

痛みの末梢受容機構

解剖学ユニット 熊本賢三

痛みは危険を伝える生体防御系として重要なシステムである。皮膚に侵害刺激が加わると、伝達経路は①皮膚の神経終末を支配する一次感覚性ニューロンにより侵害受容器から脊髄後角まで、②二次ニューロンが脊髄後角から脊髄視床路を経て視床へ、そして③三次ニューロンが視床から大脳皮質(体性感覚野)まで伝達し、大脳で痛みを認知し、さらに別経路により帯状回・島皮質に至り痛みの情動系の変化に関与する。本稿では、末梢における痛みの受容機構と感作、特に一次感覚ニューロンについて概説する。

皮膚に分布する感覚神経終末

皮膚は身体外部からの機械刺激(触、圧、振動など)、温度刺激、侵害刺激および痒みなどを受容するため多種多様な形態をした感覚神経終末が分布する。ヒトでは①真皮や表皮に分布する自由神経終末、②毛根周囲を取り巻く柵状終末、被膜を有する終末は③無毛部の真皮乳頭にあるマイスナー小体、④真皮あるいは皮下組織に分布するパチニ小体、そして特殊な細胞と連携するものとして、⑤軸索終末の肥厚部が Merkel 細胞と接合する Merkel 細胞神経複合体の主要な5つの終末があり、皮膚全般に分布するのは自由神経終末とメルケル神経複合体である。

痛みの受容器—自由神経終末

温痛覚および痒みを受容するのは自由神経終末で、様々な温度・機械・化学刺激受容器や発痛物質の受容器が発現している。自由神経終末は、C 線維とA δ 線維に由来し、前者は無髄線維で、伝導速度が遅いため「二次痛」、「遅い痛み(slow pain)」、後者は細い有髄性線維で、跳躍伝導するため伝導速度が速く「一次痛」、「速い痛み(fast pain)」を伝える。侵

害刺激を受容する C 線維で最も多いのは侵害性機械刺激と熱刺激の両方に応答するので、ポリモダル受容器とも呼ばれ、侵害性機械刺激にのみ応答する高閾値機受容器は、C 線維あるいはA δ 線維に由来する。自由神経終末は、皮膚では表皮内に侵入し、その分布密度は、疾患や炎症により大きく変化し、糖尿病患者では著しく減少し、アトピー性皮膚炎の丘疹や痒疹および皮膚損傷後の再生過程では増大する。

神経終末の痛み受容体

神経終末では、熱刺激は TRPV1(>43°C)あるいは TRPA1(<17°C)、機械刺激は ASIC ファミリー?、酸やカプサイシンは TRPV1 が受容し、炎症や組織損傷により放出される ATP、ヒスタミン、セロトニン、ブラジキン(BK)、プロスタグランジンなどの発痛物質も受容する。温度受容体である TRP ファミリーはイオンチャネル内臓型受容体です。刺激により細胞内の膜電位が上昇し、さらに電位依存性 Na チャネルが開いて活動電位が生じる。TRPV1 は C 線維の多くで発現し、43°C以上の熱刺激・酸・カプサイシン、TRPA1 は 17°C以下の冷刺激に反応し、多くが TRPV1 と共存する。ATP やセロトニンの受容体はイオンチャネル内蔵型と G タンパク共役型があり、BK、ヒスタミン、プロスタグランジンなどの受容体は G タンパク共役型である。ATP や BK が受容体に結合すると共役する G タンパクによるシグナル伝達を介して TRPV1 チャネルが活性化されて脱分極する。このように細胞内で受容体やチャネルはクロストークして相互作用している。また、発痛物質下では、シグナル伝達を介して TRPV1 チャネルはリン酸化されて活性化温度は 35°C以下に低下するため、炎症があると体温そのものが痛み刺激となる(末梢性感作)。

痛みを伝える一次感覚ニューロン

皮膚に分布する感覚神経終末は、脊髄神経節（後根神経節）あるいは三叉神経節の一次ニューロン（偽単極性）に支配される。脊髄神経節で痛みに関わるのは、小型ニューロンで、テトロドトキシン(TTX)抵抗性の電位依存性 Na チャネル(Nav1.8と Nav1.9)を発現する。さらに、小型ニューロンはイソレクチン IB4 陰性、神経成長因子(NGF)依存性で受容体 TrkA を発現してサブスタンス P(SP)、CGRP および BDNF(脳由来神経栄養因子)を産生して炎症性疼痛に関与するものと、IB4 陽性そしてグリア細胞由来神経栄養因子(GDNF)依存性で c-Ret 分子を発現し、多くは P2X3(ATP 受容体)を有して神経因性疼痛に関与するものがある。前者の多くは TRPV1 や TRPA1 が共存するとともに、侵害刺激を受けると軸索反射を引き起こし、SP や CGRP を神経終末から放出して刺激受容野の周辺の組織に血管拡張と腫脹を伴う炎症を起こす。さらに、炎症時には炎症細胞などから放出された種々のサイトカインが、ケラチノサイトや線維芽細胞を刺激して NGF を産生・放出させ、これが自由神経終末の TrkA に受容され、細胞内に取り込まれた NGF-TrkA はニューロンを活性化して TRPV1 チャネル、電位依存性 Na チャネル(特に神経因性疼痛では Nav1.8 の異常発現が起こる)、SP、CGRP や BK の B1 受容体の発現を増加させて、痛みと炎症を増強させ、慢性疼痛へと移行する。

脊髄神経では、痛みを伝える C と A δ 線維は脊髄後角、機械受容器を支配する A β 線維は脊髄後角と延髄後索核へ投射し、シナプスを形成して興奮を伝達する。侵害受容性ニューロンは主に脊髄後角の第 I 層、第 II 層と第 V 層、機械受容性ニューロンは主に第 IV 層に分布する。また、触覚を伝える A β 線維は、炎症により第 II 層へ軸索を延ばすため、触刺激でも痛みを感じるアロディニア(異痛症)を引き起こす。一次ニューロンのシナプス終末へ痛

みによる活動電位が達すると、電位依存性 Ca チャネルから Ca²⁺が流入し、シナプス前膜から神経伝達物質(グルタミン酸(Glu)、SP あるいは CGRP)が放出され、シナプス後膜で受容されて興奮が伝達される。

単一ニューロンの支配領域については、生理学的にはマイクロニューログラフィー等を用いてヒトで研究されているが、形態学的には免疫染色された自由神経終末は、細く、走行が複雑なため画像解析が困難である。一方、太い A β 線維では、共焦点レーザー画像の解析により 1 軸索が広範囲に広がる柵状神経終末を支配すること、数百個ものメルケル神経複合体の集合体である毛盤を支配することなどが明らかにされている。

参考文献

Ebara S, Kumamoto K, Matsuura T, Mazurkiewicz JE, Rice FL: Similarities and differences in the innervation of mystacial vibrissal follicle-sinus complexes in the rat and cat: a confocal microscopic study. *J Comp Neurol*, 449:103-119, 2002.

熊本賢三、榎原智美：感覚神経終末の形態—共焦点レーザーと電子顕微鏡による解析—。明治鍼灸医学、40:1-13, 2007.

熊本賢三、榎原智美：共焦点顕微鏡でみる皮膚機械受容器の立体構造。脳の科学、25:885-892, 2003.

Suzuki M, Ebara S, Koike T, Tonomura S, Kumamoto K: How many hair follicles are innervated by one afferent axon? A confocal microscopic analysis of palisade endings in the auricular skin of thy1-YFP transgenic mouse. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*, 88:583-595, 2012.