

痛みとは？

What is "Pain"? -No pain, no gain-

歌 大 介

富山大学 学術研究部薬学・和漢系 応用薬理学研究室

注) 講義資料には著作権に触れるものがあります。
本資料の無断での転載・転用・使用・譲渡はご遠慮ください。
特にSNSなどへの投稿等はお控えください。

2024.3.29 第101回日本生理学会大会 モデル講義
北九州国際会議場

一般社団法人 日本生理学会

COI開示

発表者名： ◎歌 大介（◎代表者）

演題発表内容に関連し、発表者らに開示すべき事項はありません。

講義内容

➤ 痛みの基礎について

- ・痛みとは？

➤ 痛みの情報伝達機構

- ・痛みの情報伝達機構に関わる末梢神経や侵害受容器
- ・痛みや触覚の感受性の違い
- ・中枢での痛み情報伝達機構
- ・痛みの認知機構と情動

➤ 自身の研究について(時間があれば・・・無痛針の開発を目指して)

講義内容

➤ 痛みの基礎について

- ・痛みとは？

➤ 痛みの情報伝達機構

- ・痛みの情報伝達機構に関わる末梢神経や侵害受容器
- ・痛みや触覚の感受性の違い
- ・中枢での痛み情報伝達機構
- ・痛みの認知機構と情動

➤ 自身の研究について(時間があれば・・・無痛針の開発を目指して)

いきなりですが会場の皆様方への質問！！

- 痛みって何でしょうか？？
- 痛みって皆さんにとってどんなもののでしょうか？？
- 痛みって必要な感覚だと思えますか？
- 痛みって哺乳類固有の感覚だと思えますか？

痛みは必要な情報なのか？



Fig. A: Hands of patient with congenital insensitivity to pain. Note especially the right index finger. B: Face of same patient showing scar on left cheek from running pencil through it. Photographs courtesy of P. J. Dyck.

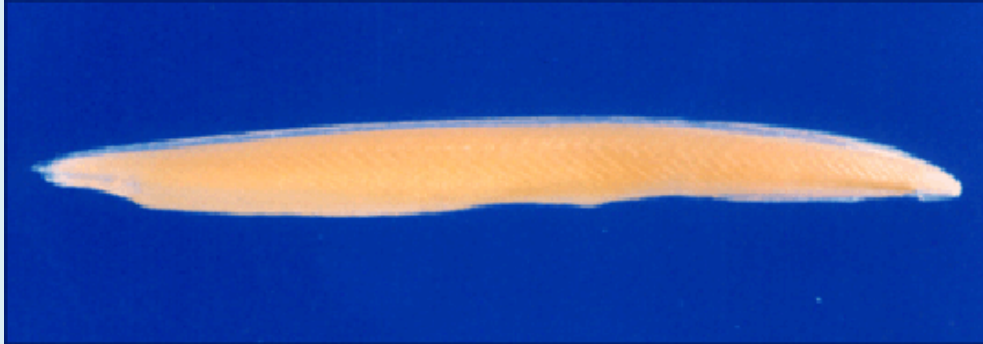
At five months when her trauma sustained months, then Her parents. At 15 months she showed severe overt signs. draw blood from cheek with



Figure 1.2 Twelve-year-old boy with insensitivity to pain (see text). Note missing digits on his hands and sore on left knee. Photograph courtesy of P. J. Dyck.

He had no response, possibly due to first words at 13 months. He was 23 months old when he was spanked. Three weeks later there was no response to a pencil being run through her

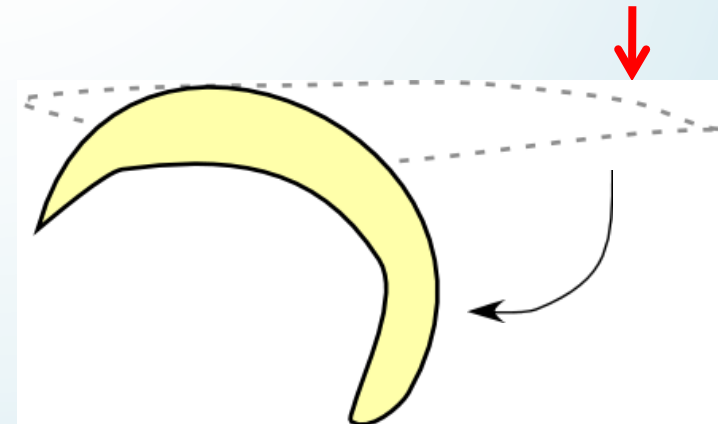
痛みの感覚は脊椎動物だけが有するのか？



ナメクジウオは魚より下等な頭索(とうさく)類に属し、背骨がなく、脊椎動物の原始形態をしている。背骨がない無脊椎動物で、脊椎動物の個体発生の初期にだけ出てくる脊索を終生もち、脊索が脊椎に置き換わることはありません。神経組織も脊椎動物を簡単にしたような構造をとり、脊椎動物の祖先に似ていると考えられている。

渦巻き反射 (coiling reflex) :

刺激を加えると、刺激された部位から体を遠ざける一種の侵害逃避反射(痛み反射)が観察される。



痛みの定義と問題点

• 痛みの定義

「痛みは、実質的または潜在的な組織損傷に結びつく、あるいはこのような損傷を表わす言葉を使って述べられる不快な感覚・情動体験である。」

• 痛みの役割 ~痛みを感じないのは幸せor不幸~

痛みは免疫系、内分泌系と共に生体防御に重要な役割を果たしている。
但し、不快情動を伴うので鎮痛処置も必要である！！

• 痛み研究の難しさ

- ① 他人の痛みは痛くない！
- ② 我慢することをよしとする価値観・美的価値観！
- ③ 痛みの種類（組織傷害や神経損傷だけでなく心因性による痛みもある！）
- ④ 痛みの評価の難しさ

• 痛み研究の意義

今日の高齢化社会におけるQOLの観点から、社会経済の面から痛みのメカニズムと鎮痛のメカニズムを研究していくことは非常に大事である。

臨床における痛み強度の診断例 (Faces pain scale)

Wong-Baker FACES® Pain Rating Scale



0

No Hurt

痛くない



2

Hurts Little Bit

ちょっと痛い



4

Hurts Little More

もうちょっと痛い



6

Hurts Even More

結構痛い



8

Hurts Whole Lot

かなり痛い



10

Hurts Worst

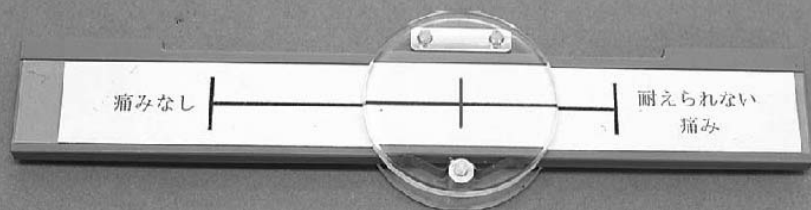
想像を絶する痛さ

COMPARATIVE PAIN SCALE CHART (Pain assessment tool)

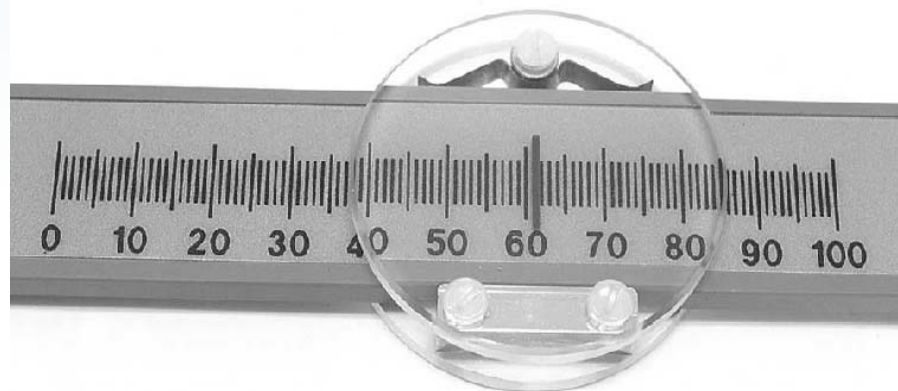
0 Pain Free	1 Very Mild	2 Discomforting	3 Tolerable	4 Distressing	5 Very Distressing	6 Intense	7 Very Intense	8 Utterly Horrible	9 Excruciating Unbearable	10 Unimaginable Unbearable
No Pain	Minor Pain			Moderate Pain			Severe Pain			
Feeling perfectly normal	Nagging, annoying, but doesn't interfere with most daily living activities. Patient able to adapt to pain psychologically and with medication or devices such as cushions..			Interferes significantly with daily living activities. Requires lifestyle changes but patient remains independent. Patient unable to adapt pain.			Disabling; unable to perform daily living activities. Unable to engage in normal activities. Patient is disabled and unable to function independently.			

臨床における痛み強度の診断例 (Visual analogue scale)

Visual analogue scale (VAS)



表



裏

日臨麻会誌 2009

これら診断例で何か思うことはありませんか??

- 相手の痛みを表情を見て正確に評価できますか?
- 自分の痛みを自分で正確に評価できますか?
- すごく原始的(主観的)だと思いませんか?

→痛みを客観的かつ正確に診断することは困難(できない)!!

講義内容

➤ 痛みの基礎について

- ・痛みとは？

➤ 痛みの情報伝達機構

- ・痛みの情報伝達機構に関わる末梢神経や侵害受容器
- ・痛みや触覚の感受性の違い
- ・中枢での痛み情報伝達機構
- ・痛みの認知機構と情動

➤ 自身の研究について(時間があれば・・・無痛針の開発を目指して)

どの様に痛みシグナルは伝達されるのか？



フランス=ハルス画

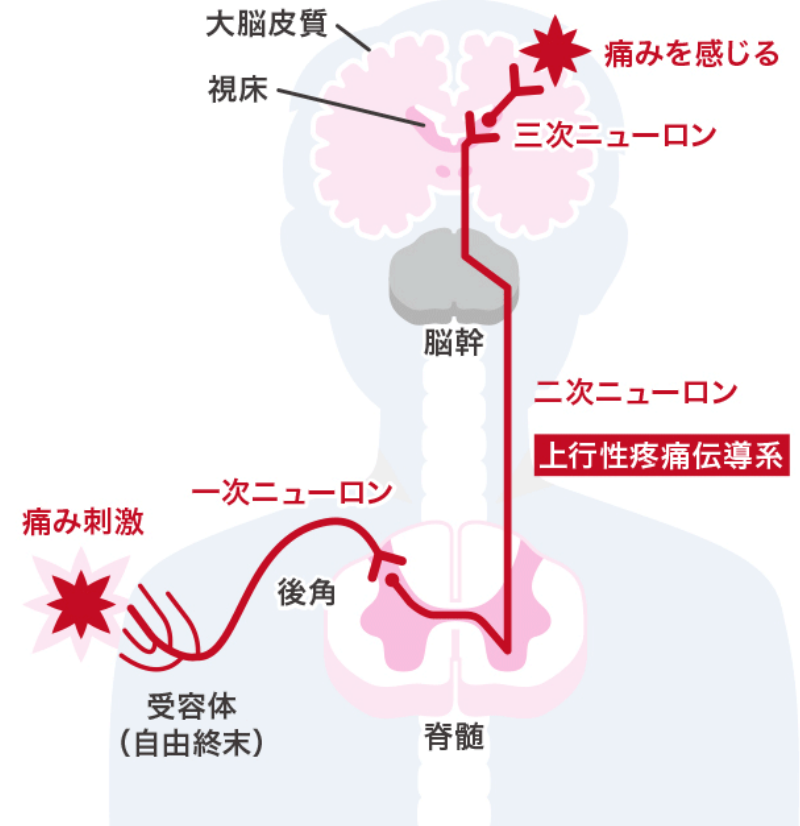


FIGURE 4. Descartes's picture of the pain pathway from *L'Homme* (1664). The fire pulled on "delicate threads" that opened pores in the commonsense center (F), which he located in the pineal gland.

Descartes wrote in 1640:

If for example fire comes near the foot, minute particles of this fire, which you know move at great velocity, have the power to set in

motion the spot of skin on the foot which they touch, and by this means pulling on the delicate thread which is attached to the spot of the skin, they open up at the same instant the pore against which the delicate thread ends, just as by pulling on one end of a rope one makes to strike at the same instant a bell which hangs at the end.



痛みを伝える一次求心性線維と伝導速度

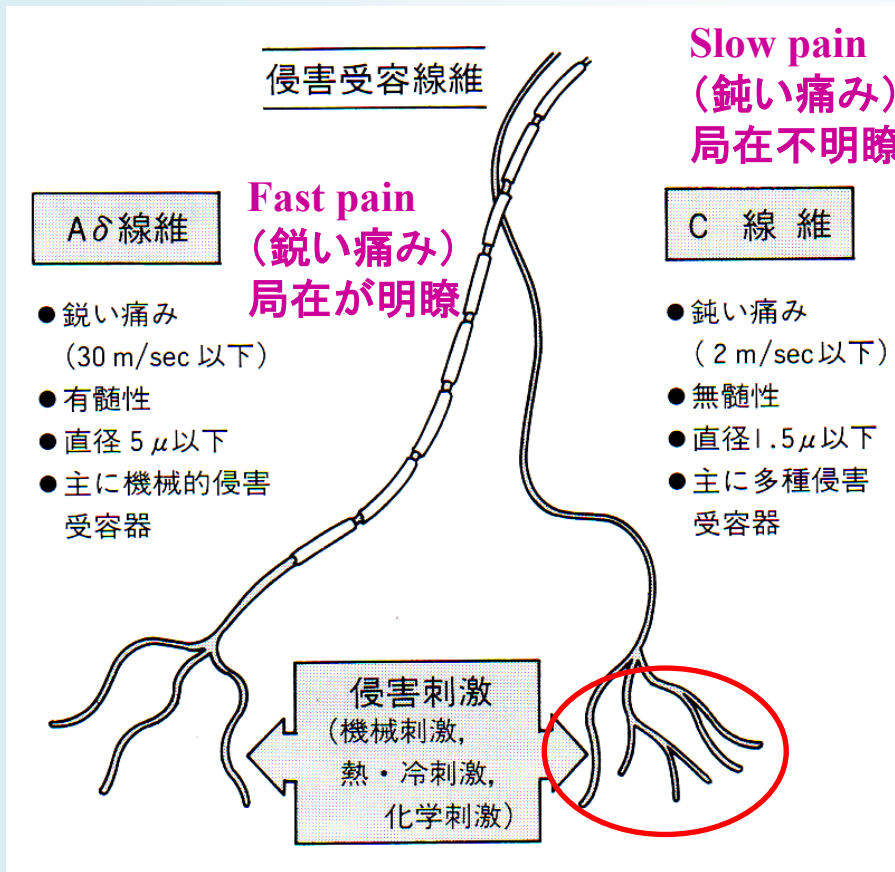


表 2-6 末梢神経線維の分類 (Erlanger と Gasser)

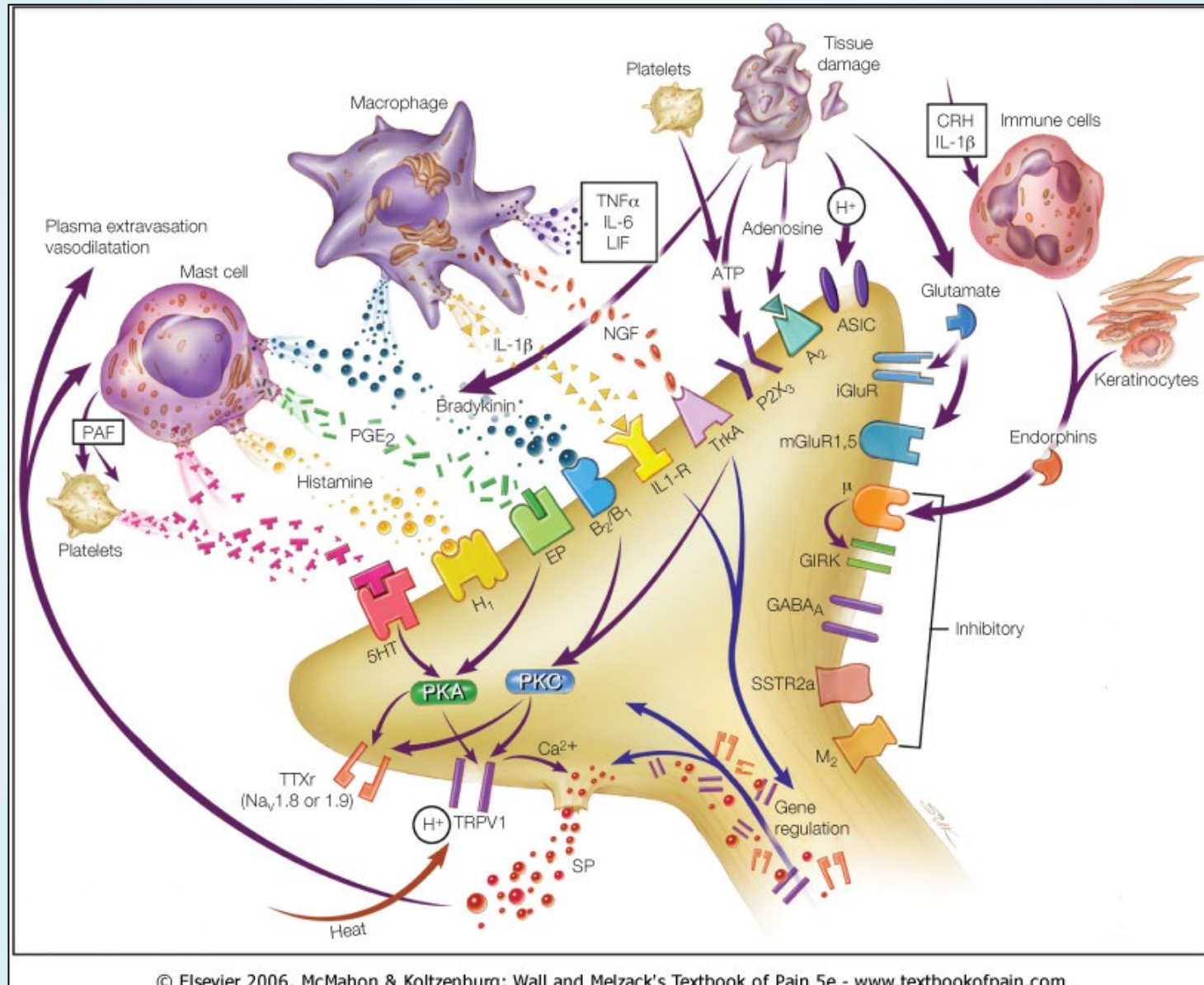
分類	種類	直径 (μ m)	伝導速度 (m/s)	機能 (例)
A α	有髄	15 (13~22)	100 (70~120)	求心性 (筋, 腱), 遠心性 (骨格筋)
β	有髄	8 (8~13)	50 (40~70)	求心性 (皮膚触覚, 圧覚)
γ	有髄	5 (4~8)	20 (15~40)	遠心性 (錐内筋)
δ	有髄	3 (1~4)	15 (5~15)	求心性 (皮膚温度覚, 痛覚)
B	有髄	3 (1~3)	7 (3~14)	自律性 (交感神経節前線維)
C	無髄	0.5 (0.2~1.0)	1 (0.2~2)	自律性 (交感神経節後線維)
dr.C	無髄	0.5 (<1)	1 (0.5~2)	求心性 (皮膚痛覚)

C線維の s., dr. はそれぞれ sympathetic (交感神経性), dorsal root (脊髄後根) の略。
(Erlanger and Gasser より, ただし上記の平均値は Schmidt による。)

標準生理学改変

痛み: 伝導速度の遅い A δ と C 線維。
触・圧覚: 伝導速度の速い A β 線維

痛みの種類と末梢神経終末部における痛み受容機構



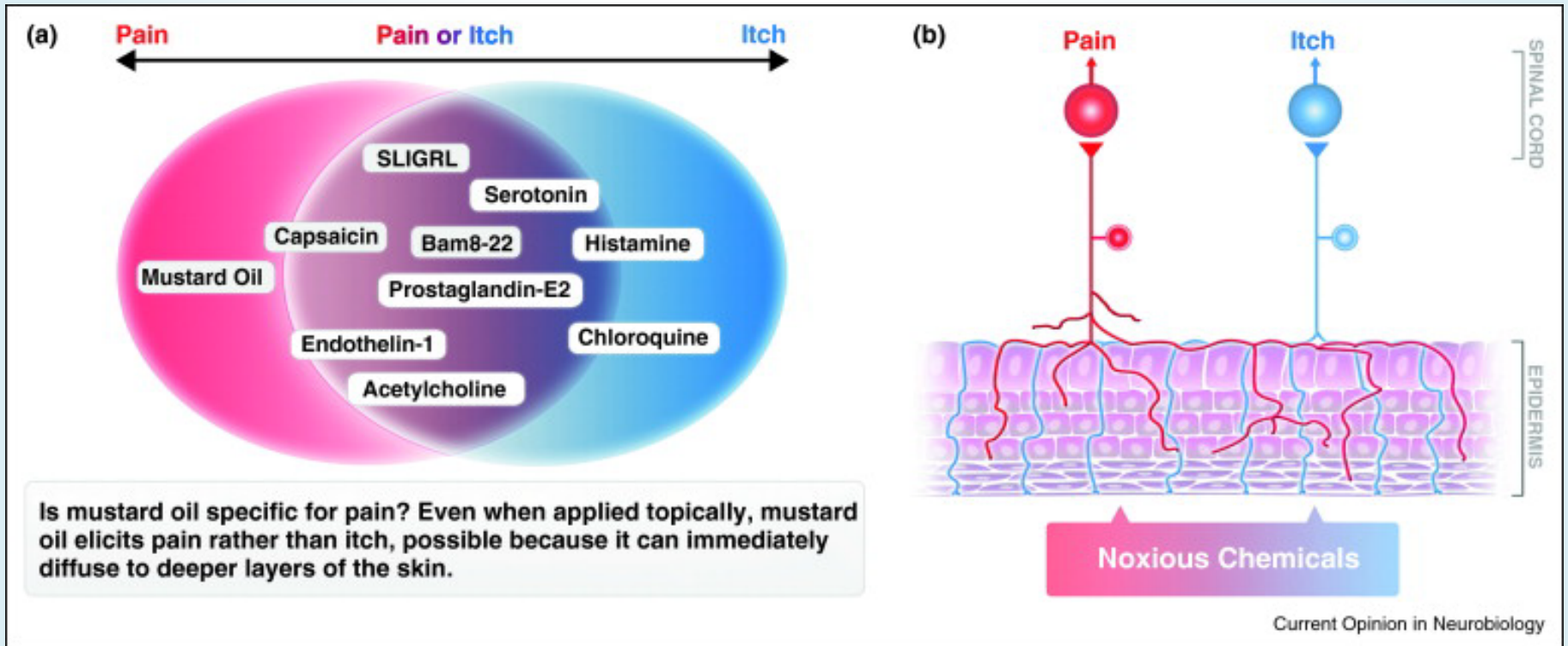
痛みと痒みのメディエーター

内因性の発痛物質と発痛補助物質

Kイオン	Hイオン	ヒスタミン	セロトニン
アセチルコリン	ノルアドレナリン	ブラジキニン	サブスタンスP
CGRP	プロスタグランジン	ロイコトリエン	サイトカイン
ATP			

内因性の起痒物質と起痒補助物質

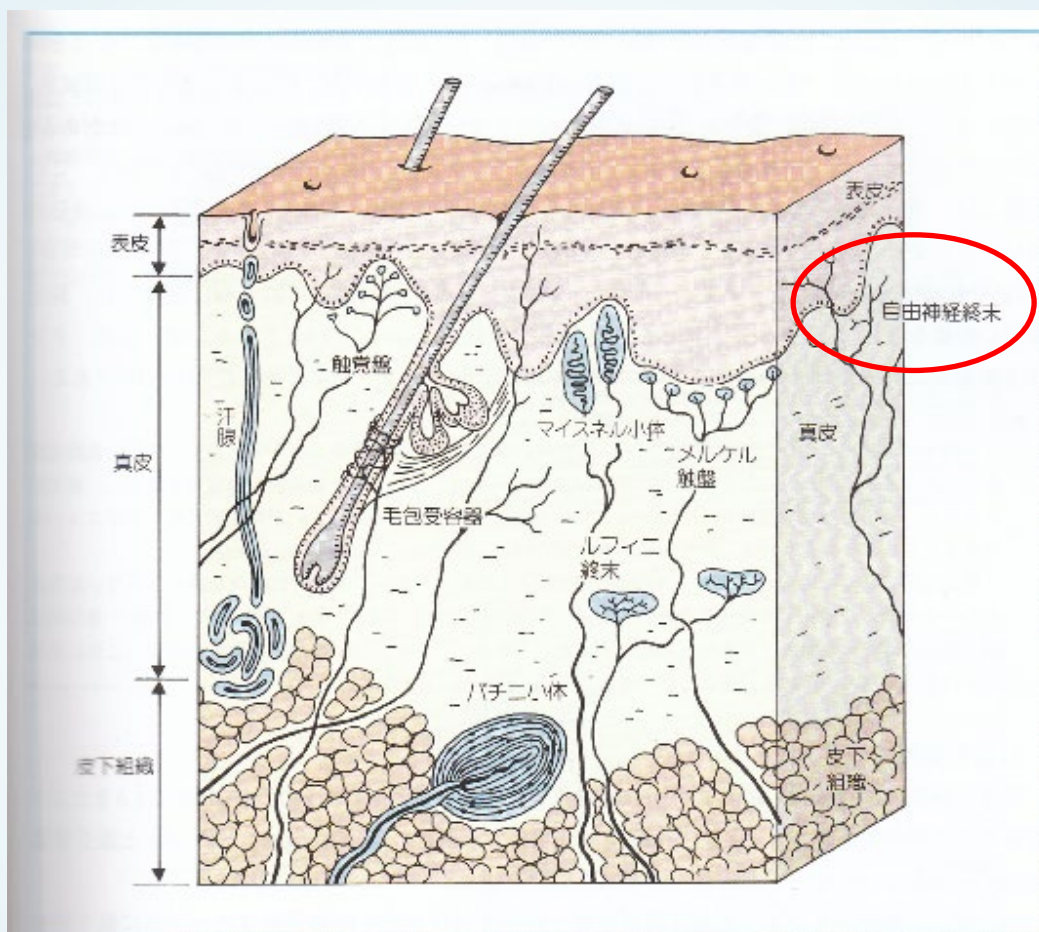
ヒスタミン	セロトニン	サブスタンスP	オピオイドペプチド
ブラジキニン	VIP	カリクレイン	トリプシン
インターロイキン2	プロスタグランジン	ロイコトリエン	血小板活性化因子
一酸化窒素	胆汁酸		



Ross SE., Curr Opin Neurobiol. 2010

痛みと痒みは共通性が多い→にも拘らず感覚は全く別物！

皮膚の感覚受容器



C線維などの終末
痛み・痒みを伝える



皮膚表層に存在

図11 皮膚の感覚受容器。メルケル触盤は無毛部表皮芽層、マイスネル小体は真皮乳頭部に、ルフィニ終末は真皮下層、パチニ小体は真皮下層や皮下組織にある。毛包受容器や一部の自由神経終末とともにこれらは機械的受容器である。自由神経終末には温度受容器や痛覚受容器がある。皮膚有毛部と無毛部では差がある。有毛部にはマイスネル小体はなく、毛包受容器がある。メルケル触盤はここでは毛の近くで盛り上がって触覚盤を形成する。

体の部位による感覚の感じ方の違い

皮膚の感覚を感じる点: 触点、痛点、温点、冷点

触点は顔面や指で $100 / \text{cm}^2$ 、大腿部 $10 / \text{cm}^2$

痛点は、平均で $100 / \text{cm}^2$ と多い

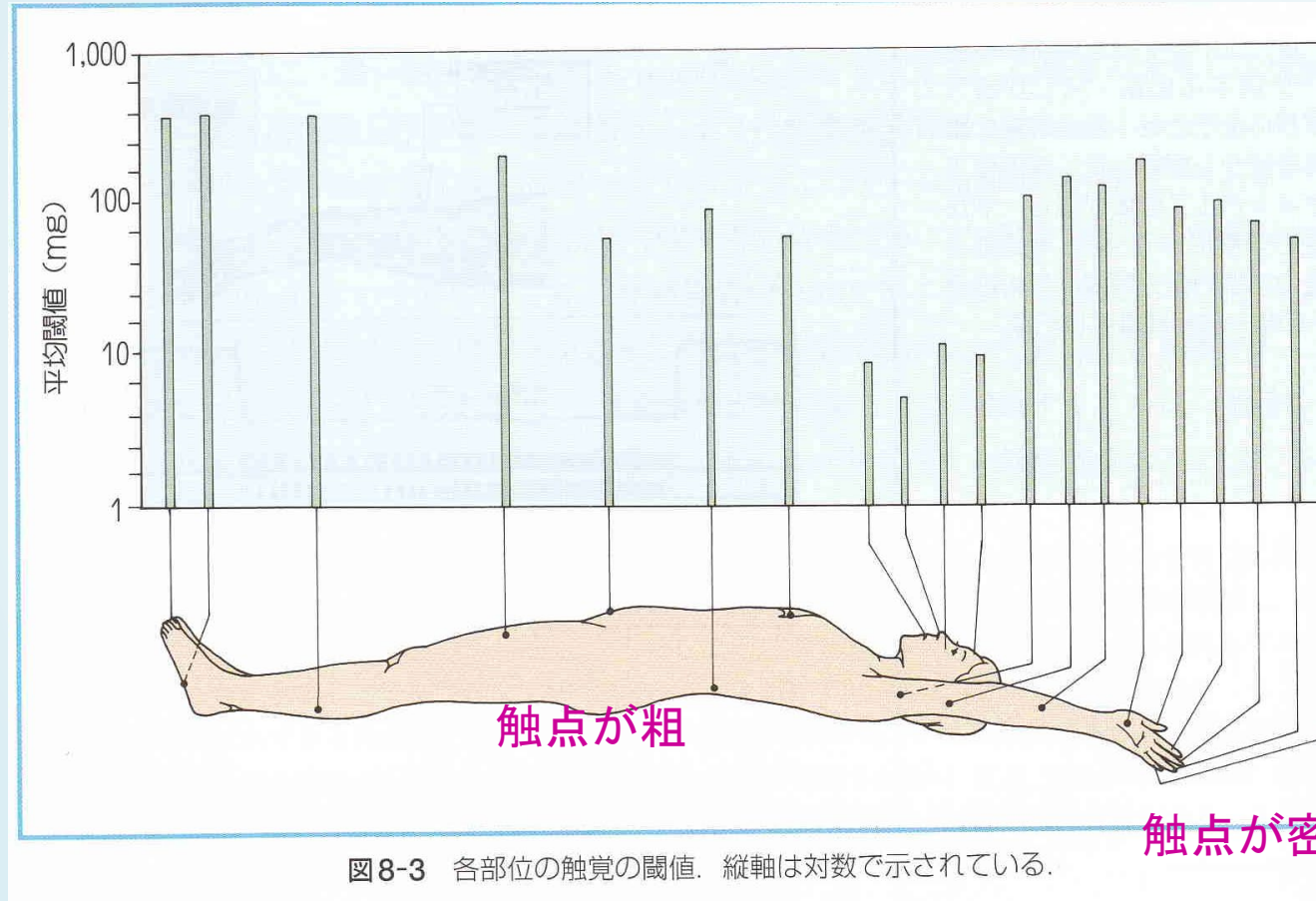
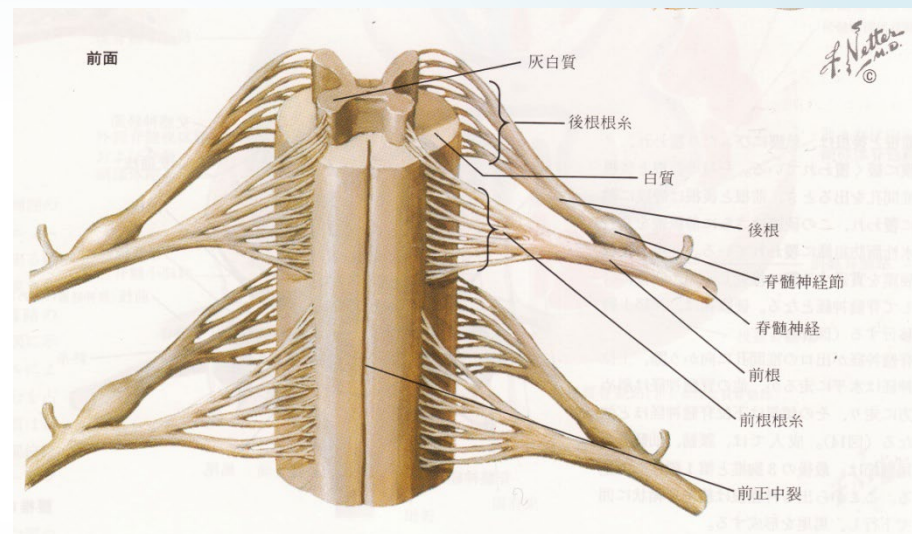
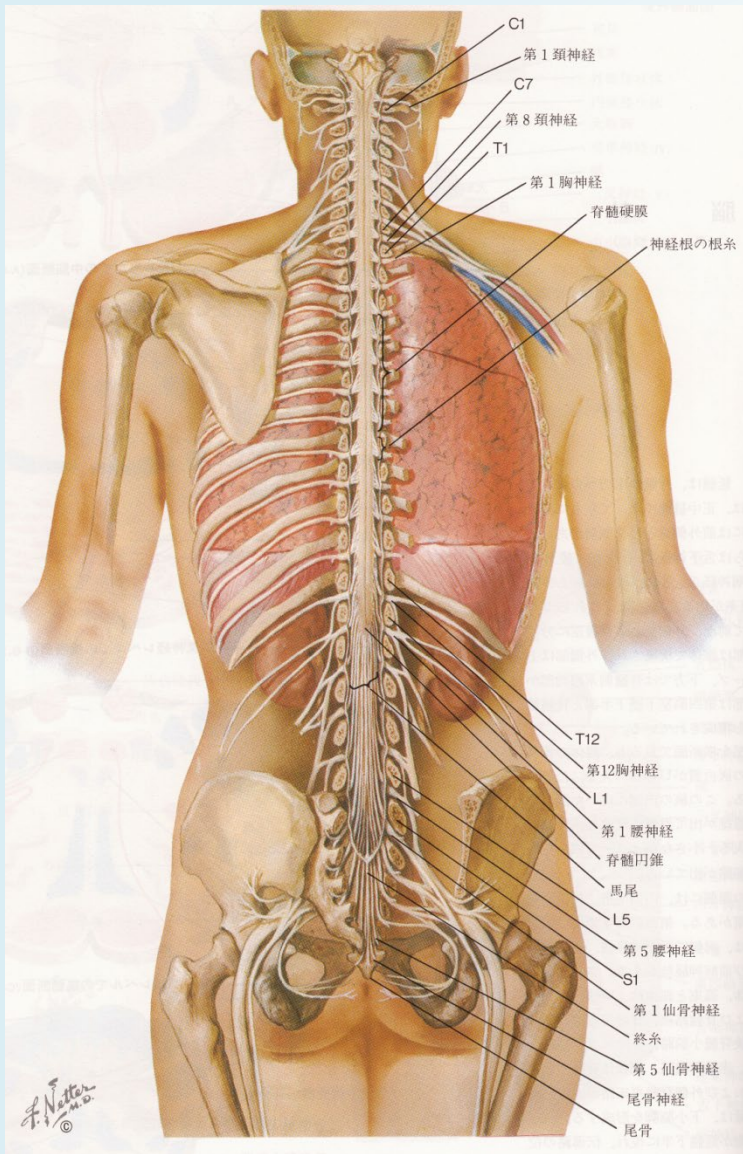


図8-3 各部位の触覚の閾値。縦軸は対数で示されている。

標準生理学改変

この様な体中の感覚点の情報はどうのようにして脳まで運ばれるか？

脊髄の機能



Anterior view of the spinal cord

感覚情報はまず脊髄に入力される

皮膚分節と大脳皮質感覚野

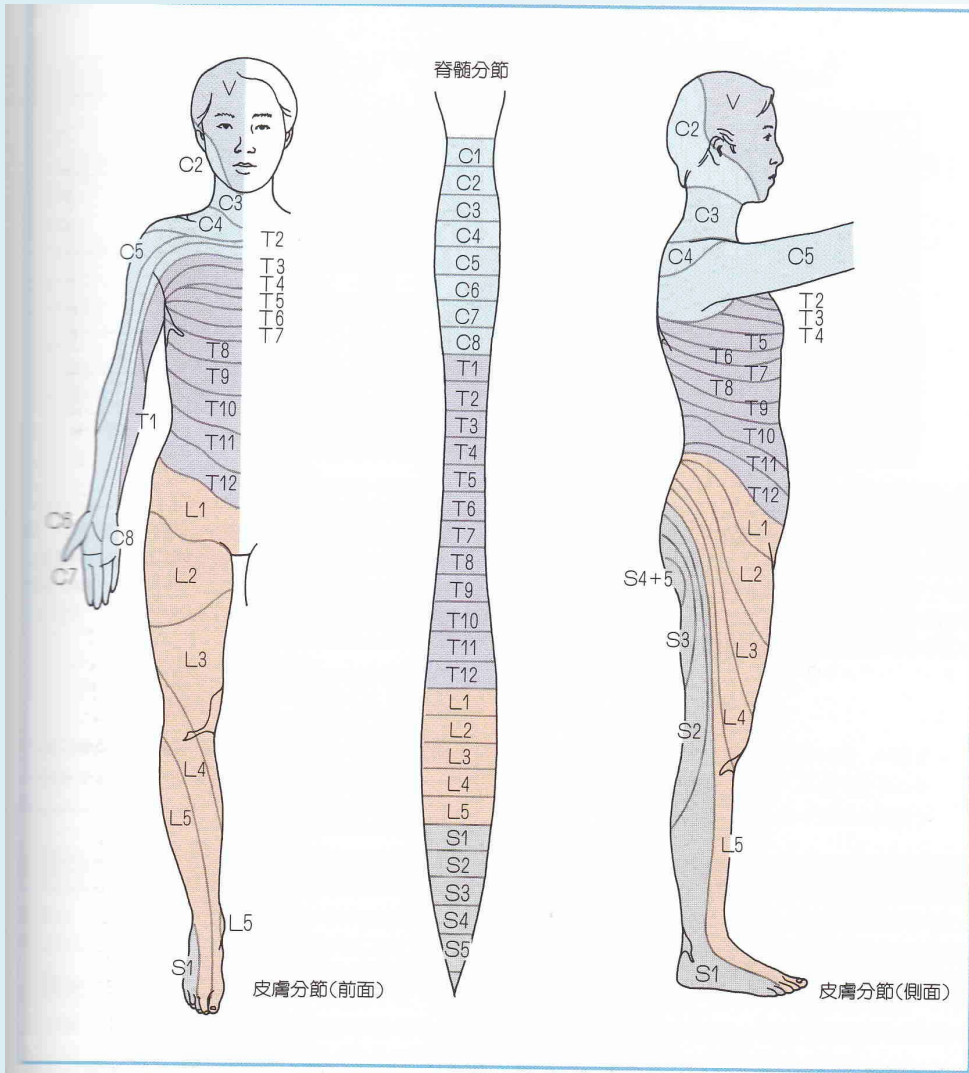


図3-4 脊髄の分節と皮膚分節の対応。各脊髄分節は特定の皮膚分節（デルマトーム）から求心性情報を受け取る。デルマトームは体性感覚のすべての受容器をもつ。各分節間にはかなりの重複部位があるが、ここでは図示されていない。

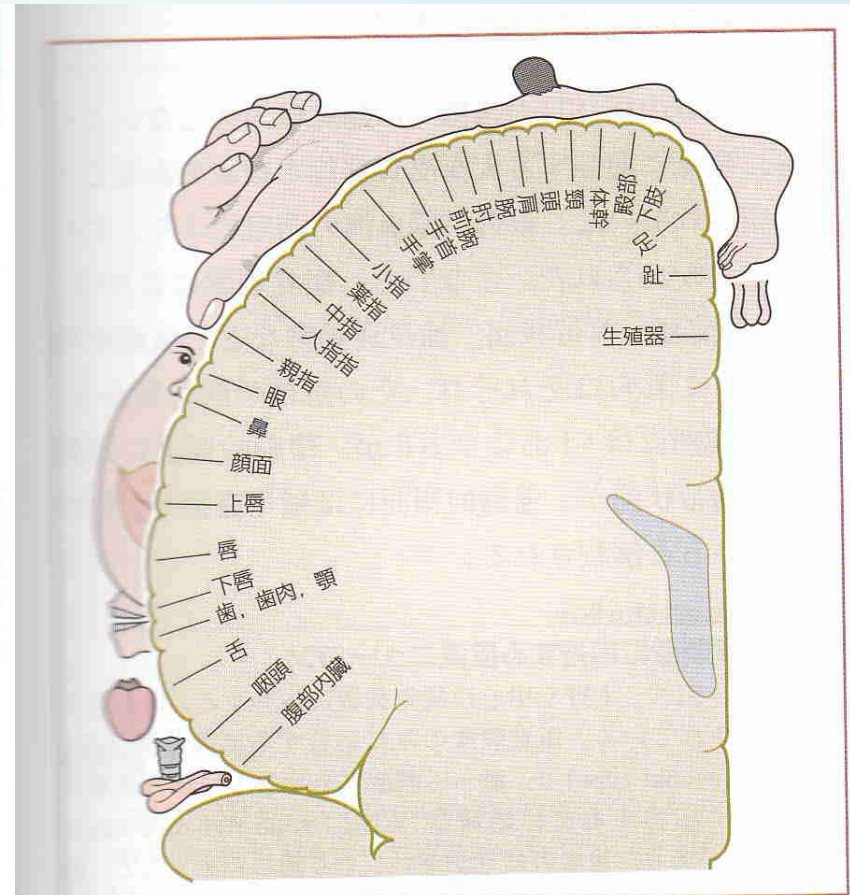
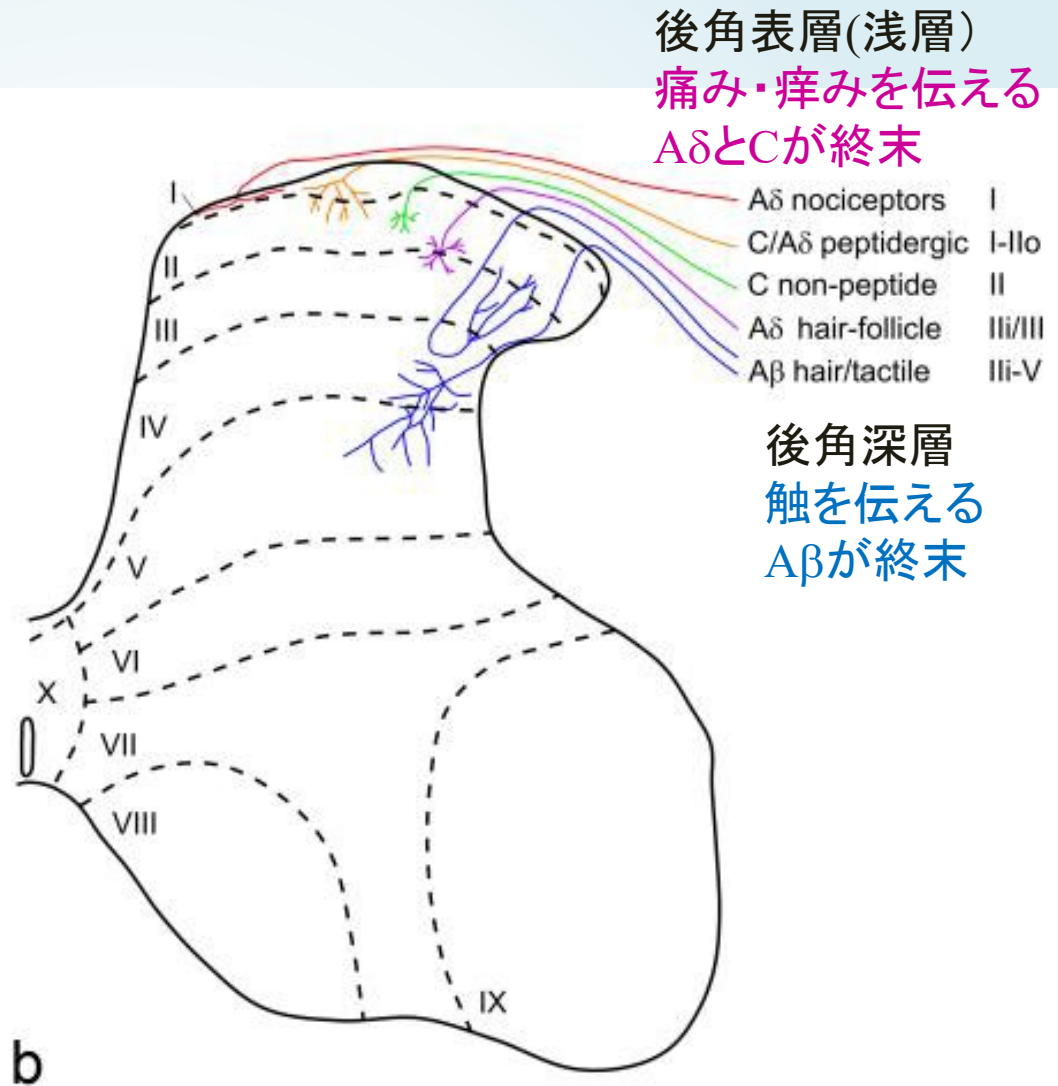
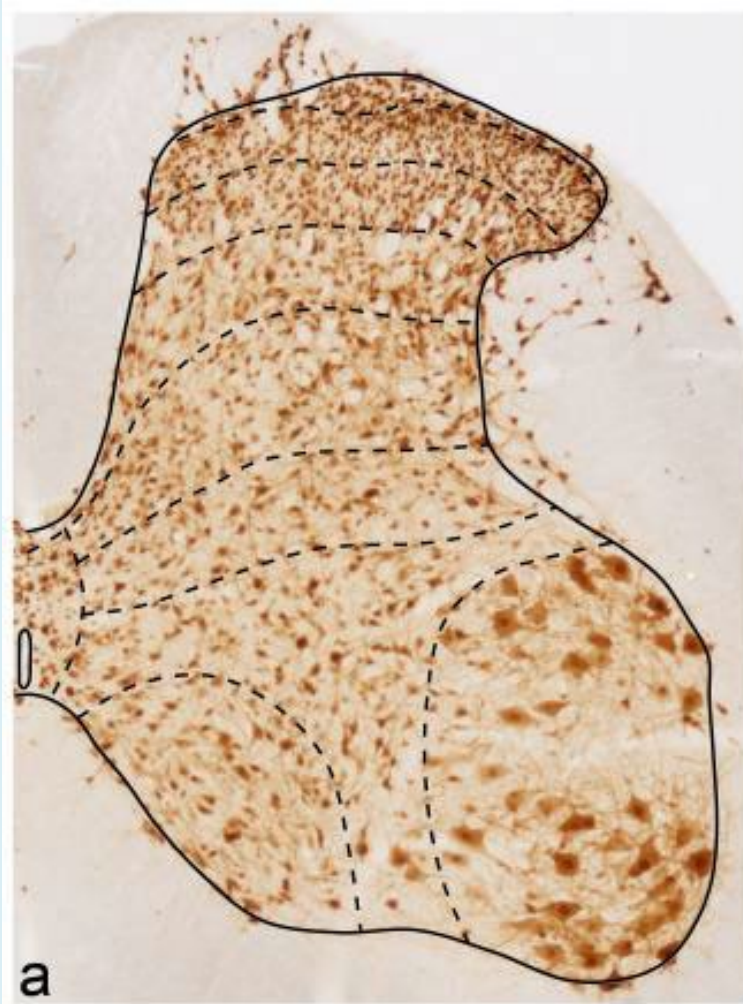


図4-20 第1次体性感覚野の体部位局在性再現
 末梢からの入力のうち、手や顔面からの入力は皮質の広い部位に投射している。そのような部位からの情報が重要であることを示している。

手や口の領域が広い

脊髄への触・痛覚の伝達



痛みの入力を受ける膠様質細胞

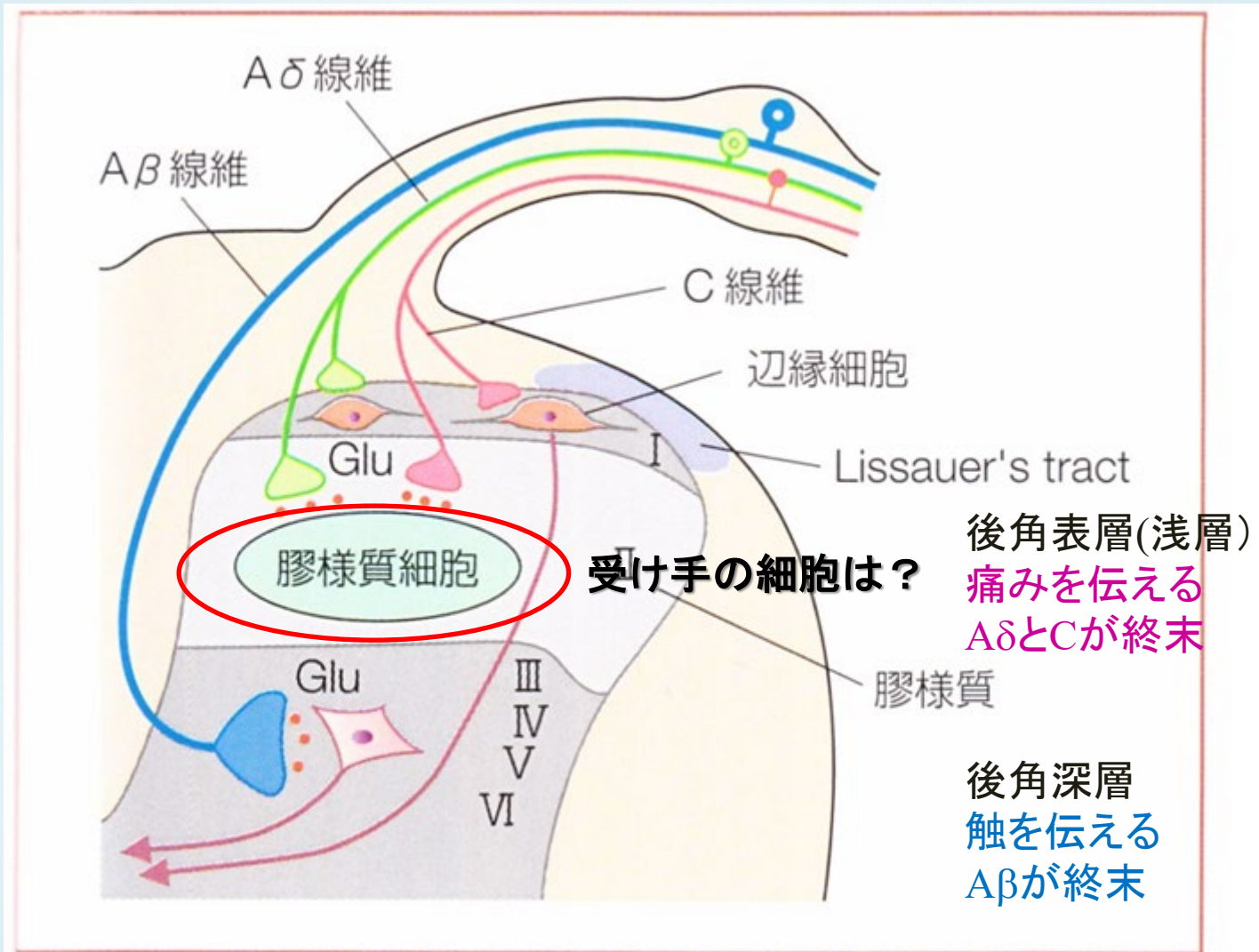
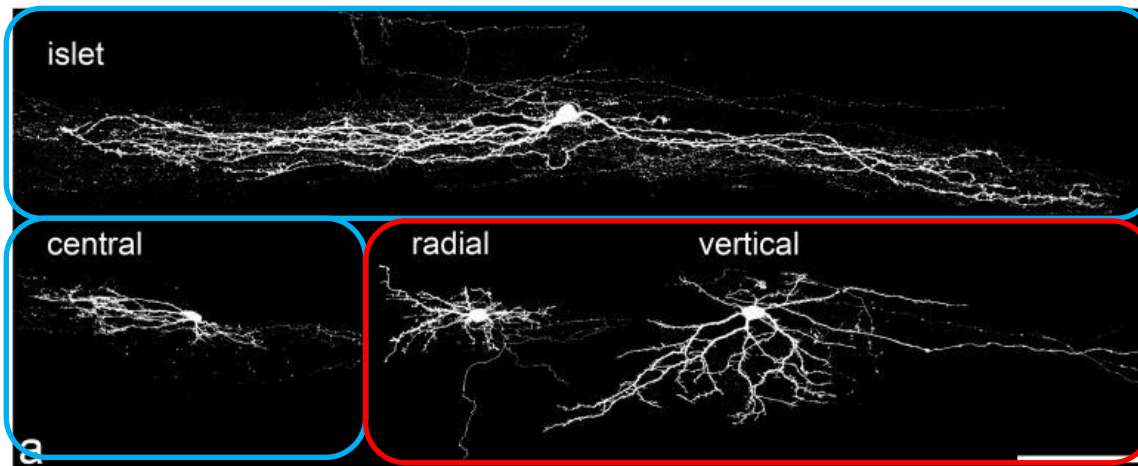


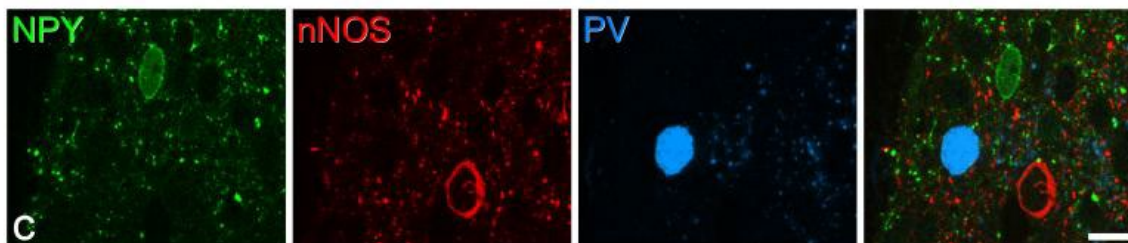
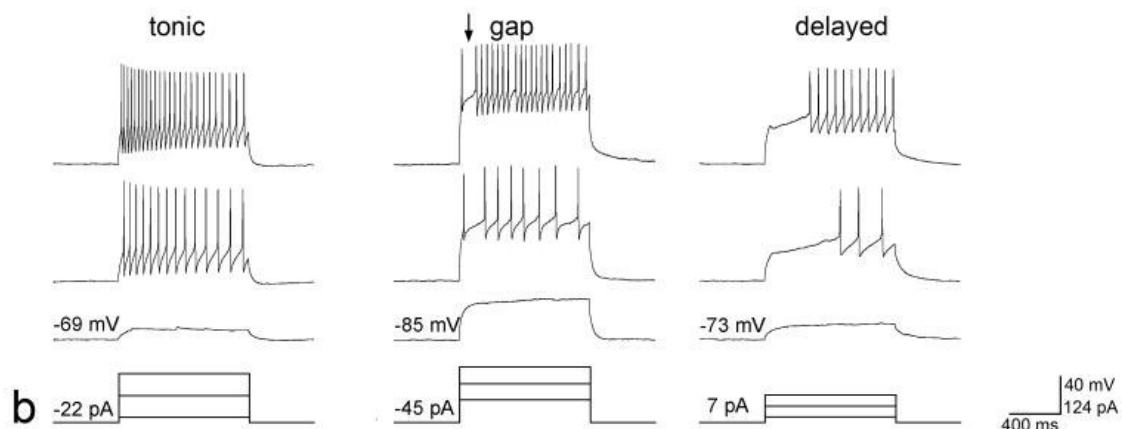
図 4-15 脊髄後角内での末梢神経終末部位

痛みの入力を受ける膠様質細胞

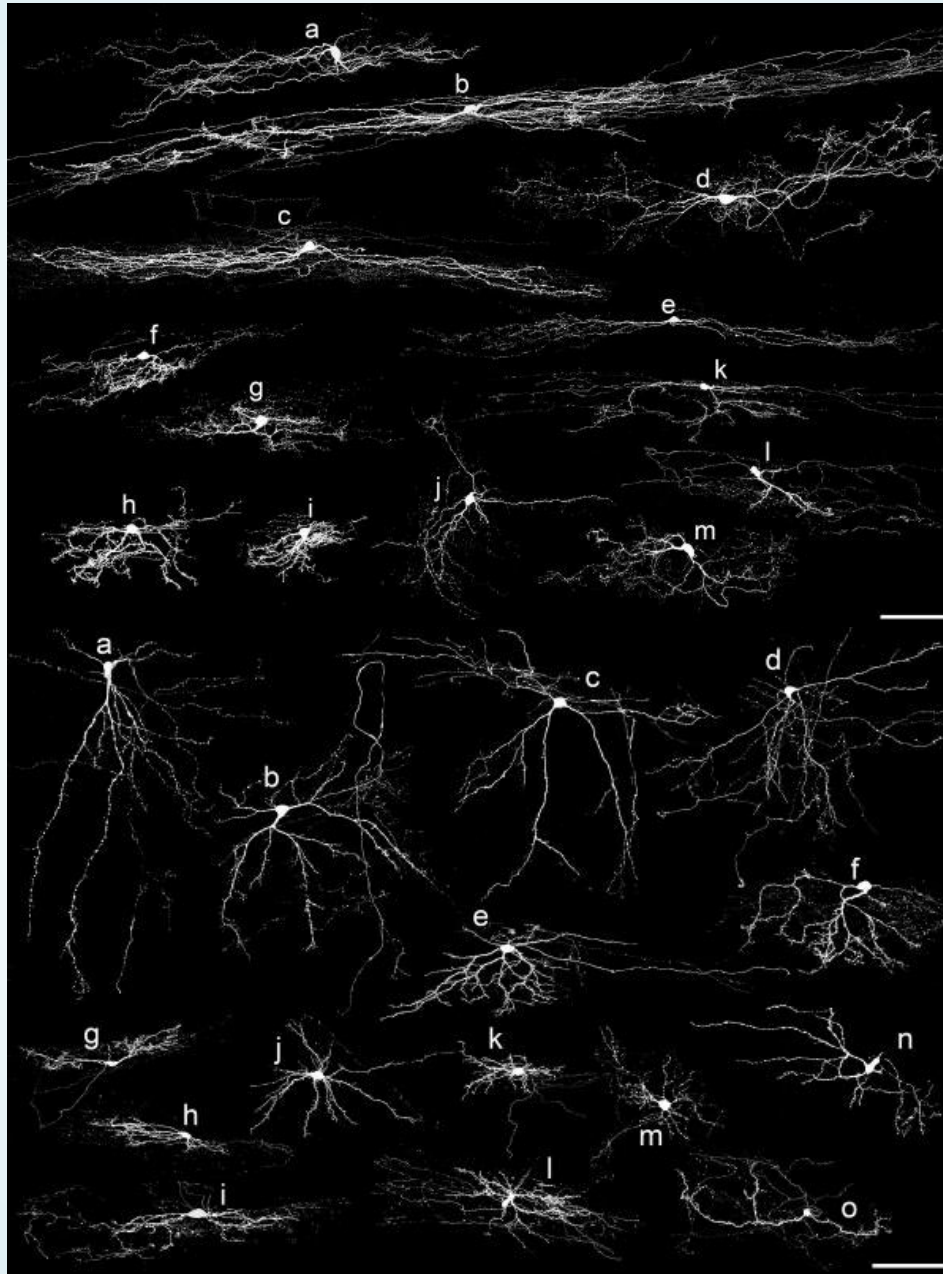
抑制性介在
ニューロン



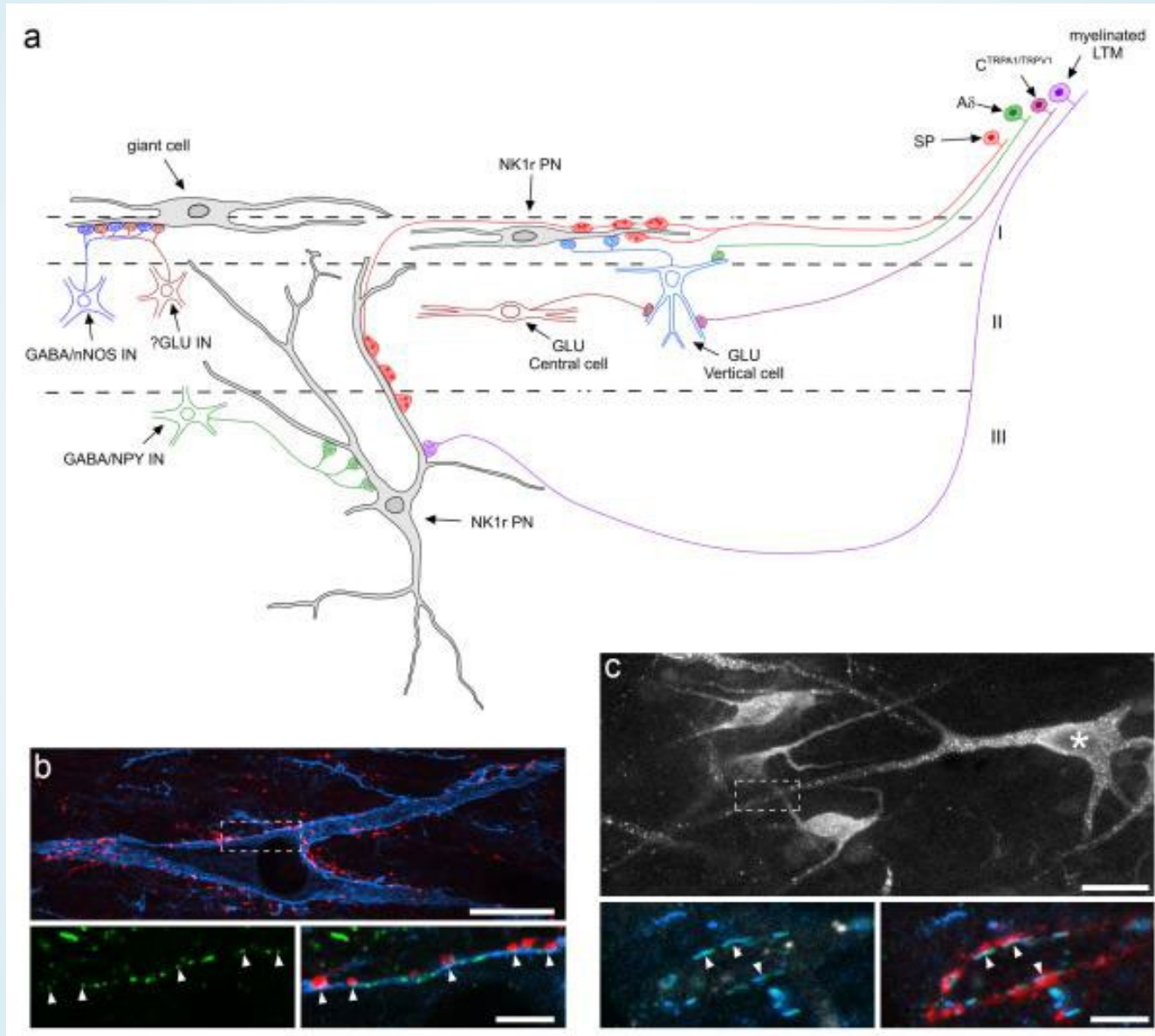
興奮性介在
ニューロン



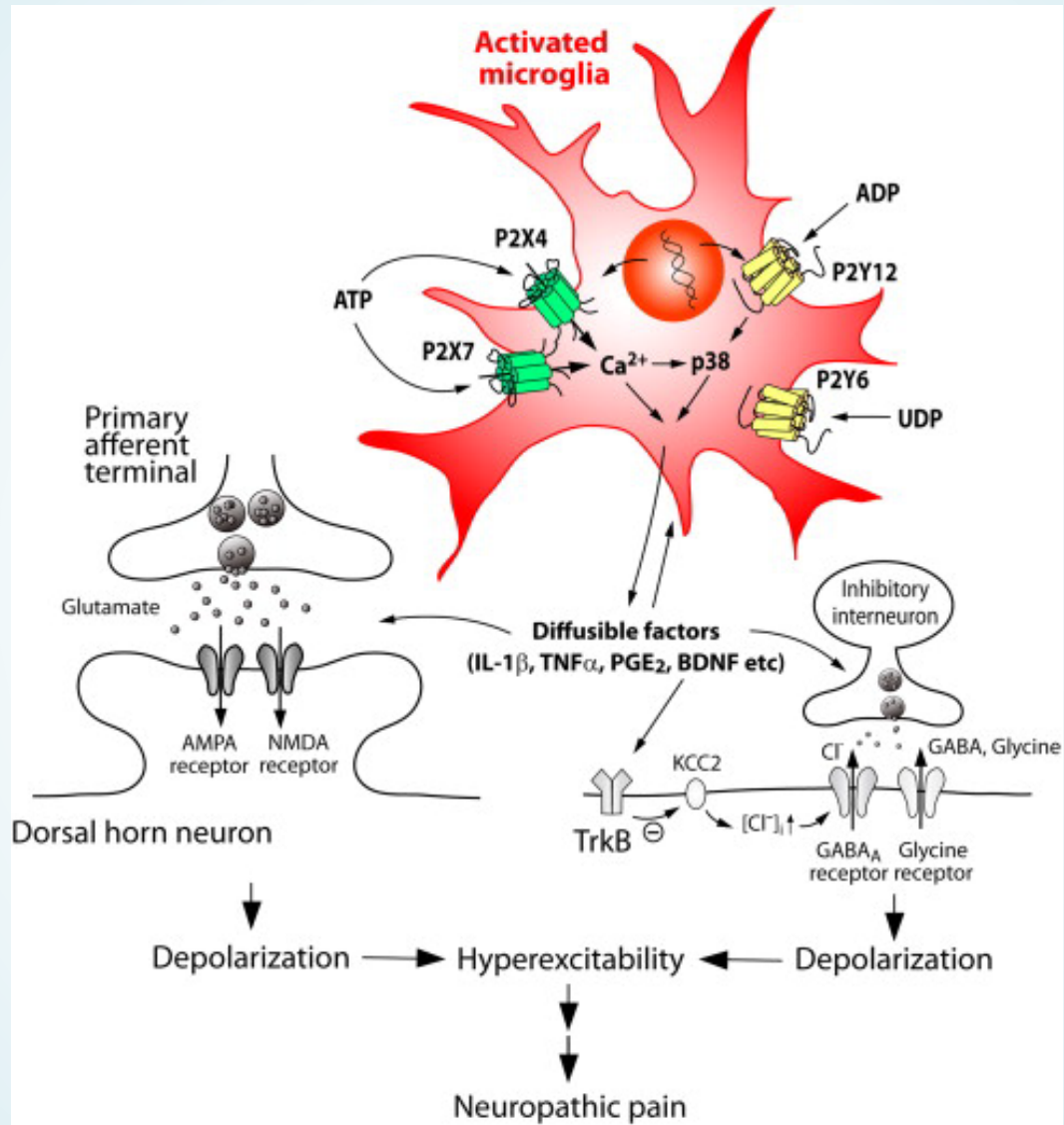
侵害情報の入力を受ける膠様質細胞



脊髄内での侵害情報(痛み)の伝達機構



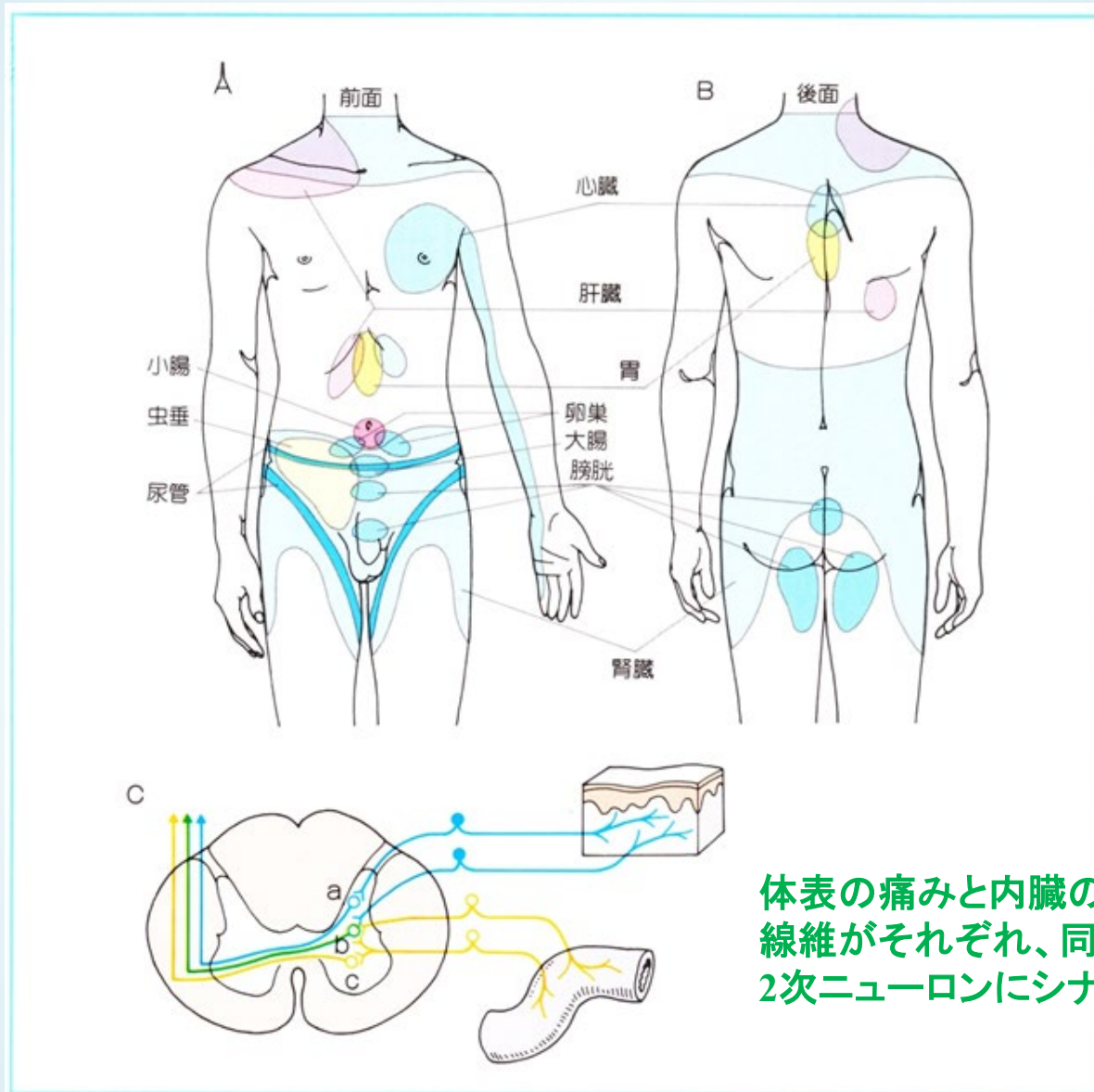
痛みの情報伝達におけるニューロン-グリア連携



Tsuda M et al., Brain Res Rev. 2010

痛み(特に慢性疼痛)にはミクログリアの活性化が深く関与

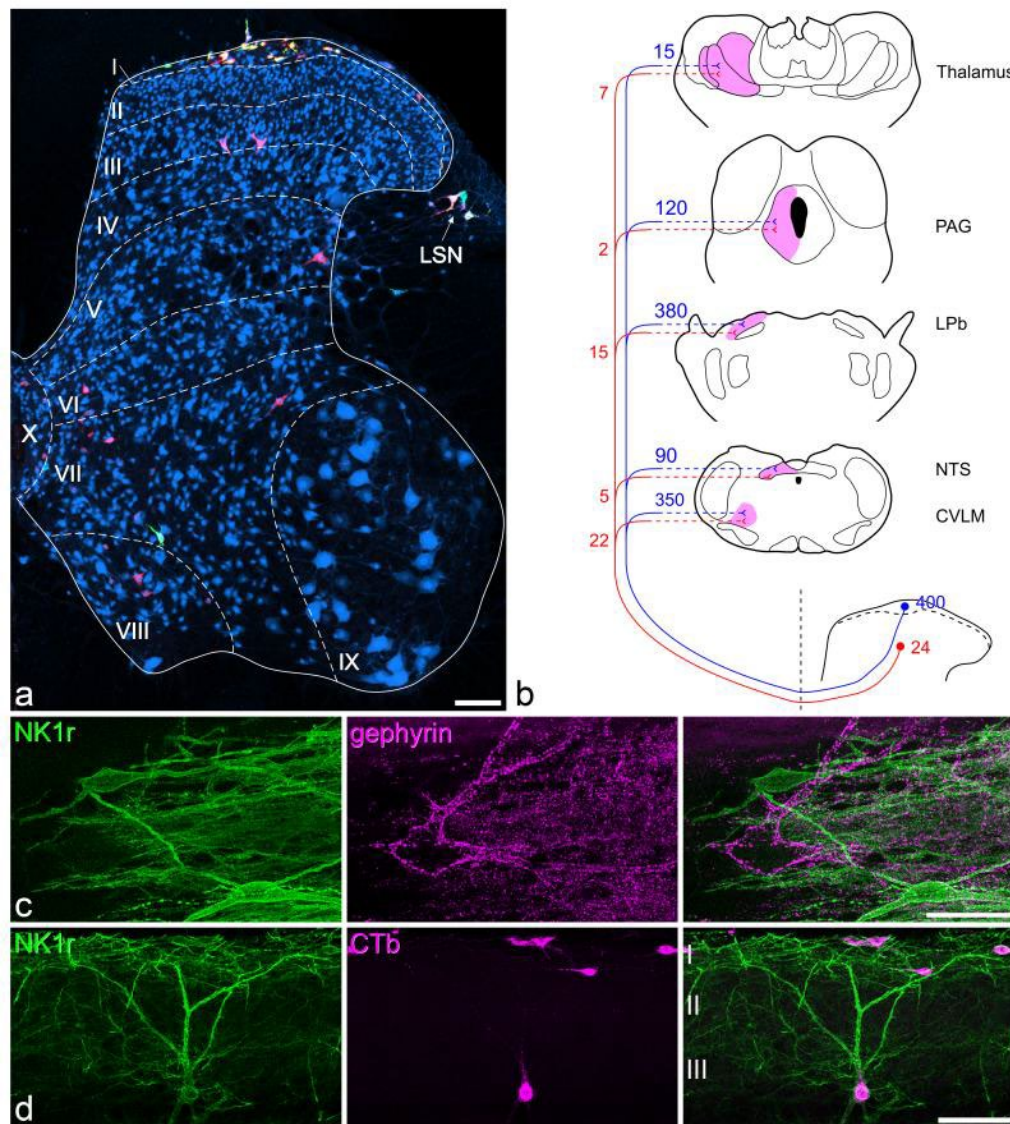
痛み情報の収束と関連痛



体表の痛みと内臓の痛みを伝える線維がそれぞれ、同一の脊髄の2次ニューロンにシナプス結合する。

図8-12 関連痛の部位と神経機序。内臓疾患で痛みを関連痛として体表面で感ずる (A, B)。C: 神経機序。脊髄の皮膚受容器のニューロンプール (a) と内臓痛覚受容器のニューロンプール (c) は隣接している。間には両方から収束されるプール (b) がある。内臓の侵害刺激によるbのニューロンのインパルスは皮膚に関連痛を生ずる。

侵害情報を伝達する投射ニューロン



Todd A.J., Nat Rev Neurosci. 2010

投射ニューロンは数%しかない！殆どは介在ニューロン！

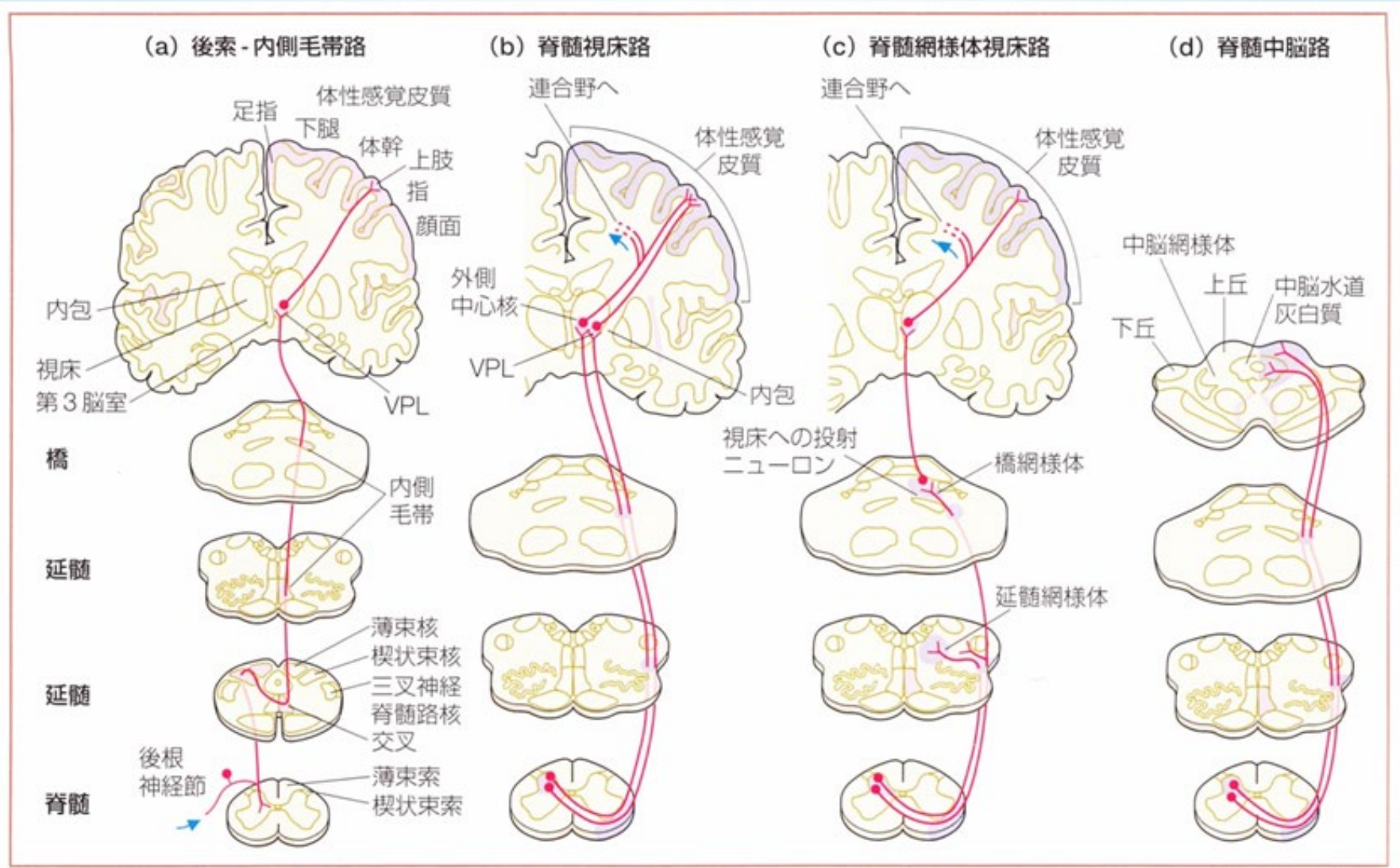
脳領域への感覚伝導路

触・圧覚

痛み
触覚の一部

痛み
情動

痛み・情動
意識や覚醒



痛みの情動的側面と認識中枢

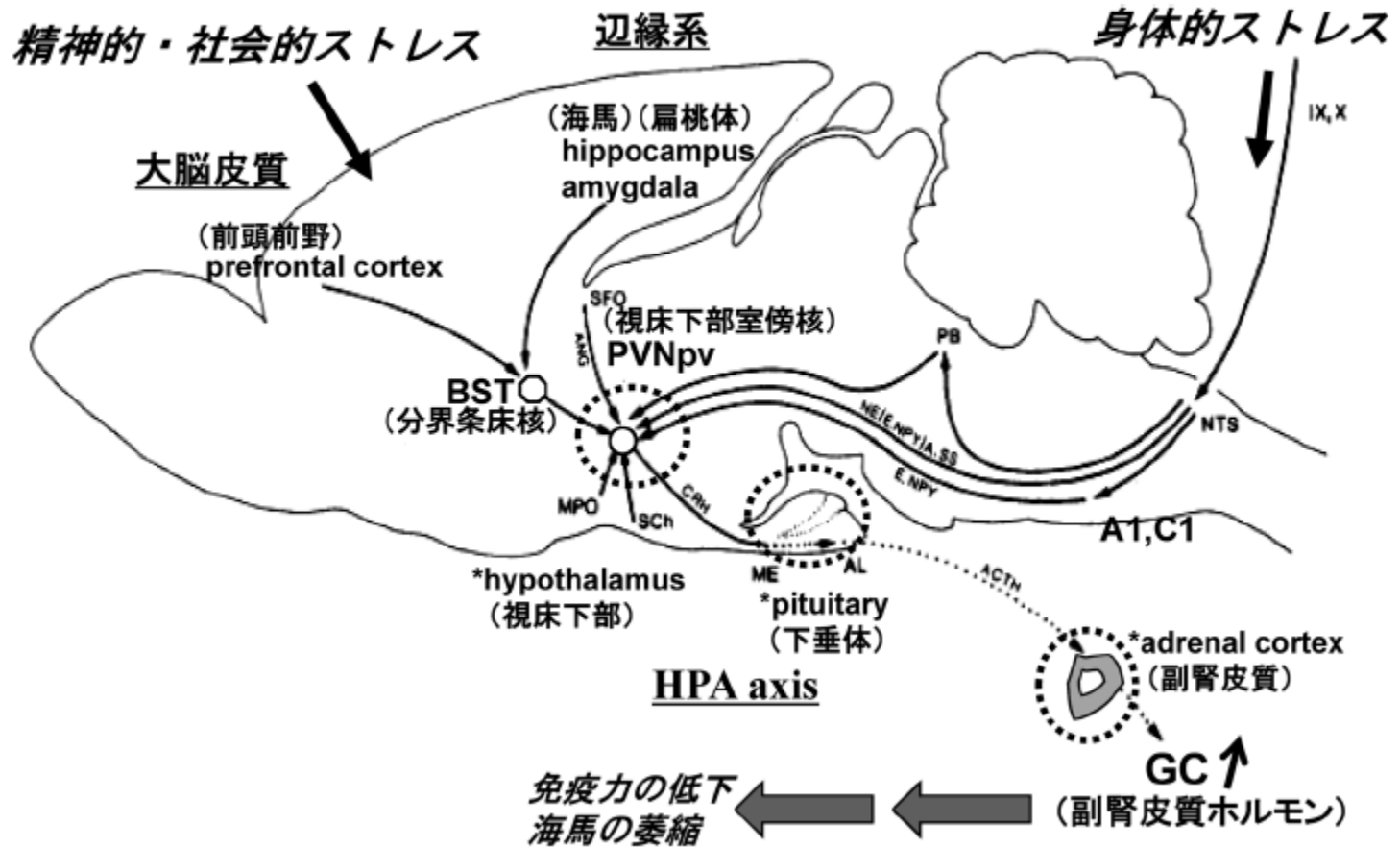
1) 痛みの情動的側面

情動とは感情体験の行動的表現であり、闘争や攻撃を起こす怒りや逃避や回避行動をもたらす恐怖などがある。痛みはこれら情動と密接な関係がある。怒りや恐怖などの情動には大脳辺縁系の扁桃体が主に関与する。上述の脊髄中脳路や脊髄網様体視床路を介して情動を起こすと考えられている。

2) 痛みの認識中枢と情動

大脳皮質体性感覚野に痛みの情報が伝えられるが、皮質の損傷では痛覚は消失しない。皮質の刺激では触覚の体部位が再現されることから、痛覚の認識中枢は複数の部位に分散していると考えられていた。最近の脳画像解析(脳血流測定)から、痛覚刺激によって大脳皮質体性感覚野(SI, SII)、島皮質、前帯状回などの血流が増加することが示された。痛みの識別には大脳皮質体性感覚野(SI, SII)が、情動的側面は島皮質、帯状回関与すると解釈されている。

痛みの認知機構と情動の関連



て認識

Senba E 日本緩和医療薬学雑誌 2010
 毛帯外路
 下行性痛覚抑制系

精神疾患と痛み

Table 3 Association between psychiatric disorder with emotional and cognitive disturbances and pain thresholds

疾患名	臨床症状	実験的痛み刺激 に対する反応	臨床的痛みへ の反応	痛みの感受性の変化の要因（仮説）		
				感覚の異常	情動の異常	認知の異常
統合失調症	思考・感情・注意・認知の障害	↓ or →	↓ or ↑	?	+?	+?
うつ病	意欲の低下・集中力の低下・抑うつ気分	↑	↑	-	+	?
境界性パーソナリティ障害	感情・思考の制御の障害、衝動的な自己破壊行為	↓	↓	-	+	+
広汎性発達障害	コミュニケーション障害・社会性障害・想像力の障害	↓ or ↑	↓ or ↑	+	+	+
PTSD	感情鈍麻・過覚醒	↓	↑	?	+	+
摂食障害	摂食行動異常・身体イメージの変調・コミュニケーション障害	↓	?	+?	?	?

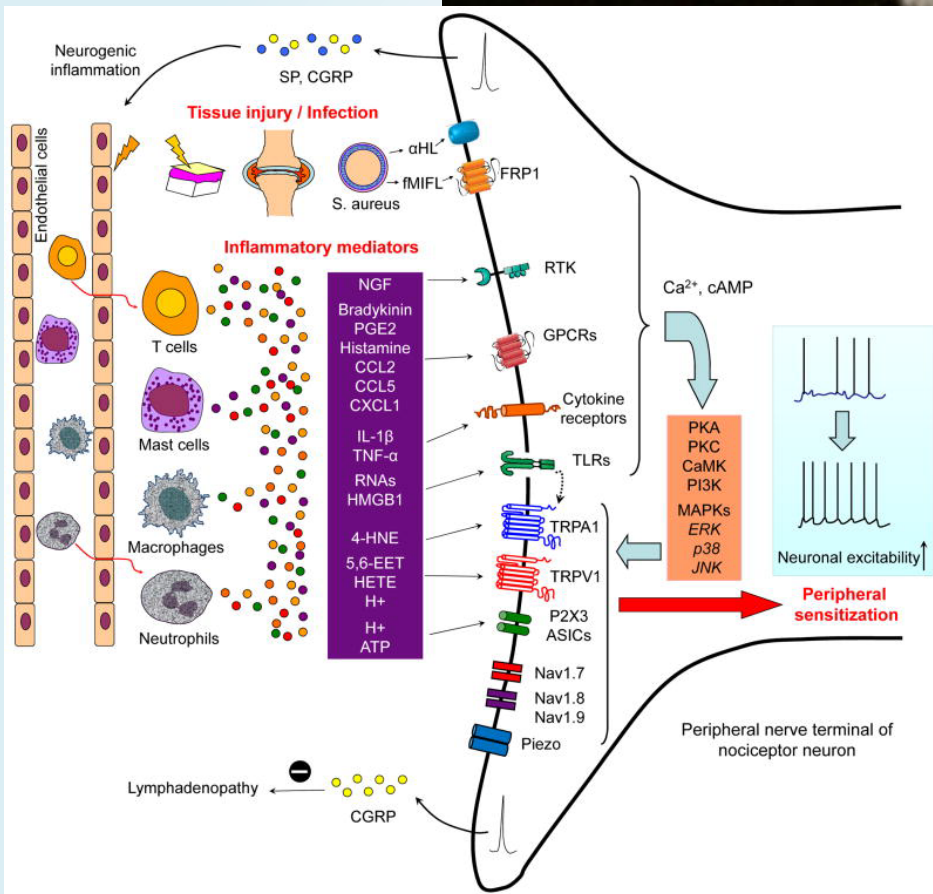
↓, reduced sensitivity; ↑, enhanced sensitivity; +, alteration of pain component suggested; -, no alteration of pain component suggested; ?, alteration of pain component unclear.

Although the mechanisms remain unclear, psychiatric disorders are able to reflect brain mechanisms of pain processing.

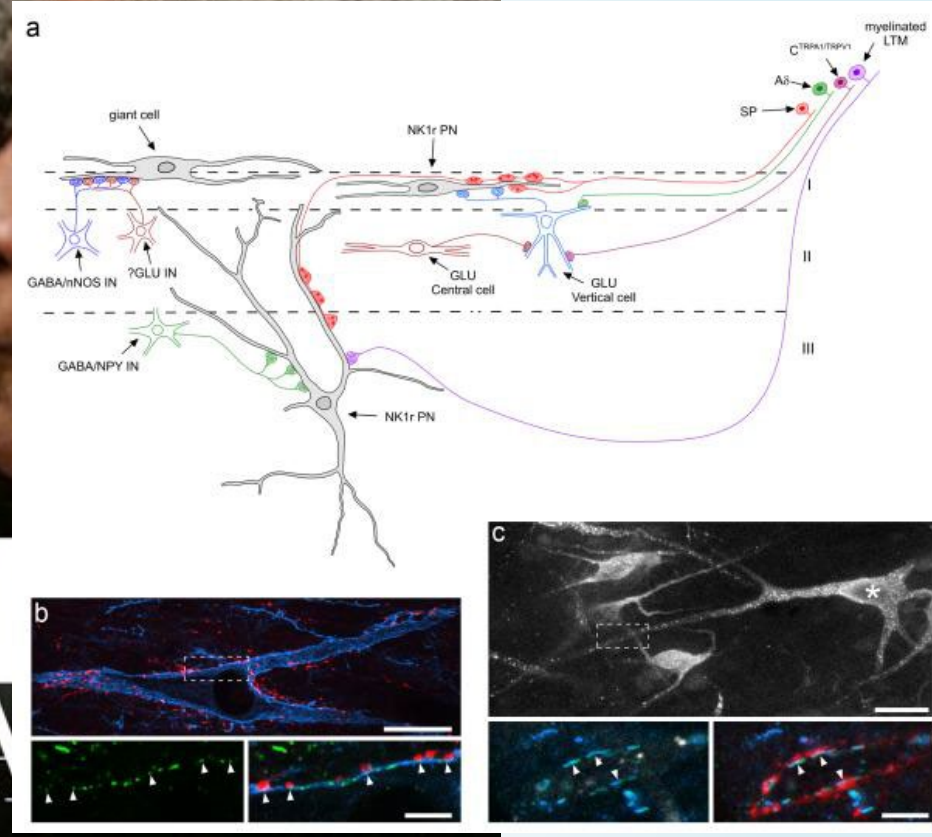
Nakae A & Mashimo T 2010

精神疾患と痛みには強い相関がある

ここ優秀な病の様々だ...



Ji RR et al., nat Rev Drug Discov. 2014



小澤征爾ベスト101より

Todd AJ., Nat Rev Neurosci. 2010

中枢においても様々な細胞が綿密に連携している！
それによって痛みを伝達・制御・認知している！！

講義内容

➤ 痛みの基礎について

- ・痛みとは？

➤ 痛みの情報伝達機構

- ・痛みの情報伝達機構に関わる末梢神経や侵害受容器
- ・痛みや触覚の感受性の違い
- ・中枢での痛み情報伝達機構
- ・痛みの認知機構と情動

➤ 自身の研究について(時間があれば・・・無痛針の開発を目指して)

無痛針を開発するにあたって...

【課題】

- 針を刺すと痛い！不快！（注射される側）
- 小児に注射をすると嫌がる、泣く、騒ぐ！（注射する側）
- インスリン注射、血糖値検査など（糖尿病患者など）

【解決策】

- 注射をしない → 現実的に不可能
- 痛点（侵害受容器）を避ける！！

- 注射針を細くする（やりすぎると薬物注入、採血に時間がかかる）
- 摩擦係数（ μ ）を小さくする（先端抵抗を小さくする）
- 針以外を使う（ばねや気泡（バブルメス）の圧力で薬剤を注入）

そこで注目した身近な生き物

- 痛くない針があるのか・・・



- 蜂、ダニ、ノミは痛い！
- 蚊に噛まれても痛くない！



- 蚊の口先に何か秘密があるのかも・・・



- 蚊の口先の解析

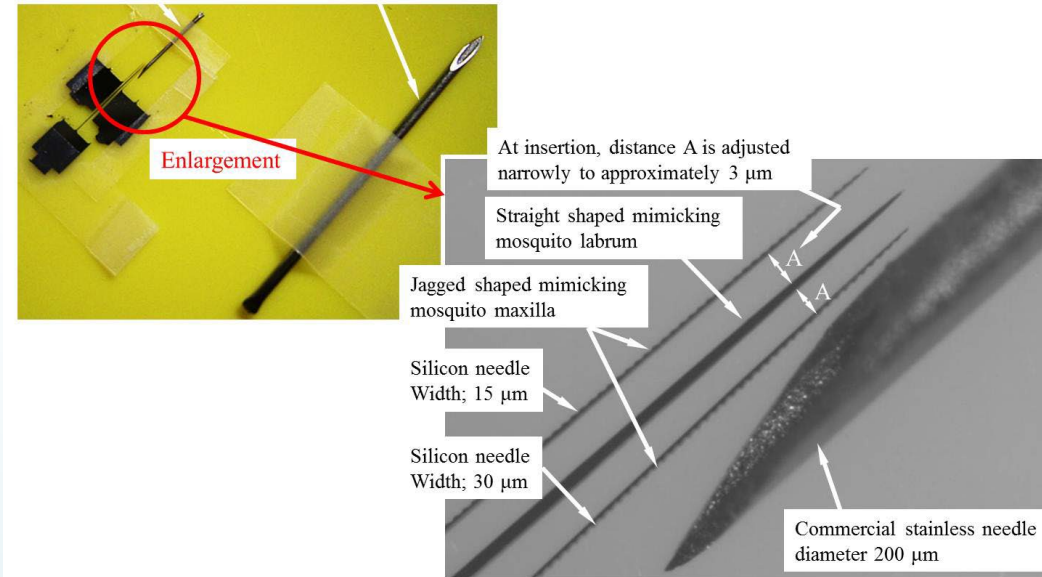


- 極微細針の開発に成功！！
- 更に $\pm\alpha$ の発見！！

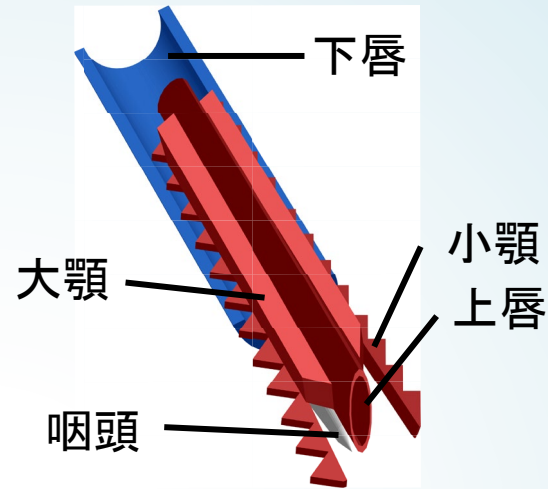
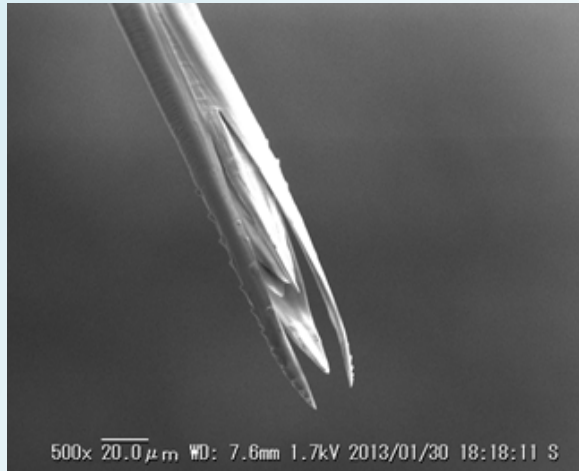


Commercial stainless needle
diameter 200 μm

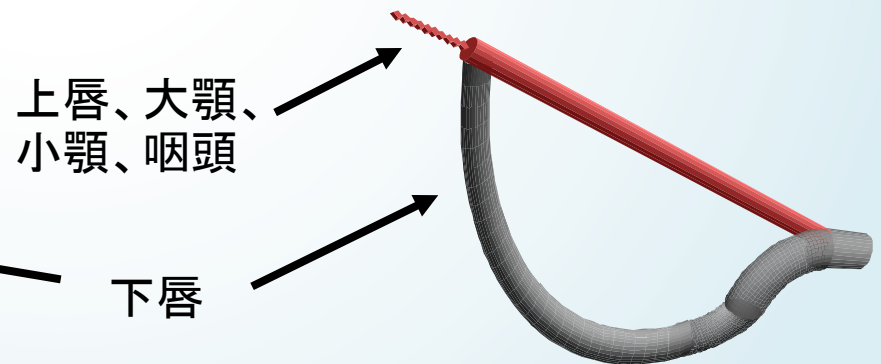
Commercial stainless needle
diameter 650 μm



蚊のくちばしの観察

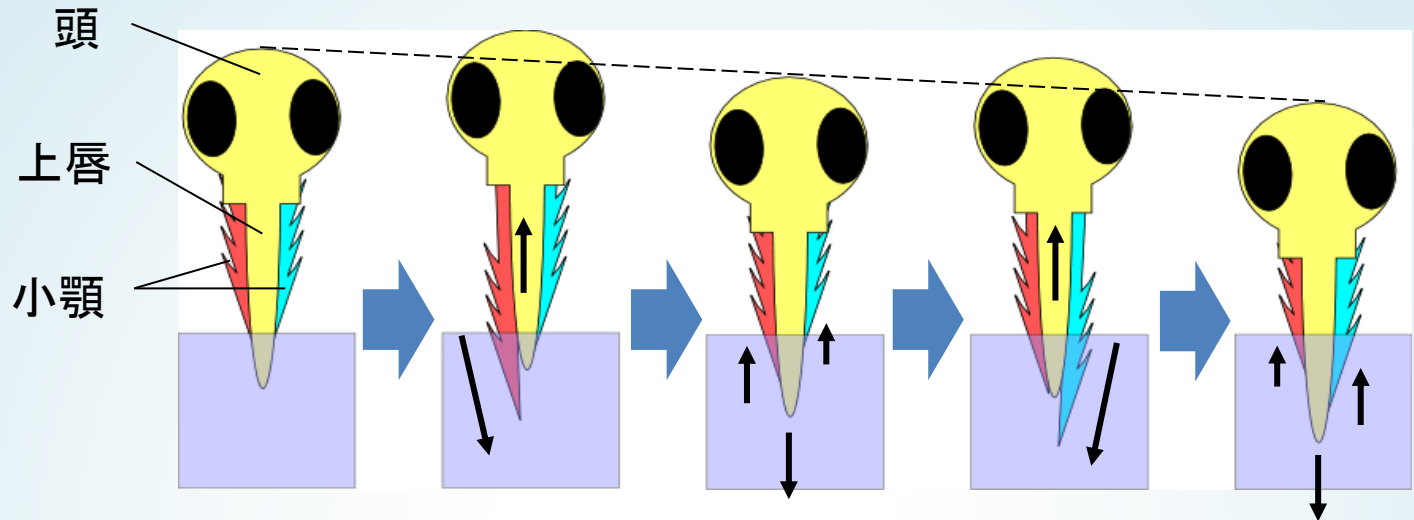


- 蚊の口先は6本の器官を覆うよう下唇が存在
- 口針はなんとギザギザ！！



- 下唇は皮膚直上で他の口針を支持

蚊はどのように刺しているのか？



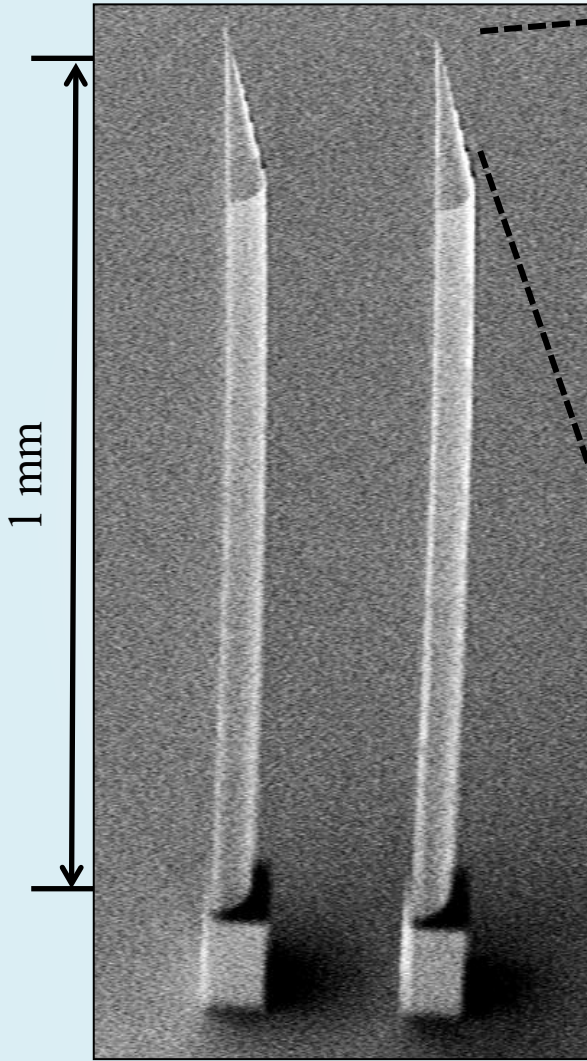
1. 右の小顎を前に出しつつ上唇を引く
2. 両方の小顎を引きつつ上唇を前に出す
3. 左の小顎を前に出しつつ上唇を引く
4. 両方の小顎を引きつつ上唇を前に出す

• 意外にもかなり細かく大胆に動かし口針を穿刺している！

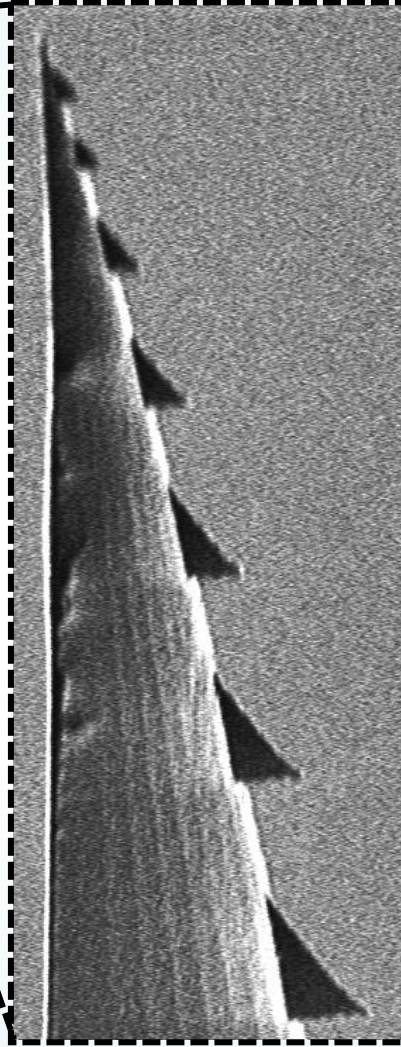


• それでも痛くない！！

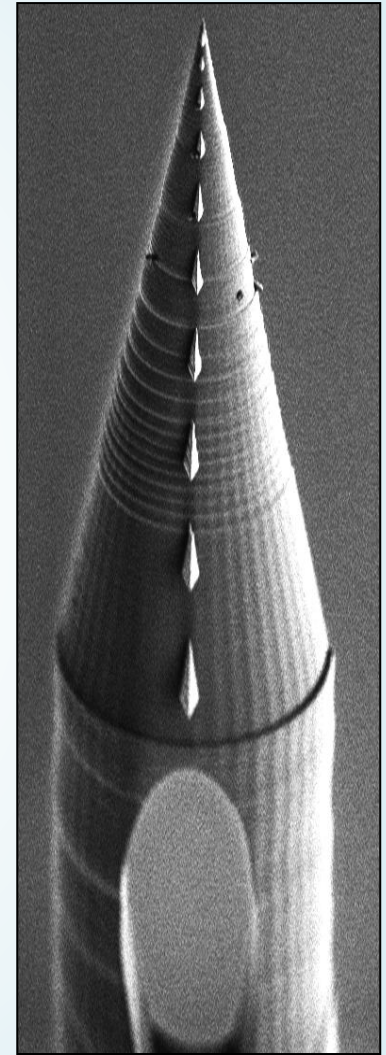
注射針の作製



200 μm



20 μm



100 μm

穿刺方法の違いと穿刺抵抗

交互振動



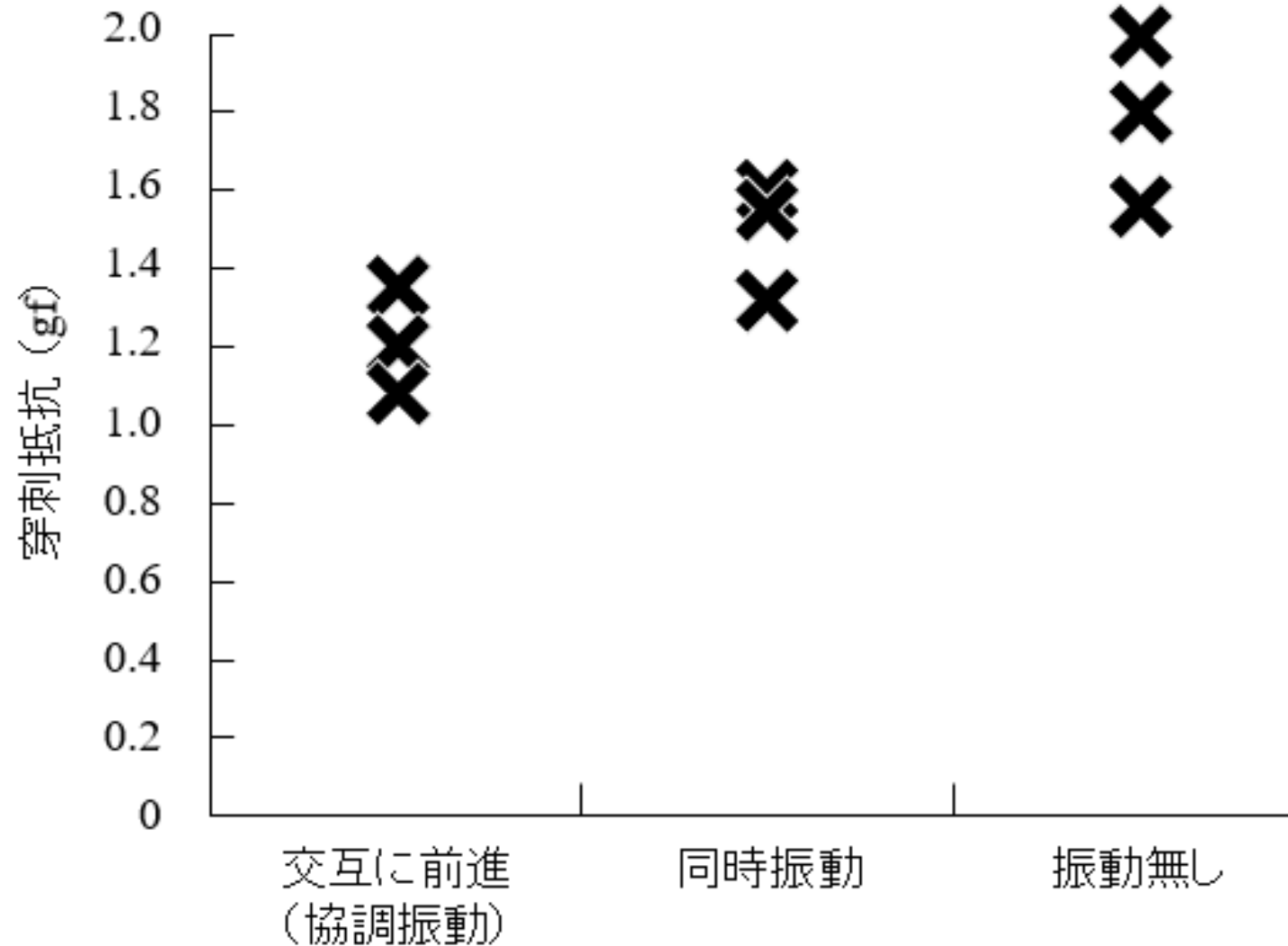
同位相振動



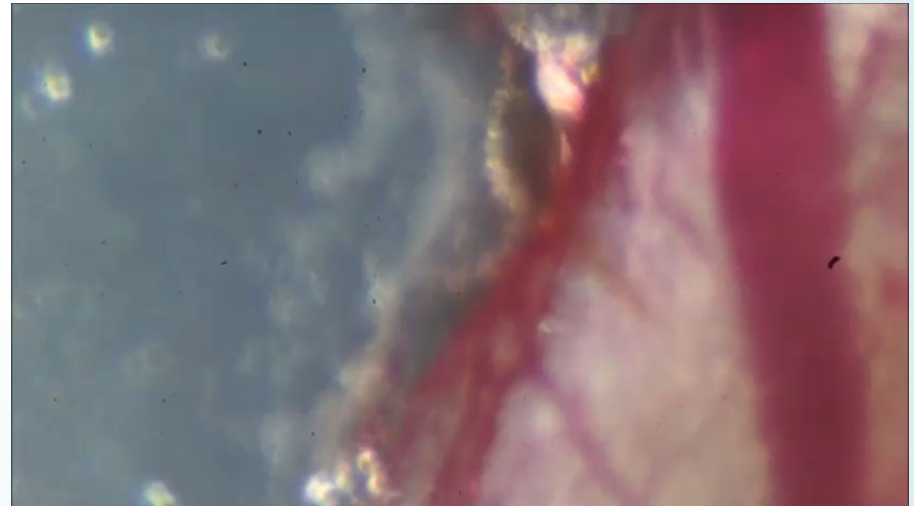
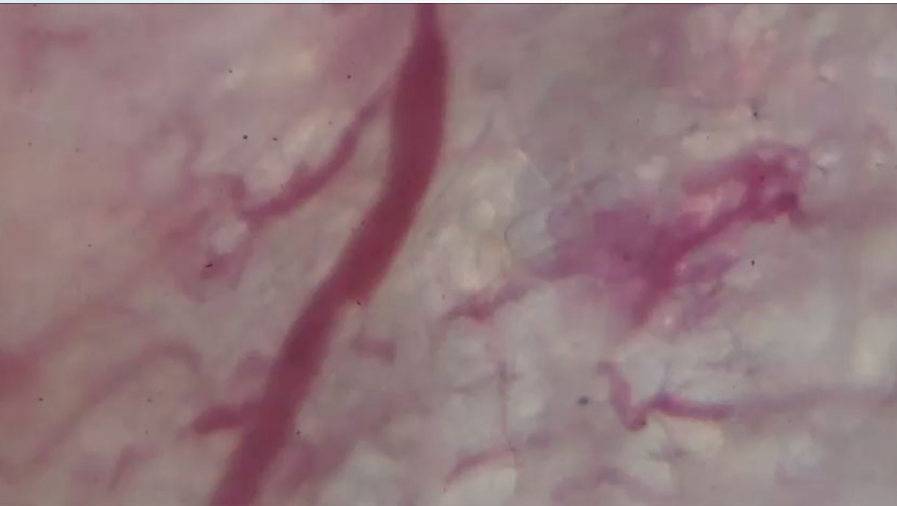
無振動



穿刺方法の違いと穿刺抵抗

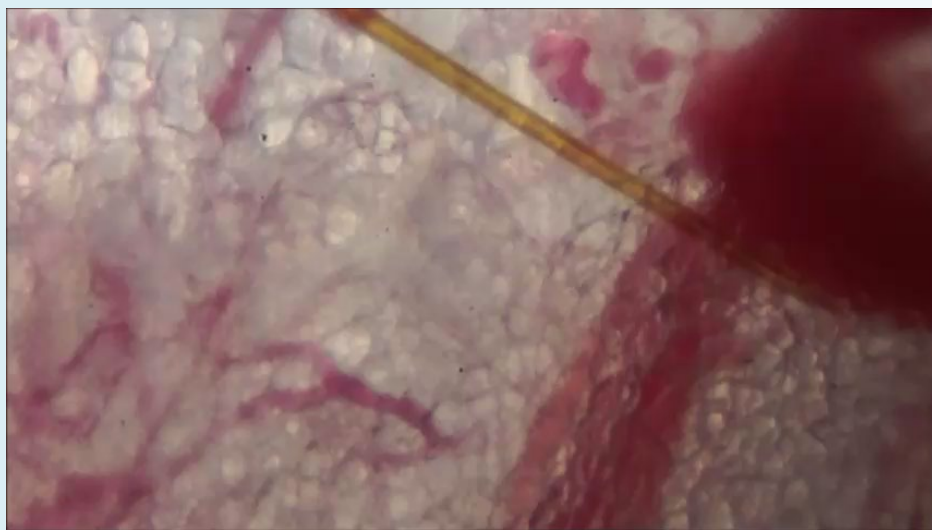


生体における穿刺方法の観察



- ランダムに血管を探索
- 血管が口針から逃げない

穿刺方法を観察しての新たな疑問



- ランダムに血管を探索
 - 血管が吸い寄せられている
- ↓
- これだけ口先を動かしているのに何で痛くないんだろう??
- ↓
- 蚊の唾液に秘密があるのではないか？

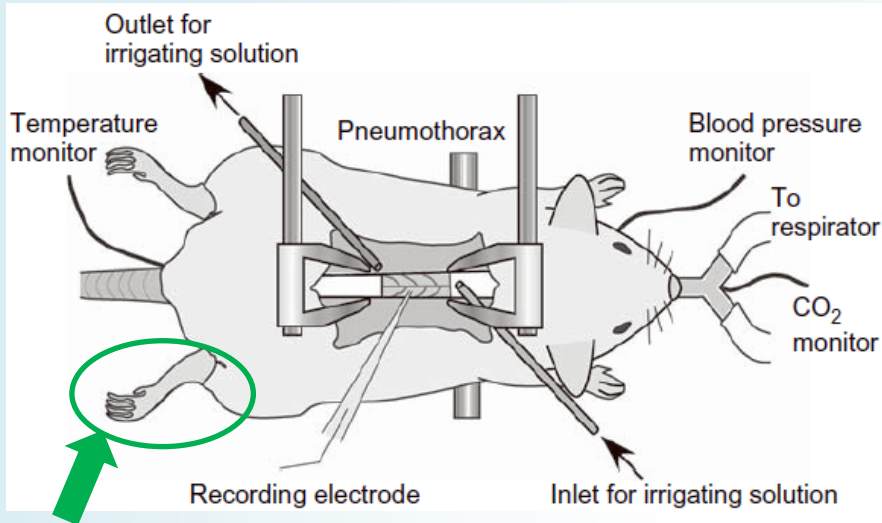
蚊の唾液の作用

- 血液凝固抑制
- アレルギー作用・・・痒み・発赤
- 麻酔作用？

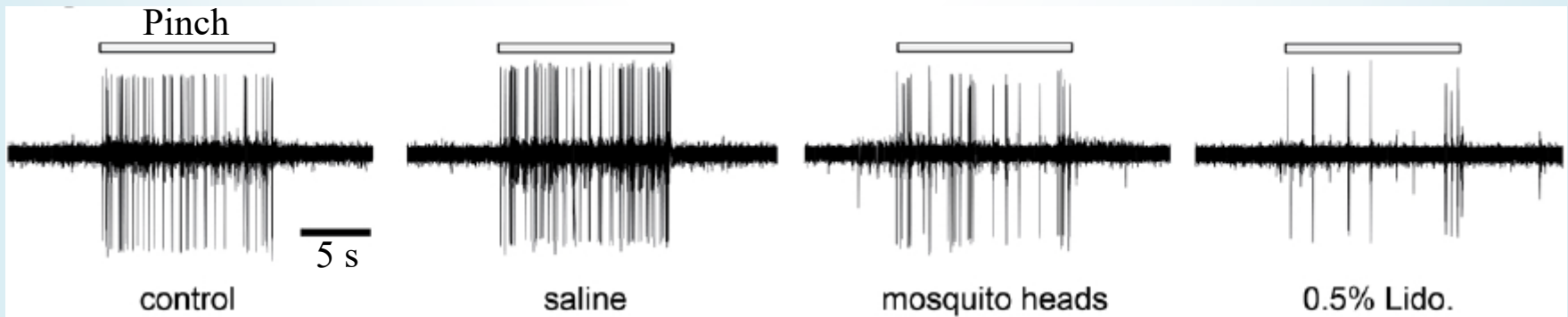
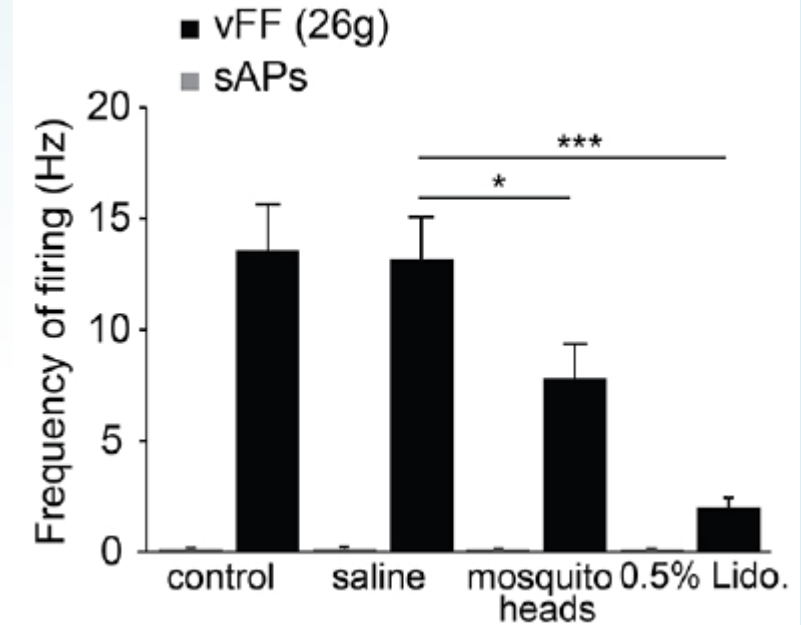
蚊の麻酔作用

- アピラーゼが関与??
- 詳細は不明

蚊の唾液に鎮痛作用があるのか？



蚊の唾液成分を注入し痛み刺激を実施



Derouiche S et al., Pain. 2021

蚊の唾液に弱いながら鎮痛作用があった！！

社会の反響

- NHKニュース
- 朝日新聞など全国紙
- 科学新聞など専門紙
- ラジオ
- 地方紙、ネットニュース

- 本研究は、
生理学研究所(富永真琴教授)
関西大学(青柳誠司教授)
との共同研究です

蚊やマウスの唾液に鎮痛効果あり

カプサイシン受容体の機能抑制

生理研・関西大・富山大が共同で解明

生理学研究所細胞生理部門の富永真琴教授、サンドラ・アロイスジュ元特任研究員らの研究グループは、関西大学システム理工学部の高柳誠司教授、富山大学理学部薬学・和薬系の歌大介准教授との共同研究で、蚊の唾液がカプサイシン受容体TRPV1、ワサビ受容体TRPA1という2つの痛みセンサーの機能を抑制して鎮痛効果を示していることと、マウスで明らかにすることを成功させた。

蚊の唾液にはたたくさんの成分が含まれている。その中で研究グループは、感覚神経にあるTRPV1、TRPA1の機能を抑制する成分を特定するため、蚊の唾液を熱処理した。もし、タンパク質成分が重要であれば、熱処理を行うことで、タンパク質に変性が起り、抑制効果がなくなると考えた。実際に95℃で20分処理すると、TRPV1、TRPA1の抑制効果がなくなることから、蚊の唾液に含まれるタンパク質成分がTRPV1、TRPA1の機能を阻害していることが示唆された。同様にマウスの唾液でも熱処理で機能抑制効果が失われた。また、唾液に含まれるタンパク質

rolfインの鎮痛効果は報告されていることから、その効果を検討したところ、シアロロフィンに濃度依存的にTRPV1、TRPA1の機

能を抑制することが明らかとなった。このことから、シアロロフィンが蚊やマウスの唾液のTRPV1、TRPA1阻害効果に重要であることが分かった。

さらに、個体レベルでの鎮痛効果を検証するため、マウスの足の裏にカプサイシンやワサビ成分リルインチオシアネートを投与して、痛み関連行動を観察したところ、蚊の唾液に比べ、痛み関連行動が抑制されることが確認できた。ま

た、特定機械刺激を加えると神経の神経が興奮するが、ラット背脊神経の興奮も蚊の唾液で抑制されることも分かり、ラットの背脊神経の興奮は、シアロロフィンにより抑制されることを確認できた。

富永教授の語「私たちが蚊に刺されても痛みを感じないのは、これまで蚊の口針が細いからだと考えられてきました。今回の研究成果で判明した痛みの抑制効果はマウスの唾液でも同様でした。私たち人間や動物は傷をなめますが、これも鎮痛につながっていると言えます。新たな鎮痛薬開発につながるものも期待されます」

身近な疑問が医療に繋がりに、社会の関心や注目が集まる研究になることもある！

研究室メンバー



富山大・応用薬理

久米 利明
澤幡 雅仁

石橋 直也
平松 元気
山根 拓也
松田 康佑

石坂 光
上田 悠希
鈴木 謙輔
瀬岡 光
水島 一樹
稲田 陽祐
湯澤 光彦
奥山 絢美
中田 志歩
山賀 有華

大日方 裕美
中村 拓未
船橋 駿友
安藤 沙耶乃
笠井 大地
笠井 希羽



御質問・御意見・共同研究の御提案等ございましたら
お気軽にご連絡いただければ幸いです。

富山大学 学術研究部薬学・和漢系 応用薬理学教室
歌 大介 (daicarp@pha.u-toyama.ac.jp)