

# アデノシンA<sub>2A</sub>受容体の研究

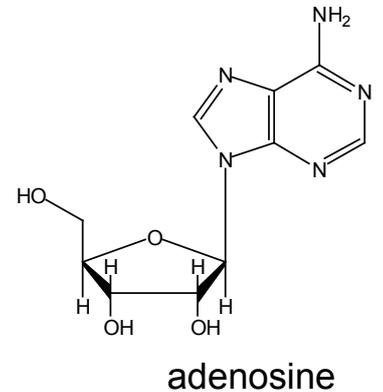
日本医科大学千葉北総病院脳神経センター 三品 雅洋

## 背景

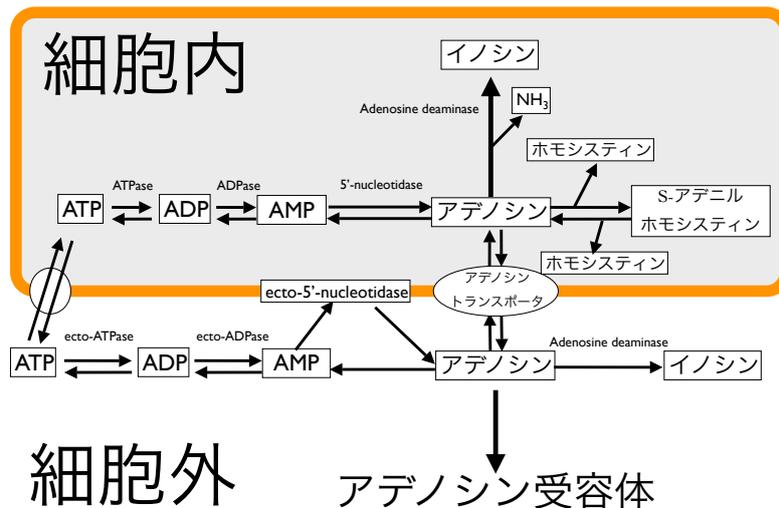
アデノシンは生体のほとんどの細胞が産生するプリン代謝物である。アデノシン3リン酸 (ATP) を介して細胞のエネルギー代謝に関与し、細胞表面の受容体を介して細胞機能の制御・調節する。アデノシンの受容体として、A<sub>1</sub>・A<sub>2A</sub>・A<sub>2B</sub>・A<sub>3</sub>受容体が知られている。

アデノシンは、血小板膜状のアデノシンA<sub>2A</sub>受容体を介してアデニル酸シクラーゼ活性を高めることによって血小板内Cyclic AMP濃度を上昇、血小板凝集を抑制する。また、血管平滑筋を弛緩することにより血管を拡張する。

カフェインは、アデノシンA<sub>1</sub>受容体およびアデノシンA<sub>2A</sub>受容体に対して同等の結合親和性を持ち、それら受容体の作用を阻害する。カフェイン摂取により眠気が減少するが、これにはアデノシンA<sub>2A</sub>受容体が関与していることが証明された (Lindskog M. et al., Nature 2002、Jean-Marie Vaugeois. Nature 2002、Huang ZL, et al. Nature Neuroscience 2005)。



## アデノシンの代謝



他にも以下のような作用が知られている。

表1 アデノシンの生理学的作用

血管	血管平滑筋の弛緩 内皮細胞接着分子の発現・活性化の抑制
交感神経	ノルエピネフリン遊出の抑制
レニン・アンギオテンシン系	レニン産生の抑制 アンギオテンシン産生の抑制
中枢神経	鎮静・睡眠作用
心筋	$\beta$ 受容体刺激の抑制 $Ca^{2+}$ 流入抑制
血球・免疫系	好中球の酸素ラジカル産生抑制 サイトカインの産生抑制 胸腺細胞のアポトーシス
腎臓	輸入細動脈収縮 輸出細動脈拡張 エリスロポイエチン産生亢進

アデノシン $A_{2A}$ 受容体は大脳基底核のようなドパミンが豊富な領域に多く存在する (Fredholm BB and Svenningsson P, Neurology, 2003)。アデノシン $A_{2A}$ 受容体はセカンドメッセンジャー以降に抑制的に作用、ドパミン $D_2$ 受容体作動剤はアデノシン $A_{2A}$ 受容体活性を減弱する。CaffeineとTheophyllineは選択性の低いアデノシン $A_{2A}$ 受容体拮抗剤である。コーヒー・紅茶のパーキンソン病のリスク軽減やTheophyllineの動物実験より、抗パーキンソン病剤としての効果が期待されていた。しかし、Theophyllineの治験では有効性が証明されなかった (Kulisevsky J, et al., Clin Neuropharmacol, 2002)。

協和発酵が選択性の高いアデノシン $A_{2A}$ 受容体拮抗剤としてIstradefylline (IST, KW-6002)を開発、パーキンソン病に対してL-DOPAと同等の効果があり、ジスキネジアも減少したと報告された (Bara-Jimenez W et al., Neurology 2003、Hauser RA et al., Neurology 2003)。

過去の剖検脳での検討では、大脳基底核のアデノシン $A_{2A}$ 受容体分布はパーキンソン病では健常者と同等、ハンチントン病では低下していたと報告されている (Martinez-Mir MI, et al., Neurosci 1991)。別の剖検脳の研究では、L-DOPA投与によるジスキネジアがあるパーキンソン病で被殻のアデノシン $A_{2A}$ 受容体分布が増加していたと報告され、線条体淡蒼球路の神経細胞におけるアデノシン $A_{2A}$ 受容体の増加が、パーキンソン病の長期のL-DOPA療法によるジスキネジア発現に関連していることを示唆された (Calon F et al., Brain 2004)。MPTP Monkeyの実験でも、ジスキネジアがあるL-DOPA群で被殻のアデノシン $A_{2A}$ 受容体mRNAが増加していた (Morissette M et al., Synapse, 2006)。