

Avona A, et al. Meningeal CGRP-Prolactin interaction evokes female-specific migraine behavior. *Ann Neurol* 2021 Mar 22. doi: 10.1002/ana.26070.

**【背景・目的】** 片頭痛の有病率は女性では男性の約 3 倍である。これまでエストロゲンやプロゲステロンの片頭痛における役割が検討されてきた。プロラクチン産生腫瘍を合併した片頭痛患者では、片頭痛発作時の血中プロラクチン濃度上昇が報告されている。また、これまで片頭痛発作を認めていなかったにもかかわらず、プロラクチン産生腫瘍の診断後に片頭痛を発症した症例報告も存在する。さらに、片頭痛慢性化におけるプロラクチンの役割を指摘する報告もある。プロラクチン受容体は後根神経ニューロンに発現しているため、プロラクチンが感覚機能に関連することが示唆されている。本研究は、片頭痛の頭痛発生源として有力視されている硬膜における CGRP とプロラクチンの役割に関する動物実験である。

**【方法・結果】** マウスの硬膜にカニューラを通じてプロラクチンを投与すると、von Frey hair による刺激に対して眼窩周囲の感覚過敏が雌雄共に観察されたが、メスにおいてその持続時間が長く（7 日以上）、より少ない用量のプロラクチンで誘発された。ラットにおいても、5  $\mu$ g のプロラクチン投与でメスにのみ顔面感覚過敏が観察された。また、メスで観察された感覚過敏誘発は卵巣摘出によっても明らかな影響を受けなかった。プロラクチン受容体陽性細胞に tdTomato という蛍光色素を発現するマウス (Prlr<sup>cre/-</sup>/Rosa26<sup>LSL-tdTomato/+</sup>) の硬膜を観察すると、プロラクチン受容体は非神経細胞と一部の神経線維に発現していることが明らかとなったが、神経線維での発現は 10 週齢以上のメスで強かった。免疫染色を行うと、プロラクチン受容体と CGRP を共発現する神経線維の存在が明らかとなった。次に Prlr<sup>cre/-</sup>/Rosa26<sup>LSL-tdTomato/+</sup> マウス硬膜に WGA-488 という逆行性トレーサーを投与し、硬膜支配の三叉神経節ニューロンを標識した。三叉神経節を摘出して細胞を観察すると、メスでは 541 個の WGA-488 と tdTomato の両者を発現するニューロンが認められ、その大多数は小型ニューロン (<35  $\mu$ m) であった。一方、オスにおいては 140 個程度と少数であり、そのほとんどは中型ニューロン (>35  $\mu$ m) であった。ニューロンに通電を行って活動電位を誘発すると、メス由来のニューロンでのみプロラクチン投与後に増強が確認された。次に、硬膜を摘出し 0.01% マスタードオイル投与後の CGRP 放出量を測定したところ、メスでのみプロラクチン投与後に約 2 倍の放出量増加が観察された。pH6.9 の緩衝液は ASICs と呼ばれるイオンチャネルを刺激するが、通常であれば CGRP の放出は誘発されない。しかし、プロラクチン投与後にはメスでのみ約 200% の放出が観察された。CGRP を硬膜に投与すると投与後 4 日にわたり眼窩周囲の侵害性刺激の閾値低下が生じるが、Nav1.8 ナトリウムチャネル陽性感覚神経線維でプロラクチン受容体を欠損するマウスでは、CGRP 投与による反応は 24 時間後には正常化していた。さらに、CGRP による侵害性刺激に対する閾値低下反応はプロラクチン受容体拮抗薬によってもブロックされた。また、前述のプロラクチン硬膜投与による眼窩周囲の感覚過敏は CGRP の阻害薬である CGRP<sub>8-37</sub> によって阻害された。免疫染色によって、硬膜におけるプロラクチン受容体陽性細胞の一部は CD45 陽性免疫細胞であることが確認された。

**【結論・コメント】** 本研究は、硬膜三叉神経線維におけるプロラクチン受容体発現に雌雄で差があることを初めて実証し、痛覚機能においてプロラクチンが増強効果を発揮することが示された。片頭痛が女性に多い理由の 1 つとして、プロラクチンの作用を介した三叉神経の侵害性刺激に対する閾値低下が関与している可能性を示唆した点で興味深い。感覚ニューロンにおいてプロラクチンが TRP チャネルの機能を増強するが、特に TRPV1 や TRPA1 は CGRP 放出に関与する。本研究では、硬膜局所でのプロラクチンの起源までは明らかにしていないが、プロラクチンが CGRP 陽性神経線維上のプロラクチン受容体に作用して、CGRP が放出させている可能性は示されている。一方で、CGRP の外因的な投与による侵害性刺激に対する閾値低下がプロラクチン受容体の拮抗によってブロックされているが、その詳細なメカニズムは明瞭でない。本研究の所見は、硬膜において CGRP とプロラクチンを含む

ープが存在し、痛覚機能調節を行っている可能性を示唆している。例えば、CGRP は免疫細胞にも作用することが知られているため、CGRP によって活性化された硬膜免疫細胞が何らかのメディエーターを放出して感作の誘導に関与しており、その中にプロラクチン受容体を介したプロセスが存在することが示唆される。