

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 6 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25440041

研究課題名(和文)概日時計の基本特性「入力・発振・出力」を分子レベルで解き明かす

研究課題名(英文)The molecular mechanism for fundamental properties of circadian clock, input, oscillation, and output

研究代表者

吉種 光(YOSHITANE, Hikari)

東京大学・理学(系)研究科(研究院)・助教

研究者番号：70569920

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：我々はこれまで、時計タンパク質CLOCKが結合しているゲノム領域をChIP-Seq解析により決定した。本研究では、新しいバイオインフォマティクス技術MOCCSを開発し、時計シスエレメントE-boxの配列モチーフを網羅的に抽出した。このE-boxからのリズムな出力遺伝子として、Nrf2とNfatc2を報告した。また、時計タンパク質DBPの抗体を作製してChIP-Seq解析を行い、時計シスエレメントD-boxの配列を正確に決定した。さらに、時計因子との相互作用解析から、CLOCKリン酸化酵素CaMKII、BMAL1ユビキチン化酵素UBE3A、CRY脱ユビキチン化酵素USP7などを同定した。

研究成果の概要(英文)：We previously identified CLOCK-binding sites in mouse liver by ChIP-Seq analysis, and in this study a newly developed bioinformatics method, motif centrality analysis of ChIP-Seq (MOCCS), revealed CACGNG, CACGTT, and CATG[T/C]G as functional E-box sequences targeted by CLOCK. We reported Nrf2 and Nfatc2 genes as rhythmic output genes from the E-boxes. Functional D-box sequences targeted by DBP protein were determined by ChIP-Seq analysis. We also identified CaMKII, UBE3A, and USP7 as a protein kinase for CLOCK phosphorylation, an E3 ligase for BMAL1 ubiquitination, and a de-ubiquitination enzyme for CRY ubiquitination, respectively.

研究分野：分子生物学 / 生化学 / 時間生物学

キーワード：サーカディアンリズム 体内時計 ChIP-Seq解析 RNA-Seq解析 インタラクトーム解析

## 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。これらの概日リズムは、生物が地球環境の 24 時間サイクルに適応して獲得した生理機能であり、概日リズムを生み出す生体時計システムは概日時計と呼ばれている。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。bHLH-PAS 型の転写因子 CLOCK と BMAL1 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 にリズムックに結合する。一方で、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 が知られており、PAR-bZIP 型の転写因子 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。

我々はこれまで複数のモノクローン抗体を自作して生化学的な研究を展開し、CLOCK と BMAL1 が時刻依存的にリン酸化されていることを見出した (Mol. Cell. Biol., 2009)。さらに、CLOCK の Ser38 と Ser42 のリン酸化が DNA 結合能を低下させるとともに、Ser427 のリン酸化がタンパク質分解へと導くことによって、段階的に時計の針を進めるという転写抑制モデルを報告した。最近では、この CLOCK-BMAL1 複合体のリン酸化の責任キナーゼとして JNK が概日時計の重要な鍵分子であることを見出した (EMBO Rep., 2012)。本研究プロジェクトでは、自作抗体を駆使した ChIP-Seq 解析とトランスクリプトーム解析を推進し、ゲノムワイドな時計機能の理解に迫った。

## 2. 研究の目的

哺乳類の概日時計において、時計タンパク質 CLOCK-BMAL1 複合体は E-box との結合と解離を繰り返す。我々はこれまで、CLOCK のリン酸化が DNA 結合を強力に抑制する機構を示し、ChIP-Seq 解析により CLOCK がリズムックに結合している DNA 領域を網羅的に決定した。さらに、同一試料から単離した total RNA を RNA-Seq 解析および small RNA-Seq 解析に供し、全転写産物の概日リズムを正確に記述した。本研究では、これまでの研究で蓄積したノウハウを基に、さらなるステップアップを目指した。具体的には、E-box と対をなす時計シスエレメント D-box に分子レベルでメスを入れる。つまり、D-box 制御因子である DBP および E4BP4 の ChIP-Seq 解析を行い、機能的な D-box を決定する。さらに、BMAL1-KO マウスおよび E4BP4-KO マウスの RNA-Seq 解析を行い、E-box と D-box がダイナミックな転写出力に果たす役割を明らかにする。これと並行して E4BP4 が概日時計の時刻あわせに寄与する可能性を追究し、D-box の生理的な重要性を証明したい。

さらにこれら E-box や D-box からの時計出力に注目して、リズムックに転写制御される遺伝子がどのような生理機能リズムへと直結するのか、またそのリズムの破綻がどのような疾病に繋がるのかを解明する。また、このようなリズム出力の背後にある分子メカニズムとして、E-box や D-box の転写制御因子についてタンパク質レベルでの生化学的な解析を展開し、その機能出力に重要な要素を同定し、E-box と D-box を中心とした時計出力経路の全体像を理解する。

## 3. 研究の方法

本研究ではまず、リズムックな転写産物が E-box や D-box の機能破綻によりそのリズム性を失うことを明らかにする。具体的には、ChIP-Seq 解析から得られた CLOCK 結合 DNA 領域に対して ChIP-PCR 解析を行い、BMAL1-KO マウスにおいて CLOCK の結合が 1 日を通して見られなくなることを示す。これと並行して、1 日の中で様々な時刻に BMAL1-KO マウスから肝臓の total RNA を調製し、次世代シーケンサー HiSeq2000 を用いた RNA-Seq 解析を行う。得られた DNA 断片の情報を Mapped Reads 法によりゲノムにマッピングして Cuffdiffs 法により転写産物の発現量を推定する。以上の解析により、E-box の機能的な破綻が CLOCK 標的遺伝子のダイナミックな転写産物リズムに与える影響を浮き彫りにし、サーカディアンリズムにおける E-box の重要性を示す。同様に、E4bp4-KO マウスを用いた研究を展開する。

さらに、E-box や D-box の転写出力の意義を、直接的な標的遺伝子の機能に注目して解析する。また、インタラクトーム解析など生化学的な解析から、新規時計関連分子を同定するとともに、その機能解析を行う。

## 4. 研究成果

(1) 我々はこれまで、自作 CLOCK 抗体を駆使した ChIP-Seq 解析を行い、CLOCK が結合している約 8,000 のゲノム領域を網羅的に決定するとともに、RNA-Seq 解析により全転写産物の発現プロファイルを正確に記述した。本研究では Bmal1 欠損マウスにおいて、CLOCK の DNA 結合は 1 日を通して低いレベルで維持され、リズムックな転写産物はそのリズム性を失うことを明らかにした。以上の解析により、E-box の機能的な破綻が CLOCK 標的遺伝子のダイナミックな転写産物リズムに与える影響を浮き彫りにし、サーカディアンリズムにおける E-box の重要性を示すことができた。さらに、新しいバイオインフォマティクス技術 MOCCS を開発し、CLOCK-ChIP-Seq のデータをもとに CLOCK が認識する DNA モチーフを網羅的に抽出した。これをもとにルシフェラーゼレポーター解析を行った結果、CLOCK は典型的な E-box 配列 (CACGTG) に加えて非典型的な配列 (CACGNG, CACGTT, CATG[T/C]G) を認識していることが判明した (Mol. Cell. Biol., 2014)。

また、この成果の発展研究として、E-boxにより直接的に転写制御される遺伝子の生理機能リズムを解析した。具体的には、酸化ストレスシグナルの中心的な転写因子 Nrf2 がリズム的に転写制御され、肺胞繊維化の防御機構として重要な役割を果たすことを示した (Genes Dev., 2014)。また、軟骨形成の鍵因子 Nfatc2 がリズム的に転写制御され、時計振動の乱れが変形性関節症の発症へとつながるリスクを示した (J. Clin. Invest., 2016)。さらに、転写後調節の一つ A-to-I RNA 編集の責任酵素 Adar2 の CLOCK 依存的な転写リズムを発見した (未発表)。

(2) 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 が知られており、bZIP 型の転写因子である DBP (活性化分子) と E4BP4 (抑制分子) により転写活性が制御されている。本研究では、D-box を介した転写の生理的意義に迫るために、E4BP4-KO マウスを用いた解析を展開した。具体的には RNA-Seq 解析を行い、E4bp4 欠損によって実際に転写レベルが大きく変化している因子をリストアップした。これと並行して、DBP に対する抗体を新たに自作し、DBP の発現量が高い夕方と発現量が低い明け方に ChIP-Seq 解析を行った。実際に生体内で DBP が結合している 2,725 のゲノム領域の情報を E4BP4 の結合領域の情報と統合し、機能的な D-box 配列の決定を試みた。具体的には、初年度に開発したバイオインフォマティクス技術 MOCCS を元に、出現頻度をスコアに組み込み、長い認識配列にも対応できるように改良した。これにより、DBP と E4BP4 によりリズム的に転写制御される DNA 配列を正確に記述することができた (未発表)。

(3) 本研究では、培養細胞に発現させた時計タンパク質 DBP を質量分析に供し、相互作用分子を決定するとともにリン酸化やユビキチン化などの翻訳後修飾部位をアミノ酸レベルで同定した。同様に時計タンパク質 CRY のインタラクトーム解析を行い、相互作用分子として、脱ユビキチン化酵素 USP7 と ALS の原因因子 TDP-43 を同定した。TDP-43 の過剰発現は CRY を安定化したが、この安定化作用は CRY をユビキチン化する E3 リガーゼ FBXL3 を同時に機能阻害することにより観察されなくなった。これに対して USP7 による CRY の安定化は FBXL3 の機能阻害下でも観察されたため、複数の E3 リガーゼによるユビキチン化の全てをリセットする強力な機能を持つと考えられた (PLoS One, 2016)。また、BMAL1 をユビキチン化する E3 リガーゼとして UBE3A/E6AP を同定した。これは、ヒトパピロウイルスの感染による細胞ガン化と体内時計の破綻の関連を示す重要な知見である (Nuc. Acid. Res., 2014)。さらに、CLOCK をリン酸化するキナーゼ CaMKII (Genes Dev., 2014) を同定し、時計振動や細胞間カップリングに果たす重大な役割を報告した。

## 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 7件)すべて査読有

1. Arisa Hirano, Tomoki Nakagawa, Hikari Yoshitane, Masaaki Oyama, Hiroko Kozuka-Hata, Darin Lanjakornsiripan, Yoshitaka Fukada.

USP7 and TDP-43: Pleiotropic Regulation of Cryptochrome Protein Stability Paces the Oscillation of the Mammalian Circadian Clock.

PLoS One, 11(4), e0154263 (2016)

doi: 10.1371/journal.pone.0154263.

2. Michal Dudek, Nicole Gossan, Nan Yang, Hee-Jeong Im, Jayalath PD Ruckshanthi, Hikari Yoshitane, Xin Li, Ding Jin, Ping Wang, Maya Boudiffa, Ilaria Bellantuono, Yoshitaka Fukada, Ray P. Boot-Handford, and Qing-Jun Meng.

The chondrocyte clock gene Bmal1 controls cartilage homeostasis and integrity  
The Journal of Clinical Investigation, 126, 365-376 (2016)

doi:10.1172/JCI182755

3. Naohiro Kon, Yasunori Sugiyama, Hikari Yoshitane, Isamu Kameshita, Yoshitaka Fukada

Cell-based inhibitor screening identifies period-tuning kinases and essential components of the circadian clock  
Communicative & Integrative Biology, 8(4), e982405 (2015)

doi: 10.4161/19420889.2014.982405

4. Naohiro Kon, Tomoko Yoshikawa, Sato Honma, Yoko Yamagata, Hikari Yoshitane, Kimiko Shimizu, Yasunori Sugiyama, Chihiro Hara, Isamu Kameshita, Kenichi Honma and Yoshitaka Fukada

CaMKII is essential for the cellular clock and coupling between morning and evening behavioral rhythms.

Genes and Development, 28(10), 1101-1110 (2014)

doi: 10.1101/gad.237511.114.

5. Nicole Gossan, Feng Zhang, Baoqiang Guo, Ding Jin, Hikari Yoshitane, Aiyu Yao, Nick Glossop, Yong Q Zhang, Yoshitaka Fukada, and Qing-Jun Meng

The E3 ubiquitin ligase UBE3A is an integral component of the molecular circadian clock through regulating the BMAL1 transcription factor

Nucleic Acids Research, 42(9), 5765-5775 (2014)

doi: 10.1093/nar/gku225.

6. Vanja Pekovic-Vaughan, Julie Gibbs, **Hikari Yoshitane**, Nan Yang, Dharshika Pathirana, Baoqiang Guo, Aya Sagami, Keiko Taguchi, David Bechtold, Andrew Loudon, Masayuki Yamamoto, Jefferson Chan, Gijsbertus T.J. van der Horst, Yoshitaka Fukada, Qing-Jun Meng  
The circadian clock regulates rhythmic activation of the NRF2/glutathione-mediated antioxidant defense pathway to modulate pulmonary fibrosis.  
Genes and Development, 28(6), 548-560 (2014)  
doi: 10.1101/gad.237081.113

7. **Hikari Yoshitane**, Haruka Ozaki, Hideki Terajima, Ngoc-Hien Du, Yutaka Suzuki, Taihei Fujimori, Naoki Kosaka, Shigeki Shimba, Sumio Sugano, Toshihisa Takagi, Wataru Iwasaki, and Yoshitaka Fukada  
CLOCK-controlled polyphonic regulations of circadian rhythms through canonical and non-canonical E-boxes.  
Molecular and Cellular Biology, 34(10), 1776-1787 (2014)  
doi: 10.1128/MCB.01465-13

〔学会発表〕(計 39 件)

1. 浅野 吉政、**吉種 光** (2 番目)「体内時計の出力リズムを担う時計シスエレメント D-box の探索. 時間生物フォーラム東京 2016 (早稲田大学 先端生命医科学センター、新宿区、東京都) 2016 年 3 月 16 日
2. 寺嶋 秀騎、**吉種 光** (2 番目)「体内時計が生み出す A-to-I RNA 編集リズムの重要性.」時間生物フォーラム東京 2016 (早稲田大学 先端生命医科学センター、新宿区、東京都) 2016 年 3 月 16 日
3. 今村 聖路、**吉種 光** (2 番目)「概日時計をリセットする新規の入力シグナル.」時間生物フォーラム東京 2016 (早稲田大学 先端生命医科学センター、新宿区、東京都) 2016 年 3 月 16 日
4. 増田 周作、**吉種 光** (2 番目)「タンパク質量が顕著に変動する DBP の分解制御.」時間生物フォーラム東京 2016 (早稲田大学 先端生命医科学センター、新宿区、東京都) 2016 年 3 月 16 日
5. 野辺 加織、**吉種 光** (2 番目)「ユビキチン化を介した CRY タンパク質の安定性の制御機構.」時間生物フォーラム東京 2016 (早稲田大学 先端生命医科学センター、新宿区、東京都) 2016 年 3 月 16 日、優秀ポスター発表賞
6. 寺嶋 秀騎、**吉種 光** (2 番目)「リズムミクな A-to-I RNA 編集による体内時計システムの分子制御.」 BMB2015 (第 38 回日本分子生

物学会年会、第 88 回日本生化学会大会 合同大会) (神戸ポートピアホテル、神戸市、兵庫県)、2015 年 12 月 4 日

7. **吉種 光** (1 番目)「24 時間周期を生み出す時計タンパク質 CLOCK と BMAL1 のリン酸化制御.」 BMB2015 (第 38 回日本分子生物学会年会、第 88 回日本生化学会大会 合同大会) (神戸ポートピアホテル、神戸市、兵庫県)、2015 年 12 月 2 日

8. 寺嶋 秀騎、**吉種 光** (2 番目)「広範な RNA リズムを作り出す A-to-I RNA 編集と時計振動体との機能連関」第 22 回日本時間生物学会学術大会、(東京大学 伊藤国際学術研究センター、文京区、東京都)、2015 年 11 月 21 日

9. 今村 聖路、**吉種 光** (2 番目)「細胞時計の新しい同調刺激の探索とそのシグナリング解析」第 22 回日本時間生物学会学術大会、(東京大学 伊藤国際学術研究センター、文京区、東京都)、2015 年 11 月 21 日

10. 浅野 吉政、**吉種 光** (2 番目)「時計シスエレメント D-box を介したゲノムワイドな転写制御機構の解析.」第 22 回日本時間生物学会学術大会、(東京大学 伊藤国際学術研究センター、文京区、東京都)、2015 年 11 月 21 日

11. 広瀬 健太郎、**吉種 光** (2 番目)「インタラクトーム解析によるマウス CLOCK-BMAL1 の調節因子の探索」第 22 回日本時間生物学会学術大会、(東京大学 伊藤国際学術研究センター、文京区、東京都)、2015 年 11 月 21 日

12. 野辺 加織、**吉種 光** (2 番目)「FBXL21 によるユビキチン化を介した CRY タンパク質の安定化メカニズムの解明」第 22 回日本時間生物学会学術大会、(東京大学 伊藤国際学術研究センター、文京区、東京都)、2015 年 11 月 21 日

13. 中川 智貴、**吉種 光** (3 番目)「CRY タンパク質の多面的な安定性制御は概日時計の発振速度を調節する」第 22 回日本時間生物学会学術大会、(東京大学 伊藤国際学術研究センター、文京区、東京都)、2015 年 11 月 21 日

14. **Hikari Yoshitane** (1 番目)「Circadian epitranscriptomics: mRNA rhythms driven by rhythmic post-transcriptional regulation.」14th European Biological Rhythms Society (EBRS) and 4th World Congress of Chronobiology (WCC), (The University of Manchester, Manchester, UK), Aug. 3-4 2015, Poster Awards 受賞

15. 寺嶋 秀騎、**吉種 光** (2 番目)「リズムミクな A-to-I RNA 編集が担う体内時計機構の分子基盤」第 17 回日本 RNA 学会年会、(ホテルライフォート札幌、札幌市、北海道)、2015 年 7 月 15 日

16. Hideki Terajima, Hikari Yoshitane (2 番目) 「Circadian control of RNA modification regulates rhythmic gene expression and clock speed.」 Gordon Research Conferences on Chronobiology, (Melia Golf Vichy Catalan Business and Convention Center, Girona, Spain), July 1-2, 2015, Poster Awards 受賞

17. 広瀬 健太郎, 吉種 光 (3 番目) 「マウス肝臓の概日時計を制御する転写因子複合体のプロテオミクス解析.」第 37 回日本分子生物学会年会 (パシフィコ横浜、横浜市、神奈川県) 2014 年 11 月 27 日

18. Aya Sagami, Hikari Yoshitane (2 番目) 「Resetting of the circadian clock with rapid induction of mammalian E4bp4 gene.」第 37 回日本分子生物学会年会 (パシフィコ横浜、横浜市、神奈川県) 2014 年 11 月 27 日

19. 今村 聖路, 吉種 光 (2 番目) 「高浸透圧刺激による時計リセットシグナリングおよび遺伝子応答の解析.」第 37 回日本分子生物学会年会 (パシフィコ横浜、横浜市、神奈川県) 2014 年 11 月 26 日

20. 寺嶋 秀騎, 吉種 光 (2 番目) 「ゲノムワイドな CLOCK の標的探索が明らかにしたリズムミク転写後制御.」第 37 回日本分子生物学会年会 (パシフィコ横浜、横浜市、神奈川県) 2014 年 11 月 25 日

21. 吉種 光 (1 番目) 「新しいバイオインフォマティクス技術 MOCCS を用いた転写因子 CLOCK の DNA 結合モチーフの決定.」第 37 回日本分子生物学会年会 (パシフィコ横浜、横浜市、神奈川県) 2014 年 11 月 25 日

22. Hikari Yoshitane (1 番目) 「哺乳類の概日時計機構の理解に向けた OMICS 解析.」第 21 回日本時間生物学会学術大会 (九州大学医学部 百年講堂、福岡市、福岡県) 2014 年 11 月 8 日

23. 寺嶋 秀騎, 吉種 光 (2 番目) 「時計因子 CLOCK が生み出す転写リズムとリズムミク転写後制御の重要性」第 21 回日本時間生物学会学術大会 (九州大学医学部 百年講堂、福岡市、福岡県) 2014 年 11 月 8 日、優秀ポスター賞

24. 布川 莉奈, 吉種 光 (2 番目) 「DBP の DNA 結合領域の網羅的解析とその翻訳後修飾の制御」第 21 回日本時間生物学会学術大会 (九州大学医学部 百年講堂、福岡市、福岡県) 2014 年 11 月 8 日

25. 吉種 光 (1 番目) 「新しいバイオインフォマティクス技術 MOCCS を用いた転写因子 CLOCK の DNA 結合モチーフの決定」第 87 回日本生化学会大会 (国立京都国際会館、京都市、京都府) 2014 年 10 月 17 日、若手優秀発表賞

26. Hikari Yoshitane (1 番目) 「Genome-wide

approach for molecular outputs of the circadian clock in mice.」Chile-Japan Academic Forum in UTokyo Workshop on Genes, 東京大学理学部、文京区、東京) 2014 年 10 月 8 日

27. 吉種 光 (1 番目) 「Molecular network of mammalian circadian clockwork」筑波大学国際統合睡眠幾何学研究機構 (WPI-IIIIS) 第 44 回セミナー (筑波大学、つくば市、茨城県)、2014 年 10 月 7 日

28. Hikari Yoshitane (1 番目) 「A new method, MOCCS analysis, for determination of CLOCK-binding motifs」The 30th Anniversary Meeting Sapporo Symposium on Biological Rhythm (北海道大学、札幌市、北海道) 2014 年 7 月 26 日 27 日

29. Hikari Yoshitane (1 番目) 「MOCCS analysis for determination of CLOCK-binding motifs.」Society for Research on Biological Rhythms 2014, (Big Sky Resort, Montana, USA)、2014 年 6 月 16 日

30. 吉種 光 (1 番目) 「時計タンパク質 CLOCK と BMAL1 のリン酸化リズムとその制御.」第 36 回日本分子生物学会年会 (神戸ポートピアホテル、神戸市、兵庫県) 2013 年 12 月 3 日

31. 吉種 光 (1 番目) 「多様な時計システムを介した概日リズムの多重制御.」第 20 回日本時間生物学会学術大会 (近畿大学 東大阪キャンパス、東大阪市、大阪府) 2013 年 11 月 9 日

32. 広瀬 健太郎, 吉種 光 (3 番目) 「Proteomics Approaches to Understand Molecular Basis of Mammalian Circadian Clock.」12th Human Proteome Organization Congress (HUPO) (パシフィコ横浜、横浜市、神奈川県) 2013 年 9 月 13 日

33. 佐上 彩, 吉種 光 (2 番目) 「E4bp4-mediated phase-resetting signals to the circadian clock in mice.」第 86 回日本生化学会大会 (パシフィコ横浜、横浜市、神奈川県) 2013 年 9 月 11 日

34. 今村 聖路, 吉種 光 (2 番目) 「高浸透圧刺激による時計位相シフト機構の解析.」第 86 回日本生化学会大会 (パシフィコ横浜、横浜市、神奈川県) 2013 年 9 月 11 日、鈴木紘一メモリアル賞

35. Hideki Terajima, Hikari Yoshitane (2 番目) 「CLOCK-ChIP-Seq and Circadian Transcriptome in the Mouse Liver.」第 86 回日本生化学会大会 (パシフィコ横浜、横浜市、神奈川県) 2013 年 9 月 11 日

36. 広瀬 健太郎, 吉種 光 (3 番目) 「Clock protein complex that regulates the circadian transcriptional cycle in mouse liver.」第 86 回日本生化学会大会 (パシフィコ横浜、横浜市、神奈川県) 2013 年 9 月 11 日

37. Hideki Terajima, Hikari Yoshitane (2 番 目 ) 「 CLOCK-controlled multiple regulations of circadian rhythms through canonical and noncanonical E-boxes. 」 13th European Biological Rhythms Society (EBRS) ( Munich Medical School of the Ludwig-Maximilians-University、ミュンヘン市、Germany ) 2013 年 8 月 19 日

38. Hikari Yoshitane (1 番 目 ) 「 CLOCK ChIP-Seq and Circadian Transcriptome in the Mouse Liver. 」 Gordon Research Conferences: Chronobiology ( Salve Regina University、ニューポート市、ロードアイランド州、USA ) 2013 年 7 月 16 日 -17 日

39. Aya Sagami, Hikari Yoshitane (2 番 目 ) 「 Reexamine the functional roles of E4bp4 in the mammalian circadian clock. 」 Gordon Research Conferences: Chronobiology ( Salve Regina University、ニューポート市、ロードアイランド州、USA ) 2013 年 7 月 16 日 -17 日

〔 図 書 〕 ( 計 3 件 )

1. **吉種 光**、深田 吉孝  
標 題 「 概日時計の発振メカニズムと時計タンパク質の翻訳後修飾 」  
単行本 「 ブルーライトテキストブック 」 チャプター4 サーカディアンリズムの基礎、金原出版 (2016)

2. Hikari Yoshitane and Yoshitaka Fukada  
Protein modifications pace the circadian oscillation of biological clocks  
「 Protein Modifications in Pathogenic Dysregulation of Signaling 」 p251-p268, Springer, (2015)

3. **吉種 光**  
標 題 「 体内時計が生み出す約 24 時間周期のリズムとその原理 」  
『 ブレインサイエンス・レビュー 2015 』 p213-p231  
ブレインサイエンス振興財団、(2015)

〔 産 業 財 産 権 〕

出 願 状 況 ( 計 0 件 )

取 得 状 況 ( 計 0 件 )

〔 その他 〕

主要な原著論文については、研究室 HP の 「 研究ハイライト 」 の ページ 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>

また、公益財団法人 国際科学技術財団が運営する Web ページにおいて、研究者ブログを開設し、研究成果について広く国民に周知す

るよう心がけている。

<http://blog2015yoshitane.japanprize.jp>

さらに、出身高校である桐蔭学園の生徒を東京大学に招待し、体内時計がなぜ 24 時間周期のリズムを毎日繰り返すことができるのか、遺伝子レベルでの仕組みについて講演を行い、その様子について YOU TUBE で動画配信を行った。

<https://www.youtube.com/watch?v=FBnbbt1bn8>

6 . 研 究 組 織

(1) 研 究 代 表 者

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

(2) 研 究 分 担 者

なし

(3) 連 携 研 究 者

なし