

「片頭痛に対する画期的治療法の開発に関する研究」班

近赤外線分光法（near-infrared spectroscopy; NIRS）を用いた片頭痛の発生・

治療機序のメカニズムの解明に関する研究

分担研究者 平田 幸一 獨協医科大学内科学(神経) 教授  
研究協力者 渡邊 由佳, 田中 秀明, 高嶋良太郎

**研究要旨** 片頭痛発作の病態はいまだ完全には知られていない。片頭痛発作の病態解明を試みるため、本研究では頭皮から2~3cmの血流変化をとらえることのできる近赤外線分光法（near-infrared spectroscopy; NIRS）を利用して各年度にわたり、片頭痛、正常対象、緊張型頭痛に対し検討した。また、最終年度には片頭痛発作時、ならびに発作の頓挫薬であるスマトリプタン投与時の酸化ヘモグロビンの変化を観察した。片頭痛発作時の血流変化は安静閉眼で約2分間、スマトリプタン投与時の変化では投与後15分間連続的に測定した。解析には酸化ヘモグロビンを用い、片頭痛発作時の血流変化は左右のデータを各々平均化し、laterality index (LI) を指標として左右差を検討した。また、スマトリプタン投与時の血流変化は30秒毎に平均化し、時間的変化を検討した。その結果、片頭痛発作時には左右差があり、LIと頭痛側は全例一致した。また、注射後数分より酸化ヘモグロビンの低下が観察された。以上より、NIRSにより片頭痛の画期的治療を行う上で重要な片頭痛の病態生理が本研究である程度明らかになった。

が多い。

#### A. 研究目的

世界保健機構（WHO）が世界神経学連盟と協力して行った神経疾患の診療実態に関する調査結果によると、プライマリーケアで多く遭遇する神経疾患は世界的に頭痛がトップ（73.5%）であり、本邦を含む西太平洋地区でも同じく頭痛（87.5%）がトップとなっている。また、本邦で行われた15歳以上を対象とした全国疫学調査からは、55.6%が反復性の頭痛を有していることが報告されている。その中でも片頭痛は頭痛発作を繰り返す疾患であり、中等度～重度の強い発作が4～72時間も持続し、日常的な動作により頭痛が増悪することが特徴である。また、片頭痛の54.3%は1日の時間帯に関係なく、いかなる時にでも頭痛発作を起こし、48.1%の患者は片頭痛の発作から1時間以内に頭痛のピークを迎えることが多く、随伴症状として悪心・嘔吐、めまい、光過敏、音過敏、臭い過敏などを伴うことから、多くの患者は日常生活や社会生活に多大な支障をきたしている。その様な片頭痛の発症機序については未だに不明な点

このように片頭痛は中等度から重度で日常生活に多大な影響をもたらすが、2000年にセロトニン（5-HT<sub>1B/1D</sub>）受容体作動薬であるトリプタン系薬剤（スマトリプタン注）が市販されたのを皮切りに錠剤も加わり、患者にもたらした効果は大きい。

一方、前述したように片頭痛発生機序についてはまだ不明なことが多く、いくつかの仮説が提唱されている。その中で現在有力な候補として挙げられているのは三叉神経血管説である。この説によると、何らかの刺激により血管に分布する三叉神経終末が刺激され、血管作動性の神経ペプチドが放出されて血管拡張と神経原性炎症が惹起されて頭痛に至るとされている。これらの機序の解明には脳機能イメージングが重要な役割を果たしており、経頭蓋超音波（transcranial doppler; TCD）や機能的磁気共鳴画像法（functional magnetic resonance imaging; fMRI）やポジトロン断層法（positron emission tomography; PET）などを利用し研究がおこなわれている。しかし過去の報告では片頭痛の前兆期や発作時脳血流の変化に統一

した見解はなく、いまだ詳細は明らかになっていない。

近赤外線分光法（near-infrared spectroscopy; NIRS）は近赤外光を頭部表面から照射し、光の吸収量の変化から脳内の血液中の酸化・還元ヘモグロビン（oxy・deoxy hemoglobin）の変化を計測して、頭皮から2～3 cmの血流変化を測定する装置である。てんかんの焦点検索や失語症などの高次脳機能障害、精神障害や味覚関連認知機能検査など、幅広く応用されている。NIRSは照射から検出までの光路長は計測できないため、得られるデータは絶対値ではなく相対的な濃度変化であり、個人間を比較することはできないという短所があるものの、長時間の連続記録が可能であり、また、空間分解能や深部到達性の点でPETやfMRIに劣るが、時間分解能が10Hzと優れている。さらに、頭皮に近い硬膜動静脈の血管の拡張と拍動性の成分を有する片頭痛において、NIRSはその特性から血流変化の評価に最も適していると考えられる。さらに、装置と被検者の間の光ファイバー以外に拘束するものがないため電磁気の影響が少なく、自然な環境下で、かつ非侵襲的に高次脳機能の動態イメージングが繰り返し得られるという利点がある。以上、片頭痛で予想される病態と発作時の患者に対する検査上の負担などの点から、過去に同様の報告はなく、その病態の解明や治療効果の客観的なモニタリングの手段としてNIRSはよい適応になる可能性があり検討を試みた。

## B. 研究方法

対象は、研究初期には緊張型頭痛患者をも対象としたが、最終的には国際頭痛分類第2版で片頭痛と診断された症例10名（男/女=2/8）、平均年齢32±7歳で、いずれも前兆のない片頭痛であった（表1）。全例発作中で、検査前24時間以内に服薬や注射などの治療を受けていないことを条件とし、安静座位を保てない重症例は除外した。研究の内容は獨協医科大学倫理委員会に申請し承

認を受け、全患者に検査についての説明をおこなった同意を得た。頭痛部位は左優位が3名、右優位が7名であった。

また検査に同意が得られ、スマトリプタン皮下注射による治療を希望された10名中4名でスマトリプタン投与前後でのNIRSの連続測定をおこなった（症例Dのみ、8分で終了）。スマトリプタンの効果を比較するため、頭痛のない33歳男性を正常対照とした。

日立メディコ社製ETG-100を用い、脳波の電極装着部位の国際10/20法に準じたC3/4を中心とした両側頭頭頂部にそれぞれ9個ついたプローブを装着し、計24箇所測定した（図1）。

片頭痛発作時のNIRSの測定は、運動の影響をさけるため、安静座位を指示し、ベースラインの設定終了後安静開眼で約2分間おこなった。またスマトリプタン投与例では、安静開眼で約2分間記録した後スマトリプタン3mgを皮下注射し、投与後15分間連続測定した。正常対照例には、スマトリプタンの代わりに生理食塩水を1 ml皮下注射した。NIRSは100ミリ秒間隔でサンプリングし、評価にはoxy hemoglobin (oxy-Hb)を用いた。片頭痛発作中安静時のoxy-Hbの変化は左右のデータを各々平均化し、oxy-Hbの変化量の左右差を比較する方法としてlaterality index (LI)を指標とし、左右差を検討した（図2）。また、スマトリプタン投与時のoxy-Hb変化は30秒毎に平均化し、時間的变化を検討した（図3）。

## C. 研究結果

片頭痛発作中安静時のoxy-Hb変化量には相対的に左右差を認め、LIでoxy-Hbの多い側と患者が自覚する頭痛側は全例一致した（図4）。注射前後によるoxy-Hbの連続記録の検討では、計測開始後2分でスマトリプタンを皮下注後数分で片頭痛症例4人の全例のoxy-Hbが低下し（図5）、15分後には頭痛は全例改善した。oxy-Hbの値も注射前と比べいずれも低下した。

一方、生理食塩水を投与した正常対照例のoxy-Hbは注射前後で大きな変化はみられなかった。

#### D. 考察

片頭痛は頭痛部位に左右差があることが多いが、頭痛は自覚的なものであり、他覚的に評価することができない。そこで、頭痛の左右差をとらえられるかどうかをLIを用い、自覚的な痛みとの関連について検討した。LIは、indexを用いることにより血流変化の相対的な左右差を比較したもので、てんかんの焦点検索などに応用されている。通常NIRSの検討では、心理検査や運動課題などのタスクを用いて脳血流変化を評価する方法が多いが、今回の検討ではベースライン終了後の発作中安静時のベースラインに対するoxy-Hbの相対的变化について検討した。すなわち、発作中には頭蓋内外の血管の拡張があるとされる片頭痛では頭痛側に有意にoxy-Hbの変化があると仮定して評価をおこなった。その結果、ベースライン後のoxy-Hbの相対的な変化量に左右差があり、LIで評価した左右差（側性）と患者の自覚する頭痛側が全例で一致していた。このことから、頭痛側ではoxy-Hbの変化として表わされる頭蓋内外の血流が増加し片頭痛特有の血管の拡張や拍動成分などの血流の影響が反映されている可能性が推察された。以上の結果から、NIRSが片頭痛の特徴を表現できる可能性が示唆された。TCDの報告でも、片頭痛発作時の頭痛側の中大脳動脈平均血流速度は非頭痛側に比較して低下しており、これは頭痛側の血管の拡張による血流増加を反映していると考えられ、今回の我々の検討と同様の結果であると考えられた。

脳血流を測定するために、NIRSと皮膚レーザードップラー、TCDを併用して、内頸動脈形成術の患者に応用した報告がある。しかし、頭痛関連では片頭痛患者でのNIRSを使った検討を含め、過去の検討はわずかである。片頭痛の前兆のメカニズ

ムとして提唱されている皮質拡張性抑制

(cortical spreading depression) についてNIRSを用い検討されているが、これはラットの報告でありヒトでの検討はない。ヒトにおける片頭痛発作時の検討は、検査をするタイミングや可能な施設も限定されており、多数例での検討は困難であると思われ、NIRSによる検討はきわめて有用であると考えられた。

選択的セロトニン受容体作動薬であるスマトリプタンは、脳血管に選択的に働き血管を収縮させ片頭痛の痛みを頓挫させるとされる。また、痛みに関連がある神経ペプチド（calcitonin gene-related peptide: CGRP）の放出を抑制する作用もあると考えられているが、スマトリプタンの作用機序や作用部位にはまだ不明な点も多い。スマトリプタンを皮下注射した際のTCDによる検討が散見されるが、投与後中大脳動脈や内頸動脈の脳血流速度が増えたという報告がある一方で、ほとんどの症例で変化がなかったという報告もあり、結論は一定していない。また、これらの検討では脳血流の連続測定はおこなっておらず、経時的な変化については不明である。今回の我々の結果では、スマトリプタン投与直後からのoxy-Hbの低下をとらえており、注射後すぐに脳血管が収縮し、脳皮質血流が低下したことを反映したものと考えられた。スマトリプタンは皮下注射後急速に体内へ吸収され薬物の最高血中濃度は12分とされており、また全症例で評価期間内の速やかな症状消失を認めた点もこれを裏づけている。以上より、NIRSが実際の生体におけるスマトリプタンによる血流変化を連続で観察する上で有用な手段で、さらなる検討によりその作用部位・作用機序について明らかにできる可能性があると考えられた。

#### E. 結論

発作時の安静下でのNIRSを用いた観察で、片頭痛側の血流が相対的に増加していた点から片頭痛発作

の病態解明につながる可能性、およびスマトリプタン投与の際の観察で、現在問題提起されている皮質血流以外の皮膚血流や硬膜動静脈や拍動成分などの影響など、NIRSが実際の生体においてどこの部分・何の成分を見ているかについて明らかにできる可能性が示唆された。最終的に、NIRSにより片頭痛の画期的治療を行う上で重要な片頭痛の病態生理が本研究である程度明らかになった。

#### F. 健康危険情報

スマトリプタン投与にあたり一部被検者で胸部不快感、脱力感などが出現したが、能書どおりのもので問題はないものと考えられた。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- Hirata K: Migraine. *J Int Soc Life Info Sci* 24(1): 102-109, 2006
- Hirata K: Patients with Medication Overuse. *Korean J Headache* 7(suppl 1): 43-44, 2006
- 平田幸一: 緊張型頭痛の診療 前編. *日本医事新報* 4274: 33-36, 2006
- 平田幸一: 緊張型頭痛の診療 後編. *日本医事新報* 4279: 49-52, 2006
- 平田幸一: 頭痛診療における問診の重要性と診療コミュニケーションツール 頭痛の確定診断への最短コースは? *medicina* 43(11): 1816-1819, 2006
- 平田幸一, 岩波久威, 門脇太郎: 問診の進め方と頭痛ダイアリーの使い方. *CLINICAL PRACTICE* 25(9): 820-825, 2006
- 穂積昭則, 平田幸一, 宮本雅之: 睡眠と頭痛 - 睡眠と頭痛は関係あるのか? *43(11): 1907-1909, 2006*
- Hirata K, Tatsumoto M, Takeshima T, Igarashi H, Shibata K, Sakai F: Multi-center randomized control trial of etizolam plus NSAID combination for tension-type headache. *Intern Med* 46(8): 467-472, 2007
- Iwanami H, Tatsumoto M, Hoshiyama E, Hirata K: Social and educational status in primary headaches. A study in an academic outpatient neurology clinic in Japan. *Jap J Headache* 34(2): 185-188, 2007
- 竹島多賀夫, 間中信也, 五十嵐久佳, 平田幸一, 坂井文彦: 慢性片頭痛と薬物乱用頭痛の付録診断基準の追加について. *日本頭痛学会誌* 34: 192-193, 2007
- 岩波久威, 小鷹昌明, 平田幸一: 長期指圧マッサージにて発症した頭蓋内椎骨動脈解離による両側小脳梗塞. *BRAIN and NERVE* 59(2): 169-171, 2007
- 平田幸一, 木村裕一: 薬物長期乱用に伴う頭痛の対処はどうするか. *EBM 神経疾患の治療*, 中外医学社, 東京, pp503-506, 2007
- 平田幸一, 門脇太郎, 岡安美紀生: 緊張型頭痛 update. *神経内科* 66(3): 230-236, 2007
- 平田幸一, 岩波久威: 緊張型頭痛の病態・治療の最近のトピックス. *診断と治療* 95(4): 579-584, 2007
- 平田幸一, 渡邊由佳, 星山栄成: 女性の頭痛とQOL. *総合臨床* 56(4): 675-678, 2007
- 平田幸一: 片頭痛患者が求める理想的な治療薬の選択. *Prog Med* 27(3): 629-634, 2007
- 平田幸一, 高嶋良太郎, 相場彩子: 適切な片頭痛治療が求められるバックグラウンドとそこに潜むリスク. *薬局* 58(7): 3-6, 2007
- 平田幸一, 星野雄哉, 岩波正興, 新島悠子: 高齢者における頭痛・神経痛診断の現状. *Geriatr Med* 45(7): 809-812, 2007
- 平田幸一, 辰元宗人, 小川知宏, 中村新, 星野雄哉: 頭痛の薬物療法. *臨床と研究* 84(9): 1174-1179, 2007

- 20) 平田幸一, 渡邊由佳, 辰元宗人: 緊張型頭痛の発症機序と臨床像. Clin Neurosci 5: 579-581, 2007
- 21) 辰元宗人, 平田幸一: プライマリ・ケアにおける片頭痛の診断・治療 薬物治療の考え方と処方のポイント. Clinic Magazine 18-22, 2007
- 22) 斎須章浩, 辰元宗人, 星山栄成, 岩波久威, 平田幸一: 女子大学生における片頭痛スクリーナーを用いた調査と受診指導. 神経内科 68(3): 287-290, 2008
- 23) 平田幸一, 岩田誠, 寺本純, 中島健二, 森松光紀, 福内靖男, 坂井文彦, 西岡宏, 岩崎甫, 片山宗一: ナラトリプタン (SMP-948) の第II相臨床試験 - 片頭痛患者を対象とした用量反応性試験 -. 臨床医薬 24(3): 217-231, 2008
- 24) 平田幸一, 斎須章浩, 辰元宗人: 片頭痛治療薬. 高久史鷹監, 堀正二, 菅野健太郎, 門脇孝, 乾賢一, 林昌洋編, 治療薬ハンドブック 2008, じほう, 東京, pp149-154, 2008
- 25) 平田幸一: 緊張型頭痛の病態と治療. 日医雑誌 136(11): 2191-2195, 2008
- 26) 平田幸一, 高嶋良太郎, 相場彩子, 斎須彰浩: 緊張型頭痛への対処. Mebio 25(4): 18-23, 2008
- 27) 平田幸一, 穂積昭則, 宮本雅之: 睡眠関連頭痛. 日本臨床 66(増2): 452-456, 2008
- 28) 平田幸一, 岡部龍太, 駒ヶ嶺朋子: 機能的(一次性)頭痛. 治療 90(7): 2168-2170, 2008
- 29) 斎須章浩, 辰元宗人, 平田幸一: 頭痛治療薬の使い方 - 片頭痛を中心に -. レジデントノート 10(5): 747-750, 2008
- 30) 平田幸一: 肩こりと緊張型頭痛. 日本頭痛学会誌 35(1): 15-18, 2008
- 31) 平田幸一, 木元一仁, 渡邊由佳, 山崎薫: 片頭痛発作時の治療. Current Therapy 26(10): 26-30, 2008
- 32) 平田幸一, 相場彩子, 星山栄成: 慢性連日性頭痛: 特に薬物乱用頭痛について. ペインクリニック 29(10): 1353-1361, 2008
- 33) 平田幸一, 加治芳明, 斎須章浩: 慢性連日性頭痛と薬物乱用頭痛. 慢性疼痛 27(1): 9-16, 2008
2. 学会発表
- 1) Hirata K (Special Lecture): Migraine. The 21th Symposium on Life Information Science, Tokyo, March 17-19, 2006
- 2) Hirata K: Patients with medication overuse. The 1st Japanese-Korean Headache Congress, Seoul, Korea, August 18-20, 2006
- 3) 平田幸一: 頭痛のリスクマネジメント. 第47回日本神経学会, 東京, 2006.5.12
- 4) 小林映仁, 辰元宗人, 星山栄成, 平田幸一: 本邦における特殊頭痛(アイスクリーム, 咳嗽, ゴーグル装着, 性交時)の頻度. 第47回日本神経学会, 東京, 2006.5.13
- 5) 平田幸一, 辰元宗人, 荒木信夫, 竹島多賀夫, 五十嵐久佳, 柴田興一, 坂井文彦: エチゾラムの緊張型頭痛に対する効果: 消炎鎮痛薬への重畳効果に関する RCT 研究. 第47回日本神経学会, 東京, 2006.5.13
- 6) 岩波久威, 辰元宗人, 星山栄成, 穂積昭則, 平田幸一: 一次性頭痛と職業, 教育歴との関連性. 第47回日本神経学会, 東京, 2006.5.13
- 7) 鈴木紫布, 平田幸一, 辰元宗人, 星山栄成, 小林映仁, 穂積昭則: 高校生における一次性頭痛の疫学的検討(第2報). 第47回日本神経学会, 東京, 2006.5.13
- 8) 星山栄成, 辰元宗人, 岩波久威, 平田幸一, 松本秀彦, 諸富隆: 片頭痛スクリーナーを用いた大学生の受療行動. 第47回日本神経学会, 東京, 2006.5.13
- 9) 平田幸一, 辰元宗人, 荒木信夫, 竹島多賀夫,

- 五十嵐久佳, 柴田興一, 坂井文彦: 緊張型頭痛に対するエチゾラム(etizolam)の効果: 消炎鎮痛薬への重畳効果に関する多施設 RCT 研究. 第 24 回日本神経治療学会, 横浜, 2006. 7. 14
- 10) 渡邊由佳, 田中秀明, 平田幸一: NIRS を用いた慢性頭痛患者の発作時脳血流の評価. 第 34 回日本頭痛学会, 米子, 2006. 11. 24
- 11) 星山栄成, 辰元宗人, 岩波久威, 平田幸一, 松本秀彦, 諸富隆: 大学生における片頭痛スクリーナーの影響. 第 34 回日本頭痛学会, 米子, 2006. 11. 24
- 12) 岩波久威, 小鷹昌明, 平田幸一: 長期指圧マッサージにて発症した頭蓋内椎骨動脈解離による両側小脳梗塞. 第 34 回日本頭痛学会, 米子, 2006. 11. 24
- 13) 岩波久威, 辰元宗人, 星山栄成, 穂積昭則, 鈴木紫布, 平田幸一: 外来受診の一次性頭痛患者と職業, 教育歴の関連性. 第 34 回日本頭痛学会, 米子, 2006. 11. 24
- 14) 斎須章浩, 辰元宗人, 星山栄成, 小林映仁, 平田幸一: 本邦における機能的頭痛(冷たいものの摂取, 咳, 外的圧迫)の頻度. 第 34 回日本頭痛学会, 米子, 2006. 11. 24
- 15) 平田幸一: 問診実演. 第 34 回日本頭痛学会教育セミナー 頭痛フォーラム in YONAGO ~ 頭痛診療 ABC これから頭痛診療に取り組む方へ~, 米子, 2006. 11. 25
- 16) Kaji Y, Ebata A, Saisu A, Watanabe Y, Hirata K: Characteristics of the mood disorder of chronic daily headache in Japanese patients. XIII Congress of the International Headache Society 13<sup>th</sup> IHC 2007, Stockholm, Sweden, June 28-July 1, 2007
- 17) Watanabe Y, Tanaka H, Niijima Y, Kimoto K, Hashimoto K, Hirata K: Cortical blood flow change in the primary headache: a study using near-infrared spectroscopy. XIII Congress of the International Headache Society 13<sup>th</sup> IHC 2007, Stockholm, Sweden, June 28-July 1, 2007
- 18) Iwanami H, Tatsumoto M, Hoshiyama E, Suzuki S, Hozumi A, Hirata K: Primary headaches in an outpatient neurology clinic in Japan. XIII Congress of the International Headache Society 13<sup>th</sup> IHC 2007, Stockholm, Sweden, June 28-July 1, 2007
- 19) 渡邊由佳, 田中秀明, 星野雄哉, 平田幸一: NIRS を用いた片頭痛患者における発作時血流の特徴. 第 9 回日本ヒト脳機能マッピング学会, 秋田, 2007. 3. 16-17
- 20) 平田幸一: 薬物乱用頭痛. 片頭痛マネジメントミーティング 2007, 東京, 2007. 4. 22
- 21) 岩波久威, 辰元宗人, 平田幸一: 非定型側頭動脈炎の検討-とくに若年発症例について-. 第 48 回日本神経学会, 名古屋, 2007. 5. 18
- 22) 渡邊由佳, 田中秀明, 星野雄哉, 平田幸一: 一次性頭痛患者の発作時脳血流の特徴 (NIRS を用いた検討). 第 48 回日本神経学会, 名古屋, 2007. 5. 17
- 23) 平田幸一: 片頭痛と精神疾患. 第 35 回日本頭痛学会ランチョンセミナー, 東京, 2007. 11. 10
- 24) 平田幸一 (シンポジウム): 肩こりと緊張型頭痛. 第 35 回日本頭痛学会, 東京, 2007. 11. 11
- 25) 平田幸一: 肩こりのある頭痛. 第 35 回日本頭痛学会市民公開講座, 東京, 2007. 11. 11
- 26) 斎須章浩, 辰元宗人, 星山栄成, 岩波久威, 平田幸一, 松本秀彦, 諸富隆: 女子大学生における片頭痛スクリーナーを用いた調査と受診指導. 第 35 回日本頭痛学会, 東京, 2007. 11. 10

- 27) 渡邊由佳, 田中秀明, 桜井邦彦, 小川知宏, 星野雄哉, 平田幸一: NIRS を用いた片頭痛の発症機序メカニズムの解明. 第 35 日本頭痛学会, 東京, 2007.11.10
- 28) 相場彩子, 辰元宗人, 斎須章浩, 岩波久威, 平田幸一, 千葉桂三, 妹尾正: 本邦における典型的な前兆のみで頭痛を伴わないものの検討. 第 35 日本頭痛学会, 東京, 2007.11.10
- 29) 木元一仁, 田中秀明, 星野雄哉, 小川知宏, 渡邊由佳, 穂積昭則, 平田幸一: 片頭痛患者における脳の視覚情報処理過程の検討. 第 35 日本頭痛学会, 東京, 2007.11.10
- 30) 岩波久威, 辰元宗人, 竹川英宏, 大門康寿, 平田幸一: 非典型例を含めた側頭動脈炎における頭痛の検討. 第 35 日本頭痛学会, 東京, 2007.11.10
- 31) 加治芳明, 平田幸一: 慢性連日性頭痛における気分障害の有病率と病態の検討. 第 35 日本頭痛学会, 東京, 2007.11.11
- 32) 渡邊由佳 (シンポジウム): 一次性頭痛患者の発作時脳血流の特徴 (NIRS を用いた検討). 第 37 回日本臨床神経生理学会, 宇都宮, 2007.11.21
- 33) 木元一仁, 田中秀明, 星野雄哉, 小川知宏, 渡邊由佳, 穂積昭則, 平田幸一: 片頭痛患者における脳波の光駆動の検討. 第 37 回日本臨床神経生理学会, 宇都宮, 2007.11.21
- 34) 加治芳明: 慢性連日性頭痛における気分障害の有病率と病態の検討. 第 11 回栃木県脳神経疾患研究会, 宇都宮, 2007.11.29
- 35) Watanabe Y, Tanaka H, Takashima R, Aiba S, Iwanami H, Kimoto K, Hirata K: Cortical Blood Flow Change in Migraine - A study using near infrared spectroscopy. The Second International Symposium on Complex Medical Engineering SCME2008, Takamatsu, Japan, May 31, 2008
- 36) Watanabe Y, Hirata K, Takashima R, Aiba S, Iwanami H, Kimoto K, Ogawa T, Komagamine T, Okabe R, Hirata K: Cortical blood flow change in migraine - A study using near infrared spectroscopy. International Pharmacology-EEG Society, Rouffach, France, Sep 24-27, 2008
- 37) Takashima R, Tanaka H, Hoshino Y, Ogawa T, Watanabe Y, Kimoto K, Hirata K: Cerebral hypersensitivity of migraine patients assessed - A study using photic driving responses in EEG. The 2<sup>nd</sup> Korean-Japanese Joint Headache Symposium, Tokyo, Japan, Nov 15, 2008
- 38) 加治芳明, 平田幸一: 慢性連日性頭痛における気分障害の有病率と病態の検討. 第 37 回日本慢性疼痛学会, 宇都宮, 2008.2.23
- 39) 斎須章浩, 辰元宗人, 星山栄成, 岩波久威, 平田幸一: 女子大学生における片頭痛クリナーを用いた調査と受診指導. 第 37 回日本慢性疼痛学会, 宇都宮, 2008.2.23
- 40) 高嶋良太郎, 渡邊由佳, 斎須章浩, 辰元宗人, 平田幸一: 頭痛を主訴に来院しバゼドウ病の治療により症状が消失したもやもや病の一例. 第 184 回日本神経学会関東・甲信越地方会, 東京, 2008.3.1
- 41) 高嶋良太郎, 渡邊由佳, 相場彩子, 斎須章浩, 辰元宗人: Basedow 病の治療に伴い頭痛および TIA の症状が改善したもやもや病の一例. 第 33 回日本脳卒中学会, 京都, 2008.3.20
- 42) 相場彩子, 辰元宗人, 斎須章浩, 岩波久威, 平田幸一, 千葉桂三, 妹尾正: 本邦における典型的な前兆のみで頭痛を伴わないものの検討. 第 49 回日本神経学会, 横浜, 2008.5.15
- 43) 高嶋良太郎, 田中秀明, 星野雄哉, 小川知宏, 渡邊由佳, 木元一仁, 穂積昭則, 平田幸一: 片頭痛患者の光駆動時の定量的脳波解析. 第

- 49 回日本神経学会，横浜，2008.5.15
- 44) 木元一仁，田中秀明，高嶋良太郎，星野雄哉，小川知宏，渡邊由佳，穂積昭則，平田幸一：片頭痛患者の背景脳波の sLORETA をもちいた検討。第 49 回日本神経学会，横浜，2008.5.15
- 45) 渡邊由佳，田中秀明，高嶋良太郎，平田幸一，壇一平太：近赤外線分光法（NIRS）を用いた片頭痛発作時患者の脳血流解析。第 49 回日本神経学会，横浜，2008.5.15
- 46) 斎須章浩，辰元宗人，星山栄成，岩波久威，平田幸一：女子大学生における片頭痛スクリーナーを用いた調査と受診指導。第 49 回日本神経学会，横浜，2008.5.16
- 47) 渡邊由佳，田中秀明，斎藤正子，平田幸一，壇一平太：片頭痛の病態解明に向けて - NIRS と皮膚レーザー血流を用いた検討 -。第 10 回日本ヒト脳機能マッピング学会，山形，2008.6.7
- 48) 高嶋良太郎，田中秀明，星野雄哉，渡邊由佳，木元一仁，平田幸一：片頭痛患者の光駆動時の sLORETA による検討。第 11 回日本薬物脳波学会，東京，2008.6.20
- 49) 渡邊由佳，田中秀明，高嶋良太郎，星野雄哉，小川知宏，岡部龍太，平田幸一，壇一平太：NIRS を用いた片頭痛患者におけるトリプタン投与前後の脳血流評価。第 11 回日本薬物脳波学会，東京，2008.6.20
- 50) 渡邊由佳，田中秀明，相場彩子，高嶋良太郎，平田幸一：スマトリプタン皮下注後の随伴症状・副作用の検討。第 26 回日本神経治療学会，横浜，2008.6.26
- 51) 渡邊由佳，田中秀明，高嶋良太郎，木元一仁，星野雄哉，小川知宏，平田幸一：NIRS と皮膚レーザー血流計を用いた片頭痛患者におけるスマトリプタンの効果。第 36 回日本頭痛学会，東京，2008.11.14
- 52) 斎須章浩，辰元宗人，相場彩子，木元一仁，平田幸一：当院頭痛外来における過敏症調査。第 36 回日本頭痛学会，東京，2008.11.14
- 53) 相場彩子，辰元宗人，斎須章浩，岩波久威，平田幸一：本邦における典型的前兆のみで頭痛を伴わないものの検討（第 2 報）。第 36 回日本頭痛学会，東京，2008.11.14
- 54) 高嶋良太郎，渡邊由佳，相場彩子，斎須章浩，辰元宗人，平田幸一：Basedow 病の治療に伴い頭痛及び TIA の症状に変動が見られたもやもや病の一例。第 36 回日本頭痛学会，東京，2008.11.14
- 55) 平田幸一，星山栄成，斎須章浩，辰元宗人（シンポジウム）：大学生（および高校生）に潜在する頭痛患者。第 36 回日本頭痛学会，東京，2008.11.15

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし



表1 対象患者

(\* : A-D) はスマトリプタン投与者

Subject (*)	Age (yrs)	Sex (F/M)	Headache side (R/L)	Sumatriptan Injection
1	28	M	L	-
2	28	F	L	-
3(B)	16	F	L	+
4	31	F	R	-
5(A)	32	F	R	+
6	57	F	R	-
7	17	M	R	-
8	32	F	R	-
9(C)	47	F	R	+
10(D)	39	F	R	+
average	32.7	F/M = 8/2	R/L = 7/3	+/- = 4/6

図1 NIRS 測定法

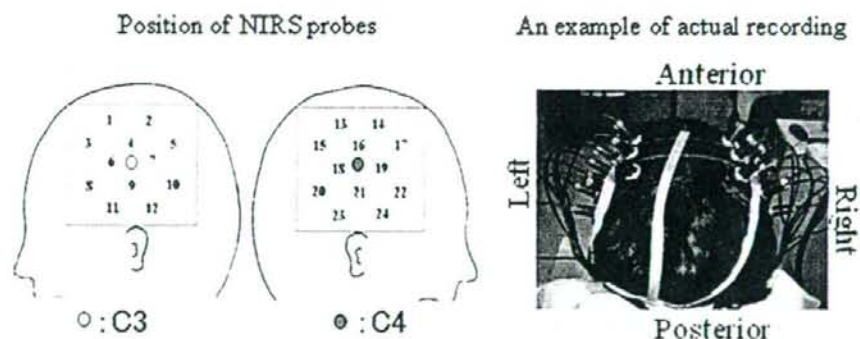


図2 Laterality index (LI) の算出式

<b>Laterality Index = Lt oxyHb / Rt oxyHb</b>			
<b>1 &gt; :</b>		<b>Rt oxy Hb ↑</b>	
<b>1 &lt; :</b>		<b>Lt oxy Hb ↑</b>	

図3 スマトリプタン投与時の時系列プロトコル

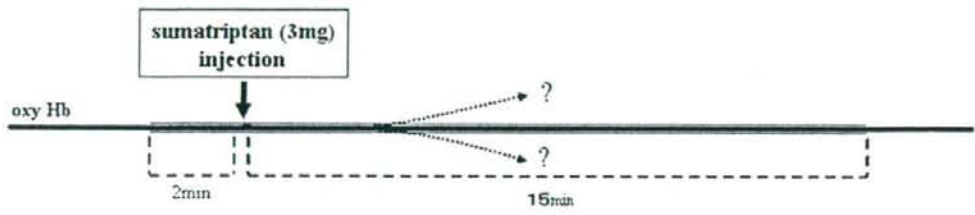


図4 Oxy-Hb と片頭痛側の laterality Index

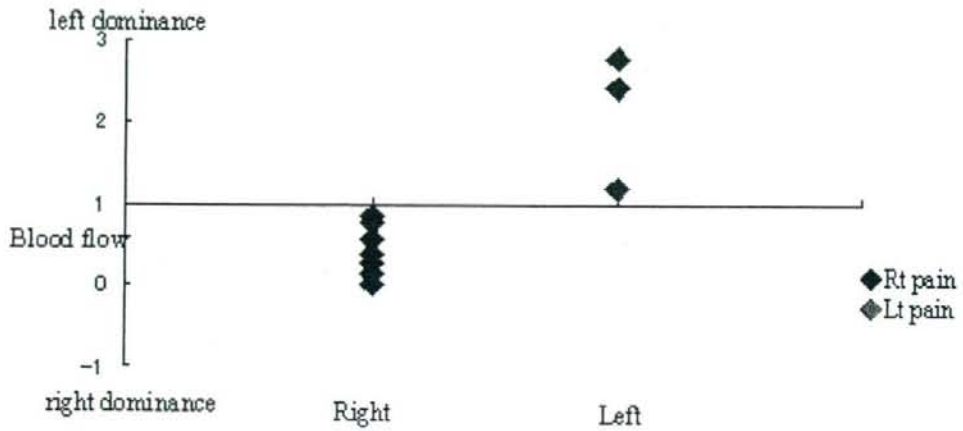
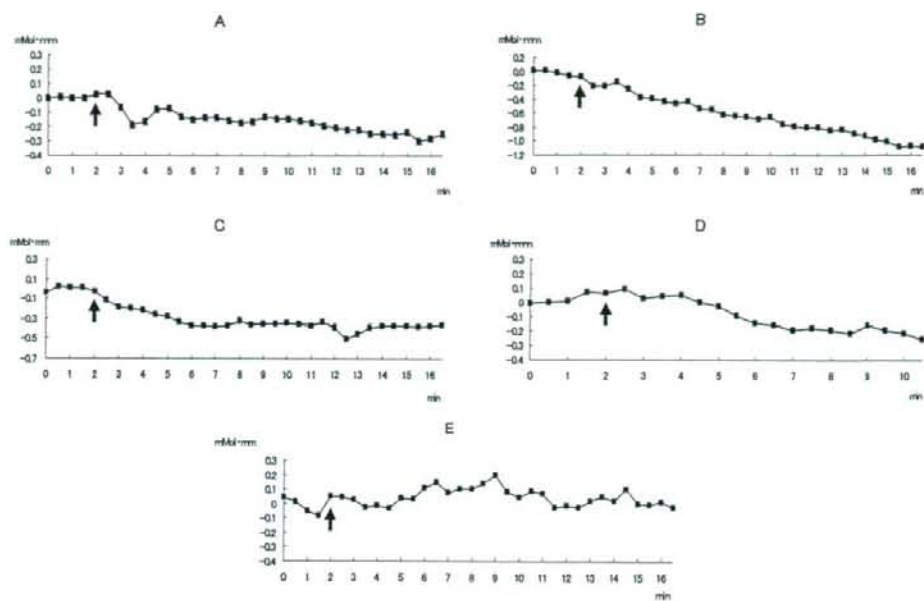


図5 スマトリプタン投与後の血流変化（A-D:片頭痛患者, E:正常対照）

(↓) はスマトリプタン投与時を示す。



「片頭痛に対する画期的治療法の開発に関する研究」班  
多施設共同研究を基盤とした片頭痛の分子遺伝学的研究

分担研究者 辻 省次 東京大学医学系研究科脳神経医学専攻教授

研究要旨

DNA チップを用いて、ハイスループットな連鎖解析を行うシステムを構築した。それを、3世代にわたる前兆のある片頭痛家系に応用し、連鎖解析を行った。PM で最大 LOD score 0.6, NPM で 1.7 が得られた

A. 研究目的

DNA チップを用いたハイスループット連鎖解析システムを応用し、片頭痛小家系の連鎖解析を行い、疾患関連遺伝子座を明らかにする

B. 研究方法

3世代にわたる片頭痛家系の検体収集を行う。得られた検体からDNAを抽出し、DNAチップ(Affymetrix SNP 6.0)を用いてジェノタイピングを行う。得られたデータを連鎖解析システムに投入し、連鎖解析を行う。倫理面に関しては、当院の倫理委員会承認済みで、文書による同意が得られている検体を用いて解析する。検体は匿名化を行う。

C. 研究結果

パラメトリック連鎖解析で最大 LOD score 0.6, ノンパラメトリック連鎖解析で最大 LOD score 1.7 が得られた。

D. 考察

DNAチップを用いたハイスループット連鎖解析システムは、片頭痛の小家系における連鎖解析を行うのに有用なシステムである。今回の解析では、家系サイズが小さかったため、連鎖ありの基準となる LOD score 3 以上は得られなかったが、今後同様の家系の解析を蓄積していくことにより、片頭痛の疾患関連遺伝子座が同定されてくる可能性が考えられた。

E. 結論

DNAチップを用いたハイスループット連鎖解析システムは、片頭痛の小家系の連鎖解析に有用である。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表  
Yoko Fukuda, Yasuo Nakahara, Hidetoshi Date, Yuji Takahashi, Jun Goto, Akinori Miyashita, Ryoza Kuwano, Hiroaki Adachi, Eiji Nakamura and Shoji Tsuji  
SNP HiTLINK: a high-throughput linkage analysis system employing dense SNP data.  
BMC Bioinformatics. *In press.*
2. 学会発表  
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む。)

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

「片頭痛に対する画期的治療法の開発に関する研究」班  
新規の ATP1A2 遺伝子変異を認めた家族性片麻痺性片頭痛における  
遷延性前兆とその病態

研究代表者 坂井 文彦 北里大学医学部神経内科学教授  
分担研究者 辻 省次 東京大学医学部神経内科  
研究協力者 飯塚 高浩 佐東 麻弓 高橋 祐二

研究要旨 ATP1A2 遺伝子 exon 20 に H916L のアミノ置換を伴う新規のヘテロ接合性塩基置換を認めた FHM2 の日本人家系を報告した。3 回の片頭痛重積発作のうち何れの発作でも遷延性前兆の責任病巣に一致して可逆性局所脳血流増加を認め、2 回の発作で脳血管拡張を、脳浮腫を伴った 1 回の発作で脳溝に vasogenic leakage を認めた。三叉神経血管系の過度な活性化が、遷延性前兆の病態に関与している可能性がある。

#### A. 研究目的

片頭痛治療薬の開発には病態の理解が必要である。記俺まで片頭痛の病態には主として生理学的、生化学的アプローチが試みられてきた。発作中の脳循環・代謝、ニューロトランスミッターの測定と検討から、片頭痛が neuro-vascular disorder であることが明らかにされた。近年、片頭痛の病態の研究にも分子生物学的アプローチが行われようになり、家族性片麻痺性片頭痛には 3 種類の遺伝子異常が確認された。すなわち CACUNA1A, ATP1A2, SCN1A に変異が見つかり、FMH が 3 型に分類された。片頭痛の症状が多様であることは古くより知られているが、病態も多様であることが考えられる。我々は遺伝子異常が明らかにされた病型における片頭痛発作中の脳循環動態を測定し、片頭痛の病態の多様性につき検討した。

#### B. 研究方法

遷延性前兆を伴う頭痛重積発作を繰り返した家族性片麻痺性片頭痛の 1 家系において、その病態と遺伝子変異を明らかにした。

対象は遷延性前兆を伴う片頭痛重積発作で入院した母娘例であった。症例 1 は本家系の発端

者で 2 回の発作で、症例 2 は母親で 1 回、計 3 回の発作で前兆遷延期と回復期に MRI, SPECT 等の神経画像検査を行った。無症候性の次女も含めた 3 名に CACNA1A と ATP1A2 遺伝子の全エクソン配列を DNA microarray を用いて決定した。尚、遺伝子検査は東京大学医学部神経内科で行った。

##### 1. 症例

症例 1 は発端者の長女で、35 歳時に入院している。この患者は、12 歳頃から片頭痛発作があり、20 歳頃から、頭痛に伴い右上下肢脱力や失語が出現するようになった。平成 15 年 4 月 29 日午後 5 時頃から頭痛、悪心、嘔吐が出現。7 時頃から右手のこわばった硬直感も出現し、会話の受け答えができなくなり救急外来を受診した。鎮痛剤坐薬を使用し、やや改善したが、その後発熱が出現。翌朝から頭痛、嘔吐が増悪し、錯乱状態となり、右上肢脱力も出現したため緊急入院した。入院時一般身体所見上は、肥満を認める以外は異常がなかった。神経学的には、意識は JCS3、錯乱状態にあり、全失語、右同名半盲、右不全片麻痺を認めた。入院時の検査所見では、血液、髄液所見では異常なく、脳波でも発作波は認めなかったが、左大脳半球は低振

幅となっていた。

## 2. 症例 2

症例 1 の母親で 66 歳時に、左上肢のしびれ感と左視野障害を伴う片頭痛重積発作で入院した。この症例は、58 歳時と 64 歳時にも同様な発作で他院に入院し、左片麻痺を認めたため、当時脳梗塞と診断されている。しかし、MRI 上梗塞巣は認めておらず、当時も片頭痛重積発作であったと推測された。

## C. 研究結果

### 1. 脳血流画像

入院時の拡散強調画像では異常なかったが、脳血流 SPECT では責任病巣の局所脳血流が増加しており、MRA では左 MCA 領域の脳表血管が拡張していた。図 1 はガドリニウム投与前後の FLAIR 画像だが、投与 2 時間後に施行した enhanced FLAIR late image では、責任病巣の脳溝に沿う遷延性増強効果を認め、脳表血管からの vasogenic leakage の増強と考えられる。また、左頭頂葉皮質の脳溝は狭小化しており、軽度の脳浮腫が存在した。



図 1: ガドリニウム投与前後の FLAIR 画像



図 2. 脳血流 SPECT (症例 1)

図 2 は症例 1 の第 1 回入院時の脳血流 SPECT であったが、発作中、責任病巣の局所脳血流が増加していた。また、臨床経過とともに、血流増加部位も若干移動していた。1 回目の発作では後方から前方に、2 回目の発作では前方から後方へ移動していた。2 回目の入院では MCA の拡張と

vasogenic leakage は確認されなかった。両発作ともステロイドを使用し改善していた。

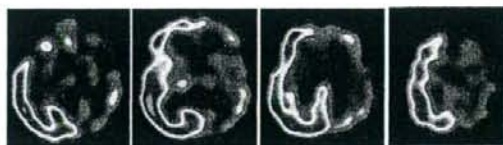


図 3 症例 2 脳血流 SPECT

図 3 は症例 2 (母親) が 66 歳時に、左上肢のしびれ感と左視野障害を伴う片頭痛重積発作で入院した時の画像所見である。娘と同様に、拡散協調画像では異常所見は認めないが、前兆の責任病巣に一致して局所脳血流が増加と右 MCA の拡張を認めた。尚、この症例は、58 歳時と 64 歳時にも同様な発作で他院に入院し、左片麻痺を認めたため、当時脳梗塞と診断された。しかし、MRI 上梗塞巣は認めておらず、当時も片頭痛重積発作であったと推測された。片頭痛重積発作のまとめると、入院を要した遷延性前兆の持続期間は 8 日から 12 日で、何れの発作でも、軽度の意識障害を伴い不穏状態に至っている。拡散協調画像では異常所見は認めないが、遷延性前兆の責任病巣に一致して可逆性の局所脳血流増加を認め、脳血管拡張を 2 回の発作で、vasogenic leakage を 1 回の発作で認めており、これらの所見は三叉神経血管系の過度な活性化を反映していると思われる。

### 2. 遺伝子解析

遺伝子解析の結果は、ATPA1A2 遺伝子の exon 20 に H916L のアミノ酸置換を伴うヘテロ接合性塩基置換を認め、その変異は direct sequence で確認した。また、この変異は、遺伝子変異は 260 人の健康成人には検出されず、Humane gene mutation database にも登録されていないことから、新規の点変異と思われる。尚、未発症の次女にも同様に認められたことから、浸透率の低い変異である可能性がある。

なし

#### D. 考察

ATP1A2 遺伝子 exon 20 に H916L のアミノ置換を伴う新規のヘテロ接合性塩基置換を認めた FHM 2 の日本人家系を報告した。3 回の片頭痛重積発作のうち何れの発作でも遷延性前兆の責任病巣に一致して可逆性局所脳血流増加を認め、2 回の発作で脳表血管拡張を、脳浮腫を伴った。1 回の発作で脳溝に vasogenic leakage を認めた。三叉神経血管系の過度な活性化が、遷延性前兆の病態に関与している可能性がある。

#### E. 結論

三叉神経血管系の過度な活性化が、遷延性前兆の病態に関与している可能性がある。

#### 文献

1. 国際頭痛分類 第 2 版日本語版. 日本頭痛学会誌 2004;31:13-188.
2. GURSOY-OZDEMIR Y, QIU J, MATSUOKA N, et al. Cortical spreading depression activates and upregulates MMP-9. J Clin. Invest. 2004;113(10):1447-1455.

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

新規の ATP1A2 遺伝子変異を認めた家族性片麻痺性片頭痛における遷延性前兆とその病態  
飯塚高浩, 佐東麻弓 1, 米倉純子 1, 宮川沙織 1,  
由井進太郎 1, 濱田潤一 1, 坂井文彦 1, 辻省次 2,  
高橋祐二 2

1: 北里大学医学部 神経内科学

2: 東京大学医学部付属病院 神経内科

第 36 回日本頭痛学会総会 平成 20 年 11 月 14 日

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

「片頭痛に対する画期的治療法の開発に関する研究」班  
多発性硬化症に伴う慢性頭痛に関する研究

研究分担者 吉良潤一 九州大学神経内科教授

研究要旨

平成 19 年度は、日本人 MS 症例における慢性頭痛（一次性頭痛および二次性慢性頭痛）の罹患率を検討に関しての中間報告を報告した。本年度は最終報告及び MS 寛解期における脳脊髄液中サイトカイン分析について報告する。日本人 MS 患者 127 例を対象とした。慢性頭痛罹患率は 50.4%、片頭痛 20.4%、緊張型頭痛 30.0%であり、一般日本人罹患率と比べ一次性頭痛が多い傾向があった。MS の病型による差異はなかったが、IFN $\beta$  使用例での慢性頭痛率が有意に高く、前兆の無い片頭痛が多い傾向があった。また、抗 AQP4 抗体陽性例で前兆のある片頭痛が有意に多かった。さらに、非頭痛発作時 34 症例での脳脊髄液サイトカインの分析では、慢性頭痛の有無で両者間に明らかな有意差は無いも、IFN $\beta$  使用者の中では、慢性頭痛のある群で、IL-15、IL-17、MCP-1 が有意に抑制されていた。本研究結果から、IFN $\beta$  により、片頭痛が誘発されている事が示唆される。脳脊髄液中のサイトカイン分析では、今後頭痛発作時における測定を行ない、比較検討することが今後必要であろう。

A. 研究目的

欧州人における MS 患者の一次性頭痛罹患率は、最近では約 50-60%と報告されている。また、インターフェロン (IFN)  $\beta$  使用による片頭痛や緊張型頭痛の罹患率増加や症状の増悪が指摘されている。一方、日本では、欧米人に多い通常型 MS (CMS) と比べ、視神経脊髄型 MS (OSMS) が多い特徴がある。このような背景を基に、日本人 MS 患者における慢性頭痛の罹患率や MS の病型における罹患率の差異、さらに抗 AQP4 抗体やインターフェロン  $\beta$  (IFN $\beta$ ) との関連を検討した。前年度は 107 名による中間報告であったが、本年度は最終報告および非頭痛発作時の脳脊髄液中サイトカインの分析を施行したので、ここに報告する。

B. 研究方法

2007 年 10 月から 2008 年 3 月までの 6 ヶ月間に当院を受診し、Poser の診断基準で Clinically definite MS と診断された患者を対象とした。MS の病型は

Poser の診断基準(1981)、Kira の診断基準(1996)を使用し分類した。頭痛の病型は ICHD-II (2004)に基づく質問表により診断し、前兆のある片頭痛、前兆のない片頭痛、反復性緊張型頭痛、慢性緊張型頭痛、その他の一次性頭痛および二次性慢性頭痛の 5 群に分類した。抗 AQP4 抗体は、調査日より 1 年以内に行われた GFP-AQP4 融合蛋白を遺伝子導入した HEK293 細胞を用いて蛍光抗体法により測定した。さらに、非頭痛発作時における脳脊髄液中サイトカインを検討した。脳脊髄液中サイトカインは Multiple fluorescent bead-based immunoassay により測定し、慢性頭痛や IFN $\beta$  との関連を比較検討した。本研究は九州大学病院倫理審査委員会による認定を受け、倫理面への配慮および臨床研に関する倫理指針を遵守して施行した。

C. 研究結果

総計 127 症例(女性:男性=3.5:1)が登録され、



CMS62 例, OSMS56 例, 脳幹脊髄型 MS9 例であった。全症例での慢性頭痛罹患率は 50.4%, 前兆のある片頭痛 3.9%, 前兆のない片頭痛 16.5%, 反復性緊張型頭痛 27.6%, 慢性緊張型頭痛 2.4%であった。MS の病型別では、慢性頭痛の罹患率に有意差は認めなかった。また、IFN $\beta$  使用例では、IFN $\beta$  非使用例と比較し、MS 発症後の頭痛罹患率が有意に高く (42.4% vs 23.4%,  $P < 0.05$ )、その中で前兆を伴わない片頭痛が多い傾向にあった (15.1% vs 4.3%,  $P = 0.05$ )。さらに、IFN $\beta$  使用例を除いた症例の中で、抗 AQP4 抗体の有無で比較したところ、抗 AQP4 抗体陽性例で MS 発症後に前兆のある片頭痛が有意に多かった (13.3% vs 0.0%,  $P < 0.05$ )。

非頭痛発作時に測定された脳脊髄液中サイトカインの検討では、現在までに 34 例 (CMS17 例, OSMS15 例, BSMS2 例) が登録された。慢性頭痛のある群 21 例と無い群 13 例の比較では、両群にサイトカインに明らかな有意差は認められなかった。IFN $\beta$  使用例 14 例と非使用例 20 例の比較では、IFN $\beta$  使用例で IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-13, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  が有意に低かった (各々  $P = 0.05$ )。IFN $\beta$  使用例の中で、慢性頭痛のある患者群 9 例とない患者群 5 例の比較したところ、頭痛のある患者群で IL-15, IL-17, MCP-1 が有意に低かった (各々  $P = 0.05$ )。

#### D. 考察

欧米人での報告と同様に、日本人 MS 患者における慢性頭痛の罹患率は 50.4%であり、MS の病型により左右されなかった。特に IFN $\beta$  の使用により慢性頭痛罹患率が有意に高いことは、慢性頭痛の発症に深く関与していると考えられた。小数例ながら、抗 AQP4 抗体の存在も、前兆を伴う片頭痛との関連が示唆された。

IFN $\beta$  使用により、以前から罹患していた一次性頭痛の頻度の増加や持続時間の延長が欧米から報告されている。IFN $\beta$  の作用機序として、Th1 細胞の活性化や増殖の抑制、Th1 サイトカイン産生抑制の結果による Th2 シフトが想定されている。また、前兆の無い片頭痛では、頭痛発作時に IL-4, IL-5, IL-6,

IL-10 などの Th2 サイトカインの上昇が報告され、同様に Th2 シフトが想定されている。よって、IFN $\beta$  の作用メカニズムと前兆のない片頭痛発作時のサイトカインバランスは、共に Th2 シフトという共通点があり、両者の関連に深く関わっていると考えられる。今回の報告では頭痛寛解期のみでの分析ではあるが、脳脊髄液中サイトカインの測定では、IFN 使用例の中で慢性頭痛のある患者は、広範囲にわたってサイトカインの分泌は抑制されていた。今後頭痛発作時との比較検討を行ない、脳脊髄液中サイトカインの変化がどのように変化しているのか、検討する必要がある。

抗 AQP4 抗体陽性例では、視神経や脊髄のみならず、側脳室や第四脳室周囲、間脳・視床下部での病変が報告されている。一方、片頭痛の中樞神経系異常として、視床下部のオレキシンの異常や疼痛制御に関与する中脳水道灰白質 (PAG) 病変が指摘されている。このように両疾患に共通の病変部位が関与していることは、抗 AQP4 抗体による視床下部や PAG 病変が前兆のある片頭痛の発症に寄与している可能性を示唆するものであると考えられ、今後より詳細な画像的検討が必要である。

#### E. 結論

MS 患者における一次性頭痛の罹患率は、日本人一般の片頭痛・緊張型頭痛の罹患率より高い傾向があった。特に IFN $\beta$  の使用により慢性頭痛罹患率は有意に高く、その中で前兆の無い片頭痛が多い傾向があった。また、抗 AQP4 抗体陽性例にて前兆のある片頭痛の罹患率が有意に高かった。今後片頭痛との関連をさらに明らかにすることにより、片頭痛への治療発見の一助となることを期待する。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

Doi H, et al. Frequency of chronic headaches in Japanese patients with multiple sclerosis. *Headache*; 2009: In press.

##### 2. 学会発表

日本人多発性硬化症患者における慢性頭痛罹患率  
の検討. 九州大学神経内科：土井光ら. 2008 年度（第  
49 回）日本神経学会総会.（臨床神経学 2008 年. Vol  
48, No 12, p1075. ）

多発性硬化症における慢性頭痛の罹患率およびそ  
の病態の検討. 九州大学神経内科：土井光ら. 2008  
年度（第 36 回）日本頭痛学会総会.

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得なし
2. 実用新案登録なし
3. その他なし

厚生労働科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業）  
（総括・**分担**）研究報告書

「片頭痛に対する画期的治療法の開発に関する研究」班  
「治療薬評価のための片頭痛動物実験モデルに関する検討」  
分担研究者 鈴木 則宏 慶應義塾大学医学部神経内科教授  
研究協力者 清水 利彦 慶應義塾大学医学部神経内科  
柴田 護 慶應義塾大学医学部神経内科  
岩下 達雄 慶應義塾大学医学部神経内科

研究要旨

脳硬膜における侵害受容体の活性化が片頭痛の病態に関与している。我々は、侵害受容体の1つである TRPV1 (transient receptor potential vanilloid subfamily member 1) 受容体の脳硬膜における存在を明らかにした。一方、痛覚伝達には extracellular signal-regulated kinase (ERK) のリン酸化が関与していることが報告されている。今回、我々は *in vivo* において脳硬膜にカプサイシンによる侵害刺激を加え TRPV1 受容体を刺激すると三叉神経節において ERK リン酸化が生ずることを明らかにし、片頭痛の新しい動物実験モデル作成につながる可能性を示した。さらに神経系株化細胞 PC12 を用い *in vitro* にてカプサイシン刺激を行うと、ERK, p38 および Akt のリン酸化が認められた。本研究は、片頭痛治療薬評価に有用な実験モデルの作成につながる可能性が示唆された。

A. 研究目的

痛覚刺激を受容伝達する侵害受容神経の中で、発痛物質であるカプサイシンに感受性を示す受容体として transient receptor potential vanilloid subfamily member 1 (TRPV1) 受容体が知られている。すでに我々は TRPV1 受容体を含有する神経線維が脳硬膜に存在し、これらの神経線維が三叉神経節を主な起源とすることを明らかにした。

一方、痛覚伝達には extracellular signal-regulated kinase (ERK) のリン酸化が関与し、足底部や歯根部のカプサイシンによる侵害刺激による脊髄後角、後根神経節および三叉神経脊髄路核において、ERK のリン酸化が報告されている。

今年度はこれらの結果をふまえ、片頭痛の主病巣のひとつと考えられている脳硬膜にカプサイシンによる侵害刺激を加え ERK リン酸化の有無を検討した。さらに神経系株化細胞 PC12 を用い *in vitro* にてカプサイシン刺激に対する、ERK, p38 および Akt のリン酸化の有無も検討し、片頭痛治療薬評価に有用な実験モデルの作成の確立を目指した。

B. 研究方法

1. ラット脳硬膜の侵害刺激による *in vivo* の検討

Sprague-Dawley (SD) ラット (n=9) を深麻酔下に頭頂部を皮切し頭蓋骨露出後、confluent sinus を中心に硬膜を残して頭蓋骨を摘出し、直径 11mm の burr-hole を作成した。30 分の安静の後、burr-hole 硬膜上に 10mM capsaicin を投与した。投与 1 分、3 分および 5 分後に三叉神経節および脳幹の三叉神経尾側核を摘出した。その後 Western blotting にて phosphorylated ERK(pERK), ERK および tubulin の発現を検討した。

2. ラット脳硬膜の侵害刺激に対する TRPV1 受容体拮抗薬の効果

Sprague-Dawley (SD) ラット (n=8) を深麻酔下に頭頂部を皮切し頭蓋骨露出後、confluent sinus を中心に硬膜を残して頭蓋骨を摘出し、直径 11mm の burr-hole を作成した。その後対象を① vehicle 腹腔内投与群、② capsazepine 16mg/kg 腹腔内

投与群, ③ vehicle を burr hole 硬膜上に投与群, ④ capsazepine 4 mg/kg を burr hole 硬膜上に投与群の4群に分類した. 30分後各群の burr hole 硬膜上に 10mM capsaicin 100 $\mu$ l を投与し, 3分後に三叉神経節を摘出した. Western blotting にて pERK, ERK および tubulin の発現を検討した.

3. 神経系株化細胞 PC12 を用いた *in vitro* による検討

神経系株化細胞 PC12 に, capsaicin 30 $\mu$ M を投与し, 投与 1 分, 3 分および 15 分後における ERK, p38 および Akt リン酸化を western blot 法により検討した.

### C. 研究結果

#### 1. ラット脳硬膜の侵害刺激による *in vivo* の検討

脳硬膜の capsaicin 刺激 1 分および 3 分後に三叉神経節での ERK リン酸化亢進が認められ, 5 分後には刺激前とほぼ同様の状態となった (図 1). 一方, 脳幹の三叉神経尾側核では 5 分後に ERK リン酸化亢進が認められた.

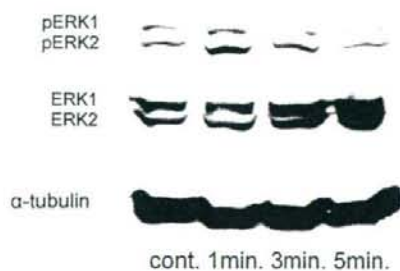


図 1 : 脳硬膜の capsaicin 刺激による三叉神経節の western blot.

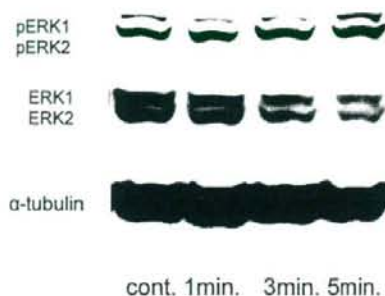


図 2 : 脳硬膜の capsaicin 刺激による三叉神経脊髄路核の western blot.

頭頂骨を摘出後, DV

2. ラット脳硬膜の侵害刺激に対する TRPV1 受容体拮抗薬の効果

TRPV1 受容体拮抗薬である capsazepine を前投与すると capsaicin 刺激 3 分後に生じる三叉神経節 ERK のリン酸化の抑制が認められた (図 3).

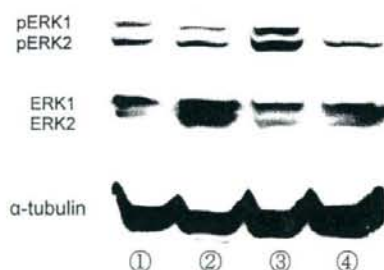


図 3 : ラット三叉神経節における TRPV1 受容体拮抗薬投与後の ERK リン酸化の western blot. ① vehicle 腹腔内投与群, ② capsazepine 16mg/kg 腹腔内投与群, ③ vehicle を burr hole 硬膜上に投与群, ④ capsazepine 4 mg/kg 投与群.