

## 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 25 年 5 月 16 日現在

機関番号：32622

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22500296

研究課題名（和文） 延髄中枢化学受容における Phox2b 陽性ニューロンの CO<sub>2</sub> 感受性のイオン機構研究課題名（英文） Ionic mechanisms of CO<sub>2</sub> sensitivity in Phox2b neurons as the medullary central chemoreceptor

研究代表者

鬼丸 洋（ONIMARU HIROSHI）

昭和大学・医学部・准教授

研究者番号：30177258

研究成果の概要（和文）：延髄吻側腹外側部の pFRG/Pre-I ニューロンを含む Phox2b 陽性細胞は、呼吸調節における中枢化学受容器（特に CO<sub>2</sub> センサー）として働くと考えられている。本研究では、新生ラット摘出脳幹-脊髄標本を用いて、pFRG/Pre-I (Phox2b 陽性)ニューロンの高 CO<sub>2</sub> 受容の神経機構を調べた。pFRG/Pre-I ニューロンは、シナプス前膜からの伝達物質放出などのカルシウム依存性機構の関与を遮断した後も高 CO<sub>2</sub> に反応してカリウムチャネルの閉鎖を伴う膜の脱分極を引き起こした。これらのニューロンは脳内の毛細血管に密着して存在していた。また、カリウムチャネルとしては TASK1,2,3 のサブタイプが検討されたが、これらの K<sup>+</sup>チャネルは高 CO<sub>2</sub> 受容において主要なチャネルとしては働いていないことが確認された。本研究により、pFRG/Pre-I(Phox2b 陽性)ニューロンは高 CO<sub>2</sub> 刺激を直接受容することが明らかになった。

研究成果の概要（英文）：It has been suggested that Phox2b expressing cells including pFRG/Pre-I neurons in the rostral ventrolateral medulla function as the central chemoreceptors (i.e. CO<sub>2</sub> sensor). In the present study, we investigated neuronal mechanisms of high CO<sub>2</sub> reception of pFRG/Pre-I neurons, using the brainstem-spinal cord preparation from newborn rats. The CO<sub>2</sub> sensitivity of pFRG/Pre-I neurons was preserved even after blockade of Na<sup>+</sup> channels and Ca<sup>2+</sup> channels, and the membrane depolarization induced by hypercapnic stimulation was mainly due to the closing of K<sup>+</sup> channels. We also found that Phox2b-expressing cells including pFRG/Pre-I neurons in the parafacial region of the rostral ventral medulla tended to assemble around capillary blood vessels. We confirmed that TASK1,2 and 3 channels were less significantly involved in hypercapnic responses of pFRG/Pre-I neurons. Our findings demonstrate that the pFRG/Pre-I neurons possess postsynaptic mechanisms that are directly responsible to high CO<sub>2</sub> stimulation.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2011 年度	600,000	180,000	780,000
2012 年度	600,000	180,000	780,000
年度			
年度			
総計	2,600,000	780,000	3,380,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：脳神経科学・神経科学一般

キーワード：呼吸中枢・延髄・中枢化学受容器・Phox2b・呼吸リズム形成

1. 研究開始当初の背景 | 延髄吻側腹外側部（顔面神経核のレベルの腹

側表面近傍, para-facial region) には, 転写因子 Phox2b を特異的に発現しているニューロン (以下 Phox2b 陽性ニューロン) が分布し, これらは CO<sub>2</sub> 感受性を示し, 中枢化学受容に重要な役割を持つことが最近分かってきた (Amiel et al., 2003; Stornetta et al., 2006; Dubreuil et al., 2008). これに先立って我々は, 同じエリアに呼吸リズム形成ニューロンである吸息先行型 (pre-inspiratory; Pre-I) ニューロンが存在することを 2003 年に発見し, para-facial respiratory group (pFRG; 傍顔面呼吸ニューロングループ) と名付けた (Onimaru and Homma, 2003). 最近の研究で, 腹側表面近くの pFRG/Pre-I ニューロンのほとんどが Phox2b 陽性であり, CO<sub>2</sub> に強い感受性を示すことを明らかにした (Onimaru et al., 2008). したがって, pFRG/Pre-I ニューロンは特に新生児期においては, 呼吸リズム形成だけでなく中枢化学受容にも直接関わることで, 生後の生存に不可欠であることが示唆された (Onimaru et al., 2009). これらのニューロンは高 CO<sub>2</sub> 溶液灌流に対し, 顕著な膜抵抗の増加および膜の脱分極 (つまりカリウムチャネルの閉鎖が関与する可能性) を示した. この反応はナトリウムチャネルブロッカーであるテトロドトキシン (TTX) 存在下で確認されたので, これらのニューロンが直接 CO<sub>2</sub> に感受性を持つことが示唆された. この点は, CO<sub>2</sub> 感受性の分子機構を調べる上で, 本質的に重要であるが, そのためには, まずその他の可能性を検証しなければならない. さらに, 関わっているカリウムチャネルの種類については不明である. また, pFRG/Pre-I ニューロンのほとんどは Phox2b 陽性であり, CO<sub>2</sub> 感受性を持つが, 逆に Phox2b 陽性ニューロンのどのくらいの割合のものが, Pre-I ニューロンであるのかについてはわかっていない.

## 2. 研究の目的

1) CO<sub>2</sub> 感受性は Phox2b 陽性細胞に対する直接作用の結果引き起こされるのか? 間接的に引き起こされる可能性として, グリア細胞あるいはパラニューロンからの ATP 分泌またはアセチルコリン分泌によるという仮説, シナプス前膜からのセロトニン, サブスタンス P の分泌によるという仮説 (Guyenet et al., 2008; Gourine et al., 2010; Guyenet et al., 2010) などが現在考えられているのでこれらを検証した. 2) 関与するカリウムチャネルはどのタイプのものか? 現在, TASK1, TASK2, TASK3 などの酸感受性チャネルが関与する可能性が考えられているので, これらの可能性およびその他のイオンチャネルの関与の可能性も含め検証した. 3) pFRG/Pre-I ニューロンのほとんどは Phox2b 陽性であり, CO<sub>2</sub> 感受性を持つが, 逆に Phox2b 陽性ニューロンのどのくらいの割合のものが, Pre-I

ニューロンであるのかについてはわかっていないので, CO<sub>2</sub> 感受性との関連をも含めこの問題の解決に取り組んだ.

## 3. 研究の方法

1) 新生ラット摘出脳幹-脊髄標本を用いて, 延髄吻側腹外側部-腹側表面近傍の Phox2b 陽性ニューロン (主に pFRG/Pre-I ニューロン) からホールセルパッチクランプ法により膜電位を記録し, TTX 存在下で高 CO<sub>2</sub> (2% CO<sub>2</sub>→8% CO<sub>2</sub>) に対する応答を調べ, ニューロンの CO<sub>2</sub> 応答に対する各種伝達物質 (とくに関与が大きいと考えられるサブスタンス P と ATP) のブロッカーの影響を検討した. さらに, シナプス前膜, グリア細胞などから放出される神経伝達物質, 神経修飾物質の影響をブロックする目的で, TTX+Cd<sup>2+</sup>溶液, あるいは低 Ca<sup>2+</sup>, 高 Mg<sup>2+</sup> に TTX および Cd<sup>2+</sup> を追加溶液において, 高 CO<sub>2</sub> (2% CO<sub>2</sub>→8% CO<sub>2</sub>) に対する応答を調べた.

CO<sub>2</sub> 感受性を持つ Phox2b 陽性細胞は, 延髄腹側部において, 毛細血管に密着して存在する可能性がある. これを確認するために, ニューロビオチンで血管を標識する方法 (ニューロビオチン血管標識法) を開発し, Phox2b 陽性細胞の血管に対する配置を調べた. さらに, pFRG/Pre-I ニューロン (ルシファーイエローで染色) を記録し, CO<sub>2</sub> 応答を調べたのちに, 血管を染め, その配置を確認する実験を行った.

2) 酸感受性 K<sup>+</sup>チャネル TASK1, 2, 3 の発現を *in situ hybridization* 法を用いて, 調べ, 高 CO<sub>2</sub> 受容における役割を検討した. 顔面神経核のニューロンが TASK チャネルを強く発現していることが明らかになったので, これらのニューロンの CO<sub>2</sub> 感受性をホールセルパッチクランプ法で調べた.

3) 延髄吻側 pFRG/Pre-I ニューロンにカルシウムインジケーター (Fluo-8) をロードし, それらの神経活動を, 光学測定装置 MiCAM02 を用いてカルシウムイメージングにより解析した

## 4. 研究成果

1) サブスタンス P (NK1 受容体) のブロッカーである spantide 又は L-703606, あるいは ATP 受容体ブロッカーである MRS2179 又は PPADS を前処理しても TTX 存在下における pFRG/Pre-I ニューロンの CO<sub>2</sub> に対する脱分極応答は引き起こされた. さらに, シナプスからの伝達物質放出そのものを遮断する目的で, TTX + Cd<sup>2+</sup>溶液あるいは低 Ca<sup>2+</sup>, 高 Mg<sup>2+</sup> (TTX および Cd<sup>2+</sup> を追加) 溶液に置換した後 CO<sub>2</sub> 応答を調べた. この場合にも, pFRG/Pre-I ニューロンの CO<sub>2</sub> に対する脱分極応答は抑制されなかった (図 1). これらの結果から, pFRG/Pre-I ニューロンの CO<sub>2</sub> 感受性

は、前シナプス要素の関与を必要としないこと、つまり直接、シナプス後膜の受容によることが明らかとなった。また、ほとんどの場合で、高  $\text{CO}_2$  受容性脱分極は、膜抵抗の増大を伴っていた。これはカリウムチャネルの閉鎖によることを意味する。しかしながら、いくつかの例（特に低カルシウム液の場合）で、膜抵抗の変化を伴わない（つまりカリウムチャネルに依存しない）脱分極反応も確認された(Onimaru et al., 2012a).

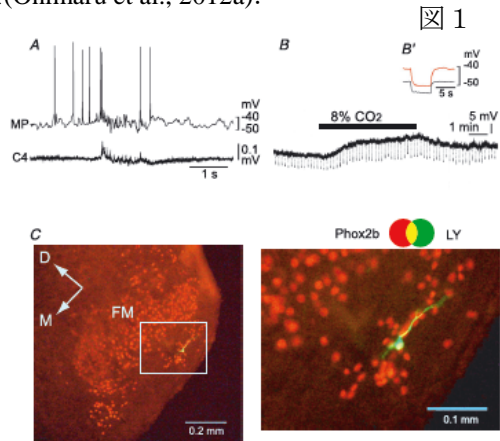


Figure 6. Effects of low  $\text{Ca}^{2+}$ -high  $\text{Mg}^{2+}$  +  $\text{Cd}^{2+}$  on the  $\text{CO}_2/\text{H}^+$  response of a rostral pFRG/RTN neuron. A, burst pattern in the control solution. MP, membrane potential trace; C4, fourth cervical ventral root activity. B, membrane potential response to hypercapnic stimulation (2%  $\text{CO}_2$  → 8%  $\text{CO}_2$ ) in the presence of 0.5  $\mu\text{M}$  TTX + 0.1 mM  $\text{Cd}^{2+}$  in low  $\text{Ca}^{2+}$ -high  $\text{Mg}^{2+}$  solution. Negative deflections of the baseline membrane potential are proportional to input resistance. B', a faster sweep representation (average of 5 traces) of the membrane potential response to application of 20 pA hyperpolarizing square current pulses in 2%  $\text{CO}_2$  (black trace) and 8%  $\text{CO}_2$  (red trace). Note that application of 8%  $\text{CO}_2$  induces membrane depolarization and an increase in input resistance. C, location of the recorded neuron stained by Lucifer yellow (LY, green). This neuron is Phox2b positive (red). Right panel, higher magnification of the highlighted square in the left image. FN, facial nucleus; D, dorsal; M, medial.

ニューロバイオチン血管標識法を用いて、これらの Phox2b 陽性細胞が、毛細血管に沿って分布することを見出した(Onimaru et al., 2012b) (図 2). この性質は Phox2b 陽性細胞が血液中の  $\text{CO}_2$  濃度を直接感知する機構として極めて理にかなっている。

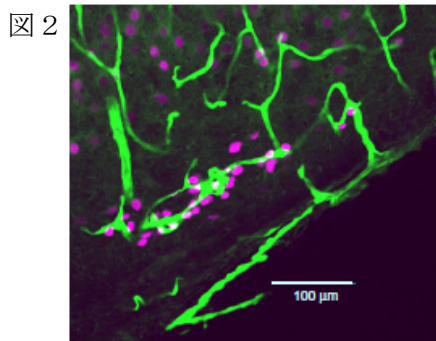
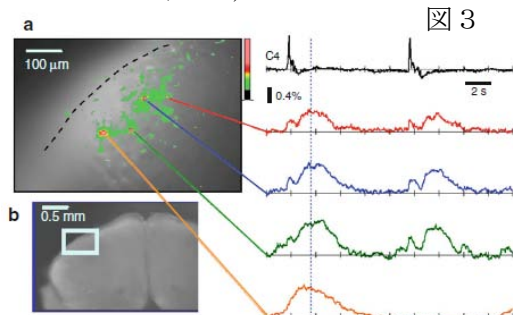


Fig. 4. Distribution of blood vessels and Phox2b cells in the rostral ventral medulla (level I) from a 1-day-old rat. The blood vessels stained by neurobiotin are shown by green and Phox2b positive cells are indicated by magenta. R/L cluster, rostral/lateral cluster in the most rostral medulla. R/M cluster, rostral/medial cluster in the most rostral medulla. Bottom, higher magnification of the highlighted square region in the top image. Note that Phox2b positive cells are assembled around capillary blood vessels in the rostral/lateral cluster. FN, facial nucleus. D, dorsal; M, medial.

2) 吻側延髄における酸感受性  $\text{K}^+$ チャネル (TASK1, 2, 3) の発現を in situ hybridization 法を用いて調べた。これらのチャネルは、吻側延髄では顔面神経核の運動ニューロンに

強く発現していた。しかし、その腹側部にある pFRG には明瞭な発現は見られなかった(Onimaru et al., 2013). 顔面神経核のニューロンから膜電位を記録し、高  $\text{CO}_2$ /低  $\text{H}^+$ に対する応答を調べた。低  $\text{H}^+$ に対しては脱分極応答を示したが、高  $\text{CO}_2$  刺激に対しては、過分極応答を示した。一方、pFRG/Pre-I ニューロンは、いずれの刺激に対しても脱分極応答を示した(Onimaru et al., 2013). これらの結果から、TASK チャネルは pFRG/Pre-I ニューロンの  $\text{CO}_2$  感受性には主要な役割は果たしていないことが確認された。また、高  $\text{CO}_2$  刺激時、少数の pFRG/Pre-I ニューロンでは膜抵抗の変化を伴わない膜脱分極が見られた。これらのニューロンでは、 $\text{K}^+$ チャネルの閉鎖以外の機構によって  $\text{CO}_2$  受容が行われることが示唆された。

3) カルシウムイメージングにより pFRG/Pre-I ニューロンのバースト活動を、非常に明瞭にとらえることに成功した(Onimaru and Dutschmann, 2012) (図 3).



ただ、これらのニューロンが Phox2b 陽性ニューロンであるかどうかの同定は困難であった。この問題を解決するために、我々は Phox2b を発現する細胞に蛍光タンパク質を発現させたトランスジェニック (Tg) ラットを作成し、このラットを用いてカルシウムイメージングによる pFRG ニューロンのバースト活動の解析を行っている。

#### 参考文献

- Amiel J, Laudier B, Attie-Bitach T, Trang H, de Pontual L, Gener B, Trochet D, Etchevers H, Ray P, Simonneau M, Vekemans M, Munnich A, Gaultier C, Lyonnet S (2003) Polyalanine expansion and frameshift mutations of the paired-like homeobox gene PHOX2B in congenital central hypoventilation syndrome. *Nat Genet* 33:459-461.
- Dubreuil V, Ramanantsoa N, Trochet D, Vaubourg V, Amiel J, Gallego J, Brunet JF, Goridis C (2008) A human mutation in Phox2b causes lack of  $\text{CO}_2$  chemosensitivity, fatal central apnea, and specific loss of parafacial neurons. *Proc Natl Acad Sci U S A* 105:1067-1072.

Gourine AV, Kasymov V, Marina N, Tang F, Figueiredo MF, Lane S, Teschemacher AG, Spyer KM, Deisseroth K, Kasparov S (2010) Astrocytes control breathing through pH-dependent release of ATP. *Science* 329:571-575.

Guyenet PG, Stornetta RL, Bayliss DA (2008) Retrotrapezoid nucleus and central chemoreception. *J Physiol* 586:2043-2048.

Guyenet PG, Stornetta RL, Abbott SB, Depuy SD, Fortuna MG, Kanbar R (2010) Central CO<sub>2</sub> chemoreception and integrated neural mechanisms of cardiovascular and respiratory control. *J Appl Physiol* 108:995-1002.

Onimaru H, Homma I (2003) A novel functional neuron group for respiratory rhythm generation in the ventral medulla. *J Neurosci* 23:1478-1486.

Onimaru H, Dutschmann M (2012) Calcium imaging of neuronal activity in the most rostral parafacial respiratory group of the newborn rat. *J Physiol Sci* 62:71-77.

Onimaru H, Ikeda K, Kawakami K (2008) CO<sub>2</sub>-sensitive preinspiratory neurons of the parafacial respiratory group express Phox2b in the neonatal rat. *J Neurosci* 28:12845-12850.

Onimaru H, Ikeda K, Kawakami K (2009) Phox2b, RTN/pFRG neurons and respiratory rhythmogenesis. *Respir Physiol Neurobiol* 168:13-18.

Onimaru H, Ikeda K, Kawakami K (2012a) Postsynaptic mechanisms of CO<sub>2</sub> responses in parafacial respiratory neurons of newborn rats. *J Physiol* 590:7:1615-1624.

Onimaru H, Ikeda K, Kawakami K (2012b) Relationship between the distribution of the paired-like homeobox gene (Phox2b) expressing cells and blood vessels in the parafacial region of the ventral medulla of neonatal rats. *Neuroscience* 212:131-139.

Onimaru H, Ikeda K, Tani M, Kawakami K (2013) Cytoarchitecture and CO<sub>2</sub> sensitivity of Phox2b-positive parafacial neurons in the newborn rat medulla. *Prog Brain Res* in press.

Stornetta RL, Moreira TS, Takakura AC, Kang BJ, Chang DA, West GH, Brunet JF, Mulkey DK, Bayliss DA, Guyenet PG (2006) Expression of Phox2b by brainstem neurons involved in chemosensory integration in the adult rat. *J Neurosci* 26:10305-10314.

##### 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 17 件)

**1. Onimaru H, Ikeda K, Tani M, Kawakami K (2013)** Cytoarchitecture and CO<sub>2</sub> sensitivity of Phox2b-positive parafacial neurons in the

newborn rat medulla. *Prog Brain Res*, in press. 査読有 <http://dx.doi.org/10.1016>

**2. Naoki Oshima, Hiroshi Onimaru, Hanako Takechi, Kojiro Yamamoto, Atsushi Watanabe, Takahiro Uchida, Yasuhiro Nishida, Takashi Oda and Hiroo Kumagai**

Aldosterone is synthesized in and activates bulbospinal neurons through mineralocorticoid receptors and ENaCs in the RVLm. *Hypertension Research* (2013), 36; 1-9 査読有 doi:10.1038/hr.2012.224

**3. Tanabe A., Onimaru H., Suzuki H., Takeyama, Y. and Homma I.**

Effects of corticotropin-releasing factor on intermediolateral cell column neurons of newborn rats. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical*, 2012 Nov 2;171(1-2):36-40. doi: 10.1016 査読有

**4. Arata Satoru, Nakamachi, Tomoya, Onimaru Hiroshi, Hashimoto Hitoshi and Shioda Seiji**

Impaired response to hypoxia in the respiratory center is a main cause of neonatal death of the PACAP knockout mouse. *European Journal of Neuroscience*, 37, 407-416, 2013. doi:10.1111/ejn.12054 査読有

**5. Onimaru H, Ikeda K and Kawakami K.**

Relationship between the distribution of Phox2b expressing cells and blood vessels in the parafacial region of the ventral medulla of neonatal rats. *Neurosci*, 212, 131-139, 2012 査読有 <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2012.03.037>

**6. Onimaru H, Ikeda K and Kawakami K.**

Postsynaptic mechanisms of CO<sub>2</sub> responses in parafacial respiratory neurons of newborn rats. *J Physiol.*, 590: 1615-1624, 2012 DOI: 10.1113/jphysiol.2011.222687 査読有

**7. Onimaru H and Dutschmann M.**

Calcium imaging of neuronal activity in the most rostral parafacial respiratory group of the newborn rat. *The Journal of Physiological Sciences*, 62:71-77, 2012 DOI 10.1007/s12576-011-0179-2 査読有

**8. 鬼丸 洋** 呼吸リズム形成の神経機構と中枢化学受容 *医学の歩み* 2012 243:377-383

**9. Kumagai H, Oshima N, Matsuura T, Iigaya**

**K, Imai M, Onimaru H, Sakata K, Osaka M, Onami T, Takimoto C, Kamayachi T, Itoh H, Saruta T.**

Importance of rostral ventrolateral medulla neurons in determining efferent sympathetic nerve activity and blood pressure. *Hypertens Res.* 2012 Feb;35(2):132-41. 査読有 doi:10.1038

**10. 鬼丸 洋** 呼吸中枢をめぐる基礎的研究と新知見 呼吸 2011, 30: 435-443

**11. 鬼丸 洋** 中枢性 CO<sub>2</sub>/H<sup>+</sup>受容機構と呼吸リズム形成. *The Lung perspectives* 2011, 19:68-75

**12. Fujii T, Onimaru H, Homma I.** Effects of corticotropin releasing factor on spontaneous burst activity in the piriform-amygdala complex of in vitro brain preparations from newborn rats. *Neurosci Res.* 71: 134-139, 2011 doi:10.1016/j.neures.2011.06.008 査読有

**13. Kashiwagi M, Osaka Y, Onimaru H and Takeda J.**

Optical imaging of propofol-induced central respiratory depression in medulla-spinal cord preparations from newborn rats. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* (2011) 38, 186-191 doi: 10.1111/j.1440-1681.2011.05480. 査読有

**14. Mariho Tani, Hiroshi Onimaru, Keiko Ikeda, Kiyoshi Kawakami and Ikuo Homma.** Menthol inhibits the respiratory rhythm in brainstem preparations of the newborn rats. *NeuroReport* 2010, 21:1095-1099 査読有

**15. Onimaru H, Ikeda K and Kawakami K.** Phox2b Expressing Neurons in the Most Rostral Medulla of Newborn Rats. *Adv Exp Med Biol.* 2010;669:87-90. 査読有

**16. Fujii T, Onimaru H., Sugauma M. and Homma I.** Effects of hypocapnia on spontaneous burst activity in the piriform-amygdala complex of newborn rat brain preparation in vitro. *Adv Exp Med Biol.* 2010;669:333-336. 査読有

**17. Onimaru H, Ikeda K, Kawakami K.** Phox2b, RTN/pFRG neurons and respiratory rhythmogenesis. *Respir Physiol Neurobiol.* 168(1-2):13-8, 2009 査読有

[学会発表] (計 18 件)

**1. Ayaka Tanabe, Hiroshi Onimaru, Hiroshi**

**Suzuki, Yoichi Takeyama.** Effects of corticotropin-releasing factor on intermedialateral cell column neurons. Hypertension, Abstract 284 (Sep 30- Oct 4 2012, Sydney)

**2. Hiroshi Onimaru, Keiko Ikeda and Kiyoshi Kawakami.** CO<sub>2</sub> sensitivity and histological characteristics of Phox2b-positive parafacial neurons in newborn rat medulla. The XIIth Oxford Conference on 'Breathing, Emotion and Evolution', Abstract PS3.1-21 (Aug 17-20, 2012, Almelo, Netherland)

**3. Mariho Tani, Itaru Yazawa, Kayo Tsuzawa, Hiroshi Onimaru.** Long-lasting facilitation of respiratory rhythm by treatment with TRPA1 agonist, cinnamaldehyde. The XIIth Oxford Conference on 'Breathing, Emotion and Evolution', Abstract PS4.2-38 (Aug 17-20, 2012, Almelo, Netherland)

**4. Kayo Tsuzawa, Mariho Tani, Hiroshi Onimaru.** Effects of ouabain on respiratory rhythm generation in the brainstem-spinal cord preparation from newborn rats. The XIIth Oxford Conference on 'Breathing, Emotion and Evolution', Abstract PS4.1-35 (Aug 17-20, 2012, Almelo, Netherland)

**5. Tara G. Bautista, Darko Spirovski, Angelina Y. Fong, Paul M. Pilowsky, Hiroshi Onimaru.** The inhibitory peptide galanin decreases episodic bursting, and promotes quantal slowing, of C4 activity in the neonatal rat. The XIIth Oxford Conference on 'Breathing, Emotion and Evolution', Abstract PD02 (Aug 17-20, 2012, Almelo, Netherland)

**6. Onimaru, H. Tanabe, A.** Neurophysiological and histological properties of parafacial respiratory neurons. 7<sup>th</sup> FAOPS (The 7<sup>th</sup> Congress of the Federation of Asian and Oceanian Physiological Societies), P-H08 (September 12-14, 2011, Taipei, Taiwan)

**7. Onimaru, H.** Respiratory rhythm generation and central chemoreceptors in rodents. ICCPB2011, S12-2 (May 31-June 5, 2011, Nagoya, Japan) (シンポジウム招待講演) *Comp Physiol & Biochem, Supple* 28, P86 (2011)

**8. Hiroshi Onimaru, Keiko Ikeda and Kiyoshi Kawakami.** Postsynaptic CO<sub>2</sub> responses and histological characteristics of Phox2b-positive parafacial neurons in newborn rat medulla. 8<sup>th</sup>

IBRO World Congress of Neuroscience, Abstract C167 (July 14-18, 2011, Florence, Italy)

**9. Hiroshi Onimaru, Keiko Ikeda and Kiyoshi Kawakami.** Postsynaptic mechanisms of CO2 responses in parafacial pre-inspiratory neurons of newborn rats. Society for Neuroscience 40th Annual Meeting, Abstract 188.9 (November 12-16, 2010, San Diego, USA)

**10. S. M. BACA, P. HSU, H. ONIMARU, J. L. FELDMAN**

Role of the parafacial respiratory group in generating expiration in vitro. Society for Neuroscience 40th Annual Meeting, Abstract 298.2 (November 12-16, 2010, San Diego, USA)

**11. Onimaru, H.** New mechanisms of modulation of respiratory rhythm: Effects of TRP channel related substances. J. Physiol. Sci., 63: s56, 2013 (第 90 回日本生理学会大会東京, 2013. 3. 27-29)

**12. Mariho Tani, Itaru Yazawa, Kayo Tsuzawa, Hiroshi Onimaru.** Long-lasting facilitation of respiratory rhythm by treatment with TRPA1 agonist, cinnamaldehyde. J. Physiol. Sci., 63: s221, 2013 (第 90 回日本生理学会大会東京, 2013. 3. 27-29)

**13. Sayumi Kotani, Hiroshi Onimaru.** Long-lasting shortening of inspiratory burst duration by treatment with eugenol. J. Physiol. Sci., 63: s220, 2013 (第 90 回日本生理学会大会東京, 2013. 3. 27-29)

**14. Onimaru, H., Tani, M., Tsuzawa, K., Homma, I.** Effects of TRPA1 agonists and antagonists on respiratory rhythm generation in the brainstem preparation isolated from newborn rat. J. Physiol. Sci., 62: s196, 2012 (第 89 回日本生理学会大会松本, 2012. 3. 29-31)

**15. Onimaru, H.** Cytoarchitecture and function of respiratory neurons focused on a transcription factor Phox2b. J. Physiol. Sci., 61: s49, 2011 (第 88 回日本生理学会大会横浜, 2011. 3. 28-30)

**16. Onimaru, H.** Responses of parafacial respiratory group (pFRG) neurons to hypercapnic stimulation. J. Physiol. Sci., 60: s107, 2010 (第 87 回日本生理学会大会盛岡, 2010. 5. 19-21)

**17. Hiroshi Onimaru, Keiko Ikeda and Kiyoshi Kawakami.** Relationship between distribution of Phox2b expressing neurons and capillary blood vessels in the parafacial region of

the rostral ventrolateral medulla of rat. Neurosci., Res., 71S: e160, 2011 (第 34 回日本神経科学会, 横浜, 2011.9. 14-17)

**18. Hiroshi Onimaru, Keiko Ikeda and Kiyoshi Kawakami.** Postsynaptic mechanisms of CO2 responses in parafacial neurons of newborn rats. Neurosci., Res., 68S: e167, 2010 (第 33 回日本神経科学会, 神戸, 2010.9. 2-4)

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称 :  
発明者 :  
権利者 :  
種類 :  
番号 :  
出願年月日 :  
国内外の別 :

○取得状況 (計 0 件)

名称 :  
発明者 :  
権利者 :  
種類 :  
番号 :  
取得年月日 :  
国内外の別 :

[その他]

ホームページ等  
昭和大学ホームページから医学部第二生理学教室

6. 研究組織

(1)研究代表者

鬼丸 洋 (ONIMARU HIROSHI)

昭和大学・医学部・准教授

研究者番号 : 30177258

(2)研究分担者

( )

研究者番号 :

(3)連携研究者

池田 啓子 (IKEDA KEIKO)

自治医科大学・医学部・准教授

研究者番号 : 10265241