

[トピックス-2]

痛みの科学

堀田康雄

かなり多くの人が痛み、特に慢性的疼痛に悩まされている。怪我や疾病で始まった痛みが次第に重症になる例も多い。さらには痛みが強いといわれる人がいる反面、直ぐに痛みを感じ其れが耐えられないほど強く感じる人もいて個人差が大きい。痛みは感覚器、神経ニューロン、脊髄ニューロン、脳の間で刺激・情報の伝達によって感じられるもので、感度＝神経興奮度が異常に高いものは、病的状態といえる。

痛み刺激は辛さの刺激と共通性がある。トウガラシの辛さの素はカプサイシン (Capsaicin) でありこれがカプサイシン受容体 (細胞膜タンパク質) に結合する。結合したタンパク質はカルシウムなどの陽イオンを細胞内に取り入れ、膜電位の差による刺激の伝達が起こる。このタンパク質を発見した、カリフォルニア大学サンフランシスコ校のDavid Juliusは痛みとして感じるような高温熱刺激に反応するタンパク質が、カプサイシン受容体タンパク質 (TRPV1) と同じもので、43℃以上でCa⁺⁺を細胞内に取り込むタンパク質であることを発見した。遺伝子組換えでつくられたTRPV1欠損マウスは熱に鈍感である。神経細胞内又は表面にはTRV1に似たタンパク質が存在し、炎症が作り出す物質や他の化学物質や物理的条件等種々の因子に反応して痛みを作り出す。これらによって痛みが強くなることは、逆に、神経のイオンチャンネルをコントロールすることにより痛みを和らげる事ができるはずである。

血管透過性を増加させ、血管拡張作用の

ため抗圧性を持つペプチド、ブラジキニン (Bradykinin) は受容体に結合すると、(phosphatidyl-inositol-bisphosphate) を分解する酵素を活性化し、TRV1レベルを下げ、痛み感覚を下げる。逆にTRPV1にリン酸をつけるキナーゼ活性が上がると、痛みが増加する。又NGF (Neuro-Growth-Factor) も間接的に痛みを増す要因となる。ナトリウムチャンネルの不具合も神経細胞障害を起こして痛みを悪化させる。帯状疱疹の痛み、脳卒中、脊髄損傷、手足切断した後の幻覚性痛みなどはナトリウムチャンネルの興奮のためである。ニューロンのナトリウムチャンネルの働きは、ニューロンの「過度の興奮」と「痛みに対する感受性」の両方に働いていると考えられる。

体の細胞には少なくとも10種のナトリウムチャンネルがあるとされ、これらのうちAMPA (AMP脱アミノ酵素) とNMDA (ニコチン酸脱アミノ酵素) の受容体、並びに代謝活性化性受容体のリン酸化とチロシンキナーゼによるリン酸化が痛みを強める事が明らかにされた。グルタミン酸は神経伝達物質であるが、グルタミン酸を使わずに痛みを伝える炎症性物質としてPGE2がある。プロスタグランジン (PG) が受容体と結合すると、キナーゼ活性を高め、別の神経伝達物質であるグリシン受容体α3をリン酸化して痛みを脳に伝える。

一方、脊髄中のニューロンが痛みを伝達中にそのニューロンの感度が変化することが知られている。細胞が不適切な高周波スパークを起こすと痛みは激しくなる。ここ

堀田康雄 新潟医療福祉大学 健康栄養学科

[連絡先] 〒950-3198 新潟市島見町1398番地
TEL: 025-257-4423
E-mail: hotta@nuhw.ac.jp

ではナトリウムチャンネルタンパク、 $Na_v1.3$ が関与している。この過程は皮膚や感覚器などから急速に伝わるサブスタンスPや脳に起因する向神経性因子 (BDNF) がキナーゼを活性化してグルタミン酸受容体をリン酸化し、痛み信号の増幅を起こす速効的なものではなく、痛み強化リポドであるプロスタグランジンが関与したり、新しい遺伝子活性化が起こる遅効性の痛み信号である。事実、 $Na_v1.3$ のAntisense DNAを神経細胞に入れ、遺伝子発現を抑制すると、 $Na_v1.3$ の生産が止まり、痛みが軽減する。チャンネルタンパク質や受容体タンパク質が活性化される事で痛みが強くなったり軽減されること、即ち痛みに対する感度の変化が知られてきた。DREAMと呼ばれる特定タンパク質は、体内で生産されるアヘン系物質、ダイノフィン (dynorphin) の様な物質をコードする特定の遺伝子の転写を抑制する。Dream遺伝子が活性化して、転写が起こり、DREAMタンパク質ができると、脳内快楽物質生産遺伝子の働きが抑制されるので、痛みを強く感じるようになる。Dream遺伝子を除いた実験動物は傷みに対して強い耐性を示す。Dr. C. WoolfらはDNAマイクロチップを使って、痛みを感じている感覚神経細胞の遺伝子発現 (転写) を調べ、240程度の遺伝子が活性化されることを示した。遺伝子発現は遅効性かもしれないが遺伝子の発現と痛みが関係していることを確定した。

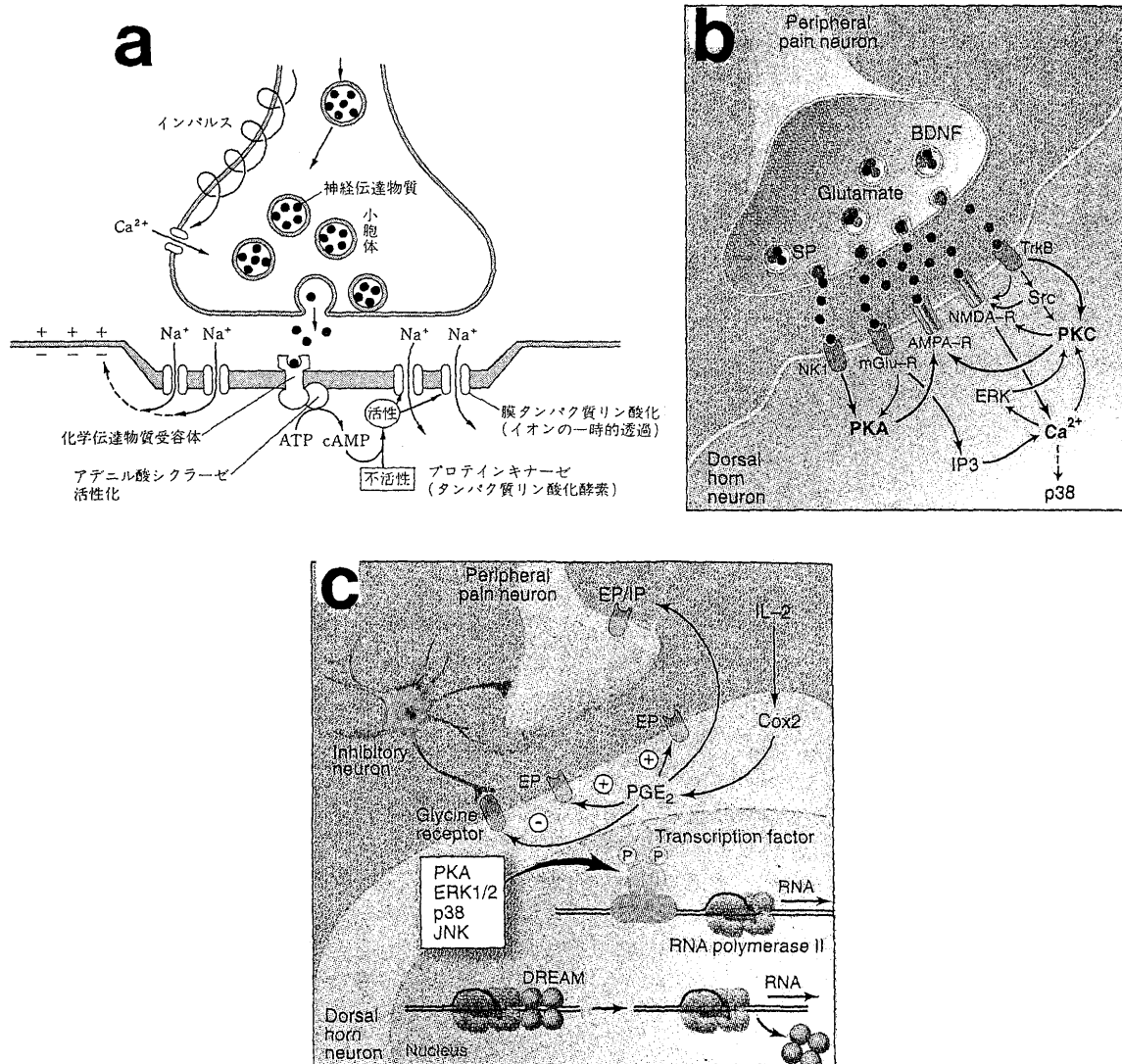
細胞レベルでは、神経伝達物質である γ -amino-butylic acid (GABA) を生産している細胞が死ぬと痛みが強くなる事が明らかになり、この細胞死を防ぐ事で慢性的痛みを防ぎうる事が示唆された。

速効性疼痛を感じる時には余り個人差は見られないかもしれないが (測定も困難)、遅効性や慢性的痛みには個人差がある。遺伝的差として、Comt遺伝子活性の差が知ら

れている。Comtはカテコール-O-メチル転移酵素タンパク質を作る。この酵素はドーパミンのようなカテコールアミンを用いて情報伝達をするシステムで、ドーパミンなどの生産を高めて痛みを軽減する。このタンパク質の158番目のアミノ酸は普通はメチオニンであるが、これがバリンに替っている個体は脳内麻薬/快楽物質の生産が低く、痛みに強い反応を示す。マウスではメラノコーチン受容体 (Melanocortin 1 receptor, MC1R) がマウスの痛みを緩和することが知られている。MC1R遺伝子はメラニンに関する遺伝子で、メラニンが少なく体は赤毛色白という特徴があり、逆に脳内アヘン様物質の生産が高い。当然痛みに対する耐性は強い。然し面白いことにメスだけに働いていてオスは影響を受けない。

痛みは人でも動物でも肉体的精神的に影響する太古からの問題事項である。昔は宗教等の働きが唯一の治療法であったが、やがて心理療法が生まれ、最近は良く効く薬が生産され、薬と心理の共同治療が実施されるようになった。更に痛みの原因と神経伝達機構が明らかになり、遺伝子とタンパク質が痛みの制御に役立ちそうになってきた。分子生物学が、医療の分野に貢献し始めてきたと云えよう。それでも、精神的安定、幸福感・安心感は痛みを和らげ、不安・ストレス・過労は痛みを悪化させるので、精神的肉体的ケアはまだまだ重要である。

シナプス（興奮性）における情報伝達の機構



- a. シナプスの基本的構造として20世紀末の大学教科書に掲載されたもの。小胞体の中には神経伝達物質が詰め込まれていて、刺激がくると小胞体からシナプス空間に出る。あるものは次のシナプス上の受容体に結合し、ニューロン内のキナーゼなどを活性化させ刺激を伝える。受容体と結合しなかった伝達物質は、もとのニューロンに再吸収され、小胞体に入る。cAMPが刺激伝達に働くので、cAMPはセカンドメッセンジャーといわれる。
- b. 最近の速効性痛みの伝達に関する機構。多くの伝達物質とその受容体が同定され、

同時にこの結合体をリン酸化するキナーゼの発見があり、リン酸化を伴った経路が明らかにされた。

- c. 最近の遅効性痛みの伝達に関する機構。遺伝子発現によるタンパク質の同定が進み、発現する遺伝子の産物に依る正と負の制御によって痛みが増加したり軽減したりする。個人毎による痛み感受性の差も遺伝子の差で説明されてきた。これらの遺伝子は脳内快楽物質の量や質を変えることができるので、慢性的痛みの治療に役立つような薬の設計に役立つ。