

課題番号	LS067
------	-------

**先端研究助成基金助成金(最先端・次世代研究開発支援プログラム)
実施状況報告書(平成24年度)**

本様式の内容は一般に公表されます

研究課題名	生体リズム学を基盤とする時間医薬イノベーション
研究機関・ 部局・職名	京都大学・薬学研究科・准教授
氏名	土居 雅夫

1. 当該年度の研究目的

生体リズム学に基づく時間医薬研究の展開を目指し、生体リズムを積極的に変更・調整するための医薬品開発と、生体リズムの破綻をもたらす疾病の分子メカニズムの解明およびそのヒトへの応用という研究課題を立案し、次のような計画を立てた。すなわち、生体リズム調整薬の開発へ向けたオーファン G 蛋白質共役受容体リガンド検索用の最適細胞株の選択。脳内中枢時計 SCN における本受容体シグナル下流(Doi et al., Nature Commun. 2011)のさらなる情報収集。受容体リガンド性状解析に向けた受容体特異抗体の樹立。さらに、生体リズム疾患の最重要テーマとして、生体リズム異常により引き起こされる高アルドステロン血症性高血圧(Doi et al., Nature Med., 2010)に着目し、時計遺伝子に制御されるアルドステロン合成系酵素特異的サブタイプ HSD3B1(マウス Hsd3b6 ホモログ)を指標にした難治性疾患「特発性アルドステロン症」の診断・治療法の確立を目指すトランスレーショナルリサーチを実施した。またさらに、本症の他にもまだ見つかっていない新たなリズム疾患群を探し出すため、新しいタイプの時計遺伝子欠損マウスを作製した。

2. 研究の実施状況

上記計画に従って課題を遂行した結果、順調に研究が進み、下記の成果を得た。とくに、これまで取得の困難だった抗 GPR 抗体の樹立に成功し、内因性リガンド検索に向けた受容体の組織分布解析に着手することができた。また、昨年来リガンド探索のために作り続けてきた12種類の GPR 安定発現細胞株群の中から今年度は最も応答性に優れた細胞株を選び出すことに成功した。これらの成果はリガンド発掘のための重要な一歩である。一方、アルドステロン症の臨床応用研究においても大きな成果を得た。実は、アルドステロン症には大きく分けて腫瘍性(APA)と特発性(IHA)という2つの異なる病態がある。片側性病変の APA に対し、非腫瘍性の IHA は両側性であり、特発性という名の通り、いまだその病因は不明である。加えて、APA の治療が腫瘍摘除術であるのに対し、IHA は薬物療法がとられるため、両者の正確な鑑別診断がきわめて重要となる。ところが、これまでこれら 2 つの病式を区別するための絶対的な分子マーカーが欠如していた。このような中、私共は私共が見出したヒトの酵素 HSD3B1 とその類縁サブタイプを詳細に調べた結果、APAとIHAの病巣部では実は異なるタイプの酵素が働くことを突き止めた。この発見は、難治性疾患であるIHAとAPAの分子病態の違いに基づいた新たな診断法や治療法の確立につながる重要な成果だといえる。また、本成果の他にも、今年度は夜尿症に関わる時計異常の解明を行い、またさらに新たな病態モデルを目指して新規の時計遺伝子欠損マウスを作製した。

3. 研究発表等

<p>雑誌論文 計 6 件</p>	<p>(掲載済み一査読有り) 計 3 件 Fustin JM, <u>Doi M</u>, Yamada H, Komatsu R, Shimba S and Okamura H: Rhythmic Nucleotide Synthesis in the Liver: Temporal Segregation of Metabolites. Cell Rep. 1, 341–349 (2012) <u>Doi M</u>: Body clock disturbances behind the pathogenesis of hypertension. Biol. Pharm. Bull. 35, 1385–1391 (2012) Negoro H, Kanematsu A, <u>Doi M</u>, Suadicanani SO, Matsuo M, Imamura M, Okinami T, Nishikawa N, Oura T, Matsui S, Seo K, Tainaka M, Urabe S, Kiyokage E, Todo T, Okamura H, Tabata Y and Ogawa O: Involvement of urinary bladder Connexin43 and the circadian clock in coordination of diurnalmicturition rhythm. Nature Commun. 3, 809 (2012) (掲載済み一査読無し) 計 3 件 土居雅夫, 岡村 均: 時計遺伝子と高血圧の発生機序 月刊循環器 CIRCULATION 3, 22–28 (2013) 土居雅夫, 岡村 均: 生体リズム異常と高血圧 現代医学 60, 173–179 (2012) 土居雅夫, 岡村 均: 時計遺伝子と高血圧 日本薬理学雑誌 139, 227–228 (2012) (未掲載) 計 0 件</p>
<p>会議発表 計 9 件</p>	<p>専門家向け 計 8 件 土居雅夫: 脳内時計センター視交叉上核を標的とした時間創薬の可能性. 第 133 回日本薬学会年会(横浜) 2013 年 3 月 29 日 [オーガナイザー兼シンポジウム講演] 山村公基, 土居雅夫, 岡村均: アルドステロン産生細胞特異的ステロイド合成酵素 Hsd3b6 の免疫組織学的解析. 第 133 回日本薬学会年会(横浜)2013 年 3 月 29 日 [ポスター発表] 跡部祐太, 土居雅夫, 岡村均: 時計遺伝子 <i>Per2</i> の発現制御機構. 第 133 回日本薬学会年会(横浜)2013 年 3 月 27 日 [ポスター発表] 鈴木暢, 土居雅夫, 瀬尾和志, Fustin Jean-michel, 太田拓巳, 山口賀章, 郡 弘, 岡村均: Temporal intracellular G protein signalling mediates circadian rhythmicity. 第 19 回日本時間生物学会学術大会(札幌)2012 年 9 月 15 日 [ポスター発表] 陳宇林, 溝曾路祥孝, Fustin Jean-michel, 太田拓巳, 赤澤壮太, 山口賀章, 土居雅夫, 岡村均: SCN-Gene project for searching molecules of the circadian rhythm sleep disorders. 第 19 回日本時間生物学会学術大会(札幌)2012 年 9 月 15 日 [ポスター発表] 土居雅夫: YEC 講演. 第 30 回内分泌代謝学サマーセミナー(群馬)2012 年 7 月 13 日 [座長・世話人] 土居雅夫: 細胞内 G 蛋白質シグナルの仕分けが視交叉上核ニューロン群の同期パターンを決める. 第 2 回睡眠研究会(名古屋)2012 年 7 月 6 日 [シンポジウム講演] 土居雅夫: 加齢にも抵抗しうる脳内中枢時計の強靱な振動発生機構. 第 12 回日本抗加齢医学会(横浜) 2012 年 6 月 24 日 [シンポジウム講演] 一般向け 計 1 件 土居雅夫: からだの時間:地球生命体の宿命. 平成 24 年度京都大学アカデミックデーみんなで対話する京都大学の日-(京都)2012 年 9 月 2 日 [座談会]</p>
<p>図書 計 0 件</p>	<p>該当なし</p>
<p>産業財産権 出願・取得状 況 計 0 件</p>	<p>(取得済み) 計 0 件 (出願中) 計 0 件</p>
<p>Webページ (URL)</p>	<p>京都大学薬学研究科ホームページ 医薬創成情報科学専攻システムバイオロジー分野 土居雅夫 http://www.pharm.kyoto-u.ac.jp/system-biology/doimasao/</p>
<p>国民との科 学・技術対話 の実施状況</p>	<p>2012 年 8 月 10 日開催の京都大学薬学部オープンキャンパスにて高校生 22 名を対象に本研究プログラムの紹介を行った。さらに、一般向け講演として、2012 年 9 月 2 日に開かれた京都大学アカデミックデーみんなで対話する京都大学の日において「からだの時間:地球生命体の宿命」という題で一般参加者約 50 名と本研究プログラムの目的や成果に関する座談会を行った。また、国立民族学博物館広報誌「月刊みんぱく」に「生体リズムと光」という題の一般向け記事を寄稿し(2013 年 2 月号)、本研究の社会的意義を訴えた。</p>
<p>新聞・一般雑 誌等掲載 計 1 件</p>	<p>土居雅夫: 生体リズムと光. 月刊みんぱく 2013 年 2 月号 pp. 3.</p>
<p>その他</p>	<p>なし</p>

4. その他特記事

なし

実施状況報告書(平成24年度) 助成金の執行状況

本様式の内容は一般に公表されません

1. 助成金の受領状況(累計)

(単位:円)

	①交付決定額	②既受領額 (前年度迄の 累計)	③当該年度受 領額	④(=①-②- ③)未受領額	既返還額(前 年度迄の累 計)
直接経費	121,000,000	53,000,000	34,000,000	34,000,000	0
間接経費	36,300,000	15,900,000	10,200,000	10,200,000	0
合計	157,300,000	68,900,000	44,200,000	44,200,000	0

2. 当該年度の収支状況

(単位:円)

	①前年度未執 行額	②当該年度受 領額	③当該年度受 取利息等額 (未収利息を除 く)	④(=①+②+ ③)当該年度 合計収入	⑤当該年度執 行額	⑥(=④-⑤) 当該年度未執 行額	当該年度返還 額
直接経費	700,831	34,000,000	0	34,700,831	31,636,127	3,064,704	0
間接経費	7,950,000	10,200,000	0	18,150,000	5,100,000	13,050,000	0
合計	8,650,831	44,200,000	0	52,850,831	36,736,127	16,114,704	0

3. 当該年度の執行額内訳

(単位:円)

	金額	備考
物品費	17,018,065	生物試料乾燥保存装置、試薬、実験消耗品等
旅費	203,914	研究成果発表旅費(日本薬学会・内分泌学会)等
謝金・人件費等	4,896,285	非常勤教職員人件費、実験補佐員謝金
その他	9,517,863	実験動物飼育管理業務請負等
直接経費計	31,636,127	
間接経費計	5,100,000	
合計	36,736,127	

4. 当該年度の主な購入物品(1品又は1組若しくは1式の価格が50万円以上のもの)

物品名	仕様・型・性能 等	数量	単価 (単位:円)	金額 (単位:円)	納入 年月日	設置研究機関 名
東京理化学器械株式会社製 凍結乾燥機	FDU-2110型	1	1,378,650	1,378,650	2013/3/5	京都大学
株式会社佐久間製作所製 遠心エバポレータ	EC-2000	1	1,298,850	1,298,850	2013/3/15	京都大学