

脳内におけるオレキシン受容体拮抗薬の薬物動態解析

(Pharmacokinetics of orexin receptor antagonists in the mouse brain)

○橋本沙奈<sup>1</sup>、羽田和弘<sup>1</sup>、尾関佳代子<sup>1</sup>、脇屋義文<sup>1</sup>

<sup>1</sup>愛知学院大学薬学部実践薬学講座

【概要】

2023 年 3 月 26-28 日、北海道大学札幌キャンパスで開催された「日本薬学会第 143 年会(札幌)」に参加し、以下の研究内容をポスター発表した。

【目的】

オレキシン(OX)とは神経ペプチドであり、視床下部外側野に存在する OX 神経細胞体にて OX 前駆体から OXA 及び OXB が生成され、皮質や海馬など様々な脳部位へと投射されている。これらは投射先の部位において、OX1 受容体及び OX2 受容体に興奮性に作用し、睡眠・覚醒の調節などの生理機能を発揮する。

OX 受容体拮抗薬は、脳内で覚醒を維持するのに必要な OX と受容体との結合を阻害し、睡眠状態へ移行させる睡眠導入剤である。現在、臨床ではスボレキサント (Suv) とレンボレキサント (Lem) の 2 種類が使用されている。それぞれ、Suv は OX1 と OX2 に同程度、Lem は OX2 受容体に高い親和性を示す。使用方法は両薬剤とも就寝前であるが、翌日への持越し効果や、Suv と比較して Lem の方が効果発現が早いという使用感

にずれがあることが報告されている。また、バルビツール酸系やベンゾジアゼピン系などの従来の睡眠導入剤と比べ転倒リスク低下の観点より、高齢者にも推奨されている。本発表では、標的とする脳部位の OX 受容体発現を確認し、Suv 及び Lem の経口投与後の海馬および視床下部外側野における OX 受容体拮抗薬の定量を行い、詳細な薬物動態を把握することで、さらなる有用性提示に繋げることを目的とした。

【方法】

実験には 6 ヶ月齢、雄、C57BL/6 マウスを使用した。遺伝子発現解析では、マウス断頭後、眼窩前頭皮質、海馬、視床下部外側野、大脳皮質を採取し、RNA を抽出した。さらに、RNA より cDNA を作成し、qPCR 法を行い、OX1 及び OX2 受容体発現を各組織間で比較した。脳内薬物濃度測定では、10mg/kg の Suv 及び Lem をマウスに経口投与し、海馬および視床下部外側野を採取し、徐タンパクを行った後、LC-MS/MS にて定量した。検定方法は ANOVA を用い、有意水準 5% 未満を有意差ありとした。

### 【結果と考察】

標的とするマウス脳部位の中で、OX1 及び OX2 受容体は、視床下部外側野における発現が最も高いこと、また、それ以外の部位についての発現も明らかにした。さらに、マウスに Suv または Lem を経口投与した後の海馬よび視床下部外側野における薬物濃度は、Suv では経口投与後およそ 30 分、Lem ではおよそ 10-15 分で高い値を示した。視床下部外側野において OX 受容体の発現が高いことや、薬物動態解析の結果から海馬とほぼ同程度の濃度を示したことから、OX 受容体拮抗薬の効果を最も受けやすいのは視床下部外側野ではないかと考えられた。さらに、脳内薬物濃度測定では、Suv と比較して Lem の方が早くピークを得られることから、Suv よりも Lem の効果発現が早いということに関連しているのではないかと考えられた。

### 【感想】

今回、学会に初めて参加させていただきました。難しい研究をしている同世代の発表者たちを見て、自分の研究に対するモチベーションアップにつながりました。また、発表を聞きに来てくださった先生方からの質問や指摘を、今後の研究に活かしていきたいと思えます。

最後になりますが、このような機会を与えていただきました愛知学院大学薬学会に感謝いたします。

