

睡眠と覚醒の制御

—医薬標的としてのオレキシン系

筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構

機構長 柳沢 正史

●謎に包まれた睡眠の機能と大きな損失をもたらす睡眠障害●

睡眠は、中枢神経系がある程度発達したすべての動物、特に哺乳類にはすべての種に見られる非常に普遍的な行動です。しかし、睡眠中には個体の意識が無くなるわけで、進化的に考えれば非常にリスクな行動であることは間違いありません。それにもかかわらず、睡眠は非常に普遍的な行動として保たれている、実はその理由がよくわかっていないのです。これだけ我々にとって身近な行動でありながら、睡眠は現代の神経科学最大のブラックボックスの1つといてもいいくらい、非常に基本的なところで謎に包まれています。先ほども言ったように、睡眠の機能、なぜ私たち人間も含めてすべての動物種が眠らなければいけないのかということに対する満足のいく解答がいまだに得られていません。

それから、日々の睡眠の量はほぼ一定に保たれている、広い意味での睡眠の恒常性というものがあるのですが、そのような睡眠の調節機構、その神経科学的なメカニズムもほとんど何もわかっていません。それと関連した非常に重要な疑問としては、たとえば「眠気」とは何か。眠気は我々が毎身体験する非常に身近な感覚で、そして客観的にも眠気はかなり正確に測定することができます。この眠気が脳の中で実際にどのように表現されているのか、眠気の実態、これも何もわかっていません。

そういうわけで、睡眠の基礎科学的な側面は謎に包まれているのですけれども、その一方で、睡眠の障害ですね、これは単独でも極めて大きな社会的問題です。ある試算によれば、日本国内だけで睡眠障害による経済損失は年間3兆5千億円に上るとされています。また医学的にも睡眠の障害は大問題でありまして、特に生活習慣病、いわゆるメタボリック症候群と睡眠の障害は、お互いがお互いのリスクになるという悪循環を形成することがよく理解されていますし、また認知症や鬱病をはじめとして種々の中枢神経系の疾患の非常に治療しにくい症候として睡眠障害が現れてくるということもあります。ですので、医学的にも睡眠障害は非常に大きな問題であるということです。

●ナルコレプシーの患者さんはオレキシンが欠乏している●

睡眠は「神経科学の森」といってもいいと思うんですけども、我々がこれに入っていたきっかけというのが、実は私どもは、狙って入っていったわけではなく、脳内の新しい情報伝達物質であるオレキシンというアミノ酸が30個ほど繋がってできたニューロペプチドを1998年に発見した、このことがきっかけとなりました。オレキシンは純粋に生化学的な方法を用いて発見しました。そのため、当初は脳内にオレキシンなる物質があるということはわかったが、その機能はほとんど何もわかっておりませんでした。

いろいろな実験をするなかで、オレキシンを作れなくしたマウス、いわゆるノックアウトマウスですね、これを作ってその行動をつぶさに観察するという単純な実験をしました。マウスは夜行性の動物ですので、暗視野カメラを使ってマウスの夜の行動を観察していった。そうしたところが、元気にふつうに行動していたマウスが急に倒れて動かなくなって、数分後にまた何事もなかったかのように行動を再開するという、行動停止のような非常に特異な症状が出ていることに気がきました。

これは調べていくと、実は覚醒からレム睡眠に似た状態に直接移行するという、正常ではあり得ない睡眠の推移が起きていました。正常な睡眠の推移は、覚醒から必ずノンレム睡眠に移行し、かなりの時間のノンレム睡眠を経て最初のレム睡眠が訪れるのですが、このノンレム睡眠を飛ばしていきなりレム睡眠に行くという特異な徴候が現れることに気がきました。

より詳しく調べて行くと、このマウスの症状が、ヒトの睡眠障害であるナルコレプシーと酷似しているということがわかって行きました。このナルコレプシーという疾患は過眠症に分類されるのですが、実はその本態は睡眠覚醒のスイッチング、切り替えが非常に不安定になっている状態です。そのために覚醒が正常に維持できず、ノンレム睡眠の兆候とレム睡眠の兆候が現れます。ノンレム睡眠の兆候としては、日中の眠気ですね。それから睡眠発作といって突然抗しがたい眠気に襲われて通常ではあり得ないようなときに寝てしまう。一方、レム睡眠の兆候としては、レム脱力というメカニズムが急に覚醒に入ってくる情動脱力発作、また夢見のメカニズムが入ってくる入眠時幻覚といった、非常に特異な症状が現れる疾患です。

驚くべきことに、私たちの発見をきっかけとして、その後、ヒトのナルコレプシーの患者さん、特に情動脱力発作を伴うナルコレプシーの患者さんで、実はオレキシンが欠乏しているということがすぐに判明しました。そういうわけで、このような経緯を経てオレキシンなる物質の最も重要な生理的機能が睡眠覚醒の制御であり、特に覚醒を促進し維持する、いってみれば脳内の内因性の覚醒物質であるということが、この十数年間で確定してまいりました。

それならばということで、オレキシンの働きを抑えてあげれば、すなわちオレキシン受容体の拮抗薬ですね、これが内因性の覚醒系を特異的に抑制することによる新しい睡眠薬になるのではないかと、そういうアイデアが出てまいります。実際に、オレキシン受容体拮抗薬は世界に先駆けて日本で今年の11月に上市されました。スボレキサントという、米

国のメルク社が開発した化合物なのですが、これがすでに日本と米国で上市されています。考え方としては、オレキシンの活性はヒトの場合、起きている昼間に高く、寝ている夜に低くなるのですが、たとえば不眠症の患者さんでは夜のオレキシンの活性の下がり具合が足りないのではないかと、そういう考え方ですね。それならば、夜のオレキシンの活性を拮抗薬によってもう少し下げてあげればよりよく眠れるのではないかという、非常に単純な考え方で、これによってまったく新しいタイプの睡眠薬ができたということです。

●オレキシン受容体拮抗薬の特徴●

ご存じのように既存の処方睡眠薬、少なくとも直接の催眠作用を期待するような医薬は、すべて実はGABA_A受容体の作用薬であります。これらの既存の睡眠薬と比較して、オレキシン拮抗薬にはいくつか期待される特徴があります。まだ現場に出て間もない薬ですので、臨床経験は未だ豊富ではないわけですが、少なくとも前臨床試験および臨床治験の結果から次のような特徴が期待されます：1つはレム睡眠を抑制しないということ。すべてのGABA_A作用薬はレム睡眠を強く抑制しますが、オレキシン拮抗薬はそれが起こりません。それから、睡眠脳波の性状を変化させません。解釈としては、より自然な睡眠を惹起できるということになると思います。さらには、GABA_A作用薬に特徴的な筋弛緩作用とか運動機能の失調を来さないということですね。アルコールとの相乗作用もありません。それから、健忘や認知機能の低下を生じない。さらには、耐性とか依存性ないしは薬をやめたときのリバウンドがないといったことが挙げられます。さらには、主観的な効き心地がだいぶ違っているようでありまして、従来のいわゆる睡眠薬を飲んだときのようなノックアウト感、人によっては酩酊感というふうに言う方もいますけれど、そういうブラックアウトするような感覚というのは逆に少ないようです。いずれにしても、この新薬が上市されたことによって、睡眠障害に対処する医療者にとっての引き出しが増えました。これから臨床の経験を積むことによって、よりよい使い方が生まれていく薬として期待しております。

さて逆に、先ほど申し上げましたけれど、オレキシンがなくなるとナルコレプシーという病気になってしまうということで、実は情動脱力発作を伴うナルコレプシーの患者さんの脳では、視床下部の外側野というところだけに存在するオレキシン産生神経細胞が、非常に特異的に脱落してしまっているということが報告されております。そのために、情動脱力発作を伴うナルコレプシーは、オレキシン欠乏症候群であるということが出来ます。ですから、そこにオレキシンを補ってあげれば、それが病因治療になるわけですが、残念ながらオレキシンはニューロペプチドですので、血液脳関門を透過しません。オレキシンそのものを医薬として使うことは通常の状態では難しいわけですね。

そこで、必要になるのがオレキシン受容体の、今度は作動薬ということになります。マウスモデルを使った私どもの初期のプルーフ・オブ・コンセプト研究では、確かにオレキシンを補ってあげればナルコレプシー症状が完全に治癒するということがわかっております。そこで私どもの研究室では、このオレキシン受容体の作動薬を作ろうと、実際に大学

発の創薬研究としていま真剣に取り組んでいるところです。プロトタイプといえるような、少なくとも実験ツールとして使える化合物ができて来ておりまして、実際にナルコレプシーのモデルマウスに投与すると、ナルコレプシーの症候を消すことができるところまで行っております。

将来、このような化合物にさらに磨きをかけて前臨床・臨床治験と進めるような化合物ができれば、少なくともナルコレプシーの患者さんにとってはメカニスティックな病因治療になりますし、それ以外の色々な理由で眠気に悩まされているような状態のときに役に立つ医薬になるのではないかと期待しております。すなわち、オレキシン受容体は、うまくいけば拮抗薬も作動薬も両方とも医薬になるのではないかということで、いま期待しつつ研究を続けているところです。