

先天性無痛無汗症の分子病態から学ぶ 「痛み」と「体温調節」の脳神経科学

熊本大学講師・医学部附属病院小児科
犬童 康弘

先天性無痛無汗症 Congenital Insensitivity to Pain with Anhidrosis (CIPA) は、温覚・痛覚と発汗機能を欠如し、精神遅滞などの中枢神経障害を伴う常染色体劣性遺伝性疾患です。私たちは、生後1ヶ月の患者さんに出会ったことをきっかけに研究を開始し、1996年にCIPAの責任遺伝子がチロシンキナーゼ型神経成長因子受容体遺伝子 *TRKA* (または *NTRK1*) であることをはじめて報告しました。

CIPAでは、*TRKA*の機能喪失性変異により、神経成長因子 Nerve Growth Factor (NGF) のシグナル伝達が障害されます。このため、NGF依存性ニューロンの分化と生存を維持する機構が胎児期に正常に機能しません。この結果、患者ではこれらのニューロンが欠損し、感覚神経系や自律神経系に異常がみられます。さらに、中枢神経系の一部のニューロンの欠損に基づくと推定される症状もみられます。

今回は、CIPAの責任遺伝子の同定を通じて得られた疾患の分子病態をもとに、NGFのヒトにおける生理機能について説明します。また、NGFが「痛み」の感覚を伝える「侵害受容ニューロン」と自律神経系の「交感神経ニューロン」の分化・生存維持に特異的にはたらくことを示し、さらにこれらのニューロンが生体の恒常性維持のためにはたす役割についても解説します。

CIPAは遺伝性稀少難病のひとつですが、症例は国内だけでなく世界各地から報告されています。これまで、さまざまな国の患者さんについて遺伝子解析を行う機会がありましたが、いずれの患者さんにも *TRKA* 遺伝子の変異が検出されています。国内では、「無痛無汗症の会」の啓蒙活動により、まずその存在が医療関係者の間で知られるようになり、その後一般にも広がっています。また、2004年には、米国在住の患者さんについてマスメディアを通じて広く一般向けに報道されました。これにより海外でもその存在が知られるようになりました。

NGFは、はじめて分離同定された成長因子のひとつです。発見者であるイタリア人女性科学者の Levi-Montalcini 博士は、1986年度のノーベル生理学医学賞を受賞しています。このため、分子生物学や脳神経科学などの分野ではよく知られています。NGFについては、「細胞の分子生物学」という米国で出版されている教科書にも載っていますので、この分野に興味をもっている人たちにはなじみがあると思います。

CIPAの分子病態を理解するには、胎児発生の過程を考える必要があります。胎児期には、運動神経、感覚神経、自律神経などさまざまな神経が形成されます。この中で、侵害受容ニューロンと交感神経ニューロンが生存していくためには、NGFとこれに結合する *TRKA* 受容体が正常に機能することが必要不可欠です。患者では遺伝子の変異により *TRKA* 受容体が正常に機能しないために、NGFに依存するニューロンが特異的に欠損します。さらに、脳に局在するNGF依存性ニューロンも欠損すると考えられます。

侵害受容ニューロンの細胞体は脊髄後根神経節の中にあり、末梢と中枢の両方に神経突起を伸ばしています。末梢では自由神経終末となり皮膚やさまざまな組織、血管に分布しています。中枢では脊髄後角に入り、末梢から脳へと向かう神経シグナルを伝えます。交感神経ニューロンの細胞体は、脊椎の傍にある神経節の中にあり、皮膚の血管、立毛筋、汗腺を支配します。さらに、心臓、肺などのさまざまな内部臓器の機能も調節しています。

CIPA 患者では、侵害受容ニューロンが欠損しています。このニューロンは、健常者では、外傷を受けたときなどに、身体を守るための警告機能に重要です。患者は外傷を受けても、痛みを感じて身体を安静に保ったり、治療を受けたりすることができません。このため、常に生命が脅かされる危険な状況にあります。

侵害受容ニューロンは感覚を伝えるだけでなく、生体防御や組織の修復過程にはたらく炎症反応においても重要な役割を果たしています。この過程は、生理学では「軸索反射」や「神経原性炎症」として知られています。炎症反応に血液系細胞と血管系細胞が関与していることはよく知られていますが、脳と身体全体をふくめて考えると、神経系のはたらきも同様に重要です。最近になり、NGFは胎児期ばかりでなく成長した後も、このような炎症反応においても重要な役割を果たすことが明らかになりました。このため、患者では炎症反応が正常とは異なる経過で進行し、炎症に付随して起こる生体防御反応がうまく機能しません。

余談ですが、痛みの研究分野でバイブルと

言われている「Textbook of Pain」という教科書があります。最近改訂され、「NGFと痛み」というセッションに、NGFがいかに痛みと密接に関係しているかを示す例として、CIPAの分子病態を挙げています。今後さらに、「NGFと痛み」に関連する分野の研究は進展していくものと思います。

一方、自律神経は、生体の恒常性維持にはたります。なかでも、交感神経系による「体温調節反射」と「防衛反応自律神経反射」はよく知られています。後者は、いわゆる「闘争または逃走反応」と呼ばれるもので、生物が危険な状況にさらされたときに、身体を守るはたらきをします。

体温調節の中枢は視床下部にあり神経内分泌系や自律神経系を介して体温を調節しています。このうち自律神経は「皮膚血管の収縮と拡張」や「発汗」により体温を調節しています。発汗現象は、体温調節反応と生体防御反応時にみられる生体調節機能のひとつで、温熱性発汗と精神性発汗に大別されます。温熱性発汗は、暑熱刺激によって誘起され、体温調節に重要です。一方、精神性発汗は、体温調節よりもむしろ防衛反応自律神経反射の一部と考えられています。精神的緊張などによって誘起され、手のひらや足の裏にみられます。CIPA患者では、交感神経機能がうまく機能しないために、体温を一定に保つことができなくなります。このような障害に加えて、暑さや寒さを感じる侵害受容ニューロンが欠損するために、体温調節を最適化するための適切な行動（例：暖かい場所または涼しい場所に行くなど）が行われない可能性もあります。このように、CIPA患者では体温調節の恒常性維持機構が障害されていま

す。

また「闘争または逃走反応」は、野生環境で動物が生存していくための適応反応のひとつと考えられています。進化の過程で維持されヒトにも受け継がれています。ヒトが怒りを感じる時に目立つので、「怒り反応」とも呼ばれ、交感神経系の興奮と神経内分泌系の「ストレスホルモン」の分泌に伴って生じます。この反応も、視床下部により制御されています。動物が緊急事態に出会った際に、逃避や攻撃などの行動と直結して起こる全身的な生体反応です。（ネコが犬に出会ったときに見せる反応を思い出してもらえば分かりやすいと思います。）ヒトでは自己の判断や決断を迫られるような状況に遭遇した状態と考えられています。最後の表現はまさにヒトが現代社会で常にさらされているストレスの多い学校や職場での状況そのものではないかと思えます。この反応は、現代人にとっては、ある意味で両刃の剣と言えます。適切に機能するときには生体に有利にはたりますが、過度になると生体に不利にはたらくこともあります。

このように、CIPA 患者では侵害受容ニューロンを介した「身体を守るための警告機能」や「炎症反応の調節」の欠如に加えて、交感神経を介した「体温調節反射」や「闘争または逃走反応」などが欠如しています。生体の恒常性維持が正常に機能せず、患者は常に生存に不利な状態にあると言えます。

さらに、CIPA 患者では脳に局在する NGF 依存性ニューロンが欠損していると考えられます。患者でみられる精神遅滞、算数や抽象的な思考が不得手、多動傾向などのさまざまな中枢神経症状は、NGF 依存性ニューロ

ンの欠損によるものと推定されます。まだ詳細は不明ですが、NGF 依存性ニューロンの例として、アルツハイマー病で異常がみられる前脳基底野のコリン作動性ニューロンなどがあります。CIPA の中枢神経症状の説明については、今後の大きな課題です。

ここで改めて、痛みについて考えてみます。国際疼痛学会（IASP）による「痛みの定義」は次のように表現されています。「痛みは、実質的または潜在的な組織損傷に伴う、あるいはこのような損傷を表現する言葉を使って述べられる不快な感覚・情動体験である」

重要な点は、「情動体験」という表現です。つまり、痛みは人の情動や感情など心と密接に関連するという事です。痛みのシグナル伝達は、侵害受容ニューロンへの刺激が電気信号に変換されることではじまります。この信号は脊髄から脳へと向かいます。これには大きく2つの神経経路があり、体性感覚野へ向かう「感覚の系」と、帯状回、扁桃核など大脳辺縁系へ向かう「情動の系」が知られています。しかし、脊髄から脳へのこれらの神経回路には従来不明な点もありました。最近になって、ヒトを含む霊長類についての研究が進展し、これまで不明確であった神経経路が明らかにされています。私たちは、経験的に痛みの感覚と情動は密接に関連することを理解しています。痛みと精神活動とは、切り離して考えることができないものです。このことは脳神経科学の進歩により、裏付けられつつあります。

これと関連して、侵害受容ニューロンが、「痛み」や「温度」の感覚を伝えるばかりでなく、生体内で起こっている種々の生理学的反応をモニターして、その情報を絶えず脳に

伝えていることが分かってきました。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のレベルなどが含まれています。このような情報は、痛みのように自覚されることもあります。多くは無意識のうちに脳へと伝達されて、生体の恒常性維持のために役立っています。このように、侵害受容ニューロンは痛みや温度だけでなく、実際は身体内部に関するあらゆる情報をモニターして身体を安定に保つために機能しています。

以上から、侵害受容ニューロンや交感神経ニューロンを含む NGF 依存性ニューロンが、「生体の恒常性維持」の機構に重要な役割を果たしていることが分かります。今後さらに、脳に局在する NGF 依存性ニューロンについての理解が進むことで、「情動」や「感情」などの心の問題と「身体」を相互に結びつける神経回路についての解明がさらに進むでしょう。

「Rare disease, Common problem」、私が小児科医となって学んだことです。解釈は人により異なると思います。私の理解では、「稀な病気のメカニズムを解明することで、ヒトの正常な機能を解明する糸口になり、さらに多くの疾患に共通な普遍的な問題解決につながることもある」ということです。稀な病気は「無痛無汗症」であり、普遍的な問題は「痛み」や「炎症反応」と「自律神経による生体の調節」になると思います。

最後に、「無痛無汗症の会」の皆さんへのメッセージです。CIPA の根本的な治療の開発は、現時点ではまだ困難な状況にあります。また、患児に危険を回避することを身につけ

させることで、合併症を予防したいという試みにも困難な点多々あるかと思えます。しかし、今後さらに脳科学の進歩により、「情動」や「感情」についての研究が進展することで、少なくとも合併症の予防や治療を改善する上で、何らかの手がかりが得られることを期待しています。そのためには、このような情報交換の活動を今後も続けていくことが必要だと思います。

研究に協力していただきました熊本大学小児科ならびに国内・国外の共同研究者、無痛無汗症の会「トゥモロウ」のみなさまにこの場をお借りして深謝します。

本研究の遂行に当たり、文部科学省「科学研究費」、厚生労働省「小児医療研究委託費」、厚生労働省「精神・神経疾患研究委託費」、「熊本大学医学部奥窪医学奨励金」の助成を受けました。

[文 献]

- 1) Indo Y et al: Mutations in the *TRKA/NGF* receptor gene in patients with congenital insensitivity to pain with anhidrosis. *Nat Genet* 13: 485-488, 1996.
- 2) 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.
- 3) 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.

4) Indo Y: Congenital insensitivity to pain.

The Genetics of Pain, IASP Press, Seattle, p171-191, 2004