

令和 3 年 6 月 22 日現在

機関番号：82660

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K08559

研究課題名(和文)呼吸リズム形成に関わる延髄アストロサイトの周期性自発活動機構の解明

研究課題名(英文) Mechanism of spontaneous oscillatory activity in medullary astrocytes involved in respiratory rhythm generation

研究代表者

岡田 泰昌 (Okada, Yasumasa)

独立行政法人国立病院機構村山医療センター(臨床研究部)・電気生理学研究室・客員研究員

研究者番号：80160688

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：呼吸リズム形成におけるアストロサイトの役割の解明を目的とし、新生ラット摘出脳幹脊髄標本にカルシウムイメージングを応用し、延髄呼吸中枢において呼吸リズムと同期した活動を呈するニューロンおよびアストロサイトを見出し、アストロサイトの活動はニューロン活動に依存しない自律性なものであることを示した。

低酸素は呼吸に増強性に作用する。標本を低酸素に曝露させた際の呼吸リズム形成機構の変化を解明するため、低酸素負荷時のアストロサイト活動を解析し、延髄呼吸中枢のアストロサイトはTRPA1チャンネルを低酸素センサーとした低酸素興奮性を有し、低酸素時の呼吸調節において重要な働きをしていることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

安静時のみでなく、運動時や睡眠中も、脳での呼吸調節により体内の酸素化状態を常に適正に保つことが重要であるが、脳はどのように呼吸リズムを形成し、酸素レベル低下時に呼吸を増強させるかは、解明されていない。本研究により、延髄呼吸中枢のグリア細胞・アストロサイトは、呼吸リズム形成において重要な役割を果たし、さらに低酸素のみでなく二酸化炭素によって興奮することが確かめられ、低酸素血症および高二酸化炭素血症を呈するCOPD等の呼吸器疾患症例における呼吸調節において重要な役割を果たしている可能性が示唆された。この成果は様々な呼吸調節障害症例の病態理解および新規治療法開発に基礎的知見を提供すると期待される。

研究成果の概要(英文)：In the present study, we aimed to elucidate the mechanism of respiratory rhythm generation, focusing on the role of astrocytes in respiratory rhythm generation and hypoxic respiratory responsiveness. For this purpose, we used the isolated brainstem spinal cord preparation made of neonatal rats. We analyzed the neuronal and astrocytic activities in the medullary respiratory center by calcium imaging simultaneously recording neural respiratory output. We found that subsets of neurons and astrocytes showed oscillatory activities that were synchronized with inspiratory activities. The identified respiratory-synchronized activities of these astrocytes were not dependent on neuronal activities but spontaneous. Further, we found that TRPA1 channels expressed on the medullary astrocytes sense hypoxia and mediate augmenting hypoxic respiratory responsiveness.

研究分野：呼吸神経生理学

キーワード：呼吸中枢 アストロサイト グリア細胞 カルシウムイメージング 摘出脳幹脊髄標本 低酸素 低酸素換気応答 呼吸調節

## 1. 研究開始当初の背景

安静時のみでなく、運動時や睡眠中も、体内の酸素化状態を常に適正に保つことは、生命の維持に極めて重要である。この体内の酸素レベルの恒常性維持には、脳による呼吸の調節、特に持続的な呼吸リズム形成および生体が低酸素状態になった時の呼吸増強応答（低酸素換気応答）が、最も重要な役割を果たしている。ここで、脳幹部でなされる呼吸リズム形成は、従来、興奮性と抑制性のニューロンによって構成されるニューロンネットワークにおけるニューロン間の相互作用によるとするネットワーク説と、ペースメーカー特性を有するニューロンの牽引作用によるとするペースメーカー説の2学説が提唱されてきた。しかし、どちらの学説とも矛盾した観察結果が得られており、呼吸リズム形成の真のメカニズムは不明であった。低酸素換気応答の機序について、従来は、末梢化学受容体が体内で唯一の低酸素受容体であると考えられていた。すなわち、生体が低酸素に曝露すると、頸動脈小体などの末梢化学受容体はその情報を感知し、そこから求心性インパルスが増加し、延髄背側部の孤束核を介して下部脳幹部の呼吸神経回路網の活動を増強させて呼吸神経出力が増大し、換気量が増加するという機序のみが考えられていた。しかし、末梢化学受容体を持たない *in vitro* の摘出脳幹脊髓標本においても、また、末梢化学受容体からの求心性神経を切断した *in vivo* 動物においても覚醒時には、比較的弱い低酸素負荷は呼吸増強性応答を惹起することが知られていた。なお、研究開始時には、神経科学の進歩により、グリア細胞、特にアストロサイトは、ニューロンと協調して様々な脳機能の発現において能動的な役割を果たしていること、さらに、アストロサイトは、様々なニューロンの周期的同期活動を支配していることが明らかにされつつあった。

## 2. 研究の目的

研究代表者は、呼吸リズム形成および低酸素呼吸応答機構において、アストロサイトが重要な働きをしているとの仮説を提唱し、本研究においては、以下の点について、検証を行うことを目的とした。

- (1)延髄呼吸中枢における呼吸リズム形成では、ニューロンのみでなく、アストロサイトも重要な働きをしている。
- (2)末梢化学受容体とは別に、脳内にも低酸素に反応して換気増強応答を惹起する低酸素受容体が存在している。
- (3)その低酸素センサー細胞は、ニューロン and/or アストロサイトである。
- (4)その低酸素センサー細胞における低酸素感受は、特定のイオンチャネルの開閉による。

## 3. 研究の方法

新生ラットを用い、*in vitro* 環境で自発呼吸神経活動を呈する摘出脳幹脊髓標本を用いた。第4頸髄前根 (C4) より吸索性神経出力を記録しつつ、カルシウムイメージング法により呼吸リズム形成の中核部位である延髄 *preBötC* 領域のアストロサイトとニューロンの活動を計測した。そのうえで、テトロドトキシン (TTX) によりニューロン活動を選択的に抑えつつニューロン活動に依存しない自律的なアストロサイト活動を記録し、薬理実験によって呼吸リズム形成に関わる延髄アストロサイトの周期性自発活動を解析した。

さらに、新生ラット摘出脳幹脊髓標本において、灌流液の酸素レベルを下げた際の呼吸出力応答を記録することにより、低酸素呼吸応答を解析した。そのうえで、カルシウムイメージング法により延髄孤束核のニューロンおよびアストロサイトの低酸素反応性を解析した。さらに、それら細胞について二酸化炭素反応性も解析した。次いで、アストロサイトの TRPA1 チャンネルを欠くマウスについて、*in vitro* での低酸素呼吸応答を解析し、低酸素呼吸応答におけるアストロサイトの TRPA1 チャンネルの役割を検討した。

## 4. 研究成果

摘出脳幹脊髓標本にカルシウムイメージングを応用し、延髄呼吸中枢において呼吸リズムと同期した活動を呈するニューロンおよびアストロサイトを見出し、アストロサイトの活動はニューロン活動に依存しない自律的なものであることを示した。これより、呼吸リズム形成においては、アストロサイトがニューロンと協調し、重要な役割を果たしているものと考察し、アストロサイトとニューロンよりなる呼吸リズム形成の細胞ネットワークモデルを提唱した (図1)。

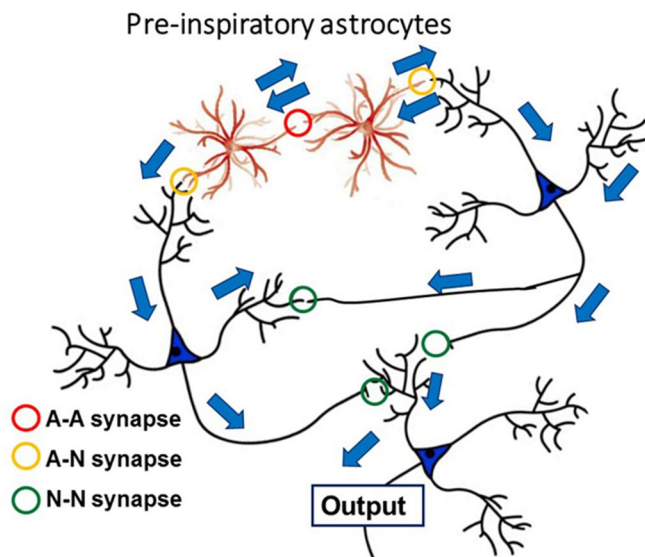


図1. アstrocytとニューロンの相互作用で呼吸リズム、呼吸出力が形成されるとする新しい細胞ネットワークモデル。最上流の pre-inspiratory astrocyte がニューロンとシナプス (A-N synapse) を形成し、呼吸リズムが作られる。

また、標本を低酸素に(一部の実験では同時に高二酸化炭素にも)曝露させた際のAstrocytサイト活動を解析し、延髄呼吸中枢のAstrocytサイトは TRPA1 チャンネルを低酸素センサーとした低酸素興奮性を有していることを明らかにした。さらに一部のAstrocytサイトは低酸素のみでなく二酸化炭素によっても興奮することが確かめられた。

本研究により、延髄呼吸中枢のAstrocytサイトは、呼吸リズム形成において重要な役割を果たしているのみでなく、低酸素時の呼吸調節においても重要な働きをしていることを明らかにした。

一部の延髄Astrocytサイトは低酸素と二酸化炭素の両方によって興奮したことより、延髄Astrocytサイトは、低酸素血症および高二酸化炭素血症を呈する COPD 等の呼吸器疾患症例における呼吸調節において重要な役割を果たしている可能性が示唆された。この成果は様々な呼吸調節障害症例の病態理解および新規治療法開発に基礎的知見を提供すると期待される。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計22件（うち査読付論文 19件 / うち国際共著 8件 / うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Umeda Akira, Miyagawa Kazuya, Mochida Atsumi, Takeda Hiroshi, Takeda Kotaro, Okada Yasumasa, Gozal David	4. 巻 11
2. 論文標題 Effects of Normoxic Recovery on Intima-Media Thickness of Aorta and Pulmonary Artery Following Intermittent Hypoxia in Mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Physiology	6. 最初と最後の頁 583735
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fphys.2020.583735	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Onimaru Hiroshi, Yazawa Itaru, Takeda Kotaro, Fukushi Isato, Okada Yasumasa	4. 巻 12
2. 論文標題 Calcium Imaging Analysis of Cellular Responses to Hypercapnia and Hypoxia in the NTS of Newborn Rat Brainstem Preparation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Physiology	6. 最初と最後の頁 645904
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fphys.2021.645904	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 Uchiyama Makoto, Nakao Akito, Kurita Yuki, Fukushi Isato, Takeda Kotaro, Numata Tomohiro, Tran Ha Nam, Sawamura Seishiro, Ebert Maximilian, Kurokawa Tatsuki, Sakaguchi Reiko, Stokes Alexander J., Takahashi Nobuaki, Okada Yasumasa, Mori Yasuo	4. 巻 30
2. 論文標題 O2-Dependent Protein Internalization Underlies Astrocytic Sensing of Acute Hypoxia by Restricting Multimodal TRPA1 Channel Responses	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Current Biology	6. 最初と最後の頁 3378 ~ 3396.e7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cub.2020.06.047	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Fukushi Isato, Pokorski Mieczyslaw, Okada Yasumasa	4. 巻 59
2. 論文標題 Mechanisms underlying the sensation of dyspnea	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Respiratory Investigation	6. 最初と最後の頁 66 ~ 80
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.resinv.2020.10.007	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Hiraishi Keizo, Kurahara Lin Hai, Feng Jianlin, Yamamura Aya, Cui Yuanyuan, Yahiro Eiji, Yokomise Hiroyasu, Go Tetsuhiko, Ishikawa Kaori, Yokota Naoya, Fujiwara Atsushi, Onitsuka Miki, Abe Kohtarō, Ohga Shoji, Satoh Toru, Okada Yasumasa, Yue Lixia, Inoue Ryuji, Hirano Katsuya	4. 巻 233
2. 論文標題 Substantial involvement of TRPM7 inhibition in the therapeutic effect of Ophiocordyceps sinensis on pulmonary hypertension	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Translational Research	6. 最初と最後の頁 127 ~ 143
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.trsl.2021.03.004	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Fukushi Isato, Takeda Kotaro, Uchiyama Makoto, Kurita Yuki, Pokorski Mieczyslaw, Yokota Shigefumi, Okazaki Shuntaro, Horiuchi Jouji, Mori Yasuo, Okada Yasumasa	4. 巻 528
2. 論文標題 Blockade of astrocytic activation delays the occurrence of severe hypoxia induced seizure and respiratory arrest in mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Comparative Neurology	6. 最初と最後の頁 1257 ~ 1264
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cne.24828	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Umeda Akira, Miyagawa Kazuya, Mochida Atsumi, Takeda Hiroshi, Takeda Kotaro, Okada Yasumasa, Gozal David	4. 巻 273
2. 論文標題 Intermittent hypoxia, energy expenditure, and visceral adipocyte recovery	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Respiratory Physiology & Neurobiology	6. 最初と最後の頁 103332 ~ 103332
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.resp.2019.103332	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Shinozaki Y, Yokota S, Miwakeichi F, Pokorski M, Aoyama R, Fukuda K, Yoshida H, Toyama Y, Nakamura M, Okada Y	4. 巻 224
2. 論文標題 Structural and functional identification of two distinct inspiratory neuronal populations at the level of the phrenic nucleus in the rat cervical spinal cord	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Brain Structure & Function	6. 最初と最後の頁 57-72
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00429-018-1757-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Fukushi Isato, Yokota Shigefumi, Okada Yasumasa	4. 巻 265
2. 論文標題 The role of the hypothalamus in modulation of respiration	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Respiratory Physiology & Neurobiology	6. 最初と最後の頁 172 ~ 179
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.resp.2018.07.003	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Fukushi I, Okada Y	4. 巻 19
2. 論文標題 Mechanism of dyspnea sensation: A comprehensive review for better practice of pulmonary rehabilitation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Rehabilitation Neurosciences	6. 最初と最後の頁 22 ~ 32
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.24799/jrehabilneurosci.180921	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 福土 勇人, 岡田 泰昌	4. 巻 91
2. 論文標題 呼吸調節機構の基礎: 特にアストロサイトの役割について	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 脳神経内科	6. 最初と最後の頁 589-596
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 オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 福土 勇人, 岡田 泰昌	4. 巻 57
2. 論文標題 低酸素ストレスに対する呼吸応答	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 自律神経	6. 最初と最後の頁 31 ~ 35
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.32272/ans.57.1_031	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Umeda Akira, Ishizaka Masahiro, Tasaki Masamichi, Yamane Tateki, Watanabe Taiji, Inoue Yasushi, Mochizuki Taichi, Okada Yasumasa, Kesler Sarah	4. 巻 20
2. 論文標題 Evaluation of time courses of agreement between minutely obtained transcutaneous blood gas data and the gold standard arterial data from spontaneously breathing Asian adults, and various subgroup analyses	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BMC Pulmonary Medicine	6. 最初と最後の頁 151
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12890-020-01184-w	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Saito Atsumi, Miyagawa Kazuya, Miyagishi Hiroko, Kurokawa Kazuhiro, Umeda Akira, Okada Yasumasa, Tsuji Minoru, Takeda Hiroshi	4. 巻 188
2. 論文標題 Possible involvement of monoamine neurons in the emotional abnormality in Kir6.2-deficient mice	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Physiology & Behavior	6. 最初と最後の頁 251 ~ 261
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.physbeh.2018.02.014	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shinozaki Yoshio, Yokota Shigefumi, Miwakeichi Fumikazu, Pokorski Mieczyslaw, Aoyama Ryoma, Fukuda Kentaro, Yoshida Hideaki, Toyama Yoshiaki, Nakamura Masaya, Okada Yasumasa	4. 巻 224
2. 論文標題 Structural and functional identification of two distinct inspiratory neuronal populations at the level of the phrenic nucleus in the rat cervical spinal cord	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Brain Structure and Function	6. 最初と最後の頁 57-72
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00429-018-1757-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Fukushi Isato, Yokota Shigefumi, Okada Yasumasa	4. 巻 in press
2. 論文標題 The role of the hypothalamus in modulation of respiration	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Respiratory Physiology & Neurobiology	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.resp.2018.07.003	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Fukushi Isato, Okada Yasumasa	4. 巻 in press
2. 論文標題 Mechanism of dyspnea sensation: A comprehensive review for better practice of pulmonary rehabilitation.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Rehabilitation Neurosciences	6. 最初と最後の頁 in press
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 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 齋藤淳美、宮川和也、宮岸寛子、黒川和宏、梅田 啓、岡田泰昌、辻 稔、武田弘志	4. 巻 23
2. 論文標題 ATP 感受性カリウムチャネル Kir6.2 のストレス応答における役割	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 国際医療福祉大学学会誌	6. 最初と最後の頁 44-51
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 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 岡田泰昌	4. 巻 7
2. 論文標題 呼吸調節研究における最新のトピックス.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 日本呼吸器学会誌	6. 最初と最後の頁 363-363
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 オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Saito A, Miyagawa K, Miyagishi H, Kurokawa K, Umeda A, Okada Y, Tsuji M, Takeda H	4. 巻 188
2. 論文標題 Possible involvement of monoamine neurons in the emotional abnormality in Kir6.2-deficient mice	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Physiology and Behavior	6. 最初と最後の頁 251-261
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.physbeh.2018.02.014	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -



1. 著者名 福士 勇人, 堀内 城司, 岡田 泰昌	4. 巻 54
2. 論文標題 低酸素換気応答におけるアストロサイトの役割	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 自律神経	6. 最初と最後の頁 109-117
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 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 岡田 泰昌, 横田 茂文, 福士 勇人	4. 巻 35
2. 論文標題 呼吸の制御機構	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Clinical Neuroscience	6. 最初と最後の頁 685-688
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 オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計65件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 26件)

1. 発表者名 福士 勇人, 武田湖太郎, Mieczyslaw Pokorski, 横田茂文, 岡田泰昌
2. 発表標題 アストロサイトは低酸素負荷後の呼吸増強を持続させる. Symposium:呼吸中枢の解剖と生理:呼吸のリズム形成と低酸素応答機構研究の新展開
3. 学会等名 第126回日本解剖学会総会・全国学術集会・第98回日本生理学会合同大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Fukushi I, Takeda K, Pokorski M, Kono Y, Yoshizawa M, Hasebe Y, Nakao A, Mori Y, Onimaru H, Okada Y
2. 発表標題 Astrocytes mediate the post-hypoxic persistent respiratory augmentation
3. 学会等名 Experimental Biology 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名	Isato Fukushi, Yosuke Kono, Kotaro Takeda, Shigefumi Yokota, Hiroshi Onimaru, Mieczyslaw Pokorski, Yasumasa Okada
2. 発表標題	Astrocytes play an active role in persistence of respiratory augmentation in the recovery phase after hypoxic exposure.
3. 学会等名	Experimental Biology 2020 (published in FASEB Journal) (国際学会)
4. 発表年	2020年

1. 発表者名	Yasumasa Okada, Masashi Yoshizawa, Isato Fukushi, Kotaro Takeda, Yosuke Kono, Yohei Hasebe, Keiichi Koizumi, Takako Toda
2. 発表標題	Role of Microglia in Ventilatory and Blood Pressure Responses to Acute Hypoxia
3. 学会等名	Experimental Biology 2020 (published in FASEB Journal) (国際学会)
4. 発表年	2020年

1. 発表者名	Masashi Yoshizawa, Isato Fukushi, Kotaro Takeda, Yosuke Kono, Yohei Hasebe, Keiichi Koizumi, Takako Toda, Yasumasa Okada
2. 発表標題	Microglial Involvement in Stress-induced Prolonged Sympathetic Nervous Excitation in Rats
3. 学会等名	Experimental Biology 2020 (published in FASEB Journal) (国際学会)
4. 発表年	2020年

1. 発表者名	Nicole Orsi Barioni, Fatemeh Derakhshan, Luana T. Lopes, Negar Heidari, Manisha Bharadia, Arijit Roy, Mufaddal Baghdadwala, Fiona B McDonald, Erika C Scheibli, Michael B. Harris, Mathias Dutschmann, Hiroshi Onimaru, Yasumasa Okada, Richard J.A. Wilson
2. 発表標題	Spinal Oxygen Sensors (SOS): A Novel Oxygen Sensing Mechanism Involved in Cardiovascular Responses to Hypoxia
3. 学会等名	Experimental Biology 2020 (published in FASEB Journal) (国際学会)
4. 発表年	2020年

1. 発表者名 濱 徳行、横田 茂文、藤谷 昌司、岡田 泰昌、越谷 直弘、小泉 英彦
2. 発表標題 吸息相における孤束核抑制性ニューロンの刺激による呼息相への影響
3. 学会等名 第97回 日本生理学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 福土勇人, 横田茂文, 武田湖太郎, 寺田二郎, 岡田泰昌
2. 発表標題 オレキシン受容体拮抗薬スボレキサントは二酸化炭素換気増強応答を抑制する. 第97回日本生理学会大会
3. 学会等名 第97回 日本生理学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Isato Fukushi, Shigefumi Yokota, Kotaro Takeda, Jiro Terada, Yasumasa Okada
2. 発表標題 Dual orexin receptor antagonism and ventilatory function in mice
3. 学会等名 Society for Neuroscience Meeting (Neuroscience2019) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Isato Fukushi, Shigefumi Yokota, Kotaro Takeda, Jiro Terada, Yasumasa Okada
2. 発表標題 Dual blockade of orexin receptors does not affect ventilation in mice
3. 学会等名 24th Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology (APSR 2019) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岡田泰昌、福士勇人、横田茂文、内山誠、栗田祐希、武田湖太郎、岡崎俊太郎、矢澤格、森泰生、鬼丸洋
2. 発表標題 呼吸調節神経機構-呼吸のリズム形成と化学調節の神経機構
3. 学会等名 第59回日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岡田泰昌
2. 発表標題 肺・気道組織の神経支配に関する最新の知見
3. 学会等名 第59回日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 梅田 啓, 山根 建樹, 津島 健司, 望月 太一, 宮川 和也, 斎藤 淳美, 武田 弘志, 岡田 泰昌, 福永 興彦
2. 発表標題 喘息患者におけるFluticasone Furoate/Vilanterol合剤治療への切り替えは肺活量増加をもたらさうる
3. 学会等名 第59回日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Isato FUKUSHI, Shigefumi YOKOTA, Kotaro TAKEDA, Shuntaro OKAZAKI, Jiro TERADA, Yasumasa OKADA
2. 発表標題 Effects of suvorexant (Belsomra(R)) on ventilation in mice
3. 学会等名 第59回日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 梅田啓, 武田弘志, 宮川和也, 持田淳美, 窪田 直人, 門脇 孝, 岡田泰昌, David Gozal
2. 発表標題 呼吸器系生活習慣病およびそのストレスに関する包括的検討
3. 学会等名 第9回国際医療福祉大学学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Uchiyama M, Kurita Y, Fukushi I, Okada Y, Mori Y
2. 発表標題 Brainstem astrocytes sense hypoxia via TRPA1 channels in adaptive modulation of respiratory rhythmic output
3. 学会等名 The 92nd Annual Meeting of the Japanese Biochemical Society
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 吉沢 雅史、福士 勇人、河野 洋介、長谷部 洋平、小泉 敬一、戸田 孝子、岡田 泰昌
2. 発表標題 ストレス刺激後に遷延する血圧上昇・脈拍増加応答に対するマイクログリア抑制の効果
3. 学会等名 第42回日本高血圧学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 横田茂文、武田湖太郎、濱 徳行、有馬陽介、藤谷昌司、岡田泰昌
2. 発表標題 孤束核グルタミン酸作動性ニューロンによる呼吸循環調節機構の機能的・形態学的解析
3. 学会等名 第74回日本解剖学会中国・四国支部学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 吉沢 雅史、福士 勇人、河野 洋介、長谷部 洋平、小泉 敬一、戸田 孝子、岡田 泰昌
2. 発表標題 急性エアジェットストレス負荷によるラット交感神経興奮の持続におけるマイクログリアの役割
3. 学会等名 第72回日本自律神経学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岡田泰昌、長谷部洋平、河野洋介、吉沢雅史、横田茂文、福士勇人、小泉敬一、戸田孝子
2. 発表標題 ストレス刺激に伴う血圧上昇の遷延メカニズム シンポジウム9「高血圧における交感神経系の役割：病態生理の理解」
3. 学会等名 第72回日本自律神経学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 梅田 啓、山根 建樹、持田 淳美、宮川 和也、武田 弘志、加藤 徹、岡田 泰昌
2. 発表標題 パレニクリンによる禁煙失敗例における喫煙本数と血管内皮機能の関係
3. 学会等名 第13回日本禁煙学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Isato FUKUSHI, Yosuke KONNO, Shigefumi YOKOTA, Kotaro TAKEDA, Itaru YAZAWA, Hiroshi ONIMARU, Yasumasa OKADA
2. 発表標題 The diencephalon augments respiration in the isolated diencephalon-lower brainstem-spinal cord preparations of newborn rats
3. 学会等名 第6回日本呼吸理学療法学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 濱 徳行、横田 茂文、藤谷 昌司、岡田 泰昌、越谷 直弘、小泉 英彦
2. 発表標題 孤束核抑制性投射ニューロンによる呼吸相の短縮
3. 学会等名 第71回日本生理学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 濱 徳行、横田 茂文、藤谷 昌司、岡田 泰昌、越谷 直弘、小泉 英彦
2. 発表標題 吸息相における孤束核抑制性ニューロンの刺激による呼吸相への影響
3. 学会等名 第97回 日本生理学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 福土勇人、横田茂文、武田湖太郎、寺田二郎、岡田泰昌
2. 発表標題 オレキシン受容体拮抗薬スボレキサントは二酸化炭素換気増強応答を抑制する
3. 学会等名 第97回日本生理学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Saito A, Miyagawa K, Miyagishi H, Kurokawa K, Umeda A, Okada Y, Tsuji M, Takeda H
2. 発表標題 The roles of KATP channels including Kir6.2 in regulation of emotional behaviors and stress responses.
3. 学会等名 WCP2018 KYOTO / 18th WORLD CONGRESS OF BASIC AND CLINICAL PHARMACOLOGY (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kono Y, Arima Y, Yokota S, Onimaru H, Fukushi I, Koizumi K, Hasebe Y, Yoshizawa M, Kise H, Hoshiai M, Sugita K, Toda T, Okada Y
2. 発表標題 Functional and anatomical connectivity from the dorsomedial hypothalamus to the ventral medullary cardiovascular regions: possible neural substrate mediating stress-induced sympathoexcitation.
3. 学会等名 European Society of Cardiology Congress 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hasebe Y, Yokota S, Takeda K, Sugama S, Kono Y, Koizumi K, Fukushi I, Hoshiai M, Kakinuma Y, Pokorski M, Horiuchi J, Sugita K, Okada Y
2. 発表標題 Activation of astrocytes is required for the persistence of poststress blood pressure elevation
3. 学会等名 European Society of Cardiology Congress 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yokota S, Takeda K, Lazarus M, Arima Y, Fujitani M, Okada Y
2. 発表標題 Cardiorespiratory regulation by glutamatergic neurons in the caudal solitary nucleus.
3. 学会等名 Society for Neuroscience Meeting (Neuroscience2018) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Fukushi I, Uchiyama M, Kurita Y, Yazawa I, Okazaki S, Hasebe Y, Kono Y, Yokota S, Takeda K, Mori Y, Onimaru H, Okada Y
2. 発表標題 Significance of medulla-spinal cord preparation of the newborn rat.
3. 学会等名 Society for Neuroscience Meeting (Neuroscience2018) (国際学会)
4. 発表年 2018年



1. 発表者名 Okada Y, Kono Y, Arima Y, Yokota S, Onimaru H, Fukushi I, Koizumi K, Hasebe Y, Yoshizawa M, Kise H, Toda T
2. 発表標題 Neural pathway supposedly mediating the descending autonomic information from the dorsomedial hypothalamus to the ventral medullary cardiorespiratory regions.
3. 学会等名 Neuroscience Meeting (Neuroscience2018) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Fukushi I, Uchiyama M, Kurita Y, Yazawa I, Okazaki S, Kono Y, Takeda K, Onimaru H, Mori Y, Okada Y
2. 発表標題 Astrocytic activation is necessary for hypoxic respiratory facilitation
3. 学会等名 The 23rd Congress of the Asian Pacific Society of Respirology (APSR 2018) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Umeda A, Okada Y, Tsushima K, Takeda K, Saito A, Miyagawa K, Takeda H, Kubota N, Kadowaki T, Gozal D
2. 発表標題 Does chronic intermittent hypoxia always increase blood glucose levels in mice?
3. 学会等名 The 23rd Congress of the Asian Pacific Society of Respirology (APSR 2018) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Fukushi I, Kono Y, Takeda K, Okazaki S, Yokota S, Yazawa I, Onimaru H, Okada Y
2. 発表標題 Astrocytes mediate persistent respiratory augmentation in the recovery phase after hypoxic exposure.
3. 学会等名 The 9th Federation of Asian and Oceanian Physiological Societies Congress (FAOPS2019) in conjunction with the 96th Annual Meeting of the Physiological Society of Japan (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hama N, Yokota S, Fujitani M, Okada Y, Koshiya N, Koizumi H
2. 発表標題 Function of inhibitory neurons in the solitary nucleus in the control of respiration.
3. 学会等名 The 9th Federation of Asian and Oceanian Physiological Societies Congress (FAOPS2019) in conjunction with the 96th Annual Meeting of the Physiological Society of Japan (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Okada Y, Yazawa I, Takeda K, Okazaki S, Uchiyama M, Kurita Y, Fukushi I, Yokota S, Mori Y, Onimaru H
2. 発表標題 Hypoxic responses of the respiratory system. In symposium "Adaptation mechanisms to external or internal environmental changes of respiratory system"
3. 学会等名 The 9th Federation of Asian and Oceanian Physiological Societies Congress (FAOPS2019) in conjunction with the 96th Annual Meeting of the Physiological Society of Japan (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岡田泰昌
2. 発表標題 呼吸調節研究における最新のトピックス
3. 学会等名 第58回日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Fukushi I, Kono Y, Yokota S, Okazaki S, Takeda K, Onimaru H, Okada Y
2. 発表標題 Discovery of Respiration-synchronized Rhythmic Activity in the Hypothalamus: Implication for Hypothalamic Involvement in Respiratory Rhythm Generation.
3. 学会等名 第58回日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 河野洋介、岡田泰昌、有馬陽介、福士勇人、小泉敬一、長谷部洋平、吉沢雅史、喜瀬広亮、星合美奈子、杉田完爾、戸田孝子
2. 発表標題 The responses of the cardiovascular ventral medullary regions evoked by electrical stimulation of the hypothalamus
3. 学会等名 第54回日本小児循環器学会総会・学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 長谷部洋平、岡田泰昌、横田茂文、小泉敬一、福士勇人、吉沢雅史、河野洋介、喜瀬広亮、星合美奈子、杉田完爾、戸田孝子
2. 発表標題 Sustainment of post-stress blood pressure elevation requires activation of astrocytes: implication in the pathophysiological mechanism of hypertension.
3. 学会等名 第54回日本小児循環器学会総会・学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Fukushi I, Kono Y, Yokota S, Arima Y, Takeda K, Okazaki S, Yazawa I, Onimaru H, Okada Y
2. 発表標題 Diencephalon plays an active role in respiratory drive
3. 学会等名 The 5th Japanese Society of Respiratory Physical Therapy
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Vivar C, Yazawa I, Fukushi I, Okazaki S, Okada Y
2. 発表標題 A computational approach for understanding the role of astrocytes in neuronal firing pattern modulation in the preB&ouml;tzingen Complex during hypoxia.
3. 学会等名 第41回 日本神経科学大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Fukushi I, Kono Y, Yokota S, Takeda K, Okazaki S, Yazawa I, Onimaru H, Okada Y
2. 発表標題 The role of the diencephalon in the central control of respiration investigated with the isolated diencephalon-lower brainstem-spinal cord preparation
3. 学会等名 第41回 日本神経科学大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kono Y, Arima Y, Yokota S, Onimaru H, Fukushi I, Koizumi K, Hasebe Y, Yoshizawa M, Kise H, Hoshiai M, Sugita K, Toda T, Okada Y
2. 発表標題 Anatomical connectivity from the dorsomedial hypothalamus to the ventral medullary cardiovascular regions: neural pathway mediating the descending sympathetic information
3. 学会等名 第41回 日本神経科学大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yokota S, Arima Y, Takeda K, Okada Y
2. 発表標題 Role of glutamatergic neurons in the caudal solitary nucleus in cardiorespiratory regulation
3. 学会等名 第41回 日本神経科学大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hama N, Yokota S, Fujitani M, Okada Y, Koshiya N, Koizumi H
2. 発表標題 Modification of respiratory rhythm by optogenetical stimulation of inhibitory neurons in the nucleus of the solitary tract
3. 学会等名 第41回 日本神経科学大会
4. 発表年 2018年

1 . 発表者名 Okada Y
2 . 発表標題 Role of glial cells in cardiorespiratory regulation
3 . 学会等名 International Society for Autonomic Neuroscience Meeting (ISAN 2017) (国際学会)
4 . 発表年 2017年

1 . 発表者名 Kono Y, Onimaru H, Fukushi I, Okazaki S, Yokota S, Takeda K, Hasebe Y, Koizumi K, Sugita K, Okada Y
2 . 発表標題 Tetanic stimulation of the hypothalamus evokes persistent excitation in the ventrolateral medulla: Spatiotemporal dynamics analyzed by voltage-sensitive dye imaging
3 . 学会等名 International Society for Autonomic Neuroscience Meeting (ISAN 2017) (国際学会)
4 . 発表年 2017年

1 . 発表者名 Hasebe Y, Sugama S, Takeda K, Koizumi K, Yokota S, Fukushi I, Hoshiai M, Kakinuma Y, Pokorski M, Horiuchi J, Sugita K, Okada Y
2 . 発表標題 Activated astrocytes induce persistence of post-stress blood pressure elevation
3 . 学会等名 International Society for Autonomic Neuroscience Meeting (ISAN 2017) (国際学会)
4 . 発表年 2017年

1 . 発表者名 Okada Y, Yazawa I, Okazaki S, Yokota S, Takeda K, Someya H, Tamura Y, Onimaru H
2 . 発表標題 Respiratory modulation of astrocytes in the ventrolateral medulla of the isolated brainstem-spinal cord of the neonatal rat
3 . 学会等名 XIV Oxford Conference on Modelling and Control of Breathing (国際学会)
4 . 発表年 2017年

1. 発表者名 Fukushi I, Kono Y, Yokota S, Okazaki S, Takeda K, Onimaru H, Okada Y
2. 発表標題 Respiration-coupled rhythmic activity in the hypothalamus detected in the diencephalon-lower brainstem-spinal cord preparation
3. 学会等名 XIV Oxford Conference on Modelling and Control of Breathing (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Okada Y, Yazawa I, Okazaki S, Yokota S, Takeda K, Someya H, Tamura Y, Onimaru H
2. 発表標題 Detection of respiratory modulated astrocytes in the ventrolateral medulla of the isolated brainstem-spinal cord by confocal calcium imaging
3. 学会等名 Annual Meeting of the Society for Neuroscience (Neuroscience2017) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yazawa I, Okazaki S, Yokota S, Takeda K, Mikami Y, Fukushi I, Onimaru H, Okada Y
2. 発表標題 Rhythmic activity of astrocytes synchronized with alternating motor output during fictive locomotion
3. 学会等名 Annual Meeting of the Society for Neuroscience (Neuroscience2017) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kono Y, Onimaru H, Fukushi I, Okazaki S, Yokota S, Takeda K, Hasebe Y, Koizumi K, Sugita K, Okada Y
2. 発表標題 Post-stimulus persistent activation of the ventrolateral medulla in response to tetanic electrical stimulation of the hypothalamus analyzed by voltage imaging
3. 学会等名 Annual Meeting of the Society for Neuroscience (Neuroscience2017) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 梅田 啓、石坂 正大、田崎 正倫、山根 建樹、井上 寧、望月 太一、渡邊 泰治、岡田 泰昌
2. 発表標題 経皮的血液ガス分析のためのセンサー位置：胸壁と前腕の比較.
3. 学会等名 第114回日本内科学会総会・講演会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Fukushi I, Takeda K, Pokorski M, Horiuchi J, Okada Y
2. 発表標題 Blockade of astrocytic activation delays the occurrence of severe hypoxia-induced seizure and respiratory arrest
3. 学会等名 第57回日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Umeda A, Okada Y, Yamane T, Kadowaki H, Kubota N, Kadowaki T, Takeda K, Saito A, Miyagawa K, Takeda H
2. 発表標題 Does intermittent hypoxia always produce weight loss in mice?
3. 学会等名 第57回日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 河野 洋介、鬼丸 洋、岡崎 俊太郎、武田 湖太郎、福士 勇人、小泉 敬一、星合 美奈子、杉田 完爾、岡田 泰昌
2. 発表標題 視床下部電気刺激で惹起される延髄腹側部の興奮：膜電位イメージングによる時空間ダイナミクス解析
3. 学会等名 第40回日本神経科学大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 横田茂文, 武田湖太郎, 岡田泰昌, 有馬陽介, 浅野裕彦, 安井幸彦
2. 発表標題 マウス孤束核腹外側亜核の抑制性ニューロンによる呼吸調節
3. 学会等名 第40回日本神経科学大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 福土勇人, 武田湖太郎, 堀内城司, 岡田泰昌
2. 発表標題 アストロサイト活性化抑制剤arundic acidは厳しい低酸素曝露によるけいれん発生と死を遅らせる
3. 学会等名 第40回日本神経科学大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 岡崎俊太郎, 三上裕嗣, 矢沢格, 武田湖太郎, 鬼丸洋, 岡田泰昌
2. 発表標題 ロコモーション様腰髄神経出力に同期したアストロサイト活動: 新生ラット摘出脊髄標本におけるカルシウムイメージング解析
3. 学会等名 第40回日本神経科学大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 染谷博司, 岡田泰昌, 越久仁敬, 田村義保
2. 発表標題 遺伝的アルゴリズムを用いた画像認識によるマークシート自動採点システム
3. 学会等名 平成29年電気学会 電子・情報・システム部門大会
4. 発表年 2017年



1. 発表者名 Shigefumi Yokota, Kotaro Takeda, Yasumasa Okada, Yosuke Arima, Yukihiro Yasui, Nancy L. Chamberlin
2. 発表標題 Functional and morphological analysis of inhibitory neurons in the ventrolateral nucleus of the solitary tract on respiratory control
3. 学会等名 第123回日本解剖学会総会・全国学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yasumasa Okada, Itaru Yazawa, Kotaro Takeda, Shuntaro Okazaki, Makoto Uchiyama, Isato Fukushi, Shigefumi Yokota, Yasuo Mori, Mieczyslaw Pokorski, Hiroshi Onimaru
2. 発表標題 Central mechanism of hypoxic respiratory regulation
3. 学会等名 第95回日本生理学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 福土勇人、河野洋介、横田茂文、岡崎俊太郎、武田湖太郎、鬼丸洋、岡田泰昌
2. 発表標題 新生ラットの摘出間脳 - 脳幹 - 脊髄標本において呼吸と同期する活動を示す視床下部領域の発見
3. 学会等名 第95回日本生理学会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Yasumasa Okada, Shigefumi Yokota, Isato Fukushi	4. 発行年 2020年
2. 出版社 Springer Nature	5. 総ページ数 3-22
3. 書名 Anatomy and physiology of respiratory control system: How are respiratory controlling cells communicating in the brain? In: Kazuhiro Yamaguchi ed. Structure-Function Relationships in Various Respiratory Systems - Connecting to the Next Generation	

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

## 7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

## 8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関			
カナダ	University of Calgary			
ポーランド	Opole Medical School			
オーストラリア	Florey Institute			
米国	University of Missouri			