

侵 害 受 容 の 系 統 発 生

小 山 な つ・横 田 敏 勝

(滋賀医科大学 生理学第一講座)

要 旨

動物は個体の生存を脅かす環境におかれると、それに対応して反応する。ゾウリムシにも防御反応の起源を思わせる回避行動や逃避行動がみられる。神経系の発達に伴い、侵害刺激のみが防御反応を引き起こすようになる。ヒルには、非侵害受容ニューロンと侵害受容ニューロンの分化がみられる。クモではヒトで発痛作用をもつ昆虫の毒素が防御行動を起こすが、ブラジキニンはこの行動を引き起こさない。侵害刺激によって引き起こされる防御反応の心理的付属物である痛みを思わせる行動はタコやカエルでみられる。侵害受容感覚の発達に伴い、逆に生体の防御行動を抑制する機構も発達した。防御行動を抑制する物質として、線虫(*C. elegans*)ではセロトニン、節足動物ではモルヒネ、アメフラシではエンケファリンに類縁の FMRF などが報告されている。限られた種における侵害受容行動および抗侵害受容についてまとめたが、詳細については今後の研究が待たれる。

キーワード：系統発生、侵害受容、痛み、防御反応

痛みを研究するための動物実験に、その目的に応じてできるだけ下等な動物を使うのが好ましいと言われている。本稿では、この要望に応える立場から、動物の進化の過程で獲得した侵害受容反応とこの反応を制御する機構の系統発生についてのこれまでの研究報告をまとめ、考察を加えようと思う。

Sherrington [1]は「侵害受容」という概念を導入することによって、測定可能な刺激を手掛かりにした動物実験による疼痛研究への道を開いた。進化とともに生体は好ましくない環境刺激に対して、生体内で防御する機構として免疫系を進化させてきた。また外界からの危害に対処するために、神経系を発達させ、刺激を感じる仕組みと、生存を脅かす外来刺激を回避する行動を進化させた。「侵害受容反応」はその一つであって、侵害刺激を感知する受容器(侵害受容器)と、何らかの反応を起こさせる効果器を必要とする。侵害受容器は、侵害刺激を選択して反応する。効果器は侵害受容器からの入力に反応し、その橋渡しをする「反応決定過程」が別に存在する。侵害受容反応は脊椎動物だけに起こるものではなく、無脊椎動物から受け継いだものである。

ヒト以外の動物の侵害受容行動の研究では、

姿勢の変化、運動さらに発声を観察する。しかし動物の行動を客観的に解釈するのは難しい。それでヒトの経験をもとにした解釈が行われることが多い。また動物行動の研究者の中には「侵害受容」を「痛み」と同等なものとしめている人が多い。しかし両者は必ずしも一致しない。国際疼痛学会(IASP)はヒトの痛みを「組織損傷、あるいは長く続く組織損傷を起こさせる侵害刺激に伴って起きる不快な感覚的および情動的体験、もしくはこのような損傷に関連した言葉を使って表現される同様の体験」と定義した[2]。この定義の後半の部分は侵害刺激がないのに起こる心因性疼痛を考慮してつけ加えられた。痛みは極めて主観的で、個人的な体験である。痛みを訴えるときに使う言葉は、各人が幼い時期に損傷を受けたときの体験を通じて学習したものである。IASPの痛みの定義に準じて、Zimmerman [3]は動物の痛みを「(1)防御運動や植物性機能の反応を誘発し、(2)回避行動を学習させ、(3)社会行動を含めた種に特異な行動を修飾する実質的あるいは潜在的組織傷害によって引き起こされる嫌な感覚体験」と定義した。

動物は進化の各段階で、物理的、化学的な直接刺激、あるいは外敵の攻撃などに対して、遺

伝的にプログラムされた定型的反応で対応する。動物の行動パターンの中には、それぞれの種に特異的に、あるいは種の中でも環境に適応した個体群の中で発達したものもあり、ヒトの行動と似ていても、意味するものは異なることがある。また自然環境下における行動と、実験室での動物の意味するものが異なる可能性もあって、動物の行動の解釈に様々な問題点が存在する。

I. 動物の分類と神経系の系統発生

かつてすべての生物は「植物」と「動物」に分けられていたが、Whittaker は「五界説」という新しい分類法を提案した。その後、Margulis によって一部改編された[4]。五界というのはバクテリアの仲間である「原核生物界」・

単細胞真核生物からなる「原生生物界」・植物の中で独立栄養を営まない「菌界」・「植物界」・「動物界」である。「動物界」(図1)は「原生生物界」の中の、かつて原生動物と分類されていた生物から誕生した多細胞動物である。原生動物は単細胞であるというだけで一まとめにされたものでかなり雑多なものが含まれている。原生動物が集合・組織化されて多細胞動物が進化した。単細胞から多細胞体制に進化する過程で、個体としての統一的な運動を行うために、細胞間の情報交換が必要となる。海綿動物は、最も初期に出現した多細胞体制の動物であるが、組織化の程度は低い。刺胞動物になって、感覚細胞および筋肉細胞と、さらにこれらを連絡する神経細胞の原型となる細胞がみられるようになった。海綿動物や刺胞動物では、海底に

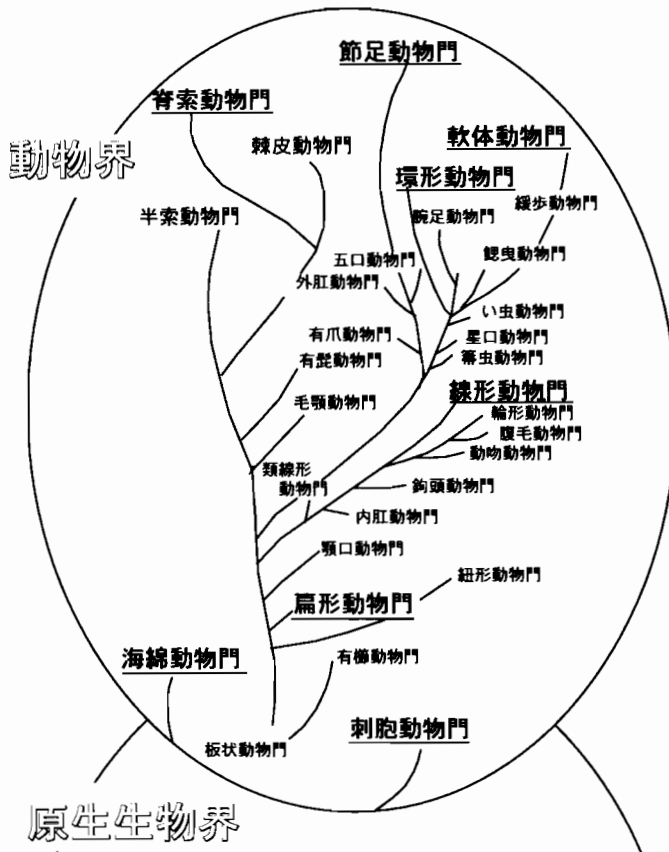


図1. 動物界の系統樹 下線は本文中でふれたもの。(文献[4]から改変.)

着床して餌がやってくるのを待つという受動的な戦略をとるものが多く、放射相称の体制をとっている。しかし前後軸を備え、高い運動性を持つ左右相称の体制をとる方が有利となる。左右相称の動物では、外部からの信号を最初に受け取る体の前方に、感覚器や神経系が集中する。左右相称性を採用した進化の主流は、その出発点で大きく2つのグループ、すなわち旧口動物と新口動物に分かれ、さらに体腔の違いなどによってこれまでに分類されてきたような動物に分かれた。

多細胞動物の体制の進化は、体のサイズの大変の歴史である。体の大型化によって、捕食される危険性が減るだけでなく、より複雑・高度な構造を作ることが可能となり、感覚器や効果器も生まれた。それに伴って、感覚情報を処理して運動へと変換するためのニューロンがより多く必要になり、神経系も大きくなった。また、より複雑・精巧な情報処理を行うために、ニューロン同士の連絡がより密接になる必要が生まれた。ニューロンが1ヶ所に集中すれば、軸索を長く伸ばさなくてもすむので、より経済的となる。こうして刺激を最初に受け取る頭端

部に神経細胞の集中化が起こった。

II. 原生生物界

PROTISTA (PROTISTA, ギリシャ語 *protos* きわめて初期に, *kitistos* 設置するの意) 一般に知られている原生動物はアメーバ、ゾウリムシ、ケイソウ、マラリア原虫などである。原生動物は神経系を持たないが、環境からの情報を受け取り、化学物質にひかれて集まったり、これから逃れたりする走化性、光に応答する走光性、熱に反応して動く走熱性、さらに磁場を感じて泳ぐ走磁性などの運動がみられる。

原生動物は一般に生存をおびやかす環境刺激にさらされると、移動速度を変えたり(加速,あるいは減速)、運動の方向や体の形状を変えたりする。遊泳しているゾウリムシが障害物に突き当たると、繊毛打の方向を変化させることにより、遊泳の方向を変える。これを Jennings は「回避反応 *avoiding reaction*」(図2 A)と定義した[5]。ゾウリムシの体の一部に機械刺激が加わると、その部位の機械受容カルシウムチャネルが開いて膜が脱分極する。脱分極によって繊毛膜にある電位依存性カルシウムチャ

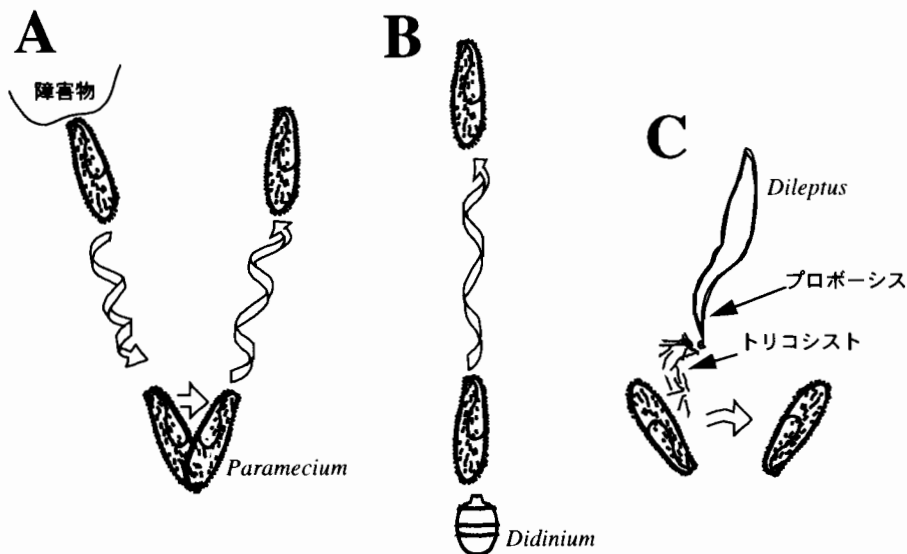


図2. ゾウリムシの行動 A:回避反応 B:逃走反応 C:トリコシストを出す防御反応 (A, Bは文献[6]から改変, Cは文献[7]に基づいて作図.)

ネルが開いて、カルシウムイオンが繊毛内に流入する。流入したカルシウムイオンが、繊毛打の方向を後退方向に切り替える。カルシウムイオンポンプの働きで流入したカルシウムイオンが排出されて、繊毛打の方向が復帰する。ところがゾウリムシが捕食者であるディディニウムに後ろから接触されると、遊泳速度を増す。これを内藤は「逃走反応 escaping response」(図 2 B)と呼んだ[6]。この逃走反応は種々の化学刺激、光刺激、温度刺激が加わったときにも起こる。単細胞生物であるゾウリムシに精巧な運動がみられるのは、隣接する繊毛が少しずつ位相のずれをもってリズムカルに有効に動いているからである。各々の繊毛の基部にキネトデスマル繊維が前方に向かって伸び、それが相互に繋がって大きなバンドルを形成している。これらの構造は筋系の起源に相当するものであろう。回避反応や逃走反応はステレオタイプであるが、原生動物にはさらに複雑な攻撃行動や防御行動がみられる。繊毛虫類の一種であるディレプタス *Dileptus margaritifer* は、体長 500~600 μm で、体の前方にあるプロボース(吻)と呼ばれる一本の長い突起(約 200 μm)を振り回しながら水中を泳いでいる。このプロボースが獲物に当たると、プロボースの腹側の膜の下からトキシシストという毒針を突き出して、獲物の細胞膜を貫通させ、獲物を麻痺させて口から飲み込んでしまう。同じ繊毛虫類のゾウリムシの中には捕食されてしまうものもあるが、ディレプタスの攻撃に抵抗して、捕食を逃れるものもある。捕食から逃れることができるゾウリムシの体にはトリコシスト(毛胞)と呼ばれる構造がある。トリコシストは口部域を除いた体全体に数千個存在する 3~4 μ の針のような小体であるが、通常は細胞膜直下にひそんでいる。ディレプタスのプロボースが体に当たった瞬間、ゾウリムシはプロボースがヒットした部分のトリコシストを放出して、遊泳して逃げてしまう。しかしディレプタスのプロボース以外の部分が当たってもトリコシストの放出は起こらない。トリコシストは放出時、

全長が 25~30 μ に伸張される。トリコシストは膜に囲まれた細胞器官で、伸張に先立ってトリコシストの膜と細胞膜の融合が起こることから、現在ではエキソサイトーシスのモデル系としても研究されている。トリコシストは、飽和ピクリン酸やタンニン酸などの化学的刺激、機械刺激および電気刺激などによっても放出される。しかし、トリコシストを放出できない突然変異体はディレプタスに捕食されてしまうことから、トリコシストが防御に役立っていることがわかる。トリコシストによる防御機能は、ヨツヒメゾウリムシ *Paramecium tetraurelia*、ゾウリムシ *P. caudatum* のほか *P. jenningsi*、*P. multimicronucleatum* で報告されている。[7,8](図 2 A)。原生動物のこのような逃避行動は防御反応の起源であろう。

Ⅲ. 動物界 Animalia

(ANIMALIA, ラテン語 *anima*, 呼吸, 精神の意)

A. 海綿動物門

Phylum PORIFERA (PORIFERA, ラテン語 *porus* 小さな穴, *ferre* もつ) カイメンは多細胞動物である後生動物の中で、最も単純な生物である。カイメンは襟細胞的な鞭毛虫類の群体から進化したと考えられている。多細胞で成りたっているが、それらの細胞は極めて緩い結合体で、単細胞動物が統合された群体の段階をあまり越えていない。淡水あるいは海水中の固い底質に付着し、一部の細胞が持つ鞭毛によって強力な水流を起こして、食物となる有機物を濾して食べる。群体状のカイメンはヒトが手で触れたり、傷害したり、水中から身体の一部を出したりすると、刺激された側の体を収縮させる。同様な反応は群体から一部を切り出してもみられる。この収縮は麻酔をかけたり、 Mg^{2+} 濃度を上げると消失する。また電気刺激で引き起こすこともできる。カイメンは組織系を構成する最も原始的な生物で、その反応の協調性は化学的な機構によって保たれているらしい。しかし、機械的に刺激したり、電気刺激しても、神経系を持たないので、反応は他の部位に伝わる

ず、統一性がない。ところが、トウナスカイメン *Tethya lyncurium* の場合は、体の一部を針でつつくと体全体が収縮する[9]。嫌悪反応 (aversive response) の原型が一部のカイメンですでに認められるわけである。

B. 刺胞動物門

Phylum CNIDARIA (CNIDARIA, ギリシャ語 *knide* イラクサ) 旧名腔腸動物門 Phylum COELENTERATA は刺胞動物門 Phylum CNIDARIA と有櫛動物門 Phylum CTENOPHORA に分けられた。刺胞動物の体はカイメンより少し高等な構造を持ち、三胚葉(外胚葉, 内胚葉, その中間に中胚)から成り立っている。体は放射相称かあるいは二軸放射相称である。サンゴ、ヒドラ、イソギンチャク、クラゲなどが刺胞動物に属し、着生性のポリプ型と浮遊性のクラゲ型の二つの主要な体型がある。

刺胞動物は動物界の中で最も単純な神経系を持ち、おそらく進化の過程で始めて神経系を獲得した動物と考えられる。神経細胞、感覚細胞、及び筋肉細胞が分化し、個体としての統一性のとれた行動が可能である。神経系は散在神経系で、ニューロン同士が突起を伸ばして互いに連絡をとることにより、神経網を形成している。中枢神経系の分化はまだみられない。神経網を形成するニューロンは感覚細胞と神経節細胞で、両者とも1本の突起を持ち、筋細胞や他のニューロンと化学シナプスや電気シナプスを形成する。自由遊泳するクラゲの神経系では中枢化への進化の痕跡がみられ、触手の基部には特殊化した感覚器として、光受容器と有機物と炭酸カルシウムでできた丸い粒が入った平衡胞とがある。クラゲ体の笠の周辺部には環状に配列したニューロンのネットワークである外側神経環と内側神経環があって、光受容器からの信号が、外側神経環のネットワークで統合・処理され、内側神経環の運動ニューロンのネットワークに伝えられ、遊泳のための筋肉を制御する。ネットワーク内をインパルスが伝導し、EPSPやIPSPも記録されている。

刺胞動物に好ましくない化学的、あるいは機械的刺激が加わると、体を収縮して後退するのがみられ、電気生理学的な反応も記録されている。群体系では好ましくない刺激から後退するような防御反応が統合されて伝播される。それらの反応の多くは緩徐で固定化されたものであり、個体から切り出した断片でも、無傷の動物全体と同じ様な反応が起こる。

ヒドラに餌を与えずにしばらく放置すると、柄を伸ばして、触手をさかんに動かすようになり、ついに付着している場所から移動する。ヒドラの触手には刺針のついた刺細胞があり、その中には猛毒が含まれる。獲物がヒドラの触手に触れると、刺細胞は爆発的に開いて裏返しになり、毒物が注射される。またヒドラに侵害作用をもつ5%の酢酸溶液を一滴たとしても同様の行動が見られる。群体性のヒドラでは、上皮組織に伝導性があり、群体全体を保護するために重要な役割を果たしている。

イソギンチャクの行動にはさらに多様性がみられる。イソギンチャクの中にはヤドカリに片利共生しているものがある。イソギンチャクは海底の底質やヤドカリの入っている巻き貝に扁平な足盤(pedal disk)を吸盤のように使って付着している。イソギンチャクは共生関係になる動物が従属動物になる前に、激しい攻撃をしかけたり、深手を負わせる。ヤドカリと共生関係にあるイソギンチャクの一種の *Calliactis parasitica* は足盤を底質からヤドカリの入った巻き貝などへ移動させる貝殻登り行動を示す。またイソギンチャクの一種である *Calliactis polyps* はヤドカリの一種である *Dardanus gemmatus* に片利共生するが、*D. gemmatus* が *C. polypus* の体壁にアシやハサミを静かに刺すと、*C. polypus* の足盤が弛緩して、*C. polypus* は *D. gemmatus* から離れる。貝殻や底質から離れる行動は好ましくない機械的刺激や電気刺激によっても誘発される[10]。イソギンチャクの別の一種である *Stomphia coccinea* の遊泳行動は、天敵である捕食者に関連した化学的刺激によって誘発される[11]。イソギンチャクが、好

ましくない環境刺激に反応して比較的複雑な防御行動を示すことから、機能的侵害受容反応が発生したことが示唆される。

C. 扁形動物門

Phylum PLATYHELMINTHES (PLATYHELMINTHES, ギリシャ語 *platys* 扁平な, *helms* 虫) 扁形動物は三胚葉性の左右相称動物の中では、体制が最も原始的な無体腔類の仲間である。肝臓ジストマのような吸虫類、サナダムシなどの条虫類と自由生活をするプラナリアなどの渦虫類が扁形動物に属している。体は名前が示すように扁平である。扁形動物が系統発生上重要な点は、動物の活動を協調させるための統合機能をもった中枢神経系ができたことである。体の前方部にニューロンが集中する中枢神経系が形成され、これから後方に走る数条の神経線維の束(縦走神経索)がある。縦走神経索は、直行する線維(横連合)によって結ばれて、立体的な梯子のような外観を示す神経系(オルソゴン神経系)となる。また特殊化した感覚器官(眼・平衡器官)を持っている。ペプチド作動性ニューロンのほかに、コリン作動性ニューロンやアミン作動性のニューロンが存在する。これらのニューロンが集中して、左右1対の脳神経節、および縦走神経索を形成する。

環境が誘発する電気生理学的反応および行動は再生の実験で知られる多岐腸類のプラナリアで研究されている。多岐腸類では腸がいくつかに枝分かれしているが、肛門はないので、不消化物は咽頭から排泄される。プラナリアは好ましくない刺激から逃避するが、この行動は中枢神経系と末梢神経系を介して起こる。行動反応をもたらし刺激に対する慣れ(habituation)が中枢神経を介する反応と末梢神経を介する反応の両方で起きる[12]。自由生活形の扁形動物は、哺乳動物でみられる好ましくない環境刺激に対する反応の疼痛抑制系による変調(modulation)や、侵害受容行動と記述するのにふさわしい行動が進化のどの段階で出現したかを考えるのに役立つ研究材料である。

D. 線形動物門

Phylum NEMATODA (NEMATODA, ギリシャ語 *nema* 糸) 線形動物は左右対称で擬体腔をもつが、体は分節しない。線形動物門の線虫の一種である *Caenorhabditis elegans* は糸ミミズのような体形の動物で、土中の細菌を主食としている。体は透明で、生きたままノルマルスキー微分干涉顕微鏡で細胞を観察できる。受精後たった4回の分裂で成熟し、雌雄同体の成虫の体細胞は959個、雄は1031個で構成されており、302個のニューロンが神経系を構成している。完成された神経系は、頭部に集中している神経節と、腹部神経索からなる。感覚器官も頭部に集中し、18感覚子から構成されている。感覚子は、化学刺激を受容する2つのアンフィド感覚子と、機械刺激を受容する16感覚子からなる。感覚子を構成する感覚ニューロンは、介在ニューロンや運動ニューロンとともに、神経節を構成する。各神経節と腹部神経索から伸びた神経突起は、咽頭を取り囲む神経管を作る。*C. elegans* の発生初期に現れるQ神経芽細胞は左右対称に存在し、QL細胞、QR細胞と呼ばれる。孵化後まもなくQR細胞は前方、QL細胞は後方へ移動する。この移動方向を決定する遺伝子は *mab-5* である[13]。各Q細胞は1個の機械受容ニューロン、介在ニューロンおよび繊毛ニューロンとアポトーシスがプログラムされた2個の細胞に分裂する。機械刺激に反応しないミュータントの遺伝子を調べて18個の遺伝子が機械受容ニューロンへの分化に関与することがわかっている[14]。そのうち *lin-32* はQ細胞への分化に関与する[15]。その次の段階で機械受容ニューロンへの分化を方向づけるのは *unc-86* である。実際に機械受容ニューロンへの分化の鍵を握るとみられる転写因子の遺伝子が *mec-3* である[14]。*C. elegans* の鼻の腹側に触れると、頭部を背側に曲げる。また逆に背側に触刺激を与えると、頭部を腹側に曲げる。これらの頭部引っ込め行動は機械受容性感覚ニューロン IL1・OLQ と運動ニューロン RMD の単シナプスニューロン回路でコントロールさ

れている。セロトニン作用薬 CGS12066B やイミプラミン(セロトニン取り込み阻害剤)を投与すると頭部引っ込み行動は起こらないので、セロトニン作動性介在ニューロンがこの回路に抑制をかけている可能性が示唆された[16]。

E. 環形動物門

Phylum ANNELIDA (ANNELIDA, ラテン語 *annulus* 小さい環)環形動物は、体内に細胞で囲まれた腔所を形成し、また単位構造をくりかえす体節性の体制をとる。ミミズ、ゴカイやヒルなどが環形動物に属する。神経系は腹側を走行し(腹側神経索)、ニューロンが集中した体節神経節が各体節に1対ずつある。各神経節の間は横に連絡されて、なわ梯子のような外観を示す(梯子型神経節)。各々の神経節は、基本的に同一な構造を持ち、それぞれの体節を神経支配する。体の前方で食道下神経節を形成し、さら

に食道上神経節と連絡を取る。食道上神経節と食道下神経節と上下のもの間を結びつける左右一対の太くて、短い索状部を合わせたものが脳と考えられている。感覚器官は、特に多毛類で発達し、触覚、化学感覚、平衡感覚、視覚などにそれぞれ特殊化した器官がある。各体節の神経節が、それぞれの体節からの感覚情報を処理して、それぞれの体節の運動を制御するのに対して、食道上神経節は、体の前方からの感覚を処理して、体全体の協調的な運動を制御する。

川や沼に棲息するヒルはピンセットでつまんだり、ピンで刺すような侵害刺激を与えると、とぐろを巻いたり、体をねじ曲げたりする。ヒル *Hiruda medicinalis* には21個の体節がある。各体節神経節に14個の感覚ニューロンがあり、それらは3つのタイプに分類されている[17](図3)。6個は皮膚に軽く触れたときに反応し、(T細胞)、4個は圧刺激に反応し(P細胞)、4

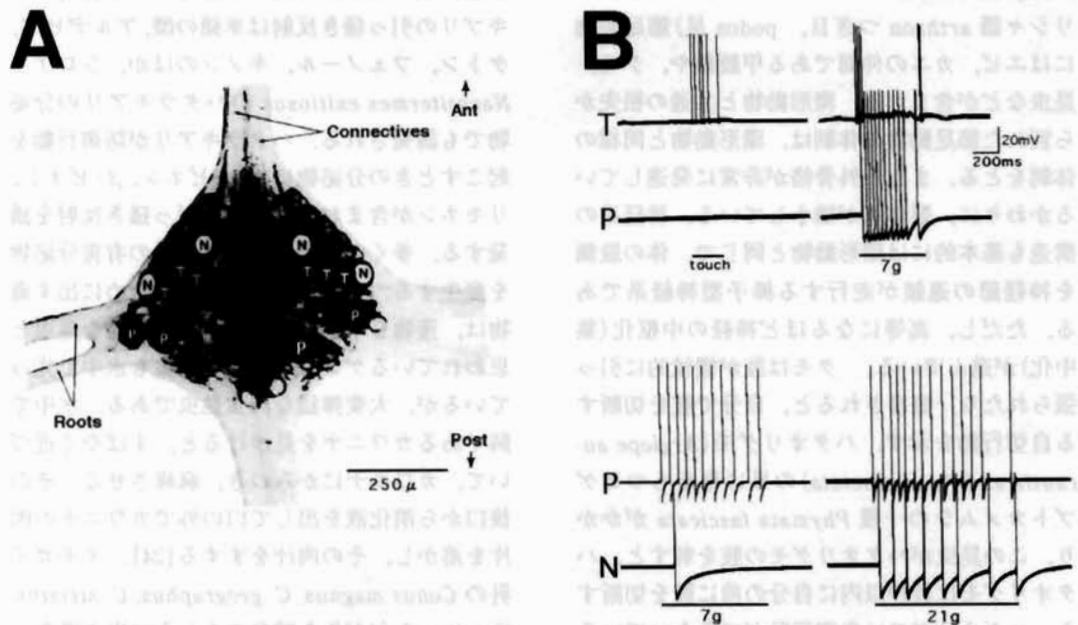


図3. ヒルの体節神経節のT, N, P細胞の分布と細胞内記録 A: T, P, N細胞の分布 B 上段: T, P細胞に自然刺激を加えたときの反応。皮膚に0.5g以下の軽い触刺激を加えると、T細胞だけに発火が起こる。7gの刺激を加えると、P細胞には持続的はスパイク発射が起こるが、T細胞にはON-OFFの反応が見られる。下段: P, N細胞に自然刺激を加えたときの反応。7g刺激を加えると、P細胞だけに発火が起こる。21gの刺激を加えると、P, N細胞の両方に持続的はスパイク発射が起こる。P細胞とN細胞は遅順応性ニューロンであり、T細胞は速順応性ニューロンである。(文献[17]から改変。)

個は強く圧迫する、強くつまむ、ピンで刺すなどの侵害刺激に反応する(N細胞)。N細胞は体表ばかりでなく、体節内部の侵害刺激にも反応する。しかし0℃から45℃までの温度刺激や酸・アルカリには反応しない[18,19]。

ミミズの種類である *Lumbricus terrestris* も好ましくない機械刺激に反応して引っ込み反応を示す。この引っ込み行動は段階的である。ミミズの上皮に神経細胞があって、この細胞がメチオニンエンケファリンとロイシンエンケファリンを含んでいる。拮抗薬ナロキソンを注射すると、引っ込み反応は起こらない。希釈したアルコールで麻酔すると、エンケファリンが枯渇し、引っ込み反応も消失する。エンケファリンが引っ込み反応に興奮性伝達物質として関与するとみられる[20]。

F. 節足動物門

Phylum ARTHROPODA (ARTHROPODA, ギリシャ語 *arthron* つぎ目, *podos* 足)節足動物にはエビ、カニの仲間である甲殻類や、クモ、昆虫などが含まれる。環形動物と共通の祖先から別れた節足動物の体制は、環形動物と同様の体制をとる。また、外骨格が非常に発達しているかわりに、裂体腔が縮小している。神経系の構造も基本的には環形動物と同じで、体の腹側を神経節の連鎖が走行する梯子型神経系である。ただし、高等になるほど神経の中樞化(集中化)が進んでいる。クモは肢が機械的に引っ張られたり、傷害されると、自分で肢を切断する自切行動を示す。ハタオリグモ(*Argiope aurantia* and *A. trigasciata*)の巣に毒をもつヒゲブトカメムシの一種 *Phymata fasciata* がかかり、この昆虫がハタオリグモの肢を刺すと、ハタオリグモは数秒以内に自分の前に肢を切断する。ハタオリグモは自切行動ができないでいると、毒が全身に回って死にいたる。ハタオリグモの自切行動は、ミツバチやスズメバチの毒のほか、ヒトに注射したとき痛みを誘発するセロトニン、ヒスタミン、ホスホリパーゼ A₂、メリチンなどによっても誘発される。メリチンは

ミツバチの毒に含まれる発痛物質で、アミノ酸残基26個からなるポリペプチドである。しかし、ヒトでは強力な発痛物質であるブラジキニンやアセチルコリンはクモの自切行動を引き起こさない[21]。カニもホットプレートの上に置くと、股関節と大転子の間で、足を切断して、刺激を避けようとする[22]。侵害刺激に対する逃避反射の一形態とみなされる防御自切は、扁形動物・環形動物・軟体動物・棘皮動物・節足動物など多くの無脊椎動物にみられるが、脊椎動物でもトカゲは尾の自切を行う。クモでみられる自切行動は、ラットが神経を切断された自分の肢をかんだり食べたりする行動よりもはるかに、ヒトの痛みの認知に関連したメカニズムを連想させる行動である。

アメリカ産ゴキブリ *Periplaneta americana* の幼虫の腹板の一侧に刺激物質を一滴たらすと、刺激された部位を同側の肢で引っかく、引っ掻き反射 *scratch reflex* が誘発される[23]。ゴキブリの引っ掻き反射は単鎖の酸、アルデヒド、ケトン、フェノール、キノンのほか、シロアリ *Nasutitermes exitiosus* のハタラキアリの分泌物でも誘発される。ハタラキアリが防御行動を起こすときの分泌物には α -ピネン、 β -ピネン、リモネンが含まれ、前2者が引っ掻き反射を誘発する。多くの昆虫は防御のための有害分泌物を産生する。一般に動物が捕食のために出す毒物は、獲物を不動化する。例えば優雅な昆虫と思われているゲンジホタルの幼虫も水中で光っているが、大変獰猛な肉食昆虫である。水中で餌であるカワニナを見つけると、すばやく近づいて、カワニナにかみつ、麻痺させる。その後口から消化液を出して口の外でカワニナの肉片を溶かし、その肉汁をすすする[24]。イモガイ科の *Conus magnus*, *C. geographus*, *C. striatus*, *C. tulipa* などが魚を捕食するときに出す毒素 ω -コノトキシンはN型Caチャネルブロッカーであり、神経筋接合部の興奮伝達を遮断する[25-27]。ところが、防御のための毒物の多くは、ヒトで発痛作用を持つことが証明されていて[28]、これらの毒物は襲いかかってくる動物の

“irritable response”を誘発する。ゴキブリの足引っかかり反射は irritable response の一種とみられ、この反射の潜時、持続時間、強度の測定は、他の昆虫が防御のために分泌するの毒素の効能のテストに利用されている。昆虫の毒素により用量依存性の反応が引き起こされ、ゴキブリの引っかかり反射は、侵害受容反応と呼ぶことができるだろう。

哺乳動物の侵害受容を抑制するモルヒネは、節足動物でも防御反射を抑制する。カマキリエビ *Squilla mantis* を機械刺激したときに体を屈げる防御反応は、モルヒネを注射すると消失し、モルヒネの作用はナロキソンで拮抗される[29]。

カマキリ *Stagmatoptera biocellata* は眼の前に鳥などの天敵が現れると、deimatic reaction; DR と呼ばれる威嚇行動を示す。この時触角を斜め後方に向け、口を大きく開けて、色づいた大顎を見せ、前胸部をテグミナに届く程持ち上げ、前肢を外側に開き、大腿部を曲げて黒い斑点のある部分を見せ、また羽を持ち広げ、腹部をねじって、色素帯を見せ、腹部を上下させてこすることによって鳴き、体全体を揺すりながら歩く。このような威嚇行動は侵害刺激とみられる電撃刺激を体壁に与えても誘発される。この行動はモルヒネで用量依存性に抑制され、モルヒネの抑制作用はナロキソンで拮抗される[30]。

ハチの防御といえば、刺すことがすぐ連想されるが、「刺すという行動」と「刺す反射行動」とは異なる。お花畑でミツバチに出くわしても、刺されることはまずない。ミツバチは自分の身を守るための「刺す反射行動」を起こさない。積極的な攻撃行動としての「刺すという行動」は、彼らの生活の中心点である巣が襲われたときに限られる。巣分かれ中のミツバチの大集団の中にヒトが入っても全く刺されることはない。ミツバチの刺す行動は巣を守るためのものであり、個体を守るものではない。一定の接触刺激が加えられれば、ハチは反射的に刺す。しかしたとえば一匹のハタラキバチをとって、指

で押さえると、ほとんど自動的に針を出す。この反射は頭をとっても、腹だけにしても、あるいは針とその付属している毒腺、筋肉などだけでも起こる。ミツバチの針には、釣り針のような逆鉤がついているので、ヒトを刺すと針はちぎれ、その結果ミツバチも死ぬ。ところがこの個体の死を招く行動の奥に、驚くべき適応が潜んでいる。針とともに針を動かす筋肉、それに指令を発する神経球も一緒に残る。神経球が機能を失うまで、針は毒液を出し続ける。ちぎれて露出した内臓表面から、イソアミル・アセテートが揮発する。その匂いが他のハチを興奮させ、攻撃に駆り立てる。数万の個体をかかえるコロニーにとって数百のハチが死んでも、それほど重大ではない。このようにハチはヒトとは異なる方向へ適応の道を見出した。しかし10万種以上確認されているハチの中で、刺すハチは2割以下にすぎず、その中でも激痛を与える種はその1割足らずである。蜜を飲み続けているミツバチの腹を鋭いハサミで切り落としても何事もなかったように蜜を飲み続ける。ハチは痛みを感じないとされている[31]。ところが、アフリカ産ミツバチ *Apis mellifera adansonii* に電撃刺激を加えると、「刺す反射行動」を示す。この行動はモルヒネを中胸部の腹盤と足の間の膜から注入すると抑制され、ナロキソンがモルヒネによる抑制に拮抗する。しかしモルヒネの有効量は他の動物における有効量よりはるかに高い。またメチオニンエンケファリン、ロイシンエンケファリン、キョウトルフィン「刺す反射行動」を抑制しない[32]。

G. 軟体動物門

Phylum MOLLUSCA (MOLLUSCA, ラテン語 molluscus 柔らかい) 無脊椎動物の最も複雑な神経系は軟体動物でみられる。陸生のカタツムリ的一种である *Cepaea nemoralis* を40℃に加熱した金属板の上に置くと、5～10秒の後、伸びた足の前方を持ち上げる[33]。 *Cepaea nemoralis* の生息地はこれほど高温にならないので、この足持ち上げ反応は自然にみること

はない。齧歯類を50~55℃の加熱した金属板に載せると、すばやく足を持ち上げたり、金属板から逃げようとする。これを熱板試験(hot plate test)と呼んでいるが、カタツムリの反応はその原型のように見える。さらに蝸牛の足の持ち上げ反応は低用量のオピエートに影響される。モルヒネを処置した蝸牛では、足の持ち上げ反応の潜時が延長する。潜時の延長をもたらすモルヒネの用量は哺乳動物の場合よりも少量である。ナロキソンは鎮痛薬を投与した時の反応潜時の延長に拮抗する。モルヒネを投与せず、その拮抗物質であるナロキソンを投与すると、潜時は短縮する。この実験結果は内因性オピオイドペプチドが、この反応を抑制していることを示唆する。モルヒネを毎日1回ずつ投与すると、5~7日後には、モルヒネが効かなくなる[33,34]。これは哺乳動物でみられるモルヒネ耐性の発現と同じである。カタツムリの侵害受容反応は遺伝的調節を受けたもので、動物の適応にも関係している。カタツムリは遺伝的および形態的に大変多様であり、微生物の気候によって、貝の巻き方に多様性がみられる。カタツムリの貝の巻き方の異なる個体群間で、侵害受容反応の潜時は異なる。これは微生物の気候におけるカタツムリの温度の嗜好と関係がある。侵害受容反応の測定では生態学的および環境的要因を考慮しなければならない。

海産のアメフラシの一種の *Aplysia californica* に、哺乳類と類似した侵害受容反応がみられる。アメフラシの体に機械的あるいは電気的な侵害刺激を与えると、体の一部を引っ込める反応、粘液の分泌、水管と鰓を引っ込める反応、インクとオパリン(乳汁)の放出、逃避運動や呼吸ポンプ反応など、種々の防御反応を示す。アメフラシの尾、側足(parapodia)、足の広い部分、体壁などのそれぞれを神経支配する機械受容性の求心性ニューロン(VC)が存在する。加圧を漸増すると、これらの細胞は、圧刺激の増加に伴って、スパイク発射を増加し、組織が傷害される刺激強度で、最大の反応が起こる。これらの反応パターンは哺乳類の侵害受容器を同定す

るための古典的な実験でみられるものと同じである。アメフラシの尾に侵害刺激を与えると、鰓と水管の激しい引っ込み反射がみられる。水管に触れてから、尾に侵害刺激を与えることを反復すると、水管に触れたときにみられる弱い引っ込み反射が著しく増強する。この現象は古典的条件反射の神経生理学的研究、分子生物学的研究に使われ、多数の研究報告がある[35-40]。

15分毎に水管に触刺激を与えて引っ込み反射を観察しながら、3回目の触刺激を与える2分前に尾に電気刺激を1回加えると3回目の水管引っ込みの持続時間は短縮するが、4回目以降の反射持続時間は逆に延長する。持続時間の短縮は引っ込み反射の抑制、持続時間の延長は引っ込み反射の増強を意味すると理解できる。電気刺激直後の抑制は電気刺激の強度が弱いほど強く、4回目以後の増強は刺激強度が強いほど強い。触刺激を10回加えた後に電気刺激を加えても、引っ込み反射の慣れが起こって、抑制はみられない。この抑制にFMRF(Phe-Met-Arg-Phe-NH₂)が関係し、増強にはセロトニンが関係する[41,42]。FMRFはメチオニン・エンケファリン Arg⁶-Phe⁷と構造上近縁で系統発生的には古いペプチドである。慣れは、シナプス前終末の活動電位が長期的に抑圧され、カルシウムイオンの内向き電流が低下する結果、シナプス前終末から放出される伝達物質が減少して生じる。

エンケファリンはムール貝として知られるムラサキイガイ *Mytilus edulis* のニューロンにも存在する。エンケファリンは系統発生的に最も古い神経伝達物質あるいは神経変調物質の一つと考えられるが、その影響は多様な生理機能に及んでいて、エンケファリンがムラサキイガイに対してどのように機能しているかは明らかにされていない[43]。

タコの神経系は他の軟体動物と比べて格段に発達している。タコの感覚系の発達は著しく、Wells [44]はタコの一種の *Octopus vulgaris* の中枢神経系に「疼痛」伝導路があるとみている。

タコの学習能力はアメフラシより優れていて、非常に複雑な行動を示す。Young [45,46]によると、タコは2つの記憶系を持っている。その一つが視覚記憶系で、餌になりそうなものを見ると襲いかかるが、電撃刺激を与えるものを避ける。もう一つの系は、触覚記憶系で、過去において餌になったものに触れると足を伸ばすが、電撃刺激を与えるものをはねつける。2, 3回の経験でこれらの区別を学習する。また餌になる魚を報酬、電撃刺激を罰として触覚弁別を学習させてもできる[45]。電撃刺激は侵害刺激と考えられるから侵害刺激にあった経験を記憶しているとみられ、痛みを認知している可能性がある。

ヤリイカ、コウイカもタコと同程度に発達した視覚記憶系を持つが、触覚記憶系を持たない。イカが獲物をみつけるのに使うのは眼であって、足はもっぱら餌を捕まえるのに使う。足を使って探索することはない。捕らえられた獲物が足にかみつくと口に入れるのを止める。ヤリイカの巨大神経線維が興奮すると、外套の筋肉が一斉に収縮して、水管から水のジェットを噴射し、勢いよく前進する。この運動は、足にかみついても起こらない[47]。

H. 脊索動物門

Phylum CHORDATA (CHORDATA, ラテン語 chorda 索状構造) 脊椎動物亜門 VERTEBRATA

哺乳動物に侵害刺激を加え、それに伴って起こる生理学的反応や行動学的反応を記録した多数の研究が報告されているが、そのほとんどは齧歯類を使った研究の報告で、哺乳動物以外の脊椎動物を使った研究は数少ない。しかし恒温動物・変温動物を含む種々の脊椎動物は侵害刺激に感受性があり、行動学的および生理学的な反応を示す。

1. 硬骨魚綱 OSTEICHTHYES

硬骨魚類の金魚の一種の *Carassius auratus* は好ましくない刺激を回避する行動を示し、これらの行動はモルヒネやナロキソンの修飾を受ける[48,49]。

2. 両生綱 AMPHIBIA

侵害受容線維を始めて記録した Adrian [50] が研究の対象にしたのはカエルの皮膚神経であった。Adrian [50] が活動電位を記録した神経線維は弱い酢酸溶液、強い機械刺激および熱刺激に反応した。Maruhashi ら [51] はヒキガエルの侵害受容線維を研究して、皮膚をつねったり、針で刺激したときに興奮し、酸にも反応する直径 $6\sim 9\mu$ の有髄線維、侵害性機械刺激に反応し、その中に熱刺激に反応するものを含む $3\sim 5\mu$ の有髄線維と、無髄線維の3種類に分類した。われわれの研究によると、熱刺激の閾値は約 43°C で、哺乳動物と同じである(未発表)。古くから、除脳したカエルの皮膚を酢酸溶液で刺激すると、拭き取り反応 wiping reflex が誘発されることが知られ、わが国でも学生実習の項目に加えられていた[52]。Pezalla [53] は、草原ガエル *Rana pipiens* の大腿背面に酢酸溶液を滴下して、モルヒネの作用を研究した。酢酸溶液を低濃度から始めて、次第に濃い溶液を滴下すると、ある濃度に達したとき、下肢を激しく動かして、拭き取ろうとする。この反応の閾値がモルヒネを注射すると上昇し、ナロキソンはこの閾値の上昇に拮抗した。またこのカエルをゴムのメッシュで固く包んで1~2時間拘束する。いわゆる拘束ストレスの後で酢酸刺激に対する反応の閾値が上昇する。この閾値上昇はナロキソンを前投与すると拮抗される。またエンケファリナーゼ抑制薬チオルフェンも閾値を上昇させる。この作用もナロキソンで拮抗される[54]。Stevens ら [54] の研究結果からカエルではエンケファリンが生理的な抗侵害受容物質として機能していることが示された。

ヒキガエルは、一度ミツバチに刺されると、ミツバチを避けるようになる[55]。ミツバチの毒には強力な発痛物質メリチンのほか、ヒスタミンとアミノ酸18個からなるアパミンなどが含まれている。ヒキガエルがミツバチを発痛物質と結びつけて認知するようになったわけで、ヒキガエルが痛みを認知できる可能性を示唆す

る。形態学的にみても、痛みの主要な伝導路の一つである旧脊髄視床路がカエルの段階でかなり発達していて[56]、カエルを使って、この系の痛みの発現における役割を研究する可能性が考えられる。

3. 爬虫綱 REPTILIA

イグアナ科のグリーンアノール *Anolis carolinensis* はラットと同様に尾を熱照射すると、照射された尾を勢いよく払い除ける掉尾反射 tail flick reflex (TF) を示す。この反射の潜時はモルヒネを投与するとラットの場合と同様に延長する。グリーンアノールを側臥位または仰臥位に拘束すると、2, 3秒後にはもがくのを止めて動かなくなる。拘束を解除すると、2, 3秒から1時間以上動かずにいる。これはカタレプシーの状態に似ている。この状態が続いているときや、この状態を人為的に解除した直後のTF潜時は短縮していて、侵害受容反応の亢進が示唆される。モルヒネ投与によるTF潜時の延長もみられない。これらの変化は、縫線核に作用するセロトニンの減少によると解釈されている[57]。寺島[58,59]は、ハブの口腔・顔面への侵害性機械刺激に反応するA δ 及びC侵害受容ニューロンを発見し、その形態を明らかにした。

4. 鳥綱 AVES

ニワトリ *Gallus domesticus* の鶏冠をピンチすると、発声や羽ばたき行動を引き起こし、心拍数や呼吸数の増加などの生理学的侵害受容反応を示す[60]。

5. 哺乳綱 MAMMALIA

ヒトに痛みを生じるような侵害刺激を哺乳動物に加えると、回避行動、逃避行動、怒り行動、攻撃行動、心拍数の増加や血圧上昇などの循環系の反応、呼吸促進などヒトで見られるのと同様な反応が観察される。ヒトでこのような反応が見られるとき痛みを感じている可能性が高い。動物も同じ反応が生じた場合痛みを感じているに相違ない。このような時にみられる反応には単なる反射と見られるものと、回避行動、逃避行動のような随意行動および情動反応とが

ある。一般に情動は、意識に上る情動体験と、身体に現れる情動表現とから成り立っている。痛みは不快な感覚情動体験で、同時に身体で表現することが行われている。情動表現の中には、大腦皮質を取り除いた哺乳動物で、観察されるものがある。Sherrington [1]はこれを仮性情動反応 pseudoaffective response と呼んだ。この考えから出発して、動物が示す侵害刺激に対する反応を仮性情動反応と呼ぶ研究者がいる。この反応は体性神経系と自律神経系によって統御される骨格筋、内臓器官、眼、皮膚付属器などの反応を包括し、痛みの指標として使われている。

実験用に繁殖、飼育されたラットやマウスが鎮痛作用の試験に広く使われてきた。その際に使われたのは刺激を避ける単純な反射活動、組織的な回避反応、あるいは刺激を遮断する学習行動で、これらの反応を数量化することが行われている。この目的のために使われた単純な反射活動は次のようなものである。

- (1) 掉尾試験(tail flick test) ラットの尾を光照射すると、ラットは熱を感じて尾を払いのける。光照射を開始してから尾を勢いよく払うまでの潜時を測定する。鎮痛により掉尾反応の潜時が延長してもやけどさせないように、自動的にスイッチが切れるようにしてある[61]。
- (2) 浸尾試験(tail immersion test) 熱湯を入れたビーカーの中に尾をいれ、尾をはねてビーカーの外に出すまでの時間を測定する[62]。冷水を使う方法も使われる[63]。
- (3) Randall-Selitto 法 ラットの後肢に加えた圧を「てこ」の原理を応用して一定の速度で強め、ラットが後肢を払いのけるときの圧力を測定する。この圧力はスケール上のグラム数で読みとる[64]。
- (4) ねじ曲げ試験(writhing test) マウスの腹腔内に酢酸、フェニールベンゾキノン、アセチルコリンあるいは空気を注入すると、背中への屈曲、後肢の伸展、腹筋の強い収縮がみられる[65,66]。

- (5) 大腸伸展試験(colorectal test) 下行結腸と直腸に入れたバルーンを膨らませると、腹筋が収縮する。この時の筋電図を測定する[67]。

これらは、脳の関与が無くても起こる脊髓反射であるが、上位脳の関与を必要とする組織的な回避行動として、次のようなものが使われた。

- (1) 熱板試験(hot plate test) 囲いの付いた50～60℃の金属板の上に動物を置く。動物が後肢をなめる、足をばたばたする、跳び上がるなどの反応がでるまでの潜時を測定する[68]。

- (2) Haffner 法 ラットの尾の付け根に近い部分をピンセットで摘む。ラットはふり向いて鉗子あるいはピンセットをかむまでの時間を測定する[69]。動脈クリップを使って500gの圧を加え、6秒以内に反応がなければ、鎮痛効果が得られた判定する変法もある[70]。

- (3) 足指ピンチ法(toe pinch) ラットの足指の一つ一つを動脈クリップで摘む。ラットが声を出した回数を数える[71]。

- (4) 尻込みジャンプ法(flinch-jump) グリッドの床に電流を流す。弱い電流では尻込みするが、強くなると跳びはね、声を出したり激しく動いたりする。尻込みや跳びはねる反応をひきおこす電流の強さを測定する[72]。

- (5) 発声法(vocalization) 尾に電気刺激を加え、発声の閾値を測定する[73]。

- (6) ホルマリン試験(formalin test) 滅菌した5%(1～7%)ホルマリン溶液の0.1mlをラットの前足皮下に注射して行動の変化をみる。注射されたラットはその足を繰り返さない(強さ3)。数分たつて足を床に着けないように浮かし(強さ2)、やがてその足を使って用心深く歩く(強さ1)。注射後約90分で正常に戻る[74]。痛みの閾値の測定はできないが、鎮痛効果の判定に利用できる。

これらよりもさらに高次の脳機能の関与が要求される学習行動として逃避行動が使われる。これは仕切で囲まれたケージの小区画にラットまたはマウスを入れ、床のグリッドに電流を流

す。動物は仕切を飛び越えて、安全な隣の小区画に入り、刺激を避けることを学習する。学習が成立した段階で鎮痛効果の検定に使われる。通常刺激が加わってから仕切を越えるまでの時間を測定する[75]。ネコやサルでは動物がレバーを押すと、電気刺激が止まるように仕組まれたパラダイム機が使われている[76]。床のグリッドに電流を流して電撃刺激を与える方法は、受動回避反応の研究にも使われている。私たちのグループ[77]は、次のような実験を行った。暗い小部屋に通じる照明した通路にラットをおくと、暗所を好むラットが小部屋に入るの、小部屋に入るまでに時間を測る。このテストを第1日は1回、第2日目は3回の試行を行う。最後の試行の終わりに、小部屋の床のグリッドに電流を流して電撃刺激を与え、翌日テストを1回行う。小部屋に入るまでの潜時の平均値は、1日目約90秒、2日目は1回目が約40秒、2回目が約20秒、3回目が約10秒であったが、電撃刺激を与えた翌日の潜時の平均値は約190秒であった。電撃刺激を与えた後、脳室内にプロテインキナーゼC抑制物質(1-(5イソキノリニル・スルフォニル)2-メチルピペラジンあるいはハチ毒メリチン)を脳室内に注入すると、3日目にみられる潜時の延長が妨げられた。

Ⅲ. ま と め

哺乳動物を使った実験では、ヒトで痛みを起こすような刺激は、動物にも痛みを起こすことを前提にしていることが多い。Sherrington [1]もこの立場に立っていた。皮膚の痛みの原因になる刺激をみると、エネルギーの種類に関係なく、組織を傷害する可能性を持つことがわかる。そこで Sherrington [1]はこのような刺激を侵害刺激と呼んだ。また侵害刺激によって誘発される反射を侵害受容反射とした。その後この考えが痛みの研究に取り入れられた。しかし、下等動物は、必ずしも非侵害刺激と侵害刺激を区別していない。

動物は個体の生存を脅かすような環境におかれたとき、それに対応して反応する。下等な動

物は捕食者による接触刺激が加わったとき、体の一部を引っ込めたり、運動の方向を変える回避行動、積極的な逃避行動などの防御行動がみられる。しかし捕食者に接触されてから行動を起こしたのでは、逃避できる確率は大変低い。そこで捕食者の出現をいち早く感知するためにも視覚や聴覚などの外受容器が発達した。そして、外からの接触刺激による防御反射は、侵害刺激が加わったときにだけ起こるようになった。回避行動や逃避行動は下等な動物では、非侵害刺激、侵害刺激を問わず、あらゆる強度の接触刺激が加わったときに引き起こされる。進化のどの段階で侵害刺激と非侵害刺激とを弁別して、侵害刺激によって回避反応が引き起こされるようになったかは今のところ明らかにされていないが、ヒル(環形動物)の体節神経節に細胞の分化がみられ、種々の強度の刺激に反応する非侵害受容ニューロンと刺激閾値の高い侵害受容ニューロンとが存在する。また節足動物である昆虫はヒトに痛みを起こす発痛物質により、クモの自切行動や防御行動を起こす。例えばヒゲブトカメムシがハタオリグモの前足を刺すと、ハタオリグモは自分の前足を切断する。ハタオリグモの体にヒゲブトカメムシの毒が注入されて、果たしてハタオリグモは痛みを感じているかは不明であるが、そのまま毒が放置されれば、死にいたる。従ってクモでみられる自切行動は生体防御のための警告系である痛みの使命と同じ役割を果たしている。ハタオリグモの自切行動は、昆虫の毒のほか、ヒトに注射したとき痛みを誘発するセロトニン、ヒスタミン、ホスホリパーゼ A₂、などによっても誘発される。しかし、ヒトでは強力な発痛物質であるブラジキニンやアセチルコリンはクモの自切行動を引き起こさない。これらの物質が進化の段階で警告物質として作用するようになったのかを明らかにすることが今後の課題である。

Sherrington[1]は侵害刺激によって引き起こされる防御反射は、動物界で普遍的な反応で、動物の進化に伴って痛みがつけ加わったと考えて、痛みは至上命令である防御反射を補助する

心理的付属物であると述べた。それで進化のどの段階で痛みがつけ加わったのかが問題となる。痛みは回避行動を学習する手がかりであるが、痛みの刺激源を認めただけで、回避する行動を学習するようになると痛みの認知が可能になったと思われる。これはタコやカエルの段階でみられる。

以上のように、神経系の発達に伴って、接触刺激が非侵害刺激と侵害刺激に区別されるようになると、非侵害刺激による体性感覚は、接触した物体の性状認知の方向でとぎすまされていった。他方、侵害刺激による体性感覚は痛みになり、体の外にある刺激源の性状認知よりもむしろ、自分自身の身体に感じる危害の認知に役立つ方向で発達した。

侵害刺激に対する生体の防御行動と侵害受容感覚、痛みの認識機構の発達に伴って、逆に生体防御行動を抑制する機構も発達した。哺乳動物では内因性オピオイドペプチド、セロトニン、ノルアドレナリンなどが侵害受容反応を抑制する。内因性オピオイドペプチドのエンケファリンとオピエート受容体はヤツメウナギ以上のすべての脊椎動物に存在するが、多くの無脊椎動物には存在しない。プラナリア(扁形動物門)、アサリ(軟体動物)、カニ、イセエビ、カ、ゴキブリ、クモ(節足動物)にエンケファリンとオピエート受容体がないことが報告されている[78]。しかしエンケファリンはミミズ(環形動物)、ムラサキイガイ(軟体動物)に存在し、ミミズでは興奮性伝達物質として防御反射に関与している。アメフラシ(軟体動物)では系統発生的に古いメチオニンエンケファリンの類縁物質 FMRF が回避行動を抑制する。一部の節足動物および軟体動物を対象とした実験で、侵害受容行動がモルヒネにより抑制され、ナロキソンでモルヒネによる抑制が拮抗することが報告されている。セロトニンによる回避行動の抑制は *C. elegans* (線形動物)やアメフラシ(軟体動物)ですでに認められる。哺乳動物におけるセロトニンの抑制作用は主として脊髄に下行する延髄大縫線核セロトニンニューロンの働きによ

るものであり[79]、このセロトニンニューロンはヤツメウナギ以上のすべての脊椎動物に存在する[80]。

現在動物界は30数種類の門に分類されているが、この総説では侵害受容行動および抗侵害受容に関連した報告を9つの門でしかまとめられなかった。他の門についての研究がほとんどなされていないからである。しかも話の大半は、旧口動物に関するものであり、ヒトが含まれる新口動物の系統発生に関する研究は少なく、旧口動物の研究がヒトの侵害受容行動及び抗侵害受容の発達を考えるための参考にならない可能性も考えられる。防御行動に端を発する痛みの系統発生をより一層明らかにするために今後の研究が待たれる。

謝 辞

稿を終るに当たり、ご助言、御校閲を賜りました奈良女子大学理学部生物科学科高木由臣教授、大石正教授、春本晃江助教授に深く感謝いたします。また図の作成にご協力いただいた滋賀医科大学生理学第一講座村山晃一氏に感謝いたします。

文 献

- Sherrington CS: The Integrative Action of the Nervous System. Yale University Press. New Haven, 1906.
- Merskey DM: Classification of chronic pain. Pain Suppl. **3**: S217, 1983
- Zimmerman M: Behavioural investigations of pain in animals. In: Assessing Pain in Farm Animals, Ed. Duncan IJH & Molony V, Commission of the European Communities, Luxembourg, pp30-35, 1986
- Margulis L & Schwarz KV: Five kingdoms: An illustrated guide to the phyla of life on earth. WH Freedman & Co, 1987
- Jenning HS: Behavior of the lower organisms. Columbia University Press, 1906
- Naitoh Y: Protozoa. In: Electrical Conduction and Behaviour in 'Simple' Invertebrates. Ed. Shelton GA, Clarendon Press, Oxford, pp1-48, 1982
- Harumoto T: The role of trichocyst discharge and backward swimming in escaping behavior of Paramecium for Dileptus margaritifer. J Eur Microbiol **41**: 560-564, 1994
- Miyake A & Harumoto T: Defensive function of trichocysts in Paramecium against the predatory ciliate Monodinium balbiani. Eur J Protistol **32**: 128-133, 1996
- Lawn ID: Porifera. In: Electrical Conduction and Behaviour in 'Simple' Invertebrates. Ed. Shelton GA, Clarendon Press, Oxford, pp49-72, 1982
- Ross DM & Surron L: Detachment of sea anemones by commensal hermit crabs and by mechanical and electrical stimulation. Nature **217**, 380-381, 1968
- Robson EA: Swimming in Actinalis. Sym Zool Soc Lond **16**, 333-359, 1966
- Koopowitz M.: Free-living platyhelminthes. Porifera. In: Electrical Conduction and Behaviour in 'Simple' Invertebrates. Ed. Shelton GA, Clarendon Press, Oxford, pp359-392, 1982
- Salser, SJ & Kenyon C: Activation of a C. elegans antennapedia homologue in migrating cells controls their direction of migration. Nature **355**: 255-258, 1992
- Chalfie M & Au M: Genetic control of differentiation of the Caenorhabditis elegans touch receptor neurons. Science **243**: 1027-1033, 1989
- Zhao C & Emmons SW: A transcription factor controlling development of peripheral sense organs in C. elegans. Nature **373**: 74-78, 1995
- Eikes D & Kaplan J: Modulation of serotonin-controlled behaviors by G (0) in Caenorhabditis elegans. Science **267**: 1648-1995, 1995
- Nicholls J & Baykif DA: Specific modalities and receptive fields of sensory neurons in the CNS of the leech. J Neurophysiol **31**: 740-756, 1968
- Yau K-W: Physiological properties and receptive fields of mechanosensory neurons in the head ganglion of the leech: comparison with homologous cell in segmental ganglia. J Physiol (Lond) **263**: 489-512, 1976
- Blackshaw SA, Nicholls JG & Parnas I: Physiological responses, receptive fields and terminal arborizations of nociceptive cells in the leech. J Physiol (Lond) **326**: 251-260, 1982
- Gesser BP & Larsson L-I: Enkephalins may act as sensory transmitters in earthworm. Cell Tissue Res **246**: 33-37, 1986
- Eisner T & Camazine S: Spider leg autotomy induced by prey venom injection: An adaptive response to "pain"? Proc Natl Acad Sc USA **80**: 3382-3385, 1983
- Fiorito G: Is there pain in invertebrates? Behavioral Processes **12**: 383-388, 1986
- Eisner T, Kriston I & Aneshansley D: Defensive behavior of a teminite (Nasutitermes exitiosus). Behav Ecol Sociobiol **1**: 83-125, 1976.
- 遊磨正秀: 第7章げんじはたる幼虫の成長様式 ホタルの水, 人の水. 新評論社, pp111-134, 1993
- Olivera BM, Rivier J, Clark C., Ramilo CA, Gloria PC, Abogradie FC, Mena E, Woodward CR, Hill-

- yard DR & Cruz LJ: Diversity of Conus neuropeptides. *Science* **249**: 257-263, 1990
26. Dunlap K, Leubke JI & Turner T: Exocytotic Ca^{2+} channels in mammalian central neurons. *Trends Neurosci* **18**: 89-98, 1995
 27. Miljanich GP & Ramachandran: Antagonists of neuronal calcium channels: Structure, function and therapeutic implications. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* **35**: 707-734, 1995
 28. Loris A & Kirk EJ: Toxins which produce pain. *Pain* **1**, 3-49, 1975
 29. Maldonado H & Miralto A: Effects of morphine and naloxone on a defensive response of the mantis shrimp, *Squilla mantis*. *J Comp Physiol* **147**, 455-459, 1982
 30. Zabala NA, Miralto A, Maldonado H, Nunes JA, Jaffe K & Calderon L de C: Opiate receptor in praying mantis: Effect of morphine and naloxone. *Pharmacol Biochem Behav* **20**: 683-687, 1984
 31. 坂上昭一 ハチはなぜ刺すのか みつばち. 立風書房, pp58-64, 1994
 32. Nunez J, Maldonado H, Miralto A and Balderrama N: The stinging response of the honeybee effects of morphine, naloxone and some opioid peptides. *Pharmacol Biochem Behav* **19**: 921-924, 1983
 33. Kavalier M, Hirst M & Teskey GC: Functional role for an opiate system in snail thermal behavior. *Science* **220**, 99-101, 1983
 34. Kavaliers M & Hirst M: Tolerance to morphine-induced thermal response in the terrestrial snail, *Cepaea nemoralis*. *Neuropharmacology* **22**: 1321-1326, 1983
 35. Abrams TW, Karl KA & Kandel ER: Biochemical studies of stimulus convergence during classical conditioning in *Aplysia*: Dual regulation of adenylate cyclase by Ca^{2+} /calmodulin and transmitter. *J Neurosci* **11**: 2655-2665, 1991
 36. Carew TJ, Hawkins RD & Kandel ER: Differential classical conditioning of a defensive withdrawal reflex in *Aplysia californica*. *Science* **219**: 397-400, 1983
 37. Hawkins RD, Abrams TW & Kandel ER: A cellular mechanism of classical conditioning in *Aplysia*: Activity-dependent amplification of pre-synaptic facilitation. *Science* **219**: 400-405, 1981
 38. Hawkins RD, Kandel ER & Siegelbaum SA: Learning to modulate transmitter release: Themes and variations in synapse plasticity. *Annu Rev Neurosci* **16**: 625-665, 1993
 39. Noel F, Kaumenis C, Nunez-Regueiro-M, Raju U, Byrne JH & Eskin A: Effects on protein synthesis produced by pairing depolarization with serotonin, an analogue of associative learning in *Aplysia*. *Proc Natl Acad Sci USA* **91**: 4150-4154, 1994
 40. Walter ET & Byrne JH: Associative conditioning of single sensory neurons suggests a cellular mechanism for learning. *Science* **219**: 405-408, 1983
 41. Kandel ER & Schwarz JH: Molecular biology of learning: modulation of transmitter release. *Science* **218**: 433-443, 1982
 42. Mackey SL, Glanzman DL, Small SA, Dyke AM, Kandel ER & Hawkins RD: Tail shock produces inhibition as well as sensitization of the siphon-withdrawal reflex of *Aplysia*: Possible behavioral role for presynaptic inhibition mediated by the peptide Phe-Met-Arg-Phe-NH₂. *Proc Natl Acad Sci* **84**: 8730-8734, 1987
 43. Leung MK & Stefano GB: Comparative neurobiology of opioids in invertebrates with special attention to senescent alterations. *Prog Neurobiol* **18**: 131-159, 1986
 44. Wells MJ: Octopus, physiology and behaviour of an advanced invertebrate. Chapman Hall, London, 1978
 45. Young JZ: The distributed tactile memory system of Octopus. *Proc Roy Soc London B* **218**: 135-176, 1983.
 46. Young JZ: Part III Learning. In: Philosophy and the Brain. Oxford University Press, Oxford New York, pp148-172, 1987
 47. Young JZ: Programs of the Brain. Oxford University Press, Oxford New York, 1978
 48. Olson A, Kastin AJ, Mitchell GF, Olson GA, Coy DH & Montalbono DN: Effects of endorphin and enkephalin analogs on fear habituation in goldfish. *Pharmacol Biochem Behav* **9**: 111-114, 1978
 49. Kavaliers M: Opioid peptides, the pineal gland and rhythmic behavior in fishes. *Trans Am Fish Soc* **113**: 432-438, 1984
 50. Adrian ED: The impulses produced by sensory nerve endings. Part 4. Impulses from pain receptors. *J Physiol (Lond)* **62**: 33-51, 1926.
 51. Maruhashi J, Mituguchi K & Tasaki I: Action currents in single afferent nerve fibers elicited by stimulation of the skin of the toad and the cat. *J Physiol (Lond)* **117**: 129-151, 1953
 52. 橋田邦彦, 福田邦三: 蛙の脊髄反射, 生理学小実験, 富倉書店, pp103-106, 1932
 53. Pezalla P: Morphine-induced analgesia and explosive motor behavior in an amphibian. *Brain Res* **273**: 297-305, 1983
 54. Stevens CW, Sangha S & Ogg BG: Analgesia produced by immobilization stress and an enkephalinase inhibitor in amphibians. *Pharmacol Biochem Behav* **51**: 675-680, 1995
 55. Brower LP & Brower JV: Investigations into mimicry. *Nat Hist* **7**: 8-19, 1962
 56. Mehler WR: Some observation on secondary ascending afferent systems in the central nervous systems. In: Pain, Ed. Knighton RS & Dumke, Lit-

- tle Brown, Boston, pp11-32, 1966
57. Mauk MD, Olson R, LaHoste GJ & Olson J: A tonic immobility produces hyperalgesia and antagonizes morphine analgesia. *Science* **21**: 353-354, 1981
 58. Terashima S & Liang Y: C mechanical nociceptive neurons in the crotaline trigeminal ganglia. *Neurosci Lett* **179**: 33-36, 1994
 59. Liang Y, Terashima S & Zhu A: Distinct morphological characteristics of touch, temperature and mechanical nociceptive neurons in the crotaline trigeminal ganglia. *J Comp Neurol* **360**: 621-633, 1995
 60. Woolley SC & Gentle MJ: Physiological and behavior responses in the hen (*Gallus domesticus*) to nociceptive stimulation. *Comp Biochem Physiol* **88A**: 27-31, 1987
 61. D'Amour FE & Smith DL: A method for determining loss of pain sensation. *J Pharmacol Exp Ther* **72**: 74-79, 1941
 62. Janssen PAJ, Niemegeers CJE & Domy JGH: The inhibitory effect of fentanyl and other morphine-like analgesics on the warm water induced tactile withdrawal reflex in rat. *Arzneimittelforschung* **13**: 502-507, 1963
 63. Pizziketti RJ, Pressman NS, Geller EB, Cowan A & Adoer MW: Rat cold water tail flick: A novel analgesic test that distinguishes opioid agonists from mixed agonist-antagonists. *Eur J Pharmacol* **119**: 23-20, 1985
 64. Randall LO & Selitto JJ: A method for measurement of analgesic activity of inflamed tissue. *Arch Int Pharmacodyn Ther*, **111**: 409-411, 1957.
 65. Siegmund E, Dadmus R & Lu G: A method for evaluating both non-narcotic and narcotic analgesia. *Proc Soc Exp Biol Med* **95**: 729-731, 1957
 66. Hendershot LC & Forsaith J: Antagonism of the frequency of phenylquinone-in-method for measuring thermal nociception in cutaneous hyperalgesia. *Pain* **32**: 77-88, 1959
 67. Ness TJ & Gebhart GF: Colorectal distension as a noxious visceral stimulus: Physiologic and pharmacologic characterization of pseudoaffective reflexes in the rat. *Brain Res* **450**: 153-169, 1988
 68. Woolfe G & MacDoald AD: The evaluation of the analgesic actions of pethidine hydrochloride (Demerol). *J Pharmacol Exp Ther* **80**: 300-307, 1944
 69. Haffner F: Experimentelle Prüfung Schmerzstillender. *Mittel Dtsch Med Wochenschr*, **55**: 731-733, 1929
 70. Takagi H, Inukai T & Nakama M: A modification of Haffner's method for testing analgesics. *Jpn J Pharmacol* **8**: 191-211, 1966
 71. Collier HOJ, Warner BT & Yeomans DC: Multiple toe-pinch method for testing analgesic drugs. *Br J Pharmacol* **17**: 28-40, 1961
 72. Evans WO, A new technique for the investigation of some analgesic drugs on a reflexive behavior in the rat. *Psychopharmacology*, **2**: 318-393, 1961
 73. Paalzow G & Paalzow L: Clonidine antinociceptive activity: Effects of drugs influencing central monoaminergic mechanisms in the rat. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* **292**: 119-126, 1976
 74. Dubuisson D & Dennis SG, The formalin test: A quantitative study of the analgesic effects of morphine, meperidine, and brain stem stimulation in rats and cats. *Pain* **4**: 161-174, 1977
 75. Campbell BA & Church RD: Punishment and Adversive behavior, Appleton-Century-Crofts, New York, 1969
 76. Chapman CR, Casey KL, Dubner R, Foley KM, Gracely RH & Reading AE: Pain measurement: an overview. *Pain* **22**: 1-31, 1985
 77. Takashima A, Yokota T, Maeda Y & Ito S: Pretreatment with caerulein protects against memory impairment induced by protein kinase C inhibitors in the rat. *Peptides* **12**: 699-703, 1991
 78. Simantov R, Goodman R, Aposhian D & Snyder SH: Phylogenetic distribution of a morphine-like peptide 'enkephalin'. *Brain Res* **111**: 204-211, 1976
 79. Jacobs BL & Azmita EC: Structure and function of the brain serotonin system. *Physiol Rev* **72**: 165-229, 1992.
 80. Parent A: Comparative anatomy of the serotonergic systems. *J Physiol (Paris)* **77**: 147-156, 1981