

# 雌性ラット生殖器に及ぼす体性感覚刺激の影響

志村まゆら

## Somatosensory modulation of female reproductive organs in rats

Mayura Shimura

### 抄 録

ヒトを含めた多くのほ乳類の子宮と卵巣は自律神経の支配を受ける。女性生殖器の自律神経の遠心性線維と求心性線維による調節機構は、心臓や消化器と異なり、性周期や妊娠の影響を受けやすく、不明な点が多い。そこで雌性ラット生殖器の神経調節機構、特に体性感覚刺激がラットの子宮と卵巣に及ぼす影響に関する最近の基礎研究を調査したので報告する。

キーワード：子宮

卵巣

自律神経

体性感覚刺激

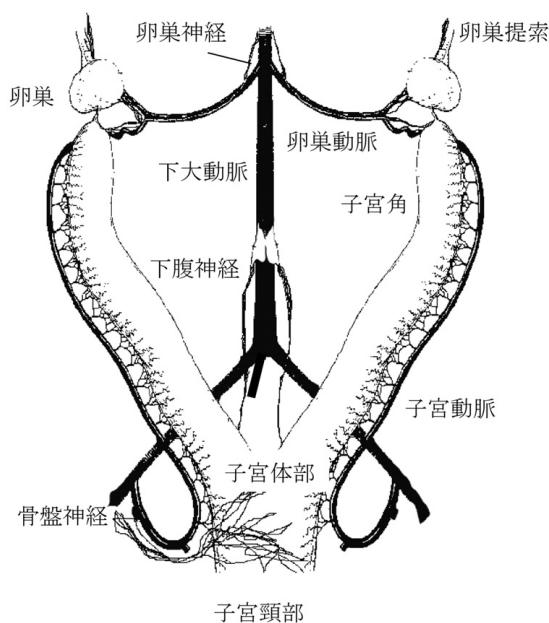
ラット

## 1. はじめに

月経周期や周産期に伴う不快感や痛みを緩和するため、古来より様々な療法が行われてきた。鍼灸やマッサージもそのひとつである<sup>47)</sup>が生理学的な治効メカニズムはよくわからない。電気生理学的研究により、鍼やマッサージが体性感覚神経<sup>17)</sup>や自律神経遠心性線維<sup>33)</sup>を興奮させることが確かめられている。子宮や卵巣の神経性調節機構を理解することは、体性感覚刺激が女性生殖器に与える効果を考察するための有用な情報となるだろう。そこで雌性ラットの子宮と卵巣の神経性調節機構、特に体性感覚刺激が子宮と卵巣に及ぼす影響に関する最近の基礎的研究を調べた。

## 2. 子宮に分布する神経

子宮は受精卵を育む場であり、卵巣は卵子をつくり女性ホルモンを分泌する器官である。子宮と卵巣の外見はヒトとラットとで異なるが、ホルモンや神経性調節の様式には類似点がみられる。図1にラットの子宮と卵巣の模式図を示した。子宮にはアドレナリン作動性神経<sup>28)36)44)23)26)</sup>とアセチルコリン作動性神経が分布する<sup>3)14)2)</sup>。下部胸髄および上部腰髄から出力する交感神経性の下腹神経は、主に子宮体部と頸部に分布する。下部腰髄と仙髄から出力する副交感神経性の骨盤神経は、膣部と頸部に分布している。いずれの神経も遠心性線維と、子宮の情報を中枢神経系に伝えるための求心性線維とを含んでいる<sup>6)4)</sup>。さらに子宮角の上部は卵巣神経の支配もみられる<sup>2)</sup>。電気生理学的研究および



ラットの子宮と卵巣の模式図

図1

受容体遮断薬を用いた研究によると、 $\alpha$  受容体や  $\beta$  受容体を興奮させるアドレナリン作動性神経が子宮に存在することが、ラット、ヒト、ウサギ、ブタで確認されている<sup>4)</sup>。ラットの子宮筋層・子宮内膜に分布する血管に沿ってアセチルコリン、ノルアドレナリン、CGRP (calcitonin gene-related peptide) に免疫活性を示す線維が見出されている<sup>22)</sup>。

### 3. 卵巣血管に分布する神経

ラットの卵巣は子宮角の上端にあり腎臓に隣接する。多くのほ乳類の卵巣は自律神経の支配を受けることが組織学的研究で確認されている<sup>20)8)</sup>。卵巣の血管には、卵巣動脈に沿って走行する ovarian plexus nerve と卵巣提索を構成する superior ovarian nerve が分布し、いずれも交感神経アドレナリン作動性神経である。これら神経は T9 - 10 付近から出力する<sup>11)</sup>。交感神経節後線維の細胞体は腹腔神経節付近にあり神経終末は卵巣に達する (ヒトの卵巣は下腹神経からの支配も受ける)。ヒトの卵巣血管に  $\alpha$ -アドレナリン受容体が存在することが *in vitro* で観察されている<sup>48)</sup>。ラットにも  $\alpha$ -アドレナリン受容体が存在するらしい<sup>45)</sup>。卵巣はアセチルコリンエステラーゼ陽性反応を示す神経の支配も受ける<sup>7)10)</sup>。卵巣は迷走神経の支配を受けるらしいが作用は不明である。概して卵巣は交感神経の作用が強い。

### 4. 自律神経遠心性線維電気刺激の効果

#### (1) 子宮の運動

子宮収縮の遠心性調節機構に関する研究は比較的多い。麻酔により情動の影響を抑制した非妊娠ラットの骨盤神経に電気刺激を与えると、コリン作動性ムスカリン受容体を介する子宮収縮が子宮体部や子宮頸部で観察される<sup>35)</sup>。さらに、下腹神経に電気刺激を与えた場合にも子宮収縮が起こり、この収縮反応は  $\alpha$ -アドレナリン受容体遮断薬の影響を受けないことが *in vitro*<sup>41)</sup> と *in vivo*<sup>35)</sup> で確認されている。

#### (2) 子宮血流

麻酔された非妊娠ラットの骨盤神経遠心性線維 (副交感神経) に電気刺激を与えると、コリン作動性ムスカリン受容体を介する子宮血流の増加がおこる<sup>35)</sup>。下腹神経遠心性線維 (交感神経) に電気刺激を行うと  $\alpha$ -アドレナリン受容体を介する血流減少がみられる<sup>35)</sup>。卵巣の交感神経の電気刺激で子宮角の血流が減少するという報告もある<sup>16)</sup>。

#### (3) 卵巣血流

Uchida ら (2003)<sup>45)</sup> は、麻酔された非妊娠ラットの内臓神経遠心性線維 (交感神経) に電気刺激を与えると、卵巣血流の減少反応が起こることを観察している。 $\alpha$ -アドレナリン受容体遮断薬の前投与によりこの反応は消失する。刺激頻度 (周波数) や刺激強度 (電圧) が増加すると血流反応が大きくなる。この実験では迷走神経電気刺激による血流変化は出現していない。

## 5. 子宮からの求心性情報

子宮体部、頸部、膈を伸展させる機械的刺激や、ホルモンや発痛物質の増加などの化学的刺激は子宮に分布する求心性線維を興奮させる。その情報は L6-S1, T13-L3 の高さで後根を経由して中枢神経系に伝えられる<sup>34)30)5)49)</sup>。

麻酔されたラットの子宮頸部に触刺激を加えると、下腹神経と骨盤神経の求心性活動が高まる。子宮体部に挿入したバルーンの内圧を段階的に変化させて子宮平滑筋を伸展させると、100 mmHg 以上の高い圧刺激で下腹神経の求心性活動が急激に増加する<sup>30)</sup>。このとき骨盤神経活動の変化は起こらない。一方、同じバルーン法により膈内圧を増加させると 20 mmHg 以上の低い圧刺激から骨盤神経の求心性活動が高まる。このとき下腹神経は反応しない。

子宮動脈内に発痛物質であるセロトニン、ブラジキニンや KCl 溶液を微量注入すると、下腹神経、骨盤神経の活動が急激に増加する<sup>5)</sup>。平滑筋の虚血状態にも反応する。麻酔ラットの子宮角に圧刺激を加えると全身の血圧が低下することが多い<sup>32)</sup>。Robbins らは降圧反応の求心路は下腹神経であると考えている。一方子宮頸部を含めて子宮全体に強い伸展刺激を加えると昇圧反応がおこる。

## 6. 子宮機能に及ぼす体性感覚刺激の効果

麻酔された非妊娠ラットの子宮血流をレーザードップラー血流計で連続的に測定しながら、会陰部や後肢（中足骨の骨間）の皮膚に侵害性 pinching 刺激を加えると、刺激開始直後から血流が増加することを Hotta ら（1999）<sup>15)</sup>は示した。会陰部皮膚の非侵害性 brushing 刺激でも血流増加がみられる。顔や前肢など他の部位の刺激では血流反応がみられない。刺激中は骨盤神経遠心性線維の活動が大きくなる（図 2）。下腹神経を切断しても pinching 刺激による子宮の血流増加反応はみられるが、刺激部位を受容野とする体性神経または遠心路となる骨盤神経を切断すると血流反応が消失する。ラットの会陰部や後肢の皮膚を支配する体性感覚神経は L6-S1 付近に入力する<sup>9)</sup>。骨盤神経遠心性線維はほぼ同じ脊髄レベルから出力する。従って会陰部や後肢の皮膚刺激による子宮血流増加反応は、皮膚-子宮反射に基づく反応と考えることができる。また C1 の高さで脊髄を切断して脊髄に入力された情報が脳に伝わらないような急性脊髄モデルを作成し、会陰部や後肢に pinching 刺激を加えると子宮血流は著しく増加する。このことから通常（中枢無傷）は脳からの下行性抑制が働いている可能性がある。

皮膚への機械的感覚刺激は子宮収縮運動を誘発する<sup>15)</sup>。非妊娠ラットの子宮は、安静時に一定リズムの自発性収縮を示す時と収縮がほとんどみられない時がある。いずれの状態においても、会陰部の pinching 刺激によって、子宮に分布する骨盤神経遠心性線維の活動は大きくなり子宮収縮の増強が起こる。しかし非侵害性 brushing 刺激では子宮収縮は起こらない。骨盤神経を切断すると、会陰部 pinching 刺激による子宮収縮の増強反応は消失する。急性脊髄ラットの会陰部 pinching 刺激では子宮収縮は著しく強

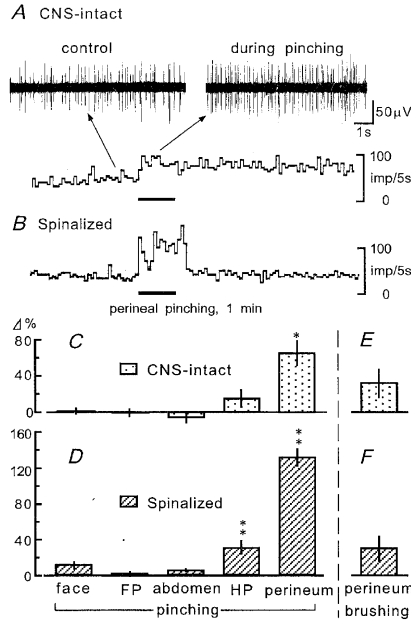


Fig. 7. Effects of cutaneous stimulation on uterine pelvic efferent nerve activity in CNS-intact (A, C, E) and spinalized (B, D, F) rats. A, B: Sample recordings of uterine pelvic efferent nerve responses following perineal pinching in the same rat before (A) and 20 min after acute spinalization (B). C-F: Summary of the responses of uterine pelvic efferent nerve activity to pinching of various skin areas (C, D) and brushing of the perineum (E, F). Changes in maximum responses of pelvic efferent nerve activity during stimulation were calculated. Each column and vertical bar represent mean  $\pm$  S.E.M. ( $n = 8$  in four rats). Stippled column: responses under CNS-intact conditions. Hatched column: responses after spinal transection. \*:  $P < 0.05$ , \*\*:  $P < 0.01$ ; significantly different from prestimulus control values, using paired  $t$ -test.

Hotta H et al., J Auton Nerv Syst, 15 : 75(1):23-31,1999.より引用

図 2

くなり、それまで反応がみられなかった後肢の pinching 刺激でも子宮収縮の増強反応が起こるようになる。

これら一連の反応は子宮に分布する自律神経を切断することにより完全に消失するので、ホルモン性調節と区別して考えることができる。

## 7. 卵巣血流に及ぼす体性感覚刺激の効果

Uchida ら (2003)<sup>45)</sup>は、皮膚に pinching 刺激を与えると卵巣血流は一過性の減少とそれに次ぐ増加を示す 2 相性反応がみられることを非妊娠ラットで観察している。pinching 刺激により卵巣の交感神経活動が亢進する。一方、非侵害性の圧刺激を与えると卵巣交感神経の活動が抑制される。卵巣交感神経の切断後に pinching 刺激を与えると卵巣血流は著しい増加反応を示す。皮膚 pinching 刺激によって血圧上昇がおこる<sup>33)</sup>が、卵巣交感神経切断後の血流増加反応は血圧変化に依存した反応らしい。卵巣交感神経の活動は、全身の血圧上昇に伴う卵巣血流の急激な増加を防いでいる可能性がある<sup>45)</sup>。さらに Uchida ら (2005)<sup>46)</sup>は皮膚-卵巣反射の中枢が上脊髄と脊髄に存在する可能性を示唆した。

麻酔された非妊娠ラットの大腿二頭筋と腹部表層の筋に鍼電極を装着して低頻度 (2 Hz) の鍼通電刺激 (electro-acupuncture stimulation: EAS) を与えると、刺激開始後から卵巣血流が増加し、高頻度 (80 Hz) の EAS では血圧と卵巣血流が著しく低下することを Stener-Victorin ら (2003)<sup>39)</sup> は報告している。卵巣交感神経を切断すると低頻度の EAS による卵巣血流の増加反応はなくなる<sup>39)</sup> ので、低頻度 EAS は交感神経活動の抑制を起こすのかもしれない。

多嚢胞性卵巣 (steroid-induced polycystic ovaries: PCO) のラットモデルへ低頻度 (2 Hz) の EAS を行った時も卵巣血流が増加するが、正常な非妊娠ラットに比べて反応が小さい<sup>40)</sup>。PCO ラットとは、エストラジオール (E2) と同じ作用を示しながら作用持続時間が比較的長い吉草酸エストラジオール (EV) の投与により多嚢胞卵巣をおこし、ホルモンの GnRH、LH、FSH、E2 レベルが変化するようになるラットである。PCO ラットは交感神経活動が亢進し卵巣のノルアドレナリンは増加するが、卵巣内の  $\beta_2$ -アドレナリン受容体または受容体感受性は減少する。ヒトの排卵障害の原因のひとつである多嚢胞卵巣症候群 (PCOS) と似た症状を示すことから、PCO ラットは PCOS のモデル動物のひとつになっている<sup>43)</sup>。卵巣の交感神経密度の維持に神経成長因子 (neuve growth factor: NGF) が関与すると言われている<sup>19)</sup> が、PCO ラットでは、NGF 濃度が通常より高い傾向にあり、EAS を数日おきに繰り返し行くと卵巣 NGF 濃度が抑制される<sup>40)</sup>らしい。

## 8. 性周期や妊娠による血流や運動の変化

### (1) 性周期

ラットは生殖可能な時期を迎えた生後2ヶ月頃から4~5日の規則正しい性周期を示す。ラットでは子宮内膜の剥落による月経周期はみられず、内膜の肥厚と萎縮を繰り返す。性周期は発情前期 (proestrus)、発情期 (estrus)、発情後期 (metestrus)、休止期 (diestrus) の4期に分かれる。採取した膈上皮に含まれる細胞の種類から性周期を判断することができる。

子宮の機械的刺激による求心性神経の感受性は性周期の影響を受ける<sup>26)</sup>。非妊娠ラットの子宮に圧刺激を加えると自律神経求心性線維が興奮するが、下腹神経や骨盤神経の閾値は、発情期に低く、発情後期には高くなる (図3)<sup>31)</sup>。つまり発情期は自律神経求心性線維が興奮しやすいことを意味する。EAS による卵巣血流反応は休止期より発情期に変化しやすいという結果も出ている<sup>38)</sup>。

子宮のノルアドレナリン濃度は性周期の影響を受ける<sup>27)</sup>。子宮血流や卵巣血流も性周期により変化する<sup>24)</sup>。発情期に子宮と卵巣血流が増加する<sup>13)</sup>。子宮に分布する求心性線維の感受性や EAS による血流反応が性周期のよって異なるのは、子宮や卵巣の神経密度が性周期によって変化する<sup>52)</sup>と関連するのかもしれない。

### (2) 妊娠

妊娠末期のラットでは、子宮筋層の血管に分布する神経を除いて、子宮体部に分布す

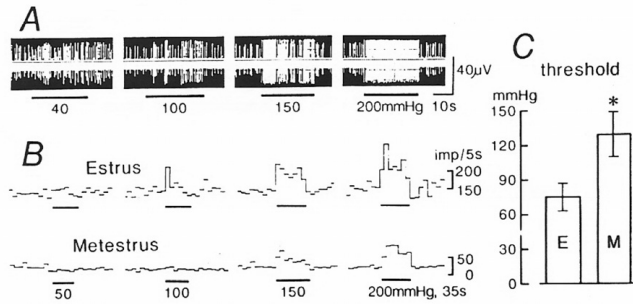


Fig. 1. A: multiunit activity of uterine afferents in the hypogastric nerve in response to uterine horn distension in an estrous rat. B: histograms of uterine afferent activity in response to increasing levels of pressure in the uterine horn in an estrous (top) and metestrous (bottom) rat. The nerve response is detectable at 50 mmHg in the estrous rat, but is not detectable in the metestrous rat until 150 mmHg. C: comparison of the amount of pressure required for a just noticeable nerve response in estrous (E) and metestrous (M) rats. The threshold for the estrous animals is significantly lower than the metestrous rats ( $P < 0.05$ , Mann-Whitney  $U$ ).

Robbins et al., *Neurosci Lett*, 2;110(1-2):82-5,1990.より引用

図 3

る線維はほとんど消失するが、出産後1～2日経つと急速な神経線維の再生がおこる<sup>12)</sup>。ヒト<sup>50)</sup>を含む他のほ乳類の妊娠後期の子宮でもアドレナリン作動性神経や受容体の数が減少していることが免疫組織学的に観察されている<sup>37)44)23)25)</sup>。

麻酔ラットのアキレス腱と内果の間 (SP 6・三陰交穴に相当) や前肢の第1・2中手骨間 (LI 4・合谷穴に相当) の筋にマニュアル鍼刺激を30分間行くと子宮運動が減り、さらに非妊娠ラットに比べて妊娠ラットの方が反応が大きいことが Kim JS ら<sup>18)</sup>によって観察されている。妊娠期には子宮内でプロスタグランジン (prostaglandin; PG) 濃度が高くなることが知られている。Kim らの実験モデルは PGF2 $\alpha$  を投与すると子宮収縮が強くなる。このようなモデルに鍼刺激を行うと PG の合成酵素であるシクロオキシゲナーゼ (Cyclooxygenase-2; COX-2) が減ることも確認されている。PG に誘発される子宮収縮が鍼刺激により抑制される可能性を示している。

## 9. ホルモン系に及ぼす体性感覚刺激の効果

乳頭への感覚刺激によりオキシトシンが分泌され、射乳反射や子宮収縮が起こることが多くのは乳類で観察されている。乳頭以外の部位への種々の体性感覚刺激によっても血中のオキシトシン濃度が増加する。Akaiishi ら<sup>1)</sup>は、卵巣摘出しエストロゲン処理を施した雌ラット (血液中エストロゲン濃度があまり変化しないモデル) を麻酔し、皮膚に侵害性体性感覚刺激を加えると、オキシトシン分泌ニューロンと考えられている視床下部腹外側部大細胞の神経活動が亢進することを明らかにしている。体性感覚刺激は、神経を介して即時的に子宮機能を調節するだけでなく、ホルモン調節にも影響を及ぼす可能性がある。

触刺激、坐骨神経や迷走神経の電気刺激、EAS が、血漿および脳脊髄液中のオキシトシン濃度を増加させることが非妊娠ラットで報告されている<sup>42)53)</sup>。Pak ら<sup>29)</sup>は、妊娠

後期のラットで観察されるオキシトシン誘発性子宮収縮が、鍼刺激により抑制されることを、オキシトシン・アンタゴニストを前投与したラットとの比較実験で確認している。これは早期陣痛の防止に対する鍼灸の有用性を調べるための研究である。そのほか、EASによる視床下部-下垂体-卵巣系への影響を卵巣摘出ラットで確認している例もある<sup>51)</sup>。

## まとめ

子宮と卵巣が自律神経の支配を受けることは1960年代の論文に既に記載されているが、ラットの生殖器に分布する神経や受容体の密度が性周期や妊娠時に変化することが明らかになったのは1990年代以降である。さらにラット子宮からの求心性線維の興奮閾値は発情期が最も低く、体性感覚刺激による卵巣血流の応答が、発情期に最も大きくなるという現象は極めて興味深い。今回の調査は、臨床研究モデルでも多く利用されるラットの生殖器の神経性調節を中心に調べたが、他のほ乳類を対象とした研究にも視野を広げて調査し、共通点を抽出していく予定である。

## 文献

---

- 1) Akaishi T, Robbins A, Sakuma Y, Sato Y. (1988) : Neural inputs from the uterus to the paraventricular magnocellular neurons in the rat. *Neurosci Lett*, 11 : 84(1) : 57-62.
- 2) Baljet B and Drukker J. (1980) : The extrinsic innervation of the pelvic organs in the female rat. *Acta Anat*, 107 : 241-267.
- 3) Bell, C. (1972) : Autonomic nervous control of reproduction : circulatory and other factors. *Pharmacol Rev*, 24 : 657-736.
- 4) Berkley KJ, Robbins A, Sato Y. (1988) : Afferent fibers supplying the uterus in the rat. *J Neurophysiol*, 59(1) : 142-63.
- 5) Berkley KJ, Robbins A, Sato Y. (1993) : Functional differences between afferent fibers in the hypogastric and pelvic nerves innervating female reproductive organs in the rat. *J Neurophysiol*, 69(2) : 533-544.
- 6) Bower EA. (1966) : The characteristics of spontaneous and evoked action potentials recorded from the rabbit's uterine nerves. *J Physiol Lond*, 183 : 730-747.
- 7) Burden HW, Lawrence IE Jr. (1978) : Experimental studies on the acetylcholinesterase-positive nerves in the ovary of the rat. *Anat Rec*, 190(2) : 233-241.
- 8) Burden HW. (1985) : The adrenergic innervation of mammalian ovaries. (Eds) In : Serono Symposia Publications from Raven Press, vol.18, Catecholamines as Hormone Regulators. Ben-Jpnathan N, Bahr JM, and Weiner RI, Raven Press, New York, pp 261-278.
- 9) Gabella G. (1985) : Autonomic Nervous System. (Eds) In : Paxinos G. The Rat Nervous System, Vol. 2 Hindbrain and Spinal Cord. Academic Press, Sydney, pp 325-353.
- 10) Gerendai I, Kocsis K, Halasz B. (2002) : Supraspinal connections of the ovary : structural and functional aspects. *Rev. Microsc Res Tech*, 15 ; 59(6) : 474-483.



- 11) Gerendai I, Toth IE, Boldoqkoi Z, Medveczky I, Halasz B.(1998) : Neuronal labeling in the rat brain and spinal cord from the ovary using viral transneuronal tracing technique. *Neuroendocrinology*, 68 (4) :244-56.
- 12) Haase EB, Buchman J, Tietz AE, Schramm LP.(1997):Pregnancy-induced uterine neuronal degeneration in the rat. *Cell Tissue Res.*, 288 : 293-306.
- 13) Harvey CA and Owen DAA.(1976) : Changes in uterine and ovarian blood flow during the oestrous cycle in rats. *J Endocr*, 71 ; 367-369.
- 14) Hollingsworth M.(1974) : The innervation of the rat cervix and its pharmacology in vitro and in vivo. *Br J Pharmacol*, 52 (4) : 539-47.
- 15) Hotta H, Uchida S, Shimura M, Suzuki H.(1999) : Uterine contractility and blood flow are reflexively regulated by cutaneous afferent stimulation in anesthetized rats. *J Auton Nerv Syst*, 15 : 75 (1) : 23-31.
- 16) Hutchison SM, Tietz AE, Trostel KA, Schramm LP.(1997) : Uterine arterial vasoconstrictions mediated by ovarian nerves in virgin and postpartum rats. *Am J Physiol*. 272 : R 318-325.
- 17) Kagitani F, Uchida S, Hotta H, Aikawa Y.(2005) : Manual acupuncture needle stimulation of the rat hindlimb activates groups I, II, III and IV single afferent nerve fibers in the dorsal spinal roots. *Jpn J Physiol*, 55 (3) : 149-155.
- 18) Kim JS, Na CS, Hwang WJ, Lee BC.(2000) : Immunohistochemical localization of cyclooxygenase-2 in pregnant rat uterus by Sp-6 acupuncture. *Gynecol Obstet Invest*, 50 (4) : 225-230.
- 19) Lara HE, McDonald JK, Ojeda SR.(1990) : Involvement of nerve growth factor in female sexual development. *Endocrinology*, 126 (1) : 364-375.
- 20) Lawrence IE Jr, Burden HW.(1980) : The origin of the extrinsic adrenergic innervation to the rat ovary. *Anat Rec*, 196 (1) : 51-59.
- 21) Leung PCK and Adashi EY.(2004) : *The Ovary*, 2 rd Eds. Elsevier Amsterdam, pp 3-23.
- 22) Maggi CA.(1993) : *Nervous Control of the Urogenital System*. (Eds) Harwood Academic Publishers, Switzerland.
- 23) Marshall JM.(1981) : Effects of ovarian steroids and pregnancy on adrenergic nerves of uterus and oviduct. *Am J Physiol*, 240 (5) : C 165-174.
- 24) Morimoto K, Okamura H, Tanaka C.(1982) : Developmental and periovulatory changes of ovarian norepinephrine in the rat. *Am J Obstet Gynecol*, 15 ; 143 (4) : 389-392.
- 25) Morizaki N, Morizaki J, Hayashi RH, Garfield RE.(1989) : A functional and structural study of the innervation of human uterus. *Am J Obstet Gynecol*, 160 : 218-228.
- 26) Okawa T, Suzuki Y, Endo C, Hoshi K, Sato A, Nakanishi H.(1993) : Pharmacological characteristics of contractile responses of rabbit uterine cervixes to electrical field stimulation. *Asia Oceania J Obstet Gynaecol*, 19 (2) : 223-229.
- 27) Owman C, Alm P, Rosengren E, Sjoberg N, Thorbert G.(1975) : Variations in the level of uterine norepinephrine during pregnancy in the guinea pig. *Am J Obstet Gynecol*, 15 ; 122 (8) : 961-964.
- 28) Owman C, Rosenbren E, Sjoberg NO.(1967) : Adrenergic innervation of the human female reproductive organs: a histochemical and chemical investigation. *Obstet Gynecol*, 30 (6) : 763-773.
- 29) Pak SC, Na CS, Kim JS, Chae WS, Kamiya S, Wakatsuki D et al.(2000) : The effect of acupuncture on

- uterine contraction induced by oxytocin. *Am J Chin Med* 28(1) : 35-40.
- 30) Robbins A, Berkley KJ and Sato Y.(1992) :Estrous cycle variation of afferent fibers supplying reproductive organs in the female rat. *Brain Res*, 20 : 596(1-2), 353-356.
- 31) Robbins A, Sato Y, Hotta H, Berkley KJ.(1990) :Responses of hypogastric nerve afferent fibers to uterine distension in estrous or metestrous rats. *Neurosci Lett*, 2 ; 110(1-2) : 82-85.
- 32) Robbins A, Sato Y, Robbins and Sato Y.(1991) :Cardiovascular changes in response to uterine stimulation. *J Auton Nerv Syst*, 33(1) : 55-63.
- 33) Sato A, Sato Y and Schmidt RF.(1997) : The impact of somatosensory input on autonomic functions. *Rev. Physiol Biochem Pharmacol*, 130 : 239-252.
- 34) Sato S, Hayashi RH and Garfield RE.(1989) : Mechanical responses of the rat uterus, cervix, and bladder to stimulation of hypogastric and pelvic nerves in vivo. *Biol Reprod* 40(2) : 209-219.
- 35) Sato Y, Hotta H, Nakayama H, Suzuki H.(1996) : Sympathetic and parasympathetic regulation of the uterine blood flow and contraction in the rat. *J Auton Nerv Syst* 59 : 151-158.
- 36) Sjöberg NO.(1969) : New considerations on the adrenergic innervation of the cervix and uterus. *Acta Obstet Gynecol Scand, Suppl*, 48 : 3 : 28.
- 37) Sporrang B, Alm P, Owman C, Sjöberg NO, Thorbert G.(1978) : Ultrastructural evidence for adrenergic nerve degeneration in the guinea pig uterus during pregnancy. *Cell Tissue Res*, 14 ; 195(1) : 189-193.
- 38) Stener-Victorin E, Fujisawa S, Kurosawa M.(2006) :Ovarian blood flow responses to electroacupuncture stimulation depend on estrous cycle and on site and frequency of stimulation in anesthetized rats. *Appl Physiol*, 101 : 84-91.
- 39) Stener-Victorin E, Kobayashi R and Kurosawa M.(2003) : Ovarian blood flow responses to electroacupuncture stimulation at different frequencies and intensities in anaesthetized rats., *Auton Neurosci*. 31 : 108(1-2), 50-56.
- 40) Stener-Victorin E, Kobayashi R, Watanabe O, Lundeberg T, Kurosawa M. et al.(2004) : Effect of electroacupuncture stimulation of different frequencies and intensities on ovarian blood flow in anaesthetized rats with steroid-induced polycystic ovaries. *Reprod Biol Endocrinol*, 26 : 2(1) : 16.
- 41) Stjernquist M and Owman C.(1985) :Cholinergic and adrenergic neural control of smooth muscle function in the non-pregnant rat uterine cervix. *Acta Physiol Scand*, 124(3) : 429-436.
- 42) Stock S and Uvnäs-Moberg.(1988) :Increased plasma levels of oxytocin in response to afferent electrical stimulation of the sciatic and vagal nerves and in response to touch and pinch in anaesthetized rats. *Acta Physiol Scand*, 132(1) : 29-34.
- 43) 志村まゆら (2006) : レディース鍼灸. 矢野忠編著, 医歯薬出版株式会社, 301 - 306.
- 44) Thorbert G, Alm P, Bjorklund AB, Owman C, Sjöberg NO.(1979) : Adrenergic innervation of the human uterus. Disappearance of the transmitter and transmitter-forming enzymes during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 15 ; 135(2) : 223-226.
- 45) Uchida S, Hotta H, Kagitani F, Aikawa Y.(2003) : Ovarian blood flow is reflexively regulated by mechanical afferent stimulation of a hindlimb in nonpregnant anesthetized rats. *Auton Neurosci*, 31 : 106(2) : 91-97.
- 46) Uchida S, Kagitani F, Hotta H, Hanada T, Aikawa Y.(2005) : Cutaneous mechanical stimulation

- regulates Ovarian blood flow via activation of spinal and supraspinal reflex pathways in anesthetized rats. *Jpn J Physiol*, 55(5) : 265-277.
- 47) 内田さえ, 志村まゆら, 佐藤優子. (1999) : 子宮の神経性調節と鍼灸 (総説). *全日本鍼灸学会誌* 49(4), 555 - 566.
- 48) Varga B, Zsolnai B and Bernard A. (1979) : Stimulation of the alpha-and beta-adrenergic receptors in human ovarian vasculature in vitro. *Gynecol Obstet Invest* 10(2-3) : 81-87.
- 49) Wall PD, Hubscher CH, Berkley KJ. (1993) : Intraspinal modulation of neuronal responses to uterine and cervix stimulation in rat L 1 and L 6 dorsal horn. *Brain Res*, 17 : 622(1-2) : 71-78.
- 50) Wikland M, Lindblom B, Dahlstrom A, Haglid KG. (1984) : Structural and functional evidence for the denervation of human myometrium during pregnancy. *Obstet Gynecol*, 64(4) : 503-509.
- 51) Zhao H, Tian ZZ, Chen BY (2003) : An important role of corticotropin-releasing hormone in electroacupuncture normalizing the subnormal function of hypothalamus-pituitary-ovary axis in ovariectomized rats. *Neurosci Lett*, 25 : 349(1), 25-28.
- 52) Zoubina EV, Fan Q and Smith PG. (1998) : Variations in uterine innervation during the estrous cycle in rat. *J Comp Neurol*, 10 : 397(4), 561-571.
- 53) Uvnas-Moberg K, Bruzelius G, Alster P, Lundeberg T. (1993) : The antinociceptive effect of non-noxious sensory stimulation is mediated partly through oxytocinergic mechanisms. *Acta Physiol Scand*, 149(2) : 199-204.

## Abstract

Structural studies have revealed that the uterus and ovary are supplied by the autonomic nerve fibers in many species, including humans. However, the effects of autonomic efferents and afferents on the female reproductive system have not been clearly demonstrated, particularly with respect to the influence of estrous cycle and/or pregnancy on the densities of their nerves and receptors. The findings of recent studies on autonomic nervous control and somatosensory modulation in the rat uterus and ovary will be discussed in this paper.

Key Words: uterus

ovary

autonomic nervous control

somatosensory stimuli

rat