

## 痛み情報伝達経路—末梢から大脳皮質まで

黒田良太郎,\* 川畑 篤 史

## Pain Information Pathways from the Periphery to the Cerebral Cortex

Ryotaro KURODA\* and Atsufumi KAWABATA

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kinki University, 3-4-1 Kowakae, Higashi-Osaka 577-8502, Japan

(Received March 24, 2003)

A recent PET study revealed that the first and second somatosensory cortices (SI, SII), and the anterior cingulate cortex are activated by painful peripheral stimulation in humans. It has become clear that painful signals (nociceptive information) evoked at the periphery are transmitted via various circuits to the multiple cerebral cortices where pain signals are processed and perceived. Human or clinical pain is not merely a modality of somatic sensation, but associated with the affect that accompanies sensation. Consequently, pain has a somatosensory-discriminative aspect and an affective-cognitive aspect that are processed in different but correlated brain structures in the ascending circuits. Considering the physiologic characteristics and fiber connections, the SI and SII cortices appear to be involved in somatosensory-discriminative pain, and the anterior cingulate cortex (area 24) in the affective-cognitive aspect of pain. This paper deals with the ascending pain pathways from the periphery to these cortices and their interconnections. Our recent findings on the protease-activated receptors 1 and 2 (PAR-1, and -2), which are confirmed to exist in the dorsal root ganglion cells, are also described. Activation of PAR-2 during inflammation or tissue injury at the periphery is pronociceptive, while PAR-1 appears to be antinociceptive. Based on these findings, PAR-1 and PAR-2 are attracting interest as target molecules for new drug development.

**Key words**—pain pathway; cerebral cortex; protease-activated receptors

## 1. はじめに

痛みにはつねったときのように瞬時に消える急性の痛みから、炎症や切り傷のように数時間から数日遷延する亜急性の痛み、末梢神経や中枢神経内の損傷などによる一生持続する神経因性の痛み、又は慢性炎症などによる年余に及ぶ痛みなどさまざまな痛みがある。これらの痛みを和らげ、除去することは医療における永遠のテーマである。痛みの研究の歴史は非常に長く、数多くの業績が積み重ねられてきたが、痛みの病態生理的解明、理想的な除痛法の完成には到っていない。

中枢神経内における痛み上行路の最終点に関して、最近の Positron Emission Tomogram (PET) による局所脳血流イメージ検索は、ヒトにおける痛み

に関連する大脳皮質が第1次体性感覚野 (SI)、第2次体性感覚野 (SII)、前帯状回皮質 (24野) であることを明らかにした。<sup>1)</sup> かつてはヒトの幻肢痛、視床痛に対する大脳後中心回 (SI) 切除による経験から、痛み認知の中核は視床レベルと考えられており、その根拠として SI 皮質切除では除痛効果が得られないこと、SI 皮質の術中電気刺激で位置感覚や異常感覚は再現できるが、痛み感覚の再現は見られなかったことなどより、痛み認知に大脳関与はないという考えが支配的であった。しかし PET により、末梢における痛み刺激の結果として SI, SII, 24野など大脳皮質の活性化が見出されたことは画期的な神経科学的発見である。したがって、痛み (痛覚、侵害情報) 伝導路はこれら大脳領野への経路解明ということになるが、上行路の各中継点・シナプスにおいてはそれぞれ侵害情報の制御が行われ、その解明は鎮痛のための治療的介入手段開発のためなお重要である。大脳皮質に入力された痛み信号もその層間で、また、他の皮質野との間で連合線維によ

近畿大学薬学部病態生理学研究室 (〒577-8502 東大阪市小若江 3-4-1)

e-mail: r\_kuroda@phar.kindai.ac.jp

\*本総説は、平成14年度退官にあたり在職中の業績を中心に記述されたものである。

る痛み信号の制御が行われ、痛みの感覚・識別的な面 (sensory-discriminative aspect) が SI, SII 皮質で、情動・認知的な面 (emotional-cognitive aspect) が前帯状回 24 野で最終的に認知されることが明らかになった。ただ、ヒトにおける非侵襲的検査である PET 検査では脊髄、脳幹、視床、大脳皮質下など侵害情報上行路の血流の変化が空間識別能の限界から検出されず、今後の PET の精度向上に待たねばならない。これらにおける上行路解明は従来の神経解剖学的、神経生理学的、神経薬理学的検査が現在でもなお必須である。

ここでは末梢の侵害情報の受容から、中枢神経系への伝達、いわゆる痛み (侵害情報) の上行路について、及び最近見出されたプロテアーゼ受容体 (protease-activated receptor; PAR) の痛みに関する私どもの研究も交えて概説したい。

## 2. 末梢侵害受容器 (Nociceptor)

**2-1. 末梢侵害受容器** 皮膚には極細経・無髄・遅い伝導速度の C 線維、細経・有髄・中等度伝導速度の A $\delta$  線維、太経・有髄・最も速い伝導速度の A $\beta$  線維の分布が認められるが、このうち痛み (侵害) 刺激を符号化 (coding) して脊髄内神経細胞へ伝達するのは C, A $\delta$  線維のみである。皮膚に侵害刺激が加わると、A $\delta$  線維が第 1 相の鋭い痛み (fast pain) を、C 線維が第 2 相の鈍い痛み (slow pain) を起こす。C 線維は自由神経終末が末梢受容器となり、化学的、温熱的侵害刺激にも反応、多感覚種 (polymodal) 受容器となっている。C 線維の中には炎症や損傷時に活性化する silent nociceptor も存在すると言われ、痛覚過敏 (hyperalgesia) の成立に参与する。<sup>2)</sup> A $\delta$  線維は皮膚を強くつねるなどの機械 (mechanical) 刺激で活性化する機械・熱受容器で、強い機械的刺激や熱・冷刺激を受容しその強さなどを符号化する。A $\beta$  線維は触覚、振動覚、圧覚など非侵害刺激に反応する。

皮膚より深部の筋、腱、関節では固有感覚を伝達する筋紡錘など特殊な受容器があるが、筋鞘の group III, group IV 線維からの自由神経終末は虚血や低酸素、侵害的圧刺激などに反応し、深部侵害受容器となる。<sup>3)</sup> 末梢侵害受容神経細胞 (以下細胞と略す) における伝達物質に関しては、グルタミン酸を含む興奮性アミノ酸 (EAAs)、サブスタンス P (SP)、カルシトニン遺伝子関連ペプチド (CGRP)

などの神経ペプチドの他、炎症や損傷時には ATP, NO, プロスタグランジン (PGs) などが細胞内で合成され、互いに干渉して制御が行われる。C 線維の多くはカプサイシン感受性で vanilloid 受容体 (VR-1) を持ち、また CGRP, SP を共存するものが多い。これら polymodal C 線維の vanilloid 受容体は侵害情報伝達の molecular gateway<sup>4)</sup> とも言える。一方、皮膚 A $\delta$  線維は SP をほとんど含有しない。<sup>2)</sup>

**2-2. Protease-Activated Receptor と炎症性疼痛** 末梢侵害受容器研究の最近の進歩としてプロテアーゼ受容体 (protease-activated receptors) 群の発見がある。現在までに 1—4 までクローニングされているが、そのうち protease-activated receptor-2 (PAR-2)<sup>5)</sup> は G 蛋白共役 7 回細胞膜貫通型受容体の一種であり、生体内では低濃度のトリプシン、肥満細胞のトリプターゼ、血液凝固第 VIIa 及び Xa 因子などの細胞への作用を媒介している。PAR-2 活性化酵素は PAR-2 分子の細胞外 N 末端側ペプチド鎖を特定部位で切断する。これにより露出された新たな N 末ペプチド鎖は受容体の細胞外第 2 ループに結合し、主に G<sub>q/11</sub> を介してホスホリパーゼ C を活性化する (Fig. 1)。一方、PAR-2 分子の受容体活性化配列に基づくアミノ酸 5, 6 個から成る合成ペプチド (例えば SLIGKV) を外来性に与えることにより、非酵素的に PAR-2 を活性化させることもできる (Fig. 1)。この PAR-2 は特に炎症時や組織損傷の際に内因性アゴニスト酵素により活性化されると考えられている。2000 年、Steinhof ら<sup>6)</sup> はこの PAR-2 がカプサイシン感受性感覚神経 (恐らく C 線維) に豊富に発現しており、その活性化により神経因性炎症が誘起されることを報告した。そこで、私どもは感覚神経末梢端に存在する PAR-2 の活性化により、痛みの情報伝達が修飾される可能性について検討した。その結果、PAR-2 活性化ペプチドを無麻酔下でラットの足底内に投与することにより、疼痛関連行動及び熱痛覚過敏が誘起されることが見出された。<sup>7)</sup> また、このペプチドを投与した 2 時間後には、脊髄後角表層細胞に Fos 様蛋白の発現が認められ、末梢 PAR-2 活性化によって脊髄の侵害受容ニューロンが興奮することが示唆された。<sup>8)</sup> 一方、別のグループからもほぼ同時期に同様の報告がなされている。<sup>9)</sup> これらのことより、PAR

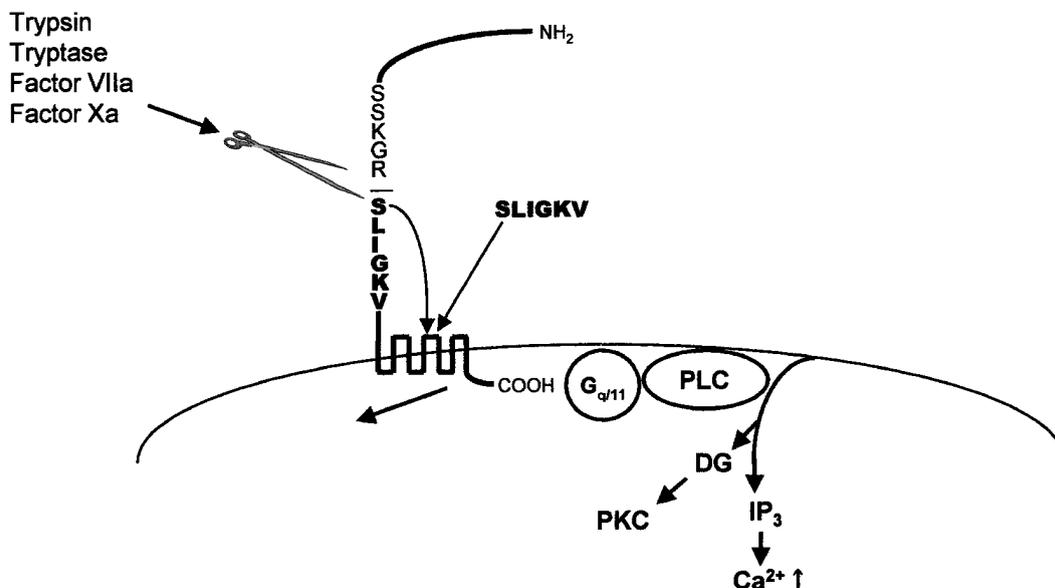


Fig. 1. Mechanisms for Activation of Human Protease-Activated Receptor-2 (PAR-2) by Endogenous Proteases and a Receptor-Activating Peptide

PLC: phospholipase C, DG: diacylglycerol, IP<sub>3</sub>: inositol trisphosphate, PKC: protein kinase C.

-2 は一次知覚神経において炎症性疼痛あるいは痛覚過敏の発現に関与する可能性が考えられた。さらに, Hoogerwerf ら<sup>10)</sup>は PAR-2 が腭炎による痛みの発現に関与する可能性を示唆している。PAR-2 アンタゴニストは現時点ではまだ見出されていないが, 発見されれば炎症性疼痛への応用が期待される。

末梢 PAR-2 活性化によってどのように知覚神経が興奮するかはまだよく分かっていないが, 私どもは PAR-2 刺激による熱痛覚過敏の発現には, 蛋白キナーゼ C を介するカプサイシン受容体の trans-activation が関与する可能性を示唆している (Fig. 2).<sup>11)</sup> 一方, 脊髄後角ではグルタミン酸-NMDA 受容体-NO 経路<sup>12)</sup>及びサブスタンス P-NK<sub>1</sub> 受容体経路<sup>9)</sup>が熱痛覚過敏の発現に関与することが示唆されている。しかし, 末梢 PAR-2 活性化による疼痛関連行動の発現にはグルタミン酸-NMDA 受容体は関与するが, NO はこれに寄与しないようである (Fig. 2).<sup>12)</sup> すなわち PAR-2 刺激による痛覚過敏と痛み反応の発現メカニズムは必ずしも同一ではないと考えられる。

一方, トロンビン受容体の 1 つである PAR-1 は PAR-2 と同じくカプサイシン感受性感覚神経に発現しているが,<sup>6)</sup> PAR-1 は PAR-2 とは逆に, 痛みを抑制する方向に機能しているようである。<sup>13,14)</sup> このように, PAR-2 及び PAR-1 は一次知覚神経に

において痛みの情報伝達を制御する新たな受容体であることが明らかとなり, 創薬の標的分子として注目されている。

### 3. 侵害情報上行路

**3-1. 1 次求心神経の脊髄後角内終末** 脊髄後根神経線維内で外側を走る A $\delta$  線維は Lissauer 束から主に後角辺縁層 (I 層) で終末し, 一部は膠様質外層 (IIo), 中心管周辺 (X 層) へも入る。侵害情報受容の C 線維は強力に IIo 層に終末, 一部は I 層, 後角基部 (V 層), X 層へも入る。膠様質内層 (IIIi) は有髄・無髄の細神経線維が終末する。筋, 関節, 内臓などからの無髄侵害受容線維は I, V/VI 層へ, さらに内臓求心線維は X 層にも入る。後根内で内側を走る有髄太経 (A $\beta$ ) 線維は後角先端に沿って内側に走行して脊髄後索に入るが, そのまま後索を上行する長上行線維と, 脊髄灰白質に終末するものとに分れる。後者は後角内側縁より後角固有核 (III, IV 層), 後角基部 (V, VI 層), 中間灰白層 (VII 層) や前角に終末する。これらの神経線維群は直接侵害情報を伝達するものではないが, 脊髄後角侵害受容細胞への制御に関連する (gate control theory).<sup>15)</sup>

**3-2. 侵害情報を入力する脊髄後角細胞** 侵害入力に対する反応特性から 3 種の細胞が分類される。第 1 は特殊侵害受容 (nociceptive-specific; NS)

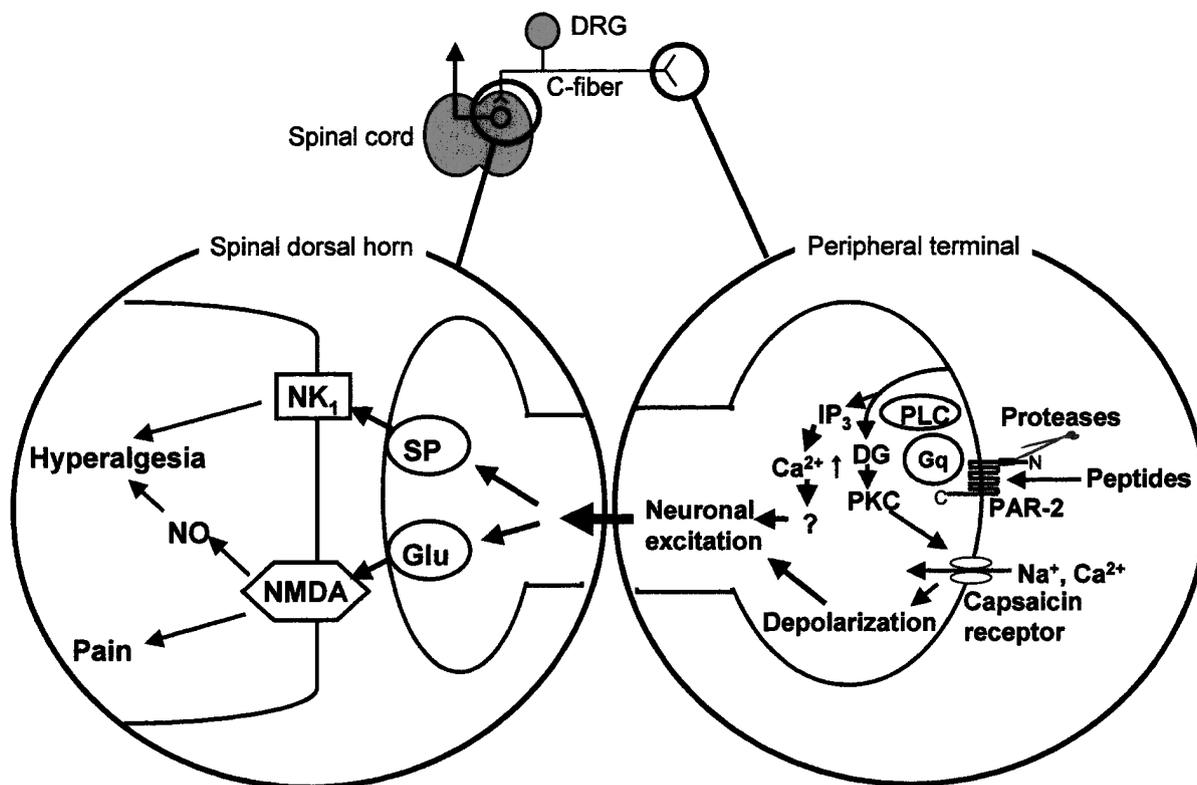


Fig. 2. Possible Mechanisms Involved in the Hyperalgesia and Pain Caused by Activation of PAR-2 Present in the Peripheral Terminal of the C-Fiber

PLC: phospholipase C, DG: diacylglycerol, IP<sub>3</sub>: inositol trisphosphate, PKC: protein kinase C, SP: substance P, Glu: glutamate, NK<sub>1</sub>: NK<sub>1</sub> receptor, NMDA: N-methyl-D-aspartate receptor, DRG: dorsal root ganglion.

細胞で C, A $\delta$  線維による強い侵害刺激にのみ反応し, V, VI 層にも存在するが, 主に I 層, IIo 層に集中している. 第 2 は広作動域 (wide dynamic range; WDR) 細胞で, V 層に多いが, IV, VI 層にも広がり, I, IIo 層にも見られる. WDR 細胞は C 線維, A $\delta$  線維, A $\beta$  線維などの伝達する熱, 機械, 化学刺激など広範囲の刺激によって興奮が見られ, その強度を符号化する. 第 3 は II, III, IV 層に見られる侵害刺激に無反応の非侵害受容細胞である.

これらの侵害情報受容細胞には EAA, SP, CGRP などに対する受容体があり, 後角細胞に興奮性後シナプス電位を相乗的に誘発する. また, 1 次末梢神経中枢端にも受容体の発現するものがあり, これら前シナプス受容体の活性化は陽性フィードバックによりさらに 1 次神経中枢端よりの神経伝達物質放出を促進し, シナプス伝達を強化する. さらに EAA, SP などは後角細胞から逆行性メッセンジャー (例えば NO) を放出して, これら伝達物質の放出を促進する.<sup>2)</sup>

### 3-3. 侵害情報を出力する脊髄後角細胞 投射

細胞, 介在細胞はいずれも末梢性侵害入力により活性化される. 侵害情報投射細胞は主に I 層, V/VI 層が主とされていたが, 私どものネコ脊髄視床路の走行する脊髄前索, 前側索などへの逆行性標識マーカー WGA—HRP (wheat germ agglutinin conjugated to horseradish peroxidase) 注入実験では標識細胞は上記のほか主に, VII 層, VIII 層に認められ, X 層にも認められている. 脊髄外側頸核路が走行するとされる後側索を避けて前索に注入した例では, I, II, III 層細胞の標識はなく, 特に VII 層, VIII 層の標識が強力で X 層の標識も顕著に見られた.<sup>16)</sup>

3-4. 後シナプス (Postsynaptic) 後索上行路 延髄後索核に終末する脊髄後索上行線維は触覚, 振動覚, 骨関節などの位置覚などを伝導する 1 次求心神経であるが, この中に脊髄 IV, V, VI 層の主として内側部から発する 2 次求心線維がある. この後シナプス後索路線維は膀胱, 直腸など管腔臓器の過剰拡張のような内臓痛感覚伝達に関与する. Willis ら<sup>17)</sup>は後索正中部を走行する内臓侵害情報伝達線維の存在を確認し, 内臓侵害刺激に応じる視床後外側

腹側核 (VPL) 細胞のあること、その起始細胞が中心灰白質 (X 層) であることを明らかにしている。後索正中中部上行線維については既に久留ら<sup>18)</sup>により骨盤迷走神経とされ、膀胱感覚に関与し、延髄旁翼核を経て VPL に終末すると報告されていたが、久留らはこれを 1 次ニューロンとしている。したがって、後索を走行する膀胱感覚上行路には後角細胞を起源とする 2 次ニューロンと 1 次ニューロンの 2 種類の神経線維があることになる。

### 3-5. 脊髄視床路 (Spinothalamic Tract; STT)

ヒトにおける脊髄視床路は脊髄後角辺縁 (I 層) 細胞を起始とし温・痛覚を伝導する外側 (背外側) STT と、後角固有 (III, IV) 層を起始とし粗な触覚を伝導する内側 (腹内側) STT に分類されてきた。<sup>19)</sup> 前者は脳幹では外側毛帯中を上行、その消失後は内側毛帯に隣接して視床まで上行、後者は脳幹網様体を上行、網様体諸核、中心灰白質などに側枝を送りながら視床に到る線維束である。Mehler<sup>20)</sup> は系統解剖学的に新脊髄視床路 (neo-STT) と旧脊髄視床路 (paleo-STT) に分類し、ヒト・サルでは外側 STT に相当する前者が発達し、ネコなどは内側 STT に相当する後者が発達していると言う。Willis ら<sup>21)</sup> はサルにおいて STT の終末とされる外側中心核 (CL) を含む視床髄板内核群、視床後外側腹側核 (VPL) などに HRP を注入する逆行標識法で、STT の脊髄内起始細胞を検索し、前者は脊髄灰白質 VI—VIII 層に優勢であり、後者は後角 I 層、V 層に多く、いずれも対側が優勢であることを明らかにした。さらに感度の高い標識 (コレラトキシン B) 法<sup>22)</sup> で、I 層細胞が VPL, VPM を含む視床後腹側核へ投射することを証明し、この線維群が痛みの部位、強度を伝達する感覚識別的侵害情報処理に重要な役を果たすとした。私どももネコ視床への WGA—HRP 注入で同様な所見<sup>23)</sup> を認めているが、ネコの場合 VPL 注入では頸髄では外側頸核の標識が圧倒的に多く (脊髄外側頸核視床路) I 層細胞の標識はほとんど認めなかったが V 層の標識は認め、腰髄では I 層細胞の標識を認めた。CL 核への注入では Willis 同様、逆行標識細胞は VII—VIII 層に集中していた。また、視床腹内側 (VM) 核への注入では三叉神経脊髄路尾側垂核 I 層、頸髄では I 層から後角、中間層、前角と広範に標識細胞を認めている。

Apkarian ら<sup>24)</sup> は新しい背外側 STT の概念を提唱しているが、これは脊髄後角第 I 層細胞を起始として脊髄背外側索を走行する侵害情報上行路であり、従来の古典的な外側 STT と内側 STT は一括して腹側 STT としている。彼らはサル視床へ WGA—HRP を注入後、逆行標識線維を胸髄レベルで選択的に切截して腰髄で標識細胞を検索しているが、胸髄腹側 1/4 切截動物ではほとんどの標識細胞が後角 I 層に集中して認められたことより、I 層線維は背側 1/4 の背外側索を上行すると結論している。私どもの WGA—HRP 注入実験でも後側索を含む側索注入ネコで I 層細胞の逆行標識が認められ、前索への注入では I 層細胞の逆行標識はなく、後角深層から前角に標識が見られたことと一致する。<sup>25)</sup> しかし、従来の前側索に I 層線維が走行していないと言うことではなく、久留はヒト前側索切截患者剖検材料で I 層細胞のニッスル変性を証明している。<sup>19)</sup> Apkarian らの成果は脊髄歯状靭帯より背側にも I 層線維が走行することを示したものと考えられる。したがって、STT はやはり従来の I 層から VPL に向かう外側 STT と後角深部層、前角などから髄板内核へ向かう内側 STT の 2 系に分けたほうが理解しやすいと思われる。

私どものサル前側索切截の Fink—Heimer 法による順行性変性線維追跡<sup>25)</sup> では、中脳間脳移行部で STT は 2 群に分かれ、内側に向かう線維群 (内側 STT) は限界核 (Li)、枕核 (Pul.o)、東傍核 (Pf)、正中中心核 (CM) を経て、外側中心核 (CL) に終末、一部はさらに中心内側核、傍中心核などの髄板内核群や正中核群、背内側核 (MD) にも終末する。一方、外側に向かう線維群 (外側 STT) は内側膝状体大細胞部 (MGmc)、膝上核 (SG)、内側後核 (POm) などにも一部終末しながら上行、主として VPL に終末する。これらは私どもの Fink—Heimer 法によるヒトにおける STT 変性軸索追跡<sup>23)</sup> でも同様な所見 (Fig. 3) が得られたが、CL に向かう線維はヒトでは染色できなかった。変性から剖検に到る時間が選べないなどの悪条件によるものと思われる。しかしヒト、サルともに VPL 核における終末様式は、飛び飛びでパッチ様パターンを示し、<sup>23,25)</sup> 大脳感覚皮質における機能的細胞柱<sup>26)</sup> を想起させる。パッチ以外の領域は延髄後索核よりの内側毛帯線維が終末する。<sup>23)</sup> 視床 VPL 電気刺激が鎮

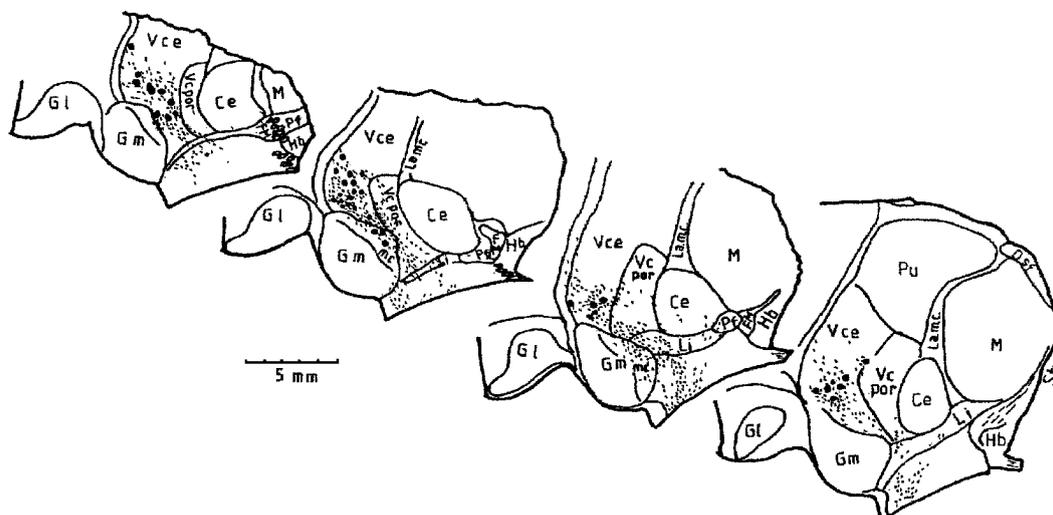


Fig. 3. Terminal Distribution of the Degenerating Axons of the Spinothalamic Tract in the Thalamus of a Patient with Spinal Complete Section Symptom due to Intrathecal Leukemia Infiltration, Showing Patchy Terminal Pattern (black spot) in Vce (VPL)

Ce: nucleus (nucl.) centrum medianum, Gmmc: nucl. geniculatus magnocellularis, Lamc: lamella medialis caudalis, Li: nucl. limitans, Pf: nucl. parafascicularis, Vce: nucl. ventrocaudalis externus, Vcpor: nucl. ventrocaudalis portae.

痛的に作用するのは、太経の後索核—内側毛帯系線維と細経のSTT線維との間でgate control<sup>15)</sup>様干渉が起こるのかもしれない。

**3-6. 脊髓網様体視床路** 脊髓前側索切截による脊髓視床路変性線維を吻側に追跡すると、多くの線維が脳幹網様体通過中に終末して、間脳まで追跡できる線維は著減していることに驚く。ことに脳幹網様体を上行する内側STTで顕著である。これらはSTTの側枝と言うより、網様体で終末する脊髓網様体路線維である。一方、私どものネコ視床髄板内核群(CL)へのWGA—HRP注入実験では、Fig. 4に示すように逆行性に標識される脳幹網様体細胞が多数認められ、その分布はほとんどの網様体領域を含み、中心被蓋域(FTC)、大細胞被蓋域(FTM)、傍内側毛帯被蓋域(FTP)、巨細胞被蓋域(FTG)、外側被蓋域(FTL)、傍正中被蓋域(PR)などの網様体細胞群に及ぶ。これら網様体細胞が脊髓網様体路からの入力を受けて、視床へ感覚信号を中継することになる。この神経路は脊髓網様体視床路と言われているが、線維は内側STTに合流して視床CL核まで上行する。この実験ではその他、延髄・橋レベルで大縫線核(RM)が標識され、大縫線核は視床CL核へも投射していることが明らかとなった。一方で縫線核よりのセロトニン作動性下行線維は脊髓後角細胞に負性フィードバックの影響を及ぼしている。また、中心灰白質、青斑核からも視床

CL核へ投射していることも確認された。

**3-7. 脊髓結合腕傍核路** 前側索変性線維の一部は結合腕傍核(PBN)外側部に終末する。この脊髓結合腕傍核線維の起始として脊髓I層、IV—V層、VII、VIII、X層細胞があり、また三叉神経脊髓路核尾側垂核I層細胞も両側性にPBNに線維を送る。<sup>27)</sup>したがって、PBNへは侵害情報が入力されることは明らかである。その他、PBNへは延髄・橋網様体、孤束核吻側の味覚細胞からも線維が入る。一方、私どもの視床VPL—VPM、CL、腹内側核(VM)などへの標識物質注入実験ではいずれも外側PBNの逆行標識が認められているので、PBNからの投射線維はSTT同様、これら視床諸核に到ることは明らかである。これらのうちVM核は味覚関連とされているが、痛みの中継核とするものもある。<sup>28)</sup>その他、視床下部への投射の報告があり、PBNからの遠心線維が視床下部、扁桃体に入力し、さらに扁桃体からは前脳の背側無名質、分界条床核、後部視床下部へ線維連絡があり、これら脊髓—結合腕傍核—扁桃体又は視床下部経路は痛みに対する不安・嫌悪・恐怖反応及び自律神経反応に関与すると言う。<sup>29,30)</sup>一方、PBNよりの下行性線維<sup>27)</sup>は頸髄後角にも向かう。中心灰白質からPBN間に線維連絡があるのでこの中心灰白質—結合腕傍核—脊髓後角回路は後角への入力を修飾するものと考えられる。



容細胞を抑制するが、実際 PAG から延髄吻側腹内側領域、橋 NA 核への線維連絡が証明され、これらの核を介して脊髄侵害受容細胞を抑制していると考えられる。<sup>32)</sup> ラット腹外側眼窩皮質,<sup>33)</sup> 前帯状回皮質,<sup>34)</sup> 第2次体性感覚野 (SII)<sup>35)</sup> 刺激などによる大脳レベルからの下行性侵害情報抑制も PAG を介するものがある。

STT は上丘深層へも入力するが、上丘深層からの出力として視床髄板内核に到るものがある。上丘の中、深層に低閾値及び高閾値機械受容、広作動域 (WDR) 受容細胞が存在し、上丘表層へは視覚刺激も入ることから、上丘は多感覚種統合機能を果たすものと考えられる。<sup>36)</sup> その統合の結果が髄板内核へ送られる。

#### 4. 視床感覚中継核

**4-1. 侵害情報上行路の視床入力** 脊髄視床路 (STT) は視床では VPL を主要なターゲットとする腹側核群と CL を中心とするいわゆる内側核群に終末する。STT の VPL での終末は周辺部に多い傾向があり、Yokota ら<sup>37)</sup> はネコでこの VPL 被殻部から NS ユニットの記録し、体部位局在も認めている。また、WDR 細胞はその尾部に連続すると言う。しかし、ヒト・サルの場合は必ずしも STT の終末は周辺部のみとは限らず、中心部にもパッチ様終末が見られる。VPL の中心部にはその他、後索核内側毛帯系線維が体部位局在性に終末する。一方、内側核群には外側中心核 (CL)、束傍核 (Pf)、内側中心核 (CeM)、背内側核 (MD) 内側部などが含まれ、機能的にもそれぞれ侵害受容細胞を含んでいる。<sup>38)</sup> Giesler ら<sup>39)</sup> は VPL, CL などの逆行性電気刺激で脊髄 STT 起始細胞を同定し、VPL 刺激のみで活性化する STT 起始細胞及び、VPL, CL いずれの刺激でも活性化する起始細胞群を認め、その生理的特性は WDR 細胞が 70%、高閾値機械受容細胞が 30% を占め、一方 CL 刺激のみにより活性化する脊髄 STT 細胞群は高閾値機械受容細胞 62%、WDR 25%、深部感覚系 12% から成ると言う。VPL, CL いずれの逆行刺激でも反応する STT 線維は脳幹内で分枝して両核に到るとしている。触刺激から高閾値侵害刺激まで応じる WDR 細胞の多い STT は感覚識別的痛み伝導、高閾値機械刺激に反応する起始細胞が多い STT は情動認知的痛み伝達の役割を果たすと推論している。前者は外側

STT、後者は内側 STT と考えられるが、彼らによると生理特性は経路により異なるのではなく、両経路内を走行する各線維別に生理特性が異なることになる。Apkarian ら<sup>40)</sup> はサルにおける検索で、外側視床の STT 終末部位は膝上核、枕核上部、VPL、後腹側下核 (VPI)、内側視床では CL, MD を挙げ、I 層細胞からの背外側 STT 線維も腹側 STT 線維もいずれの核群にも終末すると言う。また、外側視床のうち痛みに反応する細胞は VPI の他、枕核、膝上核などの後核 (PO) 群に多いと言う。<sup>41)</sup> PO 核群細胞は両側にも及ぶ広い末梢受容野を有し、多感覚種刺激に反応、大脳 SII に投射することから痛みの中核と考えられていた。

最近、Ca 結合蛋白 28-kDa calbindin, parvalbumin などが中枢神経系にも存在し、前者は延髄後角辺縁層、膠様質、脊髄後角表層及び中間層など延髄・脊髄レベルから視床に到る侵害情報上行系の神経細胞や神経線維に発現、後者は後索、後索核、内側毛帯など非侵害系体性感覚上行路線維に発現することが Rausell ら<sup>42)</sup> のサルにおける免疫染色より明らかにされ、視床中継核では core を parvalbumin 陽性細胞・線維が占め、周辺に calbindin 陽性線維や細胞が見られると言う。Blomqvist ら<sup>43)</sup> はヒト視床の免疫染色から VPL, VPM の後内側に強力な calbindin 陽性線維・細胞により区画される後腹内側核 (VMpo) 核を同定し、かれらのサルにおける実験の analogy から、VMpo が温痛覚伝導の脊髄 I 層細胞に発する STT のターゲットと言う。VMpo は Hassler 分類<sup>44)</sup> では Nucl. limitans portae, Vc portae にほぼ相当する。この領域は私どものサル STT 切截標本でも多くの変性線維が通過する部位であり、終末もあり得ると思われる。また、本核には体部位局在も見られると言う。さらに CL も強力に calbindin 発現が見られているのは興味深い。

その他、脊髄後角 I 層から視床腹内側核 (VM) 群の内側下核 (SM) への投射が報告され、NS 細胞が記録されたことにより、この核が痛みの中核の可能性があると言う。<sup>28)</sup>

要約すると、侵害情報は外側視床の VPL の被殻領域、内側視床の CL, MD に入力され、さらに VPL の周辺領域にあたる VPI, VMpo, SM などの小核にも脊髄後角 I 層線維が入り、それぞれが痛みの中継核と主張されている。また、PO 核群も侵害

情報中継に関連する。以上、脊髄から視床に到る侵害情報上行路を模式的にまとめると、Fig. 5 のようになる。ここではネコ脳を用いて上行路を示したが、サル、ヒトでもこの概念は適用される。ただ、視床 Vmpo, VPI における STT 終末はサル、ヒトで見出されたもので、ここでは簡便上ネコ脳の図上に相対的な位置を示した。

**4-2. 視床・大脳皮質線維結合** 痛み刺激はヒトの SI, SII, 前帯状回皮質などをともに活性化する。Kenshalo ら<sup>45)</sup>はサル SI 皮質 1 野において、NS, WDR 細胞ユニットがそれぞれ検出され、両者は接近して存在と言う。Spreafico ら<sup>46)</sup>はネコ SI, SII 皮質の 2 重逆行標識から、SI への視床入力は VPL の他、CL を中心とする髄板内核、PO 核群、腹側中間核 (Vim) も参加し、SII へは VPL の inner shell, 内側膝状体大細胞部を含む PO 核群、Vim などから投射を受け、VPL では core に SI 投射細胞、shell 部分には SII, 又は SI, SII の双方へ投射する細胞が存在すると言う。Stevens ら<sup>47)</sup>はサルにおいて脊髄からの STT 順行標識と SII からの逆行標識法を併用して、視床における STT 終末と SII 投射細胞が近接して見られる核として VPI, PO, VPL, CL を検出している。したがって文献的には SI, SII いずれの皮質にも髄板内核群 CL, 後腹側核群 VPL の入力があり、量的な差があるだけと言うことになる。

後角 I 層線維が終末すると言う腹内側核群の内側下核 (SM) からの皮質投射線維は前頭葉腹外側眼窩回,<sup>48)</sup> 前帯状回<sup>49)</sup>へ到る。

前帯状回 (24 野) へは私どものネコを用いた実験によると,<sup>49)</sup> 視床前核群, 正中核群, 髄板内核群, 外側核群などからの入力が認められる。髄板内核群では傍中心核, 内側中心核, CL, MD などに逆行標識細胞が見られ、これら諸核は STT 線維を直接受け、中継して 24 野へ投射していることが分かった。腹側核群では前腹側核, SM の標識があり、SM から 24 野への投射は明らかである。従来多くの報告がある視床外側核や前核群の逆行標識細胞は多いが、痛みとの関連はない。視床以外では視床下部, 背側縫線核, 青斑核, 結合腕傍核の逆行標識が認められた。Vogt ら<sup>50)</sup>もサルにおいて正中核群, CL, Pf, MD の 24 野への投射を証明している。したがって侵害情報は STT から髄板内核を経て 24 野

に到達することは明らかである。24 野は後帯状回の 23 野とも相互線維結合があり、24 野からの出力線維は前頭葉内側面の 4, 6, 9 野, 大脳基底核, 扁桃核, 対座核, 中隔野などにも到る。<sup>51)</sup> 24 野は 23 野を経て海馬と線維連絡があり、24 野から前方には前頭葉内側面の前辺縁野にも線維を送り、いわゆる outer limbic ring を形成、海馬・脳弓・中隔野・対角帯・扁桃核らから成る inner limbic ring と相互に反響回路を形成し、情動や自律系に関与する。<sup>52)</sup>

## 5. 大脳皮質における侵害情報処理

**5-1. 大脳皮質における侵害情報入力** 一般に体性感覚野への視床特殊核からの入力は第 IV—III 層及び I 層, 視床非特殊核からの皮質投射線維は第 I 層に終末する。SI 皮質は前後方向に 3a, 3b, 2, 1 の各野が配列するが、ヒトでは 3 野は中心溝に埋没、その底部で 4 野に隣接する。3a は視床腹側中間核よりの入力があるが、3b, 1, 2 野は視床体性感覚中継核より入力を受ける。3b, 1 野は皮膚触圧覚, 2 野は関節などの深部機械感覚, 3a 野は主に筋紡錘からの group I 線維からの深部感覚が入るが、VPL からの侵害情報も入ると言われる。SII 皮質は SI に隣接し、体部位再現構成のある前内側部と広範な受容野を持つ後外側部から成る。Spreafico ら<sup>46)</sup>のネコを用いた逆行性標識実験では、注入部位が SII の後部から前部に移動するにつれて、PO 核群の標識から VPL へと標識が移動し、体部位局在のない後部 SII には PO 核線維が入ると言う。私どもは逆にネコ SII からの遠心線維が視床の両核に投射するのを確認している。さらに SII からの投射線維が中脳 PAG や延髄大縫線核に到り、<sup>25)</sup> SII 近傍の電気刺激が鎮痛に有効であることをヒト、ラットで確認した。<sup>35)</sup> SI—SII 間には相互線維連絡があり、さらに SII は第 1 次運動野, 5 野, 島回にも連合線維を送る。実際、ヒト PET 検索で痛み反応して SII とともに島回後部の血流増加が見られ、さらに CO<sub>2</sub> レーザによる熱刺激でもこれらの部位から誘発電位が得られ、<sup>53,54)</sup> 侵害受容に関連した事象が前帯状回 24 野, 島回後部でも行われていることが証明されている。前帯状回からの線維結合に関しては前頭連合野及び後帯状回との結合が特に強力で、この部の破壊は痛み受容には影響せずに痛みによる情動面の病的状態 (suffering) を改善するものとして、脳神経外科的治療に応用されていた。最近、求心路

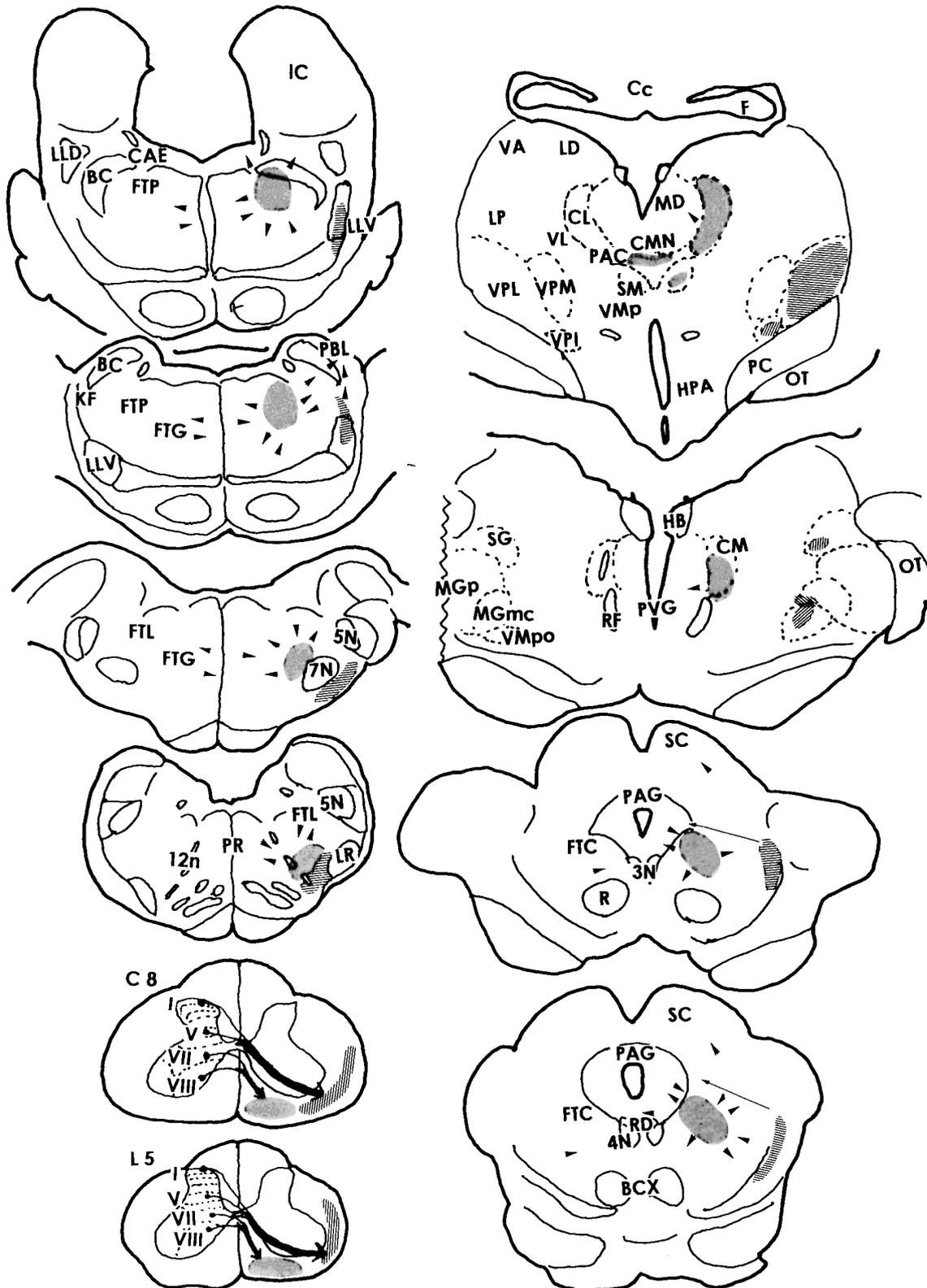


Fig. 5. Schematic Figure of Ascending STT from the Spinal Cord to the Thalamus

Striped area represents the lateral STT, stippled pathway the medial STT. Arrow heads show axon-colaterals or axons from, or to the each STT from the surrounding areas, depending on the direction of the arrow heads. For simplicity, VPI (monkey), VMpo (primates) are shown at the relative location in this figure of the cat brain. Abbreviation in the brain stem, see the legend of Fig. 4. Abbreviation in the thalamus: VM<sub>po</sub>: ventromedial posterior nucl., MGmc, MGp: magnocellular nucl., principal nucl. of the medial geniculate body, respectively, SG: supragenicular nucl., HB: habenular nucl., CM: nucl. centrum medianum, PVG: periventricular gray, VPI: ventroposterior inferior nucl., VPL, VPM: lateral, medial ventroposterior nucl., respectively, MD: mediadorsal nucl., CL: central lateral nucl., CMN: central medial nucl., PAC: paracentral nucl., SM: submedius nucl., HPA: posterior hypothalamic area.

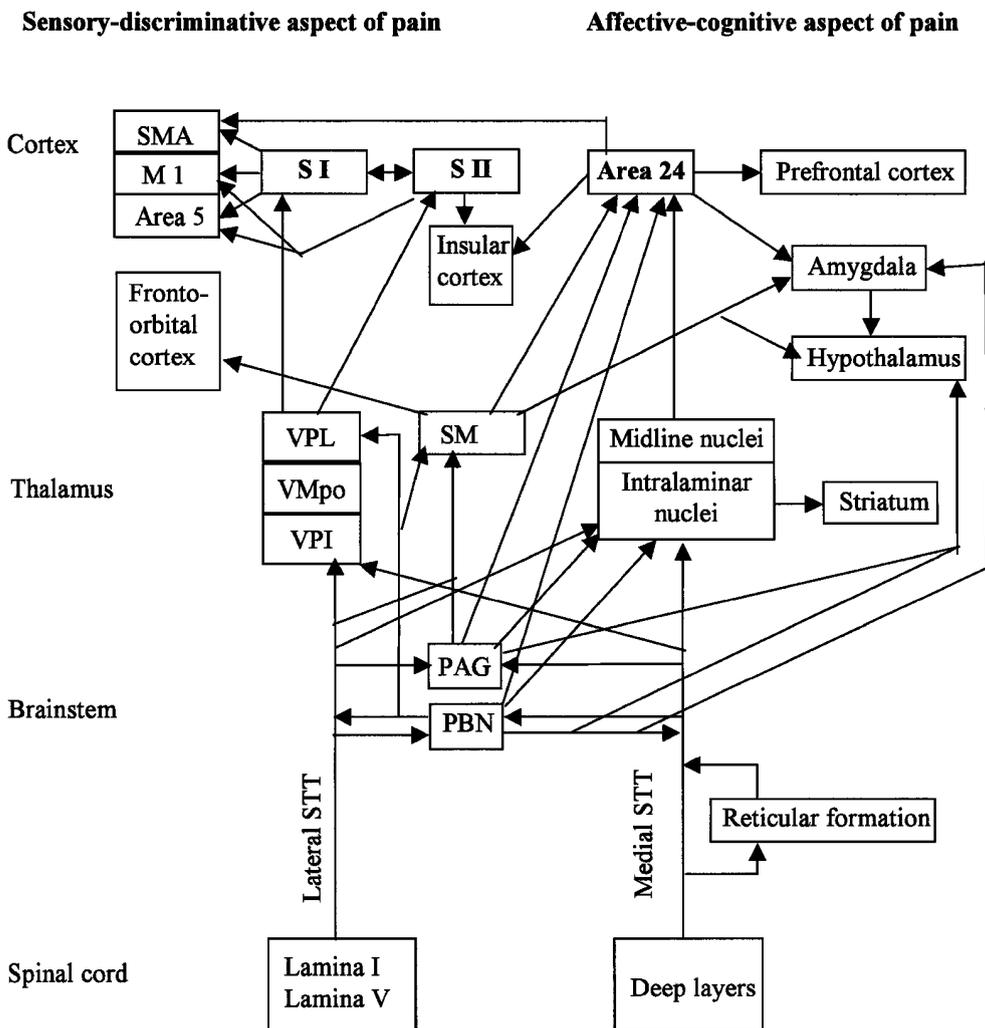


Fig. 6. Summary Schematic Diagram of the Sensory-Discriminative Aspect and Affective-Cognitive Aspect of Pain Pathways and Their Circuits from the Spinal Cord to the Cerebral Cortex  
 SMA: supplementary motor cortex, M1: primary motor cortex.

遮断性疼痛に対する大脳運動皮質電気刺激の有用性が報告されている。<sup>55)</sup> また運動皮質刺激中、前帯状回の血流が増加した患者では鎮痛効果が得られ、減少している患者では効果が乏しかったことも報告され、<sup>56)</sup> 前帯状回の賦活がある種の頭痛症の鎮痛に関連することが明らかとなった。ラットにおけるホルマリン疼痛実験でも、帯状束とその近傍皮質の電気刺激が第2相 (tonic pain) の疼痛行動を強力に抑制し、しかも長い後効果が認められると言う。<sup>34)</sup> 帯状回の電気刺激又はその血流増加が、複雑な回路を経て PAG からの下行抑制系を活性化し鎮痛を生じると考えられる。

**5-2. 痛み認知に対する各大脳皮質の役割** SI などの新皮質には垂直方向に機能的細胞柱<sup>26)</sup>があり、視床感覚中継特殊核線維が入力する第 III, IV

層には水平線維帯や斜上行線維が発達しており、これらは主として側方抑制の解剖学的構造となり、機能的細胞柱へ入力される感覚の符号化情報をより鋭敏化する。斜下行線維は U 線維として皮質野間に干渉する連合線維となり、垂直下行線維束は遠心線維として皮質下への出力となる。これらの出力はそれぞれの部位に対して促進的とされる。<sup>57)</sup> V, VI 層からの錐体路線維は視床、中脳、橋、延髄、脊髄などへの投射線維となり、痛み情報の各レベルにおけるフィードバックシステムを形成する。したがって SI は感覚識別的な役割に適していると言える。SII 皮質前半部では SI より粗であるが体部位再現があるので SI 類似の感覚識別的な痛み認知に関与すると思われるが、後半部では侵害刺激を含む多感覚種にも反応し、ときに両側に及ぶ広い受容野を持つ<sup>58)</sup>

ことより、周古皮質である帯状回皮質の機能に近い特性を示す。前帯状回は痛み刺激で両側性の活性化が見られ、半身ときに全身に及ぶ広い受容野を持つことより刺激部位・刺激強度の符号化は不可能であり、前頭葉、海馬、対角帯、中隔、扁桃体などとの線維結合から、痛み起因する情動 (affective-motivated pain) や痛み認知 (affective-cognitive pain) による情動に関連する役割を果たすものと考えられる。同様な機能特性を示す皮質に島皮質、ラット眼窩回などがあり、前頭連合野とともに痛みの情動面に関連するものと思われる。さらに辺縁脳への痛み情報入力には扁桃体、海馬、中脳 PAG との線維連絡から不安を、前頭連合野、中隔、対座核との線維結合から“うつ”を生じることが考えられる。<sup>2)</sup> これらの皮質及びこれに入力する視床髄板内核を含む内側核群、内側 STT 系は痛み刺激の部位・強度を検出するのではなく、慢性的な頭痛に対抗しようという方向へ感情を制御しているものと思われ、この制御が破綻すれば耐えがたい pain suffering, 不安, うつが生じることになる。

## 6. おわりに

侵害又は痛み情報伝達上行経路は脊髓視床路のほか、脊髓—網様体—視床路、脊髓—結合腕傍核—視床及び視床下部路、脊髓—中脳—視床路などとそれらの接続ネットワークなど中枢神経内に複雑、広範な回路を形成 (Fig. 6) する。薬物的制御の得られない求心路遮断性疼痛や中枢神経内に損傷を有する神経因性疼痛などいわゆる中枢性頭痛症に対しては従来の不可逆的な中枢神経内破壊手術に換えて、可逆的な中枢神経特に深部脳ないしは大脳皮質電気刺激、脊髄後索電気刺激などの治療法が発展しているが、さらに理想的な除痛を得るために痛み制御系回路の基礎解剖生理的研究や、制御・耐性に関連する分子生物学的研究が今後の痛み研究の中核をなしていかなければならない。また慢性電極植え込みによる電気刺激だけでなく、薬理的にも痛みを促進又は抑制する中枢神経内受容体の研究や、そのアンタゴニスト又はアゴニストの開発や、その中枢神経内への徐放剤投与<sup>59)</sup>などの drug delivery system の開発も視野に入れる必要がある。

## REFERENCES

1) Talbot J. D., Marrett S., Evans A. C., Meyer

- E., Bushnell M. C., Duncan G. H., *Science*, **251**, 1355–1358 (1991).
- 2) Millan M. J., *Prog. Neurobiol.*, **57**, 1–164 (1999).
- 3) Graven-Nielsen T., Mense S., *Clin. J. Pain*, **17**, 2–11 (2001).
- 4) Caterina M. J., Julius D., *Ann. Rev. Neurosci.*, **24**, 487–517 (2001).
- 5) Nystedt S., Emilsson K., Wahlestedt C., Sundelin J., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **91**, 9208–9212 (1994).
- 6) Steinhoff M., Vergnolle N., Young S. H., Tognetti M., Amadesi S., Ennes H. S., Trevisani M., Hollenberg M. D., Wallace J. L., Caughey G. H., Mitchell S. E., Williams L. M., Geppetti P., Mayer E. A., Bunnett N. W., *Nat. Med.*, **6**, 151–158 (2000).
- 7) Kawabata A., Kawao N., Kuroda R., Tanaka A., Itoh H., Nishikawa H., *Neuroreport*, **12**, 715–719 (2001).
- 8) Kawabata A., Kawao N., Kuroda R., Itoh H., Nishikawa H., *Neuro Report*, **13**, 511–514 (2002).
- 9) Vergnolle N., Bunnett N. W., Sharkey K. A., Brussee V., Compton S. J., Grady E. F., Cirino G., Gerard N., Basbaum A. I., Andrade-Gordon P., Hollenberg M. D., Wallace J. L., *Nat. Med.*, **7**, 821–826 (2001).
- 10) Hoogerwerf W. A., Zou L., Shenoy M., Sun D., Micci M. A., Lee-Hellmich H., Xiao S. Y., Winston J. H., Pasricha P. J., *J. Neurosci.*, **21**, 9036–9042 (2001).
- 11) Kawao N., Shimada C., Itoh H., Kuroda R., Kawabata A., *Jpn. J. Pharmacol.*, **89**, 184–187 (2002).
- 12) Kawabata A., Kawao N., Itoh H., Shimada C., Takebe K., Kuroda R., Masuko T., Kataoka K., Ogawa S., *Neurosci. Lett.*, **329**, 349–353 (2002).
- 13) Kawabata A., Kawao N., Kuroda R., Tanaka A., Shimada C., *Peptides*, **23**, 1171–1175 (2002).
- 14) Asfaha S., Brussee V., Chapman K., Zochodne D. W., Vergnolle N., *Br. J. Pharmacol.*, **135**, 1101–1106 (2002).
- 15) Melzack R., Wall P. D., *Science*, **150**, 971–979 (1965).
- 16) Kuroda R., Nakatani J., Kitano M., Yorimae A., Yamada Y., “Proc. VIth World Congress

- on Pain," ed. by Bond M. R., Charlton J. E., Woolf C. J., Elsevier, Amsterdam, 1991, pp. 483–493.
- 17) Willis W. D., Al-Chaer E. D., Quast M. J., Westlund K. N., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **96**, 7675–7679 (1999).
  - 18) Kuru M., *J. Comp. Neurol.*, **104**, 207–231 (1956).
  - 19) Kuru M., "Sensory Paths in the Spinal Cord and Brain Stem of Man," Sogensha, Tokyo, 1949, pp. 1–39 with Pl. 1–39.
  - 20) Mehler W. R., "Pain," ed. by Knighton R. S., Dumke P. R., Little, Brown, Boston, 1965, pp. 11–32.
  - 21) Willis W. D., Kenshalo D. R. Jr., Leonard R. B., *J. Comp. Neurol.*, **188**, 543–574 (1979).
  - 22) Willis W. D. Jr., Zhang X., Honda C. N., Giesler G. J., *Pain*, **92**, 267–276 (2001).
  - 23) Kuroda R., Nakatani J., Kitano M., Yamada Y., Yorimae A., Furuta Y., Ioku M., *Functional Neurosurgery*, **30**, 44–55 (1991).
  - 24) Apkarian A. V., Hodge C. J., *J. Comp. Neurol.*, **288**, 473–492 (1989).
  - 25) Kuroda R., Nakatani J., Ioku M., Koshino K., *Appl. Neurophysiol.*, **48**, 181–190 (1985).
  - 26) Mountcastle V. B., *J. Neurophysiol.*, **20**, 408–434 (1957).
  - 27) Nakatani J., Kuroda R., Kitano M., Yamada Y., Yorimae A., Niiyama K., Ioku M., *Functional Neurosurgery*, **27**, 118–124 (1988).
  - 28) Craig A. D., Burton H., *J. Neurophysiol.*, **45**, 443–466 (1981).
  - 29) Bester H., Besson J. M., Bernard J. F., *J. Comp. Neurol.*, **383**, 245–281 (1997).
  - 30) Bourgeois L., Gauriau C., Bernard J. F., *Eur. J. Neurosci.*, **14**, 229–255 (2001).
  - 31) Zhang D. X., Carlton S. M., Sorkin L. S., Willis W. D., *J. Comp. Neurol.*, **296**, 277–290 (1990).
  - 32) Odeh F., Antal M., *Eur. J. Neurosci.*, **14**, 1275–1286 (2001).
  - 33) Zhang S., Tang J. S., Yuan B., Jia H., *Neurosci. Lett.*, **224**, 142–146 (1997).
  - 34) Fuchs P. N., Balinsky M., Melzack R., *Brain Res.*, **743**, 116–123 (1996).
  - 35) Kuroda R., Kawao N., Yoshimura H., Umeda W., Takemura M., Shigenaga Y., Kawabata A., *Brain Res.*, **903**, 110–116 (2001).
  - 36) Yamasaki D. S., Krauthamer G. M., *Brain Res.*, **523**, 188–194 (1990).
  - 37) Yokota T., Asato F., Koyama N., Masuda T., Taguchi H., *J. Neurophysiol.*, **60**, 1714–1727 (1988).
  - 38) Nishikawa Y., Yoshimoto H., Mori A., Mukunoki S., Kakudo K., Yoshida Y., *J. Osaka Dent. Univ.*, **33**, 65–73 (1999).
  - 39) Giesler G. J. Jr., Yeziarski R. P., Gerhart K. D., Willis W. D., *J. Neurophysiol.*, **46**, 1285–1308 (1981).
  - 40) Apkarian A. V., Hodge C. J., *J. Comp. Neurol.*, **288**, 493–511 (1989).
  - 41) Apkarian A.V., Shi T., *J. Neurosci.*, **14**, 6779–6795 (1994).
  - 42) Rausell E., Cusick C. G., Taub E., Jones E. G., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **89**, 2571–2575 (1992).
  - 43) Blomqvist A., Zhang E. T., Craig A. D., *Brain*, **123**, 601–619 (2000).
  - 44) Hassler R., "Introduction to Stereotaxis with an Atlas of the Human Brain, Vol. 1," ed. by Schaltenbrand G., Bailey G., Georg Thieme, Stuttgart, 1959, pp. 230–290.
  - 45) Kenshalo D. R., Iwata K., Sholas M., Thomas D. A., *J. Neurophysiol.*, **84**, 719–729 (2000).
  - 46) Spreafico R., Hayes N. L., Rustioni A., *J. Comp. Neurol.*, **203**, 67–90 (1981).
  - 47) Stevens R. T., London S. M., Apkarian A. V., *Brain Res.*, **631**, 241–246 (1993).
  - 48) Craig A. D. Jr., Wiegand S. J., Price J. L., *J. Comp. Neurol.*, **206**, 28–48 (1982).
  - 49) Kuroda R., Furuta Y., Yamada Y., Yorimae A., Kitano M., Kim A., Ioku M., *Functional Neurosurgery*, **32**, 138–145 (1993).
  - 50) Vogt B. A., Pandya D. N., Rosene D. L., *J. Comp. Neurol.*, **262**, 256–270 (1987).
  - 51) Baleyrier C., Mauguier F., *Brain*, **103**, 525–554 (1980).
  - 52) Foltz E. L., White L. E., *J. Neurosurg.*, **19**, 89–100 (1962).
  - 53) Lenz F. A., Rios M., Chau D., Klauss G. L., Zirh T. A., Lesser R. P., *J. Neurophysiol.*, **80**, 2077–2088 (1998).
  - 54) Lenz F. A., Rios M., Zirh A., Chau D., Lesser R. P., *J. Neurophysiol.*, **79**, 2231–2234 (1998).
  - 55) Tsubokawa T., Katayama Y., Yamamoto T., Hirayama T., Koyama S., *J. Neurosurg.*, **78**, 393–401 (1993).

- 
- 56) Garcia-Larrea L., Peyron R., Mertens P., Gregoire M. C., Lavenne F., Bonnefoi F., Mauguiere F., Laurent B., Sindou M., *Stereotact. Funct. Neurosurg.*, **68**, 141–148 (1997).
- 57) Creutzfeldt O., Garey L. J., Kuroda R., Wolff J. R., *Exp. Brain Res.*, **22**, 419–440 (1997).
- 58) Carreras M., Anderson S. A., *J. Neurophysiol.*, **26**, 100–126 (1963).
- 59) Kuroda R., Akai F., Iwasaki H., Nakatani J., Ioku M., Kaetsu I., *Stereotact. Funct. Neurosurg.*, **63**, 154–159 (1994).