

本研究では神経可塑性モデルとして神経因性疼痛の伝達・認識機構を分子レベルから個体レベルまで体系的に解明することを目的としている。

大脳皮質選択的 NMDA 受容体 NR1 欠損マウスを用いた疼痛認識機構の解析

サルを用いた PET による疼痛のイメージングと伝達経路の解析

図 1 DRG での PACAP での発現上昇

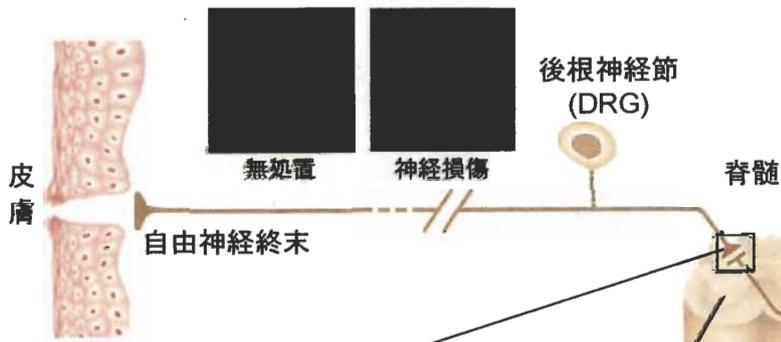


図 2 PET による in vivo での NO 産生上昇のイメージング (予想図)

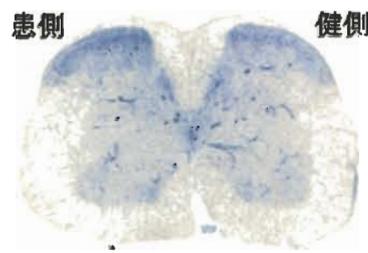


図 3 シナプス終末

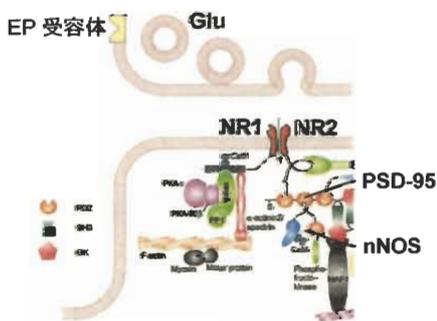


図 5 脊髄後角の組織染色

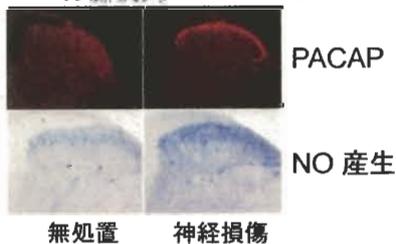


図 7 摘出脊髄標本と脊髄スライスでの PGE<sub>2</sub> による NO 産生の上昇

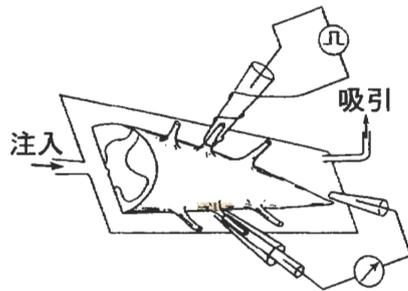
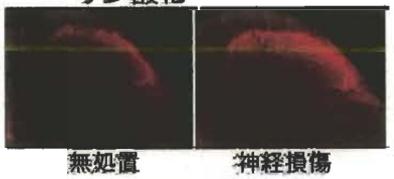
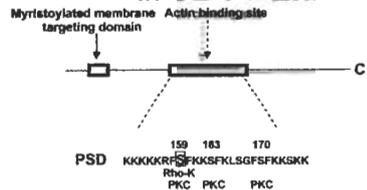


図 4 Rho-K による MARKS のリン酸化

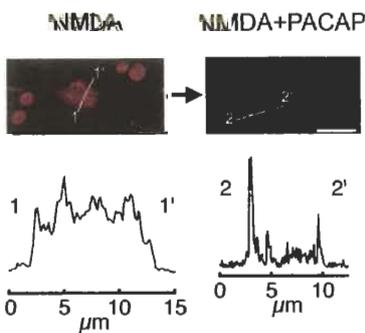


MARKS の構造とリン酸化部位

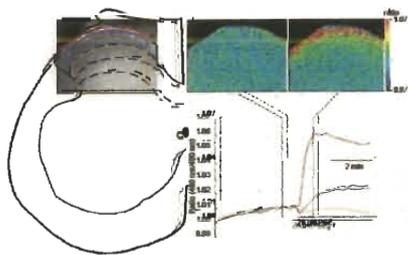


リン酸化に伴うシナプス可塑性のプロテオミクス解析

図 6 nNOS のトランスローケーション



遺伝子発現の制御とその変化に伴う神経可塑性の機能解析



蛍光 NO 指示薬 DAF-FM を使用

摘出脊髄標本あるいは脊髄スライスを用いた神経回路網の解析

昔から視・聴・嗅・味・触の5つの感覚を五感と呼び、ピンとひらめいた時には第六感が働いたとよく口にしますが、第六感を生じる感覚器官は実在しない。視覚は眼、味覚は舌というように特殊化した感覚器官により生じるが、触覚は温覚・冷覚・痛覚などの皮膚感覚の代表であり、皮下にあまねく分布する自由神経終末上の感覚受容器により感知される。心地よい湯加減も42℃から43℃を境に痛覚に変わる。この温度は生体を構成するタンパクが変性し始める温度で生体にとって害を及ぼす侵害性刺激である。このような侵害性刺激に対し生体は急性痛を発生し、侵害性刺激から逃避する反射行動をとる。手足の炎症に伴う痛みは、疼痛が動かすことを制限することで回復を早める役割があり、創傷治癒とともに疼痛は消失する。痛みは「痛がり」「我慢しなさい」という言葉からもわかるように、客観的指標がなく、痛覚は個体差が大きいと考えられてきた。

唐辛子の主成分カプサイシンを生直後の動物に投与すると痛覚反応を失うことが以前から知られていたが、最近、カプサイシンに反応する受容器が同定され、このカプサイシン受容器は生体に備わっている熱に対する侵害受容器と同一であることがわかった。辛いものを食べると汗がでるのは、カプサイシンが熱さに対する受容器を活性化させるからで、辛いものをhotと表現されてきたのは偶然の一致だろうか。カプサイシン受容器はショジョウバエのイオンチャンネルTRPと相同性を有する構造を持ちカプサイシンのvanilloid構造が活性をもつことからTRPV1と名づけられた。興味深いことに、TRP遺伝子ファミリーに属する冷受容器(TRPM8)は薄荷の主成分メントールで活性化され爽快感をもたらす、他の冷受容器TRPA1は生姜、わさびや大根の成分で活性化されることが順次明らかになった。皮膚温が上昇してイオンチャンネル(TRPV1)が活性化されることが痛覚信号となることから、痛覚の発生は他の感覚と同じ機構であると想定できる。炎症による痛みがどうして増強するのかということも良

くわかってきた。一方、帯状疱疹後神経痛のように帯状疱疹が治癒した患者の一部には強い神経因性疼痛が残る場合がある。このような神経因性疼痛は、痛み本来の意義・有用性が喪失している。痛覚が他の感覚と異なっている点は、痛みを起こす刺激が持続すると感受性が増大し、痛みが長引くと往々にして自律神経系の活性化や情動反応に変化が認められることである。100年以上前に合成されたアスピリンに代表される非ステロイド系消炎鎮痛薬とモルヒネに代表されるオピオイドが現在も薬物による疼痛管理の主役であり、目覚ましい基礎研究の成果が必ずしもこれらの鎮痛薬が効かない慢性痛の治療やモルヒネの耐性の克服に結びついていないと指摘されている。

1998~1999年にアメリカ全土の慢性痛(癌性疼痛を除く)調査が厳密に企画して

## 「医療」から「介護」への流れを断ち切る

行なわれた。この結果は全米成人人口の約9%が中度以上の慢性痛を患っていることが推計された。また、痛みの上手なコントロールが得られずにドクターショッピングをしている慢性痛患者の実態が明らかにされ、社会問題としての「慢性痛」が示唆された。痛み問題は個人の生活の質(QOL)の向上だけでなく、職業離脱、補償・介護費用を考え併せると、痛み治療の問題は医療費の無駄遣いだけに留まらず、社会経済の膨大な損失であると認められ、これらがアメリカにおける「痛み」医療の改革の大きな契機として働いた。そのような背景からアメリカ議会が2001年から始まる10年間を「The Decade of Pain Control and Research」とすることを宣言した。昨年の3月と10月に米国国立衛生研究所とユタ大学のペインセンターで病棟と外来診療に立ち会う機会を得たが、慢性痛の患者に対して医師・理学療法士・臨床心理士などがチームを組み、対等な

伊藤 誠二  
関西医科大学医化学講座教授



いとう・せいじ  
昭和51年京都大学医学部卒業、昭和56年京都大学大学院医学研究科博士課程修了、同年米国国立衛生研究所博士研究員、昭和59年新技術開発事業団早石生物情報伝達プロジェクト研究員・プロジェクトリーダー、昭和63年大阪バイオサイエンス研究所第4部門副部長、平成6年関西医科大学医化学講座教授

立場で意見を交換し、痛みの除去とQOLの向上のために患者にあったプロトコルで治療にあたっているのを見て、医師主導の日本の医療体制との違いを知った。腰痛など筋骨格系の痛みで身体を動かす機会が減少しがちな高齢者は適切に使用しないことによる機能低下(廃用症候群)に陥りやすく、そのため早期離床し、自立を目指すリハビリテーションや介護により悪循環を断ち切ることを実践している。このように日本に比べて、痛み医療が遙かに進んでいるアメリカであるが、「The Decade of Pain」宣言によりこの10年間痛みの研究・治療を飛躍的に充実させるための取り組みが強力に推進される。日本では「痛みはがまんすべきもの」という考えが廃用症候群を生み出し、介護サービスを受ける流れができていく。日本の医療保険と平成12年に導入された介護保険はいずれも社会保険方式で国民医療費の増加は国民の負担となるので、少子高齢化社会を迎える日本にあって患者の自己負担増を含め医療費抑制政策が取られてきたが、そこには自ずと限界がある。「慢性痛は症状ではなく病気である」と発想を転換し、日本においてもトランスレーショナルな痛み研究の推進、医師やコメディカルへの痛み教育の推進、地域ごとのペインセンターの設置など積極的な「痛み」医療の改善が必要と考えている。適切な疼痛管理により老人が健康で自立生活ができ、生きがいをもち豊かな老後を送れることが、医療関係費の支出の削減、ひいては社会負担の軽減につながる道となろう。