

AMCoR

Asahikawa Medical College Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

ペインクリニック (1999.07) 20巻1号:41～47.

神経栄養因子とサイトカインの観点からペインを考える

木山博資

神経栄養因子とサイトカインの 観点からペインを考える

木山博資

旭川医科大学解剖学第一講座

要 旨

神経ペプチドやアミノ酸などによって説明されてきた従来の疼痛の化学伝達機構に、神経栄養因子やサイトカインによる制御機構を新たに加えることにより、慢性の病理的疼痛(Bad Pain)は、より詳細に説明できるようになってきた。NGFやGDNF依存性のnociceptorが炎症性疼痛や神経障害性疼痛にそれぞれきわめて重要な役割を有することが明らかになったことは大きな進展である。さらに、末梢におけるサイトカインの自由神経終末へ直接または間接的な作動や中枢よりの神経内分泌系を介する関与など新たなメカニズムが明らかになりつつある。

(ペインクリニック20: 41-47, 1999)

キーワード：神経栄養因子，サイトカイン，神経障害性疼痛

はじめに

ここ1~2年の間に痛覚情報伝達の分子メカニズムの解明が大きく展開した。これらは、ノシセプチンやオピエート受容体、キャピサイシン受容体の解明など分子生物学的な成果の他に^{1,2)}、いわゆるトランスジェニックやノックアウトなどの発生工学的手法の爆発的な普及に負うところが大きい。また、神経ペプチドやアミノ酸などで特徴付けられていた侵害情報の化学伝達をさらにサイトカインや神経栄養因子の観点から眺めることにより、いままでに見えなかったメカニズムが浮かび上がり、よりの確にペインの情報伝達メカニズムが説明できるように

なってきた。本総説では、従来のサブスタンスPやCGRPなどの侵害情報伝達関連の神経ペプチドやグルタミン酸を中心にした痛覚情報の化学伝達にサイトカインや神経栄養因子の観点を重ね合わせることにより、新たに明らかになってきた侵害情報の伝達について紹介するとともに、中枢由来のサイトカインによる神経内分泌系を介した新たな痛覚情報制御の可能性についてもふれてみたい。

1. 知覚神経節ニューロンの栄養因子 依存性と機能相関

侵害情報を含めた知覚情報伝達の一次ニューロン(三叉神経節や後根神経節)の栄養因子依存性を考えるときに、数多く知られている栄養因子のうち少なくともNGF、BDNF、NT-3、GDNFの4つの神経栄養因子およびそれらの受容体を理解しておく必要がある^{3,4)}。NGF、BDNF、NT-3はそれぞれ異なる栄養因子であるが、リガンドや受容体の構造の類似性から一つ

Neurotrophins and cytokines: new aspects of pain

Hiroshi Kiyama

Department of Anatomy, Asahikawa Medical College

のグループとして考えることができる。これらの受容体にはそれぞれTrkA, TrkB, TrkCがあり、これらはいずれも高親和性受容体である。このほか、低親和性の共通の受容体としてp75が従来より知られているが、この受容体に関しては最近アポトーシスを起こす受容体として異なる機能がクローズアップされており、その機能を述べるにはもう少し待ったほうが良いと思われる⁵⁾。最近これらの栄養因子や受容体のノックアウトが進むにつれて末梢神経系の栄養因子依存性がかなり明確に対応していることが明らかになった⁴⁾。知覚神経節のnociceptorや交感神経節細胞はNGFに、proprioceptorやauditory mechanoreceptorはNT-3に、mechanoreceptorやbaroreceptorはBDNFにきわめて強く依存する。すなわちNGFやその受容体であるTrkAのノックアウトマウスでは後根神経節のnociceptorが生存できなくなってしまう。ここで大変興味深いのは、後根神経節で特定の機能を有する神経細胞が決まった栄養因子の支配によって生存しているという点である。一方GDNFに関しては、新たなファミリーメンバーが最近も同

定されつつあるが、現時点では3つのリガンドすなわちGDNF, neurturin, persephinがファミリーを構成している⁶⁾。GDNFはサイトカインのTGFβスーパーファミリーに属し、GDNF受容体は後述のサイトカインの受容体と比較的近いパターンを取る。GDNF受容体はリガンドの認識鎖であるα鎖GFRα-1~GFRα-3(3種のリガンドにそれぞれ高親和性)とシグナルを細胞内へ

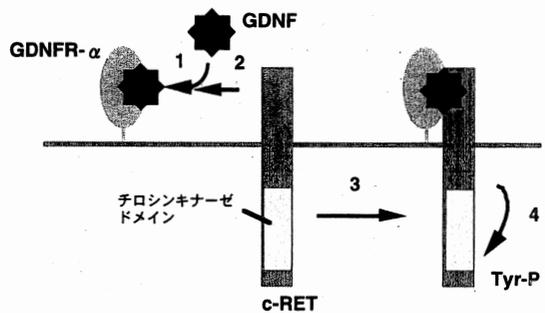


図1 GDNFおよびその受容体。GDNFはその受容体のうちリガンド認識鎖(GDNFR-α;またはGFRα)によって認識され、それがシグナル伝達鎖であるc-RETに結合することにより、c-RETのチロシンキナーゼドメインを介して細胞内へシグナルを通す。

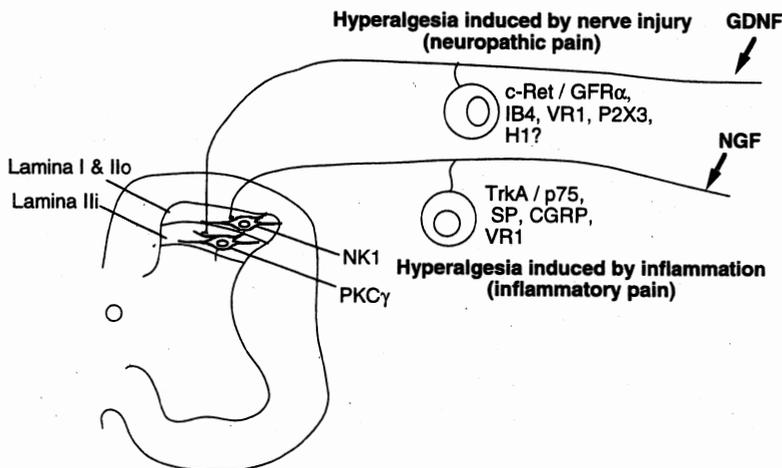


図2 神経栄養因子依存性の2つのnociceptor。NGF依存性のnociceptorは炎症性の痛みに関連しており、NGF受容体のTrkA/p75をはじめサブスタンスP(S P), CGRP, キャピサイシン受容体のVR1を発現している。一方、GDNF依存性の別のnociceptorは神経障害性疼痛に関係しており、GDNFの受容体であるcRet / GFRαのほかレクチンIB4結合能, VR1, ATP受容体のP2X3, ヒスタミンH1受容体(H1)を発現している。[参考文献8)を改変]

送る共通鎖のc-Retからなる(図1). GDNFは知覚神経系よりは運動神経やドーパミン細胞の生存にきわめて重要な因子として知られていた⁷⁾. 最近このGDNFが侵害受容の分野で改めて注目されているのは、受容体の共通鎖であるcRetやGFR α -1がSPを持たない、すなわちNGF依存性ではない別のグループのnociceptorに存在することが示されたからである⁸⁾. さらに、このcRetを発現しているnociceptorはIB4と呼ばれるレクチンによって染めることのできる細胞であることがわかってきた. このようにさまざまな分子の共存や非共存を指標に見てみると、nociceptorは大きく2つにわけて考えることができる(図2). すなわち、TrkAを発現しNGFにより生存維持しているグループ、またcRetやGFR α -1を発現しGDNFにより生存しているグループである. 前者はSPやCGRPをさらに発現しており、また後者はIB4で特徴づけられるとともにATP受容体であるP2X3なども発現している⁹⁾. さらに興味深いことは、これら2群はそれぞれ脊髄後角の別の領域に投射していることである. すなわち、TrkAやSPを発現している細胞は後角の第I層およびII層の外層(Lamina I & IIo)へ、cRetを発現している細胞は第II層の内層(Lamina Iii)に投射している. SPの受容体であるNK1を発現している細胞はSP線維が投射する第I層とIIo層に局在し、受容体とリガンドの局在が合致する. また、Iii層にはPKC γ を発現する細胞が局限しており、cRet含有細胞のターゲットはPKC γ を発現している後角細胞であると考えてよい. このように比較的明瞭に分類できた2種のnociceptorの伝達経路をそれぞれブロックしたらどのようなことが生じるのであろうか. これは昨年MantyhらとMalmbergらがそれぞれ別に変奏スマートな方法で証明した^{9,10)}. MantyhらはSPがSP受容体のNK1に結合するとリガンドと受容体は結合したままで細胞内へ取り込まれる(いわゆるインターナリゼーション)という現象に着目し、SPに蛋白合成を阻害するトキシソリン(saporin: SAP)を結合し動物に投与することにより、選択的にNK1細胞を破壊することに成功した. これによりTrkAやSPを有するnociceptorから中枢への情報伝達

路が遮断されたことになる. このような動物の刺激に対する行動を調べてみると、通常の侵害刺激(acute pain)に対する応答は変化しなかったが、きわめて強い侵害刺激やmechanicalまたはthermalなhyperalgesiaに対する応答(hyperalgesia induced by inflammation)はかなり減少した. したがって強い疼痛刺激やhyperalgesiaの情報はこの経路を通して中枢へ伝えられていることになる. 一方、Malmbergらは、PKC γ のノックアウトマウスを用いて神経障害によるneuropathic painに対する動物の行動を観察した. 驚いたことにPKC γ ノックアウトマウスでは、通常の疼痛刺激に対する応答はきちんと起こるが、neuropathic pain が殆ど無くなった. さらに、神経障害後に後角で発現が変化する分子群の発現変化も見られなくなった. 通常神経障害後には後角でSPの発現は減少し、逆にNK1やNPYの発現は増加する. 以上のことは、TrkAやcRetの受容体を有し後角の別の層へ入力しているnociceptorはhyperalgesiaやallodynia, neuropathic painなどの病理的な痛みの伝達に深く関与していることを示している.

栄養因子依存性の観点から分類された2つのnociceptorの違いについて、さらに最近仙波らが後根神経節でヒスタミンのH1受容体を有する細胞はSPと共存しないという興味深い報告をしている(仙波、私信). ヒスタミンは掻痒感を惹起する分子としてよく知られているが、痒みを伝達する小型の後根神経節細胞は痛みを伝達する細胞と同じであるのか異なるのかが長らく論議的であった. 軽い痛みが痒みとも考えられていた. もし、H1受容体がSPを発現していないGDNF依存性の細胞に局限しているとすれば、痒みを伝えるコンポーネントと痛みを伝えるコンポーネントが少なくとも生理学的な状態では異なることになる. しかし、神経障害など病的な状態ではH1の発現は他の細胞種にも認められこの分類はあてはまらないらしい. 今後の研究の進展が楽しみな分野である.

2. サイトカイン受容体・細胞内情報伝達系の局在とペイン

サイトカインとはリンパ球由来のリンフォカインや単球・マクロファージ由来のモノカインを含め一般に免疫系の細胞から分泌される生理活性を持つ高分子群をさすが、その定義はかなり曖昧である。サイトカインの機能もきわめて複雑であり、免疫系の細胞に作用するだけでなく内分泌系や神経系の細胞にも作用する。これが神経・免疫・内分泌のクロストークというキーワードを生み出す所以でもある。ペインの分野に最も関連のあるサイトカイングループは

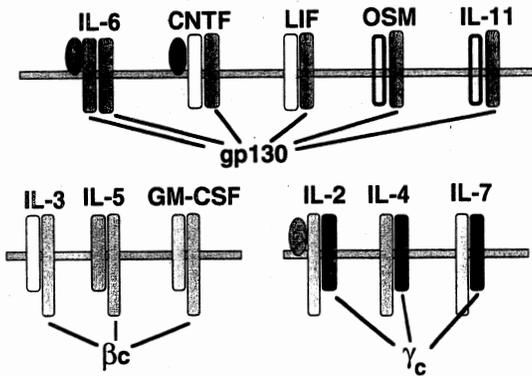


図3 サイトカイン受容体のサブユニットの共通性。

IL1, IL6, IL8, TNF α などの炎症反応に関与したものであろう。これらの侵害情報伝達における機能は、神経栄養因子ほど明確ではないが徐々に解明されつつある。

サイトカインとペインの関連について述べる前に、サイトカイン受容体とその細胞内情報伝達について基本事項の解説を加える。サイトカインはその種類がきわめて多いがそれらの受容体や細胞内の情報伝達分子にはかなりの収束が見られる。すなわち、多くのサイトカインが共通の受容体や共通の情報伝達経路を共有している。ケモカインとして知られるIL8の受容体は膜を7回貫通するいわゆるG蛋白結合型の受容体で

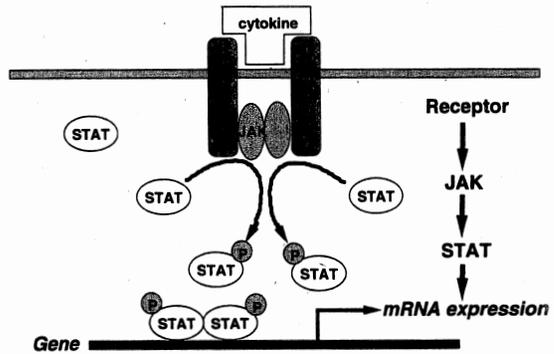


図4 サイトカイン受容体の主要な細胞内情報伝達路。

Cytokine	JAK	STAT
IFN- α, β	JAK1, Tyk2	STAT1, STAT2
IFN- γ	JAK1, JAK2	STAT1
IL-2	JAK1, JAK3	STAT5
IL-3	JAK2	STAT5
IL-4	JAK1, JAK3	STAT6
IL-6	JAK1, JAK2, Tyk2	STAT3
IL-7	JAK1, JAK3	STAT3, STAT5
IL-12	JAK2, Tyk2	STAT4
CNTF	JAK1, JAK2, Tyk2	STAT3
LIF	JAK1, JAK2, Tyk2	STAT3
OSM	JAK1, JAK2, Tyk2	STAT3
G-CSF	JAK1, JAK2	STAT3
GM-CSF	JAK2	STAT5
Epo	JAK2	STAT5
Prolactin	JAK2	STAT5
GH	JAK2	STAT5

図5 サイトカイン受容体とその下流に使われるJAK/STATの組み合わせ。

あるが、この他多くは膜を1回貫通するか膜に結合し細胞外に局在するヘテロなサブユニットの複合体である。基本的には、特異的なリガンドを認識するリガンド結合鎖と細胞内へシグナルを伝えるシグナル伝達鎖からなる。たとえば、IL2, IL4, IL7, IL9, IL15の受容体は共通な γ c鎖と呼ばれるシグナル伝達鎖と、それぞれ特有なリガンド認識鎖を有する。IL6, IL11, LIF, OMなども共通のシグナル伝達鎖であるgp130を有する。また、IL3, IL5, GM-CSFも共通の β 鎖を有する(図3)。これら受容体のうちシグナル伝達鎖は細胞内ドメインを有するが神経栄養因子受容体と異なりチロシンキナーゼドメインは持たない。代りにシグナルメディエーターとしてJAKファミリーに属する分子が、さらにJAKの下流には2量体を形成することにより転写因子として作動するSTATファミリーに属する分子が存在する。したがって受容体の下流はJAKファミリーの一つもしくは複数のメンバーの組み合わせが、さらにその下流では、STATファミリーのどれかまたは組み合わせがシグナル分子として作動している(図4)。JAK, STATともにメンバーの数が多くはないので、同じ分子が多くの

サイトカインの細胞内情報伝達路に顔を出す(図5)。JAK-STATの主要な経路の他に、たとえばgp130などではRas-MAPキナーゼ系へ情報を伝えるフォスファターゼのSH-PTP2の存在も知られており、神経栄養因子受容体の下流とのクロストークが存在する。

慢性疼痛は神経傷害や炎症に起因するが、このような時にはリンパ球やマクロファージ、肥満細胞といったサイトカインを分泌することのできる細胞が現れる。これらの細胞から放出されたサイトカインが線維芽細胞などの神経とは別の細胞種に作用し、そこから前述の栄養因子や他の分子が放出され自由神経終末に作用するのか、また直接自由神経終末に作用するのか、区別して考える必要がある。では、後根神経節や三叉神経節の細胞にいかなるサイトカインの受容体が発現しているのだろうか。現在までに最も明確に局在が示されているのは、IL6受容体のシグナル伝達鎖であるgp130, IL6受容体のリガンド認識鎖の α 鎖, LIF受容体の β 鎖などである¹¹⁾。このことからわかるように、IL6, LIF, CNTFなどの栄養因子は直接一次知覚ニューロ

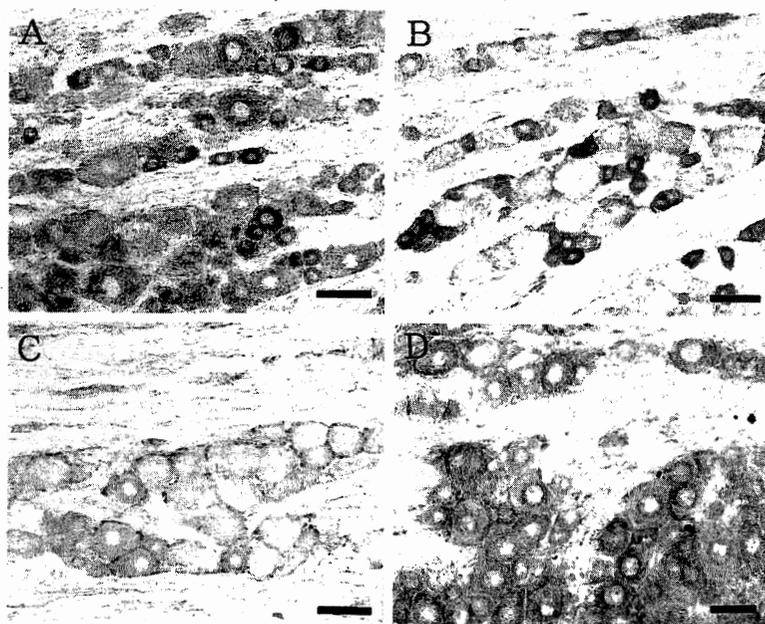


図6 知覚神経節におけるJAKファミリーの発現。
(A)JAK1, (B)JAK2, (C)JAK3, (D)Tyk2. [参考文献11)より]

ンに作用すると考えられる。これらの機能は直接痛みに関与すると考えるよりは神経傷害が生じたときの修復に働く因子であると考えた方がよいようである。実際、神経傷害後IL6やCNTFを投与したり、過剰発現するトランスジェニックマウスを用いた実験で神経の修復が促進するというデータが存在する。また、IL1 β 受容体やTNF α 受容体は通常殆ど発現は見られない。しかし、これらのサイトカインは、炎症時に末梢組織中で放出され、神経以外の細胞に作用してNGFやLIFを放出すると行ったデータもみられる。したがってこれらのサイトカインは直接ではなく間接的に栄養因子を介して神経終末に作用していると考えられる。サイトカイン受容体のシグナリングに比較的特異的なJAKファミリーの局在はきわめて興味深い¹²⁾。後根神経節や三叉神経節の小型のnociceptorにはJAK1とJAK2に強い発現が認められる。JAK2はnociceptorにかなり限局していると考えてよいが、JAK1は比較的大型のnociceptor以外の神経細胞にも発現している。また、Tyk2はそれほど強い発現ではないが殆どの細胞に発現している。一方、JAK3は神経細胞をとりまくグリア細胞に発現している(図6)。このことは、IL2やIL4、IL7などの受容体に共通の γ 鎖を必要とするサイトカインのシグナルはグリアに入っていることになる。一方、JAK2はかなり広範なサイトカイン受容体の下流に位置するが、IL6、LIF、CNTFなどの受容体の下流にはいずれもJAK1/JAK2/Tyk2が存在していることが示されており、整合する。したがってとくに小型のnociceptorにおいてはJAK1/JAK2の発現が強いことから、IL6ファミリーのサイトカインのシグナルはとくにnociceptorで活発に働いていると考えられる。神経栄養因子の依存性からnociceptorを2つに分類したが、今の所どのタイプがJAK1やJAK2を有するのか明らかではなく2重染色などを用いた組織学的な解析が待たれる。

次に末梢でのサイトカインによる働きの他に、中枢由来のサイトカインによる制御の可能性があるので紹介する。IL8は好中球のケモアトラクトンとして知られるが、このファミリーのな

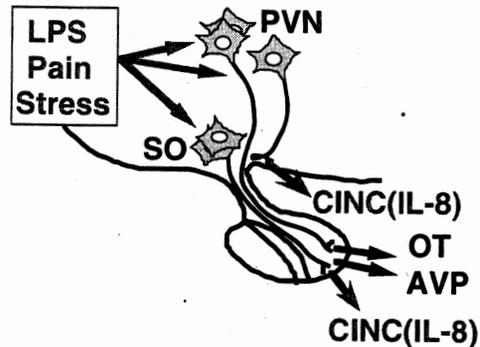


図7 炎症や痛みストレスに応答し中枢より放出されるCINC。

IL-8ファミリーに属するCINCは室傍核(PVN)や視索上核(SO)のニューロンで産生され、痛みをはじめとした様々な刺激に迅速に応答し正中隆起や下垂体後葉から放出される。OT:オキシトシン, AVP:バソプレッシン

かでラットで同定されているCINC(cytokine induced neutrophil chemoattractant)と呼ばれる分子がある。この分子は中枢神経系の神経内分泌細胞すなわち室傍核(PVN, 小細胞性および大細胞性垂核)や視索上核(SO)に発現しており、正中隆起や下垂体後葉より分泌される(図7)¹³⁾。このCINCの発現はLPSの全身投与やホルマリンの局所注入などにより炎症発痛を起こしたり、高度のストレスを負荷したりしたときに、その発現がきわめて急速に著しく亢進し血中のCINC濃度が速やかに上昇する¹⁴⁾。炎症や痛みが局所に生じたときに速やかに血中の好中球誘導分子が増加することにより、体内の好中球を血管内にリクルートし、目的の場所へ向けて送り出す役割があると考えられている。これは炎症などに速やかに対処するための中枢性の早い制御の一つであると考えられる。末梢での痛みが神経性に中枢に伝えられ、中枢から内分泌的に末梢へと作用する中枢由来の回路が作動しているものと考えられる。このような中枢由来の内分泌系を介した系は今のところまだあまり例がなく、疼痛に対する応答としては全く新しいタイプであり、今後このようなタイプの制御がさらに見つかるものと考えられる。

おわりに

最近までグルタミン酸と神経ペプチドを中心に考えられていた痛みの神経伝達機構は、ここに述べてきたように神経栄養因子やサイトカインの関与を考慮すると、今まで以上に明確になり、疼痛の種類に応じてより詳細な回路が考えられるようになってきた。生理学的な急性期のペインはグルタミン酸を中心に考えられるであろうし、慢性的な病理的な疼痛は前述のように2つの系に分類された。これらの結果から、たとえばneuropathicな疼痛は脊髄のLamina IIIに存在するPKC γ 含有細胞の活動を抑制することにより完全に抑制することが可能である。このようなピンポイントをターゲットとした薬剤の開発や治療法の開発がようやく可能になったと考えられる。今後のより詳細な形態学的・化学的な痛みの伝達様式の解明がより多くの治療の可能性を導きだすものと期待される。

参考文献

- 1) Darland T, Heinricher MM, Grandy DK : Orphanin FQ/nociceptin : a role in pain and analgesia, but so much more. *Trends Neurosci* 21 : 215-221, 1998
- 2) Caterina MJ, Schumacher MA, Tominaga M, et al. : The capsaicin receptor : a heat-activated ion channel in the pain pathway. *Nature* 389 : 816-824, 1997
- 3) Chao MV : Neurotrophin receptors : a window into neuronal differentiation. *Neuron* 9 : 583-593, 1992
- 4) Snider WD, Wright DE : Neurotrophins cause a new sensation. *Neuron* 16 : 229-232, 1996
- 5) Chao M, Casaccia-Bonnel P, Carter B, et al. : Neurotrophin receptors : mediators of life and death. *Brain Res Rev* 26 : 295-301, 1998
- 6) Milbrandt J, de Sauvage FJ, Fahrner TJ, et al. : Persephin, a novel neurotrophic factor related to GDNF and neurturin. *Neuron* 20 : 245-253, 1998
- 7) Olson L : The coming of age of the GDNF family and its receptors : gene delivery in a rat Parkinson model may have clinical implications. *Trends Neurosci* 20 : 277-279, 1997
- 8) Snider WD, McMahon SB : Tackling pain at the source : new ideas about nociceptors. *Neuron* 20 : 629-632, 1998
- 9) Mantyh PW, Rogers SD, Honore P, et al. : Inhibition of hyperalgesia by ablation of lamina I spinal neurons expressing the substance P receptor. *Science* 278 : 275-279, 1997
- 10) Malmberg AB, Chen C, Tonegawa S, et al. : Preserved acute pain and reduced neuropathic pain in mice lacking PKC γ . *Science* 278 : 279-283, 1997
- 11) Senba E, Kashiba H : Sensory afferent processing in multi-responsive DRG neurons. *Prog. Brain Res.* 113 : 387-400, 1996
- 12) Mizuno M, Kondo E, Nishimura M, et al. : Localization of molecules involved in cytokine receptor signaling in the rat trigeminal ganglion. *Brain Res Mol Brain Res* 44 : 163-166, 1997
- 13) Sakamoto Y, Koike K, Kiyama H, et al. : A stress-sensitive chemokinergic neuronal pathway in the hypothalamo-pituitary system. *Neuroscience* 75 : 133-42, 1996
- 14) Matsumoto K, Koike K, Miyake A, et al. : Noxious stimulation enhances release of cytokine-induced neutrophil chemoattractant from hypothalamic neurosecretory cells. *Neurosci Res* 27 : 181-184, 1997

※

※

※