

6-6 協奏分子システム研究センター

階層分子システム解析研究部門

秋 山 修 志（教授）（2012 年 4 月 1 日着任）

A-1) 専門領域：生物物理学，時間生物学

A-2) 研究課題：

- a) タンパク質時計が奏でる概日リズムの分子科学的解明
- b) X線溶液散乱による生体分子システムの動的構造解析

A-3) 研究活動の概略と主な成果

- a) 時計タンパク質 KaiC は藍藻生物時計の中心振動体であり，ATPase 活性を約 24 時間周期で変動させる。KaiC の原子分解能構造と機能の相関を検証し，わずか 10 ナノメートルという小さな生体分子に，地球の自転周期（約 24 時間）を生み出す構造基盤がデザインされていることを突き止めた。
また，生物時計のリズム計測は長時間にわたるルーティンワークとなる。周期を高精度で見積もるためにはリズムを少なくとも 3 周期計測しなくてはならず，野生型の場合，72 時間（= 24 時間 × 3）にわたる作業が発生する。長周期型の変異体になると計測時間は更に長くなり，ときに 1～2 週間の連続測定を行うこともある。従事者の負担を軽減し，またヒューマンエラーを削減するため，リズム計測を自動化するためのオートサンプラー装置／解析ソフトウェアを開発して原著論文として発表した。
- b) 生体分子システム（時計タンパク質，抗酸化酵素，受容体など）の X 線溶液散乱を記録し，散乱データと結晶構造の比較や低分解能モデルの構築を通して，分子システムの動的構造解析を行った。

B-1) 学術論文

S. KANEMURA, M. OKUMURA, K. YUTANI, T. RAMMING, T. HIKIMA, C. APPENZELLER-HERZOG, S. AKIYAMA and K. INABA, “Human ER Oxidoreductin-1 α (Ero1 α) Undergoes Dual Regulation through Complementary Redox Interactions with Protein Disulfide Isomerase (PDI),” *J. Biol. Chem.* **291**, 23952–23964 (2016).

Y. FURUIKE, J. ABE, A. MUKAIYAMA and S. AKIYAMA, “Accelerating In Vitro Studies on Circadian Clock Systems Using an Automated Sampling Device,” *Biophys. Physicobiol.* **13**, 235–241 (2016).

I. ANZAI, K. TOICHI, E. TOKUDA, A. MUKAIYAMA, S. AKIYAMA and Y. FURUKAWA, “Screening of Drugs Inhibiting In Vitro Oligomerization of Cu/Zn-Superoxide Dismutase with a Mutation Causing Amyotrophic Lateral Sclerosis,” *Front. Mol. Biosci.* **3**, 40 (2016).

E. NANGO, S. AKIYAMA, S. MAKI-YONEKURA, Y. ASHIKAWA, Y. KUSAKABE, E. KRAYUKHINA, T. MARUNO, S. UCHIYAMA, N. NUEMKET, K. YONEKURA, M. SHIMIZU, N. ATSUMI, N. YASUI, T. HIKIMA, M. YAMAMOTO, Y. KOBAYASHI and A. YAMASHITA, “Taste Substance Binding Elicits Conformational Change of Taste Receptor T1r Heterodimer Extracellular Domains,” *Sci. Rep.* **6**, 25745 (2016).

Y. FURUKAWA, Y. SUZUKI, M. FUKUOKA, K. NAGASAWA, K. NAKAGOME, H. SHIMIZU, A. MUKAIYAMA and S. AKIYAMA, “A Molecular Mechanism Realizing Sequence-Specific Recognition of Nucleic Acids by TDP-43,” *Sci. Rep.* **6**, 20576 (2016).

Y. FURUKAWA, I. ANZAI, S. AKIYAMA, M. IMAI, F. J. C. CRUZ, T. SAIO, K. NAGASAWA, T. NOMURA and K. ISHIMORI, “Conformational Disorder of the Most Immature Cu,Zn-Superoxide Dismutase Leading to Amyotrophic Lateral Sclerosis,” *J. Biol. Chem.* **291**, 4144–4155 (2016).

B-3) 総説, 著書

J. ABE, A. MUKAIYAMA and S. AKIYAMA, “Absolute slowness encoded in the circadian clock protein KaiC,” *SPring-8/SACLA Research Frontiers* **2015**, 24–25 (2016).

向山 厚, 阿部 淳, 孫 世永, 秋山修志, 「概日時計因子の構造や動態を調べる意義とは?」, *生物物理* **56**, 266–270 (2016).

秋山修志, 「時間生物学と放射光科学の接点」, *放射光* **29**, 56–63 (2016).

阿部 淳, 向山 厚, 秋山修志, 「時計タンパク質 KaiC の「遅さ」が刻み込まれた原子構造」, *SPring-8/SACLA 利用者情報* **21**, 2–4 (2016).

B-4) 招待講演

S. AKIYAMA, “Cyanobacterial circadian clock system. How and why can it be so slow and stable?” Sapporo Symposium on Biological Rhythm, Sapporo (Japan), November 2016.

S. AKIYAMA, “X-Ray Solution Scattering as Research Tools for Bio-molecular Systems,” The Winter School of Asian CORE Program, Beijing (China), February 2016.

A. MUKAIYAMA, J. ABE and S. AKIYAMA, “Circadian periodicity encoded in KaiC ATPase,” The Winter School of Asian CORE Program, Beijing (China), February 2016.

S. AKIYAMA, “Atomic-scale origins of slowness in the cyanobacterial circadian clock,” 8th Japan-Korea Seminars on Biomolecular Science: Experiments and Simulation, Okazaki (Japan), February 2016.

秋山修志, 「生体分子システム研究に必要なツールとは?」, 中性子生命科学研究会「生命科学における中性子利用の現状と未来」, IQBRC 1階大会議室, 東海村, May 2016.

秋山修志, 「藍藻生物時計システムにおける分子動態と貫階層性」, 次ステージ機能生命科学の展望, 岡崎コンファレンスセンター, 岡崎, March 2016.

秋山修志, 「階層横断的に機能する分子システムの構造アンサンブルとダイナミクス研究」, 第29回日本放射光学会年会, 東京大学柏の葉キャンパス駅前サテライト, 柏, January 2016.

B-6) 受賞, 表彰

S. AKIYAMA, The Protein Society Annual Poster Board Award (2002).

S. AKIYAMA, 2006 SAS Young Scientist Prize (2006).

秋山修志, 日本生物物理学会若手奨励賞 (2007).

秋山修志, 平成20年度文部科学大臣表彰若手科学者賞 (2008).

阿部 淳, 日本生物物理学会中部支部優秀発表賞 (2014).

向山 厚, 日本時間生物学会学術大会優秀ポスター賞 (2015).

B-7) 学会および社会的活動

学協会役員等

日本生物物理学会委員 (2011–2014, 2016–).

日本生物物理学会分野別専門委員 (2010, 2012, 2015, 2016).

日本生物物理学会中部支部長 (2013–2015).

学会の組織委員等

第18回日本時間生物学会学術大会実行委員 (2011).

第12回日本蛋白質科学会年会組織委員 (2012).

第50回日本生物物理学会年会実行委員 (2012).

The Winter School of Sokendai/Asian CORE Program (Jan. 13–16, 2015), Organizer (2015).

X線溶液散乱2015春の学校 (May 21–23, 2015), 主催 (2015).

X線溶液散乱2015秋の学校 (Oct 5–7, 2015), 主催 (2015).

文部科学省, 学術振興会, 大学共同利用機関等の委員等

SPRING-8 利用研究課題審査委員会 (2011–).

学会誌編集委員

日本生物物理学会「生物物理」会誌編集委員 (2009–2011, 2013–2014, 2016–).

日本放射光学会「放射光」会誌編集委員 (2013–2015).

日本結晶学会「日本結晶学会」会誌編集委員 (2010–2012).

その他

出前授業「タンパク質の奏でる生体リズム」城北科学の日岡崎市立城北中学校 (2016).

B-10) 競争的資金

科学技術振興機構さがけ研究, 「時間と共に離合集散を繰り返す分子機械のX線小角散乱・動的構造解析」, 秋山修志 (2005年–2009年).

科研費若手研究(B), 「異常分散・X線小角散乱を利用した無配向生体高分子の2原子間距離計測」, 秋山修志 (2007年–2010年).

科研費若手研究(A), 「時を生み出すタンパク質 KaiC における ATPase 自己抑制・温度補償機構」, 秋山修志 (2010年–2013年).

科研費挑戦的萌芽研究, 「多チャンネル・セルを用いたハイスループットX線小角散乱」, 秋山修志 (2012年–2014年).

科研費若手研究(B), 「溶液中における時計タンパク質 KaiC の動態解析」, 向山厚 (2013年–2014年).

科研費基盤研究(B), 「時計タンパク質の固有周波数の分子科学的解明」, 秋山修志 (2013年–2015年).

科研費挑戦的萌芽研究, 「時限機能付き薬剤輸送システムの開発」, 秋山修志 (2014年–2016年).

科研費新学術領域研究(研究領域提案型), 「X線小角散乱と液中高速AFMの相補利用による分子時計の離合集散計測」, 秋山修志 (2014年–2016年).

C) 研究活動の課題と展望

2015年にKaiCのATPaseドメインを原子分解能で構造解析し、2016年は生物時計システムのリズム計測を自動化するためのオートサンプラー装置／解析ソフトウェアを開発して原著論文として発表した。これによりグループ発足時に掲げた将来計画の一部が達成された。2017年からは当初の計画に沿って、温度補償制御の構造基盤の解明、変異体の大規模リズム解析、一分子計測、高等生物の時計システム研究に取り組む。