

Condés-Lara M, et al. Hypothalamic paraventricular stimulation inhibits nociceptive WDR trigeminocervical complex cells via oxytocinergic transmission. *J Neurosci*. 2024 Mar 4:e1501232024. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1501-23.2024.

**【背景・目的】** 視床下部は片頭痛の予兆の発現に関与するだけでなく、三叉神経系活性化の調節機能を有すると考えられている。オキシトシンは視床下部室傍核 (paraventricular nucleus: PVN) で産生され、乳汁分泌のみならず抗ストレス効果などの神経系に対する作用も発揮することが知られている。また、オキシトシンの存在は三叉神経頸髄複合体 (trigemino-cervical complex: TCC) にも確認されており、オキシトシンが抗片頭痛作用を示す報告もある。本研究では、眼窩周囲と硬膜を支配する TCC の広作動域 (wide dynamic range: WDR) ニューロン (非侵害および侵害刺激の両者に反応) の電気活動に対する PVN ニューロンの刺激とオキシトシン機能阻害が与える影響を検討している。

**【方法・結果】** 雄性 Wistar ラットを用いて、TCC に生体電極を挿入し、ニューロンの活動を記録した。眼窩周囲組織と硬膜を電気刺激し、反応した TCC の WDR ニューロンの電気活動を記録し、neurobiotin によって記録ニューロンを標識した。眼窩周囲組織と硬膜を電気刺激時点からの潜時によって、シグナルの由来が A $\delta$  線維なのか C 線維なのかを判定した。このような WDR ニューロンは lamina III および IV に局在していたが、眼窩周囲の刺激のみに反応するものと硬膜刺激にも反応するものが存在した。眼窩周囲への刺激と同時に PVN 刺激を行うとニューロンの電気活動は抑制され、特に C 線維由来の電気活動に対して顕著であった。また、PVN 刺激の効果はオキシトシン受容体拮抗薬 (L-368,899) の TCC 局所投与によって抑制された。眼窩周囲組織と硬膜の両者に反応する WDR ニューロンの電気活動も同様のパターンを示した。免疫染色を行うと、このような二重支配を受けるニューロンの近傍に CGRP 陽性線維とオキシトシン受容体 (OTR) の存在が明らかになった。また、PVN 刺激は WDR ニューロンの自発性発火に対しても抑制効果を示した。PVN に Fluoro- ruby (FR) を注入して標識すると、TCC にも FR 陽性線維が観察されたことから、PVN ニューロンの軸索は TCC にも達していると考えられた。TCC での OTR の局在を免疫染色で検討したところ、CGRP 陽性線維と GABA 陽性ニューロンに存在することが明らかとなった。

**【結論・コメント】** 本研究は PVN のオキシトシン陽性ニューロンが TCC に投射し、WDR ニューロンの活動を制御している可能性を初めて示した。オキシトシンの作用点は、CGRP 陽性三叉神経一次ニューロンの神経終末と GABA 陽性介在ニューロンであり、WDR ニューロン自身に直接作用していないことが明らかになった。視床下部から TCC へのトップダウン型の制御機構としては、A11 由来のドパミン作動性ニューロンが知られていたが、本研究によってオキシトシンの役割も明らかになった。オキシトシンの抗片頭痛作用の機序を考える上で興味深いデータと思われる。