

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) KaiCはシアノバクテリア概日時計システムの中核をなす時計タンパク質である。これまでの研究 (*Science* 2015, *BIOPHYSICS* 2015, *Biophys. Physicobiol.* 2016) を通して，
 - ① KaiCのATP加水分解活性(ATPase)がシステムの発振周期(約24時間)を規定する重要な因子であること，
 - ② KaiCのATPaseが3種類の抑制的制御を受けて著しく低活性化(12 ATP d⁻¹)されていること，
 - ③ ATPaseの遅い時間スケールをシステム全体に波及させることで24時間周期を実現していること，等を明らかにしてきた。しかしながら，KaiC内部で生み出された遅い時間スケールの運動が，分子間相互作用の階層を介してどのようにシステム全体へと伝搬されるのかは不明であった。そこで2018年度は，KaiCがKaiBと相互作用してKaiBC複合体を形成する過程の速度論的な解析を行った。
蛍光標識したKaiCを用いてKaiBC複合体の蓄積を実時間解析したところ，Conformational Selectionと呼ばれる分子認識機構(CS機構)に従うことが明らかとなった。これはKaiCの構造変化がKaiB結合に先行する反応モデルであり，KaiBの立場に立てば，相互作用に適した状態のKaiCだけを探し出して選択的に結合していることになる。詳細は省略するが，KaiBが加水分解産物であるADPを結合したリン酸化型KaiCを選択して結合することにより，KaiBC複合体の形成がKaiCの遅いATPaseによりゲーティング(律速)される。KaiCには反応を積極的に遅くするための制御だけでなく，その時刻情報を損なうことなく他の分子種に伝搬し，最終的にシステム全体へ波及させていく仕組みが備わっている (*Sci. Rep.* 2018, *Biol. Clock* 2018, *時間生物学* 2018)。
- 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

A. MUKAIYAMA, Y. FURUIKE, J. ABE, E. YAMASHITA, T. KONDO and S. AKIYAMA, "Conformational Rearrangements of the C1 Ring in KaiC Measure the Timing of Assembly with KaiB," *Sci. Rep.* **8**, 8803 (10 pages) (2018). doi:10.1038/s41598-018-27131-8

Y. FURUKAWA, C. LIM, T. TOSHA, K. YOSHIDA, T. HAGAI, S. AKIYAMA, S. WATANABE, K. NAKAGOME and Y. SHIRO, "Identification of a Novel Zinc-Binding Protein, C1orf123, as an Interactor with a Heavy Metal-Associated Domain," *PLoS One* **13**, e0204355 (2018). doi: 10.1371/journal.pone.0204355

B-3) 総説, 著書

秋山修志, 古池美彦, 向山厚, 「変化し続ける概日時計研究のかたち」, *時間生物学* **24**, 92–99 (2018).

秋山修志, 「芸は身を助く?」, *生物物理* **58**, 181 (2018).

B-4) 招待講演

S. AKIYAMA, “*trans*-Hierarchical Nature of Cyanobacterial Circadian Clock System,” SSBR 2018, Sapporo (Japan), July 2018.

S. AKIYAMA, “*trans*-Hierarchical Nature of Cyanobacterial Circadian Clock System,” Frontier Bioorganization Forum 2018, Okazaki (Japan), July 2018.

S. AKIYAMA, “Slow and Temperature-Compensated ATP Hydrolysis Reaction Catalyzed by Circadian Clock Protein KaiC,” The 3rd Solar Fuel Material Workshop, Osaka (Japan), March 2018.

S. AKIYAMA, “Slowness and temperature compensation both transferred from intra- to inter-molecular scales in cyanobacterial circadian clock,” The 91st Annual Meeting of the Japanese Biochemical Society, Kyoto (Japan), September 2018.

秋山修志, 「なぜ? どうして? いまだ説明できない生物時計の残された謎」, 第58回生物物理若手の会夏の学校, ホテルパーク, 岐阜, August 2018.

秋山修志, 「藍藻における概日周期と温度補償性の分子科学」, 蛋白研セミナー / SPring-8先端利用技術ワークショップ, 大阪大学, August 2018.

秋山修志, 「分子科学研究所・協奏分子システム研究センターにおける概日時計研究と支援体制の構築」, CyanoClock 1.0, 名古屋大学, 名古屋, June 2018.

秋山修志, 「地球の自転周期がエンコードされたタンパク質, KaiC」, 講演会, 京都大学, 京都, February 2018.

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).

日本生物物理学会代議員 (2017–2018).

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).

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

概日時計システムの第1の性質にあたる遅さの起源については研究の見通しが立った。第2の性質に相当する温度補償性は概日時計に共通して観察される特徴であり、概日リズムが一般的な化学振動子と区別して扱われる理由の一つでもある。化学の世界では、「遅さ」と「温度補償性」は通常相容れない現象であるが、KaiC の ATP 加水分解反応は極端に遅く (12 d^{-1}) かつ温度補償制御されている ($Q_{10} = 1.0$)。基盤研究(S)の計画に沿って温度依存変異体の網羅的スクリーニングや構造ベースでの設計を行い、原子スケールの情報をもとに第1と第2の性質を互いに矛盾なく説明できるモデルを構築したい。