

第13回 睡眠と未来

(1) ノンレム睡眠とレム睡眠と進化

これまでヒトの睡眠には脳が休んでいるノンレム睡眠と脳は活発なレム睡眠があること、ノンレム睡眠とレム睡眠は交互に起きるといった話をしました。また私たちの研究から、ノンレム睡眠にはカルシウムが重要な働きをすること、その下流で CaMK2 という酵素がリン酸化という仕組みが「カウンター」のような役割を果たして、眠りを誘導する仕組みがありそうだ、という話をしてきました。また、レム睡眠にはアセチルコリンが重要であること、アセチルコリン受容体のうちムスカリン型の受容体である M1 受容体と M3 受容体がレム睡眠に必須であることを発見したという話をしてきました。

なぜ2種類の睡眠があり、またこの2種類を1日の内に4-5回も周期的に繰り返すのか、この理由はよくわかっていません。考えられることとして、「学習」との繋がりがありません。フランス・クリック博士はレム睡眠時に記憶したものを整理する（記憶を消去する）ことが起きているという仮説を提唱しました（Click and Mitchinson, Nature, 1983）。一方でジュリオ・トノーニ博士はノンレム睡眠中にこそ記憶の整理がなされているんじゃないかと提唱しています（Tononi and Cirelli, Brain Res Bull, 2003）。実際のところはどうかという、どうやらレム睡眠の時に神経と神経のつながり（シナプス）の整理がなされているようです（Li et al., Nat Neurosci, 2017）。ノンレム睡眠はどうかというと、なんとシナプスが新しく形成されているようです（Yang et al., Science, 2014）。ただし、レム睡眠やノンレム睡眠の時に記憶、あるいは記憶に関わるシナプスがどのように動いているのか、これは研究者によって異なりまだ見解が一致していません。

あるタイミングでシナプスがつくられあるタイミングで選択されていく。こういった現象で生命科学の文脈で想起されるのが進化です。進化で重要なプロセスは2つで、1つは新しい可能性を作り出す「変異」、もう1つは適当なものの「選択」です。もしくは、多様性を生み出すプロセスと適当なものを残すプロセスと言ってもいいかもしれません。この2つのプロセスが回転していくことで、今まで想像もつかなかった新しい発明が出現することが、チャールズ・ダーウィンが「進化論」を提唱して以降、広く信じられています。新しい種が生まれ、環境の変化などで選択されていくことと、ノンレム睡眠時には新しいつながりが生まれ、レム睡眠時にその新しく生まれた繋がりが選択されていく。もちろん進化は生命誕生後30数億年かけて起きてきた現象ですし、睡眠は時間単位でおきる現象ですから大きな違いはあります。それでも、想像をたくましくすれば、毎晩私たちの頭の中で、新しい可能性が生まれて選び取られていく、そういう現象が起きているのかもしれない。特にヒトのように長く寝る動物で、周期的にノンレム睡眠とレム睡眠が繰り返される動物ではこういった現象が起きていて意味をもつのかもしれません。言ってみれば、私たちの脳の中では毎晩4-5回、「シナプスの大進化」が起きているのかもしれないのです。本当のところはまだどうか分かりませんが、こういった見方がレム睡眠、ノンレム睡眠の意義に、答えを与えてくれるのかもしれません。検証されるべき仮説だと考えています。

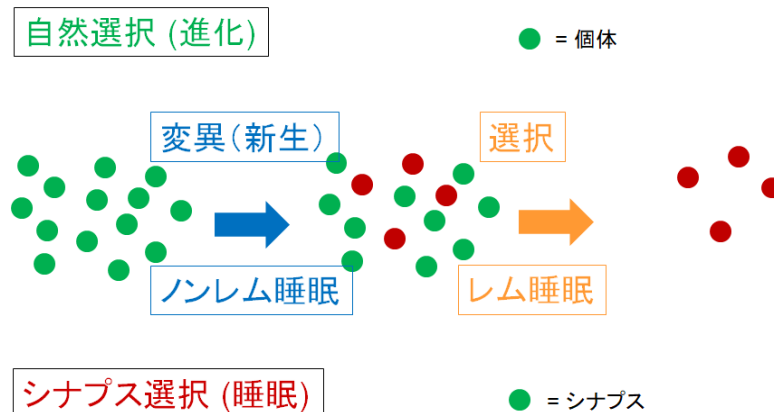


図1. 睡眠中のシナプスの選択。ノンレム睡眠中に多くのシナプスが生まれレム睡眠中に選択されていく様子と、多くの種が生まれ淘汰されていく進化との類似について考える。

(2) 吸入麻酔薬

1846年、米国マサチューセッツ総合病院で、非常に有名な公開実験が行われました。歯科医であるウィリアム・モートンが患者に揮発性の液体であるエーテルを使って全身麻酔をかけ、腫瘍の除去手術を行い成功したのです。実際にはモートン以前にも先駆的な発見をした方があり功績争いにつながってしまうのですが、ともあれこのイベントは広く吸入麻酔薬が手術に使われるきっかけとなり、現在まで多くの方がその恩恵を受けています。

吸入麻酔薬に関わる謎として、実は吸入麻酔薬の標的が分かっていないことがあります。一般に化合物が身体の中で働くときには薬の効く相手、たとえば受容体が存在します。しかし驚くべきことに吸入麻酔薬のターゲットが分かっていないのです。この理由として、実は吸入麻酔薬の結合は非常に弱いことがあると言われていています。水に溶かしたり、錠剤を飲むような体内で溶かしたりする薬剤であれば結合の強い化合物も開発されてきたのかもしれませんが、吸入麻酔薬の場合には気化しないとけなくて物質としての制約があておそらく結合の強さは弱いまま変わっていないものと思われれます。結果として、結合する相手の解明は困難を極めてたというのが実情です。実は2018年、私たちは麻酔の経路に関わる可能性が指摘されるチャンネルが、睡眠制御にも関わるという報告をしました (Yoshida et al., PNAS, 2018)。まだ麻酔薬から結合する相手を探すのは難しいのですが、結合する相手 (受容体) の候補を欠損させて麻酔が効くか調べることはできますので、こういったアプローチで標的分子が分かってくるかもしれません。また、麻酔と睡眠はどちらも意識が消失しますが、その共通性や違いが何かみたいなきことも分かってくるかもしれません。麻酔の場合、深すぎると脳波がだんだん消失していくことが知られており、睡眠とは少し違う機構のようです。一方で浅い麻酔の場合には睡眠と非常に似た脳波を示すので共通性もあり、何が同じで何が違うのか、今後麻酔薬の標的が分かってくることで明らかになるような気がしています。

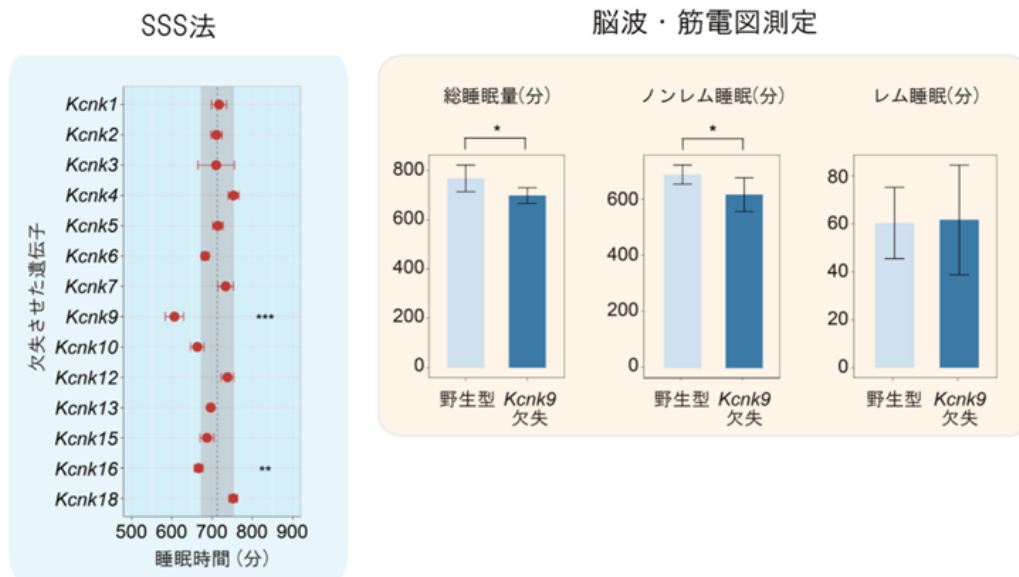


図2. リークカリウムチャンネル(Kcnk9)のノックアウトマウスでは睡眠量が減少する。Kcnk9 は遺伝子欠損マウスの表現型から吸入麻酔薬の作用に関わる可能性が示唆されている(Linden et al., J Pharmacol Exp Ther. 2007)。東京大学プレスリリースより転載(*1)。

* 1 http://www.m.u-tokyo.ac.jp/news/admin/release_20180918.pdf

(3) 冬眠・休眠

秋から冬にかけて日照時間が減っていくと、植物の生育は悪くなり草食動物の活動が落ちていきます。動物の中には、エネルギー源が枯渇する時期を乗り切る為に、積極的に代謝を落とすものもいて、そういう現象を冬眠といいます。また似た現象として、1日の中で代謝を落とすものを日内休眠と言います。冬眠時には体温が下がってレム睡眠がなくなり、脳波は非常に減弱します。冬眠は特別な動物にのみ備わった機能ではないかと考えがちなのですが、実は霊長類でも冬眠する種がいるとか(例えばキツネザルやピグミースローロリス)(Ruf et al., SciRep, 2015)、山中で迷って10日間以上ほとんど食事もとらずに生き延びた人で助かったケースのように冬眠に似たごく低代謝状態だったろうと思われる事例が報告されています。このことから冬眠の機構は人間に至るまで進化的に幅広く保存されていると考えられ、近年研究が少しずつ盛んになってきています。動物の中には冬眠中にわざわざ睡眠をとるために起き出す例が知られ、冬眠と睡眠は何らかの共通性はあっても違う機構に基づくと言われます。まだ分からないことが多いのですが、「共通性」と「違い」が具体的に分かってくることで、理解がさらに深まるだろうと思っています。低エネルギーの状態でも長く生命を維持できるという点で、医学的な視点からも冬眠は注目を集めています。もしも人間を冬眠と同じような低エネルギー状態にできれば、救急搬送の必要がある場合でもいったん冬眠のような状態にして生体の反応を抑えておいて、その間に設備が揃った病院に輸送するみたいなことができるようになるかもしれないというので、期待されています。

(4) 睡眠と精神疾患・神経変性疾患

ジョン・ウィリアム・ウォーターハウスという画家は、1874年「睡眠と彼の異母兄弟の死」という絵を描きました(*2)。この絵がどんな絵かというと、ギリシア神話にでてくるヒュプノスという眠りの神とタナトスという死の神、2人の神様が寝台に横たわっている絵です。実は多くの精神疾患・神経変性疾患では睡眠障害が併発します。私は睡眠と神経変性疾患の関係を考えるとき、ウォーターハウスの「異母兄弟」を考えます。

神経細胞が「眠る」という状態(睡眠)と神経細胞が死ぬ(神経変性疾患)という状態のどちらにも、カルシウムが重要な役割を果たします。重要なことに、睡眠は可逆的で眠りから覚めることができますが、死は不可逆的で死んでしまうと生き返ることはできません。神経細胞が、どういう状態であれば可逆的な睡眠に、どういう状態のときには不可逆的な死の過程に入るのか、カルシウムの観点で研究することで、何か手がかりが得られると期待しています。何が可逆的プロセスと不可逆的プロセスの境になっているのかが分かれば、細胞死を遅らせ、あるいは細胞死を留め、神経変性疾患の発症を遅らせたり発症を妨げたりするための新たな方法論が見えてくるかもしれません。現在に至るまで長い研究の歴史があるにもかかわらず、残念ながら神経変性疾患の良い治療法は見つかっていません。カルシウムという視点を持つすることで、治療に向けた新たなアイデアを提供できるかもしれないと考えています。

* 2 https://ja.wikiqube.net/wiki/Sleep_and_his_Half-brother_Death

(5) 覚醒と意識

少し哲学的な問いですが、覚醒と意識について考えてみたいと思います。健常者の場合、脳が起きている状態は、覚醒であり意識がある状態で、この2つはほぼ同じです。しかし例えばいわゆる「植物状態」の人では覚醒のような状態はあっても(普通は)意識がないと言えます。意識がある状態と覚醒している状態、この2つは何が同じで何が違うのでしょうか。

意識がある人に人工的な刺激をした場合と意識喪失の方に刺激をした場合とで何が起きるかという、刺激は伝播するにつれ減衰して消失していきませんが、意識のある研究対象者を刺激した場合には減衰の速度が遅いと言われます。意識がある状態では、刺激をしたらその刺激の影響をある程度保つ仕組みがありそうですが、意識のない人ではこの仕組みが機能していないようです。つまり刺激をした時の影響の残り方にどうやら違いがありそうです。刺激の影響が長期にわたって続くためには、刺激があったときにそれが伝わって自分に帰ってくるループ構造があると考えられますが、そのループ構造が脳のどこにあるのか分かっていません。ただ、このループに関わる細胞がありそうな場所は、ある程度目星が付いています。これまでに、大脳皮質が広範に障害されると意識が失われた状態になるとか、視床が広範に損なわれると意識が失われた状態になるなどの知見があります。大脳皮質は進化的に脳の一番新しい表層の部分であり、視床は少し古い部分ですが、皮質と視床の神経細

胞はそれぞれつながっていることが知られています。つまり互いにループ構造をとっているわけです。睡眠・覚醒であれば、たった1種類の細胞を仮定することでもうまく説明できるかもしれません。しかし「意識」を説明するには1種類の神経細胞だけでは説明が難しいと考えられており、神経細胞の回路を紐解いていく技術が必要不可欠であると考えられます。いまはまだないループに関わる細胞群を一度におかしくする技術を開発できたならば、本当に意識の謎に迫れる可能性があるように思います。私たちは、組織を透明化して脳に含まれている全ての細胞を観察する技術を作ることに取り組んできて、マウスの脳の中の全細胞を1個ずつ観察できるようになってきました。こういう技術を使うことで、意識の謎が今後解き明かされていくものと期待しています。

(6) 健康な睡眠

実は「健康な睡眠」はどういったものを定義することは、まだ実現できていません。この間は、ウェアラブルデバイスのようなものが充実してきた今だからこそ挑戦出来るような重要な問いかもしれません。日本では1年に1回健康診断を受けることが一般的だと思うのですが、その結果を見れば例えば血液検査を受けてコレステロールの値を知ることができます。私たちは、これと同じように「あなたの一週間の睡眠は平均これぐらいで、質はこれぐらいです」みたいなことができればいいなあ、と考えています。これを実現するために、簡便に睡眠を測定し安定して解析できる方法の開発が必要不可欠だと考えており、現在この課題に取り組んでいるところです。

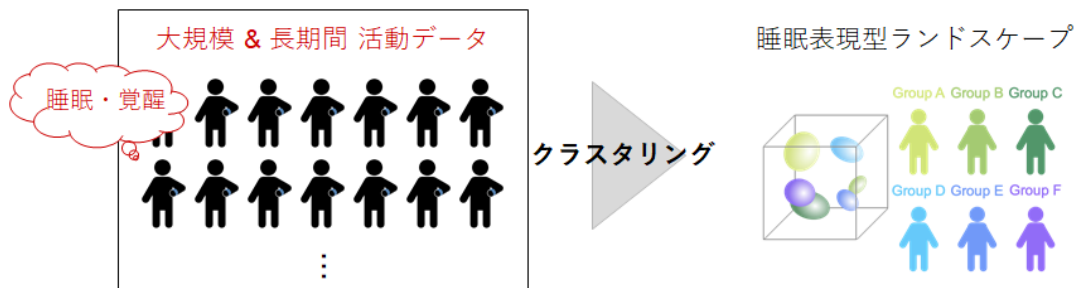


図3. 大規模活動量計データ取得に基づく睡眠表現型解析。「健康な睡眠」を定義できると期待される。

これまで睡眠や時計に関する謎がどこまで明らかになっており、何がまだ明らかになっていないかを話してきました。これまでなかなか難しかった個体レベルでの非常に不思議な現象にとり組めるようになったという実感を持っています。今後、私たち人間の社会の中で、定量的で安定した測定ができるようなれば、もしかしたら細胞レベル、個体レベルで生理現象を解き明かすだけでなく、人々が構成する社会の中でさまざまな生命現象を解き明かす、そんなこともできるようになってくるかもしれません。

新しい分野を拓いて行くための一番の重要なポイントは、同じ目的に向かって様々な専門分野の人たちが一緒に切磋琢磨することです。「答え」がどこにあるのか分かりませんし、最初想定しなかったところから「答え」が見えてくることはよくあります。研究はダイナミックに展開していきますので、研究を進めるときの「ゆとり」のようなものが重要な気がしています。