

平成 30 年 5 月 1 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26461548

研究課題名(和文)先天性無痛無汗症の中樞神経病態と神経成長因子依存性ニューロンの生理学的機能

研究課題名(英文)Neuropathophysiology of congenital insensitivity to pain with anhidrosis and physiological functions of nerve growth factor (NGF)-dependent neurons

研究代表者

犬童 康弘 (Ino, Yasuhiro)

熊本大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：40244131

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円

研究成果の概要(和文)：先天性無痛無汗症は温覚・痛覚の欠如と発汗障害に加えて、精神遅滞や多動傾向などの中樞神経症状を伴う常染色体劣性遺伝疾患である。その原因は、チロシンキナーゼ型神経成長因子受容体遺伝子NTRK1の機能喪失性変異である。本研究では、NTRK1遺伝子の発現が相対的に多い健常者の脳領域を探索した。得られた結果と患者の神経学的症状や行動解析をもとに、この遺伝子を発現している脳領域のはたらきについて調べた。これらの脳領域は、痛みや交感神経系による生体の恒常性維持、さらに情動反応に重要なはたらきをしている脳領域と連絡している。患者にみられる中樞神経症状は、これらの領域のニューロンの機能障害によると推定される。

研究成果の概要(英文)：Congenital insensitivity to pain with anhidrosis (CIPA) is an autosomal recessive genetic disorder characterized by insensitivity to pain, anhidrosis (the inability to sweat), and various degrees of mental retardation, as well as characteristic behaviors. CIPA is caused by loss-of-function mutations in NTRK1, the gene encoding a receptor tyrosine kinase for nerve growth factor. This study has explored various brain regions that express NTRK1 in normal individuals, based on data from the Allen Human Brain Atlas, and examined putative functions of these regions, together with neurological findings and behaviors observed in patients with CIPA. These brain regions communicate with various regions that play critical functions in pain and sympathetic control of homeostasis of the body, as well as emotional responses. Various symptoms related to the central nervous system are probably due to neuronal dysfunctions of these brain regions.

研究分野：小児科

キーワード：先天性無痛無汗症 神経成長因子 神経成長因子受容体 痛み 内感覚 交感神経 情動 恒常性

## 1. 研究開始当初の背景

先天性無痛無汗症 (Congenital Insensitivity to Pain with Anhidrosis: CIPA)は温覚・痛覚の欠如と発汗障害に加えて、精神遅滞や多動傾向などの中枢神経症状を伴う常染色体劣性遺伝疾患である。私たちは分子遺伝学的研究により、CIPAの原因がチロシンキナーゼ型神経成長因子受容体 TrkA をコードする遺伝子 *NTRK1* の機能喪失性変異であることをはじめて明らかにした。この研究は、ヒトの先天性無痛症の原因のひとつをはじめて特定したものである。

CIPA 患者では胎児発生の過程で、TrkA 受容体が正常に機能しないために、神経成長因子 (Nerve Growth Factor: NGF) に依存するニューロンの生存・維持が障害される。その結果、患者では NGF 依存性ニューロンが特異的に欠損することになる。患者でみられる温覚・痛覚の欠如と発汗障害は、それぞれ温覚・痛覚を伝える感覚神経と交感神経節後ニューロンが欠損するためである。

交感神経節後ニューロンは、NGF 依存性ニューロンとしてよく知られている。一方、CIPA 患者で欠損する感覚神経は、無髄線維と小径有髄線維を有する侵害受容ニューロンである。このニューロンは侵害刺激だけでなく、さまざまな刺激に反応するポリモーダル受容器でもある。CIPA の病態生理を明らかにしていく上で、感覚神経についての新たな定義が必要と考えた。このため、私たちは、CIPA 患者で欠損する感覚神経を「NGF 依存性一次求心性ニューロン」と呼ぶことにした。このニューロンは、温度ストレス、機械的ストレス、局所の代謝、細胞の破裂、皮膚への寄生体の侵入、肥満細胞の活性化、免疫系と内分泌系の活動を含むさまざまな刺激に反応する。

従来、触覚と温覚・痛覚はまとめて体性感覚として扱われてきたが、触覚は身体の外に関する情報を伝える感覚であり、温覚・痛覚は身体の内に関する情報を伝える感覚であるとする新しい考え方が提唱された。このように身体の内側で起こるさまざまな変化を検出してモニターする機能は、内感覚 (interoception) と呼ばれ、ポリモーダル受容器により伝達される。ポリモーダル受容器により脳へ伝えられる感覚のなかには、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ものもある。しかし、多くは無意識のうちに脳へ伝達されて、生体の恒常性維持にはたらいっている。このため、ポリモーダル受容器は自律神経に対応して身体から脳へ向かう求心性ニューロンであると考えられる。私たちは、CIPA の分子病態をもとに、患者では内感覚が欠如することを報告し、内感覚を伝えるのは NGF 依存性一次求心性ニューロンであることを提唱した。このため、NGF 依存性一次求心性ニューロンを「内感覚性ポリモーダル受容器」と呼ぶこともあ

る。

これまでの私たちの研究により、CIPA の末梢神経レベルでの分子病態は明らかになり、患者でみられる無痛と無汗については説明できるようになった。しかしながら、精神遅滞や多動傾向などの中枢神経症状の病態生理については、そのメカニズムは依然として不明なままである。

先行研究によると、ヒトの前脳基底野コリン作動性ニューロンの一部には、*NTRK1* 遺伝子が発現している。また、Alzheimer 病患者の脳では、これらのニューロンに異常がみられることも報告されている。しかし、その機能についてまだよく分かっていない。私たちは、動物実験をもとにした先行研究に基づき、脳に局在する NGF 依存性ニューロンが CIPA 患者で欠損しているのではないかと考えた。しかし、患者の脳で *NTRK1* 遺伝子発現を調べることは、技術的な問題に加えて倫理的問題もあり困難であった。本研究を発想した頃、健常者の脳全部位についての包括的な遺伝子発現データが *Allen Human Brain Atlas* として公開された。このデータベースを利用して、健常者の脳のどの領域に *NTRK1* 遺伝子が発現しているかを調べることで、CIPA の中枢神経病態について新たな手掛かりが得られるのではないかと考えた。

## 2. 研究の目的

本研究では、*NTRK1* 遺伝子が健常者の脳のどの部位に発現しているかを調べることで、CIPA 患者にみられる特徴的な中枢神経症状の原因を明らかにすることを目標にした。CIPA 患者では、*NTRK1* 遺伝子を発現するニューロンが欠損すると推定される。そのため、患者の中枢神経症状を解析することで、*NTRK1* 遺伝子を発現する脳のニューロンの機能について、有用な情報が得られる可能性がある。

## 3. 研究の方法

*Allen Human Brain Atlas* では、ヒト健常者の脳全領域について、マイクロアレイ法による包括的な遺伝子発現解析の結果がデータベース化され公開されている。解析された 20,000 以上の遺伝子には、*NTRK1* 遺伝子が含まれている。このデータベースを利用することで、*NTRK1* 遺伝子の RNA を比較的多く発現している脳領域を特定することができる。

*Allen Human Brain Atlas* では、数人のボランティアから提供された脳についての解析結果が公開されている。ヒトの脳はその形態や組織の細部には個人差があり、解剖学的に対応すると考えられる部位であっても、遺伝子発現については個人差がある可能性がある。また、生物学的に不安定な RNA を扱っているため、これが RNA 発現量をみる際に変動要因になり、解析結果に影響している可能性もある。実際、調べてみると、ある個人では特定の脳領域に *NTRK1* 遺伝子が発現してい

るが、別の個人ではその発現はそれほど多くないことが判明した。そのため、*NTRK1* 遺伝子を比較的多く発現している脳領域を特定するための基準を設定した。これに基づき、健常者で *NTRK1* 遺伝子の発現が相対的に高い脳領域をしぼり込み、そのはたらきについて、CIPA 患者の神経学的症状や行動解析結果をもとに、考察した。

#### 4. 研究成果

*NTRK1* 遺伝子を発現しているヒトの脳領域には、前脳基底野、線条体、脳幹の橋核、縫線核、網様体、蝸牛神経核、前庭神経核、外転神経核、小脳などが含まれる。

先行研究により前脳基底野、縫線核、網様体などは、痛みや交感神経系による生体の恒常性維持、さらに情動反応に重要な機能を有している領域と連絡していることが報告されている。それゆえ、CIPA 患者にみられる中枢神経症状の一部は、これらの領域の神経ネットワークの欠損または機能障害によると推定される。

また、*NTRK1* 遺伝子を発現しているヒトの脳領域のうち、動物実験による先行研究では脳幹の橋核や小脳などについては報告されていない。橋核は大脳と小脳の間の中継核であり、ヒトではきわめてよく発達していることが知られている。CIPA 患者では、繰り返す下肢の外傷による二次的な運動障害で車椅子生活になった場合でも、電動車椅子の運転操作が非常に巧みなことに驚かされることがある。*NTRK1* 遺伝子が小脳の神経核や橋核、さらに大脳基底核に多く発現しているということが判明した。これまでの臨床神経学では、小脳や線条体を含む大脳基底核が運動機能に関わっていると教えられてきたので、本研究で得られた結果は予想外のものであった。さらに、蝸牛神経核、前庭神経核、外転神経核と NGF 依存性ニューロンの関係についても不明な点が残っている。

私たちは小脳、橋核、基底核と蝸牛神経核、前庭神経核、外転神経核に存在すると考えられる NGF 依存性ニューロンが、これまであまり知られていない脳機能に関わっている可能性を推定している。この観点からさらなる研究の展開が必要である。

一方、本研究により CIPA の中枢神経病態の解析を進める過程で、末梢神経系の NGF 依存性ニューロンがストレス反応に加えて、情動や感情などの心的活動にも重要な役割をはたしている可能性があることに気づいた。

末梢神経系の NGF 依存性ニューロンには、NGF 依存性一次求心性ニューロンと交感神経節後ニューロンが含まれる。前者は、痛みだけでなく、多種多様な刺激に反応することで、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る内感覚に重要なはたらきをする。内感覚は、身体の内部に関するあらゆる情報をモニターする機能である。この情報をもとに、後者は自律神経系のひとつとし

て身体の恒常性維持にはたらいっている。CIPA の病態解析から、末梢神経系の NGF 依存性ニューロンは、ヒトの体温の恒常性維持に必要な不可欠であることが明らかになった。さらに、これらのニューロンは脳と身体の相互作用に介在することで、痛みとこれに伴う炎症反応に加えて、身体の恒常性維持などの多彩な生体機能の調節に関与している。

近年、ヒトの理性や意志決定に「情動と感情」が大きな役割をはたすことが明らかになり、1994 年に Damasio により提唱された「ソマテック・マーカー仮説」が再び注目されるようになった。この仮説では、「情動と感情」を脳と身体の相互作用に基づく神経メカニズムにより定義する。これにより、ヒトの心的活動においては、間断なく続く身体と脳の相互作用が重要な役割をはたすことを提唱する。さらに、「情動と感情」が正常に機能しないと、ヒトは理性的な判断に支障をきたし、社会的あるいは対人的な場面での意志決定や相互作用にトラブルをかかえる可能性を指摘する。

このように、「ソマテック・マーカー仮説」が神経科学の分野に大きな影響を与えていることを知り、その理解に努めているうちに、CIPA で欠損する末梢神経系の NGF 依存性ニューロンが、心的活動における身体と脳の相互作用に介在している可能性があることに気づいた。CIPA の病態解析から、末梢神経系の NGF 依存性ニューロンは、神経系以外の固有の身体と神経系の間でインターフェースとなることで、脳と身体の相互作用に必須のはたらきをすることが明らかになった。「情動と感情」において脳が中心的機能を担うことは明らかであるが、これとともに脳と身体の相互作用の観点からみると末梢神経系の NGF 依存性ニューロンも必要不可欠なものである。末梢神経系の NGF 依存性ニューロンと *NTRK1* 遺伝子を発現する脳領域の関連については、まだ不明な点が多い。しかし、少なくともこれらの領域の一部は、内感覚や恒常性維持にはたらくとともに、ヒトの情動や感情に関連する神経ネットワークを構成することが示唆された。

また、CIPA 患者では言語に関する機能は比較的保たれているが、算数や抽象的概念の理解ががてなことなど共通にみられる特徴がある。さらに、注意欠陥多動性障害や自閉性障害を示唆するような症状についても指摘されている。特徴的な中枢神経症状の存在は、患者の脳で一部のニューロンが特異的に欠損している可能性を示唆している。このようなニューロンは NGF 依存性ニューロンである可能性が高い。これらを特定することは、CIPA の中枢神経症状の解明につながると考えられる。さらに、ヒトの高次脳機能に関する特定のニューロンや神経回路を明らかにする糸口になる可能性がある。

「情動と感情」の脳内メカニズムについて、すでに多くの先行研究がある。Damasio らの

研究は、前脳腹内側部や帯状回あるいは島に関連する脳領域が情動や感情に重要であることが明らかにした。また、LeDouxらの研究は、扁桃体や海馬が情動に重要な機能を果たすことを明らかにした。本研究により得られた結果によると、これらの脳領域には、*NTRK1* 遺伝子の発現は多くない。そのため、今回明らかになった *NTRK1* 遺伝子を発現する脳領域のニューロンは、上記の情動や感情に関連する脳領域と身体をつなぐ神経ネットワークに参与している可能性がある。また、これらのニューロンに着目するで、ヒトの内感覚や恒常性維持、さらに情動や感情に關する脳内神経ネットワークを明らかにする手がかりが得られる可能性がある。

動物実験により明らかにされた研究結果やヒトの神経学に基づく知見に、さらに遺伝性稀少疾患の分子病態解析を加えることで、痛みを含む内感覚や生体の恒常性維持の機構、また情動や感情に關するヒトの脳内の神経経路やニューロンネットワークについて有用な情報が得られた。これまで、ヒトの「情動と感情」や心と身体の関係についての研究は、おもに心理学や哲学の領域であった。本研究により得られる結果は、将来的にはこのような研究をニューロンレベルまで深める糸口になることが期待される。

#### 5. 主な発表論文等

(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 7 件)

#### 1. Yasuhiro Ino

NGF-dependent neurons and neurobiology of emotions and feelings: Lessons from congenital insensitivity to pain with anhidrosis.

Neuroscience and Biobehavioral Reviews 87: 1-16, 2018 (査読あり)

DOI: 10.1016/j.neubiorev.2018.01.013

Open Access

#### 2. 犬童 康弘

先天性無痛無汗症

発汗学 24: 46-51, 2017 (査読なし)

#### 3. 犬童 康弘

末梢神経系の神経成長因子依存性ニューロン - 自律神経系の基礎科学的研究 update - 神経内科 87: 54-61, 2017 (査読なし)

#### 4. 犬童 康弘

先天性無痛無汗症

小児疾患診療のための病態生理3 (改訂第5版) (III. 神経疾患-46) 小児内科 48 巻増刊号:445-448, 2016 (査読なし)

#### 5. 犬童 康弘

先天性無痛無汗症の分子病態からみた神経成長因子と痛みの生理学: 内感覚と交感神経と情動の関係

(第55回日本小児神経学会学術集会発表演題推薦論文)

脳と発達 47: 173-180, 2015 (査読あり)

#### 6. 犬童 康弘

先天性無痛無汗症の分子病態からみた神経成長因子と内感覚と自律神経

(第67回日本自律神経学会教育講演)

自律神経 52: 36-40, 2015 (査読なし)

#### 7. Yasuhiro Ino

Neurobiology of pain, interoception and emotional response: lessons from nerve growth factor-dependent neurons.

European Journal of Neuroscience

39: 375-391, 2014 (査読あり)

[学会発表](計 9 件)

#### 1. 犬童 康弘

痛みを訴える患者さんへの対応のヒント～痛みと情動の関係～

第375回熊本県眼科医会研修会

2017年11月18日

熊本市医師会館 研修室(熊本県・熊本市)

#### 2. 犬童 康弘

教育セミナー: 先天性無痛無汗症

第25回日本発汗学会総会

2017年7月29日

埼玉医科大学 かわごえクリニック 大会議室(埼玉県・川越市)

#### 3. 犬童 康弘

痛みを訴える患者さんへの対応のヒント～痛みと情動の関係～

熊本県保険医協会学術部会企画講演会

2017年7月7日

くまもと県民交流館パレア 10F・会議室7(熊本県・熊本市)

#### 4. 犬童 康弘

シンポジウム: 患者から分子へ 痛みの研究 from bed to bench and back

先天性無痛無汗症の分子病態からみた「痛みと情動と感情」の神経生物学

日本麻酔科学会第64回学術集会

2017年6月8日

神戸ポートピアホテル(兵庫県・神戸市)

#### 5. Yasuhiro Ino (犬童 康弘)

Emotions, Feelings and Nerve Growth Factor (NGF)-dependent Neurons: Lessons from Congenital Insensitivity to Pain with Anhidrosis.

IASP 16th World Congress on Pain

2016年9月27日  
Pacifico Yokohama (Yokohama, Japan)

6. 犬童 康弘

(特別講演)先天性無痛無汗症の分子病態からみた神経成長因子と痛みの神経生物学  
第35回鎮痛薬・オピオイドペプチドシンポジウム

2015年10月17日

和歌山県立情報交流センター Big・U (和歌山県田辺市)

7. 犬童 康弘

(シンポジウム) 痛みの情動的側面の説明:

先天性無痛無汗症の分子病態からみた「痛みと情動反応」の神経生物学

日本ペインクリニック学会第49回大会

2015年7月25日

グランフロント大阪ナレッジキャピタル(大阪府・大阪市)

8. 犬童 康弘

教育講演:先天性無痛無汗症の分子病態からみた神経成長因子と内感覚と自律神経

第67回日本自律神経学会総会

2014年10月30日

ラフレさいたま(埼玉県さいたま市)

9. 犬童 康弘

神経成長因子(NGF)依存性ニューロンからみた痛みと内感覚と情動反応の神経生物学

第36回日本疼痛学会

2014年6月21日

KKR ホテル大阪(大阪府・大阪市)

[図書](計 3 件)

[図書]:

1. 犬童康弘、文光堂、痛み診療のキーポイント(川真田樹人 編)痛みの Science & Practice シリーズ5、2014年、(分担)先天性無痛症、p38

2. 犬童康弘、文光堂、痛み診療のキーポイント(川真田樹人 編)痛みの Science & Practice シリーズ5、2014年、(分担)神経成長因子、p39

3. Yasuhiro Indo

Congenital Insensitivity to Pain with Anhidrosis.

2008 Aug 5 [Updated 2014 Apr 17].

In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., editors.

GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA):

University of Washington, Seattle;

1993-2014. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1769/>

[その他]  
ホームページ等

熊本大学附属図書館 研究者インタビュー  
犬童康弘(医学部附属病院 小児科)  
<http://kumadai repository.blog.fc2.com/blog-entry-4.html>

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