

Guo Z, et al. Increase in trigeminal ganglion neurons that respond to both calcitonin gene-related peptide and pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide in mouse models of chronic migraine and posttraumatic headache. *Pain* 2021;162:1483-1499.

【背景・目的】 CGRP は片頭痛発生に重要なニューロペプチドであり、三叉神経節ニューロンに豊富に発現している。最近の研究では、CGRPは無髄C線維を有するニューロンに主に発現し、CGRP受容体の発現は有髄A δ 線維を有するニューロンに認められることが明らかとなっていることから、三叉神経系のCGRPの作用はparacrineな機序で行われることが示唆されている。しかし、頭痛の病態下におけるCGRPとCGRP受容体の発現については、これまで十分に検討されていない。本研究は、マウスの慢性片頭痛と外傷後頭痛のモデルを作成し、CGRP発現ニューロン、CGRP反応性ニューロン、PACAP (pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide) 反応性ニューロンの割合を三叉神経節で検討している。

【方法・結果】 CGRPの発現を可視化するために、CGRP α 遺伝子の片方のアレルに、CGRPプロモーター下に蛍光タンパク質EGFPf (farnesylated enhanced GFP)を発現するマウスを実験に用いた。慢性片頭痛モデル作成のために、ニトログリセリン 3 mg/kg および 10 mg/kg を 2 日毎に 5 回以上にわたり間欠的投与した。頭痛発生の指標として、眼窩周囲の機械的刺激 (von Frey hair 刺激) に対する過敏性亢進が観察された。対照のために、1 mg/kg ニトログリセリンと vehicle の投与を行ったマウスも作成した。また、CGRP ノックアウトマウスではニトログリセリン投与によって、眼窩周囲の機械的刺激に対する閾値低下は生じなかったため、本モデルにおいてCGRPが重要な作用をしていることが確認された。慢性片頭痛モデルマウスの三叉神経節を摘出し、三叉神経節ニューロンの培養を行った。ニトログリセリン 10 mg/kg 投与を 5 回行ったマウスでは、CGRPを培養液中添加後に細胞内カルシウム濃度上昇を示したニューロンが約 40% であり、vehicle 投与群の約 15% に比較して有意に高値であった。さらに、PACAP に反応するニューロンの割合も、同量のニトログリセリン投与を受けたマウスでは、vehicle を投与されたマウスに比較して約 2 倍と有意に高かった。このような、CGRP および PACAP に反応するニューロンの割合の上昇は、ニトログリセリン 1 回の投与では起こらなかった。また、後根神経節ニューロンでは確認されなかったことから、三叉神経系特有の現象と考えられた。CGRP および PACAP に反応するニューロンの割合の上昇は、ニトログリセリン投与を受けないマウス由来の培養細胞に 30 分間、100 nM の CGRP を添加することでも確認されたことから、CGRP 刺激自体が CGRP 受容体発現を促進させる可能性も示された。さらに、CGRP ノックアウトマウスでは、CGRP や PACAP 反応性ニューロンの割合の上昇は認められなかったため、内因性 CGRP がこの現象が起こることに必須であることが明らかになった。一方、ニトログリセリン投与は、CGRP 発現ニューロン (fEGFP 陽性ニューロン) の数自体には有意な影響を及ぼさなかった。ニトログリセリン投与によって増加した CGRP 反応性ニューロンは、CGRP 発現ニューロンでは約 3 倍、CGRP 非発現ニューロンで約 2 倍であった。PACAP 反応性ニューロンの増加も、CGRP 発現ニューロンでより多く観察された。CGRP と PACAP 両者に反応性を示すニューロンの割合は、ニトログリセリン投与群では vehicle 投与群の約 7 倍と有意に高く、かつそのようなニューロンの多くは無髄 C 線維を有し、カプサイシン反応性であった (カプサイシンに反応するカチオンチャネル TRPV1 は CGRP 放出に関わることが知られている)。一方、外傷後頭痛モデルは、3% イソフルランで麻酔後に、80 cm の高さから 30 g のおもりを頭部に落下させることで作成した。モデル作成後 2 分以内に立ち直り反射が正常であることを確認し、死亡例や骨折例はなかった。このモデルマウスも、眼窩周囲の機械的刺激に対する過敏性を呈し、CGRP と PACAP 両者に反応する三叉神経節ニューロンの増加が引き起こされていた。また、慢性片頭痛モデルおよび外傷後頭痛モデルで認められた三叉神経領域の機械的刺激に対する過敏性と CGRP および PACAP 反応性ニューロンの増加は、低用量の IL-2 (1 μ g) の腹腔内投与によって抑制された。

【結論・コメント】 本研究の結果は、通常において主に paracrine な機序によって起こる三叉神経系での CGRP の作用が、慢性片頭痛や外傷後頭痛の病態下では autocrine な機序によっても起こるようになることを示唆している。この状況になると CGRP あるいは CGRP 受容体に対する抗体の効果は発揮されにくくなる可能性も考えられる。PACAP に反応するニューロンの増加や、CGRP と PACAP の両者に反応性を示すニューロンが TRPV1 を発現している可能性が高いことを考慮すると、PACAP や TRPV1 を標的にした治療法の開発も重要と考えられる。低用量 IL-2 が有効であったことは、三叉神経系と免疫系の間に何らかのクロストークが存在することを示唆している。