

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 7 月 7 日現在

機関番号：32519

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K08341

研究課題名(和文)ワサビと高脂肪食による新規機能性ディスペプシア病態動物の確立と和漢薬の薬効評価

研究課題名(英文)The new rodent models for impaired gastric motility induced by allyl isothiocyanate and/or bile acid -the evaluation of traditional Kampo medicine-

研究代表者

田嶋 公人(Tashima, Kimihito)

城西国際大学・薬学部・准教授

研究者番号：60406783

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：機能性ディスペプシアは、胃十二指腸での微細炎症により胃の運動異常と知覚過敏が生じることで発症すると考えられている。本研究では、動物実験で機能性ディスペプシア症状を再現できるか検討した。その結果、起炎薬であるワサビ辛味成分アリルイソチオシアネートと胆汁酸(腸内細菌の代謝産物)処置で胃運動減弱を誘起することができた。また、漢方薬大建中湯は温度感受性チャネルTRPA1とTRPV1発現神経を介して、胃機能(粘膜血流と運動能)を高められることが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

機能性ディスペプシア症状を反映した病態モデル動物の開発において、当該研究は胃十二指腸粘膜の起炎薬アリルイソチオシアネート、および、胆汁酸デオキシコール酸で胃運動減弱を誘起できることを動物実験で明らかにした。これより機能性ディスペプシアの発症に繋がる機能異常が胃十二指腸での微細炎症に起因することを見出し、新たな治療ターゲットを提唱することができた。さらに、漢方薬大建中湯は下部消化管のみならず、胃機能も温度感受性チャネルTRPA1とTRPV1発現神経を介して高められ、消化管機能の統合調節薬として新しい科学的エビデンスを提供することができた。

研究成果の概要(英文)：Functional dyspepsia (FD) is through to be based on dysfunctional gastric motility and chronic hypersensitivity, which might be attributed to gastroduodenal low-grade inflammation. In this study, we established the animal models of impaired gastric motility induced by wasabi allyl isothiocyanate and bile acid. It was clarified that gastroduodenal low-grade inflammation induced by allyl isothiocyanate led gastric motility impaired in rodents, but it would be required to study the mechanism in which bile acid decreed gastric motility. In addition, it was revealed that daikenchuto facilitated gastrointestinal function including gastric mucosal blood flow and smooth muscle contraction, which is attributed to the activation of TRPV1 and TRPA1-expressing nerves.

研究分野：薬品作用学

キーワード：実験動物 機能性ディスペプシア 胃運動 胆汁酸 炎症 漢方薬 TRPA1チャネル TRPV1チャネル

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

機能性ディスぺプシア (FD) は、胃内に器質的病変が認められないにもかかわらず胃もたれ・胃痛など不定愁訴の症状を現わす疾患であり、その病因は胃十二指腸における微細炎症による胃の運動異常と知覚過敏により生じると考えられている。申請者はワサビ辛味成分アリルイソチオシアネート (AITC) による温度感受性 TRPA1 チャンネル活性化薬に着目し、AITC 経口投与により胃運動を減弱させる AITC 誘起胃運動減弱病態モデル動物を新しく開発した (論文投稿中)。しかし、その後、臨床研究から FD 症状を訴える患者には胆汁酸成分の割合が変化していることが明らかになり、FD 症状と胆汁酸の関連が注目されるようになってきた。

このような背景の中で、当該研究では (1) AITC により胃運動の減弱を引き起こす粘膜微細炎症のメカニズムを明らかにした。そして、(2) 胆汁酸が胃運動減弱を誘起するのか。胆汁酸成分であるタウロコール酸とデオキシコール酸 (胆汁酸が腸内細菌により代謝されたもの) について検討し、デオキシコール酸により胃運動減弱が生じることを見出した。さらに、(3) 漢方薬大建中湯は温度感受性チャンネル TRPA1 と TRPV1 を介して胃腸機能 (運動と粘膜血流の増大作用) を高めることも明らかにした。

## 2. 研究の目的

機能性ディスぺプシア (FD) はストレス性胃腸機能障害であり、胃の運動異常と知覚過敏に起因する疾患である。申請者はこの FD の病態メカニズムを明らかにして新たな治療ターゲットを提唱するために、「FD は胃十二指腸粘膜の微細炎症に起因する」と仮説を立て、粘膜微細炎症を誘起するアリルイソチオシアネート (AITC) と胆汁酸に着目して病態モデル動物の開発を試みた。さらに、腹部の冷えに伴う痛みを改善する漢方薬大建中湯の消化管における作用メカニズムの解析を行った。

## 3. 研究の方法

### (1) アリルイソチオシアネート (AITC) 誘起胃運動減弱モデル：粘膜微細炎症のメカニズム

実験動物は雄性 SD 系ラットを一晩絶食後に使用した。ウレタン麻酔下に開腹オペを施し、胃を ex-vivo チャンバーに装着した。その後、レーザードップラー血流計、血管透過性については静脈内投与したポンタミンスカイブルー (青色素) が胃粘膜管腔側へ漏出した量を回収し吸光度で測定した。

### (2) 胆汁酸を用いた新規機能性ディスぺプシア (FD) 病態モデル動物への開発の試み

実験動物は雄性 ddY 系マウスを用い、胃運動は<sup>13</sup>C 呼気テスト法により解析した。胆汁酸はタウロコール酸 (TC) とデオキシコール酸 (DC: 腸内細菌の代謝産物) をそれぞれ測定開始 60 分前に経口投与した。そして、実験終了時には胃粘膜を剖検し損傷の有無を観察した。

### (3) 漢方薬 大建中湯 (DKT) による胃機能亢進作用

粘膜血流：実験動物は雄性 SD 系ラットを用い、麻酔下で胃を ex-vivo チェンバーに装着した。胃粘膜血流は DKT (360-1440 mg/ml) を 30 分間適用した際の変化をレーザードップラー血流計にて測定した。TRPA1 ブロッカー-A-967079 と TRPV1 ブロッカー-BCTC は、大建中湯と共存下で適用した。神経毒性用量のカプサイシン処置ラットは、使用する 2 週間前に 3 日間

かけてカプサイシン（計 100 mg/kg）を皮下投与することにより作製した。

消化管運動（マグヌス）：実験動物は雄性 ddY 系マウスより下部消化管を摘出し、遠位結腸標本を作製した。摘出標本における運動性の検討は等張性トランスデュサーを用い、DKT (0.1-10 mg/ml) による平滑筋張力の変化を観察した。

#### 4. 研究成果

##### (1) アリルイソチオシアネート (AITC) 誘起胃運動減弱モデル：粘膜微細炎症のメカニズム

我々はこれまでにマウスに AITC を経口投与することにより、用量依存的な胃運動低下を誘起できる病態モデルを開発している。今回その発症機序として、AITC が胃粘膜での血管透過性の亢進と血管拡張を引き起こし、粘膜微細炎症を惹起することを観察した (Fig. 1)。また、この現象は内因性一酸化窒素により抑制されるが、内因性プロスタグランジンと一次知覚神経終末からのサブスタンス P とカルシトニン遺伝子関連ペプチドにより微細炎症が増大することを明らかにした (Fig. 2)。これらより、AITC 誘起胃運動減弱モデル動物は胃粘膜での微細炎症を基盤とした病態モデル動物であることが示唆された。今後、機能性ディスぺプシア (FD) の症状と粘膜微細炎症との関連について炎症性メディエーターの産生細胞も含めその詳細を解析する。

### (A) Gastric low-grade inflammation

**Fig. 1.** Allyl isothiocyanate (AITC) increased vascular permeability in rat stomachs in concentration-dependent manner (A). However, increased vascular permeability induced by AITC was not inhibited by a TRPA1 channel blocker A-967079 (B).

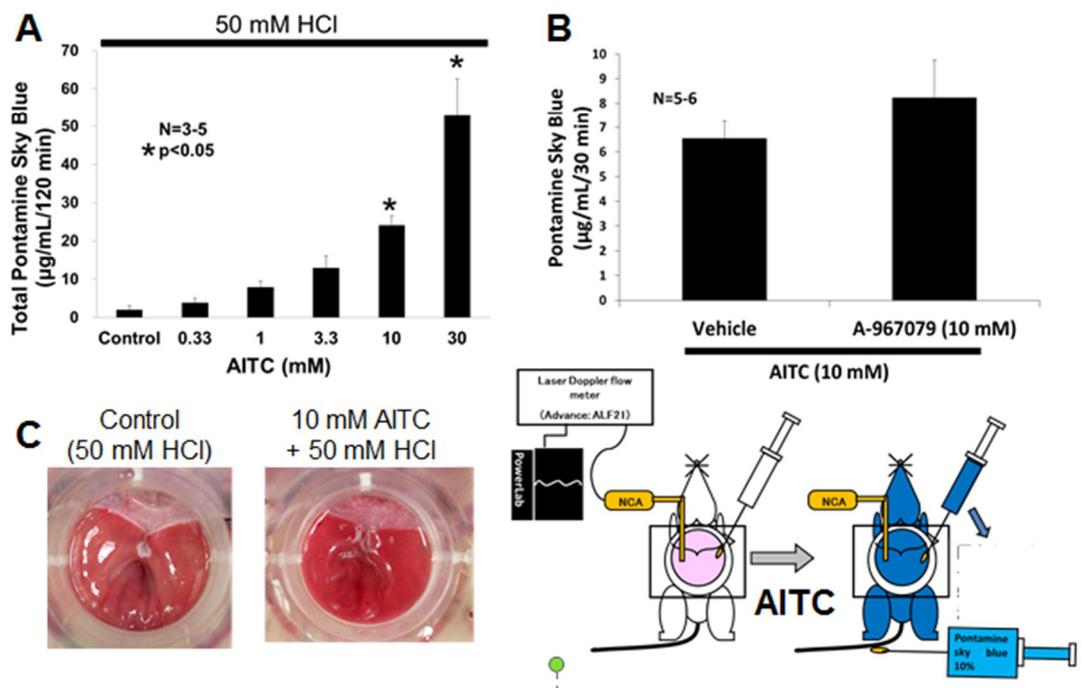


Fig. 1 アリルイソチオシアネート胃粘膜適用による血管透過性の亢進と実験後の胃粘膜写真

**Increased vascular permeability in response to AITC was attributed to capsaicin-sensitive sensory neurons and endogenous PGs, whereas endogenous NO regulated increased vascular permeability.**

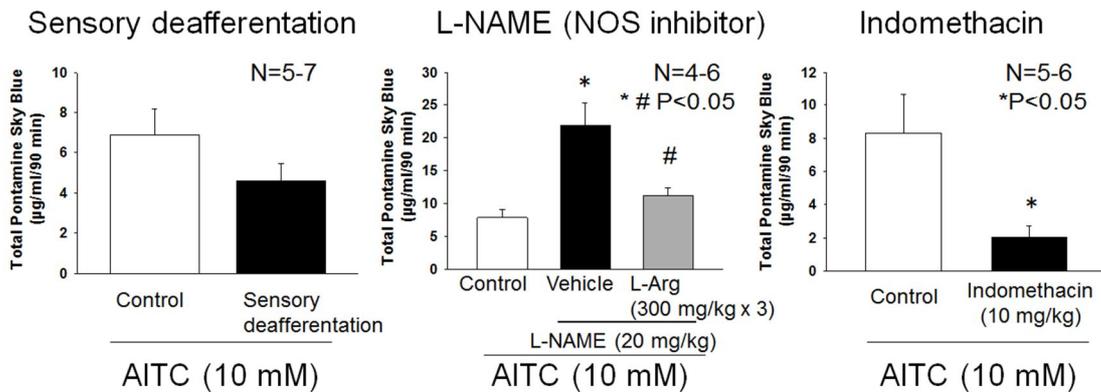


Fig. 2 アリルイソチオシアネートによる胃粘膜血管透過性の亢進は、内因性一酸化窒素とプロスタグランジンの関与が示唆された

**(2) 胆汁酸を用いた新規機能性ディスペプシア (FD) 病態モデル動物への開発の試み**

胆汁酸デオキシコール酸による胃運動減弱モデル動物: FD 症状は胆汁酸の分泌亢進、もしくは胆汁酸の組成変化に起因することが報告がされたことから、その病態モデル動物を作製することでFD 症状と胆汁酸との関連を証明することを試みた。その結果、胆汁酸成分タウロコール酸では全く胃運動に影響を示さなかったが、デオキシコール酸 (DC) 処置では胃運動が減弱することを見出した。また、その現象はFD 治療薬かつコリンエステラーゼ阻害薬であるアコチアミドでは改善作用は弱く (Fig. 3)、胃腸運動改善薬であるイトブリドでも殆ど作用を示さない新しいFD 病態モデル動物の開発ヒントを得ることができた。今後、胆汁酸成分デオキシコール酸による胃運動減弱において胆汁酸受容体、もしくは粘膜微細炎症が関連するのか解析を続ける。

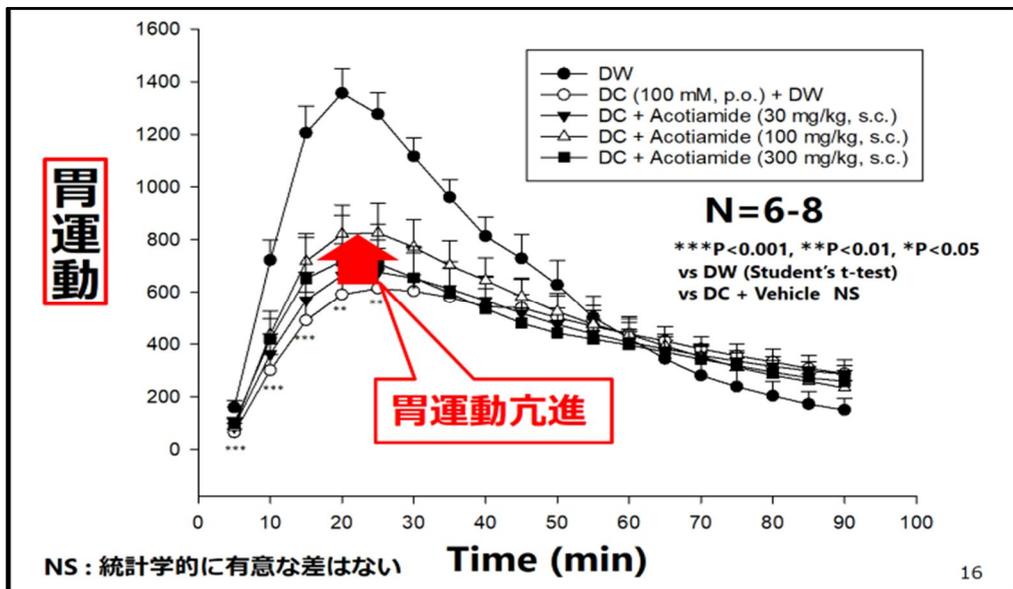
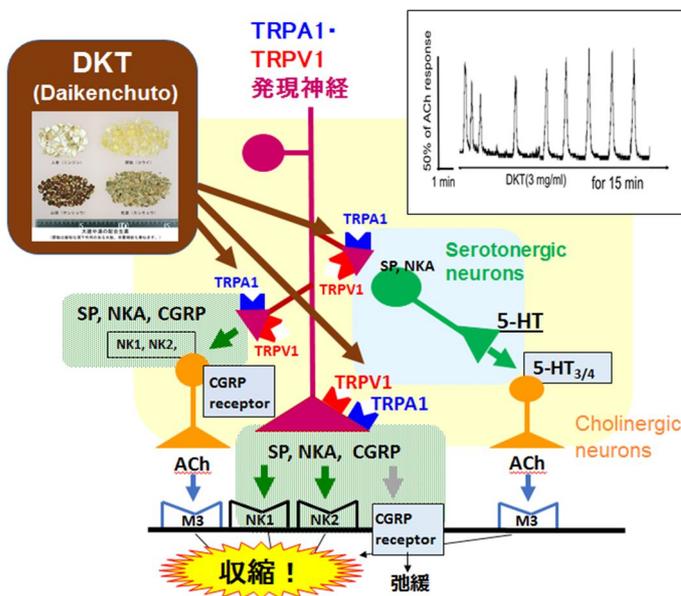


Fig. 3 デオキシコール酸 (DC) 誘起胃運動減弱に対するFD 治療薬であるアコチアミドの効果

### (3) 漢方薬 大建中湯 (DKT) による胃機能亢進作用

粘膜血流の増大反応: DKT は用量依存的に胃粘膜血流を増大させた。DKT (1440 mg/ml) を胃内適用すると粘膜血流は適用後に上昇し 10 分後に最大反応に達した。DKT 除去後は徐々に血流が低下し適用前値のベースラインに戻った。DKT による胃粘膜血流の増大反応は TRPA1 チャンネルブロッカー-A-967079 前処置下で顕著に抑制されたが、TRPV1 チャンネルブロッカー-BCTC 前処置下では最大反応において明らかな抑制を示さず、一過性の増大反応に変わった。一方、神経毒性用量のカプサイシン処置ラットに DKT を胃内適用したところ、DKT による持続的な増加反応がみられず一過性の反応が観察された。それは BCTC 前処置下での DKT による反応とほぼ同じであった。以上より、DKT による胃粘膜血流の増大反応には、粘膜上皮細胞にある TRPA1 チャンネルだけでなくカプサイシン感受性知覚神経に発現する TRPA1 と TRPV1 チャンネルも介して作用発現することが示唆された。

消化管運動 (平滑筋の収縮反応): DKT は摘出遠位結腸において濃度依存的に縦走筋方向への一過性平滑筋収縮を引き起こし、その後律動的な収縮が観察された。DKT (3 mg/ml) による遠位結腸の一過性平滑筋収縮は、TRPA1 チャンネルブロッカー-A-967079 と TRPV1 チャンネルブロッカー-BCTC 前処置により明らかに抑制された。DKT による遠位結腸の一過性平滑筋収縮は、アトロピン、テトロドトキシン (TTX) の前処置によりほぼ完全に抑制された。DKT による遠位結腸の一過性平滑筋収縮は、NK<sub>1</sub> 受容体拮抗薬 FK888、NK<sub>2</sub> 受容体拮抗薬 GR159897 の前処置により中程度抑制された。DKT による遠位結腸の一過性平滑筋収縮は、カルシトニン遺伝子関連ペプチド (CGRP) 受容体拮抗薬である BIBN4096 により大部分抑制された。なお、外因性 CGRP は遠位結腸平滑筋において投与直後に一過性の収縮反応を誘起し、この収縮は BIBN4096 の前処置によりほぼ完全に抑制された。そして、この外因性 CGRP による一過性収縮は、アトロピン、TTX 前処置下でほぼ完全に抑制された。



以上より、消化管運動では DKT はカプサイシン感受性知覚神経に存在する TRPA1 と TRPV1 チャンネルを刺激することでサブスタンス P, NKA, CGRP 等の神経伝達物質を遊離し、サブスタンス P は NK<sub>1</sub> 受容体、NKA は NK<sub>2</sub> 受容体、そして、CGRP はコリン作動性神経に存在する CGRP 受容体を刺激することで、腸管収縮作用を惹起していることが示唆された (Fig 4)。

Fig 4. 大建中湯による消化管運動亢進の作用機序

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 大重茉里奈、吉久保匡甫、田嶋公人、堀江俊治	4. 巻 47
2. 論文標題 温度感受性TRPV1 およびTRPA1 チャネルの関与と 温服による作用発現の変化	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Ulcer Research	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Masatosi Yoshikubo, Ren Uchiki, Megumi Koide, Hiroyo Kitagawa, Wakana Uematsu, Kimihito Tashima, Syunji Horie	4. 巻 156
2. 論文標題 Kampo formula Daikenchuto facilitates mucosal hyperemic responses through activation of TRPA1 channel-expressing neurons in rats	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 S 540
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） <a href="https://doi.org/10.1016/S0016-5085(19)38244-7">https://doi.org/10.1016/S0016-5085(19)38244-7</a>	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Hiroyo Kitagawa, Yuki Goto, Megumi Koide, Wakana Uematsu, Masatosi Yoshikubo, Kimihito Tashima, Syunji Horie	4. 巻 156
2. 論文標題 Daikenchuto, a traditional Japanese (KAMPO) medicine, facilitates gastrointestinal motility in isolated mouse distal colons: role of TRPA1 channel and calcitonin gene related peptide	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 S 539
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） <a href="https://doi.org/10.1016/S0016-5085(19)38241-1">https://doi.org/10.1016/S0016-5085(19)38241-1</a>	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 小出恵未、松本健次郎、田嶋公人、堀江俊治	4. 巻 46
2. 論文標題 逆流性食道炎における胸やけ症状へのTRPV1 の関与	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Ulcer Research	6. 最初と最後の頁 54-57
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Horie Syunji, Tashima Kimihito, Matsumoto Kenjiro	4. 巻 138
2. 論文標題 Gastrointestinal Spice Sensors and Their Functions	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 YAKUGAKU ZASSHI	6. 最初と最後の頁 1003 ~ 1009
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/yakushi.17-00048-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kimihito Tashima, Shizuki Yamaura, Kazuki Hashimoto, Yasuhiro Mori, Tomoharu Shinoki, Yuki Ishihara, Syunji Horie	4. 巻 152
2. 論文標題 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	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 S563
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) <a href="https://doi.org/10.1016/S0016-5085(17)32035-8">https://doi.org/10.1016/S0016-5085(17)32035-8</a>	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計59件 (うち招待講演 6件 / うち国際学会 8件)

1. 発表者名 田嶋公人、吉久保匡甫、内木 蓮、後藤友希、島田博文、大重茉里奈、並木隆雄、堀江俊治
2. 発表標題 実験動物を用いた大建中湯による胃腸機能の改善作用 温度感受性TRPA1とTRPV1チャンネルの関与
3. 学会等名 第16回日本消化管学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大重茉里奈、吉久保匡甫、田嶋公人、堀江俊治
2. 発表標題 実験動物における大建中湯の胃粘膜血流増大作用の機序 - 温度感受性TRPV1 およびTRPA1 チャンネルの関与と温服による作用発現の変化 -
3. 学会等名 第47回日本潰瘍学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 花島亜季、田嶋公人、濱島健斗、山本紗也佳、橋本和樹、堀江俊治
2. 発表標題 胆汁酸を用いた新規機能性ディスペプシア病態モデル マウス開発の試み - ワサビ辛味成分アリルイソチオシアネート誘起病態モデルとの比較 -
3. 学会等名 第47回日本潰瘍学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kimihiro Tashima, Kazuki Hashimoto, Kento Hamajima, Marina Oshige, Syunji Horie
2. 発表標題 A rodent model of impaired gastric motility resulting from gastric inflammation induced by allyl isothiocyanate, a pungent ingredient of wasabi, to evaluate prokinetic agents
3. 学会等名 Japan-Korea Joint Session of the 92nd Annual Meeting of the Japanese Pharmacology Society (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Masatoshi Yoshikubo, Ren Uchiki, Megumi Koide, Hiroyo Kitagawa, Wakana Uematsu, Kimihiro Tashima, Syunji Horie
2. 発表標題 Kampo formula Daikenchuto facilitates mucosal hyperemic responses through activation of TRPA1 channels-expressing nerves in rats
3. 学会等名 Digestive Disease Week 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hiroyo Kitagawa, Yuki Goto, Megumi Koide, Wakana Uematsu, Masatoshi Yoshikubo, Kimihiro Tashima, Syunji Horie
2. 発表標題 Daikenchuto, a traditional Japanese (Kampo) medicine, facilitates gastrointestinal motility in isolated mouse distal colons: role of TRPA1 channel and calcitonin gene-related peptide
3. 学会等名 Digestive Disease Week 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 堀江俊治、趙春暁、川上舞、田部井峻、小日向紗季、田嶋公人
2. 発表標題 ワサビ辛味成分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構築と瀉下薬の薬効評価
3. 学会等名 第15回日本消化管学会総会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 濱島健斗、山本紗也佳、橋本和樹、田嶋公人、堀江俊治
2. 発表標題 漢方薬の薬理作用解析を目的としたワサビ辛味成分アリルイソチオシアネートによる胃運動減弱病態モデル動物の作製
3. 学会等名 第15回日本消化管学会総会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 西村嘉城、荒瀬由璃華、山川拓未、田嶋公人、堀江俊治
2. 発表標題 過敏性腸症候群モデル動物の直腸における温度感受性TRPV1およびTRPM8チャネル発現一次知覚神経の免疫組織化学的解析
3. 学会等名 第15回日本消化管学会総会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 北川礼代、久保田智美、田嶋公人、堀江俊治
2. 発表標題 覚醒下マウスの胃酸分泌反応におけるTRPA1チャネルの役割
3. 学会等名 第15回日本消化管学会総会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 内木 蓮、吉久保 匡甫、渡邊 裕斗、大重 茉里奈、田嶋公人、堀江俊治
2. 発表標題 漢方薬大建中湯によるラット胃粘膜血流増大の機序解析 - 温度感受性TRPV1及びTRPA1チャネルの関与 -
3. 学会等名 日本薬学会139年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田部井竣、趙春暁、川上舞、小日向紗季、田嶋公人、堀江俊治
2. 発表標題 ワサビ辛味成分を用いた新規便秘モデルマウスの確立と瀉下薬の薬効評価
3. 学会等名 日本薬学会139年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田嶋公人
2. 発表標題 実験動物における大建中湯による消化管粘膜血流の増大作用の解析
3. 学会等名 第20回千葉消化管機能研究会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 濱島健斗、花島亜季、山本紗也佳、橋本和樹、田嶋公人、堀江俊治
2. 発表標題 胆汁酸を用いた新規機能性ディスぺプシア病態モデルマウス開発の試み - ワサビ辛味成分アリルイソチオシアネート誘起胃運動減弱病態モデルとの比較 -
3. 学会等名 生体機能と創薬シンポジウム2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 内木蓮、吉久保匡甫、渡避裕斗、大重菜里奈、田嶋公人、堀江俊治
2. 発表標題 漢方薬大建中湯によるラット胃粘膜血流増大の機序解析 —温度感受性TRPV1およびTRPA1チャンネルの関与と温服による作用発現の変化—
3. 学会等名 生体機能と創薬シンポジウム2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田嶋公人、後藤友希、島田博文、並木隆雄、堀江俊治
2. 発表標題 摘出マウス結腸における大建中湯による平滑筋収縮作用 TRPチャンネルとカルシトニン遺伝子関連ペプチド
3. 学会等名 第34回和漢医薬学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 堀江俊治、趙春暎、川上舞、小日向紗季、田嶋公人
2. 発表標題 ワサビ辛味成分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確立と瀉下薬の薬効評価
3. 学会等名 第20回神経消化器病学会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Syunji Horie, Takuji Hosoya, Kenjiro Matsumoto, Kimihito Tashima
2. 発表標題 Immunohistochemical analysis of thermo-sensitive TRPM8 channel-expressing nerve fibers in experimental inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome model animals
3. 学会等名 10th International Symposium on Cell/Tissue Injury and Cytoprotection/Organoprotection (10th ISCTICO 2018) (Kyoto, 2018.6.28-30) Symposium presentation (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kimihiro Tashima, Yuki Goto, Hirobumi Shimada, Namiki Takao, Syunji Horie
2. 発表標題 Contractile response to TRPA1 activation by allyl-isothiocyanate in the isolated mouse distal colon
3. 学会等名 10th International Symposium on Cell/Tissue Injury and Cytoprotection/Organoprotection (10th ISCTICO 2018) (Kyoto, 2018.6.28-30) Symposium presentation (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kimihiro Tashima, Yuki Goto, Yukiko Noma, Kazuki Hashimoto, Syunji Horie
2. 発表標題 Contractile response to TRPA1 activation by allyl-isothiocyanate in isolated mouse distal colon: role of substance P and CGRP released from TRPA1-expressing neurons
3. 学会等名 World Congress of Pharmacology 2018 (Kyoto, 2018.7.1-6) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kimihiro Tashima, Kazuki Hashimoto, Kento Hamajima, Marina Ooshige, Syunji Horie
2. 発表標題 A rodent model of impaired gastric motility resulting from gastric inflammation induced by allyl isothiocyanate, a pungent ingredient of wasabi, to evaluate prokinetic agents
3. 学会等名 The 22nd Japan-Korea Joint Seminar on Pharmacology (Osaka, March 16, 2019) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山本紗也佳、濱島健斗、橋本和樹、田嶋公人、堀江俊治
2. 発表標題 漢方薬の薬理作用解析を目的としたワサビ辛味成分アリルイソチオシアネートによる胃運動減弱病態モデル動物
3. 学会等名 生体機能と創薬シンポジウム2018
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 川上 舞, 小日向 紗季, 田嶋公人, 堀江俊治
2. 発表標題 ワサビの辛味成分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開発と瀉下薬の薬効評価
3. 学会等名 生体機能と創薬シンポジウム2018
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 梅村美由紀, 田嶋公人, 山浦しずき, 堀江俊治
2. 発表標題 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微小炎症の惹起 NOとプロスタグランジンの役割
3. 学会等名 生体機能と創薬シンポジウム2018
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 後藤友希, 田嶋公人, 堀江俊治
2. 発表標題 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 -カルシトニン遺伝子関連ペプチド、サブスタンスP、ニューロキニンAの役割
3. 学会等名 生体機能と創薬シンポジウム2018
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 吉久保匡甫, 渡邊遼裕斗, 大重茉里奈, 田嶋公人, 堀江俊治
2. 発表標題 漢方薬大建中湯によるラット胃粘膜血流の増大作用 - 温度感受性TRPチャネルの関与 -
3. 学会等名 第34回和漢医薬学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 田嶋公人、後藤友希、堀江俊治
2. 発表標題 摘出マウス遠位結腸における漢方薬大建中湯の平滑筋収縮作用：カルシトニン遺伝子関連ペプチド、サブスタンスP、ニューロキニンAの役割
3. 学会等名 第20回神経消化器病学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kimihiro Tashima, , Shizuki Yamaura, Kazuki Hashimoto, Yasuhiro Mori, Tomoharu Shinoki, Yuki Ishihara, Syunji Horie
2. 発表標題 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
3. 学会等名 Digestive Disease Week 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 石原佑基、田嶋公人、堀江俊治
2. 発表標題 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
3. 学会等名 生体機能と創薬シンポジウム2017
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 川上 舞、小日向紗季、田嶋公人、堀江俊治
2. 発表標題 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
3. 学会等名 次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム2017
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 山本紗也佳、田嶋公人、橋本和樹、押 範之、堀江俊治
2. 発表標題 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
3. 学会等名 次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム2017
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 橋本和樹、田嶋公人、押 範之、山本紗也佳、堀江俊治
2. 発表標題 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
3. 学会等名 第34回和漢医薬学会学術大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 梅村美由紀、田嶋公人、山浦しずき、堀江俊治
2. 発表標題 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
3. 学会等名 第19回応用薬理シンポジウム
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 後藤友希、田嶋公人、島田博文、並木隆雄、堀江俊治
2. 発表標題 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
3. 学会等名 第19回応用薬理シンポジウム
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 堀江俊治、松本健次郎、田嶋公人
2. 発表標題 基礎研究成果から推察する大建中湯の臨床応用
3. 学会等名 第45回日本潰瘍学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 田嶋公人、堀江俊治
2. 発表標題 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
3. 学会等名 第45回日本潰瘍学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 久保田智美、田嶋公人、奥見裕邦、北川礼代、堀江俊治
2. 発表標題 覚醒下マウス胃酸分泌反応に対する温度感受性TRPチャネルアゴニストの作用
3. 学会等名 第14回日本消化管学会総会学術集会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計3件

1. 著者名 堀江俊治、田嶋公人（分担執筆著書）	4. 発行年 2019年
2. 出版社 有限会社 ネオメディカル	5. 総ページ数 862
3. 書名 改定モデル・コアカリキュラム対応 疾患薬理学（成田 年 監修）	

1. 著者名 Syunji Horie, Matsumoto K, and Kimihito Tashima	4. 発行年 2018年
2. 出版社 Springer Nature Singapore	5. 総ページ数 187
3. 書名 Functional Dyspepsia : Evidences in Pathophysiology and Treatment, pp.117-126	

1. 著者名 堀江俊治、橋本和樹、來村昌紀、田嶋公人（分担執筆著書）	4. 発行年 2018年
2. 出版社 シーエムシー出版	5. 総ページ数 231
3. 書名 血流改善成分の開発と応用（大澤俊彦監修）	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	堀江 俊治  (Horie Syunji)	城西国際大学・薬学部・教授	
研究協力者	並木 隆雄  (Namiki Takako)	千葉大学医学部・和漢診療学講座・教授	
研究協力者	趙 春暎  (Chou Shoyou)	千葉大学医学部・和漢診療学講座・博士研究員	

## 6. 研究組織（つづき）

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	内田 勝幸  (Uchida Masayuki)	株式会社明治・研究本部・参与	
研究協力者	小林 おりえ  (Kobayashi Oriie)	株式会社明治・研究本部・研究員	