

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 11 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2009 ~ 2011

課題番号：21600010

研究課題名（和文）先天性無痛無汗症の分子病態解析に基づく内感覚と自律神経の研究

研究課題名（英文）Studies on the interoception and autonomic neurons based on the molecular pathophysiology of congenital insensitivity to pain with anhidrosis

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（和文）：

先天性無痛無汗症(CIPA)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* (*TRKA*) の機能喪失変異である。患者では、神経成長因子(NGF)依存性ニューロンであるポリモーダル受容器と交感神経節後ニューロンが欠損する。ポリモーダル受容器は、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「内感覚(interoception)」に重要なはたらきをする。脳は内感覚をもとに身体の恒常性を維持するが、これには交感神経による生体の調節機能が必要不可欠である。CIPA の分子病態は、NGF 依存性ニューロンが、脳と身体を結ぶ神経ネットワークを形成し、生体の恒常性を維持するために重要な役割をはたすことを示す。

研究成果の概要（英文）：

Congenital insensitivity to pain with anhidrosis (CIPA) is a genetic disorder due to loss-of-function mutations in the *NTRK1*(*TRKA*) gene encoding TrkA, a receptor tyrosine kinase for NGF. Patients with CIPA lack NGF-dependent neurons, including polymodal receptors and sympathetic postganglionic neurons. Polymodal receptors play essential roles in interoception and report the physiological status of various tissues in the body to the brain. In response to interoception, the brain maintains homeostasis in the body via various neural mechanisms. Sympathetic neurons are indispensable for these mechanisms. Molecular pathophysiology of CIPA indicates that NGF-dependent neurons are essential for the establishment of neural networks for interoception and homeostasis, playing crucial roles in the brain-body interactions.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2010 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2011 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
総計	3,800,000	1,140,000	4,940,000

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ロパチーIV型(4) 神経成長因子 (5) 神経成長因子受容体 (6) *TRKA* (7) *NTRK1* (8) 内感覚

## 1. 研究開始当初の背景

(1) 先天性無痛無汗症(CIPA)は、温覚・痛覚を欠如し、発汗障害を伴う常染色体劣性遺伝性疾患である。私たちは、1996年にCIPA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(Indo et al. Nat Genet, 1996)。CIPA患者では *TRKA* の機能喪失性変異のため、神経成長因子 Nerve Growth Factor (NGF) の受容体である TrkA タンパクが正常に機能しない。このため、NGFに依存するニューロンの分化と生存を維持する機構が障害される。結果として、小径有髄線維 (Ad 線維) と無髄線維 (C 線維) を有する侵害受容ニューロンと交感神経節後ニューロンが特異的に欠損する。これまでの研究により、CIPA患者では痛覚の障害だけでなく他の感覚障害と自律神経障害を合併することが判明しているが、不明確な点もある。

最近になり、「内感覚 (interoception)」と呼ばれる体性感覚についての新しい概念とその神経メカニズムに関する仮説が提唱されている (Craig. Nat Rev Neurosci, 2002)。

本研究では、CIPAの分子遺伝学的研究をさらに発展させ、この疾患の分子病態について解析を進めて、NGFが内感覚と自律神経による生体機能調節の確立に重要な役割をはたすことを明らかにする。これにより、疼痛のメカニズムとコントロールについて新たな展望が開ける可能性がある。

## (2) 研究の学術的背景

### ① CIPAの遺伝的原因

CIPAの責任遺伝子同定は、ヒトの先天性無痛症の原因のひとつをはじめて明らかにしたものである。CIPA患者の遺伝子解析を体系的に進めるために、私たちはヒトの *TRKA* 遺伝子の構造を明らかにした (Indo et al. Jpn J

Hum Genet, 1997)。これをもとにすべてのエキソンについて解析するシステムを確立し、海外7家系について変異遺伝子を同定した。これにより種々の民族・人種においても、*TRKA* がCIPAの責任遺伝子であることを明らかにした (Mardy et al. Am J Hum Genet, 1999)。

また、本邦のCIPA患者23家系について遺伝子変異の解析を行い、患者の半数以上に検出される変異が創始者変異であることを報告した (Miura et al. Hum Genet, 2000)。その後、新たに海外から依頼された患者解析を進めることで、国内・海外のCIPA症例合わせて40家系を解析することができた。さらに、CIPA患者で検出された *TRKA* 遺伝子のミスセンス変異を発現実験により分子生物学的に調べることにより、責任変異であることを確認し報告した (Mardy et al. Hum Mol Genet, 2001)。こうして、CIPAの遺伝子解析の分野では、私たちのグループが世界的に見てもパイオニアとして先導する立場にあった。

さらに、私たちの研究は「痛み」の分野ばかりでなく、自律神経研究の分野においても評価されている。CIPA患者では、自律神経系の交感神経節後ニューロンが欠損することが明らかになったからである (Indo. Clin Auton Res, 2002)。

### ② 内感覚(interoception)の概念

内感覚は、内受容と呼ばれることもある。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。内感覚として伝えられる情報には、皮膚、筋肉、関節、歯、血管、内部臓器などに関する機械的負荷、温度変化、化学変化、代謝過程、ホルモンやサイトカインのレベルなどが含まれている。このため、内感覚を伝えるのは、ポリモーダル受容器、すなわち無髄線維 (C 線維) と小径有髄線維 (Ad 線維) を有する後根神経節ニューロンと推測

されている(Craig. Nat Rev Neurosci, 2002)。

しかし、このことを示す直接的な根拠はまだない。また、内感覚は自律神経系とともに生体の恒常性の維持に働いていると推測されているが、内感覚とともに恒常性維持に働いている自律神経ニューロンについてもまだ不明確な点がある。

## 2. 研究の目的

内感覚の概念は、身体の内に関するあらゆる情報をモニターする機能である。内感覚によるさまざまな情報は脳へと伝達されて、生体の恒常性維持に働いている。内感覚により伝えられる情報の多くは、自覚されることなく脳へと伝えられる。しかし、一方で組織損傷を伴うような強い刺激は、不快な痛みを感じを誘発し情動体験として強く意識されることになる。このため、痛みは警告信号として自律神経反応と体性運動反応を伴う特有の組織だった防衛反応行動を誘起する。内感覚と痛みはともに、さまざまな生体組織での機械的負荷、温度変化、化学変化により誘発される。このような背景をもとに、痛みを内感覚の一面として理解する考え方も提案されている (Craig. Annu Rev Neurosci, 2003)。しかしながら、これまでのところ内感覚と痛みが同じ神経により伝えられるという確実な証拠は無い。

本研究では、CIPA 患者において観察される行動、刺激に対する反応、臨床症状などのさまざまな表現型を調べることにより、内感覚が実際に患者で欠如しているかどうかを検証する。さらに、患者で観察される自律神経の機能障害について、とくに交感神経系の恒常性維持の観点から検証する。これをもとに、NGF 依存性ニューロンの内感覚や生体の恒常性維持における役割について明らかにする。

## 3. 研究の方法

CIPA 患者での表現型の解析を行うことにより、NGF 依存性ニューロンの内感覚や生体の恒常性維持における役割について明らかにする。実際にはそれぞれの CIPA 患者が日常生活で経験したエピソードや病歴について、患者家族や担当医師からの情報をもとに解析を進めた。

## 4. 研究成果

(1) CIPA の患者では、NGF 依存性ニューロンが欠損する

CIPA の原因は、チロシンキナーゼ型神経成長因子受容体 TrkA 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。胎児期に神経栄養因子のひとつである神経成長因子(NGF)の受容体の機能が障害される。このため、NGF 依存性ニューロンの生存・維持が障害される結果、温覚・痛覚を伝える感覚神経と交感神経ニューロンが欠損し、また中枢神経ニューロンの一部も欠損すると考えられている。

(2) ポリモーダル受容器と交感神経節後ニューロンは NGF 依存性ニューロンである

温覚・痛覚を伝える感覚神経は、侵害受容ニューロンと呼ばれる。CIPA の遺伝的原因と分子病態から、侵害受容ニューロンと交感神経節後ニューロンは、NGF 依存性一次求心性ニューロンであることが明らかになった。

侵害受容ニューロンには、三叉神経と舌咽神経、迷走神経の一部もこれに含まれる。これらのニューロンは侵害刺激を伝えるばかりでなく、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ている。このため、ポリモーダル受容器ともよばれる。伝えられる情報には、皮膚、筋肉、関節、歯、血管、内部臓器などに関する機械的負荷、温度変化、化学変化、代謝過程、ホルモンやサイトカイ

ンのレベルなどが含まれている。このため、NGF 依存性一次求心性ニューロンは、内感覚性ポリモーダル受容器と捉えることもできる。

内感覚は身体の内に関するあらゆる情報をモニターする機能である。ポリモーダル受容器が伝える刺激の内容を具体的に示すと次のようになる。温度ストレスは、熱い・冷たいなどの温度の変化である。これには暖かい、涼しいという感覚も含まれる。機械的ストレスは、平滑筋の伸展や圧受容などが考えられる。局所の代謝は、酸性の pH（水素イオンの増加）、低酸素症、高炭酸ガス症、低血糖、低浸透圧、高乳酸血症などである。細胞の破裂により、ATP、グルタミン酸などが放出される。皮膚への寄生体の侵入により、ヒスタミンが増加する。肥満細胞の活性化により、セロトニン、ブラジキニン、エイコサノイド（各種プロスタグランジン、トロンボキサン、ロイコトリエン）などが放出される。免疫系と内分泌系の活動では、サイトカイン、ソマトスタチンのレベルが上昇する。

脳は、これらの情報をもとに、交感神経系を介して生体の恒常性を維持する。例をあげると、暑熱時の発汗や、寒冷時の皮膚の血管収縮と立毛筋反射は体温の恒常性を維持する作用がある。これ以外にも、交感神経は、生体のさまざまな生体機能を調節している。

実際、これまでの CIPA 患者についての観察や症例報告をまとめると、ポリモーダル受容器を欠損しているため、上記のさまざまな刺激に対する反応が欠如していることが分かった。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。

また、CIPA 患者は、環境温度が高いと高体温になり、寒冷時にはしばしば低体温になる。

手を冷水につけて血圧の上昇の有無を調べる寒冷昇圧試験でも、血圧上昇反応がみられない。瞳孔の調節反応にも異常がみられる。このように、CIPA 患者では、交感神経節後ニューロンが欠損しているため、交感神経により調節される生体のさまざまな生体機能が正常に機能しないことが明らかになった。

### (3) NGF 依存性ニューロンと内感覚を介した生体の恒常性維持

CIPA の分子病態の研究から、内感覚を伝えるのは、ポリモーダル受容器、すなわち無髄線維（C 線維）と小径有髄線維（Ad 線維）を有する後根神経節ニューロンであることが裏付けられた。

また、内感覚は自律神経系とともに生体の恒常性維持に働いている。本研究から、内感覚とともに恒常性維持に働いている自律神経ニューロンのひとつは交感神経節後ニューロンであることが示唆された。

以上から、NGF 依存性ニューロンであるポリモーダル受容器と交感神経節後ニューロンは、内感覚を介した生体の恒常性維持に重要なはたらきをすることが明らかになった。

このように、NGF 依存性ニューロンであるポリモーダル受容器と交感神経は、脳と身体を結ぶ神経ネットワークを形成し、生体の恒常性を維持するために重要な役割をはたしている。

以上から、NGF-TrkA の相互作用は、内感覚性ポリモーダル受容器と交感神経による「生体恒常性の維持機構」の確立に必要不可欠であることが強く示唆される。

### (4) 今後の展望

CIPA の分子病態を調べることで、生体の恒常性維持に重要なはたらきをしている神経・免疫・内分泌系の相互作用を理解する上

で有用な情報が得られる可能性を示唆する。また、痛みに加えて、痒みや炎症反応における神経メカニズムの解明にもつながる可能性がある。

例としてあげると、CIPA 患者の中には、NGF 依存性ニューロンが欠損しているにも拘わらず、帯状疱疹に罹患する例がある (Ogata et al. Br J Dermatol, 2007)。しかし、患者は痛みや痒みの感覚を欠如している。また、帯状疱疹後神経痛もみられない。このことは、健常人での帯状疱疹の発症メカニズムや、帯状疱疹後神経痛の治療法を考える上で有用な情報を与えてくれる可能性がある。

また、CIPA の病態解明は、ヒトの情動反応における内感覚と交感神経の役割の解明にも寄与することが期待される。ソマティック・マーカ仮説(SMH)は、アントニオ・R・ダマシオにより提唱された脳科学理論で、ヒトの推論と意思決定は身体に支えられ、適切な判断を下すためには知性だけでなく情動が必要不可欠であるとする (Damasio. Descartes' Error: Emotion, Reason, and the Human Brain, 1994)。

本研究により NGF 依存性ニューロンが、SMH において身体と脳との相互作用に必須なはたらきをする神経ネットワークを構成する可能性が示唆された。このことは、将来的には、痛みと恒常性維持との関連、さらに情動と慢性疼痛の関連についても新たな視点を提供する可能性がある。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者には下線)

[雑誌論文] (計 2 件)

### ① Yasuhiro Indo.

Nerve growth factor, pain, itch and inflammation: lessons from congenital insensitivity to pain with anhidrosis. Expert Review of Neurotherapeutics 10:1707-1724, 2010 (査読有)

熊本大学学術リポジトリ

( <http://hdl.handle.net/2298/23889> )

### ② Yasuhiro Indo.

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

Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical 147: 3-8, 2009 (査読有)

熊本大学学術リポジトリ

( <http://hdl.handle.net/2298/11429> )

[学会発表] (計 3 件)

### ① 犬童康弘

先天性無痛無汗症(CIPA)の分子病態からみた痛みと痒みと神経成長因子(NGF)依存性ニューロン

第33回日本疼痛学会、2011. 7. 22、愛媛県県民文化会館 (愛媛県)

### ② 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(NGF)依存性ニューロンとソマティック・マーカ仮説

第32回日本疼痛学会、2010. 7. 3、国立京都国際会館 (京都府)

### ③ 犬童康弘

先天性無痛無汗症の分子病態と表現型：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

第31回日本疼痛学会、2009. 7. 17、名古屋国際会議場（愛知県）

〔図書〕（計 1 件）

① 犬童康弘（分担執筆）

NPO 無痛無汗症の会「トゥモウロウ」発行、  
改訂版 先天性無痛無汗症 - 難病の理解と  
生活支援のために、2011、pp43-47; pp57-60

〔その他〕

① 報道関連

朝日新聞（朝刊）平成 23 年 11 月 29 日

（生活面）「1分で知る豆医学」掲載

「痛み」（1）感じるから体守れる（権敬淑）

② ホームページ等

熊本大学学術リポジトリ

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

著者：犬童康弘（INDO YASUHIRO）

熊本大学附属図書館

学術リポジトリ五周年記念

研究者インタビュー

熊本大学医学部附属病院 小児科

犬童康弘先生

[http://kumadairepository.blog.fc2.com/b](http://kumadairepository.blog.fc2.com/blog-entry-4.html)

[log-entry-4.html](http://kumadairepository.blog.fc2.com/b)

## 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