

Melo-Carrillo A, et al. Elucidating the nociceptive role of CGRP in migraine headache. *Brain*. 2026 Jan 8;awag008. doi: 10.1093/brain/awag008.

【背景・目的】 CGRP 関連薬剤は現時点でもっともすぐれた片頭痛治療薬として位置付けられている。CGRP は三叉神経一次ニューロンに豊富に存在し、片頭痛患者に静脈投与すると片頭痛発作を遅発性に誘発する。しかし、片頭痛以外の疼痛疾患において CGRP が大きく関与する証拠はなく、CGRP そのものを用いた片頭痛モデルは確立していない。本研究では、ラットの頸動脈に CGRP を注入した際の三叉神経系ニューロンの活性化を詳細に検討している。

【方法・結果】 Sprague Dawley ラットをウレタン麻酔後に人工呼吸管理下に置き、頸動脈にカニューレを挿入した。頭頂骨と後頭骨に 5 mm 四方の大きさで開頭し、硬膜を露出させた。左三叉神経節 (TG) に微小電極を挿入し、TG ニューロンの活動を記録した。また、三叉神経尾側亜核が存在する左第 1, 2 頸髄後角にも門と第二頸椎を通して微小電極を挿入し、三叉神経二次ニューロンの活動を記録した。硬膜や顔面に、von Frey hair による非侵害刺激、ブラッシング、圧迫、ピンチングによる侵害刺激を加えて、反応するニューロンを同定し、伝導速度が 1.5 m/秒未満であるものを C 線維ニューロン、1.5~5 m/秒であるものを A δ 線維ニューロンとした。二次ニューロンについては、ブラッシング、圧迫、ピンチングのいずれにも反応するものを WDR (wide dynamic range)ニューロン、ブラッシングには反応しないものは HT (high threshold)ニューロンと定義した。また、CGRP は 50 μ g/kg/分の速度で 20 分間頸動脈から注入した。その結果、硬膜を受容野とする 59%の TG ニューロン (A δ 線維ニューロン: 10/16, C 線維ニューロン 9/16)と 75%の二次ニューロン (HT: 9/12, WDR 9/12)で自発放電頻度が増加する形で活性化を引き起こし、時間経過としては A δ 線維ニューロンと HT ニューロンが、C 線維ニューロンと WDR ニューロンに先行した。また、上記の機械的刺激に対するニューロンの活性化閾値の低下も観察された。一方、生理食塩水の注入ではそのようなニューロン活性化や感作は認められなかった。さらに、顔面を受容野とする TG ニューロンと二次ニューロンにも弱い活性化が観察された。硬膜に CGRP 投与前 15 分~投与後 2 時間までリドカインを作用させて神経線維伝導をブロックすると、CGRP による三叉神経系の活性化は生じなかった。しかし、C 線維/WDR ニューロンが活性化されてから 2 時間時点で硬膜にリドカインを作用させても三叉神経系活性化は阻害されなかった。さらに、二次ニューロンレベルでの活性化に対する三叉神経節へのリドカイン投与の効果を検討したところ、CGRP 投与後 1 時間時点での投与では活性化抑制を認めたが、2 時間時点では全く効果は見られなかった。また、本研究では TG へ直接 CGRP を投与しても二次ニューロンの活性化を引き起こすことも明らかにしている。

【結論・コメント】 本研究は、CGRP が一次および二次ニューロンレベルで三叉神経系を活性化することを初めて実証した。さらに、CGRP 投与後 2 時間以内での硬膜の三叉神経線維の活動が活性化過程に重要であることが示された。また、頸動脈を通じて投与された CGRP は TG にも作用していたと考えられる。しかし、硬膜リドカイン投与によって三叉神経活性化抑制効果が認められたことから CGRP による三叉神経系活性化が生じるの部位としては TG よりも硬膜がより重要であることを示唆した点も興味深い。本研究結果は、片頭痛病態でも CGRP による三叉神経活性化メカニズムに重要な知見を与えたと評価できる。