

機関番号：17401

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2008～2010

課題番号：20390024

研究課題名（和文）プロスタノイド受容体クラスターによる生体調節の全貌解明と医薬応用

研究課題名（英文）Discovery and drug applications of novel and essential prostanoid actions mediated by a cluster of receptors

研究代表者

杉本 幸彦 (SUGIMOTO YUKIHIKO)

熊本大学・大学院生命科学研究部・教授

研究者番号：80243038

研究成果の概要(和文)：

プロスタノイドは、細胞膜リン脂質に由来する生理活性脂質であり、アスピリン様薬物の標的物質として知られるが、その生体調節作用の全貌や作用機序は必ずしも明らかでない。本研究で研究代表者は、プロスタノイドが機能的に近い複数受容体が相補って働くのではないかと考えて解析した結果、プロスタノイドが排卵・受精や分娩などの生理プロセス、発熱や炎症などの病態プロセスにも関与することを見出し、さらに作用発現の分子機序を解明した。

研究成果の概要(英文)：

Prostanoids are bioactive lipid mediators derived from plasma phospholipids. It is well-known that prostanoids are the target of aspirin-like drugs, but their whole actions and their molecular mechanisms of each known action have not fully addressed. In this study, we investigated whether prostanoid receptors coupling to similar signal transduction pathways work together in a compensatory fashion. As a result, we found that prostanoids are involved not only in physiological processes such as ovulation, fertilization and parturition, but also in pathological processes such as fever and inflammation. We further showed molecular mechanisms underlying prostanoid-induced actions.

交付決定額

(金額単位:円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	4,800,000	1,440,000	6,240,000
2009年度	4,300,000	1,290,000	5,590,000
2010年度	5,800,000	1,740,000	7,540,000
総計	14,900,000	4,470,000	19,370,000

研究分野:生化学・分子生物学

科研費の分科・細目:生物系薬学

キーワード:プロスタグランジン、GPCR、発生、生殖、炎症、発現プロファイル、ノックアウトマウス

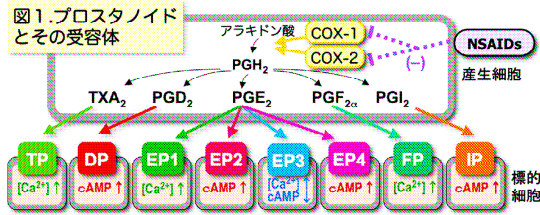
1. 研究開始当初の背景

(1) プロスタノイドと受容体、分子進化と機能的類似性

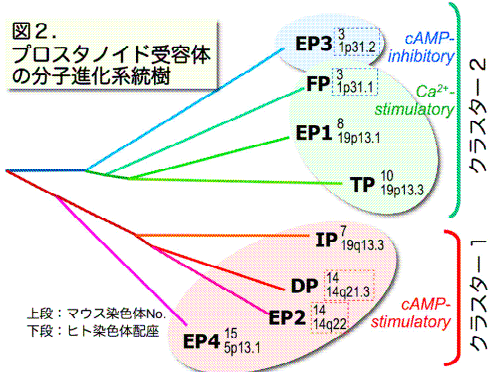
プロスタノイドは、アラキドン酸からシクロオキシゲナーゼ(COX)を律速酵素として産生される4種類のプロスタグランジン(PG) PGD₂、PGE₂、PGF_{2α}、PGI₂とトロンボキサン(TX)A₂の総称であり、様々な生物作用を発揮する脂質メディエーターである。非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)が多

彩な薬理作用を発揮するのは、プロスタノイドの生合成阻害による。プロスタノイドは、産生されると速やかに細胞外に放出され、オートコイドとして局所内の標的細胞のみに働きかけて作用を発揮する。プロスタノイドの作用は、標的細胞の細胞膜上に存在する8種類の受容体を介して発揮される。すなわち PGD、PGF、PGI、TXA に対して1種類の受容体 DP、FP、IP、TP と、PGE に対する4種類の受容体サブタイプ、EP1、EP2、EP3、

EP4 が存在し、作用を伝達する(図1)。



研究代表者は、成宮(京大・医)と共同でこれら 8 種類のプロスタノイド受容体をクローン化し、その構造、結合特性、細胞内シグナル伝達経路を明らかにした。その結果、プロスタノイド受容体ファミリーは、リガンドの種類よりもシグナル系の種類に従ったクラスターを形成することが分かった(図2)。これは、プロスタノイドの分子進化が、そのリガンドの多様性よりも、シグナル多様性に重きをおいて発生したことを意味しており、同一クラスター内の受容体は互いに似た生理作用を発揮する可能性を示していた。



(2) プロスタノイドの生理的意義

研究代表者は、8 種類の受容体欠損マウスを作製・解析し、発熱や炎症惹起に関与する受容体を同定し、プロスタノイドがこれらの病態作用を引き起こす生理因子であることを示した。一方、これら受容体欠損マウス解析の結果、プロスタノイドが排卵・受精や出生時の動脈管閉鎖に必須の役割を果たすことを見出し、プロスタノイドが、従来考えていた以上に、生体にとって基本的で不可欠な作用をもつことを示した。これらの過程で、研究代表者は、プロスタノイドには、従来の NSAID 作用からだけでは想像できない、より fundamental な作用すなわち個体発生や生殖過程に必要な不可欠な作用が隠れているのではないかと考えた。というも、プロスタノイド関連遺伝子には Redundancy が見られ、とくに重要な作用については上記クラスター内の複数プロスタノイド受容体が必要な作用を補償する可能性が考えられたためであった。

(3) プロスタノイド受容体解析の問題点

脊椎動物の個体発生におけるプロスタノイドの役割については、現在も不明なままである。COX-1/COX-2 ダブル欠損マウスは、「動脈管開損により新生児死亡するが個体発生は正常」と報告されたが、ダブル欠損マウス自身が個体

発生する子宮や胎盤には COX 遺伝子のいずれかが必ず含まれることから、個体発生に対するプロスタノイド欠損の影響は、きちんと評価されるに至っていなかった。この点にアプローチするためには、①全プロスタノイド受容体欠損が胎児の発生に与える影響を調べるか、②母体の体外で発生する魚類で COX-1/-2 欠失や全受容体欠失の効果調べるしかなかった。実際、ゼブラフィッシュを用いた解析から、PG が原腸陥入や血液幹細胞の分化に関与する可能性が示されていた。しかしながら、個体発生のみならずプロスタノイドの生理作用の全貌解明のためには未だ不明な点が数多く残されていた。

2. 研究の目的

本研究の目的は、プロスタノイド機能を受容体クラスターの視点から捉えることで、未だ機能不明なプロスタノイドの新規作用、作用発現の分子メカニズム、プロスタノイドによる生体調節の全貌を明らかにすることである。

3. 研究の方法

上記の目的達成のため、(1)受容体がクラスターとして機能しうる観点から、プロスタノイドによる既知作用の分子機構を解析する。加えて、各受容体クラスターによる作用を、(2)遺伝的・薬理学的手法の複合アプローチ、(3)魚類を用いた包括的ノックダウン法からのアプローチにより検出する。(4)魚類における包括的ノックダウンを実現するため、ゼブラフィッシュにおけるプロスタノイド受容体を同定し、その性状を明らかにする。

4. 研究成果

(1) 発熱-EP3受容体

これまで、視索前野ニューロンにおけるEP3シグナルが発熱に必須の役割を果たすことを見出していた(Nature 1998)。そこで研究代表者は、視索前野EP3発現ニューロンの遺伝子発現プロファイルを解析した。

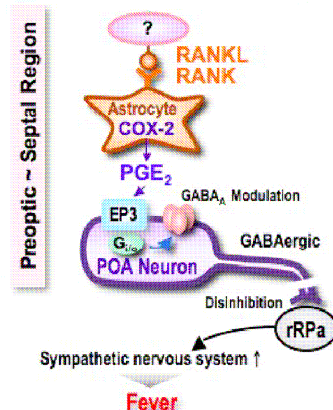


図3. 発熱におけるEP3-Gi/oシグナルの役割

その結果に基づき、PGE₂による発熱応答時には視索前野のGABA_A受容体蛋白の発現が低下すること、PGE₂のこの作用はEP3受容体とG_{i/o}蛋白

を介することを見出し、PGE₂による発熱作用は、GABAの脱抑制を介する可能性(図3)を示唆した。[文献21]

(2) 排卵・受精-EP2受容体

これまで、卵丘細胞におけるEP2シグナルが排卵・受精に必須の役割を果たすことを見出した(PNAS 1999)。研究代表者は、卵丘細胞の遺伝子発現を網羅的に解析し、野生型とEP2欠損間で比較することにより、EP2はケモカイン産生を抑制することで受精を促進することを見出した。またケモカインは卵丘マトリクス(ECM)を強化して排卵の際には卵を保護するが、受精時には精子による卵丘ECM分解を阻害することを発見した。この際、ケモカインはGPCRであるCCR1/CCR2を介して低分子量Gタンパク質RhoAを活性化し、RhoA/ROCK/アクトミオシン経路を介して、卵丘細胞の細胞骨格を変化させ、これがインテグリン活性化と卵丘マトリクス中のFibronectin等タンパク質のアセンブリーを促進することを見出した。従って、PGE₂はケモカインとともに卵丘マトリクスを動的に調節することで、受精を助長することが明らかとなった。(図4)

さらに、EP2欠損卵丘では、COX-2や同一クラスターに属するEP4受容体の発現が顕著に低下することを見出した。従って、卵丘細胞では、COX2-PGE₂-cAMP共役型PG受容体クラスター-cAMP経路のポジティブフィードバック機構が存在し、排卵を促進する可能性が示唆された。[文献2/10/20]

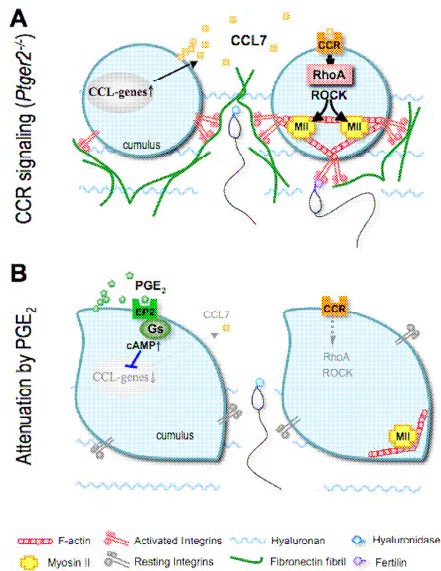


図4. 卵丘細胞におけるプロスタノイドとケモカインの相互作用が受精を可能にする

(3) 炎症惹起-EP4 受容体

①EP4 受容体が b-arrestin/PI-3 キナーゼ活性化を介して Th1 分化を増強すること、② EP2/EP4 受容体が Gs/cAMP/E-pac を介して Th17 エクспанションを増強すること、③EP4 受容体が Gs/cAMP/PKA を介して樹状細胞からの

IL-23 産生を増強すること(図5)を発見し、これらの作用が接触性皮膚炎や多発性硬化症などの炎症性疾患の発症・進展に重要な役割を果たすことを示した。[文献 9]

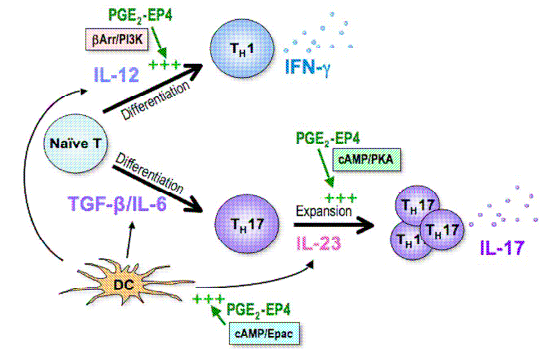


図5. EP4 受容体は、三量体G依存性/非依存性シグナルの両方で免疫を亢進する

(4) Ca共役型受容体クラスター

FP受容体欠損マウスでは、黄体退縮不全により分娩が消失するが、卵巣切除により分娩が回復する。ところが、卵巣切除による分娩は、インドメタシンで遅延しPG投与で回復したことから、FP以外のCa共役PG受容体が分娩誘導に寄与することが示唆された。そこで研究代表者は、Ca共役型PG受容体クラスターの欠損マウスを作成し、その卵巣切除による分娩を調べたところ、本マウスはFP欠損マウスに比して分娩が顕著に遅延し、胎児は全て死亡した。従って、Ca共役型PG受容体は、正常分娩時の子宮収縮に必須の役割を果たすことが判明した。(投稿中)

(5) 魚類PG受容体の同定解析

zebrafish における機能的なプロスタノイド受容体 cDNA を単離・同定した。プロスタノイド受容体は、哺乳類で cAMP 共役型と Ca 共役型クラスター各 4 種類の計 8 種類存在するが、zebrafish では、各クラスター6 種類ずつの計 12 種類の受容体として存在することを見出した。従って、魚類では多種類のプロスタノイド受容体が哺乳類よりもさらに細分化された機能を発揮すると考えられた。これにより、包括的な受容体ノックダウン解析の実現が可能となった。(投稿準備中)

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 30 件)

- Mizuguchi S, Ohno T, Hattori Y, Ae T, Minamino T, Satoh T, Arai K, Saeki T, Hayashi I, Sugimoto Y, Narumiya S, Saigenji K, Majima M. Roles of Prostaglandin E₂-EP1 Receptor Signaling in Regulation of Gastric Motor Activity and Emptying. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* **299**, G1078-G1086 (2010) 査読あり
- Tamba S, Yodoi R, Morimoto K, Inazumi T, Sukeno M, Segi-Nishida E, Okuno Y,

- Tsujimoto G, Narumiya S, Sugimoto Y. Expression profiling of cumulus cells reveals functional changes during ovulation and central roles of prostaglandin EP2 receptor in cAMP signaling. *Biochimie*, **92**, 665–675, (2010) 査読あり
3. Kusaka, M., Katoh-Fukui, Y., Ogawa, H., Miyabayashi, K., Baba, T., Shima, Y., Sugiyama, N., Sugimoto, Y., Okuno, Y., Kodama, R., Iizuka-Kogo, A., Senda, T., Sasaoka, T., Kitamura, K., Aizawa, S., and Morohashi, K. Abnormal epithelial cell polarity and ectopic epidermal growth factor receptor (EGFR) expression induced in Emx2 KO embryonic gonads. *Endocrinology*. **151**, 5893–5904. (2010) 査読あり
 4. Katoh H, Hosono K, Ito Y, Suzuki T, Ogawa Y, Kubo H, Kamata H, Mishima T, Tamaki H, Sakagami H, Sugimoto Y, Narumiya S, Watanabe M, Majima M. COX-2 and prostaglandin EP3/EP4 signaling regulate the tumor stromal proangiogenic microenvironment via CXCL12–CXCR4 chemokine systems. *Am. J. Pathol.* **176**, 1469–1483 (2010) 査読あり
 5. Ueno, T., Suzuki, T., Oikawa, A., Hosono, K., Kosaka, Y., Amano, H., Kitasato, H., Toda, M., Hayashi, I., Kato, T., Ito, Y., Sugimoto, Y., Narumiya, S., Okamoto, H., and Majima, M. Recruited bone marrow cells expressing the EP3 prostaglandin E receptor subtype enhance angiogenesis during chronic inflammation. *Biomed. Pharmacother.* **64**, 93–100. (2010) 査読あり
 6. Kubo, H., Hosono, K., Suzuki, T., Ogawa, Y., Kato, H., Kamata, H., Ito, Y., Amano, H., Kato, T., Sakagami, H., Hayashi, I., Sugimoto, Y., Narumiya, S., Watanabe, M., and Majima, M. Host prostaglandin EP3 receptor signaling relevant to tumor-associated lymphangiogenesis. *Biomed. Pharmacother.* **64**, 101–106. (2010) 査読あり
 7. Ichikawa A, Sugimoto Y, Tanaka S. Molecular biology of histidine decarboxylase and prostaglandin receptors. *Proc. Jpn. Acad.* **86**, 848–866 (2010) 査読あり
 8. Yamaoka K, Yano A, Kuroiwa K, Morimoto K, Inazumi T, Hatae N, Tabata H, Segi-Nishida E, Tanaka S, Ichikawa A, Sugimoto Y. Prostaglandin EP3 receptor superactivates adenylyl cyclase via the Gq/PLC/Ca²⁺ pathway in a lipid raft-dependent manner. *Biochem Biophys Res Commun.* **389**, 678–682 (2009) 査読あり
 9. Yao C, Sakata D, Esaki Y, Li Y, Matsuoka T, Kuroiwa K, Sugimoto Y, Narumiya S. Prostaglandin E₂-EP4 signaling promotes immune inflammation through TH1 cell differentiation and TH17 cell expansion. *Nat. Med.* **15**, 633–640 (2009) 査読あり
 10. Yodoi R, Tamba S, Morimoto K, Segi-Nishida E, Nishihara M, Ichikawa A, Narumiya S, Sugimoto Y. RhoA/Rho kinase signaling in the cumulus mediates extracellular matrix assembly. *Endocrinology*. **150**, 3345–3352 (2009) 査読あり
 11. Hoshino T, Namba T, Takehara M, Nakaya T, Sugimoto Y, Araki W, Narumiya S, Suzuki T, Mizushima T. Prostaglandin E₂ stimulates the production of amyloid beta peptides through internalization of the EP4 receptor. *J. Biol. Chem.* **284**, 18493–18502 (2009) 査読あり
 12. Amano, H., Ito, Y., Suzuki, T., Kato, S., Matsui, Y., Ogawa, F., Murata, T., Sugimoto, Y., Senior, R., Kitasato, H., Hayashi, I., Satoh, Y., Narumiya, S., Majima, M. Roles of a prostaglandin E-type receptor, EP3, in upregulation of matrix metalloproteinase-9 and vascular endothelial growth factor during enhancement of tumor metastasis. *Cancer Sci.* **100**, 2318–2324. (2009) 査読あり
 13. Kunori S, Matsumura S, Mabuchi T, Tatsumi S, Sugimoto Y, Minami T, Ito S. Involvement of prostaglandin F₂ receptor in ATP-induced mechanical allodynia. *Neuroscience.* **163**, 362–371 (2009) 査読あり
 14. Hori R, Nakagawa T, Sugimoto Y, Sakamoto T, Yamamoto N, Hamaguchi K, Ito J. Prostaglandin E receptor subtype EP4 agonist protects cochleae against noise-induced trauma. *Neuroscience.* **160**, 813–819 (2009) 査読あり
 15. Kuge, Y., Obokata, N., Kimura, H., Katada, Y., Temma, T., Sugimoto, Y., Aita, K., Seki, K., Tamaki, N., and Saji, H. Synthesis and evaluation of a radioiodinated Lumiracoxib derivative for the imaging of cyclooxygenase-2 expression. *Nuc. Med. Biol.* **36**, 869–876. (2009) 査読あり
 16. Suzuki-Yamamoto, T., Toida, K., Sugimoto, Y., and Ishimura, K. Colocalization of prostaglandin F receptor FP and prostaglandin F synthase-I in the spinal cord. *J. Lipid Res.* **50**, 1996–2003. (2009) 査読あり
 17. Ogawa, Y., Suzuki, T., Oikawa, A., Hosono, K., Kubo, H., Amano, H., Kitasato, H., Hayashi, I., Kato, T., Sugimoto, Y., Narumiya, S., Watanabe, M., Majima, M. Bone marrow-derived EP3-expressing stromal cells enhance tumor-associated angiogenesis and tumor growth. *Biochem*

- Biophys Res Commun.* **382**, 720-725. (2009) 査読あり
18. Takano, H., Nakazawa, S., Shirata, N., Tamba, S., Furuta, K., Tsuchiya, S., Morimoto, K., Itano, N., Irie, A., Ichikawa, A., Kimata, K., Nakayama, K., Sugimoto, Y., and Tanaka, S. Involvement of CD44 in mast cell proliferation during terminal differentiation. *Lab. Invest.* **89**, 446-455. (2009) 査読あり
 19. Tsuchiya, S., Tachida, Y., Segi-Nishida, E., Okuno, Y., Tamba, S., Tsujimoto, G., Tanaka, S., and Sugimoto, Y. Characterization of gene expression profiles for different types of mast cells pooled from mouse stomach subregions by an RNA amplification method. *BMC Genomics* **10**, 35. (2009) 査読あり
 20. Tamba S, Yodoi R, Segi-Nishida E, Ichikawa A, Narumiya S, Sugimoto Y. Timely interaction between prostaglandin and chemokine signaling is a prerequisite for successful fertilization. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **105**, 14539-14544 (2008) 査読あり
 21. Tsuchiya H, Oka T, Nakamura K, Ichikawa A, Saper CB, Sugimoto Y. Prostaglandin E₂ attenuates preoptic expression of GABA_A receptors via EP3 receptors. *J. Biol. Chem.* **283**, 11064-11071 (2008) 査読あり
 22. Sakanaka, M., Tanaka, S., Sugimoto, Y., and Ichikawa, A. Essential role of EP3 subtype in prostaglandin E₂-induced adhesion of mouse cultured and peritoneal mast cells to the Arg-Gly-Asp-enriched matrix. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* **295**, C1427-C1433 (2008) 査読あり
 23. Yano, Y., Yano, A., Oishi, S., Fujii, N., Sugimoto, Y., and Matsuzaki, K. Coiled-coil tag-robe system for quick labeling of membrane receptors in living cells. *ACS Chem. Biol.*, **3**, 341-345. (2008) 査読あり
 24. Yano, Y., Shimbo, T., Sugimoto, Y., and Matsuzaki, K. Intracellular third loop-C-terminal tail interaction in prostaglandin EP3 receptor. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **371**, 846-849. (2008) 査読あり
 25. Takano, H., Nakazawa, S., Okuno, Y., Shirata, N., Tsuchiya, S., Kainoh, T., Takamatsu, S., Furuta, K., Taketomi, Y., Naito, Y., Takematsu, H., Kozutsumi, Y., Tsujimoto, G., Murakami, M., Kudo, I., Ichikawa, A., Nakayama, K., Sugimoto, Y., and Tanaka, A. Establishment of the culture model system that reflects the process of terminal differentiation of connective tissue-type mast cells. *FEBS Lett*, **582**, 1444-1450. (2008) 査読あり
 26. Yuhki, K.I., Ushikubi, F., Naraba, H., Ueno, A., Kato, H., Kojima, F., Narumiya, S., Sugimoto, Y., Matsushita, M., and Oh-Ishi, S. Prostaglandin I₂ plays a key role in zymosan-induced mouse pleurisy. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **325**, 601-609. (2008) 査読あり
 27. Esumi, S., Wu, S-X., Yanagawa, Y., Obata, K., Sugimoto, Y., and Tamamaki, N. Method for single-cell microarray analysis and application to gene-expression profiling of GABAergic neuron progenitors. *Neurosci. Res.*, **60**, 439-451. (2008) 査読あり
 28. Yellon, S. M., Ebner, C. A., and Sugimoto, Y. Parturition and recruitment of macrophages in cervix of mice lacking the prostaglandin F receptor. *Biol. Reprod.*, **78**, 438-444. (2008) 査読あり
 29. Kawamata, M., Yoshida, M. Sugimoto, Y., Kimura, T., Tonomura, Y., Takayanagi, Y., Yanagisawa, T., and Nishimori, K. Infusion of oxytocin induces successful delivery in prostanoid FP receptor-deficient mice. *Mol. Cell. Endocrinol.*, **283**, 32-37. (2008) 査読あり
 30. 杉本幸彦: プロスタノイドの作用発現とシグナル・クロストーク; 実験医学 27(13): 2047-2052 (2009) 査読なし
- [学会発表](計 50 件)
1. 杉本幸彦、吉岡美樹、北條寛典、川原浩一、瀬木-西田恵里、成宮 周: プロスタグランジンE₂による視索前野ニューロン突起伸長の促進機構(ワークショップ・生命応答を制御する脂質マシナリー); 第33回日本分子生物学会年会・第83回日本生化学会大会 合同大会; 2010/12/7-10 神戸ポートアイランド(神戸)【招待講演】
 2. Hiroyoshi Tsuchiya, Yukihiko Sugimoto, Yoko Hujiiwara, Akio Fujimura, Taka-aki Koshimizu: PGE₂ stimulation accelerated the neurite growth in mouse hypothalamic cell line; 第33回日本分子生物学会年会・第83回日本生化学会大会 合同大会; 2010/12/7-10 神戸ポートアイランド(神戸)
 3. 稲住知明、白田成俊、瀬木-西田恵里、成宮周、杉本幸彦: 脂肪細胞の分化・成熟における内因性プロスタグランジンの役割; 第9回次世代を担う若手ファーマ・バイオフィオーラム 2010; 2010/10/2-3 京都大学(京都)
 4. Yukihiko Sugimoto: Cumulus matrix capacitation for successful sperm penetration: roles of prostaglandin and chemokine; 11th International Symposium on Spermatology; 2010/6/27 Okinawa

- Convention Center(Okinawa) **【Invited】**
5. 杉本幸彦:プロスタグランジン-ケモカインによる受精促進機構(シンポジウム「プロスタグランジンの生理機能と病態への関わり」);日本薬学会第130年会;2010/3/28 就実大学(岡山) **【招待講演】**
 6. 森本和志、白田成俊、森大介、高野裕嗣、田中智之、瀬木-西田恵里、杉本幸彦:急性炎症反応における PGE₂-EP₃ 受容体とPGI₂-IP 受容体シグナルの役割(優秀発表者賞受賞);第8回 次世代を担う若手ファーマ・バイオフィォーラム 2009;2009/11/15 名古屋市立大学(名古屋) **【優秀発表賞】**
 7. 杉本幸彦:炎症性疾患におけるプロスタグランジンの新たな役割;第3回 薬学研究フォーラム in 東京;2009/11/13 薬学会長井記念ホール(東京) **【招待講演】**
 8. 吉岡美樹、瀬木-西田恵里、杉本幸彦:プロスタグランジン E₂(PGE₂)による神経ネットワーク制御;ファーマ・バイオフィォーラム2008;2008/11/29-30 日本薬学会長井記念ホール(東京)
 9. 稲住知明、白田成俊、瀬木-西田恵里、成宮周、杉本幸彦:マウス胎児線維芽細胞の脂肪細胞への分化における内因性プロスタグランジンの役割;第 82 回日本生化学会大会;2009/10/21-24 神戸ポートアイランド(神戸)
 10. 杉本幸彦:アスピリンの標的:プロスタグランジンの作用発現機構;第34回西日本薬剤学研修会;2009/9/4 九州大学九重研修所大分**【招待講演】**
 11. Yukihiko Sugimoto:Roles of Prostaglandin E₂ and Its Receptors in the Acute Inflammation; 4th International Conference on Phospholipases A2 and Lipid Mediators.; 2009/5/26 National Center of Sciences(Tokyo) **【Invited】**
 12. 杉本幸彦:脂肪細胞の分化と成熟におけるプロスタノイドの役割(シンポジウム「脂肪酸の代謝と機能制御」);日本薬学会第 129 年会;2009/3/28 国立京都国際会館(京都)
 13. 杉本幸彦:プロスタグランジン-ケモカインによる卵丘マトリクスの制御機構;第 40 回精子研究会;2009/1/10 大阪大学(大阪) **【招待講演】**
 14. 杉本幸彦:プロスタノイド受容体を介した生殖生理作用の分子機構(シンポジウム「脂質の新機能」);第31回日本分子生物学会年会・第81回日本生化学会大会 合同大会;2008/12/9-12 神戸ポートアイランド(神戸)
 15. 川崎友紀子、藤原拓司、安藤博之、笈田浩次、阿瀬善也、瀬木-西田恵里、成宮 周、杉本幸彦:複数の受容体を介したプロスタグランジンの子宮収縮は分娩に必須である;第

31回日本分子生物学会年会・第81回日本生化学会大会 合同大会;2008/12/9-12 神戸ポートアイランド(神戸)

[産業財産権]

○出願状況(計1件)

名称:ヒトプロスタグランジンE₂受容体EP4に対する抗体

発明者:高山喜好、清水朋子、漆畑祐司、杉本幸彦

権利者:エヌビー健康研究所・熊本大学

種類:特許

番号:特願 2010-218158

出願年月日:平成 22 年 9 月 29 日

国内外の別:国内

○取得状況(計1件)

名称:不妊治療剤、体外受精促進剤及び不妊治療剤のスクリーニング方法

発明者:杉本幸彦、丹波茂郎、市川 厚

権利者:杉本幸彦

種類:特許

番号:4553602

取得年月日:平成 22 年 7 月 23 日

国内外の別:国内

[その他]

○新聞掲載

①京都新聞 2008 年 9 月 9 日夕刊



②日経バイオテック Selected News 2008.9.22

○アウトリーチ活動

出前講義:

1.鹿児島県立甲南高校 2009/11/20

2.宮崎県立宮崎北高校 2010/9/11

○研究室ホームページ

<http://square.umin.ac.jp/yseika/>

6. 研究組織

(1)研究代表者

杉本 幸彦(SUGIMOTO YUKIHIKO)

熊本大学・大学院生命科学研究部・教授

研究者番号:80243038