

未来社会創造事業（探索加速型）

「共通基盤」領域

年次報告書（本格研究）

令和 5 年度採択研究開発代表者

[研究開発代表者名:米倉 功治]

[理化学研究所 放射光科学研究センター・グループディレクター /
東北大学 多元物質科学研究所・教授]

[研究開発課題名:超原子座標構造の可視化による創薬の革新]

実施期間：令和 5 年 4 月 1 日～令和 6 年 3 月 31 日

§1. 研究開発実施体制

(1)「超原子座標構造解析」グループ(理化学研究所)

- ① 研究開発代表者: 米倉 功治(理化学研究所 研放射光科学研究センター、グループディレクター / 東北大学 多元物質科学研究所、教授)
- ② 研究項目
 - ・ クライオ電子顕微鏡解析技術の開発と応用
 - ・ X 線自由電子レーザー(XFEL)との相補解析

(2)「量子化学計算」グループ(東北大学)

- ① 主たる共同研究者: 岸本 直樹(東北大学 大学院理学研究科、准教授)
- ② 研究項目
 - ・ クライオ電子顕微鏡と XFEL データへの量子化学計算の応用
 - ・ 化学反応シミュレーション

(3)「精密解析」グループ(東北大学)

- ① 主たる共同研究者: 津田 健治(東北大学 多元物質科学研究所、教授)
- ② 研究項目
 - ・ 電子回折データの精密構造解析
 - ・ 動力学的回折効果の補正プログラムの開発

(4)「計算科学応用」グループ(東北大学)

- ① 主たる共同研究者: 小林 広明(東北大学 大学院情報科学研究科、教授)
- ② 研究項目
 - ・ クライオ電子顕微鏡データへのクラスタ解析及び AI 解析などの応用
 - ・ 量子コンピューティングへの展開

(5)「創薬応用」グループ(東京大学)

- ① 主たる共同研究者: 森本 淳平(東京大学 大学院工学系研究科、講師)
- ② 研究項目
 - ・ ペプチドなど創薬応用が期待される化合物への応用
 - ・ 標的タンパク質への応用

(6)「次世代クライオ電顕開発」グループ(日本電子株式会社)

- ① 主たる共同研究者: 石川 勇(日本電子株式会社、ユニット長)
- ② 研究項目
 - ・ 要素技術開発
 - ・ 次世代クライオ電子顕微鏡開発

§2. 研究開発成果の概要

クライオ電子顕微鏡による解析を中心にして、X 線自由電子レーザー(XFEL)も併用することで、これまでの計測限界を突破し、試料の“見えなかった”物性・現象を解明する技術を開発する。従来の技術では解析が難しかったこれらの特性には、電荷分布、電子構造、官能基のプロトン化、水素の極性、原子の動きなどが含まれる。計測・解析技術の深化と、第一原理計算、計算科学を組み合わせ、薬剤候補化合物やターゲットタンパク質の構造・機能解明を行うが、同時に、プロジェクト遂行に必要な精度での解析を実施するため、次世代クライオ電子顕微鏡の開発を進める。これにより、試料の原子座標を超えた情報を取得し、創薬と共に、GX、材料科学などへの応用を目指す。

【代表的な原著論文情報】

高分解能単粒子解析では、鉄を貯蔵する役割を持つアポフェリチンの 1.1 Å 台の空間分解能の構造が得られた(Maki-Yonekura, Kawakami et al., *Commun. Chem.*, 2023)。この構造からタンパク質中のほとんどの水素原子が可視化できたことに加え、電荷、化学結合に関わる情報も取得できることを初めて示すことができた。

微小結晶構造解析では、電子線に加えて、XFEL を用いた低分子有機化合物の微小結晶構造解析法を開発した(Takaba, Maki-Yonekura et al., *Nat. Chem.*, 2023)。この技術を改良し、大きな結晶を作りにくく、かつ結晶の方位に偏りがあるなどの性質から、解析が特に難しかった有機化合物の構造決定に成功した(Takaba, Maki-Yonekura et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 2024)。対象とした試料は、薬剤応用の期待されるペプチド、新規合成有機半導体材料などを含む。同時に、詳細なデータ比較から、電子回折の解決すべき測定・解析の課題を定量的に明らかにし、今後の指針を得た。