

●ノバルティスシンポジウム「病態痛：分子から臨床まで」を終えて

愛知医科大学痛み学講座
熊澤 孝朗

2003年9月29日～10月2日の4日間にわたって筑波でClosed Meetingとして、10月3日には東京でOpen Meetingとして、痛みについての世界のトップ研究者が参加してNovartis Foundation Symposium “Pathological Pain: from molecular to clinical aspects”が開催された。このシンポジウムは1950年に第1回が開催されて以来、シリーズとして非公開の形で開催されてきた伝統ある独特のシンポジウムである。この度Symposium Chairとして携わった私からその成り立ち、開催に到る経緯や実際のシンポジウムの雰囲気などについてご紹介する。

Novartis シンポジウムと聞いても余りご存知ない方が多いかと思うが、このシンポジウムはCiba Foundation Symposiumとして半世紀以上前から営々と続けられている大変伝統のあるシンポジウムである。医学・生物学の諸問題についての話題で、closed meetingとして討論を重視し、多くの場合はロンドンで開催され、その討論も含めた詳細な記録はすべて単行本として出版されている。今回の筑波でのシンポジウムは第261回（通算391回目）であり、これ以外に1971年までにStudy Groupsと呼ばれる小規模（1日会期）のシンポジウムが約40回開催されている。日本で開催されたのは1991年に西塚泰美氏をChairにした細胞内シグナリングについてのシンポジウム、および、1998年に吉澤透氏をChairにしたロドプシンについてのシンポジウムであり、今回のシンポジウムはそれに次ぐ3回目のシンポジウムである。

このシンポジウムへの準備には時間がかかっており、約2年前に日本ノバルティス財団から金子章道理事（当時慶応大医学部生理教授）を通じて、痛みを主題にしたNovartis Symposiumを日本で

開催したいが、Chairとしてプロポーザルを出してくれないかというお問い合わせがあったことに始まる。このシンポジウムに関する事務的な仕事の一切は日・英の財団が行ない、Chairの仕事は学術的な企画（シンポジウムの構成、参加者の選択、プロポーザルの作成）、および、実際のプログラム進行の統括であるということであったので、お引き受けしてシンポジウムの構想を練ることにした。

Ciba Foundation時代以来のこの財団の活動について私が知るのには“Pain and Itch”（Chair: Adrian, 1959, 1st. Study Group）と“Touch, Heat and Pain”（Chair: Lowenstein, 1965, 91th Symposium）という2回のシンポジウム記録の単行本であり、この2冊ともに痛みの神経生理学的研究が本格的に始まる前の出版で、当時、私は未だ痛み研究には携わっていなかったが、非常に興味深く読んだ本である。

プロポーザルを出すにあたり、これまでの半世紀にわたる400回を超えるこの財団によるミーティングの中で痛みに関するものを探してみると、驚いたことに上述の2回のみであった。痛みの研究は、この2回のミーティングの後の1960年末から飛躍的に進展したが、その空白を1回のシンポジウムでカバーすることは不可能であると思った。そこで、今回のシンポジウムの企画の方針として、多岐にわたる現時点における痛み研究の成果をできる限りカバーして、中でも、①病態時に生じる痛み系の可塑的変容。②分子レベルから脳機能に到るシステムに焦点を当て、痛みの臨床に結びつけるべく、「病態痛：分子から臨床まで」というシンポジウムタイトルとした。

このシンポジウムは、先述のように討論重視のClosed Meetingであるため、スピーカーだけで

なく、討論をすることが主務である討論者も重要な参加者であり、これら参加者の選定に当たっては、世界のトップクラスの研究者であることを基本とした。しかしながら、数少ない日本開催のNovartisシンポジウムであることから、できる限り日本の研究者、そしてアジアの研究者に参加してもらうことにも配慮した。申請したプロポーザル通りに財団からconfidentialに参加者の招待が行なわれ、その大部分の人達に招待を受けていただけだ。会期の二、三か月前に都合がつかなくなった方が数人あり、その補充には大変苦勞した。最終的に、ほぼ計画通りの人数のスピーカー14名、討論者9名が集うこととなった。

シンポジウムには5つのセッションを設け、討論を活発に促すセッション進行役としてそれぞれのセッションにfacilitatorを配した。分子レベルの観点でイオンチャネル、レセプター、化学メッセンジャーの関与について2つのセッションを設け、セッションI「侵害受容に関わる受容体とイオンチャネルの分子機構 (facilitator: U Oh (韓国), PW Reeh (ドイツ))」では、富永真琴 (三重大), JM Chung (米国), JN Wood (英国) の各氏に、セッションII「ニューロパシー性痛み発現に関わるメッセンジャー (facilitator: C Belmonte (スペイン), M Devor (イスラエル))」では、井上和秀 (衛生研), SB McMahon (英国) の各氏に話していただいた。セッションIII「ニューロパシー性痛みにおける脊髄可塑性 (facilitator: AB Malmberg (米国))」では、病態痛時に考えられる神経系の分子的、電気生理的、形態的な可塑的变化について、野口光一 (兵庫医大), 吉村恵 (九大), M Zhuo (米国) の各氏にそれぞれの専門から話していただいた。セッションIVでは「ニューロパシー性痛みにおけるオピオイド系の可塑性とオピオイド耐性 (facilitator: A Dray (カナダ), X Zhang (中国))」と題して、痛覚抑制と促進の両系における分子・細胞レベルでの可塑的変容について、植田弘師 (長崎大), AR Gintzler (米国), J Mao (米国) の各氏に話

していただき、最後のセッションV「病態時痛に関わる可塑的変容 (facilitator: 倉石泰 (富山医薬大), ER Perl (米国))」では、骨がん痛、CRPSや他の慢性痛のメカニズムについて、PW Mantyh (米国), R Baron (ドイツ), AV Apkarian (米国) の各氏に話していただき、mechanism-based medicine構築を目指した議論を促した。

シンポジウムはノバルティス筑波研究所の一室で行なわれた。馬蹄形に2列に配置されたイスに私を含めた24名の参加者が自由に座り、さらにその周りに財団側のDr. Chadwick英国財団理事長、金子章道日本財団理事長を始め、英国財団の専任編集者、科学ライターなど数名の関係者が着席し、その場での発言はすべて、中央に設置された2本のマイクから録音された。この記録は専門の編集者によって活字化され、“Pathological Pain: from molecular to clinical aspects”というタイトルの単行本として2004年中にJohn Wiley & Sonsから出版される予定である。

スピーカーは与えられた演題で25分間の話をして、自分の席に戻る。続いて25分間の討論に入る。各セッションを2~3の演題で構成したが、セッション終了毎にさらに約30分間の討論時間が設けてあり、その上さらに、全セッション終了後に最終討論が設けられていた。シンポジウム全体を通して考えてみると、討論の時間は演題発表時間の約1.5倍となり、ここにこのシンポジウムの魅力あるユニークさが表われているとあらためて感心した。シンポジウムの3日間、限られたメンバーがびっしりと決められたスケジュールに従って合宿し、食事ときも顔を付き合わせているために、演壇とフロアとのやり取りでなく、お隣さんとお話するといった感じで座ったまま話し合うことになり、いやが上にもフリーな討論が促進されることになる。各セッションの討論は討論者から各2名、最終討論はDr. Perlと私がfacilitatorを務めたが、溢れ出る討論の切り回しが大変であった。私個人にとっては、普通の会話のように飛

び交う討論のやり取りを不完全であれフォローするのにぐったり疲れたが、5セッションの各領域の専門家がそれぞれ異なった視点から発する討論は予想以上に興味あるものになったと思う。部屋の中央に据え置かれた、たった2本のマイクが超高性能であることを祈っているが、この点については本が出来上がった時点で視覚的にチェックするつもりになっている。

このシンポジウムの特色のひとつに、冒頭のChair's Opening Remarksの中でChairがどのような考え方でそのシンポジウムをもったかについて述べることもある。私は、今回のシンポジウムの目標として、これまでのシンポジウムシリーズの中で「痛み」を主題にした2回のシンポジウム（前述の“Pain and Itch”（1959）および“Touch, Heat and Pain”（1965））以降30数年にわたる痛み研究の進展の結果に生まれた、痛みの概念の変革の基である病態痛について、痛み系の可塑的変容の実体をあらためて掘り起こし、ひいては痛みの時間経過を示す「慢性痛」という言葉について、可塑性という視点から考え直すことにあると述べた。

シンポジウム“Pain and Itch”のChair's Opening Remarksの中でAdrian 卿は、「この二つの感覚の解明のためにはまずC線維受容器からの単一放電の記録が不可欠である」と述べているが、痛みの領域においてはC線維受容器の性質を含め痛覚系の生理的性質については1980年代までに詳細なデータが蓄積されている。因みに、私は今年の10月に倉石教授が主催された痒みについての世界のトップ研究者が参加した国際ワーク

ショップに参加する機会があったが、その際、痒みの研究は痒みの受容器の問題をクリアすべく目下進行中であるという現状にあることを認識した。今、“Pain and Itch”を読み直してみると、痛みに関するそこに記載されている実験的事実からはもはや得べきものは無い。1960年代には痒みと同レベルにあった痛みの研究が、その後いかに素晴らしい進展をしたかを物語っていると思う。しかし、この本に載録されている詳細な討論の部分には、現在においてもなお示唆に富むことが多々あり、トップの研究者のフリーな討論がいかに大切か、また、CIBA Symposium以来、この形態を継続してきたこのシンポジウムシリーズの貴重さを再認識させられ、この半世紀にわたる財団の努力に敬意を表したい。様々な分野で世界の一流研究者が多く、また世界一流の企業も多い我が国においてもこういったシンポジウムシリーズが誕生することを望みたい。

Closed Meetingの内容に関してはここでは触れないが、2004年に出版予定の本を参照されたい。

世界の痛みのトップ研究者に日本に来ていただいたこの機会に、その一部でも日本の痛み研究者にご紹介するため、金子理事長始め日本のノバルティス財団関係者のご好意とご努力により、10月3日に東京の安田生命ホールでOpen Meetingを開催することができた。スピーカーのMantyh, Devor, McMahon, Perl, Apkarian, Baronの6氏以外にもClosed Meeting参加者の大部分が出席し、活発な討論も展開された。