

令和 5 年 6 月 12 日現在

機関番号：82609

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19H03175

研究課題名(和文)概日時計DNAシス配列のシステムバイオロジー

研究課題名(英文)Systems biology for DNA cis-elements in circadian clockwork

研究代表者

吉種 光 (YOSHITANE, Hikari)

公益財団法人東京都医学総合研究所・基礎医科学研究分野・副参事研究員

研究者番号：70569920

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,200,000円

研究成果の概要(和文)：数多くの遺伝子のmRNA量にリズム性が報告されているが、その中でどの遺伝子の転写リズムが時計振動に不可欠なのか、根本的な問いが実は未解決である。また、複数の時計シス配列が各遺伝子のゲノム周辺に存在するため、時計シス配列のうちいずれが各遺伝子の転写リズムに必要なのかも不明であった。本研究では時計遺伝子Bmal1に着目し、その転写制御領域にある2つのRREを欠損することによりmRNAリズムを一定にすることに成功した。しかし驚くべきことに、Bmal1の転写リズムがない条件においても時計振動がほぼ正常に継続することを見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

遺伝子そのものではなく、その転写制御配列をゲノム編集することにより、その転写制御の重要性を示すことができる、ということを証明した。Bmal1遺伝子は、遺伝子の欠損により時計振動は停止するが、その転写リズムを一定にしても時計振動は停止しなかった。このような研究戦略は、転写リズムを持つ遺伝子に対してのみならず、概日時計分野に限らず広い研究分野に対して、遺伝子そのものではなく、遺伝子の転写制御の意義を評価する上で、効果的であると期待される。

研究成果の概要(英文)：The E-box-mediated core feedback loop is interlocked with the RRE-mediated feedback loop, but biological significance of the RRE-mediated loop has been elusive. In this study, we established mutant cells and mice deficient for rhythmic transcription of Bmal1 gene by deleting its upstream RRE elements and hence disrupted the RRE-mediated feedback loop. We observed apparently normal circadian rhythms in the mutant cells and mice, but a combination of mathematical modeling and experiments revealed that the circadian period and amplitude of the mutants were more susceptible to disturbance of CRY1 protein rhythm. Our findings demonstrate that the RRE-mediated feedback regulation of Bmal1 underpins the E-box-mediated rhythm in cooperation with CRY1-dependent posttranslational regulation of BMAL1 protein, thereby conferring the perturbation-resistant oscillation and chronologically-organized output of the circadian clock.

研究分野：時間生物学

キーワード：概日時計 DNAシスエレメント CRISPR-Cas9 システムバイオロジー 転写ネットワーク

## 1. 研究開始当初の背景

睡眠覚醒リズムやホルモンリズムに代表されるように、さまざまな生理現象が約 24 時間周期の規則的な変動を示す。これら概日リズム (circadian rhythm) は、昼と夜とでダイナミックに変動する地球環境の中で長い年月をかけて生物が適応し、翌日のサイクルを予知できるという圧倒的な有利性からバクテリアからヒトに至るまで広く保存された生理機能である。この概日リズムを生み出す生体計時システムは概日時計 (circadian clock) と呼ばれ、この概日時計の振動には時計遺伝子とその翻訳産物が織りなす転写フィードバックループが中心的な役割を果たしている。

哺乳類の概日時計において、中心的な役割を果たすのが bHLH-PAS 型の転写因子 CLOCK と BMAL1 である。これらはヘテロ二量体を形成し、DNA 上の時計シスエレメント E-box に結合して近傍の遺伝子の転写活性を促進する。この転写制御下には多くの遺伝子が存在するが、その中に時計遺伝子 *Period (Per)* と *Cryptochrome (Cry)* がある。転写・翻訳された PER と CRY タンパク質は核へと移行し、CLOCK-BMAL1 複合体と直接結合することによって自らの転写促進活性を抑制する。この負のフィードバックループが約 24 時間で自律的に振動することによって概日性の転写リズムが生み出されている。これに加えて、E-box とは異なる時刻に転写産物のピークを作り出す時計シスエレメントとして D-box と RRE が知られている。D-box は PAR-bZIP 型の転写因子である DBP によって活性化され、同じく bZIP 型の転写因子 E4BP4 により拮抗的に抑制される。一方で、RRE の転写活性化因子は ROR で、抑制因子は REV-ERB である。これら 3 つの時計シスエレメントは、その下流の時計遺伝子を介して互いに制御し合う転写ネットワーク構造をとることが明らかになってきている。また、このネットワークからのリズム出力としては、例えば、遺伝子の近傍に E-box と D-box を 1 つずつが見られる場合には、これら 2 つのサインカーブの足し合わせで説明される時刻に転写産物がピークを迎える。このようにして、生物はそれぞれの遺伝子を必要なタイミングで転写する仕組みを獲得したのである。

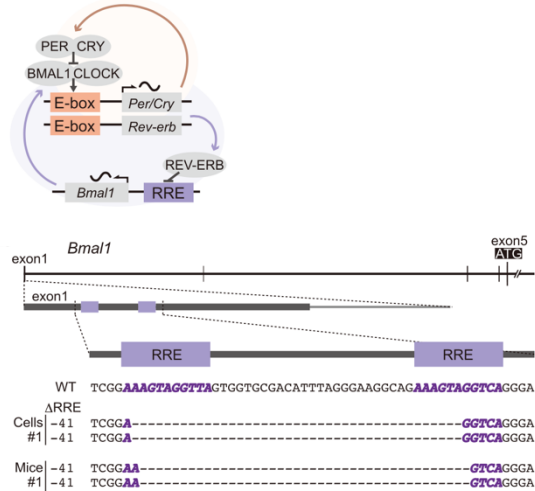
## 2. 研究の目的

時計シス配列としては E-box・D-box・RRE の 3 つが知られ、それぞれ転写活性化される時刻が異なっている。これらが組み合わせで機能することにより、必要な遺伝子を必要な時刻にだけ発現する。数多くの遺伝子の mRNA 量にリズム性が報告されているが、その中でどの遺伝子の転写リズムが時計振動に不可欠なのか、根本的な問いが実は未解決である。また、複数の時計シス配列が各遺伝子のゲノム周辺に存在するため、時計シス配列のうちいずれが各遺伝子の転写リズムに必要なのかも不明である。そこで我々は、ゲノム編集技術を用い、特定の遺伝子の近傍に存在する時計シス配列を欠損させることにより、その遺伝子の転写リズムのみを消失させられると考えた。特定の遺伝子の転写レベルが一定となった細胞において他の遺伝子の概日変動への影響を調べることにより、その遺伝子の転写リズムが時計振動に必須か否かを明らかにし、概日時計ネットワークにおける個々の時計シス配列の重要性を解明することが可能となる。

我々はこれまで、哺乳類培養細胞に対して CRISPR-Cas9 を用いたゲノム編集を行い、数多くの変異細胞株を樹立してきた。例えば *Bmal1* 欠損細胞において時計振動が停止することを確認したが、この結果は *Bmal1* 欠損マウスにおいて行動リズムが消失するという先行研究の結果と一致している。このように *Bmal1* 遺伝子は時計振動に必須であると考えられる。一方で *Bmal1* は全身の組織や培養細胞においても、その転写レベルが時刻により大きく変動することが知られている。*Bmal1* の 5' UTR には 2 つの RRE 配列が存在しており、これが *Bmal1* の転写リズムに重要だと考えられてきたが、実際にこれら RRE 配列が *Bmal1* の mRNA 発現リズムに必須か否かは不明であり、さらに、*Bmal1* の mRNA リズムが時計振動に必須か否かもわかっていなかった。そこで本研究では、*Bmal1* の 5' UTR に存在する 2 つの RRE 配列をゲノム編集技術により欠損させた際に、*Bmal1* の mRNA リズムが消失するか否か、またその時に時計振動に見られる影響を調べることを目的とした。

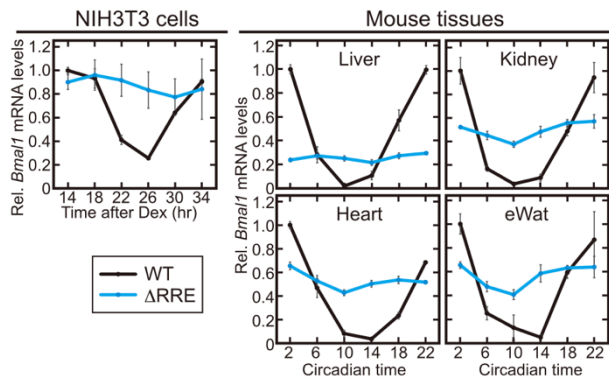
### 3. 研究の方法

概日時計は、脳の視床下部の視交叉上核にその中枢時計があるが、全身の個々の細胞の中で自律的にリズムを刻んでいる。そのため、培養細胞においても概日時計は時をカウントしており、例えば、NIH3T3細胞に対して、時計可視化レポーターを遺伝子導入することにより、その細胞レベルでの概日リズムを可視化できる。本研究ではこのリズム可視化NIH3T3細胞に対して、CRISPR-Cas9を用いたゲノム編集を行い、*Bmal1*の5' UTRに存在する2つのRRE配列を欠損させることを計画した。さらに同様の戦略を受精卵に適応し、マウス個体を作成する。こうして得られた変異細胞と変異マウスにおいて*Bmal1*のmRNAリズムを調べるとともに、様々な概日時計のパラメーターを評価することで、*Bmal1*がなぜ進化的にその転写リズムを獲得したのか、という疑問に答える。



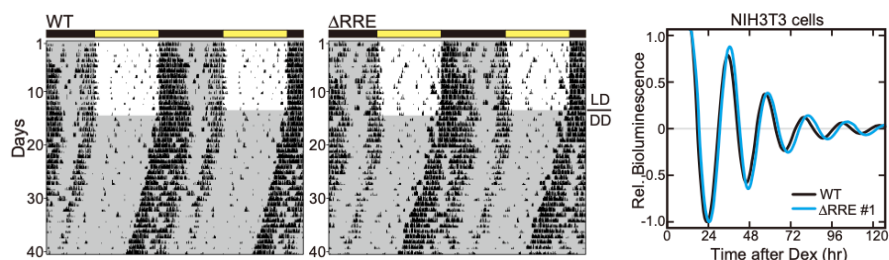
### 4. 研究成果

本研究ではまず、*Bmal1*遺伝子の転写制御領域にある2つのRRE配列をCRISPR-Cas9システムにより欠損した細胞株を樹立した。変異細胞を様々な時刻に回収してRNAを抽出し、*Bmal1*のmRNAレベルをRT-PCR法により定量した結果、野生型細胞で見られた*Bmal1*のmRNAリズムがRREの欠損によって完全に消失することを見出した。つまり、*Bmal1*遺伝子の遺伝子発現リズムが時刻によらず一定になることから、これらRRE配列が*Bmal1*のリズミックな転写制御に必須であることを示すことができた。東京大学医学部の饗場研究室の協力のもとで、同様の戦略で変異マウスを作製した。変異マウスから様々な時刻に組織を摘出してRNAを抽出し、*Bmal1*のmRNAレベルをRT-PCR法により定量した結果、野生型マウスで見られた*Bmal1*のmRNAリズムがやはりRREの欠損によって完全に消失することを見出した。つまり、細胞においても組織においてもこれらRRE配列が*Bmal1*のリズミックな転写制御に必須であることを示すことができた。またこれは、時計シスエレメントの欠損により遺伝子の配列に傷をつけずにその遺伝子の発現リズムのみを一定にすることに成功した世界で初めてのケースであり、この戦略は遺伝子発現リズムを持つ様々な遺伝子に対して、その遺伝子そのものではなく、遺伝子の発現リズムの機能を評価する上で、効果的であると期待される。



このようにして*Bmal1*の発現リズムを時刻によらず一定にすることに成功したので、その表現型を評価した。まず、変異マウスの輪回し行動リズムを測定した。マウスは夜行性なので12時間明：12時間暗の条件で飼育をすると暗期に行動をするが、恒暗条件では自分の体内時計に従って行動リズムを示す。この実験系において、変異マウスは野生型マウスとほぼ同様の行動リズムを示した。次に変異細胞において、時計可視化レポーターによる生物発光リズムの測定

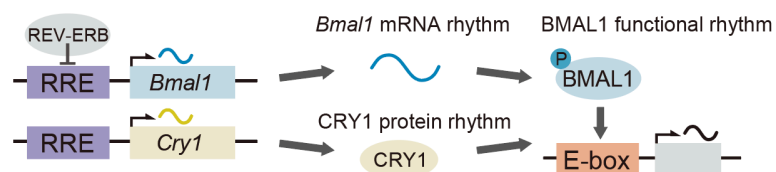
実験を行った。その結果やはり、変異細胞は野生型細胞とほぼ同様の生物発光リズムを示した。ま



た、マウス組織レベルでのリズム測定や、その他時計遺伝子の発現リズムもまた正常であることを確認した。つまり、*Bmal1* 遺伝子そのものは時計振動に必須であるが、*Bmal1* の転写リズムは時計振動に必要ない、という驚くべき事実を発見した。

以上の結果から、*Bmal1* は 5' UTR に存在する 2 つの RRE によってリズム的に転写制御されるが、その転写リズムは時計振動に必須ではないことが判明した。それではなぜ、*Bmal1* 遺伝子は様々な生物種において、また哺乳類では全身の組織において、その mRNA 量が時刻で大きく変動するのだろうか。この新たに浮かび上がった疑問に答えるべく、韓国 KAIST の数理学者 Kim 博士との国際共同研究を展開し、得られた表現型の理解を目指した。数理シミュレーションにより細胞とマウスレベルでのデータを再現できるパラメーターセットを決定した。その結果、*Bmal1* の転写リズムが一定になっても、翻訳後制御により BMAL1 タンパク質の機能リズムが維持される可能性が見出された。そこで WB 解析により BMAL1 のリン酸化リズムを調べた結果、変異マウスや変異細胞において、BMAL1 のリン酸化リズムが正常に観察されることが判明した。さらに、この RRE 欠損モデルでは、そのリズム振動が特定のパラメーターへの摂動に脆弱であることが予想された。そしてこの数理シミュレーションによる予想を細胞・マウスレベルで実験的に実証することに成功した。また RNA-Seq やプロテオーム解析から、RRE 欠損が与える生理的な悪影響を浮き彫りにすることに成功した。以上の解析から、BMAL1 タンパク質の機能は、*Bmal1* の転写リズムに加えて、他の時計タンパク質との相互作用から翻訳後制御のレベルでリズム性が与えられており、*Bmal1*

の転写リズムが一定になっても一見、問題なく時計は振動する。しかし、2 本の柱で立っている野生型



マウスと比較すると、1 本の柱で立っている変異マウスにおいては、概日時計の転写ネットワークに加わるノイズに対して脆弱になり、そのリズム性が崩れやすいのだろう、と解釈した。このような理由で、一見必要なさそうな *Bmal1* の転写リズムは進化の過程で失われずに保存されてきたのだろう。以上の研究成果は Nature Communications 誌に掲載された。

以上の研究成果に加えて、まだ未発表だが、*Bmal1* 以外の遺伝子についても、シス配列欠損マウスを作製し、その機能を評価した。さらに、時計シス配列の転写制御に関わる新規因子を同定して、その機能を評価した。これらの研究成果についても近い将来公開できるよう研究を継続したい。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件／うち国際共著 2件／うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Yoshitane Hikari, Fukada Yoshitaka	4. 巻 2130
2. 論文標題 Circadian Phosphorylation of CLOCK and BMAL1	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Methods Mol. Biol.	6. 最初と最後の頁 195-203
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/978-1-0716-0381-9_15	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Yoshitane Hikari, Imamura Kiyomichi, Okubo Takenori, Otobe Yuta, Kawakami Satoshi, Ito Shunsuke, Takumi Toru, Hattori Kazuki, Naguro Isao, Ichijo Hidenori, Fukada Yoshitaka	4. 巻 37
2. 論文標題 mTOR-AKT Signaling in Cellular Clock Resetting Triggered by Osmotic Stress	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Antioxidants & Redox Signaling	6. 最初と最後の頁 631-646
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1089/ars.2021.0059	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kawakami Satoshi, Yoshitane Hikari, Morimura Taiki, Kimura Wataru, Fukada Yoshitaka	4. 巻 -
2. 論文標題 Diurnal shift of mouse activity by the deficiency of an ageing-related gene Lmna	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Journal of Biochemistry	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/jb/mvac015	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Abe Yasuko O., Yoshitane Hikari, Kim Dae Wook, Kawakami Satoshi, Koebis Michinori, Nakao Kazuki, Aiba Atsu, Kim Jae Kyoung, Fukada Yoshitaka	4. 巻 13
2. 論文標題 Rhythmic transcription of Bmal1 stabilizes the circadian timekeeping system in mammals	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 4652
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41467-022-32326-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

1. 著者名 Masuda Shusaku, Narasimamurthy Rajesh, Yoshitane Hikari, Kim Jae Kyoung, Fukada Yoshitaka, Virshup David M.	4. 巻 117
2. 論文標題 Mutation of a PER2 phosphodegron perturbs the circadian phosphoswitch	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 10888-10896
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.2000266117	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Hikari Yoshitane, Yoshimasa Asano, Aya Sagami, Seinosuke Sakai, Yutaka Suzuki, Hitoshi Okamura, Wataru Iwasaki, Haruka Ozaki, and Yoshitaka Fukada	4. 巻 2
2. 論文標題 Functional D-box sequences reset the circadian clock and drive mRNA rhythms.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Communications Biology	6. 最初と最後の頁 300
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-019-0522-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計72件 (うち招待講演 22件 / うち国際学会 15件)

1. 発表者名 Hikari Yoshitane
2. 発表標題 Circadian quartz: Implication for protein oscillator in mammalian circadian clockwork
3. 学会等名 Sapporo Symposium on Biological Rhythm (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hikari Yoshitane, Yasuko O. Abe, Dae W. Kim, Jae K. Kim and Yoshitaka Fukada
2. 発表標題 Rhythmic transcription of Bmal1 stabilizes the circadian timekeeping system in mammals
3. 学会等名 ヨーロッパ時間生物学会EBRS 2022 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yuta Otobe, Michinori Koebis, Atsu Aiba, Yoshitaka Fukada and Hikari Yoshitane
2. 発表標題 Circadian rhythm of protein-protein interactions and post-translational modifications in the clock protein complex
3. 学会等名 ヨーロッパ時間生物学会EBRS 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yuta Otobe, Shunsuke Ito, Michinori Koebis, Atsu Aiba, Yoshitaka Fukada and Hikari Yoshitane
2. 発表標題 molecular basis for mammalian circadian clock oscillation
3. 学会等名 米国時間生物学会SRBR 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 吉種光
2. 発表標題 概日時計クオーツ：真核生物でもタンパク質振動子が自律振動する可能性
3. 学会等名 第29回 日本時間生物学会学術大会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 廣木進吾、飯野雄一、吉種光
2. 発表標題 線虫C.elegansにおいてROR/NHR-23の標的遺伝子の転写リズムは発生から概日性の時間スケールへと周波数変調する
3. 学会等名 第29回 日本時間生物学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 吉種光
2. 発表標題 時間タンパク質学：時計タンパク質の相互作用リズムと翻訳後修飾コード
3. 学会等名 第95回 日本生化学会大会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 阿部泰子、吉種光、Dae Wook Kim、川上聖司、古戎道典、中尾和貴、饗場篤、Jae Kyoung Kim、深田吉孝
2. 発表標題 時計遺伝子Bmal1のリズミックな転写制御を介した概日時計振動の安定化機構
3. 学会等名 第95回 日本生化学会大会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 乙部優太、伊藤舜喬、安藤涼音、古戎道典、饗場篤、深田吉孝、吉種光
2. 発表標題 時計タンパク質の相互作用リズムと翻訳後修飾コード
3. 学会等名 第95回 日本生化学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 吉種光
2. 発表標題 「時」を生み出す分子メカニズム
3. 学会等名 千葉大学 生化学特論 第18回生化セミナー（招待講演）
4. 発表年 2022年



1. 発表者名 吉種光
2. 発表標題 「時」をビックデータとシステムバイオロジーで理解する
3. 学会等名 東京大学 生物科学セミナー（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hikari Yoshitane
2. 発表標題 Molecular mechanism of circadian clockwork
3. 学会等名 The University of Tokyo, Advanced photon life sciences（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 吉種光
2. 発表標題 「時」を生み出す分子メカニズム
3. 学会等名 東京都立大学 生命科学教室セミナー（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 倉林伸博、乙部優太、吉種光
2. 発表標題 Molecular studies on circadian phosphorylation rhythms of CLOCK
3. 学会等名 第29回 日本時間生物学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 加藤雪、吉種光
2. 発表標題 哺乳類培養細胞を用いた時計の位相同調メカニズムの解析
3. 学会等名 第29回 日本時間生物学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 乙部優太、古戎道典、饗場篤、深田吉孝、吉種光
2. 発表標題 高度に同期した時計タンパク質の複合体形成リズムとリン酸化スイッチ
3. 学会等名 第29回 日本時間生物学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 伊藤舜喬、乙部優太、深田吉孝、吉種光
2. 発表標題 時計遺伝子欠損細胞の機能回復実験から迫る時計タンパク質翻訳後修飾の役割
3. 学会等名 第29回 日本時間生物学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 森村太貴、川上聖司、深田吉孝、吉種光
2. 発表標題 加齢に伴い概日リズムの出力が破綻する分子基盤の解明
3. 学会等名 第29回 日本時間生物学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 浅野吉政、酒井誠之介、尾崎遼、鈴木穰、岩崎涉、吉種光、深田吉孝
2. 発表標題 Molecular studies on circadian phosphorylation rhythms of CLOCK
3. 学会等名 第29回 日本時間生物学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yoshimasa Asano, Koji Onomoto, Mitsutoshi Yoneyama, Yuta Otobe, Hikari Yoshitane, Kumiko Ui-Tei
2. 発表標題 The changes in protein-protein interaction of RNA binding proteins during poly(I:C)-transfection
3. 学会等名 第45回 日本分子生物学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 吉種光
2. 発表標題 時間タンパク質学： 時計タンパク質の相互作用リズムと翻訳後修飾コード
3. 学会等名 第12回 都医学研シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 吉種光
2. 発表標題 時計老化： 加齢に基づく老化現象の分子メカニズム
3. 学会等名 日本生理学会 第100回 記念大会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 吉種光
2. 発表標題 「時」を生み出す分子メカニズム
3. 学会等名 東京大学 第1383回生物科学セミナー（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 吉種光
2. 発表標題 がん研究におけるHybrid研究者の役割
3. 学会等名 第80回 日本癌学会学術大会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 吉種光
2. 発表標題 時間タンパク質学：時計タンパク質の相互作用リズムと翻訳後修飾コード
3. 学会等名 第2回時間タンパク質学領域会議（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 吉種光
2. 発表標題 Clock Aging: Molecular basis for age-related functional decline
3. 学会等名 第94回日本生化学会大会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 吉種光
2. 発表標題 あなたは何時に実験しましたか？～概日時計の基礎から応用まで～
3. 学会等名 第 78回 Scienc-ome (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 吉種光、乙部優太、深田吉孝
2. 発表標題 「時」を生み出すタンパク質複合体の相互作用と翻訳後修飾リズム
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Shingo Hiroki, Hikari Yoshitane, Yoshitaka Fukada, Masahiro Tomioka, Muneki Ikeda, Ikue Mori, and Yuichi Iino
2. 発表標題 Molecular Encoding and Synaptic Decoding of Memory of Chemical Concentration in <i>C. elegans</i>
3. 学会等名 22nd International <i>C. elegans</i> Conference (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hikari Yoshitane, Satoshi Kawakami, Rina Nunokawa, Yutaka Suzuki, and Yoshitaka Fukada
2. 発表標題 Clock aging: a molecular basis for age-related physiological dysfunction
3. 学会等名 National Academy of Medicine (NAM) Healthy Longevity Global Innovator Summit (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 乙部優太、古戎道典、饗場篤、深田吉孝、吉種光
2. 発表標題 時計タンパク質複合体の相互作用マップと翻訳後修飾リズム
3. 学会等名 第94回日本生化学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Satoshi Kawakami, Rina Nunokawa, Yutaka Suzuki, Yoshitaka Fukada, and Hikari Yoshitane
2. 発表標題 Clock aging: a molecular basis for age-related physiological dysfunction
3. 学会等名 第28回日本時間生物学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yasuko O. Abe, Hikari Yoshitane, Dae Wook Kim, Michinori Koebis, Kazuki Nakao, Atsu Aiba, Jae Kyoung Kim, and Yoshitaka Fukada
2. 発表標題 Bmal1の転写リズムを介した概日時計振動の安定化機構
3. 学会等名 第28回日本時間生物学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 乙部優太、古戎道典、饗場篤、深田吉孝、吉種光
2. 発表標題 時計タンパク質複合体の相互作用マップと翻訳後修飾リズム
3. 学会等名 第28回日本時間生物学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 今井圭子、吉種光、三輪久美子、深田吉孝、近藤孝男
2. 発表標題 Rhythmic transcription of Bmal1 stabilizes the circadian timekeeping system in mammals
3. 学会等名 第28回日本時間生物学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yuta. Otobe, Shunsuke. Ito, Michinori Koebis, Atsu Aiba, Yoshitaka Fukada and Hikari Yoshitane
2. 発表標題 Chronocode: molecular basis for mammalian circadian clock oscillation
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山本瞳、山中総一郎、盛藤舞、吉種光、深田吉孝、塩見美喜子
2. 発表標題 脳腫瘍抑制因子L(3)mbtによるpiRNA因子群の転写制御機構の解明
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 平岡義範、古市真唯、村瀬満政、久米典昭、吉種光、深田吉孝、池田正明、西英一郎
2. 発表標題 ナルディライジンによる核内受容体ROR/REV-ERB活性調節機構の解明
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 保科真樹、吉村美歩、吉種光、山本兼由
2. 発表標題 大腸菌増殖の誘導期におけるATP依存性プロテアーゼの関与
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 吉種光
2. 発表標題 時間タンパク質学： 時計タンパク質の相互作用リズムと翻訳後修飾コード
3. 学会等名 時間タンパク質学キックオフシンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 吉種光
2. 発表標題 時を刻む時計タンパク質複合体の相互作用マップと翻訳後修飾コード
3. 学会等名 第93回日本生化学会大会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 吉種光、深田吉孝
2. 発表標題 時を刻む時計タンパク質複合体の相互作用マップと翻訳後修飾コード
3. 学会等名 第27回日本時間生物学会学術大会（招待講演）
4. 発表年 2020年



1. 発表者名 Hikari Yoshitane
2. 発表標題 Circadian quartz and clock aging
3. 学会等名 東京都医学総合研究所 医学研セミナー (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 吉種光
2. 発表標題 祝10周年生物リズム若手研究者の集い
3. 学会等名 生物リズム若手研究者の集い2020 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yasuko O. Abe, Hikari Yoshitane, Michinori Koebis, Atsu Aiba, Yoshitaka Fukada
2. 発表標題 Rhythmic transcription of <i>Bmal1</i> stabilizes the robust circadian oscillation
3. 学会等名 日本比較生理生化学会第42回山形大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Hikari Yoshitane, Satoshi Kawakami, Rina Nunokawa, Yutaka Suzuki and Yoshitaka Fukada
2. 発表標題 Clock Aging: A Molecular Basis for Age-Related Physiological Dysfunction
3. 学会等名 Society for Research on Biological Rhythms Meeting (SRBR 2020) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Satoshi Kawakami, Hikari Yoshitane, and Yoshitaka Fukada
2. 発表標題 A molecular basis for disruption of circadian rhythm during aging
3. 学会等名 第27回日本時間生物学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yasuko O. Abe, Hikari Yoshitane, Michinori Koebis, Atsu Aiba, and Yoshitaka Fukada
2. 発表標題 哺乳類概日時計におけるBmal1のリズミックな転写制御の生理的意義
3. 学会等名 第27回日本時間生物学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 浅野 吉政、吉種 光、佐上 彩、酒井 誠之介、鈴木 穰、岡村 均、岩崎 涉、尾崎 遥、深田 吉孝
2. 発表標題 Comprehensive identification of DBP / E4BP4 binding motifs
3. 学会等名 第19回東京大学生命科学シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hikari Yoshitane, Kaori Nobe, Masaki Motomiya, Arisa Hirano, Kanae Yumimoto, Keiichi I. Nakayama, Joe Takahashi, Yoshitaka Fukada
2. 発表標題 Roles of FBXL21-mediated Ubiquitination of CRY protein
3. 学会等名 V World Congress of Chronobiology (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 増田 周作、吉種 光、深田吉孝
2. 発表標題 時計タンパク質DBPの分解を制御するE3ユビキチンリガーゼ
3. 学会等名 時間生物フォーラム東京2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 浅野 吉政、吉種 光、佐上 彩、酒井 誠之介、鈴木 穰、岡村 均、岩崎 渉、尾崎 遼、深田 吉孝
2. 発表標題 Function D-box sequences and their roles in circadian clockwork
3. 学会等名 時間生物フォーラム東京2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 酒井 誠之介、浅野 吉政、吉種 光、鈴木 穰、深田 吉孝
2. 発表標題 マウス肝臓における時計タンパク質E4BP4の生理的役割
3. 学会等名 時間生物フォーラム東京2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hikari Yoshitane, Kaori Nobe, Masaki Motomiya, Arisa Hirano, Kanae Yumimoto, Keiichi I. Nakayama, Joe Takahashi, Yoshitaka Fukada
2. 発表標題 Roles of FBXL21-mediated Ubiquitination of CRY protein
3. 学会等名 時間生物フォーラム東京2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大久保 毅紀、吉種 光、今村 聖路、吉田 賢人、服部 一輝、名黒 功、一條 秀憲、深田 吉孝
2. 発表標題 日時計の位相と周期の変化に関わる鍵分子ASKキナーゼの上流と下流の解析
3. 学会等名 時間生物フォーラム東京2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yoshimasa Asano, Hikari Yoshitane, Aya Sagami, Seinosuke Sakai, Yutaka Suzuki, Hitoshi Okamura, Wataru Iwasaki, Haruka Ozaki, Yoshitaka Fukada
2. 発表標題 Functional D-box sequences and their roles in the circadian clockwork
3. 学会等名 XVI European Biological Rhythms Society Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hikari Yoshitane, Kaori Nobe, Masaki Motomiya, Joe Takahashi, Yoshitaka Fukada
2. 発表標題 Roles of Ubiquitination of CRY protein by FBXL3 and FBXL21
3. 学会等名 XVI European Biological Rhythms Society Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 TAMARU Teruya, KAWAMURA Genki, YOSHITANE Hikari, OZAWA Takeaki, FUKADA Yoshitaka, TAKAMATSU Ken
2. 発表標題 Initial protein events commonly pivotal for various environments/stresses-triggered cellular clock synchronization
3. 学会等名 XVI European Biological Rhythms Society Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 HIRAOKA Yoshinori, YOSHITANE Hikari, OHNO Mikiko, MORITA Yusuke, NUNOKAWA Rina, NISHI Kiyoto, KUME Noriaki, KIMURA Takeshi, FUKADA Yoshitaka, NISHI Eiichiro
2. 発表標題 Nardilysin is a critical component of the mammalian circadian negative feedback loop
3. 学会等名 XVI European Biological Rhythms Society Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yoshimasa Asano, Hikari Yoshitane, Seinosuke Sakai, Aya Sagami, Yutaka Suzuki, Hitoshi Okamura, Wataru Iwasaki, Haruka Ozaki and Yoshitaka Fukada
2. 発表標題 MOCCS2: evaluating all DNA-binding sequences from CHIP-Seq data
3. 学会等名 第8回生命医薬情報学連合大会 (IIBM2019)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 浅野 吉政、吉種 光、佐上 彩、酒井 誠之介、鈴木 穰、岡村 均、尾崎 遼、岩崎 涉、深田 吉孝
2. 発表標題 Functional D-box sequences and their roles in the circadian clockwork
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 吉種 光
2. 発表標題 浸透圧ストレスシグナリングによる概日時計の時刻制御
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 阿部 泰子、吉種 光、深田 吉孝
2. 発表標題 概日時計におけるBmal1の転写リズムの生理的意義
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 増田 周作、吉種 光、布川 莉奈、深田 吉孝
2. 発表標題 時計タンパク質DBPの転写活性を制御するRING型E3ユビキチンリガーゼ
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 阿部 泰子、吉種 光、古戎 道典、饗場 篤、深田 吉孝
2. 発表標題 概日時計における Bmal1 の mRNA リズムの生理的意義
3. 学会等名 第 26 回日本時間生物学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田丸 輝也、吉種 光、河村 玄気、小澤 岳昌、深田 吉孝
2. 発表標題 環境ストレス適応の共通基盤となる細胞時計同期を司る初期シグナル
3. 学会等名 第 26 回日本時間生物学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 増田 周作、Rajesh Narasimamurthy、吉種 光、深田 吉孝、David M. Virshup
2. 発表標題 マウス概日時計機構における PER2 Ser478 のリン酸化の役割
3. 学会等名 第 26 回日本時間生物学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 浅野 吉政、吉種 光、酒井 誠之助、佐上 彩、鈴木 穰、岡村 均、岩崎 涉、尾崎 遼、深田 吉孝
2. 発表標題 Functional D-box sequences reset the circadian clock and drive mRNA rhythms
3. 学会等名 第 26 回日本時間生物学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hikari Yoshitane, Kaori Nobe, Masaki Motomiya, Arisa Hirano, Kanae Yumimoto, Keiichi I. Nakayama, Joe Takahashi, Yoshitaka Fukada
2. 発表標題 Roles of Ubiquitination of CRY protein by FBXL3 and FBXL21
3. 学会等名 第 26 回日本時間生物学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shusaku Masuda, Rajesh Narasimamurthy, Hikari Yoshitane, Yoshitaka Fukada, David M. Virshup
2. 発表標題 In vivo role of the PER2 phosphoswitch in mammalian circadian clockwork
3. 学会等名 International Conference on Mathematical Modeling and Applications 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yoshimasa Asano, Hikari Yoshitane, Aya Sagami, Seinosuke Sakai, Yutaka Suzuki, Hitoshi Okamura, Haruka Ozaki, Wataru Iwasaki, Yoshitaka Fukada
2. 発表標題 Functional D-box sequences and their roles in the circadian clockwork
3. 学会等名 International Conference on Mathematical Modeling and Applications 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yasuko O. Abe, Hikari Yoshitane, Michinori Koebisu, Atsu Aiba and Yoshitaka Fukada
2. 発表標題 Physiological Roles of Bmal1 Expression Rhythm in the Circadian Clock Oscillation
3. 学会等名 International Conference on Mathematical Modeling and Applications 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関			
シンガポール	Duke Univ. Medical center			
韓国	KAIST			