G1-08 タンパク質間相互作用を阻害する精密高分子医薬の合理的設計

新井宗仁[1,2]（東大院総合文化[1]・東大院理[2]）

配列や構造が厳密に規定された高分子である「精密高分子」は、次世代の創薬モダリティとして注目されている。多くの疾患にはタンパク質同士の結合が関与しており、これらのタンパク質間相互作用を阻害する精密高分子の開発は有効な治療戦略となりうる。したがって、精密高分子医薬の開拓には、標的タンパク質と強く結合し、標的とするタンパク質間相互作用を阻害する分子の設計が重要である。

近年、タンパク質データ科学の発展により、物理学モデルや深層学習モデルを用いたインシリコ創薬が加速しているが、精密高分子の設計を実現するためには、精密高分子と疾患関連タンパク質の複合体構造および結合親和性を高精度かつ迅速に予測できるパイプラインの構築が不可欠である。そこで我々は、精密高分子をタンパク質のリガンドとして捉え、最先端のタンパク質データ科学的手法を用いて標的タンパク質と結合する精密高分子を合理的に設計することで、精密高分子医薬の効率的な創出を目指している。

まず、物理学モデルと深層学習モデルを組み合わせたワークフローを構築し、標的タンパク質に高親和性で結合する小型タンパク質やペプチドの設計を行った。その結果、血圧上昇を抑制可能な新規ペプチドの開発に成功した[1]。さらに、アレルギー関連因子 IL 33 および免疫チェックポイント受容体 PD 1 を標的として、深層学習による構造生成・配列設計・構造予測を統合した設計を行い、これらに結合可能な小型タンパク質を得た。今後は、Design–Build–Test–Learn（DBTL）サイクルを通じて結合親和性の向上を図るとともに、小型化および精密高分子化を進める予定である。また、精密高分子設計への展開に向けて、精密高分子–標的タンパク質複合体の構造モデリングにも取り組んでいる。

さらに、タンパク質と精密高分子との結合予測に資する基盤技術として、タンパク質ダイナミクスを記述する物理学理論（WSME-L モデル[2]）の改良も進めている。本理論は、立体構造を入力として自由エネルギー地形を計算可能であり、B 型肝炎ウイルスに由来する天然変性タンパク質が肝臓の受容体と結合する際の構造変化の予測にも成功している[3]。現在はこの理論を拡張し、タンパク質–リガンド結合過程の自由エネルギー地形を記述可能なモデルの構築も進行中である。

これらの手法を統合することで、精密高分子と疾患関連タンパク質の結合親和性を迅速に予測するパイプラインを構築し、医薬品開発を目指した DBTL サイクルにおける「Design」段階の高度化に貢献することが期待される。

1）M. M. R. Khan, et al. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **2025**, 45, 1226.
2）K. Ooka, M. Arai, *Nat. Commun.* **2023**, 14, 6338.
3）C. Kobayashi, et al. *Nat. Commun.* **2026**, 17, 102.

PROFILE

新井宗仁（東京大学大学院総合文化研究科　教授・東京大学大学院理学系研究科　教授）
①学歴・職歴：東大院理にて博士（理学）、助手。2002 年産総研入所。蛋白質デザイン研究グループ研究員、主任研究員、研究グループ長を経て 2010 年より東大院総合文化准教授、2017 年教授（東大院理教授を兼担）。②専門分野：タンパク質のフォールディングとデザインについての理論的・実験的研究。③Top Reviewer 2010, *Journal of Molecular Biology*, Elsevier ④主な著書：ノーベル賞論文に見る生命科学研究の思考法（共著）、バイオエネルギー再燃（共著）、知のフィールドガイド 生命の根源を見つめる（共著）、揺らぎ・ダイナミクスと生体機能（共著）、物理生化学（共訳）⑤所属学会：日本生物物理学会、日本蛋白質科学会、日本生物工学会、日本農芸化学会、日本生化学会

Copyright(c); 2026, The Chemical Society of Japan