

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）

古池 美彦（助教）
堀内 滉太（助教）
尾上 靖宏（特任研究員）
近藤 貫太（大学院生）
鷺尾 みどり（技術支援員）
大原 さとみ（技術支援員）
山本 優里桂（技術支援員）
岡田 亜樹（技術支援員）
杉坂 かな恵（技術支援員）
蜂須賀 円（技術支援員（派遣））
鈴木 博子（事務支援員）

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) シアノバクテリアをモデル系とした概日時計研究に取り組み，独自性の高い数々の研究（Mukaiyama *et al.* *Nature Commun.* 2025; Furuike *et al.* *PNAS Nexus* 2025; Furuike *et al.*, *Sci. Adv.* 2022; Furuike *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2022; Furuike *et al.*, *Commun. Phys.* 2022; Ito-miwa *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2020; Abe *et al.*, *Science* 2015）や国際基調講演（SRBR 2022; 5th Asian Forum on Chronobiology 2021; ELSI Symposium 2020; V-WCC 2019）をとおして，「概日時計システムの周波数特性が，ごく限られた種類の構成因子にエンコードされている」という新概念を提示した（長瀬研究振興賞 2022；日本学術振興会賞 2016；文部科学大臣表彰若手科学者賞 2008；日本生物物理学会若手奨励賞 2007；2006 SAS Young Scientist Prize from IUCr）。直近では，基盤研究 (S) [2017 ～ 2021 年度]，基盤研究 (S) [2022 ～ 2026 年度]，学術変革領域 (A) 計画研究 [2024 ～ 2028 年度] 等のプロジェクトで代表者を務め，国内外の研究コミュニティの拡大に尽力するとともに，以下に詳述する波及効果の高い成果（5 件）を輩出してきた。
一つ目は，KaiC が自律的振動子として分子進化した仮説の提唱である（Mukaiyama *et al.*, *Nature Commun.* 2025）。約 31 億年前，約 26 億年前，約 22 億年前，約 13 億年前，約 1 億年前の時計タンパク質を復元し，それぞれが体内時計の特徴であるリズム反応を示すかどうかを検証した。その結果，約 22 億年前の時計タンパク質が，歴史上で時を刻み始めた最初の体内時計であったことを解明した。本成果は，テレビ報道（知り TIME：2025 年 6 月 5 日），新聞報道（読売新聞：2025 年 6 月 2 日），オンラインニュース（20 件以上）等で取り上げられ，広く一般社会の注目を集めることとなった。
二つ目は，KaiC の第一自己リン酸化過程の解明である（Furuike *et al.*, *PNAS Nexus* 2025）。我々は，KaiA 非存在下

でも第一リン酸化は進行するが、その反応速度が 0.019 h^{-1} のレベルまで著しく自己抑制されていることを見いだした。構造解析やQM/MMシミュレーションを実施することにより、KaiCの自己阻害とKaiAによる自己阻害解除のメカニズムを解明した。本成果は、オンラインニュース（約10件）等で取り上げられた。

三つ目は、KaiCに隠されたアロステリック制御の解明である（Furuike *et al.*, *Biophys. Physicobiol.* 2024; Furuike *et al.*, *Sci. Adv.* 2022; Furuike *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2022）。複雑多様なアロステリック制御は細胞機能に振動現象をもたらす非線形性の源であるため、時計タンパク質のアロステリック構造転移を解明するための努力が続けられてきた。しかし、これまでに報告されているKaiCの全構造は、リン酸化修飾の有無に依らず構造が同一であり、概日リズムを駆動するアロステリーについては理解が進んでいなかった。我々は、S431とT432のリン酸化修飾サイクルを網羅する4つの異なる状態のKaiCを結晶化し、検出された複雑多様なアロステリーを詳細に分析することで、KaiCの振動性に必須となる最小単位のアロステリーを特定した。これらの成果を複数の総説（Furuike *et al.*, *SPring-8/SACLA Research Frontiers* 2023; 古池美彦, *日本結晶学会誌* 2023; 古池美彦, *生物物理* 2023; 古池美彦, *SPring-8/SACLA 利用者情報* 2022）として取りまとめた。複数の学協会（日本結晶学会, 日本生物物理, SPring-8 ユーザー協団体）から、研究グループ所属の助教（古池美彦）に若手を対象とした賞が贈られている。

四つ目は、KaiCの温度補償性に関する成果である（Furuike *et al.*, *Commun. Phys.* 2022）。時計タンパク質は、酵素活性を生理的な温度範囲で一定に保つ温度補償能を有する。他方、酵素を構成するアミノ酸は高温でより頻繁に揺らぎ、それに伴って酵素活性が上昇する傾向が一般的にみられる。よって、温度補償能を有する概日時計タンパク質のダイナミクスが特殊な制御を受けている可能性があるが、それを実験的に証明した例は皆無である。我々は、温度補償型ATPaseであるKaiCのダイナミクスに及ぼす温度の影響を中性子準弾性散乱法で精査した。その結果、KaiCが揺らぎを利用しつつ、高温下でC1-ATPase活性が上昇しないように自律制御していることが明らかとなった。酵素が自らの活性を高めるためだけでなく、恒常性を実現する自律的手段として揺らぎを積極的に利用していることを示す独自性の高い研究成果である。

五つ目は、概日時計の絶対的な遅さの起源解明である（Furuike *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2022; Simon *et al.*, *Biophys. Physicobiol.* 2022; Abe *et al.*, *Science* 2015）。概日時計は、ゆっくりとした秩序ある細胞ダイナミクスを生み出すのが、高速で動く生体高分子で構成されているため、全体としての遅さの原因は不明であった。我々は、周期を規定するC1-ATPaseの遅さが、加水分解に用いられる水分子の隔離や、高い活性化エネルギーを有するペプチド異性化に起因していることを解明した。本成果は国内外の化学誌（*ChemistryWorld* June 2015, 現代化学 2015）、専門家評価コメント（<http://smc-japan.org/?p=4072>）、国内の新聞記事（毎日新聞, 日本経済新聞）等で取り上げられ、学術的な新規性が世界的に高く評価されている。

- 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（Inobe *et al.*, *FEBS Lett.* 2024）。

B-1) 学術論文

C. YAMAGUCHI, R. A. KANALY, E. NISHIZAKI, K. YAMASHITA, K. TAKATSUKI, Y. FURUIKE, M. FANG, S. AKIYAMA, S. AOKI, M. TSUKAMOTO, Y. NAKAHIRA, S. GOLDEN and S. KUTSUNA, “Effects of the Signaling Molecule Cyclic-di-GMP on Cyanobacterial Circadian Rhythm in *Synechococcus elongatus* PCC 7942,” *J. Bacteriol.* e00574-25 (2026). DOI: 10.1128/jb.00574-25

K. ITO-MIWA, Y. ONOUE, T. KONDO and K. TERAUCHI, “Effect of pH on the Cyanobacterial Circadian Oscillator In Vitro,” *Commun. Biol.* **8**(1), 828 (2025). DOI: 10.1038/s42003-025-08273-8

A. MUKAIYAMA, Y. FURUIKE, K. ITO-MIWA, Y. ONOUE, K. HORIUCHI, K. KONDO, E. YAMASHITA and S. AKIYAMA, “Evolutionary Origins of Self-Sustained Kai Protein Circadian Oscillators in Cyanobacteria,” *Nat. Commun.* **16**(1), 4541 (2025). DOI: 10.1038/s41467-025-59908-7

Y. FURUIKE, Y. ONOUE, S. SAITO, T. MORI and S. AKIYAMA, “The Priming Phosphorylation of KaiC Is Activated by the Release of Its Autokinase Autoinhibition,” *PNAS Nexus* **4**(5), pgaf136 (2025). DOI: 10.1093/pnasnexus/pgaf136

B-3) 総説, 著書

S. AKIYAMA and Y. FURUIKE, “Autonomous Disassembly of Circadian Clock System of Cyanobacteria at Dawn,” in *Circadian Clocks in 2024*, 89–97 (2025).

B-4) 招待講演

秋山修志, 「最古の体内時計が日の出を知らせた約 22 億年前のある日」, 自然科学研究機構シンポジウム「元素から紐解く宇宙と生命のものがたり」, 岡崎市 (ハイブリッド開催), 2026 年 3 月.

秋山修志, 「分子科学研究所の X 線溶液散乱装置とその利用事例の紹介」, 第 3 回 ARIM マテリアル循環－量子・電子制御領域合同計測セミナー, オンライン開催, 2026 年 3 月.

古池美彦, 「古代地球における時計タンパク質 KaiC の構造の進化」, 学術変革領域(A) 「時間タンパク質学」領域会議, 福井, 2026 年 1 月.

古池美彦, 「Structural Evolution of Clock Protein KaiC on Ancient Earth」, 日本生物物理学会 シンポジウム「ノルウェー・日本二国間シンポジウム」, 奈良, 2025 年 9 月.

古池美彦, 「古代 KaiC の構造に刻まれた 概日リズムの起源」, 日本蛋白質科学会年会 シンポジウム「時間タンパク質学: 時を生み出すタンパク質分子とその実体」, 姫路, 2025 年 6 月.

秋山修志, 「KaiC の反応・動態・構造から探る概日時計制御機構」, 学術変革領域(A) 「時間タンパク質学」第三回領域会議, 東京, 2025 年 4 月.

Y. FURUIKE, “Crystallizing Clock Protein KaiC with Planetary Rhythm Across Billions of Years,” 国立成功大学生物化学及分子生物学研究所セミナー, Tainan (Taiwan), November 2025.

S. AKIYAMA, “One day about 2.2 billion years ago, cyanobacteria anticipated the timing of the next sunrise,” 20th Asian Chemical Congress, Bangkok (Thailand), June 2025.

B-7) 学会および社会的活動

学協会役員等

日本生物物理学会理事 (2023–2026).

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 長期利用分科会委員 (2019–).

日本学術振興会学術システム研究センター研究員 (2023–2026).

学会誌編集委員

Biophysics and Physicobiology, Editorial Board Members (2022–2025).

B-8) 大学等での講義, 客員

琉球大学, 客員教授(客員研究員), 2025年7月–2026年3月.

総合研究大学院大学先端学術院, 「基礎生体分子科学」, 2025年11月. (古池美彦)

B-10) 競争的資金

科研費基盤研究(S), 「概日時計の複雑多様性の単純化」(代表者: 秋山修志), 古池美彦(研究分担者) (2022年度–2026年度).

日本学術振興会学術動向等に関する調査研究(受託研究), 「生物物理学関連分野に関する学術研究動向」, 秋山修志 (2023年度–2025年度).

科研費学術変革領域研究(A), 「時間タンパク質学: KaiCの反応・動態・構造から探る概日時間制御機構」, 秋山修志 (2024年度–2028年度).

武田科学振興財団 2022年度生命科学研究助成, 「概日時計タンパク質KaiCにおける構造多型の操作と解析」, 秋山修志 (2022年度–2026年度).

(公財) 豊秋奨学会 2023年度研究費助成, 「月面環境サイクルに適合した概月時計の設計」, 秋山修志 (2023年度–2025年度).

科研費基盤研究(B), 「Kaiシステムの自律振動過程で生じるKaiC-KaiA/KaiB結合モードの時間依存的変調」(代表者: 上久保裕生), 秋山修志(研究分担者) (2023年度–2025年度).

科研費学術変革領域研究(A), 「時間タンパク質学領域の総括」(代表者: 吉種 光), 秋山修志(研究分担者) (2024年度–2028年度).

C) 研究活動の課題と展望

2023年度に開始した基盤研究(S) [概日時計の複雑多様性の単純化: 2022 ~ 2026年度] については, 2024年度に「A(順調に研究が進展しており, 期待どおりの成果が見込まれる)」との中間評価を頂いた。2023年度に開始した基盤研究(S), そして2024年に採択された学術変革領域(A)の計画研究(代表), いずれの課題についても波及効果の大きい論文として公表できるよう, 今の質を堅持しつつも更にペースを上げて研究を進める。