

Blaeser AS, et al. Sensitization of meningeal afferents to locomotion-related meningeal deformations in a migraine model. *Elife* 2023;12:RP91871.

<https://doi.org/10.7554/eLife.91871>

【背景・目的】皮質拡延性脱分極/抑制 (cortical spreading depolarization/depression: CSD)は片頭痛の前兆の原因であると共に、硬膜三叉神経求心線維の感作を引き起こすことが、これまで複数の動物実験から示されてきた。しかし、これまでの研究では、開頭による硬膜露出や生体内電極挿入などによる侵襲性が侵害受容に関するデータに与える影響について懸念があった。本研究では、従来よりも侵襲性の低い方法で CSD を誘発し、頭窓を通じた GCaMP6s によるカルシウムイメージングを応用することで、CSD による個々の硬膜三叉神経線維の電気活動の状態を詳細に観察し、かつ覚醒下で行うことでマウスの身体活動の評価も同時に施行している。

【方法・結果】C57BL/6J マウスの三叉神経節にアデノ関連ウイルス (AAV)ベクターを用いて、GCAMP6s を三叉神経に発現させた (AAV2/5.CAG.GCaMP6s)。AAV ベクター注入の 8 週後に左後部頭蓋に頭窓を設置して、二光子イメージングを行った。頭窓縁の 1.5 mm 前方に 0.5 mm 径の小孔を大脳皮質直上まで作成し、シリコンエラストマーで一旦栓をして、その後にガラス製の微小ピペットを貫通させて、脳表の pinprick 刺激を行って CSD を 1 回誘発した。CSD 誘発後に、刺激部位から後方へ向かう形で、多くの硬膜三叉神経求心線維において CSD 様のカルシウム動態の活動性亢進が観察された。CSD 誘発前の移動時には、ROI での三叉神経線維の細胞内カルシウム上昇はほぼ同期して起こっていたが、CSD 誘導後では方向性をもって緩徐に (3.8 ± 0.2 mm/min)順次観察された点が異なっていた。頭窓を通じて観察すると、CSD に伴って硬膜の拡大縮小 (scaling) やずれ (shearing) といった変形 (deformation) が生じていることが明らかとなった。CSD 誘導前のベースラインにおいては、マウスの移動と移動の間の時期の硬膜三叉神経のカルシウム動態の活動性は低レベルであった。しかし、CSD 誘発後に約 25 分遅れて 10%の硬膜三叉神経でカルシウム動態の持続的活動上昇が観察された。一方、20%の硬膜三叉神経では逆に活動性低下を CSD 誘発直後から示していた。このカルシウム動態活動性の上昇と低下はいずれも約 25 分間持続した。マウスの移動時には、必然的に硬膜変形が生じる。CSD 誘発後には、硬膜三叉神経の 51%はマウスの移動あるいは硬膜変形に伴ってカルシウム動態の活動性亢進を示していたが、12%では低下を示し、残りの 37%では明らかな変化が観察されなかった。詳しい解析によって、約半数の三叉神経で認められた活動性上昇は、移動よりも硬膜変形に反応して生じていることが明らかになった。さらに、CSD 誘発後に硬膜変形への反応性増大を示した神経線維を解析すると、CSD 誘発前には硬膜変形に対して感受性を示さなかった神経線維 245 本の中で 53 本が CSD 後に感受性を獲得していたことが判明した。

【結論・コメント】CSD 後の三叉神経系の異常活性化は、片頭痛の前兆から頭痛発生へと至る病態メカニズムをうまく説明する現象と考えられている。CSD 後に生じた硬膜三叉神経でのカルシウム動態の持続的活動性上昇は比較的少数の神経でしか見られなかったこと、より多くの神経では逆に抑制が起きていたという点が本研究の新知見と言える。もちろん三叉神経の活性化機構や、侵害受容に関連した細胞内シグナルは細胞内カルシウム上昇が必須ではない。より興味深いのは、硬膜の変形によって活性化される硬膜三叉神経が CSD によって増加することを見出した点である。これには、覚醒下で行ったことと、頭窓を通じたイメージングの画像解析技術を導入したことが大きく貢献したといえる。片頭痛発作時には、ICHD-3 の診断基準にも記載されているように体動による頭痛増悪が認められる。上記の結果は、それがなぜ起こるのかをうまく説明できる。機械的刺激に反応する硬膜三叉神経が増加する感作メカニズムは、本研究では明らかにされていないが、CGRP などのニューロペプチド、カリウムイオン、サイトカインなどの関与が考えられる。なお、本研究は、低侵襲で行われたことをアピールしているが、三叉神経節への AAV ベクター注入、頭窓設置、脳表 pinprick 刺激などは行われている。より非侵襲的な方法で CSD の病態が解

析できるシステムの開発が重要な課題と言える。