

令和 3 年 4 月 30 日現在

機関番号：32622

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K09325

研究課題名(和文) 鍼治療はオレキシンならびオキシトシンの分泌をコントロールできるか？

研究課題名(英文) Can acupuncture control the secretions of orexin and oxytocin?

研究代表者

砂川 正隆 (SUNAGAWA, MASATAKA)

昭和大学・医学部・教授

研究者番号：20514467

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円

研究成果の概要(和文)：種々のストレスモデル動物を用い、鍼治療に用いられているの一種、円皮鍼の抗ストレス作用を検証した。また、ストレス反応の誘発に関与するオレキシンと抗ストレス作用を有するオキシトシンの変化を調べた。

円皮鍼は抗ストレス作用を示し、慢性ストレス負荷(一週間の社会的孤立ストレスモデル)によってオレキシン、オキシトシンの分泌が上昇したが、頭の頂点にあるヒト百会穴相当部位への円皮鍼治療によってこれらの上昇が有意に抑制された。一方、急性ストレスモデル(90分間の拘束ストレスモデルや急性疼痛モデル)では、逆にオレキシン、オキシトシンの分泌が低下したが、円皮鍼治療によってこれらの低下が抑制された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

高齢化社会において、漢方薬や鍼灸治療などの東洋医学的治療は、副作用が少なく、安全かつ有用である。しかしながら、そのエビデンスはまだ確立されておらず、一般的な治療とはいえない。作用機序を明らかにしていくことは、東洋医学の普及につながる。

鍼の鎮痛効果に関する報告は世界的にも数多くあるが、抗ストレス作用についてはまだまだ少ない。また、今回用いた円皮鍼に関する基礎研究はほとんどないため、世界的にも価値のある研究であると思われる。

研究成果の概要(英文)：Using some stress model animals, we examined the anti-stress effect of a acupuncture, press tack needle (PTN). We also investigated changes in orexin, which is involved in inducing stress responses, and oxytocin, which has anti-stress effects.

The treatment of PTN showed anti-stress effect, and the secretion of orexin and oxytocin increased due to chronic stress load (a week social isolation stress model); however, PTN significantly suppressed these increases. On the other hand, in the acute stress model (90-minute restraint stress model and acute pain model), the secretion of orexin and oxytocin decreased; however, the decrease was suppressed by the PTN treatment.

It was suggested that PTN treatment is effective in all cases, although the pathological conditions that occur in the body differ depending on the conditions of stress.

研究分野：生理学

キーワード：鍼治療 抗ストレス作用 オレキシン オキシトシン 円皮鍼

## 1. 研究開始当初の背景

ホルモンとしてのオキシトシンの射乳や子宮収縮作用は従来からよく知られているが、中枢作用として、ストレスコントロール、鎮痛、信頼・絆形成、子育て行動、生殖行動、自律神経系修飾、摂食抑制、自閉症症状改善、アルコール摂取抑制など作用が明らかになってきた(上田陽一 2015)。またオレキシンには、ストレスコントロール、鎮痛、覚醒の維持、摂食亢進、自律神経機能の調節、血糖値の調節などの機能が報告されている(Messina, et al. Front Psychol 2014)。これらの分泌異常が種々の症状や疾患を引き起こすことから、自閉症に対してオキシトシン点鼻が、不眠症に対してオレキシン受容体拮抗薬が応用されるなど、オレキシン・オキシトシンの分泌制御をターゲットにした治療法が注目されている。

鍼治療がオキシトシンやオレキシンの分泌に影響することは、いくつかの論文で報告されている。本研究では、通常の鍼に比べると簡便に使用でき、安全性も高い円皮鍼を用いた。円皮鍼はわずか 1mm 前後の極めて短い鍼を絆創膏で皮膚に留置するもので、主として疼痛性疾患や運動器の症状に対して用いられているが、作用機序に関する基礎研究はほとんど行われていない。

## 2. 研究の目的

本研究は、鍼治療のオレキシンやオキシトシンの分泌調節を介した生体の調節機能を明らかにすることを目的とする。具体的には、円皮鍼の使用法の確立と病態の異なるいくつかのストレスモデル動物を用い、円皮鍼の効果を検証する。本研究は、円皮鍼の臨床応用の拡大につながるとともに、疾患によっては、薬に代わる新しい治療法となることが期待できる。

## 3. 研究の方法

### 1) 円皮鍼の使用法の確立

ラット社会的孤立ストレスモデルを用い、精神的ストレスに対する円皮鍼の抗ストレス作用を指標に以下の点を検証する。

- 使用する鍼の長さ：臨床では 0.3～1.5mm の鍼が使用されている。長さによって効果に差が生じるのか、最も効果的な長さはどれかを明らかにする。
- 治療に用いる経穴(ツボ)：臨床では、いくつかの経穴が抗ストレス作用を期待して用いられている。これらの経穴によって効果に差が生じるのか、また非経穴部位では効果が得られないかを検証する。
- 効果の持続時間：臨床では同じ鍼を貼付し続けても効果は持続するのか、減弱してしまうのかを明らかにする。

### 2) 他の動物モデルを用いての検証

病態によってオレキシンやオキシトシンの分泌動態が異なることが報告されている。上記の 1 週間の社会的ストレスモデルでは、オレキシン、オキシトシンともに分泌が異常に亢進することを予備実験で確認している。他のストレスモデル(拘束ストレスモデルや疼痛ストレスモデル)でも、オレキシンやオキシトシンの分泌の変化が生じることが報告されている。これらの分泌異常に対する円皮鍼の影響ならび、それぞれのモデルにおける主症状(ストレス反応、痛覚閾値の変化)の変化を観察し、円皮鍼治療の有効性を検証する。

## 4. 研究成果

1) ラット社会的孤立ストレスモデルを用い攻撃性試験(aggressive behavior test)にて興奮性を評価し、血漿コルチコステロン、オレキシン A、オキシトシン濃度を測定した。ストレス負荷は、1 週間、単独飼育することで行った。1 週間のストレス負荷後、円皮鍼を貼付し、その翌日にその効果を評価した。

### a. 使用する鍼の長さ

0.3, 0.6, 1.2mm の円皮鍼を用いて効果を検証したところ、長さが長いほどストレス負荷による興奮性の上昇が抑制され、長さ依存的に、オレキシンやオキシトシンの分泌亢進が抑制された。

### b. 経穴による効果の違い

無麻酔のラットを用いたため、手の届く範囲は外してしまい、使用できる経穴が限定された。頭の頂点にあるヒト百会(GV20)穴相当部位と背部のヒト胃脘(BL21)穴相当部とで比較したところ、百会では抗ストレス作用を示したが、胃脘では効果が得られなかった。経穴によって得られる効果が異なることが示唆された。

### c. 効果の持続時間

円皮鍼貼付した翌日と 3 日後に評価したところ、翌日では有意な抗ストレス作用が認められ

たが、3日後ではその効果は減弱していた。時間とともに効果が減弱していく可能性がある。経時的な変化について、今後さらなる検討が必要である。

## 2) 他の動物モデルを用いての検証

慢性ストレスモデル(社会的孤立ストレスモデル)では、1週間の孤立飼育ストレス負荷によって、オレキシン A ならびにオキシトシンの分泌が亢進したが、百会穴への円皮鍼(1.2 mm)によって、これらの分泌亢進は有意に抑制された。急性ストレスモデルとして、拘束ストレスモデルと疼痛ストレスモデルを用いて評価した。

### a. 拘束ストレスモデル

動物のからだに丁度収まるサイズの透明のプラスチックボックスを用いて、90分間の拘束ストレス負荷を行った。拘束ストレス負荷によって排便が誘発され、本モデル動物は、下痢型過敏性腸症候群モデルとしても使用されている。円皮鍼治療群は、拘束の前日に、百会穴へ円皮鍼(1.2 mm)を貼付した。円皮鍼治療によって、排便量が有意に減少した。血漿オレキシン A ならびにオキシトシン濃度は、拘束ストレス負荷によって低下したが、円皮鍼治療によって、その低下は有意に抑制された。

### b. 疼痛ストレスモデル

疼痛ストレスモデルとして、上口唇部のホルマリン誘発性疼痛モデルを用いた。5%のホルマリン溶液 50 $\mu$ l を皮下注射し、その後 45 分間、疼痛関連行動を示す時間を計測した。円皮鍼治療群は、ホルマリン注射の前日に、百会穴へ円皮鍼(1.2 mm)を貼付した。円皮鍼治療によって有意な鎮痛効果は認められなかった。血漿オレキシン A ならびにオキシトシン濃度は、疼痛ストレスによって低下したが、円皮鍼治療によって、その低下は有意に抑制された。

オレキシンはストレス反応を誘発し、オキシトシンは抗ストレス効果を有する。慢性ストレス負荷時にはオレキシンの分泌が亢進したが、円皮鍼治療によってその亢進は抑制された。円皮鍼による抗ストレス作用が働いたためであると考えられる。ストレス負荷によってオキシトシンの分泌も高まったが、これは抗ストレス作用を目的に分泌が亢進し、円皮鍼治療によってストレス反応が抑制され、オキシトシンのニーズもなくなったため、分泌が低下したと考えられる。

本来、緊急事態にはストレス反応が生じ、オレキシンの分泌が高まる。急性ストレス負荷によって低下したオレキシンの分泌が、円皮鍼治療によってその低下が抑制されたのは、本来起こるべき反応を誘発したものと考えられる。拘束ストレス負荷によって、時間とともにオキシトシンの分泌が高まっていくことを我々はすでに報告している。急性ストレスに対する耐性を高め、ストレスからの回復を促進させるためと考えられる。急性ストレス負荷によってオキシトシンの分泌は低下したが、円皮鍼治療によってこの低下が抑制されたのは、これらの効果を促進させるためと考えられる。

ストレスの条件によって生体の反応が異なったが、いずれの条件によっても円皮鍼治療によって理想的な方向に誘導される、東洋医学で言う中庸作用が認められた。同じ経穴への同じ刺激にもかかわらず、なぜこのような効果が得られたかは、今後さらなる検討が必要である。

実験 1)の a と b に関しては、すでに論文発表済みである。他の成果に関しても、順次、論文作成していく予定である。

Regulatory Role of Orexin in the Antistress Effect of “Press Tack Needle” Acupuncture Treatment. *Healthcare* 9(5), 503, 2021. doi.org/10.3390/healthcare9050503

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 砂川正隆, 山口孝二郎, 片平治人, 小山悠子	4. 巻 38
2. 論文標題 円皮鍼治療がストレス反応に及ぼす影響－基礎研究より－	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日本歯科東洋医学会誌	6. 最初と最後の頁 15-20
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 砂川正隆, 藤原亜季, 池本英志, 塚田愛	4. 巻 56
2. 論文標題 鍼治療がストレス反応に及ぼす影響 - 円皮鍼の基礎研究より -	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 自律神経	6. 最初と最後の頁 150-154
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 砂川正隆, 藤原亜季, 塚田愛, 久光正	4. 巻 92
2. 論文標題 鍼治療がストレス反応に及ぼす影響～基礎研究より～	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 脳神経内科	6. 最初と最後の頁 459-464
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Fujiwara A, Tsukada M, Ikemoto H, Izuno T, Hattori S, Okumo T, Hisamitsu T, Sunagawa M	4. 巻 9
2. 論文標題 Antistress Effect of “ Press Tack Needle ” Acupuncture Treatment	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Healthcare	6. 最初と最後の頁 503
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/healthcare9050503	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計15件（うち招待講演 4件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 砂川正隆, 藤原亜季, 伊津野拓司, 塚田愛
2. 発表標題 円皮鍼治療の抗ストレス作用～種々のストレスモデル動物を用いた検討～
3. 学会等名 第17回日本うつ病学会総会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 藤原亜季, 砂川正隆, 伊津野拓司, 手塚千明, 久光正
2. 発表標題 オレキシンの分泌に対する円皮鍼の影響～ラット急性炎症性疼痛モデルを用いた検討～
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

1. 発表者名 藤原亜季, 塚田愛, 伊津野拓司, 池本英志, 高山靖規, 郭試瑜, 劉延慶, 久光正, 砂川正隆
2. 発表標題 オレキシンの分泌に対する鍼治療の影響～急性ストレス時の検討～
3. 学会等名 第97回日本生理学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 藤原亜季, 砂川正隆, 手塚千明, 石川慎太郎, 久光正
2. 発表標題 オレキシンの分泌に対する円皮鍼の影響～急性ストレス時の検討～
3. 学会等名 第68回全日本鍼灸学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 砂川正隆, 山口孝二郎, 小山悠子
2. 発表標題 百会穴への円皮鍼治療による抗ストレス効果～急性ストレスに対する検討～
3. 学会等名 第37回日本歯科東洋医学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 砂川正隆, 塚田愛, 藤原亜季, 石野尚吾, 久光正
2. 発表標題 円皮鍼の抗ストレス作用～ストレスの種類の違いによる検討～
3. 学会等名 第76回日本東洋医学会関東甲信越支部学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 藤原亜季, 塚田愛, 伊津野拓司, 池本英志, 高山靖規, 郭試瑜, 劉延慶, 久光正, 砂川正隆
2. 発表標題 オレキシンの分泌に対する鍼治療の影響～急性ストレス時の検討～
3. 学会等名 第97回日本生理学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 砂川正隆
2. 発表標題 ストレスに対する鍼の生理学的機序
3. 学会等名 第83回 日本温泉気候物理医学会学術大会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 藤原亜季, 砂川正隆, 手塚千明, 石川慎太郎, 石野尚吾, 久光正
2. 発表標題 鍼治療がオレキシン分泌に与える影響 ~手技の違いによる検討~
3. 学会等名 第67回 全日本鍼灸学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 藤原亜季, 金田祥明, 手塚千明, 石川慎太郎, 塚田愛, 石野尚吾, 久光正, 砂川正隆
2. 発表標題 社会的孤立ストレスモデルラットに対する円皮鍼の抗ストレス作用 ~経穴の違いによる効果の比較検討~
3. 学会等名 第69回 日本東洋医学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 砂川正隆, 小山悠子, 片平治人, 山口孝二郎
2. 発表標題 円皮鍼による抗ストレス作用 ~経穴の違いによる効果の比較検討~
3. 学会等名 第36回日本歯科東洋医学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 砂川正隆
2. 発表標題 鍼治療がストレス反応に及ぼす影響 ~円皮鍼の基礎研究より~
3. 学会等名 第71回日本自律神経学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 砂川正隆
2. 発表標題 鍼の生理学的機序 ~ 抗ストレス作用に関する最近の研究より ~
3. 学会等名 日本東洋医学会関東甲信越地区春季教育講演会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Aki Fujiwara, Mana Tsukada, Hideshi Ikemoto, Toku Takahashi, Chiaki Tezuka, Kana Takahashi, Takuji Izuno, Tadashi Hisamitsu, Masataka Sunagawa
2. 発表標題 Influence of press tack needle acupuncture on the secretion of orexin
3. 学会等名 the 9th Federation of the Asian and Oceanian Physiological Societies Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 藤原亜季, 池本英志, 塚田愛, 手塚千明, 伊津野拓司, 石川慎太郎, 郭試瑜, 久光正, 砂川正隆
2. 発表標題 円皮鍼の抗ストレス作用 ~ 経穴の違いによる効果の比較検討 ~
3. 学会等名 第95回 日本生理学会大会
4. 発表年 2017年 ~ 2018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
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件



8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------