

令和 6 年 6 月 10 日現在

機関番号：12102

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2023

課題番号：21K17657

研究課題名（和文）オレキシン系が睡眠時のエネルギー代謝に与える影響

研究課題名（英文）Effects of the orexin system on energy metabolism during sleep

研究代表者

朴 寅成（Park, Insung）

筑波大学・国際統合睡眠医科学研究機構・助教

研究者番号：60812302

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,600,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は、オレキシン系がヒトの睡眠時エネルギー代謝、特に酸化基質の選択に関与しているかを明らかにすることを目的とした。若年健康男性14名を対象に、プラセボ対照、ランダム化、二重盲検、クロスオーバー試験を実施した。就寝前にスボレキサント（20mg）またはプラセボを経口投与し、エネルギー代謝と睡眠を測定した。スボレキサント投与は脂肪酸化を増大させ、タンパク質異化を抑制した。尿メタボローム分析では、TCAサイクルの中間代謝産物であるサクシネート酸が増加し、3-メチルヒスチジンが減少した。睡眠測定では、スボレキサント投与はノンレム睡眠1の短縮とレム睡眠の増加を示したが、他の睡眠指標に有意差はなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の学術的意義は、ヒトの睡眠時エネルギー代謝におけるオレキシン系の役割を一部解明した点にある。特に、スボレキサント投与により脂肪酸化が増大し、タンパク質異化が抑制されることを示した。また、TCAサイクルの中間代謝産物やアミノ酸代謝の変化を尿メタボローム分析で明らかにし、睡眠中の代謝変動にオレキシンが関与していることが示唆された。この知見は、睡眠とエネルギー代謝の調節機構の理解を深化させ、将来的にはオレキシン受容体拮抗薬の応用範囲を拡大する可能性がある。社会的意義としては、睡眠障害に対する治療戦略のみならず、エネルギー代謝の改善を通じて生活習慣病の予防や治療の可能性を広げることが期待される。

研究成果の概要（英文）：The orexin receptor antagonists such as suvorexant have been clinically approved as sleep-inducing medicine to treat insomnia. However, the role of orexin system in the regulation of energy metabolism remains unclear in humans. We assessed the effect of suvorexant (20mg) on energy metabolism during sleep and shortly after awakening in a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study in 14 healthy men. Sleep architecture was not changed by suvorexant, except for an increase in rapid eye movement (REM) sleep amount and a decrease in non-REM sleep 1 amount. Unexpectedly, suvorexant increased fat oxidation during sleep and its effect remained during the first hour after waking the next morning. In addition, suvorexant decreased protein catabolism and urinary excretion of 3-methylhistidine, but suvorexant did not affect overall energy expenditure during sleep. The orexin system may affect fat oxidation during sleep independent of its roles in sleep regulation in humans.

研究分野：睡眠、エネルギー代謝

キーワード：ヒューマンカロリメータ 睡眠 エネルギー代謝 オレキシン 脂肪酸化 間接熱量測定

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

現代社会において睡眠不足や不眠のような睡眠障害は年々増加している(厚生労働省, 2012)。様々な睡眠障害は昼間の眠気や集中力を低下させるだけでなく肥満や高血圧、糖尿病などの生活習慣病をもたらす(Lancet 354:1435, 1999)。そのため睡眠障害に起因する疾患を予防することは現代人において極めて重要な課題である。不眠症の薬物治療は GABAA 受容体作動薬であるベンゾジゼピン(BZD)系やメラトニン受容体作動薬などが選択されているが、前者は鎮静作用の持ち越し効果や記憶障害などの副作用が問題となっており(J Pharmacol Exp Ther. 300:2, 2002)、後者にも頭痛、嘔吐などの副作用が存在する(Clin Drug Investig 36:169, 2016)。一方、1998年に視床下部に存在するオレキシンという神経ペプチドが発見され、(Sakurai, Yanagisawa et al. Cell 92:573,1998)、その16年後にはオレキシン受容体の拮抗薬(スボレキサント)が睡眠導入薬として開発された。オレキシン系は、睡眠/覚醒リズムとエネルギー代謝を連動する仕組みの主要な構成要素であると考えられている(Science 307:1909, 2005)。一晩にまとめて長時間の睡眠を確保する単走性睡眠の様式をとるヒトでは、睡眠時と覚醒時のエネルギー代謝阻害の切り替えが特に重要であると考えられる。動物実験においては、オレキシン遺伝子の欠損やスボレキサント投与でエネルギー消費量が減少する(J Physiol 581:649, 2007; Endocrinology 157:4146, 2016)。さらに、申請者らは健常人にスボレキサントを投与した研究において睡眠時エネルギー消費量の低下を見出している(Seol J, Park I, Yanagisawa M, et al. Proc Natl Acad Sci USA 116:24353, 2019)。ただし、この実験の主目的がスボレキサント投与後の認知機能と身体機能への影響を調べることであり、睡眠途中で強制的に覚醒して各種機能検査を行ったために、スボレキサント投与が睡眠構築と睡眠時エネルギー代謝に及ぼす影響の全容は明らかとなっていない。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は、ヒトの睡眠時エネルギー代謝、特に酸化基質の選択にオレキシン系が関与しているのか否かを明らかにすることである。エネルギー代謝調節と睡眠/覚醒制御は調節因子を共有して協働するという視点に基づく研究である。そのために、オレキシン受容体拮抗薬を用いた解析を行う基礎研究である。他方、新規のオレキシン受容体拮抗薬である睡眠導入薬を服用している時のエネルギー代謝を測定するという応用研究の一面もあると考えて研究を遂行した。

### 3. 研究の方法

オレキシン受容体拮抗薬の投与によってエネルギー代謝の経時変化を確認しその機序を解明するために睡眠に問題の無い若年健常人男性14名(Effect size 計算によりサンプルサイズ算出)を対象に、ヒューマンカロリメータを用いて睡眠脳波測定を同時に実施した。代謝測定1週間前から生活活動記録を行うとともに、睡眠/覚醒リズムをアクチグラフにより測定した。また代謝測定

日には夕方に来研し被験者の体格に合わせたエネルギー量の規定食を提供した。その後、睡眠脳波計の電極を装着してヒューマン・カロリメータに入室した。就寝 10 分前にオレキシン受容体拮抗薬(スボレキサント 20mg あるいはプラセボ)を経口投与して睡眠時エネルギー代謝測定と共に睡眠の精査を行った。被験者の睡眠時間は 8 時間とし習慣的な就寝/起床時間に併せて設定した。またオレキシン受容体拮抗薬試行とプラセボ試行の間に 1~2 週間のウォッシュアウト期間を設けた。

#### 4 . 研究成果

本研究は、ヒトの睡眠時エネルギー代謝、特に酸化基質の選択にオレキシン系が関与しているのか否かを明らかにすることである。若年健常人男性 14 名を対象にヒューマンカロリメータを用いてエネルギー代謝測定と睡眠脳波測定を同時に実施した。研究デザインはプラセボ対照、ランダム化、二重盲検、クロスオーバー試験とした。就寝 10 分前にオレキシン受容体拮抗薬(スボレキサント 20mg あるいはプラセボ)を経口投与して睡眠時エネルギー代謝測定と共に睡眠の精査を行った。スボレキサント投与はプラセボ投与に比べて脂肪酸化を増大させた。エネルギー消費と炭水化物酸化には統計学的に有意な差は認められなかったが、タンパク質異化量においてはスボレキサント試行がプラセボ試行より有意に抑制された。また、尿メタボローム分析により TCA サイクルの中間代謝産物系である Succinate 酸においてスボレキサント試行で有意に増加し、アミノ酸系において 3-methylhistidine では、スボレキサント試行が有意に減少した。睡眠測定の結果では、スボレキサント投与はノンレム睡眠 1 の短縮やレム睡眠の増加において統計学的に有意な差を検出したが、他の睡眠指標については統計学的に有意な差は認められなかった。睡眠中の各睡眠段階のエネルギー消費の平均値において、プラセボ試行の WASO のエネルギー消費量は REM、ノンレム睡眠 1、ノンレム睡眠 2、SWS と比べて有意に高かった。しかし、スボレキサント試行の WASO では他の睡眠段階と比べて差はなかった。この結果から、プラセボ試行の WASO では、オレキシン系の活性化によってエネルギー消費が増加することが示唆されたが、スボレキサントの影響下では、この効果が抑制されている事が明らかになった。本研究の成果は論文発表 (*iScience*. 2024 in press) しており、日本睡眠学会および韓国睡眠学会にて招待公演を行った。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Insung Park, Rikako Yoshitake, Kazuki Kioka, Asuka Ishihara, Katsuhiko Yajima, Fusae Kawana, Toshio Kokubo, Ichiyo Matsuzaki, Takashi Kanbayashi, Masashi Yanagisawa, Kumpei Tokuyama	4. 巻 -
2. 論文標題 Orexin receptor antagonist increases fat oxidation and suppresses protein catabolism during sleep in humans	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 朴 寅成
2. 発表標題 オレキシン受容体アンタゴニスト投与による睡眠時エネルギー代謝への影響
3. 学会等名 日本睡眠学会第 45 回定期学術集会・第 30 回日本時間生物学会学術大会 合同大会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Insung Park, Rikako Yoshitake, Kazuki Kioka, Asuka Ishihara, Katsuhiko Yajima, Takashi Kanbayashi, Toshio Kokubo, Ichiyo Matsuzaki, Masashi Yanagisawa, Kumpei Tokuyama
2. 発表標題 Orexin receptor antagonist modulates sleeping energy metabolism without overt effects on sleep architecture.
3. 学会等名 The 11th IIS symposium（国際学会）
4. 発表年 2023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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------