

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 4 年 6 月 17 日現在

機関番号：16101

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K16374

研究課題名(和文) プロスタノイド受容体サブタイプの転換と大腸がん発生・悪性化メカニズムの解明

研究課題名(英文) Elucidation of prostanoid receptor subtype conversion and colorectal cancer development/malignancy mechanism

研究代表者

福島 圭穰 (FUKUSHIMA, Keijo)

徳島大学・大学院医歯薬学研究部(薬学域)・助教

研究者番号：10805112

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：大腸がんを促進するとされるprostaglandin E2 (PGE2)は、E型プロスタノイド(EP)受容体サブタイプ1(EP1)からサブタイプ4(EP4)に結合する。本研究により、実際のヒト大腸がん組織にはEP受容体高発現クラスターが存在することが明らかとなり、この内EP3受容体高発現クラスターは転移性がんである可能性が明らかとなった。一方EP4受容体の刺激は、細胞内代謝の変化や免疫抑制因子の発現誘導などを引き起こし、がんの発生に関与する可能性が考えられた。さらに、EP4受容体とEP2受容体の活性比較により、受容体刺激時に活性化する細胞内シグナル系が明確に異なることも明らかとした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

PGE2は大腸がんマーカーと考えられてきたが、実際のヒト大腸がん細胞は、EP受容体の発現パターンによってPGE2刺激時の細胞内シグナル応答や遺伝子応答が違い、がんの病毒性や性質が異なる可能性が高い。本研究で明らかとなったEP4受容体およびEP3受容体の下流因子は、これらの型のがんに対する精密医療を考える際の、具体的な治療標的となる可能性がある。今後、本研究で明らかとなった因子を中心に、各受容体下流の細胞内シグナルを詳細に解明してゆくことで、大腸がんの発生や悪性化段階におけるEP受容体の役割を解明できるものと期待される。

研究成果の概要(英文)：Prostaglandin E2 (PGE2), which is believed to promote colorectal cancer development and malignant transformation, binds to four receptor subtypes: E-type prostanoid (EP) receptor subtype 1 (EP1) through subtype 4 (EP4). This study revealed the presence of EP receptor-high expression clusters in actual human colorectal cancer tissues, of which EP3 receptor-high clusters may be metastatic carcinomas. Stimulation of EP4 receptors, on the other hand, induces intracellular metabolic changes and expression of immunosuppressive factors, which may be involved in cancer development. Furthermore, comparison of the activities of EP4 and EP2 receptors revealed that the intracellular signaling pathways activated upon receptor stimulation are different.

研究分野：薬理学

キーワード：薬理学 プロスタノイド受容体 大腸がん バイオインフォマティクス

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

大腸がんは、日本における年間死亡者数が2番目に多いがん疾患である。一般にがん疾患の進行は、がんの発生とがんの悪性化の2つの段階に分けられる。大腸がんの治療法・予防法開発のためにも、発生・悪性化段階双方のメカニズム解明が求められている。大腸がん組織では、炎症性メディエーターである prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) の産生が亢進している。そのため、PGE<sub>2</sub> が大腸がんの発生や悪性化を促進していると考えられている。PGE<sub>2</sub> はE型プロスタノイド (EP) 受容体サブタイプ1 (EP1) からサブタイプ4 (EP4) の4つのEP受容体サブタイプに作用する。これまでに、EP1~EP4受容体のノックアウトマウスを用いた研究により、大腸がんの形成を抑制することなどがわかっている。また、研究代表者の所属グループはこれまでに、初期大腸がん細胞ではEP4受容体の過剰な活性化により、大腸がんの発生に関わるシクロオキシゲナーゼ-2の発現が増大することや( ) PGE<sub>2</sub> がEP3受容体に作用すると、大腸がんの浸潤や転移に関わる血管内皮増殖因子 (VEGF) シグナルが増強されることなどを報告している( )。このことから、EP4受容体は特にがんの発生を促進し、EP3受容体は特にがんの悪性化を促進する可能性が考えられる。しかしながら、実際のヒト大腸がん組織におけるEP4/EP3受容体の発現パターンや、受容体シグナル下流の具体的ながん促進因子については十分には明らかにされていない。

### 2. 研究の目的

本研究は、大腸がんの発生と悪性化のメカニズムについて、PGE<sub>2</sub> が作用するEP4受容体下流の大腸がん発生因子、およびEP3受容体下流のがん悪性化因子を明らかとし、その制御メカニズムの解明を目的とする。また、他のEP受容体サブタイプの活性や遺伝子応答と比較することで、EP4受容体およびEP3受容体に特徴的な性質を明らかにすることを旨とする。

### 3. 研究の方法

#### (1) がんゲノムビッグデータ解析

The Cancer Genome Atlas よりヒト大腸がん組織の遺伝子発現情報を取得した。遺伝子発現量を transcripts per million (TPM) として算出した。EP1、EP2、EP3 および EP4 受容体の発現量を対象とした k-means 法により、各大腸がん組織のクラスタリング解析を行った。EP受容体低発現クラスターを基準として、各クラスターの発現変動遺伝子を同定した。Gene set enrichment analysis および gene ontology 解析により、同定した発現変動遺伝子の性質を分類した。また、大腸がんサンプルをEP2受容体発現量を基準としたEP4受容体発現量の比率で2群に分類し、この2群間の生存率を比較した。

#### (2) *in vitro* 評価系によるEP受容体下流の細胞内シグナルの評価

ヒト初期大腸がん HCA-7 細胞を PGE<sub>2</sub> で刺激し、細胞内タンパク質を経時的に回収した。Western-blotting 法により各タンパク質の発現量を評価した。グルコース測定キットを用い、PGE<sub>2</sub> 刺激時のグルコース取り込み量を定量した。EP4受容体もしくはEP2受容体を安定的に発現したヒト HEK293 細胞株を用い、PGE<sub>2</sub> で刺激した際の細胞内 cAMP 濃度をラジオアイソトープを用いた競合法により評価した。同様に、extracellular signal-regulated kinase (ERK) のリン酸化強度を western-blotting 法により評価し、β-catenin/T cell factor (TCF) シグナルの活性化を luciferase reporter assay にて評価した。また、各シグナル系の EC<sub>50</sub> 値および E<sub>max</sub> 値をそれぞれ算出した。

#### (3) *in silico* 評価系によるEP受容体下流の細胞内シグナルの評価

HCA-7 細胞を PGE<sub>2</sub> で刺激し、細胞内 mRNA を経時的に回収した。次世代シーケンサーを用いた RNA-seq 解析により、PGE<sub>2</sub> 刺激時の遺伝子応答を網羅的に解析した。各遺伝子の発現量を TPM として算出し、PGE<sub>2</sub> で刺激していないサンプルを基準とした発現変動遺伝子を同定した。Gene ontology 解析や Gene set enrichment 解析により、同定した発現変動遺伝子の性質を分類した。また、EP4 あるいは EP2 受容体刺激時の各種シグナルの EC<sub>50</sub> 値および E<sub>max</sub> 値に対して、schild 回帰解析および Black/Leff operational model を用いることで、EP2 および EP4 受容体の存在比が異なる際の各細胞内シグナルの活性化強度をシミュレートした。

#### 4. 研究成果

##### (1) EP 受容体発現量に基づくヒト大腸がんのクラスター解析

大腸がんにおける EP 受容体の分布を明らかにするため、実際のヒト大腸がん組織の遺伝子発現を解析した。がんゲノム・ビッグデータに対して教師なし学習を行い、遺伝子の発現量に基づいたヒト大腸がんのクラスタリングを行った。その結果、ヒト大腸がんのうち、およそ 25% が EP 受容体を高発現しており、さらにこれらの大腸がんは、EP 受容体サブタイプの発現パターンで 5 種類のクラスターに分類される可能性が明らかとなった (図 1)。5 種類のクラスターのうち 4 種類は、EP1、EP2、EP3 あるいは EP4 受容体のいずれかのみを高発現していた (CL-EP1、CL-EP2、CL-EP3、CL-EP4)。残りの 1 種類のクラスターは、EP2 と EP4 受容体の両方を高発現していた (CL-EP2/4)。さらに、これらのクラスターの遺伝子発現を比較したところ、お互いに顕著に異なる発現パターンを示した。すなわち、実臨床には EP 受容体サブタイプ毎に、明確に性質が異なる大腸がんクラスターが存在する可能性が考えられた ( )。

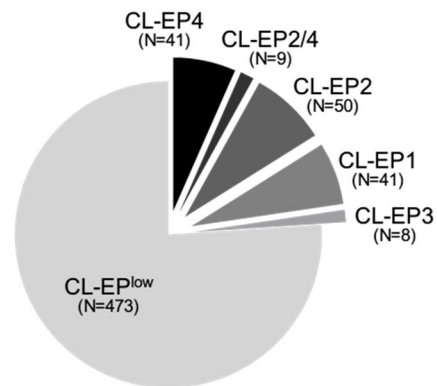


図1、ヒト大腸がんのEP受容体発現量に基づいたクラスター分類

##### (2) EP3 受容体を高発現するヒト大腸がんクラスターの解析

(1) で明らかとなった 5 種類の EP 受容体高発現大腸がんクラスターのうち、遺伝子発現パターンが最も顕著に異なっていた EP3 受容体高発現クラスター (CL-EP3) に着目し、EP 受容体低発現がん (CL-EP<sup>low</sup>) を基準とした発現変動遺伝子を抽出して解析した。その結果、EP3 受容体高発現クラスターは、WNT シグナルや MYC シグナルの抑制が認められた一方で、TWIST1 や SNAI1 などの epithelial mesenchymal transition (EMT) 関連転写因子の活性化や、mesenchymal マーカーの発現亢進、epithelial マーカーの発現抑制などが認められ、EMT を引き起こした転移性がんである可能性が明らかとなった。さらに、低酸素誘導因子 HIF1- $\alpha$  や形質転換増殖因子 TGF- $\beta$  シグナル系の活性化および Runt 関連転写因子である RUNX3 の抑制が認められ、これらのシグナル系が EMT を誘導することで、がんの転移能獲得に関わる可能性が考えられた ( )。

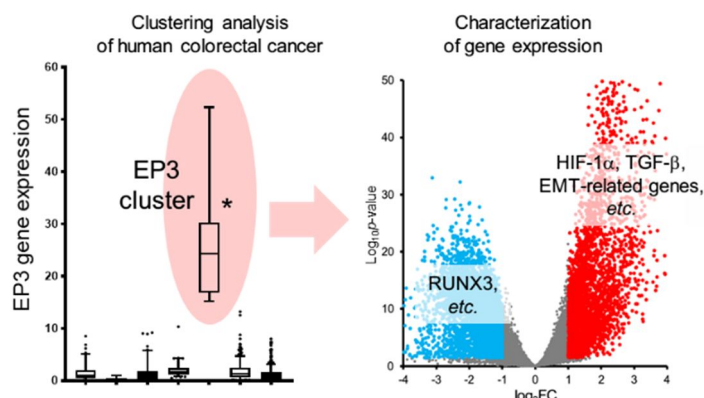


図2、顕著な遺伝子応答を示すEP3受容体高発現クラスターの解析

以上の結果より、EP3 受容体シグナルが大腸がんの転移に関わる可能性が明らかとなった。一方で、見いだされた因子が実際に EP3 受容体刺激時に応答されるかについては断定できず、さらなる研究が必要と思われる。

##### (3) EP4 受容体シグナル下流のがん原因子の探索

EP4 受容体が優位となる初期段階のヒト大腸がん細胞において、EP4 受容体を PGE<sub>2</sub> で刺激した際にどのような遺伝子応答が生じるのか評価した。低密度培養条件下の初期ヒト大腸がん HCA-7 細胞を PGE<sub>2</sub> で刺激し、未刺激群を基準とした発現変動遺伝子を経時的に同定した。さらに、(1) で明らかとなった EP4 受容体高発現クラスターの発現変動遺伝子を同定し、HCA-7 細胞の発現変動遺伝子と比較した。その結果、EP4 受容体を刺激した HCA-7 細胞と EP4 受容体高発現クラスターに共通の発現変動遺伝子として、補体抑制因子や糖代謝関連遺伝子の発現亢進、および遺伝子修復因子の発現抑制などが認められ、これらの因子が EP4 受容体下流のがん原因子である可能性が考えられた。そこで次に、HCA-7 細胞のタンパク質発現と糖代謝活性を評価したところ、EP4 受容体を刺激すると補体抑制因子の発現がタンパク質レベルでも発現亢進し、さらにグルコース取り込み活性が亢進することが明らかとなった。また、EP4 受容体高発現クラスターの遺伝子解析により、これらの大腸がんでは遺伝子の不安定性を示す指標である microsatellite instability スコアが有意に大きいことなどが明らかとなった。

以上の結果より、EP4 受容体による刺激は、補体抑制因子の発現亢進による免疫回避、グルコース代謝の亢進による細胞内代謝変化、ゲノム修復因子の発現抑制などを介したゲノム不安定性の増大、などのメカニズムにより大腸がんの発生に関与する可能性が考えられた。それぞれの機構がどの程度がん発生に寄与しているか明らかにするため、さらなるメカニズムの解明が求められる。

#### (4) EP4 受容体と EP2 受容体の細胞内シグナルの比較

EP2 受容体あるいは EP4 受容体を安定発現させたヒト HEK293 細胞を用いて、これらの受容体をリガンドで刺激したときの cyclic AMP (cAMP) 産生活性、ERK のリン酸化活性、 $\beta$ -catenin/TCF シグナルの活性化の強度を評価した。その結果、受容体を PGE<sub>2</sub> で刺激すると、EP2 受容体は強い cAMP 産生活性と弱い ERK のリン酸化活性を示す一方で、EP4 受容体は強い ERK のリン酸化活性と弱い cAMP 産生活性を示すバイアス性が明らかとなった。 $\beta$ -catenin/TCF シグナルの活性化については、2 つの受容体で同程度の活性を示した。また、PGE<sub>2</sub> の代謝物である 15-keto-PGE<sub>2</sub> は、EP2 受容体においては cAMP 産生活性のほぼ最大反応を示し、 $\beta$ -catenin/TCF シグナルの活性化のおよそ 80% 程度の活性を示す full agonist もしくは強い partial agonist として振る舞うのに対して、EP4 受容体に対してはすべてのシグナル系で 50% 以下程度の活性しか示さない弱い partial agonist として振る舞うことが明らかとなった。さらに、これらの活性評価の結果と、各リガンドの各受容体への親和性パラメータを組み合わせた計算モデルを構築し、EP2 および EP4 受容体の存在比が異なる際の細胞内シグナルの活性化をシミュレートした。その結果、PGE<sub>2</sub> が 15-keto-PGE<sub>2</sub> へと経時的に代謝される過程において、EP2 受容体優位な細胞では ERK のリン酸化が殆ど起こらず cAMP 産生活性が強く持続する一方で、EP4 受容体優位な細胞では ERK のリン酸化活性が顕著に増強する可能性が示された。これらの生体内での意義を探るため、がんゲノムビッグデータを用いた解析を行ったところ、EP4 受容体の存在比が大きい大腸がんでは予後が悪いことが明らかとなった( )。

EP2 受容体と EP4 受容体は共に G<sub>s</sub> タンパク質に共役すると考えられてきたが、細胞内シグナル応答が顕著に異なることが明らかとなった(図 3)。cAMP の活性化をコントロールする EP2 受容体は大腸細胞の恒常性維持を担い、一方で ERK のリン酸化をコントロールする EP4 受容体はがんの発生や悪性を促進する可能性が考えられた。EP2 受容体が減少するか、あるいは EP4 受容体が過剰に発現することによって細胞の恒常性が破壊され、がん化の原因となる可能性が考えられる。

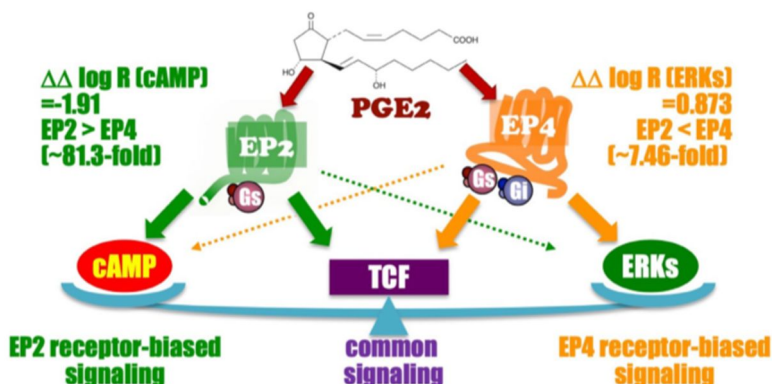


図3. EP4受容体とEP2受容体の細胞内シグナルの比較  
 $\Delta\Delta \log R$ はTCFシグナルを基準とした各シグナルへの偏光度を示す。

#### (5) まとめ

研究代表者らの研究により、実際のヒト大腸がん組織には EP 受容体高発現クラスターが存在することが明らかとなり、この内 EP3 受容体高発現クラスターは転移性がんである可能性が明らかとなった。一方 EP4 受容体の刺激は、細胞内代謝の変化や免疫抑制因子の発現誘導などの細胞応答を引き起こし、がんの発生に関与する可能性が考えられた。さらに、PGE<sub>2</sub> 刺激時の活性を比較することにより、EP4 受容体は EP2 受容体とは細胞内応答が顕著に異なることも明らかとした。これらの結果は、大腸がん細胞の EP 受容体の発現パターンによって、がんの病毒性や性質が顕著に異なる可能性を示唆するものである。今後、各 EP 受容体下流シグナルのさらなる解明により、大腸がん発生・悪性化段階における EP 受容体の役割をより詳細に解明できるものと期待される。

#### < 引用文献 >

- Kenji Yoshida, Hiromichi Fujino, Sho Otake, Naofumi Seira, John W. Regan, Toshihiko Murayama, Induction of cyclooxygenase-2 expression by prostaglandin E<sub>2</sub> stimulation of the prostanoid EP4 receptor via coupling to Gai and transactivation of the epidermal growth factor receptor in HCA-7 human colon cancer cells, *Eur. J. Pharmacol.*, **718**, 408-417, 2013.
- Hiromichi Fujino, Kaori Toyomura, Xiao-bo Chen, John W. Regan, Toshihiko Murayama, Prostaglandin E2 regulates cellular migration via induction of vascular endothelial growth factor receptor-1 in HCA-7 human colon cancer cells, *Biochem. Pharmacol.*, **81**, 379-387, 2011.
- Keijo Fukushima and Hiromichi Fujino, Identification and characterization of human colorectal cancer cluster predominantly expressing EP3 prostanoid receptor subtype, *Biol. Pharm. Bull.*, **45**, 698-702,

2022.

Suzu Endo\*, Akiko Suganami\*, Keijo Fukushima\*, Kanaho Senoo, Yumi Araki, John W. Regan, Masato Mashimo, Yutaka Tamura, and Hiromichi Fujino, 15-keto-PGE<sub>2</sub> acts as a biased/partical agonist to terminate PGE<sub>2</sub>-evoked signaling, *J. Biol. Chem.*, **295**, 13338-13352, 2020.

\*These authors contributed equally to this work.

Keijo Fukushima, Kanaho Senoo, Naoki Kurata, John W. Regan, and Hiromichi Fujino, The Gas-protein-mediated pathway may be steadily stimulated by prostanoid EP2 receptors, but not by EP4 receptors, *FEBS Open Bio.*, **12**, 775-783, 2022.

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7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 Keijo Fukushima, Hiromichi Fujino	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） なし	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 Zamami Yoshito, Niimura Takahiro, Kawashiri Takehiro, Goda Mitsuhiko, Naito Yutaro, Fukushima Keijo, Ushio Soichiro, Aizawa Fuka, Hamano Hirofumi, Okada Naoto, Yagi Kenta, Miyata Koji, Takechi Kenshi, Chuma Masayuki, Koyama Toshihiro, Kobayashi Daisuke, Shimazoe Takao, Fujino Hiromichi, Izawa-Ishizawa Yuki, et al	4. 巻 148
2. 論文標題 Identification of prophylactic drugs for oxaliplatin-induced peripheral neuropathy using big data	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biomedicine & Pharmacotherapy	6. 最初と最後の頁 112744 ~ 112744
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.biopha.2022.112744	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 Okura Iori, Hasuoka Nanae, Senoo Kanaho, Suganami Akiko, Fukushima Keijo, Regan John W., Mashimo Masato, Murayama Toshihiko, Tamura Yutaka, Fujino Hiromichi	4. 巻 -
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 -
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 Yamagiwa Natsuki, Kobayashi Haruka, Okabayashi Haruka, Yasuda Miki, Fukushima Keijo, Kawamura Jun, Kotoura Satoshi, Fujino Hiromichi	4. 巻 45
2. 論文標題 Phosphatidylcholine-Plasmalogen-Oleic Acid Has Protective Effects against Arachidonic Acid-Induced Cytotoxicity	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 643 ~ 648
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1248/bpb.b22-00035	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 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 Kurata Naoki, Tokashiki Natsumi, Fukushima Keijo, Misao Takaya, Hasuoka Nanae, Kitagawa Kana, Mashimo Masato, Regan John W., Murayama Toshihiko, Fujino Hiromichi	4. 巻 853
2. 論文標題 Short chain fatty acid butyrate uptake reduces expressions of prostanoid EP4 receptors and their mediation of cyclooxygenase-2 induction in HCA-7 human colon cancer cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 European Journal of Pharmacology	6. 最初と最後の頁 308 ~ 315
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejphar.2019.04.014	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

〔学会発表〕 計8件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 大西 朗人, 東山 晃子, 柳川 瞬矢, 清良 尚史, リーガン ジョン, 大川内 健人, 傳田 将也, 福島 圭穰, 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, リーガン ジョン, 福島 圭穰, 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 鷹野 晴美, 妹尾 香奈穂, 山下 真由, 荒木 祐美, Regan John W, 福島 圭穰, 藤野 裕道
2. 発表標題 EP4プロスタノイド受容体を介したプロスタグランジンD2のバイアス性による抗癌作用
3. 学会等名 第94回日本薬理学会年会
4. 発表年 2021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 圭穰, 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 蓮岡 奈苗, 縣 美穂, 間下 雅士, 福島 圭穰, 藤野 裕道
2. 発表標題 PGD2およびその代謝物によるCRTH2受容体へのバイアス作用の解明
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 遠藤 すす, 妹尾 香奈穂, 鷹野 晴美, 荒木 祐美, Regan John W., 福島 圭穰, 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 圭穰, 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 杉山 学, 大西 朗人, 森崎 巧也, 重永 章, 福島 圭穰, 大高 章, 藤野 裕道
2. 発表標題 inteinシステムを用いたプロスタノイドEP4受容体の局在解析を目指して
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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			