

2025年8月27日

報道機関 各位

## 生成 AI 活用で設計通りの人工タンパク質の構築に成功 ～構造の形成と分解が制御可能、人工分子機械の開発に道～

### 【本研究のポイント】

- ・生成 AI を使い、複雑な形を持つタンパク質の一部を、狙った向きや角度で正確につなぐ架橋タンパク質構造の設計に成功。
- ・合成ポルフィリン<sup>注 1)</sup>に合わせて設計した人工タンパク質を作り、形や性質を活かした環状の集合体を構築。
- ・環状集合体は、内包する合成ポルフィリンの性質を反映した「金属イオンに応じた環状構造の形成と分解」、「動的な回転運動」を示した。ナノスケールで機能する分子センサーや人工分子機械への応用が期待される。

### 【研究概要】

名古屋大学大学院理学研究科の庄司 長三 教授、稲葉 大晃 博士後期過程学生(研究当時)の研究グループは、細胞生理学研究センター・創薬科学研究科・糖鎖生命コア研究所の大嶋 篤典 教授、理学研究科・自然科学研究機構生命創成探究センター・糖鎖生命コア研究所の内橋 貴之 教授、シンクロトロン光研究センターの小野田 浩宜 助教(研究当時)とともに、生成 AI を活用した人工タンパク質設計に合成ポルフィリン分子設計を組み込むことで金属応答性の環状タンパク質集合体の構築に成功しました。

化学修飾や変異導入などを用いて人工的に自己組織化させる人工タンパク質集合体は、医療や環境など幅広い分野における機能性バイオマテリアルへの応用が期待されています。本研究では、設計性の高いポルフィリン骨格に着目し、合成ポルフィリンと結合できる人工タンパク質足場を生成 AI を活用して設計することで、設計通りの形状を持つ環状タンパク質集合体の構築に成功しました。

得られた環状タンパク質集合体は、合成ポルフィリンの分子設計段階から組み込まれていた機能である金属応答性を示し、金属イオンの有無で集合構造の形成と分解が制御可能であることが分かりました。さらに、合成ポルフィリンに含まれる回転可能な結合に沿って回転運動する動的挙動も観測されました。この性質は合成分子の運動性をタンパク質集合体レベルにまで反映できる可能性を示しており、生体内の分子機械を模倣した人工タンパク質集合体への応用が期待されます。

本研究は生成 AI を活用した人工タンパク質集合体設計に合成分子を組み込む複雑な分子設計を可能とする方法論を提案するものであり、人工タンパク質集合体の機能性バイオマテリアルへの応用を促進する研究成果です。2025年8月23日に Wiley (ワイリー) が発行するナノテクノロジー専門誌「Small」に掲載されました。



## 【研究背景と内容】

天然のタンパク質の中には、複数分子のタンパク質が結合し高次構造体を形成することで初めて機能を発現するものが知られており、多様な機能と密接に関わっています。このタンパク質集合体を模倣し、化学修飾や遺伝子編集を用いることで人工的にタンパク質を集める人工タンパク質集合体が発展を遂げており、機能性バイオマテリアルへの応用が期待されています。近年では、深層学習を用いた生成 AI の進歩によって、狙った構造や機能を持つタンパク質を設計する技術が大きく発展し、より複雑な立体構造の創出が可能になりました。この技術は、2024 年にノーベル化学賞を受賞<sup>注 2)</sup>し、注目を集めています。しかし、天然には存在しない合成分子を組み込んだ人工タンパク質集合体の設計は依然として困難な課題でした。魅力的な分子構造が多数報告されている合成分子を組み込んだ人工タンパク質集合体が設計できれば、その設計性が高まり、合成化学的に機能をデザインできるタンパク質集合体の構築が期待できます。本研究では、剛直かつ設計性の高い骨格を持つ合成ポルフィリンに着目し、合成ポルフィリンを結合可能な人工タンパク質足場を生成 AI を活用して設計することで、設計性の高い人工タンパク質集合体を構築することを目指しました。

当研究室では、合成ポルフィリンと結合できる特殊なタンパク質に金属イオン( $\text{Ni}^{2+}$ )との結合によって 2 量化する合成ポルフィリンを取り込むことで、合成ポルフィリンで架橋されたタンパク質 2 量体を達成していました。このタンパク質 2 量体同士を狙った向きと角度で架橋するタンパク質構造を設計できれば、金属配位を駆動力とする環状タンパク質集合体を構築することができます。この架橋タンパク質構造の設計に生成 AI を活用し、意図した配向でタンパク質同士を連結する手法を開発しました。この手法によって設計した人工タンパク質に合成ポルフィリンを取り込ませたところ、金属イオンの有無に応答して集合体の形成と分解が制御できることが分かりました。また、集合体の詳細構造を観

察すると、一辺の長さが 5 nm の正三角形の穴が開いた環状構造であることが分かり、その構造は当初の設計構造と一致しました。さらに、この環状構造が部分的に開閉し、内部のポルフィリンが結合回転軸を中心にフリップする動的挙動も確認されました。これらの性質は、分子設計段階で付与した合成分子の特徴が、タンパク質集合体のレベルでも忠実に反映されていることを示しています。

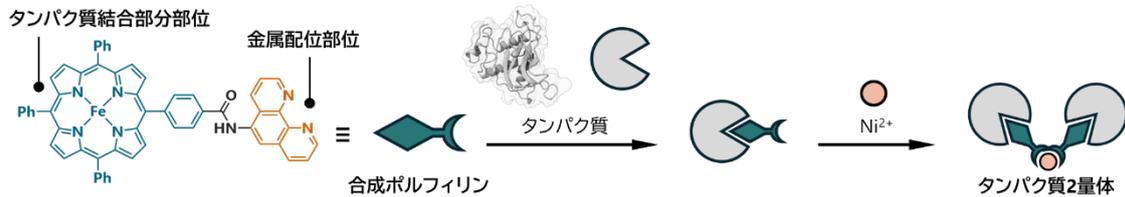


図 1. 先行研究で達成した合成ポルフィリンで架橋したタンパク質 2 量体

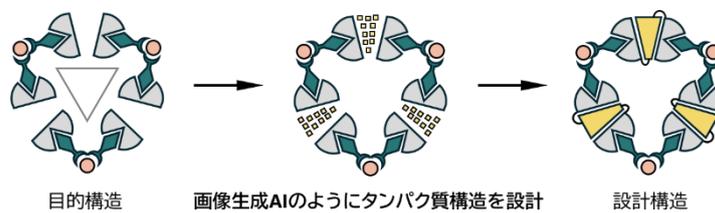


図 2. 生成 AI を活用した環状タンパク質の設計

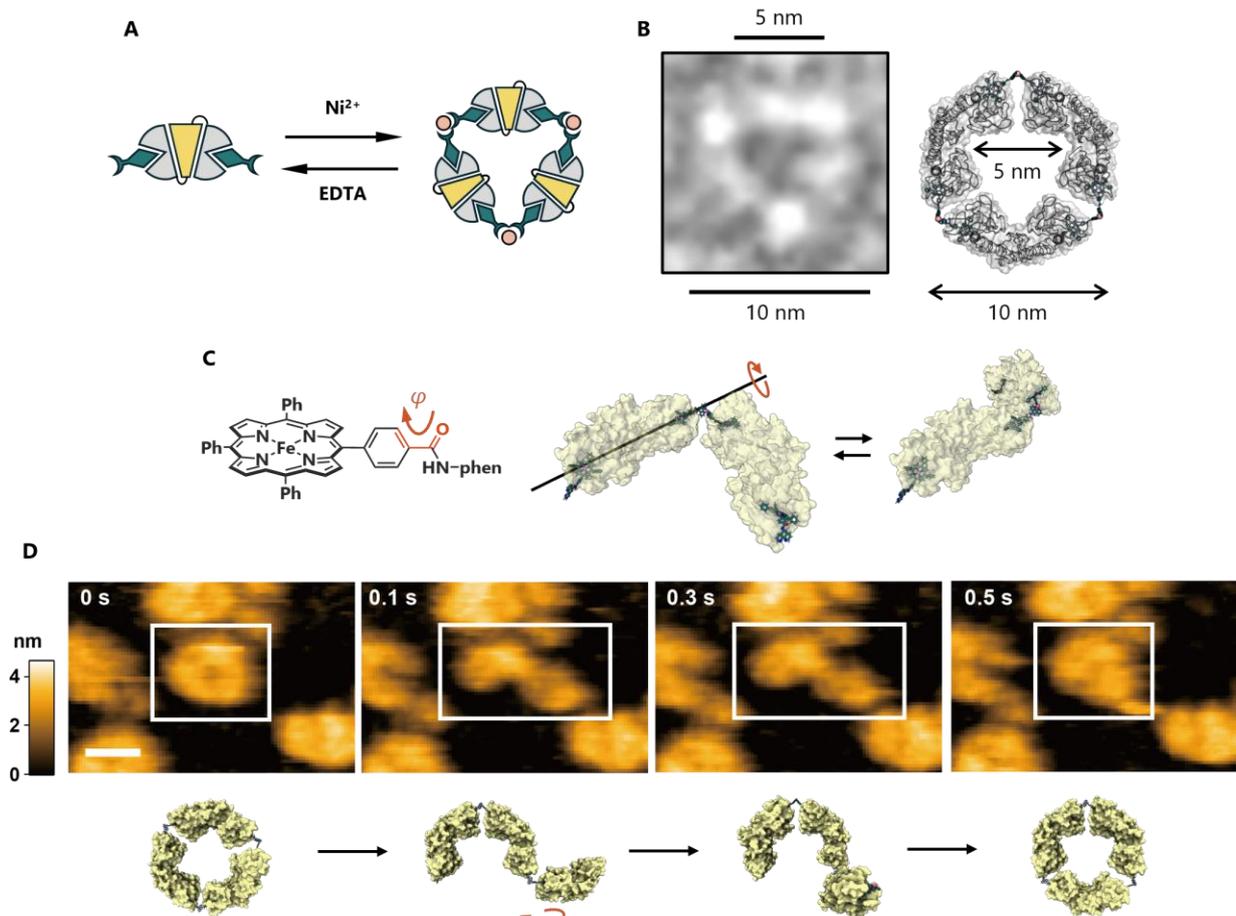


図 3. (A) 金属の有無で構造変化するタンパク質集合体 (B) 環状タンパク質集合体の構造 (C) 合成ポルフィリンの結合の回転に基づく構造変化 (D) 環状タンパク質集合体の回転運動

## 【成果の意義】

本研究は、生成 AI による人工タンパク質設計と合成分子化学を組み合わせ、剛直な分子部品を狙った空間配置で結合させることで、設計通りの集合構造と機能を実現できること示しました。この方法論は、人工タンパク質と合成分子の両輪で精密な分子設計が可能であるという大きな利点があります。得られた環状集合体は、内部に負に帯電した空間を有しており、金属イオン制御による高分子やナノ粒子の包接・放出といった応用が期待されます。さらに、この研究は人工タンパク質集合体を単なる静的構造物にとどめず、分子機械的な機能を持たせる設計指針を提供するものであり、将来的にはナノスケールで作動する人工デバイスや次世代型バイオマテリアルの開発を加速させる可能性を秘めています。

## 【用語説明】

注1)ポルフィリン:

4つのピロール環を持つ環状の有機化合物。生体内でも利用されるヘムにも含まれる分子骨格である。

注2)2024年のノーベル化学賞:

受賞タイトルは「計算によるタンパク質設計と構造予測」。タンパク質設計ツールである Rosetta や、タンパク質構造予測ツールである AlphaFold の開発者が受賞した。

## 【論文情報】

雑誌名: Small

論文タイトル: Integration of Generative Protein Design with Synthetic Porphyrin Assembly: Metal Responsive Cyclic Assembly of a Bi-Porphyrin Acquisition Designer Protein

著者: 稲葉大晃(名古屋大学)、小野田浩宜(名古屋大学)、内橋貴之(名古屋大学)、大嶋篤典(名古屋大学)、荘司長三(名古屋大学)

DOI: [doi.org/10.1002/sml.202505625](https://doi.org/10.1002/sml.202505625)

URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/sml.202505625>



東海国立大学機構は、岐阜大学と名古屋大学を運営する国立大学法人です。  
国際的な競争力向上と地域創生への貢献を両輪とした発展を目指します。

東海国立大学機構 HP <https://www.thers.ac.jp/>

