

第11回 レム睡眠とは／レム睡眠遺伝子①

(1) レム睡眠 = 夢見の睡眠？

レム睡眠 (Rapid Eye Movement; REM) は、睡眠中にも関わらず眼球が運動するような睡眠で、ナサニエル・クレイトマンとユージン・アゼリンスキーが発見した睡眠です。脳の電気活動を測ってみると起きている時とほとんど変わらないのに、体は休息状態にあるのが特徴です。クレイトマンと哇林スキーは最初の論文を1953年に発表しますが、その中でとても有名な実験をしています。つまり、研究対象者の脳波を測りながらレム睡眠に入ったところで起こし、「夢を見ていたか」と聞いたのです。そうするとレム睡眠中に起こされた27人のうち20人が「夢を見ていた」と答えたといえます。一方でノンレム睡眠中におこされた23人では4人だけしか「夢を見ていた」と答えなかった。この結果を受けて、世界的にレム睡眠が「夢見の睡眠」だと言われるようになりました。

実は、最近では、レム睡眠と夢見には一対一の対応関係はないだろうということが分かっています。最初の実験でもレム睡眠中の人100%夢を見ていたわけでも、ノンレム睡眠中の人100%夢を見なかったわけでもありませんでした。実際には「夢見」に関係する脳部位があり、その場所が活動しているかどうかが重要だということが分かっています。ただし、現在でも脳の全体的な状態としてレム睡眠の時に夢を見やすい、ということ自体は正しいと考えられています。いずれにせよ「夢」が科学研究の対象になったという意味で、この1953年の研究は画期的だったと言っていいかもしれません。

レム睡眠は、他にもいくつか面白い現象と関わっています。例えば金縛りと呼ばれる現象があります。「はっ」と目が覚めたとき、意識は清明なのに体が動かない。レム睡眠中には脳は活発なまま体が動かないような仕組みがあると言われていました。そういう状態で脳が先に起きてしまった時（脳の覚醒度が高まってしまったときに）、身体は積極的に動かないように抑えられている。それが「金縛り」と認識されるのだろうと考えられています。

レム睡眠時に積極的に身体を動かさない仕組みが壊れる例が知られていて、「レム睡眠行動異常症」といいます。その名の通り、レム睡眠時に行動異常をおこす病気で、特殊な神経細胞がだんだん減っていくパーキンソン病という病気の、その前段階として起きることがあります。レム睡眠行動異常症の患者は、レム睡眠時に脳の活動に合わせて身体が動き声も出てしまう。例えば、無自覚のうちに隣に寝ている配偶者を傷つけてしまうこともあります。脳は何らかの理由で積極的にレム睡眠をとるようになっていますが、このとき体動を積極的に抑えていないと、こういう症状が出てしまうわけです。

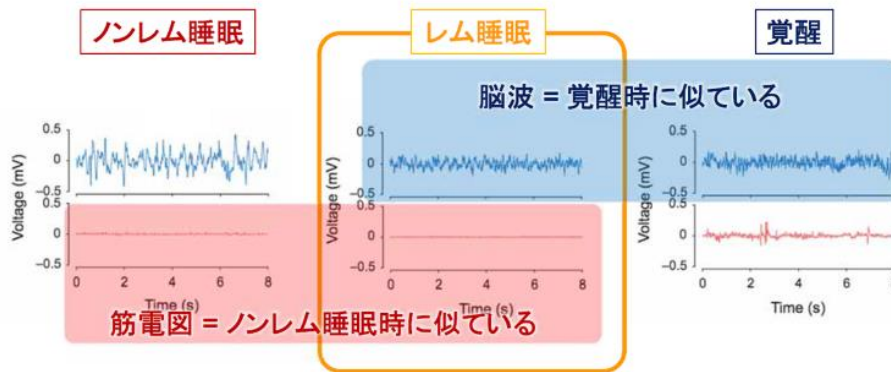


図1. レム睡眠。レム睡眠時の脳波は覚醒時に似るが、筋電図はノンレム睡眠時に似る。

(2) レム睡眠とノンレム睡眠の関係とレム睡眠の意味

私たちヒトは長い時間持続した睡眠をとります。実はこういった動物は限られているのですが、なぜヒトが長い時間寝続けられるか、その謎は解明されていません。私たちの睡眠には、レム睡眠とノンレム睡眠の2つがあります。健常者では睡眠に入るときは最初にノンレム睡眠が起きる、つまり最初に深く眠ると言われています。そこからある程度経つと今度は脳が活動的になるレム睡眠に移行します。その後普通は起きずにまたノンレム睡眠に入り、また90分ばかりするとレム睡眠に、とこれを一晩にだいたい4、5回繰り返します。眠り始めはノンレム睡眠の割合が多いのですが、起きかけはレム睡眠の割合が多くなります。またノンレム睡眠には「深さ」がありますが、これも覚醒が近づくにつれてだんだん浅くなります。なぜこんなパターンが出るのか、これはまだわかっていません。何がこの90分周期のものを作り出しているのか、これも現在まで解明されていない謎のひとつです。90分周期は長時間寝続けられるヒトだからこそ見えてくるパターンですが、ノンレム睡眠とレム睡眠が交互に移り変わる関係は他の動物でも共通しており、レム睡眠やノンレム睡眠の仕組みや意義がだんだん明らかになってきています。

2015年に筑波大学の林悠先生らは、マウスを使ってレム睡眠がノンレム睡眠の深い眠りに必要である可能性を報告しました。ずっとノンレム睡眠を続けた場合には、マウスのデルタ波という特徴的な活動が弱まることを観察したのです。レム睡眠の後にノンレム睡眠が見えることから、この発見は整合性が取れた結果だと言えます (Hayashi et al., Science, 2015)。また、2019年には名古屋大学の山中章弘先生によって、レム睡眠と記憶の関係の一端が解明されました。多くの人はその日見た夢を、起きた直後は覚えていてもすぐに忘れてしまいます。レム睡眠と非常に深い関わりがある「夢」の記憶を消してしまう、そういう仕組みがあることを、山中先生達は発見しました。彼らは脳の中にレム睡眠時に活発になる神経細胞を見出し、その神経細胞と海馬という脳部位の神経活動との関係を調べました。海馬というのは記憶・学習に重要な脳部位です。この結果、レム睡眠時に活発に活動する神経を活性化させる (ONにする) と海馬の活動が効率的に抑えられることを発見し、夢見がち

なレム睡眠時の記憶をなるべく残さない（覚えない）ようにする機構ではないかという、面白い研究をしています（Izawa et al., Science, 2019）。

1953年にジェイムズ・ワトソン博士とともにDNAの二重らせん構造を報告したフランシス・クリック博士は、晩年DNAの研究から脳の研究に研究分野を移しました。クリック博士はこの分野でも様々な先駆的な研究をしています。レム睡眠の役割に関する研究もその1つです。彼はレム睡眠が脳の消しゴムのような機能を持つてんじゃないか、という仮説を提案しました（Crick and Mitchinson, Nature, 1983）。人が活動することで日中さまざまな記憶を重ねますが、それがそのままにされると脳のキャンバスが飽和状態になって新しいことが覚えられなくなる。つまり脳には記憶を消去する機構が備わっているのではないか、それがレム睡眠ではないか、という仮説です。同じ1983年、理論神経学者でコンピューターの理論を作っていたジョン・ホップフィールド博士が、実際に「忘れる」というプロセスによって学習の安定化に有効だということを理論的に確かめます（Hopfield et al., Nature, 1983）。記憶の実態は神経と神経の間のつながり（シナプス）だと考えられています。だいぶ時間が経って2017年のことですが、アメリカの研究者らがレム睡眠時にこの神経と神経の繋がりがセレクションされている（シナプスが選択されている）ことを報告しています（Li et al., Nat Neurosci, 2017）。

（3）レム睡眠と発達

ヒトは長い時間かけて成長し、大人になっていきますが、この発達過程でレム睡眠がどのように変遷していくのか調べた人たちがいます（Roffwarg et al., Science, 1966）。レム睡眠は生まれた時に非常に多く、大人になるにつれてだんだん減っていきます。最初は睡眠のほぼ半分がレム睡眠ですが、思春期、青年期（14歳から18歳ぐらい）になると睡眠の20%ぐらいに減ります。実は胎児の睡眠を超音波で見た人もいて、胎児では目が動いていたことからかなりの割合がレム睡眠だろうと言われていました。このことから、少なくとも見かけ上は、レム睡眠と発達との間に密接な関係がありそうですが、本当にレム睡眠が必要不可欠かどうかについては誰もテストしたことはありません。このことについて、またあとでお話します。

生まれた時には睡眠時間の50%を占めるレム睡眠ですが、実は進化的には比較的最近獲得された睡眠だと言われています。元々はノンレム睡眠のような深い眠りのタイプの睡眠が動物にありました。ヒトを含む哺乳類にはレム睡眠があり、進化的に近い鳥類にもレム睡眠がありますが、それより進化的に距離のある生物にはレム睡眠はないのではないかと考えられていました。面白いことに、近年になって爬虫類にもレム睡眠がある、という報告がされました。フトアゴヒゲトカゲという竜のような顔つきをしたトカゲがいるのですが、このフトアゴヒゲトカゲがレム睡眠様の睡眠をとることが報告されました（Shein-Idelson et al., Science, 2016）。これまでレム睡眠をとるのは哺乳類と鳥類だけだと思われていたのが、爬虫類もまたレム睡眠をとることが分かったのです。さらについ最近、魚もレム睡眠様の睡

眠をするという報告がされています (Leung et al., Nature, 2019)。魚類よりも進化的に古い生物ではどうかというと、今のところレム睡眠様の睡眠は報告されていません。例えば、中枢神経をもたず散在神経系という違うメカニズムを持つクラゲにも睡眠がありますが、クラゲはレム睡眠をもたないようです (Nath et al., Curr Biol. 2017)。

(4) レム睡眠の仕組み

実はレム睡眠の仕組みはあまり解明されていません。例えばマウスの場合、レム睡眠の割合は 24 時間 (1 日) のうちレム睡眠は約 5%だと言われています。レム睡眠をつくりだす仕組みとして、脳の中でレム睡眠に影響を与えることができる細胞の回路 (細胞と細胞が繋がり電気回路のように互いにスイッチを構成する) は少しずつ明らかになってきています。しかし脳の中でレム睡眠時に働く遺伝子や「レム睡眠遺伝子」(レム睡眠に必須の遺伝子) について、これまで全く分かっていませんでした。実は私たちの研究室の 3 人の若い研究者が協力して、偶然にもこのレム睡眠に必須の遺伝子を見つけることに成功しました (Niwa et al., Cell Rep, 2018)。紆余曲折に富んだその話を少しだけ紹介します。

当初、この研究は全く違う目的から始まりました。脳の中には様々な神経細胞がありますが、どんな脳部位にどんな神経細胞があるかが分かればその情報を使って遺伝学的な操作が可能になります。私たちは以前、マウスの 50 箇所以上の脳部位を採取し、そこに発現している遺伝子を包括的に解析するプロジェクトを行いました (“BrainStars” Kasukawa et al., PLoS ONE, 2011 * 1)。この結果、脳の様々な部位に特徴的な遺伝子を発現する細胞がいることが分かってきましたが、これまでに睡眠を司ると言われてきた脳部位 (視索前野、基底前脳部位) に非常に強く発現する 2 つの遺伝子 (TrkA、Ngfr) を見つけました。そこでこの 2 つの遺伝子をいろいろ操作し、これらの遺伝子が発現する細胞を「おかしく」した動物を作りました。具体的には、これらの遺伝子が発現する場所に、破傷風菌の毒素 (テタヌストキシン) を発現させたのです。こういう工夫をした 2 種類のマウスの睡眠を調べたところ、TrkA 遺伝子が発現する部位に破傷風毒素を出してその神経細胞の働きをなくしたマウスでは、睡眠が劇的に減りました。マウスは 1 日の半分以上 760 分くらい寝ているのですが、遺伝子操作の結果百 600 分くらいしか寝ない「不眠」マウスができました。もう一つの遺伝子 (Ngfr) に関しても同じように実験をしたところ、同じように睡眠時間の減ったマウスができました。発生過程の異常により睡眠が減ったのではないことを確かめるために、遺伝子操作を加えたマウスに薬を与えてテタヌストキシンを出さない (細胞がおかしくならない) ようにしたところ睡眠は減らなかったことが確かめられました。さらに、同じ遺伝子操作を加えたマウスで時計遺伝子を壊した場合でも睡眠時間は同じように減りましたので、体内時計に依存しない現象であることがわかりました。ここまでは呼吸を測定することで睡眠・覚醒を判断していたのですが、脳波を測定してみたところ、全日の睡眠量、全日のノンレム睡眠量、夜間のレム睡眠量が減少することがわかりました。

* 1 <http://brainstars.org/>

	細胞の状態		1日の睡眠量
	TrkA発現細胞	その他の細胞	
 対照マウス	変化なし	変化なし	12時間 46分
 TrkA-TeNTマウス	シナプス放出阻害	変化なし	9時間 53分

▲ 2時間 53分

図2. TrkA 遺伝子発現細胞のシナプス放出阻害と睡眠量の関係。TrkA は睡眠に重要な神経核で高発現が認められた遺伝子である。正常なマウスに比べ、TrkA 遺伝子発現細胞の機能を阻害したマウス(TrkA-TeNT マウス)の睡眠量は減少した。理研プレスリリースより転載(*2)

*2 https://www.riken.jp/press/2018/20180829_1/

脳の中で神経は情報を伝えているのですが、その情報伝達を担う物質にいくつか種類があります。どんな情報伝達物質を使って神経がコミュニケーションをとっているのか調べることで、様々な種類の神経細胞の中から絞り込んでいくことができます。私たちはTrkA遺伝子が発現する神経細胞がどんなタイプの神経細胞かを調べてみました。その結果、どうやらアセチルコリンをつくっている神経細胞らしいということが分かってきました。睡眠にアセチルコリンが大事そうだということで、その下流を調べる研究を進めていきました。次回、アセチルコリンの下流でどんなことが起きているのか、そして私たちがどのようにレム睡眠に関わる遺伝子を発見したかという話をします。

	細胞の状態			1日の睡眠量
	TrkA発現細胞		その他の細胞	
	ChAT発現細胞	ChAT非発現細胞		
 対照マウス	変化なし	変化なし	変化なし	11時間 48分
 TrkA-TeNTマウス	シナプス放出阻害	シナプス放出阻害	変化なし	8時間 55分
 TrkA-TeNT/ChAT-tTRマウス	変化なし	シナプス放出阻害	変化なし	10時間 56分

減ったのが
回復する

図3. ChAT 遺伝子発現細胞のシナプス放出阻害の解除と睡眠量の関係。TrkA 遺伝子発現細胞のうちコリン作動性神経細胞だけを正常化させたマウスでは、睡眠量が回復した(最下段)。このことはTrkA 遺伝子とChAT 遺伝子を両方発現している細胞が睡眠量制御に重要な役割を果たしていることを示す。理研プレスリリースより転載(*3)

*3 https://www.riken.jp/press/2018/20180829_1/