

小杉 貴洋（助教）（2015 年 6 月 1 日～2026 年 2 月 28 日）＊）

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。我々は，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に成功した。さらに，その酵素の変性温度は 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，2025 年度に *Protein Science* 誌に論文を出版した。現在は，更なる活性向上を目指しつつ，酵素活性に重要な要素は何か明らかにする研究を続けている。
- 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。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 複合体の構成タンパク質の組み合わせを合理的に変え，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。現在は，V-ATPase や TOR 複合体を合理的に改造することで，理解するだけでなく，細胞の制御を目指す研究を行っている。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) 構造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-1) 学術論文

T. KOSUGI, M. TANABE and N. KOGA, “De Novo Design of ATPase Based on a Blueprint Optimized for Harboring the P-Loop Motif,” *Protein Sci.* **34(6)**, e70132 (2025). DOI: 10.1002/pro.70132

B-3) 総説、著書

小杉貴洋,「タンパク質複合体の合理的改造」, *生体の科学*, **76(2)**, 131–135 (2025).

B-4) 招待講演

小杉貴洋,「計算科学による機能的人工蛋白質の設計」, 日本化学会第 106 春季年会, 船橋, 2026 年 3 月.

小杉貴洋,「タンパク質デザインによる機能の設計とその応用」, 発酵と代謝研究会第 2 回勉強会「次世代型の新規タンパク質設計と培養制御」, 東京, 2025 年 12 月.

小杉貴洋,「創ることと理解することと〜どのように生体分子を設計し何を指すのか?〜」, 分子研研究会「2050 年の生体分子科学を語る」, 岡崎, 2025 年 10 月.

小杉貴洋,「データと計算でタンパク質をデザインする」, 未来工学セミナー, 相模原, 2025 年 6 月.

小杉貴洋,「タンパク質デザインの現状と未来について考える」, 未来物質開拓セミナー, 相模原, 2025 年 6 月.

小杉貴洋,「計算によりタンパク質をデザインする?」, 第 478 回生物科学セミナー, 岡山, 2025 年 5 月.

T. KOSUGI, “Toward Rational Control of Concerted Protein Functions through Computational Protein Design,” The 12th Asian Biophysics Association (ABA) Symposium, Hong Kong (China), January 2026.

T. KOSUGI, “Control of protein complexes through computational protein design methods,” The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies 2025 (Pacifichem 2025), “Polypeptide Folding and Assembly for the Materials Design and Therapeutic Applications,” Honolulu (USA), December 2025.

T. KOSUGI, “Toward rational control of cellular functions through customization of concerted protein functions,” SMART Symposium: 2025 Frontier in Computational Chemistry, Biophysics, and Biological Sciences, Shenzhen (China), October 2025.

T. KOSUGI, “Nature-inspired Computational Design Strategy for Rational Control of Protein Complexes,” 第27回iCeMS国際シンポジウム「Self-Assembly Science for Unlocking Life’s Secrets」, Kyoto, October 2025.

T. KOSUGI, “Protein Design: From Structure to Function—Unlocking Future Applications,” Tsukuba Conference 2025, Tsukuba, October 2025.

T. KOSUGI, “Control of concerted functions exerted by protein complexes using computational protein design,” Korea-Japan International Symposium on Protein Science, Himeji (Japan), June 2025.

T. KOSUGI, “Computational Protein Structure Prediction and Design,” UK-Japan FoS, London (UK), June 2025.

T. KOSUGI, “Control of concerted protein functions using computational protein design,” Protein Science and Engineering in the New Era, Taipei (Taiwan), April 2025.

T. KOSUGI, “Toward controlling energy conversion and signaling proteins using computational protein design,” IPR Seminar 2025 (International), Functions, structures and dynamics of energy conversion and signaling proteins—The latest research and future works from early and mid-career scientists—, Suita (Japan), April 2025.

B-6) 受賞, 表彰

小杉貴洋, 第 26 回酵素応用シンポジウム研究奨励賞 (2025).

小杉貴洋, 分子科学研究奨励森野基金 (2025).

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) (2025–2026).

学会の組織委員等

第 63 回日本生物物理学会年会ミニシンポジウム「タンパク質デザインへの誘い」オーガナイザー (2025).

文部科学省, 学術振興会, 大学共同利用機関等の委員等

科学技術振興機構研究開発領域に関する情報提供 (2025).

学会誌編集委員

生物物理学会誌編集委員 (2025–2026).

日本蛋白質科学会 蛋白質科学会アーカイブ編集委員 (2025–).

B-8) 大学での講義, 客員

近畿大学薬学研究科, 非常勤講師, 「大学院特別講義」, 2025 年 5 月.

総合研究大学院大学先端学術院, 「構造生体分子科学」, 2025 年 12 月.

B-10) 競争的資金

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).

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–2025 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).

(公財) 旭硝子財団化学・生命分野研究奨励, 「タンパク質デザインと細胞生物学の融合による細胞内タンパク質機能の理解」, 小杉貴洋 (2025 年度–2026 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).

*) 2026 年 3 月 1 日金沢大学医薬保健研究域准教授