

2020年8月31日

報道関係者各位

国立大学法人筑波大学

サリドマイドの催眠作用は催奇形性と独立した分子メカニズムをもつ
～より安全な睡眠薬に生まれ変わる可能性～

研究成果のポイント

1. 睡眠・鎮静薬サリドマイドの催奇形性に関係する分子であるセレブロンに着目し、サリドマイドが結合しないセレブロン変異体を発現させた変異型マウスを作成し、これにサリドマイドを投与したところ、野生型マウスと同様、用量依存的に深いノンレム睡眠が増えました。
2. 脳スライスを用いた電気生理学的実証実験においても、サリドマイドは変異型、野生型マウスともに興奮性神経細胞の活動を抑制しました。
3. 本研究の結果より、サリドマイドの睡眠誘発作用はセレブロンへの結合によるものではないことが明らかになりました。将来的に、催奇形性を生じないサリドマイド誘導体の新薬開発が期待されます。

筑波大学大学院生命システム医学専攻博士課程の廣瀬優樹(研究当時、現:筑波大学附属病院麻酔科)、国際統合睡眠医科学研究機構(WPI-IIIIS)のKaspar Vogt 准教授、船戸弘正客員教授、柳沢正史機構長/教授らの研究グループは、睡眠・鎮静薬サリドマイドの催眠作用が、催奇形性をもたらず分子メカニズムには非依存的であることを証明しました。

サリドマイドは優れた睡眠・鎮静薬として 1950 年代に発売されましたが、四肢形成不全などの深刻な副作用のため、使用されなくなりました。サリドマイドの催奇形性を誘発するメカニズムとして、サリドマイドがセレブロン分子に結合することによる、ユビキチン・プロテアソーム系の機能不全が知られています。本研究は、サリドマイドの催眠作用と催奇形性が異なるメカニズムで生じることを明らかにしました。催眠作用のみを担う作用メカニズムを追究することで、サリドマイドが、催奇形性のないより安全な新しい睡眠薬に生まれ変わる可能性が示されました。

本研究は、筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構(WPI-IIIIS)、新潟大学、東京医科大学、東邦大学、University of Texas Southwestern Medical Center による共同研究として行なわれました。

本研究の成果は、8月26日付「*Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (PNAS)*」誌でオンライン公開されました。

研究の背景

サリドマイドはそれまでの睡眠導入剤と異なり、レム睡眠を抑制せず、より自然な眠りを誘導する睡眠・鎮静薬として 1950 年代に発売されました。ところが、四肢形成不全(アザラシ肢症)などの深刻な催奇形性が明らかとなったため、一度は市場から撤退しました。一方、その後の臨床研究で、ハンセン病や多発性骨髄腫などの難病に著しい改善効果を示したことや、その抗腫瘍効果で HIV 感染症への有効性も認められ、近年ではその再評価が進んでいます。

伊藤・半田らの先行研究(*Science* 2010)では、サリドマイド結合因子としてセレブロン分子が同定され、これにサリドマイドが結合することによりタンパク質分解系であるユビキチン・プロテアソーム系の機能が損なわれることで、催奇発生が誘導されることが示されました。サリドマイドはマウスなど齧歯類に対しては催奇形性はありませんが、マウスのセレブロンにはヒトセレブロンと同等のサリドマイド結合性と機能があることが示されており(Akuffo et al., *J Biol Chem* 2018)、催奇形性の違いは、セレブロンの下流のシグナリングの種差によると考えられています。しかしながら、サリドマイドの催眠作用の分子メカニズムは、これまでほとんど調べられていませんでした。そこで本研究では、セレブロンを介した系路が睡眠誘発作用にも必須であるか否かについて検討を行いました。

研究内容と成果

本研究では、マウスを用いた実験系を用いて、サリドマイドの催眠効果について詳細に検証しました。野生型マウス(C57BL/6N 系統)に対して、サリドマイドを暗期開始時に腹腔内投与し、脳波から睡眠一覚醒パターンを解析したところ、レム睡眠に対する効果はみられなかった一方で、深いノンレム睡眠の増加が用量依存的に観察されました。また、脳スライスを用いた鎮静効果の電気生理学的立証実験では、サリドマイドの存在下で自発的な興奮性神経細胞の活動が抑制されましたが、抑制性神経細胞の活動には影響を与えませんでした。

次に、変異型セレブロンをもつ遺伝子改変マウス(*Crbn* YW/AA ノックインマウス)を作成しました。変異型セレブロンは、384 番目と 386 番目のアミノ酸が置換されていることにより、サリドマイドと結合せず、サリドマイドが存在していても正常にユビキチン・プロテアソーム系が機能します。この変異型マウスにもサリドマイドを投与し睡眠判定を行ってみると、野生型と同程度のノンレム睡眠増加がみられました。電気生理学的指標も野生型と同じように観察され、サリドマイドによって興奮性神経細胞間のシナプス伝達が抑制されるという結果を得ました。

これらの実験結果から、サリドマイドが眠りを誘発するためにはセレブロンに結合する必要がなく、催奇形性を誘発するユビキチン・プロテアーゼ系を介さない、独立した作用メカニズムが存在することが示されました(参考図)。

今後の展開

本研究の成果より、サリドマイドの催奇形性作用を担っているセレブロンは、睡眠誘発作用には関与していないことがわかりました。今後の研究により、セレブロンと結合しないサリドマイド誘導体の合成が可能になれば、将来的に副作用の少ない、より安全な新規睡眠薬が開発されると期待されます。

参考図

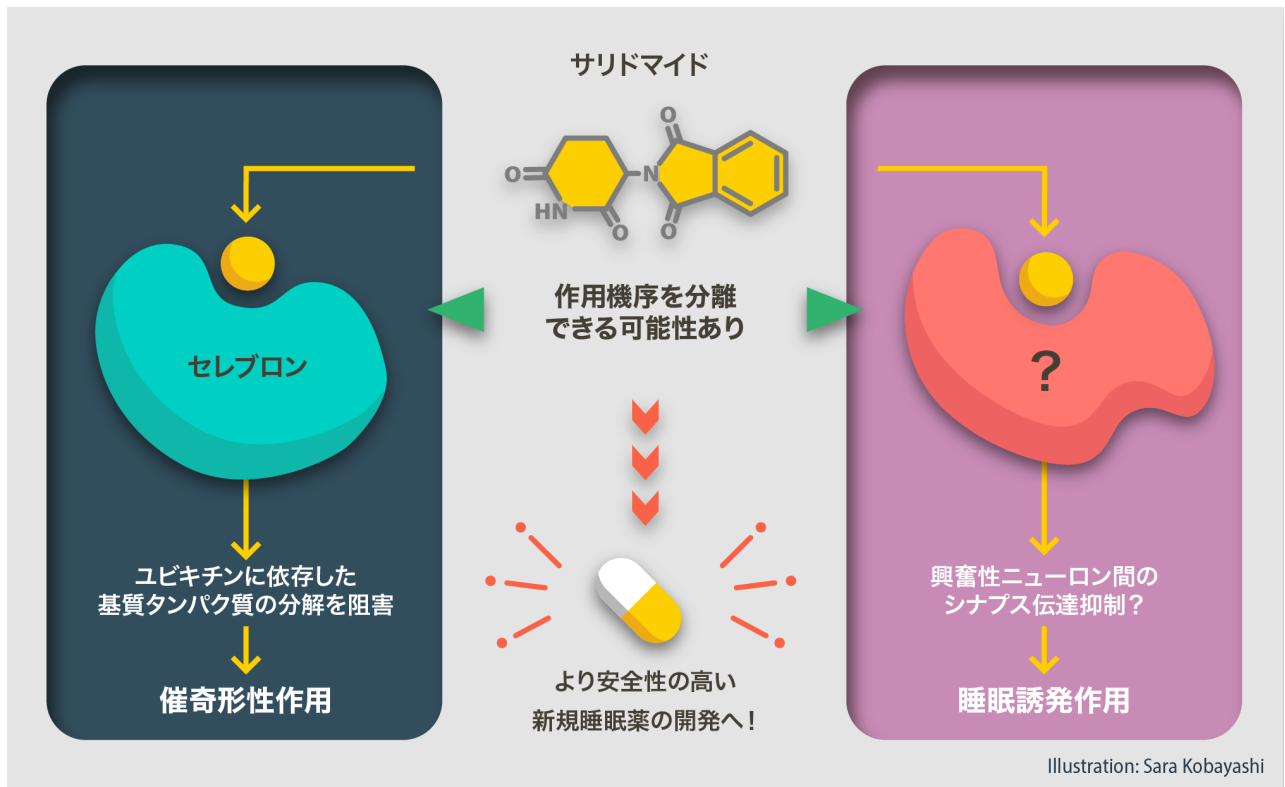


図 サリドマイドの催奇形性と催眠作用は独立した分子メカニズムを介する

サリドマイドが結合できない型のセレブロンを有する変異型マウスにおいても、サリドマイド投与によって同程度の睡眠誘発がみられたことから、サリドマイドの催眠作用を担うのは、セレブロンを介したユビキチン・プロテアソームによる基質タンパク質の分解系異常とは別の作用メカニズムによるものであることが明らかとなった。この別系路の睡眠誘発作用メカニズムを明らかにすることによって、催奇形性を生じないより安全な睡眠薬の開発が期待される。

用語解説

注1) セレブロン

セレブロン遺伝子は当初、ヒトの常染色体潜性遺伝の軽度精神発達遅滞の責任遺伝子の一つとして発見された。セレブロン遺伝子によってコードされるタンパク質であるセレブロンの機能がその後明らかとなり、細胞内の主要なタンパク質分解系であるユビキチン・プロテアソーム系において、セレブロンはユビキチン・リガーゼ複合体の一部として分解基質を認識する受容体として機能することが知られている。

掲載論文

【題名】 Hypnotic Effect of Thalidomide is Independent of Teratogenic Ubiquitin/Proteasome Pathway (サリドマイドの催眠作用は催奇性を促すユビキチン・プロテアソーム系に依存しない)

【著者名】 Hirose Y, Kitazono T, Sezaki M, Abe M, Sakimura K, Funato H, Handa H, Vogt KE, Yanagisawa M.

【掲載誌】 *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* (DOI: 10.1073/pnas.1917701117)

問合わせ先

【研究全般に関すること】

柳沢 正史(やなぎさわ まさし)

筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構(WPI-IIIIS)機構長/教授

研究室HP: <http://sleepymouse.jp/>

【取材・報道に関すること】

筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構(WPI-IIIIS) 広報連携チーム

TEL: 029-853-5857 FAX: 029-853-3782

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