

VIII

遺伝子

片頭痛は遺伝的素因があるか

推奨

片頭痛は家系内発症例が多く、連鎖解析や双子研究からも遺伝的素因の存在はほぼ確実であり、複数の遺伝子が関与して発症することが推測されている。しかし、まだ確実な原因遺伝子や疾患感受性遺伝子はみつかっていない。

グレード B

背景・目的

片頭痛の原因遺伝子や疾患感受性遺伝子の同定に向けて多くの研究がなされている。家族性片麻痺性片頭痛において、現在までに3つの原因遺伝子が判明したが³、一般の片頭痛における関与は否定的である。候補遺伝子アプローチによる関連解析も数多く、一部ではメタ解析が行われている。また、連鎖解析や大規模なゲノムワイド関連解析(Genome-Wide Association Study: GWAS)が進められ、複数の染色体座位や遺伝子が報告されているが³、詳細な病態機序はいまだ不明である。

解説・エビデンス

片頭痛の家族内発症が多いことは以前から指摘されていたが³、それが遺伝的素因に基づくものであるのか、環境因子によるものであるのか、あるいは有病率が高いことによる単なる偶然であるのか議論の多いところであった。

近年の家系解析¹⁾や双生児研究^{2,3)}などの結果、片頭痛は、複数の遺伝的素因と複数の環境因子が関与している多因子遺伝病であることが示唆された。前兆のない片頭痛では遺伝的素因と環境因子の関与が³、前兆のある片頭痛では遺伝的素因がより強く関与すると報告されているが³、前兆の有無で差がなかったとの報告^{4,5)}もある。

片頭痛の遺伝子研究は、前兆のある片頭痛の特殊型である家族性片麻痺性片頭痛(familial hemiplegic migraine: FHM)の一部の家系で、原因遺伝子が報告⁶⁾されたことが端緒となり、現在までに *FHM1*、*FHM2*、*FHM3* が同定されている(詳細は、CQVIII-4の解説・エビデンス、299頁参照)。いずれの遺伝子も細胞膜のチャネル機能に関与し、神経細胞の易興奮性と片頭痛の病態との関連性が

示唆され⁷⁾,片頭痛研究を大きく前進させる原動力となった。しかし、一般の片頭痛における FHM の原因遺伝子の関与については、関連解析などにおいて否定的な結果⁸⁾が得られている。

FHM ではない家族性片頭痛患者の K⁺チャンネルに着目した家系解析において、*KCNK18* 遺伝子の変異との有意な関連性が新たに報告されている⁹⁾。

片頭痛の疾患感受性遺伝子については、候補遺伝子アプローチにより、多数の報告や追試がなされているが³⁾,その結果は一致しないことが多い。一部でメタ解析が進められ、*ACE*¹⁰⁾, *MTHFR*^{10,11)}, *ESR-1*¹²⁾, *5-HTT*¹³⁾などで有意な関連性が報告されている。

連鎖解析では、複数の染色体座位が報告されているが³⁾,遺伝子は同定されていない。

GWAS では、*PRDM16*, *TRPM8*, *LRP1* などの関連が報告¹⁴⁾されているが³⁾,個々の遺伝因子の寄与率は高いとはいえず、詳細な病態機序もいまだ不明である。

●文献

- 1) Russell MB, Olesen J : Increased familial risk and evidence of genetic factor in migraine. *BMJ* 1995 ; 311 (7004): 541-544.
- 2) Ulrich V, Gervil M, Kyvik KO, Olesen J, Russell MB : Evidence of a genetic factor in migraine with aura : a population-based Danish twin study. *Ann Neurol* 1999 ; 45 (2): 242-246.
- 3) Russell MB, Ulrich V, Gervil M, Olesen J : Migraine without aura and migraine with aura are distinct disorders. A population-based twin survey. *Headache* 2002 ; 42 (5): 332-336.
- 4) Nyholt DR, Gillespie NG, Heath AC, Merikangas KR, Duffy DL, Martin NG : Latent class and genetic analysis does not support migraine with aura and migraine without aura as separate entities. *Genet Epidemiol* 2004 ; 26 (3): 231-244.
- 5) Ligthart L, Boomsma DI, Martin NG, Stubbe JH, Nyholt DR : Migraine with aura and migraine without aura are not distinct entities : further evidence from a large Dutch population study. *Twin Res Hum Genet* 2006 ; 9 (1): 54-63.
- 6) Ophoff RA, Terwindt GM, Vergouwe MN, van Eijk R, Oefner PJ, Hoffman SM, Lamerdin JE, Mohnweiser HW, Bulman DE, Ferrari M, Haan J, Lindhout D, van Ommen GJ, Hofker MH, Ferrari MD, Frants RR : Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the Ca²⁺ channel gene CACNL1A4. *Cell* 1996 ; 87 (3): 543-552.
- 7) de Vries B, Frants RR, Ferrari MD, van den Maagdenberg AM : Molecular genetics of migraine. *Hum Genet* 2009 ; 126 (1): 115-132.
- 8) Nyholt DR, LaForge KS, Kallela M, Alakurtti K, Anttila V, Färkkilä M, Hämaläinen E, Kaprio J, Kaunisto MA, Heath AC, Montgomery GW, Göbel H, Todt U, Ferrari MD, Launer LJ, Frants RR, Terwindt GM, de Vries B, Verschuren WM, Brand J, Freilinger T, Pfaffenrath V, Straube A, Ballinger DG, Zhan Y, Daly MJ, Cox DR, Dichgans M, van den Maagdenberg AM, Kubisch C, Martin NG, Wessman M, Peltonen L, Palotie A : A high-density association screen of 155 ion transport genes for involvement with common migraine. *Hum Mol Genet* 2008 ; 17 (21): 3318-3331.
- 9) Lafrenière RG, Cader MZ, Poulin JF, Andres-Enguix I, Simoneau M, Gupta N, Boisvert K, Lafrenière F, McLaughlan S, Dubé MP, Marcinkiewicz MM, Ramagopalan S, Ansorge O, Brais B, Sequeiros J, Pereira-Monteiro JM, Griffiths LR, Tucker SJ, Ebers G, Rouleau GA : A dominant-negative mutation in the TRESK potassium channel is linked to familial migraine with aura. *Nat Med* 2010 ; 16 (10): 1157-1160.
- 10) Schürks M, Rist PM, Kurth T : MTHFR 677C>T and ACE D/I polymorphisms in migraine : a systematic review and meta-analysis. *Headache* 2010 ; 50 (4): 588-599.
- 11) Samaan Z, Gaysina D, Cohen-Woods S, Craddock N, Jones L, Korszun A, Owen M, Mente A, McGuffin P, Famer A : Methylenetetrahydrofolate reductase gene variant (MTHFR C677T) and migraine : a case control study and meta-analysis. *BMC Neurol* 2011 ; 11 : 66.
- 12) Schürks M, Rist PM, Kurth T : Sex hormone receptor gene polymorphisms and migraine : a systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia* 2010 ; 30 (11): 1306-1328.
- 13) Liu H, Liu M, Wang Y, Wang XM, Qiu Y, Long JF, Zhang SP : Association of 5-HTT gene polymorphisms with migraine : a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Sci* 2011 ; 305 (1-2): 57-66.
- 14) Chasman DI, Schürks M, Anttila V, de Vries B, Schminke U, Launer LJ, Terwindt GM, van den Maagdenberg AM, Fendrich K, Völzke H, Ernst F, Griffiths LR, Buring JE, Kallela M, Freilinger T, Kubisch C, Ridker PM, Palotie A, Ferrari MD, Hoffmann W, Zee RY, Kurth T : Genome-wide association study reveals three susceptibility loci for common migraine in the general population. *Nat Genet* 2011 ; 43 (7): 695-698.

●検索式・参考にした二次資料

・検索 DB : PubMed (2011/10/07)
慢性頭痛の診療ガイドラインⅧ-1 と同様の検索式を用い、2004 年以降のみに絞り込みを行った migraine
& association 877
& genetics 897
& polymorphisms 213

& (genetic factor OR genetic factors) 287
& genetic influence 44
& familial occurrence 239
& inheritance 59
& twin 48
& segregation 6
& adoption 3
& linkage 108

群発頭痛は遺伝的素因があるか

推奨

群発頭痛は有意に家族内発症例が多く、遺伝的素因が関与する可能性は高い。環境因子の存在や遺伝的異質性のため、原因遺伝子や疾患感受性遺伝子の同定までには至っていない。

グレードB

背景・目的

家族調査や双子研究などから、群発頭痛において遺伝的素因は関与するとの報告がなされているが、その遺伝形式など詳細はいまだ不明である。一部の遺伝子多型との関連も指摘されているが、群発頭痛の臨床的多様性やその有病率の低いことがさらなる解析を困難にしている。

解説・エビデンス

群発頭痛を対象とした遺伝疫学研究の報告をまとめると、群発頭痛患者の1親等に群発頭痛を有する確率は、一般より5~18倍高く、2親等の場合には1~3倍高くなることが示されており、群発頭痛が、環境因子のほかに遺伝的素因を有することを示唆している¹⁾。

群発頭痛の原因遺伝子や疾患感受性遺伝子に関する多数の検討が行われている。

群発頭痛の病態仮説の観点から注目されている、視床下部との関連性が深い生理活性ペプチドのオレキシン(ヒポクレチン)に関する検討では、hypocretin receptor 2 遺伝子(HCRTR2: MIM ID 602393)の1246G>A変異[rs2653349]のGG多型が、群発頭痛で有意に多いという2報告²⁾と関連が認められた1報告³⁾があり、3報告のメタ解析では有意な関連性を示した⁴⁾。

alcohol dehydrogenase 4 遺伝子(ADH4: MIM ID 103740) exon 7 の925A>G変異[rs1126671]は、群発頭痛でAA多型が2倍以上高頻度であることが報告⁵⁾されている。

治療との関連では、guanine nucleotide-binding protein β 3 遺伝子(GNB3: MIM ID 139130) 825C>T[rs5443]のCT多型は、CC多型に比べてトリプタンの有効性が3倍よいと報告⁶⁾されている。

これらの遺伝子が群発頭痛の原因遺伝子や疾患感受性遺伝子であることを確定するためには、

さらなる臨床遺伝学的知見の集積が必要である。

なお、群発頭痛を対象としたゲノムワイド関連解析(Genome-Wide Association Study: GWAS)が³1件行われているが、有意なものは報告されていない³⁾。

●文献

- 1) Russell MB: Epidemiology and genetics of cluster headache. *Lancet Neurol* 2004; 3(5): 279-283.
- 2) Schürks M, Kurth T, Geissler I, Tesson G, Diener HC, Roskopf D: Cluster headache is associated with the G1246A polymorphism in the hypocretin receptor 2 gene. *Neurology* 2006; 66(12): 1917-1919.
- 3) Baumber L, Sjöstrand C, Leone M, Harty H, Bussone G, Hilert J, Trembath RC, Russell MB: A genome-wide scan and HCRTR2 candidate gene analysis in a European cluster headache cohort. *Neurology* 2006; 66(12): 1888-1893.
- 4) Rainero I, Rubino E, Valfrè W, Gallone S, De Martino P, Zampella E, Pinessi L: Association between the G1246A polymorphism of the hypocretin receptor 2 gene and cluster headache: a meta-analysis. *J Headache Pain* 2007; 8(3): 152-156.
- 5) Rainero I, Rubino E, Gallone S, Fenoglio P, Negro E, De Martino P, Savi L, Pinessi L: Cluster headache is associated with the alcohol dehydrogenase 4 (ADH4) gene. *Headache* 2010; 50(1): 92-98.
- 6) Schürks M, Kurth T, Stude P, Rimbach C, de Jesus J, Junjic M, Diener HC, Roskopf D: G protein beta3 polymorphism and triptan response in cluster headache. *Clin Pharmacol Ther* 2007; 82(4): 396-401.

●検索式・参考にした二次資料

・検索 DB: PubMed(2011/10/11)
慢性頭痛の診療ガイドラインⅧ-2と同様の検索式を用い、2004年以降のみに絞り込みを行った。
cluster headache
& association 73
& genetics 60
& polymorphisms 14
& (genetic factor OR genetic factors) 21
& genetic influence 4
& familial occurrence 24
& inheritance 4
& twin 9
& segregation 0
& adoption 0
& linkage 7

緊張型頭痛は遺伝的素因があるか

推奨

緊張型頭痛の発症には、環境因子が強く関与しているものと考えられるが、一部の病型では遺伝的素因が存在する可能性はある。

グレードC

背景・目的

片頭痛、群発頭痛に比して、緊張型頭痛における遺伝的素因に関する研究は少なく、一部の双子研究に限られている。発症には主に環境因子が関与すると考えられているが、頻発反復性緊張型頭痛では遺伝的素因が関与するとの報告もある。

解説・エビデンス

デンマークの New Danish Twin Register を用いた 5,360 例による双子研究¹⁾では、反復発作性緊張型頭痛では一卵性と二卵性での一致率に有意な差はなく、遺伝因子はあったとしても確実に影響するものは存在しないと推察された。

その後、同 Register を用いて、11,199 例の片頭痛を有していない緊張型頭痛患者を対象とした検討²⁾では、頻発反復性緊張型頭痛では、一卵性で二卵性より有意に一致率が高かった。稀発反復性緊張型頭痛は、女性でのみ一卵性で二卵性より有意に一致率が高かったが、男性との相違はわずかであった。以上より、頻発反復性緊張型頭痛では遺伝的素因が関与するが、稀発反復性緊張型頭痛では環境因子が主であると結論づけている。なお、慢性緊張型頭痛に関しては結論に至らなかったとしている。

緊張型頭痛の遺伝的素因の有無を明らかにするためには、さらなる他地域や異なる人種を対象とした臨床遺伝学的知見の集積が必要である。

●文献

- 1) Ulrich V, Gervil M, Olesen J : The relative influence of environment and genes in episodic tension-type headache. *Neurology* 2004 ; 62 (11): 2065-2069.
- 2) Russell MB, Saltyte-Benth J, Levi N : Are infrequent episodic, frequent episodic and chronic tension-type headache inherited? A population-based study of 11 199 twin pairs. *J Headache Pain* 2006 ; 7 (3): 119-126.

●検索式・参考にした二次資料

・検索 DB : PubMed (2011/10/11)
慢性頭痛の診療ガイドラインⅧ-3 と同様の検索式を用い、2004 年以降のみに絞り込みを行った
tension-type headache
& association 102
& genetics 30
& polymorphisms 11
& (genetic factor OR genetic factors) 27
& genetic influence 2
& familial occurrence 42
& inheritance 1
& twin 9
& segregation 0
& adoption 1
& linkage 2

単一遺伝子異常による家族性(遺伝性)の片頭痛は存在するか

推奨

単一遺伝子異常による家族性片頭痛としては、家族性片麻痺性片頭痛の1型、2型および3型が報告されている。また、片頭痛を合併しうる単一遺伝子性疾患としては、CADASIL、RVCL、HHT1、MELAS、MERRFなどが知られている。

グレードA

背景・目的

単一遺伝子異常により片頭痛をきたす遺伝性疾患が存在し、近年その原因遺伝子が同定されつつある。

解説・エビデンス

1. 単一遺伝子異常による家族性片頭痛

1. FHM1 (MIM ID 141500)

FHM1の原因遺伝子 *CACNA1A* は、19p13 に存在し、P/Q型電位依存性カルシウムチャンネル (voltage-gated calcium channel: VGCC) α_1 サブユニットである $Ca_v2.1$ をコードしている¹⁾。*CACNA1A* は、脊髄小脳失調症6型 (spinocerebellar ataxia type 6: SCA6)、発作性失調症2型 (episodic ataxia type 2: EA2)、進行性小脳失調症 (progressive cerebellar ataxia: PCA) の原因遺伝子としても知られている。FHM1においては、意識障害、発熱、小脳失調など多彩な症状を合併することがある。変異のなかでは、T666M (666番目のスレオニンがメチオニンに置換された点変異) の頻度が高い。

2. FHM2 (MIM ID 602481)

FHM2の原因遺伝子の *ATP1A2* は、1q21-23 に存在し、ATP依存性ナトリウム/カリウムポンプ Na^+-K ATPase の α_2 サブユニットをコードしている²⁾。FHM1と異なり、FHM2の大部分の症例は純粋な片麻痺型片頭痛の臨床像を呈するが、小脳失調、てんかん、精神発達遅滞などを合併する症例も存在する。

3. FHM3 (MIM ID 609634)

FHM3 の原因遺伝子 *SCN1A* は、2q24 に存在し、電位依存性ナトリウムチャネル(voltage-gated sodium channel : VGSC)の α サブユニットである $\text{Na}_v1.1$ をコードしている³⁾。*SCN1A* は、熱性痙攣を伴う全般性てんかん(generalized epilepsy febrile seizures plus : GEFS+)あるいは Dravet 症候群の原因遺伝子としても知られている。純粋な片麻痺型片頭痛以外に、てんかん、特徴的な一過性の視野障害(elicted repetitive transient daily blindness : ERDB)を呈する症例の報告がある。

2. 片頭痛を合併する遺伝性疾患

1. CADASIL (cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy) (MIM ID 125310)

CADASIL の原因遺伝子は 19p13 に存在する *NOTCH3* である⁴⁾。CADASIL の患者の 20~40% に前兆のある片頭痛が合併する。30~50 歳で発症し、皮質下梗塞、一過性脳虚血発作を繰り返して、認知機能低下、精神症状、仮性球麻痺など多彩な症状をきたす、常染色体優性遺伝性疾患である。頭部 MRI 画像上、外包、側頭極白質に特徴的な T2 強調あるいは FLAIR の高信号を呈する。

2. RVCL (retinal vasculopathy with cerebral leukodystrophy) (MIM ID 192315)

RVCL の原因遺伝子は 3p21 に存在する *TREX1* である⁵⁾。30~40 代に網膜血管異常に伴う進行性の視力障害で発症し、片頭痛に加えて、大脳白質の多発性梗塞による認知機能低下、痙攣、痙攣性麻痺、構音障害などの多彩な神経症状と、レイノー症状、腎障害、肝硬変などの全身症状を合併する常染色体優性遺伝性疾患である。頭部 MRI 画像上、大脳皮質下白質に多発性の造影所見と周辺浮腫を認める。

3. 遺伝性出血性毛細血管拡張症 (hereditary haemorrhagic telangiectasia : HHT)

これまで HHT1~4 の 4 遺伝子座位が報告されており、HHT1、2 の原因遺伝子が同定されているが、このうち HHT1 の患者の約 40% に片頭痛を合併する。HHT1 (MIM ID 187300) の原因遺伝子は 9q34 に存在する *ENG* である⁶⁾。HHT1 は、従来 Osler-Rendu-Weber 病といわれてきた常染色体優性遺伝性疾患であり、肺、脳、肝、脊髄の動静脈奇形、皮膚・粘膜・内臓の多発性毛細血管拡張と出血を特徴とする。

4. ミトコンドリア病

反復性嘔吐、頭痛、痙攣、脳卒中様症状を特徴とするミトコンドリア病の一病型である MELAS (mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes) あるいは、ミオクロームス、小脳失調、ミオパチーを主症状とする MERRF (myoclonic epilepsy associated with ragged-red fibers) と片頭痛の合併が報告されている。MELAS の 80% はミトコンドリア遺伝子内のロイシン tRNA をコードしている *MTTL1* の A3243G 変異が原因である⁷⁾。電子伝達系複合体 1 のサブユニット 5 をコードしている ND5 の変異も知られている。一方、MERRF の原因遺伝子変異の大部分はミトコンドリア遺伝子内のリジン tRNA をコードしている *MTTK* の A8344G 変異である。

3. 家族性片頭痛と関連した他の遺伝子

候補遺伝子アプローチあるいは家系解析により、*EAAT1*⁸⁾、*SLC4A4*⁹⁾、*KCNK18*¹⁰⁾ などの遺伝子変異が家族性片頭痛家系において報告されている。これらの遺伝子が片頭痛の原因遺伝子であることを確定するためには、さらなる臨床遺伝学的知見の集積が必要である。

●文献

- 1) Ophoff RA, Terwindt GM, Vergouwe MN, van Eijk R, Oefner PJ, Hoffman SM, Lamerdin JE, Mohrenweiser HW, Bulman DE, Ferrari M, Haan J, Lindhout D, van Ommen GJ, Hofker MH, Ferrari MD, Frants RR : Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the Ca²⁺ channel gene CACNL1A4. *Cell* 1996 ; 87(3) : 543-552.
- 2) De Fusco M, Marconi R, Silvestri L, Atorino L, Rampoldi L, Morgante L, Ballabio A, Aridon P, Casari G : Haploinsufficiency of ATP1A2 encoding the Na⁺/K⁺ pump alpha2 subunit associated with familial hemiplegic migraine type 2. *Nat Genet* 2003 ; 33(2) : 192-196.
- 3) Dichgans M, Freilinger T, Eckstein G, Babini E, Lorenz-Depiereux B, Biskup S, Ferrari MD, Herzog J, van den Maagdenberg AM, Pusch M, Strom TM : Mutation in the neuronal voltage-gated sodium channel SCN1A in familial hemiplegic migraine. *Lancet* 2005 ; 366(9483) : 371-377.
- 4) Joutel A, Corpechot C, Ducros A, Vahedi K, Chabriat H, Mouton P, Alamowitch S, Domenga V, Cécillion M, Marechal E, Maciazek J, Vayssiere C, Craud C, Cabanis EA, Ruchoux MM, Weissenbach J, Bach JF, Bousser MG, Tournier-Lasserre E : Notch3 mutations in CADASIL, a hereditary adult-onset condition causing stroke and dementia. *Nature* 1996 ; 383(6602) : 707-710.
- 5) Richards A, van den Maagdenberg AM, Jen JC, Kavanagh D, Bertram P, Spitzer D, Liszewski MK, Barilla-Labarca ML, Terwindt GM, Kasai Y, McLellan M, Grand MG, Vanmolkot KR, de Vries B, Wan J, Kane MJ, Mamsa H, Schäfer R, Stam AH, Haan J, de Jong PT, Storimans CW, van Schooneveld MJ, Oosterhuis JA, Gschwendter A, Dichgans M, Kotschet KE, Hodgkinson S, Hardy TA, Delatycki MB, Hajj-Ali RA, Kothari PH, Nelson SF, Frants RR, Baloh RW, Ferrari MD, Atkinson JP : C-terminal truncations in human 3'-5' DNA exonuclease TREX1 cause autosomal dominant retinal vasculopathy with cerebral leukodystrophy. *Nat Genet* 2007 ; 39(9) : 1068-1070.
- 6) McAllister KA, Grogg KM, Johnson DW, Gallione CJ, Baldwin MA, Jackson CE, Helmbold EA, Markel DS, McKinnon WC, Murrell J, et al : Endoglin, a TGF-beta binding protein of endothelial cells, is the gene for hereditary haemorrhagic telangiectasia type 1. *Nat Genet* 1994 ; 8(4) : 345-351.
- 7) Goto Y, Nonaka I, Horai S : A mutation in the tRNA(Leu) (UUR) gene associated with the MELAS subgroup of mitochondrial encephalomyopathies. *Nature* 1990 ; 348(6302) : 651-653.
- 8) Jen JC, Wan J, Palos TP, Howard BD, Baloh RW : Mutation in the glutamate transporter EAAT1 causes episodic ataxia, hemiplegia, and seizures. *Neurology* 2005 ; 65(4) : 529-534.
- 9) Suzuki M, Van Paesschen W, Stalmans I, Horita S, Yamada H, Bergmans BA, Legius E, Riant F, De Jonghe P, Li Y, Sekine T, Igarashi T, Fujimoto I, Mikoshiba K, Shimadzu M, Shiohara M, Braverman N, Al-Gazali L, Fujita T, Seki G : Defective membrane expression of the Na⁺-HCO₃⁻ cotransporter NBCe1 is associated with familial migraine. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010 ; 107(36) : 15963-15968.
- 10) Lafrenière RG, Cader MZ, Poulin JF, Andres-Enguix I, Simoneau M, Gupta N, Boisvert K, Lafrenière F, McLaughlan S, Dubé MP, Marcinkiewicz MM, Ramagopalan S, Ansoorge O, Brais B, Sequeiros J, Pereira-Monteiro JM, Griffiths LR, Tucker SJ, Ebers G, Rouleau GA : A dominant-negative mutation in the TRESK potassium channel is linked to familial migraine with aura. *Nat Med* 2010 ; 16(10) : 1157-1160.

●検索式・参考にした二次資料

- ・検索 DB : PubMed(2011/12/21)
 - Migraine & CACNA1A 253
 - Migraine & ATP1A2 115
 - Migraine & SCN1A 41
 - Migraine & Notch3 104
 - TREX1 68
 - Migraine & HHT 10
 - Migraine & MELAS 70
 - Migraine & MERRF 7
 - Migraine & genome-wide association study 29

片頭痛の遺伝子診断はできるか

推奨

家族性片麻痺性片頭痛においては、*CACNA1A*、*ATP1A2*、*SCN1A* の解析により遺伝子診断が可能な場合がある。孤発性片麻痺性片頭痛において原因遺伝子変異が同定されることはまれであるが、若年発症例では遺伝子診断が可能な場合がある。

ゲノムワイド関連解析などにより一般の片頭痛の疾患感受性遺伝子が同定されてきているが、個々の遺伝因子の寄与率は低く、遺伝診断には有用ではない。

グレード B

背景・目的

家族性片麻痺性片頭痛の原因遺伝子同定が進むにつれて、片麻痺性片頭痛の遺伝子診断が可能になってきている。一般の片頭痛においても、疾患感受性遺伝子が同定されてきている。

解説・エビデンス

一般に、遺伝子診断を行うにおいては、神経疾患の遺伝子診断のガイドライン(2009)に則り、十分な説明と、遺伝カウンセリングなどのサポートが必要である。また、片麻痺性片頭痛の原因遺伝子 *CACNA1A*、*ATP1A2*、*SCN1A*^{1,2)} は、いずれも比較的大きな遺伝子であるため、すべての症例について遺伝子診断を行うのは非効率的であり、疾患の頻度、発症年齢、随伴症状の有無など、遺伝疫学や臨床情報も考慮に入れたうえで、遺伝子診断の適応を検討することが望ましい。

片麻痺性片頭痛の原因遺伝子の中では、*CACNA1A*、*ATP1A2* の変異の頻度が高く、*SCN1A* の頻度は低い。したがって、遺伝子診断を行ううえでは、まず *CACNA1A* および *ATP1A2* の解析を行ったうえで、*SCN1A* の解析に進むのが望ましいと考えられる。

デンマークの全国民を対象とした大規模な疫学研究³⁾によると、全人口 520 万人に対し家族性片麻痺性片頭痛(FHM)が全部で 44 家系同定され、そのうち 43 家系に対して *CACNA1A* と *ATP1A2* の全エクソンおよび *SCN1A* の Q1489K 変異の変異解析を行ったところ、14%が変異陽性であった。*CACNA1A* と *ATP1A2* の頻度は同程度であった。*SCN1A* の変異は認められなかつ

た。一方、孤発性片麻痺性片頭痛(SHM)は105例同定され、そのうち100例に対して変異解析を行ったが、原因遺伝子変異を認めたのは2例であった⁴⁾。

このように、FHMは遺伝的異質性を有する疾患であり、依然として、遺伝子診断にて変異が同定されない家系が大多数を占めている。遺伝子診断のインフォームド・コンセントにおいては、この点について説明が必要である。

SHMではFHMの原因遺伝子変異を有する例はまれであるが、若年発症例に限定した場合、16歳以下の25症例中19症例(76%)に*de novo*変異が認められたという報告⁵⁾もあり、若年発症のSHMでは遺伝子診断は一定の意義をもつと考えられる。ただし、SHMにおいて同定されたアミノ酸置換が、本当に「原因遺伝子変異」であるかどうかは慎重な検討が必要である。

日本における片麻痺性片頭痛の大規模な遺伝疫学の研究はなされておらず、日本人の変異の頻度は明らかになっていない。2011年11月時点での日本人の遺伝子変異の報告はCACNA1AのT666M変異が2家系、S218L変異が1家系、ATP1A2のH916L変異が1家系である。

一般の片頭痛におけるFHMの原因遺伝子の関与については、連鎖解析、関連解析、あるいは直接塩基配列解析などにおいて否定的な結果⁶⁾が得られており、FHMの遺伝子解析の意義は乏しい。片頭痛の疾患感受性遺伝子については、候補遺伝子アプローチにより、MTHFR⁷⁾、5-HTT⁸⁾などの関連が示唆されており、大規模なゲノムワイド関連解析(Genome-Wide Association Study: GWAS)では、TRPM8、LRP1の関連が報告されている⁹⁾。しかし、個々の遺伝因子の寄与率は高々オッズ比1.3~1.5程度であり、片頭痛の遺伝因子を十分に説明するとはいえない。したがって、現在のところ遺伝子診断には有用でないと考えられる。

●文献

- 1) Russell MB, Ducros A : Sporadic and familial hemiplegic migraine : pathophysiological mechanisms, clinical characteristics, diagnosis, and management. *Lancet Neurol* 2011 ; 10(5) : 457-470.
- 2) de Vries B, Frants R, Ferrari M, van den Maagdenberg A : Molecular genetics of migraine. *Hum Genet* 2009 ; 126(1) : 115-132.
- 3) Thomsen LL, Kirchmann M, Bjornsson A, Stefansson H, Jensen RM, Fasquel AC, Petursson H, Stefansson M, Frigge ML, Kong A, Gulcher J, Stefansson K, Olesen J : The genetic spectrum of a population-based sample of familial hemiplegic migraine. *Brain* 2007 ; 130(Pt 2) : 346-356.
- 4) Thomsen LL, Oestergaard E, Bjornsson A, Stefansson H, Fasquel AC, Gulcher J, Stefansson K, Olesen J : Screen for CACNA1A and ATP1A2 mutations in sporadic hemiplegic migraine patients. *Cephalalgia* 2008 ; 28(9) : 914-921.
- 5) Riant F, Ducros A, Ploton C, Barbance C, Depienne C, Tournier-Lasserre E : De novo mutations in ATP1A2 and CACNA1A are frequent in early-onset sporadic hemiplegic migraine. *Neurology* 2010 ; 75(11) : 967-972.
- 6) Noble-Topham SE, Dymont DA, Cader MZ, Ganapathy R, Brown J.D, Rice GPA, Ebers GC : Migraine with aura is not linked to the FHM gene CACNA1A or the chromosomal region, 19p13. *Neurology* 2002 ; 59(7) : 1099-1101.
- 7) Samaan Z, Gaysina D, Cohen-Woods S, Craddock N, Jones L, Korszun A, Owen M, Mente A, McGuffin P, Farmer A : Methylentetrahydrofolate reductase gene variant (MTHFR C677T) and migraine : a case control study and meta-analysis. *BMC Neurol* 2011 ; 11 : 66.
- 8) Schurks M, Rist PM, Kurth T : 5-HTTLPR polymorphism in the serotonin transporter gene and migraine : A systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia* 2010 ; 30(11) : 1296-1305.
- 9) Chasman DI, Schürks M, Anttila V, de Vries B, Schminke U, Launer LJ, Terwindt GM, van den Maagdenberg AM, Fendrich K, Völzke H, Ernst F, Griffiths LR, Buring JE, Kallela M, Freilinger T, Kubisch C, Ridker PM, Palotie A, Ferrari MD, Hoffmann W, Zee RY, Kurth T : Genome-wide association study reveals three susceptibility loci for common migraine in the general population. *Nat Genet* 2011 ; 43(7) : 695-698.

●検索式・参考にした二次資料

- ・検索DB : PubMed(2011/12/21)
hemiplegic migraine AND epidemiology 38
(hemiplegic migraine) AND Japanese 24
familial hemiplegic migraine AND sporadic 77
(common migraine) AND (CACNA1A OR ATP1A2 OR SCN1A) 206
(migraine) AND (susceptibility gene) 294
- ・日本神経学会(監修) : 神経疾患の遺伝子診断ガイドライン 2009, 医学書院, 2009