睡眠制御機構

筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構機構長

柳沢正史

(聞き手 池脇克則)

睡眠制御機構についてご教示ください。

<東京都勤務医>

池脇 睡眠あるいは睡眠・覚醒制御機構といってもいいのかもしれませんが、この研究に関しては、先生が世界をリードしています。

ちょっと横道にそれるかもしれませんが、先生は、最初から睡眠の研究ではなくて、循環器系のエンドセリンから入られたのですね。どうしてそこから睡眠に移られたのですか。

柳沢 私はアメリカに1991年に移ったのですが、その時点ではエンドセリンという循環器系の因子をずっと研究していました。それと並行して、1996年ぐらいだったでしょうか、ゲノムプロジェクトのおかげで、いわゆるオーファン(孤児)受容体という、要するに相手のわかっていない受容体分子の遺伝子がたくさん見つかってきたのです。鍵穴分子ですが、対応する鍵がわからない。その鍵にあたる分子を見つ

けようという、純粋に生化学的なプロジェクトから入って、あるオーファン 受容体のリガンドを見つけたところ、 それがオレキシンと呼ばれる神経ペプ チドだったのです。睡眠を狙ったわけ ではありませんでした。

そういう生化学的なアプローチで入ったので、最初、機能は全くわからなかったのです。脳にあるものだということはわかったのですが、脳の中で何をやっているのか全くわからなかった。いろいろやっている中で、オレキシンをつくれないマウス、いわゆるノックアウトマウスですね、それを作製して、夜間、暗い中での行動をつぶさに見ていたところ、マウスは夜行性ですので、彼は非常にアクティブに活動しているのですが、突然倒れて止まってしまって、日分ぐらいするとまた突然戻る。

そういう現象が発見されました。「これはなんだ」ということになって、いろいろ調べていくと、いわゆるナルコレプシーですね。ヒトにナルコレプシーという睡眠障害がありますが、それとそっくりの病態だったことが結果的に判明したのです。

それから数年以内に、これはほかの 臨床系の研究者の仕事ですが、ヒトの ナルコレプシーはいわゆる狭義の遺伝 病ではなくて、何らかの原因でオレキ シン産生神経細胞が脱落してしまうこ とによるオレキシン欠乏が原因である という知見が得られました。逆にいう と、オレキシンがないと正しく覚醒が 維持できないということがわかってき たのです。私もそのことが非常に興味 深く、詳しく学んでみたところ、睡眠 というのは基礎科学の観点からはその 時点でほとんど何もわかっていない分 野だということがわかりました。そこ で私も自分の分野を睡眠にどんどん振 っていったのです。

池脇 は虫類レベルに睡眠はあるのかと思ったのですが、ほぼすべての生物にあるということですね。

柳沢 今、私どもの領域のコンセン サスとしては、一応中枢神経系、脳を 持っている動物はすべて眠るというこ とになっています。最近ではクラゲも 眠るという論文が出まして、クラゲは 厳密には脳らしきものは持っていない のですが、けっこう複雑な神経節があ ります。そういうある程度複雑な神経 系を持っていると、なぜか眠らなけれ ばならないのです。

池脇 そういう意味では、すべての 生物に睡眠が保持されているというの は、これは何らかの意義があるはずだ けれども、それさえもまだはっきりわ かっていないのですね。

柳沢 そのとおりで、なぜ我々ヒト を含むすべての動物が眠らなければい けないか。実は明快な答えがまだ得ら れていないのです。例えば、睡眠とい うのは脳の休息期間とよくものの本に ありますが、あれはかなり真実から遠 くて、ご存じのように、睡眠中に脳波 を取っても、大脳皮質の神経細胞はそ れなりに活動を続けているのです。脳 というのは基本的に24時間活動してい る臓器であって、ただ、その活動のモ ードが睡眠と覚醒とではだいぶ違う。 睡眠は、コンピューターにたとえてい うと、スイッチが切れているわけでは なくて、スイッチを入れたままで、オ フライン、つまり外界から一時的に切 り離された状態で、何かメンテナンス 作業を行っているようなイメージです。

池脇 眠っているとはいっても、いつ何が襲ってくるかもわからないので、すっかり休んでしまうと対応できない。ある程度の活動性を保ちながら寝ている。

柳沢 眠っている間も十分に強い外 界刺激が来れば途端に起きますので、 そういう意味でも外界の情報は常に、 意識はないけれども、感知はしている のです。

池脇 質問の睡眠制御機構すべてをお聞きすることは不可能ですが、とても興味があるのは、覚醒している状態から眠るという間の、眠くなって寝ていく。これはどういうプロセスなのでしょうか。

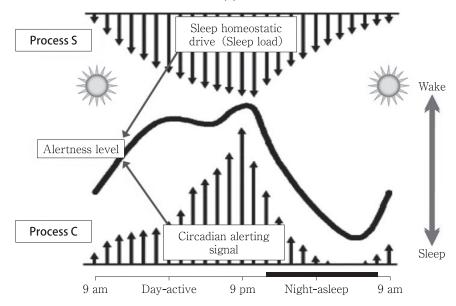
柳沢 睡眠・覚醒の制御といったときに、2つの世界があるのです。1つは、今おっしゃった睡眠と覚醒の切り替えです。実は、いわゆる睡眠ポリグラフを見ながらヒトの被験者に眠ってもらうと、覚醒から睡眠へは1~2秒でぱっと切り替わるのです。もちろん、その間に自覚的にはだんだん眠くなるとか、どこかで意識が薄れていくというプロセスがあるのですが、脳波レベルで見るかぎり、この切り替えというのはけっこう早く、ぱっぱっと切り替わるのです。起きるときも同じです。

そういう1秒ぐらいのオーダーで起こる睡眠・覚醒のスイッチと、それからそのスイッチがどうやって駆動されているか、というのは別の問題で、スイッチを駆動しているのはいわゆる眠気ということになります。もうちょっと専門用語でいうと睡眠圧とか睡眠要求とか、そういう言い方をしますが、この眠気は数時間とか、けっこう長いオーダーで変わっていくのです。教科書レベルで昔からいわれているのは、

ツープロセスセオリーというのですが、いわゆる恒常性制御といって、起きているとだんだん眠気が蓄積していって、眠るとそれが解消される。そういう単純なフィードバックが一つ(図)。

もしこれだけだとすると、朝起きたときが、今まで眠っていたので、一番眠くなくて、昼間、夕方、夜になるにつれ眠気が増していくはずですが、実際そうはならないですね。それはどうしてかというと、もう一つ体内時計による眠気の制御というのがあって、これはさっきの恒常性制御とほぼ逆の方向に働くのです。ですから、体内時計からいうと、若い人だと夜の10時とか11時とか、そのぐらいが一番眠くないのです。それが外界の時計とずれてしまうのが時差ボケです。

なので、臨床的にも例えば不眠を訴える高齢者の方で、「全然寝つけないのです」というのでよく話を聞いてみると、ものすごく早い時間に床について眠ろうとしている。しかし、ツープロセスセオリーから考えれば、例えば8時や9時に寝ようとしてもなかでもないのは当然のことなのです。そういう2つのプロセス、恒常性制御かびっくりしたりとか、非常に興奮する出来事、非常事態に陥るとか、そういうことが起きると、いわゆる眠気が吹っ飛ぶという状態になりますが、それも重要な眠気の制御機構です。



© 2005. Adapted with permission from Kryger MH, Roth T, Dement WC, eds. Principles and Practices of Sleep Medicine. Philadelphia. PA: WB Saunders: 2005.

今の睡眠研究における問題は、そういう眠気の変化というものと、今言ったスイッチ、最終的に睡眠・覚醒を切り替える脳の働き、これが結びついていないのです。スイッチそのものの神経回路は今すごく詳細に解明されつつあって、我々の発見したオレキシンも、その中の一つのコンポーネントです。睡眠・覚醒のスイッチのコンポーネントで、オレキシンがなくなってしまうと覚醒が正しく維持できない。スイッチがすごく不安定になってしまうという状態になります。オレキシンはスイ

ッチを覚醒方向に傾けますので、オレキシンの働きを少し弱めてあげればよく眠れるようになると開発されたのが、 一般名でスボレキサントというオレキシン受容体拮抗薬です。

池脇 時々不眠の質問をいただいて、日本はベンゾジアゼピン、あるいは非ベンゾに依存しているという意味では特殊な国です。その中でこの新しい薬について、どういう特徴があるのでしょうか。

柳沢 いわゆるベンゾ系、非ベンゾ 系と分けていますが、実は両方とも GABA-A受容体の作動薬で、作用機序としては全く一緒なのです。どちらも脳全体に遍在する主要な抑制性の神経伝達物質であるGABAの働きを強めます。ご存じのように、GABA-Aの作動薬は麻酔薬にもなりうるわけで、極端な言い方をすると、麻酔の延長線上のような、脳の働きを強制的に抑えてしまうことで眠りを誘うのです。オレキシンの拮抗薬はそれとは全く作用機序が違っています。先ほど言ったように、オレキシンは内因性の覚醒物質ですので、その働きを抑えることによって、より自然な眠気をもたらすということです。

池脇 ベンゾ系・非ベンゾ系は睡眠 のアクセルを踏むのに対して、オレキ シン受容体拮抗薬のほうは覚醒をブレーキする。相対的に睡眠のほうに傾く。

柳沢 いってみれば、強制的にブレーキを踏んで眠らせるのと、エンジンブレーキのような、アクセルを離すことによって眠るというイメージです。

池脇 同じ睡眠の薬でも何か違う印象ですね。

柳沢 今のところ、発売されてもう 3年か4年たちますが、ほとんどベン ゾ系・非ベンゾ系睡眠薬で問題となっ ているような反跳不眠とか、依存に至 るような傾向がない。現場では切ろう と思えば切れる薬ということになって いるようです。

池脇 どうもありがとうございました。