

2023 年度
創発的研究支援事業 年次報告書

研究担当者	藤田 大士
研究機関名	国立大学法人 京都大学
所属部署名	高等研究院 物質-細胞統合システム拠点 (iCeMS)
役職名	主任研究者・准教授
研究課題名	分子スーツ装着による生体分子の機能強化と動態制御
研究実施期間	2023 年 4 月 1 日～2024 年 3 月 31 日

研究成果の概要

本年度は、当初計画に掲げたとおり、長期目標達成に向けた基盤固めとして、ケージ分子設計方法とケージ効果の定量記述に関する理論整備に重点的に取り組んだ。

その結果、特に「ケージ効果の定量記述」において、当初の計画を上回る重要な成果を達成することができた。従来、タンパク質間相互作用に関する議論は、主に化学反応速度論に立脚した定性的なものが主流であった。しかし今回、我々は、確率論的なアプローチを導入することで、ケージ内における分子の拡散や局所濃度効果を定量的に記述可能な新しい理論フレームワークを構築することに成功した。

この成果は、タンパク質間相互作用の理解を深めるという基礎科学的な意義に加え、創薬スクリーニング等の応用研究においても、従来にない全く新しいアプローチを可能にする革新的な成果と言える。例えば、本理論フレームワークを用いることで、標的タンパク質に対する薬剤候補化合物の結合親和性を、ケージ内での局所濃度効果を考慮に入れて、より正確に評価することが可能となる。これは、例えば従来のスクリーニング手法では難しかった、弱いタンパク質複合体の相互作用を安定化する薬剤候補化合物を発見する可能性を広げる可能性を秘めている。

また、「ケージ分子の設計方法」においても、研究は計画通りに進展している。これまでに、グラフ理論を応用した独自の設計指針に基づき、様々な構造を持つケージ分子の設計と合成に成功した。合成したケージ分子は、いずれも X 線結晶構造解析によりその構造を確認しており、理論の妥当性が実験的に証明された。

次年度以降は、これらの理論整備で得られた成果を基盤とし、ケージ化タンパク質の制御や分析など、より具体的な応用技術開発へと研究を展開していく予定である。