

令和 5 年 6 月 6 日現在

機関番号：32645

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20K07811

研究課題名（和文）認知症治療における睡眠障害治療からのアプローチオレキシン作動系の重要性ー

研究課題名（英文）Approach from sleep disturbance treatment in dementia treatment-The Importance of orexinergic system-

研究代表者

清水 聡一郎（Shimizu, Soichiro）

東京医科大学・医学部・主任教授

研究者番号：10385031

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 4,600,000円

研究成果の概要（和文）：アクチグラフを用いて、レンボレキサント投与前後のレビー小体型認知症（DLB）の臨床症状に及ぼす影響を検討した。特にDLBにおいてはオレキシン受容体拮抗薬の副作用としての悪夢の出現が多く、その効果が疑問視されている。しかし、本研究においてレンボレキサントが、DLBのRBDの重症度、睡眠障害尺度と認知機能障害を悪化させないことが、アクチグラフの解析より分かった。以上よりDLBにおいて、少なくともオレキシン受容体拮抗薬が加療には繋がらないものの、悪化させないことが分かった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ポリソムノグラフを使用した睡眠効率と髄液 オレキシン濃度の検討がなされてきた。しかしながら、ポリソムノグラフでは詳細な情報が得られる一方で、入院という特殊環境下での睡眠状態しか把握することができない。そこで、アクチグラフを用いて、日常生活における睡眠プロファイルの検討を目的とし、レンボレキサント内服前後によるアクチグラフの結果を検討した。元来、オレキシン受容体拮抗薬はRBDを助長するのではないかと考えられていたが、本研究により、レンボレキサントがDLBに対してRBDや認知機能の悪化を招くことはないことがわかった。

研究成果の概要（英文）：Sleep efficiency and cerebrospinal fluid orexin concentration have been investigated using polysomnography. Using graphs, we examined the results of actigraphy before and after oral administration of lemborexant for the purpose of examining sleep profiles in daily life. It was originally thought that orexin receptor antagonists might promote RBD, but this study found that lemborexant does not cause deterioration of RBD or cognitive function in DLB.

研究分野：認知症

キーワード：レビー小体型認知症 オレキシン 睡眠障害

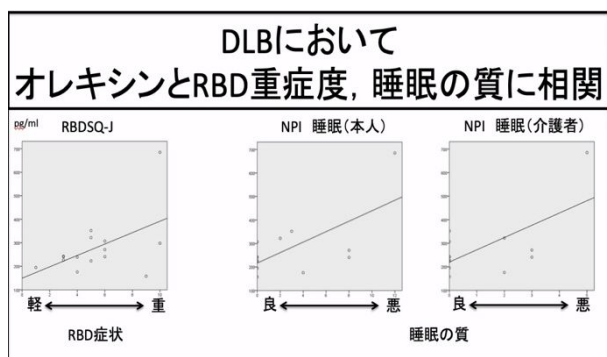
## 1. 研究開始当初の背景

認知症患者において、睡眠障害は決して珍しい症状ではない。最近の研究により、睡眠障害があると認知症の発症リスクが高まることが分かってきた (Shi et al, 2018, Hung et al, 2018)。昨今、睡眠-覚醒サイクルを調節する視床下部神経伝達物質オレキシン A が注目されている (Hagan et al. 1999)。そして、オレキシンは海馬における GABA およびグルタミン酸塩レベルの調節を行い、潜在的に睡眠-覚醒サイクル及び認知機能へ影響を与えていると考えられている (Stanley E. M et al, 2011)。昨今、アルツハイマー病とオレキシンの研究がなされている (Wennström et al, 2012, Liguori et al, 2014, Gabelle et al, 2017)。睡眠-覚醒のリズムを把握する事の重要性和オレキシン作動系を介した睡眠障害治療は認知機能治療の一つとなると考え、本研究の発案に至った。特に過去報告のない分子イメージングとオレキシンの相関について検討する。

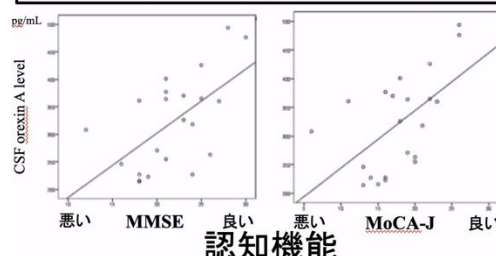
## 2. 研究の目的

認知症患者において、睡眠障害は決して珍しい症状ではない。最近の研究により、睡眠障害があると認知症の発症リスクが高まることが分かってきた (Shi et al, 2018, Hung et al, 2018)。昨今、睡眠-覚醒サイクルを調節する視床下部神経伝達物質オレキシン A が注目されている (Hagan et al. 1999)。そして、オレキシンは海馬における GABA およびグルタミン酸塩レベルの調節を行い、潜在的に睡眠-覚醒サイクル及び認知機能へ影響を与えていると考えられている (Stanley E. M et al, 2011)。

昨今、アルツハイマー病とオレキシンの研究がなされている (Wennström et al, 2012, Liguori et al, 2014, Gabelle et al, 2017)。我々も認知症患者において研究を始め、下記の結果を得た (Shimizu et al, 2019)。



**定説とは異なる研究結果**  
ADにおいて髄液オレキシン濃度と認知機能には正の相関  
認知機能とオレキシンの直接的な相関を初めて報告



Shimizu et al. Journal of Alzheimer Disease 2019 (in press)

**睡眠障害, オレキシンと認知機能  
の更なる検討が必要**

その経緯の中で、睡眠-覚醒のリズムを把握する事の重要性和オレキシン作動系を介した睡眠障害治療は認知機能治療の一つとなると考え、本研究の発案に至った。特に過去報告のない分子イメージングとオレキシンの相関について検討する。

最終的な目的に向けて、下記の順番で目的を設定する。

1. アクチグラフを用いた認知症原因疾患ごとの睡眠プロファイルの同定
2. 認知症原因疾患ごとの髄液オレキシンと睡眠、臨床症状の関連 (特にオレキシンとアミロイド、タウ PET の関連)
3. 2 の結果を踏まえ、オレキシン受容体拮抗薬投与による認知機能の変化の検討

## 3. 研究の方法

レビー小体型認知症の患者の睡眠障害を併発している症例群に対して、アクチグラフにて睡眠プロファイルを集積。また各臨床プロファイルを集積した。睡眠障害に対して、レンボレキサントを投与し、各プロファイルの変化を検討した。

## 4. 研究成果

アクチグラフを用いて、レンボレキサント投与前後のレビー小体型認知症 (DLB) の臨床症状に及ぼす影響を検討した。特に DLB においてはオレキシン受容体拮抗薬の副作用としての悪夢の

出現が多く、その効果が疑問視されている。しかし、本研究においてレンボレキサントが、DLBのRBDの重症度、睡眠障害尺度と認知機能障害を悪化させないことが、アクチグラフの解析より分かった、以上よりDLBにおいて、少なくともオレキシン受容体拮抗薬が加療には繋がらないものの、悪化させないことが分かった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Soichiro Shimizu, Naoto Takenoshita, Yuta Inagawa, Akito Tsugawa, Daisuke Hirose, Yoshitsugu Kaneko, Yusuke Ogawa, Shuntaro Serisawa, Shu Sakurai, Kentaro Hirao, Hidekazu Kanetaka, Takashi Kanbayashi, Aya Imanishi, Hirofumi Sakurai, Haruo Hanyu	4. 巻 73
2. 論文標題 Positive Association Between Cognitive Function and Cerebrospinal Fluid Orexin A Levels in Alzheimer's Disease	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Alzheimer's Disease	6. 最初と最後の頁 117-123
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3233/JAD-190958	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Inagawa Yuta, Shimizu Soichiro, Takenoshita Naoto, Tsugawa Akito, Hirose Daisuke, Kanbayashi Takashi, Imanishi Aya, Sakurai Hirofumi, Hanyu Haruo, Kanetaka Hidekazu, Hirao Kentaro	4. 巻 21
2. 論文標題 Association between cerebrospinal fluid Orexin A level and severity of rapid eye movement sleep behaviour disorder in dementia with Lewy bodies	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Psychogeriatrics	6. 最初と最後の頁 128 ~ 130
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/psyg.12618	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 清水聡一郎
2. 発表標題 オレキシンと認知症の関連，ウェアブル端末による解析
3. 学会等名 第41回日本認知症学会学術集会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	平尾 健太郎 (Hirao Kentaro) (40516639)	東京医科大学・医学部・講師  (32645)	
研究分担者	神林 崇 (Kanbayashi Takashi) (50323150)	筑波大学・国際統合睡眠医科学研究機構・教授  (12102)	
研究分担者	櫻井 博文 (Sakurai Hirofumi) (60235223)	東京医科大学・医学部・兼任教授  (32645)	
研究分担者	金高 秀和 (Kanetaka Hidekazu) (90385021)	東京医科大学・医学部・兼任教授  (32645)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------