G1-12 繊維状ウイルスの遺伝子改変を利用したデータ駆動機能物性創出

澤田敏樹（科学大生命理工）

繊維状ウイルスの一種である M13 バクテリオファージ（ファージ）は、大腸菌に感染するウイルスであり、望みのペプチドやタンパク質を提示する担体として、ファージディスプレイ法に広く利用されてきた。一方で、ファージは直径約 5 nm、長さ約 1 μm、分子量約 1630 万の極めて細長い巨大分子であり、懸濁液中では濃度に応じて液晶相を形成するリオトロピック液晶性を示す。さらに、遺伝子工学によって表層タンパク質のアミノ酸配列を改変できることから、ファージは単なるペプチド提示担体ではなく、分子レベルで設計可能な機能性高分子材料として捉えることができる。

我々はこれまでに、ファージの自己集合化を利用して、様々なファージ集合体マテリアルを構築できることを見出してきた。近年では、ファージの集合化を緻密に制御することで、熱輸送特性に優れたフィルム材料が得られることを明らかにしている。本研究では、表層アミノ酸配列の異なる遺伝子改変ファージライブラリーを構築し、アミノ酸配列の変化がファージ集合体としての機能物性に与える効果を明らかにするとともに、機械学習を利用したデータ駆動型の機能物性創出を目的とした。

遺伝子改変ファージを集合化して作製したフィルムの熱拡散率を測定したところ、オリジナルの M13 ファージフィルムの熱拡散率である $127 \times 10^{-8}\ m^2\ s^{-1}$ と比較して、改変体によって約 1/10 から 2 倍以上まで大きく変化した。すなわち、ファージ外殻タンパク質表層近傍のごく一部のアミノ酸改変や付加が、ファージ分子間の集合構造、ひいては巨視的な熱物性に大きな影響を与えることが示された。さらに、得られた熱拡散率を訓練データとして、アミノ酸記述子、機械学習アルゴリズム、ハイパーパラメータを最適化し、Leave-One-Out 交差検証によって予測モデルを構築した。高い熱拡散率を示すと予測された 10 種の改変ファージを新たに調製して熱拡散率を測定したところ、いずれも予測通り高い熱拡散率を示した。これにより、ファージ表層アミノ酸配列を入力情報として、集合体材料の熱物性を予測・探索できることが明らかとなった。また、Shapley Additive Explanation を用いることにより、アミノ酸の物理化学的特性の高熱拡散率化への寄与を可視化でき、ファージの遺伝子改変は自己集合構造と機能物性を同時に制御する有効な設計手段であることを示している。

このようなファージの遺伝子改変とライブラリー設計は、材料物性の制御に加えて、分子認識機能の創出にも展開できる。我々は、ファージ提示ペプチドライブラリーを用いたスクリーニングにより、合成高分子や精密オリゴマーの微細な構造差を認識するペプチドの探索にも取り組んでいる。アクリル酸と *N-tert-*ブチルアクリルアミドを各 2 ユニットからなる精密オリゴマーA2T2 を標的としてスクリーニングし、得られたペプチドを化学合成し、表面プラズモン共鳴法により相互作用を解析したところ、A2T2 に対して 10^4–$10^5\ M^{-1}$程度の結合定数を示し、リファレンスである A4 と比較して高い選択性を示した。すなわち、ペプチドは低分子量の精密オリゴマーに対しても、モノマー組成や配列の違いを識別して結合できることが示された。

以上の結果は、M13 ファージが、遺伝子改変によって表層配列を設計できる巨大な棒状生体高分子であると同時に、自己集合、液晶性、分子認識、機能物性を統合的に制御できる材料プラットフォームであることを示している。本研究は、ファージの遺伝子改変ライブラリーと機械学習を組み合わせることで、熱輸送材料をはじめとする機能性集合体の探索を加速するとともに、精密オリゴマー認識ペプチドの創出を通じて、医用応用や分子認識材料への展開可能性を示すものである。

PROFILE

澤田敏樹（東京科学大学生命理工学院　教授）
①2010 年東京工業大学大学院生命理工学研究科生物プロセス専攻博士後期課程修了、博士（工学）を取得。同年東京大学駒場オープンラボラトリー 助教。2012 年より東京工業大学大学院理工学研究科 助教。2021 年東京工業大学物質理工学院准教授（2024 年より東京科学大学）、2026 年より東京科学大学生命理工学院 教授。②専門分野は生体高分子科学 / ペプチド化学・工学 / バイオマテリアル。③2021 年文部科学大臣表彰若手科学者賞など。⑤日本化学会、高分子学会、日本ペプチド学会

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