

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 4 月 25 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26293013

研究課題名(和文) 脳内中枢時計を標的とした生体リズム調整薬の開発：現代型不眠症・生活習慣病への挑戦

研究課題名(英文) Identification and characterization of a potential drug target regulating the pace of the central circadian clock in the brain

研究代表者

土居 雅夫(Doi, Masao)

京都大学・薬学研究科(研究院)・准教授

研究者番号：20432578

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、生体リズム調整薬の開発に向けての第一歩として、生体リズムのペース調整を担う新規のオーファンG蛋白質共役型受容体Gpr176を同定した(Doi et al, Nat Commun 2016)。全身の多様な生理機能は24時間リズムとして規則正しく調律されるが、そのすべてを統率する時計の中枢が脳内の視交叉上核と呼ばれる神経核にある。Gpr176はSCNに局在し、Gzという特殊なG蛋白質を介してcAMPシグナルを抑制することがわかった。脳内中枢時計機構に存在するGpr176-Gz-cAMPシグナルを標的とした今後の創薬研究が期待される。

研究成果の概要(英文)：The suprachiasmatic nucleus (SCN), the brain's circadian pacemaker, governs daily rhythms in behavior and physiology. Here we identified and characterized Gpr176 as an SCN-enriched orphan G-protein coupled receptor (GPCR) that sets the pace of the central clock (Doi et al, Nat Commun 2016). Interestingly, even in the absence of known ligand, Gpr176 has an agonist-independent basal activity to reduce cAMP signaling. A unique cAMP-repressing G-protein subclass Gz is required for the activity of Gpr176. The discovery of the functional orphan GPCR with a novel mode of action within the SCN would be of help to understand the mechanism that underpins the SCN and thereby facilitate searching for a potential specific drug target to modulate the central clock.

研究分野：神経科学・内分泌学・時間生物学

キーワード：G蛋白質共役型受容体 体内時計 オーファン受容体 視交叉上核

### 1. 研究開始当初の背景

生体リズムの異常というこれまででは睡眠障害やそれに伴う精神疾患との関連がおもに指摘されてきたが、ヒトを含む哺乳動物に共通する時計遺伝子の存在が明るみになって以降、体内時計と病態についての理解が進んだ結果、いまや体内時計の異常は睡眠障害や精神疾患のみならず、そこから一歩進んで糖尿病、肥満、発がん、高血圧症などの多くの生活習慣病の発症にも関与することがわかってきた。

このような流れの背景の中、生体リズムの異常を伴う不眠症や生活習慣病の根本的な是正を目指した創薬研究がはじまろうとしている。生体リズム調整薬の開発に向けた取り組みの第一歩として今回我々は生体時計の中枢に存在するオーファン GPCR に着目した。

### 2. 研究の目的

G 蛋白質共役受容体 (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るが、いまだにその多くがオーファン受容体である。オーファンとはその名の通り孤児を意味する。ヒトのゲノムには進化上よく保存された GPCR が非常に多く存在し、その中にはまだその内因性のリガンドが見つかっていない機能未定のオーファン受容体が 100 種類以上も残されている。オーファン受容体の機能を同定することはそれが関与する生理機能への介入を目指した新たな創薬につながる可能性を秘めている。

このような中、我々は今回、体内時計を調節するオーファン受容体 Gpr176 を同定した。生体リズムの異常を伴う不眠症や生活習慣病の根本的な是正を目指した新しいタイプの治療薬の開発につながる知見と期待される。

### 3. 研究の方法

全身の多様な生理機能は本来ならば 24 時間リズムとして規則正しく調律されるが、そのすべてを統率する概日時計のセンターが脳内の視交叉上核 (suprachiasmatic nucleus ; SCN) と呼ばれる神経核にある。したがって、生体リズム調整薬を開発するにはこの SCN ニューロンをいかに操るかが鍵となる。我々は SCN を創薬の場とすることを念頭に SCN-Gene プロジェクトという探索研究をこれまで行ってきた。そのなかで今回我々は①SCN に発現するすべてのオーファン GPCR を精査し、②その候補となる複数の遺伝子群についてノックアウトマウスを作製して③概日性の自発活動リズムを評価した。その結果、SCN に強く発現し、遺伝子欠損によってマウス個体の活動リズムの周期が短縮するオーファン受容体分子 Gpr176 を同定することができた。

### 4. 研究成果

Gpr176 は GPCR のなかでも class A の系統に属するオーファン GPCR である。ヒトを含めて脊椎動物全体で高度に保存されるが、その機能は不明であった。我々は調査を進め

た結果、このオーファン GPCR はアゴニスト非依存的な基礎活性を有し、Gz という特殊な G 蛋白質サブタイプを介して cAMP の産生を抑制する作用をもつことを見出した。

GPCR が細胞内の cAMP 濃度を低下させる場合には抑制性 G 蛋白質 Gi を介することが一般的である。しかし Gpr176 は通常の GPCR とは異なり Gz を使う。Gz とは、Gi/o ファミリーに属する、百日咳毒素 (PTX) 非感受性の cAMP 産生抑制因子であり、脳に発現が高い。我々は、Gpr176 が Gi の強力な阻害薬である PTX には何も影響されないことから Gz の関与を考え、それを検証することを行った。具体的には RNA 干渉を用いた Gz のノックダウン、Gz 活性を抑制する GTPase 活性化因子 RGSZ1 の共発現、ならびに Gz ドミナントネガティブ体による機能阻害実験を行った結果、そのいずれの場合においても Gpr176 の活性が消失することを見出した。

我々はさらに Gz が SCN において大量に発現すること、また、Gpr176 欠損マウスでは SCN 内の cAMP 濃度が高い値をとること (すなわち cAMP 産生の脱抑制がおこること) を実験により確かめた。これら一連の結果は Gpr176 が Gz と共役する特殊なオーファン GPCR として生体内でも機能することを支持する。

結語： 生体リズムの最高位中枢として機能する SCN ニューロンにおいてリズム調整能を有するオーファン受容体 Gpr176 を見出し、それが Gz という特殊な G 蛋白質とカップルすることを見出した。Gpr176 はオーファンであるが、この受容体に対する内因性のリガンドやそれに代わるサロゲイトリガンドを同定することができれば、SCN に作用する新たな医薬品の原体を得ることができると期待される。Gpr176 は末梢には発現せず中枢の SCN にのみに強く発現するという性質をもつ。中枢時計機能に特異性を持ち、なおかつそれによって末梢臓器の機能への副作用の軽減を目指すアプローチは従来なされてこなかったものであり、中枢の Gpr176-Gz シグナルを標的とした今後の創薬研究が期待される。

### 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 23 件)

1. Tainaka M, Doi M, Inoue Y, Murai I, and Okamura H: Circadian PER2 protein oscillations do not persist in cycloheximide-treated mouse embryonic fibroblasts in culture. Chronobiol. Int. in press
2. Goto K, Doi M, Wang T, Kunisue S, Murai I, and Okamura H: G-protein-coupled receptor signaling through Gpr176, Gz, and RGS16 tunes time in

- the center of the circadian clock. *Endocr. J.* in press
3. Dojo K, Yamaguchi Y, Fustin JM, Doi M, Kobayashi M, and Okamura H: Carbachol Induces phase-dependent phase shifts of *Per1* transcription rhythms in cultured suprachiasmatic nucleus slices. *J. Biol. Rhythms.* in press
  4. Doi M, Murai I, Kunisue S, Setsu G, Uchio N, Tanaka R, Kobayashi S, Shimatani H, Hayashi H, Chao HW, Nakagawa Y, Takahashi Y, Hotta Y, Yasunaga J, Matsuoka M, Hastings MH, Kiyonari H, and Okamura H: *Gpr176* is a Gz-linked orphan G-protein-coupled receptor that sets the pace of circadian behaviour. *Nature Commun.* 7, 10583 (2016)  
DOI: 10.1038/ncomms10583
  5. Yamaguchi Y, Okada K, Mizuno T, Ota T, Yamada H, Doi M, Kobayashi M, Tei H, Shigeyoshi Y, and Okamura H: Real-time recording of circadian *Per1* and *Per2* expression in the suprachiasmatic nucleus of freely moving rats. *J. Biol. Rhythms.* 31, 108-111 (2016)  
DOI: 10.1177/0748730415621412
  6. Yarimizu D, Doi M, Ota T, and Okamura H: Stimulus-selective induction of the orphan nuclear receptor NGFIB underlies different influences of angiotensin II and potassium on the human adrenal gland zona glomerulosa-specific  $3\beta$ -HSD isoform gene expression in adrenocortical H295R cells. *Endocr. J.* 62, 765-776 (2015)  
DOI: 10.1507/endocrj.EJ15-0211
  7. Konosu-Fukaya S, Nakamura Y, Satoh F, Ono Y, Felizola SJ, Ise K, Maekawa T, Takeda K, Katsu K, Fujishima F, Kasajima A, Watanabe M, Arai Y, Gomez-Sanchez EP, Gomez-Sanchez CE, Doi M, Okamura H, and Sasano H:  $3\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase isoforms in human aldosterone-producing adenoma. *Mol. Cell. Endocrinol.* 408, 205-212 (2015) DOI: 10.1016/j.mce.2014.10.008
  8. Azmahani A, Nakamura Y, Felizola SJ, Ozawa Y, Ise K, Inoue T, McNamara KM, Doi M, Okamura H, Zouboulis CC, Aiba S, and Sasano H: Steroidogenic enzymes, their related transcription factors and nuclear receptors in human sebaceous glands under normal and pathological conditions. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 144, 268-279 (2014)  
DOI: 10.1016/j.jsbmb.2014.07.010
  9. Ota T, Doi M, Yamazaki F, Yarimizu D, Okada K, Murai I, Hayashi H, Kunisue S, Nakagawa Y, and Okamura H: Angiotensin II triggers expression of the adrenal gland zona glomerulosa-specific  $3\beta$ -HSD isoenzyme through de novo protein synthesis of the orphan nuclear receptors NGFIB and NURR1. *Mol. Cell. Biol.* 34, 3880-3894 (2014)  
DOI: 10.1128/MCB.00852-14
  10. Doi M, 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  $3\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase/isomerase family provide markers for subclassification of human primary aldosteronism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 99, E257-E262 (2014)  
DOI: 10.1210/jc.2013-3279
  11. Nugrahaningsih DAA, Emoto N, Vignon-Zellweger N, Purnomo E, Yagi K, Nakayama K, Doi M, 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)  
DOI: 10.1038/hr.2013.143
  12. Yamamura K, Doi M, Hayashi H, Ota T, Murai I, Hotta Y, Komatsu R, and Okamura H: Immunolocalization of murine type VI  $3\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase in the adrenal gland, testis, skin, and placenta. *Mol. Cell. Endocrinol.* 382, 131-138 (2014)  
DOI: 10.1016/j.mce.2013.09.014
  13. 土居雅夫: 生活習慣病と体内時計. *日本内科学会雑誌* 105, 1669-1674 (2016)
  14. 土居雅夫, 岡村均: 体内時計の中枢を制御するオーファンG蛋白質共役受容体. *BIO Clinica* 31, 43-47 (2016)

15. 土居雅夫, 岡村均: 体内時計の中枢を制御するオーファンGPCRの同定. 医学のあゆみ 257, 790-791 (2016)
  16. 土居雅夫: 視交叉上核ニューロンの概日振動を調節するGz共役型オーファン受容体の同定. ブレインサイエンスレビュー 2016 クバプロ pp281-297
  17. 土居雅夫, 岡村均: 生体リズムを調節するGPCR. 医学のあゆみ GPCR研究の最前線 256, 15984-15989 (2016)
  18. 鎌水大介, 土居雅夫, 岡村均: 概日リズム異常による高血圧. Medical Science Digest 18, 394-397 (2015)
  19. 土居雅夫, 岡村均: 新しいアルドステロン症の病理診断. 腎臓内科・泌尿器科 2, 404-409 (2015)
  20. 薛元瑞, 土居雅夫, 岡村均: 中枢時計とエネルギー代謝制御. 内分泌・糖尿病・代謝内科 41, 36-42 (2015)
  21. 土居雅夫, 岡村均: 時計遺伝子 Clock genes. 医学のあゆみ 249, 373 (2014)
  22. 岡村均, 土居雅夫: 体内時計とアンギオテンシン II により制御される新規アルドステロン合成酵素と高血圧. 最新医学 2014年11月 pp. 133-144
  23. 岡村均, 土居雅夫: 生体リズムと高血圧循環 Plus 14, 10-12 (2014)
- [学会発表] (計 44 件)
1. Masao Doi: A new class of Gz-linked orphan GPCR in the brain's central clock. Gordon Research Conference, Molecular Pharmacology, Lucca, Italy, March 15, 2017
  2. Masao Doi: Clock Genes and Salt-Sensitive Hypertension: A new type of aldosterone synthesizing enzyme controlled by circadian clock and angiotensin II. Hypertension Summit 2016, Kyoto, Japan, Aug 31, 2016
  3. Masao Doi and Hitoshi Okamura: Gpr176 is an SCN-specific Gz-coupled orphan GPCR that controls circadian behavior. SRBR 2016, Society for research on biological rhythms, Palm Harbor, FL, USA, May 22, 2016
  4. Masao Doi and Hitoshi Okamura: Identification of a new class of GPCR signalling that tunes the central clock. Asian Forum on Chronobiology in 2015, Sapporo, Japan, Sept 7, 2015
  5. Masao Doi and Hitoshi Okamura: Identification of a new class of GPCR signalling that tunes the central clock. Gordon Research Conference, Chronobiology, Girona, Spain, June 30, 2015
  6. Daisuke Yarimizu, Masao Doi, and Hitoshi Okamura: Stimulus-selective induction of the orphan nuclear receptor NGFIB underlies different influences of angiotensin II and potassium on the adrenal gland zona glomerulosa-specific 3 $\beta$ -HSD isoform gene expression in human adrenocortical H295R cells. The 8th International Aldosterone Forum, Yokohama, Japan, May 30, 2015
  7. Masao Doi and Hitoshi Okamura: Identification of a new class of GPCR signalling that tunes the central clock. The 16th Servier-IGIS symposia, Nice, France, April 10, 2015
  8. 土居雅夫, 岡村均: 体内時計の中枢を制御するGz共役型オーファンGPCRシグナル. 第94回日本生理学会大会, 浜松, 2017年3月30日
  9. 土居雅夫, 岡村均: オーファンGPCRを介した生体リズム中枢の制御. 第137回日本薬学会年会, 仙台, 2017年3月25日
  10. 井上飛鳥, 土居雅夫: ポストGPCRシグナル創薬全盛期世代の研究戦略. 第137回日本薬学会年会, 仙台, 2017年3月25日 (シンポジウム企画)
  11. 土居雅夫: オーファンGPCRを介した生体リズム中枢の制御. 第5回Academy of Aging and Cardiovascular-Diabetes Research, 東京, 2017年1月7日
  12. 土居雅夫, 岡村均: Does the SCN provide new space for time medicine? -GPCR signaling in the SCN- 第23回日本時間生物学会年会, 名古屋, 2016年11月12日
  13. 土居雅夫, 本間さと: 時間医薬研究の動向と成長戦略2016. 第23回日本時間生物学会年会, 名古屋, 2016年11月12日 (シンポジウム企画)
  14. 田井中元美, 土居雅夫, 井ノ上雄一, 岡村均: Circadian PER2 protein oscillations do not persist in cycloheximide-treated mouse embryonic fibroblasts in culture. 第23回日本時間生物学会年会, 名古屋, 2016年11月12日

15. Kumiko Dojo, Yoshiaki Yamaguchi, Jean-Michel Fustin, Masao Doi, Masaki Kobayashi and Hitoshi Okamura: Carbachol-induced biphasic phase-dependent phase-shift of core clock transcription rhythms in slice cultured suprachiasmatic nucleus. 第23回日本時間生物学会年会、名古屋、2016年11月12日
16. 土居雅夫: Gpr176: 体内時計の中樞を制御するGz共役型オーファンGPCR. 第13回GPCR研究会、東京、2016年5月14日
17. Iori Murai, Masao Doi, Hitoshi Okamura: Immunolocalization of Gpr176 and Vipr2 in the suprachiasmatic nucleus. 第13回GPCR研究会、東京、2016年5月14日
18. Kaoru Goto, Sumihiro Kunisue, Masao Doi, Hitoshi Okamura: Gpr176 is a Gz-linked orphan GPCR with constitutive cAMP-repressing activity. 第13回GPCR研究会、東京、2016年5月14日
19. 土居雅夫, 岡村均: 体内時計を調節するオーファンGPCRの同定 -Gz共役型GPCR- 第89回日本内分泌学会学術総会、京都、2016年4月23日
20. 鎌水大介, 土居雅夫, 岡村均: Differential regulation of the type I 3 $\beta$ -HSD gene expression by angiotensin II and potassium in human adrenocortical H295R cells. 第89回日本内分泌学会学術総会、京都、2016年4月23日
21. 土居雅夫: 生活習慣病と体内時計. 第113回日本内科学会講演会、東京、2016年4月15日
22. 土居雅夫, 岡村均: 視交叉上核ニューロンの概日振動を調節するGz共役型オーファン受容体の同定. BMB2015、神戸、2015年12月4日
23. Hiroyuki Shimatani, Masao Doi, Hitoshi Okamura: Time-dependent recruitment of circadian negative regulators PER and CRY to the target gene promoter. BMB2015、神戸、2015年12月1日
24. Genzui Setsu, Masao Doi, Hitoshi Okamura: Agonist-independent basal activity of Gz-linked orphan GPCR. BMB2015、神戸、2015年12月1日
25. 村井伊織, 土居雅夫, 岡村均: 生体中樞時計を調律する新規オーファンGPCRの同定. 第22回日本時間生物学会年会、東京、2015年11月22日
26. Masao Doi, Hitoshi Okamura: Identification of a new class of GPCR signaling that tunes the central clock. 第22回日本時間生物学会年会、東京、2015年11月21日
27. Sumihiro Kunisue, Masao Doi, Hitoshi Okamura: Identification of a new class of GPCR signaling that tunes the central clock. 第32回内分泌代謝学サマーセミナー、福岡、2015年7月10日
28. Genzui Setsu, Masao Doi, Hitoshi Okamura: Identification of Gz as a mediator of orphan GPCR constitutive activity. 第32回内分泌代謝学サマーセミナー、福岡、2015年7月10日
29. Sumihiro Kunisue, Masao Doi, Hitoshi Okamura: The orphan G-protein coupled receptor GPRS has an agonist-independent basal activity to reduce cAMP synthesis in a pertussis toxin-insensitive manner. 第38回日本神経科学大会、神戸、2015年7月29日
30. Masao Doi: Identification of a new class of GPCR signalling that tunes the central clock. The 4th International Symposium on Molecular Clock, Kyoto, Japan, March 27, 2015
31. Masao Doi: A New Class of G-protein Signaling in the Suprachiasmatic Nucleus. International Symposium on RNA and Clock 2015, Awaji, Japan, March 25, 2015
32. Takumi Ota, Masao Doi, and Hitoshi Okamura: The gene encoding the type I 3 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase is acutely induced by Angiotensin II through orphan nuclear receptor NGFIB signaling in human adrenocortical H295R cells. The 8th SKO Joint Symposium on Biology, Osaka, Japan, Jun 10, 2014
33. Yuta Atobe, Masao Doi, and Hitoshi Okamura: Mechanism of circadian transcription of clock core gene Per2. The 8th SKO Joint Symposium on Biology, Osaka, Japan, Jun 10, 2014
34. Hida Hayashi, Masao Doi, and Hitoshi Okamura: Isoform-specific monoclonal antibodies against 3 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase/isomerase family provide markers for subclassification of human primary aldosteronism. The 7th International Aldosterone Forum, Yokohama, Japan, May 31, 2014

35. Takumi Ota, Masao Doi, and Hitoshi Okamura: Angiotensin II triggers transcription of the adrenal gland zona glomerulosa-specific 3 $\beta$ -HSD isoenzyme through de novo synthetic NGFIB pathway. The 7th International Aldosterone Forum, Yokohama, Japan, May 31, 2014
36. Daisuke Yarimizu, Masao Doi, Takumi Ota, and Hitoshi Okamura: Stimulus-selective induction of the orphan nuclear receptor NGFIB underlies different influences of angiotensin II and potassium on the human adrenal zona glomerulosa 3 $\beta$ -HSD isoform in H295R cells. 第37回日本分子生物学会、横浜、2014年11月25日
37. Daisuke Yarimizu, Masao Doi, Takumi Ota, Yuuki Nakagawa, and Hitoshi Okamura: Angiotensin II-regulatable cell-autonomous circadian oscillators in adrenocortical zona glomerulosa cells. 第21回日本時間生物学会年会、福岡、2014年11月8日
38. 明石真、土居雅夫: 時間生物学の次世代を切り拓く新技術: 植物からヒトまで. 第21回日本時間生物学会年会、福岡、2014年11月8日 (シンポジウム企画)
39. 本間さと、土居雅夫: 時計遺伝子のその先にあるもの: 視交叉上核神経ネットワークがつくる哺乳類の時計機構. Neuroscience 2014 (シンポジウム企画)
40. Sumihiro Kunisue, Masao Doi, and Hitoshi Okamura: Agonist-independent basal activity of G-protein coupled receptor GPR54 leads to reduced intracellular cAMP levels. Neuroscience 2014 - 第37回日本神経科学大会、横浜、2014年9月11日
41. 土居雅夫、中村保宏、佐藤文俊、笹野公伸、岡村均: 原発性アルドステロン症の病態鑑別を可能にするヒト3 $\beta$ -HSD酵素サブタイプ選択的モノクローナル抗体の樹立. 第32回内分泌代謝学サマーセミナー、河口湖、2014年7月11日
42. 鎌水大介、土居雅夫、太田拓巳、岡村均: 核内オーファン受容体NGFIBの新規合成を介したAngiotensinIIによる副腎球状層特異的3 $\beta$ -HSDアイソザイムの発現誘導メカニズム. 第32回内分泌代謝学サマーセミナー、河口湖、2014年7月11日
43. 土居雅夫: 生体リズム異常に伴う高血圧発症メカニズム - 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-. 第9回神戸生活習慣病研究会、神戸、2014年7月26日
44. 土居雅夫、岡村均: 生体リズム異常に伴う高血圧発症メカニズム- 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-. 第87回日本内分泌学会学術総会、福岡、2014年4月26日
- [図書] (計3件)
1. 土居雅夫、岡村均: 生体リズムと現代病- 時計遺伝子を活用して治療する. くすりをつくる研究者の仕事 (京都大学大学院薬学研究科編) 化学同人 pp.185-195 (2017)
  2. 岡村均、土居雅夫: 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 pp.7-9 (2017) 改訂版
  3. 土居雅夫: 哺乳類の生物時計. 光と生命の事典 (日本光生物協会編) 朝倉書店 pp.198-199 (2016)
- [産業財産権]
- 出願状況 (計1件)
- 名称: 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  
 発明者: 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  
 権利者: 国立大学法人京都大学  
 種類: 特許  
 番号: 特許願 2014-539773  
 出願年月日: 平成 27 年 3 月 27 日  
 国内外の別: 国内
- [その他] ホームページ等  
<http://www.pharm.kyoto-u.ac.jp/system-biology/doimasao/>
6. 研究組織
- (1) 研究代表者  
土居雅夫 (DOI, Masao)  
 京都大学・大学院薬学研究科・准教授  
 研究者番号: 20432578
- (2) 連携研究者  
岡村均 (OKAMURA, Hitoshi)  
 京都大学・大学院薬学研究科・教授  
 研究者番号: 60158813
- Fustin Jean-Michel  
 京都大学・大学院薬学研究科・特定講師  
 研究者番号: 50711818
- 小林 拓也 (KOBAYASHI, Takuya)  
 京都大学・医学部・准教授  
 研究者番号: 20311730