構造解析ユニット

補助事業代表者（所属・職名）
望月　俊昭（OIST・リサーチサポートリーダー）

クライオ電子顕微鏡によるタンパク質等構造解析と細胞内微細構造観察支援～生命科学・創薬研究・国際的人材育成への貢献

補助事業分担者（所属・職名）
谷　一寿（筑波大学 計算科学研究センター・教授、*令和4−7年度)、Wolf Matthias（OIST　生体分子電子顕微鏡ユニット・教授、*令和8年度)、Sitsel Oleg（OIST 海洋構造生物学ユニット・准教授、 *令和8年度）

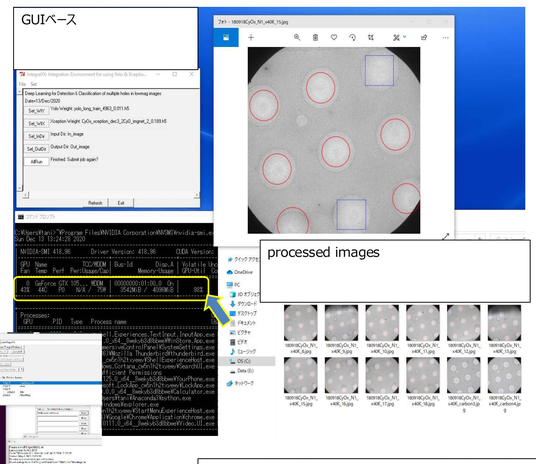
高度化における研究背景・目的

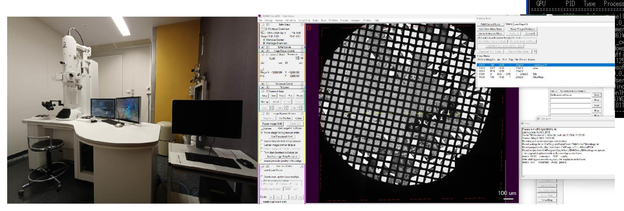
構造解析アルゴリズムをOISTのクライオ電顕に実装しAIを活用したクライオ電顕の データ取集効率化と遠隔利用の体制を構築する。構造解析の計算プロセスの支援のため、三重大が提供してきた遠隔解析利用に、遠隔自動解析機能を追加し、さらなる利便性の向上を 目指す。共同で、分解能が向上しにくい200kV Arcticaでも 2.9 Å分解能を達成し、複合体中に含まれる新奇の膜タンパク質の発見に貢献してきた。本事業ではさらなる高分解能の膜タンパク質・複合体構造解析法の開発に取り組む。さらに薬剤や化合物を投与した際の細胞内微細構造の変化を観察する技術の高度化として、「集束イオンビーム・走査型電子顕微鏡および連続ブロック断面走査型電子顕微鏡」の開発を行い、支援に適用する。
また、今年度より幅広い支援の創出のため、新たな分担者の元、新規の高度化項目（４件）を開始し、タンパク質構造解析におけるデータ収集、解析の効率化を図るとともに、クライオトモグラフィー支援を行うためのセットアップ、効率化も進める。

高度化の成果

AIによるクライオEMデータ収集の効率化と遠隔利用（令和4-7年度）

・IT部門による外部接続不許可に伴う遠隔利用見直し。
・電子顕微鏡制御PCに負荷がないWebベース。

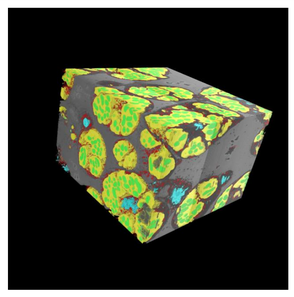




ベースプログラム共同開発 東京大学・農・寺田透教授

細胞構造の3Dイメージング（令和4-7年度）：

薬剤や化合物を投与した際の細胞内微細構造の変化の観察を可能にする集束イオンビーム・走査型電子顕微鏡、自動ミクロトームによる連続ブロック断面走査型電子顕微鏡法の応用技術の開発を目指し、試料作成から観察までのフローの確立を進めた。

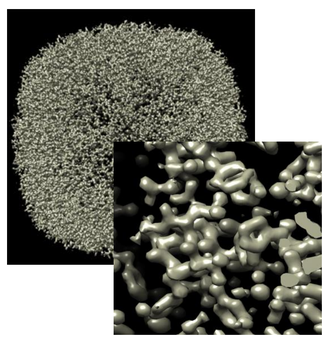


コナカイガラムシ細胞内共 生菌の局在の様子(3次元 再構成、SBF-SEM)

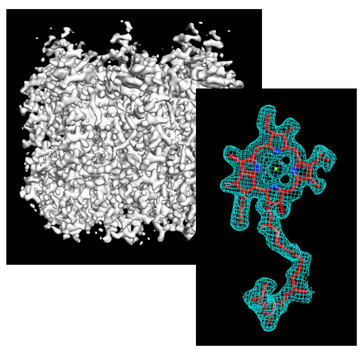
JEOL製CRYO-ARMを用いた高分解能データ収集（令和8年度）（グループ間連携：OIST・筑波大学計算科学研究センター）



CRYO-ARM 300 II（左）/ CRYO-ARM 200（右）



Apoferritin:**1.3 Å分解能**

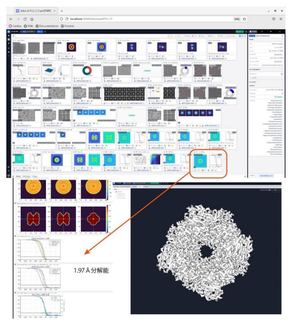


LH2 complex:**2.0 Å分解能**

単粒子解析の遠隔自動解析に向けた開発（令和4-7年度）

cryoSPARCベース完全自動計算　3.2~2.0Å分解能
２～３日程度。**タンパク質やリガンド結合の有無確認用に最適**

Leucine Dehydrogenase(14,700 movies), D4 symmetry, 2.5days, 2.0Å resolution using EPYC7543 32 core, GPU(RTX4080 super)x2

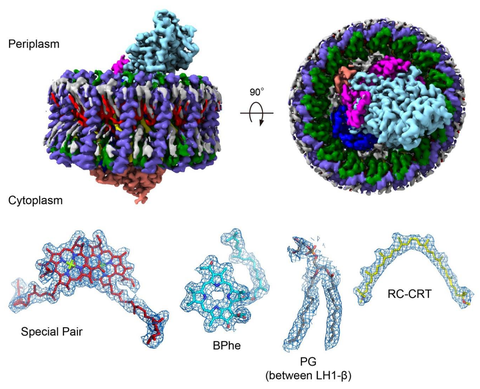


Workflowをロード、データ位置等を入力後、三次元再構成の精密化まで全自動

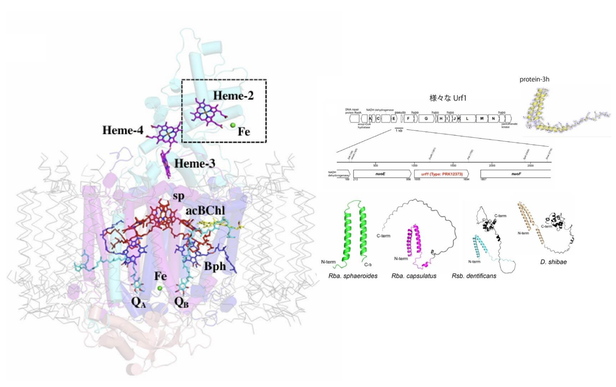
LH1-RCのようなC1対称性でも可能
⇒対称性があるほうが高分解能到達可能性・信頼性ともに高い

高分解能の膜タンパク質・複合体構造解析法の開発（令和4-7年度）

膜タンパク質に特化した高度化解析により、２Å分解能前後に到達し、Nature Communications誌を含む15報の論文を発表することができた。



*R.salxigens*のコア光捕集複合体LH1-RC構造。2.3Å分解能で決定。茨城大学・大友先生(Biochemistry 64:3070-3080, 2025)



海洋性紅色細菌のコア光捕集複合体LH1-RC構造。通常ヘム４個が３個という海洋性紅色細菌特有の構造(Heme－１欠損)。1.8Å分解能で決定。中国・于先生、茨城大学・大友先生との共同研究 (Yue et al., Communications Biology 2; 9 (1);502, 2026)

新規高度化（令和8年度）

・単粒子解析の自動解析に向けた開発：データ収集中のライブプロセッシング
64TBの高速フラッシュメモリと400TBのデータストレージを含む強力なGPUサーバーを導入し、on-the flyにてデータ処理をするため、CryoSPARCを実装し、現在、テストを実施している。

・単粒子解析データ取得における遠隔操作、遠隔利用の開発
VPN認証を介してリモートアクセスソフトウエア (UltraVNC)を利用したリモートアクセス、制御を確立すべく、本学の日本電子製クライオ電子顕微鏡(CryoARM300と200)についてリモート制御を確立し、現在Thermofisher製のTitan Krios, Talos Arcticaについても導入、テストを進めている。

・複数のサンプルを塗布したグリッドを用いた高効率データ収集
複数のサンプルを単一グリッド上に塗布するためのマイクロ流体デバイスの開発を進め、現在9個塗布するデバイスの開発、テストを進めている。デバイス開発後には新規クライオ電子顕微鏡（CryoARM300)でのテストを考えている。

・クライオ電子線トモグラフィーの効率化
未固定の凍結試料を用いたボリュームイメージングのワークフロー最適化とその確立を目指し、低湿度室の設置とCryo FIB-SEM、glove boxの導入を進め、海洋細菌共生体を用いてフローの確認とデータ解析の効率化（ディープラーニングなど）も進めている。



今後の発展

本事業を通じて単粒子解析のフローが確立し、毎年予定数以上の対応を続けてきた。「地域中核・特色ある研究大学促進事業」により新規クライオ電子顕微鏡２台を購入しハードウエア面での改善も進み、支援受け入れのキャパシティも格段に増加した。それに加えプロジェクトで進行している高度化の項目もデータ取得だけでなく、解析ついても効率化を進めることができ、ハード面、ソフト面で多くの支援を効率よく受け入れ可能な体制、状況になっている。分担者の専門領域（ウイルス関係）の利用も期待でき、今後は基礎領域だけでなく、製薬、医療関係の支援依頼にも対応可能になると考えている。
また、クライオトモグラフィーの対応についても低湿度室、Cryo-FIB-SEMの導入を含めたハード面での整備だけでなく、トモグラフィーを専門とする分担者の新規加入により本事業においてクライオトモグラフィー支援を進めることができる状況になりつつある。
本プロジェクトチームの主な支援項目である教育活動について、長期滞在型支援やワークショップをこれまで毎年行い、国際的な環境での教育を通じて当該領域の裾野を広げると共に若手、人材育成も寄与してきた。更に本事業参加者、従事者の国外での連携、活動も行ってきており、国際的な支援の窓口としても寄与できる状況になっている。