

鍼刺激が脳の血流に及ぼす影響に関する基礎研究

内田さえ

キーワード：体性感覚刺激, 鍼, 脳血流, 頭蓋内コリン作動性血管拡張系, 老化

somatic afferent stimulation, acupuncture, cerebral blood flow, cholinergic cerebral vasodilator system, aging

抄録：鍼刺激が大脳皮質血流に及ぼす効果とその反応へのコリン作動性血管拡張系の関与について、とくに前肢刺激と耳介刺激の比較や加齢変化に着目した基礎研究を紹介する。麻酔下の成熟ラットにおいて、前肢足蹠の鍼刺激は血圧上昇を伴って大脳皮質血流を増加させる。一方、耳介の鍼刺激は血圧に影響することなく皮質血流を増加させる。いずれも求心路は刺激部位に分布する体性求心性神経である。前肢刺激による血流増加は、大脳皮質アセチルコリン (ACh) 放出増加を伴い、脳内 ACh 受容体 (ムスカリンとニコチン受容体) を介することから、頭蓋内コリン作動性血管拡張系の関与が示唆される。老齢ラットでは、ニコチン受容体 ($\alpha 4\beta 2$ 型) 機能が低下するもののムスカリン受容体機能は維持され、前肢鍼刺激による大脳皮質血流増加反応は保たれる。血圧への影響が少ない耳介刺激は臨床適用しやすいと考えられる。

(自律神経, 59: 83-87, 2022)

1. はじめに

脳の血流が正常に調節されることは、脳機能の維持に欠かせない。脳卒中などにより脳血流が低下あるいは不足すると、意識や運動機能、認知機能などの脳機能に障害がおこる。東洋医学の鍼治療は、このような脳血流低下に伴う症状の改善を目的に用いられ、その有効性が多くの臨床研究で検討されている²⁴⁾。山口らは脳卒中の後遺症への鍼治療効果を示すとともに、脳卒中患者への鍼刺激が脳血流を増加させることも示した²²⁾。脳卒中患者への鍼刺激は上下肢、顔面、頭部に行われることが多い。近年、安野らは耳介の鍼刺激が顔面部の血流を増加させることを報告しており²³⁾、脳血流への影響も予想される。

筆者らの研究室では、認知症で脱落する頭蓋内コリン作動性神経に着目し、その大脳皮質血流調節および体性感覚刺激に対する反応に関する基礎研究を長年行ってきた。鍼刺激は皮膚・筋への体性感覚刺激の臨床的応用例と考えられる。本稿では、頭蓋内コリン作動性血管拡張系に関する研究の背景を述べたうえで、前肢や耳介への鍼刺激が大脳皮質血流に及ぼす効果および加齢の影響を調べた筆者らの基礎研究を中心に紹介する。

2. 頭蓋内コリン作動性血管拡張系に関する研究の背景

前脳基底部に起始するコリン作動性神経は、主に大脳皮質や海馬、嗅球に投射する。このコリン作動性ニューロンは、アルツハイマー病患者の脳で著しく変性・脱落することが1982年に米国の Whitehouse 博士らにより報告され²¹⁾、認知機能との関わりが明らかになってきた。しかし、この神経の生理機能については不明であった。1987年に Luiten らは、ラットを用いた組織学的研究により、前脳基底部コリン作動性神経は投射先の大脳皮質においてニューロンに終末するだけでなく、一部血管にも終末することを報告した¹⁰⁾。1989年に Sato の研究グループは、前脳基底部コリン作動性神経が自律神経のように、大脳皮質血管に拡張性に作用して血流を増やすこと、すなわち血管拡張神経としての機能をもつことを麻酔ラットで明らかにした⁴⁾⁷⁾⁹⁾¹⁴⁾。

前脳基底部 (マイネルト核) 刺激による大脳皮質血流の増加反応は、アセチルコリン (ACh) のムスカリン受容体およびニコチン受容体の両者の受容体遮断薬投与によりほぼ消失する。更に、一酸化窒素 (NO) の合成酵素阻害薬により抑制される。従って、マイネルト核の刺激により大脳皮質に放出された ACh が NO 合成酵素を持つ細胞 (ニューロン, グリア, あるいは血管内皮) のムスカリン受容体とニコチン受容体に作用して NO を遊離し、NO が血管を拡張させて血流を増やす機序が見いだされた¹⁾⁴⁾¹⁴⁾。

大脳皮質に投射する前脳基底部コリン作動性血管拡張系は、体性感覚刺激によって活性化することが明らかにされている¹³⁾¹⁴⁾。麻酔ラットにおいて、前肢足蹠や後肢足蹠の皮膚に侵害性機械的刺激（ピンチ）を加えると、大脳皮質に投射するマイネルト核ニューロンの活動が高まり、大脳皮質の ACh 放出と局所血流が増加する²⁾³⁾⁸⁾。後肢皮膚の非侵害性機械的刺激（ブラシ）は十分な刺激の頻度や持続時間によりコリン作動性血管拡張系の活性化が起こる⁸⁾¹²⁾。前脳基底部コリン作動性血管拡張系は、大脳皮質に十分な酸素や栄養を供給して、ニューロンの機能や生存を維持するのに役立つと考えられる。

3. 鍼刺激による大脳皮質血流と血圧の反応

麻酔下ラットの種々の身体部位への鍼刺激効果を検討した筆者らの研究の中から、前肢足蹠と耳介の刺激の結果を比較して紹介する¹⁷⁾²⁰⁾。麻酔をかけることで鍼刺激により誘発される意識や情動の影響を取り除いた。大脳皮質局所血流の測定には、レーザードップラー血流測定法や、広範囲の血流をイメージできるレーザースペックル血流測定法を用いて連続測定した。大脳皮質血流と同時に大腿動脈から観血的に動脈圧を測定した。鍼を前肢足蹠あるいは耳介の皮膚およびその下の筋に刺入してマニュアルで回転させる刺激の効果を調べた。

3.1. 前肢足蹠の鍼刺激効果

前肢足蹠にマニュアルの鍼刺激（1 分間）を加えると、大脳皮質血流は血圧上昇を伴って増加する。これらの最大反応は平均約 110 ~ 113% に達する。血圧が変動しにくい実験モデル（胸髄上部で脊髄を切断）を用いても、前肢の鍼刺激による大脳皮質血流増加反応は維持される。したがって、前肢足蹠の鍼刺激は血圧に及ぼす影響とは独立に、大脳皮質血流を増加させると考えられる。一側の前肢足蹠の刺激は、両側の広範な皮質領域の血流を同程度に増加させる。

前肢に分布する体性求心性神経（橈骨神経、尺骨神経、正中神経に含まれる）を腕神経叢で切断すると、前肢足蹠の鍼刺激による脳血流増加反応は完全に消失する。したがって、血流増加反応の求心路は前肢に分布する体性求心性神経であると考えられる¹⁷⁾。

3.2. 耳介の鍼刺激効果

前述したように前肢足蹠の鍼刺激は、大脳皮質血流を増加させると同時に血圧を上昇させる。筆者らは、血圧上昇を起こさない鍼刺激部位を模索してきた。Gao らにより、麻酔ラットの耳介領域への鍼刺激は血圧上昇を起こさないことが報告された⁶⁾。この報告を基に筆者らは耳介の鍼

刺激効果を検討した²⁰⁾。耳介（耳甲介）にマニュアルの鍼刺激（1 分間）を加えると、血圧に影響することなく大脳皮質血流は増加する（図 1）。一側の耳介の鍼刺激中に、両側の前頭葉、頭頂葉、後頭葉の広範囲の領域で血流増加が観察される。最大反応は平均 115% に達する。頭部から離れた腹部に鍼刺激を加えた際には、血圧にも大脳皮質血流にも変化は認められない。

外耳には、三叉神経、迷走神経の耳介枝、舌咽神経、顔面神経、大耳介神経（第 2-第 3 頸神経）に含まれる求心性神経が分布する⁵⁾¹¹⁾。これらの神経を外耳道周囲にて全て切除すると、耳介の鍼刺激による血流増加反応は完全に消失する。したがって、反応の求心路は耳介に分布する体性求心性神経であると考えられる。外耳に分布する 5 種の体性求心性神経のいずれが関与するか、今後検討する必要がある。

4. 鍼刺激による脳血流反応の加齢変化とコリン作動系の関与

4.1. 老齢個体での脳血流反応

前肢足蹠の鍼刺激が大脳皮質血流に及ぼす効果を成熟ラット（4-9 か月齢）と老齢ラット（30-37 か月齢）で比較した。血圧が変動しにくい実験モデルにおいて、老齢ラットでも前肢の鍼刺激により大脳皮質血流の増加反応が認められる。この血流増加反応の大きさは、老齢ラットでも成熟ラットと同程度に保たれている¹⁸⁾。

4.2. コリン作動性血管拡張系の関与

成熟および老齢ラットともに、前肢足蹠の鍼刺激による大脳皮質血流増加反応は、血液脳関門を通過して脳実質内に作用する ACh 受容体遮断薬（ムスカリン受容体遮断薬およびニコチン受容体遮断薬）の投与によりほぼ消失する¹⁷⁾¹⁸⁾。したがって、血流増加は ACh に起因することは明らかである。ただし、老齢ラットではニコチン受容体の関与が少ない特徴がある。

成熟ラットの大脳皮質細胞外 ACh 放出量は、前肢足蹠の鍼刺激中に約 2 倍に増加する。同反応は老齢ラットでも認められるが、その反応は成熟ラットよりも小さい¹⁷⁾¹⁸⁾。老齢ラットでは鍼刺激により増加する ACh 放出量が少ないものの、血流増加を起こすには十分量であることが示唆される。

以上の結果から、成熟および老齢ラットともに前肢鍼刺激による大脳皮質血流増加反応の遠心路に頭蓋内コリン作動性血管拡張系が関与すると考えられる。耳介刺激による大脳皮質血流増加反応の遠心路についても、頭蓋内コリン作動性神経や副交感神経などが関与する可能性を今後検討する必要がある。

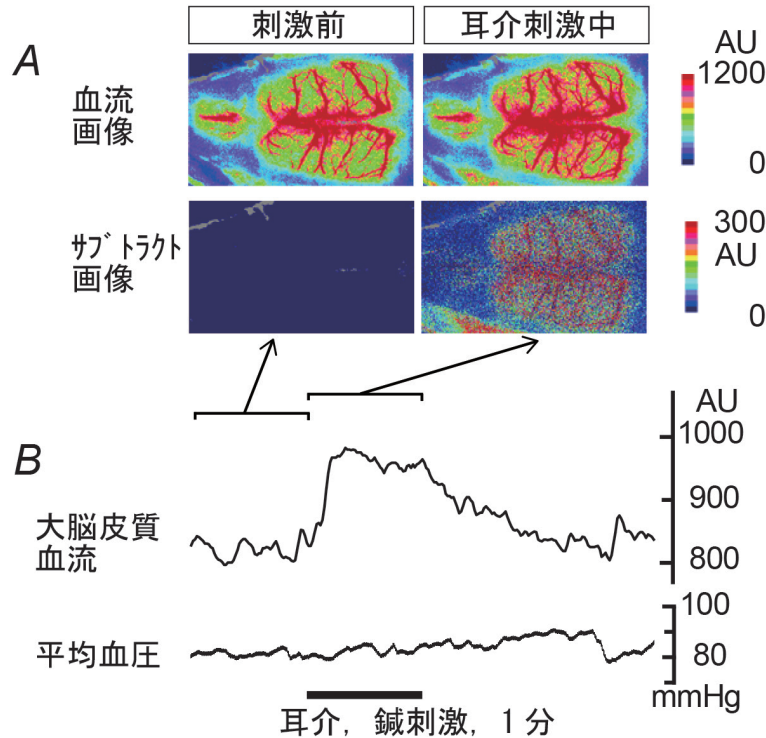


図1 耳介の鍼刺激が大脳皮質血流に及ぼす影響. 一側の耳介のマニュアル鍼刺激は両側の広範な大脳皮質領域の血流を増加させる (A). 耳介の鍼刺激は大脳皮質血流を増加させるが, 平均血圧には殆ど影響を及ぼさない (B). 血流の値は任意単位 (AU: arbitrary unit) で示す. (Uchida et al., 2019²⁰) より)

4.3. コリン作動性血管拡張系の加齢変化

前脳基底部マイネルト核の刺激による大脳皮質血流増加反応は, 約2年齢の老齢ラットでは比較的良好に維持されるものの, 約3年齢の老齢ラットでは成熟ラットの1/3程度にまで低下する. 同刺激による大脳皮質 ACh 放出増加反応は約3年齢に至るまで比較的良好に維持される¹⁹⁾.

脳実質内に入るムスカリン受容体刺激薬 (arecorine) やニコチン受容体刺激薬 (nicotine) は, いずれも用量依存性で大脳皮質血流を増加させる. ムスカリン受容体を介する大脳皮質血流増加反応は, 約3年齢の老齢ラットに至るまで維持される¹⁹⁾. 一方, ニコチン受容体を介する血流増加反応は, 約2年齢の老齢ラットで用量閾値が上昇し, 約3年齢の老齢ラットでは顕著に低下する¹⁶⁾. この反応に関わるニコチン受容体のサブタイプは $\alpha 4\beta 2$ 型である¹⁵⁾.

老齢ラットではニコチン受容体 ($\alpha 4\beta 2$ 型) の機能が顕著に低下するが, ムスカリン受容体機能が維持されるために, 鍼刺激による脳血流増加反応は成熟ラットと同程度に維持されると考えられる.

5. おわりに

本稿では, 前肢足蹠や耳介の鍼刺激による大脳皮質血流の増加反応について, 鍼刺激部位に分布する体性求心性神経の関与, 頭蓋内コリン作動性血管拡張系の関与, 加齢の影響などについて, 筆者らのデータを中心に紹介した. 麻酔動物を用いた基礎研究ではあるが, 老齢個体においても鍼刺激効果が認められる結果は, 高齢者の認知機能低下の予防や脳循環障害に伴う症状の改善への鍼療法の適応を支持するものと考えられる. とくに耳介領域の刺激は, 血圧への影響が少なく, 臨床適用しやすいと考えられる. 耳介を含めた頭部への体性求心性刺激が脳血流に与える影響について, 臨床への適応を念頭にしたより詳細な機序の解明が期待される.

利益相反について: 著者は開示すべき利益相反はない.

引用文献

- 1) Adachi T, Inanami O, Sato A. Nitric oxide (NO) is involved in increased cerebral cortical blood flow

- following stimulation of the nucleus basalis of Meynert in anesthetized rats. *Neurosci Lett* 1992; 139: 201-204.
- 2) Adachi T, Meguro K, Sato A, et al. Cutaneous stimulation regulates blood flow in cerebral cortex in anesthetized rats. *NeuroReport* 1990; 1: 41-44.
 - 3) Akaishi T, Kimura A, Sato A, et al. Responses of neurons in the nucleus basalis of Meynert to various afferent stimuli in rats. *NeuroReport* 1990; 1: 37-39.
 - 4) Biesold D, Inanami O, Sato A, et al. Stimulation of the nucleus basalis of Meynert increases cerebral cortical blood flow in rats. *Neurosci Lett* 1989; 98: 39-44.
 - 5) Folan-Curran J, Hickey K, Monkhouse WS. Innervation of the rat external auditory meatus: a retrograde tracing study. *Somatosens Mot Res* 1994; 11: 65-68.
 - 6) Gao XY, Zhang SP, Zhu B, et al. Investigation of specificity of auricular acupuncture points in regulation of autonomic function in anesthetized rats. *Auton Neurosci* 2008; 138: 50-56.
 - 7) Hotta H. Neurogenic control of parenchymal arterioles in the cerebral cortex. *Prog Brain Res* 2016; 225: 3-39.
 - 8) Kurosawa M, Sato A, Sato Y. Cutaneous mechanical sensory stimulation increases extracellular acetylcholine release in cerebral cortex in anesthetized rats. *Neurochem Int* 1992; 21: 423-427.
 - 9) Kurosawa M, Sato A, Sato Y. Stimulation of the nucleus basalis of Meynert increases acetylcholine release in the cerebral cortex in rats. *Neurosci Lett* 1989; 98: 45-50.
 - 10) Luiten PG, Gaykema RP, Traber J, et al. Cortical projection patterns of magnocellular basal nucleus subdivisions as revealed by anterogradely transported Phaseolus vulgaris leucoagglutinin. *Brain Res* 1987; 413: 229-250.
 - 11) Peuker ET, Filler TJ. The nerve supply of the human auricle. *Clin Anat*. 2002; 15: 35-37.
 - 12) Piché M, Uchida S, Hara S, et al. Modulation of somatosensory-evoked cortical blood flow changes by GABAergic inhibition of the nucleus basalis of Meynert in urethane-anaesthetized rats. *J Physiol* 2010; 588: 2163-2171.
 - 13) Sato A, Sato Y, Schmidt RF. The impact of somatosensory input on autonomic functions. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 1997; 130: 1-328.
 - 14) Sato A, Sato Y. Regulation of regional cerebral blood flow by cholinergic fibers originating in the basal forebrain. *Neurosci Res* 1992; 14: 242-274.
 - 15) Uchida S, Hotta H, Kawashima K. Long-term nicotine treatment reduces cerebral cortical vasodilation mediated by alpha4beta2-like nicotinic acetylcholine receptors in rats. *Eur J Pharmacol* 2009; 609: 100-104.
 - 16) Uchida S, Kagitani F, Nakayama H, et al. Effect of stimulation of nicotinic cholinergic receptors on cortical cerebral blood flow and changes in the effect during aging in anesthetized rats. *Neurosci Lett* 1997; 228: 203-206.
 - 17) Uchida S, Kagitani F, Suzuki A, et al. Effect of acupuncture-like stimulation on cortical cerebral blood flow in anesthetized rats. *Jpn J Physiol* 2000; 50: 495-507.
 - 18) Uchida S, Kagitani F. Effect of acupuncture-like stimulation on cortical cerebral blood flow in aged rats. *J Physiol Sci* 2015; 65: 67-75.
 - 19) Uchida S, Suzuki A, Kagitani F, et al. Effects of age on cholinergic vasodilation of cortical cerebral blood vessels in rats. *Neurosci Lett* 2000; 294: 109-112.
 - 20) Uchida S, Taniguchi H, Ito Y, et al. Blood pressure-independent increase in the cortical cerebral blood flow induced by manual acupuncture of the auricular region in rats. *J Physiol Sci*. 2019; 69: 165-170.
 - 21) Whitehouse PJ, Price DL, Struble RG, et al. Alzheimer's disease and senile dementia: loss of neurons in the basal forebrain. *Science* 1982; 215: 1237-1239.
 - 22) 山口 智. 脳血管障害に対する鍼通電療法の実態—後遺症の改善と脳血流の増加反応について—。日本東洋医学系物理療法学会誌 2017; 42: 45-53.
 - 23) 山崎さつき, 安野富美子, 古賀義久ら. 耳鍼が顔面部の血流に与える影響について。全日本鍼灸学会雑誌 2018; 68: 265-273.
 - 24) Yang A, Wu HM, Tang JL, et al. Acupuncture for stroke rehabilitation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 8. Art. No. CD004131.

Abstract

Basic studies of the effect of acupuncture on cortical cerebral blood flow

Sae Uchida

Department of Autonomic Neuroscience, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology, Tokyo 173-0015, Japan

This article reviews basic studies of the effects of acupuncture stimulation on cerebral cortical blood flow and the involvement of the cholinergic vasodilator system in these responses, focusing on comparisons between forelimb and auricular stimulation, and age-related changes. In anesthetized adult rats, manual acupuncture stimulation of a forepaw increases cortical cerebral blood flow (CBF) and mean arterial pressure (MAP), while stimulation of the auricular region increases CBF without altering MAP. The afferent pathways of these responses are somatic afferent nerves innervating the forepaw, or the auricular regions. The increase in CBF induced by forepaw stimulation is accompanied by an increase in cortical acetylcholine (ACh) release, which mediates ACh receptors of both the muscarinic and nicotinic subtypes. These findings suggest the contribution of the cholinergic cerebral vasodilator system. In aged rats, although vasodilation mediating the alpha-4 beta-2 type nicotinic receptors declines, that of the muscarinic receptors is maintained, and increased CBF resulting from forepaw acupuncture is also maintained. Because of its lesser effect on MAP, auricular stimulation might be more appropriate for clinical applications.

(The Autonomic Nervous System, 59: 83 ~ 87, 2022)