

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 6 年 4 月 1 日～令和 7 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、試料の物性・現象を解明する技術開発を進めている。24 年度は、下記の論文に代表される成果が得られた。

【代表的な原著論文情報】

1. 新しく合成された有機化合物は凝集性の微小結晶を形成し、既存法では構造が決定できなかった。XFEL を用いて回折データを取得したが、強度が弱く、データ処理が難しかった。一方、電子回折の回転測定からは、試料支持膜上で結晶の方位に偏りを持つ平板状結晶であり、結晶学的対称性も低いこと、測定不可能な領域が残ってしまうことが分かった。このデータに対して通常の *ab initio* 法による位相決定は失敗した。そこで、剛直な部分構造を基に、分子置換法を繰り返し適用するアプローチで、構造決定に成功した。その結果、180° 回転した同一結晶が重なり合った双晶が形成されていること、さらに、結晶の単位胞内に存在する 8 分子がそれぞれ異なるコンフォメーションをとる構造多形が存在を初めて明らかにすることができた。(Kurokawa, Maki-Yonekura et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 2025)。
2. 複数の結晶から測定した電子回折データのクラス分けと統合によって、大量の初期解が生成される。これらの原子座標の組から、正解を自動で選別するために、グラフニューラルネットワーク(GNN)を利用する手法を開発した。これにより、不正解データの自動的な除去と、特徴量から重複解の判定が可能になった。この解析を 7 種類の化合物から得られた初期解に適用した結果、GNN の推論により全ての化合物データで適合率 1 を達成できた。重複判定の精度も高く、研究者の作業負担軽減に非常に有効であることが示された(Fukasawa et al., *CANDARW*, 2024)。