

Fig. 4 Change of cerebral cortical blood flow upon electrical stimulation (ENS) of the nasociliary nerve (5V, 10Hz, 0.5msec impulse duration as a continuous stimulation for 30sec). Comparison with flow after administration of h-CGRP 8-37 (60µg/kg) or sumatriptan. Values are means and SEM of 10 animals. The cortical blood flow increases significantly upon electrical stimulation of NCN. This flow increase is attenuated by sumatriptan of CGRP antagonist, h-CGRP 8-37.

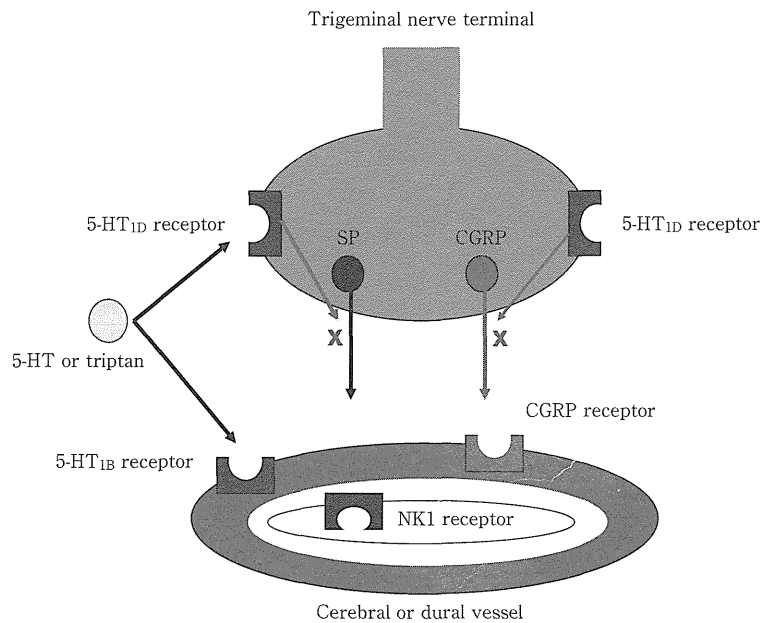


Fig. 5 The schematic illustration of the cerebral blood vessel and innervated trigeminal nerve terminal with 5-hydroxytryptamine (5-HT), calcitonin gene-related peptide (CGRP) and substance P (SP) receptors and action sites of 5-HT and sumatriptan.

および各々に分布する受容体と5-HT, トリプタンの作用点を示す。

4-2. 片頭痛前兆としての皮質拡延性抑制と脳微小循環  
 さらに、脳実質内の血流調節機構を明らかにするために、片頭痛前兆の機序とされている皮質拡延性抑制に着目し、共焦点レーザー顕微鏡をもちいて、脳微小循環動態の解析を独自に開発した微小脳血流解析ソフトおよび血管内血球運動解析

ソフトをもちいて研究を進めている。ウサギの脳皮質表面を局所的にカリウム (K<sup>+</sup>) 溶液で刺激すると、刺激点に生じた脱分極が同心円状に約2~3mm/分の速度で伝播し、それとともに脳波上の抑制が経時的に観察される。この現象は1944年Leãoによってcortical spreading depression (皮質拡延性抑制:CSD)と命名され報告された。報告後、CSDは長きにわたり等閑視されていたが、1990年代になり片頭痛前兆

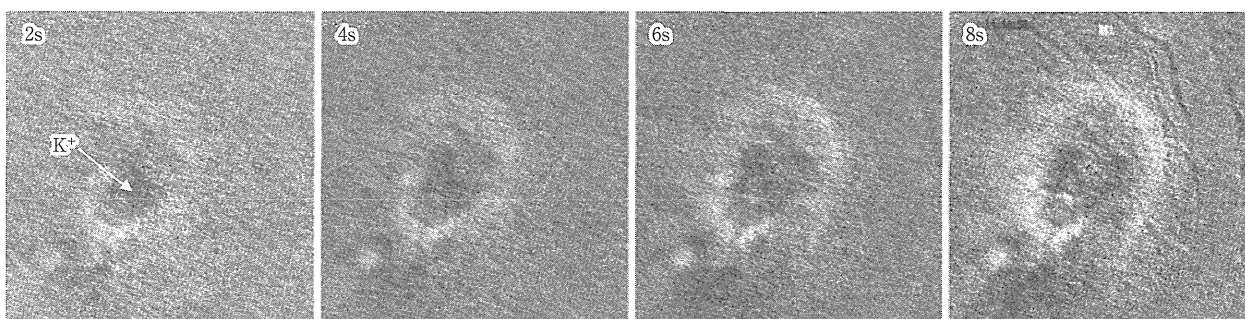


Fig. 6 Cortical spread depression (CSD) demonstrated by micro-application of KCl ( $K^+$ ) onto surface of the cerebral cortex. Images (subtraction images) are observed by a photoelectronic technique for continuous measurement of cerebral blood volume. CSD propagates in a speed of 3mm/min and the change in diameter of small blood vessels is recognized at 8 second (8s) after  $K^+$  application.

の病態研究において、脳血流の減少が後頭葉から前方に向かって約2~3mm/分の速度で伝播する現象が報告され、spreading oligemia (拡延性乏血)として報告されるや、CSDとの関連がにわかに注目され始めた。片頭痛の視覚前兆のもっとも如実な表現は、文豪芥川龍之介により、主人公「僕」の独白に現実性をもって著わされており、著者龍之介自身の「前兆のある片頭痛」の有病が示唆される(本稿冒頭)。

現在、片頭痛の病態にはCSDがもっとも重要な現象とされ、盛んに研究が進められており、片頭痛の治療創薬のターゲットとなっている。しかし、CSDは片頭痛のみでなく、脳虚血、外傷、てんかんなどの中枢神経系の疾患においても病態の進展にかかわっていることが注目されてきている。片頭痛と脳虚血の両者にかかわる病態としてのCSDとそれにとまなう脳微小循環変化に着目して研究を進めてきた。

#### 4-2-1. 光透過法

ヘモグロビンの等吸収点である波長550nmの光を照射すると、脳血流量の増加にともなって透過光が減弱することを利用して、微小領域における脳血流量を測定することができる。 $\alpha$ -クロラロース-ウレタンで麻酔したラットまたはネコの側頭・頭頂部に直径3mmの頭窓を作成し、2×2mmの関心領域(ROI)の直下の灰白質にガラスファイバーを後方から挿入して固定した。キセノンランプにて光照射し、脳表から撮影した動画から経時的にサブトラクションすることによって透過光量、すなわち脳血流量の変化を算出した。ROI中心部にマイクロピペットをもちいて0.5M KCl溶液を脳表実質内に微量投与してCSDを誘発したところ、血流量の一過性低下および増加領域が2.3mm/minの速度で血管走行に無関係に同心円状に伝播した(Fig. 6)。また、血液希釈法を利用したMatlab応用自家製ソフトウェアKEIO-IS1をもちい、非拡散性トレーサー投与後の平均通過時間から微小領域における脳血流量を可視化することができる。KEIO-IS1では生理的食塩水あるいはカーボンブラック溶液を外頸動脈枝から内頸動脈に挿入したカテーテルを通してボラス投与した際の平均通過時間から脳血流量を算出する。一般的に使われるレーザードップラー血流計にくらべて約500倍の解像度を有し、毛細

血管からなる微小領域の血流を測定することができる。その結果CSD誘発後微小領域の血流は一過性に低下(32%)し、続いて増加(215%)する現象が観察される。

#### 4-2-2. dual illumination technique (透過光・反射光二重照射による血流測定法)

脳表血管の挙動を観察するため、dual illumination technique (trans- and epi-illumination technique)をもちいた。 $\alpha$ -クロラロース-ウレタンで麻酔したネコの左側頭・後頭部に直径1cmの頭窓を作成し、ガラスファイバーを後方からROI中心部で脳表から深さ3mmの位置に挿入し、ハロゲンランプによって光照射して透過光を測定した(trans-illumination)。同時にdouble-beam cold lightによって脳表に落射し、バンドパスフィルタ( $\lambda=550\text{nm}$ )を通してdigital video-cameraにて動画撮影し、経時的にサブトラクションをおこなった(epi-illumination)。0.3M KCl溶液を脳表に微量投与することによりCSDを誘発した。投与部位から血流増加領域(暗部)続いて血流低下領域(明部)がくりかえし出現し、約3mm/sで遠位方向に向かって帯状に伝播した。明部では直径15~50 $\mu\text{m}$ の比較的細かい小動脈の口径変化が認められた。脳表血管は、CSDの通過にともなって大口徑動脈は変化しなかったが、小動脈ではCSD初期に収縮(55%)続いて1分以内に拡張(155%)し、二相性変化を示した。動脈は一樣に収縮するわけではなく、分節状の収縮部分が移動しながら血管全体が収縮する。この反応はKCl溶液の直接滴下によって再現されたことより、細胞外液の $K^+$ 濃度の上昇による直接作用が想定される。

#### 4-2-3. 直接観察による血管口径の測定

血管をさらに鮮明に可視化するため、血管内皮細胞に特異的に蛍光を有するTie2-GFPマウスにおいて、ウレタン麻酔下で左側頭・後頭葉に直径3mmの頭窓を作成し、近接部位でDC電位およびレーザードップラー血流計による脳血流を記録しながら蛍光顕微鏡下で動画撮影し、画像解析ソフトImageProをもちいて血管口径を測定した。後方に作成した小頭窓に1M KCl溶液を滴下するとDC電位の一過性低下、すなわちCSDが発生し、軟膜動脈の著しい収縮(63%)、続い

て拡張 (112%) が認められ、近位部から遠位部への移動が観察される。この収縮反応は脳血流の一過性低下と時系列で一致し、CSD 通過後、脳血流は低下し (post-CSD oligemia)、軽微な血管収縮が認められる。蛍光物質 FITC でラベルした赤血球懸濁液を静脈内投与して実質血管内の赤血球の挙動を観察すると、CSD 通過時、しばしば一部の動脈吻合間で赤血球の逆流が認められる。

#### 4-2-4. 毛細血管内赤血球速度の測定

FITC でラベルした赤血球懸濁液を静脈内投与し、高速度カメラ (~500frames/sec) 共焦点レーザー顕微鏡および Matlab を利用した教室で開発したソフトウェア KEIO-IS2 をもちいて、頭窓内大脳皮質第 I 層における赤血球速度を自動解析し、毛細血管内を通過する赤血球のみを抽出して解析する手法を確立した。ウレタンで麻酔したラットに頭窓を作成して硬膜を除去し、ROI 近傍に KCl 溶液を微量投与することによって CSD を誘発し、毛細血管に富む微小領域における毛細血管内赤血球速度を算出すると、KCl 投与から数秒後、平均 3.3 秒間にわたって移動する赤血球が検出不能な、すなわち赤血球の毛細血管内への流入停止あるいは血管内での流速停止が観察される。ROI を蛍光顕微鏡下で撮影し、画像のサブトラクションによって相対的な神経活動レベルを推定すると、background darkness が一過性に上昇、すなわち神経活動レベルの上昇時、毛細血管内の赤血球は低速化し、その後回復する。この反応はくりかえし出現し、ピーク時の background darkness と赤血球速度との間には負の相関関係があった、すなわち神経活動亢進時は赤血球速度が低下することが明らかになった。このとき、毛細血管口径は変化せず、あたかも血液粘度が高まっている血管内を微速度で通過する赤血球が観察される。

さらに、イソフルランで麻酔したラットに頭窓を作成して硬膜を除去し、頭窓の尾側および鼻側端にて DC 電位、その中間部にて組織内酸素分圧 ( $PO_2$ )、レーザードップラー血流計による脳血流を測定しながら同時に赤血球速度を測定した。後方の小頭窓に 1M の KCl 溶液を滴下すると CSD が誘発され、CSD の通過に同期して  $PO_2$  の低下およびやや緩徐で著しい脳血流の増大反応がおり、CSD は遠位側に伝播した。CSD 通過時、赤血球速度は低速を示す例が著増したが、高速を示す例も多く検出された。この傾向は CSD 通過後も維持され、投与から約 1 時間後、CSD が発生しなくなる頃には回復傾向を示し、個々の毛細血管について通過する赤血球速度を追跡すると、変化は一様ではなく、現象の多様性が示された。

## 5. おわりに

脳血管の神経支配の証明から、各神経線維の分布と起源の同定、各神経の機能の証明を経て、脳血管の異常反応が症状の主座を占める片頭痛の病態解明研究の現状を述べた。CSD は脳微小循環に特異的な変化をもたらす、CSD にとまなう特異的な脳微小循環変化が疾患の病態の進展にかかわっていると考えられた。これらの基礎的結果を基に、脳血管疾患の予防

や治療に発展させたい。

謝辞：本研究の一部は、文部科学省科学研究助成費 平成 17~20 年度基盤研究 B 「脳虚血初期および片頭痛前兆にみられる大脳皮質拡張性抑制と毛細血管血流変化」(#17390255 研究代表者：鈴木則宏)および平成 22~25 年度基盤研究 B 「片頭痛前兆大脳皮質拡張性抑制が神経障害性疼痛を惹起する脳可塑性と疼痛制御系の解明」(#22390182 研究代表者：鈴木則宏)により遂行された。本研究の第一歩からご指導いただいた後藤文男先生 (慶應義塾大学医学部名誉教授)、福内靖男先生 (福内ペインクリニック院長)、厚東篤生先生 (よみうりランド慶友病院院長)、故富田 稔先生 (前富田病院院長) また、留学中にお世話になった Christer Owman 先生 (スウェーデン Lund 大学名誉教授)、Jan Erik Hardebo 先生 (同准教授) および慶應義塾大学医学部神経内科教室員に深謝する。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれもありません。

## 文 献

- 1) Suzuki N, Hardebo JE, Owman C. Origins and pathways of cerebrovascular nerves storing substance P and calcitonin gene-related peptide in rat. *Neuroscience* 1989;31:427-438.
- 2) Suzuki N, Hardebo JE, Owman C. Origins and pathways of choline acetyltransferase-positive parasympathetic nerve fibers to cerebral vessels in rat. *J Cereb Blood Flow Metab* 1990;10:399-408.
- 3) Suzuki N, Hardebo JE, Kahrstrom J, et al. Effect on cortical flow of electrical stimulation of sensory trigeminal cerebrovascular nerve fibres in the rat. *Acta Physiol Scand* 1990;138:307-315.
- 4) Suzuki N, Hardebo JE, Kahrstrom J, et al. Selective electrical stimulation of postganglionic cerebrovascular parasympathetic nerve fibers originating from the sphenopalatine ganglion enhances cortical blood flow in the rat. *J Cereb Blood Flow Metab* 1990;10:383-391.
- 5) Hardebo JE, Arbab MAR, Suzuki N, et al. Pathways of parasympathetic and sensory cerebrovascular nerves in monkeys. *Stroke* 1991;22:331-342.
- 6) Suzuki N, Gotoh F, Gotoh J, et al. Evidence for in vivo cerebrovascular neurogenic vasodilatation in the rat. *Clin Auton Res* 1991;1:23-26.
- 7) Tomita M, Schiszler I, Tomita Y, et al. Initial oligemia with capillary flow stop followed by hyperemia during K<sup>+</sup>-induced cortical spreading depression in rats. *J Cereb Blood Flow Metab* 2005;25:742-747.
- 8) Osada T, Tomita M, Suzuki N. Spindle-shaped constriction and propagated dilation of arterioles during cortical spreading depression. *NeuroReport* 2006;17:1365-1368.
- 9) Tomita M, Tomita Y, Uekawa M, et al. Oscillating neuro-capillary coupling during cortical spreading de-

- pression as observed by tracking of FITC-labeled RBCs in single capillaries. *NeuroImage* 2011;56:1001-1010.
- 10) Uekawa M, Tomita M, Tomita Y, et al. Sustained decrease and remarkable increase in red blood cell velocity in intraparenchymal capillaries associated with potassium-induced cortical spreading depression. *Microcirculation* 2012;19:166-174.

### Abstract

#### **Roles of cerebrovascular innervations and their neurotransmitters in various pathological conditions of central nervous system**

Norihiro Suzuki, M.D., Ph.D.

Department of Neurology, Keio University School of Medicine

The concept of neurogenic control of the cerebral circulation began to develop only as recent as the middle of the 20<sup>th</sup> century, when it was elucidated that the cerebral blood vessels are supplied by a very dense plexus of adrenergic nerves innervating the vascular bed. After then, already in the course of several decades, more than ten types of neurotransmitters including acetylcholine, serotonin, substance P, and calcitonin gene-related peptide, etc., have been observed in these nerves. To determine the origins and pathways of cerebrovascular parasympathetic nerves and sensory nerves, retrograde axonal tracing with immunohistochemistry has been studied. The cerebrovascular parasympathetic nerves originated 1) in the sphenopalatine ganglion (SPG), and 2) from the internal carotid ganglion, and also 3) from the otic ganglion. While the cerebrovascular sensory nerves originated 1) in the trigeminal ganglion (TG), and 2) from the internal carotid ganglion, and also 3) from the upper cervical dorsal root ganglia. The neurogenic cerebrovascular vasodilatation was demonstrated in vivo, by the electrical stimulation of the cerebrovascular branches of TG or SPG. This vasodilatation was attenuated not by anticholinergic agents but triptans as well as anti-CGRP agents. This implicates the mechanism of pathological neurogenic inflammation and vasodilatation during the migraine attacks.

(*Clin Neurol* 2012;52:819-824)

**Key words:** innervations of cerebral blood vessels, trigeminal nerve, parasympathetic nerve, migraine, cortical spreading depression

---

＜シンポジウム (3)―14―3＞小血管病の謎に迫る：CARASIL 病態研究の最前線

## CARASIL 新規変異例の病態と画像所見

柴田 護

(臨床神経 2012;52:1363-1364)

**Key words** : cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CARASIL),  
小血管病, HTRA1, MRスペクトロスコピー, ラクナ梗塞

症例は44歳女性, 主訴は上下肢筋力低下, 20歳代の頃より腰痛をみとめ, 38歳時に突然左上下肢の違和感・足の痛みと動かしにくさを自覚し, 近医整形外科で頸椎症性脊髄症と診断された。その際に施行された頭部MRIで深部白質にびまん性のT<sub>2</sub>高信号領域がみとめられ, 精査目的で当科に転院。転院後, 脱髄性疾患・血管炎・白質ジストロフィーに関して精査をおこなったが, 確定診断にはいたらなかった。歩行困難は徐々に進行し, 42歳になると車椅子生活となり, 43歳時の2008年1月頃より発語量減少や計算ができなくなるなどの症状が出るようになり, 無気力も顕著になった。2009年4月6日に再度精査目的で当科に入院した。神経学的所見では, 認知症(MMSE 18点)・筋力低下・痙縮・腱反射亢進・痙性歩行がみとめられた。言語理解では文レベルで不安定。発話面では喚語困難はめだたないが, 語想起困難あり。書字面では時に保続をみとめる他は問題なかったが, 計算能力低下がみとめられた。頭部MRIではT<sub>2</sub>WIおよびFLAIRにおいてびまん性の白質病変をみとめ, 頸椎および腰椎レベルのMRIでは, 頸椎症および腰椎症がそれぞれ確認された。なお, 頭部MRAでは頭蓋内主幹動脈レベルに明らかな異常をみとめなかったが, 脳血流SPECTでは右高位前頭葉に軽度血流低下, 両側前頭葉傍正中部に血流低下が確認されている。なお, 家族歴に関しては父と母方祖母がいとこの関係であり, 8歳年上の兄が39歳時からものわすれや仕事のミスを犯すようになり, 他院の頭部MRI上びまん性白質病変を指摘されている。なお, 長兄には禿頭をみとめていない。以上より, 本疾患は常染色体劣性の形式をとる遺伝性疾患である可能性が示唆された。さらに, 禿頭はないものの高血圧などのリスクファクターを欠くにもかかわらずびまん性白質病変を呈すことや, 著明な脊椎症の存在からCARASIL (cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy)がうたがわれた<sup>1)</sup>。文書による同意をえたうえで遺伝子診断を施行し, HTRA1遺伝子にc.G821A変異のホモ接合体が確認された<sup>2)</sup>。同様の症候を呈している長兄にも同じ変異がみとめられ, 無症状の次兄にはヘテロで同遺伝子変異が確認された。この変異は新規変異であり, アミノ酸レベルではp.R274Q変異となるが, このアルギニン残基(R)は種をこえて保存されていた。また, 同アミノ酸はHTRA1のセリン

プロテアーゼドメインに存在していたため, 酵素活性に影響を与えるものと推察された。HTRA1の生理的作用の1つとして, TGFβファミリーの転写活性を負にコントロールする機能が知られている。そこで同変異をふくむ変異型と野生型のHTRA1を株化細胞に発現させてTGFβ転写活性に対する作用をルシフェラーゼ・アッセイで評価した。その結果, p.R274Q変異は野生型と人工的なloss-of-function mutantであるp.S328Aとの中間のTGFβ転写調節活性を呈していた。禿頭の有無とTGFβ転写調節活性との相関については, 禿頭を欠き遺伝子解析がおこなわれている既報告例p.A252Tでは完全にTGFβ転写調節活性を失っていた。したがって, われわれの症例をふくめ, 禿頭の出現にはTGFβ転写調節活性は関係なく, HTRA1のTGFβ転写調節機能以外の作用が関与している可能性が考えられた。また, われわれの症例では, 経時的に大脳白質のMRスペクトロスコピー(MRS)を施行する機会がえられた。脱髄を示すCho/Cr比の上昇は2009年5月の検査でみとめられたが, 2010年6月と2011年10月の検査では正常であった。また, 軸索の生存性を示すNAA(N-acetyl-aspartate)/Cr比はそれらの3回の検査でいずれも正常範囲内であったが, 徐々に低下する傾向を示した。このことから, CARASILの白質病変は病初期に脱髄がみられるものの, 軸索変性は緩徐に進行し, かなり病期が進んだ時点でも重度にいたらないことが示唆された<sup>3)</sup>。これは, 治療を考える上で重要な点であり, 軸索変性が緩徐進行性であることを示している。さらに, 経時的に脳MRI所見を観察すると, びまん性白質病変の拡大は進行するものの, 症状の有無にかかわらずラクナ梗塞の発生頻度は比較的低いことも本症例の特徴であった。

謝辞：遺伝子診断および生化学的アッセイをおこなっていただいた新潟大学脳研究所生命科学リソース研究センター/神経内科の小野寺理先生と西澤正豊先生を始めとしたスタッフの先生方と慶應義塾大学医学部神経内科の西本祥仁先生に深謝いたします。

※本論文に関連し, 開示すべきCOI状態にある企業, 組織, 団体はいずれも有りません。

## 文 献

- 1) Hara K, Shiga A, Fukutake T, et al. Association of HTRA1 mutations and familial ischemic cerebral small-vessel disease. *The New England journal of medicine* 2009;360:1729-1739.
- 2) Nishimoto Y, Shibata M, Nihonmatsu M, et al. A novel mutation in the HTRA1 gene causes CARASIL without alopecia. *Neurology* 2011;76:1353-1355.
- 3) Nishimoto Y, Shibata M, Onodera O, Suzuki N. Neurological picture. Neuroaxonal integrity evaluated by MR spectroscopy in a case of CARASIL. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2011;82:860-861.

## Abstract

## Clinical manifestations and neuroradiological findings of CARASIL with a novel mutation

Mamoru Shibata

Department of Neurology, School of Medicine, Keio University

A 44-year-old female was referred to our department for the evaluation of diffuse leukoencephalopathy. She had exhibited lumbago and gait disturbance due to lumbar spondylosis in the third decade of her life. She had become bed-ridden at 42 of age. Besides, she had developed with cognitive decline and decreased speech in her early forties. Consanguinity was recognized in her family pedigree, such that her father and her maternal grandmother were cousins. One of her elder brothers was found to have developed similar neurological abnormalities. She had never been hypertensive. Blood and cerebrospinal fluid examinations were negative. Cranial MRI revealed extensive white matter lesions, but there were no abnormal findings in her MRA. Locally decreased cerebral blood flow was revealed by cranial SPECT. Despite the lack of alopecia, we considered the diagnosis of cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CARASIL). Her DNA analysis disclosed a novel mutation (c.G821A, p.R274Q) with homozygosity, also identified in the affected elder brother. The *in vitro* assay for TGF $\beta$  repressor activity of HTRA1 implied that the appearance of CARASIL-associated alopecia was independent of TGF $\beta$  repressor activity. Longitudinally performed MR spectroscopy showed that her leukoencephalopathy was characterized by early demyelination and intact axonal integrity.

(Clin Neurol 2012;52:1363-1364)

**Key words:** cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CARASIL), small-vessel disease, HTRA1, MR spectroscopy, lacunar infarct

---

## 片頭痛慢性化のメカニズム

柴田 護

(臨床神経 2012;52:1012-1013)

Key words : 片頭痛慢性化, 慢性片頭痛, 下行性疼痛抑制系, TRPV1 (transient receptor potential vanilloid subfamily, member 1), A型ボツリヌス毒素

片頭痛症例のうち年間約3%は頭痛症状が慢性化することが指摘されている。一方、ひとたび頭痛が慢性化し、いわゆる慢性連日性頭痛にいたった症例でも数年後には約半数で症状の改善をみとめていることから、病態は可逆性であることがわかる。反復性片頭痛と慢性片頭痛の間の移行は動的な平衡状態にあると考えられているが、慢性片頭痛に移行させやすい要因としては、肥満や気分障害が代表的である。また、Scherら<sup>1)</sup>は、頭痛の慢性化にはベースラインでの頭痛頻度が関連しており、とくに月2回以上頭痛のエピソードがある患者では慢性化するリスクが高まると報告している。このことは、片頭痛発作のたびに生じる生体の変化が慢性化を促進していることを示唆している。また、片頭痛は慢性化すると典型的な片頭痛というよりは緊張型頭痛と同様の性状の頭痛が主体となる。このような変容が、いかなるメカニズムによって引き起こされるのかは不明であるが、痛覚系の感作が成立した結果、頭頸部筋脈を支配している三叉神経および上部頸髄神経の反応性が上昇していることをうかがわせる現象と解釈できる。そのような感作は末梢レベルだけでなく、片頭痛慢性化にともなってみとめられるアロディニアの分布から中枢レベルにおいても生じていると推察されている。片頭痛患者の中枢性感作は、functional MRIの検討から下行性疼痛抑制系の機能低下によって引き起こされていることが明らかにされている。下行性疼痛抑制系に関与する部位は多様であり、物側延髄腹内側部(rostral ventromedial medulla)以外に青斑核・視床下部A11・楔状核(N. cuneiformis)が重要である。また、慢性片頭痛あるいは病期の長い片頭痛患者では中枢神経系での器質的变化が生じていることも指摘されている。Welchら<sup>2)</sup>は中脳水道周囲灰白質で、Kruitら<sup>3)</sup>は赤核・被殻・尾状核頭部でMRIの結果から鉄沈着の可能性を報告している。さらに、高磁場MRIをもちいたvoxel-based morphometry (VBM)の解析から、大脳灰白質の複数の部位で灰白質密度の変化が報告されている。とくに、Schmitzら<sup>4)</sup>は、そのような器質的变化と病期の長さあるいは頭痛発作頻度との間の相関性を指摘している。月に3回以上の発作をみとめる群とそれ未満の群と比較すると、前者において傍海馬皮質・左上前頭回・上頭頂回などで灰白質密度の低下が顕著であったことや、病期が15年以上とそれ未満では、基底核・脳幹・小脳において灰白

質密度低下が前者で明らかであったと報告されている。慢性疼痛と関連の深い体性感覚系や辺縁系などと関連性の乏しい部位にも、器質的变化が生じているようであるが、このような変化が慢性化の原因なのかあるいは結果なのかは未解決の問題であり、voxel-based morphometryのデータがどのような病理学的変化を反映しているのかも明らかでないが、片頭痛の疾患性格上それら諸問題に対する答をえるのは非常に困難である。動物実験では、片頭痛の前兆発現の原因とされる皮質性拡延性抑制(cortical spreading depression)が、matrix metalloproteinase-9の活性化によって血液脳関門の破綻をひきおこすことが示されており、片頭痛が脳実質障害をひきおこす機序の1つと解釈されている<sup>5)</sup>。さらに、われわれは三叉神経領域におけるTRPV1(transient receptor potential vanilloid subfamily, member 1)の刺激が三叉神経脊髄路核においてミクログリアおよびアストロサイトの形態変化を惹起することを報告した<sup>6)</sup>。末梢性の侵害刺激が中枢性の器質的变化をひきおこす例であり、さらにグリア細胞からのサイトカイン分泌などを介して、ニューロンに変化を与える可能性も考えられる。一方、白血球をもちいたcDNAマイクロアレイ解析によって慢性片頭痛と薬物乱用頭痛の患者を比較すると、アポトーシス関連遺伝子の発現に有意な差異があることが最近報告されている<sup>7)</sup>。これは、白血球が慢性片頭痛の病態に関与していることを示す所見であり、さらに慢性片頭痛の有用なバイオマーカーの開発につながりえる研究結果である。最近A型ボツリヌス毒素(BoNT-A)がアメリカやイギリスなどで慢性片頭痛の治療に認可された。反復性片頭痛の予防には一貫した有効性を示さなかったBoNT-Aであるが、慢性片頭痛に対する薬効は、欧米の多施設でおこなわれた第III相のプラセボ対照ランダム化二重盲検試験で実証された<sup>8)9)</sup>。BoNT-Aはメタロプロテアーゼ活性を有し、注射部位近傍の神経終末に取り込まれて細胞質内でSNARE蛋白の1つであるSNAP-25を切断することで細胞内小胞のエクソサイトーシス(exocytosis)を阻害する。その結果、カルシトニン遺伝子関連ペプチド(calcitonin gene-related peptide: CGRP)などの神経ペプチドの分泌やTRPV1などの侵害受容に関連した膜蛋白の細胞表面表出を阻害することで疼痛抑制効果を示すと考えられている。BoNT-Aの有効性から、慢性片頭痛には三

叉神経一次ニューロンレベルの異常が関与する可能性が浮上したといえる。片頭痛発作に際しては、三叉神経終末近傍の神経原性炎症がひきおこされると想定されているが<sup>10)</sup>、炎症は三叉神経終末における TRPV1 機能増強を誘導する。現在われわれは、TRPV1 刺激によってひきおこされる三叉神経一次ニューロンの形態変化に注目しながら、慢性片頭痛の病態機序について研究をおこなっている。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれもありません。

## 文 献

- 1) Scher AI, Stewart WF, Ricci JA, et al. Factors associated with the onset and remission of chronic daily headache in a population-based study. *Pain* 2003;106:81-89.
- 2) Welch KM, Nagesh V, Aurora SK, et al. Periaqueductal gray matter dysfunction in migraine: cause or the burden of illness? *Headache* 2001;41:629-637.
- 3) Kruit MC, Launer LJ, Overbosch J, et al. Iron accumulation in deep brain nuclei in migraine: a population-based magnetic resonance imaging study. *Cephalalgia: an international journal of headache* 2009;29:351-359.
- 4) Schmitz N, Admiraal-Behloul F, Arkink EB, et al. Attack frequency and disease duration as indicators for brain damage in migraine. *Headache* 2008;48:1044-1055.
- 5) Gursoy-Ozdemir Y, Qiu J, Matsuoka N, et al. Cortical spreading depression activates and upregulates MMP-9. *The Journal of clinical investigation* 2004;113:1447-1455.
- 6) Kuroi T, Shimizu T, Shibata M, et al. Alterations in microglia and astrocytes in the trigeminal nucleus caudalis by repetitive TRPV1 stimulation on the trigeminal nociceptors. *Neuroreport* 2012;23:560-565.
- 7) Hershey AD, Burdine D, Kabbouche MA, et al. Genomic expression patterns in medication overuse headaches. *Cephalalgia: an international journal of headache* 2011;31:161-171.
- 8) Diener HC, Dodick DW, Aurora SK, et al. Onabotulinum-toxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial. *Cephalalgia: an international journal of headache* 2010;30:804-814.
- 9) Aurora SK, Dodick DW, Turkel CC, et al. Onabotulinum-toxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 1 trial. *Cephalalgia: an international journal of headache* 2010;30:793-803.
- 10) Sarchielli P, Alberti A, Floridi A, et al. Levels of nerve growth factor in cerebrospinal fluid of chronic daily headache patients. *Neurology* 2001;57:132-134.

## Abstract

### Mechanisms underlying migraine chronification

Mamoru Shibata

Department of Neurology, School of Medicine, Keio University

Chronification of migraine occurs in approximately 3% of entire cases annually. Some risk factors, like obesity and affective disorder, exacerbate the migraine disease conditions. The incidence of migraine chronification is dependent on the baseline frequency of migraine attacks. Functional MRI data support that dysfunction of the descending anti-nociceptive systems plays an important role in the development of migraine chronification. Moreover, several studies employing voxel-based morphometry have revealed morphological alterations of gray matter density in various brain regions, some of which are irrelevant to the sensory or limbic systems. It remains to be determined whether such organic changes are either causative of or attributable to migraine chronification. A preclinical study showed that cortical spreading depression can activate matrix metalloproteinase-9, potentially leading to disruption of blood-brain barrier and subsequent parenchymal damage. We demonstrated that TRPV1 (transient receptor potential vanilloid subfamily, member 1) stimulation in the trigeminal nociceptors induces morphological changes of microglia and astrocytes in the trigeminal nucleus caudalis. Recently, botulinum neurotoxin type-A (BoNT-A) has been approved for patients with chronic migraine. The primary action of BoNT-A is inhibition of regulated exocytosis at the peripheral nerve terminals, raising the possibility that certain peripheral factors are implicated in the development of migraine chronification.

(*Clin Neurol* 2012;52:1012-1013)

**Key words:** migraine chronification, chronic migraine, descending anti-nociceptive system, TRPV1 (transient receptor potential vanilloid subfamily, member 1), botulinum neurotoxin type-A (BoNT-A)



## ＜シンポジウム (3)―8―1＞神経内科診療における鍼灸活用の可能性を探る ―神経科学を背景とした医療技術として鍼灸を捉える

### 神経内科診療と連携した鍼灸活用の実際

山口 智<sup>1)</sup> 荒木 信夫<sup>2)</sup>

(臨床神経 2012;52:1287-1289)

Key words : 鍼灸治療, 片頭痛, 緊張型頭痛, Arterial spin-labeling MRI, 自律神経

#### 1. 神経内科との連携

鍼灸治療は二千年以上の長い歴史を有する東洋古来の伝統医療であり,多くの疾患や症状に効果が期待できる.本学における東洋医学部門の経緯は,1984年に当時名誉病院院長であった大島良雄先生が第二内科の中に設立された.以来,四半世紀にわたり東洋医学,とくに鍼灸医療の科学化に向けて,診療や研究・教育に従事してきた<sup>1)</sup>.

当科における診療の実態分析によると他科より診療依頼があったものは58.5%であり,その中で入院患者は29.3%であった.依頼診療科では神経内科が49.7%と約半数を占め,次いで,リウマチ・膠原病科,整形外科,神経耳科,リハビリテーション科,腎臓内科,糖尿病・内分泌内科などが上位にランクされた(Fig.1).このように神経内科からの診療依頼がもっとも多く,その内訳は末梢性顔面神経麻痺や一次性頭痛,脳血管障害などであった.こうした患者群に対する鍼灸治療効果は70%以上の有効率であり,神経内科領域における伝統医療である鍼灸治療の有用性はきわめて高いことが示唆された.

そこで本稿では,神経内科学教室と共同研究を推進した一次性頭痛の鍼灸治療効果とその作用機序について概説し,神経内科領域における鍼灸治療の有用性と伝統医療の特質について論述する.

#### 2. 片頭痛

##### (1) 発作予防に対する鍼灸治療効果

対象は,ICHD-II(International Classification of Headache Disorders)の片頭痛と診断された70例(男性22例,女性48例),平均年齢 $35.5 \pm 14.3$ 歳であり,前兆のある者が13例,前兆のない者が57例であった.方法は,頭頸部などの筋群の圧痛と中等度以上の頭痛日数について初診時と2カ月後で比較した.さらに頭痛日数の減少と頭頸部などの筋群の圧痛との関連についても分析した.その結果,筋の圧痛は僧帽筋や板状筋,咬・翼突筋,側頭筋などにみとめられ,鍼灸治療により有意

に改善した.また,頭痛日数は鍼灸治療により,鍼灸治療前6.4日,1カ月後3.2日,2カ月後1.8日と有意に減少した(Fig.2).さらに,頭痛日数の減少と頸部圧痛( $p=0.805$ ),肩部圧痛( $p=0.604$ ),咀嚼筋部圧痛( $p=0.485$ )の改善が正の相関を示した.

以上より,片頭痛の発作予防に対する鍼灸治療は頸肩部の筋群の過緊張緩和が重要な役割を果たし,鍼灸治療は,上位頭神経や三叉神経からの入力に主に視床や視床下部,中脳水道周囲灰白質などの高位中枢に影響をおよぼし発作予防に寄与している可能性が示唆された<sup>2)</sup>.

##### (2) Arterial Spin-Labeling MRI をもちいた鍼刺激前後の脳血流量の変化

対象は,片頭痛患者10例(男性3例,女性7例)平均年齢 $39.2 \pm 11.2$ 歳,健常者10例(男性6例,女性4例)平均年齢 $32.3 \pm 9.2$ 歳の鍼刺激が脳血流におよぼす影響について,Arterial Spin-Labeling MRI をもちい,脳血流量変化を鍼灸治療前後で比較した.その結果,片頭痛患者は鍼刺激により,視床や視床下部および弁蓋部帯状回,島で鍼刺激中および鍼刺激終了後に脳血流量が増加した.健常者群は鍼刺激中一過性に同部位の血流増加がみとめられた.

以上より片頭痛患者と健常者に対する鍼刺激による脳血流増加反応はことなり,片頭痛の発作予防に対する鍼灸治療の作用機序は,主に高位中枢が関与する可能性が示唆された<sup>3)</sup>.

#### 3. 緊張型頭痛

##### (1) 鍼灸治療効果

対象は,ICHD-IIの緊張型頭痛患者96例(男性23例,女性73例)平均年齢 $54.0 \pm 14.9$ 歳の鍼灸治療効果を分析した結果,その有効率は82.3%であった.また,鍼灸治療による改善率と関連する因子について重回帰分析をおこなった結果,頸肩こりの改善率と満足度で関連があった<sup>4)</sup>.

以上のことから緊張型頭痛の発症機序に後頸部や肩甲上部の筋群の過緊張が重要な役割を果たし,鍼灸治療はこうした筋群の過緊張を緩和することにより頭痛の改善に寄与することが示唆された.

<sup>1)</sup>埼玉医科大学東洋医学センター〔〒350-0495 埼玉県入間郡毛呂山町毛呂本郷38〕

<sup>2)</sup>同 神経内科

(受付日:2012年5月25日)

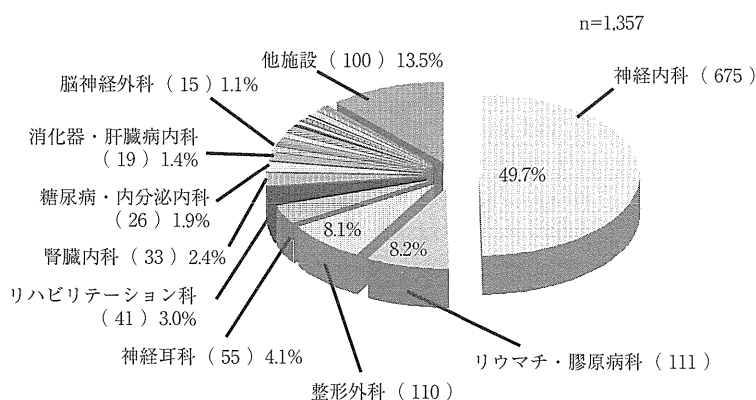


Fig. 1 依頼診療科名.

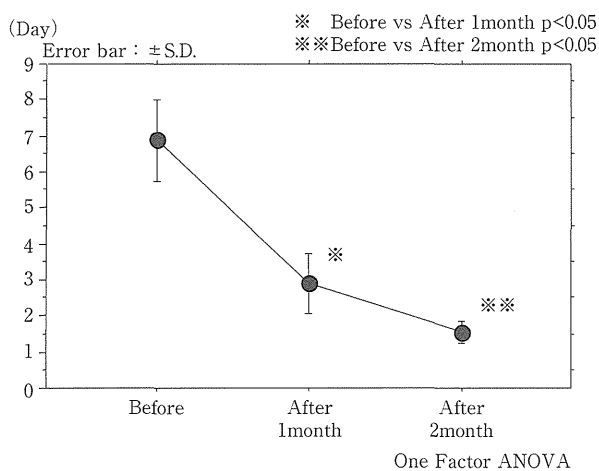


Fig. 2 鍼治療前後における頭痛日数の変化(中等度～重度).

## (2) 鍼治療の作用機序

緊張型頭痛の発症機序と鍼治療の作用機序について plethysmography や EMG, thermography をもちいて検討した結果、頭部の筋群よりも後頸部や肩甲上部の筋群の過緊張が重要な役割を果たし、鍼治療はこうした筋群の過緊張を緩和し、循環動態を正常化することにより頭痛の改善に寄与していることを報告した。また、open loop video pupillography をもちい、鍼の作用機序を検討した。その結果、緊張型頭痛患者に対する鍼治療は、縮瞳層に影響をおよぼし、瞳孔を支配する副交感神経の機能亢進が示された。こうした反応は、鍼治療が単に局所の反応だけではなく、高位中枢 (Edinger-Westphal 核・中心灰白質) に影響をおよぼし、頭痛の改善に寄与することが示唆された。また、健常者に対する鍼治療は有意な変化はみとめられず、緊張型頭痛患者と健常者に対する鍼治療の反応はことなり、鍼治療が生体の homeostasis の向上に関与していることが明らかとなった<sup>5)</sup>。

## 4. まとめ

当科外来は神経内科からの診療依頼がもっとも多く、その内訳は末梢性顔面神経麻痺や一次性頭痛・脳血管障害などであり、鍼治療により概ね期待すべき効果がえられた。また、鍼治療の作用機序を神経内科の専門医と共同研究を推進した結果、鍼治療は単に局所の反応のみならず高位中枢に影響をおよぼし、homeostasis の向上に関与していることが明らかとなり、伝統医療である鍼灸医療の科学化に一石を投じたものと考えている。

今後さらに神経内科の専門医と連携し、EBM に基づいた鍼灸治療に関する基礎・臨床研究を推進し、神経内科領域における鍼灸治療の果たす役割を明らかにするとともに伝統医療の科学化を推進する所存である。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織や団体 埼玉医科大学学内グラント・日本温泉気候物理医学会研究奨励賞

## 文 献

- 1) 山口 智. 医科大学における鍼灸医療の成果と新しい展開—伝統医学の科学化への道—. 全日鍼灸会誌 2010;60: 121-133.
- 2) 山口 智. 片頭痛の発作予防に対する鍼治療効果. 日頭痛会誌 2012;39:25-27.
- 3) 山口 智, 荒木 信夫, 松田 博史ら. Arterial spin-labeled MRI を用いた鍼刺激前後の脳血流評価—片頭痛患者と健康成人の比較—. 埼玉医大誌 2012;39(1):39-40.
- 4) 菊池友和, 山口 智, 小俣 浩ら. 他科より診療依頼のあった緊張型頭痛患者に対する鍼治療効果. 医道の日誌 2011; 70:25-31.
- 5) 山口 智. 鍼治療が瞳孔反応に及ぼす影響. 日温気物医誌 1995;58:232-240.

**Abstract****The practical use of acupuncture and moxibustion treatment cooperated with neurological practice**Satoru Yamaguchi, Ph.D.<sup>1)</sup> and Nobuo Araki, M.D., Ph.D.<sup>2)</sup><sup>1)</sup>The Center for Oriental and Integrative Medicine, Saitama Medical University<sup>2)</sup>Department of Neurology, Saitama Medical University

The greatest number of patients in our department are those referred from the Department of Neurology. These patients usually present symptoms or conditions such as peripheral facial paralysis, primary headache, or cerebrovascular disorders; acupuncture and moxibustion treatment have resulted in an overall favorable effect.

Regarding the effect of acupuncture and moxibustion treatment on the prevention of migraine attacks, a two-month course of acupuncture has been shown to decrease the number of days with a slight or moderate headache. Furthermore, we have seen a relation between the alleviation of headache and that of muscular tenderness in the neck-shoulder region and masticatory muscles. The results of Arterial Spin-Labeling MRI, by which we determine changes in cerebral blood flow before and after acupuncture stimulation in patients with migraine, have revealed that acupuncture stimulation induces an increase of blood flow in the thalamus and hypothalamus, opercular part, cingulate gyrus, and islet. This differs from the response obtained in healthy individuals.

It has been shown that acupuncture and moxibustion for tension headache is highly effective and the action mechanism of acupuncture and moxibustion is associated with relaxation of masticatory muscles hypertonicity in the neck-shoulder region and normalization of circulation dynamics, contributing thereby to the alleviation of headache. Moreover, the automatic nervous system has been found to be related to such analgesic mechanism.

Based on our experience, we consider that traditional medicine based on acupuncture and moxibustion is highly effective in patients with neurological symptoms.

(Clin Neurol 2012;52:1287-1289)

**Key words:** Acupuncture, Migraine, Tension type headache, Arterial spin-labeling MRI, Automatic nerve

---

＜シンポジウム (3)—8—3＞神経内科診療における鍼灸活用の可能性を探る  
—神経科学を背景とした医療技術として鍼灸を捉える

鍼灸の作用機序から神経内科領域の可能性を探る

伊藤 和憲 齊藤 真吾 佐原 俊作 内藤 由規

(臨床神経 2012;52:1294-1296)

Key words : 鍼, 灸, セロトニン, ドーパミン

はじめに

鍼灸治療は、近年非薬物的な治療法の1つとして、頭痛をはじめ、パーキンソン病やジストニア、さらには脳卒中後の後遺症や認知症など様々な神経内科領域の疾患で応用されている。しかしながら、その鍼灸治療の作用機序に関してはあまり知られていない。

一般的に鍼や灸の刺激は重だるさや熱さといった特有の感覚をひきおこすことが知られている。これは細径線維の受容器であるポリモーダル受容器を興奮させ、A $\delta$ 線維やC線維といった神経線維の興奮ともなうものとされている<sup>1)</sup>。一方、A $\delta$ 線維やC線維の発火は脊髄後角を經由して延髄大縫線核や中脳水道中心灰白質などを興奮させ、下行性抑制系や広汎性侵害抑制調節 (diffuse noxious inhibitory controls : DNIC) などの鎮痛機構を賦活させる<sup>1)</sup>。これらの鎮痛機構には内因性オピオイド物質が関与しており、刺激周波数により2Hzでは $\beta$ エンドルフィン、2/15Hzではエンケファリン、100Hzではダイノルフィンといったように、刺激頻度によりことなる物質が誘発されやすいことが報告されている<sup>2)</sup>。

一方、鍼灸刺激は鎮痛系を賦活するだけでなく、体性-自律神経反射 (体性-内臓反射) を介して各臓器の機能を調節することや、NK活性やサイトカイン産生に影響をおよぼすなど自律神経系や免疫系にも作用することが明らかとなっている<sup>3)</sup>。さらに、鎮痛時に誘発される内因性オピオイド物質には抗ストレス作用や免疫系に影響をおよぼすことが報告されている<sup>4)</sup>。このことから鍼灸治療は単なる痛みの治療としてだけでなく、消化器機能や循環器機能の調節、さらには睡眠状態やうつ気分の改善などのリラクゼーション作用を含め様々な効果が期待できるとされている。

そこで、今回は鍼灸治療の効果の中でも脳内物質の変化に着目し、鍼灸の作用機序から神経内科領域での可能性を模索したいと考える。

鍼灸刺激によるセロトニンの分泌作用

一般的にセロトニンは、うつや不安など感情や情動的な部

分と深く関係していることが報告されている。また、セロトニンは情動以外にも、痛み感覚の調整や運動機能にも深く関係していることが知られている。そのため、セロトニン量の変化は感情や痛み、さらには運動機能などにダイレクトに影響することから、臨床的に問題となりやすい。実際、臨床的に、うつや痛みを有する患者のセロトニン量は減少していることが報告されていることから、うつ症状がみとめられる患者や慢性痛の患者に対して、セロトニンの取り込み阻害を目的としたSSRI (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors) などの薬剤 (抗うつ薬) がもちいられている。

一方、鍼灸に関する研究では、動物を中心に鍼灸刺激をおこなった際の、脳や脊髄でのセロトニン量変化が幅広く報告されており、背側縫線核や線条体などを中心にセロトニン量が増加することが知られている (Table 1)。このことから、SSRIなどの薬物と併用しながら鍼灸治療をおこなえば、不安や痛みなどの症状をコントロールできる可能性は高いと思われる。

鍼灸治療をおこなうことで、セロトニン量が増加するメカニズムに関して、様々な可能性がある。その一つとして、鍼灸刺激を皮膚や筋肉におこなうことで、A $\delta$ やC線維を介して中脳水道中心灰白質をふくむ中枢神経系に刺激が伝わる。一方、セロトニンと関連の深い背側縫線核は中脳水道中心灰白質の腹側部に位置し、中脳水道中心灰白質からの投射を受けており、また背側縫線核は側坐核にセロトニン神経を投射していることが知られている。以上のことから、鍼灸刺激により背側縫線核が興奮し、側坐核のセロトニン放出を促進することから、セロトニンが増加するものと思われる<sup>5)</sup>。

鍼灸刺激によるドーパミンの分泌作用

一般的にドーパミンは、運動調節やホルモン調節、快の感情や学習・意欲などにかかわり合いが強い物質である。とくに神経内科領域で問題となるパーキンソン病の筋固縮、振戦、無動などの運動症状にはドーパミンが強く関係しており、臨床的にはドーパミンの前駆物質であるL-dopaやドーパミン受容体のantagonistなどを服用することが多い。また、ドーパミンは報酬系と呼ばれる快や情動に関する部分とも関連が深

Table 1 鍼灸刺激によるセロトニン量の変化.

著者	対象	測定部位	刺激方法	結果
Aihui Li (2011)	rat	脊髄	鍼	↑
Zhang Y (2011)	rat	脊髄	鍼	↑
Wu JC (2010)	rat	背側縫線核	鍼	↓
Qiao LM (2010)	rat	脊髄	鍼	↑
Guo ZL (2008)	rat	縫線核	鍼	↑
Yuan Q (2007)	human	血漿	鍼	↑
Yoshimoto K (2006)	rat	側坐核	鍼	↑
Fukuda (2005)	rat	側坐核	灸	↑
Lee SH (2002)	rat	背側縫線核	鍼	↓
Wang L (1996)	rat	縫線核	鍼	↑
Fang Z (1996)	rat	背側縫線核	鍼	↑
Zhou Y (1995)	rat	視床下部	鍼	↓
Mo Q (1994)	rat	線条体	鍼	↑
Zhu S (1990)	rat	縫線核	鍼	↑

↑ : 増加, ↓ : 減少

いことから、意欲や感情のコントロールに大切な物質で、情動の安定化などに抗ドーパミン作用を持つ薬物がもちいられることが知られている。

一方、鍼灸に関する研究では、動物を中心に鍼灸刺激をおこなった際の、脳や脊髄でのドーパミン量変化が報告されており、側坐核や線条体などを中心にドーパミン量が増加することが報告されている (Table 2)。このことから、薬物と併用しながら鍼灸治療をおこなえば、運動や情動のコントロールに対する有効な手段になりうる可能性は高いものと思われる。

## まとめ

今回、紙面の都合上、セロトニンとドーパミンにかぎりその詳細を解説したが、これら以外にもオピオイドやノルアドレナリンなどの様々な物質が鍼灸治療により脳内で変化しているとの報告がされている。これらのことから、鍼灸治療は薬物を使用しない新たな治療手段として、神経内科領域でも応用範囲は広いものと思われる。

一方、鍼灸治療でおこる脳内物質の変化は、薬物治療にくらべればごくわずかであり、薬物の代わりになるものではない。しかしながら、薬物(抗うつ薬)と鍼灸治療の併用効果を検討した動物実験では、抗うつ薬単独で治療をした群よりも、抗うつ薬と鍼灸治療を併用した群の方が、少ない投与量で高い抗うつ効果を示したとの報告がある<sup>6)</sup>。

Table 2 鍼灸刺激によるドーパミン量の変化.

著者	対象	測定部位	刺激方法	結果
Liang Y (2011)	rat	視床下部	鍼	↑
Murotani T (2010)	rat	中脳中心灰白質	鍼	↓
Vu MS (2009)	rat	線条体	鍼	↑
Chuang CM (2007)	rat	大脳皮質	鍼	↑
Zhou SH (2007)	human	血中	鍼	↑
Shem EY (2007)	rat	線条体	鍼	↑
Zhao RJ (2006)	rat	側座核	鍼	↑
Zhao RJ (2005)	rat	側座核	鍼	↓
Fukuda (2005)	rat	側坐核	灸	→
Yoon SS (2004)	rat	側座核	鍼	↑
Lin Y (2000)	rat	側座核	鍼	↓

↑ : 増加, ↓ : 減少, → : 変化なし

以上のことから、鍼灸治療は単に薬物の代わりというだけではなく、少ない投与量で効果をえることができれば、薬物の副作用や投与量を減らすことが可能となり、高齢者などの薬物治療の幅を広げることが可能となる。そのため、神経内科領域の患者に対して鍼灸治療を積極的に取り入れていくことは、治療の選択肢を広げ、患者のQOL改善に寄与するものと考えられる。

※本論文に関連し、開示すべきCOI状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

## 文 献

- 1) 川喜田健司. 鍼灸刺激による鎮痛発現の機序—ポリモーダル受容器から脳内オピオイドまで—. 医学のあゆみ 2002; 203:455-458.
- 2) Chen XH, Han JS. Analgesia induced by electroacupuncture of different frequencies is mediated by different types of opioid receptors: another cross-tolerance study. Behav Brain Res 1992;47:142-149.
- 3) 篠原昭二, 咲田雅一. 鍼灸による免疫増強作用. 医学のあゆみ 2002;204:169-172.
- 4) 福田文彦, 矢野 忠. 鍼灸による抗ストレス作用. 医学のあゆみ 2002;203:459-464.
- 5) 福田文彦, 矢野 忠, 加藤 麦ら. 脳報酬系に対する鍼灸治療の影響. 鍼灸 OSAKA 2009;25:257-263.
- 6) Yu J, Liu Q, Wang YQ, et al. Electroacupuncture combined with clomipramine enhances antidepressant effect in Rodents. Neuroscience Letters 2007;421:5-9.

**Abstract****Mechanisms of acupuncture and moxibustion on symptoms of neurology**

Kazunori Itoh, Shingo Saito, Shunsaku Sahara and Yuki Naitoh

Department of Clinical Acupuncture and Moxibustion, Meiji University of Integrative Medicine

There is some evidence for the efficacy of acupuncture and moxibustion treatment in symptoms of neurology (pain, anxiety, depression and motor ability), but the mechanisms of acupuncture and moxibustion remain unclear. We examined the remediation mechanisms of acupuncture and moxibustion on symptoms (pain, anxiety, depression and motor ability). Some of papers reported that the serotonin and dopamine was increased in brain by the acupuncture and moxibustion. In addition, the treatments of acupuncture and drug reported less depression intensity than the drug only. These results suggest that the serotonin and dopamine in brain was improved by the acupuncture and moxibustion, and acupuncture and drug therapy may be more effective on symptoms (pain, anxiety, depression, motor ability) than drug therapy.

(Clin Neurol 2012;52:1294-1296)

**Key words:** Acupuncture, Moxibustion, Serotonin, Dopamine

---

＜シンポジウム (3)―8―4＞神経内科診療における鍼灸活用の可能性を探る  
―神経科学を背景とした医療技術として鍼灸を捉える

頭痛専門診療における鍼灸併用の可能性

鳥海 春樹 海老根妙子 黒井 俊哉  
柴田 護 清水 利彦 鈴木 則宏

(臨床神経 2012;52:1297-1298)

Key words : 鍼灸, 圧痛点, トリガーポイント, 併用効果

片頭痛は本邦における有病率 8% といわれる疾病で, 患者の QOL を大きく阻害し, それにとまなう社会的損失も非常に大きい<sup>1)</sup>. 労働人口にあたる若年～中年層に患者が多く, 今後人口減少が見込まれる本邦では, 片頭痛の有効な治療法確立は, 社会経済学的観点からも喫緊の課題といえる. 片頭痛にはトリプタン製剤が有効であるが, ノンレスポnder の存在や薬剤乱用頭痛の問題が指摘されており, 新たな視点の治療法の確立が求められている. 慶應義塾大学医学部神経内科では, 経口薬剤に依らない治療法である「鍼」に注目し, 頭痛診療に併用した鍼活用の可能性を探るため, 平成 23 年より神経内科特別外来として「はり外来」を開設している. これは神経内科の専門医の主導により頭痛専門診と連携して鍼を活用し, 研究することを目的とした神経内科「科内の」特別外来であり, 非常に画期的なものといえる. 現在, 鍼の頭痛に対する効果は世界的にも注目されており<sup>2)</sup>, 経験的な刺激ポイントである「経穴」の科学的な根拠を解明する方策として, Trigger Point<sup>3)</sup>研究が進みつつある. Trigger Point とは筋中に出現する自発性の収縮部位で, それが存在する筋の筋膜上には知覚の過敏部位が存在する事が示唆されている. 我が国でも, いわゆる「コリ」あるいは「圧痛点」として捉えられ, 戦前より研究されて来た伝統があるが, このような筋の変化がどのような機序で出現するのか, またそれに対して刺鍼や灸灸のような刺激を加えたばあいにどのような反応がおこるのかについては, 未だ詳細は不明のままである. 当教室では従来より, 脳表血管に作用するニューロトランスミッター研究の伝統があり, 齧歯類における鼻毛様体神経 (Nasociliary nerve) を介した SP (Substans P) や CGRP (Calcitonin Gene Related Peptide) などの動態研究には独自のモデルを提示して来た<sup>4)~7)</sup>. また, 脳硬膜の知覚神経に発現する疼痛レセプターについても, TRPV1 の存在を報告し<sup>8)</sup>, 多角的な片頭痛の病態研究をおこなっている. これに加え, 最近, 三叉神経系への慢性的な侵害性刺激が, 片頭痛発作の前兆に関与する Cortical spreading depression (CSD) の発生閾値を大きく低下させる事をみ

いだした<sup>9)</sup>. この知見は, 三叉神経の支配領域に受容される慢性侵害性刺激が片頭痛発作の発生に影響をおよぼすことを示唆するもので, 頭頸部の筋硬結や筋痛を治療する鍼治療が, 片頭痛発作を抑制する機構を示唆するものといえる. 今後, 当研究室で進められてきた片頭痛の病態モデルと, 世界的に注目されつつある Trigger Point の病態モデルを連結させて活用することで, 片頭痛病態に対する「コリ」「圧痛点」に対する鍼灸効果を解明するための, 非常に汎用的な病態モデルを構築できる可能性がある. 薬剤によらない「鍼灸」の作用機序を, このような動物を使用した病態モデルを使用して詳細に解明できれば, 薬剤乱用性頭痛の予防などには, 非常に有用な「薬剤に依らない」診療ツールとして鍼灸を位置づけ, 活用することが可能となる. また, 作用機序が解明されることで, 様々な薬剤との有効な併用法が検討でき, より多様性のある治療戦略の構築も望めると考える.

※本論文に関連し, 開示すべき COI 状態にある企業, 組織, 団体はいずれも有りません.

文 献

- 1) 清水利彦, 柴田 護, 鈴木則宏. 臨床神経学 2011;51:103-109.
- 2) Sun-Edelstein C, et al. Headache 2011;51:469-483.
- 3) Simons D, Simons L. Myofascial Pain and Dysfunction: The Trigger Point Manual. 1999.
- 4) Suzuki N, Hardebo JE, Owman C. Neuroscience 1989;31:427-438.
- 5) Suzuki N, Hardebo JE, Kährström J, et al. Neurosci Lett 1989;100:123-129.
- 6) Suzuki N, Hardebo JE, Owman C. Neuroscience 1989;31:427-438.
- 7) Suzuki N, Hardebo JE, Kährström J, et al. J Cereb Blood Flow Metab 1990;10:383-391.
- 8) Shimizu T, et al. Brain Res 2007;1173:84-91.
- 9) 鳥海春樹. 第 39 回日本頭痛学会.

**Abstract****Acupuncture; as a valuable tool for headache**

Haruki Toriumi, Taeko Ebine, Toshiya Kuroi,  
Shibata Mamoru, Toshihiko Shimizu and Norihiro Suzuki  
Department of Neurology, School of Medicine, Keio University

Acupuncture is known as the effective tool for headache, but the mechanism of the effect is unknown. We already revealed the acupuncture effect in the clinical team of headache center in Keio University Hospital. Therefore, we tried to establish the animal model for elucidation of mechanism of acupuncture effect in the pathophysiology of headache.

Resent study, we reveal the threshold-reduction of the genesis of the cortical spreading depression (CSD; thought as the trigger of migraine attack) during the trigeminal nerve stimulation. This result suggests that, the somatosensory stimulation may influence the occurrence and severity of the pathogenesis of migraine.

Furthermore, we assume that our result may lead to the underlying mechanism of acupuncture effect.

(Clin Neurol 2012;52:1297-1298)

**Key words:** acupuncture, trigger point, somatosensory stimulation, CSD

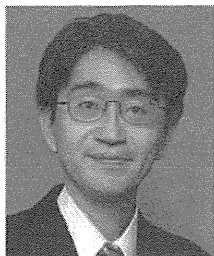
---



# 片頭痛の治療新薬

— 選択的5-HT<sub>1F</sub>受容体作動薬やCGRP受容体アンタゴニスト

New treatments of migraine



清水利彦

Toshihiko SHIMIZU

慶應義塾大学医学部神経内科学教室

◎現在注目を浴びている片頭痛の新規治療薬のおもなものとして、選択的セロトニン5-HT<sub>1F</sub>受容体作動薬とカルシトニン関連遺伝子ペプチド(CGRP)受容体アンタゴニストの2つがあげられる。選択的5-HT<sub>1F</sub>受容体作動薬であるラスミディタンは静注および経口投与による臨床研究において、片頭痛急性期の発作に対し有意に効果を示すことが明らかにされている。さらにCGRP受容体アンタゴニストでも片頭痛に対する有効性が証明されている。また、A型ボツリヌス毒素は慢性片頭痛に予防効果を示すことが明らかにされ、アメリカ食品医薬品管理局はA型ボツリヌス毒素の慢性片頭痛に対する使用を認可している。本稿はこれら片頭痛の新規治療薬について概説するものである。

**Key word** : 片頭痛, 選択的5-HT<sub>1F</sub>作動薬, ラスミディタン(lasmiditan), CGRP受容体アンタゴニスト, A型ボツリヌス毒素

片頭痛発作急性期には、セロトニン5-HT<sub>1B/1D</sub>受容体アゴニストであるトリプタンが効果を示す。しかし一部にはトリプタンが有効性を示さない症例もあるため、新しい片頭痛治療薬も必要とされている。本稿では片頭痛の新規治療薬について概説する。

## ● セロトニン5-HT受容体作動薬

トリプタンは、脳血管に存在することが知られているセロトニン5-HT<sub>1B</sub>受容体に加え、三叉神経に認められるが、脳血管では存在が報告されていないセロトニン5-HT<sub>1D</sub>および5-HT<sub>1F</sub>受容体に対するアゴニストの作用も有していることが明らかにされている。このためそれぞれの受容体に対し別々に親和性を示すアゴニストを片頭痛治療のターゲットとした片頭痛治療薬の開発が行われている。5-HT<sub>1D</sub>および5-HT<sub>1F</sub>受容体とも三叉神経系に対する抑制作用を示すが、機能的な違いについては現在のところ明らかにされていない<sup>1)</sup>。

5-HT<sub>1D</sub>受容体アゴニストは動物実験において神経原性炎症により脳硬膜に生じた plasma pro-

teinの滲出を抑制するが、5-HT<sub>1F</sub>受容体アゴニストと同様に血管反応性に関しては作用を示さないことが知られている<sup>2)</sup>。5-HT<sub>1D</sub>受容体アゴニストのうちPNU-142633について片頭痛発作に対する臨床試験が行われたが、有効性は認められなかった<sup>3)</sup>。PNU-142633は*in vitro*においてスマトリプタンと比べると5-HT<sub>1D</sub>受容体アゴニストとしての作用は弱く、血液-脳関門の透過性も乏しいとされている<sup>2)</sup>。このため5-HT<sub>1D</sub>受容体アゴニストとして片頭痛発作改善作用を十分に示さなかったと考えられ、今後、さらに強力なアゴニストの開発が求められている。

5-HT<sub>1F</sub>受容体は脳幹三叉神経核および三叉神経節に存在し、この受容体の刺激はラットおよびネコにおいて神経細胞に対する抑制的な作用を示すことが知られている。LY-334370は強力な5-HT<sub>1F</sub>受容体アゴニストとして開発された薬剤である。動物実験では脳硬膜の神経原性炎症による plasma proteinの滲出を抑制するが、血管反応性に対しては作用を示さないとされている<sup>4)</sup>。LY-334370は片頭痛発作急性期に有効であったが、中

中枢神経系に対する副作用が認められ、さらに動物実験での毒性の問題で開発が中止された<sup>5)</sup>。しかし最近、脳幹三叉神経核のシナプス前終末にも5-HT<sub>1F</sub>受容体の存在が報告されており、5-HT<sub>1F</sub>受容体アゴニストが片頭痛の治療薬として期待されていた<sup>2)</sup>。

そのようななかで最近開発された選択的5-HT<sub>1F</sub>受容体アゴニストである lasmiditan(ラスミディタン)は、片頭痛発作頓挫に有効であることが最近明らかにされている。ラスミディタンは、トリプタンと比較すると血管への影響が少ないため特殊型片頭痛の症例や心血管疾患やコントロール不良の高血圧を合併する片頭痛患者にも安全に使用できる。130名の片頭痛患者を対象にした臨床研究では、ラスミディタン20mg静注による片頭痛発作の頓挫作用が明らかにされている<sup>6)</sup>。

さらに最近、ラスミディタン経口薬の片頭痛発作頓挫作用と忍容性について、ヨーロッパ5カ国の34施設が参加した多施設共同プラセボ対照ランダム化二重盲検試験が行われた。512名の患者が参加し、その参加者はほぼ1:1:1:1:1の割合で、①プラセボ群、②50mg群、③100mg群、④200mg群、⑤400mg群、の5群にランダムに割り付けられ、一次評価項目として投与2時間後における頭痛症状改善度が指標とされた。ラスミディタン投与量と頭痛改善度との間には有意な相関関係を認め、いずれの投与量においてもプラセボと比較すると有意に2時間後での頭痛症状改善度が高いことが明らかにされた。有害事象としてめまいおよび異常感覚などがあり、これらは、ラスミディタンの投与量に応じて発生率が高くなり、400mg投与群では84%の患者に認められたと記載されている<sup>7)</sup>。

## ● CGRP受容体アンタゴニスト

CGRP受容体アンタゴニストのなかで最初に片頭痛治療に用いられたものは、BIBN4096(olcegepant)である<sup>8)</sup>。Olcegepantは基礎実験でCGRPによる血管拡張作用を抑制することが報告されている<sup>9)</sup>(「サイドメモ1」参照)。

Olcegepant 2.5mgまたは10mgの経静脈投与を行った小規模臨床試験では、CGRPにより誘発

される頭痛に有効であったことが示されている。この際、副作用としてしびれ感、顔面紅潮、違和感などの非特異的症状を認めたが血圧、脈拍、呼吸数、心電図に対する変化はみられなかったことが報告されている<sup>10)</sup>。

その後、片頭痛発作急性期における olcegepant の第Ⅱ相多施設間二重盲検無作為化試験が施行され、olcegepant 2.5mgの経静脈投与の有効性が証明された<sup>11)</sup>。この臨床試験で頭痛が消失する割合

### サイド メモ 1

#### CGRPとCGRP受容体

カルシトニン遺伝子関連ペプチド(calcitonin gene-related peptides: CGRP)は37個のアミノ酸より構成される神経ペプチドである。血管拡張作用を有しており、ヒトにおいて経静脈的に投与すると片頭痛様の発作を誘発することが知られている<sup>20)</sup>。また、片頭痛発作時には血中CGRP濃度が上昇することも報告されている。

CGRP受容体はG蛋白質共役型受容体である calcitonin receptor-like receptor (CLR) と、修飾蛋白である receptor activity-modifying protein (RAMP)、およびエフェクターとして働く receptor component protein (RCP) の3つのコンポーネントより形成されている<sup>21)</sup>。CLRはCGRPおよび adrenomedullin との結合部位をもつが、RAMPのタイプにより親和性が異なっている。RAMPは148~175個のアミノ酸からなる蛋白質で、CLRの細胞膜への発現を促進する作用をもっている。RAMP1、RAMP2、およびRAMP3の3タイプが存在し、CLRとRAMP1の組合せではCGRPに、CLRとRAMP2またはRAMP3の組合せでは adrenomedullin に親和性を有するとされている。

免疫組織化学的検討では、CGRP受容体は三叉神経末梢側の神経終末に存在しないことが報告されている<sup>17)</sup>。これは、CGRPを脳硬膜に投与した際、硬膜からの入力を受ける感覚神経で感作のみられなかったこととも一致する<sup>22)</sup>。一方、三叉神経節においてはCGRP受容体の存在が明らかにされていることから、CGRP受容体アンタゴニストは三叉神経末梢側における神経終末に作用するのではなく、三叉神経節や三叉神経脊髄路核に働き、片頭痛発作を改善させるのではないかと考えられている<sup>21)</sup>。

は、olcegepant 投与群で2時間後44%、4時間後56%であり、プラセボ投与群の2時間後2%、4時間後10%と比較し有意な改善を示した。さらに効果の持続は、プラセボ投与群の15%に対しolcegepant 投与群では47%に認められた。悪心、光過敏および音過敏などの随伴症状は頭痛が消失した症例ではすべて改善した。また片頭痛の再発はプラセボ投与群で46%にみられたが、olcegepant 投与群では19%と有意に低下していた。副作用はolcegepant 投与群で20%、プラセボ投与群で12%に現れた。そのなかでしびれ感をもっとも多く、ほかにドライマウス、視野異常などもみられた。これらの臨床試験から、CGRP 受容体アンタゴニストは今後、トリプタンに代わる新しい片頭痛発作急性期治療薬となりうる可能性が示された。しかし、olcegepant は静脈投与のみため、経口投与可能なCGRP 受容体アンタゴニストを開発する必要があった。

そこで、Merk社は経口投与可能で生物学的活性の高いCGRP 受容体アンタゴニストを開発し、臨床試験を行った<sup>12)</sup>。HoらはMK-0974(telcagepant)の無作為化並行プラセボ対照二重盲検試験を施行した。この試験では中等度から重度の発作をもつ片頭痛患者に対しtelcagepantの150 mg経口投与、300 mg経口投与、zolmitriptanの5 mg経口投与、またはプラセボのいずれかで治療が行われた<sup>13)</sup>。この結果、telcagepant 300 mg投与群とzolmitriptan 5 mg投与群は両群ともtelcagepant 150 mg投与群より有意に頭痛発作を改善させた。副作用は、telcagepant 150 mg投与群31%、telcagepant 300 mg投与群37%、zolmitriptan 5 mg投与群51%、プラセボ投与群32%に出現したが、悪心、めまい、傾眠などいずれも軽度なものであった。さらに服用後24時間における継続した頭痛の消失率はtelcagepant 300 mgがzolmitriptan 5 mgに比べてわずかに良好であった<sup>14)</sup>。また、telcagepantの300 mg、150 mg、50 mgおよびプラセボの無作為化並行プラセボ対照二重盲検試験でも、telcagepant 300 mgおよびtelcagepant 150 mgがプラセボと比較して服用2時間で頭痛を有意に改善させたことが示されている<sup>15)</sup>。

なおtelcagepantの長期投与による副作用を調

べるためtelcagepant 280 mgまたはtelcagepant 300 mgを片頭痛急性期治療薬として18カ月使用した検討では、軽度の口渇感、悪心、めまいおよび傾眠が報告されている。また、血液検査、心電図所見などでは異常を示さなかった<sup>16)</sup>。これらより片頭痛発作急性期にtelcagepant 300 mgまたは150 mgが有効であることが明らかにされている。

Merk社が開発した別のCGRP 受容体アンタゴニストMK3207についても臨床試験が行われ、その結果が報告されている。このstudyでは開始時MK3207が2.5 mg、5 mg、10 mg、20 mg、50 mgおよび100 mgとプラセボにて片頭痛急性期における頭痛の改善度の比較が行われたが、2.5 mgの投与量では効果が乏しいため経過中に200 mgの投与量が追加された。その結果MK3207 200 mg投与群ではプラセボに比較し2時間後に有意な頭痛消失を認めたが、100 mg、10 mg投与群ではプラセボと比較し頭痛消失の程度はわずかに優れている程度であったと報告されている<sup>17)</sup>。

一方、Boehringer Ingerheim社で開発されたCGRP 受容体アンタゴニストBI44370TAは、第II相試験でBI44370TA 50 mg、200 mg、400 mgとeletriptan 40 mgまたはプラセボとの比較試験が行われている。その結果、BI44370TA 400 mgは片頭痛発作急性期において、eletriptan 40 mgと同等の改善度を示すことが明らかにされている<sup>18)</sup>。

CGRP 受容体アンタゴニストはトリプタンと異なり血管収縮作用をもたないため、心血管系に危険因子をもつ患者でも投与可能であり、さらに眠気やめまいなど中枢神経系の副作用も少ない。今後、肝障害など副作用のない、経口投与可能なCGRP 受容体アンタゴニストの開発が必要とされている。

## A型ボツリヌス毒素

PREEMPT II (The phase II REsearch Evaluating Migraine Prophylaxis Therapy II) trialでは、慢性片頭痛患者において、A型ボツリヌス毒素(347例)がコントロール(358例)と比べ、1カ月の頭痛のある日を有意に減少させたことがあげられる<sup>19)</sup>。この検討では、A型ボツリヌス毒素、

計 155~195 U を皺眉筋、鼻根筋、前頭筋、側頭筋、後頭筋、傍脊柱筋、僧帽筋に 12 週間ごとに筋注射し、24 週間後に有効性を評価している。A 型ボツリヌス毒素により統計学的に有意に改善したものととして以下の項目があげられている。①投与前後での 28 日当りの頭痛のある日数(A 型ボツリヌス毒素群-9.0, コントロール群-6.7), ②投与前後での 28 日当りの片頭痛のある日数(A 型ボツリヌス毒素群-8.7, コントロール群-6.3), ③投与前後での 28 日当りの中等から重度の頭痛のある日数(A 型ボツリヌス毒素群-8.3, コントロール群-5.8), ④投与前後での HIT-6 スコアの差(A 型ボツリヌス毒素群-4.9, コントロール群-2.4), および, ⑤投与前後でのトリプタン服用回数(A 型ボツリヌス毒素群-3.0, コントロール

群-1.7)。これらより、A 型ボツリヌス毒素は慢性片頭痛の予防に有効であると判断され、アメリカ食品医薬品管理局(FDA)は A 型ボツリヌス毒素の慢性片頭痛に対する使用を認可している(「サイドメモ 2」参照)。

## ● おわりに

以上、片頭痛の治療新薬について概説した。今後、さらなる新しい片頭痛発作治療薬の開発が期待される。

## 文献

- 1) Goadsby, P. J. and Classey, J. D.: *Neuroscience*, **122**: 491-498, 2003.
- 2) Goadsby, P. J.: *Nat. Rev. Drug Discov.*, **4**: 741-750, 2005.
- 3) Gomez-Mancilla, B. et al.: *Cephalalgia*, **21**: 727-732, 2001.
- 4) Phebus, L. A. et al.: *Life Sci.*, **61**: 2117-2126, 1997.
- 5) Goadsby, P. J.: *Curr. Pain Headache Rep.*, **8**: 393-398, 2004.
- 6) Ferrari, M. D. et al.: *Cephalalgia*, **30**: 1170-1178, 2010.
- 7) Farkkila, M. et al.: *Lancet Neurol.*, **11**: 405-413, 2012.
- 8) Doods, G. et al.: *Br. J. Pharmacol.*, **129**: 420-423, 2000.
- 9) Villalón, C. M. and Olesen, J.: *Pharmacol. Ther.*, **124**: 309-323, 2009.
- 10) Iovino, U. et al.: *Cephalalgia*, **24**: 645-656, 2004.
- 11) Olesen, J. et al.: *N. Engl. J. Med.*, **350**: 1104-1110, 2004.
- 12) Williams, T. M. et al.: *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **16**: 2595-2598, 2006.
- 13) Ho, T. W. et al.: *Lancet*, **372**: 2115-2123, 2008.
- 14) Dodick, D. W. et al.: *Cephalalgia*, **31**: 296-300, 2011.
- 15) Connor, K. M. et al.: *Neurology*, **73**: 970-977, 2009.
- 16) Connor, K. M. et al.: *Headache*, **51**: 73-84, 2011.
- 17) Hewitt, D. J. et al.: *Cephalalgia*, **31**: 712-722, 2011.
- 18) Diener, H. C. et al.: *Cephalalgia*, **31**: 573-584, 2011.
- 19) Diener, H. C. et al.: *Cephalalgia*, **30**: 804-814, 2010.
- 20) Poyner, D. R. et al.: *Pharmacol. Rev.*, **54**: 233-246, 2002.
- 21) Lennerz, J. K. et al.: *J. Comp. Neurol.*, **507**: 1277-1299, 2008.
- 22) Levy, D. et al.: *Ann. Neurol.*, **58**: 698-705, 2005.
- 23) 清水利彦: *Brain Nerve*, **61**: 949-956, 2009.
- 24) Matak, I. et al.: *Neuroscience*, **186**: 201-207, 2011.
- 25) Meng, J. et al.: *J. Cell Sci.*, **120**: 2864-2874, 2007.
- 26) Shimizu, T. et al.: *Neurobiol. Dis.*, **48**: 367-378, 2012.

### サイド メモ 2

#### 慢性片頭痛に対する A型ボツリヌス毒素の作用機序

A 型ボツリヌス毒素の作用として、SNARE 複合体蛋白のひとつである SNAP-25 を切断し、シナプス小胞などが細胞膜に融合することを阻害する神経伝達物質放出抑制が知られている<sup>23)</sup>。SNARE(soluble NSF attachment protein receptor, N-ethylmaleimide-sensitive fusion protein: NSF)複合体蛋白は、synaptic vesicle や exocytic granule の放出に関係する蛋白である。Matak らは、A 型ボツリヌス毒素を末梢の三叉神経に投与すると、三叉神経脊髄路核において A 型ボツリヌス毒素により切断された SNAP-25 が存在することから、中枢性に疼痛を抑制している可能性を指摘している<sup>24)</sup>。また、Meng らは A 型ボツリヌス毒素が CGRP の放出を抑制することを示し、慢性片頭痛に対する効果の可能性を述べている<sup>25)</sup>。これらの知見に加え、著者らは最近、侵害刺激に関与する TRPV1 受容体(transient receptor potential vanilloid subfamily, member1)の三叉神経節における発現が A 型ボツリヌス毒素投与により減少することを明らかにし、この現象も慢性片頭痛に対する効果のひとつである可能性を指摘している<sup>26)</sup>。

\* \* \*