

令和 5 年 6 月 13 日現在

機関番号：32622

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19K06946

研究課題名(和文) 転写因子Phox2bを発現する延髄内細胞の低酸素及び高炭酸ガス受容機構の解明

研究課題名(英文) Cellular mechanisms of responses to hypoxia and hypercapnia in medullary neurons expressing a transcription factor, Phox2b

研究代表者

鬼丸 洋 (Onimaru, Hiroshi)

昭和大学・医学部・客員教授

研究者番号：30177258

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,500,000円

研究成果の概要(和文)：新生児ラット摘出脳幹-脊髄標本を用いて、延髄吻側腹外側部の呼吸・循環関連ニューロンから細胞内記録を行い、低酸素および高CO₂刺激に対する膜電位応答をTTX存在下で調べた。Phox2b+/TH+ニューロンは低酸素刺激に対し、平均3.3 mVの脱分極を示したが、高CO₂刺激に対しては有意な反応を示さなかった。Phox2b+/TH-ニューロンは低酸素刺激には応答せず、高CO₂刺激に対しては、平均6.1 mVの脱分極を示した。Phox2b-/TH-呼吸性ニューロンは低酸素刺激に対して、脱分極あるいは過分極を示すものなどニューロンによって異なる反応を示したが、平均すると-2.2 mVの過分極を示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今回の特に注目すべき研究結果は、Phox2b+/TH+ニューロン(いわゆるC1アドレナリンニューロン)が低酸素刺激に直接脱分極応答を示し、中枢性低酸素受容細胞であることが明らかになったことである。低酸素応答の分子機構については今後の課題として残されている。一方、呼吸性ニューロン(Phox2b-/TH-)では低酸素刺激に対しては脱分極を示すものと過分極を示すものがあった。過分極応答にはKATPチャンネルが関与すると考えられた。C1アドレナリンニューロンは交感神経活動維持に重要な役割を持つ一方で、中枢低酸素受容器として働くことが示唆されたことは意義深い。

研究成果の概要(英文)：We investigated membrane potential responses of cardio-respiratory neurons in the rostral ventrolateral medulla to hypoxic and hypercapnic stimulation in brainstem-spinal cord preparations from newborn rats. Responses were examined in the presence of TTX. Phox2b+/TH+ neurons indicated depolarization of 3.3 mV (n=15) in response to hypoxic stimulation but no significant change to hypercapnic stimulation. Phox2b+/TH- neurons did not respond to hypoxic stimulation but were depolarized by 6.1 mV (n=10) by hypercapnic stimulation. Membrane potential response of Phox2b-/TH- respiratory neurons to hypoxic stimulation varied; depolarization or hyperpolarization and the averaged change was -2.2 mV (n=19). The most noteworthy result in the present study is that Phox2b+/TH+ neurons (so called C1 adrenergic neurons) exhibited membrane depolarization as an intrinsic response to hypoxic stimulation, suggesting that they are central hypoxia-sensitive cells.

研究分野：神経生理学

キーワード：高炭酸ガス応答 低酸素応答 Phox2b チロシン水酸化酵素 吻側腹外側延髄 新生児ラット

1. 研究開始当初の背景

酸素および炭酸ガス受容は、生体の恒常性維持に必要な働きであり、Phox2b 遺伝子はこのシステムのキー遺伝子の1つである。Phox2b 遺伝子の異常は先天性中枢性肺胞低換気症候群(CCHS)を引き起こすことが知られている。Phox2b 遺伝子は、末梢及び下位脳幹部自律神経ネットワークの発生に必要な遺伝子であり、転写因子をコードしている(Dauger et al., 2003)。Phox2b 遺伝子を発現する細胞は、延髄腹側部及び延髄背側部に分布している。さらに、Phox2b 陽性細胞の一部は、Phox2b 遺伝子の下流のターゲットの一つであるチロシン水酸化酵素 (TH) を発現している。延髄腹側部の Phox2b 陽性・TH 陰性細胞 (吻側 pFRG ニューロン) については、これまでの研究により、呼吸リズム形成及び高炭酸ガス受容 (つまり中枢化学受容器) における役割が明らかにされてきた(Guyenet et al., 2010; Mulkey et al., 2004; Onimaru et al., 2008)。一方、低酸素受容器としては、頸動脈小体などの末梢化学受容器の働きが確立されているが、中枢 (特に延髄) にも低酸素受容細胞が存在すると考えられている(Sun and Reis, 1994)。しかし、中枢低酸素受容機構の実体については良くわかっていない。最近、申請者は Phox2b 陽性細胞の一部 (Phox2b 陽性・TH 陽性細胞、いわゆる C1 アドレナリンニューロン) が低酸素刺激に対し脱分極応答をすることを見出した。そこで、申請者は、高炭酸ガスにตอบสนองする Phox2b 陽性細胞は TH 陰性細胞であり、低酸素にตอบสนองする Phox2b 陽性細胞は TH 陽性細胞であるという仮説を立てた。一方、延髄背側部孤束核にも Phox2b 陽性細胞が高密度に分布し、その一部は TH 陽性細胞である。また孤束核には高炭酸ガスにตอบสนองする細胞が存在することが示されている(Nattie and Li, 2009)が、詳しい細胞機構はわかっていない。

2. 研究の目的

本研究の目的は、延髄の Phox2b 陽性ニューロンの酸素、炭酸ガス受容の特性及び TH 遺伝子発現との関連を明らかにすることにある。本研究は、特に低酸素受容の脳内神経機構という未解決の問題に焦点をあてる。

3. 研究の方法

本研究では、新生児ラット摘出脳幹 - 脊髄標本を用いて解析を行った。

[電気生理学的解析]

新生児ラット (1 - 3 日齢) から脳幹及び脊髄を摘出し実験槽におき、95%O₂, 5%CO₂ で飽和した人工脳脊髄液 (ACSF) (25-26°C) で灌流した。呼吸活動はガラス吸引電極を用いて、第4または第5頸髄前根 (C4/C5) から吸息性の運動神経活動を記録することでモニターした。ホールセル記録法を用いて、通常、延髄腹側表面からのアプローチにより持続性発火 (tonic) ニューロンあるいは呼吸性ニューロンの膜電位をホールセルパッチクランプ法により記録した(Onimaru and Homma, 1992)。延髄最吻側腹側 - 腹側表層部のニューロン (吻側 pFRG ニューロン) を記録する場合には、標本を下小脳動脈のレベルで脳スライサーを用いて切断し、切断面を上にして標本を実験槽に置き、切断面からニューロンを記録した。薬物は、ACSF に溶かして、灌流投与した。テトロドトキシンによりシナプス伝達をブロックした後、高炭酸ガス刺激あるいは低酸素刺激に対する膜電位応答を調べた。高炭酸ガス刺激は、2%CO₂ (O₂ balanced) でバブリングした灌流液を 8%CO₂ (O₂ balanced) でバブリングした灌流液にスイッチすることで行った。また、低酸素刺激は 95%O₂, 5%CO₂ でバブリングした灌流液から、0%O₂, 5%CO₂, 95%N₂ でバブリングした灌流液にスイッチすることで行った。記録したニューロンの位置、形態などは、ルシファーイエローまたはニューロビオチンを用いてニューロンを標識し、実験終了後に確定した。同時に、TH 陽性であるかどうかを免疫組織化学的に同定した。一部の実験では、Phox2b 陽性細胞からの細胞内記録を容易にする目的で、Phox2b 遺伝子の発現制御領域下に光感受性チャネル (チャネルロドプシン 2, ChRFR) を発現したラット(Igarashi et al., 2018; Ikeda et al., 2019)を用いた。ChRFR 発現細胞への光刺激は、先端の直径が 0.2 mm の光ファイバーを通して、目的の場所に青色 LED 光を照射することで行った。

[カルシウムイメージングによる解析]

延髄背側部孤束核細胞の高炭酸ガス応答及び低酸素応答については、カルシウムイメージング法を用いて解析を行った。脳幹を最後野レベルで切断し、断面の孤束核にオレゴングリーン(200 μ M)を注入し、細胞の蛍光強度変化をカルシウムイメージングシステム (Nipkow-disk confocal scanner unit (CSU21; Yokogawa Electric, Tokyo, Japan)を用いて記録した。高炭酸ガス刺激あるいは低酸素刺激は上記と同様の方法によって行った。実験は、まず高炭酸ガス刺激に対する反応を、次に低酸素刺激に対する反応を調べた。最後に低カリウム溶液で刺激を行った。このテストは、アストロサイトは低カリウム刺激によって、細胞内カルシウム濃度上昇を示すが、ニューロンは示さないという先行研究の結果に基づいている (Dallwig and Deitmer, 2002; Hartel et al., 2007)。これらの一連のテストを、異なる4つの細胞外液灌流下で行った：1) 通常の人工脳脊髄液 (ACSF), 2) シナプス伝達遮断下 (NBQX, MK-801, ピククリン, ストリキニンを含む ACSF), 3) TTX 存在下, 4) TTX+フルオロアセテート存在下。

4. 研究成果

(1) 腹側延髄ニューロンの電気生理学的解析

新生児ラット摘出脳幹 - 脊髄標本を用いて、延髄吻側腹外側部の呼吸・循環関連ニューロンから細胞内記録を行い、低酸素および高炭酸ガス刺激に対する膜電位応答を TTX 存在下で調べた。Phox2b+/TH+ニューロン (持続的発火パターンを示す) は低酸素刺激に対し、平均 3.3 mV (n=15) の脱分極を示したが、高炭酸ガス刺激に対しては有意な反応を示さなかった (図1)。Phox2b+/TH-ニューロン (Pre-I 様発火パターンを示す吻側 pFRG ニューロン) は低酸素刺激には応答せず、高炭酸ガス刺激に対しては、平均 6.1 mV (n=10) の脱分極を示した。Phox2b-/TH-ニューロン (Pre-I, 吸息性、呼息性ニューロン) は高炭酸ガス刺激に対しては反応せず、低酸素刺激に対しては、脱分極を示すもの、過分極を示すものなどニューロンによって異なる反応を示したが、平均すると -2.2 mV (n=19) の過分極を示した。

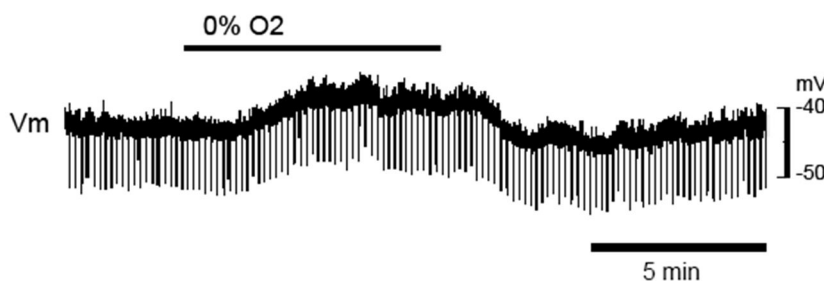


図1 .
Phox2b+/TH+
tonic ニュー
ロン . TTX 存在下で
低酸素刺激に対し
脱分極応答を示し
た .

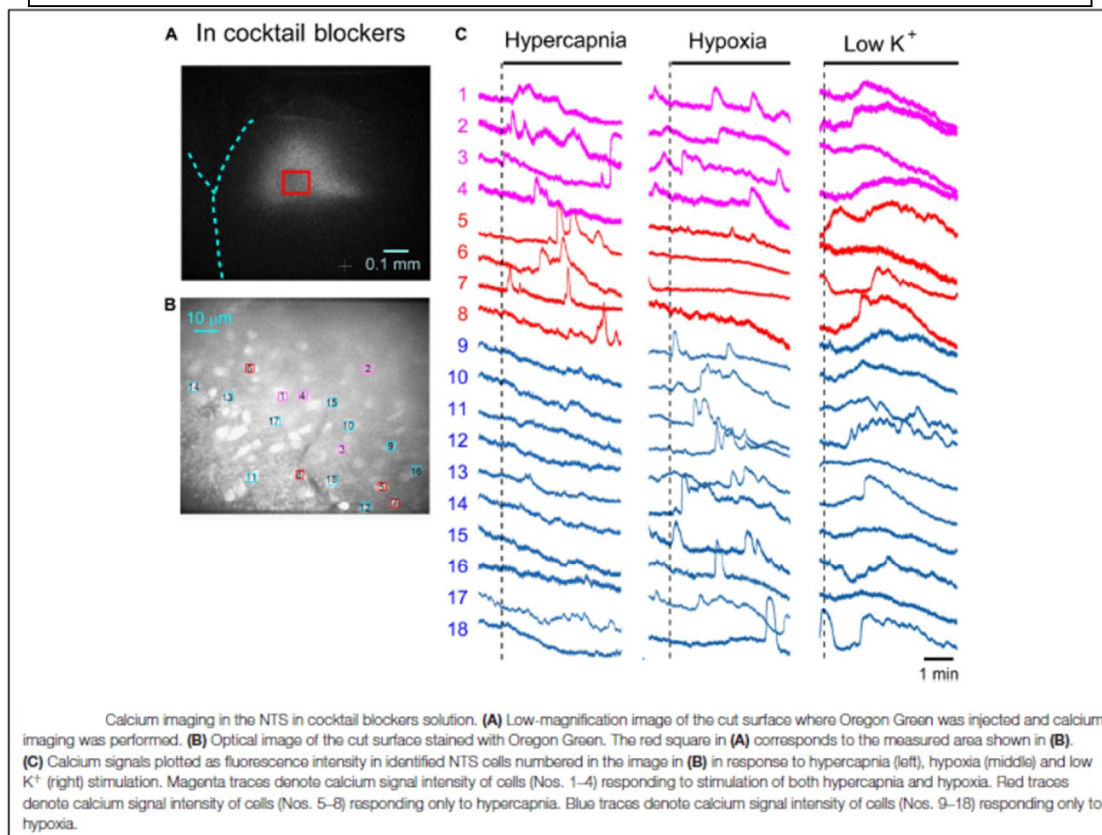
これらの実験は TTX 存在下で行われたので、その細胞の内因性応答を示すと考えられるが、周囲のアストロサイトが低酸素および高炭酸ガス刺激に直接反応 (TTX 非依存性, Ca²⁺依存性) し、その結果アストロサイトから放出された ATP が P2 受容体を介して、ニューロンに作用するという可能性も考えられた。そこで追加実験として、アストロサイトを特異的に興奮させるとされる PAR1 アゴニスト (TFLLR) の効果を調べた。カルシウムイメージングにより、TFLLR が呼吸中枢エリアの細胞を活性化することが明らかになり、これらの細胞の 80% 以上はアストロサイトであることが確認された。この時、呼吸リズムはわずかに抑制され、その後回復する (またはやや促進される) ことが分かった。呼吸中枢エリアのニューロンの膜電位解析で、TFLLR は呼吸性ニューロンを一過性に過分極させることが明らかとなった。これらの結果より、少なくとも新生児ラットの呼吸中枢では、アストロサイトの活性化には、呼吸リズムを強く促進する効果はないことが示唆された (論文投稿中)。

また予備実験により Phox2b+/TH+ニューロンの低酸素応答は、グリオトランスミッター受容体のブロッカー存在下においてもみられることが示唆された。これらの結果より、少なくとも新生児ラットの呼吸中枢では、アストロサイトの活性化は Phox2b+/TH+ニューロンの低酸素応答に主要な働きをしていないと考えられた。

(2) カルシウムイメージングを用いた孤束核細胞の応答の解析

延髄孤束核細胞の低酸素および高炭酸ガス刺激に対する応答を、カルシウムイメージング法を用いて調べた。その結果、孤束核細胞の 7-8% は低酸素または高炭酸ガス刺激に反応し、そのうちの 2% は両方の刺激に反応することが分かった(図2)。また、これらの細胞のうち少なくとも 50% はアストロサイトであることが確認された(Onimaru et al., 2021)。

図2, 延髄孤束核細胞の高炭酸ガス刺激(hypercapnia)および低酸素(hypoxia)に対する応答。反応はカルシウム蛍光強度変化によりとらえられた。ピンクトレース, 両方の刺激に反応した細胞; 赤トレース, 高炭酸ガス刺激には反応したが低酸素刺激には反応しなかった細胞; 青トレース, 高炭酸ガス刺激には反応しなかったが低酸素刺激には反応した細胞。Low K⁺刺激に反応した細胞はアストロサイトであると判定された(Onimaru et al. 2021 より抜粋)。



今回の研究結果で特に注目すべき点として、Phox2b+/TH+ニューロン(いわゆる C1 アドレナリンニューロン)が低酸素刺激に直接脱分極応答を示し、中枢性低酸素受容細胞であることが明らかになったことがあげられる。低酸素応答の分子機構については今後の課題として残されている。C1 アドレナリンニューロンは脊髄交感神経核である中間外側核(IML)に投射しており、血圧調節などに重要な役割を持つことから、このエリアは血管運動中枢としても知られている(Kumagai et al., 2011)。ただ、このエリアのIMLに投射しているニューロンにはTHのものが含まれていることも知られている。これらのニューロンも低酸素に反応する可能性があり、今後の検討課題として残っている。

膜電位応答の分子機構については不明な点が多い。これまで、高炭酸ガス刺激に対する脱分極反応はKチャネルの閉鎖によることが明らかにされている。これに対し、低酸素刺激による脱分極反応のチャネル機構にはCaチャネルが関わっていると考えられているが詳細はよくわかっていない。一方低酸素刺激による過分極応答の分子機構として最も可能性が高いのはKATPチャネルの関与である。今後、これらの分子機構について明らかにしていく必要がある。

References

- Dallwig R, Deitmer JW (2002) Cell-type specific calcium responses in acute rat hippocampal slices. *J Neurosci Methods* 116:77-87.
- Dauger S, Pattyn A, Lofaso F, Gaultier C, Goridis C, Gallego J, Brunet JF (2003) Phox2b controls the development of peripheral chemoreceptors and afferent visceral pathways. *Development* 130:6635-6642.
- Guyenet PG, Stornetta RL, Abbott SB, Depuy SD, Fortuna MG, Kanbar R (2010) Central CO₂ chemoreception and integrated neural mechanisms of cardiovascular and respiratory control. *J Appl Physiol* 108:995-1002.
- Hartel K, Singaravelu K, Kaiser M, Neusch C, Hulsmann S, Deitmer JW (2007) Calcium influx mediated by the inwardly rectifying K⁺ channel Kir4.1 (KCNJ10) at low external K⁺ concentration. *Cell Calcium* 42:271-280.
- Igarashi H, Ikeda K, Onimaru H, Kaneko R, Koizumi K, Beppu K, Nishizawa K, Takahashi Y, et al. (2018) Targeted expression of step-function opsins in transgenic rats for optogenetic studies. *Sci Rep* 8:5435.
- Ikeda K, Igarashi H, Yawo H, Kobayashi K, Arata S, Kawakami K, Izumizaki M, Onimaru H (2019) Optogenetic analysis of respiratory neuronal networks in the ventral medulla of neonatal rats producing channelrhodopsin in Phox2b-positive cells. *Pflugers Arch* 471:1419-1439.
- Kumagai H, Oshima N, Matsuura T, Iigaya K, Imai M, Onimaru H, Sakata K, Osaka M, et al. (2011) Importance of rostral ventrolateral medulla neurons in determining efferent sympathetic nerve activity and blood pressure. *Hypertens Res*.
- Mulkey DK, Stornetta RL, Weston MC, Simmons JR, Parker A, Bayliss DA, Guyenet PG (2004) Respiratory control by ventral surface chemoreceptor neurons in rats. *Nat Neurosci* 7:1360-1369.
- Nattie EE, Li A (2009) Central chemoreception is a complex system function that involves multiple brainstem sites. *J Appl Physiol* 106:1464-1466.
- Onimaru H, Homma I (1992) Whole cell recordings from respiratory neurons in the medulla of brainstem-spinal cord preparations isolated from newborn rats. *Pflugers Arch* 420:399-406.
- Onimaru H, Ikeda K, Kawakami K (2008) CO₂-sensitive preinspiratory neurons of the parafacial respiratory group express Phox2b in the neonatal rat. *J Neurosci* 28:12845-12850.
- Onimaru H, Yazawa I, Takeda K, Fukushi I, Okada Y (2021) Calcium Imaging Analysis of Cellular Responses to Hypercapnia and Hypoxia in the NTS of Newborn Rat Brainstem Preparation. *Front Physiol* 12:645904.
- Sun MK, Reis DJ (1994) Hypoxia-activated Ca²⁺ currents in pacemaker neurones of rat rostral ventrolateral medulla in vitro. *J Physiol* 476:101-116.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計20件（うち査読付論文 20件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 9件）

1. 著者名 Lin ST, Iizuka M, Mikami Y, Yoda S, Onimaru H, Izumizaki M.	4. 巻 44
2. 論文標題 Cannabinoid receptors involved in descending inhibition on spinal seizure-like activity in the phrenic output.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Biomed Res.	6. 最初と最後の頁 41-49
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2220/biomedres.44.41	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 Ota S, Onimaru H, Izumizaki M.	4. 巻 475
2. 論文標題 Effect of cisplatin on respiratory activity in neonatal rats.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Pflugers Arch.	6. 最初と最後の頁 233-248
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00424-022-02762-z	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 Mikami Y, Iizuka M, Onimaru H, Izumizaki M.	4. 巻 72
2. 論文標題 Glycine and GABAA receptors suppressively regulate the inspiratory-related calcium rise in the thoracic inspiratory cells of the neonatal rat.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Physiol Sci.	6. 最初と最後の頁 24
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12576-022-00850-4	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 I, Yokota S, Takeda K, Terada J, Umeda A, Yoshizawa M, Kono Y, Hasebe Y, Onimaru H, Pokorski M, Okada Y.	4. 巻 1795
2. 論文標題 Dual orexin receptor blocker suvorexant attenuates hypercapnic ventilatory augmentation in mice.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Brain Res.	6. 最初と最後の頁 148061
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.brainres.2022.148061	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 Katsuki S, Ota S, Yoda S, Onimaru H, Dohi K, Izumizaki M.	4. 巻 43
2. 論文標題 Effects of ANP and BNP on the generation of respiratory rhythms in brainstem-spinal cord preparation isolated from newborn rats.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biomed Res.	6. 最初と最後の頁 127-135
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2220/biomedres.43.127	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 Barioni NO, Derakhshan F, Tenorio Lopes L, Onimaru H, Roy A, McDonald F, Scheibli E, Baghdadwala MI, Heidari N, Bharadia M, Ikeda K, Yazawa I, Okada Y, Harris MB, Dutschmann M, Wilson RJA.	4. 巻 8
2. 論文標題 Novel oxygen sensing mechanism in the spinal cord involved in cardiorespiratory responses to hypoxia.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Sci Adv.	6. 最初と最後の頁 eabm1444
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/sciadv.abm1444	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 Yazawa I, Okazaki S, Yokota S, Takeda K, Fukushi I, Yoshizawa M, Onimaru H, Okada Y.	4. 巻 771
2. 論文標題 Coherence analysis of the calcium activity of putative astrocytic and neuronal cells on the L5 ventral horn and neural output in activated lumbar CPG networks.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Neurosci Lett.	6. 最初と最後の頁 1364421
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neulet.2021.136421	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 Kajiwara R, Nakamura S, Ikeda K, Onimaru H, Yoshida A, Tsutsumi Y, Nakayama K, Mochizuki A, Dantsuji M, Nishimura A, Tachikawa S, Iijima T, Inoue T.	4. 巻 174
2. 論文標題 Intrinsic properties and synaptic connectivity of Phox2b-expressing neurons in rat rostral parvocellular reticular formation.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Neurosci Res.	6. 最初と最後の頁 41-51
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neures.2021.12.009	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 Moriya R, Kanamaru M, Okuma N, Yoshikawa A, Tanaka KF, Hokari S, Ohshima Y, Yamanaka A, Honma M, Onimaru H, Kikuchi T, Izumizaki M.	4. 巻 177
2. 論文標題 Optogenetic activation of DRN 5-HT neurons induced active wakefulness, not quiet wakefulness.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Brain Res Bull.	6. 最初と最後の頁 129-142
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.brainresbull.2021.09.019	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 Katsuki S, Ikeda K, Onimaru H, Dohi K, Izumizaki M.	4. 巻 293
2. 論文標題 Effects of acetylcholine on hypoglossal and C4 nerve activity in brainstem-spinal cord preparations from newborn rat.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Respir Physiol Neurobiol.	6. 最初と最後の頁 103737
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.resp.2021.103737	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, Takeda K, Pokorski M, Kono Y, Yoshizawa M, Hasebe Y, Nakao A, Mori Y, Onimaru H, Okada Y.	4. 巻 12
2. 論文標題 Activation of Astrocytes in the Persistence of Post-hypoxic Respiratory Augmentation.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Front Physiol.	6. 最初と最後の頁 757731
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fphys.2021.757731	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 Onimaru H, Yazawa I, Takeda K, Fukushi I, Okada Y.	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 Front Physiol.	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 Hiroshi Onimaru, Keiko Ikeda	4. 巻 1293
2. 論文標題 Optogenetic Approach to Local Neuron Network Analysis of the Medullary Respiratory Center	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Adv Exp Med Biol.	6. 最初と最後の頁 449-458
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-981-15-8763-4_29	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 Hiroshi Onimaru, Itaru Yazawa, Kotaro Takeda, Isato Fukushi and Yasumasa Okada	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 Front. Physiol.	6. 最初と最後の頁 1-11
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 Kono Y, Yokota S, Fukushi I, Arima Y, Onimaru H, Okazaki S, Takeda K, Yazawa I, Yoshizawa M, Hasebe Y, Koizumi K, Pokorski M, Toda T, Sugita K, Okada Y.	4. 巻 10
2. 論文標題 Structural and functional connectivity from the dorsomedial hypothalamus to the ventral medulla as a chronological amplifier of sympathetic outflow.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 13325
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-70234-4.	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 Kotani S, Yazawa I, Onimaru H, Izumizaki M.	4. 巻 155
2. 論文標題 An aromatic substance, eugenol induces distinct depressant effects on respiratory activity in different postnatal developmental stages of the rat.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neurosci Res.	6. 最初と最後の頁 20-26
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neures.2019.06.001	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 Oshima N, Onimaru H, Yamagata A, Ito S, Imakiire T, Kumagai H.	4. 巻 224
2. 論文標題 Rostral ventrolateral medulla neuron activity is suppressed by Klotho and stimulated by FGF23 in newborn Wistar rats.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Auton Neurosci.	6. 最初と最後の頁 102640
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.autneu.2020.102640	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 Ikeda K, Igarashi H, Yawo H, Kobayashi K, Arata S, Kawakami K, Izumizaki M, Onimaru H.	4. 巻 471
2. 論文標題 Optogenetic analysis of respiratory neuronal networks in the ventral medulla of neonatal rats producing channelrhodopsin in Phox2b-positive cells.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Pflugers Arch	6. 最初と最後の頁 1419-1439
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00424-019-02317-9.	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 Ikeda K, Onimaru H, Inada H, Tien Lin S, Arata S, Osumi N.	4. 巻 152
2. 論文標題 Structural and functional defects of the respiratory neural system in the medulla and spinal cord of Pax6 mutant rats.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Brain Res Bull.	6. 最初と最後の頁 107-116
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.brainresbull.2019.07.007.	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 -

1. 著者名 Ikeda K, Onimaru H, Matsuura T, Kawakami K.	4. 巻 1720
2. 論文標題 Different impacts on brain function depending on the mode of delivery.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Brain Res	6. 最初と最後の頁 146289
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.brainres.2019.06.008	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 -

〔学会発表〕 計10件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 4件）

1. 発表者名 Shunya Yoda, Hiroshi Onimaru, Masahiko Izumizaki
2. 発表標題 Depression of respiratory activity by aconitine and its recovery by tetrodotoxin or lidocaine in brainstem-spinal cord preparations from newborn rats
3. 学会等名 The 15th Oxford conference (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hiroshi Onimaru, Isato Fukushi, Keiko Ikeda, Itaru Yazawa, Kotaro Takeda, Yasumasa Okada, Masahiko Izumizaki
2. 発表標題 Cell responses of the ventrolateral medulla induced by PAR1 activation and changes in respiratory rhythm in newborn rat en bloc preparations
3. 学会等名 The 15th Oxford conference (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hiroshi Onimaru, Itaru Yazawa, Keiko Ikeda, Yasumasa Okada
2. 発表標題 Cellular mechanisms of hypoxia/hypercapnia reception in the medullary cardio-respiratory center
3. 学会等名 第98回日本生理学会大会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Sayumi Kotani, Shih Tien Lin, Hiroshi Onimaru, Masahiko Izumizaki
2. 発表標題 The role of monocarboxylate transporters in maintaining respiratory neuron activity
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 Makito Iizuka, Keiko Ikeda, Hiroyuki Igarashi, Kazuto Kobayashi, Hiroshi Onimaru, Masahiko Izumizaki
2. 発表標題 Involvement of the Phox2b-positive neurons located in the dorsal medulla in the sucking rhythm generation
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 Hiroshi Onimaru, Itaru Yazawa, Kotaro Takeda, Isato Fukushi, Yasumasa Okada
2. 発表標題 Calcium imaging analysis of cellular responses to hypercapnia and hypoxia in the NTS of newborn rat brainstem preparation
3. 学会等名 第43回日本神経科学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Shinichiro Ota, Hiroshi Onimaru, Kamon Iigaya, Masahiko Izumizaki
2. 発表標題 Effects of Cisplatin on Central Respiratory Activity of Neonatal Rat
3. 学会等名 第43回日本神経科学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Hiroshi Onimaru, Keiko Ikeda, Hiroyuki Igarashi, Hiromu Yawo, Kazuto Kobayashi, Satoru Arata, Kiyoshi Kawakami, Masahiko Izumizaki
2. 発表標題 Responses to hypercapnia and hypoxia of neurons in the cardio-respiratory center of the ventral medulla of newborn rats
3. 学会等名 10th IBRO (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hiroshi Onimaru, Keiko Ikeda, Hiroyuki Igarashi, Hiromu Yawo, Kazuto Kobayashi, Satoru Arata, Kiyoshi Kawakami, Masahiko Izumizaki
2. 発表標題 Responses to hypercapnia and hypoxia of Phox2b-positive cells in the ventral medulla of newborn rats
3. 学会等名 FAOPS (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hiroshi Onimaru, Keiko Ikeda, Hiroyuki Igarashi, Hiromu Yawo, Kazuto Kobayashi, Satoru Arata, Kiyoshi Kawakami, Masahiko Izumizaki
2. 発表標題 Optogenetic analysis of the respiratory center neuron networks of transgenic neonatal rats that produce channelrhodopsin in Phox2b-positive cells
3. 学会等名 第42回日本神経科学会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 鬼丸 洋	4. 発行年 2021年
2. 出版社 朝倉書店	5. 総ページ数 3
3. 書名 動物の事典 第6章 動物の生理	

〔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			
米国	California State University			