

頭痛電子報

台灣頭痛學會網站：<http://www.taiwanheadache.com.tw>

發刊日期：99 年 11 月

發行人：台灣頭痛學會

【本期內容】

國際頭痛聯盟發現了第一個與常見偏頭痛相關的基因----- Medscape Neurology

國際頭痛聯盟發現了第一個與常見偏頭痛相關的基因

作者：Jacquelyn K. Beals, PhD

翻譯：彭冠博醫師 台北榮總神經內科

原文出自 Medscape Neurology (<http://www.medscape.com/viewarticle/728330> Retrieved September 22, 2010)

最近研究發現，維持麩胺酸（glutamate）恆定的基因變異，是偏頭痛的危險因子之一，特別是預兆偏頭痛。研究者認為麩胺酸的累積，可能與偏頭痛發作時的皮質傳播性抑制（cortical spreading depression）以及異感痛（allodynia）（原本不是疼痛的刺激也會造成疼痛）相關。

這項跨國研究由國際頭痛基因聯盟（International Headache Genetics Consortium）所領導，包含四十個以上的研究團隊，並於 2010 年 8 月 29 日發表於 Nature Genetics 雜誌。

據報導，偏頭痛影響了歐洲 17% 的女性和 8% 的男性，美國一項研究報告說，偏頭痛的醫療成本已接近糖尿病。先前基因關聯性的研究，只有在少數罕見的孟德爾形式遺傳的偏頭痛，找到結果，但是一般常見的偏頭痛，至今仍沒有充足的證據。

英國劍橋大學的 Wellcome Trust Sanger 研究所，以及芬蘭赫爾辛基大學分子醫學研究所，基因定序部門的主任，醫學博士 Aarno Palotie 教授指出：在許多不同的組織中，麩胺酸在神經突觸的累積，都會延長神經訊號釋放的時間。而在麩胺酸被有效移除之前，神經突觸無法再次被活化。而突觸釋放的時間過長，甚至會使麩胺酸影響到其他附近的突觸。

腦部長時間過度活化.

Palotie 醫師指出：以上的結果和目前對於偏頭痛瞭解相符。偏頭痛被視為腦部長期過度活化的結果，而麩胺酸在突觸的累積，正可以造成這種活化。

來自歐洲七個研究團隊，針對偏頭痛的全基因組相關性研究，共收案了 1,276 名德國人、1,124 名芬蘭人、879 名荷蘭人，經過篩選後共 2,731 個病人，以及 10,747 個相同國家沒有偏頭痛的人作為對照組。第一次的分析結果發現，偏頭痛病人單一核苷酸多型性於 rs1835740 位置和正常人相比，有統計上顯著的差異，p 值為 5.38×10^{-9} ，勝算比為 1.21 -

1.33。

從丹麥，冰島，荷蘭和德國的族群當中，次階段的研究，針對該單核苷酸多型性的次要等位基因，含有的腺嘌呤（adenine）者做分析。病人被進一步區分為：預兆偏頭痛，無預兆偏頭痛，或合併有預兆和非預兆偏頭痛。三群當中，預兆偏頭痛比起無預兆偏頭痛，和該單核苷酸多型性的關聯性較強。

整體而言，單核苷酸多型性 rs1835740 與偏頭痛關聯性的統合分析，發現兩者之間有顯著的關聯性。（預兆型偏頭痛 $p = 6.98 \times 10^{-8}$ ，無預兆型偏頭痛 $p = .0105$ ，合併有預兆和非預兆偏頭痛 $p = 1.69 \times 10^{-11}$ ）

單核苷酸多型性 rs1835740 位於 18 號染色體上，位於影響麩胺酸的兩個基因之間。這兩個基因分別為 PGCP（plasma glutamate carboxypeptidase）（血漿麩胺酸羧肽酶），極可能參與循環多肽的水解，以及 MTDH（metadherin）。MTDH 在先前針對乳癌的研究，發現它可以減少另外一個基因的表現，而這另外一個基因和麩胺酸在大腦中的轉運相關。目前的研究發現，MTDH 的轉錄程度與 rs1835740 基因型相關，進一步強化 rs1835740 在偏頭痛中的重要性。

沒麩胺酸的累積，就不會有偏頭痛

作者指出：偏頭痛可能與突觸間隙積累了過量的麩胺酸相關，因此，減少 MTDH 或增加 PGCP 基因的活性，或兩者同時進行，可能造成偏頭痛的發作。麩胺酸的累積可能會促使皮層擴散性抑制，進而造成預兆偏頭痛，以及增加對於疼痛的敏感度。Palotie 醫師指出：目前對於偏頭痛的瞭解，偏頭痛偏向為神經痛的一種。也就是說，是神經網路內部出了問題，而非外來的問題。這種機轉和藥物過度使用頭痛，纖維肌痛症，以及其他的疼痛症候群類似；因此，我們希望這項研究成果能增進我們對於這些疾病的瞭解。

加州大學洛杉磯分校醫學院神經遺傳學科主任，神經與精神科教授，以及神經基因計畫主持人：Danial H. Geschwind 醫師提供了其他的看法：很有趣的發現，越來越多證據指出，神經膠細胞在麩胺酸調控與運輸的過程中扮演了一定角色。麩胺酸的累積可能是神經膠細胞的失常造成的。

預兆偏頭痛或無預兆偏頭痛

單一核苷酸多型性與預兆型偏頭痛，兩者之間的相關性最強，Palotie 醫師表示：在我們的文章中討論到，偏頭痛的預兆和麩胺酸之間有許多關聯，因此我們對這研究成果很有信心。很有可能視覺皮層會在一定程度更容易受到這種機制影響，畢竟常見偏頭痛預兆有許多種，最常見的就是視覺預兆。

Palotie 醫師解釋說：預兆還有聽覺和嗅覺的形式，甚至可能以觸幻覺或聽幻覺來表現（聽到或感覺到不存在的聲音或物體）。因此受到 MTDH 影響的麩胺酸轉運蛋白，並不侷限於視覺區。

這項研究的作者群承認，rs1835740 只佔偏頭痛相關的遺傳變異一部分，可能從 1.5%至 2.5%不等。因此，未來還需進一步研究，以釐清該基因變異在各種偏頭痛亞型中的角色，以及找出其他基因定位。至少，找出第一個偏頭痛的危險因子基因，是偏頭痛研究邁出重要的一大步。

原始論文於 2010 年 8 月 29 日發表於 *Nat Genet.*

本電子報以電子郵件方式寄發，有興趣繼續獲得本電子報敬請告知電子郵件信箱，若有相關研討會資訊，我們將會通知您；若您不希望繼續收到本電子報，也敬請回覆 e-mail 告知。本園地公開，竭誠歡迎所有頭痛相關醫學著述、病例討論、文獻推介、研討會講座等投稿。敬請不吝指教，感謝您的支持！

台灣頭痛學會聯絡方式：TEL：(02) 28712121*3031 FAX：(02) 28765215
E-MAIL：taiwan.head@msa.hinet.net

<http://www2.kenes.com/ihc2011/Pages/Home.aspx>