

論 文 要 旨

Orexin Receptor Blockade-Induced Sleep Preserves the Ability to Wake in the Presence of Threat in Mice

（ オレキシン受容体拮抗薬で睡眠誘導されたマウスは、睡眠中においても
危機的状況下では覚醒能力を保持することができる ）

岩川 昌平

【序論及び目的】

理想的な睡眠薬の特性の一つとして、睡眠中であっても危険を察知し、覚醒する能力を保持することが挙げられる。オレキシン受容体拮抗薬はベンゾジアゼピン系睡眠薬と比較して、覚醒時における認知機能や睡眠時の快刺激に対する反応性の保持が良好であると報告されている。しかし睡眠時の危険刺激に対する反応性の検討は報告が無い。本研究では、オレキシン受容体拮抗薬（DORA-22）もしくはベンゾジアゼピン系睡眠薬（トリアゾラム）投与後の睡眠中マウスに、音刺激、振動刺激、臭い刺激、低酸素刺激の4つの嫌悪刺激を与えることで、両者の睡眠中の危険察知による反応の違いを比較検討した。

【材料及び方法】

実験動物には野生型マウス（C57BL/6）を用い、実験は暗期に行われた。まず、それぞれの睡眠薬の睡眠効果を判定するために、vehicle (10 ml/kg)、DORA-22 (100 mg/kg)、トリアゾラム(1.25 mg/kg)を経口投与し、投与後 1-4 時間にわたり、脳波、筋電図の記録から睡眠覚醒状態を測定した。DORA-22、トリアゾラム投与群ではほぼ同等の睡眠時間増加効果が確認できた。次に、前述の時間帯に睡眠中のマウスに音刺激、振動刺激、臭い刺激による嫌悪刺激を 30 秒間行い、刺激後覚醒までの潜時と覚醒から再入眠までの潜時をそれぞれ測定した。また、10%酸素による低酸素刺激（3分間の暴露）も行った。

【結 果】

音刺激後の覚醒までの潜時は、vehicle、DORA-22、トリアゾラム投与群でそれぞれ 3.0 (2.0-3.8)秒、3.5(2.0-6.5)秒、161 (117-267) 秒だった。DORA-22 投与群は、vehicle 投与群と同等の覚醒能力を保持した。また、覚醒後再入眠までの潜時は、それぞれ 148 (95-183) 秒、70 (43-98) 秒、60 (52-69) 秒であり、DORA-22 投与群は、刺激終了後も入眠増強効果を示した。同様の結果は、振動刺激と臭い刺激実験でも得られた。一方、低酸素刺激実験では、入眠までの潜時、再入眠までの潜時の差はいずれの投与群間でも認めなかった。

【結論及び考察】

今回の研究結果は、中枢神経系を全般的に抑制するベンゾジアゼピン系睡眠薬と睡眠覚醒経路を特異的に標的とするオレキシン受容体拮抗薬の異なる睡眠導入機序に起因すると考えられた。また、これらのデータよりオレキシン受容体拮抗薬は十分な睡眠増加効

果を示す用量においても睡眠中の危険察知による覚醒能力を保持し、危険が去れば再び睡眠増加効果を持つことが示された。

(Frontiers in Behavioral Neuroscience 2019;12:327 掲載)