

東京大学大学院工学系研究科 総合研究機構 第28回「次世代電子顕微鏡法」講演会

2025年3月11日 14:00 - 16:00 ハイブリッド開催



構造生理学研究のための クライオ電子顕微鏡開発

藤吉 好則

東京科学大学

ヒトが観て考えて行動する分子機構や生理機能を分子構造レベルから理解する学問分野を『構造生理学』と命名して研究を行っている。構造生理学研究の中心は膜タンパク質で、脂質膜は 50 Å 程度と薄いので、当初 X 線結晶学を学んだが、薄い試料観察に適した電子顕微鏡を習い始めた。その 1970 年代では、分子構造が観察できるか否か議論されていたので、その確認から始めることになった。有機分子の像は観察できた[1, 2]が、生物試料を観察するには、電子線損傷が絶望的なほど問題であった。試料を極低温に冷却することで電子線損傷を低減できることを確認した[3, 4, 5]ので、液体ヘリウムで試料を冷却するクライオ電子顕微鏡を開発することにした。1983 年から開発を開始して 1986 年に第一世代のクライオ電子顕微鏡を日本電子と共同で開発することに成功した[6]。その後改良を重ねて、2020 年に第八世代のクライオ電子顕微鏡を開発した。このタイプのクライオ電子顕微鏡を用いて、膜タンパク質の構造を電子線結晶学によって比較的高い分解能で構造解析することで構造生理学分野の研究が進展した[7-12]。その後、高性能カメラが開発され単粒子解析法が発展したので、構造解析研究が飛躍的に前進し、我々も構造解析を進めている[4, 13, 14]。その結果、構造創薬技術を用いて、新型コロナウイルスの治療薬候補も開発できるようになった[15]。難しさを知らなかったので無謀な挑戦をした液体ヘリウムステージ開発と、それを用いた生物学や創薬の研究例を可能な限り具体的に紹介する。

References:

1. N. Uyeda et. al., *Chemica Scripta* **14**, 47-61 (1978).
2. N. Uyeda et. al., *Nature* **285**, 95-7 (1980).
3. Y. Fujiyoshi, *Adv. Biophys.* **35**, 25-80 (1998).
4. Y. Fujiyoshi, *Proc. Jpn Acad., Ser. B* **91**, 447-68 (2015).
5. K. Naydenova, et. al., *Ultramicroscopy* **237**, 113512 (2022).
6. Y. Fujiyoshi, et. al., *Ultramicroscopy* **38**, 241-51 (1991).
7. W. Kuehlbrandt, et. al., *Nature* **367**, 614-21 (1994).
8. T. Walz et. al., *Nature* **387**, 624-7 (1997).
9. Y. Kimura, et al., *Nature* **389**, 206-11 (1997).
10. K. Murata, et. al., *Nature* **407**, 599-605 (2000).
11. A. Miyazawa, et. al., *Nature* **423**, 949-55 (2003).
12. T. Gonen, et. al., *Nature* **438**, 633-8 (2005).
13. A. Oshima, et. al., *Nat. Commun.* **7**, 13681 (2016).
14. S. Suzuki, et. al., *Nat. Commun* **14**, 5899 (2023).
15. S. Nakamura, et. al., *Proc. Nat. Amer. Soc.* in press.



東京大学
次世代電子顕微鏡法
社会連携講座

主催: 「次世代電子顕微鏡法」社会連携講座
e-mail: ishikawa@sigma.t.u-tokyo.ac.jp