

疼痛抑制系の生理

横田 敏勝¹⁾, 小山 なつ²⁾

1) 滋賀医科大学名誉教授, 2) 滋賀医科大学生理学第一講座

脳に電気刺激を加えて慢性難治性疼痛を治療する試みは1950年代から行われてきた。1965年, 大脳辺縁系の研究で有名な米国 NIH の Paul D. MacLean 先生のもとに留学した。そのとき戴いた研究テーマが中枢神経系の鎮痛作用の生理学的研究であった¹⁰⁾。今から思うとそれが生涯の研究方向を決定した。そのとき, 痛みの伝導に関与する中枢神経系ニューロンの研究が未熟で, 鎮痛の研究を困難にしていることを痛感した。1975年, 滋賀医科大学に着任し, ネコおよびサルを使って痛みの伝導路を明らかにする生理学的研究に着手したが, 一応の結論が得られた段階で中枢神経系の鎮痛作用の研究を再開した。幸いにも数多くの有能な共同研究者の助けを借りて, 成果を挙げることができた。その概要をここに報告する。

1. 下行性疼痛抑制系の賦活

脊髄後角やその吻側に続く三叉神経脊髄路核尾側亜核の機械受容ニューロンは, 低閾値機械受容 (low threshold mechanoreceptive, LTM) ニューロン, 特異的侵害受容 (nociceptive specific, NS) ニューロン, 広作動域 (wide dynamic range, WDR) ニューロンの3種類に分けられる。痛みを中継するのはNSニューロンとWDRニューロンである。ピクロトキシンを静脈内投与すると, WDRニューロンがLTMニューロンに変わることを見出した^{11,12)}。ピクロトキシンは抑制性伝達物質GABAの拮抗薬である。だからこのような結果は予想外であった。

その後, 脊髄を脳から切り離した脊髄動物ではこのような変化がみられないことを知った。それはピ

クロトキシンの作用点が脳にあることを示す。そこで微量のピクロトキシンを中脳中心灰白質 (periaqueductal grey, PAG) と背側縫線核 (nucleus raphe dorsalis, NRD) に注入したところ, やはり同様な変化が見られた。また, 延髄の大縫線核 (nucleus raphe magnus, NRM) に投射するPAGニューロンがピクロトキシンを静脈内投与すると興奮した。ピクロトキシンを全身投与するとPAGとNRDにfosタンパク質が発現した³⁾。これらの実験結果は次のように解釈される。

中脳のPAGとNRDを出て延髄のNRMで中継された後, 脊髄に下行し, 脊髄における痛みの伝達を抑制する下行性疼痛抑制系がある。この系の中脳起始細胞にGABAニューロンが抑制をかけていて, 全身投与したピクロトキシンがこの抑制に拮抗する。そのため, 脱抑制による下行性疼痛抑制系の活性化が起こる。

2. 上行性疼痛抑制系

世界中の研究者が主として下行性疼痛抑制系を研究してきた。下行性疼痛抑制系を介して脊髄における痛みの伝達を遮断するモルヒネがニューロパシーの痛みに効かないのに, 3環系抗鬱薬が視床痛のような卒中後中枢痛に効くことは, 視床レベルに作用する抑制機序が存在することを示唆する。

この問題に取り組むのに先立って, 脊髄で中継された後, 視床の後外側腹側核 (nucleus ventralis posterolateralis, VPL) に送られ, そこで再び中継されて大脳皮質体性感覚野に上る痛みの伝導路を明らかにして, この系が痛みの感覚を伝えると結論し

Received December 26, 1996

Correspondence: 滋賀医科大学生理学第一講座 小山 なつ 〒520-21 大津市瀬田月輪町

た^{8,9)}。VPLの侵害受容ニューロンにはNSニューロンとWDRニューロンとがあつて、NSニューロンはこの核の尾側部の表層すなわち被殻領域、WDRニューロンはその前方の帯状被殻領域に分布している。そしてそれぞれに内臓求心性線維の入力を受けるものがある。例えば、下心臓神経(inferior cardiac nerve ICN)の電気刺激に反応するNSニューロンとWDRニューロンとがあつて、心房内にブラジキニンを注入すると興奮する。これらのニューロンは心臓の痛みを中継するとみられる²⁾。これらのニューロンのICN刺激に対する反応は、NRDとそれを取り囲むPAGを電気刺激すると抑制された¹⁾。頸髄の後外側索を両側性に切断して下行性疼痛抑制系を遮断してもPAG刺激の抑制効果は残存した。この成績は視床レベルでの抑制を示唆する。そこで前外側索の脊髓視床路を刺激して誘発される反応に及ぼす影響を調べ、この反応も抑制されることを確認した¹⁾。この結果、中脳のNRD/PAGからVPLに向かう上行性疼痛抑制系が確認された。

腹部内臓器官からの痛みを伝える大内臓神経(greater splanchnic nerve, SPL)の電気刺激に反応するVPLのNSおよびWDRニューロンについて同様な実験を行い、ICN刺激に対する反応を指標にした実験の結果を確認した⁵⁾。

またNRM刺激の影響を調べ、中脳のNRDとPAGを出てNRMに向かう下行性疼痛抑制系の線維がVPLに側枝を出すことを見出した⁶⁾。

痛みの伝導路は脳幹のレベルで痛みの感覚を伝える外側系と情動に関与する内側系とに分かれる。中脳のNRDあるいはPAGを電気刺激すると、SPL刺激に反応する髄板内核ニューロンの約20%でSPL刺激に対する反応と中脳網様体刺激に対する反応が抑制された。この成績は内側系でも上位中枢に作用する上行性抑制があることを示す。しかし、約20%のニューロンが興奮し、残りの約60%のニューロンは影響を受けなかった。同じ部位を刺激したときVPLのNSおよびWDRニューロンの全てで抑制が認められた。NRDとそれを取り囲むPAGの電気刺激は主として外側系における痛みの伝達を抑制することが判った⁴⁾。

3. 上行性疼痛抑制系の賦活機序

次に問題になるのはこの上行性疼痛抑制系を活性化するメカニズムである。VPLのNSニューロンとWDRニューロンのSPLおよび脊髓視床路刺激に対する反応が迷走神経を電気刺激すると抑制された。NRDおよび/またはPAGに微量のリドカインを注入すると、脊髓視床路刺激に対する反応の抑制は消えたが、SPL刺激に対する反応の抑制は影響を受けなかった。この成績から、迷走神経からの求心性入力が脊髓とVPLのレベルで痛みの伝達を抑制すること、そしてNRDおよび/またはPAGを経由する上行性疼痛抑制系を活性化することが明らかになった⁷⁾。

4. モルヒネの視床レベルにおける鎮痛作用

VPLのNSニューロンとWDRニューロンのSPL刺激に対する反応はモルヒネを静脈内投与すると抑制されたが、脊髓視床路刺激に対する反応は変わらなかった。モルヒネの外側系における作用点は脊髓にあつて、VPLに作用しない。これに対して、視床髄板内核では、侵害受容ニューロンのSPLと中脳網様体刺激に対する反応が抑制された⁴⁾。内側系の場合、モルヒネが上位中枢にも作用するといえる。この成績は「モルヒネによって、ニューロパシーの痛みの感覚は抑制されないが、それに伴う苦しみは減る」という臨床報告の説明に役立つ。

コレシストキニンCCKはモルヒネの鎮痛作用に拮抗する。CCKはVPL侵害受容ニューロンのSPL刺激に対する反応のモルヒネによる抑制に拮抗した。しかし、髄板内核侵害受容ニューロンのSPL刺激に対する反応は影響を受けなかった。CCKは脊髓のレベルでモルヒネによる外側系の疼痛伝達の遮断に拮抗する⁴⁾。

視床侵害受容ニューロンの研究は忍耐を要する難しい仕事である。一つ一つの課題を解決するのに年単位の時間を必要とする。協同研究に従事した数多くの方々の努力が実を結んで独自の研究を展開できたのは幸せであった。

文 献

- 1) Horie H, Pamplin PJ, Yokota T: Inhibition of nociceptive neurons in the shell region of nucleus ventralis posterolateralis following conditioning stimulation of the periaqueductal grey of the cat. *Brain Res* 561: 35-42, 1991.
- 2) Horie H, Yokota T: Responses of nociceptive VPL neurons to intracardiac injection of bradykinin in the cat. *Brain Res* 516:161-164, 1990.
- 3) Koyama N, Hanai F, Chen J, Yokota T: Activation of descending antinociceptive system produced by intravenous picrotoxin. *Pain Res* 11:85-95, 1996.
- 4) Koyama N, Nishikawa Y, Chen J, Balderama RP, Yokota T: Differential inhibitory mechanisms in VPL versus intralaminar nociceptive neurons of the cat. II : Effects of systemic morphine and CCK. *Jpn J Physiol* 45:1029-1041, 1995.
- 5) Koyama N, Nishikawa Y, Chua AT, Iwamoto M, Yokota T: Differential inhibitory mechanisms in VPL versus intra-laminar nociceptive neurons of the cat:I. Effects of peri-aqueductal gray stimulation. *Jpn J Physiol* 45:1029-1041, 1995.
- 6) Koyama N, Yokota T: Ascending inhibition of nociceptive neurons in the nucleus ventralis posterolateralis following conditioning stimulation of the nucleus raphe magnus. *Brain Res* 609:298-306,1993.
- 7) Matsushita M, Kizuki N, Koyama N: Excitatory and inhibitory effects of vagal afferent input on nociceptive neurons in the nucleus ventralis posterolateralis of the cat thalamus. *J Shiga Univer Med Sci* 11:93-106, 1996.
- 8) Yokota T: Thalamic mechanism of pain: Shell theory of thalamic nociception. *Jpn J Physiol* 39:335-348,1989.
- 9) Yokota T, Asato F, Koyama N, Masuda T, Taguchi H: Nociceptive body representation in nucleus ventralis posterolateralis of cat thalamus. *J Neurophysiol* 60:1714-1727,1988.
- 10) Yokota T, MacLean PD: Fornix and fifth nerve interaction on thalamic units in awake, sitting squirrel monkeys. *J Neurophysiol* 31: 358-370,1968.
- 11) Yokota T, Nishikawa N: Effects of picrotoxin upon response characteristics of wide dynamic range neurons in the spinal cord of cat and monkey. *Neurosci Lett* 28:259-263,1982.
- 12) Yokota T, Nishikawa Y: Action of picrotoxin upon trigeminal subnucleus caudalis neurons in the monkey. *Brain Res* 171:369-373,1979.