

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 6 月 1 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2009～2011

課題番号：21380178

研究課題名（和文）消化管壁に存在する新たな知覚・免疫応答システムの解明

研究課題名（英文） Elucidation of a new sensory and immunoreactive system
resided in wall of digestive tract.

研究代表者 堀 正敏（HORI MASATOSHI）

東京大学・大学院農学生命科学研究科・准教授

研究者番号：70211547

研究成果の概要（和文）：本研究では、腹膜炎や術後イレウスなどの消化管管腔外からの侵襲による消化管炎症において、漿膜中皮細胞と漿膜直下や筋層間神経叢に分布する常在型マクロファージによる消化管粘膜免疫応答機構とは独立した免疫炎症応答機構の存在とその機構について解明した。漿膜中皮細胞と筋層部常在型マクロファージは、術後イレウスや腹膜炎において中心的役割を担って菌体成分を認識し炎症を惹起すること、それらの活性が消化管運動異常と深く関与すること、さらには、ニコチン性 ACh 受容体を介した抗炎症経路を持つことを世界に先駆けて明らかにした。

研究成果の概要（英文）：In the present study, we tried to clarify immunoreactive and inflammatory reaction of muscle layer of small intestine independent with mucosal immunity. The immunoreactivity of muscle layer of small intestine could be the first defense in case of peritonitis and postoperative ileus. We found for the first time that serosal mesothelial cells and resident macrophages play a crucial role to induce inflammation. These cells have a sensor for PAMPs (Pathogen-Associated Molecular Patterns) such as LPS, which in turn express many inflammatory mediators. In addition, the inflammatory reaction directly affects on intestinal motility disorder. On the other hand, the immunoreactive and inflammatory signaling in the intestinal muscle wall can be regulated by an anti-inflammatory signaling pathway through nicotinic ACh receptors.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	10,300,000	3,090,000	13,390,000
2010 年度	2,600,000	780,000	3,380,000
2011 年度	2,500,000	750,000	3,250,000
総計	15,400,000	4,620,000	20,020,000

研究分野：農学

科研費の分科・細目：畜産学・獣医学、基礎獣医学・基礎畜産学

キーワード：消化管、マクロファージ、漿膜中皮細胞、炎症、免疫、LPS、nACh 受容体

1. 研究開始当初の背景

消化管は管腔内で外界と接していることから、ホルモンやオータコイドといった液性因子や種々の神経因子により、消化管の内腔（粘膜側）に複雑な知覚や免疫応答機構を備えている。腸炎などの疾患ではこれらの消化管粘膜側の知覚や免疫・炎症機構が主役をなす。一方、消化管はその表面（消化管外側）

を腹腔内に露出させ、他の臓器や、腹壁、さらには消化管自身と常に接触し、消化管自動運動や個体の運動による摩擦刺激を受けている。しかも、腹水の貯留や腹膜炎などによるエンドトキシン曝露など、時々刻々と変化する腹腔内の液性環境がある。従って、これらの変化を直接検知する独自の知覚機能と免疫・炎症応答機構を持つことが推察される。

例として、腹膜炎時や外科手術に伴う腸管摩擦により、容易に消化管運動は停止してしまうことが外科領域では古くから問題となっている。しかし、これらの消化管外腔側からの侵襲刺激がどのような細胞群により、どのような機構により感知され、内部の消化管運動系に影響するかについては全く明らかにされていない

2. 研究の目的

消化管壁の表面は漿膜中皮細胞で覆われており、その直下とその深部の筋層間や筋層内には常在型マクロファージが多数存在する。本研究では、これらの二つの細胞群に着目し、粘膜免疫応答とは独立した、消化管壁外側に存在する新たな知覚機能と免疫・炎症応答機構を解明し、腹膜炎や術後腸麻痺といった消化管病態での役割とその病態改善を目指す。

3. 研究の方法

- (1) ラット消化管の漿膜中皮細胞を単離培養
- (2) FACS によるマウス消化管の漿膜並びに筋層部常在型マクロファージの単離。
- (3) 術後腸麻痺モデルラット
- (4) LPS 誘発腹膜炎モデルマウス
- (5) HE 染色、免疫組織化学染色による病理学的解析
- (6) サイトカイン発現動態解析
- (7) 消化管運動測定解析 (摘出回腸標本の収縮聴力測定。フェノールレッド強制経口投与後 1 時間の小腸輸送能測定)

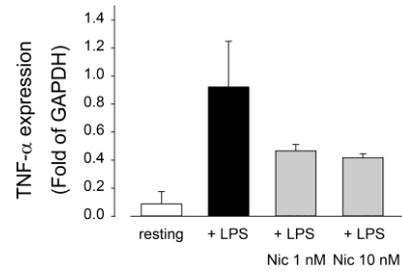
4. 研究成果

(1) 漿膜中皮細胞の PAMPs 応答性

ラット小腸より漿膜中皮細胞を単離しビメンチン、メソセリン陽性の漿膜中皮初代培養細胞を得た。結果、漿膜中皮細胞は LPS/TKR4 受容体を介して iNOS、COX-2、IL-1 β 、TNF- α 、MCP-1 などの各種炎症メディエーター mRNA 発現を顕著に誘導した。

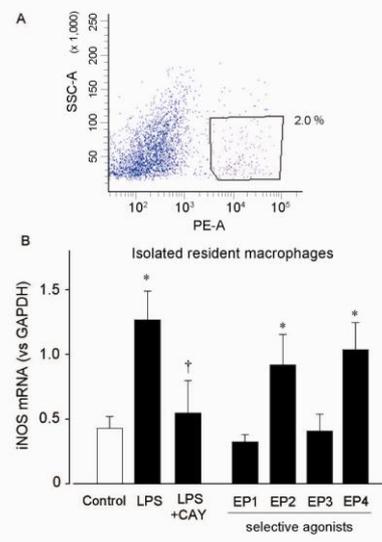
(2) 漿膜中皮細胞における nACh 受容体を介した抗炎症機構

ラット漿膜中皮細胞における LPS による各種炎症メディエーター mRNA 発現誘導に対して、ニコチン (1-10 nM) は iNOS、IL-1 β 、TNF- α の mRNA 発現を抑制したが、MCP-1 mRNA 発現には影響しなかった。また、選択的 $\alpha 7$ nACh 受容体作動薬 PNU-282987 は TNF- α と IL-1 β の mRNA 発現を抑制したが iNOS ならびに MCP-1 mRNA 発現誘導には影響しなかった。また、漿膜中皮細胞には $\alpha 7$ 、 $\alpha 9$ 、 $\alpha 10$ の nACh 受容体 mRNA 発現が確認された。



漿膜中皮細胞は LPS (100 ng/ml、4 時間処置) により TNF- α の mRNA 発現を増加させ、ニコチン (1 nM、10 nM) の前処置はこれを抑制した。

(3) マウス小腸筋層部常在型マクロファージの LPS による iNOS 誘導機構と小腸運動抑制
マウス小腸筋層部より FACS を用いて単離した CD11b 陽性マクロファージは粘膜常在型マクロファージと異なり LPS に対する細胞応答性を持ち、iNOS mRNA 発現を誘導した。この iNOS 誘導にはプロスタグランジン E2 が関与することがわかった。さらに、EP2 ならびに EP4 受容体欠損マウスを用いた解析から、LPS 刺激はマクロファージでの COX-2 誘導から産生される PGE₂ がオートクライン様にマクロファージ細胞膜上の EP2、EP4 受容体を刺激し、MAPKs を介して iNOS を誘導することが明らかになった。さらに、常在型マクロファージを欠失する MCSF 欠損マウス (op/op マウス) を用いた解析から、常在型マクロファージからの iNOS を介した NO 産生が消化管運動を抑制することが実証された。

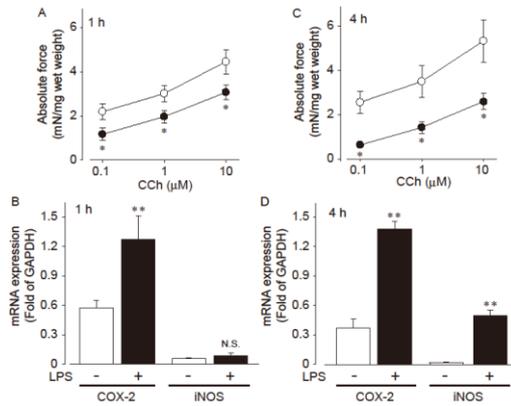


マウス小腸筋層部より CD11b 陽性のマクロファージ (2%) を分取した (A)。この常在型マクロファージは LPS 感受性であり iNOS を誘導し、LPS による iNOS 誘導は COX-2/PGE₂/EP2・EP4 受容体を介した反応であった (B)。

(4) LPS 誘発腹膜炎モデルマウスにおける消化管運動抑制機構

上記知見をさらに In vivo の病態モデルで実証するために、LPS 腹腔内投与による腹膜炎

モデルマウスを用いて解析した。結果、LPS 腹腔内投与により消化管運動抑制が生じること、LPS 投与後1時間後では産生される PGE₂ が直接平滑筋細胞の EP2 受容体を介して収縮抑制を引き起こすこと、LPS 投与後4時間後ではマクロファージからの iNOS 誘導を引き起こし、NO による消化管運動抑制が生じることが明らかになった。

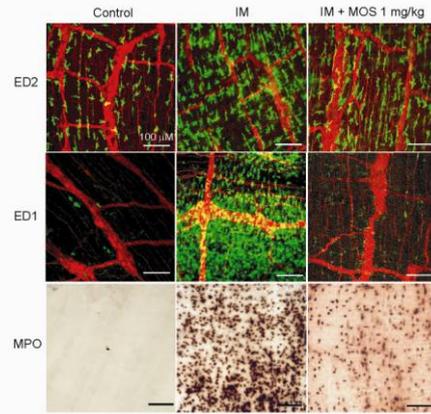


LPS (15 mg/kg) 腹腔内投与による腹膜炎モデルから LPS 投与後1時間 (A, B) および4時間 (C, D) 後における小腸回腸標本の CCh 収縮性とその時の COX-2 と iNOS mRNA の発現について検討した。1時間後においては iNOS の発現は認められず、COX-2 より産生された PGE₂ が直接小腸の収縮を抑制していた。一方、4時間後においては iNOS が誘導され、産生される NO により収縮はさらに強く抑制されることが明らかになった。

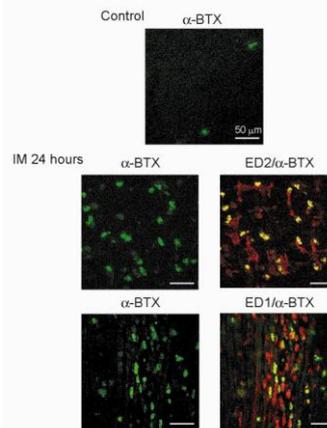
(5) 5-HT₄ 受容体作動薬による α7nACh 受容体を介した抗炎症作用機構

術後腸麻痺モデルラットを用いて、消化管運動機能亢進薬である 5-HT₄ 受容体作動薬の病態改善の有無とその分子機構について解析した。結果、以下の通りの知見を得た。

- ① 5-HT₄ 受容体作動薬であるモサプリドならびに CJ-033466 は、術後イレウスによる小腸筋層部へのマクロファージ浸潤と好中球浸潤を顕著に抑制した。また、iNOS、MCP-1、IL-1β、IL-6、TNF-α の mRNA 発現上昇を抑制した。
- ② それにともなってイレウスにより発生する小腸平滑筋の収縮能低下、ならびに小腸輸送能の低下は改善した。
- ③ モサプリドによる抗炎症作用は神経節遮断薬ヘキサメトニウムの処理により消失したことから、神経性に作用した抗炎症作用と考えられた。
- ④ モサプリドによる抗炎症作用は α7nACh 受容体阻害剤メチルリカコニチンの処理により消失した。
- ⑤ 免疫組織化学染色によりイレウスによる炎症時にのみ α-ブングアロトキシン陽性のマクロファージが浸潤していることが明らかになった。以上の成績から 5-HT₄ 受容体刺激は筋層管神経叢からの ACh 遊離を促進し、遊離された ACh が炎症時に浸潤してきた α7nACh 受容体を発現するマクロファージに作用し、抗炎症作用を発揮すると考えられた。



術後腸麻痺モデルラット回腸において、腸摩擦刺激 (IM) 後 24 時間後、常在型マクロファージ (ED2)、単球由来浸潤性マクロファージ (ED1)、ならびに好中球 (MPO) が筋層間神経叢 (PGP9.5 染色: 赤色) 分布部位に多数浸潤していた。5-HT₄ 作動薬のモサプリド (1 mg/kg, 3 回投与) はこの炎症性細胞の浸潤を顕著に抑制した。



術後腸麻痺モデルラット回腸筋層部において、α7nACh 受容体に特異的に結合するヘビ毒 α-ブングアロトキシン (α-BTX) 陽性細胞が多数出現した (腸摩擦刺激 IM 後 24 時間)。これらの α-BTX 陽性細胞 (緑) の一部は常在型マクロファージ (ED2: 赤) や単球由来の浸潤性マクロファージ (ED1: 赤) であった (黄緑)。

(6) 総括

以上の研究成果により、消化管壁には粘膜免疫機構とは独立した、漿膜中皮細胞と漿膜した並びに筋層間常在型マクロファージを介した免疫炎症応答機構が存在することが明らかになった。また、消化管壁に密に分布する壁内神経ネットワークというニッチな環境下では、これらの神経叢から遊離する ACh がマクロファージ上の α7nACh 受容体を刺激し、抗炎症作用を発揮することが明らかになった。

今後の課題としては、漿膜中皮細胞と周囲のマクロファージや線維芽細胞、カハール介在細胞、神経細胞などの相互作用機構の解明や、近年広く認知されるようになった迷走神経性-脾神経性の抗炎症反射機構との関連性、nACh 受容体発現マクロファージサブセットの解析などさらなる研究が必要であろう。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 (計 23 件)

1. Fujimoto M, Oka T, Murata T, Hori M and Ozaki H : Fluvastatin inhibits mast cell degranulation without changing the cytoplasmic Ca²⁺ level. *Eur J Pharmacol* (2009) 602:432-438
doi:10.1016/j.ejphar.2008.11040
2. Ayabe S, Murata T, Maruyama T, Hori M, Ozaki H: PGE₂ induces liver myofibroblast contraction via EP3 and FP receptor activation. *Br J Pharmacol* (2009) 156:835-845
doi:10.1111/j.1476-5381.2008.00051
3. Kida T, Murata T, Hori M and Ozaki H: Chronic stimulation of farnesoid X receptor impairs nitric oxide sensitivity of vascular smooth muscle. *Am J Physiol (Heart Circ Physiol)* (2009) 296:H195-201.
doi:10.1152/ajpheart.00679.2008
4. Tamura M, Aizawa R, Hori M, Ozaki H. : Progressive renal dysfunction and macrophage infiltration in interstitial fibrosis in an adenine-induced tubulointerstitial nephritis mouse model. *Histochem Cell Biol* (2009) 131:483-490
doi:10.1007/s00418-009-0557-5
5. Iwanaga, K. Murata, T, Hori M and Ozaki H: Carbachol induces Ca²⁺-dependent contraction via muscarinic M2 and M3 receptors in rat intestinal subepithelial myofibroblasts. *J Pharmacol Sci* (2009) 110:306-314
doi: 10.1254/ jphs.09118FP
6. Aoshima D, Murata T, Hori M, Ozaki H: Time-dependent phenotypic and contractile changes of pulmonary artery in chronic hypoxia-induced pulmonary hypertension. *J Pharmacol Sci* (2009) 110:182-190
doi: 10.1254/ jphs.09059FP
7. Shimomura A, Ohama T, Hori M and Ozaki H: 17β-estradiol induces gastrointestinal motility disorder by decreasing CPI-17 phosphorylation via changes in Rho-family G-protein Rnd expression in small intestine *J Vet Med Sci* (2009) 71:1591-1597
doi.org/10.1292/jvms.001591
8. Islam MS, Yoshida H, Matsuki N, Ono K, Nagasaka R, Ushio H, Guo Y, Hiramatsu T, Hosoya T, Murata T, Hori M and Ozaki H: Antioxidant, free radical scavenging and NFκB inhibitory activities of phytosterol ferulates: Structure-activity studies. *J Pharmacol Sci* (2009) 111:328-337
doi: 10.1254/jphs.09146FP
9. 堀正敏、尾崎博：消化管炎症における筋層部マクロファージを介した消化管運動機能不全. *日薬理誌 (Folia Pharmacol Jpn)* (2009) 1133:190-193
10. Iwanaga K, Murata T, Hori M, Ozaki H. : Isolation and characterization of bovine intestinal subepithelial myofibroblasts. *J Pharmacol Sci* (2010) 112:98-104
doi: 10.1254/jphs.09258FP
11. Fujisawa M, Murata M, Hori M and Ozaki H: 5-HT₄ receptor agonist mosapride attenuates NSAIDs-induced gastric mucosal damage. *J Gastroenterology* (2010) 45:179-186
doi 10.1007/s00535-009-0170-3
12. Oka T, Fujimoto M, Nagasaka R, Ushio H Hori M and Ozaki H: Cycloartenyl ferulate, a component of rice bran oil-derived γ-oryzanol, attenuates mast cell degranulation. *Phytomedicine* (2010) 17:152-156
doi:10.1016/j.phymed.2009.05.013
13. Tsubosaka Y, Murata T, Yamada K, Uemura D, Hori M and Ozaki H : Halichlorine reduces monocyte adhesion to endothelium through the suppression of nuclear factor-κB activation. *J Pharmacol Sci* (2010) 113:208-213
doi: 10.1254/jphs.10065FP
14. Kajita M, Murata T, Horiguchi K, Hori M and Ozaki H. : iNOS expression in vascular resident macrophages contributes to circulatory dysfunction of splanchnic vascular smooth muscle contractions in portal hypertension rats. *Am J Physiol (Heart Circ Physiol)* (2010) 300:H1021-H1031
doi:10.1152/ajpheart.00563.2009.
15. Tsuchida Y, Hatao F, Fujisawa M, Murata T, Kaminishi M, Seto Y, Hori M and Ozaki H: Neuronal stimulation with 5-hydroxy-tryptamine 4 receptor induces antiinflammatory actions via α7nACh receptor on muscularis macrophages associated with postoperative ileus. *Gut* (2011) 60:638-647.
doi:10.1136/gut.2010.227546
16. Nakamura T, Iwanaga K, Murata T, Hori M, Ozaki H: ATP induces contraction mediated by the P2Y₂ receptor in rat intestinal subepithelial myofibroblasts. *Eur J Pharmacol* (2011) 657:152-158.
doi:10.1016/j.ejphar.2011.01.047

17. Iizuka M, Murata M, Hori M, Ozaki H: Increased contractility of hepatic stellate cells in cirrhosis is mediated by enhanced Ca²⁺-dependent and Ca²⁺-sensitization pathways. *Am J Physiolol (Gastrointest Liver Physiol)* (2011) 300:G1010-1021. doi:10.1152/ajpgi.00350.2010
18. Kobayashi K, Murata T, Hori M, Ozaki H.: Prostaglandin E₂-prostanoid EP₃ signal induces vascular contraction via nPKC and ROCK activation in rat mesenteric artery. *Eur J Pharmacol.* (2011) 660:375-380. doi:10.1016/j.ejphar.2011.03.032
19. Maruyama T, Ayabe S, Murata T, Hori M, Ozaki H: Relaxant effect of prostaglandin D₂-receptor DP agonist on liver myofibroblast contraction. *J Pharmacol Sci.* (2011) 116:197-203. doi:10.1016/j.ejphar.2008.06.037
20. Ohara K, Kiyotani Y, Uchida A, Nagasaka R, Maehara H, Kanemoto S, Hori M, Ushio H.: Oral administration of γ -aminobutyric acid and γ -oryzanol prevents stress-induced hypoadiponectinemia. *Phytomedicine* (2011) 18:655-660. doi:10.1016/j.phymed.2011.01.003
21. Mori D, Hori M, Murata T, Ohama T, Kishi H, Kobayashi S, Ozaki H: Synchronous phosphorylation of CPI-17 and MYPT1 is essential for inducing Ca²⁺ sensitization in intestinal smooth muscle. *Neuro- gastroenterol Motil* (2011) 23:1111-1122. doi: 10.1111/j.1365-2982.2011.01799.x
22. Iwanaga K, Okada M, Murata T, Hori M, Ozaki H: Prostaglandin E₂ promotes wound-induced migration of intestinal subepithelial myofibroblasts via EP2, EP3 and EP4 activation. *J Pharmacol Exp Ther* (2012) 340:604-611. doi.org/10.1124/jpet.111.189845
23. Tajima T, Murata T, Aritake K, Urade Y, Michishita M, Matsuoka, T, Narumiya S, Ozaki H, Hori M: EP2 and EP4 receptors on muscularis resident macrophages mediate LPS-induced intestinal dysmotility via iNOS upregulation through cAMP/ERK signals. *Am J Physiolol (Gastrointest Liver Physiol)* (2011) 302:G524-534. doi:10.1152/ajpgi.00264.2011
- [学会発表] (計 26 件)
1. 田島 剛, 村田 幸久, 尾崎 博, 堀 正敏: プロスタグランジンを介するマクロファージの細胞運動能活性化機構. 第 18 回内毒素・LPS 研究会. 2009.6.20. 東京都
2. Masatoshi Hori, Yasuaki Tsuchida, Fumihiko Hatao, Takahisa Murata, Yasuyuki Seto and Hiroshi Ozaki. 5-hydroxytryptamine 4 receptor stimulus of myenteric neuron induces anti-inflammatory actions via alpha7nACh receptor of muscularis macrophages in postoperative ileus. 17th International Symposium on Molecular Cell Biology of Macrophages. 2009.07.3-4. 金沢市
3. 堀 正敏, 土田泰昭, 畑尾史彦, 瀬戸泰之, 村田幸久, 尾崎 博: 5HT-4 神経刺激による筋層部マクロファージ alpha7-nicotinic acetylcholin 受容体を介した消化管炎症抑制作用. 第 51 回日本平滑筋学会. 2009.07.22-23. 名古屋市
4. Masatoshi Hori, Yasuaki Tsuchida, Fumihiko Hatao, Takahisa Murata, Yasuyuki Seto and Hiroshi Ozaki. 5-HT₄-mediated anti-inflammatory action via alpha7nACh receptor of muscularis macrophages in postoperative ileus. International Symposium: Post-genomic Advances in the Physiology of Smooth Muscle. 2009.7.23-25. 名古屋市
5. 森大祐, 大濱剛, 村田幸久, 堀正敏, 尾崎博: 消化管平滑筋における CPI-17 と MYPT1 のリン酸化を介した収縮機構. 第 148 回 日本獣医学会学術集会. 2009.9.25-27. 鳥取市
6. 岩永剛一, 村田幸久, 堀正敏, 尾崎博: ウシ結腸由来腸筋線維芽細胞の確立およびその特徴解析. 第 148 回 日本獣医学会学術集会. 2009.9.25-27. 鳥取市
7. Masatoshi Hori: Pathophysiological roles of muscularis macrophages for motility disorder in intestinal inflammation. Sattelite Symposium: Korean Physiological Society Meeting. 2009.10.28-31. Gangneung, Korea
8. 堀正敏, 田島剛, 村田幸久, 有竹浩介, 裏出良博, 松岡俊行, 成宮周, 尾崎博: 消化管常在型マクロファージにおける LPS 刺激による PGE2 を介した iNOS 誘導機構. 第 6 回日本消化管学会総会学術集会. 2010.2.19-20. 福岡市
9. 森大祐, 大濱剛, 岸博子, 小林誠, 村田幸久, 堀正敏, 尾崎博: 消化管平滑筋収縮における Ca 感受性増加機構には CPI-17 と MYPT1 両者のリン酸化が必須である. 第 83 回 日本薬理学会年会.

2010. 3. 16-18. 大阪市
10. 堀正敏：術後腸麻痺における消化管常在型マクロファージの病態生理と治療戦略. 第149回 日本獣医学会学術集会. 2010. 3. 26-29. 東京都
 11. Masatoshi Hori, Tsuyoshi Tajima, Takahisa Murata, Kosuke Aritake, Yoshihiro Urade, Toshiyuki Matsuoka, Syu Narumiya, and Hiroshi Ozaki: EP2 and EP4 receptors on muscularis resident macrophages mediate LPS-induced intestinal dysmotility via iNOS upregulation through cAMP/ERK signals. The 18th International Symposium on Molecular Cell Biology of Macrophages 2010. 2010. 5. 20-21. 熊本市
 12. 森大祐、岸博子、小林誠、堀正敏、尾崎博：消化管平滑筋の収縮における Ca^{2+} 感受性増加には CPI-17 と MYPT1 のリン酸化がともに不可欠である. 第52回日本平滑筋学会総会. 2010. 7. 1-2. 仙台市
 13. 岩永剛一、岡田宗善、村田幸久、堀正敏、尾崎博：PGE2 は腸筋線維芽細胞の損傷刺激による遊走を促進する. 第150回 日本獣医学会学術集会. 2010. 9. 16-18. 帯広市
 14. 貴田大樹、中馬紘子、村田幸久、山脇英之、松本重子、堀正敏、尾崎博：PDGF-BB と endothelin-1 は相乗的に血管平滑筋の増殖性変化を誘起する-器官培養法を用いた検討. 第150回 日本獣医学会学術集会. 2010. 9. 16-18. 帯広市
 15. 太田康博、田島剛、村田幸久、堀正敏、尾崎博：腹膜炎時の消化管運動機能障害における NO/PGE2 の役割. 第150回 日本獣医学会学術集会. 2010. 9. 16-18 帯広市
 16. 中村達朗、岩永剛一、村田幸久、堀正敏、尾崎博：腸筋線維芽細胞における P2Y2 受容体を介した ATP の収縮作用. 第150回 日本獣医学会学術集会. 2010. 9. 16-18. 帯広市
 17. 綾部信哉、丸山智晴、村田幸久、堀正敏、尾崎博：肝臓筋線維芽細胞におけるブスタグランジン D2 受容体作動薬の収縮抑制機序. 第150回 日本獣医学会学術集会. 2010. 9. 16-18. 帯広市
 18. 中村達朗、岩永剛一、村田幸久、堀正敏、尾崎博：ATP は P2Y₂ 受容体を介して腸筋線維芽細胞を収縮させる. 第12回日本神経消化器病学. 2010. 10. 1-2. 鹿児島市
 19. Masatoshi Hori, Yasuaki Tsuchida, Fumihiko Hatao, Masahiko Fujisawa, Takahisa Murata, Yasuyuki Seto, Hiroshi Ozaki: stimulation with 5-HT₄ receptor induces anti-inflammatory actions via alpha7nACh receptors on

- muscularis macrophages associated with postoperative ileus. 第84回日本薬理学会年会. 2011. 3. 22-24. 横浜市
20. Koji Kobayashi, Takahisa Murata, Masatoshi Hori, Hiroshi Ozaki.: Stimulation of prostaglandin D₂ receptor DP promotes endothelial barrier function via Epac/Rac activation. 第84回日本薬理学会年会. 2011. 3. 22-24. 横浜市
 21. 堀正敏：カルシウム代謝と低カルシウム血症の病態生理機構. 第151回日本獣医学会学術集会. 2011. 3. 30-4. 1. 府中市
 22. 堀正敏：炎症に伴う消化管マクロファージを介した消化管運動機能障害の分子機構. 第151回日本獣医学会学術集会. 2011. 3. 30-4. 1. 府中市
 23. 小林幸司、村田幸久、堀正敏、尾崎博：プロスタグランジン D₂ 受容体刺激は Epac/Rac の活性化を介して内皮のバリア機能を亢進する. 第151回日本獣医学会学術集会. 2011. 3. 30-4. 1. 府中市
 24. 堀正敏：消化管疾患における 5-HT₄ 受容体刺激による抗炎症作用. 第53回日本平滑筋学会. 2011. 08. 03-04. 東京都
 25. 中村達朗、神田秀憲、金田剛治、村田幸久、堀正敏、尾崎博：UDP は P2Y₆ 受容体を介して腸管上皮細胞の創傷治癒過程を促進する. 第13回日本神経消化器病学会. 2011. 11. 5. 宇都宮市
 26. Masatoshi Hori, Yasuaki Tsuchida, Masahiko Fujisawa, Fumihiko Hatao, Takahisa Murata, Yasuyuki Seto, Hiroshi Ozaki: 5-HT₄ receptor-mediated anti-inflammatory potency via nAChR in digestive irritation. 第85回日本薬理学会年会. 2012. 3. 14-16. 京都市
- [その他]
<http://www.vm.a.u-tokyo.ac.jp/yakuri/ref-list.html>

6. 研究組織
 (1) 研究代表者
 堀正敏 (HORI MASATOSHI)
 東京大学・大学院農学生命科学研究科・准教授
 研究者番号：70211547
 (2) 連携研究者
 村田幸久 (MURATA TAKAHISA)
 東京大学・大学院農学生命科学研究科・助教
 研究者番号：40422365
 裏出 良博 (URADE YOSHIHIRO)
 (財)大阪バイオサイエンス研究所・研究員
 研究者番号：10201360
 飯野哲 (IINO SATOSHI)
 福井大学・医学部・教授
 研究者番号：40242854