

平成 21 年 4 月 1 日現在

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2006～2008

課題番号：18613012

研究課題名（和文）先天性無痛症の分子遺伝学的基盤

研究課題名（英文）Molecular and genetic basis of congenital insensitivity to pain

研究代表者

犬童 康弘（INDO YASUHIRO）

熊本大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：40244131

研究成果の概要：先天性無痛無汗症(CIPA)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の疾患である。私たちは、1996年にこの疾患の原因をはじめて明らかにし、報告した。CIPAの原因は、神経成長因子(NGF)に対する受容体タンパク質をコードする遺伝子 *TRKA(NTRK1)* の機能喪失性変異である。本研究では、CIPAの分子病態を解析することにより、NGFが内感覚神経と交感神経の両者の生存・維持に必須であることを示唆する結果を得た。このことは、疼痛のメカニズムを考える上で、新たな視点を開く可能性がある。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006 年度	1,500,000	0	1,500,000
2007 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2008 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
総計	3,700,000	660,000	4,360,000

研究分野：時限

科研費の分科・細目：疼痛学

キーワード：(1) 先天性無痛症 (2) 先天性無痛無汗症 (3) 遺伝性感覚自律神経性ニューバチーIV型(4) 神経成長因子 (5) 神経成長因子受容体 (6) チロシンキナーゼ型受容体 (7) *TRKA* (8) *NTRK1*

## 1. 研究開始当初の背景

(1) 先天性無痛症では、痛みの感覚を伝達する神経回路の構造や機能に異常がある。また発汗障害などの自律神経系の異常や易感染性など感染防御反応の低下を合併する症例もある。さらに、一部の症例には認知・記憶・情動に関連する中枢神経障害もみられる。以上のことは、生体においては痛みの感覚が、感覚神経ばかりでなく、中枢神経系や自律神経系・内分泌系・免疫系とも密接に関連して形成・維持されることを強く示唆する。

このような背景を考慮すると、先天性無痛症の責任遺伝子を同定し、その分子病態を解明するためには、「痛みの感覚と自律神経系の相互作用」を理解すること、また「神経の分化・生存・維持の制御機構」を理解すること、さらに「生体防御における侵害受容システムの役割」を理解することが必要である。これらのことは、生体の恒常性維持のために機能している「神経・免疫・内分泌系の相互作用」を理解することとも関連する。将来的には、先天性無痛症の分子病態の解明を通じて「痛みのメカニズム」を理解することは、鎮痛剤の標的となりうる生体分子についての有用な情報を提供し、「分子創薬提案」へとつながることが期待される。

(2) 痛みの研究は、マウスなどの小動物を対象に行われることが多かった。動物での実験は、倫理的な配慮からヒトでは通常行うことが不可能な痛みについての有用な研究手段である。また、遺伝子ノックアウトマウスなどから得られた情報は、痛みのメカニズムについての遺伝学的解明に大きく貢献してきた。動物とヒトでは、確かに遺伝子の基本的な機能の多くは共通である。しかし一方で、主観的な感覚である痛みの感覚を理解するためにはヒトに固有の解剖学的・生理学的・生化学的背景に加えて、さらに心理学的背景

をも考慮する必要がある。このような観点から考えると、先天性無痛症は、ヒトにおける痛みのメカニズムを解明する上で他の動物では得られない貴重な機会を与えてくれる。

先天性無痛症の患者は痛みを感じることができないが、患者やその家族の負担は大きい。もし、先天性無痛症の責任遺伝子が同定され、その分子病態が解明されることになれば、本疾患についての診断法や治療法の開発について理解が深まる。さらに加えて、ヒトに特有の痛みのメカニズムとその制御法の開発について、他の動物では得られない有用な情報が得られる可能性がある。

## 2. 研究の目的

(1) 先天性無痛症は、痛みの感覚を欠如するヒトの遺伝性疾患であり、痛みの感覚に必要な不可欠な機能を有する遺伝子の機能喪失性変異により起こると考えられる。その責任遺伝子を同定することにより、痛みの感覚が欠如する疾患の遺伝的原因と分子病態を明らかにすることができる可能性がある。

(2) また先天性無痛症の責任遺伝子を同定し、その遺伝子産物であるタンパクの健常者での機能が明らかにされることで、私たちだれもが経験する痛みのメカニズムの解明に有用な情報が得られる可能性がある。

(3) さらに、先天性無痛症の責任遺伝子にコードされるタンパクを標的としてこれまでにない新しい視点に基づいた疼痛制御の方法や鎮痛剤の開発につながることを期待できる。このことは、将来的にはヒトのQOL(クオリティ・オブ・ライフ)を低下させる大きな要因である「疼痛」のメカニズムの解明と、医療の最大課題の一つである「鎮痛」方法の開発のための分子基盤を確立することにもつながる。

### 3. 研究の方法

(1) 先天性無痛症の表現型と病型解析：無痛症を示す各症例について遺伝形式、臨床症状、神経学的所見、生理学的検査所見、また皮膚や末梢神経の組織所見もあわせて、表現型からみた病型について検証した。

(2) 遺伝学的異質性の確認：患者の *TRKA* 遺伝子に変異が検出されるかどうかを検証することで、無痛症の症状が先天性無痛無汗症 (CIPA) によるものか、あるいはそれ以外の遺伝性疾患によるものかを鑑別した。

(3) 分子病態の解析：CIPA 患者については、表現型（臨床症状や臨床検査所見、神経生理学的・病理学的検査所見）をもとに、モデルマウスで得られた結果とも併せて、分子病態を検討した。

### 4. 研究成果

#### (1) 先天性無痛症の表現型と病型：

先天性無痛症は常染色体劣性遺伝形式をとるが、臨床的・病理学的に複数の病型があることが知られている。発汗障害（無汗症）などの自律神経障害を合併するタイプと合併しないタイプの少なくともふたつのタイプに分類されている。私たちは、「自律神経障害を合併するタイプの先天性無痛症」である先天性無痛無汗症 (CIPA) の遺伝的原因をはじめて明らかにした。

本研究では、これまでの研究をさらに発展させるとともに、「自律神経障害を合併しない先天性無痛症」の責任遺伝子を同定し、その分子病態を解明することを目標にした。

これまで国内だけでなく海外からも、先天性無痛症患者 40 例以上について *TRKA* 遺伝子解析の依頼を受けた。その大部分は、温・痛覚の欠如、発汗障害、精神遅滞を示し臨床的にも分子遺伝学的にも CIPA と診断された。しかしながら、一部には発汗障害や精神遅滞

が認められず、CIPA とは表現型が明らかに異なる症例が含まれていた。

#### (2) 自律神経障害を合併しないタイプの先天性無痛症：

これまで解析した症例の中に、「遺伝性感覚自律神経性ニューロパチー V 型 (HSAN-V)」とよばれるタイプが含まれていた。この患者では、発汗障害などの自律神経障害はなく、精神遅滞も認められない。しかし、報告された症例は少なく、疾患概念について専門家の間でも混乱があった。

2001 年に、英国の研究グループから HSAN-V 症例について、1 例の *TRKA* 遺伝子の解析結果をもとに、CIPA と HSAN-V は同一遺伝子の変異による疾患で、表現型だけが異なるものとの報告がなされた。しかし、彼らの報告には不明確な点がある。この英国からの報告には、我々だけでなく、共同研究を行ってきたイタリアのグループも疑義を抱いている。

そこで、私たちはイタリアのグループが診ている患者について、改めて解析することになった。この患者は、発汗障害を伴わない典型的な HSAN-V 症例で、臨床症状からもあきらかに CIPA と区別できる。この患者では、*TRKA* 遺伝子には変異は検出されなかった。また、神経組織学的検査も行い、その結果も合わせて、HSAN-V 症例の少なくとも一部の症例では、その責任遺伝子は *TRKA* 以外のものであるとの結果を得て、2002 年に報告した。

このような背景をもとに、本研究では HSAN-V の責任遺伝子を同定することを目標にした。当初、イタリアの症例について解析を進めた。しかしながら、2006 年末から 2007 年にかけて、海外の 3 つの研究グループから相次いで、HSAN-V と思われる疾患の責任遺伝子についての報告がなされた。その後、これらの症例の中には、上述のイタリアの症例も含まれていることが判明した。そのため、

研究計画を修正し、CIPA の分子病態の解析に焦点を絞った解析を行うことになった。

(3) 先天性無痛無汗症(CIPA)の分子病態：

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の疾患である。私たちは、1996 年に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(NTRK1)* であることをはじめて報告した。NGF は神経栄養因子のひとつである。患者では、*TRKA* の機能喪失性変異により NGF に依存するニューロンの生存・維持が障害される。

遺伝子ノックアウトマウスの解析は、ヒトの遺伝性疾患の表現型を説明するのに有用である。しかし CIPA の場合、その特徴である発汗障害がマウスではみられないなど、表現型がヒトとマウスでは異なる点も明らかにされている。これは、動物種による体温調節の生理学的機構の違いを反映している。CIPA とマウスの両者の表現型を比較することは、種差による問題点を明らかにする上で有用だけでなく、一方だけでは実施することが困難な病態解析の機会を与えてくれる。

CIPA では、チロシンキナーゼ型神経成長因子受容体遺伝子 (*TRKA*) の機能喪失性変異により、胎児期における神経成長因子 (NGF) のシグナル伝達が障害される。この結果、NGF に依存する神経の分化・生存・維持ができなためアポトーシスを起こす。その表現型として、患者では侵害刺激を伝える小径の有髄神経や無髄神経が欠損し、また自律神経では交感神経の節後神経の一部が欠損することになる。

CIPA の基本病態である温・痛覚の欠如と発汗障害は、これら末梢神経の欠損により説明できる。しかし、精神遅滞などの中枢神経症状のメカニズムは未だ不明である。動物実験での結果から考えると、おそらく患者では

NGF 依存性の中枢神経ニューロンの一部が欠損していると推定されているがまだ報告はない。

これらの神経症状に加えて、CIPA では外傷・感染に対する生体防御反応が通常とは異なる経過を取ることが知られている。例えば、健常者では、ヒスタミンを皮下投与した際に周囲での発赤反応(軸索反射)がみられるが、患者ではこの反応が欠如する。このことは、CIPA の分子病態が、生体の恒常性維持に重要な神経・免疫・内分泌系の相互作用と密接に関連することを示唆する。

最近になり、CIPA 患者で欠損する侵害受容ニューロンは痛みだけでなく、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る「内感覚」に重要な役割をはたすことが提唱されるようになった。内感覚は、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、代謝過程などの情報を脳へと伝達することで生体の恒常性維持に役立っている。

以上から、CIPA の患者は、内感覚により身体の内部に関する情報をモニターすることができず、さらに交感神経を介して身体を安定に保つための恒常性維持の機能が欠如していると考えられる。このため、患者は常に生存にとって不利な状態にある。本研究による CIPA の分子病態の解析結果は、NGF が内感覚神経と交感神経の生存・維持に必須であることを強く示唆するとともに、疼痛のメカニズムを考える上で新しい視点を与える。

## 5 . 主な発表論文等

「熊本大学学術リポジトリ」

(<http://reposit.lib.kumamoto-u.ac.jp/>)

にて、論文を公開している

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 3 件)

1 Yasuhiro Indo

Nerve growth factor, interoception, and sympathetic neuron: Lesson from congenital insensitivity to pain with anhidrosis.

Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical

(in press), 2009 (査読有)

2 犬童康弘

(特集: 小児の痛み) 先天性無痛無汗症  
小児科 49:1623-1629, 2008 (査読無)

3 犬童康弘

わが国の小児科医・研究者によって新たに提唱・発見された疾患、疾患概念、原因の究明された疾患 「先天性無痛無汗症」  
小児内科 40:1701-1707, 2008 (査読無)

[学会発表](計 6 件)

1 犬童康弘

痛みはなくてよいのか? 先天性無痛症から学んだこと

名古屋大学環境医学研究所市民公開講座  
2008「やさしい痛み学」

2008年10月18日(名古屋市)

2 犬童康弘

先天性無痛無汗症の分子病態: 神経成長因子 (NGF) は、内感覚神経と交感神経の生存・維持に必須である

日本人類遺伝学会第53回大会

2008年9月30日(横浜市)

3 犬童康弘

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

第55回兵庫県神経疾患懇話会(講演)

2008年4月19日(神戸市)

4 犬童康弘

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

第14回無痛無汗症シンポジウム(NPO 無痛無汗症の会「トゥモロウ」)

2007年10月27日(神戸市)

5 犬童康弘

先天性無痛無汗症 (CIPA) をモデルとした遺伝性稀少難病の遺伝子診断における問題点

日本人類遺伝学会第52回大会

2007年9月13日(東京都新宿区)

6 犬童康弘

先天性無痛無汗症: 片親性ダイソミーにより発症した症例とピルビン酸キナーゼ欠損症を合併し変異遺伝子に連鎖がみられた家系

日本人類遺伝学会第51回大会

2006年10月19日(鳥取県米子市)

[図書](計 2 件)

1 犬童康弘

先天性無痛無汗症

小児科学(3版)(大関、近藤 編)

p1682-1683, 2008 (分担)

医学書院

2 犬童康弘

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

無痛無汗症第14回シンポジウム報告書

p67-72, 2008年(分担)

NPO 無痛無汗症の会「トゥモロウ」

6. 研究組織

(1)研究代表者

犬童 康弘 (INDO YASUHIRO)

熊本大学・医学部附属病院・講師

研究者番号: 40244131

(2)研究分担者 なし (3)連携研究者 なし