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）

高度化における研究背景・目的

生命分子は細胞内で複雑な相互作用を介して動的に機能しており、静的な立体構造のみからその機能発現機構を理解することには限界がある。また、創薬標的の多くは、細胞内や膜上などの複雑な環境に存在するため、精製試料を用いた解析だけでは十分に捉えられない。

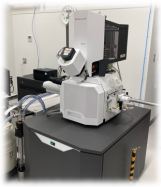
本高度化では、クライオ電子顕微鏡を軸とする生命分子動態機能解析システムに加え、**その場（in situ）クライオ電子線トモグラフィーの技術開発を組み合わせる**ことで、生命分子の構造・動態・相互作用・機能を統合的に解析できる研究基盤の高度化を図る。

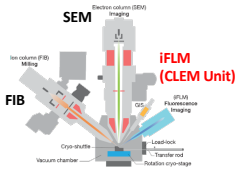
➡ このことにより、疾患関連分子の機能発現機構を分子・細胞レベルで解明し、新たな創薬標的の探索と創薬研究への展開を可能にすることを目的とする。

高度化の成果

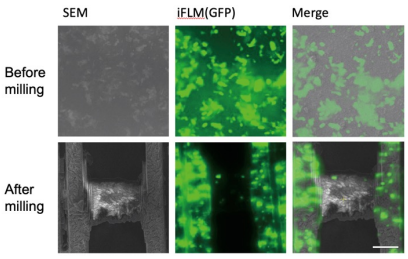
◯ 高度化1　その場クライオ電子線トモグラフィーワークフローの最適化 （Chen Lin, Mounia Larfa, Yuan-E Lee, Jiahui Yao）

目的タンパク質の蛍光ラベル
↓
細胞の凍結
↓
CLEM（光顕電顕相関観察）
↓
クライオラメラの作製
↓
電子線トモグラフィー



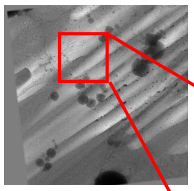


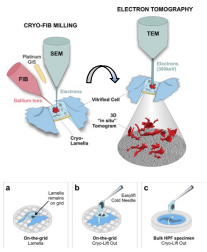
CLEMを用いたクライオラメラの作製



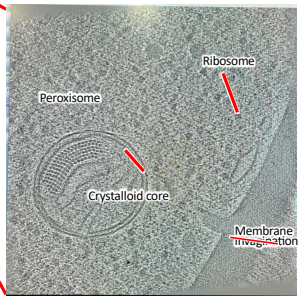
Chen L *et al. J Biochem*, 2024

連続傾斜像



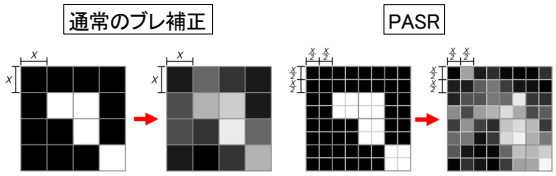


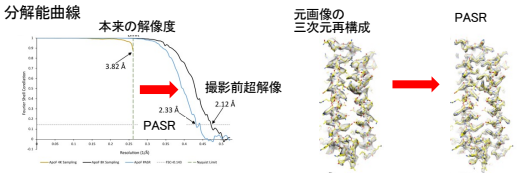
三次元トモグラム



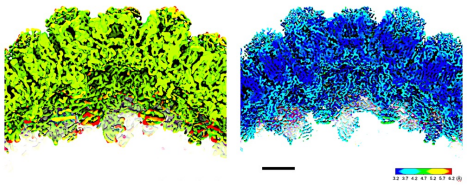
◯ 高度化2　画像取得後超解像化（PASR：Post-acquisition Super-Resolution）の開発 （Raymond Burton-Smith）

➡その場クライオ電子線トモグラフィーで必要な広領域画像での分解能を上げる技術の開発





PASR法による巨大ウイルスカプシド



通常の解像像　　PASRの解像像

今後の発展

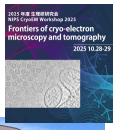
今後は、クライオ電顕単粒子解析/トモグラフィーを中核に、生命分子動態機能解析システムを統合し、**生命分子の構造・動態・機能を包括的に解析**する。

これにより、**生理的環境における分子機構を解明し、新規創薬標的の発見から創薬候補の評価までを支援する基盤**へ発展させる。

人材育成

クライオ電顕ワークショップ（年1回）：

- 生理研研究会
  「Frontiers of cryo-electron microscopy and tomography」
  2025.10.28–29
  岡崎コンファレンスセンター（岡崎市）
  参加者78名





クライオ電顕トレーニング（年数回）：

- 生理科学実験技術トレーニングコース「クライオ電子顕微鏡によるタンパク質の構造解析」（岡崎市）、2025.8.4–8、受講者5名
- インターンシップ「クライオ電顕トレーニング」（岡崎市）、2025.11.10–21 、受講者2名

