

オレキシン研究から生まれた新しい不眠症治療薬の優位性が明らかになる
～オレキシン阻害薬と GABA 作動薬が身体機能と認知機能に及ぼす影響の比較検討～

研究成果のポイント

1. オレキシン阻害薬^{注1}と GABA 作動薬^{注2}の、作用機序の異なる 2 種類の不眠症治療薬は、偽薬に比べて同程度に睡眠効率を改善しました。GABA 作動薬が浅睡眠^{注3}を増加したのに対して、オレキシン阻害薬はレム睡眠^{注3}を増加しました。
2. オレキシン阻害薬および GABA 作動薬の服用 90 分後(就床 75 分後)に強制覚醒させて、身体機能および認知機能テストを行いました。いずれも強制覚醒後には身体機能と認知機能が低下しましたが、その低下はオレキシン阻害薬の方が GABA 作動薬よりも軽微でした。
3. 不眠症治療薬を服用して就寝した後に各種テストを行い、その後再び睡眠に戻ると、オレキシン阻害薬を服用した被験者の多くに、睡眠開始時レム睡眠期^{注4}という興味深い睡眠が出現しました。

筑波大学 国際統合睡眠医科学研究機構(WPI-IIIIS)の徳山薫平教授、小久保利雄教授、同 人間総合科学研究科体育科学専攻の薛載勲(博士後期課程3年)、藤井悠也(博士後期課程2年)(大藏研究室)らの研究グループは、オレキシン阻害薬とGABA作動薬が、身体機能と認知機能に及ぼす影響を検討しました。

従来の不眠症治療薬であるGABA作動薬には、服用後の身体機能と認知機能を損なうという副作用があり、服用者が緊急事態の発生や排泄などのために就寝中に目覚めて行動する時に、転倒してしまうといった懸念があります。不眠症治療薬を服用していない場合でも、覚醒直後にはぼんやりした状態が続きますが、脳に広範に分布する抑制系に働きかけるGABA作動薬は、これを更に悪化させることが指摘されてきました。一方、2014年に臨床応用が開始されたオレキシン阻害薬は、脳の覚醒系に選択的に作用するので、身体機能と認知機能への副作用は少ないと期待されていました。本研究では、不眠症治療薬(オレキシン阻害薬またはGABA作動薬)を投与し、その血中濃度がピークとなっている時点で被験者を強制覚醒させ、身体機能と認知機能を測定する実験を、30名の被験者の協力を得て行いました。その結果、覚醒の維持に重要な物質であるオレキシンの働きをブロックすることで、入眠と睡眠状態の維持を促すオレキシン阻害薬は身体機能と認知機能を低下させる作用が少なく、特に平衡機能への副作用が小さいことがわかりました。睡眠の質に及ぼす効果も、これらの睡眠導入薬では異なり、オレキシン阻害薬を服用した被験者の多くに睡眠開始時レム睡眠期という興味深い睡眠が観察されました。

本研究成果は、2019年11月11日付*Proc Natl Acad Sci USA* オンライン版で、先行公開されました。

* 本研究は、日本学術振興会 科研費(新学術領域研究「宇宙に生きる」)、科学技術振興機構 CREST、スポーツ庁委託事業SRIP 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。不眠症に悩む人は実に多様で、宇宙飛行士やアスリートもその例外ではないことが最近の調査から明らかになりました。不眠症の治療は、薬物療法を中心に行われていますが、既存の不眠症治療薬はその副作用がしばしば問題となります。最もよく処方される GABA 受容体作動薬は、脳に広範に分布する GABA 神経(約 200 億個)に働きかけて脳の活動を広範囲に抑制することで効果を発揮するために、睡眠導入以外にも、ふらつきやめまいなど様々な作用を引き起こしてしまいます。

オレキシンは、櫻井武教授、柳沢正史教授(WPI-III)らが 1998 年に発見した、覚醒を維持する働きを持つ神経ペプチドです。その受容体の阻害薬が不眠症治療薬として開発され、2014 年に臨床応用が始まりました。オレキシン神経は脳全体で 10 万個と少なく、覚醒系を選択的に鎮めることで睡眠を促すと考えられており、これまでの不眠症治療薬とは作用機序が異なる、新しい不眠症治療薬です。本研究では、従来の GABA 受容体作動薬とオレキシン受容体阻害薬について、不眠症治療薬としての効果を比較しました。

研究内容と成果

オレキシン阻害薬(スボレキサント 20 mg)、GABA 作動薬(プロチゾラム 0.25 mg)あるいは偽薬を就寝15分前に被験者に投与して就寝させ、睡眠導入薬の血中濃度がピークとなる服用 90 分後に強制的に覚醒させて、身体機能(重心動揺テスト、敏捷性と動的バランステスト、全身選択反応時間、パデューベグテスト)および認知機能(ストループ検査)測定を行いました。テスト終了後には再び就寝させて、睡眠とエネルギー代謝の測定を翌朝まで続けました(図 1)。試験は健康若年成人男性 30 名を被験者とし、二重盲検ランダム化比較試験で行いました。

強制覚醒後のテストでは、偽薬を服用した場合でも身体機能や認知機能の低下が認められましたが、GABA 作動薬ではその低下がさらに大きく、一方、オレキシン阻害薬服用後の身体機能および認知機能の低下は、偽薬を服用した場合とほぼ同等にとどまりました。不眠症治療薬を服用する高齢者の中には、睡眠の途中で起きてトイレに行く者もあり、転倒やそれに伴う骨折が不眠症治療薬の重篤な副作用の一つとして報告されています。平衡機能の指標となる重心動揺テストにおいて、オレキシン阻害薬が GABA 作動薬よりも良い成績であったことは、特に重要な知見と考えられます。

強制覚醒後に 25 分間かけて各種テストを行った後に再び就寝させたところ、偽薬を服用した場合には、床についてから入眠までに要する時間の平均(平均睡眠潜時)が 24.3 分と延長しましたが、GABA 作動薬では 2.1 分、オレキシン阻害薬では 2.6 分で再び入眠しました。2種類の不眠症治療薬が睡眠の質に及ぼす影響は異なっており、GABA 作動薬は浅睡眠を増やし、オレキシン阻害薬はレム睡眠を増やすことが明らかとなりました。また、各種テスト終了後に再び就寝すると、オレキシン阻害薬を服用した被験者の多くに睡眠開始時レム睡眠期という興味深い睡眠が観察されました(図 2)。

今後の展開

本研究では、不眠症治療薬の血中濃度がピークとなる服用 90 分後に身体機能と認知機能テストを実施するため、試験途中の転倒リスク等を考慮して、健康な若年成人男性で試験を行いました。今後は不眠症に悩む方や高齢者にも対象を広げて検証する予定です。また、本研究では就寝中の被験者のエネルギー代謝測定も同時に行い、不眠症治療薬が睡眠時のエネルギー消費量を低下させ、また酸化する基質の選択にも影響を及ぼすという知見を得ました。しかし、身体機能と認知機能テストを行うために、睡眠の途中で覚醒させ、エネルギー代謝測定室(ヒューマン・カロリメーター)から一時退出するプロトコールで実験を進めたので、不眠症治療薬が最も効いていると思われる 25 分間の睡眠とエネルギー代謝についての知見は得ることができませんでした。今後は不眠症治療薬を服用して就寝した場合の睡眠時間全体でのエネルギー代謝の解析を進める予定です。

用語解説

注1) オレキシン阻害薬

オレキシンに代わってオレキシン受容体に結合し、その働きを阻害する薬剤。本研究で使用したスボレキサントは 2014 年に不眠症治療薬としての臨床応用が開始された。

注2) GABA 受容体作動薬

GABA(ガンマアミノ酪酸)という神経伝達物質の働きを促し、脳の興奮を抑えることによって眠りへと導く。薬の構造からベンゾジアゼピン系睡眠薬(1960 年代に使用が開始)と非ベンゾジアゼピン系睡眠薬(1980 年代に使用が開始)に分けられる。

注3) 浅睡眠、レム睡眠

睡眠の段階は脳波と筋電図の測定に基づいて、レム(早い眼の動きを伴う睡眠、rapid eye movement: REM)睡眠とノンレム睡眠に大別されるが、このうちノンレム睡眠は3段階に分かれており、段階1と2が浅い睡眠、段階3が深い睡眠と言われている。レム睡眠中に夢を見ることはよく知られているが、レム睡眠が脳の発達や学習に関わる可能性が指摘されている。

注4) 睡眠開始時レム睡眠期

入眠後、短時間のノンレム睡眠を経てすぐにレム睡眠へと移行する現象。一般的な睡眠経過では、まずノンレム睡眠が出現してしばらく続いた後からレム睡眠へと移行する。本研究ではオレキシン阻害薬を服用して就寝した後に強制的に覚醒し、身体機能と認知機能の試験を行ってから再び就寝した時に、睡眠開始時レム睡眠期が出現した。

参考図

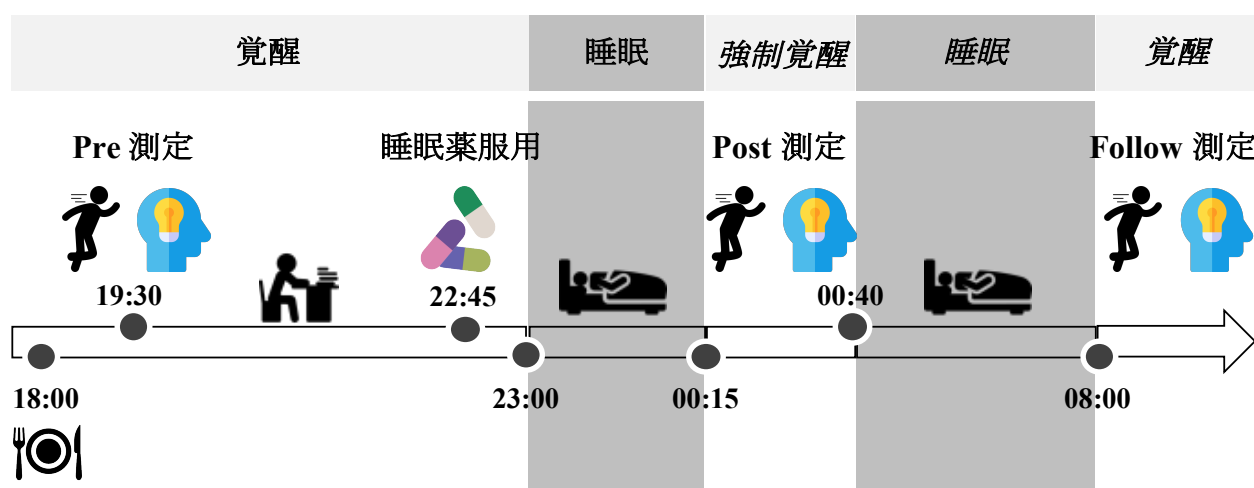


図1 実験プロトコル

不眠症治療薬服用前の 19:30 に身体機能と認知機能のテスト(Pre 測定)を行い、22:45 に不眠症治療薬を服用して 23:00 に就寝、00:15 に起きてもらい直ちにテスト(Post 測定)を行った。00:40 に再び就床して 8:00 まで就寝し、起床後 30 分に最後のテスト(Follow 測定)を行った。

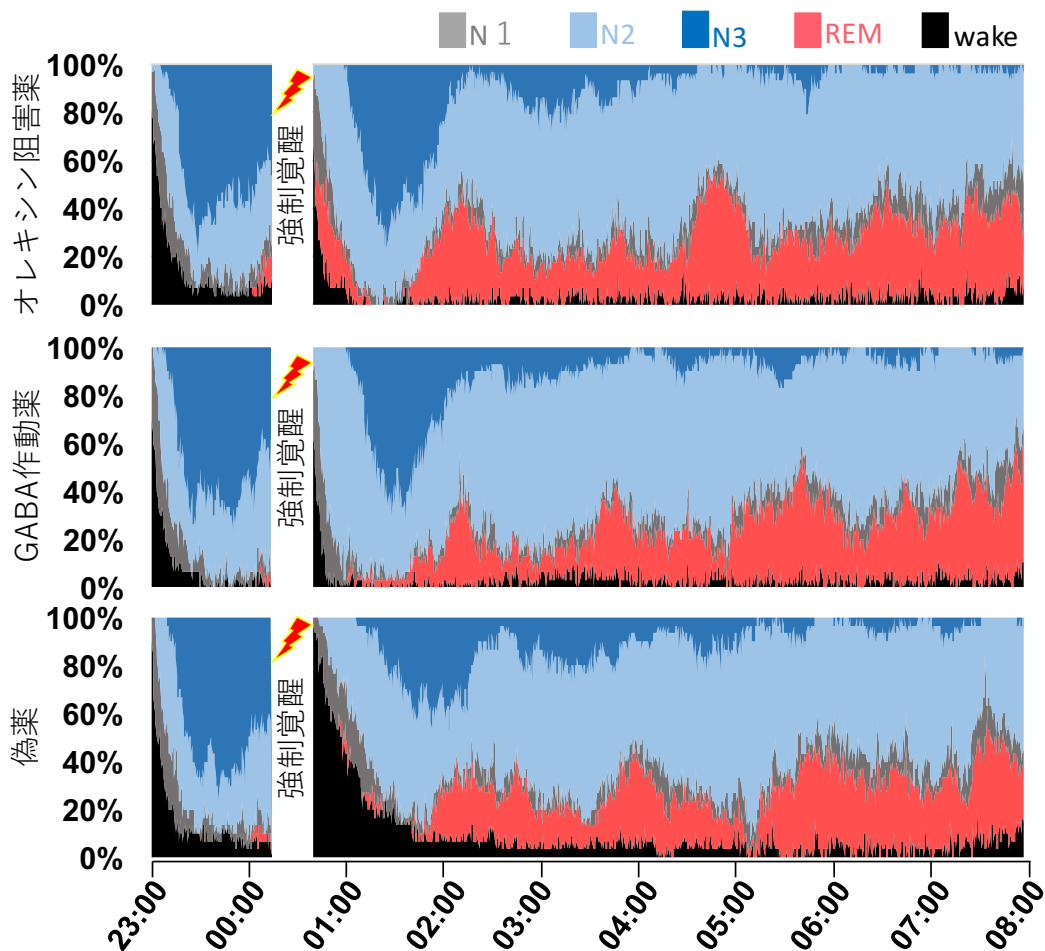


図 2 睡眠の経時変化

各睡眠段階、ノンレム睡眠の段階1(N1)、2(N2)、3(N3)、レム睡眠(REM)及び覚醒(wake)であった者の割合(%)の経時変化を示す。偽薬摂取条件では強制覚醒後の再就床時に寝つきが悪いが、薬を服用した2条件下では就床後の覚醒が短い。またオレキシン阻害薬を服用した条件では再就床後のレム睡眠が顕著であった(睡眠開始時レム睡眠期)。

掲載論文

【題名】 Distinct effects of orexin receptor antagonist and GABA_A agonist on sleep and physical/cognitive functions after forced awakening.

(オレキシン受容体阻害薬と GABA_A 作動薬が睡眠および身体機能と認知機能に及ぼす影響の違い)

【著者名】 Jaehoon Seol, Yuya Fujii, Insung Park, Yoko Suzuki, Fusae Kawana, Katsuhiko Yajima, Shoji Fukusumi, Tomohiro Okura, Makoto Satoh, Kumpei Tokuyama, Toshio Kokubo, Masashi Yanagisawa.

【掲載誌】 *Proceedings of National Academy of Sciences of the United States of America*

問合わせ先

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