

## 抗 CGRP 治療の次を担うか？ PAR2 阻害抗体が示した新たな片頭痛治療戦略

Kopruszinski CM, et al. Efficacy of MEDI0618, a pH-dependent monoclonal antibody targeting PAR2, in preclinical models of migraine. *Brain*. 2025;148:1345-1359.

**【背景・目的】**近年、CGRP 関連抗体や gepant の登場により片頭痛治療は大きく進歩したが、十分な効果が得られない患者も少なくない。Protease-activated receptor 2 (PAR2) は肥満細胞、血管内皮細胞、硬膜由来線維芽細胞、三叉神経終末などに発現し、肥満細胞由来トリプターゼなどのプロテアーゼによって活性化される。PAR2 は神経原性炎症や疼痛感作に関与すると考えられており、本研究では PAR2 を標的とする pH 依存性モノクローナル抗体 MEDI0618 の片頭痛モデルにおける有効性を検討した。

**【方法・結果】**MEDI0618 は PAR2 に高親和性で結合し、酸性環境下では受容体から解離するリサイクリング抗体として設計された。細胞実験では PAR2 活性化に伴う細胞内カルシウム上昇を強力に抑制し、PAR1 阻害作用は認めなかった。また、ヒト硬膜由来線維芽細胞、ヒト硬膜微小血管内皮細胞およびマウス脳血管内皮細胞において PAR2 シグナルを強力に抑制し、マウス三叉神経節ニューロンでは PAR2 の機能的発現を確認した。動物実験では、compound 48/80 による肥満細胞脱顆粒モデル、ニトログリセリンモデル、炎症メディエーターカクテル(ヒスタミン、ブラジキニン、セロトニン、PGE<sub>2</sub>)硬膜投与モデル、さらにストレス負荷後 TRPA1 作動薬吸入モデルにおいて、MEDI0618 はいずれも眼窩周囲および後肢アロディニアを著明に抑制した。さらに、CGRP 硬膜投与モデルでは CGRP 受容体拮抗薬 olcegepant がアロディニアを抑制した一方、炎症メディエーター誘発アロディニアには有効性を示さなかった。しかし、olcegepant 投与下でも MEDI0618 は炎症メディエーター誘発アロディニアを著明に抑制したことから、PAR2 阻害が CGRP 受容体非依存性疼痛経路にも作用する可能性が示唆された。一方、軽度外傷性脳損傷による外傷後頭痛モデルでは、急性および持続性の外傷後頭痛様行動に対する有効性は認められなかった。

**【結論・コメント】**PAR2 は肥満細胞、硬膜血管系、三叉神経系に関与する重要なシグナル分子であり、その阻害によって多様な片頭痛誘発機序を抑制できる可能性が示された。特筆すべき点は、MEDI0618 が本研究で検討されたすべての片頭痛モデルで有効性を示した点である。また、CGRP 受容体拮抗薬では抑制できない炎症性疼痛モデルにも効果を示したことから、PAR2 阻害は CGRP 受容体依存性経路に加えて、CGRP 受容体非依存性の炎症性疼痛経路にも作用し得ると考えられる。MEDI0618 は既に健康成人を対象とした第 I 相試験で良好な安全性と忍容性が確認されており、片頭痛患者を対象とした臨床試験による検証が期待される。抗 CGRP 治療を補完する次世代の片頭痛予防治療として注目すべき研究である。