

# 女性生殖器官の調節に関するホルモンや自律神経に及ぼす皮膚刺激の効果 —ラットを用いた研究—

Effect of cutaneous afferent stimulation on hormone and autonomic nerves

that regulate female reproductive function

花田智子, 内田さえ\*, 堀田晴美\*, 會川義寛

Tomoko HANADA, Sae UCHIDA, Harumi HOTTA and Yoshihiro AIKAWA

(お茶の水女子大学・人間文化研究科, \*東京都老人総合研究所)

## 1. はじめに

授乳の際に乳児が母親の乳頭を吸引すると母親の乳汁が射出される現象は、射乳反射による。これは、乳頭の皮膚からの感覚情報が中枢神経系へ連絡し、反射的に下垂体後葉からのオキシトシン分泌が高まることによる。授乳時にはオキシトシンの他に下垂体前葉からのプロラクチンの分泌も高まるため、乳汁の産生と分泌が高まる。このように皮膚刺激がホルモンを介して女性生殖器官の働きに影響を与えている。近年さらに、皮膚刺激がホルモンだけでなく自律神経を介して子宮の運動や血流を調節することも明らかにされてきた。本稿では皮膚刺激と女性生殖器官の働きについて雌性ラットを用いて調べた報告を紹介する。

## 2. 皮膚刺激がプロラクチン分泌に及ぼす影響

プロラクチンは下垂体前葉から分泌され、成熟した乳腺に作用して乳汁の産生と分泌を促進するホルモンである。

麻酔下の授乳ラットにおいて、血漿プロラクチン濃度は、乳仔による乳頭の吸引刺激 (Burnet and Wakerley, 1976) や乳頭の体性求心性神経の電気刺激 (Mena et al., 1980) により増加する。これは、麻酔下において見られた反応であることから、乳頭の感

覚刺激によるプロラクチン分泌の上昇は、意識や情動反応を介さない反射性反応であると考えられる。

麻酔下非妊娠ラットの種々の皮膚領域に外科鉗子で摘む侵害性機械的刺激 (ピンチ刺激) を加えると、後肢足蹠では、血漿プロラクチン濃度が刺激前の3倍近くに増加する (図1)。しかし、顔、前肢足蹠、腹部のピンチ刺激では血漿プロラクチン濃度に有意な変化は見られない。また、皮膚領域に歯ブラシで擦る非侵害性機械的刺激 (ブラシ刺激) では、乳頭を含め、顔、前肢足蹠、腹部、後肢足蹠のいずれの部位に刺激を加えても血漿プロラクチン濃度に変化は見られない。

授乳ラットと非妊娠ラットにおける反応性の違いには、エストロゲンが関与する可能性がある。授乳ラットでは出産前に高濃度のエストロゲンに曝露される。エストロゲンは、乳頭やその周囲の皮膚に分布する体性求心性神経の受容野を拡大し、閾値を低下させる作用をもつ (Kow and Pfaff, 1973/74) ほか、下垂体前葉のプロラクチン細胞の数や大きさを増大し、プロラクチン含有量を増加させる。授乳ラットでは、皮膚感受性やプロラクチン細胞の変化により、非侵害性の乳頭吸引刺激による著しいプロラクチン分泌亢進反応が起こるようになると考えられる。一方、血漿プロラクチン濃度は拘束ストレスにより増加するが、この反応は、授乳ラットでは非妊娠ラットに比べ著しく減弱することが報告されている。これは、授乳期における中枢神経内での変化に起因すると考えられるが、その詳細についてはまだ不明な点が多い (Higuchi et al., 1989)。

プロラクチン受容体は乳腺の他、卵巣、前立腺、肝臓、腎、脳にも存在する (Costlow, 1987)。プロラクチンは排卵を抑制するため、授乳時には無月経になるほか、高プロラクチン症の女性では月経異常や不妊になることがある。プロラクチンによる排卵抑制の機序には、プロラクチンが下垂体前葉からの

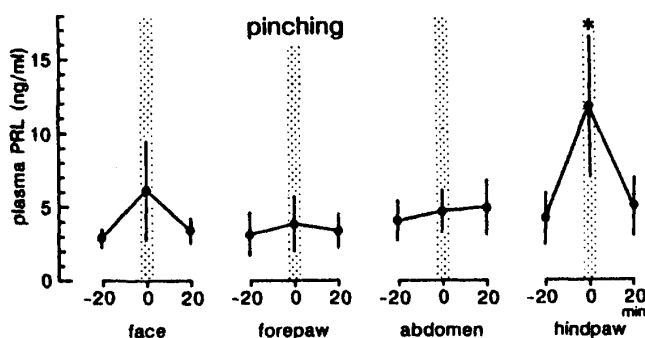


図1 種々の皮膚領域への侵害性機械的刺激が血漿プロラクチン濃度に及ぼす影響。(Hotta et al., 1993 より)

性腺刺激ホルモンの分泌を抑制する作用と、性腺刺激ホルモンに対する卵巣の反応性を低下させる作用の両者の関与が指摘されている。身体的および精神的ストレスが無月経を起こすことがあるが、非妊娠ラットにおける皮膚侵害性機械的刺激によって高まったプロラクチンは乳腺よりもむしろ排卵抑制に働いていることが予想される。

### 3. 皮膚刺激がオキシトシン分泌に及ぼす影響

オキシトシンは視床下部の室傍核や視索上核のニューロンで産生され、そのニューロンの軸索が投射する下垂体後葉で分泌される。オキシトシンは成熟した乳腺腺房や乳管の筋上皮細胞を収縮させて乳汁を射出させる作用のほか、子宮筋収縮作用をもつ。

麻酔下の授乳ラットにおいて、下垂体後葉に軸索を投射する視床下部視索上核の持続発火ニューロン（オキシトシンニューロン）の活動を記録し、持続的に乳頭の吸引刺激を加えると 15-20 分の潜時の後にオキシトシンニューロンに断続的な群波放電が起こる。その群波放電の起こった約 13 秒後に乳腺内圧の上昇が起こる (Lincoln and Wakerley, 1974)。麻酔下の授乳ラットにおいて、乳頭の吸引刺激により血漿オキシトシン濃度が上昇する (Ericksson and Uvnäs-Moberg, 1990)。これらの結果から、オキシトシンニューロンの活動亢進によって下垂体後葉から分泌されたオキシトシンが血液循環を介して乳腺に作用し、乳腺内圧を上昇させたと考えられる。

麻酔下の非妊娠ラットにおいて、視床下部室傍核のオキシトシンニューロン活動は、種々の皮膚領域の侵害性刺激によって興奮する。後肢足蹠のピンチ刺激は、活動を記録した室傍核ニューロンの 39% において一過性の活動亢進を起こす (図 2, Akaishi et al., 1988)。前肢足蹠や乳頭へのピンチ刺激でもある割

合 (18%と 24%) のニューロンで、活動亢進が見られる。しかし、非侵害性のブラシ刺激ではいずれの皮膚領域でもニューロン活動に変化は見られない。坐骨神経の電気刺激 (20V, 25Hz で 3 発) を行うと、活動を記録した室傍核ニューロンの 80% で興奮が見られる (Akaishi et al., 1988)。侵害性刺激が血漿オキシトシン濃度を増加させる事実も報告されている (Stock and Uvnäs-Moberg, 1988)。

授乳ラットでは、前述のように皮膚感受性が亢進するほか、視床下部のオキシトシン細胞の肥大、ホルモン合成能の上昇、オキシトシン細胞間の結合の増加、下垂体後葉での軸索の組織学的変化が起こる。これらの末梢求心性機構および中枢神経内におけるオキシトシン分泌機構の変化が授乳期の射乳反射誘発に関連すると考えられている。前述のプロラクチン分泌と同様に、血漿オキシトシン濃度は拘束ストレスにより増加するが、この反応は、授乳ラットでは非妊娠ラットに比べ減弱することが報告されている (Higuchi et al., 1988)。

最近、オキシトシンには乳汁放出と子宮筋収縮作用だけでなく、血圧低下や副腎皮質ホルモン分泌低下などの抗ストレス様作用、痛覚閾値の上昇や抗不安作用などもあることが明らかにされてきた (Uvnäs-Moberg, 1997)。皮膚刺激で高まるオキシトシンは、女性生殖器官に働くだけでなく、抗不安、鎮静、鎮痛などの作用に関わっている可能性がある。

### 4. 皮膚刺激が子宮支配の自律神経に及ぼす影響

ラットの子宮の運動や血流は交感神経と副交感神経の影響を受ける (Sato et al., 1996)。非妊娠時の子宮血流に関する麻酔ラットの研究では、副交感神経 (骨盤神経) 遠心路を直接電気刺激すると子宮血流が増加し、交感神経 (下腹神経) 遠心路を電気刺激

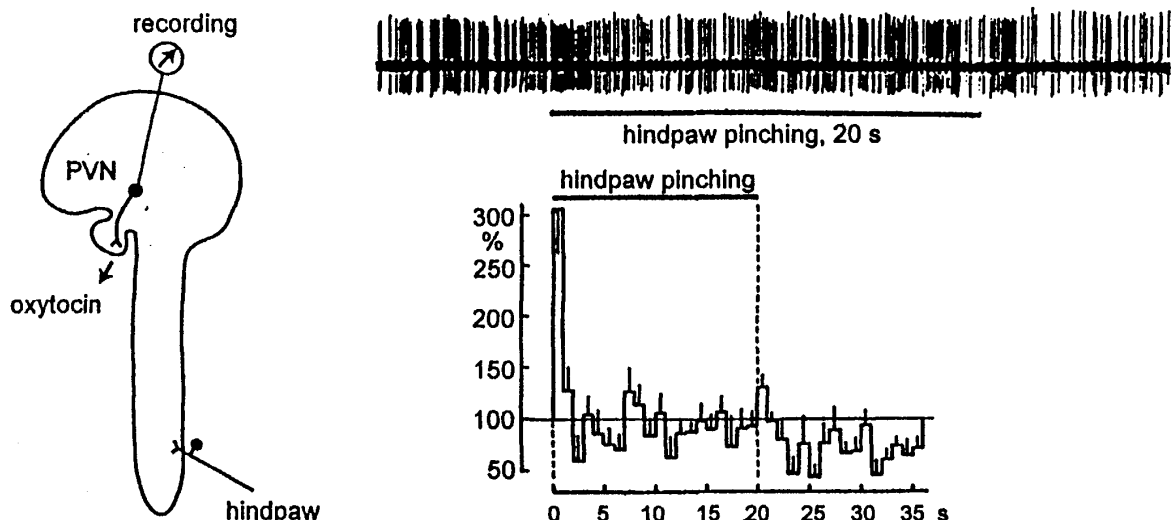


図 2 後肢足蹠への侵害性機械的刺激が視床下部室傍核 (PVN: paraventricular nucleus) のオキシトシンニューロンの活動に及ぼす影響。卵巣を摘出し、エストロゲン処理した麻酔ラットを用いた。(Akaishi et al., 1988 より)

すると血流が減少する。一方、子宮の運動に対しては両神経とも促進的に作用する。

麻酔下非妊娠ラットの会陰部皮膚に侵害性のピンチ刺激を加えると、骨盤神経子宮枝の遠心性活動が増加する(図3)。また、後肢足蹠ピンチ刺激および会陰部の皮膚に非侵害性のブラシ刺激を加えても、わずかな骨盤神経活動の増加がおこる。しかし、顔、前肢足蹠、腹部のピンチ刺激は、骨盤神経活動に影響を及ぼさない。下腹神経遠心性活動に対する皮膚刺激の影響は、会陰部でのみ調べられているが、非侵害性および侵害性のいずれの刺激でも殆ど影響が見られない(Sato et al., 1975)。

会陰部の皮膚や後肢足蹠のピンチ刺激による骨盤神経の興奮は、子宮の運動や血流に影響を及ぼすことが明らかにされている。麻酔下非妊娠ラットの種々の皮膚領域にピンチ刺激を1分間加えると、仙髄領域の皮膚例えば会陰部の皮膚では子宮収縮運動

が誘発される(図4下段)。この子宮収縮反応は、刺激開始後2~3秒以内に始まる。しかし、顔、前肢足蹠、腹部、後肢足蹠のピンチ刺激や会陰部皮膚のブラシ刺激では、子宮収縮運動は起こらない。一方、麻酔下非妊娠ラットの子宮体部の血流をレーザードップラー血流計で連続的に測定し、種々の皮膚領域にピンチ刺激を1分間加えると、会陰部の皮膚や後肢足蹠では子宮血流を増加させる(図4上段)。また、会陰部の皮膚にブラシ刺激を加えても子宮血流を増加させる。しかし、顔、前肢足蹠、腹部の皮膚刺激は、子宮血流を殆ど変化させない。

会陰部皮膚のピンチ刺激により誘発される子宮収縮運動と子宮の血流増加反応は、子宮支配の骨盤神経を切断すると消失する。従って、会陰部皮膚のピンチ刺激は子宮を支配する骨盤神経を介して子宮の運動と血流を増加させていると考えられる。

会陰部の皮膚侵害性刺激で誘発される子宮収縮運

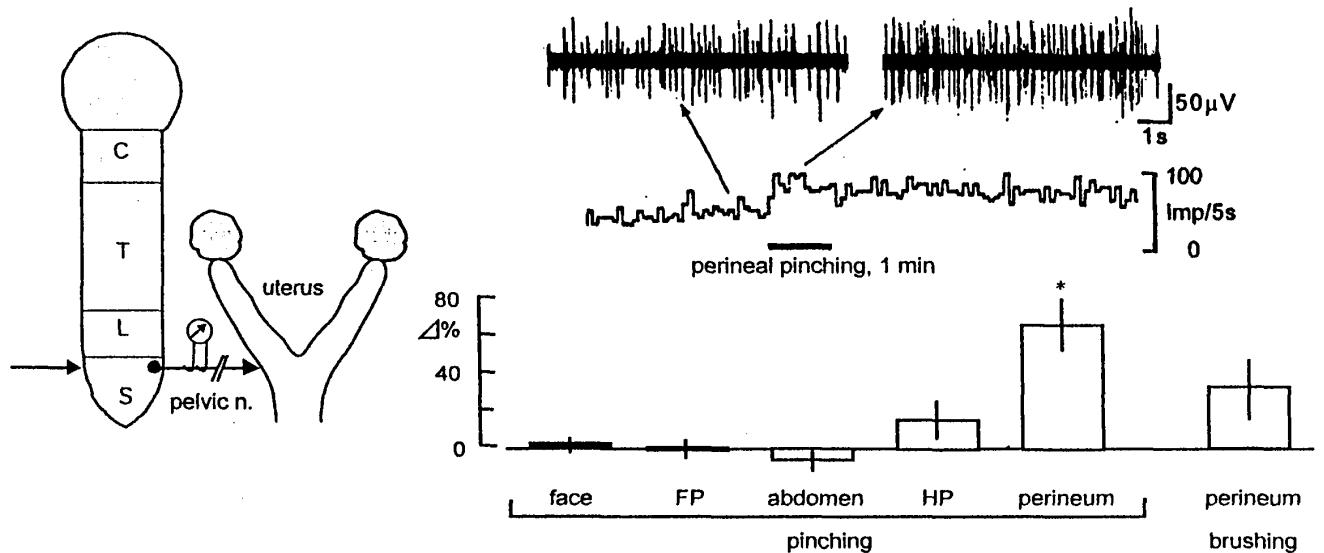


図3 種々の皮膚領域への機械的刺激が子宮支配の骨盤神経遠心性活動に及ぼす影響。(Hotta et al., 1999 より改変)

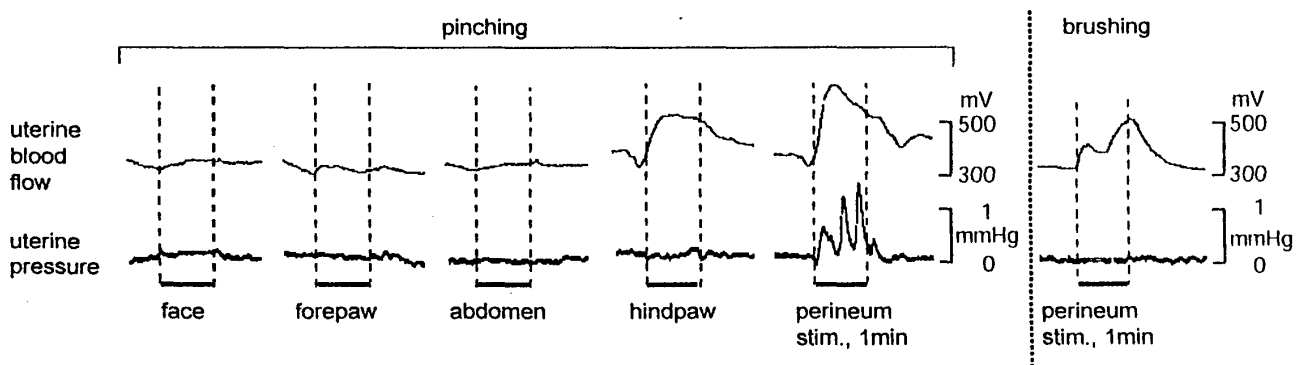


図4 種々の皮膚領域への機械的刺激が子宮の運動(子宮内圧)と血流に及ぼす影響。(Hotta et al., 1999 より改変)

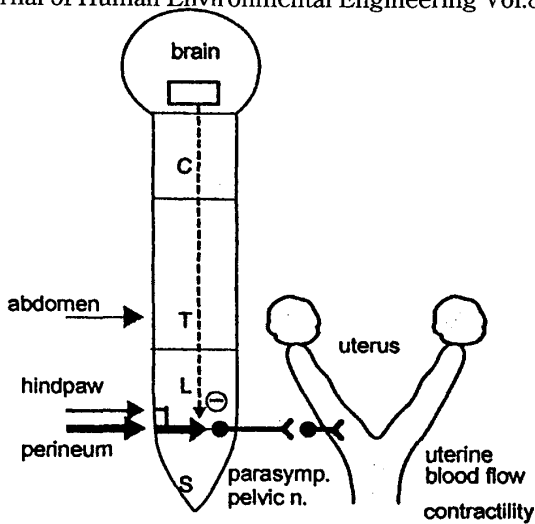


図5 皮膚刺激が子宮の運動と血流を調節する機序を示す模式図 (Hotta et al., 1996 より改変)

動は、第1頸髄で脊髄を切断した急性脊髄切断ラットにおいても維持されるか、むしろ反応が増強する。さらに、中枢神経無傷時には見られなかった後肢足蹠への刺激によっても子宮収縮運動が誘発されるようになる。会陰部は後肢足蹠刺激による子宮血流増加反応についても、急性脊髄切断ラットにおいても維持されるか、むしろ反応が増強する。従って、仙髄支配領域の皮膚への侵害性および非侵害性機械的刺激は、子宮支配の副交感神経を介する分節性の脊髄反射により子宮の血流と運動を調節しうると考えられる(図5)。この反射は、中枢神経無傷時には脳によって一部抑制されていると考えられる。

前項で述べた非妊娠ラットの皮膚刺激による視床下部オキシトシンニューロン活動の亢進が前肢足蹠、腹部、後肢足蹠のいずれの部位の刺激でも認められるのに対して、皮膚刺激で子宮の収縮と血流に起こる反応は特に会陰部の刺激に特異的である。また、皮膚刺激による子宮の反射性収縮と血流の反応は、子宮支配の自律神経を切断することにより完全に消失することから、ホルモンの関与は見出されていない。しかし、エストロゲン処理により皮膚感受性やオキシトシンニューロンの性質が変化すること、またオキシトシンの子宮収縮作用も増大することから、妊娠ラットでは皮膚刺激でホルモンを介した子宮への影響が見出される可能性がある。

## 5. おわりに

以上述べたように、皮膚刺激がホルモンや自律神経を介して、反射的に女性生殖器官に影響を及ぼすことが徐々に明らかにされている。著者らは最近卵

巣に着目し、皮膚刺激が自律神経を介して卵巣の血流を調節する機序について研究を進めている。卵巣ホルモン分泌や排卵に皮膚刺激がどのような影響を及ぼすのか、今後解明すべき課題が多く残されている。

## 参考文献

- 1) Akaishi, T., Robbins, A., Sakuma, Y. and Sato, Y.: Neural inputs from the uterus to the paraventricular magnocellular neurons in the rat. *Neurosci. Lett.* 84: 57-92, 1988.
- 2) Burnet, F.R. and Wakerley, J.B.: Plasma concentrations of prolactin and thyrotropin during suckling in urethane-anesthetized rats. *J. Endocrinol.* 70: 429-437, 1976.
- 3) Costlow, M.E.: Prolactin interaction with its receptors and the relationship to the subsequent regulation of metabolic processes. In: *Actions of Prolactin on Molecular Processes*, ed. Rillema, J.A., Boca Raton: CRC Press Inc, New York, pp5-26, 1987.
- 4) Eriksson, M. and Uvnäs-Moberg, K.: Plasma level of vasoactive intestinal polypeptide and oxytocin in response to suckling, electrical stimulation of the mammary nerve and oxytocin infusion in rats. *Neuroendocrinol.* 51: 237-240, 1990.
- 5) Higuchi, T., Honda, S., Takano, S. and Negoro, H.: Reduced oxytocin response to osmotic stimulus and immobilization stress in lactating rats. *J. Endocr.* 116: 225-230, 1988.
- 6) Higuchi, T., Negoro, H. and Arita, J.: Reduced responses of prolactin and catecholamine to stress in the lactating rat. *J. Endocr.* 122: 495-498, 1989.
- 7) Hotta, H., Sato, A., Sato, Y. and Uvnäs-Moberg, K.: Somatic afferent regulation of plasma prolactin in anesthetized rats. *Jpn J. Physiol.* 43: 501-509, 1993.
- 8) Hotta, H., Uchida, S., Shimura, M. and Suzuki, H.: Uterine contractility and blood flow are reflexively regulated by cutaneous afferent stimulation in anesthetized rats. *J. Auton. Nerv. Syst.* 75: 23-31, 1999.
- 9) Kow, L.-M. and Pfaff, D.W.: Effects of estrogen treatment on the size of receptive field and response threshold of pudendal nerve in the female rat. *Neuroendocrinol.* 13: 299-313, 1973/74.
- 10) Lincoln, D.W. and Wakerley, J.B.: Electrophysiological evidence for the activation of supraoptic neurons during the release of oxytocin. *J. Physiol. (Lond.)* 242: 533-554, 1974.
- 11) Mena, F., Pacheco, P. and Grosvenor, C.E.: Effect of electrical stimulation of mammary nerve upon pituitary and plasma prolactin concentrations in anesthetized lactating rats. *Endocrinology* 106: 458-462, 1980.
- 12) 根来英雄: 授乳時のオキシトシン分泌調節. *日内分泌会誌* 69: 520-529, 1993.
- 13) Sato, A., Sato, Y., Shimada, F. and Torigata, Y.: Changes in vesical function produced by cutaneous stimulation in rats. *Brain Res.* 94: 465-474, 1975.
- 14) Sato, Y., Hotta, H., Nakayama, H. and Suzuki, H.: Sympathetic and parasympathetic regulation of the uterine blood flow and contraction in the rat. *J. Auton. Nerv. Syst.* 59: 151-158, 1996.
- 15) Stock, S. and Uvnäs-Moberg, K.: Increased plasma levels of oxytocin in response to afferent electrical stimulation of the sciatic and vagal nerves and in response to touch and pinch in anesthetized rats. *Acta Physiol. Scand.* 132: 29-34, 1988.
- 16) Uvnäs-Moberg, K.: Physiological and endocrine effects of social contact. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 807: 146-163, 1997.
- 17) 八木欽治, 吉田尚(編): 神経内分泌学, 新生理科学大系 14, 医学書院, 1988.