

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 20 日現在

機関番号：32519

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2012～2015

課題番号：24590118

研究課題名(和文) ストレス性内臓知覚過敏における温度感受性受容体の役割：病態動物とヒトの標本の解析

研究課題名(英文) Role of thermo-sensitive TRP channels in stress-induced visceral hyperesthesia: analyses of samples from disease model animals and patients

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) 4,200,000円

研究成果の概要(和文)：精神的ストレスが積み重なると、消化管の微小炎症と痛みを伴う機能的消化管疾患(過敏性腸症候群・機能的ディスぺプシア)という病気に進展する。この原因を解明するために、病態モデル動物と患者からの検体を用いた研究を行った。その結果、ストレスにより温度感受性受容体TRPチャネル(高温や低温で活性化するセンサー)の神経が増え、消化管の知覚過敏が引き起こされていることが判明した。したがって、これらの神経の異常を抑えれば、機能的消化管疾患の治療につながると考えている。

研究成果の概要(英文)：Psychological stress induces impairment of gastrointestinal tracts, leading to functional gastrointestinal diseases (irritable bowel syndrome, functional dyspepsia) accompanied by abdominal pain. The present study was designed with those disease model animals in order to elucidate the causes of functional gastrointestinal diseases. As an important result, the stress induces the increased number of thermosensitive TRP channel-expressing nerve fibers, resulting in the hypersensitivity of visceral pain. Therefore, the inhibition of the abnormality of TRP channels-expressing nerves in gut will make a contribution to the treatment of functional gastrointestinal diseases.

研究分野：神経消化器病の原因究明と医薬品の薬効評価

キーワード：TRPチャネル カプサイシン 痛覚過敏 知覚過敏 微小炎症 ストレス 過敏性腸症候群 機能的ディスぺプシア

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)ファミリーで、主に求心性一次知覚神経に発現しており、末梢の熱い・冷たいという温度情報を脳へ伝える役割を持っている。温度感受性受容体の一つである熱刺激受容体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 以上の(熱いを感じる)温度で活性化される。また、冷刺激受容体TRPA1はワサビ辛味成分アリルイソチオシアネートの作用点として発見された受容体で、17 以下の(冷たいを感じる)温度により活性化される。

(2) 研究開始当初の筆者らによる研究成果：

筆者はこれまでに「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。

炎症性腸疾患モデルマウスにおいて、TRPV1発現神経とセロトニン5-HT₃受容体発現神経の線維数が増え、セロトニン5-HT₄受容体発現神経の線維数が激減することを発見した。さらに、気管支ぜん息モデル動物の気道粘膜においても、同様にTRPV1知覚神経の数が増加していることを報告した。

(3) 国内外の関連する研究の中での当該研究の位置付け

各臓器の機能性障害(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始まったばかりである。この中から新薬開発の可能性が示唆されており、製薬会社からも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。申請者は世界に先駆けて粘膜層におけるTRPV1神経線維の蛍光染色法を確立したため、炎症性腸疾患や気管支ぜん息モデル動物におけるTRPV1の蛍光染色像は内外から評価を受けている。

2. 研究の目的

これまでに助成された科学研究費研究成果により、ストレスによって消化管に微小炎症が引き起こされ、温度感受性受容体TRPV1発現神経の数が増大して、内臓知覚過敏を引き起こすのだらうという仮説を立てた。本研究では、温度感受性受容体TRPA1・TRPM2・TRPM8の局在分布と機能について検討を行った。炎症性腸疾患動物モデルにおける、さらに炎症

性腸疾患の罹患患者における局在変化について検討した。

(1) 正常動物の消化管において、免疫組織化学的手法を用いて温度感受性受容体TRPA1およびTRPM8の発現を検討した。また、消化管運動における温度感受性受容体の役割について検討を行った。

(2) 炎症性腸疾患の動物モデルを確立し、その消化管において温度感受性受容体TRPM8, TRPM2の発現分布量が正常動物の組織と比べて増大しているかについて検討した。

(3) 炎症性腸疾患の患者から提供された病理標本を免疫組織化学的に解析し、TRPM2 発現神経数の変化について検討を進めた。

3. 研究の方法

(1) 免疫組織化学的手法によるTRPV1の分布：ddY系雄性マウスより胃・大腸を摘出し、凍結切片を作成した。切片は、一次抗体のウサギ血清抗TRPV1抗体とインキュベートし、ABC法とタイラマイド-フルオレッセインにて蛍光染色した。その後さらに、抗CGRP抗体、抗サブスタンスP抗体とともにインキュベートし、ローダミンの二次抗体を用いて蛍光二重染色した。染色した標本は共焦点レーザー顕微鏡(OLYMPUS FV1000)を用いて観察した。

(2) 摘出消化管平滑筋標本における平滑筋張力測定：ddY系雄性マウスより下部消化管を摘出し平滑筋標本とした。標本をマグヌス装置に懸架し、縦走筋方向の筋張力を等張性に記録した。摘出標本は0.7 gの負荷をかけ、37 保温下の保温槽内で、95%O₂ 5%CO₂の混合ガスを通気し、栄養液を満たした臓器槽内に支持柱を用いて懸架した。

(3) 潰瘍性大腸炎モデルマウスは 3%デキストラン硫酸ナトリウム(DSS)を雄性 C57BL/6J マウスに7日間、自由飲水させ作成した。内臓痛はバロスタット法によって、あるいは内臓痛覚の評価はマウスに TRPM8 選択的作動薬 WS-12 を直腸内投与し、“疼痛様行動”(腹部をなめる、伸ばす、床につける、腹部の収縮)を測定することによって評価した。

4. 研究成果

(1) 正常実験動物の消化管におけるTRPチャネルの分布局在とその機能

正常実験動物の消化管における冷刺激受容体TRPA1・TRPM8・TRPM2発現神経の免疫組織化学的解析

マウス遠位結腸におけるTRPM8の局在を検討したところ、粘膜～筋層の全層にTRPM8の免疫活性がみられたが、TRPA1の局在においては粘膜以外の各層にTRPA1の免疫活性が観察された。また、筋間神経叢においてはTRPA1およびTRPM8の免疫活性を有する細胞体が観察さ

れた。CGRP、SP、calretinin、VAcHtと二重染色を行った結果、一部共存が観察された。マウス遠位結腸の筋間神経叢ではTRPM8あるいはTRPA1が発現する細胞体が観察されたことから、内在性および外来性知覚神経上にTRPM8とTRPA1が発現していることが示唆された。

ラット消化管全域におけるTRPM2の発現分布を観察したところ、食道には発現が見られなかったが、胃、小腸、盲腸、大腸において広く分布していることが明らかとなった。さらに粘膜下神経叢、筋間神経叢において細胞体に免疫活性が確認された。神経マーカーcalretininとの二重染色の結果からTRPM2チャンネルは粘膜、粘膜下、輪状筋、筋間神経叢、縦走筋において神経上に発現していることが確認された。さらにTRPM2が比較的多く発現している直腸、S字結腸の筋間神経叢において神経ペプチドとTRPM2の二重染色による検討を行った。TRPM2とCGRP免疫活性の共存は筋間神経叢において一部神経軸索上に観察され、細胞体には観察されなかった。次にNO合成酵素であるnNOSとTRPM2の二重染色を行ったところ、TRPM2陽性細胞体はnNOSと一部共存していることが観察された。また興奮性の神経伝達物質であるSPとの二重染色を行った結果、TRPM2とSPもCGRPと同様、筋間神経叢において一部の神経軸索上に共存が観察されたが、細胞体において共存は認められなかった。これらの結果から、TRPM2は求心性一次知覚神経上に発現していることが示唆された。

TRPM2はラット消化管全域に多く分布しており、脊髄後根神経節(DRG)におけるTRPM2の免疫染色の結果や、粘膜下、筋間神経叢の神経の細胞体においてTRPM2の局在が観察されたことから外来性および内在性神経上にTRPM2が発現していることが明らかとなった。また、CGRP、SP、神経型NOSとの二重染色の結果から筋間神経叢において、主に神経軸索上に共存が認められたことから知覚神経上に発現していることが示唆された。

マウス摘出下部消化管標本におけるアリルイソチオシアネートのTRPA1チャンネルを介する平滑筋収縮作用メカニズム

マウス摘出遠位結腸標本を用いTRPA1チャンネルが存在し、TRPA1活性化薬であるアリルイソチオシアネート(AITC)が平滑筋収縮を引き起こすことを明らかにした。さらに、その反応はコリン作動性神経が関与していることを明らかにした。近年、TRPA1チャンネルが求心性一次知覚神経のみならず、セロトニン含有細胞である腸クロム親和性細胞(EC細胞)にも発現していることが報告された。そこで、AITC誘起消化管平滑筋収縮におけるセロトニンの役割について、特に、セロトニン5-HT3および5-HT4受容体に着目して薬理的解析を行った。また、AITC誘起消化管平滑筋収縮反応は神経を介して引き起こされているのかも検討した。

AITCはアセチルコリン(10 μ M)の収縮反応を100%とした場合、約45%の一過性の収縮反応を引き起こした。その反応はTRPA1プロックアであるHC-030031、AP-18、およびA967079によりほぼ完全に抑制された。しかし、TRPV1チャンネルプロックアであるBCTCでは何ら作用を示さなかった。AITC誘起消化管平滑筋の収縮反応は、NK1受容体拮抗薬FK888またはNK2受容体拮抗薬GR159897により明らかに抑制され、さらに両拮抗薬処置により完全に抑制された。また、AITC誘起消化管平滑筋の収縮反応はセロトニン5-HT3受容体拮抗薬グラニセトロン、または5-HT4受容体拮抗薬GR113808により明らかに抑制されたが、両拮抗薬の処理によりそれらの抑制作用は一部減弱した。AITC誘起消化管平滑筋の収縮反応は、神経伝導抑制薬テトロドトキシンによって抑制された。一方、セロトニンによる消化管平滑筋の収縮反応を検討したところ、抗コリン薬であるアトロピンは外因性セロトニンによる収縮反応を明らかに抑制した。

マウス摘出遠位結腸標本において、AITCはTRPA1チャンネルを介し平滑筋収縮を誘起し、その反応は神経性の反応であると推察され、各受容体遮断薬を用いた検討より、AITC誘起消化管平滑筋の収縮反応はNK1/NK2受容体を介して起きていることが推察された。また、その反応はセロトニン含有神経から遊離されるセロトニンがコリン作動性神経に存在する5-HT3/5-HT4受容体に作用して惹起されることが示唆された。

(2) 病態モデル動物におけるTRPチャンネルの局在変化と内臓知覚過敏

TRPM2チャンネルのラット腸管神経系、脊髄後根神経節における局在と炎症性腸疾患モデル動物における内臓痛への関与

TRPM2は、カルシウムイオン透過性のカチオンチャンネルであり、腸管の免疫系細胞における発現と炎症性腸疾患への関与が示唆されている。しかしながらTRPM2の局在と内臓感覚における役割について明らかにされていない。そこでラット消化管と脊髄後根神経節(DRG)におけるTRPM2の局在と炎症性腸疾患モデル動物における内臓痛への関与について検討を行った。

ラット胃、小腸、大腸においてTRPM2発現神経の局在を免疫組織化学的に検討したところ、粘膜、粘膜下層、筋層の神経上にTRPM2の免疫反応性が観察された。一方食道では検出されなかった。TRPM2は筋間神経叢と脊髄後根神経節の細胞体に局在していた。2重染色による検討を行ったところ、筋間神経叢の細胞体において内在性知覚神経のマーカーであるNeuNやsubstance P、軸索においてCGRPとの共同在が観察された。脊髄後根神経節において、大径、小径のニューロン上のTRPM2はA線維のマーカーNF200と共存した。C線維のマーカーであるIB₄、substance PやCGRPとの共存が観察された。炎症性腸疾患モデルラットにおいて、

TRPM2遮断薬エコナゾールを前処置したところ、病態モデルで惹起された内臓痛覚過敏性は正常動物レベルまで回復した。ラット消化管神経系においてTRPM2は内在性、外来性の知覚神経上に発現し、DRGにおける染色結果から消化管に投射しているTRPM2神経はC線維神経、A線維神経であることが示唆された。またTRPM2は内臓痛覚過敏に関与していることが示唆された。

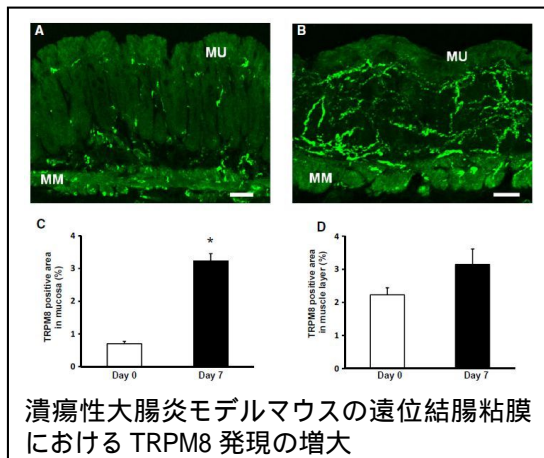
潰瘍性大腸炎モデルマウスの遠位結腸粘膜における TRPM8 発現神経線維の増加と内臓知覚過敏

正常マウス大腸における TRPM8 の局在、並びに潰瘍性大腸炎モデルにおける TRPM8 の発現変化と内臓痛覚過敏への関与について検討を行った。

正常マウス大腸における TRPM8 は粘膜、粘膜下の血管周囲、筋層において主に線維状に発現が観察され、TRPM8 は肛門側に近い、遠位結腸において最も発現していることが明らかとなった。次に、潰瘍性大腸炎モデルマウスを用いて、TRPM8 発現神経の変化について免疫組織化学的検討を行ったところ、潰瘍性大腸炎モデルマウスの遠位結腸粘膜において TRPM8 発現神経線維の顕著な増加が認められ、さらに CGRP 及び substance P の含有も観察された。次に、TRPM8 作動薬 WS-12 の直腸内投与による内臓痛覚過敏性への関与を検討した。その結果、潰瘍性大腸炎モデルマウスにおいて顕著な疼痛様行動の増加が認められた。さらに TRPM8 遮断薬である AMTB 前処置により WS-12 誘起反応は有意に抑制された。これらの結果より、TRPM8 は潰瘍性大腸炎における内臓痛覚過敏に関与することが示唆された。

TRPM8 は大腸、特に遠位結腸に多く局在していることが明らかとなった。また大腸炎症により TRPM8 発現神経線維の数が粘膜層において顕著に増大し、これが内臓痛覚過敏に重要な役割を果たしていることが示唆された。

(3) 潰瘍性大腸炎患者における TRPM2 の局在
ヒトの健常な大腸組織、潰瘍性大腸炎患者の大腸組織を用いて、潰瘍性大腸炎における



5-HT関連因子とTRPM2の発現変化について検討を行った。

正常な大腸サンプルにおいて、TRPM2の免疫活性は粘膜上皮細胞上に観察された。TRPM2と炎症細胞マーカー(CD3, 4, 8, 11b)の二重染色を行ったところ、CD3(成熟T細胞)、CD4(ヘルパーT細胞)、CD8(細胞障害性T細胞)、CD11b(マクロファージ)すべてにおいて、共存は観察されなかった。TRPM2の局在を明らかにするためにセロトニン関連因子の二重染色を行ったところ、TRPM2と5-HTの免疫活性は粘膜上皮においてほぼ完全に一致していた。セロトニントランスポーターは粘膜上皮に発現していたが、TRPM2との共存は観察されなかった。また、肥満細胞は粘膜固有層において一部共存が観察された。

潰瘍性大腸炎患者の大腸サンプルにおいてTRPM2の免疫活性は粘膜上皮細胞上だけでなく粘膜固有層にも観察された。TRPM2と5-HTは粘膜上皮において共存が観察されたが、一部5-HTと共存しないTRPM2発現細胞が観察された。セロトニントランスポーターは粘膜上皮に発現している数が減り、TRPM2との共存は観察されなかった。肥満細胞は粘膜固有層において一部共存が観察された。炎症時、粘膜固有層において増加するTRPM2の局在を明らかにするために、炎症細胞マーカーで二重染色を行ったところ、CD3, 4, 8, 11bすべてにおいて粘膜固有層の一部に共存が確認された。

正常な大腸の粘膜上皮においてTRPM2と5-HTの局在が一致することが明らかとなった。よって粘膜上皮のTRPM2は5-HTが多く存在するEC細胞に発現しているのではないかと考えられる。さらに潰瘍性大腸炎患者においてTRPM2の局在がEC細胞だけでなく炎症性細胞上にも確認されたことより、TRPM2チャネル発現細胞が消化管の炎症に関与することが示唆された。

(4) 当該研究によって得られた研究成果の位置付け

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。世界的診断基準 Rome IVが定まり、過敏性腸症候群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がある。このストレスによる機能性消化管障害(機能性ディスぺプシア、過敏性腸症候群)の原因究明とその対策は、今や国家レベルでの課題に浮上し、その原因の科学的解明は急務となってきている。筆者の一連の研究は、動物病態モデルからヒトへの展開をする段階を迎えており、消化器病学会にて議論となっている問題に対して解決の糸口を提供する研究結果を発表できるであろう。当該研究の成果により「内臓知覚神経の過敏性は、温度感受性受容体の発現増大を介して引き起こされ、これが機能性消化管障害につながっている」という新知見を提供し、ストレスによる機能性消化

管障害の発症に関して機序解明につながるため、新しい治療法の開発や患者の対応法など社会的な波及効果が期待できると考えている。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 20 件)

- (1) Utsumi D, Matsumoto K, Amagase K, Horie S, Kato S. Serotonin/5-hydroxytryptamine-3 receptors promote colonic inflammation via activation of substance P/neurokinin-1 receptors in dextran sulphate sodium-induced murine colitis. *Br. J. Pharmacol.*, 173(11), 1835-1849 (2016) Mar 18. doi: 10.1111/bph.13482. (査読有り)
- (2) Matsumoto K, Umemoto H, Mori T, Akatsu R, Saito S, Tashima K, Shibasaki M, Kato S, Suzuki T, Horie S. Differences in the morphine-induced inhibition of small and large intestinal transit: Involvement of central and peripheral μ -opioid receptors in mice. *Eur J Pharmacol.* 771, 220-228 (2016) 2016 Jan 15 doi: 10.1016/j.ejphar.2015.12.033. Epub 2015 Dec 19 (査読有り)
- (3) Yamane S, Nomura R, Yanagihara M, Nakamura H, Fujino H, Matsumoto K, Horie S, Murayama T. L-cysteine/d,L-homocysteine-regulated ileum motility via system L and B^o,+ transporter: Modification by inhibitors of hydrogen sulfide synthesis and dietary treatments. *Eur J Pharmacol.*, 764, 471-479 (2015) doi: 10.1016/j.ejphar.2015.07.042. (査読有り)
- (4) Maehara T; Matsumoto K; Horiguchi K; Kondo M; Iino S; Horie S; Murata T; Tsubone H; Shimada S; Ozaki H; Hori M. Therapeutic action of 5-HT₃ receptor antagonists targeting peritoneal macrophages in postoperative ileus. *Br J Pharmacol*, 172(4):1136-1147 (2015) doi: 10.1111/bph.13006. Epub 2015 Jan 13. (査読有り)
- (5) 松本健次郎、加藤伸一、堀江俊治：TRPチャンネルと内臓痛．日本薬理学雑誌，146(4)，233-235 (2015) (査読無し、編集部依頼論文)
- (6) 北島満里子、寺田祐子、渡辺達夫、堀江俊治、高山廣光：温度感受性TRPチャンネルアンタゴニスト活性を有するVoacangine型アルカロイドの探索・合成と構造活性相関研究．*Med Chem News*, 25(3), 132-137 (2015年8月) (査読無し、編集部依頼論文)
- (7) 寺田祐子、堀江俊治、北島満里子、高山廣光、渡辺達夫：Voacanga africana由来アルカロイドvoacangineの温度感受性TRPチャンネルに対する活性・阻害作用．*食品加工技術*, 35(2), 49-60 (2015) (査読無し、編集部依頼論文)
- (8) Terada Y, Kitajima M, Taguchi F, Takayama H, Horie S, Watanabe T. Identification of Indole Alkaloid Structural Units Important for Stimulus-Selective TRPM8 Inhibition: SAR Study of Naturally Occurring Iboga Derivatives. *J. Nat. Prod.*, 77(8), 1831-1838 (2014) DOI: 10.1021/np500235b (査読有り)
- (9) Matsumoto K, Hosoya T, Ishikawa E, Tashima K, Amagase K, Kato S, Murayama T, Horie S. Distribution of transient receptor potential cation channel subfamily V member 1-expressing nerve fibers in mouse esophagus. *Histochem Cell Biol*, 142(6): 635-644 (2014) doi: 10.1007/s00418-014-1246-6. Epub 2014 Jul 8 (査読有り)
- (10) Ono H, Nakamura A, Matsumoto K, Horie S, Sakaguchi G, Kanemasa T. Circular muscle contraction in the mice rectum plays a key role in morphine-induced constipation. *Neurogastroenterol Motil.*, 26(10): 1396-1407(2014) doi: 10.1111/nmo.12387 (査読有り)
- (11) Sakai H, Sagara A, Matsumoto K, Jo A, Hirosaki A, Takase K, Sugiyama R, Sato K, Ikegami D, Horie S, Matoba M, Narita M. Neutrophil recruitment is critical for 5-fluorouracil-induced diarrhea and the decrease in aquaporins in the colon. *Pharmacol. Res.*, 87: 71-79 (2014) doi: 10.1016/j.phrs.2014.05.012 (査読有り)
- (12) Hosoya T, Matsumoto K, Tashima K, Nakamura H, Fujino H, Murayama T, Horie S. TRPM8 has a key role in experimental colitis-induced visceral hyperalgesia in mice. *Neurogastroenterol Motil*, 26:1112-1121 (2014). doi: 10.1111/nmo.12368 (査読有り)
- (13) Terada Y, Horie S, Takayama H, Uchida K, Tominaga M, Watanabe T. Activation and inhibition of thermosensitive TRP channels by voacangine, an alkaloid present in Voacanga africana, an African tree. *J. Nat. Prod.*, 77(2): 285-97 (2014) doi: 10.1021/np400885u (査読有り)

- (14) Matsumoto K, Narita M, Muramatsu N, Nakayama T, Misawa K, Kitajima M, Tashima K, Devi LA, Suzuki T, Takayama H, Horie S. Orally Active Opioid μ / Dual Agonist MGM-16, a Derivative of the Indole Alkaloid Mitragynine, Exhibits Potent Antiallodynic Effect on Neuropathic Pain in Mice. *J Pharmacol Exp Ther*, 348:383-392 (2014) doi: 10.1124/jpet.113.208108 (査読有り)
- (15) Yasuda M, Kato S, Yamanaka N, Iimori M, Matsumoto K, Utsumi D, Kitahara Y, Amagase K, Horie S, Takeuchi K. Serotonin 5-HT(3) receptor antagonists ameliorate 5-fluorouracil-induced intestinal mucositis by suppression of apoptosis in mice intestinal crypt cells. *Br. J. Pharmacol.*, 168(6):1388-1400 (2013) (査読有り)
- (16) Sakai H, Sagara A, Matsumoto K, Hasegawa S, Sato K, Nishizaki M, Shoji T, Horie S, Nakagawa T, Tokuyama S, Narita M. 5-Fluorouracil induces diarrhea with changes in the expression of inflammatory cytokines and aquaporins in mouse intestines. *PLoS ONE* 8(1): e54788. doi:10.1371/journal.pone.0054788 (2013) (査読有り)
- (17) Mori T, Shibasaki Y, Matsumoto K, Shibasaki M, Hasegawa M, Masukawa D, Yoshizawa K, Horie S, Suzuki T. Mechanisms that underlie μ -opioid receptor agonist-induced constipation; differential involvement of μ -opioid receptor sites and responsible regions. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 347(1):91-99 (2013) (査読有り)
- (18) Raimura M, Tashima K, Matsumoto K, Tobe S, Chino A, Namiki T, Terasawa K, Horie S. Neuronal nitric oxide synthase-derived nitric oxide is involved in gastric mucosal hyperemic response to capsaicin in rats. *Pharmacology.*, 92(1-2):60-70 (2013) (査読有り)
- (19) Matsumoto K, Nakajima T, Sakai H, Kato S, Sagara A, Arakawa K, Tashima K, Narita M, Horie S. Increased expression of 5-HT3 and NK1 receptors in 5-fluorouracil-induced mucositis in mouse jejunum. *Dig. Dis. Sci.*, 58(12), 3440-3451 (2013) (査読有り)
- (20) Nomura R, Yanagihara M, Sato H, Matsumoto K, Tashima K, Horie S, Chen S, Fujino H, Ueno K, Murayama T. Bee venom phospholipase A2-induced phasic contractions in mouse rectum: Independent roles of eicosanoid and gap junction proteins and their loss in experimental colitis. *Eur. J. Pharmacol.*, 718(1-3):314-322 (2013) (査読有り)
- 〔図書〕(計4件)
- (1) Tashima, K., Kabashima, M., Matsumoto, K., Yano, S., Hagen S.J., Horie, S.: Section 3. Allyl Isothiocyanate, a Pungent Ingredient of Wasabi and Mustard Oil, Impairs Gastric Paracellular Barrier in Primary Cultures from the Rat Stomach via TRPA1-Independent Pathway In "Capsaicin - Sensitive Neural Afferentation and the Gastrointestinal Tract: from Bench to Bedside", book edited by Gyula Mozsik, Omar M. E. Abdel- Salam and Koji Takeuchi, Published: July 16, 2014, InTech, Rejeka, Croatia, pp. 75-99 (2014) (査読有り)
- (2) Horie, S., Raimura, M., Matsumoto, K., Namiki, T., Terasawa, K., Priestley, J.V., Tashima, K. Section 4. Cooperative Effects of Neuronal Nitric Oxide Synthase and Endothelial Nitric Oxide Synthase on Gastric Hyperemic Response to Intragastric Capsaicin. In "Capsaicin - Sensitive Neural Afferentation and the Gastrointestinal Tract: from Bench to Bedside", book edited by Gyula Mozsik, Omar M. E. Abdel- Salam and Koji Takeuchi, Published: July 16, 2014, InTech, Rejeka, Croatia, pp. 101-123 (2014) (査読有り)
- (3) 堀江俊治、松本健次郎、田嶋公人：第5章 第4節 FDの分子機構：末梢内臓知覚過敏と温度感受性TRPV1チャネル。機能性ディスペプシア 日本人に適した診療を求めて。(荒川哲男監修、富永和作編集), pp. 143-154, フジメディカル出版,大阪 (2014年11月)(査読無し、編集部依頼論文)
- (4) 堀江俊治：スパイスの利いた私の潰瘍学。潰瘍学～過去、現在、未来～ 第41回日本潰瘍学会記念誌。(樋口和秀編集), pp. 113-118, 勁草書房,東京 (2014年9月) (査読無し、編集部依頼論文)
6. 研究組織
- (1)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：5 0 2 0 9 2 8 5