



平成 30 年 3 月 27 日

報道関係者各位

学校法人 慈恵大学
国立大学法人 筑波大学

麻薬性鎮痛薬による眠気に対する新しい戦略を提示 ～眠気の治療薬としてのオレキシン受容体作動薬の可能性～

研究成果のポイント

1. モルヒネなどの麻薬性鎮痛薬の副作用である眠気に対して、オレキシン^(注1)受容体作動薬^(注2) YNT-185 が有効であることを発見しました。
2. ラットにオレキシン受容体作動薬 YNT-185 を全身投与したところ、モルヒネの鎮痛効果に影響することなく、脳波や行動でみられるモルヒネの鎮静作用を軽減させることが確認できました。
3. オレキシン受容体作動薬は麻薬性鎮痛薬の副作用である眠気の治療薬の候補として有望と考えられます。

東京慈恵会医科大学下山恵美らのグループおよび筑波大学国際統合睡眠研究機構ほかの共同研究チームは、ラットを用いた実験により、オレキシン2型受容体作動薬がモルヒネの副作用である眠気を改善することを発見しました。

モルヒネなどの麻薬性鎮痛薬は、中枢神経系に作用することで、がんなどさまざまな病気による強い痛みを和らげることができます。しかしその一方で、眠気や注意力の低下などの副作用を引き起こし、患者の日常生活に支障をきたすことが問題となっています。

本研究では、オレキシン2型受容体に選択的に作用する化合物 YNT-185 をラットに投与すると、鎮痛作用に影響することなく、モルヒネの副作用が緩和されていることを脳波および行動において確認しました。この結果により、オレキシン2型受容体作動薬は、麻薬性鎮痛剤の副作用を軽減する治療薬として有望であることがわかりました。

本研究の成果は、2018年3月7日に科学誌「Anesthesiology」のオンライン版で先行公開されました。

研究の背景

モルヒネなどの麻薬性鎮痛薬は、中枢神経系に作用することで、がんなど、強い痛みを伴う症状を和らげることができます。しかし、その鎮痛作用にはきわめて大きなメリットがある一方で、しばしば眠気や注意力の低下などの副作用を引き起こすため、患者が日常生活をおくる上で支障をきたすことがあります。眠気を抑えるために鎮痛薬の服用量を制限することになりますが、それでは十分な鎮痛効果が得られない場合もあるため、この副作用を緩和させるための新たな戦略の開発が求められています。

東京慈恵会医科大学および筑波大学国際統合睡眠研究機構らの共同研究チームは、睡眠覚醒を制御する上で重要なオレキシン2型受容体に選択的に働く作動薬(YNT-185)を用いて、モルヒネによる眠気の副作用を緩和する新たな可能性を検討しました。

研究内容と成果

研究チームは、モルヒネのみをラットに投与した場合と、モルヒネと YNT-185 の両方を投与した場合に、脳波や行動にどのような変化があらわれるかを評価しました。

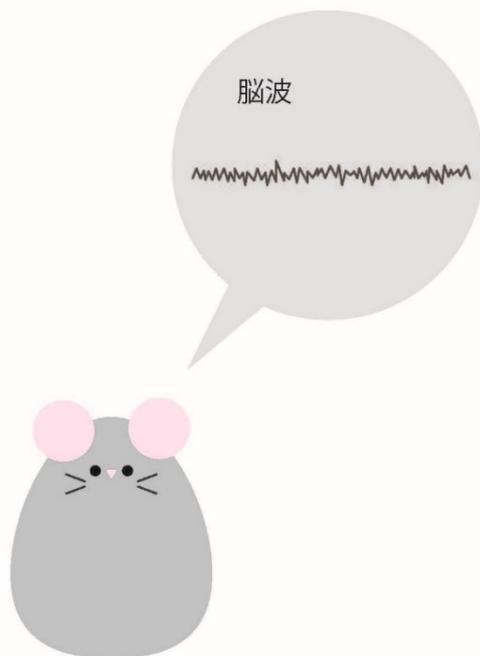
その結果、モルヒネのみを投与したラットからは、脳波では眠気をきたしていることを示唆する振幅の大きな周波数の低い波が見られると同時に、行動量の減少や音に対する反応が遅くなる現象が観察されました。一方、モルヒネと YNT-185 の両方が投与されたマウスでは、モルヒネによるこれらの副作用が緩和されていることが確認されました。その際、鎮痛作用まで消失している可能性も疑われましたが、行動実験により、鎮痛作用は維持されたままの状態であることが確認されました。これらの結果により、オレキシン2型受容体の活性化が麻薬性鎮痛薬による眠気を改善する上で有効であることがわかりました。

今後の展開

オレキシン2型受容体作動薬には麻薬性鎮痛薬による眠気の副作用を抑制する効果があることが確認されたことから、治療薬として将来的に有望であると考えられます。

参考図

モルヒネ投与前



モルヒネ投与後

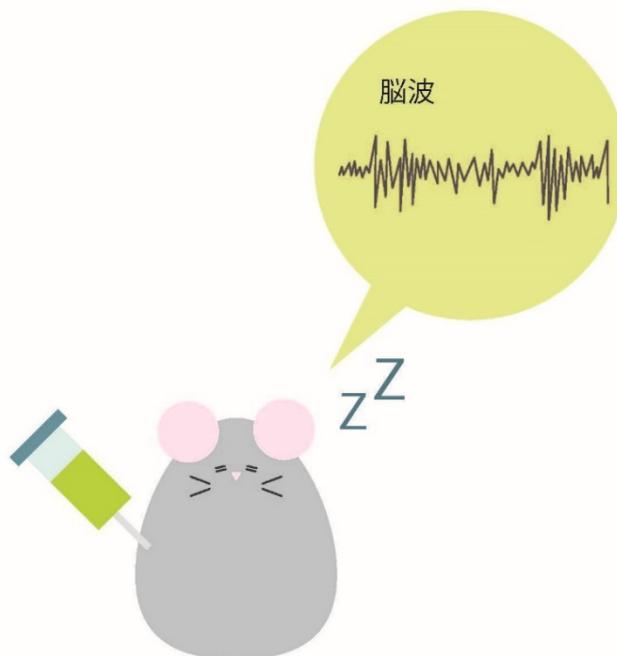


図1 モルヒネ投与前の脳波(左)と投与後の脳波(右)。モルヒネ投与により、眠気をきたした時にあらわれる振幅の大きな周波数が低い脳波(高振幅徐波活動)が見られた。

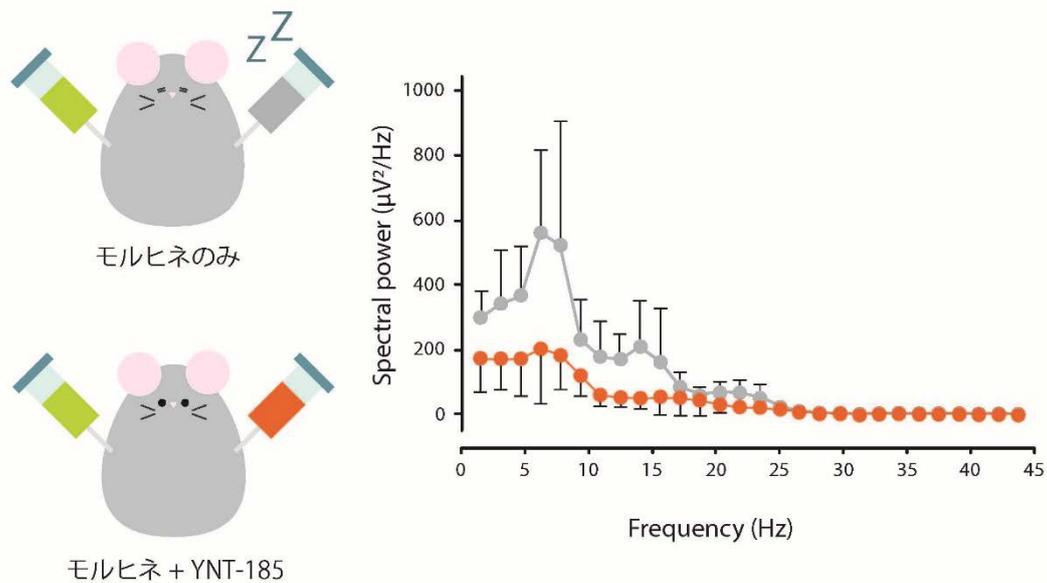


図2 モルヒネ単独投与(グレー丸)とモルヒネと YNT-185 の同時投与(オレンジ丸)から 40 分後の脳波解析の結果。モルヒネ単独群では高振幅徐波活動を示す周波数14Hz 以下(特に7Hz前後)の活動が増大しておりマウスは眠気をきたしていたが、YNT-185 併用群ではその影響が改善された。

用語解説

注1) オレキシン

柳沢らのグループにより発見された、神経伝達を司るペプチドの1つ。視床下部に存在するオレキシン産生神経から分泌され、脳の広い領域に作用する。オレキシンは覚醒の維持において非常に重要な役割を担っている。

注2) 作動薬

受容体に結合し、生体物質(今回の場合、オレキシン)と同様の細胞内の情報伝達系を作動させる薬物。作動薬が受容体に結合すると受容体の構造が変化し、生体応答を引き起こす。

掲載論文

【題名】 Nonpeptide Orexin-2 Receptor Agonist Attenuates Morphine-induced Sedative Effects in Rats
(オレキシン受容体作動薬がモルヒネの鎮静作用を軽減)

【著者名】 Satoshi Toyama; Naohito Shimoyama; Yugo Tagaito; Hiroshi Nagase; Tsuyoshi Saitoh; Masashi Yanagisawa; Megumi Shimoyama

【掲載誌】 Anesthesiology
doi:10.1097/ALN.0000000000002161

問合わせ先

学校法人慈恵大学 法人事務局 総務部 広報推進室

住所 〒105-8461 東京都港区西新橋3-25-8

電話 03-3433-1111 内線2625

筑波大学 国際統合睡眠医科学研究機構(WPI-IIS)広報連携チーム

住所 〒305-8575 茨城県つくば市天王台1-1-1 睡眠医科学研究棟

E-mail wpi-iis-alliance@ml.cc.tsukuba.ac.jp

電話 029-853-5857