

令和 5 年 5 月 29 日現在

機関番号：16101

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20K07084

研究課題名（和文）EP受容体サブタイプ発現量バランスの崩壊により不可逆化するがん悪性化機構の解明

研究課題名（英文）Explore the irreversible check point from normal to malignant transformation of the cells by changing in the balance of the expression levels of the EP prostanoid receptor subtypes.

研究代表者

藤野 裕道（FUJINO, Hiromichi）

徳島大学・大学院医歯薬学研究部（薬学域）・教授

研究者番号：40401004

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：本研究ではヒトEP2およびEP4受容体発現量比の変化による細胞機能変化の解析を行い、がん化の分水嶺となる点を明らかにすることを目指した。2020年度には、EP2受容体発現量が減少し発現バランスが崩壊すると、EP4受容体による反応が終息できないことが、がんの悪性化の一要因である可能性を示唆した。2021年度には、それぞれの受容体は独立して、がん細胞を含む生体反応を制御している可能性を示唆したことから、受容体発現バランスの重要性を再確認できた。また2022年度は、EP4受容体による反応が継続し続けることで糖代謝系が変化することが、不可逆的ながん増悪機構の起点である可能性を示唆することができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

受容体を2つ同時にロックアウトさせた研究は散見するが、2つの受容体発現量バランス変化に着目した研究は存在しない。EP4受容体の過活性化は、がん発症の重要な要因である可能性が示されたが、それだけでは不可逆的に進行するがんの悪性化を説明できない。本研究で、その不可逆性を決定づけるEP2受容体の減少を提案し、その増悪機構の一端を明らかにした学術的意義は大きいと考える。またこのメカニズムをベースとし、不可逆性を獲得するその起点を超えさせないことができれば、悪性化抑制だけでなく、可逆的に正常状態近くまで引き戻せる可能性が考えられ、全く新しいがん治療法を提案できるその社会的意義は大きいと考える。

研究成果の概要（英文）：To explore the irreversible check point from normal to cancer malignant transformation of the cells, changing in the expression balances of the EP2 and EP4 prostanoid receptors were examined in terms of their functions of the cancer-related cellular signaling pathways. In 2020, the decreasing in the expression level of EP2 receptors hence sustaining the EP4 receptor-mediated signaling were suggested to be found as one of the reasons for cancer malignancy. In 2021, the levels of the expression balances of EP2 and EP4 receptors were confirmed to be important since each receptor has its own specific/independent functions to regulate the cellular functions including cancer cells. In 2022, altering the glycometabolisms evoked by the sustained activation of the EP4 receptors were suggested to be one of the irreversible check point to cancer malignant transformation.

研究分野：薬理学

キーワード：がん発症メカニズムの解明

## 1. 研究開始当初の背景

ヒト大腸がんでは、シクロオキシゲナーゼ-2 (COX-2)、プロスタグランジン E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) および、その受容体である EP 受容体サブタイプの関与が広く知られている。これまで EP4 受容体の大腸がんへの関与を研究してきた中で、初期大腸がん発生機構に関わる因子は、そのまま正常大腸のホメオスタシスにも関与することが解ってきた。この研究過程において、正常に近い機能を有している個々の因子の関係性の乱れが病態悪化へと繋がる要因となるのではないかと考えるに至った。間質部でのがん悪性化に EP2 受容体が関わっていることや、がん転移に関与する上皮間葉転換は大腸がん悪性化の大きな特徴であることから、不可逆的な悪性化の亢進には EP2 受容体の関与が極めて高い可能性が考えられた。そこで、まずは EP2 受容体と EP4 受容体の発現量バランス変化に起因する作用を中心に検討することを計画した。また EP4 受容体は、正常な大腸ホメオスタシス維持と発がんの両方に関与していることが明らかとなってきたことから、EP4 受容体それ自体の発現増加と過活性化が継続し続けることにより EP4 受容体が担うホメオスタシス維持機構が破綻し、細胞増殖を終息できないことが、発がんの一つの要因である可能性を考え、そのがん悪性化への分水嶺となるクリティカルポイントの探索を目指すこととした。

## 2. 研究の目的

我々はこれまでヒト初期結腸がん HCA-7 細胞株、およびヒト EP4 受容体を安定的に発現させた HEK293 (HEK-EP4) 細胞を用いて、EP4 受容体情報伝達系が、がん化に関与する詳細な機構を解明してきた。そして EP4 受容体により誘導される COX-2 発現と、PGE<sub>2</sub> の産生亢進により、再び EP4 受容体が活性化するフィードバック機構によるがんの悪性化機構を提唱した (Biol Pharm Bull (2016)39:149)。一方で EP4 受容体は、正常大腸上皮細胞の恒常性 (ホメオスタシス) を維持していることも知られている。すなわち EP4 受容体は、正常な大腸ホメオスタシス維持と発がんの両方に密接に関与していることが解ってきた。興味深いことに、正常なホメオスタシスを担う因子である カテニン、そして COX-2 や PGE<sub>2</sub> はまた、初期大腸がん発症に関するがん化マーカーとしても知られている。これまで明らかにしてきた、これら因子の活性化や、それらの発現誘導を促す EP4 受容体の過活性化に起因するホメオスタシスの破綻は、がん発症の重要な起点である。しかしながら、それだけでは不可逆的に進行する大腸がんの悪性化へのステージ変化を説明できないことが問題であった。そこで、EP4 受容体と EP2 受容体の発現量バランスの変化が、がん細胞に与える影響に着目し、不可逆的にがん悪性化を決定づける因子として EP2 受容体に着目し、その役割や作用機序を探り、その増悪機構の一端を明らかにすることを目的とした。それにより初期大腸がんが次のステージへと、その悪性化が不可逆的に進行する分水嶺となるクリティカル・ポイントの同定と、そのメカニズムの解明ができれば、さらなる悪性化を抑制できると考えた。またそのことで、がん細胞を可逆的に正常状態近くまで引き戻せる可能性も考えられ、全く新しい大腸がん発症初期段階での治療法を提案できると考えた。

## 3. 研究の方法

### (1) EP2 受容体と EP4 受容体の発現量バランスが変化することで引き起こされる影響の解析

2020 年度は、EP2 受容体と EP4 受容体の発現量バランスが変化することで引き起こされる影響の解析を試みた。本解析を進めるにあたり、PGE<sub>2</sub> 代謝産物である 15-keto-PGE<sub>2</sub> が、PGE<sub>2</sub> 代謝後のバイアス・リガンドとして作用し、EP2 受容体および EP4 受容体の活性化状態を変化させることを考えた。すなわち、PGE<sub>2</sub> により惹起された発がんにつながる炎症反応などが終息して行く過程を、例えば Gs タンパク質系の指標として cAMP アッセイを用いて、Gi タンパク質系の指標として、extracellular signal-regulated kinases (ERK) のリン酸化についてウェスタン・ブロット法を用いて、それぞれのリガンドと受容体の組み合わせの反応性の違いを解析し、EP2 受容体の役割の類推を試みた。また、これまでの cAMP 産生量の測定は、ホスホジエステラーゼ (PDE) 阻害薬の影響のもと、cAMP の最大産生量を測定していた。しかしながら実際の細胞では、PDE による cAMP の分解代謝も並行して起こっている。そこで、PDE 阻害薬を用いずに、分解系を加味した実質的な cAMP 量の変動を測定し、EP2 受容体と EP4 受容体の役割分担について、実際の実験と、そのデータを使った Black/Leff オペレーショナルモデルを用いた計算によるシミュレーション・解析を行うことで、さらなる検討を行った。

### (2) 悪性化するがん細胞の分化メカニズム〜ワルブルグ効果など変化する代謝系の解析

上記の結果を踏まえて、まず EP2 受容体と EP4 受容体の活性化バランス変化と大腸がんによる死亡率を検証するため、The Cancer Genome Atlas (TCGA) データベースを用いた解析を行う

た。また大腸がんでは、好氣的条件下で解糖系によるグルコースの乳酸への代謝を介した ATP 合成系を優先させる Warburg (ワルブルグ) 効果と呼ばれる、がん細胞特異的現象の亢進が知られている。また、70%以上のヒトがん細胞は、正常細胞に比べて多くのグルコースを phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K) 経路の関与により取込むことが知られている。我々はこれまでに EP4 受容体依存的な経路が PI3K 系を活性化することを明らかにしてきた (Trends Pharmacol Sci, (2003) 24:335)。そこで EP4 受容体を安定発現しているヒト HEK-EP4 細胞を用いて、PGE<sub>2</sub> 刺激時の細胞内へのグルコース取り込み量の経時的変化、そして解糖系の亢進の指標として乳酸産生量の経時的変化について、測定・解析した。さらに、それらの変化を引き起こす EP4 受容体からの細胞内情報伝達系について、これまで明らかとしてきたパスウェイを参照し、各種酵素の阻害薬などを処置してウェスタン・プロット法などを用いて解析した。

### (3) 不可逆性を決定づけるクリティカル・ポイントの同定

代謝系が変化したがん細胞が、これらの形質変化を不可逆的に引き起こす最初のクリティカル・ポイントの同定と、そのメカニズムについて検証するにあたって、EP4 受容体による発がんにつながる炎症反応が終息できず継続し続けることを考えた。すなわち、その継続的な活性化によりワルブルグ効果が引き起こされることが、不可逆的ながんの悪性化の一因となると考えた。そのメカニズムの解明としてグルコース・トランスポーター (GLUT) 発現量の変化などについて、ウェスタン・プロット法を用いて検討した。

## 4. 研究成果

### (1) EP2 受容体と EP4 受容体の発現量バランスが変化することで引き起こされる影響の解析

EP2 受容体と EP4 受容体の発現量バランスが変化することで引き起こされる影響の解析にあたり、PGE<sub>2</sub> 代謝産物である 15-keto-PGE<sub>2</sub> に着目し、それが PGE<sub>2</sub> 代謝後のバイアス・リガンドとして作用する可能性について検討した。その結果、Gs タンパク質伝達系の指標となる cAMP 産生量については、15-keto-PGE<sub>2</sub> は EP2 受容体への完全アゴニストとして作用するのに対して、EP4 受容体へは部分アゴニストとして作用するのみならず、効力も EP2 受容体に作用する場合と比較して極めて弱いことが明らかになった (図 1 A)。また、Gi タンパク質伝達系の指標となる ERK 情報伝達系においては、15-keto-PGE<sub>2</sub> は EP4 受容体へは部分アゴニストとして作用する一方で、EP2 受容体へはほとんど作用しないことも明らかになった (図 1 B)。興味深いことに、受容体結合実験の結果において、PGE<sub>2</sub> はその親和性の高さから反応のスタート時には EP4 受容体へ作用する一方で、15-keto-PGE<sub>2</sub> へと代謝されると、反応は 15-keto-PGE<sub>2</sub> への親和性が高い EP2 受容体へと引き継がれる可能性を見出した (図 2) (J Biol Chem (2020) 295:13338)。すなわち、cAMP の産生亢進は細胞増殖を抑制することと、EP4 受容体による細胞増殖系シグナルである ERK 系の活性減少から、PGE<sub>2</sub>/EP4 受容体の活性化により引き起こされた反応は、15-keto-PGE<sub>2</sub>/EP2 受容体に引き継がれることで終息して行く可能性が考えられた。すなわち、EP2 受容体の持続的な cAMP の産生維持が細胞増殖を抑制し、例えば EP4 受容体によって引き起こされた炎症反応を終息させるなど、EP2 受容体、EP4 受容体の発現量と活性化のバランスが、ホメオスタシスの維持につながる可能性を示すことができた。

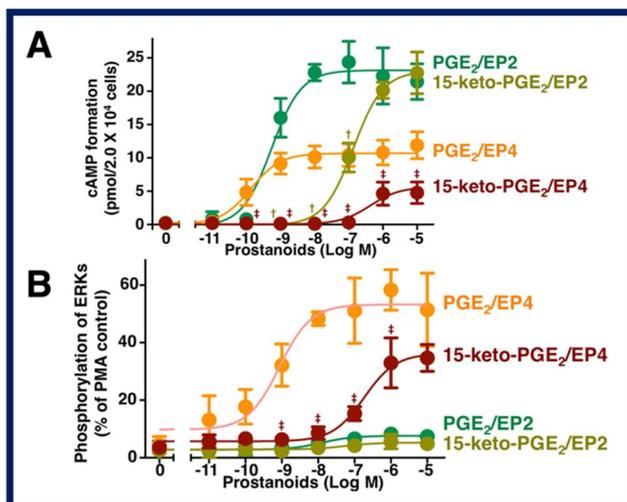


図1 HEK-EP2細胞およびHEK-EP4細胞における、PGE<sub>2</sub>あるいは15-keto-PGE<sub>2</sub>刺激によるcAMP産生量 (A)およびERKリン酸化 (B)への効果

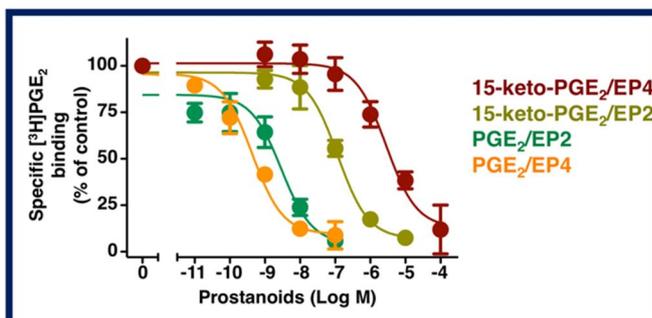


図2 HEK-EP2細胞およびHEK-EP4細胞における、PGE<sub>2</sub>あるいは15-keto-PGE<sub>2</sub>のEP2受容体およびEP4受容体結合親和性の差異

ところで実際の生体においては、産生された cAMP は速やかに分解されることで、その過剰な活性亢進が引き起こされないように調整されていると考えられる。そこで PDE 阻害薬である 3-isobutyl-1-methylxanthine (IBMX) の有無による cAMP の分解系を加味した実験を行った結果、EP4 受容体により産生された cAMP は極めて早く分解を受けるため、経時的にもその産生量の蓄積はほとんど引き起こされない可能性が明らかとなった(図3)。さらにそのデータを使った Black/Leff オペレーショナルモデルを用いた計算によるシミュレーション・解析を行うことでさらに検討した。その結果、EP2 受容体は Gs タンパク質/cAMP 情報伝達系に、そして EP4 受容体は Gi タンパク質/ERK 情報伝達系に、これまで考えられていた以上にバイアスがかかっていることを見出した(図4)(FEBS Open Bio (2022) 12:775)。すなわち EP2 受容体と EP4 受容体は、Gs タンパク質やその情報伝達系をシェアしている代替可能な受容体ではなく、それぞれが異なる独立した作用により、がん細胞を含む生体反応を制御している可能性が示された。

## (2) 悪性化するがん細胞の分化メカニズム〜ワルブルグ効果など変化する代謝系の解析

上記の結果を踏まえて、383 例の大腸がん患者サンプルの EP2 受容体および、EP4 受容体の発現量比と生存率との相関性について TCGA ビッグ・データを用いた解析を行った。その結果、EP2 受容体発現量の減少が、死亡率上昇に寄与する可能性を見出すことができた(図5)。これは相対的な EP4 受容体の発現量比の上昇、あるいは EP2 受容体の発現量比の減少などの EP2 受容体と EP4 受容体の発現量のバランスが変化することが、死亡率の上昇につながることを明らかにしている。すなわち、これまでの結果を踏まえると、EP2 受容体による反応の終息が不十分な場合、EP4 受容体による反応が過剰に継続し続けることが、がん悪性化と死亡率の上昇につながる可能性が示唆された。

ところでがん細胞では、糖代謝機構が変化するワルブルグ効果が引き起こされることが、不可逆的ながんの悪性化の一因となる可能性が考えられている。そこで EP4 受容体シグナルが継続し続けることが、糖代謝機構に与える影響について、ヒト EP4 受容体を安定的に発現させた HEK-EP4 細胞を用いて検討した。HEK-EP4 細胞に PGE<sub>2</sub> を処置すると、処置後 1 時間でグルコース取り込み量のみが増加した(図6A)。PGE<sub>2</sub> 処置後 2 時間では乳酸産生のみが増加し、グルコース取り込みの増加は見られなかった(図6B)。これは PGE<sub>2</sub> 処置 2 時間後では、TCA サイクルの遅延や停止などにより解糖系中間代謝物が飽和し、グルコース取り込みが抑制されたためではないかと考えた。一方で、中間代謝物の飽和を解消するために ATP の産生を TCA サイクルから解糖系に切り替えることで、処置後 2 時間で乳酸産生量は増加しはじめた可能性を考えた。

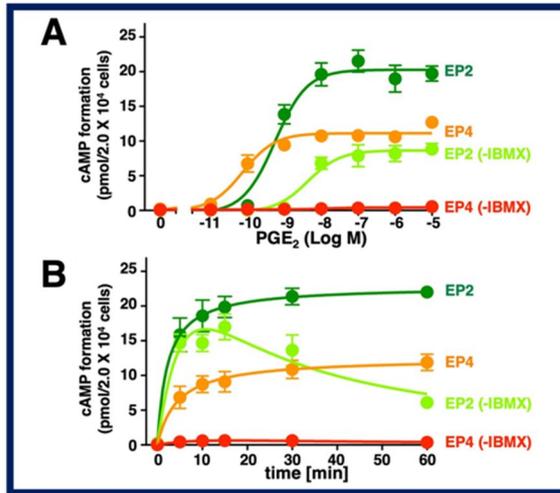


図3 HEK-EP2細胞およびHEK-EP4細胞における、ホスホジエステラーゼ阻害薬 (IBMX)の有無による PGE<sub>2</sub>刺激の濃度依存的 (A)、あるいは経時的 (B)なcAMP産生量への効果

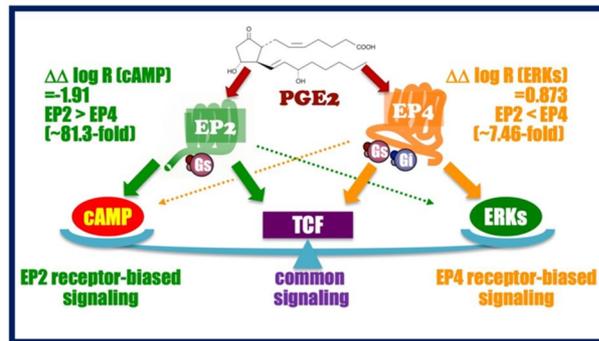


図4 EP2受容体はGsタンパク質情報伝達/cAMP系への、EP4受容体はGiタンパク質/ERKs情報伝達系への、強いバイアス性を示す模式図

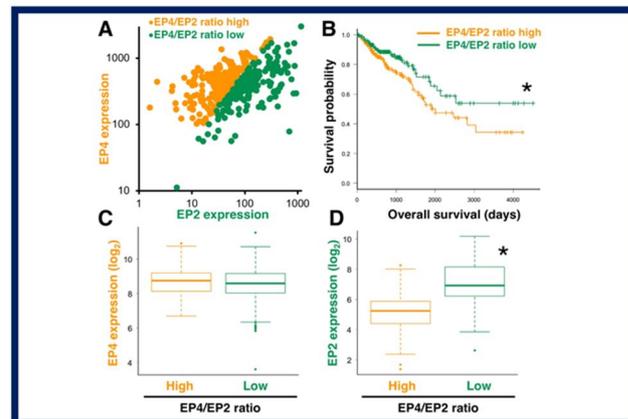


図5 383例の大腸がん患者サンプルのEP2受容体および、EP4受容体の発現量比と生存率との相関性についての TCGAデータベース解析による、相対的なEP4受容体の発現量比の上昇、あるいはEP2受容体の発現量比の減少が、死亡率を上昇させる可能性

一方で、PGE<sub>2</sub> 処置後 4 時間ではグルコースの取り込みと乳酸の産生が増加したが、これは ATP 産生が解糖系へと完全に切り替わったために、中間代謝物の飽和が解消されたためではないかと考えた。この仮説を裏付けるために、今後より詳細な実験が必要ではあるが、これら PGE<sub>2</sub> 処置後のグルコース取り込みの増加および乳酸産生の増加は、PI3K 阻害薬で抑制されたことから、EP4 受容体シグナルによる PI3K を介したシグナルが、ワルブルグ効果の起点となりうる可能性が示唆された。

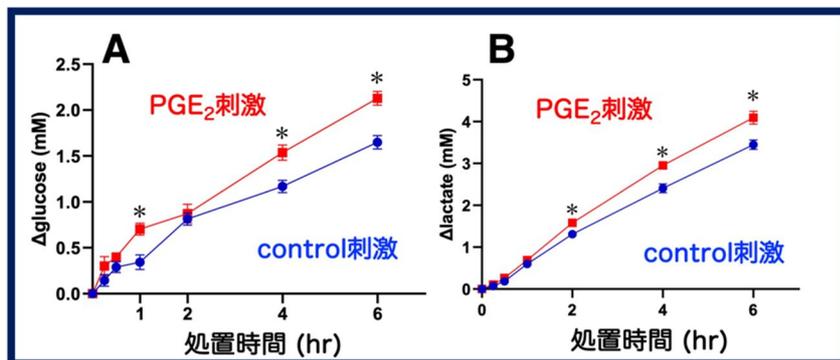


図6 HEK-EP4細胞における、PGE<sub>2</sub>刺激による経時的なグルコース取込量 (A)および乳酸産生量 (B) への効果

### (3) 不可逆性を決定づけるクリティカル・ポイントの同定

予備的な検討から HEK-EP4 細胞には mRNA レベルにおいて GLUT1 から 4 のうち、GLUT1 の発現が極めて高いことから、PGE<sub>2</sub> 刺激によるグルコースの取り込み作用は GLUT1 を介していることが考えられた。しかしながら、少なくとも PGE<sub>2</sub> 処置後 2 時間ではタンパク質レベルにおいて GLUT1 の総発現量の変化がなかった (図 7)。すなわち、グルコース取り込みの増強は、GLUT1 の活性増強に起因している可能性が考えられた。PGE<sub>2</sub> 処置後 2 時間では乳酸産生のみが増加し、グルコース取り込みの増加は見られなかったことは、前述のように TCA サイクルの遅延や停止などにより解糖系中間代謝物が飽和し、グルコース取り込みが抑制されたためと考えているが、例えば GLUT1 へのリン酸化などの修飾が原因である可能性も考えられる。EP4 受容体刺激により乳酸の産生は亢進していることから、グルコースから代謝されたピルビン酸が、TCA サイクルに入るために必要な、例えばピルビン酸デヒドロゲナーゼ (PDH) などの活性が抑制されることでワルブルグ効果が引き起こされる可能性が考えられる。

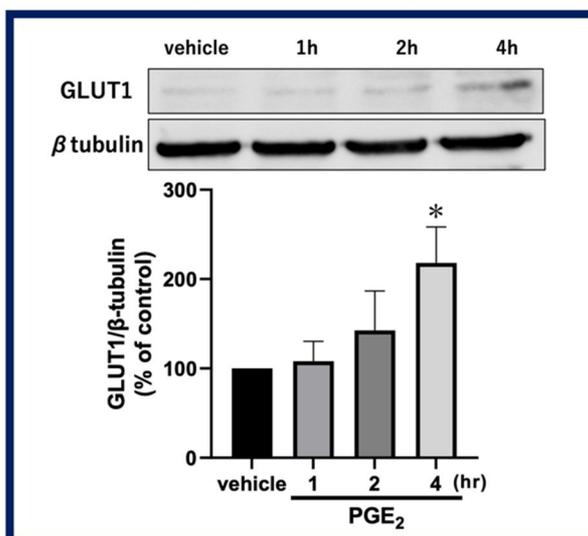


図7 HEK-EP4細胞における、PGE<sub>2</sub>刺激による経時的なGLUT1の総発現量の変化への効果

今後は、TCA サイクルが本当に抑制されているのか、されているとするとどのステップが抑制されているのかなど、解糖系亢進の指標となる乳酸産生に切り替わるメカニズムについて検討したいと考えている。また 2021 年度には、内因性 EP4 受容体を発現しているヒト初期結腸がん HCA-7 細胞を用いた研究により、PGE<sub>2</sub> 刺激により細胞内へのグルコース取り込み量が増大することも明らかにしている (図 8)。そこで、HEK-EP4 細胞で得られた結果が、実際のヒト結腸がん細胞でも見られるのかどうかも検証したい。今後、EP4 受容体の活性化に伴う代謝系の経時的な変化について、さらに解析することで、がん悪性化の不可逆性を決定づけるクリティカル・ポイントや、ワルブルグ効果が引き起こされる詳細なメカニズムやタイミングを明らかにできると考えている。

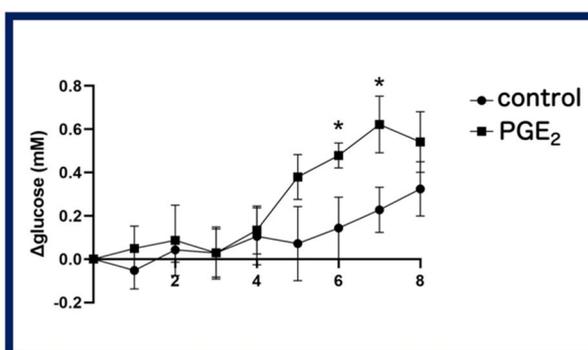


図8 ヒト結腸ガンHCA7細胞における、PGE<sub>2</sub>刺激の経時的なグルコース取込量への効果

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 4件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Endo Suzu, Suganami Akiko, Fukushima Keijo, Senoo Kanaho, Araki Yumi, Regan John W., Mashimo Masato, Tamura Yutaka, Fujino Hiromichi	4. 巻 295
2. 論文標題 15-Keto-PGE2 acts as a biased/partial agonist to terminate PGE2-evoked signaling	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 13338 ~ 13352
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.RA120.013988	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 Okura Iori, Hasuoka Nanae, Senoo Kanaho, Suganami Akiko, Fukushima Keijo, Regan John W., Mashimo Masato, Murayama Toshihiko, Tamura Yutaka, Fujino Hiromichi	4. 巻 73
2. 論文標題 The differential functional coupling of phosphodiesterase 4 to human DP and EP2 prostanoid receptors stimulated with PGD2 or PGE2	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pharmacological Reports	6. 最初と最後の頁 946-953
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s43440-021-00247-x	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 Fujino Hiromichi	4. 巻 43
2. 論文標題 Why PGD2 has different functions from PGE2	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BioEssays	6. 最初と最後の頁 2000213 ~ 2000213
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/bies.202000213	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 Fukushima Keijo, Senoo Kanaho, Kurata Naoki, Regan John W., Fujino Hiromichi	4. 巻 12
2. 論文標題 The G s protein mediated pathway may be steadily stimulated by prostanoid EP2 receptors, but not by EP4 receptors	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 FEBS Open Bio	6. 最初と最後の頁 775 ~ 783
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/2211-5463.13378	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 Kitagawa Kana, Hamaguchi Ayaka, Fukushima Keijo, Nakano Yuki, Regan John W., Mashimo Masato, Fujino Hiromichi	4. 巻 920
2. 論文標題 Down-regulation of the expression of cyclooxygenase-2 and prostaglandin E2 by interleukin-4 is mediated via a reduction in the expression of prostanoid EP4 receptors in HCA-7 human colon cancer cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 European Journal of Pharmacology	6. 最初と最後の頁 174863 ~ 174863
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejphar.2022.174863	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 Mashimo Masato, Shimizu Asuka, Mori Aimi, Hamaguchi Ayaka, Fukushima Keijo, Seira Naofumi, Fujii Takeshi, Fujino Hiromichi	4. 巻 623
2. 論文標題 PARP14 regulates EP4 receptor expression in human colon cancer HCA-7 cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 133 ~ 139
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2022.07.055	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 Fukushima Keijo, Fujino Hiromichi	4. 巻 45
2. 論文標題 Identification and Characterization of Human Colorectal Cancer Cluster Predominantly Expressing EP3 Prostanoid Receptor Subtype	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 698 ~ 702
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b22-00104	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 Fujino Hiromichi	4. 巻 45
2. 論文標題 The Biased Activities of Prostanoids and Their Receptors: Review and Beyond	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 684 ~ 690
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b21-01052	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11件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 遠藤 すず, 妹尾 香奈穂, 鷹野 晴美, 荒木 祐美, Regan John W., 福島 圭稜, 藤野 裕道
2. 発表標題 PGE2代謝物 15-keto-PGE2はバイアスアゴニストとしてEP2およびEP4プロスタノイド受容体に作用する
3. 学会等名 第93回日本薬理学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 北川 加奈, 濱口 綾花, 間下 雅士, Regan John W., 福島 圭稜, 藤野 裕道
2. 発表標題 ヒト結腸がんHCA-7細胞においてインターロイキン4はEP4プロスタノイド受容体発現を抑制する
3. 学会等名 第93回日本薬理学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 松本 聖加, 中野 佑基, 高橋 弘喜, 楠屋 陽子, 村山 俊彦, 福島 圭稜, 藤野 裕道
2. 発表標題 PGE2による結腸がん細胞内代謝変化の解析
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大西 朗人, 東山 晃子, 柳川 瞬矢, 清良 尚史, Regan John W, 大川内 健人, 傳田 将也, 福島 圭稜, 大高 章, 藤野 裕道
2. 発表標題 プロスタノイドEP4受容体の1アミノ酸変異によるシグナル伝達プロファイル変化
3. 学会等名 第95回日本薬理学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 妹尾 香奈穂、山本 瞳、遠藤 すず、Regan John W、福島 圭穂、藤野 裕道
2. 発表標題 プロスタグランジンD2の代謝物はDPプロスタノイド受容体に対してバイアスアゴニストとして働く
3. 学会等名 第95回日本薬理学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 藤野 裕道
2. 発表標題 EP4プロスタノイド受容体とEP2プロスタノイド受容体
3. 学会等名 第19回生命科学研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 福島 圭穂、藤野 裕道
2. 発表標題 プロスタノイドEP2受容体とEP4受容体
3. 学会等名 生体機能と創薬シンポジウム2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 福島 圭穂、藤野 裕道
2. 発表標題 EP3プロスタノイド受容体サブタイプを高発現するヒト大腸がんクラスターの同定と性質評価
3. 学会等名 第96回日本薬理学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 中野 佑基、松本 聖加、大木元綾夏、染谷 早紀、福島 圭穰、藤野 裕道
2. 発表標題 EP4プロスタノイド受容体シグナルの代謝機構への影響
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 縣 美穂、蓮岡 奈苗、間下 雅士、福島 圭穰、藤野 裕道
2. 発表標題 プロスタグランジンD2代謝物のCRTH2受容体を介した機能的差異の解明
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 1)山下 真由、山本 瞳、篠原 万侑、福島 圭穰、菅波 晃子、田村 裕、藤野 裕道
2. 発表標題 PGJ2のヒトEP2プロスタノイド受容体を介したcAMP産生に対する影響
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

徳島大学薬学部生命薬理学分野ホームページ <a href="https://www.tokushima-u.ac.jp/ph/faculty/labo/ybt/">https://www.tokushima-u.ac.jp/ph/faculty/labo/ybt/</a>
---

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			
米国	The University of Arizona			