

## 第7回 睡眠とは

### (1) 睡眠研究の歴史

睡眠には現在まで解き明かされていない2つの大きな謎があります。1つ目は「睡眠は何のためにあるのか」。敵がきたときに、動物が起きていれば逃げることができますが、眠ってしまったら逃げられません。なぜ動物たちは、こんな危険な状態をわざわざ作り出して、睡眠をとるのでしょうか。この理由は現在までよく解明されていません。睡眠は様々な動物に観られ進化的に保存されているので、何か重要な役割をしているだろうと推察できます。2つ目は「睡眠がどのように制御されているのか」。これも良く分かっていません。睡眠がどのように制御されるのかが分かれば、薬で快適な睡眠を誘導する、睡眠を通じて病気を改善する、そういうことも考えられます。また睡眠の制御のされ方が分かれば、睡眠を操作することを通じて睡眠の意義に迫ることも考えられます。ですから、睡眠の制御機構を解明することはとても重要です。今回は睡眠研究の歴史を紐解きながら、人類がどのように睡眠に向かい合ってきたかをお話します。

自然科学の対象としての「睡眠」は脳波と眼球運動の状態で定義されています。脳波の測定は、1929年にドイツの心理学者ハンス・ベルガーが世界で初めて人間の脳から電気信号を測定することに成功したことに始まります。実際には非常に短い期間しか測れず感度も不足していたのですが、1937年になってアルフレッド・リー・ルーミスが測定器を改良し、脳波を長期間測定できるシステムの開発に成功しました。寝ている時、起きている時でどのように脳の状態が変わるかと言うと、起きている時には脳波が非常に速くなります。起きているときには1秒間に8から14回の波（ $\alpha$ 波）、14から30回のベータ波（ $\beta$ 波）、それ以上の非常に速く振動する波（ $\gamma$ 波）が電氣的にでていますが、深く寝ている時には $\delta$ 波という1秒間に0.5から4回のゆっくりした波が出るということが分かってきました。

表1. 脳波と周波数

EEG bands (脳波)	Frequency (Hz)
デルタ波	0.5-4
アルファ波	8-14
ベータ波	14-30

睡眠はレム睡眠とノンレム睡眠に分けられます。レム (REM) は Rapid Eye Movement の頭文字で、寝ているにも関わらず眼球が活発に動いている状態を指します。1953年にアメリカの研究者 (ユージン・アセリンスキー、ナサニエル・クレイトマン) がヒトで、1959年にはフランスの研究者 (ミッシェル・ジュベール) がネコでレム睡眠を発見しました。レム睡

眠時は、脳は活動的なのに全身の力が抜けている状態で、ヒトはレム睡眠とノンレム睡眠を約 90 分程度の周期で繰り返しています。一般に健常人の睡眠は、寝始めはノンレム睡眠から入ることがほとんどです。しばらくしてレム睡眠が出て、また深く眠り込んでノンレム睡眠になりというサイクルを、1日に4から5回繰り返します。だんだんレム睡眠が多く出始めるようになり、最終的には覚醒します。レム睡眠から覚醒状態に移ると脳が活動的な状態で起きられることとなります。そこで、スマートフォンのアプリケーションでレム睡眠（に近い状態）を検出して起こしてくれるものが開発されていたりします。

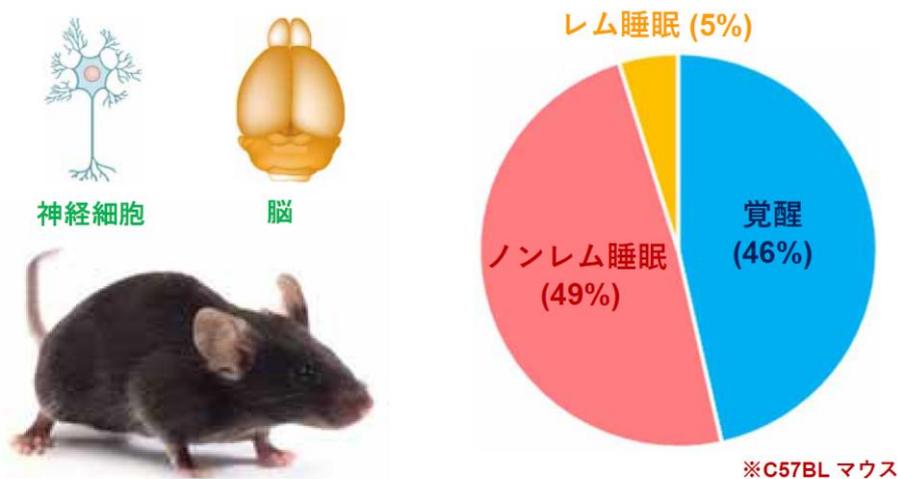


図1. 脳の3状態。哺乳類の脳は、覚醒とレム睡眠、ノンレム睡眠の3状態をとる。

## (2) 発生・発達からみた睡眠、進化からみた睡眠

私たち哺乳類の脳は、覚醒、脳の活動が非常に活発なレム睡眠、深く寝ているノンレム睡眠、この3つの状態があり、上手いバランスで保たれています。このバランスが私たちの脳の高次機能を支える基盤ではないかと考えられますが、どのように関わっているかを含め、実際のところはよく分かっていません。また、どうしてノンレム睡眠とレム睡眠が1日のうちに4回も5回も繰り返されるのかも不思議で、これにどういう理由があるのかよく分かりません。

「どれくらい重要か」、「どんな意義があるのか」を調べる時に手がかりとなる方法があります。1つは個体発生を追うやり方で、生まれて成長していく過程を調べる。単純なものから複雑なものが生まれるので、元に戻ってみると理解が進むはずだという考え方があり、時に大人の体は複雑で理解が難しいことがあるので、より単純な段階へと発生段階を遡ってみる。睡眠が成長に伴ってどのように変わっていくかを見ると、大人ではレム睡眠が（睡眠全体の）10%程度なのですが、生まれたての赤ちゃんは半分もの時間をレム睡眠に費やしています（Roffwarg et al., Science, 1966）。生まれる前の赤ちゃんを超音波で見ると目が非常に活発に動いているので、胎児の睡眠の大半はレム睡眠なんじゃないかとも言われます。ど

んな動物でも胎児の脳波を取ることは難しく、本当にレム睡眠かどうかよく分からないままではあるのですが、こういった観察結果からレム睡眠が発達に重要ではないかと言われています。

重要性を知るためのもう1つの方法は、進化的に遡る方法です。進化的に見ると、海綿のような（神経細胞をもたない）生物から、ヒドラ、イソギンチャクやクラゲのように神経のネットワークはあっても中枢神経みみたいなものはない生物に進んでいきました。プラナリアやカタツムリ、貝のような生物、タコやイカのような生物、ミミズのような生物では脳ができていきました。そしてその後線虫や昆虫のような生物に進化が進んでいきます。私たちに近い動物では、ヒトデみみたいな生物までは脳のような構造はなくて神経環（nerve ring）と呼ばれるリング状の神経系があります。私たちヒトを含む脊椎動物は神経系を持ち、脳をもちます。生物進化の過程でいつ「睡眠」が見られるようになったのかは長い間謎でした。しかし、実はつい最近、刺胞動物であるクラゲ（中枢神経系を持たないが神経のネットワークは持つ）も寝ることが、アメリカのグループによって報告されました（Nath et al., *Curr Biol*, 2017）。これまで私たちを含む哺乳類と鳥類にだけレム睡眠とノンレム睡眠があると言われていました。しかし2016年、ドイツの研究者によってフトアゴトビトカゲ（*Pogona vitticeps*）という竜のような格好をしたトカゲが、実はレム睡眠を持つと報告されました（Shein-Idelson et al., *Science*, 2016）。つまり爬虫類もレム睡眠をとるらしいのです。魚類についても報告があり、体の透明性が高く全脳の観察ができるゼブラフィッシュという熱帯魚の脳の活動を調べると、覚醒と深い睡眠だけでなく、レム睡眠のような状態もあったということが報告されています（Leung et al., 2019, *Nature*）。これらのことから、睡眠は神経のネットワークがあると備わっているらしいこと、進化的には脳の2つ状態（睡眠と覚醒）が生まれ、脊椎動物になってレム睡眠ができてきたことが分かります。哺乳類の睡眠は、種によってだいぶバラエティがあります（Preston et al., *BMC Evolution Biol*, 2009）。例えばヒツジは4時間ぐらい、キリンは1、2時間ぐらいしか寝ませんし、長く寝る動物としてはハリネズミやナマケモノが知られています。ヒトの場合はだいたい8時間程度です。面白いことに同じ種の中では、睡眠の長さはあまり変わらない。こういう観察から、睡眠時間は遺伝的に備わった生得的なものであることが分かり、睡眠時間の制御の仕組みは種によってだいぶ違うということが考えられています。もしもそうならば、睡眠時間の制御の仕組みを、現代の技術によって明らかにすることも夢ではない、というわけです。

表2. 様々な哺乳類の睡眠時間とレム睡眠時間(単位 時間)

	1日の総睡眠時間	1日のREM睡眠	REM睡眠の割合
ハリモグラ	8.5	?	?
カモノハシ	14.0	7.0	50 %
オポッサム	18.0	5.0	28 %
コアラ	14.5	?	?
モグラ	8.5	2.0	24 %
コウモリ	19.0	3.0	16 %
ヒヒ	9.5	1.0	11 %
<b>ヒト</b>	<b>8.0</b>	<b>2.0</b>	<b>25 %</b>
アルマジロ	17.0	3.0	18 %
ウサギ	8.0	1.0	13 %
ラット	13.0	2.5	19 %
ハムスター	14.0	3.0	21 %
イルカ	10.0	?	?
アザラシ	6.0	1.5	25 %
モルモット	9.5	1.0	11 %
ネコ	12.5	3.0	24 %
フェレット	14.5	6.0	41 %
ウマ	3.0	0.5	17 %
ゾウ	4.0	?	?
キリン	4.5	0.5	11 %

1日の総睡眠時間にはレム睡眠時間を含む。Zepelin H et al., “Mammalian sleep.” in Principles and practice of sleep Medicine 4th ed. (Kryger MH et al. eds) p.91-100. Table 8-1 を訳出、改変

### (3) 睡眠の恒常性制御と概日時計性制御

睡眠の制御には次の3つが考えられています。1つ目は恒常性で、睡眠量を一定に保つために眠りを多くする仕組みです。覚醒時間あるいは睡眠時間を一定量確保する仕組みがあるだろうと考えられています。この仕組みのことを、睡眠 (Sleep) の S を取ってプロセス S と言います。徹夜をすると次の日眠くなりますが、これはずっと起きていると「一定に保つ仕組み」が働いて眠気を蓄積して眠りを誘導すると説明できます。もう1つの仕組みは、概日時計による制御です。この概日時計 (circadian clock) による制御を、Circadian の頭文字を取ってプロセス C と言います。最後の制御ですが、私たちは何か気になることがある時、緊急事態には眠気が吹っ飛びます。こういう情動によって睡眠は大きく影響を受けます。プロセス何々という言い方はされませんが、エモーショナルな作用ということで、あえて言うならプロセス E とでもしましょうか。そういったものがあると考えられています。

プロセス S とプロセス C の制御は逆向きに起こり得ます。例えば朝起きてから時間がたつごとに、プロセス S によって「眠気」がたまり、プロセス C によって「眠気」が消えていきます。しかし実は現在までこの「眠気」の正体は分かっておらず、この「眠気」の正体

を解明することが現代の睡眠研究の最も重要な課題と言って差し支えないでしょう。実は大問題があって、神経活動はミリ秒（1秒の1/1000）単位で起きますが、眠気は数時間や場合によっては日を超えて続きます（Steriade et al., J Neurophysiol, 2001; Borbély, Hum Neurobiol, 1982）。起きてしばらくたって眠くなるということは、神経活動の蓄積を数えているはずですが、神経活動と眠気との間では時間幅がだいぶ違うのです。この時間幅の差をどのようにつなぐか。眠気を数えているものは何なのかが謎であるわけです。

#### （４）眠気の数え方

今までに提出されている「眠気」の数え方は2通りあります。1つ目は、浴槽に水が溜まっていくように何か活動に応じて作られる物質（分子）が細胞あるいは細胞と細胞の間に溜まっていく。その量、その濃度によって「眠気」が表現される、という考え方です。これは非常に想像しやすい考え方なので、古くから広く受け入れられています。2つ目は、例えば鉛筆で紙に絵を描くように、分子・物質の「状態」が変わるという考え方です。この考え方は直感的に分かり辛くて想像し難く、本当だったとしても、分子の状態を測るのが難しく計測し辛くもあります。ただし良い点が1つあり、分子そのものがカウンターになるという点です。つまり、分子が時計のような役割をして、その分子の状態（の変化）で時間を表現できるのです。非常にコンパクトにまとまっていて、次世代に伝えるのにメリットが有るかもしれません。分子の量で睡眠の眠気を表現するのかあるいは分子の質（形の変化や印みたいなもの）で眠気を表現するのか、どちらか一方なのか、それとも両立・共存するのか、と言ったことが今まさに明らかになろうとしています。

#### （５）「脳」が寝る

睡眠は脳でおきる現象です。それでは寝ているのは脳全体なのか、脳の部分なのか、それよりももっと小さな単位なのか。分かってきたことを少しだけお話しします。

イルカは右の脳と左の脳を交互に使って寝ていることが知られています（半球睡眠）。例えば左脳が働いているときは右脳が休み、左脳が寝ているときには右脳は働いているというわけです（Cirelli and Tononi, PLoS Biol, 2008）。こうした半球睡眠はイルカやクジラ、あるいは泳いでる魚にも知られています。つまり、脳全体で寝ると思われていたのが実は脳の半分でも寝られる、睡眠の単位は脳の部分かもしれない、というのです。

近年になって、もう少し細かい単位で脳が寝ているかもしれない、という研究もできました。研究参加者に何か特別なことをやらしてもらった時とそうではない時とで、睡眠時の脳波を比べると、実は脳の一部だけ非常に強く「デルタ波」というのが出る。つまり、（脳の）一部だけ強く寝ているように見える（Local sleep）ことが分かってきたのです（Huber et al, Nature, 2004）。また初代神経培養系を用いた実験では1細胞レベルで眠るという報告もあります（Bandarabadi et al., Curr Opinion Physiol, 2020）。細胞が寝るのであれば、細胞を形作っている物質の一部が起きている時に作られ、溜まっていくことで眠りを誘導すると

いう考えが現実的になるだろう、というわけです。

実は脳波を生後すぐの赤ちゃんからお年寄りまで計測して、睡眠の強さ（徐波の振幅）を調べた人たちがいます（Feinberg, J Psychiatr Res, 1982-1983）。そうすると生後1歳ぐらいまでは睡眠がだんだん強くなるのですが1-5歳をピークに、10歳ぐらいから20歳にかけてこの睡眠の強さが弱くなっていく。一方で脳を観察すると、だいたい5歳ぐらいをピークにシナプス（神経細胞のつながり）という構造が多くなり、10歳から20歳にかけてだんだんと減っていく。つまり、睡眠の強さと脳の中の細胞の構造体の一部の動きが相関することが分かってきた。このことから睡眠を作り出している単位が、細胞ではなく細胞の一部の場所（構造）ではないかとも考えています。そういった場所では何かを貯めておくのではなく、そこにある分子に記憶するように書き込まれている（分子の質が変わっている）、そんなことも議論されるようになりました。