

Al-Karagholi MAM, et al. PACAP38-induced migraine attacks are independent of CGRP signaling: a randomized controlled trial. J Headache Pain 2025;26:79.

【背景・目的】 PACAP38 (pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide-38)は CGRP と共に片頭痛病態に関与する重要な分子と考えられている。片頭痛病態と関連の深い PACAP の標的としては、血管平滑筋、三叉神経節ニューロン、肥満細胞などが考えられる。しかし、PACAP38 が片頭痛を引き起こすシグナル伝達系については不明な点が多い。本研究では、PACAP38 が片頭痛を引き起こす機序に CGRP が関与するか否かを、PACAP38 誘発性片頭痛発作に対する CGRP 関連抗体薬 eptinezumab 前投与の効果調べることで検討している。

【方法・結果】 本臨床研究は二重盲検プラセボ対照並行群間比較の形式で施行された。対象は 38 名の前兆のない片頭痛患者であり、19 名ずつに eptinezumab (300 mg)あるいはプラセボ (整理食塩水)を 30 分かけて静注し、その 1.5 時間後に PACAP38 を 10 pmol/kg/分の速度で 20 分間投与した。主要評価項目としては、eptinezumab あるいはプラセボ投与後 24 時間での片頭痛発作の発生率とした。主要な副次評価項目としては、頭痛発生の群間差、頭痛強度スコアの AUC (area under the curve)、浅側頭動脈 (STA)直径、顔面皮膚血流を設定した。Eptinezumab 投与群とプラセボ投与群との間に、片頭痛発作発生率に関して有意差は認められなかった (Fisher's exact test: $P = 0.74$)。強度を問わない頭痛の発生率は eptinezumab 投与群で 79%、プラセボ投与群で 84%であり、有意差は確認されなかった (Fisher's exact test: $P > 0.99$)。頭痛強度に関する AUC についても、PACAP38 投与後 12 時間で群間差を認めなかった (Mann-Whitney U-test: $P = 0.96$)。さらに、STA 直径と顔面皮膚血流に関する AUC についても群間差は確認されなかった ($P > 0.05$)。また、有害事象については、心悸亢進と熱感の訴えがあったが重篤ではなかった。

【結論・コメント】 本臨床研究の結果から、PACAP38 は CGRP とは独立した機序で片頭痛発作を誘発する可能性が高いと考えられる。PACAP38 を標的にした治療は、CGRP 関連薬剤と補完的に働き、同薬剤に抵抗性を示す症例に福音をもたらす可能性がある。ただし、PACAP38 投与によって血圧は約 15 mmHg 低下し、心拍数は約 50 bpm 上昇していたことには注意が必要である。

本論文には、PACAP38 の片頭痛に関連した作用点が詳しく述べられているので、参考のために以下にまとめた。PACAP の受容体としては、 PAC_1 、 $VPAC_1R$ 、 $VPAC_2R$ に加えて MRGPRX2 が知られている。

硬膜動脈平滑筋細胞

PACAP38 が作用すると、細胞内の cAMP が上昇し、血管拡張と共に ATP 感受性カリウムチャンネルと large-conductance calcium-activated potassium (BK_{Ca}) channel が開口する。放出されたカリウムイオンは近傍の三叉神経終末に侵害刺激を与える。

硬膜肥満細胞

肥満細胞脱顆粒によってヒスタミンなどが放出される。ヒスタミンは片頭痛誘発因子であり、血管拡張を引き起こす。肥満細胞上の MRGPRX2 (Mas-related G protein-coupled receptor X2)が仲介する。

三叉神経系ニューロン

侵害刺激を受容する三叉神経節ニューロンおよび三叉神経二次ニューロンが PACAP38 に反応することが知

られている。しかし、PACAP に対するモノクローナル抗体 Lu AG09222 の効果検討から、一次ニューロンレベルでの PACAP 機能阻害のみで十分な抗片頭痛作用が得られると考えられている。