

Onderwater GLJ, et al. Cerebrospinal fluid and plasma amine profiles in interictal migraine. *Ann Neurol*. 2022 Dec 13. doi: 10.1002/ana.26576.

**【背景・目的】**片頭痛の病態にはいまだ不明な点が多いが、発作が繰り返されるメカニズムが解明できれば非常に有効な予防療法の開発の道が開けると期待されている。CGRP を標的にした治療法は片頭痛治療を大きく進展させたが、一部の患者は抵抗性を示す。片頭痛の本体は神経疾患と考えられているため、髄液組成の解析によって新たな治療標的が見つかる可能性がある。これまで 70 を超える片頭痛患者の髄液に関する研究が施行され、特にアミノ酸を中心に解析されてきた。グルタミン酸は 3 つ以上の研究で髄液濃度が測定された唯一のアミノ酸であり、慢性片頭痛患者でのみ濃度上昇が確認されている。しかし、他のアミノ酸に関するデータは乏しいのが現状である。本研究では、片頭痛患者の髄液および血漿中のアミノ酸およびその代謝産物濃度が健常対照者データと比較検討されている。

**【方法・結果】**99 名の前兆のある片頭痛 (MA) 患者、98 名の前兆のない片頭痛 (MO) 患者、96 名の健常対照者から髄液と血漿のサンプリングが 8:30~13:00 の間に施行された。サンプリングは発作間欠期に行われ、研究対象者はサンプリング 8 時間前からは水分摂取のみ許可されていた。いずれのサンプルも解析まで -80°C で保存され、アミノ酸および代謝産物 31 種類の測定が超高性能液体クロマトグラフィー質量分析器を用いて行われた。Bonferroni 補正を加えた単変量解析では髄液中の L-アルギニンが健常者に比較して MA 患者で 10.4% ( $P < 0.001$ )、MO 患者で 5.0% ( $P = 0.011$ ) 低下していた。False discovery rate (FDR) 補正を行った解析では髄液中の L-フェニルアラニンも MA 患者で 6.9% ( $P = 0.011$ )、MO 患者で 8.1% ( $P = 0.001$  [Bonferroni 補正後は  $P = 0.088$ ]) 健常者に比較して低下していた。多変量解析では全般的なアミノ酸プロファイルに 3 群間で有意な差異が認められた。MA 患者と MO 患者間で有意な差異はなかったが、健常者と比較すると MA 患者、MO 患者、MA + MO 患者いずれも有意な差異を呈した。片頭痛患者と最も関連性の高いアミノ酸代謝経路は L-アルギニン代謝経路であった。一方、血漿サンプルの解析ではいずれのサブタイプの片頭痛患者も健常対照者と有意な差異を示していなかった。

**【結論・コメント】**本研究で最も重要な所見は、片頭痛患者で髄液中でのみ L-アルギニン濃度が低下し、かつ多変量解析で L-アルギニン代謝経路の異常が確認されたことである。血清中では明らかな変化が認められなかったことから、中枢神経系での L-アルギニン代謝の異常が片頭痛患者に存在する可能性が示された。中枢神経系では L-アルギニンはアストロサイトに最も多く貯蔵されているが、内分泌活動、免疫系機能調節、血管トーンの調節など様々な機能を有している。神経保護的にも作用することが知られており、脳虚血時の異常なミクログリア活性化を抑制することが報告されている。L-アルギニンは L-シトルリンや L-オルニチンに代謝される。片頭痛病態に関してもっとも関連が深いのは一酸化窒素合成酵素 (NOS) によって一酸化窒素 (NO) と L-シトルリンに変換される経路と思われる。NO 供与体は片頭痛患者に片頭痛発作を高率に誘発し、同時に血中 CGRP 濃度上昇を引き起こすことが知られている。しかも、NO 供与体は片頭痛患者に予兆症状を引き起こすことから中枢性の作用があることも考えられている。今回の研究結果は片頭痛患者の中枢神経系での NOS 活性の異常を示唆するデータとして興味深い。L-アルギニン濃度の変化は 10% 未満の低下ではあるが、NOS 活性の異常が特定の部位でのみ (例えば視床下部) 生じていて希釈されている可能性を考えると決して小さな変化ではないと考えられる。NOS は片頭痛予防を考える上で重要な治療標的である可能性がある。なお、L-フェニルアラニンは体内で合成できないアミノ酸であるため、食事などの外的な要因で変化していると考えられるが、今回の研究ではそれ以上の解析はできていない。