

報道の解禁時間は日本時間 8 月 24 日(火)午前 4 時 (米国東部標準時間 8 月 23 日(月)午後 3 時)となります。(新聞掲載は 24 日朝刊以降解禁となりますのでくれぐれもご注意ください。)



[PRESS RELEASE]

2010 年 8 月 20 日  
東京大学医学部附属病院

## 片頭痛の新たな原因遺伝子を発見

—神経興奮制御因子として働くナトリウム・重炭酸共輸送体 NBCe1—

片頭痛はありふれた疾患で全人口の約 10%程度に発症します。発作の間は日常生活に著しい支障が生じる場合がある上に、発作の予防が難しい病気です。片頭痛の原因として環境的な要素に加え遺伝的な要素が強いことが知られていますが、今まで家族性片麻痺性片頭痛という稀な疾患で 3 種類の原因遺伝子が同定されていただけでした。この度、当院腎臓内分泌内科 講師 関常司とベルギーのガストフイスベルグ大学 教授ヴィム・ファンペッシェンらのグループは、腎臓・眼・脳などで発現しナトリウムイオンと重炭酸イオンを一緒に運ぶ輸送体である NBCe1 の遺伝子変異による機能低下が片頭痛を起こすことを発見しました (米国科学アカデミー紀要「Proceedings of the National Academy of Sciences USA」オンライン版 Early Edition にて米国東部時間 8 月 23 日に発表)。この発見は脳内の pH 調節機構の異常により片頭痛が発症することを初めて明らかにしたもので、片頭痛発症機序の解明や新たな治療法の開発につながることを期待されます。

### 【背景】

片頭痛 (用語解説 1) はごくありふれた疾患でわが国では人口の 8.4%、約 1 千万人が罹患していると言われていています。頭痛が起こる頻度は月に 1、2 回から多くて週に 1、2 回で、頭痛が治まると何の症状も残りません。しかし発作の間は強い痛みのため日常生活に著しい支障が生じる場合がある上、発作の予防がとても難しい病気です。片頭痛の詳しい発症のしくみはまだ解明されていませんが、最近では片頭痛発症の主な原因は神経細胞の過剰興奮であると考えられています。これは、家族性片麻痺性片頭痛 (用語解説 2) という稀な遺伝性疾患で見つかった 3 種類の遺伝子によってつくられる物質が神経細胞およびアストロサイト (神経細胞を取り囲む細胞) に存在し、それぞれの遺伝子変異が神経細胞の興奮を促進すると考えられています。

## 【研究成果の概要】

この度、当院腎臓・内分泌内科 講師 関常司とベルギーのガストフイスベルグ大学 教授 ヴィム・ファンペッシェンらのグループは、腎臓、眼、脳などの細胞膜で発現し体内のナトリウムイオンと重炭酸イオンを一緒に運ぶ輸送体（トランスポーター）として働く細胞膜タンパク質 NBCe1 をつくる遺伝子の変異が片頭痛を起こすことを発見しました。以前から腎臓に発現する NBCe1 が全身の pH（水素イオン濃度指数）を調節する輸送体として働くことが知られていましたが、今回の研究によりナトリウム・重炭酸共輸送体 NBCe1 が脳内の pH 調節にも重要な役割を果たしていることが明らかになりました。

NBCe1 遺伝子の変異に起因する種々の眼症状、近位尿細管性アシドーシス（用語解説 3）と片麻痺性片頭痛を合わせ持つ姉妹の遺伝子を調べたところ、NBCe1 遺伝子（NBCe1 をつくる遺伝子）にホモ接合体変異（用語解説 4）が見られました。また同じ家系で NBCe1 遺伝子にヘテロ接合体変異（用語解説 4）が見られる人は、麻痺を伴わない片頭痛と緑内障を発症していました。そこで、実験用の培養細胞に正常および変異を持つ NBCe1 遺伝子を導入したところ、この変異を持つ NBCe1 の細胞膜での発現は障害され、NBCe1 の輸送機能も示しませんでした（ホモ接合体変異の再現）。また、正常な NBCe1 とこの変異を持つ NBCe1 を同時に発現させると、変異を持つ NBCe1 と正常な NBCe1 が多量体（互いがひとまとまりとなり機能する複合体）を形成し、細胞膜における正常な NBCe1 の生成と NBCe1 の輸送機能を妨げるドミナントネガティブ作用（用語解説 5）が見られました（ヘテロ接合体変異の再現）。これらの結果から NBCe1 の輸送機能を低下させる変異が片頭痛や緑内障の原因となると考えられます。さらに、NBCe1 の輸送機能がほぼ完全に消失する別の NBCe1 変異を持つ人はやはり片頭痛を発症していました。

これらの結果から、アストロサイトの NBCe1 が神経伝導の場であるシナプス内の pH を調節し、神経細胞の興奮性を制御していると推測されます。シナプス局所 pH の低下（酸性になること）は神経細胞の NMDA 受容体（用語解説 6）を介してシナプスでの興奮伝導を抑制すると考えられています。NBCe1 の輸送機能が障害されると、シナプスの重炭酸をアストロサイト内に取り込めなくなり、局所 pH 低下が起こらなくなります。これにより神経興奮が抑えられなくなり、片頭痛が生じていると考えられます。これまでも脳内の pH 変化が種々の神経細胞の機能に影響を与えることは知られていましたが、脳内の pH 調節機構の異常により片頭痛が発症することが明らかになったのは初めてのことです。

運動麻痺を伴う片頭痛を発症する家族性片麻痺性片頭痛では、これまでに 3 種類の原因遺伝子（CACNA1A、ATP1A2、SCN1A）が発見されています。しかし、これらの遺伝子に異常を持つ人は大部分が片麻痺性片頭痛を発症していることから、この 3 遺伝子は麻痺を伴わない一般的な片頭痛の原因ではないと考えられています。この度発見した NBCe1 の変異では一部に片麻痺性片頭痛が見られますが、麻痺を伴わない一般的な片頭痛も見られています。したがって、一般的な片頭痛の中に NBCe1 の機能低下を原因とするものがあると考えられます。

## 【今後の展望】

従来から片頭痛と緑内障は合併しやすいことが知られていました。今後このような人でも NBCe1 機能が低下していないかどうかを広く検討する価値があります。片頭痛の発症の仕組みには不明な点が多く残っていますが、今回の発見により新たな視点に立った研究が進むことが期待されます。さらに脳内 pH 調節を標的とした新しい片頭痛治療薬の開発につながることも期待されます。

## 【用語解説】

### 1) 片頭痛

日常生活に支障をきたす一次性頭痛の1つで頻度が高く、大きく前兆のあるものとないないものの2つに分類される。

### 2) 片麻痺性片頭痛

運動性麻痺（脱力）を伴う前兆のある片頭痛。

### 3) 近位尿細管性アシドーシス

腎臓の近位尿細管での重炭酸再吸収機構に障害が起こり、血液が酸性に傾く（酸血症）病態。

### 4) ホモ接合体変異／ヘテロ接合体変異

対立遺伝子がともに変異を持つ場合がホモ接合体変異、一方のみが変異を持つ場合がヘテロ接合体変異。

### 5) ドミナントネガティブ作用

遺伝子の変異産物が正常産物に対して優位に働き正常産物の作用を阻害する作用。

### 6) NMDA 受容体：

N-メチル-D-アスパラギン酸受容体。シナプス伝達効率の可塑性変化（シナプスの活動状態によってシナプスの伝達効率が変わること）や神経細胞死に関連すると考えられている。pH 低下により活性が抑制される。

## 【発表雑誌】

雑誌名： 米国科学アカデミー紀要

「Proceedings of the National Academy of Sciences USA」

※オンライン版Early Editionに、米国東部標準時間 8月23日の週に掲載予定。

論文名： Defective membrane expression of Na<sup>+</sup>-HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> cotransporter NBCe1 is associated with familial migraine

## 【注意事項】

報道の解禁時間は**日本時間 8月24日（火）午前4時**（米国東部標準時間：23日（月）午後3時）となります。

新聞掲載は**8月24日朝刊**以降解禁となりますのでご注意ください。

**【参照 URL】**

米国科学アカデミー紀要 (Proceedings of the National Academy of Sciences USA)  
オンライン版

<http://www.pnas.org/content/early/recent>

---

**《本件に関するお問合せ先》**

東京大学医学部附属病院 腎臓内分泌内科

講師 関 常司

電話: 03-3815-5411 (代表) (内線 33008 をお呼びください)

E-mail: [georgeseki-ky@umin.ac.jp](mailto:georgeseki-ky@umin.ac.jp)

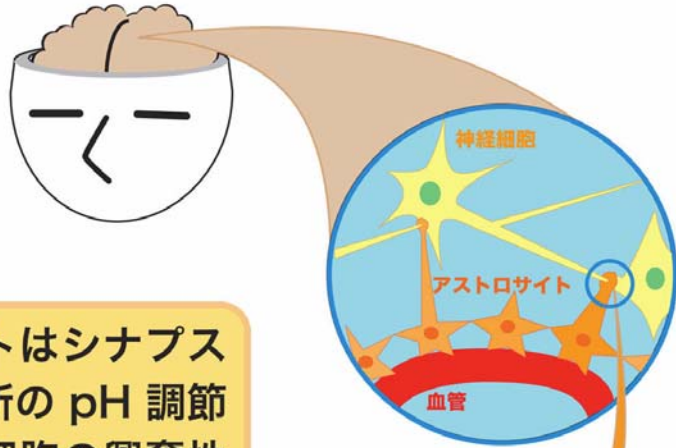
**《取材に関するお問合せ先》**

東京大学医学部附属病院 パブリック・リレーションセンター (担当: 小岩井・渡部)

電話: 03-5800-9188 (直通) E-mail: [pr@adm.h.u-tokyo.ac.jp](mailto:pr@adm.h.u-tokyo.ac.jp)

---

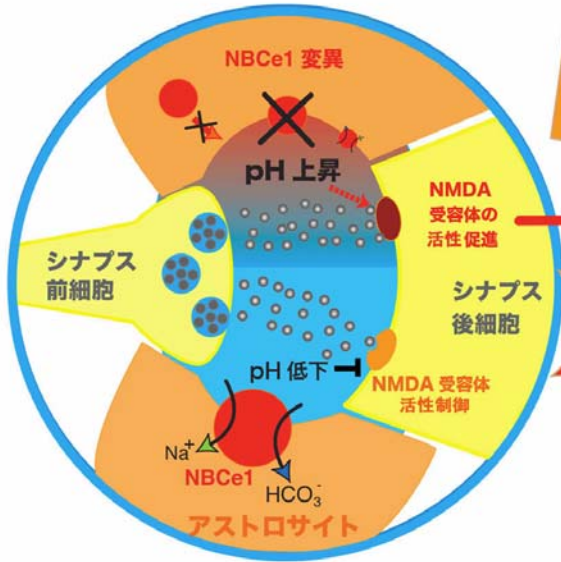
# NBCe1 の異常による片頭痛 発症メカニズム (仮説図)



アストロサイトはシナプス間隙を囲み局所の pH 調節を介して神経細胞の興奮性を制御する。

神経接合部の拡大図

## シナプス間隙



片頭痛の発症