

研究課題名	食物アレルギーに関わる神経－免疫系の機序解明と軽減手法確立への挑戦		
フリガナ	アベ チカラ		
代表者名	安部 力		
所属機関（機関名） （役職名）	岐阜大学大学院医学系研究科 准教授		
共同研究者	氏 名（フリガナ）	所属機関・役職名	役割分担
	岩崎 有作 （イワサキ ユウサク）	京都府立大学・教授	求心路解析
	谷田 守 （タニダ マモル）	金沢医科大学・准教授	遠心路解析
本助成金による 発表論文, 学会発表	なし		

研究結果要約

食物アレルギーにおけるアナフィラキシー症状に対し、エピペンで代表されるアドレナリンの投与が第一選択となっている。しかしながら、もともと備わっている副腎からのアドレナリン分泌システムがあるにも関わらず、アナフィラキシー時にこの系が正常に働かない理由はいまだ不明である。本研究では、この機序を明らかにするために、神経－免疫系に関わる自律神経の求心路および遠心路の応答性に着目した研究を進めた。OVA-IgE トランスジェニックマウスに卵白タンパクである OVA を静脈内投与すると、呼気圧の増加および体温の低下が見られた。また、血中アドレナリンおよびノルアドレナリンの有意な増加も見られた。このマウスの迷走神経求心路を電気刺激すると、副腎交感神経活動の誘発電位が見られ、OVA 静脈内投与による振幅および潜時に有意な変化は見られなかった。さらに、オプトジェネティクス技術を用いて交感神経系の中核のひとつである延髄腹外側腹側核（RVLM）を刺激しても、副腎交感神経活動に誘発電位が見られ、OVA 投与前と有意な差は見られなかった。このことから、アナフィラキシー時であっても副腎を介するシステムは作動しており、OVA 投与により生じる生体応答に対し、分泌されるアドレナリンの量ではカウンターできない可能性が示唆された。

研究目的

食物や食品添加物によるアナフィラキシー症状は、抗原暴露後数秒から数分以内に発症することが多く、典型的には 30 分以内に症状がピークに達する¹⁾。症状は多岐にわたり、皮膚症状（じんましん、皮膚蒼白、血管浮腫）、呼吸器症状（鼻水、鼻づまり、喉の違和感、呼吸困難、喘鳴）、循環器症状（頻脈、低血圧、失神）、消化器症状（腹痛、嘔吐、下痢）などがみられる。重症例では、アナフィラキシーショックと呼ばれる状態に陥り、死に至ることもある。アナフィラキシー症状の治療において、アドレナリン投与は第一選択となっている。アドレナリンは、気管支拡張、血管拡張、心拍数増加、血圧上昇などの作用を持ち、アナフィラキシー症状の迅速な改善に効果がある。気管支や血管には $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ 、 $\beta 1$ 、 $\beta 2$ 、 $\beta 3$ の5種類のアドレナリン受容体が存在し、アドレナリンはこれらの受容体に結合することで下流応答を誘発する²⁾。アナフィラキシー症状において、 $\beta 2$ アドレナリン受容体刺激による気管支拡張と $\alpha 1$ アドレナリン受容体刺激による血管収縮が症状改善に重要な役割を果たすことが知られている。アドレナリン投与により症状が緩和することから、気管支や血管のアドレナリン受容体からの下流応答はアナフィラキシー時においても正常だと推測される。一方で、身体には、もともと備わっている副腎からのアドレナリン分泌システムがあるにも関わらず、アナフィラキシー時にこの系が正常に働かない理由はいまだ不明である。すなわち、このシステムの正常な稼働がアナフィラキシー症状の予後を決定しているとい

っても過言ではないと考えられる。

副腎からのアドレナリン分泌システムがアナフィラキシー時に正常に働かない理由は、まだ完全には解明されていないが、下記のいくつかの要因が考えられている³⁾。1) 抗原特異的な免疫応答の異常:食物アレルギーでは抗原特異的なIgE抗体が産生され、抗原暴露後に肥満細胞や好塩基球などの免疫細胞からヒスタミンやロイコトリエンなどの化学伝達物質が放出される。これらの化学伝達物質がアドレナリン受容体の機能を阻害したり、アドレナリンの分解を促進したりすることが考えられる。2) 交感神経系の過剰活性化:アナフィラキシー症状では交感神経系が過剰に活性化し、アドレナリンの分泌が促進される。しかしながら、同時に $\beta 2$ アドレナリン受容体の感受性が低下し、アドレナリンの作用が減弱することが考えられている。3) 遺伝的要因:アドレナリン分泌システムの機能は遺伝的要因によって影響を受けることが知られており、アナフィラキシーの発症リスクと関連する遺伝子変異がいくつか報告されている。4) エピジェネティック修飾:エピジェネティック修飾は遺伝子発現を変化させることなく遺伝子機能を制御するメカニズムであり、アナフィラキシーの発症リスクと関連するエピジェネティック修飾が報告されている。

副腎髄質からのアドレナリン分泌は副腎交感神経の制御を受けている。副腎交感神経の中樞は延髄に存在していることから、アナフィラキシー時の生体防御機能は迷走神経を中心とする末梢から中樞への求心路を介して発動される必要がある。この中樞－末梢連関は非常によく知られた

システムであるものの、アナフィラキシー症状発症時におけるこのシステムの応答性変化はいまだよくわかっていない。さらに最近の研究から、末梢で生じる炎症の制御に迷走神経や交感神経を含む自律神経系が関与していることが明らかになってきた⁴⁾。この「神経－免疫系を介する炎症制御」は、求心路、中枢および遠心路の3要素で構成されており、末梢の炎症性サイトカインが求心路を活性化し、中枢および遠心路を介して免疫細胞や効果器の制御を行うという流れである。我々はこれまで、抗炎症効果には、求心路の迷走神経、中枢の延髄 C1 ニューロン、そして遠心路の脾臓交感神経や副腎交感神経の活性化が必要であることを報告してきた⁵⁻⁸⁾。一方で、マウスのアナフィラキシー時では交感神経活動が初期で低下し後期に増大する二相性の反応の存在を見出した⁹⁾。これらの結果から、アナフィラキシー初期の交感神経活動低下は神経－免疫系の応答性低下の表れであり、これにより呼吸困難や低血圧などの重篤な症状を引き起こしているのではないかと考えられる。すなわち、アナフィラキシー初期時に神経－免疫系が活性化することで、重篤な症状を抑えることができる可能性が考えられる。

本研究では、この仮説を検証するために、食物アレルギーモデルマウスである OVA-IgE トランスジェニックマウスを用いて、アナフィラキシー初期時に生じる神経－免疫系の応答性変化を、求心路（迷走神経）、中枢（延髄 C1 ニューロン）および遠心路（副腎交感神経）に分けて明らかにした。また、OVA-IgE トランスジェニックマウスに

オプトジェネティクス（光を用いてターゲットニューロンを特異的に刺激することができる）用のウイルスベクターを延髄 C1 ニューロン領域に投与し、延髄 C1 ニューロンの特異的刺激による呼吸困難や低血圧などの重篤なアナフィラキシー症状の抑制効果を調べた。さらに、延髄 C1 ニューロンを間接的に活性化することができる低侵襲性内耳前庭器電気刺激を用いて、アナフィラキシー症状への抑制効果を検証し、臨床応用への可能性を模索した。

研究計画及び研究手法

実験動物

本研究は、日本生理学会の「生理学領域における動物実験に関する基本的指針」に従って行われた。また、本実験計画は、岐阜大学動物実験委員会によって承認された。8 週令以上の雄および雌の OVA-IgE トランスジェニックマウス（BALB/cA-Tg(IgE-H01-4)Rin Tg(IgE-kL01-4)Rin/Jcll, OVA-IgE TG マウス）を日本クレアから購入し、継代にて飼育管理を行った。すべてのマウスは、12:12 時間の明暗サイクル下で、各ケージ 4 匹のグループで飼育した。室温は $24 \pm 1^{\circ}\text{C}$ に保った。

麻酔と術後管理

すべての外科的処置は無菌条件下で行った。ケタミン（120 mg/kg）とキシラジン（12 mg/kg）の混合薬剤腹腔内投与にて麻酔処置を行った。角膜および後足の引っ込め反射が存在しない場合、十分な麻酔深度と判断した。これらの反射がみ

られる場合、必要に応じて追加の麻酔薬を投与した（元の用量の 10%，腹腔内）。サーボ制御された温度パッドを使用して、体温を $37.0 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ に維持した。手術後、マウスにアチパメゾール（ $\alpha 2$ -アドレナリン拮抗薬，2 mg/kg，皮下），ペニシリン G カリウム（3000 U/kg，皮下），およびケトプロフェン（4 mg/kg，皮下）を投与した。一方で、交感神経記録の場合は、ウレタン麻酔の腹腔内投与にて麻酔処置を行った（500 mg/kg i.p.）。実験後は、使用麻酔薬の大量投与により安楽死させた。

体温測定と活動量の測定

体温と活動量の測定には、植込み型プログラム可能デバイス（nanotag[®]，キッセイコムテック株式会社）を使用した。デバイスをマウスの腹腔内に埋め込み、術後 1 週間後、非接触集積回路（IC）カードを使用して、測定時間とサンプリングレート（5 分間隔）のプログラム設定を行った。実験後、同じ非接触 IC カードを用いて、デバイス内に保存されているデータをすべて取得した。

呼吸機能測定

プレチスモグラフィー（Data Sciences International）を使用して意識化マウスの呼吸を測定した。チャンバーへの乾燥室温空気流入量を 1.0 L/分（Alicat、USA）に設定し、呼吸データをアナログデジタルコンバーター（PowerLab、ADInstruments）を使用して取得した。取得したデータから、呼吸数および呼気時の圧を解析した。

オプトジェネティクス刺激用の手術

麻酔下で顔面神経を露出させるために、左側顔面の皮膚を小さく切開した。その後、マウスを定位装置（SR-6M-HT, Narishige）にて腹臥位に固定した。AAV2-CaMK2-ChR2-mCherry のウイルスベクターを内径 1.2 mm のガラス製ピペットに注入し、先端を 25 μm になるように引き延ばし、切断した。顔面神経電気刺激（0.1 ms, 1-300 μA , 1 Hz）にて左延髄腹外側腹側核（RVLM）を同定し、その部位に AAV2-CaMK2-ChR2-mCherry のウイルスベクターを片側投与（左側）した。投与部位 300 μm 上に先端が設置されるように、光ファイバーを埋入した。光ファイバーコネクタ（フェルール）を歯科用セメントで固定し、6 週間のリカバリー期間を設けた。

副腎交感神経記録

麻酔下マウスの左背側を剃毛し、皮膚切開にて副腎を剖出した。副腎へ投射する交感神経を同定し、電極を装着した。アナログ増幅器を用い、150 Hz・1 kHz のバンドパスにて信号を AD コンバーターに出力し、パソコンにて副腎交感神経活動を記録した。

アドレナリン測定（HPLC）

イソフルラン吸入下でガラス管（Fisherbrand Microhematocrit Capillary Tubes、Fisher Scientific）を使用して眼動脈から血液を採取した。血漿を得るために、血液を遠心分離した（4,000 rpm、10 分間）。血漿カテコールアミンレベルを測定するために、血漿に 10% 二硫化ナトリウム

(最終濃度; 2%) および 3,4-ジヒドロキシベンジルアミン (5 pmol; 内部標準として) を添加した。血漿カテコールアミンは活性アルミナで精製し、高速液体クロマトグラフィー-電気化学検出器 (HPLC-ECD) によって、ノルアドレナリンおよびアドレナリンを測定した。

使用動物の validation

今回使用する遺伝子改変動物が、食物によるアナフィラキシー症状を研究するのに適切かどうかを調べるために、OVA もしくはそのコントロールである BSA を静脈投与した時の体温、呼吸圧および呼吸数を測定した。体温は、OVA もしくは BSA を投与前 3 時間および投与後 6 時間を 5 分間隔で記録した。一方呼吸圧および呼吸数は OVA もしくは BSA を投与前 30 分および投与後 1 時間記録した。

求心路-中枢-遠心路に焦点を当てた実験

意識下マウスの静脈から OVA もしくはそのコントロールである BSA を投与し、60 分後にイソフルラン麻酔下で腹部大静脈から採血を行った。この血液サンプルから、血中のカテコラミンを測定した。また、ウレタン麻酔下のマウスを使用し、頸部迷走神経に電極を装着した。その後、末梢部を切断し、求心路だけの電気刺激を行った (1 Hz, 0.1 msec, 50 μ A)。この時の副腎交感神経の誘発電位を 200 回取得し、加算平均を行った。

求心路-中枢に焦点を当てた実験

意識下マウスの静脈から OVA もしくはそのコ

ントロールである BSA を投与し、60 分後に迷走神経の nodose ganglion および脳を取り出した。クライオスタットにて各サンプルの薄切切片を作製し、nodose ganglion および延髄領域 (孤束核と延髄 C1 ニューロン) の興奮を免疫染色手法によって調べた。

中枢-遠心路に焦点を当てた実験

ウレタン麻酔下のマウスを使用して実験を行った。マウスの頭蓋骨に固定されているフェールに光ファイバーを接続した。OVA もしくはそのコントロールである BSA を投与する前に、光刺激 (1 Hz, 10 msec, 10 mW) による副腎交感神経の誘発電位を 200 回取得し、加算平均を行った。その後、OVA もしくは BSA を静脈投与し、同様のパラメータにて 30 分後および 60 分後の副腎交感神経誘発電位を測定した。

副腎に焦点を当てた実験

意識下マウスの静脈から OVA もしくはそのコントロールである BSA を投与し、60 分後に両側副腎を採取した。このサンプルを用い、RNA-seq を用いて副腎の応答性変化を分子レベルで調べた。

統計処理

すべてのデータについて、D'Agostino-Pearson 検定または Kolmogorov-Smirnov 検定を使用して正規分布を調べた。等分散については、Brown-Forsythe 検定を用いて検討した。正規分布と等分散の基準が満たされた場合、統計的有意性は t

検定, 一元配置または二元配置の ANOVA を用いて評価した。また, 必要に応じて Tukey, Dunnett もしくは Bonferroni の多重比較検定を適用した。すべての値は平均値 $\pm$ 平均値の標準誤差で表され, 統計的有意性は $P < 0.05$ とした。

結果と考察

使用動物の validation

食物アレルギーマウスの作製には, 抗原とアジュバントを混合した溶液の腹腔内投与による感作手法が主流である¹⁰⁾。感作後, 抗原を隔日で経口投与することで食物アレルギーを誘導し, その後高容量の抗原を経口投与することで, アナフィラキシー症状を惹起させる。本研究では, 従来の手法と異なり, 遺伝子改変動物である OVA-IgE TG マウスを用いて実験を行った。新規遺伝子改変マウスでは, 卵白タンパクである OVA を静脈内投与するだけでアナフィラキシー症状の発症が期待される。本研究の開始に先立ち, この新規遺伝子改変マウスの validation を行った。

アナフィラキシー症状として, 体温低下と呼吸 (特に呼吸時の胸腔内圧増加) に注目して実験を行った。OVA 静脈内投与により, 60 分で体温の有意な低下が見られた (36.3 ± 0.1 度から 31.3 ± 0.5 度)。この低下した体温がベースラインに戻るまでに 4 時間かかった。一方, BSA 投与群では有意な低下は見られなかった。呼吸検査では, OVA 静脈内投与により 30 分で呼吸数が有意に増加した (110 ± 7 bpm から 140 ± 4 bpm)。また, 胸腔内気道抵抗増加の指標となる呼吸時に発生する圧も OVA 静脈内投与により, 30 分および 60

分で有意な増加が見られた。これらの結果から, 本研究で使用した新規遺伝子改変動物は, 食物アレルギーの研究に適切であることが示唆された。

今回の実験では, OVA 静脈内投与により体温の有意な低下が見られた。体温は, 褐色脂肪細胞による熱産生と尻尾や呼吸からの熱放散のバランスにより維持される。本研究では, 仮説として, 末梢で生じる現象が, 迷走神経求心路および延髄 C1 ニューロンを介して効果器にシグナル伝達が生じると考えている。我々はこれまでに, 延髄 C1 ニューロンの特異的刺激により, 褐色脂肪細胞での熱産生が低下することで体温の有意な低下が生じることを明らかにしてきた¹¹⁾。また, 尻尾の血管拡張により, 熱放散が生じることも明らかにしている¹²⁾。さらに, 本研究では呼吸数の有意な増加も見られた。このことから, 呼吸による熱放散も増加している可能性が考えられ, これらの複合的生理的応答が体温低下を引き起こしていることが示唆された。

また, 今回の実験では, 呼吸時に発生する圧の増加も見られた。胸腔外の気道抵抗が増加する場合, 吸気困難が生じ, 一方で, 胸腔内に気道抵抗が増加する場合は吸気困難が生じる。本研究では, 呼吸時に発生する圧が増加したことから, 努力性の呼吸が生じていることが示唆された。今後, この呼吸時に発生する圧がアドレナリン投与で消失するかどうかを調べる必要がある。

求心路-中枢-遠心路に焦点を当てた実験

本研究では, 意識下の OVA-IgE TG マウスに OVA を静脈内投与すると, 60 分後の血漿でノル

アドレナリンおよびアドレナリンの有意な増加が見られた。一方で、BSA 投与ではノルアドレナリンの有意な増加が見られたものの、アドレナリンの有意な増加は見られなかった。このことから、OVA 静脈内投与により、副腎交感神経が活性化することで副腎髄質からのアドレナリン分泌が増加することが示唆された。一方、副腎髄質からノルアドレナリンも放出されることも知られている。本研究では、OVA 投与静脈内投与により血中ノルアドレナリンが有意に増加したものの、この現象はコントロール溶液である BSA の静脈内投与でも見られた。このことから、上昇した血中ノルアドレナリンは副腎髄質よりも全身の交感神経活性化による可能性が考えられ、これには OVA および BSA 溶液による浸透圧刺激が交感神経系の活性化を引き起こしている可能性が示された。今後、副腎交感神経除神経により、OVA 静脈内投与による血中アドレナリン増加が押さえられるかどうかを調べる必要がある。

本研究では、迷走神経求心路電気刺激により、副腎交感神経活動に誘発電位が見られた。これは迷走神経求心路刺激により副腎交感神経が活性化することを示唆している。我々はこれまでに、迷走神経求心路電気刺激が腎不全などへの抗炎症効果を生じることを報告してきた^{7,8,13)}。さらに我々は、迷走神経求心路を特異的に刺激するアルロースの投与により、副腎交感神経活動の活性化および血中アドレナリンの増加が生じることで神経－免疫系が活性化することを報告している¹⁴⁾。これらの結果から、本研究で見られた OVA 静脈内投与による副腎交感神経活動の活性化お

よび血中アドレナリンの増加は、神経－免疫系を介していることが示唆される。一方、OVA 静脈内投与でも、迷走神経求心路電気刺激による副腎交感神経活動の誘発電位の振幅および潜時に影響はなかった。このことから、食物アレルギーは、「迷走神経－中枢－副腎交感神経」の系に影響を与えないことが考えられた。

求心路－中枢に焦点を当てた実験

本研究では、OVA-IgE TG マウスへ OVA を静脈内投与し、60 分後に迷走神経求心路の神経節である nodose ganglion と脳組織を採取した。脳切片作製装置の不具合により免疫染色による神経細胞の興奮を把握できていないが、迷走神経求心路および延髄 C1 ニューロンの興奮は生じていることが推測される。我々はこれまで、OVA で感作したラットのアナフィラキシー時に、消化管の迷走神経求心路活動が亢進することや¹⁵⁾、迷走神経求心路電気刺激により、延髄 C1 ニューロンに c-fos が発現することを報告している¹⁶⁾。さらに、ウイルスベクターによる延髄 C1 ニューロンの特異的除去により、神経－免疫系を介する抗炎症効果が消失することも明らかにしている。これらの結果から、OVA 静脈内投与による迷走神経求心路および延髄 C1 ニューロンの活性化が期待され、装置の不具合が解決次第、組織サンプルの解析を行う予定である。

中枢－遠心路に焦点を当てた実験

本研究では、OVA-IgE TG マウスの RVLM に AAV2-CaMK2-ChR2-mCherry のウイルスベク

ターを投与し、C1 ニューロンを含む興奮性の神経細胞にオプトジェネティクス技術にて特異的刺激が行えるようにした。このウイルスベクターを用いることで延髄 C1 ニューロンを刺激できることは過去に報告している^{17,18)}。さらに、延髄 C1 ニューロンの特異的刺激により、急性腎不全や急性肺炎などへの抗炎症効果も報告している^{7,11)}。この OVA-IgE TG マウスに光刺激を行うと、副腎交感神経活動に誘発電位が見られた。この応答は、OVA を静脈内投与しても影響を受けなかったことから、迷走神経求心路電気刺激と同様、中枢－遠心路においても正常に機能していることが示唆された。これらの結果から、OVA 静脈内投与による食物アレルギー状態では、神経－免疫系は正常に働いていることがわかった。

副腎に焦点を当てた実験

本研究により、1) 血中アドレナリンは有意に上昇すること、2) 迷走神経－副腎交感神経の神経伝達シグナルは正常であることがわかった。これらの結果から、もともと備わっている副腎からのアドレナリン分泌システムがあるにも関わらず、アナフィラキシー時にこの系が正常に働かない理由として、副腎髄質から放出されるアドレナリンが不足しており、これには副腎交感神経の活性化に対するアドレナリン放出の応答性が低下している可能性が考えられる。そこで、この可能性を明らかにするために、本研究では、OVA 静脈内投与 60 分後に副腎組織を採取し、網羅的遺伝子解析 (RNAseq) を試みた。この解析は、現在進行中であり、アドレナリン放出に関わる遺伝

子に変化が生じていれば、今後はその点をさらに詳しく調べていく予定である。

今後の研究活動について

神経系を介する抗炎症作用に関して、国内では、現在 AMED－CREST「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による革新的医療技術開発」領域があり、他臓器・組織間の連携による恒常性維持機構の解明と神経系操作を含む新規医療技術の開発が進められている。一方、海外では、NIH の「SPARC (Stimulating Peripheral Activity to Relieve Conditions)」プロジェクトが挙げられ、疾患に対する末梢神経操作を介した治療法開発が行われている。このように、神経－免疫系は全世界で注目される研究分野のひとつになっている。

神経－免疫系は Kevin Tracey らの報告をきっかけに、2000 年頃から大きく発展していった。この分野では、おもに迷走神経遠心路を介した末梢の免疫制御システムを中心に多くの研究が行われてきた。遠心路のターゲット器官は脾臓もしくは投射先の対象臓器であり、迷走神経遠心路の活性化による T 細胞もしくは副交感神経末端から放出されるアセチルコリンがマクロファージの $\alpha 7$ 型ニコチン受容体に結合し炎症が制御される。この系を介した抗炎症効果は、*Cholinergic Anti-inflammatory Pathway* として知られている。一方、遠心路はいまだ不明な点が多く、特に末梢の免疫細胞に対する迷走神経遠心路と交感神経の関与はブラックボックスとなっている。

これまで、我々は、神経－免疫系に関与する延

髄 C1 ニューロンを特異的に操作できるオプトジェネティクス手法を駆使することで、延髄 C1 ニューロンと脾臓交感神経を介した免疫細胞との相互作用を明らかにした。さらに、迷走神経求心路を介する抗炎症効果に延髄 C1 ニューロンが関与していることを明らかにしたことで、神経－免疫系における、求心路、中枢および遠心路の経路を確立することができ、この分野において優位性が非常に高くなっている。本研究では、共同研究者の岩崎有作氏が神経－免疫系の求心路である迷走神経の細胞体（nodose ganglion にある）の詳細な実験ができ、電気生理学の視点からだけでなく、分子生物学的視点からもアナフィラキシー時に生じる求心路の応答性低下を調べることができている。一方、共同研究者の谷田守氏は、マウスの自律神経活動を *in vivo* で記録することができる世界でも有数の研究者であり、アナフィラキシー時に生じる遠心路の応答性低下を高い精度で評価することができている。今後も、各研究者の得意分野を独創的な形で融合し、食物アレルギーにより生じるアナフィラキシーの予防・軽減手法の確立に挑戦していきたい。さらに、医薬品に頼ることなく、電気刺激により自律神経を介する免疫力の活性化を目指すことは非常に新規性の高いアイデアであり、この研究は現在進行中であるものの、この手法を確立することで本研究の目標が達成されと考えられる。今後も本研究の継続にて、チーム内での連携およびチーム以外の多くの研究者とも協力しながら、食物アレルギー分野の発展に貢献していきたいと考えている。

参考文献

1. Seth D, Poowutikul P, Pansare M, et al. Food Allergy: A Review. *Pediatr Ann.* 2020 Jan 1;49(1):e50-e8.
2. Wu Y, Zeng L, Zhao S. Ligands of Adrenergic Receptors: A Structural Point of View. *Biomolecules.* 2021 Jun 24;11(7).
3. Reber LL, Hernandez JD, Galli SJ. The pathophysiology of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 2017 Aug;140(2):335-48.
4. Tracey KJ. The inflammatory reflex. *Nature.* 2002 Dec 19-26;420(6917):853-9.
5. Abe C, Inoue T. Role of C1 neurons in anti-inflammatory reflex: Mediation between afferents and efferents. *Neuroscience research.* 2018 Nov;136:6-12.
6. Tanaka S, Abe C, Abbott SBG, et al. Vagus nerve stimulation activates two distinct neuroimmune circuits converging in the spleen to protect mice from kidney injury. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 2021 Mar 23;118(12).
7. Abe C, Inoue T, Inglis MA, et al. C1 neurons mediate a stress-induced anti-inflammatory reflex in mice. *Nature neuroscience.* 2017 May;20(5):700-7.
8. Inoue T, Abe C, Sung SS, et al. Vagus nerve stimulation mediates protection from kidney ischemia-reperfusion injury through alpha7nAChR+ splenocytes. *The Journal of clinical investigation.* 2016 May 02;126(5):1939-52.
9. Zhang T, Tanida M, Uchida K, et al. Mouse

- Anaphylactic Hypotension Is Characterized by Initial Baroreflex Independent Renal Sympathoinhibition Followed by Sustained Renal Sympathoexcitation. *Frontiers in physiology*. 2017;8:669.
10. Schulke S, Albrecht M. Mouse Models for Food Allergies: Where Do We Stand? *Cells*. 2019 Jun 6;8(6).
 11. Abe C, Katayama C, Bazek M, et al. Repeated activation of C1 neurons in medulla oblongata decreases anti-inflammatory effect via the hypofunction of the adrenal gland adrenergic response. *Brain, behavior, and immunity*. 2023 Apr 8;111:138-50.
 12. Abe C, Yamaoka Y, Maejima Y, et al. VGLUT2-expressing neurons in the vestibular nuclear complex mediate gravitational stress-induced hypothermia in mice. *Commun Biol*. 2020 May 8;3(1):227.
 13. Inoue T, Abe C, Kohro T, et al. Non-canonical cholinergic anti-inflammatory pathway-mediated activation of peritoneal macrophages induces Hes1 and blocks ischemia/reperfusion injury in the kidney. *Kidney international*. 2019 Mar;95(3):563-76.
 14. Iwasaki Y, Sendo M, Dezaki K, et al. GLP-1 release and vagal afferent activation mediate the beneficial metabolic and chronotherapeutic effects of D-allulose. *Nat Commun*. 2018 Jan 9;9(1):113.
 15. Kuda Y, Tanida M, Chen F, et al. Anaphylaxis stimulates afferent vagal nerve activity and efferent sympathetic nerve activity in the stomach of anesthetized rats. *American journal of physiology Regulatory, integrative and comparative physiology*. 2019 Aug 1;317(2):R337-R45.
 16. Abe C, Katayama C, Ohbayashi K, et al. Galvanic vestibular stimulation-induced activation of C1 neurons in medulla oblongata protects against acute lung injury. *American journal of physiology Regulatory, integrative and comparative physiology*. 2023 Feb 1;324(2):R152-R60.
 17. Wenker IC, Abe C, Viar KE, et al. Blood Pressure Regulation by the Rostral Ventrolateral Medulla in Conscious Rats: Effects of Hypoxia, Hypercapnia, Baroreceptor Denervation, and Anesthesia. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2017 Apr 26;37(17):4565-83.
 18. Basting TM, Abe C, Viar KE, et al. Is plasticity within the retrotrapezoid nucleus responsible for the recovery of the PCO₂ set-point after carotid body denervation in rats? *The Journal of physiology*. 2016 Jun 15;594(12):3371-90.