

# Why pain sometimes lingers

## 傷は治っても消えない痛み

Lizzie Buchen    doi:10.1038/news.2009.1084/15 November 2009

動物には、やさしい愛撫で痛みを感じる神経がある。

外傷部位への接触に対する痛覚過敏に、これまで謎の存在だったある神経経路が極めて重要な役割をしているらしいことが、マウスを使った研究で明らかになった。

ヒトは足の骨折や日焼けなどの外傷を負うと、痛覚系が異常に敏感になり、歩いたりやさしくさすったりといった、通常は痛くない感覚に反応して痛みを感じる。こうした痛覚過敏により、傷を受けた組織は治るまで保護される。しかし時には、傷が治っても痛みが消えず、関節炎などの症状で慢性化することがある。

このほどカリフォルニア大学サンフランシスコ校（米国）の神経科学者 Robert Edwards と Allan Basbaum らの研究チームは、外傷がある場合、ある種の少数の神経繊維が本来は気にならない触覚を痛覚経路へ転送しているらしいことを見つけた<sup>1</sup>。実は、この神経繊維群は数十年前に発見されていたのだが<sup>2</sup>、その機能は今までわかっていなかった。

### 触られるだけで痛い

研究チームは、無髄の低閾値機械受容器（C-LTMR）とよばれるこの神経繊維群が、感覚が極めて強い場合にのみ応答する標準的な痛覚神経繊維と違って、容易に興奮することに気づいた。ただし普段は、軽い接触は、C-LTMR ではなく別の主要

な感覚ニューロン群が感知する。そのため、C-LTMR の役割はこれまでよくわからなかった。しかも、C-LTMR 群を特異的に狙って調べることは困難だった。

しかし今回、C-LTMR が VGLUT3 というタンパク質を発現することがわかり、これが可能になった。C-LTMR が、シグナルを伝えるには VGLUT3 が必要だが、脊髄に連絡するほかの感覚ニューロンはいずれも、別のタンパク質 VGLUT1 か VGLUT2 を用いている。そこで遺伝子操作で VGLUT3 をもたないマウスを作り、すべての C-LTMR が作動しないようにした。C-LTMR が機能しないマウスは、軽い接触や極端な低・高温、あるいは前足を細いワイヤでつつくなど、強い痛みのある刺激を与えた場合は、正常なマウスと全く同じように反応した。さらに研究チームは、このマウスが次の3通りの方法で外傷を受けた場合に示す反応を調べた。1つ目は炎症を起こす化合物により、筋肉損傷から背骨のずれに至るさまざまな病態を発生させる。2つ目は切開により、外科手術後の痛みを再現する。そして3つ目は神経損傷である。正常マウスはワイヤで前足をつつくと、すべての場合でより過敏になり、すぐにワイヤを払いのけた。ところが C-LTMR が作動しないマウスの反応は、外傷を受ける前とほとんど変わらなかった。しかし、どちらのマウスも熱には過敏になったことから、C-LTMR によって、温度にではなく接触に対して過敏になるのだと考えられた。

また、外傷なしで、遺伝子操作マウスが正常マウスに比べて鈍感になる痛みの種類があった。それは、尻尾をクリップではさんだときに生じるような、強く持続する痛みである。C-LTMR が容易に興奮することを考えると、この知見は一見矛盾し

ている。1つの可能性として、VGLUT3 をもつごく少数のニューロンがこの種の痛みに反応するのだらうと、Basbaum はいう。

### 痛みへの道筋

以前から既に、動物が外傷を受けた後に痛覚過敏になる2つの経路が知られていた。1つは、感覚神経繊維が刺激に対してより敏感になる場合で、これは温度に対する過敏状態に関連していると考えられる。例えば、日焼けの後、普段は適温のシャワーを浴びても、ひどく熱く感じるような場合である。もう1つは、C-LTMR のように興奮の閾値が低くて軽い接触を感知するのに重要な別の神経繊維群が、脊髄の痛覚回路に動員される場合で、これらの繊維が伝える感覚がすべて痛みとして知覚されるのだと考えられる。

Basbaum は「これらは標準的な痛覚神経回路とは別のものであり、治療標的となる可能性もあります」と話し、外傷によっても C-LTMR が痛覚回路へ動員されるのだと考えている。さらに C-LTMR は、ほかの低閾値痛覚神経繊維と連携している可能性や、また、さまざまな刺激に対する知覚過敏にかかわっている可能性もある。

ハーバード大学医学系大学院（米国マサチューセッツ州ボストン）の神経科学者 Clifford Woolf は、「今回、これらの神経繊維の動員が、機械的刺激に対する痛覚過敏を生じる経路であることが新たにわかったのです。これは、異なる感覚ニューロンの組み合わせで特異な機能が発揮される、非常におもしろい例といえるでしょう」と語っている。（船田晶子 訳） ■

1. Seal, R. P. et al. *Nature* **462**, 651-655 (2009).

2. Bessou, P. & Perl, E. R. J. *Neurophysiology* **32**, 1025-1043 (1969).



ISTOCKPHOTO