

平成 27 年度 全体研究開発報告書

1. 補助事業名：創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業（創薬等支援技術基盤プラットフォーム事業）
2. 補助事業課題名：創薬等支援のためのタンパク質立体構造解析総合技術基盤プラットフォームによる支援と高度化
3. 研究開発代表者：大学共同利用機関法人高エネルギー加速器研究機構
物質構造科学研究所 教授 千田俊哉
4. 研究開発の成果

支援：

① ビームラインの利用者支援

BL-1A、5A、17A、AR-NW12A、AR-NE3A では、ビームタイムを提供して回折データ測定の実行を行うと共に、ワンストップサービスと連携して構造解析の支援も行った。全ビームタイムの 22% に相当する 103 日を本事業のために確保し、そのうち利用者支援に計 39 日が配分された。それ以外のビームタイムは、ビームラインの高度化や講習会等の目的で使用された。溶液散乱に関しても BL-6A、BL-10C、BL-15A2 を 36.5 日分（全ビームタイムの 11.9%）確保し、そのうち 1 日はビームタイム支援、22 日はビームタイム測定解析支援、2 日は講習会で利用され、残りの 11.5 日はビームライン高度化の目的で使用された。平成 27 年度は、追加支援を含む計 68 件の支援を行った（内訳は、解析領域のみ 24 件、生産＋解析領域の複合支援 37 件、解析＋バイオインフォ領域の複合支援 3 件、生産＋解析＋バイオインフォ領域での複合支援 4 件）。ビームタイム供与だけを行う支援（BT 支援）以外に、活発な研究技術支援も行われた。ビームタイム申請も、課題数の少なかった事業開始時と比べると、確保したビームタイムの多くが支援課題のために供されるようになった（X 線結晶構造解析については、平成 25 年度には 26% だったものが、平成 27 年度には 38% に増加）。X 線結晶構造解析の講習会は、前年までの初心者対象から趣旨を変え、中級者向けのものを開催した。X 線溶液散乱の初心者講習会は継続して開催されており、複数の参加者の研究支援に発展した。また、溶液散乱では製薬企業向けの講習会も開催した。

支援の結果として、ヒト細胞内で GTP センサータンパクとして働く PI5P4B の構造解析（Sumita *et al.* Mol Cell, 2016）、Marburg ウィルス上の糖タンパク質とヒト抗体の構造に関する論文（Hashiguchi *et al.*, Cell 2015）、翻訳後修飾タンパク質 PRMT に関する結晶解析と溶液散乱解析 Sachiko T Fukai *et al.*, J. Mol. Biol., 2016）など特筆すべき成果が得られた。

② 相関構造解析による支援

平成 27 年度から NMR や電子顕微鏡技術を用いた相補的な構造解析手法による研究支援を開始した。これまで 10 件（電顕 5 件、NMR 5 件）の支援を行っている。また、電顕で 5 件、NMR で 3 件のコンサルティングを支援開始に向け進めた（うち 2 件は平成 28 年度に正式採択）。主な成果としては、電顕を用いた巨大カドヘリンの構造解析（Tukasaki *et al.*, PNAS, 2015）や脂質—合成ポリマー分子のイメージング（Tanaka *et al.*, Langmuir, 2016）がある。NMR では、ヒストン H2AH2B のヘテロ 2 量体の溶液構造を決定した（Okuda *et al.*, Structure 2015）。大阪大学に委託している「電顕イメージングを主軸とした相関解析技術の開発と応用」課題においては、産学の創薬研究を飛躍的に加速させるために、最新の電子直接検出カメラ（DED）を搭載したクライオ電子顕微鏡を導入した。

③ 課題内の調整

スムーズな支援と技術の高度化を達成するために、平成 27 年は理化学研究所、北海道大学、大阪大学のビームライン関係者と 2 回の測定技術交流会を開催し（第一回：平成 27 年 9 月 1 日・3 日、第二回：平成 28 年 1 月 9 日）、事業の推進のために意見交換をした。またビームライン間で回折データ比較を行うラウンドロビン活動や各施設が持つデータベースの共有化に向けた検討を行った。支援の際には、最適なビームラインが利用できるようにするとともに、各機関の得意とする解析技術が生かされるよう支援担当の調整を行った。また、支援内容によっては関連構造解析を委託した。

④ 拠点内の調整

平成 27 年度からは東京大学に設置されていた解析拠点事務局を本機構に移し、解析拠点推進委員会の計画や開催、課題申請サイトや課題審査システム、ビームタイム予約システムなどのウェブサーバーの運営および管理など、解析拠点に係る事務を行った。拠点内では、解析パイプラインを効率良く運営するために「解析拠点推進委員会」の外部委員の委嘱を行い、実施者側委員も含めた形で解析拠点推進委員会（平成 27 年 6 月 18 日）開催した。ここでは生産、解析、バイオインフォマティクス、機能ゲノミクスの全ての機関代表者から各機関の高度化および支援について進捗状況と今後の方針を発表してもらうとともに、各拠領域が有機的に機能するように調整した。また、解析拠点の実施者と支援依頼者に対するアンケート調査を行い、支援課題や高度化の進捗度、支援に対する満足度、論文や学会発表の成果、問題点の把握など解析拠点の現状把握に努めた。また、平成 28 年度に最終年度を迎える本事業の中で、支援課題の終了の仕方を決めるなど、解析拠点をまとめる役割を果たした。

⑤ 拠点間の調整（プラットフォーム全体の調整とワンストップサービスの運用）

「創薬等支援技術基盤プラットフォーム推進委員会」の方針に従ってワンストップサービスの運営を行っている。課題選定に関わる業務を担当し、支援が滞りなく行われるようにシステムの管理と運営を行った。創薬等支援技術基盤プラットフォーム推進委員会や課題選定委員会では拠点代表として拠点間の調整を行った。また、本事業のホームページの更新を行い、課題申請ページに誘導するボタンの追加等、PDIS への支援申請を考えている国内研究者が、より申請しやすい環境作りに務めた。情報領域と連携して「支援メニュー100+」の作製を行い、広く配布するなど本事業が外部の目に届くように努めた。

高度化：

⑥ 結晶構造解析ビームラインの高度化・構造解析高度化技術開発

BL-1A において平成 26 年度に導入した超高速 X 線検出器（Dectris 社 Eiger 検出器）をヘリウムチャンバー内に設置し、ユーザー実験に公開した。新たなデータフォーマットや制御系に対応するためのソフトウェア開発も同時に行った。2 台の検出器を V 字配置にして高分解能の S-SAD データを収集するための実証実験を行い、有用性の確認後、新規検出器架台の製作を行った。ミニカップーゴニオメータを設置し、試験的にユーザーに公開した。S-SAD データ収集において、吸収効果に起因する系統誤差を減らし位相決定の成功確率を向上させることが示唆された。

また、北海道大学と協力して S-SAD 用データを自動収集するシステムの開発を進めた。特に試料を画像処理で高速に自動センタリングするソフトウェアの開発と試験を行った。キャピラリートップマウントによる S-SAD データ収集のテスト実験も継続して行われ、その結果はアジア結晶学会等で報告された。

BL-5A では液体窒素循環装置の法令認可を受け、秋の実験より運転を開始した。エネルギー分解能の高い高品質なビームが利用可能となった。AR-NW12A に顕微分光システムを構築するための、レーザーラマン光源、可視光源、分光器、CCD 検出器等の導入を行った。BL-17A では平成 26～27 年度に別

予算で更新した光学系および回折計に対応した *in situ* 測定用の新型ゴニオメータを開発した。このゴニオメータを用いた結晶化プレートの評価を的確に行うためのプレート管理システムについて検討を開始した。