

Tanaka K, et al. Brain. 2026 Jun 24;awag217. doi: 10.1093/brain/awag217.

【背景・目的】片頭痛は、CGRP や PACAP38 の静脈投与といった異なる末梢性機序によって誘発されることが知られている。このことは、三叉神経に加えられた様々な侵害刺激が、共通する中枢性経路へ収束している可能性を示唆する。結合腕傍核（PBN）は、自律神経機能調節、摂食、感情反応、侵害受容などに関与する。PBN のニューロンは、中脳水道周囲灰白質(PAG)や扁桃体などに投射する。本研究では、PBN に存在し、扁桃体中心核に投射する CGRP 陽性ニューロンの片頭痛誘発機序における役割を検討した。

【方法・結果】8~10 週齢の C57BL/6J マウスを使用した。炎症性メディエーター（IM）カクテルを硬膜上に投与して片頭痛モデルを作成したところ、三叉神経脊髄路核と共に PBN で ERK（extracellular-regulated kinase）のリン酸化が亢進していた。また、PBN をイボテン酸で破壊する操作を加えると、硬膜上 IM カクテル投与で誘発される眼窩周囲の皮膚アロディニア出現が抑制された。また、PBN の CGRP 発現ニューロンを選択的に活性化させるように遺伝子操作されたマウス（*Calca-Cre* マウスにアデノ随伴ウイルスベクターを用いて脳内に Gq-DREADD を発現する遺伝子を脳内に注入し、クロザピン N-オキシド投与によって CGRP 発現ニューロンを選択的に活性化する手法）では、眼窩周囲と後肢の触覚亢進が観察された。さらに、立ち上がり（rearing）などの苦痛行動の亢進や光過敏の出現も認められた。逆に、PBN の CGRP 発現ニューロンを選択的に抑制するように遺伝子操作されたマウス（上記と同様の手法で Gq-DREADD の代わりに Gi-DREADD を発現するためのアデノ随伴ウイルスベクターを使用）では、硬膜上 IM カクテル投与で誘発される眼窩周囲の皮膚アロディニア出現が抑制された。さらに、PBN の CGRP 発現ニューロンの神経伝達物質放出を破傷風毒素によって阻害した遺伝子操作マウスでも、硬膜上 IM カクテル投与で誘発される眼窩周囲の皮膚アロディニア出現が抑制された。CGRP あるいは PACAP38 の硬膜上投与やニトログリセリン全身投与による片頭痛モデルでも眼窩周囲の皮膚アロディニアが誘導されるが、いずれのモデルにおいても Gi-DREADD を介した CGRP 発現 PBN ニューロンの機能抑制と破傷風毒素による神経伝達物質放出抑制によって皮膚アロディニアの出現は抑制された。

さらに、*CRISPR/Cas9* プラスミドを扁桃体中心核に投与して CGRP 受容体構成成分の Ramp1 の発現を低下させると、同部位における CGRP 投与時に出現する神経活動の頻度が減少し、硬膜上 IM カクテル投与時の眼窩周囲の皮膚アロディニアの発生も抑制された。

一方、後肢に IM カクテルを投与すると同部位の皮膚アロディニアと共に PBN での ERK リン酸化亢進が認められたが、イボテン酸で PBN を破壊しても後肢の皮膚アロディニアは抑制されなかった。イボテン酸による PBN 破壊は、腹腔内への酢酸投与によって生じる苦痛行動（急性内臓痛モデル）に対しても無効であった。さらには、三叉神経の上顎（V2）および下顎（V3）神経領域の IM 投与によって顔面の毛づくろい（facial grooming）などの侵害刺激に対する防御行動が増加するが、これに対して PBN の破壊や神経機能抑制は影響を与えなかった。

【結論・コメント】今回の結果から、PBN→扁桃体中心核に投射する CGRP 発現ニューロンが、三叉神経眼神経領域の急性疼痛発生に選択的に重要な役割を果たしていることが明らかとなった。同領域に加えられた複数の侵害性刺激が、この経路を用いて痛みを起こしている一方で、異なる領域への侵害性刺激による痛みの発生に関与していないことは、片頭痛を含む三叉神経眼神経領域の痛みに対して神経系がプライオリティーを与えていることを示唆している。また、中枢性の CGRP 機能阻害が片頭痛治療にいかなる影響を与えるかを考える上で興味深い研究である。