioRxiv* doi: <http://dx.doi.org/10.1101/071936> (2016).

B-4) 招待講演

古賀信康,「生体機動分子の合理デザインに向けて：ゼロからの創製と自然界の蛋白質の改造」, 同志社大学京田辺キャンパス, 京田辺市, 2016年3月.

古賀信康,「私が欲しいタンパク質分子模型」, 技術課セミナー「3D プリント造形技術の基礎と応用」, 分子科学研究所, 岡崎市, 2016年3月.

古賀信康,「タンパク質分子デザインと合成生物学への展開」, AMO 討論会, 理化学研究所, 和光市, 2016年6月.

古賀信康,「Design of various alpha-beta and myriad all-alpha protein structures」, 分子研研究会「超機能分子の創成：合成, 計測, 数値が織りなす社会実装分子の戦略的設計と開発」, 分子科学研究所, 岡崎市, 2016年6月.

古賀信康,「分子モーターの合理デザイン：ゼロからの創製と自然界のタンパク質の改造」, 分子モーター討論会, 大阪大学蛋白質研究所, 大阪市, 2016年7月.

古賀信康,「Synthetic approach for understanding molecular motors」, 統合バイオ・リトリート, 三河リゾートサンクス, 西尾市, 2016年11月.

古賀信康,「タンパク質分子の構造と機能のデザイン」, バイオスーパーコンピューティング研究会, 岡崎コンファレンスセンター, 岡崎市, 2016年11月.

古賀信康,「タンパク質分子の合理設計：構造と機能のデザイン」, 千葉大学第17回分子キラリティ研究センター定期ミーティング, 千葉大学, 千葉市, 2016年12月.

古賀信康,「タンパク質分子の合理設計」, 東京大学第4回応化談話会, 東京大学, 東京, 2016年12月.

T. KOSUGI, “De novo design of protein function,” 8th Japan-Korea Seminars on Biomolecular Science: Experiments and Simulation, Okazaki (Japan), February 2016.

小杉貴洋,「蛋白質機能を創って理解する」, 蛋白研セミナー「構造を基盤とする蛋白質科学における未解決問題」, 東京大学, 東京, 2016年3月.

T. KOSUGI, “Protein Design from Scratch: from Structure to Function,” 日本化学会第96春季年会アジア国際シンポジウム, 同志社大学京田辺キャンパス, 京田辺市, 2016年3月.

小杉貴洋,「機能を持った蛋白質を一から創る：蛋白質内化学反応の理解を目指して」, 研究会「化学反応のポテンシャル曲面とダイナミックス」, 京都大学, 京都市, 2016年3月.

小杉貴洋,「計算機による蛋白質設計：もう出来ることとまだ出来ないこと」, 第59回構造生物応用研究会, 東京大学, 東京, 2016年11月.

T. KOSUGI, “Design of Nucleotide Binding Site Toward Controlling and Understanding Molecular Motor,” 第54回日本生物物理学会年会 シンポジウム「構成的生物学による生体分子, 分子複合体, 分子ネットワークの理解」, つくば国際会議場, つくば市, 2016年11月.

B-6) 受賞, 表彰

古賀信康, 第13回日本蛋白質科学会年会若手奨励賞 (2013).

古賀信康, 第51回日本生物物理学会年会若手奨励賞 (2013).

B-7) 学会および社会的活動

学協会役員等

日本生物物理学会平成27年度分野別専門委員: タンパク質設計・ドラッグデザイン (2015).

日本生物物理学会平成28年度分野別専門委員: タンパク質設計・ドラッグデザイン (2016).

その他

第48回若手ペプチド夏の勉強会(大学セミナーハウス(八王子)) 講師 (2016.7.31-8.2).

第56回生物物理若手の会夏の学校(支笏湖ユースホステル(千歳市)) 講師 (2016.9.2-5).

B-10) 競争的資金

科研費若手研究(A), 「改造して理解するモータータンパク質 F₁-ATPase の動作原理」, 古賀信康 (2015年-2019年).

科学技術振興機構さきがけ研究, 「細胞機能の制御・設計に向けたアロステリックタンパク質の人工設計」, 古賀信康 (2014年-2017年).

日本学術振興会海外特別研究員, 「タンパク質分子構造の理論研究: 構造変化する機能性タンパク質のデザイン」, 古賀信康 (2007年-2009年).

日本学術振興会特別研究員DC1, 「タンパク質機能調節の分子機構の理論研究: 構造の柔らかさとアロステリック効果」, 古賀信康 (2003年-2006年).

C) 研究活動の課題と展望

今年度に入りグループの人数が4名増え全員で8名となった。前年度までに、計算機および生化学実験両方を用いてタンパク質をデザインするための研究環境の構築をほぼ終えていたため、今年度から加わったメンバーと新しい研究テーマをスムーズに実施することができた。また、今年度の目標であった、①ゼロからのタンパク質デザインと②自然界のタンパク質の改造の2本柱で研究を展開する体制を構築することができた。来年度はこれらの研究から、ぜひ成果を出したいと考えている。また、他研究室との共同研究についても立ち上げて行きたい。