

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 6 月 4 日現在

機関番号：12601  
 研究種目：基盤研究（S）  
 研究期間：2007～2011  
 課題番号：19107002  
 研究課題名（和文） 脳時計ニューロンにおける光シグナリングと概日リズム制御の分子解析  
 研究課題名（英文） Molecular Analysis of Light-signaling and Circadian Rhythm in the Brain  
 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

## 研究成果の概要（和文）：

本研究では、1) 松果体と網膜の光受容ニューロンの特異性を規定する遺伝子ネットワーク、2) 概日時計の位相制御機構、3) 網膜光受容細胞の光応答特性、という3課題を設定し、動物光受容システムの統合的理解を目指した。その結果、1) 松果体特異的な遺伝子発現を司る転写因子等を発見、2) 概日時計の位相制御に関わる複数因子を同定して位相決定機構を解明、3) 桿体と錐体の光応答特性の違いを生み出す分子機構を明らかにした。

## 研究成果の概要（英文）：

In this study, we aimed at molecular level understanding of the photoreception systems in animals. Particularly we raised three projects: 1) Elucidation of unique gene networks that specify photoreceptor functions between the pineal gland and the retina, 2) Elucidation of the regulatory mechanisms for circadian clock phase, 3) Characterization of light-response properties in photoreceptive cells in the retina. The major outputs from our studies are: 1) Identification of transcription factors that govern the pineal specific gene expression, 2) Identification of multiple proteins regulating the clock phase and elucidation of the underlying mechanisms for the phase-shift, 3) Clarification of a mechanism that provides a difference of photoreceptive properties between retinal rods and cones.

## 交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	20,600,000	6,180,000	26,780,000
2008年度	15,600,000	4,680,000	20,280,000
2009年度	15,600,000	4,680,000	20,280,000
2010年度	14,800,000	4,440,000	19,240,000
2011年度	15,000,000	4,500,000	19,500,000
総計	81,600,000	24,480,000	106,080,000

## 研究分野：生物学

科研費の分科・細目：基礎生物学・動物生理・行動

キーワード：脳・神経、視覚、光、シグナル伝達、サーカディアンリズム、転写因子、タンパク質リン酸化、松果体

## 1. 研究開始当初の背景

光受容系の発達した多くの生物は約一日周期で振動する概日時計を持ち、リズムの位相が光の制御を受けるといった共通の特性を示

す。これは、地球上の周期的な光サイクルの中で、光受容と概日リズムという機能が相関的に生物に獲得されたことを如実に物語っている。したがって、時計機能と光受容能の

分子的な仕組みを比較解析することは、両者がどのように相互作用しながら動物に定着して進化したか、その根底の分子シナリオを理解することにつながる。

## 2. 研究の目的

本研究では、非常に短い時間スケールで「空間情報」を処理する視覚と、長い時間スケールで「時刻情報」を処理する概日時計システムを、対照的な情報変換系と捉え、その分子ダイナミズムと個体レベルでの作動原理を理解すべく2本柱の研究計画を立てた。更に、この2本柱の土台ともいべき研究課題として、両者の「似て非なる」部分にスポットライトを当て、2つの光シグナリング系の機能的な特異性を規定している遺伝子ネットワークと転写調節機構を解明する。これら3つの観点(次項に記述)から「立体的」に動物光受容システムの個体レベルでの統合的な理解を目指す。

## 3. 研究の方法

(1) 松果体と網膜の光受容ニューロンは、光受容部位である外節部分の構造形態や発現遺伝子プロファイルなど、多くの点において類似性を示す。一方、両者の生理機能は大きく異なり、網膜視細胞が主として視覚を担い、松果体神経細胞は概日リズム形成とメラトニンの内分泌機能を担っている。このような「似て非なる」2種類の光受容ニューロンの特異性がいかなる遺伝子ネットワークによって規定されているのかという問題は、進化的・発生的にも、また、ニューロンの多様性の決定と維持という神経科学的な観点からも非常に重要な課題であり、この両者は格好の研究対象といえる。これら光受容ニューロンのうち、松果体の特異性の獲得や維持に寄与する遺伝子や転写調節機構はほとんど知られていない状況であった。このような背景から本研究では、*in vitro*におけるone hybridスクリーニング、*in vivo*の変異個体スクリーニング、および松果体細胞に特異的な発現遺伝子プロファイリング、という3つの網羅的探索により、松果体光受容ニューロンの特異性を規定する分子ネットワークの解明を目指した。

(2) 概日リズムの形成機構と並んで、この研究分野の重要課題は、時計の位相制御の分子メカニズムである。私共はこれまで、概日時計の位相が光によってリセットされるという普遍性に着目し、光感受性をもつ中枢時計組織であるニワトリ松果体の特徴を最大限に生かした研究を行ってきた。この一連の研究過程で私共は、位相の前進と後退に、それぞれ特徴的なシグナリング経路が作動している可能性に気づいた。これらの少なくとも一方は、概日リズムとは関連のない研究

分野で注目されている経路である。本研究では、この発見の重要性を確かめるため、最近充実したニワトリゲノム情報に基づくDNAマイクロアレイを用いた網羅解析を実行した。このような解析から洗い出されてくる遺伝子群の特徴から、光による位相前進と位相後退において重要な役割を果たしている転写因子群と調節経路を浮かび上がらせることができると考えた。また、上流側からのアプローチとして光受容体を起点とした入力経路の解析を行った。これと並んで概日時計の位相調節における重要課題の一つは、光以外の刺激による位相シフト機構の解明であるが、これまで、ほとんど手つかずの状態にあった。光による位相シフトが*Per*遺伝子の著しい発現誘導を伴うのに対して、光以外の刺激(非光刺激と呼ぶ)による位相制御では*Per*遺伝子の発現誘導を伴わない多くの例が知られている。私共はこれまで、哺乳類培養細胞の概日時計がグルコース投与に反応して位相シフトすることを見出した。グルコースによる培養細胞の時計リセットは、食餌による生体末梢時計の位相同調メカニズムとして働く可能性があるため、これら非光刺激による位相同調シグナル伝達の解析を本研究の重要課題として取り上げた。

(3) 網膜に代表される動物の光受容システムは、広いダイナミックレンジと高い感度・時間分解能によって特徴づけられる。本研究では、桿体と錐体の光受容体キナーゼの顕著な活性の違いに着目し、これが光応答特性にいかんにか寄与するのか、という課題にアプローチした。光受容体キナーゼは興奮の停止過程において中心的な役割を果たすので、高い分子活性を持つ錐体キナーゼを桿体に異所的に発現するトランスジェニックゼブラフィッシュを作製し、その桿体の光応答特性を電気生理学的に解析することにより、錐体のいかなる光応答特性が受容体キナーゼの分子特性に起因するのか検証した。さらにその進化的な意義を探るため、視細胞以外の光感受性ニューロンとの比較研究を行った。また、視細胞の広いダイナミックレンジは、順応という光感度調節機構によって支えられている。本研究では、Gタンパク質のファルネシル化依存的な細胞内移動が光感度調節に重要であるという自らの知見の上に立ち、ファルネシル化の生理的意義に、ファルネシル化欠変異マウスの解析を通してアプローチした。

## 4. 研究成果

(1) 「似て非なる」松果体と網膜の光受容ニューロンの特異性を規定する遺伝子ネットワーク：松果体光受容ニューロンは、細胞形態や発現遺伝子など多くの点で網膜視細胞と類似性を示す一方、両者の生理機能は

大きく異なる。未だ謎の多い松果体光受容ニューロンの特異性決定機構を明らかにし、視細胞における分子機構との違いを示すため、以下の複数のアプローチを試みた。

2種類の光受容ニューロンをそれぞれ選択的に GFP ラベルした遺伝子組換えゼブラフィッシュから GFP 陽性細胞を FACS で精製し、これを出発材料にしたディファレンシャルディスプレイ解析を行うことにより、松果体細胞に特異的な発現遺伝子のプロファイリングを行った。その結果、ホメオボックス転写因子をコードする新規遺伝子を同定し、この遺伝子が松果体を含む脳領域に局限して発現することを見出した。次にこの転写因子の性状解析を行った結果、特異的な結合 DNA 配列を同定し、さらにこの結合により松果体特異的な遺伝子発現が活性化されることを見出した。そこでこの転写因子の機能を個体レベルで阻害したところ、エクソロドプシン遺伝子プロモータによる松果体特異的な GFP 発現が抑制された。このことから、この転写因子が松果体特異的な発現調節に必須であることが明らかになった。一方、この転写因子の機能阻害実験から、この転写因子は松果体の発生に関与する転写因子群と相互作用し、松果体ニューロンの分化にも重要な役割を果たすことを明らかにした。[Mano *et al.* 投稿中]。

私共はこれまでに、エクソロドプシン遺伝子プロモータにおいて松果体特異的な遺伝子発現を導くシス配列 PIPE を同定しており、PIPE 結合因子は松果体の特異性決定に極めて重要な役割を担っていると考える [Asaoka *et al.* PNAS 2002]。そこで、この PIPE 結合因子を同定するために、松果体に GFP を異所発現する組換えゼブラフィッシュを用いた *in vivo* 変異体スクリーニングを行った。その結果、松果体の発現誘導に異常を示す変異体を複数系統得ることに成功した [Kojima *et al.* Photochem. Photobiol. 2008]。この解析を相補する形で、酵母の one-hybrid 系を用いてゼブラフィッシュ全身 cDNA ライブラリーの *in vitro* スクリーニングを行ったところ、PIPE 結合因子の候補を複数同定した。これらの候補因子のうち松果体に発現する転写因子を対象に転写活性化能を調べたところ、ある転写因子がエクソロドプシン遺伝子プロモータの転写活性を PIPE 依存的に促進し、重要な事にこの転写因子は上述のホメオボックス転写因子と共存させた場合に相乗的な強い転写活性化能を示した。これらの結果からこの2つの転写因子は協調して松果体における遺伝子発現を制御すると結論した [Asaoka *et al.* 投稿準備中]。

## (2) 概日時計の位相制御メカニズム：

私共はこれまで、光感受性の時計細胞である

ニワトリ松果体細胞において、概日時計の光位相制御に Gq タイプの G タンパク質 (Gq/11) が関与することを見出していた。本研究では、ニワトリ松果体において Gq/11 を活性化する光受容分子候補として Opn4 を同定した [Torii *et al.* FEBS Lett. 2007]。 *in vitro* 再構成系の実験を行ったところ、これまでニワトリ松果体において同定した光受容分子 Opn4 が光依存的に Gq を活性化することが明らかになった。

光位相制御メカニズムを新しい角度から探るため、ニワトリ松果体のマイクロアレイ解析を行ったところ、一群のコレステロール合成系酵素の発現が光依存的に上昇することを見出した。脳内においてコレステロールはニューロステロイドに変換されることから、ニューロステロイドとその合成酵素群に注目して研究を展開した。その結果、新規ニューロステロイドである 7 $\alpha$  ヒドロキシプレグネノロンが松果体細胞において合成され、その分泌量や酵素活性が光に応答することを個体レベルと組織培養系の両方で確認した。7 $\alpha$  ヒドロキシプレグネノロンをニワトリ脳内に投与して行動変化を検討したところ、行動量が低い夜間に投与した場合のみ行動量が上昇した。7 $\alpha$  ヒドロキシプレグネノロンはニワトリ松果体から分泌されて行動リズムを制御していると推測された。同じく松果体から分泌されて行動を抑制するメラトニンとは分泌パターンが昼夜逆転していることから、7 $\alpha$  ヒドロキシプレグネノロンとメラトニンの分泌バランスが行動リズムを制御する、という新たな仮説が導き出された [Hatori *et al.* PNAS 2011]。

これまでに私共が見出したグルコース刺激のように、哺乳類の培養細胞は多様な刺激に応答して時計の位相がシフトする。本研究では、このような光以外の刺激による位相シフトの分子基盤の解明を目指した。グルコース応答遺伝子 *Tiegl* のタンパク質レベルでの解析を展開した結果、*Tiegl* は mRNA レベルのみならずタンパク質レベルでも時刻依存的な変動が見られ、*Bmal1* 遺伝子の転写を負に制御することを示した。さらに *Tiegl* に対する siRNA が細胞リズムを短周期化したことから、*Tiegl* は同調機構だけでなく自律的な発振機構においても重要な役割を担っていると考えられた [Hirota *et al.* Genes Cells 2010]。この解析の過程で私共は、培地の pH 変化が時計の位相をリセットすることを見出した。pH のアルカリ化は TGF $\beta$ /ALK5/Smad シグナリングを介して、時計遺伝子 *Decl* 遺伝子の発現を誘導することを明らかにした。マウス腹腔内に TGF $\beta$  を投与することにより観察された位相シフトは *Decl* ノックアウトマウスにおいて完全に消失した。このように光以外の刺激による時計リセット機構の全

貌解明は世界で初めての研究成果であり、生物時計の研究分野に大きなインパクトを与えた [Kon *et al. Nat. Cell Biol.* 2008]。

概日時計の分子フィードバックループにおいて、CLOCK と BMAL1 の 2 量体は時計シスエレメント E-box に結合して、*Per* や *Cry* といった時計遺伝子の転写を促進する転写因子である。私共は、この CLOCK と BMAL1 が時刻依存的にリン酸化されることを見出した。マウス肝臓から単離した CLOCK を質量分析に供することによりリン酸化部位を同定し、このリン酸化部位変異体を用いた解析を展開した。その結果、CLOCK のリン酸化は、自身の DNA 結合能を阻害するのみならず、自身の分解を促進するという二重の制御を介して CLOCK-BMAL1 による転写活性化の抑制に寄与していると考えられた [Yoshitane *et al. Mol. Cell. Biol.* 2009]。

BMAL1 にはそのパラログとして BMAL2 が知られている。本研究において私共は、10 種類の E-box 含有レポーターを用いてルシフェラーゼアッセイを行い、CLOCK-BMAL1 複合体と CLOCK-BMAL2 複合体による転写活性促進の相対比が、E-box の周辺配列に依存して大きく異なることを見出した [Sasaki *et al. J. Biol. Chem.* 2009]。この結果は、これまで単に「E-box」と記述されてきた時計シスエレメントが、実は、似て非なる制御を受けるシスエレメント群の有機的集合であることを示唆している。この CLOCK-BMAL1 複合体のリン酸化シグナリングに迫るために、リン酸化を触媒するタンパク質酵素を探索した結果、c-Jun N-terminal kinase (JNK) を同定した。JNK3-ノックアウト(KO) マウスの行動解析を行った結果、恒暗条件下での行動周期が野生型に比べて長い (KO;  $24.1 \pm 0.1$  hr, WT;  $23.6 \pm 0.2$  hr) ことに加えて、夜間の光照射に伴う位相シフトが大きく阻害されることが判明した。恒明条件では、アショフの経験則に従って光強度依存的にマウスの行動周期は長くなることが知られているが、JNK3-KO マウスはアショフの経験則に従わず、光強度によらず一定の周期を示すことを見出した。このように、JNK は外界の光情報を CLOCK-BMAL1 複合体にリン酸化シグナルとして伝達することにより、概日時計の周期や位相を決定することを明らかにした [Yoshitane *et al. EMBO Rep.* 2012]。

時計タンパク質 CRY は、CLOCK-BMAL1 複合体による転写促進を強力に抑制することでフィードバックループの中心を担う。私共はこれまで、CRY2 の Ser557 のリン酸化を引き金に GSK3 により Ser553 がリン酸化されて CRY2 が分解されることを報告した [Harada *et al. J. Biol. Chem.* 2005]。本研究では、この Ser557 のリン酸化を触媒するタンパク質酵素を探索し、DYRK1A を同定した

[Kurabayashi *et al. Mol. Cell. Biol.* 2010]。このように細胞へのシグナル入力としてスタートした本研究だが、意外な事実を次々と発見することにより、当初の予定を大幅に越える成果につながった。

(3) 網膜の光受容ニューロンの光応答特性：網膜の 2 種類の視細胞 (桿体と錐体) の応答特性の違いを規定する因子の有力候補として、錐体に発現する受容体キナーゼ GRK7 の活性が、桿体キナーゼ GRK1 よりも顕著に高いことに着目した。この仮説を検証するため、桿体特異的プロモータの制御下で GRK7 遺伝子を異所発現する組換えゼブラフィッシュ系統を樹立した。この変異個体の網膜試料における光依存的キナーゼ活性を調べたところ、野生型に比べて大幅に活性が亢進していることを確認した。そこで、変異個体の桿体における光応答特性を単一細胞レベルで測定したところ、野生型に比べて顕著に光感度が低下していることがわかった。さらに変異個体の視覚行動測定を行ったところ、個体レベルの視機能の感度も低下していることもわかった。これらの結果より、受容体キナーゼの活性が錐体と桿体の感度の違いに重要な役割を果たすことが強く示唆された [Vogalis *et al. J. Physiol.* 2011]。

さらに私共は、桿体と錐体の応答特性を規定する因子について、網羅的な探索を開始した。桿体と錐体にそれぞれ GFP を発現する組換えゼブラフィッシュ系統を出発材料に、これらの網膜より蛍光セルソータを用いて GFP 陽性細胞を単離し、これらの細胞における遺伝子発現を互いに比較解析した。その結果、約 150 の桿体特異的な遺伝子と約 200 の錐体特異的な遺伝子を同定した。

従来の私共の研究から、G 蛋白質トランスデューシン (Gt)  $\gamma$  サブユニットのファルネシル化は視細胞の光シグナリングに重要な役割を果たすことが示唆されている。そこでファルネシル基の分子間相互作用に注目し、ファルネシルの光親和性アナログ POG を用いた光親和標識実験を行った。その結果、Gt $\alpha$  と Gt $\beta$  に加え、光シグナリングの状態に正確に対応して光受容体と膜脂質 (PE と PS) がファルネシルと相互作用することを見出した [Katadae *et al. Biochemistry* 2008]。一方、Gt $\gamma$  のファルネシル化の生理的な役割を調べるため、このファルネシル化を特異的に欠失するノックインマウスを作製した。このマウスの桿体の光応答特性を単一細胞レベルで測定したところ、光感度が野生型に比べ大幅に減弱していることを見出した。このようにして、Gt $\gamma$  のファルネシル化は視細胞の光シグナルの増幅にきわめて重要な役割を果たすことが明らかになった [Kojima *et al.* 投稿準備中]。

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. Yoshitane, H.\* (1 番目), Honma, S.\*# (2 番目), Fukada, Y.#(14 番目) (合計 14 名) (\*equal contribution; #corresponding authors) JNK regulates the photic response of the mammalian circadian clock. *EMBO Rep.*, 13, 455-461 (2012) DOI: 10.1038/embor.2012.37 [査読有]
2. Kinoshita, E.(1 番目), Fukada, Y.(4 番目) (合計 6 名) Highly sensitive detection of protein phosphorylation by using improved Phos-tag Biotin. *Proteomics*, 12, 932-937 (2012). DOI: 1002/pmic.201100639 [査読有]
3. Hatori, M.\*(1 番目), Hirota, T.\*(2 番目), Fukada, Y.(11 番目) (合計 11 名) (\*equal contribution) Light-dependent and circadian clock-regulated activation of sterol regulatory element-binding protein, X-box-binding protein 1 and heat shock factor pathways. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 108, 4864-4869 (2011). DOI: 10.1073/pnas.1015959108 [査読有]
4. Vogalis, F.\* (1 番目), Shiraki, T.\* (2 番目), Kojima, D.\* (3 番目), Fukada, Y.# (11 番目) & Lamb, T.# (12 番目) (合計 12 名) (\*equal contribution; #corresponding authors) Ectopic expression of the cone-specific G protein-coupled receptor kinase GRK7 in zebrafish rods leads to decreased photosensitivity and compromised visual performance. *J. Physiol. (London)*, 589, 2321-2348 (2011). DOI: 10.1113/jphysiol.2010.204156 [査読有]
5. Kojima, D.\*#, Mori, S.\* , Torii, M.\* , Wada, A., Morishita, R. & Fukada, Y.# (\*equal contribution; #corresponding authors) UV-sensitive photoreceptor protein OPN5 in humans and mice. *PLoS One*, 6, e26388 (2011). DOI: 10.1371/journal.pone.0026388 [査読有]
6. Shiraki, T., Kojima, D. and Fukada, Y. Light-induced body color change in developing zebrafish. *Photochem. Photobiol. Sci.*, 9, 1498-1504 (2010) DOI: 10.1039/c0pp00199f [査読有]
7. Kurabayashi, N.(1 番目), Fukada, Y.(5 番目) (合計 5 名) DYRK1A and GSK-3 $\beta$ : A dual kinase mechanism directing proteasomal degradation of CRY2 for circadian timekeeping. *Mol. Cell. Biol.*, 30, 1757-1768 (2010) DOI: 10.1128/MCB.01047-09 [査読有]
8. Hirota, T.,(1 番目), Fukada, Y.(6 番目) (合計 6 名) Transcriptional repressor TIEG1 regulates Bmal1 gene through GC box and controls circadian clockwork. *Genes Cells*, 15, 111-121 (2010) DOI: 10.1111/j.1365-2443.2009.01371.x [査読有]
9. Sasaki, M.(1 番目), Fukada, Y.(5 番目) (合計 5 名) Preferential inhibition of BMAL2:CLOCK activity by PER2 reemphasizes its negative role and a positive role of BMAL2 in the circadian transcription. *J. Biol. Chem.*, 284, 25149-25159 (2009) DOI: 10.1074/jbc.M109.040758 [査読有]
10. Yoshitane, H.(1 番目), Fukada, Y.(6 番目) (合計 6 名) Roles of CLOCK phosphorylation in suppression of E-box-dependent transcription. *Mol. Cell. Biol.*, 29, 3675-3686 (2009) DOI: 10.1128/MCB.01864-08 [査読有]
11. Kon, N.(1 番目), Fukada, Y.(6 番目) (合計 6 名) Activation of TGF- $\beta$ /activin signalling resets the circadian clock through rapid induction of Dec1 transcripts. *Nature Cell Biol.*, 10, 1463-1469 (2008) DOI: 10.1038/ncb1806 [査読有]
12. Tamai, S.\* , Sanada, K.\*# & Fukada, Y.# (\*equal contribution; #corresponding authors) Time-of-day-dependent enhancement of adult neurogenesis in the hippocampus. *PLoS One*, 3, e3835 (2008) DOI: 10.1371/journal.pone.0003835 [査読有]
13. Katadae, M.(1 番目), Fukada, Y.(7 番目) (合計 7 名) Interacting targets of the farnesyl of transducin  $\gamma$ -subunit. *Biochemistry*, 47, 8424-8433 (2008) DOI: 10.1021/bi800359h [査読有]
14. Kojima, D., Dowling\*, J.E. & Fukada, Y.\* (\*corresponding authors) Probing pineal-specific gene expression with transgenic zebrafish. *Photochem. Photobiol.*, 84, 1011-1015 (2008) DOI: 10.1111/j.1751-1097.2008.00363.x [査読有]
15. Kojima, D., Torii, M., Fukada, Y. & Dowling, J.E. Differential expression of duplicated VAL-opsin genes in the developing zebrafish. *J. Neurochem.*, 104, 1364-1371 (2008) DOI: 10.1111/j.1471-4159.2007.05093.x [査読有]
16. Torii, M.(1 番目), Kojima, D.(2 番目), Fukada, Y.(8 番目) (合計 8 名) Two isoforms of chicken melanopsins show blue light sensitivity. *FEBS Lett.*, 581, 5327-5331 (2007) DOI: 10.1016/j.febslet.2007.10.019 [査読有]
17. Asada, N.\* , Sanada, K.\*# & Fukada, Y.# (\*equal contribution; #corresponding authors) LKB1 regulates neuronal migration and neuronal differentiation in the developing neocortex through centrosomal positioning. *J. Neurosci.*, 27, 11769-11775 (2007) DOI:

- 10.1523/JNEUROSCI.1938-07.2007 [査読有]  
18. Shimizu, F. & Fukada, Y.  
Circadian phosphorylation of ATF-2, a potential activator of Period2 gene transcription in the chick pineal gland. *J. Neurochem.*, 103, 1834-1842 (2007) DOI: 10.1111/j.1471-4159.2007.04900.x [査読有]  
19. Tsuji, T. (1 番目), Fukada, Y. (8 番目) (合計 8 名) Circadian proteomics of the mouse retina. *Proteomics* 7, 3500-3508 (2007) DOI: 10.1002/pmic.200700272 [査読有]

[学会発表] (計 126 件)

1. Hikari Yoshitane : c-Jun N-Terminal Kinase Regulates the Photic Response of the Mammalian Circadian Clock. SRBR 2012 Meeting (Destin, USA) 2012/5/20.
2. 小島 大輔 : 視覚の光受容細胞における感度調節とノイズ低減の分子機構. 日本動物学会第 82 回旭川大会 2011 (旭川市大雪クリスタルホール, 旭川) 2011/9/21.
3. Yoshitaka Fukada : Posttranslational light activation of sterol regulatory element-binding protein is important for phase-delay of the chick pineal clock. XII Congress of the EBRIS (Oxford, UK) 2011/8/26.
4. 倉林 伸博 : 新規時計関連キナーゼ DYRK1A による概日時計の周期制御. 第 17 回日本時間生物学学会学術大会 (早稲田大学, 東京) 2010/11/20.
5. 金尚宏 : TGF- $\beta$ /activin signaling regulates circadian clock through bHLH transcription factor DEC1. 第 32 回日本分子生物学会年会 (パシフィコ横浜, 横浜) 2009/12/11.
6. Tomoya Shiraki: Altered Photoresponses of Zebrafish Rods Expressing a Cone-Specific G-Protein-Coupled Receptor Kinase, GRK7. 2009 FASEB Summer Research Conferences Biology and Chemistry of Vision, (Snowmass Village, USA), 2009/6/16.
7. 眞野弘明 : ゼブラフィッシュ松果体の特異性を規定する転写因子の同定. 第 30 回日本分子生物学会年会, 第 80 回日本生化学会大会合同大会 (パシフィコ横浜, 横浜) 2007/12/14.

(他 119 件)

[図書] (計 3 件)

1. Kassai, K., & Fukada, Y. Farnesylation versus geranylgeranylation in G-protein-mediated light signaling. *The Enzymes* Vol. 29: Protein Prenylation Part A (Elsevier Inc.) pp.125-145 (2011)
2. 深田吉孝 序章 : 感覚系と生物時計の対比と連関、21 世紀の動物科学シリーズ :

- 第 9 巻『動物の感覚とリズム』(七田芳則、深田吉孝 共編、培風館) pp.1-5 (2007)  
3. 岡野俊行、深田吉孝 第 6 章 : 概日リズムの分子機構、21 世紀の動物科学シリーズ : 第 9 巻『動物の感覚とリズム』(七田芳則、深田吉孝 共編、培風館) pp.126-147 (2007)

[産業財産権]

○出願状況 (計 1 件)

名称 : 間欠駆動機構及びこれを用いた給餌装置

発明者 : 深田吉孝, 布川莉奈, 吉種光

権利者 : 東京大学

種類 : 特許 F16H 25/12

番号 : CAP11001

出願年月日 : 2011 年 3 月 31 日

国内外の別 : 国内

[その他]

主要な原著論文については、研究室ホームページの「研究ハイライト」にて研究内容をわかりやすく解説している。

<http://www.biochem.s.u-tokyo.ac.jp/fukada-lab/research-highlights-j.html>

深田吉孝 : 2011 年 7 月 8 日 TBS 「はなまるマーケット」出演。特集『体内時計』ゲストコメンテーターとして、明暗サイクルに合わせた規則正しい生活の重要性を解説。

深田吉孝 : 公開講演 4 件、中高生・教員対象講演 3 件、雑誌監修 : 1 件

深田吉孝 : 2012 年 7 月 7 日 日本比較生理生化学会 第 24 回 吉田記念賞 受賞

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

(2) 研究分担者

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 (平成 19 年度)

(3) 連携研究者

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 (平成 20-23 年度)

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 (平成 20-23 年度)

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 (平成 23 年度)