

早石生物情報伝達プロジェクトの研究成果

目次

1. プロスタグランジン (PG) D2 の生合成	2
2. プロスタグランジン(PG)F2alpha の合成酵素の構造と機能	4
3. PGD 由来の新しい生理活性物質	6
4. 血液脳関門とプロスタグランジン	7
5. PGD2 の睡眠誘発作用	9
6. PGE2 覚醒作用	10
7. プロスタグランジンの痛覚修飾作用	11
8. プロスタグランジン PGD2 の眠圧下降作用	12
9. 培養神経細胞における PG の作用機構	13
10. PGE2 のカテコールアミン遊離機構	15
11. 中枢神経系 (脳) における PG 受容体	17
12. プロスタグランジン受容体とその認識	19
13. 脳における PG の機能部位解析	20
14. 早石生物情報伝達プロジェクト特許一覧	22
15. 研究発表 (原著論文・抄録等)	23

1. プロスタグランジン(PG)D2の生合成

研究成果の概要

1) 研究の背景

従来、PGD2は生体内における含量も少なく、生理活性も乏しいPGと考えられその生合成・代謝過程・生理作用に関しては、研究は進んでいなかった。

2) 研究の内容

1. PGD2生合成の各種臓器における定量的把握ラットのほぼ全ての臓器で生合成され、多数の臓器で全プロスタグランジン生合成量の50~90%以上占める。

2. PGD2合成酵素の単離とその解明ラット脳及び脾臓から、性質の異なる2種のPGD2合成酵素を単離した。

3. PGD合成酵素の分布・局在

①臓器分布 脳型酵素は、中枢神経系を中心に分布、脾臓型酵素は、全身の末梢臓器に広く分布する。

②細胞局在(PGD合成酵素の抗体を用いた免疫組織化学的手法)

脳型酵素：大脳皮質神経細胞(幼若動物細胞では分布が広範、発育・成長により数減少、成熟動物では非常に限定した分布)、オリゴデンドログリア細胞、網膜ガングリオ細胞、内耳有毛細胞

脾臓型酵素：肥満細胞、組織結合型貧食細胞、樹状細胞、抗原性提示細胞

3) 研究成果のまとめ

PGD2は従来予想をはるかに超える数多くの臓器で活発に合成され、脳型および脾臓型のPGD合成酵素がそれぞれ異なった臓器の特殊な細胞に局在している。

4) 波及効果

PGD2の存在している細胞が関与する生体反応の中から新たなPGD2の生理作用が見出される可能性が高い。

[研究者名] 裏出良博、藤本昇、江口直美、林秀也

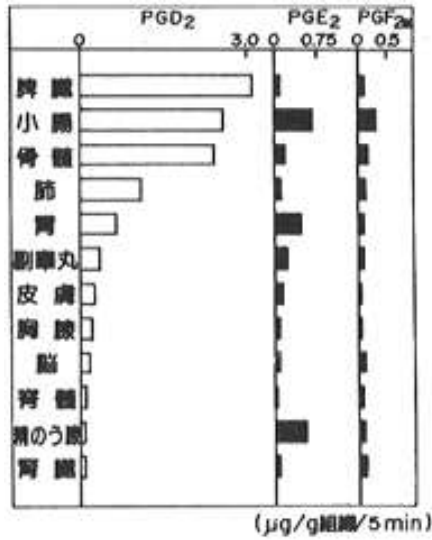


図1：ラット各種臓器のホモジネート中でのPG生成量

	脳型	脾臓型
分子量	26,000	26,000
等電点	4.6	5.2
偏比容(ml/g)	0.73	0.74
素反応至適pH	9.5	8.0
基質親和性：Km(PGH ₂)(μM)	14	200
補因子要求性	SH剤・要求性	グルタチオン絶対要求性
補因子親和性：Km(GSH)(μM)	100	300
反応中の自己不活化	+	+
グルタチオン転移酵素活性	-	+

表1：脳型PGD合成酵素と脾臓型同酵素の比較

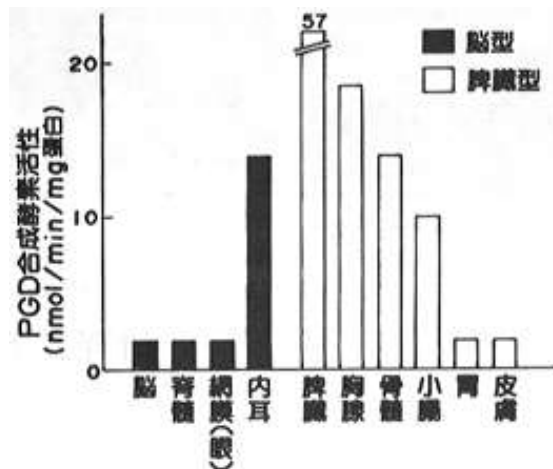


図2：脳型PGD合成酵素及び脾臓型同酵素の臓器分布

2. プロスタグランジン(PG)F2alpha 合成酵素の構造と機能

研究成果の概要

1) 研究の背景

PGF2alpha は最初に発見された PG であり、広く種臓器に分布し、多彩な生理作用を示すことが知られていた。PGF2alpha の合成経路は、下記の 3 つのものが考えられ、それぞれ触媒する酵素も見出されていた。このうち、2 つの経路(1、2)の酵素は、ラット、ウシ、肺において発見された同一酵素(PGF 合成酵素)である。

2) 研究の内容

1. PGF 合成酵素の性質

- ①広い基質特異性を示し、種々のカルボニ化合物を還元。
- ②PGH2 からは PGF2alpha が合成され、PGD2 からは PGF2alpha の立体異性体(9alpha、11bata-PGF2)が生成される。
- ③PGH2 より PGF2alpha を生成する活性部位と、PGD2 より 9alpha、11bata-PGF2 を生成する活性部位は異なる。

2. PGF 合成酵素の一次構造

- ①322 個のアミノ酸よりなる分子量 36,517 の単純蛋白質
- ②ヒト肝臓アルデヒド還元酵素及びラットレンズアルドース還元酵素と 65%の相似性あり。
- ③カルボニル還元酵素の一種。アルドーキト還元酵素群の活性部位との類似性示唆。
- ④ヨーロッパ赤ガエルの眼(レンズ)の主要構造蛋白 rho-クリスタリンと 77%の相似性あり。

3. PGF 合成酵素の大腸菌での発現

大腸菌で発現した PGF 合成酵素とウシ肺 PGF 合成酵素と同じ性質である。

3) 研究成果のまとめ

PGF 合成酵素の諸性質とくに一次構造と機能を解明し、眼の主要構造蛋白等との一次構造の相似性が確認され、眼における PG の役割の示唆を得た。

4) 波及効果

本知見は、アルドーキト還元酵素群の研究を推進することが期待される。

また、眼の蛋白質と相似性は、構造蛋白質と酵素蛋白質との高次構造の関連を示した点で蛋白質化学、発生学の研究に寄与するものと期待される。

〔研究者名〕 渡部紀久子、藤井豊、江口直美、林秀也

3. PGD2 由来の新しい生理活性物質

研究成果の概要

1) 研究の背景

PGD2 は、各種臓器で活発に生合成され、多彩な生理活性を有する。これまでの PG の代謝研究は、その主要代謝臓器である肺を主に用いて進められてきたが、in vivo における知見は乏しかった。

2) 研究の内容

1. PGD2 のラット肺による代謝経路

ラット摘出心肺標本を用いた肺灌流法とラジオイムノアッセイ法を併用することにより、ラット肺における PGD2 の代謝経路について次の2つの経路が推定された。主要経路は、13,14-dihydro-15-ketoPGD2(DHK-PGD2)への代謝系であり、一方は、15-keto-9alpha, 11bata-PGF2(DHK-9alpha, 11bata-PGF2)への代謝系である。

2. ヒト尿中における 9-deoxy-delta⁹,delta¹²-13,14-dihydroPGD2(delta¹²PGJ2)の存在

ヒト尿中の delta¹²-PGJ2 の精製法、並びにその高感度エンザイムイムノアッセイ等を開発し、

- ① delta¹²-PGJ2 の一日の健常人の尿中排出量は、男性で、151.5±20.0ng、女性で 65.6±5.4ng である。
- ② 尿中の delta¹²-PGJ2 は、精製過程や、蓄尿中に生成しない。
- ③ PGD2 をサルに静脈注射すると尿中 delta¹²-PGJ2 量は、正常値の 20~180 倍に増加する。ことを確認した。これらのことは、delta¹²-PGJ2 が生体内で PGD2 から生成され尿中に排泄されたことを示唆する。

3) 研究成果のまとめ

PGD2 に関する新しい生理活性物質である 9alpha,11bata-PGF2 と delta¹²PGJ2(細胞増殖抑制作用を有する)の生体内での存在及び代謝動態を、ラット摘出心肺とヒト尿を用い in vivo において明らかにした。

4) 波及効果

9alpha,11bata-PGF2、delta¹²-PGJ2 は、PGD2 や PGF2alpha がない生理活性を示すことから、これらが生体内に存在することが明らかになったことは PGD2・PGF2alpha の未知の生理作用の解明研究に寄与するものと期待される。

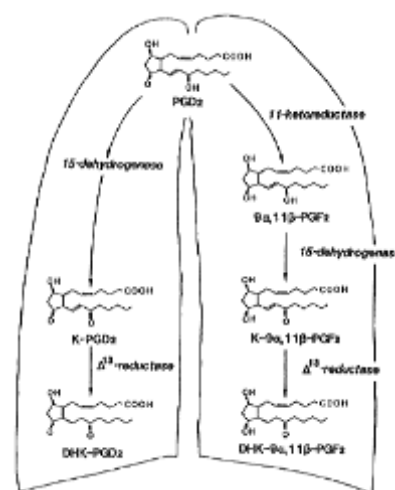


図5：ラット肺における PGD₂ の代謝経路

〔研究者名〕 林秀也、伊藤誠一、渡部紀久子、平田佳久

4. 血液脳関門とプロスタグランジン

研究成果の概要

1) 研究の背景

PGD₂ は、哺乳動物の中枢神経系における主要 PG の一つであり、睡眠の誘発や体温調節に関与している。PG の医薬品への応用には、PG の末梢投与による PG の血液脳関門の透過性と脳内での代謝や動態を明らかにする必要がある。

2) 研究の内容

1. 脳内 PGD₂ の生理的濃度

ラット脳組織中から PGD₂ の抽出法と脳組織摘出条件について検討した結果ラットの脳内 PGD₂ の生理的濃度は、110pg/g 湿重量と極めて低いことが判った。

2. PGD₂ の脳内移行

マウスに PGD₂ を静注(1 mg/kg)後、経時的に全脳組織と血中 PGD₂ 量を測定したところ、PGD₂ は、血液脳関門を通過するがその移行率は低く(投与量の 0.08%)他の情報伝達物質(エピネフリン、セロトニン)とほぼ同じであった。(図 6A)

3. PGD₂ メチルエステル(PGD₂-Me)の脳内移行

PGD₂ の脂溶性誘導体である PGD₂-Me は、PGD₂ より 6 倍効率よく脳内に移行し、かつ、PGD₂ に加水分解されることが判った。このことは、PGD₂-Me が脳内 PGD₂ レベルを上昇させるための薬物輸送モデルとして有効であることを示している。(図 6B)

4. PGD₂、PGD₂-Me の脳内代謝

[³H] PGD₂ と [³H] PGD₂-Me のマウスへの投与実験により、脳内に移行した PGD₂ は代謝されやすく脳内から速やかに消失することが判った。

5. PGD₂ の末梢投与による中枢作用

PGD₂ の末梢投与は、ウサギ嗅球の僧帽細胞-顆粒細胞間のシナプスにおける"におい"刺激応答を促進させることが判った(図 7)。

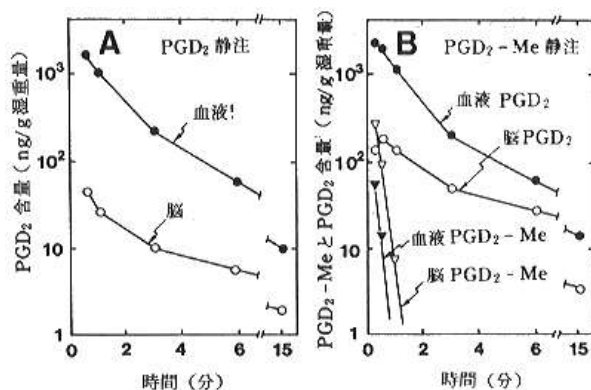


図 6: PGD₂ および PGD₂ メチルエステル静注後の脳内移行

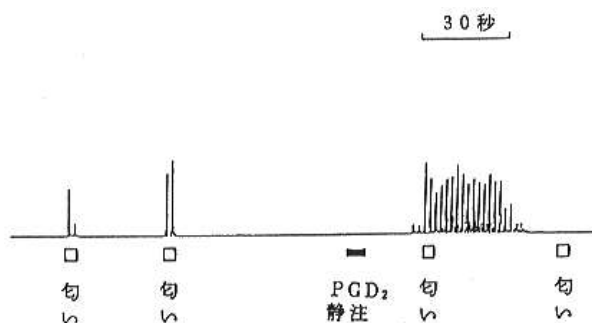


図 7: PGD₂ による匂い刺激応答の変化

3) 研究成果のまとめ

PGD2 の末梢投与により、脳内 PGD2 レベルを一過性に高めることは可能であるが長時間高いレベルに維持することは難しいことが判った。また、PG 末梢投与により、その脳内移行を裏付ける中枢作用(におい刺激応答亢進作用)を確認した。PGE2 の末梢投与によっても、体温上昇などの中枢作用が見られた。

4) 波及効果

本研究成果は、PG 薬剤の輸送モデルと中枢作用の研究に寄与するものと期待される。

〔研究者名〕 林秀也、広島修、鈴木文夫、伊藤誠二、江口直美、渡辺恭良、森憲作

5. PGD2の睡眠誘発作用

研究成果の概要

1) 研究の背景

視束前野は、睡眠の発現における重要な部位である。従来この部位には、PGD2受容体が多く存在すること、これが破壊されると不眠が起こり、これを電気刺激すると睡眠が生ずることなどが判っていたが、この部位でどのような物質が睡眠の発現に関与しているかについて知られていなかった。



2) 研究成果

1. ラットにおける PGD2 の睡眠誘発作用

ラットの視束前野にごく微量(10^{-15} モル/秒)の PGD2 を持続的に注入することにより、ラットに睡眠が誘発され、その睡眠は、自然の生理的な睡眠と全く区別できないことを確認した。



2. アカゲザルにおける PGD2 の睡眠誘発作用

アカゲザルの視束前野に近い第三脳室に $0.15\sim 1.5\text{pmol}/\text{min}$ の PGD2 を連続注入すると睡眠が誘発された。この睡眠は、次の点で自然なものとは変わらなかった。



- i) 入眠後の脳波、行動、体温、心拍数
- ii) 覚醒後の夜の睡眠量、睡眠内容

3. アカゲザルにおける各種 PG の睡眠誘発作用

次の図のとおり、PGD2 に睡眠誘発作用は、特異的であることが判った。

図 8: 覚醒、徐波睡眠、REM 睡眠中のサルのポリグラフと表情

3) 研究成果のまとめ

本研究により、PGD2 は、ラット、サルにおいて自然な睡眠を誘発し、その作用が動物種を越えて発現されることが確認された。この作用は、PG の中で PGD2 に特異的で用量依存性がある。これらの知見は、視束前野に PGD2 の受容体が存在し、これに微量の PGD2 が作用し、ヒトを含めた霊長類において生理的な睡眠の発現をコントロールしていることを示唆している。

4) 波及効果

本研究成果は、睡眠のメカニズムの解明研究、自然な睡眠を誘発する睡眠剤の開発に寄与するものと期待される。

〔研究者名〕尾上浩隆、上野隆司、長間弘宣、金和子

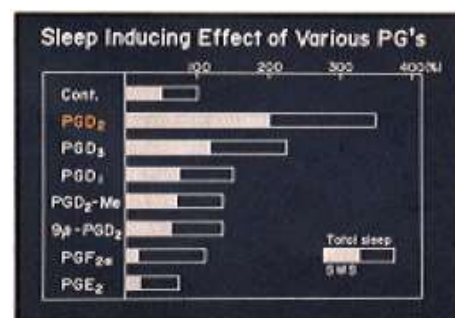


図 9: 各種 PG の睡眠誘発効果

6. PGE2の覚醒作用

研究成果の概要

1) 研究の背景

PGE1には逆説睡眠を減少させる作用、徐波睡眠を減少させる作用が報告されていたが、PGE2の睡眠に及ぼす作用については、明らかになっていなかった。

2) 研究成果

1. PGE2の視束前野への注入による睡眠障害作用(覚醒作用)

ラットの視束前野(睡眠中枢とされている部位)へ、PGE2を微量注入し睡眠量を調べたところ、 2.5×10^{-13} モル以上で用量依存的な徐波睡眠、逆説睡眠双方の減少が認められた。

2. PGE2の第三脳室注入による睡眠障害作用(覚醒作用)

自由に動き回っているラットの第三脳室へPGE2を持続注入し、睡眠量を調べたところ 1×10^{-12} mol/min以上の注入率で用量依存的な徐波睡眠、逆説睡眠双方が減少した。

3. PGE2のナルコレプシー(睡眠発作)抑制作用

えさを与えると睡眠発作を起こすナルコレプシー犬にPGE2を投与すると、その発作回数が用量依存的に減少することが判った。

3) 研究成果のまとめ

本研究により、PGE2は覚醒作用を有しており、徐波睡眠、逆説睡眠双方の減少を引き起こすと、その作用部位の一つが視束前野にあることが判った。

4) 波及効果

本研究成果は、うつ病、ナルコレプシーなどの睡眠障害における病態生理の究明等に寄与するものと期待される。

[研究者名] 早石 修

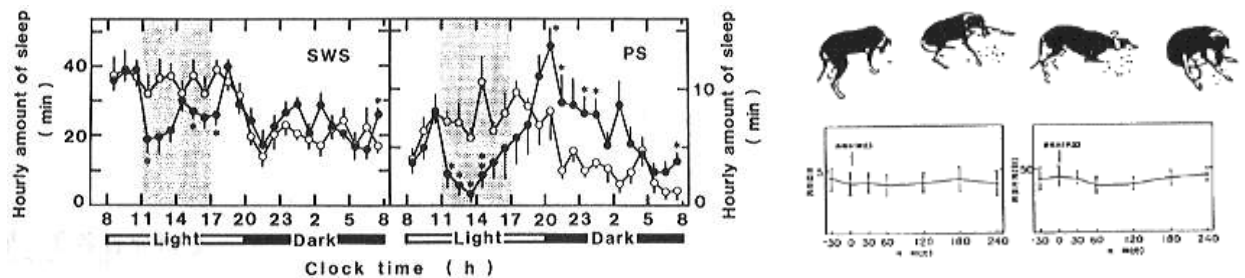


図 11：第三脳室への持続注入による PGE2 の徐波睡眠(SWS)、逆説睡眠(PS)に及ぼす効果 (●PGE210pmol/min [11:00 - 17:00h]、○Saline:n=6、・P<0.05、:P<0.01 by paired t-test)

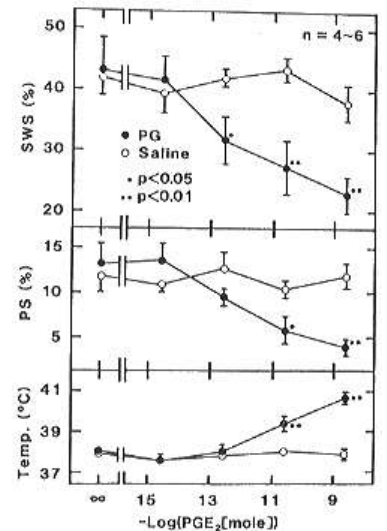


図 10：視束前野への微量注入による PGE2の徐波睡眠(SWS)、逆説睡眠(PS)体温(Temp.)に及ぼす効果

7. プロスタグランジンの痛覚修飾作用

研究成果の概要

1) 研究の背景

PG と痛覚の関係については、アスピリンの鎮痛作用機序が PG の合成阻害であることや、PG は内因性発痛物質の作用を増強する感作物質であることが判っていたが、PG の痛覚に対する中枢作用についての報告は少なく、その作用部位についても明らかではなかった。

2) 研究の内容

1. PG の脳幹における作用

①PGD₂、PGE₂ はラットの脳幹部において PG の高用量投与により痛覚鈍麻作用を、低用量投与により痛覚過敏作用を示す。

②PGD₂ の痛覚鈍麻作用は、ナロキソンにより拮抗されるが、シプロヘプタジンおよびフェノキシベンザミンの同時投与によりこの作用は回復する。PGE₂ の痛覚鈍麻作用は、ナロキソン、並びにシプロペタミソおよびフェノキシベンザミンにより影響を受けない。

2. 脊髄における作用

PGD₂、PGE₂ は、ラットの脊髄において、痛覚過敏作用のみを示し、痛覚鈍麻作用は示さない。

3) 研究成果のまとめ

本研究により、PGD₂ および PGE₂ は、脳幹部において用量による 2 相性効果(高用量で痛覚鈍麻作用、低用量投与で痛覚過敏作用)があるが、脊髄においては、痛覚過敏作用のみを示すことが判った。また、その作用機序は PGD₂ および PGE₂ では異なるものであることも判った。

4) 波及効果

本研究成果は、痛みの機序の研究及び痛みの制御の研究並びに効果的な痛みの治療法の開発に寄与するものと期待される。

[研究者名] 上野隆司、堀口茂子、伊藤誠

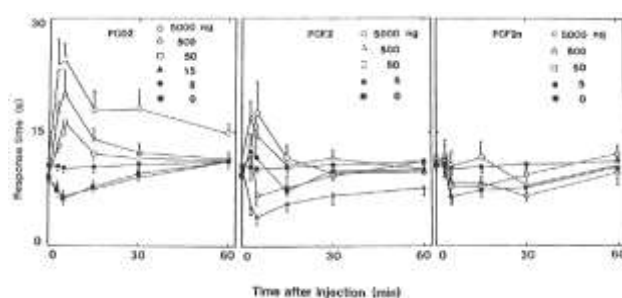


図 13：マウス大槽内投与における PG 類の痛覚に及ぼす影響(ホットプレート試験 58 DEG C)

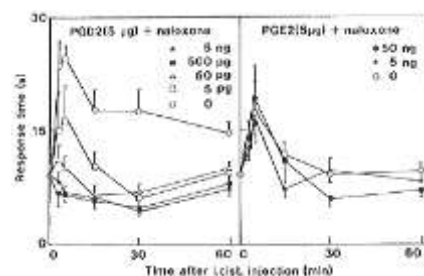


図 14：PG による鎮痛作用に及ぼすナロキシソンの影響(ホットプレート試験 58 DEG C)

8. プロスタグランジン PGD2 の眼圧下降作用

研究成果の概要

1) 研究の背景

PG 類が眼球組織において存在し、産生されること、PGE₂、F₂α が眼圧に影響を及ぼすことは知られていたが、眼球における PGD₂ の存在とその作用については、研究がなされていなかった。

2) 研究の内容

1. ラット眼組織における PGD₂ の存在

ラット眼球内においては、PGF₂α が最も多く、今まで眼では無視されていた PGD₂ も主要な PG であることが判った。

2. PGD₂ の眼圧下降作用

PGD₂ は、点眼初期に一過性の眼圧上昇後、眼圧下降作用を示し強い結膜充血作用がある。

3. PGD₂ 眼圧下降機序

①ウサギにおいて、PGD₂ は、房水産生量を 17%抑制した。

②また、眼圧下降作用のある PGD₂ 類縁体は、ウサギ前ブドウ膜より調製した細胞膜標本の adenylate cyclase を刺激し細胞内の cAMP を上昇させることが判った。

③このことから、PGD₂ はヒト血小板型 PGD 受容体を介して前ブドウ膜の adenylate cyclase を活性化し、細胞内 cAMP を上昇させ、その結果房水産生を抑制し、眼圧を下降させるものと考えられる。

4. PGD₂ のヒト眼圧に対する効果

①ヒトに PGD₂ を 5~50μg 点眼すると有為な眼圧降下がある。

②眼内炎症反応や縮瞳は認められなかったが、強い結膜充血や高用量では、一過性の眼圧上昇を伴うことが判った。

3) 研究成果のまとめ

本研究により PGD₂ は、眼球で主に産生される PG であり、ウサギ、ヒトにおいて眼圧下降作用があることが判った。

4) 波及効果

本研究成果は、眼圧が上昇することにより視神経機能が損なわれ失明する疾病である緑内障の治療薬としての応用が期待される。

〔研究者〕 郷 保正

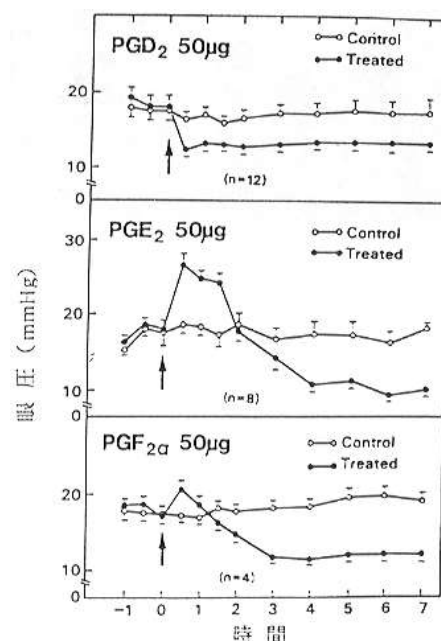


図 15: 各種 PG のウサギ眼圧に対する効果

9. 培養神経細胞における PG の作用機構

研究成果の概要

1) 研究の背景

PGD2 の合成酵素活性は、ラットの脳の発生段階で出生 10 日前から上昇し、出生 1 週後ピークに達した後死に至るまでほぼ一定値を示すことが、本プロジェクトで見出された。この増加期は神経細胞-神経膠細胞(グリア細胞)の分化増殖期と一致しており、PG と神経誘導・増殖制御との間に何らかの関係があることを示すものであった。

2) 研究の内容

1. 培養神経細胞に対する PGD2 の作用

PGD2 は、培養した神経細胞由来腫瘍(NG108-15 細胞)の神経突起を伸長させた((図 16 参照)。同様の効果は、PGE2 でも認められたが、PGF2alpha の作用は微弱であった。

2. 細胞内及び細胞間メディエータとしての PG の作用

上記(1)を用いた NG108-15 細胞を PGD2、PGF2alpha で刺激すると、細胞外からの Ca^{2+} イオンの流入による Ca^{2+} イオン濃度の上昇とそれに伴う cGMP の増加が認められた。

3. PGD2 のグリア細胞への作用

PGD2 は、ラットグリア腫細胞 G6BU-1 の増殖抑制、形態変化、及びグルタミン合成酵素の活性を誘導することが判った。このことは、PGD2 が神経細胞のみならず、グリア細胞内における神経伝達物質の代謝に関与していることを示唆している。

4. PG によるイノシトール燐脂質代謝の亢進作用

NG108-15 細胞において、PGD2、PGF2alpha は、イノシトール燐脂質代謝に対し早い Phase(1 分以内)では、全く影響を与えず、遅い Phase(15~60 分)では代謝を亢進させることが判った。また、この反応は Ca^{2+} イオン濃度に依存していることも判った。

3) 研究成果のまとめ

本研究により、PG 類は、神経細胞の増殖を促し、グリア細胞においては、グルタミン合成酵素の活性を誘導することなどが判った。

4) 波及効果

本研究成果は、PGD2 の細胞分化用の解明の研究に寄与するものと期待される。

〔研究者名〕 三輪直人、林祐一、上野隆司、畑中道代、湯元昇、渡辺恭良、伊藤誠二

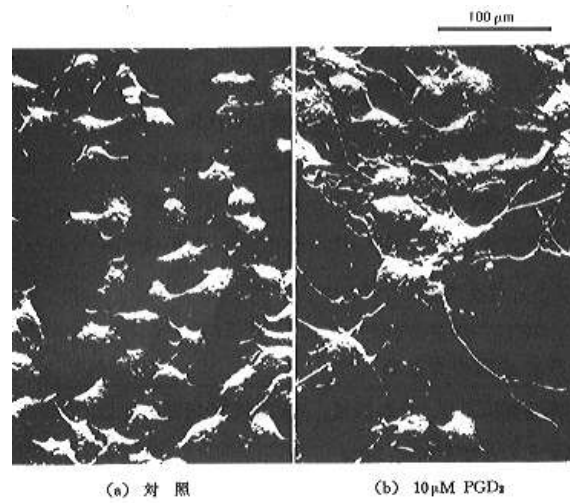


図 16:培養神経細胞に対する PGD₂ の作用

	細胞内メディエーターとして	細胞間メディエーターとして	
	ミトコンドリアにおける Ca ⁺⁺ /カルモジュリン 依 存性のリン酸化反応	cAMP 濃度	cGMP 濃度
PGD ₂	↑↑	—	↑
PGE ₂	—	↑↑	—
PGF _{2α}	↓	—	↑↑

表 2: 細胞内及び細胞外メディエーターとしての PG の作用

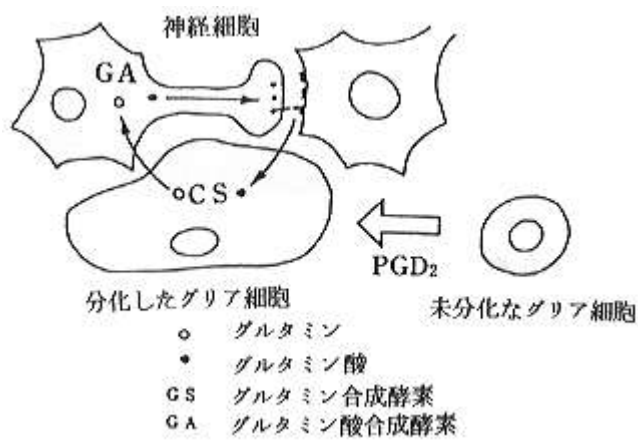


図 17: PGD₂ のグリア細胞への作用

10. PGE2のカテコールアミン遊離機構

研究成果の概要

1) 研究の背景

副腎髄質は、神経細胞のモデルとして繁用され、カテコールアミン(CA)の遊離機構等の研究が盛んに進められている。この副腎髄質には、他の臓器に比し、PGE 受容体が極めて多いにも拘わらず、PG が構造上不安定であること、特異的なアンタゴニストが存在しないことなどから、その作用は明確にされていなかった。

2) 研究の内容

1. PGE2 の CA 遊離

ウシ副腎髄質培養クロマフィン細胞を用い PGE2 の CA 遊離に対する作用について研究を行った結果、PGE2 は単独では、CA 遊離にほとんど影響は与えないが、 Na^+ , K^+ -ATPase の特異的阻害剤であるウワバイン存在下では、相乗的かつ持続的な CA 遊離をおこすことが判った。

2. PGE2 とウワバインによる CA 遊離機構の想定(図 18)

PGE2 は受容体に結合することにより、 Na^+ , H^+ -アンチポートを活性化し、細胞内に Na^+ を流入させる。 Na^+ の蓄積が生じた結果、二次的に細胞内の Ca^{2+} 濃度が上昇し、カテコールアミンが遊離するものと考えられる。

3. PGE2 細胞内情報伝達機構

上記 1. の PGE2-ウワバイン系において PGE2 を ^3H イノシトールで標識したウシ副腎髄質クロマフィン細胞に添加すると、イノシトールリン脂質代謝回転の亢進が認められた(図 19)。この作用は、PGE2 の濃度に依存し、細胞内の Ca^{2+} 濃度も上昇させたが、cAMP は増加させないことが判った。これらのことから、PGE2 の情報伝達機構は、イノシトールリン脂質代謝系を介していることが示唆された。

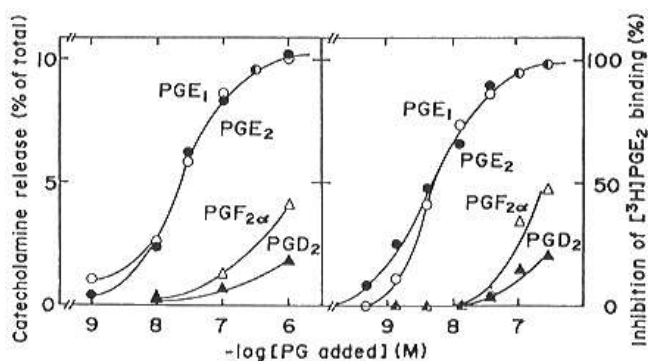


図 18: カテコールアミン遊離と ^3H PGE 結合阻害に対する各種 PG の効果

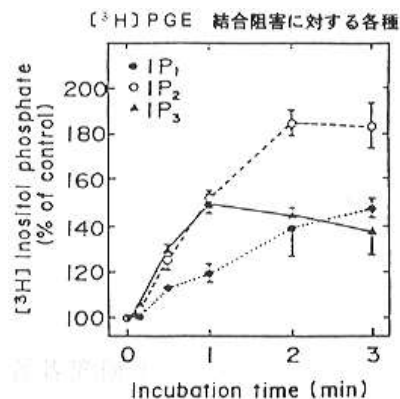


図 19: PGE2 によるイノシトールリン脂質代謝回転の亢進作用

3) 研究成果のまとめ

本研究により、PGE₂ は、ウバインの存在下にクロムアフィン細胞からカテコールアミンを遊離すること、その遊離は、細胞内の Na⁺、Ca²⁺濃度が上がることにより引き起こされることが判った。PGE₂ の作用機構にイノシトールリン脂質代謝系及びプロテインキナーゼ C が関与していることをはじめて明らかにした。

4) 波及効果

本研究成果は、PGE₂ の情報伝達機構の究明に寄与するものと期待される。

〔研究者名〕 伊藤誠二、根岸学、田中輝夫、横浜廣光、林秀也

11. 中枢神経系（脳）における PG 受容体

研究成果の概要

1) 研究の背景

PGE2 には、発熱作用、食物摂取の調節等がある。これらの作用機構の研究の過程で、ウシ松果体、ラット、ヒト等の脳のシナプス膜において PGE2 に特異的な結合蛋白が発見された。一方、PGE2 が脳スライスなどで cAMP 量を上昇させることが知られていた。このことにより、PGE2 の中枢作用がホルモン感受性アデニル酸シクラーゼ系(この系の構成は、ホルモン受容体、GTP 結合蛋白、及びアデニル酸シクラーゼ触媒部位からなる)を介して発現するものと推測されていた。しかし、脳における PG 受容体について分子的性質を調べた研究はなかった。

2) 研究の内容

1. プタ大脳皮質からの PGE2 受容体の可溶化(分離)

プタ大脳皮質から、PGE2 結合活性のある蛋白質を可溶化することに成功した。この可溶化蛋白は、受容体の性質を備えており、また、GTP 感受性を有していることが判った。

2. PGE2 受容体、GTP 蛋白質及びアデニル酸シクラーゼの分離

上記 1. で得た可溶化分画(可溶化蛋白)質)からゲルろ過分画により PGE2 受容体、GTP 結合蛋白、アデニル酸シクラーゼを分離した。分離した各画分の PEG2 結合活性、GTP 結合活性、アデニル酸シクラーゼ活性は、図のとおり。分離した受容体は、GTP 感受性を失っていたが、分離した受容体に GTP 蛋白を添加すると GTP 感受性、結合親和性も上昇することが判った。

3. PGE2 受容体、GTP 蛋白質、アデニル酸シクラーゼの再構成

分離した PGE2 受容体(R)、GTP 蛋白質 (G)及びアデニル酸シクラーゼ (C)の三成分を混合すると、PGE2 添加に伴うアデニル酸シクラーゼ活性の上昇が認められた。

3) 研究成果のまとめ

本研究により、1 PGE2 に対する特異的結合蛋白をプタ大脳皮質より活性を保持した形で可溶化し 2 この結合蛋白が PGE2 受容体、GTP 蛋白質、アデニル酸シクラーゼから構成されていることを明らかにし、3 さらにこれらの相互作用を再構成した。

4) 波及効果

本研究成果は、bata アドレナージックレセプター等のような他のアデニル酸シクラーゼ系の個々の蛋白間の相互作用の研究、PGE2 の受容体のカップリングの究明等に寄与するものと期待される。

〔研究者名〕湯元昇、畑中道代、渡辺恭良

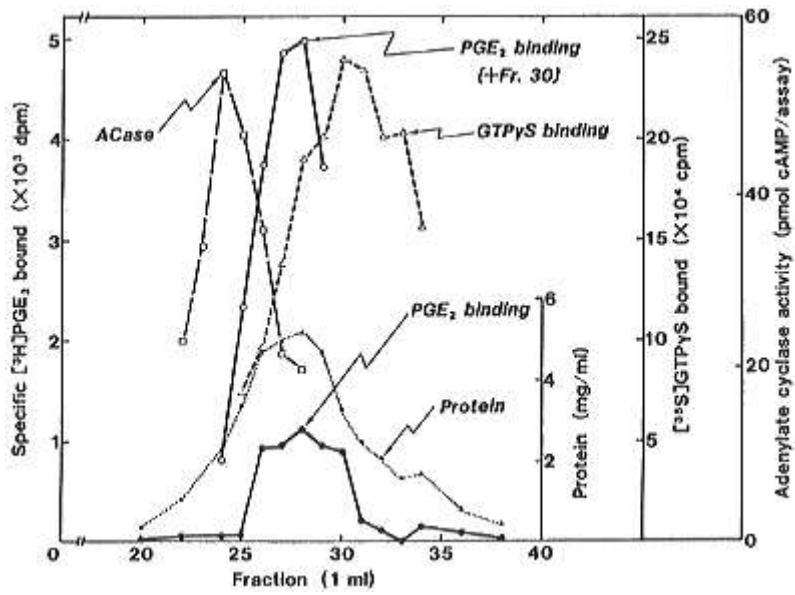


図 20 ゲルろ過による PGE₂ 受容体、G 蛋白及びアデニル酸シクラーゼ触媒部位の分離。
 TSK gel G 5000PW と TSK gel G 3000SW を連結したカラムを用いて可溶化画分を分画した。
 ・ 特異的³H]PGE₂ 結合活性：○、画分 30 存在下の PGE₂ 結合活性：△、
³⁵S]GTPγS 結合活性：▲、蛋白濃度：□、Forskolin 存在下のアデニル酸シクラーゼ活性。

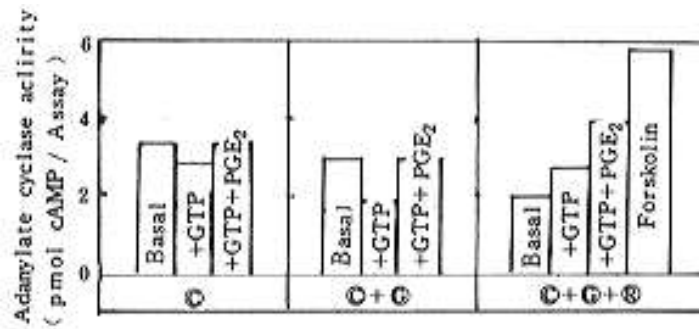


図 21 アデニル酸シクラーゼ触媒ユニット(C)、GTP 調節蛋白(G)と PGE₂ 受容体(R)の再構成

12. プロスタグランジン受容体とその認識

研究成果の概要

1) 研究の背景

早石プロジェクト開始当初、PGは細胞膜表面の受容体を介して作用するのか、細胞内に取り込まれて作用するのか不明であった。特に、このような情報伝達機構の解明の有力な武器となるPG受容体の単離同定は進んでいなかった。

2) 研究の内容

1. ウシ副腎髄質のPGE受容体の性質

ウシ副腎髄質におけるPGE受容体を精製し、その受容体は、分子量約11万の糖蛋白質で、GTP結合蛋白質と会合すること(図22)、その会合は、精製したPGE受容体とGTP結合蛋白質とでリポゾーム膜上において再構成されることが判った。

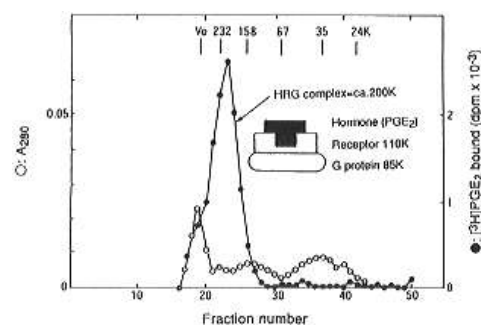


図22: PGE受容体のゲルろ過カラムからの溶出パターン

2. アフィニティラベリング用PGE1誘導体の合成

PGE受容体を同定するため、omega鎖を修飾した $[^{14}\text{C}]$ Bromoacetyl-PGE1methyl esterを合成した。この誘導体は副腎髄質細胞膜に対する $[^3\text{H}]$ PGE2結合阻害活性はPGE2に比べ1オーダー低い、アフィニティラベルとして使用できることが判った。

3. 抗イディオタイプ抗体の作成

PGE2受容体の特異的に認識する抗体である抗イディオタイプ抗体を図に示すような方法により作製すること試みた。

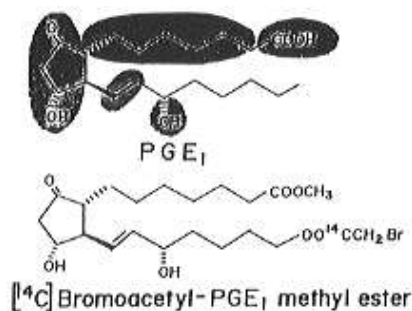


図23: PGE1とその誘導体の構造

3) 研究成果のまとめ

本研究によりウシ副腎髄質よりPGE受容体を単離し、その性質が明らかになった。また、アフィニティラベリング用PGE1誘導体及び抗イディオタイプ抗体を作製した。

4) 波及効果

本研究成果は、PGE2受容体の精製、同定の研究に寄与するものと期待される。

〔研究者名〕伊藤誠一、田中輝夫、根岸学、林秀也



図24: 抗イディオタイプによる抗PGE受容体の作成のアプローチ

13. 脳における PG の機能部位解析

研究成果の概要

1) 研究の背景

PG は、物理化学的にも、生体内代謝の観点においても、それほど安定な物質でないことから、脳神経系の活動に伴う PG のレベルの動を追跡することは難しかった。また、脳での PG の生合成・代謝系の部位についても明らかになっていなかった。

2) 研究成果

1. 脳内 PG 受容体結合部位の決定

内在的に産生される PG の生理作用の部位の解析のため、オートラジオグラフィ・画像解析法により、 $[^3\text{H}]$ 標識した PG と薄切脳切片とを 4DEG C 一定時間反応させて高親和性結合部位を下表のように決定した。

2. PGD₂ の作用様式の解明

PGD₂ の生理作用を電気生理実験により究明したところ、PGD₂ は、嗅球僧帽細胞-顆粒細胞間シナプスや、小脳プルキニエ細胞の樹状突起シナプスにおいて、抑制系入力を遮断することにより、興奮を喚起することが判った。

3. 脳虚血時における PG の作用

PG は、脳虚血時にはその量が病的に冗進する。この場合、PGD₂ がチトクロームオキシダーゼを酸化状態にすること及び、PGD₂、E₂、F₂α がグルコース利用能を抑制することが判った。

4. ポジトロン CT を用いた PG の動態究明

^{11}C で標識した PG を生きたサルに投与し、脳内の動態や、作用を無侵襲的に究明する方法を開発した。

3) 研究成果のまとめ

PG の生理作用、薬理作用等を究明するためオートラジオグラフィやポジトロン CT を用い、PG の機能部位を解析し、PG の作用マップを作成した。

4) 波及効果

本研究成果は、PG の中枢神経系における多種・多様の作用の 1 つ 1 つにおいて、PG と他の生理活性物質との関わりの究明に寄与するものと期待される。

〔研究者名〕 渡辺恭良、渡辺由美子、浜田孝三、湯元昇、畑中道代、林秀也、江口直美

受容体	局在	機能	解明されたPGの作用
PGD ₂	嗅球(僧帽細胞層)	嗅覚一次中枢	匂い刺激-応答の亢進
PGD ₂ , PGE ₂	視床前野	体温中枢	体温下降、上昇
PGD ₂	視床前野	睡眠中枢	睡眠導入
PGD ₂	視床下部弓状核	LHRH 生合成	LHRH 遊離阻害
PGE ₂	視床下部中央隆起	LHRH 遊離	LHRH 遊離促進
PGD ₂	視床下部視交差上核	生体リズム中枢	?
PGE ₂	視床下部外側野	食欲中枢	摂食低下
PGE ₂	" 前核	自律神経中枢	血圧↑心拍数↑、胃分泌量↓
PGF _{2α}	" 室傍核	オキトシン	オキトシン分泌増加
	視索上核	バゾプレッシンによる 乳汁分泌、水分調節	バゾプレッシン分泌増加
PGD ₂	中脳水道周囲灰白質	痛覚中枢	大槽内投与による痛覚修飾
PGD ₂ , PGE ₂	脊髄膠様質		
PGD ₂	小脳プルキニエ細胞層	姿勢保持	GABA、タウリンおよびClu Asp作用の修飾、膜伝導抑制

表3: PG 受容体の局在と中枢作用の関連

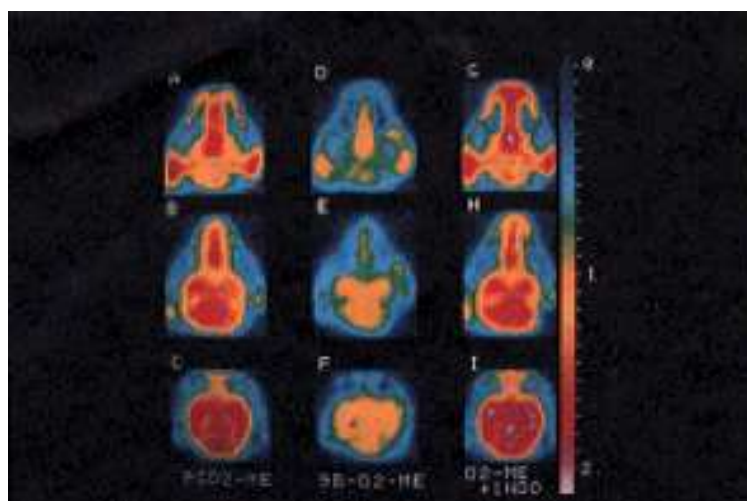


図25: PGD₂-[¹¹C] Me, 9β-PGD₂-[¹¹C] Me, PGD₂-[¹¹C] Me(+インドメサシン処理)の赤毛サル頭部への放射活性の取り込み

(左:PGD₂-[¹¹C] Me 投与、中:9β-PGD₂-[¹¹C] Me 投与、右:インドメサシン処理 60 分後 PGD₂-[¹¹C] Me 投与、一連の実験を脳の 3 断面上・中・下について、同じ濃度スケールで示した。紺から赤・白へと濃い濃度を示す。)

14. 早石生物情報伝達プロジェクト特許一覧

1) 特許の名称「プロスタグランジン誘導体」

出願番号：特願昭 59-247241 号

発明者：成宮 周、坪島 正巳、早石 修、木村 良晴

出願人：新技術事業団、坪島 正巳

2) 特許の名称「睡眠覚醒調節剤」

出願番号：特願昭 60-025781 号

発明者：上野 隆司、早石 修

出願人：新技術事業団、上野製薬株式会社

3) 特許の名称「プロスタグランジン類ペプチド誘導体および用途」

出願番号：特願昭 60-268012 号

発明者：広島 修、林 秀也、早石 修

出願人：新技術事業団

4) 特許の名称「エイズ処置剤」

出願番号：特願昭 61-031248 号

発明者：早石 修、渡辺 恭良、林 秀也

出願人：新技術事業団、林 秀也

5) 特許の名称「脳血流量改善・脳細胞保護剤」

出願番号：特願昭 61-039397 号

発明者：早石修、渡辺恭良、林秀也

出願人：新技術事業団、林秀也

6) 特許の名称「免疫不全処置剤」

出願番号：特願昭 61-269179 号

発明者：久能 祐子、上野 隆司、早石 修

出願人：新技術事業団、上野製薬株式会社

7) 特許の名称「高眼圧改善、緑内障処置剤」

出願番号：特願昭 62-119515 号

発明者：郷 保正、早石 修

出願人：新技術事業団、郷 保正

15. 研究発表 (原著論文・抄録等)

原著論文 (Original articles)

1. Inoue, S., Honda, K., Komoda, Y., Uchizono, K., Ueno, R. and Hayaishi, O. (1984) Differential sleep-promoting effects of five sleep substances nocturnally infused in unrestrained rats. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 81, 6240-6244.
2. Inoue, S., Honda, K., Komoda, Y., Uchizono, K., Ueno, R. and Hayaishi, O. (1984) Little sleep-promoting effects of three sleep substances diurnally infused in unrestrained rats. *Neurosci. Lett.* 49, 207-211.
3. Ueno, R., Osama, H., Urade, Y. and Hayaishi, O. (1985) Changes of enzymes involved in prostaglandin metabolism and binding proteins in rat brain during development and aging. *J. Neurochem.* 45, (2) 483-489.
4. Tanaka, T., Ito, S., Hiroshima, O., Hayashi, H. and Hayaishi, O. (1985) Rat monoclonal antibody specific for prostaglandin E structure. *Biochim. Biophys. Acta* 836, 125-133.
5. Urade, Y., Fujimoto, N. and Hayaishi, O. (1985) Purification and characterization of rat brain PGD synthetase. *J. Biol. Chem.* 260, 12410-12415.
6. Park, S. W., Ueno, R. and Hayaishi, O. (1985) Developmental changes in the activities of prostaglandin synthesizing enzymes in the digestive and immune systems of rat. *Biochem. Int.* 10, 873-879.
7. Watanabe, K., Yoshida, R., Shimizu, T. and Hayaishi, O. (1985) Enzymic formation of prostaglandin F_{2α} from prostaglandin H₂ and D₂ --Purification and properties of prostaglandin F synthetase from bovine lung --. *J. Biol. Chem.* 260, 7035-7041.
8. Watanabe, K., Iguchi, Y., Iguchi, S., Arai, Y., Hayaishi, O. and Reberts II, L. J. (1986) Stereospecific conversion of prostaglandin D₂ to (5Z, 13E)-(15S)-9α, 11β, 15-trihydroxyprosta-5, 13-dien-1-oic acid (9α, 11β-prostaglandin F₂) and of prostaglandin H₂ to prostaglandin F_{2α} by bovine lung prostaglandin F synthase. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 83, 1583-1587.
9. Watanabe, K., Yoshida, R., Shimizu, T. and Hayaishi, O. (1985) Biosynthesis of prostaglandin F_{2α} from prostaglandin H₂ and D₂ by an apparently homogeneous enzyme. *Advances in Prostaglandin, Thromboxane, and Leukotriene Research*, Vol. 15, eds. O. Hayaishi and S. Yamamoto. Raven Press, New York, pp. 151-153.
10. Urade, Y., Kaneko, T., Fujimoto, N., Watanabe, Y., Mizuno, N. and Hayaishi, O. (1985) Purification, characterization, and immunohistochemistry of rat brain prostaglandin D synthetase. *Advances in Prostaglandin, Thromboxane, and Leukotriene. Reserach*, Vol. 15, eds. O. Hayaishi and S. Yamamoto. Raven Press, New York, pp. 549-551.
11. Watanabe, Y., Watanabe, Y., Kaneko, T. and Hayaishi, O. (1985) Localization of

- prostaglandin bindings in the central nervous system. *Advances in Prostaglandin, Thromboxane, and Leukotriene Research*, Vol. 15, eds. O. Hayaishi and S. Yamamoto. Raven Press, New York, pp. 553-554.
12. Ueno, R., Hayaishi, O., Inoue, S. and Nakayama, T. (1985) Prostaglandin D₂: A cerebral sleep-regulating substance in rats. *Advances in Prostaglandin, Thromboxane, and Leukotriene Research*, Vol. 15, eds. O. Hayaishi and S. Yamamoto. Raven Press, New York, pp. 581-583.
 13. Ueno, R., Hayaishi, O., Osama, H., Honda, K., Inoue, S., Ishikawa, Y. and Kanayama, T. (1985) Prostaglandin D₂ regulates physiological sleep. *Endogenous Sleep Substances and Sleep Regulation*, eds. S. Inoue and A. Borbely. Japan Scientific Societies Press, Tokyo, VNU Science Press BV Utrecht, the Netherlands, pp. 193-201.
 14. Yumoto, N., Watanabe, Y., Watanabe, K., Watanabe, Y. and Hayaishi, O. (1986) Solubilization and characterization of prostaglandin E₂ binding protein from porcine cerebral cortex. *J. Neurochem.* 46, 125-132.
 15. Yumoto, N., Hatanaka, M., Watanabe, Y. and Hayaishi, O. (1986) Involvement of GTP-regulatory protein in brain prostaglandin E₂ receptor and separation of the two components. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 135, 282-289.
 16. Horiguchi, S., Ueno, R., Hyodo, M. and Hayaishi, O. (1986) Alterations in nociception after intracisternal administration of prostaglandin D₂, E₂ or F_{2α} to conscious mice. *Eur. J. Pharmacol.* 122, 173-179.
 17. Kuno, S., Ueno, R. and Hayaishi, O. (1986) Prostaglandin E₂ administered via anus causes immunosuppression in male but not female rats: A possible pathogenesis of acquired immune deficiency syndrome in homosexual males. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 83, 2682-2684.
 18. Kuno, S., Ueno, R., Hayaishi, O., Nakashima, H., Harada, S. and Yamamoto, N. (1986) Prostaglandin E₂, a seminal constituent, facilitates the replication of acquired immune deficiency syndrome virus in vitro. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 83, 3487-3490.
 19. Hayaishi, O. (1986) Prostaglandins: Fundamental and clinical aspects. *Current Clinical Practice Series* 36, pp. 20-37, Excerpta Medica, Tokyo.
 20. Ohishi, K., Ueno, R., Asada, H., Sakai, T. and Hayaishi, O. (1986) Determination of PGD₂, PGE₂, and PGF_{2α} like immunoreactivities in saliva from psychiatric patients and normal controls. *Biological Psychiatry* 1985, eds. C. Shagass et al., Elsevier Science Publishing Co., Inc., pp. 1169-1171.
 21. Watanabe, Y., Mori, K., Imamura, K., Takagi, S. and Hayaishi, O. (1986) Modulation by prostaglandin D₂ of mitral cell responses to odor stimulation in rabbit olfactory bulb. *Brain Res.* 378, 216-222.

22. Suzuki, F., Hayashi, H. and Hayaishi, O. (1986) Transport of prostaglandin D₂ into brain. *Brain Res.* 385, 321-328 (1986)
23. Watanabe, Y., Watanabe, Y. and Hayaishi, O. (1986) Prostaglandin bindings in the central nervous system. *Biomedical Imaging*, eds. O. Hayaishi and K. Torizuka, Academic Press, pp. 227-238.
24. Urade, Y., Kaneko, T., Fujimoto, N., Konishi, A., Mizuno, N. and Hayaishi, O. (1986) Immunohistochemical localization of prostaglandin D synthetase in oligodendrocytes in the central nervous system of adult rat. *Adv. Biosci.* 61, 131-132.
25. Hiroshima, O., Hayashi, H., Ito, S. and Hayaishi, O. (1986) Basal level of prostaglandin D₂ in rat brain by a solid-phase enzyme immunoassay. *Prostaglandins* 32, 63-80.
26. Park, S. W., Ueno, R. and Hayaishi, O. (1986) Prostaglandin synthesizing enzyme activities of hepatocytes and non-hepatocytes in rat liver as a function of age. *Biochem. Int.* 13, 827-834.
27. Watanabe, K., Iguchi, Y., Iguchi, S., Arai, Y., Hayaishi, O. and Roberts, II, L. J. (1987) Stereospecific conversion of prostaglandin D₂ to 9 α ,11 β -prostaglandin F₂ and prostaglandin H₂ to prostaglandin F_{2s1pha} by PGF synthetase. *Advances in Prostaglandin, Thromboxane, and Leukotriene Research*, Vol. 17, eds. S. Samuelsson et al., Raven Press, New York, pp.44-46.
28. Ueno, R., Kuno, S. and Hayaishi, O. (1987) Possible pathogenesis of acquired immune deficiency syndrome in homosexual males: An unexpected action of seminal prostaglandin E₂ on AIDS-virus infection. *Advances in Prostaglandin, Thromboxane, and Leukotriene Research*, Vol.17, eds. S. Samuelsson et al., Raven Press, New York, pp. 151-154.
29. Yumoto, N., Hatanaka, M., Watanabe, Y. and Hayaishi, O. (1987) Solubilization, separation, and reconstitution of brain prostaglandin E₂ receptor and GTP-regulatory component. *Advances in Prostaglandin, Thromboxane, and Leukotriene Research*, Vol. 17, eds. B. Samuelsson et al., Raven Press, New York, pp. 471-473.
30. Watanabe, Y., Langstrom, B. Stalnacke, C-G., Gullberg, P., Svard, H., Halldin, C. and Hayaishi, O. (1987) Synthesis of 11C-labeled prostaglandins and positron emission tomography studies using the rhesus monkey. *Advances in Prostaglandin Thromboxane, and Leukotriene Research*, Vol. 17, eds. B. S amulesson et al., Raven Press. New York, pp.943-945 .
31. Hayaishi, O., Ueno, R., Onoe, H., Fujita, I., Nishino, H. and Oomura, Y. (1987) Prostaglandin D₂ induces sleep when infused into the cerebral ventricle of conscious monkeys. *Advances in Prostaglandin, Thromboxane, and Leukotriene Research*, Vol. 17, eds. B. Samuelsson et al., Raven Press, New York, pp. 946-948.

32. Suzuki, F., Hayashi, H., Ito, S. and Hayaishi, O. (1987) Methyl ester of prostaglandin D₂ as a delivery system of prostaglandin D₂ into brain. *Biochim. Biophys. Acta* 917, 224-230.
33. Hayashi, H., Ito, S., Watanabe, K., Negishi, M., Shintani, T. and Hayaishi, O. (1987) Metabolism of prostaglandin D₂ in isolated rat lung: The stereospecific formation of 9 α , 11 β -prostaglandin F₂ from prostaglandin D₂. *Biochim. Biophys. Acta* 917, 356-364.
34. Kawabe, H., Hayashi, H. and Hayaishi, O. (1987) Differential calcium effects on prostaglandin D₂ generation and histamine release from isolated rat peritoneal mast cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 143, 467-474.
35. Urade, Y., Fujimoto, N., Ujihara, M. and Hayaishi, O. (1987) Biochemical and immunological characterization of rat spleen prostaglandin D synthetase. *J. Biol. Chem.* 262, 3820-3825.
36. Tanaka, T., Yokohama, H., Negishi, M., Hayashi, H., Ito, S. and Hayaishi, O. (1987) Pertussis toxin facilitates secretagogue-induced catecholamine release from cultured bovine adrenal chromaffin cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 144, 907-914.
37. Mori, K., Fujita, S. C., Watanabe, Y., Obata, K. and Hayaishi, O. (1987) Telencephalon-specific antigen identified by monoclonal antibody. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 84, 3921-3925.
38. Gullberg, P., Watanabe, Y., Svard, H., Hayaishi, O. and Laugstrom, B. (1987) Syntheses of [¹¹C] methyl esters of prostaglandins D₂ and E₂. *Appl. Radiat. Isot.* 38, 647-649.
39. Goh, Y., Urade, Y., Fujimoto, N. and Hayaishi, O. (1987) Content and formation of prostaglandins and distribution of prostaglandin-related enzyme activities in the rat ocular system. *Biochim. Biophys. Acta* 921, 302-311 .
40. Negishi, M., Ito, S., Tanaka, T., Yokohama, H., Hayashi, H., Katada, T., Ui, M. and Hayaishi, O. (1987) Covalent crosslinking of prostaglandin E receptor from bovine adrenal medulla with a pertussis toxin-insensitive guanine nucleotide-binding protein. *J. Biol. Chem.* 262, 12077-12084.
41. Urade, Y., Fujimoto, N., Kaneko, T., Konishi, A., Mizuno, N. and Hayaishi, O. (1987) Postnatal changes in the localization of prostaglandin D synthetase from neurons to oligodendrocytes in the rat brain. *J. Biol. Chem.* 262, 15132-15136.
42. Tachibana, M., Fex, J., Urade, Y. and Hayaishi, O. (1987) Brain-type prostaglandin D synthetase occurs in the rat cochlea. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 84, 7677-7680.
43. Hayaishi, O. and Ito, S. (1987) Prostaglandin and neural function. *Neurotransmitters and Neuroreceptors*, ed. K. Kuriyama. *Excerpta Medica*, Tokyo, pp. 3-10.
44. Yoshii, S., Yamamuro, T., Ito, S. and Hayashi, M. (1987) In vivo guidance of regenerating

- nerve by laminin-coated filaments. *Experimental neurology* 96, 469-473.
45. Kaneko, T., Urade, Y., Watanabe, Y. and Mizuno, N. (1987) Production, characterization, and immunohistochemical application of monoclonal antibodies to glutaminase purified from rat brain. *J. Neuroscience* 7, (1) 302-309.
 46. Sugino, H., Miwa, T., Ueno, R. and Hayaishi, O. (1988) Alteration in morphology and induction of glutamine synthetase in rat glioma C6BU-1 cells cultured with prostaglandin D₂-supplemented media. *Neurochem. Int.* 12, 5-12.
 47. Yokohama, H., Tanaka, T., Ito, S., Negishi, M., Hayashi, H. and Hayaishi, O. (1988) Prostaglandin E receptor enhancement of catecholamine release may be mediated by phosphoinositide metabolism in bovine adrenal chromaffin cells. *J. Biol. Chem.* 263, 1119-1122.
 48. Watanabe, K., Fujii, Y., Nakayama, K., Ohkubo, H., Kuramitsu, S., Kagamiyama, H., Nakanishi, S. and Hayaishi, O. (1988) Structural similarity of bovine lung prostaglandin F synthetase to lens virepsilon-crystallin of the European common frog. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85, 11-15.
 49. Matsumura, H., Goh, Y., Ueno, R., Sakai, T. and Hayaishi, O. (1988) Awakening effect of PGE₂ microinjected into the preoptic area of rats. *Brain Res.* 444, 265-272.
 50. Ohishi, K., Ueno, R., Nishino, S., Sakai, T. and Hayaishi, O. (1988) Increased level of salivary prostaglandins in patients with major depression. *Biol. Psychiatry* 23, 326-334.
 51. Hayashi, H., Ito, S., Tanaka, T., Negishi, M., Kawabe, H., Yokohama, H., Watanabe, K. and Hayaishi, O. (1987) Determination of 9 α , 11 β -prostaglandin F₂ by stereospecific antibody in various rat tissues. *Prostaglandins* 33, 517-530.
 52. Ujihara, M., Urade, Y., Eguchi, N., Hayashi, H., Ikai, K. and Hayaishi, O. (1988) Prostaglandin D₂ formation and characterization of its synthetases in various tissues of adult rats. *Arch. Biochem. Biophys.* 260, 521-531.
 53. Miwa, N., Sugino, H., Ueno, R. and Hayaishi, O. (1988) Prostaglandin induces Ca²⁺ influx and cyclic GMP formation in Mouse neuroblastoma/rat glioma hybrid NG108-15 cells in culture. *J. Neurochem.* 50, 1418-1424.
 54. Naito, K., Osama, H., Ueno, R., Hayaishi, O., Honda, K. and Inoue, S. (1988) Suppression of sleep by prostaglandin synthesis inhibitors in unrestrained rats. *Brain Res.* 453, 329-336.
 55. Hayaishi, O., Watanabe, K., Fujii, Y., Nakayama, K., Ohkubo, H., Kuramitsu, S., Kagamiyama, H. and Nakanishi, S. (1988) Prostaglandin F synthetase, a dual function enzyme. *Oxidases and Related Redox Systems, Progress in Clinical Research*, eds. King, T. E., et al., 274, 577-587.
 56. Onoe, H., Ueno, R., Fujita, I., Nishino, H., Oomura, Y. and Hayaishi, O. (1988)

- Prostaglandin D₂, a cerebral sleep-inducing substance in monkeys. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85, 4082-4086.
57. Negishi, M., Ito, S., Yokohama, H., Hayashi, H., Katada, T., Ui, M. and Hayaishi, O. (1988) Functional reconstitution of prostaglandin E receptor from bovine adrenal medulla with guanine nucleotide binding proteins. *J. Biol. Chem.* 263, 6893-6900.
 58. Watanabe, Y., Watanabe, Y. and Hayaishi, O. (1988) Quantitative autoradiographic localization of prostaglandin E₂ binding sites in monkey diencephalon. *J. Neurosci.* 8, 2003-2010.
 59. Ujihara, M., Tsuchida, S., Satoh, K., Sato, K. and Urade, Y. (1988) Biochemical and immunological demonstration of prostaglandin D₂, E₂ and F_{2α} formation from prostaglandin H₂ by various rat glutathione S-transferase isoenzymes. *Arch. Biochem. Biophys.* 264, 428-437.
 60. Matsumura, H., Honda, K., Goh, Y., Ueno, R., Sakai, T., Inoue, S. and Hayaishi, O. Awakening effect of prostaglandin E₂ in freely moving rats. *Brain Res.*, in press.
 61. Hirata, Y., Hayashi, H., Ito, S., Kikawa, Y., Ishibashi, M., Sudo, M., Miyazaki, H., Fukushima, M., Narumiya, S. and Hayaishi, O. Occurrence of 9-deoxy- Δ^9 , Δ^{12-13} , 14-dihydro-prostaglandin D² in human urine: *J. Biol. Chem.*, in press.
 62. Eguchi, N., Hayashi, H., Urade, Y., Ito, S. and Hayaishi, O. Central action of prostaglandin E₂ and its methyl ester in the induction of hyperthermia following their systemic administration in urethane-anesthetized rats. *J. Pharmacol. Exper. Ther.*, in press.
 63. Goh, Y., Nakajima, M., Azuma, I. and Hayaishi, O. Effects on prostaglandin D₂ and its analogues on intraocular pressure in rabbits. *Jap. J. Ophthalmol.*, in press.
 64. Yokohama, H., Negishi, M., Sugama, K., Hayashi, H., Ito, S. and Hayaishi, O. Inhibition of prostaglandin E₂-induced phosphoinositide metabolism by phorbol ester in bovine adrenal chromaffin cells. *Biochem. J.*, in press.
 65. Hayashi, H., Fujii, Y., Watanabe, K., Urade, Y. and Hayaishi, O. Enzymatic conversion of prostaglandin H₂ to prostaglandin F_{2α} by aldehyde reductase from human liver: Comparison to the prostaglandin F synthetase from bovine lung. *J. Biol. Chem.*, in press.
 66. Hayaishi, O. PGD₂ and sleep. *Ann. New York Acad. Sci.*, eds. A. I. Barkai and N. G. Bazan, The New York Academy of Sciences, in press.
 67. Ito, S., Negishi, M., Hayashi, H. and Hayaishi, O. The role and new action mechanism of PGE in neurotransmission. *Ann. New York Acad. Sci.*, eds. A. I. Barkai and N. G. Bazan, The New York Academy of Sciences, in press.
 68. Watanabe, Y., Lingstrom, B., Watanabe, Y., Hamada, K., Gillberg, P-G., Hatanaka, M., Hayashi, H. and Hayaishi, O. Functional-site study of prostaglandins in the monkey brain

- by using quantitative autoradiography and positron emission tomography studies. *Ann. New York Acad. Sci.*, eds. A. I. Barkai and N. G. Bazan, the New York Academy of Sciences, in press.
69. Hayashi, H., Eguchi, N. and Hayaishi, O. PGE₂ administered intravenously crosses the blood-brain barrier and induced hyperthermia as a central action. *Ann. New York Acad. Sci.*, eds. A. I. Barkai and N. G. Bazan, The New York Academy of Sciences, in press.
 70. Hayaishi, O. Prostaglandins D₂ and sleep. *Advances in Prostaglandin, Thromboxane, and Leukotriene research*, eds. P. Y-K. Wong et al., Raven Press, in press.
 71. Watanabe, Y., Langstrom, B., Stalnacke, C-G., Gillberg, P-G., Ponten, U., Sperberg, G., Gullberg, P., Lundqvist, H., Hamada, K., Watanabe, Y., Hatanaka, M., Hayashi, H. and Hayaishi, O. Positron emission tomography studies using ¹¹C ester of prostaglandin D₂ *Advances in Prostaglandin, Thromboxane, and Leukotriene Research*, eds. P. Y-K. Wong et al., Raven Press, in press.
 72. Miwa, N., Ueno, R. and Hayaishi, O. Desensitization of PG-induced calcium response in neuronal cells in culture. *Advances in Prostaglandin, Thromboxane, and Leukotriene Research*, eds. P. Y-K. Wong et al., Raven Press, in press.
 73. Ito, S., Negishi, M., Yokohama, H., Tanaka, T., Hayashi, H., Katada, T., Ui, M. and Hayaishi, O. Enhancement of catecholamine release may be mediated by PGE receptor-stimulated phosphoinositide metabolism. *Advances in Prostaglandin, Thromboxane, and Leukotriene Research*, eds. P. Y-K. Wong et al., Raven Press, in press.
 74. Watanabe, K., Fujii, Y., Nakayama, K., Ohkubo, H., Kuramitsu, S., Hayashi, H., Kagamiyama, H., Nakanishi, S. and Hayaishi, O. Cloning, nucleotide sequence and gene expression of bovine lung PGF synthetase. *Advances in Prostaglandin, Thromboxane, and Leukotriene Research*, eds. P. Y-K. Wong et al., Raven Press, in press.
 75. Onoe, H., Kin, K., Ueno, R., Fujita, I., Nishino, H., Oomura, Y. and Hayaishi, O. Sleep-inducing activity of PGD₂ in the Rhesus monkey. *Proceedings for the 13th Meeting of the Japanese Society of Sleep Research*, eds. T. Okada and T. Oota, Asahi Evening News, in press.
 76. Matsumura, H., Honda, K., Goh, Y., Ueno, R., Sakai, T., Inoue, S. and Hayaishi, O. Awakening effect of PGE₂ in rats. *Proceedings for the 13th Meeting of the Japanese Society of Sleep Research*, eds. T. Okada and T. Oota, Asahi Evening News, in press.
 77. Urade, Y., Ujihara, M., Horiguchi, Y., Ikai, K. and Hayaishi, O. Mast cells contain spleen-type prostaglandin D synthetase. *J. Biol. Chem.*, submitted.
 78. Urade, Y., Nagata, A., Suzuki, Y., Fujii, Y. and Hayaishi, O. Primary structure of rat brain prostaglandin D synthetase deduced from cDNA sequence. *J. Biol. Chem.*, submitted
 79. Sugama, K., Tanaka, T., Yokohama, H., Negishi, M., Hayashi, H., Ito, S. and Hayaishi,

- O. Stimulation of cAMP formation by prostaglandin D₂ in primary cultures of bovine adrenal medullary cells: Identification of the responsive population as fibroblasts. *J. Biol. Chem.*, submitted.
80. Ito, S., Tanaka, T., Hayashi, H. and Hayaishi, O. Problems in production of prostaglandin D₂-specific antibody. *Eicosanoids*, submitted.
 81. Goh, Y. Araie, M., Nakajima, M., Azuma, I. and Hayaishi, O. Effect of topical PGD₂ on the aqueous humor dynamics in rabbits. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, submitted.
 82. Tanaka, T., Yokohama, H., Negishi, M., Hayashi, H., Ito, S. and Hayaishi, O. Synergistic effect of prostaglandin E₂ and ouabain on catecholamine release from cultured bovine adrenal chromaffin cells: Activation of the Na⁺, H⁺-antiport. *J. Biol. Chem.*, submitted.
 83. Watanabe, Y., Watanabe, Y., Hamada, K., Bommelaer, M-C., Dray, F., Kaneko, T., Yumoto, N. and Hayaishi, O. Distinct localization of prostaglandin D₂, E₂, and F_{2α} binding sites in monkey brain. *Brain Res.*, submitted.
 84. Yamamoto, K., Miwa, T., Ueno, R. and Hayaishi, O. Muramyl dipeptide-elicited production of PGD₂ from astrocytes in culture. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, submitted.
 85. Watanabe, Y., Gullberg, P., Stalnacke, C-G., Gillberg, P-G., Arai, Y., Lundqvist, H., Melmborg, P., Aquilonius, S-M., Hamada, K., Watanabe, Yu., Yumoto, N., Hatanaka, M., Hayashi, H., Hayaishi, O. and Langstrom, B. Stereospecific binding of prostaglandin D₂-[¹¹C] methyl ester in monkey brain studied by positron emission tomography, in preparation.
 86. Hatanaka, M., Miwa, N., Yumoto, N., Ueno, R., Watanabe, Y. and Hayaishi, O. Late phase accumulation of inositol phosphates stimulated by prostaglandin D₂ and F_{2α} in Neuroblastoma x Glioma hybrid NG108-15 cells, in preparation.
 87. Hamada, K., Watanabe, Yu., Matsumura, H., Yumoto, N., Hatanaka, M., Hayashi, H., Watanabe, Y. and Hayaishi, O. Reduction by prostaglandin D₂, E₂, and F_{2α} of the cerebral glucose utilization in conscious rats, in preparation.
 88. Watanabe, Yu., Watanabe, Y., Hamada, K., Yumoto, N., Hatanaka, M. and Hayaishi, O. Scatchard plot analysis of PGE₂ binding sites in monkey amygdaloid and hippocampal nuclei, in preparation.
 89. Islam, F., Urade, Y., Watanabe, Y. and Hayaishi, O. Determination of PGD synthetase concentration and activity in thirty regions of the rat central nervous system by particle concentration fluorescence immunoassay, in preparation.
 90. Takeuchi, Y., Morii, H., Watanabe, Y. and Hayaishi, O. Effects of long-chain unsaturated fatty acids on liver mitochondrial respiration, in preparation.

国際学会抄録(Abstracts)

1. Watanabe, Y. (1984) Autoradiographic localization of PGD₂, E₂, and F_{2α} bindings in monkey brain. Abstracts of the 7th International Congress of Histochemistry and Cytochemistry, p. 480 (Helsinki/Finland).
2. Hayaishi, O. (1984) Newer aspects of prostaglandin research and clinical implications. Abstracts of the 17th International Congress on Internal Medicine. SL3 (Kyoto/Japan).
3. Ueno, R., Hayaishi, O., Inoue, S. and Nakayama, T. (1984) PGD₂, a cerebral sleep-regulating substance. Abstracts of the 8th International Symposium on Brain Science, pp. 41-43 (Katata/Japan).
4. Urade, Y., Kaneko, T., Fujimoto, N., Watanabe, Y., Mizuno, N. and Hayaishi, O. (1984) Purification, characterization and immunohistochemistry of rat brain PGD synthetase. Abstracts of the Kyoto Conference on Prostaglandins 1984, S9-1 (Kyoto/Japan).
5. Watanabe, Y., Watanabe, Y., Kaneko, T. and Hayaishi, O. (1984) Localization of PG bindings in the central nervous system. Abstracts of the Kyoto Conference on Prostaglandins 1984, S9-2 (Kyoto/Japan).
6. Ueno, R., Hayaishi, O., Inoue, S. and Nakayama, T. (1984) Prostaglandin D₂, a sleep-regulating substance in rat brain. Abstracts of the Kyoto Conference on Prostaglandins 1984, S9-10 (Kyoto/Japan).
7. Watanabe, K., Yoshida, R., Shimizu, T. and Hayaishi, O. (1984) Biosynthesis of PGF_{2α} from PGH₂ and PGD₂ by an apparently homogeneous enzyme. Abstracts of the Kyoto Conference on Prostaglandins 1984, S2-6 (Kyoto/Japan).
8. Suzuki, F., Hayashi, H., Eguchi, N., Watanabe, Y., Arai, Y. and Hayaishi, O. (1984) Transport of PGD₂ and its methyl ester through the blood-brain barrier. Abstracts of the Kyoto Conference on Prostaglandins 1984, 09-3 (Kyoto/Japan).
9. Osama, H., Ueno, R., Urade, Y., Kuno, S. and Hayaishi, O. (1984) Changes of enzymes involved in PG metabolism and receptors in rat brain during development and ageing. Abstracts of the Kyoto Conference on Prostaglandins 1984, P9-1 (Kyoto/Japan).
10. Ohishi, K., Ueno, R., Osama, H., Matsumura, H., Hayaishi, O. and Sakai, T. (1984) The determination of PGD₂, E₂, and F_{2α} in saliva from psychiatric patients. Abstracts of the Kyoto Conference on Prostaglandins 1984, P9-2 (Kyoto/Japan).
11. Kudo, Y., Yamada, E., Ueno, R. and Hayaishi, O. (1984) Comparison between the effects of PGD₂ and E₂ on the amino acid-induced potentials in the frog spinal cord. Abstracts of the Kyoto Conference on Prostaglandins 1984, P9-3 (Kyoto/Japan).
12. Horiguchi, S., Ueno, R., Hayashi, Y., Hyodo, M. and Hayaishi, O. (1984) The intracisternal administration of PG's changes the pain response and behavior of mice. Abstracts of the Kyoto Conference on Prostaglandins 1984, P9-4 (Kyoto/Japan).

13. Hayashi, Y., Ueno, R., Horiguchi, S., Hyodo, M. and Hayaishi, O.(1984) The anticonvulsive effect of intracisternally administered PGD₂. Abstracts of the Kyoto Conference on Prostaglandins 1984, P-5 (Kyoto/Japan).
14. Hayaishi, O., Urade, Y. and Watanabe, Y. (1985) Localization of PGD synthetase and PGD₂ receptors in the brain. J. Neurochem. 44 (Suppl.), S14B, Abstracts of the 10th International Meeting of the International Society for Neurochemistry (Riva del Garda/Italy).
15. Ueno, R. and Hayaishi, O. (1986) The central actions of PGD₂, J.Neurochem.44(Suppl.),S180D.
16. Watanabe, Y., Watanabe, Y., Kaneko, T., Urade, Y., Yumoto, N. and Hayaishi, O. (1986) Autoradiographic localization of prostaglandin receptors in monkey brain. J. Neurochem.44(Suppl.),S71C.
17. Urade, Y., Fujimoto, N., Kaneko, T., Watanabe, Y., Mizuno, N. and Hayaishi, O. (1986) Developmental change of immunohistochemical localization of PGD synthetase in rat brain. J. Neurochem.44(Suppl.),S72C.
18. Yumoto, N., Watanabe, Y., Watanabe, K., Watanabe, Y. and Hayaishi, O. (1986) Solubilization and characterization of PGE₂ binding protein from porcine cerebral cortex. J. Neurochem.44(Suppl.),S71B.
19. Sakai, T., Ohishi, K., Asaba, H., Ueno, R. and Hayaishi, O.(1985)The determination of PGD₂, E₂, and F_{2α} in saliva from Psychiatric patients. Abstracts of the 4th World Congress of Biological Psychiatry (Philadelphia/U. S. A.).
20. Hayaishi, O., Ueno, R., Onoe, H., Osama, H., Fujita, I., Nishino, H. and Oomura, Y. (1986) PGD₂ induces sleep when infused into the cerebral ventricle of conscious monkey. Abstracts of the 6th International Conference on Prostaglandins and Related Compounds, p.409 . (Florence/Italy).
21. Watanabe, K., Iguchi, Y., Iguchi, S., Arai, Y. and Hayaishi, O.(1986) Stereospecific conversion of PGD₂ to 9_α, 11bata-PGF₂ and PGH₂ to PGF_{2α} by PGF synthetase. Abstracts of the 6th International Conference on Prostaglandins and Related Compounds, p.4(Florence/Italy).
22. Miwa, N., Hayashi, Y., Ueno, R. and Hayaishi, O. (1986) Specific roles of endogenous prostaglandins on differentiation of neuroblastoma x glioma hybrid cells (NG108-15). Abstracts of the 6th International Conference oh Prostaglandins and Related Compounds, p.115 (Florence/Italy).
23. Hayashi, H., Suzuki, H., Hiroshima, O., Ito, S. and hayaishi, O. (1986) The permeability of blood-brain barrier to PGD₂ and its methyl ester. Abstracts of the 6th International Conference on Prostaglandins and Related Compounds, p.112 (Florence/Italy).

24. Hayashi, Y., Ueno, R., Kudo, Y., Amano, T. and Hayaishi, O. (1986) PGD₂ induces differentiation in mouse neuroblastoma cells (NIE-115) in culture. Abstracts of the 6th International Conference on Prostaglandins and Related Compounds, p.392 (Florence/Italy).
25. Kuno, S., Ueno, R., Hayaishi, O., Nakajima, H., Harada, S. and Yamamoto, N. (1986) PGE₂, a seminal constituent, facilitates the replication of human T-lymphotropic virus type III in vitro. Abstracts of the 6th International Conference on Prostaglandins and Related Compounds, p. 201 (Florence/Italy) .
26. Watanabe, Y., Watanabe, Y. and Hayaishi, O. (1986) Quantitative autoradiographic localization of PGE₂ receptor in monkey brain. Abstracts of the 6th International Conference on Prostaglandins and Related Compounds, p. 346 (Florence/Italy).
27. Watanabe, Y., Langstrom, B., Stailnacke, C-G., Gullberg, P., Scard, H., Halldin, H. and Hayaishi, O. (1986) Synthesis of carbon 11-labeled prostaglandins and positron emission tomography studies using Rhesus monkey. Abstracts of the 6th International Conference on Prostaglandins and Related Compounds, p. 409 (Florence/Italy).
28. Yumoto, N., Hatanaka, M., Watanabe, Y. and Hayaishi, O. (1986) Solubilization, separation and reconstitution of brain PGE₂ receptor and GTP-regulatory component. Abstracts of the 6th International Conference on Prostaglandins and Related Compounds, p. 164 (Florence/Italy).
29. Ueno, R., Kuno, S. and Hayaishi, O. (1986) A possible pathogenesis of acquired immune deficiency syndrome (AIDS) in homosexual males: an unexpected action of seminal PGE₂ on AIDS-virus infection. Abstracts of the 6th International Conference on Prostaglandins and Related compounds, p. 10 (Florence/Italy).
30. Goh, Y., Nakajima, M., Azuma, I. and Hayaishi, O. (1986) PGD₂ reduces intraocular pressure; a possible therapeutic agent for glaucoma. Proceedings of the 7th International Society for Eye Research, Vol. 4, p. 14(Nagoya/Japan).
31. Gullberg, P., Watanabe, Y., Malmberg, P. and Langstrom, B. (1986) Syntheses of ¹¹C-labeled prostaglandin esters for PET studies: Abstracts of Sixth International Symposium on Radiopharmaceutical Chemistry, p. 46-47 (Boston/U.S.A.).
32. Ueno, R., Onoe, H., Matsumura, H., Hayaishi, O., Fujita, I., Nishino, H. and Oomura, Y. (1987) Regulation of sleep by prostaglandins in conscious Rhesus monkey. Abstracts of the 5th International Congress of Sleep Research, P25 (p.86) (Copenhagen/Denmark).
33. Watanabe, Y., Langstrom, B., Watanabe, Y., Hamada, K., Yumoto, N., Hatanaka, M., Hayashi, H. and Hayaishi, O. (1987) Localization of prostaglandin bindings in the monkey brain by quantitative autoradiography and positron emission tomography studies. Neuroscience 22

- (Suppl.), S96. Abstracts of the 2nd World Congress of Neuroscince (Budapest/Hungary).
34. Hayaishi, O. PGE₂ and sleep. (1988) Speakers Abstracts of the New York Academy of Sciences "The Conference on Arachidonic Acid Metabolism in the Nervous System", 29 (Washington/USA).
 35. Ito, S., Negishi, M., Hayashi, H. and Hayaishi, O. (1988) The role and new action mechanism of PGE in neurotransmission. Abstracts of the New York Academy of Sciences "The Conference on Arachidonic Acid Metabolism in the Nervous System", P-12 (Washington/USA).
 36. Watanabe, Y., Langstrom, B., Watanabe, Y., Hamada, K., Gillberg, P-G., Hatanaka, M., Hayashi, H. and Hayaishi, O. (1988) Functional-site study of prostaglandins in the monkey brain by using quantitative autoradiography and positron emission tomography studies. Abstracts of the New York Academy of Sciences "The Conference on Arachidonic Acid Metabolism in the Nervous System", P-31 (Washington/USA).
 37. Hayashi, H., Eguchi, N. and Hayaishi, O. (1988) PGE₂ administered intravenously crosses the blood-brain barrier and induces hyperthermia as a central action. Abstracts of the New York Academy of Sciences "The Conference on Arachidonic Acid Metabolism in the Nervous System", P-11 (Washington/USA).
 38. Hayaishi, O. (1988) Prostaglandin D₂ and sleep. Abstracts of the Taipei Conference on Prostaglandin and Leukotriene Research, PL2 (Taipei/Taiwan).
 39. Watanabe, Y., Langstrom, B., Stalnacke, C-G., Gillberg, P-G., Posten, U., Sperberg, G., Gullberg, P., Lundqvist, H., Hamada, K., Watanabe, Y., Hatanaka, M., Hayashi, H. and Hayaishi, O. (1988) Positron emission tomography studies using [¹¹C] ester of prostaglandin D₂. Abstracts of the Taipei Conference on Prostaglandin and Leukotriene Research, S81 (Taipei/Taiwan).
 40. Matsumura, H., Goh, Y., Honda, K., Ueno, R., Sakai, T., Inoue, S. and Hayaishi, O. (1988) Central awaking action of PGE₂ in rats. Abstracts of the Taipei Conference on Prostaglandin and Leukotriene Research, S85 (Taipei/Taiwan).
 41. Miwa, N., Ueno, R. and Hayaishi, O. (1988) Desensitization of PG-induced calcium response in neuronal cells in culture. Abstracts of the Taipei Conference on Prostaglandin and Leukotriene Research, S83 (Taipei/Taiwan).
 42. Eguchi, N., Hayashi, H., Urade, Y., Ito, S. and Hayaishi, O. (1988) Induction of hyperthermia as a central action by systemic administration of PGE₂ in urethane-anesthetized rats. Abstracts of the Taipei Conference on Prostaglandin and Leukotriene Research, SI04 (Taipei/Taiwan).
 43. Ito, S., Negishi, M., Yokohama, H., Tanaka, T., Hayashi, H., Katada, T., Ui, M. and Hayaishi, O. (1988) Enhancement of catecholamine release may be mediated by PGE

- receptor-stimulated phosphoinositide metabolism. Abstracts of the Taipei Conference on Prostaglandin and Leukotriene Research, S15 (Taipei/Taiwan).
44. Watanabe, K., Fujii, Y., Nakayama, K., Ohkubo, H., Kuramitsu, S., Hayashi, H., Kagamiyama, H., Nakanishi, S. and Hayaishi, O. (1988) Cloning, nucleotide sequence and gene expression of bovine lung PGF synthetase. Abstracts of the Taipei Conference on Prostaglandin and Leukotriene Research, S128 (Taipei/Taiwan).
 45. Urade, Y., Ujihara, M., Horiguchi, Y., Ikai, K. and Hayaishi, O. (1988) Mast cells contain spleen-type PGD synthetase. Abstracts of the Taipei Conference on Prostaglandin and Leukotriene Research, P60 (Taipei/Taiwan).
 46. Hayashi, H., Hirata, Y., Ito, S., Kikawa, Y., Ishibashi, M., Narumiya, S. and Hayaishi, O. (1988) Natural occurrence of 9-deoxy- Δ^9, Δ^{12-13} , 14-dihydro PGD² in human urine. Abstracts of the Taipei Conference on Prostaglandin and Leukotriene Research, P52 (Taipei/Taiwan).
 47. Goh, Y., Nakajima, M., Azuma, I. and Hayaishi, O. (1988) Reduction of intraocular pressure by PGD₂ analogues in rabbits. Abstracts of the Taipei Conference on Prostaglandin and Leukotriene Research, PI07 (Taipei/Taiwan).
 48. Watanabe, K., Fujii, Y., Nakayama, K., Ohkubo, H., Kuramitsu, S.; Hayashi, H., Kagamiyama, H., Nakanishi, S. and Hayaishi, O. (1988) Prostaglandin F synthetase - a dual function enzyme. Abstracts of the International Symposium on Biologically Active Proteins and Peptides, p.41-42 (Taipei/Taiwan).
 49. Hayashi, H., Fujii, Y., Watanabe, K., Urade, Y. and Hayaishi, O. (1988) Enzymatic conversion of PGH₂ to PGF_{2alpha} by aldehyde reductase from human liver. Abstracts of the 4th International Workshop "Enzymology and Molecular Biology of Carbonyl Metabolism", p. 24 (Gifu/Japan).
 50. Watanabe, K., Fujii, Y., Nakayama, K., Ohkubo, H., Kuramitsu, S., Q.; Hayashi, H., Kagamiyama, H., Nakanishi, S. and Hayaishi, O. (1988) The primary structure and gene expression of bovine lung PGF synthetase, a kind of carbonyl reductase. Abstracts of the 4th International Workshop "Enzymology and Molecular Biology of Carbonyl Metabolism", p. 23 (Gifu/Japan).
 51. Hayaishi, O. (1988) Prostaglandins and neural function. Abstracts of the 14th International Congress of Biochemistry, TH S32-6 (TH p. 25-26) (Prague/Czechoslovakia).

著書・総説(Books and Reviews)

1. 上野 隆司 「プロスタグランジンの新展開－PGD₂ の中枢神経作用を中心に」 化学と工業, 37, 625-627 (1984)

2. 林 秀也, 早石 修 「脳の生理と PGD₂」 Progress in Medicine, 5, 319-326 (1985)
3. 上野 隆司 「プロスタグランジンと眠り」 生化学一みにれびゅう, 57, 1521-1526 (1985)
4. 裏出 良博 「プロスタグランジン D 合成酵素と脳」 生化学一みにれびゅう, 57, 1624-1629 (1985)
5. 上野 隆司, 堀口茂子 「痛みとプロスタグランジン」 Pharma Medica, 3, 84-89 (1985)
6. 上野 隆司, 成宮 周 「特集 PG と関連物質—神経系」 日本臨床, 43, 489-492 (1985)
7. 渡部 紀久子 「プロスタグランジン F 合成酵素」 生化学一みにれびゅう, 58, 23-28 (1986)
8. 渡辺 恭良, 早石 修 「中枢神経系におけるプロスタグランジンおよび関連化合物」 神経精神薬理, 8, 121-145 (1986)
9. 上野 隆司 「プロスタグランジンと自律系」 神経精神薬理, 8, 195-200 (1986)
10. 裏出 良博 「プロスタグランジン D 合成酵素」 生体の科学—特集:脳の化学的トポグラフィ—, 37, P.184-187 (1986)
11. 上野 隆司 「脳とプロスタグランジン」 臨床科学, 22, 1174-1182 (1986)
12. 上野 隆司, 久能祐子 「ウイルス感染とプロスタグランジン」 実験医学, 4, 71-73 (1986)
13. 半田 寛, 岡本 新一郎, 上村 喜彦, 野崎 和彦, 半田 肇, 渡辺 恭良, 長間 弘宜 「脳表動脈より release されるアラキドン酸代謝物とクモ膜下出血による変化」 脳神経, 38 (12), 1137-1142 (1986)
14. 林 秀也, 成宮 周 「放射免疫測定法による組織 PGD₂ の定量」 現代化学増刊 7:プロスタグランジン研究法 (上) P.191-194 (1986)
15. 広島 修, 林 秀也 「酵素免疫測定法によるプロスタグランジン D₂ の定量」 同上 p.220-223 (1986)
16. 裏出 良博 「プロスタグランジン D 合成酵素(ラット脳)」 現代化学増刊 7:プロスタグランジン研究法 (下) p.40-42 (1986)
17. 渡部 紀久子 「PGF 合成酵素(ウシ肺)」 同上 p.42-44 (1986)
18. 湯元 昇 「脳のプロスタグランジン受容体」 同上 p.67-71 (1986)
19. 三輪 直人, 上野 隆司 「神経腫細胞」 同上 p.111-114 (1986)
20. 上野隆 司 「睡眠」 同上 p.211-214 (1986)
21. 上野 隆司 「体温」 同上 p.214-216 (1986)
22. 湯元 昇 「プロスタグランジン—基礎的展望」 神経科学レビュー1987, p.233-250 (1987)
23. 上野 隆司 「脳研究の最前線—うつ病とプロスタグランジン」 ファルマシア, 23, 793-794 (1987)
24. 上野 隆司, 西野 精治 「精神疾患とプロスタグランジン」 医療 87, 3, 84-87 (1987)

25. 尾上 浩隆, 上野 隆司, 早石 修, 藤田 一郎, 西野 仁雄, 大村 裕 「睡眠物質一生理的睡眠における PGD₂ の作用を中心に」 臨床精神医学, 16, 955-959 (1987)
26. 林 秀也 「脳における PG, LT の定量とその問題点」 プロスタグランジン講座 (5) 脳と神経 p.55-65 (1987)
27. 裏出 良博 「脳内の PG, LT 合成酵素, 分解酵素とその局在」 同上 p.67-68 (1987)
28. 湯元 昇 「脳内の PG, LT の作用機構とレセプター」 同上 p.79-92 (1987)
29. 伊藤 誠二 「副腎髄質クロマフィン細胞における PG の作用機構」 同上 p.105-116 (1987)
30. 林 秀也 「脳血液関門と PG」 同上 p.117-131 (1987)
31. 渡辺 恭良 「ポジトロンエミッショントモグラフィーを用いた解析」 同上 p.133-143 (1987)
32. 三輪 直人, 奥田 恵美子 「神経系培養細胞」 同上 p.145-158 (1987)
33. 上野 隆司 「脳の発生・分化・老化と PG」 同上 p.159-164 (1987)
34. 上野 隆司, 尾上 浩隆 「睡眠」 同上 p.165-179 (1987)
35. 林秀也 「9alpha,11beta-PGF₂」 プロスタグランジン講座 (8) PG をめぐる新物質 p.55-66 (1987)
36. 江口 直美, 林 秀也 「PGE₂ と発熱機構」 生体防御, 5, 23-30 (1988)
37. 伊藤 誠二, 根岸 学 「PG, LT 受容体とシグナル伝達機構」 細胞工学, 7(8), 622-630 (1988)
38. Hayaishi, O. Sleep - wake regulation by prostaglandin D₂ and E₂. J. Biol. Chem., Minireview (1988) in press

国内学会抄録:

1. 早石 修 「嗅覚中枢と PGD₂」 第2回高砂シンポジウム (東京, 1984)
2. 工藤 佳久, 山田 恵理, 上野 隆司 「カエルの脊髄における PG の作用」 第70回日本薬理学会関東部会 (東京, 1984)
3. 渡部 紀久子, 吉田 龍太郎, 清水 孝雄, 早石 修 「ウシ肺の PGD₂11 ケト還元酵素の精製と性質」 生化学 Vol.56 (No.7) p.535 (1984)
4. 早石 修 「脳とプロスタグランジン」 生化学 Vol.56 (No.8) p.568 (1984)
5. 広島 修, 田中 輝夫, 林 秀也, 早石 修 「PGD₂ の酵素免疫測定法」 生化学 Vol.56 (No.8) p.849 (1984)
6. 湯元 昇, 渡辺 恭良, 渡部 紀久子, 渡辺 由美子, 早石 修 「中枢神経系 PGE₂ 結合タンパクの可溶化」 生化学 Vol. 56 (No.8) p.852 (1984)
7. 渡部 紀久子, S.C.Sung, 湯元 昇, 渡辺 恭良, 早石 修 「中枢神経系 PGD₂ 結合タンパクの可溶化」 生化学 Vol.56 (No.8) p.853 (1984)
8. 渡辺 由美子, 渡辺 恭良, 金子 武嗣, 早石 修 「サル中枢神経系における PGD₂, E₂,

- F_{2α} の結合タンパクの局在」 生化学 Vol.56 (No.8) p.853 (1984)
9. 長間 弘宜, 上野 隆司, 久能 祐子, 早石 修 「ラット脳内 PG 結合タンパクの発育・老化に伴う変化及びその生理的意義」 生化学 Vol.56 (No.8) p.854 (1984)
 10. 藤本 昇, 裏出 良博, 早石 修 「新しいラット脳 PGD 合成酵素の精製及びラット脾臓 PGD 合成酵素との比較」 生化学 Vol.56 (No.8) p.855 (1984)
 11. 裏出 良博, 藤本 昇, 早石 修 「抗ラット脳 PGD 合成酵素抗体の調製及び本酵素の免疫学的研究」 生化学 Vol.56 (No.8) p.855 (1984)
 12. 鈴木 文夫, 林 秀也, 早石 修, 新井 義信 「PG の脳内移行について (I) PGD₂ メチルエステルの定量」 生化学 Vol.56 (No.8) p.855 (1984)
 13. 林 秀也, 鈴木 文夫, 江口 直美, 早石 修 「PG の脳内移行について (II) PGD₂ と PGD₂ メチルエステルの比較」 生化学 Vol.56 (No.8) p.856 (1984)
 14. 上野 隆司, 長間 弘宜, 早石 修, 本多 和樹, 井上 昌次郎 「脳内睡眠物質 : PGD₂」 生化学 Vol.56 (No.8) p.856 (1984)
 15. 堀口 茂子, 上野 隆司, 林 祐一, 早石 修, 兵頭 正義 「PGD₂ マウス大槽内投与による痛覚及び行動量に及ぼす効果」 生化学 Vol.56 (No.8) p.856 (1984)
 16. 鈴木 文夫, 林 秀也, 江口 直美, 新井 義信 「プロスタグランジンの脳内移行と代謝」 第 6 回メデイシナルケミストリーシンポジウム 抄録 p.27-30 (東京, 1984)
 17. 上野 隆司, 早石 修, 井上 昌次郎, 中山 昭雄 「脳内睡眠物質 : プロスタグランジン D₂」 大阪大学蛋白研究所セミナー (大阪, 1984)
 18. 裏出 良博, 藤本 昇, 金子 武嗣, 渡辺 恭良, 水野 昇, 早石 修 「ラット脳 PGD 合成酵素の精製及び免疫組織化学」 神経化学 Vol.23 p.216-218 (1984)
 19. 渡辺 恭良, 森 憲作, 今村 一之, 高木 貞敬, 早石 修 「嗅覚中枢とプロスタグランジン」 神経化学 Vol.23 p.219-221 (1984)
 20. 三輪 直人, 三輪 俊明, 杉野 弘明, 林 祐一, 上野 隆司, 早石 修, 天野 武彦 「神経系腫瘍細胞の分化とプロスタグランジン」 Neuroscience Research, suppl.1 (1985) S32
 21. 裏出 良博, 金子 武嗣, 藤本 昇, 渡辺 恭良, 小西 昭, 水野 昇, 早石 修 「PGD 合成酵素の免疫組織化学 (II) 成熟ラット中枢神経系におけるオリゴデンドロサイトへの局在」 Neuroscience Research, suppl.1 (1985) S32
 22. 長間 弘宜, 上野 隆司, 早石 修 「脳内 PGD₂ の定量とその問題点」 岡崎国立共同研究機構生理学研究所年報第 7 巻 p.245 (1986)
 23. 渡部 紀久子, 井口 庸一, 井口 貞彦, 新井 義信, 早石 修 「PGF 合成酵素による 11-epi-PGF_{2α} の合成」 生化学 Vol.57 (No.8) p.922 (1985)
 24. 田中 輝夫, 伊藤 誠二, 広島 修, 林 秀也, 早石 修 「PGE に特異的なラットモノクローナル抗体」 生化学 Vol.57 (No.8) p.922 (1985)
 25. 広島 修, 林 秀也, 早石 修 「PGD₂, E₂ の酵素免疫測定法 (EIA) II」 生化学 Vol.57 (No.8) p.922 (1985)

26. 大石 和弘, 堺 俊明, 上野 隆司, 早石 修 「精神疾患患者の唾液中 PGD₂, E₂ 及び F_{2alpha} の定量」 生化学 Vol.57 (No.8) p.923 (1985)
27. 鈴木 文夫, 林 秀也, 早石 修 「PGD₂ 及び PGD₂ メチルエステル(PGD₂-Me) の脳内移行」 生化学 Vol.57 (No.8) p.925 (1985)
28. 裏出 良博, 藤本 昇, 早石 修, 金子 武嗣, 水野 昇 「ラット脳 PGD 合成酵素の免疫組織化学, 加齢に伴う神経からグリアへの局在の移行」 生化学 Vol.57 (No.8) p.925 (1985)
29. 渡辺 恭良, 林 秀也, 田村 守, 櫛木 修, 半田 寛, 早石 修 「脳細胞内酸化還元状態に対する PGD₂ の特異的な効果」 生化学 Vol.57 (No.8) p.925 (1985)
30. 長間 弘宜, 上野 隆司, 内藤 香, 早石 修, 本多 和樹, 井上昌次郎 「PG 合成阻害薬のラット睡眠に対する影響」 生化学 Vol.57 (No.8) p.925 (1985)
31. 堀口 茂子, 兵頭 正義, 上野 隆司, 早石 修 「PG の痛覚への影響 — ナロキソンの効果 —」 生化学 Vol.57 (No.8) p.926 (1985)
32. 林 祐一, 上野 隆司, 早石 修 「各種 PG による神経芽腫細胞の分化」 生化学 Vol.57 (No.8) p.926 (1985)
33. 三輪 直人, 三輪 俊明, 上野 隆司, 早石 修 「PGD₂ による神経腫瘍細胞の分化」 生化学 Vol.57 (No.8) p.926 (1985)
34. 湯元 昇, 畑中 道代, 渡辺 恭良, 早石 修 「ブタ大脳皮質 PGE₂ 結合蛋白の可溶化」 神経化学 Vol.24, p.70-72 (1985)
35. 裏出 良博, 藤本 昇, 早石 修, 金子 武嗣, 小西 昭, 水野 昇 「ラット大脳皮質における PGD 合成酵素の免疫組織化学的局在の加齢に伴う変化」 神経化学 Vol.24, p.322-324 (1985)
36. 上野 隆司, 林 祐一, 三輪 直人, 杉野 弘明, 三輪 俊明, 早石 修, 工藤 佳久, 天野 武彦 「PGD₂ の神経腫細胞に対する細胞分化作用」 神経化学 Vol.24, p.376-378 (1985)
37. 久能 祐子, 上野 隆司, 早石 修 「PGD₂ による Ca²⁺/CaM 依存性リン酸化の調節」 Neuroscience Research, suppl. 3 (1986) S104
38. 上野 隆司, 三輪 直人, 林 祐一, 早石 修 「各種 PG の神経芽腫細胞分化における役割」 Neuroscience Research, suppl. 3 (1986) S103
39. 裏出 良博, 金子 武嗣, 藤本 昇, 小西 昭, 水野 昇, 早石 修 「生後 1 週までのラット脳における PGD 合成酵素の分布」 Neuroscience Research, suppl. 3 (1986) S97
40. 金子 武嗣, 裏出 良博, 藤本 昇, 小西 昭, 水野 昇, 早石 修 「成熟ラット脳の神経細胞における PGD 合成酵素の分布」 Neuroscience Research, suppl. 3 (1986) S97
41. 郷 保正, 早石 修, 中島 正之, 東 郁郎 「PGD₂ の眼圧下降作用」 第 26 回日本緑内障研究会 (東京, 1986)
42. 渡辺 恭良, B. Langstrom, 渡辺 由美子, 湯元 昇, 畑中 道代, 早石 修 「脳内プロスタグランジン受容体の解析とポジトロン CT 実験」 生化学 Vol.58 (No.8) p.581 (1986)

43. 伊藤 誠二, 田中 輝夫, 林 秀也, 早石 修, 成宮 周, 福島 雅典 「 $\Delta^{12-13,14}$ -ジヒドロ PGJ₂ は生体に存在しうるか?」 生化学 Vol.58 (No.8) p.1061 (1986)
44. 郷 保正, 裏出 良博, 藤本 昇, 早石 修 「ラット眼組織における PG の含量と合成系について」 生化学 Vol.58 (No.8) p.1062 (1986)
45. 林 秀也, 伊藤 誠二, 渡部 紀久子, 根岸 学, 田中 輝夫, 早石 修 「ラット肺における PGD₂代謝」 生化学 Vol.58 (No.8) p.1063 (1986)
46. 氏原 真弓, 井階 幸一, 裏出 良博, 江口 直美, 林 秀也, 早石 修 「成熟ラットにおける PGD 合成酵素の臓器分布」 生化学 Vol.58 (No.8) p.1064 (1986)
47. 渡辺 由美子, 渡辺 恭良, 早石 修 「サル脳における PGE₂受容体局在の定量化解析」 生化学 Vol.58 (No.8) p.1066 (1986)
48. 湯元 昇, 畑中 道代, 渡辺 恭良, 早石 修 「脳における PGE₂受容体と GTP 結合蛋白の分離及び再構成」 生化学 Vol.58 (No.8) p.1066 (1986)
49. 尾上 浩隆, 上野 隆司, 早石 修, 長間 弘宜, 藤田 一郎, 西野 仁雄, 大村 裕 「PGD₂の睡眠誘発作用(サルでの検討)」 生化学 Vol.58 (No.8) p.1067 (1986)
50. 西野 精治, 大石 和弘, 上野 隆司, 早石 修, 堺 俊明 「うつ病患者の唾液中 PGD₂, E₂, F_{2alpha} の定量」 生化学 Vol.58 (No.8) p.1062 (1986)
51. 三輪 直人, 林 祐一, 上野 隆司, 早石 修 「培養系に添加した PGD₂による神経芽腫細胞(NG 108-15)の分化」 生化学 Vol.58 (No.8) p.1066 (1986)
52. 杉野 弘明, 三輪 俊明, 上野 隆司, 早石 修 「PGD₂添加培地中でのラットグリア腫細胞の変化」 生化学 Vol.58 (No.8) p.1066 (1986)
53. 上野 隆司, 久能 祐子, 早石 修, 中島 秀喜, 原田 信志, 山本直樹 「精液中 PG の AIDS ウイルス増殖促進作用」 生化学 Vol.58 (No.8) p.1065 (1986)
54. 渡辺 恭良, B. Langstrom, 渡辺 由美子, 湯元 昇, 畑中 道代, 林 秀也, 早石 修 「中枢神経系プロスタグランジン受容体のオートラジオグラフィ画像解析と PET 実験」 第 26 回日本核医学会総会学術集会抄録 p.1146 (3) (千葉, 1986)
55. 田中 輝夫, 横浜 広光, 伊藤 誠二, 根岸 学, 林 秀也, 早石 修 「ウシ副腎髄質クロマフィン細胞における PG のカテコールアミノ遊離作用」 Neuroscience Research, Suppl. (1987)
56. 上野 隆司, 尾上 浩隆, 早石 修, 藤田 一郎, 西野 仁雄, 大村 裕 「PGD₂の睡眠誘発作用」 Neuroscience Research, suppl. (1987)
57. 尾上 浩隆, 上野 隆司, 早石 修, 藤田一郎, 西野 仁雄, 大村 裕 「PGD₂の睡眠誘発作用—サルを用いた実験」 岡崎国立共同研究機構生理学研究所年報 第 8 巻, p.446 (1987)
58. 松村 人志, 郷 保正, 上野 隆司, 堺 俊明, 早石 修 「PGE₂ラット脳視束前野投与による睡眠抑制について」 岡崎国立共同研究機構生理学研究所年報 第 8 巻, p.446 (1987)
59. Eguchi, N. and Hayashi, H. Hyperthermic effects of prostaglandin E₂ and its methyl rats

- after their intravenous injection in urethaneanesthetized rats. Jap. J. Pharmacol.43, suppl. 90P (1987) 第 60 回日本薬理学会総会抄録 (千葉, 1987)
60. 渡辺 恭良, 早石 修 「脳の PG の動態と生理作用」 第 22 回日本医学会総会誌 (I) p.174 (1987)
 61. 郷 保正, 中島 正之, 東 郁郎, 早石 修 「PGD₂類縁体の眼圧下降作用と前ブドウ膜アデニレートサイクレーズ活性の連関」 第 91 回日本眼科学会総会抄録 (京都, 1987)
 62. 田中 輝夫, 横浜 広光, 伊藤 誠二, 根岸 学, 林 秀也, 早石 修 「ウシ副腎髄質クロマフィン細胞における PGE₂ のカテコールアミン遊離機構」 生化学 Vol.59 (No.8) p.813 (1987)
 63. 横浜 広光, 田中 輝夫, 伊藤 誠二, 根岸 学, 林 秀也, 早石 修 「ウシ副腎髄質クロマフィン細胞における PGE₂ のイノシトールリン脂質代謝亢進作用」 生化学 Vol.59 (No.8) p.813 (1987)
 64. 根岸 学, 伊藤 誠二, 横浜 広光, 林 秀也, 早石 修, 堅田 利明, 宇井 理生 「ウシ副腎髄質の PGE 受容体の架橋剤による安定な複合体形成」 生化学 Vol.59 (No.8) p.814 (1987)
 65. 伊藤 誠二, 根岸 学, 横浜 広光, 林 秀也, 早石 修, 堅田 利明, 宇井 理生 「リボソーム膜上でのウシ副腎髄質の PGE 受容体の機能的再構成」 生化学 Vol.59 (No.8) p.814 (1987)
 66. 藤本 昇, 裏出 良博, 早石 修, 金子 武嗣, 水野 昇 「ラット脳 PGD 合成酵素に対するモノクロナル抗体を用いた免疫化学及び免疫組織化学」 生化学 Vol.59 (No.8) p.815 (1987)
 67. 裏出 良博, 藤本 昇, 早石 修, 氏原 真弓, 堀口 裕治, 井階 幸一 「ラット脾臓 PGD 合成酵素の細胞局在について」 生化学 Vol.59 (No.8) p.816 (1987)
 68. 渡部 紀久子, 藤井 豊, 中山 和久, 大久保 博晶, 中西 重忠, 鏡山 博行, 早石 修 「ウシ肺 PGF 合成酵素の cDNA クローニングと構造解析」 生化学 Vol.59 (No.8) p.816 (1987)
 69. 尾上 浩隆, 上野 隆司, 早石 修, 藤田 一郎, 西野 仁雄, 大村 裕 「PGD₂ による自然睡眠の誘発(サルを用いた検討)」 生化学 Vol.59 (No.8) p.945 (1987)
 70. 山本 光三, 上野 隆司, 早石 修 「睡眠物質によるアストロサイト初代培養系の PG 産生」 生化学 Vol.59 (No.8) p.945 (1987)
 71. 三輪 直人, 杉野 弘明, 上野 隆司, 早石 修 「神経系培養細胞における PG による細胞外 Ca²⁺ の流入と cGMP の産生」 生化学 Vol.59 (No.8) p.945 (1987)
 72. 渡部 恭良, 森 憲作, 湯元 昇, 藤田 忍, 木幡 邦彦, 早石 修 「終脳特異的抗原の発見とその精製及び分子的性質」 生化学 Vol.59 (No.8) p.653 (1987)
 73. 氏原 真弓, 土田 成紀, 佐藤 公彦, 佐藤 清美, 裏出 良博, 早石 修 「ラットのグルタチオン転移酵素各アイソザイムによる PGH₂ 異性化及び還元酵素活性について」 生化学

- 学 Vol.59 (No.8) p.815 (1987)
74. 大心池 俊哉, 成宮 周, 藤原 元始, 裏出 良博, 早石 修 「ヒト脳可溶性画分由来 PGH-E 異性化酵素の免疫化学及び免疫組織化学」 生化学 Vol.59 (No.8) p.815 (1987)
 75. 尾上 浩隆, 上野 隆司, 早石 修, 藤田 一郎, 西野 仁雄, 大村 裕 「PG 類の睡眠覚醒作用の分子構造特異性について」 第 11 回神経科学学術集会抄録 1H-18 (東京, 1987) H. Onoe, R. Ueno, O. Hayaishi, I. Fujita, H. Nishino and Y. Oomura "Molecular specificity of prostaglandins of their sleep-inducing effects" Neuroscience Research, suppl. 7 (1988) S190
 76. 三輪 直人, 上野 隆司, 早石 修 「PG と神経細胞の Ca^{2+} 動態」 第 11 回神経科学学術集会抄録 1C-13 (東京, 1987) N. Miwa, R. Ueno and O. Hayaishi "The effect of prostaglandin on cellular calcium concentration in neuronal cells in culture " Neuroscience Research, suppl. 7 (1988) S121
 77. 上野 隆司, 早石 修 「睡眠物質研究のストラテジー」 第 11 回神経科学学術集会抄録 S2-3 (東京, 1987) R. Ueno, N. Miwa, K. Yamamoto and O. Hayaishi "Molecular aspect of PGD₂ on inducing sleep" Neuroscience Research, suppl. 7 (1988) S7
 78. 横浜 広光, 根岸 学, 洲鎌 和茂, 林 秀也, 伊藤 誠二, 早石 修 「PGE₂ のイノシトールリン脂質代謝亢進に対する TPA の抑制利用」 第 11 回神経科学学術集会抄録 21-02 (東京, 1987) H. Yokohama, M. Negishi, K. Sugama, H. Hayashi, S. Ito and O. Hayaishi "Phorbol ester inhibits PGE₂-induced phosphoinositide metabolism in bovine adrenal chromaffin cells" Neuroscience Research, suppl.7 (1988) S174
 79. 尾上 浩隆, 金 和子, 上野 隆司, 早石 修, 藤田 一郎, 西野 仁雄, 大村 裕 「PGD₂ のサルにおける睡眠誘発作用について ; 他の睡眠物質との比較」 岡崎国立共同研究機構生理学研究所年報第 9 巻 (1988)
 80. 松村 人志, 本多 和樹, 郷 保正, 上野 隆司, 堺 俊明, 早石 修, 井上 昌次郎 「脳内プロスタグランジン E₂ の覚醒作用について」 岡崎国立共同研究機構生理学研究所年報第 9 巻 (1988)
 81. 山本 光三, 上野 隆司, 早石 修 「睡眠物質によるアストロサイト初代培養系のプロスタグランジン産生」 岡崎国立共同研究機構生理学研究所年報第 9 巻 (1988)
 82. 尾上 浩隆, 金 和子, 上野 隆司, 早石 修, 藤田 一郎, 西野 仁雄, 大村 裕 「睡眠物質プロスタグランジン(PG) D₂ のアカゲザルにおける検討」 第 13 回日本睡眠学会学術集会抄録
 83. 松村 人志, 本多 和樹, 郷 保正, 上野 隆司, 堺 俊明, 井上 昌次郎, 早石 修 「プロスタグランジン E₂ の睡眠阻害作用について」 第 13 回日本睡眠学会学術集会抄録
 84. 伊藤 誠二, 横浜 広光, 根岸 学, 尾崎 一穂, 堀 邦夫, 宮川 厚夫, 早石 修 「プロスタグランジン E₂(PGE₂)刺激による牛副腎髄質クロマフィン細胞の単一細胞内カルシウム濃度の変動」 生化学 Vol.60 (No.8) p.765 (1988)

85. 浜田 孝三, 渡辺 由美子, 松村 人志, 林 秀也, 湯元 昇, 畑中 道代, 渡辺 恭良, 早石 修 「脳局所グルコース利用率に対するプロスタグランジン D₂,E₂,F_{2α} の効果」 生化学 Vol.60 (No.8) p.768 (1988)
86. 渡部 紀久子, 藤井 豊, 大久保 博晶, 倉光 成紀, 林 秀也, 鏡山 博行, 中西 重忠, 早石 修 「ウシ肺プロスタグランジン F 合成酵素の大腸菌における発現」 生化学 Vol.60 (No.8) p.764 (1988)
87. 藤井 豊, 渡部 紀久子, 林 秀也, 裏出 良博, 倉光 成紀, 鏡山 博行, 早石 修 「rho-Crystallin の精製と性質」 生化学 Vol.60 (No.8) p.764 (1988)
88. 林 秀也, 藤井 豊, 渡部 紀久子, 宮田 美智子, 裏出 良博, 早石 修 「ヒト肝臓アルデヒド還元酵素による PGH₂ から PGF_{2α} への還元」 生化学 Vol.60 (No.8) p.764 (1988)
89. 江口 直美, 裏出 良博, 伊藤 誠二, 林 秀也, 早石 修 「プロスタグランジン(PG) E₂ とそのメチルエステル体(PGE₂-Me)の静脈内投与による中枢性のラット体温上昇作用」 生化学 Vol.60 (No.8) p.768 (1988)
90. 平田 佳久, 林 秀也, 伊藤 誠二, 木川 芳春, 石橋 正兀, 須藤 正克, 宮崎 浩, 福島 雅典, 成宮 周, 早石 修 「ヒト尿中における 9-Deoxy- Δ^9, Δ^{12} -13,14-dihydroprostaglandin D₂(Δ^{12} -PGJ₂)の存在」 生化学 Vol.60 (No.8) p.767 (1988)
91. 洲鎌 和茂, 田中 輝夫, 奥田 恵美子, 横浜 広光, 根岸 学, 林 秀也, 伊藤 誠二, 早石 修 「牛副腎髄質非クロマフィン細胞におけるプロスタグランジン (PG) D₂ の細胞内 cAMP 濃度上昇作用とその細胞集団の同定」 生化学 Vol.60 (No.8) p.766 (1988)
92. 宇田 るみ子, 堀口 茂子, 伊藤 誠二, 兵頭 正義, 早石 修 「PG のマウス髄腔内投与による痛覚におよぼす効果」 生化学 Vol.60 (No.8) p.768 (1988)
93. 畑中 道代, 三輪 直人, 湯元 昇, 上野 隆司, 種村 美保子, 渡辺 恭良, 早石 修 「Neuroblastoma X Glioma Hybrid (NG108-15)細胞におけるプロスタグランジン D₂,F_{2α} のイノシトール磷脂質代謝に対する晩発効果」 生化学 Vol.60 (No.8) p.892 (1988)
94. F. Islam, Y. Urade, Y. Watanabe, and O. Hayajshi "Determination of PGD synthetase in rat brain by PCFIA" 生化学 Vol.60 (No.8) p.766(1988)
95. 渡辺 恭良, B. Langstrom, P.-G. Gillberg, P. Gullberg, C.-G.Stalnacke, 渡辺 由美子, 浜田 孝三, 林 秀也, 畑中 道代, 湯元 昇, 早石 修 「サル脳における PGD₂ メチルエステル結合の立体特異性」 生化学 Vol.60 (No.8) p.765 (1988)