

# 遺伝子変異と病態

## はじめに

遺伝的な原因により感覚神経と自律神経の機能が障害される疾患群は、遺伝性感覚・自律神経性ニューロパチー (Hereditary Sensory and Autonomic Neuropathy:HSAN) と呼ばれる。HSANは5型に分類されているが、すべての型で感覚神経と自律神経の両方が障害される訳ではない。先天性無痛症 (Congenital Insensitivity to Pain: CIP) は、HSANのIV型 (HSAN-IV)とV型 (HSAN-V)の両者を含む疾患概念である。HSAN-IVは、温覚・痛覚の欠如に加えて発汗障害を伴うことから「先天性無痛無汗症」 (Congenital Insensitivity to Pain with Anhidrosis:CIPA)と呼ばれている。一方、HSAN-Vでは発汗障害は見られず、「無汗症を伴わない先天性無痛症」である。しかし、これまでの報告をみるとHSAN-Vの疾患概念には明確でない点もある。ここでは、まずCIPAの原因遺伝子について述べ、次にこれ以外の疾患の原因遺伝子について言及する。

## 1. 先天性無痛無汗症

### 1) 原因遺伝子

ヒトの先天性無痛症のなかで、その原因がはじめて解明されたのは先天性無痛無汗症(CIPA)である。1996年にCIPAの原因は *NTRK1* と呼ばれる遺伝子の機能喪失変異であることが報告された。*NTRK1* 遺伝子は *TRKA* と呼ばれることもあり、イタリック体で表記される。*NTRK1* 遺伝子は、発生・分化の過程で、温覚や痛覚さらに発汗機能の調節に働く神経細胞(ニューロン)の生存・維持に必要不可欠なものである。この遺伝情報をもとに、TrkAと呼ばれるタンパク質がつくられる。TrkAは、神経成長因子(NGF)に対するチロシンキナーゼ型受容体である(図1-4-1)。CIPA患者では、両親から受け継いだ *NTRK1* 遺伝子の両方に変異があるため、これからつくられる TrkAタンパク質が正常に機能することができない。このため、ニューロンが欠損することになり、その結果として温覚・痛覚や発汗機能が欠如する。このメカニズムについては後述する。

神経成長因子(NGF) :  
発生・分化の過程で温・痛覚を伝える感覚神経や発汗を調節する交感神経の生存・維持に必要な不可欠なタンパク質

チロシンキナーゼ型神経成長因子受容体 (TrkA):  
神経の細胞膜に存在しNGFと結合して、神経の生存・維持に必要なシグナルを細胞内に伝達するタンパク質

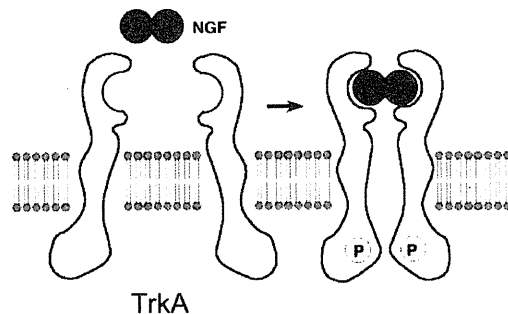


図 1.4-1

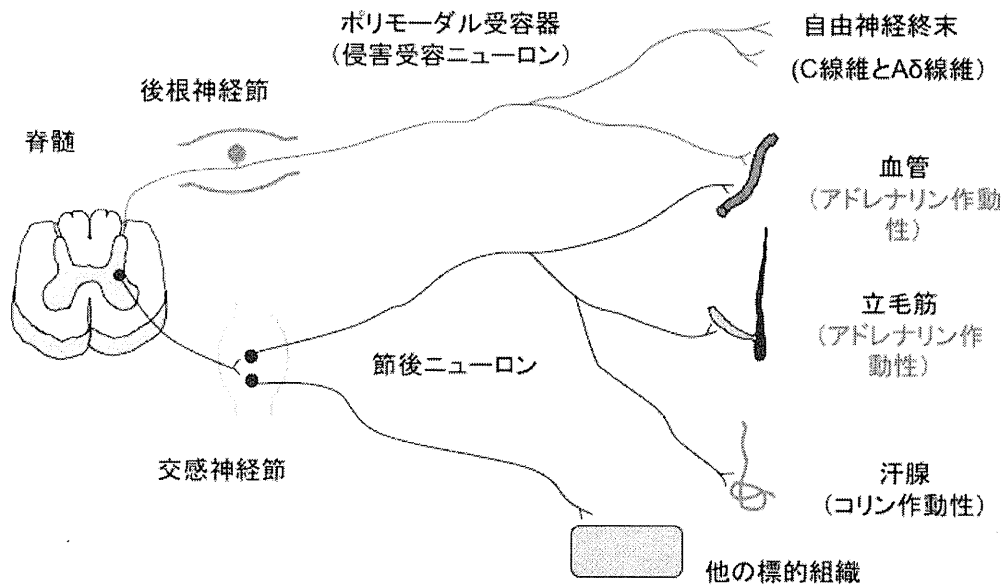
*NTRK1*は常染色体である1番染色体に位置している。そのため、メンデルの遺伝の法則でいう「常染色体劣性遺伝形式」の疾患である。患者の父親と母親はこの疾患の原因となる変異遺伝子を1個ずつ持っているが、いずれも症状を示さない。このように変異遺伝子を持っていても病気の症状を示さない人たちは「遺伝的保因者」と呼ばれる。日本人の場合、正確な頻度はまだ分からないが、仮にこの疾患が100万人にひとり発症するとして、全人口の約500人に1人がこのような遺伝的保因者と考えられる。CIPAの遺伝的保因者どうしが結婚した場合に、子どもにこの疾患が発症する確率は1/4となる。別の言い方をすると保因者どうしが結婚して、健常な子どもが生まれる確率は3/4である。この確率は、毎回の妊娠でその都度起こりうる確率である。そのため、両親が保因者である場合、子どもが4人いても1人も発症しないこともあるし、3人いて3人も発症することもある。

## 2) 発症メカニズム

*NTRK1* 遺伝子の変異により、CIPA が発症するメカニズムを理解するには、NGF について知る必要がある。NGFは、神経栄養因子(ニューロトロフィン)と呼ばれるタンパク質のひとつである。神経栄養因子は、ヒトでは4種類あることが知られており、発生・分化の過程でニューロンが生存し安定した状態で維持されるために必要不可欠なものである。NGFが作用するニューロンは、温覚や痛覚を伝える感覚神経と発汗などを調節する自律神経などである(図1-4-2)。NGFが特異的に作用する神経はNGF依存性ニューロンと呼ばれる。感覚を伝えるニューロンでも、触覚を伝えるものはNGF依存性ニューロンではない。

温覚・痛覚を伝える感覚神経は「ポリモーダル受容器」である:

温度・機械的刺激・代謝・細胞破壊・病原体の侵入・免疫細胞の活性化・内分泌系などのさまざまな刺激に反応する



「交感神経」は副交感神経とともに、自律神経として生体の調節反応を行う

図1-4-2

ニューロンは特殊な細胞で、細胞体から長い電線のような神経突起(軸索)が出ている。その基本的なはたらきのひとつは、軸索を介してシグナルを伝えることである。NGF依存性ニューロンの場合、その細胞体は脊椎の近くにあるが、軸索は長いものでは手や足の先端まで伸びている。成人の場合、この長さが1m

くらいになるものもある。足にケガをした時に痛みを感じるは、腰部に位置する細胞体から足先まで伸びている軸索の末端に、痛み刺激に反応する受容体が存在するためである。NGF 依存性ニューロンは、身体のあらゆる部位に分布している。また、NGF は皮膚などのさまざまな組織にある細胞で合成されて分泌される。

NGF 依存性ニューロンが、発生の過程で身体のさまざまな組織に軸索を伸ばしていくためには、NGF と結合する TrkA 受容体タンパク質が必要である(図 1-4-1)。NGF 依存性ニューロンは NGF をつくる細胞(標的細胞)へと軸索を伸ばしていくことになる(図 1-4-3A)。TrkA 受容体は、NTRK1 遺伝子の遺伝情報をもとに、NGF 依存性ニューロンの細胞体で作られ細胞膜に組み込まれる。ある遺伝子の産物であるタンパク質が、このように特定の組織でつくられ機能していることを、遺伝子の組織特異的発現という。TrkA 受容体は、NGF 依存性ニューロンの細胞膜に存在し、NGF と結合することにより、これらの細胞が発生の過程で生存・維持されていく上で必要不可欠なシグナルを細胞内に伝える(図 1-4-3B)。NGF が TrkA に結合すると、TrkA はふたつが一緒になり、続いて細胞内にある TrkA タンパク質の特定の amino acid(チロシン)の一部がリン酸化という反応を受け、これを介して情報が伝達される。また、NGF と TrkA が結合した複合体が神経終末から取り込まれて、細胞体まで輸送されることによる情報伝達経路も存在する。

NGF 依存性ニューロンは、NGF を合成・分泌する標的細胞に向かって軸索を伸ばす(図 1-4-3A)。発生の過程でニューロンは過剰につくられるが、標的細胞がつくる NGF の量は限られているので、これを求めて競合する。NGF を合成・分泌していない細胞に軸索を伸ばしたニューロンは、NGF を受け取ることができない。また、軸索が標的細胞まで到達できない場合も、NGF を受け取ることができない。標的細胞から TrkA を介して NGF を受け取ったニューロンのみが生き残ることができる。そうでない細胞には、アポトーシスとよばれる選択的な細胞死が起こるために、生存することができない。こうして、ニューロンと標的組織の間に特異的な関係が確立されることになる(図 1-4-3A)。温覚や痛覚を伝える感覚神経や発汗を調節する自律神経は、NGF 依存性ニューロンである。これらのニューロンが生存して、その後も維持されていくには、NGF と TrkA の両者が正常に機能することが必要である。

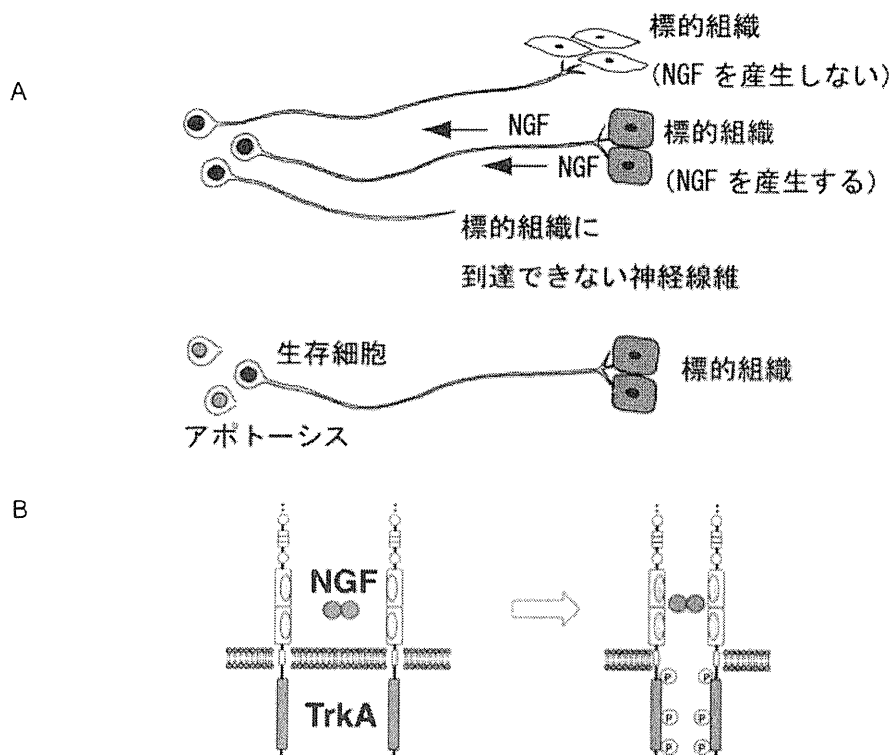


図 1-4-3

CIPA 患児では NTRK1 遺伝子に変異があるために、この変異遺伝子の産物である TrkA タンパク質が正常に機能することができない。そのため、NGF 依存性ニューロンの生存・維持する機構が障害される。結果として、これらのニューロンがすべて欠損し、温覚や痛覚だけでなく発汗機能も欠如することになる。NGF 依存性ニューロンについては、別項（内感覚の概念と交感神経機能）でもう少し詳しく述べる。

CIPA 患者には、精神遅滞や多動傾向などの脳の機能障害を示唆する症状がみられる。原因は未だ明らかではない。NGF 依存性ニューロンは末梢神経だけでなく中枢神経の脳にも存在することが分かっているので、これと関連していると推定されている。

## 2. 先天性無痛症の表現型

CIPA 患者にみられる表現型(症状)には、多様性がみられる。このため、同一遺伝子の変異に基づく疾患であるにもかかわらず、患者それぞれで表現型が異

なるように見えることもある。このような場合、他の遺伝性疾患の一部では遺伝子変異の違いにより説明できることもある。しかし、CIPA の場合は、二次的な組織損傷により起こる表現型についても考慮する必要がある。この点は、CIPA 以外の先天性無痛症の遺伝子変異と表現型の相関にも関連する。

遺伝子変異と表現型の関連について、これまで CIPA において検討されているので、これを例に説明する。CIPA の表現型を考える場合、「遺伝子の異常による表現型」と「環境との相互作用による表現型」を区別して考えた方が理解しやすい。「遺伝子の異常による表現型」は、NGF 依存性ニューロンの欠失である。これはすべての CIPA 患者に共通している。このことは、病気のメカニズムを考えたら分かりやすい。この欠失により、温・痛覚の欠如と交感神経機能の障害が起こる。一方、「環境との相互作用による表現型」には、外傷や感染症などに罹患した際の二次的な合併症やこれによる後遺症が含まれる。そのため、すべての患者にみられるとは限らない。二次的な合併症には、外傷や骨折による神経損傷（これには、運動障害や温覚・痛覚以外の感覚障害が含まれる）、また種々の臓器障害がある。熱中症による脳症や後遺症も二次的合併症だと考えられる。腹膜炎などの感染症に続発する腹膜の癒着によるイレウスなどの消化器症状も二次的な合併症と考えた方がよい。

このように、先天性無痛症の表現型について考える場合、「遺伝子の異常による表現型」と「環境との相互作用による表現型」を区別することが、発症メカニズムや病態を考える上で重要である。

### 3. 先天性無痛無汗症とは区別される先天性無痛症

#### 1) 神経成長因子遺伝子 (NGFB) の変異による先天性無痛症

これまで、2種類の遺伝子変異による疾患が報告されている。まず、2004年にスウェーデン最北部に位置する Norrbotten 地方の大きな家系にみられる先天性無痛症 (Norrbottnian Congenital Insensitivity to Pain) の原因が、神経成長因子遺伝子 (NGFB) のミスセンス変異であることが報告された。この家系にみられる患者では、痛みと温度覚が障害されているが、精神遅滞や発汗障害はみられない。また、皮膚の繰り返す外傷は目立たず、舌を噛むなどの自傷行為は見られない。患者では、小児期に下肢の関節破壊 (Charcot 関節) がみられる。しかし、成人期になってはじめて足や膝の軽度の関節症状を示す患者もいる。末梢神経の組織学的検査では、無髄線維 (C 線維) と細径有髄線維 (A $\delta$  線維) と

もに減少しているが、無髄線維の減少の方がより著しい。この家系の遺伝子解析により、責任遺伝子は NGFB であることが明らかにされた。遺伝子変異は、NGF タンパク質の 221 番目のアミノ酸であるアルギニン(Arg)がトリプトファン(Trp)に置換されるミスセンス変異(R211W)である。NGF タンパク質は、前駆体である proNGF として細胞内で合成される。proNGF は、成熟型の NGF タンパク質の N 末端にシグナルペプチドが付加されている。このミスセンス変異は、(118 個のアミノ酸からなる)NGF タンパクでは 100 番目のアミノ酸を置換することになる。その後、*in vitro* の実験により、NGFB 遺伝子に R211W 変異があると、これから翻訳されるタンパク質は、前駆体 proNGF として細胞内に存在するが、細胞外に分泌される成熟型の NGF は減少していることが明らかにされた。

この家系の患者では、精神遅滞や発汗障害などは見られない。このため、報告者は、病型分類では HSAN-V に当てはまると考えている。まず、責任遺伝子の染色体上での位置を推定するために、常染色体劣性遺伝のモデルを当てはめて、家系での連鎖解析が行われた。その結果、1 番染色体の短腕(1p11.2-13.2)にある NGFB 遺伝子が候補としてあげられた。しかし、患者と遺伝子変異の関連が検討された結果、R211W 変異のホモ接合体だけでなく、ヘテロ接合体にも症状が見られることが明らかにされた。ホモ接合体では、小児期から症状が出現する。一方、ヘテロ接合体では、無痛症に伴う関節症状は年齢が進んで成人になってからが現れて、ホモ接合体ほど重度ではない。神経生検でも、神経線維の減少の程度は、ホモ接合体よりも少ないようである。このため、この家系の先天性無痛症の遺伝形式は、常染色体劣性遺伝ではなく優性遺伝(厳密には言えば、不完全優性)と考えられる。この家系でみられる疾患を、HSAN-V と分類することには異論もある。

次に、2011 年にアラブ人の家系で、NGFB 遺伝子の機能喪失変異を有する先天性無痛症の症例が報告された。血族結婚の両親に生まれた子ども 6 人のうち 5 人が患者であった。この家系でみられる疾患も、HSAN-V と報告されている。しかし、この家系の患者には、無痛症に加えて発汗障害と精神遅滞が見られるので、むしろ HSAN-IV (CIPA)にに入れる方が適切であると考えられる。患者の NGFB 遺伝子に、1 塩基置換と 2 塩基の欠失を伴う変異がおこる結果、proNGF タンパク質の 232 番目のアミノ酸バリンの位置でフレームシフト(V232fs)を起こす。さらに、本来のアミノ酸配列とは異なるものが C 末端に付加されることになる。この変異したタンパク質は、構造も機能も正常のものとは明らかに異なり、ま

た細胞から分泌されることもない。このため、患者では、NGF タンパク質が NGF 依存性ニューロンに作用することができず、これらのニューロンの生存が障害されると推定される。この家系の患者の神経生検所見についての記載は無い。この V232fs 変異を有する家系では、ヘテロ接合体の両親には症状はみられない。このため、遺伝形式は常染色体劣性である。

## 2) ナトリウムチャンネル遺伝子 (SCN9A) の変異による先天性無痛症

この疾患の患者には、発汗障害や精神遅滞がみられず、また末梢神経の生検でも形態学的には明らかな異常は認められない。CIPA とは明らかに異なる疾患（群）が存在することは以前から知られていた。そのなかで、Na イオンチャンネルの異常による「チャンネル病関連無痛症（Channelopathy-Associated Insensitivity to Pain）」が、2006 年にはじめて報告された。

パキスタン北部の出身で血族結婚のある 3 家系の先天性無痛症患者で、2 番染色体の長腕（2q24）に位置する責任遺伝子 SCN9A が同定された。この遺伝子は侵害受容ニューロンに発現する電位依存性 Na チャンネル (Na<sub>v</sub>1.7) の  $\alpha$ -サブユニットをコードしている。それぞれ 3 種類のナンセンス変異が検出された。これらの変異について、患者はいずれもホモ接合体であり、両親はヘテロ接合体であった。両親には症状はみられないので、疾患の遺伝形式は常染色体劣性である。また、3 家系で検出された変異は、in vitro の発現実験でも、機能喪失性変異であることが確認されている。

痛みを起こすような刺激を受けると、侵害受容ニューロンは活動電位を生じ、電氣的インパルスを中枢神経へと伝える。活動電位がおこるには、細胞外からの Na イオンの透過性が増加し、細胞膜が脱分極し、起動電位が発生する必要がある。起動電位は、刺激により感覚神経末端に発生する脱分極電位である。脱分極は、通常は負に分極している細胞内の電位が小さくなり、0 に近づくことである。起動電位が神経末端に生じると、局所電流が発生し脊髄方向へ求心性インパルスが発射される。電位依存性 Na チャンネルである Na<sub>v</sub>1.7 は、侵害受容ニューロンの末端に位置し、神経膜の脱分極を増幅すると考えられている。起動電位がある閾値を超えると活動電位が発生し、求心性インパルスが発射される。実際に、患者で検出された変異を導入した Na<sub>v</sub>1.7 タンパク質は、正常に機能しないことが確認されている。ほぼ同時期に、他の研究グループからも同じ遺伝子変異による先天性無痛症の症例が報告されている。



以上から、CIPA 患者では NGF 依存性ニューロンが欠失することで、痛みの感覚が欠如する。一方、SCN9A 遺伝子変異による先天性無痛症患者では、NGF 依存性ニューロンが存在するにも関わらず、このニューロンに特異的に発現する Na チャンネルが正常に機能しないために痛覚が欠如すると考えられる。

また、この同じ遺伝子の変異が、(無痛症ではなく) 痛みを伴う疾患の原因になることがすでに知られている。原発性肢端紅痛症(primary erythromelgia or erythromelalgia)や paroxysmal extreme pain disorder と呼ばれる疾患群で、いずれも遺伝形式は優性遺伝である。患者は、通常では痛みとして感じられないような温熱刺激に反応して、灼熱感を伴う痛みを感じる。患者で検出されるのは、機能獲得性ミスセンス変異である。このため、つよい痛みの刺激を受けなくても、Na<sub>v</sub>1.7 が活性化されやすい状態にあると考えられている。同じ遺伝子の変異による疾患であるにもかかわらず、変異の種類により「無痛症」と「有痛症」のように、相反する表現型を有する疾患が起こることは興味深い。

### 3) その他の症例報告

HSAN-V の患者では、発汗障害などの自律神経障害はなく、精神遅滞も認められない。しかし、報告された症例は少なく、疾患概念について専門家の間でも混乱があった。例を挙げると、2001 年に、英国の研究グループにより、彼らが HSAN-V と判断した患者症例について、NTRK1 (TRKA) 遺伝子の解析が行われた。その結果、この患者に NTRK1 (TRKA) 遺伝子の変異が検出されたので、同グループは、CIPA と HSAN-V は同一遺伝子の変異による疾患で、表現型だけが異なるものと報告した。しかし、彼らが解析したのは、(HSAN-V ではなく) CIPA 患者であった可能性が他の研究グループから指摘された。

一方、イタリアと日本の共同研究グループは、英国のグループが解析した患者とは異なるイタリアの HSAN-V 患者について、NTRK1 (TRKA) 遺伝子の解析を行った。この患者は、発汗障害を伴わない典型的な HSAN-V 症例で、臨床症状からもあきらかに CIPA と区別できる。興味深いことに、無嗅覚症を合併している。この患者では、NTRK1 (TRKA) 遺伝子には変異は検出されなかった。また、神経組織学的検査では、NGF 依存性ニューロンは健常人と同程度に存在する。その結果も合わせて、HSAN-V 症例の少なくとも一部の症例では、その責任遺伝子は NTRK1 (TRKA) 以外のものであると報告された。その後、上記のように 2006 年末から 2007 年にかけて、海外の 3 つの研究グループから相次いで、チャンネル病関

連無痛症の責任遺伝子についての報告がなされた。報告された症例の中に、このイタリアの症例も含まれていることが判明した。このことから、これまで HSAN-V と呼ばれる疾患として報告されてきた先天性無痛症の一部には、チャンネル病関連無痛症の症例が含まれている可能性が示唆された。

さらに、2004年11月、当時5歳の先天性無痛症に罹患した女兒について、米国のマスメディアにおいて報道されて話題になったことがある。当初、彼女の疾患はCIPAと診断されていた。その後、詳細な検討がなされた結果、2011年に上記のNaイオンチャンネル遺伝子SCN9Aの変異による先天性無痛症であることが判明した。この症例は、2010年に米国のテレビ番組で紹介された後、さらに2011年に日本の民放テレビ番組でも紹介された。その際に、病名や病態について少し混乱があったようである。彼女の疾患はCIPAではなく、チャンネル病関連無痛症である。

#### 【参考文献】

1. Carvalho OP, Thornton GK, Hertecant J, Houlden H, Nicholas AK, Cox JJ, Rielly M, Al-Gazali L, Woods CG: A novel NGF mutation clarifies the molecular mechanism and extends the phenotypic spectrum of the HSAN5 neuropathy. *J Med Genet* 48:131-135, 2011
2. Cox JJ, Reimann F, Nicholas AK, Thornton G, Roberts E, Springell K, Karbani G, Jafri H, Mannan J, Raashid Y, Al-Gazali L, Hamamy H, Valente EM, Gorman S, Williams R, McHale DP, Wood JN, Gribble FM, Woods CG: An SCN9A channelopathy causes congenital inability to experience pain. *Nature* 444:894-898, 2006
3. Drenth JP, Waxman SG: Mutations in sodium-channel gene SCN9A cause a spectrum of human genetic pain disorders. *J Clin Invest* 117:3603-3609, 2007
4. Einarsdottir E, Carlsson A, Minde J, Toolanen G, Svensson O, Solders G, Holmgren G, Holmberg D, Holmberg M: A mutation in the nerve growth factor beta gene (NGFB) causes loss of pain perception. *Hum Mol Genet* 13:799-805, 2004
5. Goldberg YP, MacFarlane J, MacDonald ML, Thompson J, Dube MP, Mattice

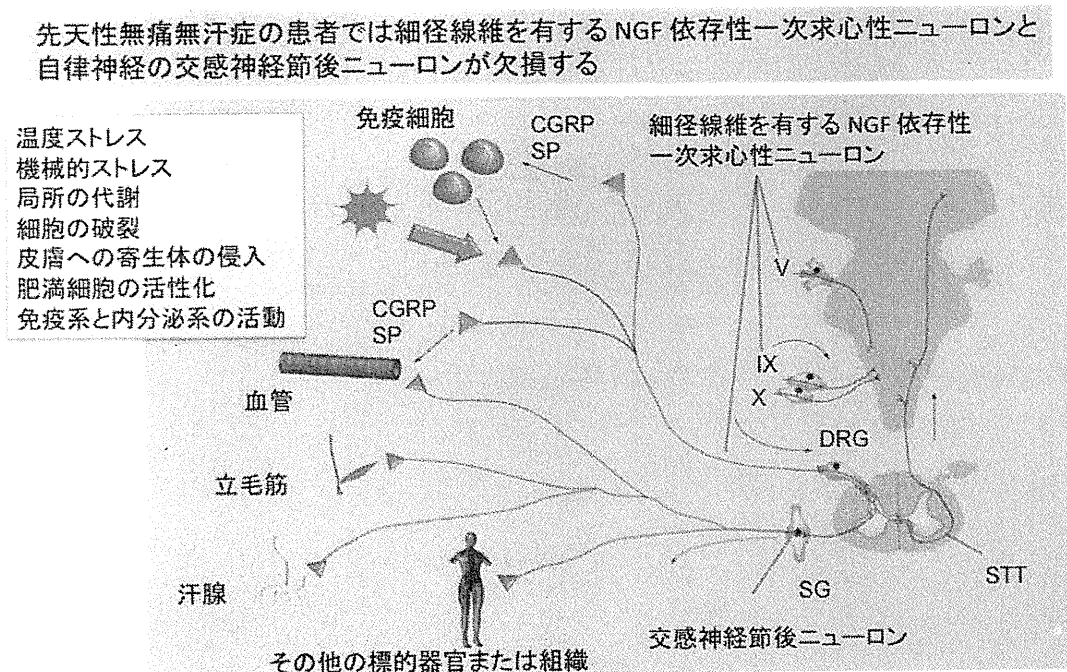
- M, Fraser R, Young C, Hossain S, Pape T, Payne B, Radomski C, Donaldson G, Ives E, Cox J, Younghusband HB, Green R, Duff A, Boltshauser E, Grinspan GA, Dimon JH, Sibley BG, Andria G, Toscano E, Kerdraon J, Bowsher D, Pimstone SN, Samuels ME, Sherrington R, Hayden MR: Loss-of-function mutations in the Nav1.7 gene underlie congenital indifference to pain in multiple human populations. *Clin Genet* 71:311-319, 2007
6. Indo Y, Tsuruta M, Hayashida Y, Karim MA, Ohta K, Kawano T, Mitsubuchi H, Tonoki H, Awaya Y, Matsuda I: Mutations in the TRKA/NGF receptor gene in patients with congenital insensitivity to pain with anhidrosis. *Nat Genet* 13:485-488, 1996
  7. Indo Y: Molecular basis of congenital insensitivity to pain with anhidrosis (CIPA): mutations and polymorphisms in TRKA (NTRK1) gene encoding the receptor tyrosine kinase for nerve growth factor. *Hum Mutat* 18:462-471, 2001
  8. Indo Y: Genetics of congenital insensitivity to pain with anhidrosis (CIPA) or hereditary sensory and autonomic neuropathy type IV. Clinical, biological and molecular aspects of mutations in TRKA(NTRK1) gene encoding the receptor tyrosine kinase for nerve growth factor. *Clin Auton Res* 12 Suppl 1:20-32, 2002
  9. Indo Y: Congenital Insensitivity to Pain. Mogil JS (editor): *The Genetics of Pain*: 171-191, IASP Press, 2004
  10. Indo Y: Nerve growth factor, interoception, and sympathetic neuron: lesson from congenital insensitivity to pain with anhidrosis. *Auton Neurosci* 147:3-8, 2009
  11. Indo Y: Nerve growth factor, pain, itch and inflammation: lessons from congenital insensitivity to pain with anhidrosis. *Expert Rev Neurother* 10:1707-1724, 2010
  12. Larsson E, Kuma R, Norberg A, Minde J, Holmberg M: Nerve growth factor R221W responsible for insensitivity to pain is defectively processed and accumulates as proNGF. *Neurobiol Dis* 33:221-228, 2009
  13. Minde J, Toolanen G, Andersson T, Nennesmo I, Remahl IN, Svensson O,

- Solders G: Familial insensitivity to pain (HSAN V) and a mutation in the *NGFB* gene. A neurophysiological and pathological study. *Muscle Nerve* 30:752-760, 2004
14. Staud R, Price DD, Janicke D, Andrade E, Hadjipanayis AG, Eaton WT, Kaplan L, Wallace MR: Two novel mutations of *SCN9A* (Nav1.7) are associated with partial congenital insensitivity to pain. *Eur J Pain* 15:223-230, 2011
  15. Toscano E, Simonati A, Indo Y, Andria G: No mutation in the *TRKA* (*NTRK1*) gene encoding a receptor tyrosine kinase for nerve growth factor in a patient with hereditary sensory and autonomic neuropathy type V. *Ann Neurol* 52:224-227, 2002

# 内感覚の概念と交感神経機能

## 1. 神経成長因子(NGF) 依存性ニューロン

先天性無痛無汗症(CIPA)の患者では、NGF依存性ニューロンが欠失している。このメカニズムについては、別項（遺伝子変異と病態）に解説している。NGF依存性ニューロンは主として末梢神経系にある。末梢神経には、運動神経と感覚神経、さらに自律神経が含まれる。運動神経は脳や脊髄から遠心性に筋肉への興奮性シグナルを伝達し、筋肉を収縮させる刺激を伝える。また、感覚神経は皮膚、筋肉、関節、内臓などに加えられる感覚刺激を、求心性に脊髄を介して脳へと伝える。さらに、自律神経は血管・立毛筋・汗腺や内部臓器などの生体機能を、意志とは無関係に自動的に調節する神経である。末梢神経系の NGF依存性ニューロンには、温覚・痛覚を伝える感覚神経の侵害受容ニューロンと自律神経の交感神経節後ニューロンが含まれる（図 1-5-1）。



(Y. Indo. Expert Rev. Neurother. 10: 1707-1724, 2010 より改変)

図 1-5-1

## 2. 侵害受容ニューロンと交感神経節後ニューロン

感覚神経の細胞体は脊椎のそばの後根神経節にあり、支配する体の各領域に

神経突起(軸索)を伸ばしてさまざまな感覚を伝える。一方で、脊髄にも軸索を伸ばしているので感覚を脊髄に中継できる。感覚刺激のなかで、侵害刺激は組織を傷害する刺激、もしくは傷害する可能性をもつ刺激のことである。後根神経節ニューロンのうち、侵害刺激に反応するのが、細い軸索を有し末端が自由神経終末となっている侵害受容ニューロンである(図 1-5-1)。侵害受容ニューロンは、ポリモーダル受容器とも呼ばれる。これについては後で述べる。ヒトでは侵害刺激が受容されると痛みの感覚が生じる。侵害受容ニューロンは、軸索がミエリンと呼ばれるもので覆われた小径有髄線維(A $\delta$ 線維)を有するものと、これより細くミエリンで覆われていない無髄線維(C線維)を有するものに分類されている。痛みなどの感覚が伝わる速度は、前者の方が後者より速い。

交感神経節後ニューロンの細胞体は、脊椎のそばにある交感神経節にある(図 1-5-1)。交感神経系は副交感神経系とともに、自律神経として身体の反応を調節している。CIPA患者では交感神経節後ニューロンが欠損する。このため交感神経により制御されるさまざまな身体の反応の調節が正常に機能しない。発汗機能の欠如とこれによる高温環境下での発熱、立毛筋反射の欠如(鳥肌が立たない)、血管の収縮反応の欠如とこれによる寒冷時の低体温、瞳孔の散大障害などがみられるのはこのためである。

### 3. ポリモーダル受容器と内感覚の概念、交感神経の機能

侵害受容ニューロンは、温覚や痛覚を伝えるだけでなく、種々の刺激に反応することが知られている(図 1-5-1)。このため、ポリモーダル受容器ともよばれている。脳神経科学の分野では、ポリモーダル受容器についての新しい考え方が提唱されている。ポリモーダル受容器は、ヒトの身体のなかで起こっている種々の生体反応をモニターして、その情報を絶えず脳に伝えている。伝えられる情報には、皮膚、筋肉、関節、歯、血管、内部臓器などに関するさまざまな機械的負荷、温度変化、化学変化、代謝過程、ホルモンやサイトカイン(免疫応答の細胞間伝達物質)のレベルなどが含まれている。図 1-5-1 のさまざまな刺激の内容を具体的に示すと次のようになる。温度ストレスは、熱い・冷たいなどの温度の変化である。これには暖かい、涼しいという感覚も含まれる。機械的ストレスは、平滑筋の伸展や圧受容などが考えられる。局所の代謝は、酸性の pH(水素イオンの増加)、低酸素症、高炭酸ガス症、低血糖、低浸透圧、高乳酸血症などである。細胞の破裂により、ATP、グルタミン酸などが放出され

る。皮膚への寄生体の侵入により、ヒスタミンが増加する。肥満細胞の活性化により、セロトニン、ブラジキニン、エイコサノイド（各種プロスタグランジン、トロンボキサン、ロイコトリエン）などが放出される。免疫系と内分泌系の活動では、サイトカイン、ソマトスタチンのレベルが上昇する。

このように、NGF 依存性ニューロンのポリモーダル受容器は、さまざま刺激に反応する。この中には、痛みのように警告信号として自覚されて、防衛反応行動を誘起することもある。しかし、多くは無意識のうちに脳へと伝達されて、生体の恒常性維持に働いている。恒常性はホメオスタシス(homeostasis)とも呼ばれ、多くの生理的機能が協調し合って調節されている身体の状態である。つまり、生体の動的平衡状態が保たれている状態を意味する。例えば、体温が一定に保たれるのは恒常性維持の機構がはたしているからで、ポリモーダル受容器による体温のモニターと交感神経による発汗の調節が重要なはたらきをする。

生体の恒常性維持には、ポリモーダル受容器による生体のモニターと交感神経が重要なはたらきをする。身体の内に関するあらゆる情報をモニターする機能は、内感覚 (interoception) とよばれている。内感覚は、内受容あるいは内的受容と呼ばれることもある。これに対して、外感覚 (exteroception) は、身体の外のを認識する機能である。触覚は視覚や聴覚などの特殊感覚とともに外感覚に含まれる。このような新しい概念に基づくと、侵害受容ニューロンは、「内感覚性ポリモーダル受容器」ということになる。ヒトが痛みを感じるのは、生体の組織に侵害刺激が加わり、生体の恒常性維持の機構に異常が起きていることを、脳に警告している状態と考えることもできる。

このように、侵害受容ニューロンは痛みを伝えるだけでなく、種々の生体反応をモニターしてその情報を脳に伝えるポリモーダル受容器でもある。脳は、これらの情報をもとに、交感神経系を介して生体の恒常性を維持する。CIPA患者では生体への警告信号が欠如するだけでなく、恒常性を維持する機構も障害されている。そのため、生命を維持していくために常に大きな問題を抱えている。

内感覚についてさらに付け加えると、脳と身体はニューロンを介して、遠心性と求心性の双方向の情報をやりとりすることで、全体の生命活動を制御している。例えば、意図的に行う運動の場合、脳からの遠心性の指令で筋肉が動くが、この運動には触覚や深部知覚などの求心性の体性感覚が対応している。一

方、生体の恒常性維持には、自律神経の機能が重要である。自律神経は、脳から身体へのシグナルを伝える遠心性神経である。自律神経に対応する求心性神経については、これまで明確には記述されてこなかった。新しい考え方に基づく、ポリモーダル受容器は、自律神経に対応して身体から脳へ向かう求心性神経であると考えられる。ポリモーダル受容器はもちろん体性感覚系に含まれるが、内感覚の概念が広く受け入れられるようになると体性感覚に対する考え方も変わっていく可能性がある。

以上から、NGF 依存性ニューロンであるポリモーダル受容器と交感神経は、脳と身体を結ぶ神経ネットワークを形成し、生体の恒常性を維持するために重要な役割をはたしていることが分かる。

#### 4. 脳で統合制御される恒常性維持機構の障害

交感神経を含む自律神経系の本質的な役割は、生体の恒常性を維持することである。自律神経系は、特に脳を介して、内分泌系、免疫系と互いに密接に関連し合いながら、この役割を果たしている。また、ヒトにおいては、精神・心理機能とも深く関連している。

CIPA 患者では、NGF 依存性ニューロンが欠損しているため、脳で統合制御される恒常性維持機構である「体温調節反射」と「防衛反応自律神経反射」が障害されている。前者についてはすでに述べた。後者は、いわゆる「闘争または逃走反応 (fight - or - flight response)」とよばれるもので、動物が危険な状況にさらされたときに、身体を守る働きをする。ネコが犬に出会ったときにみせる反応を思い出してもらえばわかりやすい。このとき、自律神経の反応と運動を伴う特有の組織だった行動が起こる。すなわち、脈拍増加、血圧上昇、立毛、瞳孔散大などの交感神経の興奮反応と、背中を丸め、尾を上げるなどの反応である。これほど明らかではないが、ヒトでも苦痛や恐怖を感じたときに類似した反応が起こる。このような交感神経系の活性化をとまなう情動体験は、脳に記憶されることで自分の身体を守ることにつながる。

私たちは、生後間もなくから毎日の生活の中で、危害から自分の身体を守ることを学んでいる。これには日々の不快な情動体験を周囲の状況と関連づけて学習する能力が不可欠である。しかし、CIPA 患者では、内感覚性ポリモーダル受容器と交感神経節後ニューロンが欠損しているため、自分の身体に迫った危険を感知できないばかりでなく、危険の感知に伴う交感神経の活性化がまった



く起こらない。つまり、痛みなどの不快な体験、あるいはその記憶と関連して反射的に惹起される情動反応が起こらない。さらに不快な情動体験と関連づけてこのときの周囲の状況を記憶し、再度同様な状況に遭遇したときにあらかじめ危険を回避する行動をとるなどの学習が困難になる。このため、日常生活でも常に危険にさらされている状態にある。

## 5. ナトリウムチャンネル遺伝子(SCN9A)の変異による先天性無痛症

別項(遺伝子変異と病態)に記すように、この疾患の原因は、電位依存性 Na チャンネル(Na<sub>v</sub>1.7)の $\alpha$ -サブユニットをコードしている SCN9A 遺伝子の機能喪失性変異である。マウスなどの動物では、この遺伝子は侵害受容ニューロンだけでなく、交感神経節後ニューロンにも発現している。ヒトにおいても、この遺伝子は、交感神経節後ニューロンに発現していると考えられている。しかしながら、SCN9A 遺伝子の機能喪失性変異をもつ先天性無痛症患者では、発汗障害はみられない。このように、侵害受容ニューロンにのみ遺伝子変異の影響がみられる。この理由は、侵害受容ニューロンには、Na<sub>v</sub>1.8 と呼ばれる別のナトリウムチャンネルが発現しているが、交感神経節後ニューロンには発現していないことによると考えられている。侵害受容ニューロンでは、Na<sub>v</sub>1.7 と Na<sub>v</sub>1.8 の相互作用が活動電位の発生に寄与しているが、交感神経節後ニューロンでは Na<sub>v</sub>1.8 の作用がないため活動電位への影響も少ないと説明されている。しかし、詳しいメカニズムについては、まだよく分かっていない。

また、患者では温度覚はある程度保たれているようで、温かいものと冷たいものの区別ができたと報告されている。ヒスタミン投与に対する反応や、痒みの感覚についてはまだ詳細に検討されていないが、一部の症例ではヒスタミンを皮膚に投与して、紅斑(flare)がみられることが報告されている。末梢神経の生検組織では、感覚神経に形態学的な異常は見られない点は、CIPA とは明らかに異なる。頭部の MRI 検査でも異常は見られなかった。SCN9A 遺伝子の機能喪失性変異をもつ先天性無痛症患者は、出生時やその後の成長には無痛症以外に大きな問題はないとされている。しかし、興味深いことに、同じ遺伝子のノックアウトマウスは、生後まもなく死ぬことが報告されている。このようにヒトとマウスで同一の遺伝子に変異が起こっても、その表現型が明らかに異なる。このことは、動物種による Na<sub>v</sub>1.7 タンパク質の役割の違いを反映している可能性がある。また、ヒトとマウスやラットなどのげっ歯類では、組織での発現パタ

ーンが異なることも明らかにされている。げっ歯類では、脳の視床下部や脳下垂体、さらに副腎髄質にもこの遺伝子が強く発現しているが、霊長類では発現が弱いことが示された。以上から、げっ歯類では、Na<sub>v</sub>1.7 タンパク質は自律神経や内分泌系の調節にも関与している可能性が示唆される。

SCN9A 遺伝子異常による内感覚への影響については、ヒトではまだ十分に検討されていない。ヒスタミンへの反応や温度の区別など、CIPA とは異なる反応がみられることは興味深い。しかし、まだ不明な点も多く、さらに検討される必要がある。

### 【参考文献】

1. Ahmad S, Dahllund L, Eriksson AB, Hellgren D, Karlsson U, Lund PE, Meijer IA, Meury L, Mills T, Moody A, Morinville A, Morten J, O'Donnell D, Raynoschek C, Salter H, Rouleau GA, Krupp JJ: A stop codon mutation in SCN9A causes lack of pain sensation. *Hum Mol Genet* 16:2114-2121, 2007
2. Cox JJ, Reimann F, Nicholas AK, Thornton G, Roberts E, Springell K, Karbani G, Jafri H, Mannan J, Raashid Y, Al-Gazali L, Hamamy H, Valente EM, Gorman S, Williams R, McHale DP, Wood JN, Gribble FM, Woods CG: An SCN9A channelopathy causes congenital inability to experience pain. *Nature* 444:894-898, 2006
3. Craig AD: How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body. *Nat Rev Neurosci* 3:655-666, 2002
4. Damasio AR: *Descartes' Error: Emotion, Reason, and the Human Brain*. Putnam, 1994
5. Damasio AR: The somatic marker hypothesis and the possible functions of the prefrontal cortex. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 351:1413-1420, 1996
6. Damasio AR: *Looking for Spinoza*. Harcourt, 2003
7. Drenth JP, Waxman SG: Mutations in sodium-channel gene SCN9A cause a spectrum of human genetic pain disorders. *J Clin Invest* 117:3603-3609, 2007
8. Goldberg YP, MacFarlane J, MacDonald ML, Thompson J, Dube MP, Mattice

- M, Fraser R, Young C, Hossain S, Pape T, Payne B, Radomski C, Donaldson G, Ives E, Cox J, Younghusband HB, Green R, Duff A, Boltshauser E, Grinspan GA, Dimon JH, Sibley BG, Andria G, Toscano E, Kerdraon J, Bowsher D, Pimstone SN, Samuels ME, Sherrington R, Hayden MR: Loss-of-function mutations in the Nav1.7 gene underlie congenital indifference to pain in multiple human populations. *Clin Genet* 71:311-319, 2007
9. Indo Y, Tsuruta M, Hayashida Y, Karim MA, Ohta K, Kawano T, Mitsubuchi H, Tonoki H, Awaya Y, Matsuda I: Mutations in the TRKA/NGF receptor gene in patients with congenital insensitivity to pain with anhidrosis. *Nat Genet* 13:485-488, 1996
  10. Indo Y: Molecular basis of congenital insensitivity to pain with anhidrosis (CIPA): mutations and polymorphisms in TRKA (NTRK1) gene encoding the receptor tyrosine kinase for nerve growth factor. *Hum Mutat* 18:462-471, 2001
  11. Indo Y: Genetics of congenital insensitivity to pain with anhidrosis (CIPA) or hereditary sensory and autonomic neuropathy type IV. Clinical, biological and molecular aspects of mutations in TRKA(NTRK1) gene encoding the receptor tyrosine kinase for nerve growth factor. *Clin Auton Res* 12 Suppl 1: 20-32, 2002
  12. Indo Y: Congenital Insensitivity to Pain. Mogil JS (editor): *The Genetics of Pain*: 171-191, IASP Press, 2004
  13. Indo Y: Nerve growth factor, interoception, and sympathetic neuron: lesson from congenital insensitivity to pain with anhidrosis. *Auton Neurosci* 147:3-8, 2009
  14. Indo Y: Nerve growth factor, pain, itch and inflammation: lessons from congenital insensitivity to pain with anhidrosis. *Expert Rev Neurother* 10:1707-1724, 2010
  15. 犬童康弘 : 先天性無痛無汗症. *小児科* 49:1623-1629, 2008

## 第 2 章

### 病態とケア各論