

Cortical spreading depression と遺伝子研究

古和 久典 中島 健二

(臨床神経 2012;52:1006-1008)

Key words : 拡張性抑制, チャネル異常, 家族性片麻痺性片頭痛, ゲノムワイド関連解析

片頭痛の病態に関する最近の仮説では、皮質拡張性抑制 (cortical spreading depression : CSD) が前兆に関与し、三叉神経血管系の神経原性(無菌性)炎症や血管拡張が頭痛と関与していると考えられている。しかし、この両者をつなぐメカニズムは十分には解明されていない¹⁾。

近年、片頭痛の遺伝子研究に関する成果が、少しずつ増えてきている。

本稿では、片頭痛における CSD と遺伝子について、最近の知見を概説する。

1. 皮質拡張性抑制 (cortical spreading depression : CSD)

1944 年ブラジルの生理学者 Leão は、ウサギをもちいた実験で発見した脳波上の現象で、神経やグリア細胞の脱分極が、2~3mm/min のゆっくりした速度で周囲に進行し、それに続いて血管径や血流、エネルギー代謝活動の多彩な変化をとともないながら、自発的な神経活動の抑制された状態が持続することを spreading depression (以下、SD と略す) と呼んだ。

SD は、大脳皮質をもちいた実験系がよくもちいられているため、cortical spreading depression (CSD) と称されることが多いが、すべての神経組織で生じうる現象と考えられている。CSD の際には、一過性の血流増加に続いて数 10 分にわたって血流低下 (oligemia) が遷延し、多くの神経伝達物質や神経修飾因子が放出され、細胞内外のイオンの劇的な変化が生じ、相互に関連していると考えられている²⁾³⁾。

動物実験系では、電気刺激、機械刺激や塩化カリウム (KCl)、グルタミン酸、ウバイン、エンドセリンなどをもちいて CSD を誘発させているが、ヒトにおいても CSD が生じているとの確証は多くない。片頭痛患者における CSD を直接確認することは困難と思われるが、片頭痛患者の前兆の変化と MR などによる脳機能画像上の血流の変化⁴⁾⁵⁾などが傍証とされている。

CSD と片頭痛の痛みとの関連性について、ラットをもちいた実験ではあるが、CSD が三叉神経を活性化したことが示されている⁶⁾。

前兆のない片頭痛患者と CSD との関係については、前兆のない片頭痛患者においても後頭葉で CSD を示唆する同様の

画像所見をみとめた⁷⁾ことより、近年では silent aura, すなわち、電気生理学的には CSD は生じているが臨床的な表現型としては前兆をきたさないという説明がなされている⁸⁾。ただし、何が片頭痛患者に CSD を惹起するのか、その機序については未解明である。

2. 片頭痛の遺伝子

以前から片頭痛の家族内発症が多いことは指摘されていたが、近年の家系解析や双生児研究の結果から、片頭痛は、一部の単一遺伝子による特殊なものを除いて、複数の遺伝的素因と複数の環境因子が関与している多因子遺伝病であることが示唆されている。とりわけ、前兆のない片頭痛では遺伝的素因と環境因子の関与が、前兆のある片頭痛では遺伝的素因がより強く関与すると報告されているが、前兆の有無で差がなかったとの報告もある。

片頭痛の原因遺伝子⁹⁾、すなわち、単一遺伝子の異常により特殊な家族性片頭痛をきたす遺伝子として、もっともよく知られているのが家族性片麻痺性片頭痛 (familial hemiplegic migraine : FHM) で、現在までに 3 つの原因遺伝子が判明している。FHM1 (P/Q-type Ca^{2+} channel $\alpha 1$ subunit) では、遺伝子変異により、Ca チャネルの電流密度の増加、神経筋接合部での神経伝達物質の放出増加、CSD 閾値低下や CSD 伝搬速度の上昇など (gain of function) をきたすことが基礎実験より示されている。FHM2 (Na-K ATPase α_2 subunit) では、シナプス間隙からのグルタミン酸の細胞内への取り込み低下 (loss of function) によるグルタミン酸の作用過剰をきたすことが考えられている。FHM3 (brain type I Na^+ channel α subunit) は、以前から熱性痙攣をともなう全般性てんかんの原因遺伝子として 300 以上の変異がみとめられており、FHM3 として報告されている 5 つのミッセンス変異は、グルタミン酸神経終末の不活化障害による活性化を呈すると考えられている。以上より、FHM 遺伝子変異に共通する病態として、いずれも細胞膜のチャネル機能に関与し、神経細胞の興奮性亢進とグルタミン酸の作用過剰を呈することが示唆されている。

その他の原因遺伝子として、片頭痛を合併する遺伝性疾患である CADASIL (cerebral autosomal dominant arterio-

Table 1 Candidate genes and polymorphisms associated with migraine.

Gene	Chromosome	Polymorphism	Associated phenotype
Oestrogen receptor 1 (ESR1)	6q25.1	G594A G325C	Migraine Migraine, females only
Progesterone receptor (PGR)	11q22-23	PROGINS Alu insertion within intron 7	
Insulin receptor (INSR)	19p13.3-13.2	5 SNPs	
Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR)	1p36.3	C677T	Migraine with aura
Tumor necrosis factor α (TNF α)	6p21.3	-308G/A	Migraine (especially MO)
Angiotensin-converting enzyme (ACE)	17q23	ACE insertion/deletion	Migraine without aura
Low-density lipoprotein receptor (LDLR)	19p13.2	Triallelic TA repeat in the 3'UTR	Migraine without aura
HLA-DRB1	6p21.3	HLA-DRB1*16	Migraine without aura

(文献¹⁰⁾より引用)

pathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy) の NOTCH3, RVCL (retinal vasculopathy with cerebral leukodystrophy) の TREX1, 遺伝性出血性毛細血管拡張症 (hereditary haemorrhagic telangiectasia : HHT) の HHT1, ミトコンドリア遺伝子などが報告されている。

他方, 片頭痛の疾患感受性遺伝子, すなわち, 危険因子としての関連遺伝子については, 候補遺伝子アプローチによる関連解析が数多くなされ, 一部ではメタ解析もおこなわれており, Table 1¹⁰⁾に示す遺伝子多型で有意な関連性が報告されている。FHM の 3 つの原因遺伝子は, 一般の片頭痛における関与は否定されている。連鎖解析では, 複数の染色体座位が報告されているが, 遺伝子は同定されていない。大規模なゲノムワイド関連解析 (Genome-wide association study : GWAS) が進められ, PRDM16, TRPM8, LRP1 など複数の染色体座位や遺伝子が報告されているが, 個々の遺伝子の寄与率は高いとはいえない。詳細な病態機序は未だ不明であるが, neuro-pathic pain や modulate neuronal glutamate signaling としての関与が推測されている。大規模な前兆のある片頭痛の家系解析から K⁺チャネルの遺伝子 (KCNK18) 異常が報告された。

現在までに報告されている遺伝子異常の多くが, CSD あるいは神経原性 (無菌性) 炎症, 血管拡張との関与を示すものとなっている。ゲノム解析技術は目覚ましい進歩を遂げており, 片頭痛に関する新たな遺伝子の発見が, 病態解明のブレークスルーとなり, 有用な治療法の開発や発展へと結びつくことが期待されている。

※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) Charles A, Brennan KC. Cortical spreading depression—

new insights and persistent questions. *Cephalalgia* 2009; 29:1115-1124.

- 2) Gorji A. Spreading depression: a review of the clinical relevance. *Brain Res Rev* 2001;38:33-60.
- 3) Martins-Ferreira H, Nedergaard M, Nicholson C. Perspectives on spreading depression. *Brain Res Rev* 2000;32:215-234.
- 4) Olesen J, Larsen B, Lauritzen M. Focal hyperemia followed by spreading oligemia and impaired activation of rCBF in classic migraine. *Ann Neurol* 1981;9:344-352.
- 5) Hadjikhani N, Sanchez Del Rio M, Wu O, et al. Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:4687-4692.
- 6) Bolay H, Reuter U, Dunn AK, et al. Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model. *Nat Med* 2002;8:136-142.
- 7) Woods RP, Iacoboni M, Mazziotta JC. Bilateral Spreading Cerebral Hypoperfusion during Spontaneous Migraine Headache. *N Engl J Med* 1994;331:1689-1692.
- 8) Sanchez-del-Rio M, Reuter U, Moskowitz MA. New insights into migraine pathophysiology. *Curr Opin Neurol* 2006;19:294-298.
- 9) de Vries B, Frants R, Ferrari M, et al. Molecular genetics of migraine. *Hum Genet* 2009;126:115-132.
- 10) Wessman M, Terwindt GM, Kaunisto MA, et al. Migraine: a complex genetic disorder. *Lancet Neurol* 2007;6:521-532.

Abstract**Cortical spreading depression and molecular genetics in migraine**

Hisanori Kowa, M.D., Ph.D. and Kenji Nakashima, M.D., Ph.D.

Division of Neurology, Department of Brain and Neurological Sciences, Faculty of Medicine, Tottori University

Cortical spreading depression (CSD) is a slowly propagated wave of depolarization of neurons and glial cells, followed by a subsequent sustained suppression of spontaneous neuronal activity. Functional imaging studies of migraine patients have shown dramatic changes in blood flow and brain activity whose characteristics are similar to those of CSD, implicated in migraine visual aura. Although the trigeminal nerve innervates the meninges and participates in the genesis of migraine headaches, triggering mechanisms remain controversial and poorly understood. It is demonstrated by animal models that CSD activates trigeminovascular afferents and evokes a series of cortical meningeal and brainstem events consistent with the development of headache.

Three familial hemiplegic migraine, a rare monogenic subtype of migraine with aura, genes have been identified, which all encode ion transporters, suggesting that disturbances in ion and neurotransmitter balances in the brain are responsible for this migraine type. Additional molecular insight into the pathophysiology of migraine may come from other monogenic syndromes such as CADASIL, RVCL. Several genetic associations with candidate migraine genes like ESR1, MTHFR, and INSR, have been convincingly replicated. The genome-wide association studies may be a successful strategy toward identification of migraine susceptibility genes.

(Clin Neurol 2012;52:1006-1008)

Key words: spreading depression, channelopathy, familial hemiplegic migraine, genome-wide association study
