

令和元年6月15日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16H01881

研究課題名(和文) プロスタグランジンD2による脳機能と炎症反応の相互作用機構の解明

研究課題名(英文) Interaction between brain function and inflammation mediated by prostaglandin D2

研究代表者

裏出 良博 (Urade, Yoshihiro)

東京大学・医学部附属病院・特任研究員

研究者番号：10201360

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 34,000,000円

研究成果の概要(和文)：プロスタグランジン(PG)D2を作るL型とH型の合成酵素、及び、その受容体DPとCRTH2に対する抗体や遺伝子操作マウスを作成して、睡眠や炎症における関与を調べた。脳のくも膜のL型酵素がPGD2を産生し、アデノシンを介して側坐核のA2A受容体発現神経を刺激して睡眠を起こすことを証明した。新生血管に発現するDP受容体が癌組織への血管新生を抑制することを見出した。高脂肪食により未成熟脂肪細胞でL型酵素が誘導され、CRTH2受容体を介して肥満の制御に関わることを見出した。治療法の無い難病であるデュシェンヌ型筋ジストロフィーの筋萎縮に関わるH型酵素の阻害薬を開発して、臨床試験を開始した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

睡眠物質に関する研究を進展させ、脳内の睡眠調節系を次々に明らかにした。マウス睡眠解析測定系を利用して、オレキシン受容体拮抗作用による新規睡眠薬スボレキサントの情動性脱力発作(カタプレキシー)、及び、大麻成分による痙攣発作を見出し、両薬物の危険性を公表した。垂鉛酵母、清酒酵母、海藻や米糠のポリフェノールなどの睡眠誘発素材を多数見出し、一部は睡眠サプリメントとして商品化された。国際宇宙ステーションの無重力環境で作成した高品質の蛋白質結晶と大型放射光施設での高分解能構造解析により、炎症に関係する酵素の阻害薬開発を進め、治療法の無い難病であるデュシェンヌ型筋ジストロフィーの臨床治験を開始した。

研究成果の概要(英文)：Prostaglandin(PG) D2 is produced by L or H type of synthases, stimulates DP or CRTH2 receptors, and is involved in regulation of sleep and inflammation. By generating antibodies and various types of gene-manipulated mice for each enzyme and receptor, we demonstrated that PGD2 is produced as the sleep substance by L-PGD2 synthase in the arachnoid membrane, induces a release of adenosine as the second somnogen to stimulate A2A receptor-possessing neurons in the nucleus accumbens, a novel sleep center, and induces sleep; DP receptors are induced in endothelial cells in angiogenic microvessels around tumors and acts as a negative regulator of tumor growth; L-PGD2 synthase and CRTH2 receptors are induced by high fat diet in immature adipocytes and involved in obesity and insulin-resistance; and H-PGD2 synthase and CRTH2 receptors are involved in muscular necrosis of Duchenne's muscular dystrophy. We developed potent inhibitors for human H-PGD2 synthase and started clinical trials.

研究分野：生化学

キーワード：睡眠 炎症 肥満 筋ジストロフィー 血管新生 サプリメント 癌 危険性薬物

## 1. 研究開始当初の背景

プロスタグランジン(PG)D2 は造血器 (hematopoietic, H) 型とリポカリン (lipocalin, L) 型の合成酵素により全身で産出され、DP (DP1) 受容体を介して睡眠を調節し、CRTH2(DP2/GPR44) 受容体を介して炎症反応の進展や終息を行う。さらに、PPAR や Sox9 などの核内受容体の内因性リガンドとしても報告されている。申請者は、両酵素の X 線結晶構造決定や阻害剤開発、各酵素と受容体の遺伝子欠損マウスの作製を行い、PGD2 による睡眠と炎症の調節系の全体像の解明を目指して研究を継続して来た。そして、H 型酵素阻害剤については、筋ジストロフィー治療薬の臨床治験に到達した。

## 2. 研究の目的

本研究では、H 型とL 型のPGD2合成酵素、及び、DPとCRTH2の2種類のPGD2受容体、それぞれに対する阻害薬や拮抗薬、さらに、様々な遺伝子操作マウスを作製して、PGD2 による脳機能調節と炎症反応との相互作用機構の解明を進める。そして、睡眠や炎症の新たな制御法を確立し、睡眠障害や認知症・アルツハイマー病の予防に新たな戦略を導入する。

## 3. 研究の方法

1) マウス睡眠解析：研究代表者が開発してきた非拘束条件下に、マウスの脳波と筋電、行動量を測定してデジタル記録する睡眠バイオアッセイ系と、マウス脳波の周波数解析に基づくノンレム睡眠・レム睡眠・覚醒の自動判定ソフト「スリープサイン」を利用して、様々な遺伝子操作マウスや薬剤投与による睡眠覚醒の変化を測定する。

2) 遺伝子操作マウスの作成：H 型とL 型の PGD2 合成酵素、及び、DP と CRTH2 の 2 種類の PGD2 受容体、それぞれの遺伝子欠損マウス、及び、H 型とL 型の PGD2 合成酵素の 2 重欠損マウスは既に作製し、C57BL/6 系と BALB/c 系の 2 系統で維持している。さらに、ヒト型の H 型とL 型の PGD2 合成酵素の大量発現マウスは FVB 系で維持している。H 型とL 型の PGD2 合成酵素、及び、DP 受容体の flox マウスは C57BL/6 系を用いて作製した。様々な細胞特異的プロモーター Cre マウスは、他施設から導入した。両者を交配して様々な細胞特異的遺伝子欠損マウスを作製した。CRISPER/Cas-9 法を用いて、DP 受容体の N 末端に Flag-tag を挿入、あるいは、C 末端側への IRES-Cre を挿入した TG マウスを作製した。これらのマウスを用いた Flag 抗体染色や蛍光蛋白質の発現解析により DP 受容体の細胞局在を確認できる。

3) DP と CRTH2 に対する抗体の作成：DP 受容体と CRTH2 受容体の遺伝子欠損マウス(Balb/c 系)を免疫して、マウス DP、マウス CRTH2、ヒト CRTH2 それぞれに対するモノクローナル抗体を作製した。マウス CRTH2 に対するモノクローナル抗体は、当該受容体の細胞外ループの高次構造を認識し、同受容体に対するアンタゴニストとしての機能性を示した(発表論文)。

4) H 型 PGD2 合成酵素の X 線結晶構造解析と阻害剤開発：国際宇宙ステーションにある日本宇宙実験棟の微小重力環境を利用した宇宙実験により、ヒト H 型 PGD2 合成酵素と阻害剤複合体の高品質単結晶を作製する。そして、大型放射光施設 SPring-8 を使用して高分解能 X 線結晶回折データを収集し、高分解能構造座標を決定する。この構造座標を精密化して、TAS-205 と同程度の薬効が期待できる阻害剤を理論的に設計する。

5) デュシェンヌ型筋ジストロフィーモデルマウスでの筋萎縮抑制実験：現在も有効な治療法の無い遺伝的な難病であるデュシェンヌ型筋ジストロフィーのモデルマウス (mdx マウス) に、H 型 PGD2 合成酵素阻害剤、CRTH2 受容体拮抗薬、DP 受容体拮抗薬を、生後 4 週間から 8 週間にかけて投薬し、動物の行動量、骨格筋の障害により血液中に漏出する逸脱酵素であるクレアチニン・キナーゼの血中濃度、骨格筋炎症に伴い産生される PGD2 の尿中代謝物濃度等を測定して、筋壊死の抑制効果を調べる。

## 4. 研究成果

1) PGD2 による睡眠誘発の情報伝達機構の解明

1-1. くも膜細胞に分布する L 型 PGD2 合成酵素の睡眠調節への関与：脳では、L 型 PGD2 合成酵素は脳を包むくも膜、脳室内で脳脊髄液の産生を行う脈絡叢、脳実質のオリゴデンドログリア細胞に分布する。それぞれの細胞・組織特異的に本酵素を欠損させたマウスを作製して、睡眠に対する効果を調べた。その結果、くも膜特異的欠損マウスのレム睡眠量が僅かに増加したが、生理的睡眠に関して、いずれの細胞特異的遺伝子欠損マウスもほとんど変化を示さなかった。しかし、L 型 PGD2 合成酵素の阻害剤として、野生型マウスに不眠を引き起こす SeCl4 を投与すると、脈絡叢やオリゴデンドログリア細胞特異的な遺伝子欠損マウスは野生型マウスと同じく強力な睡眠抑制を示したが、くも膜特異的遺伝子欠損マウスの睡眠は影響を受けなかった。この結果は SeCl4 による睡眠抑制にはくも膜の L 型 PGD2 合成酵素が必須であり、脈絡叢やオリゴデンドログリア細胞で作られる PGD2 は睡眠に関与しないことを示唆する(発表論文<sup>25</sup>)。

1-2. PGD2 誘発睡眠におけるアデノシン A2A 受容体の関与：我々は PGD2 誘発睡眠を仲介する第二の睡眠物質はアデノシンであり、その睡眠誘発は主にアデノシン A2A 受容体を介して起きると提案してきた。これらの仮説を検証する目的で、アデノシン A2A 受容体遺伝子欠損マウスを用いて、PGD2 の脳室内投与による睡眠誘発効果を調べた。その結果、アデノシン A2A 受容体遺伝子欠損マウスは、低濃度 PGD2 投与による睡眠誘発を起こさなかったが、高濃度 PGD2 投与では、野生型マウスに比べて睡眠誘発効果は低下したが、統計学的に有意にノンレム睡眠を増

加させた。従って、PGD2 誘発睡眠には、アデノシン A2A 受容体依存性と非依存性の 2 種類の成分が存在することが明らかとなった（発表論文 ）。

1-3. IL-1 誘発睡眠における PGD2 の関与：感染症などによる病理的な睡眠誘発には IL-1 や TNF などのサイトカインが関与すると考えられている。これらのサイトカインによる睡眠誘発に PGD2 が関与する可能性を検証する目的で、PGD2 誘発睡眠に必須の DP 受容体の遺伝子欠損マウスを用いて、IL-1 投与による睡眠誘発を調べた。その結果、IL-1 投与による睡眠誘発は DP 受容体欠損マウスでも野生型マウスと同程度に起こり、両者に差はなかった。さらに、非ステロイド性抗炎症薬の投与は、マウスやラットの PG 産生を阻害したが、IL-1 投与による睡眠に全く影響を与えなかった（発表論文 ）。従って、IL-1 投与による睡眠誘発には PGD2 は関与しないことが明らかになった。

1-4. 睡眠覚醒調節における側坐核の重要性：我々はカフェインによる覚醒がアデノシン A2A 受容体欠損マウスでは起きないことを証明して、カフェインがアデノシン A2A 受容体に対する拮抗薬として覚醒作用を示すことを証明し（Nat Neurosci 2004 ）、さらに、アデノ随伴ウイルスを用いた RNA 干渉法を用いて、カフェイン覚醒に必要なアデノシン A2A 受容体は側坐核殻部に局在することを証明した（J. Neurosci 2011 ）。そこで、アデノシン A2A 受容体プロモーターの下流にチャンネルロドプシンを挿入した遺伝子操作マウスを作製して、光刺激により睡眠誘発される部位を調べた。その結果、側坐核核部のアデノシン A2A 受容体発現神経細胞を光刺激すると睡眠が誘発されることを見出した（発表論文 ）。この側坐核核部のアデノシン A2A 受容体発現神経細胞による睡眠誘発は、断眠による眠気の蓄積には関係しないことも明らかになり、断眠依存的に活動が高まる腹外側視索前野（VLPO）の睡眠中枢とは異なる睡眠覚醒調節経路を構成すると考えられる。

2) マウス睡眠バイオアッセイシステムを用いた研究

2-1. 睡眠誘発素材の探索：上記の研究用に開発したマウス用脳波・筋電測定系を利用して、様々な食材や天然素材に含まれる睡眠誘発成分の同定を行った。その結果、亜鉛酵母（発表論文 ）、清酒酵母に含まれるメチルチオアデノシン（発表論文 ）、インド伝統医学アーユルベダで汎用される薬草アシュワガンダの睡眠成分トリエチレングリコール（発表論文 ）、米糠に含まれるヒスタミン H1 受容体拮抗作用を持つポリフェノール（発表論文 ）、サトウキビや米糠に含まれる植物ワックスの 1 種であるオクタコサノール（発表論文 ）、マウスに対してノンレム睡眠の延長効果を示すことを見出した。これらの中で、亜鉛酵母と清酒酵母は睡眠サプリメントとして日本で商品化され、米糠ポリフェノールは韓国で商品化された。

2-2. 新規睡眠導入薬スボレキサントによるカタプレキシー発作の証明：日本で新規睡眠導入薬として認可され 2014 年末より発売が開始されたヒポクレチン（オレキシン）受容体拮抗薬スボレキサント（商品名ベルソムラ）が、その投与により内因性ヒポクレチン産生を強力に抑制し、推奨用量でも野生型マウスに情動性の脱力発作（カタプレキシー）を起こすことを見出し公表した（発表論文 ）、学会発表 ⑳、発表図書 ）。

2-3. ヒポクレチン遺伝子欠損マウスを用いたオレキシン補充療法の開発：ヒポクレチン遺伝子欠損マウスはカタプレキシー発作を起こす。このマウスの脊髄クモ膜下腔にヒポクレチンを持続注入することで、遺伝子欠損マウスのカタプレキシー発作を抑制できることを証明した（発表論文㉑）。これはナルコレプシー患者の治療に直接利用できる技術である。

2-4. 大麻成分 9-THC による癲癇発作：天然及び合成カンナビノイドを野生型マウスに投与すると、癲癇脳波が誘発されることを証明した。さらに、この癲癇発作はカンナビノイド CB1 受容体拮抗薬の前投与により完全に抑制できることから、同受容体を介した作用であることも証明した（発表論文 ）。

2-5. PGD2 大量発現によるペンチレンテトラゾール誘発癲癇の抑制：ヒト H 型 PGD2 合成酵素大量発現マウスを用いて、内因性 PGD2 の産生亢進により、ペンチレンテトラゾール誘発癲癇発作が抑制されることを証明した（発表論文㉒）。

3) 脂肪細胞における L 型 PGD2 合成酵素・CRTH2 受容体系による脂質代謝制御機構の解明

L 型 PGD2 合成酵素と CRTH2 受容体は、繊維芽細胞の脂肪細胞への分化に伴って誘導され、脂質代謝の制御に関わると予想される（発表論文 ）。肥満制御における PGD2 のはたらきを調べるため、脂肪細胞で特異的に発現する aP2 遺伝子と AdipoQ 遺伝子のプロモーター下流に Cre 遺伝子を挿入したマウスを、L 型 PGD2 合成酵素-flox マウスと交配して、脂肪細胞特異的な L 型 PGD2 合成酵素欠損マウスを作製し、高脂肪食を 11 週間与えて肥満に対する効果を調べた。その結果、未成熟脂肪細胞から発現する aP2 遺伝子を用いた欠損マウスは、野生型マウスに比べて体重増加が 20% 以上減少し、内臓や皮下の脂肪量も減少した。さらに、糖尿病の指標となるインスリン感受性も改善された。一方、成熟脂肪細胞で発現する AdipoQ 遺伝子を用いて作製した欠損マウスの体重増加は、野生型マウスと変化がなかった。今回の成果は肥満を調節する新たな酵素の発見であり、本酵素の活性を調節する化合物が抗肥満薬につながることを期待される（発表論文㉓）。

4) H 型 PGD2 合成酵素阻害剤と CRTH2 受容体拮抗薬によるデュシェンヌ型筋ジストロフィーモデルマウスの筋萎縮抑制実験

現在も有効な治療法の無い遺伝的な難病であるデュシェンヌ型筋ジストロフィーのモデルマウス（mdx マウス）に、H 型 PGD2 合成酵素阻害剤（HQL-79、TFC-007）、CRTH2 受容体拮抗薬（Cay-10471、OC-000459）、DP 受容体拮抗薬（ONO-4127Na）を、生後 4 週間から 8 週間にかけ

て投薬し、動物の行動量、骨格筋の障害により血液中に漏出する逸脱酵素であるクレアチニン・キナーゼの血中濃度、骨格筋炎症に伴い産生される PGD2 の尿中代謝物濃度等を測定して、筋壊死の抑制効果を調べた。その結果、H 型 PGD2 合成酵素阻害薬と CRTH2 受容体拮抗薬が筋壊死を強力に抑制した。一方、DP 受容体拮抗薬には筋壊死抑制効果は見られなかった。そして、H 型 PGD2 合成酵素阻害薬の投与は、マウスの尿中 PGD2 代謝物濃度を大きく低下させ、CRTH2 受容体拮抗薬と DP 受容体拮抗薬は尿中 PGD2 代謝物濃度を低下させなかった（未発表）。

#### 5) H 型 PGD2 合成酵素の X 線結晶構造解析と阻害剤開発

国際宇宙ステーションにある日本宇宙実験棟の微小重力環境を利用した宇宙実験により、ヒト H 型 PGD2 合成酵素と阻害剤 TAS-205 との複合体の高品質単結晶を作製した（発表論文<sup>23</sup>）。そして、大型放射光施設 Spring-8 での高分解能 X 線結晶回折データを収集して、過去最高の分解能（約 1.5 Å）の構造座標を決定した。この構造座標を精密化して、薬剤設計の分子モデリングを行い、TAS-205 と同程度の薬効が期待できる新規阻害剤を作製した（発表論文<sup>23</sup>）。

### 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕（計 26 件）

Nanae Nagata, Hiroko Iwanari, Hidetoshi Kumagai, Osamu Kusano-Arai, Yuichi Ikeda, Kosuke Aritake, Takao Hamakubo, and Yoshihiro Urade. Generation and characterization of an antagonistic monoclonal antibody against an extracellular domain of mouse DP2 (CRTH2/GPR44) receptors for prostaglandin D2. PLOS ONE 2017 12, e0175452, DOI: 10.1371/journal.pone.0175452.

裏出 良博、平成 26 年度採択地球観測技術等調査研究委託事業「高品質蛋白結晶化技術の宇宙科学研究拠点形成」について：宇宙科学研究拠点形成 の取り組み、Int. J. Microgravity Sci. Appl. 2017, 34, 340102-1-7, DOI: 10.15011/jasma.34.340102.

Yoshihiro Urade. Orphan drug development for Duchenne muscular dystrophy by protein crystallization in space. Proceedings of 67th International Astronautical Congress (IAC) 2016, IAC-16, B.3.3.6.

Zhang BJ, Huang ZL, Chen JF, Urade Y, Qu WM. Adenosine A2A receptor deficiency attenuates the somnogenic effect of prostaglandin D2 in mice. Acta Pharmacologica Sinica 2017, 38, 469-476, DOI: 10.1038/aps.2016.140.

Saito H, Cherasse Y, Suzuki R, Mitarai M, Ueda F, Urade Y. Zinc-rich oysters as well as zinc yeast- and astaxanthin-enriched food improved sleep efficiency and sleep onset in a randomized controlled trial of healthy individuals. Mol Nutr Food Res. 2016 61(5), : 1600882, DOI: 10.1002/mnfr.201600882.

Kaushik MK, Kaul SC, Wadhwa R, Yanagisawa M, Urade Y. Triethylene glycol, an active component of Ashwagandha (*Withania somnifera*) leaves, is responsible for sleep induction. PLoS One 2017, 12, e0172508, DOI: 10.1371/journal.pone.0172508.

Zhang BJ, Shao SR, Aritake K, Takeuchi A, Urade Y, Huang ZL, Lazarus M, Qu WM. Interleukin-1 induces sleep independent of prostaglandin D2 in rats and mice. Neuroscience 2017, 340, 258-267, DOI: 10.1016/j.neuroscience.2016.09.053.

Kida T, Ayabe S, Omori K, Nakamura T, Maehara T, Aritake K, Urade Y, Murata T. Prostaglandin D2 attenuates bleomycin-induced lung inflammation and pulmonary fibrosis, PLoS One 2016, 11, e0167729, DOI: 10.1371/journal.pone.

Nakamura Y, Midorikawa T, Monoi N, Kimura E, Murata-Matsuno A, Sano T, Oka K, Sugafuji T, Uchiyama A, Murakoshi M, Sugiyama K, Nishino H, Urade Y. Oral administration of Japanese sake yeast (*Saccharomyces cerevisiae* sake) promotes non-rapid eye movement sleep in mice via adenosine A2A receptors. J Sleep Res. 2016, 25, 746-753, DOI: 10.1111/jsr.12434.

Deguchi Y, Harada M, Shinohara R, Lazarus M, Cherasse Y, Urade Y, Yamada D, Sekiguchi M, Watanabe D, Furuyashiki T, Narumiya S. mDia and ROCK mediate actin-dependent presynaptic remodeling regulating synaptic efficacy and anxiety. Cell Rep. 2016, 17, 2405-2417. DOI: 10.1016/j.celrep.2016.10.088.

Monoi N, Matsuno A, Nagamori Y, Kimura E, Nakamura Y, Oka K, Sano T, Midorikawa T, Sugafuji T, Murakoshi M, Uchiyama A, Sugiyama K, Nishino H, Urade Y. Japanese sake yeast supplementation improves the quality of sleep: a double-blind randomised controlled clinical trial. J Sleep Res. 2016, 25, 116-23. DOI: 10.1111/jsr.12336.

Wakai Eri, Aritake Kosuke, Urade Yoshihiro, Fujimori Ko, Prostaglandin D 2 enhances lipid accumulation through suppression of lipolysis via DP2 (CRTH2) receptors in adipocytes. Biochemical and Biophysical Research Communications 2017, 490, 393 ~ 399. DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.06.053.

Um Min Young, Kim Sojin, Jin Young-Ho, Yoon Minseok, Yang Hyejin, Lee Jaekwang, Jung Jonghoon, Urade Yoshihiro, Huang Zhi-Li, Kwon Sangoh, Cho Suengmok. A novel neurological function of rice bran: a standardized rice bran supplement promotes nonrapid eye movement sleep in mice through histamine H1 receptors. Mol Nutr Food Res. 2017, 61, 1700316 ~ 1700316. DOI: 10.1002/mnfr.201700316.

Kaushik Mahesh K., Aritake Kosuke, Takeuchi Atsuko, Yanagisawa Masashi, Urade Yoshihiro. Octacosanol restores stress-affected sleep in mice by alleviating stress. *Sci. Rep.* 2017, 7, 8892. DOI: 10.1038/s41598-017-08874-2.

Oishi Yo, Xu Qi, Wang Lu, Zhang Bin-Jia, Takahashi Koji, Takata Yohko, Luo Yan-Jia, Cherasse Yoan, Schiffmann Serge N., de Kerchove d'Exaerde Alban, Urade Yoshihiro, Qu Wei-Min, Huang Zhi-Li, Lazarus Michael. Slow-wave sleep is controlled by a subset of nucleus accumbens core neurons in mice. *Nat. Commun.* 2017, 8, 734. DOI: 10.1038/s41467-017-00781-4.

Shinohara R, Taniguchi M, Ehrlich A T, Yokogawa K, Deguchi Y, Cherasse Y, Lazarus M, Urade Y, Ogawa A, Kitaoka S, Sawa A, Narumiya S, Furuyashiki T. Dopamine D1 receptor subtype mediates acute stress-induced dendritic growth in excitatory neurons of the medial prefrontal cortex and contributes to suppression of stress susceptibility in mice. *Mol. Psychiatry* 2018, 23(8):1717-1730 DOI: 10.1038/mp.2017.177.

Malyshevskaya Olga, Aritake Kosuke, Kaushik Mahesh K., Uchiyama Nahoko, Cherasse Yoan, Kikura-Hanajiri Ruri, Urade Yoshihiro. Natural ( $\Delta^9$ -THC) and synthetic (JWH-018) cannabinoids induce seizures by acting through the cannabinoid CB1 receptor. *Sci. Rep.* 2017, 7, 10516. DOI: 10.1038/s41598-017-10447-2.

Urade Yoshihiro. Neurobiological Basis of Hypersomnia. *Sleep Medicine Clinics* 2017. 12, 266-277. DOI: 10.1016/j.jsmc.2017.03.003.

Lazarus Michael, Chen Jiang-Fan, Huang Zhi-Li, Urade Yoshihiro, Fredholm Bertil B. Adenosine and Sleep, *Handbook of Experimental Pharmacology* 2017, 1-14. DOI: 10.1007/164\_2017\_36.

島本 茂,丸野 孝浩、リポカリン型プロスタグランジンD合成酵素のリガンド相互作用解析～熱力学的パラメータと構造情報の相関～、*Netsu Sokutei*, 2017、44、107-115.

⑲ Omori K, Morikawa T, Kunita A, Nakamura T, Aritake K, Urade Y, Fukayama M, Murata T. Lipocalin-type prostaglandin D synthase-derived PGD2 attenuates malignant properties of endothelial cells in tumor. *J Pathol.* 2018, 244(1), 84-96. DOI: 10.1002/path.4993.

⑳ Kaushik M K, Aritake K, Imanishi A, Kanbayashi T, Ichikawa T, Shimizu T, Urade Y, Yanagisawa M. Continuous intrathecal orexin delivery inhibits cataplexy in a murine model of narcolepsy. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115(23), 6046-6051, DOI: 10.1073/pnas.1722686115.

㉑ Takaya D, Inaka K, Omura A, Takenuki K, Kawanishi M, Yabuki Y, Nakagawa Y, Tsuganezawa K, Ogawa N, Watanabe C, Honma T, Aritake K, Urade Y, Shirouzu M, Tanaka A. Characterization of crystal water molecules in a high-affinity inhibitor and hematopoietic prostaglandin D synthase complex by interaction energy studies. *Bioorg. Med. Chem.* 2018, 26(16), 4726-4734. DOI: org/10.1016/j.bmc.2018.08.014

㉒ Kaushik M K, Aritake K, Cherasse Y, Sharma R, Urade Y. A gain-of-function study of amelioration of pentylentetrazole-induced seizure by endogenous prostaglandin D2. *Neurosci Lett.* 2018, 686, 140-144. DOI: 10.1016/j.neulet.2018.09.011.

㉓ Cherasse Y, Aritake K, Oishi Y, Kaushik M.K, Korkutata M, Urade Y. The leptomeninges produce prostaglandin D2 involved in sleep regulation in mice. *Front. Cell. Neurosci.* 2018, 12, 357. DOI: 10.3389/fncel.2018.00357.

㉔ Fujimori K, Aritake K, Oishi Y, Nagata N, Maehara T, Lazarus M, Urade Y. L-PGDS-produced PGD2 in premature, but not in mature, adipocytes increases obesity and insulin resistance. *Sci. Rep* 2019, 9, 1931. DOI: 10.1038/s41598-018-38453-y.

(国際学会招待講演、学会発表) (計23件)

裏出 良博、宇宙実験を用いたデュシェンヌ型筋ジストロフィーに対する進行軽減薬としての造血管型プロスタグランジンD合成酵素阻害剤の開発、宇宙航空科学技術推進委託費 宇宙科学研究拠点形成プログラム「高品質蛋白質結晶化技術の宇宙科学研究拠点形成」関西若手研究会、2016年09月20日、兵庫県淡路市、淡路夢舞台

- 、裏出 良博、Orphan drug development for Duchenne muscular dystrophy by protein crystallization in space. 67th International Astronautical Congress, 2016年09月27日, Expo Guadalajara, Guadalajara, Mexico.; First International Seminar in Pharmacology Department Fisiologia, Federal University of Santa Maria, 2016年09月30日, The Federal University of Santa Maria, Santa Maria, Brazil.; 48th Brazilian Congress of Pharmacology and Experimental Therapeutics and 21st Latin American Congress of Pharmacology, 2016年10月05日, Rafain Hotel Convention Centre, Foz do Iguacu, Brazil

裏出 良博、Study on prostaglandin D2: From orphan drug development to sleep research, Escola Paulista de Medicina, Paulista Medical School. Federal University of Sao Paulo (UNIFESP) 2016年10月10日, Federal University of Sao Paulo (UNIFESP), Sao Paulo, Brazil.

裏出 良博、Orphan drug development for Duchenne muscular dystrophy by protein crystallization in space, The 2nd International Workshop on Space Science of High Quality Protein Crystallization. 2016年10月20日、東京大学弥生講堂セイホクギャラリー

裏出 良博、プロスタグランジン D2 に学ぶ：睡眠研究から筋ジス治療薬の開発まで、東京農工大学セミナー、2017年02月03日、東京都小金井市、東京農工大学工学部 小金井キャンパス

裏出 良博、Development of orphan drugs for Duchenne Muscular Dystrophy based on the crystallographic structure of Human Prostaglandin D synthase (H-PGDS), The University of Alabama in Huntsville, 2017年02月22日、Univ. of Alabama in Huntsville, Huntsville, USA

裏出良博、無重力下JAXAオープンラボを利用した難病治療薬の開発、第57回日本呼吸器学会学術講演会、2017年4月22日、東京国際フォーラム

- 裏出良博、2017年度第2回KVA-JSPSセミナー、Biochemical properties of lipocalin-type prostaglandin D synthase. 2017年9月4日、Lund University. Sweden; Looking for mediators of sleep - the critical roles of prostaglandin D2 and adenosine. 2017年9月6日、Karolinska Institute. Sweden.; Crystallographic studies of two distinct types of prostaglandin D synthase. 2017年9月7日、Uppsala University. Sweden.; Biochemical and physiological studies of two distinct types of prostaglandin D synthase, with special reference to possible treatment of Duchenne muscular dystrophy. 2017年9月8日、Karolinska Institute. Sweden.

裏出良博、An antagonist of hypocretin/orexin receptor, Suvorexant, induces narcolepsy in mice. 2017中国全国時間生物医学学術会議、2017年6月16日、西安、中国

裏出良博、睡眠の調節機構—睡眠機能性食品の開発、食品ニューテックノロジー研究会2017年7月例会、2017年7月21日、アキバプラザ、東京

裏出良博、聞いて得する眠りの話、「日本を健康にする！」研究会総会シンポジウム、2017年7月27日、東京ビッグサイト、東京

裏出良博、An antagonist of hypocretin/orexin receptor, Suvorexant, induces narcolepsy in mice, 2017 International Sleep Medicine Forum、2017年8月12日、Xi'an, China

裏出良博、プロスタグランジンD2に学ぶ：睡眠研究から筋ジス治療薬の開発まで、Tokyo Ophthalmology Club、2018年1月29日、東京大学病院、東京

裏出良博、An antagonist of hypocretin/orexin receptor, Suvorexant, induces narcolepsy in wild-type mice. 2018 Asian Society of Sleep Medicine、2018年3月22日、Seoul, Korea

藤森功、脂質代謝と悪液質、第18回Pharmaco-Hematologyシンポジウム、2017年6月25日、大阪ガーデンパレス、大阪

① 若井恵里、天野富美夫、裏出良博、藤森 功、プロスタグランジンD2はCRTH2受容体を介して脂肪分解を抑制する、ConBio2017（2017年度生命科学系学会合同年次大会）、2017年12月6日、

② 島本茂、Molecular recognition mechanism of Hematopoietic Prostaglandin D Synthase with cofactor and its substrate. Biophysical Society 62nd Annual Meeting、2018年2月19日、

③ Yoshihiro Urade, Narcolepsy, 16th Asian Oceanian Congress of Neurology、2018年11月11日、Seoul, Korea

〔図書〕（計1件）

裏出良博、睡眠研究：基礎研究から睡眠サプリメント開発の現状まで、日本食品安全協会誌2017、Vol 12、1 - 8 .

〔一般講演会〕（計6件）

- 裏出良博、聞いて得する眠りの話、流山ゆうゆう大学講演会、平成28年7月15日、流山おおたかの森、; 秋田睡眠覚醒フォーラム、平成29年2月1日、秋田拠点センター『アルヴェ』

4階.; 平成30年度 檜葉市民大学講座、平成30年12月15日、みんなの交流館ならはCANvas  
裏出良博、睡眠の科学とアート、東京芸術大学ゲスト講義、平成28年7月25日、

裏出良博、睡眠と休息を科学する、Aging style x GOOD DESIGN トーク、平成29年8月25日、GOOD DESIGN Marunouchi、新国際ビル1F

裏出良博、豊かな生活をデザインする睡眠科学、GOOD DESIGN: GOOD OVER 50s ~ ねむり・めざめのデザイン、平成29年11月23日、西武池袋別館、池袋コミュニティカレッジ

〔テレビ放映〕（計1件）

裏出良博、NHK Eテレ：美と若さの新常識、2017年7月13日

## 6 . 研究組織

(1)研究分担者氏名：島本 茂、ローマ字氏名：(SHIMAMOTO, shigeru)

所属研究機関名：近畿大学、部局名：理工学部、職名：講師、研究者番号：00610487

(2)研究分担者氏名：藤森 功、ローマ字氏名：(FUJIMORI, kou)

所属研究機関名：大阪薬科大学、部局名：薬学部、職名：教授、研究者番号：70425453

(3)研究分担者氏名：相原 一、ローマ字氏名：(AIHARA, makoto)

所属研究機関名：東京大学、部局名：医学部付属病院、職名：教授、研究者番号：80222462

(4)研究分担者氏名：供田 洋、ローマ字氏名：(TOMODA, hiroshi)

所属研究機関名：北里大学、部局名：薬学部、職名：教授、研究者番号：70164043

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。