

頭痛電子報第九十八期

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

發刊日期：民國 101 年 9 月

發行人：台灣頭痛學會

【本期內容】

偏頭痛基因研究的新進展-----葉篤學醫師
研討會訊息-----第四屆亞太地區頭痛會議(ARCH)暨頭痛學會年會

本期內容由葉篤學醫師提供，介紹「偏頭痛基因研究的新進展」。遺傳因素對偏頭痛的成因有著重要的影響，希望藉由本文能讓大家對偏頭痛基因的研究有更進一步的了解。

電子報主編：楊鈞百醫師

秘書處報告：

今年頭痛學會年會將與第四屆亞太地區頭痛會議(ARCH)合併，於10月27-28日在台北市張榮發基金會國際會議中心舉行，請各位會員踴躍參加此一難得的頭痛學術盛會，同時可以聆聽多位國際知名頭痛大師的演講。線上報名截止日期為10月20日，學會特別提供會員報名優惠價NT1,000元，(非會員報名費為NT2,500元)，包含正式晚宴及晚會的表演活動。報名請上官網：<http://www.headache-tw.org/>。

台灣頭痛學會 敬啟

偏頭痛基因研究的新進展

(New Advance on the Genetics of Migraine)

作者：林口長庚紀念醫院神經內科系 葉篤學醫師

偏頭痛是一種常見的神經科疾病，影響約 17% 的女性和 8% 的男性人口。家族的分析顯示具有很強的遺傳成分，約 50% 的患者其第一等親也有偏頭痛，尤以有先兆的偏頭痛有更高的家族傾向。因此遺傳因素對偏頭痛的成因有重要的影響。

在基因研究初始的成功來自於偏頭痛遺傳學調查的單基因疾病 **Familial Hemiplegic Migraine (FHM)**，一種罕見的有先兆的偏頭痛伴隨肢體無力。目前發現有三型，FHM1 為 *CACNA1A* 基因，FHM2 為 *ATP1A2* 基因，FHM3 為 *SCN1A* 基因突變所致。FHM 基因突變引起大腦改變調節神經傳遞物質 (neurotransmitter) 釋放的機制。進一步在基因轉殖小鼠的動物實驗模型證明出現一些偏頭痛相關的特徵，有助於了解偏頭痛的分子機制。其他基因的發現在其他單基因疾病也進一步協助我們瞭解導致偏頭痛的分子途徑。(表一)

表一、Familial Hemiplegic Migraine 的基因型

	FHM1	FHM2	FHM3
染色體位置	19p13	1q23	2q24
基因	<i>CACNA1A</i>	<i>ATP1A2</i>	<i>SCN1A</i>
蛋白質	P/Q 型鈣離子通道上 pore-forming 1A 次單元	神經膠質細胞和神經元上鈉/鉀離子轉運泵催化 $\alpha 2$ 次單元	第一型鈉離子通道 $\alpha 1$ 次單元
功能	P/Q 型鈣離子通道廣泛在神經元中表現，但主要表現在小腦，是 Purkinje's cells (小腦神經細胞) 主要的鈣通路，它們和細胞膜激發性的控制及神經傳導素的釋放有關。	鈉/鉀離子轉運泵把細胞內鈉離子移出到細胞外、細胞外鉀離子移入到細胞內，保持細胞內高濃度鉀離子和細胞外高濃度鈉離子的不均衡分佈。	鈉離子通道產生神經元動作電位

然而，不同於罕見的單基因遺傳模式，找尋偏頭痛相關基因的研究成果有限。標的基因關聯研究的結果往往不能在其他研究重複。此外，連鎖研究受限於研究的樣本量有限，偏頭痛的確診方式，以及多樣化的臨床表型。不過新的基因技術，**Genome Wide Association (GWA)**，允許同時分析數以千計的 DNA 變異開闢了新的途徑研究偏頭痛的基因。最近發表的三個全基因組關聯研究 (Genome-wide

association study) 已成功地確定了四個與偏頭痛有關新的遺傳變異。

第一個基因變異位於染色體 8q22，影響表達附近 metadherin (MTDH)，並影響星形膠質細胞 Glutamate transporter 的功能。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) 相關。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。分析結果發現，偏頭痛病人單一核苷酸多型性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 於 rs1835740 位置，和正常人相比有統計上顯著的差異，有先兆的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。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)，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。不過 rs1835740 只佔偏頭痛相關的遺傳變異一部分，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。

另一單核酸多形性變異 rs11172113 位於脂蛋白受體 LRP1 基因附近，可能與神經元麩胺酸受體有相互作用，也顯示麩胺酸活化路徑在偏頭痛的重要性。而單核酸多形性變異 rs10166942 接近和寒冷和疼痛感覺偵測傳導的 TRPM8 基因，這是第一次發現這個疼痛相關的途徑中的基因明確牽連在偏頭痛。第四個單核酸多形性變異 rs2651899 位 PRDM16 基因，和偏頭痛的關係尚不清楚。正在進行的大型國際合作可能會找出其他偏頭痛的相關基因變異。這些新發現將有助於突出了新的分子途徑參與了偏頭痛和可能為導致新的藥物開發目標。

參考資料

1. Anttila V, et al. (2010) Genome-wide association study of migraine implicates a common susceptibility variant on 8q22.1. *Nat Genet* 42(10):869-873.
2. Chasman DI, et al. (2011) Genome-wide association study reveals three susceptibility loci for common migraine in the general population. *Nat Genet* 43(7):695-698.
3. Ligthart L, et al. (2011) Meta-analysis of genome-wide association for migraine in six population-based European cohorts. *Eur J Hum Genet* 19(8):901-907.
4. Schurks M. (2012) Genetics of migraine in the age of genome-wide association studies. *J Headache Pain* 13(1):1-9.

研討會訊息

★第四屆亞太地區頭痛會議 (ARCH) 暨頭痛學會年

ARCH



第四屆亞太地區頭痛會議

暨第三屆第二次台灣頭痛學會年會

The 4th Asian Regional Conference for Headache and the 8th Annual Meeting
of the Taiwan Headache Society

2012年10月27-28日

主題：亞洲頭痛治療薈萃

財團法人張榮發基金會國際會議中心 1001 會議廳

台北市中山南路11號10樓

主講嘉賓



Michel D. Ferrari, MD

Professor of Neurology
Department of Neurology
Chair Leiden Centre for Translational
Neuroscience
Leiden University Medical Centre
Leiden, The Netherlands



Alan M. Rapoport, M.D.

Clinical Professor of Neurology
David Geffen School of Medicine at UCLA
Founder and Director Emeritus
The New England Center for Headache
Stamford, Connecticut



Peter J. Goadsby, M.D.

Professor of Neurology
University of California
San Francisco CA



Stephen D. Silberstein, M.D.

Professor of Neurology
Jefferson Medical College of Thomas
Jefferson University
Philadelphia, Pennsylvania
Director of the Jefferson Headache Center

千載難逢的好機會：與頭痛大師們有約

由台灣頭痛學會主辦的第四屆亞太地區頭痛會議 (ARCH) 暨台灣頭痛學會第八屆年會，提供了一個絕佳的機會，可以讓您頭痛醫學的學識和世界頂尖同步，並且能和來自亞洲地區的同好互相交流，還可以順道參訪美食之都—台北。我們也安排了包含優人神鼓在內的精彩晚宴表演，這是一場您不容錯過的盛會，絕對值得您前來台北一聚。

立刻在您的行事曆上記下會議時間，並且馬上報名！也要提醒您，投稿論文可以豁免註冊費用，請多多投稿！！

★註冊費用：

所有與會者，除了演講者、主持人和壁報論文投稿者（第一作者）以外，都需要繳交註冊費。註冊費已涵蓋大會所有安排的活動包括晚宴。以學生身分報名者須提出書面證明。

註冊費用 本國 身分別	早鳥優惠 (2012年8月31日前)	線上報名 (2012年10月20日前)	現場報名
台灣頭痛學會會員	NT\$ 500	NT\$ 1000	NT\$ 1500
非會員	NT\$ 2000	NT\$ 2500	NT\$ 3000
學生	NT\$ 500	NT\$ 800	NT\$ 1000

■以上為台灣人士報名費用，國外人士報名費請見大會網頁英文版

★徵求壁報論文投稿：

已經截止

研討會詳情請見 ARCH 大會網站

[http:// www.headache-tw.org](http://www.headache-tw.org)



台灣頭痛學會敬邀

ARCH-4 的參加嘉賓均可獲贈經濟部國貿局提供的台灣會展卡一張，優惠詳情可參考 <http://card.meettaiwan.com/>

台灣會展卡

MEET TAIWAN CARD

A card with tempting offers and use as an EASY CARD



台灣會展卡
具悠遊卡功能的便利優惠卡片

Each of the 4th ARCH participants will receive one Meet Taiwan card during checking in at the registration counter.

台灣會展卡由經濟部國際貿易局推動發行，為服務參與國際會展之與會者，提供購物、飲食、住宿、交通及物流、休閒娛樂等各面向之貼心服務，讓與會者更能便利取得所需服務，並體驗當地資訊特色，感受舉辦地的地主之誼，並且具有悠遊卡之交通工具搭乘與小額消費功能。

現在，台灣會展卡持卡人利用智慧型手機，您可以更方便地查看到您所在地區附近的購物、飲食、住宿、交通物流、休閒娛樂等各項優質服務，可以立即瞭解到每家，並透過導覽和方向指引等功能讓您更加便利抵達周遭的合作店家，讓您真正獲得所需的服務，同時能看到台灣會展卡持卡人在各處合作店家能享受到的優惠，提供最佳體驗。

請造訪台灣會展卡網站了解更多優惠詳情<http://card.meettaiwan.com/>
與下載台灣會展卡專屬 MEET TAIWAN CARD App 了解優惠，並獲取地圖、方向指引與QR Code 掃描等更多功能。



本電子報以電子郵件方式寄發，內容包括台灣頭痛學會的會員通知事項，及頭痛相關文章。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，稿酬從優。敬請不吝指教，感謝您的支持！

聯絡人：秘書 陳淑玲 陳淑娟

會址：台南市安南區安和路一段 40 號

TEL：06-2810700、06-2810701 FAX：06-2810702

E-MAIL：taiwan.head@msa.hinet.net

<http://www.taiwanheadache.com.tw/>