



文部科学省 科学研究費助成事業 学術変革領域研究(A) (2024-2028)
Grant-in-Aid for Transformative Research Areas (A) (2024-2028)

タンパク質機能のポテンシャルを解放する 生成的デザイン学 「蛋白質新機能生成」

Generative Design to Unlock the Potential of Protein Function

Contents

領域代表からのメッセージ	01
研究班の紹介	02
イベント情報	13
領域の活動	14
総括班より	16



領域代表からのメッセージ

学術変革領域 A「蛋白質新機能生成」が開始してから約2年が経ちました。本領域では、タンパク質分子の機能を分子論的に解明し、その理解に基づいて新規な分子機能を「生成的」に創成する設計原理の構築を目指して研究を推進しています。その目的のために、構造生物学や分光学、計算科学などの幅広い分野の研究者がこの領域に参加し、タンパク質分子機能の微視的理解とその改変設計原理の探究を行っています。領域研究の2年目である今年度からは、多くの公募研究者が参加し、研究アプローチや研究対象の幅が大きな拡がりを見せています。

本領域研究に必須である様々な研究アプローチ間の相互理解を促進するために、領域内外の研究者との交流が盛んに行われてきました。これまでに、年2回の領域会議に加え、頻回の領域オンラインセミナーおよび若手オンラインセミナーを開催し、更に関連する主要国内学会である蛋白質科学会や日本生物物理学会、生化学会のシンポジウムや化学系国際会議 Pacificchem 2025のシンポジウム、また台湾Academia Sinica 及びJSTとの共同国際会議を開催してきました。このような研究交流の場の形成は領域研究の推進や関連分野への貢献にとって本質的に重要であり、その組織運営にご尽力頂いた領域メンバーに感謝します。

本領域研究の目的達成のためには、研究交流や共同研究を通じた様々な研究アプローチの邂逅による視点の再構築が必須です。これまでの本領域研究における様々な研究アプローチ間の相互作用を通して、様々な新しい視点が明らかになってきつつあると感じており、今後の発展を非常に楽しみにしています。本領域が、各々の研究者の研究アプローチを進化させると共に、その研究アプローチ間の相互作用と相互理解を深化させ、タンパク質の新しい分子機能の生成的創成という新たな価値を創り出す場となることを目指しています。

領域代表 林 重彦(京都大学)

計画班の紹介

A班:理論

A01 分子シミュレーションを用いたタンパク質分子機能の生成的デザイン

研究代表者:

林 重彦 (京都大学・教授)

我々は、タンパク質分子機能の理論的な設計原理の構築を目指している。酵素や受容体タンパク質などの機能性タンパク質に対して、我々が独自に開発したハイブリッド分子シミュレーション法に基づき、酵素の化学反応活性化やリガンド結合による機能制御の分子機構を解明し、その理解に基づきタンパク質機能を変調するタンパク質改変体の理論的設計を行う。



研究分担者:

北尾 彰朗 (東京科学大学・教授)

先端の分子シミュレーションおよび自由エネルギー解析(並列カスケード選択分子動力学(PaCS-MD)やマルコフ状態モデル(MSM)など)を用いて、タンパク質/リガンド複合体の活性化・不活性化機構を解明する。



研究協力者:

Duy Phuoc Tran (東京科学大学・助教)

A02 Dynamic Structure Analysis of Proteins via Integration of Data and Simulation

研究代表者:

Florence Tama
(Professor, Nagoya University and RIKEN Center for Computational Science)

We investigate the structure, function, and dynamics of biomolecules through the development and application of integrative modeling computational tools that combine experimental data from various sources, including X-ray crystallography, cryo-EM, SAXS, and AFM, with molecular dynamics simulations.



研究分担者:

Osamu Miyashita (Senior Scientist, RIKEN Center for Computational Science)

My research focuses on developing computational tools for experimental data analysis and structural modeling. This project specifically targets the analysis of time-resolved experimental data from X-ray free electron lasers and the interpretation of conformational ensembles derived from SAXS and cryo-EM data.



A03 物理化学とデータ科学に基づくタンパク質デザイン

研究代表者:

古賀 信康 (大阪大学・教授)

タンパク質の配列空間は 20^N (Nはアミノ酸残基数)という広大さであり、自然が見出したタンパク質はその極一部に過ぎず、広大な未踏の配列空間が広がっている。私たちは、タンパク質フォールディングに関する理論研究を背景知識とし、計算機および生化学実験を用いることで、タンパク質分子を主鎖を含めてゼロから設計するための原理および手法を探索してきた。これまでに開発してきた設計技術をさらに発展させることで、広大な配列空間の中から機能性タンパク質を見つけ出す技術を開発する。特に、多様な分子形状で超安定な構造を持つ「人工理想タンパク質」を探索の起点とし、これらに機能部位を埋め込むことや、ビルディングブロックとして組み合わせ「マルチドメイン化」「多量体化」することで新規機能性タンパク質を生成する基盤技術を開発する。



研究分担者:

巽 理恵 (大阪大学・助教)

私たちは、進化を超えた配列空間と構造空間を探索することで、新規機能性タンパク質のデザインを目指している。現在の研究は、ビルディングブロックを機能化すること、ビルディングブロックのマルチドメイン化による機能性タンパク質のデザインに焦点を当てている。



B班:計測

B01 生成的デザインのための量子ビームタンパク質分子動画解析

研究代表者:

南後 恵理子 (東北大学・教授)

タンパク質は機能を発揮する際、巧妙にその構造を変化させています。その動的な過程を知ることはタンパク質が起こす機能のメカニズム解明に役立つだけでなく、タンパク質を設計する上でも重要な情報となることが期待されます。私は、X線自由電子レーザーを用いたタンパク質の時分割シリアル結晶構造解析技術の開発に取り組んでいます。特にX線自由電子レーザー施設SACLAにおいて時分割測定を実施し、精密な動的構造情報をタンパク質設計へ応用することを目指します。



研究分担者:

福田 昌弘 (東京大学・助教)

私は、チャンネル・輸送体・受容体といった膜タンパク質が、従来の静的構造解析手法では捉えにくい一過的な構造変化を通じて、どのように機能するのかに関心を持って研究しています。本研究の中心的課題は、クライオ電子顕微鏡(cryo-EM)による単粒子解析に、光をはじめとする多様な刺激(摂動)を組み合わせることで、幅広い時間スケールにわたる短寿命中間体を捉える「時間分解構造生物学(time-resolved structural biology)」の枠組みを確立することです。さらに、時間分解シリアルフェムト秒結晶構造解析(TR-SFX)など、これまでの時間分解研究で蓄積されてきた知見を統合し、膜タンパク質が織りなす複雑な分子機構を、反応中間体の構造から原子レベルで理解することを目指します。



Research Collaborators:

高巢(篠田) 晃 (高エネルギー加速器研究機構(KEK)・助教)

登野 健介 (高輝度光科学研究センター(JASRI)・主席研究員)

藤原 孝彰 (東北大・助教)

田口 真彦 (東北大・助教)

小島 摩利子 (東北大・助教)

城地 保昌 (JASRI・主席研究員(室長))

大和田 成起 (JASRI・主幹研究員)

姜 正敏 (理化学研究所・研究員)

中根 崇智 (大阪大・特任准教授)

長谷川 和也 (JASRI・主幹研究員)

山田 悠介 (東北大学・准教授)

B02 改変タンパク質が生成する新機能の時分割分光計測

研究代表者:

久保 稔 (兵庫県立大学・教授)

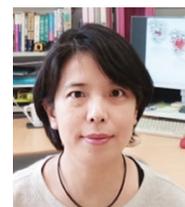
私たちのグループは、赤外(IR)、ラマン、円二色性(CD)分光やX線小角散乱(SAXS)などの生物物理学的手法を用いて、酵素活性部位における化学反応から、天然変性タンパク質の構造アンサンブル変化まで、さまざまなスケールのタンパク質ダイナミクスを解析します。



研究分担者:

水野 操 (京都大学・准教授)

私たちのグループでは、時間分解共鳴ラマン分光法を用いて、生理条件下におけるタンパク質の構造ダイナミクスを観測します。機能的に重要な部位のダイナミクスを他の実験やシミュレーションの結果と併せて包括的に理解することで、特に光駆動タンパク質の反応機構を解明します。



研究協力者:

長尾 聡 (高輝度光科学研究センター・テニュアトラック研究員)

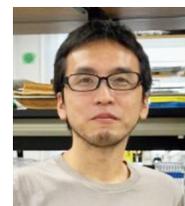
大友 章裕 (京都大学・助教)

B03 クライオ電子顕微鏡による膜輸送タンパク質の動的構造解析と機能制御

研究代表者:

西澤 知宏 (横浜市立大学・教授)

私たちは膜輸送体を主な標的として、クライオ電子顕微鏡によって、その動的な挙動を明らかにしようとしています。さらに、構造情報をもとに、薬剤あるいはタンパク質デザインによって、輸送体の機能を制御することを目指しています。



研究分担者:

李 勇燦 (横浜市立大学・助教)

膜輸送体の多くは複合体を形成して機能することが知られています。本領域では、これらを標的として合理的設計や改変を行い、クライオ電子顕微鏡を用いて解析することで、その構造ダイナミクスを理解することを目指します。



C班:生成創出

C01 デザイナーリガンドで制御可能な受容体の創成および生成的デザイン

研究代表者:

清中 茂樹 (名古屋大学・教授)

私達は、デザイナー分子によって選択的に活性化できる人工受容体の開発に焦点を当てています。このような人工受容体を用いた研究手法は、一般にケモジェネティクスと呼ばれ、生体内の特定のシグナル伝達を、時間的・空間的に高い精度で操作できる強力なアプローチとして注目されています。従来のケモジェネティクスでは、既存の受容体を経験的に改変する手法が主流でしたが、私たちの目標は、受容体構造と理論に基づいた「生成的デザイン」によって人工受容体を設計することです。すなわち、受容体-リガンド相互作用の分子機構を深く理解した上で、望ましい応答特性をもつ人工受容体を合理的に創出することを目指しています。



研究分担者:

浅田 秀基 (京都大学・特定准教授)

私は、膜タンパク質、特にGタンパク質共役型受容体(GPCR)の構造解析を通じて、創薬に資する分子機能の理解と応用を目指した研究に取り組んでいます。GPCRは生理機能の調節において中心的な役割を果たし、多くの医薬品の標的ともなっています。高分解能構造情報に基づく構造起点創薬 (Structure-Based Drug Design) を推進することで、有望な候補化合物の同定・最適化を目指します。本領域では、構造情報に基づく機能予測だけでなく、新規機能を創出する“生成的デザイン”の実現を目的としています。これにより、既存の自然界に存在するGPCRの枠を超え、より効果的かつ選択性の高い人工タンパク質の設計を可能にする基盤技術の確立を目指しています。



研究協力者:

堂浦 智裕 (名古屋大学・講師)

C02 概日リズム創薬に向けたCRYの構造多型性の解明と分子デザインによる機能制御

研究代表者:

廣田 毅 (名古屋大学・特任准教授)

私たちは様々な疾患に関連する概日時計タンパク質CRYに対する新規化合物を発見しました。これら独自の化合物と動的構造解析、分子シミュレーション、および生成的デザインを組み合わせることで、CRYの構造多型性を解明し、概日リズム創薬に向けた機能制御を実現します。



研究分担者:

天池 一真 (理化学研究所・研究員)

私たちは生物活性分子の設計と合成に焦点を当てています。本研究では、高い生物活性を有する概日時計調節分子を解析するとともに、メカニズム解明のための分子の設計と合成を行います。



C03 Development of near-infrared fluorescent biosensors through generative design and directed evolution

研究代表者:

Robert E. Campbell (東京大学・教授)

My research involves the use of protein engineering, directed evolution, and chemical biology for the development of genetically encoded tools for fluorescence imaging and illumination-dependent control of cells and tissues. Our current focus is on developing far-red and near-infrared fluorescent biosensors for imaging of neural activity and metabolism.



研究分担者:

寺井 琢也 (東京大学・准教授)

私は、有機合成分子と生体高分子との相乗効果を活用した機能性分子ツールの創成に興味をもって研究を行っています。本研究では、タンパク質の設計と改変に基づく近赤外化学遺伝学蛍光センサーの開発を目指します。



C04 ロドプシンの機能発現メカニズムの統合的理解と機能向上

研究代表者:

井上 圭一 (東京大学・准教授)

微生物ロドプシンは光で様々なイオンを輸送する光受容膜タンパク質であり、オプトジェネティクスにおける中心的なツールの一つです。私達は実験および計算科学的アプローチによって、これまでにない新規機能性を有するロドプシンの創成を目指します。



研究分担者:

藤本 和宏 (名古屋大学・准教授)

私の研究テーマは、生体分子が光を受けて生じる「励起状態」のふるまいです。理論と計算機シミュレーションを駆使し、電子移動・励起エネルギー移動、分子の状態が切り替わる過程などを対象に、実験だけでは捉えにくいメカニズムを可視化し、理解を深めることを目指しています。



研究協力者:

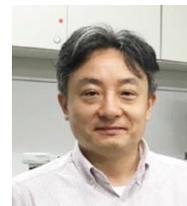
永田 崇 (東京大学・助教)

C05 有用酵素の動的触媒反応の制御・分子デザインと分子動画解析

研究代表者:

伏信 進矢 (東京大学・教授)

私たちは、産業およびヒトの健康に有益な酵素を中心として、さまざまな糖質活性酵素(CAZymes)および関連酵素の研究を行ってきました。分子動画法解析をはじめとする先端的手法を活用し、これら有用酵素が示す複雑な反応機構の解明を目指しています。



研究分担者:

石渡 明弘 (理化学研究所・専任研究員)

私の研究は、有用酵素の動的触媒反応を分子動画として解析するためのプローブについて、構造および反応機構に基づく分子設計と合成に焦点を当てています。合成プローブは、それぞれ固有の反応機構に対応する形で、特に糖質関連酵素を対象として設計・調製することが可能です。



公募班の紹介

A班:理論

A01 AlphaFoldと分子シミュレーションの統合による分子モーターの構造変化制御

研究代表者:

岡崎 圭一 (分子科学研究所・准教授)

我々の研究目標は、モータータンパク質の構造変化を制御することである。構造予測AIであるAlphaFoldと分子動力学シミュレーションを組み合わせることで、異なる構造状態の相対的安定性を変化させ、構造変化に伴うエネルギー障壁を低下させる変異を予測する。さらに、その知見を基に、モータータンパク質を標的とした阻害分子の設計を目指す。

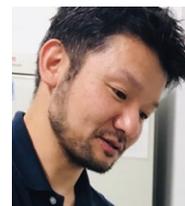


A02 大規模解析に基づく脂質結合タンパク質の合理的デザイン

研究代表者:

西村 多喜 (大阪大学・教授)

天然のタンパク質には、ホスファチジルイノシトールリン脂質など特定の脂質分子種に特異的に結合できる脂質結合ドメインが存在する。ところが、こうした脂質分子に対する結合特異性がどのような分子機構によって生み出されているのかは、十分には理解されていない。本研究では、私たちが最近開発したハイスループットなタンパク質-脂質相互作用解析系であるCLiBアッセイを用いて、結合特異性を規定する脂質結合ドメインの共通した特徴を明らかにすることを目的とする。さらに、多様な生物種に由来する脂質結合ドメインを解析することで、生物が進化の過程でどのように特定の脂質結合能を獲得してきたのかを解明することを目指す。



A02 タンパク質機能解析と改変に資する蛋白質・化合物複合体の立体構造予測法の構築

研究代表者:

石谷 隆一郎 (東京科学大学・教授)

近年、タンパク質の三次元構造予測は飛躍的な進展を遂げているが、複合体構造の高精度予測や動的挙動の理解といった課題が残されている。本研究では、深層学習を活用してこれらの課題に取り組み、AlphaFold3などの最先端モデルを拡張することで、基質結合に伴う構造変化や結合過程の動態を捉え、タンパク質分子機能の理解と改変のための基盤技術を確認する。まず、我々はAlphaFold3の拡散モデルに拘束条件を導入する手法を開発している。立体化学的拘束によりタンパク質-リガンド複合体のキラリティエラーを排除し、原子団間の距離拘束により指定された反応座標に沿った構造変化やリガンドの結合・解離経路を効率的にサンプリングできることを示した。分子動力学シミュレーションとの統合により、実験的熱力学データの再現にも成功している。これらの成果は多様な化合物と組み合わせ可能なタンパク質分子機能改変技術の基盤として機能することが期待される。



A03 De novo膜融合タンパク質の計算機デザイン

研究代表者:

曾宮 正晴 (大阪大学・准教授)

これまでの研究で、細胞膜同士を融合させる膜融合タンパク質を計算機でデザインし、それらの人工タンパク質が実際に機能をもっていることを実証しました。本研究では、構造的に新規かつ多様な膜融合タンパク質を、AIモデルを用いて生成デザインし、さらにその機能や構造を実験的に解析することで、人工膜融合タンパク質の構造・配列空間を飛躍的に拡張することを目指します。



A03 シーソータンパク質:立体構造変換が可能な人工タンパク質の制御機構と拡張

研究代表者:

田口 英樹 (東京科学大学・教授)

一つのアミノ酸配列から複数の立体構造を取りうるタンパク質が天然で知られるようになってきたが、そのようなタンパク質のデザインや制御は容易ではない。最近私たちは、異なる機能をもつ2種類のタンパク質の末端を重複させることで、構造や機能のスイッチが可能な融合タンパク質を開発し、「シーソータンパク質 (Seesaw Protein: SSP)」と名付けた。本研究では、SSPの構造変換の条件や分子機構を詳細に調べるとともに、新規のSSPの探索も試みる。



A03 相分離する人工タンパク質の設計

研究代表者:

鎌形 清人 (岐阜大学・准教授)

タンパク質は液-液相分離を利用し集合体を形成して機能している。高密度のタンパク質液滴は高効率な化学反応などを可能にするが、同時に疾患を引き起こす不溶性凝集体を形成するリスクがある。私達は、(1)単一分子蛍光顕微鏡や光ピンセット顕微鏡によるタンパク質の液-液相分離の解明、(2)ペプチドバインダー技術による相分離現象の制御、(3)相分離型ミニタンパク質の設計を目指している。



A03 光化学系II酸素発生中心を創る

研究代表者:

庄司 光男 (筑波大学・教授)

私の研究の最終目標は、光化学系II酸素発生中心(PSII-OEC)を小型タンパク質で構築することです。その活性中心にはMn₄CaO₅が保持されており、水分解反応を実現できれば理想的です。この目標の達成に向けて、活性中心アミノ酸の配位環境を探索する新しい理論方法を開発し、目標とする活性中心に近いタンパク質の探索を進めています。本研究は非常に挑戦的であり、一つの課題を解決すると新たな課題が生じます。理論研究のみでは解決できない部分も多いので、学術変革領域の会議において研究状況や課題を報告し、議論を通じて一歩ずつ前進していきたいと考えております。多くのご助言をいただけますと幸いです。



B班:計測

B01 生体分子の柔構造が可能とするアロステリーを探索するアプローチ法の開拓

研究代表者:

谷中 冴子 (東京科学大学・准教授)

私たちは、生体分子が本来もつ柔軟で多様な構造運動に着目し、その中に潜むアロステリー機構を原子レベルで解明することを目指しています。特に、抗体は抗原認識 (Fab) からエフェクター機能発動 (Fc) へと情報が伝達される代表的なアロステリック分子であり、その内部には、従来の構造解析では捉えきれなかった“隠れた経路”が存在することが分かってきました。

本研究では、NMR、HDX-MS、Cryo-EM、HS-AFMといった先端計測手法と、分子動力学 (MD) を中心とする計算科学を統合し、抗体をモデル系として柔構造に支えられたアロステリックネットワークを体系的に探索します。これにより、生体分子がどのように遠隔的な機能部位を連動させ、新たな作用部位を創出するのか、その普遍的なデザイン原理解明を目指します。



B01 時分割構造解析による光合成初期電荷分離反応の機能解明

研究代表者:

菅 倫寛 (岡山大学・教授)

光合成における光エネルギーの利用と変換は、光化学系II (Photosystem II) に存在する特殊なクロロフィル二量体である P680 が光を吸収し、フェムト秒スケールで電荷分離を誘起する光化学反応によって開始される。その後、ピコ秒スケールで電子移動が進行し、マイクロ秒からミリ秒のスケールで水素イオンの移動や水分子の酸化が進行する。これらの超高速な構造ダイナミクスを解明するため、本研究ではマイクロ結晶を用いたポンプ-プローブ実験と X線自由電子レーザー (XFEL) を組み合わせて時間分解構造解析を行う。



B01 クライオ電子顕微鏡を用いた時分割構造解析実験系の構築

研究代表者:

小林 和弘 (東京大学・特任研究員)

タンパク質は20種類のアミノ酸から成り、適切に折り畳まれることで機能を発揮する。加えて、タンパク質が示す構造ダイナミクスは機能を規定する重要な要因である。したがって、生命システムを構成する多様なタンパク質の働きを理解し、合理的に活用するためには、フェムト秒からミリ秒に至る時間スケールで生じる構造変化を可視化することが必要である。近年、X線自由電子レーザー (XFEL) を用いた結晶構造解析技術の進展により、フェムト秒からマイクロ秒領域におけるタンパク質の超高速運動が観測可能となった。また、クライオ電子顕微鏡 (cryo-EM) を用いた単粒子構造解析技術の発展によって、秒スケールの構造変化を解析する手法も成熟している。その一方で、ミリ秒領域を時間分解して捉える手法は依然として十分に確立されておらず、この時間スケールにおけるダイナミクスの捕捉は困難である。

本プロジェクトは、タンパク質におけるミリ秒スケールの構造変化を解析する実験手法の確立を目的とする。得られる知見はミリ秒領域に特化した解析基盤を提供するだけでなく、XFEL結晶構造解析や従来のcryo-EM単粒子解析と統合することで、タンパク質機能に関わる広い時間スケールを連続的にカバーする時間分解構造解析の枠組みを拡張するものである。



B02 NMR静電ポテンシャル測定に基づく天然変性タンパク質の機能的デザイン

研究代表者:

外山 侑樹 (東京大学・特任助教)

私は溶液NMR法を活用することで、生体高分子の運動性の観点から、その機能を理解する研究に従事しています。本研究課題では、天然変性タンパク質の静電的特性を理解するための実験的・および理論的な基盤を構築することで、新たな機能を拡張するタンパク質デザインを目指します。



B02 新規超高速多次元分光による光応答性タンパク質の不均一性と反応初期過程の統合的理解

研究代表者:

倉持 光 (大阪大学・教授)

研究内容: 私たちは、最先端の光学技術に基づく独自の超高速レーザー分光法を開発・応用し、凝縮相における化学反応ダイナミクスの解明に取り組んでいます。本領域では、新たに開発するコヒーレント多次元分光法を用いて、光応答性タンパク質における初期反応ダイナミクスを包括的に理解することを目指します。



B02 抗体デザインのためのモデル学習を加速する次世代計測プラットフォームの構築

研究代表者:

元根 啓佑 (大阪大学・助教)

抗体は、基礎研究および応用研究の両面で広く利用されている。生成AI、de novoタンパク質デザイン、大規模DNA合成における技術革新により、大規模な抗体配列ライブラリを容易に生成できるようになったものの、ハイスループットに抗体の結合特性を評価できる手法はなく、抗体の有効利用を加速させる上でボトルネックになっている。本研究では、抗体の相互作用カイネティクスをハイスループットに評価できる手法を開発する。



B03 流れストレスセンサータンパク質の開発

研究代表者:

森本 大智 (京都大学・助教)

本研究では、これまで直接観測が困難であった生体内物理パラメータである「流れストレス」を定量できるセンサータンパク質の開発を目指す。レオロジー核磁気共鳴法と分子動力学シミュレーションを統合した合理的タンパク質デザインにより、生体内における流れストレスを蛍光法で定量できるセンサータンパク質を創製する。



C班: 生成創出

C02 人工知能とインシリコ解析を用いた新規のシナプス結合タンパク質と蛍光プローブの開発

研究代表者:

山形 敦史 (理化学研究所・上級研究員)

私は、主にクライオ電子顕微鏡を用いた構造生物学を専門とします。私達は、最近シナプス小胞膜タンパク質SV2Aの構造解析に成功しました。SV2Aは、ほぼすべてのタイプの神経細胞に高発現していることから、これを標的とすることでシナプスを効率的に標識できると考えられます。本課題では、SV2Aを標的とする新規バインダータンパク質および蛍光化合物の開発を目指します。特にバインダータンパク質については、生成AIを用いたタンパク質デザインとセルフリー合成を組み合わせによる迅速な発現および機能スクリーニングの開発を行います。



C02 動的な反応場制御機構のコントロールを可能にする液-液相分離制御ペプチドの創出

研究代表者:

池之上 達哉 (大阪大学・特任研究員)

自然界で一般的な相分離・相転移は生体にも深く関わり、生命現象全体に大きな影響を及ぼしている。タンパク質の液-液相分離(LLPS)は細胞内で関連タンパク質群が濃縮された液滴を形成し、様々な機能を果たす重要な現象として注目を集めている。人工分子によってこれらの相分離システムをハックできれば、反応場制御機構のコントロールというアプローチで、タンパク質機能のポテンシャルを解放できると考えられる。本研究では、指向性進化法による人工ペプチド開発によって、標的的特異的なタンパク質相分離の制御技術を開拓するとともに、人工オルガネラの創生を目指す。



C03 生成的デザインによる食欲関連ホルモン可視化センサーの創生

研究代表者:

稲生 大輔 (大阪大学・特任講師)

蛍光センサーは、生体内の様々な生理活性分子動態をリアルタイムに可視化できるツールとして、今日の生命科学研究において広く活用されています。しかしながら、現状では蛍光センサーにより検出可能な生理活性分子種はまだまだ限定されています。そこで本研究では、生成的タンパク質デザインを駆使し、様々な細胞外生理活性分子に対する蛍光センサー開発を実現する戦略を開拓することを目指します。



C03 タンパク質機能拡張プローブによる生体分子フォールディング・修飾状態の可視化

研究代表者:

堀 雄一郎 (九州大学・教授)

我々は、生細胞内における生体分子ダイナミクスを可視化するため、化学原理に基づいて、タンパク質/合成分子ハイブリッドプローブの開発を行っている。プローブ開発には、PYPタグとよぶタグタンパク質を基盤とした独自のタンパク質標識技術を応用している。本プロジェクトでは、プローブの開発原理の確立に加え、これらのプローブを用いて、タンパク質のフォールディングや、DNA/RNAの化学修飾など多様な生体分子の構造状態を可視化し、関連する生命現象の解明を目指す。



C03 新規一分子ディスプレイプラットフォームを用いた酸化酵素の進化学

研究代表者:

ダムナニョヴィッチ ヤスミナ (名古屋大学・准教授)

本研究グループは、酵素をはじめとする有用タンパク質の迅速、簡便、かつ低コストな進化を可能とする in vitro 高スループットスクリーニング基盤として、SMART (Single Molecule Assay on Ribonucleic acid by Translated product) と呼ばれる手法の開発に取り組んでいる。SMART は、mRNA ディスプレイ、酵素活性に基づくセレクションによる活性をもつ酵素ディスプレイの標識、次世代シーケンシング、およびバイオインフォマティクス解析を組み合わせた手法であり、特別な装置や細胞培養を必要とせず、一人の研究者が数日以内に目的変異体を選抜することを可能とする。我々は、酸化酵素の進化を目的とした SMART プラットフォームを確立し、基質特異性および安定性の向上を目指した酸化酵素の進化に応用している。さらに、SMART の適用範囲を他の酵素やタンパク質へと拡張する研究にも取り組んでいる。



C05 バイオコハク酸生産の律速酵素を活性化する人工抗体デザイン

研究代表者:

松村 浩由 (立命館大学・教授)

本研究は、「人工抗体がバイオコハク酸生産の律速酵素ホスホエノールピルビン酸カルボキシラーゼ (PEPC) を活性化する」という先行研究を足がかりとして、人工抗体の親和性向上やタンデム抗体化を実施することで、PEPC を常時活性化させることを目的とする。通常、コハク酸生産の律速酵素 PEPC が細胞内で機能すると、自身の阻害エフェクターのアスパラギン酸が細胞内に蓄積し、それが PEPC をフィードバック阻害する。人工抗体を用いてこの阻害を抑制することができれば、PEPC を常時活性化し、大腸菌におけるバイオコハク酸生産能力の強化が期待される。



C05 タンパク質結晶設計による新機能

研究代表者:

上野 隆史 (東京科学大学・教授)

本研究では、タンパク質集合体を足場とした機能発現に向け、新しいタンパク質結晶プラットフォームの構築を目指す。結晶内に形成されるナノ空間内部にヒスチジンクラスターを合理設計することで、金属を用いないペルオキシダーゼ様触媒活性を創出する。さらに、細胞内結晶化を活用して変異体ライブラリの構築と迅速スクリーニングを実施し、高活性体の探索と設計指針の抽出を行う。得られた結晶については XFEL 計測により反応過程の動的構造解析へ展開し、機能発現機構の解明と次世代設計へ接続する。本基盤により、タンパク質結晶を合成生物学・材料科学に資する「プログラム可能な固体材料」として再定義し、その応用可能性を拓く。



C05 金属酵素活性中心におけるゆらぎ制御法の創出

研究代表者:

藤枝 伸宇 (大阪公立大学・教授)

我々のグループでは立体選択的反応を触媒する非ヘム型人工金属酵素の創製に取り組んでいる。本プロジェクトでは、タンパク質酵素中の金属中心にフラクショナル (fluxional) な挙動を導入し、その動的特性を精密に制御することを目的とする。特に、金属中心のダイナミクスを調節することで、触媒効率の向上に加え、基質結合および生成物放出の促進を目指す。



イベント情報

- | | | |
|----------------|--|---|
| 2024年6月13日 | 第24回日本蛋白質科学会年会においてワークショップ「タンパク質機能拡張のための分子設計—挑戦と展望—」を開催
世話人：林 重彦、南後 恵理子 | |
| 2024年12月13日 | 蛋白研セミナーにおいて「リボソーム・翻訳システムをハックする（セミナーシリーズ：自然界の蛋白質の再設計）」を開催
世話人：古賀信康ら | |
| 2025年3月26日 | 第105回日本化学会春季年会において中長期テーマシンポジウム「次世代分子システム化学のフロンティア—協奏的機能発現の素過程的理解」を開催
世話人：林 重彦 |  |
| 2025年4月29日～30日 | 国際ワークショップ「PROTEIN SCIENCE AND ENGINEERING IN THE NEW ERA(新しい時代のタンパク質科学とタンパク質工学)」を、台湾中央研究院、科学技術振興機構さがけと共催
世話人：林 重彦ら | |
| 2025年6月18日 | 第25回日本蛋白質科学会においてワークショップ「タンパク質機能の理解と拡張 ～生成的デザインに向けて～」を開催
世話人：寺井 琢也、水野 操 |  |
| 2025年9月24日 | 第63回日本生物物理学会年会においてシンポジウム「タンパク質の量子—古典プロセス研究と生成的デザインによる新規機能性タンパク質開発」を開催
世話人：井上 圭一、久保 稔 |  |
| 2025年11月3～5日 | 第98回日本生化学会においてワークショップ「生体分子構造情報から生物学へ」を開催
世話人：西澤知宏、古賀信康 | |
| 2025年12月19～20日 | 環太平洋国際化学会議2025(Pacificchem 2025)においてシンポジウム「Atomistic Understanding and Design of Enzyme Catalysis Through the Lens of Protein Dynamics」を開催
世話人：林 重彦、南後 恵理子ら | |

近日開催予定の

ワークショップ

2026年6月18日

第26回日本蛋白質科学会においてワークショップ「AIと先端計測が拓くタンパク質科学の新展開：構造・動態・デザイン」を開催予定
 世話人：石谷 隆一郎、福田 昌弘

領域の活動

領域会議

2024年5月29日 京都市・キャンパスプラザ京都にてキックオフ会議を開催



2024年12月16日～17日 淡路市・兵庫県立淡路夢舞台国際会議場にて第2回領域会議を開催



2025年6月17日 姫路市・アクリエ姫路にて第3回領域会議を開催



2025年12月8日～9日 淡路市・兵庫県立淡路夢舞台国際会議場にて第4回領域会議を開催

近日開催予定の会議

2026年4月21日～22日

京都市・京都大学理学研究科セミナーハウスにて第5回領域会議を開催予定

2026年11月16日～17日

名古屋大学 野依記念学術交流館にて第1回国際シンポジウム「タンパク質機能のポテンシャルを解放する生成的デザイン学・第6回領域会議」開催予定

第1回オンラインセミナー

2025年1月22日

寺井 琢也(東京大学)「ケミジェネティック蛍光バイオセンサー — 生成的設計に向けて —」
 宮下 治(理化学研究所)「MDシミュレーションと実験データの融合利用による生体分子動的構造解析」

第2回オンラインセミナー

2025年5月21日

山形 敦史(理化学研究所)「膜輸送体の構造解析: 実用的応用への洞察」
 福田 昌弘(東京大学)「光受容体および化学受容体のクライオ電子顕微鏡構造解析」

第3回オンラインセミナー

2025年10月14日

森本 大智(京都大学)「流れストレスセンサータンパク質の開発」
 曾宮 正晴(大阪大学)「機能性膜融合タンパク質の計算設計と実験的特性評価」

第1回若手研究者セミナー

**2025年
12月8日～9日**

第1回若手研究者セミナーは兵庫県立淡路夢舞台国際会議場(兵庫)にて開催されました。
 Duy Phuoc Tran(東京科学大)
 小島 摩利子(東北大学)
 八塚 研治(名古屋大学)

第1回若手研究者オンラインセミナー

2025年11月19日

寺山 慧(横浜市立大学)「生成AIとシミュレーションの統合による有機分子設計」
 大貫 隼(分子科学研究所)「AlphaFoldによるタンパク質構造の拡張サンプリングと分子動力学シミュレーションとの統合」

第2回若手研究者オンラインセミナー

2025年1月14日

曾我 恭平(名古屋大学)「新規化学プローブによる中枢神経系におけるAMPA受容体のスナップショットイメージング」
 森田 能次(大阪公立大学)「化学修飾による人工非ヘム金属酵素におけるチオピリジン結合ミラーイメージ銅中心の構築」

第3回若手研究者オンラインセミナー

2026年2月18日

小林 和弘(東京大学)「GPCRがGタンパク質を認識し活性化する際の動的な構造基盤」
 藤原 孝彰(東北大学)「立体反転型エンドβ-1,4-グルカナーゼの触媒過程に見られる構造アンサンブル」

総括班より

学術調査官

三代 憲司(金沢大学・准教授)
鶴岡 典子(東北大学・助教)

領域評価者

原田 慶恵(大阪大学・特任教授)
岩田 想(京都大学・教授)
水野 秀昭(ルーヴェン・カトリック大学・教授)
高橋 聡(東北大学・教授)

総括班の役割

総務・会計 林 重彦
渉外(シンポジウム共同世話人) 久保 稔、伏信 進矢
広報(ニューズレター) 清中 茂樹、井上 圭一
共同研究支援(オンラインセミナー) 南後 恵理子、西澤 知宏
国際情報発信・国際活動連携 Florence Tama、古賀 信康、廣田 毅、Robert E. Campbell

領域事務局

〒606-8502
京都府京都市左京区北白川追分町
京都大学大学院理学研究科化学専攻理論化学研究室
E-mail: p-func_admin@theoc.kuchem.kyoto-u.ac.jp