平成19年2月

房安恵美　学位論文審査要旨

主　査　　渡　邊　達　生
副主査　　稲　垣　喜　三
同　　中　島　健　二

主論文

Increased plasma substance P and CGRP levels, and high ACE activity in migraineurs during headache-free periods

（発作間欠期の片頭痛患者において血漿サブスタンスP、CGRP濃度は増加し、ACE活性は高い）

（著者：房安恵美、古和久典、竹島多賀夫、中曽一裕、中島健二）

平成19年　Pain　掲載予定

学　位　論　文　要　旨

Increased plasma substance P and CGRP levels, and high ACE activity in migraineurs during headache-free periods

（発作間欠期の片頭痛患者において血漿サブスタンスP、CGRP濃度は増加し、ACE活性は高い）

片頭痛の病態は、様々な研究が行われているものの、その詳細は依然として不明である。今日広く受け入れられている三叉神経血管説では、不明の刺激が硬膜血管周囲三叉神経を活性化し、サブスタンスP(SP)やカルシトニン遺伝子関連ペプチド(CGRP)などの血管作動性神経ペプチドが放出され、神経原性炎症が引き起こされる。炎症が順行性および逆行性に三叉神経領域に拡大し、侵害刺激として順行性に三叉神経核を経て大脳皮質へと伝達され、痛みを発現する。

本研究は発作間欠期においてSP、CGRP濃度、及びSPの代謝に関与しているアンギオテンシンⅠ変換酵素(ACE)の酵素活性を同一検体で測定し、健常対照者と比較し、これらの物質の相関を検討することを目的としたものである。

方　法

41名の前兆のある片頭痛患者(MA)、54名の前兆のない片頭痛患者(MO)、52名の頭痛を有しない健常対照者を対象とした。国際頭痛学会診断基準により片頭痛の診断を行った。

発作間欠期において安静時に肘静脈より採血を行い、血漿を分離後、-30℃で測定まで保存した。SP、CGRPはC18カラムにて前処理を行い、EIAキットを用いて測定した。ACE活性はUV比法を用いて測定した。片頭痛群と健常対照者群の比較にはMann-Whitney U検定、MA、MO、健常対照者の比較には一元配置分散分析を用い、これらの値の相関はPearsonの相関係数を用いて統計学的検討を行った。

結　果

片頭痛群(MA＋MO)、MA、MO群においてSP、CGRP濃度は健常対照者群に比較し有意に高値であった。MA群においてACE活性はMO群、健常対照者群と比較し有意に高値であった。

すべての対象において、SP、CGRP濃度は有意な正の相関関係を認め、SP濃度とACE活性との間では弱いが有意な正の相関関係を認めた。一方、CGRP濃度とACE活性においては相関を認めなかった。

考　察

この研究は成人片頭痛患者において、SPとCGRP濃度を検討した初めての研究である。

発作間欠期においてSPやCGRPが上昇していることは、神経支配下での血管収縮や拡張反応性の異常をきたしている可能性が考えられる。いくつかの研究により発作間欠期における二酸化炭素に対する脳血管反応性の上昇、一酸化窒素に対する過敏性が示されている。つまり、二酸化炭素吸入による脳血流速度増加が生じやすいこと、一酸化窒素にて頭痛が誘発されやすいこと、血管の拡張反応性の上昇が報告されている。さらに、発作間欠期におけるSP、CGRPの上昇は、次の片頭痛発作に対する準備状態である可能性も考えられる。すわなち、これらの神経ペプチドの上昇は、硬膜血管拡張を引き起こすための閾値を下げており、そのことにより片頭痛発作が引き起こされている可能性が推定される。

血漿ACE活性は遺伝的要因が強く影響しており、ACE遺伝子にあるinsertion(I)/deletion(D)多型はACE濃度と関連している。ACE活性はD/D多型でより高値であり、MAにおいてD/D多型の頻度が高いことがすでに報告されている。MAにておいてACE活性が高値であるという今回の結果は過去の報告と矛盾しないと考えられた。

SPとCGRPは三叉神経感覚線維においてしばしば共存しており、三叉神経の活性化によりこれらの神経ペプチドの放出が引き起こされる。また、CGRPはSPの働きを増強することも示唆されている。さらにCGRPとSPには半減期の違いがあることから、SPとCGRPにおいて弱いながらも相関が認められたと考えた。

SPはneutral endopeptidase(NEP)、ACEを含め多数の酵素により代謝される。本来、ACE活性が高ければSP濃度はより低値となるべきだが、何らかの代償機構、あるいはSP濃度の上昇によりACE活性が誘導されることにより、SP濃度とACE活性が正の相関を示したと考えた。

今回の研究ではCGRP濃度とACE活性の相関はみられなかった。CGRPの代謝にはNEPが最も重要であるといういくつかの報告もあることから、ACEはCGRPの代謝において重要ではない可能性が考えられた。

結　論

片頭痛発作間欠期においてSP、CGRP濃度は高値であり、前兆のある片頭痛患者の発作間欠期においてACE活性は有意に高値であった。今回の結果からSP、CGRP、ACEは片頭痛の病態に関与しており、相互作用を有している可能性が示唆された。相互作用を考慮したSPとCGRPの両方に作用する薬剤が片頭痛予防に有効である可能性が示唆される。本研究では発作期での検討は行っていないが、この点についてさらなる研究が必要である。