

片頭痛の病態に関する最新の知見

永田栄一郎^{1)*}

要旨：片頭痛病態に関する研究は、脳血管が原因で起こるとする血管説、皮質性拡張性抑制現象（cortical spreading depression; CSD）を中心とした神経説が提唱され、その後三叉神経節を中心とした血管や神経原性炎症を起源とする三叉神経血管説が提唱され、現在まで広く受け入れられている。近年、画像検査の進歩により片頭痛発生時期を前兆期より前の予兆期にすでに視床下部での活動性が上昇していることがfunctional MRIやPETなどで明らかとなった。また、光過敏症に関しては内因性網膜神経節細胞（intrinsically photosensitive retinal ganglion cells; ipRGCs）が発症に関与していることも明らかとなった。近年の分子生物学および画像診断の目覚ましい進歩により、過去に提唱されていた病態仮説が次第に明らかとなりつつある。

（臨床神経 2020;60:20-26）

Key words：セロトニン、片頭痛予兆期、視床下部、PACAP38、ipRGCs

はじめに

片頭痛病態に関する研究は、1940年代に脳血管が原因で起こるとする血管説が提唱された¹⁾。その後、片頭痛の時に起きる前兆と動物の脳皮質で起きる皮質性拡張性抑制現象（cortical spreading depression; CSD）と関連するのではないかと報告があり²⁾、1981年にOlesenらは、片頭痛の病態をCSDを中心とした神経を起源とした神経説を提唱し、広く理解されるようになった³⁾。しかし、神経説では前兆のない片頭痛の病態を説明するのは困難であり、その後Moskowitzら^{4)~6)}により三叉神経終末を中心とした血管や神経原性炎症が引き起こされ片頭痛が発症するという三叉神経血管説が提唱され、現在まで広く受け入れられている⁷⁾。その際に関与する物質として、セロトニン^{8)~11)}、カルシウム遺伝子関連ペプチド（calcitonin gene-related peptide; CGRP）¹²⁾¹³⁾、substance P (SP)¹⁴⁾などのニューロペプチドや一酸化窒素（NO）¹⁵⁾、ドバミンなどが病態に関与していることが明らかとなった。近年、画像検査の進歩により、実際の片頭痛患者での発作時の脳内変化をとらえられるようになってきた。PETやfunctional MRI (fMRI)を用いた研究では、片頭痛発作は、頭痛発作以前の予兆期（premonitory phase）（頭痛発作の2~3日前）に既に視床下部の異常が認められ、前兆期、頭痛発作と進展することが明らかとなった¹⁶⁾¹⁷⁾。その時に視床下部より分泌されるPACAP38などの新たな分子が頭痛発作に関与していることが明らかとなった¹⁸⁾。このように、近年の分子生物学および画像診断の目覚ましい進歩により、過去に提唱されていた病態仮説をもとにその真の病態が明らかとなりつつある。

本稿では、片頭痛病態を過去より簡単に振り返りながら、最新の研究成果を紹介する。

1. 片頭痛病態メカニズム

a. 血管説

Wolffら¹⁾が、1940年代に臨床的な観察を中心に提唱したもので、片頭痛発作の前兆が血管拡張性薬剤のamyl nitrateの投与により消失すること、その後起きる拍動性頭痛が血管収縮性薬剤である麦角アルカロイド（エルゴタミン）により改善することなどから、片頭痛発作の前兆（aura）は、脳血管の収縮による脳虚血状態であり、それに続き起こる脳血管の過剰な拡張により、血管に分布する痛覚感受性神経が刺激されて激しい頭痛を起こすと考えた¹⁹⁾。このように、片頭痛発作の主座は頭蓋内外の血管にあり、これらの刺激や生体内物質に対する異常反応により発作が起こるとするものである。血管説の中心となる物質は、セロトニン（5-HT）である。5-HTは血管収縮作用があり、血液中には血小板に多く貯蔵されている。血小板からストレスなどの何らかの誘因により5-HTが血中に放出されると、血管内皮細胞の5-HT受容体に作用して、血管が収縮する。しかもこの現象が後頭葉を中心に起こるので、この時に片頭痛の前兆が起きていていると考えられている。その後5-HT放出が枯渇し、血中濃度が減少し、血管拡張が起き、片頭痛発作が起きる。また、三叉神経節終末やその周囲の血管に存在する5-HT_{1B/1D}受容体の作動薬がトリプタンであることから、5-HTが片頭痛病態に密接に関与していることがわかる。

*Corresponding author: 東海大学医学部内科学系神経内科 [〒 259-1193 神奈川県伊勢原市下糟屋 143]

¹⁾ 東海大学医学部内科学系神経内科

(Received July 18, 2019; Accepted September 14, 2019; Published online in J-STAGE on December 17, 2019)

doi: 10.5692/clinicalneurolog.001348

b. 神経説²⁰⁾

1941年にLashley²¹⁾は、自らの片頭痛における閃輝暗点を詳しく分析し、視野中の閃輝暗点移動速度が後頭葉視覚野で約3 mm/分であることを見出し、1944年にLeao²²⁾が、ウサギの脳表に記録電極と刺激電極を置き、脳活動を記録すると、刺激後に一過性の脳活動の抑制が見られ、その活動抑制が脳表を順次伝搬していく現象を見出した(CSD現象)。このCSDの伝搬速度が約3 mm/分であり、1958年にMilner²⁾が、CSDの伝搬速度と片頭痛視覚前兆の広がり速度が類似していることより、CSDが片頭痛の前兆の原因ではないかと報告した。また、ヒトにおけるCSDの病態は、1981年にOlesenらが前兆を伴う片頭痛患者でキセノンの動脈内注入により局所脳血流を測定したところ、局所の短時間起こる血流増加の後に前兆期と同時に脳血流の低下を認めた。更にこの現象は後頭葉から始まり、その後血流低下の領域が徐々に前方に拡大し、中心溝まで達する。この現象をspreading oligemiaと表現した³⁾。この現象は単純に脳血管の一時的な収縮によるものではなく、神経細胞の活動変化が一時的な要因であるとした。さらにLauritzenは、動物実験で、脳表より記録される電位が、機械刺激や高濃度カリウム溶液の脳表への滴下により脱分極方向に伝播していく現象²³⁾²⁴⁾は、spreading oligemiaと類似しており脳内の血管支配とは無関係に伝播することより、神経細胞の活動変化が一次的であるとした神経説が提唱されるようになった(Table 1)。その後、Hadjikhaniらは、片頭痛発作中の患者でfMRIのblood oxygenation level-dependent signal (BOLD) シグナルが後頭部から3 mm/minの速さで減少することを報告した(Fig. 1)²⁵⁾。しかし、CSDが片頭痛病態を全て説明できるものではなく、実際は、血管拡張期になる前の血流低下期に頭痛発作が始まり、血管拡張時期と頭痛発作時期の出現にずれがあることが明らかとなっている²⁶⁾。この現象はPET撮影中に片頭痛発作が起きた患者で、後頭葉を中心とした脳血流低下が認められ、人間でも同様の変化が観察された²⁷⁾。しかし、fMRIの検討では明らかな血流低下を

認めなかった²⁸⁾。また、三叉神経などを介する他の痛覚刺激や頭痛発作のtriggerが何なのか、あるいはCSDが如何なる刺激で起きるのか、前兆のない片頭痛の病態はどのように説明するかなど十分に説明できる根拠がない。

c. 三叉神経血管説

Moskowitzらは、頭蓋内・硬膜血管に分布している三叉神経終末が、何らかの刺激により興奮し片頭痛発作を起こすという三叉神経血管説を提唱した^{4)~6)}。この説によると何らかの刺激により血管に分布する三叉神経終末や軸索が興奮し、CGRPやSP, neurokinin Aなどの神経伝達物質が放出される。これにより血管の拡張が起こり、同時に血管透過性が上昇し、血漿タンパク質の漏出、血管周囲の肥満細胞の脱顆粒が起こる。また、三叉神経の軸索内で逆行性に刺激された部位より末梢で血管拡張や神経原性炎症がより広い範囲に誘発される。一方、順行性に痛覚情報は三叉神経節から脳幹内の三叉神経核に至り、さらに高次の中樞へと投射される。片頭痛発作に伴う悪心、嘔吐などの自律神経症状は三叉神経核から脳幹内の各種神経核への投射により生ずる。この説は非常に臨床症状に照らし合わせると理解しやすい。しかしながら、“何らかの刺激”が何であるかはっきりせず、前兆はこの説では説明できない。また、片頭痛発作時に起こるCSDや脳血流変化との関連も不明であり、神経原性炎症についても動物実験の知見であり²⁹⁾、さらに選択的な神経原性炎症を抑制する臨床治療薬においても有用性を認めなかった。

2. 片頭痛予兆期 (premonitory phase)^{30)~32)}

「片頭痛発作の始まりはいつか」という疑問に関して、近年、閃輝暗点などの視覚異常が起きる前兆期より前の予兆期から既に脳内の変化が起きており、片頭痛発作を起こすと考えられるようになった。予兆期には、あくび、疲労感、集中力の低下、頸部の肩こり、抑うつ気分などかなり不定愁訴的

Table 1 Comparison of CSD between spreading oligemia of migraine with aura and animal models from reference 24).

| Factor | MA | CSD |
|-----------------------------|----------------------|------------------------|
| Origin | primary visual field | high density of neuron |
| Spread | continuous | continuous |
| Post-excitation suppression | + | + |
| Progress speed (mm/min) | 3-5 | 2-6 |
| Unilateral | + | + |
| Repeatability | + | + |
| Initial CBF increase | + | + |
| Duration of oligemia | few hours | 1.5 hours |
| Autoregulation | + | + |
| CO2 reactivity | - | - |
| Brain metabolism | normal | normal |

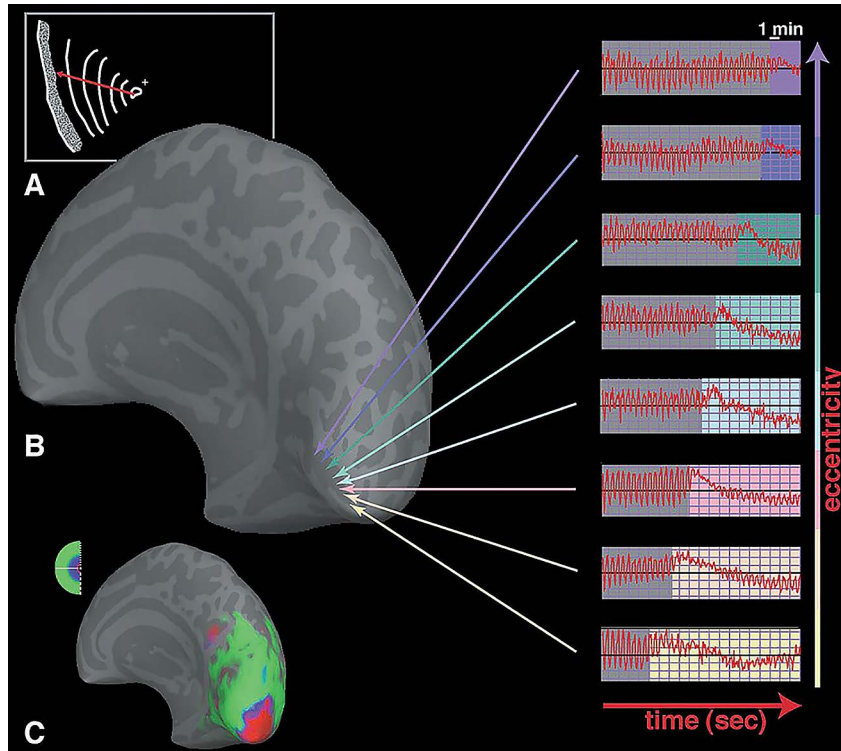


Fig. 1 Spreading suppression of cortical activation during migraine with aura. This finding was consistent with the progression of the aura from central to peripheral eccentricities in the corresponding visual field (A and C) from reference 25).

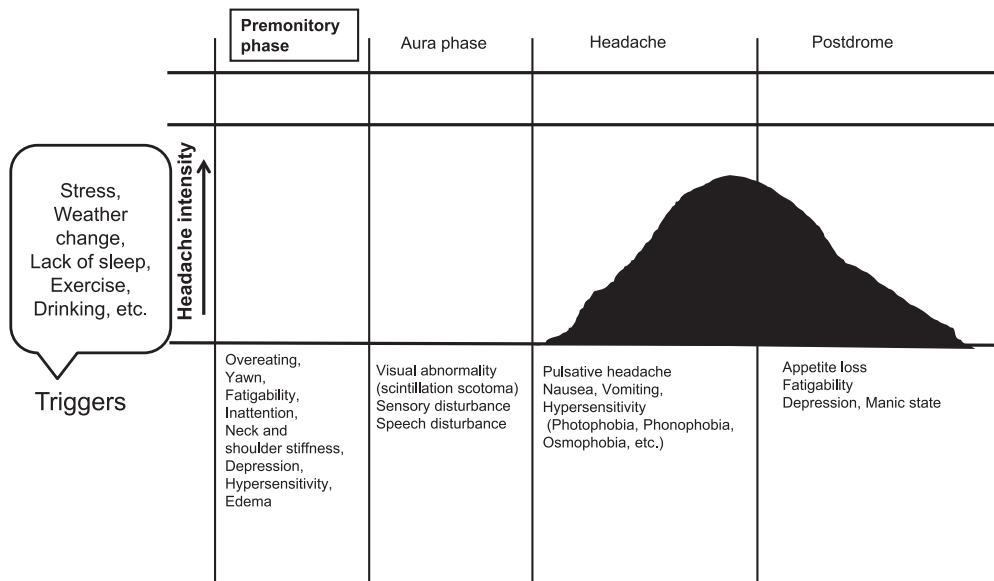


Fig. 2 The premonitory phase of migraine.

要因が多く起こる (Fig. 2)。この時に脳内の視床下部が既に活性化されていて、三叉神経脊髄路核との連絡が活発化する。予兆期初期には、後外側視床下部、中脳被蓋野、黒質・中脳水道周囲灰白質 (periaqueductal gray; PAG)、橋背側、後頭葉皮質、側頭葉皮質、前頭前野などがはじめに活性化され、

後期には、橋背側、後頭葉皮質、側頭葉皮質、前頭前野が活性化される。Schulte ら¹⁷⁾により、約1か月間毎日、前兆のない片頭痛患者に対してfMRIで脳内変化を観察した研究が報告された。様々な刺激を前投与して脳内変化を観察したところ、片頭痛発作の起きる前の予兆期より視床下部が既に活

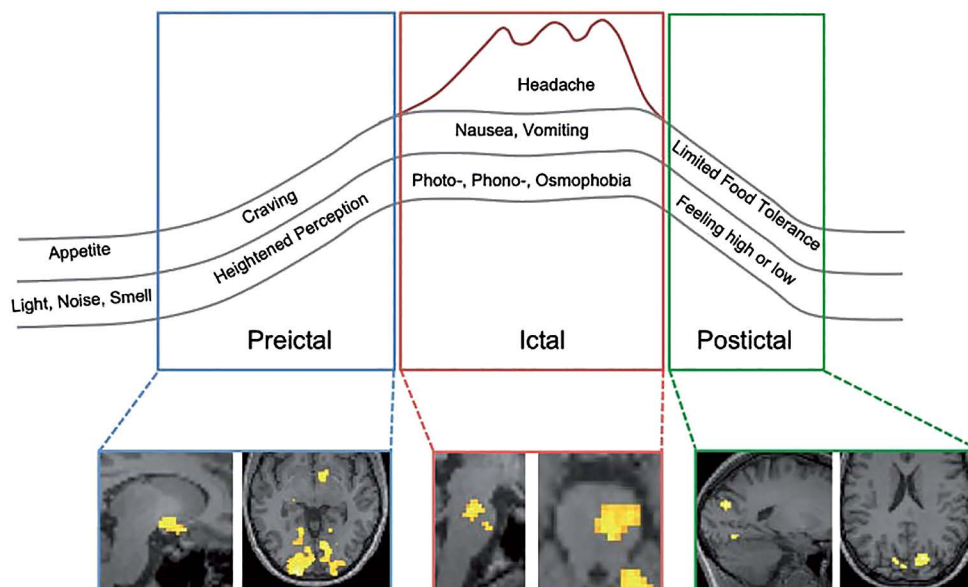


Fig. 3 Changes during the migraine cycle.

Schematic overview of the migraine cycle and results from functional MRI reproduced from reference 17).

性化されていて、三叉神経脊髄路核との連絡が活発化することが観察された。さらに発作中は、視床下部と橋背側との機能増強が認められ、発作後には視床下部と下部三叉神経脊髄路との機能増強が認められた (Fig. 3)。これらの結果より、片頭痛発症の generator として視床下部活性化が注目を集めるようになってきている。

3. 病態に関連した新規分子

近年、片頭痛病態の画像解析は目覚ましく進歩すると同時に新たに病態の原因となりうる新規分子も報告されてきている。ここでは、いくつかの片頭痛病態に関連している新規分子について述べる。

a. pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) 38

PACAP38 は、1989 年 Miyata ら³³⁾によりヒツジ脳の視床下部から単離・同定されたペプチドホルモンであり、ホルモン作用のほかに、血管拡張、神経細胞分化・生存維持、神経分泌系の活性化、シナプス可塑性の調節、神経前駆細胞分化、インスリン分泌促進、痛みの調節など様々な作用を有している。PACAP には、PACAP27 と PACAP38 があり、いずれも vasoactive intestinal polypeptide (VIP)/グルカゴン/セレクチンファミリーに属する。特に PACAP27 は VIP との相同性が高い (68%) (VIP には片頭痛誘発作用がない)。PACAP 含有細胞は視床下部に多く分布 (他に視交叉上核、室傍核、上乳頭体、後根神経節など) しており、その受容体は PAC1, VPAC1, VPAC2 があり、G 蛋白共役型受容体で、アデニレートシクラーゼ活性を持つ。また、PAC1 受容体は、PACAP と高い親和性がある^{17),34)}。現在、片頭痛発症メカニズムとして、

視床下部を中心として、PACAP38 が作用する以下のような経路が考えられている。視床下部から三叉神経脊髄路を介して、副交感神経系である上唾液核 (super salivary nucleus; SuS) や三叉神経節 (trigeminal nucleus; Tg) が活性化され、PACAP38, VIP, NPY, Ach, NO などが分泌され、硬膜血管拡張が起きる。また、mast cell より顆粒分泌、マクロファージの COX1, COX2 活性が上昇する³⁵⁾ (Fig. 4)。近年、この PACAP38 に対する拮抗薬 (ヒト・モノクローナル抗体) が片頭痛予防薬として開発され、臨床治験が行われ始めている³⁶⁾。

b. High mobility group box protein 1 (HMGB1)

HMGB1 (30 kDa) は、有核細胞細胞の核内に存在する非ヒストン核蛋白質である。核内においては DNA と結合し、DNA を折り曲げて、NF- κ B, ステロイドホルモン受容体など様々な転写因子の活性を間接的に調節している転写因子である。樹状細胞やマクロファージなどが活性化されると HMGB1 は核内から細胞質、細胞外へ放出され、advanced glycation end-products (AGE) 受容体である receptor for advanced glycation end products (RAGE) や toll-like receptor (TLR)-2/4 を受容体として刺激して damage associated molecular patterns (DAMPs) 活性を有する。DAMPs 活性により炎症性サイトカインを産生し、炎症を惹起し、組織因子の発現を誘導して止血反応を促進し、前駆細胞や幹細胞の遊走と増殖を誘導して、修復反応を促進する^{37),38)}。

近年、この HMGB1 が片頭痛病態の CSD の時に重要な役割を果たしていることが明らかとなった。CSD が起きると神経細胞に存在する Pannexin 1 (PANX1) チャネルが活性化される。PANX1 チャネルは、神経細胞で ATP 放出に関わるシグナル伝達に関与していると言われている。PANX1 チャネル活

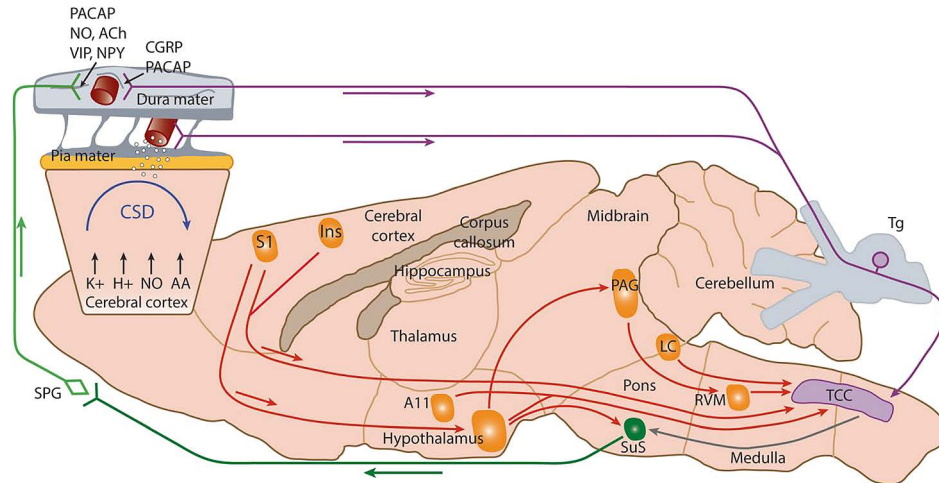


Fig. 4 The relationship between CSD and neuropeptides, especially PACAP38.

This cartoon is reproduced from reference 35). PACAP: pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide; NO: nitric oxide; ACh: acetylcholine; VIP: vasoactive intestinal peptide; NPY: neuropeptide Y; CGRP: calcitonin gene-related peptide; AA: arachidonic acid; SPG: sphenopalatine ganglia; SuS: super salivary nucleus; PAG: periaqueductal gray matter; LC: locus coeruleus; RVM: rostral ventromedial medulla; TCC: trigeminocervical; Tg: trigeminal nucleus; S1: somatosensory; Ins: insulae cortex.

性化により神経細胞の核内より HMGB1 が細胞質、さらには細胞外に放出され、アストロサイトの RAGE や TLR-2/4 受容体に作用して NF- κ B など活性化され、その後さらに HMGB1 の放出・分泌を促し、持続性の炎症変化を引き起こす。このことにより以前より CSD により惹起される大脳皮質神経細胞が、なぜ持続的に活性化されているかを説明したものである³⁹⁾。

c. acid-sensing ion channel 1 (ASIC1)

ASIC1 は、アミロライド (利尿薬の一種) 感受性陽イオンチャンネル分子群の一つで、感覚器を含む神経系に広く分布している。水素イオンが ASIC チャンネルを活性化し、酸味受容、痛覚惹起、聴覚受容の作用がある。アミロライドは、ASIC1 を阻害し、ラットの CSD モデルにおいて、針刺激により誘発される CSD は抑制するが、KCl 滴下による CSD 誘発の抑制には無効である。このアミロライドが片頭痛の前兆と頭痛発作の軽減を示したとの報告がある⁴⁰⁾。

4. 光過敏応答の知見

光過敏と片頭痛病態は深く関与していることが知られている。Burstein らは、光知覚は温存されているが機能的には盲目である被験者においても光が片頭痛の痛みを増強させることに注目して、この光過敏が、網膜上に存在する内因性光感受性網膜神経節細胞 (intrinsically photosensitive retinal ganglion cells; ipRGCs) の反応性によることを報告した⁴¹⁾。網膜の光受容体には錐体および桿体細胞が知られているが、それ以外にメラノプシンというオプシン型視物質を含有する ipRGCs が存在する。ipRGCs は全体の網膜細胞の 0.2% であるが、明

暗覚は、非イメージ形成の視覚を認識する。錐体細胞や桿体細胞は赤 (559 nm)、緑 (531 nm)、青 (419 nm)、桿体 (496 nm) にピークを持つが、この ipRGCs は 484 nm (ブルーライト) に反応し、錐体細胞や桿体細胞のピーク波長とは一致しない。また、ipRGCs からの入力系は、視床下部を介して橋や SuS に投射しており、片頭痛発症に深く関与していると考えられている⁴²⁾⁴³⁾。しかし、光刺激、ipRGCs 活性化、視床下部の活性化、大脳皮質への投射経路など、まだ、不明な点が多いため今後の研究成果が期待される。

おわりに

上述したように近年、片頭痛病態の研究は、今までは仮説の域を脱しえなかったことも画像診断の進歩および新たな分子の発見などにより、より明確に作用機序が明らかとなりつつある。しかし、片頭痛はヒトを対象とする疾患であるがゆえに、モデル動物などによる研究が難しいが、今後益々の科学技術の進歩によりより明確な片頭痛病態が明らかになってくるであろう。

※著者に本論文に関連し、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) Wolff HG. Headache and other head pain. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 1963.
- 2) Milner PM. Note on a possible correspondence between the scotomas of migraine and spreading depression of Leao. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1958;10:705.

- 3) 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.
- 4) Moskowitz MA. The neurobiology of vascular head pain. *Ann Neurol* 1984;16:157-168.
- 5) Moskowitz MA. Neurogenic versus vascular mechanisms of sumatriptan and ergot alkaloids in migraine. *Trends Pharmacol Sci* 1992;13:307-311.
- 6) Moskowitz MA, Buzzi MG, Sakas DE, et al. Pain mechanisms underlying vascular headaches. *Rev Neurol (Paris)* 1989;145:181-193.
- 7) Ferrari MD. Migraine. *Lancet* 1998;351:1043-1051.
- 8) Sicuteri F, Testi A, Anselmi B. Biochemical investigations in headache: increase in the hydroxyindoleacetic acid excretion during migraine attacks. *Int Arch Allergy* 1961;19:55-58.
- 9) Curran DA, Hinterberger H, Lance JW. Total plasma serotonin, 5-hydroxyindoleacetic acid and p-hydroxy-m-methoxymandelic acid excretion in normal and migrainous subjects. *Brain* 1965;88:997-1010.
- 10) Goadsby PJ. The pharmacology of headache. *Prog Neurobiol* 2000;62:509-525.
- 11) 鈴木則宏. セロトニンと片頭痛. *Prog Med* 2001;21:15-19.
- 12) Goadsby PJ, Lipton RB, Ferrari MD. Migraine-current understanding and treatment. *N Engl J Med* 2002;346:257-270.
- 13) Edvinsson L. Calcitonin gene-related peptide (CGRP) and the pathophysiology of headache: therapeutic implications. *CNS Drug* 2001;15:745-753.
- 14) Fusayasu E, Kowa H, Takeshima T, et al. Increased plasma substance P and CGRP levels, and high ACE activity in migraineurs during headache-free periods. *Pain* 2007;128:209-214.
- 15) 柴田 護, 福内靖男. 片頭痛の発生機序. *Brain Med* 2000;12:25-35.
- 16) Maniyar FH, Sprenger T, Monteith T, et al. Brain activations in the premonitory phase of nitroglycerin-triggered migraine attacks. *Brain* 2014;137:232-241.
- 17) Schulte LH, May A. The migraine generator revisited: continuous scanning of the migraine cycle over 30 days and three spontaneous attacks. *Brain* 2016;139:1987-1993.
- 18) Kaiser EA, Russo AF. CGRP and migraine: could PACAP play a role too? *Neuropeptides* 2013;47:451-461.
- 19) Graham JR, Wolff HG. Mechanism of migraine headache and action of ergotamine tartrate. *Arch Neurol Psychiatr* 1938;39:737-763.
- 20) Tfelt-Hansen PC. History of migraine with aura and cortical spreading depression from 1941 and onwards. *Cephalalgia* 2010;30:780-792.
- 21) Lashley KS. Patterns of cerebral integration indicated by the scotoma of migraine. *Arch Neurol Psychiatry* 1941;42:259-264.
- 22) Leao AAP. Spreading depression of activity in the cerebral cortex. *J Neurophysiol* 1944;78:359-390.
- 23) Lauritzen M. Cortical spreading depression as a putative migraine mechanism. *Trends Neurosci* 1987;10:8-13.
- 24) Lauritzen M. Pathophysiology of the migraine aura. The spreading depression theory. *Brain* 1994;117:199-210.
- 25) 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 U S A* 2001;98:4687-4692.
- 26) 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.
- 27) Woods RP, Iacoboni M, Mazziotto JC. Bilateral spreading cerebral hypoperfusion during spontaneous migraine headache. *N Engl J Med* 1994;331:1689-1692.
- 28) Cutrer FM, Sorensen AG, Weisskoff RM, et al. Perfusion-weighted imaging defects during spontaneous migrainous aura. *Ann Neurol* 1998;43:25-31.
- 29) Williamson DJ, Hargreaves RJ. Neurogenic inflammation in the cortex of migraine. *Microsc Res Tech* 2001;53:167-178.
- 30) Dodick DW. A phase-by-phase review of migraine pathophysiology. *Headache* 2018;58:4-16.
- 31) Karsan N, Bose P, Goadsby PJ. The migraine premonitory phase. *Continuum (Minneapolis)* 2018;24:996-1008.
- 32) Karsan N, Goadsby PJ. Biological insights from the premonitory symptoms of migraine. *Nat Rev Neurol* 2018;14:699-710.
- 33) Miyata A, Arimura A, Dahl RR, et al. Isolation of a novel 38 residue-hypothalamic polypeptide which stimulates adenylate cyclase in pituitary cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1989;164:567-574.
- 34) Rubio-Beltran E, Correnti E, Deen M, et al. PACAP38 and PAC₁ receptor blockade: a new target for headache? *J Headache Pain* 2018;19:64.
- 35) Waschek JA, Baca SM, Akerman S. PACAP and migraine headache: immunomodulation of neural circuits in autonomic ganglia and brain parenchyma. *J Headache Pain* 2018;19:23.
- 36) Loomis CM, Dutzar B, Ojala EW, et al. Pharmacologic characterization of ALD1910, a potent humanized monoclonal antibody against the pituitary adenylate cyclase-activating peptide. *J Pharmacol Exp Ther* 2019;369:26-36.
- 37) Wang H, Bloom O, Zhang M, et al. HMG-1 as a late mediator of endotoxin lethality in mice. *Science* 1999;285:248-251.
- 38) Huttunen HJ, Rauvala H. Amphotericin as an extracellular regulator of cell motility: from discovery to disease. *J Intern Med* 2004;255:351-366.
- 39) Karatas H, Erdener SE, GURSOY-OZDEMIR Y, et al. Spreading depression triggers headache by activating neuronal Panx1 channels. *Science* 2013;339:1092-1095.
- 40) Holland PR, Akerman S, Andreou AP, et al. Acid-sensing ion channel 1: a novel therapeutic target for migraine with aura. *Ann Neurol* 2012;72:559-563.
- 41) Nosedá R, Kainz V, Jakubowski M, et al. A neural mechanism for exacerbation of headache by light. *Nat Neurosci* 2010;13:239-245.
- 42) Nosedá R, Burstein R. Advances in understanding the mechanisms of migraine-type photophobia. *Curr Opin Neurol* 2011;24:197-202.
- 43) Nosedá R, Copenhagen D, Burstein R. Current understanding of photophobia, visual networks and headaches. *Cephalalgia* 2019;39:1623-1634.

Abstract**Recent advances in the elucidation of migraine pathophysiology**Eiichiro Nagata, M.D., Ph.D.¹⁾¹⁾Department of Neurology, Tokai University School of Medicine

Three hypotheses have been proposed so far regarding the pathophysiology of migraine: one is the “vascular theory”, which posits cerebral vascular dysfunction as the etiological factor. The second is the “neuronal theory”, which suggests that migraine is triggered by cortical spreading depression. The third is the “trigemino-vascular theory”, which postulates that migraine is triggered by inflammation of trigeminal nerves and vessels around trigeminal ganglion cells. Nowadays, the “trigemino-vascular theory” is widely accepted. However, recent advances in imaging analysis indicate that the origin of migraine lies in a premonitory phase which precedes the aura phase. Modern imaging techniques such as functional MRI and PET reveal high activity of the hypothalamic area during the premonitory phase of migraine. These findings suggest that hypothalamic activation might be a generator of a migraine attack. On the other hand, current analyses show that the photosensitivity of migraine (photophobia) could be caused by dysfunction of the newly discovered intrinsically photosensitive retinal ganglion cells (ipRGCs). In the absence of visual signaling from rods and cones, light activation of ipRGCs expressing melanopsin photopigment is sufficient to produce photophobia during migraine. The ipRGCs project to the hypothalamus; their activation might be the trigger for migraine attacks. Significant advances in molecular biology and imaging in recent years have clarified the previous hypotheses of migraine pathophysiology.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2020;60:20-26)

Key words: serotonin, premonitory phase, hypothalamus, PACAP38, intrinsically photosensitive retinal ganglion cells (ipRGCs)
