

氏名(国籍)	ラサロ アルベルト ロアイザ アルディラ (コロンビア)		
学位の種類	博士(医学)		
学位記番号	博甲第3208号		
学位授与年月日	平成15年3月25日		
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当		
審査研究科	医学研究科		
学位論文題目	Modulation of microvascular hemodynamics in the musculoskeletal system by electro-acupuncture stimulation : involvement of cgrp and no (鍼通電刺激による運動器系における微小循環動態の調節：一カルシトニン遺伝子関連ペプチドおよび一酸化窒素との関連)		
主査	筑波大学教授	医学博士	高橋 智
副査	筑波大学助教授	医学博士	中野 秀樹
副査	筑波大学助教授	博士(医学)	宮川 俊平
副査	筑波大学助教授	博士(医学)	渡辺 重行

## 論文の内容の要旨

### (背景と目的)

鍼は東洋において何世紀にもわたり、様々な症状に用いられてきた療法である。現在、鍼は世界保健機関(World Health Organization; WHO)にも受け入れられており、世界中で様々な疾患に対して用いられている。しかしながら、鍼の効果に関与している作用機序はまだ明らかではない。本論文の主な目的は、運動器系の疾患に対して施す鍼通電療法の効果を立証するために、基礎医学の観点から定量的な証拠を提示することである。

本学位論文では鍼通電刺激(Electro Acupuncture Stimulation; EAS)と体性求心性神経の直接的刺激による全身性および筋・関節における局所の微小循環動態への効果について取り扱う。具体的な目的は、EASが筋骨格系における微小循環の調節機序に与える効果を観察することと、それらの反応における一酸化窒素(Nitric Oxide; NO)およびカルシトニン関連遺伝子ペプチド(Calcitonin Gene-Related Peptide; CGRP)の関与を解析することである。

### (材料と方法)

Urethane (1.1g/kg i.p.)麻酔下のWistar系雄性ラット(200-300g)を用い、人工呼吸下に、体温を $37.5 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ に維持した。平均動脈圧(mean arterial pressure; MAP)および心拍数(heart rate; HR)を連続的に計測した。

第1の実験群では、内側広筋に対するEASの全身性の血流動態と膝関節の微小循環に与える効果について、実時間共焦点レーザー走査型生体顕微鏡システムを用いて観察した。内側広筋に刺入した1対の鍼を用いて電気刺激(5mA, 0.5ms, 5Hz, 30分間)を行った。EASに対する反応におけるNOの関与を明らかにする目的で、N-nitro-L-arginine methylester (L-NAME)の投与の前後で刺激を行った。また、EAS中の筋収縮の関与を決定する目的で、神経筋伝達の遮断(succinylcholine 0.45mg/kg i.v.)の後に大腿部の筋または皮膚への刺激を行った。

第2の実験群では、伏在神経に対する電気刺激(electrical stimulation; ES)の薄筋の微小循環に与える効果について、二つの異なるパラメータの計測、すなわち、a)レーザー・ドップラ血流計(laser-Doppler flowmeter; LDF)を用いた筋血流(muscle blood flow; MBF)の計測、b)生体顕微鏡を用いた筋における細動脈の血管径変化の直接的な計測により評価した。筋弛緩にはgallamine (30mg/kg i.v.)を用いた。左側の神経へのES (0.5ms, 20Hz, 1, 3 and

5V, 30分間)の刺激中と刺激後における両側のMBFを計測した。MBFの調節における交感神経遠心路の役割を決定する目的で、 $\alpha$ および $\beta$ アドレナリン受容体の選択的あるいは同時遮断下で片側に対するES(5V)のMBFに与える効果を観察した。筋の体性-自律神経反射におけるCGRPの関与を決定する目的で、CGRP受容体遮断薬(CGRP8-37, 1mg/ml)の局所投与の前後でESに対する細動脈の血管径の変化を観察した。さらに、この微小血管の反応における軸索反射の関与を明らかにする目的で、ラットを用いて右側の神経にESを行い、刺激と反対側の後肢における細動脈の血管径に与える効果について評価した。

#### (結果と考察)

大腿四頭筋に対するEASにより、同側の関節において細動脈の有意な拡張が生じた。この細動脈の血管径の拡張はMAPの上昇とは独立であった。L-NAMEの投与下では、EAS後の細動脈の血管拡張は観察されなかった。それゆえ、EAS後の筋の細動脈に生じた血管拡張性の反応には、NOの放出が関与していると考えられる。皮膚に対するEASでは細動脈の血管径の有意な変化は生じなかった。この反応の違いは、異なる組織(筋または皮膚)に対する刺激により、異なる体性求心性線維が興奮して生じる結果であると考えられる。神経筋伝達の遮断下でのEASでは、MAPの上昇が観察された一方で、血管径には有意な変化は生じなかった。それゆえ、筋収縮が血管内皮細胞からのNOの放出の主な原因であると考えられる。左側の伏在神経へのESにより、MBF, MAPおよびHRの上昇が同時に生じた。これらの反応は、刺激量依存性の関係を示した。交感神経の選択的あるいは同時的な薬理的遮断下においても、体性求心性神経に対するESで同様のMBFの上昇が観察された。同様のESにより、筋の細動脈の血管径に反射性の拡張が生じたが、反対側のESではそのような血管拡張性の効果は生じなかった。反対側のESでは薄筋における血管拡張性の反応が再現されないということから、筋の細動脈の拡張には、軸索反射の機序が関与していることが示唆された。CGRP8-37の局所投与下では、同側のESにおいてMAPおよびHRの上昇にともない、筋の細動脈に血管収縮性の反応が生じた。この結果から、体性刺激により誘発される筋の反応において、CGRPの関与が強く示唆された。

### 審 査 の 結 果 の 要 旨

著者提出の論文は、現在、WHOにも承認され世界各国で広く用いられている鍼の作用機序について、科学的な検証を試みたものである。著者らは、ラットをモデル系として、鍼通電刺激による局所的な血流動態の変化に注目し、実時間共焦点レーザー走査型生体顕微鏡システムを用いて、平均動脈圧、心拍数、局所の筋血流量、局所の血管径の変化を測定した。また、そのメカニズムを明らかにするために、NO阻害剤であるL-NAMEや、神経筋遮断薬、CGRPの阻害ペプチドの投与実験を行い、大腿四頭筋に対するEASによる同側の細動脈の拡張にはNOが関与していること、伏在神経に対するESによる同側の細動脈の拡張にはCGRPが関与している可能性が高いことを明らかにした。鍼治療の作用機序について、神経科学、血流動態的な解析手法を導入し、鍼通電刺激の作用を具体的な生体の反応として記述した点で学位論文として十分に評価できる。

よって、著者は博士(医学)の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。