

久田 洋一 論文内容の要旨

主 論 文

Cardiac nociceptors innervated by vagal afferents in rats.

「ラットの迷走神経に支配される心臓侵害受容器の特徴」

久田 洋一、Jorge L. Zeredo, 江石 清行, 戸田 一雄

Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical 誌 2006年2月20日 accept

20 ページ

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科医療科学専攻
(主任指導教員：江石 清行教授)

緒 言

虚血性心疾患の患者は狭心痛と呼ばれる痛みを訴える。その痛みは胸骨裏の焼けるような性質の痛みと表現される。狭心痛の改善のために交感神経求心路を切断した場合、約半数で狭心痛から開放されるが、40～50%は痛みが残存し、10～20%は痛みから全く解放されないと報告されている。これは、心臓の痛み発現に交感神経求心路以外に他の求心路系の関与が示唆されるが、特に副交感神経系の関与に関しての報告は少ない。本研究では、ラットを用い副交感神経に支配される心臓侵害受容器の特徴を解析した。

対象と方法

1. 動物および手術方法

25匹のWistar系ラットを用いた。チアミラールナトリウムによって麻酔を施行し、心臓を露出し、続いて左迷走神経幹を細い神経束に分離した。

2. 刺激および記録方法

右心室表面を刺激部位として選択した。機械的刺激に応答する侵害受容性ユニットを探索するため、von Freyタイプの刺激装置を作製した。化学的刺激としてブラジキニン(以下BK)を用いた。機械的刺激とBK刺激双方に応答するユニットをポリモーダルユニットとみなした。伝導速度を測定するために、電氣的刺激を与え活動電位を記録した。Kolzenburgらの分類に従い、2.0 m/s以下をC線維、2.0 m/s～10.0 m/sをA線維の伝導速度とみなした。

3. 解析

統計的解析はBKによる化学的刺激応答の前後の比較にpaired t-test、伝導速度の有意差検定にMann-Whitney U-testを用いた。p<0.05を有意とした。

結 果

右心室に分布する侵害受容器として37個のユニット活動を記録した。記録したユニットすべてがポリモーダルタイプであった。11個はAδユニットで26個がCユニットであった。

1. ユニット応答の閾値

Aδ線維支配、C線維支配での閾値の平均はそれぞれ38.0±3.1 mN、43.6±3.3 mNであった。

2. 受容野の特徴

連続的な受容野に有するユニットタイプ(以下continuous type)と点状に分布する受容野を持つユニットタイプ(以下separate type)が存在し、約40%はcontinuous typeであり、60%は不連続性の性質を持つseparate typeであった。

3. 化学的刺激に対する応答

BK を作用させると、すべてのユニットで応答が見られた。生理食塩水の対照群と BK 群での放電頻度を比較すると顕著な放電頻度の増加が見られ、さらに機械的刺激の閾値は Aδ、C ユニットとも BK 投与後で低下した。

4. 伝導速度

心臓の侵害受容器を支配する Aδ 線維と C 線維の伝導速度はそれぞれ 3.8 ± 0.4 、 1.4 ± 0.1 m/s であった。心臓を支配する侵害受容器の性質は 1) 迷走神経に支配される侵害受容器の支配神経線維の約 70% は C 線維であった。2) 受容野は Aδ ユニット、C ユニットとも separate type が多く占めた。3) 侵害受容器の支配神経のタイプ間で機械的閾値に有意差は認められなかった。

考 察

心臓の虚血による痛みには 2 つの仮説がある。1 つは痛みが虚血による心筋の機能障害から起こる心室の拡張に誘発され機械的仮説といわれ、他方は虚血により疼痛物質が心筋内の血管床に放出され痛みを引き起こすとする化学的仮説がある。化学的物質として BK、PGE₂、アデノシン、ヒスタミン、セロトニン、K⁺等の報告がある。今回の実験では心臓侵害受容器では C 線維支配の受容器が多く認められた。先の機械的仮説と照らし合わせると、心筋の虚血が心臓の動きを悪化させ、心筋壁の伸展につながり、その刺激が C 線維支配の侵害受容器を介し鈍い胸部不快感や胸痛へ寄与する事も考えられる。

心室に分布する交感神経求心線維に支配される侵害受容器はポリモーダル様の特徴をもっていることが報告されている。今回、迷走神経支配の侵害受容器もすべてポリモーダルタイプであった。

ラットの口腔粘膜、顎関節などと比較し心臓表面での von Frey 刺激に対する閾値は低値であった。他の深部組織や内臓臓器と比べ心臓痛は鈍い痛みの性質に関与することが示唆された。

今回 BK を作用させると放電頻度の増加と機械的刺激の閾値の低下が観察された。BK が狭心症のメディエーターであるという過去の報告に一致する。今後、心臓痛における副交感神経系と交感神経系との機能の違い、深部組織と表在組織での痛み発現における副交感神経系と交感神経系との機能の違いなどさらなる研究が必要であろう。

結論として、今回の実験結果から迷走神経により支配される心臓侵害受容器の特徴が詳細に明らかになり、狭心痛のあいまいで鈍い痛みの感覚に関与することが示唆された。この結果は心臓痛の原因の究明、特に狭心痛や心筋梗塞の痛みの究明に知見を提供すると考えられる。