

## 慢性疼痛発生メカニズムの新しい展望

吉村, 恵  
九州大学大学院医学研究院統合生理学分野

<https://doi.org/10.15017/18482>

---

出版情報：福岡醫學雑誌. 97 (6), pp.153-159, 2006-06-25. 福岡医学会  
バージョン：  
権利関係：



---

---

## 総 説

---

---

### 慢性疼痛発生メカニズムの新しい展望

九州大学大学院医学研究院 統合生理学分野

吉 村 恵

#### はじめに

痛みは生体の警告システムとしてまた防御システムとして重要な役割を果たしているが、発生学的には免疫系が最初に確立され、続いて神経系と内分泌系が発達してきたものと考えられる。神経を介する痛覚系は最も迅速に警告を発し、また意識にのぼるシステムである。それ故、知覚された刺激は組織侵害性が強く、早期に対処する必要がある。一般的に臨床の現場で訴えられる痛みは何らかの疾患に伴う症状の一つで、病気が治癒すれば痛みも消退するのが普通である。そのため、たとえ患者が痛みを訴えてもその基となる病気を治すことに腐心し、痛みそのものに対する治療は軽視される傾向は依然として存在するのが現状である。しかしながら、癌性疼痛にみられるように、痛みは最も強いストレスであり免疫系に対する抑制作用が強い。そのため痛みに対する適切な治療は免疫系の維持、それによる癌の進行の抑制に大きく関わっている。このように痛覚系は生体の防御にとって必要不可欠なものであるが、一方、痛みそのものが治療の対象になることがある。いわゆる慢性疼痛と呼ばれる病態である。多くの痛みは侵害性疼痛と呼ばれ、組織損傷時の一過性の痛みで、多くの場合傷の治癒と共に消失する。しかしながら、一部の侵害性疼痛は傷が治癒した後も持続し、慢性疼痛へと移行していく。その発生機序に関しては最近多くの新しい知見が報告されている。また、痛み刺激を感受する受容体の研究も急速に進み、今後、慢性疼痛発生メカニズムを基盤とした新しい治療法や治療薬の開発が大きく発展するものと期待される。そこで、本総説では最初に痛みの伝達経路、痛覚系の特殊性などを概説し、次いで最近明らかにされてきた痛み受容体について述べ、最後に様々な慢性疼痛モデル動物を用いて明らかにされてきた慢性疼痛の発生メカニズムについて紹介したい。

#### 1. 痛覚系の概略

痛みの感覚は末梢神経のうち最も細い有髄のA $\delta$ 線維と無髄のC線維によって脊髄後角に伝えられる。これらの線維の終末は特別な構造を持たず自由神経終末と呼ばれ、その終末部分には受容体が発現しており様々な侵害性刺激に応答し活動電位を発生する。脊髄後角に運ばれた活動電位、すなわち痛み情報は組織学的に6層に分けられた脊髄後角の浅層(I層とII層)に終末する。一方、触覚などの非侵害性の感覚情報はIII層以下の深層に終末する。I層およびIV/V層には投射ニューロンが存在し、I層の投射ニューロンは痛覚情報のみを伝えるためpain specificニューロンと呼ばれる。一方、IV/V層に存在する投射ニューロンはwide dynamic rangeニューロンと呼ばれ、痛みのみならず非侵害性の感覚情報を上位中枢に伝える。脊髄から上位中枢への投射経路には外側系と内側系があり、外側系は視床を介し大脳皮質体性感覚野にその情報を伝え痛みとして知覚される。その情報は更に連合野に運ばれ過去の記憶と照らし合わせどのような痛みであるかが認識される。一方、内側系は主にC線維からの入力を受けるが、その上行路の途中で脳幹網様体に側枝を出すことが特徴である。網様体に入力された痛み情報は辺縁系、特に扁桃体や帯状回、島などに伝えられ様々な情動反応を引き起こす<sup>1)</sup>。痛みの治療を考える上でいかにこの情動反応をコント

ロールするかは重要な課題であろう。このような痛みの認識や情動反応は生来的に賦与されているものであろうか。犬を用いた実験から犬を全く痛みを感じない状態で飼育すると、犬は鼻を炎に近づけても反射的に炎から逃れるが、また同様なことをくり返すことが報告されている。このことは熱刺激によって誘発された反射は生来的なものであるが、熱刺激の知覚や認識は学習によって得られたもので、危険なものであると認識出来ないため同じことをくり返す。また、行動心理学的な観察から提唱されていることだが、侵害性刺激の危険性を学習する発達期に親が子供の転倒などに対して過剰に反応すると、成長した時に痛みに対して通常より強い痛み行動を示すことが言われている。

一方、痛みの系には痛みを抑制する系が存在している<sup>2)</sup>。これは戦場で負傷した兵士の多くが痛みを訴えないこと、また、ランナーズハイなどでよく知られている現象であろう。戦場で負傷した兵士が痛みを感じないのは、おそらく痛みを抑制することによって危機的な状況においても冷静な判断を行うことを可能にし、生命維持の観点から考えると生体防御機構の一つと考えられる。また、このような痛みの選択的な抑制機構が生来的に賦与されている別の意味づけとして次のような考えがある。19世紀のアフリカ探検家であったスコットランドの David Livingston はアフリカ探検中にライオンに襲われた。後にそのときの状況を「ライオンに襲われた時には何の痛みも恐怖さえも感じなかった。まさに夢を見ているような状態であった」と書き残している。一般的には、あまりの痛みと恐怖のため意識をなくしていたのではないかと想像するが、彼はライオンの顔が目前にあり、うなる声が聞こえたと述べていることから意識はあり、かつ痛みや情動的な反応以外の感覚は全く正常に働いていたことを示している。彼は宣教師でもあったためこのことを演繹し、「肉食獣に食べられる草食動物にも同様なことが起こり、全く痛みや恐怖を感じることもなしに死んでいくのではないか、もしそうだとするとそれは神のお慈悲である」と述べている。この選択的な痛覚抑制系がどのような機序で賦活されるかは未だ不明であるが、おそらく危機的な状況に遭遇したときには、大脳皮質からの伝導路や一部の上行性伝導路からの側枝が中脳にある中脳水道灰白質などの痛覚抑制系を活性化し、セロトニンやノルアドレナリンを主とする下行性痛覚抑制系を賦活することによるものと推測される。

上述したように、痛みは生体防御システムとして重要であり、かつある特殊な状態では抑制される。これも生体防御としての機能を持つと推測されるが、痛覚系が本来持つ重要な役割を逸脱し、痛みそのものが治療の対象となることがある。多くの痛みは治療によって速やかに消失するが、時に遷延し慢性疼痛となり患者の QOL を損なうことにとどまらず医療経済の観点からも大きな問題となる。この慢性疼痛の発生機序には感覚回路の何らかの可塑的な変化（または感作）が関与していることが明らかにされてきた<sup>3)</sup>。それには末梢性のものと中枢性のものがある。詳細については後に述べるが、この可塑的な変化は他の感覚系やそれ以外の系と比較しても明らかに発現頻度が高いと考えられる。その理由として痛みは生体防御にとって最も重要であるが故に、痛みの情報系の破綻は生命を左右する。そのため感覚路が障害されれば生体はいかなる手段を取っても痛覚情報を手に入れようとする。そのため、様々な代償機能を働かせ、また可塑的な変化を起こすことによって情報を得ているのではないかと推測される。すなわち、感覚系の可塑的な変化は痛覚情報系を維持するための再生過程ではないかと考えられる所以である。これは発生・再生医学研究に携わる研究者にとっては自明のことであるが「再生は発生過程をくり返す」。つまり、慢性疼痛発生に関わる可塑的な変化は感覚回路の発生過程をくり返しているといえる。しかしながら、その過程が発達過程とは何らかの点で異なるため持続性の疼痛が発現しているのではないかと推測される。今後の詳細な検討が必要であるが、この仮説が正しいとすれば慢性疼痛の治療戦略に対して一つの選択肢を与えるものと期待される。

## 2. 痛覚受容体の分子実体

1999年、David Julius のグループは唐辛子の主成分であるカプサイシンの結合を指標に受容体のクローニングに成功した<sup>4)</sup>。発現系を用いた研究からカプサイシン受容体は辛さのみならず、熱覚（43度C以上で活性化）や pH を受容することが明らかにされた。この受容体は最初 VR1 受容体と呼ばれたが、その後

一つのファミリーを形成することから TRPV1 と呼称された (TRP: transient receptor potential). TRPV1 の発見を契機としてより高い温度 (52 度 C 以上) で活性化される TRPV2 が報告され, それに続いて TRPV3 (34-38 度 C), TRPV4 (27-35 度 C) などが次々に発見され, 温度域で活性化される受容体が異なることが示された<sup>5)</sup>. さらに体温以下の温度を感受する受容体にも受容温度域が異なることが明らかにされた. それには 25~28 度 C の範囲の冷感覚を伝える TRPM8 があり, これはメンソールで活性化される<sup>6)</sup>. さらに, 17 度 C 以下の侵害性の冷感覚を伝え, アイシリンで活性化される TRPA1 が同定された<sup>7)</sup>. これらのチャネルの機能的な働きはそれぞれの受容体をノックアウトした動物を用いて検証され, ノックアウトされた受容体に依りて温度感受性が消失することが明らかにされている. TRPV1 は pH も感受するが, それ以外に pH を感受する受容体として ASIC (Acid-sensing ionic channel) が同定された<sup>8)</sup>. 電気生理学的な実験から心筋梗塞時の痛みは, 心筋の酸性化によって ASIC 受容体が活性化され, その情報が中枢に伝えられることによって痛みを引き起こすとする説が提唱されている<sup>9)</sup>. 一方, 機械的刺激に対してはいくつかの受容体の報告があるが, 下等動物で検証されているだけで哺乳動物では未だ明らかにはされていない.

### 3. 慢性疼痛の発生機序

痛みを分類すると急性痛として侵害性疼痛があり, 慢性疼痛には 1) 炎症性疼痛, 2) 癌性疼痛, 3) 神経因性疼痛, それと 4) 心因性疼痛に分けることが出来る. この中で癌性疼痛は急性痛と慢性痛が同時に起こっているものと考えられる. 急性痛は腫瘍の増殖に伴う神経の圧迫などによって惹起され, その変化は暫時慢性痛の原因となっている. 慢性痛の薬物療法として NSAIDs (非ステロイド性抗炎症剤) やモルヒネが用いられ, ある程度の効果が期待されるが, 神経因性疼痛は NSAIDs やモルヒネに抵抗的で難治性疼痛とも呼ばれ最も治療に苦慮するものである. この難治性疼痛は神経を含む組織の損傷を受けたとき, 傷は完全に治癒しているにもかかわらず痛みが発生するもので, その治療には神経ブロックやモルヒネが, さらに最近では中枢神経刺激法が用いられ, 発生原因によってはある程度の効果が得られている. 欧米においては gabapentin が用いられており国内でも承認されれば治療薬としてその効果が期待される.

#### 1) 末梢性感作による発生機序

慢性疼痛の発生機序として今まで多くの可塑的变化が報告されている. まず末梢における変化として TRPV1 受容体の感作が明らかにされている<sup>10)11)</sup>. これは炎症時に放出されるプロスタグランジンや ATP, ブラジキニンなどが TRPV1 受容体感作し, 通常では 43 度 C 以上で活性化される受容体が 36 度 C 以下でも持続的に活性化される. 体温以下でも TRPV1 受容体が活性化されるため炎症部位の持続的な痛みの発生をよく説明出来る結果である (図 1 A).

また, 末梢神経切断時にも時間をおいて持続的な痛みが発生してくることがある. その発生機序として neuroma の形成にともなう Na<sup>+</sup>チャネルの発現が報告されている<sup>3)</sup>. Na<sup>+</sup>チャネルの過剰発現は活動電位発生の閾値を低下させ, 容易に神経興奮が起こる. その興奮は脊髄に伝えられ持続性の疼痛となり得る. この Na<sup>+</sup>チャネルの過剰発現は neuroma の形成がなくても神経の損傷部位で起こることが報告されている (図 1 B). 今のところ Na<sup>+</sup>チャネル発現のコントロールにどのような因子が働いているのかは不明であるが, おそらくある種の神経栄養因子が関与しているであろう.

#### 2) 中枢神経感作による発生機序

慢性疼痛を引き起こすものとして頻度の高いものの一つは炎症によるものであろう. 慢性炎症時の痛覚過敏にはどのような可塑的变化が関与しているかを明らかにするため, 慢性炎症モデルラットを用いた結果が報告されている<sup>12)</sup>. これはモデルラットの脊髄スライスに後根を付した標本を用い, 後根刺激によって誘起されるシナプス応答を脊髄後角細胞から電気生理学的に記録・解析したものである. 正常ラットでは触などの非侵害性の感覚情報は径の大きな A $\beta$  線維によって後角の深層に運ばれ, 痛覚情報は A $\delta$  線維と

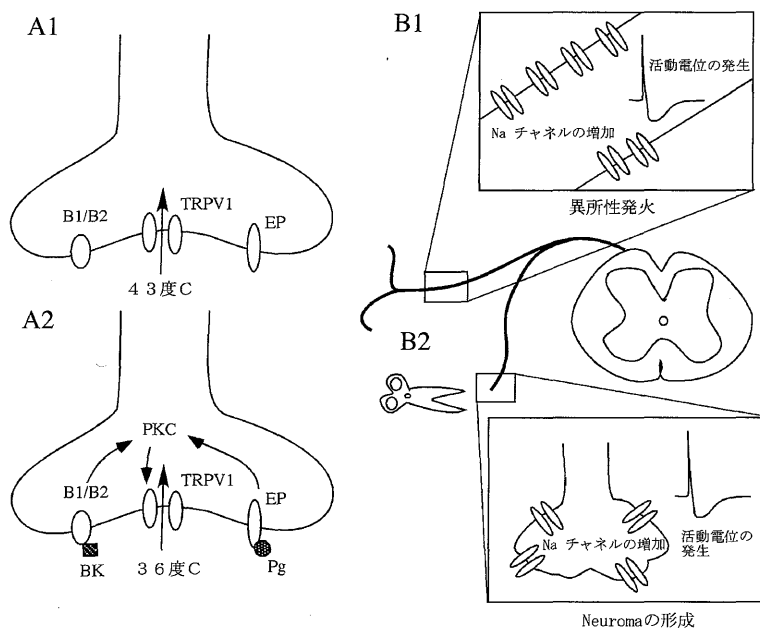


図1 末梢神経感作による慢性疼痛発生機序

A1: 正常状態では TRPV1 は 43 度 C 以上で活性化され、その情報を中枢に伝える。

A2: 炎症時にはプロスタグランジン (Pg) やブラジキニン (BK) が放出され Pg の EP 受容体や BK の B1/B2 受容体を介し、PKC を活性化することによって TRPV1 受容体感作する。その結果 TRPV1 は体温である 36 度 C でも活性化され痛覚過敏が惹起される。

B1: 末梢神経が損傷されたときには損傷部位に多くの Na<sup>+</sup>チャンネルが発現してくる。その結果、発火閾値が低下し容易に活動電位が惹起される。この活動電位は中枢に伝わり痛覚入力が増大する。

B2: 末梢神経切断などにより neuroma が形成されることがあり、その部位にも多くの Na<sup>+</sup>チャンネルが発現し、自発性の発火を示すようになる。

C 線維によって浅層 (I-II 層) に運ばれる。ところが、炎症モデルでは A $\beta$  線維が軸索発芽を起こし、浅層、特に II 層の膠様質にその情報を伝えるようになる (図 2 A)。膠様質は痛みの伝達に最も重要な役割を果たしている部位と考えられることから、触刺激で痛みが誘起される、いわゆるアロディニア (異痛症) と呼ばれる現象の基礎をなすものと考えられる。このアロディニアは帯状疱疹後神経痛の特徴的な症状でもある。筆者らの電気生理学的検討では、この炎症に伴う軸索発芽には脳由来神経栄養因子 (Brain derived neurotrophic factor ; BDNF) が密接に関与していることが強く示唆された。よく知られているように、炎症部位では NGF (神経成長因子) が産生され、NGF の受容体である TrkA を持つ C 線維に取り込まれ後根神経節 (DRG) に運ばれ、そこで BDNF の産生を促す。BDNF は脊髄内に放出され、その受容体である TrkB を介して何らかの可塑的な変化に関与しているものと考えられる<sup>12)</sup>。筆者らの実験結果は BDNF が神経終末に発現してくる TrkB 受容体を活性化しグルタミン酸の放出を促進し、その結果 A $\beta$  線維が軸索発芽を起こすことを示唆するが、軸索の膠様質への誘導が何によって、またどのような機序によって起こるかは不明である。

次に、臨床的によく見られる疾患として閉経期後の腰痛症がある。その発生機序としてエストロゲン減少に伴い骨粗鬆症が起こり、そのため椎骨の圧迫骨折や微細骨折が起こり痛みを引き起こしている可能性が指摘されてきた。しかしながら骨粗鬆症の治療薬としてよく使用されているカルシトニン製剤を用いると、骨密度の増加が起こる前に鎮痛作用を示すことが臨床的に観察されている。このことから腰痛症は椎

骨の脆弱性に加えて他の要因があることが示唆された。そこで骨粗鬆症モデルである卵巣摘出 (OVX) ラットを用い、脊髄内の感覚系にどのような可塑的变化が起こっているかが調べられた<sup>13)</sup>。臨床における観察からカルシトニン製剤は吐き気や顔面紅潮などが副作用として報告されていることから、セロトニン系の何らかの関与が考えられたので、セロトニンの脊髄感覚情報伝達に対する作用が検討された。正常ラット脊髄の膠様質では末梢神経刺激によって A $\delta$  と C 線維誘起の興奮性シナプス応答 (excitatory postsynaptic current : EPSC) が記録される。この応答に対してセロトニンを投与すると、A $\delta$  および C 線維誘起の EPSC は共にその振幅が減少する。このことは A $\delta$  および C 線維の終末にセロトニン受容体が発現しておりセロトニンによって伝達物質放出が減少し、結果的に痛みを抑制しているものと考えられる。一方、OVX ラットにおいては A $\delta$  線維誘起の EPSC は抑制を受けるものの C 線維 EPSC は全く抑制を受けない。このことは C 線維終末のセロトニン受容体が消失していることを示している。C 線維が瀰漫性の持続する痛みを伝えることから、C 線維からの入力が増大して痛覚過敏を起す原因となりうる。ところが OVX にカルシトニンを投与したラットでは再びセロトニンの抑制作用が回復した。すなわち、カルシトニンは消失していた C 線維終末のセロトニン受容体を回復させ鎮痛作用を示すようになったことを意味する (図 2 B)。これらの変化はエストロゲンの減少によって誘起されていると考えられるが、どのようにしてセロトニン受容体の発現がコントロールされているかは今後の研究を待つことになる。上述したごとくセロトニン系は主要な痛覚抑制系であり、かつ痛みのみを選択的に抑制することから、セロトニン受容体の発現をコントロールする薬物の開発は優れた鎮痛薬の候補となり得る。

次に、神経因性疼痛の発生メカニズムを明らかにするため様々なモデルが提唱されている。それには坐骨神経結紮モデルや坐骨神経部分結紮モデル、坐骨神経の分枝のうち一本のみを残し結紮 (spared nerve injury : SNI モデル) したものである。炎症に伴う慢性疼痛時に起こる軸索発芽は神経因性疼痛モデルでも見られる。たとえば坐骨神経切断モデルなどである<sup>14)</sup>。このモデルラットは切断側の爪を噛んだり指をかみ切ったりする異常行動を示す。脊髄内での変化を見てみると慢性炎症モデルラットと同様、A $\beta$  線維が膠様質に軸索発芽を起しているのが観察される。ただし、炎症モデルと比較して A $\beta$  線維が直接膠様質に侵入することは少なく、介在ニューロンを介して多シナプス性に膠様質に情報を送っている。一方、SNI モデルでは抑制性伝達物質である GABA を含む介在ニューロンの減少または機能異常が報告されている<sup>15)16)</sup>。この GABA 作動性の抑制性ニューロンは神経発達早期では抑制性ではなく興奮性の働きをすることが明らかにされている<sup>17)</sup>。これは GABA の作用を示す Cl<sup>-</sup>イオンの濃度勾配が異なることから来ている。発達初期では Cl<sup>-</sup>イオンを細胞外から内側に組み入れるポンプが主に働いており、細胞内の Cl<sup>-</sup>イオン

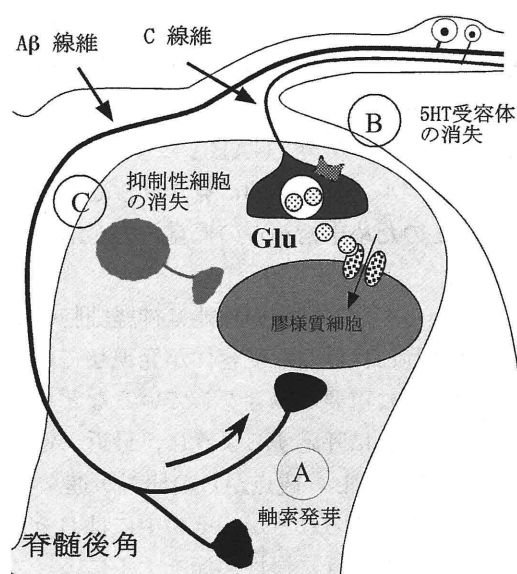


図 2 中枢神経感作による慢性疼痛発生機序  
A: 慢性炎症時に惹起される軸索発芽を示している。太い有髓の A $\beta$  線維は本来脊髄後角深層に終末しているが、炎症によって軸索発芽を起し II 層の膠様質にその情報を送るようになる。これは触刺激でも痛みを誘発するアロディニアの発生機序と考えられている。  
B: 痛みを伝える C 線維終末にはセロトニン (5-HT) 受容体が発現しており、伝達物質の放出を抑制しているが、卵巣摘出モデルではこの受容体が消失し、末梢からの入力が増大して痛覚過敏を起す。カルシトニン製剤はこの消失したセロトニン受容体を再び発現させ、鎮痛作用を示すようになる。  
C: 神経損傷モデルラットでは、脊髄内の GABA 作動性抑制性介在ニューロンが脱落または機能低下を起し、興奮性の入力の増大が起こる。また、Cl<sup>-</sup>ポンプの変化によって抑制性の作用が興奮性に变化することも報告されている。

が高い状態になっている。GABA 作用時には Cl<sup>-</sup>イオンを通す孔が開き濃度勾配にそって Cl<sup>-</sup>イオンが細胞外に流出する。その結果、細胞内の電位が脱分極側にシフトし興奮性作用を示す。ところが発達に伴い Cl<sup>-</sup>イオンを内側に汲み入れていたポンプの発現が減少し、逆に Cl<sup>-</sup>イオンを外側に汲み出す別のポンプが働きます。その結果、GABA によって Cl<sup>-</sup>イオンが細胞内に流入し、抑制作用を示すことになる。神経因性疼痛モデルでは成熟期に見られる GABA による抑制作用が興奮性作用に変換することが見いだされている。そのため末梢からの痛覚入力が増大し痛覚過敏が誘起されるとする仮説が提唱されている<sup>18)</sup> (図 2 C)。

以前からグリア細胞の機能は神経細胞の支持組織にはとどまらないとの考えが唱えられてきたが、近年グリア細胞には様々な受容体が発現していること、生理活性物質を放出すること、また、伝達物質のレギュレーションに重要な働きをしているなど多彩な機能を持ち、神経-グリア相互作用の重要性が明らかになってきた。それに呼応するように、最近、慢性疼痛の発生にグリア細胞が密接に関与していることが明らかにされ、全く新しい観点からの検討が進んでいる<sup>19)</sup>。今後、様々な可塑的变化を誘導する因子などの解明が進むものと考えられるが、その中にはおそらく神経成長因子などが関与しているものと想像される。しかし、上述したように慢性疼痛モデルによって発生してくる可塑的な変化は様々であり、慢性疼痛を一元的に治療することは困難であることが推測される。しかしながら多くの慢性疼痛は末梢での感作、すなわち痛覚過敏の状態に続いて惹起されることが大多数であるため、現在のところ基本的なアプローチは炎症にしても神経損傷にしても迅速で適切な治療を行い、早期に回復を図ることが慢性疼痛の発生を阻止するためには重要であると考えられる。

### おわりに

今後、末梢での感覚受容体の感作機序や脊髄における可塑性などの発生機序が明らかにされてくるに従って、新しい慢性疼痛の治療法や治療薬の開発が進むものと期待される。また、慢性疼痛患者に見られる深刻な問題は痛みに伴う情動変化であるが、それには中枢神経のどの部位が関与しているかを明らかにする研究が PET や fMRI などの手法を用いて急速に進んでいる。さらに、筆者らが新たに開発した *in vivo* パッチクランプ記録法によって、単一中枢神経細胞から *in vivo* で記録を行うことが可能となり、今後中枢神経における慢性疼痛発生機序の電気生理学的な解明が大きく進むものと考えられる。痛みからの解放は末期癌患者などの QOL を大きく改善し、残された時間を有意義に過ごすためにも医療経済の面においても喫緊の課題であろう。

### 参 考 文 献

- 1) Hofbauer RK, Rainville P, Duncan GH and Bushnell MC: Cortical representation of the sensory dimension of pain. *J Neurophysiol.* 86 (1): 402-411, 2001.
- 2) Willis Jr WD and Coggeshall RE: Sensory mechanisms of the spinal cord. 3rd ed. pp. 865-881, Kluwer Academic/Plenum Publishers, New York, 2004.
- 3) Woolf CJ and Salter MW: Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. *Science.* 288 (5472): 1765-1769, 2000.
- 4) Caterina MJ, Rosen TA, Tominaga M, Brake AJ and Julius D: A capsaicin-receptor homologue with a high threshold for noxious heat. *Nature.* 398 (6726): 436-441, 1999.
- 5) Tominaga M and Caterina MJ: Thermosensation and pain. *J Neurobiol.* 61 (1): 3-12, 2004.
- 6) Peier AM, Moqrich A, Hergarden AC, Reeve AJ, Andersson DA, Story GM, Earley TJ, Dragoni I, McIntyre P, Bevan S and Patapoutian A: A TRP channel that senses cold stimuli and menthol. *Cell.* 108 (5): 705-715, 2002.
- 7) Jordt SE, Bautista DM, Chuang HH, McKemy DD, Zygmunt PM, Hogestatt ED, Meng ID and Julius D: Mustard oils and cannabinoids excite sensory nerve fibres through the TRP channel ANKTM1. *Nature.* 427 (6971): 260-265, 2004.
- 8) Waldmann R, Champigny G, Bassilana F, Heurteaux C and Lazdunski M: A proton-gated cation channel involved in acid-sensing. *Nature.* 386 (6621): 173-177, 1997.

- 9) Immke DC and McCleskey EW: Lactate enhances the acid-sensing Na<sup>+</sup> channel on ischemia-sensing neurons. *Nat Neurosci.* 4 (9): 869-870, 2001.
- 10) Moriyama T, Iida T, Kobayashi K, Higashi T, Fukuoka T, Tsumura H, Leon C, Suzuki N, Inoue K, Gachet C, Noguchi K and Tominaga M: Possible involvement of P2Y2 metabotropic receptors in ATP-induced transient receptor potential vanilloid receptor 1-mediated thermal hypersensitivity. *J Neurosci.* 23 (14): 6058-6062, 2003.
- 11) Moriyama T, Higashi T, Togashi K, Iida T, Segi E, Sugimoto Y, Tominaga T, Narumiya S and Tominaga M: Sensitization of TRPV1 by EP1 and IP reveals peripheral nociceptive mechanism of prostaglandins. *Mol Pain.* 1 (1): 3, 2005.
- 12] Matayoshi S, Jiang N, Katafuchi T, Koga K, Furue H, Yasaka T, Nakatsuka T, Zhou XF, Kawasaki Y, Tanaka N and Yoshimura: Actions of brain-derived neurotrophic factor on spinal nociceptive transmission during inflammation in the rat. *J Physiol.* 569 (Pt 2): 685-695, 2005.
- 13] Ito A, Kumamoto E, Takeda M, Shibata K, Sagai H and Yoshimura M: Mechanisms for ovariectomy-induced hyperalgesia and its relief by calcitonin: participation of 5-HT1A-like receptor on C-afferent terminals in substantia gelatinosa of the rat spinal cord. *J Neurosci.* 20 (16): 6302-6308, 2000.
- 14) Okamoto M, Baba H, Goldstein PA, Higashi H, Shimoji K and Yoshimura M: Functional reorganization of sensory pathways in the rat spinal dorsal horn following peripheral nerve injury. *J Physiol.* 532 (Pt 1): 241-250, 2001.
- 15) Moore KA, Kohno T, Karchewski LA, Scholz J, Baba H and Woolf CJ: Partial peripheral nerve injury promotes a selective loss of GABAergic inhibition in the superficial dorsal horn of the spinal cord. *J Neurosci.* 22 (15): 6724-6731, 2002.
- 16) Polgar E, Hughes DI, Riddell JS, Maxwell DJ, Puskar Z and Todd AJ: Selective loss of spinal GABAergic or glycinergic neurons is not necessary for development of thermal hyperalgesia in the chronic constriction injury model of neuropathic pain. *Pain.* 104 (1-2): 229-239, 2003.
- 17] Nabekura J, Katsurabayashi S, Kakazu Y, Shibata S, Matsubara A, Jinno S, Mizoguchi Y, Sasaki A and Ishibashi H: Developmental switch from GABA to glycine release in single central synaptic terminals. *Nat Neurosci.* 7 (1): 17-23, 2004.
- 18] Coull JA, Boudreau D, Bachand K, Prescott SA, Nault F, Sik A, De Koninck P and De Koninck Y: Trans-synaptic shift in anion gradient in spinal lamina I neurons as a mechanism of neuropathic pain. *Nature.* 424 (6951): 938-942, 2003.
- 19] Tsuda M, Shigemoto-Mogami Y, Koizumi S, Mizokoshi A, Kohsaka S, Salter MW and Inoue K: P2X4 receptors induced in spinal microglia gate tactile allodynia after nerve injury. *Nature.* 2003 424 (6950): 778-783, 2003.

(参考文献のうち、数字がゴシック体で表示されているものについては、著者により重要なものと指定された分です。)

#### プロフィール

吉村 恵 (よしむら めぐむ)

九州大学教授 (大学院医学研究院分子常態医学専攻)。医博。

◆**略歴** 1976年久留米大学医学部卒業。1980年同大学大学院医学研究科博士課程修了。1980年久留米大学医学部助手、1981年テキサス大学医学部博士研究員、1982年MIT神経薬理研究室研究員、1984年久留米大学医学部講師、1986年コロンビア大学医学部およびハワードヒューズ医学研究所研究員、1988年コロンビア大学医学部客員教授およびハワードヒューズ医学研究所上級研究員。1994年久留米大学医学部助教授。1996佐賀医科大学医学部教授。2001年より現職。

◆**研究テーマ** 脊髄および大脳皮質体性感覚野における痛みの伝達機序と慢性疼痛の発生機序を明らかにしたい。基礎的な視点から研究を進めていますが、痛みの研究は臨床と密接に関係しており、得られた結果をいかに臨床症状と結びつけて説明出来るかを柔軟な思考能力を保って研究を進めていきたいと思っています。それには若い研究者達との自由な議論と臨床に携わる医師との意見交換が大切ではないかと思っています。

◆**趣味** ランニング、魚釣り、楽器演奏