

令和 5 年 6 月 12 日現在

機関番号：13701

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20H03148

研究課題名（和文）中枢神経による大腸運動制御機構と排便異常に認められる性差のメカニズム解明

研究課題名（英文）Elucidation of the sex difference in the regulatory mechanism of colonic motility control by the central nervous system and that in defecation disorders.

研究代表者

志水 泰武（Shimizu, Yasutake）

岐阜大学・応用生物科学部・教授

研究者番号：40243802

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,600,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、ラットを用いて大腸運動制御機構の性差を検討した。オスでは大腸内に痛み刺激が与えられると、脳から脊髄に下行する神経からドーパミンやセロトニンが放出され、結果的に大腸運動が亢進するが、メスでは同様の刺激を加えても大腸運動が亢進しないことが判明した。メスにおいて大腸運動が亢進しないのは、脊髄でGABAが放出されドーパミンやセロトニンの促進作用に拮抗するためであることがわかった。この違いが男性で下痢が多く、女性で便秘が多いことと関連するものと考えられる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ストレスに起因する過敏性腸症候群（IBS）は、致命的ではないが患者のQOLを著しく低下させるため、治療法の確立が望まれている疾病である。IBSの症状には性差があり、男性は下痢型、女性は便秘型が多いといわれている。本研究では、排便制御に関わる中枢の神経回路の構成に性差があることを解明したが、病態と関連する神経回路の違いを明確にした点に学術的な意義がある。このような成果は、中枢神経系を標的とした新しい薬物開発し、性別に合わせたオーダーメイド治療につながる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：In this study, the sex difference in the regulatory mechanism of colonic motility control by the central nervous system was examined by using rats. In male rats, descending monoaminergic neurons from the brain to the spinal cord were activated in response to a noxious stimulus applied to the large intestine, and subsequently colonic motility was enhanced via the pelvic nerves. In contrast, in female rats, colonic motility was enhanced after application of noxious stimuli. Further experiments revealed that noxious stimuli activate GABA neurons, which antagonizes the stimulatory action of monoamine in the case of female animals. This difference may be related to the higher incidence of diarrhea in males and the higher incidence of constipation in females.

研究分野：神経生理学

キーワード：消化管 排便 脊髄 大腸運動 性差 痛み 下行性疼痛抑制系

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) 消化管壁内には、第2の脳と言われるほど発達した内在神経系が存在し、消化管運動を直接制御している。体外に摘出された消化管標本が、脳や脊髄といった中枢神経系との神経性、液性の連絡がない状態でも完全な消化管運動を示すのは内在神経の働きによる。このような内在神経系の優位性により、ストレス時の排便異常のように明らかに中枢神経系が関与するケースであっても、発生機序を内在神経系に求めようとする研究が大多数を占めているのが、国内、国外に共通した研究趨勢である。治療法としても、末梢で消化管に直接作用する薬剤や処置に限定されている。このような状況から脱却し、中枢神経系をターゲットとした新しい治療法を開発するために、消化管運動の中枢性制御機構の解明が望まれている。

(2) ストレスに起因する過敏性腸症候群 (IBS) は、致命的ではないものの患者のQOLを著しく低下させること、患者数が多く経済的なロスが大きいため、治療法の確立が望まれている疾病である。IBS患者の大腸には器質的な異常が認められないことから、中枢神経系の異常を想定する必要があるが、中枢神経系による大腸運動制御機構が未解明であるため有効な治療方法の開発に至っていない状況にある。特に、男性は下痢が多く女性は便秘が多いというように、症状に性差が現れる機序の解明が必要となっている。

(3) 研究代表者は、これまで一貫して中枢神経系による大腸運動制御について研究を展開し、「痛みの調節系と大腸運動の調節系が脊髄で連動する」という新しい概念を提唱してきた。中枢神経系による消化管運動の調節機構が不明な状況にあって、このような成果はこの分野に新展開をもたらす可能性のあるものである。

2. 研究の目的

これまでの研究で、脊髄の排便中枢が大腸運動の制御に重要であること、脳と脊髄の連絡に下行性疼痛抑制経路が関与することを明らかにしてきた。これらの成果を基盤として、本研究の目的は、ストレス性の排便異常に明確な性差 (男性は下痢、女性は便秘) が発生する機序を解明することである。

3. 研究の方法

(1) 正常な状態で、大腸運動を調節する神経回路に性差があるか解明するために、排便中枢の存在する脊髄に投射する下行性神経の起始部となる脳の神経核に性差があるか検討した。脊髄に逆行性トレーサーを注入し、脳に到達したトレーサーを脳切片で確認した。

(2) 脊髄の排便中枢との神経連絡を保ったまま大腸運動を評価できる *in vivo* の実験系を用いて、大腸運動制御機構の性差を検討した。大腸内に侵害刺激としてカプサイシンを大腸内腔に投与した場合に誘発される大腸運動を検討した。

(3) カプサイシンの大腸内投与によって誘発される大腸運動に性差が見出されたため、その機序を検討した。オスでは脊髄で DA と 5-HT がカプサイシンに対する大腸運動に寄与することがわかっているが、メスではこれらのモノアミン以外の神経伝達物質が関与する可能性を考えて、脊髄に各種伝達物質の阻害剤を投与し応答が変化するか調べた。

(4) 大腸運動応答に性差が生じる機序として、性ホルモンの関与を検討した。メスにおける卵巣摘出、オスにおける精巣摘出、および性ホルモンの持続投与実験を行い、性ホルモンの関与を検討した。

(5) 逆行性トレーサー実験で同定した脳神経核に、アデノ随伴ウイルスベクター (AAV) を用いて人工受容体を導入し、人工リガンド投与によりこの神経を活性化あるいは沈静化し、大腸運動が変化するか検討した。

4. 研究成果

(1) 実験には SD 系ラットを用いた。逆行性トレーサーであるフルオロゴールドを脊髄腰仙髄部に投与したところ、下行性 DA 神経の細胞体がある視床下部 A11 領域や下行性 5-HT 神経の細胞体がある延髄縫線核にそのシグナルが認められた (図 1)。A11 領域では DA を合成する酵素であるチロシンヒドロキシラーゼ (Tyrosine hydroxylase : TH) とトレーサーが共存する細胞が認められたが、性差は認められなかった。同様に、縫線核ではトレーサーと 5-HT 合成酵素であるト

リプトファンヒドロキシラーゼ (Tryptophan hydroxylase : TPH) が共存する細胞に性差は認められなかった (図 1)。この結果から、脳幹部から脊髄排便中枢に投射する神経経路には性差が認められないことが明らかとなった。

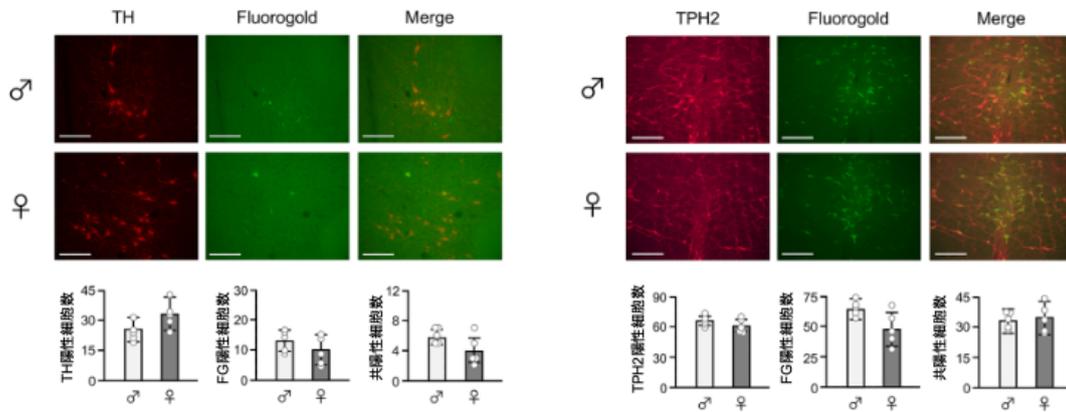


図 1 脳幹部から脊髄へ下行する神経における性差

(2) 大腸運動の評価には、研究代表者らが確立した *in vivo* の実験系を用いた。オスでは大腸内にカプサイシンを投与して痛み刺激を与えると、大腸運動が亢進した (図 2)。一方、メスでは同様の刺激を加えても大腸運動が亢進しなかった (図 2)。オスにおける促進作用は、カプサイシンの大腸内投与により脳から脊髄に投射する下行性神経経路が活性化され、脊髄に放出される DA や 5-HT が骨盤神経を活性化させる結果であることが確認できた。

メスにおいては、大腸運動応答がないものの、カプサイシン投与後に血圧の上昇が観察されることから、大腸からの痛み情報の入力はお互いと同じように維持されていると言える。実際に、免疫組織化学的検討において、大腸粘膜 (図 3) および後根神経節におけるカプサイシンの受容体 (TRPV1) の発現には性差がないことが確認できた。

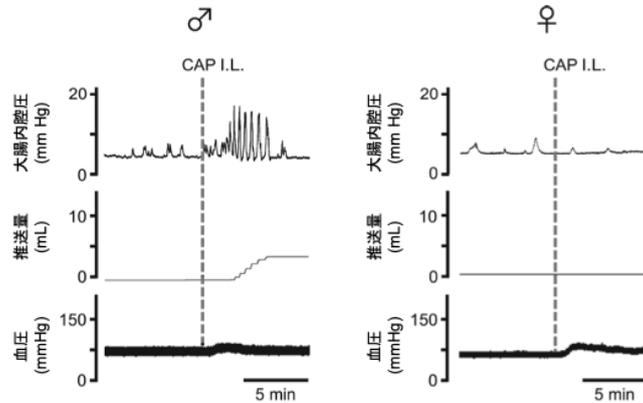


図 2 大腸内への痛み刺激で誘発される大腸運動応答における性差

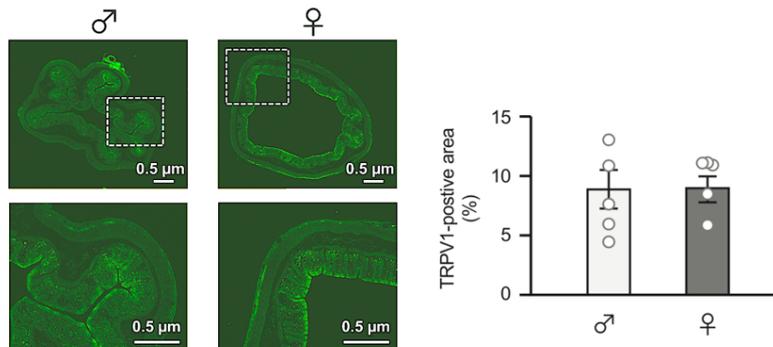


図 3 大腸粘膜における TRPV1 発現における性差

(3) 次に、カプサイシンの大腸内投与によって誘発される大腸運動の性差が、下行性神経から供給される神経伝達物質の違いに起因する可能性を検討した。オスでは脊髄で DA と 5-HT がカプサイシンに対する大腸運動に寄与することがわかっているが、メスではこれらのモノアミン以外の神経伝達物質が関与する可能性を考えて、脊髄に各種伝達物質の阻害剤を投与する方法で調べた。その結果、GABA_A 受容体の阻害剤であるビククリンを脊髄に前投与しておく、メスにおいてもカプサイシン投与後に大腸運動の亢進反応が誘導されることがわかった (図 4)。この結果から、メスでは下行性の GABA 神経が機能し、モノアミンの促進的な作用を脊髄で打ち消すことにより、大腸運動が亢進しないというメス特有の応答を生み出しているものと推論される。GABA 神経も下行性疼痛抑制系の構成要素であり、痛みを入力を脊髄レベルで抑制することについてはモノアミン神経と同等であるが、骨盤神経に対する作用が逆であるため、大腸運動に対しては反対の効果が発揮されるものと考えられる。なお、オスにおいてはビククリンを前投与してもカプサイシンへの応答は変化しない (図 4) ので、GABA 神経が機能するのはメスに特異的であると言える。

メスにおいてビククリン存在下で認められる亢進応答は、5-HT 受容体の阻害剤で消失し、DA 受容体の阻害剤には影響を受けないことがわかった。従って、メスでは大腸への痛み刺激に応答する下行性神経は 5-HT 神経と GABA 神経であり、オスで DA 神経と 5-HT 神経が応答することとは異なることが明らかとなった。脊髄で放出される GABA が骨盤神経を活性化するモノアミンの作用に拮抗するために、メスでは大腸運動の亢進に至らないと考えられる。

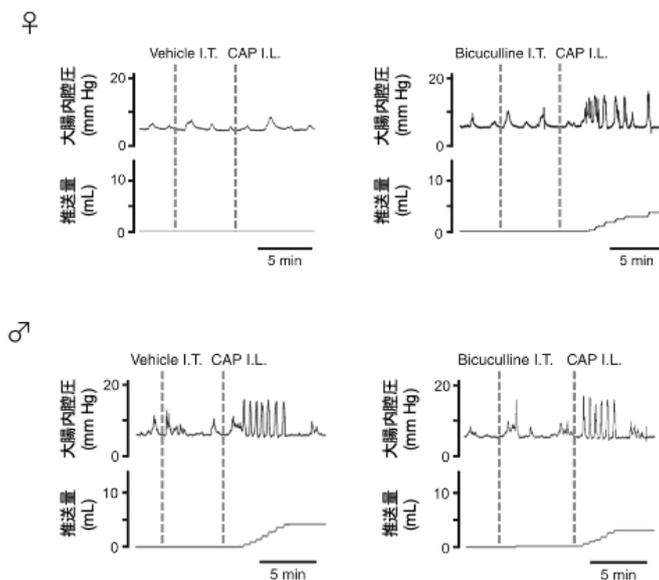


図 4 脊髄への GABA_A 受容体阻害剤投与の効果

(4) 応答する下行性神経に性差が生じる機序を検討するために、性腺を摘出する実験を行った。卵巣を摘出して 2 週間後までのメスラットでは、カプサイシンに対する大腸運動の亢進応答は認められなかったが、4 週間経過するとオスのように亢進応答が出現した (図 5)。女性ホルモンであるエストラジオール (E2) を徐放性に慢性投与すると投与後 2 週間程度でメスの表現型である無応答に復帰した (図 6)。一方、オスラットでは E2 の投与だけではメス型に変化することはなかったが、精巣を摘出した上で E2 を作用させると、メス型の反応を引き出すことができた (図 7)。このように侵害刺激に応答する下行性神経の構成は固定されたものではなく、性ホルモンの影響を受けて変化しうることが判明した。

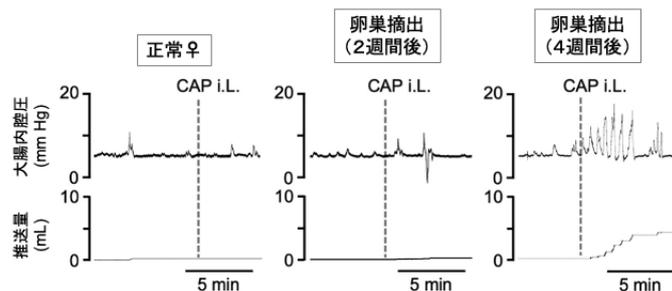


図 5 メスラットにおける卵巣摘出の効果

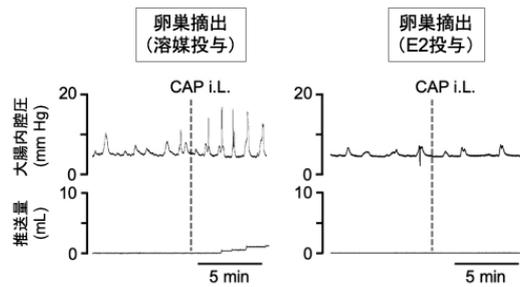


図6 卵巣摘出ラットにおけるエストラジオール (E2) 投与の効果

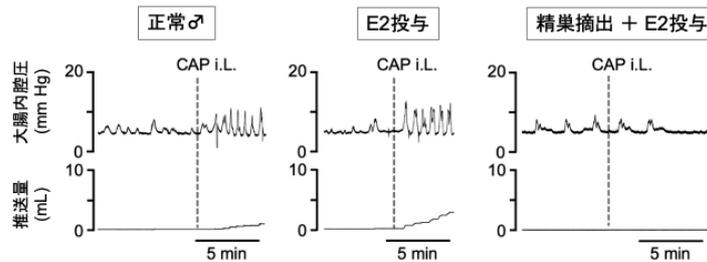


図7 オスラットにおける精巣摘出とエストラジオール (E2) 投与の効果

(5) このように大腸への侵害刺激に応答する神経の構成が、性ホルモンの影響で変化することをより詳細に検討するためには、下行性神経の起点となる脳の神経核を同定する必要がある。本研究ではこれに対応するために、薬理遺伝学的方法を新たに導入した。脊髄に Cre リコンビナーゼを搭載した逆行性の AAV ベクターを投与し、次に脳の特定の神経核に Cre 依存的に遺伝子発現させることのできる AAV ベクターを注入することによって、脊髄に投射する下行性神経の起始部となる脳の A11 領域および縫線核に人工受容体 (hM3Dq) を発現させた (図 8)。

このラットに人工受容体のリガンドである CNO を投与した場合に、大腸運動の亢進反応が確認できた。ただし、GABA 受容体阻害剤のピククリンを脊髄内に前投与する必要があり、抑制性下行性 GABA 神経はオスでも存在することが明らかとなった。また、A11 領域と縫線核に抑制性の人工受容体 (hM4Di) を発現させ CNO によりその活動を抑制したところ、大腸内へカプサイシンを投与しても、大腸運動の亢進反応は確認できなかった。また、水回避ストレスにตอบสนองした排便反射もこれらふたつの神経核の抑制により、大きく抑制された。これらの結果から、大腸の侵害刺激誘発性およびストレス誘発性の排便のいずれにも、縫線核と A11 領域が寄与することが明らかとなった。

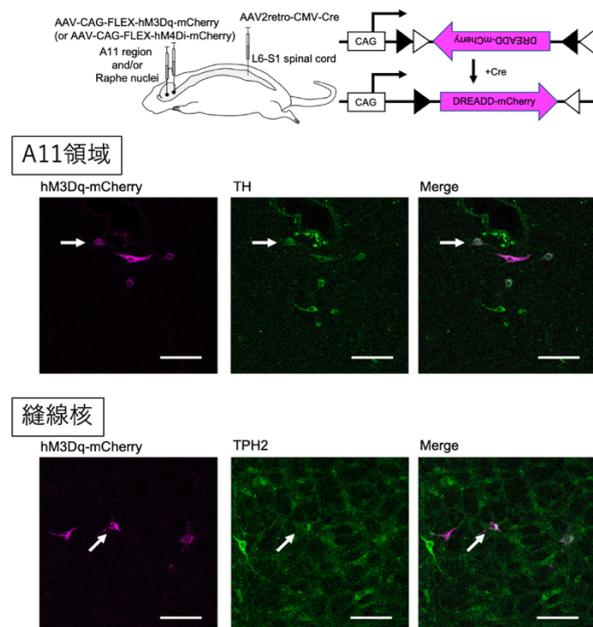


図8 A11 領域と縫線核から下行する神経への人工受容体の導入

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 7件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Sawamura Tomoya, Yuki Natsufu, Horii Kazuhiro, Naitou Kiyotada, Yamaguchi Hiroshi, Yamanaka Akihiro, Shiina Takahiko, Shimizu Yasutake	4. 巻 324
2. 論文標題 Essential roles of the hypothalamic A11 region and the medullary raphe nuclei in regulation of colorectal motility in rats	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology	6. 最初と最後の頁 G466 ~ G475
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/ajpgi.00019.2023	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 Horii Kazuhiro, Sawamura Tomoya, Yuki Natsufu, Shiina Takahiko, Shimizu Yasutake	4. 巻 59
2. 論文標題 Sex differences in the central regulation of colorectal motility in response to noxious stimuli	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Smooth Muscle Research	6. 最初と最後の頁 28 ~ 33
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1540/jsmr.59.28	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 Horii Kazuhiro, Sawamura Tomoya, Onishi Ayaka, Yuki Natsufu, Naitou Kiyotada, Shiina Takahiko, Shimizu Yasutake	4. 巻 323
2. 論文標題 Contribution of sex hormones to the sexually dimorphic response of colorectal motility to noxious stimuli in rats	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology	6. 最初と最後の頁 G1-G8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/ajpgi.00033.2022	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 Naitou Kiyotada, Iwashita Honoka, Ueda Hiromi H., Shiraishi Mitsuya, Fujimoto Yoshikazu, Horii Kazuhiro, Sawamura Tomoya, Shiina Takahiko, Shimizu Yasutake	4. 巻 323
2. 論文標題 Intrathecally administered substance P activated the spinal defecation center and enhanced colorectal motility in anesthetized rats	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology	6. 最初と最後の頁 G21-G30
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/ajpgi.00342.2021	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 志水泰武, 椎名貴彦	4. 巻 59
2. 論文標題 中枢神経による大腸運動の調節機構	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 自律神経	6. 最初と最後の頁 178-182
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 堀井和広, 澤村友哉, 湯木夏扶, 椎名貴彦, 志水泰武	4. 巻 31
2. 論文標題 下行性疼痛抑制経路を介した大腸運動制御の性差	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 日本病態生理学会誌	6. 最初と最後の頁 49-52
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 Horii Kazuhiro, Ehara Yuka, Shiina Takahiko, Naitou Kiyotada, Nakamori Hiroyuki, Horii Yuuki, Shimaoka Hiroki, Saito Shouichiro, Shimizu Yasutake	4. 巻 599
2. 論文標題 Sexually dimorphic response of colorectal motility to noxious stimuli in the colorectum in rats	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Physiology	6. 最初と最後の頁 1421 ~ 1437
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1113/JP279942	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 Ueda H. Hiromi, Naitou Kiyotada, Nakamori Hiroyuki, Horii Kazuhiro, Shiina Takahiko, Masatani Tatsunori, Shiraishi Mitsuya, Shimizu Yasutake	4. 巻 11
2. 論文標題 -MSH-induced activation of spinal MC1R but not MC4R enhances colorectal motility in anaesthetised rats	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 487
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-80020-x	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35件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 5件）

1. 発表者名 Yasutake Shimizu, Kazuhiro Horii, Tomoya Sawamura, Natsufu Yuki, Kiyotada Naitou, Takahiko Shiina
2. 発表標題 Female-Specific Gabaergic Inhibition of The Lumbosacral Defecation Center In Rats
3. 学会等名 ISAN (12th Congress of International Society for Autonomic Neuroscience) 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Natsufu Yuki, Tomoya Sawamura, Kazuhiro Horii, Kiyotada Naitou, Hiroshi Yamaguchi, Akihiro Yamanaka, Takahiko Shiina, Yasutake Shimizu
2. 発表標題 Glutamatergic Stimulation of The Dorsomedial Hypothalamus Enhances Colorectal Motility By Activating Descending Serotonergic And Dopaminergic Neurons In Rats.
3. 学会等名 ISAN (12th Congress of International Society for Autonomic Neuroscience) 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Tomoya Sawamura, Kazuhiro Horii, Natsufu Yuki, Kiyotada Naitou, Hiroshi Yamaguchi, Akihiro Yamanaka, Takahiko Shiina, Yasutake Shimizu
2. 発表標題 Role of Descending Monoaminergic Neurons From The A11 Region And Medullary Raphe Nuclei In Regulation of Colorectal Motility In Rats.
3. 学会等名 ISAN (12th Congress of International Society for Autonomic Neuroscience) 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Kiyotada Naitou, Honoka Iwashita, Hiromi H Ueda, Mitsuya Shiraishi, Yoshikazu Fujimoto, Kazuhiro Horii, Tomoya Sawamura, Takahiko Shiina, Yasutake Shimizu
2. 発表標題 Spinal Substance P Related To Defecation Reflexes And Enhanced Colorectal Motility.
3. 学会等名 ISAN (12th Congress of International Society for Autonomic Neuroscience) 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 堀井 和広、椎名 貴彦、志水 泰武
2. 発表標題 ラットにおける侵害刺激に対する大腸運動応答の性差形成に性ホルモンが及ぼす影響
3. 学会等名 第64回日本平滑筋学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 堀井 和広、澤村 友哉、湯木 夏扶、椎名 貴彦、志水 泰武
2. 発表標題 ラットの侵害刺激による大腸運動応答の性差に寄与する中枢性メカニズムの解明
3. 学会等名 第31回日本病態生理学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 湯木 夏扶、堀井 和広、澤村 友哉、山口 裕嗣、山中 章弘、椎名 貴彦、志水 泰武
2. 発表標題 ラット視床下部背内側核の活性化は、下行性モノアミン作動性神経を介して大腸運動を促進する
3. 学会等名 第31回日本病態生理学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 澤村 友哉、堀井 和広、湯木 夏扶、山口 裕嗣、山中 章弘、椎名 貴彦、志水 泰武
2. 発表標題 化学遺伝学的手法を用いた脳から脊髄へ投射する神経の活動操作による大腸運動制御メカニズムの解明
3. 学会等名 第31回日本病態生理学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 堀井 和広、澤村 友哉、湯木 夏扶、椎名 貴彦、志水 泰武
2. 発表標題 ラットの侵害刺激に対する大腸運動応答の性差における脊髓ミクログリアの関与
3. 学会等名 第165回日本獣医学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 湯木夏扶、堀井和広、澤村友哉、山口裕嗣、山中章弘、椎名貴彦、志水泰武
2. 発表標題 ラットにおける視床下部背内側核の活性化は、脊髓排便中枢でのモノアミン放出を介して大腸運動を促進する
3. 学会等名 第69回中部日本生理学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 澤村友哉、堀井和広、湯木夏扶、山口裕嗣、山中章弘、椎名貴彦、志水泰武
2. 発表標題 ラットにおける間脳A11領域および延髄縫線核から脊髓へ投射するモノアミン作動性神経は大腸運動を制御する
3. 学会等名 第69回中部日本生理学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 椎名貴彦、志水泰武
2. 発表標題 炎症性腸疾患モデル動物の結腸における神経筋伝達機構の特性 (Characterization of neuromuscular transmissions in the colon of inflammatory bowel disease model animals)
3. 学会等名 第100回日本生理学会大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 澤村 友哉、堀井 和広、湯木 夏扶、山口 裕嗣、山中 章弘、椎名 貴彦、志水 泰武
2. 発表標題 視床下部A11 領域と延髄縫線核は脊髄排便中枢を介して中枢性に大腸運動を制御する (The hypothalamic A11 region and the medullary raphe nuclei regulate colorectal motility mediated through the spinal defecation center)
3. 学会等名 第100回日本生理学会大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 廣木 悠乃、澤村 友哉、湯木 夏扶、堀井 和広、椎名 貴彦、志水 泰武
2. 発表標題 大腸炎による内臓痛覚過敏ラットにおける大腸運動の中枢性調節機構の変化 (Alterations in central regulatory mechanisms of colonic motility in visceral hyperalgesia induced by colonic inflammation in rats)
3. 学会等名 第100回日本生理学会大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 湯木 夏扶、堀井 和広、澤村 友哉、山口 裕嗣、山中 章弘、椎名 貴彦、志水 泰武
2. 発表標題 ラットにおける視床下部背内側核の活性化は延髄縫線核を経由して脊髄排便中枢を活性化することで大腸運動を亢進させる (Activation of the dorsomedial hypothalamus enhances colorectal motility by activating spinal defecation center via the medullary raphe in rats)
3. 学会等名 第100回日本生理学会大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 澤村友哉、堀井和広、椎名貴彦、山口裕嗣、山中章弘、志水泰武
2. 発表標題 Role of monoaminergic and GABAergic neurons projecting from the raphe nuclei and A11 region to the spinal defecation center in regulation of colorectal motility in rats.
3. 学会等名 第44回日本神経科学大会 / 第1回CJK国際会議 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 湯木夏扶、堀井和広、澤村友哉、山口裕嗣、山中章弘、椎名貴彦、志水泰武
2. 発表標題 ラットの視床下部背内側核のグルタミン酸受容体の活性化は大腸運動を亢進する
3. 学会等名 第164回日本獣医学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 澤村友哉、堀井和広、湯木夏扶、山口裕嗣、山中章弘、椎名貴彦、志水泰武
2. 発表標題 ラット大腸運動の制御に関する脳領域の薬理遺伝学的手法による解明
3. 学会等名 第164回日本獣医学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 堀井和広、澤村友哉、湯木夏扶、椎名貴彦、志水泰武
2. 発表標題 痛覚過敏誘発ラットにおける侵害刺激に対する大腸運動応答の抑制：下行性オキシトシン神経の寄与
3. 学会等名 第164回日本獣医学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 内藤清惟、岩下朋乃樺、植田大海、白石光也、藤本佳万、椎名貴彦、志水泰武
2. 発表標題 脊髄排便中枢におけるサブスタンスPの大腸運動促進作用
3. 学会等名 第164回日本獣医学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 澤村友哉、堀井和広、湯木夏扶、山口裕嗣、山中章弘、椎名貴彦、志水泰武
2. 発表標題 ラットのA11 領域ドーパミン神経と縫線核セロトニン神経は脊髄排便中枢を介して大腸運動を制御する
3. 学会等名 第68回中部日本生理学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 堀井和広、椎名貴彦、志水泰武
2. 発表標題 ラットの下行性疼痛抑制系による大腸運動制御の性差における性ホルモンの関与
3. 学会等名 第68回中部日本生理学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 志水泰武
2. 発表標題 中枢神経による消化管運動の調節機構
3. 学会等名 第73回日本自律神経学会総会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 堀井和広、澤村友哉、湯木夏扶、椎名貴彦、志水泰武
2. 発表標題 ラットの侵害刺激による大腸運動応答の性差における性ホルモンの関与
3. 学会等名 第30回日本病態生理学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 廣木悠乃、堀井和広、澤村友哉、湯木夏扶、椎名貴彦、志水泰武
2. 発表標題 痛覚過敏モデルラットにおける侵害刺激による大腸運動応答の変化
3. 学会等名 第30回日本病態生理学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 湯木夏扶、堀井和広、澤村友哉、椎名貴彦、志水泰武
2. 発表標題 ラットの視床下部背内側核のグルタミン酸受容体の活性化は脊髓排便中枢を介して大腸運動を亢進する
3. 学会等名 第30回日本病態生理学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 宇藤 有汰、澤村 友哉、湯木 夏扶、椎名 貴彦、橋谷 光、志水 泰武
2. 発表標題 ラット大腸運動のグレリンアゴニスト誘発性増強の性差における脊髓のGABAの役割
3. 学会等名 第99回日本生理学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 湯木 夏扶、堀井 和広、澤村 友哉、椎名 貴彦、志水 泰武
2. 発表標題 ラット視床下部背内側核のグルタミン酸刺激は延髄縫線核と A11領域を経由した脊髓排便中枢の活性化により大腸運動を亢進させる
3. 学会等名 第99回日本生理学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 青木花苗、堀井和広、椎名貴彦、志水泰武
2. 発表標題 パーキンソン病モデルラットにおける下行性疼痛抑制系を介した大腸運動の制御機構の特徴
3. 学会等名 第163回日本獣医学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 堀井和広、大西彩花、椎名貴彦、志水泰武
2. 発表標題 侵害刺激によるラット大腸運動の促進応答における性ホルモンの関与
3. 学会等名 第163回日本獣医学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 志水泰武、椎名貴彦
2. 発表標題 大腸運動を制御する神経回路 (Neural pathway regulating colorectal motility)
3. 学会等名 第98回日本生理学会大会・第126回 日本解剖学会総会・全国学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 澤村友哉、堀井和広、椎名貴彦、山口裕嗣、山中章弘、志水泰武
2. 発表標題 ラットにおける大腸運動を調節する脳領域特定のための薬理遺伝学的アプローチ (A chemogenetic approach to identify brain regions regulating colorectal motility in rat)
3. 学会等名 第98回日本生理学会大会・第126回 日本解剖学会総会・全国学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 堀井和広、大西彩花、椎名貴彦、志水泰武
2. 発表標題 ラットの侵害刺激による大腸運動応答の性差形成における性ホルモンの関与 (Involvement of sex hormones in sexually dimorphic response of colorectal motility to noxious stimuli in rats)
3. 学会等名 第98回日本生理学会大会・第126回 日本解剖学会総会・全国学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 内藤清惟、植田大海、白石光也、正谷達膳、中森裕之、堀井和広、椎名貴彦、志水泰武
2. 発表標題 1型メラノコルチン受容体を介した脊髄排便中枢の活性化作用 (Activation of melanocortin 1 receptors in the spinal defecation center enhanced colorectal motility in rats)
3. 学会等名 第98回日本生理学会大会・第126回 日本解剖学会総会・全国学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 堀井和広、江原優花、大西彩花、青木花苗、椎名 貴彦、志水 泰武
2. 発表標題 下行性疼痛抑制系を介した大腸運動制御における雌雄差
3. 学会等名 第19回生体機能研究会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

研究成果：男性に下痢、女性に便秘が多い原因・神経伝達物質の性差を発見
<https://www.gifu-u.ac.jp/news/research/2020/12/entry28-10549.html>

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
研究分担者	山口 裕嗣 (Yamaguchi Hiroshi) (10542970)	名古屋大学・環境医学研究所・特任助教 (13901)	
研究分担者	内藤 清惟 (Naitou Kiyotada) (30794903)	鹿児島大学・農水産獣医学域獣医学系・准教授 (17701)	
研究分担者	山中 章弘 (Yamanaka Akihiro) (60323292)	名古屋大学・環境医学研究所・教授 (13901)	

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