



2026 年 9 月 15 日

報道関係者各位

慶應義塾大学

**機械学習で設計した人工タンパク質が
筋萎縮性側索硬化症（ALS）関連タンパク質の異常凝集を抑制
ー凝集の原因となる SOD1「単量体」を選択的に捉え、
凝集プロセスを阻止ー**

慶應義塾大学大学院理工学研究科博士課程 1 年の高橋諒全と同大学理工学部化学科の古川良明教授らは、機械学習を利用したタンパク質設計技術により、筋萎縮性側索硬化症（ALS）に関連するタンパク質 SOD1^{*1} の異常凝集を抑える人工タンパク質を開発しました。

ALS は、運動を担う神経細胞が徐々に失われる神経変性疾患で、その原因の一部は SOD1 遺伝子の変異によるものとされています。正常な SOD1 は、2 つの分子が結合した安定な二量体として存在しますが、変異などによって SOD1 が不安定化すると二量体から単量体へと解離しやすくなり、さらにそれらが異常なオリゴマーやアミロイド線維^{*2}へと凝集することが知られています。

本研究では、凝集しやすい単量体 SOD1 を選択的に認識し、正常な二量体 SOD1 には結合しない人工タンパク質を機械学習によって設計しました。X 線結晶構造解析^{*3}により、設計した人工タンパク質が計算機の予測通りに単量体 SOD1 に結合していることを実験的に証明するとともに、試験管内で SOD1 の異常なオリゴマー形成およびアミロイド線維形成を抑制することを明らかにしました。

本成果は、疾患関連タンパク質が異常凝集へ至る過程で現れる特定の構造状態を選択的に標的とする人工タンパク質を設計することで、神経変性疾患の進行を制御できる可能性を示すものです。

1. 本研究のポイント

- ・機械学習を用いた、凝集しやすい「単量体」の SOD1 のみに結合する人工タンパク質を設計
- ・設計した人工タンパク質が、予測通りの立体構造で単量体 SOD1 に結合していることを、結晶構造解析によって実験的に証明
- ・開発した人工タンパク質が、試験管内で SOD1 の異常な凝集を抑制することを実証

2. 研究背景

筋萎縮性側索硬化症（ALS）は、運動を担う神経細胞が徐々に失われ、筋力低下などが進行する神経変性疾患です。ALS の発症にはさまざまな要因が関わっていますが、一部の遺伝性 ALS では、SOD1（Cu/Zn-superoxide dismutase）と呼ばれるタンパク質をコードする遺伝子の変異が原因となることが知られています。

SOD1 は通常、銅イオンと亜鉛イオンが結合し、2 つの SOD1 分子が結合した安定な「二量体」として存在する酵素です。しかし、ALS に関連する SOD1 変異が生じるとタンパク質が不安定になり、二量体が解離して「単量体」になりやすくなります。この異常な単量体 SOD1 はさらに構造を変化させ、複数の分子が集まったオリゴマーや、線維状の凝集体であるアミロイドを形成します。こうした SOD1 の異常凝集は、SOD1 変異によって発症する ALS の特徴の一つです。

従来も、神経変性疾患に関連するタンパク質の凝集を抑える分子を見つけるために、低分子化合物やペプチド、抗体など、数多くの候補から有効なものを探し出す研究が行われてきました。一方で、凝集しやすい特定のタンパク質の状態を狙って結合する分子のみを、最初から狙い通りに分子設計することは非常に困難でした。

近年、機械学習の急速な発展により、目的の立体構造を持つタンパク質や、特定の標的タンパク質に結合するタンパク質をコンピューター上で新たに設計する「*de novo* タンパク質設計^{*4}」が可能になりつつあります。そこで本研究では、凝集しやすい単量体 SOD1 を選択的に認識する人工タンパク質を設計することで、その後に進行する異常凝集の抑制を目指しました。

3. 研究内容・成果

本研究ではまず、機械学習を利用したタンパク質設計技術を用いて、単量体 SOD1 の表面に結合する人工タンパク質をコンピューター上で多数設計しました。その中から有望な候補を実際に作製して調べたところ、単量体 SOD1 には結合する一方、通常の変性体 SOD1 には結合しない人工タンパク質を得ることに成功しました。さらに構造設計の最適化を進め、単量体 SOD1 により強く結合する人工タンパク質「#313-604」を開発しました。

次に、#313-604 が狙い通りの形で SOD1 に結合しているかを確かめるため、X 線結晶構造解析によって両者が結合した状態の立体構造を調べました。その結果、実際の結合構造はコンピューターによる予測構造と高精度で一致していました。また、結合に関わるアミノ酸を置換すると SOD1 への結合が弱くなったことから、設計通りの相互作用によって両者が結合していることが証明されました。

さらに、#313-604 が SOD1 の凝集を抑えられるかを試験管内で検証しました。単量体化しやすい SOD1 は、時間の経過に伴いオリゴマーやアミロイドを形成しますが、#313-604 を加えることで、これらの異常な凝集が抑制されました。一方、SOD1 に結合できない人工タンパク質では凝集の抑制効果はみられませんでした。これらの結果から、凝集しやすい単量体 SOD1 を選択的に認識することで、その後に進む異常凝集を抑制できることが示されました。

4. 今後の展開

本研究では、機械学習によって設計した人工タンパク質が、試験管内で単量体 SOD1 を選択的に認識し、その異常凝集を抑えられることを実証しました。一方で、本成果は試験管内における検証段階であり、実際の細胞や生体内で同様の効果を示すかどうかを明らかにすることが今後の重要な課題です。

今後は、人工タンパク質の SOD1 への結合力や安定性をさらに向上させるとともに、細胞内でも単量体 SOD1 を認識し、異常凝集を抑制できるかを検証していきます。また、単量体 SOD1 のみを選択的に認識する性質を利用することで、SOD1 が異常構造へ変化していく過程を調べるための研究ツールとしての応用展開も期待されます。

さらに、今回用いた機械学習によるタンパク質設計の考え方は、SOD1 に限らず、異常なタンパク質凝集に関わるさまざまな神経変性疾患にも応用できる可能性があります。疾患に関わるタンパク質の特定の構造状態を狙って認識する人工タンパク質を設計することで、タンパク質の異常凝集を理解し、制御するための新しい研究手法へ発展することが期待されます。

<原論文情報>

Journal: Communications Chemistry

Title: De novo designed binders suppress aggregation of Cu/Zn-superoxide dismutase implicated in amyotrophic lateral sclerosis

DOI: <https://doi.org/10.1038/s42004-026-02200-6>

<用語説明>

※1 SOD1

銅イオンと亜鉛イオンを結合して機能し、スーパーオキシドと呼ばれる活性酸素の一種を除去する酵素。

※2 オリゴマー／アミロイド線維

オリゴマーは、複数のタンパク質分子が集まってできる比較的小さな集合体で、アミロイド線維は、多数のタンパク質分子が規則正しく並んで形成される細長い線維状の凝集体。

※3 X線結晶構造解析

タンパク質を結晶化し、X線を照射したときに得られる回折データから、タンパク質の立体構造を原子レベルで明らかにする手法。

※4 de novo タンパク質設計

目的とする立体構造や機能をもつ新しいタンパク質を、計算機を用いて一から設計する技術。

※ご取材の際には、事前に下記までご一報くださいますようお願い申し上げます。

※本リリースは文部科学記者会、科学記者会、各社科学部等に送信させていただいております。

・研究内容についてのお問い合わせ先

慶應義塾大学 理工学部 化学科 教授 古川 良明（ふるかわ よしあき）

TEL : 045-566-1807 FAX : 045-566-1697 E-mail : furukawa@chem.keio.ac.jp

・本リリースの配信元

慶應義塾広報室 TEL : 03-5427-1541 FAX : 03-5441-7640

E-mail : m-pr@adst.keio.ac.jp <https://www.keio.ac.jp/>