

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 Responses of rat hepatic blood flow to cutaneous stimulation and its neural mechanisms

ライフサイエンス専攻 榎本 和巳

Kazumi ENOMOTO

1.はじめに

皮膚の刺激により、種々の自律機能(血圧、心拍数、胃運動、副腎ホルモン分泌、腎血流、脾血流など)が自律神経を介して反射的に変化すること(体性-自律神経反射)が知られている(Satoら, 1997)。この場合、刺激を加える皮膚分節により刺激効果に違いが生じることも明らかにされている。本研究では物質代謝や解毒、血液貯蔵など体内で重要な働きを担っている肝臓に着目し、肝機能維持に重要な影響をもたらす肝血流が種々の皮膚分節の刺激によりどのように変化するかを検討した。また、皮膚刺激による肝血流反応において、1.動脈圧受容器反射の関与、2.肝臓を支配する自律神経の関与、3.脊髄を介する反射の有無、について検討した。

2.実験方法

実験には Wistar 系雄性ラット 66 匹(体重 373.0 ± 5.1 g)を用いた。動物はウレタン(1.1g/kg、腹腔内投与)により麻酔し、呼吸は人工呼吸により維持した。体温は直腸より測定し 37.0 ± 0.1 °C に維持した。血圧(MAP)は左大腿動脈より観血的に連続測定した。

肝組織血流量(HBF)の測定

Laser Doppler 血流測定法(皮膚刺激時の肝血流測定)と水素ガスクリアランス法(安静時の肝血流測定)を用いて肝血流を測定した。血流測定は5葉に分かれている肝臓のうち最大の葉である左外側葉で行った。

皮膚刺激

ブラッシング(非侵害性刺激)とピンチング(侵害性刺激)を用いた。ブラッシングは軟毛ブラシを用いて右側腹部と大腿部に1Hzの頻度で60秒間加えた。ピンチングは手術用の鉗子を用いてFig. 1の部位に30秒間加えた。

肝動脈結紮

肝動脈周囲の神経を傷めないように剥離し肝動脈のみを結紮した。

圧受容器除神経

頸動脈同神経と迷走神経幹(頸部)を両側で切断した。

肝交感神経、肝迷走神経の電気的刺激

肝交感神経: 腹腔神経節から肝臓へ向かう神経(肝交感神経)を切断し、その切断末梢端を白金・イリジウム双極電極にのせ、強度20V、0.5msのパルスを用いて種々の頻度(1, 2, 5, 10, 20, 50Hz)で刺激した。肝迷走神経: 横隔膜を貫通し食道の前壁をおりてきた迷走神経のうち肝臓へ向かう神経を切断し、その切断末梢端を肝交感神経の場合と同様に刺激した。

肝交感神経の切除

前肝神経叢と後肝神経叢を挫滅することにより肝交感神経を除神経した。

脊髄切断

第2-3胸髄の間で脊髄を切断した。

3.結果

3-1 腹部および後肢へのブラッシング・ピンチング

腹部、大腿部にブラッシングをしても肝血流および血圧に影響はなかった。一方、ピンチングの場合、肝血流および血圧は腹部では減少、後肢趾では増加した。

3-2 種々の部位へのピンチング(Fig. 1)

肝血流および血圧は前肢趾、後肢趾ピンチングでは増加し、頸部、胸部、腹部、大腿部では減少した。顔部、前腕部では肝血流、血圧に影響がなかった。

3-3 肝動脈血流の影響

肝動脈結紮前後でピンチングによる肝血流反応に変化はなかった。

3-4 圧受容器除神経の影響

圧受容器除神経により腹部ピンチングに対する肝血流減少反応は有意に大きくなった(Fig. 2 A)。この時、血圧低下の程度は無傷群と除神経群とで同じであった(Fig. 2 B)。一方、圧受容器除神経により後肢趾ピンチングに対する肝血流増加反応は有意に小さくなった(Fig. 2 C)。この時、除神経群の血圧上昇反応は有意に大きくなった(Fig. 2 D)。

3-5 肝交感神経、肝迷走神経の肝血流に及ぼす影響

・肝交感神経、肝迷走神経の電気的刺激

肝交感神経を電気的に刺激すると周波数依存性に肝血流は減少した。この時血圧はほとんど変化しなかった。この肝血流減少反応はフェントラミン10mg/kg 静脈内投与により消失した。一方、肝迷走神経を電気的に刺激しても肝血流および血圧に影響を与えなかった。

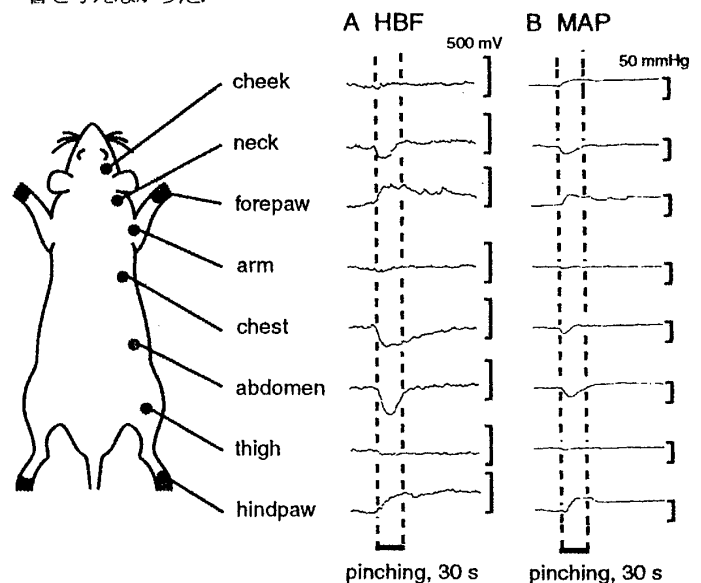


Fig. 1 Sample responses of hepatic blood flow (HBF) and mean arterial blood pressure (MAP) to pinching of various segmental skin areas in one rat.

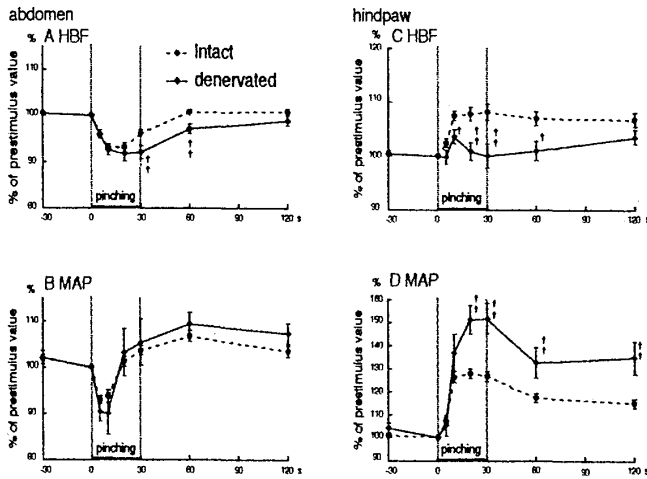


Fig. 2 Influence of aortic baroreceptor denervation on responses of hepatic blood flow (HBF; A, C) and mean arterial blood pressure (MAP; B, D) to cutaneous pinching. A, B: pinching of abdomen, C, D: pinching of hindpaw † $p < 0.05$, †† $p < 0.01$, between aortic baroreceptor intact and denervated animals.

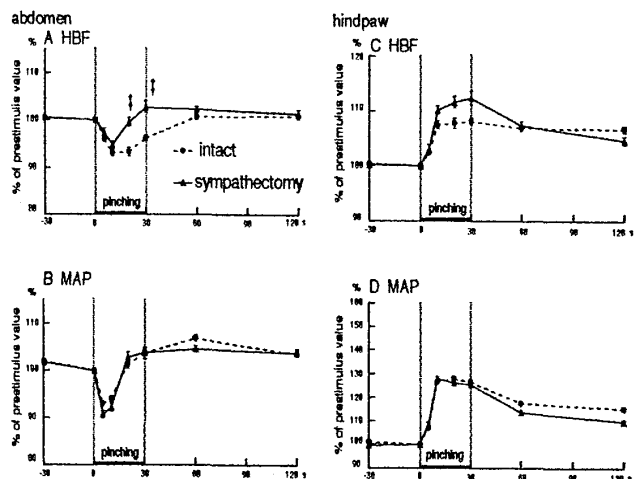


Fig. 3 Influence of denervation of the hepatic sympathetic nerves on responses of hepatic blood flow (HBF; A, C) and mean arterial blood pressure (MAP; B, D) to cutaneous pinching. A, B: pinching of abdomen, C, D: pinching of hindpaw † $p < 0.05$, †† $p < 0.01$, between hepatic sympathetic intact and denervated animals.

・安静時の肝血流

安静時の肝血流には肝交感神経、肝迷走神経切断の影響はなかった。

・皮膚刺激時の肝血流反応

腹部ピンチングによる肝血流減少反応は肝交感神経切断により有意に減弱した(Fig. 3 A)。この時、ピンチングによる血圧低下の程度は無傷時と肝交感神経切断時で同じであった(Fig. 3 B)。後肢趾ピンチングによる肝血流、血圧増加反応は肝交感神経を切断しても有意な影響はなかった(Fig. 3 C, D)。

3-6 脊髄切断の影響

脊髄切断後、腹部ピンチングによる血圧の低下反応は消失し、血圧上昇反応に変わったが肝血流減少反応は認められた。後肢趾ピンチングによる肝血流、血圧増加反応は脊髄切断後著しく減弱した。

4. 考察

刺激の質および刺激皮膚部位の差

本実験から肝血流は非侵襲性皮膚刺激(ブラッシング)によって変化しないが侵襲性皮膚刺激(ピンチング)によっては変化することが明らかとなった。また、肝血流変化は刺激を加える皮膚部位により異なることも観察された。肝血流は四肢刺激では増加し、腹部などの体幹部刺激では減少した。四肢刺激により大きな血流増加が認められた点は、大脳皮質血流に対する皮膚ピンチングの結果(Adachiら, 1990)と一致した。

安静時の肝血流

安静時肝血流に対しては、肝自律神経切断の有意な影響は認められなかったことより、本実験条件下では安静時の肝血流に対する肝交感神経および肝迷走神経の緊張性影響は少ないと考えられた。

腹部ピンチングによる肝血流反応の機序

腹部ピンチングによる肝血流減少反応は肝交感神経切断時に有意に減弱したことから、その減少には肝交感神経が関与すると考えられた。事実、直接肝交感神経を電気刺激すると肝血流は減少した。また、脊髄切断後も腹部ピンチングによる肝血流減少反応は残っていたので、この反射は脊髄性に起こっていると考えられた。また、圧受容器除神経後、肝血流の減少程度が大きくなったことから、腹部ピンチングによる血圧低下は圧受容器反射には影響しないと考えられた。圧受容器からの入力により体性-自律神経反射が抑制されるということが知られており、今回の結果もまた、腹部ピンチング時の肝血流反応が圧受容器からの入力により緊張性に抑制されていることを示唆する。

後肢趾ピンチングによる肝血流反応の機序

後肢趾ピンチングによる肝血流増加反応は肝自律神経切断の影響を受けなかったことより、血圧上昇に伴う肝臓への流入血液量の増加の影響が大きいと考えられた。また脊髄切断後、後肢趾ピンチングによる肝血流と血圧の増加反応は著しく減弱したことから、この反射は上脊髄の循環中枢を介して起こっていると考えられた。また、圧受容器除神経後、後肢趾ピンチングにより血圧上昇は大きくなったにも関わらず肝血流増加反応は減弱した。このことから後肢趾ピンチングによる肝血流増加には血圧上昇による肝流入血液量増加の他に、圧受容器を介した交感神経抑制機構が存在することが示唆されたが、圧受容器無傷の実験条件下では、肝交感神経の緊張性活動はほとんどなかったため、血圧上昇に伴う肝交感神経活動の抑制(肝血管拡張)は考えにくい。従って、この場合も後肢趾ピンチングによる肝交感神経を介した肝血流反応が圧受容器からの入力によって緊張性に抑制されていることを示唆する。

5. 結論

侵襲性の皮膚刺激により肝血流が変化し、その変化は刺激を加える皮膚分節により異なることが明らかとなった。また、皮膚刺激による肝血流変化には肝交感神経が関与しているが、その程度は刺激皮膚部位によって異なることが明らかとなった。

発表状況

- 1) 榎本和巳:放射線被曝, 生活工学研究 Vol.1, No.2, 72-73, 1999.
- 2) 榎本和巳, 會川義寛, 黒澤美枝子: 肝臓の構造と機能, 生活工学研究 Vol.2, No.2, 92-93, 2000.
- 3) 榎本和巳, 會川義寛, 米田政志, 黒澤美枝子: 皮膚刺激のラット肝血流におよぼす影響, 第 77 回日本生理学会, 横浜, 2000.3.
- 4) K.Enomoto, Y.Aikawa, M.Yoneda, M.Kurosawa : Regulation of hepatic blood flow by somatic afferent stimulation in rats, 2nd International Congress of Autonomic Neuroscience, London, 2000.7.
- 5) 榎本和巳, 會川義寛, 米田政志, 黒澤美枝子: 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, 第 23 回日本神経科学大会, 横浜, 2000.9.
- 6) 榎本和巳, 會川義寛, 米田政志, 黒澤美枝子: ラット肝組織血流量に対する肝支配自律神経の刺激と切断の影響第 53 回日本自律神経学会, 東京, 2000.11.