

自然に近い眠りを誘う新たな不眠症治療薬の可能性  
～睡眠誘発物質アデノシンのシグナル伝達経路への新アプローチ～

研究成果のポイント

1. 新たな作用機序の不眠症治療薬の開発につながる新規低分子化合物 A<sub>2A</sub>R PAM-1 を同定しました。
2. この化合物は、アデノシン A<sub>2A</sub> 受容体<sup>※1</sup> の出すシグナルを増強させる作用を持ち、マウスを用いた実験で、徐波睡眠<sup>※2</sup> を増加させ、自然に近い眠りを促すことがわかりました。
3. アデノシン A<sub>2A</sub> 受容体作動薬<sup>※3</sup> 投与時に問題となっていた、体温の低下や低血圧、頻脈等の循環器系の副作用は見られませんでした。

筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構(WPI-III)の齊藤毅助教、ムスタファ・コルクタタ(大学院生)、長瀬博教授、ミハエル・ラザルス准教授らの研究グループは、アデノシンA<sub>2A</sub>受容体からのシグナルを増強させる作用を持つ新規低分子化合物 A<sub>2A</sub>R PAM-1が、徐波睡眠の総量を増加させ、自然に近い眠りを促すことを示しました。

アデノシンは脳内で眠りを誘発する内因性物質として知られています。マウスやラットを用いた先行研究により、アデノシンA<sub>2A</sub>受容体作動薬の強力な催眠効果が示されていましたが、体温の低下や低血圧・頻脈等の循環器系の副作用が問題となっていました。そこで研究グループは、受容体のリガンド結合部位とは異なる部位(アロステリック部位)に作用してそのシグナルを増強する「ポジティブアロステリック調節因子(PAM; Positive Allosteric Modulator)」に着目しました。アデノシンA<sub>2A</sub>受容体のPAMとして同定した新規低分子化合物 A<sub>2A</sub>R PAM-1をマウスの腹腔内に投与したところ、体温や循環器系の副作用なく徐波睡眠を誘導しました。

本研究によって、アデノシンA<sub>2A</sub>受容体のPAMとして機能する低分子化合物が、新しい作用機序を持つ不眠症治療薬として応用できる可能性が示唆されました。

本研究成果は、*Neuropharmacology* オンライン版にて、2018年10月15日に先行公開されました。

本研究は、日本学術振興会 科研費、科学技術振興機構 CRESTほかの支援により行われました。

## 研究の背景

現在、国民の 10～15%、高齢者の 30～60%もの人が不眠症に悩んでいると言われています。不眠症の治療は薬物療法を中心に行われていますが、既存の睡眠薬はその副作用がしばしば問題となります。例えば、最もよく処方されるベンゾジアゼピン系・非ベンゾジアゼピン系睡眠薬は脳の興奮を鎮めることで効果を発揮します。しかし、ふらつきやめまい、翌朝の眠気を持ち越し、反跳性不眠、前行性健忘などの副作用のほか、長期間の服用による耐性の形成や依存症の危険が指摘されています。これらの副作用を解消し、より自然に近い眠りを促す新しい作用機序の薬剤の開発が求められています。

アデノシンは脳内で眠りを誘発する化学物質として知られ、これまでアデノシン受容体をターゲットとした睡眠誘発物質の探索が行われてきました。マウスやラットを用いた研究では、アデノシン  $A_{2A}$  受容体作動薬が強力な催眠作用を示すことが報告されています。しかし、体温の低下や低血圧・頻脈等の循環器系の副作用があり、アデノシン  $A_{2A}$  受容体作動薬の不眠症治療薬としての臨床応用を目指す上で大きな壁となっていました。本研究では、アデノシン  $A_{2A}$  受容体を介したシグナル伝達経路への新たなアプローチとして、アデノシン  $A_{2A}$  受容体のリガンド結合部位とは異なる部位(アロステリック部位)に作用し、内因性アデノシンの作用を増強させる「ポジティブアロステリック調節因子(PAM; Positive Allosteric Modulator)」に着目し、睡眠覚醒に与える影響を検証しました。

## 研究内容と成果

研究グループは、IIS 所有の 1,173 種類の低分子化合物ライブラリーの薬理活性スクリーニングから開始し、アデノシン  $A_{2A}$  受容体の PAM として機能する化合物  $A_{2A}R$  PAM-1 を世界で初めて同定しました。

続いて、マウスを用いた実験により、 $A_{2A}R$  PAM-1 が睡眠覚醒に与える影響を調べました。通常マウスが活発に活動する夜間に、 $A_{2A}R$  PAM-1 を腹腔内投与したマウスでは、生理食塩水を投与したマウスと比較して、用量依存的な徐波睡眠の総量の増加と覚醒時間の減少が見られました。一方、レム睡眠の持続時間やレム睡眠・徐波睡眠の出現回数には変化がありませんでした。脳波測定の結果、生理的な睡眠と  $A_{2A}R$  PAM-1 によって誘導された睡眠との間で大きな差がなかったことから、 $A_{2A}R$  PAM-1 は自然に近い眠りを促すことが示唆されます。さらに、アデノシン  $A_{2A}$  受容体作動薬で問題となっていた体温の低下や、低血圧、頻脈、洞性不整脈といった循環器系の副作用も見られませんでした。

こうした  $A_{2A}R$  PAM-1 の作用は、アデノシン  $A_{2A}$  受容体拮抗薬投与時やアデノシン  $A_{2A}$  受容体遺伝子を人為的に破壊した  $A_{2A}R$  ノックアウトマウスでは見られなかったことから、 $A_{2A}R$  PAM-1 による徐波睡眠の誘導には、アデノシン  $A_{2A}$  受容体が必須であると考えられます。

## 今後の展開

本研究では、マウスを用いた実験により、 $A_{2A}R$  PAM-1 がアデノシン  $A_{2A}$  受容体を介したシグナル伝達を増強することで徐波睡眠を誘導することが示されました。アデノシン  $A_{2A}$  受容体作動薬で見られたような体温の低下や循環器系の副作用も確認されなかったため、アデノシン  $A_{2A}$  受容体の PAM として機能する低分子化合物は従来の睡眠薬とは異なる新しい作用機序の不眠症治療薬として、特に入眠困難を訴える患者さんの治療への応用が期待されます。本成果を次世代の不眠症治療薬の開発につなげるため、さらなる研究の蓄積が必要です。

## 用語解説

注1) アデノシン  $A_{2A}$  受容体

アデノシンをリガンドとする受容体サブタイプのひとつ(受容体に特異的に結合する物質をリガンドという)。脳の線条体や海馬、冠血管、肺、血小板、腎臓など生体内に広く分布し、血管拡張や睡眠、神経活動の抑制等、多彩な生理機能を持つ。

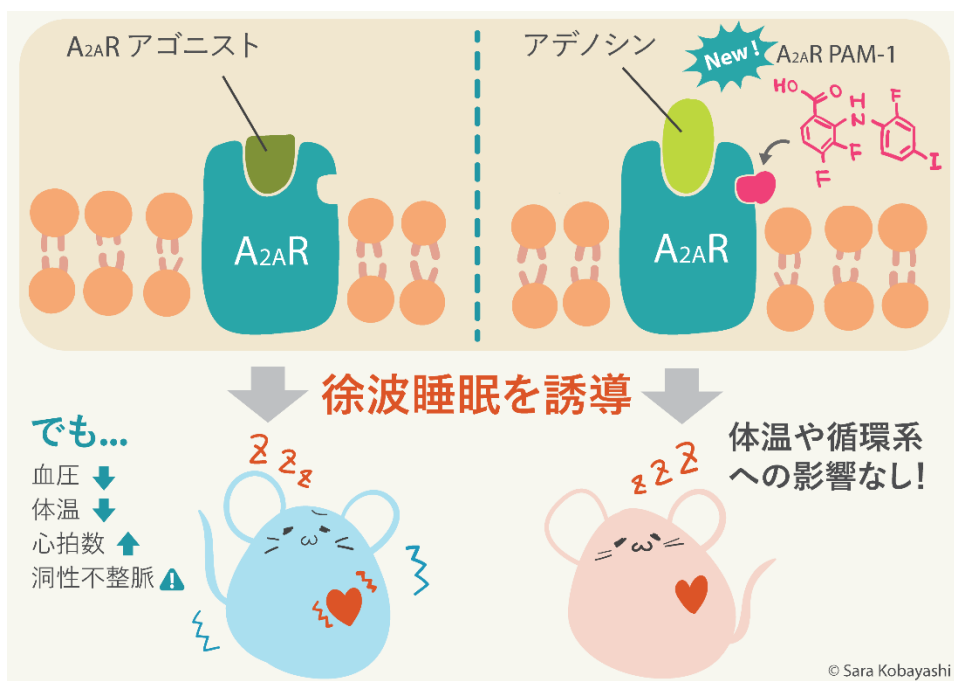
## 注2) 徐波睡眠

哺乳類の睡眠はノンレム睡眠とレム睡眠という大きく2つの段階に分けられる。徐波睡眠はステージ 3~4の深いノンレム睡眠に該当し、振幅の大きな、ゆっくりとした脳波(デルタ波)が現れることが特徴。

## 注3) 作動薬

生体内の受容体に結合し、内因性物質と同様の細胞内情報伝達を作動させる薬物。作動薬が受容体に結合すると受容体の立体配座の変化が起こって生体応答反応をひき起こす。

### 参考図



### 掲載論文

【題名】 Enhancing endogenous adenosine A<sub>2A</sub> receptor signaling induces slow-wave sleep without affecting body temperature and cardiovascular function.

(内因性アデノシン A<sub>2A</sub> 受容体を介したシグナル伝達の増強により、体温や循環器系機能への影響なく徐波睡眠が誘導される)

【著者名】 Korkutata M., Saitoh T., Cherasse Y., Ioka S., Duo F., Qin R., Murakoshi N., Fujii S., Zhou X., Sugiyama F., Chen JF., Kumagai H., Nagase H., and Lazarus M.

【掲載誌】 *Neuropharmacology*

doi.org/10.1016/j.neuropharm.2018.10.022

### 問い合わせ先

筑波大学 国際統合睡眠医科学研究機構(WPI-IIS)広報連携チーム

住所 〒305-8575 茨城県つくば市天王台1-1-1 睡眠医科学研究棟

E-mail wpi-iis-alliance@ml.cc.tsukuba.ac.jp

電話 029-853-5857