

<特集「生体センシング研究の最前線」>

消化管のマルチモーダルなセンシング機能

井上 健*, 内藤 裕二, 伊藤 義人

京都府立医科大学大学院医学研究科消化器内科学

Multimodal Sensing Function of The Gastrointestinal Tract

Ken Inoue, Yuji Naito and Yoshito Itoh

*Department of Molecular Gastroenterology and Hepatology,
Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science*

抄 録

消化管は消化・吸収の機能だけでなく、様々な化学的・物理的刺激を感受するセンサーとしての役割を担っており、より高度な免疫機能、内分泌機能、神経機能を制御するためのシステムを備えている。このような消化管のマルチモーダルなセンサーとして、温度感受性 TRP チャネル、消化管内分泌細胞などがある。TRP チャネルは、1997 年に見出され、温度・化学的・物理的刺激を感知する受容体として多様な生体機能の制御に係る。TRP チャネルは消化管にも存在することが明らかとなった。また様々な疾患の病態に関与している可能性が報告されており、新たな創薬ターゲットとして研究が進められている。消化管内分泌細胞は消化管粘膜上皮に存在し、摂取された食品成分を感知するセンサーとしての役割を持つ。食事成分の脂質や糖質を感知し消化管ホルモンを分泌することにより消化酵素の分泌および消化管蠕動運動を促進し消化の制御に重要な役割を果たす。今後、これらの消化管のマルチモーダルなセンシング機能を解明することで、関連する疾患の病態の解明や新規診断・新規創薬の提供に繋がる可能性がある。

キーワード：消化管センシング機能、温度感受性 TRP チャネル、消化管内分泌細胞。

Abstract

The digestive tract not only has functions of digestion and absorption, but also plays a role as a sensor that senses various chemical and physical stimulation. The gastrointestinal tract has a system for regulating immune function, endocrine function, and nerve function. Multimodal sensors of the digestive tract include TRP (Transient Receptor Potential) channels and gastrointestinal endocrine cells. TRP channels respond to a wide variety of sensory stimuli, including temperature, nociceptive compounds, touch, osmolarity, and pheromones. It has been reported that TRP channels may be involved in the pathophysiology of various diseases, and research is progressing as a new drug discovery target. The gastrointestinal endocrine cells are present in the gastrointestinal mucosal epithelium and have a role as a sensor for detecting ingested food components. It senses lipids and sugars in dietary components and secretes gastrointestinal hormones, thereby promoting secretion of digestive enzymes and gastrointestinal peristalsis, and plays an important role in digestion regulation.

令和 2 年 8 月 24 日受付 令和 2 年 9 月 12 日受理

*連絡先 井上 健 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路上ル梶井町465番地

keninoue71@koto.kpu-m.ac.jp

doi:10.32206/jkpum.129.10.709

In the future, elucidation of this multimodal sensing function of the gastrointestinal tract may lead to the development of new diagnosis and new drug discovery for various diseases.

Key Words: Sensing function of the gastrointestinal tract, Transient receptor potential, Gastrointestinal endocrine cells.

はじめに

私たちの身体はそれを取り巻く環境の情報をも他のシグナルに変換し、細胞質・核や周囲の細胞に伝達することによって環境変化に対応している。さらに、細胞で得られた感覚情報は生物個体の生存適応に必要な個体の感覚情報へと統合される。感覚は生命活動にとって必要不可欠なものであるが、未だ不明な点も多い。

消化管には消化・吸収の機能だけでなく、より高度な免疫機能、内分泌機能、神経機能を制御するためのシステムが備わっていると考えられている。消化管が受ける刺激には化学物質であるイオンやアミノ酸、タンパク質、脂質、味物質、一酸化窒素など、あるいは物理刺激である電位変化、容積変化、光、浸透圧、機械刺激、温度刺激など、さまざまなものがある。消化管はこれらの化学的・物理的刺激を感受するセンサーとしての役割を担っており多彩な機能を有している(図1)。私たちは消化管のマルチモーダルなセンサーイオンチャンネルに着目して研究を継続している。本稿では消化管のマルチモー

ダルなセンシング機能に関する知見を述べる。

消化管の温度感受性 Transient Receptor Potential (TRP) チャンネル

TRP チャンネルは細胞膜上にあるイオンチャンネル受容体であり特定のイオンを透過させる働きがある。ヒトでは6つのサブファミリー、27チャンネルで構成される膨大なチャンネル群である¹⁾。植物由来成分を特異的リガンドとする受容体であるとともに、熱、酸、痛みなどの多様な刺激により活性化される多刺激感受性のイオンチャンネルであることが明らかにされた²⁾。

私たちの感覚は受けた刺激が電気信号に変換され、神経細胞を通して脳に伝わることで起こる。例えば温度や痛みの感覚の場合は、末梢の感覚神経細胞で TRP チャンネルが直接刺激を受け取り、陽イオンを細胞の外から中に入れて脱分極を引き起こす。そして生じた活動電位が信号として脳へと伝えられる(図2(a))。

近年、TRP チャンネルには消化管にも存在するものがあることが明らかとなった³⁾⁴⁾。様々な疾患の病態に関与している可能性が報告され

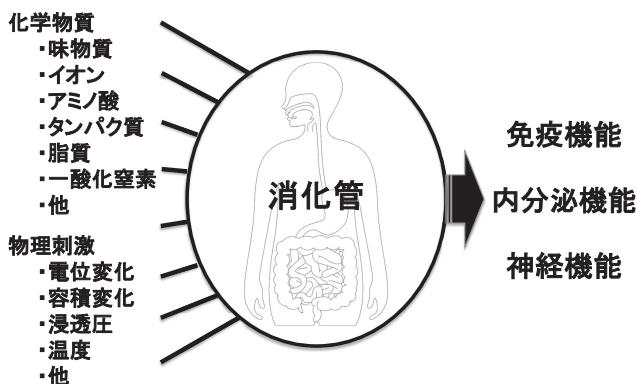


図1 消化管のマルチモーダルなセンシング機能
消化管はセンサーとして化学的・物理的刺激を感受し、神経系、分泌系、免疫系へ作用する。

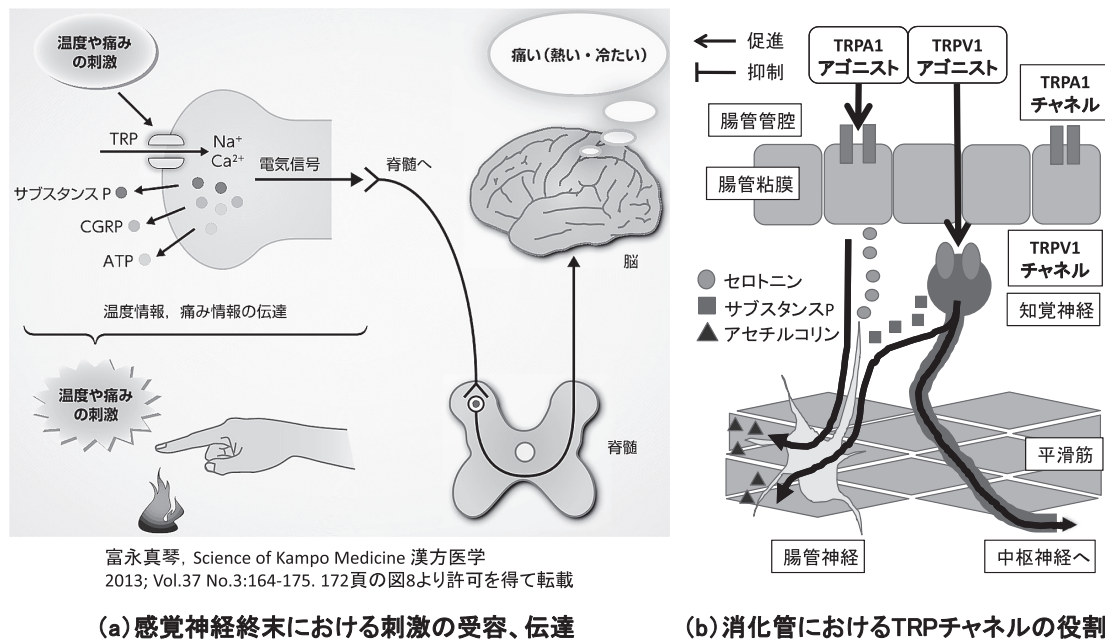


図2 TRPチャネルの作用メカニズム

- (a) 感覚神経終末における刺激の受容, 伝達. 温度や痛みの感覚の場合は, 末梢の感覚神経細胞で TRP チャネルが直接刺激を受け取り, 陽イオンを細胞の外から中に入れて脱分極を引き起こす. そして生じた活動電位が信号として脳へと伝えられる.
- (b) 消化管における TRP チャネルの役割. TRPV1 の活性化はサブスタンス P などの放出を介して腸管運動の亢進を引き起こす. TRPA1 が刺激されると, 細胞内にカルシウムイオンが流入しセロトニンが放出され, セロトニンが腸管神経細胞を刺激し平滑筋の収縮が増強する.

ており, 新たな創薬ターゲットとして研究が進められている⁵⁾. 消化管に関連のある TRP チャネルのうち代表的なものには TRPV1, TRPV2, TRPV3, TRPM8, TRPA1 などがある (表 1).

TRPV1 (Transient Receptor Potential Vanilloid 1)

温度感受性チャネルの中で最初にクローニング・機能同定された TRPV サブファミリーに属する Ca^{2+} 透過性の非選択性カチオンチャネルである⁶⁾. 消化管粘膜においては感覚神経終末に存在する³⁾. 生理的に侵害刺激とされる 43°C 以上の温度によって活性化し, 個体での高温受容に寄与する. トウガラシの辛味成分であるカプサイシンや酸刺激によっても活性化することが報告されている. 内因性カンナビノイドやアラキドン酸カスケードの代謝物, TRPV3

リガンドである樟腦 (カンファー) や天然植物成分レシニフェラトキシンによっても活性化する⁷⁾. 感覚神経の中でも C 繊維と呼ばれる小径の侵害刺激受容ニューロンの神経末端に発現し, 活性化に伴って痛みや灼熱感を引き起こす. TRPV1 の活性化はカルシトニン遺伝子関連ペプチド (CGRP) やサブスタンス P の放出を介して腸管運動の亢進や胃酸分泌抑制, 血流の増大を引き起こし, 消化管の生理的機能に重要な役割を果たす (図 2 (b)). 炎症性腸疾患, 機能性消化管障害, 食道炎, 胃食道逆流症など様々な消化管疾患の病態に関与している可能性が示唆されている⁷⁾.

TRPV2 (Transient Receptor Potential Vanilloid 2)

消化管では消化管感覚神経に存在する. 52°C

表1 温度感受性 TRP チャネルの性質と関連疾患

受容体	活性化温度閾値	ほかの活性化刺激	関連する消化管疾患
TRPV1	43°C<	カプサイシン・酸 カンフル・アリシン・脂質 2-APB・NO・バニロトキシン レシニフェラトキシン	直腸過敏症, 炎症性腸疾患(IBD), 過敏性腸症候群(IRS) 機能的ディスペプシア(FD), 食道炎, 胃食道逆流症(GERD)
TRPV2	52°C<	機械刺激・成長因子・2-APB プロペネシド・リゾリン脂質	消化管の弛緩異常に起因する疾患
TRPV3	32-39°C<	2-APB・サイモール・メントール オイゲノール・カンフル カルバクロール・不飽和脂肪酸	結腸直腸がん
TRPM8	<25-28°C	メントール・イシリン 膜リン脂質	炎症性腸疾患(IBD), 機能的消化管障害
TRPA1	<17°C	アリルイソチオシアネート・アリシン シナモールデヒド・機械刺激? 2-APB・カルバクロール・アリシン カルシウム・細胞内アルカリ化・H2O2	機能的消化管障害

以上の侵害熱刺激により活性化する。現在までに同定されている温度チャネルにおいて、最も高温で活性化することが大きな特徴である。また機械刺激、成長因子、2-APB プロペネシド、リゾリン脂質などにて活性化する。腸管神経節においては、抑制性運動神経に発現している。消化管の平滑筋が伸展する際に、伸展刺激センサーである TRPV2 がその伸展を感知する。その結果、神経細胞内へのカルシウム流入を調整し、平滑筋を伸展させる一酸化窒素の放出を促して消化管をより伸展させる⁸⁾。このように TRPV2 が腸管の動きをセンシングすることにより、腸管蠕動運動が制御されている。また、消化管の弛緩異常に起因する疾患に関連している。

TRPV3 (Transient Receptor Potential Vanilloid 3)

Ca²⁺ 透過性の非選択性陽イオンチャネルである。33~35°C で活性化する⁹⁾。また 2-APB, サイモール, メントール, オイゲノール, カンファー, カルバクロール, 不飽和脂肪酸によって活性化する⁹⁾。また結腸直腸がんの発生に関与している可能性が示唆されている¹⁰⁾。

TRPM8 (Transient Receptor Potential Melastatin 8)

ペパーミントオイルの主成分であるメントールの受容体として同定された Ca²⁺ 透過性の非選択性陽イオンチャネルである¹¹⁾。メントールやイシリンなどの冷感を惹起させる化合物の他に、非侵害性の冷刺激 (23~26°C 以下) によって活性化する¹¹⁾。感覚神経に発現していることから、冷受容体として機能していると考えられている。消化管にも発現していることが明らかとなり、消化管の知覚過敏や蠕動に関わっている可能性がある。

TRPM8 アゴニストが消化管の蠕動と内臓知覚過敏を抑制する (図3)

私たちは大腸内視鏡検査時に TRPM8 アゴニストを患者大腸粘膜に直接散布すると腸管の蠕動が有意に抑制されることを報告した¹²⁾ (図3)。また TRPM8 アゴニストである 15°C の冷水が消化管蠕動を抑制することを世界で初めて明らかにした (未公表)。内視鏡検査時にメントールを消化管粘膜に直接散布すると腹痛が抑

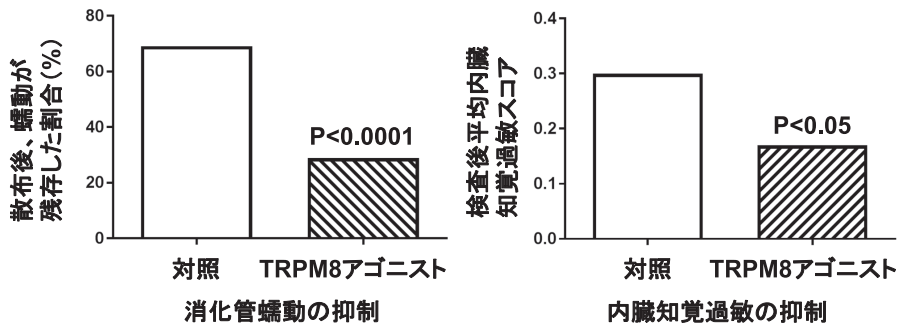


図3 TRPM8アゴニストは消化管蠕動、内臓知覚過敏を軽減する
大腸内視鏡検査時にTRPM8アゴニストを患者大腸粘膜に直接散布すると腸管の蠕動が有意に抑制され、内視鏡検査後の腹痛が有意に抑制される。

制されることを世界で初めて見出した¹³⁾(図3)。以上から消化管蠕動・知覚過敏が関連している機能的消化管障害などの病態にTRPチャネルが深く関与している可能性が臨床的に示唆された。

また、TRPM8のリガンドであるメントールはTRPM8を活性化させると同時に、TRPV1の活性化を抑制することが報告された¹⁴⁾。TRPM8は膜由来のリン脂質PIP2によって、TRPV1はタンパク質リン酸化酵素が活性化し、活性化温度閾値がダイナミックに変化する¹⁵⁾。このように、同じリガンドに対して異なる受容体が異なる反応をしたり、異なるリガンドに対して同じ受容体が同じ反応をする分子機構があることは大変興味深い。また受容体の活性を制御するメカニズムの解明も必要である。私たちは現在、TRPチャネルが消化管蠕動、内臓知覚過敏において果たす役割を明らかにするため、TRPM8ノックアウトマウスを用いた基礎実験を継続して行っている。

TRPA1 (Transient Receptor Potential Ankyrin 1)

主に感覚神経に発現する。刺激性の化学物質や侵害性の温度刺激を受容する。低温、アリルイソチオシアネート(ワサビの辛み成分)、シナモアルデヒド(シナモンに含まれる辛み成分)、タバコや排気ガスに含まれる成分などに

よって活性化される¹⁶⁾。消化管においては、腸管上皮細胞がTRPA1受容体を発現することが明らかとなり、TRPA1が蠕動を制御していると報告されている¹⁷⁾。腸クロム親和性細胞に存在するTRPA1が刺激されると、細胞内にカルシウムイオンが流入しセロトニンが放出され、セロトニンが腸管神経細胞を刺激し平滑筋の収縮が増強する¹⁸⁾¹⁹⁾(図2(b))。また、TRPA1の刺激は血管拡張作用を有するアドレノメデュリンの遊離を促し腸管血流を増加させることが報告された²⁰⁾。このようにTRPA1は消化管の蠕動や血流などに深く関わっている。

消化管内分泌細胞

消化管内分泌細胞は消化管上皮細胞の1%程度をしめるに過ぎないが、摂取された食品成分を感知するセンサーとしての役割を持つ(図4)。特に食品たんぱく質は、アミノ酸供給源としてだけでなく、生理活性ペプチド供給源としても重要であることが明らかとなった。カルシウム感知受容体が、アミノ酸や食品ペプチドの受容体として消化管内分泌細胞において機能することが報告された²¹⁾。

小腸上部には、脂質やたんぱく質、アミノ酸を感知するコレシストキニン産生細胞(I cell)、糖と脂質を認識するGIP産生細胞(K cell)が存在する。小腸下部から大腸にかけては、グルコース、脂肪酸などにより刺激されるL cellが

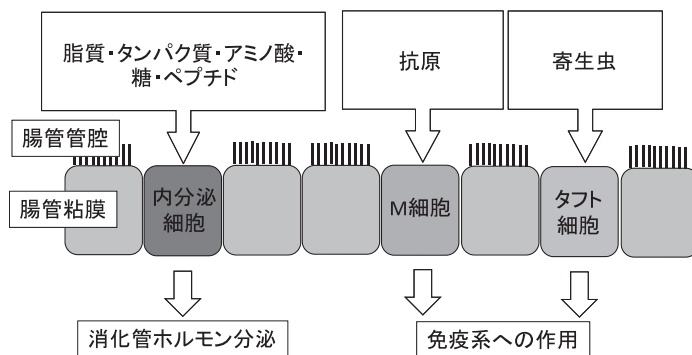


図4 消化管における内分泌細胞, M細胞, タフト細胞
小腸粘膜には様々なセンシング機能が存在する。

存在し, グルカゴン様ペプチド (GLP)-1, 2 や PYY を産生分泌する。コレシストキニンや PYY は, 膵外分泌や消化管の蠕動を制御する。また満腹感を惹起する²¹⁾。GLP-1 は, 血糖値に依存してインスリンを分泌刺激することから, 多くの GLP-1 関連物質が糖尿病治療の画期的な新薬として開発されている²²⁾。

このように食品に含まれるペプチドは, 消化管内のセンサーである消化管内分泌細胞に受容されて, 食欲や耐糖能など慢性的代謝病の予防や改善に有効な作用を発揮する。消化管のセンサーとして重要な役割の1つである。

M 細胞

M 細胞は抗原の取り込みに特化した細胞で, パイエル板などリンパ濾胞をおおう腸管上皮組織に散在する (図4)。Gp-2 といわれる細菌の受容体などを介して管腔から抗原を取り込み, リンパ濾胞の樹状細胞に抗原を供給することにより免疫グロブリン A の産生に大きく寄与す

る²³⁾。

タフト細胞

タフト細胞は小腸に蠕虫が感染するとインターロイキン 25 を産生し, 2 型自然リンパ球を活性化することにより蠕虫の排除に大きく寄与することが明らかにされた²⁴⁾ (図4)。

ま と め

消化管のマルチモーダルセンサーとしての機能が多彩な化学・物理刺激を感知し, 生命活動に必要な免疫系, 内分泌系, 神経系へ作用を制御している。今後, この消化管の多彩な機能を解明することで, 関連する疾患の病態の解明や新規診断・新規創薬の提供に繋がる可能性がある。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

文 献

- 1) Venkatachalam K, Montell C. TRP channels. *Annu Rev Biochem*, 76: 387-417, 2007.
- 2) Tominaga M, Caterina MJ. Thermosensation and pain. *J Neurobiol*, 61: 3-12, 2004.
- 3) Chan CLH, Facer P, Davis JB, Smith GD, Egerton J, Bountra C, Williams NS, Anand P. Sensory fibres

- expressing capsaicin receptor TRPV1 in patients with rectal hypersensitivity and faecal urgency. *The Lancet*, 361: 385-391, 2003.
- 4) Ramachandran R, Hyun E, Zhao L, Lapointe TK, Chapman K, Hirota CL, Ghosh S, McKemy DD, Vergnolle N, Beck PL, Altier C, Hollenberg MD.

- TRPM8 activation attenuates inflammatory responses in mouse models of colitis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 110: 7476-7481, 2013.
- 5) Weyer AD, Lehto SG. Development of TRPM8 Antagonists to Treat Chronic Pain and Migraine. *Pharmaceuticals (Basel)*, 10: 2017.
 - 6) Caterina MJ, Schumacher MA, Tominaga M, Rosen TA, Levine JD, Julius D. The capsaicin receptor. a heat-activated ion channel in the pain pathway. *Nature*, 389: 816-824, 1997.
 - 7) Basso L, Altier C. Transient Receptor Potential Channels in neuropathic pain. *Current Opinion in Pharmacology*, 32: 9-15, 2017.
 - 8) Mihara H, Boudaka A, Shibasaki K, Yamanaka A, Sugiyama T, Tominaga M. Involvement of TRPV2 activation in intestinal movement through nitric oxide production in mice. *J Neurosci*, 30: 16536-16544, 2010.
 - 9) Peier AM, Reeve AJ, Andersson DA, Moqrich A, Earley TJ, Hergarden AC, Story GM, Colley S, Hogenesch JB, McIntyre P, Bevan S, Patapoutian A. A heat-sensitive TRP channel expressed in keratinocytes. *Science (New York, NY)*, 296: 2046-2049, 2002.
 - 10) Hoefft B, Linseisen J, Beckmann L, Muller-Decker K, Canzian F, Husing A, Kaaks R, Vogel U, Jakobsen MU, Overvad K, Hansen RD, Knuppel S, Boeing H, Trichopoulou A, Koumantaki Y, Trichopoulos D, Berrino F, Palli D, Panico S, Tumino R, Bueno-de-Mesquita HB, van Duynhoven FJ, van Gils CH, Peeters PH, Dumeaux V, Lund E, Huerta Castano JM, Munoz X, Rodriguez L, Barricarte A, Manjer J, Jirstrom K, Van Guelpen B, Hallmans G, Spencer EA, Crowe FL, Khaw KT, Wareham N, Morois S, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, Chajes V, Jenab M, Boffetta P, Vineis P, Mouw T, Norat T, Riboli E, Nieters A. Polymorphisms in fatty-acid-metabolism-related genes are associated with colorectal cancer risk. *Carcinogenesis*, 31: 466-472, 2010.
 - 11) McKemy DD, Neuhausser WM, Julius D. Identification of a cold receptor reveals a general role for TRP channels in thermosensation. *Nature*, 416: 52-58, 2002.
 - 12) Inoue K, Dohi O, Gen Y, Jo M, Mazaki T, Tokita K, Yoshida N, Okayama T, Kamada K, Katada K, Uchiyama K, Ishikawa T, Handa O, Takagi T, Konishi H, Wakabayashi N, Yagi N, Naito Y, Itoh Y. L-menthol improves adenoma detection rate during colonoscopy: a randomized trial. *Endoscopy*, 46: 196-202, 2014.
 - 13) Inoue K, Okuda T, Oka K, Sugino S, Endo Y, Ota T, Minagawa Y, Yasue C, Tsuji T, Katayama T, Nakamura H, Nagata A, Komaki T, Naito Y, Itoh Y, Kagawa K. Effects of L-Menthol and Carbon Dioxide on the Adenoma Detection Rate during Colonoscopy: L-Menthol and Carbon Dioxide on Colonoscopy. *Digestion*, 101: 323-331, 2020.
 - 14) Takaishi M, Uchida K, Suzuki Y, Matsui H, Shimada T, Fujita F, Tominaga M. Reciprocal effects of capsaicin and menthol on thermosensation through regulated activities of TRPV1 and TRPM8. *J Physiol Sci*, 66: 143-155, 2016.
 - 15) Tominaga M, Caterina MJ, Malmberg AB, Rosen TA, Gilbert H, Skinner K, Raumann BE, Basbaum AI, Julius D. The cloned capsaicin receptor integrates multiple pain-producing stimuli. *Neuron*, 21: 531-543, 1998.
 - 16) Nilius B, Voets T. TRP channels: a TR (I) P through a world of multifunctional cation channels. *Pflugers Arch*, 451: 1-10, 2005.
 - 17) Yang Y, Wang S, Kobayashi K, Hao Y, Kanda H, Kondo T, Kogure Y, Yamanaka H, Yamamoto S, Li J, Miwa H, Noguchi K, Dai Y. TRPA1-expressing lamina propria mesenchymal cells regulate colonic motility. *JCI Insight*, 4: 2019.
 - 18) Shibata C, Sasaki I, Naito H, Ueno T, Matsuno S. The herbal medicine Dai-Kenchu-Tou stimulates upper gut motility through cholinergic and 5-hydroxytryptamine 3 receptors in conscious dogs. *Surgery*, 126: 918-924, 1999.
 - 19) Satoh K, Kase Y, Hayakawa T, Murata P, Ishige A, Sasaki H. Dai-kenchu-to enhances accelerated small intestinal movement. *Biol Pharm Bull*, 24: 1122-1126, 2001.
 - 20) Kono T, Kaneko A, Omiya Y, Ohbuchi K, Ohno N, Yamamoto M. Epithelial transient receptor potential ankyrin 1 (TRPA1)-dependent adrenomedullin up-regulates blood flow in rat small intestine. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 304: G428-436, 2013.
 - 21) Nakajima S, Hira T, Hara H. Calcium-sensing receptor mediates dietary peptide-induced CCK secretion in enteroendocrine STC-1 cells. *Mol Nutr Food Res*, 56: 753-760, 2012.
 - 22) Iwasaki Y, Sendo M, Dezaki K, Hira T, Sato T, Nakata M, Goswami C, Aoki R, Arai T, Kumari P,

- Hayakawa M, Masuda C, Okada T, Hara H, Drucker DJ, Yamada Y, Tokuda M, Yada T. GLP-1 release and vagal afferent activation mediate the beneficial metabolic and chronotherapeutic effects of D-allulose. *Nat Commun*, 9: 113, 2018.
- 23) Hase K, Kawano K, Nochi T, Pontes GS, Fukuda S, Ebisawa M, Kadokura K, Tobe T, Fujimura Y, Kawano S, Yabashi A, Waguri S, Nakato G, Kimura S, Murakami T, Iimura M, Hamura K, Fukuoka S, Lowe AW, Itoh K, Kiyono H, Ohno H. Uptake through glycoprotein 2 of FimH(+) bacteria by M cells initiates mucosal immune response. *Nature*, 462: 226-230, 2009.
- 24) Von Moltke J, Ji M, Liang HE, Locksley RM. Tuft-cell-derived IL-25 regulates an intestinal ILC2-epithelial response circuit. *Nature*, 529: 221-225, 2016.

著者プロフィール



井上 健 Ken Inoue

所属・職：京都府立医科大学大学院医学研究科消化器内科学・助教

略 歴：2003年3月 京都府立医科大学 医学部卒業

2003年4月～2005年3月 京都府立医科大学 内科研修医

2005年4月～2007年3月 公立南丹病院 消化器内科 医員

2011年4月～2013年8月 京都府立与謝の海病院 消化器内科 副医長

2013年9月～2016年3月 Lawson Health Research Institute, London, Canada, Postdoctoral Fellow

2016年4月～2018年3月 市立福知山市民病院 消化器内科 医員

2018年4月～現在 京都府立医科大学 消化器内科 助教

専門分野：消化器疾患の診断・治療，消化器内視鏡診断・治療

- 主な業績：1. Inoue K, Okuda T, Oka K, Sugino S, Endo Y, Ota T, Minagawa Y, Yasue C, Tsuji T, Katayama T, Nakamura H, Nagata A, Komaki T, Naito Y, Itoh Y, Kagawa K. Effects of L-Menthol and Carbon Dioxide on the Adenoma Detection Rate During Colonoscopy: L-Menthol and Carbon Dioxide on Colonoscopy. *Digestion*, **101**: 323-331, 2020.
2. Tsuji T, Inoue K, Omori K, Oka K, Iwai N, Hara T, Inada Y, Harada T, Okuda T, Komaki T, Nagata A, Kagawa K. Cervical Squamous Cell Carcinoma Coexisting With Ectopic Gastric Mucosa Treated by Endoscopic Submucosal Dissection: A Case Report. *Mol Clin Oncol*, **13**: 23-26, 2020.
3. Oka K, Inoue K, Iwai N, Hara T, Inada Y, Tsuji T, Komiyama S, Okuda T, Sai S, Nagata A, Komaki T, Naito Y, Itoh Y, Kagawa K. Laparoscopy Endoscopy Cooperative Surgery for Inflammatory Fibroid Polyp in the Esophagus. *Intern Med*, **58**: 2357-2362, 2019.
4. Oka K, Inoue K, Sugino S, Harada T, Tsuji T, Nakashima S, Katayama T, Okuda T, Kin S, Nagata A, Komaki T, Kagawa K. Anaplastic Carcinoma of the Pancreas Diagnosed by Endoscopic Ultrasound-Guided Fine-Needle Aspiration: A Case Report and Review of the Literature. *J Med Case Rep*, **12**: 152. doi: 10.1186/s13256-018-1615-1, 2018.
5. Inoue K, Patterson EK, Capretta A, Lawendy AR, Fraser DD, Cepinskas G. Carbon Monoxide-Releasing Molecule-401 Suppresses Polymorphonuclear Leukocyte Migratory Potential by Modulating F-Actin Dynamics. *Am J Pathol*, **187**: 1121-1133, 2017.
6. Inoue K, Dohi O, Gen Y, Jo M, Mazaki T, Tokita K, Yoshida N, Okayama T, Kamada K, Katada K, Uchiyama K, Ishikawa T, Handa O, Takagi T, Konishi H, Wakabayashi N, Yagi N, Naito Y, Itoh Y. L-menthol Improves Adenoma Detection Rate During Colonoscopy: A Randomized Trial. *Endoscopy*, **46**: 196-202, 2014.
7. Inoue K, Naito Y, Takagi T, Hayashi N, Hirai Y, Mizushima K, Horie R, Fukumoto K, Yamada S, Harusato A, Hirata I, Omatsu T, Yoshida N, Uchiyama K, Ishikawa T, Handa O, Konishi H, Wakabayashi N, Yagi N, Ichikawa H, Kokura S, Yoshikawa T. Daikenchuto, a Kampo Medicine, Regulates Intestinal Fibrosis Associated With Decreasing Expression of Heat Shock Protein 47 and Collagen Content in a Rat Colitis Model. *Biol Pharm Bull*, **34**: 1659-1665, 2011.
8. Inoue K, Wakabayashi N, Morimoto Y, Miyawaki K, Kashiwa A, Yoshida N, Nakano K, Takada H, Harada Y, Yagi N, Naito Y, Takamatsu T, Yoshikawa T. Evaluation of Autofluorescence Colonoscopy for Diagnosis of Superficial Colorectal Neoplastic Lesions. *Int J Colorectal Dis*, **25**: 811-816, 2010.
9. Inoue K, Kanemasa H, Inoue K, Matsumoto M, Kajita Y, Mitsufuji S, Kataoka K, Okanoue T, Yamada M, Uchikawa R, Tegoshi T, Arizono N. A Case of Human Fasciolosis: Discrepancy Between Egg Size and Genotype of Fasciola Sp. *Parasitol Res*, **100**: 665-667, 2007.
10. Inoue K, Kanemasa H, Inoue K, Matsumoto M, Kajita Y, Mitsufuji S, Kataoka K, Okanoue T, Yamada M, Uchikawa R, Tegoshi T, Arizono N. Obstructive Jaundice With Fever and Eosinophilia. *Gut*, **56**: 1542, 1571, 2007.