

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 5 月 29 日現在

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19K07849

研究課題名(和文)片頭痛病態におけるCGRPの役割解明と核酸医薬による片頭痛治療の可能性

研究課題名(英文)Elucidation of the role of CGRP in migraine pathophysiology and application of oligonucleotide therapeutics to migraine treatment

研究代表者

柴田 護 (Shibata, Mamoru)

慶應義塾大学・医学部(信濃町)・客員教授

研究者番号：60286466

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：皮質拡延性抑制(CSD)を用いた片頭痛モデルで、三叉神経の感作、光過敏、身体活動性低下が認められることを定量的に示した。それらの症状は実際の片頭痛発作時にも認められる症候であるが、片頭痛治療薬であるCGRP受容体拮抗薬olcegepantとスマトリプタンで改善することも実証した。また、同モデルで片頭痛後発症状を思わせる身体活動性低下が認められ、olcegepantとノイロトロピンで改善することも明らかにした。さらに、同CSD片頭痛モデルで、比較的大きい三叉神経節ニューロンでCGRP mRNA産生が誘導されることを示した。本研究は、核酸医薬の片頭痛治療への応用可能性を示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

CGRPに対する核酸医薬の効果を検討するための片頭痛モデルを作成した。片頭痛の後発症状のモデル動物を作成し、後発症状の身体活動性の低下にノイロトロピンとCGRP受容体拮抗薬olcegepant抑制が有効である可能性を示した。CSDを用いた片頭痛モデルで、三叉神経節ニューロンでのCGRP mRNA産生状態に変化が認められたことはCGRPに対する核酸医薬が片頭痛に対する有効な治療戦略である可能性を示唆していると考えられる。また、CGRP mRNA産生を行う細胞が遅発性に变化したことは、片頭痛再発予防治療を考える上で重要な所見と考えられる。

研究成果の概要(英文)：We have shown that cortical spreading depression (CSD) causes trigeminal sensitization, photophobia, and hypomotility in mice. The calcitonin gene-related peptide (CGRP) receptor blocker, olcegepant, and sumatriptan suppressed these abnormalities. The CSD-induced hypomotility outlasted trigeminal sensitization, reminiscent of migraine prodrome. This protracted hypomotility proved to be ameliorated by CGRP receptor blockade and Neurotrophin. CSD did not significantly change the density of CGRP mRNA-synthesizing neurons in the ipsilateral trigeminal ganglion (TG). However, the cell sizes of CGRP mRNA-synthesizing TG neurons were significantly larger at 48 h and 72 h post-CSD. We deduce that the CSD-induced upward cell size shift of CGRP mRNA-synthesizing TG neurons might be causative of greater disease activity and/or less responsiveness to CGRP-based therapy. Our research has opened up the possibilities of nucleic acids therapeutics-based approach to migraine.

研究分野：頭痛医学

キーワード：片頭痛 カルシトニン遺伝子関連ペプチド 三叉神経節ニューロン 感作 身体活動性低下 光過敏 後発症状 ノイロトロピン

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

片頭痛は中枢神経系、三叉神経系、自律神経系、血管系の異常が関連した複雑な疾患である。有病率は約 10%であり、主として若年者が罹患するため社会の生産性への悪影響は大きい。患者の QOL を向上させるためには予防治療法が重要であるが、近年、カルシトニン遺伝子関連ペプチド(CGRP)を標的にしたモノクローナル抗体による治療が片頭痛予防に有効であることが大規模臨床試験で示され、治療にパラダイムシフトが認められた。CGRP は三叉神経系の感作誘導に関与している可能性が示唆されるが、これを検討した研究はこれまで行われていない。さらに、これらの抗体は片頭痛前兆の発生も抑制している可能性を示す臨床的証拠も存在する。前兆の原因は皮質拡延性抑制(cortical spreading depression: CSD)と呼ばれる大脳皮質ニューロンの異常電気活動と考えられているが、BBB 外での CGRP 機能阻害が中枢神経系で起こる CSD を如何に抑制するのかは大きな謎である。また、CGRP 発現は敗血症や関節炎といった炎症性疾患において増強することが知られている。片頭痛病態で CGRP 発現がどのように変化するのは明らかにされていないが、転写レベルおよび転写後調節の両方の観点から CGRP 発現の状況を理解することは、CGRP を標的にした治療戦略を立てる上で極めて重要と考えられる。以上を踏まえて、「片頭痛病態における CGRP の正確な役割と発現状態を解明することで、CGRP を基盤にした片頭痛治療をより深化させることができるのではないか?」が本研究の核心をなす学術的「問い」である。

2. 研究の目的

本研究の目的は、マウス片頭痛モデルを用いて CGRP が病態において果たす役割を検討する。同モデルでの CGRP 発現を mRNA および前駆体タンパク質/ペプチドレベルで解析する。アンチセンスオリゴヌクレオチド(以下アンチセンス)による CGRP mRNA 発現抑制が片頭痛モデルに与える影響を検討する。の 3 点に設定する。

3. 研究の方法

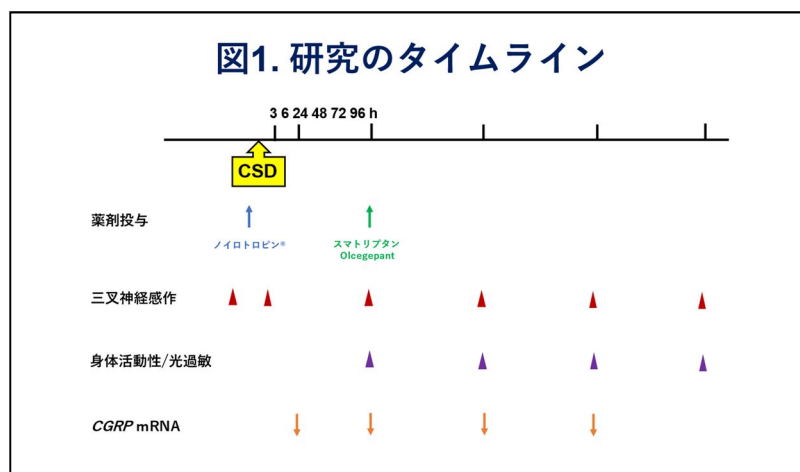
(1)CSD を用いた片頭痛モデルの作成

頭頂部頭蓋骨を薄く削り、その上に 0.1~1 M KCl を滴下することで CSD を誘導する。CSD 発生は Laser Doppler 血流計の血流変化で確認する。血圧や血液ガスなどの生理学的パラメーターが正常範囲内にあることを確認する。

(2)三叉神経領域の熱疼痛温度閾値測定による感作のモニタリング

我々が開発した熱痛覚閾値測定法の基本的原理(Kayama Y, et al. Cephalalgia 2018;38:833-845.)に従って、温度変換が可能な Peltier 素子を脱毛顔面部に当てて、ビデオ観察によって顔をそらす行動が認められた温度を客観的に測定する。

(3)行動実験



マウスの行動を、体積 27 cm×27 cm×20.3 cm からなるオープンフィールド内で赤外線を用いて連続的にモニタリングした (Med Associates, Fairfax, VT)。このフィールドを明暗所に二分割し、それぞれのコンパートメントでの行動を別個に計測した (Activity Monitor v6.02, Med Associates)。明所は 540 ルクス、暗所の中心部は 20 ルクスとした。CSD 誘導、三叉神経領域の熱疼

痛温度閾値測定、マウス行動解析のタイムラインを図 1 に示す。

CGRP の三叉神経組織での mRNA 発現の検討: *in situ* hybridization

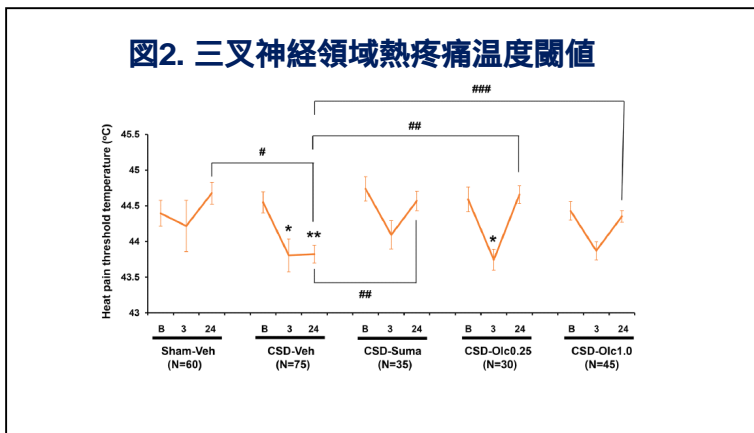
三叉神経組織の切片を作成し、下記のプローブを用いてマウス CGRP mRNA の *in situ* hybridization を施行した。

5' -

gaaaggctgatgaaagacacatatattgcatccttcttagtatgaaaaacccttctccctttgacaggagctaaagctaagtg
cagaataagttgacctatgtgcatcggtgtgatgtgactctgtatccaataaacatgacagcatggttctggcttatctggtag
caaatatggtccccataaacatcctgtgtgatgtgatgactctgctaaacctcaaggggatatgaaacactgcctcttgcctctt
ctggggacacatggttaa-3'

4. 研究成果

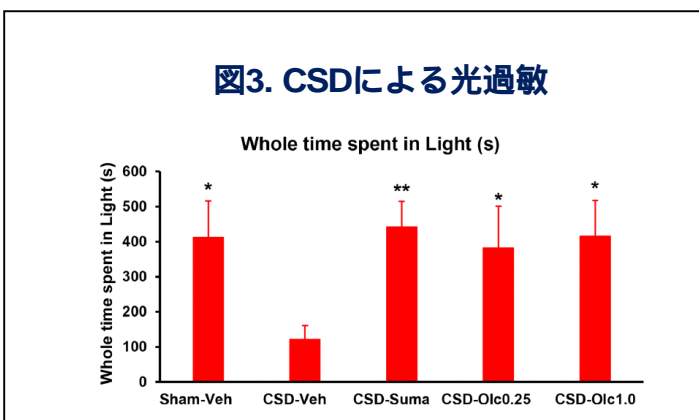
(1) CSD 片頭痛モデルで急性期に観察される表現型に対する CGRP 機能阻害の影響 (Tang C, et al. Sci Rep 2020;10:11408)



三叉神経領域 (顔面) 熱疼痛温度閾値の経時変化 (図 2) 三叉神経の感作発生の指標として、顔面熱疼痛温度閾値を測定した。Sham 手術群では、ベースラインの値に比較して、CSD 誘導後 3 時間及び 24 時間後時点で、明らかな変化は認められなかった。しかし、sham 手術群と CSD 群とを比較すると、CSD による主効果が確認された ($F_{(1, 292)} = 4.728$, $P = 0.0308$)。さらに、CSD 誘導と時間の間には有意な相互

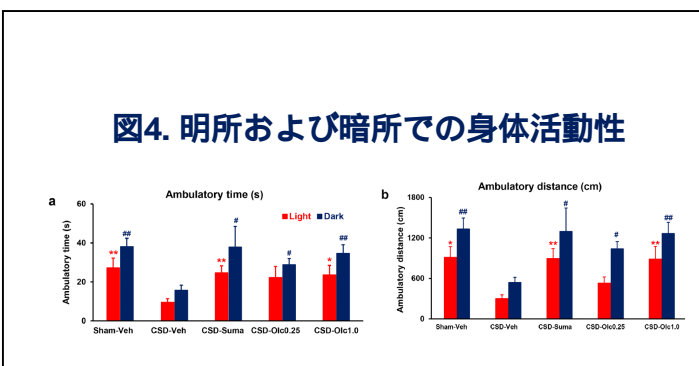
作用も確認された ($F_{(2, 292)} = 5.442$, $P = 0.0048$)。多重比較においては、CSD 誘導後 24 時間時点で、sham 手術群と CSD 群との間に熱疼痛温度閾値に有意差が検出された (平均差: -0.86 [95% 信頼区間 (CI) $-1.39 \sim -0.32$], $P = 0.0004$, Bonferroni 試験)。以上より、CSD は三叉神経の感作を誘導することが明らかとなった。薬剤投与の影響を見ると、スマトリプタン投与は CSD による熱疼痛温度閾値の時間経過を有意に変化させる効果を示した ($F_{(1, 245)} = 6.332$, $P = 0.0125$)。CGRP 受容体拮抗薬 olcegepant は、CSD による熱疼痛温度閾値の時間経過を有意に変化させる効果は示さなかったが、CSD 誘導 24 時間時点で、 1 mg/kg の用量において熱疼痛温度閾値を有意に上昇させた (平均差: 0.53 [95% CI $0.05 \sim 1.01$], $P = 0.0244$, Bonferroni 試験)。これらの薬理実験の結果から、CSD による三叉神経の活性化のプロセスに CGRP が重要な役割を果たしていることが示された。

光過敏 (図 3)



光過敏の指標としては、CSD 誘導後 24 時間時点で「明所で過ごした合計時間」を用いた。Sham 手術群に比較して、CSD 群では、明所で過ごした合計時間が有意に短かった (121.9 ± 38.9 秒 vs. 412.2 ± 103.8 秒, $P = 0.0021$, Dunn 試験)。しかし、スマトリプタン投与によって、CSD による明所で過ごした時間の短縮は抑制された (CSD-スマトリプタン群: 442.4 ± 71.9 秒 vs. CSD 群: 121.9 ± 38.9 秒, $P = 0.0021$, Dunn 試験)。一方、olcegepant の効果については、 1 mg/kg での用量でのみ、CSD による明所で過ごした時間の短縮が抑制されていた (416.1 ± 101.1 秒, $P = 0.0184$, Dunn 試験)。これらの薬理実験の結果は、CSD による光過敏発生のプロセスにおいても CGRP の有意な関与があることを示している。

Dunn 試験)。一方、olcegepant の効果については、 1 mg/kg での用量でのみ、CSD による明所で過ごした時間の短縮が抑制されていた (416.1 ± 101.1 秒, $P = 0.0184$, Dunn 試験)。これらの薬理実験の結果は、CSD による光過敏発生のプロセスにおいても CGRP の有意な関与があることを示している。

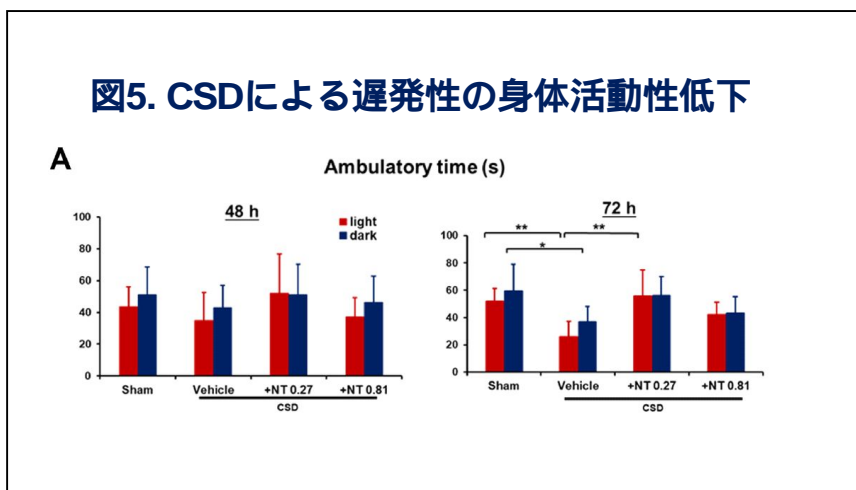


明所および暗所における身体活動性 (図 4)

マウスが 0.5 秒以内に一辺 6.35 cm の正方形の外へと移動した場合に「活動的 (ambulatory)」とみなし、その合計時間を CSD 誘導後 24 時間時点でまず評価した。CSD 誘導によってマウスの明所での活動性は、CSD 誘導後 24 時間において有意に低下していた (9.6 ± 1.8 秒 vs. 27.3 ± 5.0 秒, $P = 0.0024$, Dunn 試験)。しかし、CSD による活動性低下はスマトリプタンと olcegepant (1 mg/kg) によって抑制された。同時に活動的であった状態を走行距離で評価しても、同様の結果が得られた。さらに、暗所においても CSD はマウスの身体活動性を低下させており、さらにスマ

リプタンと olcegepant による抑制も確認された。以上のことから、明暗所に限らず、マウスの身体活動性は CSD によって低下しており、CGRP がそのプロセスに関与していることが明らかとなった。また、これらの治療薬の効果は投与 10 分後以降に認められていた。なお、CSD による身体活動性低下は、マウスの走行速度の測定結果から運動麻痺では説明できないことが判明した。

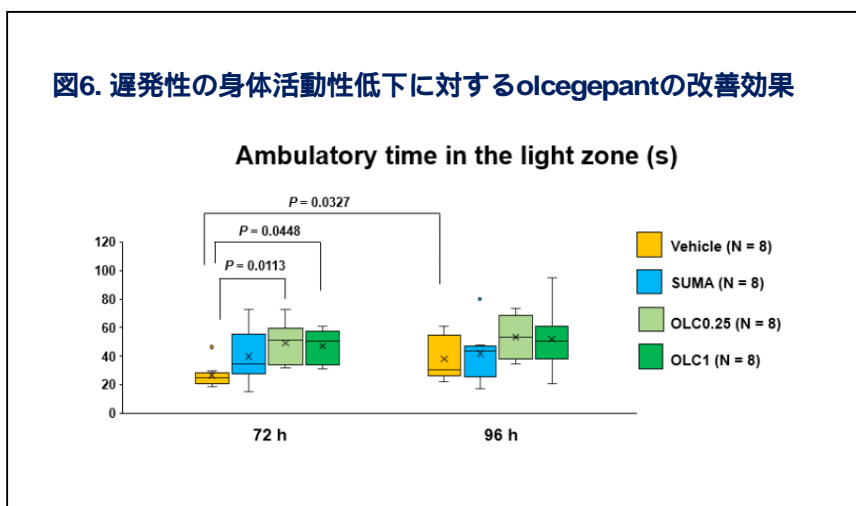
(2)CSD 片頭痛モデルの三叉神経領域熱疼痛閾値と身体的活動性の長期観察 (Shibata M, et al. Neurosci Res 2021;172:80-86.)



我々は、三叉神経領域の熱疼痛温度閾値を、CSD 誘導後 48 時間および 72 時間時点でも測定したが、sham 手術群と比較して、熱疼痛温度閾値に対して CSD は明らかな影響を及ぼしていなかった ($F_{(1,114)} = 0.05389$, $P = 0.8168$)。また、CSD 群の熱疼痛温度閾値は、CSD 誘導後 48 時間および 72 時間時点

点において、ベースラインから有意差を示さなかった (平均差: 48 時間 -0.21 (95% CI: $-0.74-0.32$, $P > 0.9999$), 72 時間 -0.02 °C (95% CI: $-0.56-0.51$, $P > 0.9999$)。すなわち、両時点においては、既に三叉神経系の感作は消失しているものと考えられた。一方、身体的活動性については、CSD 誘導後 48 時間では sham 手術群と有意差は認められなかった。しかし、CSD 誘導後 72 時間においては、Sham 手術群と有意差が確認された (明所での「活動的であった時間」の平均差: -26.07 秒 [95% CI: $-47.03--5.109$], $P = 0.0074$, Bonferroni 試験, 図 5)。また、ノイロトロピン®を CSD 誘導前に投与することで、遅発性の身体活動性低下が改善することが見いだされた。

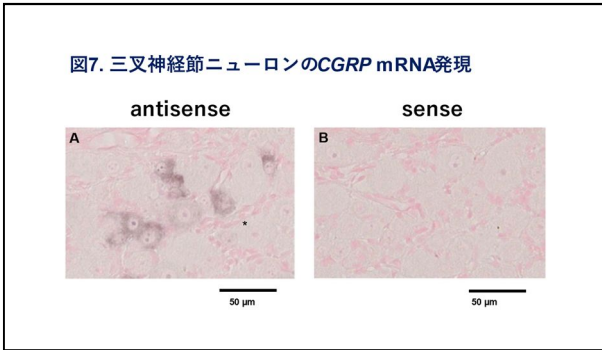
(3)CSD 片頭痛モデルで遅発性に観察される身体活動性低下に対する CGRP 機能阻害の影響 (Kitagawa S, et al. Int J Mol Sci 2022;23:13807.)



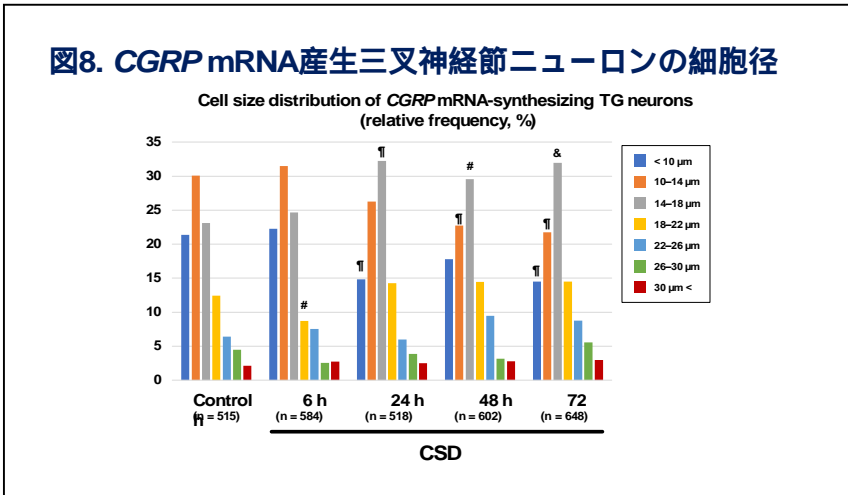
CSD 誘導後 72 時間および 96 時間時点の両者間での三叉神経領域熱疼痛温度閾値に有意差は認められなかった。しかし、CSD 誘導後 96 時間時点では、光過敏はより軽減し、明所での身体活動性は改善していた。このことは、CSD 誘導後 72 時間以降も光過敏と明所での活動性が回復過程にあることを示して

いる。さらに、CSD 誘導後 72 時間時点での明所での身体活動性の低下に対して、olcegepant 投与が 0.25 mg/kg および 1.0 mg/kg の用量において改善効果をもたらすことが明らかとなった (活動的であった時間: 51.7 ± 19.8 秒 [Olcegepant 0.25 mg/kg 群], 47.2 ± 11.6 秒 [Olcegepant 1.0 mg/kg 群] vs. 26.5 ± 8.7 秒 [Vehicle 群], Dunnett 試験, 図 6)。なお、CSD 誘導後 72 時間時点の三叉神経領域熱疼痛温度閾値は、前述のように既に正常化はしていたが、olcegepant 0.25 mg/kg の投与によって vehicle 投与と比較して有意に上昇していた。

(4)CSD 片頭痛モデルでの三叉神経節ニューロンの CGRP mRNA 産生の時間経過 (Shibata M, et al. Int J Mol Sci 2023, submitted)



CSD 誘導後、6 時間、24 時間、48 時間、72 時間時点での三叉神経組織(CSD 誘導側)での CGRP mRNA 産生状態を *in situ* hybridization で検討した(図 7)。対照は無処置のマウス由来の三叉神経組織とした。対照においては、CGRP mRNA は比較的小型の三叉神経節ニューロンに発現していた。CSD 誘導後のいずれの時点においても、CGRP mRNA 産生ニューロンの密度は対照に比較して有意差は認められなかった。



しかし、CGRP mRNA 産生を示すニューロンの直径を測定すると、CSD 誘導後 48 時間および 72 時間時点で有意に増加していた(平均差: 0.89 [95% CI: 0.00-1.77] μm, 48 h post-CSD group [n = 602] vs. 対照群 [n = 515], P = 0.0492; 1.48 [95% CI: 0.61-2.35] μm, 72 h post-CSD group [n = 648] vs. 対照群 [n = 515], P =

0.0001; Dunnett 試験)。CGRP mRNA 産生三叉神経節ニューロンのヒストグラムを作成すると、直径 14 μm 未満のニューロンの割合が減少する一方で、14-18 μm 径のニューロンの割合は増加していた(図 8)。

(5)研究成果の総括

CSD を用いたマウス片頭痛モデルは、三叉神経の感作、光過敏、身体活動性の低下といった実際の片頭痛患者にも認められる表現型を示すことを明らかにした。しかも、これらの表現型が、スマトリプタンと olcegepant 投与で抑制されたことは、両者の common pathway である CGRP 産生がこれらの表現型発現に重要な役割を果たすことを示している。したがって、CGRP に対する核酸医薬の効果を検討する対象として本モデルが適切であると考えている。

CSD 誘導後 72 時間時点で認められた、明らかな三叉神経の感作が併存しない遅発性の身体活動低下は片頭痛の後発症状のモデルではないかと考えられる。片頭痛の後発症状のモデル動物は、現時点では存在しない。したがって、この結果は、CGRP に対する核酸医薬の後発症状に対する効果を検討する新規モデルを見出した点で重要な成果と考えている。

後発症状の身体活動性の低下にノイロトロピン[®]が有効である可能性を初めて示した。

後発症状の身体活動性の低下に CGRP 機能抑制が有効である可能性を示した。しかし、本実験において olcegepant の投与を行ったのは CSD 誘導後 24 時間の時点であり、身体活動性の改善が示されたのは、その 48 時間後であることを考えると、同薬の直接効果とは考えにくい。その正確な作用機序は、今後の研究によって明らかにする必要がある。

CSD を用いた片頭痛モデルで、三叉神経節ニューロンでの CGRP mRNA 産生状態に変化が認められたことは CGRP に対する核酸医薬が片頭痛に対する有効な治療戦略である可能性を示唆している。また、CSD 誘導後に CGRP mRNA 産生を主体に行う細胞がより大きいニューロンにシフトしたことは、CGRP の作用機序が paracrine から autocrine のモードにシフトすることを示唆している(Eftekhari S, et al. J Pain 2013;14:1289-1303.)。そのような変化は、片頭痛発作の遅発性増悪や再発、さらには CGRP を標的にした治療の効果の減弱につながる可能性も考えられる。また、時間的に一致する前述の遅発性の身体活動低下との関連性についても今後の研究で検討すべき事項と考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 15件 / うち国際共著 7件 / うちオープンアクセス 12件）

1. 著者名 Igarashi Hisaka, Shibata Mamoru, Ozeki Akichika, Matsumura Taka	4. 巻 12
2. 論文標題 Galcanezumab Effects on Migraine Severity and Symptoms in Japanese Patients with Episodic Migraine: Secondary Analysis of a Phase 2 Randomized Trial	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Neurology and Therapy	6. 最初と最後の頁 73 ~ 87
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s40120-022-00410-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Kitagawa Satoshi, Tang Chunhua, Uekawa Miyuki, Kayama Yohei, Nakahara Jin, Shibata Mamoru	4. 巻 23
2. 論文標題 Sustained Effects of CGRP Blockade on Cortical Spreading Depolarization-Induced Alterations in Facial Heat Pain Threshold, Light Aversiveness, and Locomotive Activity in the Light Environment	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 13807 ~ 13807
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms232213807	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Takizawa Tsubasa, Ohtani Seiya, Watanabe Narumi, Miyazaki Naoki, Ishizuchi Kei, Sekiguchi Koji, Iba Chisato, Shibata Mamoru, Takemura Ryo, Hori Satoko, Nakahara Jin	4. 巻 22
2. 論文標題 Real-world evidence of galcanezumab for migraine treatment in Japan: a retrospective analysis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 BMC Neurology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12883-022-03041-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Takizawa Tsubasa, Ohtani Seiya, Watanabe Narumi, Miyazaki Naoki, Ishizuchi Kei, Sekiguchi Koji, Iba Chisato, Shibata Mamoru, Takemura Ryo, Hori Satoko, Nakahara Jin	4. 巻 22
2. 論文標題 Real-world evidence of galcanezumab for migraine treatment in Japan: a retrospective analysis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 BMC Neurology	6. 最初と最後の頁 512
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12883-022-03041-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Takizawa Tsubasa, Kurihara Isao, Suzuki Norihiro, Nakahara Jin, Shibata Mamoru	4. 巻 60
2. 論文標題 Painless Thyroiditis Presenting with Headache	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 2693 ~ 2696
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.6975-20	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shibata Mamoru, Kitagawa Satoshi, Tang Chunghua, Unekawa Miyuki, Kayama Yohei, Shimizu Toshihiko, Nakahara Jin, Suzuki Norihiro	4. 巻 172
2. 論文標題 Protracted hypomobility in the absence of trigeminal sensitization after cortical spreading depolarization: Relevance to migraine prodrome	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neuroscience Research	6. 最初と最後の頁 80 ~ 86
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neures.2021.03.010	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Sekiguchi Koji, Watanabe Narumi, Miyazaki Naoki, Ishizuchi Kei, Iba Chisato, Tagashira Yu, Uno Shunsuke, Shibata Mamoru, Hasegawa Naoki, Takemura Ryo, Nakahara Jin, Takizawa Tsubasa	4. 巻 42
2. 論文標題 Incidence of headache after COVID-19 vaccination in patients with history of headache: A cross-sectional study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cephalalgia	6. 最初と最後の頁 266 ~ 272
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/03331024211038654	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Suzuki Keisuke, Takeshima Takao, Igarashi Hisaka, Imai Noboru, Danno Daisuke, Yamamoto Toshimasa, Nagata Eiichiro, Haruyama Yasuo, Mitsufuji Takashi, Suzuki Shiho, Ito Yasuo, Shibata Mamoru, Kowa Hisanori, Kikui Shoji, Shiina Tomohiko, Okamura Madoka, Tatsumoto Muneto, Hirata Koichi	4. 巻 22
2. 論文標題 Impact of the COVID-19 pandemic on migraine in Japan: a multicentre cross-sectional study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Headache and Pain	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s10194-021-01263-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Goadsby Peter J., Lanteri-Minet Michel, Michel Martin C., Peres Mario, Shibata Mamoru, Straube Andreas, Wijeratne Tissa, Ebel-Bitoun Caty, Constantin Luminita, Hitier Simon	4. 巻 22
2. 論文標題 21st century headache: mapping new territory	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Headache and Pain	6. 最初と最後の頁 19
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s10194-021-01233-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Igarashi Hisaka, Shibata Mamoru, Ozeki Akichika, Day Kathleen Ann, Matsumura Taka	4. 巻 Volume 14
2. 論文標題 Early Onset and Maintenance Effect of Galcanezumab in Japanese Patients with Episodic Migraine	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Pain Research	6. 最初と最後の頁 3555 ~ 3564
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2147/JPR.S326905	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Tang Chunhua, Unekawa Miyuki, Kitagawa Satoshi, Takizawa Tsubasa, Kayama Yohei, Nakahara Jin, Shibata Mamoru	4. 巻 10
2. 論文標題 Cortical spreading depolarisation-induced facial hyperalgesia, photophobia and hypomotility are ameliorated by sumatriptan and olcegepant	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-67948-w	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Tang Chunhua, Unekawa Miyuki, Shibata Mamoru, Tomita Yutaka, Izawa Yoshikane, Sugimoto Hiroki, Ikeda Keiko, Kawakami Kiyoshi, Suzuki Norihiro, Nakahara Jin	4. 巻 40
2. 論文標題 Characteristics of cortical spreading depression and c-Fos expression in transgenic mice having a mutation associated with familial hemiplegic migraine 2	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cephalalgia	6. 最初と最後の頁 1177 ~ 1190
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/0333102420929028	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Shibata Mamoru, Kayama Yohei, Takizawa Tsubasa, Ibata Keiji, Shimizu Toshihiko, Yuzaki Michisuke, Suzuki Norihiro, Nakahara Jin	4. 巻 16
2. 論文標題 Resilience to capsaicin-induced mitochondrial damage in trigeminal ganglion neurons	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecular Pain	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/1744806920960856	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Shibata Mamoru, Tsutsumi Kei, Iwabuchi Yu, Kameyama Masashi, Takizawa Tsubasa, Nakahara Tadaki, Fujiwara Hirokazu, Jinzaki Masahiro, Nakahara Jin, Dodick David W	4. 巻 40
2. 論文標題 [123I]-IMP single-photon emission computed tomography imaging in visual snow syndrome: A case series	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cephalalgia	6. 最初と最後の頁 1671 ~ 1675
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/0333102420950454	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Shibata Mamoru, Tang Chunhua	4. 巻 37
2. 論文標題 Implications of Transient Receptor Potential Cation Channels in Migraine Pathophysiology	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neuroscience Bulletin	6. 最初と最後の頁 103 ~ 116
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12264-020-00569-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計20件 (うち招待講演 20件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 柴田 護
2. 発表標題 ホットトピックス3: Galcanezumab: Evidence in Japan.
3. 学会等名 第63回日本神経学会学術大会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 柴田 護
2. 発表標題 高齢者の慢性片頭痛
3. 学会等名 第64回日本老年医学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 柴田 護
2. 発表標題 片頭痛におけるCGRPの役割と新規治療開発
3. 学会等名 第33回日本末梢神経学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 柴田 護
2. 発表標題 高齢者の慢性片頭痛
3. 学会等名 第64回日本老年医学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 柴田 護
2. 発表標題 頭痛の診療ガイドライン2021：片頭痛診療の新しい羅針盤
3. 学会等名 第40回日本神経治療学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 柴田 護
2. 発表標題 頭痛発生のメカニズムと頭痛の鑑別診断
3. 学会等名 日本医師会生涯教育講座（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 柴田 護
2. 発表標題 CGRPの構造と機能：片頭痛病態との関連を中心に
3. 学会等名 第50回日本頭痛学会総会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 柴田 護
2. 発表標題 特別セミナー．アクセプトをめざした論文作成法
3. 学会等名 第50回日本頭痛学会総会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Mamoru Shibata
2. 発表標題 Overview: How do we effectively utilize CGRP-related monoclonal antibodies in migraine prophylaxis?
3. 学会等名 AHS 64th Annual Scientific Meeting（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 柴田 護
2. 発表標題 片頭痛と緊張型頭痛の病態仮説
3. 学会等名 第62回日本神経学会学術大会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 柴田 護
2. 発表標題 片頭痛の病態とカルシトニン遺伝子関連ペプチド (CGRP)
3. 学会等名 第39回日本神経治療学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 柴田 護
2. 発表標題 COVID-19と頭痛 5. 抗体療法とワクチン
3. 学会等名 第49回日本頭痛学会総会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 柴田 護
2. 発表標題 片頭痛治療におけるCGRP関連薬剤の意義
3. 学会等名 第49回日本頭痛学会総会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 柴田 護
2. 発表標題 降雪視 (Visual snow syndrome)
3. 学会等名 第49回日本頭痛学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 柴田 護
2. 発表標題 Gepants and Lasmiditan: novel players in acute migraine treatment.
3. 学会等名 第61回日本神経学会学術大会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 柴田 護
2. 発表標題 前庭性片頭痛 (片頭痛関連めまい)の病態と治療
3. 学会等名 第61回日本神経学会学術大会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 柴田 護
2. 発表標題 片頭痛の薬物治療
3. 学会等名 第38回日本神経治療学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 柴田 護
2. 発表標題 経口CGRP拮抗薬gepantの開発状況
3. 学会等名 第38回日本神経治療学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 柴田 護
2. 発表標題 光と片頭痛－基礎研究から臨床研究へ 皮質拡延性抑制による行動変容に対するCGRP受容体阻害の影響 明暗所での比較
3. 学会等名 第48回日本頭痛学会総会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 柴田 護
2. 発表標題 片頭痛の病態
3. 学会等名 第25回日本口腔顔面痛学会総会（招待講演）
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 日本神経学会、日本頭痛学会、日本神経治療学会、頭痛の診療ガイドライン作成委員会	4. 発行年 2021年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 512
3. 書名 頭痛の診療ガイドライン2021	

1. 著者名 鈴木則宏	4. 発行年 2022年
2. 出版社 総合医学社	5. 総ページ数 456
3. 書名 最新主要文献とガイドラインでみる 脳神経内科学レビュー 2022- ' 23	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------