

平成 30 年度医学部奨学賞・東北医学会奨学賞・医学部学生奨学賞

授与式並びに第 399 回東北医学会例会

日 時：平成 31 年 1 月 17 日（木）午後 1 時 00 分から

場 所：東北大学医学部大会議室（1 号館 2 階）

1 開 会

2 挨拶

3 審査報告

4 医学部奨学賞（金賞・銀賞）授与

【金賞受賞者】

機械学習を用いた“痛み”の脳バイオマーカー研究

学際科学フロンティア研究所 人間・社会研究領域 助教

鹿 野 理 子

【銀賞受賞者】

冠攣縮性狭心症患者における冠動脈外膜・周囲脂肪組織の炎症性変化

循環器内科 助教 大 山 宗 馬

肝臓-膵 β 細胞間神経ネットワークによる膵 β 細胞増殖制御の分子機構の解明

糖尿病代謝科 助教 山 本 淳 平

5 東北医学会奨学賞授与

【奨学賞 A 受賞者】

気道上皮前駆細胞の分化調節機構による気道上皮の恒常性維持及びその破綻による呼吸器疾患の発症への関与

呼吸器内科学分野 平 野 泰 三

新規病因蛋白セレノプロテイン P による肺高血圧症促進機構

循環器内科学分野 菊 地 順 裕

チオプリン製剤による脱毛と高度白血球減少の副作用を予測する遺伝子検査キットの開発とその臨床応用

消化器内科学分野 角 田 洋 一

【奨学賞 B 受賞者】

分子イメージング法による新しい乳がんの診断法の開発

乳腺・内分泌外科学分野 谷 内 亜 衣

アストロサイト機能におけるヒスタミンの役割について

機能薬理学分野 Aniko Kárpáti

慢性閉塞性肺疾患における血漿中 growth differentiation factor 11 についての検討

呼吸器内科学分野 田 中 里 江

6 医学部学生奨学賞授与

【受賞者】

一次繊毛を介した細胞増殖における微小管結合性セリン-スレオニンキナーゼ MAST4 の役割の解明

最優秀賞 5 年 阪 路 健 祐

The relationship between pupil response patterns to multisensory emotional stimuli and Empathizing-Systemizing cognitive traits

優秀賞 6 年 岩 本 憲 宏

Lantibiotics from human skin commensal bacteria defend against multiple Gram-positive bacterial skin pathogens

優秀賞 4 年 林 明 澄

ヒスタミン濃度及び睡眠覚醒における脳内肥満細胞の重要性について

優秀賞 4 年 八 木 櫻 子

アルツハイマー型認知症に関わる脳領域の灰白質体積と骨密度の相関

奨学賞 6 年 諸 田 直 哉

肺腺癌組織における癌関連線維芽細胞マーカーの比較検討

奨学賞 5 年 玉 槻 大 輔

Barrett 食道癌における Serum-and-glucocorticoid-inducible-kinase-1 (Sgk-1) の発現動態に関する検討

奨学賞 4 年 浅 原 健 人

肺癌における腫瘍内産生 glucocorticoid の免疫微小環境へ与える影響

奨学賞 4 年 阿 部 拓 斗

高血圧患者における副腎アルドステロン産生の検討

奨学賞 4 年 日 下 亮

Triple-negative and HER2 positive ductal carcinoma in situ ; characteristics, behavior and biomarker profile

奨学賞 4 年 高 橋 哲

7 祝 辞

8 受賞者講演（金賞・銀賞）

9 閉 会

機械学習を用いた“痛み”の脳バイオマーカー研究

鹿 野 理 子

きらり健康生活協同組合（受賞時 東北大学学際科学フロンティア研究所 新領域創成部 助教）



はじめに

“痛み”とは、不快な感覚性・情動性の体験である。基本的に主観的な症状であり、心理社会的な要因により大きく修飾される現象である。客観的指標がなく、それが疼痛研究および臨床上の問題であった。近年、人工知能領域で使われる機械学習の応用により、脳画像研究においてはある現象時の脳活動を示す方向から、脳活動から現象を予測する方向へパラダイムシフトがおきつつある¹⁾。本研究では、この機械学習を応用したデータ駆動型アプローチにより、さまざまな痛み研究を統合した国際多施設共同研究による“痛み”の客観的指標となる脳バイオマーカーの作成を試みた。

機械学習を用いた“痛み”の脳バイオマーカープロジェクト

我々はまず、器質的異常がないが慢性的な腹痛と便秘異常を繰り返す過敏性腸症候群の脳での痛み体験とストレス制御機構について検討し、痛み予期の影響²⁾、視床下部-下垂体-副腎系反応³⁾ および自律神経反応⁴⁾を制御する脳機構、アレキシサイミア（失感情症）の影響を⁵⁻⁷⁾明らかにした。さらに他の機能性疼痛症候群でも、共通の脳内疼痛処理異常があると仮説し⁸⁾、国際共同研究を立ち上げた。過敏性腸症候群を東北大で、機能性ディスペプシア、および外陰部痛をベルギーの KU Leuven で、器質性疾患のポジティブコントロールとして、炎症性腸疾患をフランス、グレノブルで対象とした。痛みを誘発させる刺激としては、それぞれに、直腸刺激、胃刺激、大腸刺激、外陰部の圧刺激を用いた。

近年、人工知能領域で使われている機械学習は、膨大なデータを比較・テストすること、つまり学習によって共通パターンを見つけ出し、その学習したデータに基づき先を予測する。例えば、たくさんの痛みの脳画

像データから痛み脳画像パターンを作り、新規の脳画像データが“痛み”を感じているかどうかを「予想」する。つまり、脳活動パターンから、現象を予測することが可能となる。これを用いると、様々な現象の比較ができ、診断や治療経過の観察に応用することも可能となる。我々はこの機械学習を痛みの解析に用いている米国コロラド大学のグループとさらに共同研究の和を広げ、我々の臨床系データ、内臓痛と、彼らの心理系データ、体性痛のデータを統合して“痛み”の脳バイオマーカーを作るプロジェクトを立ち上げた。

“痛み”、“認知”、“陰性情動”の弁別

前帯状回を含む内側前頭前野はいわゆる、Pain Matrix の主要部位であるが、同時に多くの認知課題、情動課題でも賦活する領域として知られている。しかし、これらの現象を直接比較分離することはこれまで困難であった。本検討では、270 人の参加者からなる 18 の研究、疼痛課題（温熱刺激 2 課題、機械刺激 2 課題、大腸刺激による内臓痛 2 課題）、認知課題（ワーキングメモリ 2 課題、反応選択 2 課題、反応競合 2 課題）、情動課題（視覚刺激による情動誘発 2 課題、恋人に振られたときなどの社会的意味での情動誘発 2 課題、聴覚刺激による情動誘発 2 課題）の脳活動を用いた⁹⁾。痛み、認知制御、陰性情動の 3 つのドメイン内での相似性を検討した。図 1a に本検討で用いた内側前頭野、帯状回内の 6 つの関心領域（背内側前頭前野、後中帯状回、前中帯状回、前帯状回脳梁膝周辺部、前帯状回脳梁膝下部、腹内側前頭前野）を示し、b にそれぞれの関心領域での一般化指数、各ドメイン内の特異性、構成要素がどれだけ同じ脳活動パターンに収束するかを表す値を示した。痛みにおいて、一般化指数が高いのは、前中帯状回、背内側前頭前野、後中帯状回であり、陰性情動で高いのは背内側前頭前野、腹内側前頭前野であった。さらに、上記の内側前頭野、帯状回を 8 mm 大の細かい区域にわけ、同様の解析をすると、認知制御は前中帯状回と背内側前頭前野の境界域となる、補足運動野、及び運動野での一般化指数

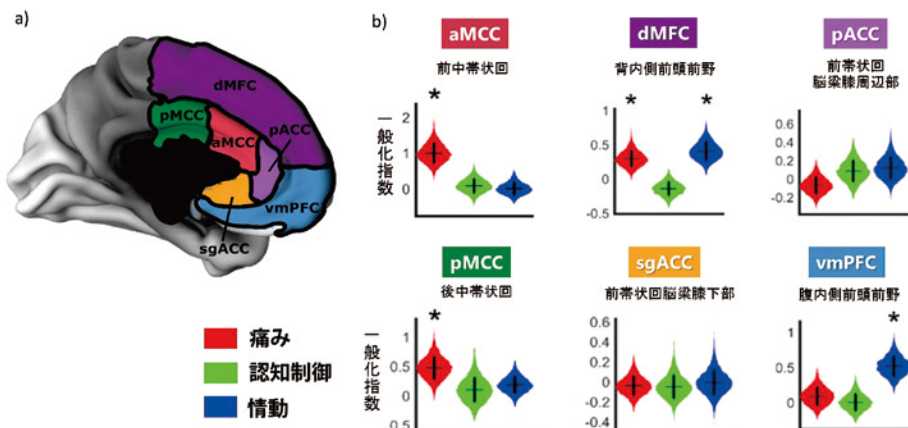


図 1. “痛み”, “認知”, “陰性情動”の弁別

が高かった。この検討により“痛み”は前中帯状回に、“陰性情動”は腹内側前頭前野に、“認知制御”は、背側中帯状回に一般化（客観化）できた⁹⁾。本検討は、主観的な体験現象を脳活動パターンとして直接比較しうる手法を確立した意義が大きい。

体性痛と内臓痛の脳パターンの違い

我々は続いて、体性痛と内臓痛の直接比較を行った。内臓痛は食道、胃、小腸、大腸などの管腔臓器の内圧上昇や肝臓、腎臓などの被膜を持つ臓器の被膜の急激な伸展、炎症などにより起こる。内臓痛も体性痛と同様に Aδ 線維、C 線維といった末梢神経で脊髄に伝えられるが、体性組織よりも線維の数が少なく、C 線維の割合が多い、局在が不明瞭で、客観的刺激強度と比較的相関せず、体性痛よりも不快情動を誘発する特徴をもつといわれてきた。我々は、内臓痛（胃刺激、大

腸刺激 2 課題、食道刺激）、体性痛（外陰部圧刺激、温熱刺激 2 課題）、7 課題、165 名の健常群のデータを導入し直接比較を試みた。安静時の脳活動ネットワークより 7 つの機能領域（腹側注意、背側注意、体性運動、視覚、デフォルトモード、前頭頂頂、辺縁）を設定した。図 2 に 3 つの体性痛と 4 つの内臓痛の上記の 7 機能領域での活動パターンを示す。円の外側に向かうほど強い活動を示す。すべての疼痛刺激で、腹側注意ネットワークの強い活動パターンが見られるが、腹側注意ネットワークは前中帯状回、前島皮質などの痛み処理のコア領域を含むので妥当である。さらに体性運動ネットワークの活動を見ると外陰部、温熱刺激 1、2 で強い活動パターンが見られるが、胃、大腸 1、2 では活動パターンは強くない。しかし内臓痛であるはずの食道では、体性運動ネットワークの活動は体性痛パターンを取る。これを弁別するために、大腸刺激 1 と温熱刺激 1 より内臓痛と体性痛を弁別できる脳活動

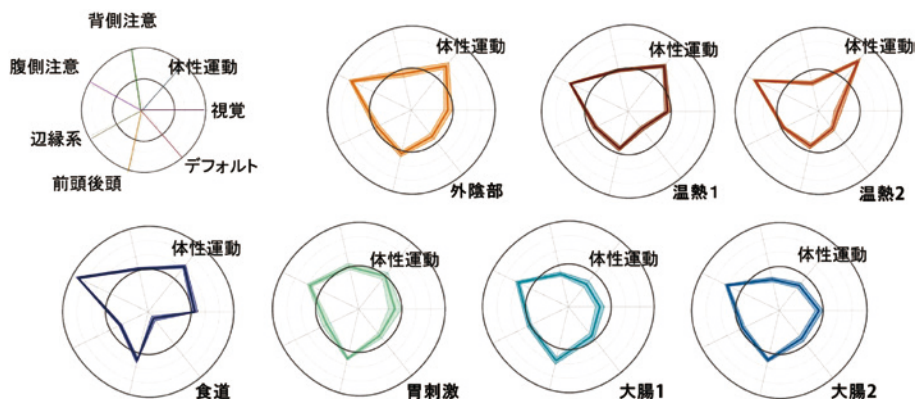


図 2. 体性痛と内臓痛の脳パターンの違い

パターンを作成した。この特徴は、体性痛は体性運動、背側注意が強い、内臓痛では前頭頭頂、デフォルトモードの予測値が高いというものとなった。このパターンより他の5データを分類すると、大腸2は大腸1に近いパターンを示し内臓痛と分類され、温熱2は体性痛、胃刺激劇は内臓痛と体性痛の両方の特徴をもつ中間型であり、外陰部痛は体性痛に分類され、本来内臓痛と考えられる食道刺激は、脳活動からは体性痛パターンを示した¹⁾。

おわりに

“痛み”を機械学習によるデータ駆動型アプローチを用いて、脳活動パターンとして定量的にとらえ、脳バイオマーカーとして用いる試みを示した。本検討は、主観的な体験現象を脳活動パターンとして直接比較しうる手法を確立した意義が大きいと考える。また、単にデータサンプルの数を増やすことにより脳画像バイオマーカー作成を試みる他のプロジェクトに比して、多様な課題から一般化した現象を抽出できる優位性がある。

さらに我々は、同手法により疾患群と健常群での脳活動パターンバイオマーカーの作成を試みており、臨床診断や薬物の効果、心理療法等の介入を客観的に評価できる指標として検証する企画を進めている。

謝 辞

歴史ある東北大学医学部奨学賞金賞をいただき心より感謝申し上げます。学際科学フロンティア研究所、行動医学分野福土審教授およびスタッフの皆さま、放射線診断学の麦倉俊司先生、撮像スタッフの皆さま、東北大学病院心療内科の皆さま、そして、国際チーム、ベルギー KU Leuven の Von Oudenhove 准教授、Dupont 教授、コロラド大学の Wager 教授をはじめ、フランス グレノブル神経科学研究所、英国ウィンゲート研究所の各拠点のスタッフに心より感謝申し上げます。

文 献

- 1) 鹿野理子 (2017) 機械学習によるニューロイメージングの新時代, 心身医学, **57**, 711-717.
- 2) Kano, M., Muratsubaki, T., Morishita, J., et al. (2017) Influence of Uncertain Anticipation on Brain Responses to Aversive Rectal Distension in Patients With Irritable Bowel Syndrome. *Psychosom. Med.*, **79**, 988-999.
- 3) Kano, M., Muratsubaki, T., Van Oudenhove, L., et al. (2017) Altered brain and gut responses to corticotropin-releasing hormone (CRH) in patients with irritable bowel syndrome. *Sci. Rep.*, **7**, 12425.
- 4) Kano, M., Yoshizawa, M., Kono, K., et al. (2019) Parasympathetic activity correlates with subjective and brain responses to rectal distension in healthy subjects but not in non-constipated patients with irritable bowel syndrome. *Sci. Rep.*, **9**, 7358.
- 5) Kano, M., Endo, Y. and Fukudo, S. (2018) Association Between Alexithymia and Functional Gastrointestinal Disorders. *Front. Psychol.*, **9**, 599.
- 6) Kano, M., Muratsubaki, T., Morishiata, J., et al. (2019) Insula activity to visceral stimulation and endocrine stress responses as associated with alexithymia in patients with irritable bowel syndrome. *Psychosom. Med.*, In press.
- 7) Kano, K., Grabe, H. and Terock, J. (2018) Genetic Factors and Endocrine and Immune System Functioning Associated with Alexithymia. In: *Alexithymia: Advances in Research, Theory, and Clinical Practice* (Luminet, O., Bagby, R.M. and Taylor, G.J., eds.), Cambridge University Press, Cambridge, pp. 267-290.
- 8) Kano, M., Dupont, P., Aziz, Q., et al. (2018) Understanding Neurogastroenterology From Neuroimaging Perspective: A Comprehensive Review of Functional and Structural Brain Imaging in Functional Gastrointestinal Disorders. *J. Neurogastroenterol. Motil.*, **24**, 512-527.
- 9) Kragel, P.A., Kano, M., Van Oudenhove, L., et al. (2018) Generalizable representations of pain, cognitive control, and negative emotion in medial frontal cortex. *Nature Neuroscience*, **21**, 283-289.

冠攣縮性狭心症患者における冠動脈外膜・ 周囲脂肪組織の炎症性変化

大 山 宗 馬

東北大学大学院医学系研究科 循環器内科学分野

この度、「冠攣縮性狭心症患者における冠動脈外膜・周囲脂肪組織の炎症性変化」の研究により、2018 年度東北大学医学部奨学賞銀賞を受賞いたしましたので、受賞の報告とともに御礼の言葉を記したいと思います。

狭心症の一つに、一過性かつ可逆的に冠動脈が収縮することで引き起こる冠攣縮性狭心症 (Vasospastic angina: VSA) があります。VSA は特に日本人に多く発症することが知られており、急性心筋梗塞の重要な発症機序の一つと考えられています。当研究室では以前から、この VSA に関する研究を行っており、Rho-kinase の活性化を介した冠動脈外膜の炎症性変化が VSA の成因において重要な役割を果たしていることを報告しました¹⁾。また冠動脈外膜の外側に隣接するように存在する冠動脈周囲脂肪組織 (Perivascular adipose tissue: PVAT) が²⁾、種々のサイトカインを分泌する内分泌組織であることが認識され、傍分泌されるそれらのサイトカインやアディポカインにより冠動脈疾患が増悪する可能性が報告されています。最近、我々は VSA 患者において CT を用いて測定した PVAT 量が増大していることを報告し²⁾、また薬剤溶出性ステント植込み後冠動脈過収縮ブタモデルにおいて ¹⁸F-FDG PET を用いることで冠動脈過収縮反応に PVAT の炎症性変化が関連することを明らかにしました³⁾。しかしながら、VSA 患者において PVAT の炎症性変化が生じているか否か、またそのような炎症性変化が ¹⁸F-FDG PET で検出できるか否かに関しては未解明でした。

これらの背景をもとに、本研究では東北大学放射線診断科との共同研究において VSA 患者において PVAT の炎症が重要な役割を果たしており、その活動性の評価において ¹⁸F-FDG PET/CT が有用であることを明らかにすることを目的としました。2015 年 3 月から 2016 年 9 月に、東北大学病院を受診し VSA が疑われた 40 人の患者に対して、カテーテル検査によるアセチルコリンを用いた冠攣縮薬物誘発負荷試験を行い、

さらに PVAT の量的変化を測定するための冠動脈 CT 検査、PVAT の炎症性変化を測定するための心電図同期 ¹⁸F-FDG PET/CT 検査、冠動脈外膜微小血管の血管内イメージングとして光干渉断層診断法 (optical Coherence Tomography: OCT) を行いました。それぞれのモダリティで測定した結果を、薬物誘発負荷試験で陽性であった 27 人の冠攣縮狭心症患者で構成された VSA 群、陰性であった 13 人の患者で構成された Non-VSA 群の 2 群間で比較しました。さらに、VSA 群の追跡調査として、中央値で 23 ヶ月後にフォローアップの心電図同期 ¹⁸F-FDG PET/CT 検査を行いました。

結果は、冠動脈 CT と心電図同期 ¹⁸F-FDG PET/CT において、Non-VSA 群と比較して VSA 群でそれぞれ PVAT 量と外膜・周囲組織における FDG の集積が有意に増加しており、アセチルコリン負荷試験時の冠動脈収縮率と PVAT 量、外膜・周囲組織における FDG の集積が有意な正の相関を示しました。また OCT では、Non-VSA 群と比較して VSA 群で外膜の血管壁栄養血管 (Vasa vasorum: VV) が有意に増生しており、VV の増生の程度と冠動脈 CT による PVAT 量と ¹⁸F-FDG PET/CT による外膜・周囲組織における FDG の集積が有意な正の相関を示しました。また Rho-kinase 活性と、PVAT 量と外膜・周囲組織における FDG の集積も有意な正の相関を示しました。さらに VSA 群の追跡調査として行いました ¹⁸F-FDG PET/CT 検査では、試験参加時と比較して追跡調査時で Ca 拮抗薬を中心とした内服治療により外膜・周囲組織における FDG の集積が有意に低下しており、内服治療後の狭心症状の改善と一致して PVAT の炎症性変化が低下することが明らかになりました。

以上の結果から、VSA の成因において PVAT の炎症が重要な役割を果たしており、その活動性の評価において非侵襲的検査である ¹⁸F-FDG PET/CT が有用であることを世界で初めて明らかにしました。なお、本研究は 2018 年 1 月 22 日に米国心臓病学会 (American

College of Cardiology, ACC) の学会誌である Journal of the American College of Cardiology 誌 (電子版) に掲載されました⁴⁾.

今回の受賞にあたり, ご指導いただきました下川宏明教授, 松本泰治先生ならびに共同研究者の先生方, そして医学部長の五十嵐和彦教授並びに選考委員の先生方, そして最後に日頃支えてくれている家族に厚く感謝を申し上げます.

文 献

- 1) Shimokawa, H. (2014) Williams Harvey Lecture : Importance of coronary vasomotion abnormalities-from bench to bedside. *Eur. Heart J.*, **35**, 3180-3193.
- 2) Ohyama, K., Matsumoto, Y., Nishimiya, K., et al. (2016) Increased coronary perivascular adipose tissue volume in patients with vasospastic angina. *Circ. J.*, **80**, 1653-1656.
- 3) Ohyama, K., Matsumoto, Y., Amamizu, H., et al. (2017) Association of coronary perivascular adipose tissue inflammation and drug-eluting stent-induced coronary hyperconstricting responses in pigs : ¹⁸F-fluorodeoxy-glucose positron emission tomography imaging study. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, **37**, 1757-1764.
- 4) Ohyama, K., Matsumoto, Y., Takanami, K., et al. (2018) Coronary adventitial and perivascular adipose tissue inflammation in patients with vasospastic angina. *J. Am. Coll. Cardiol.*, **71**, 414-425.

肝臓-膵β細胞間神経ネットワークによる 膵β細胞増殖制御の分子機構の解明

山 本 淳 平

東北大学病院 糖尿病代謝科

はじめに

肥満が進展する際には、血糖値の上昇を防ぐようにインスリン分泌細胞である膵β細胞が代償性に増殖することが知られている。しかしこの代償性膵β細胞増殖がどのような機序で生じるのかについては、未だ不明な点が多い。過去に我々の研究室では、肥満の際に肝臓の extracellular-signaling regulated kinase (ERK) 経路活性化を発端とする神経シグナルが、肝臓→内臓神経求心路→中枢→迷走神経遠心路→膵β細胞という神経ネットワークを介して膵β細胞増殖を誘導すること、この機構を活性化させることによりインスリン欠乏性糖尿病モデルマウスの膵β細胞を増加させ、糖尿病が改善することを明らかにしているが^{1,2)}、その詳細な分子機序は未解明であった。今回、そのメカニズムの検討を行い、迷走神経が膵β細胞増殖を誘導する分子機構を明らかにしたので、その研究内容を紹介する。

肝臓-膵β細胞間神経ネットワークにより、 膵島での FoxM1 経路が活性化する

まず、神経ネットワークにより膵β細胞でどのような分子が変化しているかを検討するため、アデノウイルスを用いた遺伝子導入によって肝臓 ERK 経路を活性化させ神経ネットワークを“ON”にした場合の膵島の遺伝子発現に関してマイクロアレイによる網羅的解析を行った。すると、細胞周期を正方向に制御する転写因子である Forkhead box M1 (FoxM1) とその標的遺伝子群の発現が増加し、FoxM1 経路が活性化していることが見出された。迷走神経切断を施しておく、この膵島 FoxM1 経路活性化と膵β細胞量の増加がほぼ完全に遮断されることから、肝臓 ERK 経路の活性化によって、迷走神経を介して膵島 FoxM1 経路が活性化し膵β細胞増殖が誘導されていることが確認された。

肥満の際には神経ネットワークにより、FoxM1 依存性に代償性膵β細胞増殖が起こる

次に、この迷走神経を介した膵島 FoxM1 経路の活性化と肥満時の代償反応との関連を検討した。肥満と肝臓 ERK 経路活性化を呈する高脂肪食負荷マウスや ob/ob マウスといった肥満モデルにおける膵島の遺伝子発現解析を行ったところ、FoxM1 経路の活性化が認められた。そこで ob/ob マウスにおいて神経ネットワークを阻害して解析を行ったところ、膵島 FoxM1 経路の活性化と膵β細胞量の増加がいずれもほぼ完全に抑制された。このことから、肥満の際には神経ネットワークを介して膵島 FoxM1 経路の活性化と膵β細胞増殖が誘導されることが示された。さらに後天的かつ膵β細胞特異的 FoxM1 ノックアウトマウスを作成して検討を行ったところ、神経ネットワークを“ON”とした場合の膵β細胞増殖、高脂肪食負荷により肥満とした際の膵β細胞量増殖のいずれもが、ノックアウトマウスでは著明に抑制された。これらの結果から、肥満の際には神経ネットワークからの迷走神経シグナルにより、FoxM1 依存性に膵β細胞増殖が起こることが明らかとなった。

複数の迷走神経因子により、FoxM1 依存性に 膵β細胞増殖が誘導される

次に、迷走神経からどのような分子を介して膵β細胞の FoxM1 経路を活性化し細胞増殖を引き起こすのかを検討した。膵島に投射する迷走神経からは、副交感神経系の主要な神経伝達物質である acetylcholine (ACh) に加え、pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP)、vasoactive intestinal peptide (VIP)、gastrin releasing peptide (GRP) といった神経因子が分泌されることが報告されている³⁾。そこで、これらの神経因子が迷走神経から膵β細胞への情報伝達を担っている可能性を考え、単離膵島にこれら4種

の神経因子すべてを作用させたところ、FoxM1 経路の活性化と膵β細胞増殖が誘導された。さらに、この4種のうちいずれの因子がこの作用に関与しているかについて、全ての組み合わせで検討を行ったところ、Ach に PACAP または VIP を組み合わせることで十分な効果が得られることがわかった。さらに、膵β細胞特異的 FoxM1 ノックアウトマウスの単離膵島では神経因子による膵β細胞増殖が抑制されることから、迷走神経因子が FoxM1 依存性に膵β細胞増殖を引き起こすことが明らかとなった。

おわりに

以上の結果より、肥満の際には肝 ERK 経路活性化を発端とする肝臓-膵β細胞間神経ネットワークが働き、迷走神経末端から Ach および PACAP や VIP といった複数の神経伝達物質が放出され、それらが組み合わせて作用し、膵β細胞内の FoxM1 経路活性化を介して膵β細胞増殖が誘導される、という分子メカニズムが明らかとなった(図)⁴⁾。1週間というごく短期の高脂肪食負荷によって肝 ERK 経路の活性化がみられることから、神経ネットワークを介した膵β細胞増殖機構は、肥満が進展するとき、今後起こってくるインスリン抵抗性増大に伴う血糖値上昇を予防する恒常性維持機構と考えられる。

Ach は G 蛋白共役型受容体の Gq 受容体を介して、

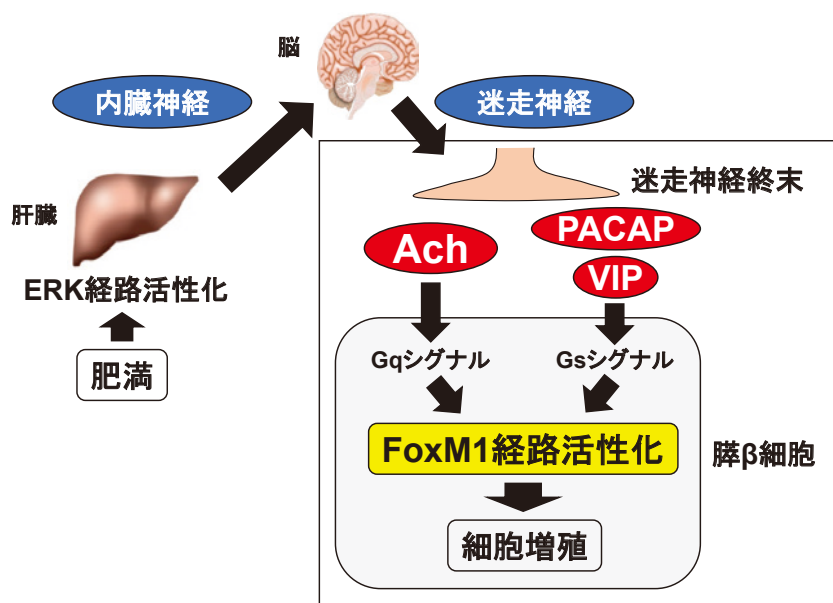
PACAP や VIP は Gs 受容体を介して膵β細胞へ作用することから、本研究結果は、膵β細胞において Gq シグナルと Gs シグナルを同時に作用させることで効果的な細胞増殖が得られることを示唆している。このことは、神経という解剖学的な特徴を生かし、複数の生理活性物質を標的臓器特異的に、同時にかつ局所へ高濃度に作用させることで効率的な代償反応を得ることを可能にしており、生体が末梢臓器制御・代謝調節に神経系を用いている生理的意義をも示唆するものと考えられる。

謝 辞

本研究を行うに当たり、多大なご指導を賜りました片桐秀樹教授、今井淳太准教授をはじめ、共同研究者の先生方、医局員各位に心より感謝を申し上げます。

文 献

- 1) Imai, J., Katagiri, H., Yamada, T., et al. (2008) Regulation of pancreatic beta cell mass by neuronal signals from the liver. *Science*, **322**, 1250-1254.
- 2) Imai, J., Oka, Y., Katagiri, H. (2009) Identification of a novel mechanism regulating beta-cell mass: neuronal relay from the liver to pancreatic beta-cells. *Islets*, **1**, 75-77.
- 3) Ahren, B. (2000) Autonomic regulation of islet hor-



図．肝臓-膵β細胞間神経ネットワークによる膵β細胞増殖機構（文献4より）

- mone secretion--implications for health and disease. *Diabetologia*, **43**, 393-410.
- 4) Yamamoto, J., Imai, J., Izumi, T., et al. (2017) Neuronal signals regulate obesity induced beta-cell proliferation by FoxM1 dependent mechanism. *Nature communications*, **8**, 1930.