

話 題

痛み研究の最近の進歩

日本医科大学薬理学 鈴木 秀典

はじめに

‘生理的な’痛みは我々の持つ生体の警告システムとして重要な役割を担っている。例えば先天性無痛無汗症（遺伝性感覚自律神経ニューロパシー IV 型）の患者は自傷行為があり自分の手足を傷つけるが、痛みを感じないために感染や骨折が重篤化することが稀ではない。一方で、癌や神経傷害などに起因する‘病的な’痛みは QOL を著しく低下させることから、これらの痛みからの解放は原疾患の治療と並んで重要な問題と考えられる。痛みの発症機序が多様であることから、現在使用されている治療方法が十分でないことは推測できる。このような臨床現場での状況を背景に、基礎医学、神経科学の分野においても痛みの発症および維持機構の解明にむけて急速に研究が進んでいる。ここでは痛みの中でも特に神経損傷によって起きる神経因性疼痛について、最近の基礎研究のトピックスを 2 つ紹介したい。

痛みと ATP 受容体 P2X₄

ATP はエネルギーの貯蔵庫としてだけでなく、神経伝達物質としてもその役割を果たしている。受容体は代謝調節型とイオンチャネル内蔵型の 2 種類の受容体に分類されるが、イオンチャネル型受容体に属する P2X₄ が脊髄において痛覚発現に関与している事実が井上らのグループによって示された¹。神経因性疼痛の基礎研究では動物モデルがいくつか確立しており、これらはいずれも末梢神経を部分的に傷害することによって持続的な痛覚過敏状態を作っている。第 5 腰椎脊髄神経を結紮すると、1 週間以内に手術側の後肢足底に機械的刺激に対する痛覚過敏が生じるモデルラット (SNL) を作製できる。この SNL モデルの脊髄において手術側後角で P2X₄ 受容体が発現増加した。興味深いことに、この発現変化は足底に刺激性物質を投与して起きる炎症性疼痛では観察されず、神経因性疼痛に特有のようである。P2X₄ 受容体が発現してくる細胞は、ニューロンでもアストロサイトでもなく、活性型のミクログリアであった。P2X₄ 受容体の発現を抑えると痛覚過敏はおこらず、培養したミクログリアを ATP で刺激した後に脊髄に投与すると痛覚過敏が起きた。どのような機構で P2X₄ 受容体の発現が増加するのか、あるいは P2X₄ 受容体が活性化された後、痛覚過敏発現に至るまでの経路は何か、など未だ不明の点は多いが、P2X₄ 受容体あるいはミクログリアが新たな治療薬の標的になり得ると考えられる。

痛みとリゾフォスファチジン酸

リゾフォスファチジン酸 (lysophosphatidic acid, LPA) は生体活性を持つ脂質代謝物質として知られており、組織損傷などによって放出され、固有の G 蛋白質共

役型受容体 (LPA-1 あるいは EDG2 と命名されている) に作用する。植田らのグループは LPA-1 のノックアウトマウスと野生型のマウスを使って、LPA シグナルが神経因性疼痛の発症に関与していることを明らかにした²。正常のマウスに LPA を脊髄腔内投与すると、痛覚過敏が惹き起こされ、この効果にはその下流のシグナル経路として低分子量 G 蛋白質である RhoA の活性化が必要であった。確かに LPA-1 受容体のノックアウトマウスで末梢神経を損傷しても、野生型では起ってくる脱髄性変化や痛覚過敏は生じなかった。さらに神経因性疼痛では PKC γ および Ca²⁺チャネルサブユニット Ca $\alpha_2\delta_1$ の発現が脊髄後角で上昇することが既に知られているが、これらの分子もノックアウトマウスの末梢神経傷害後においては発現変化を示さなかった。以上の結果から、神経損傷によっておそらく微小循環中の活性化血小板から LPA が放出され、LPA-1 受容体と RhoA を含む下流の情報伝達経路を介して、神経軸索の発芽あるいは脊髄における痛覚感受性の増大 (central sensitization) などの疼痛の基盤となる病態を惹き起こすと考えられる。Guillain-Barre 症候群や Charcot-Marie-Tooth 病などの脱髄性疾患でも神経因性疼痛が起きるが、これらの病態も LPA シグナル経路の活性化で説明できるかもしれない。

おわりに

今回紹介したどちらの分子についても、その経路を抑制することによってモデル動物での疼痛関連行動はほぼ完全に改善する。我々も神経栄養因子の 1 つであるグリア細胞由来神経栄養因子 (GDNF) が神経傷害モデル動物の後根神経節で低下し、脊髄腔内に GDNF を補充すると疼痛閾値がほぼ正常に回復することを観察している³。いったい、どの分子が本質的に重要なのだろうか。共通の変化をもたらず細胞内情報伝達系あるいは転写因子などの最終出力経路が明らかになれば、その問いにも答えられるかもしれない。現在では点にしか過ぎない個々の研究が線で結ばれていくことによって、古くて新しい痛みの解明に向けて包囲網が狭められていくと考えられる。

文 献

1. Tsuda M, Shigemoto-Mogami Y, Koizumi S, Mizokoshi A, Kohsaka S, Salter MW, Inoue K: P2X₄ receptors induced in spinal microglia gate tactile allodynia after nerve injury. *Nature* 2003; 424: 778-783.
2. Inoue M, Rashid MdH, Fujita R, Contos JJA, Chun J, Ueda H: Initiation of neuropathic pain requires lysophosphatidic acid receptor signaling. *Nature Med* 2004; 10: 712-718.
3. Nagano M, Sakai A, Takahashi N, Umino M, Yoshioka K, Suzuki H: Decreased expression of glial cell line-derived neurotrophic factor signaling in rat models of neuropathic pain. *Br J Pharmacol* 2003; 140: 1252-1260.

(受付: 2004 年 11 月 12 日)
(受理: 2004 年 11 月 19 日)