構造解析ユニット

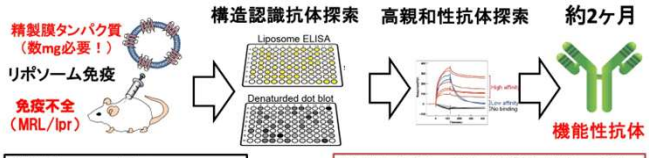
補助事業代表者（所属・職名）
村田　武士（千葉大学大学院理学研究院・教授）

疾病関連膜タンパク質の生産および構造解析支援

補助事業分担者（所属・職名）
川崎　政人（高エネルギー加速器研究機構（KEK）物質構造科学研究所・准教授）、岩田　茂美（宇宙航空研究開発機構（JAXA）有人宇宙技術部門・主任研究開発員）、白水　美香子（理化学研究所（RIKEN）生命医科学研究センター・チームディレクター）

機能性抗体作製技術（ST4）の支援と高度化　千葉大　理研

支援合計数　12件（うち支援中　4件）



特許第5526448号；Nature 2012

抗体取得率　9割；機能性抗体　6割

支援内容　標的膜タンパク質に対するモノクローナル抗体

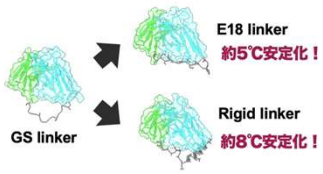
標的に特異的な構造認識抗体を複数作製し、研究者へ提供した。

高度化　抗体医薬のタネ　マウス由来　→　組換え技術を使ってヒト型へ改変

ヒト型抗体の安定性が低い

耐熱化したヒト型抗体への改変技術を開発

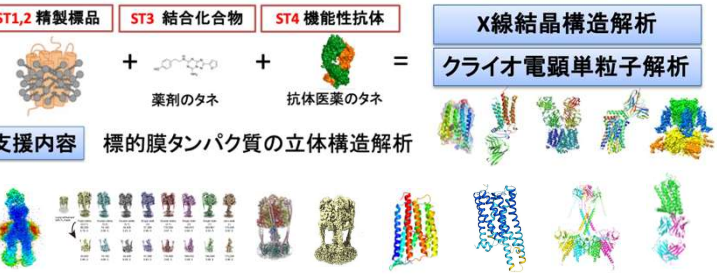
- AF2と理論予測（ST1）を用いて、scFvを耐熱化するループ配列を選抜。
- 無細胞技術（ST7：白水G）を用いてscFv発現し、耐熱化ループ配列を同定！



構造解析技術（ST5）の支援と高度化　千葉大　KEK　理研

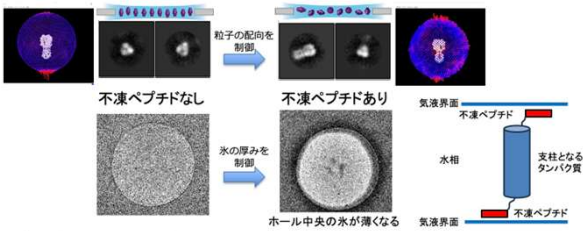
支援合計数　29件（うち支援中　8件）

ST1,2 精製標品　ST3 結合化合物　ST4 機能性抗体



支援内容　標的膜タンパク質の立体構造解析

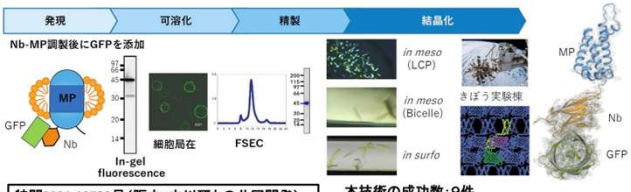
高度化内容　・不凍ペプチドを用いたグリッド作製技術



・グリッド中の粒子の配向を制御 → preferred orientationの解消　特願2022-204279
・グリッドの氷の厚みを制御 → cryo-ETに有利　PCT出願手続き中

高分解能結晶化技術（ST6）の支援と高度化　JAXA　千葉大

支援合計数　6件（うち支援中　2件）



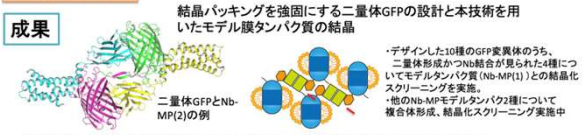
特開2021-12733号（阪大・中川研との共同開発）

本技術の成功数：9件
＋ 宇宙実験数：3件（分解能向上！）

支援内容
- ワンストップ生産・精製・結晶化支援
- 宇宙実験技術を利用した更なる品質改善

高度化内容　・改変GFPを用いた結晶のパッキング制御技術

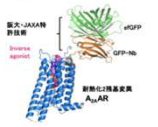
成果　結晶パッキングを強固にする二量体GFPの設計と本技術を用いたモデル膜タンパク質の結晶



・耐熱化 × 宇宙実験による膜タンパク質結晶化の高度化

標的膜タンパク質：耐熱化$A_{2A}AR$

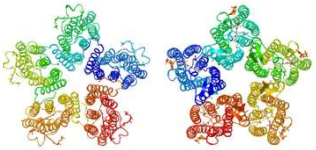
- GFP/GFP-Nb-（耐熱化A2AR）を使うことで、抗体やICL3のタンパク質置換えなしで、GPCRを結晶化・構造決定。
- 宇宙実験で得られた結晶から構造決定



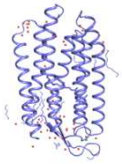
無細胞合成技術（ST7）の支援と高度化　理研

支援合計数　16件（うち支援中 12件）

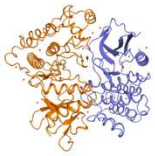
支援による構造解析の成果



6319:
NM-R3 + myxolとNM-R1 + zeaxanthinのクライオ電子顕微鏡構造



4328:CyR-IIの結晶構造

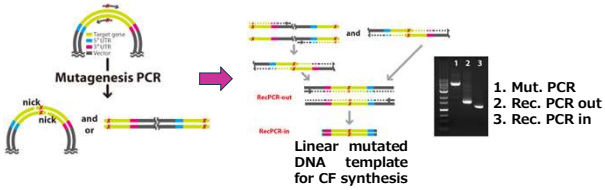


4729:kinase複合体のクライオ電子顕微鏡構造



6507:蛍光プローブの結晶構造

高度化：PCR based mutagenesis + CF expression



3段階のPCR反応後のDNA試料を用いてCF合成を開始できるため、迅速・多検体の変異体発現実験に適応できる

Hida, Y., *et al.* Mol. Brain 2026
Fujiwara, T., *et al.* Nat. Microbio. 2025
Kimura-Someya, T., *et al.* J. Virol. 2024
Hasegawa-Takano, M., *et al.* ISME J. 2024

成果概要

支援実績　支援合計数：140件（当初予定数：125件）

発表論文数　70件

代表論文　Nature 2022ab, 2023; Science 2022; NSMB 2023, 2024ab, 2025ab, Nat. Com. 2022abc, 2023ab, 2025abc

特許　特願2022-091863；特願2022-091842；特願2022-204279；特願2023-004711；特願2023-221583；PCT/JP2024/914

今後の発展

- ST1～ST7を融合した膜タンパク質研究のワンストップ支援基盤をさらに高度化
- 高難度膜タンパク質の生産・精製・構造解析技術を発展させ、より幅広い創薬標的へ展開
- 東大創薬機構と連携し、DELスクリーニングに適した標的膜タンパク質の調製支援基盤を構築
- 構造解析とAI・計算科学を融合し、構造情報に基づく創薬研究を加速
- アカデミア・研究機関・製薬企業との連携を強化し、創薬シーズの実用化を推進
- 全国の研究者への技術展開を通じ、日本発の膜タンパク質創薬基盤を発展