

## 皮膚刺激によるラット肝グルコース放出反応

Responses of hepatic glucose output to mechanical cutaneous stimulation in rats

杉本あゆみ Ayumi SUGIMOTO

お茶の水女子大学 ライフサイエンス専攻

## 1. はじめに

皮膚刺激によって、心拍数、血圧、消化管運動、膀胱収縮機能、ホルモン分泌、組織血流などの自律機能が交感神経や副交感神経を介して反射的に変化することが知られている<sup>1)</sup>。しかし、代謝や解毒、胆汁分泌などの重要な機能を有する生体最大の臓器の肝臓に関しては、皮膚刺激によって肝血流が変化すると最近報告されたのみである<sup>2)</sup>。そこで本研究では、肝臓の機能のうち血糖調節機能に着目し、皮膚刺激によって誘発される肝グルコース放出反応を調べた。肝血流の場合、腹部刺激時には交感神経を介して肝血流が減少し、後肢蹴刺激時には一般循環動態の影響で肝血流が増加するという部位差が報告されている。また、腹部刺激による反応は脊髄性であり、後肢蹴刺激による反応は上脊髄性であることが証明されている。本研究においても、刺激皮膚部位（腹部および後肢蹴）による反応の差、自律神経の関与、脊髄および上脊髄の反応経路について同様の検討を加えた。

## 2. 実験方法

実験は、ウレタン・クロラロース（各 500 mg/kg, 50 mg/kg）で麻酔した人工呼吸下の雄性ラットで行った。肝左外側葉にマイクロダイアリシスプローブを刺入して透析し（2  $\mu$ l/min）、透析液中（15  $\mu$ l）のグルコース量をムタローターゼ・グルコースオキシダーゼ法により測定し、肝グルコース放出の指標とした。

## 2-1 皮膚刺激

腹部および後肢蹴に手術用鉗子で 10 分間、侵害性機械的刺激（ピンチング）を加えた。

## 2-2 副交感神経遮断薬投与実験

ムスカリン性アセチルコリン受容体遮断薬であるアトロピン（1 mg/kg）を大腿静脈から注入し、その後右頸静脈から 0.5 mg $\cdot$ kg<sup>-1</sup> $\cdot$ hr<sup>-1</sup>で持続投与した。

## 2-3 交感神経遮断薬投与実験

$\beta$ -アドレナリン受容体遮断薬である塩酸プロプラノロール（1 mg/kg）を大腿静脈から注入し、その後 $\alpha$ -アドレナリン受容体遮断薬である塩酸フェントラミン（7.0 mg $\cdot$ kg<sup>-1</sup> $\cdot$ hr<sup>-1</sup>）を塩酸プロプラノロール（0.5 mg $\cdot$ kg<sup>-1</sup> $\cdot$ hr<sup>-1</sup>）と混合し、それを右頸静脈から持続投与した。

## 2-4 脊髄切断実験

第 1-2 胸髄の間で脊髄を切断し、切断後 3~5 時間の間に皮膚刺激実験を行った。

## 3. 結果

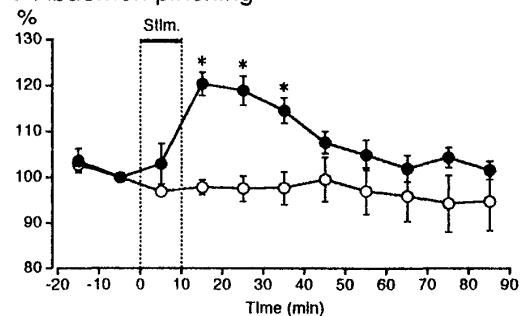
## 3-1 皮膚刺激実験

安静時の肝グルコース放出量は、34.6  $\pm$  2.3 mg/dl であった。腹部および後肢蹴へのピンチングにより、いずれの場合も肝グルコース放出は刺激終了後から有意に増加し約 120%まで増加した（Fig. 1）。その増加は刺激開始 40 分まで持続した。

## 3-2 副交感神経遮断薬投与実験

アトロピン投与により、安静時の肝グルコース放出に変化は見られなかった。肝グルコース放出は刺激中から有意に増加し、最大約

## A Abdomen pinching



## B Hindpaw pinching

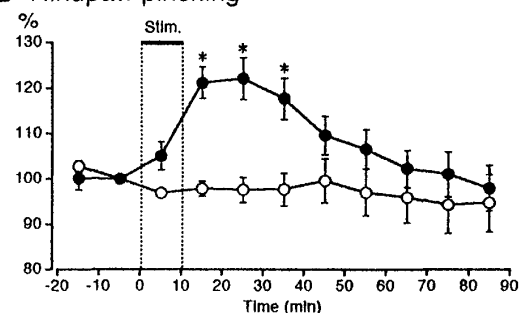


Fig. 1. Responses of hepatic glucose output to mechanical cutaneous stimulation. Ordinates: response magnitude was expressed as a percentage of the pre-stimulus control value. Abscissa: 0 indicates the onset of stimulation. ●: pinching experiment. ○: sham experiment. \* $p < 0.01$ , compared with the sham experimental group.

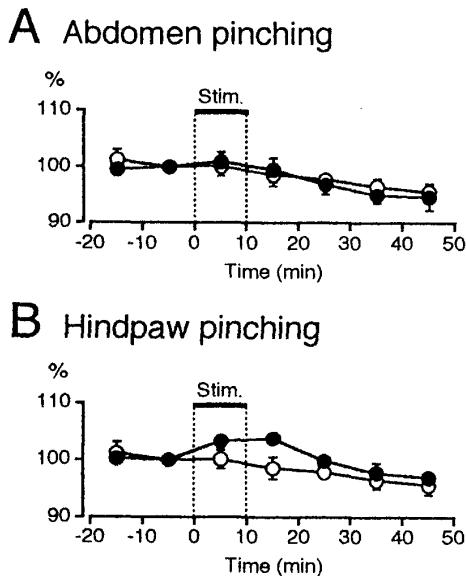


Fig. 2. Effect of  $\alpha$ -,  $\beta$ -adrenergic blockade on the responses of hepatic glucose output. See Fig. 1 for other details.

120%に達した。その増加は刺激開始 30~40分まで持続した。

### 3-3 交感神経遮断薬投与実験

フェントラミンおよびプロプラノロール投与により、安静時の肝グルコース放出は  $20.4 \pm 2.4$  mg/dl となり、投与前と比べて有意に減少した。皮膚刺激による肝グルコース放出反応は消失した (Fig. 2)。

### 3-4 脊髄切断実験

脊髄切断により、安静時の肝グルコース放出は  $28.6 \pm 1.1$  mg/dl となり、切断前と比べて有意に減少した。腹部刺激による肝グルコース放出反応は脊髄切断前に比べて小さくなったものの存続した (約 110%の増加)。一方、後肢蹴刺激による肝グルコース放出反応は消失した。

## 4. 考察

### 4-1 交感神経系の関与

腹部および後肢蹴刺激による反応が、交感神経遮断薬投与により消失したことから、皮膚刺激による肝グルコース放出は交感神経系を介することが明らかとなった。ただし、今回の実験では $\alpha$ および $\beta$ 受容体を遮断しているため、肝交感神経の他、副腎アドレナリンや、膵グルカゴン分泌を促す交感神経の作用を遮断した状態で行っており、これらホルモンが関与している可能性も考えられる。

### 4-2 副交感神経の関与

副交感神経遮断薬投与により、刺激中から肝グルコース放出反応が見られるようになったことから、刺激中に一部副交感神経 (迷走

神経) によるグルコース放出抑制が起きた可能性が示唆された。

### 4-3 脊髄切断の効果

脳の存在下では、腹部刺激と後肢蹴刺激の反応に部位差は見られなかったが、脊髄切断により肝臓、副腎、膵臓への交感神経が出力する脊髄レベルと近いレベルに入力する腹部刺激の反応のみが残り、後肢蹴刺激の反応は消失した。この結果から、後肢蹴刺激によるグルコース増加反応は全て上脊髄を介していることが分かった。一方、腹部刺激の場合は脳を介さない経路が存在することが明らかとなったが、脊髄無傷時と比べて反応が小さくなったことから、通常は上脊髄を介した経路も存在すると考えられた。

## 5. 結論

腹部および後肢蹴に加えた侵害性刺激によって、いずれの場合も交感神経系を介して肝グルコース放出は増加した。そしてこの反応は、脊髄切断下では脊髄分節性の反応となり、脳の存在下では、より全身性の反応となることが明らかとなった。

## 引用文献

1. Sato A, Sato Y, Schmidt RF: The impact of somatosensory input on autonomic functions, *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.* 130, 1-328, 1997.
2. 榎本和巳: 皮膚刺激によるラット肝血流の変化とその自律神経性機序の研究, *生活工学研究* 3 (1), 22-23, 2001.
3. マイクロダイアリシス, *生活工学研究* 3 (2), 218-221, 2001.
4. 皮膚刺激によるラット肝グルコース放出反応, *生活工学研究* 4 (1), 2002.
5. ラットの肝グルコース放出反応におよぼす皮膚刺激の影響, 第 78 回日本生理学会大会, 京都, 2001.3.
6. Responses of blood flow and glucose output of the liver to cutaneous stimulation in anesthetized rats, *XXXIV International Congress of Physiological Sciences*, Christchurch, 2001.8.
7. 皮膚刺激によるラット肝グルコース放出反応と自律神経性機序, 第 54 回日本自律神経学会総会, 名古屋, 2001.10.