

2024年度 TIA 連携プログラム探索推進事業「かけはし」

調査研究報告書(公開版)

【研究題目】

クラウドを用いた microED データ解析の完全自動化に向けた施設間連携

【整理番号】 24-筑波大 1

【代表機関】 筑波大学

【調査研究代表者（氏名）】 安達 成彦

【TIA 内連携機関：連携機関代表者】

東北大学：山田 悠介

東京大学：佐藤 宗太

高エネルギー加速器研究機構：熊井 玲児

【TIA 外連携機関】

【報告書作成者】 安達 成彦 **【報告書作成年月日】** 2025 年 3 月 18 日

【連携推進（具体的な連携推進活動内容とその活動の効果等）】

本研究グループでは、筑波大に設置された 200kV クライオ電顕 CRYO ARM200 を用いた microED の自動測定/自動解析システムを構築し、マニュアルを整備し、利用ハードルを下げることを通して、幅広いユーザーが利用可能な共同利用型 microED を立ち上げ、運用してきた。

代表機関/連携機関の役割分担としては、クライオ電顕に精通した筑波大（安達）がデータ測定部分、結晶解析の自動化に精通した東北大（山田）がデータ解析部分を担当し、錯体化学/構造有機化学の合成研究に精通した東大（佐藤）と機能性有機分子集合体の合成と物性研究/凝縮系固体の構造物性に精通した KEK（熊井）がサンプル調製や構造解析を担当している。東大と KEK はそれぞれ、自グループのサンプルのデータ測定/解析を行うだけでなく、多数の共同研究グループを引率する形で筑波大にて microED 実験を行い、ユーザーをリードする形でデータ測定・初期構造取得・構造精密化を行ったり、microED で得られた構造を参照構造として放射光施設で得た粉末 X 線回折データの構造精密化を行っている。

2024 年度の具体的な連携としては、筑波大と東北大は月数回の頻度で zoom 打ち合わせを行うことに加えて、10, 12, 1 月に筑波大から東北大に出向いて対面打ち合わせを行い、逆に 8, 10, 12, 2 月には東北大から筑波大に出向いて改良版自動解析スクリプトのインストールを行った。筑波大と東大/KEK との連携としては、6, 9, 11 月に東大の技術員/学部 4 年生が、12 月に KEK の研究員が筑波大主催のハンズオン講習会に参加し、microED の測定技術を習得した。東大の技術員はさらに技術習得を重ね、現在では装置のキャリブレーションが可能なレベルに到達している。なお、筑波大主催のハ

ンズオン講習会は、2024 年度は 6 回開催して 5 人が受講した。東北大-筑波大-KEK が連携した microED 解析講習会は、2024 年度は 2 回開催して 4 グループが受講した。

以上の活動の結果として、2023 年度は 17 グループが利用（アカデミア 16 グループ、企業 1 社）、82 日間稼働、新規に決定できた結晶構造は 13 種類であったのに対し、2024 年度は TIA かけはしの後押しを受けて、26 グループが利用（アカデミア 22 グループ、企業 4 社）、167 日間稼働、新規に決定できた結晶構造は 54 種類と順調に拡大し、成果を量産できる体制を築いてきた。

2024 年度の国内における学会活動としては、安達が日本顕微鏡学会、生理研研究会、日本台湾結晶学会合同シンポジウム、構造生命科学研究会、東北大 INGEN クライオ電顕コース、OIST クライオ電顕コースにて、佐藤が分子研コロキウム、熊本大理学部化学科有機化学特別講演会、京大化学研究所高分子制御合成セミナー、生理研研究会、キンカ東京サロン、日本分子生物学会年会 島津製作所共催ランチョンセミナーにて、本調査研究に関連する口頭発表を行った。また、日本物理学会、ソフトクリスタル研究会ではユーザーがポスター発表を行った。

海外における学会活動としては、共同利用型 microED としての成功例は世界的にも珍しいということで国際的にも高い評価を得ており、米国結晶学会（ACA0204）での口頭発表に採択された。また、2025 年 9 月には microED の提唱者である Tamir Gonen 博士が主催する Structural Biology Summit という会合に招待され口頭発表することが決まっている。この他、国際学会での発表を通して海外からの利用希望者も増えており、ACA2024 での発表を聞いた米国研究者からはがん治療薬候補化合物の microED 測定希望があり、現在筑波大と米国大学の間で MTA を締結中である。マレーシアで行われた AsCA2024 でのユーザーの発表を聞いた韓国研究者からも microED 測定希望があり、既に初期構造を決定済みである。

論文発表については、現在、佐藤らが中心となって 1 報目の論文を投稿中であり、さらに熊井らが中心となって 2 報目の論文、安達/山田が中心となって 3 報目の論文を投稿準備中である。

【調査研究内容（実験等中心に背景・課題と実行された課題解決の内容と結果）】
microED データ解析の完全自動化に向けて、年間 100 種類程度のサンプルを取り扱うことによって、Grid-prep・データ測定・データ解析・クラウド利用に関する経験を蓄積し、以下のような成果を上げてきた。

・Grid-prep については、サンプルによって適切な手順が異なり、特にサンプルが乾燥粉末となっているか、溶媒中にあるかで Grid-prep の手順は大きく異なる。さらに溶媒中に溶質があるか否かでも取り扱いが変わってくるため、その都度ユーザーにサンプルの状態を確認しながら行う体制を敷いている。現在ではどのようなサンプルが来てもある程度の対応できるようになっており、今後、フローチャート化していくことで属人化を防ぐ予定である。この他、2024 年 12 月には筑波大オープンファシリティー推進室の機能強化支援により実体顕微鏡を導入し、Grid への結晶の載り方を目視で確認しながら実験を進められる体制を整えた。

・データ測定については、長時間の連続測定において測定が停止してしまう事案が発生したが、調査の結果、Stage Tilt ギアの摩耗により削り粉が生じ、それが Stage Tilt ギアの動きを妨げていることが判明した。Stage Tilt ギアの清掃を6ヶ月に1度、メーカー側に依頼する共に、1-2年に1度、部品交換を行うこととした。

・データ測定と同時に行われる自動処理については、得られたデータの良し悪しをユーザーが判断しやすいよう、HTML形式のSummary tableが自動出力されるように改良した。出力されたSummary tableを見ることで、どのようなGridからどのような結晶を測定し、どのようなQualityの回折データが得られたかを一目で把握できるようになっている。

・データ解析については、microED実験では数百個の結晶からデータを測定し、その中から良いデータを10-20個程度選抜して足し合わせて初期構造を得るが、多数のサンプルの解析経験を積み重ねることで、データの良し悪しを判断する上で、いくつかのパラメーターが非常に重要であることがわかってきた。これらの値を元にした判定をmicroEDデータ解析の自動化に組み込むことによって、将来的には人の判断を介することなくデータの良し悪しを判定することが可能となることが想定され、完全自動化に向けて大きく前進する結果を得ることができたと考えている。

・クラウド利用については、阪大に設置されたクライオ電顕用GPUクラスターに測定データを転送する体制を整えると同時に、外部へのデータ転送速度を確認した（およそ10Mbytes/sec）。また、東北大にてクラウド上に解析環境を構築し、microEDデータをAWSにuploadし、クラウドの計算リソースを利用した解析を行った。

【今後の活動予定】

本調査研究では、microEDデータ解析の完全自動化に向けた取り組みを行ってきた。そこで得られた成果を踏まえて、今後、自動解析スクリプトの改良やクラウドへの解析システムの実装を試みる。これらの取り組みを通して、microEDの自動測定/自動解析システムをより使いやすくすることでユーザー数をさらに拡大し、より多くの構造を決定し、より多くの論文を出版することを目指す。

残念ながら2025年度の科研費(基盤B)は採択されなかったが、引き続き新規結晶構造を決定して論文を増やし、2026年度の科研費に採択されることを目指す。なお、これまでのユーザーが、東京科学大 x5、京大 x3、阪大 x2、筑波大 x2、KEK x2、東大 x1、CROSS x1、上智 x1、SPRING-8 x1、広島大 x1、微化研 x1、静岡大 x1、金沢大 x1、立命館 x1、自治医大 x1、慶應 x1、千葉大 x1、岐阜医科大 x1、東北大 x1、韓国 崇実大 x1、企業 x4 と多岐に渡っており、対象分野も有機低分子化合物、天然化合物、金属錯体、MOF、無機化合物、創薬候補化合物、色素、液晶材料、ペプチド、タンパク、細胞内結晶など多岐に渡っている。学術変革Aの目的・内容に「多様な研究者の共創と融合により提案された研究領域において、これまでの学術の体系や方向を大きく変革・転換させることを先導するとともに、我が国の学術水準の向上・強化や若手研究者の育成につながる研究領域の創成を目指し、共同研究や設備の共用化等の取組を通じて提案研究領域を発展させる研究」とあり、本調査研究の主旨と合致することから、2026年度は学術変革Aへの応募を考えている。さらに、AMEDの研究支援基盤事業などとも主旨が合致することから、それらへの応募を通して、TIA中核機関だけでなく、

他の研究機関や企業との共同研究・共同事業として発展させていくことを目標とする。