

高用量のオレキシン拮抗薬投与がナルコレプシー症状を誘発する

オレキシンは1998年に発見された神経ペプチドです。過眠症の代表疾患であるナルコレプシーとの関連から、覚醒を制御する作用が見いだされ、現在、オレキシンの拮抗薬が睡眠薬として上市されています。この拮抗薬には、オレキシンの覚醒機能を弱め睡眠へ導入する効果がありますが、情動脱力発作（カタプレキシー）や金縛り、入眠直後のレム睡眠など、ナルコレプシーの症状を引き起こす可能性も含まれています。

本研究では、オレキシン拮抗薬を投与する際、どのような用量・用法下で、情動脱力発作や入眠直後のレム睡眠を引き起こすかを、マウスにおいて検討しました。

その結果、ヒトでの用量の250～1000倍の高用量でオレキシン拮抗薬を1週間にわたって投与した後、1週間休止し、再び投与した場合に、情動脱力発作が起こることが分かりました。また、情動を刺激するために、好物のチョコレートをエサとして与えると、この症状はより顕著になりました。これらのマウスでは、高用量の拮抗薬投与で、脳内でのオレキシンの遺伝子発現とペプチド濃度の減少が確認された一方で、オレキシン2型受容体の遺伝子発現の増加が、長期にわたって見られました。これは、投与休止期間を設けたことで、受容体の感受性が増し、再投与時に発作が起こりやすくなったためと考えられます。

このようなオレキシン拮抗薬高用量投与や急な断薬および再投与は、実際の患者に処方する用量・用法とはかけ離れています。従って、オレキシン拮抗薬の内服によって情動脱力発作が起こるとは考えられず、その点での安全性は確認されたといえます。

研究代表者

筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構（WPI-IIIIS）

柳沢 正史 教授・機構長

研究の背景

オレキシンは神経ペプチドの一種で、1998年に櫻井・柳沢らによって発見されました。翌年には同グループにより、オレキシンが欠乏したマウスは過眠症の代表疾患であるナルコレプシーと同様の症状を示すことが見いだされ、覚醒をコントロールする神経調節物質であることが解明されました。オレキシン自体とともに2つの受容体の構造も明らかになり、早くも2014年と2020年には、オレキシン拮抗薬¹⁾が睡眠薬として上市されました。また、ナルコレプシーの治療薬として、その賦活薬²⁾の開発も進められています。

オレキシン拮抗薬は、オレキシンの覚醒の機能を弱めて睡眠導入を促す作用を有します。一方で、情動脱力発作（カタプレキシー）や金縛り、入眠直後の夢見（レム睡眠）などのナルコレプシーのその他の症状を引き起こす可能性もあります。特に、情動脱力発作は、夜間に起きた際に生じると、転んでしまうこともあるなど、日常生活に支障を来しかねない症状です。

そこで本研究では、どのような条件でオレキシン拮抗薬を投与すると、情動脱力発作や入眠直後のレム睡眠が起こりうるかを、マウスを用いて検討しました。

研究内容と成果

まず、野生型マウスに対し、ヒトの服用量の250-1000倍のオレキシン拮抗薬を1週間にわたって投与し、その後1週間は投与を休止しました。この間、情動脱力発作や入眠直後のレム睡眠は見られませんでした。しかし、高用量のオレキシン拮抗薬投与を再開したところ、情動脱力発作と入眠直後のレム睡眠が起きました。特に、好物のチョコレートをエサとして与えると、情動が増し、その症状はより顕著になりました（参考図）。高用量を投与したこれらのマウスでは、脳内におけるオレキシンの遺伝子発現とペプチド量の減少が観察された一方で、オレキシン2型受容体の遺伝子発現は長期にわたって継続的に増加が見られました。このことから、オレキシン拮抗薬を高用量投与後したために、それを補うためにオレキシン2型受容体の感受性が増し、休止期間後のもそのままだったために、再投与時に発作が起こりやすくなったことが示唆されます。

また、脳内のオレキシン濃度が半減している遺伝子型のマウスは、通常、情動脱力発作も入眠直後のレム睡眠も起こさないにもかかわらず、オレキシン拮抗薬投与後はこれらの症状を示しました。さらに、拮抗薬を強制投与する際にはストレスがかかるので、その軽減策として、一時的に麻酔をかけた状態で、拮抗薬とチョコレートを同時に野生型マウスに投与しました。すると、脱力発作と入眠直後のレム睡眠を誘発しました。このことは、ナルコレプシー患者では、心理的・身体的ストレス下では情動脱力発作が起こりにくいとの報告を裏付けています。

本研究により、オレキシン拮抗薬は、投与する量や方法（ストレスや情動刺激の有無）によっては、情動脱力発作や入眠直後のレム睡眠を生じることが示されました。しかし、高用量、急な休薬と急な再投与など、今回検討した条件は、通常の範囲での用量・用法とは大きく異なっています。ヒトに処方される場合、使われる用量は限定されることから、オレキシン拮抗薬を内服している患者において、現実的にはそれらの症状が起こることは想定されにくく、その点での安全性は確認されたと考えられます。

今後の展開

マウスにおいて、オレキシン拮抗薬を投与する際に、ナルコレプシー症状を誘発する条件の一端が明らかになりました。これにより、安全な使用方法も確認できたことになり、今後のオレキシン拮抗薬の開発において、大いなる安心材料となります。また今後、安全な用量・用法の試験などが容易になると期待されます。

参考図

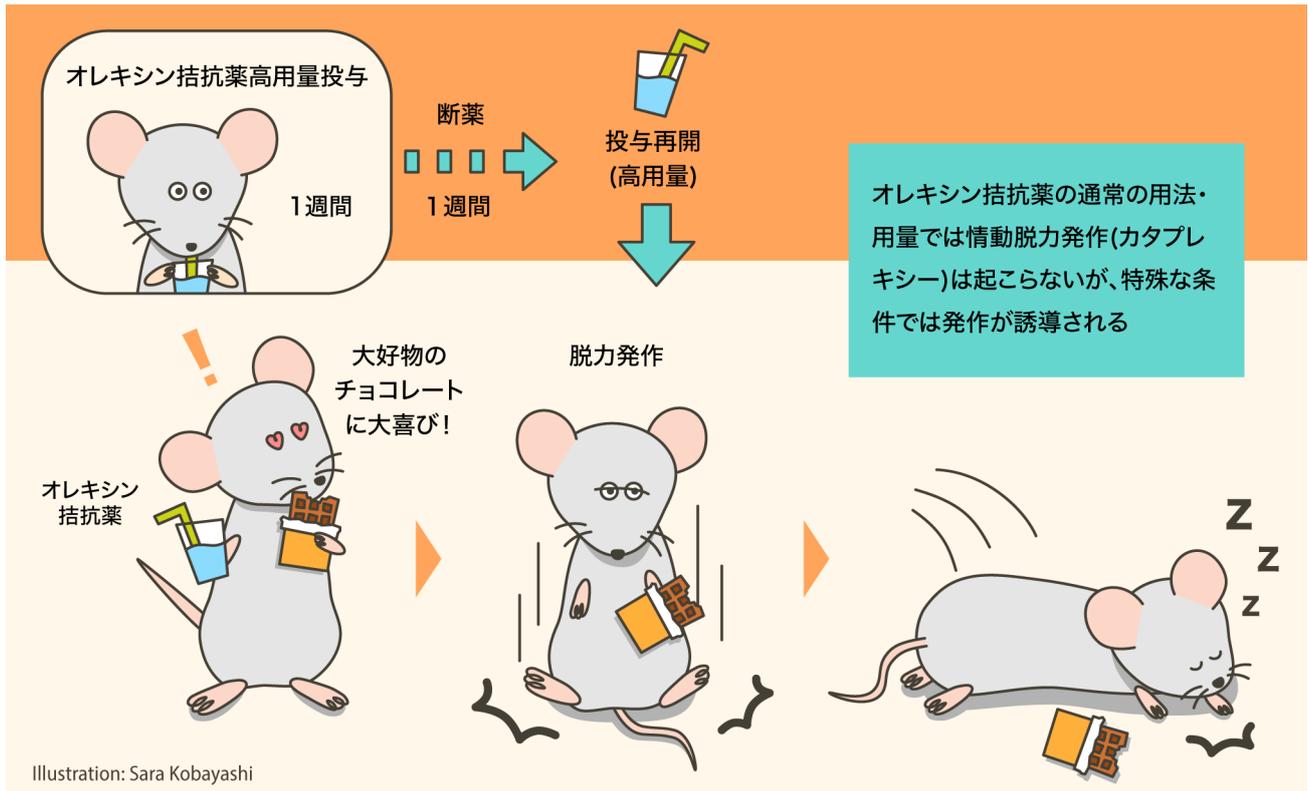


図 本研究に用いた実験手法と結果

ヒトでの用量の 250-1000 倍のオレキシン拮抗薬を 1 週間にわたりマウスに投与した後、1 週間投与を休止、その後に高用量を再投与した場合にのみ、情動脱力発作と入眠直後のレム睡眠が起こることが確かめられました。特に好物のチョコレートをエサに加えると、情動が刺激され、脱力発作の症状はより顕著になります。

用語解説

注 1) 拮抗薬

生体内の受容体分子に作用して、神経伝達物質やホルモンなどの働きを阻害する薬。

注 2) 賦活薬

受容体に結合し、生体内物質と同様の細胞内シグナル伝達を引き起こす薬。

注 3) 情動脱力発作 (カタプレキシー)

ナルコレプシーに特徴的な症状の一つであり、喜ぶ、笑うなどの強い情動に伴って、全身の抗重力筋の脱力が起こる。重症な時には床に座り込んだりする。

研究資金

本研究は、世界トップレベル研究拠点プログラム (WPI)、科研費、戦略的創造研究推進事業 (CREST)、最先端研究開発支援プログラム (FIRST)、上原記念生命科学財団、武田科学振興財団の研究プロジェクトの一環として実施されました。

掲載論文

【題 名】 Induction of narcolepsy-like symptoms by orexin receptor antagonists in mice (マウスにおけるオレキシン拮抗薬の高用量投与がナルコレプシー様症状を誘発)

【著者名】 Mahesh K. Kaushik, Kosuke Aritake, Aya Imanishi, Takashi Kanbayashi, Miyo Kakizaki,
Yoan Cherrase, Yoshihiro Urade and Masashi Yanagisawa

【掲載誌】 SLEEP

【掲載日】 2021年2月20日

【DOI】 10.1093/sleep/zsab043

問合わせ先

【研究に関すること】

Mahesh K. Kaushik

筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構（WPI-IIIS） 研究員

URL: <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-IIIS） 広報担当

TEL: 029-853-5857

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