

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 28 年 10 月 21 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2012～2015

課題番号：24390017

研究課題名(和文) プロスタグランジンによる神経ネットワーク調節の意義と分子機構

研究課題名(英文) Regulation of neural circuit formation by prostaglandins

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) 14,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究で我々は、視床下部神経細胞において、プロスタグランジン(PG)E2がEP4受容体を介して細胞骨格を直接制御し、性特異的な神経回路形成つまり脳のオス化に寄与していることを明らかにした。またゼブラフィッシュを用いた研究により、PGF2 $\alpha$ がフェロモンとしてオス嗅覚受容体に作用して、求愛行動の発現に関わることを発見した。

研究成果の概要(英文)：In this study, we found that prostaglandin (PG) E2 stimulates sex-specific neural circuit formation by regulating cytoskeleton in preoptic neurons. Moreover, we revealed in zebrafish that PGF2 $\alpha$  activates selective neural circuit and induces male reproductive behavior by acting on particular type of olfactory receptors.

研究分野：生化学・分子生物学

キーワード：視床下部 海馬 性分化 性行動 プロスタノイド 神経回路 フェロモン 細胞骨格

## 1. 研究開始当初の背景

神経シナプスネットワークは、主に脳の発達時グルタミン酸と局所特異因子の制御を受けて形成され、高次機能の発現に重要な役割を果たす。ある細胞体へのシナプスは、成体でも神経活動やホルモンなど部位に応じた制御を受け、ダイナミックに変化する。神経シナプスネットワーク形成の基本原理は、細胞レベルでの神経突起の伸長やフィロポディアの隆起に帰結され、神経細胞のアクチン-微小管骨格ダイナミクスによって起こる。従って、脳内各部位における神経ネットワークは、局所に応じた因子が神経細胞の骨格ダイナミクスを調節し動的に変化させると考えられる。しかし、脳内の各部位で、いかなる因子が、どのように神経細胞の骨格ダイナミクスを変化させるかはほとんど不明であった。

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。近年、摂食や性行動を司る視床下部において、PGが神経回路の形成に役割を果たすことが示唆されたが、関与する受容体の種類や詳細な分子機構については不明であった。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、PGE<sub>2</sub>による神経細胞の骨格ダイナミクス制御作用とその個体における役割を解明し、もって性分化や摂食を司る神経ネットワーク形成の分子機構とその意義を明らかにすることである。

## 3. 研究の方法

8種類のPG受容体欠損マウスにおいてオス・メス性行動、摂食行動、学習能、うつ行動、等の基本行動を観察し、異常がないかを調べる。

必要に応じて、神経細胞特異(Nestin-Cre)欠損やPG産生阻害剤、受容体遮断薬処理によってにおいて再現されるか、を調べる。

特定の神経細胞可視化マウスを用いて、性特異的神経回路、摂食神経回路、記憶学習系、報酬系回路などの神経ネットワークに異常がないか調べる。

視索前野、視床下部、海馬、扁桃体などの特定神経細胞の初代培養系あるいは株化培養系を用いて、内因性または外因性PGの神経細胞骨格またはシナプス形成への影響を調べる。

必要に応じて、トランスクリプトーム解析を行い、PG受容体シグナルが影響する骨格制御タンパク質を同定するとともに、PG産生系が賦活化される刺激を精査する。

同定した標的骨格制御タンパク質の機能に

おけるPG受容体シグナルの意義を検証する。

PG-受容体-標的骨格制御タンパク質-神経回路-行動の流れについて、包括的に検証解析する。

上記の解析結果に基づき、ヒト神経疾患に関わるPG関連遺伝子のSNPの同定を試みる。

ゼブラフィッシュの嗅上皮における活性化を可視化したシステムを用いて、PGF<sub>2</sub>に対する応答を捉え、オファン嗅覚受容体のsiRNAを用いてスクリーニングを行い、嗅覚PG受容体候補を同定する。候補受容体を動物細胞に発現させ、PGF<sub>2</sub>に対するシグナル応答を解析するとともに、ゲノム編集により本遺伝子欠損システムを作成し、その行動、嗅上皮応答を解析する。一方、候補遺伝子の分子進化について解析し、必要に応じて他の動物種における本受容体の役割について調べる。

## 4. 研究成果

### 4-1. PGE<sub>2</sub>はEP4受容体を介して視索前野神経の伸長を促進し、性特異的な神経投射ならびに行動を規定する

我々はこれまでに、マウス視索前野神経細胞の初代培養系あるいは株化培養細胞系において、PGE<sub>2</sub>が、EP4受容体-cAMP-プロテインキナーゼA経路を介して、グルタミン酸受容体非依存的に微小管束化タンパク質の突起先端端への局在化を促し、神経突起の伸長を促進することを明らかにした。我々はまた、性分化に関与する特定神経細胞の可視化マウスを用いて、視床下部領域における性特異的な神経投射を可視化した。一方、EP4受容体欠損は、こうした性特異的な神経投射を減弱させること、さらにオス性行動を顕著に減弱させることを見出した。これらの結果は、視床下部・視索前野神経細胞において、PGE<sub>2</sub>がEP4受容体を介して細胞骨格ダイナミクスを直接制御し、性特異的な神経ネットワーク形成に寄与していること、またこうしたPGによる高次構造の形成が性特異的な行動の発現に関わることを示したものである。一方、EP4受容体やEP3受容体の欠損マウスでは、摂食行動に異常を認めず、摂食に関わる神経細胞ネットワークの形成にはこれらのPG系は関与しないものと考えられた。従って、PGE<sub>2</sub>は、脳内の特定の機能を担う神経細胞の骨格を特異的に制御して、神経ネットワークならびに高次構造の形成に寄与するものと考えられた。

### 4-2. 嗅覚PGF<sub>2α</sub>受容体はゼブラフィッシュにおけるオス求愛行動を司る

ゼブラフィッシュをはじめとする魚類では、PGF<sub>2α</sub>はホルモンとしてメスの排卵を引き起こすだけでなく、体外に放出されてフェロモンとしてオスに働き、求愛行動を引き起こす。しかしその分子基盤は不明であった。我々は、理化学研究所BSI吉原良浩チームリーダーと共同でゼブラフィッシュの嗅覚受容体ファミリーの中に、PGF<sub>2α</sub>をリガンドとする受容体を二種類見出し、これがPGF<sub>2α</sub>の濃度依存的に細胞内cAMP産生を引き起こすことを見出した。これら二種類の受容体は嗅上皮の異なる部位に発現し、その活性化は嗅球の腹内側系球層を介してさらに上位の嗅覚中枢へと情報伝達されることを見出した。二種類の受容体のうち、PGF<sub>2α</sub>に対して高親和性結合を示す受容体の変異フィッシュを作成したところ、本フィッシュはPGF<sub>2α</sub>に対する追尾行動やメスに対する求愛行動を示さなくなっていた。本研究成果は、PGF<sub>2α</sub>が魚類においてフェロモンとして重要な役割を果たすことを示したのみならず、嗅覚受容体によるPGF<sub>2α</sub>の検知が特定の神経回路を活性化しこれが生殖行動を規定することを直接示したものである。

#### 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 39 件)

1. 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.
2. 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 E<sub>2</sub>-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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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
7. 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
8. Taketomi, Y., Sugimoto, Y., Murakami, M. 他30名. Mast cell maturation is driven via a novel group III phospholipase A<sub>2</sub>-prostaglandin D<sub>2</sub>-DP1 receptor paracrine axis. *Nature Immunol.* 14, 554-563. 2013 doi: 10.1038/ni.2586.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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
15. 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
16. Morimoto, K., Shirata, N., Taketomi, Y., Tsuchiya, S., Segi-Nishida, E., Inazumi, T., Kabashima, K., Tanaka, S., Murakami, M., Narumiya, S., Sugimoto, Y. Prostaglandin E<sub>2</sub>-EP3 signaling induces inflammatory swelling by mast cell activation. *J. Immunol.* 192, 1130-1137. 2014 doi: 10.4049/jimmunol.1300290.
17. 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.
18. Yokoyama, U., Minamisawa, S., Shioda, A., Jin, M.-H., Ishiwata, R., Masuda, M., Asou, T., Sugimoto, Y., Aoki, H., Nakamura, T., Ishikawa, Y. Prostaglandin E<sub>2</sub> inhibits elastogenesis in the ductus arteriosus via EP4 signaling. *Circulation*. 129, 487-496. 2014 doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004726.
19. 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.
20. 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.
  21. 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.
  22. 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.
  23. 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.
  24. 北條寛典, 杉本幸彦. 「プロスタグランジンE<sub>2</sub>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
  25. Nakamizo, S., Tsuchiya, S., Sugimoto, Y., Kabashima, K. 他13名. Dermal Vγ4<sup>+</sup>γδ T cells possess a migratory potency to the draining lymph nodes and modulate CD8<sup>+</sup> T cell activity through TNF-α production. *J. Invest. Dermatol.* 135, 1007-1015. 2015 doi: 10.1038/jid.2014.516.
  26. Kawahara, K., Hohjoh, H., Inazumi, T., Tsuchiya, S., Sugimoto, Y. Prostaglandin E<sub>2</sub>-induced inflammation: relevance of prostaglandin E receptors. *Biochim. Biophys. Acta* 1851, 414-421. 2015 doi: 10.1016/j.bbali.2014.07.008.
  27. 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.
  28. Sugimoto, Y., Inazumi, T., Tsuchiya, S. Roles of prostaglandin receptors in female reproduction. *J. Biochem.* 157, 73-80. 2015 doi: 10.1093/jb/mvu081
  29. Ikeda, K., Tomimoto, S., Tsuchiya, S., Hamagami, K., Shintani, N., Sugimoto, Y., Ichikawa, A., Kasai, A., Nakazawa, T., Nagayasu, K., Hayata-Takano, A., Baba, A., and Hashimoto, H. Comparative gene expression profiles in pancreatic islets associated with Agouti yellow mutation and PACAP overexpression in mice. *Biochem. Biophys. Rep.* 2, 179-183. 2015 doi: 10.1016/j.bbrep.2015.06.006
  30. 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.
  31. Inada, M., Takita, M., Yokoyama, S., Watanabe, K., Tominari, T., Matsumoto, C., Hirata, M., Maru, Y., Maruyama, T., Sugimoto, Y., Narumiya, S., Uematsu, S., Akira, S., Murphy, G., Nagase, H., and Miyaura, C. Direct melanoma cell contact induces stromal cell autocrine prostaglandin E<sub>2</sub>-EP4 receptor signaling that drives tumor growth, angiogenesis and metastasis. *J. Biol. Chem.* 290, 29781-29793. 2015 doi: 10.1074/jbc.M115.669481
  32. 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
  33. 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
  34. 岩崎亮, 北條寛典, 杉本幸彦. 「炎症反応におけるプロスタグランジンE<sub>2</sub>の役割」細胞. 47, 266-269, 2015 査読無
  35. 告恭史郎, 杉本幸彦. 「プロスタグランジンによる女性生殖制御の意義」実験医学. 33, 164-169, 2015 査読無
  36. 杉本幸彦. 「急性炎症にかかわるプロスタグランジンとその働き」医学のあゆみ. 254, 1091-1096, 2015 査読無
  37. Tsuchiya, H., Hohjoh, H., Fujiwara, Y., Sugimoto, Y., Koshimizu, T. Prostaglandin D<sub>2</sub> elicits the reversible neurite retraction in hypothalamic cell line. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 470, 804-810. 2016 doi: 10.1016/j.bbrc.2016.01.091
  38. Yabuki, Y., Koide, T., Miyasaka, N., Wakisaka, N., Masuda, M., Ohkura, M., Nakai, J., Tsuge, K., Tsuchiya, S., Sugimoto, Y., Yoshihara, Y. Olfactory receptor for prostaglandin F<sub>2α</sub> mediates male fish courtship behavior. *Nature Neurosci.* 19, in press. 2016 doi: 10.1038/nn.4314
  39. 告恭史郎, 杉本幸彦. 「プロスタノイド受容体を介した免疫・炎症応答亢進の分子機構」医学のあゆみ. 256, 561-566, 2016 査読無
- 〔図書〕(計 3 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
  3. Inazumi, T., and Sugimoto, Y. Pathophysiological roles of prostanoid receptors in the central nervous system. in 'Bioactive Lipid Mediators-current reviews and protocols' (Eds. Yokomizo, T., and Murakami, M.) Springer, Tokyo. pp.59-68. 2015
- 〔学会発表〕(計 65 件)
1. 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
  2. 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
  3. 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
  4. 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 PGE<sub>2</sub> の効果. 28 回薬学会九州. 2012. 12/8. 熊本
  5. 馬驥彦, 杉本幸彦, 他 7 名. Ca<sup>2+</sup>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
  6. 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
7. 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
  8. 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
  9. 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
  10. 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
  11. 岩崎亮, 杉本幸彦, 他 4 名. ゼブラフィッシュ Ca 動員系 PG 受容体の薬理的解析. 86 回薬理学会. 2013. 3/21. 福岡
  12. 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
  13. 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
  14. 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
  15. 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
  16. Sugimoto, Y. PGs, mast cells and acute inflammation. FASEB-SRC, 2013.8.4. Niseko, Japan
  17. Inazumi, T., Sugimoto, Y., 他 2 名. Role of PG EP4 receptor in adipocyte differentiation and maturation. FASEB-SRC, 2013.8.4. Niseko, Japan
  18. Tsuchiya, S., Sugimoto, Y., 他 6 名. Regulation of embryo implantation and spacing by multiple PG receptors. FASEB-SRC, 2013.8.4. Niseko, Japan
  19. 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
  20. 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
  21. 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
  22. 杉本幸彦. PG と雌生殖生理. フォーラム 2013. 9/13. 福岡 招待
  23. 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
  24. Sugimoto, Y. PGs, mast cells & acute inflammation. 16<sup>th</sup> GEM-10<sup>th</sup> GERLI. 2013.11.10. Saint-Jean-Cap-Ferrat, France
  25. Tsuchiya, S., Sugimoto, Y., 他 6 名. Regulation of embryo implantation and spacing by multiple PG receptors. 16<sup>th</sup> GEM-10<sup>th</sup> GERLI 2013.11.10. Saint-Jean-Cap-Ferrat, France
  26. 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
  27. 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
  28. 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
  29. 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
  30. 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
  31. 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
  32. 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
  33. 馬驍彦, 杉本幸彦, 他 7 名. 着床時子宮におけるCa<sup>2+</sup>動員型PG受容体の機能. 87 回生化学会. 2014. 10/15. 京都
  34. Sugimoto, Y. PGE<sub>2</sub> - EP3 signaling triggers acute inflammation by mast cell activation. 5<sup>th</sup> EWLM, 2014. 10/23. Istanbul, Turkey 基調講演・招待
  35. Inazumi, T., Sugimoto, Y., 他 2 名. Role of EP4 receptor in adipose tissue. 5<sup>th</sup> EWLM, 2014. 10/23. Istanbul, Turkey
  36. 北條寛典, 杉本幸彦, 他 5 名. PGE<sub>2</sub>-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
  37. 江口幸臣, 杉本幸彦, 他 4 名. PG 受容体 EP2 におけるGs/ 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
  38. 岸本幸一郎, 杉本幸彦, 他 5 名. ゼブラフィッシュ初期発生におけるPGI<sub>2</sub>-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
  39. 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
  40. Sugimoto, Y. PGE<sub>2</sub>-EP3 signaling triggers mast cell activation, acute inflammation. PLM2015. 2/10. Tokyo 招待
  41. Inazumi, T., Sugimoto, Y., 他 2 名. Physiological regulation of adipocyte function by PGE<sub>2</sub>. PLM2015. 2/10. Tokyo
  42. 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
  43. Hohjoh, H., Sugimoto, Y., 他 5 名. PGE<sub>2</sub> facilitates neurite outgrowth in preoptic neurons. PLM2015. 2/10. Tokyo
  44. Tsuge, K., Sugimoto, Y., 他 5 名. Roles of PG receptors during somite stages of zebrafish development. PLM2015. 2/10. Tokyo
  45. Iwasaki, R., Sugimoto, Y., 他 3 名. Role of PG receptors in vasculogenesis of zebrafish. PLM2015. 2/10. Tokyo
  46. 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
  47. 岩崎亮, 杉本幸彦. 他 5 名. ゼブラフィッシュ初期胚血管形成におけるプロスタノイドの役割. 57 回脂質生化学会. 2015. 5/28 東京
  48. Sugimoto, Y., Tsuchiya, S., 他 2 名. Roles of prostaglandin E<sub>2</sub> in acute inflammation of skin. 14<sup>th</sup> International Conference on Bioactive Lipids in cancer, inflammation and related diseases, 2015. 7/15. Budapest, Hungary
  49. Iwasaki, R., Sugimoto, Y., 他 2 名. Prostanoid receptor signaling is involved in vasculogenesis during early development of zebrafish. 14<sup>th</sup> International Conference on Bioactive Lipids in cancer, inflammation and related diseases, 2015. 7/15. Budapest, Hungary Travel Award 受賞
  50. 告恭史郎, 杉本幸彦, 他 5 名. ゼブラフィッシュにおけるプロスタノイド受容体の機能解析. PBF2013. 9/13. 千葉
  51. Inazumi, T., Tsuchiya, S., Narumiya, S., Sugimoto, Y. Prostaglandin E<sub>2</sub> contributes lipid homeostasis in adipose tissue. ISCIDK 2015. 10/17. Kumamoto
  52. Iwasaki, R., Tsuge, K., Inazumi, T., Kawahara, A., Tsuchiya, S., Sugimoto, Y. Prostanoid receptor

signaling is involved in vasculogenesis during early developmental stage of zebrafish. ISCIDK 2015. 10/17. Kumamoto

53. 杉本幸彦. プロスタグランジンの炎症作用～生理と病態を繋ぐもの～. 22 回血液代替物学会. 2015. 10/23. 熊本 特別講演・招待
54. 杉本幸彦. プロスタグランジン E<sub>2</sub> による皮膚炎症惹起の分子機構. 19 回日本ヒスタミン学会. 2015. 11/14. 仙台 招待
55. 杉本幸彦. 第一世代の脂質メディエーター・プロスタグランジンの生理病態作用. 37 回生体膜と薬物の相互作用シンポ. 2015. 11/19. 熊本 招待
56. 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プロスタグランジン I<sub>2</sub> 受容体の機能探索. 32 回薬学会九州. 11/28. 延岡
57. 平川昌樹, 杉本幸彦, 他 3 名. オス特有の脳構造構築におけるプロスタグランジン E<sub>2</sub>-EP4 受容体の役割. 32 回薬学会九州. 11/28. 延岡
58. 土屋創健, 杉本幸彦, 他 2 名. 初期発生におけるプロスタグランジン受容体の新規機能 -モデル生物としてゼブラフィッシュを用いた解析から-. 88 回生化学会(BMB2015). 12/3. 神戸 招待
59. 稲住知明, 杉本幸彦, 他 4 名. プロスタグランジン EP4 受容体による脂肪細胞機能の調節. 88 回生化学会(BMB2015). 12/4. 神戸 優秀賞
60. 大窪喜丸, 杉本幸彦, 他 8 名. プロスタグランジンは複数の受容体を介して着床に必須の役割を果たす. 88 回生化学会(BMB2015). 12/4. 神戸
61. 宮本卓馬, 杉本幸彦, 他 4 名. IL-33 誘導性マスト細胞応答におけるプロスタサイクリン受容体 IP の役割. 88 回生化学会(BMB2015). 12/4. 神戸
62. Toyoda, Y., Sugimoto, Y., 他 25 名. Towards structure determination of the human prostanoid receptor bound to the antibody. GPCR workshop 2015 2015. 12/1 Hawaii, USA
63. 杉本幸彦. 旧くて新しいプロスタグランジンの生理作用. 165 回東京脂質談話会. 2016. 1/13. 東京 招待
64. 岩崎亮, 杉本幸彦, 他 5 名. 初期発生の血管形成におけるゼブラフィッシュ・プロスタノイド受容体の役割. 薬学会 136 年会. 2016. 3/26. 横浜 優秀賞
65. 宮本卓馬, 杉本幸彦, 他 6 名. IL-33 によるマスト細胞の炎症性サイトカイン産生におけるプロスタサイクリン受容体 IP の役割. 薬学会 136 年会. 2016. 3/26. 横浜

#### 〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

該当なし

取得状況(計 0 件)

該当なし

#### 〔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

該当なし

### (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

古屋敷 智之 (FURUYASHIKI, Tomoyuki)

神戸大学・医学研究科・教授

研究者番号：20362478

### (4)研究協力者

北條 寛典 (HOHJOH, Hirofumi)