

Kaya Z, et al. Spreading depolarization triggers pro- and anti-1 inflammatory signalling: a potential link to headache. *Brain*. 2025 Jan 17;awaf015. doi: 10.1093/brain/awaf015.

【背景・目的】皮質拡延性脱分極/抑制 (cortical spreading depolarization/depression: CSD)は片頭痛前兆と頭痛発生の両者に関与すると考えられている電気現象である。CSD はニューロンの Pannexin-1 の開口、HMGB1 放出、カスパーゼ-1 活性化、IL-1 β 産生などを引き起こし、さらにアストロサイトの NF- κ B の活性化を介して最終的に硬膜三叉神経終末に侵害刺激を加えることが動物実験で示されている。前兆のある片頭痛患者では、活性化グリアのリガンドである [¹¹C]PBR28 を用いた PET で後頭葉とその隣接した硬膜にグリア細胞の活性化が確認されている。しかし、ニューロンからの HMGB1 放出の時間経過や複数の種類のグリア細胞がどのように活性化を受けるのかといった問題は未解決であった。本研究では、CSD が引き起こすニューロンとグリア細胞の変化を炎症の観点から詳細に検討している。

【方法・結果】本研究のほとんどの実験では、CSD は Swiss マウスの脳表面の針刺激を用いて誘発したが、トランスクリプトームに関する実験では Thy1-ChR2-YFP トランスジェニックマウスで optogenetic の手法を用いて誘発した。どの実験においても CSD 誘発回数は 1 回をした。CSD によってニューロンからの HMGB1 放出が観察されたが、放出のピークは 15 分後に認められ、その後は停止していた。ニューロンでは、カスパーゼ-1 の活性化は 1 時間後の時点でピークに達し、3~5 時間後には消退を示した。さらに、NF- κ B の活性化をニューロンとグリア細胞に分けて検討したところ、CSD 誘発後 5 時間をピークに主としてアストロサイトにおいて p65 の細胞質から核への移行が生じており、24 時間後にも持続していた。一方、ニューロンにおける p65 の核移行は軽度であり、ミクログリアでは明らかな核移行が観察されなかった。p65 は核において、p50 とヘテロダイマーを形成すると炎症促進性サイトカイン産生を、cRel とヘテロダイマーを形成すると炎症抑制性サイトカイン産生をそれぞれ引き起こすことが知られている。CSD 誘発後のアストロサイトでは、cRel:p65 のヘテロダイマー形成が主として生じていることが、免疫染色、免疫沈降法、FRET 解析によって明らかとなった。p65:p50 のヘテロダイマー形成も CSD 誘発後 15 分~1 時間においては観察されたが、その後は低下しており、一過性の現象と考えられた。CSD 誘発後の非神経細胞 (non-neuronal cell) のトランスクリプトーム解析においても、TNF シグナリング、NF- κ B シグナリング、ケモカインシグナリング、C-type レクチンシグナリングに関連した RNA 発現変化が確認された。さらに、BayesPrism という手法によって、アストロサイトとミクログリアの転写活動を別個に解析した。アストロサイトでは、細胞生存に関与する遺伝子の発現が上昇し、炎症促進性因子の発現は抑制されていた。ミクログリアでは、炎症促進性と炎症抑制性両方のサイトカインとケモカインの発現に加えて、細胞遊走やシナプス修復に関与する分子の発現上昇も確認された。

【結論・コメント】CSD 発生によって神経系の細胞には様々な変化が引き起こされる。本研究で用いられた単発 CSD 誘発ではニューロンからの HMGB1 放出とカスパーゼ-1 活性化は一過性の現象にとどまり、アストロサイトは炎症抑制性に作用していた。CSD 誘発による脳組織での擾乱を是正する働きがあるものと推察される。ミクログリアの挙動は複雑であり、炎症促進性に作用すると同時に、炎症抑制性機構も作動させ、さらには損傷されたシナプスへと遊走して修復を行っていることが示唆された。片頭痛発作の終結にはグリア細胞がもたらす修復機構が大きな役割を果たしている可能性がある。