

総 説

睡眠の基礎

森 田 雄 介

徳島大学医学部情報統合医学講座統合生理学分野

(平成16年4月15日受付)

(平成16年4月30日受理)

はじめに

情報化, 国際化が進んだ現代の忙しい社会・職場環境にあって, 人々が活動している時間帯はますます延長し, 本来なら眠っている筈の時間帯へ進入あるいはシフトしている。このような現代社会にあって, 人々はどうしても「宵っ張りの朝寝坊」になりがちであり, 睡眠時間を削る傾向もますます強まってきている。

生産性と効率化をひたすら目指してきた現代社会はわれわれにとって確かに便利で豊かな社会を実現しているが, 一方ではわれわれの生存基盤である睡眠を犠牲にしてきたストレス社会でもある。睡眠を犠牲にした結果, 睡眠不足や眠気などの睡眠障害が, 作業能率や学業成績の低下, 交通事故, 産業事故などの原因になり, さまざまな社会的問題・経済的損失を発生している。1998年の白川ら¹⁾の報告によれば, 我が国の睡眠障害による経済的損失は約1.5兆円と推定されている。国立大学法人徳島大学の平成16年度収入予算額(約326億円)の460倍に相当する。

「現代の社会・職場環境」のなかで, 犠牲にされたり, ないがしろにされやすい睡眠は, 現在, どのように考えられているか, 「現代の社会・職場環境と睡眠」セッションへの誘いとして, 最初に, 「睡眠の基礎」について概説する。

1. 睡眠とは何か?

「睡眠とは何か?」「なぜ, 眠るのか?」「睡眠は, なぜ夢を伴うのか?」について, 睡眠研究者はいまだに答えられない状況にある。したがって, これまで提出された睡眠の定義についても万人を満足させるような定義は存在しない。

1950年代より睡眠が科学的に研究されるようになり, その目覚ましい進歩とともに, その間の脳の機能解明研究の発展を考慮した定義として, Hobson の定義²⁾が最も当を得ていると筆者らは考える。それは, Lincoln の有名な演説の一節を“睡眠と脳”の関係に適用したものである。すなわち, “睡眠とは, 脳の, 脳による, 脳のためのもの”であると定義している。

“睡眠とは脳のもの”とは: 睡眠を脳波で定義すると, 睡眠は鳥類以上の発達した精巧な脳をもつ恒温性脊椎動物にしか認められないからである。睡眠中の脳波は覚醒時とは異なる特有なパターンを示し, 脳の支配下にある末梢では睡眠時特有の症状を示す。すなわち, 睡眠は発達した脳をもつ高等動物に見られ, 脳の電気活動は睡眠中ずっと継続し, 覚醒中のそれとは異なるということの意味する。

“睡眠とは脳によるもの”とは: 睡眠は脳内の睡眠をつくりだす部位の活動により, 大脳皮質の活動抑制の結果であるからである。視交叉上核(体内時計)の働きにより, 起床後, 朝日を浴びてから, 一定時間後(14時間後頃)になると睡眠準備状態がつくられる。また, ノンレム・レム睡眠の90分周期の交代は, 脳幹のスイッチ機構に基づいて形成される。すなわち, 睡眠は脳によってつくりだされ, 脳そのものを調節していることを意味する。夢見は睡眠中に脳が活性化されて生じるから, 睡眠と同様に, “脳の, 脳によるもの”である。

“睡眠とは脳のためのもの”とは: 脳は睡眠の第一の受益者であり, それは睡眠が奪われたとき, 大脳的能力がしだいに衰えることから明らかである。断眠により生じたすべての機能障害は, 失われた睡眠が取り返されると, 急速に元に戻る。睡眠が脳機能を確保している(脳のためである)ことは疑いない。

要するに, 脳と眠りの関係は, 脳が眠りをつくり, 眠

りによって脳は休息するのである。つまり、矛盾しているようであるが、脳は働きながら休息するといえる。

2. 睡眠：一元説から二元説へ

かつて、眠っている時の状態は一様なもので一晩中均質で変わらないものと考えられていた。すなわち、“睡眠の一元説”である。この立場を誰も疑わなかった。

ところが、二つの画期的発見が契機となり、“睡眠の二元説”が支持されるようになった。その最初の契機は、Bergerにより人の脳波が初めて記録(1929)され、眠っている時と起きている時で脳の活動は異なることが客観的に示された。

その24年後の1953年に、次の契機となる発見が登場した。通常の睡眠中に、急速眼球運動、目覚めに近い脳波パターン、不規則な呼吸などを伴う睡眠期(レム睡眠)が周期的に観測されることを、AserinskyとKleitmanが偶然発見した³⁾。この発見は、50年代に誰一人疑わなかった“睡眠の一元説”をくつがえす起爆剤となった。これを契機に、睡眠は、通常の眠りであるノンレム睡眠とレム睡眠を一組として考える“睡眠の二元説”の立場が取られるようになった。

昨年(2003)はレム睡眠発見50周年記念にあたり、レム睡眠発見にかかわった研究者のゆかりの地、シカゴ(米)とリヨン(仏)で記念国際学術集会在開催された。ちなみに、睡眠科学の重要な発見として、米国科学誌ScienceにAserinskyとKleitmanにより発表された“レム睡眠”の発見³⁾の年は、英国科学誌Natureに発表されたWatsonとClickによる“DNAの二重らせんモデル”⁴⁾の提唱の年と同じである。

3. 二種類の眠り：ノンレム睡眠とレム睡眠

人を含む高等動物の眠りには、ノンレム睡眠とレム睡眠の2種類の状態がある。脳波を中心に、筋電図、眼球運動などとともに、国際基準⁵⁾に基づいて定義される。ノンレム睡眠は、中等度の骨格筋の弛緩と、睡眠紡錘波および高振幅徐波の脳波が特徴であり、脳波パターンにより、人では浅い眠りから深い眠りまで4段階(段階1, 2, 3, 4)に細分される。段階3+4の深いノンレム睡眠を徐波睡眠という。レム睡眠は、低振幅速波の脳波、骨格筋緊張の消失と突発的な筋れん縮、急速眼球運動(rapid eye movement: REM, レム睡眠の名の由

来である)が特徴である。成人ではノンレム・レム睡眠が一組となって構成される約90分単位の睡眠が4~5回繰り返されて一夜の眠りとなる。深いノンレム睡眠(段階3+4)は入眠後2時間以内に優先的に出現する。その出現量は入眠前の覚醒時間の長さに依存する(図1)。

レム睡眠のときに起こしてみると191回起こして、そのうちの152回(約80%)夢をみていたという結果が発表された⁶⁾(DementとKleitman, 1957)。翌年には、ネコでも同じパターンの睡眠が見られることがわかった。脳波からみれば目覚めている筈なのに骨格筋活動の抑制を伴い眠っている。そこに“逆説”があるというところから、このような眠りは「逆説睡眠」と名付けられた⁷⁾(Jouvet, 1958)。普通の睡眠は眠りが深くなるにつれて脳波がゆっくりした波である徐波になっていくことから「徐波睡眠」といわれている。その後の研究から、鳥類以上の恒温性哺乳類のほとんどの動物は、徐波睡眠/ノンレム睡眠と逆説睡眠(レム睡眠)の二種類の睡眠状態をもつことが確認されている。

睡眠中の血圧、呼吸、心拍などの自律機能はノンレム睡眠期には、変動は少なく安定した定常状態を示すが、レム睡眠期には交感・副交感神経間のバランスが乱れ、<自律系のあらし>と言われる特徴的な状態が観察される(図2)。とくに、レム睡眠に随伴する陰茎勃起は特異な現象として注目されている。

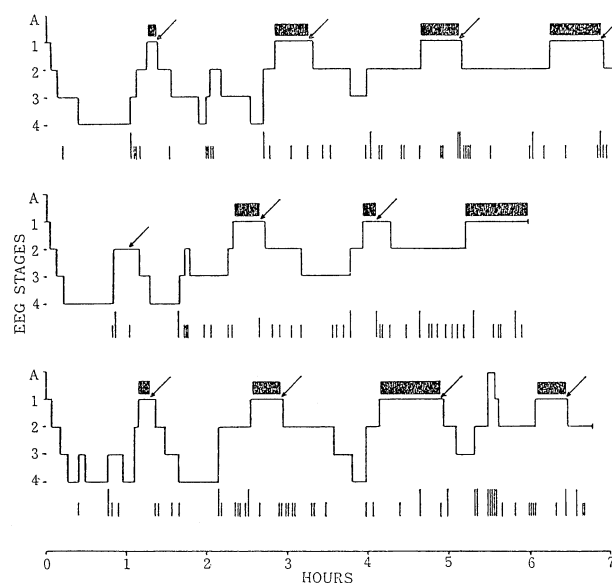


図1. 3人の成人における一晩の睡眠の経過図 (DementとKleitman, 1957)

A: 覚醒状態, 1~4: ノンレム睡眠段階, 太い横棒: レム睡眠下の長い縦線: 体動, 矢印: 反復する睡眠周期の終わり

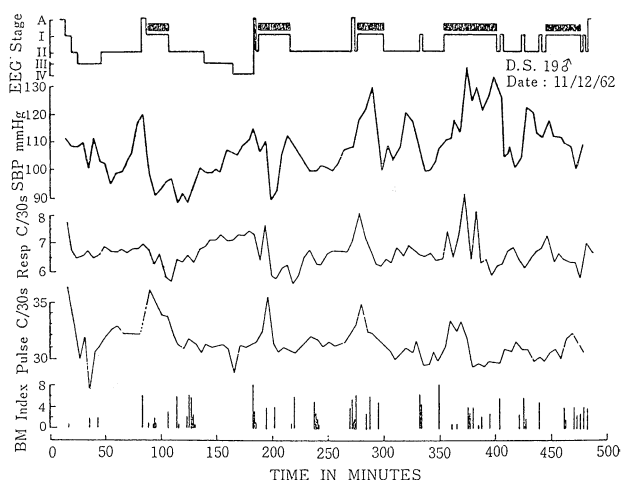


図2．終夜睡眠中の睡眠段階と自律機能変化および体動 (Snyder 5, 1964)

EEG stage: 脳波的睡眠段階, SBP mmHg: 収縮期血圧, Resp C/30s: 呼吸, Pulse C/30s: 脈拍, BM Index: 体動指数

4．人間の睡眠の特徴

昆虫類，魚類，両生類，爬虫類のような下等動物でも行動的に観察される睡眠様現象がある。すなわち，24時間周期で不活動（休息）状態が出現する，不活動期に反応閾値が上昇する，不活動状態はホメオスタシスとサーカディアンにより調節される，など。これらは，すべての生物にとって基本的に共通する現象である。下等動物の不活動状態は，人間の睡眠の“原始的な眠り”に相当すると考えられる。

しかし，人間（成人）の睡眠には，上記の下等動物には認められない，以下のような特徴がある。

- ノンレム睡眠は4段階に細分される。
(段階1，2：浅い睡眠，段階3，4：深い睡眠)
- レム睡眠が存在する(鳥類以上の恒温性哺乳動物のみ)
- ノンレム睡眠とレム睡眠で構成される睡眠単位は約90分である。
- 睡眠前半は段階3，4が顕著，睡眠後半は段階1，2とレム睡眠が顕著。
- 単相性睡眠である。夜間に連続して睡眠が集中。
- 隔離条件下で生体リズムの解離現象が観測される。
(例えば，睡眠覚醒リズムは体温やメラトニンリズムと脱同調する)
- ノンレム睡眠はある程度意志で調節可能。
- 深いノンレム睡眠(段階3 + 4)は入眠後2時間以内に優先的に出現。

- 段階3 + 4の出現量は入眠前の覚醒時間の長さに依存。
- 人の睡眠覚醒リズムは，光だけでなく，光以外の同調因子の影響も受ける。
- 齧歯類のように，サーカディアンリズムに強く支配されない。
- 睡眠中に見た夢を想起して，他人に伝達できる。

人間の睡眠を動物に投影して，動物実験を行う場合，上記のような人間の睡眠の特徴を考慮することが重要である。現在のところ，人間の睡眠を研究するための適切な動物モデルが存在しないので開発する必要がある。

5．睡眠のメカニズム(図3)

眠りは，体内時計(サーカディアンリズム)と恒常性維持(ホメオスタシス)による二つの仕組みにより調節される。

通常，夜の決まった時間帯になるとわれわれは眠気を催し就床する。朝になると目覚め昼間活動する。これは体内時計による調節に従っているからである。体内時計は視床下部の視交叉上核に局在し，主として外界の明暗リズムに同調した約24時間のリズムを刻む。夜間に眠り昼間目覚めて活動するという時間配分は体内時計の働きによる。

つぎに，われわれは，眠りを取ることで睡眠不足が解消されたり，昼寝を取りすぎて夜間眠れなかったりする経験をもつが，これは，一日の睡眠量を一定水準に保とうとする恒常性維持作用に基づく。夜間睡眠は，昼間に蓄積される睡眠不足状態(睡眠要求，睡眠圧)に基づいて量と質が決定されるのである。昼間睡眠不足であれば夜間の睡眠において睡眠量を増やすか，睡眠の質を高めて量を質でカバーする。

睡眠・覚醒を調節している脳部位として，間脳(視床・視床下部)を含む前脳基底部と，中脳・橋・延髄を包括する脳幹の特殊な神経回路網が重要であるが，全貌はいまだ解明されていない。これらの神経機構に対して，睡眠物質や神経伝達物質などによる体液性機構の関連が最近明らかにされてきており，神経性，体液性の両機構は睡眠・覚醒の調節に相互に補完的作用を及ぼしていると考えられる。

主に動物実験に基づいた解剖学的あるいは生理学的研究から，ノンレム睡眠の発現には前脳基底部が，覚醒には脳幹網様体のほかに視床下部や前脳基底部が，レム睡眠の発現には橋を中心とした下位脳幹部が関係している

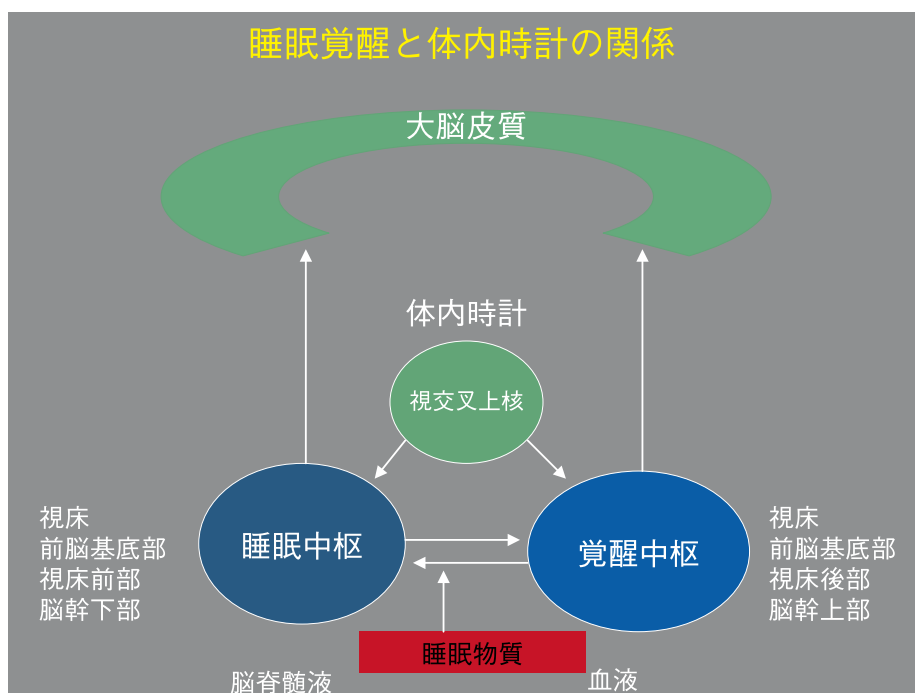


図3．睡眠覚醒と体内時計の関係（説明は本文を参照のこと。）

ことがわかってきている⁸⁾。睡眠，覚醒に関する脳部位は，それぞれ中枢といえるような分化した限局性の領域は存在せず，脳幹から前脳にかけての脳底部に散在性に存在している。それらの睡眠，覚醒をつくり出す領域が機能的に神経ネットワークを形成して，大脳皮質を賦活したり，抑制したりすると考えられる。覚醒系，ノンレム睡眠系およびレム睡眠系の発現，維持，調節にかかわると考えられるニューロンをまとめると，つぎのようになる。

覚醒系：一つは，従来から知られている脳幹網様体の候補として，青班核から起こるノルアドレナリンニューロン，中脳から橋にかけて密集するアセチルコリンニューロン，縫線核から起こるセロトニンニューロンなどがあげられるが，ノルアドレナリン系とアセチルコリン系のニューロンが重要であると考えられている。もう一つの覚醒系は，視床下部・前脳基底部系があり，視床下部後部にあるヒスタミンニューロンにより，大脳皮質やさまざまな部位の神経細胞を興奮させることによって，覚醒の維持や調節を行っている。

ノンレム睡眠系：徐波睡眠の時に高い活動を示すニューロンが前脳基底部の視索前野や視床下部前部で見

つかっており，この領域がノンレム睡眠の発現と維持に関与していることを示している。その神経伝達物質は特定されていないが，抑制性アミノ酸の関与が推測されている。前脳基底部には覚醒系と睡眠系のニューロンが混在していることから，この部位が睡眠・覚醒に関する複雑な制御を行っていることが考えられる。

レム睡眠系：橋を中心とした下部脳幹部が働いていて，アセチルコリンニューロンによる調節を受けていることが知られている。脳幹部のアセチルコリンニューロンは機能的に二群にわけられている。すなわち，一群は，覚醒中には全く活動せず，徐波睡眠になると少しずつ活動し，レム睡眠に入る直前になると活動が亢進し，レム睡眠中は高い活動を維持する。他の一群は，徐波睡眠中は活動レベルが低く，覚醒時とレム睡眠中に活動が上昇することから，これらは皮質脳波の賦活に関与しているものと考えられる。一方，非アセチルコリンニューロンであるレム睡眠発現ニューロンの存在も知られている。グルタミン酸作動性の可能性が考えられている。レム睡眠発現ニューロンはノルアドレナリンやセロトニンなどモノアミンニューロンによって活動が抑制され，モノアミンニューロンの一部はアセチルコリンニューロンに

よって抑制される。このようないくつかのニューロンの抑制性相互作用によって、レム睡眠の周期的発現が調節されている。

6. 睡眠研究の動向

脳の働きによる眠りが科学的に研究されるようになってから半世紀経ち、最近の脳の機能解明研究の進展とともに暗黒の世界であった眠りの世界にもやっと光があてられるようになりめざましい発展をとげている。

1900年代後半になって、睡眠研究にも分子生物学が導入されるようになった。その先駆けとなる最初の研究は、イタリアのグループ⁹⁾により「家族性致死性不眠症」の原因遺伝子が同定され、プリオン病の一種であることが証明された。続いて、アメリカの2つのグループ^{10, 11)}による「ナルコレプシー」の原因遺伝子が発見され、オレキシンの2型受容体遺伝子の異常によることが明らかにされた。その後、時計遺伝子の発見に加えて、遺伝子操作技術の進歩により、睡眠物質の合成酵素や受容体の欠損あるいは過剰発現動物を作成し、それらの動物を用いた睡眠解析など、睡眠を分子生物学的にアプローチする方法が芽生えている。睡眠調節の分子基盤が明らかにされようとしている。従来、睡眠研究はアプリアリに個体レベルでの研究しか対象としていなかったが、ここに至って睡眠の分子生物学的研究が新しい潮流になりつつある。

「4. 人間の睡眠の特徴」の項で述べたように、人間の睡眠には他の哺乳動物にはない特徴があるので、マウス、ラットが繁用される分子生物学的方法論が有効であるか常に念頭に置く必要がある。

おわりに

睡眠は覚醒とともに、われわれの生活の基盤であり、生命活動を動と静の両面より交互に、また相補的に支えていて、共に脳によって能動的に調節され、生体を内外の環境に適応させている。また、睡眠は脳の食物ともいわれ、われわれの精神と肉体の健康にとって欠くことのできない必須のものである。

「24時間社会」を迎えた現在、日常生活のうちで犠牲になりやすいのが睡眠である。睡眠を犠牲にしてきた付

けとして、健康被害のみならず社会的問題や経済的損失を招いている。基本的生理機能である睡眠の役割は極めて大きい。

文 献

- 1) 白川修一郎, 高瀬美紀: 睡眠障害と健康被害・経済的損失. 臨床と薬物治療, 17: 222-226, 1998
- 2) Hobson, J. A.: Sleep, Scientific American Library, New York, 1989
- 3) Aserinsky, E., Kleitman, N.: Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena during sleep. Science, 118: 273-274, 1953
- 4) Watson J.D., Crick, F. H. C.: Molecular structure of nucleic acids. Nature, 171: 737-738, 1953
- 5) Rechtschaffen, A., Kales, A. (eds): A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects. Public Health Service, US Government Printing Office, Washington DC, 1968
- 6) Dement, W., Kleitman, N.: Cyclic variations in EEG during sleep and their relation to eye movements, body motility, and dreaming. EEG Clin. Neurophysiol., 9: 673-690, 1957
- 7) Jouvet, M., Michel, F., Courjon, J.: Sur un stade d'activité électrique cérébrale rapide au cours du sommeil physiologique. C. R. Soc. Biol., 153: 1024-1028, 1959
- 8) 小山純正, 香山雪彦: 睡眠・覚醒の調節にかかわるニューロンの特性. 神経研究の進歩, 39: 16-28, 1995
- 9) Lugaresi, E., Medori, R., Montagna, P., Baruzzi, A., *et al.*: Fatal familial insomnia and dysautonomia with selective degeneration of thalamic nuclei. N. Engl. J. Med., 315: 997-1003, 1986
- 10) Lin, L., Faraco, J., Li, R., Kadotani, H., *et al.*: The sleep disorder canine narcolepsy is caused by a mutation in the hypocretin(orexin)receptor 2 gene. Cell, 98: 365-376, 1999
- 11) Chemelli, R.M., Willi, J.T., Sinton, C. M., Elmquist, J.K., *et al.*: Narcolepsy in orexin knockout mice: molecular genetics of sleep regulation. Cell, 98: 437-451, 1999

The physiological basis of sleep

Yusuke Morita

Department of Integrative Physiology, The University of Tokushima School of Medicine, Tokushima, Japan

SUMMARY

The physiological basis of sleep including its importance was reviewed and discussed. Among the definitions of sleep, Hobson's definition is most reasonable. The reason is that it contains both result of recent progress of sleep science and brain research. It rephrases Abraham Lincoln's famous declaration about government: "Sleep is of the brain, by the brain, and for the brain". Sleep has been thought formally under the unitary theory, but presently under the duality theory. It is due to the two epoch-making discoveries: one is that of EEG and the other is that of rapid eye movement (REM) sleep. Scientific research of sleep was opened by these two discoveries. There are two kinds of states, non-REM sleep and REM sleep, in sleep of higher animals including humans. Those sleep states are defined with EEG, EMG, and eye movements. There are common phenomena of "behaviorally defined sleep" to those of human sleep in the lower animals such as insects, fishes, amphibians, and reptiles. However, there is the characteristic feature in human sleep which is not observed in the lower animals. When conducting an animal experiment, it is necessary to recognize this point. Sleep is regulated under the two control systems: biological clock and homeostasis. As a brain part adjusting sleep and wake, the whole aspect is not yet disclosed, although the special neural network which contains the basal forebrain including the diencephalon (thalamus and hypothalamus) and the brain stem (midbrain, pons, and medulla oblongata) is important. As to these neural mechanisms, relation of the humoral mechanism by the sleep substance, neurotransmitter, etc. has been clarified recently, and it is thought that both the neural and humoral mechanisms exert the complement-action on the mutual regulation of sleep and wake. Recently, the method of approaching sleep in molecular biology has been budding.

In conclusion, it is sleep that is easy to fall victim among everyday life in "24-hour society." As the price at the sacrifice of sleep, not only a health trouble, but also a social problem and an economical loss are caused. The role of sleep, a basic physiological function, should be greatly appreciated. Sleep, with wake, is the physiological basis of our behavior and supports our life activity from both dynamic and static sides, alternately and mutually. Both sleep and wake are regulated by the brain, fitting our living body to internal and external environment. Sleep is food of the brain and essential to the health of our mind and body.

Key words : non-REM sleep, REM sleep, sleep mechanism, circadian and homeostatic control of sleep