

# 痛みの Science & Practice

## 4. 腰痛のサイエンス

(第1刷, 第2刷)

### 正誤表

本書におきまして、以下のとおり記載内容に誤りがありました。  
訂正してお詫びいたします。

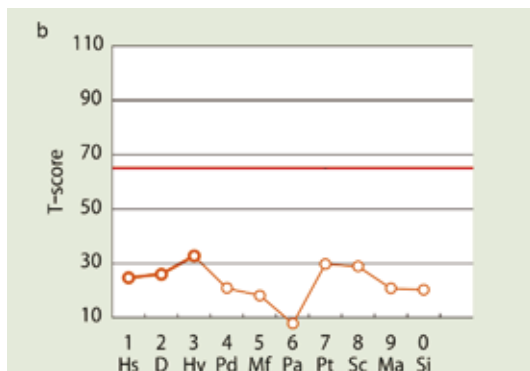
#### ■23～24 ページ

最終稿以前の記述内容を掲載してしまいました。

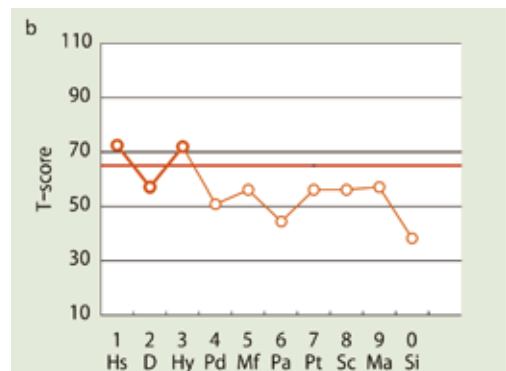
正しい内容のPDF ファイルを次ページに添付致しますので、差し替えをお願い致します。

#### ■119 ページ, 図 1b

[誤]



[正]



# 腰痛と遺伝子多型

信州大学医学部麻酔科 布施谷仁志  
信州大学医学部麻酔科 川真田樹人

## ● 遺伝子多型とは？

遺伝子多型とは、遺伝子を構成している DNA 配列の多様性で、集団の 1%以上の頻度で認められるものと定義される。多型には、蛋白のアミノ酸配列を変えるものも変えないものもある。遺伝子多型は、表現型を通常変化させないが、蛋白のさまざまな部位のアミノ酸が置換された結果、蛋白の機能が大きく変化すると表現型も変化しうる。遺伝子多型のうち、DNA 配列の一つの塩基が別の塩基に置換されて生じるものを一塩基多型、同じ塩基配列が同じ向きに隣り合って繰り返す配列 (tandem repeat) の個数の差で生じる多型で、2-4 塩基単位の繰り返し (short tandem repeat) からなるものをマイクロサテライト多型、数十塩基単位の繰り返し (variable number of tandem repeat) からなるものをミニサテライト多型という (図 1)。

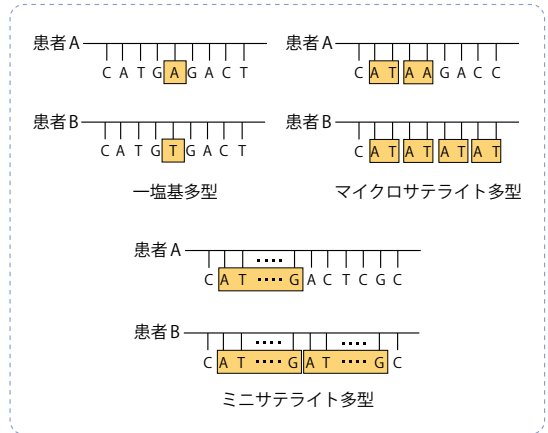


図 1 遺伝子多型の種類

## ● 腰痛には遺伝子多型が関与している

腰部への外傷や椎間板手術によって生じた組織損傷が同程度であるにもかかわらず、患者によって痛みの大きさや遷延する期間、痛みによる活動の制限が異なる。この理由の一つは、痛みの伝達や、椎間板変性に関与する分子に遺伝子多型があり、蛋白の発現や機能に個人差があるためである。腰痛に関与している遺伝子多型の多くは、一塩基多型である。

### 1. 痛みの伝達に関与する分子の遺伝子多型と腰痛

痛み刺激は、末梢侵害受容神経で活動電位を引き起こす。活動電位は、シナプスを介して中枢神経へと伝達される。このような痛みの伝達経路には、活動電位の発生を終息させたり、痛み刺激の中枢神経への入力を弱めたりする機構がある (図 2)。G 蛋白共役型内向き整流性カリウムチャンネルは、オピオイドによるオピオイド受容体刺激を経て  $G_{i/o}$  蛋白によって活性化し、カリウムイオンを細胞外に流出させることで脱分極を終息させ、痛み刺激の伝達を抑制する。視床下部から

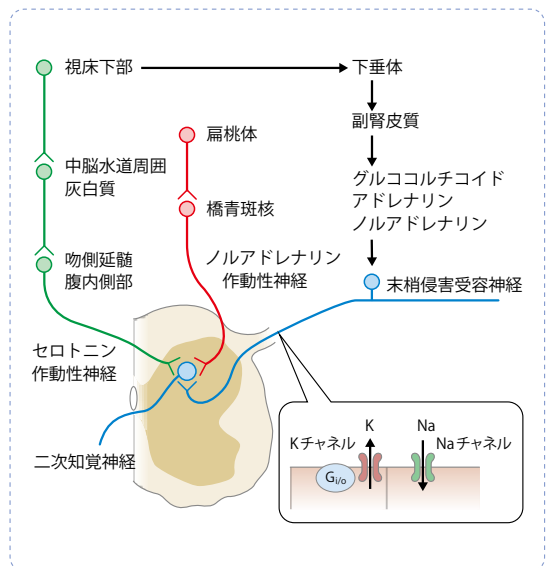


図 2 痛みの伝達を抑制する機構

G 蛋白共役型内向き整流性カリウムチャンネル、下行性痛み抑制系、視床下部・下垂体・副腎皮質系によって、痛みの伝達が抑制される。

中脳・延髄を介して下行するセロトニン作動性神経や、扁桃体から橋を介して下行するノルアドレナリン作動性神経は、脊髄後角に投射し、一次知覚神経終末や二次知覚神経とシナプスして、痛み刺激の伝達を抑制している（下行性痛み抑制系）。また、組織損傷は、視床下部・下垂体・副腎皮質系を活性化させ、カテコラミンやグルココルチコイドを産生させる。これらのホルモンは、末梢侵害受容神経に作用し、カルシトニン遺伝子関連ペプチドの放出を抑制して、痛みの受容を減弱させる。この視床下部・下垂体・副腎皮質系の機能不全が慢性筋骨格痛の原因の一つと考えられている<sup>1)</sup>。一塩基多型は、G 蛋白共役型内向き整流性カリウムチャネル<sup>2)</sup>やセロトニン受容体<sup>3)</sup>などの痛みの伝達を抑制する分子や、グルココルチコイド受容体の感受性を調節する FK506 binding protein 51<sup>4)</sup>などに生じ、それぞれの機構が正常に働かなくなるために痛みが強くなると考えられる。

## 2. 椎間板変性に関する分子の遺伝子多型と腰痛

炎症性サイトカインが、椎間板変性を引き起こす(図3)。インターロイキン(IL)-18は、マクロファージで産生され、T細胞やナチュラルキラー細胞を活性化させ、両細胞からインターフェロン $\gamma$ を産生させる。インターフェロン $\gamma$ は、マクロファージから腫瘍壊死因子 $\alpha$ やIL-1を産生させる。IL-1は、椎間板髄核の軟骨様細胞において、椎間板基質であるプロテオグリカン合成を抑制するとともに、matrix metalloproteinase-3産生を増加させてコラーゲンやプロテオグリカンを分解・変性させる。こうして、椎間板基質が減少・変性し、脊柱の加重ストレスが骨や骨膜に直接伝わって痛みが生じると考えられる。さらに、IL-1は、変性してヘルニアとなった椎間板からプロスタグランジンE<sub>2</sub>、腫瘍壊死因子 $\alpha$ 、IL-6を放出させる。これらのサイトカインは、椎間板に分布する末梢侵害受容神経を感作させるため、痛みが強くなる。遺伝子多型は、これらIL-1をはじめとする炎症性サイトカイン<sup>5)</sup>や、matrix metalloproteinase-3<sup>6)</sup>のような蛋白分解酵素にもみられ、椎間板変性や末梢神経の感作をもたらすため、痛みが強くなると考えられている。

### ● 将来の展望

痛みの感受性の個人差や遷延の機序に関する研究は端緒についたばかりで、現在の知見を基に患者個人を評価し治療するまでに至っていない。しかし、腰痛の原因は複数存在し、患者によって異なるため、個々の

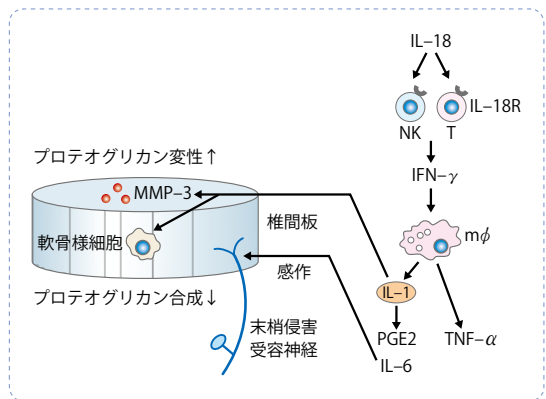


図3 炎症性サイトカインによる椎間板変性の機序

IL-1が椎間板変性や末梢侵害受容神経感作に対して中心的な役割を担っている。

IL-18 : interleukin-18, IL-18R : interleukin-18 receptor, NK : natural killer cell, T : T cell, IFN- $\gamma$  : interferon- $\gamma$ , m $\phi$  : macrophage, IL-1 : interleukin-1, PGE2 : prostaglandin E2, IL-6 : interleukin-6, TNF- $\alpha$  : tumor necrosis factor- $\alpha$ , MMP-3 : matrix metalloproteinase-3

痛みの機序に基づいた治療が行われているわけではない。今後は、遺伝子多型による腰痛の機序が明らかとなることで、痛みの感受性や遷延を評価し、個々の病態に応じたテーラーメイド治療を行える可能性がある。将来は、遺伝子変異を改善させる遺伝子治療や、変異によって変化した蛋白の機能に着目した薬物治療が開発され、臨床使用される日がくることを期待したい。

### 文献

- 1) Gaab J, et al : Reduced reactivity and enhanced negative feedback sensitivity of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis in chronic whiplash-associated disorder. Pain 119 : 219-224, 2005
- 2) Bruehl S, et al : Association between KCNJ6 (GIRK2) gene polymorphisms and pain-related phenotypes. Pain 154 : 2853-2859, 2013
- 3) Lebe M, et al : Association of serotonin-1A and -2A receptor promoter polymorphisms with depressive symptoms, functional recovery, and pain in patients 6 months after lumbar disc surgery. Pain 154 : 377-384, 2013
- 4) Bortsov A, et al : Polymorphisms in the glucocorticoid receptor co-chaperone FKBP5 predict persistent musculoskeletal pain after traumatic stress exposure. Pain 154 : 1419-1426, 2013
- 5) Solovieva S, et al : Possible association of interleukin 1 gene locus polymorphisms with low back pain. Pain 109 : 8-19, 2004
- 6) Yuan HY, et al : Matrix metalloproteinase-3 and vitamin D receptor genetic polymorphisms, and their interactions with occupational exposure in lumbar disc degeneration. J Occup Health 52 : 23-30, 2010