

氏 名 大鶴 直史

学位（専攻分野） 博士（理学）

学位記番号 総研太甲第 1361 号

学位授与の日付 平成 22 年 3 月 24 日

学位授与の要件 生命科学研究科 生理科学専攻  
学位規則第 6 条第 1 項該当

学位論文題目 Assessing small fiber function using intra-epidermal  
electrical stimulation

論文審査委員 主 査 教授 伊佐 正  
教授 南部 篤  
教授 宝珠山 稔（名古屋大学）

## 論文内容の要旨

これまで、ヒトにおける細径神経線維機能を選択的に評価することは困難であるとされてきた。現在、熱刺激を用いた方法（レーザー刺激や Thermode など）が一部の研究所や病院において細径神経線維機能の評価に有用であるという報告がなされている。しかし、これらの機器は高額で機器の取り扱いが比較的難しく、臨床に広く普及していない。一方、電気刺激は取り扱いが簡便で一般的な神経伝導検査に用いられるなど汎用性が高いという利点がある。しかし、従来の電気刺激では A $\beta$  などのより太い神経線維の活動混入（より太い神経線維の方が電気刺激に対する閾値が低い）により、細径神経線維の選択的評価には適さないという欠点があった。そこで、彼らの研究室では表皮内電気刺激（IES）という方法を考案した。解剖学上、細径神経線維は表皮内で自由神経終末として終わり、一方その他の A $\beta$  神経線維は比較的深部に存在することが知られている。この自由神経終末の解剖学的特徴を生かし、表皮内に非常に短い（0.1mm）針を刺し、自由神経終末の近傍で比較的弱い電流を流すことにより細径神経を選択的に刺激する目的で考案したのが IES である。これまでに彼は IES を用い、A $\delta$  神経と C 線維を各々選択的に評価する方法についての以下の 2 つの研究を行ってきた。

第 1 実験では、細径神経障害モデルを用い従来の経皮電気刺激（TS）と比較し IES が皮膚表層の A $\delta$  神経線維機能評価に有用であるかを検討した。経皮的にリドカインを貼付し皮膚表層から起こる神経障害を模倣したモデルにおいて、TS、IES 双方に対する感覚閾値測定および脳波計による誘発電位の測定を行った。結果、TS に対する感覚閾値および誘発電位はリドカインの影響を受けないのに対し、IES に対する感覚閾値は著明に増大し、誘発電位は消失した。これらの結果から、IES は皮膚表層の A $\delta$  神経障害を評価する上で有用であることを示した。第 2 実験では、IES により C 線維の選択的刺激が可能であるかを検討した。特殊な電気刺激パラメーターを用い、手背および前腕刺激に対する誘発電位を脳波計により記録した。結果、手背と前腕刺激に対する誘発電位潜時差から求めた神経伝導速度は約 1.5m/s であり、レーザー刺激やマイクロニューログラフィーを用いた先行研究の C 線維伝導速度と一致していた。この結果から、特殊な電気刺激パラメーターを用いれば IES により C 線維の選択的刺激が可能であることを示した。

これらの一連の研究は、今まで不可能とされていた電気刺激による細径神経線維機能評価が可能であることを示すものであり、糖尿病などで起こる細径神経障害を検出する上で、临床上大いに役立つものになることが期待される。

これまで、ヒトにおける細径神経線維機能を選択的に評価することは困難であるとされてきた。現在、熱刺激を用いた方法（レーザー刺激や Thermode など）が一部の研究所や病院において細径神経線維機能の評価に有用であるという報告がなされている。しかし、これらの機器は高額で機器の取り扱いが比較的難しく、臨床に広く普及していない。一方、電気刺激は取り扱いが簡便で一般的な神経伝導検査に用いられるなど汎用性が高いという利点がある。しかし、従来の電気刺激では A $\beta$  などのより太い神経線維の活動混入（より太い神経線維の方が電気刺激に対する閾値が低いため）により、細径神経線維の選択的評価には適さないという欠点があった。そこで、申請者の研究室では表皮内電気刺激（IES）という方法を考案した。解剖学上、細径神経線維は表皮内で自由神経終末として終わり、一方その他の A $\beta$  神経線維は比較的深部に存在することが知られている。この自由神経終末の解剖学的特徴を生かし、表皮内に非常に短い（0.1mm）針を刺し、自由神経終末の近傍で比較的弱い電流を流すことにより細径神経を選択的に刺激する目的で考案したのが IES である。これまでに申請者は IES を用い、A $\delta$  神経と C 線維を各々選択的に評価する方法についての以下の 2 つの研究を行ってきた。

第 1 実験では、細径神経障害モデルを用い従来の経皮電気刺激（TS）と比較し IES が皮膚表層の A $\delta$  神経線維機能評価に有用であるかを検討した。経皮的にリドカインを貼付し皮膚表層から起こる神経障害を模倣したモデルにおいて、TS、IES 双方に対する感覚閾値測定および脳波計による誘発電位の測定を行った。結果、TS に対する感覚閾値および誘発電位はリドカインの影響を受けないのに対し、IES に対する感覚閾値は著明に増大し、誘発電位は消失した。これらの結果から、IES は皮膚表層の A $\delta$  神経障害を評価する上で有用であることを示した。第 2 実験では、IES により C 線維の選択的刺激が可能であるかを検討した。特殊な電気刺激パラメーターを用い、手背および前腕刺激に対する誘発電位を脳波計により記録した。結果、手背と前腕刺激に対する誘発電位潜時差から求めた神経伝導速度は約 1.5m/s であり、レーザー刺激やマイクロニューログラフィーを用いた先行研究の C 線維伝導速度と一致していた。この結果から、特殊な電気刺激パラメーターを用いれば IES により C 線維の選択的刺激が可能であることを示した。

これらの一連の研究は、今まで不可能とされていた電気刺激による細径神経線維機能評価が可能であることを示すものであり、糖尿病などで起こる細径神経障害を検出する上で、臨床上大いに役立つものになることが期待される。

本研究の内容は既に 2 編の論文として国際的学術誌に受理ないしは発表されている。本研究の発見の重要性、論文の内容の明快さに鑑み、審査委員会全員一致で学位を授与するに値すると決定した。