

2025 年 7 月 24 日

自然界の構造体はどこまで再設計できるか？

—人工タンパク質設計で細胞骨格様構造を創出—

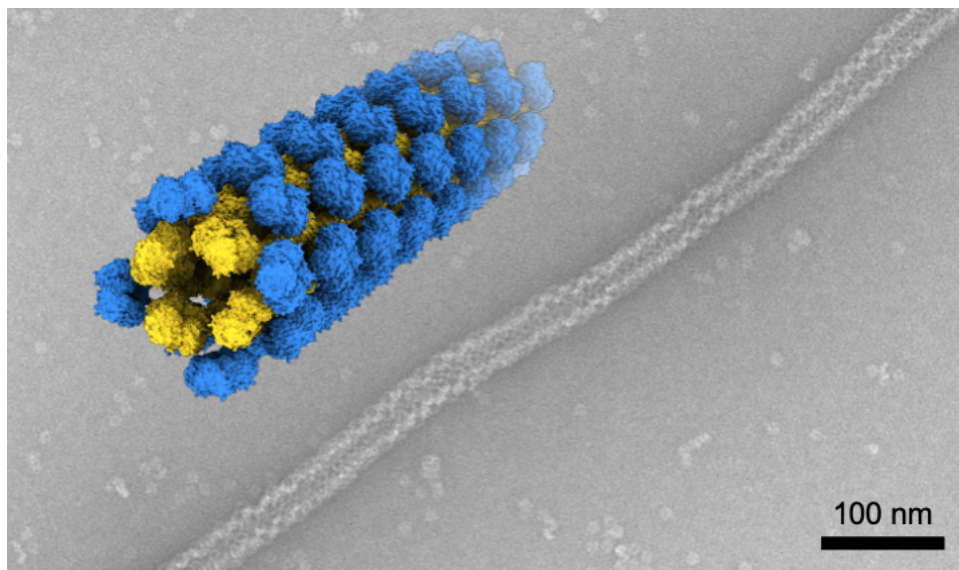
概要

細胞の形や動きは、アクチン¹やチューブリン²などのタンパク質が織りなす繊維状の「細胞骨格³」によって支えられています。細胞骨格は、細胞内外の環境に応じて集合や分解を繰り返す柔軟な構造体であり、その動的な性質は生命現象の根幹をなしています。こうした複雑で変化に富んだタンパク質集合体のしくみを理解するために、タンパク質を自在に設計し、動的な構造を人工的に再現するという新たなアプローチが注目されています。

京都大学アイセムス（高等研究院 物質—細胞統合システム拠点：WPI-iCeMS）野地真広特定研究員と鈴木雄太特定助教（JST さきがけ研究者）を中心とする研究グループは、異なる 2 種類の人工タンパク質を組み合わせることで、温度や塩濃度などの環境変化に応じて可逆的に構造が変化する「チューブ状タンパク質集合体」の設計と構築に成功しました。さらに、細胞骨格タンパク質アクチンに由来するアミノ酸配列（D-loop⁴）を移植することで、アクチン繊維と類似したらせん構造を人工的に誘導することにも成功しました。

本研究は、京都大学 医生物学研究所 杉田征彦准教授および理化学研究所 宮崎牧人チームディレクターらとの連携のもとで実施されました。この成果は、自然界に近い構造の再現と、動的に変化する人工構造の制御を同時に実現したものであり、今後は生命のしくみの解明に加え、バイオマテリアルへの応用が期待されます。

本研究成果は、2025 年 7 月 22 日に、英国の国際学術誌「*Nature Communications*」にオンライン掲載されました。



2 種類の異なる人工タンパク質（黄色と青色）から構築されるチューブ構造のモデルと、本研究で実際に構築されたチューブ構造の電子顕微鏡画像。スケールバーは電子顕微鏡画像に対応。（撮影・作成：野地真広）

1. 背景

タンパク質は、アミノ酸が数珠のようにつながった鎖が折りたたまれて立体的な形になり、酵素として働いたり、体をつくる材料になったりすることで、私たちの生命活動を支える大切な役割を果たしています。近年、コンピューターを活用してアミノ酸配列から立体構造を予測する技術や、それを応用してタンパク質の形や性質を人工的に設計する「人工タンパク質設計技術⁵」が急速に発展しており、2024年にはこの分野にノーベル化学賞が授与されました。こうした技術により、人工タンパク質を自由に組み合わせて高次な構造（集合体）をつくる取り組みが注目されています。周囲の環境に応じて形が変化するような「動的な集合体」の人工的再現は、これまで達成された例がほとんどなく、未踏の領域とされてきました。

一方、自然界では、複数の異なるタンパク質が精密に組み合わさることで、柔らかく変化に富んだ構造が形成され、多様な生命機能を支えています。例えば、細胞の形づくりや移動、分裂を支える「細胞骨格」は、アクチンやチューブリンなどのタンパク質からなる繊維状の構造体であり、細長い繊維やチューブ状の構造体⁶として、周囲の環境に応じて集合・分解しながら細胞の働きを柔軟に調節しています。このような構造がどのように生まれ、働いているのかを理解することは、生命のしくみを解き明かすうえで大きな手がかりになります。

こうした動的な多成分集合体を人工的に再現・制御することはこれまで困難でしたが、その実現は生命のしくみの解明と応用の両面において大きな意義を持ちます。そこで私たちは、自然界の構造に学びながら、チューブ状の高次集合体を人工的にデザインし、構造の形成と動的制御の両立を目指して本プロジェクトを立ち上げました。この試みは、生命の本質を探るとともに、環境応答性を備えた新しい機能性材料の創出にもつながると期待されています。

2. 研究手法・成果

本研究では、2種類の人工タンパク質を用いて、温度や塩濃度などの環境変化に応じて可逆的に構造が変化するチューブ状の高次集合体の設計と構築を行いました。異なるパーツが規則正しく結合し、チューブ状の構造を形成するよう、連結部位を四隅に持つ正方形の人工タンパク質を設計しました（図1）。さらに、自然界のタンパク質であるアクチンが持つらせん構造形成に関与するとされる D-loop 配列に着目し、それを人工タンパク質に移植することで、アクチン繊維と類似したらせん状構造の誘導にも成功しました（図2）。

実験では、設計した2種類の人工タンパク質を発現・精製したのち混合して会合させ、負染色法⁷およびクライオ電子顕微鏡法⁸を用いた観察と構造解析を行いました。これにより、チューブ構造およびらせん状の構造の形成を視覚的に確認し、構造モデルを作成しました。さらに、全反射顕微鏡法⁹を用いてチューブ構造の変形過程を観察することで、その機械的特性を評価しました。これらの多様な顕微鏡法を組み合わせることで、チューブ構造の動的挙動と安定性を明らかにしました。

この成果により、2種類の人工タンパク質の組み合わせによる動的かつ柔軟なチューブ構造の人工設計が可能であることが示され、自然界の構造に近い高次集合体を自在にデザインできる新たな手法として、今後の構造生物学・合成生物学分野に大きな意義を持つことが期待されます。

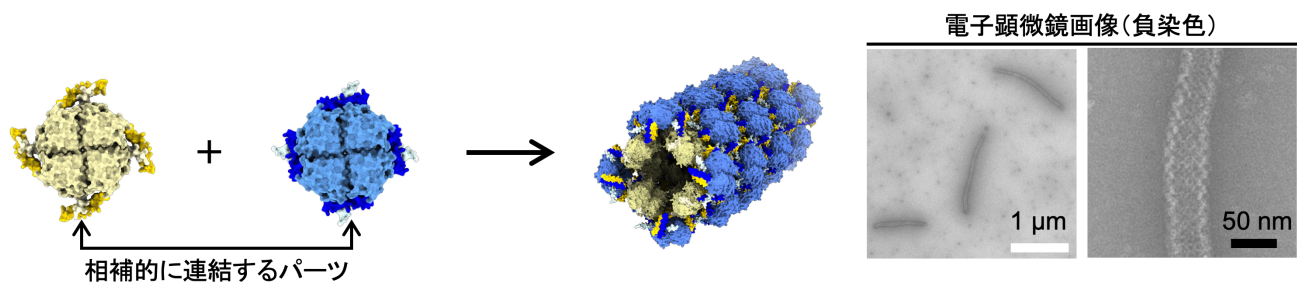


図1 異なる2種類的人工タンパク質が会合することでチューブ構造を形成するスキーム（左）と、負染色法によって実際に観察された格子状のチューブ構造（右）。スケールバーは画像によって異なります： $1\mu\text{m}$ （マイクロメートル）および50nm（ナノメートル）。

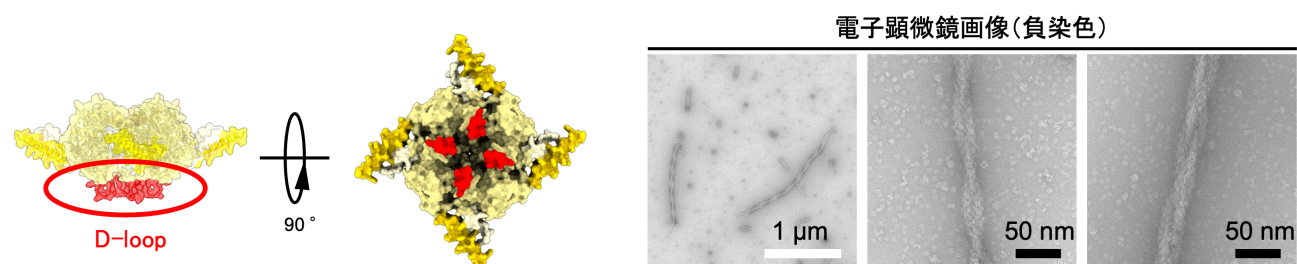


図2 自然界のタンパク質「アクチン」が持つD-loopを人工タンパク質（黄色）へ移植したモデル図（左）と、負染色法によって実際に観察されたらせん状にねじれたチューブ構造（右）。スケールバーは画像によって異なります： $1\mu\text{m}$ および50nm。

3. 波及効果、今後の予定

本研究は、自然界に見られるような動的で柔軟なチューブ状タンパク質集合体を、人工的に設計・構築できることを初めて実証したものであり、構造生物学やタンパク質工学に新たな可能性を拓く成果です。特に、アクチン由来の配列を活用することで、らせん構造の導入にも成功し、自然界のしくみに近い構造制御が可能であることを示しました。

今後は、より自然界に近い複雑な機能を持つ構造体を人工的に「つくる」新しいアプローチへと発展させることで、生命のしくみを構造のレベルから理解するための強力な手がかりとなることが期待されます。さらに、設計したチューブ構造に酵素や薬剤、機能性分子を導入することで、刺激応答型の新しいバイオマテリアルやバイオセンシング技術としての応用展開も視野に入ります。そのためには、構造の安定性や制御性を高め、より複雑な機能の実装を目指した改良が今後の課題となります。

4. 研究プロジェクトについて

本研究は理化学研究所との共同研究であり、科学技術振興機構（JST）戦略的創造研究推進事業 さきがけ（JPMJPR22A7、JPMJPR20ED）、日本学術振興会 科学研究費助成事業（19H02832、19K22253、21H05116、21H05117、20K22628、21J00530、22KJ1644）、武田科学振興財団、伊藤忠兵衛基金の支援を受けて実施されました。

<用語解説>

1. **アクチン**：細胞骨格を構成する代表的なタンパク質のひとつ。アクチン同士が結合することで、細胞内で繊維状の構造をつくる。アクチン繊維は2本の繊維が互いによじれた特徴的ならせん構造を持ち、細胞の形の維持や運動、分裂などに重要な役割を果たしている。
2. **チューブリン**：アクチン同様、細胞骨格を構成する代表的なタンパク質のひとつ。 α -チューブリンと β -チューブリンが対になって集合し、円筒状の構造「微小管」を形成する。微小管はアクチン繊維と同様に、細胞内での物質輸送や、細胞分裂時の染色体の移動などに関わる重要な構造体である。
3. **細胞骨格**：細胞の形や動きを支える骨組みのような構造で、アクチンやチューブリンなどのタンパク質が集まってできた繊維が織りなす機能的な構造体。細胞内外の状態に合わせて柔軟に変形することで、細胞内での物質輸送、細胞の運動や分裂に必要な動力の発生、形状維持など、様々な働きをする。
4. **D-loop**：アクチン繊維が持つらせん構造の形成に重要とされるループ構造を形成するアミノ酸配列。今回の研究ではこの配列を人工タンパク質に導入することで、らせん状の構造を再現した。
5. **人工タンパク質設計技術**：目的の構造や機能を持つタンパク質を人工的に設計する技術。最近ではAIやシミュレーションを活用した設計も進んでおり、分子レベルでのものづくりを可能にする次世代のバイオテクノロジーとされる。この分野の発展は国際的にも高く評価されており、2024年には「タンパク質設計と立体構造予測」に関する研究に対してノーベル化学賞が授与された。
6. **チューブ状の構造体**：ストローのような中空の管の形をした立体構造。自然界では細胞骨格タンパク質チューブリンの繊維（微小管）や、ウイルスの外殻などに見られ、効率的な輸送や機械的強度の確保に関わる。
7. **負染色法**：タンパク質やウイルスなどの周囲を重金属を含む染色剤で染めて、その微細構造を電子顕微鏡で観察する手法。試料を簡便に可視化できるため、構造解析の初期スクリーニングに広く用いられる。
8. **クライオ電子顕微鏡法**：試料を急速凍結し、生理的な状態で観察する電子顕微法。タンパク質などの生体分子の立体構造を高解像度で解析する際に用いられる。
9. **全反射顕微鏡法**：光の全反射の性質を利用した特殊な蛍光顕微鏡の観察手法。試料を乗せたカバーガラスの表面近くのごく薄い範囲内（厚さ200 nm程度）の分子のみが発する蛍光を捉えることができる。タンパク質の集合過程やその集合体の構造変化を一般の蛍光顕微鏡法よりも高空間分解能で観察することができる。

<研究者のコメント>

「自然界の構造は美しく、機能的で、そしてとても複雑です。今回の成果は、そうした自然の巧妙さに少しでも近づけたような手応えがあり、形にすることができ、大きな前進を実感しています。今後は、より多様な機能を持つ集合体を設計し、生命のしくみの理解や医療・材料分野への応用につなげていきたいと考えています。」
(鈴木雄太)

<論文タイトルと著者>

タイトル：Protein design of two-component tubular assemblies similar to cytoskeletons

(細胞骨格のような2成分チューブ状集合体のタンパク質設計)

著者：Masahiro Noji, Yukihiro Sugita, Yosuke Yamazaki, Makito Miyazaki, and Yuta Suzuki

掲載誌：Nature Communications DOI：10.1038/s41467-025-62076-3

