

Watanabe M, et al. Dysregulation of serum prolactin links the hypothalamus with female nociceptors to promote migraine. *Brain*. 2022 Mar 24;awac104. doi: 10.1093/brain/awac104.

【背景・目的】 片頭痛の痛みは硬膜侵害受容器である三叉神経の活性化によって生じると考えられているが、頭痛が生じる何時間も前に視床下部の活性化が認められる。しかし、視床下部が三叉神経の活性化を誘導するメカニズムは解明されていない。ストレスは片頭痛の誘因となりうるが、視床下部の dynorphin/kappa オピオイド受容体 (kappa opioid receptor: KOR) を介したシグナル経路してプロラクチン血中濃度を上昇させる。プロラクチンは片頭痛を増悪させることが知られており、プロラクチン受容体である PRLR-L と PRLR-S は三叉神経に発現している。PRLR-S を介したシグナル経路は雌においてのみ侵害受容器の活性化を引き起こす。本研究では、マウス片頭痛モデルを用いて、KOR 活性化→プロラクチン放出→三叉神経活性化の経路の関与を検討している。

【方法・結果】 マウスをチューブに入れて拘束ストレス (restrictive stress: RS) を 3 日間にわたって繰り返し加えると痛覚の潜在性感作が生じる。潜在的感作は眼窩周囲の皮膚アロディニア (cutaneous allodynia: CA) の出現によって評価可能であるが、この CA はメスとオスで同等に誘導されたが、一過性で RS 負荷から 14 日後には消退していた。しかし、RS 負荷から 16 日後に TRPA1 (transient receptor potential cation channel A1) 作動薬である umbellulon (UMB) を低濃度で吸入投与させると眼窩周囲の三叉神経領域にアロディニアが検出された。また、KOR を発現する細胞の核膜を蛍光タンパク GFP で可視化できる遺伝子改変マウスの切片を作成し、KOR がチロシン水酸化酵素陽性の弓状核ニューロンで発現していることが確認され、KOR 発現するニューロンはドパミン作動性と考えられた。RS を加えたマウスでは血中プロラクチンが上昇したが、その程度はメスで顕著であった。KOR の拮抗薬である nor-BNI 投与によってメスでのプロラクチン上昇は抑制された。また、Gi-DREADD を発現するアデノ関連ウイルスベクターを弓状核に注入して、Gi-DREADD 作動薬 CNO で活性化させるとメスでのみプロラクチン上昇が認められた。RS を加えたマウスに CNO を 3 日間投与するとオスとメスの眼窩周囲で CA が生じていたが、RS 負荷の 14 日後には消退していた。しかし、RS 負荷の 16 日後に UMB を投与するとメスでのみ CA の再出現が観察された。また、弓状核での KOR 発現を CRISPR/Cas9 を用いた遺伝子編集によりノックアウトすると、RS で誘導されるプロラクチン放出はメスでのみ抑制された。また、RS で誘導される CA と UMB 投与後の CA 再出現はメスとオスのいずれでもブロックされた。さらに、RS で誘導されるプロラクチン上昇はドパミン D2 作動薬であるカベルゴリンによっても抑制を受けた。一方、RS によって誘導される一過性の CA や UMB 投与後の CA の再出現は、カベルゴリン投与によってメスでのみ抑制されていた。さらに、三叉神経系で CRISPR/Cas9 を用いて PRLR 発現をノックアウトした実験では、メスでのみ RS で誘導される一過性の CA と UMB 投与後の CA の再出現がブロックされた。片頭痛予防効果のある CGRP 抗体フレマネズマブと CGRP 受容体拮抗薬である olcegepant を用いた実験でも、RS で誘導される一過性の CA と UMB 投与後の CA の再出現がブロック効果はメスで顕著であった。

【結論・コメント】 本研究の結果は、片頭痛の頻度やストレスに対する脆弱性が女性において高いという臨床的事実を考えると興味深く、女性の片頭痛病態におけるプロラクチンの重要性を示した点に意義があると思われる。本研究では視床下部 KOR 活性化と三叉神経の感作を反映した片頭痛モデルを用いている。RS によって KOR を介して三叉神経系の感作が生じる現象はオスとメスで共通に認められた。しかし、そのメカニズムは、メスではプロラクチンの関与が大きく、三叉神経系における PRLR のノックアウトやカベルゴリンによる D2 受容体刺激によってブロック可能であった。しかし、オスにおいてはそのような介入による改善が認められないことから、別個のメカニズムを考える必要がある。また、本研究で用いた片頭痛モデルでは CGRP 機能阻害による治療効果で性差が認められた。

興味深い所見であるが、さらなる研究によってその理由が解明されると、実臨床にも重要なヒントを与えることになるであろう。