構造解析ユニット

補助事業代表者（所属・職名）
米倉　功治（東北大学 多元研・教授）

高分解能単粒子解析、電子線結晶構造解析及び AI測定の高度化と支援

補助事業分担者（所属・職名）
眞木　さおり（理化学研究所　放射光科学研究センター・研究員）、濵口　祐（東北大学 多元研・准教授）、川上　恵典（理化学研究所　放射光科学研究センター・研究員）、勝部 哲　（理化学研究所　放射光科学研究センター・研究員）、内藤　久志　（理化学研究所　放射光科学研究センター・先任研究員）、豊永　拓真（東北大学 多元研・助教）

概要

試料調製から構造モデルの構築まで、一貫した支援を行っている。理研放射光科学研究センターと東北大学多元物質科学研究所に設置された加速電圧300kVのクライオ電子顕微鏡（EM）、CRYO ARM 300とCRYO ARM 300IIの2台を用い、高分解能単粒子解析及び電子線結晶構造解析を中心に実施している。両手法では、AI制御による自動・高精度測定により、スループットとデータ品質を両立した解析が可能である。また、両拠点ともリモート測定に対応している。さらに、X線自由電子レーザー（XFEL）による化合物の微小結晶構造解析、クライオFIB-SEM及びミクロトームによる試料加工、クライオ電子線トモグラフィー（ET）やvolumeEM解析などを組み合わせ、多様な高難度試料に対応する。

単粒子解析では、免疫誘導によって産生されたTCR様抗体（抗体Fab–MHC–ペプチド三者複合体；Kishida et al., *Nat. Commun.*, 2026）、COVID-19のスパイクタンパク質と中和抗体Fab複合体（論文投稿予定）、血管収縮因子エンドセリンと受容体タンパク質が形成する複合体（Tani et al., *Commun. Biol.*, 2024）、光合成関連巨大タンパク質複合体（Kato et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2024; Nagao et al., *Nat. Commun.*, 2023; Kato et al., *eLife*, 2022）等の構造を決定した。特に、Fab結合部位は揺らぎが大きく構造解析が困難であったが、AIを利用したマップ改良を適用することで、原子モデルの構築に成功した。

電子線三次元結晶構造解析では、ALS発病に関わるポリペプチドの野生型及び変異型の構造を決定し、発病に関わる構造的知見を得た（Sekiyama et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2022）。また、創薬応用が期待されるポリペプチド（Morimoto et al., *Chem. Sci.*, 2025; Takaba et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 2024）や、水分解による酸素・水素生成を触媒し、医療応用も期待される2D-MOF（Guan et al., *Nat. Chem.*, 2026）等の構造を決定した。さらに、XFELを併用した手法開発により、従来の手法では構造決定が困難であったポリペプチド等の微小結晶についても、凝集体から構造決定できる手法を確立した。

また、DDSやマーカーとしての利用が期待される自己組織化ナノ粒子集合体カプセルや、有機分子が形成する超分子らせんのメゾスコピックなキラル構造（Aizawa et al., *Nat. Commun.*, 2023）等について、クライオ電子線トモグラフィー解析を行った。薬剤を取り込んだリポソームについては、クライオ電子顕微鏡と蛍光顕微鏡を用いた相関観察を実施した（Taemaitree et al., *Adv. Sci.*, 2026）。クライオFIB-SEMでは、試料の自動加工により効率的なラメラ作製を可能とし、細胞のin situ解析支援も進めている。さらに、種々のバイオナノ材料についてクライオEM観察及びトモグラフィー解析を実施し（Yachi et al., *Small,* 2025等）、企業との共同研究による成果も論文として発表している（Iwasawa et al., *ACS Meas. Sci. Au*, 2026）。

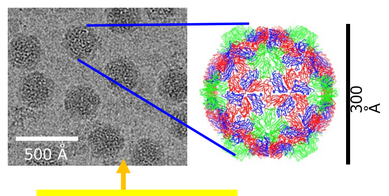
支援の内容

Cryo-EMのマルチモーダル解析

- Cryo-EM

単粒子解析
Single particle analysis,
SPA, cryo-EM

- Larger protein molecules
- Poses challenges when analyzing images of molecules with MWs of 80 kDa – 100 kDa or less

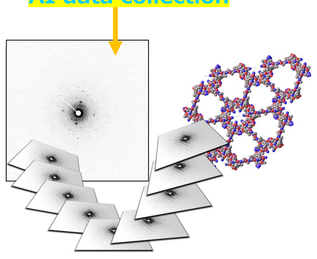


AI data collection

- Cryo-ED

電子回折
Electron 3D crystallography
3D ED, microED

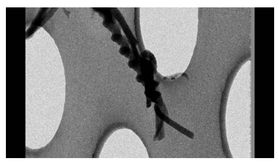
- Thin small crystals
- Undersized for X-ray crystallography
- Various samples



- Cyro-ET

トモグラフィー
Electron tomography, ET, tomo

- Heterogenous samples
- Cell, cell organelle, mesoscopic structures
- Improvement in resolution is possible by sub-tomogram averaging



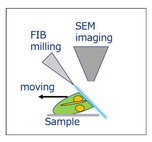
- Cryo-EL imaging

エネルギーロスイメージング
元素マッピング
Atomic elemental mapping

- Cryo-volume EM

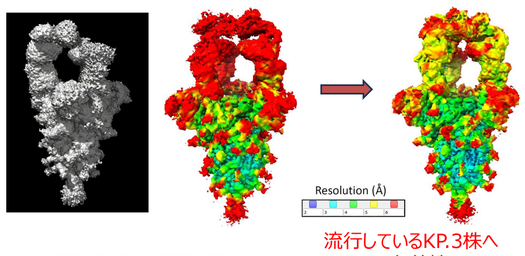
Cryo-FIB-SEM

- Whole cell



支援の成果

COVID-19 Spike RBDと中和抗体Fabの結合部位に関わるアミノ酸の同定



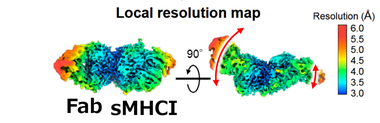
流行しているKP.3株への有効性

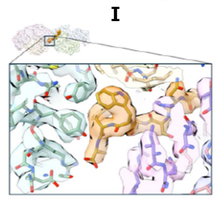


計算では予測できなかったエピトープのアミノ酸を同定

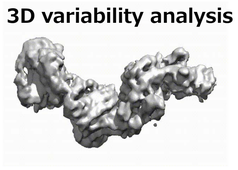
免疫誘導によって産生されたTCR様抗体（抗体Fab–MHC–ペプチド三者複合体）

Immune-induced TCR-like antibodies regulate specific T cell response, Kishida et al., *Nat. Commun.* (2026)





3D variability analysis

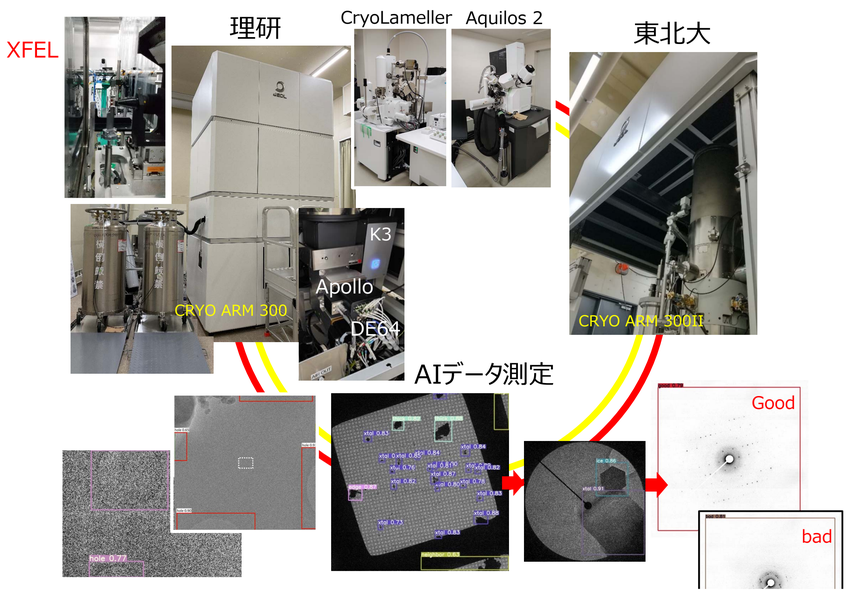


・Fabが大きく揺らぐ。

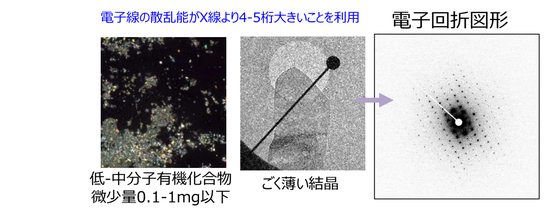
高難度試料への応用

揺らぎの大きい部位に対して、解析の工夫とAIによるマップの視認性の改善

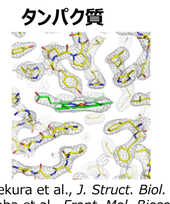
主要設備



電子線三次元結晶構造解析

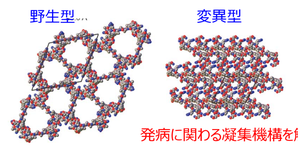


タンパク質



Yonekura et al., *J. Struct. Biol.* (2019)
Takaba et al., *Front. Mol. Biosci.* (2021)

難病ALSに関わるアミロイド繊維

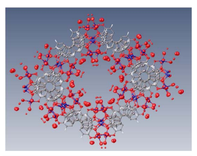


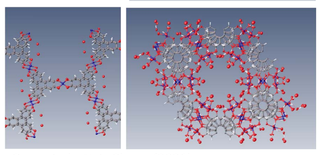
発病に関わる凝集機構を解明

Sekiyama, Takaba, Maki-Yonekura et al., *PNAS* (2022)

2D-MOF

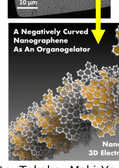
水分解による酸素・水素生成を触媒し、医療応用も期待。





Guan et al., *Nat. Chem.* (2026)

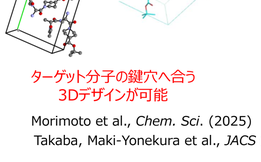
ナノグラフェン材料



新素材設計への応用

Kato, Takaba, Maki-Yonekura et al., *JACS* (2021)

薬剤候補分子 ペプトイド

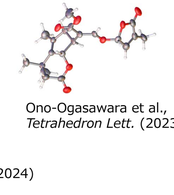


ターゲット分子の鍵穴へ合う3Dデザインが可能

Morimoto et al., *Chem. Sci.* (2025)
Takaba, Maki-Yonekura et al., *JACS* (2024)

天然有機化合物

農薬応用



Ono-Ogasawara et al., *Tetrahedron Lett.* (2023)

実施体制

理研 放射光科学研究センター



眞木 さおり　川上 恵典　勝部 哲　内藤 久志

東北大 多元物質科学研究所



濵口 祐　海原 大輔　豊永 拓真



岩蕗 文恵



影山 裕子



仲村 純子



金井由衣

- クライオ電顕、XFEL、cryo-FIB-SEM等の装置を主に用いて、試料精製から構造モデル構築まで、一貫して支援と高度化を進める。
- 高度化した技術を速やかに支援にまわし、先端的かつ独自の構造解析を実現。

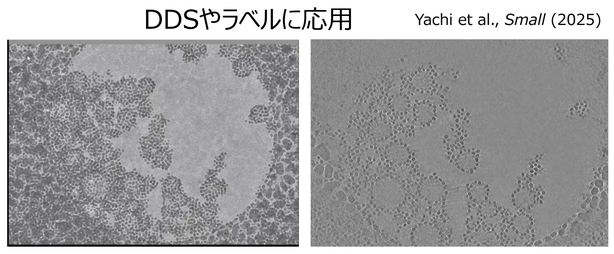
支援件数

コンサルティング数	通常支援数（成果公開）			企業利用+地方自治体・成果占有利用数		
	支援中	支援完了	計	支援中	支援完了	計
72 (ユニークグループ: 63)	27	30	57	6	9	15

- 支援数はプロジェクトごとのカウントで、測定の度ではない。

自己組織化するナノ粒子集合体カプセルのクライオ電子線トモグラフィー解析

DDSやラベルに応用　Yachi et al., *Small* (2025)

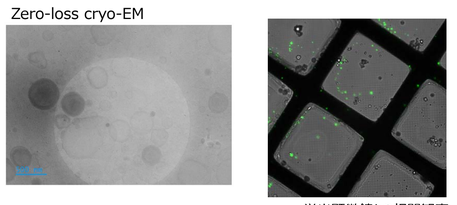


凍結有機溶媒中トモグラフィー

有機ナノ粒子薬剤のリポソームへの移行を相関観察

Taemaitree et al., *Adv. Sci.*, 2026

Zero-loss cryo-EM



蛍光顕微鏡との相関観察

利益相反（COI）：開示すべき利益相反はありません。