

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 6 月 3 日現在

機関番号：16101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K08308

研究課題名(和文) 恒常性の破綻に起因するEP4受容体が担う大腸癌発症と2型免疫による改善機構の解明

研究課題名(英文) Exploring the mechanism of EP4 prostanoid receptor-evoked colorectal cancer development during the collapse of homeostasis and its ameliorating effects by substances of type 2 innate immune system

研究代表者

藤野 裕道 (FUJINO, Hiromichi)

徳島大学・大学院医歯薬学研究部(薬学域)・教授

研究者番号：40401004

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：腸内細菌叢が産生する酪酸、ヒスタミンやインターロイキン(IL)-4などの2型免疫反応を担う生理活性物質についてヒト結腸癌HCA-7細胞株を用いて検討したところ、酪酸そしてIL-4やヒスタミンは、プロスタグランジンE2刺激によるEP4受容体情報伝達系活性化を抑制することを明らかとした。酪酸やヒスタミン、そしてIL-4は、メカニズムこそ異なるが、EP4受容体の発現を抑制し、大腸癌悪性化シグナルを減弱させる可能性を明らかにできた。すなわち恒常性を維持するために必要な酪酸、そして2型免疫系細胞の産生するヒスタミンやIL-4などの生理活性物質は、大腸癌に対して改善効果を有する可能性が強く示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、短鎖脂肪酸を栄養学的側面からではなく本有的な生理活性物質としてとらえ、その癌制御作用の解析と共に、2型免疫を担う生理活性物質について、EP4受容体系への影響を中心に考究し、ホメオスタシス破綻時における大腸癌の発症そして改善の分子メカニズムを明らかにすべく取り組んだ。その結果、恒常性を維持するために必要な酪酸、そして2型免疫系細胞の産生するIL-4やヒスタミンなどの生理活性物質は、大腸癌に対して改善効果を有する可能性が強く示唆された。本研究により大腸癌発症機構の最初期を抑制できる可能性を示せたことで、これまでとは異なる新たな側面からの治療・予防薬の開発に繋げることができると考えている。

研究成果の概要(英文)：By using the human colon cancer HCA-7 cell line, we examined the effects of microbiota produced butyrate, as well as physiologically active substances in type 2 innate immune system, such as histamine and interleukin (IL)-4, on the colon cancer malignancy. As a result, they were found to inhibit prostaglandin E2-stimulated EP4 prostanoid receptor-mediated signal transduction pathways. Therefore, the possibility that butyrate, histamine as well as IL-4 are found to be able to inhibit the cancer malignancy signaling pathways of HCA-7 cells by reducing the expression of EP4 receptors, though different mechanisms. Thus, these results strongly suggest that homeostasis maintaining butyrate as well as the type 2 innate immune system maintaining bioactive substances such as histamine and IL-4, could ameliorate the colorectal cancer malignancy.

研究分野：分子細胞薬理学

キーワード：プロスタノイド受容体 EP4受容体 酪酸 ヒスタミン IL-4 大腸癌

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

食の欧米化により大腸癌の発症リスクが高くなることが言われて久しいが、それは食事の質などにより腸内細菌叢(腸内フローラ)が変化し、産生する短鎖脂肪酸の構成比や濃度などが変化するためと考えられている。腸内細菌は、短鎖脂肪酸などの産生により腸内環境を整え、生体の恒常性(ホメオスタシス)を担い、病態の発症を制御する。短鎖脂肪酸の酪酸とプロスタグランジン E₂ (PGE₂) /EP4 プロスタノイド受容体は、大腸の粘膜保護により正常大腸上皮細胞のホメオスタシスを維持している可能性が考えられていた。また細胞の癌化は、遺伝子変異を伴わない場合もあり、ホメオスタシス崩壊時に大腸癌が発症する可能性が示唆されていた。さらに、2型免疫反応であるアレルギー・アトピー・喘息の罹患にも腸内細菌の増減・組成変化が関与することが知られていた。興味深いことに、アレルギー疾患罹患時に、作用機序の不明確な大腸癌改善効果が見られることが報告されていたことから、本研究は、酪酸を膾炙した栄養学的側面からではなく本有的な生理活性物質としてとらえ、その癌制御作用の解析と共に、2型免疫を担う生理活性物質について、EP4 受容体系への影響を中心に考究し、ホメオスタシス破綻時における大腸癌の発症そして改善の分子メカニズムを明らかにすべく取り組みを始めた。

2. 研究の目的

大腸内の主要な短鎖脂肪酸である酪酸は、ホメオスタシスを維持していると考えられている。細胞内に取り込まれた酪酸は、代謝されず核内に蓄積することで、ヒストンアセチル基転移酵素(HAT)活性を亢進させることが知られている。そのため低酸素誘導因子(HIF)-1 α の転写活性増強が引き起こされ、その結果EP4受容体の発現が減少する可能性が考えられた。これまで我々は、大腸上皮細胞のEP4受容体情報伝達系が過活性化することに起因する細胞増殖機構の持続的な活性化が、発癌の一つの要因ではないかと提案してきた。そこで本研究の目的の一つとして、EP4受容体の発現が確認されており、かつ正常大腸細胞の形質や形態を保持していると報告されているヒト結腸癌HCA-7細胞を用いて以下の2点について解析した。(1)酪酸などの短鎖脂肪酸は、EP4受容体発現および、その情報伝達系のどこに、どのように影響を与えるのか?(2)EP4受容体系の発現・活性異常などにより破綻したホメオスタシス機構を、酪酸などは改善・軽減させるのか?

またアレルギーなどに罹患している場合、大腸癌の発症率も死亡率も低いことが報告されていることから、2型免疫反応に関わる生理活性物質が、HCA-7細胞に与える影響の解析を、本研究の2番目の目的とした。すなわち、(3)2型ヘルパーT細胞の放出するインターロイキン(IL)-4、IL-13は、前半部で明らかとする、ホメオスタシスの破綻に起因したEP4受容体系のどこに、どのように作用するのか?(4)EP4受容体系因子の発現変化は、マスト細胞由来のケミカルメディエーターであるヒスタミンなどにより制御されるのか?(5)もしEP4受容体発現が可逆的であるならば、その発現抑制により大腸癌悪性化を軽減できる可能性があるのか?

以上の5つを解明することを本研究の目的とし、大腸癌治療や予防、そしてその発症機構の分子メカニズムに迫り、これまでとは異なる新たな側面からの治療・予防薬の開発に繋げることを目指した。

3. 研究の方法

(1)酪酸などの短鎖脂肪酸は、EP4受容体発現および、その情報伝達系のどこに、どのように影響を与えるのか?

確立されたヒト大腸癌細胞株の中で、HCA-7細胞は正常大腸上皮細胞の形質や形態を維持している数少ない細胞である。そこで処理する酪酸などの短鎖脂肪酸の濃度や時間を変化させ、HCA-7細胞の生存率、ウェスタン・ブロット法を用いたEP4受容体の発現変化、またPGE₂刺激時のEP4受容体情報伝達系への影響を、G α _sタンパク質系ではcAMPアッセイにて、またG α _iタンパク質系

の指標として、ウェスタン・ブロット法を用いた初期大腸癌マーカーであるシクロオキシゲナーゼ (COX) -2 発現について考究した。

..(2) EP4 受容体系の発現・活性異常などにより破綻したホメオスタシス機構を、酪酸などは改善・軽減させるのか？

酪酸による、EP4 受容体発現への影響のメカニズムを解析するにあたり、まずは酪酸による HAT 活性化作用について検討した。すなわち、DNA の変異ではなく、修飾による転写活性の変化を酪酸が担っている場合、そのエピジェネティックな修飾を元に戻すことで、癌細胞を正常状態近くまで戻せる可能性を考えた。また転写因子として機能する HIF-1 α の発現レベルや転写活性も HAT 活性を有する転写コアクティベーター p300/CBP により増加することが知られている。さらに HIF-1 α と EP4 受容体の発現には負の相関があることから、酪酸による HIF-1 α の発現増加が、EP4 受容体発現減少を引き起こし、破綻したホメオスタシスを改善させる可能性について、酪酸を処置した HCA-7 細胞の核画分を調整し、アセチル化ヒストン H3 抗体を用いてウェスタン・ブロット法にてヒストン H3 のアセチル化状態の変化を解析した。

..(3) 2型ヘルパーT細胞の放出する IL-4、IL-13 は、前半部で明らかとする、ホメオスタシスの破綻に起因した EP4 受容体系のどこに、どのように作用するのか？

IL-4 は、p300/CBP などの HAT 活性の亢進作用を有することから、HIF-1 α への直接作用と共に、何らかの関連遺伝子へのエピジェネティックな効果により EP4 受容体発現を減少させている可能性も考えられた。また IL-13 は、アラキドン酸代謝経路への作用が報告されているが、その作用機序は COX-2 などの発現制御による PGE₂ 産生抑制であるため、IL-4 同様に EP4 受容体それ自体、あるいはその情報伝達系のどこかに作用して抑制している可能性が高いと考えた。そこで、その詳細なメカニズム探索として、IL-4 そして IL-13 による COX-2 発現や EP4 受容体発現それ自体をウェスタン・ブロット法やレポーター・ルシフェラーゼ・アッセイを用いて解析した。また PGE₂ 産生への影響を ELISA 法にて解析した。

..(4) EP4 受容体系因子の発現変化は、マスト細胞由来のケミカル・メディエーターであるヒスタミンなどにより制御されるのか？

アレルギー・アトピー・喘息の罹患者では、大腸粘膜層で増加したマスト細胞由来のヒスタミンそれ自体による β カテニン系の活性化を介した癌化への関与が示唆されていることから、大腸癌改善への直接の関与は少ない可能性を考えていた。しかしながらヒスタミン存在化において、EP4 受容体刺激により引き起こされる細胞外シグナル調節キナーゼ (ERK) のリン酸化が抑制されることが見いだされたことから、EP4 受容体情報伝達系を制御することで癌悪性化改善効果を有する可能性が示唆された。そこで、ヒスタミン系が EP4 受容体系に与える影響や、そのメカニズムについて COX-2 発現、EP4 受容体発現それ自体や、その活性化状態などを、レポーター・ルシフェラーゼ・アッセイ、ウェスタン・ブロット法などを用い、各種薬理的な阻害薬との併用などにより解析した。

..(5) もし EP4 受容体発現が可逆的であるならば、その発現抑制により大腸癌悪性化を軽減できる可能性があるのか？

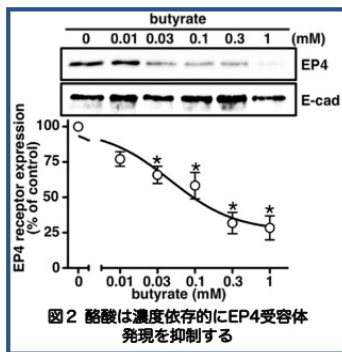
酪酸による EP4 受容体の発現制御はエピジェネティックに調整されている可能性があることから、最初期の癌ステージでの EP4 受容体の発現亢進は、酪酸を処置することで抑制される可能性が考えられた。酪酸などの短鎖脂肪酸は、モノカルボン酸トランスポーター (MCT) -1 やナトリウム依存性モノカルボン酸トランスポーター (SMCT) -1 などを介して取込まれることが知られている。そのため短鎖脂肪酸の取込み部位などについて、各トランスポーターの阻害薬や siRNA などを用いて解析した。さらに酪酸を細胞に取り込ませることや、その取り込みを阻害することで COX-2 や、EP4 受容体の発現が減少し、大腸癌改善につながるかどうかをウェスタン・ブロット法などを用いて解析した。さらに実際の癌患者において、酪酸の取り込み阻害が原因になっている可能性を探るため、Cancer Genome Atlas Database を用いて *in silico* 解析を行った。

以上5つの研究方法を用いて、酪酸および2型免疫反応を担う生理活性物質であるIL-4やヒスタミンによる大腸癌抑制効果の解明を試みた。

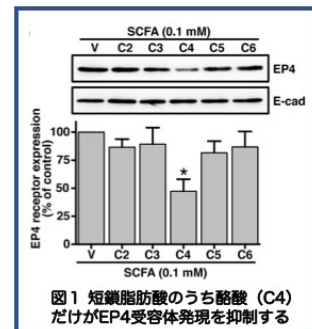
4. 研究成果

—酪酸による大腸癌抑制効果の解明—

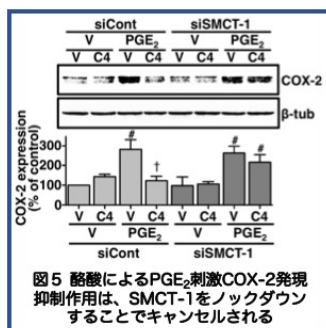
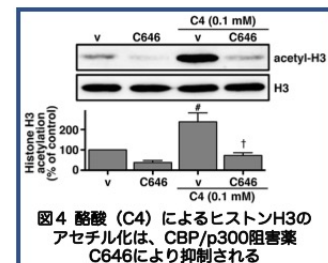
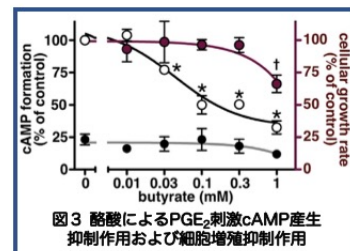
酪酸は、腸内細菌フローラが産生する、代表的な短鎖脂肪酸である。酢酸 (C2) からカプロン酸 (C6) までの種々の短鎖脂肪酸を24時間、HCA-7細胞に処理し、ヒトEP4受容体の発現を検討した。その結果、酪酸 (C4) のみが有意にEP4受容体の発現を50%程度抑制した (図1)。また酪酸の効果は濃度依存的であり、生理的な濃度に近い0.1 mMを用いた時に細胞増殖抑制作用もなく、かつ有意にEP4受容体発現量およびPGE₂刺激によるcAMP産生亢進作用も減弱



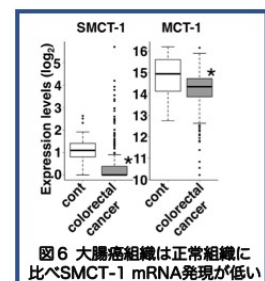
させることを明らかにできた (図2、図3)。さらに、酪酸によるヒストンH3のアセチル化は、HAT活性を有するCBP/p300阻害薬であるC646前処置により抑制された (図4)。転写因子のコアクティベーターであるCBP/p300は、ヒストンをアセチル化することで遺伝子プロモーター上の応答エレメント周辺のクロマチン構造を解放し転写活性を調節する。そのため酪酸は、EP4受容体の発現をエピジェネティックに調節することで、その発現を制御している可能性が見出された。さらに



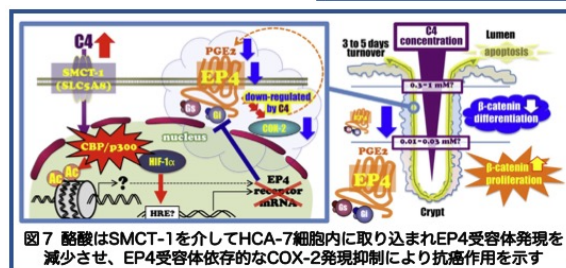
酪酸は、EP4受容体の発現を減少させることで初期癌化マーカーであるCOX-2発現を抑制するが、この酪酸によるCOX-2発現抑制は、siRNAを用いてSMCT-1をノックダウンすることで回復することも見いだした (図5)。ここでCancer Genome Atlas Databaseを用いて*in silico*解析を行ったところ、大腸癌組織のほうが、対応する正常組織に比べてSMCT-1 mRNAの発現が低いこと、また大腸癌組織の約半数においては、SMCT-1 mRNAが全く発現していないことも見いだした (図6)。このことから酪酸はSMCT-1を介してHCA-7細胞内に取り込まれることで、EP4受容体発現を減少させ、EP4受容体依存的なCOX-2発現抑制を介して抗癌作用を示す可能性を明らかにすることができた (図7)。



本研究により食生活の変化などで大腸内での酪酸 (C4) を含む短鎖脂肪酸の量が減少すると、大腸癌発症の引き金となる可能性が極めて高いことが示唆された。すなわち酪酸によるエピジェネティックなEP4受容体の発現減少は、大腸内の酪酸量が減少することで、適正に制御されていたEP4受容体数が増加し、それに続くCOX-2発現量の増強と、その産物であるPGE₂の産生亢進により、EP4受容体が過活性化し大腸癌が発症するとした我々の提案しているメカニズムを裏打ちする成果として国際学術誌に受理掲載された (Eur J Pharmacol (2019) 853:308)。さらに酪酸は、エピジェネティックにEP4受容体の発現



あるPGE₂の産生亢進により、EP4受容体が過活性化し大腸癌が発症するとした我々の提案しているメカニズムを裏打ちする成果として国際学術誌に受理掲載された (Eur J Pharmacol (2019) 853:308)。さらに酪酸は、エピジェネティックにEP4受容体の発現



を制御している可能性があることから、癌発症の最初期の段階での EP4 受容体の発現亢進を、酪酸により抑制できる可能性を示唆しており、初期大腸癌の治療に関しても非常に重要な成果であると考えられる。

— 2 型免疫反応を担う生理活性物質による大腸癌の抑制効果の解明 —

2 型免疫反応であるアレルギー・アトピー・喘息疾患の罹患時に、作用機序の不明確な大腸癌改善効果が報告されている。アレルギー疾患などでは、IL-4 や IL-13 の産生増強が知られているため、ヒト大腸癌 HCA-7 細胞を用いて IL-4 の存在下で、PGE₂ 刺激による EP4 受容体情報伝達系への影響を検討した。その結果、IL-4 の濃度依存的な EP4 受容体発現量の減少および、PGE₂ 刺激により誘導された COX-2 発現量が減少することを見いだした

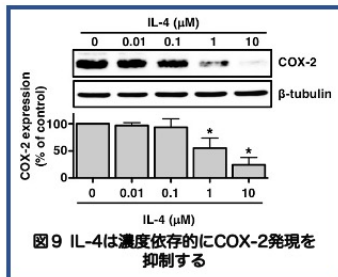


図9 IL-4は濃度依存的にCOX-2発現を抑制する

(図8、図9)。すなわち IL-4 は、EP4 受容体それ自身を抑制することで、大腸癌発症・悪性化シグナルを抑制する可能性を示唆することができた。しかしながら IL-13 では、この抑制効果はみられなかった。

酪酸やと IL-4、そしてヒスタミンは、恐らくメカニズムこそ多少異なるが、EP4 受容体それ自体の発現を抑制することで、ヒト結腸癌 HCA-7 細胞株の癌悪性化シグナルを抑制する可能性を明らかにすることができた。すなわち恒常性を維持するために必要な酪酸、そして 2 型免疫系細胞の産生する IL-4 やヒスタミンなどの生理活性物質は、大腸癌に対して改善効果を有する可能性が強く示唆された。

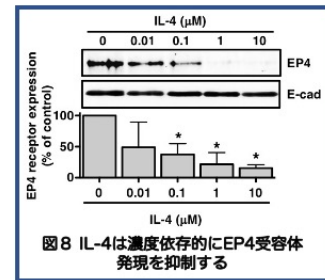


図8 IL-4は濃度依存的にEP4受容体発現を抑制する

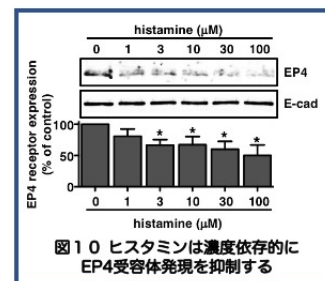


図10 ヒスタミンは濃度依存的にEP4受容体発現を抑制する

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 11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 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) https://doi.org/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
1. 著者名 Seira Naofumi, Yamagata Kazuyuki, Fukushima Keijo, Araki Yumi, Kurata Naoki, Yanagisawa Naoki, Mashimo Masato, Nakamura Hiroyuki, Regan John W., Murayama Toshihiko, Fujino Hiromichi	4. 巻 6
2. 論文標題 Cellular density dependent increases in HIF 1 compete with c Myc to down regulate human EP4 receptor promoter activity through Sp 1 binding region	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Pharmacology Research & Perspectives	6. 最初と最後の頁 e00441 ~ e00441
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/prp2.441	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 Islam Rezwanul, Mizuguchi Hiroyuki, Shaha Aurpita, Nishida Kohei, Yabumoto Masami, Ikeda Hisashi, Fujino Hiromichi, Kitamura Yoshiaki, Fukui Hiroyuki, Takeda Noriaki	4. 巻 65
2. 論文標題 Effect of wild grape on the signaling of histamine H1 receptor gene expression responsible for the pathogenesis of allergic rhinitis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The Journal of Medical Investigation	6. 最初と最後の頁 242 ~ 250
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2152/jmi.65.242	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 Imanishi Masaki, Izawa-Ishizawa Yuki, Sakurada Takumi, Kohara Yusuke, Horinouchi Yuya, Sairyo Eriko, Zamami Yoshito, Takechi Kenshi, Chuma Masayuki, Fukushima Keijo, Ikeda Yasumasa, Fujino Hiromichi, Yoshizumi Masanori, Tsuchiya Koichiro, Tamaki Toshiaki, Ishizawa Keisuke	4. 巻 102
2. 論文標題 Nitrosonifedipine, a photodegradation product of nifedipine, suppresses pharmacologically induced aortic aneurysm formation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Pharmacology	6. 最初と最後の頁 287 ~ 299
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000492577	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 Shaha Aурpita, Mizuguchi Hiroyuki, Kitamura Yoshiaki, Fujino Hiromichi, Yabumoto Masami, Takeda Noriaki, Fukui Hiroyuki	4. 巻 41
2. 論文標題 Effect of royal jelly and Brazilian green propolis on the signaling for histamine H1 receptor and interleukin-9 gene expressions responsible for the pathogenesis of the allergic rhinitis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 1440 ~ 1447
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b18-00325	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 Hamano Hirofumi, Mitsui Marin, Zamami Yoshito, Takechi Kenshi, Nimura Takahiro, Okada Naoto, Fukushima Keijo, Imanishi Masaki, Chuma Masayuki, Horinouchi Yuya, Izawa-Ishizawa Yuki, Kirino Yasushi, Nakamura Toshimi, Teraoka Kazuhiko, Ikeda Yasumasa, Fujino Hiromichi, Yanagawa Hiroaki, Tamaki Toshiaki, Ishizawa Keisuke	4. 巻 27
2. 論文標題 Irinotecan-induced neutropenia is reduced by oral alkalization drugs: analysis using retrospective chart reviews and the spontaneous reporting database	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Supportive Care in Cancer	6. 最初と最後の頁 849 ~ 856
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00520-018-4367-y	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 Horinouchi Yuya, Ikeda Yasumasa, Fukushima Keijo, Imanishi Masaki, Hamano Hirofumi, Izawa-Ishizawa Yuki, Zamami Yoshito, Takechi Kenshi, Miyamoto Licht, Fujino Hiromichi, Ishizawa Keisuke, Tsuchiya Koichiro, Tamaki Toshiaki	4. 巻 8
2. 論文標題 Renoprotective effects of a factor Xa inhibitor: fusion of basic research and a database analysis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 10858 ~ 10858
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-29008-2	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 Kondo Masateru, Imanishi Masaki, Fukushima Keijo, Ikuto Raiki, Murai Yoichi, Horinouchi Yuya, Izawa-Ishizawa Yuki, Goda Mitsuhiro, Zamami Yoshito, Takechi Kenshi, Chuma Masayuki, Ikeda Yasumasa, Fujino Hiromichi, Tsuchiya Koichiro, Ishizawa Keisuke	4. 巻 32
2. 論文標題 Xanthine oxidase inhibition by febuxostat in macrophages suppresses angiotensin II-induced aortic fibrosis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 American Journal of Hypertension	6. 最初と最後の頁 249 ~ 256
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ajh/hpy157	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 Araki Yumi, Suganami Akiko, Endo Suzu, Masuda Yuta, Fukushima Keijo, Regan John W., Murayama Toshihiko, Tamura Yutaka, Fujino Hiromichi	4. 巻 591
2. 論文標題 PGE1 and E3 show lower efficacies than E2 to -catenin-mediated activity as biased ligands of EP4 prostanoid receptors	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 FEBS Letter	6. 最初と最後の頁 3771 ~ 3780
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/1873-3468.12878	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 Seira Naofumi, Yanagisawa Naoki, Suganami Akiko, Honda Takuya, Wasai Makiko, Regan John W., Fukushima Keijo, Yamaguchi Naoto, Tamura Yutaka, Arai Takayoshi, Murayama Toshihiko, Fujino Hiromichi	4. 巻 40
2. 論文標題 Anti-cancer Effects of MW-03, a Novel Indole Compound, by Inducing 15-Hydroxyprostaglandin Dehydrogenase and Cellular Growth Inhibition in the LS174T Human Colon Cancer Cell Line	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 1806 ~ 1812
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b17-00458	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 Niimura T, Zamami Y, Koyama T, Izawa-Ishizawa Y, Miyake M, Koga T, Harada K, Ohshima A, Imai T, Kondo Y, Imanishi M, Takechi K, Fukushima K, Horinouchi Y, Ikeda Y, Fujino H, Tsuchiya K, Tamaki T, Hinotsu S, Kano M R., Ishizawa K	4. 巻 7
2. 論文標題 Hydrocortisone administration was associated with improved survival in Japanese patients with cardiac arrest	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 17919 ~ 17919
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-17686-3	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16件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 5件)

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 遠藤 すず, 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 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

1. 発表者名 山際 菜月, 小林 春花, 福島 圭穰, 岡林 春花, 川村 純, 琴浦 聡, 藤野 裕道
2. 発表標題 アラキドン酸による神経毒性作用を緩和する有効な生理活性脂質としてのプラズマローゲン種の同定
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 増田 雄大, 松本 聖加, 松本 礼, 福島 圭穰, 藤野 裕道
2. 発表標題 抗ヒスタミン薬による大腸がん誘発への有害事象の検討
3. 学会等名 第26回日本免疫毒性学会学術年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 藤野 裕道
2. 発表標題 大腸の恒常性維持および癌発症とEP4受容体発現調節機構
3. 学会等名 第18回生命科学研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Naofumi Seira, Kazuyuki Yamagata, Keijo Fukushima, Yumi Araki, Naoki Kurata, Naoki Yanagisawa, Masato Mashimo, Hiroyuki Nakamura, John W. Regan, Toshihiko Murayama, Hiromichi Fujino.
2. 発表標題 Hypoxia inducible factor-1alpha regulates human EP4 receptor expression by binding to specificity protein-1.
3. 学会等名 The 3rd Chiba University-Mahidol University Joint Symposium on Pharmaceutical Sciences (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hiromichi Fujino, Yumi Araki, Akiko Suganami, Suzu Endo, Harumi Takano, Yuta Masuda, Keijo Fukushima, John W. Regan, Toshihiko Murayama, Yutaka Tamura.
2. 発表標題 PGE1 and E3 show lower efficacies than E2 to beta-catenin-mediated activity as biased ligands of EP4 prostanoid receptors.
3. 学会等名 8th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yuya Horinouchi, Yasumasa Ikeda, Keijo Fukushima, Masaki Imanishi, Yuki Izawa-Ishizawa, Yoshito Zamami, Hiromichi Fujino, Keisuke Ishizawa, Koichiro Tsuchiya, Toshiaki Tamaki.
2. 発表標題 Renoprotective effects of edoxaban, a factor Xa inhibitor.
3. 学会等名 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology, (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yoshito Zamami, Yuki Izawa-Ishizawa, Kenshi Takechi, Masaki Imanishi, Keijo Fukushima, Yuya Horinouchi, Yasumasa Ikeda, Hiromichi Fujino, Toshiaki Tamaki, Keisuke Ishizawa.
2. 発表標題 Search for drugs that attenuate the anti tumor effect of bevacizumab using adverse event database.
3. 学会等名 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology, (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山形 一行, 清良 尚史, 福島 圭穰, 荒木 裕美, 倉田 直希, 柳澤 直樹, 間下 雅士, 中村 浩之, REGAN W. John, 村山 俊彦, 藤野 裕道.
2. 発表標題 HIF-1 and c-Myc oppositely regulate human EP4 receptor promoter activity in human colon cancer HCA-7 cells.
3. 学会等名 第92会日本薬理学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 渡嘉敷 夏海, 倉田 直希, 三竿 顕也, 荒木 祐美, 清良 尚史, 山際 菜月, 杉山 学, 福島 圭穰, REGAN John W, 村山 俊彦, 藤野 裕道
2. 発表標題 ヒト結腸がんHCA-7 細胞における酪酸によるEP4 受容体発現系への影響
3. 学会等名 日本薬学会第138年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 新村 貴博, 座間味 義人, 石澤 有紀, 今西 正樹, 武智 研志, 福島 圭穰, 堀ノ内 裕也, 池田 康将, 藤野 裕道, 土屋 浩一郎, 玉置 俊晃, 石澤 啓介
2. 発表標題 ドラッグリポジショニング手法を用いた心肺蘇生後脳症治療薬の探索
3. 学会等名 日本薬学会第138年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 福島 圭穰, 市川 和哉, 上野 崇宏, 稲垣 孝行, 宮川 泰宏, 千崎 康司, 藤野 裕道, 山田 清文
2. 発表標題 関節リウマチ治療薬を対象とした有害事象自発報告データベースFAERSを用いた感染症リスクの比較
3. 学会等名 第256回徳島医学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 荒木 祐美, 菅波 晃子, 遠藤すず, 水口 博之, 福島 圭穰, REGAN John W, 村山 俊彦, 田村 裕, 藤野 裕道
2. 発表標題 PGE1とPGE3のバイアス性と癌抑制機構の解明
3. 学会等名 第56回日本薬学会・日本薬剤師会・日本病院薬剤師会中国四国支部学術大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Naofumi Seira, Hiromichi Fujino, Sho Otake, John W. Regan, Hiroki Takahashi, Toshihiko Murayama
2. 発表標題 EP4 prostanoid receptor expression by HIF-1a in human colon cancer HCA-7 cell line
3. 学会等名 2nd World Congress of Cancer Research & Therapy (国際学会)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 立川 英一、田野中 浩一、弘瀬 雅教、吉江 幹浩、藤野 裕道、大熊 康修、高木 教夫、阿部 和穂、田村 和宏、三部 篤、手塚 優、平野 俊彦、斉藤 麻希、丸ノ内 徹郎、奈良場 博昭、西谷 直之、奥 裕介	4. 発行年 2018年
2. 出版社 南江堂	5. 総ページ数 742
3. 書名 薬系薬理学書	

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----