



平成31年3月26日
岡山大学

60年間支持されてきたタンパク質構造安定性理論の検証への挑戦 ～タンパク質折り畳みの駆動力がタンパク質内直接相互作用に起因すること を示唆～

◆発表のポイント

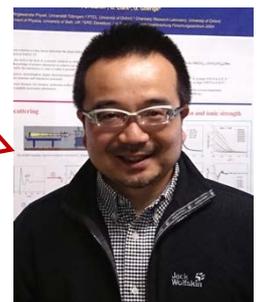
- ・タンパク質の構造安定性メカニズムを解析する新たな理論的計算手法を開発しました。
- ・人工タンパク質 Chignolin に本手法を適用したところ、60年間幅広く支持されてきたタンパク質構造安定性の理論「疎水性相互作用仮説」に関し、見直す必要性が示唆されました。
- ・バイオ医薬品の開発や人工タンパク質の分子設計の指針となる、重要な知見であるといえます。

岡山大学異分野基礎科学研究所の墨智成准教授および甲賀研一郎教授は、タンパク質構造安定性のメカニズムを解析する新たな理論的計算手法を開発し、人工タンパク質 Chignolin に適用しました。それにより、60年間幅広く信じられてきたタンパク質構造安定性の理論「疎水性相互作用仮説」とは異なる結論が、Chignolin に対して導かれました。折り畳みの駆動力は、周りに存在する水を介した「溶媒誘起力」というよりむしろ、「タンパク質内直接相互作用」に起因するという、極めてシンプルな結論です。本研究成果は、3月26日英国時間午前10時（日本時間午後7時）、英国の科学雑誌「*Scientific Reports*」に掲載されました。

疎水性相互作用仮説では、水と油が分離する現象になぞらえ、水が油を嫌うことに起因する「溶媒誘起力」に基づいて、タンパク質の天然構造安定性を説明しています。しかしながら、溶媒誘起力はむしろ、油（疎水性アミノ酸残基）を水中で分散する方向へ働いており、折り畳みの駆動力は、全てのアミノ酸残基間に存在するロンドン分散力¹⁾を含む、タンパク質内直接相互作用であったのです。本研究成果は、これまで信じられてきた定説を見直す必要性を示唆しており、今後、バイオ医薬品の開発や人工タンパク質の分子設計の指針となる、重要な知見であるといえます。

◆研究者からのひとこと

約20年間に渡る液体・溶液の理論的研究の集大成となる、新たな方法論の開発となりました。今回は小さな人工タンパク質への適用でしたが、実験と一致する計算結果が得られた時には、研究を続けてこられて良かったと思いました。一方で、タンパク質科学において根強く支持されてきた疎水性相互作用仮説とは異なる結果でしたので、論文投稿から出版に辿り着くまでの約一年もの間、査読者による厳しい審査が続きました。今後はより大きなタンパク質へ本手法を適用し、「タンパク質内直接相互作用メカニズム」の一般性を幅広く認めてもらえるよう、頑張っていきたいです！



墨智成准教授

PRESS RELEASE

■発表内容

<現状>

近年、分子生物学の多くの教科書には、タンパク質の天然構造安定性の主要因子として、水の並進エントロピーに起因した疎水性残基間に働く、いわゆる「疎水性相互作用」が一般に取り上げられています。一方で、この疎水性相互作用仮説は、熱測定による観測結果と矛盾することや、80年代後半から使われ始めた部位突然変異体導入による結論との不整合性が指摘されていました。それにも関わらず、本仮説の理論的な検証は、ほとんど行われてきませんでした。なぜなら、タンパク質の構造安定性の尺度である「自由エネルギー」の理論的分析が、タンパク質の分子サイズや大きな構造揺らぎに起因した技術的困難によって妨げられていたからです。

<研究成果の内容>

墨准教授および甲賀教授は、タンパク質の構造変化に伴う自由エネルギー変化を定量的に分析して折り畳みの駆動力を導き出すために、新たな理論的計算手法を開発し、人工タンパク質 Chignolin へ適用しました(図 1)。その結果、Chignolin を取り囲む水を介した溶媒誘起力はむしろ、折り畳みとは反対方向への寄与を示しており、タンパク質分子内直接相互作用が Chignolin の折り畳みにおける駆動力であることが、定量的に示されました。この結果は、疎水性相互作用仮説とは矛盾していますが、一般的なタンパク質において観測されている熱測定や部位突然変異体導入による結論との整合性が認められます。これらの事実は、必ずしも「タンパク質内直接相互作用メカニズム」の一般性を保証するものではありませんが、疎水性相互作用仮説を基本に立ち返り見直す必要性を示唆しています。

<社会的な意義>

今回の本研究グループの研究成果は、タンパク質構造安定性の基本的理解を推し進めるのみならず、ソフトマテリアルの柔らかさの物理的起源を明らかにしました。これらの知見は、今後バイオ医薬品の開発や人工タンパク質の分子設計の指針となることが期待されます。

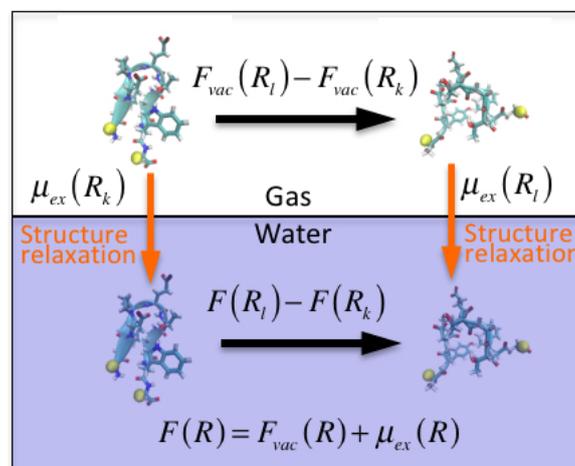


図 1. タンパク質の構造変化に伴う自由エネルギープロファイル $F(R)$ を分析する理論的手法の計算スキーム。 $F(R)$ は、分子内直接相互作用による寄与 $F_{vac}(R)$ および溶媒誘起相互作用 $\mu_{ex}(R)$ へと分解される。



PRESS RELEASE

■論文情報等

論文名： Theoretical analysis on thermodynamic stability of chignolin

掲載誌： *Scientific Reports*

著者： Tomonari Sumi, Kenichiro Koga

DOI： <https://doi.org/10.1038/s41598-019-41518-1>

発表論文はこちらからご確認いただけます。

URL： www.nature.com/articles/s41598-019-41518-1

■研究資金

本研究は、独立行政法人日本学術振興会 (JSPS) 科学研究費補助金 (JP16K05657、JP26287099、JP18KK0151) の助成を受け実施しました。

■補足・用語説明

1) ロンドン分散力

あらゆる物質は原子核と電子により構成されており、電子が他の電子を避けながら原子核の周りを運動することにより生じる電子分布の瞬間的な偏りに起因した「全ての物質間に働く力」を指す。

<お問い合わせ>

岡山大学異分野基礎科学研究所

准教授 墨 智成 (すみ ともなり)

(電話番号) 086-251-7837

(メール) sumi@okayama-u.ac.jp



岡山大学は、国連の「持続可能な開発目標 (SDGs)」を支援しています。