

平成 30 年 6 月 1 日現在

機関番号：24601

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15H03057

研究課題名(和文) 刺激に応答して光る腸管神経の再生・新生機構の解明と制御の新たな展開

研究課題名(英文) New development of clarification and control on mechanism of neurogenesis of fluorescent enteric neurons responding to stimuli.

研究代表者

高木 都 (Takaki, Miyako)

奈良県立医科大学・医学部・研究員

研究者番号：00033358

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,000,000円

研究成果の概要(和文)：神経の光るマウス腸管切離吻合モデルで、クエン酸モサプリド(MOS)により5-HT4受容体を活性化して再生・新生が促進された壁内神経を2光子励起顕微鏡のin vivoイメージングで生きたまま形態学的に評価した。加えて、胎児中枢神経由来の神経幹細胞移植を行い、移植細胞(赤色蛍光)が宿主細胞(黄緑色蛍光)と同様に腸管切離吻合部に移動して神経細胞に分化するのも同様に評価した。神経細胞活動の強さに応じて光るトランスジェニックマウスの腸管壁内神経細胞のin vivoカルシウムイメージングには成功したが、Thy1-ChR2-EYFPマウスの腸管壁内神経細胞の光刺激では、明確な効果は得られていない。

研究成果の概要(英文)：The reconstruct of impaired enteric neural circuits at the thick granulation tissue at anastomosis in small intestine of H-line: Thy1 promoter GFP mouse was observed by two-photon microscopy a week after drinking a 5-HT4-receptor agonist, mosapride citrate (MOS) 100 microM solution.

In Thy1-promoter YFP mouse after gut transection and anastomosis, the fetal brain-derived neural stem cells (NSC) with red fluorescent cell linker were transplanted from the tail vein. 5-HT4 receptor-mediated facilitation of neurogenesis was confirmed by clear three-dimensional in vivo imaging of newborn enteric neurons generated from enteric neural progenitors (host NSC; green fluorescence) and those from transplant NSC (red fluorescence). The facilitating effect of MOS and the distribution of new neurons were similar between the transplant and host NSC. Finally, though preliminary, we succeeded in in vivo Ca<sup>2+</sup> imaging of myenteric neuronal activity in the normal ileum of Thy1-G6-mCherry transgenic mouse.

研究分野：生理学

キーワード：リハビリテーション医学 腸管切離吻合モデル Caイメージング GCaMPトランスジェニックマウス セロトニン4受容体 腸壁内神経 2光子顕微鏡 神経再生・新生

1. 研究開始当初の背景

- (1) 本申請者は、1980年代から排便機構における神経生理学的制御機構の解明を進めてきた。一方、消化器外科との連携のもと、下部直腸癌術後患者の術後排便障害をきたす要因は手術操作に伴う神経損傷であると考え、その原因を究明してきた。このような研究に対し一流雑誌の査読者から、「この実験系は世界で比類を見ないものである」という評価を受けている。
- (2) 本研究の課題である腸管(直腸)切離吻合術後失われた排便機能の完全な早期回復を目指すには「吻合部を跨いだ口側と肛門側直腸の生理的な機能の連続性をいかに回復させるか」がキーポイントになる。直腸切離吻合モデルの研究は本申請者のグループが世界で初めてであり、このモデルを用いて「損傷された腸壁内神経系が8週間で再生すること」を明らかにしている(AJP GI Physiol. 294: G1084, 2008)。
- (3) 損傷された腸壁内神経系の再生を促進するために、BDNFの局所持続投与を試みた。BDNF局所持続投与の着想に至った経緯は、本申請者が、マウス胚性幹(ES)細胞から胚様体を形成する時期にBDNFを1週間作用させて、生理的に機能する壁内神経系を有する腸管様細胞塊を作るのに成功した特筆すべき研究成果(Stem Cells 24: 1414-1422, 2006; 特許公開終了: 特開 2006-239169)に基づくものである。その結果、BDNFの直腸切離吻合部局所持続投与により損傷された壁内神経の再生を促進できた。すなわち、「術後2週間で、排便反射の回復と吻合部を跨いだ腸壁内神経系の再生が起こった」(AJP GI Physiol. 294: G1084-1093, 2008)。この成果は日本経済新聞にも掲載され臨床現場の外科医から賞賛の手紙を受け取るなど、大きな反響を呼んだ。
- (4) しかし、BDNFは、吻合部位に炎症反応を惹起し、さらに直腸癌の転移を増強するという臨床適応には致命的な欠陥が見つかった。そこで、申請者らは、排便反射を促進する作用を有する低分子化合物である5-HT<sub>4</sub>受容体刺激薬、クエン酸モサプリド(MOS)(AJP GI Physiol 285: G389-395, 2003; 289: G351-360, 2005)が腸壁内神経系再生・新生促進作用(クエン酸モサプリド用途特許 5089556号; IUPS 2009 P4 PM-12-55; Neurogastroenterol. Motil. 22: 806-814, 2010; BBRC 406: 529-533, 2011; AJP GI Physiol 302: G588-597, 2012)を有することを世界で初めて発見した。
- (5) さらに腸管切離吻合モデルの肉芽組織でMOSにより再生・新生した壁内神経系やそのネットワークを2光子励起顕微鏡によるin vivoイメージングにより

生きたまま形態学的に評価するシステムを、生理学研究所鍋倉教授との共同研究で、まず既存の神経の光るトランスジェニックマウスを使って確立した(PLoS ONE 8(1): e54814, 2013)。この研究により今まで見えなかった肉芽組織に再生・新生した壁内神経系をGFP蛍光で見える事ができた。

2. 研究の目的

申請者らが排便反射を促進する作用を発見した低分子化合物5-HT<sub>4</sub>刺激薬、MOSを腸壁内神経系再生促進剤として用途特許(5089556号)を平成24年12月に取得した。そこで、多領域にわたる神経の再生・新生作用の可能性とそのメカニズムを明らかにし、その制御の可能性を可能にするための基盤となるエビデンスを得て、神経障害に起因する様々な障害事象で難渋している患者に資することを目的とする。まず、直腸癌切除手術後を想定した腸管切離吻合モデルでMOSにより再生・新生した壁内神経系の性質やそのネットワークの生理的機能を2光子励起顕微鏡や共焦点顕微鏡によるin vivoイメージングにより生きたまま生理学的に評価するシステムを、埼玉大学中井教授との共同研究で、刺激に応答して光る腸管神経を発見したトランスジェニックマウスを使って確立する。

3. 研究の方法

- (1) 初年度に、埼玉大学中井教授との共同研究で神経活動に応じて神経が光るトランスジェニックマウス(Thy1-G6-mCherry TGマウス)を使用して、in vivoイメージングにより生理学的に評価するシステムを確立する。MOSを飲水投与して再生・新生した腸壁内神経系を機械的刺激や薬物投与により刺激して生理的応答が得られるかどうかを調べる事により再生・新生した腸壁内神経が生理機能を果たしているかどうかを究める。
- (2) 次年度以降は、光遺伝学を応用するため腸壁内神経にチャンネルロドプシンやアーキオロドプシンを発現するThy1-G6-mCherry TGマウスを作成し吻合部の口側または肛門側に光を当てて刺激して再生・新生した腸壁内神経系の応答を調べる。
- (3) 並行して高齢者における腸壁内神経細胞の減少、脊髄損傷、糖尿病における末梢神経障害、味覚障害など多領域にわたる神経障害に対するMOSの神経再生・新生作用による治癒効果やそのメカニズムの解明を基礎研究にて明らかにし、その制御の基盤となるエビデンスを得ることを目的とする。

4. 研究成果

- (1) Ca<sup>2+</sup>イメージングを用いた再生・新生した腸管神経機構の生理学機能のin vivo可視化解析(於奈良医大総合研究棟) Thy1-G6-2A-mCherry transgenic mouse をイソフルレン吸入麻酔下で開腹し、無傷

の回腸を観察チャンバーに固定して倒立共焦点顕微鏡下で、 $\text{Ca}^{2+}$ イメージングを Time スキャンで行った。自発活動、ならびに神経節刺激薬を注腸してその口側部位あるいは肛門側部位の回腸壁の神経細胞の  $\text{Ca}^{2+}$  イメージングを行い、細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  濃度の増加を GFP 緑色蛍光/mCherry 赤色蛍光の比率の増加で検出した。無傷の薄い腸では、十分神経細胞および神経線維の反応が記録できた。そこで、無処置群として腸管切離吻合モデルマウス (3匹) と 5-HT<sub>4</sub> 受容体刺激薬クエン酸モサプリド (MOS) を飲ませた群 (4匹) を 2週間飼育して、吻合部を挟んだ回腸を観察チャンバーに固定して倒立共焦点顕微鏡下で、 $\text{Ca}^{2+}$  イメージングを Time スキャンで行った。神経節刺激薬を注腸して吻合部を越えてその口側部位の回腸壁の神経細胞の  $\text{Ca}^{2+}$  イメージングを行い、細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  濃度反応が起こるかどうかを検討した。無処置群では反応する細胞は検出できず、MOS を飲ませた群では 4匹中 3匹のマウスで夫々複数の反応する神経細胞を検出できた。すわなち、完全ではないが、MOS を飲ませた群では吻合部をまたいで神経の再生が起こり、反応を検出できたと考えられる。

(2) 腸管神経叢 (MP & SP) の in vivo カルシウムイメージング (於埼玉大学中井研究室)

① イメージング方法の確立

本科研費で購入した「吸引により小腸を固定する器具」を用いて、腸管神経叢を対物レンズの下にイメージング可能な程度に固定することに成功した (図 1)。

Thy1-G6-2A-mCherry transgenic mouse をウレタン (1-1.5g/kg) の腹腔内投与で麻酔し、腹部正中を切開して引き出した小腸を固定具のチャンバー内に入れた。その後、カバーガラスをかけてチャンバー内の空気を吸引し、腸をカバーガラスに押し付けた (図 1 a, b)。薬液投与用のチューブもこの時にチャンバーにセットした。マウスは固定具ごと顕微鏡の対物レンズ下に置きイメージングを行った。イメージングの間、動物の体温は保温パッドを用いて 37°C に維持した。二光子イメージングおよび共焦点イメージングは、16 倍の水浸対物レンズ (Nikon LWD16xW, NA 0.8) を備えたニコン正立型多光子レーザー顕微鏡 A1MP dual で行った。488nm と 561nm の二波長励起による一光子共焦点イメージング (以下 Conf) により画像の取得は毎秒 15-30 枚の速度で行った。

② 腸管神経叢 (MP & SP) の自発活動のイメージング (図 2)

比較的大型で丸い形状をもち MP そのものに含まれる神経細胞群 (図 2 a の細胞 1-4) は、G-CaMP6 の蛍光強度の変化をほとんど示さなかった (図 2 b-c)。対照

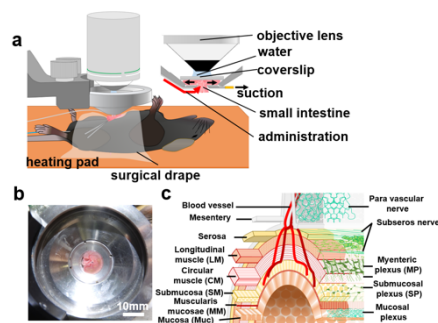


図 1

a: 実験の模式図。小腸は陰圧でカバーガラスに押し付けられて平面状になっている。薬液は、チャンバー底の穴からチャンバー内へと通じているプラスチックチューブを介してチャンバー内に放出される。b: ウィンドウを上から見た様子。c: 小腸の構造の模式図と各部の名称。(茂木ら 論文準備中)

的に、MP 近傍で多足を伸ばす小型の神経細胞 (同細胞 5)、MP から離れて存在する小型の神経細胞 (同細胞 6-8)、MP 外にあって輪走筋層 (CM) 内へと伸びる線維 (同 9-12)、縦走筋層 (LM) 内の線維 (同 13-16) では自発的カルシウム応答が比較的高頻度に見られた (図 2 b-c)。

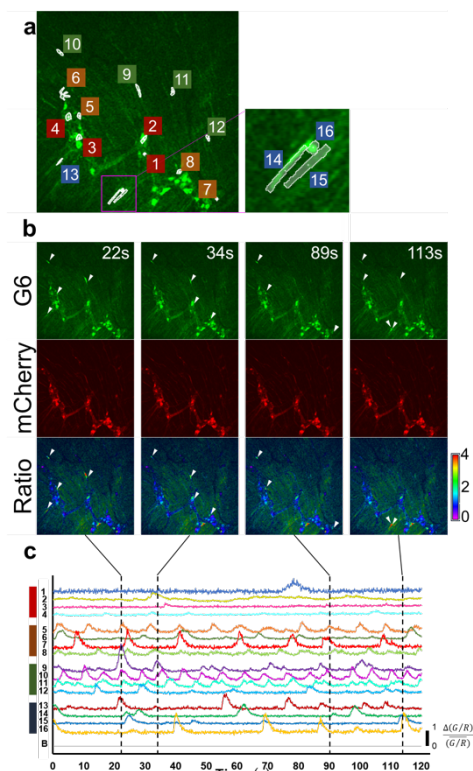


図 2 MP における自発神経活動

a. 蛍光強度変化を測定した細胞。異なる色のラベルは異なる細胞タイプを示す。赤: アウエルバッハ神経叢 (MP) の比較的大型で丸い形状をもつ神経細胞 (1-4)、茶: 散在性の小型神経細胞 (MP 近傍の多足神経 (5) と MP 内外に散在する神経 (6, 7, 8))、緑: 輪走筋層 (CM) の神経線維 (9-12)、青: 縦走筋層 (LM) の神経線維 (13-16)。b. カルシウムイメージングで得られた画像の例。上段は G-CaMP6 の蛍光画像、中段は mCherry の蛍光画像。下段は G-CaMP6 蛍光と mCherry 蛍光の比を表す画像を示す。矢頭はカルシウム応答のあった細胞の例を示す。c. 各細胞における G-CaMP6 と mCherry の蛍光強度比の時間変化。B は画像全体の平均を示す。(茂木ら 論文準備中)

③ セロトニン投与に対するカルシウム応答のイメージング (図 3)

セロトニン (5-HT, 10  $\mu$ M) を 15 秒間局所投与したときのカルシウム応答を観察した。セロトニン投与により、MP 近傍で多足を伸ばす小型神経細胞 (図 3 a の細胞 4, 5)、および CM に散在する神経細胞 (同細胞 6, 7) で特にカルシウム応答の頻度が上昇した (図 3 a-c)。対象として投与した PBS では、カルシウム応答の亢進は見られなかった。

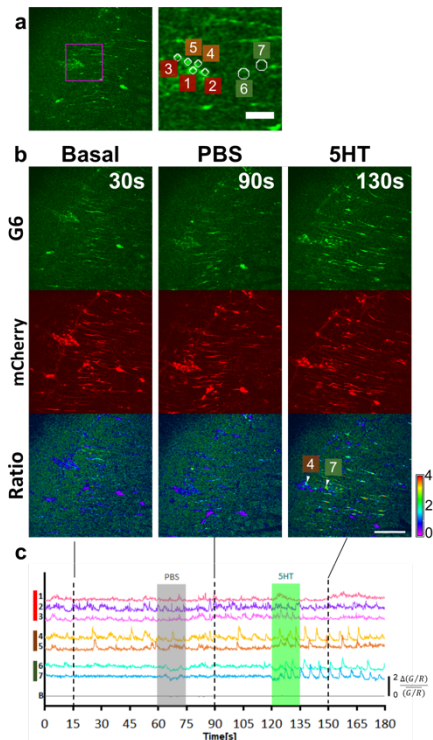


図 3 セロトニン局所投与時の神経活動  
a, 蛍光強度変化を測定した細胞。右図は左図で赤く囲んだ領域の拡大を示す。異なる色のラベルは異なる細胞タイプを示す。赤: MP の神経細胞 (1-3)、茶: MP 近傍の小型神経細胞、緑: CM 層内の散在性神経細胞。スケールバーは 50  $\mu$ m。  
b, カルシウムイメージングで得られた画像の例。c, 各細胞における G-CaMP6 と mCherry の蛍光強度比の時間変化。B は画像全体の平均を示す。グレーは対照として行った PBS の投与を示し、緑はセロトニンの投与を示す。(茂木ら 論文準備中)

### (3) 腸管神経の光刺激実験

#### ① 方法

Thy1 プロモーター下に EYFP 融合 ChR2 を発現する Thy1-ChR2-EYFP マウス (オス約 4.5 ヶ月令) 腸管神経叢の光刺激の実験を行なった。ウレタン麻酔下 (1-1.5g/kg) に小腸を引き出して吸引固定し、488nm の励起レーザー光を用いて共焦点顕微鏡で EYFP 像をイメージングした。Z 軸方向に深さを変えて、主に MP の大型のニューロンに EYFP が発現していることを確認した (図 4c)。MP の散在性の小型ニューロンや、マイスナー神経叢のニューロンには EYFP の発現が観察されなかった (図 4e) ことから、同じ Thy1 プロモーターを用いても、カルシウムイメージング用の Thy1-G-CaMP6-mCherry マウスとはトランスジェーンの発現パターンが異なる。続いて、MP の EYFP 発現ニューロンを共焦点顕微鏡でイメージングしながら、ChR2

を光刺激した。まず 10~30 秒間のベースラインのイメージングを行った後、直ちに視野全体に 440nm の光を 5~10 秒間連続的に照射した。その後 20~50 秒間、刺激後の腸の変化をイメージングした。刺激光の光源は水銀ランプを用い、減光用の ND フィルターは用いずに最も強い光の強度で刺激した。刺激中もイメージングは継続した。対照実験は刺激光をブロックして腸に照射しない条件で行った。G-CaMP6 と ChR2 のダブルトランスジェニックマウス (最終的な目標) ではないので光刺激の効果は腸管の動きで評価した。

#### ② 結果

光刺激中および刺激後において腸管の動きの亢進や抑制は見られなかった。対照実験の結果と比較しても違いは見られなかった。実験は 4 つの異なる視野で行ったが、いずれも光刺激に伴う腸の動きの変化は見られなかった。

#### ③ 今後の方針

ChR2 の光刺激の条件は、線虫を用いてカルシウムイメージングで神経活動を確認しながら確立した条件と同一で行った (Gengyo-Ando et al., J. Neurosci. Methods, 2017)。刺激光の強度は最も強い条件で行っているため、おそらく ChR2 の刺激自体は行うことができていると考えられる。このマウスにおける EYFP 発現ニューロンのサブタイプは今のところ不明であるが、腸管の筋肉を支配する運動ニューロンに ChR2 が発現していなければ、光刺激による直接的な腸管の動きの変化は起こらないかもしれない。将来の実験では、例えば赤色蛍光カルシウム感受性色素を用いたカルシウムイメージングを同時に行いながら光刺激による神経興奮を確認することと、ChR2 発現ニューロンのサブタイプの同定が必要である。

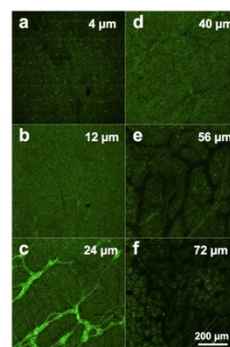


図 4 光刺激の対象である EYFP 融合 ChR2 を発現した腸管の神経細胞

a, 深さ 4  $\mu$ m。b, 深さ 12  $\mu$ m。c, 深さ 24  $\mu$ m。MP において発現が見られた。d, 深さ 40  $\mu$ m。e, 深さ 56  $\mu$ m。f, 深さ 72  $\mu$ m。(茂木ら 未発表データ)

#### (4) 糖尿病モデルマウスの末梢神経障害に対する MOS 飲水投与と効果

排便・排尿機能障害や末梢神経障害などリハビリ医学でターゲットとされるこれらの障害の薬物による治療を展開するために、MOS 飲水投与により糖尿病モデルマ

ウスにおける末梢神経障害を防げるかどうかを調べた。II型糖尿病モデルマウスとしてTSODマウス(対照としてTSNOマウス)のMOS飲水投与を20カ月間行った。MOS非投与群では、実験開始後12ヶ月ごろからマウスは死亡し始め、20ヶ月で生き残ったのは50%であった。一方、MOS投与群では20ヶ月後にも100%生き残った。また、対照のTSNOマウスでは、MOS投与群、非投与群に関わらず、生き残ったマウスは90%であった。この延命作用メカニズムは現段階では不明である。糖尿病による末梢神経障害については坐骨神経横断面の組織をFLB染色後、TSODマウスのMOS投与群、非投与群とTSNOマウスのMOS投与群、非投与群の4群で比較検討したが、明らかな差異は検出できなかった。

(5) *in vitro* で滑膜細胞と脊髄後根神経細胞との共培養系におけるMOSの効果の検討

脊髄後根神経細胞に対する増殖促進効果を期待して、培地にMOSを加えて1-2週間培養したが、細胞数の増加などの特に顕著な効果は得られなかったのでこの共培養系における検討へは進めなかった。

#### 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 12 件)

- ① Kusuoka O, Fujiwara-Tani R, Nakashima C, Fujii K, Ohmori H, Mori T, Kishi S, Miyagawa Y, Goto K, Kawahara I, Kuniyasu H: Intermittent calorie restriction enhances epithelial mesenchymal transition through alteration of energy metabolism in a mouse tumor model. *Int J Oncol* 52: 413-423, 2018. DOI: 10.3892/ijo.2017.4229
- ② Kawahara I, Mori T, Goto K, Fujii K, Ohmori H, Fujiwara-Tani R, Kuniyasu H: Fatty acids induce stemness in the stromal cells of a CT26 mouse tumor model. *Pathobiol* 84(5):237-242, 2017. DOI: 10.1159/000471854
- ③ Sasahira T, Kurihara M, Nishiguchi Y, Nakashima C, Kirita T, Kuniyasu H: Pancreatic adenocarcinoma upregulated factor has oncogenic functions in oral squamous cell carcinoma. *Histopathol* 70(4): 539-548, 2017. DOI: 10.1111/his.13097.
- ④ Inutsuka A, Yamashita A, Chowdhury S, Nakai J, Ohkura M, Taguchi T, Yamanaka A: The integrative role of orexin/hypocretin neurons in nociceptive perception and analgesic regulation. *Sci Rep*, 6:29480, 2016.
- ⑤ Monai H, Ohkura M, Tanaka M, Oe Y, Konno A, Hirai H, Mikoshiba K, Itohar

S, Nakai J, Iwai Y, Hirase H: Calcium imaging reveals glial involvement in transcranial direct current stimulation-induced plasticity in mouse brain. *Nat Commun*, 7:11100, 2016.

- ⑥ Goto K, Kawahara I, Inada H, Misawa H, Kuniyasu H, Nabekura J, Takaki M: Activation of 5-HT<sub>4</sub> receptors facilitates neurogenesis from transplanted neural stem cells in the anastomotic ileum. *J Physiol Sci*, 66, 67-76, 2016. DOI: 10.1007/s12576-015-0396-1
- ⑦ Podor B, Hu YL, Ohkura M, Nakai J, Croll R, Fine A: Comparison of genetically encoded calcium indicators for monitoring action potentials in mammalian brain by two-photon excitation fluorescence microscopy. *Neurophotonics*, 2(2):021014, 2015.
- ⑧ Sato M, Kawano M, Ohkura M, Gengyo-Ando K, Nakai J, Hayashi Y: Generation and imaging of transgenic mice that express G-CaMP7 under a tetracycline response element. *PLoS One*, 10, e0125354, 2015.
- ⑨ Goto K, Kawahara I, Kuniyasu H, Takaki M: A protein tyrosine kinase receptor, c-RET signaling pathway contributes to the enteric neurogenesis induced by a 5-HT<sub>4</sub> receptor agonist at an anastomosis after transection of the gut in rodents. *J Physiol Sci*, 65, 377-383, 2015. DOI 10.1007/s12576-015-0377-4
- ⑩ Yamashita A, Asahi J, Takaki M, Nakashima T, Kamiwada K, Watanabe S, Murakami D, Hirano T.: Effects of ethanol on mouse embryonic stem cell differentiation. *Int J Pharm Pharmaceut Sci*, 7 (5), 274-278, 2015.
- ⑪ Owaki H, Sadahiro S, Takaki M: Characterizations of the  $\alpha_1$ -adrenoceptor subtypes mediating contractions of the human internal anal sphincter. *J Pharmacol Sci*, 127, 424-429, 2015.
- ⑫ Takaki M, Goto K, Kawahara I, Nabekura J: [Invited Review] Activation of 5-HT<sub>4</sub> receptors facilitates neurogenesis of injured enteric neurons at an anastomosis in the lower gut. *J Smooth Muscle Res* 51, 82-94, 2015.

[学会発表] (計 14 件)

- ① Obata Koji, Morita Hironobu, Takaki Miyako: Dose-dependent energy-saving action of a new myosin activator, omecamtiv mecarbil on LV mechanical work and energetics. *J Physiol Sci* 68 (Suppl. 1), 1P-090, 2018. 第95回日本生理学会大会, 高松, 2018/4/28
- ② Asada Keiji, Morimoto Yasuhiko,

- Okumura Yu, Takaki Miyako: Auto-regulation of osteoblast mechanosensitivity via P2Y2 receptor. *J Physiol Sci* 68 (Suppl. 1), 3P-084, 2018. 第95回日本生理学会大会, 高松, 2018/4/30
- ③ Asada K, Okumura Y, Morimoto Y, Takaki M: Signal transmission via purinergic receptors to sensory nerved from mechanical stimulation of bone or joints. ISAN (International Society of Autonomic Neuroscience) 2017 in Nagoya, Japan, 4<sup>th</sup> Congress of ISAN 2017/9/2 Symposium 22. Roles of peripheral serotonergic receptors and purinergic receptors. Program• Abstracts: p153 (I-S22-4), 2017
- ④ Keiji Asada, Yu Okumura, Yasuhiko Morimoto, Miyako Takaki: Ca<sup>2+</sup> release activated Ca<sup>2+</sup> channel does not contribute to intracellular signal transduction of normal mouse fibroblast-like synoviocytes induced by mechanical stimulation. *J Physiol Sci* 67 (Suppl. 1), 3P-154, 2017. 第94回日本生理学会大会, 浜松, 2017/3/30
- ⑤ 森本安彦, 浅田啓嗣, 奥村 裕, 高木都: 骨芽細胞と神経細胞の共培養実験系における P2Y2R を介する骨芽細胞内制御系の関与第 26 回日本病態生理学会大会, 内灘, 2016/8/6 日本病態生理学会雑誌 25 卷 2 号 36 頁 2016 年
- ⑥ 浅田啓嗣, 奥村 裕, 森本安彦, 高木都: マウス滑膜細胞のメカニカルストレスに対する細胞内カルシウムを介するシグナル伝達の解析 第 26 回日本病態生理学会大会, 内灘, 2016/8/6 日本病態生理学会雑誌 25 卷 2 号 36 頁 2016 年
- ⑦ 小畑孝二, 森田啓之, 高木 都: 左心室の力学的エネルギー学的性質における新規のミオシンアクチベーター, ome-camtiv mecarbil の効果 第 26 回日本病態生理学会大会, 内灘, 2016/8/7 日本病態生理学会雑誌 25 卷 2 号 56 頁 2016 年
- ⑧ Koji Obata, Hironobu Morita, Miyako Takaki: Mechanism of positive inotropic action of a new myosin activator, ome-camtiv mecarbil on LV mechanical work and energetics. *J Physiol Sci* 66 (Suppl. 1), S162, 2016. 第 93 回日本生理学会大会, 札幌, 2016/3/24
- ⑨ Keiji Asada, Yasuhiko Morimoto, Yu Okumura, Miyako Takaki: Calcium imaging of dorsal root ganglionic neurons and fibroblast-like synoviocytes to mechanical stimulation in co-culture system. *J Physiol Sci* 66 (Suppl. 1), S146, 2016. 第 93 回日本生理学会大会, 札幌, 2016/3/23
- ⑩ Obata K, Morita H, Takaki M: Positive and negative inotropic effects of left ventricular mechano-energetics in hypothermic and hyperthermic rat hearts. *Experimental Biology April 2-6. 2016 in San Diego, CA.*
- ⑪ 森本安彦, 浅田啓嗣, 高木 都: 骨芽細胞と神経細胞の共培養実験系における相互作用について 第 25 回日本病態生理学会大会, 松山, 2015/8/1 日本病態生理学会雑誌 24 卷 2 号 28 頁 2015 年【奨励賞受賞】
- ⑫ 小畑孝二, 森田啓之, 高木 都: 左心室力学的エネルギー学的性質へのミオシンアクチベーターと SERCA アクチベーターの効果 第 25 回日本病態生理学会大会, 松山, 2015/8/1 日本病態生理学会雑誌 24 卷 2 号 30 頁 2015 年
- ⑬ 高木 都, 後藤 桂, 川原 勲, 國安弘基: 5-HT<sub>4</sub> 受容体活性化による損傷腸壁内神経の新生促進効果における受容体型チロシンキナーゼ c-RET 情報伝達経路の関与 第 25 回日本病態生理学会大会, 松山, 2015/8/2 日本病態生理学会雑誌 24 卷 2 号 42 頁 2015 年
- ⑭ 浅田啓嗣, 森本安彦, 高木 都: 共培養系による滑膜細胞・神経細胞間相互作用の解析 第 25 回日本病態生理学会大会, 松山, 2015/8/2 日本病態生理学会雑誌 24 卷 2 号 42 頁 2015 年
- [図書] (計 1 件)
- ① Takaki M: Chapter 12 Enteric Neurogenesis. pp. 289-304. *Physiology of the Gastrointestinal Tract, 6th Edition*, Hamid M. Said (Ed.) pp.1-1687, 1 April, 2018, Elsevier Academic Press.

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

高木 都 (TAKAKI, Miyako)  
奈良県立医科大学・医学部・研究員  
研究者番号: 00033358

### (2) 研究分担者

國安弘基 (KUNIYASU, Hiroki)  
奈良県立医科大学・医学部・教授  
研究者番号: 00253055

中井淳一 (NAKAI, Junichi)  
埼玉大学・理工学研究科・教授  
研究者番号: 80237198