

初探偏頭痛基因

台北榮民總醫院神經內科 廖誼佳醫師

偏頭痛目前咸認為是一個多因素 (multi-factorial) 的疾病，透過先天及後天因素及其之間的交互作用共同交織而成，其中，先天性的因素又以基因的影響最為引人入勝。過去一篇研究就發現，偏頭痛的遺傳率 (heritability) 約為 42%¹ (30-60%²)，代表偏頭痛的表現變異 (variance) 有至少四成可由基因的變異來解釋。另外，一些臨床觀察中也發現，偏頭痛是一個具有潛在高遺傳率的神經疾病。透過家族及雙胞胎研究，偏頭痛的患者其一等親也有頭痛的機率高達 2 至 4 倍。³ 這個結果也暗示了：要了解偏頭痛這個疾病及潛在機轉，先天的影響不容小覷。在理解偏頭痛的基因組成時，我們臨床上最常見的問題是：究竟偏頭痛究竟是一個單基因 (monogenic) 或是多基因 (polygenic) 疾病？單基因遺傳顧名思義就是由單一基因決定臨床的性狀，通常具有較低的基因頻率 (allele frequency) 及高影響力 (effect size)；反而言之，多基因遺傳的疾病則有高基因頻率，但單一位點的影響力則不高，需要許多位點一同決定最後的性狀表現。⁴ 過去的研究顯示：偏頭痛可以是單基因或多基因的突變所引起的疾病。^{1,5}

偏頭痛作為單基因疾病的證據最早來自於「家族性單側偏癱」 (Familial Hemiplegic Migraine, FHM) 的研究。FHM 盛行率約 0.01%，⁶ 為體顯性遺傳 (autosomal dominant)，目前已被發現與三個基因有關：分別是 FHM1 的 *CACNA1A*，FHM2 的 *ATP1A2*，FHM3 的 *SCN1A*。近年來，有些人認為 *PRRT2* 基因突變亦可以造成類似的臨床表現，因此亦有團隊將該種疾病列為第四型家族性單側偏癱 (FHM4) 或 PRRT-相關疾病 (PRRT-related disorder)。⁷ 整體而言，帶有這些基因突變者約有 70-90% 會出現臨床症

狀。有趣的是，這些單基因突變可以造成除了偏癱性預兆以外的臨床表現，也展現了單基因表型多樣性的特色。例如：FHM1 與週期性共濟失調（EA2）、脊髓小腦共濟失調（SCA6）皆為 P/Q type 鈣離子通道的突變，FHM2 的 ATP-依賴性鈉鉀幫浦（ATP-dependent Na-K pump）突變有可能出現肌張力不全或共濟失調的表現，FHM3 的電壓敏感鈉離子通道突變與早發性癲癇疾患有關，另外 FHM4 的 PRRT 則與陣發性動作障礙（paroxysmal kinesigenic dyskinesia, PKD）有關。另一大類與偏頭痛相關的單基因突變則與腦部白質病變 / 血管異常有關。⁵ 以國人最常見的 *NOTCH3* 突變所造成的 CADASIL 為首，*COL4A1/COL4A2* 突變所引起皆可以腦白質病變合併預兆性偏頭痛出現。另外像是 *TREX1* 突變所引起的腦白質病變—RVCL（retinal vasculopathy with cerebral leukodystrophy），則以無預兆偏頭痛為常見的合併症。最後，其他少見的偏頭痛單基因突變像是 *KCNK18* 所引起的遺傳性預兆性偏頭痛（mendelian migraine with aura）、*CSNK1D* 突變相關的睡眠相位提前症候群（familial advanced sleep-phase syndrome, FASPS）以及 ROSAH 症候群相關的 *ALPK1* 突變，皆陸續於過去幾年逐漸被發現。⁵ 由於該文章仍以概覽為目的，故無法在此逐項做細節的討論，有興趣的讀者可以參閱 Sutherland et al. (2019)⁵ 及 Grangeon et al. (2023)¹ 兩篇文章內的整理表格。

雖然透過 FHM 等疾病的研究讓我們一窺偏頭痛可能潛在的致病基因樣貌，其他非 FHM 的病人於上述這些基因中並無發現異常；另外，FHM 盛行率 0.01% 與偏頭痛整體的盛行率約 20% 相去甚遠，中間仍有極大的落差難以僅用單基因遺傳的研究解釋。恰好這二十年來科技飛速的進步，人類基因體定序所需花費的時間及金額相較以往已大幅縮減。與以往須由致病假說出發尋找相對應基因的研究方法不同，不需要透過假說設定的「non-hypothesis-driven」研究方法亦能協助我們找到潛在具有臨床性狀影響力的位點。全基因

體關聯性研究 (Genome-Wide Association Study, GWAS) 即是一個常用的範例。偏頭痛最早的 GWAS 研究之一發表於 2010 年，該研究發現位於第八對染色體 (Chr 8q22.1) 的 SNP (Single Nucleotide Polymorphism，單核苷酸多態性，編按：在等位基因上，單一核苷酸的不同導致鹼基序列產生多樣性) rs1835740 的 A allele 於歐洲族群具有顯著的關聯性 (註：在次分析中，該位點對於預兆性偏頭痛的影響力大於無預兆偏頭痛，但該位點對兩者之勝算比 (OR) 皆有顯著影響)。⁸ 另外，兩個與該位點相關的基因 *MTDH* 及 *PGCP* 於後續的功能分析亦發現與腦內麩胺酸 (glutamate) 訊息路徑有關。² 儘管該篇文章「僅有」五千餘位病患，與日後之研究相差甚大，但仍是偏頭痛的基因研究之濫觴。之後，各團隊的研究風起雲湧。一篇刊登在 2022 年 *Nature* 的 GWAS 研究，透過五篇大型的文章進行統合，以 102,084 位偏頭痛患者的資料，找到了 123 個具有相關性的位點 (其中 86 個位點是這篇新發現的)。⁹ 這五篇文章皆是以歐美族群為主，包含使用來自 International Headache Genetics Consortium (IHGC)、23andMe、UK Biobank (UKBB)、GeneRISK 及 Nord-Trøndelag Health Study (HUNT) 的資料。雖然種族較為限縮，但這篇涵蓋十萬名病患的族群之文章仍有重要的臨床發現。第一，在 123 個 lead SNPs 中，有 59% (72 個 SNP) 是位於 Protein-coding region，若將範圍擴大至 20kb 內，則可涵蓋 80% (99 個 SNP) 的位點，暗示許多蛋白質的功能是潛在的治療目標。第二，在數量性狀基因座 (eQTL) 的分析上，腓動脈 (tibial artery) 被發現是與 lead variant 高度相關的組織，另外主動脈及冠狀動脈也是，這也呼應偏頭痛是一個血管性疾病的假說，以及再次印證了偏頭痛與心血管疾病在臨床上高度相關。有趣的是，進一步利用 LDSC-SEG (specifically/differentially expressed genes) 分析，亦發現這些位點與基底核以及不同皮質區域的細胞基因表現量有關，間接證實有些先前於其他研究報告過的腦區和偏頭痛是相關的。第三，這篇新發現的兩個基因座—

CALCA/CALCB 及 *HTR1F*，皆與治療標的有關。其一，位於第 11 對染色體的 *CALCA/CALCB* (Calcitonin Related Polypeptide Alpha/ Beta，lead SNP rs1003194, $p = 2.43 \times 10^{-10}$) 是主要編譯 (encode) CGRP 的基因，且 rs1003194 位點與 *CALCB* 的性狀表現量有關。但有趣的是，CGRP receptor 的基因，包含 *CALCRL*, *RAMP1*, *RCP* 在這篇研究沒有一個顯著的。其二，位於第 3 對染色體的 *HTR1F* (5-hydroxytryptamine receptor 1F，lead SNP rs6795209, $p = 1.23 \times 10^{-8}$) 就和 Ditans 類藥物所作用的 5HT_{1F} 受器有關。另外，研究者亦利用臨床資訊將病患進一步區分為預兆偏頭痛與無預兆偏頭痛兩組，並進行深入研究，發現有三個風險基因 (risk gene) 是預兆偏頭痛所特有的，包含 *HMOX2*、*CACNA1A* 和 *MPPE2*，且其中兩個風險基因附近的位點 near *SPINK2* 和 near *FECH* 是無預兆偏頭痛所特有的。這些結果除了給我們帶來治療上的新曙光，或能讓我們精準的評估藥物治療的效果或副作用，另外也提供了一個契機，讓我們一窺不同偏頭痛亞型的基因面貌。

上面這篇文章主要是搜集來自西方的文獻，而以台灣本土族群為首的研究亦有一些成果。一篇 2018 年的文章透過 1005 個臨床診斷的偏頭痛患者，找到了 *LRP1*, *TRPM8*, *PRDM* 三個在西方人報導過的基因位點，以及一個新的 *DLG2* 位點 (rs655484)。¹⁰ *DLG2* 是一個麩胺酸相關的訊息傳遞者 (glutamatergic neurotransmitter)，與第一篇 GWAS 所發表的 *MTDH* 及 *PGCP* 有異曲同工之妙。另一篇 2022 年的文章則透過社區自述有頭痛 (Self-reported headache) 的患者進行檢驗，發現 *TGFBR3* (rs10493859)，主要影響 TGF- β 訊號傳遞路徑及 *FGF23* (rs13312779)，主要調節血磷濃度相關等兩個基因與偏頭痛皆有相關聯。¹¹ 這些有別於上述大型研究的結果也暗示，東西方族群的偏頭痛基因可能本於同源，但又有些許不同，值得未來深究。

雖然說全基因關聯性研究已經提供我們一個方法，快速的找到潛在的致病基因，但距離實際上完成功能性判定該位點是如何影響疾病發展，仍有很大的一段路要走。由於基因的中心理論（central dogma）告訴我們從基因到蛋白質的過程中需要先經由 RNA 的轉譯。也因此，目前也出現針對基因轉錄表現的量化指標（expression level）——「轉譯組（transcriptome）」而進行的關聯性研究，稱為 TWAS（Transcriptome-Wide Association Study）。簡單的來說，這種方式即是以 RNA 的量作為指標，在特定的組織上進行關聯性判定。2023 年一篇刊登在 *Human Genetics and Genomics Advances* 的文章中，就找到 53 個基因表現與偏頭痛相關，其中 22 個是表現在心血管上的基因、6 個和腦部組織有關，以及 4 個和腸胃道組織相關（編按：不知道和 cyclic vomiting syndrome 或噁心嘔吐的症狀是否有相關）。¹² 這些結果有幾個重要的意義：其一，在血管以及腦部組織的基因表現和目前廣泛認為的三叉血管理論不謀而合；其二，腸胃道組織表現出相關的轉譯體亦暗示偏頭痛其他併發症狀的潛在病因；其三，在基礎學科上，我們可以透過這些轉譯體在這些特定細胞上的表現（不論是過度表現或是 Knock-out）進行更深入的研究。

找到一個位點或是一個基因並不是終點，而是一個開始。而且目前的研究僅能提供一個相關性（association）的證據，要推論出因果（causal effect），除了可以透過統計方式進行估計以外，全基因定序（WGS，whole genome sequencing）、外顯子定序（WES，whole exome sequencing）等等工具將是不可或缺的一個浩大的工程，也希望未來能有一些令人振奮的結果。除此之外，基因與環境的交互作用（GxE，genetic-environment interaction）亦是一大未知的領域。另外，除了各團隊進行相關研究外，目前亟需跨團隊、跨國的大型合作，以提供更多研究證據。本期電子報主要針對偏頭痛的基因研究進行初步的概述，也有很多限制存在。首先，礙於篇幅，本篇或無法盡善盡美涵蓋所有新的相關文

章與介紹內文中提及的基因技術。再者，關於偏頭痛的共病症研究，像是身心科合併症、不寧腿等等，雖是臨床中重要且有趣的主題，未能於此一言以蔽之。最後，筆者學資尚淺，甫踏入相關領域學習中，若有內容疏漏或隱喻失當，亦請各位讀者先進不吝賜教。

Practice points

- 偏頭痛可以是一個單基因或多基因遺傳的疾病。單基因遺傳除了 FHM 常見的數個基因，目前亦發現與血管性疾病有諸多重疊之處。除此之外的絕大多數病患目前仍認為是多基因遺傳的疾病表現。
- 透過 GWAS 等相關研究，目前找到 100 餘個位點與偏頭痛「相關」，但這些位點是否確切是致病主因，在致病的「因果性」上仍然需要進一步檢驗。

參考資料

1. Grangeon L, Lange KS, Waliszewska-Prosol M, et al. Genetics of migraine: where are we now? *J Headache Pain*. 2023;24(1):12.
2. Goel K, Chhetri A, Ludhiadch A, Munshi A. Current Update on Categorization of Migraine Subtypes on the Basis of Genetic Variation: a Systematic Review. *Mol Neurobiol*. 2023.
3. Polderman TJ, Benyamin B, de Leeuw CA, et al. Meta-analysis of the heritability of human traits based on fifty years of twin studies. *Nat Genet*. 2015;47(7):702-709.
4. Hojland AT, Tavernier LJM, Schrauwen I, et al. A wide range of protective and predisposing variants in aggrecan influence the susceptibility for otosclerosis. *Hum Genet*. 2022;141(3-4):951-963.
5. Sutherland HG, Albury CL, Griffiths LR. Advances in genetics of migraine. *J Headache Pain*. 2019;20(1):72.
6. Russell MB, Ducros A. Sporadic and familial hemiplegic migraine: pathophysiological mechanisms, clinical characteristics, diagnosis, and management. *Lancet Neurol*. 2011;10(5):457-470.
7. Riant F, Roos C, Roubertie A, et al. Hemiplegic Migraine Associated With PRRT2 Variations: A Clinical and Genetic Study. *Neurology*. 2022;98(1):e51-e61.
8. Anttila V, Stefansson H, Kallela M, et al. Genome-wide association study of migraine implicates a common susceptibility variant on 8q22.1. *Nat Genet*. 2010;42(10):869-873.
9. Hautakangas H, Winsvold BS, Ruotsalainen SE, et al. Genome-wide analysis of 102,084 migraine cases identifies 123 risk loci and subtype-specific risk alleles. *Nat Genet*. 2022;54(2):152-160.
10. Chen SP, Fuh JL, Chung MY, et al. Genome-wide association study identifies novel susceptibility loci for migraine in Han Chinese resided in Taiwan. *Cephalalgia*. 2018;38(3):466-475.
11. Tsao YC, Wang SJ, Hsu CL, et al. Genome-wide association study reveals susceptibility loci for self-reported headache in a large community-based Asian population. *Cephalalgia*. 2022;42(3):229-238.
12. Meyers TJ, Yin J, Herrera VA, et al. Transcriptome-wide association study identifies novel candidate susceptibility genes for migraine. *HGG Adv*. 2023;4(3):100211.

