

温度と痛み・しびれの関係 (Temperature and pain/dysesthesia)

中川 貴之
(京都大学 医学部附属病院)

一般に、43°C以上の熱刺激や 17°C以下の冷刺激は痛みを発生させる。この温度による痛みのセンサーとして、熱刺激には TRPV1、TRPV2、TRPM3 やアノクタミン 1 チャンネル (ANO1) などが、冷刺激に対しては TRPA1 や、一部条件下では TRPM8 などのイオンチャンネルが関与すると推定されている。これらのイオンチャンネルは、主に侵害受容を担う一次感覚神経(主に無髄 C 線維)や、一部、皮膚角化細胞にも発現し、外界からの温度刺激を感知する(図1)。一方、一次感覚神経周辺に炎症が発生すると、これらのイオンチャンネルが、リン酸化による機能亢進、発現量増加、神経末端での細胞膜局在量の増加などにより感作し、熱あるいは冷刺激に対する痛覚過敏やアロディニア(異痛症)発生の原因となる。

また、四肢末端の血流量が低下すると、冷え性のように痛みやしびれを感じ、糖尿病性神経障害や末梢閉塞性動脈疾患などの症状にも関与する。このとき、末梢血流障害による低酸素負荷により、酸素応答性のプロリン水酸化酵素 (PHD) の抑制を介して TRPA1 が感作し、TRPA1 の内因性アゴニスト活性酸素種 (ROS) に対する応答性が高まった結果、痛みやしびれが発生することが報告されている。一方、TRPA1 の温度感受性には種差があり、特にヒト TRPA1 が冷感受性を示すかについては未だに議論が分かれているが、PHD 抑制により感作した TRPA1 は、ROS 産生を介して間接的に冷感受性を示すことが明らかにされている。大腸癌等に用いられる白金系抗がん剤のオキサリプラチンは、副作用として冷刺激により突如しびれを感じるという急性末梢神経障害を必発するが、このメカニズムにも PHD 抑制による TRPA1 感作が関連している(図1)。

参考文献:

- So K et al. *Sci. Rep.* 6: 23261 (2016)
- Miyake T et al. *Nat. Commun.* 7: 12840 (2016)

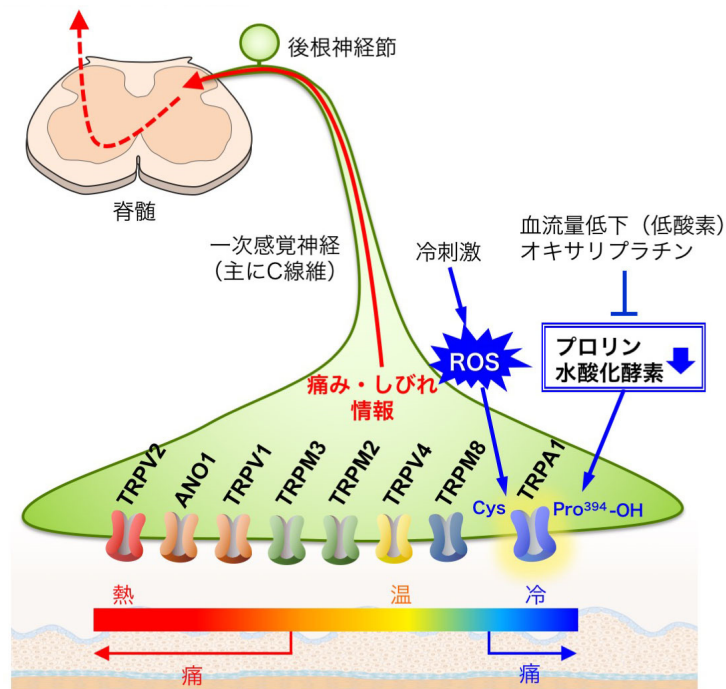


図1 温度による痛み・しびれの発生機構