

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 7 月 8 日現在

機関番号：32821

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K21498

研究課題名(和文) 灸刺激と熱関連受容体TRPV1の関連性について

研究課題名(英文) Relationship between moxibustion-like stimulation and TRPV1

研究代表者

谷口 授 (Taniguchi, Sazu)

東京有明医療大学・保健医療学部・特別研究員

研究者番号：60555655

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,900,000円

研究成果の概要(和文)：灸刺激には、体表の体性感覚神経に存在する熱関連受容体であるTRPV1受容体が関与していると考えられているが、その詳細な機序は不明である。そこで、本研究では機械的に作成した灸様刺激に対する膀胱機能の変化を観察し、その反応がTRPV1アンタゴニストによって拮抗されるかどうかを検討した。刺激温度は40、45、50℃に設定し、単回から複数回行った。その結果、温度依存性、回数依存性に膀胱収縮は増大し、その反応はTRPV1アンタゴニストによって減弱した。これらの反応は、灸様刺激の皮膚からの入力、C線維上に存在するTRPV1受容体を興奮させ、体性-自律神経反射を引き起こし、膀胱収縮を促したと考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

灸治療は古くから胃腸疾患や婦人科疾患、感冒などに用いられてきた経緯があり、近年も温活などで灸が再びブームとなっているが、その作用機序に不明な点が多い。作用機序を解明することは、不調を抱える人がその方法をより安全に効果的に利用できることにつながる。今回の結果では、皮膚への灸様刺激が膀胱機能に影響することがわかった。そこにはTRPV1受容体が関与していることが考えられ、この受容体が活性化すると43℃以上の刺激が効果的に作用することが示唆された。

研究成果の概要(英文)：Moxibustion is used for the treatment of a wide variety of disorders. It is thought that transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) receptors, which presented in somatosensory nerves, are involved in moxibustion stimulation. However, the detailed mechanism is unknown. The purpose of this study was to investigate whether moxibustion-like stimuli changes bladder contraction, and whether the response is involved in TRPV1 in anesthetized rats. The stimulation temperature was set at 40, 45, and 50°C, and the stimulation was performed once to multiple times. As a result, bladder contraction increased in a temperature and frequency-dependent manner. Moreover, moxibustion-induced bladder contraction suppressed upon TRPV1 antagonist injection. These results suggest that the effect of moxibustion-like stimuli is determined by the activation of TRPV1, which is associated with the stimulation of C fibers, and is caused increase of bladder contraction via the somato-autonomic nerve reflex.

研究分野：鍼灸学

キーワード：灸 TRPV1 熱刺激 膀胱 自律神経

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

体の一部あるいは全体を温めるという行為は、誰しもが取り入れている日常のセルフケアである。生体に熱刺激を加えると様々な器官が反応することはすでに知られていることであり、健康増進や疾病予防のために取り入れられている。灸治療もその一つであり、古来より患部や経穴を温めることで胃腸疾患や婦人科疾患、感冒などに効果的であるとされており、近年では女性を中心とした“温活”ブームにより再び注目を集めている。このように灸治療は様々な慢性疾患の治療や健康増進のために用いられてきた経緯があるが、その作用機序については未だ不明な点が多い。灸とは元来、皮膚(経穴)の上で艾を燃焼させ、いわゆる“灸痕”という軽い火傷を残すユニークな治療法であるが、それによって免疫能や生体機能が上がるということが知られている。しかしながら、昨今は美容の観点からこの“灸痕”を好まない患者も増え、その有効性の根拠が揺らいでいる。灸刺激の作用機序には、ポリモーダル受容器が関わっていることが推定されており、これまでに局所あるいは骨格筋の血流増加(Kawakita K et al. 1993, 野口ら 2004, 水出ら 2017)、消化管機能に対する影響(田中ら 2002)などが報告されているが、鍼研究と比較すると少ないのが現状である。近年クローニングされたパニロイドレセプターの TRPV1 は、感覚神経上に存在し、カプサイシンや熱、酸(プロトン)によって活性化することが知られている。この TRPV1 は、灸刺激で用いる熱刺激にも関与していると考えられているが、その作用機序について詳細に検討したものは少ない。そこで本研究では、灸様刺激を行い TRPV1 との関連性を調べることにした。

研究開始当初は、灸刺激と TRPV1 受容体の関係を、結腸運動を指標に免疫組織学的手法などを用いて検討することを考えていたが、研究実施者の出産や育児、転職等による様々な環境の変化から、膀胱機能を指標とした実験に切り替えた。

2. 研究の目的

これまで、熱刺激である灸刺激には TRPV1 受容体が関与しているであろう事は想定されていたが、詳細に検討したものは少ない。そこで今回、温熱刺激装置を用いて灸刺激に類似した間歇的な熱刺激(灸様刺激)を作成し、その刺激による低圧期膀胱内圧への影響ならびに TRPV1 受容体の関与を検討した。

3. 研究の方法

(1) 動物

Wistar および Fisher 系雄性ラット(7~10ヶ月齢)はウレタン麻醉下(1.1g/kg s.c.)におき、人工呼吸器、体温コントローラーにて呼吸と体温を生理的範囲内に維持した。また、頸動脈および膀胱内に留置したカテーテルで血圧、膀胱内圧を持続計測した。

(2) 刺激方法

熱刺激は、温熱刺激装置(フィジोटেক社製 DPS-777)を用い、右会陰部へ行った。刺激回数は9回を上限とした間歇的な刺激を連続して行い、刺激温度は各々40、45、50に設定した。計測値はそれぞれの温度における1回、3回、9回刺激中の膀胱内圧最大値とした。

(3) TRPV1 受容体拮抗薬の投与

頸静脈に留置したカテーテルを介して、TRPV1 受容体拮抗薬(SB366791 1.4 μg/kg i.v.)を投与した。

4. 研究成果

(1) 低圧膀胱における温度および刺激回数に対する影響

膀胱内圧は低圧に維持し計測を行った。図1に代表波形を示す。40℃刺激時の膀胱内圧上昇は、回数依存性に緩やかな上昇をみせ、45、50℃と温度の上昇とともに有意に増大した(40℃: 74.67±11.31mmH₂O、45℃: 120.48±30.49mmH₂O、50℃: 179.46±55.01mmH₂O、いずれも9回刺激時: コントロール)(図2)

(2) TRPV1 アンタゴニスト投与の影響

TRPV1 アンタゴニスト(SB-366791, 1.4mg/kg i.v.)を投与することで、温度依存性、回数依存性の反応は減弱した(40℃: 72.69±14.72mmH₂O、45℃: 77.83±10.93mmH₂O、50℃: 71.59±11.33mmH₂O、いずれも9回刺激時: TRPV1 アンタゴニスト)(図3)

(3) 成果のまとめと今後の展望

これまでに、会陰部への様々な皮膚刺激が、膀胱機能に影響することが報告されている。高圧膀胱では、ピンチ刺激に対する抑制反射性反応が(Sato et al. 1975)、低圧膀胱では、触刺激あるいはピンチ刺激による興奮性反射性反応(Sato et al. 1975)が報告されている。また、Satoら(1977)は低圧膀胱のみで、会陰部の皮膚温度刺激により興奮性反射が得られること、その際の加温刺激の閾値が約43℃であったことを報告している。この温度は、TRPV1 受容体が興奮し始める温度と一致する。本研究の結果においても、45℃以上の刺激で反応が大きくなったこと、その反応が TRPV1 受容体拮抗薬を投与することで消失したことから、体表への灸様刺激が体性

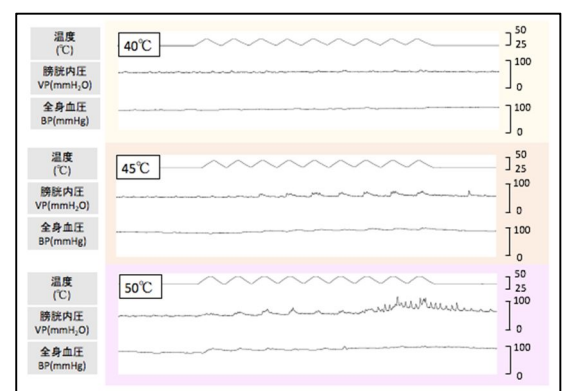


図1 各温度における代表波形(9回連続刺激)

神経に存在する TRPV1 受容体を介し C 線維を興奮させ、体性 - 自律神経反射により、膀胱内圧の上昇を促したものと推察された。また、Sato ら (1975) は、会陰部刺激による膀胱の興奮性の反応 (膀胱内圧の上昇) は、脊髓を切断しても消失しない骨盤神経を介した脊髓分節性の反射であると報告している。今回も低圧膀胱を用い、会陰部への熱刺激を行った結果、興奮性の反応が確認された。この反応は先行研究の結果と一致することから、骨盤神経を介したものと推察された。また、TRPV1 アンタゴニストを投与するとこの反応が消失したことから、C 線維上にある TRPV1 受容体がブロックされ、熱刺激は骨盤神経を賦活させることができず皮膚-膀胱の興奮性の反応がおこらなかったものと考えられた。

(4) 今後の展望

熱刺激の生体に対する作用機序を解明することは、より安全で効果的なセルフケアにつながると考える。本研究の結果から、熱刺激に対する生体反応の一端がわかった。パニロイドレセプターには他にも、52 以上で活性化する TRPV2 や 30~35 あたりで活性化する TRPV3、4 などが知られており、生体への熱刺激に対するそれらの反応も今後検討すべき課題である。

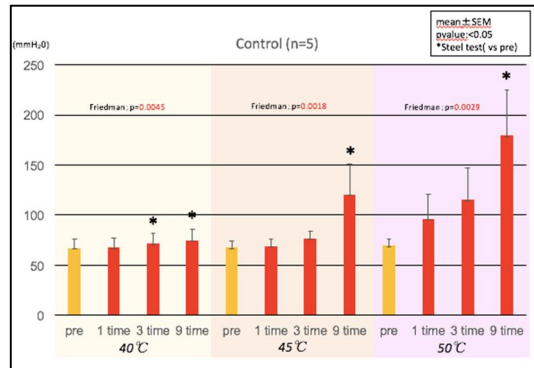


図2 コントロール (n=5)

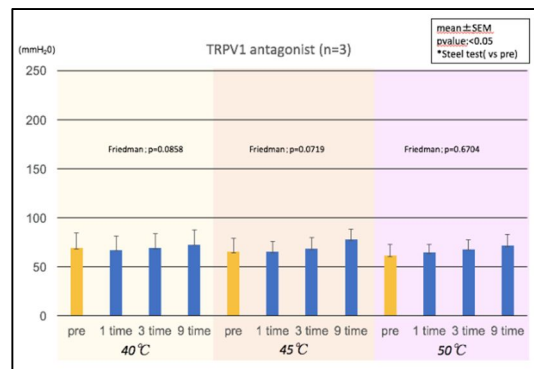


図3 TRPV1 アンタゴニスト (n=3)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 谷口 授
2. 発表標題 灸様刺激とTRPV1受容体の関係-麻酔下ラットの膀胱内圧を指標として-
3. 学会等名 第72回日本自律神経学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 谷口 授
2. 発表標題 低圧期膀胱内圧に対する灸様刺激の反応にTRPV1受容体は関与する
3. 学会等名 第69回全日本鍼灸学会学術大会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考