

[総説]

脊髄後角における感覚伝達とゲートコントロール理論を考える

土 井 篤^{1,*}

Pain information processing in spinal cord dorsal horn and gate control theory

Atsushi DOI

要旨

痛みの伝達は後根神経節、脊髄後角、視床を介し対側の第一次体性感覚野に到達する。そのような痛み伝達は、脊髄を含む中枢神経によって緩和もしくは増強することが考えられる。特に脊髄後角の痛み伝達修飾は、興奮性神経細胞と抑制性神経細胞の活動バランスによって触覚と痛覚の“ゲート”が開閉するゲートコントロール理論によって説明されることが多い。今回の総説においては、脊髄後角の最近の神経解剖学的、神経生理学的及び免疫組織学的知見からゲートコントロール理論を考える。

キーワード：脊髄後角、痛み、ゲートコントロール理論

はじめに

痛みの伝達は皮膚下にある自由神経終末によって受容され、A δ 有髄線維及びC無髄線維の両方の線維によって後根神経節、脊髄後角、視床を介し対側の第一次体性感覚野に痛みとして認知される¹⁾。そのような痛み伝達は脊髄を含む中枢神経によって緩和もしくは増強する、即ち痛み伝達の修飾作用が脊髄を含む中枢神経系において起こることが考えられている。特に脊髄後角における痛み伝達修飾は、グルタミン酸作動性の興奮性神経細胞とGABAもしくはglycine作動性の抑制性介在細胞の活動バランスによって触覚と痛覚のゲートが開閉し、最終的に中枢部へ伝達するための脊髄後角内にある投射細胞での細胞興奮性が調整されているという“ゲートコントロール理論”で説明されることが多い^{2,3)}。このゲートコントロール理論は1965年、Science誌に発表されて以来50年以上が経過したにもかかわらず、

この理論が本当に正しいのか？あるいは間違っているのか？については未だ議論され続けている。近年幾つかの持つ論文において、脊髄後角内での触刺激による痛み刺激に対する抑制作用に関する基礎的研究やその神経回路の報告⁴⁻⁶⁾、今までよくわかっていなかった触刺激に反応する興奮性及び抑制性介在細胞の詳細⁷⁾が報告されてきている。今回の総説においては、ゲートコントロール理論、脊髄後角における最近の神経解剖学的、神経生理学的及び免疫組織学的知見を紹介すると共に、それらの知見に基づきゲートコントロール理論を考える。

ゲートコントロール理論について

MelzackとWallは1965年にゲートコントロール理論を提唱した²⁾。それは、痛みを伝えるA δ 有髄線維及びC無髄線維は、脊髄後角細胞においてT細胞（central transmission cell：中枢投射細胞）に入

学科

¹熊本保健科学大学大学院保健科学研究科リハビリテーション領域

*責任著者：doi@kumamoto-hsu.ac.jp

力すると共に、脊髄後角膠様質 (substantia gelatinosa : SG) に存在する抑制性介在細胞の働きを抑制し、結果的に T 細胞に入力するシナプス前抑制が抑えられる。しかしながら、そこに触刺激によって Aβ 有髄線維が活性化されると、抑制性介在細胞の興奮性を上げ、Aβ 線維、Aδ 有髄線維及び C 無髄線維に入力することによって上がっている T 細胞の興奮性をシナプス前抑制によって下げる (図 1)。つまり、痛みの部位の周辺部に触刺激をすると、痛みが和らぐと言うものである。それ故、現在も尚、脊髄後角部における痛覚伝達に対する触刺激の修飾作用に関しては、このゲートコントロール理論がしばしば引用されている (図 1)。

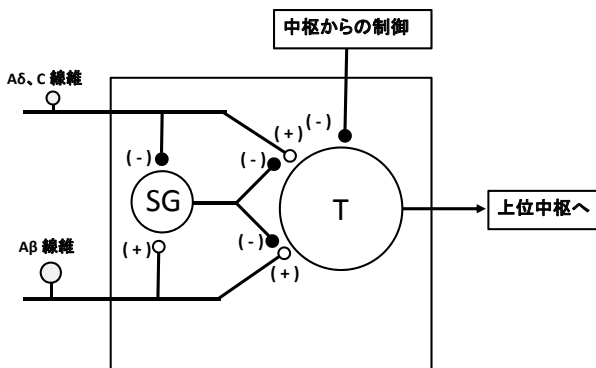


図 1. ゲートコントロール理論

SG : substantia gelatinosa (脊髄後角膠様質), T : central transmission cell : 中枢投射細胞 (+) : 促進, (-) : 抑制, ● : 興奮性神経末端部, ○ : 抑制性神経末端部 (文献 1 より改変引用)

脊髄後角の解剖

脊髄横断面において背側から腹側方向に lamina は大きく10層に分けることができ、その中で後角は lamina I 層から lamina VI 層に区分される^{8,9)}。その中で lamina I 層は cap と呼ばれ、最も背側にある辺縁層である。また lamina II 層及び III 層が SG 細胞と呼ばれている^{8,9)}。また、II 層は Iii (II 層内側) と Iio (II 層外側) に分けられることもある^{1,8)} (図 2)。

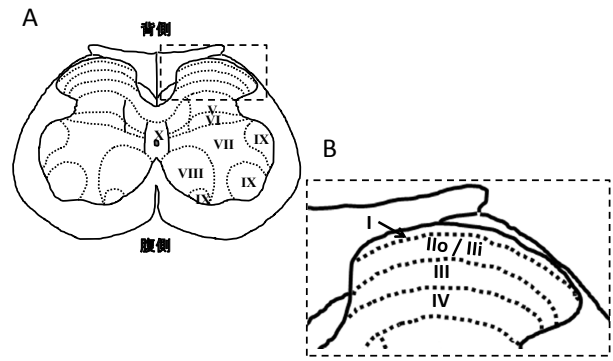


図 2. 脊髄横断面と脊髄後角における Layer

A : マウス腰部における脊髄横断面を示す。脊髄灰白質は背側から10層に分類される。B : A において、右上の斜線で囲まれた部分を拡大した図である。表層から I 層, II 層 (Iio : II 層外側, Iii : II 層内側), III 層, IV 層となる。

感覚の伝導路

一般的な表在感覚は触圧覚と温痛覚に分けられ¹⁾、それぞれ皮膚下に存在する感覚受容器は異なる (表 1)。例えば、slow-adapting の type I (SA-I) で low-threshold mechanoreceptor (低閾値メカノレセプター型 : LTMR) に分類されているメルケル小体は凹みの認識、slow-adapting の type II (SA-II) で同じく LTMR に分類されるルフィニー小体は皮膚伸張、rapid-adapting の type I (RA-I) で LTMR に分類されているマイスネル小体は皮膚の動きや圧覚、rapid-adapting の type II (RA-II) で LTMR に分類されているパチニー小体は振動に反応する¹⁰⁾。これらの小体は全て有髄線維である Aβ 線維を介しているが¹⁰⁾、その伝導速度はメルケル小体で16-96m/秒、ルフィニー小体で20-100m/秒、マイスナー小体温痛覚は26-91m/秒、パチニー小体は30-90m/秒とその伝導速度は微妙に異なる¹⁰⁾。痛覚は high-threshold mechanoreceptor (高閾値メカノレセプター型 : HTMR) の性質を持つ自由神経終末で受容されるが、実際には有髄神経 Aδ 線維を介する自由神経終末と無髄神経である C 線維を介する自由神経終末に分けられ⁸⁾、それぞれ鋭い痛みと遅い鈍痛に対応すると考えられている¹⁰⁾。それらの感覚受容器に繋がっている Aβ 線維、Aδ 線維、C 線維は後根神経節内において、それぞれ大径、中径、小径の後根神経節細胞を経由し脊髄後角に入る^{11,12)}。

脊髄後角内において、Aβ線維の中でも識別触覚は脊髄後根から後索を経由、下肢由来のものは薄束核、上肢由来のものは楔状束核に終止し、そこから上位中枢に上行する^{10, 13)}。またAβ線維の中で識別の無い触覚は、脊髄後角内の深層で投射細胞とシナプスを形成して対側の前脊髄視床路を上行するもの、また同側の背外側索を経由して第1、第2頸髄にある外側頸髄核に終始し、上肢中枢に上行するものに分かれる^{10, 13)}。有髄線維のAδ線維、無髄線維のC線維は共に脊髄後角内浅層で投射細胞とシナプス結合をして、対側に交差後外側脊髄視床路として上行する¹³⁾ (この事に関しては後で詳しく述べる)。

A

タイプ	神経線維	伝導速度 (m/s)	受容器	最適刺激
SA-I LTMR	Aβ	16 - 96	メルケル	凹みの認識
SA-II LTMR	Aβ	20 - 100	ルフィニー	皮膚伸張
RA-I LTMR	Aβ	26 - 91	マイスネル	皮膚の動き
RA-II LTMR	Aβ	30 - 90	パチニー	振動
HTMR	Aβ、Aδ、c	0.5 - 100	自由神経終末	侵害刺激

B

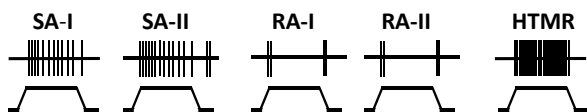


表 1. 触感覚と痛み感覚に関わる末梢受容器

A: 末梢受容器のタイプ、その受容器と繋がっている神経線維の種類と伝導速度、受容器の名称とその受容器が活性化される最適刺激を示す。

SA-I: slow-adapting type I, LTMR: low-threshold mechanoreceptor (低閾値メカノレセプター型), SA-II: slow-adapting type II, RA-I: rapid-adapting type I, RA-II: rapid-adapting type II, HTMR: high-threshold mechanoreceptor (高閾値メカノレセプター型), Aβ: Aβ線維, Aδ: Aδ線維, C: C線維,

B: 機械的刺激を行った時に起こるそれぞれの受容器の反応を示す。SA-Iは機械的刺激によって最初の活動電位発火頻度が高く、次第にその頻度が低下し、機械的刺激を止めるまで持続的な発火を起こす。しかしながら、機械的刺激を止めると活動電位の発火はおさまる。SA-IIはSA-I同様に、機械的刺激により最初の活動電位発火頻度が高く次第にその頻度が低下する。但し、機械的刺激を止めるあとに発火を起こす。RA-IとRA-IIは、機械的刺激の最初と最後の方に活動電位の発火が一過性に起こる。HTMRはSA-Iにやや似ているが、活動電位の発火頻度が非常に高く、それは機械的刺激を止めるまで高頻度で続く。(文献10表1を改変引用)

脊髄後角にある神経細胞の種類

脊髄後角にある神経細胞を興奮性細胞と抑制性細胞に分けて説明する。まず興奮性細胞としての投射

細胞は上位中枢へ投射する機能を有し、グルタミン酸作動性の神経細胞と考えられる⁸⁾。lamina I層に存在する投射細胞の80%は神経ペプチド、サブスタンスPが結合するNK1受容体を持つ陽性細胞である¹⁴⁻¹⁶⁾。lamina I層とV層にあるNK1陽性の投射細胞はそれぞれの層で密に分布しており、上位中枢へ上行する主たる出力となっている¹⁶⁾。さらにlamina I層とV層以外、lamina III - IV層にも投射細胞は分布しており、腰部においてはlamina II層にも存在すると報告されている⁸⁾。またlamina I層にある投射細胞の形態はfusiform, multiform細胞である^{15, 17-20)} (図3)。

次に、投射細胞以外の興奮性介在細胞について説明する。lamina II層外側に細胞体を有し、その樹状突起を深層 (II - IV層) に伸ばしているvertical細胞^{6, 8, 9, 21-23)}、lamina II層にある細胞体を有し樹状突起を横方向に伸ばしているcentral細胞^{9, 21, 22)}、lamina II - III層に細胞体があり、放射状に樹状突起を伸ばしているradial細胞がある^{21, 22)}。また神経細胞の形態は不明であるが、ソマトスタチン (SST) やPKCγ陽性の興奮性介在細胞がある²⁴⁻²⁶⁾ (図3)。

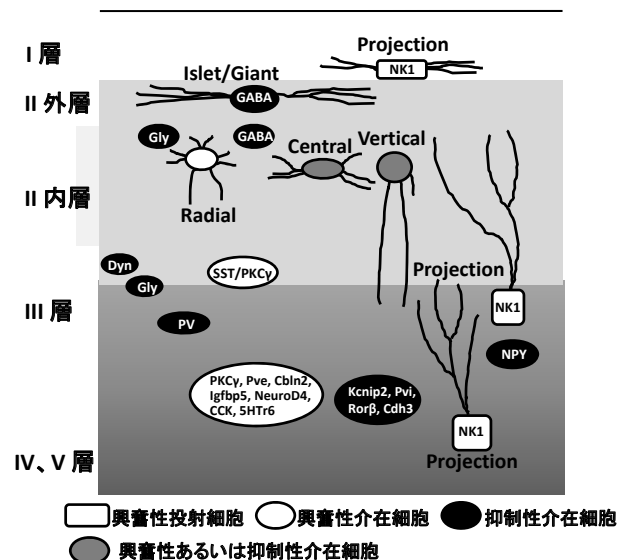


図 3. 脊髄後角部における興奮性投射細胞, 興奮性介在細胞, 抑制性介在細胞の種類

Gly: glycine 作動性細胞, GABA: GABA 作動性細胞, Dyn: dynorphin 陽性細胞, PV: parvalbumin 陽性の細胞, SST/PKC γ: ソマトスタチン及びPKC γ陽性細胞, 興奮性介在細胞群 (PKC γ, Pve, Cbln2, Igfbp5, NeuroD4, CCK, 5HT6陽性細胞), 抑制性介在細胞群 (Kcnp2, Pvi, Ror β, Cdh3陽性細胞) NK1: neurokinin1 陽性細胞, NPY: neuropeptide Y 陽性細胞

一方、抑制性介在細胞としては lamina I - II 層に細胞体があり、表層に樹状突起を伸ばし GABA 作動性の islet/giant 細胞^{9, 21, 22, 27-30}、vertical 細胞^{6, 21, 22}、と central 細胞^{21, 22, 27}、lamina III 層に細胞体があり神経細胞の形態は不明な neuropeptide Y (NPY) 陽性の GABA 作動性細胞^{31, 32}、GLYT 陽性の glycine 作動性細胞⁴、dynorphin 陽性⁶あるいは parvalbumin 陽性の細胞⁵も存在する (図3)。

末梢から脊髄後角に入る有髄及び無髄線維と脊髄後角細胞との関係

一般的に、識別の無い触覚線維としての Aβ 有髄線維は脊髄後角 lamina V 層にシナプス結合、一方痛覚線維としての Aδ 有髄線維及び C 無髄線維は lamina I 層にシナプス結合、それぞれ前脊髄視床路、外側脊髄視床路として対側を上行するということが成書に書かれた基本的な考え方である^{1, 10, 13}。これに対して識別のある触覚線維としての Aβ 有髄線維は、脊髄後索を経由してそのまま上行するようであるが^{1, 10, 13}、その中には脊髄後索で分岐し、脊髄後角の深

層に一旦入り、脊髄後索を再び経由して上行するものもあると報告されている^{1, 10, 13} (図4, 表2)。それらを基本として、さらに脊髄後角内の神経回路を詳しく説明していくことにする。末梢からの Aβ 線維は、脊髄後索路として上行するものを除き直接 lamina V 層に存在する NK1 陽性投射細胞にシナプス結合するもの⁴、主として lamina II 層内側から III 層に存在する興奮性の介在細胞群⁷、または lamina III 層から IV 層にある抑制性の介在細胞群を経由し、lamina V 層に存在する NK1 陽性投射細胞にシナプス結合するもの⁷に大きく分類され、主として前脊髄視床路として対側を上行すると共に、その一部は脊髄後索路として上行すると考えられている¹⁰ (図4, 表2)。

一方、痛覚線維としての Aδ 線維及びペプチドを含まない (ノンペプチド) C 線維は共に radial 細胞²¹、vertical 細胞^{21, 23}、形態の不明な GABA 陽性²¹、glycine 陽性の抑制性介在細胞²¹に投射する。また Aδ 線維は III 層の NK1 陽性の興奮性投射細胞にシナプス結合するものがある³²⁻³⁷。ペプチドを含まない C 線維は、central 細胞にシナプス結合するもの

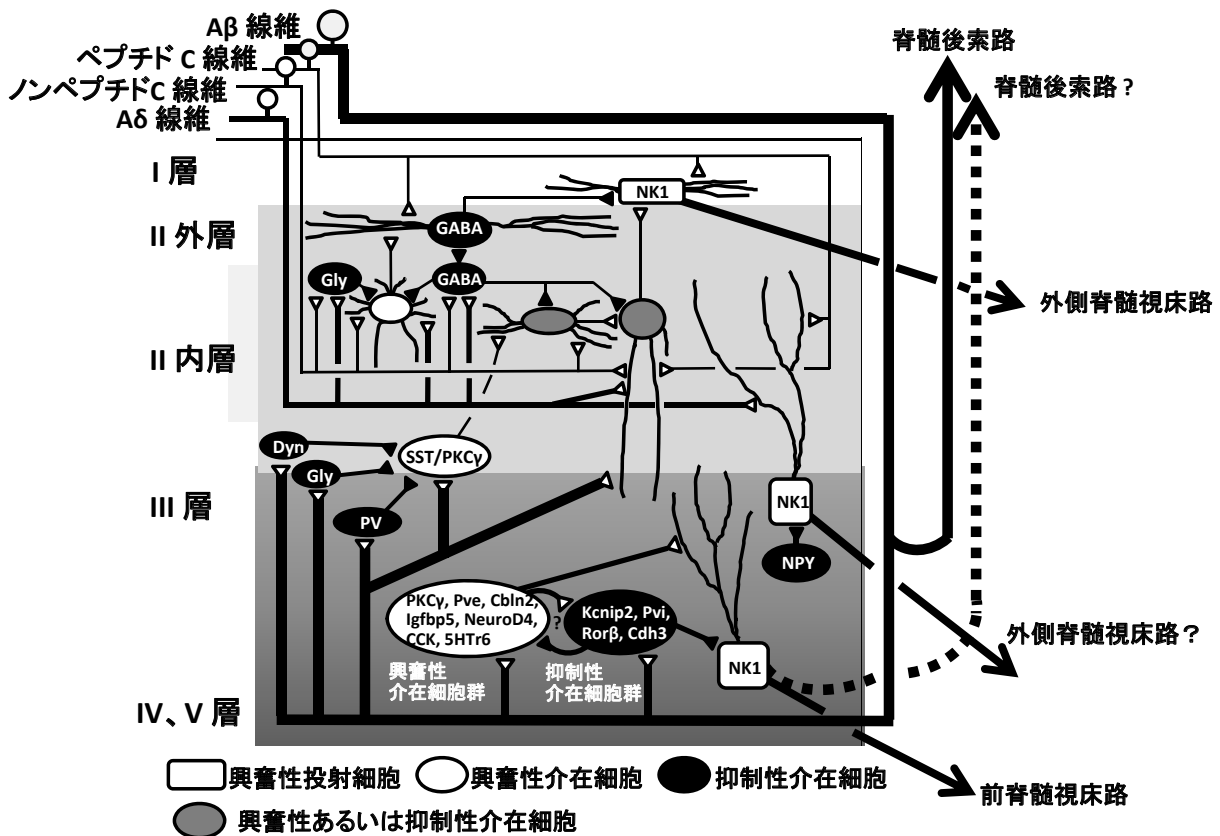


図4. 脊髄後角部における末梢からの入力と後角内の神経回路

細胞体	樹状突起	興奮性抑制性	興奮性抑制性	投射細胞	介在細胞	蛋白質マーカー	末梢神経繊維の種類
Fusiform	I	I	興奮性	GLU	投射細胞	NK1	Aδ, C
?	III	III	興奮性	GLU	投射細胞	NK1	Aβ, Aδ, C
?	V	V	興奮性	GLU	投射細胞	NK1	Aβ
Vertical	Ilo	II-IV	興奮性	GLU	介在細胞	VGLUT1, 2	Aδ, C
Central	III-Ilo	III	興奮性	GLU	介在細胞	VGLUT2	Aδ, C
Radial	II-III	II-IV	興奮性	GLU	介在細胞	VGLUT2	Aδ, C
?	II-III	?	興奮性	GLU	介在細胞	SST / PKCγ	Aβ ?
?	II-III	?	興奮性	GLU	介在細胞	PKCγ, Pve, Cbin2, Igfbp5, NeuroD4, CCK, 5HT ₆	Aβ
Islet/giant	II-III	I-II	抑制性	GABA	介在細胞	VGAT, GAD67	C
Vertical	Ilo	II-IV	抑制性	GABA	介在細胞	GAD67, Dynorphin	Aδ, C
Central	III-Ilo	III	抑制性	GABA	介在細胞	VGAT	Aδ, C
?	II-III?	?	抑制性	glycine	介在細胞	GLYT2	Aβ
?	II	?	抑制性	GABA	介在細胞	GAD67, NPY	Aβ
?	III	?	抑制性	?	介在細胞	Parvalbumin	Aβ
?	III	?	抑制性	?	介在細胞	Dynorphin	Aβ
?	III-IV	?	抑制性	?	介在細胞	Kcnp12, Pvi, Rorb, Cdh3	Aβ

表2. 興奮性投射細胞, 興奮性介在細胞及び抑制性介在細胞の種類

GLU : グルタミン酸作動性細胞, GABA : GABA 作動性細胞, glycine : glycine 作動性細胞

もある²¹⁾。Aδ線維及びペプチドを含まない(ノンペプチド)C線維にシナプス結合されたradial細胞は、抑制性のislet細胞を経由してlamina I - II層にあるNK1陽性の興奮性投射細胞へ、同様にcentral細胞はvertical細胞を経て同じくNK1陽性の興奮性投射細胞へ^{4, 8)}、形態の不明なGABA陽性の抑制性細胞はislet細胞²¹⁾、またはvertical細胞²¹⁾、あるいはcentral細胞からvertical細胞を経て最終的にNK1陽性の興奮性投射細胞へ投射し^{4, 6)}、外側脊髄視床路として対側を上行していくと考えられる¹⁾。ペプチドを含む(ペプチド)C線維は、直接I層にあるNK1陽性の興奮性投射細胞にシナプス結合するもの⁸⁾、あるいはislet細胞、vertical細胞を経てI層にあるNK1陽性の興奮性投射細胞にシナプス結合するもの^{8, 23, 38)}、あるいはIII層のNK1陽性の興奮性投射細胞にシナプス結合するものがあり⁸⁾、I層にあるNK1陽性の興奮性投射細胞にシナプス結合するものは外側脊髄視床路として上行¹⁾、III層のNK1陽性の興奮性投射細胞にシナプス結合するものも外側脊髄視床路として上行する¹⁾のではないかと考えている(図4, 表2)。

末梢からの感覚入力、脊髄後角において投射細胞と介在細胞のどちらにシナプス結合するのか？

後根神経節からAβ線維, Aδ線維及びC線維それぞれが脊髄後角内のどの神経細胞へどのようにシ

ナプス結合するのかについては概説した。ここでは、脊髄後角内の神経細胞において、これらの線維から直接投射細胞に単シナプス結合する場合、あるいは介在細胞を経由して投射ニューロンに多シナプス結合する場合について先行研究から考えてみる。

Toddは、ラットにおいて全てのlamina II層のニューロン、lamina I層とIII層のほとんどの神経細胞は介在細胞であると述べている^{8, 39)}。即ちその事から、lamina I - III層に存在する神経細胞の大部分は介在細胞であると推察することが出来る(表3)。そのような事から考えると、後根神経節から脊髄後角内の神経細胞にシナプス結合する場合、後角に存在する介在細胞もしくは投射細胞のどちらにシナプス結合する確率が高いのかを予測すると、明らかにより数の多い介在細胞に入力する可能性が高いのではないかと推察される。

脊髄後角における興奮性介在細胞と抑制性介在細胞の割合

ラットにおいて、lamina I - III層に存在する神経細胞の大部分が介在細胞であることは前述した通りである^{8, 39)}。一般的に神経細胞はグルタミン酸作動性の興奮性神経細胞とGABAあるいはglycine作動性の抑制性神経細胞に分けることが出来る^{9, 39)}。glycine作動性の抑制性神経細胞は脳幹、脊髄、小脳にしか存在せず、大脳においてはGABA作動性の抑制性神経細胞のみである⁴⁰⁾。しかしながら、面白いことにglycine受容体は大脳にも豊富に存在する⁴¹⁾。また大脳基底核内の線条体においても、ほとんどの細胞は投射神経細胞であるが、残りの大部分はGABA作動性の抑制性神経細胞である⁴²⁾。それでは脊髄後角における介在神経細胞に関して、例えばラットにおいてはlamina I層, II層, III層にある神経細胞のそれぞれ約25%, 約30%そして約40%がGABA作動性の神経細胞であると報告されている^{8, 39)}(表3)。glycine作動性の神経細胞に関しては、lamina I層とII層でglycineを含む神経細胞は高頻度にGABA作動性の抑制性神経細胞に限定されている一方、lamina III層においてglycine作動性神経細胞は単独として高密度に観察されると報告されている^{8, 39)}。つまりlamina I層とII層においては、神経細胞はGABA作動性とglycine作動性の両方を持つと解釈できる(表3)。lamina I -

	細胞の特性				
	細胞の数		興奮性細胞	抑制性細胞	
	投射	介在	グルタミン酸作動性	GABA作動性	glycine作動性
I層	少し	ほとんど	約75%?	約25% (glycine作動性を含む)	
II層	無し	全て	約70%?	約30% (glycine作動性を含む)	
III層	少し	ほとんど	約20%?	約40%	約40%?

表3. 脊髄後角I層からIII層における投射細胞と介在細胞の分布

III層に存在する神経細胞の大部分が介在神経細胞であることを前提とし、上述したように lamina I 層の約25%, lamina II 層の約30%, lamina III 層の約40%がGABA作動性神経細胞, glycine作動性神経細胞は lamina I 層及びII層で全てGABA作動性(0%), lamina III層でGABA作動性神経細胞と同程度の数(約40%)だと仮定すると, lamina I 層における抑制性以外の介在細胞と抑制性介在細胞の割合は, 75%対25%, lamina II層においては70%対30%, lamina III層においては20%対80%となる。抑制性以外の介在細胞とは興奮性介在細胞を意味するので, lamina I - III層においてグルタミン酸作動性の興奮性介在神経細胞と抑制性介在神経細胞の割合は, 上記の割合を平均化すると計算上は約55%対45%となる(表3)。

投射ニューロンが投射する中枢部位

一般的に, 識別のない触覚と温痛覚は主としてそれぞれ脊髄後角部の lamina V 層とI層から軸索を反対側頭側方向の白質に伸ばし, 視床後外腹側(VPL)核を経て, 第一次体性感覚野に至ると書かれている¹⁾。しかしながら, 基礎研究によれば対側に上行した後, 視床のみならず脳幹, 例えば尾側の副外側延髄核(caudal ventrolateral medulla CVLM), 延髄孤束核(nucleus of solitary tract: NTS), 外側腕傍核(lateral parabrachial area: LPB), 中脳水道周囲灰白質(periaqueductal grey: PAG)に投射しているようである^{1, 8, 16)}。また, 必ずしもVPL核にのみ投射するわけではなく, 視床の後部にあるposterior triangular nucleusにも投射し, 第一次体性感覚野だけでなく, 第二次体性感覚野や扁桃体を介してinsular cortexやcingulate cortexにも投射していることが報告され

ている^{1, 8, 16)}。その理由として, 第二次体性感覚野の感覚識別能力やinsular cortexにあると言われている痛みの情動にも関係している事が考えられている⁴³⁾。さらに, 幾つかの lamina I 層にある投射細胞は少なくとも脳幹以上の上位中枢において3つの場所に投射していることも報告されている^{1, 8, 16)}。また大部分の投射細胞は対側投射であるが, 幾つかの投射細胞は両側投射であることも報告されている¹⁶⁾。面白いことに, ラットのL4レベルの逆行性投射ラベリングを用いた研究によると, lamina I 層に存在する神経細胞の5%以下が投射細胞であると考えられ, その投射細胞である5%の中の95%はNTS, LPB, PAGに投射しており, 直接視床に投射するのは lamina I 層に存在する全投射細胞の5%だと報告されている^{8, 16)}。

脊髄後角内における興奮性および抑制性細胞の電気生理学的特徴

Punnakkalらは, マウス脊髄後角内の浅層及び深層にあるVGLUT2陽性のグルタミン酸作動性細胞, GAD67陽性のGABA作動性細胞, GLYT2陽性のglycine作動性細胞の電気生理学的特徴について述べている⁴⁴⁾。それによると, 浅層においてグルタミン酸作動性の興奮性細胞に脱分極刺激を与えた時に起こる活動電位はsingleのパターンが12%, delayedのパターンが63%, phasicのパターンが25%で, tonicのパターンは見られなかったと言う。またGABA作動性の抑制性細胞においてはsingle, delayed, phasic及びtonicのパターンはそれぞれ5%, 5%, 0%, 90%であり, glycine作動性の抑制性細胞においては記録細胞の全てがtonicのパターンであったと報告している。さらに深層においてグルタミン酸作動性の興奮性細胞は, single, delayed及びphasicがそれぞれ55%, 15%, 30%であり, 浅層同様にtonicのパターンは記録されなかった。GABA作動性の抑制性細胞においてはsingle, delayed, phasic及びtonicのパターンはそれぞれ10%, 15%, 0%, 75%, glycine作動性の抑制性細胞においては, それらのパターンがそれぞれ13%, 12%, 35%, 45%であったと述べている。以上のように, グルタミン酸作動性の興奮性細胞とGABA及びglycine作動性の抑制性細胞では, 細胞自身の電気生理学的特徴が著しく異なるようであ

る。ここで単純な疑問が湧いてくる。即ち、浅層においても深層においても、興奮性細胞は圧倒的に single もしくは delayed タイプが多い⁴⁾。ならば、そのような電気生理学的特徴を有する興奮性介在細胞は、細胞の興奮性を次の細胞に伝えられない可能性も考えられる。しかしながら、深層の興奮性介在細胞において、そのような single もしくは delayed タイプの興奮性細胞であっても刺激強度を上げると tonic な発火を起こすようである⁷⁾。おそらくは、浅層の興奮性細胞においてもそのような電気生理学的特徴を呈するのではないかと考えられる。

最近の研究によるゲートコントロール理論の裏付け

末梢から脊髄後角に入る有髄及び無髄線維と脊髄後角にある神経細胞とはどのような関係なのか(図4)で説明したように、一見触覚に関与する Aβ 線維と痛覚系に関与している Aδ 線維及び C 線維は経路が異なるように思える。しかしながら、最近 Aβ 線維と Aδ 線維及び C 線維との経路が生理学的にシナプス結合している報告が散見されるのでそれらを紹介する。その第1番目の報告として、Aβ 線維が glycine 作動性の抑制性介在細胞を興奮させ、SST/PKC γ 陽性の興奮性介在細胞、興奮性介在細胞である GLU 陽性の central 細胞と vertical 細胞に繋がり、その vertical 細胞の細胞興奮性を下げることによって、結果的に NK1 陽性投射細胞の興奮性を下げるというものである⁴⁾(図4)。さらに触ただけで痛みとを感じるアロデニアという現象が、この glycine 作動性の抑制性介在細胞の活動が低下している状況なのではないかと述べている⁴⁾。第2番目は、Aβ 線維が PV 陽性の抑制性介在細胞の興奮性を上げることによって、SST/PKC γ 陽性の興奮性介在細胞の興奮性を下げるというものであり(図4)、神経因性疼痛になるとこの PV 陽性の抑制性介在細胞と SST/PKC γ 陽性の興奮性介在細胞との間のシナプス結合が脱落するらしい⁵⁾。3番目として、dynorphin (Dyn) 陽性の抑制性介在細胞が Aβ 線維由来のゲートコントロールに関係しているようであり(図4)、この Dyn 陽性の抑制性介在細胞にシナプス結合している SST 陽性細胞を無くすと急性の痛みが消失したとのこと。さらにこの論文において、vertical 細胞は GLU (SST) 陽

性の興奮性介在細胞のみだと思われていたが、実は Dyn 陽性の抑制性 vertical 細胞が存在する。この Dyn 陽性の抑制性 vertical 細胞は Aβ 線維の入力を受けており、Dyn 蛋白の欠如が Dyn 陽性の抑制性 vertical 細胞にも影響を与えることによって結果的に触刺激による痛み抑制が変化するとしている⁶⁾(図4)。

ゲートコントロール理論を考える

以上の解剖学、神経生理学及び分子生物学的な知見より、我々はゲートコントロール理論を考えてみた(図5)。この図において T (ターゲット細胞) の代わりに P (投射細胞)、IN の代わりに INI (inhibitory interneuron: 抑制性介在細胞) と EXI (excitatory interneuron: 興奮性介在細胞) という概念を取り入れた。INI の全てが必ずしも P にシナプス入力している訳ではなく EXI にシナプスを形成している場合もある。また、EXI は最終的に P にシナプス結合していると考えられる。ゲートコントロール理論のオリジナルでは、Aδ 線維及び C 線維から IN へのシナプス入力は、IN にとって抑制的な働きをしていると書かれているが、我々の印象としては Aδ 線維及び C 線維から INI へのシナプス入力も INI の働きを促進しているのではないかと考え (+) と記載した。これは Aδ 線維及び C 線維からそれぞれ抑制性の radial 細胞及び islet 細胞への入力をイメージとしていただくと良いのではないかと考えた。INI から EXI へのシナプス結合は抑制的な働きであり、興奮性の低下した EXI が本当に

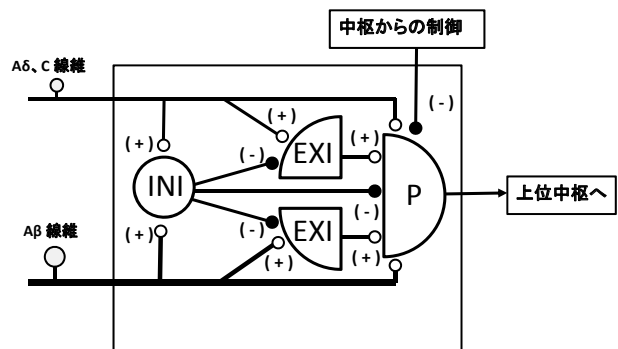


図5. ゲートコントロール理論に関する修正私案

INI: inhibitory interneuron (抑制性介在細胞), EXI: excitatory interneuron (興奮性介在細胞), P: projection neuron (投射細胞), (+): 促進, (-): 抑制, ●: 興奮性神経末端部, ○: 抑制性神経末端部

効率よくPに興奮性入力として働きかけるかどうかは不明である（前述した興奮性介在細胞の電気生理学的所見を参照のこと）。

まとめ

今回神経解剖学、神経生理学及び免疫組織学的知見から脊髄後角における痛み伝達について述べ、それらを元にゲートコントロール理論を考えてみた。この領域の研究は今まさに盛んな分野でも有り、今後更にこのゲートコントロール理論に是非について議論される機会も増えることが予想される。

参考文献

- 1) Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G, et al.: Cellular and molecular mechanisms of pain. *Cell*, 139: 267-284, 2009.
- 2) Melzack R, Wall PD: Pain mechanisms: a new theory. *Science*, 150: 971-979, 1965.
- 3) Melzack R, Casey KL: Sensory, Motivational, and Central Control Determinants of Pain: A New Conceptual Model. *International Symposium on the Skin Senses*, Chapter 20: 423-435, 1969.
- 4) Lu Y, Dong H, Gao Y, et al.: A feed-forward spinal cord glycinergic neural circuit gates mechanical allodynia. *J Clin Invest*, 123: 4050-4062, 2013.
- 5) Petitjean H, Pawlowski SA, Fraine SL, et al.: Dorsal Horn Parvalbumin Neurons Are Gate-Keepers of Touch-Evoked Pain after Nerve Injury. *Cell Rep*, 13: 1246-1257, 2015.
- 6) Duan B, Cheng L, Bourane S, et al.: Identification of spinal circuits transmitting and gating mechanical pain. *Cell*, 159: 1417-1432, 2014.
- 7) Abraira VE, Kuehn ED, Chirila AM, et al.: The Cellular and Synaptic Architecture of the Mechanosensory Dorsal Horn. *Cell* 168: 295-310, 2017.
- 8) Todd AJ: Neuronal circuitry for pain processing in the dorsal horn. *Nat Rev Neurosci*, 11: 823-836, 2010.
- 9) Zeilhofer HU, Wildner H, Yevenes GE: Fast synaptic inhibition in spinal sensory processing and pain control. *Physiol Rev*, 92: 193-235, 2012.
- 10) Abraira VE, Ginty DD: The sensory neurons of touch. *Neuron*, 79: 618-639, 2013.
- 11) Harper AA, Lawson SN: Conduction velocity is related to morphological cell type in rat dorsal root ganglion neurones. *J Physiol*, 359: 31-46, 1985.
- 12) Koga K, Furue H, Rashid MH, et al.: Selective activation of primary afferent fibers evaluated by sine-wave electrical stimulation. *Mol Pain*, 1: 13, 2005.
- 13) Dennis SG, Melzack R: Pain-signalling systems in the dorsal and ventral spinal cord. *Pain*, 4: 97-132, 1977.
- 14) Al-Khater KM, Kerr R, Todd AJ: A quantitative study of spinothalamic neurons in laminae I, III, and IV in lumbar and cervical segments of the rat spinal cord. *J Comp Neurol*, 511: 1-18, 2008.
- 15) Spike RC, Puskar Z, Andrew D, et al.: A quantitative and morphological study of projection neurons in lamina I of the rat lumbar spinal cord. *Eur J Neurosci*, 18: 2433-2448, 2003.
- 16) Todd AJ, McGill MM, Shehab SA: Neurokinin 1 receptor expression by neurons in laminae I, III and IV of the rat spinal dorsal horn that project to the brainstem. *Eur J Neurosci*, 12: 689-700, 2000.
- 17) Almarestani L, Waters SM, Krause JE, et al.: Morphological characterization of spinal cord dorsal horn lamina I neurons projecting to the parabrachial nucleus in the rat. *J Comp Neurol*, 504: 287-297, 2007.
- 18) Yu XH, Zhang ET, Craig AD, et al.: NK-1 receptor immunoreactivity in distinct morphological types of lamina I neurons of the primate spinal cord. *J Neurosci*, 19: 3545-3555, 1999.
- 19) Zhang ET, Craig AD: Morphology and distribution of spinothalamic lamina I neurons

- in the monkey. *J Neurosci*, 17: 3274–3284, 1997.
- 20) Zhang ET, Han ZS, Craig AD: Morphological classes of spinothalamic lamina I neurons in the cat. *J Comp Neurol*, 367: 537–549, 1996.
- 21) Yasaka T, Kato G, Furue H, et al.: Cell-type-specific excitatory and inhibitory circuits involving primary afferents in the substantia gelatinosa of the rat spinal dorsal horn in vitro. *J Physiol*, 581: 603–618, 2007.
- 22) Yasaka T, Tiong SY, Hughes DI, et al.: Populations of inhibitory and excitatory interneurons in lamina II of the adult rat spinal dorsal horn revealed by a combined electrophysiological and anatomical approach. *Pain*, 151: 475–488, 2010.
- 23) Yasaka T, Tiong SY, Polgar E, et al.: A putative relay circuit providing low-threshold mechanoreceptive input to lamina I projection neurons via vertical cells in lamina II of the rat dorsal horn. *Mol Pain*, 10: 2014.
- 24) Polgar E, Fowler JH, McGill MM, et al.: The types of neuron which contain protein kinase C gamma in rat spinal cord. *Brain Res*, 833: p71–80, 1999.
- 25) Neumann S, Braz JM, Skinner K, et al.: Innocuous, not noxious, input activates PKCgamma interneurons of the spinal dorsal horn via myelinated afferent fibers. *J Neurosci*, 28: 7936–7944, 2008.
- 26) Zhang Y, Chen Y, Liedtke W, et al.: Lack of evidence for ectopic sprouting of genetically labeled Abeta touch afferents in inflammatory and neuropathic trigeminal pain. *Mol Pain*, 11: 18, 2015.
- 27) Grudt TJ, Perl ER: Correlations between neuronal morphology and electrophysiological features in the rodent superficial dorsal horn. *J Physiol*, 540: 189–207, 2002.
- 28) Lu Y, Perl ER: A specific inhibitory pathway between substantia gelatinosa neurons receiving direct C-fiber input. *J Neurosci*, 23: 8752–8758, 2003.
- 29) Gobel S: Golgi studies in the substantia gelatinosa neurons in the spinal trigeminal nucleus. *J Comp Neurol*, 162: 397–415, 1975.
- 30) Maxwell DJ, Belle MD, Cheunsuang O, et al.: Morphology of inhibitory and excitatory interneurons in superficial laminae of the rat dorsal horn. *J Physiol*, 584: 521–533, 2007.
- 31) Polgar E, Sardella TC, Watanabe M, et al.: Quantitative study of NPY-expressing GABAergic neurons and axons in rat spinal dorsal horn. *J Comp Neurol*, 519: 1007–1023, 2011.
- 32) Polgar E, Shehab SA, Watt C, et al.: GABAergic neurons that contain neuropeptide Y selectively target cells with the neurokinin 1 receptor in laminae III and IV of the rat spinal cord. *J Neurosci*, 19: 2637–2646, 1999.
- 33) Naim M, Spike RC, Watt C, et al.: Cells in laminae III and IV of the rat spinal cord that possess the neurokinin-1 receptor and have dorsally directed dendrites receive a major synaptic input from tachykinin-containing primary afferents. *J Neurosci*, 17: 5536–5548, 1997.
- 34) Naim MM, Shehab SA, Todd AJ: Cells in laminae III and IV of the rat spinal cord which possess the neurokinin-1 receptor receive monosynaptic input from myelinated primary afferents. *Eur J Neurosci*, 10: 3012–3019, 1998.
- 35) Todd AJ: Cells in laminae III and IV of rat spinal dorsal horn receive monosynaptic primary afferent input in lamina II. *J Comp Neurol*, 289: 676–686, 1989.
- 36) Todd AJ, Polgar E, Watt C, et al.: Neurokinin 1 receptor-expressing projection neurons in laminae III and IV of the rat spinal cord have synaptic AMPA receptors that contain GluR2, GluR3 and GluR4 subunits. *Eur J Neurosci*, 29: 718–726, 2009.
- 37) Sakamoto H, Spike RC, Todd AJ: Neurons in laminae III and IV of the rat spinal cord with the neurokinin-1 receptor receive few contacts from unmyelinated primary afferents which do not contain substance P.

- Neuroscience, 94: 903–908, 1999.
- 38) Puskar Z, Polgar E, Todd AJ: A population of large lamina I projection neurons with selective inhibitory input in rat spinal cord. *Neuroscience*, 102: 167–176, 2001.
- 39) Polgar E, Hughes DI, Riddell JS, et al.: 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: 229–239, 2003.
- 40) Luque JM, Nelson N, Richards JG: Cellular expression of glycine transporter 2 messenger RNA exclusively in rat hindbrain and spinal cord. *Neuroscience*, 64: 525–535, 1995.
- 41) Zafra F, Gomeza J, Olivares L, et al.: Regional distribution and developmental variation of the glycine transporters GLYT1 and GLYT2 in the rat CNS. *Eur J Neurosci*, 7: 1342–1352, 1995.
- 42) Tepper JM, Tecuapetla F, Koos T, et al.: Heterogeneity and diversity of striatal GABAergic interneurons. *Front Neuroanat*, 4: 150, 2010.
- 43) Gauriau C, Bernard JF: Posterior triangular thalamic neurons convey nociceptive messages to the secondary somatosensory and insular cortices in the rat. *J Neurosci*, 24: 752–761, 2004.
- 44) Punnakkal P, von Schoultz C, Haenraets K, et al.: Morphological, biophysical and synaptic properties of glutamatergic neurons of the mouse spinal dorsal horn. *J Physiol*, 592: 759–776, 2014.

(平成29年1月25日受理)

Pain information processing in spinal cord dorsal horn and gate control theory

Atsushi DOI

Sensory information reaches to the somatosensory cortex via the dorsal root ganglion, spinal cord dorsal horn, and thalamus. Such transduction has been reported to be modulated by the central nervous system, including the spinal cord. Specifically, the pain modulation in the spinal cord dorsal horn is often explained by a “gate control theory.” In this review article, therefore, based on some new findings in neuroanatomical, neurophysiological, and immunohistochemical studies about the spinal cord dorsal horn, a new personal proposal about the gate control theory is presented.