

オレキシンがヒトの睡眠中にエネルギー消費を調節する役割を発見

神経ペプチドの一つであるオレキシンは、覚醒と代謝を調節する役割を担っています。本研究では、不眠症治療薬として用いられているオレキシン受容体拮抗薬が、ヒトにおけるエネルギー代謝に関して、脂肪酸化やタンパク質分解によりエネルギー消費を調節していることを初めて見いだしました。

オレキシンは、摂食行動と覚醒状態の調節に重要な役割を果たす神経ペプチドであり、覚醒中のエネルギー消費（代謝調節）にも関与しています。しかし、ヒトのエネルギー代謝調節におけるオレキシンの役割はよく分かっていませんでした。近年、オレキシン受容体拮抗薬（スボレキサント）が不眠症治療薬として臨床的に用いられるようになり、ヒトでもオレキシンの生理機能が研究できるようになりました。そこで本研究では、オレキシンが睡眠中および覚醒直後のエネルギー代謝に及ぼす影響について調べました。

健康な若年男性14名を対象としたランダム化二重盲検プラセボ対照クロスオーバー試験を実施し、スボレキサント（20mg）を服用後、エネルギー代謝測定室（ヒューマンカロリメータ）において、睡眠中のエネルギー代謝と脳波を測定した結果、総睡眠時間に有意な変化は見られませんでした。レム睡眠の増加とノンレム睡眠ステージ1の減少が観察されました。また、スボレキサント服用群では睡眠中の脂肪酸化が増大し、この効果は翌朝の覚醒後1時間にわたって持続していました。さらに、スボレキサント服用群では、総エネルギー消費に変化はありませんでしたが、タンパク質分解が減少しました。以上より、オレキシンが、睡眠中の脂肪酸化やタンパク質分解の制御によりエネルギー消費を調節している可能性が示唆されました。

本研究成果は、睡眠とエネルギー代謝の調節機構の理解を深化させるものであり、将来的にはオレキシン受容体拮抗薬の応用範囲の拡大につながると期待されます。

研究代表者

筑波大学 国際統合睡眠医科学研究機構（WPI-IIIIS）

徳山 薫平 名誉教授

研究の背景

オレキシン^{注1)}は、摂食行動と睡眠／覚醒状態の調節に関与する重要な神経ペプチドであり、その役割は食欲促進から覚醒維持まで多岐にわたることが、主に動物試験により認められてきました。オレキシン受容体には2つのサブタイプ、オレキシン1受容体とオレキシン2受容体があり、オレキシン2受容体の活性化は覚醒を安定させるのに必要であり、オレキシン1受容体とオレキシン2受容体の両方が活性化されると睡眠、特にレム睡眠^{注2)}が阻害されることが分かっています。また、オレキシンはエネルギー代謝の調節にも重要な役割を果たすことが知られています。しかし、動物実験においては、オレキシンを産生する神経細胞の作用がエネルギー代謝に直接的に影響したのか、それとも動物の覚醒亢進により探索行動が促された結果、エネルギー消費が変化したのか結論付けることは難しく、課題として残っています。

一方、2014年にオレキシン受容体拮抗薬（スボレキサント）が不眠症治療薬として承認されて以来、日本では最も臨床応用される睡眠導入薬となりました。そこで本研究では、スボレキサントがヒトの睡眠中および覚醒直後のエネルギー代謝に及ぼす影響を調べました。

研究内容と成果

まず、スボレキサントのエネルギー代謝に及ぼす影響を明らかにするため、ランダム化二重盲検プラセボ対照クロスオーバー試験を実施しました。睡眠に問題のない健康な若年男性14名を対象に、就寝10分前にスボレキサント（20mg）またはプラセボを経口服用し、間接熱量測定室（ヒューマンカロリメータ^{注3)}において、睡眠中のエネルギー代謝と睡眠脳波を同時に測定しました（図1）。

その結果、以下の4つのことが分かりました。①睡眠ステージ構築の変化：スボレキサントはレム睡眠を増加させ、ノンレム睡眠^{注4)}ステージ1を減少させました。②脂肪酸化の増加：スボレキサントは睡眠中の脂肪酸化を有意に増加させ、その効果は翌朝の覚醒後1時間にわたって持続しました。③タンパク質分解の抑制：スボレキサントは総エネルギー消費量や炭水化物酸化量には影響を与えませんでした。④睡眠中の中途覚醒時にエネルギー消費が上昇する機序として、オレキシンの関与が示唆されました。

以上より、オレキシンが脂肪酸化やタンパク質分解の調節を通じて、エネルギー代謝に関与していることが明らかになりました。

今後の展開

本研究成果は、睡眠医療において、睡眠薬の選択によってエネルギー代謝にも影響が及ぼされうるといふ新しい視点を提供するものです。本研究で用いたスボレキサントは2種類のオレキシン受容体両方の働きを抑制する薬ですが、今後、それぞれのオレキシン受容体を特異的に抑制あるいは活性化する薬を用いて研究を進め、オレキシン神経伝達がエネルギー代謝に及ぼす作用機序をさらに解明していく予定です。また、今回の検討は、スボレキサントによる睡眠とエネルギー代謝に及ぼす急性効果ですが、慢性的な効果についても検討が必要であり、その一環として、オレキシンを産生する神経細胞が脱落しているナルコレプシー患者のエネルギー代謝について、現在、検討を進めています。

参考図

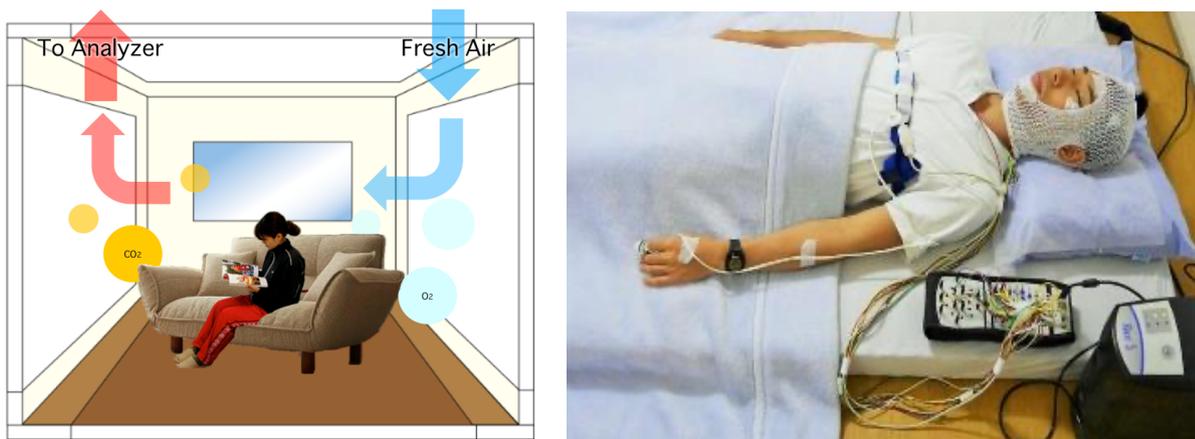


図1 本研究で用いた実験測定機器

エネルギー代謝測定にはヒューマンカロリメータを使用した（左）。カロリメータには、寝床、机、トイレなどが設置されており、換気は1分間に70~200L、温度は25度、湿度は50%に保たれている。得られた酸素摂取量と二酸化炭素産生量から、エネルギー消費量、炭水化物酸化量、脂肪酸化量や呼吸商を算出するとともに、尿中窒素量からタンパク質分解量を測定した。睡眠脳波測定には睡眠ポリグラフ^{注5)}を使用し（右）、米国睡眠医学アカデミーが定めた標準基準に従い、脳の前頭部、中央部、後頭部の脳波を測定した。基準電極は耳の後ろに装着し、睡眠段階は30秒ごとに睡眠専門家が目視により評価した。

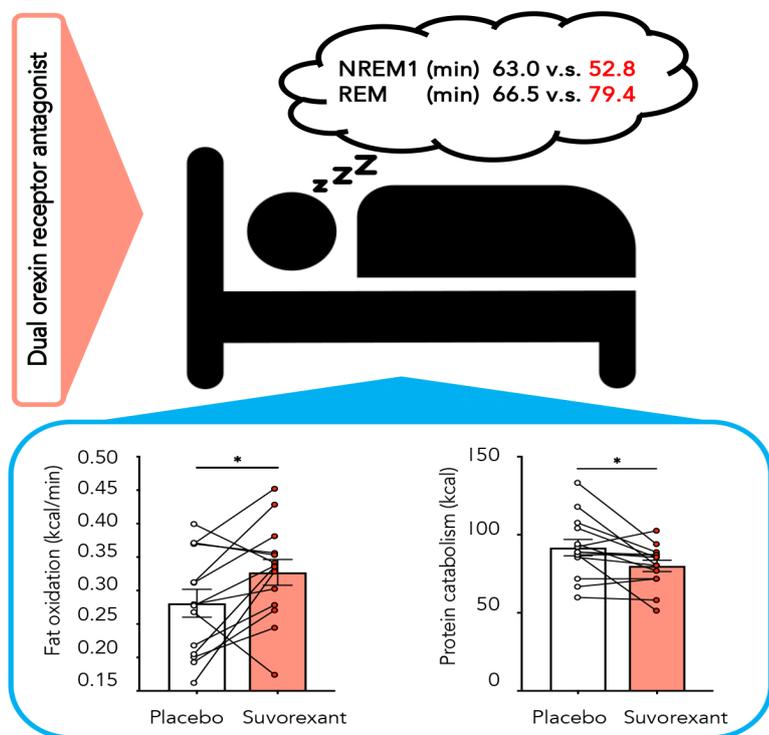


図2 実験結果の概要

睡眠直前にスボレキサントを服用した後、エネルギー代謝や睡眠脳波を測定した。その結果、スボレキサントはレム（REM）睡眠を増加させ、ノンレム睡眠（NREM）ステージ1を減少させた（中上：睡眠構築の変化）。また、スボレキサントは睡眠中の脂肪酸化を有意に増加させ（左下：脂肪酸化）、タンパク質分解を抑制した（右下：タンパク質分解）。

用語解説

注1) オレキシン (orexin)

視床下部外側野のニューロンが産生する神経ペプチドの一つで、睡眠覚醒、摂食、エネルギー代謝などを制御する。後天的なオレキシン神経の脱落により、睡眠障害であるナルコレプシーが発症することが知られている。

注2) レム睡眠 (REM, Rapid Eyes Movement sleep)

睡眠の段階は脳波と筋電図の測定に基づいて、レム (速い眼球運動を伴う) 睡眠とノンレム睡眠に大別される。レム睡眠中は夢を見ることが知られている他、脳の発達、記憶の固定や学習に関わると考えられている。

注3) 間接熱量測定室 (ヒューマンカロリメータ)

呼気採取のためのマスクを装着せずに、15~20m²の密閉された部屋で過ごし、その間の部屋全体の酸素濃度と二酸化炭素濃度の変化から、被験者の活動に伴う酸素摂取量や二酸化炭素産生量を測定する施設。これらの測定値から、エネルギー消費量や体内で燃焼している基質の種類 (脂肪や炭水化物) を求める。

注4) ノンレム睡眠

ヒトでは、全睡眠時間のうちノンレム睡眠が8割 (レム睡眠が2割程度) ほど占めている。また、入眠直後はノンレム睡眠が多く明け方に近づくにつれてレム睡眠が多くなる。ノンレム睡眠は睡眠の深さ (脳波の活動パターン) によってステージ1~3 (浅い→深い) の3段階に分けられる。

注5) 睡眠ポリグラフ (polysomnography)

睡眠の状態 (深さや持続時間など) や睡眠中の身体機能 (呼吸や循環、体の動きなど) を測定する目的で、睡眠時に脳波、筋電図、眼球運動、呼吸、心電図などを同時に記録する調査。睡眠時無呼吸症候群をはじめとする睡眠障害、睡眠リズム異常、睡眠時行動異常、いびき、てんかんなどの検出に有用である。

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)、日本学術振興会科学研究費補助金 (若手研究: JP21K17657) の研究プロジェクトや、日本医療研究開発機構ムーンショット型研究開発事業 (AMED: JP21zf0127005) の一環として実施されました。

掲載論文

【題名】 Orexin receptor antagonist increases fat oxidation and suppresses protein catabolism during sleep in humans.

(オレキシン受容体拮抗剤の服用による脂肪酸化の増加とタンパク質異化の抑制)

【著者名】 Insung Park, Rikako Yoshitake, Kazuki Kioka, Asuka Ishihara, Katsuhiko Yajima, Fusae Kawana, Toshio Kokubo, Ichiyo Matsuzaki, Takashi Kanbayashi, Masashi Yanagisawa and Kumpei Tokuyama

【掲載誌】 *iScience*

【掲載日】 2024年6月6日

【DOI】 10.1016/j.isci.2024.110212

問い合わせ先

【研究に関すること】

徳山 薫平（とくやま くんぺい）

筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構（WPI-IIIS） 名誉教授

URL: <https://isis85.wixsite.com/tokuyama>

【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

URL: <https://wpi-iiis.tsukuba.ac.jp/japanese/>