ニューズレター　2026 | 7

CBI 研究機構 量子構造生命科学研究所

巻頭言　CBI 研究機構量子構造生命科学研究所４年目を迎えて

所長　上村 みどり

ロシアのウクライナ侵攻から、世界各地で衝突が発生し、米国とイスラエルによるイランへの爆破に端を発した衝突は我々の日常生活にも、さまざまな影響をおよぼしています。一日も早く、終戦合意がなされることを願わずにはいられません。さて、昨年は統合的な構造生物学研究の新たなキーワードとして生体内で作用する際の実質的な構造および動的平衡状態構造に着目した創薬研究をめざして疾患研究会を通じ活動してまいりました。

今年度は、CYP 研究会から 2 報の論文をパブリッシュすることができました。また、あわせて 10 月と、３月に New Structure Based Drug Discovery I, II としてオンラインシンポジウムを実施いたし、産学官より多くの方に、ご視聴いただきました。詳細は、本 NL のなかに、これら論文の要約およびシンポジウムの要約がございますので、要約がございますので、ぜひ、ご一読ください。健康状態と病気の間にも、恒常性という名のバランスが存在し、健康状態から疾病に向かうときには、一定の揺らぎがあり、それを経て、一気に病気にむかうというのは、東京大学の合原先生の DNB 理論ですが、これは、多くの事象にもあてはまり、金融の変動にも当てはまるというのは、数学の面白い点であると思いますし、動的平衡状態というのはこのように常に、この世のあらゆるところで生じている現象であると認識されます。なお合原先生は今年の CBI 大会 https://cbi-society.org/taikai/taikai26/index.html において基調講演をお願いしております。

一方、世の中の流れに目を転じますと、昨年のノーベル賞では、坂口志門先生が Treg の発見が評価されて医学生理学賞を取得されました。坂口先生は、わたくしが PS を務めます AMED の LEAP 事業の卒業生でもあります。LEAP 事業は、CREST, PRIME, ERATO などの完全な基礎研究から実用化をめざすための橋渡しの研究で非常に重要な役割を担っております。Treg は、免疫機能に広く関与する分子ですので、事業化を目指す際に、特に選択しが多く、一点突破を一番効果のでやすいどの疾患に絞るかは非常に重要な選択となります。我々は LEAP 五年間の成果を経て、天疱瘡での臨床治験がまもなく始まるともうかがっております。いくらサイエンスが優れておりましても、実用化に難点を抱える研究は、LEAP では採択しないことになしており、AMED の中釜理事長も、強くこの点を第三期の目標として、EXIT を意識する研究の重要性を掲げておられます。とは申しましても、多くのアカデミア研究者が創薬に通じているわけはなく、本来の意味での、製薬企業側のメンタリングも必要なことから、費用負担ではない知的財産の取得戦略等も含めた真の産学連携が望まれると思います。基礎研究のサイエンスの最大化を今後、さらに狙っていくべき流れと思います。LEAP の卒業生としては、実用化が最も進んでいる AIM 研究所の宮崎徹先生が基礎研究から実用化に向かう道を CBI 大会のもうひとつの目玉として基調講演としてご講演をお願いしておりますので、これはアカデミアの研究者にとって非常に多くの示唆に富むご講演になると思われます。今回 CBI 大会参加は初めてという方もほかにも盛沢山のプログラムを織り込んでおりますので、ぜひ足をはこんでいただきたく思います。

他方、前年のノーベル化学賞の David Baker や Google のチームによって、周知となった AI による創薬は、とどまるところを知らない速さでひろがっております。国の第７期科学技術・イノベーション基本計画にもあるとおり、AI for Science

Contents

- 巻頭言
- シンポジウム報告
- 技術紹介
  In-cell NMR の発展と創薬応用の期待
- 投稿論文紹介
  - ・シトクロムP450 において初めて解明された酵素 - 基質 -阻害剤複合体の構造
  - ・高精度分子シミュレーションを活用したHeme-Fe を含むシトクロムP450 酵素と阻害薬間の特異的結合特性の解析
- 研究室紹介
  - ・理化学研究所 放射光科学研究センター 生体機構研究グループ
  - ・東北大学 多元物質科学研究所 生物分子機能計測研究分野
- 法人会員様のご紹介
  - ・Thermo Fisher Scientific 電子顕微鏡事業部
  - ・帝人株式会社 構造解析センター
- 編集後記

は、当然のこととして、国の強化浸透がうたわれております。しかし、他国に対し、日本独自の強み、優位性をだしていくには、やはり、良質でオリジナルデータの蓄積から始まる DB が必須であり、そのアイテムをどう選択し、どのようにデータセンターに蓄積し利用していくのかはまだまだ議論の必要な点であると思います。走りながら考えるということが必要なのですが、まずは、方針がないと、いけないと思っております。文科省各委員会等で、意見は述べるのはもちろんのこと、国の将来のプレゼンスの問題として、省庁を超えて統一したシステムが作られるのが理想であると思いますが、長年、構造生物学として Protein Data Bank にデータを登録してきた経験により、やはり、他国に優位性を持つのも大切ですが、国際社会として求められる DB の一員として、皆が役立つ共有データをしっかり持続的に責任をもって出していくことが現実的ではないかと思います。そういった国際的に互いにほしいデータを優先して整備していくことが結局は発展継続していける可能性が大きいと思われます。

今年の方針は、我々の研究所も公的資金獲得にむけて、創薬をめざして、地道にデータを蓄積していきます。今回大会長を務めます 10 月 26 日から 29 日にかけて船堀タワーホールで開催されます CBI 大会では、「量子生命科学が拓くヘルスケアの未来」として２７日午後のフォーカスドセッションで我々のチームのアクティビティーをご紹介できればと思っております。その他、いつものように年に二回のオンラインシンポジウムを開催する予定でいます。昨年は SBDD にフォーカスをあてましたが、今年は AI をより活用した最先端の技術をご紹介する予定です。また、CBI 研究機構として初めての試みである高校生のための創薬セミナーを開催するにあたり、日本製薬工業会からも協賛をいただいており、クライオ EM, alfa-fold、ナノテラスの若手研究者によるシンポジウム（https://sites.google.com/cbi-society.net/cbi-research-institute/cbiri-home)を8/2 午後大岡山キャンパス　蔵前会館ロイヤルブルーホールで実施いたします。SSH をはじめ高校の方々にご案内したところ大変好評ですので、来年以降も継続していく予定でおります。科学に興味のある人財を社会全体で育てていくのは我が国にとって非常に重要と思っております。ぜひ、引き続きまして、皆様のご支援、ご理解をいただきますようよろしくお願い申し上げます。

2026 年６月　上村 みどり

シンポジウム開催報告

CBI 研究所量子構造生命科学研究所　近藤史郎

2025 年度は中性子産業利用推進協議会、生物・生体材料研究会と合同で 2 件のシンポジウムを開催いたしました。特に、これからの SBDD は動的平衡構造のうち、生体内で実際に存在する構造に基づくデザインが何より大切であることから、これらのテーマにフィーチャーし、「New Structure Based Drug Discovery I」及び「同 II」として以下の先生方に講演いただきました。

【その１】

New Structure Based Drug Discovery I

2025 年 10 月 14 日（Zoom によるオンライン開催）

司会:玉田 太郎（国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構 , 量子生命科学研究所）

1.「タンパク質の X 線および中性子構造解析 -SBDD への貢献目指して -」
　平野 優（量子科学技術研究開発機構 量子生命科学研究所 上席研究員）

2.「PROTAC 創薬における SBDD」
　横尾 英知（国立医薬品食品衛生研究所 有機化学部 室長）

司会：上村 みどり

3.「AI 駆動型 SBDD：分子構造生成と創薬応用」
　池田 和由（理化学研究所計算科学研究センター 創薬化学 AI アプリケーション　ユニット ユニットリーダー）

4.「SBDD using Cryo-EM 〰タンパク質粒子から細胞まで〰」
　前田 晋太郎（Thermo Fisher Scientific 社）

閉会の辞：佐藤 衛（横浜市立大学 名誉教授 /CROSS/ 中性子産業利用推進協議会 構造生物学研究会主査）

平野先生の量子生命科学研究所では X 線と中性子を相補的に利用したタンパク質の高分解能結晶構造解析により、分子機能理解の深化を目指した研究を進めている。本講演では、X 線構造解析の例として、放線菌由来のシトクロム P450（CYP105A1）における酵素－基質－阻害剤（ESI）複合体の構造解析について紹介された。ESI 複合体の構造は CYP においてこれまで報告されていなかった。今回明らかとなった構造では、非拮抗阻害剤が活性部位であるヘム鉄に結合し、基質と阻害剤が密接な相互作用を形成してヘム結合ポケット内に同時に存在することが示された。また中性子構造解析の例として、2 種類の異なる pD (pH) 条件で水素結合ネットワークの差からプロトン輸送経路を明らかにした研究などについて紹介された。

国立医薬品食品衛生研究所の横尾先生は、近年、新規創薬モダリティとして注目されているタンパク質分解医薬品の一つである PROTAC（Proteolysis Targeting Chimera）について紹介された。PROTAC はユビキチンリガーゼ（E3）に対するす

るリガンドと標的タンパク質に対するリガンドをリンカーで連結したキメラ分子であり、細胞内のユビキチン - プロテアソームシステムを利用して標的タンパク質を選択的に分解することができる。そこで、横尾先生らは計算化学による結合様式解析や構造予測技術を活用した PROTAC の in silico 設計に取り組み、多様な標的タンパク質に対する PROTAC の合理的設計と最適化研究を行ってきた。特に、三者複合体（標的タンパク質 -PROTAC-E3）の構造予測を基に、高い分解活性（DC50 = 17.3 pM）を示す PROTAC の開発に成功された。

理化学研究所計算科学研究センターの池田先生は、Structure-Based Drug Discovery に大きな変革をもたらす可能性のある AI 技術について最新の知見を紹介された。AI の発展により、ChemTS や REINVENT などの分子生成 AI は、従来困難だった化合物空間の探索を可能にし、さらにドッキング技術との組み合わせにより、リード化合物設計の効率化につながる可能性がある。本講演では、これら最新技術と応用事例を紹介し、今後の展望について話された。

近年、クライオ電子顕微鏡（Cryo-ElectronMicroscopy, Cryo-EM）の飛躍的な進展により、従来は困難であった膜タンパク質や巨大複合体の高分解能構造解析が容易に可能となった。Thermo Fisher Scientific 社の前田先生はタンパク質粒子の解析から細胞内でのコンテクストまでを包括的に捉える Cryo-EM の応用例を紹介された。Cryo-EM は基盤技術として今後さらに重要性を増すと考えられる。

【その 2】

New Structure Based Drug Discovery II

2026 年 3 月 23 日（Zoom によるオンライン開催）

司会 玉田 太郎（国立研究開発法人 量子科学技術研究開発機構 量子生命科学研究所）

1.「基礎の基礎は応用につながる」

濡木 理（東京大学理学部生物化学科・大学院理学系研究科生物化学専攻）

2.「AMED/BINDS による構造解析支援 - 創薬における放射光の役割」

山本 雅貴（特定国立研究開発法人理化学研究所 放射光科学総合研究センター）

司会 杉山 正明

3.「Structural insights into the allosteric inhibition of P2X receptors for drug discovery」

服部 素之（復旦大学生命科学学院）

4.「構造生物模倣科学による DNA ものづくり」

近藤 次郎（上智大学理工学部）

閉会の辞：佐藤衛（横浜市立大学 名誉教授 /CROSS/ 中性子産業利用 推進協議会 構造生物学研究会主査）

東京大学の濡木先生は、構造生物学の世界的研究者であり、これまで X 線結晶構造解析やクライオ電子顕微鏡を用いてタンパク質や核酸の立体構造研究を行い、数々の成果を『Nature』や『Science』などのトップジャーナルに発表。並行してゲノム編集のプロジェクトも始め、2014 年に CRISPR-Cas9 の立体構造を世界で初めて解明された。研究成果の医療応用にも積極的に取り組み、ゲノム編集のモダリス、クライオ電顕による構造解析のキュライオといった創薬ベンチャーを立ち上げている。それらの代表的な成果を紹介するとともに最近注目している睡眠、栄養、運動分野での最新の話題を紹介された。

理化学研究所 放射光科学研究センターの山本先生は AMED・BINDS プロジェクトにおける放射光施設を中心とした構造解析支援を紹介された。 放射光は、極めて高い輝度と鋭い指向性という特徴を持ち、微小結晶や膜タンパク質等の難易度の高い複合体でも短時間に原子レベルでの高分解能解析を可能となる。特に創薬研究支援では、この高輝度・高速性を活かし、自動試料交換ロボットやマイクロフォーカスビームラインと組み合わせた化合物スクリーニングパイプラインを構築して、短時間での多数の薬剤候補化合物との複合体構造解析を可能にしている。

P2X 受容体はシナプス伝達、痛覚、炎症応答をはじめとする多くの重要な生理機能に関わっている受容体である。この受容体は細胞外 ATP によって活性化されるイオンチャネルであり、７つのサブタイプから構成されている。慢性咳嗽、がん、うつ病などに対する創薬標的として注目されており、様々なサブタイプ特異的アロステリック阻害剤が臨床試験に向けて開発されている。

復旦大学の服部先生は、クライオ電顕を用いた P2X 受容体のアロステリック調節機構の構造基盤の解明やその知見に基づく 薬剤設計への応用の実際に関する最近の研究について紹介し、構造情報がどのように創薬を促進し得るかについて話された。

上智大学の近藤先生はものづくりの手段のひとつとして、「真似をする（模倣する）」という考え方を重視されている。「すでに優れたものが存在する場合、それを模倣することでその機能が保障され、またデザインの工程が大幅に短縮でき、結果としてコストも削減できる。この独創性や新規性とは一見かけ離れ、場合によっては盗用のようにも見える行為も、自然から学び模倣するのであればそれは立派なイノベーションの手法と言えるだろう。」と考えていられる。この「生物模倣（Biomimetics）」のコンセプトを分子レベルに落とし込み、リボソーム RNA のような機能性核酸分子の立体構造情報を活用した DNA ものづくりに取り組んでいる。本講演では、「構造生物模倣科学（Structural Biomimetics）」の成果として、これまでに開発した一塩基多型検出プローブや水銀イオンセンサーなどを紹介された。

技術紹介
In-cell NMR の発展と創薬応用の期待

東京大学大学院薬学系研究科　竹内　恒

1.　はじめに

これまで、構造生物学は標的となる生体高分子を高純度に精製し、試験管内（*in vitro*）の均一な緩衝液条件下で精緻な立体構造を解明することで、大きな成果を上げてきた。しかし、生命現象が実際に展開される生きた細胞の内部は、総高分子濃度が 300–400 mg/mL にも達する分子クラウディング環境である。このような環境下では、単なる排除体積効果だけではなく、代謝物や夾雑生体高分子群との間に働く非特異的相互作用などにより、タンパク質や核酸の立体構造、熱力学的安定性、さらにはリガンドとの結合などが、*in vitro* での挙動から乖離することが示されるようになった。

細胞を壊すことなく、内部のタンパク質・核酸・代謝物の動態を原子分解能で非侵襲的に観測できる技術として In-cell NMR 法がある。本稿では、その進展をいくつかの例を挙げながら紹介するとともに、我々の最新の成果について報告する。

2.　細胞内への導入技術とバイオリアクターの開発

In-cell NMR 法では、多くの場合、観測対象の NMR シグナルを特異的に検出するために同位体標識したタンパク質を細胞内に導入する。哺乳類培養細胞への導入手法に限ると、細胞膜透過性ペプチドを用いる方法 (1) や、細菌毒素を用いて細胞膜に可逆的な穴を開ける方法 (2)、エレクトロポレーション法 (3) などが知られている。それぞれに利点・欠点はあるが、最近では導入効率の高さからエレクトロポレーション法が広く採用されている。一方、細胞への負担がより少ない導入法として、マイクロ流体力学を応用した Volume exchange for convective transfer (VECT) 法も報告されている (4)。この方法では、細胞を微小な流路に通過させ、体積交換による瞬間的な対流移動を引き起こすことで、細胞膜に不可逆的な損傷を与えることなく、標識タンパク質を細胞内へ移送できるとされており、導入法のさらなる多様化が期待される。

さらに、In-cell NMR においては、長時間の測定中の栄養枯渇に伴う細胞死やタンパク質分解が大きな課題となる。これに対し、培地を連続的に灌流するバイオリアクターシステムが開発されたことで、細胞の生存率を維持した長時間の測定が可能になり、動的な生物現象のリアルタイム観測が実現してきた (5)。

3.　In-cell NMR 法による細胞内構造生物学の推進

バイオリアクターの導入と測定手法の高度化により、生細胞内でのタンパク質動態の直接的な可視化が劇的に進んだ。バイオリアクターを用いた灌流条件下では、90% 以上の細胞生存率が 24 時間以上にわたって維持される。これにより、例えば Transferred cross-saturation（TCS）法を用いることで、内在性微小管と外部から導入した CG1 タンパク質との細胞内における特異的な相互作用部位の同定に成功している (6)。また、三重共鳴実験などを行う十分な時間が確保できることにより、ヒト細胞内におけるタンパク質の立体構造決定も達成されている (7)。

さらに、バイオリアクターシステ活用した In-cell NMR 観測により、細胞内特有の動的な調節メカニズムも明らかになってきた。HeLa 細胞内において RAS タンパク質の GTP 結合レベルをリアルタイムに観測した研究では、細胞内の高粘度環境がヌクレオチドの交換速度を低下させること、さらに未同定の細胞内タンパク質（内在性 GAP など）が変異型 RAS の GTP 加水分解を促進していることが示された (8)。これは、細胞内特有の新たな活性調節メカニズムといえる。また、細胞内のチオレドキシン（Trx）とグルタチオンの同時観測により、Trx が *in vitro* とは異なり、細胞内において複雑な還元作用の影響を受け、特異な酸化還元遷移を示すことも明らかとなっている (9)。加えて、解糖系酵素ホスホグリセリン酸キナーゼ（PGK）についての In-cell NMR 解析では、細胞に栄養が十分に供給され ATP が豊富な条件では、PGK は主に 3- ホスホグリセリン酸 (3 PG) と結合した状態で観測される一方、ATP が枯渇した条件では主に ADP と結合し、3 PG とは解離した状態で観測された。これは、PGK が細胞内の代謝状態に応じて、自律的に解糖系フラックスを制御していることを示している (10)。

また、従来の In-cell NMR が非同期な細胞集団を用いていたのに対して、細胞周期を厳密に同期させた細胞集団での測定や 3D オルガノイド内でのタンパク質観測も達成され、細胞周期や高次組織に依存するタンパク質の動的な挙動を観測することが可能になりつつある (11)。さらに、天然の生体内には事実上存在しない ^{19}F を積極的に利用する方法の開発も進んでいる。タグに 6 つの等価な ^{19}F 原子を導入することにより超高感度化が実現され、生理的濃度（1.0 μ M 程度）での In-cell NMR 観測が達成された (12)。また、^{19}F プローブの弱点であった化学シフトの重なりを解消するため、芳香環の直近に ^{19}F を配置し、環電流効果による化学シフト分散を引き起こす合理的設計法も開発されている (13)。

In-cell NMR の対象はタンパク質だけでなく、RNA や DNA への展開も進んでいる (14-17)。例えば、DNA ヘアピンや G 四重鎖において、細胞内に存在する内在性タンパク質の相互作用により、*in vitro* よりも塩基対が高頻度かつ高速に開閉している動態が証明されている。また DNA 三重鎖構造や、RNA アプタマーと標的リガンドの相互作用解析の例も報告されている。このように、In-cell NMR 法は生命現象の解明を実現する強力な技術の一つとして成熟しつつあり、今後のさらなる発展が期待される。

4.　In-cell NMR 法による細胞内創薬実現に向けた技術革新

In-cell NMR 法の発展は、創薬における応用展開にもつながっている。比較的初期の成果として Xie らは、特定のタンパク質間相互作用 (PPI) を阻害する小分子をハイスループットに探索する SMILI-NMR を開発し、細胞膜を透過して標的 PPI を特異的に阻害するリガンドの同定に成功している (18)。さらに Zhao らは、KRAS 変異体に対する共有結合薬 (ARS-853 等) の結合プロセスを In-cell NMR で追跡した。その結果、生細胞

内では内在性 GAP タンパク質群が GTP 加水分解を加速するため、共有結合による不活性化反応が *in vitro* よりも速く進行するという、生体内特有の薬効メカニズムを見出した (19)。本研究は細胞内環境が、薬効に影響を与える好例である。また、Costantino らはリガンドの ^{19}F 観測により、新規フッ素化合物をハイスループットでスクリーニングするとともに (20)、既知の ^{19}F 標識スパイリガンドと新規化合物を競合させ、細胞内における結合親和性を定量することにも成功している (21)。さらに Zhu らは、フッ素化 CypA と免疫抑制剤 CsA を用い、ヒト生細胞内で 2D ^{19}F-^{19}F 交換 NMR (EXSY) を測定し、薬物の解離速度定数を直接算出した (22)。このように、In-cell NMR は細胞内での標的エンゲージメントや結合モードの評価を実現するプラットフォームとして確立しつつある。

5. 浮遊型バイオリアクターによる中分子の膜透過性・結合親和性定量

現在、マクロサイクルや環状ペプチドに代表される中分子が、低分子化合物では狙えない PPI などの細胞内標的を攻略する新たな創薬モダリティとして期待を集めている。しかし、中分子は構造的に柔軟であるため、細胞膜透過性を定量的に予測・評価することが困難であった。また、蛍光タグなどの化学修飾は、化合物の透過性に予期せぬ変化をもたらす懸念があり、無修飾のまま細胞内での標的結合を評価する技術が強く求められていた。

さらに、これまでの多くの In-cell NMR 戦略は、細胞を NMR 測定領域に保持するためにゲル封入が用いられてきた。しかしこれは中分子の拡散を制限し、定量的な透過性評価には必ずしも適していない。この現象は溶解度が低くキャリアタンパク質へ分配されやすい疎水性の中分子において特に顕著になる可能性が考えられた。さらに、ゲル材料の存在は有効なサンプル体積を減少させ、磁場の不均一性を高めるため、NMR 測定の感度を低下させてしまう懸念もあった。

そこで我々は、ゲル封入を必要としない浮遊型のバイオリアクターシステムを開発した (23)(図 1)。まず、浮遊型バイオリアクターシステムで細胞の代謝活動が維持されていることを確認するため、^{31}P NMR における ATP- βリン酸シグナルの強度を測定した。その結果、20 時間以上にわたって ATP レベルが維持されていることが確認され、浮遊型バイオリアクター内で HeLa 細胞の代謝状態が十分に維持されていることが示された。また、従来のゲル封入法と比較して、本条件では ATP- β シグナルの強度が 2.2 倍に増大した。これは、測定サンプル中の細胞数の違いだけでは説明できず、浮遊条件によって磁場の均一性が向上したことにも起因すると考えられる。

我々はこの浮遊型システムを用いて、受動拡散によって細胞に透過する疎水性中分子 FK506 の細胞膜透過活性と細胞内結合親和性の同時測定を試みた。標的分子として、安定同位体標識したヒト FKBP12 をエレクトロポレーションにより HeLa 細胞に導入し、In-cell NMR 測定を実施した。興味深いことに、初期状態（0 時間）の In-cell NMR スペクトルに観測されるはずの、非結合型 FKBP12 由来のシグナルは強度が著しく減衰していた（図 2 A 左）。長時間の積算によってシグナルを検出した結果、FKBP12 自体は細胞内で構造を維持しているものの、FK506 結合インターフェースに局在する残基群に顕著な化学シフト変化が生じていることが判明した。細胞内の遊離常磁性金属イオンの影響を検証したがシグナル減衰は再現されず、対照的に HeLa 細胞のライセート（可溶性画分）を添加した際に In-cell と同様のシグナル減衰が確認された。すなわち、細胞内において細胞内の可溶性成分が FKBP12 のリガンド結合サイト

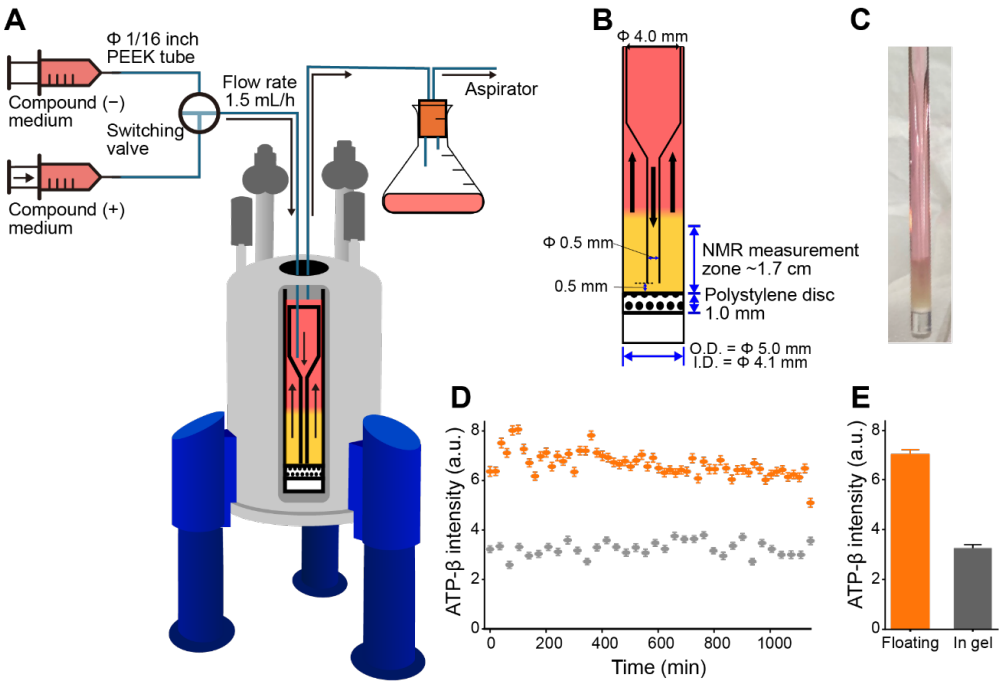


図 1. 浮遊型 In-cell NMR の実験セットアップ　(A) 浮遊型 In-cell NMR セットアップの全体図　(B) NMR サンプル部分の詳細図　(C) サンプルの写真　(D) ^{31}P NMR による細胞内 ATP レベルの経時変化 オレンジ色:今回開発した浮遊型のデータ、灰色：従来のゲル封入型のデータ (E) ATP シグナルの平均強度（図は (23) の許諾を得て掲載した）

に非特異的に結合していることが、シグナル減衰の主因であると強く示唆された。

続いて、細胞外を灌流させる培地を、一定濃度の FK506 を含むものに切り替えた。細胞膜を透過した FK506 が細胞内の FKBP12 に結合するのに伴い、FK506 結合型 FKBP12 に特有の化学シフトを持つシグナルが時間とともに強度を増していく様子が観測された (図 2A)。この結合状態の化学シフトは *in vitro* と In-cell でほぼ同一であったことから、非結合状態において FKBP12 の広幅化を引き起こしていた細胞内成分が、FK506 の結合によって競合的に置換されたと考えられた。

我々は、FK506 結合状態の濃度を忠実に反映する 5 つのよく分離したシグナルを用い、その強度の時間変化を定量した。FK506 結合型 FKBP12 の濃度は時間とともに増加し、約 800 分で飽和に達した。このタイムコースを、「受動的な細胞膜透過速度定数（k_p)」と「1:1 の見かけの解離定数（$K_{d,\ app}$)」を仮定した速度論的モデルを用いてフィッティングした。 解析の結果、k_p は (1.3 ± 0.2) × 10^{-3} min^{-1}、$K_{d,\ app}$ は 14 ± 4 μ M と算出された。この透過速度は、透過性の低い低分子薬であるアセタゾラミドと同程度であり、分子量の大きな FK506 としては妥当な膜透過性を示している。一方で、In-cell で決定された $K_{d,\ app}$ 値は、*in vitro* で測定された値（0.4 nM）よりも大きかった（親和性が低下していた)。これは、前述のように多様な細胞内成分が、FKBP12 のリガンド結合サイトに競合的に結合し、FK506 の結合を阻害したためであると考えられた。

さらに興味深いことに、温度の上昇は細胞内親和性（K_d）には影響を与えなかったが、細胞膜透過性（k_p）を大幅に加速させた。これは、細胞膜の流動性の温度依存的な変化が FK506 の透過性に影響を与えることを示している。また、ここで開発された細胞内 NMR アプローチは、別の中分子であるラパマイシン（分子量 914）にも適用可能であることが示された。我々の戦略は、中分子に対して化学的な修飾を一切加えることなく、定量的な薬力学的データを提供するものであり、細胞内の PPI を標的とした中分子医薬を開発する際に、重要な情報をもたらすものと考えている (23)。

6. おわりに

構造生物学は、In-cell NMR の技術的革新などを通じ「ありのままの細胞」を舞台とした新たな段階へと進みつつある。ハードウェアの面でも革新が進んでいる。Luchinat らは、1.2 GHz 超高磁場 NMR において In-cell NMR を測定し、BEST-TROSY 法などの緩和最適化パルス系列との組み合わせにより、天然変性タンパク質や球状タンパク質の劇的な高分解能化と感度向上を報告している (24)。さらなる高磁場化が進むことで、In-cell NMR における検出感度がさらに増大することが期待される。

今後は、クライオ電子線トモグラフィー (Cryo-ET) が提供する全細胞スケールの立体構造観測と、In-cell NMR が提供する細胞内における動態・キネティクス情報を統合した細胞内構造生物学がさらなる発展を遂げることを期待する。また創薬分野においても、In-cell NMR 法により、細胞内でより高い効能と安全性を持つ薬剤創出を実現する NMR 細胞内創薬技術の発展が強く求められると考えられる。

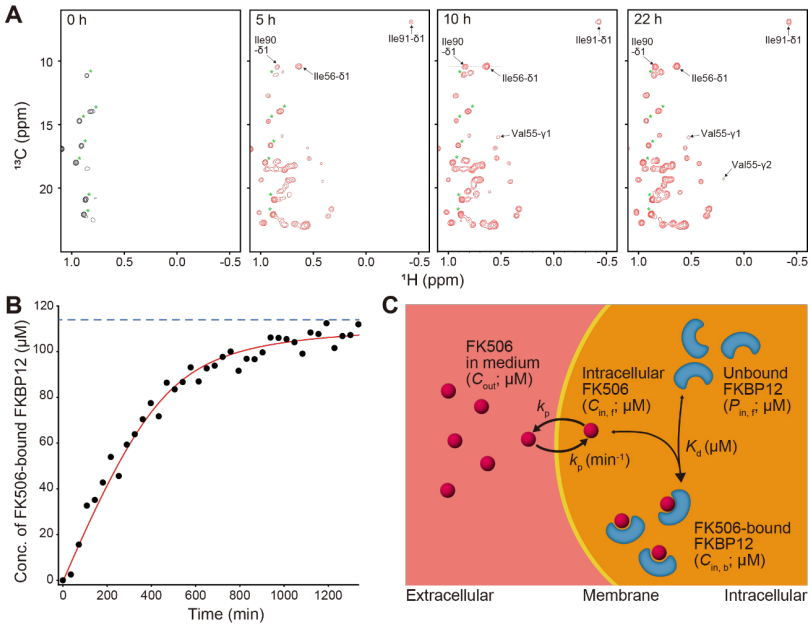


図 2. FK506 の細胞膜透過性と細胞内 FKBP12 に対する親和性の定量 (A) In-cell NMR スペクトルの経時変化　各図の上部に測定開始からの時間を示す。緑色の星印は培養液由来のシグナル。 (B) 細胞内における FK506 結合型 FKBP12 濃度の経時的増加　In-cell NMR 測定から算出された FK506 結合型の FKBP12 の細胞内濃度を黒点で、受動透過モデルを用いたフィッティング曲線を赤色で示す (C) 解析モデルの模式図　（図は (23) の許諾を得て掲載した）

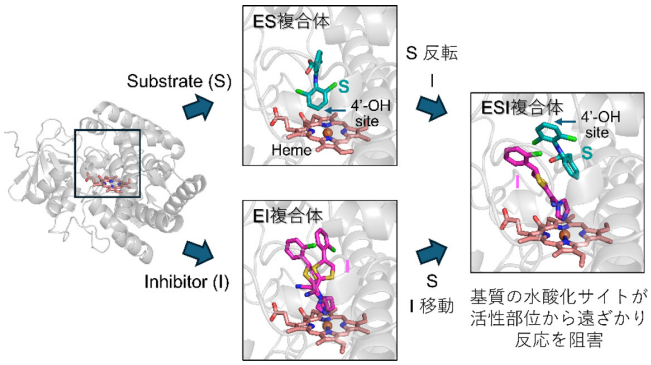
参考文献

1. Inomata, K., Ohno, A., Tochio, H., Isogai, S., Tenno, T., Nakase, I. *et al*. (2009) High-resolution multi-dimensional NMR spectroscopy of proteins in human cells *Nature* **458**, 106-109
2. Ogino, S., Kubo, S., Umemoto, R., Huang, S., Nishida, N., and Shimada, I. (2009) Observation of NMR Signals from Proteins Introduced into Living Mammalian Cells by Reversible Membrane Permeabilization Using a Pore-Forming Toxin, Streptolysin O *Journal of the American Chemical Society* **131**, 10834-10835
3. Theillet, F.-X., Binolfi, A., Bekei, B., Martorana, A., Rose, H. M., Stuiver, M. *et al*. (2016) Structural disorder of monomeric α -synuclein persists in mammalian cells *Nature* **530**, 45
4. Sciolino, N., Liu, A., Breindel, L., Burz, D. S., Sulchek, T., and Shekhtman, A. (2022) Microfluidics delivery of DARPP-32 into HeLa cells maintains viability for in-cell NMR spectroscopy *Communications Biology* **5**, 451
5. Nishida, N., Zhao, Q., and Shimada, I. (2025) Bioreactor in-cell NMR: A powerful tool for observing intracellular biological events *Curr Opin Struct Biol* **93**, 103086
6. Kubo, S., Nishida, N., Udagawa, Y., Takarada, O., Ogino, S., and Shimada, I. (2013) A Gel-Encapsulated Bioreactor System for NMR Studies of Protein–Protein Interactions in Living Mammalian Cells *Angewandte Chemie International Edition* **52**, 1208-1211
7. Tanaka, T., Ikeya, T., Kamoshida, H., Suemoto, Y., Mishima, M., Shirakawa, M. *et al*. (2019) High-Resolution Protein 3D Structure Determination in Living Eukaryotic Cells *Angew Chem Int Ed Engl* **58,** 7284-7288
8. Zhao, Q., Fujimiya, R., Kubo, S., Marshall, C. B., Ikura, M., Shimada, I. *et al*. (2020) Real-Time In-Cell NMR Reveals the Intracellular Modulation of GTP-Bound Levels of RAS *Cell Reports* **32**, 108074
9. Mochizuki, A., Saso, A., Zhao, Q., Kubo, S., Nishida, N., and Shimada, I. (2018) Balanced Regulation of Redox Status of Intracellular Thioredoxin Revealed by in-Cell NMR *J Am Chem Soc* **140**, 3784-3790
10. Yagi, H., Kasai, T., Rioual, E., Ikeya, T., and Kigawa, T. (2021) Molecular mechanism of glycolytic flux control intrinsic to human phosphoglycerate kinase *Proceedings of the National Academy of Sciences* **118**, e2112986118
11. Rynes, J., Istvankova, E., Dzurov Krafcikova, M., Luchinat, E., Barbieri, L., Banci, L. *et al*. (2025) Protein structure and interactions elucidated with in-cell NMR for different cell cycle phases and in 3D human tissue models *Communications Biology* **8**, 194
12. Chai, Z., Wu, Q., Cheng, K., Liu, X., Zhang, Z., Jiang, L. *et al*. (2023) Visualizing Proteins in Human Cells at Near-Physiological Concentrations with Sensitive 19F NMR Chemical Tags *Angewandte Chemie International Edition* **62**, e202300318
13. Streit, J. O., Chan, S. H. S., Daya, S., and Christodoulou, J. (2025) Rational design of 19F NMR labelling sites to probe protein structure and interactions *Nature Communications* **16**, 4300
14. Yamaoki, Y., Nagata, T., Kondo, K., Sakamoto, T., Takami, S., and Katahira, M. (2022) Shedding light on the base-pair opening dynamics of nucleic acids in living human cells *Nature Communications* **13**, 7143
15. Yamaoki, Y., Kiyoishi, A., Miyake, M., Kano, F., Murata, M., Nagata, T. et al. (2018) The first successful observation of in-cell NMR signals of DNA and RNA in living human cells *Phys Chem Chem Phys* **20**, 2982-2985
16. Sakamoto, T., Yamaoki, Y., Nagata, T., and Katahira, M. (2021) Detection of parallel and antiparallel DNA triplex structures in living human cells using in-cell NMR *Chem Commun (Camb)* **57**, 6364-6367
17. Eladl, O., Yamaoki, Y., Kondo, K., Nagata, T., and Katahira, M. (2022) Detection of interaction between an RNA aptamer and its target compound in living human cells using 2D in-cell NMR *Chem Commun (Camb)* **59**, 102-105
18. Xie, J., Thapa, R., Reverdatto, S., Burz, D. S., and Shekhtman, A. (2009) Screening of Small Molecule Interactor Library by Using In-Cell NMR Spectroscopy (SMILI-NMR) *Journal of Medicinal Chemistry* **52**, 3516-3522
19. Zhao, Q., Haga, R., Tamura, S., Shimada, I., and Nishida, N. (2023) Real-time monitoring of the reaction of KRAS G12C mutant specific covalent inhibitor by in vitro and in-cell NMR spectroscopy *Scientific Reports* **13**, 19253
20. Costantino, A., Barbieri, L., Giovannuzzi, S., Nocentini, A., Supuran, C. T., Raitelaitis, M. *et al*. (2025) Intracellular Binding of Novel Fluorinated Compounds to Carbonic Anhydrase Isoforms Explored by In-Cell 19F NMR *Journal of Medicinal Chemistry* **68**, 23363-23374
21. Costantino, A., Barbieri, L., Giovannuzzi, S., Nocentini, A., Supuran, Claudiu T., and Luchinat, E. (2026) Quantitative Competition Binding of Fluorinated Ligands by Real-Time 19F In-Cell NMR to Assess Isoform Selectivity in Human Cells *Magnetic Resonance in Chemistry* **64**, 584-593
22. Zhu, W., Bhinderwala, F., Rambo, S., and Gronenborn, A. M. (2025) Quantifying protein-drug lifetimes in human cells by (19)F NMR spectroscopy *J Biomol NMR* **79**, 209-219.
23. Sukigara, Y., Kamoshida, H., Tokunaga, Y., Fujisaki, M., Imai, M., Kobayashi, Y. *et al*. (2025) Cell Permeability and Target Engagement of Middle-Sized Molecules Quantified by In-Cell NMR *Analytical Chemistry* **97**, 18955-18964
24. Luchinat, E., Barbieri, L., Cremonini, M., and Banci, L. (2021) Protein in-cell NMR spectroscopy at 1.2 GHz *Journal of Biomolecular NMR* **75**, 97-107

－投稿論文紹介－
シトクロム P450 において初めて解明された酵素 - 基質 - 阻害剤複合体の構造

平野　優、玉田　太郎　量子科学技術研究開発機構、千葉大学

シトクロム P450（CYP）ファミリーに属する酵素は、薬物および脂質の代謝やホルモンの合成など多岐にわたる反応を触媒する。ヒトの CYP に対する阻害剤は、ガン治療においてあるいは抗真菌薬などとして利用されている。CYP 阻害剤としては、活性部位であるヘムに直接結合し基質の結合と競合する拮抗阻害剤が広く知られている。一方、CYP に対する非拮抗阻害剤も存在しており、非拮抗阻害剤は活性部位から離れた位置に結合し、反応の進行を阻害するアロステリック阻害剤としてはたらくと考えられている。また非拮抗阻害剤の特長として、酵素－基質－阻害剤（ESI）の三者複合体を形成すると考えられているが、これまで ESI 複合体構造は実験的に決定されていなかった。我々の行った放線菌由来の CYP105A1 を用いた阻害効果の解析により、イミダゾール基を分子内に持つ阻害剤（ラノコナゾール）が非拮抗阻害を示すことが明らかとなった（Y. Hirano *et al*., *J. Biol. Chem.* **301**, 108513, 2025）。CYP105A1 とラノコナゾールの二者複合体の構造解析の結果、ラノコナゾールはイミダゾール基を介してヘムに直接結合しており、拮抗阻害剤と同様の結合様式を示すことが明らかとなった。さらに、ラノコナゾールに加え基質として非ステロイド性抗炎症薬（ジクロフェナク）を用いて三者複合体を調製し、X 線結晶構造解析を行った結果、CYP　において初めての例となる ESI 複合体の構造決定に成功した。今回明らかとなった ESI 複合体構造では、阻害剤がヘムに直接結合しており、基質は阻害剤と密接に接触する形で基質結合ポケット内に結合することが示された。フラグメント分子軌道法を用いた量子化学計算による解析からは、阻害剤と基質間の相互作用に加えて、基質と酵素間で形成される塩橋などの相互作用が ESI 複合体の安定化に寄与していることが示された。以上の結果に基づき、我々は基質と阻害剤による協奏的な阻害機構を提唱した。この阻害機構において、ラノコナゾールは CYP105A1 に対して見かけ上の非拮抗阻害剤としてはたらき、基質との間の密接な相互作用の形成を介して ESI 複合体を形成することで反応の進行を阻害する。最後に、今回紹介した研究は、CBI 研究機構の上村先生、富山県立大学の榊先生をはじめ多くの方々との共同研究で進めたものであり、この場を借りて御礼申し上げます。



高精度分子シミュレーションを活用した Heme-Fe を含むシトクロム P450 酵素と阻害薬間の特異的結合特性の解析

豊橋技術科学大学・栗田典之

ヒト由来のシトクロム P450 (CYP) 酵素に強く結合する新規阻害薬を提案する目的で、CYP と様々な阻害薬間の特異的結合特性を、高精度分子シミュレーションを用いて解析している。CYP はその活性中心に Heme-Fe を含み、Fe 周囲で阻害薬と配位結合を形成するため、通常の古典分子力場では結合状態を正しく記述することが困難である。そこで、Fe と阻害薬間の配位結合と電荷移動を考慮した分子力場を新たに作成し、CYP と阻害薬の複合体の安定構造を正確に得ることを可能にした(Y. Nagura *et al*., *J. Mol. Graph. Model.* **133**, 108875, 2024)。さらに、フラグメント分子軌道 (FMO) 計算を用いて、CYP と既存の阻害薬 **15b** 間の特異的相互作用を高精度に解析し、その結果を基に、**15b** に様々な置換基を導入し、CYP の Heme-Fe により強く結合し、その酵素機能を効果的に抑制可能な新規阻害薬の提案を試みた (N. Chimura *et al*., *In Silico Research in Biomedicine*, **2**, 100373, 2026)。まず、図 1 に示す **15b** をベースに様々な置換基を導入した化合物を探索し、得られた化合物をスクリーニングし、ADMET 等の薬物特性を満たす 11 種類の新規化合物を得た。各化合物に対し Heme-Fe 周囲の配位結合を考慮した分子力場を作成し、CYP と新規化合物の複合体構造を最適化し、FMO 計算により各化合物と CYP 間の結合特性を解析した。その結果、2 種類の新規化合物が既存の阻害薬 **15b** と比較して CYP により強く結合することを明らかにした。さらに、それらの複合体構造に対し、分子動力学計算により構造揺らぎを解析し、新規化合物が CYP に安定して結合することを確認した。

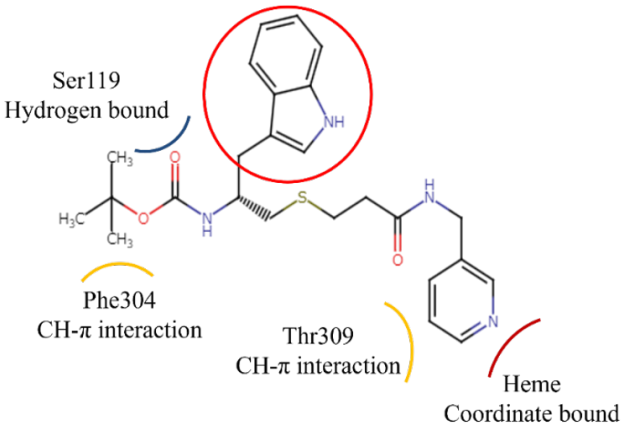


図 1　既存の阻害薬 **15b** と CYP 残基間の相互作用:赤色、青色、黄色の線は、それぞれ、ヘム鉄との配位結合、各残基との水素結合、及び CH- π結合の部位を示す。赤丸は阻害薬 **15b** をベースに新規化合物を探索する際の置換基を導入する部位を示す。

－研究室紹介－

理化学研究所 放射光科学研究センター 生体機構研究グループ

東北大学 多元物質科学研究所 生物分子機能計測研究分野

私たちは、理研 放射光科学研究センターと東北大 多元物質科学研究所を拠点とし、クライオ電子顕微鏡（EM）解析とその技術開発を中心に据え、研究活動を展開しています。2004年にカリフォルニア大学サンフランシスコ校（UCSF）で研究室を立ち上げ、2008年に理研に異動しました。その間、眞木さおり研究員と二人三脚で研究室の基盤を築き、現在では両拠点で合わせて25名を超えるメンバーからなる研究グループへと成長しました。

クライオEMとは、東京工業大学の学部4年時から35年以上にわたり関わってきましたが、現在の大きな発展には感慨深いものがあります。クライオEMのユニークさには、単粒子解析やトモグラフィーに代表される実像解析に加え、結晶試料の回折測定へも切り替えられる、多モダリティー性があると考えています。私たちは、電子回折からの電子線三次元結晶構造解析法（3D ED/microEDとも呼ばれる）の黎明期から技術開発を進め、現在では独自開発したAI撮影制御技術を実像とともに回折の測定にも利用し、高効率な解析を実現しました。これらの構造解析モダリティーに加え、最近では東北大学チームが開発した電子エネルギー損失分光（EELS）による凍結試料中の元素マッピングも取り入れ、多種多様な試料の解析に取り組んでいます。また、理研チームでは、電子線とX線自由電子レーザー（XFEL）との相関解析の開拓も進めています。

電子線は、X線や中性子線に比べ4 - 5桁も強く試料と相互作用します。従って、軽元素のみからなる試料であってもタンパク質などの巨大分子一分子から投影像が取得でき、また、 X線回折にはサイズが満たない結晶から単結晶回折パータンが得られます。一方、電子線の透過能は低く、厚みのある試料では薄片化が必要です。長らくクライオミクロトームとダイアモンドナイフが薄片作成に用いられてきましたが、最近では、Gaなどのイオンビームを集束し、凍結試料を加工するクライオFIB（Focused Ion Beam）法が急速に普及しています。FIBは試料面から放出される電子で結像する走査型電子顕微鏡（SEM）装置に組み込まれます。私たちが主力としてきたクライオEMは試料を透過した電子線で結像する装置（TEM）であり、操作性が大きく異なるFIB-SEMには触れたことのない人がほとんどでした。また、ハードウェアとソフトウェアの発展により、人の操作を最小限に抑えた自動試料加工技術の開発も進んでいますが、満足なレベルに達していないのが現状です。そこで、東大、横浜理研、生理研、北大、岡山大、阪大のユーザーにメーカーを加えた定期的なオンライン会合に参加し、課題を共有し効率的な運用に役立てています。

クライオFIB-SEMは、イオンビームで削りながら逐次SEMで観察する、いわゆるvolume EM法での三次元再構成にも用いることができます。この手法はNature誌の「Technologies to Watch in 2023」の一つに選ばれ注目を浴びました。最近、理研に導入した国産装置を用いて、凍結した無染色の細胞から細胞小器官を三次元で可視化できるようになりました。SEMでコントラストを得るには重原子染色が必要と考えていたため、これは大きな驚きでした。トモグラフィーや電子回折の回転測定で生じるミッシングウェッジ / ミッシングコーン（データ測定できない領域が残される）の問題がない一方で、二次元断面像の面内分解能と比べ、奥行き方向の加工ステップは数十nm程度となるため、深さ方向の分解能は悪くなります。それでも、ある程度の分解能で無染色の細胞内における細胞小器官の三次元構造を明らかにできる可能性は大きく、今後の応用展開に期待を持っています。さらなる高解像化に向けた改良を進める予定です。

構造解析が困難なターゲットや新たな挑戦的課題について、共同で取り組む機会をいただければ幸いです。

国産クライオFIB-SEM利用説明会での理研メンバー

東北大のメンバー

法人会員紹介
Accelerating Discovery with Cryo-EM
Thermo Fisher Scientific 電子顕微鏡事業部（ライフサイエンス）

前田 晋太朗（ビジネスデベロップメントアソシエイト）

1． はじめに

「見えなかったものが見えるようになった」――これは近年、多くの Cryo-EM 研究者が共通して語る変化かもしれません。

クライオ電子顕微鏡（Cryo-EM）は、近年、構造生物学のみならず、Structure-Based Drug Discovery（SBDD）や AI 創薬の分野においても急速に存在感を高めています。特に、膜タンパク質や巨大分子複合体など、従来の X 線結晶構造解析では困難であったターゲットの解析が進み、創薬研究のアプローチそのものが大きく変化しつつあります。

さらに近年では、単粒子解析に加え、Cryo Electron Tomography（Cryo-ET）による細胞内構造解析や、AI を活用した画像解析・自動化技術の進展が、研究スピードを一層加速させています。グローバルでは、構造情報を基盤とした創薬戦略の重要性がますます高まっており、日本国内においても、アカデミア・製薬企業の双方で Cryo-EM 活用が急速に広がっています。

Thermo Fisher Scientific 電子顕微鏡事業部では、こうした研究環境の変化に対応しながら、次世代 Cryo-EM プラットフォーム、高度自動化技術、研究支援ワークフローの開発を推進しています。

本稿では、日本およびグローバルにおける最近の Cryo-EM 関連トピックや、ライフサイエンス研究を取り巻く最新動向についてご紹介します。

2． ライフサイエンスチームのご紹介

こうした Cryo-EM を取り巻く技術革新や研究環境の変化を、日本国内の研究現場で支えているのが、Thermo Fisher Scientific 電子顕微鏡事業部（ライフサイエンス）のメンバーです。

日本のライフサイエンスチームは、営業、アプリケーション、ビジネスデベロップメントがそれぞれの専門性を活かしながら、アカデミア、製薬企業、共用施設など、幅広い研究コミュニティを支援しています。

アカデミア顧客を担当するアカウントマネージャーの甲斐翼は、大学・研究機関・共用施設を中心に、Cryo-EM を活用した構造生物学研究や研究基盤整備の支援に携わっています。一方、製薬企業を担当するアカウントマネージャーの相葉圭は、Structure-Based Drug Discovery（SBDD）や創薬研究に関連する Cryo-EM 活用支援を担当しています。

また、アプリケーションサイエンティストの小松恵理は、FIB-SEM/SEM のスペシャリストとして、試料加工や三次元解析ワークフローを含む技術サポートを担当しています。近年注目が高まる Cryo-ET の分野においても、FIB-SEM 技術は重要な役割を担っています。

Cryo-TEM 領域では、アプリケーションサイエンティストの末宗周憲が、構造生物学の専門性を活かしながら、単粒子解析を中心とした研究支援を行っています。国内アカデミアおよび製薬企業に対し、装置活用のみならず、研究ワークフロー全体を見据えた技術支援を提供しています。

さらに、本ニュースレターを執筆している前田は、アジア地域における Cryo-EM、構造生物学、創薬研究の動向調査や、国の垣根を超えた研究者コミュニティの連携推進を担当しています。

そして、ライフサイエンス営業部長の葦原雅道がチーム全体を統括し、国内ライフサイエンス市場における研究支援体制の強化や、アカデミア・製薬企業との連携推進に取り組んでいます。

3.　国内外の潮流

近年、Cryo-EM 分野の中でも特に注目を集めているのが、Cryo-ET です。従来の単粒子解析が、精製されたタンパク質や複合体の高分解能構造解析を中心として発展してきた一方で、Cryo-ET は「細胞内で実際にどのように分子が存在し、機能しているのか」を直接観察できる技術として期待を集めています。これまで構造生物学では、試料精製の過程で失われてしまう細胞内環境や分子間相互作用をどのように理解するかが大きな課題でした。Cryo-ET は、細胞を凍結したまま三次元的に観察することで、より生理学的条件に近い状態で分子構造を解析できる点が大きな特徴です。

近年では、膜タンパク質複合体、細胞骨格、ウイルス感染機構、オルガネラ構造解析など、さまざまな研究領域で Cryo-ET 活用が急速に広がっています。特に “in situ structural biology” という概念は、グローバルの構造生物学コミュニティにおいて重要なキーワードとなっており、「細胞の中で分子を見る」アプローチへの関心が高まっています。

また、製薬企業においても、従来の単離タンパク質解析だけでは捉えきれなかった細胞内での薬剤作用機序や、複雑な分子相互作用を理解する手段として、Cryo-ET への期待が高まりつつあります。Structure-Based Drug Discovery（SBDD）の領域においても、より生理学的条件に近い構造情報を活用した研究アプローチが注目されています。

日本国内においても、大学・研究機関・共用施設を中心に Cryo-ET 環境整備が進んでいます。従来の構造解析に加え、細胞生物学、感染症研究、神経科学、創薬研究など、多様な分野で Cryo-ET 活用への関心が高まっています。
特に近年は、アカデミアと製薬企業の双方において、「細胞内で何が起きているのかを直接見る」というアプローチへの期待が高まっており、Cryo-ET は次世代構造生物学を支える重要技術の一つとして位置づけられつつあります。

Thermo Fisher Scientific 電子顕微鏡事業部では、こうした研究ニーズの変化に対応しながら、日本国内の研究コミュニティと連携し、Cryo-ET を含む次世代構造解析研究の発展を支援していきます。

4.　おわりに

Cryo-EM は現在、単粒子解析から Cryo-ET へ、さらに in situ structural biology へと研究領域を大きく広げつつあります。特に、細胞内環境を維持したまま分子構造を観察するアプローチは、構造生物学のみならず、創薬研究や細胞生物学においても新たな可能性を切り拓いています。

また、FIB-SEM 技術、AI 解析、自動化 workflow の進展によって、Cryo-ET はこれまで以上に実用的かつアクセスしやすい研究手法へと発展しつつあります。今後は、より多くの研究分野において、Cryo-EM を活用した統合的な解析アプローチが重要になっていくと考えられます。
Thermo Fisher Scientific 電子顕微鏡事業部では、こうした技術進展と研究ニーズの変化に対応しながら、日本国内の研究コミュニティとの連携を通じて、次世代ライフサイエンス研究の発展を支援していきます。

今後も弊社では、様々な媒体を通して日本およびグローバルにおける Cryo-EM・Cryo-ET 分野の最新動向についてご紹介していきます。

最後に、弊社ライフサイエンスチームの写真を掲載させていただきます。

法人会員紹介
帝人株式会社 構造解析センター

帝人㈱ 構造解析センター ― 分析の力で研究開発に貢献する―

ヘルスケア製品や高分子材料の研究開発では、新規材料の設計、安全性評価、品質管理に至るまで、さまざまな場面で高度な分析技術が求められます。近年は研究対象の複雑化や開発スピードの加速に伴い、単なる測定結果だけではなく、多角的な解析による現象の本質的な理解が重要となっています。このような研究開発環境の中で、帝人㈱構造解析センターは長年培ってきた分析技術を活用し、幅広い事業領域で開発を支えてきました。

帝人株式会社の研究開発基盤

帝人株式会社は 1918 年にレーヨン製造会社として創業し、100 年以上にわたり技術革新を積み重ねてきました。現在では高機能素材、複合成形材料、在宅医療、再生医療関連事業など幅広い分野で事業を展開し、人々の健康で快適な生活と持続可能な社会の実現に貢献しています。

こうした多様な事業を支えているのが研究開発力です。帝人グループでは新たな素材開発だけでなく、既存製品の高性能化や品質向上にも積極的に取り組んでいます。その過程では、化学構造の解析、微量成分の同定、物性評価、異物解析など、さまざまな分析技術が必要となります。構造解析センターは、これらの分析ニーズに応える専門組織として長年にわたり開発現場を支援してきました。

構造解析センターのミッション

構造解析センターの使命は「分析を通じて開発の課題解決に貢献すること」です。一般に分析業務というと測定機器を用いてデータを取得する仕事を想像されることが多いかもしれません。しかし、研究開発において本当に求められているのは、得られたデータから現象を理解し、その結果を次の研究や開発に結び付けることです。

構造解析センターでは、開発者と密接に連携しながら、「なぜ性能が発現するのか」「なぜ品質トラブルが発生したのか」「どのような構造変化が起こっているのか」といった問いに対して、分析科学の観点から答えを導き出します。単一の測定手法では解決できない課題に対し、複数の分析技術を組み合わせながら現象を多面的に捉え、本質的な原因解明を目指しています。
その対象はヘルスケア材料、高機能素材など多岐にわたり、帝人グループのさまざまな事業領域を横断的に支援しています。
多彩な分析装置と高度な解析技術

構造解析センターでは、多様な研究開発課題に対応するため、多様な分析機器を整備しています (図 1)。構造解析センターの大きな特徴は、個々の装置性能だけではなく、それらを統合的に活用する総合解析力にあります。研究開発現場では「測定項目が決まっている」案件よりも、「何が原因かわからない」という相談がほとんどです。そのような場合でも、対象物や課題に応じて最適な分析戦略を立案し、必要な手法を組み合わせながら解決へ導くことができます。

【組成・化学構造解析】

NMR-500 NMR-600	高分解能核磁気共鳴装置
固体 NMR	固体高分解能核磁気共鳴装置
GC-MS	ガスクロマトグラフ質量分析計
LC-MS/MS	液体クロマトグラフ質量分析計
IC	イオンクロマトグラフィー
GPC	ゲル浸透クロマトグラフィー
IR	赤外分光計
イメージング IR	イメージング機能付き IR

【形態解析】

FE-SEM	電界放出型走査電子顕微鏡
E-SEM	環境制御型 SEM
EPMA	電子線プローブ微小分析器
SE-TEM/STEM	ショットキー型透過電子顕微鏡 / 走査透過電子顕微鏡
FE-TEM	エネルギーフィルター TEM
SPM	走査プローブ顕微鏡
XCT	ナノ X 線 CT

【高次構造解析】

XRD	X 線回折装置（WAXD,SAXS）
NanoTerasu	東北放射光施設

【表面解析】

TOF-SIMS	飛行時間型二次イオン質量分析計
XPS	X 線光電子分光装置

図 1　帝人（株）構造解析センター所有装置例

社外向け分析受託サービスの開始

これまで構造解析センターは主に帝人グループ内の研究開発支援を中心に活動してきましたが、近年では社外向け分析受託サービスを展開しています。

種々企業や、大学、公的研究機関などでは、高度化する研究課題に対して専門的な分析技術を必要とする一方、すべての分析機器や専門人材を自社内で保有することは容易ではありません。そのような課題に対し、構造解析センターでは長年培った知見と設備を活用し、研究開発のパートナーとして支援を行っています。

受託内容は化学構造解析、不純物・分解生成物の同定、異物解析、材料評価、表面分析、熱分析など幅広く、単なる測定サービスにとどまりません。依頼者との対話を通じて研究課題を整理し、分析計画の立案から結果の考察まで一体となって

図 2　600MHz NMR 装置

進めることを特徴としています。そのため、原因不明のトラブル解析や複雑な課題解決案件にも対応可能です。

動物実験代替法 皮膚感作性試験「EpiSensA」への取り組み

構造解析センターでは、これまで機器分析による開発支援を行ってきましたが､昨年より新たに皮膚感作性試験「EpiSensA」の受託も開始しました。EpiSensA とは、株式会社ジャパン・ティッシュエンジニアリング（J-TEC）が開発したヒト 3 次元培養表皮「LabCyte® EPI-MODEL」を用いて皮膚感作性を評価する試験法であり、経済開発協力機構のテストガイドライン (OECD TG442D) に収載されています。従来の安全性評価では動物実験が広く利用されてきましたが、近年は動物福祉への配慮や国際的な規制動向を背景として、動物実験代替法の活用が進んでいます。

EpiSensA は、ヒト皮膚の応答に近く脂溶性成分でも試験可能であることが特徴であり、化粧品原料、化学物質、医薬品関連物質などの皮膚感作性評価に利用されています。構造解析センターでは、この EpiSensA を用いた受託試験サービスも展開しています。

おわりに

研究開発環境が急速に変化する中で、分析技術の重要性はますます高まっています。特にヘルスケア分野では、微量成分の解析、高度な品質評価、安全性評価など、従来以上に専門性の高い支援が求められています。

帝人㈱構造解析センターは、長年にわたり蓄積してきた分析技術や多様な課題解決経験を活かし、研究開発のあらゆる段階を支援しています。また、社外向け分析受託サービスや EpiSensA による安全性評価サービスを通じて、企業や研究機関の研究開発パートナーとして新たな価値創出に取り組んでいます。

今後も構造解析センターは、「分析で開発を支援する」という原点を大切にしながら、ヘルスケア分野や高機能材料分野をはじめとするさまざまな領域でイノベーションの実現に貢献してまいります。

お問い合わせ先

帝人株式会社　構造解析センター
電話：042-586-8121
E-mail:episensa@teijin.co.jp
お問い合わせフォーム

編集後記

新緑の季節となりました。毎年発行しておりますニューズレターも第 7 号となり、今回も巻頭言、シンポジウム報告、技術紹介、投稿論文紹介、研究室紹介、法人会員様のご紹介などをお届けすることができました。ご執筆いただいた皆様、またご協力くださいました関係者の皆様に、厚く御礼申し上げます。本号では、New Structure Based Drug Discovery をテーマとしたシンポジウム報告に加え、In-cell NMR の発展と創薬応用、シトクロム P450 に関する構造解析･分子シミュレーション研究など、構造生命科学と創薬研究の新たな展開を紹介しております。 今後も、会員の皆様にとって有益で興味深い情報をお届けできるよう努めてまいります。引き続き、ご投稿・ご提案・ご協力を賜りますようお願い申し上げます。

編集者　平坂 雅男

投稿のお願い

学会情報、最近の研究、研究室紹介、書評など、会員からの投稿をお持ちしております。

法人会員

ニューズレター　2026 年 7 月号
発行者・著作権：CBI 研究機構 量子構造生命科学研究所
発行責任者：上村 みどり
編集者：平坂 雅男
発行日：2026 年 7 月 13 日