

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 27 日現在

機関番号：17401

研究種目：新学術領域研究（研究領域提案型）

研究期間：2010～2014

課題番号：22116003

研究課題名（和文）プロスタグランジン受容体シグナルによる生体調節の包括的探索

研究課題名（英文）Global survey of the prostaglandin receptor-mediated biological actions

研究代表者

杉本 幸彦（Sugimoto, Yukihiro）

熊本大学・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） 107,400,000円

研究成果の概要（和文）：ゼブラフィッシュでは、プロスタグランジン(PG)受容体は12種類の受容体として存在すること、EP受容体については、哺乳類のEP特異的作動薬を利用できることを発見した。初期胚発生に対するPG合成阻害の効果、PGや受容体作動薬添加によるレスキューの効果、各PG受容体に対するモルフォリノオリゴ注入の効果を検討した結果、PGが特定の受容体を介して、原腸陥入や血管形成などの初期発生プロセスに必須の役割を果たすことを見出した。現在、各PG作用発現に至る分子機構、受容体のノックアウト系統の作出と表現型探索、マウスやヒトにおける普遍性を解析中である。

研究成果の概要（英文）：We characterized and established molecular nature of 12 types of prostaglandin (PG) receptors in zebrafish. Based on the information, we surveyed possible contribution of PG receptor to developmental processes of zebrafish embryos. We finally found that particular PG receptor signals play essential roles at least in gastrulation, vasculogenesis, and so on. We are now investigating molecular mechanisms underlying PG-induced developmental processes in zebrafish, and involvement of PGs in similar processes in mammals.

研究分野：生化学・分子生物学

キーワード：プロスタノイド エイコサノイド GPCR シグナル伝達 発生 雌性生殖生理 発現プロファイル 脂肪細胞

1. 研究開始当初の背景

プロスタグランジン(PG)は、シクロオキシゲナーゼ(COX)により産生される最も代表的な脂質メディエーターであり、哺乳類においては8種類のGPCRを介して多彩な作用を発揮する。アスピリンなどの非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)は、COXと相互作用することでPGの生合成を阻害し、解熱・鎮痛・抗炎症作用を発揮する。NSAIDsは世界中で汎用され、妊婦の服用は胎児毒性を来すことが知られるが、その標的物質PGによる発生作用の全貌は不明であった。

2. 研究の目的

本研究では、モデル生物としてゼブラフィッシュを用い、その強みを活かして内因性PG産生阻害やPG関連酵素・受容体のノックダウンによって初期胚に認められる異常を包括的に探索し、PGが初期発生に果たす役割を明らかにするとともに、こうしたPGの発生機能がヒトでも保存されている可能性を探る。

3. 研究の方法

①ゼブラフィッシュでPG受容体を単離・同定し、その薬理学的特性を明らかとする。②ゼブラフィッシュ初期胚に対してインドメタシンを時期特異的に処理し、胚発生に対する影響を調べる。何らかの異常を認めた際には、各種PGあるいは受容体特異的作動薬によるレスキューを試み、PGによる発生作用ならびに関与する受容体を包括的に探索・同定する。③PG合成酵素あるいは受容体のノックダウンで再現を見る。④TALEN法によりPG受容体遺伝子変異個体を作成し、PG受容体シグナル欠如の影響を確認する。⑤必要に応じて、脂質メタボローム解析を行い、インドメタシンや合成酵素ノックダウンが影響する責任脂質を同定するとともに、エイコサノイド相互の代謝バランスの重要性を精査する。⑥同定したPGの発生作用が哺乳類で普遍的にみられるかを、PG受容体欠損マウスを用いて検証する。⑦これまで作用機序が未解明なPG作用について、cAMP産生系やCa²⁺動員系の受容体欠損マウスを駆使して、複数のPG受容体シグナルが互いに補償的に働く可能性を検討し、包括的にPG受容体シグナルの意義を解析する。⑧上記の解析結果に基づき、ヒト疾患に関わるPG関連遺伝子のSNPの同定を試みる。

これらの解析を通じて、PGの種を超えた普遍作用を同定し、脂質メディエーターによる生体調節の生物学的意義の理解を目指す。

4. 研究成果

4-1.ゼブラフィッシュにおけるPG受容体を介した生理機能の包括的解析

PG受容体は、哺乳類で計8種類存在するが、ゼブラフィッシュでは、計12種類の受容体として存在すること、EP受容体については、哺乳類の

EPサブタイプ選択的な薬物により活性を模倣・遮断できることを発見した。さらに whole mount in situ hybridizationにより、発生期の各ステージにおけるCOXおよび各受容体の発現部位を包括的に同定した。ゼブラフィッシュ飼育系を導入し、各受容体の薬理学的特性に基づき、発生プロセスに対する非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs; PG合成阻害剤)の効果、PGや受容体選択的な作動薬の同時添加によるレスキューの効果、さらには各PG受容体に特異的なモルフォリノオリゴ注入の効果を検討し、以下の結果をえた。PGが特定の受容体を介して、①原腸陥入、②血管形成、③尾芽形成、④腎形成などの初期発生プロセスに必須の役割を果たすことを見出した。現在、各PG作用発現に至る分子機構、受容体のノックアウト系統の作出と表現型探索、マウスやヒトにおける普遍性に関して解析を進めている。

4-2.マウスにおけるPG受容体を介した生理機能の包括的解析

①PGによる急性炎症惹起の分子機構:急性炎症にPGが関与することは古くから知られていたが、その分子機構は不明であった。研究代表者は、4種類のPGE受容体欠損マウスにアラキドン酸誘発皮膚炎モデルを導入したところ、EP3受容体欠損マウスでのみ、炎症主徴(耳介の肥厚、血管透過性亢進、好中球浸潤)が顕著に減弱した。詳細な解析の結果、PGE₂-EP3受容体シグナル系がマスト細胞を活性化させて、炎症を惹起することを見出した。本PGE₂-EP3受容体による炎症惹起は、ウルシなどハプテンによる化学刺激性の一次刺激性接触性皮膚炎に関与する可能性が考えられる。

②EP4受容体と脂肪細胞機能:脂肪細胞の分化・成熟におけるPG受容体シグナルの役割を検討するため、マウス胎児線維芽細胞から脂肪細胞への分化系を利用し、EP欠損の効果調べた。その結果、間葉系幹細胞が分化刺激に曝されると、COX-2を介してPGE₂が産生され、EP4受容体を介したネガティブフィードバック機構により、脂肪細胞分化を抑制することが判明した。次に、生体における脂肪細胞の分化・機能に注目し、EP4受容体の役割を検討した結果、PGE₂がEP4受容体を介して脂肪細胞におけるインスリン応答に拮抗し、脂肪分解を抑制する可能性を見出した。

③Ca²⁺動員系複数PG受容体と分娩・着床: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し、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Ca²⁺動員型PG受容体が分娩誘導に寄与することが示唆された。研究代表者は、Ca²⁺動員型の3種類のPG受容体トリプル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、Ca²⁺動員型の複数

PG受容体は、互いに補償的に機能し、分娩時の子宮収縮に必須の役割を果たすことが判った。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線、英文は全て査読有)

〔雑誌論文〕 (計 48 件)

1. Tamba, S., Yodoi, R., Morimoto, K., Inazumi, T., Sukeno, M., Segi-Nishida, M., 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 doi: 10.1016/j.biochi.2010.04.006.
2. 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, 1469-83. 2010 doi: 10.2353/ajpath.2010.090607
3. Ichikawa, A., Sugimoto, Y., Tanaka, S. Molecular biology of histidine decarboxylase and prostaglandin receptors. *Proc. Jpn. Acad.* 86, 848-866. 2010 doi: 10.2183/pjab.86.848
4. 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., Majima, M. Recruited bone marrow cells expressing the EP3 prostaglandin E receptor subtype enhance angiogenesis during chronic inflammation. *Biomed. Pharmacother.* 64, 93-100. 2010 doi: 10.1016/j.biopha.2009.04.034.
5. Kusaka, M., Sugimoto, Y., Morohashi, K. 他13名. Abnormal epithelial cell polarity and ectopic epidermal growth factor receptor (EGFR) expression induced in Emx2 KO embryonic gonads. *Endocrinology*. 151, 5893-5904. 2010 doi: 10.1210/en.2010-0915.
6. 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 doi: 10.1152/ajpgi.00524.2009.
7. 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., Majima, M. Host prostaglandin EP3 receptor signaling relevant to tumor-associated lymphangiogenesis. *Biomed. Pharmacother.* 64, 101-106. 2010 doi: 10.1016/j.biopha.2009.04.039.
8. Inazumi, T., Shirata, N., Morimoto, K., Takano, H., Segi-Nishida, E., Sugimoto, Y. Prostaglandin E₂-EP4 signaling suppresses adipocyte differentiation in mouse embryonic fibroblasts via an autocrine mechanism. *J. Lipid Res.* 52, 1500-1508. 2011 doi: 10.1194/jlr.M013615
9. Doi M., Tsuchiya S., Okamura H. 他21名. Circadian regulation of intracellular G-protein signalling mediates intercellular synchrony and rhythmicity in the suprachiasmatic nucleus. *Nat. Commun.* 2, 327. 2011 doi: 10.1038/ncomms1316.
10. Tsuchiya S., Fujiwara T., Sato F., Shimada Y., Tanaka E., Sakai Y., Shimizu K. Tsujimoto G. MicroRNA-210 Regulates Cancer Cell Proliferation through Targeting Fibroblast Growth Factor Receptor-Like 1 (*FGFRL1*). *J. Biol. Chem.* 286, 420-428. 2011 doi: 10.1074/jbc.M110.170852.
11. Sato F., Tsuchiya S., Meltzer S. Shimizu K. MicroRNAs and Epigenetics. *FEBS J.* 278, 1598-1609. 2011 doi: 10.1111/j.1742-4658.2011.08089.x
12. Imanaka Y., Tsuchiya S., Sato F., Shimada Y., Shimizu K. Tsujimoto G. MicroRNA-141 Confers Resistance to Cisplatin-induced Apoptosis by Targeting YAP1 in Human Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *J. Hum. Genet.* 56, 270-276. 2011 doi: 10.1038/jhg.2011.1.
13. Sato F., Hatano E., Kitamura K., Myomoto A., Fujiwara T., Takizawa S., Tsuchiya S., Tsujimoto G., Uemoto S. Shimizu K. MicroRNA Profile Predicts Recurrence After Resection in Patients with Hepatocellular Carcinoma within the Milan Criteria. *PLoS One* 6, e16435. 2011 doi: 10.1371/journal.pone.0016435.
14. 杉本幸彦, 「プロスタグランジンの作用機序の探求」 *ファルマシア*, 47, 1114-1116, 2011 査読無
15. Yokoyama, U., Sugimoto, Y., Ishikawa, Y. 他15名. Inhibition of EP4 signaling attenuates aortic aneurysm formation. *PLOS One.* 7, e36724. 2012 doi: 10.1371/journal.pone.0036724.
16. Nakagawa, N., Yuhki, K., Kawabe, J., Fujino, T., Takahata, O., Kabara, M., Abe, K., Kojima, F., Kashiwagi, H., Hasebe, N., Kikuchi, K., Sugimoto, Y., Narumiya, S., Ushikubi, F. The prostaglandin E₂-EP4 system inherent in the renal tubular epithelium limits the development of tubulointerstitial fibrosis in mice. *Kidney Int.* 82, 158-171. 2012 doi: 10.1038/ki.2012.115.
17. Kawahara, K. Suenobu, M., Yoshida, A., Koga, K., Hyodo, A., Ohtsuka, H., Kuniyasu, A., Tamamaki, N., Sugimoto, Y., Nakayama, H. Intracerebral microinjection of interleukin-4/interleukin-13 reduces beta-amyloid accumulation in the ipsilateral side and improves cognitive deficits in young APP23 mice. *Neuroscience.* 207, 243-260. 2012 doi: 10.1016/j.neuroscience.2012.01.049.
18. Hoshino, T., Namba, T., Takehara, M., Murao, N., Matsushima, T., Sugimoto, Y., Narumiya, S., Suzuki, T., Mizushima, T. Improvement of cognitive function in Alzheimer's disease model mice by genetic and pharmacological inhibition of the EP4 receptor. *J. Neurochem.* 120, 795-805. 2012 doi: 10.1111/j.1471-4159.2011.07567.x.
19. Nishijima N., Marusawa H., Ueda Y., Takahashi K., Nasu A., Osaki Y., Kou T., Yazumi S., Fujiwara T., Tsuchiya S., Shimizu K., Uemoto S. Chiba T. Dynamics of Hepatitis B Virus Quasispecies in Association with Nucleos(t)ide Analogue Treatment Determined by Ultra-Deep Sequencing. *PLoS One* 7, e35052c, 2012 doi: 10.1371/journal.pone.0035052.
20. Ichikawa T., Sato F., Terasawa K., Tsuchiya S., Toi M., Tsujimoto G. Shimizu K. Trastuzumab produces therapeutic actions by upregulating miR-26a and miR-30b in breast cancer cells. *PLoS One* 7, e31422. 2012 doi: 10.1371/journal.pone.0031422.
21. Takano, H., Furuta, K., Yamashita, K., Sakanaka, M., Itano, N., Gohda, E., Nakayama, K., Kimata, K.,

- Sugimoto, Y., Ichikawa, A., Tanaka, S. Restriction of mast cell proliferation through hyaluronan synthesis by co-cultured fibroblasts. *Biol. Pharm. Bull.* 35, 408-412. 2012 doi: 10.1248/bpb.35.408.
22. 杉本幸彦, 森本和志. 「CCL7」臨床免疫・アレルギー科, 57(Suppl.21), 386-390. 2012 査読無
23. 森本和志, 土屋創健, 杉本幸彦. 「接触皮膚炎におけるプロスタグランジン受容体の機能と創薬への応用」薬学雑誌, 132, 1217-1223. 2012 査読有
24. Taketomi, Y., Sugimoto, Y., Murakami, M. 他30名. Mast cell maturation is driven via a novel group III phospholipase A₂-prostaglandin D₂-DP1 receptor paracrine axis. *Nature Immunol.* 14, 554-563. 2013 doi: 10.1038/ni.2586.
25. Toda, T., Homma, D., Tokuoka, H., Hayakawa, I., Sugimoto, Y., Ichinose, H., Kawasaki, H. Birth regulates the initiation of sensory map formation through serotonin signaling. *Dev. Cell* 27, 32-46. 2013 doi: 10.1016/j.devcel.2013.09.002.
26. Tsuge, K., Iwasaki, R., Morimoto, K., Inazumi, T., Kawahara, O., Kawahara, A., Tsuchiya, S., Sugimoto, Y. Molecular and pharmacological characterization of zebrafish 'relaxant' prostanoid receptors. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 436, 685-690. 2013 doi: 10.1016/j.bbrc.2013.06.017.
27. Segi-Nishida, E., Sakaida, M., Sukeno, M., Imoto, Y., Kira, T., Tsuchiya, S., Sugimoto, Y., Okuno, Y. Electroconvulsive seizures activate anorexigenic signals in the ventromedial nuclei of the hypothalamus. *Neuropharmacology.* 71, 164-173. 2013 doi: 10.1016/j.neuropharm.2013.03.033.
28. Iwasaki, R., Tsuge, K., Morimoto, K., Inazumi, T., Kawahara, O., Kawahara, A., Tsuchiya, S., Sugimoto, Y. Molecular and pharmacological characterization of zebrafish 'contractile' and 'inhibitory' prostanoid receptors. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 438, 353-358. 2013 doi: 10.1016/j.bbrc.2013.07.075.
29. Sakaida, M., Sukeno, M., Imoto, Y., Tsuchiya, S., Sugimoto, Y., Okuno, Y., Segi-Nishida, E. Electroconvulsive seizure-induced changes in gene expression in the mouse hypothalamic paraventricular nucleus. *J. Psychopharmacol.* 27, 1058-1069. 2013 doi: 10.1177/0269881113497612.
30. 稲住知明, 土屋創健, 杉本幸彦. 「プロスタノイド受容体の作用機序と中枢における意義・役割」遺伝子医学MOOK 24, 187-192. 2013 査読無
31. 杉本幸彦, 森本和志, 土屋創健. 「抗原非依存性急性炎症におけるプロスタグランジンの役割」血栓と循環 21, 178-182. 2013 査読無
32. Morimoto, K., Shirata, N., Taketomi, Y., Tsuchiya, S., Segi-Nishida, E., Inazumi, T., Kabashima, K., Tanaka, S., Murakami, M., Narumiya, S., Sugimoto, Y. Prostaglandin E₂-EP3 signaling induces inflammatory swelling by mast cell activation. *J. Immunol.* 192, 1130-1137. 2014 doi: 10.4049/jimmunol.1300290.
33. Liu, M., Saeki, K., Matsunobu, T., Okuno, T., Koga, T., Sugimoto, Y., Yokoyama, C., Nakamizo, S., Kabashima, K., Narumiya, S., Shimizu, T., Yokomizo, T. 12-hydroxyheptadecatrienoic acid promotes epidermal wound healing by accelerating keratinocyte migration via the BLT2 receptor. *J. Exp. Med.* 211, 1063-1078. 2014 doi: 10.1084/jem.20132063.
34. Yokoyama, U., Minamisawa, S., Shioda, A. Jin, M.-H., Ishiwata, R., Masuda, M., Asou, T., Sugimoto, Y., Aoki, H., Nakamura, T., Ishikawa, Y. Prostaglandin E₂ inhibits elastogenesis in the ductus arteriosus via EP4 signaling. *Circulation.* 129, 487-496. 2014 doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004726.
35. Natsuaki, Y., Tsuchiya, S., Sugimoto, Y., Kabashima, K. 他20名. Perivascular leukocyte clusters are essential for efficient activation of effector T cells in the skin. *Nature Immunol.* 15, 1064-1069. 2014 doi: 10.1038/ni.2992.
36. Hohjoh, H., Inazumi, T., Tsuchiya, S., Sugimoto, Y. Prostanoid receptors and acute inflammation in skin. *Biochimie* 107, 78-81. 2014 doi: 10.1016/j.biochi.2014.08.010.
37. Nakazawa, S., Tsuchiya, S., Sugimoto, Y., Tanaka, S. 他10名. Enhancement of granule maturation requires histamine synthesis in murine mast cells. *Eur. J. Immunol.* 44, 204-214. 2014 doi: 10.1002/eji.201343838.
38. Tani, Y., Arita, M., Isobe, Y., Imoto, Y., Segi-Nishida, E., Sugimoto, Y., Arai, H. Eosinophils control the resolution of inflammation and draining lymph node hypertrophy through the pro-resolving mediators and CXCL13 pathway in mice. *FASEB J.* 28, 4036-4043. 2014 doi: 10.1096/fj.14-251132.
39. Kawahara, K., Suenobu, M., Ohtsuka, H., Kuniyasu, A., Sugimoto, Y., Nakagomi, M., Fukasawa, H., Shudo, K., Nakayama, H. Cooperative therapeutic action of retinoic acid receptor and retinoid X receptor agonists in a mouse model of Alzheimer's disease. *J. Alzheimer's Dis.* 42, 587-605. 2014 doi: 10.3233/JAD-132720.
40. Nakamizo, S., Tsuchiya, S., Sugimoto, Y., Kabashima, K. 他13名. Dermal Vγ4⁺ γδ T cells possess a migratory potency to the draining lymph nodes and modulate CD8⁺ T cell activity through TNF-α production. *J. Invest. Dermatol.* 135, 1007-1015. 2015 doi: 10.1038/jid.2014.516.
41. Kawahara, K., Hohjoh, H., Inazumi, T., Tsuchiya, S., Sugimoto, Y. Prostaglandin E₂-induced inflammation: relevance of prostaglandin E receptors. *Biochim. Biophys. Acta* 1851, 414-421. 2015 doi: 10.1016/j.bbali.2014.07.008.
42. Higashi, S., Sugimoto, Y., Tsuchiya, S., Hashimoto, H. 他19名. p13 overexpression in pancreatic β-cells ameliorates type 2 diabetes in high-fat-fed mice. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 461, 612-617. 2015 doi: 10.1016/j.bbrc.2015.04.074.
43. Sugimoto, Y., Inazumi, T., Tsuchiya, S. Roles of prostaglandin receptors in female reproduction. *J. Biochem.* 157, 73-80. 2015 doi: 10.1093/jb/mvu081
44. Imoto, Y., Kira, T., Sukeno, M., Nishitani, N., Nagayasu, K., Nakagawa, T., Kaneko, S., Kobayashi, K., Segi-Nishida, E. Role of the 5-HT4 receptor in chronic fluoxetine treatment-induced neurogenic activity and granule cell dematuration in the dentate gyrus. *Mol Brain.* 8, 29. 2015 doi: 10.1186/s13041-015-0120-3.
45. Shimada Y., Okumura T., Takei Y., Watanabe K., Nagata T., Hori T., Tsuchiya, S., Tsukada K. Shimizu K. Role of fibroblast growth factor receptors in esophageal squamous cell carcinoma. *Esophagus.* in press. 2015 doi: 10.1007/s10388-015-0486-4.
46. 北條寛典, 杉本幸彦. 「プロスタグランジンE₂による炎症惹起の分子機構」医学のあゆみ. 248, 977-983. 2014 査読無
47. 杉本幸彦. 「プロスタグランジンによる皮膚マスト細胞の成熟と活性化」臨床免疫・アレルギー科. 63, 62-67. 2015 査読無

48. 杉本幸彦, 「プロスタグランジンによる神経機能の調節機構」 *日薬理誌*. 145, 237-242. 2015 査読有

〔図書〕 (計 2 件)

1. 北條寛典, 土屋創健, 杉本幸彦, 「第3節 プロスタノイド」疾患モデルの作製と利用」脂質代謝異常と関連疾患・下巻 (尾池雄一、佐々木雄彦、村上誠、矢作直也編. エル・アイ・シー、東京) pp.174-186. 2015
2. 杉本幸彦, 「プロスタノイド-プロスタグランジンとロソキシサン」サイトカイン・増殖因子キーワード事典 (宮園浩平、秋山徹、宮島篤、宮澤恵二編. 羊土社、東京) pp.331-333. 2015

〔学会発表〕 (計 62 件)

1. Sugimoto, Y. Cumulus matrix capacitation for successful sperm penetration: roles of PG and chemokine. ISS2010. 6.27. Okinawa, Japan 招待
2. 稲住知明, 杉本幸彦, 他 3 名. 脂肪細胞の分化・成熟における内因性 PG の役割. PBF2010. 10/2. 京都
3. 杉本幸彦, 他 5 名. PGE₂ による視索前野神経突起伸長の促進機構. BMB2010. 12/7. 神戸
4. 森本和志, 杉本幸彦, 他 5 名. PGE₂ はマスト細胞の EP3 受容体を活性化することで炎症を惹起する. BMB2010. 12/7. 神戸
5. Taketomi, Y., Sugimoto, Y., 他 8 名. sPLA₂-III, a mast cell-derived anaphylactic sPLA₂, regulates mast cell-dependent anaphylactic response. BMB2010. 12/7. 神戸
6. Tsuchiya, H., Sugimoto, Y., 他 3 名. PGE₂ stimulation accelerated the neurite growth in mouse hypothalamic cell line. BMB2010. 12/7. 神戸
7. 杉本幸彦. PG-ケモカイン相互作用の受精における役割. 84 回内分泌学会. 2011. 4/21. 神戸 招待
8. Sugimoto, Y. Timely interaction between prostaglandin and CCL signal is a prerequisite for successful fertilization. **Gordon Research Conferences**, 2011.7.17 Holderness, NH, USA. 招待
9. Yokoyama, U., Sugimoto, Y., 他 8 名. PG-EP4 signaling negatively regulates vascular elastic fiber assembly. MCC2011. 9/2. 札幌
10. 森本和志, 杉本幸彦, 他 6 名. PGE₂-EP3 受容体シグナルはマスト細胞の活性化を介して炎症を惹起する. 84 回生化学会. 2011. 9/21. 京都
11. 稲住知明, 杉本幸彦, 他 2 名. 脂肪細胞への分化における内因性 PG の役割. 84 回生化学会. 2011. 9/21. 京都
12. 告恭史郎, 杉本幸彦, 他 4 名. ゼブラフィッシュ PG 受容体クローン化と性状解析. 84 回生化学会. 2011. 9/21. 京都
13. 北條寛典, 杉本幸彦, 他 5 名. PG-EP4 受容体による視索前野神経の細胞骨格制御の分子機構. 84 回生化学会. 2011. 9/21. 京都
14. 稲住知明, 杉本幸彦, 他 3 名. 脂肪細胞の分化・成熟における内因性 PG の役割. PBF2011. 10/8. 仙台
15. 森本和志, 杉本幸彦, 他 6 名. PGE₂ はマスト細胞の EP3 受容体に作用して脱顆粒を引起し皮膚炎症を惹起する. 薬学会 132 年会. 2012. 3/28. 札幌 招待
16. 松永拓子, 杉本幸彦, 他 5 名. EP2 受容体による Gs/β アレスチン活性化の相関. 薬学会 132 年会. 2012. 3/28. 札幌 優秀賞
17. 稲住知明, 杉本幸彦, 他 4 名. EP4 受容体は脂肪細胞のインスリン応答を抑制する. PBF2012. 9/15. 福

岡 優秀賞

18. 北條寛典, 杉本幸彦, 他 6 名. EP4 受容体による視索前野神経の細胞骨格制御. 65 回薬理学会西南. 2012. 11/23. 熊本
19. 北條寛典, 杉本幸彦, 他 5 名. EP4 受容体による視索前野神経の細胞骨格制御. 28 回薬学会九州. 2012. 12/8. 熊本
20. 鈴木佑治, 杉本幸彦, 他 3 名. ミクログリアの IL-33 遺伝子発現に対する PGE₂ の効果. 28 回薬学会九州. 2012. 12/8. 熊本
21. 馬馳彦, 杉本幸彦, 他 7 名. Ca²⁺動員型 PG 受容体は着床時の Embryo-spacing に必須の役割を果たす. 28 回薬学会九州. 2012. 12/8. 熊本
22. 森本和志, 杉本幸彦, 他 8 名. 抗原非依存性炎症における PG の役割. 85 回生化学会. 2012. 12/14. 福岡 招待
23. 稲住知明, 杉本幸彦, 他 3 名. EP4 受容体は脂肪細胞のインスリン応答を抑制. 85 回生化学会. 2012. 12/14. 福岡 優秀賞
24. 渡辺真由帆, 杉本幸彦, 他 3 名. IL-33 誘導性マスト細胞応答における PGI 受容体の役割. 85 回生化学会. 2012. 12/14. 福岡
25. 告恭史郎, 杉本幸彦, 他 3 名. ゼブラフィッシュ Gs 共役 PG 受容体の性状解析. 85 回生化学会. 2012. 12/14. 福岡
26. 岩崎亮, 杉本幸彦, 他 4 名. ゼブラフィッシュ Ca 動員系 PG 受容体の性状解析. 85 回生化学会. 2012. 12/14. 福岡
27. 岩崎亮, 杉本幸彦, 他 4 名. ゼブラフィッシュ Ca 動員型 PG 受容体の薬理的解析. 86 回薬理学会. 2013. 3/21. 福岡
28. 告恭史郎, 杉本幸彦, 他 3 名. ゼブラフィッシュ Gs 共役 PG 受容体の基盤解析. 薬学会 133 年会. 2013. 3/28. 横浜 優秀賞
29. 杉本幸彦. PG の新たな生理機能. 薬学会 133 年会. 2013. 3/28. 横浜 招待
30. 稲住知明, 杉本幸彦, 他 2 名. 脂肪細胞における EP4 受容体の機能解析. 55 回脂質生化学会. 2013. 6/6. 松島
31. 矢吹陽一, 杉本幸彦, 他 7 名. 魚類における性行動発現の嗅覚メカニズム. Neuro2013. 6/20. 京都
32. Sugimoto, Y. PGs, mast cells and acute inflammation. FASEB-SRC, 2013.8.4. Niseko, Japan
33. Inazumi, T., Sugimoto, Y., 他 2 名. Role of PG EP4 receptor in adipocyte differentiation and maturation. FASEB-SRC, 2013.8.4. Niseko, Japan
34. Tsuchiya, S., Sugimoto, Y., 他 6 名. Regulation of embryo implantation and spacing by multiple PG receptors. FASEB-SRC, 2013.8.4. Niseko, Japan
35. 杉本幸彦. PG による炎症惹起の分子機構. 生体機能と創薬シンポジウム 2013. 8/29. 福岡 招待
36. 島津佑太郎, 杉本幸彦, 他 2 名. PG 受容体との相互作用因子の探索. 86 回生化学会. 2013. 9/11. 横浜
37. 鈴木佑治, 杉本幸彦, 他 4 名. IL-33 誘導性マスト細胞応答における PGI 受容体の役割. 86 回生化学会. 2013. 9/11. 横浜
38. 杉本幸彦. PG と雌生殖生理. フォーラム 2013. 9/13. 福岡 招待
39. 北條寛典, 杉本幸彦, 他 6 名. EP4 受容体による視索前野ニューロンの細胞骨格制御. PBF2013. 9/14. 東京
40. Sugimoto, Y. PGs, mast cells & acute inflammation. 16th GEM-10th GERLI. 2013.11.10. Saint-Jean-Cap-Ferrat, France
41. Tsuchiya, S., Sugimoto, Y., 他 6 名. Regulation of embryo implantation and spacing by multiple PG

- receptors. 16th GEM-10th GERLI 2013.11.10. Saint-Jean-Cap-Ferrat, France
42. 平井友貴, 杉本幸彦, 他 6 名. PGF 受容体 FP の可視化系の構築. 29 回薬学会九州 2013.12.7. 佐世保
 43. 杉本幸彦. 脂肪組織における PG の生理機能. 薬学会 134 年会. 2014. 3/28. 熊本 招待
 44. 杉本幸彦. PG 受容体と雌性生殖生理. 11 回 GPCR 研究会. 2014. 5/9. 東京 基調講演・招待
 45. 豊田洋輔, 杉本幸彦, 他 12 名. PG 受容体の構造解析へのアプローチ. 11 回 GPCR 研究会. 2014. 5/9. 東京
 46. 北條寛典, 杉本幸彦, 他 6 名. EP4 受容体による視索前野神経の細胞骨格制御. 56 回脂質生化学会. 2014. 6/7. 東大阪
 47. 鈴木佑治, 杉本幸彦, 他 3 名. PGI 受容体による IL-33 誘導性サイトカイン産生の抑制メカニズム. PBF2014. 9/19. 富山
 48. 岩崎亮, 杉本幸彦, 他 3 名. 初期発生におけるゼブラフィッシュ PG 受容体の役割. 87 回生化学会. 2014. 10/15. 京都
 49. 馬馳彦, 杉本幸彦, 他 7 名. 着床時子宮における Ca²⁺動員型 PG 受容体の機能. 87 回生化学会. 2014. 10/15. 京都
 50. Sugimoto, Y. 'PGE₂ - EP3 signaling triggers acute inflammation by mast cell activation. 5th EWLM, 2014. 10/23. Istanbul, Turkey 基調講演・招待
 51. Inazumi, T., Sugimoto, Y., 他 2 名. Role of EP4 receptor in adipose tissue. 5th EWLM, 2014. 10/23. Istanbul, Turkey
 52. 北條寛典, 杉本幸彦, 他 5 名. PGE₂-EP4 による視索前野神経の神経突起伸長制御. 8 回若手医療薬科学シンポ. 2014. 11/15. 熊本
 53. 江口幸臣, 杉本幸彦, 他 4 名. PG 受容体 EP2 における Gs/β アレスチン活性化の相関. 8 回若手医療薬科学シンポ. 2014. 11/15. 熊本
 54. 岸本幸一朗, 杉本幸彦, 他 5 名. ゼブラフィッシュ初期発生における PGI₂-IP 受容体シグナルの役割解析. 30 回薬学会九州. 2014. 12/6. 福岡
 55. 山田清隆, 杉本幸彦, 他 2 名. EP4 受容体を介した脂質代謝調節機構. 30 回薬学会九州. 2014. 12/6. 福岡
 56. Sugimoto, Y. PGE₂-EP3 signaling triggers mast cell activation, acute inflammation. PLM2015. 2/10. Tokyo 招待
 57. Inazumi, T., Sugimoto, Y., 他 2 名. Physiological regulation of adipocyte function by PGE₂. PLM2015. 2/10. Tokyo
 58. Tsuchiya, S., Sugimoto, Y., 他 8 名. The role of multiple PG receptors in embryo implantation and spacing. PLM2015. 2/10. Tokyo 優秀賞
 59. Hohjoh, H., Sugimoto, Y., 他 5 名. PGE₂ facilitates neurite outgrowth in preoptic neurons. PLM2015. 2/10. Tokyo
 60. Tsuge, K., Sugimoto, Y., 他 5 名. Roles of PG receptors during somite stages of zebrafish development. PLM2015. 2/10. Tokyo
 61. Iwasaki, R., Sugimoto, Y., 他 3 名. Role of PG receptors in vasculogenesis of zebrafish. PLM2015. 2/10. Tokyo
 62. 土屋創健, 杉本幸彦. ゼブラフィッシュ発生過程における PG 受容体の役割. 薬学会 135 年会. 2015. 3/26. 神戸 招待

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 7 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:株式会社エヌビー健康研究所・国立大学
 法人熊本大学

種類:特許

番号:2013197199 (米国), 2011309028 (オーストラリア), 609887 (ニュージーランド), 2812756 (カナダ), 225447 (イスラエル), 20140027051 (韓国), 103459595 (中国)

出願年月日:2011 年 9 月 28 日

国内外の別:国外 (7 カ国)

○取得状況 (計 2 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:株式会社エヌビー健康研究所・国立大学
 法人熊本大学

種類:特許

番号:特許第 5273689 号

出願年月日:2010 年 9 月 29 日

取得年月日:2013 年 5 月 24 日

国内外の別:国内

名称、発明者、権利者は上記と同じ

種類:特許 (欧州)

番号:EP2623594

出願年月日:2011 年 9 月 28 日

取得年月日:2015 年 2 月 15 日

国内外の別:国外 (欧州)

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.pharm.kumamoto-u.ac.jp/Labs/seika/>

6. 研究組織

(1) 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・教授
 研究者番号:80243038

(2) 研究分担者 (24 年度のみ; 以外は連携研究者)

土屋 創健 (TSUCHIYA Soken)

熊本大学・大学院生命科学研究部・講師
 研究者番号:80423002

(3) 連携研究者

瀬木-西田 恵里 (SEGI-NISHIDA Eri)

東京理科大学・基礎工学部・准教授
 研究者番号:70378628

(4) 研究協力者

稲住 知明 (INAZUMI Tomoaki)

熊本大学・生命科学研究部・助教
 研究者番号:80746503