

<特集「医薬品開発の最前線」>

プロスタグランジン関連薬の臨床応用と開発動向

勝 山 真 人*

京都府立医科大学大学院医学研究科
中央研究室RIセンターRI部門

Clinical Application and Development of Prostaglandin-related Drugs

Masato Katsuyama

Radioisotope Center,

Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science

抄 録

生体活性脂質であるプロスタグランジン (PG) は、アスピリンをはじめとする非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) がその産生を抑制することで抗炎症作用を発揮するように、古くから薬物治療の標的であった。アラキドン酸をPGH₂に変換するシクロオキシゲナーゼ (COX)、各PGの合成酵素および受容体の一次構造が解明されてほぼ四半世紀が経過し、特定のPG合成酵素や受容体に選択性の高い薬物の開発も進んでいる。そこでPG関連薬の臨床応用の現状について用途別に概説するとともに、新薬開発の状況についても紹介する。

キーワード：プロスタグランジン、シクロオキシゲナーゼ、プロスタノイド受容体。

Abstract

Prostaglandins (PGs) are bioactive lipids that have long been targets of pharmacotherapeutics; non-steroidal anti-inflammatory drugs exert their therapeutic effects by the inhibition of PG synthesis. About a quarter century has passed since molecular cloning of cyclooxygenases that metabolize arachidonic acid to PGH₂, PG synthases that convert PGH₂ to each PG, and PG receptors was accomplished. More selective drugs like ligands to specific PG receptors or inhibitors against specific PG synthases have been developed. Here PG-related drugs clinically applied at present are summarized, and development of new drugs are also introduced.

Key Words: Prostaglandin, Cyclooxygenase, Prostanoid receptors.

令和5年4月21日受付 令和5年4月21日受理

*連絡先 勝山真人 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路ル梶井町465番地
mkatsuya@koto.kpu-m.ac.jp
doi:10.32206/jkpum.132.06.377

はじめに

プロスタグランジン (PG) は元来、ヒト精液中に含まれる子宮収縮物質として1930年に発見された¹⁾。構造決定、多彩な生理活性の解明、類縁物質の同定が進み、現在ではアラキドン酸のシクロオキシゲナーゼ (COX) 代謝物のうち生理活性を持つ PGE₂、PGF_{2α}、PGD₂、プロスタサイクリン (PGI₂)、およびトロンボキサン A₂ (TXA₂) を総称して PG (広義のプロスタグランジン、あるいはプロスタノイド) と呼ぶ (図1)。PG は全身の様々な細胞で産生されると速やかに細胞外に放出され不活性化される。すなわち PG は作用発現が産生局所に限定されるオートコイドの一種である。

PGの産生経路と 非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs)

PGは、細胞膜リン脂質の sn-2 位のアラキドン酸 (AA) がホスホリパーゼ A₂ により切り出され、COXにより PGH₂に変換された後、各 PG 合

成酵素により産生される (図1)。COXには遺伝子の異なる2種類のアイソフォーム (COX-1とCOX-2) が存在し、COX-1は常時発現型で生体の恒常性維持に必要なPGの産生を担う一方、COX-2は炎症時に発現が誘導されると一般的には説明される。アスピリンをはじめとする多くの非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) はCOX-1とCOX-2の両方を阻害するため、COX-1由来で胃粘膜の保護に関わるPGの産生まで阻害することで胃腸障害を引き起こす。一方消化器系の副作用を回避できると期待されたCOX-2選択的阻害薬であるが、米国でロフェコキシブが心血管疾患イベントのリスク増加のため販売中止となった。この予期せぬ心血管系の副作用は、血管内皮細胞におけるPGI₂ (血小板凝集抑制・血管拡張作用を持つ) 産生は実はCOX-2に大きく依存していたことに起因する²⁾³⁾。現在COX-2選択的阻害薬としてはセレコキシブのみが販売されているが、適応は限られ、有効最小量を可能な限り短期間投与することが望ましいとされる。

近年、脳内でモノアシルグリセロールリパー

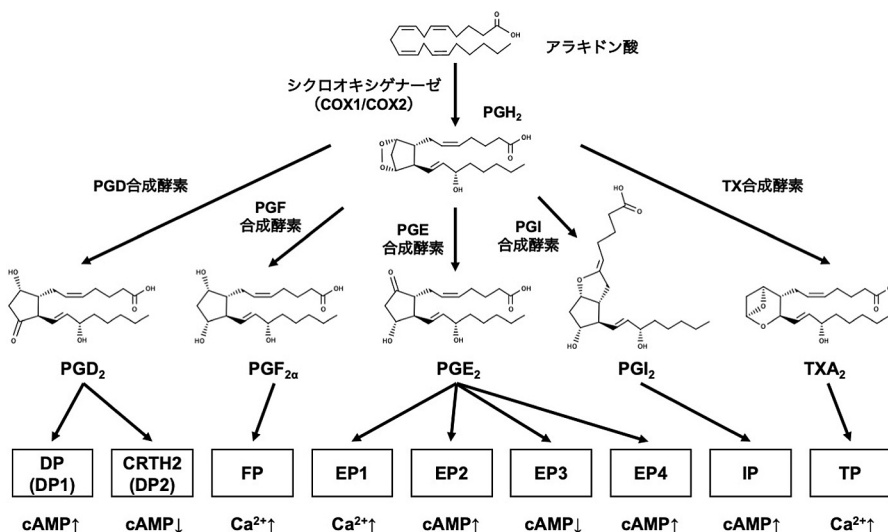


図1 PGの産生経路と受容体

アラキドン酸からCOXにより産生されたPGH₂を基に、各PG合成酵素によりそれぞれのPGが産生される。産生された各PGは細胞外に放出され、細胞膜上のそれぞれの特異的受容体に結合して細胞内情報伝達系を活性化することで作用を発揮する。高濃度では他のPG受容体に結合することもある。各受容体に共役する情報伝達系については代表的なもののみ示した。

ゼ (MAGL) が内因性カンナビノイドである 2-アラキドノイルグリセロールを加水分解して AA を供給する経路が見出され、脳、肝臓、肺では PG 産生における MAGL の寄与が大きいことが示された⁴⁾。またマスト細胞などでは adipose triglyceride lipase (ATGL) がトリグリセリドから AA を切り出すことが報告されている⁵⁾。

PG 受容体

1991 年にヒト血小板から TXA₂ 受容体 (TP) が単離されたのを皮切りに⁶⁾、4 種類の PGE 受容体 (EP1~EP4)、PGI 受容体 (IP)、PGF 受容体 (FP)、PGD 受容体 (DP) が相次いで単離された。これら 8 種類の受容体は全て 7 回膜貫通型の G タンパク共役型受容体であり、互いに相同性が高く「PG 受容体ファミリー」を形成している。その後 PG 受容体ファミリーとの相同性は低い、Th2 細胞で発現し、PGD₂ をリガンドとして細胞遊走に関与する CRTH2 受容体も同定され⁷⁾、DP2 と呼ばれることもある (図 1)。各 PG 受容体のクローニングにより臓器分布も明らかとなり、さらに遺伝子欠損マウス等の表現型の解析から、各受容体が担う生理機能が相次いで証明、また新たに解明された。各受容体の代表的な機能を表 1 にまとめた。

以下、現在臨床で用いられる PG 関連薬について、用途別にまとめて述べる。

抗血小板薬・循環改善薬

NSAIDs のうちアスピリンだけは抗血小板薬としての適応がある。これは「COX をアセチル化して不可逆的に障害する」という、他の NSAIDs

とは少し異なる作用機序を持つことに起因する。無核の血小板では COX が不可逆的に阻害されると、新たな COX の転写が起きないために TXA₂ の産生は止まる。一方血管内皮細胞ではアスピリン存在下でも新たな COX の転写により PGE₂ の産生は保たれ、血小板凝集抑制の方向に向かうことになる。

血管拡張による血流改善を期待して、以前より PGE₁ 製剤であるアルプロスタジルやその α-シクロデキストリン包接化合物であるアルプロスタジルアルファデクス、リマプロスタアルファデクスが用いられてきた。これは本来 EP 作動薬である PGE₁ が比較的低濃度で IP 作動薬としても作用することを利用しているものと考えられる⁸⁾。アルプロスタジルやアルプロスタジルアルファデクスには「動脈管依存性先天性心疾患における動脈管の開存」という適応もあるが、これは EP4 を介する作用と考えられる⁹⁾¹⁰⁾。アルプロスタジルアルファデクスは外用薬として褥瘡や皮膚潰瘍にも用いられる。

抗血小板薬として以前から PGE₂ 誘導体のベラプロスタナトリウムが慢性動脈閉塞症に対して用いられていたが、現在は原発性肺高血圧症や肺動脈性肺高血圧症 (PAH) にも用いられる。同様に PGE₂ 誘導体のイロprost、エボprost テノールナトリウム、トレプロスチニルが PAH に対して用いられる。PG 骨格を持たない選択的 IP 作動薬として近年発売されたセレキシバグは、代謝物である MRE-269 も選択的 IP 作動薬として作用し、血中濃度が長時間維持される。同じく PAH に対して用いられる¹¹⁾。

表 1 プロスタノイド受容体の代表的な機能

受容体	遺伝子欠損マウス等の解析で証明・解明された代表的な機能
DP	睡眠誘発 ²⁸⁾ 、アレルギー喘息 ²⁹⁾
CRTH2	Th2 細胞や好酸球の化学遊走 ⁷⁾
EP1	ストレス応答 (ACTH の分泌 ³⁰⁾ 、衝動行動の制御 ³¹⁾ 、温熱性痛覚過敏 ³²⁾
EP2	排卵・受精 ¹⁶⁾ 、老化マクロファージにおけるミトコンドリアの機能低下 ^{25) 26)}
EP3	発熱 ^{33) 34)} 、I 型アレルギーの抑制 ³⁵⁾ 、十二指腸における重炭酸イオンの分泌 ¹³⁾
EP4	動脈管の構造と機能の維持 ^{9) 10)} 、免疫抑制細胞の分化 ¹⁹⁾ 、T 細胞の活性化の抑制 ¹⁷⁾
FP	黄体退縮による陣痛誘発 ³⁶⁾ 、炎症性頻脈 ³⁷⁾
IP	血小板凝集抑制 ³⁸⁾ 、炎症性腫脹・疼痛 ³⁸⁾ 、温熱性痛覚過敏 ³²⁾
TP	血小板凝集 ³⁹⁾ 、炎症性頻脈 ³⁷⁾ 、獲得免疫の調節 (樹状細胞と T 細胞の相互作用の抑制) ⁴⁰⁾

緑内障治療用点眼薬

PG誘導体のラタノプロスト、タフルプロスト、トラボプロスト、およびプロスタマイド誘導体であるビマトプロストが用いられる。これらは全てFP作動薬であり、ぶどう膜強膜流出路からの房水流出を促進して眼圧を低下させる。

近年、PG骨格を持たない選択的EP2作動薬であるオミデネバグイソプロピルが新たに発売された。この薬物はぶどう膜強膜流出路だけでなく線維柱帯流出路からの房水流出も促進する。

新規治療薬として、EP3/FPデュアル作動薬であるONO-9054の第Ⅲ相臨床試験が2022年8月より我が国で行われている。

気管支喘息・アレルギー性鼻炎に用いる薬

TX合成酵素阻害薬のオザグレル塩酸塩水和物とTP拮抗薬のセラトロダストは、気管支喘息の長期管理薬として軽症例や他剤との併用で用いられることがある。一方アレルギー性鼻炎に用いるラマトロバンはTP拮抗薬でもあるが、CRTH2受容体拮抗作用を介して薬効を発揮しているものと考えられる。

胃潰瘍・十二指腸潰瘍治療薬

ミソプロストールが「NSAIDsの長期投与時にみられる胃潰瘍および十二指腸潰瘍」に対して用いられてきた。ミソプロストールは選択性の低いEP作動薬であるが¹²⁾、十二指腸粘膜からの重炭酸イオンの分泌・胃酸の中和作用に関してはEP3を介するものと考えられる¹³⁾。

産婦人科領域で用いる薬

子宮収縮薬として、ゲメプロスト(PGE₁: 腔坐剤)が妊娠中期における治療的流産に、ジノプロストン(PGE₂: 経口投与)が陣痛の誘発・促進に、ジノプロスト(PGF_{2α})が陣痛の誘発・促進(点滴静注)あるいは治療的流産(卵膜外投与)に用いられてきた。PGの子宮収縮作用は複数のCa²⁺動員型受容体(EP1, EP3, FP)が担っているものと考えられる。またジノプロス

トンは妊娠37週以降の子宮頸管熟化不全における熟化の促進に、腔坐剤として用いられる。

経口中絶薬の「メフィーゴパック」は、プロゲステロン受容体拮抗薬のミフェプリストン(1剤目)とミソプロストール(2剤目)からなる製剤であり、ミソプロストールは子宮収縮薬として用いられる。

不妊治療においてNSAIDsが応用されていることはあまり知られていない。体外受精を行う際、採卵予定時刻を考慮して事前にジクロフェナクナトリウムの坐剤を投与し、採卵に先立つ排卵を阻止して成熟卵採取率を上げることが行われている¹⁴⁾。これは排卵に関わるPGの産生はCOX-2が担うこと¹⁵⁾、またEP2が排卵に関わること¹⁶⁾を巧妙に臨床応用した事例と言える。

新薬の開発動向

現在新薬として最も期待されるのは、EP4拮抗薬のがん免疫療法薬としての応用である。がん細胞により産生されるPGE₂が、種々の免疫細胞に発現するEP4を介してその抗腫瘍活性を抑制することが示されている¹⁷⁻¹⁹⁾。ONO-4578²⁰⁾、E7046²¹⁾、HTL0039732、grapiprantといった候補物質が開発され、一部は種々のがんに対して第Ⅰ相臨床試験が行われている。このうちgrapiprantは既に犬の変形性関節症に対する薬として販売中であるが、ヒトにおいても変形性関節症に伴う疼痛に対する第Ⅱ相臨床試験が海外で行われている²²⁾。

タイムリーな話題では、新型コロナウイルス感染症(COVID-19)の重症化抑制への応用である。DP拮抗薬のasapiprant(S-555739, BGE-175)はSARS-CoV-2を感染させたマウスの死亡率を大幅に改善すること、肺内のウイルス量を有意に低下させることが報告されている²³⁾。Asapiprantは元来アレルギー性鼻炎を対象として開発されたものであるが、DPの遮断により加齢に伴う免疫機能低下を改善する薬物として注目される。2021年3月より、COVID-19に罹患した高齢者を対象とする第Ⅱ相臨床試験が米国で行われている。

一方デュシェンヌ型筋ジストロフィー(DMD)

治療薬として期待されるものも存在する。DMD患者の筋肉では造血器型PGD合成酵素(HPGDS)の発現が亢進しており、PGD₂が炎症反応を亢進させ筋壊死を促進すると考えられる²⁴⁾。HPGDS阻害剤のpizuglanstatがジストロフィン遺伝子変異のタイプに制限されないDMD治療薬として、国内第Ⅲ相臨床試験が行われている。

終わりに

PG受容体ファミリーの単離からほぼ四半世紀が経過した現在でも、遺伝子欠損マウス等の解析による新たな生理機能の解明が次々と報告されている。例えばEP2に限っても、マクロファージにおけるミトコンドリアの機能低下を介して

加齢に伴う認知機能の低下やインフルエンザの重症化に関与することが最近報告された²⁵⁾²⁶⁾。これは先に述べたDP同様、加齢に伴う免疫機能低下にEP2が関与することを示唆している。また3型自然リンパ球による炎症性腸疾患の抑制への関与も近年報告された²⁷⁾。こうした報告は新たな薬物治療への応用を期待させるが、一方で多彩な機能をもつが故に有害作用を回避して特定の疾患のみを治療することが困難なもの事実である。今後こうした問題を克服し、より安全で効果の高いPG関連薬の開発が進むことを期待する。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

文 献

- 1) Kurzrok R, Lieb CC. Biochemical Studies of Human Semen. II. The Action of Semen on the Human Uterus. *Proc Soc Exp Biol Med*, 28: 268-272, 1930.
- 2) Fitzgerald GA. Coxibs and cardiovascular disease. *N Engl J Med*, 351: 1709-1711, 2004.
- 3) Egan KM, Lawson JA, Fries S, Koller B, Rader DJ, Smyth EM, Fitzgerald GA. COX-2-derived prostacyclin confers atheroprotection on female mice. *Science*, 306: 1954-1957, 2004.
- 4) Nomura DK, Morrison BE, Blankman JL, Long JZ, Kinsey SG, Marcondes MC, Ward AM, Hahn YK, Lichtman AH, Conti B, Cravatt BF. Endocannabinoid hydrolysis generates brain prostaglandins that promote neuroinflammation. *Science*, 334: 809-813, 2011.
- 5) Dichlberger A, Schlager S, Maaninka K, Schneider WJ, Kovanen PT. Adipose triglyceride lipase regulates eicosanoid production in activated human mast cells. *J Lipid Res*, 55: 2471-2478, 2014.
- 6) Hirata M, Hayashi Y, Ushikubi F, Yokota Y, Kageyama R, Nakanishi S, Narumiya S. Cloning and expression of cDNA for a human thromboxane A2 receptor. *Nature*, 349: 617-620, 1991.
- 7) Hirai H, Tanaka K, Yoshie O, Ogawa K, Kenmotsu K, Takamori Y, Ichimasa M, Sugamura K, Nakamura M, Takano S, Nagata K. Prostaglandin D2 selectively induces chemotaxis in T helper type 2 cells, eosinophils, and basophils via seven-transmembrane receptor CRTH2. *J Exp Med*, 193: 255-261, 2001.
- 8) Katsuyama M, Sugimoto Y, Namba T, Irie A, Negishi M, Narumiya S, Ichikawa A. Cloning and expression of a cDNA for the human prostacyclin receptor. *FEBS Lett*, 344: 74-78, 1994.
- 9) Segi E, Sugimoto Y, Yamasaki A, Aze Y, Oida H, Nishimura T, Murata T, Matsuoka T, Ushikubi F, Hirose M, Tanaka T, Yoshida N, Narumiya S, Ichikawa A. Patent ductus arteriosus and neonatal death in prostaglandin receptor EP4-deficient mice. *Biochem Biophys Res Commun*, 246: 7-12, 1998.
- 10) Yokoyama U, Minamisawa S, Shioda A, Ishiwata R, Jin MH, 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.
- 11) Asaki T, Kuwano K, Morrison K, Gatfield J, Hamamoto T, Clozel M. Selexipag: An Oral and Selective IP Prostacyclin Receptor Agonist for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *J Med Chem*, 58: 7128-7137, 2015.
- 12) Narumiya S, Sugimoto Y, Ushikubi F. Prostanoid receptors: structures, properties, and functions. *Physiol Rev*, 79: 1193-1226, 1999.
- 13) Takeuchi K, Ukawa H, Kato S, Furukawa O, Araki H, Sugimoto Y, Ichikawa A, Ushikubi F, Narumiya S. Impaired duodenal bicarbonate secretion and mucosal integrity in mice lacking prostaglandin E-receptor subtype EP(3). *Gastroenterology*, 117: 1128-1135, 1999.

- 14) 松本恒和, 河内谷敏, 和田恵子, 谷田部典之, 細見尚子, 長田尚夫, 加藤恵一, 竹原祐志, 加藤修. 自然周期採卵でのNSAIDsによる排卵コントロール. 第28回日本受精着床学会総会・学術講演会. 2010年7月28日~29日, 横浜.
- 15) Lim H, Paria BC, Das SK, Dinchuk JE, Langenbach R, Trzaskos JM, Dey SK. Multiple female reproductive failures in cyclooxygenase 2-deficient mice. *Cell*, 91: 197-208, 1997.
- 16) Hizaki H, Segi E, Sugimoto Y, Hirose M, Saji T, Ushikubi F, Matsuoka T, Noda Y, Tanaka T, Yoshida N, Narumiya S, Ichikawa A. Abortive expansion of the cumulus and impaired fertility in mice lacking the prostaglandin E receptor subtype EP(2). *Proc Natl Acad Sci USA*, 96: 10501-10506, 1999.
- 17) Okano M, Sugata Y, Fujiwara T, Matsumoto R, Nishibori M, Shimizu K, Maeda M, Kimura Y, Kariya S, Hattori H, Yokoyama M, Kino K, Nishizaki K. E prostanoid 2 (EP2)/EP4-mediated suppression of antigen-specific human T-cell responses by prostaglandin E2. *Immunology*, 118: 343-352, 2006.
- 18) Yokoyama U, Iwatsubo K, Umemura M, Fujita T, Ishikawa Y. The prostanoid EP4 receptor and its signaling pathway. *Pharmacol Rev*, 65: 1010-1052, 2013.
- 19) Chang J, Vacher J, Yao B, Fan X, Zhang B, Harris RC, Zhang MZ. Prostaglandin E receptor 4 (EP4) promotes colonic tumorigenesis. *Oncotarget*, 6: 33500-33511, 2015.
- 20) Iwasa S, Koyama T, Nishino M, Kondo S, Sudo K, Yonemori K, Yoshida T, Tamura K, Shimizu T, Fujiwara Y, Kitano S, Shimomura A, Sato J, Yokoyama F, Iida H, Kondo M, Yamamoto N. First-in-human study of ONO-4578, an antagonist of prostaglandin E(2) receptor 4, alone and with nivolumab in solid tumors. *Cancer Sci*, 114: 211-220, 2023.
- 21) Hong DS, Parikh A, Shapiro GI, Varga A, Naing A, Meric-Bernstam F, Ataman O, Reyderman L, Binder TA, Ren M, Liu M, Dayal S, Siu AY, Sachdev P, Xu L, Bhagawati-Prasad V, Tchakov I, Ooi CE, Bao X, Marabelle A. First-in-human phase I study of immunomodulatory E7046, an antagonist of PGE(2)-receptor E-type 4 (EP4), in patients with advanced cancers. *J Immunother Cancer*, 8: 2020.
- 22) Kirkby Shaw K, Rausch-Derra LC, Rhodes L. Grapiprant: an EP4 prostaglandin receptor antagonist and novel therapy for pain and inflammation. *Vet Med Sci*, 2: 3-9, 2016.
- 23) Wong LR, Zheng J, Wilhelmsen K, Li K, Ortiz ME, Schnicker NJ, Thurman A, Pezzulo AA, Szachowicz PJ, Li P, Pan R, Klumpp K, Aswad F, Rebo J, Narumiya S, Murakami M, Zuniga S, Sola I, Enjuanes L, Meyerholz DK, Fortney K, McCray PB, Jr., Perlman S. Eicosanoid signalling blockade protects middle-aged mice from severe COVID-19. *Nature*, 605: 146-151, 2022.
- 24) Mohri I, Aritake K, Taniguchi H, Sato Y, Kamauchi S, Nagata N, Maruyama T, Taniike M, Urade Y. Inhibition of prostaglandin D synthase suppresses muscular necrosis. *Am J Pathol*, 174: 1735-1744, 2009.
- 25) Minhas PS, Latif-Hernandez A, McReynolds MR, Durairaj AS, Wang Q, Rubin A, Joshi AU, He JQ, Gauba E, Liu L, Wang C, Linde M, Sugiura Y, Moon PK, Majeti R, Suematsu M, Mochly-Rosen D, Weissman IL, Longo FM, Rabinowitz JD, Andreasson KI. Restoring metabolism of myeloid cells reverses cognitive decline in ageing. *Nature*, 590: 122-128, 2021.
- 26) Chen J, Deng JC, Zemans RL, Bahmed K, Kosmider B, Zhang M, Peters-Golden M, Goldstein DR. Age-induced prostaglandin E(2) impairs mitochondrial fitness and increases mortality to influenza infection. *Nat Commun*, 13: 6759, 2022.
- 27) Zhou L, Zhou W, Joseph AM, Chu C, Putzel GG, Fang B, Teng F, Lyu M, Yano H, Andreasson KI, Mekada E, Eberl G, Sonnenberg GF. Group 3 innate lymphoid cells produce the growth factor HB-EGF to protect the intestine from TNF-mediated inflammation. *Nat Immunol*, 23: 251-261, 2022.
- 28) Mizoguchi A, Eguchi N, Kimura K, Kiyohara Y, Qu WM, Huang ZL, Mochizuki T, Lazarus M, Kobayashi T, Kaneko T, Narumiya S, Urade Y, Hayaishi O. Dominant localization of prostaglandin D receptors on arachnoid trabecular cells in mouse basal forebrain and their involvement in the regulation of non-rapid eye movement sleep. *Proc Natl Acad Sci USA*, 98: 11674-11679, 2001.
- 29) Matsuoka T, Hirata M, Tanaka H, Takahashi Y, Murata T, Kabashima K, Sugimoto Y, Kobayashi T, Ushikubi F, Aze Y, Eguchi N, Urade Y, Yoshida N, Kimura K, Mizoguchi A, Honda Y, Nagai H, Narumiya S. Prostaglandin D2 as a mediator of allergic asthma. *Science*, 287: 2013-2017, 2000.
- 30) Matsuoka Y, Furuyashiki T, Bito H, Ushikubi F, Tanaka Y, Kobayashi T, Muro S, Satoh N, Kayahara T, Higashi M, Mizoguchi A, Shichi H, Fukuda Y, Nakao K, Narumiya S. Impaired adrenocorticotrophic hormone response to bacterial endotoxin in mice deficient in prostaglandin E receptor EP1 and EP3 subtypes. *Proc*

- Natl Acad Sci USA, 100: 4132-4137, 2003.
- 31) Matsuoka Y, Furuyashiki T, Yamada K, Nagai T, Bito H, Tanaka Y, Kitaoka S, Ushikubi F, Nabeshima T, Narumiya S. Prostaglandin E receptor EP1 controls impulsive behavior under stress. *Proc Natl Acad Sci USA*, 102: 16066-16071, 2005.
 - 32) Moriyama T, Higashi T, Togashi K, Iida T, Segi E, Sugimoto Y, Tominaga T, Narumiya S, Tominaga M. Sensitization of TRPV1 by EP1 and IP reveals peripheral nociceptive mechanism of prostaglandins. *Mol Pain*, 1: 3, 2005.
 - 33) Ushikubi F, Segi E, Sugimoto Y, Murata T, Matsuoka T, Kobayashi T, Hizaki H, Tsuboi K, Katsuyama M, Ichikawa A, Tanaka T, Yoshida N, Narumiya S. Impaired febrile response in mice lacking the prostaglandin E receptor subtype EP3. *Nature*, 395: 281-284, 1998.
 - 34) Lazarus M, Yoshida K, Coppari R, Bass CE, Mochizuki T, Lowell BB, Saper CB. EP3 prostaglandin receptors in the median preoptic nucleus are critical for fever responses. *Nat Neurosci*, 10: 1131-1133, 2007.
 - 35) Kunikata T, Yamane H, Segi E, Matsuoka T, Sugimoto Y, Tanaka S, Tanaka H, Nagai H, Ichikawa A, Narumiya S. Suppression of allergic inflammation by the prostaglandin E receptor subtype EP3. *Nat Immunol*, 6: 524-531, 2005.
 - 36) Sugimoto Y, Yamasaki A, Segi E, Tsuboi K, Aze Y, Nishimura T, Oida H, Yoshida N, Tanaka T, Katsuyama M, Hasumoto K, Murata T, Hirata M, Ushikubi F, Negishi M, Ichikawa A, Narumiya S. Failure of parturition in mice lacking the prostaglandin F receptor. *Science*, 277: 681-683, 1997.
 - 37) Takayama K, Yuhki K, Ono K, Fujino T, Hara A, Yamada T, Kuriyama S, Karibe H, Okada Y, Takahata O, Taniguchi T, Iijima T, Iwasaki H, Narumiya S, Ushikubi F. Thromboxane A2 and prostaglandin F2alpha mediate inflammatory tachycardia. *Nat Med*, 11: 562-566, 2005.
 - 38) Murata T, Ushikubi F, Matsuoka T, Hirata M, Yamasaki A, Sugimoto Y, Ichikawa A, Aze Y, Tanaka T, Yoshida N, Ueno A, Oh-ishi S, Narumiya S. Altered pain perception and inflammatory response in mice lacking prostacyclin receptor. *Nature*, 388: 678-682, 1997.
 - 39) Thomas DW, Mannon RB, Mannon PJ, Latour A, Oliver JA, Hoffman M, Smithies O, Koller BH, Coffman TM. Coagulation defects and altered hemodynamic responses in mice lacking receptors for thromboxane A2. *J Clin Invest*, 102: 1994-2001, 1998.
 - 40) Kabashima K, Murata T, Tanaka H, Matsuoka T, Sakata D, Yoshida N, Katagiri K, Kinashi T, Tanaka T, Miyasaka M, Nagai H, Ushikubi F, Narumiya S. Thromboxane A2 modulates interaction of dendritic cells and T cells and regulates acquired immunity. *Nat Immunol*, 4: 694-701, 2003.

著者プロフィール



勝山 真人 Masato Katsuyama

所属・職：京都府立医科大学大学院医学研究科中央研究室RIセンターRI部門・研究教授

略歴：1993年3月 京都大学薬学部薬学科卒業
 1995年4月 日本学術振興会特別研究員（DC1）
 1998年3月 京都大学大学院薬学研究科博士後期課程修了
 1998年4月 米国国立衛生研究所（NIH/NIDDK）Special Volunteer
 1998年10月 米国国立衛生研究所（NIH/NIDDK）Visiting Fellow
 1999年9月 京都府立医科大学薬理学教室助手
 2003年4月 同・大学院医学研究科病態分子薬理学学内講師
 2006年4月 同・大学院医学研究科病態分子薬理学講師
 2009年4月 同・大学院医学研究科中央研究室RIセンターRI部門准教授（部門長）
 2010年4月 同・大学院医学研究科教授（学内）称号付与
 2012年4月 同・大学院医学研究科研究教授称号付与
 2015年5月 同・中央研究室研究機器センターゲノム部門部門長（兼任）

専門分野：薬理学，分子生物学，生化学（薬害スモンの発症機序に関する基礎的研究）

- 代表論文：1. Katsuyama M, Kimura E, Ibi M, Iwata K, Matsumoto M, Asaoka N, Yabe-Nishimura C. Clioquinol inhibits dopamine- β -hydroxylase secretion and noradrenaline synthesis by affecting the redox status of ATOX1 and copper transport in human neuroblastoma SH-SY5Y cells. *Arch Toxicol* **95**: 135-148, 2021.
2. Katsuyama M, Ibi M, Iwata K, Matsumoto M, Yabe-Nishimura C. Clioquinol increases the expression of interleukin-8 by down-regulating GATA-2 and GATA-3. *Neurotoxicology* **67**: 296-304, 2018.
3. Katsuyama M, Ibi M, Matsumoto M, Iwata K, Ohshima Y, Yabe-Nishimura C. Clioquinol increases the expression of VGF, a neuropeptide precursor, through induction of c-Fos expression. *J Pharmacol Sci* **124**: 427-432, 2014.
4. Katsuyama M, Iwata K, Ibi M, Matsuno K, Matsumoto M, Yabe-Nishimura C. Clioquinol induces DNA double-strand breaks, activation of ATM, and subsequent activation of p53 signaling. *Toxicology* **299**: 55-59, 2012.
5. Katsuyama M, Hirai H, Iwata K, Ibi M, Matsuno K, Matsumoto M, Yabe-Nishimura C. Sp3 transcription factor is crucial for transcriptional activation of the human *NOX4* gene. *FEBS J* **278**: 964-972, 2011.
6. Katsuyama M, Cevik MO, Arakawa N, Kakehi T, Nishinaka T, Iwata K, Ibi M, Matsuno K, Yabe-Nishimura C. Myocyte enhancer factor 2B is involved in the inducible expression of NOX1/NADPH oxidase, a vascular superoxide-producing enzyme. *FEBS J* **274**: 5128-5136, 2007.
7. Katsuyama M, Fan C, Arakawa N, Nishinaka T, Miyagishi M, Taira K, Yabe-Nishimura C. Essential role of ATF-1 in induction of NOX1, a catalytic subunit of NADPH oxidase: involvement of mitochondrial respiratory chain. *Biochem J* **386**: 255-261, 2005.
8. Katsuyama M, Fan C, Yabe-Nishimura C. NADPH oxidase is involved in prostaglandin F2alpha-induced hypertrophy of vascular smooth muscle cells: induction of NOX1 by PGF2alpha. *J Biol Chem* **277**: 13438-13442, 2002.
9. Katsuyama M, Ikegami R, Karahashi H, Amano F, Sugimoto Y and Ichikawa A. Characterization of the LPS-stimulated expression of EP2 and EP4 prostaglandin E receptors in mouse macrophage-like cell line, J774.1. *Biochem Biophys Res Commun* **251**: 727-731, 1998.
10. Katsuyama M, Sugimoto Y, Okano K, Segi E, Ikegami R, Negishi M, Ichikawa A. Characterization of the gene for the mouse prostaglandin E receptor subtype EP2: tissue-specific initiation of transcription in the macrophage and the uterus. *Biochem J* **330**: 1115-1121, 1998.
11. Katsuyama M, Sugimoto Y, Morimoto K, Hasumoto K, Fukumoto M, Negishi M, Ichikawa A. 'Distinct cellular localization' of the messenger ribonucleic acid for prostaglandin E receptor subtypes in the mouse uterus during pseudopregnancy. *Endocrinology* **138**: 344-350, 1997.
12. Katsuyama M, Nishigaki N, Sugimoto Y, Morimoto K, Negishi M, Narumiya S, Ichikawa A. The mouse prostaglandin E receptor EP2 subtype: cloning, expression, and northern blot analysis. *FEBS Lett* **372**: 151-156, 1995.
13. Katsuyama M, Sugimoto Y, Namba T, Irie A, Negishi M, Narumiya S, Ichikawa A. Cloning and expression of a cDNA for the human prostacyclin receptor. *FEBS Lett* **344**: 74-78, 1994.