

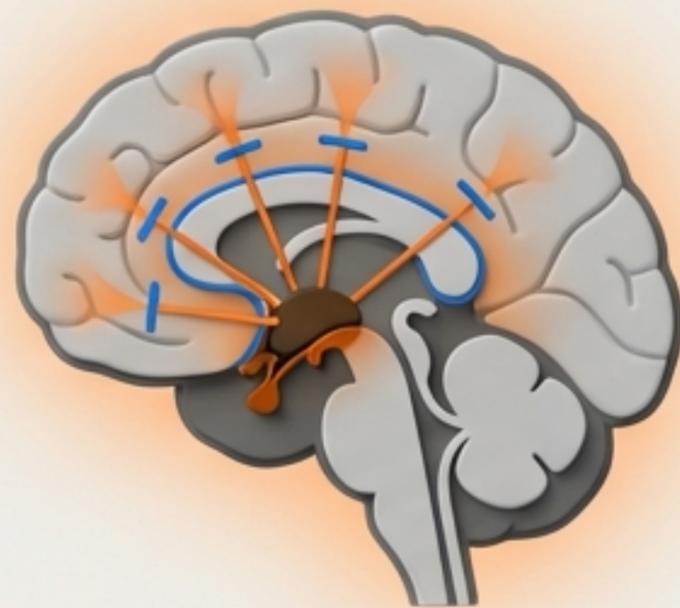
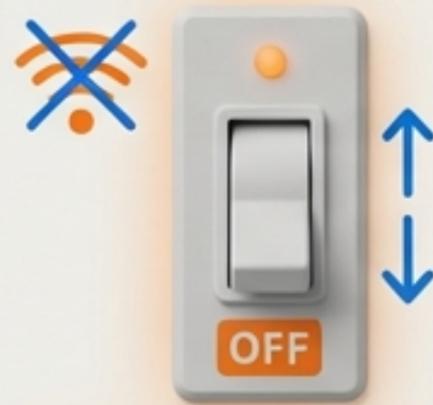
オレキシンの機能と スボレキサントの 薬学的特徴

睡眠・覚醒制御のメカニズムから紐解く、
紐しく、新しい不眠症治療のアプローチ



Based on the lecture by Prof. Yanagisawa, University of Tsukuba.

不眠症治療薬：3つの作用機序



GABA受容体作動薬

「ブレーキ」をかける。
脳全体の神経活動を抑制し、鎮静させる。

メラトニン受容体作動薬

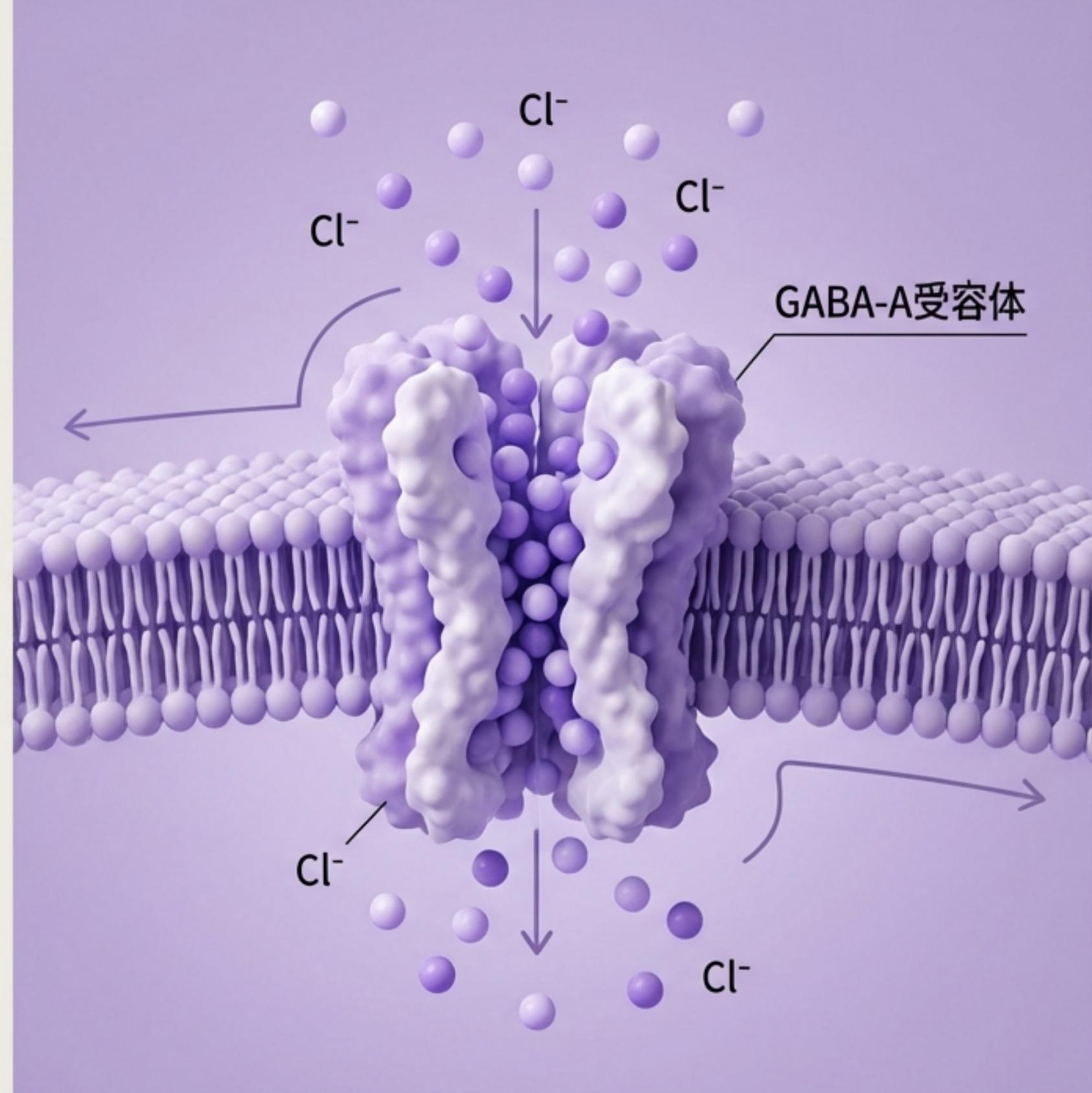
「時計」を合わせる。
概日リズムを調整し、自然な入眠を促す。

オレキシン受容体拮抗薬

「覚醒スイッチ」を切る。
過剰な覚醒システムを抑制し、睡眠へ移行させる。

1. GABA受容体作動薬：脳全体の活動抑制

- **作用機序**：ベンゾジアゼピン結合部位に結合し、GABAの抑制作用を増強。
- **生理学的変化**：クロライドイオン (Cl^-) の細胞内流入を促進 → 神経細胞の過分極。
- **分類**：ベンゾジアゼピン系と非ベンゾジアゼピン系が存在するが、作用機序（標的結合部位）は同一である。

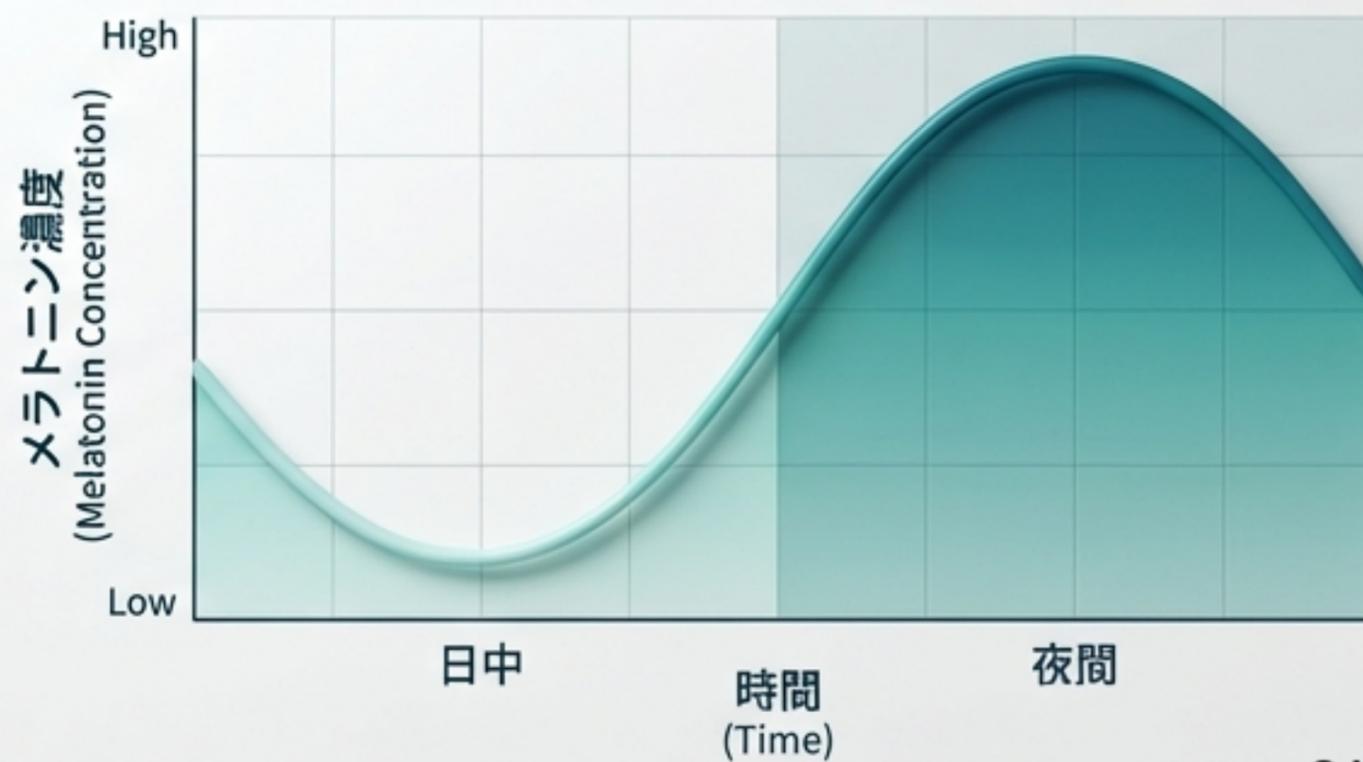


2. メラトニン受容体作動薬： 体内時計の調整

- **作用機序**：メラトニン受容体に作用し、体内時計からのシグナルを模倣。
- **生理学的役割**：松果体からのメラトニン産生は、夜間の光刺激減弱により高まる。
- **効果**：睡眠・覚醒リズム（概日リズム）を整え、睡眠を誘導する。

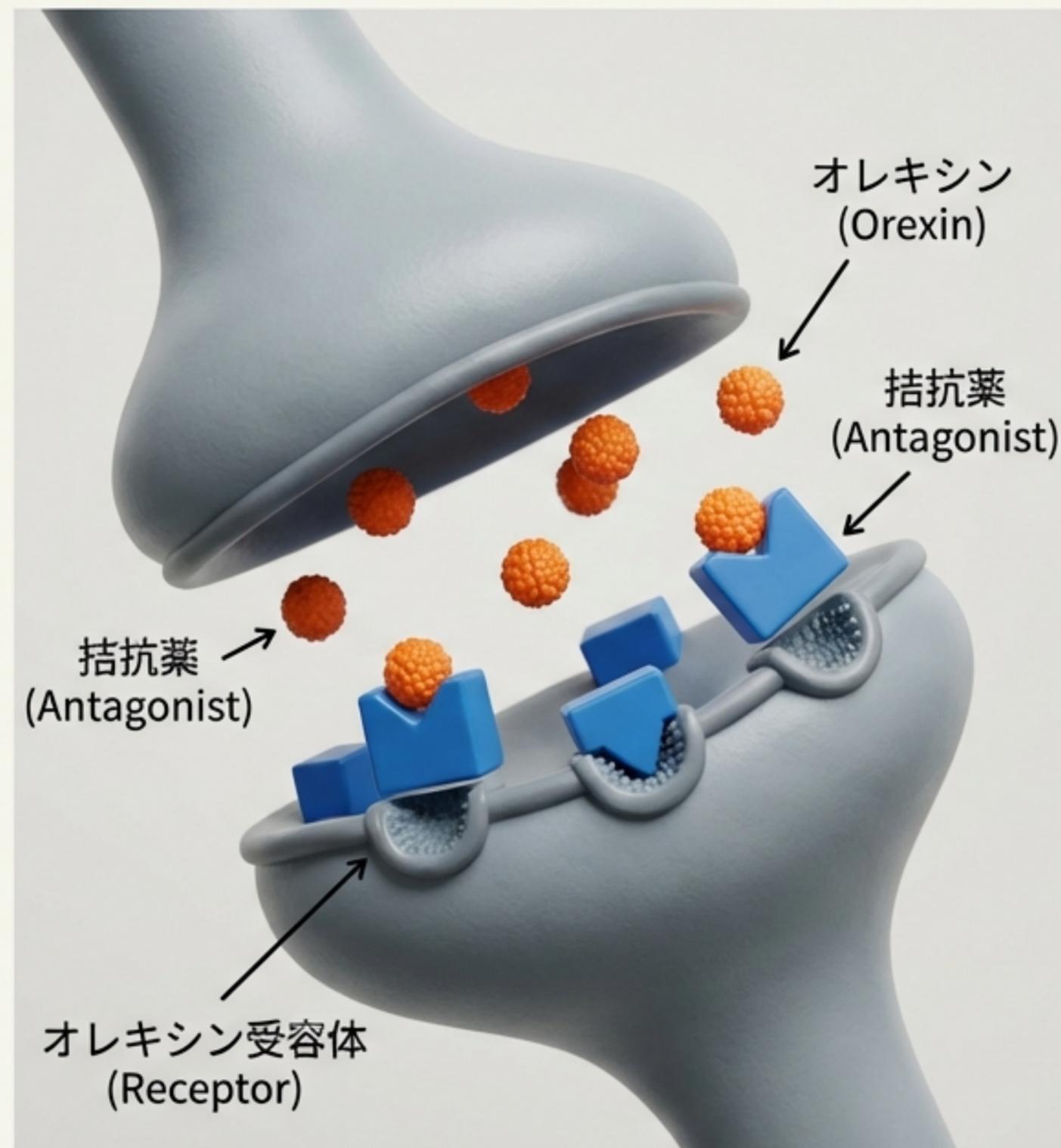


メラトニン分泌のリズム（概日リズム）



3. オレキシン受容体拮抗薬：覚醒の抑制

- **作用機序****: 覚醒維持に働く神経ペプチド「オレキシン」の受容体結合をブロック。
- **パラダイムシフト****: 脳を強制的に鎮静させるのではなく、過剰な「覚醒システム」のみを抑制する。
- **結果****: 脳を自然に覚醒状態から睡眠状態へと移行させる。



オレキシンの発見と役割の解明

1998

オレキシンの発見

柳沢・櫻井グループにより、摂食行動制御因子として当初考えられていた神経ペプチドが同定される。



1999

ナルコレプシーとの関連発覚

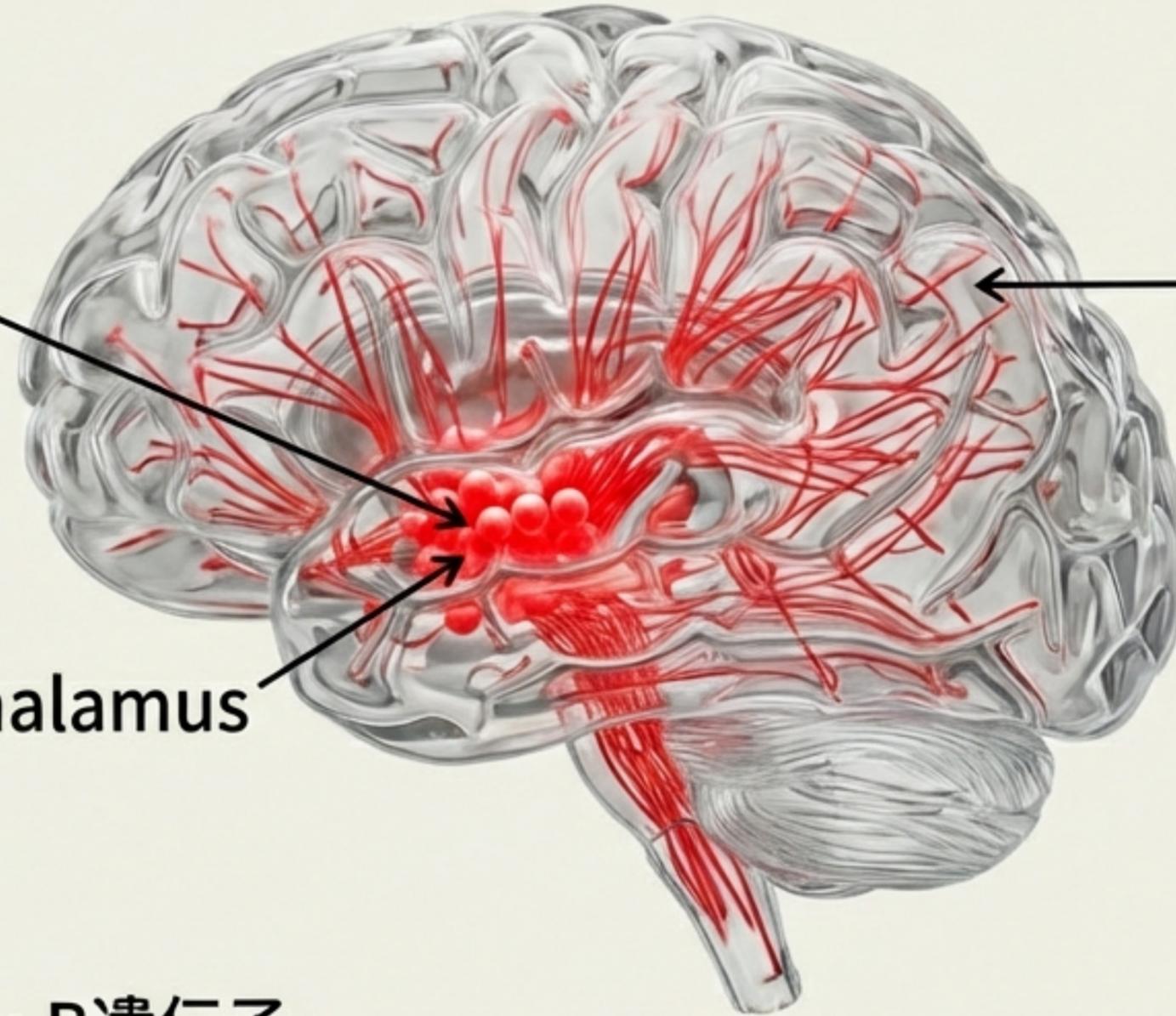
オレキシンの欠損がナルコレプシー（過眠症）の原因であることが判明。

結論: オレキシンは「覚醒の維持」において中心かつ不可欠な役割を果たしている。

オレキシン産生ニューロンの分布と投射

局在：視床下部
(Hypothalamus)
に細胞体が
細胞体が局限。

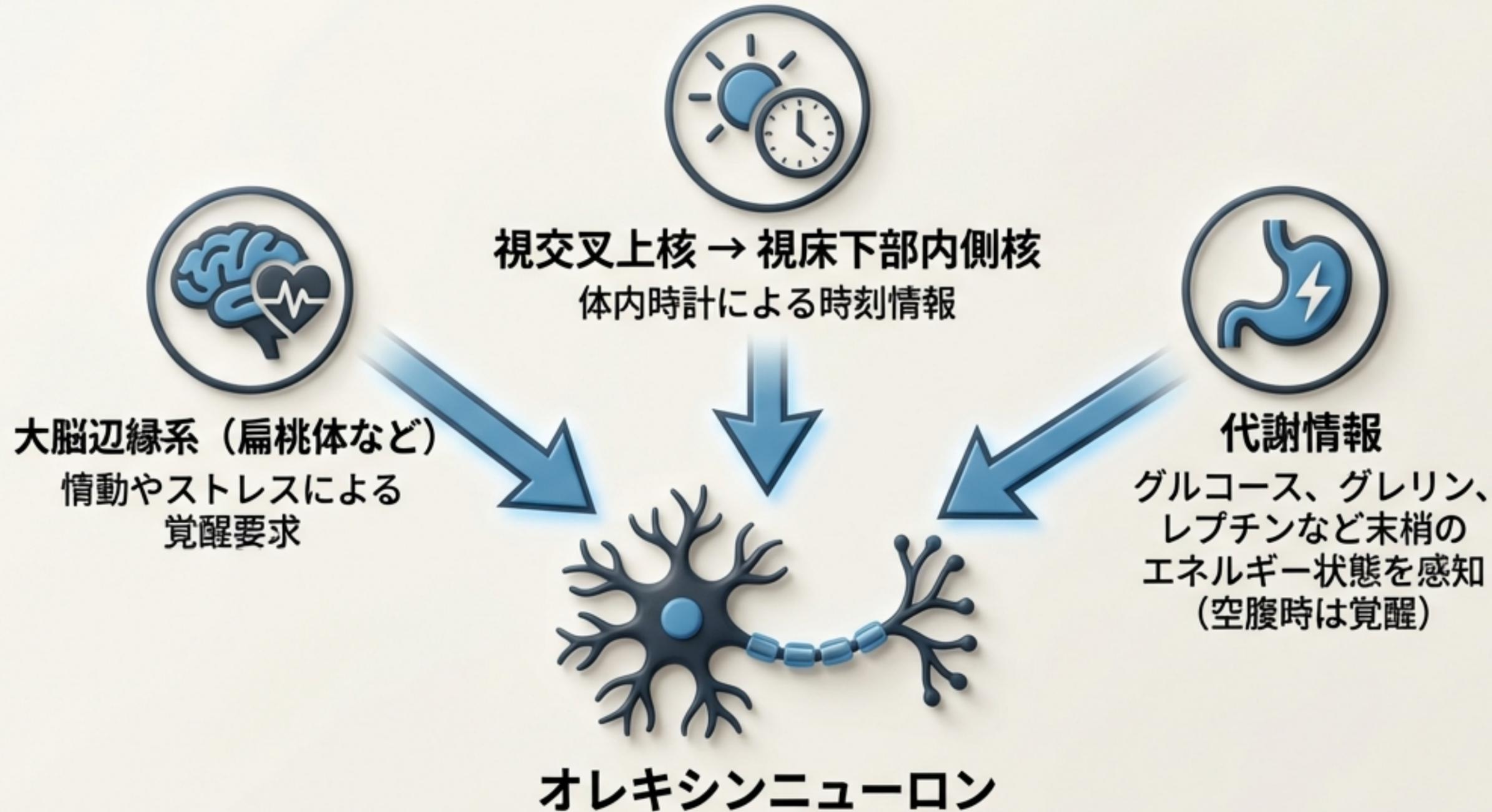
Hypothalamus



投射：小脳を除く
中枢神経系のほぼ
全域へ投射。特
に睡眠・覚醒制御
覚醒制御領域への
出力が強い。

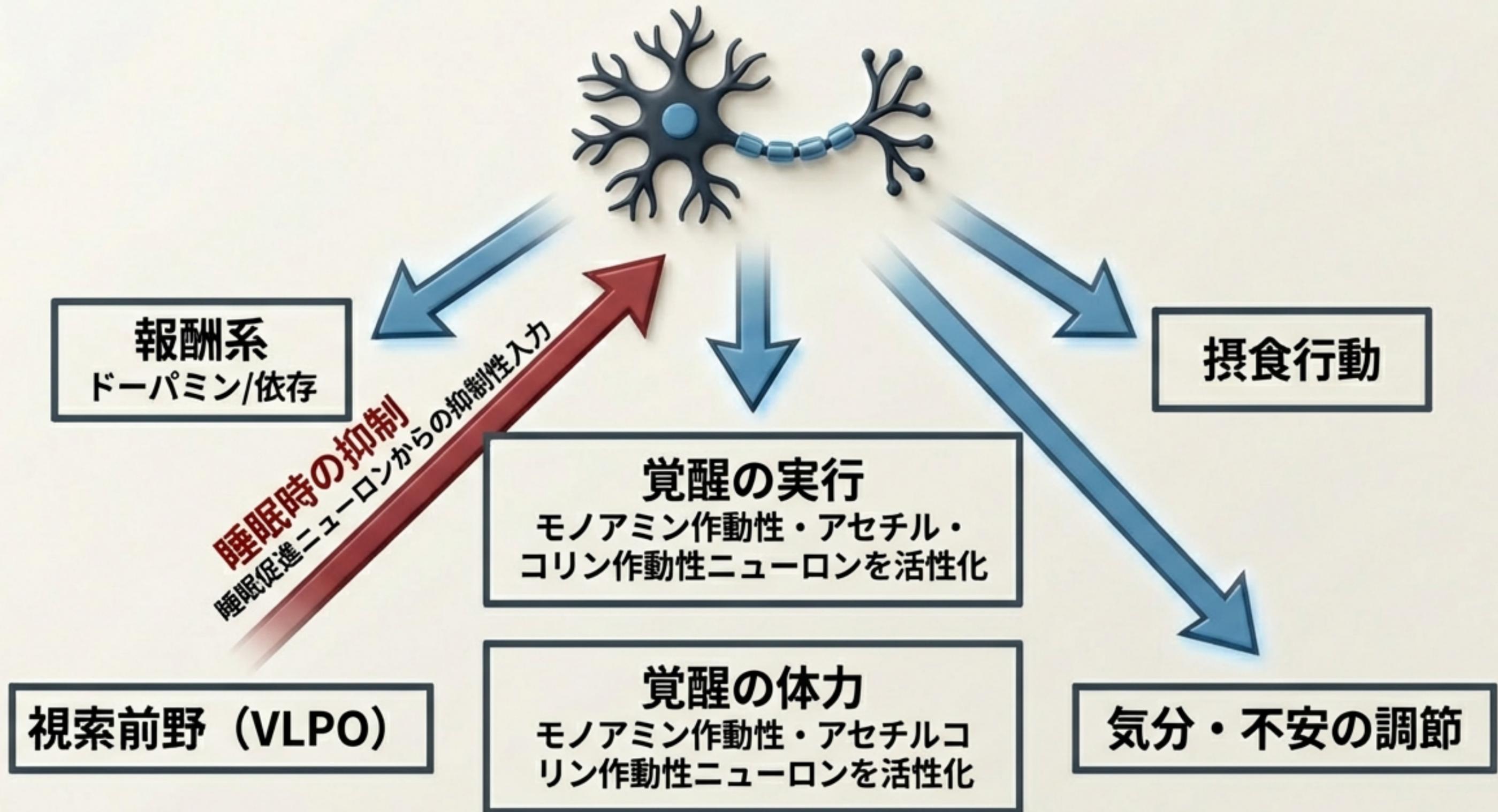
- 物質：オレキシンA・B遺伝子
- 受容体：オレキシン1受容体 (OX1R)、2受容体 (OX2R)

オレキシニューロンへの入力：いつ「覚醒」すべきか？

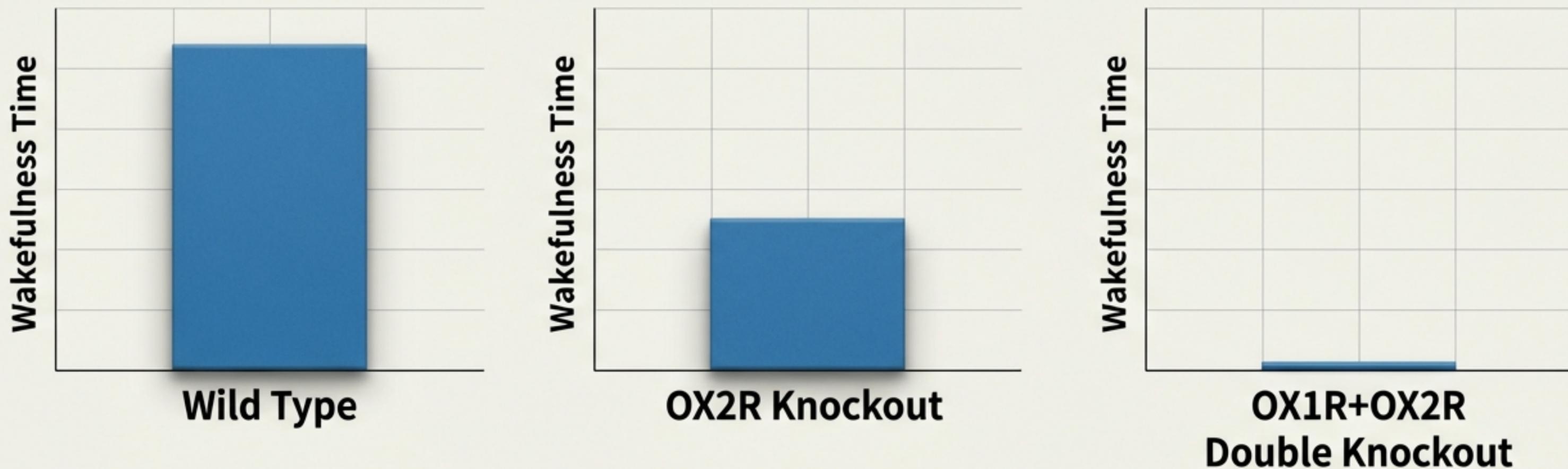


内部・外部環境を統合し、覚醒の必要性を判断する。

オレキシニューロンからの出力と制御



なぜ「デュアル」拮抗薬が必要なのか？

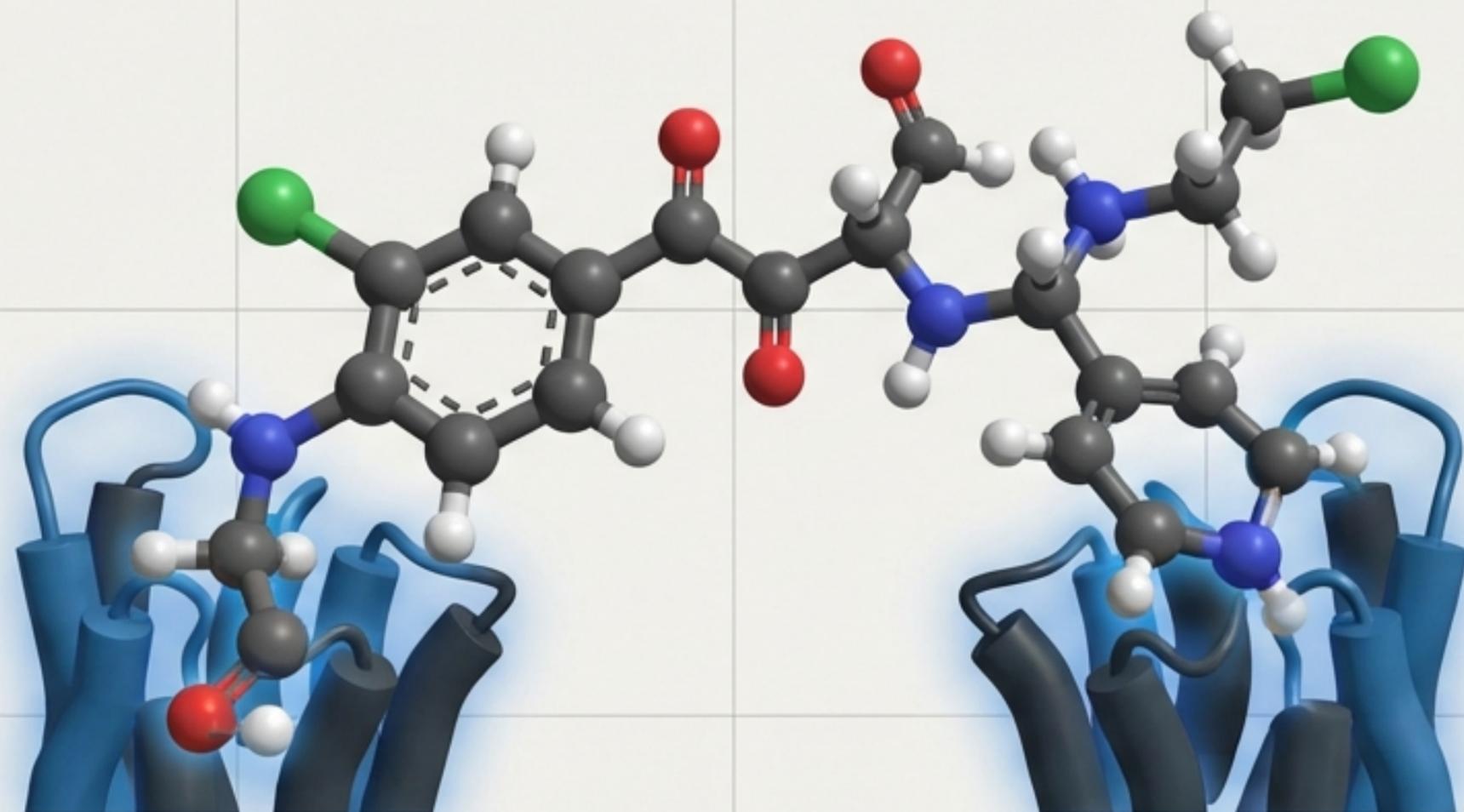


オレキシン1受容体 (OX1R) と2受容体 (OX2R) のダブルノックアウトマウスでは、オレキシン投与による覚醒延長が見られない。

結論: 覚醒の制御にはOX1RとOX2Rの両方が関与している。
効果的な睡眠誘導には、**両方の受容体を阻害することが重要である。**

世界初のオレキシン受容体拮抗薬：スボレキサント

デュアル・オレキシン受容体拮抗薬 (DORA)



OX1R

OX2R

高い阻害定数 (K_i 値) を示し、
両受容体に対して同等の親和
性を持つ。

OX1R: 0.55 nM

OX2R: 0.35 nM

オレキシンと受容体の結合を
競合的に阻害し、覚醒シグナ
ルを遮断する。

スボレキサントの体内動態



薬効の消失と自然な覚醒のメカニズム

The Awakening Crossover



1. 夜間：スボレキサントが受容体をブロックし、睡眠を維持。
2. 起床時：薬物濃度が低下すると同時に、生体内のオレキシンレベルが自然に上昇（内因性オレキシンの朝のサージ）。
3. 覚醒：内因性オレキシンが競合に打ち勝ち、スッキリとした目覚めにつながる。

スボレキサントの臨床的価値



生理的な睡眠誘導

脳を抑制するのではなく、「覚醒スイッチ」を切ることで自然に近い睡眠をもたらす。



デュアル拮抗作用

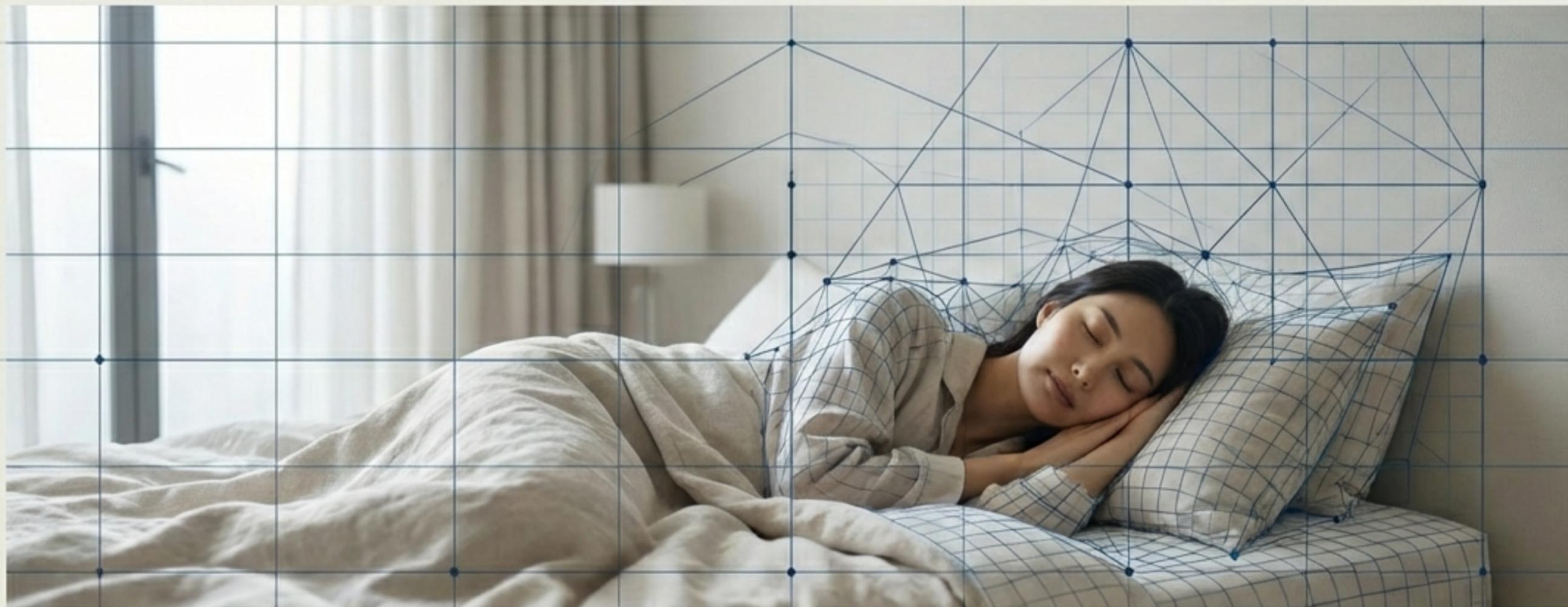
OX1RとOX2Rの両方をブロックすることで、確実な入眠・睡眠維持効果を発揮。



良好な覚醒

薬物動態と生体リズム（オレキシン分泌）のクロスオーバーにより、持ち越し効果の少ない覚醒が期待できる。

不眠症治療の新たな選択肢



スボレキサントの登場により、患者の病態生理（覚醒リズムの過剰など）に応じた薬剤選択が可能となった。

今後も多く患者への貢献と、オレキシン研究のさらなる発展が期待される。