消化管スパイスセンサーとその機能：辛味は胃腸でも味わう

堀江 俊治,^{*,a} 田嶋 公人,^a 松本健次郎^b

Gastrointestinal Spice Sensors and Their Functions

Syunji Horie,^{*,a} Kimihito Tashima,^a and Kenjiro Matsumoto^b

^aFaculty of Pharmaceutical Sciences, Josai International University, 1 Gumyo, Togane, Chiba 283-8555, Japan;
and ^bDepartment of Pharmacology and Experimental Therapeutics, Kyoto Pharmaceutical University;
5 Nakauchi-cho, Misasagi, Yamashina-ku, Kyoto 607-8414, Japan.

(Received March 3, 2017)

Capsaicin is a constituent of chili pepper, and induces the burning sensation on the tongue. The site of action for capsaicin has been discovered as transient receptor potential vanilloid receptor subtype 1 (TRPV1) that resides on the membranes of pain- and heat-sensing primary afferent nerves. The immunohistochemical study on the stomach revealed that nerve fibers expressing TRPV1 exist along gastric glands in the mucosa, around blood vessels in the submucosa, in the myenteric plexus, and in the smooth muscle layers. High numbers of TRPV1-immunoreactive axons were observed in the rectum and distal colon. Therefore, capsaicin stimulates TRPV1 not only on the tongue but also in the gut. In this review, the mechanism of gastrointestinal mucosal defense enhanced by capsaicin was summarized. TRPV1 plays a protective role in gastrointestinal mucosal defensive mechanism. Hypersensitivity of afferent fibers occurs during gastrointestinal inflammation. Abnormalities of primary afferent nerve fibers are strongly associated with the visceral hypersensitive state in inflammatory bowel disease (IBD). The alteration of TRPV1 channels in mucosa contributes to the visceral hypersensitivity in colitis model mice. TRPV1-expressing neurons in the gut are thought to be extrinsic sensory afferent neurons that operate to maintain gastrointestinal functions under physiological and inflammatory states.

Key words—capsaicin; visceral hyperesthesia; sensory nerve; transient receptor potential vanilloid receptor subtype 1; pharmacology

1. はじめに 辛味はひりひりする痛み

トウガラシの辛味の本体はトウガラシ果実中に含まれるカプサイシン及びその類縁化合物である。トウガラシを摂取した場合に引き起こされる生理作用の多くは、このカプサイシン類（カプサイシノイド）によるものと考えられる。その化学構造は脂肪酸とバニルアミンがアミド結合した脂溶性化合物であるため、細胞膜を通過し易く組織への浸透性は高い。カプサイシンの辛味は、味覚を感じる舌の味蕾を通り抜けて、その深部にあるカプサイシン感受性知覚神経で感受されている。したがって、辛味は味蕾で感受しているのではないので、味覚ではな

い。カプサイシンの一次知覚神経に対する作用は選択性が高く、他の神経や他の作用点にはあまり作用しない。カプサイシン感受性知覚神経とは、カプサイシンにより選択的に活性化される求心性一次知覚神経で、主に無髄のC線維である。トウガラシを食べてから「辛い」と感じるまでにはタイムラグがある。これはカプサイシンが組織深部に徐々に浸潤する速さに由来している。

熱い温度の知覚についても、熱刺激がカプサイシンセンサーにより活動電位に変換され、知覚神経を介して脳に伝えられる。高温は生命を脅かすので、その温度感覚は危険を避けるために痛みが付加された強いシグナルになっている。すなわち、約43℃以上の温度は温度感覚に加えて痛みをもたらすが、これは高温の温度感覚にプラスして痛みを加えることによって脳の対応をすばやくするためである。トウガラシを食べると口の中でやけつくような熱さとひりひりした痛みを感じるのは、カプサイシンに

^a城西国際大学薬学部薬理学研究室（〒283-8555 千葉県東金市求名1）、^b京都薬科大学薬物治療学分野（〒607-8414 京都市山科区御陵中内町5）

*e-mail: shorie@jiu.ac.jp

本総説は、日本薬学会第136年会シンポジウムS36で発表した内容を中心に記述したものである。

よってカプサイシンセンサーが活性化されるため、侵害性熱刺激と同じ情報が知覚神経を介して脳に伝えられるからである。したがって、辛味はひりひりする痛みであると言える。

2. トウガラシの作用点 Transient receptor potential vanilloid receptor subtype 1 (TRPV1)

TRPV1は求心性一次知覚神経に発現し、生体では熱や酸による痛みの神経伝達に重要な役割を担っている。このTRPV1発現知覚神経は口腔内だけではなく、消化管全域に発現しており、その機能が明らかにされてきている。

カプサイシンのモレキュラーターゲットは、1997年にカプサイシン感受性一次知覚神経細胞に存在するバニロイド受容体（カプサイシン受容体）として発見された。バニロイド受容体はラットの場合838個のアミノ酸からなるタンパク質で、6回膜貫通型のカチオンチャネル構成型受容体であり、transient receptor potential (TRP) スーパーファミリーに分類されている。発見当初はvanilloid receptor subtype 1 (VR1)と名づけられたが、TRPスーパーファミリーを構成することが判明し、現在はTRPV1のよび方が定着した。¹⁾

カプサイシンがTRPV1に結合すると、構成されている非選択的カチオンチャネルが開孔し、細胞外から細胞内にカルシウムやナトリウムイオンが流入し、これが引き金となって一次知覚神経細胞に活動電位が発生する。この活動電位が軸索を伝導すると神経終末から神経ペプチドが放出され、情報が伝達されることになる。TRPV1は43°Cを超える侵害性の熱刺激によっても活性化されるため、熱刺激受容体とも呼ばれている。²⁾

TRPV1が活性化される43°Cという温度は生体に痛みを引き起こす温度閾値でもあることから、TRPV1は単なる高温を感受するだけでなく、侵害性熱刺激を感受する役割も有することが明らかとなっている。TRPV1が動物体内で実際に熱感受性受容体として機能していることは、TRPV1遺伝子を欠損したマウスにおいて熱刺激の反応性が悪いという研究結果によって確かめられている。³⁾

3. 上部消化管におけるTRPV1発現知覚神経の分布と役割

消化管の知覚神経は大きく分けて、細胞体を筋間神経叢あるいは粘膜下神経叢に持つ内在性知覚神経

Fig. 1. Distribution of TRPV1-immunoreactivity in the Corpus of the Stomach

A low magnification image showing that TRPV1-immunoreactivity is present in all layers of the stomach wall. Arrows, arrowheads and concave arrowheads indicate TRPV1-immunoreactivity in mucosa, lamina propria and myenteric plexus, respectively. Scale bar is 100 μ m. MU: mucosa; SU: submucosa; CM: circular muscle; LM: longitudinal muscle.

と、細胞体を脊髄後根神経節あるいは節上神経節に持つ外来性知覚神経に分類される。この中で、平滑筋層、筋間神経叢、粘膜下層や粘膜層に分枝を持つような外来性知覚神経がカプサイシンに感受性であることは以前より知られていた。カプサイシン感受性神経はTRPV1発現知覚神経であり、管腔や消化管壁の化学的・物理的变化に応答し、軸索-軸索反射によって消化活動、粘膜血流、運動性、分泌活動に影響を与えていると考えられる。

カプサイシン感受性知覚神経は、胃に豊富に存在し、外部侵害刺激を感知し粘膜防御機構を賦活させると考えられている。免疫組織化学的手法による検討によって、TRPV1様免疫反応が胃体部切片において神経線維状に観察された (Fig. 1).⁴⁾ 神経マーカーPGP9.5との共局在から、TRPV1が神経に発現することを確認し、その発現は胃粘膜層、平滑筋層、神経叢などすべての層で認められた。しかし、TRPV1様免疫反応が観察されたのは神経線維上のみで神経細胞体上には観察されなかった。したがって、TRPV1は外来性知覚神経（多くは脊髄神経由来であり、迷走神経に由来するものは一部）に発現していると示唆した。⁴⁾

Fig. 2. Localization of TRPV1-immunoreactivity in the Corpus of the Stomach in Mucosa (a), Submucosa (b) and Smooth Muscle Layer (c, d)

(a) TRPV1-immunoreactive fibers arise from lamina propria and enter the mucosa. (b) Numerous TRPV1-immunoreactive fibers are found around blood vessels (asterisks) in the submucosal layer. (c) A large number of nerve fibers are seen in circular smooth muscle layer and in the myenteric nerve plexus. (d) Bundles of TRPV1 nerve fibers are visible running between myenteric plexus and the outer connective tissue of the serosa. MU: mucosa; SU: submucosa; CM: circular muscle; LM: longitudinal muscle; LP: lamina propria; MM: muscularis mucosae.

胃粘膜層では胃腺に沿うようにまっすぐに TRPV1 神経線維が走っており、胃粘膜の表層にある被蓋上皮細胞の近くまで到達していた。これらの観察より、TRPV1 神経は胃管腔内の胃酸や辛味性化学物質を受容するアンテナ的な役割を担っていると考えられる。

TRPV1 発現神経線維は胃粘膜層ばかりでなく、粘膜下層の血管周囲と筋間神経叢に豊富に存在していることも観察した (Fig. 2)。これは、カプサイシン感受性の TRPV1 発現神経線維が胃粘膜血流と平滑筋運動を調節しているというこれまでの生理学的知見をサポートする結果であると考えている。ラット摘出胃標本の部位における TRPV1 発現神経線維の分布量を比較すると、前胃部、胃体部と比較して胃幽門洞部に多く分布していた。胃幽門洞はヒト胃潰瘍の好発部位であることから、カプサイシン感受性知覚神経は胃潰瘍と密接に関連していることが考えられる。上述したように、TRPV1 を遮断したり、カプサイシン神経を除神経処置したりすると、ラット胃幽門洞潰瘍がさらに悪化するが、これは胃幽門洞部に TRPV1 発現神経線維が多いためであると考えられる。

4. カプサイシンの胃粘膜保護作用

チリペッパーが多量に入っている料理 (例えばタ

イ料理) を食べると舌が麻痺してしまい、その後は料理の味がわからなくなってしまうことを経験する。この麻痺はカプサイシンの長時間暴露 (あるいは繰り返し暴露) による知覚神経の機能的麻痺 (脱感作反応) によると考えられる。

興味深いことに、健康人ボランティアにおいてチリペッパーを前服用しておく、アスピリンによる胃・十二指腸潰瘍の発生が有意に抑制されることも報告されている。⁵⁾ これらの報告より、トウガラシは胃に対して保護的に働くということが明らかになってきた。実験動物ラットを用いた基礎研究からも、トウガラシ辛味成分カプサイシンが顕著に胃損傷・胃潰瘍発生を抑制することがいくつか報告されている。⁶⁾ このカプサイシンの胃粘膜保護作用は、TRPV1 遮断薬の前処置やカプサイシン感受性知覚神経の除神経処置により消失することから、カプサイシンは知覚神経上の TRPV1 を活性化することにより胃粘膜保護作用を示すことがわかった。⁶⁾

TRPV1 は痛みを惹起する酸 (プロトン) によっても活性化される。例えば、胃が荒れたときは、胃酸が胃粘液層を通過し、胃粘膜層に浸潤してくる。TRPV1 がプロトンを受け止め、この非常事態を感知すると、すみやかに脳に非常事態を伝達すると同時に、軸索-軸索反射により TRPV1 発現知覚神経

終末から CGRP やタキキニン、さらに一酸化窒素 (NO) が遊離される。また、別の胃粘膜防御物質であるプロスタグランジンや NO などの産生が増大して、それらが協調しあって、胃粘膜血流増加や胃粘液分泌亢進、胃酸分泌抑制など、様々な胃粘膜防御機構を増強することによって、胃粘膜を保護すると考えられている。⁷⁾

実験動物を用いた検討において、カプサイシン低用量では胃粘膜防御能を亢進させるが、非常に多量に投与するとカプサイシン感受性神経が退行変性し、胃潰瘍はかえって悪化することが報告されている。⁶⁾ したがって、トウガラシはその摂取量によって、胃に対して相反する薬理作用を示すと考えられる。私たちも、独自に開発したラットの新規胃幽門洞潰瘍モデルを用い、胃潰瘍に対するカプサイシンの薬理作用を検討した。その結果、少量のカプサイシンは胃幽門洞潰瘍形成を抑制し、潰瘍治癒速度を速めた。⁸⁾ このように、TRPV1 の活性化は胃潰瘍の治癒過程にも大きな影響を有することがわかってきている。

TRPV1 発現知覚神経を介する胃粘膜血流増加作用は、胃粘膜保護だけでなく、胃損傷の修復・治癒過程においても重要であり、急性・慢性胃潰瘍の治癒にとって大きな意義を持つこともわかった。トウガラシ先進国であるハンガリーでは、アスピリンやインドメタシンといった非ステロイド性抗炎症薬にトウガラシエキスを添加した製剤を開発しつつある。トウガラシエキスの添加によって非ステロイド性抗炎症薬の副作用である消化性潰瘍の発生を抑制するというコンセプトの製剤開発である。

5. トウガラシによる胃潰瘍の増悪

古くから、香辛料の摂取は胃を保護するという事実は知られている。また、トウガラシ、ショウガは薬理学の教科書にも「辛味健胃薬」として登場してくる。生薬学の教科書では蕃椒 (ばんしょう) と称され、健胃作用を有すると記載されている。これまでの研究成果からも、低用量のカプサイシンはむしろ胃粘膜保護的に作用し、胃損傷の治癒を促進すると考えられる。

薬剤師は胃潰瘍の人、胃が荒れている人は香辛料を控えるように指導する。不思議なことに、カプサイシンは胃保護作用があることは上述の通りで明白である。この矛盾はどこから来るのであろうか？

香辛料も適度適量であれば胃の環境にとってはよいストレスヤーであろうと考える。しかし、適量を超すと取り返しがつかないことになる。炎症が発生している胃では、TRPV1 の発現が増大し、さらにカプサイシン感受性も亢進しているため、薬理用量の摂取でも過剰量の摂取と同じになってしまうものと思われる。したがって、トウガラシの摂取を控えるに越したことがない。

動物実験データをヒトに外挿するのは乱暴ではあるが、健康人の胃では結構な量を摂っても胃損傷が引き起こされることはないと思われる。ヒトにおいてどの程度までが健胃作用の用量 (薬理用量) で、どの量から有害作用の用量 (神経毒性用量) かということに関しても不明であるので、更なる研究が必要である。韓国では、キムチなどで子供の頃からかなりのトウガラシを摂取しているが、韓国の人々は胃潰瘍に悩むケースが多いという。実験動物を用いた検討においても、カプサイシンは低用量では胃粘膜防御能を亢進させるが、多量に投与するとカプサイシン感受性神経が退行変性し、胃粘膜防御機構が脆弱して、胃潰瘍はかえって悪化することはよく知られている。

私たちも、胃幽門洞潰瘍モデルラットを用い、胃潰瘍に対するカプサイシンの薬理作用を検討した。その結果、少量のカプサイシンは胃幽門洞潰瘍形成を抑制し、潰瘍治癒を促進した。一方、カプサイシンの高用量 (神経毒性を示す用量) を処置すると、胃幽門洞潰瘍はかえってひどく悪化することが観察された。⁸⁾ トウガラシはその摂取量によって、胃に対してベル型の薬理作用を示す。したがって、トウガラシの胃保護作用を過信して食べすぎると、思いもよらない非常事態になりかねない。

6. 下部消化管における TRPV1 発現知覚神経の分布と役割

口から直腸にいたる消化管のほぼ全域で、壁内神経叢や筋層、粘膜下層の外來性知覚神経に TRPV1 が発現していることが明らかにされている。⁹⁾ 壁内神経叢では TRPV1 発現知覚神経が内在性神経の細胞体を取り囲むような形態をとっており、末梢内在性神経と外來神経との間の情報伝達に重要な役割を担っていると考えられる。

私たちはマウス下部消化管切片における TRPV1 発現神経線維の分布についても検討を行っている。

下部消化管においても TRPV1 免疫反応性の細胞体は見い出せなかった。直腸では TRPV1 神経線維は粘膜下層の血管周囲、筋間神経叢に豊富に存在しており、粘膜層においても存在が確認された。上述の胃粘膜層において、TRPV1 神経線維は胃腺に沿って管腔側にまっすぐ走っていたが、直腸粘膜層においては腸腺を横切って走行している TRPV1 神経線維が観察された。下部消化管への侵害刺激に対するセンサーとしての TRPV1 機能を考える上で、粘膜層における TRPV1 発現神経線維の走行の違いは興味深い。カプサイシン感受性知覚神経は、軸索-軸索反射によって管腔や腸管壁の化学的变化や物理的变化に応答している。また、カプサイシン感受性知覚神経と腸管内在性知覚神経との相互作用が、消化活動、血流、運動性、分泌活動に影響を与えている。^{10,11)}

カプサイシンや TRPV1 阻害薬を用いた解析から、TRPV1 (若しくは TRPV1 発現神経) の活性化は、粘液分泌亢進、血流増加、大腸上皮細胞増殖促進、運動亢進など様々な作用を持つことが明らかになっており、腸管の知覚神経に発現している TRPV1 は、胃と同様に粘膜保護や創傷治癒に重要な役割を果たしているものと推定される。

一方、腸の炎症に伴う痛覚過敏にも関与する。ヒトにおいては、炎症性腸疾患 (inflammatory bowel disease; IBD) や過敏性腸症候群 (irritable bowel syndrome; IBS) で TRPV1 の発現が変化することが報告されている。IBD 患者の結腸において、TRPV1 発現神経線維の増大が観察されている。結腸の知覚神経に発現する TRPV1 はアナンダミドを含む脂質によって活性化されるとともに、種々の炎症関連メディエーターによって TRPV1 の活性化温度閾値が低下して体温でも活性化され得ようになる。炎症関連メディエーターには、セロトニン、プロスタグランジン、トリプシン、トリプターゼ等が結腸で放出されることが知られており、それらの受容体が活性化すると TRPV1 の増感作が惹起されて、炎症性痛覚過敏が起こるものと推定される。大腸由来の培養セロトニン受容体発現神経細胞の電気生理学的な解析によって、セロトニンによる TRPV1 の感作が確認されている。大腸炎の疼痛発生に TRPV1 が係わることはまちがいないが、TRPV1 の大腸炎発症における役割については一定

の結論が得られておらず、更なる検討が必要である。

7. 腸におけるカプサイシンの平滑筋収縮作用

カプサイシンの摘出腸管標本に対する収縮作用の機序に関してはモルモットの回腸を用いた報告が多くある。カプサイシンの回腸収縮作用は、カプサイシンが知覚神経上の TRPV1 を介して最終神経伝達物質としてアセチルコリンを遊離することにより引き起こされていた。¹⁰⁾ さらに、この収縮反応に関与する神経伝達物質として、タキキニン類の関与が報告されている。また、カプサイシンにはモルモット回腸に対する興奮性の作用のほかに、CGRP を介する弛緩作用を示すことも報告されている。

私たちは下部消化管に着目し、マウス摘出直腸、遠位結腸、横行結腸、近位結腸平滑筋標本を作製し、カプサイシンの平滑筋収縮作用についてマグヌス法にて検討を行った。その結果、近位結腸<横行結腸<直腸<遠位結腸の順にカプサイシンに対する感受性が高かった。したがって、肛門側の方がよりカプサイシン感受性知覚神経の影響を受け易いと考えられる。送便部結腸である遠位結腸と直腸でカプサイシン感受性が高かったことより、大腸運動能と知覚神経の密接な連関が窺われた。¹²⁾

8. 消化管の知覚過敏

ヒトにおいて、自律神経の失調によって大腸が異常収縮し、痙攣を起こしたようになる痙攣性の便秘が起きることがある。また、便秘とは反対の下痢症の中にも、蠕動運動の過剰亢進が大きな引き金となっているケースもある。このような消化管運動異常による便秘や下痢では、高頻度で腹痛を伴っており、これには消化管知覚過敏の関与が考えられる。近年、過敏性腸症候群の患者の直腸 S 状部の粘膜生検において熱刺激受容体 TRPV1 免疫反応性が健常者と比べて 3.5 倍に増加することが報告され、この TRPV1 の発現上昇が痛覚過敏に関与することが示唆された。¹³⁾ また、機能的胃腸症の患者においてもカプサイシンに対する反応の感受性が上昇することが報告されている。¹⁴⁾ さらに、炎症性腸疾患や胃食道逆流症の患者の結腸組織サンプルにおいても TRPV1 免疫反応性の増大が認められている。

覚醒下マウスの実験では、遠位結腸にカプサイシンを投与すると、腹部の収縮を伴う疼痛反射が観察された。¹⁵⁾ また、TRPV1 ノックアウトマウスを用いた検討では、消化管壁への加圧刺激にともなう疼

痛反射反応が抑制されている。¹⁶⁾ このように、TRPV1 は内臓痛にも重要な役割を演じていることがわかってきた。デキストラン硫酸惹起大腸炎モデルマウスにおいて、粘膜層の TRPV1 発現神経線維の数及びカプサイシン惹起疼痛反応が増加することも報告された。^{17,18)} このように、炎症によって引き起こされる下部消化管の痛覚過敏性増大には TRPV1 反応性増大が関与していると考えられる。

では、この TRPV1 反応性増大がなぜ起こるのであろうか。これについてはまだ完全には解明されていない。神経成長因子 (nerve growth factor; NGF) やその受容体であるニューロトロフィン受容体 TrkA が、腸の炎症部位において産生増大することが報告されている。¹⁹⁾ この NGF や TrkA の増加が、TRPV1 発現神経の数の増大を惹起しているものと推察される。ラット酢酸潰瘍モデルにおいて、胃壁加圧刺激に対する痛覚過敏性は抗 NGF 抗体によって抑制されている。²⁰⁾

急性炎症性疼痛発生メカニズムの1つとして、炎症性メディエーターが TRPV1 をリン酸化して機能増強することが報告されている。すなわち、炎症時に産生されるブラジキニンやプロスタグランジンなどが知覚神経に存在するそれぞれの受容体を刺激すると、細胞内情報伝達系が流れ、プロテインキナーゼ C が活性化して、TRPV1 をリン酸化するというものである。このようなメカニズムは炎症による消化管知覚過敏にも関与していると考えられる。このように、熱刺激受容体 TRPV1 は、炎症局所で産生される内因性メディエーターによって発現調節、あるいは活性化調節を受け、消化管知覚過敏などの病態を引き起こしているものと考えられる。

9. おわりに トウガラシの辛味は胃腸でも味わう

トウガラシは食欲増進、健胃、脂肪燃焼、免疫力増大などの薬理作用を有するが、この作用点は TRPV1 である。トウガラシの辛味は舌で味わうものであるが、スパイスセンサー TRPV1 の消化管における分布から考えると、辛味は口から肛門までの消化管全域で受容していると考えられる。このように、トウガラシのほどよい辛味は胃腸でも味わい、胃腸に対してよい影響、場合によっては悪い影響を与えている。また、TRPV1 は、トウガラシ辛味成分、酸、熱刺激という複数の痛み刺激を感知するカ

チオンチャネルである。TRPV1 は消化管の求心性一次知覚神経にも多く発現することが明らかになっているが、消化管では疼痛発生以外に消化管粘膜保護などの消化管の生理的機能に深く関わっている。

カプサイシンの刺激作用は用量に依存的であり、少量の摂取では求心性一次知覚神経を選択的に興奮させる。一方、大量の急性摂取ではこの知覚神経を機能的に麻痺させる。カプサイシンの用量作用曲線はベル型になるという特徴を有する。さらに、カプサイシンの大量慢性摂取は、知覚神経を退行変性してしまうほど強い効果を有している。すなわち、少量から有益な作用が始まるが、適量で最大反応となり、それを過ぎると有益な効果は減弱し、最後には有害作用の方向へ転じるということになる。医師・薬剤師は、「胃が荒れた患者には刺激性のある香辛料はとらないでください」と指導する。これは、胃潰瘍状態では TRPV1 発現神経が増え TRPV1 が増感作しているので、普段の適量が過剰量になってしまうものと思われる。

医薬品開発においては、鎮痛を目標として多くのバニロイド受容体 TRPV1 拮抗薬の開発が世界中で進んでいる。また、過敏性腸症候群、潰瘍性大腸炎、気管支喘息、偏頭痛、過活動膀胱において共通してみられる知覚過敏にも TRPV1 の関与が示唆され、TRPV1 遮断薬の開発が模索されている。このようにスパイスセンサー TRPV1 は新しい創薬ターゲットとしても注目を集めている。

倫理指針 動物実験は城西国際大学動物実験倫理委員会で承認され、動物実験などに関する規定に従って実施された。

謝辞 本研究は JSPS 科研費 JP15K07968, JP26460127, JP16K08287 の助成を受けたものである。

利益相反 開示すべき利益相反はない。

REFERENCES

- 1) Patapoutian A., Peier A. M., Story G. M., Viswanath V., *Nat. Rev. Neurosci.*, **4**, 529–539 (2003).
- 2) Tominaga M., *Nippon Yakurigaku Zasshi*, **124**, 219–227 (2004).

- 3) Caterina M. J., Julius D., *Annu. Rev. Neurosci.*, **24**, 487–517 (2001).
- 4) Horie S., Yamamoto H., Michael G. J., Uchida M., Belai A., Watanabe K., Priestley J. V., Murayama T., *Scand. J. Gastroenterol.*, **39**, 303–312 (2004).
- 5) Yeoh K. G., Kang J. Y., Yap I., Guan R., Tan C. C., Wee A., Teng C. H., *Dig. Dis. Sci.*, **40**, 580–583 (1995).
- 6) Holzer P., *Gastroenterology*, **114**, 823–839 (1998).
- 7) Takeuchi K., Kato S., Takeeda M., Ogawa Y., Nakashima M., Matsumoto M., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **304**, 1055–1062 (2003).
- 8) Yamamoto H., Horie S., Uchida M., Tsuchiya S., Murayama T., Watanabe K., *Eur. J. Pharmacol.*, **432**, 203–210 (2001).
- 9) Ward S. M., Bayguinov J., Won K. J., Grundy D., Berthoud H. R., *J. Comp. Neurol.*, **465**, 121–135 (2003).
- 10) Barthó L., Benkó R., Patacchini R., Pethő G., Holzer-Petsche U., Holzer P., Lázár Z., Undi S., Illényi L., Antal A., Horváth O. P., *Eur. J. Pharmacol.*, **500**, 143–157 (2004).
- 11) Holzer P., *Auton. Neurosci.*, **125**, 70–75 (2006).
- 12) Matsumoto K., Kurosawa E., Terui H., Hosoya T., Tashima K., Murayama T., Priestley J. V., Horie S., *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, **297**, G348–G360 (2009).
- 13) Akbar A., Yiangou Y., Facer P., Walters J. R., Anand P., Ghosh S., *Gut*, **57**, 923–929 (2008).
- 14) Hammer J., Führer M., Pipal L., Matiassek J., *Neurogastroenterol. Motil.*, **20**, 125–133 (2008).
- 15) Laird J. M., Martinez-Caro L., Garcia-Nicas E., Cervero F., *Pain*, **92**, 335–342 (2001).
- 16) Jones R. C., Xu L., Gebhart G. F., *J. Neurosci.*, **25**, 10981–10989 (2005).
- 17) Eijkelkamp N., Kavelaars A., Elsenbruch S., Schedlowski M., Holtmann G., Heijnen C. J., *Am. J. Physiol.*, **293**, G749–G757 (2007).
- 18) Matsumoto K., Lo M. W., Hosoya T., Tashima K., Takayama H., Murayama T., Horie S., *Lab. Invest.*, **92**, 769–782 (2012).
- 19) Chan C. L., Facer P., Davis J. B., Smith G. D., Egerton J., Bountra C., Williams N. S., Anand P., *Lancet*, **361**, 385–391 (2003).
- 20) Lamb K., Kang Y. M., Gebhart G. F., Bielefeldt K., *Neurogastroenterol. Motil.*, **15**, 355–361 (2003).