

## ごあいさつ

先天性無痛症および無痛無汗症に対する総合的な診療・ケアのための指針（第2版）をここにお届けいたします。2012年3月に第1版を、厚生労働科学研究費補助金・難治性疾患研究克服事業「先天性無痛症の実態把握および治療・ケア指針作成のための研究」班（平成21年度）および「先天性無痛症の診断・評価および治療・ケア指針作成のための研究」班（平成22、23年度）の成果としてお届けしました。この第2版は、厚生労働科学研究費補助金・難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）「小児の急性脳症・けいれん重積状態の診療指針の確立」（平成28年度、代表：水口雅先生）および同「特発性後天性全身性無汗症の横断的発症因子、治療法、予後の追跡研究」（平成29・30年度、代表：横関博雄先生）の中で行った、先天性無痛症および無痛無汗症の研究の成果をもとに、標準的と思われる診療・ケアに関する情報をまとめたものです。

本指針の執筆者は、長年にわたりこれらの疾患の患者さんの診療に携わってきています。平成5年には先天性無痛無汗症の患者さん、ご家族が集まり、「無痛無汗症の会 トゥモロウ」が設立され、翌年には第1回のシンポジウムが開催されました。以後毎年行われるシンポジウムでは、本疾患が関係する各科の医療従事者が検診会を行い、少ない患者さんのデータを蓄積するとともに、蓄積された経験をもとに患者さん、ご家族に専門家が適切なアドバイスを行うことができるようになってきました。しかし、シンポジウムに参加できる患者さん、ご家族は限られています。本指針は主な対象を医療従事者とし、患者さんの診断、治療、サポートに際して役立つと思われる情報を集めたものです。希少な疾患ではありますが、患者さんの診療に際して参考になるものと確信しております。

なお先天性無痛症、先天性無痛無汗症はいずれも希少疾患であり、エビデンスレベルの高い研究は極めて限られています。そのため本指針は十分なエビデンスに基づく診療ガイドラインではなく、あくまでも本疾患に関わる経験の多い専門家が、自身の経験と過去に基づいて記述しました。従って、本指針に沿った診療を医療従事者に求めるものではなく、あくまでも診療の際に参考にしていただければ幸いです。

平成30年11月

芳賀 信彦

## 執筆者一覧

(執筆順)

- |       |                         |            |
|-------|-------------------------|------------|
| 久保田雅也 | 国立成育医療研究センター病院          | 神経内科       |
| 星野 英紀 | 帝京大学医学部附属病院             | 小児科        |
| 犬童 康弘 | 熊本大学医学部附属病院             | 小児科        |
| 池田喜久子 | 千葉徳洲会病院                 | リハビリテーション科 |
| 馬場 直子 | 神奈川県立こども医療センター          | 皮膚科        |
| 野崎 誠  | わかばひふ科クリニック             |            |
| 田中 弘志 | 心身障害児総合医療療育センター         | 整形外科       |
| 芳賀 信彦 | 東京大学医学部附属病院             | リハビリテーション科 |
| 久保寺友子 | 東京歯科大学千葉歯科医療センター        |            |
| 福岡 詩麻 | 大宮はまだ眼科西口分院、東京大学医学部附属病院 | 眼科         |
| 富岡 俊也 | 日本赤十字社さいたま赤十字病院         | 麻酔科        |
| 白川 公子 | 東京西徳洲会病院                | 小児医療センター   |
| 濱邊富美子 | 東海大学医学部                 | 看護学科       |
| 田中千鶴子 | 神奈川工科大学看護学部             | 看護学科       |

## 目 次

【第1章：総論】	1
① 先天性無痛無汗症とは	久保田雅也…………… 2
② 検査法	星野 英紀…………… 6
③ 遺伝子変異と病態	犬童 康弘……………10
【第2章：病態とケア各論】	28
① 基本的な症状	久保田雅也……………29
② けいれん・てんかん・意識障害	池田喜久子……………32
③ 消化器症状・自律神経症状	久保田雅也……………34
④ 睡眠および運動発達	久保田雅也……………37
⑤ 皮膚の障害	馬場 直子・野崎 誠……………42
⑥ 骨・関節の障害	田中 弘志・芳賀 信彦……………53
⑦ 歯・口腔の障害	久保寺友子……………59
⑧ 眼の障害	福岡 詩麻……………64
⑨ 麻酔上の留意点	富岡 俊也……………72
⑩ 精神発達と行動特性	白川 公子……………76
【第3章：社会参加と福祉】	81
① 就学前後の社会参加	濱邊富美子……………82
② 卒業後の社会参加と家族のサポート	田中千鶴子……………86
③ 福祉サービスと情報リソース	芳賀 信彦……………89

# 第 1 章

## 総論

## 先天性無痛無汗症とは

先天性無痛無汗症 (Congenital Insensitivity to Pain with Anhidrosis: CIPA) は遺伝性感覚自律神経性ニューロパチー (Hereditary Sensory and Autonomic Neuropathy) 4 型 (HSAN-4) に分類され (表 1-1-1) <sup>1)</sup>、温・痛覚欠如、発汗障害、知的障害を特徴とする常染色体劣性遺伝の疾患である。責任遺伝子は 1 番染色体に位置するチロシンキナーゼ型神経成長因子受容体遺伝子 *NTRK1* (Neuropathic Tyrosine Kinase Receptor Type 1) であることが見出され <sup>2)</sup>、発生学的に神経堤から末梢神経への分化異常が生じ、無髄神経 (体性 C 線維と自律性 C 線維) と小径有髄線維 A $\delta$  の選択的欠損のため温痛覚および発汗障害が起こる (表 1-1-2)。これに対し、遺伝性感覚自律神経性ニューロパチー 5 型 (HSAN-5) は温痛覚消失を主徴とするが、一般に発汗障害や知的障害を伴わず、*NGFB* (Nerve Growth Factor Beta) 遺伝子やナトリウムチャネル *SCN9A* 遺伝子に変異があり、先天性無痛症と呼ばれ、HSAN-4 (CIPA) とは区別される (表 1-1-1)。よって HSAN-4 と HSAN-5 は基本的には別の病態の疾患と考えてよいが、稀にオーバーラップする疾患としても報告されている。日本における調査では HSAN-4 (CIPA) の患者数は 130~210 名、有病率 (日本の人口に占める患者数の割合) は 60 万から 95 万人に 1 人、また年齢分布は 5~40 歳が多くを占めるが 65~70 歳の患者も認めている <sup>3)</sup>。HSAN-5 の患者数は 30~60 名と HSAN-4 よりも少ない。

表 1-1-1 遺伝性の末梢神経疾患の分類

- |                                 |
|---------------------------------|
| A. 遺伝性運動感覚性ニューロパチー (HMSN)       |
| B. 遺伝性感覚自律神経性ニューロパチー (HSAN)     |
| 1 型: 遺伝性感覚神経根性ニューロパチー           |
| 2 型: 先天性感覚性ニューロパチー              |
| 3 型: 家族性自律神経失調症 (Riley-Day 症候群) |
| 4 型: 先天性無痛無汗症 (CIPA)            |
| 5 型: 先天性無痛覚症                    |

(文献 1 より引用)

表 1-1-2 体性感覚および自律神経線維の大きさと機能

神経線維			直径 ( $\mu$ )	伝導速度 (m/sec)	機能
有髄	A	$\alpha$	12-20	70-120	運動位置感覚、固有感覚
		$\beta$	5-12	30-70	触覚、圧覚
		$\delta^*$	2-5	12-30	痛覚(鋭)、温冷覚
	B	1-3	3-15	交感神経節前線維	
無髄	C* (体性)		0.4-1.2	0.5-2.0	痛覚(鈍)、温冷覚、かゆみ
	C* (自律)		0.3-1.3	0.7-2.3	交感神経節後線維、発汗

\* : CIPA で消失、もしくは減少する神経

(文献7より引用)

CIPA の世界で初めての症例報告は 1951 年西田ら<sup>4)</sup>によるものとされる。彼らは血族婚の両親から生まれた 1 歳 3 か月の女兒に関して報告した。この女兒は周産期に問題はなかったが、生後 17 日に体温 40.4℃となりけいれん重積を起こし、その後夏季の高体温、無汗、乾燥した皮膚が認められた。自傷(噛む)のため舌の先に潰瘍ができ、人差し指先端は瘢痕化していたが、痛がる様子はない。大腿骨骨折を起こしても同様に痛がらず。発達は低緊張でつかまり立ちが不能、簡単な理解は可能だが、発語なしというものであった。発汗テストは陰性で皮膚組織病理では汗腺の形態に異常は認められなかった。この報告は CIPA の初期徴候や基本的検査所見を余すことなく記述している。

本症では神経発生の過程で、末梢神経のうち有髄神経の最も細い A $\delta$  線維と無髄 C 線維(自律性と体性)が選択的に欠損ないし、減少する。そのため A $\delta$  線維が司る温度覚と痛覚のうち特に鋭い痛みの知覚などが障害され、一方無髄 C 線維(体性)が司る鈍い痛みやかゆみの知覚なども障害される(表 1-1-2)。無髄 C 線維は骨格筋や消化管などの内臓諸器官に豊富に存在し、その痛みも伝えるため、本症では腹痛なども通常訴えない。A $\beta$  線維は存在し、皮膚の触覚や圧覚は保たれる(表 1-1-2)。

また、無汗は汗腺をとり囲む毛細血管の機能を調節する自律性 C 線維(交感神経節後線維、神経伝達物質はアセチルコリン)の欠損ないし減少により血管作動性に汗の材料たる水分、塩類を供給することができないためと考えられる。

さらにこの線維は、立毛筋も支配しているため、その欠損により寒くても鳥肌がたたず、しかも皮膚血管の収縮も不良で、熱の放散の抑制ができず、体温の低下防止ができない。つまり本症の体温調節障害は高温環境でも低温環境でも起こりえる。本症の体温調節障害の原因は、発汗障害および温冷覚の障害によるほか、この自律神経・血管運動神経障害による、血流の増減の調節障害などのためと考えられる<sup>5)</sup>。

皮膚生検においては汗腺自体の構造は保たれるが汗腺を支配する自律性 C 線維（交感神経節後線維）が欠損している。末梢神経生検では A $\delta$  および C 線維の欠損を認める。また剖検における脊髄の病理では A $\delta$  および C 線維が通るリッサウエル（Lissauer）束の欠損を認める。

痛覚の低下による二次的な結果として乳児期から口腔の自傷（舌、口唇、頬粘膜を噛むこと）、指尖部をかむこと、反復する骨折と関節損傷を認め、無汗のため、高温環境下での体温調節が不良となり、発熱を繰り返すことが多い。新生児における高熱が、本症の最初の徴候となることがある。触覚は保たれていることが多く（むしろ敏感な場合もある）、くすぐりにもよく反応する。これらの症状は疾患の中核を成す病態から来るが、早期に診断する（疑う）ことにより適切なケアが可能であり、疾患概念の周知が期待される。

初期に低緊張が目立つ運動発達遅滞、言語発達遅滞、自閉症、学習障害、注意欠陥・多動性障害（ADHD）などを程度の差はあるが併存することが多い。これら中枢神経系の症状には、一次的なものから環境要因などによる二次的なものまである。背景には遺伝子変異との関連が想定されているが詳細は不明である。

本症は単なる温痛覚の障害と発汗障害の組み合わせから成り立つ疾患ではなく、全身が影響を受ける疾患であり、生体の生存に関わる重大な障害として包括的にみていかなければならない<sup>6)</sup>。

## 【参考文献】

1. Dyck PJ, Klein CJ et al: Hereditary sensory and autonomic neuropathies. In: Noseworthy JH (ed). Neurological Therapeutics: Principles and Practice. CRC Press, London, p2188, 2003
2. Indo Y, Tsuruta M, et al: Mutations in the TRKA/NGF receptor gene in patients with congenital insensitivity to pain with anhidrosis. Nat

- Genet 13: 485-488, 1996
3. Haga N, Kubota M, Miwa Z: Epidemiology of hereditary sensory and autonomic neuropathy type IV and V in Japan. *Am J Med Genet A* 161: 871-874, 2013
  4. 西田五郎、野村雅夫、植田穰: 全身無汗症. *最新医学* 6: 1100-1104, 1951
  5. 栗屋豊: 先天性無痛無汗症. *小児内科* 28: 184-190, 1996
  6. 二瓶健次: 先天性無痛無汗症. *小児科臨床* 57: 121-126, 2004
  7. Erlanger J, Gasser HS: *Electrical Signs of Nervous Activity*. Univ. of Pennsylvania Press, Philadelphia, 1937



## 検査法

本症は、典型的な症状から臨床診断されることが多い。鑑別診断、症状の客観的な把握のために以下の検査が行われる。

### 1. 発汗に関する検査

#### 1) ミノール試験

発汗の有無を見る一般的検査である。皮膚を良く拭いて乾燥させた後、全身にヨードチンキ(ヨード 15g、ヒマシ油 100ml, 無水アルコール 900ml の混合液)を塗布し、乾燥後にその上からデンプンを塗布する。その後、室温をあげる、もしくは熱傷に注意しながらドライヤーを当てるなどの温熱負荷を与える。発汗があれば汗腺に一致して紫色に変色する(ヨードデンプン反応)。無汗症では変色がないか、あっても部分的にわずかな変色が見られるだけである。発汗部位を全身的に把握するのに適しているが、発汗量の定量評価はできない。また、腋窩や鼠径部では不感蒸泄した水分が閉じ込められて薄紫色の反応を示すことがある。

#### 2) 発汗計(スキノス社)

発汗を調べたい部分の皮膚に密閉したセルを張り付け、その中の空気を還流させ、空気内の水分量を時間的に測定して発汗の程度を定量的に測定することができる。微量の発汗を定量的に時間経過を追って調べることができるのが利点である。

#### 3) ヒスタミン発赤試験

0.1%のヒスタミンを 0.3ml 皮内に注射すると、正常では注射部位に膨疹、周囲に紅斑が出現する。膨疹はヒスタミンの直接作用であるのに対して、周囲の紅斑は交感神経節後線維の神経終末がヒスタミンにより刺激され、逆行性の神経興奮が軸索反射を通じて周囲の紅斑が出現するとされる。そのため、本症患者では膨疹は出現しても周囲の紅斑がみられない、もしくは少ない。

#### 4) アセチルコリン試験

塩化アセチルコリン 5-10mg を皮内に注射し、汗腺・立毛筋の受容体が正常に働くかどうかを見る。注射部周囲の発汗と立毛が見られれば正常であるが、本症では反応が見られない。

## 5) ピロカルピン試験

ピロカルピンはアルカロイドの一種で、非選択的ムスカリン受容体刺激薬で、副交感神経を興奮させ、汗腺からの汗の分泌を促進させる。1%のピロカルピン 0.01-0.03mg/kg を皮下注射して発汗を見る検査で、通常は注射後5分ごろから発汗が始まり、30-40分で全身の発汗となるが、本症では発汗が低下する。小児では負担が大きく、あまり行われない。

## 2. その他の自律神経機能検査

### 1) 交感神経皮膚反応 (sympathetic skin response: SSR)

本試験は、痛み刺激や情動刺激で生じる交感神経活動と同時に生じる汗腺の電気活動変化を捉える生理学的検査である。実際には正中神経の感覚神経を電氣的に刺激し、その反応として手掌の探查電極と手背の基準電極から得られた電位変化を見る。本症では、感覚刺激に対するSSRが低下もしくは消失する。

### 2) 起立試験

安静臥位と立位での心拍、血圧の変動を見る。正常では心血管系交感神経活動の亢進を反映して心拍数の増加と血圧の維持が起きるが、本症の一部では、自律神経の働きが悪く、低血圧や徐脈が生じたり気分不快などの症状が出現したりする。

### 3) 心電図 R-R 間隔

正常では、呼吸性の洞性不整脈によりある程度呼吸性変動を示すが、副交感神経の機能異常によりこの変動が消失することが知られている。15分以上の安静の後で、連続する100心拍以上のR-R間隔を心電図で測定し、平均値と標準偏差を求める。標準偏差/平均×100により算出されるCVR-R(変動係数)は成人で3-5が正常であるが、本症の一部の患者では、この数値が低下する。

### 4) 寒冷昇圧試験

4℃の水に片方の手首を浸し、水に浸していない反対側の腕で血圧を測定する。正常では温痛覚が求心路となり、皮膚血流が低下するため、寒冷刺激前に比べて血圧が上昇するが、本症ではこの上昇がみられないか、弱い。

## 3. 皮膚生検

皮膚の一部を採取(生検)し、光学顕微鏡・電子顕微鏡で皮膚内の末梢神経や汗腺の有無を調べる検査。通常は生検部位の皮膚を消毒、局所麻酔し、小切開に

て切除するが縫合は必要ない。

本症では、発汗はないが汗腺は存在しているが、汗腺を取り巻く神経繊維が消失しているのが特徴である。一方、外胚葉形成不全症では汗腺が認められないか低形成であるのが特徴で、本症と区別される。

#### 4. 末梢神経生検

通常、腓腹神経の一部を生検し、光学顕微鏡・電子顕微鏡で観察すると、無髄線維および小径有髄線維の減少が認められる。

#### 5. その他の検査

##### 1) 末梢神経伝導速度

運動神経、知覚神経の神経伝導速度、振幅を測定する。通常上肢(正中神経、尺骨神経)、下肢(脛骨神経、腓腹神経)における電気刺激を行う。本症では通常、細い C 線維、A $\delta$  線維が選択的に障害され、運動線維である A $\alpha$  や A $\gamma$  神経は障害されないため、末梢神経伝導速度は原則正常であるが、遺伝性感覚自律神経ニューロパチー(Hereditary Sensory and Autonomic Neuropathy: HSAN) の一部では伝導速度の異常を認める場合があり、鑑別の上で重要となることがある。

##### 2) 脳波検査

てんかんの合併が認められる場合は検査を行うが、疾患特異的な脳波異常は知られていない。また、脳波記録は安静閉眼を基本とするため、知的障害を認める場合や安静を保てない乳幼児では、検査のために睡眠導入剤を要する場合がある。

##### 3) 頭部 CT/MRI

先天性無痛無汗症に特徴的な所見はないが、急性脳症を発症した場合や、知的障害が強い場合には、脳内の器質的な異常を調べるために行う。

##### 4) 血液検査、尿検査

特徴的な血液、尿所見はない。先天性無痛無汗症では発汗障害のために、特に夏場に熱中症様の体温上昇を来しやすく、感染症との区別のために必要となる。重症の熱中症では横紋筋融解症を来すことがあり、血中 CK、アルドラーゼの上昇、DIC、ミオグロビン尿などに注意が必要である。

##### 5) X線検査

本症では、しばしば骨折やシャルコー関節を来す。診断のために骨・関節の X

線写真が有用である。骨髓炎や蜂窩織炎の質的診断のためには、造影 CT が有用である。

## 6) 遺伝子検査

「遺伝子変異と病態」の項目を参照。

### 【参考文献】

1. 粟屋豊：先天性無痛無汗症. 小児内科 28: 184-190, 1996
2. 寺嶋宙：先天性無痛無汗症. 小児内科 50: 1150-1154, 2018

## 遺伝子変異と病態

遺伝的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、遺伝形式や臨床表現型、さらに病理学的所見をもとに5型に分類されてきた。すべての型で感覚神経と自律神経の両方が障害されるわけではない。責任遺伝子が明らかにされるとともに、新たにいくつかの病型も追加されている。先天性無痛症 (Congenital Insensitivity to Pain: CIP) は、HSAN の4型 (HSAN-4) と5型 (HSAN-5) の両者を含む疾患概念である。HSAN-4 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-5 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-5 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 (CIP) のなかで、その原因がはじめて明らかとなったのは先天性無痛無汗症 (CIPA) である。CIPA の原因は、*NTRK1* と呼ばれる遺伝子の機能喪失変異である。遺伝子名はイタリック体で表記される。この遺伝子は *TRKA* と呼ばれることもある。*NTRK1* 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・維持に必要な遺伝子である。*NTRK1* にコードされた遺伝情報をもとに、特定のニューロンで 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 (Nerve Growth Factor: NGF) に対するチロシンキナーゼ型受容体である (図 1-3-1)。チロシンキナーゼ型 NGF 受容体は細胞膜を1回貫通するタンパク質で、細胞表面に NGF と結合するドメイン (領域) があり、細胞内にチロシンキナーゼ活性を有するドメインがある。NGF が TrkA 受容体と結合すると、ニューロンの成長と生存・維持に関与する細胞内シグナル伝達系が活性化される。

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

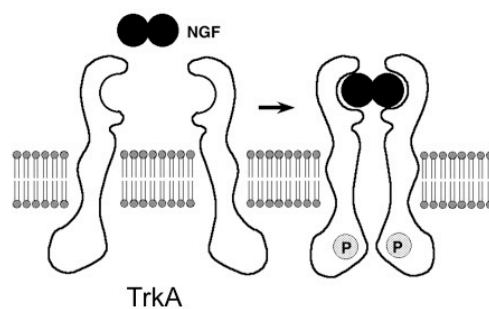


図 1-3-1

CIPA はメンデルの遺伝の法則でいう「常染色体劣性遺伝」の疾患である。*NTRK1* は1番染色体の長腕(1q23.1)に位置している。ヒトは、父親と母親から受け継いだ *NTRK1* を2個持っている。CIPA 患者では、その両方の遺伝子に機能喪失性変異がある。患者の父親と母親はこの疾患の原因となる1個の変異遺伝子と変異のない遺伝子を1個持っているが、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。変異遺伝子の頻度は国によって異なるが、仮にこの疾患が100万人にひとり発症する場合、全人口の約500人に1人がこのような遺伝的保因者と推定される。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、健全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1人も発症しないこともあるし、3人いて3人とも発症することもある。

CIPA 患者では、変異した *NTRK1* の遺伝情報をもとに特定のニューロンで TrkA

が作られるが、このタンパク質は正常に機能しない。このため、胎児発生の過程で NGF-TrkA システムに依存するニューロンの生存・維持が障害される。その結果、患者では温覚・痛覚や発汗機能が欠如することになる。

## 2) 発症メカニズム

CIPA の発症メカニズムを理解するには、NGF の機能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には、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がある。NGF は TrkA タンパク質を介して、これらのニューロンに特異的に作用する。このように、胎児発生過程でその生存・維持が、NGF-TrkA システムに依存するニューロンは、「NGF 依存性ニューロン」と呼ばれる。末梢神経系の NGF 依存性ニューロンは、「NGF 依存性一次求心性ニューロン」と「交感神経節後ニューロン」である(図 1-3-2)。

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

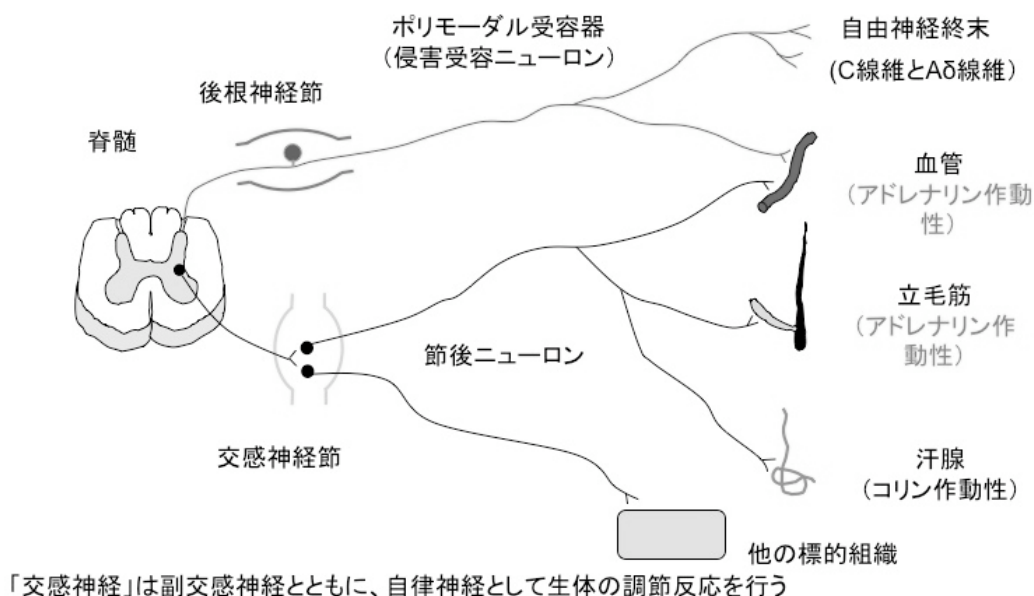


図 1-3-2

温覚・痛覚を伝える感覚性ニューロンは、NGF 依存性一次求心性ニューロンに含まれる。一方、触覚を伝えるものは NGF 依存性ニューロンではない。このことから、温覚・痛覚と触覚は体性感覚としてまとめられているが、それぞれ異なる機能を有していると考えられている。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(図 1-3-2)。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 依存性一次求心性ニューロンの場合、その細胞体は脊椎の近くの「後根神経節」にあり、軸索は長いものでは手や足の先端まで伸びている。その末端は、特殊な神経構造を欠くので、「自由神経終末」と呼ばれている(図 1-3-2)。NGF 依存性一次求心性ニューロンの軸索は、「ミエリン」と呼ばれる膜に包まれた細径有髄線維(A $\delta$ 線維)、または「ミエリン」で包まれていない無髄線維(C線維)である。ミエリンは、脂質とタンパク質からなる層状構造の膜である。成人の場合、軸索の長さは1mに達するものもある。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(自由神経終末)に、痛み刺激に反応する受容体が存在するためである。このように組織を損傷するもしくは損傷する可能性をもつ刺激(侵害刺激)に反応するニューロンは、「侵害受容ニューロン」と呼ばれることもある。NGF 依存性一次求心性ニューロンは、侵害受容ニューロンを含んでいるが、侵害刺激だけでなく身体で起こるさまざまな変化や刺激に反応する。このため、「ポリモーダル受容器」と呼ばれることもある(図 1-3-2)。CIPA 患者で、温覚・痛覚が欠如するのは、NGF 依存性一次求心性ニューロンが欠損しているからである。

一方、自律神経系の交感神経節後ニューロンも末梢神経系の NGF 依存性ニューロンである。発汗は交感神経により調節される。交感神経節後ニューロンは、さまざまな生体内部の臓器や組織の機能調節に直接かかわっている。その細胞体は脊椎の近傍にある「交感神経節」に位置している(図 1-3-2)。また、このニューロンの軸索は、無髄線維(C線維)である。CIPA 患者で、発汗障害がみられるのは、汗腺を支配する交感神経節後ニューロンが欠損しているからである。

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。このため、NGF 依存性ニューロンは、身体のさまざまな部位に分布している。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生存・維持されていくためには、NGF とこれと結合する TrkA 受容体が必要である。胎児発生の過程において、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 1-3-3A)。この過程でニューロンは過剰につくられるが、標的細胞が合成・分泌する NGF の量は限られている。このため、NGF 依存性ニューロンは、NGF 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。一方、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、ニューロンは生存することができない。このような過程を経て、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 1-3-3A)。NGF 依存性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。

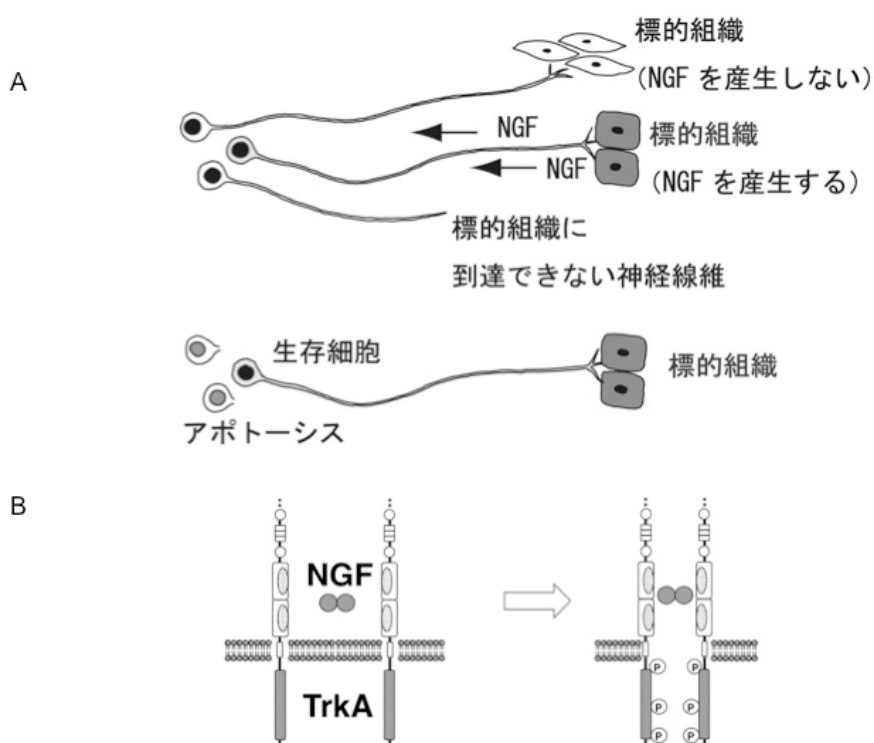


図 1-3-3

TrkA 受容体は、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ている。NGF と TrkA が結合すると、ニューロン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が細胞内に伝えられる(図 1-3-3B)。このとき、

TrkA はふたつが一緒になり（二量体化し）、細胞内ドメインにあるチロシンキナーゼドメインが相互にはたらい、TrkA の特定のアミノ酸(チロシン)がリン酸化という反応を受ける。こうして、NGF 依存性ニューロンの生存・維持に不可欠な細胞内シグナル伝達が活性化される。この他、NGF と TrkA が結合した複合体（NGF-TrkA 複合体）が神経終末から取り込まれて、長い軸索のなかを細胞体まで輸送されることにより、情報が伝達される経路も存在する。この結果、ニューロンの細胞体の核内にあるさまざまな遺伝子が活性化されることになる。

CIPA 患児では *NTRK1* 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しない。そのため、NGF 依存性ニューロンの生存・維持が障害される結果、これらのニューロンがすべて欠損することになる。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もみられるが、その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ため、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 CIP 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損である。これはすべての CIPA 患者に共通している。このことは、先に述べた病気のメカニズムを考えたら分かりやすい。NGF 依存性ニューロンの欠損により、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その後遺症も二次的合併症であると考えられる。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種類の神経成長因子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: NCIP) の原因が、神経成長因子遺伝子 (*NGF*) のミスセンス変異であることが報告された。*NGF* は *NGFB* と呼ばれることもある。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、繰り返す皮膚の外傷は目立たず、舌を噛むなどの自傷行為も見られない。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、NCIP の責任遺伝子は *NGF* であることが明らかにされた。

NCIP の病態を理解するには、*NGF* タンパク質が遺伝子情報をもとに細胞内で合成・分泌される過程を理解する必要がある。遺伝子の DNA 配列により規定される遺伝情報をもとに、さまざまなアミノ酸を連結して合成されるタンパク質には、N 末端と C 末端がある。タンパク質の合成は、N 末端からはじまりアミノ酸を連結しながらその数を増やしていき、C 末端で終了する。*NGF* タンパク質は、まずその N 末端にシグナルペプチドと呼ばれるアミノ酸配列が付加された前駆体 (pro*NGF*) として細胞内で合成される。シグナルペプチドは、*NGF* が細胞外へ分泌される際に必要とされるもので、pro*NGF* が成熟型 *NGF* に変換される際に切り離される。このような過程を経て、*NGF* は細胞外へ分泌される (一部の pro*NGF* は、そのままの形でも分泌されると考えられている)。

NCIP 患者に検出される遺伝子変異は、pro*NGF* タンパク質の 211 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。患者では、成熟型 NGF タンパクの 100 番目のアミノ酸が置換されることになり、その結果正常に機能しないと考えられている。また、R211W 変異を有する変異タンパク質は、proNGF として細胞内に存在するが、細胞外に分泌される NGF の量は正常に比べて減少していることが示された。以上から、NCIP 患者では、NGF タンパク質の構造異常によりその機能が低下しているとともに、その量も低下していると考えられる。

NCIP 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、NCIP は、はじめ HSAN-5 として報告された。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、小児期から無痛症に伴う関節症状が出現する。一方、ヘテロ接合体では、関節症状は成人になってから現れ、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 NCIP 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-5 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、NGF の機能喪失変異による CIP 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-5 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-4 (CIPA)にいれる方が適切であると考えられる。患者の遺伝子(NGF)には、1 塩基置換と 2 塩基の欠失を伴う変異が検出された。この結果、proNGF タンパク質の 232 番目のアミノ酸(バリン)に対応するコドンの位置で、遺伝子配列の読み枠がずれるフレームシフト(V232fs)が起こる。これに加えて、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。このフレームシフト変異(V232fs)を有する家系では、ヘテロ接合体の両親に症状はみられない。このため、遺伝形式は常染色体劣性である。

このように、同じ遺伝子(NGF)の変異による疾患でありながら、機能喪失性変

異による CIP と、ミスセンス変異による NCIP とは遺伝形式が異なることになる。

## 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

CIPA の原因が明らかになった後、これとは明らかに異なる CIP 患者が存在することは知られていた。そのような患者では、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。このような患者家系について遺伝子解析が行われた結果、2006 年に Na チャンネルの遺伝子変異による CIP 症例が報告された。

この遺伝性疾患は、「チャンネル病関連無痛症 (Channelopathy-Associated Insensitivity to Pain)」とも呼ばれている。パキスタン北部の出身で血族結婚のある 3 家系の患者で、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 ( $\text{Na}_v1.7$ ) の  $\alpha$ -サブユニットをコードしている。それぞれの家系で、3 種類のナンセンス変異 (アミノ酸に対応するコドンが終止コドンに置換されている) が検出された。これらのナンセンス変異を有する *SCN9A* によりコードされる  $\text{Na}_v1.7$  タンパク質は、正常より短いタンパク質になる。このため、機能喪失性変異となる。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、この疾患の遺伝形式は常染色体劣性である。

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の細胞膜に脱分極という電気的現象がおこり、活動電位を生じて電気的インパルスを身体から中枢神経へ向かって (求心性に) 伝える。電位依存性 Na チャンネルである  $\text{Na}_v1.7$  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。実際に、患者で検出された変異を導入した  $\text{Na}_v1.7$  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 CIP 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 CIP 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。

## 3) その他の症例報告

HSAN-5 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-5 と判断した患者症例について、*NTRK1* 遺伝子の解析が行われた。その結果、この患者に *NTRK1* 遺伝子の変異が検出されたので、同グループは、CIPA と HSAN-5 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-5 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。

また、2004年11月、当時5歳のCIPに罹患したある女兒について、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と臨床診断されていた。その後、詳細な検討がなされた結果、2011年に上記のNaイオンチャネル遺伝子*SCN9A*の変異によるCIP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も紹介された後、さらに2011年に日本のある民放テレビ番組でも紹介されていた。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、実際はチャネル病関連無痛症である。

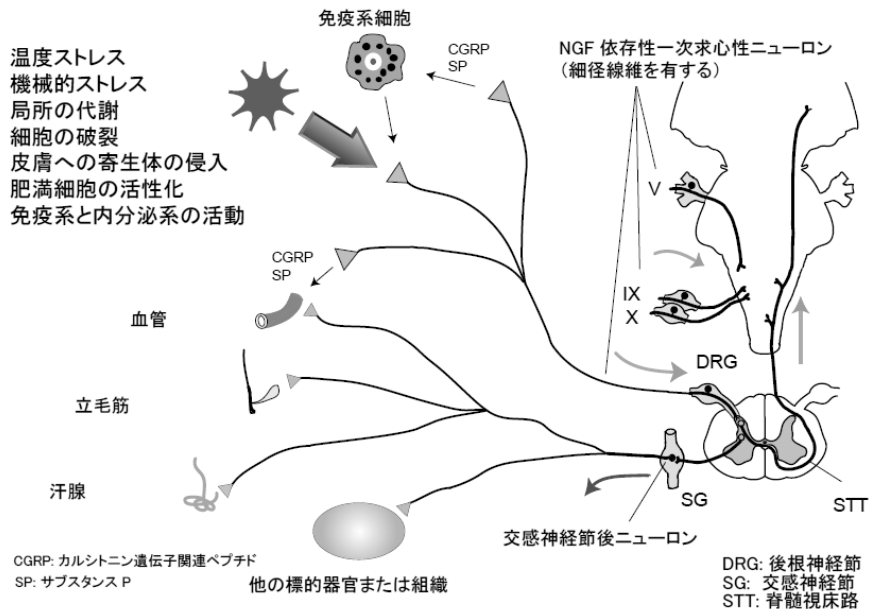
さらに、上記にあげた *NTRK1*, *NGF*, *SCN9A* の遺伝子変異によるCIPに加えて、非常に稀ではあるがこれ以外の遺伝子の変異にもとづく症例の報告もある。しかし、その病態の詳細な解明は今後の課題である。

#### 4. 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

神経系は、中枢神経系と末梢神経系に分けられる。中枢神経系には、脳と脊髄が含まれる。一方、末梢神経系には、運動神経と感覚神経、さらに自律神経が含まれる。例えば、運動神経は、脳や脊髄から遠心性(中枢神経から身体へ向かう方向)にシグナルを伝達し、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(身体から中枢神経へ向かう方向)に脊髄を介して脳へと伝える。さらに、交感神経は自律神経の一つとして、皮膚の血管・立毛筋・汗腺、また内部臓器や組織の機能を調節している。このように考えると、交感神経は遠心性ニューロンである。CIPAの患者では、末梢神経系のNGF依存性一次求心性ニューロンと交感神経節後ニューロンが欠損している(図1-3-4)。

CIPA 患者では NGF 依存性一次求心性ニューロン(ポリモーダル受容器)と交感神経節後ニューロンが欠損する



(Indo. Neurosci Biobehav Rev 87: 1-16, 2018)

図 1-3-4

2) NGF 依存性一次求心性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、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。NGF 依存性一次求心性ニューロンは、侵害刺激にも反応し、細い軸索を有し末端が自由神経終末となっている(図 1-3-4)。このニューロンにより侵害刺激が受容されると、ヒトでは痛みの感覚が生じる。NGF 依存性一次求心性ニューロンは、先に述べたように、ミエリンと呼ばれるもので軸索が覆われた細径有髄線維(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 1-3-4)。このニューロンは無髄線維である。交感神経系は副交感神経系とともに

に、自律神経として身体の内部臓器や組織の機能を調節している。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。

臨床神経学では、Horner 症候群と呼ばれる「軽度の眼瞼下垂、縮瞳傾向、顔面の発汗障害」を伴う病態が知られている。Horner 症候群は、先天的または後天的な種々の原因により起こり、患者で見られる症状は頭部・顔面を支配する交感神経の機能が障害されることによる。CIPA 患者にも観察され、頭部・顔面を支配する交感神経節後ニューロンが欠損することによる。この場合両側性の Horner 症候群となる。

### 3) NGF 依存性一次求心性ニューロン（ポリモーダル受容器）と内感覚の概念、交感神経の機能

NGF 依存性一次求心性ニューロンは、温覚や痛覚を伝えるだけでなく、種々の刺激に反応する（図 1-3-4）。脳神経科学の分野では、感覚についての新しい考え方が提唱されている。NGF 依存性一次求心性ニューロンは、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 1-3-4 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、涼しいという痛みを伴わない感覚も含まれる。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 依存性一次求心性ニューロンは、さまざま刺激に反応するポリモーダル受容器である。

NGF 依存性一次求心性ニューロンにより感知される刺激には、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、身体の体温（深部体温）が一定に保たれるのは恒常性維持の機構がはたらいているからで、NGF 依存性一次求心性ニューロン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。

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。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。

生体の恒常性維持には、NGF 依存性一次求心性ニューロン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。身体の内部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。NGF 依存性一次求心性ニューロンは、温・痛覚を含むさまざまな生体で起こる変化をモニターすることで、内感覚を伝えている。これに対して、外感覚(exteroception)は、身体の外のも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。

脳と身体は末梢神経系の NGF 依存性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、全体の生命活動に寄与している。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。

内感覚の概念に基づくと、NGF 依存性一次求心性ニューロンは、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。今後、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、末梢神経系の NGF 依存性一次求心性ニューロンと交感神経節後ニューロンは、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・心理機能などの心的活動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。CIPA 患者では、前者が欠如しているため、深部体温の恒常性が維持できず、環境温度に依存して体温が常に変動することになる。また、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、NGF 依存性一次求心性

ニューロン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。

最近、「情動と感情」などの心的活動は脳と身体の相互作用に依存しているという考え方が提唱されている。このような心的活動は、生物進化の観点からみると、脳で統合制御される身体の恒常性維持や生体の防御機構と密接に関連している。この考え方に基づくと、NGF依存性ニューロンは「情動と感情の神経生物学的基盤」になっている可能性がある。

#### 【参考文献】

1. Ahmad S, Dahllund L, et al: A stop codon mutation in SCN9A causes lack of pain sensation. Hum Mol Genet 16: 2114-2121, 2007
2. Carvalho OP, Thornton GK, et al: A novel *NGF* mutation clarifies the molecular mechanism and extends the phenotypic spectrum of the HSAN5 neuropathy. J Med Genet 48: 131-135, 2011
3. Cox JJ, Reimann F, et al: An *SCN9A* channelopathy causes congenital inability to experience pain. Nature 444: 894-898, 2006
4. Craig AD: How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body. Nat Rev Neurosci 3: 655-666, 2002
5. Damasio AR: Descartes' Error: Emotion, Reason, and the Human Brain. Putnam and Sons, New York, 1994
6. Damasio A, Carvalho GB: The nature of feelings: evolutionary and neurobiological origins. Nat Rev Neurosci 14: 143-152, 2013
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. Einarsdottir E, Carlsson A, et al: A mutation in the nerve growth factor beta gene (*NGFB*) causes loss of pain perception. *Hum Mol Genet* 13: 799–805, 2004
  9. Goldberg YP, MacFarlane J, et al: Loss-of-function mutations in the *Nav1.7* gene underlie congenital indifference to pain in multiple human populations. *Clin Genet* 71: 311–319, 2007
  10. Indo Y, Tsuruta M, et al: Mutations in the *TRKA/NGF* receptor gene in patients with congenital insensitivity to pain with anhidrosis. *Nat Genet* 13: 485–488, 1996
  11. 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
  12. Indo Y: Nerve growth factor, interoception, and sympathetic neuron: lesson from congenital insensitivity to pain with anhidrosis. *Auton Neurosci* 147: 3–8, 2009
  13. Indo Y: Nerve growth factor, pain, itch and inflammation: lessons from congenital insensitivity to pain with anhidrosis. *Expert Rev Neurother* 10: 1707–1724, 2010
  14. Indo Y: Nerve growth factor and the physiology of pain: lessons from congenital insensitivity to pain with anhidrosis. *Clin Genet* 82: 341–350, 2012
  15. Indo Y: Neurobiology of pain, interoception and emotional response: lessons from nerve growth factor-dependent neurons. *Eur J Neurosci* 39: 375–391, 2014
  16. Indo Y: Congenital Insensitivity to Pain with Anhidrosis. 2008 Aug 5 [Updated 2014 Apr 17]. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al (eds). *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2014. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1769/> 2018. 6. 1 アクセス

17. 犬童康弘：先天性無痛無汗症の分子病態からみた神経成長因子と内感覚と自律神経. 自律神経 52: 36-40, 2015
18. 犬童 康弘：先天性無痛無汗症の分子病態からみた神経成長因子と痛みの生理学：内感覚と交感神経と情動の関係. 脳と発達 47: 173-180, 2015
19. 犬童 康弘：末梢神経系の神経成長因子依存性ニューロン -自律神経系の基礎科学的研究 update-. 神経内科 87: 54-61, 2017
20. 犬童 康弘：先天性無痛無汗症. 発汗学 24: 46-51, 2017
21. Indo Y: NGF-dependent neurons and neurobiology of emotions and feelings: Lessons from congenital insensitivity to pain with anhidrosis. Neurosci Biobehav Rev 87: 1-16, 2018
22. Larsson E, Kuma R, et al: Nerve growth factor R221W responsible for insensitivity to pain is defectively processed and accumulates as proNGF. Neurobiol Dis 33: 221-228, 2009
23. Mardy S, Miura Y, et al: Congenital insensitivity to pain with anhidrosis: novel mutations in the *TRKA (NTRK1)* gene encoding a high-affinity receptor for nerve growth factor. Am J Hum Genet 64: 1570-1579, 1999
24. Minde J, Toolanen G, et al: Familial insensitivity to pain (HSAN V) and a mutation in the *NGFB* gene. A neurophysiological and pathological study. Muscle Nerve 30: 752-760, 2004
25. Miura Y, Mardy S, et al: Mutation and polymorphism analysis of the *TRKA (NTRK1)* gene encoding a high-affinity receptor for nerve growth factor in congenital insensitivity to pain with anhidrosis (CIPA) families. Hum Genet 106: 116-124, 2000
26. Schon K, Parker A, Woods CG. Congenital Insensitivity to Pain Overview. 2018 Feb 8. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al (eds), GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2018. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK481553/> 2018. 6. 1 アクセス
27. Staud R, Price DD, et al: Two novel mutations of *SCN9A* (Nav1.7) are associated with partial congenital insensitivity to pain. Eur J Pain 15: 223-230, 2011

28. Toscano E, Simonati A, et al: 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