

研究区分	教員特別研究推進（地域振興）
------	----------------

研 究 テーマ	生成系 AI を活用したタンパク質高次構造の創出				
研究組織	代 表 者	所属・職名	食品栄養科学部・准教授	氏名	伊藤 創平
	研究協力者	所属・職名	食品栄養科学部・助教	氏名	藤浪 大輔
		所属・職名	九州大学 医学研究院・教授	氏名	池ノ内 順一
		所属・職名		氏名	
	発 表 者	所属・職名	食品栄養科学部・准教授	氏名	伊藤 創平

講演題目
生成系 AI を活用したタンパク質高次構造の創出
研究の目的、成果及び今後の展望
本研究の目的は、推論的 AI 技術と配列解析を融合させ、タンパク質の四次構造を合理的に再構築、もしくは新規に創出し、これまでにないタンパク質機能制御法を提案することである。申請者はこれまでに、祖先型タンパク質設計による耐熱性高次複合体の創出や、配列改変による安定性・活性の向上など、タンパク質機能の高度化を達成してきた。本研究ではこれらの成果を基盤とし、AI 構造予測や生成系 AI による分子設計技術を導入することで、単なる三次構造の最適化にとどまらず、タンパク質間相互作用を介した四次構造の制御・創出へとタンパク質工学を拡張することを目指した。 α スペクトリンの SH3 ドメイン（spcSH3）は、アミロイド研究におけるモデルタンパク質として広く知られている。spcSH3 の L33V、V58A、A11G 変異体は、WT と比較して遷移状態の構造が Unfold 状態もしくは Non-native 状態に近く、アミロイドを形成しやすい性質を示す。本年度は、BoltzGen を用い、Fold 状態を安定化することを目的とした Binder の設計を行い、結合能の評価を行った。しかし、昨年度に BindCraft を用いて得られた結果と同様に、spcSH3 へ明確に結合する Binder を見いだすことはできなかった。この結果から、生成 AI を用いた Binder 設計において、現状では標的タンパク質が β 構造を主とする場合、設計精度がかなり低い可能性が示唆され、設計方針の再検討が必要であると考えられた。また、AI 予測構造を基盤とした脂質プローブ設計については、スフィンゴミエリンへの結合能が認められたものの、既知の脂質プローブに対する明確な優位性は、現時点では見いだせていない。 今後は、標的タンパク質の予測構造や動的性質を再検討するとともに、設計に用いるプログラムや評価指標を変更し、β 構造タンパク質に対する Binder 設計の精度向上を図る。また、脂質プローブについても、結合特異性および既存プローブとの差別化を明確にするため、さらなる構造設計と機能評価を進める。