

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) 実績報告書

本様式の内容は一般に公表されません

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. 研究実施期間 平成23年2月10日～平成26年3月31日

2. 収支の状況

(単位:円)

	交付決定額	交付を受けた額	利息等収入額	収入額合計	執行額	未執行額	既返還額
直接経費	121,000,000	121,000,000	0	121,000,000	121,000,000	0	0
間接経費	36,300,000	36,300,000	0	36,300,000	36,300,000	0	0
合計	157,300,000	157,300,000	0	157,300,000	157,300,000	0	0

3. 執行額内訳

(単位:円)

費目	平成22年度	平成23年度	平成24年度	平成25年度	合計
物品費	121,590	37,016,570	17,018,065	21,670,139	75,826,364
旅費	0	1,373,798	203,914	712,191	2,289,903
謝金・人件費等	305,444	3,816,703	4,896,285	5,237,445	14,255,877
その他	2,049,390	7,615,674	9,517,863	9,444,929	28,627,856
直接経費計	2,476,424	49,822,745	31,636,127	37,064,704	121,000,000
間接経費計	0	7,950,000	5,100,000	23,250,000	36,300,000
合計	2,476,424	57,772,745	36,736,127	60,314,704	157,300,000

4. 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
BMK-PKG-MX-I BioMark-Iシステム MXパッケージ	米国フリューダ イム社製	1	20,983,200	20,983,200	2011/6/20	京都大学
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
独国ライカマイクロシステムズ 社製 CM1950 クリオスタット	OUV 141950 CO2J 一式	1	4,959,150	4,959,150	2013/10/23	京都大学
サーモライン社製 液体窒素 凍結保存システム	ローケータープラス 8プラス CY5 09111CP	1	747,600	747,600	2014/2/6	京都大学

5. 研究成果の概要

不規則な生活習慣によって生じる不眠症や高血圧症などの疾病を根本的に是正するためには脳内の生体リズム中枢に作用する新たな治療法を開発する必要がある。我々は、この脳内中枢時計器官に特異的に存在し、目覚めの時刻を規定する新規のG蛋白質制御因子RGS16を同定することに成功した。またさらに、生体リズム異常マウスにおいて我々が高血圧の原因酵素として発見した新型のアルドステロン合成系酵素に対する超選択的診断用モノクローナル抗体を作製し、これをヒトの原発性アルドステロン症の臨床診断に適用することに成功した。これらの一連の成果は、生体リズムの異常によって生じる疾病の早期の予防、簡便診断法の樹立、さらには新たな作用機序の不眠症治療薬の開発につながる重要な知見であると考えられる。

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)
研究成果報告書**

本様式の内容は一般に公表されます

研究課題名 (下段英語表記)	生体リズム学を基盤とする時間医薬イノベーション
	Research and Development of Innovative Chronotherapy and Diagnosis Based on Biological Clock
研究機関・部局・ 職名 (下段英語表記)	京都大学・薬学研究科・准教授
	Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University, Associate Professor
氏名 (下段英語表記)	土居 雅夫
	Masao Doi

研究成果の概要

(和文):

不規則な生活習慣によって生じる不眠症や高血圧症などの疾病を根本的に是正するためには脳内の生体リズム中枢に作用する新たな治療法を開発する必要がある。我々は、この脳内中枢時計器官に特異的に存在し、目覚めの時刻を規定する新規の G 蛋白質制御因子 RGS16 を同定することに成功した。またさらに、生体リズム異常マウスにおいて我々が高血圧の原因酵素として発見した新型のアルドステロン合成系酵素に対する超選択的診断用モノクローナル抗体を作製し、これをヒトの原発性アルドステロン症の臨床診断に適用することに成功した。これらの一連の成果は、生体リズムの異常によって生じる疾病の早期の予防、簡便診断法の樹立、さらには新たな作用機序の不眠症治療薬の開発につながる重要な知見であると考えられる。

(英文):

Development of drugs targeting the central circadian clock system in the brain is crucial to healing a number of diseases arising from biological clock disturbances. Insomnia and hypertension are among such diseases. In this study we found that the regulator of G-protein signaling 16 (RGS16) provides an attractive target for medicine since it functions in the central pacemaker neurons in the brain and participates in the regulation of wake-up time of the day.

Moreover, we succeeded in clinical application of our work on hypertension by developing a new diagnostics relying on an antibody against the enzyme which we discovered to be a causative factor for development of hypertension in circadian clock-deficient mice. These studies provide basis for developing new therapies against circadian clock-related diseases.

1. 執行金額 157,300,000 円

(うち、直接経費 121,000,000 円、 間接経費 36,300,000 円)

2. 研究実施期間 平成23年2月10日～平成26年3月31日

3. 研究目的

慢性的な不眠や効率重視の昼夜交代労働、夜型生活が蔓延する現代社会において、生体リズムの不調が人々の健康にどのような影響を与えるのかを明らかにし、その予防・診断・治療を行うことは極めて今日的な医療課題となっている。本研究では、生体時計の異常がもたらす病態生理学的帰結を求め、その根本的治療法を開発するための科学的根拠と創薬ターゲットを同定することを目的に掲げ、「生体リズムを積極的に変更・調整するための脳内中枢時計リズム調整薬の開発」(課題1)、ならびに「生体リズムの破綻がもたらす疾病の分子メカニズムの解明とそのヒトへの臨床応用研究」(課題2)という2つの研究課題に取り組んだ。

4. 研究計画・方法

(1) 生体リズムを積極的に変更・調整するための脳内中枢時計リズム調整薬の開発

現代型不眠症に代表される生体リズムの異常を根本的には是正するためには脳内の生体リズム中枢をコントロールする必要がある。本研究では脳内において中枢時計として機能する視交叉上核ニューロンに着目し、事業者がこれまでに当該ニューロンに強く発現することを見出した①G蛋白質制御因子 RGS16、②オーファンG蛋白質共役受容体 GPR5、および③アルギニンバゾプレッシン受容体 V1a/V1b の、生体リズム調整薬の新規ターゲットとしての性状評価を行った。

(2) 生体リズムの破綻がもたらす疾病の分子メカニズムの解明とそのヒトへの臨床応用研究

生体リズムの異常というと、これまでは睡眠障害やそれに伴う精神疾患との関連が指摘されてきたが、事業者はそこから一歩進んで生体リズムの異常が高血圧症の発症にも関与することを明らかにした(Nature Med., 2010)。そこで本研究ではこの知見のヒトへの臨床応用を考え、当疾病の原因酵素を基盤にした「原因不明の高血圧に対する診断法の樹立(①②③)」や「新しい作用機序をもった降圧薬の開発(④)」に関する研究計画を立てた。また高血圧症以外の疾病群についても生体リズム異常との関連調査を計画し、実際に、時計遺伝子欠損マウスを用いて生体リズムの異常が夜尿症(⑤)や肝臓での核酸代謝異常(⑥)に関与するかどうかを調べ、その背後の分子メカニズムに迫った。またさらに上記⑥のメタボローム解析の結果からメチル化修飾機構の重要性に着目し、生体リズム機構におけるRNAのメチル化修飾の役割を解析した(⑦)。

5. 研究成果・波及効果

(1) 生体リズムを積極的に変更・調整するための脳内中枢時計リズム調整薬の開発

① 目覚まし蛋白質 RGS16 の発見

中枢時計である視交叉上核のニューロン群は、強固なニューロンネットワークを形成し、整然とした時間順序で同期することによって、組織としてより大きく安定なリズムを生みだす。重要なことに、視交叉上核のニューロン群はどれも一様というわけではなく、時計遺伝子である *Per1* の発現はいつも背内側部から始まり腹側部へと広がるように同期する。しかし、なぜいつも背内側部が早いのか、細胞間の同期は中枢時計の最も重要な特質であるにもかかわらず、その仕組みや生理的意義は不明であった。そのような中、我々は背内側部において朝の *Per1* の誘導とともに出現する RGS16 とよばれる G 蛋白質制御分子に着目し、RGS16 欠損マウスの中枢時計を調べたところ、ふだんなら先頭集団を形成するはずの背内側部の細胞群のリズムが遅れ、その結果、マウスの個体の活動リズムも遅延することを見出した。つまり、寝坊マウスが誕生したのである。RGS16 は $G\alpha_i$ と結合し、その活性を抑えることで cAMP シグナルを惹起し、それにより下流の *Per1* の発現を導く。つまり、RGS16 は朝にのみ現れ cAMP シグナルを解除し、それによって背内側部の早いリズムを生み出していたのである。重要なことに薬理的に cAMP パスウェイを阻害した場合でも同様に中枢時計の遅延が認められた。このことは、本パスウェイが中枢リズム調整薬の新たなターゲットとなることを示している(図 1)(Doi et al. Nature Commun 2011)。

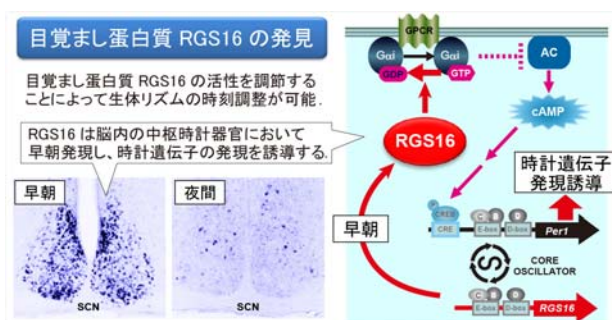


図 1. 脳内時計センター (SCN) に存在する創薬ターゲットを網羅的に探索した結果、リズム調節能を有する新規の G 蛋白質シグナル制御因子 RGS16 を見出した。

図 1. 脳内時計センター (SCN) に存在する創薬ターゲットを網羅的に探索した結果、リズム調節能を有する新規の G 蛋白質シグナル制御因子 RGS16 を見出した。

② 活動リズムの周期調節に関わるオーファン G 蛋白質共役受容体の同定

視交叉上核に強く発現し、遺伝子欠損によってマウスの自発的活動リズムの周期が短縮する新規のオーファン G 蛋白質共役受容体 GPRS を見出した。GPCR は薬理学上最も重要でかつ効率のよいターゲットとして知られる分子群であり、今後のさらなる解析が期待される。

③ 時差ボケ解消因子 V1a/V1b 受容体の同定

①②と同様、視交叉上核に発現するアルギニンバズプレッシン (AVP) 受容体 V1a および V1b に着目した結果、当受容体を共に欠損させたダブルノックアウトマウスではたとえ外部の明暗環境を急激にシフトさせても時差ボケにならないことを見出した。薬理的に V1a/V1b 受容体を阻害しても同様の時差軽減効果が認められることから、当該受容体はシフトワークなどの時差症候群に対する新たな治療薬の標的になる可能性が高い(Yamaguchi et al. Science 2013)。

(2) 生体リズムの破綻がもたらす疾病の分子メカニズムの解明とそのヒトへの臨床応用研究

① 生体リズム異常マウス高血圧症原因酵素の発現部位の同定

生体リズム異常マウスにおいて発見した新規の高アルドステロン血症性高血圧症原因酵素 Hsd3b6 に対する抗体を作製し、本酵素が副腎のアルドステロン産生細胞に特異的に存在することを明らかにした(Yamamura et al. Mol Cell Endocrinol 2014)。

② 新型酵素抗体を用いたヒト難治性疾患アルドステロン症に対する新規原因診断法の樹立

生体リズム異常マウスにおいて発見した新規のアルドステロン症原因酵素に対するヒト臨床診断用抗体を作製し、これをヒトのアルドステロン症の鑑別診断に適用することに成功した(図2)。ヒトには非常に構造のよく似た2種類の酵素サブタイプ(HSD3B1とHSD3B2)が存在するが、我々の開発したサブタイプ選択的モノクローナル抗体を用

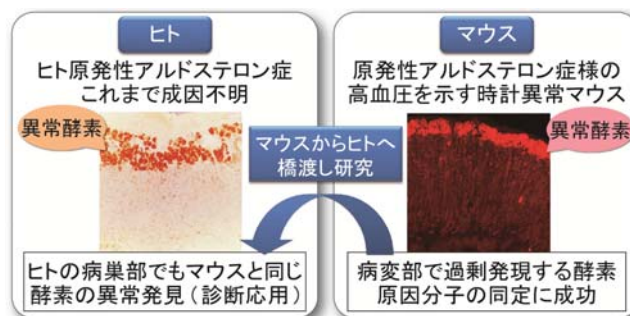


図2. マウスの疾患原因酵素 Hsd3b6 (右) はヒトにも存在するが、ヒトには極度に構造の類似する別の酵素サブタイプが存在するため、特異的抗体はこれまで作製されなかった。我々は、ヒトの酵素サブタイプ間のたった1アミノ酸の違いを認識する超選択的抗体の作製に成功し(左)、臨床応用に成功した。

いれば、ヒトの原発性アルドステロン症の2大病変であるAPA (aldosterone-producing adenoma)とIHA (idiopathic hyper-aldosteronism)の正確な判別が可能となることがわかった(特許PCT出願/JP2013/076787 京都大学) (Doi et al. J Clin Endocrinol Metab 2014)。

③ ヒト副腎細胞を用いたアルドステロン症原因酵素 HSD3B1 の発現制御機構の解明

臨床を見据え HSD3B1 の発現様式を調べた結果、本酵素は血圧の重要な制御ホルモンであるアンジオテンシン II によっても核内受容体 NGFIB を介して制御されることを見出した(投稿中)。

④ アルドステロン症原因酵素 HSD3B1 に対する阻害薬の開発

HSD3B1 に対して非ステロイド骨格からなる阻害化合物を同定した。アルドステロン症の原因に直接作用する新しい機序の降圧薬につながる発見である(特願 2012-250490 京都大学)。

⑤ 夜尿症・夜間頻尿に関わる生体リズム異常の分子メカニズムの解明

生体リズム異常に起因する新たな病態を探った結果、生体リズム異常によって膀胱の蓄尿量を制御するコネキシン 43 の発現変動がなくなり、その結果、本来なら睡眠期に一回尿量が多く活動期に少ない排尿リズムが消失することを見出した(Negoro et al. Nature Commun 2012)。

⑥ 肝臓リズム障害による肝核酸代謝異常の同定

肝臓は全身の臓器に核酸の原料となるヌクレオチドを供給する。肝特異的時計遺伝子欠損マウスの解析から、肝の時計機能が消われるとヌクレオチドの産生や分解を担う酵素の発現が狂い、肝由来のヌクレオチド供給リズムが消失することを見出した(Fustin et al. Cell Rep 2012)

⑦ RNA のメチル化修飾を介した生体リズム調節機構の解明

これまで存在は認められていたもののその生理的役割が長らく不明であった RNA のメチル化という化学修飾が生体時計のスピードを調節する新たな制御系として機能することを見出した。生体リズム調整薬に新たな種類の分子標的を提供すると期待される(Fustin et al. Cell 2013)。

以上のように、我々は一連の研究を通じ、生体時計の異常が引き起こす新たな疾患群を究明し、その背後の分子メカニズムに基づく新たな診断・治療法の開発に取り組んできた。体内時計の時刻を人為的に操作することができるようになれば、従来とは異なる新たな時間治療が実現できる。不眠症に代表される生体リズム障害や、これまで原因の不明だった高血圧症に対し、早期の予防や新たな診断分類法が確立され、新たな作用機序の薬物治療法が開発されると期待できる。

6. 研究発表等

雑誌論文 計 20 件	<p>(掲載済み—査読有り) 計 14 件</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <u>Doi M</u>#, Satoh F, Maekawa T, Nakamura Y, Fustin JM, Tainaka M, Hotta Y, Takahashi Y, Morimoto R, Takase K, Ito S, Sasano H and Okamura H#: Isoform-specific monoclonal antibodies against 3β-hydroxysteroid dehydrogenase/isomerase family provide markers for subclassification of human primary aldosteronism. J. Clin. Endocrinol. Metab. 99, E257–E262 (2014) (#corresponding authors) 2. Nugrahaningsih DAA, Emoto N, Vignon-Zellweger N, Purnomo E, Yagi K, Nakayama K, <u>Doi M</u>, Okamura H and Hirata KI: Chronic hyperaldosteronism in Cryptochrome null mice induces high-salt- and blood pressure-independent kidney damage in mice. Hypertension Res. 37, 202-209 (2014) 3. Yamamura K*, <u>Doi M</u>*#, Hayashi H, Ota T, Murai I, Hotta Y, Komatsu R and Okamura H#: Immunolocalization of murine type VI 3β-hydroxysteroid dehydrogenase in the adrenal gland, testis, skin, and placenta. Mol. Cell. Endocrinol. 382, 131-138 (2014) (#corresponding authors, *equally contributing authors) 4. Fustin JM, <u>Doi M</u>, Yamaguchi Y, Hayashi H, Nishimura S, Yoshida M, Isagawa T, Morioka MS, Takeya H, Manabe I and Okamura H: RNA-methylation-dependent RNA processing controls the speed of the circadian clock. Cell 155, 793-806 (2013) 5. Yamaguchi Y, Suzuki T, Mizoro Y, Kori H, Okada K, Chen Y, Fustin JM, Yamazaki F, Mizuguchi N, Zhang J, Dong X, Tsujimoto G, Okuno Y, <u>Doi M</u> and Okamura H: Mice genetically deficient in Vasopressin V1a and V1b receptors are resistant to jet lag. Science 342, 85-90 (2013) 6. 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) 7. <u>Doi M</u>: Body clock disturbances behind the pathogenesis of hypertension. Biol. Pharm. Bull. 35, 1385- 1391 (2012) 8. Negoro H, Kanematsu A, <u>Doi M</u>, Suadicani 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 diurnal micturition rhythm. Nature Commun. 3, 809 (2012) 9. Ota T, Fustin JM, <u>Doi M</u>, Okamura H: Molecular clocks in adrenal cortex. Mol. Cell. Endocrinol. 349, 30-37 (2012) 10. <u>Doi M</u>, Ishida A, Miyake A, Sato M, Komatsu R, Yamazaki F, Kimura I, Tsuchiya S, Kori H, Seo K, Yamaguchi Y, Matsuo M, Fustin JM, Tanaka R, Santo Y, Yamada H, Takahashi Y, Araki M, Nakao K, Aizawa S, Kobayashi M, Obrietan K, Tsujimoto G, Okamura H: Circadian regulation of intracellular G-protein signaling mediates intercellular synchrony and rhythmicity in the suprachiasmatic nucleus. Nature Commun. 2, 327 (2011) 11. Tanaka R, Tainaka M, Ota T, Mizuguchi N, Kato H, Urabe S, Chen Y, Fustin JM, Yamaguchi Y, <u>Doi M</u>, Hamada S, Okamura H: Accurate determination of S-phase fraction in proliferative cells by dual fluorescence and peroxidase immunohistochemistry with 5-bromo-2'-deoxyuridine (BrdU) and Ki67 antibodies. J. Histochem. Cytochem. 59, 791-798 (2011) 12. Imanishi M, Nakamura A, <u>Doi M</u>, Futaki S, Okamura H: Control of circadian phase by an artificial zinc finger transcription regulator. Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 50, 9396-9399 (2011) 13. Sato M, Mizoro Y, Atobe Y, Fujimoto Y, Yamaguchi Y, Fustin JM, <u>Doi M</u>, Okamura H : Transportin 1 in the mouse brain: appearance in regions of neurogenesis, cerebrospinal fluid production/sensing, and circadian clock. J. Comp. Neurol. 519,
----------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	<p>1770-1780 (2011)</p> <p>14. Okamura H, <u>Doi M</u>, Yamaguchi Y, Fustin JM: Hypertension due to loss of clock: Novel insight from the molecular analysis of Cry1/Cry2 deleted mice. Curr. Hypertens. Rep. 13, 103-108 (2011)</p> <p>(掲載済み一査読無し) 計 6 件</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <u>土居雅夫</u>, 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) 2. <u>土居雅夫</u>, 岡村 均: 生体リズム異常と高血圧 現代医学 60, 173-179 (2012) 3. <u>土居雅夫</u>, 岡村 均: 時計遺伝子と高血圧 日本薬理学雑誌 139, 227-228 (2012) 4. <u>土居雅夫</u>, 岡村 均: これからもっと増える生体リズム調節分子—細胞時計からシステム時計のメカニズムへ— 細胞工学 Special Review 31, 344-348 (2012) 5. <u>土居雅夫</u>, 岡村 均: 細胞内G蛋白質シグナルの仕分けが生体リズムのタイミングを決める—目覚まし遺伝子 RGS16 の発見— 化学と生物 50, 5-7 (2012) 6. <u>土居雅夫</u>: 高血圧と生体リズム異常—新たな高血圧治療薬の開発に向けて— 医学のあゆみ 239, 876-881 (2011) <p>(未掲載一査読有り) 計 0 件</p>
<p>会議発表 計 47 件</p>	<p>専門家向け 計 41 件</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <u>Doi M</u>: Clock and steroid metabolism in mouse and human diseases. The 3rd International Symposium on Molecular Clock, Kyoto, March 29, 2014 [chair and speaker] 2. <u>Doi M</u>: Circadian G-protein Signaling in the Suprachiasmatic Nucleus. The 2nd Bristol-Kyoto Symposium, Kyoto, January 9, 2014 [chair and speaker] 3. <u>Doi M</u>, Yamamura K, Hayashi H, Murai I, Ota T, Hotta Y, Komatsu R, and Okamura H: Immunohistochemistry of murine type IV 3β-hydroxysteroid dehydrogenase in adrenal, skin, testis, placenta, and ovary. The 39th Meeting of the International Aldosterone Conference, San Francisco, USA, June 13-14, 2013 [poster]. 4. Ota T, <u>Doi M</u>, Okamura H: Adrenal Zona Glomerulosa Cells Exhibit Cell-Autonomous Circadian Oscillations. The 39th Meeting of the International Aldosterone Conference, San Francisco, USA, June 13-14, 2013 [poster]. 5. <u>Doi M</u>, Okamura H: Circadian G protein Signaling in the Suprachiasmatic Nucleus. Gordon Research Conference, Molecular Pharmacology, Lucca, Italy, April 30, 2013 [poster]. 6. <u>Doi M</u>, Sato F, Sasano H, Okamura H: Clock Gene, Aldosterone and Hypertension, Keystone Symposia, Molecular Clockworks and the Regulation of Cardio-Metabolic Function. Snowbird, USA, April 3-7, 2013 [symposium]. 7. <u>Doi M</u>, Okamura H: Temporal regulation of intracellular G protein signaling mediates intercellular synchrony and circadian rhythmicity in mammalian pacemaker neurons. Keystone Symposia, G Protein-Coupled Receptors: Molecular Mechanisms and Novel Functional Insights, Banff, Canada, February 17-22, 2012 [poster] 8. <u>Doi M</u>: Temporal Regulation of Intracellular G protein Signaling Mediates Intercellular Synchrony and Circadian Rhythmicity in Mammalian Pacemaker Neurons. The 8th Meeting of Japanese-German Frontiers of Sciences, Tokyo, Japan, October 27-31, 2011 [poster] 9. <u>Doi M</u>: Optogenetics: Manifold applications. The 8th Meeting of Japanese-German Frontiers of Sciences, Tokyo, Japan, October 27-31, 2011 [chair and planning group member] 10. <u>Doi M</u>, Okamura H: Circadian regulation of intracellular G-protein signaling mediates intercellular synchrony and rhythmicity in the suprachiasmatic nucleus. Gordon Research Conference, Chronobiology, Lucca, Italy, June 12-17, 2011 [poster]

<p>11. Ota T, <u>Doi M</u>, Okamura H: Molecular Clocks in Adrenal Zona Glomerulosa. The 37th Meeting of the International Aldosterone Conference, Boston, USA, June 2-3, 2011 [symposium]</p> <p>12. Komatsu R, <u>Doi M</u>, Fustin JM, Nishinaga H, Okamura H: Circadian clock in the mouse kidney with special reference on clock regulatory genes in distal nephron. The 4th International Aldosterone Forum in Japan, Tokyo, Japan, May, 14 2011 [poster] (新規報告)</p> <p>13. Yamazaki F, <u>Doi M</u>, Okamura H: HSD3B1 is an enzyme in Renin-Angiotensin-Aldosterone System. The 4th International Aldosterone Forum in Japan, Tokyo, Japan, May, 14 2011 [poster] (新規報告)</p> <p>14. <u>Doi M</u> and Okamura H: Coordinated regulation of circadian rhythms and homeostasis by the hormonal suprachiasmatic nucleus outputs. The 3rd World Congress of Chronobiology, Puebla, Mexico, May, 5-9 2011 [symposium]</p> <p>15. <u>Doi M</u>: Body clock disturbances behind the pathogenesis of hypertension. The 6th International Symposium on Receptor Mechanisms, Signal Transduction and Drug Effects, Kyoto, Japan, April 1, 2011 [symposium]</p> <p>16. 村井伊織, <u>土居雅夫</u>, 堀田韻虹, 岡村均: 視交叉上核における VPAC2 受容体の発現分布: 新規 VPAC2 受容体抗体の作製と免疫組織化学. 第 20 回日本時間生物学会年会、東大阪、2013 年 11 月 9 日(ポスター)</p> <p>17. <u>土居雅夫</u>, 岡村均: 生体リズム異常に伴う高血圧発症メカニズムー原発性アルドステロン症の原因診断学の再構築を目指してー第 86 回日本生化学会大会、横浜、2013 年 9 月 11 日(シンポジウム)</p> <p>18. <u>土居雅夫</u>: 新たな生体リズム調整薬の開発を目指して. 第 6 回東京アンチエイジングアカデミー、東京、2013 年 6 月 27 日(講演)</p> <p>19. 松尾雅博, 瀬尾和志, Jean-Michel Fustin, <u>土居雅夫</u>, 山口賀章, 岡村均: 電位依存性カルシウムチャネル制御ユニット$\alpha 2\delta 3$ の生体リズム調節機構に関する研究. Neuro2013、京都、2013 年 6 月 21 日(ポスター)</p> <p>20. 岡村均, 河野雄平, 神出 計, 笹野公伸, <u>土居雅夫</u>, 江本憲昭, 成瀬光栄, 角谷寛: ゲノム解析による原発性アルドステロン症の原因診断学の再構築. 第 86 回日本内分泌学会学術総会、仙台、2013 年 4 月 26 日(シンポジウム)</p> <p>21. <u>土居雅夫</u>: 不眠症・生活習慣病への挑戦ー生体リズム調整薬の開発を目指してー 第 86 回日本内分泌学会学術総会、仙台、2013 年 4 月 25 日(シンポジウム)</p> <p>22. <u>土居雅夫</u>: 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)</p> <p>23. 山村公基, <u>土居雅夫</u>, 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)</p> <p>24. 跡部祐太, <u>土居雅夫</u>, 岡村均: 時計遺伝子 Per2 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)</p> <p>25. 酒井佑宜, 西村慎一, 服部明, 太田拓巳, <u>土居雅夫</u>, 岡村均, 掛谷秀昭: 3β-Hydroxysteroid dehydrogenase (3β-HSD) 阻害剤の開発研究. 第 30 回メディシナルケミストリーシンポジウム、東京、2012 年 11 月 29 日(シンポジウム)(新規報告)</p> <p>26. 鈴木暢, <u>土居雅夫</u>, 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)</p> <p>27. 陳宇林, 溝曾路祥孝, Fustin Jean-michel, 太田拓巳, 赤澤壮太, 山口賀章, <u>土居雅夫</u>, 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)</p> <p>28. <u>土居雅夫</u>: 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)</p> <p>29. <u>土居雅夫</u>: 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)</p>

	<p>30. <u>土居雅夫</u>: 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)</p> <p>31. 前川尚志、中村保宏、<u>土居雅夫</u>、佐藤文俊、伊勢和恵、フェリゾラ サウロ、岡村均、笹野公伸: ヒト副腎組織における3beta-hydroxyl-steroid dehydrogenase subtypeの発現および特異性. 第101回日本病理学会総会、東京、2012年4月26日(ポスター)(新規報告)</p> <p>32. <u>土居雅夫</u>: 脳内中枢時計におけるG蛋白質シグナルを介した生体リズム調整. 第132回日本薬学会年会、札幌、2012年3月29日(口頭発表)(新規報告)</p> <p>33. <u>土居雅夫</u>: Exploitable Drug Targets for Circadian Clock Related Diseases. 第34回日本分子生物学会、横浜、2011年12月14日(オーガナイザー兼ワークショップ講演)</p> <p>34. <u>土居雅夫</u>、岡村均: 視交叉上核ニューロン群の同期パターンを決める細胞内G蛋白質シグナル制御. 第18回日本時間生物学会年会、名古屋、2011年11月25日(オーガナイザー兼シンポジウム講演)</p> <p>35. <u>土居雅夫</u>、岡村均: 脳内中枢時計におけるG蛋白質を介したリズム調整システム. 第84回日本生化学会大会、京都、2011年9月22日(シンポジウム)</p> <p>36. <u>土居雅夫</u>: 生体リズム学を基盤とする時間医薬研究の展開. 創薬薬理フォーラム 第19回シンポジウム、東京、日本薬学会長井記念館、2011年9月13日(シンポジウム)</p> <p>37. Seo K, <u>Doi M</u>, Yamada H, Tainaka M, Yamazaki F, Yamaguchi Y, Ishida A, Miyake A, Kori H, Nakao K, Aizawa S, Kimura I, Tsuchiya S, Tsujimoto G, Okamura H: Temporal regulation of intracellular G protein signaling mediates intercellular synchrony and circadian rhythmicity in mammalian pacemaker neurons. 文部科学省主催『包括型脳科学研究推進支援ネットワーク』2011年度包括脳ネットワーク夏のワークショップ、神戸、2011年8月23日(ポスター)(新規報告)</p> <p>38. <u>土居雅夫</u>: 時計遺伝子と病気. 第8回 KEIO Clinical Science Club、東京、2011年7月27日(講演)</p> <p>39. 太田拓巳、<u>土居雅夫</u>、岡村均: 副腎アルドステロン産生細胞における時計遺伝子群の自律的発現振動プロファイル. 第28回内分泌代謝学サマーセミナー、仙台、2011年7月8日(ポスター)</p> <p>40. <u>土居雅夫</u>: これからもっと増える生体リズム調節分子～細胞時計からシステム時計の解析へ～東京大学大学院理学系研究科生物化学専攻セミナー、東京大学、2011年7月6日(講演)</p> <p>41. <u>土居雅夫</u>: 若手シンポジウム 第84回 日本内分泌学会学術総会(神戸)2011年4月23日(座長・世話人)</p> <p>一般向け 計6件</p> <p>1. <u>土居雅夫</u>: 生体リズム学を基盤とする時間医薬イノベーション. FIRSTシンポジウム「科学技術が拓く2030年」へのシナリオ、東京、2014年2月28日(ポスター)</p> <p>2. <u>土居雅夫</u>: 14歳からの創薬科学. 京都大学オープンキャンパス2013最先端・次世代研究開発支援プログラム展示コーナー、京都、2013年8月7日(ポスター)</p> <p>3. <u>土居雅夫</u>: 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>4. <u>土居雅夫</u>: 時差ぼけや不眠症をなおす薬をつくりたい! 京都大学オープンキャンパス2012最先端・次世代研究開発支援プログラム展示コーナー、京都、2012年8月10日(ポスター)(新規報告)</p> <p>5. <u>土居雅夫</u>: 生体リズムと高血圧. 第3回 薬学の未来を考える京都シンポジウム—創と療の革新—、京都、2011年10月1日(一般講演)</p> <p>6. <u>土居雅夫</u>: 生体リズムを科学する. 京都大学オープンキャンパス2011最先端・次世代研究開発支援プログラム展示コーナー、京都、2011年8月11日(ポスター)(新規報告)</p>
<p>図書 計13件</p>	<p>1. <u>土居雅夫</u>: 高等動物の生物時計 光と生命の事典 朝倉書店(印刷中)</p> <p>2. <u>土居雅夫</u>、岡村均: 時計遺伝子 Clock genes. 医学のあゆみ 249, 373 (2014)</p> <p>3. 岡村均, <u>土居雅夫</u>: 生体リズムと高血圧. 循環 plus 14, 10-12 (2014)</p> <p>4. 岡村均, <u>土居雅夫</u>: 原発性アルドステロン症のトランスレーショナルリサーチ. 医学のあゆみ 247, 615-620 (2013)</p>

	<ol style="list-style-type: none"> 5. <u>土居雅夫</u>: 時計遺伝子と生体リズム調節分子. 日本臨床 Nihon Rinsho 71, 2069-2075 (2013) 6. 岡村均, <u>土居雅夫</u>: 生体リズム異常による高アルドステロン血症と血圧の多層的制御機構. 血圧 20, 755-761 (2013) 7. <u>土居雅夫</u>, 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) 8. 前川尚志, 中村保宏, <u>土居雅夫</u>, 佐藤文俊, 伊勢和恵, SAULO Felizola, 岡村均, 笹野公伸: ヒト副腎組織における 3β-HSD subtype の発現および特異性. 日本病理学会会誌 101, 426 (2012) (新規報告) 9. <u>土居雅夫</u>, 江本憲昭, 岡村 均: 概日リズムと循環. 時間生物学 (海老原史樹文, 吉村崇 編) 化学同人 p105-116 (2012) 10. 岡村均, <u>土居雅夫</u>: 生体リズムと高血圧. 日本臨床 70, 339-347 (2012) (新規報告) 11. 岡村均, <u>土居雅夫</u>: 生体リズム異常と原発性アルドステロン症. 原発性アルドステロン症診療マニュアル 改訂第2版 (成瀬光栄, 平田結喜緒) 診断と治療社 p7-9 (2011) 12. 岡村均, <u>土居雅夫</u>: 生体リズム異常とアルドステロン産生過剰を伴う高血圧. Annual Review 循環器, 中外医学社 p73-80 (2011) 13. 岡村均, <u>土居雅夫</u>: 生体リズムと高血圧. Annual Review 糖尿病・代謝・内分泌, 中外医学社 p159-170 (2011)
<p>産業財産権 出願・取得 状況</p> <p>計 3 件</p>	<p>(取得済み) 計 0 件 (出願中) 計 3 件</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 特許出願(国際特許): PCT/JP2013/076787: 岡村均, <u>土居雅夫</u>, 佐藤文俊, 笹野公伸, 森本玲, 伊藤貞嘉, 中村保宏「原発性アルドステロン症の検出方法及びモノクローナル抗体」国立大学法人京都大学、2013年10月2日 2. 特許出願(国内): 特願 2012-222030: 岡村均, 土居雅夫, 佐藤文俊, 笹野公伸, 森本玲, 伊藤貞嘉, 中村保宏、「原発性アルドステロン症の検出方法及びモノクローナル抗体」国立大学法人京都大学、2012年10月4日(新規報告) 3. 特許出願(国内): 特願 2012-250490: 掛谷秀昭, 酒井佑宜, 服部明, 西村慎一, 岡村均, 土居雅夫、「3β-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ阻害剤」国立大学法人京都大学、2012年11月14日(新規報告)
<p>Webページ (URL)</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. 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/ 2. 京都大学ホームページ 細胞内 G 蛋白質シグナルの仕分けが生体リズムのタイミングを決める. http://www.kyoto-u.ac.jp/ja/news_data/h/h1/news6/2011/110525_2.htm
<p>国民との科学・技術対話の実施状況</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. 標題: 生体リズム学を基盤とする時間医薬イノベーション, 実施日: 2014年2月28日, 場所: ベルサール新宿グランド, 対象者: 一般, 参加者数: 100名, 内容: FIRSTシンポジウム「科学技術が拓く2030年」へのシナリオ一般参加者らと本研究プログラムの2030年の応用展開を語り合った. 2. 標題: 14歳からの創薬科学, 実施日: 2013年8月7日, 場所: 京都大学薬学部キャンパス, 対象者: 高校生, 参加者数: 30名, 内容: 京都大学薬学部オープンキャンパスにおいて参加者の高校生に対し、「14歳からの創薬科学」と題して本プログラムの紹介を行いながら科学の重要性や魅力を伝えた. 3. 標題: からだの時間: 地球生命体の宿命, 実施日: 2012年9月2日, 場所: 京都大学百年時計台記念館, 対象者: 一般, 参加者数: 50名, 内容: 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一において「からだの時間: 地球生命体の宿命」という題で一般参加者ら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. 4. 標題: 時差ぼけや不眠症をなおす薬をつくりたい! 実施日: 2012年8月10日, 場所: 京都大学薬学部キャンパス, 対象者: 高校生, 参加者数: 22名, 内容: 京都大学薬学部オープンキャンパスにおいて参加者の高校生に対し、「時差ぼけや不眠症をなおす薬をつくりたい!」と題して本プログラムの紹介を行いながら科学の重要性や魅力を伝えた. 5. 標題: 生体リズムと高血圧, 実施日: 2011年10月1日, 場所: 京都大学薬学部記念講堂, 対象者: 一般, 参加者数: 66名, 内容: 第3回薬学の未来を考える京都シンポジウム一創と療の革新—の参加者に対し、「生体リズムと高血圧」というタイトルで本プログラム

	<p>の趣旨やすでに得られた成果に関する一般講演を行った。</p> <p>6. 標題: 生体リズムを科学する, 実施日: 2011年8月11日, 場所: 京都大学薬学部キャンパス, 対象者: 高校生, 参加者数: 23名, 内容: 京都大学薬学部オープンキャンパスにおいて参加者の高校生に対し、「生体リズムを科学する」と題して本プログラムの紹介および研究内容に関する討論会を行った。</p>
新聞・一般雑誌等掲載計13件	<p>一般誌</p> <p>1. <u>土居雅夫</u>: 生体リズムと光. 月刊みんぱく 2013年2月号 pp. 3. 巻頭記事</p> <p>新聞</p> <p>1. 2014年2月5日 薬事日報(8面)「新たな生体リズム調整薬の開発を目指して:現代型不眠症・生活習慣病治療への挑戦」</p> <p>2. 2013年11月23日 京都新聞(朝刊9面)「mRNA 遺伝子情報のコピー役 実は体内時計のリズム維持に重要」</p> <p>3. 2013年10月6日 読売新聞(朝刊2面)「ホルモン抑え時差ぼけ軽減」</p> <p>4. 2013年3月22日 薬事日報「シンポジウム の 話題 生体リズム調整薬の開発:不眠症・生活習慣病治療への挑戦」(新規報告)</p> <p>5. 2012年3月21日 薬事日報「生体リズム異常に伴う高血圧発症メカニズムー新型アルドステロン合成系酵素の同定ー」(新規報告)</p> <p>6. 2011年6月2日 朝日新聞(朝刊27面)「目覚ましたんぱく 脳内に」</p> <p>7. 2011年5月25日 読売新聞(朝刊33面)「体内時計 調節たんぱく質」</p> <p>8. 2011年5月25日 産経新聞(朝刊24面)「“体内時計”司るタンパク質」</p> <p>9. 2011年5月25日 京都新聞(朝刊23面)「体内時計を調律 タンパク質発見 睡眠障害治療に道」</p> <p>10. 2011年5月25日 日刊工業新聞(25面)「体内時計の正確なりズム形成 たんぱく質を特定」</p> <p>11. 2011年5月25日 日本経済新聞(夕刊14面)「朝寝坊させない たんぱく質発見 京大、新薬開発に一役」</p> <p>12. 2011年5月25日 中日新聞(夕刊12面)「目覚まし遺伝子発現 マウス脳内、壊すと朝寝坊」</p>
その他	なし

7. その他特記事項

1. 雑誌論文欄記載の論文 Doi *et al.*, Nature Commun., 2011 は発表と同時に Faculty of 1000 Biology 推薦論文に選出された(<http://f1000.com/>).
2. 平成 22 年度 財団法人井上科学振興財団 第 3 回井上リサーチアワード受賞
3. 平成 22 年度 国立大学法人京都大学 第 3 回湯川・朝永奨励賞受賞
4. 平成 23 年度 文部科学省 科学技術分野の文部科学大臣表彰若手科学者賞受賞
5. 平成 24 年度 日本薬学会 日本薬学会奨励賞受賞