

講座名 クライオ電子顕微鏡法社会連携講座

英文講座名 Laboratory for Cryo-Electron Microscopy

演題名：「先端医療開発を支える次世代電子顕微鏡技術基盤の構築を目指して」
 演者名：齊藤知恵子（特任准教授）

【沿革と組織の概要】

クライオ電子顕微鏡法社会連携講座は、日本電子株式会社と協力しながら、クライオ電子顕微鏡を用いた生体試料解析の推進を行うことを目的として、令和4年4月に設置されました。

クライオ電子顕微鏡法は、タンパク質、核酸、およびそれらの複合体の精密な構造を原子分解能レベルで解明し、創薬やワクチン開発の基盤情報を提供するものとして近年特に注目されています。また、ポリウム電子顕微鏡法は、クライオ電子顕微鏡ではカバーできない広範囲の細胞内や組織の三次元構造をナノメートルレベルの解像度で可視化し、生理学的・病理学的形態の理解を深めます。

本講座は、クライオ電子顕微鏡をはじめとする生物系電子顕微鏡の社会普及と研究基盤としての高度化を目指し、それを担う人材育成を行います。また、本手法の応用分野の拡大を阻害している技術課題の解決を試みます。私たちは、これらの先端電子顕微鏡技術を駆使して、分子から細胞・組織へとつながる生命構造の理解を深め、先端医療開発を支える研究基盤の構築を目指します。

【スタッフ名】

- 特任准教授 齊藤 知恵子（令和4年11月1日～令和8年3月31日）*
 特任助教 Eisenstein, Fabian（令和5年12月1日～令和6年3月31日）
 特任助教 An, Jiancheng（令和6年12月1日～令和7年3月31日）
 技術補佐員 古屋 敏江（令和4年8月1日～令和7年3月31日）
 学術専門職員 坂巻 陽一（令和8年1月1日～令和8年3月31日）
 *令和5年度～令和7年度はWINGS-LSTと兼務

【講座の設置期間】

令和4年(2022年)4月1日～令和8年(2026年)3月31日
 ※第2期令和8年4月1日～ 発定予定

【出資者名】

日本電子株式会社

【協力講座名】

生体構造学（吉川 雅英 教授）
 先端構造学（Danev Radostin 教授）

【診療】特記事項なし。

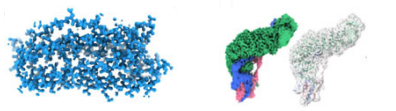
【研究および産学連携推進事項】

①クライオ電子顕微鏡（CryoArm200、CryoArm300、ほか他社製品4台）



200kVのCryoArm200で1.24 Åを達成
 ※ Apoferritin monomer Danev研、文献8

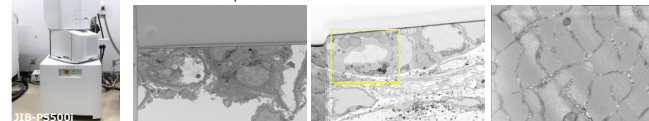
200kVのCryoArm200で解析したKIF3A/B/KAP3
 ※Xuguang Jiang et al., The hook-like adaptor and cargo-binding (HAC) domain in the kinesin-2 tail enables adaptor assembly and cargo recognition. Sci. Adv. 11.eady5861(2023). DOI: 10.1126/sciadv.ady5861



②集束イオンビーム加工観察装置（FIB-SEM、JIB-PS500i）

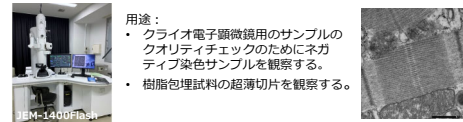
日本電子社製品を用いた生物試料への応用 - マウス組織のポリウム電子顕微鏡解析の試み -

マウスの組織（腎臓、小腸、筋肉など）を、集束イオンビーム加工観察装置（FIB-SEM、JIB-PS500i）を用いて観察を行った。三次元的かつ詳細な構造を得ることに成功した。スケールバー = 1μm



腎臓：52度切削52度観察 スライスピッチ 50nm トータルスライス数 514枚
 小腸：ノネット細胞：0度切削38度観察 スライスピッチ 10nm トータルスライス数 436枚（クランプ後のムービー95枚）
 骨格筋：0度切削38度観察 スライスピッチ 10nm トータルスライス数 156枚

③透過型電子顕微鏡（JEM-1400Flash）



用途：
 ・クライオ電子顕微鏡用のサンプルのクオリティチェックのためにネガタイプ染色サンプルを観察する。
 ・樹脂包埋試料の超薄切片を観察する。

マウス心筋：化学固定後樹脂包埋試料を調整、超薄切片作製（ここまで受託）100kVでの観察例。

①②③についてはいずれも、日本医療研究開発機構創薬等先端技術支援基盤プラットフォーム（AMED BINDS PhaseII）補助事業支援のもと、共用施設としてアカデミア・企業に利用機会を提供している。

吉川研HP AMEDBINDS2関連 → こちらのタブから選択



【教育】

クライオ電子顕微鏡をライフサイエンス研究、創薬等に应用するために必要な技術課題を解決し、本手法を必要とする様々な研究者との共同研究を実施することを通して、大学院生や若手研究者などの人材育成を行った。

クライオ電子顕微鏡技術講習会やワークショップの企画と実施に協力した（生体構造学研究室、先端構造学研究室、定量生命科学研究所胡桃坂研、理学系研究科瀧木研と合同）。

上記講習会に生命科学技術国際卓越大学院（WINGS-LST）のプログラム生を受け入れ、実験実習として実施した。

令和5年10月より、クライオFIB-SEM/トモグラフィーに関するミーティングを毎月開催しネットワーク形成と情報共有を促進した。

令和5年11月、東京大学柏キャンパスの一般公開に参加し、柏2キャンパス産学官民連携棟において、クライオ電子顕微鏡の見学会とポスターによる説明を実施した。

令和6年1月より、室温のポリウム電子顕微鏡法の一貫として、日本電子株式会社と共同研究契約を締結し、集束イオン加工観察装置（JIB-PS500i）の貸与を受け、生命科学技術国際卓越大学院（WINGS-LST）のプログラム生とともに、生物材料試料への応用に関する研究開発を行った。

【出版物等】 *過去に所属した研究室での成果、日本電子社製電子顕微鏡利用あり

- Tomoko Ohshima, Hayashi Yamamoto, Yuriko Sakamaki, Chieko Saito, Noboru Mizushima. NCOA4 drives ferritin phase separation to facilitate macroferritinophagy and microferritinophagy. *Journal of Cell Biology*, 221(10) e202203102 (2022). *
- Satoru Takahashi, Chieko Saito, Ikuko Koyama-Honda, Noboru Mizushima. Quantitative 3D correlative light and electron microscopy of organelle association during autophagy. *Cell Structure and Function*, v47(2) 89-99 (2022). *
- Eisenstein F, Yanagisawa H, Kashiwara H, Kikkawa M, Tsukita S, Danev R. Parallel cryo electron tomography on situ lamellae. *Nat Methods*. 2023 Jan;20(1):131-138. doi: 10.1038/s41592-022-01690-1. Epub 2022 Dec 1. PMID: 36456783.
- Zhang, W., Nishimura, T., Gahlert, D., Saito, C., Davis, C., Jefferies, H. B. J., Schreiber, A., Thukral, L. & Tooze, S. A. Autophagosomal membrane expansion is mediated by the N-terminus and cis-membrane association of human ATG6s. *eLife* 12, (2023). *
- Shimizu, T., Tamura, N., Nishimura, T., Saito, C., Yamamoto, H. & Mizushima, N. Comprehensive analysis of autophagic functions of WIPI family proteins and their implications for the pathogenesis of β-proPELLER associated neurodegeneration. *Hum. Mol. Genet.* 32, 2623-2637 (2023). *
- Eisenstein F, Fukuda Y, Danev R. Smart parallel automated cryo-electron tomography. *Nat Methods*. 2024 Sep;21(9):1612-1615. doi: 10.1038/s41592-024-02373-9. Epub 2024 Aug 8. PMID: 39117874.
- An J, Imasaki T, Narita A, Niwa S, Sasaki R, Makino T, Nitta R, Kikkawa M. Dimerization of GAS2 mediates crosslinking of microtubules and F-actin. *EMBO J*. 2025 May;44(10):2997-3024. doi: 10.1038/s44318-025-00415-2. Epub 2025 Apr 1. PMID: 40169809; PMCID: PMC12084551.
- Danev, R., Yanagisawa, H., Yamashita, K., Eisenstein, F. & Kikkawa, M. Atomic resolution cryo-EM at 200 keV. *bioRxiv* 2026.01.09.698548; doi: <https://doi.org/10.64898/2026.01.09.698548>
- Saito, C. Diverse Applications of Volume CLEM Analysis in Cell Biology-Brief Overview, Unique Techniques, and Recent Notable Works- Microscopy (in press)

【謝辞】

日本電子株式会社：クライオ電子顕微鏡G、集束イオンビーム加工観察装置G、走査型電子顕微鏡Gの皆様
 東京大学大学院医学系研究科
 吉川研のメンバー：柳澤春明講師、山口博史助教、Jiang Xuguang助教、牧野司助教（当時）、技術員の皆様
 Danev研、水島研、岡部研
 東京大学大学院工学系研究科
 平林研、相田研

