

令和 5 年 5 月 10 日現在

機関番号：14301

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2020～2022

課題番号：20K21426

研究課題名（和文）ノンコーディングゲノム領域に隠されたヒトの朝型・夜型を決める制御機構の同定に挑む

研究課題名（英文）Tackling the Identification of Regulatory Mechanisms Determining Human Morningness/Eveningness Chronotype Hidden in Non-Coding Genomic Regions

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） 4,900,000円

研究成果の概要（和文）：ヒトゲノムの98%はタンパク質をコードしないノンコーディング配列である。これまでの分子遺伝学を用いた睡眠/体内時計の研究では遺伝子のコーディング部位の変異を基盤とした研究が主に進められてきた。本研究では、遺伝子間ゲノム領域およびmRNAの5'/3'非翻訳領域において進化的に保存されたノンコーディングエレメントに着目した結果、体内時計の機能に影響を及ぼす可能性のあるエレメントを同定することができた。特にその中でも、体内時計遺伝子の翻訳制御を司る最小単位uORFという新しい配列を同定し、これが細胞時計の位相合わせに必須であることを示せた（Cell Rep 2023; 科学新聞2023/3/17）。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ノンコーディング配列の重要性は主にこれまで進化発生学的な学術的見地において指摘されてきた。これに対し、本研究では、遺伝子間ゲノム領域およびmRNAの5'/3'非翻訳領域において進化的に保存されたノンコーディングエレメントに着目し、その中に体内時計の機能を左右する新しいエレメントを（候補を含めて）同定することができた。ノンコーディング配列の役割を日々の個体の活動パターンの制御にまで拡大する発見であり、その学術的および社会的重要性からJSTの海外向け科学ニュースサイト「Science Japan」にも本研究の成果が紹介された（<https://sj.jst.go.jp/news/202304/>）。

研究成果の概要（英文）：Ninety-eight percent of the human genome is noncoding sequence that does not code for proteins. Previous studies on sleep and circadian clock by molecular genetics have mainly been based on mutations in coding sites of genes. In this study, we focused on evolutionarily conserved noncoding elements in the intergenic genomic region and the 5'/3' untranslated region of mRNA, and were able to identify elements that may affect the function of the biological clock. In particular, among them, we found a new sequence called minimal uORF, which controls the translation efficiency of clock gene, and were able to show that it is essential for cellular circadian clock entrainment (Miyake et al., Cell Rep 42:112157, 2023; Kagaku Shimbum 2023/3/17).

研究分野：時間生物学

キーワード：体内時計 ノンコーディング

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19（共通）

### 1. 研究開始当初の背景

ヒトゲノムの 98%はタンパク質をコードしないノンコーディング配列である。これまでの分子遺伝学を用いた睡眠/体内時計の研究では遺伝子のコーディング部位の変異を基盤とした研究が主に進められてきた。研究代表者らはこうした中、本研究開始当初の 2019 年に、世界に先駆け、時計遺伝子の 5'上流のノンコーディング配列に点変異を導入したマウスを作成し、その変異マウスの体内時計が異常になってしまうことを見出した (Doi *et al.*, Nat Commun 10, 2563, 2019)。この効果はおどろいたことに同じ遺伝子のノックアウトよりも大きい: つまり、体内時計に対するノンコーディング配列の寄与は想像以上に大きいという可能性が浮かび上がってきた。これまでのコーディング領域を対象とした研究ではいまだに睡眠覚醒や体内時計の時刻制御のメカニズムが明確ではないことから、ノンコーディング領域を対象とした新たな側面からの研究を立ち上げることが重要であると考えられた。

### 2. 研究の目的

本研究では、ノンコーディング領域にある配列の中でも種間で強く保存される新たな配列に着目し、その役割の究明を通じて未だ謎の睡眠覚醒制御・体内時計の時刻制御に関する新たな分子メカニズムの発見に挑戦することを目的とした。

### 3. 研究の方法

我々は、遺伝子間ゲノム領域および mRNA の 5'/3'非翻訳領域において進化的に保存されたノンコーディングエレメントに着目し、体内時計/睡眠に関係する可能性のある配列 3 箇所を選び、それぞれに対して点変異マウスを設計・作製することを行った。作製に成功したマウスにおいては、変異マウスのコロニー拡大ならびにそのフェノタイプ解析を進めた。具体的には、当該ゲノム改変マウスと、対照となる野生型マウスを用いて体内時計のクロノタイプならびに睡眠覚醒の動態パターンを調査するとともに、原因となる分子機構の理解に向けて次に示す検査項目についての調査を実施した: 1) 自発活動リズムの周期・位相角・光応答性、2) 深部体温リズムの周期・位相角・光応答性、3) 睡眠覚醒リズムの周期・位相角・光応答性、4) 体内時計の最高位中枢器官である視交叉上核の *ex vivo* 連続培養を用いた時計遺伝子発現リズムおよび *in vivo* 遺伝子発現の周期・位相角・光応答性、5) 末梢臓器における時計遺伝子発現リズムの周期・位相角・温度応答性、6) 末梢臓器から採取したプライマリー培養細胞を用いた時計遺伝子発現リズムの周期・位相角・温度応答性・温度エントレインメント、および、以上のスクリーニングを通じ明らかになったフェノタイプの背後にある分子機構を探るためのレポーターアッセイならびに薬理学的手法によりパスウェイ解析を行った。

### 4. 研究成果

選択した配列 3 箇所に対して、それぞれに変異マウスの作製を進めた結果、1 系統についてはマウスの確立に成功し、フェノタイプ解析まで進むことができた (後述)。一方、残りの系統については、1 系統が CRISPR-Cas9 を用いた遺伝子編集技術により、目的のマウスの樹立に成功し、最終年度現在コロニーを拡大する段階にまで至ったが、残りの 1 系統は残念ながら目的の変異を取得することができなかった。ゲノム編集法を用いた変異導入が難しいケースにあたる可能性があるため作製法のストラテジーを胚性幹細胞を用いた相同組み換え法に変えて再チャレンジする必要があると考えられる。フェノタイプ解析まで順当に進んだマウスの研究成果を以下に説明する。

具体的には、我々が注目した配列のうち、体内時計のコアの振動 *Per2* 遺伝子の 5'非

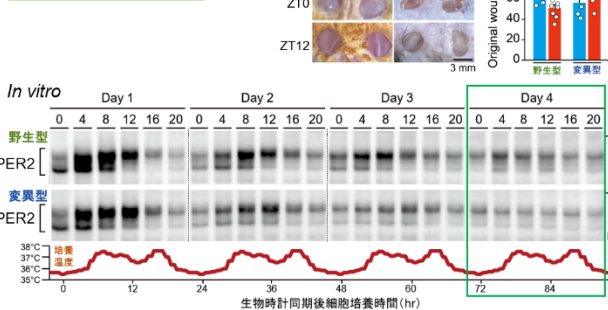
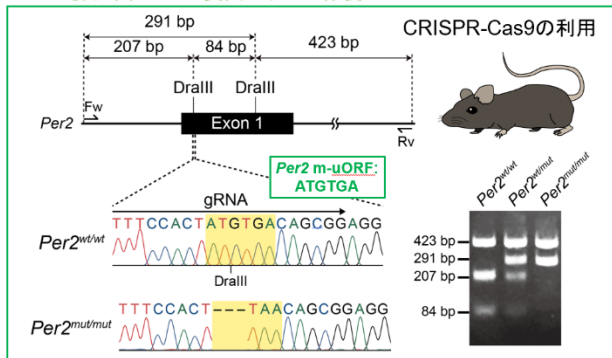
翻訳領域に存在する最小単位 upstream open reading frame (uORF) というこれまで見過がれてきた配列が、末梢組織の細胞の概日リズムの位相合わせに不可欠であることを明らかにすることができた (Cell Rep 42, 112157, 2023; 科学新聞 2023 年 3 月 17 日)。

最小単位 uORF とは右図に示すように、開始コドンと終止コドンから構成されるたった 6 塩基の配列である。我々はこの配列に変異をいれたマウス *Per2*<sup>mut/mut</sup> を作製し、そのフェノタイプ解析を進めた結果、本エレメントは生体でみられる数°C レベルの生理的な体温変動に対する PER2 のタンパク質発現レベル調節に寄与することを明らかにすることができた。

マウス体表面温度は規則正しい概日リズムを示すことから (Shimatani *et al.*, PLoS One 16, e0252447, 2021) 皮膚機能の恒常性維持には体温リズムと体内時計が関与するのではないかという発想のもと、我々は、マウスの活動期と休息期における皮膚の傷の治り具合を評価した。その結果、野生型マウスでは活動期 (ZT12) に与えた傷の方が休息期 (ZT0) に与えた傷よりも治りが早く、皮膚修復能に概日リズムがあることが示された一方、*Per2* 最小単位 uORF 変異マウスではその皮膚の修復効率に概日リズムを認めることができないことを明らかにした。重要なことに、*Per2* uORF 配列の概日制御に対する役割は培養細胞レベルでも再現される。すなわち、*Per2* uORF 変異マウスより作製した線維芽細胞に対して、上図のようにマウスの体温を模倣した温度サイクルを与えると、野生型細胞では温度サイクルに同調するように PER2 タンパク質の発現がリズムに維持されるのに対し、同じ条件下で uORF 配列に変異をもつ細胞は PER2 の発現リズムを維持することができない。我々はさらに、ルシフェラーゼレポーターを用いたアッセイにより、この *Per2* の最小単位 uORF が下流のコーディングシーケンスの翻訳を温度依存的に調節する能力があることを証明した。阻害薬を用いた薬理的スクリーニングの結果から、ホスファチジルイノシトール 3-キナーゼ PI3K が上流の制御因子であることも明らかにした。つまり、我々が今回見つけた uORF 配列は、温度 PI3K シグナルに応答してタンパク質翻訳を調節する新しい機能制御エレメントであることがわかった。

以上にまとめた今回の研究成果は、哺乳類において最小単位 uORF 配列の生理的役割を解明した最初の例となった。最小単位 uORF による時計タンパク質の発現調節は、体内リズムを介して傷の治りや褥瘡に関与することから臨床医学的にも重要な知見であると考えられる。タンパク質をコードしないノンコーディング領域の DNA/RNA 配列にはまだまだ想像以上に大きな役割が隠れている可能性がある。今回の研究成果を土台に、今後の研究のさらなる進展が期待される。

### Per2 最小単位uORF変異マウスの作製



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計21件（うち査読付論文 12件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 10件）

1. 著者名 Miyake T, Inoue Y, Shao X, Seta T, Aoki Y, Nguyen Pham KT, Shichino Y, Sasaki J, Sasaki T, Ikawa M, Yamaguchi Y, Okamura H, Iwasaki S, Doi M	4. 巻 42
2. 論文標題 Minimal upstream reading frame of Per2 mediates phase fitness of the circadian clock to day/night physiological body temperature rhythm	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cell Rep	6. 最初と最後の頁 112157
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2023.112157	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 Hamada Y, Sasaki L, Uehara H, Suzuki T, Kinoshita S, Otsuka K, Kihara A, Yamaguchi Y, Miyake T, Doi M	4. 巻 26
2. 論文標題 Optimising the method for visualising mouse meibomian gland using eyelid whole-mount lipid staining	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Ocul. Surf	6. 最初と最後の頁 268-270
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jtos.2022.10.002	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 Yamamoto A, Takahashi Y, Inuki S, Nakagawa S, Nakao K, Ohno H, Doi M, Takakura Y	4. 巻 1
2. 論文標題 The identification of novel small extracellular vesicle (sEV) production modulators using luciferase-based sEV quantification method	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J. Extracell. Biol	6. 最初と最後の頁 e62
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jex2.62	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, Takeda M, Doi S, Seta T, Hanada R, Kangawa K, Okamura H, Miyake T, Doi M	4. 巻 45
2. 論文標題 Nmu/Nms/Gpr176 triple-deficient mice show enhanced light-resetting of circadian locomotor activity	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biol. Pharm. Bull	6. 最初と最後の頁 1172-1179
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b22-00260	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 Tsujihana K, Tanegashima K, Santo Y, Yamada H, Akazawa S, Nakao R, Tominaga K, Saito R, Nishito Y, Hata R, Nakamura T, Murai I, Kono Y, Sugawa M, Tanioka M, Egawa G, Doi M, Isa T, Kabashima K, Hara T, Okamura H	4. 巻 119
2. 論文標題 Circadian protection against bacterial skin infection by epidermal CXCL14-mediated innate immunity	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Proc. Natl. Acad. Sci. USA	6. 最初と最後の頁 e2116027119
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.2116027119	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 Matsuo M, Seo K, Taruno A, Mizoro Y, Yamaguchi Y, Doi M, Nakao R, Kori H, Abe T, Ohmori H, Tominaga K, Okamura H	4. 巻 39
2. 論文標題 A light-induced small G-protein gem limits the circadian clock phase-shift magnitude by inhibiting voltage-dependent calcium channels.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cell Rep	6. 最初と最後の頁 110844
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2022.110844	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 蕭穂文、土居雅夫	4. 巻 33
2. 論文標題 ニコチンアミドモノヌクレオチドを用いた加齢性ドライアイ治療へNicotinamide mononucleotide for the potential treatment of age-associated dry eye disease	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 MEDCHEM NEWS	6. 最初と最後の頁 16-20
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 上原日佳梨、土居雅夫	4. 巻 61
2. 論文標題 イントラクライン機構の再活性化による加齢性ドライアイ軽減 NAD+とサーカディアンリズムが鍵	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Geriatric Medicine (老年医学)	6. 最初と最後の頁 35-38
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, 佐々木玲奈, 濱田悠貴, 鎌水大介	4. 巻 40
2. 論文標題 NAD+によるイントラクラインを介した加齢性ドライアイ軽減法	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 実験医学	6. 最初と最後の頁 2168-2171
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 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 Sci. Rep.	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) 10.14952/SEIKAGAKU.2020.920735	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 -

[学会発表] 計36件 (うち招待講演 12件 / うち国際学会 8件)

1. 発表者名 Masao Doi
2. 発表標題 Circadian steroidogenesis and ageing-associated disease
3. 学会等名 XVII EUROPEAN BIOLOGICAL RHYTHMS SOCIETY CONGRESS (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Masao Doi
2. 発表標題 Circadian intracrine activity governs age-associated meibomian gland dysfunction and evaporative dry eye disease
3. 学会等名 Sapporo Symposium on BIOLOGICAL RHYTHM 2022 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Shotaro Doi, Yoshiaki Yamaguchi, Masao Doi
2. 発表標題 Nmu/Nms/Gpr176 triple-deficient mice show enhanced light-resetting of circadian locomotor activity
3. 学会等名 Sapporo Symposium on BIOLOGICAL RHYTHM 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Huihua Zhou, Yoshiaki Yamaguchi, Masao Doi
2. 発表標題 Gpr19 is a circadian clock-controlled orphan GPCR with a role in modulating free-running period and light resetting capacity of the circadian clock
3. 学会等名 Sapporo Symposium on BIOLOGICAL RHYTHM 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Masao Doi
2. 発表標題 Reactivation of circadian clock-regulated intracrine activity ameliorates meibomian gland dysfunction and its associated dry eye disease
3. 学会等名 第100回日本生理学会大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 土居雅夫
2. 発表標題 体内時計のパラメトリック制御の理解に向けて
3. 学会等名 2022年度文部科学省学術変革領域研究 学術研究支援基盤形成 先端モデル動物支援プラットフォーム成果発表会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Kaho Tanaka, Tianyu Wang and Masao Doi
2. 発表標題 Identification and functional characterization of N-linked glycosylation of the orphan G protein-coupled receptor Gpr176
3. 学会等名 第17回GPCR研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 鈴木智、佐々木玲奈、木下茂、土居雅夫
2. 発表標題 イントラクライン機構によるマイボーム腺局所ステロイド合成
3. 学会等名 角膜カンファ2023 (第47回日本角膜学会総会, 第39回日本角膜移植学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 土居雅夫
2. 発表標題 イントラクライン機構の再活化による加齢性ドライアイ軽減 NAD+とサーカディアンリズムが鍵
3. 学会等名 2022年度生理学研究会臓器連関による生体恒常性維持機構と生体活動の統合的理解
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 温熱生理学研究会2022 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 土居雅夫
2. 発表標題 翻訳速度調節機構を基盤としたパラメトリック生物学の創成へ
3. 学会等名 第12回 都医学研シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 三宅崇仁、井ノ上雄一、土居雅夫
2. 発表標題 生理的な微小温度変化がもたらすmRNA翻訳速度調節を介した概日時計制御機構
3. 学会等名 第12回 都医学研シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2023年

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 濱田悠貴、佐々木玲奈、鎌水大介、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法的アプローチ
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 山口賀章、土居雅夫
2. 発表標題 脳内中枢時計の時刻調節に關与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/代謝系連關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

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

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  
<https://systems-biology.pharm.kyoto-u.ac.jp/>

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

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			
その他の国・地域	Taipei Medical University			
米国	The University of Texas at Austin			
英国	Manchester University			