

片頭痛の病態研究および治療に関する最近の知見

清水 利彦* 柴田 護 鈴木 則宏

要旨：Cortical spreading depression は片頭痛の前兆への関与に加え三叉神経血管系を活性化させ頭痛発生の trigger となる可能性が示されている。脳硬膜および三叉神経節には calcitonin gene-related peptide (CGRP) に加え、侵害刺激受容体 transient receptor potential cation channel, subfamily V, member 1 (TRPV1) の存在が明らかにされ片頭痛の病態への関与が考えられている。本稿では片頭痛における基礎研究の進歩および CGRP 受容体アンタゴニストをふくむ最近の治療について概説する。

(臨床神経 2011;51:103-109)

Key words：片頭痛, 大脳皮質拡張性抑制, 三叉神経血管系, TRPV1, CGRP受容体アンタゴニスト

はじめに

片頭痛急性期発作治療薬であるトリプタンは片頭痛医療に画期的な効果をもたらした。選択的なセロトニン (5-hydroxytryptamine ; 5-HT) 作動性薬剤であるトリプタンは 5-HT_{1B/1D} 受容体に作用し血管収縮や三叉神経終末からの血管作動性ペプチドを抑制することで片頭痛発作に効果を示すとされている¹⁾。トリプタンは無作為化比較試験およびメタアナリシスにより有効性が明らかにされ、日本頭痛学会編集の「慢性頭痛の診療ガイドライン」でも「片頭痛発作期の特異的な治療薬として、トリプタンは有効である」と記載され推奨のグレード A (おこなうよう強く勧められる) に位置づけられている²⁾。しかし、トリプタンに反応しない症例も存在するため、トリプタンに代わる新しい片頭痛治療薬も必要とされている。また片頭痛の病態に関する基礎的研究も施行され、新たな治療ターゲットの探索につながる興味深いデータがえられてきている。本稿では片頭痛の病態と発生機序および治療について最近の知見を説明する。

1. 片頭痛の発生メカニズム

片頭痛発生のメカニズムとして、現在では、後述する大脳皮質拡張性抑制 (cortical spreading depression ; CSD) が大脳に生じ前兆をきたし、その後、何らかの機序により三叉神経血管系が活性化され頭痛がおこると考えられている (Fig. 1-①)。これは、従来、片頭痛の病態を説明する説として提唱されてきた血管説、神経説および三叉神経血管説のそれぞれの一部を統合させた考え方であるといえる。

血管説は、片頭痛発作の原因を頭蓋血管の反応性の異常に

よるとする考え方で Graham および Wolff により提唱された³⁾。前兆期には脳血管が収縮し、その後さまざまな血管作動性物質の放出にともない血管の異常な拡張がおこり血管に分布している痛覚神経が刺激された結果、拍動性の頭痛が生ずるとする考え方である³⁾。

しかし、Olesen らは、片頭痛患者において発作中の局所脳血流を測定し、片頭痛発作前兆期に脳血流は低下しているが、この血流減少期にすでに、片頭痛発作が始まっていることを報告し、血管反応性の異常のみで片頭痛の病態を説明することはできないことを指摘した⁴⁾。また、この血流低下は 20% 程度であり、通常虚血が正常の 50% 以下に低下した状態を指すのに比較すると軽度の変化であったため乏血を意味する oligemia という単語をもちい、この現象を spreading oligemia と表現した。

一方、1944 年 Leão は、ウサギの大脳表面への物理的な刺激や、高濃度の K⁺ を作用させると脳局所の神経細胞に脱分極が生じる現象を発見し大脳皮質拡張性抑制 (CSD) として報告した⁵⁾。この CSD は約 2~3mm/分の速さで周囲に伝播し、さらに CSD にともない脳血流は一過性に上昇しその後数時間の血流低下を示すことが動物実験において明らかにされている。

CSD と spreading oligemia は血流低下領域の拡大する速度がほぼ等しいことおよび spreading oligemia の伝播が、血管の支配領域とは無関係であることから、spreading oligemia は CSD の結果生じるような大脳皮質神経細胞由来の変化を反映していると考えられた。また前兆のある片頭痛患者で観察される脳血流低下の程度は軽度であり、閃輝暗点などの前兆が出現するためには神経細胞自体の異常がはじめにおこる必要があるのではないかとされ、CSD がその有力な候補としてあがり、神経説が提唱された。その後、Hadjikhani らは、

*Corresponding author: 慶應義塾大学医学部神経内科 [〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35]

慶應義塾大学医学部神経内科

(受付日：2010 年 8 月 31 日)

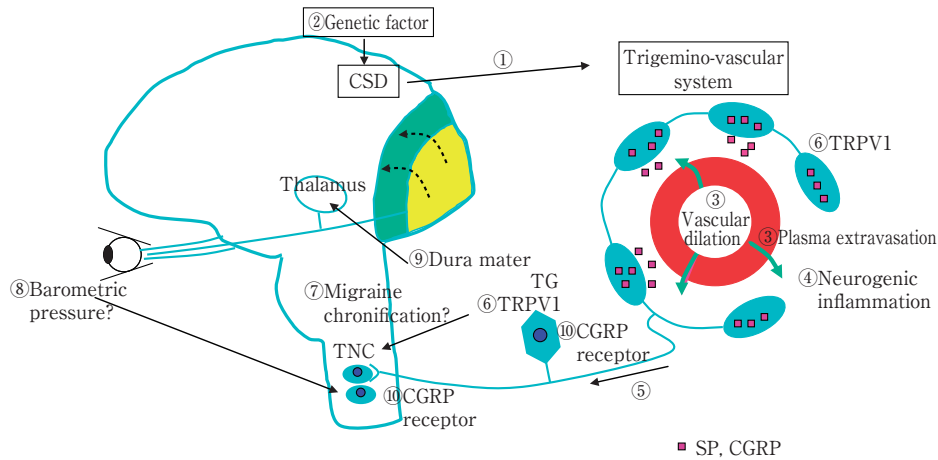


Fig. 1 Schema of possible pathophysiology of migraine.

Cortical spreading depression (CSD), relevant to the development of migraine aura, has been shown to activate the trigemino-vascular system (①). Susceptibility to CSD is, in part, genetically determined (②). The antidromic conduction of trigeminal ganglion neurons leads to the release of neuropeptides, such as calcitonin gene-related peptide (CGRP) and substance P (SP), from their nerve terminals, thus causing vascular dilation and plasma extravasation (③). It is well known that the dura mater receives dense innervation by the sensory nerve fibers containing these neuropeptides that originate in the trigeminal ganglion (TG). These changes contribute to initiate neurogenic inflammation in the dura mater (④). Meanwhile, the orthodromic conduction of TG neurons eventually develops painful sensation perceived as headache (⑤). The transient receptor potential vanilloid subfamily V, member 1 (TRPV1) receptor in the dura mater conducts pain signals to the trigeminal nucleus caudalis (TNC; ⑥). It may be also associated with migraine chronification (⑦). TNC, particularly with preferential afferent input from the eye, responds to lowering of atmospheric pressure (⑧). This may explain the relation between migraine occurrence and weather change. The dura-sensitive neurons in the thalamus was modulated by light, and their axons projected somatosensory, visual and associative cortices (⑨). This may explain the photosensitivity of migraine patients. CGRP receptors were observed in TG and TNC, but not in peripheral trigeminal nerve terminals. These findings indicated the possibility that CGRP receptor antagonists may inhibit the neurons in TG and TNC (⑩).

functional MRI をもちい、視覚性前兆に CSD が関与することをヒトで明らかにした⁶⁾。

さらに前兆のない片頭痛においても神経症状を呈さない領域で神経細胞の活動性が変化する、“clinically silent aura” の存在が一部で示唆されており、CSD が生じている可能性が考えられている⁷⁾。このような経過から、現在では、CSD は片頭痛発作が生じる前に出現する予兆や前兆を説明する現象として認識されている。

三叉神経血管説は血管説に三叉神経の関与を加えたような形となっており、片頭痛に関する痛みを説明する考え方として広く受け入れられている。脳底部の主幹動脈から大脳皮質表面の軟膜動脈および硬膜血管には三叉神経節由来の無髄神経線維が分布し頭蓋内の痛覚を中枢へ伝える働きをしている。Moskowitz らは三叉神経節を電気的または化学的に刺激すると、硬膜に無菌性炎症である神経原性炎症が生じることを明らかにし、片頭痛発作との関連性を指摘し三叉神経血管説を提唱した⁸⁾。片頭痛発作では何らかの刺激が硬膜の血管周囲に存在する三叉神経の軸索に作用し、神経終末から substance P (SP), calcitonin gene-related peptide (CGRP) およ

びニューロキニン A などの神経伝達物質でありかつ血管作動性物質の神経ペプチドの放出がおくと考えられている。その結果、硬膜周辺では肥満細胞の脱顆粒や血管透過性の亢進、血漿蛋白の流出、血管拡張などの神経原性炎症が惹起され疼痛が生じ (Fig. 1-③, ④)。さらに順行性の伝導により三叉神経脊髄路核にいたり同部位での *c-fos* の産生をうながし、悪心、嘔吐、自律神経の活性化、痛みなどを生じる (Fig. 1-⑤)。一方、三叉神経の逆行性の伝導は SP や CGRP の遊離を促進し血管拡張や炎症をさらに助長すると考えられている。

2. 片頭痛と CSD

これまで述べてきたように CSD は片頭痛における前兆への関与に加え三叉神経血管系を活性化するトリガーとなりえる可能性も考えられている。CSD 誘発後、硬膜からの入力を受ける三叉神経脊髄路核の神経細胞での *c-fos* の上昇および CSD 誘発後の硬膜における血流増加が三叉神経の denervation により消失することは、この考えを支持するものである⁹⁾¹⁰⁾。さらに、CSD は ATP, glutamate, K⁺ および H⁺ を神

経細胞やグリア細胞から放出させるため、これらが、硬膜侵害刺激受容体の活性化と局所の炎症をおこし、頭痛を引き起こすと考えられていた¹¹⁾。最近では、CSD 誘発後脳硬膜を支配する三叉神経線維の活性化が起こることも報告されている¹²⁾。

家族性片麻痺性片頭痛において明らかにされた3つの遺伝子異常は、CSD 誘発の閾値を低下させ片頭痛発症に関与していると考えられている (Fig. 1-②)。P/Q型電位依存性Ca²⁺チャンネル (Ca_v2.1) α_{1A} サブユニット遺伝子 (CACNA1A) のミスセンス変異は、Ca²⁺チャンネル機能の亢進とそれともなう細胞内Ca²⁺の上昇を誘発しCSD 誘発閾値低下や伝播速度上昇を招くと考えられている (gain-of-function)¹³⁾。一方Na⁺/K⁺-ATPase α_2 -subunit (ATP1A2) のミスセンス変異はNa⁺-K⁺ATPaseの機能低下 (loss-of-function)をおこし細胞外K⁺濃度の上昇などを促進させ、CSDの出現や神経細胞の脱分極をきたすとされている¹⁴⁾。さらに3番目の原因遺伝子として2q24のSCN1A (神経型電位依存性ナトリウムチャンネル (Na_v1.1) α_1 -subunit) 遺伝子の変異が報告されている¹⁵⁾。脱分極後のチャンネル不活性化からの回復を促進すると考えられており (gain-of-function)、神経細胞の興奮性の上昇に寄与する可能性が指摘されている。

なお最近開発された、gap junction blockerでCSD抑制作用を有するtonabersatは前兆のある片頭痛患者において片頭痛発作予防効果が報告されており、今後の新しい片頭痛発作予防薬として期待されている¹⁶⁾。

3. 片頭痛の誘発因子

片頭痛は食品や環境により引き起こされるばあひがあり、このような要因は誘発因子と呼ばれている。誘発因子として、食品、月経、ライフスタイル、環境などがある。食品としては、チョコレート、乳製品(チーズ)、アルコールのほか、柑橘類、揚げ物などが知られている¹⁷⁾。ライフスタイルとして、ストレスや精神的緊張、空腹、睡眠不足および睡眠過剰がある。環境因子として、天候の変化や明るい光、焔および光の点滅などの視覚刺激などが知られている。

片頭痛が天候の変化、とくに低気圧や湿度の変化により誘発されることは経験的に知られているが、その機序は明らかにされていない。慢性痛モデルラットを使った研究では、人工的な気圧低下・低温環境に曝露すると痛みが増強し、この気圧変化の検出には内耳器官が関与する可能性が報告されている¹⁸⁾。また低気圧下において、三叉神経脊髄路核の神経細胞の活動性をしらべると角膜からの入力を受ける三叉神経脊髄路核神経細胞の活動性が上昇していることが明らかにされている (Fig. 1-⑧)¹⁹⁾。

また光などの視覚刺激で片頭痛が誘発されることも知られているが、視力障害をもつ片頭痛患者においても、光刺激により片頭痛発作が増悪することが最近報告された²⁰⁾。動物実験では、脳硬膜の侵害刺激を受容する神経線維は視床後核神経細胞と連絡がありその活動性は光刺激による調節を受けると

ともに、大脳皮質の体性感覚野や視覚野に神経線維を投射していることが報告され、片頭痛の光刺激による誘発を説明している可能性が示唆されている (Fig. 1-⑨)²⁰⁾。

4. 片頭痛とTRPV1

われわれは、脳硬膜の感覚神経線維のなかに侵害刺激受容体であるtransient receptor potential cation channel, subfamily V, member 1 (TRPV1)を含有する神経線維が存在し三叉神経節を起源とすることを明らかにした (Fig. 1-⑥)²¹⁾。TRPV1受容体は唐辛子の辛み成分として知られている「カプサイシン」に対する感受性を示す受容体である。発痛物質であるカプサイシンは侵害受容神経に対し感受性を持ち、身体のさまざまな臓器に作用し痛みを誘発するが、その情報伝達にTRPV1受容体を介することが最近解明された²²⁾。さらにTRPV1受容体を介した痛覚情報伝達にはMAPキナーゼのサブファミリーのひとつであるERK1/2 (extracellular signal-regulated kinase)のリン酸化を介することも知られている²³⁾。われわれは脳硬膜をカプサイシンで刺激すると三叉神経節においてERKリン酸化が起こることを明らかにした²⁴⁾。このことから脳硬膜のTRPV1受容体は、脳硬膜に生じた侵害刺激の情報伝達に関与することが明らかとなり、片頭痛の病態にも関与している可能性が考えられる。また、TRPV1受容体アンタゴニストのひとつであるSB-705498は炎症性疼痛を軽減させることから、片頭痛発作急性期において第二相試験がおこなわれその結果が待たれている²⁵⁾。一方、動物実験ではSB-705498が炎症により誘発される三叉神経血管系の感作を抑制することから片頭痛における発作予防薬としての効果も期待されている²⁶⁾。

さらにTRPV1受容体は片頭痛の慢性化にも関与している可能性がある。片頭痛慢性化のメカニズムは明らかにされていないが、脊髄神経では炎症、外傷および侵害刺激を加えると脊髄後角でmicrogliaおよびastrocyteが活性化され慢性疼痛に関与する可能性が示唆されている²⁷⁾。われわれは三叉神経脊髄路核に注目し、顔面の三叉神経支配域にTRPV1受容体のアゴニストであるカプサイシンによる侵害刺激を連続的に与えると三叉神経尾側核におけるmicroglia浸潤およびastrocyte肥大化が生じることを発見しており、TRPV1受容体がこのような器質的変化を生じることで慢性片頭痛の病態に関与しているのではないかと考えている (Fig. 1-⑦)。

またTRPV1受容体は後根神経節細胞では、細胞死誘導に関与することも報告されている²⁸⁾。われわれは、神経系株化細胞PC12をもちいてGFPとTRPV1受容体の融合蛋白を安定発現する複数のクローンを樹立した²⁹⁾。それらの中で、TRPV1受容体を高発現するクローンではアゴニスト刺激により細胞死が生じることを観察しており、TRPV1受容体の発現が増加あるいは増強された際に、アゴニスト刺激が加わるような状況が片頭痛にみられるのであれば、その中で三叉神経節神経細胞の細胞死が誘導される可能性も考えられる³⁰⁾。

5. 片頭痛と CGRP

CGRP は血管拡張作用を有する 37 個のアミノ酸より構成される神経ペプチドである。頭蓋内および外動脈に対し拡張作用を有し、さらに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³¹⁾。また、片頭痛発作時には血中 CGRP 濃度が上昇することが報告されている。さらに、CGRP は一酸化窒素³²⁾や TRPV1 受容体³³⁾を介し放出が促進されることも知られている。

CGRP 受容体は G タンパク質共役型受容体である calcitonin receptor-like receptor (CLR) と修飾タンパクである 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³¹⁾。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ことなっている。RAMP は、148~175 個のアミノ酸からなるタンパク質で、CLR の細胞膜への発現を促進する作用を持っている。RAMP1、RAMP2 および RAMP3 の 3 タイプが存在し、CLR と RAMP1 の組み合わせでは CGRP に、CLR と RAMP2 または RAMP3 の組み合わせでは 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³⁴⁾。これは CGRP を脳硬膜に投与した際、硬膜からの入力をう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³⁵⁾。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 (Fig. 1-⑩)³⁴⁾。

CGRP 受容体アンタゴニストのなかで最初に片頭痛治療にもちいられたものは、BIBN4096 (olcegepant) であった³⁶⁾。基礎実験では、olcegepant は 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³⁷⁾。

小規模臨床試験では、olcegepant 2.5mg または 10mg の経静脈投与が CGRP により誘発される頭痛に有効であったことが報告されている。また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候がみとめられたが、血圧、脈拍、呼吸数、心電図に対する変化はみられなかったとされている³⁸⁾。

その後施行された olcegepant の第 II 相多施設間二重盲検無作為化試験では、片頭痛発作急性期における olcegepant 2.5 mg の経静脈投与の有効性が証明された³⁹⁾。この臨床試験では頭痛が消失する割合は、olcegepant 投与群で 2 時間後 44%、4 時間後 56% であり、placebo 投与群の 2 時間後 2%、4 時間後 10% と比較し有意な差を示した。さらに効果の継続は placebo 投与群の 15% に対し olcegepant 投与群では 47% にみられた。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 placebo 投与群 46% に対し 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 20%、placebo 投与群 12% にみとめられた。その中でもっとも多かった症状はしびれ感で olcegepant 投与群の 8% に出現したが、placebo 投与群にはみられなかった。悪心は両群にみとめられ、olcegepant 投与群では、頭痛、ドライマウス、視野異常などもみられた。これらの臨床試験より、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 は静脈投与しかおこなえない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。

このような経緯からメルク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おこなった⁴⁰⁾。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で中等度から重度の発作をもつ片頭痛患者に対し telcagepant 150mg 経口投与、telcagepant 300mg 経口投与、zolmitriptan 5mg、または placebo のいずれかで治療をおこなった⁴¹⁾。この結果 telcagepant 300mg 投与群と zolmitriptan 5mg 投与群は両群とも telcagepant 150mg 投与群より有意に頭痛発作を改善させた。副作用は、telcagepant 150mg 投与群で 31%、telcagepant 300mg 投与群 37%、zolmitriptan 5mg 投与群で 51%、placebo 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。

これらより片頭痛発作急性期に telcagepant 300mg は、zolmitriptan 5mg と同等の効果をもつことが明らかにされた。しかし、片頭痛発作予防目的で telcagepant を 1 日 2 回、3 カ月使用した群で肝障害がみとめられたため、メルク社は telcagepant をアメリカ食品医薬品管理局 (FDA) に申請しないことを公表している⁴²⁾⁴³⁾。

また、メルク社が開発した別の CGRP 受容体アンタゴニスト MK3207 も臨床試験がおこなわれていたが肝障害が出現し中止となっている。一方、ベーリンガーインゲルハイム製薬で開発された CGRP 受容体アンタゴニスト BI 44370 は第 II 相試験が終了しておりその結果が待たれている⁴³⁾。

CGRP 受容体アンタゴニストは、トリプタンとことなり血管収縮作用を持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が少ない。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。

おわりに

片頭痛の病態については多方面からの検討により徐々に解明されて来ている。今後、CSD と三叉神経血管系活性化の関係を明らかにしていくことが片頭痛の病態メカニズム解明に向けての展望として重要なキーのひとつとなると考えられる。また片頭痛治療薬として、トリプタンや CGRP 受容体アンタゴニストのような急性期治療薬に加え、CSD 抑制効果をもつ片頭痛予防薬のさらなる開発も期待される。

文 献

- 1) Tepper SJ, Rapoport AM, Sheftell FD. Mechanisms of action of the 5-HT_{1B/1D} receptor agonists. *Arch Neurol* 2002;59:1084-1088.
- 2) 日本頭痛学会. 片頭痛発作の急性期治療にトリプタンは有効か. 日本頭痛学会, 編. 慢性頭痛の診療ガイドライン. 東京: 医学書院; 2006. p. 77.
- 3) Graham JR, Wolff HG. Mechanism of migraine headache and action of ergotamine tartrate. *Arch Neurol Psychiatry* 1938;39:737-763.
- 4) Olesen J, Friberg L, Olsen TS, et al. Timing and topography of cerebral blood flow, aura, and headache during migraine attacks. *Ann Neurol* 1990;28:791-798.
- 5) Leão AAP. Spreading depression of activity in the cerebral cortex. *J Neurophysiol* 1944;78:359-390.
- 6) 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 USA* 2001;98:4687-4692.
- 7) Goadsby PJ. Migraine, aura, and cortical spreading depression: why are we still talking about it? *Ann Neurol* 2001;49:4-6.
- 8) Moskowitz MA. The neurobiology of vascular head pain. *Ann Neurol* 1984;16:157-168.
- 9) Moskowitz MA, Nozaki K, Kraig RP. Neocortical spreading depression provokes the expression of *c-fos* protein-like immunoreactivity within trigeminal nucleus caudalis via trigeminovascular mechanisms. *J Neurosci* 1993;13:1167-1177.
- 10) 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.
- 11) Ayata C, Jin H, Kudo C, et al. Suppression of cortical spreading depression in migraine prophylaxis. *Ann Neurol* 2006;59:652-661.
- 12) Zhang X, Levy D, Nosedá R, et al. Activation of meningeal nociceptors by cortical spreading depression: implications for migraine with aura. *J Neurosci* 2010;30:8807-8814.
- 13) Ophoff RA, Terwindt GM, Vergouwe MN, et al. Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the Ca²⁺ channel gene CACNL1A4. *Cell* 1996;87:543-552.
- 14) Vanmolkot KR, Kors EE, Hottenga JJ, et al. Novel mutations in the Na⁺, K⁺-ATPase pump gene ATP1A2 associated with familial hemiplegic migraine and benign familial infantile convulsions. *Ann Neurol* 2003;54:360-366.
- 15) Dichgans M, Freilinger T, Eckstein G, et al. Mutation in the neuronal voltage-gated sodium channel SCN1A in familial hemiplegic migraine. *Lancet* 2005;366:371-377.
- 16) Hauge AW, Asghar MS, Schytz HW, et al. Effects of tonabersat on migraine with aura: a randomised, double-blind, placebo-controlled crossover study. *Lancet Neurol* 2009;8:718-723.
- 17) Rasmussen BK. Migraine and tension-type headache in a general population: precipitating factors, female hormones, sleep pattern and relation to lifestyle. *Pain* 1993;53:65-72.
- 18) Funakubo M, Sato J, Honda T, et al. The inner ear is involved in the aggravation of nociceptive behavior induced by lowering barometric pressure of nerve injured rats. *Eur J Pain* 2010;14:32-39.
- 19) Messlinger K, Funakubo M, Sato J, et al. Increases in Neuronal Activity in Rat Spinal Trigeminal Nucleus Following Changes in Barometric Pressure-Relevance for Weather-Associated Headaches? *Headache* 2010;50:1449-1463.
- 20) Nosedá R, Kainz V, Jakubowski M, et al. A neural mechanism for exacerbation of headache by light. *Nat Neurosci* 2010;13:239-245.
- 21) Shimizu T, Toriumi H, Sato H, et al. Distribution and origin of TRPV1 receptor-containing nerve fibers in the dura mater of rat. *Brain Res* 2007;1173:84-91.
- 22) Caterina MJ, Schumacher MA, Tominaga M. The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. *Nature* 1997;389:816-824.
- 23) 清水利彦. TRPV1 と片頭痛の分子標的治療. *Brain and Nerve* 2009;61:949-956.
- 24) 岩下達雄, 柴田 護, 清水利彦ら. ラット脳硬膜への侵害刺激による三叉神経節および脳幹における ERK リン酸化の経時変化. *日本頭痛学会誌* 2009;36:86 (会).
- 25) Gunthorpe MJ, Hannan SL, Smart D, et al. Characterization of SB-705498, a potent and selective vanilloid receptor-1 (VR1/TRPV1) antagonist that inhibits the capsaicin-, acid-, and heat-mediated activation of the receptor. *J Pharmacol Exp Ther* 2007;321:1183-1192.
- 26) Lambert GA, Davis JB, Appleby JM, et al. The effects of the TRPV1 receptor antagonist SB-705498 on trigeminovascular sensitisation and neurotransmission. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2009;380:311-325.
- 27) Chen Y, Willcockson HH, Valtschanoff JG. Influence of the vanilloid receptor TRPV1 on the activation of spinal cord glia in mouse models of pain. *Exp Neurol* 2009;220:383-390.
- 28) Karai L, Brown DC, Mannes AJ, et al. Deletion of vanilloid receptor 1-expressing primary afferent neurons for pain control. *J Clin Invest* 2004;113:1344-1352.
- 29) 柴田 護, 清水利彦, 島海春樹ら. PC12 細胞における GFP-

- TRPV1 受容体融合蛋白発現の解析. 臨床神経 2009;49:978 (会).
- 30) 舟久保恵美, 柴田 護, 清水利彦ら. TRPV1 発現量に応じたカプサイシン刺激時の細胞死誘導機構—片頭痛慢性化への関与. 日本頭痛学会誌 2009;36:84 (会).
- 31) Poyner DR, Sexton PM, Marshall I, et al. International Union of Pharmacology. XXXII. The mammalian calcitonin gene-related peptides, adrenomedullin, amylin, and calcitonin receptors. *Pharmacol Rev* 2002;54:233-246.
- 32) Olesen J. The role of nitric oxide (NO) in migraine, tension-type headache and cluster headache. *Pharmacol Ther* 2008;120:157-171.
- 33) Price TJ, Patwardhan AM, Flores CM, et al. A role for the anandamide membrane transporter in TRPV1-mediated neurosecretion from trigeminal sensory neurons. *Neuropharmacology* 2005;49:25-39.
- 34) Lennerz JK, Rühle V, Ceppa EP, et al. Calcitonin receptor-like receptor (CLR), receptor activity-modifying protein 1 (RAMP1), and calcitonin gene-related peptide (CGRP) immunoreactivity in the rat trigeminovascular system: differences between peripheral and central CGRP receptor distribution. *J Comp Neurol* 2008;507:1277-1299.
- 35) Levy D, Burstein R, Strassman AM. Calcitonin gene-related peptide does not excite or sensitize meningeal nociceptors: implications for the pathophysiology of migraine. *Ann Neurol* 2005;58:698-705.
- 36) Doods G, Hallermayer D, Wu M, et al. Pharmacological profile of BIBN4096BS, the first selective small molecule CGRP antagonist. *Br J Pharmacol* 2000;129:420-423.
- 37) Villalón CM, Olesen J. The role of CGRP in the pathophysiology of migraine and efficacy of CGRP receptor antagonists as acute antimigraine drugs. *Pharmacol Ther* 2009;124:309-323.
- 38) Iovino U, Feifel CL, Yong JM, et al. Safety, tolerability and pharmacokinetics of BIBN 4096 BS, the first selective small molecule calcitonin gene-related peptide receptor antagonist, following single intravenous administration in healthy volunteers. *Cephalalgia* 2004;24:645-656.
- 39) Olesen J, Diener HC, Husstedt IW, et al. Calcitonin gene-related peptide receptor antagonist BIBN4096 BS for the acute treatment of migraine. *N Engl J Med* 2004;350:1104-1110.
- 40) Williams TM, Stump CA, Nguyen DN, et al. Non-peptide calcitonin gene-related peptide receptor antagonists from a benzodiazepinone lead. *Bioorg Med Chem Lett* 2006;16:2595-2598.
- 41) Ho TW, Ferrari MD, Dodick DW, et al. Efficacy and tolerability of MK-0974 (telcagepant), a new oral antagonist of calcitonin gene-related peptide receptor, compared with zolmitriptan for acute migraine: a randomised, placebo-controlled, parallel-treatment trial. *Lancet* 2008;372:2115-2123.
- 42) Tepper SJ, Cleves C. Telcagepant, a calcitonin gene-related peptide antagonist for the treatment of migraine. *Curr Opin Investig Drugs* 2009;10:711-720.
- 43) Goadsby PJ, Sprenger T. Current practice and future directions in the prevention and acute management of migraine. *Lancet Neurol* 2010;9:285-298.

Abstract**Migraine: Advances in the pathophysiology and treatment**

Toshihiko Shimizu, M.D., Ph.D., Mamoru Shibata, M.D., Ph.D. and Norihiro Suzuki, M.D., Ph.D.

Department of Neurology, School of Medicine, Keio University

Cortical spreading depression (CSD) is believed to be a phenomenon underlying migraine auras. The mutations of hemiplegic migraine genes are demonstrated to cause a reduction of CSD threshold. Consistently, tonabersat, which was developed for its ability to inhibit CSD, showed a preventive effect on attacks of migraine with aura. Besides, CSD has also been reported to activate the trigemino-vascular system, which subsequently causes migraine headache. The transient receptor potential cation channel, subfamily V, member 1 (TRPV1) receptor is known as one of the nociceptive receptors, and exists in the dura mater and the trigeminal ganglion. We demonstrated that the dural TRPV1 receptor conducts pain sensation to the trigeminal nucleus caudalis via the trigeminal ganglion, which implies possible contribution of the TRPV1 receptor to migraine headache. Also our recent data have raised the possibility that the TRPV1 receptor may play a pivotal role for the chronification of migraine. Furthermore, the TRPV1 receptor regulates the release of calcitonin gene-related peptide (CGRP). CGRP has been recognized to be associated with migraine because of its potent effect for dilation of intracranial and extracranial blood vessels. Some newly developed CGRP receptor antagonists have revealed the efficaciousness for acute migraine attacks. The present review discusses the relevance of recent advance of basic migraine research to future migraine treatment.

(Clin Neurol 2011;51:103-109)

Key words: migraine, cortical spreading depression, trigemino-vascular system, TRPV1, CGRP receptor antagonists
