慶應義塾大学学術情報リポジトリ
Keio Associated Repository of Academic resouces

Title	気象変化による片頭痛発作発症・増悪の要因と対策
Sub Title	Weather changes and Migraine attacks: relationship, mechanism and strategy
Author	岩下, 達雄(Iwashita, Tatsuo)
Publisher	
Publication year	2015
Jtitle	科学研究費補助金研究成果報告書 (2014.)
JaLC DOI	
Abstract	片頭痛発作と気象との関係について個々の臨床・気象データを検討したところ, 片頭痛発作は低気圧の接近前後に起こる傾向があり, 気圧変化との関連が示唆された。天気が悪くなると頭痛が起こるなど, 片頭痛患者の間で感覚的に語られていたことと同様の傾向であった。また, 片頭痛の病態解明を目的とした研究で, 脳硬膜に侵害刺激を加えると, 三叉神経節でERKリン酸化が起こること, 皮質拡延性抑制(cortical spreading depression : CSD)は三叉神経節においてERKリン酸化を誘発させることを明らかにした。これらの結果は, CSDと三叉神経血管系の活性化との関係に重要な知見を提示するものと考えられた。 Migraineurs frequently report that their attacks may be precipitated by "triggers." Many migraineurs thought that weather and barometric changes triggered their migraine attacks. We evaluated relationship between barometric change and clinical records of headache attacks. Results of our study suggest that barometric changes may contribute to onset of migraine attacks. In this study, we investigated the response in the dura mater to nociceptive stimulation. We also examined the level of ERK phosphorylation in the trigeminal ganglion following cortical spreading depression (CSD), which is thought to play an important role in migraine pathophysiology. These results indicate that CSD can activate dural TRPV1 to send nociceptive signals to the trigeminal system, and they provide important clues regarding the relationship between CSD and the trigeminovascular system.
Notes	研究種目：挑戦的萌芽研究 研究期間：2012～2014 課題番号：24659292 研究分野：神経内科, 頭痛, 認知症
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KAKEN_24659292seika

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９、Ｚ－１９　（共通）

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

平成 ２７ 年　 ６ 月　 ３ 日現在

機関番号：３２６１２
研究種目：挑戦的萌芽研究
研究期間：2012～2014
課題番号：２４６５９２９２

研究課題名（和文）気象変化による片頭痛発作発症・増悪の要因と対策

研究課題名（英文）Weather changes and Migraine attacks: relationship, mechanism and strategy

研究代表者
岩下　達雄（IWASHITA, TATSUO）

慶應義塾大学・医学部・講師

研究者番号：３０４４９０１１

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　　1,900,000円

研究成果の概要（和文）：片頭痛発作と気象との関係について個々の臨床・気象データを検討したところ、片頭痛発作は低気圧の接近前後に起こる傾向があり、気圧変化との関連が示唆された。天気が悪くなると頭痛が起こるなど、片頭痛患者の間で感覚的に語られていたことと同様の傾向であった。また、片頭痛の病態解明を目的とした研究で、脳硬膜に侵害刺激を加えると、三叉神経節でERKリン酸化が起こること、皮質拡延性抑制（cortical spreading depression：CSD）は三叉神経節においてERKリン酸化を誘発させることを明らかにした。これらの結果は、CSDと三叉神経血管系の活性化との関係に重要な知見を提示するものと考えられた。

研究成果の概要（英文）：Migraineurs frequently report that their attacks may be precipitated by “triggers.” Many migraineurs thought that weather and barometric changes triggered their migraine attacks. We evaluated relationship between barometric change and clinical records of headache attacks. Results of our study suggest that barometric changes may contribute to onset of migraine attacks.
In this study, we investigated the response in the dura mater to nociceptive stimulation. We also examined the level of ERK phosphorylation in the trigeminal ganglion following cortical spreading depression (CSD), which is thought to play an important role in migraine pathophysiology. These results indicate that CSD can activate dural TRPV1 to send nociceptive signals to the trigeminal system, and they provide important clues regarding the relationship between CSD and the trigeminovascular system.

研究分野：神経内科、頭痛、認知症

キーワード：片頭痛　三叉神経節　CSD　気象病　頭痛　気圧変化

１．研究開始当初の背景

本研究は、気象変化の片頭痛発作への関与について調査することで、片頭痛の病態解明の手がかりおよび片頭痛発作を予防するための方法を検討することを目標として申請した。疼痛はあらゆる疾患にみられる症状で、その機序の解明および治療法の確立は一刻も早く望まれている課題であり、そのひとつに頭痛があげられる。本邦では頭痛患者が約3000万人存在し、その中でも片頭痛の有病率は8.4%であり、約800万人もの患者がいると推定されている。片頭痛発作により毎日60万人の日本人が苦痛を感じ、生活を妨げられており、頭痛による生産性の低下は年間約3000 億円の経済的損失を日本経済にもたらしている。にもかかわらず、片頭痛の病態は未だに不明な点が多く、治療法も発作頓挫療法にとどまっているのが現状である。一方で気候・気象変化（とくに天気の崩れ）が疾病の発病や症状の消長に大きく影響することは世間一般に広く知られており、代表的疾患のひとつに片頭痛があげられる。しかし、このような自然環境の変化による慢性疼痛の発症・増悪に対する影響を科学的に実証することは非常に困難であった。

２．研究の目的

片頭痛発作は低気圧の接近前後に多く認められ、気圧変化との関連が日常の外来診療における経験からも示唆されていたが、気象変化による片頭痛の発症・増悪に対する影響を科学的に実証することは非常に困難であり、現在まで疫学的検討が行われるのみであった。気象変化との関係についても、その日の病院所在地域の気象台発表データを利用するという大雑把な方法に頼るしかなかった。しかし、昨今の気象変化はより狭い範囲で短時間に起こっており、住生活環境の向上に伴って、実際に体感している気温や湿度などは気象台発表のデータとは大きくかけ離れており、一人ひとりのライフスタイルも大きく異なっていることから、一つの集団としてとらえて検討することは難しい状況となっている。そこで、片頭痛患者個々の頭痛発作と、個人単位の気象データとの関係を詳細に検討することで、気圧の低下速度や暴露時間、気温や湿度の詳細な変化が片頭痛発作のtrigger となっていることを発見することを目的とした。気象変化と発作との関係が明らかになれば、あらかじめ頭痛発作を予測することが可能となり、自分である程度予防することも可能となる。これによって片頭痛患者のQOLが改善するばかりでなく、医療費削減への貢献も期待できる。また、ヨーロッパでは季節病・気象病としてその概念が確立されており、ドイツでは疾患別の危険予報を日々提供している番組もある。今後、日本においても健康予報として疾病の症状悪化などの予測情報の提供など、新たな分野への発展も期待可能と思われる。

片頭痛の病態生理は未だ明らかにされていない点が多い。そのようななか、脳硬膜や三叉神経節は片頭痛の病態を考える上で重要な役割を示すとともに片頭痛の前兆はCortical spreading depression(CSD)による脳血流変化を伴う現象と考えられ、CSD と三叉神経節との密な関係が示唆されている。また、四肢末梢の侵害刺激により後根神経節や脊髄後角でextracellular signal-regulated kinase（ERK）のリン酸化が生じることが知られている。本研究では、脳硬膜および CSD と、三叉神経活性化との関係を明らかにするため、硬膜への侵害刺激およびCSDによる三叉神経節におけるERKリン酸化の検討をおこなった。

３．研究の方法

(1)片頭痛発作と気象との関係

①片頭痛患者一人ひとりの頭痛の発症経過について詳細に記録した。研究対象者は、外来に通院していて片頭痛と診断されている患者のうち、頭痛発作に気象変化が関与していると臨床的に推測されている患者とした。頭痛発作に関しては、頭痛の発症時間や性状などを詳細に把握することが可能である「頭痛ダイアリー」を利用した。これは、診療ガイドラインでグレードAとして推奨され、臨床的にも広く使用されている。

②片頭痛患者個人単位での気象データを詳細に記録した。研究対象者に携帯型データロガーを身に付けてもらうことで、より詳細な気象データを記録した。このデータロガーは、温度，湿度，大気圧の測定が可能であり、15分ごとの記録を約3ヵ月分保存することができる小型装置である。記録されたデータについては、次回の外来受診時に回収した。地域の気象データについては気象庁発表データを利用して確認をおこなった。

③片頭痛患者ごとに、それぞれの頭痛発作とその時々の個人気象データ情報を照らし合わせ、頭痛発作に対する気象の影響について、気圧だけでなく、気温、湿度の観点からも患者単位で詳細に検討をおこなった。

(2)脳硬膜 TRPV1 受容体を介する ERK のリン酸化（Western blot）

Sprague-Dawley（SD）種ラットを用いて深麻酔下に頭頂部を皮切し頭蓋骨を露出後、confluent sinus を中心に硬膜を残して頭蓋骨を摘出し、直径 10mm の burr-hole を作成した。30 分後、burr-hole 硬膜上に 10mM capsaicin を投与し、1分、3分、5分後に三叉神経節を摘出した。Western blot にてphosphorylated ERK（pERK）およびERKの検出をおこない、そのリン酸化の程度をdensitometryで定量化し検討した。

(3)脳硬膜 TRPV1 受容体を介する ERK のリン酸化（免疫組織化学）

SD種ラットを用い、深麻酔下に頭頂部を皮切

し頭蓋骨を露出後、confluent sinus を中心に硬膜を残して頭蓋骨を摘出し、直径 10㎜の burr-hole を作成した。30 分後、burr-hole 硬膜上に 10㎜ capsaicin を投与し、1 分、3 分、5 分後に三叉神経節を摘出した。control には ethanol を生食で溶解し 10%とした溶液を投与し 3 分後に同様の処置をおこなった。7μm の連続切片を作成し pERK の抗体を用い免疫組織化学染色をおこなった。これらのうち、各群連続 16 切片の全視野において、全細胞数に対する pERK の割合を算出した。

(4)三叉神経節における ERK リン酸化が脳硬膜を起源
SD ラット頭頂部の頭蓋骨を硬膜は残したまま取り除き、逆行性 tracer である true blue（TB）を投与して頭蓋骨で蓋をした。14 日後に再び頭蓋骨を取り外してカプサイシンによる侵害刺激を加え、3 分後に三叉神経節を摘出して免疫組織化学染色により観察した。

(5)CSD が三叉神経節における ERK リン酸化に及ぼす影響
SD ラット脳表に DC 電極を設置し、confluent sinus の左右 2 か所に滴下用の hole を作成。それぞれの hole に KCl を 10μℓずつ滴下することで CSD を誘発させた。control 群（group-1）では KCl の代わりに生食を滴下した。CSD が 1 回観察（group-2）されたらすぐに三叉神経節を摘出し、group-3 は CSD を 30 分間観察後に三叉神経節を摘出した。また CSD を誘発する前に TRPV1 受容体 antagonist である capsazepine を髄腔内投与（group-5）してから CSD を誘発し、control（group-4）には capsazepine の代わりに vehicle を髄腔内に事前投与してから CSD を誘発した。CSD を 30 分間観察した後、三叉神経節を摘出し、摘出した三叉神経節を Western blot にて、リン酸化 ERK および ERK の検出をおこない、そのリン酸化の程度を densitometry で定量化して比較検討した。

４．研究成果

(1)片頭痛発作と気象との関係
頭痛ダイアリーを基に臨床データを集め検討したところ、片頭痛発作は低気圧の接近前後に多く起きている傾向が認められ、気圧変化との関連が示唆された。この結果は、これまで「天気が悪くなると症状が起こる」「痛みなどがひどくなってきたので天気が崩れる」と患者の間で感覚的に語られていたことと一致するものであり、同じ気象病である関節リウマチ患者の気圧変化との関連についての報告と同様の傾向がみられた。片頭痛発作は低気圧の接近前後に多く認められ、気圧変化との関連が日常の外来診療における経験からも示唆されていたが、気象変化による片頭痛の発症・増悪に対する影響を科学的に実証することは非常に困難であり、これまで疫学的検討がおこなわれるのみであった。気象変化との関係についても、その日の天候と救急外来受診患者数との関係などを比較検討するものであり、天候についても病院所在地域の気象台発表のデータを利用するという手法であった。しかし、昨今のゲリラ豪雨などからも原因と考えている気象変化はより狭い範囲で短時間に起こっており、また、エアコンなどの空調設備の発達、アルミサッシによる密閉性の向上など、生活環境の変化に伴って、外界の環境、とくに気温、湿度は気象台発表のそれとは大きくかけ離れてきている。一人ひとりのライフスタイルも大きく異なっていることから、一つの集団としてとらえて検討するには限界となっていた。これまで報告されてきたような低気圧などといった大雑把な気象変化ではなく、本研究のように気圧の低下速度や暴露時間、気温や湿度の詳細な変化といった患者個人単位の気象データと頭痛発作との関係を詳細に検討した研究はこれまで報告されていない。さらなるデータを蓄積し検討を進めていくことで、気象変化と片頭痛発作との関係がより明らかになれば、あらかじめ頭痛発作を予測することが可能となり、自分である程度予防することも出来るようになる。これによって片頭痛患者の QOL が改善するばかりでなく、医療費削減への貢献も期待できる。

(2)脳硬膜 TRPV1 受容体を介する ERK のリン酸化（Western blot）
脳硬膜へのカプサイシン刺激 3 分後に control と比較して有意なリン酸化上昇を認め、その後リン酸化は減少した（図 1）。

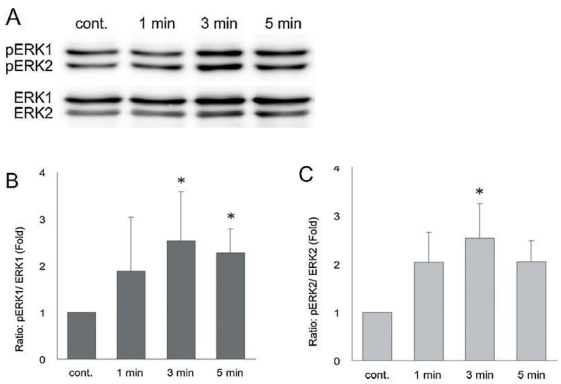
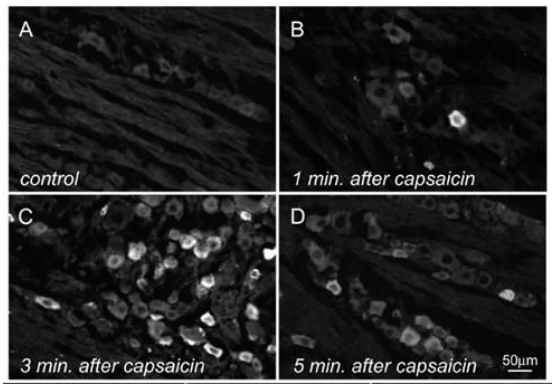


図 1：三叉神経節における ERK リン酸化の経時的変化（Western blot）

(3)脳硬膜 TRPV1 受容体を介する ERK のリン酸化（免疫組織化学）
三叉神経節において、刺激 1 分後(図 B 1.5%)、3 分後（図 C 4.0%、$p < 0.05$）および 5 分後（図 D 2.3%）において control（図 A 0.6%）と比較して、リン酸化の上昇を認めた。3 分後にはリン酸化の上昇がピークとなり、5 分後には減少した。この結果は Western blot による時間経過と一致していた（図 2）。



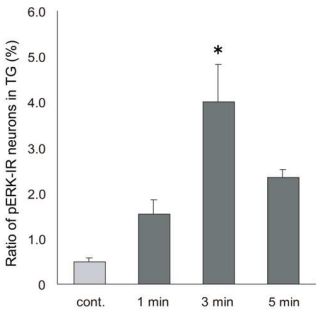


図 2：三叉神経節における ERK リン酸化の経時的変化（免疫組織化学）

(4)三叉神経節における ERK リン酸化が脳硬膜を起源

逆行性 tracer である TB による観察で三叉神経節における ERK リン酸化が脳硬膜を起源としていることが確認された（図 3）。

三叉神経節において tracer が集積している大部分の TRPV1 含有細胞は、面積 600㎡未満の小型神経細胞であり、これらの 83%が ERK リン酸化を示した（図 4）。

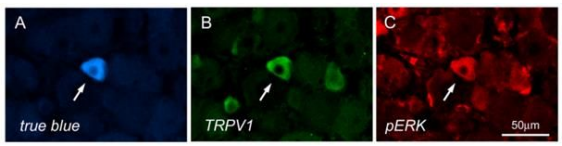


図 3：三叉神経節における TB、TRPV1、pERK 陽性細胞

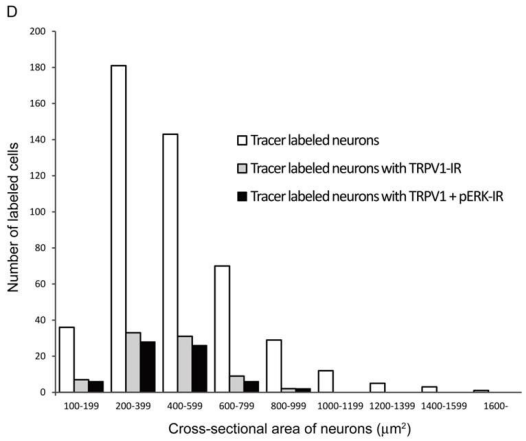


図 4：神経細胞の大きさ別の TB、TRPV1、pERK 陽性細胞数

(5) CSD が三叉神経節における ERK リン酸化に及ぼす影響

CSD を 1 回だけ刺激した群（group-2）では三叉神経節において ERK リン酸化は増強されなかった。一方、30 分間 CSD を持続して刺激をおこなった群（group-3）では優位にリン酸化が亢進した（図 5）。

また、Capsazepine を髄腔内に事前に投与してから 30 分間 CSD を持続して刺激をおこなった群（group-5）では control（group-4）と比較して三叉神経節において ERK リン酸化の抑制が示された（図 6）。

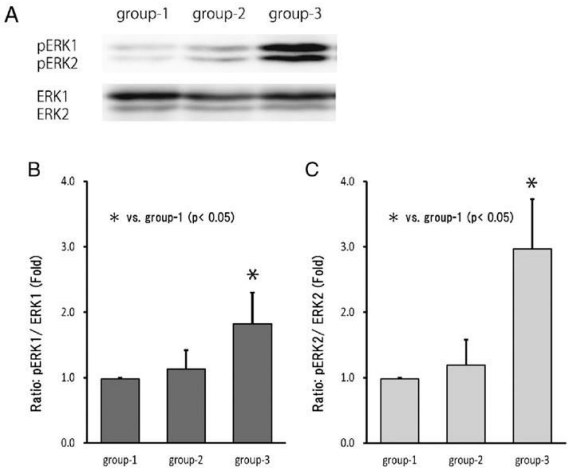


図 5：CSD 誘発による三叉神経節の ERK リン酸化

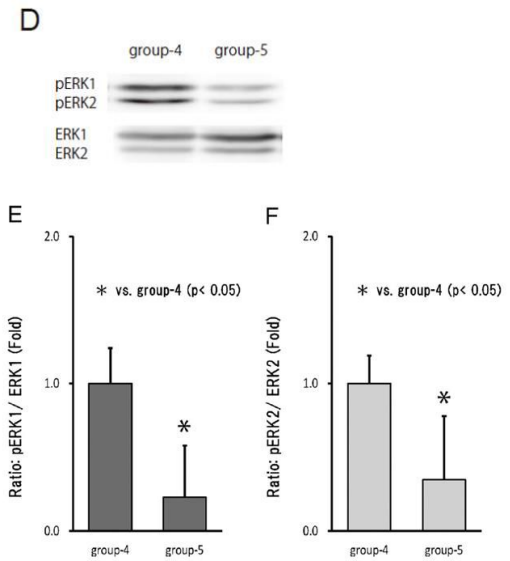


図 6：Capsazepine 投与による CSD 後の ERK リン酸化抑制

一連の実験で、脳硬膜にある TRPV1 受容体への侵害刺激によって三叉神経節において ERK リン酸化が引き起こされることを明らかにした。また、CSD の持続が三叉神経節において ERK リン酸化を起こすことも明らかとなった。ERK リン酸化と三叉神経節の感作との関係が明らかにされてきており、今回の実験結果で、CSD の後に三叉神経節において ERK

リン酸化の増加が示されたことから、CSD と三叉神経血管系の活性化に関する重要な手掛かりになるものと思われる。このことは CSD が片頭痛関連の感作に関与している可能性が考えられ、また、片頭痛の病態生理を考えるうえで、TRPV1 の極めて重要な役割を意味しており、片頭痛の病態解明につながるだけでなく、新しい治療方法の手掛かりとなる可能性を秘めていると考えられる。

５．主な発表論文等

〔雑誌論文〕（計８件）

① Iwashita T, Shimizu T, Shibata M, Toriumi H, Ebine T, Funakubo M, Suzuki N. Activation of extracellular signal-regulated kinase in the trigeminal ganglion following both treatment of the dura mater with capsaicin and cortical spreading depression. Neurosci Res. 査読有, Vol.77,2013,110-119.
doi: 10.1016/j.neures.2013.08.001.

② Sato H, Shibata M, Shimizu T, Shibata S, Toriumi H, Ebine T, Kuroi T, Iwashita T, Funakubo M, Kayama Y, Akazawa C, Wajima K, Nakagawa T, Okano H, Suzuki N. Differential cellular localization of antioxidant enzymes in the trigeminal ganglion. Neuroscience. 査読有, Vol.248,2013,345-358.
doi: 10.1016/j.neuroscience.2013.06.010.

③ Shimizu T, Shibata M, Toriumi H, Iwashita T, Funakubo M, Sato H, Kuroi T, Ebine T, Koizumi K, Suzuki N. Reduction of TRPV1 expression in the trigeminal system by botulinum neurotoxin type-A. Neurobiol Dis. 査読有, Vol.48,2012,367-78.
doi: 10.1016/j.nbd.2012.07.010.

④Kuroi T, Shimizu T, Shibata M, Toriumi H, Funakubo M, Iwashita T, Sato H, Koizumi K, Suzuki N. Alterations in microglia and astrocytes in the trigeminal nucleus caudalis by repetitive TRPV1 stimulation on the trigeminal nociceptors. Neuroreport. 査読有, Vol 23,2012,560-5.
doi: 10.1097/WNR.0b013e3283546242.

〔学会発表〕（計３件）

①Unno Y, Iwashita T. Trend of patients at headache clinic. 17th Congress of the International Headache Society May 15, 2015 Valenca, Spain.

②Iwashita T. Effect of cortical spreading depression on the phosphorylation of ERK in the trigeminal ganglion of rat. 16th Congress of the International Headache Society June 28, 2013 Boston, USA.

③Iwashita T, The neuronal size with pERK immunoreactivity in the trigeminal ganglion after nociceptive stimulation of the dura mater. The Asian Regional Coference for Headache, October 27, 2012, Taipei, Taiwan.

６．研究組織

(1)研究代表者

岩下　達雄（IWASHITA TATSUO）
慶應義塾大学・医学部・講師（非常勤）
研究者番号：30449011

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

なし