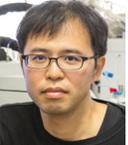


【学術変革領域研究 (B)】

タンパク質の誕生と大規模な多様化 (プロテイン・ビッグバン)

	研究代表者	理化学研究所・生命機能科学研究センター・チームリーダー	
		田上 俊輔 (たがみ しゅんすけ)	研究者番号: 40586939
研究課題 情報	課題番号: 24B305	研究期間: 2024年度~2026年度	
	キーワード: 生命の起源、構造生物学、合成生物学、進化生物学		

なぜこの研究を行おうと思ったのか (研究の背景・目的)

● 研究の全体像

我々の住む地球は生命に満ちた惑星である。では、この宇宙には我々の他にも生命が存在するのだろうか？ それとも我々は孤独な存在なのだろうか？ 人類が現在の技術で十分な観測を行えるのは宇宙のほんの片隅でしかなく、このような疑問への答えは出されていない。本研究領域では、生命誕生の鍵となる条件のひとつ、『タンパク質の誕生と大規模な多様化 (プロテイン・ビッグバン)』についての研究を推し進めることで、この宇宙での生命誕生可能性を議論する。

タンパク質は20種類のアミノ酸が鎖のようにつながったポリマーで、それぞれのタンパク質はそれぞれのアミノ酸配列にしたがって、固有の形状に折りたたまる。そして、それぞれのタンパク質が固有の構造を持つことによって様々な機能を実現している。実際に我々の生体反応のほとんどを實現しているのは多種多様なタンパク質である。

だが、どのようにして地球上で機能するタンパク質が誕生したのかについては未だに多くの謎が残されている。タンパク質が持ちうるアミノ酸配列の数は膨大で、例えば100アミノ酸の比較的小さなタンパク質でも 20^{100} という途方もない数の配列が存在しうる。これは宇宙の全ての原子数 (10^{80} と見積もられている) を遥かに超える数字である。しかし、このような莫大な配列のほとんどは機能を持つタンパク質にはならないと考えられている。そうすると、初期地球上で最初のタンパク質が誕生し、現在の生命が持つ多様かつ複雑なタンパク質に進化してきたことはほとんど奇跡にも思える。すると、やはり地球は奇跡の星で、我々は宇宙で孤独だということになるのだろうか？

本研究領域では、1) 太古地球上でのタンパク質誕生・多様化過程を再現し、2) 現在進行系で起きている新規タンパク質誕生イベントを解析する。様々なタンパク質はその構造的特徴によってフォールドに分類され、多くの同じフォールドを持つタンパク質が共通の祖先から共通の祖先から進化してきたと推測されているが、全く新しいフォールドがどのように生まれるのかについてはほとんど研究が進んでいない。そこで本領域では特に『新規フォールド誕生メカニズム』に着目した研究を推し進める。これにより、プロテイン・ビッグバンは奇跡なのか？ それとも、実は容易に起こりうるイベントなのかを検証する。さらに、解析した新規タンパク質誕生メカニズムを利用することで、3) 完全に新しい構造・機能をもったタンパク質を効率よく設計し、環境問題などへの応用を目指す。

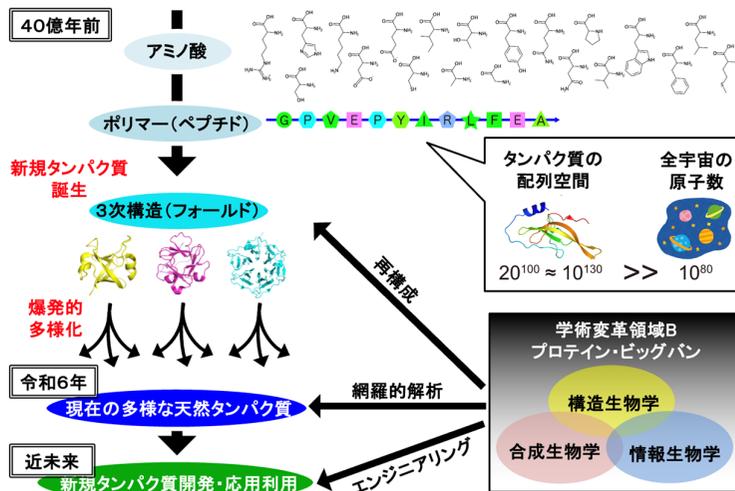


図1 プロテイン・ビッグバンのイメージ図

● 太古の新規タンパク質誕生・進化

太古のタンパク質進化過程を実験的に再現し、単純な配列からの新規フォールド誕生メカニズムを解明する。さらに、単純なタンパク質から巨大タンパク質複合体への進化の道筋を解析する。

● 現在の新規タンパク質誕生・進化

現在地球上に存在する莫大な生物資源の中で、どのような新規タンパク質フォールドが誕生しているかを検証する。

● 将来の新規タンパク質応用

新規フォールドおよび新規機能をもつタンパク質のデザイン・人工進化を行い、将来の応用利用を目指す。

この研究によって何をどこまで明らかにしようとしているのか

● 研究領域の達成目標

・太古の新規タンパク質誕生・進化

我々は既に『進化のミッシングリンクともいべき未知フォールド』を通して、いくつかのフォールドが相互変換することを確認している。このようなフォールド変換が一般的に起こるなら、真に独自のフォールド誕生は少なくすむ。そこで、様々な基本タンパク質フォールドに対して相互変換を試み、そのうちいくつかが独自に誕生したのかを推定する。さらに、タンパク質構造・機能の高度化メカニズムを理解するために、巨大タンパク質複合体の構造進化中間体を作成し、それぞれの機能を解析する。

また、完全に新規のフォールドが短いペプチドの連結によって誕生する過程を再現するために、2次構造ペプチド断片を連結したライブラリーを作成する。また構造安定性や核酸結合能などの機能を有する配列をハイスループットに選別し、詳しい性状・構造解析を行い、構造空間における新規フォールドの誕生を確認する。

・現在の新規タンパク質誕生・進化

膨大な未培養微生物ゲノム・メタゲノムデータから、新規フォールドを取るde novoタンパク質とその機能を推定する。さらに、最新のAIを用いても構造予測が困難な配列について実際に構造解析を行う。

・将来の新規タンパク質応用

様々な新規フォールドに対して、機能を付加するための実験進化を行い、フォールドごとの進化可能性を検証する。このような研究を迅速に進めるために、高速可溶性評価法や高速フォールド評価法の開発開発を行う。

● 研究領域の波及効果

・この宇宙における生命誕生メカニズムの解明

現在の生命では核酸とタンパク質は共依存関係にある。そこで、プロテイン・ビッグバンの次のステップとして、RNAとの共進化を推し進め、多数の分子が協調してはたらくシステムとしての生命の再構成を目指す。このようなシステム研究を行っている研究者とさらなる共同研究を進めることによって、1 から全ての必要要素を作り直すような真の細胞・生命再構成研究が進むことが期待される。さらに、このような研究を発展させることで、地球上の生命とは異なる分子種・側鎖 (非天然アミノ酸、XNA等) を用いた生命システムの再構築 (ゼノバイオロジー) にもつながる。宇宙化学・惑星化学との融合によって、『どのような材料が見つかるか』と『どのような材料が生物の特性を持ちうるか』という両面の研究を結びつける大規模融合研究を進めることにより、この宇宙における生命誕生メカニズムの全体像が明らかになることも期待される。

・人工タンパク質することで、宇宙環境への人類進出やテラフォーミング研究への展開も考える。このような発展研究のため利用による持続的な社会の実現

天然のタンパク質を超える機能をもったタンパク質の設計法は、医療や環境問題などの重要課題を解決するための強力なツールになると考えられる。薬剤としての活性をもつペプチドやタンパク質 (抗体等) の開発は現在盛んに進められているが、さらにそれを発現する細胞を人工的に作成することで、薬剤の継続的なオンサイト合成なども可能になると期待される。このような、未来の医薬品開発に向けて、本領域とドラッグデリバリーシステムや微生物学、医科学の研究者とのさらに広い領域の形成が望まれる。また、工場からの汚染物質を除去する酵素の開発なども期待される。将来的にはそのような酵素を生産する組み換え生物や人工細胞を利用することによって、持続的な汚染物質の除去も可能になると期待される。さらに人工タンパク質で強化した植物などを作成し、バイオリアクターや化学・工学・農学・環境科学分野と連携する大規模な融合領域を開拓する。

ホームページ等

領域代表ホームページ: <https://www.bdr.riken.jp/ja/research/labs/tagami-s/index.html>
学術変革領域ホームページ: 準備中