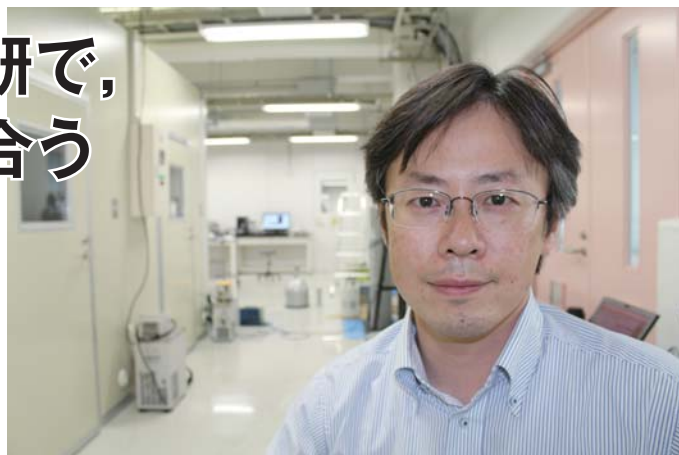


素晴らしい時間を分子研で、 Kai タンパク質や気の合う 仲間とともに……



あきやま・しゅうじ

1997年京都大学工学部卒、1999年同大学大学院工学研究科修士、2002年同大学院工学研究科分子工学専攻博士課程修了、博士（工学）。日本学術振興会特別研究員、理化学研究所基礎科学特別研究員、科学技術振興機構さきがけ「生命現象と計測分析」研究員（専任）、名古屋大学大学院理学研究科講師／准教授を経て2012年4月より現職。

2012年4月1日付けで分子科学研究所に着任しました。これまでに幾つかの研究室に所属してきましたが、思い返してみますと、いつもユニークで魅力ある研究環境に恵まれていた気がします。それらを順にたどることで、私の研究経歴の紹介に代えたいと思います。

学部4年生であった私は、京都大学工学研究科分子工学専攻・森島績研究室に籍を置き、ヘモグロビンやミオグロビンを題材にタンパク質科学や分光実験の基礎を学びました。博士課程からは高橋聡博士（現東北大学教授）の指導のもと、高速液体混合技術をベースとした新しい実験装置を開発し、タンパク質の折り畳み運動をマイクロ秒の時間分解能で観察しました。苦しい局面もありましたが、オリジナリティの高い実験装置で生命科学の未開領域を拓く楽しさはそれを十分に上回るものでした。京都大学時代の経験は今でも私の研究スタイルに大きな影響を与えています。

学位取得後、前田雄一郎博士（現、名古屋大学特任教授）が主宰しておられた理化学研究所・播磨研究所の研究

室に基礎科学特別研究員として籍を置く機会を得ました。私はSPRING-8でX線小角散乱と呼ばれる非晶質の構造解析法を習得し、折り畳み反応の研究を進める一方、新しい展開を求めて積極的に他の生命科学分野との共同研究に取り組みました。

そのころ、名古屋大学の近藤孝男教授らは、3つ時計タンパク質（KaiA、KaiB、KaiC）を試験管内で混合すると、KaiCのリン酸化・脱リン酸化反応が24時間周期で発振することを発見しました（図1）。「タンパク質だけでリズム

を奏でる」という事実に多くの研究者が衝撃を受けました。私はその驚くべき生命現象に魅了されると同時に、これまでに培ってきた生物物理学や構造生物学が、タンパク質時計の機能解明に役立てられるという確信を持ちました。

Kaiタンパク質の研究に着手する時点で、各々のKaiタンパク質（KaiA、KaiB、KaiC）についてX線結晶構造が解明されていました。しかし、静的な単独構造（時計を作る個々の歯車）を丁寧に調べても、概日振動を生み出す

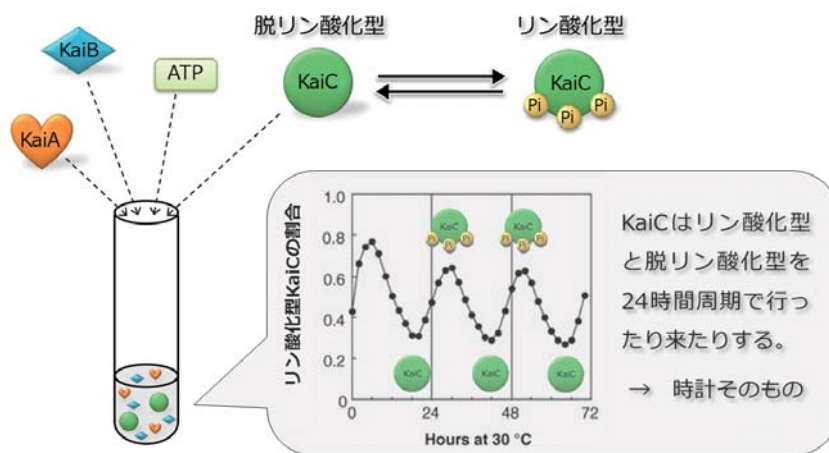


図1 試験管内で時を刻むKaiタンパク質時計

動的メカニズムを理解することはできません。自律的振動の発現にはKaiタンパク質複合体（歯車の噛み合わせ）の形成が重要であると予測されていましたが、時間依存的な離合集散により複合体の量や組成が変動するため、X線結晶構造解析が容易でないのは明らかでした。「歯車の構造は既知」、「歯車の噛み合わせは未知」、「ダイナミクス」……、X線小角散乱を使わない手はありませんでした。X線小角散乱を用いてKaiタンパク質が離合集散する様子をリアルタイム計測し、その振動過程に蓄積する時計タンパク質複合体の低分解能構造を決定しました。自分の中でも大きかったことは、研究資金の準備から誌上発表までの過程をこなし、「研究者として自立していく」ことの一端を経験することができた点です。

分子間相互作用についての研究が一段落し、後に名古屋大学で教員としての職を得るまでの間、私はこれらかの研究の方向性を自問する日々でした。マイクロ秒という速いタイムスケールで起こる折り畳みダイナミクスに魅せられて研究の世界に身を投じた私ですが、ふと気がつく、24時間という極めて遅くかつ秩序あるダイナミクスに辿りついていました。Kaiタンパク質がいかに非凡とはいえ、所詮はアミノ酸をベースとした高分子ですから、タンパク質分子としての一般的な性質はKaiCにも該当するはずで。例えば、タンパク質の構造変化はより大規模であるほど時間を要する傾向にあります（図2）。しかし、Kaiタンパク質が溶液中を拡散するダイナミクスはせいぜい 10^{-2} ~ 10^1 秒のオーダーでしょうし、KaiCの分子鼓動も24時間を要するほど劇的かつ複雑な構造変化ではありません。

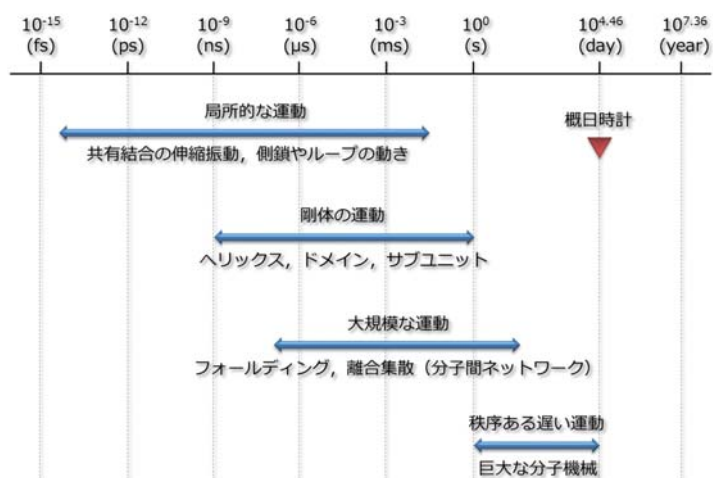


図2 タンパク質構造ダイナミクスの階層性

これまでの知見の積み上げでは「何が24時間を決めているのか」という単純明快な問いに回答できないと考えるようになりました。Kaiタンパク質時計は生物物理学や計算科学が未だ深く切り込めていない未開領域であり、私はここにかけようことに決めました。

もう一つの謎が周期の温度補償性です。これは24時間周期で発振する生物時計にほぼ共通して見いだされる性質で、時計の発振周期が温度の影響をほとんど受けません。遅い反応（長い周期）は効率の悪い化学反応で説明できるように一見思われます。しかし、そのような反応系は大きな活性化エネルギーを有するでしょうし、温度の上昇に従って著しく加速されると予測されます。生物時計のからくりを迫るためには、「遅いダイナミクス」と「温度補償性」という一見排他的な2つの性質を同時に説明しなければならないのです。

試験管内で再構成できるKaiタンパク質時計は、24時間周期や温度補償性を分子科学的に解明する絶好の研究対象だと思います。私たちの研究グルー

プでは、Kaiタンパク質時計の生化学的な活性測定はもとより、X線結晶構造解析やX線溶液散乱を相補的に利用した動的構造解析、赤外や蛍光等による分子動態計測、計算機を用いた実験データのシミュレーションなどを行うことで、分子時計の実態解明に取り組んでいます。生物時計の研究を支える特殊な実験装置や解析ソフトウェアについては、多くの場合、独自開発もしくは既製品の改造が必要になってきます。Kaiタンパク質時計の発する24時間周期の信号を正確にキャッチするためには、試料周辺だけでなく計測機器や実験室全体の日周環境変化を極限まで抑え込む工夫が必要となります。このような研究活動を通して、多くの皆さんに生物、化学、物理、制御工学、計算科学を巻き込んだタンパク質時計研究のフロンティアを体験して頂きたいと考えています。

最後になりましたが、新しい研究グループの立ち上げにあたり、大峯所長をはじめ所内の先生方や職員の皆様よりご支援・ご協力を頂きました。この場をお借りして御礼申し上げます。