

Yang L, et al. Human and mouse trigeminal ganglia cell atlas implicates multiple cell types in migraine. *Neuron* 2022;110:1806–1821.

**【背景・目的】** 三叉神経節 (TG)の細胞は片頭痛などの一次性頭痛や三叉神経痛の病態で重要な役割を果たしている。TG 内にはニューロンだけでなくサテライトグリア細胞や免疫担当細胞など様々な種類の細胞が存在する。本研究では、ヒトとマウスの TG 内の細胞の種類やそれぞれの細胞の遺伝子発現状況などを比較し、それぞれの細胞や遺伝子の片頭痛病態への関与を検討している。

**【方法・結果】** 14 匹の C57BL6/J マウスとヒト剖検 3 例から三叉神経節を摘出し、細胞を分離後に核を抽出し、それぞれの核ごとに RNA シークエンスを行った (single-nucleus RNA sequencing)。マウスからは 59921 個の核から 1851 個の遺伝子を、ヒトからは 38028 個の核から 1974 個の遺伝子をそれぞれ検出した。得られた細胞は遺伝子の発現パターンから、8 つの種類ニューロン (PEP, TRPM8, NP, cLTMR, SST, NF1, NF2, NF3)と 7 種類ニューロン以外の細胞種 (サテライトグリア細胞、ミエリン化あるいは非ミエリン化 Schwann 細胞、線維芽細胞 Mgp、線維芽細胞 Dcn、免疫担当細胞、血管内皮細胞)に分類可能であった。それぞれの細胞腫が発現するマーカー遺伝子は、マウスの雌雄間あるいはマウスとヒトでほぼ保存されており類似していたが、ヒト TG では PEP の割合が 23.8~28.2%を占めており、マウスの 8.2~9.6%に比較して高値であった。遺伝子発現に関しても、主要な転写因子、ニューロペプチド、イオンチャネル、G タンパク質共役受容体、感覚系神経節機能に関連した機能的経路に関してはマウスとヒトで大きな差はなかった。PEP と SST が最も多くのリガンドを発現しており、その受容体の多くは硬膜肥満細胞での発現が知られるものであった。ヒトでは SST が CALCA (CGRPα 遺伝子) の発現レベルが高かったが、これはマウス SST では認められない所見であった。SST はソマトスタチンを発現するニューロンであり、ヒトではこの種類のニューロンが片頭痛に関連した CGRP 機能に重要な役割を担っている可能性が示唆された。ヒトでは SST ニューロンが硬膜へ投射していることも確認されている。また、ヒトでは 5-HT<sub>1F</sub> の発現が PEP ニューロンに主として認められたこともマウスと異なる所見であった。また、マウスの雌雄間での遺伝子発現の差異については、X あるいは Y 染色体上の遺伝子発現以外では、プロスタグランジン D2 合成酵素とプロラクチンはメスでの発現レベルが高かった。片頭痛の動物モデルとしては炎症スープ (inflammatory soup: IS)による硬膜炎症と皮質拡延性抑制 (cortical spreading depression: CSD)がよく用いられており、本研究もこの 2 つのモデルをマウスで作成して TG での遺伝子発現の変化を解析している。IS モデルでは 4.9%、CSD モデルでは 3.5%の核に活性化が認められた。主として NP、サテライトグリア細胞、線維芽細胞に IS 投与後 1 時間において有意な活性化が観察されていた。また、PEP と血管系細胞に活性化傾向が認められた。CSD 誘導 1.5 時間後にはサテライトグリア細胞と線維芽細胞に活性化細胞の比率が有意に増加していた。遺伝子発現に関しては、IS モデルで 96 個、CSD モデルで 72 個の遺伝子に有意な発現上昇が確認された。遺伝子発現調節、軸索誘導、炎症に関連した遺伝子が上昇していたことから、末梢性感作に関与することが推測された。さらに、これらの遺伝子には GWAS 研究で片頭痛の疾患感受性と関連性が確認されているものが含まれていた (Nfib や Krp1 など)。

**【結論・コメント】** 本研究はヒトとマウスの TG での細胞構成と遺伝子発現の比較を系統的に検討した初めての報告であり、片頭痛を始めとした頭痛性疾患の病態解析に重要な知見を提供すると考えられる。ヒトではマウスと異なり SST が CGRP 機能と密接に関係している可能性が示された。片頭痛研究はマウスを用いた研究によって支えられている部分が多いが、種差を考慮して実験結果を解釈する必要があることもこの研究によって指摘されたと言える。IS と CSD で得られた結果は興味深く、今後は発現上昇が認められた個々の遺伝子の機能と片頭痛病態との関連性の解明が重要であろう。しかし、両モデルとも片頭痛病態の一部しか反映しないものである。加えて活性化されていた細胞は全体の数%に過ぎないことから、本研究で用いられた手法が全体の病態をどの程度捕捉できている

のかについても慎重に解釈する必要があるだろう。