

## 研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名: シアノバクテリアの概日システム

2. 研究代表者名及び主たる研究参加者名(研究機関名・職名は研究参加期間終了時点):  
研究代表者

近藤 孝男 (名古屋大学 大学院理学研究科 教授)

3. 研究概要

本プロジェクトでは *in vitro* で 24 時間の周期とその温度補償性を裏付けている KaiC の解析を軸に進めた。生化学的な解析は KaiC の ATPase をターゲットに行なったが、多様な機能とは裏腹に活性が極めて低く安定したタンパク質の解析はかえって容易ではなく、多くの試行錯誤の結果、分子内振子として機能し得る活性を測定することに成功し、我々の基本的モデルを支持する結果が得られた。一方、生物物理的な機能解析ではトリプトファンによる蛍光が有効なマーカーであることが示され、以前からの X 線小角散乱の解析も合わせ、KaiC の構造変化と機能の関連をまとめることが出来た。構造生物学的アプローチは分子内の機能解明に足り得る高分解能を目指して行なったが、全長の KaiC はいまだ見通しは立っていない。しかし、ATPase 活性を担うと思われる前半(CI)については、高品位の結晶が得られ、解析をすすめている。

さらに最近では KaiC の ATPase 活性の測定法を改善し、2つの ATPase とキナーゼ活性の分別した解析をすすめ、ペースメーカー機能を担う CI とリン酸化サイクルを回転させる CII の機能の性質の違いを明かにすることを可能にした。これらの解析を突然変異体に展開し、調和振動子と外部 ATP に依存したリン酸化サイクルが位相依存的に相互作用して、安定した時計機能が、KaiC により実現されていることを解明しつつある。

一方、細胞の概日システムを目指した解析も多くの成果が得られた。概日時計の同調の問題は、KaiC 分子間の相互同調と温度サイクルに対する引き込み能について解明することが出来た。この2つの成果は *in vitro* の実験系が細胞システムの解明にも極めて有効なことを示したもので、それぞれ論文で報告した。また 3 つのタンパク質量比の制御による同調機能も報告した。一方、遺伝子発現制御を中心とした細胞システムの解析は、1) KaiC のリン酸化を介さない遺伝子発現リズム、2) kaiBC 遺伝子発現の時間的応答の解析、3) KaiC と遺伝子発現制御を連結するメカニズムについて報告した。これらの解析から、細胞システムも KaiC リン酸化サイクルと共鳴できる時間的性質を持つことが明らかになった。

4. 事後評価結果

4-1. 研究の達成状況及び得られた研究成果(論文・口頭発表等の外部発表、特許の取得状況等を含む)

挑戦している“生命がいかにして時計周期システムを取り込んだか”という大命題に対しては、CREST の研究期間内では、まだ、答えは出ていないが、しかし、KaiC の ATPase 活性とリン酸化・脱リン酸化活性それぞれの振動系要素としての特性および相互の関連について克明に実験解析を進めて、KaiC タンパク質の24時間周期の「鼓動」を見出すなどの種々の重要な新知見を得ており、さらに、リン酸化サイクルに伴う6量体分子構造の変化を捉えることにまで成功しており、“最終解答”へ向けて、大きく前進していることは評価できる。

Nature 関連誌、Proc. Natl. Acad. Sci. USA, J. Biol. Chem などを含む13報の原著論文を国際誌に発表した。招待講演(国内会議 38 件、国際会議 14 件)や学会発表(国内会議 10 件、国際会議 3 件)、ポスター発表(国内会議 40 件、国際会議 12 件)など積極的に成果を発表していることは、高く評価される。

「生物時計の周期 決める仕組み解明」(朝日新聞, 2007 年 10 月 8 日)などマスコミ・報道(15件)に大きく取

り上げられ、世間一般の関心の高さが窺える。

生命システム動態の原理の普遍性を提唱しようとするものであり、この段階で、知的財産権を論議するには当たらない。

#### 4-2. 研究成果の科学技術や社会へのインパクト、戦略目標への貢献

シアノバクテリアの概日時計のメカニズムに関する研究において、国際的第一人者であり、独創的で、他の追従を許さない成果を出しており、越えるグループは見あたらない。生命システムの原理を理解する上で、その成果は大きなインパクトを与えている。将来、大きな社会的インパクトを与える可能性を持った研究成果である。

#### 4-3. 総合評価

「24時間の周期を決める機構」と「温度補償性」の二つの大目的に向かって、KaiCのATPase活性の解析、X線小角散乱によるKaiCの構造解析を進めてモデルを提唱するなど、多面的かつ精緻な分析を進め、着実に研究成果を出してきている。研究の進め方についても、リーダーシップは極めて適切になされており、大きな夢で多数の若手研究者をリードしていること、かれらの研究者人格を尊重の上で成果をだしていることは高く評価できる。また、研究費の執行についても、特に問題なく適切に進められている。さらに、紫綬褒章(2011.6.15)、日本遺伝学会木原賞(2011.09.21)を受賞されており、社会的にも評価は高い。

これまでのタンパク質化学・分子生物学解析に加えて、理論生物学研究者とのより密接な議論を交え、この系の知見が生命現象としてどこまで一般性を持って語れるのか、今後の研究に期待したい。