

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 1 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(S)

研究期間：2012～2016

課題番号：24227001

研究課題名(和文) 生存戦略としての体内時計システムの分子解剖

研究課題名(英文) Dissection of Mammalian Biological Clock System at a Molecular Level

研究代表者

深田 吉孝 (Fukada, Yoshitaka)

東京大学・大学院理学系研究科(理学部)・教授

研究者番号：80165258

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 167,200,000円

研究成果の概要(和文)：体内時計は活動や代謝など様々な生理機能の日周リズムを生み出すと共に、光や食餌など環境・生体シグナルの変化に反応して翌日のサイクルを予測する。ほ乳類では視床下部に存在する中枢時計の上に高次の脳機能が発達した。本研究では体内時計の応答や発振の分子機構を探求し、さらに脳機能への時計出力の分子機構を探った。その結果、1) 入力経路に関わる新たな分子群を発見した。2) 記憶や情動などの脳機能を体内時計が制御していることを明らかにし、その鍵分子SCOPを同定した。さらに3) 体内時計の振動因子としてFBXL3/21やADAR2など新しい分子群を同定し、時計発振における転写後・翻訳後修飾の重要性を明らかにした。

研究成果の概要(英文)：Most living organisms show a variety of rhythms by virtue of having an intrinsic time-measuring system. This system is called circadian clock entrainable to daily changes in the internal and environmental conditions such as light-dark cycle. In mammals, the central clock resides in the hypothalamic suprachiasmatic nucleus (SCN), and its output signal play significant roles in maintenance of brain functions. This research project aimed to understand the molecular mechanisms underlying the circadian clock oscillation together with its input and output regulation. The major outcomes follow: 1) We identified several key molecules in the input pathway. 2) We found that the SCN clock governs brain peripheral clocks that regulate long-term memory formation and anxiety-like behaviors via SCOP, and 3) we found essential roles of new clock components such as FBXL3/21 and ADAR2 that are important for post-translational and post-transcriptional regulation.

研究分野：生物学

キーワード：脳・神経 網膜 光 シグナル伝達 サーカディアンリズム 転写因子 リン酸化 ユビキチン

1. 研究開始当初の背景

体内時計を外部環境に同調させる「入力系」の中でも光入力系は生物に普遍的であり、ほ乳類の視交叉上核(SCN)に存在する中枢時計への光入力系はこれまで精力的に研究されてきた。しかし、網膜でキャッチされた光シグナルを中枢時計の適正な位相シフトに変換する仕組みは未だ多くの謎に包まれている。さらに、全身に存在する末梢時計は光以外の多彩な環境シグナルで位相応答するが、末梢時計への非光入力の研究は緒についたばかりである。一方、体内時計は「出力系」によって生体機能を制御するが、生存戦略を司る多彩な脳機能に日周変動をもたらす分子機構はほとんど知られていない。さらに、体内時計の心臓部の「発振系」の研究では、従来の時計遺伝子の転写・翻訳フィードバック機構の概念を基礎に、新しい発振系概念の構築に向かおうとしている。このような背景で、本研究の目的を3つに分けて記載する。

2. 研究の目的

(1) **入力系**：中枢時計 SCN への光入力は光感受性網膜神経節細胞 ipRGC が担う。本研究では光受容体 OPN4 の新しいシグナリングを精査し、光情報が位相シフトに変換される仕組みを追求する。一方、光以外の時計入力系としてはこれまで、培地の pH 変化が細胞時計をリセットすることを見出し、アルカリ化は TGF β -ALK/SMAD 経路を介して時計遺伝子 *Decl* を誘導することを示した [Kon *et al.*, Nat. Cell Biol., 2008]。このような非光入力系に焦点を絞り、新たな細胞内シグナルの同定と、その生理的意義に迫る。

(2) **脳機能**：情動や記憶形成の日周リズムは、摂餌タイミングや敵の襲来など生存危機に対する個体の応答性を決定する重要な生存戦略である。これらの脳機能リズムに扁桃体や海馬の時計機構が寄与する可能性について、部位特異的な時計遺伝子 KO マウスや SCOP KO マウスを作成して検証すると共に、これら脳機能が日周変動する分子機構に迫る。一方、最近同定された神経ステロイド 7 α -ヒドロキシプレグネノロンのほ乳類における生理的役割とその合成制御機構に迫る。

(3) **分子時計**：これまで私共は、体内時計が 24 時間を刻む振動機構に着目して多くの鍵分子を同定し、時計タンパク質のリン酸化やユビキチン化など一連の翻訳後修飾が果たす役割を世界に先駆けて示してきた。本研究では時計振動の中核タンパク質 CRY とそのユビキチン修飾酵素である E3 リガーゼ FBXL3 と FBXL21 に着目し、変異マウスを用いた個体レベルの研究を展開する。また、CLOCK-BMAL1 の DNA 結合リズムに着目してマウス肝細胞における定量的 ChIP-Seq 解析を行い、日周変動する広汎な遺伝子の転写ならびに転写後の制御機構に迫る。

3. 研究の方法

マウスの行動リズムは自作の行動解析装置を用いて解析する。また中枢時計である SCN や末梢時計の肝臓、さらにそのモデルとして培養細胞を用い、細胞レベルのリズム解析と時計タンパク質の生化学的解析を展開する。

4. 研究成果

(1) **入力系**：中枢時計への光入力を担う光感受性網膜神経節細胞 (ipRGC) において、光受容体 OPN4 は Ca²⁺を 2 次メッセンジャーとする Gq/11 共役シグナル系を駆動すると考えられてきたが、最近、この経路は時計入力に必須ではないことが示唆された。私共はまず、培養細胞に強制発現させて調製した OPN4 タンパク質を用いて生化学アッセイを行ったところ、この培養細胞に内在する未知の G 蛋白質 (Gq/11 とは異なるサブタイプ) が OPN4 により光活性化されることを明らかにした [Torii *et al.*, PPS, 2015]。また培養細胞の実験系において、Ca²⁺とは別の 2 次メッセンジャーを介した経路を OPN4 が光活性化することを見出した。さらに RNAi を用いた機能阻害実験の結果、この新規 OPN4 シグナル経路においてあるサブタイプの三量体 G 蛋白質が重要な役割を果たしていることが示唆された[未発表]。そこで、Cre/loxP システムを用いて、ipRGC 選択的にこの G 蛋白質 α サブユニット遺伝子を欠失した変異マウスを作出した。また、アデノ随伴ウイルスと遺伝子改変マウスを組み合わせた Cre/loxP 組換え系を用いて、二次メッセンジャー検出用レポーター遺伝子を ipRGC に発現誘導する変異マウスを作製した。これらの変異マウスを用いて、新規の光シグナル経路が ipRGC において光活性化されることを *in vivo* で検証すると共に、この経路の生理的役割を個体レベルで明らかにできると考えている。

一方、非光入力系では培養細胞に内在する末梢時計の酸性化リセットに着目した研究を展開した。培地のわずかな酸性化が時計遺伝子 *E4bp4* を誘導すること、さらに *E4bp4* を欠損した繊維芽細胞において酸性化リセットが阻害されることを見出し、*E4bp4* が非光入力系において重要な役割を担うことを明らかにした [未発表]。さらに時計の入力経路に関わる新規分子を探索した結果、CaMKII が CLOCK をリン酸化することを明らかにした。CaMKII α の活性を欠失させたノックインマウスでは、単一細胞レベルでの時計振動が減弱し、さらに SCN 内でのニューロンカップリングが破綻することを見出した。この変異マウスでは一日の活動時間帯 (行動の開始から終了までの時間) が日に日に長くなり、ついには行動リズムが消失するという顕著な行動異常を示した。すなわち、CaMKII の酵素活性が減弱すると朝時計と夜時計の同調が破綻し、一日の活動時間を一定に保つことができず、重篤なリズム障害に陥ることが判明した [Kon *et al.*, Genes Dev., 2014]。

(2) **脳機能**：マウスの情動表現型の一つである不安様行動が体内時計により制御され、日周変動することを見出した。この変動は、前脳特異的な時計遺伝子欠損マウスにおいて消失することから、前脳の時計が不安様行動の概日変動を制御することがわかった。さらに、扁桃体基底外側部(BLA)において時計出力系遺伝子 *Scop* をノックアウトすると、不安様行動の日周変動が消失し、不安が低いレベルで一定になった。SCOP は BLA において時計出力を伝える鍵分子として機能し、不安傾向を高める機能を持つことが明らかになった [Nakano *et al.*, *Sci. Rep.*, 2016]。

一方、新規物体認識の長期記憶形成が日周変動することを見出した。この日周変動には SCN の中枢時計と海馬の末梢時計が必要であり、いずれの時計機能を破壊しても記憶形成が低いレベルで一定となった。海馬 CA1 ラフト内の SCOP 量や SCOP 結合分子である K-Ras の存在量は日周変動するが、*Scop* を前脳でノックアウトあるいは海馬特異的にノックダウンすると、CA1 ラフト内の K-Ras 量の低下と共に記憶形成能が低下して時刻変動が消失した。さらに、海馬 CA1 の学習依存的な ERK 活性化が日周変動することを見出した。この ERK 活性化の日周変動も SCOP に依存することなどから、中枢時計が海馬時計を介して海馬 CA1 ラフト内の SCOP 量を制御し、SCOP/K-Ras/ERK 経路を調節することにより長期記憶形成の日周変動を生み出す事を明らかにした [Shimizu *et al.*, *Nat. Commun.*, 2016]。

また、私共がニワトリ松果体で見出した神経ステロイド 7α -ヒドロキシプレグネノロン (7α -OH-Preg) の生合成系酵素遺伝子 (*Cyp7b1*) がマウス脳で発現していることを確認し、間脳や海馬での発現が概日変動を示す事を見出した。ヒトにおいては *Cyp7b1* により 7α -OH-デヒドロエピアンドロステロン (7α -OH-DHEA) も合成されることが知られていたが、私共は 7α -OH-DHEA 合成に関わる全ての酵素がマウス脳内に発現していることを確かめ、 7α -OH-Preg と 7α -OH-DHEA がマウス脳内で何らかの役割を果たす可能性を見出した[未発表]。

(3) **分子時計**：時計振動の中核タンパク質 CRY(CRY1 と CRY2)をユビキチン化する E3 リガーゼ FBXL3 の遺伝子欠損マウスを作製したところ、行動リズム周期が約 28 時間にも延びる異常を示した。一方、FBXL3 と相同性が非常に高い E3 リガーゼ FBXL21 に着目し、その欠損マウスを作製して FBXL3 欠損マウスと交配した結果、二重欠損マウスにおいては周期の延長効果が緩和され、さらに一部の二重欠損マウスは行動リズムが消失するという顕著な行動異常を示した。この表現型を理解するためにタンパク質レベルでの機能解析を進めた結果、FBXL3 による CRY のユビキチン化は CRY タンパク質の分解を

促進するのに対して、FBXL21 は CRY をユビキチン化するにもかかわらずタンパク質の安定化を導くという極めてユニークな役割を見出した [Hirano *et al.*, *Cell*, 2013]。

また私共はこれまで、CRY2 の Ser557 が DYRK1A キナーゼによりリン酸化されるとその近傍の Ser553 が GSK3 β により二次リン酸化され、プロテアソーム分解へと導かれることを報告した [Harada *et al.*, *JBC*, 2005; Kurabayashi *et al.*, *MCB*, 2010]。本研究では、このリン酸化依存的な CRY2 分解の生理的意義を理解するため Ser557 を Ala に置換したノックインマウスを作製した。その結果、このリン酸化依存的な分解は細胞質において CRY2 の過剰蓄積を抑制するように働き、マウスの行動リズムを強く制御していることが判明した [Hirano *et al.*, *Mol. Cell. Biol.*, 2014]。

本研究では時計の振動機構をより深く理解するため、時計タンパク質と結合する新しい分子を探索した。その結果、CRY 結合分子として脱ユビキチン化酵素 USP7 と筋萎縮性側索硬化症の原因遺伝子産物 TDP-43 を同定した。TDP-43 は FBXL3 による分解と拮抗して CRY を安定化するのに対し、USP7 は CRY を脱ユビキチン化することにより CRY を安定化して時計の周期決定に重要な役割を果たす事を見出した [Hirano *et al.*, *PLOS ONE*, 2016]。また、BMAL1 をユビキチン化して分解に導く E3 リガーゼ UBE3A/E6AP を同定した。この E3 酵素はヒトパピローマウイルス(HPV)の感染により HPV 由来タンパク質 E6 依存的に活性化するが、この時、BMAL1 を分解して感染細胞の時計振動を停止させることが乳頭腫の悪化に寄与する可能性を提唱した [Gossan *et al.*, *NAR*, 2014]。

本研究ではさらに、時計遺伝子のリズム的な転写を司る転写因子 CLOCK の DNA 結合領域を網羅的に決定するため、自作抗体を用いた ChIP-Seq 解析を行った。ここで新たなバイオインフォマティクス技術として MOCCS と命名した解析方法を開発し、CLOCK の DNA 認識配列をゲノムワイドに抽出することに成功した。また RNA-Seq と small RNA-Seq 解析を行い、CLOCK の時刻特異的な DNA 結合が転写リズムを生み出す転写制御と転写後調節に基づくネットワークを明らかにした [Yoshitane *et al.*, *Mol. Cell. Biol.*, 2014]。CLOCK は膨大な数の遺伝子の転写を制御することが判明したが、これにより多彩な生理現象の日周リズムが生み出されているのは間違いない。この中で、酸化ストレスに応答する転写因子 Nrf2 が CLOCK によりリズム的に転写制御され、肺の繊維化リスクの時刻依存性が生まれることを見出した [Pekovic-Vaughan *et al.*, *Genes Dev.*, 2014]。また、軟骨のマスター転写因子 Nfatc2 がリズム的に転写されることの重要性を、*Bmal1* 欠損に伴う軟骨炎の発症から明らかにすることができた [Dudek *et al.*, *JCI*, 2016]。

さらに、RNA の A-to-I 編集酵素をコードする *Adar2* 遺伝子が CLOCK 依存的にリズム的に転写制御され、RNA が時刻依存的に A-to-I 編集されていることを見出した。*Adar2* 欠損マウスにおいては、多数の RNA に見られる A-to-I 編集リズムが停止するだけでなく、数多くの RNA 量の日周変動も顕著に低下することが判明した。驚くべきことに、このような特徴を示す転写産物の *de novo* 転写は一日を通して一定であり、転写後調節によって多くの RNA の量的リズムが生み出されているという新しい概念を提唱した。さらに、*Adar2* 欠損マウスは、CRY2 の異常蓄積により時計振動が短周期化すると共に、血中の遊離脂肪酸レベルのリズム性が鈍くなり、高脂肪食の負荷により体重が異常増加することが分かった [Terajima *et al.*, *Nat. Genet.*, 2017]。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 19 件)

- ① H. Terajima, (以下 6 名略) & Y. Fukada. (8 番目) ADARB1 catalyzes circadian A-to-I editing and regulates RNA rhythm. *Nat. Genet.*, 49, 146-151 (2017) doi:10.1038/ng.3731 【査読有】
- ② K. Shimizu, (以下 5 名略) & Y. Fukada. (7 番目) SCOP/PHLPP1 β mediates circadian regulation of long-term recognition memory. *Nat. Commun.*, 7, 12926 (2016) doi: 10.1038/ncomms12926 【査読有】
- ③ J. J. Nakano, (以下 2 名略) & Y. Fukada. (4 番目) SCOP/PHLPP1 β in the basolateral amygdala regulates circadian expression of mouse anxiety-like behavior. *Sci. Rep.*, 6, 33500 (2016) doi:10.1038/srep33500 【査読有】
- ④ A. Hirano, (以下 5 名略) & Y. Fukada. (7 番目) USP7 and TDP-43: Pleiotropic regulation of Cryptochrome protein stability paces the oscillation of the mammalian circadian clock. *PLOS ONE*, 11, e0154263 (2016) 【査読有】
- ⑤ M. Dudek, (以下 10 名略) & Y. Fukada. (12 番目) and Q.-J. Meng. The chondrocyte clock gene *Bmall* controls cartilage homeostasis and integrity. *J. Clin. Invest.*, 126, 365-376 (2016) doi: 10.1172/JCI82755 【査読有】
- ⑥ M. Torii, (以下 3 名略) & Y. Fukada. (5 番目) Light-dependent activation of G proteins by two isoforms of chicken melanopsins. *Photochem. Photobiol. Sci.*, 14, 1991-1997 (2015) doi: 10.1039/C5PP00153F 【査読有】
- ⑦ Y. Ogawa, (以下 2 名略) & Y. Fukada. (4 番目) Homeobox transcription factor Six7 governs expression of green opsin genes in zebrafish. *Proc. Royal Soc. B*, 282, 20150659 (2015) doi: 10.1098/rspb.2015.0659 【査読有】
- ⑧ N. Kon, (以下 3 名略) & Y. Fukada. (5 番目) Cell-based inhibitor screening identifies multiple protein kinases important for circadian clock oscillations. *Commun. Integr. Biol.* 8, e982405-1-4 (2015) 【査読有】
- ⑨ A. Hirano, (以下 5 名略) & Y. Fukada. (7 番目) *In vivo* role of phosphorylation of Cryptochrome2 in the mouse circadian clock. *Mol. Cell. Biol.*, 34, 4464-4473 (2014) doi: 10.1128/MCB.00711-14 【査読有】
- ⑩ N. Kon, (以下 9 名略) & Y. Fukada. (11 番目) CaMKII is essential for cellular clock and coupling between morning and evening behavioral rhythms. *Genes Dev.*, 28, 1101-1110 (2014) doi: 10.1101/gad.237511.114 【査読有】
- ⑪ H. Yoshitane, (以下 9 名略) & Y. Fukada. (11 番目) CLOCK-controlled polyphonic regulations of circadian rhythms through canonical and non-canonical E-boxes. *Mol. Cell. Biol.*, 34, 1776-1787 (2014) 【査読有】
- ⑫ V. Pekovic-Vaughan, (以下 12 名略), Y. Fukada (14 番目) & Q. J. Meng. The circadian clock regulates rhythmic activation of the NRF2/glutathione-mediated antioxidant defense pathway to modulate pulmonary fibrosis. *Genes Dev.*, 28, 548-560 (2014) doi: 10.1101/gad.237081.113 【査読有】
- ⑬ N. Gossan, (以下 7 名略), Y. Fukada. (9 番目) & Q. J. Meng. The E3 ubiquitin ligase UBE3A is an integral component of the molecular circadian clock through regulating the BMAL1 transcription factor. *Nucl. Acids Res.*, 42, 5765-5775 (2014) doi: 10.1093/nar/gku225 【査読有】
- ⑭ S. Tamai, (以下 5 名略), Y. Fukada. (7 番目) & K. Sanada. Neuroprotective role of the basic leucine zipper transcription factor NFIL3 in models of amyotrophic lateral sclerosis. *J. Biol. Chem.*, 289, 1629-1638 (2014) doi: 10.1074/jbc.M113.524389 【査読有】
- ⑮ A. Hirano, (以下 8 名略) & Y. Fukada. (10 番目) FBXL21 regulates oscillation of the circadian clock through ubiquitination and stabilization of cryptochromes. *Cell*, 152, 1106-1118 (2013) doi: 10.1016/j.cell.2013.01.054. 【査読有】
- ⑯ D. Kokel, (以下 9 名略) Y. Fukada, (11 番目) (以下 6 名略) & R. Peterson. Identification of non-visual photomotor response cells in the vertebrate hindbrain. *J. Neurosci.*, 33, 3834-3843 (2013) doi: 10.1523/JNEUROSCI.3689-12.2013. 【査読有】
- ⑰ K. Tsutsui, (以下 6 名略) & Y. Fukada. (8 番目) New biosynthesis and biological actions of avian neurosteroids. *J. Exp. Neurosci.*, 7, 15-29 (2013) doi: 10.4137/JEN.S11148. eCollection 2013. 【査読有】

- ⑱ K. Tsutsui, S. Haraguchi, Y. Fukada & H. Vaudry. Brain and pineal 7 α -hydroxy pregnenolone stimulating locomotor activity. *Front. Neuroendocrinol.*, 34, 179-189 (2013) doi: 10.1016/j.yfrne.2013.05.002. 【査読有】
- ⑲ K. Tsutsui, (以下3名略) & Y. Fukada. (5番目) Biosynthesis and biological actions of pineal neurosteroids in domestic birds. *Neuroendocrinol.*, 98, 97-105 (2013) doi: 10.1159/000353782. 【査読有】

〔学会発表〕 (計 132 件)

国際会議・シンポジウム招待講演を抜粋

- ① Yoshitaka Fukada. “Circadian rhythms of hippocampus-dependent activities in mice”, The 29th International Society for Chronobiology Conference, Oct. 22, 2016 (Suzhou, China)
- ② Yoshitaka Fukada. “Development/maintenance of middle wavelength-sensitive cones: Transcription regulation of MWS opsins zebrafish” EMBO Conference: The 17th International Conference on Retinal Proteins, Oct. 6, 2016 (Potsdam, Germany)
- ③ Yoshitaka Fukada. “Toward understanding regulation of middle wavelength-sensitive cones and the opsins in Zebrafish” XXII Biennial Meeting of the International Society for Eye Research, Sep. 27, 2016, Keio Plaza Hotel (Tokyo, Shinjuku-Ku)
- ④ Yoshitaka Fukada. “Post-transcriptional modification regulates clock oscillation and extends mRNA rhythms” The 2016 Society for Research on Biological Rhythms meeting. May 25, 2016 (Palm Harbor, USA)
- ⑤ Yoshitaka Fukada. “Molecular components of the mammalian circadian clockwork and its light-entrainment”, The 7th Asia and Oceania Conference on Photobiology, Nov. 16, 2015 (Taipei, Taiwan)
- ⑥ Yoshitaka Fukada. “Impact of RNA editing on circadian epitranscriptome in mice.” Cold Spring Harbor Asia Conferences on Biological Rhythms, Oct. 29, 2015 (Suzhou, China)
- ⑦ Yoshitaka Fukada. “Rhythmic transcription and post-transcriptional regulation govern circadian outputs” Asian Forum on Chronobiology in 2015, Sep. 7, 2015, Hokkaido University (Hokkaido, Sapporo)
- ⑧ Yoshitaka Fukada. “Circadian clock-regulated physiologies in mouse SCN/hippocampus and chicken pineal gland.” The 9th International Congress of Comparative Physiology and Biochemistry, Aug. 24, 2015 (Kraków, Poland)
- ⑨ Yoshitaka Fukada. “Post-translational Modifications of Clock Proteins Bolster Circadian Rhythms” The 14th International Congress on Amino Acids, Peptides and

- Proteins, Aug. 7, 2015 (Wien, Austria)
- ⑩ Yoshitaka Fukada. “Canonical and noncanonical E-boxes regulate transcriptional and post-transcriptional Circuits”, XV European Biological Rhythms Society Congress, Aug. 4, 2015 (Manchester, UK)
- ⑪ Yoshitaka Fukada. “Genome-wide analysis of CLOCK-controlled genes reveals importance of the transcriptional rhythm and the post-transcriptional regulation.” The 4th International Symposium on Molecular Clock 2015 - Epigenetic Landscape in Biological Rhythms. Mar. 27, 2015, Shiran-Kaikan (Kyoto, Sakyo-Ku)
- ⑫ Yoshitaka Fukada. “Circadian clockwork in animal and its environmental response.” The 2nd International Symposium on Plant Environmental Sensing. Mar. 13, 2015, AOST (Tokyo, Koto-Ku)
- ⑬ Yoshitaka Fukada. “Non-visual opsins for non-image forming purposes” The 16th International Conference on Retinal Proteins. Oct. 8, 2014, Nagahama Royal Hotel (Shiga, Nagahama)
- ⑭ Yoshitaka Fukada. “Roles of CAMKII in the mouse circadian clock” The 16th International Congress on Photobiology. Sep. 10, 2014 (Córdoba, Argentina)
- ⑮ Yoshitaka Fukada. “Photobiology and Chronobiology: From Each to Lap” The 11th International Congress of Neuroethology. Jul. 30, 2014, Sapporo Convention Center (Hokkaido, Sapporo)
- ⑯ Yoshitaka Fukada. “Decoupling of E and M oscillators with dysregulation of Ca²⁺/calmodulin-dependent protein phosphorylation.” The 30th Anniversary Meeting Sapporo Symposium on Biological Rhythm. Jul. 26, 2014, Hokkaido University (Hokkaido, Sapporo)
- ⑰ Yoshitaka Fukada. “Photic and non-photic pathways that entrain the chick pineal and mammalian circadian clocks.” The 6th Asia and Oceania Conference on Photobiology. Nov. 12, 2013 (Sydney, Australia)

(他 一般学会発表 115 件)

〔図書〕 (計 10 件)

- ① Tsuyoshi Hirota and Yoshitaka Fukada. Heat Shock Factors modulate circadian rhythms in “*Heat Shock Factor*” (A. Nakai, ed.), Springer, 301 (pp197-209) (2016)
- ② Naohiro Kon and Yoshitaka Fukada. Coupling of circadian clocks through Ca²⁺/calmodulin-dependent protein phosphorylation. in “*Circadian Clocks*” (K. Honma & S. Honma eds.), Hokkaido University Press, 216 (pp97-110) (2015)
- ③ Hikari Yoshitane and Yoshitaka Fukada.

Protein modifications pace the circadian oscillation of biological clocks. in *“Protein Modifications in Pathogenic Dysregulation of Signaling”* (J. Inoue & M. Takekawa, eds.), Springer, 348 (pp251-268) (2015)

- ④ Daisuke Kojima and Yoshitaka Fukada. Molecular mechanisms of the function of pineal organs. in *“Vertebrate Photoreceptors: Functional Molecular Bases”* (T. Furukawa, J. B. Hurley and S. Kawamura, eds), Springer, 358 (pp327-341) (2014)

(他 6 件)

[その他]

- ① 深田吉孝：2013年にCell誌に発表した論文の内容が平成25年3月5日毎日新聞(第1面)「余録」にて紹介された。その他、毎日新聞(同3月3日)や読売新聞(同3月1日)など計9紙で紹介された。
- ② 深田吉孝：科研費ニュース(日本学術振興会 発行) 2013年度 vol.2 に科研費「基盤研究(S)」の研究成果として「体内時計を調節する二つのユビキチンリガーゼの拮抗的な役割」と題する紹介記事を執筆した。
- ③ 東大オープンキャンパス(2013年8月8日、2014年8月7日)展示ブースにおいて、高校生を中心とした参加者に私共の研究内容を発表し成果の周知に努めた。
- ④ 深田吉孝、2013年東大オープンキャンパス(8月8日)にて講演した。演題名「生物化学が迫る生命現象の仕組み ～体内時計の謎～」(東大理学部 小柴ホール)参加者は中高生とその保護者など170名。
- ⑤ 深田吉孝、2014年にGenes Dev.誌に発表したCaMKIIによる体内時計の調節メカニズムに関する論文論文は、日刊工業新聞(同5月16日)など計5紙で紹介された。
- ⑥ Genes Dev.誌(2014)に発表した酸化ストレス応答性転写因子NRF2の転写リズムに関する研究内容が英国マンチェスター大学の広報ページで紹介された。
- ⑦ 深田吉孝：平成26年度 文部科学大臣表彰 科学技術賞を受賞した(4月15日)。
- ⑧ 深田吉孝：「代ゼミジャーナル」(大手予備校 代々木ゼミナールが発行する受験生向けの定期新聞)のコラム「夢のクスリ」にて「Caイオンによる体内時計調節機構の解明」という題名で執筆(2014年8月10日)。いま大学で行われている生命研究の最前線を受験生に向けてわかりやすく紹介した。
- ⑨ 深田吉孝：「サムワン」(科学技術プラットフォーム(株)リバネスの出版する定期雑誌 2014年秋号 vol.29)にて「40兆個でひとつの時を刻む体内時計」という題名で本研究課題の成果をわかりやすく解説した。
- ⑩ 深田吉孝：日本光生物学協会 会長として

第19回日本光生物学協会年会を主催(平成28年7月28-29日、東京大学山上会館)参加者約80名。

- ⑪ 深田吉孝、Nature Commun.誌(2016)に発表した体内時計による長期記憶のリズム制御に関する論文の内容は、毎日新聞(同10月1日)など計3紙で紹介された。また、中日新聞「こどもウィークリー」(平成29年1月7日)のニュース欄に体内時計と記憶学習の記事が掲載された。さらに日本経済新聞(平成29年2月18日)の「親子スクール 理科学」欄に掲載された同内容の記事の取材協力を行った。
- ⑫ 深田吉孝：日本時間生物学会第5期理事長に就任し学会運営を主導(平成29年1月1日)
- ⑬ 時間生物学フォーラム東京2017を東大理学部3号館にて主催(平成29年2月21日)参加者約60名。
- ⑭ ホームページ：主要な原著論文について研究室ホームページの「研究ハイライト」にて研究内容を分かりやすく解説している。
<http://www.biochem.s.u-tokyo.ac.jp/fukada-lab/index-j.html>

6. 研究組織

(1)研究代表者

深田 吉孝 (FUKADA, Yoshitaka)
東京大学・大学院理学系研究科・教授
研究者番号：80165258

(4)研究協力者

小島 大輔 (KOJIMA, Daisuke) 東京大学・大学院理学系研究科・講師
研究者番号：60376530

清水 貴美子 (SHIMIZU, Kimiko) 東京大学・大学院理学系研究科・助教
研究者番号：50451828

吉種 光 (YOSHITANE, Hikari) 東京大学・大学院理学系研究科・助教
研究者番号：70569920

白木 知也 (SHIRAKI, Tomoya) 東京大学・大学院理学系研究科・特任助教
研究者番号：40632352

鳥居 雅樹 (TORII, Masaki) 東京大学・大学院理学系研究科・特任研究員
研究者番号：10586407

寺嶋 秀騎 (TERAJIMA, Hideki) 東京大学・大学院理学系研究科・特任研究員