

Christensen RH, et al. Activation and sensitization of meningeal nociceptors by PACAP-38: implications for migraine headache. *Brain*. 2025 Aug 6:awaf284. doi: 10.1093/brain/awaf284.

【背景・目的】下垂体アデニル酸シクラーゼ活性化ポリペプチド-38 (Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide-38: PACAP-38)は血管トーン、侵害受容、免疫反応など多様な生物現象に関与する物質であり、その受容体は三叉神経線維、血管平滑筋、肥満細胞に発現されている。PACAP-38 には片頭痛誘発作用も実証されているが、その際の作用部位は明確化されていない。PACAP に対する抗体薬である Lu AG09222 が第 II 相臨床試験で片頭痛予防効果を示したが、一般的には免疫グロブリンは血液脳関門の外で作用すると考えられている。本研究では、硬膜への機械的刺激によって活性化される三叉神経節ニューロンの活動性に PACAP-38 が与える影響について検討している。

【方法・結果】Sprague-Dawley ラットにウレタン麻酔とロクロニウムで無動化を施し、白金コーティングのタングステン微小電極を三叉神経節に挿入し、C 線維と A δ 線維を有するニューロンを同定した。試験薬投与は、PACAP-38 1, 10, 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ あるいは生理食塩水を 20 分間かけて頸動脈内注射によって施行した。露出硬膜への機械的刺激は von Frey hair によって行った。ベースラインの発火率の中間値は 0.52 (IQR, 0.19-1.09) spikes/秒で、A δ と C 線維を有するニューロン間に有意差はなかった。PACAP 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の投与では、30 個のニューロンのうち 15 個ニューロンで活性化された (ベースラインの平均値 + 2 SD 以上の発火率上昇)。活性化は試験薬投与後中間値で 97 分後に観察され、4 時間持続していた。生理食塩水では活性化を示すニューロンは観察されなかった。A δ 線維を有するニューロンでは 61.5%、C 線維を有するニューロンでは 41.2%がそれぞれ活性化されていたが有意差は認められなかった ($P = 0.46$)。オスとメスとの間の有意差も認められなかった。PACAP 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 投与時に活性化された A δ 線維を有するニューロンの発火率は 430%に、C 線維を有するニューロンでは 160%にそれぞれ上昇していた。活性化閾値は、A δ 線維を有するニューロンでは 76%、C 線維を有するニューロンでは 53%低下へと有意に低下していた ($P = 0.04$)。PACAP-38 によるニューロンの活性化は、硬膜へのリドカイン投与によって抑制された。また、PACAP 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 投与では観察対象となった全てのニューロンに活性化が認められた。

【結論・コメント】今回の研究結果から、PACAP-38 が三叉神経節ニューロンの活性化を遅発性に引き起こすことが明らかにされた。これは、片頭痛患者への PACAP-38 の投与実験で片頭痛発作が遅発性に誘発されることと合致し、PACAP-38 に対する抗体療法の合理性を支持するデータと言える。活性化は A δ 線維と C 線維を有するニューロンの両方で確認された。今後は、PACAP に反応する受容体の硬膜組織内での分布の解析が重要な課題と考えられる。本研究の結果は、PACAP-38 がニューロン上の受容体に直接作用している可能性を強く示唆するが、肥満細胞上に発現する MrgB3/MrgX2 受容体を介したニューロンの活性化メカニズムも否定しないことに注意が必要である。