

平成 30 年 6 月 19 日現在

機関番号：32519

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K07968

研究課題名(和文)病態モデル・患者標本における炎症性消化管知覚過敏における熱・冷刺激受容体の役割

研究課題名(英文) Role of thermo-sensitive TRPV1 and TRPM8 channels in visceral hypersensitivity in inflammatory bowel disease model animals and ulcerative colitis patients

研究代表者

堀江 俊治 (Horie, Syunji)

城西国際大学・薬学部・教授

研究者番号：50209285

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：申請者は「炎症性下部消化管疾患における知覚過敏性には温度感受性TRPV1・TRPM8発現神経の増加が関与している」という仮説を立て基礎薬理的に検討を行い、以下の点を明らかにした。

1. 正常マウスの大腸組織の横断面図におけるTRPM8の発現は粘膜層を含む全層において観察された。2. 潰瘍性大腸炎モデルマウスにおいて、下部消化管粘膜層のTRPV1およびTRPM8発現神経線維の増加が炎症性の内臓痛覚過敏性に関与していることを明らかにした。3. 過敏性腸症候群モデルラットの粘膜層においてTRPM8発現神経線維は増加が見られ、これらの変化がストレス性の過敏性メカニズムに関与していると推察した。

研究成果の概要(英文)：We investigated the involvement of TRPM8 in hyperalgesia in normal and experimental colitis and irritable bowel syndrome (IBS) model animals. TRPM8 immunoreactivity in the distal colon was much higher than in the transverse and proximal colon under physiological conditions. TRPM8 immunoreactivity markedly increased in the distal colon mucosa of colitis model mice compared with the control mice. The number of TRPM8 nerve fibers in mucosa of colitis model mice drastically increased compared with the control. Intracolonic administration of WS-12 induced behavioral visceral pain-like responses. The numbers of these responses in the colitis model were 3 times higher than in the control, and were decreased by pretreatment with the TRPM8 channel blocker AMTB. In IBS model, the number of TRPM8 nerve fibers in mucosa of butyrate-induced IBS model also increased compared with the control. Increased expression of TRPM8 may contribute to the visceral hyperalgesia of experimental colitis and IBS.

研究分野：神経消化器病の原因究明と医薬品の薬効評価

キーワード：潰瘍性大腸炎 温度感受性TRPチャンネル 知覚過敏 痛覚過敏 知覚神経 過敏性腸症候群 TRPV1 TRPM8

1. 研究開始当初の背景

(1) 温度感受性受容体とは

特定の温度以上あるいは以下で活性化するイオンチャネル内蔵型受容体 transient receptor potential (TRP)ファミリーで、主に求心性一次知覚神経に発現しており、末梢の熱い・冷たいという温度情報を脳へ伝える役割を持っている。温度感受性受容体の一つである熱刺激受容体 TRPV1 は、トウガラシ辛味成分カプサイシンの作用点として発見された受容体で、43°C以上の(熱いを感じる)温度で活性化される。また、冷刺激受容体 TRPM8 はメントールの作用点として発見された受容体で、25°C以下の(冷たいを感じる)温度により活性化される。

(2) 研究開始当初の筆者らによる研究成果

① Ca²⁺拮抗薬では抑制できない Ca²⁺流入の経路

著者はこれまでに「Ca²⁺拮抗薬では抑制できない Ca²⁺流入の経路を介する生体機能の解明」に関する研究を行ってきた。その研究経過の中で、熱刺激受容体 TRPV1 が正常動物の消化管一次知覚神経に多く発現しており、消化管機能に重要な働きを有していることを見いだした。

② 胃腸における TRPV1

TRPV1 は求心性一次知覚神経に発現し、生体では熱や酸による痛みの神経伝達に重要な役割を担っている。この TRPV1 発現知覚神経は口腔内ではだけではなく、食道、胃、十二指腸、小腸から大腸へと消化管全域に発現しており、その機能が明らかになっている。胃において、知覚神経上の TRPV1 が刺激されると胃粘膜防御反応が増強することが明らかとなっている。すなわち、胃にある一次知覚神経が過剰な酸の浸潤による消化管環境の非常事態を感知すると、速やかに中枢神経系に情報伝達すると同時に、軸索-軸索反射を介してカルシトニン遺伝子関連ペプチド (CGRP) やタキキニンの遊離、また一酸化窒素 (NO) などを産生して、胃酸分泌抑制、胃粘膜血流増加や胃粘液分泌亢進など胃粘膜防御機構を増強すると考えられる。腸においては、特に遠位結腸、直腸の分布と反応性が高かった。TRPV1 発現知覚神経は下部消化管の部位特異的に消化管運動を調節しており、刺激されればより肛門側に近い消化管において大きな反応を示すことがわかっている。

③ 炎症性消化管疾患モデル動物における知覚神経の変化：

内臓知覚過敏性との関連性は？

炎症性腸疾患モデルマウスにおいて、セロトニン 5-HT₃ 受容体を発現した求心性知覚神経の線維数の増大と炎症の悪化を見出した。さらに、気管支ぜん息モデル動物の気道粘膜において TRPV1 知覚神経の数が増加しているこ

とも見出した。これらの新知見により、炎症性内臓知覚過敏と求心性知覚神経が関連するだろうことが想定されたため、当該研究を企画した。

(3) 国内外の関連する研究の中での当該研究の位置付け

過敏性腸症候群、気管支ぜん息、過活動膀胱における TRPV1 チャネルの関与に関する検討は世界中で研究が進展している。この中から新薬開発の可能性が示唆されており、製薬会社から大きな関心が寄せられている。国内では、富永真琴らのグループが培養細胞を用いて温度感受性受容体の感受性変化に関して報告を行っている。応募者は世界に先駆けて消化管粘膜層における TRPV1 神経線維の蛍光染色法を確立し、炎症性腸疾患や気管支ぜん息病態モデル動物における TRPV1 の免疫染色像を報告してきた。これらの画像は国内外からも評価されている。

2. 研究の目的

申請者はこれまでの科研費基盤研究の下で消化管の知覚過敏性の原因について検討を進め、「消化管のストレス性知覚過敏性には、熱刺激受容体 TRPV1 発現神経の増大と受容体リン酸化が関与している」ということを明らかにしてきた。今回の当該研究では炎症性消化管疾患における消化管知覚過敏性の原因に関して検討した。具体的な研究目的を以下3点とした。

(1) 炎症性消化管疾患病態モデル動物において、熱刺激受容体 TRPV1 および冷刺激受容体 TRPM8 の起源および分布・局在の変化について検討した。

(2) 同病態モデル動物における TRPV1, TRPM8 を介する消化管機能変化について検討した。

(3) 炎症性消化管疾患患者の消化管病理標本において、熱刺激受容体 TRPV1 および冷刺激受容体 TRPA1, TRPM8 の起源および分布・局在の変化について検討する。

3. 研究の方法

(1) 炎症性胃腸疾患病態モデルマウスの作製
C57/B16 マウスにデキストラン硫酸ナトリウムを自由飲水させ炎症性腸疾患モデルを作成した。

(2) 摘出下部消化管標本の収縮

C57/B16 マウスから下部消化管を摘出し部位別に平滑筋標本とした。標本は栄養液を満たしたマグヌス管に懸架し、カプサイシンによる収縮反応を等尺性トランスデューサーにて平滑筋張力を記録した。

(3) 免疫組織化学的染色

正常実験動物と炎症性消化管疾患病態モデ

ル動物から消化管（結腸、直腸）を部位別に凍結組織切片を作成して、TRPV1・TRPM8の発現がどの細胞に発現しているのかを免疫組織化学的手法を用いて検討した。TRPV1免疫活性は、抗TRPV1抗体で標識し、アビジン・ビオチン・コンプレックス法とタイラマイドシグナル増幅法を組み合わせて検出した。さらに抗CGRP、サブスタンスP、nNOS抗体を用い二重染色を行った。検鏡観察は共焦点レーザー顕微鏡を用いて観察した。

(4) バロスタット法による内臓痛覚反応測定
測定の前4日～6日前にラットに筋電極を装着し、測定の前30分前にラットの肛門からバロスタットバッグを挿入した。バロスタット装置を用い、20、40、60、80 mmHgの圧力をかけ、その各圧に対する筋収縮反応の大きさ（VMR）を測定することで内臓痛覚の変化を評価した。

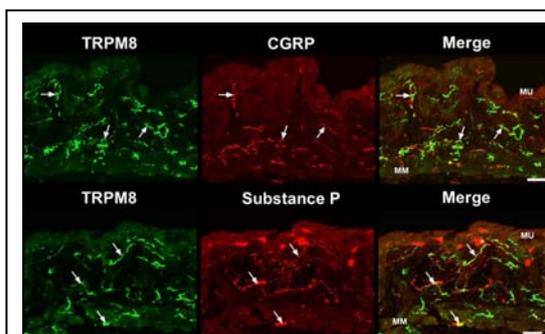
(5) 疼痛行動観察による内臓痛覚反応測定
TRPM8受容体選択的アゴニストWS-12を直腸内投与し、病態モデル動物における疼痛行動（腹部をなめる・下に押しつける、腹部を伸ばす・縮める）の回数や時間を測定した。

4. 研究成果

(1) 正常動物の消化管におけるTRPV1・TRPM8発現神経の特性

TRPV1免疫活性は下部消化管の粘膜、粘膜下、深筋層神経叢、筋層、筋間神経叢において軸索上に認められ、特に直腸に最も多く発現していた。さらにカプサイシンによって誘起される輪状筋・縦走筋収縮反応も直腸において免疫活性が最も高く認められた。TRPV1とPGP9.5、カルレチニンとの2重染色の結果からTRPV1は外来性の神経軸索上に発現していることが示唆された。

神経ペプチドの分布とTRPV1発現神経における局在について検討を行ったところ、CGRPは特に粘膜、粘膜下の血管周囲、筋間神経叢に多く発現しており、各層においてTRPV1とCGRP免疫活性の共存が確認された。サブスタンスP、ニューロキニンAは筋層、筋間神経叢において非常に多く発現しており、TRPV1とサブスタンスP免疫活性は一部共存



正常マウスの遠位結腸粘膜におけるTRPM8と神経ペプチドの共存

していた。サブスタンスPとニューロキニンA発現神経の分布は各層において完全に一致したことから、ニューロキニンAもTRPV1神経に含有されていることが示唆された。

TRPV1神経におけるセロトニン、神経型NO合成酵素（nNOS）の局在について検討を行ったところ、セロトニンは粘膜のエンテロクロマフィン細胞と筋間神経叢に多く発現しており、特に粘膜のエンテロクロマフィン細胞の近傍にTRPV1神経が走向しているのが明らかとなった。nNOS神経は筋間神経叢と輪状筋に多く確認されたが、TRPV1神経との共存は確認されなかった。

マウス直腸におけるTRPM8発現神経は縦走筋を除く、粘膜層、粘膜下層および輪状筋層に発現していた。また筋間神経叢においては細胞体が観察され、カルレチニンとの共存も確認された。CGRP、Sub P、VACHT、nNOSとの二重染色した結果、一部の共存を観察した。正常時の直腸ではTRPM8チャンネルは内在性および外来性一次知覚神経に発現していることが示唆された。

(2) 炎症性腸疾患モデルにおけるTRPV1発現神経およびTRPM8発現神経の増加

免疫組織化学的検討では、正常動物群と比較するとDSS処置群では有意にTRPV1発現神経線維の増加が見られ、日が経つにつれその増加は顕著になった。これらのことより、痛覚過敏性には炎症によって増加したTRPV1神経が関与していることが示唆された。

また、DSS 7日間処置群において、神経のみならず、粘膜の非神経性の細胞にもTRPV1の発現が観察された。非神経性のTRPV1とサブスタンスP、腫瘍壊死因子- α （TNF- α ）の抗体を用い二重染色をした結果、TRPV1免疫活性はサブスタンスP免疫活性と共存しなかったが、TNF- α 免疫活性との共存が観察された。

マウス大腸におけるTRPM8は粘膜、粘膜下の血管周囲、筋層において発現が観察され、TRPM8は肛門側に近い、遠位結腸において最も多く発現していることが明らかとなった。次に、炎症性腸疾患モデルマウスにおけるTRPM8発現神経数の変化について免疫組織化学的検討を行ったところ、炎症性腸疾患モデルマウスの遠位結腸粘膜においてTRPM8発現神経線維の顕著な増加が認められ、さらにCGRP及びサブスタンスPの含有も観察された。

(3) 炎症性腸疾患モデルにおける内臓痛覚過敏性

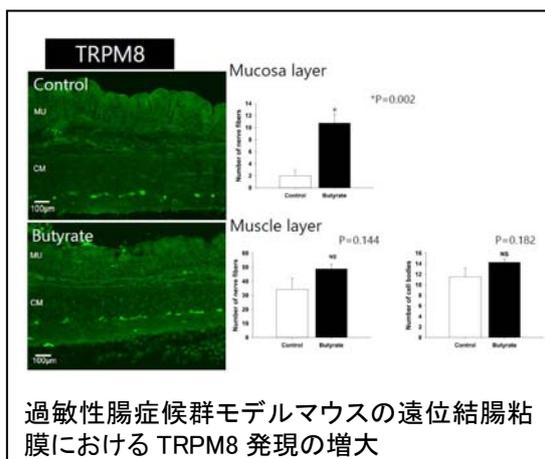
DSSの摂取により、マウスに下痢、血便、および体重の減少が観察された。その直腸を観察すると炎症像を呈していた。これらの炎症性疾患は日が経つにつれ増悪した。内臓痛覚については正常動物群と比べDSS処置群では各バルーン圧に対して痛覚過敏性が観察された。このDSS処置による内臓痛覚過敏はTRPV1遮断薬BCTCの処置によって顕著に抑制

されたが、正常群では何ら作用を示さなかった。

マウスに TRPM8 アゴニスト WS-12 を直腸内投与した際に見られる疼痛様行動を検討した。炎症性腸疾患モデルマウスにおいて疼痛様行動は顕著に増加し、痛覚過敏が認められた。TRPM8 遮断薬 AMTB 前処置をしたところ、WS-12 誘起反応亢進は有意に抑制された。これらの結果より、TRPM8 は炎症性腸疾患における内臓痛覚過敏に関与することが示唆された。

(4) 過敏性腸疾患モデルにおける TRPM8 発現神経の増加

器質的病変が見られない機能性消化管障害の1つである過敏性腸症候群は病態メカニズムが解明されていない。そこで、酪酸を用いて過敏性腸症候群モデルラットを作製し、病態因子としての TRP チャネルの関与を検討した。その結果、過敏性腸症候群モデルラットではコントロールと比較して、粘膜層における TRPM8 発現神経線維が増加した。したがって、過敏性腸症候群モデルラットの免疫組織化学的解析により直腸では TRPM8 発現神経が病態メカニズムに関与していることが示唆された。



(5) 当該研究によって得られた研究成果の位置付け

マウス下部消化管において TRPV1 発現神経線維は肛門側の外来性一次知覚神経に多く発現していることが明らかとなった。また下部消化管における TRPV1 受容体と神経ペプチド、神経型 NO 合成酵素の分布から、TRPV1 の活性化により遊離される神経伝達物質が同定された。

炎症性腸疾患モデルマウスの直腸において、TRPV1 発現神経線維および非神経性の TRPV1 発現が増大していることが明らかとなった。炎症性に増大した TRPV1 発現神経線維は一次求心性知覚神経であり、TRPV1 発現細胞はマクロファージといった免疫細胞と示唆される。したがって、これらの TRPV1 を発現した一次求心性知覚神経と炎症細胞の増加が、炎症性腸疾患モデルの痛覚過敏に関連

していると考えられる。

TRPM8 は炎症性腸疾患と過敏性腸症候群に伴う内臓痛覚過敏に重要な役割を担っており、この痛覚過敏には遠位結腸粘膜層における TRPM8 発現神経線維の増加が大きく関与していることが示唆された。したがって、TRPM8 も内臓痛覚過敏性改善薬のターゲットになりうると考えられる。

ちまたの下痢止め口内崩壊薬剤の売り上げが依然好調なことからも、胃腸の異常を訴える患者の多さと深刻さがうかがえる。世界的診断基準 Rome IVが定まり、過敏性腸症候群と診断される患者は推定1200万人に達し、糖尿病の患者数に迫る勢いがある。このストレスによる機能性消化管障害(機能性ディスぺプシア、過敏性腸症候群)の原因究明とその対策は、今や国家レベルでの課題に浮上し、その原因の科学的解明は急務となってきている。筆者の一連の研究は、動物病態モデルからヒトへの展開をする段階を迎えており、消化器病学会にて議論となっている問題に対して解決の糸口を提供する研究結果を発表できるであろう。当該研究の成果により「内臓知覚神経の過敏性は、温度感受性受容体の発現増大を介して引き起こされる」という新知見を提供し、ストレスによる機能性消化管障害の発症に関して機序解明につながるため、新しい治療法の開発や患者の対応法など社会的な波及効果が期待できると考えている。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 11 件)

- ① Matsumoto K, Kawanaka H, Hori M, Kusamori K, Utsumi D, Tsukahara T, Amagase K, Horie S, Yamamoto A, Ozaki H, Mori Y, Kato S. Role of transient receptor potential melastatin 2 in surgical inflammation and dysmotility in a mouse model of post-operative ileus. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2018 Mar 22. doi: 10.1152/ajpgi.00305.2017. [Epub ahead of print] (査読あり)
- ② 堀江俊治、田嶋公人、松本健次郎：消化管スパイスセンサーとその機能：辛味は胃腸でも味わう。薬学雑誌，印刷中 (2018) (査読あり)
- ③ 堀江俊治：脳腸に関わる生理活性物質 アドレノメデュリン。臨床栄養 (臨時増刊号)，128(6)，782～786 (2016) (依頼総説、査読なし)
- ④ Matsumoto K, Takagi K, Kato A, Ishibashi T, Mori Y, Mitsumoto A, Kato S, Horie S. Role of transient receptor potential melastatin 2 (TRPM2) channels in visceral nociception and

- hypersensitivity. *Experimental Neurology*, 285 (Pt A):41-50 (2016) (査読あり)
- ⑤ Utsumi D, Matsumoto K, Amagase K, Horie S, Kato S. Serotonin/5-hydroxytryptamine-3 receptors promote colonic inflammation via activation of substance P/neurokinin-1 receptors in dextran sulphate sodium-induced murine colitis. *Br. J. Pharmacol.*, 173(11), 1835-1849 (2016) Mar 18. doi: 10.1111/bph.13482. (査読あり)
- ⑥ Matsumoto K, Umemoto H, Mori T, Akatsu R, Saito S, Tashima K, Shibasaki M, Kato S, Suzuki T, Horie S. Differences in the morphine-induced inhibition of small and large intestinal transit: Involvement of central and peripheral μ -opioid receptors in mice. *Eur J Pharmacol.* 771, 220-228 (2016) 2016 Jan 15 doi: 10.1016/j.ejphar.2015.12.033. Epub 2015 Dec 19 (査読あり)
- ⑦ Yamane S, Nomura R, Yanagihara M, Nakamura H, Fujino H, Matsumoto K, Horie S, Murayama T. L-cysteine/D,L-homocysteine-regulated ileum motility via system L and B^o, + transporter: Modification by inhibitors of hydrogen sulfide synthesis and dietary treatments. *Eur J Pharmacol.*, 764, 471-479 (2015) doi: 10.1016/j.ejphar.2015.07.042. [Epub ahead of print] (査読あり)
- ⑧ Maehara T; Matsumoto K; Horiguchi K; Kondo M; Iino S; Horie S; Murata T; Tsubone H; Shimada S; Ozaki H; Hori M. Therapeutic action of 5-HT₃ receptor antagonists targeting peritoneal macrophages in postoperative ileus. *Br J Pharmacol*, 172(4):1136-1147 (2015) doi: 10.1111/bph.13006. Epub 2015 Jan 13. (査読あり)
- ⑨ 松本健次郎、加藤伸一、堀江俊治：TRPチャンネルと内臓痛。日本薬理学雑誌，146(4)，233-235 (2015) (依頼総説、査読なし)
- ⑩ 北島満里子、寺田祐子、渡辺達夫、堀江俊治、高山廣光：温度感受性TRPチャンネルアンタゴニスト活性を有するVoacangine型アルカロイドの探索・合成と構造活性相関研究。Med Chem News, 25(3), 132-137 (2015) (依頼総説、査読なし)
- ⑪ 寺田祐子、堀江俊治、北島満里子、高山廣光、渡辺達夫：Voacanga africana由来アルカロイドvoacangineの温度感受性TRPチャンネルに対する活性・阻害作用。食品加工技術，35(2)，49-60 (2015)
- (査読あり)
- [学会発表] (計20件)
- (1) 堀江俊治、松本健次郎、田嶋公人：基礎研究成果から推察する大建中湯の臨床応用。第45回日本潰瘍学会 (京都、2017.11.20-21)
- (2) 田嶋公人、堀江俊治：ワサビ辛味成分アリルイソチオシアネートによるラット胃粘膜傷害作用から明らかになったタイトジャンクションバリアと胃粘膜血流の調節機構の役割。第45回日本潰瘍学会 (京都、2017.11.20-21)
- (3) 堀江俊治：漢方の知恵と生薬薬理のサイエンス。平成29年度漢方薬・生薬研究会 (東京、2017.10.15)
- (4) Kimihito Tashima, , Shizuki Yamaura, Kazuki Hashimoto, Yasuhiro Mori, Tomoharu Shinoki, Yuki Ishihara, Syunji Horie : Allyl isothiocyanate, a pungent ingredient of wasabi, induces gastric low-grade inflammation in rats to lead to the impaired gastric motility; involvement of prostaglandin, capsaicin-sensitive sensory neurons, and nitric oxide. Digestive Disease Week 2017 (May 6-9, 2017, Chicago, USA)
- (5) 後藤友希、田嶋公人、島田博文、並木隆雄、堀江俊治：摘出マウス遠位結腸標本における漢方薬大建中湯の平滑筋収縮作用—ワサビ受容体TRPA1の関与—。第19回応用薬理シンポジウム (東京、2017.9.15)
- (6) 梅村美由紀、田嶋公人、山浦しずき、堀江俊治：ワサビ成分アリルイソチオシアネートによるラット胃粘膜微小炎症の惹起—NOとプロスタグランジンの役割—第19回応用薬理シンポジウム (東京、2017.9.15) 優秀発表賞受賞
- (7) 橋本和樹、田嶋公人、押 範之、山本紗也佳、堀江俊治：漢方薬の薬理作用解析を目的とした胃運動減弱病態モデル動物の開発：大建中湯の胃運動亢進作用。第34回和漢医薬学会学術大会 (福岡、2017.8.26-27)
- (8) 山本紗也佳、田嶋公人、橋本和樹、押 範之、堀江俊治：漢方薬大建中湯の薬理作用解析を目的とした胃運動減弱病態モデルマウスの開発。次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム2017 (京都、2017.8.26)
- (9) 堀江俊治、川上 舞、小日向紗季、田嶋公人、：アリルイソチオシアネートを用いた便秘モデルマウスの作製および消化管運動改善薬の結腸亢進作用次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム2017 (京都、2017.8.26)
- (10) 篠木智晴、田嶋公人、堀江俊治：慢性逆流性食道炎モデルラットの下部食道に

- における TRPV1 および TRPM8 の免疫組織化学的解析。生体機能と創薬シンポジウム 2017 (京都、2017. 8. 24-25)
- (11) 森 安大、田嶋公人、堀江俊治：デキストラン硫酸ナトリウムを用いた軽度炎症性腸疾患モデルマウスの開発とコリンエステラーゼ阻害薬による抗炎症作用生体機能と創薬シンポジウム 2017 (京都、2017. 8. 24-25)
- (12) 石原佑基、田嶋公人、堀江俊治：マウス摘出遠位結腸標本における温度感受性 TRPM8 チャネルを介した自発運動に対する抑制性制御。生体機能と創薬シンポジウム 2017 (京都、2017. 8. 24-25)
- (13) 山川拓未、田嶋公人、堀江俊治：過敏性腸症候群モデル動物の直腸における温度感受性 TRP チャネル発現神経の免疫組織化学的解析。生体機能と創薬シンポジウム 2017 (京都、2017. 8. 24-25)
- (14) 松本健次郎、堀 正敏、堀江俊治、天ヶ瀬紀久子、尾崎博、森泰生、加藤伸一：TNBS 誘起内臓痛覚過敏、術後麻痺性イレウスの病態における TRPM2 の機能解析。TRP 研究会 2017 (岡崎、2017. 6. 22~23)
- (15) 山川拓未、野間裕記子、田嶋公人、堀江俊治：マウス下部消化管における冷刺激 TRPM8 発現神経の免疫組織化学的解析。日本薬学会第 137 年会 (仙台、2017. 3. 25-27)
- (16) 堀江俊治、田嶋公人、松本健次郎。消化管スパイスセンサーとその機能：辛味は胃腸でも味わう シンポジウム味覚と健康：栄養素センサー研究の現状と未来。日本薬学会第 136 年会 (横浜、2016. 3. 27~29)
- (17) 堀江俊治、松本健次郎、田嶋公人：覚醒下マウスにおける大建中湯の胃酸分泌抑制作用：カプサイシン受容体 TRPV1 第 43 回日本潰瘍学会 (沖縄科学技術大学院大学、2015. 6. 19)
- (18) 田嶋公人、浦羽哲平、野間裕記子、島田博文、並木隆雄、堀江俊治：マウス下部消化管の摘出標本における TRPA1 活性化薬アリルイソチオシアネートによる平滑筋収縮反応：内臓知覚神経、内因性プロスタグランジンおよびセロトニン受容体の役割。合同学術集会 2015：第 17 回日本神経消化器病学会・第 9 回機能性ディスペプシア研究会・第 83 回消化器心身医学研究会・第 5 回 IBS 研究会 (沖縄科学技術大学院大学、2015. 11. 13) 優秀演題賞受賞
- (19) 堀江俊治：大建中湯の消化管機能亢進作用と TRP チャネル。第 16 回千葉消化管運動機能研究会 (三井ガーデンホテル千葉、2015. 6. 4)
- (20) 堀江俊治：天然薬物研究の壁と流儀。第 18 回天然薬物研究方法論アカデミー・大子シンポジウム (茨城、2015. 8. 7)

〔図書〕 (計 2 件)

- ① 堀江俊治 (分担執筆著書) 第 15 章 アルカロイドの薬理作用。アルカロイドの科学—生物活性を生み出す物質の探索から生薬の実際まで— (高山廣光編), pp. 303~322, 東京化学同人, 京都 (2017 年 8 月)
- ② 堀江俊治 (分担執筆著書) 第 17 章 附子アルカロイドの内皮依存性血管弛緩作用。アルカロイドの科学—生物活性を生み出す物質の探索から生薬の実際まで— (高山廣光編), pp. 337~346, 東京化学同人, 京都 (2017 年 8 月)

〔産業財産権〕

○取得状況 (計 2 件)

名称：オピオイド鎮痛剤

発明者：高山廣光、北島満里子、堀江俊治、松本健次郎

権利者：高山廣光、北島満里子、堀江俊治、松本健次郎

種類：日本国特許庁 特許公報 (B2)

番号：特許第 5308352 号

取得年月日：2013 年 7 月 5 日

国内外の別：国際

名称：Indole alkaloid derivatives having opioid receptor agonistic effect, and therapeutic compositions and methods relating to same

発明者：高山廣光、北島満里子、堀江俊治、松本健次郎

権利者：高山廣光、北島満里子、堀江俊治、松本健次郎

種類：アメリカ合衆国特許

番号：US8648090 B2

出願年月日：2014 年 2 月 11 日

国内外の別：国際

6. 研究組織

(1) 研究代表者

堀江 俊治 (HORIE, Syunji)

城西国際大学・薬学部・教授

研究者番号：50209285

(2) 研究分担者

該当なし

(3) 連携研究者

該当なし

(3) 研究協力者

細谷 拓司 (HOSOYA, Takuji)

山川 拓未 (YAMAKAWA, Takumi)