

痛みの研究を考える

岸川由紀¹⁾ 田中真一¹⁾

痛みは、「組織の実質的または潜在的傷害と関連した、またはそのような傷害の言葉によって表される不快な感覚、情動的体験 (The International Association for the Study of Pain; IASP, 1994)」と定義される。痛みの原因による分類は、侵害受容性疼痛 nociceptive pain, 神経障害性疼痛 neurogenic pain, 心因性疼痛がある。神経障害性疼痛は、1994年の IASP の慢性疼痛分類改訂で、neurogenic pain と neuropathic pain が分けられ、2011年に IASP の定義として、neurogenic pain は「末梢または中枢神経系における原発病変、機能障害、または一過性摂動によって生じる痛み」、neuropathic pain は「体性感覚神経系の病変や疾患によって生じる痛み」とされている。また、痛みの持続期間によって、急性疼痛と慢性疼痛に分類される。急性疼痛は生理的な生体の警告系として重要な役割を果たす一方で、慢性疼痛は急性疾患の治癒に要する妥当な時間を超えて持続する痛みであり、病因が多様であり難治であるために薬物投与の長期化など、患者が抱える苦悩も大きい。ここでは、痛みの生理学的背景をふまえ、慢性疼痛の最近の研究を報告する。

I. 神経障害性疼痛における神経回路メカニズムの研究

1. 脊髄後角のミクログリア

脊髄の灰白質は層構造であり、第 I 層には侵害刺激情報を脳へ伝達する A δ 線維や C 線維がある。非侵害性機械刺激情報は A β 線維を介して第 III 層に入力し、第 I 層の神経線維との間に介在ニューロン回路が形成されている。通常では、A β 線維からの入力である非侵害性機械刺激は、抑制性介在ニューロンによって A δ 線維や C 線維に伝達されることはないが、神経損傷や機能不全により発症する神経障害性疼痛が起こると、触刺激でも痛みが誘発される (アロディニア) 状

態となる。中枢神経系のグリア細胞は、アストロサイト、オリゴデンドロサイト、ミクログリアに大別される。ミクログリアは、ニューロンの活動や損傷等に応答し、シナプスや死細胞などの貪食、炎症性因子、細胞障害性因子や神経栄養因子の産生放出を起こす。神経障害性疼痛では、このミクログリアが活性化し、細胞の肥大化、突起の退縮、さらに細胞分裂を起こすことが知られている¹⁾。近年、神経障害性疼痛メカニズムとしてイオンチャンネル内臓型受容体 (P2X) が注目されている。P2X 受容体は細胞外 ATP により活性化され、サブタイプが 7 種類 (P2X1 ~ P2X7) ある^{2,4)}。ミクログリアの活性化には細胞外 ATP が関与しており、神経障害性疼痛動物モデルの脊髄後角では P2X4 受容体がミクログリアで特異的な発現増加を示し (図 1)、P2X4 受容体の欠損マウスや薬物学的遮断で、神経損傷後のアロディニアが著明に抑制されることが報告されている⁵⁾。2016年 6 月には、グリア細胞をターゲットにした神経障害性疼痛の治療薬として、P2X4 受容体アンタゴニスト (NC 2600) の国内第 I 相臨床試験が開始され、NSAIDs (非ステロイド性抗炎症薬) などの鎮痛薬の効果がみられない患者にとって、希望の薬剤となるかもしれない。

2. 脳内回路の可塑的变化

慢性疼痛では神経回路のリモデリングおよびシナプス可塑性が関与していることが報告されており^{7,8)}、前頭前野皮質 (Prefrontal cortex; PFC)^{9,10)}、前帯状回 (Anterior cingulate cortex; ACC)^{11,12)} および一次体性感覚野 (SI)^{13,14)} を含む侵害受容に関連する多くの皮質領域の報告がある。最近の研究では、末梢神経障害を受けると脳内のグリア細胞であるアストロサイトの活動が亢進してトロンボスポンジン (Thrombospondin) が放出され、神経回路の再編成が起こるためアロディニアを発症することが報告されている¹⁵⁾。この再編成は難

受付日:平成29年4月1日,採択日:平成29年6月1日

1)西九州大学 リハビリテーション学部 リハビリテーション学科 理学療法学専攻

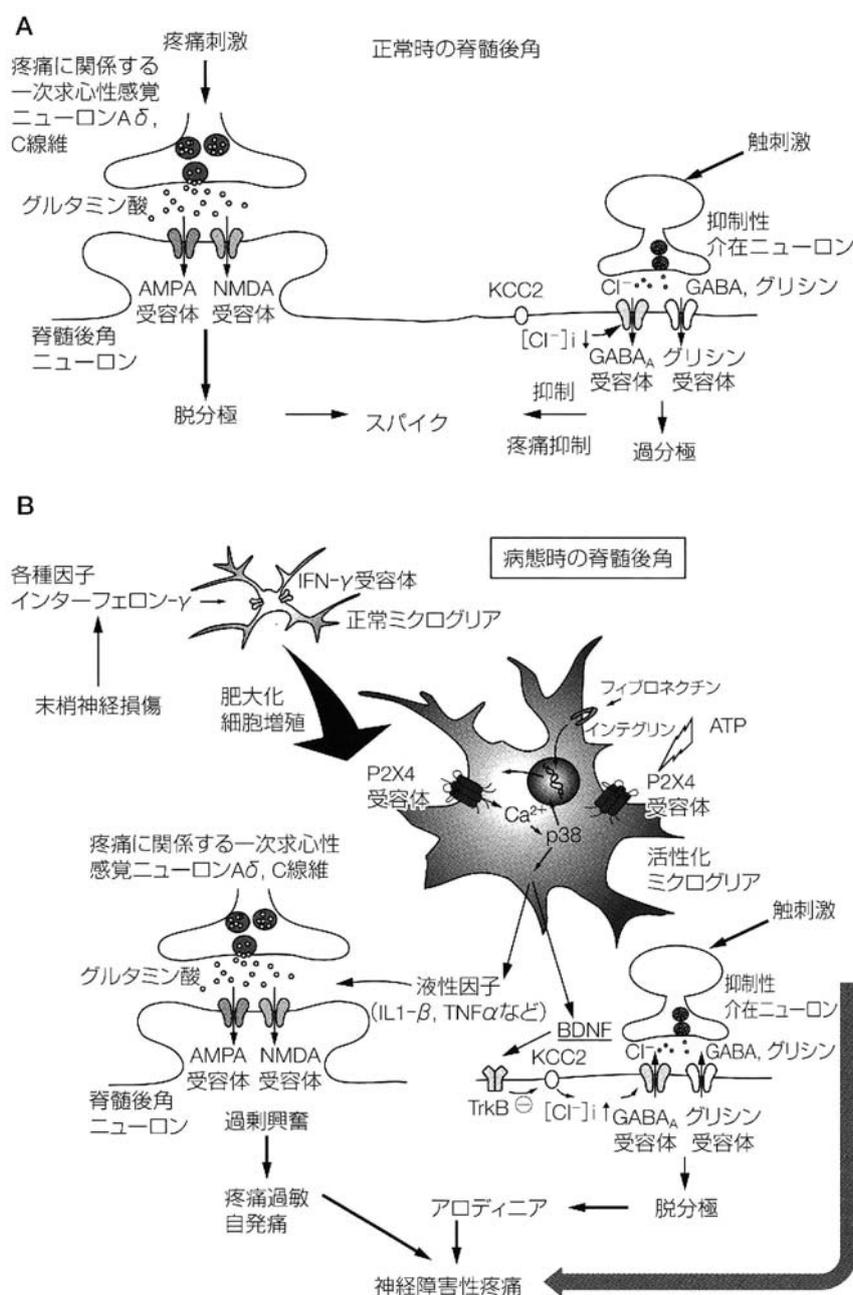


図1. ミクログリア活性化と P2X4受容体によるアロディニア発症メカニズム

- A: 触刺激は一部が脊髄後角介在ニューロンへ入力しており、介在ニューロンからの GABA やグリシン放出をうながす。抑制性の神経伝達物質である GABA やグリシンは脊髄後角二次ニューロンに発現するそれぞれの受容体に作用し、クロライドイオンチャネルを開く。正常時には脊髄後角二次ニューロンでは KCC2 がよく機能しているために細胞内クロライドイオン濃度は低く維持されているので、クロライドイオンが細胞内へ流入し、結果、脊髄後角二次ニューロンは過分極し、末梢での疼痛刺激により発生した A δ や C 線維からのシナプス伝達を抑制する。こうして、触刺激は通常は痛み伝達を抑制している。
- B: 末梢神経損傷後の病態時には、ATP による P2X4刺激により脊髄活性化型ミクログリアから BDNF が放出され、それが脊髄後角二次ニューロンにはたらいて KCC2 発現抑制、 E_{Cl^-} の脱分極側シフトを引き起こす。触刺激により放出された GABA やグリシンが二次ニューロンに作用してクロライドイオンチャネルを開くと、クロライドイオンが細胞外へ流出し、その結果、痛覚二次ニューロンは脱分極し、発生したスパイクが大脳皮質知覚領へと伝えられ激痛として認識される（アロディニア）。つまり、触刺激により放出される抑制性伝達物質 GABA などは正常時には疼痛抑制をもたらすが、病態時にはミクログリアの作用により興奮的にはたらき、痛みを引き起こす。これが触刺激を激痛と感じてしまうアロディニアのメカニズムであると考えられる。（文献5から引用）

治性慢性疼痛で長期間持続することが分かっており、大脳皮質のアストロサイトをターゲットとした治療や新薬の開発につながることが期待されている。

II . 脳機能イメージング法による研究

痛みを感じた時には、S I や二次体性感覚野 (S II) の領域の他に、痛みの情動的認知として知られている島皮質 (Insular cortex; IC), ACC に加えて、海馬、扁桃核、PFC など多くの部位が関与していることが解明されてきている。このような脳部位を特定するためのヒトを対象とした脳の研究では、脳波 (Electroencephalogram; EEG), 機能的磁気共鳴画像 (Functional magnetic resonance imaging; fMRI), ポジトロン断層撮影 (Positron Emission Tomography; PET), 脳磁図 (Magnetoencephalography; MEG) を用いた研究が数多くみられる。ここでは MEG と fMRI を紹介する。

1 . 脳磁図 (MEG)

痛覚神経には、A δ 線維と C 線維がある。神経伝達速度が速い A δ 線維はクイックペイン (first pain), それに対して C 線維はスローペイン (second pain) として知られている。最近の研究では、皮膚に接触しないレーザー光線による刺激によって、皮膚の侵害受容器だけを選択的に刺激できることが報告されている^{16,17,18}。このレーザー刺激を用いて MEG を測定すると、まず初めに S I 領域の活動が認められ、約20ミリ秒遅れて S II が活動し始める。続いて150ミリ秒付近で S II の活動が頂点となり、IC の活動時間は S II の時間経過とほぼ同じである¹⁶。このことから、視床 S I S II の経路と別に S II の経路が存在することが考えられる。

2 . 機能的磁気共鳴画像 (fMRI)

情動に関係するいわゆる「心の痛み」により賦活される脳領域が fMRI などの脳イメージング法によりヒトで研究されている。例えば、痛みを連想させるような画像を見せた場合には、自分の痛みのように感じて ACC, IC 前部, S II 領域, 後部頭頂葉, 小脳の血流量の増加が報告されている¹⁹。また、同様に嫌な出来事を想起した場合にも、内側 PFC, ACC の情動に関連した領域 (BA32), 大脳基底核, 海馬などの血流が増えることが報告されている²⁰。精神的あるいは情動的ストレスの中でも、最も耐え難いストレスは、社会から疎外され、社会的敗者になること (Social defeat) かもしれない²⁰。仲間はずれにされたとき、疎外されたときに感じる心の痛み (Social pain) によって、fMRI

により PFC と ACC が賦活されることが報告されており、社会的痛みと ACC には正の相関がみられる²¹。

このように、侵害性刺激による急性疼痛だけでなく、急性疼痛が長引く痛み、心 (情動) の痛み、社会的な痛みなどによる慢性疼痛の要因は多岐に及び、異常な受容体活性や神経系の賦活が生じ、それが長期化することで身体的な悪化を引き起こし、健全な生活を脅かしている。身体的苦痛と社会的苦痛の根底にある原因が、今後さらに解明され、慢性疼痛で苦しむ方々に対する神経科学的介入と社会的援助が積極的に行われることを切望してやまない。

引用文献

- 1) Tsuda M, Inoue K, Salter MW, et al.: Neuropathic pain and spinal microglia: a big problem from molecules in "small" glia. *Trends Neurosci*, 2005, 28: 101-107.
- 2) Abbracchio MP, Burnstock G, Boeynaems JM, et al.: International Union of Pharmacology LVIII: update on the P2Y G protein-coupled nucleotide receptors: from molecular mechanisms and pathophysiology to therapy. *Pharmacol Rev*, 2006, 58(3): 281-341.
- 3) Burnstock G: Pathophysiology and therapeutic potential of purinergic signaling. *Pharmacol Rev*, 2006, 58(1): 58-86.
- 4) Jarvis MF, Khakh BS: ATP-gated P2X cation-channels. *Neuropharmacology*, 2009, 56(1): 208-215.
- 5) 井上和秀: 脳内ミクログリアの活性化と疼痛発症のメカニズム. *炎症と免疫* 2015 23 (3): 256 261 .
- 6) Tsuda M, Shigemoto-Mpgami Y, Koizumi S, et al.: P2X4 receptors induced in spinal microglia gate tactile allodynia after nerve injury. *Nature*, 2003, 424:778-783.
- 7) Apkarian AV, Baliki MN, Geha PY: Towards a theory of chronic pain. *Prog Neurobiol*, 2009, 87(2): 81-97.
- 8) Zhuo M: Cortical excitation and chronic pain. *Trends Neurosci*, 2008, 31(4): 199-207.
- 9) Baliki MN, Petre B, Torbey S, Herrmann KM, et al.: Corticostriatal functional connectivity predicts transition to chronic back pain. *Nat Neurosci*, 2012, 15(8): 1117-1119.
- 10) Metz AE, Yau HJ, Centeno MV, et al.: Morphological and functional reorganization of rat medial prefrontal cortex in neuropathic pain. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(7): 2423-2428.
- 11) Koga K, Descalzi G, Chen T, et al.: Coexistence of two forms of LTP in ACC provides a synaptic mechanism for the interactions between anxiety and chronic pain. *Neuron*, 2015, 85(2): 377-389.
- 12) Li XY, Ko HG, Chen T, et al.: Alleviating neuropathic pain hypersensitivity by inhibiting PKMzeta in the anterior cingulate cortex. *Science*, 2010, 330(6009): 1400-1404.
- 13) Eto K, Wake H, Watanabe M, et al.: Inter-regional contribution of enhanced activity of the primary somatosensory cortex to the anterior cingulate cortex accelerates chronic pain behavior. *J Neurosci*, 2011, 31(21): 7631-7636.

- 14) Kim SK, Nabekura J: Rapid synaptic remodeling in the adult somatosensory cortex following peripheral nerve injury and its association with neuropathic pain. *J Neurosci*, 2011, 31(14): 5477-5482.
- 15) Kim SK, Hayashi H, Ishikawa T, et al.: Cortical astrocytes rewire somatosensory cortical circuits for peripheral neuropathic pain. *J Clin Invest*, 2016, 126(5): 1983-1997.
- 16) Inui K, Tran TD, Qiu Y, et al.: A comparative magnetoencephalographic study of cortical activations evoked by noxious and innocuous somatosensory stimulations. *Neuroscience*, 2003, 120(1): 235-248.
- 17) Kodaira M, Inui K, Kakigi R: Evaluation of nociceptive A δ - and C-fiber dysfunction with lidocaine using intraepidermal electrical stimulation. *Clin Neurophysiol*, 2014, 125(9): 1870-1877.
- 18) Kakigi R, Tran TD, Qiu Y, et al.: Cerebral responses following stimulation of unmyelinated C-fibers in humans: electro-and magneto-encephalographic study. *Neurosci Res*, 2003, 45(3): 255-275.
- 19) Ogino Y, Nemoto H, Inui K, et al.: Inner experience of pain: imagination of pain while viewing images showing painful events forms subjective pain representation in human brain. *Cereb Cortex*, 2007, 17(5): 1139-1146.
- 20) Sinha R, Lacadie C, Skudlarski P, et al.: Neural circuits underlying emotional distress in humans. *Ann N Y Acad Sci*, 2004, 32: 254-257.
- 21) Eisenberger NI, Lieberman MD, Williams KD: Does rejection hurt? An FMRI study of social exclusion. *Science*, 2003, 302(5643): 290-292.