

令和 2 年 5 月 27 日現在

機関番号：14301

研究種目：新学術領域研究(研究領域提案型)

研究期間：2015～2019

課題番号：15H05933

研究課題名(和文) 生体の温度センシング・温度応答・体温制御における概日時計機構の役割の解明

研究課題名(英文) Elucidation of the role of circadian clock mechanisms in temperature sensing, temperature response and body temperature control in living organisms

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) 81,110,000円

研究成果の概要(和文)：生体の温度センシング・温度応答・体温制御における概日時計機構の役割の解明に向け、温度と体内時計機構の接点となる時計蛋白質変動の簡便調査法を樹立し(Chronobiol Int 2018)、さらには昼寝の体温低下を引き起こす脳内分子メカニズムの必須因子として、サーカディアンリズムの脳内最高位中枢器官に発現するG蛋白質共役受容体CALCRを同定すると共に(Nat Commun 2016; Genes Dev 2018)、時計遺伝子の5'上流のシスエレメントに点変異を入れた世界初のマウスを作製し、当該エレメントが動物の安定な基礎体温の変動に必須であることを証明した(Nat Commun 2019)。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまでゲノムの非コード領域は細胞分化などの生物の発生や、進化などへの寄与が示されていたが、成長後の動的な生理的制御での役割が不明であった。本研究は、この問題に対し、独自に開発したシスエレメント点変異マウスを用いることにより、当該エレメントがマウス成体において体温の日内リズムを生み出すことを見出した。蛋白質をコードしないDNA配列の成体における役割を日々の体温制御レベルで明らかにした初めての成果といえる。本研究では、さらに、昼寝という特殊な時間帯の体温を制御する脳内分子CALCRを見出した。昼寝の生物学的意義がつかめぬ状況においてその解明につながる基礎体温調節機序を示すことができたといえる。

研究成果の概要(英文)：To elucidate the role of the circadian clock mechanism in temperature sensing, temperature response, and body temperature control in animals, we established a simple method of detecting temperature-dependent clock protein variation (Tainaka et al., Chronobiol Int 2018) and identified the G-protein-coupled receptor CALCR in the master circadian pacemaker in the brain as a component required for body temperature attenuation during napping (Doi et al., Nat Commun 2016; Goda & Doi et al., Genes Dev 2018). Furthermore, we developed mutant mice carrying a mutation only at the E⁻box cis-element in the promoter region of the core clock gene Per2, and revealed, for the first time, the extent of the impact of the non-coding cis-element in daily maintenance of animal body temperature rhythmicity (Doi et al., Nat Commun 2019).

研究分野：生理学

キーワード：体内時計 体温 時計遺伝子 睡眠

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

生体時計 Biological Clock は、地球の自転にともなう昼夜の規則正しい変動に基づき形成された、生命にとって最も根源的な「時間」の仕組みである。近年爆発的に進んだ生物時計機構の理解の中で、温度と体内時計の関係はその重要性にもかかわらず唯一分子レベルでの理解がほとんど進んでいない課題である。すなわち、現象レベルでは、体温や環境温の変化が概日リズムに影響を及ぼす一方、体内時計は全身の基礎体温の日内リズムを生み出すという、相互支配的な体内時計と温度の関係が知られていたが、その相互連関を支える分子基盤が不明であった。そのため体内時計と温度のかかわりあいの生理学的意義を深く掘り下げることができなかつた。従って、体内時計に焦点をあて、体温の日内変動の発生から温度受容プロセスに至るすべての分子過程を統合的に理解することができれば本新学術領域の目標とする「温度を機軸とした生命現象の統合的理解」に大きく貢献できると考え、本研究を開始した。

2. 研究の目的

体内時計が関与する温度生物学上の未解決課題、すなわち、温度変化が体内時計の位相を変化させる仕組み、脳内のサーカディアンリズム中枢が体温の日内変動を生み出すための神経回路、個体・組織・細胞内の局所温度のサーカディアンリズムを生み出す分子機構の解明に挑戦する。温度が影響を与える生理現象は多岐に亘るが、その中でも温度が細胞時計の時刻をシフトさせるという現象は温度というインプットと時刻の変化というアウトプットが明確に定義された非常に単純なシステムであり、単一細胞内の分子レベルにおいて温度と概日時計の接点を探ることが可能となる。本研究ではこの細胞レベルでの温度概日時計連絡機構の解明に挑戦する共に、生体レベルにおける体温リズムの発生機序について、特に脳内の体内時計の最高位中枢器官である視交叉上核の G 蛋白質共役受容体シグナルを介した体温制御機構を明らかにすることにより、温度情報の発生から受容プロセスに至るすべての過程を統合的に理解することを目指した。

3. 研究の方法

温度と体内時計機構の接点となる中核時計蛋白質 PER2 の蛋白質変動を簡便に培養細胞レベルでとらえる方法を樹立し (Tainaka et al, Chronobiol. Int. 2018)、これをもとに脳内のサーカディアンリズム中枢である視交叉上核ニューロンに発現する G 蛋白質共役受容体を標的とした探索研究 (Goto et al, Endocr. J. 2017) 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温制御研究を行った (米国フロリダ州立大学 Lee 教授との国際共同研究)。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) 昼寝の時刻の体温制御メカニズム：脳内カルシトニン受容体 (CALCR) 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 1)。

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

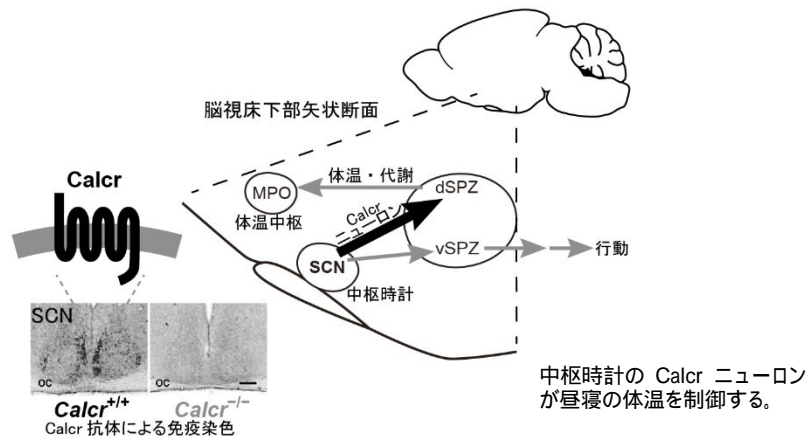


図 1 体内時計中枢 SCN における Calcr ニューロンの役割のモデル

した (Doi et al, Nature Commun, 2016) (図 1 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 2)。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は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)。

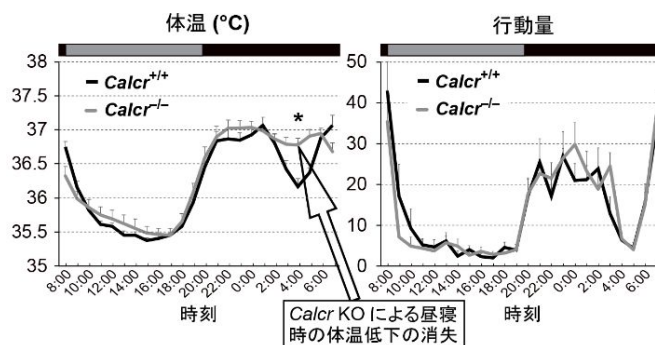


図 2 *Calcr* ノックアウトによる活動期中期の体温の変化
* $P < 0.05$, *Calcr*^{+/+}と*Calcr*^{-/-}の比較.

2) 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

人類を含む地球上のほぼ全ての生物において、様々な生理現象に約 24 時間のリズムが存在することが知られており、これを概日時計と呼ぶ。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 (Nat Rev Genet, 18, 164, 2017)。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出し、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 3)。

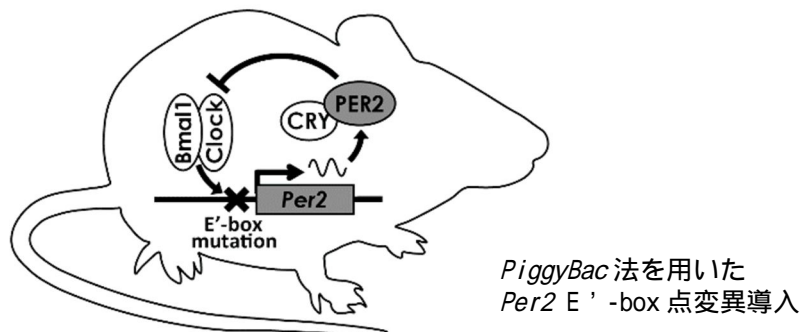


図 3 時計遺伝子シスエレメント変異マウスの開発

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' ^{mut/m}) を作出した (図 3)。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エスタンブロットによって追跡した(図4)(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' ^{m/m} 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4)。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。さらに、*Per2* およびその他の全ての時計遺伝子群(*Per1*, *Per3*, *Cry1*, *Cry2*, *Bmal1*, *Nr1d1*, *Dbp*, *E4bp4*)のmRNAの発現パターンを定量的RT-PCRにより調べたところ、すべての遺伝子で野生型の細胞で見られる特徴的な発現リズムが*Per2* E' ^{m/m} 細胞では失われてしまうことから、細胞自律的な振動の発生には*Per2* 遺伝子のE' -boxが必須であることが分かった(Doi et al., Nature Commun, 2019)。

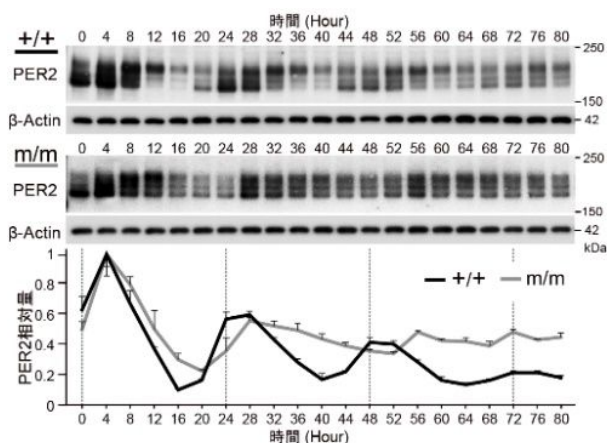


図4 *Per2* E' ^{+/+} と *Per2* E' ^{m/m} のマウス肺線維芽細胞における PER2 蛋白質発現プロファイル

哺乳類の体内時計の最も重要な中枢は視交叉上核(SCN)とよばれる脳の微小な神経核にある。SCNは、解剖学的には直径1mmにも満たない、左右の視神経が脳底で合流する視交叉の直上にある小さな神経核だが、ここが体温や活動など、さまざまな全身の生理リズムを支配する時計のセンターとして機能する。私共は、体内時計の最高位中枢であるSCNの遺伝子の振動に*Per2* E' -boxの欠損がどのような影響を及ぼすのかを次に調べた(図5)。具体的には、分子振動を可視化する為に*Per2*以外の振動性時計遺伝子である*Bmal1*のプロモーターの下流にルシフェラーゼをつないで作製されたトランスジェニックマウス(*Bmal1-Eluc*)を用いて*Per2* E' ^{m/m} マウスと掛け合わせ、そのマウスから生体外に単離したSCNの脳スライス培養から発せられる生物発光を継続的に観察した(図5)。その結果、野生型マウスのSCNスライスからは1週間にわたって強靭な発光リズムが観察されたのに対し、*Per2* E' ^{m/m} マウスのSCNのリズムは2-3サイクルですぐに減衰してしまうことが分かった。この残された減衰リズムは*Per2*のパラログ遺伝子である*Per1*をヘテロに欠損した*Per2* E' ^{m/m}; *Per1*^{+/-} マウスでは2サイクル以内に消えてしまうので、*Per1*に依存したリズムであることが分かった。また同様の*Per2* E' ^{m/m} および*Per1*に依存したリズムの減衰・消失は肺や副腎のスライスカルチャーにおいても観察された。つまり、*Per2* 遺伝子のE' -boxは、中枢時計であるSCNと末梢臓器のどちらにおいても組織自律的な概日振動の維持に必要であることが分かった(Doi et al., Nature Commun, 2019)。

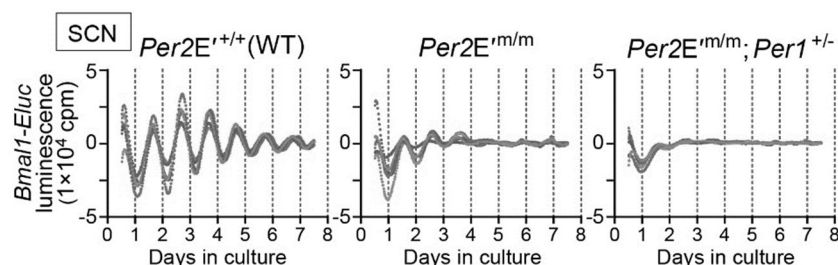


図5 中枢時計の振動形成における*Per2* E' -boxの影響
Per2 E' ^{+/+} (n = 5)、*Per2* E' ^{m/m} (n = 5)、および*Per2* E' ^{m/m}; *Per1*^{+/-} (n = 5)のSCN切片培養における*Bmal1-Eluc*の生物発光。detrendしたデータを示す。

最後に私共は、*Per2* E'^{m/m} マウスの行動量と体温の日内変動を計測し、*Per2* 遺伝子の E' -box が成体レベルの安定的な概日リズムの維持に不可欠であることを明らかにした (図 6)。具体的には、マウスの自発活動及び基礎深部体温制御における *Per2* E' -box の役割を明らかにするため、*Per2* E'^{m/m} 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、そのマウスの活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。明期 12 時間：暗期 12 時間の外部環境変動を与えた条件ではどちらのマウスも見かけ上 24 時間周期の活動リズムを示したが、これらのマウスを恒常明条件下に移して長期間飼育すると genotype による差が現れた。すなわち、野生型マウスでは明瞭な概日リズムを刻み続けるのに対し、*Per2* E'^{m/m} マウスでは徐々に概日リズムが減衰することが分かった (図 6)。つまり、*Per2* 遺伝子のプロモーターの E' -box 部位の配列が変わると、行動や体温の正常な日内リズムが維持されず、体内時計の時間がくるってしまうことが分かった。

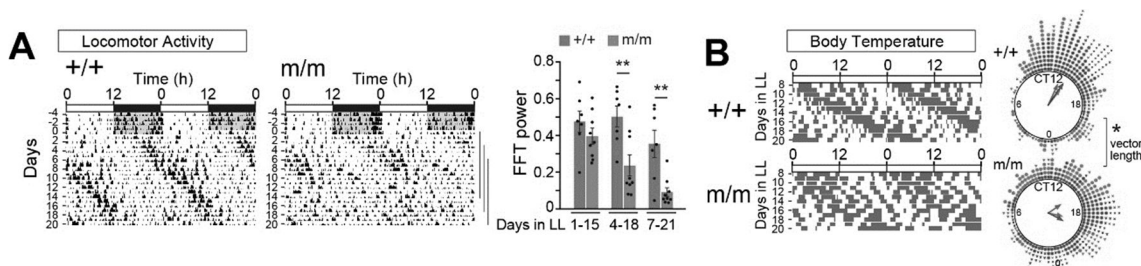


図 6 生体の活動と体温の振動形成における *Per2* E' -box の影響. (A) 恒常明条件における *Per2* E'^{+/+} と *Per2* E'^{m/m} のアクトグラム (左) と rhythmicity の強さ (FFT power, 右) ($P < 0.01$, *Per2* E'^{+/+}, $n = 7$; *Per2* E'^{m/m}, $n = 9$). (B) 恒常明条件における体温の変動プロファイル (左) (体温が平均以上の時間をプロットした) と恒常明条件にしてから 7 日目から 21 日目までにおいて体温が上位 20% の時間帯の分布を示したレイリープロット (右) ($P < 0.05$, *Per2* E'^{+/+}, $n = 3$; *Per2* E'^{m/m}, $n = 3$).

遺伝情報のほとんどは最終的に蛋白質へと変換されて発揮されるため、これまでに行われた多くの研究では蛋白質をコードするコーディング領域の配列に着目した研究がなされてきた。これは体内時計や体温制御の学問分野でも例外ではない。体内時計の分野では 24 時間周期のリズム発生機構においてノンコーディング領域の DNA 配列の役割はこれまで実験的に確かめられずにいた。したがって今回の我々の研究の結果は、体内時計の成立の根幹にかかわる重要な知見を提供するとともに、蛋白質をコードしない DNA 配列の役割を日々の活動・体温制御のレベルで明らかにした初めての研究成果であるといえる。

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. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計31件（うち査読付論文 20件／うち国際共著 5件／うちオープンアクセス 7件）

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 該当する

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 体内時計の中枢を調節する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 Tadahiro, Doi Masao, Umezaki Yujiro, Murai Iori, Shimatani Hiroyuki, Chu Michelle L., Nguyen Victoria H., Okamura Hitoshi, Hamada Fumika N.	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 Sengiku Atsushi, Ueda Masakatsu, Kono Jin, Sano Takeshi, Nishikawa Nobuyuki, Kunisue Sumihiro, Tsujihana Kojiro, Liou Louis S., Kanematsu Akihiro, Shimba Shigeki, Doi Masao, Okamura Hitoshi, Ogawa Osamu, Negoro Hiromitsu	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 Kakeru, YASUDA Miho, MAEDA Yuki, FUSTIN Jean-Michel, YAMAGUCHI Yoshiaki, KONO Yuka, NEGORO Hiromitsu, KANEMATSU Akihiro, OGAWA Osamu, DOI Masao, OKAMURA Hitoshi	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 Biomedical Research	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 Yulin, Yamaguchi Yoshiaki, Suzuki Toru, Doi Masao, Okamura Hitoshi	4. 巻 51
2. 論文標題 Effect of Daily Light on c-Fos Expression in the Suprachiasmatic Nucleus under Jet Lag Conditions	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 ACTA HISTOCHEMICA ET CYTOCHEMICA	6. 最初と最後の頁 73 ~ 80
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1267/ahc.18001	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 Tainaka Motomi, Doi Masao, Inoue Yuichi, Murai Iori, Okamura Hitoshi	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 2017年
3. 雑誌名 Chronobiology International	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 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 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 Kaoru, Doi Masao, Wang Tianyu, Kunisue Sumihiro, Murai Iori, Okamura Hitoshi	4. 巻 64
2. 論文標題 G-protein-coupled receptor signaling through Gpr176, Gz, and RGS16 tunes time in the center of the circadian clock [Review]	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Endocrine Journal	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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 TAKEI Daisuke, NISHI Miyuki, FUKADA So-ichiro, DOI Masao, OKAMURA Hitoshi, UEZUMI Akiyoshi, ZHANG Lidan, YOSHIDA Morikatsu, MIYAZATO Mikiya, ICHIMURA Atsuhiko, TAKESHIMA Hiroshi	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 Biomedical Research	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 Kumiko, Yamaguchi Yoshiaki, Fustin Jean-Michel, Doi Masao, Kobayashi Masaki, Okamura Hitoshi	4. 巻 32
2. 論文標題 Carbachol Induces Phase-dependent Phase Shifts ofPer1Transcription Rhythms in Cultured Suprachiasmatic Nucleus Slices	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Biological 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 -

1. 著者名 Okamura Hitoshi, Doi Masao, Goto Kaoru, Kojima Rika	4. 巻 39
2. 論文標題 Clock genes and salt-sensitive hypertension: a new type of aldosterone-synthesizing enzyme controlled by the circadian clock and angiotensin II	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Hypertension Research	6. 最初と最後の頁 681 ~ 687
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/hr.2016.91	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, 岡村 均	4. 巻 257
2. 論文標題 体内時計の中枢を制御するオーファンGPCRの同定	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 医学のあゆみ	6. 最初と最後の頁 790-791
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, 岡村 均	4. 巻 31
2. 論文標題 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	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 BIO Clinica	6. 最初と最後の頁 43-47
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 105
2. 論文標題 生活習慣病と体内時計	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 日本内科学会雑誌	6. 最初と最後の頁 1669-1674
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 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	4. 巻 7
2. 論文標題 Gpr176 is a Gz-linked orphan G-protein-coupled receptor that sets the pace of circadian behaviour.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 10583
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/ncomms10583	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 Yamaguchi Yoshiaki, Okada Kazuki, Mizuno Takanobu, Ota Takumi, Yamada Hiroyuki, Doi Masao, Kobayashi Masaki, Tei Hajime, Shigeyoshi Yasufumi, Okamura Hitoshi	4. 巻 31
2. 論文標題 Real-Time Recording of Circadian Per1 and Per2 Expression in the Suprachiasmatic Nucleus of Freely Moving Rats	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 Journal of Biological Rhythms	6. 最初と最後の頁 108 ~ 111
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/0748730415621412	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 Yarimizu Daisuke, Doi Masao, Ota Takumi, Okamura Hitoshi	4. 巻 62
2. 論文標題 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 β -HSD isoform gene expression in adrenocortical H295R cells	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 Endocrine Journal	6. 最初と最後の頁 765 ~ 776
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1507/endocrj.EJ15-0211	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 Konosu-Fukaya S, Nakamura Y, Satoh F, Felizola Saulo J.A., Maekawa T, Ono Y, Morimoto R, Ise K, Takeda K, Katsu K, Fujishima F, Kasajima A, Watanabe M, Arai Y, Gomez-Sanchez Elise P., Gomez-Sanchez Celso E., Doi M, Okamura H, Sasano H	4. 巻 408
2. 論文標題 3 -hydroxysteroid dehydrogenase isoforms in human aldosterone-producing adenoma	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 Molecular and Cellular Endocrinology	6. 最初と最後の頁 205 ~ 212
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.mce.2014.10.008	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, 岡村 均	4. 巻 256,
2. 論文標題 生体リズムを調節するGPCR	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 医学のあゆみ	6. 最初と最後の頁 15984-15989
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 鐘水 大介, 土居 雅夫, 岡村 均	4. 巻 18
2. 論文標題 概日リズム異常による高血圧	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 Medical Science Digest	6. 最初と最後の頁 394-397
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, 岡村 均	4. 巻 2
2. 論文標題 新しいアルドステロン症の病理診断	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 腎臓内科・泌尿器科	6. 最初と最後の頁 404-409
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 薛 元瑞, 土居 雅夫, 岡村 均	4. 巻 41
2. 論文標題 中枢時計とエネルギー代謝制御	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 内分泌・糖尿病・代謝内科	6. 最初と最後の頁 36-42
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 -

〔学会発表〕 計61件 (うち招待講演 27件 / うち国際学会 18件)

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 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 体内時計の中樞を制御する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, Yoshiaki Yamaguchi, Iori Murai, Hitoshi Okamura, 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 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 XV 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 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 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

1. 発表者名 Masao Doi
2. 発表標題 A new class of Gz-linked orphan GPCR in the brain's central clock
3. 学会等名 Gordon Research Conference, Molecular Pharmacology（国際学会）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Masao Doi
2. 発表標題 Clock Genes and Salt-Sensitive Hypertension: A new type of aldosterone synthesizing enzyme controlled by circadian clock and angiotensin II
3. 学会等名 Hypertension Summit 2016（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Masao Doi and Hitoshi Okamura
2. 発表標題 Gpr176 is an SCN-specific Gz-coupled orphan GPCR that controls circadian behavior.
3. 学会等名 SRBR 2016, Society for research on biological rhythms（国際学会）
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 土居雅夫、岡村 均
2. 発表標題 体内時計の中樞を制御するGz共役型オーファンGPCRシグナル
3. 学会等名 第94回 日本生理学会大会 (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 オーファンGPCRを介した生体リズム中樞の制御
3. 学会等名 第137回 日本薬学会年会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 土居雅夫
2. 発表標題 オーファンGPCRを介した生体リズム中樞の制御
3. 学会等名 第5回Academy of Aging and Cardiovascular-Diabetes Research (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 土居雅夫
2. 発表標題 高齢化社会における睡眠覚醒時間治療
3. 学会等名 第3回 Geroscience Initiative Japan (招待講演)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 土居雅夫, 岡村均
2. 発表標題 Does the SCN provide new space for time medicine? - GPCR signaling in the SCN -
3. 学会等名 第23回日本時間生物学会年会 (招待講演)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 後藤 馨、村井伊織、土居雅夫、岡村 均
2. 発表標題 脳内中枢時計におけるオーファンG蛋白質共役受容体GPR1の発現プロファイル
3. 学会等名 第137回日本薬学会年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 田井中元美, 土居雅夫, 井ノ上雄一, 岡村均
2. 発表標題 Circadian PER2 protein oscillations do not persist in cycloheximide-treated mouse embryonic fibroblasts in culture
3. 学会等名 第23回日本時間生物学会年会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Kumiko Dojo, Yoshiaki Yamaguchi, Jean-Michel Fustin, Masao Doi, Masaki Kobayashi and Hitoshi Okamura
2. 発表標題 Carbachol-induced biphasic phase-dependent phase-shift of core clock transcription rhythms in slice cultured suprachiasmatic nucleus
3. 学会等名 第23回日本時間生物学会年会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 土居雅夫
2. 発表標題 Gpr176: 体内時計の中枢を制御するGz共役型オーファンGPCR
3. 学会等名 第13回GPCR研究会 (招待講演)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Iori Murai, Masao Doi, Hitoshi Okamura
2. 発表標題 Immunolocalization of Gpr176 and Vipr2 in the suprachiasmatic nucleus
3. 学会等名 第13回GPCR研究会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Kaoru Goto, Sumihiro Kunisue, Masao Doi, Hitoshi Okamura
2. 発表標題 Gpr176 is a Gz-linked orphan GPCR with constitutive cAMP-repressing activity.
3. 学会等名 第13回GPCR研究会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 土居雅夫, 岡村均
2. 発表標題 体内時計を調節するオーファンGPCRの同定 - Gz共役型GPCR -
3. 学会等名 第89回日本内分泌学会学術総会 (招待講演)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 鐘水大介, 土居雅夫, 岡村均
2. 発表標題 Differential regulation of the type I 3-HSD gene expression by angiotensin II and potassium in human adrenocortical H295R cells
3. 学会等名 第89回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 土居雅夫
2. 発表標題 生活習慣病と体内時計
3. 学会等名 第113回日本内科学会講演会 (招待講演)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Masao Doi and Hitoshi Okamura
2. 発表標題 Identification of a new class of GPCR signalling that tunes the central clock
3. 学会等名 Asian Forum on Chronobiology in 2015 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 Masao Doi and Hitoshi Okamura
2. 発表標題 Identification of a new class of GPCR signalling that tunes the central clock
3. 学会等名 Gordon Research Conference, Chronobiology (国際学会)
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 土居雅夫, 岡村 均
2. 発表標題 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
3. 学会等名 BMB2015 (招待講演)
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 Hiroyuki Shimatani, Masao Doi, Hitoshi Okamura
2. 発表標題 Time-dependent recruitment of circadian negative regulators PER and CRY to the target gene promoter
3. 学会等名 BMB2015
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 Genzui Setsu, Masao Doi, Hitoshi Okamura
2. 発表標題 Agonist-independent basal activity of Gz-linked orphan GPCR
3. 学会等名 BMB2015
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 村井伊織, 土居雅夫, 岡村 均
2. 発表標題 生体中枢時計を調律する新規オーファンGPCRの同定
3. 学会等名 第22回日本時間生物学会年会
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 Masao Doi, Hitoshi Okamura
2. 発表標題 Identification of a new class of GPCR signaling that tunes the central clock
3. 学会等名 第22回日本時間生物学会年会 (招待講演)
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 Sumihiro Kunisue, Masao Doi, Hitoshi Okamura
2. 発表標題 Identification of a new class of GPCR signaling that tunes the central clock
3. 学会等名 第32回内分泌代謝学サマーセミナー
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 Genzui Setsu, Masao Doi, Hitoshi Okamura
2. 発表標題 Identification of Gz as a mediator of orphan GPCR constitutive activity
3. 学会等名 第32回内分泌代謝学サマーセミナー
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 Sumihiro Kunisue, Masao Doi, Hitoshi Okamura
2. 発表標題 The orphan G-protein coupled receptor GPRS has an agonist-independent basal activity to reduce cAMP synthesis in a pertussis toxin-insensitive manner.
3. 学会等名 第38回日本神経科学大会
4. 発表年 2015年

〔図書〕 計5件

1. 著者名 嶋谷 寛之、土居 雅夫	4. 発行年 2020年
2. 出版社 膜タンパク質工学ハンドブック（津本浩平、浜窪隆雄）エヌ・ティー・エス	5. 総ページ数 5
3. 書名 体内時計の中枢を調節するG蛋白質共役型受容体	

1. 著者名 土居 雅夫、岡村 均:	4. 発行年 2017年
2. 出版社 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	5. 総ページ数 11
3. 書名 生体リズムと現代病-時計遺伝子を活用して治療する.	

1. 著者名 岡村 均、土居 雅夫	4. 発行年 2017年
2. 出版社 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	5. 総ページ数 3
3. 書名 生体リズム異常と原発性アルドステロン症	

1. 著者名 土居 雅夫	4. 発行年 2016年
2. 出版社 クバプロ	5. 総ページ数 7
3. 書名 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	

1. 著者名 土居 雅夫	4. 発行年 2016年
2. 出版社 朝倉書店	5. 総ページ数 2
3. 書名 哺乳類の生物時計 光と生命の事典（日本光生物協会編）	

〔産業財産権〕

〔その他〕

京都大学大学院薬学研究所医薬創成情報科学専攻システムバイオロジー分野
<http://systems-biology.pharm.kyoto-u.ac.jp/>
 マウスとハエに共通にみられる体温の日内リズムを制御する仕組み
http://www.kyoto-u.ac.jp/ja/research/research_results/2017/180214_1.html/
 温度生物学
<http://www.nips.ac.jp/thermalbio/research/research-MT2018-01.html>
 温度と体内時計を結ぶパスウェイ
http://www.nips.ac.jp/thermalbio/report/report2016_02.html
 温度による概日時計の制御
<https://www.nips.ac.jp/thermalbio/handbook/2-22v2.pdf>
 概日時計による体温の制御
<https://www.nips.ac.jp/thermalbio/handbook/2-7v2.pdf>
 変温動物の日内体温制御
<https://www.nips.ac.jp/thermalbio/handbook2/2-26.pdf>

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