

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成 25 年 6 月 17 日現在

機関番号：82674
 研究種目：若手研究（B）
 研究期間：2011～2012
 課題番号：23792575
 研究課題名（和文） 痛みによる循環反応を指標としたタッチの効果の神経性機序の解明

研究課題名（英文） Investigation on neural mechanisms of the effect of touch using an indicator of cardiovascular responses to painful stimuli

研究代表者

渡邊 信博（WATANABE NOBUHIRO）

地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター（東京都健康長寿医療センター研究所）

・東京都健康長寿医療センター研究所・研究員

研究者番号：00540311

研究成果の概要（和文）：侵害性熱刺激により誘発される心拍反応を指標に、皮膚への軽微な刺激（タッチ）の効果とその作用機序について麻酔ラットを用いて調べた。本申請課題では、柔らかいエラストマー製のブラシを用いたタッチが、熱刺激により誘発される心拍反応を抑制することを見出した。さらに、心拍反応に対するタッチの抑制効果は、脊髄内の μ -オピオイド受容体を遮断することにより消失することを示した。

研究成果の概要（英文）：The present study examined the effect of gentle cutaneous stimulation (touch) and its mechanism using heart rate responses to noxious heat stimulation as an indicator in anesthetized rats. We found that touch using a soft elastomer brush inhibited heat-induced heart rate responses. Additionally, the inhibitory effect of touch on heart rate responses was abolished by blocking spinal μ -opioid receptors.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	2,400,000	720,000	3,120,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：看護学・基礎看護学

キーワード：タッチ、痛み、循環、脊髄、 μ -オピオイド受容体

1. 研究開始当初の背景

体の組織が損傷されるか、またはその危険にあるほどの強い刺激が与えられた時、その情報（侵害刺激）は痛みとして感受されるばかりでなく、循環機能をはじめとする自律機能や自律神経の反応を引き起こす（Sato et al. 1997）。さらに、痛みを慢性的に抱える患者では、安静時血圧の上昇が認められることが報告されている（Bruehl and Chung 2004）。したがって、痛みと自律神経反応・症状は密接な関係にあると言える。看護の現場において、タッチは疼痛緩和などを目的として頻繁に用いられており、タッチのような軽い皮膚への刺激が乳児の足への痛み刺激による循環反応を抑制することが報告されている

（Lundington-Hoe and Hosseini 2005）。このことは、タッチが痛み刺激の情報を減弱することにより、循環反応を抑制すると考えられる。しかしながら、タッチがどのように痛みを抑えるのか、今までほとんど調べられてこなかった。

研究代表者らはこれまでに、麻酔下成熟ラットの後肢神経を痛みを起こす程度で単発電気刺激（持続時間 0.5 ミリ秒）することにより誘発される自律神経の反応を心臓交感神経より記録し、タッチによる影響を調べた（Hotta et al. 2010, Watanabe et al. 2011）。心臓交感神経の反応は、後肢神経内の触覚や鋭い痛みの情報を伝える有髄 A 線維への刺激に由来する A-反射と主に鈍い痛みの情報

を伝える無髄 C 線維への刺激により誘発される C-反射よりなる。それらの反応のうち、タッチは C 反射を特異的に抑制することを見出した。そして、その抑制効果はオピオイド受容体遮断薬 naloxone を全身投与することにより、著しく減弱 (Hotta et al. 2010) または消失 (Watanabe et al. 2011) した。

オピオイド受容体は、中枢神経内に広く分布し、様々な生理作用を生じさせる。さらにオピオイド受容体は μ 、 δ 、 κ およびノシセプチン受容体の 4 つのサブタイプに分類される。そこで本研究課題では、タッチが中枢神経のどのレベル (脳幹・脊髄) で、どのサブタイプのオピオイド受容体を介して、その効果を生じるのか明らかにしたいと考えた。さらに、臨床上的痛みに対するタッチの効果を想定した場合、より持続時間の長い痛み (侵害) 刺激を用いて循環反応を誘発し、タッチの効果を明らかにしたいと考えた。

2. 研究の目的

本研究課題は、タッチが侵害刺激により誘発される循環反応を抑制することを明らかにし、循環反応に対するタッチの作用機序を解明することを目的とする。

(1) 侵害刺激による循環反応に対するタッチの効果の検討

研究代表者らは、単発電気刺激により誘発される心臓交感神経の反応がタッチにより抑制されることを先行研究で見出した (Hotta et al. 2010, Watanabe et al. 2011)。同研究と同様のタッチの方法を用い、持続的な熱刺激により誘発される循環 (心拍) 反応に対するタッチの効果を明らかにすることを目的とする。

(2) 中枢神経内における内因性オピオイドの作用箇所を検討

研究代表者らの先行研究により、心臓交感神経の反応に対するタッチの抑制効果には、内因性オピオイドの関与することが示唆された (Hotta et al. 2010, Watanabe et al. 2011)。タッチの効果に関連するオピオイド受容体の存在部位を検討する目的で、オピオイド受容体遮断薬 naloxone を腰髄クモ膜下腔等に投与し、タッチの効果が消失または減弱するか検討する。

(3) タッチの効果に関連するオピオイド受容体サブタイプの検討

数種類ある内因性オピオイド受容体サブタイプのうち、どのサブタイプがタッチの効果に関連するか明らかにするため、それぞれのオピオイド受容体に対する遮断薬を使用し、タッチの効果が消失または減弱するか検

討する。

3. 研究の方法

本研究課題では、雄性 Wistar 系ラット (5-6 ヶ月齢) を用いて麻酔下で実験を行った。具体的な麻酔方法は、ハロセンをラットに吸引させて初期麻酔した後、ウレタン (1.4g/kg) を皮下投与した。十分に麻酔が効いた状態で手術・実験を行った。深麻酔下であることは、角膜反射が消失していること、血圧の急激な変動がないことで判断した。

実験中は、直腸温を測定し、赤外線ランプと保温パッドを使用して深部温を 37.5°C に維持した。さらに人工呼吸器を使用し、呼気中の CO₂ 濃度を約 3% に維持した。動脈圧は頸動脈へ留置したカテーテルより圧トランスデューサーを介して連続測定し、得られた血圧波形より瞬時心拍数を算出した (図 1A)。補液や追加の麻酔薬は頸静脈に留置したカテーテルより投与した。

侵害刺激として、Peltier 素子を備えた熱刺激装置を用い、46°C-48°C の熱刺激をラットの背部に対して 43-45 秒間与えた (刺激面積 3×3cm) (図 1A)。5 分間隔で与える 2 回の熱刺激を 1 セットとし、同セットを 10 分間毎に与えた (図 1B)。実験中は、同一の刺激温度および刺激時間を用いた。

タッチは、柔らかいエラストマー製のブラシ (土台; 直径 11mm) を用いて、12g の加重で 10 分間行った。タッチの場所は、右大腿 (後肢) 内側に対して与えた (図 1A)。

腰髄クモ膜下腔への薬物投与は、腰髄クモ膜下腔に留置したカテーテルを介してゆっくりと行った (1 μ L/10 秒)。投与量は 10 μ L とした。カテーテルの留置方法は、先行研究 (Sato et al. 1995) を参考に行った。具体的には、C₀/C₁ 間の硬膜を切開し、細いカテーテルを 9cm 尾側に挿入した。

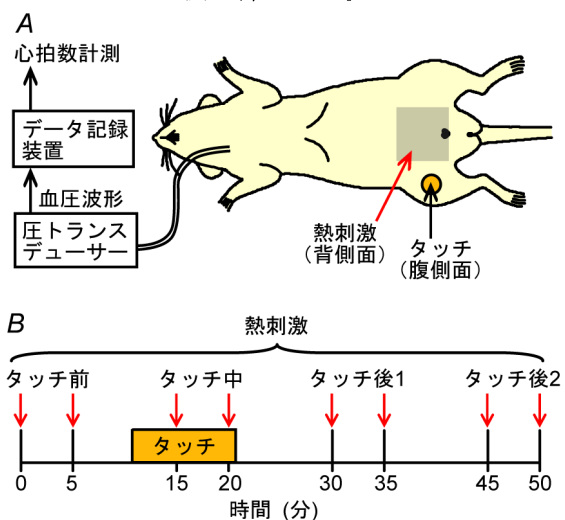


図 1 実験セッティング (A) およびプロトコール (B)

4. 研究成果

(1) 侵害刺激による循環反応に対するタッチの効果の検討

ラット背部への熱刺激により、心拍反応が誘発された(図2A)。多くの例においては、熱刺激により心拍数は低下した。心拍数の変化について絶対値で表すと、平均 9.3 ± 0.6 拍毎分であった。

右大腿内側部に対してタッチをすると、熱刺激により誘発された心拍反応の変化幅がタッチ中に小さくなり、その後回復した(図2A)。熱刺激により誘発される心拍反応についてタッチ前を100%とすると、タッチ中には $72.1 \pm 7.1\%$ にまで抑制された(図2B)。心拍反応に対するタッチの抑制効果は、タッチ終了後10-15分に最大となり($68.2 \pm 7.2\%$)、その後タッチ前のレベルに回復する傾向が見られた。一方、安静時心拍数には有意な変化は見られず、タッチによる影響はなかった。この結果より、タッチが侵害情報伝達を抑制した結果、熱刺激による心拍反応を抑制したことが考えられる。

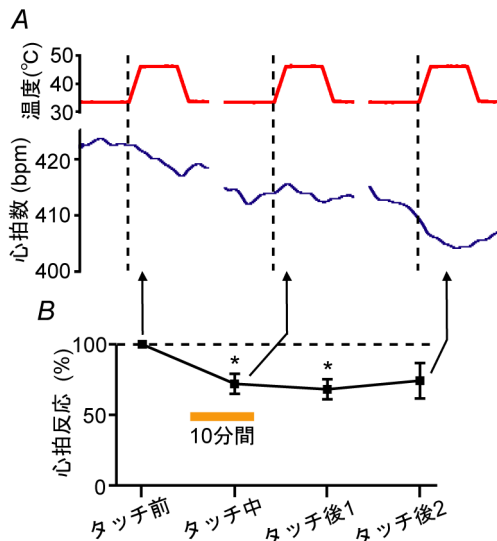


図2 侵害性熱刺激による心拍反応およびタッチの影響

(2) 中枢神経内における内因性オピオイドの作用箇所の検討

タッチの効果への内因性オピオイドの関与を検討した。腰髄クモ膜下腔に留置したカテーテルを介して、非選択的オピオイド受容体遮断薬(naloxone hydrochloride dihydrate, $10\mu\text{g}$)を投与した。naloxone投与20分以上経過した後、熱刺激を与え、実験を開始した。

タッチ前の心拍反応は、naloxoneを投与したラット(10.9 ± 2.0 拍毎分)と溶媒(生理食塩水)を投与したラット(9.3 ± 0.6 拍毎分)との間に差は見られなかった(図3A)。一方、熱刺激により誘発される心拍反応に対し、

タッチによる抑制効果は見られなかった(タッチ中: $110.6 \pm 12.1\%$ 、タッチ後: $93.5 \pm 7.1\%$) (図3B)。したがって、タッチは、脊髄内のオピオイド受容体を介して熱刺激による侵害情報伝達を抑制していることが示された。

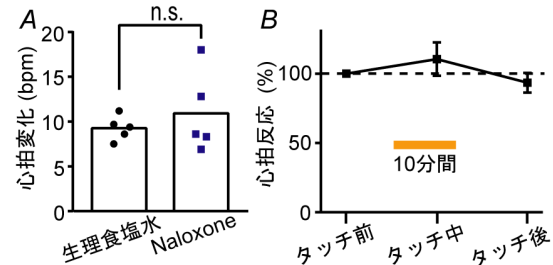


図3 タッチ前の心拍反応の比較と naloxone 投与によるタッチの効果への影響

(3) タッチの効果に関連するオピオイド受容体サブタイプの検討

オピオイド受容体の各サブタイプに対する選択的遮断薬を用いて検討した。各遮断薬共に投与20分以上経過した後、熱刺激を与え、実験を開始した。

選択的 δ オピオイド受容体遮断薬(naltrindole hydrochloride, $25\mu\text{g}$)を投与したラットにおいて、熱刺激により誘発された心拍反応は、タッチにより抑制された(タッチ中 $63.3 \pm 6.8\%$) (図4A)。このタッチによる抑制の程度は、溶媒(生理食塩水)投与時と同程度であった(図2B)。一方、選択的 μ -オピオイド受容体遮断薬(CTOP, 240ng)を投与したところ、熱刺激による心拍反応に対してタッチは有意な影響を与えなかった(タッチ中 $88.0 \pm 6.4\%$) (図4B)。いずれの薬剤投与時においても、タッチ前の心拍反応の程度に、生理食塩水投与時(図3A)と有意な違いは見出されなかった(naltrindole投与時: 10.5 ± 2.2 拍毎分、CTOP投与時: 10.1 ± 2.9 拍毎分)。

すなわち、熱刺激による心拍反応に対するタッチの抑制効果は、脊髄内 μ -オピオイド受容体を介して生じることを示唆する。

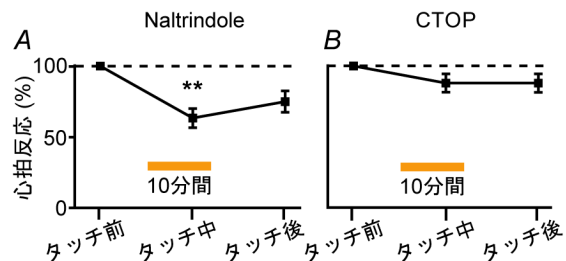


図4 Naltrindole および CTOP 投与ラットにおける心拍反応に対するタッチの効果

(4) 成果のまとめと今後の展望

本研究課題では、疼痛緩和などを目的として臨床現場で頻繁に用いられている皮膚へ

の軽微な刺激（タッチ）の効果とその作用機序について検討した。麻酔ラットを用い、侵害性熱刺激により誘発される心拍反応に対する効果を指標に研究を行った。さらに、タッチの作用機序として、オピオイド受容体の関与に着目し、以下の点について明らかにした。

本研究課題において、まず、軽微な皮膚への刺激（タッチ）は、安静時心拍数に影響を与えず、侵害性熱刺激により誘発される心拍反応を抑制することを見出した。すなわち、タッチは熱刺激による侵害情報伝達を抑制することを示す。この結果は、研究代表者らの麻酔ラットを用いた研究結果（Hotta et al. 2010, Watanabe et al. 2011）と、10分間のタッチ終了後に最大効果を示す点で一致する。さらに、侵害性熱刺激により誘発される循環反応がタッチにより抑制されることを意識下のヒトで示した先行研究（Watanabe et al. 2012）と類似する結果が得られた点については、タッチによる侵害受容伝達の抑制効果は、生物種を超えて共通したメカニズムにより生じることを示唆する。

続いて本研究課題では、熱刺激により誘発される心拍反応に対するタッチの抑制効果は、脊髄内のオピオイド受容体を遮断することにより消失することを見出した。さらに、脊髄内に存在するオピオイド受容体のサブタイプのうち、 μ -オピオイド受容体を遮断することにより、熱刺激により誘発される心拍反応に対するタッチの抑制効果が消失することを見出した。したがって、タッチによる侵害受容伝達の抑制は、脊髄内の μ -オピオイド受容体を介して生じることが示された（図5）。

研究代表者らの先行研究（Hotta et al. 2010）では、自律神経反射に対するタッチの抑制効果は、自律神経反射を誘発するために与えられた電気（痛み）刺激と同側かつより近い皮膚分節にタッチした時に、最大になることが示されている。したがって、内因性オピオイドがタッチにより脊髄分節性に放出されることにより、 μ -オピオイド受容体が賦活され、侵害受容伝達が抑制されると考えられる。

先行研究において、電気刺激により脊髄を含めた中枢神経系からのメチオニン-エンケファリンやエンドモルフィン-2などの内因性オピオイドの放出が増加することが報告されている（Yaksh and Elde 1981, Wang et al. 2005）。 μ -オピオイド受容体に作用する内因性オピオイドはエンドモルフィン-1、エンドモルフィン-2など複数知られている。今後、タッチにより脊髄内への放出が変化する

内因性オピオイドを同定し、実証する必要がある。

以上本申請課題の成果は、看護や介護の現場で頻繁に用いられているタッチの治療的価値に関して、基礎的知見を提供すると考えられる。今後、より効率的に内因性オピオイドを放出させ、侵害受容伝達を抑制する手法を明らかにすることにより、より効果的な疼痛緩和技術の開発に発展させる必要がある。

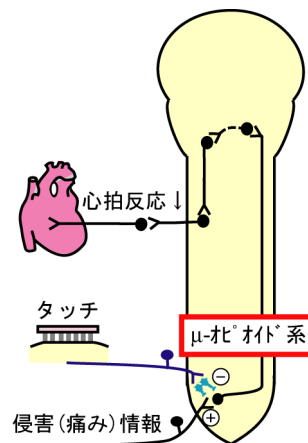


図5 本研究課題のまとめ

5. 主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕（計0件）

〔学会発表〕（計2件）

① Watanabe N., “Effects of gentle skin stimulation on somato-cardiovascular reflexes and contribution of emotions” 第90回日本生理学会大会, 2013年3月27-29日, 東京

② Watanabe N., Piché M., Hotta H., “Contribution of spinal μ -opioid receptors to inhibition of heat-induced heart rate response by touch in anesthetized rats” International Union of Physiological Sciences 2013, 2013年7月21-26日, Birmingham, UK

6. 研究組織

(1) 研究代表者

渡邊 信博 (WATANABE NOBUHIRO)
地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター（東京都健康長寿医療センター研究所）・東京都健康長寿医療センター研究所・研究員
研究者番号：00540311