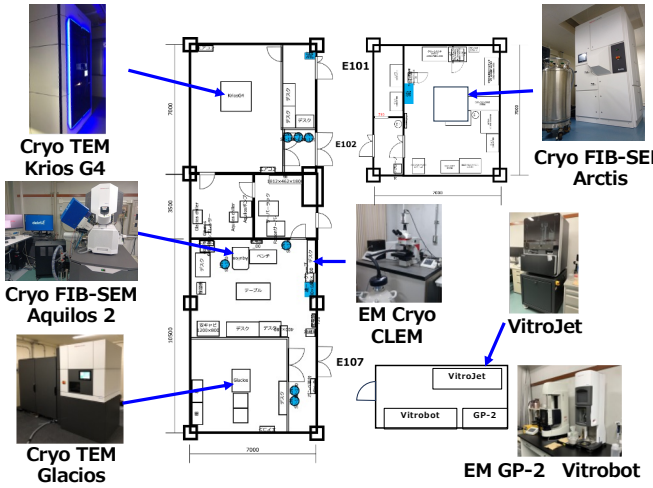
支援の内容・成果

北海道大学クライオ電子顕微鏡施設（創薬科学研究教育センター１階）



SARS-CoV-2 治療薬、ワクチン開発に向けた構造解析

・spikeタンパク質
京都大学 橋口グループ
東京大学 佐藤グループ　等
(G2P Japan)

・中和抗体
国立健康危機管理研究機構、
富山大学、広島大学、 九州大学　等

北海道大学
クライオ電子顕微鏡

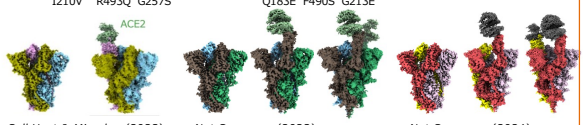


spikeタンパク質、spikeタンパク質とACE2受容体複合体

BA.2.75 spike
BA.2 + G446S F157L N460K I210V R493Q G257S K147E D339H W152R

XBB.1 spike
BA.2.75 + V83A L368I Y144del V445P H146Q F486S Q183E F490S G213E

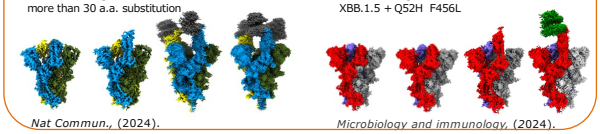
XBB.1.5 spike
XBB.1 + F486P



Cell Host & Microbe. (2023). *Nat Commun.* (2023). *Nat Commun.* (2024).

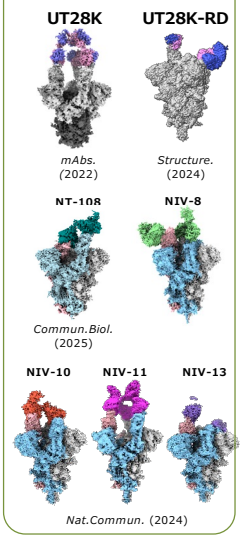
BA.2.86 spike
more than 30 a.a. substitution

EG.5.1 spike
XBB.1.5 + Q52H F456L



Nat Commun., (2024). *Microbiology and immunology*, (2024).

中和抗体との複合体



高度化：創薬推進とクライオ電子顕微鏡運用について

バイオセーフティ−レベル3（BSL3）環境下での生きたウイルス感染細胞の観察
グローバル感染症構造解析拠点を目指す



Cryo TEM Krios G4

Krios G4 （高さ3,040 mm）
検出器 Falcon4i
aberration-free image shift (AFIS)
fringe-free imaging (FFI)
カラム加熱 60℃
真空ポンプのダブルHEPAフィルター
特別安全キャビネット：GP2



北海道大学人獣共通感染症国際共同研究所

Table 1
Current and planned cryo-EM facilities operating at BSL-3.

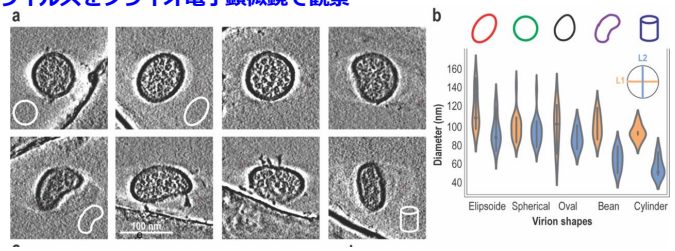
Institution, location, country	Microscope	Decontamination	Status
Centre for Structural Systems Biology, Hamburg, Germany	TEM and cryo-FIB	Heat 60 °C	Planned
Hokkaido University, Hokkaido, Japan	Krios G4 300 kV	Heat 60 °C	In operation
Institut de Recherche Biomédicale des Armées, Brétigny-sur-Orge, France	Krios G3 300 kV	Chlorine dioxide	In operation
Institut Pasteur, Paris, France	TEM and cryo-FIB	Heat 60 °C	Planned
Oxford University — Oxford Particle Imaging Centre, Oxford, UK	Krios G3 300 kV	Heat 60 °C	In operation (cryo-FIB planned)
University of Texas Medical Branch, Galveston, USA	JOEL 2200FS 200 kV	Chlorine dioxide	In operation

Cryo-EM sites operating at increased or high BSL of cryo-EM instruments around the world can be found here: http://tiny.cc/cryoem_map.

Current Opinion in Virology 2023, 61:101338

世界で初めて、生きた状態のSARS-CoV-2ウイルスをクライオ電子顕微鏡で観察

Fukuhara H et al., bioRxiv, 2023



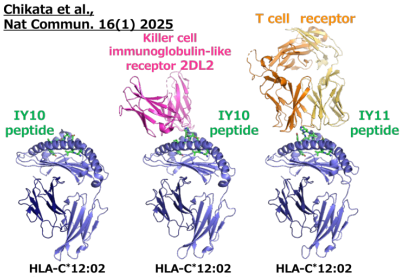
ウイルス粒子の形状
a) 祖先株SARS-CoV-2ウイルス粒子のトモグラム断面。
b) 46個のウイルス粒子について測定した、２つの直行する軸（L1とL2）の分布。

- 北海道大学人獣共通感染症国際共同研究所のBSL3エリアにクライオ電子顕微鏡Krios G4を設置した。
- BSL3 Krios G4を用いて不活化していないSARS-CoV-2粒子を観察し、トモグラフィー解析を行った。
- 病原体の真の姿を理解し、創薬・ワクチン開発を行うためにBSL3 Krios G4は有用である。

高度化：創薬推進の成果

✓ HIV感染細胞へのNK細胞・T細胞の制御機構の構造基盤

Chikata et al.,
Nat Commun. 16(1) 2025



HIV感染細胞上でHLA分子に提示されたウイルス由来ペプチドは、T細胞受容体（TCR）やNK細胞受容体（KIR2D）に認識され免疫制御を受ける。Chikataらは、T細胞の攻撃から逃避したHIV変異株が、NK細胞によって強力に認識・抑制される交差的な免疫制御メカニズムとその分子基盤を、X線結晶構造解析等により解明した（Nat Commun 2025）。

✓ 癌幹細胞の樹立、バイオマーカー、阻害剤の開発

本拠点で独自に確立した癌幹細胞に対して、その性状解析、新規バイオマーカー探索、阻害剤スクリーニングを実施している。癌幹細胞特異的に作用する既存薬を元細胞である通常癌細胞との比較から見出した。

✓ 核酸関連化合物の広域ウイルス感染症治療薬としての開発

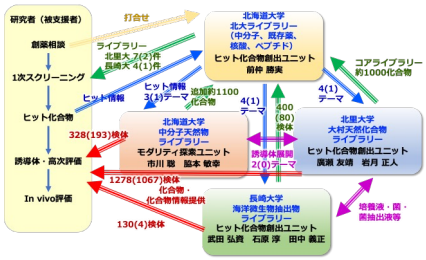
SARS-CoV2やデングウイルス等への広い抗ウイルス活性のある核酸関連化合物　の作用機序・誘導体作成・評価を進め、企業連携を進めた。

✓ 免疫チェックポイント受容体に結合するバイオ医薬品の開発

免疫チェックポイント受容体結合HLA-G2蛋白質の免疫寛容を誘導するメカニズム解析を行い、bioRxivでプレプリント発表した(Kuroki et al., bioRxiv, 2023)。

連携と人材育成

ユニット間連携：３大学天然物創薬ネットワーク



3大学の連携体制：BINDS内連携として「北海道大学」「北里大学」「長崎大学」が天然物創薬ネットワークを構築し、それぞれの強みを生かして相補的に支援を推進。
効率的なライブラリー管理と集約：
北大ライブラリー（中分子、既存薬、核酸、ペプチド）を中心に化合物を集約・管理し、1次スクリーニングから誘導体・高次評価、In vivo評価までを一気通貫で支援。
武蔵野大学の天然化合物ライブラリーの管理業務開始など、外部機関の有用な有体物を活用する連携枠組みを拡大中。
想定以上の協業メリットの創出：
業務効率化により生じた時間で、海洋微生物からの効率的な培養精製や、休眠サンプルのネットワーク内での有効活用・研究者への供給を実現。
研究者に対する効率的な研究戦略立案のサポートや、中分子を中心としたライブラリーへの新規供給を達成。

BINDS内課題間連携：リモートバイオDX



リモートバイオDX; 東大, NTT東日本, ニコン, JEOL, （北大）

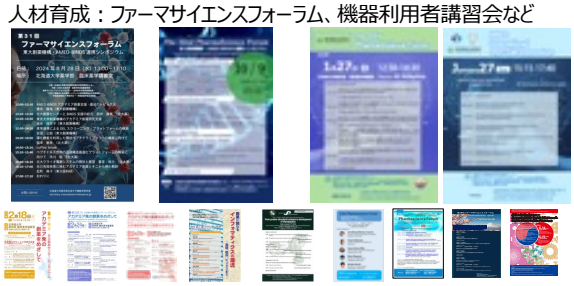
東大（吉川G）から北大のAquilosを遠隔操作してラメラを作製した

東大(胡桃坂G)が北大でラメラを作製し、航空機・宅配便の輸送の成否を検証中



リモートバイオDXによるリアルタイムコラボレーション
東大（胡桃坂G）と北大（東大⇔北大）をNTT東日本の次世代回線（IOWN：100Gbps等）で接続。遠隔地から先端電子顕微鏡を操作し、大容量データの高速転送やリアルタイムのコミュニケーション・レクチャーを可能にする環境を実証中。北大で作製したラメラ試料を東大へ輸送する試み（航空機・宅配便）の成否検証も実施。
装置運用の効率化とオープンファシリティ化
Aquilos：オンサイト運用に加え、東大からのリモート利用を取り入れた効率的運用とオープンファシリティー化による新規ユーザー開拓を推進。
Arctis：内部トレーニングによる安定運用を目指すとともに、将来的なBSL3環境への導入を見据えたリモート運用等の検証を実施。

人材育成：ファーマサイエンスフォーラム、機器利用者講習会など



教育研修・アウトリーチ活動 概略
1. 機器講習会・技術トレーニング
分析・測定機器 講習会：セルソーター、円二色性分光計（CD）、動的光散乱計（DLS）等の大型機器に関する説明会・操作トレーニング
クライオ電子顕微鏡（Cryo-EM）指導：試料調製・観察トレーニングおよび国際ワークショップ（Hands-onセッション含む）の開催
2. 学生教育・グローバル講義
早期体験プログラム：学部生を対象とした電子顕微鏡観察、タンパク質精製、創薬スクリーニング等の実習
Hokkaido Summer Institute（HSI）：大学院生向けのグローバル講義の実施
3. 学外連携・学会協賛ワークショップ
構造解析専門講習会（BINDS協賛）：PF-UA等と連携した構造精密化ソフトウェア（Servalcat等）の講演
4. 高大連携・社会貢献（アウトリーチ）
高校生向け出前授業：高校での薬学部紹介・研究紹介講演
薬用植物園の見学・研修：薬剤師認定研修および医療系専門学校を対象とした薬用植物の見学・生薬体験