構造解析ユニット

村田 和義（自然科学研究機構生命創成探究センター・特任教授）

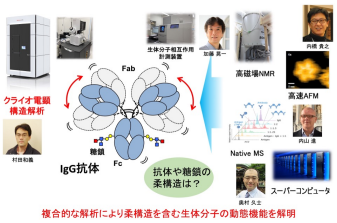
生命分子動態機能解析システムによる創薬標的探索をめざした研究支援

加藤 晃一（自然科学研究機構生命創成探究センター・教授）、奥村 久士（自然科学研究機構生命創成探究センター・准教授）、内橋 貴之（自然科学研究機構生命創成探究センター・客員教授／名古屋大学理学部・教授）、内山 進（自然科学研究機構生命創成探究センター・客員教授／大阪大学薬学部・教授）

概要

本サイトは、最先端クライオ電子顕微鏡を中心に、NMR、Native MS、高速AFM、スーパーコンピュータなどを組み合わせ、生命分子の“構造・動き・相互作用・機能”を統合的に解析することで、新しい創薬標的の発見と創薬研究を支援する。

これらの統合的な構造・機能解析を通じて、疾患関連分子の新たな作用機序や創薬標的を発見し、創薬研究への展開につなげることを目的とする。



複合的な解析により柔構造を含む生体分子の動態機能を解明

支援の内容

【特徴】

クライオ電子顕微鏡（cryoEM）による「構造解析」のみに限らず、複数の最先端解析技術を組み合わせて、生命分子の「構造・動態・機能」を統合的に解析できる。

【生命分子動態機能解析システム】
- 高分解能クライオ電子顕微鏡
- 高磁場NMR
- Native MS
- 高速AFM
- スーパーコンピュータ
- 生体分子間相互作用解析装置



【内容】

創薬標的となり得るタンパク質・タンパク質複合体などの構造と機能を明らかにする。

① CryoEM単粒子解析
精製したタンパク質や複合体について、高分解能の立体構造を決定する。

② クライオ電子線トモグラフィー（CryoET）
細胞や複雑な生体試料を対象として、細胞内・細胞表面などにおける分子の配置や構造を解析する。

③ 分子動態解析
NMR、Native MS、高速AFM、スパーコンピュータなどと組み合わせ、静的な構造だけでは分からない分子の動きや相互作用を解析する。

構造 → 動態 → 相互作用 → 機能 → 薬剤による制御

【創薬標的探索】

生命分子の構造・動態・相互作用を総合的に解析し、新しい創薬標的や創薬につながる分子機構を発見する。

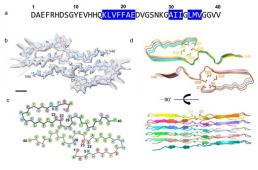
得られた創薬化合物について、**薬効・安全性評価や糖鎖解析**を行うため、名古屋市立大学創薬基盤科学研究所との連携を構築している。

支援の成果

◯ No.4698　アミロイド線維の伸長過程に関する統合構造解析
矢木真穂先生（名古屋市大）

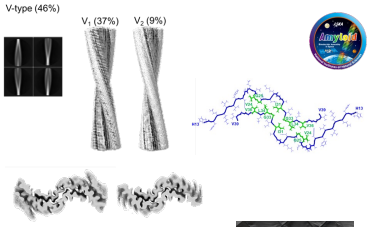
CryoEM：構造解析

地上で形成した野生型Aβ40線維



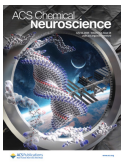
Burton-Smith, *et al. Int. J. Mol. Sci.* 2025

微小重力下で形成した鳥取型(D7N)Aβ40線維



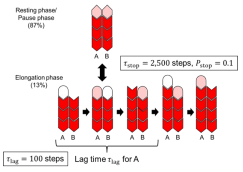
高速AFM：伸長プロセス観察

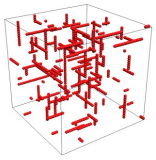




Yagi-Utsumi, *et al. ACS Chem. Neurosci.* 2025

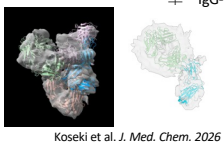
スーパーコンピュータ：伸長プロセスシミュレーション



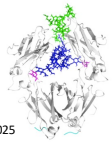

Yagi-Utsumi *et al. Am. Chem. Soc.* 2024
Okumura *et al. Biophys. Physicobiol.* 2026

◯ No.4712　IgGとFcγ受容体複合体の構造解析
谷中冴子先生（東京科学大）

CryoEM：単粒子解析　単一IgG-FcγR複合体


Koseki et al. *J. Med. Chem.* 2026

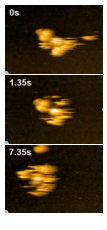
スーパーコンピュータ：MDシミュレーション


Yanaka et al. *PNAS* 2025

高磁場NMR：局所構造解析

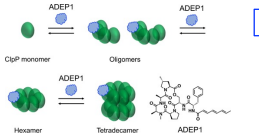
Yanaka et al. *PNAS* 2025
Yanaka et al. *JACS* 2026

高速AFM：動態観察



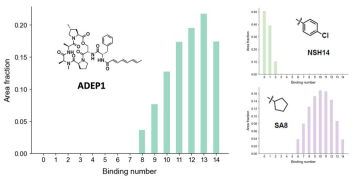
Yanaka et al. *Int. Immunol.* 2024

◯ No.5999　活性化剤を用いた Bacillus subtilis 由来タンパク質分解酵素 ClpP の構造機能解析　石川文洋先生（近畿大）

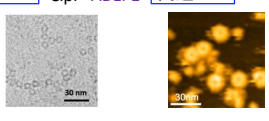


Native MS

結合数のヘテロ性とその分布のペプチド依存性の存在が判明



CryoEM　ClpP+ADEP1　高速AFM



Ishikawa et al. *ACS Omega* 2025

◯ No.5994　瞬間凍結心筋細胞内のサルコメア内構造のクライオ電子顕微鏡観察　新谷正嶺先生（中部大）

In situ CryoET

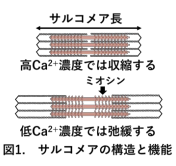
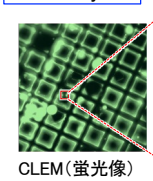
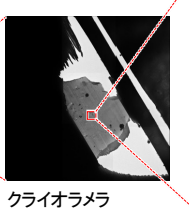


図1.　サルコメアの構造と機能


CLEM（蛍光像）


クライオラメラ


クライオトモグラム

本成果に関して開示すべき利益相反状態はありません