

氏 名（本籍） たか ぎ けん たろう 高 木 健太郎（岐 阜 県）
 学 位 の 種 類 博 士（医 学）
 学 位 記 番 号 博 甲 第 4057 号
 学位授与年月日 平成 18 年 3 月 24 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 人間総合科学研究科
 学 位 論 文 題 目 体性感覚刺激の微小循環動態に及ぼす効果

主 査	筑波大学教授	理学博士	照 井 直 人
副 査	筑波大学教授	医学博士	落 合 直 之
副 査	筑波大学教授	医学博士	玉 岡 晃
副 査	筑波大学助教授	医学博士	筒 井 達 夫

論 文 の 内 容 の 要 旨

目的：

実験動物を用いた基礎研究により、体性感覚刺激が反射性の循環反応をもたらすことが知られているが、微小循環動態に着目した研究は極めて少ない。体性感覚刺激を用いる治療法の一つに鍼灸があるが、その治療効果を解明する上で、体性感覚刺激の微小循環動態に及ぼす効果を検討することが不可欠である。本研究では、麻酔下ラットの足部と背部に鍼通電刺激を与え、全身および腸間膜微小循環動態の変化を評価した。併せて、鍼通電刺激による微小循環動態の変化に関与する血管作動性物質を検討する目的で、薬理的な遮断実験を行った。加えて、電気温灸器を用いて麻酔下ラットの足部に温熱刺激を与え、伏在神経微小循環動態に生じる変化の可視化を試みた。

対象と方法：

ウレタン麻酔下（1.1g/kg, i.m.）でガラミン（20mg/kg i.v.）により非動化した Wistar 系雄性ラットを用いて実験を行った。第 1 の実験群では腸間膜の細動脈を観察対象とし、動脈血圧、心拍数、赤血球速度と血管内径の同時計測を行った。赤血球速度は本学医工学研究室で開発された dual-sensor 法を用いて計測した。鍼通電刺激は、2 本のステンレス鍼を足部または背部に刺入してこれを電極とし、実験用電気刺激装置を用いて単方向矩形波の通電刺激（0.5ms, 20Hz, 30s, 0.1-10.0mA）を行った。反応の作用機序を調べる目的で、交感神経 α 受容体遮断薬（phenoxybenzamine; POB, 10mg/kg）、 β 受容体遮断薬（propranolol, 3mg/kg）、コリン受容体遮断薬（atropine, 0.55mg/kg）、一酸化窒素（NO）合成酵素阻害薬（L-NAME, 2mg/kg）およびカルシトニン遺伝関連ペプチド（CGRP）受容体遮断薬（hCGRP₈₋₃₇, 0.31 μ g/kg）を静脈投与し、それぞれの薬物の投与前後で鍼通電刺激（10.0mA）を行った。

第 2 の実験群では、リアルタイム共焦点レーザー走査型顕微鏡を用いて右大腿部の伏在神経の微小血管を観察した。微小血管の造影のため、蛍光色素（FITC-Dx, 分子量 150kDa）を静脈投与した。電気温灸器に接続した直径 1cm の刺激端子を右後肢足背に接触させ、蛍光色素の投与から 10 分後に温熱刺激（40℃, 5min）を行った。刺激前後における動脈血圧と心拍数を計測し、デジタル画像編集ソフトウェアを用いて、

顕微鏡下に観察した微小血管の蛍光観察像を解析した。

結果：

1) 麻酔下ラットの足部および背部に与える鍼通電刺激の腸間膜微小循環動態に及ぼす効果

足部への鍼通電刺激では血圧と心拍数は上昇し、背部への刺激では血圧は低下し、心拍数は上昇した。腸間膜の precapillary arteriole の赤血球速度は、足部または背部のいずれの刺激に対してもそれぞれの血圧変化と同様な経時変化を示した。血圧、心拍数、赤血球速度の変化率は、刺激電流量依存性に顕著になった。血管作動性物質の遮断実験においては、足部または背部のいずれの刺激においても血圧と心拍数の反応は、それぞれ POB と propranolol の投与においてのみ消失した。全実験例のうち、4 匹のラットにおいて、腸間膜の terminal arteriole において反射性の収縮が足部または背部の鍼通電刺激に対して観察された。この血管収縮は POB の投与下においても出現した。

2) 麻酔下ラットの足部への温熱刺激下における伏在神経微小循環動態の観察

足への温熱刺激下に伏在神経微小血管とその血流動態の可視化が初めて可能になった。伏在神経の血管床の蛍光画像に基づいて作成したモニタージュ写真により、明視野像では観察できなかった立体的な血管構築が認められた。足部への温熱刺激は、血圧、心拍数、および伏在神経の微小血管の内径に影響を及ぼさなかった。血管内部の輝度に対する血管近傍の輝度の比を求めた結果、蛍光色素の投与から 40 分後においては、刺激群では無刺激群に比べて輝度の比は低かった。

考察：足部への鍼通電刺激では、交感神経の活動を介して昇圧反応心拍数の上昇反応が生じたものと考えられた。一方、背部への鍼通電刺激では、交感神経活動が強く抑制された結果、降圧反応が生じたものと考えられた。腸間膜の微小循環動態については、precapillary arteriole の血流動態は、血圧の影響を強く受けており、鍼通電刺激により腸間膜では血管の収縮や拡張はほとんど生じなかった可能性が考えられた。一方、terminal arteriole の血管収縮例においては、 α 受容体以外に関与する受容体の存在が強く示唆された。

足部への温熱刺激により、伏在神経微小血管からの蛍光色素の漏出が抑えられたことは、温熱刺激が血管透過性を抑制する可能性を示唆している。血管透過性をより詳細に解析するには、血管透過性や血流速度などの計測が行えるように本可視化法に改良を加える必要があるが、本可視化法は、末梢神経の微小循環系に及ぼす鍼灸の効果を評価する新しい手法として期待できる。

結論：体性感覚刺激が循環動態に反射性に影響を与えることは知られていたが、本論文ではさらに末梢の微小循環にも影響を与えることを示し、さらにその遠心路が交感神経系であることも薬理学的に明らかにした。このことは鍼灸治療の基礎的知見をもたらすものである。

審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究は、体性感覚刺激下で微小循環動態を直接的に観察することで、鍼灸の効果について作用機序の解明を試みるという意欲的なものである。刺激電流量と変化率との関係や、血管作動性物質の薬理学的遮断実験により、足部と背部それぞれへの鍼通電刺激に対する腸間膜の微小循環動態の変化を定量評価した。また、terminal arteriole に見出した血管収縮例が、 α 受容体以外の受容体に関与している可能性が高いことを明らかにした。本研究で得られた知見は、今後、鍼灸の効果を解明する研究の礎石となりうるものである。また、温熱刺激下における伏在神経の微小循環動態の可視化は、鍼灸の治療効果を解明する新たなアプローチとしての発展性を示唆するものである。

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。