

痛覚の伝導と脊髄における痛覚調節

川手 豊子 坂本 宏史

Pain transduction and pain modulation in the spinal cord

Toyoko Kawate, Hiroshi Sakamoto

抄 録

痛みの研究は、医学生理学分野はもとより心理学分野においても多くの研究がなされている。痛みは元来何らかの病気に付随するもの、我慢するものであった。しかしながら、痛みはそれ自体が患者に多くの苦痛をもたらし、病気そのものの治癒も遅らせてしまうこともしばしばある。このような痛みから患者を開放すべく「国際疼痛学会」が設立され、医師（麻酔科医）、研究者、心理学者により痛みの定義は「感覚と情動の両方の側面を持つ」（1979年）と定義された。最近のめざましい痛み研究の進展により新しい知見が次々と報告されている。痛覚は末梢の受容から大脳皮質感覚領で認知されるまで脊髄後角や視床で中継核を持っている。最も早い伝達のあと、痛覚は末梢、脊髄後角、視床すべての部位において様々に修飾される。このことは感覚の異なる痛みを作り出し、時間と共に生ずる痛みの増加や軽減を担っている。これらの痛覚情報の修飾は神経回路網を用いていたたり、レセプターの違いであったり、痛覚が継続された場合の神経細胞の可塑的变化であったりする。今回、末梢から脊髄までの痛覚の伝導と脊髄における痛覚の調節に焦点を当てて概説する。

キーワード：自由神経終末

A δ 線維

C線維

脊髄後角

シナプス糸球体

痛覚の定義と分類

「痛み」は私たちが子供の頃からの経験によって良く認識されている感覚である。しかしながら、私たちが「痛み」について説明を求められた時、一言では言い表すことができず人によってその表現が随分と違うことに気づくであろう。実際、古代ギリシャの哲学者アリストテレスは五感の中に「痛み」を含めず、快に対する不快感覚の中に「痛み」を含めていた、つまり情動の一種であると定義していた（横田敏勝, 2000）。「痛み」が感覚であるか情動であるかという議論は長く続いたが、フォンフリー（von Frey, 1895）が皮膚に痛点を発見するに至り、痛みは感覚であるという説が広く受け入れられるようになった。同時期に、痛みの受容器が存在する自由神経終末の発見や、痛みを中枢（脳）へ伝達する外側脊髄視床路が特定されることも感覚説を支持するものであった。このように感覚として定着するかに見えた痛みであったが、外界からの刺激に依らず感情の起伏に伴って生ずる痛みや、「心頭滅却すれば火もまた涼し」というようにある程度自由意志によってコントロールすることができること、痛みの感じ方に個人差があったりすることから、感覚という側面だけでなく情動の側面も併せ持つと考えられていた。1979年「国際疼痛学会」において痛みは次のように定義づけられた。「痛みは組織の実質的又は潜在的障害に伴う不快な感覚情動体験、或はこのような障害を言い表す言葉を使って述べられる同様な体験である。（International Association for the Study of Pain ; IASP）」従って、現在では痛みは感覚と情動の両方の側面を持つとされている。生理的な痛みを起こす原因は様々であり、更に情動が関わる痛みを加えると、その分類も多様である。神経生理学的分野で最も良く用いられている分類は、原因に依る分類（Woolf, 2000）で、1）侵害受容性疼痛（含 炎症性疼痛） 2）神経因性疼痛 3）心因性疼痛である。他には発生部位による分類として、1）体性痛（表面痛、深部痛） 2）関連痛 3）内臓痛、時間経過による分類として、1）急性痛 2）慢性痛 などがあ、持続痛と突発痛、病態生理的な痛みなど多々ある。ここでは、神経生理学的痛みについてその受容と伝導並びに修飾について、著者らが得た知見を交えながら概説する。

末梢における痛覚の受容と伝導

体性感覚並びに一部内臓痛に属する痛覚は、脊髄神経節にある小型の1次ニューロンの末梢受容器である自由神経終末が担っている。外界からの痛覚を誘発する原因は外傷、火傷、冷傷、感染、化学物質など様々であるが、自由神経終末には各々の刺激に対するトランスデューサー（変換器：自由神経終末膜にありチャンネルやレセプターと同様の構造を持ち、神経終末を興奮させて膜電位を発生させるもの）がある。最初に同定されたバニロイドレセプター（transient receptor potential vanilloid 1: TRPV1, (VR1) : 43℃以上で活性化する陽イオン受容体、Ca²⁺イオンチャンネル）は唐辛子の辛味成分カプサイシンで活性化することがわかり、mRNA がクローニングされた（Caterina,

表 痛み刺激受容に関わるチャネルについて

チャネル名	反応温度域	アゴニスト (痛み刺激となるもの)	文献
TRPV1 (VR1)	43℃以上	カプサイシン, プロトン, アナンダマイド, リボキシゲナーゼ産物, NADA, 2 APB	Caterina, 1997
TRPV2 (VRL-1)	52℃以上	成長因子, 機械刺激, 2 APB	Caterina, 2001
TRPV4 (VR-OAC)	35℃以上	低浸透圧, 機械刺激, プロトン, 4 α -PDD	Guler, 2002
TRPM8 (CMR1)	28℃以下	メントール, icillin	McKemy, 2002
TRPA1 (ANKTM1)	17℃以下	allyl isothiocyanate, icillin, tetrahydrocannabinol	Story, 2003

(水村和枝, 2004改変)

1997)。現在、痛覚受容のほとんどのトランスデューサーは解明されており、TRPV 1のように痛覚のトランスデューサーは温度を感知するトランスデューサーと共通である、これらを表に示す。

受容された痛覚情報は脊髄後角へ入力し2次ニューロンに伝達される。この伝達を担う1次ニューロンは髄鞘を持ち早い伝達を行うA δ 線維（高閾値機械受容器・熱機械侵害受容器を持つ）と、髄鞘を持たず遅い伝達を行うC線維（ポリモーダル受容器・熱受容器）がある（Light, 1992）。A δ 線維は主に脊髄後角1層の特異的侵害受容ニューロン nociceptive specific neuron: NS（視床への2次ニューロン）や2層の抑制性介在ニューロン（GABA作動性）に情報伝達を行う。C線維は1層、4層、5層の広作動域ニューロン wide dynamic range neuron: WDR（視床への2次ニューロン）に入力する。C線維もまた2層の興奮性（glutamate作動性）或いは抑制性（GABA, glycine, opioid作動性）の介在ニューロンに入力する。これらの介在ニューロンは複雑な回路網を形成し、複数の神経伝達物質を持ち、脊髄レベルで痛覚情報の修飾を行なっている（Todd, 2006; Woolf, 2006）。しかしながら、その詳細についてはいまだ未解明の部分が多くある。脊髄後角のNSニューロンとWDRニューロンは対側の前側索を上行して視床へ行く外側脊髄視床路（外側系）、と脳幹の様々な核を經由して視床や辺縁系に投射する経路（内側系）を形成している。前者は感覚としての痛覚を認知するため大脳皮質中心後回（S1, S2）へ向かう経路で、後者は痛覚に伴う自律神経やホルモン応答、情動反応に関与する経路である（図1）。

脊髄後角における痛覚情報の修飾

痛覚情報は脊髄後角で1次ニューロンから後角ニューロン（2次ニューロン・介在ニューロン）に伝達され、後角ニューロンの活性化 activation が起こる。次にこのことが引き金になり後角ニューロンは様々な痛覚情報の修飾 modulation を行う（痛覚過敏 hypersensitivity, 痛覚過敏 hyperalgesia, アロディニア（異痛） allodynia, 無痛覚 analgesia, 脱抑制 disinhibition）。これと同時に、後角ニューロンでは痛覚を維持し増加するために遺伝子レベルでの変化 modification を生ずることがわかってきた（Woolf,

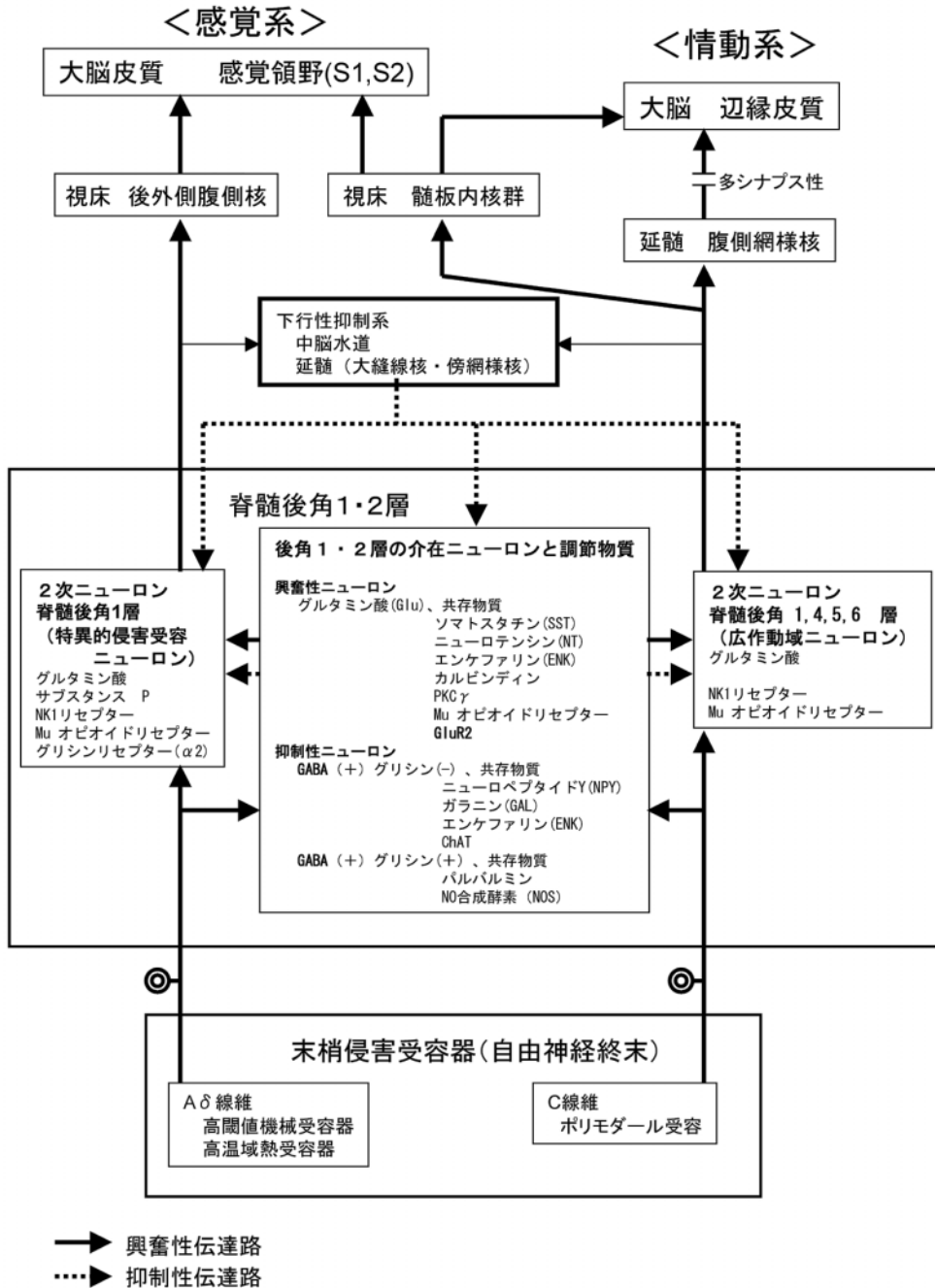


図1 痛覚の伝導路と脊髄後角における調節系

2000)。一端、後角ニューロンの活動が始まると痛覚情報はニューロンネットワークを介した調節やニューロンそのものの可塑的变化によって調節され、結果として痛みの増加或いは軽減が起こる。これらの主な機構について以下に概説する。

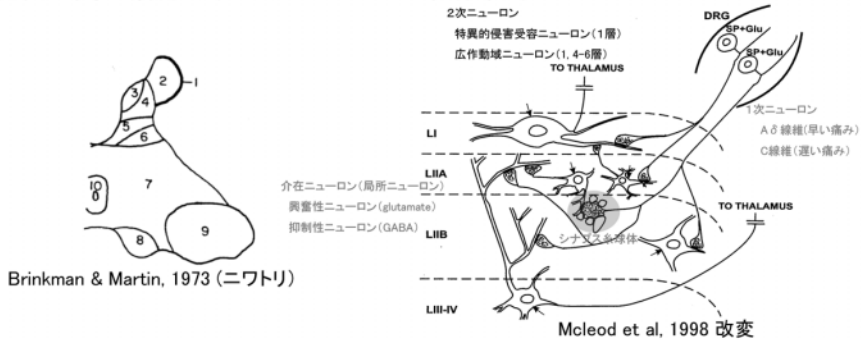
痛覚の抑制を行う系として神経回路網を用いた調節では後角1・2層にある抑制性介在ニューロン (GABA、glycine、opioid 作動性) によって行われる系、脳幹や中脳からの下行性投射ニューロン (セロトニン：5 HT、エンケファリン：ENK、ノルアドレナリン：NA) によって行われる系がある。痛みが生じている部位付近に皮膚刺激 (触覚) を与えると一時的に痛みが緩和される現象を説明するものとして、A β 線維 (識別性触覚を担う) の側枝が後角3層の介在ニューロン (GABA 作動性) を介して痛覚の2次ニューロンを抑制する系がある。また、痛覚1次ニューロンは神経伝達物質としてサブスタンスPを持つが、この受容体 (NK1 receptor) は2次ニューロンのシナプス後膜で内部移行 (internalization) を生じ、結果として脱感作を生じ痛みが緩和されることが知られている (Mantyh, 1995)。

痛覚亢進を行う系として後角1・2層にある興奮性介在ニューロン (glutamate 作動性) が2次ニューロンを興奮させる経路がある。更に、2次ニューロンにあるNMDA型グルタミン酸受容体 (glutamate receptor の一つ) によって行われる長期増強 (LTP、wind up) は2次ニューロンの興奮を長時間維持することができる (Herrero, 2000)。また、通常末梢に障害を受けた後には炎症応答が起こる。この時、炎症メディエーター (K⁺、Na⁺、ATP、ブラジキニン、プロスタグランジンなど) が放出され直接自由終末の受容体を興奮させたり受容体の閾値の低下などを起こすため、末梢レベルでの痛みの継続と増加をもたらすいわゆる炎症性疼痛を引き起こす (水村和枝, 2004; Meyer, 2006)。これと同時に脊髄後角レベルではNMDA受容体の持続的な活動で2次ニューロン内にCa²⁺が増加し、これが引き金となって一酸化窒素 (NO) やプロスタグランジン (PGs) の合成が増加し、痛みが増加する (Cizkova, 2002; Samad, 2001; Vanegas, 2001)。NOはグアニル酸シクラーゼの活性化を介してcGMPの合成を促進し2次ニューロンを活性化させることで痛みを増加させる。またPGsはニューロンの隙間を拡散し標的受容体に作用し痛覚を亢進させることが知られている。これに比して神経因性疼痛時のアロディニア (障害の無い部位において触刺激などによって生ずる痛み) は1次ニューロンから放出されたATPがミクログリアを活性化し脳由来神経栄養因子 (BDNF) を放出し、TrkB (BDNF受容体) を持つ2次ニューロン (後角1層) を興奮させることで生じていることがわかった (井上和秀, 2004)。ただし、アロディニアを誘発する機序はA β 線維 (識別性触覚) の関与或いはNMDAレセプター、ノシセプチンの関与などについても研究報告がなされている (Woolf, 1992; Ma, 1995; Okuda-Ashitaka, 1998)。

脊髄後角のシナプス系球体 (シナプス複合体) について

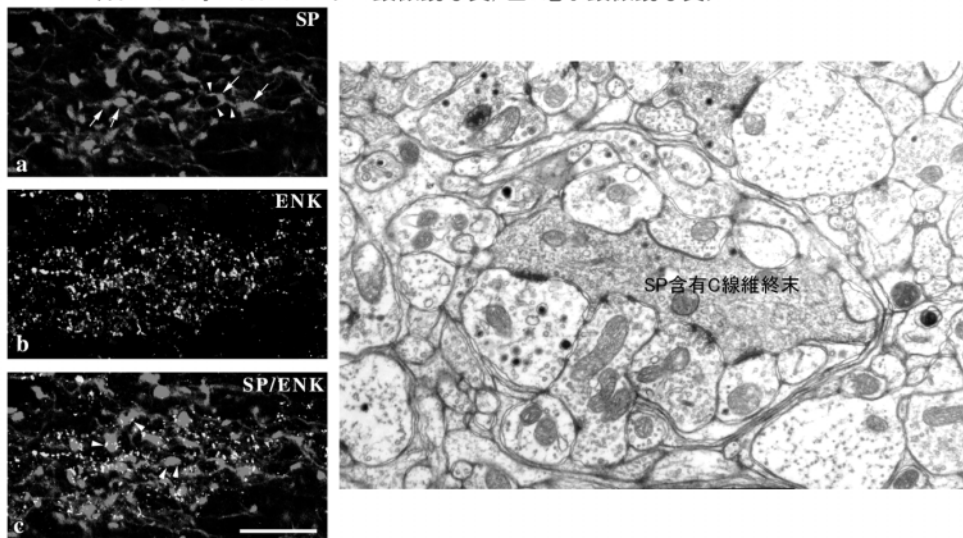
脊髄後角2層は灰白質の中でも特にミエリンを持つ軸索が少なくやや茶色がかって透

脊髓灰白質の層分け、1次ニューロンの軸索終末



SP含有C線維終末とENK シナプス系球体 (後角2層、ニワトリ)

(右:コンフォーカルレーザー顕微鏡写真, 左:電子顕微鏡写真)



AT: axon terminal
 CT: central axon terminal
 D: dendrite (ordinary)
 VCD: vesicle containing dendrite

➡ 興奮性入力
 SP NK1R
 Glu GluRs
 ➡ 抑制性入力

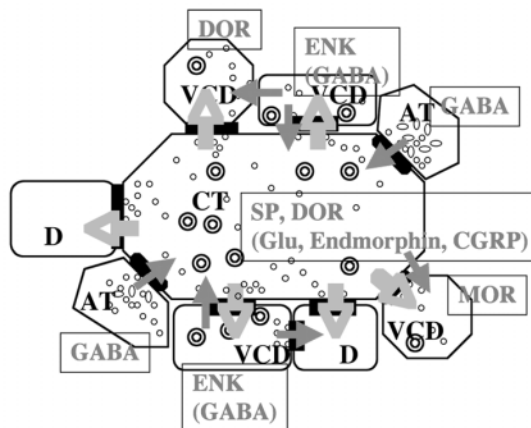


図2 脊髓後角における痛覚修飾

明に見えることから膠様質といわれる部位である。この後角2層には興奮性或いは抑制性の介在ニューロンと多くの神経線維（軸索・樹状突起）が存在している。この軸索終末は主にC線維求心性終末であり、4-6層にあるWDRニューロンから伸びる樹状突起とシナプスを形成している（図2右上）。この軸索終末・樹状突起の両方に直接或いは間接的に興奮性・抑制性各々の介在ニューロンが関与している。後角2層における介在ニューロンの作用については、複雑なシナプス構成、伝達物質の種類が多さからまだ未解明の部分が多い。そこで我々はペプチド含有1次ニューロンでサブスタンスP（SP）或いはカルシトニン遺伝子関連ペプチド（CGRP）をマーカーとして、この線維の脊髄内での走行、シナプス形成、関与する神経伝達物質・調節物質について明らかにした。

SPとCGRPを持つC繊維軸索終末は後角2層で吻尾方向に数珠状に膨らみを作って走行している。この膨らみ（varicose）を電子顕微鏡で観察すると、その周囲に多くの軸索終末や樹状突起が存在しお互いにシナプスを形成している。この構造をシナプス糸球体（シナプス複合体）といい、その構築性と種類はラット、サル、ニワトリで詳細に調べられている（Ribeiro-da-Silva, 1982 & 1989; Knyihar-Csillik, 1982; Sakamoto, 1989）。我々は免疫組織化学的方法を用い、このシナプス糸球体の周辺要素に注目しγアミノ酪酸（GABA）、エンケファリン（ENK）、サブスタンスP受容体（NK1）、オピオイド受容体（DOR、MOR）、一酸化窒素合成酵素（NOS）についてその局在を調べた（Sakamoto, 1989; Todd, 1996; Kawate, 2005; Li, 2005; Sakamoto, 2009）。特に多く見られるのがGABAを持つ軸索終末や樹状突起要素で、これらの一部はENKも同時に併せ持っている（介在ニューロンは複数の神経伝達物質や調節物質を持つことがある）。またGABA陽性の樹状突起は小胞含有樹状突起（vesicle-containing dendrite）で樹状突起-軸索シナプスを形成し、樹状突起から軸索へ抑制をかけることができる（図2シナプス糸球体）。この複雑なシステムは、形態学的な説明は進んでいるもののどのような機能を持つかについてはまだよく分かっていない。

参考文献

-
- Brinkman, R. Martin, AH. (1973) A cytoarchitectonic study of the spinal cord of the domestic fowl *Gallus Domesticus*. I. Brain Res. 56 : 43-62.
- Caterina, MJ. Schumacher, MA. Tominaga, M. Rosen, TA. Levine, JD. Julius, D. (1997) The capsaicin receptor : a heat-activated ion channel in the pain pathway. Nature 389 (6653) : 816-824.
- Caterina, MJ. and Julius, D. (2001) The vanilloid receptor : a molecular gateway to the pain pathway. Ann Rev Neurosci 24 : 487-517.
- Cizkova, D. Lukacova, N. Marsala, M. Malsala, J. (2002) Neuropathic pain is associated with nitric oxide synthase immunoreactivity and catalytic activity in dorsal root ganglia and spinal dorsal horn. Brain Res Bull 58 (2) : 161-171.

- Guler, AD. Lee, H. Lida, T. Shimizu, I. Tominaga, M. Caterina, M. (2002) Heat-evoked activation of the ion channel, TRPV 4. *J Neurosci* 22 (15) : 6408-6414.
- Herrero, JF. Laird, JM. Lopes-Garcia, JA. (2000) Wind-up of spinal cord neurons and pain sensation : much ado about something? *Progress in Biology* 61 : 169-203.
- Kawate, T. Sakamoto, H. Yang, C-Y. Li, Y-N. Simada, O. Atsumi, S. (2005) Immunohistochemical study of delta and mu opioid receptors on synaptic glomeruli with substance P-positive central terminals in chicken dorsal horn. *Neurosci Res* 53 : 279-287.
- Knyihar-Csillik, E. Csillik, B. Rakic, P. (1982) Ultrastructure of normal and degenerating glomerular terminals of dorsal root axons in the substantia gelatinosa of the Rhesus Monkey. *J Comp Neurol* 210 : 357-375.
- Light, AR. (1992) The initial processing of pain and its descending control; spinal cord and trigeminal systems, Basel ; Karger.
- Ma, QP. Woolf, CJ. (1995) Noxious stimuli induce an N-methyl-D-aspartate receptor-dependent hypersensitivity of the flexion withdrawal reflex to touch: implications for the treatment of mechanical allodynia. *Pain* 61 (3) : 383-390.
- Mantyh, PW. DeMaster, E. Malhotra, A. Ghilardi, JR. Rogers, SD. Mantyh, CR. Lui, H. Basbaum, AI. Vigna, SR. Maggio, JE. et al (1995) Receptor endocytosis and dendrite reshaping in spinal neurons after somatosensory stimulation. *Science* 268 (5217) : 1629-1632.
- McKemy, DD. Neuhausser, WM. Julius, D. (2002) Identification of a cold receptor reveals a general role for TRP channels in thermosensation. *Nature* 416 : 52-58.
- McLeod, AL. Krause, JK. Cuello, AC. Ribeiro-da-Silva, A. (1998) Preferential synaptic relationship between substance P-immunoreactive boutons and neurokinin 1 receptor sites in the rat spinal cord. *Proc Natl Acad Sci USA* 95 (26) : 15775-15780.
- Meyer, RA. Ringkamp, M. Campbell, JN. Raja, SN. (2006) Peripheral mechanism of cutaneous nociception. *Textbook of Pain*. Elsevier, 5 th ed. pp 3-34.
- Okuda-Ashitaka, E. Minami, T. Tachibana, S. Yoshimura, Y. Nishiuchi, Y. Kimura, T. Ito, S. (1998) Nocistatin, a peptide that blocks nociceptin action in pain transmission. *Nature* 392 (6673) : 286-289.
- Ribeiro-da-Silva, A. Tagari, P. Cuello, AC. (1989) Morphological characterization of substance P-like immunoreactive glomeruli in the superficial dorsal horn of the rat spinal cord and trigeminal subnucleus caudalis : a quantitative study. *J Comp Neurol* 281 : 497-515.
- Sakamoto, H. Atsumi, S. (1989) Substance P-immunoreactive elements in laminae 1 and 2 of the chicken spinal cord : a light- and electron-microscopic study. *Neurosci Res* 7 (2) : 103-116.
- Sakamoto, H. Kawate, T. Li, Y-N. Atsumi, S. (2009) Neurokinin-1 receptor immunoreactive neuronal elements in the superficial dorsal horn of the chicken spinal cord : with special reference to their relationship with the tachykinin-containing central axon terminals in synaptic glomeruli. *Acta Histochem Cytochem* 42 (4) : 111-119.
- Samad, TA. Moore, KA. Sapirstein, A. Billet, S. Allchorne, A. Poole, S. Bonventre, JV. Woolf, CJ. (2001) Interleukin-1 β -mediated induction of Cox-2 in the CNS contributes to inflammatory pain hypersensitivity. *Nature* 410 : 471-475.

- Story, GM. Peier, AM. Reeve, AJ. Eid, SR. Mosbacher, J. Hricik, TR. Hergarden, AC. Andersson, DA. Hwang, SW. McIntyre, P. Jegla, T. Bevan, S. Patapoutian, A. (2003) ANKTM 1, a TRP-like channel expressed in nociceptive neurons, is activated by cold temperatures. *Cell* 112 (6) : 819-829.
- Todd, AJ. (1996) GABA and glycine in the synaptic glomeruli of the spinal dorsal horn. *Eur J Neurosci* 8 (12) : 2492-2498.
- Todd, AJ. Koerber, RH. (2006) Neuroanatomical substrates of spinal nociception. *Textbook of Pain*. Elsevier, 5 th ed. pp 73-90.
- Vanegas, H. Schaible, H-G. (2001) Prostaglandins and cyclooxygenases in the spinal cord. *Progress in Neurobiology* 64 : 327-363.
- Woolf, CJ. Shortland, P. Coggeshall, RE. (1992) Peripheral nerve injury triggers central sprouting of myelinated afferents. *Nature* 355 (6355) : 75-78.
- Woolf, CJ. Salter, MW. (2000) Neuronal plasticity : increasing the gain in pain. *Science*. 288 (5472) : 1765-1769
- Woolf, CJ. Salter, MW. (2006) Plasticity and pain : role of the dorsal horn. *Textbook of Pain*. Elsevier, 5th ed. pp 91-105.
- 井上和秀 : ATP レセプター *Molecular Medicine* 41 (6) : 656-661, 2004.
- 水村和枝 : 痛み受容器の神経生理と炎症時の変化 *医学のあゆみ* 211 (5) : pp 355-358, 2004.
- 横田敏勝 : 脳と痛み—痛みの生理学— 共立出版 2000.

Abstract

“Pain” is sensation, common to all humans throughout history. However, the idea of “pain sensation” has not been easily explained. Aristotle (384–322 B. C.) excluded “pain” from the five senses, but instead described it as an unpleasant feeling as opposed to a comfortable feeling. He defined “pain” as an emotion. The argument of “pain” being a sensation or an emotion continued until von Frey (1895) discovered pain spots on the skin. In recent years, the concept of pain has been accepted to have aspects of both sensations and emotions. In 1979, “pain” was defined as follows at International Association for the Study of Pain (IASP): an unpleasant sensory and emotional experience associated with actual or potential tissue damage, or described in terms of such damage. Pain pathways from peripheral receptors to primary sensory cortex have the relay nuclei in the spinal dorsal horn and the thalamus. In the peripheral receptor, the spinal dorsal horn and the thalamus, pain sensations are modulated in various ways following acute pain transmission. These modulations in pain transmission make complicated and various pain sensations, which are involved in the local networks of excitatory or inhibitory interneurons, many kinds of receptors of neurotransmitters and neuronal plasticity. We focused on the modulation of pain transmission in the spinal dorsal horn, especially the function of synaptic glomeruli involving the local networks. Although we have determined that the substance P-positive terminals from peptidergic DRG neurons make synapses of axons and dendrites containing inhibitory neurotransmitters or neuromodulators, the function of synaptic glomeruli in the dorsal horn remains unclear. In this article, we will review the sensation, transmission and modulation of pain with some of our own neuroscience results.

Key words: free nerve ending
A δ fiber
C fiber
spinal dorsal horn
synaptic glomeruli