

■ 総説

侵害受容における電気生理学の基礎知識

Basic electrophysiology in nociception

森 禎章¹⁾, 山路 純子²⁾

Yoshiaki Mori M.D., Ph.D¹⁾, Junko Yamaji Ph.D²⁾

1) 関西福祉科学大学・保健医療学部・リハビリテーション学科

〒582-0026 大阪府柏原市旭ヶ丘 3 丁目 11 番 1 号

Tel: 072-978-0088 Fax: 072-978-0377

E-mail: ymori@tamateyama.ac.jp

2) 関西福祉科学大学・健康福祉学部・福祉栄養学科

1) Department of Rehabilitation Sciences, Faculty of Allied Health Sciences, Kansai University of Welfare Sciences

3-11-1, Asahigaoka, Kashiwara, Osaka, 582-0026, Japan.

TEL: +81-72-978-0088

2) Department of Nutrition Sciences, Faculty of Health Science for Welfare, Kansai University of Welfare Sciences

保健医療学雑誌 9 (1): 45-61, 2018. 受付日 2017 年 9 月 19 日 受理日 2017 年 11 月 30 日

JAHS 9 (1): 45-61, 2018. Submitted Sep. 19, 2017. Accepted Nov. 30, 2017.

ABSTRACT:

Sensory receptors that respond to noxious stimuli, called nociceptors, in the skin are present in free nerve endings of A δ - and C-fibers. The A δ -nociceptors develop picking pain and fast pain in response to mechanical stimulation. On the other hand, the C-nociceptors develop burning pain and slow pain in response to thermal, cold, chemical, and mechanical stimulation. In these free nerve endings, mechanical stimuli activate ion channels, such as piezo1 or ASICs, thermal stimuli activate ion channels, such as TRPV1, TRPV2, TRPV3, or TRPV4, cold stimuli activate ion channels, such as TRPM8 or TRPA1, and chemical stimuli activate ion channels and receptors, ASICs, TRPV1, TRPV3, TRPM8, TRPA1, ATP receptors, or B₂ receptors. In this review, we summarize the roles of ion channels and receptors in the nociception from the electrophysiological point of view.

Key words: Nociceptors, Ion channels, Intracellular signaling

要旨:

皮膚における侵害受容は A δ 線維と C 線維の自由神経終末により行われる。A δ 侵害受容器は主に機械刺激に応答し、刺す痛みや速い痛みを生じる。C 侵害受容器は熱、冷、化学および機械刺激に応答し、灼けつく痛みや遅い痛みを生じる。侵害受容器の神経終末にはイオンチャネルや受容体が発現しており、機械刺激に対し piezo1 や ASICs などのイオンチャネルが、熱刺激に対し TRPV1~4 チャネルが、冷刺激に対し TRPM8 と TRPA1 チャネルが、化学刺激に対し ASICs, TRPV1, TRPV3, TRPM8, TRPA1 チャネル, ATP 受容体, B₂ 受容体がこれを受容する。この総説では、侵害受容に関わるイオンチャネルと受容体について、電気生理学的観点から解説する。

キーワード: 侵害受容器, イオンチャネル, 細胞内情報伝達

はじめに

痛みは生体を危険から守るために必要な不快な感覚であると同時に、不快な情動を伴う体験であるという側面も有している。このため、国際疼痛学会（IASP: International Association for the Study of Pain）は痛みを「実際の組織損傷や潜在的な組織損傷に伴う、あるいはそのような損傷の際の言葉として表現される、不快な感覚かつ感情体験」と定義している。痛みを原因により分類すると、臨床的には侵害受容性疼痛、神経障害性疼痛、心因性疼痛に分けられる。このうち、侵害受容性疼痛は皮膚、固有受容器、内臓に存在する痛みの受容器が刺激され、感覚神経を興奮させる事により生ずる痛みである。痛みは生体への警告信号としての役割を果たしており、疾病の初発症状としてしばしば観察されるため、決して見逃してはならない症状の1つである。このように、臨床の現場において医療従事者は患者からの痛みの訴えと頻繁に遭遇するが、適切な対処を行うためには痛みについての豊富な知識を有することが必要不可欠である。そこで、本総説では皮膚の侵害受容性疼痛に焦点を当て、特に電気生理学的観点から痛み受容器についての知見を概説する。

感覚の受容

感覚受容器とは、加わった刺激のエネルギーを神経における電気信号に変換するトランスデューサーである。感覚受容器は神経そのものが受容器となる神経性受容器と、内耳有毛細胞や味細胞のように刺激を受容するための特殊な受容器細胞が存在するものに分けられるが、皮膚における痛みの受容器はすべて神経性受容器である。臨床的分類において皮膚の感覚は体性感覚の一部である表在知覚と称され、その受容器にはメルケル触盤、マイスネル小体、ルフィニ終末、クラウゼ小体、毛包受容器ならびに自由神経終末が存在する。痛みの受容器は侵害受容器とも表記されるが、Maximilian von Frey は皮膚には触点とは別の部位に痛点が存在すること、また角膜の中心部では痛みの感覚しか生じないが、この部位には自由神経終末のみが存在することを 1895 年に見出し、痛みは触圧覚とは異なる自由神経終末が受容していることを明らかにした（Frey の特殊説）。さらに 1906 年には、Charles Sherrington がその

著書 “The integrative action of the nervous system” において侵害受容とその受容器についての定義づけを行っており、今日では侵害受容は脊髄後根神経節（DRG : dorsal root ganglion）に細胞体を有する 1 次侵害受容ニューロンの末梢終末の髄鞘が消失した自由終末部で行われるとされている。これらの自由終末部に侵害刺激が加わると、神経細胞膜表面に存在するイオンチャネルや受容体が活性化して 1 次侵害受容ニューロンに活動電位が発生し、これが脊髄内終末を介して上位中枢へと伝達される。このような侵害受容機構を正確に理解するためには、輸送タンパクであるイオンチャネルの開閉制御機構や受容体を介した細胞内情報伝達機構に関する細胞生理学の知識、さらに静止膜電位や活動電位に関する電気生理学の知識が必要不可欠である。したがって、以下においては細胞・電気生理学の基本的事項を解説した上で、侵害受容に関わるイオンチャネルおよび受容体を紹介する。

1. 神経細胞の静止膜電位と活動電位

a) チャネルとトランスポーター

細胞膜には膜タンパクが存在し、受容体、輸送体、膜酵素、接着因子などの役割を担っている。このうち、輸送体としてはチャネル、キャリア（担体）、ポンプの三種が同定されているが、これらを介してなされる輸送において、チャネルおよびキャリアは電気化学的勾配に従って物質を輸送する受動輸送であり、ポンプのみが ATP の加水分解による生じるエネルギーを用いる能動輸送である（Fig. 1）^{1,2)}。

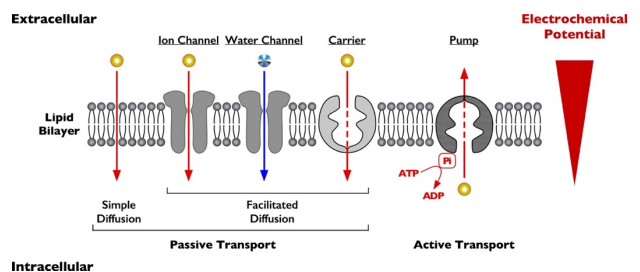


Figure 1. Transport pathways through the cell membrane and the basic mechanisms of transport. Membrane proteins aid movement of materials across the plasma membrane. There are three major classes: ATP pumps, channels, and transporters (carriers).

チャネルにはイオンを透過させるイオンチャネルと、水を透過させる水チャネルが存在する。チャネルは膜貫通型タンパクが集まって作る親水性のポアであり、これを通過することで細胞膜を介したイオンや水の輸送がすばやく行われる。これに対してキャリアとポンプはトランスポータとして分類されるが、トランスポータにおける物質輸送は膜貫通型タンパクが作る輸送経路である点に関してはチャネルと共通するものの、輸送される物質が細胞膜の片側から膜タンパクに一度結合し、コンフォメーション（立体構造）が変化して細胞膜の反対側から解離することになる。このうち、電気化学的勾配にしたがって物質を輸送する膜タンパクをキャリア、ATPの加水分解エネルギーを利用して電気化学的勾配に逆らって輸送する膜タンパクをポンプとよぶ。

トランスポータでは膜タンパクに輸送される物質が結合するため、イオンチャネルを介したイオンの輸送率が $10^6 \sim 10^8$ 個/秒であるのに対し $10^2 \sim 10^4$ 個/秒と輸送率が低い。このため、トランスポータによるイオン流では緩やかな膜電位変化しか生じないが、イオンチャネルを介したイオン流では急速な膜電位変化が生じるため、 Na^+ チャネルや Ca^{2+} チャネルの開孔が活動電位の発生原因となる。また、トランスポータは1種の溶質のみを輸送するユニポート、2種類以上の溶質を共役的に同じ方向へ輸送するシンポート、あるいは逆方向へ輸送するアンチポートが存在する

(Fig. 2)。トランスポータのうちキャリアには、代表的なユニポートとして糖輸送体 (GLUT : glucose transporter) が、ユニポートとして Na^+ /グルコース共輸送体 (SGLT : sodium/glucose cotransporter) や $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ 共輸送担体 (NKCC : $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Cl}^-$ cotransporter) が、アンチポートとして Na^+/H^+ 対向輸送体 (NHE : Na^+/H^+ exchanger) が知られている。ポンプにおいてもそのタンパク質の構造はキャリアと類似しており、ナトリウムポンプとして知られている $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{ATPase}$ (NAKA) はアンチポートであるが、ATPの加水分解エネルギーを利用して電気化学的勾配に逆らい物質輸送を行う点においてキャリアとは異なっている^{3,4)}。

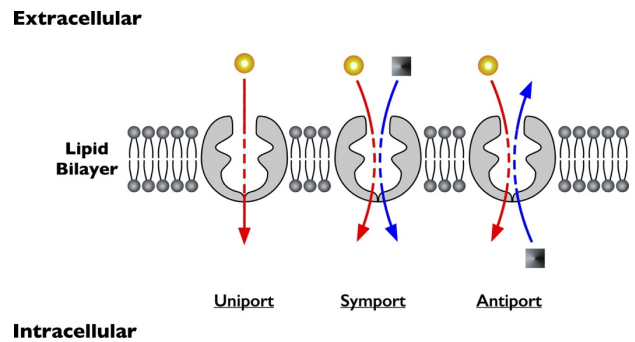


Figure 2. Three types of transporters (carriers) have been identified: uniporter, symporter, and antiporter.

b) 静止膜電位

すべての細胞の細胞膜には $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{ATPase}$ が存在しており、このタンパク質の働きにより細胞外液の K^+ 濃度が $4 \sim 5 \text{ mM}$ 程度であるのに対して細胞内は約 150 mM 程度に維持されている。また、ほぼすべての細胞には常時開閉を繰り返している内向き整流性 K^+ チャネル (inwardly rectifying K^+ channel: K_{ir}) が細胞膜に存在するため (Fig. 3A), K^+ は濃度勾配に従い細胞内から細胞外に拡散することになる。このとき、プラス荷電 (K^+) が細胞外に流出すると電気的中性の原理に従い陰イオンが細胞外に随伴しようとするが、細胞内の陰イオンはイオン半径の大きいタンパク質 (Protein^-) とリン酸 (PO_4^{3-}) が大多数を占めるため細胞膜透過性が低い。この結果、細胞膜の外側に陽イオンが、内側に陰イオンが集積するため細胞膜を挟んで電荷の分離が生じ、細胞外を基準電位とした場合に細胞内が負の電位を持つことになる (Fig. 3A)。細胞内から細胞外に K^+ チャネルを介した K^+ の流出が生じれば生じるほど細胞内が負の電位となるが、細胞内が負の電位になるほど K^+ を細胞外から細胞内に引き込む力が大きくなるため、最終的には化学ポテンシャル (濃度差により発生する力) と電気ポテンシャル (電位差により発生する力) が釣り合って K^+ の正味の流れが0になる (Fig. 3B)。この時の電位が K^+ の平衡電位 (E_K) であり、 $[\text{K}]_o$ を細胞外の K^+ 濃度、 $[\text{K}]_i$ を細胞内の K^+ 濃度とすると、 E_K は Walther Nernst により 1889 年に導かれた拡散電位の式 (Nernst equation) を用いて、

$$E_K = \frac{RT}{ZF} \ln \frac{[\text{K}]_o}{[\text{K}]_i}$$

とあらわされる．なお， R は気体定数 (8.314 ジュール/ケルビン)， T は絶対温度， Z はイオン価， F はファラデー定数 (96500 クーロン/モル) である．

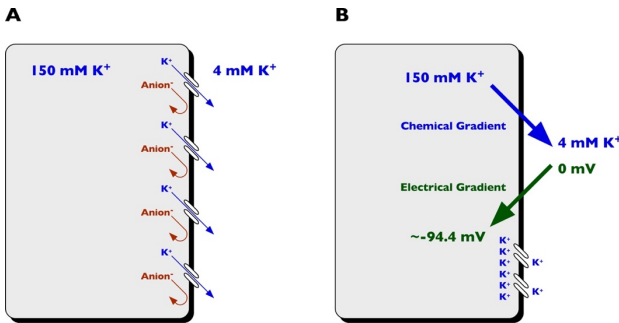


Figure 3. Establishment of a diffusion potential across a cell membrane, caused by K^+ diffusing from inside the cell to the outside through a membrane that is selectively permeable only to K^+ .

細胞膜のイオン透過性は K^+ が最も大きいため，静止膜電位の大部分は E_K により形成される．しかし，実際の細胞膜には Na^+ ， Cl^- などの透過性も少なからず存在するため，静止膜電位は E_K から乖離することになる．そこで，Alan Hodgkin と Bernard Katz (1949 年) は，David Goldman の定電場理論 (1943 年) をもとに，細胞膜の両側に多種の 1 価のイオンが存在し，両側の総イオン濃度が等しく，細胞膜内の両端でのイオン濃度はその端の面と接する溶液中のイオン濃度に正比例するという仮定において，細胞膜における透過係数 (P_i) という概念を提出した．これによって，膜電位をあらわす式は次のように書き換えられ，

$$E = \frac{RT}{F} \ln \frac{P_K[K]_o + P_{Na}[Na]_o + P_{Cl}[Cl]_i}{P_K[K]_i + P_{Na}[Na]_i + P_{Cl}[Cl]_o}$$

この式を Goldman-Hodgkin-Katz の式 (G-H-K equation) とよぶ．なお， $[K]_o$ ， $[Na]_o$ ， $[Cl]_o$ は細胞外における各々のイオン濃度を， $[K]_i$ ， $[Na]_i$ ， $[Cl]_i$ は細胞内における各々のイオン濃度を表している．また， P_K ， P_{Na} ， P_{Cl} は各々のイオンの透過係数を表しており，ヤリイカ巨大神経を用いた実験から，細胞外液中の K^+ 濃度が低い場合には

$$P_K : P_{Na} : P_{Cl} = 1 : 0.04 : 0.45$$

とすると，静止膜電位における実測値に良く合致

することが明らかとなった^{5,6)}．

c)活動電位

神経，筋，受容器細胞等は興奮性細胞として活動電位を発生するが，その説明として前述の Hodgkin と，Andrew Huxley により提唱された Na 説 (1949 年) が有名である．神経細胞内に刺入した 1 本の記録電極の他に，細胞膜を挟んで電流を流すための刺激電極を刺入し，刺激装置から脱分極性の矩形波電流を通電して膜電位を観察すると，通電電流が小さいときにはオームの法則 (電圧 = 電流 × 抵抗) にしたがって，電流-電圧関係は直線的に変化する．この脱分極性の電位変化は，活動電位と区別して電気緊張性電位とよばれている．さらに脱分極方向の電流を増加させると突然大きなスパイク状の電位変化が生じ，これを活動電位 (興奮) とよぶ (Fig. 4)．なお，活動電位が発生する膜電位を閾値もしくは閾膜電位と表現する．

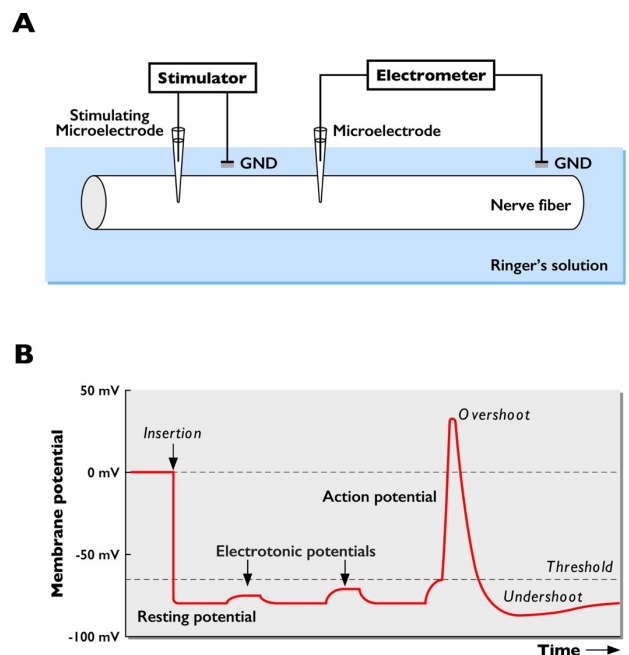


Figure 4. A, Measurement of the membrane potential of the nerve fiber using a microelectrode. B, Typical action potential recorded by the method shown in the Fig. 4A.

Hodgkin と Huxley は，ヤリイカ巨大神経を用いた実験において，静止時の細胞膜では K^+ 透過性が高いため静止膜電位は K^+ の平衡電位近くの値をとるが，興奮が始まると Na^+ の透過性が K^+ 以上に高まること，また膜電位のピーク値が Na^+ の

平衡電位に近づくことから、活動電位は細胞膜における Na^+ 電流の増加により発生すると考えた。そこで、活動電位のピーク値を前述の G-H-K equation に当てはめると、

$$P_K : P_{\text{Na}} : P_{\text{Cl}} = 1 : 20 : 0.45$$

と置くことにより実測値と良く一致することを報告している^{7,8)}。Hodgkin と Huxley は、活動電位の研究の過程において細胞膜にイオンチャンネルが存在する可能性を示唆していたが、その後、細胞膜のチャンネル電流を直接測定する方法であるパッチ・クランプ法の開発(1981年)により、イオンチャンネルを介したイオン流が観察可能となった (Fig. 5)⁹⁾。パッチ・クランプ法の開発者である Erwin Neher らは、この手法を用いて活動電位が Na^+ チャンネルの開孔により発生することを直接証明している^{10,11)}。したがって、神経における活動電位とは、通電電流などの刺激により膜電位が脱分極を生じて閾値に到達すると、電位依存性 Na^+ チャンネルが開孔して細胞内に Na^+ が流入し、膜電位が Na^+ の平衡電位近くまで脱分極することであると言える (Fig. 6)。

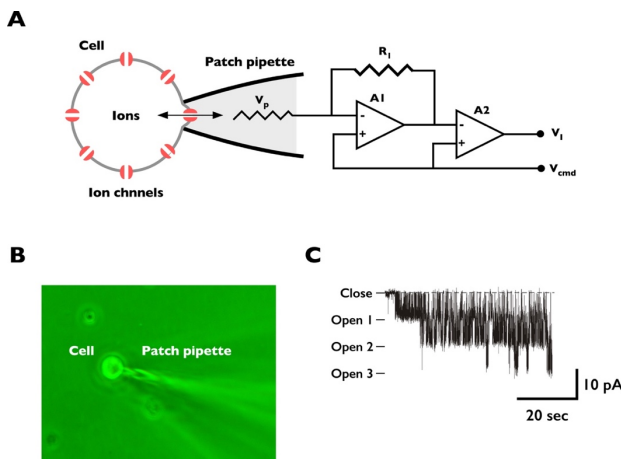


Figure 5. A, Patch-clamp technique for measuring flow of ion through specific channels. B, Tip of a patch pipette attached to the membrane of isolated cell. C, Typical single-channel recording of inwardly rectifying K^+ channels.

侵害受容器においては機械的刺激、温度刺激、化学刺激に応答したイオンチャンネルの開孔により生じた陽イオンの細胞内への流入、あるいはイオンチャンネル共役型受容体へのリガンドの結合

による陽イオンの細胞内への流入に伴う脱分極が起動電位となり活動電位が発生する。これに加えて、受容体への化学物質の結合が細胞内情報伝達系を活性化し、電位依存性 Na^+ チャンネルを直接開孔させることにより活動電位が発生する場合も存在する。

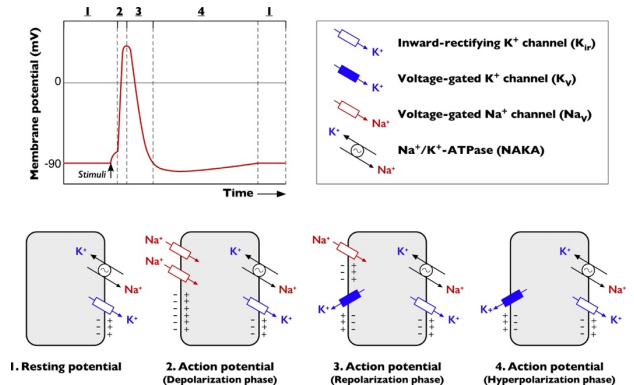


Figure 6. The phase of the action potential and corresponding movements of ion and ion channels.

2.末梢における痛みの受容過程

a)皮膚における侵害受容器の分類

皮膚に存在する侵害受容器には $\text{A}\delta$ 線維の自由神経終末 ($\text{A}\delta$ 侵害受容器) と C 線維の自由神経終末 (C 侵害受容器) があるが、 C 侵害受容器のほうがはるかに多い。 $\text{A}\delta$ 侵害受容器は刺す痛み (picking pain) や速い痛み (fast pain) を生じるため、侵害性機械的刺激に特異的に反応する高閾値機械受容器であると考えられていたが、近年では熱刺激にも応答することが報告されている。 $\text{A}\delta$ 侵害受容器には侵害性機械刺激のみに応答する HTMs (high-threshold mechanoreceptors) と侵害性機械刺激とともに熱刺激にも応答する AMHs (A fibers sensitive to heat and mechanically stimuli) に大別される。HTMs は A-M (mechanical), AMHs は A-MH (mechanical and heat) とともに表記される。さらに A-MH は侵害性機械刺激および 53°C を越える侵害性熱刺激に応答する A-MH I と、侵害性機械刺激および $43\sim 47^\circ\text{C}$ を越える侵害性熱刺激に応答する A-MH II に分けられる。このうち、A-MH II のみが唐辛子の辛味成分であるカプサイシンに応答する (Table 1)¹²⁾。一方、 C 侵害受容器 (CMHs : C fibers sensitive to heat and mechanically stimuli) は侵害性熱刺激、侵害性機械刺激、化学刺激など複数の刺激に応答するため古典的にはポリモーダル C 線維 (polymodal C fiber) とよば

れ、灼けつく痛み (burning pain) と遅い痛み (slow pain) を生じることが知られてきたが、近年では CMHs は侵害性機械刺激を受容する C-MH と C-M, 侵害性機械刺激を受容しない C-H および C-M_iH_i に分けられている (Table 1)¹²⁾. C-MH は機械刺激, 39~51°C以上の熱刺激, カプサイシンや AITC (allyl isothiocyanate) 等による化学刺激に応答し, C-M は侵害性熱刺激に応答せず AITC 等による化学刺激にのみ応答する. また, C-H は機械刺激にはほとんど応答せず, 48°Cもしくは 42°C以上の熱刺激とカプサイシンやブラジキニン(BK), プロスタグランジン E₂(PGE₂)等の化学刺激に応答する. また, C-M_iH_iも機械刺激にはほとんど応答せず, カプサイシン, AITC, BK, PGE₂などの化学刺激に応答するため, 高閾値もしくは皮膚の深部に存在する C-H 線維である可能性が示唆されている. なお, 損傷や炎症時に活性化して痛覚過敏の成立に関与するとされるサイレント受容器 (silent nociceptor)^{13,14)}は, 現在では C-M_iH_iであると考えられている.

Table 1. Major heat and/or mechanosensitive nociceptor A- and C-fiber classes.

AMHs: A fibers sensitive to heat and mechanical stimuli			
Classes	A-MH II	A-MH I	A-M
Heat threshold	43°C-47°C	>53°C	NA
Mechanical threshold	11-15 bar (monkey)	3.7-5 bar (monkey)	8.2 bar (monkey)
Chemical activators	CAP: TRPV1	CAP insensitive	CAP insensitive

CMHs: C fibers sensitive to heat and mechanical stimuli

Classes	Mechano-sensitive		Mechano-insensitive	
	C-MH	C-M	C-H	C-M _i H _i
Heat threshold	39°C-51°C	NA	42 or 48°C	NA
Mechanical threshold	30 mN (human)	30 mN (human)	High	High
Chemical activators	CAP: TRPV1 AITC: TRPA1	AITC: TRPA1	CAP: TRPV1	CAP: TRPV1 AITC: TRPA1

CAP, capsaicin; AITC, allyl isothiocyanate.

b)イオンチャネルと受容体を介した痛みの受容

痛みの受容はイオンチャネルと受容体によりなされる. イオンチャネルによる痛みの受容は, 機械刺激, 化学刺激, 温度刺激に対してイオンチャネルが直接開孔し, Na⁺などの陽イオンが細胞内に流入することで神経終末に脱分極が生じることにより行われる. 一方, 受容体による痛みの受容は, 発痛物質の受容体への結合によりイオンチャネルが開孔するか, 細胞内情報伝達機構が働くことでイオンチャネルの活性に変化が生じ, これによって神経終末に脱分極が生じることで行

われる. 侵害受容に関わるイオンチャネルおよび受容体として現在知られているもののうち, 機械刺激には piezo1, ASICs (acid-sensing ion channels), TRPV2 および TRPV4 が, 熱刺激には TRPV1~4 が, 冷刺激には TRPM8 と TRPA1 が, 化学刺激にはカプサイシンを感受する TRPV1, AITC を感受する TRPA1 などが, pH 変化に対しては酸を感受する ASICs などが応答することが知られている. また, 血管内皮細胞の損傷により産生される炎症メディエーターであるブラジキニンによる化学刺激に対しては, G タンパク質として G_{q/11}を持つ G タンパク質共役型受容体の B₂受容体が応答する. さらに, 組織の損傷により産生された PGE₂やプロスタグランジン I₂ (PGI₂) は, それぞれ G_sを持つ G タンパク質共役型受容体である EP 受容体と IP 受容体に結合し, ブラジキニンの作用を増強するなどの役割がある (Table 2).

Table 2. Major nociceptive ion channels and receptors.

Nociceptive ion channels and receptors				
Noxious heat and cold	pH stimuli	Mechanical stimuli	Chemical stimuli	
Ion channels			Receptors	
TRPV2: >52°C TRPV1: >43°C TRPV3: >32°C TRPV4: >27°C TRPM8: 23°C< TRPA1: 17°C>	ASICs: Acid TRPV1: Acid TRPA1: Acid Alkaline	Piezo1: Pressure TRPV2: Pressure TRPV4: Pressure ASICs: Pressure	TRPV1: CAP TRPV3: Camphor Oregano TRPM8: Menthol Icilin TRPA1: AITC, etc.	ATP receptor: ATP B ₂ receptor: BK (EP ₂ receptor: PGE ₂) (IP receptor: PGI ₂)

CAP, capsaicin; AITC, allyl isothiocyanate; BK, bradykinin.

c)イオンチャネルとは

細胞膜の基本構造を形成している脂質二重層膜は, 疎水性物質に関しては比較的高い透過性を有するが親水性物質の透過性は低いため, 親水性物質に関しては膜タンパクのうち輸送体はその通路となる. 前述の如く, 輸送体はチャネル, キャリア, ポンプに区別されるが (Fig. 1), チャネルにはイオンのみを通過させるイオンチャネルと, 水のみを通過させる水チャネルが存在する. チャネルは膜貫通型タンパク質であり, イオンや水はチャネルタンパク質に開いた細孔 (ポア) を通りすばやく輸送される.

イオンチャネルの研究は, Neher と Sakmann がパッチ・クランプ法による単一チャネル電流の記録法を確立したことで飛躍的な進展を遂げた (Fig. 5)⁹⁾. また, イオンチャネルへの電気生理学的アプローチとは別に, 京都大学の沼正作らの

グループはシビレエイの発電器官に発現しているニコチン性アセチルコリン受容体（チャネル共役型受容体）と¹⁵⁾、電気ウナギの発電器官に発現する電位依存性 Na^+ チャネルの cDNA（相補的 DNA）クローニングを成功させた¹⁶⁾。これ以降、遺伝子工学の進歩により cDNA の単離が可能になったことでイオンチャネルの分子構造が明らかとなり、現在では立体構造の解析がさかんに行われている。

イオンチャネルの分類は、電気生理学的な手法による研究が主体であった時期には、1.イオン選択性、2.単一チャネルコンダクタンス（イオンが1個移動した時に流れる電流量）、3.ゲーティング（開閉機構）による分類が行われてきた¹⁷⁾。しかし、現在では研究手法の進歩とともに1.イオン選択性と3.ゲーティングに加えてタンパク質の構造や遺伝子による分類が主流を占めるようになっていく。例えば、 K^+ チャネルではゲーティングやその構造により電位依存性、カルシウム感受性、内向き整流性、直列ポアドメインに「クラス」を分け、さらにそれぞれの「クラス」において発見に至る歴史的背景をふまえ「サブクラス」を設けている。例えば、活動電位の再分極に関与する K^+ チャネルは「クラス」としては電位依存性（voltage-gated）に分類されるが、この「クラス」には「サブクラス」として hERG（the human *Ether-à-go-go*-Related Gene）および KvLQT1 （遺伝子としては *KCNQ1* が関与する）が存在する¹⁸⁾。これに加え、近年ではチャネルポアを形成する α サブユニットのアミノ酸配列により $\text{Kv}1.1$ から $\text{Kv}12.3$ にまで分類が行われており、この分類では hERG の α サブユニットは $\text{Kv}11.2$ に相当し、 KvLQT1 は $\text{Kv}7.2$ に相当することが明らかとなっている^{19,20)}。

典型的なイオンチャネルの構造と機能

イオンチャネルには多数の種類があるが、典型的なものは静止膜電位の形成に役立つ内向き整流性 K^+ チャネルと、神経細胞や骨格筋細胞において活動電位の発生に関わる電位依存性 Na^+ チャネルである。

多くの興奮性細胞に存在する電位依存性 Na^+ チャネルは、1つの α サブユニットと1つもしくは2つの β サブユニットにより構成されている（Fig. 7A）。ポアを形成する α サブユニットは $\text{Nav}1.1 \sim$

1.9 と Nax の 10 種類が報告されており、遺伝子としては *SCN1A*～*SCN11A* にコードされている。また、 β サブユニットには $\text{Nav} \beta_1 \sim \beta_4$ が存在し、これはチャネルのゲーティングを調節していることが知られている²¹⁾。中枢神経や心筋の電位依存性 Na^+ チャネルは、1つの α サブユニットと β_1 および β_2 サブユニットにより構成されている。その膜トポロジーモデルを見ると4つのリピートを持ち、リピート毎に6ヶ所の膜貫通部位（セグメント：S1～S6）を持つ（Fig. 7A）。この構造は電位依存性 Ca^{2+} チャネルにおいても共通である。膜貫通部位の S5 と S6 の間には膜挿入ドメイン（H5 もしくは P ループ）とよばれるループ状のアミノ酸配列があり、この部位がチャネルポアを形成するとされてきた。S4 には3アミノ酸おきに陽性荷電を持ったアミノ酸（アルギニンやリジンなど）が存在しており、この部位が電位センサーとして電位変化を感知する。したがって、細胞内が脱分極すると S4 領域が大きく動くことでチャネルのコンフォメーションが変化し、開状態になるものと考えられている。これらのセグメントが折りたたまれて立体構造を形成し、S5、H5 および S6 はポアの周囲を、S1 から S4 はさらにその周囲を形成している（Fig. 7B）²⁰⁾。

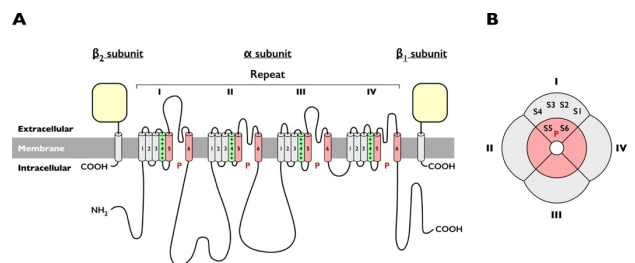


Figure 7. A, The primary structures of the subunits of the voltage-gated Na^+ channels (Na_v). α -Subunit consists of four highly homologous domains (repeats I-IV) containing six transmembrane segments each (S1-S6). S5-S6 loops form ion-selective pore, and S4 segments contain positively charged residues conferring voltage dependence to protein. β_1 and β_2 are auxiliary subunits. **B**, Top view of voltage-gated Na^+ channel. When inserted in cell membrane, four repeats of protein fold to generate a central pore.

イオンチャネルにおけるイオン選択性は、ポア領域（各リピートの S5～S6 の領域）にあるアミノ酸配列により決定されていると考えられている（Fig. 7A）。ポア領域については、かつては H5 領域のみがポアを形成すると考えられてきたが、現在では H5 領域はポアの細胞外側部分を構成し、

S4-S5 リンカー部位 (S4 と S5 を接続する領域) がポアの細胞内側部分を構成することが示唆されている²²⁾。しかし、アミノ酸の変異導入実験からも H5 領域に存在するアミノ酸がイオン選択性を決定していることは明らかであり、電位依存性 Na⁺チャネルにおいてリピート III のポア領域に存在するリジン (陽性電荷) をグルタミン酸 (陰性電荷) に置換するとイオン選択性が変化し、二価イオンに対して透過性を有するようになることが知られている²³⁾。

電位依存性 Na⁺チャネルは脱分極により閉状態から開状態へと遷移して Na⁺電流が生じるが、Na⁺電流はピークを迎えたのち急速に減少する。この現象は、チャネルが開状態のまま不活性化されるために生じると説明されている。チャネルの不活性化には速い不活性化 (N 型不活性化: 数ミリ秒以内) と遅い不活性化 (C 型不活性化: 数 100 ミリ秒単位) があり、速い不活性化にはリピート III-IV リンカー (リピート III と IV をつなぐ細胞内の部分) の陽性荷電を持つアミノ酸が重要で、チャネル活性化により生じた構造変化に伴い III-IV リンカー部位がチャネルポアを内側から閉鎖するものと考えられている (Fig. 7A and 8)。遅い不活性化のメカニズムは現時点では不明であるが、これらのチャネル不活性化機構は、活動電位において不応期が生じるメカニズムを説明するものである^{20,22)}。

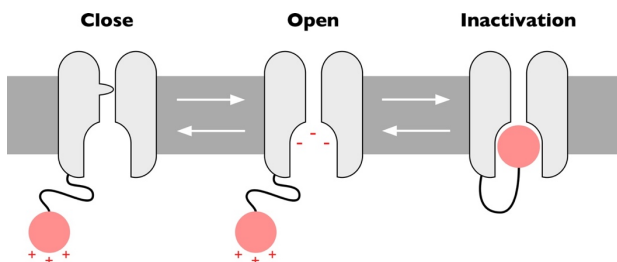


Figure 8. The ball-and chain model: Depolarization opens the voltage-gated Na⁺ channel allowing Na⁺ entry (open). Thereafter, the linker loop between the S4 and S5 domains alters its conformation to move into the channel and block further Na⁺ entry (inactivation).

一方、K⁺チャネルには α サブユニットの構造には多様性があり、6 回膜貫通型、2 回膜貫通型、1 回膜貫通型、さらに 6 回膜貫通型と 2 回膜貫通型が結合したものや 2 回膜貫通型が 2 つ結合した連結型がある。電位依存性 K⁺チャネルや Ca²⁺依存性 K⁺チャネルは 6 回膜貫通型に属し、その α サブユニットの構造は電位依存性 Na⁺チャネルと類似

している。しかし、電位依存性 Na⁺チャネルの 4 つのリピート間がリンカーにより結合されているのに対し、電位依存性 K⁺チャネルは 4 つの α サブユニットが集まってできたテトラマー構造を形成している。一方、静止膜電位を形成する内向き整流性 K⁺チャネル (K_{ir}) は 2 回膜貫通型であるが、これもまた 4 つの α サブユニットによりテトラマー構造を形成している (Fig. 9)。

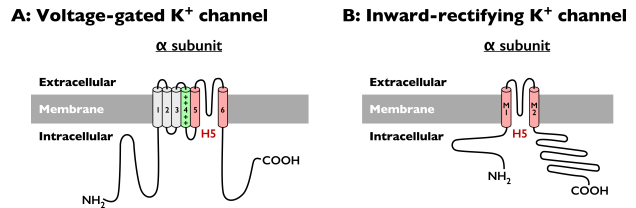


Figure 9. A, Membrane topology of voltage-gated K⁺ channel (K_v). K_v channel have six transmembrane domains. B, Membrane topology of inward-rectifying K⁺ channel (K_{ir}). M1 and M2 represent the two membrane-spanning domains characterizing the inward-rectifier family of K⁺ channel.

内向き整流性 K⁺チャネルの構造をみると、2 ヶ所の膜貫通領域 (M1 および M2) を持ち、これらの間にポア領域を有している。すなわち、内向き整流性 K⁺チャネルのポア領域は電位依存性 Na⁺チャネルの S5, H5, S6 領域と類似の構造を持つが、S4 領域が存在しないため電位依存性を示さない。また、内向き整流性とは細胞外から細胞内へ K⁺を通過させやすく、細胞内から細胞外へは通過させにくい性質のことである。この性質は、細胞内に存在する Mg²⁺やポリアミン (スペルミンやスペルミジン) が細胞内からチャネルポアに結合して、外向きの K⁺の流れを阻害するために生じると考えられている²⁰⁾。心筋細胞に発現し静止膜電位を形成している I_{K1} チャネル (K_{ir}2.1 と K_{ir}2.2 のヘテロ 4 量体) を例にあげると、このチャネルは K⁺の平衡電位からほぼ 0 mV に至るまでは外向き電流を流す。これは、膜電位が K⁺の平衡電位から脱分極した場合に K⁺の流出が増加し、膜電位を平衡電位に近づける役割を持つものと考えられる。一方、活動電位が発生した場合には膜電位は正の値をとるが、内向き整流性により K⁺の流出が減少するため活動電位形成の邪魔にならず、心筋細胞の活動電位におけるプラトー相の形成に重要な役割を果たしている²⁴⁾。

なお、内向き整流性 K⁺チャネルは現在まで 15 種類が同定されており、大きくは IRK サブファミ

リー ($K_{ir}2.1 \sim 2.4$), ROMK サブファミリー ($K_{ir}1.1$, $K_{ir}4.1$, $K_{ir}4.2$), GIRK サブファミリー ($K_{ir}3.1 \sim 3.4$), K_{ATP} サブファミリー ($K_{ir}6.1$, $K_{ir}6.2$) に分けられている²⁵⁾.

d) 侵害受容に関与するイオンチャネル

前述の通り, $A\delta$ 侵害受容器は侵害性機械刺激のみに応答する A-M と, 侵害性機械刺激とともに熱刺激にも応答する A-MH I ならびに A-MH II に分けられる (Table 1). A-M は熱刺激や酸刺激に応答せず侵害性機械刺激のみに応答するため, これを受容するイオンチャネルは長年明らかにされていなかった. しかし, 近年では *piezo1* タンパク質がその候補であるとの説が提唱されている^{26,27)}. A-MH I は侵害性機械刺激のみならず侵害性熱刺激 ($>53^{\circ}\text{C}$) にも応答するが, カプサイシンには反応しない事が知られている. したがって, ここで想定されるイオンチャネルは 52°C を越える熱刺激と機械刺激に応答し, $A\delta$ 神経に発現している TRPV2 が中心となる. A-MH II は Type I より低い侵害性熱刺激 ($>43 \sim 47^{\circ}\text{C}$) に応答し, さらにカプサイシン感受性を有することが知られている. したがって, ここで想定されるイオンチャネルは機械刺激に加え $27 \sim 35^{\circ}\text{C}$ 以上の温刺激により活性化される TRPV4 がその中心となるものと考えられるが, カプサイシン感受性を有することから TRPV1 も発現している可能性が示唆されている^{12,28)}.

一方, CMHs は侵害性機械刺激を受容する C-MH と C-M, 侵害性機械刺激をほとんど受容しない C-H および C-M_iH_i に大別される (Table 1). C-MH は機械刺激, 熱刺激, 化学刺激に応答し, C-M は機械刺激と化学刺激に応答する. また, C-H は熱刺激と化学刺激に応答し, C-M_iH_i は化学刺激に応答する¹²⁾. これらの神経終末は複数の刺激に応答することから, 神経終末には複数のイオンチャネルが発現しているものと考えられている. 侵害刺激を受容するイオンチャネルとして, 機械刺激には ASICs と TRPV4 が, 熱刺激には TRPV1 $\sim$ V4 が, 冷刺激には TRPM8 と TRPA1 が関与し, 化学刺激においては酸や蛇毒には ASICs が, カプサイシンには TRPV1 が, カンフルには TRPV3 が, メントール TRPM8 が, ワサビ等には TRPA1 が関わっているものと考えられている²⁹⁾. 以下では, これらのイオンチャネルに

ついて解説する (Table 2).

Piezo チャネル

Piezo チャネルファミリーは植物, 原生動物, 動物に至るまで保存されている細胞膜を 30 数回貫通する大型のイオンチャネルであり, 2010 年に Ardem Patapoutian らグループによって発見された. Piezo チャネルには *piezo1* と *piezo2* の 2 種類が存在し, 肝臓, 皮膚, 脊髄後根神経節, 肺, 膀胱, 大腸などに発現している^{26,27,30)}. このタンパク質は長年探されていた機械刺激により直接活性化される陽イオンチャネルであり, キロシヨウジョウバエにおいて *piezo* タンパク質の遺伝子欠損により侵害受容応答のみが抑制され, 熱侵害刺激に対する応答は抑制されないことが報告されているため²⁷⁾, 現在では *piezo1* が A-M において侵害性機械刺激を受容するイオンチャネルの最有力候補であると考えられている. また, 侵害受容器以外ではメルケル細胞に *piezo2* が発現しており, 皮膚の機械刺激によりこのチャネルが開孔して陽イオンがメルケル細胞内に流入することで脱分極が生じ, メルケル細胞から神経伝達物質が放出された結果, 感覚神経に活動電位が発生することが証明されている³¹⁾.

TRP チャネル

trp 遺伝子は, ショウジョウバエの光受容応答変異株の原因遺伝子として Craig Montell により 1989 年に報告された³²⁾. この遺伝子の変異株において光受容器電位変化が一過性 (transient) に生じる事から, この遺伝子によりコードされるチャネルタンパク質は transient receptor potential (TRP) チャネルと命名された^{33,34)}. また, 遺伝子解析の結果からこのチャネルファミリーは 29 種類の遺伝子により構成され, 6 つのサブファミリーを形成していることが明らかになっている (Fig. 10). TRP チャネルのサブファミリーは TRP canonical (TRPC), TRP melastatin (TRPM), TRP vanilloid receptor (TRPV), TRP mucolipin (TRPML), TRP polycystin (TRPP), TRP Ankyrin (TRPA) により形成されている. これらのタンパク質は電位依存性 K^{+} チャネルと同様の 6 回膜貫通型構造を有し, 4 量体を形成することでイオンチャネルとして機能する (Fig. 11A). このように, TRP チャネルは電位依存性チャネル

と類似の構造を有するが、必ずしも電位依存性を有するわけではない。これは、ほとんどの TRP チャンネルにおいて、電位依存性チャンネルでは電位センサーとして機能する S4 に正電荷を有するアミノ酸が配置されていないためである³⁵⁾。TRP チャンネルのうち侵害受容に関与するものは TRPV1～4, TRPM8 および TRPA1 である (Table 2)。

TRPV1～4 は温度、化学物質、膜の脱分極で活性化し、陽イオンチャンネルとして働く。TRPV1 はカプサイシン等の化学物質の他、酸、43℃以上熱刺激により活性化されるが³⁶⁾、ATP、PGE₂、ブラジキニンの作用により蛋白キナーゼ C (PKC) や蛋白キナーゼ A (PKA) によるチャンネルタンパクのリン酸化が起こるとその活性化閾値が低下し、体温でも痛み刺激を惹起すると考えられている^{36,37)}。TRPV2 は 52℃以上の高温を感知する³⁸⁾ のみならず機械刺激活性化チャンネルとしても働き、細胞膨張によって活性化することが知られている³⁹⁾。TRPV3 は 30～39℃の熱で活性化される^{40,41,42)}他、カンフル (樟脳)⁴³⁾、オレガノ⁴⁴⁾により活性化される。また、TRPV4 は 25～34℃で活性化される⁴⁵⁾とともに、細胞外液浸透圧の低下により活性化される。この活性化は細胞膜の伸展によるものではなく、低浸透圧刺激により細胞が膨張することでアラキドン酸の産生を介してロイコトリエンの産生増加が生じ、これが TRPV4 を活性化するものと考えられている^{46,47,48,49)}。TRPV チャンネルは Na⁺に対して Ca²⁺の透過性が比較的高く、その透過性の比 (P_{Ca}/P_{Na}) は TRPV1 において 9.6, TRPV4 において 6～10 であることが知られている⁵⁰⁾。

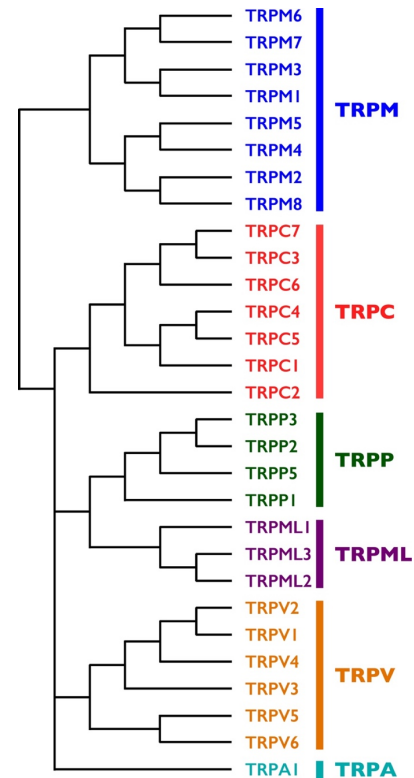


Figure 10. Phylogenetic tree of the mammalian transient receptor potential (TRP) channel superfamily. TRPC (canonical), TRPM (melastatin), TRPV (vanilloid), TRPA (ankyrin), TRPP (polycystin), and TRPML (mucolipin) are the only identified subfamilies in mammals.

一方、TRPM8 は 25℃以下の冷刺激で活性化することが知られているほか、メントールやメントール類似の化学物質であるイチリンにより活性化し、温度低下や清涼剤による生じる冷感をつかさどると考えられている^{51,52)}。このチャンネルも TRPV と同様に一価のイオンと二価のイオンを透過させ、 P_{Ca}/P_{Na} は 1.0～3.0 である⁵⁰⁾。また、TRPA1 も温度低下を受容するチャンネルであり、17℃以下の冷刺激⁵⁰⁾のほか、マスタードやワサビに含まれる AITC、シナモンに含まれる cinnamaldehyde、メントールなどの様々な化学物質に反応する^{53,54,55)}。加えて、このチャンネルは pH 変化によっても活性化され、細胞内の酸性化とアルカリ化の両方に反応することも知られている⁵⁶⁾。

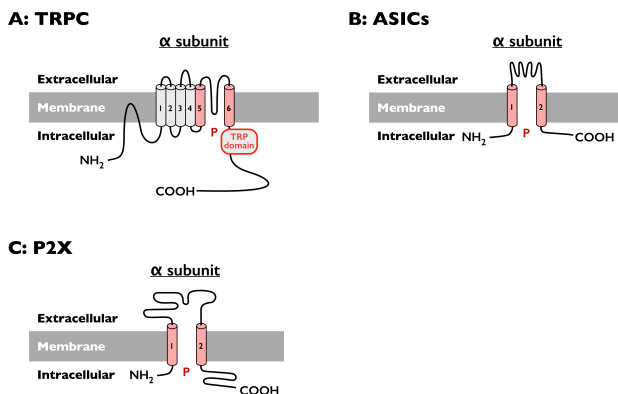


Figure 11. **A**, Membrane topology of TRPC. The protein sequences contain six transmembrane domains S1-S6 and a putative pore region between S5 and S6. **B**, Membrane topology of ASICs. The protein sequences contain two transmembrane domains and a large extracellular loop. **C**, Membrane topology of P2X. P2X subunits are characterized by a very long extracellular loop between two transmembrane domains.

ASICs

ASICs (acid-sensing ion channels) は、腎臓、膀胱、腸上皮などに発現し水と電解質の代謝に重要な役割を果たしている上皮性 Na^+ チャンネル (epithelial Na^+ channel: ENaC) に類似したチャンネルであり、DEG/ENaC 遺伝子ファミリーに属している。少なくとも 7 種類のサブユニット (ASIC1a, 1b, 1b2, 2a, 2b, 3, 4) が同定されており、ホモあるいはヘテロ三量体を形成している (Fig. 11B) ^{57, 58}。このチャンネルは線虫の機械刺激受容に必須のタンパク質である *degenerin* (DEG) と高い相同性を有し、細胞外の酸 (H^+) を感知して開孔し、細胞内へ Na^+ を流入させる ⁴⁶。また、ASIC2 遺伝子のノックアウトマウスでは触覚に関与する神経線維の反応が低下するため機械刺激にも応答する可能性が示唆されているが ⁵⁹、現時点では明らかではない。末梢神経には様々な ASIC サブユニットが発現しているが、ASIC1b と ASIC3 は感覚神経にのみ発現しており ²⁹、これらが C 線維の神経終末に発現して酸の感受に中心的な役割を果たしているものと考えられる。

e)細胞膜受容体とは

膜タンパクの 1 つである細胞膜受容体は、外界からもたらされたホルモンや神経伝達物質などの化学物質と結合することで、シグナル変換器と

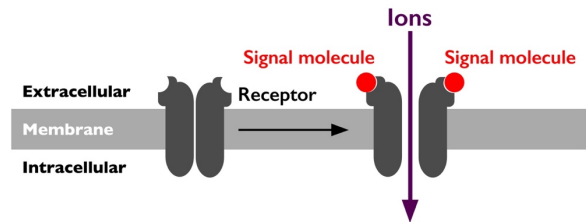
して働く。受容体 (レセプター) に結合する化学物質をリガンドとよび、このリガンドがファーストメッセンジャーとして親和性の高いレセプターに結合すると細胞内シグナルが形成され、これによって標的細胞の機能が変化する ⁴⁾。

細胞膜受容体はイオンチャネル共役型受容体、G タンパク質共役型受容体、酵素共役型受容体に分類されるが (Fig. 12)、イオンチャネル共役型受容体は細胞外より結合するリガンドにより開孔するイオンチャネルであり、神経筋接合部に存在するニコチン性アセチルコリン受容体はその典型である ^{60, 61}。G タンパク質共役型受容体では、7 回膜貫通型の受容体にリガンドが結合すると、三量体 GTP 結合タンパク質 (G タンパク質) が活性化され、これが標的タンパク質である酵素やイオンチャネル (これをエフェクターとよぶ) に作用することでその活性を調節し、セカンドメッセンジャーの産生が制御される。G タンパク質には主要なものとして G_s 、 $G_{i/o}$ 、 $G_{q/11}$ 、 $G_{12/13}$ が存在するが、レセプターにより作用する G タンパク質が異なっている。例えば、カテコラミン受容体の α_2 受容体、 β_1 受容体、 β_2 受容体は G_s を活性化するが、 α_1 受容体は $G_{q/11}$ を活性化する。リガンドの受容体への結合により G_s が活性化されるとエフェクタータンパク質としてアデニル酸シクラーゼ (AC) が活性化される。活性化した AC は ATP から cAMP をセカンドメッセンジャーとして産生し、これによってタンパク質キナーゼ A (PKA) が活性化され標的タンパク質のセリンおよびスレオニン残基をリン酸化することで、イオンチャネルの活性変化などの生理作用を及ぼす (Fig. 13)。一方、 $G_{i/o}$ の作用は G_s のそれと拮抗し、活性化により AC が抑制されて cAMP の産生量が減少することで PKA の活性が低下し、これにより生理作用がもたらされる (Fig. 13)。さらに、 $G_{q/11}$ の活性化ではエフェクタータンパク質としてフォスホオリパーゼ C β (PLC β) が活性化され、これが細胞膜のリン脂質であるホスファチジルイノシトール 4, 5-二リン酸 (PIP₂) をイノシトール 1, 4, 5-三リン酸 (IP₃) とジアシルグリセロール (DAG) に分解し、これらがセカンドメッセンジャーとして働く。産生された IP₃ は小胞体膜に存在する IP₃ 受容体に作用するが、IP₃ 受容体は Ca^{2+} チャンネルとして機能するため小胞体から Ca^{2+} が放出される。細胞内に放出された Ca^{2+}

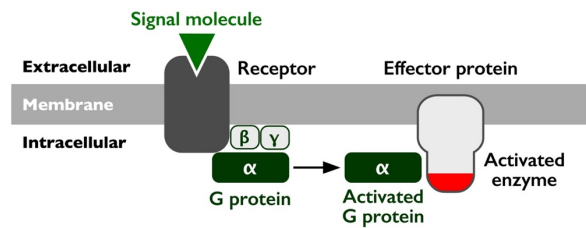
は Ca^{2+} 結合タンパク質であるカルモジュリンに結合し、 Ca^{2+} /カルモジュリン依存性タンパク質キナーゼであるカルモジュリンキナーゼ (CaMK) やミオシン軽鎖キナーゼ (MLCK) を活性化するほか、放出された Ca^{2+} 自体がセリン/スレオニンタンパク質キナーゼであるタンパク質キナーゼ C (PKC) の活性化にも役立つ。一方、DAG は細胞膜内に存在し、これが PKC に作用し活性化することで生理作用をもたらす (Fig. 14)。 $\text{G}_{12/13}$ の活性化は低分子量 G タンパク質 Rho への GTP 結合などを生じさせ、これによって Rho が活性化して細胞骨格系を制御するセリン・スレオニンキナーゼである Rho キナーゼを活性化して、細胞応答を生じさせる⁶¹⁾。酵素共役型受容体の大部分は 1 回膜貫通型蛋白であり、細胞内にタンパク質キナーゼとしての働く部位を有している。典型的な例として、インスリン受容体は受容体タンパク質内にチロシンキナーゼ作用を持つ部位があり、インスリンがレセプターに結合すると二量体を形成することでチロシンキナーゼが活性化して相互に細胞内領域のチロシン残基をリン酸化し、アダプタータンパク質やドッキングタンパク質を介して下流に情報を伝達し、生理作用を生じさせる (Fig. 12)⁶¹⁾。

この中で侵害受容に関して特に重要なものはイオンチャネル共役型の ATP 受容体である P2X 受容体と、炎症に伴い産生されるオータコイド (局所ホルモン) であるブラジキニン (BK) を受容する G タンパク質共役型の B_2 受容体である (Table 2)。また、炎症などにより細胞膜のアラキドン酸から産生されるプロスタグランジン E_2 (PGE_2) やプロスタグランジン I_2 (PGI_2) はそれぞれ G タンパク質共役型受容体である EP 受容体と IP 受容体に結合し、BK や熱による発痛作用を増強させる働きがある。

Ion channel-linked receptor



G protein-coupled receptor



Enzyme-linked receptors

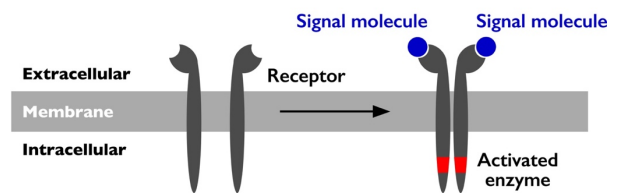


Figure 12. External cell signals use one of three mechanisms to pass the message into the cell interior: An ion channel-linked receptor, a G protein-coupled receptor, and an enzyme-linked receptor.

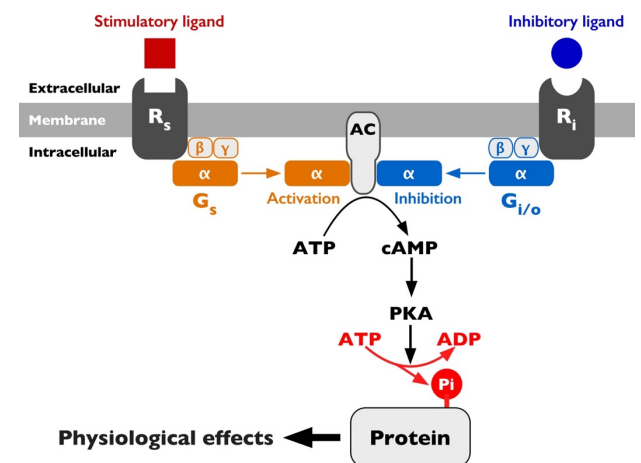


Figure 13. G_s and $\text{G}_{i/o}$ protein-coupled signal transduction: The G_s protein-coupled pathway stimulates adenylate cyclase (AC), which catalyzes the formation of cAMP. On the other hand, the $\text{G}_{i/o}$ protein-coupled pathway inhibits AC.

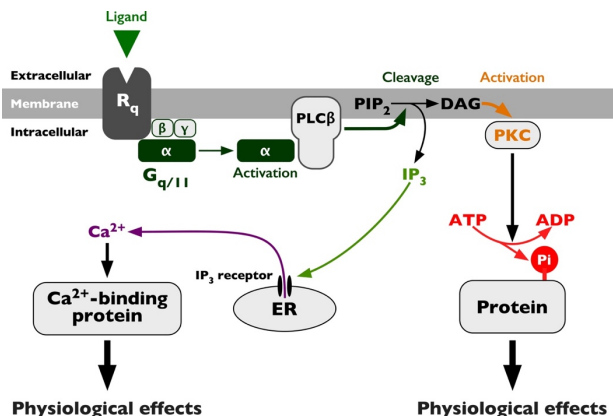


Figure 14. G_{q/11} protein-coupled signal transduction: The G_{q/11} protein-coupled pathway stimulates phospholipase C8 (PLCβ), which catalyzes the formation of inositol triphosphate (IP₃) and diacylglycerol (DAG) from phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate (PIP₂). Formation of IP₃ stimulates endoplasmic reticulum (ER) release of calcium, and formation of DAG activates protein kinase C (PKC).

ATP 受容体

ATP は組織障害により細胞から放出され、受容体に作用することで発痛作用を有する。ATP 受容体にはイオンチャネル共役型の P2X 受容体と G タンパク質共役型の P2Y 受容体が存在するが、ヒトでは P2X 受容体には P2X₁ から P2X₇ までの 7 つのサブタイプが、P2Y 受容体にはサブタイプとして P2Y₁, P2Y₂, P2Y₄, P2Y₆, P2Y₁₁, P2Y₁₂, P2Y₁₃, P2Y₁₄ が存在することが知られている。一次求心性神経の終末には P2X₇ を除く 6 種の P2X 受容体と、P2Y₁ および P2Y₂ 受容体が発現している⁶²⁾。

P2X 受容体のサブユニットは膜 2 回貫通型のタンパク質であり (Fig. 11C), ホモあるいはヘテロ三量体を形成して Na⁺, Ca²⁺ および K⁺ を透過させる非選択性陽イオンチャネルを形成する^{63, 64, 65)}。P2Y 受容体においては P2Y₁, P2Y₂, P2Y₄, P2Y₆, P2Y₁₁ 受容体は G_{q/11} と共役し、このうち P2Y₂ と P2Y₆ は G_{12/13} と共役している。また、P2Y₁₂, P2Y₁₃ および P2Y₁₄ は G_{i/o} と共役している。

A δ 線維には P2X₂ 受容体と P2X₃ 受容体がヘテロ三量体 (P2X_{2/3}) を形成しており、触・圧刺激に対してメカニカル・アロディニア (異痛症) を生じる事が知られているほか、C 線維末端に発現する P2X₃ ホモ受容体は自発痛や熱刺激痛覚過敏の発生に関与することが報告されている。また、

P2Y 受容体 (特に P2Y₁ および P2Y₂) においては G_{q/11} を介した PKC の活性化により TRPV1 をリン酸化し、その熱感受性を引き下げることで熱による疼痛を増強することも知られている^{62, 66)}。

ブラジキニン受容体とプロスタグランディン受容体

BK はアミノ酸 9 個より形成されるペプチドであり、血漿中に存在する高分子キニンノーゲンに主に血漿中に存在するセリンプロテアーゼであるカリクレインが作用するとカリジン (Lys-BK) と BK が産生される。なお、カリクレインは血管内皮細胞の損傷により血液凝固因子の XII 因子が XIIa に活性化されるとプレカリクレインから産生される。BK は侵害受容器、血管内皮細胞、マクロファージ、肥満細胞などに作用して発痛、血管拡張、血管透過性亢進を生じさせるため、これにより炎症症状が生じる⁶⁷⁾。

BK 受容体には B₁ 受容体と B₂ 受容体が存在し、両者とも G_{q/11} を持つ G タンパク質共役型受容体である。C 侵害受容線維の終末には B₂ 受容体が発現しており、BK もしくは Lys-BK がこれに作用すると G_{q/11} が活性化して PKC を活性化する。PKC は電位依存性 Na⁺チャネルをリン酸化することでこのチャネルを直接開閉させ、これによって侵害受容線維に活動電位が発生して痛みが生じる⁶⁸⁾。また、ATP の P2Y 受容体への作用と同様に、B₁/B₂ 受容体に BK が作用すると通常では 43°C 以上で活性化される TRPV1 チャネルが 36°C 以下でも持続的に活性化されるため、慢性疼痛の原因のひとつとなることが知られている^{68, 69)}。これと同様の反応は、細胞膜のリン脂質であるアラキドン酸からシクロオキシゲナーゼ (Cyclooxygenase: COX) の作用により産生される PGE₂ や PGI₂ においても観察される。PGE₂ と PGI₂ はそれぞれ EP₂ 受容体と IP 受容体に結合するが、この両者は G タンパク質共役型受容体であり G タンパク質として G_s を有しているため、細胞内で AC を介して cAMP を産生する。これがタンパク質リン酸化酵素である PKA を活性化することにより TRPV1 をリン酸化し、その活性化閾値を引き下げるものと考えられている^{69, 70)}。

おわりに

侵害刺激の受容には多くのイオンチャネル、受

容体が関与するがその一部については解明されているものの、未だ不明な点も数多く残されている。それは、このシステムが侵害刺激の直接的な受容を行うだけではなく、様々な様式でもたらされる組織の損傷や疾病に対してそれを知らせるシグナルを発することで、個体を保全する複雑なシステムを構築しているためである。結果として、このシステムは合目的で適切な警告を発するだけではなく、時として不必要とも思えるほどの警告を発して人々を悩ませる。したがって、我々医療従事者にとって患者の痛みのケアは心のケアと同等と思えるほど重要な問題であり、痛みに関する基本的な知識を理解した上で適切な対処を行わなくてはならない。

痛みは末梢性に生じるだけではなく中枢性にも生じるが、本総説では末梢における侵害受容のみに焦点を絞り、特に電気生理学および細胞生理学的な基礎知識をもとにイオンチャネルと受容体を介した侵害受容について概説した。なお、中枢における痛みの発生、伝導路と受容野、治療法などについては、他書を参照していただければ幸いである^{71, 72, 73)}。

文献

- 1) Alberts A, Johnson A, Lewis J et al. (中村桂子, 松原謙一 監訳): 小分子の膜輸送と、膜の電気的性質: 細胞の分子生物学 第5版, pp695-748, ニュートンプレス, 2010.
- 2) 岡田泰伸: 細胞の構造と機能 生体膜. 小澤瀨司, 福田康一郎 (編): 標準生理学 第7版, pp15-18, 医学書院, 2009.
- 3) 岡田泰伸: チャネルとトランスポーター その構造・機能協関と疾病. 岡田泰伸, 清野進 (編): 分子医科学で病気を識る 第5巻 チャネルとトランスポーター: その働きと病気, pp1-pp15, メジカルビュー, 1997.
- 4) 岡田泰伸: 細胞と外環境との相互作用 細胞とその環境. 小澤瀨司, 福田康一郎 (編): 標準生理学 第7版, pp34-47, 医学書院, 2009.
- 5) 山岸俊一: 静止膜電位の成因. 鈴木泰三, 田崎京二, 星 猛 (編): 一般生理学入門, pp192-206, 南山堂, 1975.
- 6) 岡田泰伸: 細胞とその環境 細胞内外の物理化学的環境, 小澤瀨司, 福田康一郎 (編): 標準生理学 第7版, pp31-43, 医学書院, 2009.
- 7) 山岸俊一: 活動電位. 鈴木泰三, 田崎京二, 星 猛 (編): 一般生理学入門, pp207-227, 南山堂, 1975.
- 8) 久保義弘: 興奮性膜とイオンチャネル 興奮の発生と膜興奮の機序. 小澤瀨司, 福田康一郎 (編): 標準生理学 第7版, pp62-70, 医学書院, 2009.
- 9) Hamill OP, Marty A, Neher E et al.: Improved patch-clamp techniques for high-resolution current recording from cells and cell-free membrane patches. *Pflügers Arch* 391(2):85-100, 1981.
- 10) Sigworth F and Neher E: Single Na⁺ channel currents observed in cultured rat muscle cells. *Nature* 287(2):447-449, 1980.
- 11) Fenwick E, Marty A, and Neher E: Sodium and calcium channels in bovine chromaffin cells. *J Physiol.* 331:599-635, 1982.
- 12) Dubin A and Patapoutian A: Nociceptors: the sensors of the pain pathway. *J Clin Inv* 120:3760-3772, 2010.
- 13) Meyer RA, Davis KD, Cohen RH et al.: Mechanically insensitive afferents (MIAs) in cutaneous nerves of monkey. *Brain Res* 561(2):252-261, 1991.
- 14) Schmidt R, Schmelz M, Forster C et al.: Novel classes of responsive and unresponsive C nociceptors in human skin. *J Neurosci* 15:333-341, 1995.
- 15) Noda M, Takahashi H, Tanabe T et al.: Structural homology of Torpedo californica acetylcholine receptor subunits. *Nature* 7; 302(5908):528-532, 1983.
- 16) Noda M, Ikeda T, Suzuki H, Takeshima H et al.: Expression of functional sodium channels from cloned cDNA. *Nature* 3;

- 322(6082):826-828, 1986.
- 17) 桐野 豊：第一章 イオンチャネルとは 2
イオンチャネルの一般的性質と分類. 東田
陽博 (編)：最新医学からのアプローチ 7
イオンチャネル 1, pp24-33, メジカルビュ
ー社, 1993.
- 18) Rang HP, Dale MM, Ritter JM et al.: Rang
and Dale's Pharmacology 8th ed. pp58-66,
Elsevier, 2016.
- 19) Gutman GA, Chandy KG, Grissmer S et
al.: International Union of Pharmacology.
LIII. Nomenclature and molecular
relationships of voltage-gated potassium
channels. Pharmacol Rev 57(4):473-508,
2005.
- 20) 村越隆之, 栗原 崇, 三枝弘尚, 田邊
勉：イオンチャネルの分子生物学, pp15-
60, 羊土社, 1998.
- 21) Catterall WA, Goldin AL, and Waxman SG:
International Union of Pharmacology.
XLVII. Nomenclature and structure-
function relationships of voltage-gated
sodium channels. Pharmacol Rev
57(4):397-409, 2005.
- 22) 久保義弘：生物のもつチャネルの構造と機
能. 曾我部正博 (編)：イオンチャネル 電
気信号を作る分子, pp65-100, 共立出版,
1997.
- 23) 森島 繁, 森 泰生, 井本敬二：電位依存
性カチオンチャネルと神経・筋・心疾患.
岡田泰伸, 清野 進 (編)：分子医科学で病
気を識るシリーズ 5 チャネルとトランスポ
ーター その働きと病気, pp17-53, メジカル
ビュー社, 1997.
- 24) 山下武志：心筋細胞の電気生理学, pp35-
41, メディカル・サイエンス・インターナ
ショナル社, 2002.
- 25) Kubo Y, Adelman JP, and Clapham DE:
International Union of Pharmacology. LIV.
Nomenclature and molecular relationships
of inwardly rectifying potassium channels.
Pharmacol Rev 57(4):509-526, 2005.
- 26) Coste B, Mathur J, Schmidt M et al.:
Piezo1 and Piezo2 are essential
components of distinct mechanically
activated cation channels. Science 330:55-
60, 2010.
- 27) Coste B, Xiao B, and Santos JS: Piezo
proteins are pore-forming subunits of
mechanically activated channels. Nature
483:176-181, 2012.
- 28) 富永真琴：TRP チャネルと痛み. 日薬理誌
127:128-132, 2006.
- 29) 中川貴之：痛みの受容機構と新規鎮痛薬創
製の可能性. 生化学 85(7):561-565, 2013.
- 30) Gottlieb PA and Sachs F: Piezo1:
properties of a cation selective mechanical
channel. Channels (Austin) 6(4):214-219,
2012.
- 31) Maksimovic S, Nakatani M, and Baba Y:
Epidermal Merkel cells are
mechanosensory cells that tune
mammalian touch receptors. Nature
509:617-621, 2014.
- 32) Montell C and Rubin GM: Molecular
characterization of the Drosophila trp
locus: a putative integral membrane
protein required for phototransduction.
Neuron 2(4):1313-1323, 1989.
- 33) Montell C, Birnbaumer L, and Flockerzi V:
The TRP Channels, a Remarkably
Functional Family. Cell 108:595-598, 2002.
- 34) Venkatachalam K and Montell C: TRP
channels. Annu Rev Biochem 76:387-417,
2007.
- 35) 沼田朋大, 香西大輔, 高橋重成 他：TRP
チャネルの構造と多様な機能. 生化学
81(1):962-983, 2009.
- 36) 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.
- 37) Davis JB, Gray J, and Gunthorpe MJ:
Vanilloid receptor-1 is essential for
inflammatory thermal hyperalgesia.
Nature 405:183-187, 2000.
- 38) Caterina MJ, Rosen TA, Tominaga M et
al.: A capsaicin-receptor homologue with a
high threshold for noxious heat. Nature
398:436-441, 1999.

- 39) Muraki K, Iwata Y, and Katanosaka Y: TRPV2 is a component of osmotically sensitive cation channels in murine aortic myocytes. *Circ Res* 93(9):829-838, 2003.
- 40) Xu H, Ramsey IS, Kotecha SA et al.: TRPV3 is a calcium-permeable temperature-sensitive cation channel. *Nature* 418:181-186, 2002.
- 41) Peier AM, Reeve AJ, Andersson DA et al.: A heat-sensitive TRP channel expressed in keratinocytes. *Science* 296:2046-2049, 2002.
- 42) Smith GD, Gunthorpe MJ, Kelsell RE et al.: TRPV3 is a temperature-sensitive vanilloid receptor-like protein. *Nature* 418:186-190, 2002.
- 43) Moqrich A, Hwang SW, Earley TJ et al.: Impaired thermosensation in mice lacking TRPV3, a heat and camphor sensor in the skin. *Science* 307:1468-1472, 2005.
- 44) Xu H, Delling M, Jun JC et al.: Oregano, thyme and clove-derived flavors and skin sensitizers activate specific TRP channels. *Nat Neurosci* 9(5):628-635, 2006.
- 45) Güler AD, Lee H, Iida T et al.: Heat-evoked activation of the ion channel, TRPV4. *J Neurosci* 22(15):6408-6414, 2002.
- 46) Vriens J, Watanabe H, Janssens A et al.: Cell swelling, heat, and chemical agonists use distinct pathways for the activation of the cation channel TRPV4. *Proc Natl Acad Sci USA* 101(1):396-401, 2004.
- 47) Strotmann R, Harteneck C, Nunnenmacher K et al.: OTRPC4, a nonselective cation channel that confers sensitivity to extracellular osmolarity. *Nat Cell Biol* 2(10):695-702, 2000.
- 48) Liedtke W, Choe Y, Martí-Renom MA et al.: Vanilloid receptor-related osmotically activated channel (VR-OAC), a candidate vertebrate osmoreceptor. *Cell* 103(3):525-535, 2000.
- 49) Vriens J, Owsianik G, Fisslthaler B et al.: Modulation of the Ca²⁺ permeable cation channel TRPV4 by cytochrome P450 epoxygenases in vascular endothelium. *Circ Res* 97(9):908-915, 2005.
- 50) Alexander SP, Mathie A, and Peters JA: *Guide to Receptors and Channels (GRAC)*, 5th edition. *Br J Pharmacol* 164 Suppl 1: S1-324, 2011.
- 51) Peier AM, Moqrich A, Hergarden AC et al.: A TRP channel that senses cold stimuli and menthol. *Cell* 108(5):705-715, 2002.
- 52) Bautista DM, Siemens J, Glazer JM et al.: The menthol receptor TRPM8 is the principal detector of environmental cold. *Nature* 44:204-208, 2007.
- 53) Jordt SE, Bautista DM, Chuang HH et al.: Mustard oils and cannabinoids excite sensory nerve fibers through the TRP channel ANKTM1. *Nature* 427:260-265, 2004.
- 54) Macpherson LJ, Dubin AE, Evans MJ et al.: Noxious compounds activate TRPA1 ion channels through covalent modification of cysteines. *Nature* 445: 541-545, 2007.
- 55) Karashima Y, Damann N, Prenen J et al.: Bimodal action of menthol on the transient receptor potential channel TRPA1. *J Neurosci* 27(37):9874-9884, 2007.
- 56) Fujita F, Uchida K, Moriyama T et al.: Intracellular alkalization causes pain sensation through activation of TRPA1 in mice. *J Clin Invest* 118(12):4049-4057, 2008.
- 57) Deval E, Gasull X, and Noël J: Acid-sensing ion channels (ASICs): pharmacology and implication in pain. *Pharmacol Ther* 128(3):549-558, 2010.
- 58) Hanukoglu I: ASIC and ENaC type sodium channels: conformational states and the structures of the ion selectivity filters. *FEBS J* 284(4):525-545, 2017.
- 59) Chen CC and Wong CW: Neurosensory mechanotransduction through acid-sensing ion channels. *J Cell Mol Med* 17(3):337-349, 2013.

- 60) Alberts A, Johnson A, Lewis J et al. (中村桂子, 松原謙一 監訳): 細胞の情報伝達: 細胞の分子生物学 第5版, pp879-964, ニュートンプレス, 2010.
- 61) Camperts BD, Ktamer IJM, and Tathham PER (上代淑人, 佐藤高哉 訳): シグナル伝達 第2版 生命システムの情報ネットワーク, メディカル・サイエンス・インターナショナル社, 2011.
- 62) 井上和秀, 津田 誠, 小泉 修一: 痛覚系に関与する ATP 受容体. 日薬理誌 124:228-233, 2004.
- 63) North RA: Molecular Physiology of P2X Receptors. *Physiol Rev* 82:1013-1067, 2002.
- 64) 井上和秀: ATP 受容体の生理機能, 特に痛みに関する神経薬理学的研究. *YAKUGAKU ZASSHI* 133(10):1035-1039, 2013.
- 65) 服部素之: P2X 受容体の構造と ATP 依存的なチャネル活性化機構. 生物物理 53(4):212-213, 2013.
- 66) Moriyama T, Iida T, Kobayashi K et al.: 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.
- 67) 平山良孝, 茅切 浩: ブラジキニン受容体拮抗薬の開発現況と今後の展開. 日薬理誌 (*Folia Pharmacol Jpn*) 119:45-53, 2002.
- 68) 金銅英二: 神経障害性疼痛の分子メカニズム. 日本顎咬合学会誌 咬み合わせの科学, 34(3):307-316, 2014.
- 69) 吉村 恵: 慢性疼痛発生メカニズムの新しい展望. 福岡医誌 97(6):153-159, 2006.
- 70) Moriyama T, Higashi T, Togashi K et al.: Sensitization of TRPV1 by EP1 and IP reveals peripheral nociceptive mechanism of prostaglandins. *Mol Pain* 1(1):3, 2005.
- 71) 花岡一雄、田中 栄 (編): 痛みのマネジメント update 基礎知識から緩和ケアまで. 日本医師会, 2014.
- 72) 小山なつ: 増補改訂新版 痛みと鎮痛の基礎知識. 技術評論社, 2016.
- 73) 渡辺正仁, 早崎 華, 由留木裕子: 痛みのメカニズムと鎮痛. 保健医療学雑誌 8(1):50-63, 2017.