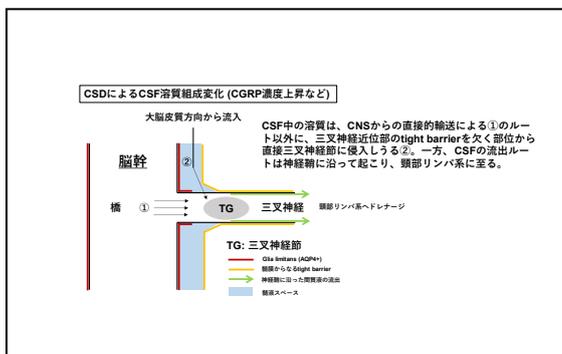


Rasmussen MK, et al. Trigeminal ganglion neurons are directly activated by influx of CSF solutes in a migraine model. *Science* 2024;385:80–86.

【背景・目的】前兆のある片頭痛では、多くの場合前兆が頭痛発生に先行する。前兆の原因は、皮質拡延性脱分極/抑制 (cortical spreading depolarization/depression: CSD)と考えられており、CSD が三叉神経系の異常活性化をもたらすメカニズムとして、硬膜に分布する三叉神経終末の侵害受容器の活性化が広く支持されているが、皮質のイベントが末梢感覚ニューロンにどのように影響するかは現在わかっていない。大脳皮質細胞外液の溶質による硬膜への作用はくも膜により制限されており、架橋静脈を経由して硬膜リンパ管に流出した後に直接可能になる。一方、脳神経組織では脳脊髄液 (CSF)は神経鞘 (nerve sheath)に沿って末梢に流出が起こるものの、神経鞘のタイトジャンクション (tight junction)によって外部の髄液溶質の細胞外腔から組織内への自由な流入は阻まれていると考えられてきた。しかし、中枢神経と末梢神経の移行部においては、タイトジャンクションが保持されているのか否かについてはほとんど知られていなかった。本研究では、三叉神経の近位部 1/3 (脳幹への入口部付近)では、tight junction が保持されておらず、CSD によって生じた大脳皮質細胞外液の溶質組成変化が三叉神経節ニューロンに直接的に作用することをマウスのモデルで実証している (下図)。



【方法・結果】三叉神経に対して侵害刺激が加わると TRPV1 と呼ばれるカチオンチャンネルが活性化される。TRPV1 活性化による細胞内カルシウム流入が可視化できる *TRPV1-cre:GCAMP6f*マウスの三叉神経節近傍に gradient-index (GRIN) lens を設置する実験系を作成した。TRPV1 を活性化するカプサイシンと蛍光デキストランを CSF に注入したところ、三叉神経節ニューロンの TRPV1 活性化が確認された。さらに、gadbutrol という造影剤を CSF スペースに注入して MRI を施行したところ、造影剤が短時間で三叉神経節近傍に強く集積することが観察された (図2)。視覚野近傍に造影剤を投与すると、33.4 ± 4.4 分後に三叉神経節近傍に造影剤が集積した。大槽に投与した蛍光デキストランが三叉神経節内に浸透したこと、大脳皮質に人工的に発現させた mCherry で蛍光標識した IgG 分泌タンパク質も三叉神経節に移行したことから、大脳皮質を灌流する CSF の溶質が三叉神経節に直接作用することが明らかとなった。CSF の流入は三叉神経近位部で生じており、平均 0.13 mm²/時で組織に浸透し、三叉神経節ニューロンや各枝 (V1 主体)へと拡大することが観察された。免疫染色では、三叉神経近位部 1/3 で神経鞘でのタイトジャンクションが欠如していることが明らかとなった。ヒトにおいても三叉神経の硬膜は三叉神経節以遠には存在するものの、中枢神経-末梢神経移行部 (Redlich-Obersteiner line)である入口部付近には硬膜が欠如していることが MRI で確認されている。大脳皮質から三叉神経節付近へと向かう造影剤の集積は注入側が対側に比較して約 5 倍高かった。さらに、*Thy1-ChR2* マウスに造影剤を投与した上で、optogenetics の手法によって非侵襲的に CSD を誘導すると、大脳皮質への CSF 流入量が約 4 倍増加していることも明らかとなった。CSD 後の CSF の溶質組成の変化も検討された。1425 個のタンパク質に着目してプロテオーム解析を施行したところ、155 個のタンパク質が有意な変化を呈していた。発現量が 2 倍以上変化していたものは 67 個あり、そのうちの 21 個が上昇していた。その結果、三叉神経節ニューロンに発現している受容体の 94 個に機能的変化をもたらされている可能性が明らかとなり、その中には CGRP とその受容体も含まれていた。また、

前述の *TRPV1-cre:GCAMP6f* マウスを用いた実験で、三叉神経節ニューロンの TRPV1 は 1)CSD の誘導、2)CSD 誘導マウスの CSF 投与、3)CGRP 投与によって活性化された。

【結論・コメント】 本研究は、CSF が直接三叉神経節ニューロンに流入するシナプスを介さない方法で、CSD が三叉神経節ニューロンを活性化させる可能性を示した。臨床的には、前兆が頭痛発作を引き起こす新しいメカニズムを提示した。しかも、前兆と頭痛発生の時間的關係や主として頭痛が V1 領域に起こることもうまく説明するデータが得られている。しかし、実際の患者では閃輝暗点の発生側と頭痛の発生側のパターンは様々である。また、ヒトではマウスに比較して後頭葉と三叉神経節との距離は大きく異なり、溶質の拡散性は種というよりは物質そのものの物理的および化学的性質で決まっていると思われる。さらには、ヒトではマウスに比較して glymphatic system の流れが遅いという指摘 (JCI Insight 2018;3:e121537)や CSD 自体が細胞内浮腫により細胞外腔を狭めて glymphatic system のドレナージを鈍化させるというデータも存在する (J Neurosci 2017; 37: 2904–2915)。そのような点については、今後さらなる検討が必要であろう。また、良質な睡眠は glymphatic system の流れを活性化させると考えられている。本研究の結果は、睡眠と片頭痛症状の関連性を考える上でも興味深いと考えられる。