

特 集

疼痛の機序解明と疼痛治療の最前線

疼痛の機序解明

—基礎医学の立場から生理学的アプローチ

¹⁾ 獨協医科大学 麻酔科学

²⁾ 獨協医科大学 生理学 (生体情報)

根本 興平¹⁾ 松澤 理恵¹⁾ 堀 雄一²⁾

はじめに

フランスの哲学者である René Descartes (1596-1650) は、神経細胞が見いだされシナプス伝達の機序の解明が進む以前に、人の痛みに対する反応について「痛み刺激 (例えば火) が足に近づくと、皮膚に付着している紐が引っ張られ、脳への入り口を開き、足を痛み (火) から逃避させる運動がおこる」と記述している。すなわち、痛み刺激が加えられる場所と痛みを認知する脳は「紐」という概念によって直接的に結ばれていると考えた。しかし実際には、神経細胞とそこから伸びる神経線維を介して結ばれている。また、神経細胞はシナプス (Synapse) と呼ばれる構造によって結ばれている。末梢からの痛みの情報はシナプスにおいて次の神経細胞に伝えられる。シナプスにおける情報の伝達効率是一定ではなく、変調 (modulation) と呼ばれる調節作用を受けて常に変化している。すなわち、痛み刺激の効果は一定なのではなく、シナプス伝達の変調の状態に依存して、痛みが強く感じられたり弱まったりする。

イギリスの神経科学者である Patrick D. Wall (1925-2001) とカナダの心理学者である Ronald Melzack (1929-) は、脊髄レベルにおける痛みの調節機構についてゲートコントロールセオリー (Gate Control Theory, 門調節説) を提唱した¹⁾。

Gate Control Theory (図1参照) では、第一次求心性線維が T 細胞に単シナプス性に結合し、SG 細胞が第一次求心性線維に軸索-軸索シナプスを形成する。SG 細胞は太い低閾値の第一次求心性線維 (すなわち、触・圧覚を伝える感覚線維) の側枝によって興奮し、細い高閾値の第一次求心性線維 (すなわち、痛覚を伝える感覚線維) の側枝によって抑制されると想定した。

低閾値の求心性入力には SG 細胞を活性化し、シナプス前抑制がはたらかず、T 細胞への感覚情報の流れが押さえられる。すなわち、門 (Gate) が閉じる。一方、細い求心性線維から侵害情報が入力されると SG 細胞は抑制され、シナプス前抑制が弱くなり、T 細胞が活性化される。すなわち門が開く。

後根神経線維の電位変化を記録したものを後根電位 (Dorsal Root Potential, DRP) と呼ぶ。第一次求心性線維のシナプス前抑制は、第一次求心性線維終末端の脱分極 (Primary Afferent Depolarization, PAD) を伴っている。PAD は陰性の後根電位として記録される。シナプス前抑制の減弱は第一次求心性線維終末端の過分極 (Primary Afferent hyperpolarization, PAH) を伴い、陽性の後根電位として記録される。

Wall と Melzack は、太い求心性線維の刺激によって陰性の後根電位が誘発され、細い求心性線維の刺激によって陽性の後根電位が記録されたと主張し、Gate Control Theory を提唱した。しかし、Manfred Zimmermann (1968) は、精密な実験を行い、細い求心性線維からの入力によって PAH ではなく PAD が惹起されることを見いだした²⁾。他の多くの研究者の観察も同様であった。

その結果、Wall と Melzack は、Gate Control Theory を大幅に訂正した³⁾。発表当初の Gate Control Theory は、解剖学的また生理学的な裏付けの乏しいきらいがあったが、脊髄後角において痛覚を含めた感覚情報のシナプス伝達の調節 (変調) が行われていること、さらに、脊髄後角での情報伝達に対して脊髄上部から下降性の調節が働いていることを多くの研究者に認識させ、侵害受容機序の研究が促進されることになった。

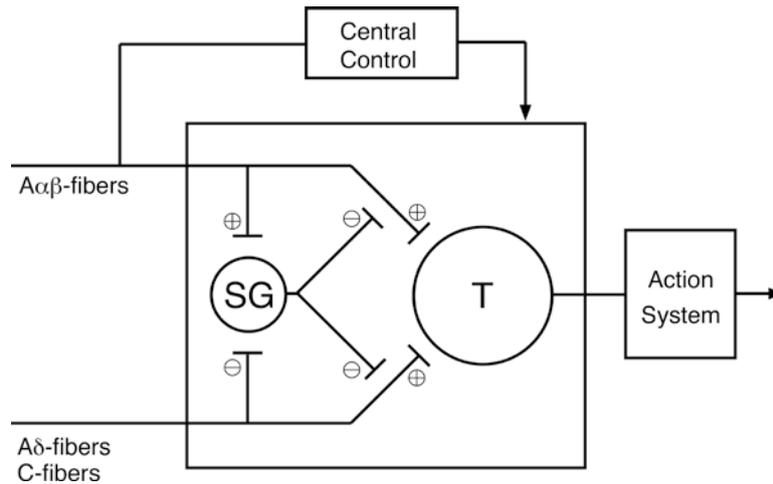


図1 Gate Control Theory

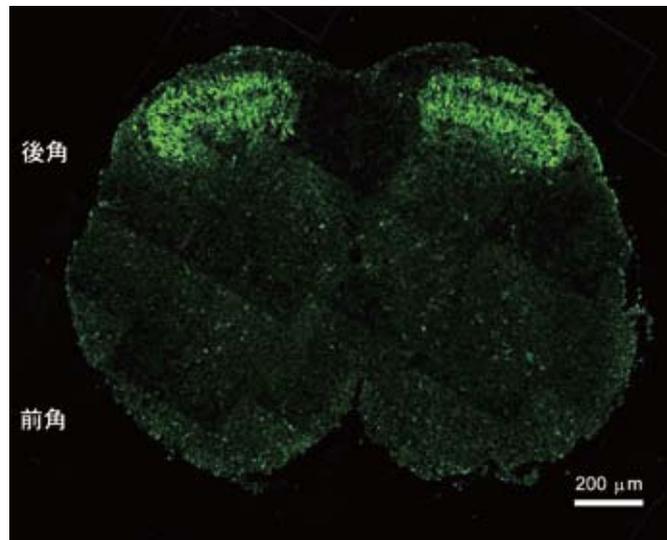


図2 脊髄後角表層のGFP蛍光を発するエンケファリン細胞

脊髄後角表層の介在ニューロン

Gate control theoryでは膠様質 (Substantia Gelatinosa, 脊髄後角表層のII層~III層)にSG細胞と名付けた一種類の抑制性介在ニューロンを想定している。しかし、膠様質には、多様な機能を担う抑制性、興奮性介在ニューロンが分布し複雑な神経回路が構成されている。

膠様質に分布するニューロンは、その形態から、Islet, Central, Vertical, Radial, Stalk cellなどに分類される⁴⁾。また、脱分極性の通電パルスに対して、Tonic Firing, Initial Bursting, Delayed Firing, Single Spikingなどの発火パターンを示すニューロンが記述されている⁵⁾。

さらに、膠様質にはグルタミン酸作動性ニューロン、GABA作動性ニューロン、グリシン作動性ニューロン、

エンケファリン作動性ニューロン、これらの伝達物質が共存するニューロンなどが分布する。

膠様質に分布するニューロンの薬理的・生理学的性質を、その形態や含まれる伝達物質と対応づけて明らかにするために、オワンクラゲ (*Aequorea victoria*) の緑色蛍光タンパク質 (Green Fluorescent Protein, GFP) の蛍光を発するトランスジェニックマウスを用いた研究が行われている。例えば、Heinke⁶⁾らはGABA合成酵素であるGAD67遺伝子のプロモータ下にGFPを発現するトランスジェニックマウスを用いて実験を行った。GFP蛍光を示すニューロン (すなわちGABA作動性と同定されるニューロン)の多くが、Islet細胞の形態を示し、脱分極性の通電パルスに対してBursting発火パターンを示す。また、GFP蛍光を示さないニューロン (すなわちGABA作動性ではないと同定されるニューロン)

は、形態は種々で、脱分極性の通電パルスに対して Delayed Firing 発火パターンを示す。Fukushima⁷⁾らは、Preproenkephalin 遺伝子のプロモータ下に GFP を発現するトランスジェニックマウスにおいて、GFP 蛍光によって膠様質内のエンケファリン作動性ニューロンを同定し、その薬理的・生理学的特徴を検討している (図 2 参照)。

シナプス前抑制とシナプス後抑制

Gate Control Theory では、SG 細胞が第一次求心性線維に対して軸索・軸索シナプスを介してシナプス前抑制をすることを想定している。しかし、脊髄後角内におけるシナプス伝達の調節には、シナプス前抑制に加えて、シナプス後抑制の仕組みも働いている。

脊髄後角表層におけるシナプス後抑制のひとつの例としては、エンケファリンが μ -オピオイド受容体の活性化を介して、カリウムチャネルを開口することにより脊髄後角ニューロンに過分極を誘発してシナプス後抑制作用を示すことが報告されている⁸⁾。同じエンケファリンは、脊髄後角ニューロンから記録された微小興奮性シナプス後電流の発生頻度を抑制しその振幅には影響しないことから、シナプス前抑制作用を持つことも示唆されている⁹⁾。

シナプス前抑制では、神経終末端からの神経伝達物質の放出量を減少させることによってシナプス伝達が抑制される。一方、シナプス後抑制では、抑制性伝達物質の作用によって、シナプス後細胞に抑制性シナプス後電位 (Inhibitory Postsynaptic Potential, IPSP) と呼ばれる過分極性の電位変化が発生する。過分極が生じると、膜電位が閾膜電位から遠ざかることになるので、活動電位の発生が抑制される。また、抑制性伝達物質には膜抵抗を低下させる作用もある。膜抵抗が低下すると、脱分極性の電位変化である興奮性シナプス後電位 (Excitatory Postsynaptic Potential, EPSP) の発生に必要な膜電流が抵抗の低い部位を流れてしまい (短絡, Shunt), EPSP の発生が抑制される。すなわち、シナプス後抑制では IPSP および Shunt の機序によってシナプス伝達が抑制される。

図 3 のグラフはシナプス後ニューロンへの興奮性入力と、そのニューロンからの出力との関係を表している。IPSP の発生によるシナプス後抑制では、IPSP と EPSP の加重により入出力関係は右方へ平行移動する (A)。すなわち、閾値が上昇したことになる。一方、(B) では、グラフの傾きが減少している。すなわち、入出力の増幅度 (gain) が減少している。Shunt によるシナプス後抑制およびシナプス前抑制では、入出力関係が (B) の様

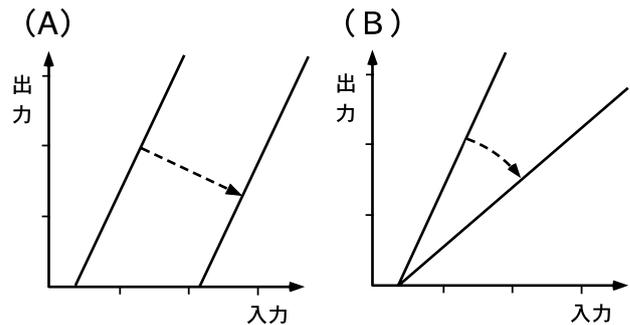


図 3 シナプス前抑制とシナプス後抑制の入出力関係

に変化する¹⁰⁾。

侵害受容性疼痛と神経因性疼痛

侵害受容性疼痛 (nociceptive pain) は、組織に損傷が生じたりその危険性がある刺激 (侵害刺激) が末梢の痛覚受容器 (侵害受容器) に加わることによって生じる。疼痛情報は、細い有髄線維 ($A\delta$ -線維) および細い無髄線維 (C-線維) に発生する活動電位によって中枢神経に伝えられる。この痛みは、障害を生じる危険を察知して逃避するための警告としてのほたらきを担っており、生理的な痛みといえる。また、痛み刺激が終了すると痛みも解除されるのが普通である。

体性感覚系に末梢神経レベルあるいは中枢神経レベルで損傷や機能障害が生じると、神経因性疼痛 (neuropathic pain) が生じる (世界疼痛学会 IASP の Neuropathic Pain Special Interest Group の定義に基づく)。この痛みは、生体への警告の意味を持っておらず、疾患が治癒して痛み刺激が収まっても長く続くもので、病態生理学的な痛みといえる。このときには、刺激の強さ以上の痛みを感じる状態 (痛覚過敏, hyperalgesia), 正常状態では痛みを生じないような弱い刺激によって痛みを感じる状態 (異痛症, アロディニア allodynia), 刺激が無いにも拘らず痛みを感じる状態 (自発痛, spontaneous pain) 等が生じる。神経因性疼痛の治療法開発のため、その発生機序解明の詳細な研究が、生体レベル、細胞レベル、シナプスレベル、分子レベルあるいは遺伝子レベルで行われている。

神経因性疼痛の末梢性機序—特に後根神経節細胞のイオンチャネルの関与について

神経因性疼痛の病態や発生機序は極めて複雑で多岐にわたり、完全な解明には至っていないが、末梢性と中枢性の機序が考えられている。末梢性機序のひとつとして、第一次求心性線維の細胞体である後根神経節 (dorsal root ganglion, DRG) ニューロンのイオンチャネルの発

現量と機能の変化が考えられる。

痛み刺激が加わると侵害受容器において活動電位が発生する。活動電位の発生とその伝導は膜電位依存性ナトリウムチャンネル（以下 Na チャンネル）に依存している。Na チャンネルのイオン透過孔（ポア, pore）を形成する α -サブユニットには9個のアイソフォーム（Nav1.1～Nav1.9）がありそれぞれ SCN1A～SCN5A および SCN8A～SCN11A 遺伝子によってコードされる。Na チャンネルはふく毒であるテトロドトキシン（Tetrodotoxin, TTX）によってブロックされるが、Nav1.8, Nav1.9 および Nav1.5 は TTX- 抵抗性を示す¹¹⁾。TTX- 抵抗性 Na チャンネルは小径の DRG ニューロンに発現し、不活性化が遅く持続性の内向き電流を生じる。

Na チャンネルのうち Nav1.3, Nav1.7, Nav1.8 および Nav1.9 が神経因性疼痛に発症に伴ってその発現量が著明に変化し、DRG ニューロンの興奮性が増大する¹²⁾。Waxman らは、神経損傷によって Nav1.3 mRNA の発現量が増大することを示している¹³⁾。Na チャンネルの増加によって DRG ニューロンの細胞体や損傷神経の末端の興奮性が異常に高まり、異所性の活動電位（ectopic discharge）が生じる。一方、神経損傷にともなって Nav1.8 の発現は減少するが、損傷を免れた神経線維では Nav1.8 の発現が増加する。Nav1.8 発現の減少は静止電位を過分極させる。不活性化状態にある TTX- 感受性 Na チャンネルの一部が、過分極性の電位変化によって不活性化から回復し、第一次求心性線維の興奮性が高まることも推測されている¹⁴⁾。

DRG ニューロンには遅延整流カリウムチャンネル（K チャンネル）、内向き整流 K チャンネル、カルシウム依存性 K チャンネル、ATP 感受性 K チャンネルなど様々な K チャンネルが発現している。神経因性疼痛の発症にともなって、これらの K チャンネルの発現量が減少する。K チャンネルの減少は、静止電位を脱分極側に变化させ感覚ニューロンの興奮性を増大させる。また、活動電位の持続時間を増大させ、神経終末端からの伝達物質の放出量を増加させる¹⁵⁾。

膜電位依存性カルシウムチャンネル（Ca チャンネル）は、膜電位の変化によって開口しカルシウムイオンを流入させる。流入したカルシウムイオンは、神経終末端からの伝達物質の放出、様々な細胞内セカンドメッセンジャーの活性化、遺伝子発現の調節など、様々な生理機能を発揮する¹⁶⁾。Ca チャンネルは活性化電位と不活性化電位の違いにより、大きな脱分極によって活性化される L 型、N 型、P/Q 型（高電位活性化チャンネル）、小さな脱分極によって活性化される T 型（低電位活性化チャンネル）、その中間の R 型に分類される。これらはカルシウム拮

抗薬に対する感受性などの薬理学的性質が異なる。

Ca チャンネルは、 $\alpha 1$, $\alpha 2$, β , γ , δ の五つのサブユニットによって構成されている¹⁷⁾。 $\alpha 1$ サブユニットは、10種類（Cav1.1～Cav1.4, Cav2.1～Cav2.3, Cav3.1～Cav3.3）が知られており、カルシウムイオンを選択的に透過させるイオン透過孔を形成し、カルシウムチャンネル拮抗薬に対する特異性、チャンネルのコンダクタンス、活性化・不活性化の反応時間などに影響する主要な部位である。L 型 Ca チャンネルは Cav1.1～Cav1.4 のいずれかの $\alpha 1$ サブユニットを含む。また、それぞれ、N 型 Ca チャンネルは Cav2.2, P/Q 型は Cav2.1, T 型は Cav3.1～Cav3.3 または Cav2.3, R 型は Cav2.3 を含む。

$\alpha 1$ 以外のサブユニットは補助サブユニット（auxiliary subunit）として $\alpha 1$ サブユニットのはたらきを調節する機能を担っている。そのうち特に、 $\alpha 2$ サブユニットと δ サブユニットは、同じ遺伝子からひとつのタンパクとして翻訳された後に二つに切断され、ジスルフィド（S-S）結合しグリコシル化（glycosylation）され、ひとつのサブユニット $\alpha 2\delta$ として機能する。現在、四つの異なった $\alpha 2\delta$ サブユニット（ $\alpha 2\delta-1$, $\alpha 2\delta-2$, $\alpha 2\delta-3$, $\alpha 2\delta-4$ ）が知られている。

Ca チャンネルが神経因性疼痛の発症に関与していることはよく知られている。特に神経終末端に発現する N 型 Ca チャンネルは DRG ニューロンや脊髄後角内の第一次求心性線維の終末端に高密度に分布し¹⁸⁾、神経損傷によって特異的にその機能調節がされている¹⁹⁾。神経因性疼痛にともなう N 型 Ca チャンネルの発現増加あるいは機能変化によって、グルタミン酸、サブスタンス P あるいはカルシトニン遺伝子関連ペプチド（calcitonin gene-related peptide, CGRP）などの痛覚伝達に関与する伝達物質の放出量が増加し、脊髄後角内の介在ニューロンあるいは投射ニューロンの興奮性が増強することが推測される²⁰⁾。N 型 Ca チャンネルが神経因性疼痛の発症に関与していることをより直接的に示す知見としては、N 型 Ca チャンネル拮抗薬（ ω -conopeptide）が神経因性疼痛を弱めること²¹⁾、N 型 Ca チャンネルを欠損したノックアウトマウスでは神経因性疼痛の発症が減弱していることなどがある²²⁾。

$\alpha 2\delta$ サブユニットは、Ca チャンネルをアクティブゾーン（active zone）に局限して発現させ伝達物質の開口放出を調節する機能を示す²³⁾。神経損傷によって DRG ニューロンにおける $\alpha 2\delta-1$ サブユニットの発現量が増加し、それが神経因性疼痛の発症に関与する²⁴⁾。抗けいれん薬ギャバペンチン（gabapentin）は $\alpha 2\delta-1$ と $\alpha 2\delta-2$ サブユニットと結合して鎮痛作用を発揮する²⁵⁾。

神経因性疼痛の中枢性機序

末梢神経損傷にともなって侵害受容器に持続的な強い活動が惹起されると、脊髄後角に分布するニューロンに、中枢性感作 (central sensitization) と呼ばれる状態が惹起される。中枢性感作を起こした脊髄後角ニューロンは、その末梢受容野の面積が広がり、閾値が低下して弱い刺激によって活動電位を発生するようになり、侵害性刺激に対して発生する活動電位の頻度が増加し、また、自発性活動電位を発生するようになる。このような中枢性感作によって神経因性疼痛にみられる痛覚過、アロディニア、自発痛が惹起されると考えられ、中枢性感作の発生機序についての詳細な研究が行われている。

(A) Wind-up 現象

C-線維あるいは侵害受容器に刺激を加えると、脊髄後角に分布する侵害受容ニューロンに活動電位が惹起される。刺激を 1/3 Hz 以上の頻度で反復すると、発生する活動電位の数が徐々に増加してゆく。この現象は“Wind-up 現象”と呼ばれ、侵害情報のシナプス伝達が示す短期の可塑性で、中枢性感作の一つのかたちであると考えられる。

脊髄後角ニューロンの“Wind-up 現象”は、被検者に侵害的熱刺激を繰り返して加えると刺激の強さが一定であるにもかかわらず感じられる痛みが強くなってゆくという精神物理学の実験結果を、中枢シナプスのレベルで説明すると考えられる²⁶⁾。

(B) 脊髄後角シナプスの長期増強

長期増強 (long-term potentiation, LTP) は、シナプス前線維に加えた高頻度刺激によって、シナプス伝達が増大して長時間にわたって持続する現象で、Bliss & Lomo によって 1973 年に海馬において初めて見いだされた。脊髄後角においても、同様な長時間にわたるシナプス可塑性が惹起されることが知られている。

Randic²⁷⁾ らは、脊髄スライス標本を用いて、脊髄後角表層 (I 層 -III 層) に分布するニューロンから細胞内記録を行った。第一次求心線維に高頻度 (100 Hz) 刺激を短時間 (3 秒間) 加えると、興奮性シナプス後電位が増大して長時間に渡って持続することを見いだしている。Ikeda²⁸⁾ らは、脊髄後角 I 層に分布し、上行性線維を脊髄上部に送っている投射ニューロンを同定し、C-線維の刺激によって誘発される興奮性シナプス後電流 (Excitatory Postsynaptic Current, EPSC) を記録した。C-線維に高頻度 (100 Hz) 刺激を加えると、EPSC の振幅が長時間にわたって増大することを報告している。

脊髄の LTP は、第一次求心性線維終末端から放出されたグルタミン酸およびサブスタンス P が、後角ニューロンの NMDA 型グルタミン酸受容体および NK1 受容体を活性化し、細胞内カルシウムイオン濃度が上昇することによって惹起されると考えられる。細胞内カルシウムイオン濃度の上昇には、カルシウム透過性 AMPA 型グルタミン酸受容体からの流入、1 型代謝型グルタミン酸受容体 (group 1 metabotropic glutamate receptor, mGluR) の活性化による細胞内カルシウム貯蔵部位からの放出も関与している。細胞内カルシウム濃度上昇は、カルシウム/カルモジュリン依存性蛋白質キナーゼ II (CaMKII)、プロテインキナーゼ A (PKA)、プロテインキナーゼ C (PKC)、ホスホライペース C (PLC)、一酸化窒素合成酵素 (NOS) などを活性化し、LTP が誘発される^{29,30)}。脳由来神経栄養因子 (Brain-derived neurotrophic factor, BDNF) とその高親和性受容体 trkB の活性化も脊髄後角内のシナプス可塑性に関与することが示されている³¹⁾。

(C) 脱抑制

ビククリン (GABA_A 受容体拮抗薬)、ストリキニン (グリシン受容体拮抗薬) の髄腔内投与によって痛覚過敏やアロディニアが惹起されることから³²⁾、神経損傷後の脊髄後角ニューロンの興奮性亢進に、脊髄後角内の抑制性シナプスの機能喪失 (すなわち脱抑制 disinhibition) が関与することが示唆される。

GABA 抑制系についてみると、神経損傷によって脊髄後角表層ニューロンから記録される GABA_A 受容体の活性化によって引き起こされる抑制性シナプス後電流が減弱すること、脊髄後角表層の GABA 合成酵素のひとつであるグルタミン酸脱炭酸酵素 65 (GAD65) の発現が減少することが示されている³³⁾。このことから、神経損傷によって脊髄後角表層の GABA 作動性介在ニューロンの選択的な死が惹起されることが想定されるが、そのような選択的な細胞死の機序については不明な点が多い。

GABA_A 受容体およびグリシン受容体が活性化されるとクロライドイオン (Cl⁻) が細胞内に流入し膜電位が過分極性の電位変化を起こす。その結果、細胞の興奮性が抑制される。Cl⁻の動きは、細胞内外の濃度勾配に依存している。Cl⁻の正常な濃度勾配は、K⁺-Cl⁻ 共輸送体 2 (K-Cl cotransporter 2, KCC2) あるいは Na⁺-K⁺-Cl⁻ 共輸送体 1 (Na-K-Cl cotransporter1, NKCC1) の働きによって維持されている。これらの共輸送体の機能が変化して細胞内外の Cl⁻ の濃度勾配が変化すれば GABA_A 受容体およびグリシン受容体の作用も変化する

ことになる³⁴⁾。Coull³⁵⁾らは、神経損傷によって脊髄後角表層ニューロンのKCC2発現が減少、細胞内Cl⁻濃度が上昇、GABA_A受容体およびグリシン受容体を介するCl⁻流入の減少が起こり、その結果、抑制性シナプスの機能が減弱することを報告している。

末梢神経損傷にともなってマイクログリア (microglia)、アストロサイト (astrocyte) などの神経膠細胞 (グリア細胞, glia cell) が活性化され、ニューロンと相互作用すること (neuron-glia interactions) が神経因性疼痛に関与するとの知見も蓄積されている³⁶⁾。例えば、マイクログリアが活性化されるとBDNFが放出される。BDNFは、脊髄後角ニューロンに発現するTrkB受容体に結合し脊髄後角ニューロンの細胞内Cl⁻濃度を上昇させる。その結果、前述の機序によってGABA_A受容体を介する抑制作用が減弱する³⁷⁾。マイクログリアからのBDNFの放出をブロックすると、GABAの抑制作用の減少が弱められ、神経損傷による痛覚過敏の発症が防止される。

おわりに

痛覚のシナプス伝達は、脊髄上部からの下降性痛覚抑制 (descending inhibition) および下降性痛覚増強 (descending facilitation) の調節を受けており³⁸⁾、神経因性疼痛の発症に伴って下降性痛覚増強の影響が優位になることが示されている³⁹⁾。さらに、神経因性疼痛の発症には、神経損傷によって引き起こされる求心性線維の発芽 (sprouting) とそれに伴う神経回路網の変化⁴⁰⁾、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6などの炎症性サイトカイン⁴¹⁾、その他、ここでは述べきれない様々な因子が関与している。慢性疼痛の発症機序の理解に基づいた合理的な治療法の開発のために、痛みの複雑な病態生理を解明する精力的な数多くの研究が行われている。

引用文献

- 1) Melzack R and Wall PD : Pain mechanisms : a new theory. *Science* **150** : 971-979, 1965.
- 2) Zimmermann M : Dorsal root potentials after C-fiber stimulation. *Science* **160** : 896-898, 1968.
- 3) Melzack R and Wall PD : The Challenge of Pain. Basic Books, New York, 1983.
- 4) Grudt TJ and Perl ER : Correlations between neuronal morphology and electrophysiological features in the rodent superficial dorsal horn. *J Physiol* **540** : 189-207, 2002.
- 5) 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.
- 6) Heinke B, Ruscheweyh R, Forsthuber L, et al : Physiological, neurochemical and morphological properties of a subgroup of GABAergic spinal lamina II neurones identified by expression of green fluorescent protein in mice. *J Physiol* **560** : 249-266, 2004.
- 7) Fukushima T, Tsuda M, Kofuji T, et al : Physiological properties of enkephalin-containing neurons in the spinal dorsal horn visualized by expression of green fluorescent protein in BAC transgenic mice. *BMC Neurosci* **12** : 36, 2011.
- 8) Yoshimura M and North RA : Substantia gelatinosa neurones hyperpolarized in vitro by enkephalin. *Nature* **305** : 529-530, 1983.
- 9) Hori Y, Endo K and Takahashi T : Presynaptic inhibitory action of enkephalin on excitatory transmission in superficial dorsal horn of rat spinal cord. *J Physiol* **450** : 673-685, 1992.
- 10) Carstens E, Bihl H, Irvine DR, et al : Descending inhibition from medial and lateral midbrain of spinal dorsal horn neuronal responses to noxious and nonnoxious cutaneous stimuli in the cat. *J Neurophysiol* **45** : 1029-1042, 1981.
- 11) 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** : 397-409, 2005.
- 12) Dib-Hajj SD, Cummins TR, Black JA, et al : Sodium channels in normal and pathological pain. *Annu Rev Neurosci* **33** : 325-347, 2010.
- 13) Waxman SG, Kocsis JD and Black JA : Type III sodium channel mRNA is expressed in embryonic but not adult spinal sensory neurons, and is reexpressed following axotomy. *J Neurophysiol* **72** : 466-470, 1994.
- 14) Dib-Hajj S, Black JA, Cummins TR, et al : Nav1.9 : a sodium channel with unique properties. *Trends Neurosci* **25** : 253-259, 2002.
- 15) Takeda M, Tsuboi Y, Kitagawa J, et al : Potassium channels as a potential therapeutic target for trigeminal neuropathic and inflammatory pain. *Mol Pain* **7** : 5, 2011.
- 16) Nestler EJ, Hyman SE and Malenka RC : Molecular Neuropharmacology : A Foundation for Clinical Neuroscience. McGraw-Hill, New York, 2001.
- 17) Catterall WA : Structure and regulation of voltage-

- gated Ca^{2+} channels. *Annu Rev Cell Dev Biol* **16** : 521–555, 2000.
- 18) Kerr LM, Filloux F, Olivera BM, et al : Autoradiographic localization of calcium channels with [^{125}I] omega-conotoxin in rat brain. *Eur J Pharmacol* **146** : 181–183, 1988.
- 19) Abdulla FA and Smith PA : Ectopic alpha2-adrenoceptors couple to N-type Ca^{2+} channels in axotomized rat sensory neurons. *J Neurosci* **17** : 1633–1641, 1997.
- 20) Perret D and Luo ZD : Targeting voltage-gated calcium channels for neuropathic pain management. *Neurotherapeutics* **6** : 679–692, 2009.
- 21) Calcutt NA and Chaplan SR : Spinal pharmacology of tactile allodynia in diabetic rats. *Br J Pharmacol* **122** : 1478–1482, 1997.
- 22) Saegusa H, Kurihara T, Zong S, et al : Suppression of inflammatory and neuropathic pain symptoms in mice lacking the N-type Ca^{2+} channel. *EMBO J* **20** : 2349–2356, 2001.
- 23) Dickman DK, Kurshan PT and Schwarz TL : Mutations in a *Drosophila* $\alpha 2\delta$ voltage-gated calcium channel subunit reveal a crucial synaptic function. *J Neurosci* **28** : 31–38, 2008.
- 24) Luo ZD, Chaplan SR, Higuera ES, et al : Upregulation of dorsal root ganglion $\alpha 2\delta$ calcium channel subunit and its correlation with allodynia in spinal nerve-injured rats. *J Neurosci* **21** : 1868–1875, 2001.
- 25) Gee NS, Brown JP, Dissanayake VU, et al : The novel anticonvulsant drug, gabapentin (Neurontin), binds to the $\alpha 2\delta$ subunit of a calcium channel. *J Biol Chem* **271** : 5768–5776, 1996.
- 26) Price DD, Hu JW, Dubner R, et al : Peripheral suppression of first pain and central summation of second pain evoked by noxious heat pulses. *Pain* **3** : 57–68, 1977.
- 27) Randic M, Jiang MC and Cerne R : Long-term potentiation and long-term depression of primary afferent neurotransmission in the rat spinal cord. *J Neurosci* **13** : 5228–5241, 1993.
- 28) Ikeda H, Heinke B, Ruscheweyh R, et al : Synaptic plasticity in spinal lamina I projection neurons that mediate hyperalgesia. *Science* **299** : 1237–1240, 2003.
- 29) Ikeda H, Stark J, Fischer H, et al : Synaptic amplifier of inflammatory pain in the spinal dorsal horn. *Science* **312** : 1659–1662, 2006.
- 30) Sandkuhler J : Learning and memory in pain pathways. *Pain* **88** : 113–118, 2000.
- 31) Merighi A, Salio C, Ghirri A, et al : BDNF as a pain modulator. *Prog Neurobiol* **85** : 297–317, 2008.
- 32) Loomis CW, Khandwala H, Osmond G, et al : Coadministration of intrathecal strychnine and bicuculline effects synergistic allodynia in the rat : an isobolographic analysis. *J Pharmacol Exp Ther* **296** : 756–761, 2001.
- 33) Meisner JG, Marsh AD and Marsh DR : Loss of GABAergic interneurons in laminae I–III of the spinal cord dorsal horn contributes to reduced GABAergic tone and neuropathic pain after spinal cord injury. *J Neurotrauma* **27** : 729–737, 2010.
- 34) Price TJ, Cervero F, Gold MS, et al : Chloride regulation in the pain pathway. *Brain Res Rev* **60** : 149–170, 2009.
- 35) Coull JA, Boudreau D, Bachand K, et al : Trans-synaptic shift in anion gradient in spinal lamina I neurons as a mechanism of neuropathic pain. *Nature* **424** : 938–942, 2003.
- 36) Benarroch EE : Central neuron–glia interactions and neuropathic pain : overview of recent concepts and clinical implications. *Neurology* **75** : 273–278, 2010.
- 37) Coull JA, Beggs S, Boudreau D, et al : BDNF from microglia causes the shift in neuronal anion gradient underlying neuropathic pain. *Nature* **438** : 1017–1021, 2005.
- 38) Fields HL, Bry J, Hentall I, et al : The activity of neurons in the rostral medulla of the rat during withdrawal from noxious heat. *J Neurosci* **3** : 2545–2552, 1983.
- 39) Gebhart GF : Descending modulation of pain. *Neurosci Biobehav Rev* **27** : 729–737, 2004.
- 40) Woolf CJ, Shortland P and Coggeshall RE : Peripheral nerve injury triggers central sprouting of myelinated afferents. *Nature* **355** : 75–78, 1992.
- 41) Leung L and Cahill CM : TNF- α and neuropathic pain—a review. *J Neuroinflammation* **7** : 27, 2010.