

令和 3 年 6 月 21 日現在

機関番号：32519

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K06688

研究課題名(和文)炎症性・機能性腸疾患モデル動物の消化管知覚過敏におけるTRPチャネル増加の機序

研究課題名(英文) Mechanisms for increase of TRP channels in visceral hypersensitivity in inflammatory and functional bowel disease model animals

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) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：過敏性腸症候群モデルラットの大腸組織において、低い温度で活性化するTRPM8チャネルの発現および内臓痛覚過敏について検討した。その結果、過敏性腸症候群モデルラットの直腸平滑筋層において痛みを伝導するCGRPを神経伝達物質として含有する内在性一次TRPM8チャネル発現知覚神経細胞の数が増加し、TRPM8チャネルを介する低温刺激による痛覚に対する過敏性が観察された。したがって、低温感受性TRPM8発現知覚神経細胞数の増加を抑えることが、過敏性腸症候群病態における下部消化管の痛覚過敏を治療するストラテジーになると考える。

研究成果の学術的意義や社会的意義

当該研究では過敏性腸症候群モデル動物における温度感受性TRPM8の発現神経数の増加や活性増大のメカニズムについて検討した。世界的な消化器病診断新基準Rome IVが定まり、過敏性腸症候群の患者数が急増し、消化管知覚過敏性に対する治療法の確立は社会的に急務となってきた。当該研究の成果は、この消化管知覚過敏性の原因に対してひとつの仮説を提案した。また、粘膜炎症を抑えることでTRPチャネル発現神経線維数の増加が抑制され、知覚過敏性を抑えられるという新しい治療法の開発へ応用できる。

研究成果の概要(英文)：In irritable bowel syndrome (IBS) model rats, we investigated the involvement of TRPM8 in visceral hyperalgesia.

In the rectal histology of IBS model rats, the number of TRPM8-expressing nerve fibers in the mucosal layer and cell bodies in the myenteric plexus significantly increased compared with normal rats. In behavioral observation, the number of cooling substance-induced visceral pain-like behaviors increased. These results suggest that the increase of TRPM8-expressing neurons is involved in visceral hyperalgesia in IBS model animal. The reduction of the neurons is a novel therapeutic strategy for treatment of visceral hyperalgesia in IBS.

研究分野：薬理学

キーワード：温度感受性TRPチャネル 内臓痛覚過敏 求心性一次知覚神経 過敏性腸症候群 TRPM8 TRPV1 CGRP 微細炎症

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

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) ファミリーの生体分子で、主に求心性一次知覚神経に発現しており末梢組織における熱い・冷たいという温度情報を脳へ発信する役割を担っている。温度感受性 TRP チャネルの一つである高温感受性 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、低温感受性 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^{1,2)}。

(2) 研究開始当初の筆者らによる研究成果

①Ca²⁺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消化管における TRP チャネル

TRPV1 は消化管の求心性一次知覚神経に発現し、熱や酸によって生じる痛みの神経伝達を担当している。この TRPV1 発現知覚神経は口腔内だけではなく、食道、胃、十二指腸、小腸から大腸へと消化管全域に発現しそれぞれの部位において機能している^{3,4)}。大腸においては特に遠位結腸、直腸でその発現と反応性が高い。TRPV1 発現知覚神経は下部消化管の部位ごとに消化管運動を調節しており、活性化された場合より肛門側に近い消化管では大きな反応を示す^{4,5)}。

炎症性腸疾患モデルマウスの大腸において、TRPV1 あるいは TRPM8 チャネルが発現した一次求心性知覚神経の線維数の増大と炎症の悪化を観察した^{6,7,8)}。そこで、著者らは過敏性腸症候群の症状である「冷えて下腹部が痛む」のは TRPM8 発現神経の増大が関連するのではないかと考え、過敏性腸症候群モデルラットを作製して、消化管知覚過敏の原因として TRPM8 発現神経の関与を検討した。

③過敏性腸症候群に対する治療法の確立は急務の課題

世界的診断基準 Rome IV が定まり、過敏性腸症候群(ストレスによる下痢・便秘および下腹部の痛みを伴う下部消化管の機能性疾患)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である。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。このストレスによる過敏性腸症候群の原因究明とその対策は今や緊急の課題に浮上し、その病因の科学的解明が急がれている。著者らはこのメディカルアンメットニーズに対して基礎研究から解決の糸口を提供しようと研究を進め、「内臓知覚の過敏性は温度感受性 TRP チャネルの発現増大を介して引き起こされる」という仮説を検証してきた。

(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

本研究では過敏性腸症候群モデルラットにおける消化管知覚過敏の原因に関して検討した。具体的な研究目的を以下2点とした。

- ①過敏性腸症候群病態モデルにおいて冷刺激受容体 TRPM8 のオリジンおよび分布・局在を探索し、病態時における発現変化について解析した。
- ②下部消化管の化学的侵害刺激による痛覚過敏における TRPM8 の関与について検討した。

3. 研究の方法

(1) 過敏性腸症候群モデルラットの作製

過敏性腸症候群モデルは酪酸を連日直腸投与することで作製した。病態モデルにおいて腸の過敏症が起こることは報告されている^{9,10)}。SD 系雄性ラットの6週齢を用いて、酪酸 200 mL 1 mL をイソフルラン麻酔下で経口用ゾンデを肛門から7 cm 挿入して投与を行った(i.c.:結腸内投与)。投与は1日目の夕方、2,3日目の朝・夕、4日目の朝の計6回の投与することで作成した。コントロール群には酪酸を調製するとき用いた生理食塩水を投与した。

(2) 疼痛行動観察による内臓痛覚反応の測定

化学的侵害刺激では行動観察 5 分前に冷感物質である WS-12 を投与し行動観察をした。ラットを観察用のケージに 15 分間静置させた後、イソフルラン麻酔下で WS-12 (2.5 mM, 100 μ L) を肛門から 7 cm の部位に結腸内投与した。対照処置として溶媒 DMSO (Vehicle) を投与した。コントロール群 (健康動物) にも同様の処置を施した。投与 5 分後から 40 分間における行動の回数や時間を測定した (下記参照)。また、TRPM8 遮断薬 TC-I2000 (1 mg/kg, i. p.) を行動観察の 20 分前に投与した後に WS-12 に結腸内投与し検討した。

行動観察では内臓痛様行動回数とフリージングタイムの 2 つを測定した。内臓痛様行動は 4 つの行動の発現回数をカウントした。評価項目は①腹部をなめる (licking of the abdomen)、②腹部を伸ばす (stretching the abdomen)、③下腹部を床に押し付ける (squashing of lower abdomen against the floor)、④腹部の収縮 (abdominal retraction) で、これらの内臓痛様行動はそれぞれ 1 回として発現回数をカウントした。さらに、5 秒以上行動せずに静止した状態 (freezing) を痛みに耐える行動としてその静止時間 (sec) を計測した。これには単に動かない場合も含まれている。フリージングタイムは強い痛みを観察する指標と考えられている。これらのデータの統計解析は Student t-test を用いて行い、P 値 5%未満を*、P 値 1%未満を**、P 値 0.1%未満を***として示した。動物実験プロトコールは城西国際大学動物実験倫理委員会で承認され、実験は本学における動物実験倫理規定に従って実施した。

(3) 免疫組織化学的染色

正常実験動物と過敏性腸症候群モデル動物から消化管 (結腸、直腸) を部位別に摘出し凍結組織切片を作成して、TRPM8 の発現がどの細胞に発現している、どこに局在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 および TRPM8 免疫活性は抗 TRPV1 抗体および抗 TRPM8 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、各種神経マーカーを用い二重染色を行った。作製した標本は共焦点レーザー走査型顕微鏡 (FV-3000, OLYMPUS) で観察した。横が 1000 μ m となる範囲の組織横断面において OLYMPUS FV31S-SW5 を用いて数を計測し定量した。これらのデータの統計解析は Student t-test を用いて行い、P 値 5%未満を*、P 値 1%未満を**、P 値 0.1%未満を***として示した。

使用した神経マーカーとしては、内在性神経細胞マーカーのカルレチニン、知覚神経のマーカーのカルシトニン遺伝子関連ペプチド (CGRP)、興奮性運動神経マーカーのサブスタンス P、コリン作動性神経マーカーの小胞型アセチルコリントランスポーター (VACHT) を用いた。

4. 研究成果

(1) 成果 1 : 下部消化管への化学的侵害刺激に対する疼痛反応

過敏性腸症候群モデルは既報に準じ酪酸を連日直腸投与することで作製した^{9,10}。化学的侵害刺激として冷覚刺激物質である WS-12 を結腸内に投与すると、過敏性腸症候群モデルではコントロールに比べて腹をなめる・伸ばす・床に押し付けるなどの内臓痛様行動の回数が約 2.5 倍に増加していた。この WS-12 による内臓痛様行動の増加は TRPM8 選択的遮断薬の前処置によりコントロール群と同じレベルまで抑制された。したがって、冷覚刺激物質による内臓痛の過敏は TRPM8 を介して引き起こされていることが明らかとなった。

(2) 成果 2 : 下部消化管組織における TRPM8 発現神経の局在

免疫組織化学的手法を用い、正常ラット直腸の横断面における TRPM8 免疫活性の局在を検討した。その結果、TRPM8 免疫活性は、縦走筋を除く、粘膜層、粘膜下層および輪状筋層に線維状に観察された。筋間神経叢では神経の細胞体が観察された (図 1)。さらに、カルレチニンとの共存も観察され、TRPM8 免疫活性は神経上に発現していることが明らかとなった。さらに、カルシトニン遺伝子関連ペプチド (CGRP)、サブスタンス P、小胞型アセチルコリントランスポーターとの共存を検討したところ、TRPM8 発現神経との共存が一部に確認されたことより、正常時の下部消化管組織では TRPM8 は内在性および外来性一次知覚神経

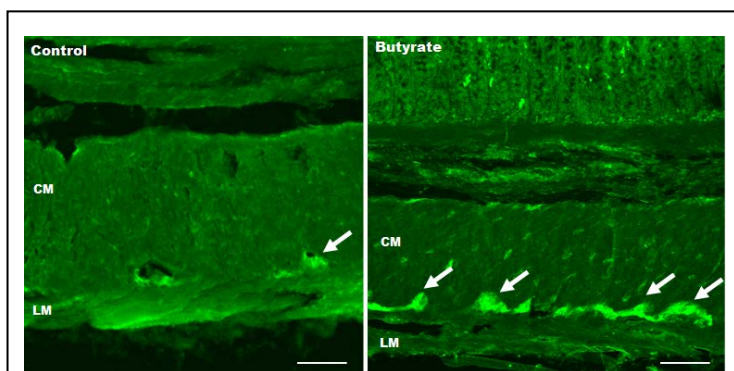


図1 過敏性腸症候群モデルラットの直腸組織平滑筋層における TRPM8 免疫活性

TRPM8 免疫活性は輪状筋層に線維状に観察された。筋間神経叢では神経の細胞体 (矢印) が観察された。左の写真 (Control) は正常ラットの直腸組織における TRPM8 免疫活性を示している。右の写真 (Butyrate) は過敏性腸症候群モデルラットの直腸組織における TRPM8 免疫活性を示している。CM:輪状筋、LM:縦走筋。スケールは 100 μ m を示す。

に発現していることが示唆された。

次に、過敏性腸症候群モデルラットの直腸組織における TRPM8 免疫活性を検討した。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や平滑筋層における TRPM8 発現神経線維の数が約 2~3 倍に増加していることが明らかとなった。

次に、コントロールと過敏性腸症候群モデルにおける CGRP、サブスタンス P、小胞型アセチルコリントランスポーターが発現している神経線維の数を定量解析した。しかし、どの神経マーカーの神経の数は有意な増加が見られなかった。

直腸粘膜層と平滑筋層において、TRPM8 と各神経マーカーが共発現している神経線維数を比較したところ、TRPM8 と小胞型アセチルコリントランスポーターが共発現する神経線維数が約 2 倍増加していた。また、直腸の筋間神経叢においては TRPM8 と CGRP が共発現している神経細胞体数が約 2 倍増加していた。

(3) 当該研究によって得られた研究成果の位置付け

過敏性腸症候群モデル群において冷覚刺激物質によって引き起こされる内臓痛が過敏になっていた。したがって、過敏性腸症候群モデルでは「冷えて痛む」という内臓痛覚過敏が引き起こされていた。この内臓痛覚過敏は TRPM8 選択的遮断薬処置により消失したことから、TRPM8 を介して引き起こされていることが判明した。

次に、免疫組織化学的手法を用い、正常ラット直腸の横断面における TRPM8 免疫活性を検討した。その結果、粘膜層、粘膜下層および輪状筋層に TRPM8 発現神経線維が観察された。また、筋間神経叢では TRPM8 発現神経の細胞体が観察された。これらの神経は外来性および内在性一次求心性知覚神経と考えられる。過敏性腸症候群モデルラットの直腸組織を検討したところ、粘膜層と平滑筋層の TRPM8 発現神経線維が増大していた。この TRPM8 発現神経線維は小胞型アセチルコリントランスポーターと共存している神経線維数が増加していた。興奮性運動神経に含有されるサブスタンス P との共発現している神経線維には増加がみられないので、粘膜層と平滑筋層の TRPM8 発現神経線維はコリン作動性運動神経ではなく、おそらく粘膜血流や腺分泌などに関与する外来性の一次知覚神経ではないかと推察している。

筋間神経叢では TRPM8 発現神経の細胞体が増加していた。この細胞体は CGRP およびカルレチニンと共存していることから、内在性一次知覚神経が増加したと考えられる。病態モデルでは興奮性運動神経は増加しておらず、内在性一次知覚神経のみが増加したことが特記すべき結果であり、この内在性一次知覚神経増加が化学的侵害刺激に対する痛覚過敏の原因であると考えた。

これらの TRPM8 を発現した外来性・内在性一次求心性知覚神経の増加は、下部消化管に動員された免疫細胞から遊離されるサイトカインによって惹起され、これが過敏性腸症候群病態時の内臓痛覚過敏につながっていると推察される¹¹⁾。この免疫細胞はマスト細胞が想定されている^{12,13)}。下部消化管の微細な炎症を担うマスト細胞の関与により TRPM8 チャネルが発現する一次求心性知覚神経細胞・線維数が増加し、消化管知覚過敏性が引き起こされるのだろうと考えている。また、マスト細胞は、ヒスタミンなどのケミカルメディエーターを放出し、一次知覚神経に発現するそれぞれのメディエーターの受容体を刺激することで内臓痛覚過敏が引き起こされていることも考えられる¹⁴⁾。

(4) 総括

TRPM8 チャネルは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 TRPM8 発現一次求心性知覚神経線維および細胞体の増加が大きく関与していると考えられる。このように、下部消化管粘膜において活性化した TRPM8 や TRPM8 発現神経は過敏性腸症候群の治療ターゲットであり、TRPM8 遮断薬の探索や TRPM8 発現神経線維の伸展の抑制は内臓痛覚過敏改善薬の開発につながると考えられる。さらに、過敏性腸症候群の内臓知覚過敏とこれを担当する免疫細胞の関連性をさらに追及することで、内臓知覚過敏のメカニズムが解明されることを期待する。

<引用文献>

1. Patapoutian A., Peier A.M., Story G.M., Viswanath V., Nature Review Neurosci., 4, 529-539 (2003)
2. Tominaga M., Folia Pharmacol. Jpn., 124, 219-227 (2004)
3. Horie S., Yamamoto H., Michael G.J., Uchida M., Belai A., Watanabe K., Priestley J.V., Murayama T., Scand. J. Gastroenterol., 39, 303-312 (2004)
4. Matsumoto K., Kurosawa E., Terui H., Hosoya T., Tashima K., Murayama T., Priestley J.V., Horie S., Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol., 297, G348-G360 (2009)
5. Matsumoto K., Kato S., Horie S., Folia Pharmacol. Jpn., 146, 233-235 (2015)
6. Utsumi D., Matsumoto K., Amagase K., Horie S., Kato S., Br. J. Pharmacol., 173(11), 1835-1849 (2016)
7. Matsumoto K., Lo M.W., Hosoya T., Tashima K., Takayama H., Murayama T., Horie S., Lab. Invest., 92, 769-782 (2012)
8. Hosoya T., Matsumoto K., Tashima K., Nakamura H., Fujino H., Murayama T., Horie S.,

- Neurogastroenterol. Motil., 26(8), 1112-1121 (2014)
9. Matricon J, Muller E, Accarie A, Meleine M, Etienne M, Voilley N, Busserolles J, Eschalier A, Lazdunski M, Bourdu S, Gelot A, Ardid D., Neurogastroenterol. Motil., 25(11), e740-754 (2013)
 10. Bourdu S, Dapoigny M, Chapuy E, Artigue F, Vasson MP, Dechelotte P, Bommelaer G, Eschalier A, Ardid D., Gastroenterology, 128(7),1996-2008 (2005)
 11. Horie S, Tashima K, Matsumoto K., Yakugaku Zasshi, 138, 1003-1009 (2018)
 12. Wallon C, Persborn M, Jönsson M, Wang A, Phan V, Lampinen M, Vicario M, Santos J, Sherman PM, Carlson M, Ericson AC, McKay DM, Söderholm JD, Gastroenterol, 140(5), 1597-607 (2011)
 13. Zhao P, Guan H, Dong L, Luo J, Gong J, Int. J. Clin. Exp. Pathol., 12(2), 498-506 (2019)
 14. Grabauskas G, Wu X, Gao J et al. Gastroenterol, 158(8), 2195-2207 (2020)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 5件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 堀江俊治, 村松寛英, 川島孝浩, 田嶋公人	4. 巻 53
2. 論文標題 過敏性腸症候群モデルの結腸における低温感受性TRPM8神経の増加	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 細胞	6. 最初と最後の頁 260 ~ 263
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 Hashimoto Kazuki, Tashima Kimihito, Imai Taku, Matsumoto Kenjiro, Horie Syunji	4. 巻 145
2. 論文標題 The rodent model of impaired gastric motility induced by allyl isothiocyanate, a pungent ingredient of wasabi, to evaluate therapeutic agents for functional dyspepsia	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacological Sciences	6. 最初と最後の頁 122 ~ 129
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphs.2020.10.006	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 Hashimoto Kazuki, Tashima Kimihito, Imai Taku, Matsumoto Kenjiro, Horie Syunji	4. 巻 145
2. 論文標題 The rodent model of impaired gastric motility induced by allyl isothiocyanate, a pungent ingredient of wasabi, to evaluate therapeutic agents for functional dyspepsia	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacological Sciences	6. 最初と最後の頁 122 ~ 129
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphs.2020.10.006	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 大重 菜里奈, 吉久保 匡甫, 田嶋 公人, 堀江 俊治	4. 巻 47
2. 論文標題 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 100-102
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 堀江俊治, 村松寛英, 川島孝浩, 田嶋公人	4. 巻 53
2. 論文標題 過敏性腸症候群モデルの結腸における低温感受性TRPM8神経の増加	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 細胞	6. 最初と最後の頁 260-263
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 Horie, S., Tashima, K.	4. 巻 84
2. 論文標題 Localization of thermosensitive TRPV1 in Gastrointestinal Tracts and Its Change in Gastrointestinal Disease Model Animals	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J. Balneol. Climatol. Phys. Med.	6. 最初と最後の頁 36
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 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 Reaserch	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 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 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 Matsumoto Kenjiro, Kawanaka Hiroki, Hori Masatoshi, Kusamori Kosuke, Utsumi Daichi, Tsukahara Takuya, Amagase Kikuko, Horie Syunji, Yamamoto Akira, Ozaki Hiroshi, Mori Yasuo, Kato Shinichi	4. 巻 315
2. 論文標題 Role of transient receptor potential melastatin 2 in surgical inflammation and dysmotility in a mouse model of postoperative ileus	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology	6. 最初と最後の頁 G104 ~ G116
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/ajpgi.00305.2017	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 -

〔学会発表〕 計56件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 7件)

1. 発表者名 堀江俊治、田嶋公人
2. 発表標題 TRPV1の消化管での局在と消化器病疾患モデル動物における発現変化
3. 学会等名 第85回日本温泉気候物理医学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kimihito Tashima, Noriyuki Ohashi, Masatoshi Yoshikubo, Marina Oshige, Takao Namiki, Syunji Horie
2. 発表標題 Allyl isothiocyanate, an activator of TRPA1 channel, increases gastric mucosal blood flow through TRPV1-expressing and non-expressing sensory nerves in rats: involvement of calcitonin gene-related peptide.
3. 学会等名 Digestive Disease Week 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小出恵未、立花千紗土、篠木智春、松本建次郎、田嶋公人、堀江俊治
2. 発表標題 ラット胃食道逆流症慢性モデルの下部食道粘膜と括約筋における温度感受性TRPV1およびTRPM8チャネル発現神経の増大
3. 学会等名 第21回日本神経消化器病学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 田嶋公人、花島亜季、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 田嶋公人、大重茉里奈、内木蓮、吉久保匡甫、渡邊裕斗、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 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 堀江俊治、小出恵未、立花千紗土、篠木智晴、松本健次郎、田嶋 公人
2. 発表標題 胃食道逆流症病態モデルラットの下部食道組織における温度感受性TRPチャンネル発現神経の変化
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 道宗優也、植松若那、西村嘉城、森安大、田嶋公人、堀江俊治
2. 発表標題 デキストラン硫酸ナトリウムを用いた炎症後過敏性腸症候群モデルマウスの確立
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 道淵 萌子、田部井竣、小日向紗季、趙春暁、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誘起便秘モデルマウスを用いた消化管運動改善薬の薬効評価
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 立花千紗土、小出恵未、篠木智晴、松本 健次郎、田嶋公人、堀江俊治
2. 発表標題 慢性胃食道逆流症モデルラットを用いた下部食道における温度感受性TRPV1およびTRPM8の発現検討
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 二上俊久、後藤友希、田嶋公人、堀江俊治
2. 発表標題 漢方薬大建中湯のマウス摘出遠位結腸での腸運動促進作用:TRPA1チャンネルとカルシトニン遺伝子関連ペプチドの役割
3. 学会等名 第93回日本薬理学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 斉藤栄樹、植松若菜、森安大、田嶋公人、堀江俊治
2. 発表標題 デキストラン硫酸ナトリウムによる新規炎症後過敏性腸症候群モデルマウスの確立
3. 学会等名 第93回日本薬理学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 村松寛英、西村嘉城、荒瀬由璃華、植松若那、山川拓未、田嶋公人、堀江俊治
2. 発表標題 酪酸誘起過敏性腸症候群モデル動物の内臓知覚過敏における温度感受性TRPM8チャネルの関与
3. 学会等名 第93回日本薬理学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 堀江俊治、村松寛英、山川拓未、西村嘉城、田嶋公人
2. 発表標題 酪酸誘起過敏性腸症候群モデルラットの大腸組織における低温感受性TRPM8発現神経の増加
3. 学会等名 第22回日本神経消化器病学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 田嶋公人、斉藤栄樹、植松若那、森、安大、堀江俊治
2. 発表標題 デキストラン硫酸ナトリウムを用いた炎症後過敏性腸症候群モデル動物の確立と病態生理の解析
3. 学会等名 第22回日本神経消化器病学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 堀江俊治、田嶋公人
2. 発表標題 機能性消化管疾患動物の知覚過敏におけるカプサイシン受容体発現神経の増加
3. 学会等名 ファマラボ・アカデミアフォーラムEXPO東京
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 堀江俊治
2. 発表標題 消化管病態モデル動物における温度感覚を伴う痛覚過敏と大建中湯の温度感受性TRPチャンネルを介した胃腸機能改善作用
3. 学会等名 日本東洋医学会平成30年度関東甲信越地区春期教育講演会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 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 The 22nd Japan-Korea Joint Seminar on Pharmacology (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Masatosi Yoshikubo, Ren Uchiki, Megumi Koide, Hiroyo Kitagawa, Wakana Uematsu, Kimihito 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, Masatosi Yoshikubo, Kimihito Tashima, Synji 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 荒瀬由璃華、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 チャネル発現神経を介した自発運動に対する抑制性制御
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 植松若那、森安大、田嶋公人、堀江俊治
2. 発表標題 デキストラン硫酸ナトリウムを用いた軽度炎症性腸炎モデルマウスの開発とコリンエステラーゼによる抗炎症作用
3. 学会等名 第92回日本薬理学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小出恵未、篠木智晴、松本健次郎、田嶋公人、堀江俊治
2. 発表標題 慢性逆流性食道炎モデルラットの下部食道括約筋における温度感受性TRPチャネル発現神経の変化
3. 学会等名 第92回日本薬理学会年会
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 小出恵未、篠木智晴、松本健次郎、田嶋公人、堀江俊治
2. 発表標題 慢性胃食道逆流症モデルラットの下部食道粘膜と括約筋における温度感受性TRPV1 およびTRPM8 チャネル発現神経の変化
3. 学会等名 第3回下総薬理学研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小出恵未、篠木智晴、松本健次郎、田嶋公人、堀江俊治
2. 発表標題 慢性胃食道逆流症モデルラットの下部食道周辺組織における温度感受性TRPV1およびTRPM8チャネル発現神経の変化
3. 学会等名 第140回日本薬理学会関東部会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 西村嘉城、荒瀬由璃華、植松若那、山川拓未、田嶋公人、堀江俊治
2. 発表標題 Butyrate誘起過敏性腸症候群モデル動物の内臓知覚過敏における温度感受性TRPチャネルの関与
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 北川礼代、田嶋公人、堀江俊治
2. 発表標題 抗がん薬白金製剤誘発悪心モデルマウスにおける制吐薬のไพカ行動に対する薬効評価
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 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 ー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ー
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 荒瀬由璃華、石原佑基、山川拓未、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：過敏性腸症候群モデルマウスにおける変化
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 植松若那、西村嘉城、森 安大、田嶋公人、堀江俊治
2. 発表標題 デキストラン硫酸ナトリウムを用いた炎症後過敏性腸症候群モデルマウスの開発
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 田部井竣、趨春暁、川上舞、小日向紗季、田嶋公人、堀江俊治
2. 発表標題 ワサビ辛味成分アリルイソチオシアネートを用いた遠位結腸運動低下モデルマウスの確立と消化管運動改善薬の結腸運動亢進作用の評価
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 一温度感受性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一
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 堀江俊治
2. 発表標題 実験動物における大建中湯の温度感受性TRPチャネルを介した胃腸機能改善作用
3. 学会等名 第19回千葉消化管運動機能研究会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 堀江俊治、山川拓未、西村嘉城、田嶋公人
2. 発表標題 正常マウスおよび過敏性腸症候群モデルマウス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
3. 学会等名 第14回日本消化管学会総会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 堀江俊治、細谷拓司、松本健次郎、田嶋公人
2. 発表標題 消化管疾患における結腸痛に関する治療標的分子TRPM8
3. 学会等名 第40回日本疼痛学会（招待講演）
4. 発表年 2018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
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 (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 (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 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 久保田智美、奥見裕邦、田嶋公人、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総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 堀江俊治、田嶋公人、細谷拓司、松本健次郎
2. 発表標題 炎症性腸疾患モデルマウスにおける温度感受性TRPV1およびTRPM8の局在変化と内臓痛覚過敏
3. 学会等名 第138回日本薬理学会関東部会
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 久保田智美、北川礼代、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 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 堀江俊治、細谷拓司、松本健次郎、田嶋公人
2. 発表標題 炎症性腸疾患モデルと過敏性腸症候群モデル動物における温度感受性TRPV1およびTRPM8チャネル神経線維の増加と痛覚過敏
3. 学会等名 第46回日本潰瘍学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小出恵未、篠木智晴、松本健次郎、田嶋公人、堀江俊治
2. 発表標題 慢性逆流性食道炎モデルラットの下部食道におけるTRPV1発現知覚神経線維の増加
3. 学会等名 第46回日本潰瘍学会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計4件

1. 著者名 寺田弘、金保安則、原晃 監修；牧野公子、宮城島利一、高乗仁、江口至洋、磯濱洋一郎 編（堀江俊治、青沼和隆、山本昌良、町野毅、星野智也、木村泰三、石井邦雄、檜澤伸之、矢崎海、角田義弥、藤田一喬、坂本透、兵頭一之介、山本祥之、松井裕史 他 分担執筆）	4. 発行年 2019年
2. 出版社 オーム社	5. 総ページ数 709
3. 書名 Common Diseaseの病態生理と薬物治療	

1. 著者名 内藤裕二 編集（堀江俊治 分担執筆）	4. 発行年 2018年
2. 出版社 医歯薬出版	5. 総ページ数 170
3. 書名 脳腸相関 各種メディエーター、腸内フローラから食品の機能性まで	

1. 著者名 大澤俊彦 監修（堀江俊治 分担執筆）	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	

1. 著者名 Ed. Kazunari Tominaga (Au. Syunji Horie)	4. 発行年 2018年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 187
3. 書名 Functional Dyspepsia	

〔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
---------	---------