



蛋白質研究奨励会

量子構造生物学研究会

第3回 研究会（講演会）資料

2026年3月2日（月）

13:30～17:00

ミーティングスペースAP日本橋（東京）

**蛋白質研究奨励会・量子構造生物学委員会
第3回研究会（講演会）プログラム**

2026年3月2日（月）

会場：ミーティングスペース AP 日本橋
〒103-0027 東京都中央区日本橋 3-6-2
日本橋フロント 6F

13:30 – 13:40

はじめに

中川敦史・代表（JASRI／大阪大学）

講 演

13:40 – 14:40 （講演 1）

司会：山下恵太郎・会員（東京大学）

人工タンパク質の合理設計への挑戦

東京大学・生産技術研究所
坪山幸太郎

14:40 – 15:00 休 憩

15:00 – 16:00 （講演 2）

司会：吉川雅英・会員（東京大学）

ビジュアルバイオケミストリーによるクロマチンの機能発現機構の解析

東京大学・定量生命科学研究所
胡桃坂仁志

16:00 – 16:05

おわりに

中川敦史・代表（JASRI／大阪大学）

16:05 – 17:00 （研究交流会）

委員・講師間の自由討論

人工タンパク質の合理設計への挑戦

Rational Design of de novo Proteins

東京大学 生産技術研究所

坪山 幸太郎

Kotaro TSUBOYAMA

Institute of Industrial Science, The University of Tokyo

人工タンパク質とは？

私達生物にとって必須の物質であるタンパク質は20種類のアミノ酸からなる多量体で、極めて多様な物質である。例えば、100アミノ酸からなるタンパク質のあり得る種類は、単純計算で20の100乗となり、宇宙全体に存在する分子数を遥かに凌駕する数となっている。一方で、生物はそのなかの限られた種類のタンパク質しか利用しておらず、タンパク質の持つ潜在力をすべて引き出しきれているとは言えない。そこで、医学や工学の分野で有用なタンパク質を人工的に設計することが試みられている。例えば、新型コロナウイルスのスパイクタンパク質に強力に結合し、その感染を強く抑制できる人工タンパク質が設計された。しかし、設計された10万個の人工タンパク質のうち、実際にスパイクタンパク質と相互作用できたものは9個のみとその設計の成功率はわずか0.01%程度である (Cao Science 2020)。このように、人工タンパク質は有望な技術ではあるものの、その設計は現時点では運任せとなってしまう。

人工タンパク質を合理設計するために必要な要素

人工タンパク質設計が運任せとなっている理由は、タンパク質のアミノ酸配列から、その構造や性質、機能を正確に予測することが困難であること

による。タンパク質は極めて多様で、かつ 1 アミノ酸異なるだけでもその性質や機能が大きく変化しうるため、その構造を正確に予測することは困難であったが、Protein Data Bank に登録されている膨大な構造データと深層学習とを組み合わせることで、三次構造を極めて正確に予測可能な AlphaFold (Jumper Nature 2021)が開発された。ここから、大規模なデータと深層学習モデルを組み合わせることにより、高精度な予測モデルを構築できることが見て取れる。一方で、依然として、タンパク質の性質や機能を正確に予測することは困難である。このような状況で、私は「タンパク質の構造安定性」に注目し、その大規模データを取得する手法の確立に従事してきた。

タンパク質の構造安定性の大規模定量技術

ほぼすべてのタンパク質は、構造がほどけた状態や折りたたまれた状態を含む複数の状態を行き来しているが、原則として、折りたたまれた状態でのみ機能的である。したがって、折りたたまれた構造をもつ分子の割合を示す「タンパク質の構造安定性」は、機能的なタンパク質分子の割合を示すため、極めて重要な特徴量である。しかし、現状の構造安定性データの規模と網羅性が不足しているために、タンパク質の構造安定性の全容は明らかでなく、予測も困難である。そこで、本研究では、cDNA display 法、プロテアーゼ、次世代シーケンサーを組み合わせることで、90 万種類までのタンパク質の構造安定性を一度の実験で定量する手法を開発した (Tsuboyama *et al.*, Nature 2023)。本手法により得られる大規模データは、構造安定性の理解と予測に役立つこと、ひいては人工タンパク質の合理設計法開発に結びつくことが期待される。

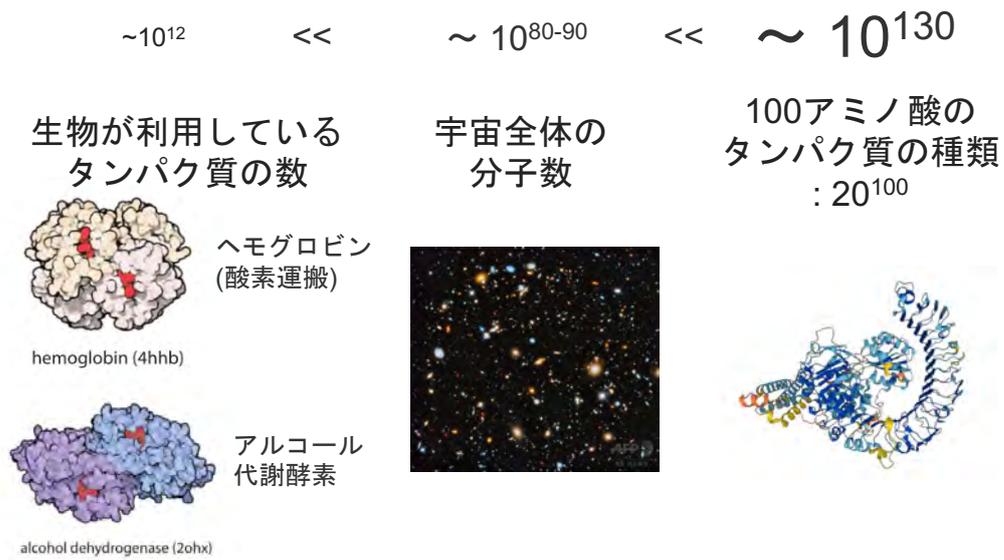


図 1. タンパク質のあり得る種類は極めて膨大で、生物はそのごく一部しか利用できていない。

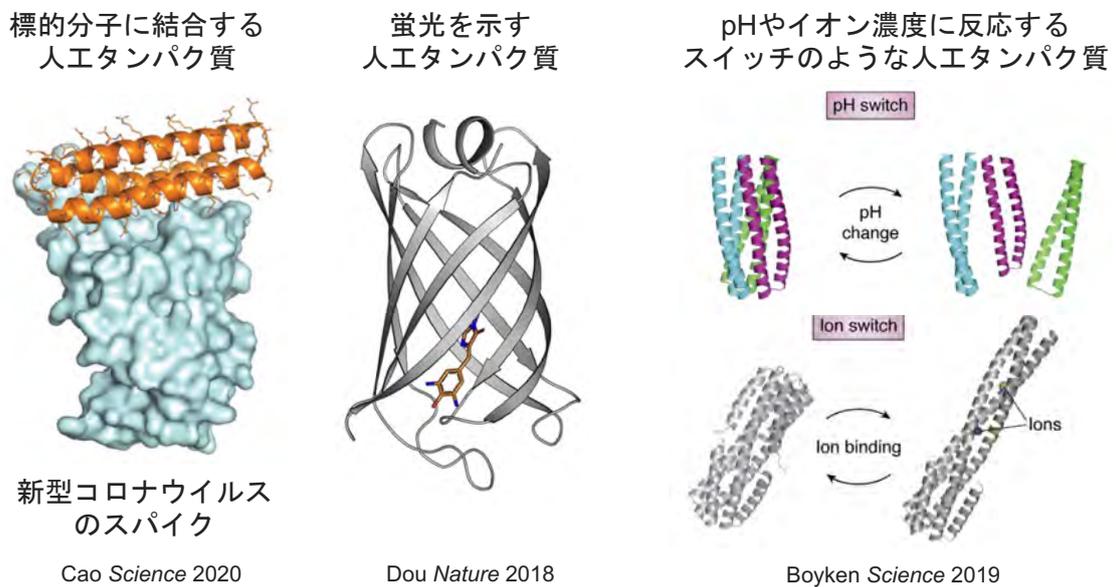


図 2. 人工タンパク質の例: 多様な機能を示す人工タンパク質が設計され始めている。

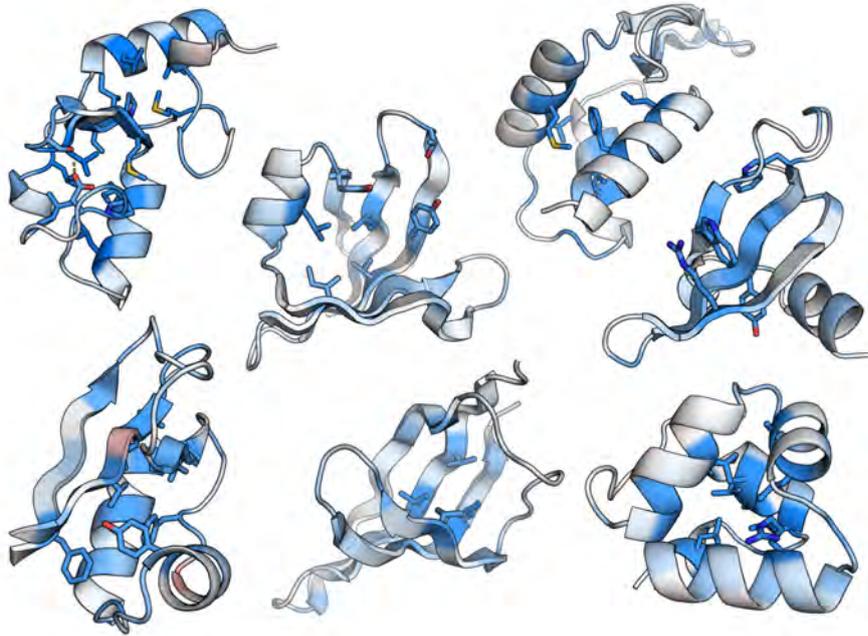


図 3. タンパク質の構造安定性に関する「解剖図」：濃い青のアミノ酸ほど構造安定性にとって重要であることを示す。

-
1. **Kotaro Tsuboyama**, Justas Dauparas, Jonathan Chen, Elodie Laine, Yasser Mohseni Behbahani, Jonathan J Weinstein, Niall M Mangan, Sergey Ovchinnikov, Gabriel J Rocklin*, *Nature*, **620** (7973), 434–444, 2023
 2. Tae-Eun Kim †, **Kotaro Tsuboyama** †, Scott Houlston, Cydney M Martell, Claire M Phoumyvong, Hugh K Haddock, Cheryl H Arrowsmith, Gabriel J Rocklin*, *PNAS*, **119** (41), e2122676119, 2022

ビジュアルバイオケミストリーによるクロマチンの機能発現機構の解析

Dissection of the Molecular Mechanisms of Chromatin Function through Visual Biochemistry

東京大学 定量生命科学研究所

胡桃坂 仁志

Hitoshi KURUMIZAKA

Institute for Quantitative Biosciences, The University of Tokyo

1. はじめに

細胞核は直径数 $\sim 10\ \mu\text{m}$ 程度の極めて小さな空間であるにもかかわらず、その内部には全長約2メートルに達するゲノムDNAが秩序正しく折り畳まれて存在している。この高度な収納を可能にしているのが、ヒストンタンパク質（H2A、H2B、H3、H4）にDNAが巻き付くことで形成されるヌクレオソームを基本単位とするクロマチン構造である（図1）。

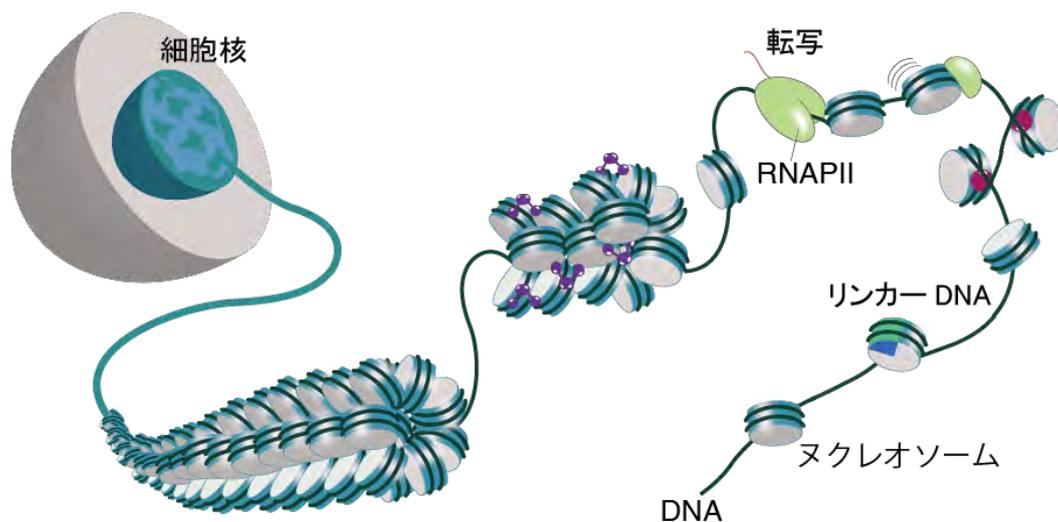


図1. クロマチン構造

クロマチンは単なる物理的なパッケージング機構ではない。むしろ、その立体構造や動的な再編成こそが、遺伝子発現の時空間的制御を担う基盤である。クロマチンの状態変化は、細胞分化や発生過程、さらには器官形成に至るまで、生命現象の根幹に深く関与している。

近年、このようなクロマチンを介した遺伝情報制御は「エピジェネティクス」という概念の中心的枠組みとして位置づけられている。クロマチン構造の変化は、DNA 配列そのものを改変することなく遺伝子活性を調節し、転写、DNA 複製、組換え、修復といったゲノム機能全般の制御に不可欠な役割を果たしているのである。

本講演では、クロマチンの転写機構を中心に、“ビジュアル・バイオケミストリー”に基づいた研究について議論したい。

2. RNA ポリメラーゼ II によるヌクレオソームの転写機構

ヒトをはじめとする真核生物では、遺伝情報を担うゲノム DNA はヒストンタンパク質に巻き付いたヌクレオソームが連続したクロマチン構造を形成し、細胞核内に収納されている。遺伝情報の発現は、このクロマチン上で行われる転写反応によって実現される。すなわち、RNA ポリメラーゼ II (RNAPII) が DNA 鋳型を読み取り、メッセンジャーRNA を合成する過程である。しかし、DNA はヒストンに強固に巻き付いているため、RNAPII がどのようにしてヌクレオソームという障壁を乗り越えながら転写を進行させるのかは、長らく未解明の課題であった。

我々は、試験管内においてヌクレオソームを再構成し、RNAPII による転写反応を生化学的に再現する実験系を構築した [1]。そして、RNAPII はヌクレオソーム上で一時停止を繰り返しながら転写を進行することを見出した。さらに、停止状態にある RNAPII-ヌクレオソーム複合体群を転写反応後に調製し、クライオ電子顕微鏡による単粒子解析を行うことで、その立体構造群を解明した [1, 2]。その結果、RNAPII はヌクレオソーム DNA を段階的にヒストン表面から剥離させつつ転写を進行させることが明らかとなった (図 2)。

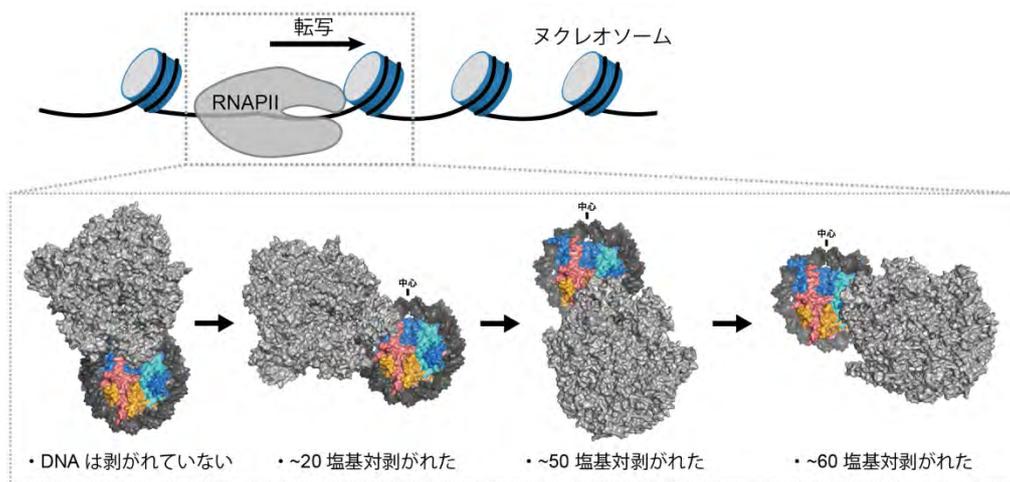


図2. RNA ポリメラーゼ II のヌクレオソーム転写機構。RNA ポリメラーゼ II がヌクレオソームに巻き付いた DNA を段階的に剥がすしながら転写を伸長する様子。

3. RNA ポリメラーゼ II 転写伸長複合体によるヌクレオソームの崩壊と再形成の機構

我々は次に、転写過程においてクロマチン構造が保持される仕組みを解明するという問題にも取り組んだ。転写時には、RNAPII が進行方向に存在するヌクレオソームを崩壊することが想定される。しかし細胞内では、RNAPII による転写後もヌクレオソーム配置やヒストン修飾状態が、その遺伝子座において維持されている。この現象のメカニズムは、長年にわたり未解決の重要課題であった。

従来、RNAPII がヌクレオソーム中心部を通過する際には、ヒストン八量体が完全に解体すると考えられてきた。そこで我々は、RNAPII がヌクレオソーム中央領域を横断する瞬間に着目し、その構造的実態を明らかにすることを試みた。RNAPII に加え、転写伸長因子群およびヒストンシャペロン FACT などを含む再構成系を用い、ヌクレオソーム上の複数の位置で停止させた転写伸長複合体の構造を解析した [3]。FACT は、転写に伴うヒストンの再配置を補助し、クロマチン構造の安定化に寄与する因子である。

クライオ電子顕微鏡解析の結果、巨大な転写伸長複合体がヌクレオソームを通過する一連の過程を段階的に捉えることに成功した。RNAPII が下流側のヌクレオソームの DNA を徐々に引き剥がし、中心部を通過する際にヒストンを DNA

から解離させる。そして解離したヒストンを FACT のシャペロン機能によって上流側へ移動させ、その後 RNAPII 上に存在する DNA 出口付近でヌクレオソームを再構築する様子が明らかになった (図3)。

このことは、RNAPII は前方でヌクレオソーム崩壊した後に直ちに後方で再編成する機構が備わっていることを示した。この仕組みによって、ヒストン修飾やヒストンバリエーションといったエピジェネティック情報をクロマチンに保持したまま、RNAPII による転写が可能となることを明らかにした。

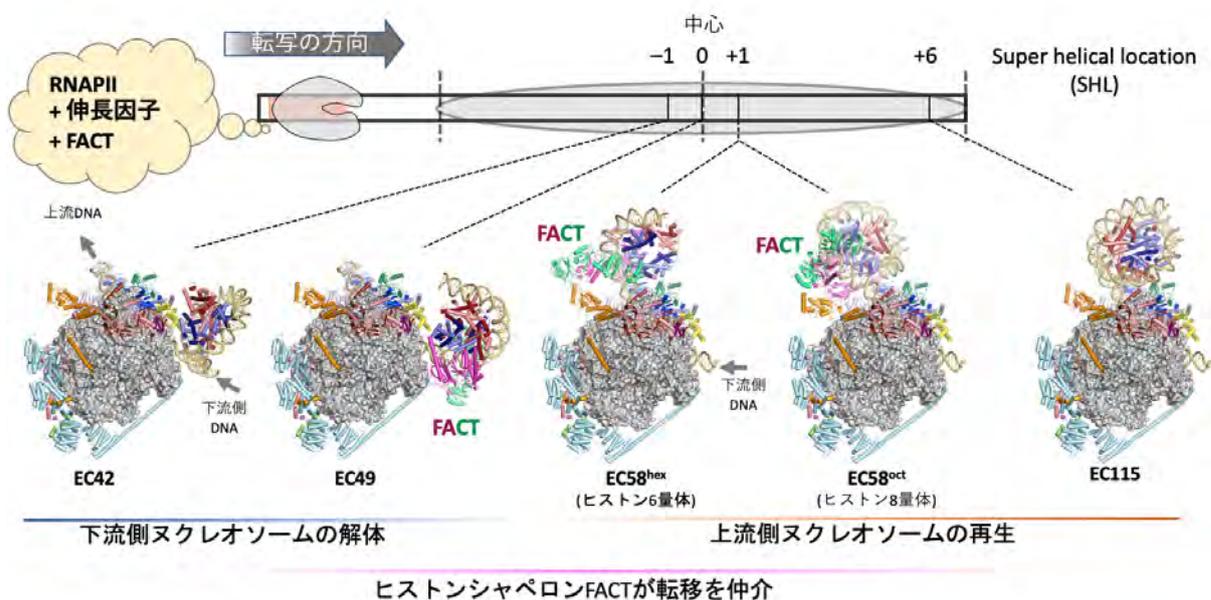


図3. 転写伸長因子群が結合した RNA ポリメラーゼ II とヒストンシャペロン FACT の協調によるヌクレオソームの転写機構。RNA ポリメラーゼ II がヌクレオソームに巻き付いた DNA を段階的に剥がすしながら転写を伸長し、その後、ヒストンと FACT が複合体として上流側に転移し、ヌクレオソームが再編成される。

4. まとめと展望

本研究では、ヌクレオソームを基盤とするクロマチン上で RNAPII がどのように転写を遂行するのか、その分子機構をビジュアル・バイオケミストリーというアプローチにより解明した。再構成ヌクレオソームを用いた生化学的解析およ

びクライオ電子顕微鏡による単粒子構造解析を通じて、RNAPII がヌクレオソーム DNA を段階的に剥離しながら前進すること、さらに転写伸長因子やヒストンシャペロン FACT と協調することで、崩したヌクレオソームを速やかに再構築する仕組みを有することを明らかにした。

これらの成果は、転写が本質的にクロマチン構造を攪乱する反応であるにもかかわらず、細胞内でクロマチン構造、ヒストン修飾、そしてヒストンバリエントといったエピジェネティック情報が維持される分子基盤を提示するものである。すなわち、RNAPII は単なる RNA 合成酵素ではなく、クロマチン動態を精緻に制御する中心的因子として機能していることが示された。

今後は、転写とクロマチン動態の協調機構を、より複雑な染色体環境や生体内条件下で理解することが重要である。特に、ヒストン修飾やヒストンバリエントの存在が RNAPII 通過機構にどのような影響を与えるのか [4, 5]、また細胞分化や疾患状態においてこの機構がどのように変化するかを明らかにする必要がある。さらに、転写と複製・修復といった他のゲノム機能との相互作用を統合的に理解することで、クロマチンを基盤とした遺伝情報制御の全体像がより明確になると期待される [6, 7, 8]。本研究で得られた知見は、エピジェネティクス制御の原理理解に資するとともに、がんや発生異常などクロマチン異常が関与する疾患の分子基盤解明および創薬研究への展開にもつながるものである。

1. Kujirai, T., Ehara, H., Fujino, Y., Shirouzu, M., *Sekine, S., and *Kurumizaka, H. (2018) Structural basis of the nucleosome transition during RNA polymerase II passage. *Science*, **362**, 595-598.
2. Ehara, H., Kujirai, T., Fujino, Y., Shirouzu, M., *Kurumizaka, H., and *Sekine, S. (2019) Structural insight into nucleosome transcription by RNA polymerase II with elongation factors. *Science*, **363**, 744-747.
3. Ehara, H., Kujirai, T., Shirouzu, M., *Kurumizaka, H., and *Sekine, S. (2022) Structural basis of nucleosome disassembly and reassembly by RNAPII elongation complex with FACT. *Science*, **377**, eabp9466 (1169).

4. Oishi, T., Hatazawa, S., Kujirai, T., Kato, J., Kobayashi, Y., Ogasawara, M., Akatsu, M., Ehara, H., Sekine, S., Hayashi, G., Takizawa, Y., and *Kurumizaka, H. (2023) Contributions of histone tail clipping and acetylation in nucleosome transcription by RNA polymerase II. *Nucleic Acids Res.*, **51**, 10364-10374.
5. Akatsu, M., Hirano, R., Kujirai, T., Ogasawara, M., Ehara, H., Sekine S, Takizawa, Y., and *Kurumizaka, H. (2025) Structural basis of RNAPII transcription on the nucleosome containing histone variant H2A.B. *EMBO J.*, **44**, 4065-4087.
6. Osumi, K., Kujirai, T., Ehara, H., Ogasawara, M., Kinoshita, C., Saotome, M., Kagawa, W., Sekine, S., Takizawa, Y., and *Kurumizaka, H. (2023) Structural basis of damaged nucleotide recognition by transcribing RNA polymerase II in the nucleosome. *J. Mol. Biol.*, **435**, 168130.
7. Shioi, T., Hatazawa, S., Oya, E., Hosoya, N., Kobayashi, W., Ogasawara, M., Kobayashi, T., Takizawa, Y., and *Kurumizaka, H. (2024) Cryo-EM structures of RAD51 assembled on nucleosomes containing a DSB site. *Nature*, **628**, 212-220.
8. Matsumoto, S., Takizawa, Y., Ogasawara, M., Hashimoto, K., Negishi, L., Xu, W., Tachibana, H., Yamamoto, J., Iwai, S., Sugasawa, K., and *Kurumizaka, H. (2025) Structural basis of cyclobutane pyrimidine dimer recognition by UV-DDB in the nucleosome. *Nature Commun.*, **16**, 9709.