

Bjornsdottir G, et al. Rare variants with large effects provide functional insights into the pathology of migraine subtypes, with and without aura. *Nat Genet.* 2023 Oct 26. doi: 10.1038/s41588-023-01538-0.

**【背景・目的】**片頭痛は神経系と血管系の異常によって引き起こされる複雑な疾患で、その表現型や重症度は症例によって様々である。片頭痛に対してもゲノムワイド関連解析 (genome-wide association study: GWAS) が既に行われており、123 個の発症に関与する遺伝子多型が同定されているが、これまで行われたほとんどの研究では片頭痛を 1 つの表現型として扱ってきた。しかし、最近になり前兆のある片頭痛 (MA) と前兆のない片頭痛 (MO) では、別個の遺伝子バリエーションがそれぞれの発症に関与している可能性が指摘された。例えば、家族性片麻痺性片頭痛 1 型 (FHM1) の責任遺伝子である *CACNA1A* に存在するバリエーションは MA 発症にのみ関連していることが既に報告されている。本研究では、6 つの GWAS データから得られた多数のサンプルを用いることで検出精度を 0.001% レベルに高め、MA と MO それぞれの発症に関与する遺伝子バリエーションの同定を行っている。

**【方法・結果】**ヨーロッパ人種を対象にした 6 つの GWAS データを対象にメタナリシスを行った。MA 患者 16603 名、MO 患者 11718 名、いずれかの病型の片頭痛患者 79495 名、頭痛発生前に視覚異常を認めた者 (VD 患者) 30297 名、強く再発性の頭痛 (bad and recurrent headache: BRH 患者) 51803 名が解析対象となった。解析された遺伝子バリエーション数は 8500 万個であり、片頭痛と関連する遺伝子多型は 39 座位に 44 の主要バリエーションが検出された。それらのバリエーションのうち、2 つが MA に、5 つが VD に、6 つが MO にそれぞれ関連していた。残りのバリエーションは片頭痛全体あるいは BRH に関連していた。12 のバリエーションは片頭痛との関連性が今回新規に同定された。また、*TRPM8* など以前の GWAS で再現性をもって関連性が指摘されている遺伝子の関与も改めて確認された。*CACNA1A* の rs10405121-A が MA に発症に関連していることが再確認された。*PRRT2* 遺伝子の稀な (頻度: 0.05%) フレームシフトバリエーションである rs58777877-GCC, pArg217ProfsTer8 が本研究で特に MA 発症に強く関連することが明らかにされ、オッズ比 (OR) は 5.446 ( $p = 5.6 \times 10^{-16}$ ) であった。VD との関連性の OR も 3.634 で有意であった。一方で、MO 発症との有意な関連性は認められなかった。なお、このバリエーションはてんかん発症とも関連することが明らかとなった。*PRRT2* は主にシナプス前膜に発現するタンパク質である。本研究では、VD は MA のプロキシ表現型と位置付けられているが、VD に関連するバリエーションとして、*PALMD* 近傍の TF-binding 部位に存在する rs11166276-C、*ABO* のフレームシフトバリエーション rs8176719-T、*LRRK2* の上流に存在する rs10748014-T (rs4768221-G と連鎖不均衡を呈し、血中 *LRRK2* 発現レベルを低下させることも判明)、*HACD4/IFNB1* 近傍の調節領域の rs77778288-C が同定された。片頭痛全体と新規の関連性が同定されたバリエーションとしては、*NGF* の rs6330-A, p.Ala35Val と *SCN11A* (侵害受容器に発現する Nav1.9 をコード) の rs33985936-T, p.Val909Ile が挙げられる。なお、イギリスのコホートでは *SCN11A* の稀な機能喪失型バリエーションが他国のコホートに比較して高頻度に認められ、片頭痛発症に関して保護的効果を示していた。また、*KCNK5* と *KCNK17* の調節領域に存在する rs72854118-G が、BRH の発症に対して大きな保護的作用を発揮していることも判明したが、このバリエーションはさらに脳動脈瘤やバイパス手術を要する冠動脈疾患の発症に対しても保護的であった。本研究で同定されたバリエーションについてタンパク質ネットワーク解析 (protein network analysis) を行うと、13 のバリエーションが *NGF* のプロセッシングに関与していた。

**【結論・コメント】**本研究の最大の成果は、MA と MO に関連する別個の遺伝子バリエーションの同定を前進させたことにある。また、発症に抑制的に作用するバリエーションの同定は、病態や治療を考える上で特に重要なヒントを与えると考えられる。ただし、これらの遺伝子バリエーションは稀なものであることから、ごく一部の患者にしか今回の結果は当てはまらないであろうことには注意が必要であり、今回の解析では検出感度が上がっているものの、以前指摘された

5-HT1F 遺伝子に関連したバリエーションなどの相関性は認められていない。MA に関連する遺伝子としては、PRRT2と CACNA1が同定された。PRRT2は発作性運動誘発性ジスキネジア発症にも関連することが知られているが、治療面では、PRRT2 を標的にした bryostatin という薬剤が既に開発されており、Alzheimer 病に対して治験中である。VD に関連することが判明した PALMD のバリエーション大動脈弁狭窄症に保護的な役割を果たし、LRRK2は家族性 Parkinson 病の責任遺伝子であることから、今回の研究は片頭痛と他疾患との関連性にも新たな知見をもたらしたと言える。さらに片頭痛病態における NGF の関与についても明らかとなった。NGF は神経栄養因子であると同時に痛みを引き起こす分子でもあり、侵害性刺激によって活性化される TRP チャネルの発現にも大きな影響を与える。NGF に対しては fasinumab、tenezumab、fulranumab などのモノクローナル抗体が既に開発されており、これらの抗体薬の片頭痛治療への応用性についても興味もたれる。