

＜シンポジウム 17—1＞片頭痛の疼痛発生とその拡大進展をめぐる最先端の分子メカニズム

## 片頭痛の痛みはどこから来るのか？

清水 利彦

(臨床神経 2010;50:989)

**Key words** : 片頭痛, 硬膜, TRPV1受容体, 三叉神経節

片頭痛で生じる拍動性の頭痛は、古くは、Wolffらが提唱した血管説により脳血管の異常な拡張が引き起こすと信じられていた。しかし、Olesenらの研究から、片頭痛発作中の血管拡張と頭痛発現が時間的に一致しないことが明らかになり、血管反応性に三叉神経の関与をふくめた三叉神経血管説が片頭痛における頭痛発生を説明する説として注目されるようになった。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。つまり片頭痛発作ではなん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が放出され硬膜周辺に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る。その後三叉神経では順行性および逆行性の伝導が生じ、順行性の伝導は脊髄の三叉神経脊髄路核にいたり痛みなどを生じる。一方、逆行性の伝導は SP の遊離を促進しさら

に炎症を助長すると考えられている。われわれは、脳硬膜の痛覚に関する感覚神経線維として、TRPV1 受容体陽性の神経線維が存在すること、さらにこれらの神経が三叉神経節を起源とすることを明らかにした。TRPV1 受容体 (transient receptor potential vanilloid subfamily, member 1) 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ことが報告されていたがその伝達には TRPV1 受容体を介することが最近解明された。さらに TRPV1 受容体を介した痛覚情報伝達には MAP キナーゼ、中でも、サブファミリーの ERK1/2 (extracellular signal-regulated kinase) のリン酸化を介することが知られている。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 リン酸化がおこることを明らかにした。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。

本シンポジウムでは、片頭痛における痛みについて三叉神経血管系の役割を中心に概説する。

### Abstract

#### The origin of pain of migraine

Toshihiko Shimizu, M.D., Ph.D

Department of Neurology, School of Medicine Keio University

(Clin Neurol 2010;50:989)

**Key words**: migraine, dura mater, TRPV1 receptor, trigeminal ganglion