

神経性循環調節における問題点 と研究の進め方

二宮石雄*

近年、循環制御に関与する神経系の役割が重要視され、その研究の必要性が認識されつつある。神経性心・血管運動調節に関する研究の飛躍的発展を計るためには、過去の歴史の正しい分析と評価から学ぶとともに、現在かかえている問題点を抽出し、それを解決するための新しい概念と方法・技術を開発・導入することが基本的に大切と考えられる。

そこで、25年以上にわたって神経性循環調節の研究にかかわった者としての立場から述べてみたい。

血管運動が神経性調節を受けていることは、家兎耳血管の神経“切断”によって血管が拡張し、神経の“電気刺激”によって血管が収縮することを発見した Bernard の一連の研究 (1851~1858) によって知られた。以来、血管平滑筋、摘出血管片、臓器血管床から全身循環系レベルまで各階層にわたる広範かつ微細な領域で血管運動の神経性調節に関する研究が行われて来た。これら一連の研究の流れで、非常に興味ありかつ驚くべき事実は、極めて単純な2つの方法、即ち自律神経の“機械的切断”と“電気的刺激”を行い、それに対する“脱落現象”や“応答”を血管平滑筋、血管、臓器循環のレベルで調べる実験が現在まで、約140年にわたり採用されている点である。これら2つの方法は技術的に最も容易であり、出てきた結果を単純に説明出来る利点を有しているので将来も動物実験で採用されよう。

神経の電気的刺激のかわりに、神経終末から放出される物質、特にノルアドレナリンやアセチ-

ルコリンを投与し、これに対する細胞および血管片の応答が研究され、細胞分子レベルでの神経調節機構が明らかにされつつある。更に、神経節、神経終末、血管平滑筋の受容体に作用して、血管運動制御信号である自律神経活動の伝導やその効果を遮断あるいは刺激する物質が開発され、基礎および臨床面で広範に利用されつつある。 α ・ β ・ γ 受容体の agonist や antagonist は心・血管運動の神経性調節機構を解明するうえで便利でかつ有用な物質であり、将来益々多様されることと思われる。

他方、計測機器の急速な開発と計測技術の進歩は、各種臓器の大小血管口径、血流速度、血流量、血圧の正確な定量的計測を可能とし、さらに微少循環領域の研究を進めた。また、電顕・組織免疫化学技術の開発と導入は、血管平滑筋と支配神経に関する機能構造を明らかにしつつあり、ハードの研究が飛躍的に前進している。

基本的な問題点は、血管運動神経およびその効果の“物理的・化学的遮断”あるいは“物理的・化学的刺激”に対する効果器側の応答を上記に述べた最新の計測技術によって計測・分析することで、究極的に血管運動の神経性調節機構が解明されるか否かである。「人工的な実験条件下での血管運動の神経性調節機構」が限りなく解明されていく危険を否定出来ない。最も望ましいのは、心・血管運動を制御している神経信号と心・血管応答の関係を生体内で研究することにより神経性調節を解明することであった。

循環系へ分布する神経信号の記録は Bronk ら (1936年) によって心臓交感神経 (麻酔・開胸動物) で行われ、続いて腎交感神経で行われた。

*国立循環器病センター 研究所 心臓生理部

この時、心臓と腎交換神経活動の放電様式が極めて類似していたために、以後30年間にわたり誤った概念である“均一性放電”，即ち総ての臓器血管は同一様式の交感神経活動によって調節を受ける、が信じられた。そのため、現在も、腎交感神経活動を全ての交感神経活動の指標として採用している研究者もいる。

“均一性放電”の概念は、心・血管運動中枢という概念と結びつき、出血や低血圧時に急速に各部の血管を反射的に収縮する事を説明するのに極めて好都合であった。しかし、基本的な疑問は、機能の異なる臓器へ分布する多数の交感神経は単に調節を素早く行うためのみではなく異なった信号を送っているのではないのか？ということであった。この疑問は1960年後半から1970年代前半のエレクトロニクス技術の進歩によって解明された。現在、各臓器の交感神経は別々の信号を送っていることはよく知られている。血圧受容器、化学受容器、腸管伸展受容器などからの求心性神経情報によって心臓、腎臓、小腸、胃、皮膚、骨格筋交感神経活動はそれぞれ特異的に反射性調節をうけている。

麻酔下動物を用いた実験は、各種の反射性調節機構の解明に極めて有用であった。しかし、高位中枢神経の影響を調べるためには、再び“電気的・化学的刺激”や“遮断、破壊”方法を用いる必要があった。基本的な問題は、麻酔下で得たこれらの結果がどの程度意識状態で外挿出来るかであった。

著者は、日常生活を送っている健常人や病態下の人々の神経性循環調節機構を解明するには「自然状態下での神経信号と心・血管応答の関係」をまず“モデル動物”で調べる必要があり、最終的に

は各個人で行うことが理想であると考えている。

上記の理想を達成するため、①自由に動いている無麻酔動物の交感神経活動が記録出来る慢性埋込用電極の開発、②長時間連続記録可能な超小型多チャンネルテレメトリーシステムの開発、③記録した交感神経活動の定量的解析・処理技術の開発が必要とされた。

そこで、体動と筋電雑音が軽減出来るコーラゲン電極を開発した。次いで、中型動物（ネコ・家兎）に使用可能なテレメトリーシステムの開発を行った。最後に、交感神経活動の定量的解析法の開発にとりかかった。現在、交感神経活動の定量化によく使用されている積分法は、著者が世界に先きかけて1960年代後半に開発したものであるが、麻酔下や無麻酔安静下では使用出来るが体動時には雑音との弁別が困難なためである。

これら新しい技術を積極的に利用することによって、自由行動下動物の心臓および腎臓への交感神経活動を同時に記録することが出来るようになり、両神経活動は動物の各種行動時高位中枢神経から別々の調節をうけていることが判明した。又、血圧受容器反射の影響も麻酔下とは異なっており、直接麻酔薬の効果も明らかにされつつある。今後、全ての臓器の血管運動神経へ拡大し、人工的な神経の切断や刺激法を用いないで、日常生活時の各種の行動・情動・生理的および病的ストレス状態下での心・血管運動の神経性調節機構の全貌が解明出来ることが期待される。

最後に、21世紀に向けて、人での心臓や腎臓その他内臓諸器官の循環を調節している神経活動を記録する方法の開発に直ちに着手されることを心より希望する。