構造解析ユニット

補助事業代表者（所属・職名）
山本　雅貴（理化学研究所　放射光科学研究センター・部門長）

生命科学と創薬研究に向けた相関構造解析プラットフォームによる支援と高度化

補助事業分担者（所属・職名）
長谷川　和也（高輝度光科学研究センター・主席研究員）、南後　恵理子（東北大学多元物質科学研究所・教授）、千田　俊哉（高エネルギー加速器研究機構物質構造科学研究所・教授）、岩崎　憲治（筑波大学生存ダイナミクス研究センター・教授）、梅名　泰史（名古屋大学シンクロトロン光研究センター・准教授）、加藤　貴之（大阪大学蛋白質研究所・教授）、池上　貴久（横浜市立大学生命医科学研究科・教授）、杉山　正明（京都大学複合原子力科学研究所・教授）、玉田　太郎（量子科学技術研究開発機構量子生命科学研究所・プロジェクトディレクター）

概要

本課題の相関構造解析プラットフォームは、国内の最先端大型共用施設を網羅する10の参画機関が有機的に連携して、生命現象の本質を解き明かす「相関構造解析」の実装を進め、最先端の生命科学研究と構造ベースの合理的創薬の加速を牽引してきました。これまでのプロジェクト期間を通じて、単一の手法では到達できない「静的構造から動的な構造ダイナミクス解明へ」のパラダイムシフトを進めるために相関構造解析プラットフォームを強力に推進しています。

本課題の最大の強みは、**強力な構造解析支援体制と継続的な解析技術高度化**の融合にあります。これまでにアカデミア・産業界から寄せられた**累計580件もの多様な課題支援**を進めてきました。SPring-8の自動測定システム「ZOO」やWebベースの解析システム「NABE」、筑波大のCRYO ARM等を用いた「MicroED自動測定ネットワーク」、さらに第4世代放射光施設「NanoTerasu 」のタンパク質構造解析実験ステーション（MX-ES）の本格運用開始など、世界屈指のハイスループット構造解析環境を整備し、日本の生命科学と創薬研究へ構造情報を提供し続けています。

これらの高度化された測定・解析システムは、学術・創薬の双方で歴史的なブレイクスルーを導きました。 学術支援では、ヒストンH3/H1ゲノム制御メカニズムの解明に貢献しました。クライオ電顕（静的コア構造）、溶液NMR（動的テイル構造）、粗視化分子動力学計算（シミュレーション）を組み合わせることで、H1がH3テイルの動的変化を誘導してアセチル化を抑制し、ヘテロクロマチン構造を維持する動的な分子機構を解き明かしました。 また、実践的な創薬連携（FTP）においては、過眠症ナルコレプシーを標的としてBINDS参画5機関が連携して、最短5日の超高速SBDDサイクルを稼働。共結晶構造情報に基づく「キノリン・オミット戦略」により、脳移行性を両立し、経鼻投与で約4倍の有意な覚醒効果を示す有望な新規リード化合物の創出に成功しました。

本プラットフォームが完成させた相関構造解析ネットワークと最先端インフラは、今後の製薬AIや構造生命科学DXの発展を強力に支え、我が国の創薬力強化に貢献し続けます。

支援・高度化・人材育成の内容

相関構造解析プラットフォームによる構造解析支援

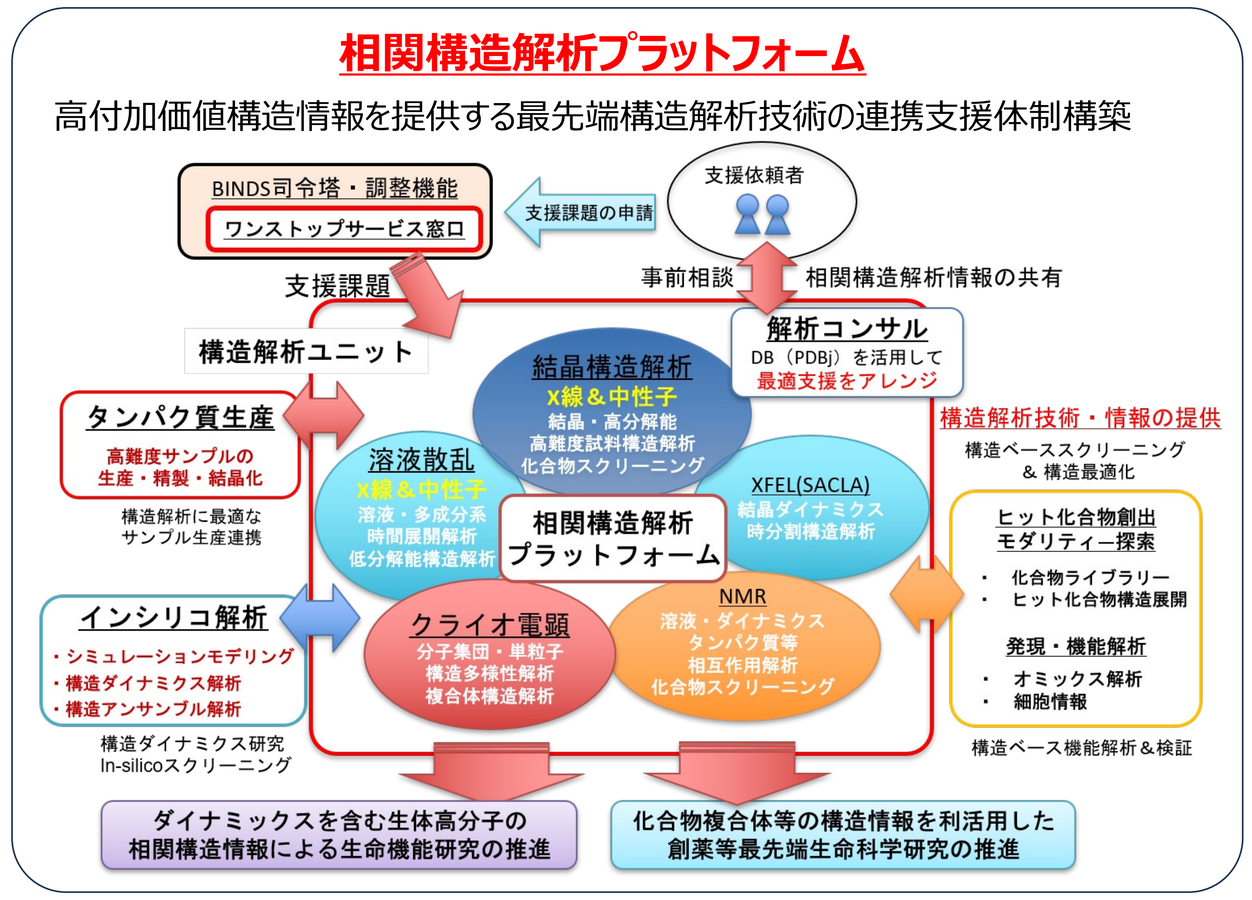
構造データベース（PDBjや相関構造解析データベースPDB-IHM等）と連携した、放射光・中性子・クライオ電子顕微鏡・NMRの**最先端構造解析研究基盤**（SPring-8 & SACLA、KEK/PF、中性子J-PARC & JRR-3、NMR 阪大蛋白研＆横浜市大）が連携して、創薬を含め最先端の生命科学研究に付加価値の高い**構造解析情報を提供する構造解析支援**を進めている。

最先端の構造解析技術を維持する高度化

今までのBINDS事業で開発した世界最先端の構造解析技術を支援として提供するために、主要な構造解析技術である放射光（SPring-8、KEK/PF、SACLA、**日本初の第４世代放射光施設NanoTerasu への MX-ESの新設**）、クライオ電子顕微鏡（阪大・蛋白研、KEK、SPring-8、筑波大）、NMR（阪大蛋白研、横浜市大 ）の**高難度試料への対応・解析高精度化等のハイスループット・高度化**を継続して進めている。

構造解析技術を活用できる人材育成

構造解析を活用した創薬を含め最先端の生命科学研究に貢献する研究者・技術者を育成するための講義や実習をはじめとした人材育成プログラムを開催している。

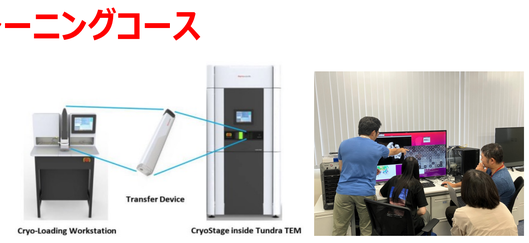


構造解析技術を活用できる人材の育成

100kVクライオ電顕を用いた初級者向けトレーニングコース（SPring-8＆KEK)

- 教育用100kVクライオ電顕を新規導入
- 実習を通してスクリーニングの勘所を伝える

トライ&エラーを通して、高分解能構造解析を目指す技術の習得を目指す



各種構造生物学研究基盤技術についての講習会・セミナーの開催

MX
SPring-8 生体高分子結晶解析研修会 (理化学研究所・JASRI・阪大合同)
KEK・タンパク質結晶構造解析講習会
- 各機関で初級者研修と中級者研修の2種類を実施

NanoTersu MX-ES実地体験会
・タンパク質結晶構造解析のデータ収集について実地体験会を実施

SFX研修会
- SACLAにて「シリアルフェムト秒結晶構造解析研修会」

クライオ電顕
- SPring-8・クライオ電子顕微鏡体験会
- KEK・クライオ電顕インターナショナルセミナー
- クライオ電顕解析初心者講習会～データ処理～
- KEK・クライオ電顕テキストブックの輪読（日本語＆英語：毎週開催）

NMR
生体系NMR法の最前線（基礎から学ぶNMR解析法 - ⑪超分析NMR）
NMR討論会チュートリアル講義（スピン超偏極DNP-NMR入門）







基礎から学ぶNMR解析法

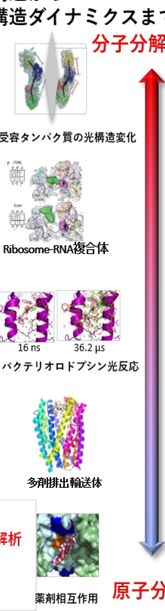
相関構造解析による構造ダイナミクス等の高付加価値構造情報の蓄積と活用

様々な構造階層でのダイナミクスを含む相関構造基盤情報の蓄積

電子・原子レベルの精密構造から
タンパク質相互作用等の構造ダイナミクスまで

小角散乱（BioSAXS&SANS）
・多成分系の時間発展解析
・多成分系の低分解能構造解析
＋
単粒子解析（Cryo-EM）
・構造多様性の分布解析
・構造ダイナミクス解析
・超分子複合体構造解析
＋
結晶解析（SACLA）
・無損傷での活性構造解析
・高分解能での時間発展解析
＋
結晶解析（放射光&中性子）
・高分解能立体構造の蓄積
・高難度試料からの構造解析の実現
・大規模な迅速化合物スクリーニング
＋
NMR
・化合物～タンパク質までの溶液構造解析
・天然変性タンパク質の構造解析
・超巨大分子の相互作用
・化合物スクリーニング

分子分解能 ↕ 原子分解能



連携

計算機科学による多彩な構造情報の統合と構造ダイナミクスの解析

インシリコ解析との連携
・構造ダイナミクスのシミュレーション解析
・構造アンサンブルの分布と時間発展解析
構造変化に伴うアロステリック阻害結合等の理解
疾病等を含む構造機能発現原理の解明

構造解析と計算機科学の融合が
構造ダイナミクスに基づく生命機能理解と新規創薬原理の開発を可能に

https://pdb-ihm.wwpdb.org

PDBj Protein Data Bank Japan

データの蓄積
構造情報の公開



創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業（BINDS）における大規模施設解析課題「相関構造解析プラットフォーム」の推進にあたり、課題代表者および各参画機関（分担代表者等）は、本事業に関わる全ての研究・支援活動において、AMEDの定める指針に基づき、特定の企業や団体等との間に本プロジェクトの客観性および公正確保に影響を及ぼすような開示すべき利益相反（COI）関係が存在しないことを明確に宣言いたします。