

令和 6 年 5 月 24 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21H02633

研究課題名(和文) 構造生物学に基づく脂質受容体のリガンド-二量体-活性化変換の解明と医薬応用

研究課題名(英文) Structure-oriented mechanisms of lipid receptor activation and dimerization

研究代表者

杉本 幸彦 (Sugimoto, Yukihiro)

熊本大学・大学院生命科学研究部(薬)・教授

研究者番号：80243038

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,500,000円

研究成果の概要(和文)：プロスタグランジン(PG)受容体の β -arrestin活性化やヘテロ活性化には、イオン結合による安定的結合と二量体化が必要であるとの仮説を立て、これを検証した。PG受容体EP4によるGs活性化は、カルボン酸メチル体やTM7のRQ変異体でも認められ、イオン結合なしでも遂行された。一方、 β -arrestin活性化は、カルボン酸メチル体リガンドやRQ変異体では見られず、またRQ変異体では二量体化の効率も低下傾向を示した。その分子機構を探るため、カルボン酸フリー体とメチル体リガンドで、EP4受容体への会合・解離速度を調べたところ、メチル体は解離速度が著しく亢進していた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

プロスタグランジン(PG)をはじめとする酸化脂肪酸はGPCRを介して多彩な作用を発揮し、陣痛誘発剤や抗炎症薬の標的として注目されてきたが、同時に多様な細胞内シグナルを動かすため、受容体を標的とした医薬品は極めて少ない。本研究において、研究代表者は、これまで蓄積した成果と最新の結晶構造情報を駆使し、PGリガンドによる受容体シグナル活性化における構造活性相関を、イオン結合や二量体化、非G蛋白質シグナルの視点から再評価することで、特定シグナルの活性化に必要なリガンド構造とその作用機序の解明を目指しており、PG受容体を標的としたバイアス型作動薬の開発に寄与するものである。

研究成果の概要(英文)：We hypothesized and tested the hypothesis that β -arrestin activation and heteroactivation of prostaglandin (PG) receptors requires stable binding and dimerization by ionic binding, which was also observed in the methyl carboxylate and RQ mutants of TM7. Gs activation by PG receptor EP4 was also observed in methyl carboxylate and RQ mutants of TM7 and was also accomplished without ion binding. On the other hand, β -arrestin activation was not observed in the methyl carboxylate ligand or the RQ mutant, and the efficiency of dimerization was also decreased in the RQ mutant. To investigate the molecular mechanism, the association and dissociation kinetics of carboxylic acid free and methyl ligands to the EP4 receptor were examined, and the methyl ligand showed a markedly enhanced dissociation rate.

研究分野：生化学・分子生物学

キーワード：GPCR 二量体 カルボン酸 バイアス型作動薬 G蛋白質 β -arrestin イオン結合

1. 研究開始当初の背景

細胞膜リン脂質に由来する酸化脂肪酸は、刺激に応じて産生され、細胞間伝達物質として働く。なかでも、プロスタグランジン(PG)やロイコトリエン(LT)など炭素数 20 の酸化脂肪酸はエイコサノイドと呼ばれ、ホスホリパーゼ A₂(PLA₂)によってリン脂質の sn2 位で切断された不飽和脂肪酸から、シクロオキシゲナーゼ(COX)やリポキシゲナーゼを律速酵素として産生され、多彩な生理・病態作用を発揮する。エイコサノイドは、産生後速やかに細胞外に放出され、液性因子として細胞外から GPCR 受容体にアクセス、結合して作用を発揮すると考えられてきたが、その結合様式は不明であった。

研究代表者は、PG 受容体 8 種の一次構造を世界に先駆け解明し、さらに各受容体欠損マウスを作出・解析することで、各受容体を介した PG の生理的意義を明らかにしてきた。最近、研究代表者は、ヒト PG 受容体 EP4 の細胞外ループ(ECL)を認識する単クローン抗体を作出し、本抗体が EP4 遮断薬として働くことを見出した。さらに、本抗体を用いてヒト EP4 受容体の結晶化に成功し、本受容体のリガンドアクセスポケットが膜側に向けて開口することを明らかとした。このことは、PG が標的細胞上の受容体に結合する際に、細胞膜の直上から直接受容体に近づくのではなく、標的細胞の細胞膜表面上を lateral diffusion の形で受容体に接近し、ポケット内に滑り込み結合する可能性を示している。

ほぼ同時に、PGE₂ が結合した活性化型 EP3 受容体の結晶構造が解明された。その結果、PGE₂ はその ω 鎖を先端としてポケット奥深くに入り込み、α 鎖カルボン酸が最後にポケットに収まること、PGE₂ の α カルボン酸は、PG 受容体の第 7 膜貫通領域(TM7)に保存された Arg 残基とイオン結合することが判明し、本 Arg はポケット出入口に位置するため、本イオン結合は PG と受容体の留金スイッチとして働き PG をポケット内に長く留め置く可能性が示された。さらに、PGE₂ 結合型 EP3 はポケット出入口を塞ぐ形で二量体化していた。このことから、PG 受容体はリガンド結合により活性化型になると二量体化し、リガンド解離を防ぐことで活性化型を保持している可能性が考えられた。

これまで PG 受容体は陣痛促進剤や抗炎症薬の標的として多彩な作動薬が合成されてきた。これらの構造-活性相関から、PG 受容体を介した作用発現には、必ずしもカルボン酸フリー体を必要とせず、メチルエステル体もほぼ同等の活性を示すことが示されてきた。実際、PG 作動薬には misoprostol に代表されるように、カルボン酸メチルエステル体が多く見られる。研究代表者は、PG カルボン酸のフリー体とメチルエステル体に注目して、各 PG 受容体のシグナル活性化能を評価したところ、以下の結果をえた。EP4 受容体を介した Gs 蛋白質活性化には、フリー体とメチル体はほぼ同等の活性を示すが、β-arrestin 活性化については、フリー体は活性化を示すが、メチル体は活性化を示さない。また EP3 受容体は、単独発現時には Gi 活性を示し、この際はフリー体とメチル体は同等の活性を示す。一方、EP3 受容体を FP 受容体と共発現すると、Gi 活性に加えて FP 共役する Gq(ヘテロ G 蛋白質)を活性化する。この際、EP3 によるヘテロ G 蛋白質の活性については、フリー体は活性化を示すが、メチル体は活性化を示さなかった。

以上の結果に基づき、研究代表者は、以下のような仮説を立てた。PG 受容体の intrinsic G 蛋白質活性化には、PG リガンドの一過性結合で十分であり、イオン結合を必要としない。しかしながら、EP4 受容体のホモ二量体化や β-arrestin 活性化は、イオン結合を必要とし、フリー体では見られるが、メチル体では見られない。同様に、EP3 受容体のヘテロ PG 受容体との二量体化やヘテロ G 蛋白質の活性化は、イオン結合を必要とし、フリー体では見られるが、メチル体では見られない。本仮説を検証することで、PG 受容体を標的とした薬物の構造-活性相関を解明するとともに、PG 受容体のシグナル選択的な薬物制御が可能となり、副作用の少ない薬剤開発に寄与できると考えた。

2. 研究の目的

本研究では、代表者による過去の成果に基づき、プロスタグランジン(PG)受容体の β-arrestin 活性化やヘテロ活性化には、塩橋形成による安定的結合と二量体化が必要であるとの仮説を立てた。すなわち、① PG は受容体に膜側面から結合して intrinsic G 蛋白質を活性化する。② PG カルボン酸は、TM7 の Arg(R) 残基とのイオン結合で安定的結合を形成する。③ 活性化 PG 受容体は、膜リン脂質との相互作用により二量体化し、出入口を塞ぐためさらに長期結合が保たれる。④ 長期の結合は GRK による C 末端リン酸化ならびに β-arrestin 活性化を促す。また活性化した PG 受容体は、リン脂質を介して会合する相手受容体の共役 G 蛋白質を活性化する。本研究の目的は、上記の仮説を検証することで、脂質受容体の活性化変換におけるイオン結合と二量体化の意義を解明し、PG による善玉作用のみを標的としたバイアス型作動薬の創成に繋げることである。

3. 研究の方法

1) ヒト EP4 受容体-EP4 遮断薬-抗ヒト EP4 抗体複合体の結晶構造の考察と検証：

上述の様に、代表者は、EP4 受容体の細胞外ループ高次構造に結合し、EP4 機能を阻害する単クローン抗体を駆使して、受容体-遮断薬-抗体の三者複合体を結晶化し、その立体構造を解明し、PG リガンドが受容体に結合する膜結合様式モデルを考察し、以降の実験によりこれを検証する。

2) リガンド-(イオン結合)-EP4-シグナル伝達の構造活性相関：

結晶構造に基づいた EP4 受容体結合モデルを参考にして、PGE₂ 結合様式シミュレーションを行い、結合部位の推測ならびに検証を行い、リガンド-EP4-細胞内シグナル (G 蛋白質/ β -arrestin) 活性化の構造活性相関を解析する。

3) リガンド-(イオン結合)-EP3-シグナル伝達の構造活性相関：

結晶構造に基づいた EP3 受容体結合モデルを参考にして、PGE₂ 結合様式シミュレーションを行い、結合部位の推測ならびに検証を行い、リガンド-EP3-細胞内シグナル (Gi 蛋白質/FP 共発現時の Gq 蛋白質) 活性化の構造活性相関を解析する。

4) リガンド-(イオン結合)-EP4 ホモ二量体化および EP3/FP ヘテロ二量体化の構造活性相関：

生体発光共鳴エネルギー転移(BRET)を用いて、EP4 受容体がホモ二量体を形成するかどうか、EP3 受容体が FP 受容体とヘテロ二量体を形成するかどうかを調べる。二量体を形成する場合、その効率が、各受容体の作動薬フリー体やメチル体、遮断薬、受容体への RQ 変異導入の影響を解析する。

5) 他の脂質受容体での普遍性解析：

本解析で得られた概念が、他の脂質 (PG、LT、リゾホスファチジン酸、カンナビノイド) 受容体にも普遍的に保存されるかを探索する。

4. 研究成果

1) ヒト EP4 受容体-EP4 遮断薬-抗ヒト EP4 抗体三者複合体の結晶構造の考察と検証：

EP4 受容体の細胞外ループ高次構造に結合し、EP4 機能を阻害する単クローン抗体を駆使して、受容体-遮断薬-抗体の三者複合体の結晶化に成功し、その立体構造を解明した (Toyoda *et al. Nat Chem Biol* 2019)。その結果、以下のような事項を見出した。①ヒト EP4 受容体は、結合ポケットの細胞外側が細胞外第 2 ループ (ECL2) で蓋をされ、第 1 膜貫通領域 (TM1) と TM7 で形成され、細胞膜側に開口した小孔から PG がアクセスする。②EP4 遮断剤のカルボン酸はリガンドアクセス孔の Arg 残基に直接結合する。③抗体は細胞外に面した ECL2 に直接結合し、リガンドアクセス孔を物理的に阻害しなかったことから、アロステリック制御により EP4 受容体の PGE₂ 結合あるいは活性化を阻害したと考えられた。本成果を基に、ヒト EP3 受容体-PGE₂ 複合体の結晶化がなされ、PG 受容体活性化体の立体構造の解明に繋がった。その結果、PG リガンドのカルボン酸は、TM7 内の Arg と相互作用すること、また 9 位や 11 位、15 位の水酸基、ケト基の結合部位を同定することに成功した。EP3 受容体はリガンドアクセス孔を塞ぐように二量体化し、リガンド解離を阻害している可能性が示唆された。PG 受容体構造変換に関するこれら一連の成果を国際薬理学連合 [IUPHAR] が発行する英文総説にまとめた (Alexander *et al. Br J Pharmacol* 178: Suppl 1, S27-S156, 2021; Alexander *et al. Br J Pharmacol* 180: Suppl 2, S23-S144, 2023)。

2) リガンド-(イオン結合)-EP4-シグナル伝達の構造活性相関：

結晶構造を基にした EP4 受容体結合モデルを参考にして、リガンド-EP4-細胞内シグナル (Gs 蛋白質/ β -arrestin) 活性化の構造活性相関を解析した。その結果、Gs 蛋白質活性化に関しては、リガンドカルボン酸がフリー体でもメチル化体でも同程度の効率で活性化を示したが、 β arrestin (barr) に関しては、フリー体に比べてメチル化体は活性化効率が 3 桁弱く、barr 経路を活性化しにくいことを見出した。一方、EP4 受容体 RQ 変異体の Gs 活性化に関しては、リガンドカルボン酸がフリー体でもメチル化体でも同程度の効率で活性化を示したが、barr 経路についてはリガンドフリー体でも活性化を示さなかった。従って、EP4 受容体による Gs 活性化には COOH-Arg 間のイオン結合を必要としないが、barr 活性化についてはイオン結合を

必要とすることを見出し、仮説が検証された。カルボン酸フリー体とメチル体リガンドで、EP4 受容体への会合・解離速度を調べたところ、メチル体は解離速度が著しく亢進していたことから、イオン結合はリガンド解離抑制に大きく寄与することを見出した。最近、EP4 受容体は脂肪分解と脂肪組織の線維化に関わることを発見し、前者は G 蛋白質、後者は barr 活性化を介して起こることを見出している (Inazumi *et al. Biol Pharm Bull* 45: 992-997, 2022)。そこで、カルボン酸修飾した EP4 作動薬メチル体をマウスに投与して、脂肪分解促進活性は発揮するが、線維化促進作用は発揮しないことを示す予定である。

一方、 ω 3 脂肪酸由来の PGE₃ が EP4 受容体による barr 活性を示しにくいことから、 ω 3 脂肪酸バイアスが着床や脱落膜化に影響するのではないかと考え、 ω 3 優位の亜麻仁油食の効果を検討したが、影響は見られなかった (Hashimoto *et al. BBRC* 589: 139-146, 2022)。代表者は、アレルギー性気道炎症時にプロテアーゼ暴露に伴って COX 依存的に産生される PG が Th2 のみならず Th17 のエクспанションを抑制し、保護的に働くことを発見した (Suchiva *et al. Int Arch Allergy Immunol* 182: 788-799, 2021)。本経路には EP4 や EP2/DP 等 Gs 経路の寄与が示唆されるため、EP4 作動薬メチルの効果を探る良い系となりうるものと考え。メダカ脳内において EP4 受容体がメス特異的なペプチド作動性神経を制御することでメス交尾受容能の発現に寄与することを見出しており (Fleming *et al. Commun Biol* 5: 1215, 2022)、本 EP4 作用発現に関わるシグナル経路を解析中である。

3) リガンド-(イオン結合)-EP3-シグナル伝達の構造活性相関:

得られた EP3 受容体の高次構造を基に、リガンド-EP3-細胞内シグナル (intrinsic G 蛋白質 [IntG 経路]/heterologous G 蛋白質 [HetG 経路]) 活性化の構造活性相関を解析した。その結果、EP4 による Gs/barr の場合と同様、IntG 活性化に関しては、リガンドカルボン酸がフリー体でもメチル化体でも同程度の効率で活性化を示したが、HetG 活性化に関しては、フリー体に比べてメチル化体は活性化効率が 3 桁弱く、HetG 経路を活性化しにくいことを見出した。一方、代表者は、PGF₂ が時計遺伝子の発現や行動を制御することを見出し (Tsurudome *et al. Int J Mol Sci* 25: 1841, 2024)、本経路に EP3 ヘテロ活性化の寄与がないかを検討中である。

4) リガンド-(イオン結合)-EP4 ホモ二量体化および EP3/FP ヘテロ二量体化の構造活性相関:

これまでに、生体発光共鳴エネルギー転移 (BRET) を用いて、EP4 受容体はホモ二量体を形成すること、EP3 受容体は FP 受容体とヘテロ二量体を形成することを見出した。現在、これら PG 受容体の二量体化効率が、各受容体の作動薬フリー体やメチル体、遮断薬で変動するか、さらには各受容体への RG 変異の影響を解析中である。

5) 他の脂質受容体での普遍性解析:

他の生理活性脂質受容体の中では、リゾホスファチジン酸 (LPA) やカンナビノイド (CB) の受容体が、PG 受容体と同様に細胞膜側にリガンドポケットを開口するタイプの GPCR である。そこで、これらの受容体についても、リガンド結合に伴い二量体化するのではないかと仮説を立て、解析を進めている。現在、PG 以外の脂質受容体においても、ヘテロ二量体を形成する例を見出すとともに、本受容体の二量体形成の効率が、受容体作動薬や遮断薬の添加で変動するかを精査している。

代表者は、LTB₄ 受容体 BLT1 発現が機能的に異なる二種類の樹状細胞のマーカーとなりうることを発見し、機能的差違の発現に寄与する可能性を示唆した (Koga *et al. Cell Mol Immunol* 18: 1437-1449, 2021)。しかしながら、BLT1 受容体は上記のような細胞膜開口型 GPCR の構造を取らず、また LTB₄ のカルボン酸メチルはシグナル活性化能を持たないことが既に示されたため、本解析においては BLT1 受容体を取り上げなかった。

以上の研究成果を基に、本基盤的な研究をさらに推し進めるため、令和 6 年開始の基盤研究 (B) へと展開した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 10件 / うち国際共著 5件 / うちオープンアクセス 9件）

1. 著者名 Fleming Thomas, Kikuchi Yukiko, Nakajo Mikoto, Tachizawa Masaya, Inazumi Tomoaki, Tsuchiya Soken, Sugimoto Yukihiko, Saito Daisuke, Suyama Mikita, Ohkawa Yasuyuki, Baba Takashi, Morohashi Ken-ichirou, Okubo Kataaki	4. 巻 5
2. 論文標題 Prostaglandin E2 receptor Ptger4b regulates female-specific peptidergic neurons and female sexual receptivity in medaka	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Communications Biology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-022-04195-x	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 Inazumi Tomoaki, Sugimoto Yukihiko	4. 巻 45
2. 論文標題 Metabolic Regulation in Adipocytes by Prostanoid Receptors	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 992 ~ 997
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b22-00270	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 Hashimoto Miho, Makino Nagisa, Inazumi Tomoaki, Yoshida Rina, Sugimoto Toshiko, Tsuchiya Soken, Sugimoto Yukihiko	4. 巻 589
2. 論文標題 Effects of an 3 fatty acid-biased diet on luteolysis, parturition, and uterine prostanoid synthesis in pregnant mice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 139 ~ 146
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2021.12.029	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 Maeyama Yuka, Nakashima Yuta, Kato Hikaru, Hitora Yuki, Maki Kazuhiko, Inada Natsumi, Murakami Shunya, Inazumi Tomoaki, Ise Yuji, Sugimoto Yukihiko, Ishikawa Hayato, Tsukamoto Sachiko	4. 巻 84
2. 論文標題 Amakusamine from a Psammocinia sp. Sponge: Isolation, Synthesis, and SAR Study on the Inhibition of RANKL-Induced Formation of Multinuclear Osteoclasts	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Natural Products	6. 最初と最後の頁 2738 ~ 2743
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jnatprod.1c00758	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 El-Desoky Ahmed H. H., Inada Natsumi, Maeyama Yuka, Kato Hikaru, Hitora Yuki, Sebe Momona, Nagaki Mika, Kai Aika, Eguchi Keisuke, Inazumi Tomoaki, Sugimoto Yukihiko, Frisvad Jens C., Williams Robert M., Tsukamoto Sachiko	4. 巻 84
2. 論文標題 Taichunins E-T, Isopimarane Diterpenes and a 20-nor-Isopimarane, from <i>Aspergillus taichungensis</i> (IBT 19404): Structures and Inhibitory Effects on RANKL-Induced Formation of Multinuclear Osteoclasts	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Natural Products	6. 最初と最後の頁 2475 ~ 2485
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jnatprod.1c00486	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 Suchiva Punyada, Takai Toshiro, Kamijo Seiji, Maruyama Natsuko, Yokomizo Takehiko, Sugimoto Yukihiko, Okumura Ko, Ikeda Shigaku, Ogawa Hideoki	4. 巻 182
2. 論文標題 Inhibition of Both Cyclooxygenase-1 and -2 Promotes Epicutaneous Th2 and Th17 Sensitization and Allergic Airway Inflammation on Subsequent Airway Exposure to Protease Allergen in Mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Archives of Allergy and Immunology	6. 最初と最後の頁 788 ~ 799
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000514975	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 Alexander Stephen P. H. et al.	4. 巻 180
2. 論文標題 The Concise Guide to PHARMACOLOGY 2023/24: G protein-coupled receptors	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 British Journal of Pharmacology	6. 最初と最後の頁 S23-S144
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/bph.16177	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 Christopoulos Arthur, et al.	4. 巻 178
2. 論文標題 THE CONCISE GUIDE TO PHARMACOLOGY 2021/22: G protein coupled receptors	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 British Journal of Pharmacology	6. 最初と最後の頁 S27-S156
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/bph.15538	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 Koga Tomoaki, Sasaki Fumiyuki, Saeki Kazuko, Tsuchiya Soken, Okuno Toshiaki, Ohba Mai, Ichiki Takako, Iwamoto Satoshi, Uzawa Hirotsugu, Kitajima Keiko, Meno Chikara, Nakamura Eri, Tada Norihiro, Fukui Yoshinori, Kikuta Junichi, Ishii Masaru, Sugimoto Yukihiro, Nakao Mitsuyoshi, Yokomizo Takehiko	4. 巻 18
2. 論文標題 Expression of leukotriene B4 receptor 1 defines functionally distinct DCs that control allergic skin inflammation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cellular & Molecular Immunology	6. 最初と最後の頁 1437 ~ 1449
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41423-020-00559-7	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 Tsurudome Yuya, Yoshida Yuya, Hamamura Kengo, Ogino Takashi, Yasukochi Sai, Yasuo Shinobu, Iwamoto Ayaka, Yoshihara Tatsuya, Inazumi Tomoaki, Tsuchiya Soken, Takeo Toru, Nakagata Naomi, Higuchi Shigekazu, Sugimoto Yukihiro, Tsuruta Akito, Koyanagi Satoru, Matsunaga Naoya, Ohdo Shigehiro	4. 巻 25
2. 論文標題 Prostaglandin F2 Affects the Cycle of Clock Gene Expression and Mouse Behavior	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 1841 ~ 1841
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms25031841	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 -

〔学会発表〕 計42件 (うち招待講演 7件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 牧野凧紗, 橋本美穂, 稲住知明, 杉本聡子, 土屋創建, 杉本幸彦
2. 発表標題 3脂肪酸偏重食がマウス分娩誘導に与える影響の解析
3. 学会等名 令和4年度日本生化学会九州支部例会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 吉田莉奈, 橋本美穂, 牧野凧紗, 稲住知明, 杉本聡子, 土屋創建, 杉本幸彦
2. 発表標題 6/ 3脂肪酸バランスの破綻が母性行動に与える影響とその分子機構
3. 学会等名 令和4年度日本生化学会九州支部例会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小牧草太, 橋本美穂, 吉田莉奈, 牧野凧紗, 稲住知明, 杉本聡子, 土屋創健, 杉本幸彦
2. 発表標題 3脂肪酸の偏重条件が雌マウスの生殖生理と母性行動に及ぼす影響
3. 学会等名 第64回日本脂質生化学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 渡邊尚幸, 岸本幸一郎, 告恭史郎, 岩穴拓也, 小代綾香, 中尾龍之丞, 稲住知明, 川原敦雄, 土屋創健, 杉本幸彦
2. 発表標題 ゼブラフィッシュ腎臓初期発生におけるプロスタグランジンの生理的意義の解析
3. 学会等名 第64回日本脂質生化学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高島龍生, 平井友貴, 杉本聡子, 稲住知明, 土屋創健, 杉本幸彦
2. 発表標題 プロスタノイド受容体のヘテロ二量体化と機能連関
3. 学会等名 フォーラム2022 衛生薬学・環境トキシコロジー
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 渡邊尚幸, 岸本幸一郎, 告恭史郎, 岩穴拓也, 稲住知明, 川原敦雄, 土屋創健, 杉本幸彦
2. 発表標題 腎臓初期発生におけるプロスタグランジンI2受容体IPの寄与
3. 学会等名 第21回次世代を担う若手ファーマ・バイオフォーラム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 吉田莉奈, 橋本美穂, 小牧草太, 牧野凧紗, 稲住知明, 杉本聡子, 土屋創健, 杉本幸彦
2. 発表標題 6/ 3脂肪酸バランスの変動が母性行動に与える影響とその分子機構
3. 学会等名 第21回次世代を担う若手ファーマ・バイオフィォーラム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yukihiko Sugimoto
2. 発表標題 Prostaglandin EP4 Axis Promotes Lipolysis and Fibrosis in Adipose Tissue
3. 学会等名 17th International Conference Bioactive Lipids in Cancer, Inflammation and Related Diseases. New Orleans (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小牧草太, 橋本美穂, 吉田莉奈, 牧野凧紗, 稲住知明, 杉本聡子, 土屋創健, 杉本幸彦
2. 発表標題 6/ 3脂肪酸バランス変動が母性行動に及ぼす影響と分子機構
3. 学会等名 第95回日本生化学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 牧野凧紗, 稲住知明, 杉本聡子, 土屋創健, 杉本幸彦
2. 発表標題 妊娠マウスの黄体退縮に寄与するプロスタノイドの再評価
3. 学会等名 第95回日本生化学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 中尾龍之丞、小代綾香、渡邊尚幸、告恭史郎、稲住知明、川原敦雄、土屋創健、杉本幸彦
2. 発表標題 膵臓の初期発生におけるプロスタグランジンの役割
3. 学会等名 第39回日本薬学会九州山口支部大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 中島周作、南伊織、佐々木諒也、中尾優子、村上里穂、宮本卓馬、鈴木佑治、渡辺真由帆、森本和志、稲住知明、土屋創健、杉本幸彦
2. 発表標題 プロスタグランジンIP受容体によるマスト細胞Alarmin応答の制御機構
3. 学会等名 第39回日本薬学会九州山口支部大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 中森涼太、大塚友絵、大窪喜丸、馬駿彦、杉本聡子、稲住知明、土屋創健、廣田泰、竹尾透、中潟直己、杉本幸彦
2. 発表標題 プロスタグランジンによる子宮収縮はYAP経路を介して着床に寄与する
3. 学会等名 第39回日本薬学会九州山口支部大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 伊東萌唯、一條勇人、稲住知明、杉本聡子、土屋創健、杉本幸彦
2. 発表標題 3脂肪酸摂取が血小板凝集に与える影響とその機構の解析
3. 学会等名 第39回日本薬学会九州山口支部大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 杉本幸彦
2. 発表標題 プロスタグランジン受容体を介した脂質代謝制御の新機軸
3. 学会等名 第96回日本薬理学会年会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 稲住知明, 杉本幸彦.
2. 発表標題 プロスタグランジン受容体による脂質代謝調節の分子機構.
3. 学会等名 第63回日本脂質生化学会. (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 渡邊尚幸, 岩穴拓也, 告恭史郎, 岸本幸一郎, 小代綾香, 稲住知明, 川原敦雄, 土屋創健, 杉本幸彦.
2. 発表標題 プロスタグランジン I2 受容体の腎臓初期発生における役割.
3. 学会等名 令和3年度日本生化学会九州支部例会.
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 土屋創健, 岩崎 亮, 告恭史郎, 岸本幸一郎, 林 侑汰, 岩穴拓也, 稲住知明, 川原敦雄, 杉本幸彦.
2. 発表標題 リンパ管の初期発生におけるプロスタグランジンの寄与.
3. 学会等名 令和3年度日本生化学会九州支部例会.
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 佐々木諒也, 中尾優子, 村上里穂, 鈴木佑治, 渡辺真由帆, 森本和志, 稲住知明, 土屋創健, 杉本幸彦.
2. 発表標題 プロスタサイクリンはマスト細胞の炎症応答をエピゲノム制御で緩和する.
3. 学会等名 第20回次世代を担う若手のためのファーマ・バイオフィォーラム2021.
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 橋本美穂, 吉田莉奈, 牧野凧紗, 稲住知明, 杉本聡子, 土屋創健, 杉本幸彦.
2. 発表標題 6/ 3脂肪酸バランスが母性行動に与える影響とその分子機構.
3. 学会等名 第20回次世代を担う若手のためのファーマ・バイオフィォーラム2021.
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 渡邊尚幸, 岸本幸一郎, 告恭史郎, 岩穴拓也, 小代綾香, 稲住知明, 川原敦雄, 土屋創健, 杉本幸彦.
2. 発表標題 腎臓初期発生におけるプロスタグランジンI2受容体IPの役割.
3. 学会等名 第20回次世代を担う若手のためのファーマ・バイオフィォーラム2021.
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 一條勇人, 稲住知明, 杉本聡子, 土屋創健, 杉本幸彦.
2. 発表標題 3脂肪酸摂取による血小板凝集抑制機構の解析.
3. 学会等名 第20回次世代を担う若手のためのファーマ・バイオフィォーラム2021.
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 杉本幸彦.
2. 発表標題 プロスタグランジンによる新たな脂質代謝制御系の発見.
3. 学会等名 第94回日本生化学会大会.(招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 牧野凧紗, 橋本美穂, 稲住知明, 杉本聡子, 土屋創健, 杉本幸彦.
2. 発表標題 高 3脂肪酸食がマウス分娩誘導に与える影響の解析.
3. 学会等名 第94回日本生化学会大会.
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 南伊織, 佐々木諒也, 中尾優子, 村上里穂, 鈴木佑治, 渡辺真由帆, 森本和志, 稲住知明, 土屋創健, 杉本幸彦.
2. 発表標題 プロスタノイドIP受容体はエピゲノム制御を介してマスト細胞の炎症応答を抑制する.
3. 学会等名 第38回日本薬学会九州支部大会.
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小代綾香, 百富文月, 渡邊尚幸, 告恭史郎, 稲住知明, 川原敦雄, 土屋創健, 杉本幸彦.
2. 発表標題 腎臓初期発生におけるプロスタグランジンE2受容体EP4の役割.
3. 学会等名 第38回日本薬学会九州支部大会.
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 本山智也, 衛藤勝喜, 北條寛典, 吉岡美樹, 土屋裕義, 稲住知明, 土屋創建, 杉本幸彦.
2. 発表標題 プロスタグランジンEP4受容体による視索前野神経の突起伸長誘導機構.
3. 学会等名 第38回日本薬学会九州支部大会.
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小牧草太, 橋本美穂, 吉田莉奈, 牧野凧紗, 稲住知明, 杉本聡子, 土屋創健, 杉本幸彦.
2. 発表標題 6/ 3脂肪酸バランス変化が母性行動の発現に与える影響.
3. 学会等名 第38回日本薬学会九州支部大会.
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 杉本幸彦.
2. 発表標題 プロスタグランジンによる新たな脂質代謝制御系の発見.
3. 学会等名 第42回日本肥満学会学術総会. (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 中森涼太, 大塚友絵, 大窪喜丸, 馬駿彦, 杉本聡子, 稲住知明, 土屋創健, 藍川志津, 廣田泰, 竹尾透, 中渦直己, 杉本幸彦.
2. 発表標題 プロスタグランジン誘発性の子宮収縮はYAP経路を介して着床に寄与する.
3. 学会等名 第65回日本脂質生化学会.
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 伊東萌唯、一條勇人、稲住知明、杉本聡子、土屋創健、杉本幸彦.
2. 発表標題 3脂肪酸による血小板凝集抑制の機構.
3. 学会等名 第65回日本脂質生化学会.
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 中尾龍之丞、渡邊尚幸、告恭史郎、稲住知明、川原敦雄、土屋創健、杉本幸彦.
2. 発表標題 膵臓初期発生におけるプロスタグランジンの生理的意義.
3. 学会等名 令和5年度日本生化学会九州支部例会.
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 中島周作、南伊織、佐々木諒也、中尾優子、村上里穂、宮本卓馬、鈴木佑治、渡辺真由帆、森本和志、稲住知明、土屋創健、杉本幸彦.
2. 発表標題 プロスタグランジン受容体IPはマスト細胞のAlarmin応答をエピゲノム的に制御する.
3. 学会等名 令和5年度日本生化学会九州支部例会.
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 渡邊尚幸、岸本幸一郎、告恭史郎、岩穴拓也、稲住知明、川原敦雄、土屋創健、杉本幸彦.
2. 発表標題 腎臓初期発生におけるプロスタグランジンI2受容体IPの機能解析.
3. 学会等名 第22回次世代を担う若手ファーマ・バイオフィォーラム
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 小牧草太, 岩崎美穂, 吉田莉奈, 牧野凧紗, 稲住知明, 杉本聡子, 河合喬文, 土屋創健, 岡村康司, 杉本幸彦.
2. 発表標題 6系カンナビノイドの司る中枢機能に対する 3脂肪酸の影響.
3. 学会等名 第22回次世代を担う若手ファーマ・バイオフィォーラム
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 土屋創健, 杉本幸彦.
2. 発表標題 魚から見えてきた臓器形成におけるプロスタグランジンの新たな機能.
3. 学会等名 第96回日本生化学会大会. (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 稲住知明, 杉本幸彦.
2. 発表標題 プロスタサイクリン-IPシグナルとマスト細胞応答.
3. 学会等名 第96回日本生化学会大会. (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 高島龍生, 平井友貴, 杉本聡子, 稲住知明, 土屋創健, 杉本幸彦.
2. 発表標題 プロスタノイド受容体のヘテロ二量体化シグナル活性化連関.
3. 学会等名 第96回日本生化学会大会.
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 中尾龍之丞、渡邊尚幸、告恭史郎、稲住知明、川原敦雄、土屋創健、杉本幸彦.
2. 発表標題 プロスタグランジンが膵臓の初期発生に果たす役割の解明.
3. 学会等名 第96回日本生化学会大会.
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 中島周作、南伊織、佐々木諒也、中尾優子、村上里穂、宮本卓馬、鈴木佑治、渡辺真由帆、森本和志、稲住知明、土屋創健、杉本幸彦.
2. 発表標題 プロスタサイクリンはマスト細胞のエピゲノム制御によりAlarmin応答を制御する.
3. 学会等名 第96回日本生化学会大会.
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 深田空海、稲住知明、杉本聡子、土屋創健、杉本幸彦.
2. 発表標題 プロスタグランジン受容体による骨格筋調節機構の解析.
3. 学会等名 第40回日本薬学会九州山口支部大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 森海成、森結貴、山崎恵里奈、沼田さおり、杉本聡子、稲住知明、土屋創健、杉本幸彦.
2. 発表標題 プロスタグランジンEP4受容体活性化におけるアルギニンとカルボン酸相互作用の役割.
3. 学会等名 第40回日本薬学会九州山口支部大会
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

researchmap https://researchmap.jp/yukihikosugimoto 研究室ホームページ https://www.pharm.kumamoto-u.ac.jp/Labs/seika/index.html 熊本大学生命科学研究部（薬学系）・薬学生化学分野ホームページ http://www.pharm.kumamoto-u.ac.jp/Labs/seika/index.html

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
研究協力者	稲住 知明 (Inazumi Tomoaki)	熊本大学・大学院生命科学研究部(薬)・助教 (17401)	

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			
英国	University of Edinburgh			
フランス	INSERM			