

最新版「正しい睡眠」

脳との関係から解き明かす 睡眠の謎とメカニズム

筑波大学国際統合睡眠医学研究機構教授

構成●茂木登志子 *composition by Toshiko Mogi*

裏出良博

睡眠が心身の健康に大きな影響を及ぼすことは知られている。不眠が続くと、眠れないこと自体がストレスとなって、健康を損ねることもある。だが、そもそもなぜ眠るのだろうか？ そして、なぜ眠れなくなるのだろうか？ 脳内でつくられる「睡眠物質」が鍵を握るという、眠りの謎に迫る。

私たちは生まれてから毎日毎晩寝ています。たまに徹夜ということがあるかもしれませんが、1日24時間のおよそ3分の1を睡眠に費やしているといっていでしょう。ヒトだけではなく、動物も眠ります。特に野生の動物は、天敵に襲われて捕食されないように命がけで寝ます。見方を変えれば、そのくらいのリスクをとっても眠らなければならないほど睡眠は重要であるということです。

脳内で眠気の蓄積や消去に関与する睡眠物質に関する研究によると、私たちの脳内では、午前中は覚醒成分が多いのですが、午後から夜に向かって眠気が増加・蓄積して、寝つく直前に頂点に達します。そして、睡眠時間の経過に従って眠気が減少し、目覚めた時には眠気が最も少なくなっています。さらに、徹夜の翌日は眠気の成分が蓄積・増加するので、徹夜をするとそのあとは簡単に寝つけます(図1:B)。

裏出良博(うらで・よしひろ)
1983年京都大学大学院医学研究科で医学博士取得。83～87年新技術開発事業団(現・科学技術振興機構)・早石生物情報伝達ERATOプロジェクト研究員。米国ロッシュ分子生物学研究所や日本チバガイギー国際科学研究所などを経て、98年大阪バイオサイエンス研究所分子行動生物学部門の研究部長に就任。2013年から現職。カフェインの覚醒メカニズムの解明など世界的な睡眠物質研究者として知られ、脳波測定技術や装置の開発も手がけてきた。



睡眠物質の蓄積は覚醒時に起こるので、起き続けていれば必ず眠くなります。言い換えると、どんなに頑張っても起きていようとしても、ついには寝てしまうのが普通なのです。

では、なぜ必ず寝るのでしょか？ なぜ眠くなるのでしょうか？ 実は、まだ100%完璧には説明できません。解明できていないからです。

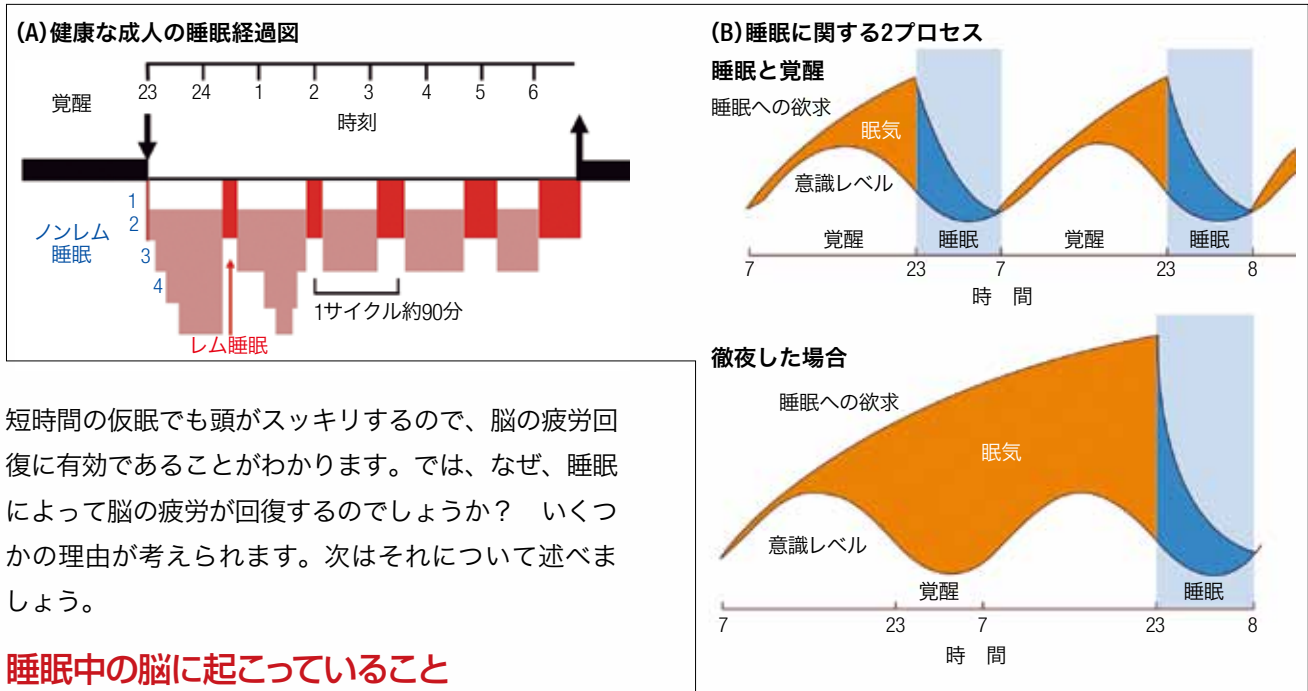
なぜなら、例えば「ああ、よく寝たなあ」といわれても、その人が本当にぐっすりよく眠れたのか、第三者が客観的に判断するのは困難だからです。また、眠っている間は「自分が眠っている」という自覚がありません。起きてはじめて「ああ、自分は今まで眠っていたのだ」とわかるのです。こういうあたりに睡眠研究の難しさがあり、解明されない謎が残っている理由でもありました。

しかし、脳波が発見され、測定できるようになり、客観的な評価ができるようになりました。今ではよく知られているように、睡眠はレム睡眠とノンレム睡眠の2種類で構成されていることがわかっています。これも脳波測定の成果です。

レム睡眠では、眠っている間も大脳の一部が活動し、眼球が動くという特徴があります。レム睡眠以外の睡眠はノンレム睡眠と呼ばれ、大脳の活動は著しく低下します。誤解されがちなのですが、この2種類の差異は睡眠の深さではありません。睡眠の質が異なると理解すべきです。

いずれにしろ、眠れば、ノンレム睡眠しか現れない

図1



短時間の仮眠でも頭がスッキリするので、脳の疲労回復に有効であることがわかります。では、なぜ、睡眠によって脳の疲労が回復するのでしょうか？ いくつかの理由が考えられます。次はそれについて述べましょう。

睡眠中の脳に起こっていること

眠っている間も私たちは呼吸し、心臓が動いています。生命維持に関わる脳幹も動いています。しかし、大脳や海馬など、脳の生命維持には関係ない部分はノンレム睡眠時には休んでいます。

脳の働きで重要なのは生命維持だけではありません。例えば、喜怒哀楽を感じたり、勉強したり働いたり、脳は人間的に生きるという意味でも必要な機能と役割を担っています。そうした部分を担っているのが大脳や海馬です。

しかし、生命維持からそれ以外のさまざまなことまで、脳が24時間休まず働くには膨大なエネルギーを要します。栄養学的には摂取する全エネルギーの約24%を消費しているともいわれています。そこでうまくエネルギーを節約するために睡眠システムが出来上がったのではないかと考えられます。

睡眠中に省エネモードになるノンレム睡眠時の脳ですが、脳幹以外が休んでいるとはいえ全く働かないわけではありません。外からの情報が入ってこないように視覚も聴覚もシャットアウトした中で、起きている間に入ってきた情報を整理して取捨選択しているのです。そして、自分に必要な情報だけ選択して記憶として保存し、不要なものは消去します。大量のデータがたまって動作が遅くなったパソコンも、不要なデータを削除して空き容量を増やせば動きやすくなるのと同じです。大量のデータが流入してくる覚醒中にはこれ

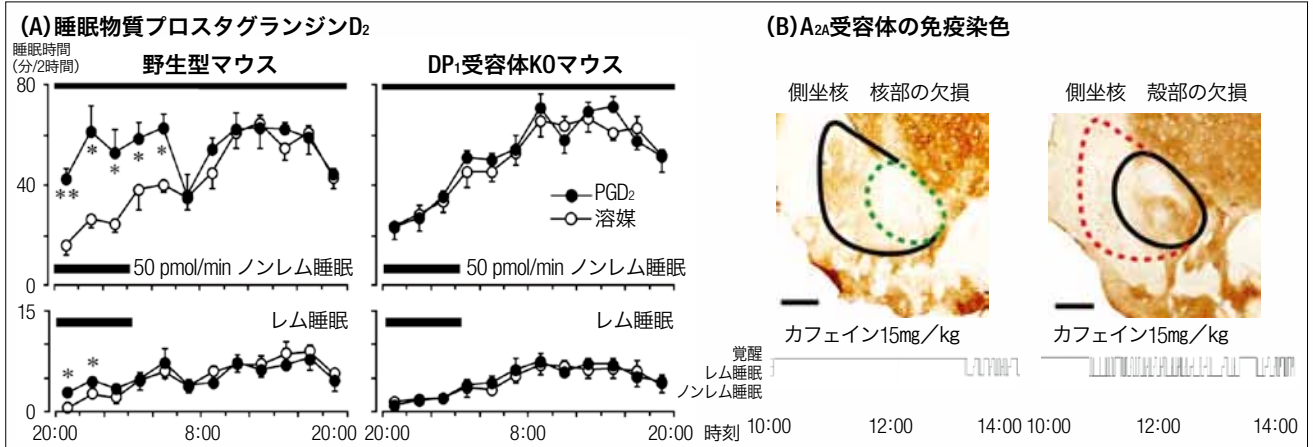
(A) ノンレム睡眠とレム睡眠の周期は約90分で、健康な成人は一晚に数回繰り返す。(B) 昼間は覚醒レベルが高く、午後から夜に向けて眠気が増加。徹夜をすれば眠気は大幅に増加し、簡単に寝つける(Borbely,1982)。

らの作業は困難であり、それが睡眠を獲得した理由でもあると考えられます。なお、この整理・選択と保存・消去が行われるからこそ、知識が定着したり、ストレスが取り除かれたりするというわけです。不眠がうつ病の必発症状であり、憎悪因子でもあるのはこういう背景があるからといえます。

また、ノンレム睡眠中には、アルツハイマー型認知症の発症要因の一つであるアミロイドベータ・ペプチドの脳内からの排出も活発に行われています。アミロイドベータ・ペプチドは、脳が活動したときに生まれる老廃物で、この物質が脳に蓄積することがアルツハイマー病発症の引き金と考えられています。では、睡眠とアミロイドベータ・ペプチドの排出にはどういう関係があるのでしょうか？ 実は、ノンレム睡眠中はわずかに脳実質の体積が縮小して細胞間隙が広がるため、脳脊髄液流量が増加して老廃物の排出が覚醒時の倍程度になりアミロイドベータ・ペプチドの排出量も増えるのです。したがって、睡眠障害や寝不足は認知症のリスクを高めるともいえます。

ほかにも入眠直後には成長ホルモンの分泌が盛んになることが知られています。新陳代謝を促す成長ホルモンは、成長期子どもたちはもちろんのこと、高齢

図2



(A) 覚醒期の野生型マウスの脳室内にPGD₂を持続投与すると、睡眠期の最大睡眠に相当するノンレム睡眠を誘発する。(B) ラットの側坐核の核部からA_{2A}受容体を欠損させてもカフェイン(15mg/kg)投与後の覚醒は3時間程度続くが、側坐核の殻部から欠損させると1時間弱に低下する。

になっても必要です。睡眠という意識消失中に、私たちの脳や身体の中では、健やかさにつながる心身の再生や回復が行われていると言っていいでしょう。

睡眠と覚醒を促す睡眠物質

心身の健康につながる睡眠ですが、それを妨げる物質があります。その一つがカフェインです。昔からコーヒーやお茶をたくさん飲むと、眠れなくなるといわれていました。理由はともかく、経験的にそういう知見を得ていたわけです。カフェインがなぜ睡眠を抑制するのか長らく不明でしたが、2005年に私たちの研究グループとスウェーデンのカロリンスカ研究所、米国のハーバード大学やボストン大学などとの共同研究により、その仕組みが解明できました。

睡眠物質の蓄積は覚醒時に起こるので、起き続けていれば必ず眠けると前述しましたが、これは眠りを促す睡眠物質が脳の神経細胞に結合し、蓄積していくからです。この睡眠物質は脳脊髄液に浮かんでいます。およそ100年前の実験で、断眠犬の脳脊髄液を取り出して別の犬の脳に注入したところ、その犬が眠り始めました。この実験以降、30種類以上の眠りを促進する睡眠物質が発見されました。その一つがプロスタグランジン(PG) D₂という睡眠物質です(図2)。

PGD₂は脳のクモ膜で産生され、脳脊髄液に分泌されて睡眠ホルモンとして脳内を循環します。そして脳底部のクモ膜に局在する受容体を刺激し、第2の睡眠物質であるアデノシンの分泌を促します。アデノシンは細胞のエネルギー源であるアデノシン三リン酸(ATP)が分解されてできるのですが、覚醒中に脳に蓄

積し、徹夜をするとさらに増え、眠ると減るということがわかったのです。なぜなら、アデノシンはアデノシンA_{2A}受容体と結合することで視床下部に存在する睡眠中枢を活性化し、ノンレム睡眠を誘発させるからです。ところが、コーヒーの含有成分の一つであるカフェインはアデノシンと構造が似ています。つまりアデノシンA_{2A}という鍵穴にぴったり合うのです。その上で体内で吸収されるとアデノシンよりも先にアデノシンA_{2A}受容体と結合してしまうのです。そのため、睡眠中枢の活性化が抑制されてしまい、眠れなくなることがわかったのです。

睡眠抑制の仕組みがわかったところで、今度は逆転の発想から、脳内でアデノシンA_{2A}受容体を活性化する素材があれば睡眠促進効果を期待できるのではないかという考えが生まれました。あるメーカーがHEK細胞を用いてアデノシンA_{2A}受容体の活性化能を評価する方法を確立し、約80種類の食品素材をスクリーニングしました。その結果、甘口の日本酒の醸造に用いられる清酒酵母(6号酵母)に極めて高いアデノシンA_{2A}受容体のアゴニスト活性化能があることが見いだされました。私も脳波測定などを進めて共同でこの研究に取り組み、ヒトでの客観的な“睡眠の質”の改善効果があることを、世界で初めて確認しました。これはすでに睡眠改善サプリメントとして製品化され、販売されています。

このほかにも、国内外で多くの共同研究を重ねてきた結果、漢方の生薬をはじめとして食品由来の睡眠改善効果を持つ天然素材とその成分が数多く判明し、その作用機序も明らかにすることができました。それら

最新版「正しい睡眠」

の中にはすでに国内外で睡眠を促すサプリメントとして市販されているものもあります。

近年、睡眠薬以外の睡眠改善策として、睡眠サプリメントが注目を集めるようになりましたが、その背景には不眠改善に対する需要の高まり、医療費削減を求める社会の要請や規制緩和などの社会事情があります。今後も新たな睡眠サプリメントが市場に出てくるでしょう。また、医療機関でのサプリメント販売が本格化すれば、いわゆるドクター・サプリメントの市場も開拓されるでしょう。しかし、大事なことは、そのサプリメントが本当に健やかな睡眠をもたらすものなのか、科学的かつ客観的に検証されているかどうか、です。睡眠に対する感覚(記憶)はあくまでも主観に負うものなので、偽薬でも効果を実感するプラセボ効果が出やすい一面があります。プラセボでも睡眠が改善されれば有効だともいえますが、有効成分による効果ではないのに経済的対価を得るのは問題です。

科学的検証の導入が必要

検証の必要性は睡眠薬治療に対しても当てはまりません。睡眠が心身の健康に欠かせない要素であることが知られるようになったせいか、はたまた不眠を訴える患者の増大のせいか、睡眠薬が多く処方されています。しかし、その人が「なぜ眠れないのか」「本当に眠れていないのか」という点について、客観的に検証されていません。睡眠に関わる研究者として、そこに一抹の懸念を感じています。

例えば、高齢者が「眠れません」と訴えると、睡眠薬が処方されます。活動が低下し、日中家に閉じこもってじっとテレビを見ながら座っていると、ついウツラウツラ眠ってしまう。すると夜になって眠れない。そこで、睡眠薬を服用する。すると朝になって起きても、体内に薬が残っていて足元がふらつき転倒する……ということも決して少なくはないのです。また、容易に入手した睡眠薬を犯罪の道具にする輩もいます。

ただ眠れば良いというのではなく、質の良い睡眠を得て、薬なしでも眠れるようになる睡眠治療が望ましいのではないのでしょうか。

また、現在は眠れないと訴える人々を対象として不眠治療・睡眠改善が図られています。しかし、不眠の

訴えがなくても、睡眠不足のまま働いている人が大勢います。2008年に行われた首都圏の成人2000人を対象にした睡眠時間の調査では、半数が平日は6時間以下で、逆に週末は7時間以上が過半数を占め、平日は睡眠時間を削り、休日に不足を補う生活をしていることが読み取れました。こういう人々の睡眠をもっと改善しなくてはいけないと思うのです。

睡眠を健やかにするには、睡眠導入剤を投薬するだけでは改善しません。食品や飲料、サプリメントを含め、寝具の改良や睡眠の診断・治療とその検証を充実させていく必要があるでしょう。

私は睡眠物質の研究に取り組む中で、その検証と客観的評価として脳波測定を取り入れてきました。そのためにマウスの小さな脳にも対応するほどの小型の脳波測定器も開発しました。これを実用化して、血圧や血糖値を測るように、家庭用あるいは携帯型の小型脳波測定器を使って、一人ひとりが本当に眠れているのか確認できるようになれば、睡眠改善の一助になるのではないかと、ひそかに期待しているところです。H

Column

睡眠物質の研究が難病を救う!?

睡眠に関わる多様な研究で数多くの成果をあげてきた裏出教授だが、研究者として初めて取り組んだテーマが、眠りを促進する睡眠物質のPGD₂だった。近年、このPGD₂がデュシェンヌ型筋ジストロフィーの進行に関係すると注目されている。

デュシェンヌ型筋ジストロフィーは、筋肉タンパク質ジストロフィンの遺伝的欠損による難病だ。筋肉が徐々に壊れ、体が動かなくなっていく。しかし、遺伝子治療や再生移植治療以外に治療方法がなかった。そうした中で、筋ジストロフィーの患者の筋肉で、眠りを促進する睡眠物質を作るのとは別のタンパク質によってPGD₂が大量に作られていることがわかったのだ。このPGD₂の働きを抑えることができれば病気の進行を抑制できる可能性が高い。実際、これまでの動物実験では進行抑制の成果が得られ、現在、ヒトでの治験研究が進んでいる。「今後、この研究に注力し、より副作用が少なく効果が高い薬を創り出したい」と意欲を燃やす裏出教授だ。