

小杉 貴洋（助教）（2015 年 6 月 1 日着任）

鈴木 規子（技術支援員）

鈴木 博子（事務支援員）

A-1) 専門領域：生物物理学，理論化学，生体関連化学

A-2) 研究課題：

- a) 機能を持ったタンパク質をゼロから創り，その機能を理解する
- b) タンパク質複合体を改造し，その協奏的機能を理解・制御する
- c) 改造タンパク質複合体を用いて細胞機能を理解・制御する
- d) 蛍光タンパク質の設計原理の解明と新規創出

A-3) 研究活動の概略と主な成果

- a) アデノシン 3 リン酸（ATP）は生体内でのエネルギー源やシグナル伝達物質として多様な役割を果たしている。この ATP に結合し加水分解するタンパク質を創ることは，ATP 結合・加水分解の分子機構解明，さらには生体内の様々な現象の理解と制御につながる。そこで，計算機を用いて，ATP を結合および加水分解するタンパク質を創り出すことを目指し研究を行っている。これまでに，設計したタンパク質が ATP 結合および加水分解活性を持ち，結晶構造解析により設計通りの構造であることを確認した。さらに，このタンパク質の変性温度は 100 °C 以上であり，タンパク質としては異常な熱安定性をもつことも明らかにした。これらの結果をまとめ論文を投稿中である。また，更なる活性向上を目指した研究を継続中である。
- b) タンパク質複合体の協奏的な機能をアロステリックに（触媒活性部位から離れた部分から）制御する手法を考案し，タンパク質複合体である回転モータータンパク質 V_1 -ATPase の協奏的な機能である回転能を制御することに成功した。これまでに回転モーターの変異体は多数作られてきたが，回転速度を向上させたものは存在せず，天然が長い年月をかけて生み出した精密な機械である回転モーターの機能を向上することは不可能ではないかと思われていた。ここで，我々は，半世紀以上も前に提唱されたが，誰も創り出すことはできていなかったアロステリック部位を設計することで，その回転を加速することに成功した。2023 年度，その成果を論文としてまとめ，*Nature Chemistry* 誌に出版した。現在，進化の過程で機能を失った擬似酵素に注目するこの手法を用いて，他の様々なタンパク質（例えば，並進型分子モーターであるキネシン）を改造し，その協奏的機能の制御を目指した研究を行っている。また，細胞内では回転モーターのように常時決まった複合体状態で機能を発揮するタンパク質複合体だけでなく，その構成タンパク質を変えながら機能を発揮するものも多い。そこで，構成タンパク質の組み合わせを変えることで，その機能を制御する研究も行っている。これらの研究を通して，様々なタンパク質複合体の協奏的機能の理解と制御を目指している。
- c) 改造したタンパク質複合体を細胞内に戻すことで，細胞内でのタンパク質複合体の機能の理解と細胞機能の制御を目指した研究を行っている。例えば，細胞が栄養状態などの環境の変化に応答するために中心的な役割を果たしている TOR 複合体は，その構成タンパク質の組み合わせを変えながら機能を果たす。そして，特定の構成タンパク質の組み合わせの複合体を欠損させると細胞の寿命が延びることも明らかとなっている。この TOR 複合体の構成タンパク質の組み合わせを合理的に変え，細胞の寿命を制御する研究を行い，これまで同じと考えられていた二つの複

合体状態が寿命に対して異なる働きをすることを発見した。この結果は、哺乳類を含めた様々な生物の寿命を制御できる可能性を期待させるものである。2023 年度、その成果をまとめ、*Journal of Cell Science* 誌に論文を出版した。さらに、既知の擬似酵素の改造だけでなく、未知の擬似酵素を探索し、それらを利用した細胞制御技術の開発も始めている。

- d) 構成的なアプローチにより蛍光タンパク質の設計原理の解明を目指した研究を進めている。また、細胞内イメージングに役立つ各種蛍光タンパク質の開発も行っている。これまでに、溶解性を上げた数種類の蛍光タンパク質の開発に成功しており、いくつかの結晶構造も得た。現在、その性能の最終評価を行いながら、論文投稿に向けて結果をまとめている。

B-2) 国際会議のプロシーディングス他

T. KOSUGI, M. TANABE and N. KOGA, “De Novo Design of ATPase Based on the Blueprint Optimized for Harboring the P-Loop Motif,” *bioRxiv* 2024.10.03.616451 (2024). DOI: 10.1101/2024.10.03.616451

B-3) 総説、著書

T. KOSUGI and N. KOGA, “Develop a Strategy to Design Artificial Allosteric Sites in Protein Complexes—Rate Acceleration of Rotary Molecular Motor—,” *Photon Factory Highlights* 2023, 24–25 (2024).

小杉貴洋, 「[ノーベル化学賞 2024] 不可能と思われていたタンパク質の構造予測とデザインの扉が開かれた」, *科学*, **94**(12), 1101–1105 (2024).

小杉貴洋, 「David Baker 研究室を振り返って」, *化学*, **79**, 27 (2024).

小杉貴洋, 「構造解析が導いたタンパク質の改造とその理解」, *PHOTON FACTORY NEWS*, **42**(1), 26 (2024).

B-4) 招待講演

小杉貴洋, 「タンパク質のデザインと構造予測～機械学習がノーベル賞をもたらした?～」, JST「計測・解析基盤」×「データ科学」研究交流会, 東京, 2025 年 2 月.

T. KOSUGI, “Creation and control of ATPase by computational protein design,” Protein Trajectories Symposium, Tokyo, December 2024.

小杉貴洋, 「構造モデルに基づいた合理的改造により出芽酵母 TOR 複合体の機能に迫る」, 第 47 回日本分子生物学会年会シンポジウム「やっぱり大事な TOR シグナリング～複層的 TOR の包括的理解へ向けて～」, 福岡, 2024 年 11 月.

小杉貴洋, 「タンパク質機能の合理的設計・制御とその応用」, 酵素工学研究会 第 92 回講演会, 川崎, 2024 年 11 月.

小杉貴洋, 「タンパク質の設計・改造: 計算結果を自ら実験で検証する」, 第 97 回日本生化学会大会シンポジウム「高速分子動画: その先へ」, 横浜, 2024 年 11 月.

小杉貴洋, 「ノーベル化学賞 2024『タンパク質のデザインと構造予測』」, 第 14 回 CSJ 化学フェスタ 2024「2024 ノーベル賞解説講演」, 東京, 2024 年 10 月.

小杉貴洋, 「計算機を用いたタンパク質の設計・改造」, 第 458 回 CBI 学会講演会「創薬の多様化に対応するタンパク質構造観察技術の進化」, オンライン開催, 2024 年 8 月.

小杉貴洋, 「蛋白質デザインにおける構造ダイナミクスについて考える」, 基礎から学ぶ最新 NMR 解析法第 9 回ワークショップ—AI を活用した NMR 解析—, 吹田, 2024 年 8 月.

T. KOSUGI, “Understanding and controlling functions of protein complexes by computational protein design,” 2024 Frontier Symposium in Computational Chemistry, Biophysics, and Biological Sciences, Seoul (Korea), November 2024.

T. KOSUGI, “Diffraction method for current and future protein design,” Diffraction Methods in Structural Biology 2024, Berlin (Germany), July 2024.

B-6) 受賞, 表彰

小杉貴洋, 第 13 回自然科学研究機構若手研究者賞 (2024).

B-7) 学会および社会的活動

学協会役員等

日本生物物理学会分野別専門委員 (E-05 タンパク質設計・ドラッグデザイン) (2025).

学会の組織委員等

第 13 回分子モーター討論会世話人 (2024).

学会誌編集委員

生物物理学会誌編集委員 (2025–2026).

B-8) 大学での講義, 客員

九州大学先導物質化学研究所, 研究指導者, 2024 年 4 月–2025 年 3 月.

静岡大学, 非常勤講師, 2024 年 10 月–2025 年 2 月.

B-10) 競争的資金

科学技術振興機構さきがけ研究, 「タンパク質複合体を合理的に改造し, 細胞内機能を理解・制御する」, 小杉貴洋 (2020 年度–2024 年度).

科研費基盤研究 (B), 「調節分子の違いが生み出すアロステリーの向上と拡張」, 小杉貴洋 (2024 年度–2028 年度).

科研費基盤研究 (B), 「還元的手法と構成的手法を組合せた蛍光蛋白質の設計原理の解析と新規蛍光蛋白質開発」 (代表者: 今村博臣), 小杉貴洋 (研究分担者) (2024 年度–2026 年度).

自然科学研究機構 OPEN MIX LAB (OML) 公募研究プログラム (研究共創型), 「並進型分子モーターの改造: 細胞分裂の制御を目指して」, 小杉貴洋 (2024 年度).

科学技術振興機構さきがけ研究, 「失われたタンパク質機能を復活・拡張する細胞制御技術の開発」, 小杉貴洋 (2024 年度–2027 年度).

(公財) 住友財団基礎科学研究助成, 「構成的アプローチによる De Novo 設計 ATP 加水分解酵素の高活性化」, 小杉貴洋 (2024 年度–2026 年度).