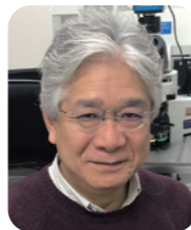


総合医科学研究センター 神経科学研究部 教授
先端医学推進拠点群 痛み脳科学センター センター長
加藤 総夫



こころや脳の働きが 全身にひろがる痛みを生み出す 仕組みを解明

はじめに

本学が目指す「全人的医療」の実践には、人間を全体としてとらえるためのサイエンスが必要である。その中心をになうのは、身体中から情報を受けて、その記憶を蓄え、臓器や行動の状態を最適に制御して、人間の「こころ」を作り上げている脳と神経系である。2001年に発足した総合医科学研究センター・神経科学研究部（設立当初は神経生理学研究室）では、「全人的医療の基盤としての脳科学」を目指して、分子・細胞・神経回路・行動を統合的に理解するための研究を推進してきた。特に注目してきたのは「痛み」である。

「痛み」は、最も頻度の高い主訴であり、「この苦しい痛みを何とかしてくれ」と多くの患者さんが医療機関を訪れる。私たちは、生まれてからの経験を通じて、痛みとはどんなものか知っているし、他者の痛みの苦しみを理解できる。「医療・医学・看護学」を生んだのは、痛みとその共感であると言っても過言ではない。

慢性の痛みと扁桃体

「痛みはなぜ苦しいのか」「痛みはどのように生まれるのか」——これらの疑問に生命科学・神経科学から答えるため、当研究部では、脳の中の「扁桃体」（へんとうたい）という部位に着目してきた（図1）。扁桃体は、大脳の奥にある進化的にやや古い脳部位で、身体や感覚器からのさまざまな情報に基づいて、自分の身体に対

する「危険」や「脅威」を分析・統合・記憶する「危機管理警戒中枢」である。扁桃体には、身体のさまざまな部位の傷害や炎症の情報が集められ、身に及んでいる危機をいち早く察知している。

慢性痛の患者さんの脳の中では、扁桃体の大きさが変わっていることが知られていた。治療が奏功するとその変化は正常範囲に戻る。扁桃体と脳の他の部位の連絡が大きく変化することも報告されていた。また、私たちは、慢性痛の動物モデルで、扁桃体の活動やシナプス伝達が増強することを報告してきた。痛みは、「組織損傷もしくはそれが起こりうる状態に付随・類似した感覚かつ情動の不快な体験」と定義されている。扁桃体は、その中でも、痛みの「不快な情動体験」を生み出す中枢である、と考えられてきた。体のどこかで痛みの「原因」が生じ、それが脳に伝えられて、痛みという「結果」を生み出す。扁桃体はその「痛みの苦しみ」という「結果」を生んでいる、そう考えられてきた。

「痛覚変調性疼痛」という新機序

ところが、この10数年、痛みは、傷害や炎症などの「原因」によって生じる単純な「結果」ではない、という考えが生まれ、支持されてきた。もちろん傷害や炎症があれば痛みは生じる。しかし、その強さや有無も、心の状態、ストレス、不安、対人関係、天候、医療者のちょっとした言葉・態度、怒りや幼児期の体験、あるいは、いわゆる偽薬効果、などによって大きく変化する。さらに、傷害

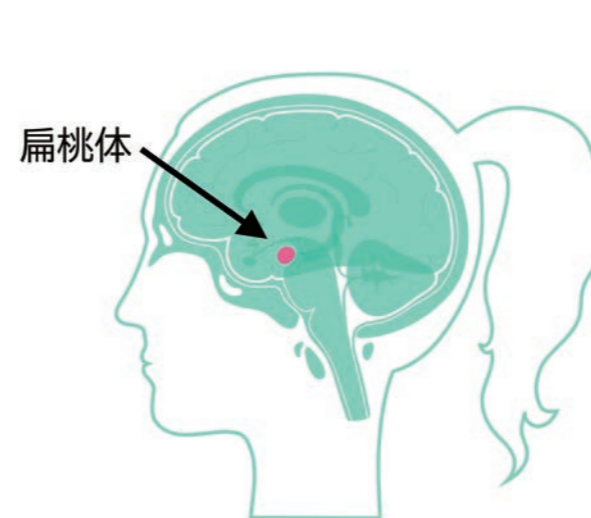


図1
扁桃体(中心核)は両側の側頭葉の内側奥にある神経核

や炎症のない部位や、すでに治癒した部位に痛みを訴える症例や疾患が多く報告されている。今年から世界的に使用され始めたWHOの国際疾病分類の新版では、痛みがあるという以外に異常のない「一次性慢性痛」という病名が提唱された。これらの知見から、痛みは、直接の原因がなくとも、脳の中のさまざまな変化によっても生み出される、という考え方が生まれ、このような痛みには「痛覚変調性疼痛」という新たな名前がつけられた（論文1）。そこで我々研究者につきつけられた新たな課題は、脳の活動によってどうして痛みが生み出されるのか、という機構の解明である。

扁桃体が痛みを生み出す

そこで私たちは、顔面に一過性の炎症を示す動物が、顔から遠く離れた傷も炎症もない後ろ足に、痛覚過敏、つまり、ちょっと触られただけで痛みに似た逃避行動を示すこと、そして、これが長く続くことを証明し、国際誌に公表した（図2；論文2）。これは「痛覚変調性疼痛」の動物モデルと考えられる。患部以外の遠く離れた部位にも痛みを訴える患者さんを診た経験のある方は少なくないだろう。これが動物でも生じることを証明したのである。そして予想通り、この痛覚過敏が、扁桃体の神経細胞の興奮を人工的に抑えると軽減することも証明した。中枢性に作用する鎮痛薬の一部が、この動物での「痛覚変調性疼痛」に著効を示すことも判明した（論文3）。

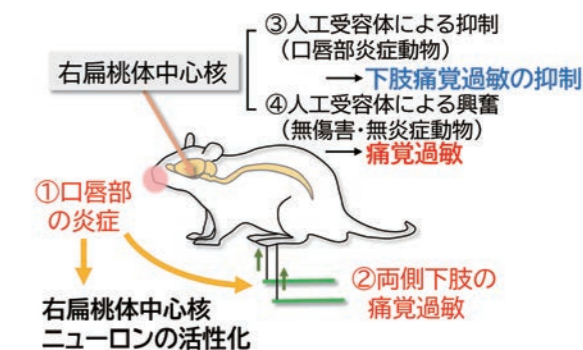


図2 口唇部の炎症が遠くはなれた下肢に痛覚過敏を引き起こすメカニズムと扁桃体中心核の役割

口唇部の炎症は右扁桃体中心核の選択的活性化を引き起こすと同時に両側下肢に痛覚過敏を引き起こす。この痛覚過敏は右扁桃体を抑制することによって軽減する。

さらに、炎症や神経損傷を持たない動物で右扁桃体中心核を人工的に興奮させると、両側の痛覚過敏が生じる。Sugimoto et al., Pain, 2021.

さらに私たちはもう一步踏み込んだ、「からだの異常がなくてもこころが痛みを生み出せるか」を検証する目的で、最先端の脳内人工受容体導入法を用いて、無傷の動物の扁桃体の神経細胞を人工的に興奮させた。すると、からだのどこにも傷害・炎症がないにも関わらず、動物は顕著な痛み行動を示したのである（論文2）。この結果は「こころが痛みを生み出す」機構が動物にも存在し、扁桃体、特に今回の研究で人工的に操作した扁桃体中心核という小さな部位が、痛みのつらさ・苦しさを生み出すだけでなく、痛みの発生そのものにも関与することを意味している。

おわりに

これらの研究成果は、「痛みはなんらかの器質的な異常の結果として起こる」という日常的な理解を大きく修正する必要性を訴えかけている。医療者も患者さんも、痛みは「ここに異常があるぞ」という「病気」のシグナルだと考えがちである。だが、それ以上に、痛みは、からだの状態もこころの状態も含めた「このままではいけない、何とかしなさい」という、取って苦痛を用いて伝えられる「病人」そして「人間」への警告メッセージなのである。このような最新脳科学に基づく「痛み」の理解は、患者さんの苦しみに寄り添い、それを和らげる全人的医療を実践していくための基盤として重要だと考えている。