ヒット化合物創出ユニット

補助事業代表者（所属・職名）
山本　雅之（東北大学東北メディカル・メガバンク機構・特別栄誉教授）

ゲノム・オミックス・タンパク質構造情報を活用したアカデミア発の創薬支援（クライオ電子顕微鏡を活用した支援と高度化）

概要

本事業では、BINDSの支援により導入された300kVクライオ専用透過型電子顕微鏡を活用した構造解析支援を実施している。また令和６年からは、同様にBINDS支援により導入された収束イオンビーム・走査型電子顕微鏡と組み合わせることでクライオ電子線トモグラフィー解析の支援も開始した。これまでに約50件の課題を支援し、タンパク質と化合物の複合体の構造決定など多くの成果をあげるとともに、企業等の成果占有課題についても多数の支援を行ってきた。また本学東北メディカル・メガバンク機構(ToMMo)のスーパーコンピュータと連携して、測定データを自動的に転送・保管する体制を構築するとともに、外部から接続して測定データの解析を効率的に行えるような解析環境を提供する支援も実施している。

一方、クライオ電子顕微鏡による解析手法の高度化にも取り組み、効率的な試料調製法や測定法の開発、データ解析環境の高度化等を実施した。また各種疾患関連タンパク質を中心に、トランスポーター、イオンチャネル、抗原抗体複合体、ストレス応答関連因子等のタンパク質や化合物との複合体の構造解析に成功した。また、ToMMoのゲノム・オミックス情報を元に創薬標的タンパク質の遺伝子多型情報等を活用した支援や高度化も進めている。

またユニット間で連携して構造情報を元にインシリコスクリーニングを行うなど各種創薬支援・高度化を進めるとともに、クライオ電子顕微鏡による構造解析ができる研究者を育成するため毎年講習会を開催して人材育成にも取り組んでいる（今年度は12月に開催予定）。今後はクライオ電子顕微鏡による解析を中心に更なる高度化に取り組むとともに、得られた成果を支援に還元していくことを目指す。

支援の内容

立体構造解析＆電子線トモグラフィー解析を中心に支援

クライオ走査型電子顕微鏡　クライオ透過型電子顕微鏡



測定データを自動転送

ToMMo スーパーコンピュータ



Relion, CryoSPARK, etc.

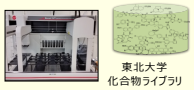
データ解析環境も提供
（一般のインターネット回線で接続）

ユニット内で連携して支援

ユニット間で連携して支援

東北大学　発現・機能解析ユニット

化合物スクリーニング支援



東北大学 化合物ライブラリ

高磁場NMR施設



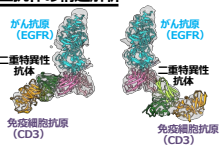
次世代シークエンサ　質量分析装置



人材育成も連携して実施。創薬・生命科学の研究者を多数育成

支援の成果

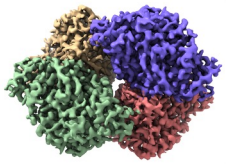
6434　細胞表面抗原を標的とした人工抗体の構造解析



Sato K., et al. *Cell Reports*, 2025

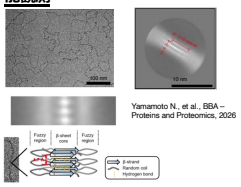
二重特異性がん治療抗体Ex3と2つの抗原（EGFR、CD3）の複合体の構造を決定

5408　5-FU系抗がん剤代謝酵素における活性低下の分子メカニズムの解明



ヒト由来の薬剤代謝酵素の立体構造を決定

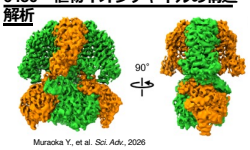
4423　クライオ電子顕微鏡によるアミロイド線維形成過程の高分解能観測



Yamamoto N., et al., BBA – Proteins and Proteomics, 2026

プロトフィブリル中心にβ-sheet構造の形成を確認

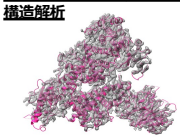
6480　植物イオンチャネルの構造解析



Muraoka Y., et al. *Sci. Adv.*, 2026

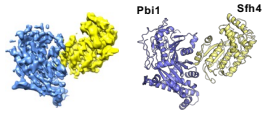
シロイヌナズナ由来AKT5の立体構造を決定

3328　百日咳菌壊死毒素の構造解析



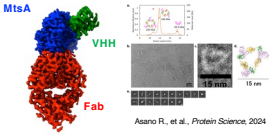
百日咳毒素DNTの立体構造を解明

4382　オルガネラ膜間ホスファチジルセリン輸送を担うSfh4-Pbi1複合体の単粒子解析



リン脂質輸送タンパク質Sfh4-Pbi1複合体の立体構造を解析

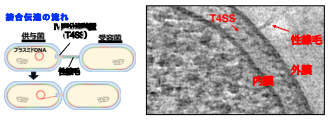
3304　バイパラトピック抗体の機能阻害機構解明のための電子顕微鏡解析



Asano R., et al., *Protein Science*, 2024

バイパラトピック抗体と抗原の複合体の全体構造をネガティブ染色により観察
抗原と抗体の複合体の高分解能の3者複合体構造をクライオ電顕で決定

7020　IV型分泌装置の構造解析



Cryo-FIB/SEM及びCryoETによる解析で、大腸菌内の接合伝達に関わる分泌装置T4SSの観察に成功

高度化の内容と成果

(1) 創薬のためのゲノム・オミックス・コホート情報等の活用

1：日本人多層オミックス参照パネルjMorp



Tadaka S., et al., *Nucleic Acids Res.*, 2024

- 東北メディカル・メガバンク機構のゲノム・オミックス情報（jMorp）を更新・統合し、層別化・個別化創薬に資するデータベースを構築・アップデートして提供
- 各種疾患に関連する遺伝子多型や代謝物を多数同定
- 層別化・個別化創薬に関わる遺伝子多型等を解析
- 同定されたアミノ酸変異について構造機能解析が進行中



2：宇宙生物学統合バイオバンクibSLS



Otsuki A., et al., *Nat. Commun.* 2026

- 宇宙環境におけるメタボロームやトランスクリプトーム等の変化を解析、情報を提供
- 加齢に伴う様々な疾患に関連する遺伝子発現変化や血漿代謝物変動を解析

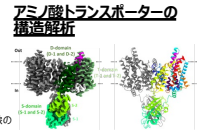
(2) 構造生命科学研究基盤の高度化

解析環境の高度化



- 最新の解析環境を随時整備し支援に提供
- 発現・解析ユニットと連携して、クライオ電顕画像の新たな画像処理方法を開発（Saito et al. in press）
- 炭素材料を用いた新規グリッド作製法の開発

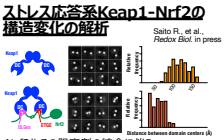
アミノ酸トランスポーターの構造解析



アミノ酸トランスポーター単体と基質との複合体の構造を決定

Nanatani K., et al., *Commun. Biol.* 2025

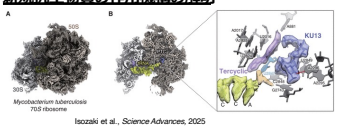
ストレス応答系Keap1-Nrf2の構造変化の解析



Saito R., et al., *Redox Biol.* in press

Nrf2やその阻害剤の結合に伴うKeap1の構造変化を定量的に解析

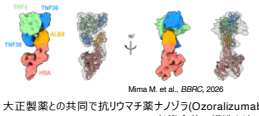
新規抗生物質の作用機構の解明



Isozaki et al., *Science Advances*, 2025

新規抗菌薬とリボソームの複合体の高分解能構造を決定、作用機構を解明

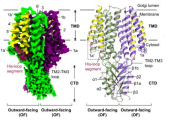
抗TNFαNANOBODY製剤と抗原の複合体の構造解析



Mima M. et al., *BBRC*, 2026

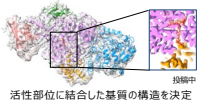
大正製薬との共同で抗リウマチ薬ナノゾラ(Ozoralizumab)のTNFα-Ozoralizumab-HSA三者複合体の構造を決定

ヒト亜鉛トランスポーターの構造解析



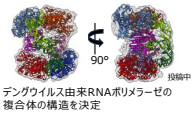
Bui H.B., et al., *Nat. Commun.*, 2023

抗がん活性分子合成酵素の構造解析



活性部位に結合した基質の構造を決定

デングウイルス由来NS5とRNA 3'SLの複合体構造

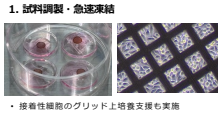


デングウイルス由来RNAポリメラーゼの複合体の構造を決定

(3) トモグラフィー解析技術の高度化

試料調製、標的部位の蛍光観察からFIB加工、トモグラフィー撮影、3次元再構成、各種解析まで一貫した解析基盤を構築

1. 試料調製・急速凍結



・接着性細胞のグリッド上培養支援も実施

2. クライオ蛍光観察



Linkam CMS196V
Nikon ECLIPSE Ni-E

3. クライオFIB加工



日本電子 JIB-4700F

4. トモグラフィー撮影



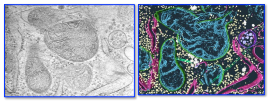
日本電子 CRYO ARM 300 II

5. データ解析



ToMMoスパコン

- 各種試料のトモグラフィー解析に成功
- セグメンテーション解析基盤も構築

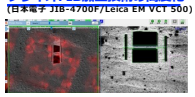


クライオ蛍光顕微鏡解析の高度化
（Linkam CMS196V/Nikon ECLIPSE Ni-E）



- 乾燥空気循環システムを装備したグローブボックスを作成し、湿度10%以下での蛍光顕微鏡観察が可能に
- クライオチャンバー内の試料ステージを日本電子製カートリッジに最適化するため改良

クライオFIB加工技術の高度化
（日本電子 JIB-4700F/Leica EM VCT 500）



- 位置情報のリンケージと蛍光像／SEM像のオーバーレイ機能を導入
- 蛍光像とSEM像の相関により、標的部位を狙った加工を実現

今後の発展

今後もクライオ電子顕微鏡の各種解析手法の高度化を進めるとともに、最新の解析技術を支援事業で提供することで、全国の創薬・生命科学の支援を実施する。また、各種疾患関連タンパク質や複合体の構造解析を進め、創薬・生命科学の発展に貢献する。さらに層別化・個別化創薬の実現に向けて、今後もゲノム・オミックス情報を含め疾患・創薬研究に役立つ情報を提供・解析することで、新たな創薬ターゲットの創出に貢献する。