

陣内臨床 note

#003

鍼通電の 100 Hz は なぜ効く？

研究論文を読んで思う「100 Hz」の謎

高頻度鍼通電 × ダイノルフィン × κオピオイド受容体

陣内 (Jinnouchi)

杏鍼灸整骨院

CONTENTS

目次

- 01 そもそも 100 Hz とは？
- 02 100 Hz ではダイノルフィン系が優位に動員される？
- 03 ダイノルフィンって何？
- 04 κ オピオイド受容体が働くとなぜ痛みが抑えられる？
- 05 100 Hz では脊髄のダイノルフィン- κ 系が注目されてきた
- 06 100 Hz = ダイノルフィン + 5-HT だけでもない
- 07 5-HT を含む疼痛調節系は 2 Hz と 100 Hz の共通項
- 08 ただしノルアドレナリンまで同じとは限らない
- 09 100 Hz では「鎮痛のブレーキ」も強く動く？
- 10 鎮痛のアクセルとブレーキが同時に動いている？
- 11 ヒトでも 100 Hz でダイノルフィンが増えるのか？
- 12 では、なぜ 100 Hz でダイノルフィンなのか？
- 13 神経はどうやって「100 Hz」を読んでいるのか？
- 14 「100 Hz = ダイノルフィン」で終わらせない
- 15 2 Hz と 100 Hz を比較してみる
- 16 まとめ
- 17 参考文献

※本文の内容・順番は原稿を基本に、冊子として表紙と目次を追加しています。

こんにちは！

陣内です。

今回の記事は「**鍼通電療法でよく使われる 100 Hz はなぜ痛みに対して効果があるのか？**」について解説していきたいと思います。

前回の記事では「**鍼通電療法でよく使われる 2 Hz はなぜ痛みに対して効果があるのか？**」という記事を書きました。

2 Hz について調べていくと、

2 Hz=β-エンドルフィン

という単純な話ではなく末梢神経への刺激から始まり、脊髄、脳幹、内因性オピオイド、下行性疼痛調節系など、かなり複雑な仕組みが関係していることが分かりました。

（実際このブログを書くのにかなり沼りました。）

では、もう一つ鍼通電で使われることのある、

100 Hz

では何が起きているのでしょうか？

鍼通電について勉強すると、

2 Hz=β-エンドルフィン

100 Hz=ダイノルフィン

と覚えている方も多いと思います。

私もセミナーなどでそうお話をすることも多いです。これは間違いではないですが単純な話でもなさそうです。

100Hz でも 2Hz について調べたときと同じ疑問が出てきます。

「そもそも、なぜ 100 Hz だとダイノルフィンなんだ？（沼確定）」

ということです。

100 Hz にするとダイノルフィンが出て、κ（カッパ）オピオイド受容体が働いて痛みが抑えられる。

確かに分かりやすいです。

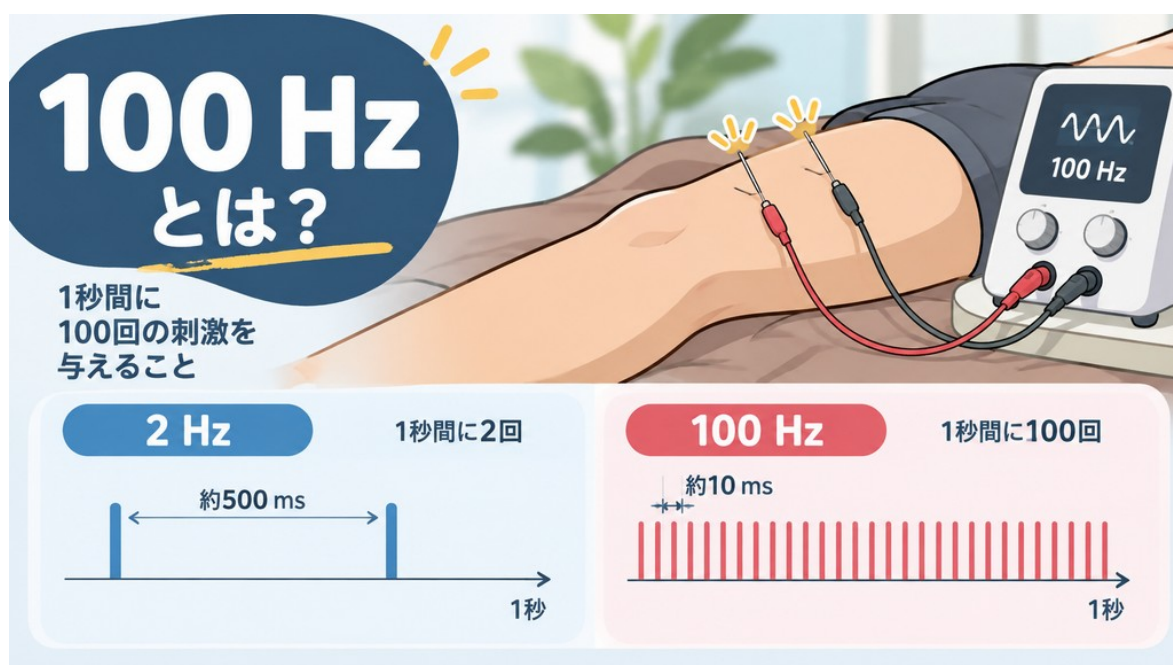
でも、

神経はどうやって 2 Hz と 100 Hz を区別しているのでしょうか？

今回はここを少し深掘りしてみます。誰得でもない自分の回顧録になりそうです。

さて今回も沼への扉を開いていきましょうw

そもそも 100 Hz とは？



100 Hz とは **1 秒間に 100 回の刺激** という意味です。

刺激間隔で考えると **約 10 ms（ミリ秒）** ごとに **1 回** 刺激が入ることになります。

一方、2 Hz では 1 秒間に 2 回なので **約 500 ms** ごとに **1 回** です。

つまり 2 Hz では、

刺激

↓

約 500 ms

↓

刺激

なのに対して、100 Hz では、

刺激

↓

約 10 ms

↓

刺激

↓

約 10 ms

↓

刺激……

となります。

同じ鍼通電でも神経に入ってくる刺激の時間パターンはかなり違います。

ここで大事ななのは **100 Hz = 2 Hz より 100 倍強い刺激** という意味ではないことです。

周波数はあくまで「**1 秒間に何回刺激するのか**」を表しています。

もちろん実際の神経刺激は周波数だけではなく、

- 刺激強度
- パルス幅
- 波形
- 通電時間
- 刺激部位
- 刺激される神経線維

などによって変化します。

そのため「**100 Hz だからこうなる**」と周波数だけで全てを説明することはできません。

そのうえで 100 Hz という高頻度刺激には特徴的な中枢神経系の反応が報告されています。

100 Hz ではダイノルフィン系が優位に動員される？



100 Hz 鍼通電について非常によく知られているのがダイノルフィン（Dynorphin）です。

Han らによる一連の基礎研究から、鍼通電によって動員される内因性オピオイドには周波数依存性があるというモデルが提唱されています。

古典的には 2 Hz では、

β -エンドルフィン

エンケファリン

エンドモルフィン

↓

μ （ミュー）・ δ （デルタ）オピオイド受容体系

一方 100 Hz では、

ダイノルフィン

↓

κ （カッパ）オピオイド受容体系

が重視されてきました。

ここで大事ななのは、

「100 Hz ではダイノルフィンしか働かない」

あるいは、

「100 Hz では κ オピオイド受容体しか使われない」

という意味ではないことです。

あくまで古典的な周波数依存モデルでは、刺激周波数によって動員されやすい内因性オピオイド系の比重が変化すると考えられています。

実際、動物研究では 100 Hz 鍼通電による鎮痛に κ オピオイド受容体が重要であることが薬理的に示されています。

ただし、100 Hz 鍼通電による鎮痛反応のすべてを κ オピオイド受容体だけで説明できるわけではありません。

「100 Hz EA では κ 受容体系の関与が示されている」

という話と、

「100 Hz EA の鎮痛作用は κ 受容体だけで説明できる」

という話は分けて考えた方がよさそうです。

さらに、100 Hz EA でも**脳内の部位によっては μ オピオイド受容体の関与を示す動物研究**があります。

例えば、ラットの**前視蓋核 (anterior pretectal nucleus)**を対象とした研究では、100 Hz EA による鎮痛に **μ オピオイド受容体や 5-HT₁ 受容体に関連する機構**が関与することが報告されています。

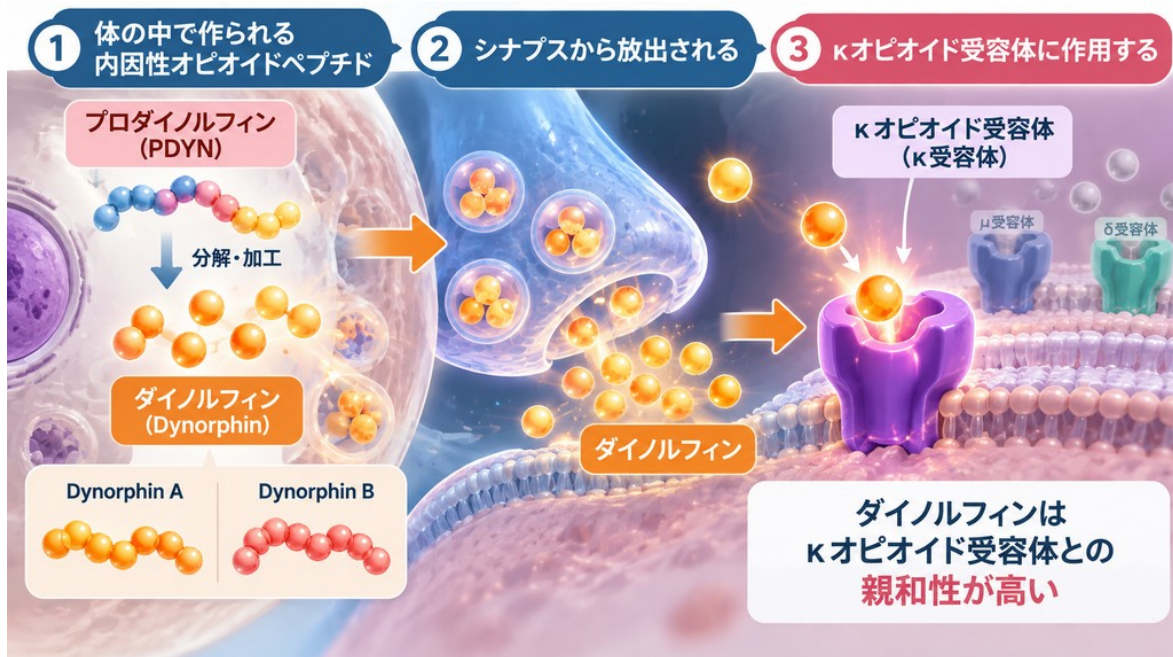
そのため、

「100 Hz = 中枢神経系のどこでも κ オピオイド受容体」

と考えるのも単純化しすぎなのかもしれません。

100 Hz でダイノルフィン- κ 系が重要であるという古典的モデルを基本にしながらも、**脳部位や神経回路によって関与する受容体や神経伝達機構が異なる可能性**も考えておく必要があります。

ダイノルフィンって何？



ではダイノルフィンとは何なのでしょう？

ダイノルフィンも、

- β-エンドルフィン
- エンケファリン
- エンドモルフィン

などと同じ、

内因性オピオイドペプチド

の一つです。

簡単にいうと**身体の中でもともと作られているオピオイド受容体に作用するペプチド**です。

ダイノルフィンには、

- Dynorphin A
- Dynorphin B

などがあり、前駆体である

プロダイノルフィン (Prodynorphin : PDYN)

から作られます。

そしてダイノルフィンは内因性オピオイドの中でも特に κ オピオイド受容体との親和性が高いことで知られています。

そのため古典的な鍼通電モデルでは、

100 Hz

↓

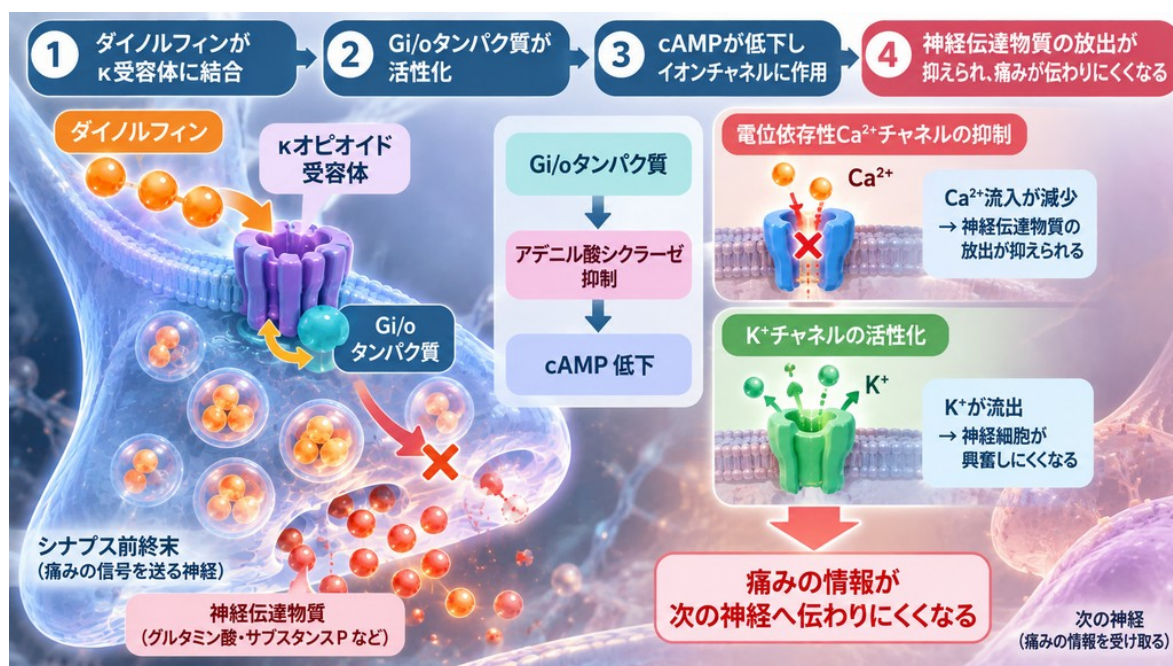
ダイノルフィン

↓

κ オピオイド受容体

という流れが重要視されてきました。

κ オピオイド受容体が働くとなぜ痛みが抑えられる？



ここから少し細胞レベルの話になります。

この辺ってなかなか難しいですね。

κ オピオイド受容体は、 μ ・ δ オピオイド受容体と同じように、**Gi/o タンパク質共役型受容体**です。

ダイノルフィンなどによって κ オピオイド受容体が活性化すると、

κ オピオイド受容体

↓

Gi/o タンパク質

↓

アデニル酸シクラーゼ抑制

↓

cAMP 低下

という細胞内シグナルが起こります。

さらに**電位依存性 Ca^{2+} チャネルの抑制**や、 **K^{+} チャネルの活性化**などを介して神経細胞を興奮しにくい方向へ変化させます。

前回の 2Hz の記事でもご紹介したところですね。

特にシナプス前終末で Ca^{2+} 流入が抑制されれば神経伝達物質の放出も抑えられます。

簡単にいうと、

痛みの情報を次の神経へ伝えにくくする方向に働く

わけです。

ただし、ここは一つ注意が必要です。

この、

κ 受容体

↓

Gi/o

↓

Ca^{2+} チャネル抑制・ K^{+} チャネル活性化

という流れは、

「100 Hz 鍼通電に特有の細胞内機序」というより、κ オピオイド受容体そのものが持つ基本的な細胞内シグナル

です。

ここは2 Hzと比較すると面白いところです。

2 Hzでは $\mu \cdot \delta$ 。

100 Hzでは κ 。

動員されやすいオピオイド受容体には違いがあります。

しかし、

$\mu \cdot \delta \cdot \kappa$ はいずれもGi/oタンパク質共役型受容体です。

つまり、

入口は違ってもその先では共通する神経抑制機構を利用している

ということになります。

100 Hzでは脊髄のダイノルフィン- κ 系が注目されてきた



100 Hz 鍼通電を考えるうえで重要なのが脊髄です。

古典的な周波数依存モデルでは、100 Hz 鍼通電による鎮痛について脊髄レベルのダイノルフィン- κ オピオイド受容体系の関与を支持する研究が蓄積されてきました。

末梢から入ってきた侵害情報は、脊髄後角で次のニューロンへ伝達されます。

この段階でオピオイド系による抑制が働けば、**侵害情報が上位中枢へ伝わる前の段階で、その情報伝達を調節できる**ということになります。

そのため 100 Hz について考えるときには

「脊髄のダイノルフィン-κ系」

が一つの重要なキーワードになります。

ただし、ここでも注意が必要です。

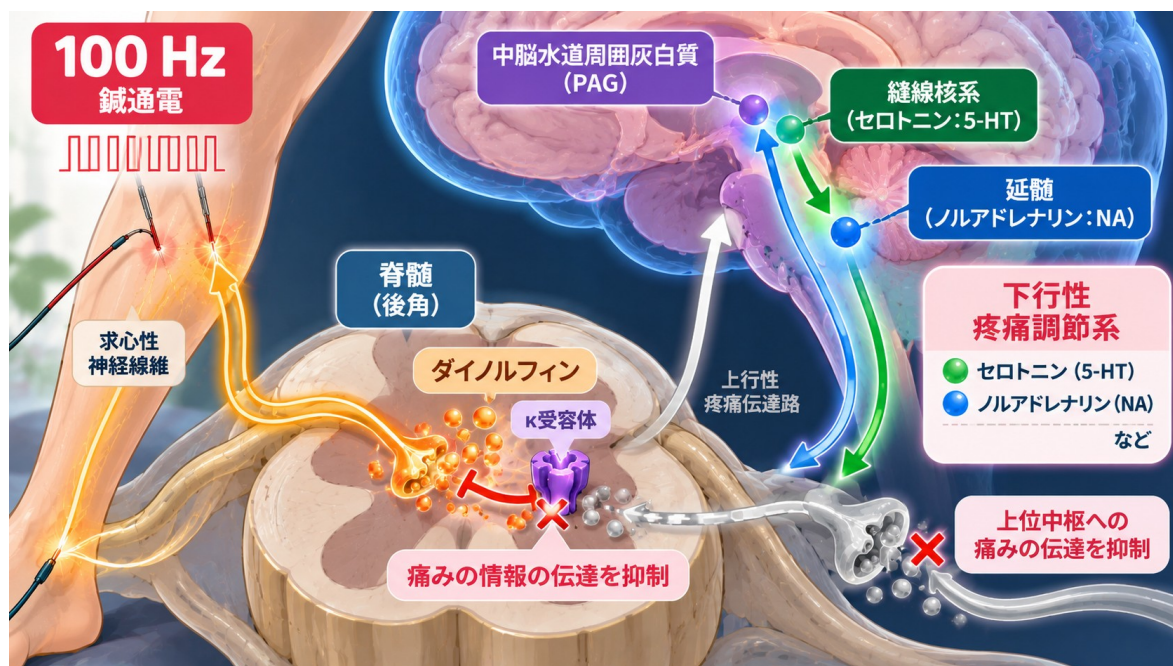
これは、

100 Hz → ダイノルフィン放出 → κ 受容体活性化 → 鎮痛

という一連の流れのすべてが、ヒトの鍼通電において直接証明されているという意味ではありません。

また **100 Hz = 脊髄だけ**という意味でもありません。

100 Hz = ダイノルフィン + 5-HT だけでもない



鍼通電による求心性入力は脊髄だけで終わるわけではありません。

脊髄からさらに上位中枢へ伝達され、

- 中脳水道周囲灰白質（PAG）
- 延髄
- 縫線核系
- その他の脳幹・中枢神経系

などを含む疼痛調節ネットワークにも影響します。

つまり、

100 Hz

↓

ダイノルフィン

↓

κ 受容体

↓

脊髄

だけで 100 Hz 鍼通電の鎮痛作用をすべて説明できるわけではありません。

ここでセロトニン（5-HT）などのモノアミン系も関係してきます。

さらにラットの tail-flick test を用いた研究では、100 Hz EA による鎮痛反応に、オピオイド系や 5-HT 系だけでなく、**脊髄のムスカリン性機構や GABA 作動性機構（GABA_A・GABA_B 受容体）の関与も示されています。**

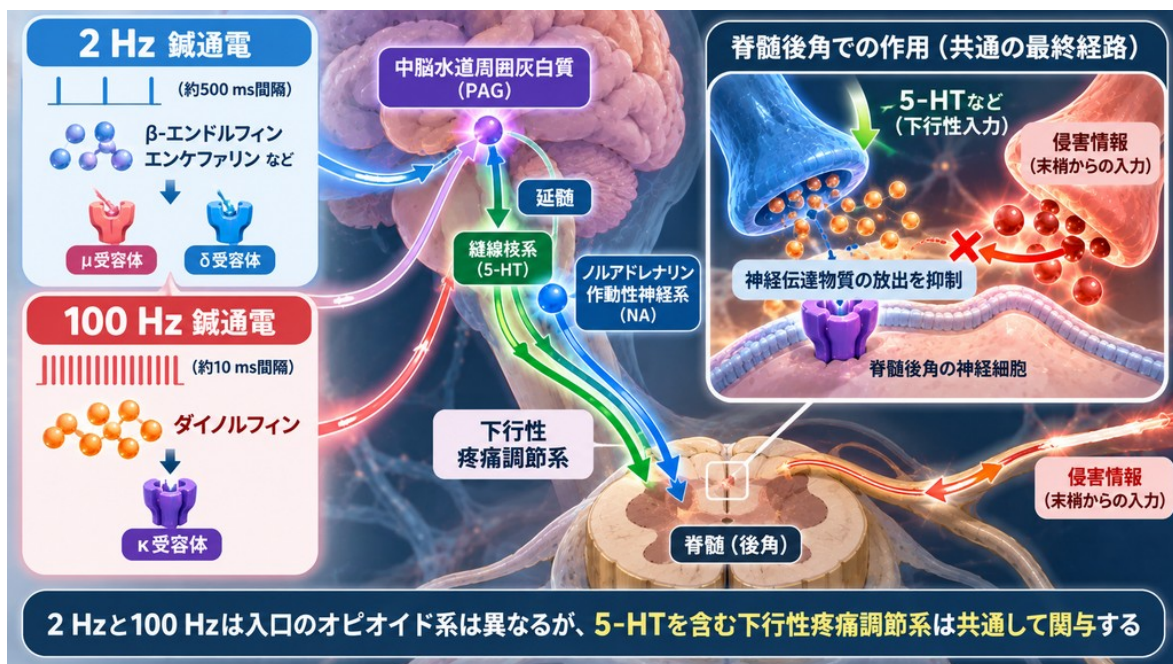
ただし、これらの関与は鎮痛反応の強さや持続時間によって異なる可能性があります。

つまり、

100 Hz = ダイノルフィン - κ

というモデルは 100 Hz EA を理解する重要な入口ではありますが、実際の鎮痛反応は、**複数の神経伝達物質・受容体・神経回路が重なって形成されている可能性がある**と考えた方がよさそうです。

5-HT を含む疼痛調節系は 2 Hz と 100 Hz の共通項



ここは今回かなり重要だと思っています。

2 Hz と 100 Hz を、

2 Hz=β-エンドルフィン

100 Hz=ダイノルフィン

と覚えると全く別の鎮痛システムが動いているように感じます。

しかし実際にはそんなにきれいには分けられないと考えられています。

動物研究では、セロトニン作動性の疼痛調節機構が **2 Hz と 100 Hz の両方の鍼通電鎮痛に関係すること**が示されています。

つまり、2 Hz

β-エンドルフィン・エンケファリンなど

↓

μ・δ オピオイド受容体系

↓

中枢の疼痛調節ネットワーク

↓

5-HT など

↓

脊髄後角で侵害情報を調節

一方 100 Hz では、

ダイノルフィン- κ 系を含むオピオイド機構

+

5-HT 系などの下行性疼痛調節機構

+

脊髄の GABA 作動性・ムスカリン性機構

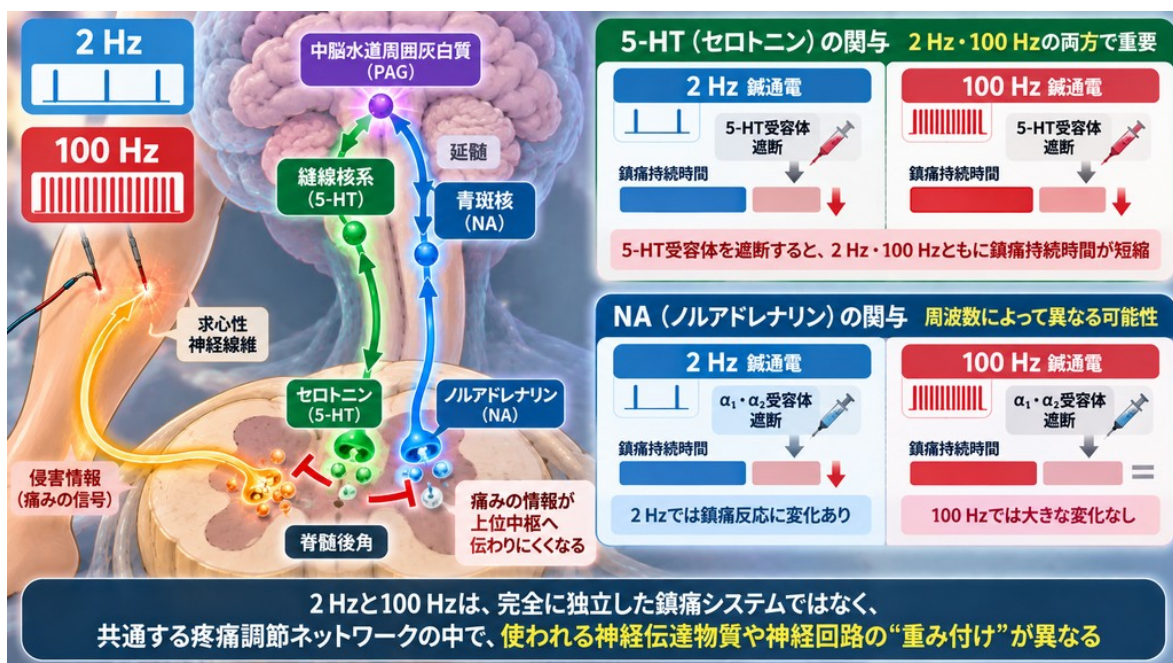
↓

侵害情報伝達の調節

というように、入口には違いがあっても、その後に使われる疼痛調節ネットワークには重なる部分があると考えた方がよさそうです。

つまり 2 Hz と 100 Hz は完全に独立した鎮痛システムではないということです。

ただしノルアドレナリンまで同じとは限らない



ここがまた面白いところです。

セロトニンについては 2 Hz と 100 Hz の両方への関与が示されています。

ではノルアドレナリンも同じなのでしょう？

ラットを用いて 2 Hz と 100 Hz 鍼通電を直接比較した研究があります。

この研究ではセロトニン受容体を遮断すると **2 Hz・100 Hz ともに鎮痛持続時間が短縮**しました。

一方、 **$\alpha_1 \cdot \alpha_2$ アドレナリン受容体**を遮断した場合には、2 Hz 鍼通電の鎮痛反応には変化がみられましたが **100 Hz では同じような影響が確認されませんでした**。

つまり、

5-HT は 2 Hz と 100 Hz に共通して関与している可能性がある

一方、

NA への依存度は周波数によって異なる可能性がある

ということです。

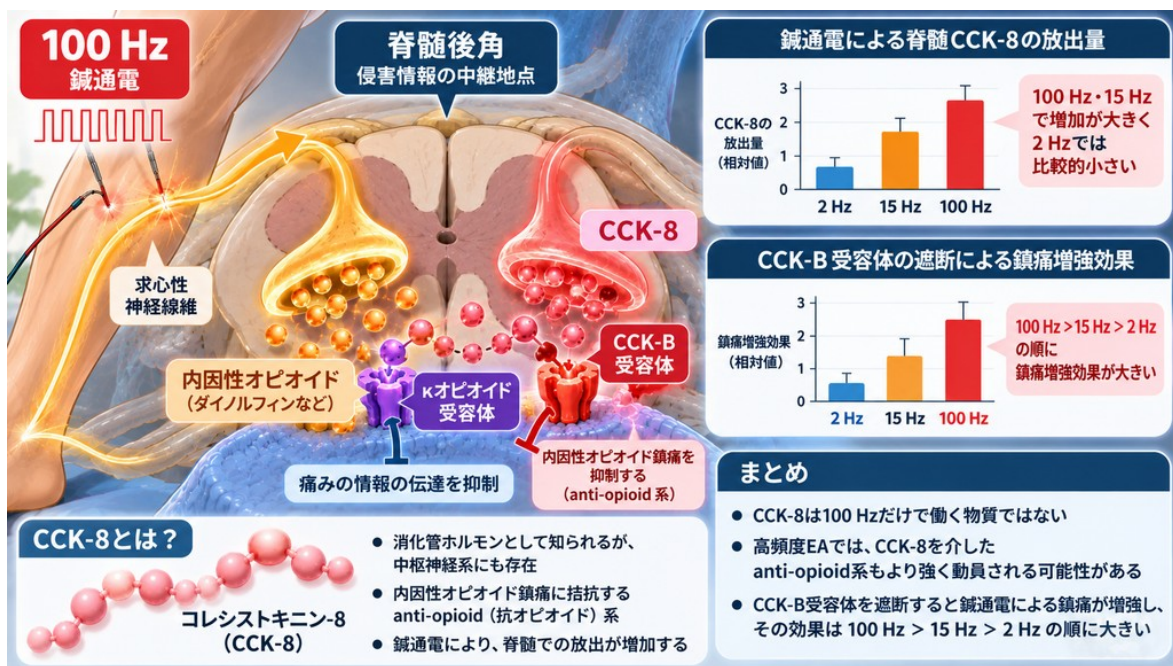
この辺って面白いですね。

「2 Hz と 100 Hz は違う」と言っても全部が違うわけではない。

逆に「共通する疼痛調節ネットワークを使っている」と言っても全部が同じなわけでもない。

個人的には**同じ疼痛調節ネットワークの中で、周波数によって使われる神経伝達物質や神経回路の“重み付け”が変化している**と考えた方が理解しやすいように思います。

100 Hz では「鎮痛のブレーキ」も強く動く？



さらに 100 Hz について調べていくと、非常に面白い物質が出てきます。

それが **CCK-8 (コレシストキニン-8)** です。

CCK というと消化管ホルモンを思い浮かべる方が多いかもしれません。

しかし CCK は中枢神経系にも存在しており**内因性オピオイド鎮痛に拮抗する anti-opioid (抗オピオイド) 系**

として研究されています。

ラットの脊髄では鍼通電によって CCK-8 の放出が増加することが報告されています。

ここで面白いのが **CCK-8 の増加にも周波数による違いがみられる**ことです。

100 Hz・15 Hz では増加が大きく **2 Hz では比較的小さい**という結果が報告されています。

さらに CCK-B 受容体を遮断すると鍼通電による鎮痛作用が増強し、その増強効果は、

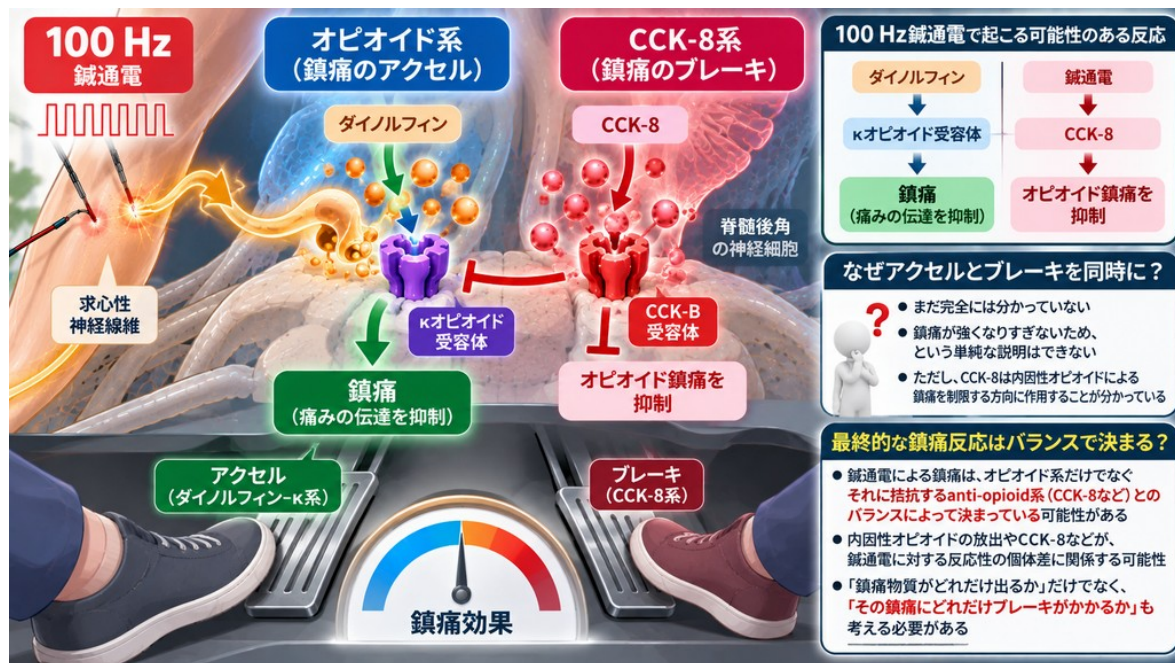
100 Hz > 15 Hz > 2 Hz

でした。

つまり CCK-8 は 100 Hz だけで働く物質ではありません。

ただ**高頻度 EA では CCK-8 を介した anti-opioid 系もより強く動員される可能性がある**ということです。

鎮痛のアクセルとブレーキが同時に動いている？



ここが個人的にはかなり面白いところです。かなり偏った見方になるかもしれませんが

100 Hz では、

ダイノルフィン

↓

κオピオイド受容体

↓

鎮痛

という方向に作用する一方で、

鍼通電

↓

CCK-8

↓

オピオイド鎮痛を抑制

という反応も起こる可能性があります。

イメージとしては鎮痛のアクセルを踏みながら、同時にブレーキもかけているようにも考えられます。

ただし、この「アクセルとブレーキ」という表現は、あくまで理解しやすくするための比喻です。

CCK-8が増加する生理学的意味を「鎮痛が強くなりすぎないように身体がブレーキをかけている」とまで断定することはできません。

CCK-8が100 Hz EAに対する生理学的フィードバック機構としてどのような意味を持つのかについても、この研究だけから結論づけることはできません。

ただ結果として、CCK-8が内因性オピオイドによる鎮痛を制限する方向に作用することから、

鍼通電による最終的な鎮痛反応はオピオイド系だけではなくそれに拮抗する anti-opioid 系とのバランスによって決まっている可能性

があります。

Han らは、鍼通電に対する反応性の個体差についても、

- 内因性オピオイドの放出
- CCK-8 などの anti-opioid 系

が関係する可能性を指摘しています。

同じ条件で鍼通電をしても**効き方に個人差がある**。

臨床では普通に経験しますよね。

もちろん、その個人差を CCK-8 だけで説明できるわけではありません。

ただ「鎮痛物質がどれだけ出るか」だけではなく「その鎮痛にどれだけブレーキがかかるか」も考える必要があるというのは非常に面白いと思います。

ヒトでも 100 Hz でダイノルフィンが増えるのか？



ここまで紹介してきた周波数依存的なオピオイド反応の根拠は動物研究がかなり多いです。

ではヒトではどうなのでしょう？

ヒトへの末梢電気刺激でも、周波数によって異なる内因性オピオイド反応が起こる可能性を示した有名な研究があります。

被験者に2 Hz または 100 Hz の電気刺激を行い、腰部脳脊髄液 (CSF) 中の内因性オピオイドペプチドを調べた研究では2 Hz と 100 Hz で異なるオピオイドペプチドの変化が報告されています。

100 Hz ではダイノルフィン A に関連する免疫反応性の増加が確認されています。

ただし、ここにはかなり重要な注意点があります。

この研究は鍼通電ではなく TENS (経皮的電気神経刺激) です。

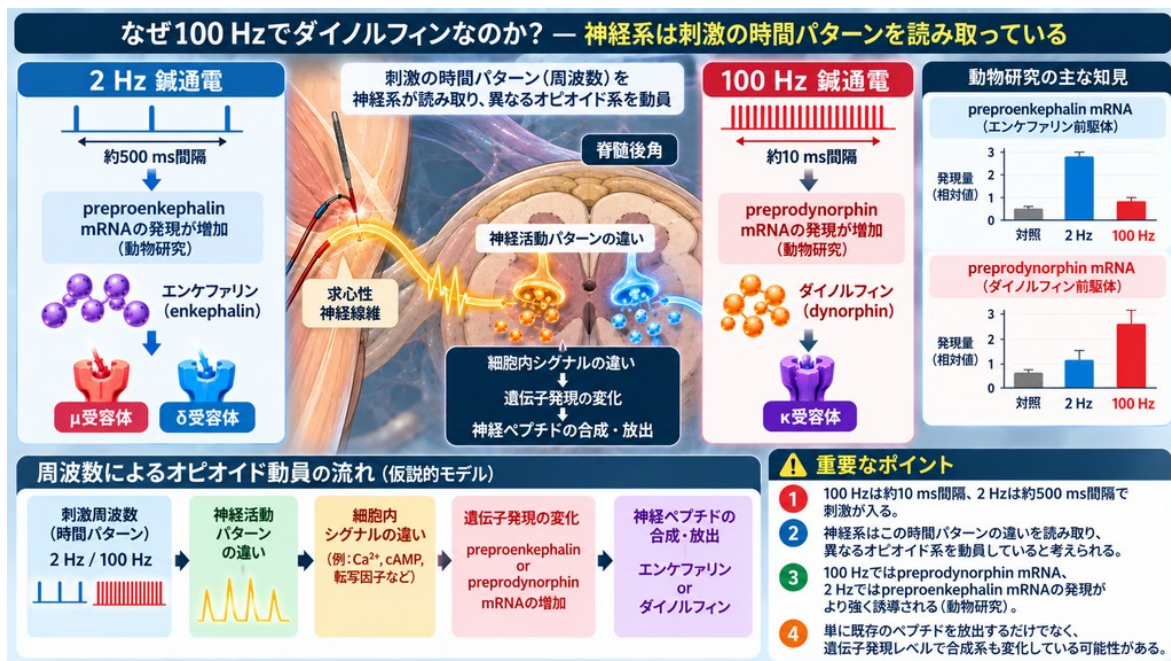
つまり、

「ヒトに 100 Hz 鍼通電をすると脊髄でダイノルフィンが増えることが直接証明された」

という意味ではありません。

ヒトでも周波数依存的な内因性オピオイド反応が存在する可能性を支持する研究ではありますが動物のEA研究とヒトのTENS研究をそのまま同じものとして扱うことはできないという点は押さえておいた方がよさそうです。

では、なぜ 100 Hz でダイノルフィンなのか？



そして結局ここに戻ってきます。

100 Hz では約 10 ms 間隔で刺激が入ります。

一方 2 Hz では約 500 ms 間隔です。

この刺激パターンの違いを神経系が何らかの形で読み取り、異なるオピオイド系の動員につながっている可能性があります。

実際、動物研究では興味深い結果があります。

2 Hz と 100 Hz の EA では、オピオイドペプチド前駆体遺伝子の発現にも違いが報告されています。

古典的な研究では、

2 Hz では preproenkephalin (PPE)

100 Hz では preprodynorphin (PPD)

の発現との関連が示されています。

さらに、100 Hz EA による PPD mRNA 発現には、**Fos/Jun** などの転写調節機構が関係する可能性を示した動物研究もあります。

これ、結構すごい話ですよ。

単純に「もともと貯蔵されていたダイノルフィンを 100 Hz でたくさん放出する」だけではない可能性があります。

ここまでの研究結果から考えると、

刺激周波数

↓

異なる神経活動パターン

↓

Fos/Jun などを含む転写調節機構

↓

オピオイドペプチド前駆体遺伝子の発現変化

というところまで影響している可能性があります。

ただし、この一連の流れのすべてが「100 Hz をダイノルフィン系へ変換する周波数解読機構」として証明されているわけではありません。

特に、

「100 Hz という刺激パターンを最初にどのような分子・細胞機構が読み取り、それがなぜ PPD・ダイノルフィン系の動員につながるのか」

という部分については、まだ完全に分かっているわけではありません。

つまり、

Fos/Jun などの転写調節機構と PPD 発現との関連が示されていること

と、

「神経が 100 Hz をどのように認識してダイノルフィン系を選択するのか」が解明されていること

は別の話です。

神経系は単純に刺激が来たか来なかったかだけではなく、刺激がどのような時間パターンで入ってきたのかを読み取っている可能性があります。

ただ、その「読み取り」の部分こそが、まだ完全には埋まっていないところなのだと思います。

神経はどうやって「100 Hz」を読んでいるのか？



ここからが一番知りたいところです。

高頻度で神経が活動すると、細胞内のCa²⁺動態などが低頻度刺激とは異なる可能性があります。

神経ペプチドは小分子神経伝達物質とは異なり **dense-core vesicle (有芯小胞)** に貯蔵されています。

一般的な神経生理学ではこのような神経ペプチドの放出には**比較的に強い、あるいは高頻度の神経活動による細胞内Ca²⁺上昇が重要になる**ことが知られています。

そのため、

100 Hz

↓

高頻度の神経活動

↓

Ca²⁺動態の変化

↓

有芯小胞からの神経ペプチド放出

という流れ自体は、**神経ペプチド放出を考えるうえで一つの候補となる機序**です。

ただし、ここがものすごく重要です。

これだけでは「なぜ 100 Hz でエンケファリンではなく、ダイノルフィン系が優位に動員されるのか？」という疑問には答えられません。

高頻度刺激による Ca^{2+} 動態と神経ペプチド放出という一般的な神経生理学と、

100 Hz EA によってダイノルフィン系が優位に動員される理由

は分けて考える必要があります。

したがって **100 Hz → Ca^{2+} 増加 → ダイノルフィン放出**と単純につなげてしまうのは現時点では少し飛躍があるのかなと思います。

ましてや **10 ms 間隔だからダイノルフィンになると単純に説明できるものでもありません。**

私の勉強不足もあると思いますが、今回調べた範囲では、

**「100 Hz でダイノルフィン- κ 系が動員されやすい」という現象については研究されているものの、
「なぜ 100 Hz という時間パターンがダイノルフィン系の優位な動員につながるのか」という細胞・回路レベルの橋渡し機序には、まだ分かっていない部分が残っている**

と考えるのが一番よさそうです。

ここを無理に説明しようとする、また沼が深くなりますw

「100 Hz = ダイノルフィン」で終わらせない



今回調べていて一番感じたのはここです。

鍼通電を勉強すると、

2 Hz=β-エンドルフィン

100 Hz=ダイノルフィン

と覚えてくなります。

確かにこれは分かりやすいですし古典的な周波数依存モデルを理解する入口としては便利です。私も実際このように話しています。

ただ、実際の身体はもう少し複雑なことも認識しておくことが大事です。

100 Hz では、古典的なモデルとして**ダイノルフィン-κオピオイド受容体系**が重要である可能性があります。

しかし同時に、

5-HTを含む疼痛調節ネットワーク

だけでなく、

GABA 作動性機構

ムスカリン性機構

などの関与も動物研究では示されています。

さらに、

CCK-8 を介した anti-opioid 系

まで動いている可能性があります。

そして 100 Hz と 2 Hz には、異なるところだけではなく、共通するところもあります。

つまり 2 Hz と 100 Hz で完全に別々の鎮痛システムが ON になるというより、

共通する疼痛調節ネットワークの中で、刺激の時間パターンによって動員される神経ペプチド・受容体・神経回路の比重が変化している

と考えた方が今のところ私は理解しやすいです。

もちろんこれは現在の研究をまとめたうえでの私なりの解釈です。

2 Hz と 100 Hz を比較してみる

最後に整理してみます。

項目	2 Hz	100 Hz
1 秒間の刺激	2 回	100 回
刺激間隔	約 500 ms	約 10 ms
古典的オピオイドモデル	β-エンドルフィン・エンケファリン・エンドモルフィン	ダイノルフィン
関連するオピオイド受容体	μ・δ 優位	κ 優位
脊髄オピオイド機構	関与	ダイノルフィン-κ 系が特に注目
5-HT	関与	関与
NA	関与を示す動物研究あり	同じ依存性は示されていない
Gi/o	μ・δ を介して関与	κ を介して関与
Ca ²⁺ チャネル抑制	オピオイド受容体下流で関与	オピオイド受容体下流

項目	2 Hz	100 Hz
K ⁺ チャネル活性化	同様に関与	で関与 同様に関与
CCK-8	増加するが比較的小さい	より大きく増加する可能性
前駆体遺伝子 エビデンス	PPE 発現との関連 動物研究中心	PPD 発現との関連 動物研究中心

こうして並べてみると違うところもあれば、同じところもあるということが分かります。

そして何より 2 Hz と 100 Hz の違いは「出てくるオピオイドの名前が違う」だけではないということです。

まとめ

100 Hz 鍼通電による鎮痛について、古典的には、

100 Hz
↓
ダイノルフィン
↓
κ オピオイド受容体
↓
侵害情報伝達の抑制

というモデルが提唱されています。

特に**脊髄のダイノルフィン-κ オピオイド受容体系**は 100 Hz EA の特徴として長く研究されてきました。

ただし、それだけではありません。

5-HT などを含む疼痛調節系に加え、動物研究では **GABA 作動性機構**や**ムスカリン性機構**の関与も示されています。

さらに CCK-8 という、**オピオイド鎮痛を抑制する方向に作用する仕組み**も同時に動く可能性があります。

また 100 Hz では、ダイノルフィンの前駆体である preprodynorphin (PPD) の遺伝子発現が変化することも動物研究で報告されています。

そう考えると、100 Hz という刺激は単純に、

「ダイノルフィンを放出させるスイッチ」

ではないのかもしれませんが。

神経系が刺激の時間パターンを読み取り、どの神経ペプチドを使うのか、どの受容体を使うのか、どの神経回路にどれくらい依存するのかまで変化させている可能性があります。

ただし、

「100 Hz でダイノルフィン系が動員されやすい」

ことと、

「なぜ 100 Hz だからダイノルフィン系が動員されるのか」

は別の問題です。

前者については多くの基礎研究があります。

一方で後者、つまり「**神経系はどうやって 2 Hz と 100 Hz を区別しているのか？**」という部分にはまだ埋まっていないところがあります。

2 Hz では約 500 ms 間隔。

100 Hz では約 10 ms 間隔。

この違いが、

Ca²⁺動態なのか。

神経ペプチドの放出なのか。

Fos/Jun などを含む転写調節なのか。

それとも神経回路そのものの違いなのか。

おそらく一つだけではないのでしょう。

そして現時点では、これらを単純な一本の経路として説明することもできません。

ここまで分かってくると、

「鍼通電で周波数を変える意味」

がもう少し見えてくる気がします。

ただ、この辺はまだ分かっていない部分もかなりあります。

100 Hz＝ダイノルフィン。

これで覚えるのは簡単です。

でも、

「なぜ？」

と一歩踏み込んでみると、鍼通電ってやっぱり面白いですね。

今回ちょい大変だったので、周波数についてはまた少しずつ掘っていきたいと思います。

(ほんとはやだw)

参考文献

1. Han JS. Acupuncture and endorphins. *Neurosci Lett*. 2004;361(1-3):258-261. doi:10.1016/j.neulet.2003.12.019. PMID: 15135942.
 - o 2 Hz ではエンケファリン、 β -エンドルフィン、エンドモルフィン、100 Hz ではダイノルフィンが優位に放出されるという、周波数依存的な内因性オピオイドモデルを整理した代表的な総説。
2. Chen XH, Han JS. Analgesia induced by electroacupuncture of different frequencies is mediated by different types of opioid receptors: another cross-tolerance study. *Behav Brain Res*. 1992;47(2):143-149. doi:10.1016/S0166-4328(05)80120-2. PMID: 1350448.
 - o ラットを用いた研究。2 Hz EA では $\mu \cdot \delta$ オピオイド受容体、100 Hz EA では κ オピオイド受容体の関与を示した、今回の記事の中心となる研究。

3. Guo HF, Tian J, Wang X, Fang Y, Hou Y, Han J. Brain substrates activated by electroacupuncture of different frequencies (I): comparative study on the expression of oncogene c-fos and genes coding for three opioid peptides. *Brain Res Mol Brain Res*. 1996;43(1-2):157-166. PMID: 9037529.
 - o 2 Hz と 100 Hz EA で異なる神経活動パターンとオピオイド関連遺伝子発現を報告。2 Hz では preproenkephalin (PPE) mRNA、100 Hz では preprodynorphin (PPD) mRNA の発現増加が示されている。
4. Silva JRT, Silva ML, Prado WA. Analgesia induced by 2- or 100-Hz electroacupuncture in the rat tail-flick test depends on the activation of different descending pain inhibitory mechanisms. *J Pain*. 2011;12(1):51-60. doi:10.1016/j.jpain.2010.04.008. PMID: 20554480.
 - o 2 Hz と 100 Hz EA における脊髄レベルの疼痛調節機構を比較したラット研究。セロトニン系は両周波数に関与する一方、ノルアドレナリン系への依存性には違いがみられた。また 100 Hz EA では、オピオイド、ムスカリン、GABA_A・GABA_B 受容体に関連する機構の関与も示されている。
5. Zhou Y, Sun YH, Shen JM, Han JS. Increased release of immunoreactive CCK-8 by electroacupuncture and enhancement of electroacupuncture analgesia by CCK-B antagonist in rat spinal cord. *Neuropeptides*. 1993;24(3):139-144. doi:10.1016/0143-4179(93)90077-N. PMID: 8474632.
 - o EA による脊髄 CCK-8 放出を検討した研究。CCK-8 の増加は 100 Hz・15 Hz で大きく、2 Hz では比較的小さかった。また CCK-B 受容体遮断による EA 鎮痛増強は 100 Hz>15 Hz>2 Hz の順に強かった。
6. Han JS, Chen XH, Sun SL, Xu XJ, Yuan Y, Yan SC, Hao JX, Terenius L. Effect of low- and high-frequency TENS on Met-enkephalin-Arg-Phe and dynorphin A immunoreactivity in human lumbar CSF. *Pain*. 1991;47(3):295-298. doi:10.1016/0304-3959(91)90218-M. PMID: 1686080.
 - o ヒト 37 名を対象とした研究。2 Hz TENS では Met-enkephalin-Arg-Phe 免疫反応性が増加し、100 Hz TENS では dynorphin A 免疫反応性が増加した。ただし鍼通電ではなく TENS による研究である点には注意が必要。
7. Ulett GA, Han S, Han JS. Electroacupuncture: mechanisms and clinical application. *Biol Psychiatry*. 1998;44(2):129-138. doi:10.1016/S0006-3223(97)00394-6. PMID: 9646895.
 - o 鍼通電鎮痛と内因性オピオイド、周波数依存性についてまとめた Han らの代表的総説。
8. Huang C, Long H, Shi YS, Han JS, Wan Y. Ketamine enhances the efficacy to and delays the development of tolerance to electroacupuncture-induced antinociception in rats. *Neurosci Lett*. 2005;375(2):138-142. doi:10.1016/j.neulet.2004.10.086. PMID: 15670657.
 - o 100 Hz EA による鎮痛と耐性形成に対する ketamine の影響を検討したラット研究。100 Hz EA におけるダイノルフィン-κ オピオイド系を背景として扱っている。

9. Hassan AHS, Przewlocki R, Herz A, Stein C. Dynorphin, a preferential ligand for kappa-opioid receptors, is present in nerve fibers and immune cells within inflamed tissue of the rat. *Neurosci Lett*. 1992;140(1):85-88. doi:10.1016/0304-3940(92)90688-4. PMID: 1357608.
- o ダイノルフィンとκオピオイド受容体との関係を理解するための基礎資料。
10. Wang Y, Zhang Y, Wang W, Cao Y, Han JS. Effects of synchronous or asynchronous electroacupuncture stimulation with low versus high frequency on spinal opioid release and tail flick nociception. *Exp Neurol*. 2005;192(1):156-162. doi:10.1016/j.expneurol.2004.11.003. PMID: 15698629.
- o 2 Hz と 100 Hz を組み合わせた刺激による脊髄オピオイド放出を検討し、endomorphin-2 と dynorphin の関与を示した研究。
11. Lin JG, et al. The central serotonergic system mediates the analgesic effect of electroacupuncture on ZUSANLI (ST36) acupoints. PMID: 14966368.
- o 2、10、100 Hz EA を比較し、複数の周波数でセロトニン系が鎮痛に関与することを示した動物研究。
12. Burgoyne RD, Morgan A. Regulation of exocytosis in neuroendocrine cells: spatial organization of channels and vesicles, stimulus-secretion coupling, calcium buffers and modulation. *Prog Neurobiol*. 2000. doi:10.1016/S0165-0173(00)00023-0. PMID: 10967354.
- o Ca^{2+} 流入と large dense-core vesicle (有芯小胞) からの分泌との関係を理解するための基礎的総説。100 Hz EA によるダイノルフィン放出を直接証明した研究ではなく、「高頻度刺激→ Ca^{2+} 動態→神経ペプチド放出」という仮説を考える際の神経生理学的背景として参照。
13. Guo HF, Tian J, Wang X, Fang Y, Hou Y, Han JS. Brain substrates activated by electroacupuncture (EA) of different frequencies (II): role of Fos/Jun proteins in EA-induced transcription of preproenkephalin and preprodynorphin genes. *Brain Res Mol Brain Res*. 1996;43(1-2):167-173. doi:10.1016/S0169-328X(96)00171-4. PMID: 9037530.
- EA によるオピオイドペプチド前駆体遺伝子の転写調節を検討した動物研究。100 Hz EA による preprodynorphin (PPD) mRNA 発現と Fos/Jun との関連を考える根拠となる研究。
14. Silva ML, Silva JRT, Prado WA. Analgesia induced by 2- or 100-Hz electroacupuncture in the rat tail-flick test depends on the anterior pretectal nucleus. *Life Sci*. 2013;93(20):742-754. doi:10.1016/j.lfs.2013.09.012. PMID: 24063986.
- ラットの前視蓋核における 2 Hz・100 Hz EA の鎮痛機構を検討した研究。100 Hz EA では腹側前視蓋核の μ オピオイド受容体および 5-HT₁ 受容体に関連する機構の関与が示されており、「100 Hz=中枢神経系のどこでも κ」と単純化できないことを考えるうえで参考となる研究。