

## 2.1.15 臓器連関

### (1) 研究開発領域の定義

ヒトをはじめとする多臓器を有する動物では、各臓器が協調し機能することで、個体としての恒常性が維持される。各臓器間の協調においては、ホルモンなどの液性シグナル、および神経回路を介した神経シグナルが重要な役割を果たすことが明らかになってきているが、それらメカニズムの全貌解明には至っていない。協調メカニズムを解明することで、個体の恒常性維持機構という生物の根本原理に迫り、さらに、その破綻による疾患の病態を解明することで、疾患の予防・治療技術の開発を目指す研究開発領域である。

### (2) キーワード

多臓器生物、個体恒常性、液性シグナル、細胞外小胞、栄養素、腸内細菌、神経シグナル、自律神経、求心性神経、免疫細胞、脳内経路

### (3) 研究開発領域の概要

#### 【本領域の意義】

ヒトを含む多臓器を有する動物における個体の恒常性維持においては、全身の臓器間で様々な情報がやり取りされ、協調し連携するシステム（以降、「臓器連関機構」）が存在する。そのメカニズムを解明することで、多臓器動物がどのように恒常性を維持しているのか、という生物学の根本原理の理解につながる。臓器連関機構に異常をきたすと、恒常性の破綻、ひいては、疾患の発症や加齢による機能低下などにつながることから、それらのメカニズムの理解は、様々な疾患の病態や、個体老化の機序解明に向けた知識基盤となる。国内外で患者数が急増している、糖尿病や肥満などの代謝疾患、心不全などの循環器疾患、慢性腎臓病、脂肪性肝疾患、アレルギー疾患などの克服が喫緊の課題となる中、多くの疾患の病態基盤に臓器連関機構の破綻が関与していることが明らかになりつつある。臓器連関機構のメカニズムを明らかにすることで、疾患の予防、治療につながる医療技術開発が可能となる。特に、従来はあまり注目されてこなかった、臓器連関機構に直接介入するような、新たな治療概念の確立にもつながると考えられる。当該研究開発領域は、基礎生物学の観点から医療技術開発に至るまで、インパクトの大きな新発見とシーズ創出が期待できる。

#### 【研究開発の動向】

臓器連関機構における情報のやり取りにおいて、ホルモンなどの液性シグナルネットワークと、各臓器に分布する自律神経と脳を介した神経シグナルネットワークが重要な役割を果たしていることが明らかになってきた。さらに神経シグナルと液性シグナルの協調メカニズムに関する報告も見られる。臓器連関機構に関する論文報告は直近10年で大幅な増加傾向にあり、注目を集めている<sup>1)</sup>。以下、液性シグナルおよび神経シグナルおよび炎症反射・ゲートウェイ反射について、それぞれ研究開発動向をまとめる。

#### • 液性シグナル

下垂体、甲状腺、副腎などの古典的な内分泌臓器から分泌されるホルモンは、古くから知られている臓器連関機構を司る液性シグナルである。これらのホルモンに加え、以前は内分泌臓器と考えられていなかった脂肪組織、肝臓、筋肉、骨、腸管といった臓器からも、他臓器の機能を調節する液性シグナルが分泌されることが次々と明らかになった。例えば脂肪組織からはアディポカイン、肝臓からはヘパトカイン、筋肉からはミオカイン、骨からはオステオカイン、腸管からは消化管ホルモンが分泌され、それぞれ多くのタンパクが同定されている。

脂肪組織からはタンパクだけでなく、脂肪酸などの栄養素が分泌される。脂肪酸は、糖新生の基質として利用され、肝臓における糖新生を亢進することが知られている。近年、メタボローム解析やリポドーム解析が高度化し、より網羅的な分子の探索や詳細な分子機能解析が可能となってきた。それらを活用した研究が進

展し、筋肉におけるインスリン抵抗性への影響や、膵β細胞からのインスリン分泌の亢進など、多彩な生理作用を有することが明らかになってきた<sup>2)</sup>。さらに脂肪酸は肝臓に作用して脂肪性肝疾患やアルコール性肝炎などの病態進展にも関与する。アミノ酸なども含めた栄養素の臓器連関機構における機能解明が注目を集めている。

腸管では、以前より知られているグレリンやCCK、GLP-1などの消化管ホルモンによる食欲や糖代謝などの調節機能に加え、腸内細菌を介した臓器連関機構が注目を集めている。腸管上皮の透過性亢進による、血中の腸内細菌由来の液性シグナルの増加、腸管粘膜での炎症の助長、あるいは腸内細菌の組成の変化そのものがCOPDなどの呼吸器疾患、気管支喘息などのアレルギー疾患、NAFLDなどの肝臓疾患、CKDやAKIなどの腎臓疾患、心不全など多岐にわたる疾患の発症に関与することが報告されている<sup>3,4)</sup>。メタゲノム解析やマイクロバイオーム解析などを駆使した、臓器連関機構における腸内細菌の機能解明が注目される。

臓器連関機構を担う液性シグナルとしてこの数年で急激に報告が増加しているものとして、エクソソーム、ミグラソームなどの細胞外小胞が挙げられる。細胞外小胞はほとんど全ての細胞から分泌され、内部には酵素などのタンパクに加え、脂質、炭水化物、マイクロRNAなどの核酸を含み、他臓器の細胞に取り込まれることで臓器連関機構を担う<sup>5)</sup>。現在、世界中で細胞外小胞による未知の臓器連関機構の探索競争が繰り広げられている。

#### • 神経シグナル

近年、自律神経系による臓器連関機構が大きな注目を集めている。脳からは遠心性線維と呼ばれる各臓器に自律神経が分布する。遠心性線維による各臓器の機能制御が生理学的に重要であることは、従来からよく知られた事実であり、これらの解明には日本人研究者の貢献が大きかった。一方、自律神経には、末梢臓器から脳に向かう求心性線維が多く含まれており、副交感神経では70～80%程度、交感神経では40～50%程度が求心性線維である。長らく、求心性線維の機能は不明な点が多かったが、各臓器からの情報を脳に伝える役割をしていることが明らかになってきた。例えば、CCKやグレリン、GLP-1などの消化管ホルモンは直接的に血流を介して脳に作用する以外に、迷走神経求心路を介して脳にシグナルを伝達して食欲を制御する<sup>6)</sup>。消化管に分布する求心性迷走神経は、ホルモンのほか、消化管拡張などの機械的刺激や栄養素も認識する。消化管から求心性迷走神経細胞にシグナルが伝達されるメカニズムは不明であったが、最近腸管上皮細胞と求心性迷走神経がシナプス様の構造を形成して脳に情報を伝達していることが明らかになった<sup>7)</sup>。今後、このシステムの機能制御に関する研究が進展する可能性がある。

近年、末梢臓器からの情報を求心性自律神経が脳に送り、その情報を元に脳が遠心性線維を介して情報を送ることで末梢臓器の機能を制御する臓器連関機構が明らかになった。種々の臓器にまたがる求心性神経シグナル→中枢神経系→遠心性自律神経シグナルのメカニズムによってエネルギー代謝<sup>8,9)</sup>・糖代謝<sup>10-13)</sup>、脂質代謝<sup>14)</sup>、心機能<sup>15)</sup>、急性炎症<sup>16)</sup>などの生理的応答が制御されていることが次々と解明され、これらの臓器連関機構の破綻が肥満症、糖尿病、心不全、感染症などの発症につながると考えられる。膵β細胞の増殖をもたらすインスリン分泌を制御する神経シグナルによる臓器連関機構<sup>17)</sup>は大きな注目を集めている。

さらに、求心性神経は薬物の薬理作用を担っていることも明らかになってきた。古くから世界で最も使用されている2型糖尿病治療薬であるメトホルミンの作用メカニズムはいまだに不明な点が多いが、このメカニズムの1つとして、メトホルミンが十二指腸上皮細胞に作用することによって求心性迷走神経を活性化し、肝臓に分布する遠心性迷走神経を介して肝臓の糖新生を抑制することが最近明らかになった<sup>18)</sup>。また、強い抗酸化作用を有するレスベラトロールも、同様のメカニズムで全身のインスリン感受性を改善することが報告されている<sup>19)</sup>。

これらの研究成果を背景に、求心性自律神経に対する関心が世界的に高まっている。これまで求心性自律神経が、液性シグナルや機械的刺激の中から選択的なシグナルを認識して脳に伝達するメカニズムについては全く明らかになっていなかった。近年、オプトジェネティクスや*in vivo*神経イメージング、逆行性神経トレーシングの技術などを用いて、迷走線維の中にこれらを別々に認識する神経群が存在することが明らかになっ

た<sup>20)</sup>。さらに、2022年には迷走神経の各臓器に分布する神経回路の詳細がシングルセル解析にて解明され<sup>21)</sup>、その他にも臓器機能に関連する多くの機能的な神経回路が明らかにされている(体温、行動制限など)<sup>22, 23)</sup>。この結果をもとに求心性自律神経の機能制御の研究が加速することが予想される。

神経シグナルを介した臓器連関機構では、求心性神経のシグナルが脳においてどのように処理され、遠心性神経シグナルとして出力されるのかが未解明である。また、液性シグナルによる臓器連関機構についても、それぞれバラバラに分泌調節されているは個体恒常性が維持されるはずはなく、全身を俯瞰してそれぞれを調節する管制システムが必要と考えられる。その意味において、脳がその役割を担っている可能性があり、これからの臓器連関研究においては、脳内経路や脳機能の解明も含めた、全身統合的な研究が重要である。

自律神経を介した臓器連関機構や末梢臓器制御において、わが国の研究者の貢献は大きく、世界をリードする研究も多い。近年、欧米も当該分野に続々と参入しつつあるが、わが国には、これまでに蓄積された知見や実験技術のノウハウなどの強みが存在するため、戦略的に研究開発に取り組むことで、わが国が存在感を発揮し続けることが可能である。

#### ・炎症反射・ゲートウェイ反射

免疫反応の抑制機構として、前述した迷走神経の遠心路を介する炎症反射がある<sup>24)</sup>。炎症反射は、米国のTraceyらによって発見、解析されてきたものであり、2018年には関節リウマチと炎症性腸疾患に対する迷走神経刺激装置がFDAに承認され、臨床応用も進んでいる。実際に、難治性関節リウマチ患者にて末梢血中のサイトカイン濃度の有意な減少と病態の改善が達成された。わが国でも迷走神経刺激が難治性てんかんの治療に承認されているが、当該療法の治療効果に免疫抑制効果も含まれるのか、今後の研究が期待される。さらに、非侵襲の迷走神経刺激装置の開発も期待される。炎症反射の分子機構として、神経伝達物質によるマクロファージの活性化など免疫細胞に直接作用するものが知られてきたが、2020年にはわが国のグループが、迷走神経による腸管での制御性T細胞の増加を介する機構を見出した<sup>25)</sup>。迷走神経回路がシングルセルレベルで解明された<sup>26)</sup>ことも相俟って、これら免疫反応を抑制する迷走神経の特異的なマーカーの同定と、選択的刺激法の開発が求められる。

また、環境刺激などに応答し、特異的な神経シグナルによる特異的な部位の血管透過性を介した、自己反応性T細胞の侵入口(ゲートウェイ)の形成と、炎症性疾患の誘導機構であるゲートウェイ反射が、わが国の研究者によって見出された。2012年に発見された重力ゲートウェイ反射では、重力を介するヒラメ筋刺激を起点とする感覚神経-交感神経のクロストークで、第5腰髄の特異的な血管部においてノルアドレナリンの分泌を介してゲートウェイを形成、血中のミエリン特異的自己反応性T細胞が当該部位に侵入、炎症性病態を誘導する<sup>27)</sup>。その後、別の筋肉への微弱な電気刺激、さらに痛み、ストレスでは別の中枢神経系組織の血管部位にゲートウェイが形成されることが報告された<sup>28)</sup>。特に、ストレスゲートウェイ反射は、脳の2箇所の特異的な血管にゲートウェイを形成し、血中のミエリン特異的自己反応性T細胞が当該部位に侵入し、血管周囲に微小炎症を引き起こす。この微小炎症からの炎症性サイトカインの刺激で血管内皮細胞から産生されるATPが、通常は活性化していない脳内の神経線維を活性化し、最終的に上部消化管に分布する迷走神経の、遠心性の線維の過剰な活性化を引き起こす。その結果、アセチルコリン依存性の消化管炎症と心不全を誘導される<sup>29)</sup>。この時、消化管炎症をプロトンポンプ阻害薬にて抑制すると心不全とならないことから、上部消化管の炎症から活性化される迷走神経の求心線維が心不全誘導に関連する可能性が示された。さらに、脳の微小炎症は認知症患者の海馬などにも認められ、神経線維の異常な活性化が生じていることが予想され、老化によって生じる臓器不全を誘因する可能性もある。2019年には、血管でのゲートウェイ閉鎖機構が、光ゲートウェイ反射として報告された<sup>30)</sup>。光受容体タンパクを認識する自己反応性T細胞は、網膜血管から侵入してぶどう膜炎様の炎症性病態を誘導する。この病態を呈する疾患モデルマウスを通常よりも明るい環境で飼育すると、網膜の神経細胞が過剰に活性化し、そこから過剰産生されるノルアドレナリンが、網膜血管内皮細胞内でその光受容体の発現を減少させ、血中にその光受容体を抗原として認識する自己反応性T細胞が存在しても、T細胞の血管透過性の上昇が抑制され、局所炎症が生じないことが見出された。言い換えると、

ゲートウェイ反射から局所炎症が生じると、血管内皮細胞のノルアドレナリン経路がネガティブフィードバックにて抑制され、炎症が消滅する。さらに、2022年には関節リウマチの特徴でもある、左右対称性の炎症誘導の分子機構が、マウスモデルを用いた実験から解明された。具体的には、左右対称性の関節の遠隔炎症が、ゲートウェイ反射様のNav1.8陽性感覚神経とプロエンケファリン陽性脊髄介在神経のクロストークで生じることが証明された。当該クロストークの起点には、炎症で生じるATPが神経伝達物質として機能し、遠隔炎症の誘導にも逆向性感覚神経回路が産生するATPが機能することが示された<sup>31)</sup>。また、全身性エリテマトーデスは、その症状によってループス腎炎と神経精神ループスに分類される。神経精神ループスでは気分障害など脳の神経回路の変容が問題となる。この神経回路変容が、情動に関連する前頭内側核での活性化したミクログリアから分泌されるIL-12/23が神経回路変容に機能していることが証明された<sup>32)</sup>。ゲートウェイ反射様の分子機構が関連する可能性もあり、今後の解析が待たれる。

現時点でゲートウェイを形成する特異的な血管部位に分布する神経線維として7つの回路が同定されているが、それらの特異的なマーカーの同定と選択的刺激法の探索が進むことで、医療技術シーズの創出が期待される。進化的にも未完成的な免疫系のために、生理的に自己反応性T細胞は加齢、感染、ストレスなどで活性化することがわかっている。生体に存在する自己反応性T細胞の抗原特異性、活性化状態をモニターする方法、病気につながるT細胞分画の同定、さらにゲートウェイを制御する神経線維、血管部位を検出できる高感度イメージング法などの基盤技術開発もこれからの大きなテーマである。

#### (4) 注目動向

近年、1細胞レベルでのゲノムや遺伝子発現情報などの網羅的かつ正確な解析が活発に進められている。これにより、神経細胞を含めて、同一集団と考えられていた細胞群がさらに分類できることが多くの細胞種で明らかになっている。この技術を用いることで臓器連関機構に関与する液性シグナルを分泌する、臓器内の新たな細胞分画の同定や特異的なシグナルを伝達する神経細胞の同定につながることを期待される。また、マクロファージなどの免疫細胞がその機能を仲介する臓器連関機構が、近年相次いで報告されている<sup>33, 34)</sup>。免疫細胞は、1細胞解析によってこれまで知られていた以上に多くの種類に分類されることが次々と明らかになり、改めて注目を集めている<sup>35)</sup>。1細胞解析技術を用いることで臓器連関機構のメカニズムの解明が進むと考えられる。腸管に分布する求心性迷走神経に関して、腸管上皮細胞と神経末端が接続する解剖学的構造や、液性シグナルや機械的刺激などの選択的なシグナルを認識して脳に伝達するメカニズムが明らかになった<sup>36, 37)</sup>。また、臓器からのトレーサーを用いた実験で、迷走神経回路の一部が1細胞レベルで解明された<sup>38)</sup>。これらの知見をもとに、今後、求心性自律神経の機能制御の研究が加速すると考えられる。

神経走行のトレーシングにおいて、従来は蛍光色素などを付加した神経毒素や、蛍光タンパク質を発現するウィルスベクターなどが用いられてきた。近年、遺伝子改変ウィルスベクターなどの開発が飛躍的に進み、求心路、遠心路ともに、特異的な神経細胞を標的として複数のシナプスにまたがる神経回路を同定することが可能となってきた<sup>39)</sup>。また、臓器透明化技術では、多くの臓器においてより高度の透明化が可能となり、さらに透明化臓器をそのまま抗体染色する技術が開発されるなど<sup>40)</sup>、進歩が著しい。臓器の透明化と神経トレーシングを組み合わせることで、臓器連関機構に関わる末梢臓器と脳との神経回路、脳内経路などの解明が加速すると考えられる。

オプトジェネティクス技術を用いた神経機能解析研究の進展が著しい。従来は、光ファイバーの留置の容易さなどから、脳内の神経研究が主流であった。近年、麻酔下の動物において末梢臓器に分布する神経をオプトジェネティクスで制御し、機能解明を目指した研究成果が続々と報告されている<sup>41, 42)</sup>。この技術を活用することで、神経シグナルによる臓器連関機構のメカニズム解明が大きく進展すると期待される。今後は、非麻酔下や自由行動下の動物において、求心性、遠心性自律神経を、臓器選択的かつ安定的・持続的に制御可能とする技術開発が課題である。

## 【注目すべき国内外のプロジェクト】

国内では、2012年度に戦略目標「生体恒常性維持・変容・破綻機構のネットワーク的理解に基づく最適医療実現のための技術創出」(2012年度～2019年度、JST-CREST/さきがけ)が発足し、臓器連関機構に着目した研究開発が重点的に推進された。当時、臓器連関機構に着目した大型プロジェクトは国内外で類を見ないもので、現在に至る臓器連関機構研究の潮流の発端になったとも言える。2020年度に戦略目標・研究開発目標「ヒトのマルチセンシングネットワークの統合的理解と制御機構の解明」(2020年度～2027年度、AMED-CREST/PRIME、JST-CREST/さきがけ)が発足し、こちらでも臓器連関機構を強く意識した研究開発が推進されている。また、2020年度に公募・採択がなされた「ムーンショット型研究開発制度」の「目標2：超早期に疾患の予測・予防をすることができる社会を実現」において、臓器連関機構の解明が大きな目標として掲げられ、研究開発が推進中である。これら大型プロジェクトに限らず、臓器連関機構を意識した研究が国内外で増加しており、これからの創薬シーズの源泉としても期待される。

## (5) 科学技術的課題

今後は、液性シグナル情報と神経シグナル情報の中枢神経内における統合部位や機序の解明、各種病態や老化における臓器連関機構の解明、疾患の発症メカニズムの解明、診断・治療技術開発が重要な課題と考えられる。これらの研究を推進するに当たり、次のような科学的課題が挙げられる。

### • 求心性神経に働きかけるシグナル分子の同定、神経活動性の計測技術の開発

末梢神経研究は遠心路の解明が進んでいるが、求心性自律神経については未解明の点が多い。その理由として、求心性神経に働きかけるシグナル分子が十分に解明されていないこと、求心性神経の活動性の評価法が乏しくサロゲートマーカーも不明であること、などが挙げられる。

### • 慢性刺激に対する神経反応の制御手法および計測技術の開発

これまでの神経研究は、主に急性の刺激や反復刺激における神経反応の研究が中心であった。しかし、糖尿病や肥満・高血圧においては週単位～年単位での慢性応答を考慮する必要があり、持続的、安定的に神経系を活性化あるいは抑制する手法に加え、その機序を解明する手法や測定系の開発が課題である。

### • ヒトでの経時的非侵襲的アプローチ、特に神経活動の体外からの計測法

自律神経系は、種によって多様である。マウスなどの実験動物の結果がヒトに外挿できるのか、臨床応用は可能なのか、などを検証する必要がある。例えば、よりヒトに近い霊長類などの大型動物を用いた実験系の確立、あるいはヒトにおいて非侵襲的に神経活動を経時的に測定する手法の開発などが課題である。

## (6) その他の課題

脳における末梢臓器情報の受容機構や各種シグナルの統合機構、さらには、適切な指令を送り出すシステムの解明には、オプトジェネティクスなどの脳科学で良く用いられる手法の応用が欠かせない。それらを進める基盤として、臓器透明化などから得られる解剖学的知見も大きな意味を持つ。臓器連関機構は2つの臓器間で起こるものだけでなく、例えば、既に報告のある末梢臓器A→脳→末梢臓器Bのような連関に加え、末梢臓器A→末梢臓器B→末梢臓器Cのように複数臓器に亘る臓器連関機構も数多く報告されている<sup>43)</sup>。その組み合わせは多岐にわたると考えられ、これらを明らかにしていくためには、AIを用いた解析手法なども必要となる。臓器連関機構に関する科学的な重要課題を解明し新技術を創生するためには、脳神経学、解剖学、システム数学、薬学を含む多分野の領域の研究者の連携が課題である。

(7) 国際比較

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	各国の状況、評価の際に参考にした根拠など
日本	基礎研究	◎	↗	・液性シグナル <sup>44)</sup> 、神経シグナル <sup>45, 46, 47, 48, 49, 50)</sup> が関与する多くの臓器連関機構に関する成果が発表されている。今後も更なる発展が見込まれる。
	応用研究・開発	○	↗	・CREST事業やムーンショット事業などで、臓器連関機構に関する研究が活性化しており、今後様々な臓器連関機構を基盤としたヒトへの応用研究・技術開発が進むことが期待される。
米国	基礎研究	◎	↗	・液性シグナル <sup>51, 52)</sup> 、神経シグナル <sup>53)</sup> が関与する多くの臓器連関機構に関する成果が発表されており今後も更なる発展が見込まれる。 ・神経シグナルを介した臓器連関機構による、メトホルミンやレスベラトロールの薬理作用の解明などが報告されている <sup>54, 55)</sup> 。 ・神経シグナルを介した臓器連関機構に関して腸管上皮細胞と神経末端が接続する解剖学的構造 <sup>56)</sup> や液性シグナルや機械的刺激などの選択的なシグナルを求心性神経が認識して脳に伝達するメカニズム <sup>57)</sup> など、今後の研究進展の基盤となる研究成果が発表されている。
	応用研究・開発	○	↗	・基礎研究から臨床応用研究への橋渡し研究が政策的に支援されている。 ・現時点で明らかな動きは見えない。しかし、豊富な研究資金を背景として他領域の応用研究において常に着実な成果を上げていることから、本領域についても発展が予想される。関連する法律や規制の対応が臨機応変であり、社会の理解、周知が迅速に進むことも研究進展を促進する要因であると考えられる。さらに多くの巨大製薬企業を抱えており、応用研究・開発環境が整っている。
欧州	基礎研究	○	↗	・フランスから腸脳相関の研究成果が報告されている <sup>58)</sup> 。 ・EUを中心に腸内細菌と疾患の関係についての研究が推進されMetaHITなどで5億ユーロ以上が投資され腸肝連関の成果などが報告された <sup>59)</sup> 。
	応用研究・開発	△	→	・多くの巨大製薬企業を抱えており、応用研究・開発が進展する素地は十分にあると考えられる。
中国	基礎研究	○	↗	・液性シグナルを介した筋-腎連関 <sup>60)</sup> 、神経シグナルを介した腸-肝臓連関による代謝制御 <sup>61)</sup> が報告されるなど最近論文が増加傾向にある。
	応用研究・開発	×	↗	・現時点で明らかな活動は見えない。しかし国家的プロジェクトによって生物学研究に巨額な研究費が投資されており、再生治療など他領域の応用研究で目覚ましい進展を遂げていることから、当領域についても上昇傾向と見るべきである。
韓国	基礎研究	△	↗	・液性シグナルを介した脂肪-肝連関が報告されている <sup>62)</sup> 。
	応用研究・開発	×	→	・現時点で目立った動きは見えない。

(註1) フェーズ

基礎研究：大学・国研などでの基礎研究の範囲

応用研究・開発：技術開発（プロトタイプの開発含む）の範囲

(註2) 現状 ※日本の現状を基準にした評価ではなく、CRDSの調査・見解による評価

◎：特に顕著な活動・成果が見えている

○：顕著な活動・成果が見えている

△：顕著な活動・成果が見えていない

×：特筆すべき活動・成果が見えていない

(註3) トレンド ※ここ1～2年の研究開発水準の変化

↗：上昇傾向、→：現状維持、↘：下降傾向

参考・引用文献

- 1) F. Armutcu, "Organ crosstalk: the potent roles of inflammation and fibrotic changes in the course of organ interactions", *Inflamm Res.* 68, no. 10 (2019) : 825-839. doi: 10.1007/s00011-019-01271-7

- 2) C. Priest and P. Tontonoz, “Inter-organ cross-talk in metabolic syndrome”, *Nat. Metab.* 1, no. 12 (2019) : 1-12. doi : 10.1038/s42255-019-0145-5
- 3) R. Enaud et al., “The Gut-Lung Axis in Health and Respiratory Diseases: A Place for Inter-Organ and Inter-Kingdom Crosstalks”, *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 10 (2020) : 9. doi: 10.3389/fcimb.2020.00009
- 4) Y. R. Shim and W. I. Jeong, “Recent advances of sterile inflammation and inter-organ cross-talk in alcoholic liver disease”, *Exp. Mol. Med.* 52, no. 5 (2020) : 772-780. doi : 10.1038/s12276-020-0438-5
- 5) M. Nawaz et al., “Extracellular Vesicles and Matrix Remodeling Enzymes: The Emerging Roles in Extracellular Matrix Remodeling, Progression of Diseases and Tissue Repair”, *Cells* 7, no. 10 (2018) : 167. doi : 10.3390/cells7100167
- 6) T. M. Z. Waise, H. J. Dranse and T. K. T. Lam, “The metabolic role of vagal afferent innervation”, *Nat. Rev. Gastroenterol Hepatol.* 15, no. 10 (2018) : 625-636. doi : 10.1038/s41575-018-0062-1
- 7) M. M. Kaelberer et al., “A gut-brain neural circuit for nutrient sensory transduction”, *Science* 361, no. 6408 (2018) : eaat5236. doi: 10.1126/science.aat5236
- 8) T. Yamada et al., “Signals from intra-abdominal fat modulate insulin and leptin sensitivity through different mechanisms: neuronal involvement in food-intake regulation”, *Cell Metab.* 3, no. 3 (2006) : 223-229. doi: 10.1016/j.cmet.2006.02.001
- 9) K. Uno et al., “Neuronal pathway from the liver modulates energy expenditure and systemic insulin sensitivity”, *Science* 312, no. 5780 (2006) : 1656-1659. doi: 10.1126/science.1126010
- 10) J. Imai et al., “Regulation of pancreatic beta cell mass by neuronal signals from the liver”, *Science* 322, no. 5905 (2008) : 1250-1254. doi: 10.1126/science.1163971
- 11) J. Yamamoto et al., “Neuronal signals regulate obesity induced beta-cell proliferation by FoxM1 dependent mechanism”, *Nat. Commun.* 8, no. 1 (2017) : 1930. doi: 10.1038/s41467-017-01869-7
- 12) P. Y. Wang et al., “Upper intestinal lipids trigger a gut-brain-liver axis to regulate glucose production”, *Nature* 452, no. 7190 (2008) : 1012-1016. doi: 10.1038/nature06852
- 13) G. W. Cheung et al., “Intestinal cholecystokinin controls glucose production through a neuronal network”, *Cell Metab.* 10, no. 2 (2009) : 99-109. doi: 10.1016/j.cmet.2009.07.005
- 14) K. Uno et al., “A hepatic amino acid/mTOR/S6K-dependent signalling pathway modulates systemic lipid metabolism via neuronal signals”, *Nat. Commun.* 6: 7940. doi: 10.1038/ncomms8940
- 15) K. Fujiu et al., “A heart-brain-kidney network controls adaptation to cardiac stress through tissue macrophage activation”, *Nat. Med.* 23, no. 5 (2017) : 611-622. doi: 10.1038/nm.4326
- 16) S. S. Chavan and K. J. Tracey, “Essential Neuroscience in Immunology”, *J. Immunol.* 198, no. 9 (2017) : 3389-3397. doi: 10.4049/jimmunol.1601613
- 17) F. A. Duca et al., “Metformin activates a duodenal Ampk-dependent pathway to lower hepatic glucose production in rats”, *Nat. Med.* 21, no. 5 (2015) : 506-511. doi: 10.1038/nm.3787
- 18) J. Imai et al., “Regulation of pancreatic beta cell mass by neuronal signals from the liver”, *Science* 322, no. 5905 (2008) : 1250-1254. doi: 10.1126/science.1163971

- 19) C. D. Cote et al., “Resveratrol activates duodenal Sirt1 to reverse insulin resistance in rats through a neuronal network”, *Nat. Med.* 21, no. 5 (2015) : 498-505. doi: 10.1038/nm.3821
- 20) E. K. Williams et al., “Sensory Neurons that Detect Stretch and Nutrients in the Digestive System”, *Cell* 166, no. 1 (2016) : 209-221. doi: 10.1016/j.cell.2016.05.011
- 21) Qiancheng Zhao et al., “A multidimensional coding architecture of the vagal interoceptive system”, *Nature*, 2022, 603 (7903) : 878-884.
- 22) Anoj Ilanges et al., “Brainstem ADCYAP1+ neurons control multiple aspects of sickness behaviour” *Nature*, 2022, 609 (7928) : 761-771.
- 23) Jessica A Osterhout et al., “A preoptic neuronal population controls fever and appetite during sickness”, *Nature*, 2022, 606 (7916) : 937-944.
- 24) S. S. Chavan and K. J. Tracey, “Essential Neuroscience in Immunology”, *J. Immunol.* 198, no. 9 (2017) : 3389-3397. doi: 10.4049/jimmunol.1601613
- 25) T. Teratani et al., “The liver-brain-gut neural arc maintains the T reg cell niche in the gut”, *Nature* 585, no. 7826 (2020) : 591-596. doi: 10.1038/s41586-020-2425-3
- 26) Qiancheng Zhao et al., “A multidimensional coding architecture of the vagal interoceptive system”, *Nature*, 2022, 603 (7903) : 878-884.
- 27) Y. Arima et al., “Regional neural activation defines a gateway for autoreactive T cells to cross the blood-brain barrier”, *Cell* 148, no. 3 (2012) : 447-457. doi: 10.1016/j.cell.2012.01.022
- 28) A. Stofkova and M. Murakami, “Neural activity regulates autoimmune diseases through the gateway reflex”, *Bioelectron Med.* 20, no. 5: 14. doi: 10.1186/s42234-019-0030-2
- 29) Y. Arima et al., “Brain micro-inflammation at specific vessels dysregulates organ-homeostasis via the activation of a new neural circuit”, *Elife* 6 (2017) : e25517. doi: 10.7554/eLife.25517
- 30) A. Stofkova et al., “Photopic light-mediated down-regulation of local  $\alpha$  1A-adrenergic signaling protects blood-retina barrier in experimental autoimmune uveoretinitis”, *Sci. Rep.* 9 (2019) : 2353. doi : 10.1038/s41598-019-38895-y
- 31) Rie Hasebe et al., “ATP spreads inflammation to other limbs through crosstalk between sensory neurons and interneurons”, *J Exp Med.* 2022, 6 ; 219 (6) : e20212019.
- 32) Nobuya Abe et al., “Pathogenic neuropsychiatric effect of stress-induced microglial interleukin 12/23 axis in systemic lupus erythematosus”, *Ann Rheum Dis*, 2022, 81 (11) : 1564-1575.
- 33) K. Fujii et al., “A heart-brain-kidney network controls adaptation to cardiac stress through tissue macrophage activation”, *Nat. Med.* 23, no. 5 (2017) : 611-622. doi: 10.1038/nm.4326
- 34) T. Izumi et al., “Vagus-macrophage-hepatocyte link promotes post-injury liver regeneration and whole-body survival through hepatic FoxM1 activation”, *Nat. Commun.* 9, no. 1 (2018) : 5300. doi: 10.1038/s41467-018-07747-0
- 35) T. Satoh et al., “Identification of an atypical monocyte and committed progenitor involved in fibrosis”, *Nature* 541, no. 7635 (2017) : 96-101. doi: 10.1038/nature20611
- 36) M. M. Kaelberer et al., “A gut-brain neural circuit for nutrient sensory transduction”, *Science* 361, no. 6408 (2018) : eaat5236. doi: 10.1126/science.aat5236
- 37) E. K. Williams et al., “Sensory Neurons that Detect Stretch and Nutrients in the Digestive System”, *Cell* 166, no. 1 (2016) : 209-221. doi: 10.1016/j.cell.2016.05.011
- 38) Qiancheng Zhao et al., “A multidimensional coding architecture of the vagal interoceptive system”, *Nature*, 2022, 603 (7903) : 878-884.

## 2.1



- 39) X. Xu et al., “Viral Vectors for Neural Circuit Mapping and Recent Advances in Trans-synaptic Anterograde Tracers”, *Neuron* 107, no. 6 (2020) : 1029-1047. doi: 10.1016/j.neuron.2020.07.010
- 40) E. A. Susaki et al., “Versatile whole-organ/body staining and imaging based on electrolyte-gel properties of biological tissues”, *Nat. Commun.* 11, no. 1 (2020) : 1982. doi: 10.1038/s41467-020-15906-5
- 41) W. Zeng et al., “Sympathetic neuro-adipose connections mediate leptin-driven lipolysis”, *Cell* 163, no. 1 (2015) : 84-94. doi: 10.1016/j.cell.2015.08.055
- 42) T. Bruegmann et al., “Optogenetic defibrillation terminates ventricular arrhythmia in mouse hearts and human simulations”, *J. Clin. Invest.* 126, no. 10 (2016) : 3894-3904. doi: 10.1172/JCI88950
- 43) F. Armutcu, “Organ crosstalk: the potent roles of inflammation and fibrotic changes in the course of organ interactions”, *Inflamm Res.* 68, no. 10 (2019) : 825-839. doi: 10.1007/s00011-019-01271-7
- 44) H. Misu et al., “Deficiency of the hepatokine selenoprotein P increases responsiveness to exercise in mice through upregulation of reactive oxygen species and AMP-activated protein kinase in muscle”, *Nat. Med.* 23, no. 4 (2017) : 508-516. doi: 10.1038/nm.4295
- 45) T. Yamada et al., “Signals from intra-abdominal fat modulate insulin and leptin sensitivity through different mechanisms: neuronal involvement in food-intake regulation”, *Cell Metab.* 3, no. 3 (2006) : 223-229. doi: 10.1016/j.cmet.2006.02.001
- 46) K. Uno et al., “Neuronal pathway from the liver modulates energy expenditure and systemic insulin sensitivity”, *Science* 312, no. 5780 (2006) : 1656-1659. doi: 10.1126/science.1126010
- 47) J. Imai et al., “Regulation of pancreatic beta cell mass by neuronal signals from the liver”, *Science* 322, no. 5905 (2008) : 1250-1254. doi: 10.1126/science.1163971
- 48) J. Yamamoto et al., “Neuronal signals regulate obesity induced beta-cell proliferation by FoxM1 dependent mechanism”, *Nat. Commun.* 8, no. 1 (2017) : 1930. doi: 10.1038/s41467-017-01869-7
- 49) K. Fujiu et al., “A heart-brain-kidney network controls adaptation to cardiac stress through tissue macrophage activation”, *Nat. Med.* 23, no. 5 (2017) : 611-622. doi: 10.1038/nm.4326
- 50) S. Tsukita et al., “Hepatic glucokinase modulates obesity predisposition by regulating BAT thermogenesis via neural signals”, *Cell Metab.* 16, no. 6 (2012) : 825-832. doi: 10.1016/j.cmet.2012.11.006
- 51) A. L. Bookout et al., “FGF21 regulates metabolism and circadian behavior by acting on the nervous system”, *Nat. Med.* 19, no. 9 (2013) : 1147-1152. doi: 10.1038/nm.3249
- 52) P. Bostrom et al., “A PGC1-alpha-dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis”, *Nature* 481, no. 7382 (2012) : 463-468. doi: 10.1038/nature10777
- 53) H. E. Tan et al., “The gut-brain axis mediates sugar preference”, *Nature* 580, no. 7804 (2020): 1-6. doi: 10.1038/s41586-020-2199-7
- 54) F. A. Duca et al., “Metformin activates a duodenal Ampk-dependent pathway to lower hepatic glucose production in rats”, *Nat. Med.* 21, no. 5 (2015) : 506-511. doi: 10.1038/nm.3787

- 55) C. D. Cote et al., “Resveratrol activates duodenal Sirt1 to reverse insulin resistance in rats through a neuronal network”, *Nat. Med.* 21, no. 5 (2015) : 498-505. doi: 10.1038/nm.3821
- 56) M. M. Kaelberer et al., “A gut-brain neural circuit for nutrient sensory transduction”, *Science* 361, no. 6408 (2018) : eaat5236. doi: 10.1126/science.aat5236
- 57) E. K. Williams et al., “Sensory Neurons that Detect Stretch and Nutrients in the Digestive System”, *Cell* 166, no. 1 (2016) : 209-221. doi: 10.1016/j.cell.2016.05.011
- 58) F. De Vadder et al., “Microbiota-generated metabolites promote metabolic benefits via gut-brain neural circuits”, *Cell* 156, no. 1-2 (2014) : 84-96. doi: 10.1016/j.cell.2013.12.016
- 59) D. Hadrich, “Microbiome Research Is Becoming the Key to Better Understanding Health and Nutrition”, *Front Genet.* 9 (2018) : 212. doi: 10.3389/fgene.2018.00212
- 60) H. Peng et al., “Myokine mediated muscle-kidney crosstalk suppresses metabolic reprogramming and fibrosis in damaged kidneys”, *Nat. Commun.* 8, no. 1 (2017) : 1493. doi: 10.1038/s41467-017-01646-6
- 61) M. Yang et al., “Duodenal GLP-1 signaling regulates hepatic glucose production through a PKC-delta-dependent neurocircuitry”, *Cell Death Dis.* 8, no. 2 (2017) : e2609. doi: 10.1038/cddis.2017.28
- 62) Y. R. Shim and W. I. Jeong, “Recent advances of sterile inflammation and inter-organ cross-talk in alcoholic liver disease”, *Exp. Mol. Med.* 52, no. 5 (2020) : 772-780. doi : 10.1038/s12276-020-0438-5

2.1