

先天性無痛無汗症

犬童康弘*

要旨

先天性無痛無汗症は温覚・痛覚と発汗機能を欠如し、精神遅滞を伴う常染色体劣性遺伝性疾患である。神経成長因子（NGF）のチロシンキナーゼ型受容体遺伝子 *TRKA* の機能喪失性変異のため、NGF に依存するニューロンの分化と生存を維持する機構が障害される。結果として、侵害受容ニューロン、交感神経節後ニューロン、中枢神経ニューロンの一部が欠損する。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体でもある。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。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。

はじめに

痛みは外傷など身体に異常が起きていることを知らせる警告信号である。また、発汗は体温調節に重要な機能を果たす。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シーⅣ型ともよばれる常染色体劣性遺伝性疾患である。われわれは、そ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1996年にはじめて報告した。今回は、CIPAの分子病態をもとに、NGF依存性ニューロンが痛みの感覚や発汗だけでなく、広く生体の恒常性維持のために働いていることを解説する。

I. 侵害受容ニューロン、交感神経節後ニューロン、一部の中枢神経ニューロンの生存・維持に必要な神経栄養因子である NGF

侵害刺激を伝える感覚神経ニューロンと自律神経系の交感神経節後ニューロンは、いずれも胎児期に神経堤から分化する。NGFはこれらのニューロンの分化と生存維持に特異的に働いている神経栄養因子の一つで、標的組織の細胞により合成・分泌されている（図1-a）。NGFは、これらのニューロンの細胞膜に局在するチロシンキナーゼ型神経成長因子受容体蛋白質 TrkA を介して作用し、生存・維持のためのシグナルを細胞内に伝達する。

* Yasuhiro INDO 熊本大学医学部附属病院小児科

[連絡先] ☎ 860-8556 熊本県熊本市本荘1-1-1 熊本大学医学部附属病院小児科

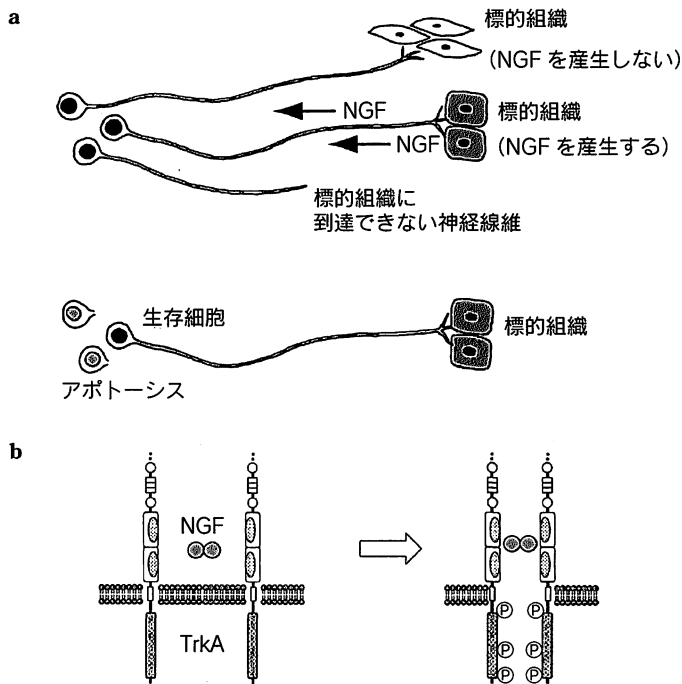


図1 神経成長因子 (NGF) とチロシンキナーゼ型 NGF 受容体 (TrkA) は、NGF 依存性ニューロンの生存・維持に必須である

- a : 未成熟のニューロンは限られた量の標的組織由来の NGF を求めて競合し、その中で NGF を獲得したものだけが生存しシナプス結合を確立することができる。
- b : NGF は感覚神経や交感神経ニューロンの細胞表面に存在する TrkA 受容体を介して作用する。TrkA 受容体は NGF と結合すると二量体化し細胞内のチロシン残基が自己リン酸化を受け、これを介して細胞内へシグナルが伝達される。また、NGF と TrkA の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。

TrkA は NGF と結合すると細胞表面で二量体化し、対になった相手の細胞内のチロシン残基をリン酸化する。この自己リン酸化が引き金になって、細胞内シグナルカスケードが作動する (図 1-b)。また、NGF と TrkA の複合体が神経終末から取り込まれて、直接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。TrkA を発現する神経細胞は発生の過程で過剰につくられるが、NGF の量は限られているので、これを求めて競合する。この結果、TrkA を介して NGF を受け取ったニューロンのみが

生存・維持することができる。そうでない細胞はアポトーシスとよばれる選択的な細胞死を起こす。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。

NGF は胎児発生の過程だけでなく、成長した後も NGF 依存性ニューロンの機能調節に重要である。組織損傷とそれに続く炎症反応が起こると局所での NGF 産生が亢進する。これにより、NGF 依存性ニューロンは活性化される。このため、炎症が起きてしばらくすると局所の痛みは増幅し刺激に対して過敏になる。

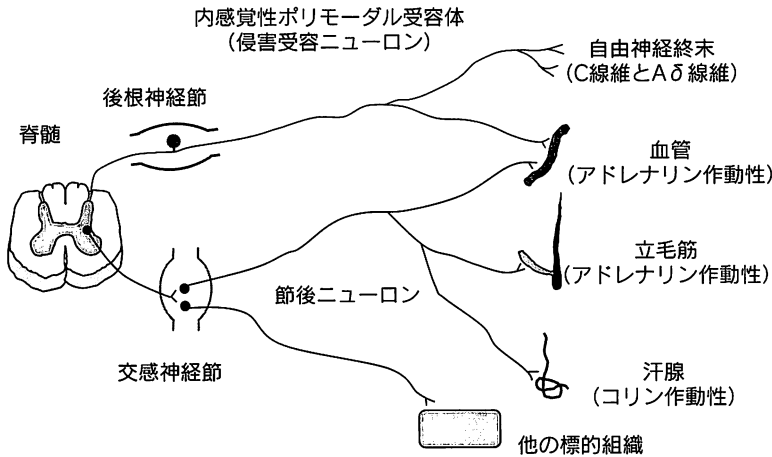


図2 内感覚性ポリモーダル受容体 (傷害受容ニューロン) と交感神経節後ニューロン

内感覚性ポリモーダル受容体の細胞体は脊髄後根神経節に存在し、身体のほとんどあらゆる部分に分布して末梢では自由神経終末となっている。交感神経節後線維は皮膚や内部臓器の標的組織を支配するが、このなかで汗腺を支配するものは例外的にコリン作動性である。

II. CIPA の責任遺伝子 *TRKA* (*NTRK1*)

TRKA 遺伝子は1番染色体長腕に位置し、TrkA 受容体蛋白をコードする。CIPA 患者では *TRKA* 遺伝子の機能喪失性変異により、TrkA 受容体が正常に機能しない。このために、NGF 依存性ニューロンが胎児発生の段階で生存・維持できない。結果として患者では、侵害刺激を伝える感覚神経ニューロンと自律神経系の交感神経節後ニューロンが欠損することになる。

III. 侵害受容ニューロン、ポリモーダル受容体、内感覚の概念

後根神経節ニューロンのうち、侵害刺激を伝える無髄線維 (C 線維) と小径有髄線維 (A δ 線維) を有するものは NGF 依存性ニューロンで

ある (図2)。これらのニューロンは侵害刺激を伝えるばかりでなく、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。このため、ポリモーダル受容体ともよばれる。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のレベルなどが含まれている。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。このような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。体性感覚の触覚は、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体」ということになる。

IV. CIPA の病態

患者では、内感覚性ポリモーダル受容体と交感神経節後ニューロンの欠損に起因する症状がみられる(図2)。さらに、中枢神経ニューロンの一部も欠損していると推定される。

1. 内感覚性ポリモーダル受容体の欠損による症状

a) 内臓痛も含めたあらゆる疼痛感覚の欠如

これまで、患者に対してさまざまな痛み刺激が加えられ、これに対する忌避反応や情動反応が観察されている。患者では内臓痛も含めたあらゆる疼痛感覚が欠如する。

乳児期にしばしば自傷行為がみられるが、痛覚の欠如に加えておそらく中枢神経の異常も関与すると思われる。成長するにつれて2次の合併症と障害が加わる。すなわち、外傷や骨折・脱臼を繰り返し、安静が保てないため治療が遅延することで、Charcot 関節(神経病性関節症)、四肢の変形、脊髄の損傷などの後遺症・機能障害に至ることもある。運動神経には遺伝的な異常はみられない。しかし、外傷などの2次の合併症の結果、運動機能障害を示す例もある。

b) 温度覚の欠如

患者は日常生活における環境温度の変化も感知できない。寒さを感じることもできず、服を着る・暖かい場所に移動するなどの適切な行動がとれない。また暑さを感じることもできないため、服を脱ぐ・涼しい場所に移動するなどの適切な行動がとれない。

c) 痒みの感覚の欠如

患者では、痛みの感覚に加えて痒みの感覚も欠如する。蚊などに刺されても、あるいは水痘に罹患しても痒みを感じない。

d) 辛味の感覚の欠如

唐辛子やわさびを大量に口にすると、健常人は灼熱感を伴う強い刺激を感じる。しかし、患者はこれらに対して反応を示さない。味覚のう

ち、甘味、塩味、酸味、苦味などの識別は可能である。このことは、唐辛子やわさびの刺激が、味覚の受容体ではなく、舌や口腔内に分布するC線維やA δ 線維を有する感覚神経により感知されることを示唆する。

e) 組織の代謝過程や化学変化の知覚の欠如

痛み刺激の例のなかで、四肢を虚血状態にすることや塩化カリウムの注射などは、組織に代謝過程や化学組成の変化が起こった状態と考えられる。前者ではエネルギー代謝が阻害され、組織に乳酸などの有機酸が蓄積しpHが変化することになる。また、後者は組織が破壊されて、細胞内からKイオンが放出された状態に近いと考えられる。患者は、これらの刺激に対しても忌避反応を示さず、不快そうな様子もみせない。このように、患者は機械的な痛みを感じるができないばかりでなく、組織の代謝過程や化学変化も知覚できない。

f) 軸索反射の欠如

内感覚性ポリモーダル受容体は刺激を中枢に伝えるだけでなく、軸索反射により神経ペプチドを分泌することで組織での炎症反応に直接関与する。軸索反射は、皮膚を注射針などで傷つけた際に健常人でみられる局所の発赤、膨疹、周囲の紅潮などの一連の反応で、無髄性C線維への刺激が逆行性伝導により周囲へ伝えられることで誘発される。軸索反射は、外傷やこれに伴う感染症などに対する防御反応の一部とみなされる。CIPA患者では局所の膨疹はみられるが、周囲の紅潮反応は欠如する。内感覚性ポリモーダル受容体が欠損しているため、組織損傷に伴う不快な痛みの感覚を感じないですむが、その反面、組織の防御や修復に関連する炎症反応が通常とは異なる経過をとる。

以上から、CIPAの患者では内感覚性ポリモーダル受容体が欠損するため、生体の恒常性維持機構のための情報となる求心性入力も欠如することになる。

2. 交感神経節後ニューロンの欠損による症状

交感神経系は副交感神経系とともに、自律神経として生体の調節反応を行う。患者では交感神経に依存するさまざまな調節反応が正常に機能しない。副交感神経機能は保たれている。

a) 発汗機能の欠如

汗腺を支配する交感神経節後ニューロンの神経伝達物質は例外的にアセチルコリンである(図2)。患者の皮膚に汗腺は存在するが、これを支配する神経が欠損している。このため発汗障害が起り、環境温度が高いときに患者はしばしば発熱する。皮膚は乾燥し、特に手掌・足底の角質は肥厚してひび割れる。

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一つで、温熱性発汗と精神性発汗に大別される。温熱性発汗は、暑熱刺激によって誘起され、体温調節に重要である。一方、精神性発汗は、体温調節よりもむしろ下記に示すように防衛反応自律神経反射の一部である。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る。患者では、温熱性発汗と精神性発汗のいずれも欠如している。

b) 立毛筋反射の欠如

環境温度が低下し、寒さを感じると鳥肌が立つことはだれもが経験する。有毛動物の寒冷時の体温調節反応の名残と考えられている。一方で、動物は敵と対峙するときなどに毛を逆立てることもある。自分の姿をより大きく見せるための威嚇行動だともいわれる。ヒトが寒冷時以外にも、強い情動体験をしたときに鳥肌がたつことがあるのは、この名残と考えられている。患者では立毛筋を支配する交感神経が欠損しているため、立毛筋反射が起らない。

c) 血管の収縮反応の欠如

寒冷時には、皮膚の血管は収縮する。これも交感神経に支配され、体温を維持するための自律神経反応である。この反応は、温度感覚と密接に関連するので、感覚神経による求心性入力

と交感神経による遠心性出力の両者が正常に機能する必要がある。患者ではこの両者が欠損しているため、体温調節反応が起らない。患者は、寒冷時にはしばしば低体温になる。血管の収縮反応が欠如することは、手を冷水につけて血圧の上昇の有無を調べる寒冷昇圧試験でも明らかにできる。患者では、正常で観察される血圧上昇反応がみられない。

d) 瞳孔の散大障害

瞳孔のサイズは、交感神経と副交感神経により調節されている。交感神経の刺激により瞳孔は散大し、副交感神経の刺激により縮小する。また上瞼板筋も交感神経支配である。このため、患者では両側の軽度の眼瞼下垂と縮瞳傾向がみられる。瞳孔は散大しにくい傾向があるが、光刺激や輻輳調節には反応する。また患者には、カメラのフラッシュを嫌うという共通の特徴がみられる。瞳孔の調節障害に起因するものと考えられる。

3. 脳で統合制御される恒常性維持機構の障害による症状

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にある。自律神経系は、特に視床下部領域を介して、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。

交感神経系による生体の各器官の調節は、さまざまな求心路が働くことによって反射性に行われる。交感神経系への入力は、内感覚性ポリモーダル受容体からのものが大きい。脳を介してこれ以外の感覚系からも入力を受けている。交感神経の反射は脊髄のみならず、脳幹、ときに視床下部により統御されている。ここでは「体温調節反射」と「防衛反応自律神経反射」をあげる。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。

a) 体温調節反射の欠如

体温調節の中樞は視床下部にあり、神経内分泌系や自律神経系を介して体温を調節している。CIPA 患者は環境温度の変化に伴う体温をモニターできないので、この情報をもとにした熱放散や熱産生のフィードバック調節ができない。このため、環境温度に依存して体温はしばしば変動する。さらに、患者では衣服の着脱あるいは自分自身で適切な場所に移動するなどの体温を最適化するための行動が行われない。このように、体温調節に関する高次の認知機能、あるいは動機づけがうまく機能しない。

b) 闘争または逃走反応の欠如

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視床下部により制御されている。さらにその視床下部統合中枢は、大脳皮質あるいは大脳辺縁系からの制御を受けている。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、自律神経反応と体性運動反応を伴う特有の組織だった行動が起こる。すなわち、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がみられる。

われわれは、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、内感覚性ポリモダル受容体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といえる。

4. 中枢神経ニューロンの一部が欠損することによると推定される症状

CIPA の患者では、自傷行為、精神遅滞、多動、熱性けいれんなどの中枢症状もみられる。乳児期には、精神運動の発達は正常範囲と判断されることが多いが、次第に精神遅滞や多動傾向が目立つようになる。精神遅滞の程度はさまざまである。言語獲得は可能であるが、抽象的思考や数の概念の把握が苦手なことなどが知られている。

脳に局在する NGF 依存性ニューロンとして、前脳基底野のコリン作動性ニューロンや線条体のコリン作動性介在ニューロンが知られている。これ以外にも複数存在する可能性がある。患者が示す中枢神経症状と脳の NGF 依存性ニューロンとの関係はまだよくわかっていない。

おわりに

CIPA 患者の分子病態から NGF 依存性ニューロンが生体の恒常性維持に重要な役割を果たしていることがわかる。患者は、これらのニューロンが欠損しているため、身体の恒常性を維持する機能が働かず、常に生命の危険にさらされている。また、NGF 依存性ニューロンは情動反応にも深く関与する。このため、患者はわれわれとは異なるかたちで情動を体験し表出している可能性がある。今後、CIPA の分子病態をさらに解明することで、NGF 依存性ニューロンと情動の神経回路との関連が明らかになることを期待したい。

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. In : Mogil JS (ed), *The Genetics of Pain*, IASP Press, pp171-191, 2004
 - 5) Craig AD : How do you feel? Interoception : the sense of the physiological condition of the body. *Nat Rev Neurosci* **3** : 655-666, 2002
 - 6) Damasio AR : *Looking for Spinoza : Joy, Sorrow, and the Feeling Brain*. Harcourt, 2003
-