

## 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。

KaiC の自律的な動的構造変化，そして他の Kai タンパク質（KaiA, KaiB）との相互作用に伴う構造変化をモニターするため，蛍光標識された KaiC を複数調製した。様々な条件下で蛍光強度の変化を調べたところ，ATP 加水分解反応と共役して KaiC の構造が変化し，これに伴って KaiC と他の Kai タンパク質の親和性や相互作用するタイミングが制御されていることを解明した。

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. AKIYAMA, A. MUKAIYAMA, J. ABE and Y. FURUIKE**, “Cyanobacterial Circadian Clock System: How and Why Can It Be So Slow and Stable?” *Biological Clocks: with reference to suprachiasmatic nucleus*, 73–77 (2017).

**N. NUEMKET, N. YASUI, Y. KUSAKABE, Y. NOMURA, N. ATSUMI, S. AKIYAMA, E. NANGO, Y. KATO, M. K. KANEKO, J. TAKAGI, M. HOSOTANI and A. YAMASHITA**, “Structural Basis for Perception of Diverse Chemical Substances by T1r Taste Receptors,” *Nat. Commun.* **8**, 15530 (10 pages) (2017).

**I. ANZAI, E. TOKUDA, A. MUKAIYAMA, S. AKIYAMA, F. ENDO, K. YAMANAKA, H. MISAWA and Y. FURUKAWA**, “A Misfolded Dimer of Cu/Zn-Superoxide Dismutase Leading to Pathological Oligomerization in Amyotrophic Lateral Sclerosis,” *Protein Sci.* **26**, 484–496 (2017).

#### B-4) 招待講演

**S. AKIYAMA**, “Cyanobacterial circadian clock system: How and why can it be so slow and stable?” Sokendai Asian Winter School, 分子科学研究所, 岡崎, December 2017.

**S. AKIYAMA**, “Frequency characteristics as a basis for meta-tuning of the Cyanobacterial Circadian Clock,” ConBio2017, 神戸ポートアイランド, 神戸, December 2017.

**S. AKIYAMA**, “The frontier in cyanobacterial circadian clock system,” OIIB Summer School 2017, Okazaki (Japan), August 2017.

**S. AKIYAMA**, “Biological X-Ray Solution Scattering Activities at the Institute for Molecular Science,” Okazaki Conference 2017 on Grand Challenges in Small-Angle Scattering, Okazaki (Japan), March 2017.

**S. AKIYAMA**, “Atomic-scale origins of slowness and temperature compensation in KaiC,” Circadian Clock of Cyanobacteria during 1991-2017, Nagoya (Japan), March 2017.

秋山修志, “Frequency Characteristics and Temperature Compensation in the Cyanobacterial Circadian Clock,” 第24回日本時間生物学会学術大会, 京都大学, 京都, October 2017.

秋山修志, “Lessons from Cyanobacterial Circadian Clock System,” 第55回日本生物物理学会年会, 熊本大学, 熊本, September 2017.

秋山修志, 「生命の時間」, 第4回大型実験施設とスーパーコンピュータとの連携利用シンポジウム, 秋葉原UDX, 東京, September 2017.

秋山修志, 「藍藻生物時計システムにおける概日周期の根源と貫階層性」, 第69回日本細胞生物学会大会, 仙台国際センター, 仙台, June 2017.

秋山修志, 「生物の不思議～体内時計～」, 日本放射光学会市民公開講座, 神戸芸術センター, 神戸, January 2017.

#### 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).

秋山修志, 日本学術振興会賞 (2016).

秋山修志, 向山 厚, 文部科学省ナノテクノロジープラットフォーム平成28年度利用6大成果賞 (2017).

#### 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, 2017).

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線溶液散乱講習会主催 (2015–).

Okazaki Conference 2017 on Grand Challenges in Small-angle Scattering, Organizer (2017).

#### 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–).

日本生物物理学会「生物物理」会誌副編集委員長 (2016–2017).

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).

#### B-10) 競争的資金

科学技術振興機構さきかけ研究, 「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).

科研費基盤研究 (A), 「生物時計システムの周期と温度補償制御ロジックの構造化学的解明」, 秋山修志 (2017 年–2019 年).

科研費基盤研究 (S), 「統合的多階層アプローチによるシアノバクテリア生物時計システムの新展開」, 秋山修志 (2017 年–2021 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 年からは基盤研究 (S) 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。