

14 リゾホスファチジン酸(LPA)

Lysophosphatidic acid (LPA)

小川 節郎

Setsuro Ogawa

神経障害性疼痛時に発現するアロディニアや痛覚過敏状態の原因として、神経線維間の電氣的短絡（エファプス）や異所性ナトリウムチャネルや α アドレナリン受容体による化学的短絡の他、神経線維の異常な発芽による有髄線維と無髄線維との混線が原因と考えられている¹⁾。一方、慢性疼痛疾患である多発性硬化症やギラン・バレー症候群などにおいても、その神経組織に脱髄が起こっていること、そして痛覚過敏が主な症状として発現することから、脱髄現象がそれら症状の主な原因であることが推察されている。

神経損傷時のエファプスの発生原因は、単に神経線維を囲む絶縁物である髓鞘の物理的損傷による脱髄とも考えられるが、最近、神経損傷後に脱髄を誘発し、さらに神経線維の発芽（スプロウティング：sprouting）を誘発する物質が脊髄にお

いて発現することが植田ら^{2,3)}によって報告された。その物質がリゾホスファチジン酸（lysophosphatidic acid：LPA）である（図）。LPAは組織傷害時に産生される脂質メディエータであり、リゾホスファチジルコリンにリゾホスフォリパーゼが作用して産生される⁴⁾。強い侵害刺激によって知覚神経末端からはグルタミン酸やサブスタンスPが放出され、これらの物質は主にイオンチャネル型のNMDA受容体と代謝型のNK1受容体を活性化させる。これら相乗的な強い疼痛刺激がLPAを産生することが判明している⁵⁾。

神経障害モデルマウスにおいては、一次知覚線維の脊髄後根において全体の約30%に及ぶ脱髄現象が起こるが、この状態は脊髄くも膜下へのLPA投与によって起こる現象と完全に一致することが報告されている^{2,3)}。また、LPA投与によって

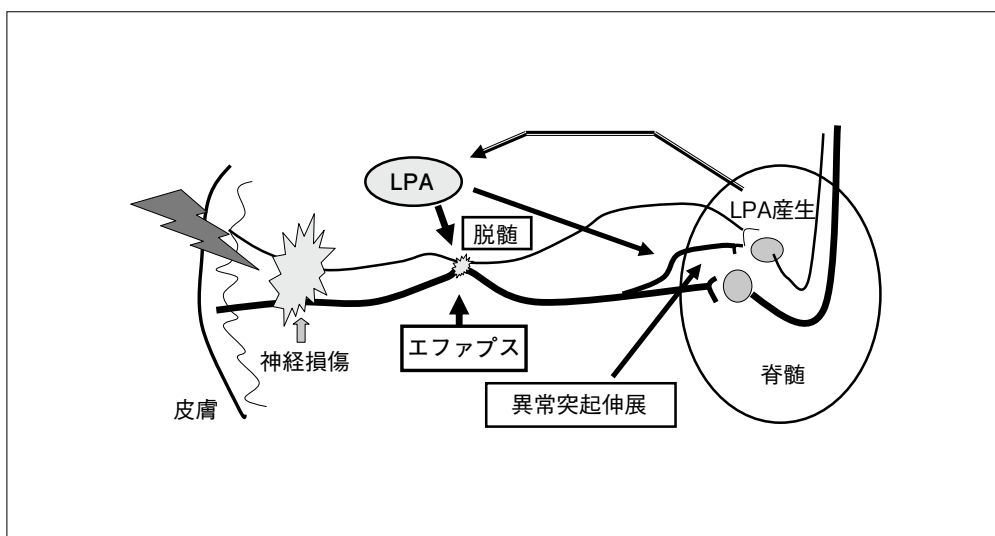


図 神経損傷により発生する電氣的短絡（エファプス）の発現機序（文献3より引用改変）
神経損傷によって脊髄でリゾホスファチジン酸（LPA）が産生・遊離され、脱髄、発芽を
起こしてエファプスが出現する

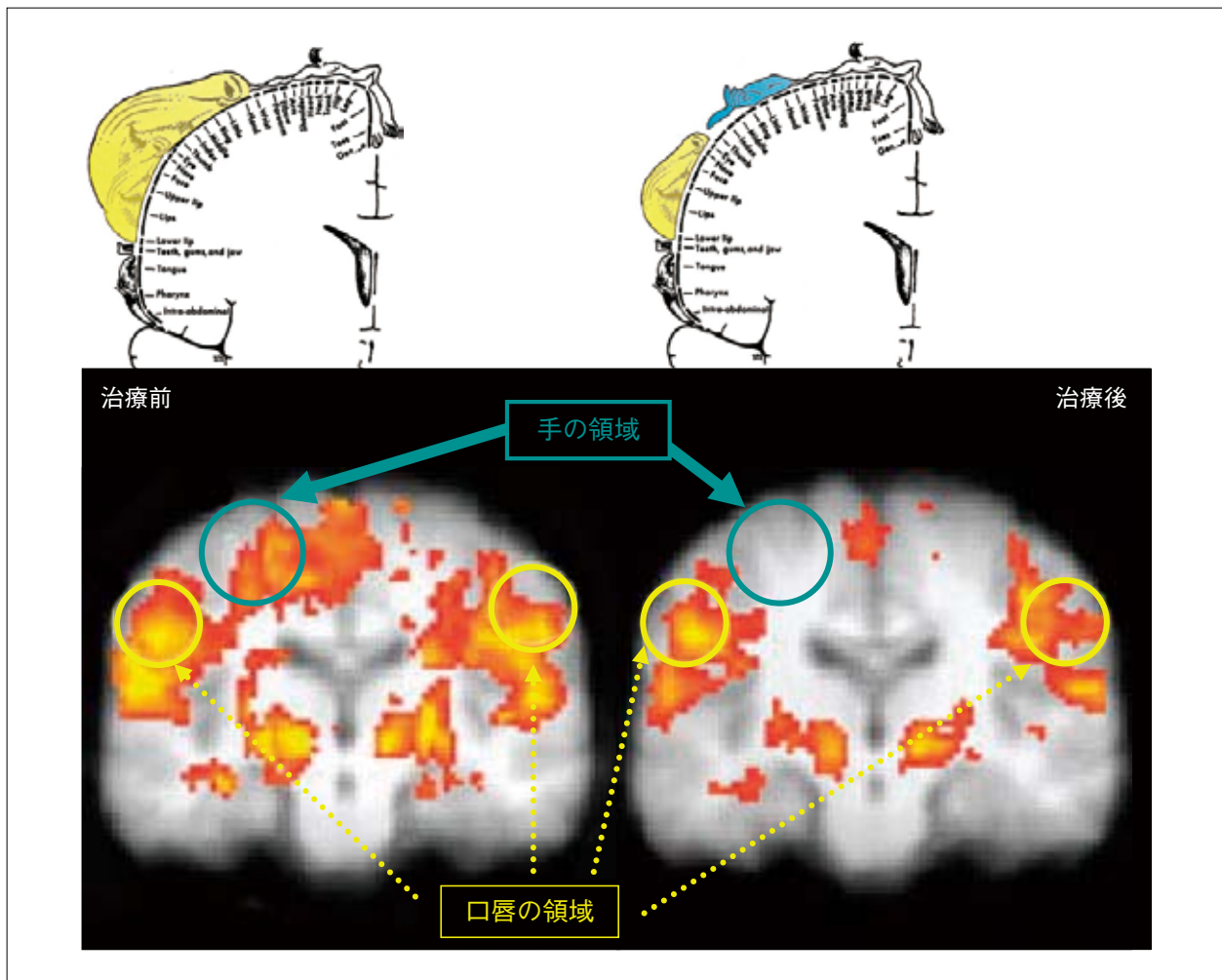


図2 幻肢の随意運動感覚獲得前後の口唇運動時の脳活性化の違い

下段は口唇運動時の一次感覚野/運動野 (S1/M1) 冠状断面の活性化 (赤黄色領域) を示す。幻肢の随意運動感覚の獲得前 (左下図) には、口唇の運動によって S1/M1 の外側部 (黄色円) だけでなく頭頂付近にも活性化が認められるが、幻肢随意運動感覚の獲得後 (右下図) には口唇運動に伴う S1/M1 活性化部位は外側部だけに局限している。このことは S1/M1 の体部位再現地図における手の領域 (青円) が回復したことを示す。上段に、幻肢の随意運動感覚獲得前 (左上図) と獲得後 (右上図) の体部位再現地図の模式図を示す

常地図へと再び再構築が起き、疼痛と密接に関連している。さらに、幻肢痛患者の視床体部位再現地図は投射野と受容野に解離があり、これも疼痛の発症機序とされる。その他、四肢切断後患者では視床の萎縮が観察され罹病期間と正の相関が認められるが、疼痛の強度とは相関がなく、視床萎縮の幻肢痛発症への関与は否定的である。

2) 一次体性感覚野と一次運動野

一次体性感覚野 (S1) にも体部位再現地図があり、上肢切断後患者ではその患側上肢に相当する領域が縮小し、上肢の隣に位置する口の領域が拡大している¹⁾。この幻肢痛患者に見られる S1 の機

能再構築は、断端部の触覚弁別を訓練することや、鏡を用いた視覚情報を利用した幻肢の運動イメージ訓練によって、上肢の領域が拡大 (口の領域が縮小) する機能再構築が再び起こり、それと同時に幻肢痛が軽減することが報告されている (図 2)^{1,2)}。ただし、このような S1 の機能再構築は脊髄損傷後疼痛や複合性局所疼痛症候群 (CRPS) でも観察されており、幻肢痛に特異的な変化とは言えない。幻肢の姿勢・大きさは一定に知覚されるわけではなく、その時々によって正常な長さの肢のように感じたり、断端部に手が埋まっているような非常に短い肢に感じたりと様々に変化する