

令和 4 年 4 月 29 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2017～2021

課題番号：17H01524

研究課題名(和文) オーフアンG蛋白質共役受容体を標的とした生体リズム中枢調節薬の創成

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 through orphan G protein-coupled receptors

研究代表者

土居 雅夫 (Doi, Masao)

京都大学・薬学研究科・教授

研究者番号：20432578

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 31,600,000円

研究成果の概要(和文)：生活習慣病是正を目指した生体リズム調整薬の開発に向け、私共は、体内時計遺伝子の発現制御を担うゲノム上のノンコーディング領域のDNA配列が個体の活動リズムの維持に不可欠であることを示すと共に(Nat Commun 2019)、体内時計中枢において周期長を調節するオーファン受容体Gpr176のN型糖鎖修飾の発見(Sci Rep 2020)、光依存的位相調節を担うGpr19の発見(Sci Rep 2021)、体温リズムを調節するCalcrの同定(Genes Dev 2018)、眼局所での酵素活性リズムを再活性化による方法によるドライアイ症軽減法の発見(Nat Aging 2022)を行う事ができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

体内時計の異常は、現代社会に見られる多くの生活習慣病の根底に潜む共通の病因となることがこれまで示されてきたが、体内時計を是正すると病気が治せるのかという逆方向の問が重要な医療課題として残されている。このような中、私共は、本研究の結果、眼局所での酵素活性リズムすなわち局所生体時計を正常化する方法により、これまで有効な治療法がなかった加齢性ドライアイを治療できることを見出したほか、体内時計の中枢を狙った中枢リズム調整薬の標的候補として創薬可能性の高いG蛋白質共役受容体Gpr176, Gpr19, Calcrを見出した。体内時計を活用した病気の治療・臨床応用に向け重要な基礎を構築できたといえる。

研究成果の概要(英文)：Toward the development of biological rhythm regulators aimed at correcting lifestyle-related diseases, we found that a specific genome DNA sequence located in the non-coding region, which controls the expression of core clock gene, is essential for the maintenance of body's 24-h activity rhythm (Doi et al., Nat Commun 2019); showed that N-linked glycosylation occurs on the orphan G-protein-coupled receptor Gpr176, which is a period regulator of the master clock in the brain (Wang et al., Sci Rep 2020); revealed Gpr19 as an orphan receptor required for proper phase-entrainment of the clock by light (Yamaguchi et al., Sci Rep 2021); identified the G-protein-coupled receptor Calcr as a component required for keeping proper circadian rhythm in body temperature (Goda & Doi et al., Genes Dev 2018); and discovered an approach that restores local circadian enzymatic activity rhythm in the eyes to alleviate age-associated evaporative dry eye disease (Sasaki et al., Nat Aging 2022).

研究分野：時間生物学

キーワード：体内時計 G蛋白質共役受容体

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

毎日の規則正しい生活は健康を維持するための基盤である。ところが、効率重視の昼夜交代労働や夜型生活の蔓延によって現代人の24時間のライフスタイルは劇的に変容し、リズム変調に伴う疾病が「現代の病」として顕在化した。体内時計の異常という点、これまでは睡眠障害やそれに伴う精神疾患との関連が主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深く関与することがわかってきた。このような背景の中、私共は、不眠症や生活習慣病の是正を目指した生体リズム調整薬の開発に向けた研究を開始した。

### 2. 研究の目的

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という目的にはこの脳内のSCNニューロンに存在する分子時計をいかにうまく操るかが非常に重要な鍵を握る。本研究では、生体リズム調整薬の開発促進のために必要な知的基盤を構築することを目標に、体内時計遺伝子の発現制御を担うゲノム上のノンコーディング領域に存在するシス制御エレメントの個体活動リズムにおける役割の解明に挑むと共に、2016年までに私共が見出していた脳内中枢時計SCNに発現する創薬可能性の高い受容体分子Gpr176, Gpr19, Calcr (Doi et al., Nat Commun 2016) に着目した機能検定およびその制御機構の解明、さらには、SCNに支配される末梢臓器のリズム機能の再活性化法に基づく新たな疾患治療戦略の開発を目指した。

### 3. 研究の方法

体内時計の細胞内振動機構の中核となる時計蛋白質PER2の発現変動を簡便に培養細胞レベルでとらえる方法を本研究のために樹立し (Tainaka et al, Chronobiol. Int. 2018)、さらには、赤外線サーモグラフィとAI技術を組み合わせた個体レベルにおける自動体温リズム追跡法を独自開発し (Shimatani et al., Plos One 2021)、これらを用いて、脳内サーカディアンリズム中枢であるSCNに発現するG蛋白質共役受容体を標的とした探索研究 (米国シンシナティ小児病院 Hamada 准教授との国際共同研究; Goto et al., Endocr J 2017; Nakagawa et al., Int J Mol Sci. 2020) ならびに時計遺伝子プロモーター領域の点変異マウスを用いた体内時計制御研究 (新潟大学脳研究所崎村教授との共同研究かつ米国フロリダ州立大学 Lee 教授との国際共同研究) を実施した。なお、遺伝子改変動物を用いる実験は所属機関である京都大学において組換えDNA実験計画書を提出し承認を得て行うとともに、動物実験においても本学で策定された動物実験倫理規定に従ったプロトコルのもと倫理委員会による承認を得て行った。

### 4. 研究成果

#### 1) 中枢時計を制御するオーファン受容体Gpr176のN型糖鎖修飾の同定

10万人規模のゲノムワイド相関解析の中でN型糖鎖修飾酵素ALG10Bの一塩基多型がヒトの朝型/夜型クロノタイプと有意な相関があることが報告され (Nat Commun 7:10448, 2016)、N型糖鎖修飾の役割が注目される中、今回、私共はSCNに発現するオーファン受容体Gpr176がN型糖鎖修飾を受けることを見出した (図1; Wang et al., Sci Rep 2020)。より具体的には、Gpr176にはN末端領域に進化的に保存されるN型糖鎖修飾モチーフがあり、SCNに発現するGpr176が実際に同修飾を受けることをN型糖鎖消化酵素により同定した。次いで、ヒト培養細胞

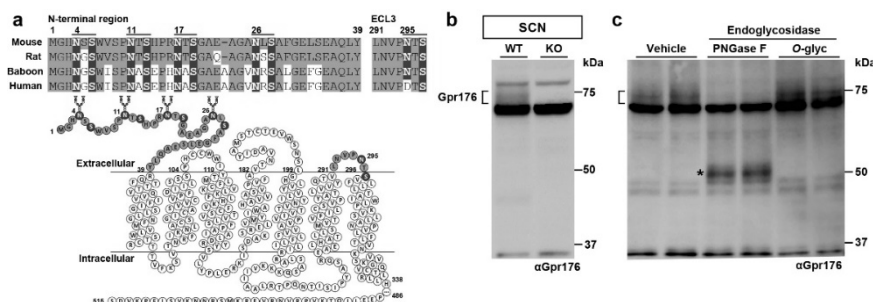


図1 マウス視床下部SCNにおいてGpr176はN型糖鎖修飾を受ける. a) マウス、ラット、ヒヒ、ヒトのGpr176のN末端領域のアミノ酸配列とGpr176のスネークプロット. N型糖鎖修飾モチーフ (N-X-S/T, X≠P). b) 野生型およびGpr176欠損マウスSCNに対するGpr176ウェスタンブロット. c) 脱糖鎖酵素PNGase FまたはO-glycosidase (O-glyc) にて処置したサンプルのウェスタンブロット. PNGase F処理により見かけの分子量が小さくなったGpr176 (\*) が現れる.

を用いた異所発現系において同修飾が Gpr176 の細胞内の効率的なタンパク質発現に必須であり、同修飾を欠くと細胞膜への移行ができず小胞体プロテアソーム系により分解されることを見出した。Gpr176 はリガンド/アゴニスト非依存的に cAMP 合成を低下させる基礎活性をもつが (Doi et al., Nat Commun 2016)、糖鎖修飾の欠失はこの受容体固有の基礎活性には影響を与えないものの、結果として生じるタンパク質発現量の減少に伴い細胞内 cAMP 抑制活性の有意な減少が認められた。同様の結果はヒトの GPR176 にもみられ、N 型糖鎖修飾部位の非同義 SNP はヒトの GPR176 の細胞内タンパク質発現量と cAMP 抑制活性の低下をもたらした。つまり、N 型糖鎖は機能的な GPR176 のタンパク質発現に必須の翻訳後修飾であることがわかった。

リガンド未定のオーファン受容体の糖鎖修飾はこれまで殆ど解析が進んでおらず、今回の Gpr176 の例によって初めて、オーファン受容体の基礎活性が翻訳後修飾によって巧妙に制御される可能性を示すことができたといえる (Wang et al., Sci Rep 2020)。Gpr176 は、今回の朝型相関 SNP に関連する N 型糖鎖修飾のみならず、同様に朝型遺伝子として報告されている G タンパク質制御因子 RGS16 やニューロペプチド VIP が介するシグナル伝達系とも深く関与することを私共はこれまでも報告してきた。ALG10B、RGS16、VIP に共通して関連する Gpr176 シグナルは、ヒトのクロノタイプの調節に向け、今後極めて有効なドラッグターゲットになる可能性があると考えられる。

## 2) 体温リズム制御メカニズム：脳内カルシトニン受容体(Calcr)の関与の発見

昼寝というマウスは夜行性なので語弊があるが、一般に、一日の中の活動期の途中で体温が低下して休息する時間帯がヒトを含めて多くの生物種に認められる (Cell, 169, 203, 2017; Science, 359, 1232, 2018)。しかしながら、この特定の時間帯の休息を制御する機構はこれまで全く解明されていなかった。このような中、私共は、体内時計の最高位中枢である視交叉上核 (SCN) に強く発現する G 蛋白質共役型受容体であるカルシトニン受容体 (Calcr) が昼寝の時刻の体温制御を担うことを明らかにした (Goda\* & Doi\* et al, Genes Dev, 2018, \*同等筆頭著者)。活動期中期の昼寝の時刻の体温を制御する特異な出力を担う神経パスウェイが存在することを世界で初めて示した成果であるといえる (図 2)。

まず私共は、Calcr が SCN ニューロンに強く発現する G 蛋白質共役型受容体であることを見出

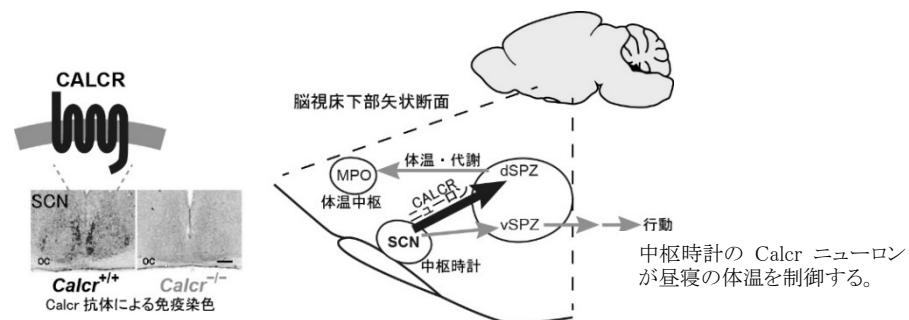


図 2 体内時計中枢 SCN における Calcr ニューロンの役割のモデル

した (Doi et al, Nature Commun, 2016) (図 2 左下)。しかしその時点で本受容体の脳における生理的役割は全く明らかにされていなかった。そこで、私共は、Calcr の活動及び体温制御における役割を明らかにすることを目的に、Calcr ノックアウトマウスと野生型マウスの腹腔に温度センサーを埋め込み、そのマウスの行動量を赤外線センサーで測定することによって、体温と行動量の同時測定を数日間に亘り行った (図 3)。その結果、非常に興味深いことに、行動量においては野生型と変異型で差は見られなかったが、体温においては、野生型でみられる活動期中期の体温の低下が変異型では見られなくなることが分かった。つまり、昼寝の時刻の体温制御という特異的な出力を担うパスウェイに脳内中枢時計の Calcr ニューロンが関わることを明らかにすることができた (Goda\* & Doi\* et al, Genes Dev, 2018, \*同等筆頭著者)。

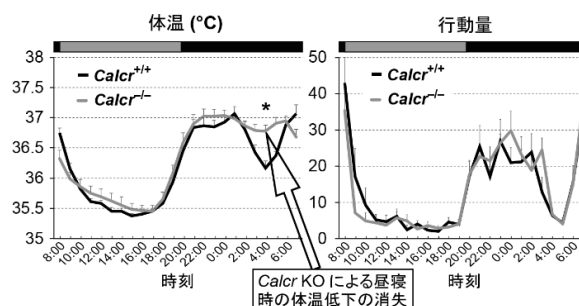


図 3 Calcr ノックアウトによる活動期中期の体温の変化。  
\* $P < 0.05$ , Calcr<sup>+/+</sup>と Calcr<sup>-/-</sup>の比較。

### 3) 光位相調節に関わるオーファン受容体 Gpr19 の発見

私共は、体内時計の中枢を標的とした G 蛋白質共役受容体シグナルに基づく中枢リズム調整薬の開発において、体内時計の光依存的な位相調節を担う新たな分子 Gpr19 を同定することにも成功した (Yamaguchi et al., Sci Rep 2021)。Gpr19 は SCN の中でも背側域に多く発現し、この領域の光依存的な遺伝子発現応答を司る新しいタイプの受容体であることが分かった (図 4)。位相調節薬の分子標的候補になる可能性がある。

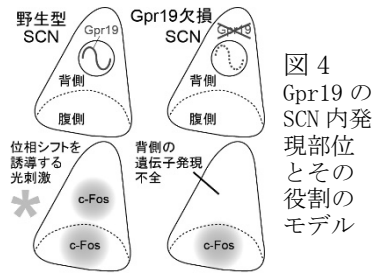


図 4 Gpr19 の SCN 内発現部位とその役割のモデル

### 4) 体温の日内リズム形成の基本メカニズム: シスエレメントの不可欠性の証明

単細胞から多細胞まで人類を含む地球上のほぼすべての生物において、約 24 時間周期の自律的なリズムを生み出す概日時計機構が存在する。このリズムは、時計遺伝子のプロモーター上のシスエレメントが仲介する転写レベルのフィードバックループによって成立すると考えられている (2017 年ノーベル生理学・医学賞)。しかしながら、このモデルの論理的根拠は時計遺伝子の蛋白質コーディング領域を欠落させた遺伝学的見地に基づいており、実際にノンコーディング領域のシスエレメントを介したフィードバックループが生体のリズム形成に不可欠であるかどうかは未解明であった。シアノバクテリアにおいては転写を阻害しても時計蛋白質のリン酸化が概日変動を示す (Science, 307, 251, 2005)。またヒトにおいても脱核し転写が行われない細胞である赤血球が酸化還元反応において概日リズムを示すことが報告され、従来のモデルに合わない分子時計機構の存在が議論され始めている (Nature, 469, 498, 2011; Nature, 485, 459, 2012; Nature, 532, 375, 2016)。このような中、私共の研究により、時計遺伝子のシス制御エレメントが動物個体の概日リズムの維持に必須であることを示すことができた (Doi et al., Nature Commun, 2019)。具体的には、体内時計の振動形成の中核機能を担う *Period2* (*Per2*) 遺伝子の 5' 上流プロモーター領域に存在するシスエレメントに点変異を導入したマウスを作成し、当該エレメントがマウス成体において正常な行動や基礎体温の維持に必要な不可欠であることを証明した (図 5)。

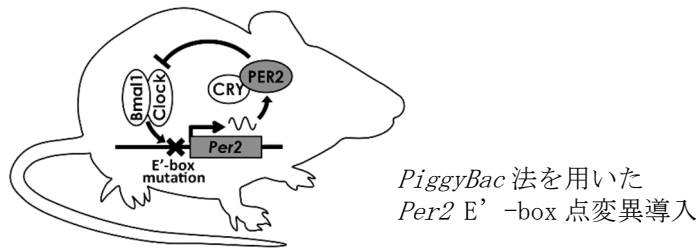


図 5 時計遺伝子シスエレメント変異マウスの開発

まず生体内におけるシスエレメントを介したフィードバックモデルを検証するため、*PiggyBac* トランスポゾン法を用いて、*Per2* 遺伝子の 5' 上流プロモーター領域に存在するシスエレメント E' -box のみに変異を入れたマウス (*Per2* E' <sup>m/m</sup>) を作出した (図 5)。次に、野生型マウスと変異マウスの肺の線維芽細胞を培養し、デキサメサゾン投与による細胞時計のリセットを行った後、4 時間ごとに 80 時間にわたって細胞を回収し、PER2 の発現変化をまずウェスタンブロットによって追跡した (図 6) (Tainaka et al, Chronobiol. Int. 2018)。野生型では予想通り 4 周期にわたって PER2 の蛋白質発現量およびリン酸化量 (電気泳動における易動度) に明瞭な概日リズムが認められた。ところが、これとは対照的に、*Per2* E' <sup>m/m</sup> 細胞ではデキサメサゾン刺激後の一過性の発現サージは認められるものの、その後の PER2 の発現には正常なサーカディアンリズムが認められなかった (図 6)。重要なことに、発現量のみならず易動度の変化も認められないことから、*Per2* E' -box を失うと翻訳後のリン酸化リズムも維持できなくなることが証明された。

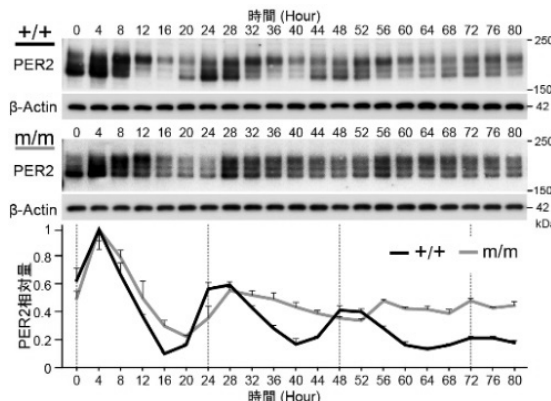


図 6 *Per2* E' <sup>+/+</sup> と *Per2* E' <sup>m/m</sup> のマウス肺線維芽細胞における PER2 蛋白質発現プロファイル

シス制御エレメントなどのノンコーディング領域にある DNA 配列の重要性は、これまで進化発生生物学的な見地から、細胞の運命決定や形態形成、個体発生、系統発生を対象とした研究において詳細に解明されてきた。しかし、蛋白質をコードしない DNA 配列が発生の段階を過ぎた成体において日常の動的な生理制御にどの程度の寄与を有するのかについてはこれまで確たる証拠に欠けていた。この課題に対し、本研究では独自に開発した点変異マウスを用いることにより、時計遺伝子の 5' 上流シスエレメントを介したダイナミックな制御がマウス成体において活動と体温の日内リズムを生み出すことを実験的に初めて示した。従来の進化発生生物学的な枠組みを超えたノンコーディング領域の生理的重要性を裏付ける重要な知見を提供することができたといえる。最近の大規模臨床試験によるゲノムワイド関連解析において、朝型・夜型に相関する一塩基多型 (SNP) が見出され、その多くがヒトのゲノム上のノンコーディング領域に位置することが示されている。私共の今回の解析結果は、体内時計をコントロールするノンコーディング配列の役割を理解する上で最初の重要な一歩になるかもしれない。

#### 5) 眼局所での酵素活性リズムを再活性化による方法によるドライアイ症軽減法の発見

加齢に伴って起こる体内時計の機能低下は、不眠症のみならず加齢で起こる多くの疾患にひそむ共通の病因の一つであることが認識されるようになってきた。しかし、このような臨床的知見にもかかわらず老化で衰えた体内時計を是正すると病気が治せるのかという逆向きの問いが重要な課題として残されている。このような中、私共は、体内時計調整に向けた基礎研究を進め、眼局所での酵素活性リズムすなわち局所生体時計を再正常化する方法により、これまで有効な治療法がなかった加齢性ドライアイ症を治療できることを見出した (Sasaki et al., Nat Aging, 2022; Today UK News 2022/3/11; 読売新聞 2022/2/16; 朝日新聞 2022/4/25)。

マイボーム腺は、眼の瞼にある生体最大の皮脂腺で、涙液の最表層を形成する脂質マイバムを産生する (図 7)。本研究では、まず、ヒトおよびマウスにおいて、マイボーム腺の組織形態が加齢によって萎縮や脱落を示すこと、さらには、ステロイドホルモンを局所で産生するイントラクライン機構がマイボーム腺に内在し、その活性が加齢により弱まることをマウスを用いた実験で明らかにした。3β-水酸化ステロイド脱水素酵素 (3β-hydroxysteroid dehydrogenase : 以下 3β-HSD) は、テストステロンをはじめとする全ての生理活性を有するステロイドホルモンの生合成に必須の酵素である。私共は、精巣や卵巣に発現する古典的サブタイプとは異なる Type VI 3β-HSD (遺伝子名 Hsd3b6) がマイボーム腺のステロイド合成を担う鍵酵素であることを明らかにした。遺伝学的に眼局所で本酵素を欠損させると、マイボーム腺のイントラクライン活性が消失し、組織増生に必要な遺伝子群の発現低下とともにマイボーム腺の萎縮とドライアイが発症した。つまり、この酵素の活性をうまく取り戻すことがドライアイ治療につながると思われた。

私共は、さらに、マイボーム腺の 3β-HSD 活性には昼夜の顕著なリズムがあること、そして、そのリズムや加齢による活性低下の原因が、酵素自身の発現量の変化ではなく、酵素が触媒反応に用いる NAD<sup>+</sup> の細胞内濃度変化に依存することを突きとめ、それをもとに、NAD<sup>+</sup> のマイボーム腺内濃度を効率よく上げる方法を考案することによって、ドライアイ症の治療が可能になることを最終的に示した。具体的には、NAD<sup>+</sup> の生体内前駆物質であるニコチンアミドモノヌクレオチド (NMN) を用いて、3β-HSD の酵素活性ピーク時刻をねらった眼局所への点眼投与を行うという方法をとることにより、マイボーム腺のイントラクライン機構が効率よく再活性化され、腺細胞の増生とともにドライアイが緩和されることを見出した (図 7)。

今回の NAD<sup>+</sup> 前駆体を用いた眼瞼イントラクライン機構の再活性化法は、現状において治療満足度の低い蒸発亢進型ドライアイに対し、明確な機序に基づく新たな治療アプローチの提案につながる可能性がある (図 7) (Nat Aging, News & Views 2:97-99, 2022)。

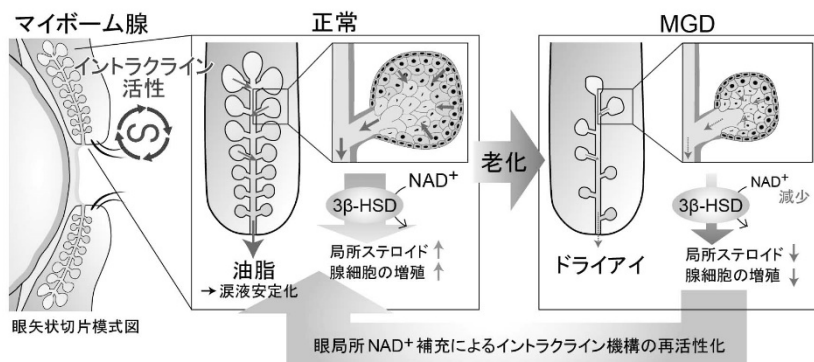


図 7 NAD<sup>+</sup>による眼瞼イントラクライン機構を介した加齢性 MGD 軽減法

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計31件（うち査読付論文 19件／うち国際共著 4件／うちオープンアクセス 9件）

1. 著者名 Sasaki L, Hamada Y, Daisuke Yarimizu D, Suzuki T, Nakamura H, Shimada A, Nguyen Pham KT, Shao X, Yamamura K, Inatomi T, Morinaga H, Nishimura EK, Kudo F, Manabe I, Haraguchi S, Sugiura Y, Suematsu M, Kinoshita S, Machida M, Nakajima T, Hiroshi Kiyonari H, Okamura H, Yamaguchi Y, Miyake T, Doi M	4. 巻 2
2. 論文標題 Intracrine activity involving NAD-dependent circadian steroidogenic activity governs age-associated meibomian gland dysfunction.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nature Aging	6. 最初と最後の頁 105-114
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s43587-021-00167-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yamaguchi Y, Murai I, Goto K, Doi S, Zhou H, Setsu G, Shimatani H, Okamura H, Miyake T, Doi M	4. 巻 11
2. 論文標題 Gpr19 is a circadian clock-controlled orphan GPCR with a role in modulating free-running period and light resetting capacity of the circadian clock.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 22406
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-01764-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Shimatani H, Inoue Y, Maekawa Y, Miyake T, Yamaguchi Y, Doi M	4. 巻 16
2. 論文標題 Thermographic imaging of mouse across circadian time reveals body surface temperature elevation associated with non-locomotor body movements	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0252447
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0252447	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 三宅崇仁、土居雅夫	4. 巻 74
2. 論文標題 体温の日内リズム制御における概日時計機構の役割 Roles of the circadian clock mechanism in the regulation of daily rhythms of body temperature	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 BRAIN and NERVE	6. 最初と最後の頁 159-166
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11477/mf.1416202001.	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 濱田悠貴、山口賀章、土居雅夫	4. 巻 59
2. 論文標題 老化と体内時計：加齢による脳内中枢時計の機能低下を中心に	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Geriatric Medicine (老年医学)	6. 最初と最後の頁 683-687
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 土居雅夫	4. 巻 47
2. 論文標題 時間生物学と医療の融合 - 現状と将来 -	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Medical Science Digest	6. 最初と最後の頁 6-8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Matsuo Masahiro, Seo Kazuyuki, Mizuguchi Naoki, Yamazaki Fumiyoshi, Urabe Shoichi, Yamada Naoto, Doi Masao, Tominaga Keiko, Okamura Hitoshi	4. 巻 461
2. 論文標題 Role of 2/3 in Cellular Synchronization of the Suprachiasmatic Nucleus Under Constant Light Conditions	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neuroscience	6. 最初と最後の頁 1~10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuroscience.2021.02.016	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Lin Heng, Huang Yen-Sung, Fustin Jean-Michel, Doi Masao, Chen Huatao, Lai Hui-Huang, Lin Shu-Hui, Lee Yen-Lurk, King Pei-Chih, Hou Hsien-San, Chen Hao-Wen, Young Pei-Yun, Chao Hsu-Wen	4. 巻 12
2. 論文標題 Hyperpolyploidization of hepatocyte initiates preneoplastic lesion formation in the liver	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 645
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-020-20572-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Nakagawa Shumpei、Nguyen Pham Khanh Tien、Shao Xinyan、Doi Masao	4. 巻 21
2. 論文標題 Time-Restricted G-Protein Signaling Pathways via GPR176, Gz, and RGS16 Set the Pace of the Master Circadian Clock in the Suprachiasmatic Nucleus	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 5055 ~ 5055
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21145055	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nguyen Pham Khanh Tien、土居雅夫	4. 巻 92
2. 論文標題 時計遺伝子の転写のシス制御エレメントに点変異を入れると体内時計はどうなるのか	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 生化学	6. 最初と最後の頁 735 ~ 739
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 三宅 崇仁、土居 雅夫	4. 巻 NA
2. 論文標題 変温動物の日内体温制御	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 新学術領域研究 温度生物学ハンドブック	6. 最初と最後の頁 NA
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 嶋谷 寛之、土居 雅夫	4. 巻 NA
2. 論文標題 体内時計の中枢を調節するG蛋白質共役型受容体	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 膜タンパク質工学ハンドブック エヌ・ティー・エス出版	6. 最初と最後の頁 344 ~ 348
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -



1. 著者名 Wang Tianyu, Nakagawa Shumpei, Miyake Takahito, Setsu Genzui, Kunisue Sumihiro, Goto Kaoru, Hirasawa Akira, Okamura Hitoshi, Yamaguchi Yoshiaki, Doi Masao	4. 巻 10
2. 論文標題 Identification and functional characterisation of N-linked glycosylation of the orphan G protein-coupled receptor Gpr176	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 4429
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-61370-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Miyake Takahito, Doi Masao	4. 巻 30
2. 論文標題 Reconstitution of Organismal Liver Clock Function Requires Light	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Trends in Endocrinology & Metabolism	6. 最初と最後の頁 569 ~ 571
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tem.2019.07.017	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Doi Masao, Shimatani Hiroyuki, Atobe Yuta, Murai Iori, Hayashi Hida, Takahashi Yukari, Fustin Jean-Michel, Yamaguchi Yoshiaki, Kiyonari Hiroshi, Koike Nobuya, Yagita Kazuhiro, Lee Choogon, Abe Manabu, Sakimura Kenji, Okamura Hitoshi	4. 巻 10
2. 論文標題 Non-coding cis-element of Period2 is essential for maintaining organismal circadian behaviour and body temperature rhythmicity	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 2563
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-019-10532-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 前川 洋太、土居 雅夫	4. 巻 48
2. 論文標題 昼寝の時刻の体温を制御する脳内中枢時計の分子機構	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 内分泌・糖尿病・代謝内科	6. 最初と最後の頁 415 ~ 419
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Fustin Jean-Michel, Kojima Rika, Itoh Kakeru, Chang Hsin-Yi, Ye Shiqi, Zhuang Bowen, Oji Asami, Gibo Shingo, Narasimamurthy Rajesh, Virshup David, Kurosawa Gen, Doi Masao, Manabe Ichiro, Ishihama Yasushi, Ikawa Masahito, Okamura Hitoshi	4. 巻 115
2. 論文標題 Two Ck1 transcripts regulated by m6A methylation code for two antagonistic kinases in the control of the circadian clock	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 5980 ~ 5985
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.1721371115	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Shima Yuichi, Miyabayashi Kanako, Sato Tetsuya, Suyama Mikita, Ohkawa Yasuyuki, Doi Masao, Okamura Hitoshi, Suzuki Kentaro	4. 巻 145
2. 論文標題 Fetal Leydig cells dedifferentiate and serve as adult Leydig stem cells	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Development	6. 最初と最後の頁 169136 ~ 169136
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1242/dev.169136	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 中川 峻平, 土居雅夫	4. 巻 267
2. 論文標題 体内時計の中核を調節するG蛋白質共役型受容体シグナル	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 医学のあゆみ	6. 最初と最後の頁 429 ~ 433
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 土居雅夫	4. 巻 267
2. 論文標題 特集企画 生体リズムを基盤とした時間医薬科学の展開	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 医学のあゆみ	6. 最初と最後の頁 427
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Goda T, Doi M, Umezaki Y, Murai I, Shimatani H, Chu ML, Nguyen VH, Okamura H, and Hamada FN	4. 巻 32
2. 論文標題 Calcitonin receptors are ancient modulators for rhythms of preferential temperature in insects and body temperature in mammals.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Genes & Development	6. 最初と最後の頁 140-155
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1101/gad.307884.117.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Sengiku A, Ueda M, Kono J, Sano T, Nishikawa N, Kunisue S, Tsujihana K, Liou L, Kanematsu A, Shimba S, Doi M, Okamura H, Ogawa O, and Negoro H	4. 巻 8
2. 論文標題 Circadian coordination of ATP release in the urothelium via connexin43 hemichannels	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 1996
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-20379-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ito K, Yasuda M, Maeda Y, Fustin JM, Yamaguchi Y, Kono Y, Negoro H, Kanematsu A, Ogawa O, Doi M, and Okamura H	4. 巻 39
2. 論文標題 Circadian rhythms of micturition during jet lag.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biomed Res.	6. 最初と最後の頁 57-63
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2220/biomedres.39.57.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Chen Y, Yamaguchi Y, Suzuki T, Doi M, and Okamura H	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 Effect of daily light on c-Fos expression in the suprachiasmatic nucleus under the jet lag condition.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Acta Histochem. Cytochem.	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tainaka M, Doi M, Inoue Y, Murai I, and Okamura H	4. 巻 35
2. 論文標題 Circadian PER2 protein oscillations do not persist in cycloheximide-treated mouse embryonic fibroblasts in culture.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Chronobiol. Int.	6. 最初と最後の頁 132-136
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/07420528.2017.1316731	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Chao HW, Doi M, Fustin JM, Chen H, Murase K, Maeda Y, Hayashi H, Tanaka R, Sugawa M, Mizukuchi N, Yamaguchi Y, Yasunaga J, Matsuoka M, Sakai M, Matsumoto M, Hamada S, and Okamura H	4. 巻 8
2. 論文標題 Circadian clock regulates hepatic polyploidy by modulating Mkp1-Erk1/2 signaling pathway.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 2238
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-017-02207-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Goto K, Doi M, Wang T, Kunisue S, Murai I, and Okamura H	4. 巻 29
2. 論文標題 G-protein-coupled receptor signaling through Gpr176, Gz, and RGS16 tunes time in the center of the circadian clock.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Endocr. J.	6. 最初と最後の頁 571-579
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1507/endocrj.EJ17-0130	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takei D, Nishi M, Fukada S, Doi M, Okamura H, Uezumi A, Yoshida M, Miyazato M, Ichimura A and Takeshima H	4. 巻 38
2. 論文標題 Gm7325 is MyoD-dependently expressed in activated muscle satellite cells.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Biomed Res.	6. 最初と最後の頁 215-219
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2220/biomedres.38.215	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Dojo K, Yamaguchi Y, Fustin JM, Doi M, Kobayashi M, and Okamura H	4. 巻 32
2. 論文標題 Carbachol induces phase-dependent phase shifts of Per1 transcription rhythms in cultured suprachiasmatic nucleus slices.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J. Biol. Rhythms.	6. 最初と最後の頁 101-108
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/0748730417691205	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 土居 雅夫	4. 巻 73
2. 論文標題 「昼寝」の体温リズムを調整する遺伝子を発見	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 化学	6. 最初と最後の頁 73
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 國末 純宏, 土居 雅夫	4. 巻 89
2. 論文標題 体内時計の中枢を調節するGz共役型オーファンG蛋白質共役受容体	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 生化学	6. 最初と最後の頁 752-755
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14952/SEIKAGAKU.2017.890752	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計59件 (うち招待講演 22件 / うち国際学会 18件)

1. 発表者名 Masao Doi
2. 発表標題 Circadian clock: disease etiology and drug target exploration
3. 学会等名 The 5th Asian Forum on Chronobiology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Xinyan Shao, Takahito Miyake, and Masao Doi
2. 発表標題 Necessity of de novo protein translation for continuous PER2 oscillation
3. 学会等名 The 5th Asian Forum on Chronobiology (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Masao Doi
2. 発表標題 Time as medicine and disease etiology
3. 学会等名 The CFBT Summer Showcase, Manchester, UK (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 瀧田悠貴、佐々木玲奈、鏝水大介、土居雅夫
2. 発表標題 組織局所ステロイド合成による加齢性マイボーム腺機能障害の時間薬物治療的アプローチ
3. 学会等名 第142回日本薬学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 土居雅夫
2. 発表標題 新奇のイントラクライン機構を介した加齢性眼疾患・ドライアイ症治療法の開発 NAD+要求性ステロイド合成のサーカディアンリズムが鍵
3. 学会等名 第10回 AAA (Academy of Aging and Cardiovascular-Diabetes Research) (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 三宅崇仁、井ノ上雄一、土居雅夫
2. 発表標題 微小な温度変化がもたらすmRNA翻訳速度調節と概日時計制御
3. 学会等名 Biothermology Workshop - 2021's Annual Workshop (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山口賀草、土居雅夫
2. 発表標題 脳内中枢時計の時刻調節に関する新規オーファン受容体Gpr19
3. 学会等名 生理学研究所研究会 運動器/代謝系連関による生体機能制御とその変容の仕組み
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 土居雅夫
2. 発表標題 生体リズムを基盤とした時間医薬科学の展開
3. 学会等名 日本薬学会東海支部主催特別講演会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 三宅崇仁、井ノ上雄一、土居雅夫
2. 発表標題 翻訳速度制御を介した体内時計のパラメトリック制御
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 三宅崇仁、井ノ上雄一、土居雅夫
2. 発表標題 生理的体温変化による体内時計のパラメトリック制御
3. 学会等名 第59回日本生物物理学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 三宅崇仁、嶋谷寛之、土居雅夫
2. 発表標題 Thermographic imaging of mouse across circadian time reveals body surface temperature elevation associated with non-locomotor body movements
3. 学会等名 第28回日本時間生物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 グエン ファム カン ティエン、三宅崇仁、土居雅夫
2. 発表標題 A robust and sustained circadian rhythm of Per2::Luc expression in the mouse meibomian gland acinar cells
3. 学会等名 第28回日本時間生物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 土居雅夫
2. 発表標題 高血圧症の病理・薬理における時間生物学視点
3. 学会等名 Premium Hypertension Conference (招待講演)
4. 発表年 2021年



1. 発表者名 Masao Doi
2. 発表標題 The E'-box of Per2 is essential for daily maintenance of organismal behavior and physiology.
3. 学会等名 SRBR 2020, Society for research on biological rhythms (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Masao Doi
2. 発表標題 Research for drug discovery aimed at circadian rhythm regulation by time-restricted gating of G-protein signaling
3. 学会等名 第85回日本循環器学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 土居雅夫
2. 発表標題 時計遺伝子のシス制御エレメントが個体の活動や生理リズムの維持に与える影響の範囲・限界
3. 学会等名 第43回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Xinyan Shao, Takahito Miyake, and Masao Doi
2. 発表標題 Circadian PER2 protein oscillations do not persist when de novo translation is inhibited in cultured mouse embryonic fibroblasts
3. 学会等名 第43回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 井ノ上 雄一、三宅 崇仁、土居 雅夫
2. 発表標題 体内時計の温度同調機構：生理的な範囲の温度変化が培養マウス繊維芽細胞の分子時計に与える影響について
3. 学会等名 第43回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 土居雅夫
2. 発表標題 加齢性睡眠障害/早朝覚醒の鍵を握る生体リズム機構
3. 学会等名 AMED老化メカニズムの解明・制御プロジェクト「老化研究産学連携シンポジウム」
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山口賀章、岡村 均、土居雅夫
2. 発表標題 体内時計の時差への適応・光同調を担う視交叉上核Gタンパク質共役型受容体
3. 学会等名 第27回日本時間生物学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中川峻平、土居雅夫
2. 発表標題 Role of N-glycosylation of GPR176: A potential link between N-glycosylation and human chronotype
3. 学会等名 第27回日本時間生物学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 王 甜宇、土居雅夫
2. 発表標題 体内時計の制御に関わるGz共役型オーファン受容体Gpr176のN型糖鎖修飾型糖鎖修飾の役割
3. 学会等名 第93回日本生化学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中川峻平、土居雅夫
2. 発表標題 Gz共役型オーファン受容体Gpr176のハイスループットリガンドスクリーニング法の確立
3. 学会等名 第93回日本生化学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 土居雅夫
2. 発表標題 脳内サーカディアンリズム中枢を制御する時間選択的Gタンパク質シグナル伝達経路GPR176-Gz-RGS16の役割
3. 学会等名 第93回日本生化学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Masao Doi
2. 発表標題 Time-restricted G-protein signaling through Gpr176/Gz/Rgs16 sets the pace of the central clock
3. 学会等名 V World Congress for Chronobiology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tianyu Wang, Genzui Setsu, Masao Doi
2. 発表標題 The orphan G protein-coupled receptor Gpr176 is N-glycosylated in the suprachiasmatic nucleus
3. 学会等名 V World Congress for Chronobiology (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shumpei Nakagawa, Sumihiro Kunisue, Masao Doi
2. 発表標題 The suprachiasmatic nucleus-enriched orphan G protein-coupled receptor Gpr176 exerts its cAMP-repressing activity through Gz
3. 学会等名 V World Congress for Chronobiology (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shumpei Nakagawa, Tianyu Wang, Masao Doi
2. 発表標題 Identification and functional characterization of N-Iglycosylation of the orphan Gz-linked receptor Gpr176
3. 学会等名 The 11th Seoul-Kyoto-Osaka Joint Symposium on Pharmaceutical Sciences for Young Scientists (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Daichi Moriyasu, Yoshiaki Yamaguchi, Masao Doi
2. 発表標題 Optogenetic Assessment of Interneuronal Connectivity between the Central Circadian Clock Neurons
3. 学会等名 The 11th Seoul-Kyoto-Osaka Joint Symposium on Pharmaceutical Sciences for Young Scientists (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Youichi Tanaka, Masao Doi
2. 発表標題 Real-time FRET imaging of circadian kinase activity in ex vivo cultured SCN slices
3. 学会等名 第140回日本薬学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 土居雅夫
2. 発表標題 昼寝の体温・代謝リズムを制御する脳内サーカディアンリズム中枢の分子機構
3. 学会等名 第34回日本糖尿病・肥満動物学会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 土居雅夫
2. 発表標題 Per2遺伝子プロモーターシス調節配列E'-boxを欠損したマウス個体の脆弱な概日振動
3. 学会等名 第26回日本時間生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 嶋谷寛之, 跡部祐太, 土居雅夫, 岡村均
2. 発表標題 Period2遺伝子シス調節エレメントE'-boxを欠損したマウス個体の脆弱な概日振動
3. 学会等名 第26回日本時間生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Masao Doi
2. 発表標題 Non-coding cis-regulatory element E' -box of Period2 is essential for daily maintenance of organismal behavior and physiology
3. 学会等名 第3回日本循環器学会基礎研究フォーラム（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Masao Doi
2. 発表標題 The circadian clock regulator Gpr176 undergoes N-glycosylation and couples to Gz
3. 学会等名 第15回GPCR研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Aya Shimada, Hiroki Nakamura, Daisuke Yarimizu, Masao Doi
2. 発表標題 Circadian rhythms in nicotinamide adenine dinucleotide concentration in mouse liver
3. 学会等名 The 9th Federation of the Asian and Oceanian Physiological Science Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yota Maekawa, Yoshiaki Yamaguchi, Iori Murai, Hiroyuki Shimatani, Hitoshi Okamura, Masao Doi
2. 発表標題 Calcitonin Receptor Modulates Body Temperature Rhythm in Mammals - Immunolocalization of the Calcitonin Receptor in Extra-SCN Regions -
3. 学会等名 International Symposium on Biological Rhythms "20 Years since Discovery of mammalian Clock Genes" (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Daichi Moriyasu, Yulin Chen, Yoshiaki Yamaguchi, Toru Suzuki, Masao Doi, Hitoshi Okamura
2. 発表標題 Light Responsiveness in the Neurons of the Suprachiasmatic Nucleus under Jet Lag Condition
3. 学会等名 International Symposium on Biological Rhythms “20 Years since Discovery of mammalian Clock Genes” (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kumiko Dojo, Yoshiaki Yamaguchi, Jean-Michel Fustin, Masao Doi, Masaki Kobayashi, Hitoshi Okamura
2. 発表標題 Carbachol-induced phase-dependent phase-shift of core clock transcription rhythms in slice cultured suprachiasmatic nucleus
3. 学会等名 The 9th Congress of Asian Sleep Research Society (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hiroyuki Shimatani, Iori Murai, Masao Doi
2. 発表標題 Calcitonin receptor modulates body temperature rhythm in mammals
3. 学会等名 International GPCR Symposium (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Tianyu Wang, Masao Doi
2. 発表標題 Development of high throughput screening assay method for Gz-linked orphan receptor Gpr176
3. 学会等名 International GPCR Symposium (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shumpei Nakagawa, Sumihiro Kunisue, Masao Doi
2. 発表標題 Agonist-independent cAMP-repressing activity of the orphan receptor Gpr176 requires Gz
3. 学会等名 International GPCR Symposium (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 森安大地, 陳宇林, 山口賀章, 鈴木暢, 土居雅夫, 岡村均
2. 発表標題 時差環境下における視交叉上核の光応答性
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 土居雅夫
2. 発表標題 オーファンG蛋白質共役受容体シグナルの生化学を基軸とした生体リズム中枢調整薬の研究開発
3. 学会等名 生化学若い研究者の会 冬のセミナー (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 土居雅夫
2. 発表標題 昼寝の体温を制御する脳内中枢時計の分子機構
3. 学会等名 第3回バイオサーモロジーワークショップ -1 の違いを知る- (招待講演)
4. 発表年 2018年



1. 発表者名 土居雅夫
2. 発表標題 昼寝の体温を制御するGPCR
3. 学会等名 生理学研究所研究会 運動器/代謝系連関による生体機能制御とその変容の仕組み(招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 土居雅夫
2. 発表標題 体内時計の中枢を制御するG蛋白質共役受容体シグナル
3. 学会等名 第22回睡眠科学研究講座(招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 王甜宇, 土居雅夫
2. 発表標題 The detection of cAMP-repressing activity of an SCN-enriched orphan G-protein-coupled receptor Gpr176
3. 学会等名 第41回日本神経科学大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 村井伊織, 土居雅夫, 岡村均
2. 発表標題 Vipr2の視床における発現と網膜入力の影響
3. 学会等名 第25回日本時間生物学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 森安大地, 陳宇林, 山口賀章, 鈴木暢, 土居雅夫, 岡村均
2. 発表標題 時差環境下における日々の光刺激がSCNのc-Fos発現に及ぼす影響
3. 学会等名 第25回日本時間生物学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yota Maekawa <sup>1</sup> , Yoshiaki Yamaguchi <sup>1</sup> , Iori Murai <sup>1</sup> , Hitoshi Okamura <sup>1</sup> , Masao Doi
2. 発表標題 Immunohistological distribution of Calcitonin receptor in the brain: Where is a mediator of body temperature rhythm?
3. 学会等名 第25回日本時間生物学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 土居雅夫
2. 発表標題 17. 体温のサーカディアンリズムを制御する脳内中枢時計の分子機構
3. 学会等名 第65回日本実験動物学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Masao Doi
2. 発表標題 Sleep Brain: Why do we need sleep?
3. 学会等名 The Japanese-American-German Frontiers of Science Symposium 2017, (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Masao Doi
2. 発表標題 G-protein coupled receptors in the SCN: Timed Gi/Gz signaling sets the pace of the central clock.
3. 学会等名 European Biological Rhythms Society Congress (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 土居雅夫
2. 発表標題 脳内中枢時計によるG蛋白質共役受容体を介した体温の概日性制御機構
3. 学会等名 次世代脳プロジェクト冬のシンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 土居雅夫、村井伊織、嶋谷寛之、岡村 均
2. 発表標題 マウスの体温の日内変動パターンを規定するG蛋白質共役受容体の解析
3. 学会等名 第24回日本時間生物学会年会、(招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 土居雅夫、岡村 均
2. 発表標題 生物時計を標的にした創薬戦略-生体リズムを調節するための鍵はどこにあるのか？-
3. 学会等名 日本睡眠学会第42回定期学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 土居雅夫、岡村 均
2. 発表標題 生体リズム中枢における創薬標的分子探索
3. 学会等名 第39回日本生物学的精神医学会・第47回日本神経精神薬理学会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 土居雅夫、岡村 均
2. 発表標題 体内時計の中枢を調節するG蛋白質共役型受容体シグナル機構
3. 学会等名 第90回日本内分泌学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>京都大学大学院薬学研究科医薬創成情報科学専攻システムバイオロジー分野  <a href="http://systems-biology.pharm.kyoto-u.ac.jp/">http://systems-biology.pharm.kyoto-u.ac.jp/</a></p>
--

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
連携研究者	山口 賀章  (Yamaguchi Yoshiaki)  (30467427)	京都大学・薬学研究科・講師    (14301)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
連携研究者	三宅 崇仁  (Miyake Takahito)  (70836866)	京都大学・薬学研究科・助教    (14301)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関