

推奨

カルシトニン遺伝子関連ペプチド (calcitonin gene-related peptide: CGRP) は、37 個のアミノ酸から構成されるペプチドで、小型～中型の三叉神経節ニューロンや後根神経節ニューロンに局在している。片頭痛患者の頸静脈における血中 CGRP 濃度が発作時に有意に高値であることなどが明らかになっている。CGRP が過剰に放出されることにより、血管拡張作用、血漿蛋白の漏出、肥満細胞の脱顆粒により三叉神経血管系に神経原性炎症が惹起され、疼痛シグナルが中枢へ伝達して大脳皮質で痛みとして知覚される。

(推奨：該当なし、エビデンスの確実性：B)

解説・エビデンス

カルシトニン遺伝子関連ペプチド (calcitonin gene-related peptide: CGRP) は 1980 年代初頭に、カルシトニン遺伝子から選択的スプライシングを経て産生される 37 個アミノ酸から構成されるペプチドとして発見された¹。その後、別個の遺伝子に由来するアイソフォームが存在することも明らかになり²、最初に発見された方は CGRP α 、遅れて発見された方は CGRP β と呼ばれている。CGRP α は主として小型～中型の三叉神経節ニューロンや後根神経節ニューロンに局在し、細胞体だけでなく末梢側および中枢側の神経終末に集積する³。一方、CGRP β は腸管に存在する。CGRP 受容体は CLR (calcitonin receptor-like receptor) と RAMP1 (receptor activity-modifying protein 1) から構成される⁴。CGRP は N 末端の 7 つのアミノ酸が形成するドメインは環状構造を、8～18 番目のアミノ酸からなるドメインは α -helix 構造をそれぞれ形成するが、後者は受容体との親和性に決定的な影響を与える。受容体の主体をなす CLR は 7 回膜貫通型のタンパク質であり、RAMP1 は CGRP の C 末側と相互作用する⁵。また、CGRP 結合後に細胞内伝達系を駆動するには RCP (receptor component protein) の存在が必要である⁶。リガンド刺激に反応して G 蛋白質を介してアデニレートシクラーゼ (adenylate cyclase) 活性化が生じ、細胞内 cAMP 濃度が上昇する。最近になり、CTR (calcitonin receptor) と RAMP1 から構成される AMY1 受容体も三叉神経系において CGRP 受容体として機能している可能性が指摘されているが、片頭痛病態における役割は十分明らかにされていない⁷。

CGRP の片頭痛病態への関与を示す臨床的な証拠がいくつか示されている。頸静脈中 CGRP 濃度は発作直後に得られたサンプルにおいて、10 名の前兆のある片頭痛で 92 ± 11 pmol/L、12 名の前兆のない片頭痛で 86 ± 4 pmol/L であり、対照群に比較して有意に高値であった⁸。その後、Tvedskov ら⁹が、前兆のない片頭痛患者 17 名を対象に、発作時と非発作時の頸静脈血中 CGRP 濃度の測定を行った。この研究は 2 通りの測定法を採用している

が、いずれの方法においても、発作中にわずかな濃度上昇を示したものの有意差は得られなかった。これに関しては、硬膜での三叉神経終末から CGRP が放出されて頸静脈へ流入したとしても、他の部位から合流する血液によって希釈されてしまい有意な変化が得られなかったのではないかという考察がされている。一部の患者では発作時に CGRP 上昇が認められており、症例によってかなりのばらつきが存在することが明らかにされた。わが国の検討では、前兆のある片頭痛患者の血中 CGRP は健常対照より低値を示し、アルギニン負荷に反応しなかったとの報告^{10,11}、発作間欠期の前兆のある片頭痛患者、前兆のない片頭痛患者の血中 CGRP 濃度は対照より有意に高かったとの報告がある¹²。

最近になり、103名の慢性片頭痛患者、43名の発作間欠期の反復性片頭痛患者、31名の健常対照者において上肢静脈中の CGRP 濃度が測定されているが、慢性片頭痛患者と健常対照者との間に有意差が認められた¹³。一方、反復性片頭痛患者では上昇傾向は認めたものの健常対照者と比較して有意差は認められなかった。さらに、片頭痛患者に対して CGRP を投与すると片頭痛様発作が誘発されることが報告されている。Lassen ら¹⁴は、前兆のない片頭痛患者に9名ずつに CGRP あるいはプラセボを投与したところ、前者のうち3名に投与6～12時間の間に片頭痛様発作が誘発され、プラセボ投与群ではそのような頭痛は認められなかった。Hansen ら¹⁵は、14名の前兆のある片頭痛患者のうち8名において投与1～13時間後に片頭痛様発作が誘発されたことを報告している。11名の健常対照群ではそのような頭痛発作は全く認められなかった。以上の結果から、CGRP による片頭痛様発作誘発作用は、片頭痛患者に特有の現象と考えられる。

Moskowitz らは、三叉神経と頭蓋内・硬膜血管の関係に注目し、三叉神経節由来の C 線維が硬膜の血管に分布していることを示した。さらに、三叉神経を電氣的・化学的に刺激したところ、硬膜血管に神経原性炎症が起こることを明らかにした。そして、三叉神経血管系を介する神経原性炎症を三叉神経血管説として提唱した¹⁶⁻¹⁸。この説では、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 substance P, neurokinin A などの神経ペプチドが遊離され、神経原性炎症（血管拡張、血漿蛋白の漏出、肥満細胞の脱顆粒）が起こる¹⁹⁻²⁰。順行性の伝導は、三叉神経脊髄核に至り、さらに高次の中樞へと投射され、大脳皮質で痛みとして知覚される。逆行性の伝導は、神経ペプチドの遊離が促進され血管拡張や神経原性炎症が広い範囲に誘発される。CGRP は片頭痛における疼痛発生のメカニズムに大きく関与するペプチドであると理解されている。

参考文献のリスト

1. Amara SG, Jonas V, Rosenfeld MG, Ong ES, Evans RM. Alternative RNA processing in calcitonin gene expression generates mRNAs encoding different polypeptide products. *Nature* 1982;298:240-244.
2. Alevizaki M, Shiraishi A, Rassool FV, Ferrier GJ, MacIntyre I, Legon S. The

- calcitonin-like sequence of the beta CGRP gene. *FEBS Lett* 1986;206:47-52.
3. Rosenfeld MG, Mermod JJ, Amara SG, et al. Production of a novel neuropeptide encoded by the calcitonin gene via tissue-specific RNA processing. *Nature* 1983;304:129-135.
 4. Walker CS, Conner AC, Poyner DR, Hay DL. Regulation of signal transduction by calcitonin gene-related peptide receptors. *Trends in pharmacological sciences* 2010;31:476-483.
 5. Liang YL, Khoshouei M, Deganutti G, et al. Cryo-EM structure of the active, Gs-protein complexed, human CGRP receptor. *Nature* 2018;561:492-497.
 6. Luebke AE, Dahl GP, Roos BA, Dickerson IM. Identification of a protein that confers calcitonin gene-related peptide responsiveness to oocytes by using a cystic fibrosis transmembrane conductance regulator assay. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996;93:3455-3460.
 7. Walker CS, Eftekhari S, Bower RL, et al. A second trigeminal CGRP receptor: function and expression of the AMY1 receptor. *Annals of clinical and translational neurology* 2015;2:595-608.
 8. Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R. Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of humans during migraine headache. *Annals of neurology* 1990;28:183-187.
 9. Tvedskov JF, Lipka K, Ashina M, Iversen HK, Schifter S, Olesen J. No increase of calcitonin gene-related peptide in jugular blood during migraine. *Annals of neurology* 2005;58:561-568.
 10. 荒木信夫. 片頭痛における自律神経機能の検討. *臨床神経 (12)*:1336-1338, 1995
 11. 清水利彦, 福内靖男, 荒木信夫, 五味慎太郎, 濱田潤一, 永田栄一郎. 古典型片頭痛患者における L-arginine 投与前後の血中ニューロペプチドの変化. *頭痛研究会会誌*. 1993;20(1):6-8.
 12. Fusayasu E, Kowa H, Takeshima T, Nakaso K, Nakashima K. Increased plasma substance P and CGRP levels, and high ACE activity in migraineurs during headache-free periods. *Pain*. 2007;128(3):209-14.
 13. Cernuda-Morollon E, Larrosa D, Ramon C, Vega J, Martinez-Camblor P, Pascual J. Interictal increase of CGRP levels in peripheral blood as a biomarker for chronic migraine. *Neurology* 2013;81:1191-1196.
 14. Lassen LH, Haderslev PA, Jacobsen VB, Iversen HK, Sperling B, Olesen J. CGRP may play a causative role in migraine. *Cephalgia* 2002;22:54-61.
 15. Hansen JM, Hauge AW, Olesen J, Ashina M. Calcitonin gene-related peptide triggers migraine-like attacks in patients with migraine with aura. *Cephalgia* 2010;30:1179-1186.
 16. Moskowitz MA. The neurobiology of vascular head pain. *Ann Neurol* 1984; 16: 157-168.

17. Moskowitz MA. Neurogenic versus vascular mechanisms of sumatriptan and ergot alkaloids in migraine. *Trends Pharmacol Sci* 1992; 13: 307-311.
18. Moskowitz MA, Buzzi MG, Sakas DE, et al. Pain mechanisms underlying vascular headaches. *Rev Neurol (Paris)* 1989; 145: 181-193.
19. Brain SD, Willians TJ, Tippins JR, Morris HR, MacIntyre I. Calcitonin gene-related peptide is a potent vasodilator. *Nature* 1985; 313: 3-9.
20. Cady RJ, Glenn JR, Smith KM, Durham PL. Calcitonin gene-related peptide promotes cellular changes in trigeminal neurons and glia implicated in peripheral and central sensitization. *Mol Pain* 2011; 6: 94.