計画研究：2006 ～ 2009 年度、公募研究：2005 年度

細胞間相互作用のシステム的理解

●上田 泰己　◆鵜飼 英樹
独立行政法人理化学研究所 発生・再生科学総合研究センター

＜研究の目的と進め方＞

動的で複雑な生命現象を理解することは一般的に難しく、その解明のための手法・研究戦略は発展途上の段階である。特に多細胞生物を多細胞生物たらしめている細胞間相互作用を担う動的で複雑なシステムを体系的・効率的に同定・解析していく手法・研究戦略については、まだ確立されているとは言えない。生命システムを再構成することで理解する手法は、注目するシステムを他の不確定要素から隔絶して解析できる事から数理モデルの構築・検証と相性が良い。我々は、動的で複雑な細胞間相互作用の一つである哺乳類の概日時計における細胞間相互作用をモデル系とし、インシリコ・インビボにおいて細胞間相互作用の遺伝子ネットワークを設計・再構成することで、予測されうるメカニズムの再構成的証明を行う。これらの解析を通して細胞間相互作用の設計原理を理解するとともに、細胞分化など細胞間相互作用を要とする他の生命現象にも応用可能な研究戦略を提供する。

＜研究開始時の研究計画＞

以下のように、同調現象のモニター系の開発、同調因子の同定、再構成による同調機構の証明、を行う。

[細胞間同調のモニター系の確立]

生物発光を用いた遺伝子発現ダイナミクスのリアルタイムモニター系の開発と、CCD カメラを用いた一細胞レベルでの発光ダイナミクス測定法の確立により、細胞間同調の有無を直接観察できる実験系を構築する。

[遺伝子構造・発現情報を利用した同調因子遺伝子の同定]

細胞間同調を制御する因子（同調因子）は、概日時計によって制御され（条件 A：概日時計の下流にある遺伝子）、細胞外にシグナルを伝え（条件 B：細胞間相互作用を担う遺伝子）、概日時計を制御する（条件 C：概日時計の上流にある遺伝子）ことが想定される。そこでまず時計中枢（視交叉上核）における包括的な発現データとプロモータ・エンハンサの解析から、朝・昼・夜特異的な DNA 配列を持ち、直接概日時計によって制御されている概日振動遺伝子を抽出する。次にこれら概日振動遺伝子の中から細胞間相互作用に関与しうる分子構造を持つ遺伝子を抽出する。さらに、これらの遺伝子が中枢時計を直接制御できるかどうかを実験により検証する。

[同調機構の再構成的証明]

in silico において細胞間相互作用の遺伝子ネットワークを設計・再構成するとともに、上記で同定・推定された細胞間同調因子を、同調機構を持たない時計細胞に人工的に組み込み、予測されうる同調メカニズムを再構成的に証明する。

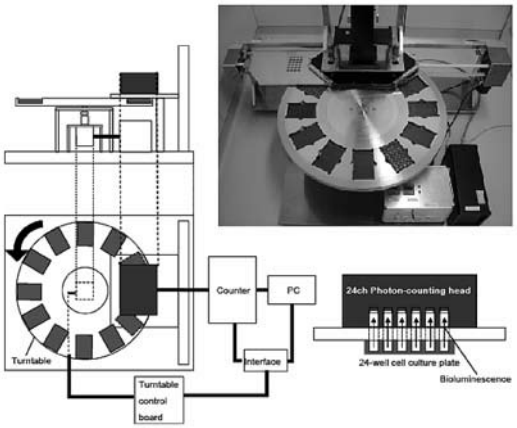
＜研究期間の成果＞

１７年度実施計画目標：細胞集団の生物発光リアルタイムモニターシステムの構築。

１８年度実施計画目標：一細胞レベルでの生物発光リアルタイムモニターシステムの構築。

１７年度・１８年度成果：[遺伝子発現ダイナミクスリアルタイムモニター系の構築]

半減期の短い不安定化ルシフェラーゼ（*dLuc*）を開発し、概日時計に制御されるプロモーター下で発現させることで遺伝子の概日発現振動をリアルタイムにモニター可能な系を構築した。このレポーター系を用いて、細胞間同調に必要十分な条件を検証するための準備として、細胞集団の生物発光をリアルタイムかつ定量的に測定可能な装置を構築した（図１）。また、細胞間同調をより精緻に観察・測定するためには、概日振動するレポーター遺伝子の発光を一細胞レベルでモニターすることが必要である。そこで高感度冷却 CCD カメラ付顕微鏡システムを用いて、細胞間同調を一細胞レベルで観察可能な実験系を構築した。測定条件の詳細な検討を積み重ね、一週間安定して一細胞レベルでの発光の概日振動を自動リアルタイムモニタリングする事を可能とした。(Sato, T.K., et al., *Nature Genetics*, 38, 312-319 (2006))



（図１）自動生物発光測定装置

ターンテーブル上に置いた 24-well プレートからの微弱生物発光は装置上部の PMT により連続的に計測され、データは自動的に PC に記録される。

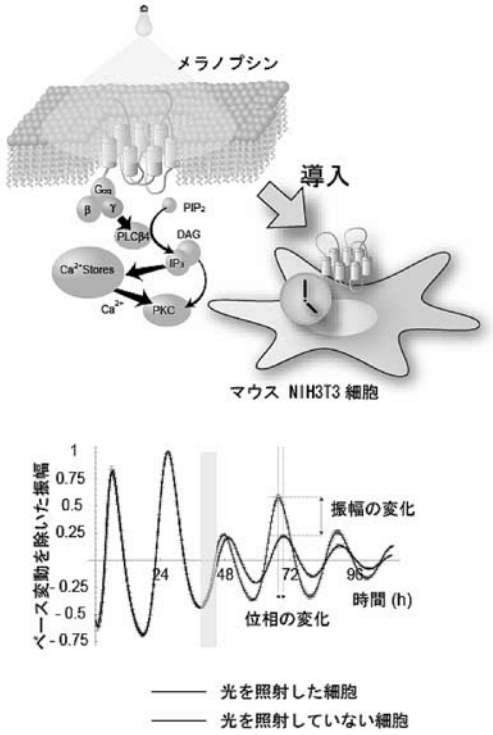
１９年度実施計画目標：人為的な非同期化の誘導と細胞間同調の再構成

１９年度成果：[細胞集団の位相非同期化手法の開発]

概日時計の細胞間同調を観測するためには、概日振動の位相が異なる細胞間の相互作用を観察することが必要である。しかしその一方で、培養細胞の概日振動の位相は、cAMP 濃度の上昇を誘導しうる薬剤の添加の他にも、培養液の交換（栄養状態の変化）

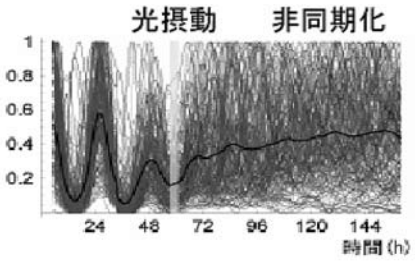
や温度の変化等、培養環境のわずかな変化によっても速やかに同期してしまい、非同期状態を自在に実験的に誘導することは非常に困難である。培養細胞を培養器内で一週間以上放置する事によって、ほぼ非同期化した細胞集団を得ることは可能であるが、その様な手法では健全な細胞を用いた解析とは言い難い。そこで我々は、培養細胞集団中の特定の細胞における概日振動の位相を外部からコントロールする手法の開発を行った。具体的な手法としては、細胞培養環境に大きな変化を与えずに細胞の状態を制御可能な因子の候補として「光刺激」の利用を検討し、光受容体を培養細胞に発現させ、培養液の温度に影響を与えない程度の光を照射することで光受容体依存的に培養細胞の概日振動の位相をシフトさせることが可能な系を構築した（図２）。

さらに上記の系を用いて照射条件を詳細に検討することにより、同期振動している培養細胞集団を任意に非同期化させることが可能な実験系の構築を目指した。概日振動している光受容体導入細胞に、２４時間にわたって様々なタイミング・長さで光刺激を与え、その影響を詳細に解析した結果、ある特定のタイミングで光刺激を与えることで、同期振動している細胞集団を、個々の細胞の振動は維持したまま完全に非同期化した細胞集団へと誘導する事に成功した。これによって、細胞間同調を観測するための基盤技術が確立された（図３）。この成果を基に、３０年以上もの間未解決であった「シンギュラリティー現象」と呼ばれる概日時計が停止する現象が時計細胞同士の脱同調による事を、実験及び数理モデルを用いて立証し、論文として発表した。(Ukai, H., et al., ***Nature Cell Biology***, 9, 1327 - 1334 (2007)).



（図２）光刺激により誘導された非同期振動の一細胞発光測定による観察

光受容体（メラノプシン）を導入することにより、光応答性の細胞を創出した。この細胞に光刺激を与えるとタイミング依存的に位相や振幅が変化する。



（図３）光刺激により誘導された非同期振動の一細胞発光測定による観察

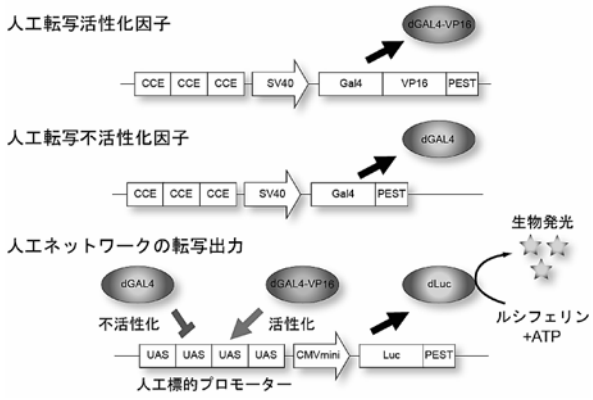
光応答性細胞に光刺激を与えることで、同期振動している細胞集団を、個々の細胞の振動は維持したまま完全に非同期化した細胞集団へと誘導する事に成功した。横軸が時間。縦軸が相対的な発光量。光摂動（黄色線）後、位相が分散し、細胞集団としての振動（黒線）はほとんど停止しているかのように見えるが、各細胞の振動は継続している。

２０年度・２１年度実施計画目標：同調因子による位相応答・振幅応答の解析と細胞への再構成

２０年度成果：[任意の位相で機能する人工プロモーターの設計手法の開発]

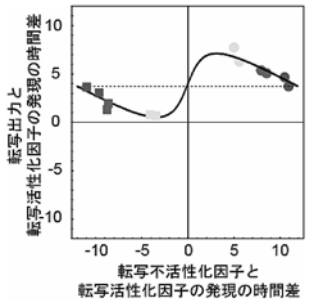
細胞間同調の再構成を達成するためには、同調因子を任意の位相特異的に発現させる技術が必要である。そこで、哺乳類概日時計に観られる様々な位相での転写出力がどの様に設計されているのか、その設計原理を明らかにすることによって、任意の位相で機能する人工プロモーターを論理的に細胞内に再構成する系の確立を目指した。

方法としては、まず VP16 タンパクの転写活性化ドメインや Gal4 タンパクの DNA 結合ドメインを利用した人工転写制御因子（活性化因子 , 抑制因子）と、それらが結合する人工プロモーターを持つルシフェラーゼ発光レポーターからなる転写回路を設計し、その転写回路を哺乳類培養細胞中に一過性に導入することにより、転写出力のダイナミクスを定量的に測定可能な系を構築した（図４）。この系を用い、人工転写制御因子 (活性化因子 , 抑制因子) を同一細胞内で様々な位相で発現させた時の下流の人工プロモーターからの転写出力ダイナミクスを計測した結果、①朝に発現する転写活性化因子と夜に発現する転写抑制因子が、標的プロモーターからの昼の転写出力を再現するのに必要かつ十分な条件であること、②昼に発現する転写活性化因子と朝に発現する抑制因子が、夜の転写出力を再現するための必要十分条件であること、③朝 , 昼 , 夜の３つの基本位相の転写制御因子を単純に組み合わせるだけで、明け方 , 午後 , 夕方 , 深夜などの様々な位相の転写出力が生まれること、が判った。この結果は、*in vivo* で観察される時計関連遺伝子の一見連続的な転写出力の創出機構の理解を助け、予測した位相で機能する人工プロモーターを論理的に再構成する設計原理を明らかにした（図５）。この成果は国際誌に掲載された (Ukai-Tadenuma, M., et al., ***Nature Cell Biology***, 10, 1154-1163 (2008))。　この設計・構築技術により、任意の位相で同調因子を発現させるための基盤技術が確立された。



（図４）人工転写制御ネットワーク

哺乳類概日時計システムを模して人工的に設計した転写制御ネットワーク。Gal4 タンパクの DNA 結合ドメインは転写抑制因子として機能し、Gal4 タンパクの DNA 結合ドメインと VP16 タンパクの転写活性化ドメインとの融合タンパクは転写活性化因子として機能する。CCE；制御 DNA 配列、UAS；GAL4 結合配列。



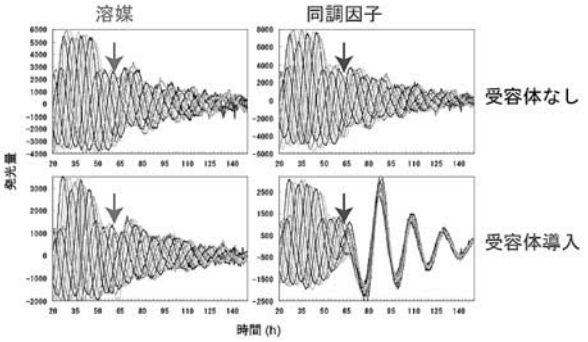
（図５）転写出力のピーク時刻

人工転写制御ネットワークから観察された標的プロモーターからの転写出力のピーク時刻と、各人工転写制御因子のピーク時刻の差との関係。縦軸は標的プロモーターからの転写出力のピーク時刻と転写活性化因子の発現ピーク時刻との時間差を表示。横軸は転写不活性化因子と転写活性化因子の発現のピーク時刻の時間差を表示。

２０年度・２１年度成果：[細胞の時計の位相を同調可能なリガンド - 受容体 - シグナル伝達経路セットの取得]

細胞間同調機構の再構成を達成するためには、概日時計に対して位相変位を誘導可能な同調因子や、その受容体、シグナル伝達系の３者が揃う事が必要である。そこで培養時計細胞において同調機構を効率よく再構成可能なリガンド - 受容体－シグナル伝達系のセットを探索した。まず､概日振動を示す時計細胞に対して、活性が既知である化合物ライブラリーを順次添加し、時計細胞の位相・振幅を変化させる事が可能な化合物を多数分離した。これらの化合物の作用機序を比較検討する事により、用いている時計培養細胞において同調機構を効果的に再構成可能なシグナル伝達系を決定した。

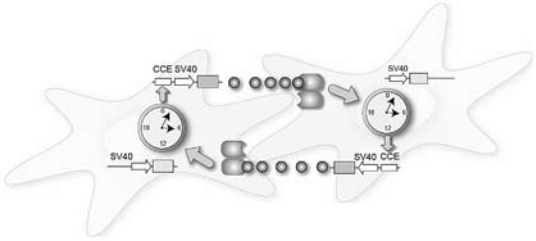
この同調誘導可能なシグナル伝達系を時計細胞自身によって時刻依存的に活性化させるためには、このシグナル伝達系を活性化可能なリガンド - 受容体セットが必要である。そこで、この同調シグナル伝達系を活性化可能であると予想される既知のペプチドリガンド - 受容体セットについてその同調活性を検討した。具体的には、まず同調機構のない時計培養細胞に各受容体を一過性に発現させておき、２時間毎に異なる１２種類の位相で細胞の概日振動を誘導した。次にこれらの細胞に対し、各受容体に対応するペプチドリガンドを外部から穏やかに添加した。その結果、ペプチドリガンドの溶媒のみの添加、または受容体を発現させていない細胞へのペプチドリガンドの添加では、位相の変化は観察されなかったが、数種類のペプチドリガンド - 受容体組み合わせにおいて、ペプチドリガンド - 受容体依存的に１２種類のサンプルの位相が揃うことを見出した（図６）。



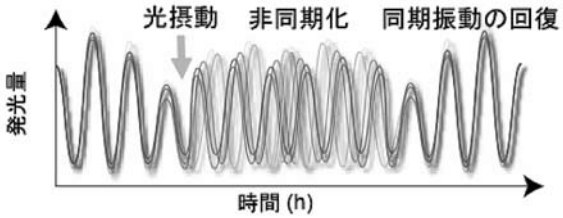
（図６）位相制御シグナル経路の再構成。　位相制御可能なシグナル伝達経路を活性化可能なペプチドを同調因子として用い、位相の異なる時計細胞に同時に添加した。あらかじめペプチドに対する受容体遺伝子を導入・発現させておいた細胞でのみ、位相を同調させることができた。

上記検討では、ペプチドリガンドを外部から添加したが、実際に細胞間同調の再構成を達成するためには、細胞自身が分泌したペプチドリガンドによって位相変化が誘導されなくてはならない。そこで、細胞自身が分泌したペプチドリガンドによって位相変化が誘導されるかどうかを以下のように検討した。時計培養細胞に、ペプチドリガンド受容体遺伝子およびドキシサイクリン依存的に発現誘導されるペプチドリガンド発現遺伝子を導入し、細胞の概日振動を誘導した後、任意のタイミングで培養液中にドキシサイクリンを穏やかに添加した。その結果、ペプチドリガンド発現遺伝子を導入していない時計細胞では、ドキシサイクリンを添加しても位相変化は観察されなかったが、ペプチドリガンド発現遺伝子導入細胞では、ドキシサイクリン濃度に依存して位相変化が観察された。このように、細胞の時計の位相を同調可能なリガンド - 受容体 - シグナル伝達経路セットの取得に成功した。

以上のように、現時点までに細胞間同調を再構成する為の基盤技術として、[任意の位相で同調因子を発現させる技術][同調シグナル伝達経路の再構築技術] を確立し、また、再構成した細胞間同調の検証技術として、[一細胞レベルでの概日振動観察技術][光刺激を用いた非同期化技術] 等の基盤技術を整備した。現在は、これらの要素技術を統合して同調能の無い時計細胞への細胞間同調システムの再構成に着手し、残りの研究期間内での細胞間同調の達成を目指している（図７、８）。



（図７）同調機構の再構成。　同調因子・受容体を時刻依存的に発現させ、同調条件を検討する。



（図８）細胞間同調達成の証明方法。　光摂動技術により細胞集団を非同期化する。その後、同期振動が回復したならば、細胞間同調の再構成が達成されていると証明可能である。

＜国内外での成果の位置づけ＞

生命システムを再構成することで理解する手法は、注目するシステムを他の不確定要素から隔絶して解析できる事から数理モデルの構築・検証と相性が良く、従来の解析的アプローチを補完することが可能な研究戦略として近年注目されてきている。本課題では動的で複雑な細胞間相互作用の一つである哺乳類の概日時計における細胞間相互作用をモデル系として、様々な技術を開発し再構成研究戦略を適用してきた。細胞間相互作用の再構成研究は世界的にみても未開拓の分野であること、また本研究で開発した技術は、細胞の分化のような細胞間相互作用を要とする他の生命現象の研究に対しても応用可能であることから、本課題の成果は国内外の生命科学研究に多大な波及効果を与えると期待される。

我々は光刺激を用いて培養細胞の概日振動の位相を外からリアルタイムにコントロールできるシステムを構築し、同期振動している培養細胞を非同期化させることに成功した。この手法は、本課題の遂行の過程で世界で初めて確立した独自技術である。光刺激は、細胞の培養環境に大きな変化を与えずに摂動を与える事が可能であるとともに、時間的・空間的に分解能が高い定量的な摂動方法であり、今後の定量生物学的解析の発展においても重要な役割を果たすと期待される。実際、この光刺激により概日振動を任意に非同期化させる手法を用いて概日時計のシンギュラリティー現象を解析した成果は、査読の厳しい国際誌に掲載され (Ukai, H., et al., ***Nature Cell Biology***, 9, 1327 - 1334 (2007))、研究代表者の上田は時間生物学会学術奨励賞を授与された。これらは、本成果が国内外で高く評価された事を示している。

さらに我々は本課題の遂行の過程で、人工転写制御因子 (活性化因子 , 抑制因子) を用いて任意の位相で機能する人工プロモーターを論理的に再構成する設計原理を明らかにし、この成果についても査読の厳しい国際誌に掲載された (Ukai-Tadenuma, M., et al., ***Nature Cell Biology***, 10, 1154-1163 (2008))。これは、本研究提案のような複雑なシステムを理解する手法としての再構成研究の重要性が、世界的にも認められたことを示している。

＜達成できなかったこと、予想外の困難、その理由＞

同調機構の最終的な再構成は現段階では達成できていない。しかし、再構成とその検証に必要な基盤技術の開発についてはすでに達成できており､最終年度末までには達成できると予想される。

＜今後の課題、展望＞

近年、再構成実験に基づく検証（*in cellulo* での再構成）とモデルに基づくコンピューターシミュレーション（*in silico* での再構成）とを両輪とする構成論的研究戦略が、哺乳類体内時計のような動的で複雑な生命システムを理解するうえで従来の解析的アプローチの補完的な役割を果たすことが示されるようになり、注目を浴びている。しかしながら、細胞間相互作用を担う遺伝子ネットワークの再構成はこれまで達成されておらず、細胞間相互作用が関わる生命現象の振る舞いに対する数理予測を検証するための再構成実験プラットフォームを提供することが、次のブレイクスルーのために解決すべき課題となっている。

哺乳類の中枢時計である視交叉上核 (SCN) は、同調機構を持つ多数のヘテロな振動細胞の集合体であり、単一細胞レベルと細胞集団レベルとでは外因性・内因性の摂動に対し異なる振舞いを示す事が明らかになってきている。そこで例えば、各種時計遺伝子改変細胞を含むヘテロな細胞集団と本提案研究によって開発した同調機構の再構成技術を用い、任意の不均一性を持った同調振動体を設計・構築することで、細胞ネットワークによる時計のリズム変異や機能欠損の代償機序など、単一振動細胞の集合体化による頑健性獲得能をシステムレベルで明らかにする事が可能になると考えられる。そのような解析を通じ、中枢時計がヘテロな振動子集団である意義、領域間ダイナミズムなどを再構成的に明らかにし、中枢時計を理解することが、今後の課題であると考える。

＜研究期間の全成果公表リスト＞

１）論文／プロシーディング

1. 0811252031
Ukai-Tadenuma, M., Kasukawa, T. and Ueda, H.R.*, “Proof-by-Synthesis of the Transcriptional Logic of Mammalian Circadian Clocks”, Nature Cell Biology, 10, 1154-1163 (2008).
2. 08012517349
Ukai, H., Kobayashi, T.J., Nagano, M., Masumoto, K., Sujino, M., Kondo, T., Yagita K., Shigeyoshi, Y. and Ueda, H.R.*, “Melanopsin-dependent photo-perturbation reveals desynchronization underlying the singularity of mammalian circadian clocks” , Nature Cell Biology, 9, 1327 - 1334 (2007).
3. 0708081419
Matsumoto, A., Ukai-Tadenuma, M., Yamada, R.G., Houl, J., Uno, D.K., Kasukawa, T., Dauwalder, B., Itoh, T., Takahashi, K., Ueda, R., Hardin, P., Tanimura, T and * Ueda, H.R. “A functional genomics strategy reveals clockwork orange as a transcriptional regulator in the Drosophila circadian clock.” Genes & Development, 21(13):1687-700 (2007)
*：Co-corresponding authors
4. 0606051548
Sato, T.K., Yamada, R.G., Ukai, H., Baggs, J.E., Miraglia, L.J., Kobayashi, T.J., Welsh, D.K., Kay, S.A., Ueda, H.R.* and Hogenesch, J.B.*, "Feedback repression is required for mammalian circadian clock function" Nature Genetics, 38, 312-

319 (2006).
*：corresponding author
5. 0602211754
Ueda, H.R., Hayashi, S., Chen, W.B., Sano, M., Machida, M., Shigeyoshi, Y., Iino, M. and Hashimoto, S. “System-level identification of transcriptional circuits underlying mammalian circadian clocks.” Nature Genetics, 37(2):187-192 (2005)

2）学会発表〔発表者名、発表標題、学会等名、発表年月日、発表場所〕
1. 0912011623
Ueda, H.R, “光と体内時計” 太陽紫外線防御研究会, 2009/03/27, メルパルク京都（京都）
2. 0904081913
Ueda, H.R, “生物発光で紐解く哺乳類の概日時計の分子・細胞ネットワーク MOLECULAR AND CELLULAR NETWORKS OF MAMMALIAN CIRCADIAN CLOCK REVEALED BY BIOLUMINESCENCE. MOLECULAR AND CELLULAR NETWORKS OF MAMMALIAN CIRCADIAN CLOCK REVEALED BY BIOLUMINESCENCE.” 第46回日本生物物理学会年会, 2008/12/03, 福岡国際会議場（福岡）
3. 0904081910
Ueda, H.R, “Systems Biology of Mammalian Circadian Clocks” 上原記念生命科学財団 国際シンポジウム” システムズバイオロジーによる、複雑な生命システム理解への挑戦” 2008/06/30, ハイアットリージェンシー東京（東京）
4. 0904081903
Ueda, H.R, “SYSTEMS BIOLOGY OF MAMMALIAN CIRCADIAN CLOCKS” SRBR 2008 (20th Anniversary Meeting Society for Research on Biological Rhythms) 2008/05/11, Florida, USA
5. 0903111844
Ueda, H.R, “SYSTEMS BIOLOGY OF MAMMALIAN CIRCADIAN CLOCKS” ESF-UB conference in Biomedicine "SYSTEMS BIOLOGY" 2008/04/12 Sant Feliu de Guixols, Spain
6. 0904081930
上田泰己「哺乳類体内時計の制御と設計」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（BMB2007) 2007/12/11 パシフィコ横浜（横浜）
7. 0904081929
上田泰己「動的で複雑な生命システム理解のための機能ゲノミクス」第19回分子糖尿病学シンポジウム 2007/12/08, 神戸国際会議場（神戸）
8. 0904081927
Ueda, H.R “Control and Design of Mammalian Circadian Clocks” Pasteur CDB jont meeting, 2007/11/28 Paris, France
9. 0904081925
Ueda, H.R “Identify, Control and Design Cellular Clocks” Indo-JSPS-CDB Joint Meeting. 2007/10/23 理化学研究所 発生・再生科学総合研究センター（神戸）
10. 0904081924
Hiroki R. Ueda “CONTROL AND DESIGN OF MAMMALIAN CLOCKS” 9th Functional Genomics: Synthetic Biology. 2007/08/27 Göteborg, Sweden
11. 0708071626
Ueda, H.R, “The Underlying Mechanism for Singularity Behavior of Circadian Clock” KITP Program: Biological Switches and Clocks. 2007/07/10 Santa Barbara, USA
12. 0708071625
Ueda, H.R, “CONTROL AND DESIGN OF MAMMALIAN CLOCKS” Synthetic Biology 3.0 “ Conference 2007/06/26 Zurich, Switzerland
13. 0708071534
Ueda, H.R, “CONTROL AND DESIGN OF MAMMALIAN CLOCKS” Cold Spring Harbor Laboratory 72nd Symposium: Clocks & Rhythms meeting. 2007/05/30, New York, USA
14. 0904081917
上田泰己「細胞集団の振る舞いとして理解する概日時計」第40回日本発生生物学会・第59回日本細胞生物学会 合同大会 2007/05/29, 福岡国際会議場（福岡）
15. 0708071532
Ueda, H.R, “Analysis and Synthesis of Circadian Clock” International Conference on Systems Biology(ICSB). 2006/10/09, Yokohama, Japan
16. 0708071619
Ueda, H.R, “Circadian rhythm” Asia/Pacific Summer School on Computational Biology. 2006/07/08, Pohang, Korea
17. 0708071454
Ueda, H.R, “From Analysis to Synthesis of Mammalian Circadian Clocks” SRBR (Society for Research on Biological Rhythms) 10th Biennial Meeting. 2006/05/22, Florida, USA
18. 0912011628
鵜飼英樹「中枢時計を創る」細胞を創る研究会 2.0 2009/10/02, 東京大学医学部鉄門記念講堂（東京）
19. 0912011633
鵜飼英樹「融合型研究による概日リズム Singularity 現象の動作機構解明」第一回定量生物学の会年会 2009/1/11, 東京大学生産技術研究所（東京）
20. 0912011636
鵜飼英樹 「概日リズムモニターの現状とリズム測定におけるニーズ」第壱回「先進ものづくり技術によるアナライザーキーコンポーネント開発基盤の構築状況」2008/8/7, 理化学研究所 和光本所（埼玉）
21. 0912011639
鵜飼英樹 「中枢時計を創る」「細胞を創る」研究会 0.0 2007/11/25, 日本科学未来館（東京）
22. 0912011644
鵜飼英樹 "Desynchronization Underlying the Singularity of Mammalian Circadian Clocks" 第１４回日本時間生物学会学術大会 2007/11/7, 京王プラザホテル（東京）
23. 0708061631
鵜飼英樹「細胞集団の振る舞いとして理解する概日時計」第５９回細胞生物学会・第４０回発生生物学会合同大会 007/05/29, 福岡国際会議場（福岡）
24. 0708061628
「一細胞発光測定で見えてきたもの ～概日時計システムの例～」分子細胞イメージングと疾患・創薬研究セミナー in 神戸, 2006/10/20, ニチイ学館 神戸ポートアイランドセンター（神戸）

3）図書〔著者名、出版社名、書名、発行年(西暦)、総ページ数〕
1. 0903111902

上田泰己、時間生物学会、2008. 7頁
2. 0904082000
Ukai, H., Kobayashi, TJ., Ueda, HR.,
医学書院 生体の科学 2008. 2頁
3. 0904082002
Ukai, H., Kobayashi, TJ., Ueda, HR., (財)バイオインダストリー協会「バイオサイエンスとインダストリー」2008. 7頁

４）データベース／ソフトウェア
特になし

５）研究成果による産業財産権の出願・取得状況
特になし

６）新聞発表、その他顕著なもの
1. 0905141105
Ueda, H「新聞記事：動物の体内時計 人工的に再現」日本経済新聞　2008/09/22
2. 0905141125
Ueda, H., Ukai-Tadenuma, Maki., Kasukawa, Takeya「新聞記事：体内時計のネットワーク　培養細胞で人工的に構築」科学新聞, 2008/10/03
3. 0905141129
Ueda, H,「新聞記事：脳を中心に各部で朝・昼・夜を刻む体」朝日中学生ウィークリー, 2008/11/09