

# Orexin 受容体拮抗薬の軽度認知機能障害に対する効果について

○渡部陽太、羽田和弘、村田裕基、  
大井義明、尾関佳代子、脇屋義文

愛知学院大学薬学部実践薬学講座

## 【概要】

2024 年 3 月 28-31 日、パシフィコ横浜で開催された「日本薬学会第 144 年会」に参加し、以下の研究内容をポスター発表した。

## 【目的】

アルツハイマー型認知症および軽度認知機能障害は、近年、高齢者の増加に伴い患者数が増大している疾患である。アルツハイマー型認知症および軽度認知機能障害患者の脳脊髄液内にてオレキシン (OX) 濃度の異常がみられることや、スボレキサント (Suv) がアルツハイマー型認知症患者脳間質液内のリン酸化 tau およびアミロイド (A)  $\beta$  を減少させたという報告があるが、OX 受容体拮抗薬がもたらす軽度認知機能障害への効果について、未だ報告が少ないことや詳細なメカニズムが不明なためモデルマウスを用い検討した。

## 【方法】

野生型マウス (WT) の脳内における OX1 及び OX2 受容体発現を確認するため qPCR 法を用い、遺伝子発現解析をおこなった。さらに、オレキシン受容体拮抗薬である Suv 30mg/kg およびレンボレキサント (Lem) 30mg/kg 単回経口投与後の脳内薬物濃度を LC-MS/MS を用い、測定した。加えて、Suv (30mg/kg) および Lem (30mg/kg) の認知機能障害に対する効果を確認するため、軽度認知機能障害モデルマウス (App-KI) に Suv または Lem を 60 日間単回経口投与した際の行動解析を行った。

## 【結果と考察】

遺伝子発現解析では OX1、OX2 受容体の発現は OX 神経起始核の存在する視床下部外側野において最も高く、その他の採集部位においても OX1、OX2 受容体共に発現していることが分かった。

脳内薬物濃度測定では、Suv では 20-40 分、Lem では 15 分で最も薬物濃度が高かった。さらに、Suv は各部位において 24 時間後でも OX1 及び OX2 受容体共に  $K_i$  値を超える濃度の薬物が存在していた。しかし、24 時間後の海馬の Lem は OX1、OX2 受容体共に  $K_i$  値以上、視床下部外側野と眼窩前頭皮質の Lem は OX2 受容体のみ  $K_i$  値以上であった。

行動解析では WT と比べ App-KI では認知機能の有意な低下がみられ、Suv または Lem を 60 日間 1 日 1 回経口より投与することで App-KI マウスにてみられた認知機能障害を抑制した。その際の運動能力に有意な差はみられなかった。

これらの結果より、脳内薬物濃度測定では、Suv では 20-40 分、Lem では 15 分以降に、OX 受容体を拮抗しやすく、Suv よりも Lem の効果発現が早いのではないかと考えられた。また、Suv では効果の持続や副作用の影響を Lem より考慮する必要があると考えられた。さらに、30mg/kg を経口投与した際は 24 時間程度効果が持続している可能性が高く、投与間隔を 24 時間とすることが妥当であると考えられた。行動解析では、App-KI マウスでみられる認知機能障害を有意に抑制したことから、軽度認知機能障害に対して有効である可能性が示唆された。

## 【感想】

薬学会に参加して、様々な意見をいただき、改めて自分の研究について見直すことができました。

また、様々な研究発表を聞き、最先端の考え方に触れることができ、視野が広がったように感じました。学会を通して得られた学びをもとに卒業研究発表も作成することができました。

