

## 論文審査の要旨

報告番号	総研第 543 号		学位申請者	岩川 昌平
審査委員	主査	橋口 照人	学位	博士 (医学)
	副査	浅川 明弘	副査	垣花 泰之
	副査	田川 義晃	副査	宮田 篤郎

## 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)

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。

その結果、本研究で以下の知見が明らかにされた。

- 1) オレキシン受容体拮抗薬で睡眠誘導されたマウスは、危険刺激 (音、振動、臭い) に対し、vehicle 投与群と同等の覚醒能力を保持していた。一方、ベンゾジアゼピン系睡眠薬で睡眠誘導されたマウスは危険刺激に対し覚醒することができなかった。
- 2) オレキシン受容体拮抗薬を投与されたマウスは、危険刺激後も入眠増強効果を示した。
- 3) 低酸素刺激では、vehicle、オレキシン受容体拮抗薬、ベンゾジアゼピン系睡眠薬いずれの投与群も刺激に対する反応性に有意な差は認めなかった。

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。

本研究は、睡眠中の危険察知に対する反応をオレキシン受容体拮抗薬とベンゾジアゼピン系睡眠薬とで比較検討したものであり、その結果、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、危険が去れば再び入眠増強効果を持つことが示された。異なる睡眠薬での睡眠中の覚醒能力を比較検討した論文は他に例がなく興味深い。よって本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。