

オレキシシンとメラトニン



今月の症例検討会のテーマは昼夜逆転状態の施設入所中の認知症患者さんにベルソムラ®またはロゼレム®を投与した事例にする予定なのですが、改めて睡眠のパターンについて考える企画です。

1) 睡眠と覚醒の機構

睡眠障害に関する書籍を読むと睡眠と覚醒は①恒常性維持機構と②体内時計機構によって制御されているとあります。体内時計は最近では分子生物学的に解明が進み、20種類もの時計遺伝子が関与するとされていますが複雑すぎてよく分かりません。そこで薬局現場で取り扱う機会の多いベルソムラ®が関与するオレキシシンとロゼレム®が関与するメラトニンの2成分だけで睡眠と覚醒のメカニズムを理解してやろうという大胆な企画になります(今回は最初から空想的な話になりますのでご注意ください)。

①恒常性維持機構 (日中活動して疲れてくると眠って体の疲労回復や修復にあて復活する機構)

- ・活動中は視床下部のオレキシシン神経からオレキシシンが分泌され、脳の他の部分に作用してヒスタミン、ドパミン、ノルアドレナリン、セロトニン等のモノアミン系神経伝達物質やアセチルコリン、グルタミン酸などの分泌が促されて活動促進・覚醒方向に作用します。
- ・活動が進むと睡眠物質(言い換えると疲労物質)が次第に蓄積されてきます。プロスタグランジンD₂、各種サイトカイン、プロラクチン、神経ペプチド、アデノシンなどが睡眠物質に想定されています。
- ・上記の睡眠物質が蓄積してくると、脳内では抑制性神経伝達物質のGABAやガラニンが増加してきます。それらがオレキシシン神経を抑制しはじめ運動促進的に働いていた神経伝達物質の分泌を少なくし、総合的に体を休ませる方向、つまり睡眠へと誘導します。

②体内時計機構 (夜になると眠り、朝になると起きるという約24時間周期の睡眠覚醒の機構)

- ・視床下部の視交叉上核(SCN)は約25時間周期で一定のパターンの活動電位(電気信号)を発生しています。朝の光を感知すると地球の自転に合わせた24時間にリセットされますが、この機構が体内時計と呼ばれています。
- ・SCNからの信号は全身に存在している子時計に送られ睡眠以外の生体反応の日内変動を起こします。睡眠と覚醒の周期はSCNの信号が脳内にある松果体に伝わることで生じるとされています。
- ・松果体ではSCNからの信号を受けてメラトニンを分泌します。分泌されたメラトニンは次にSCNにある二つの受容体(MT1とMT2)に作用して、睡眠を促すよう脳内に働きかけます。メラトニン分泌は夕方から脳内に増え始め、午前2~3時頃にピークを迎え、夜明けと共に急速に減少します。
 - ☛メラトニンは体内時計の本質物質ではなく、体内時計の影響を受けて変動する物質になります。

2) オレキシシンとメラトニンだけで睡眠と覚醒のパターンを理解する。

図1に健常人の睡眠パターンを示しますが、オレキシシン(橙色線)とメラトニン(青色線)の日内変動はそれぞれ「薬局で使える実践薬学2017年」と「体内時計のミステリー2020年」の記事内容から引用・改変して示しました。また健常人の睡眠時間帯を23時~6時(7時間: 図中の灰色部)とします。

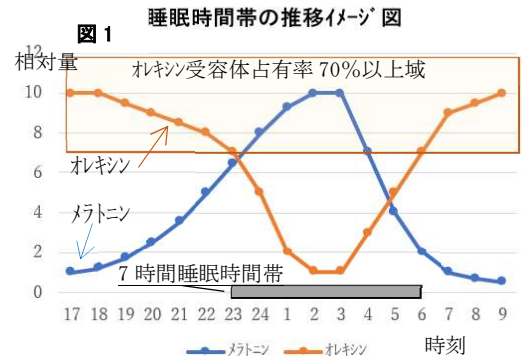
①恒常性維持機構から

日中の活動中は高濃度だったオレキシシンが疲労物質の蓄積とともに、分泌に抑制がかかり寝ようとする時間(23時)付近になるとオレキシシン受容体占有率が70%を切り始めて眠たくなる(オレキシシン受容体

の占有率が65~80%を超えるとオレキシンによる覚醒作用が顕著になる。図1ではオレキシン量が橙色四角線で囲った領域にあると覚醒が勝る。

②体内時計機構から

日中は体内時計の制御を受けるが、メラトニンの分泌は前述のように夜間に分泌が増加する。2種類のメラトニン受容体うちMT1受容体への刺激は眠りを深くし、MT2受容体への刺激は睡眠相の偏移の是正(睡眠相が前進なら後退、後退なら前進)をするとされているので、7時間の睡眠時間帯をキープしている。

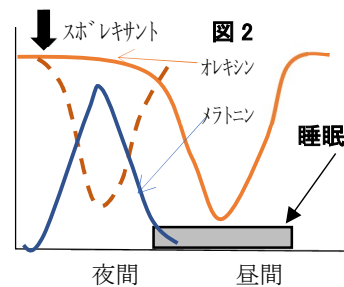


以上、2成分だけで睡眠・覚醒を理解しようとする、オレキシン濃度の下降とメラトニン濃度の上昇がほぼ一致している時間帯は安眠状態が確保され、このパターンになんらかのずれが生じると睡眠障害になるという理解になります。しかし2成分だけで理解しようとする、約90分間隔で繰り返されるノンレム睡眠とレム睡眠の繰り返し現象を説明できませんから、あくまでも現在ある薬の機序を説明するためのモデルでしかないわけです。

3) 昼夜逆転の原因が「睡眠相後退型」によるとした時の薬の作用の推測

①恒常性維持機構の異常から(図2)

何らかの原因でオレキシン分泌が夜間に十分あり昼にかけて下がる。夜間は体内時計によるメラトニン上昇はあるものの目覚めやすい。昼間は疲れて眠たくなる。この時にオレキシン受容体拮抗薬スボレキサント



を寝る前に投与するとオレキシンの受容体占有率が下がり夜間に眠れるようになる。スボレキサントの半減期は約10時間なので睡眠時間帯程度は効果が持続するだろう。また昼間は次第に疲れがとれてくるので眠くならない。スボレキサントは濃度依存的にオレキシンと拮抗するので効果は短時間で現れる。

②体内時計機構の異常から(図3)

何らかの原因で体内時計のセットが後にずれて昼にかけてメラトニン分泌が高まる。夜間にオレキシン濃度は下がるが体内時計は起きろ!と言っているので眠りにくい。夜間起きがちになるので疲れがたまりオレキシン分泌低下も次第に昼にシフトしがちになり昼間が眠たくなり昼夜逆転を起こしやすい。この時にラメルテオンを寝る前に投与するとMT1とMT2受容体が刺激され、ある程度眠りを深くする。ただ半減期が活性代謝物を含めても2時間程度しかないので早めに効果は消える。当初は図3のように1日**2峰性**のメラトニン刺激パターンとなるが、人工的メラトニン受容体刺激を毎日続けることで体内時計の狂いで偏移したメラトニン分泌の山が徐々に前進して本来の位置に戻ろうとして**1峰性**になり睡眠改善につながる。体内時計が元に戻ると疲れるパターンも元に戻りオレキシン分泌パターンも本来の形に戻る。体内時計とラメルテオン投与が一致するようになればラメルテオンの断薬も可能になるはず。しかしラメルテオンの明確な効果発現迄には体内時計の前進作業も必要なのでかなり時間がかかる。

以上は認知症患者さんの昼夜逆転が**睡眠相後退型**だった場合の話でしたが、実際には「**不規則睡眠・覚醒型**」を示すとされています。つまり覚醒と睡眠が昼夜を問わず一定しないわけですから脳神経の変性が大きく関与していると思われます。したがって治療は困難が予想されます。それでも一定の規則性を持たせて、これらの薬を断薬することなく継続利用すると体内リズムをある程度整えて睡眠状態の改善につながられるかも知れません。

(終わり)