

臨床心理学特講 8

「眠りを疎かにしている日本社会」

眠りに関する基礎知識を得たうえで、「ヒトは寝て食べて出して始めて活動の質が高まる動物である」との当然の事実を確認し、現代日本が抱えている問題のかなりの部分に、我々が動物であることの謙虚さを失い、眠りを疎かにしたことの報いが及んでいることを認識していただけだと思います。そして願わくばこの講義が皆さんの今後の生き方を考える際の一助になれば幸いです。

1	10月1日	オリエンテーション
2	10月8日	眠りの現状1
3	10月15日	眠りの現状2
4	10月22日	眠りを眺める
5	10月29日	寝不足では・・・
6	11月5日	眠りさえすればいつ寝てもいい？
7	11月12日	眠りと物質
8	11月19日	様々な眠り
9	11月26日	睡眠関連疾患
10	12月3日	眠りの社会学
11	12月10日	スリープヘルス
12	12月17日	Pros/Cons
13	1月7日	休講(四快と考えることのすすめ)
14	1月14日	まとめと試験
15	1月28日	予備日

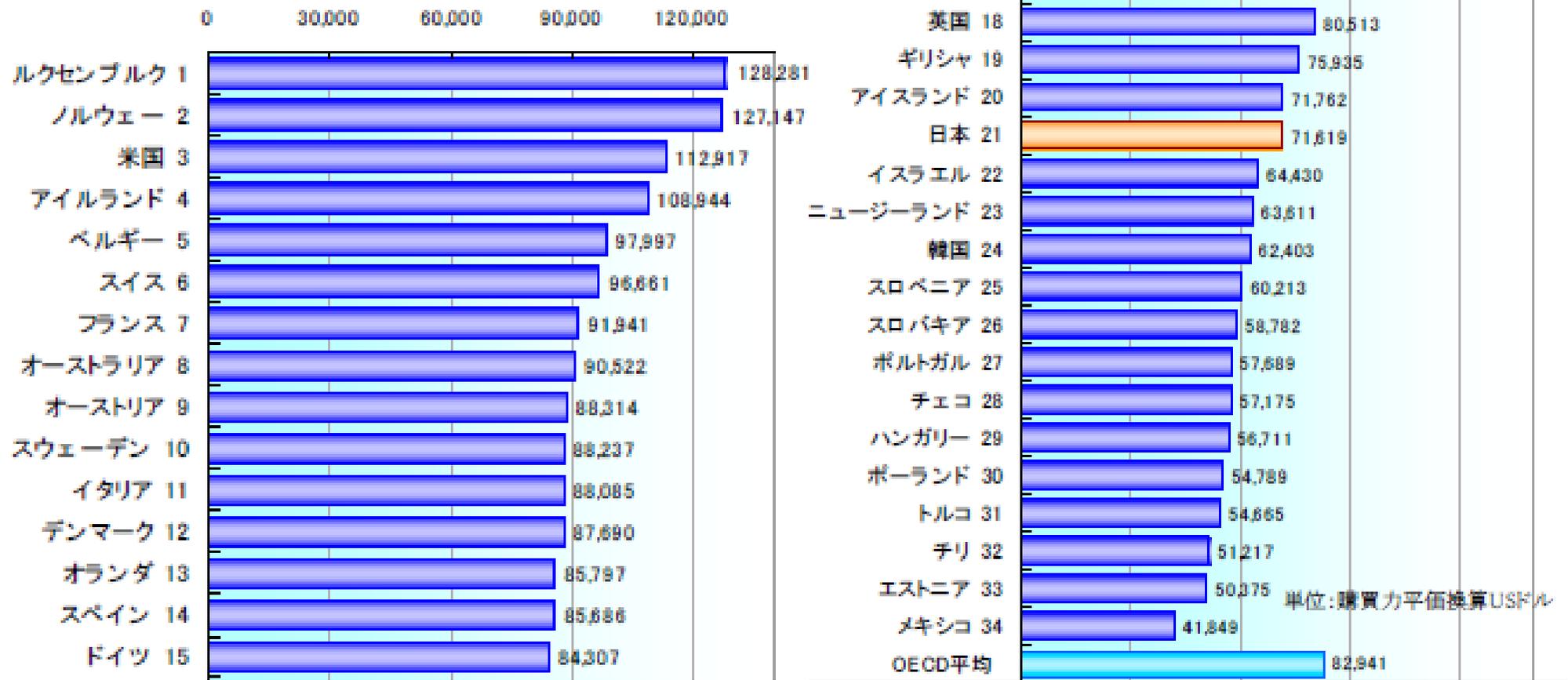
Take home message 6

ヒトは昼行性の動物

クイズ ○か×かで答えてください。

- 日本の労働生産性は主要先進7カ国で最下位
- 日本の交通事故での死者は年間1万人
- 日本の自殺者数は年間1万人
- 乗るなら飲むな
- 寝だめはできる
- 寝る子は育つ
- 寝ないと太る
- 乗るなら眠れ

(図3-3)OECD加盟諸国の労働生産性
(2012年／34カ国比較)



「労働生産性」とは一定時間内に労働者がどれくらいのGDPを生み出すかを示す指標。OECD (Organization for Economic Cooperation and Development, 経済協力開発機構) 加盟34カ国の平均以下で第21位。主要先進7カ国では1994年以降20年連続最下位。

クイズ ○か×かで答えてください。

- 日本の労働生産性は主要先進7カ国で最下位 ○
- 日本の交通事故での死者は年間1万人 × (4373、2013)
- 日本の自殺者数は年間1万人 × (27195、2013)
- 乗るなら飲むな ○
- 寝だめはできる ×
- 寝る子は育つ ○
- 寝ないと太る ○
- 乗るなら眠れ ○

クイズ ○か×かで答えてください。

- 日本の1-19歳の死亡原因トップは不慮の事故
- 日本の20-39歳の死亡原因トップは自殺
- 日本女性のがん死亡率トップは乳がん
- 日本男性のがん死亡率トップは肺がん
- 日本の人口は増えている
- 2013年の日本の出生数は102.9万人
- 2014年発表の世界の人口は70億人

なぜヒトの生体時計の周期は24時間ではないのか？

- 体時計の周期は自律神経の働きと同じで、自分の意志ではどうにもならない。それを踏まえて、なぜヒトの生体時計の周期は24時間ではないのかを問うてみた。
- たとえばマウスは23.5時間、ラットは24.5時間。
- またヒトという生物は昼行性。

なぜ生体時計の周期は24時間ではないのか？

- 地球の周期が正確には24時間ではないから、少しずれている方が予備の体力・エネルギーみたいなものを蓄えることができるからではないか、24時間だと地球の周期に合わせるという作業をしないので身体が怠けてしまう、日の出日の入りが一定時刻ではないから、太陽の出ている時間が24時間周期ではないから、24時間に固定されていると思わぬ様々な状況に身体が対応できなくなってしまう、順応しやすいように、

昼行性の動物であるヒトが なぜ夜行性になりたがるのか？

- 睡眠時間を減らしても自分の趣味に費やしたい、時間が足りない、夜は自分が自由に使える時間、かっこいい、憧れ、大人であることのアピール、ヒトは多少睡眠が足りなくても生きていける、やるが多すぎる、社会全体が眠らない社会、寝るのはもったいない、自分の時間を夜に確保、多様な娯楽の提供、得をした気になる、たくさん遊べる、達成感がある、オールはかっこいい、時間をつくりやすい、試練を達成した自己満足に浸れる、有効に使える、静かで集中できる、少し非日常で楽しい、楽しい、いけないことをしているけどやめられない感覚、ヒトと違っていたい、やるが多すぎるので夜も使わないと間に合わない、寝る間を惜しんで仕事をするのが評価される文化、徹夜を自慢し合う、昼間を無駄に過ごした結果、ヒトは夜行性になりやすい、

なぜ夜のバイトは時給が高いのか？

今日のテーマは「眠りと物質」

- 眠りに関係する物質をあげてください。

睡眠物質

- 睡眠欲求の高まった動物の体内に自然な眠りをもたらす物質, すなわち“睡眠物質”が蓄積し, その作用で睡眠がもたらされるという考えがある.
- 睡眠物質を探し当てる研究を考えてみて。

不眠動物の脳質中に証明し得たる 催眠性物質＝睡眠の真因

- 石森國臣. 日本医学雑誌. 1909;23:17-45

- 5匹の親犬から生まれた子犬10匹を準備し、それぞれ対照群5匹、断眠群5匹に分け同じ親から生まれた子犬がそれぞれ対になるようにした。(断眠とは、眠りを断つ、眠らせないでおく、という意味)
- 断眠群の子犬は24 - 113時間断眠され、対照群は通常の睡眠覚醒サイクルで過ごさせた。
- 2グループそれぞれの子犬の脳をクロロフォルム麻酔下で取り出し、4種類のカテゴリーで抽出物を得た。
- 熱に安定でアルコール可溶性のある抽出物が断眠群で増加していた。
- 次の実験として子犬2匹と成犬1匹に断眠群および対照群それぞれの抽出物を皮下注射しその効果を比較した。
- 断眠した子犬からの抽出物を投与された犬は20～60分で睡眠状態を示したが、対照の子犬の脳抽出物を同様に投与しても睡眠は観察されなかった。
- 睡眠物質の存在が証明されたが、化学構造など物質の正体を明らかにするには至っていない。

睡眠物質

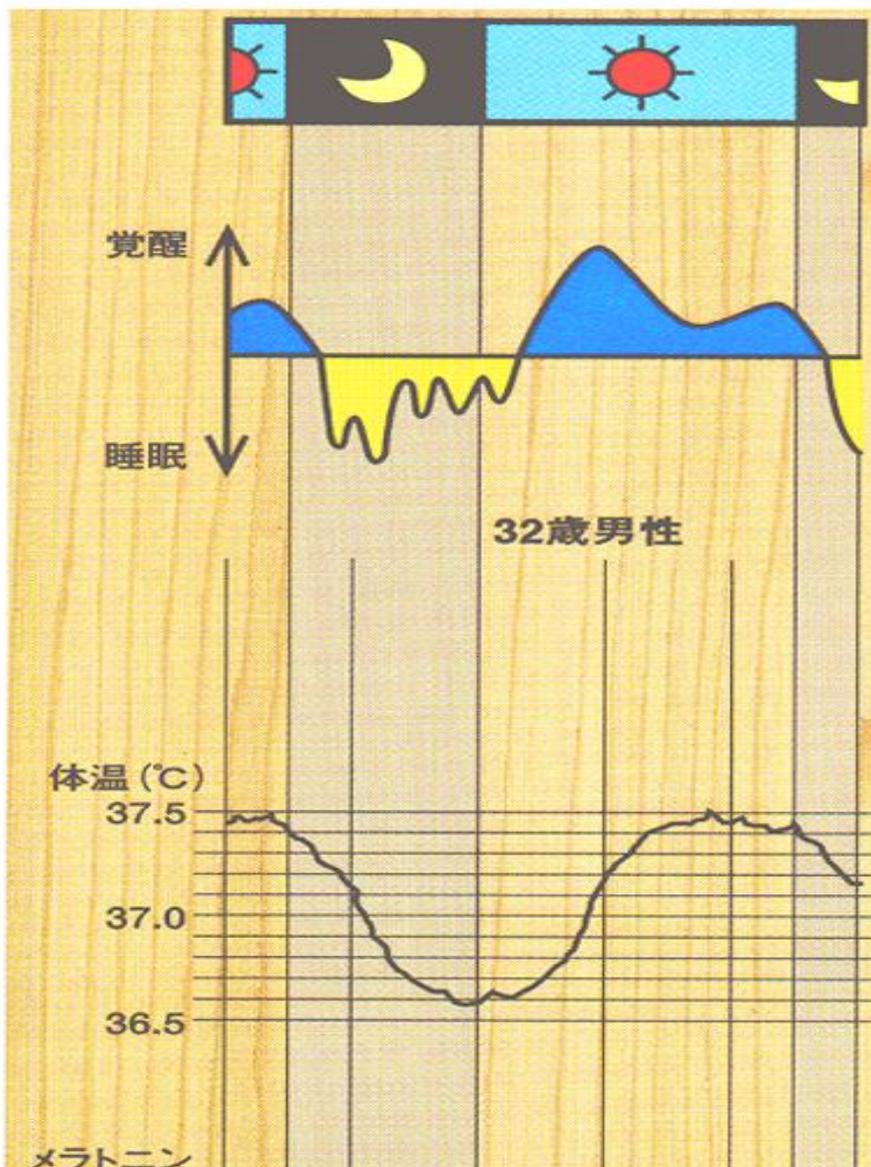
- 本格的な睡眠物質の同定は, Monnierらのグループが1977年に成功したdelta sleep-inducing peptide (DSIP)に始まる. DSIPは, ウサギの視床を低頻度刺激して徐波睡眠を誘発し, その徐波睡眠中のウサギの血中から分離された.

- 井上昌次郎らが断眠ラットから睡眠促進物質を抽出、有効成分としてウリジンと酸化型グルタチオンを同定。

ムラミルペプチドとサイトカイン

- 断眠ヤギの脳脊髄液から抽出され、後年ヒトの尿からも抽出されたムラミルペプチド (Krueger ら, 1982) は、徐波睡眠を誘発すると同時に発熱をきたす。その後の検討で、生体が細菌やウイルスに感染すると、それらが体内で分解されて生じた物質、すなわち細菌ではムラミルペプチドや内毒素、またウイルスでは二重鎖RNAが、インターロイキン 1β 、インターフェロン α 、腫瘍壊死因子 α などのサイトカインの産生を促進し、その結果発熱、食欲抑制に加え、徐波睡眠が増加しレム睡眠が減少することがわかった。サイトカインの多くは種々の免疫機能を有している。感染に際して眠くなるのはサイトカインを介しているとする、この睡眠欲求は免疫機能と密接に関連しているわけで、睡眠は生体防御反応の一部といえる。

熱が出ると眠くなる1



熱が出ると眠くなる2

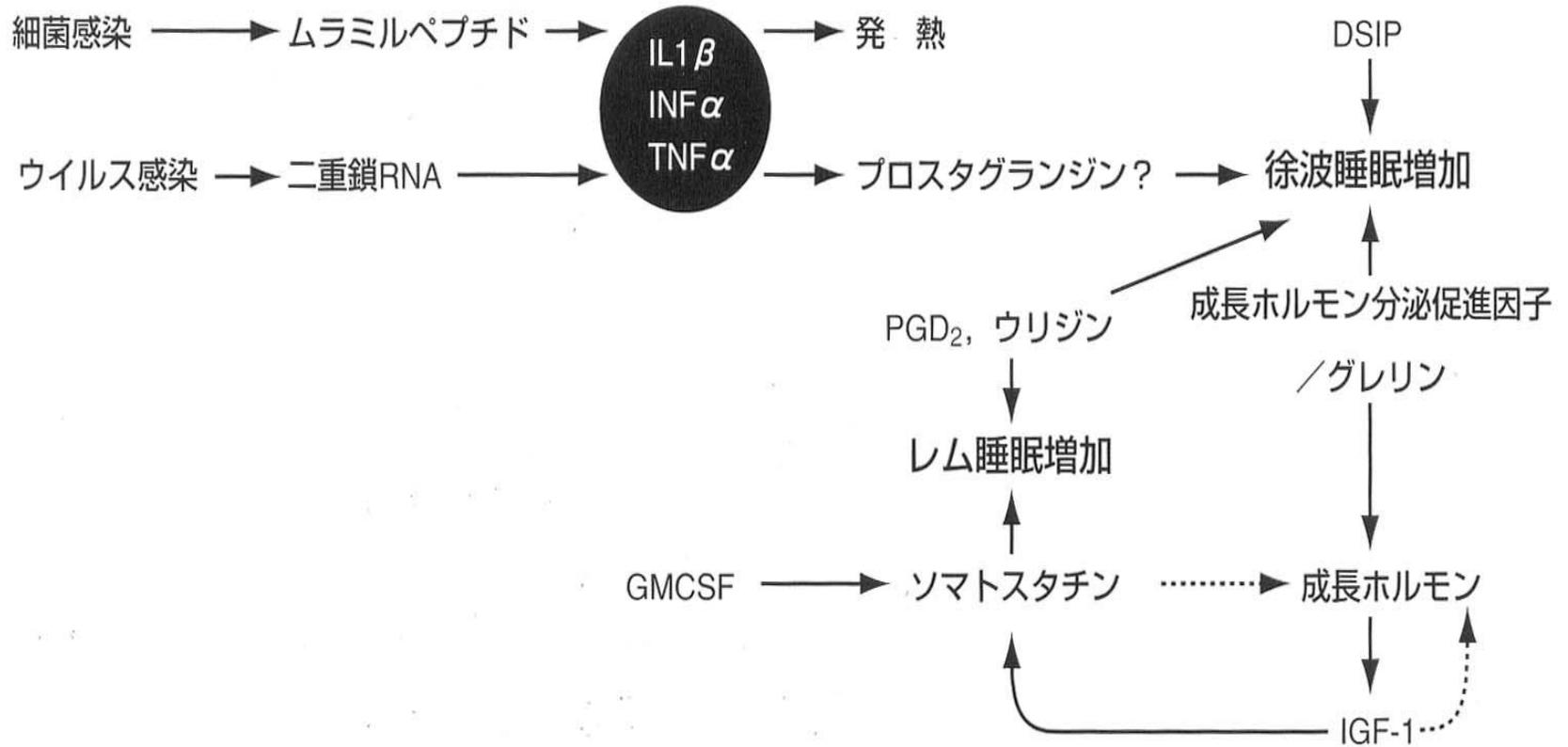
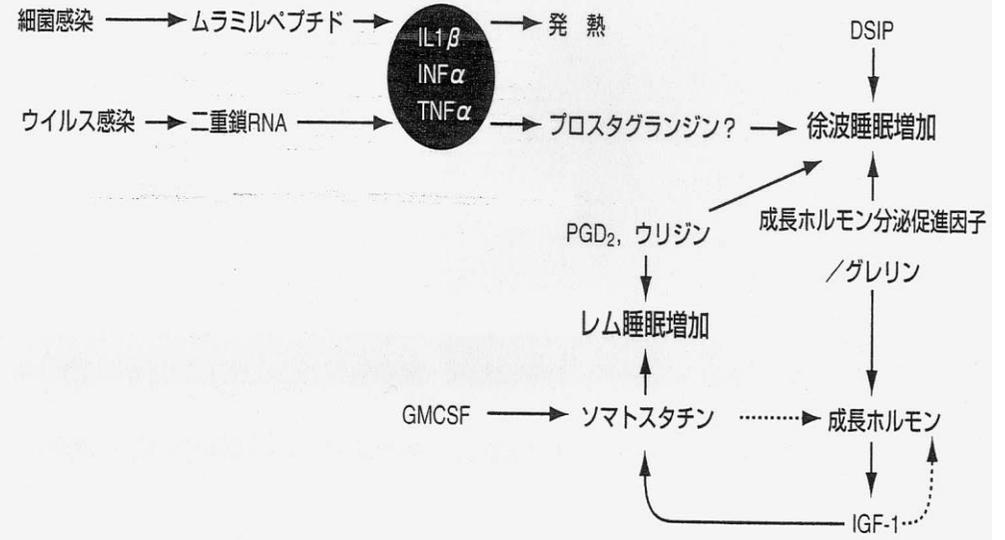
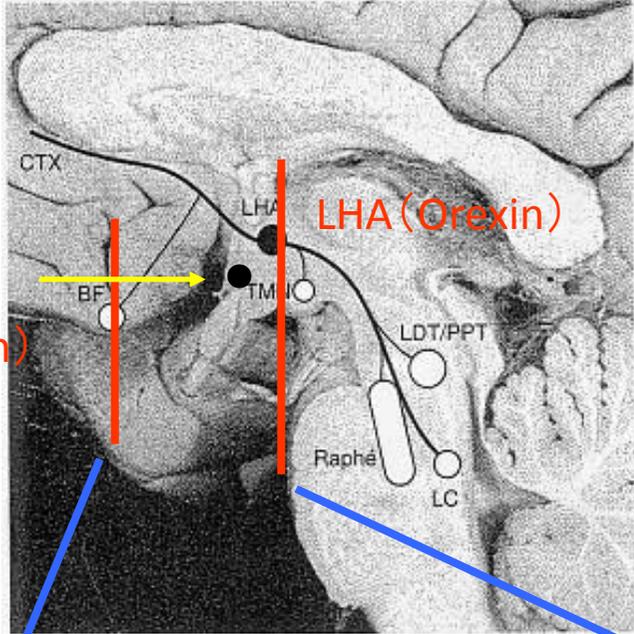


図 29 サイトカイン、ホルモンと睡眠とのネットワークの一端
破線は抑制

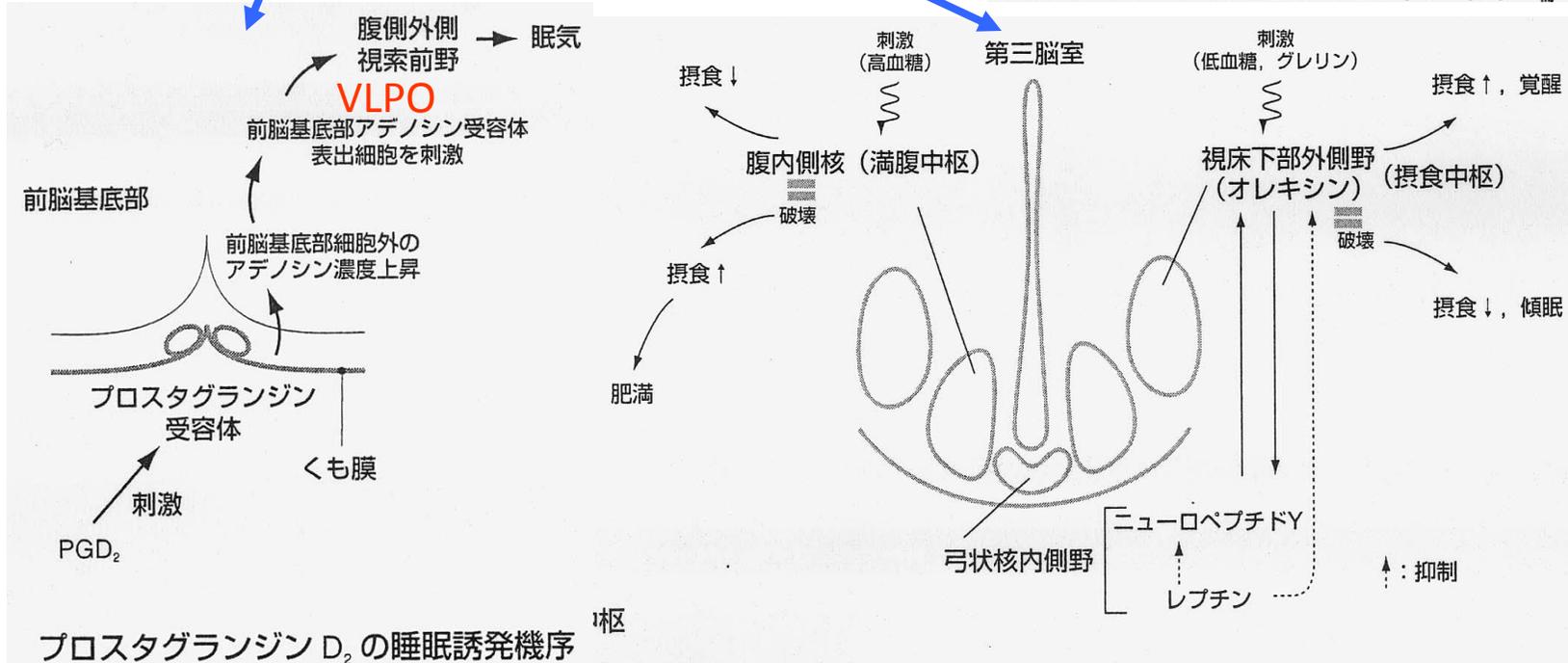
プロスタグランジンD₂

- プロスタグランジンD₂が眠りをもたらし働きについては、睡眠中枢との関係も分かってきています。

VLPO
(GABA, Galanin)

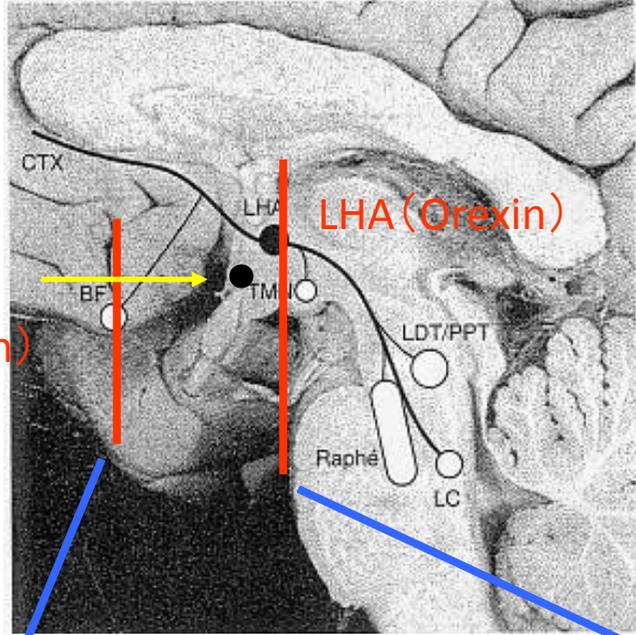


サイトカイン、ホルモンと睡眠とのネットワークの一端

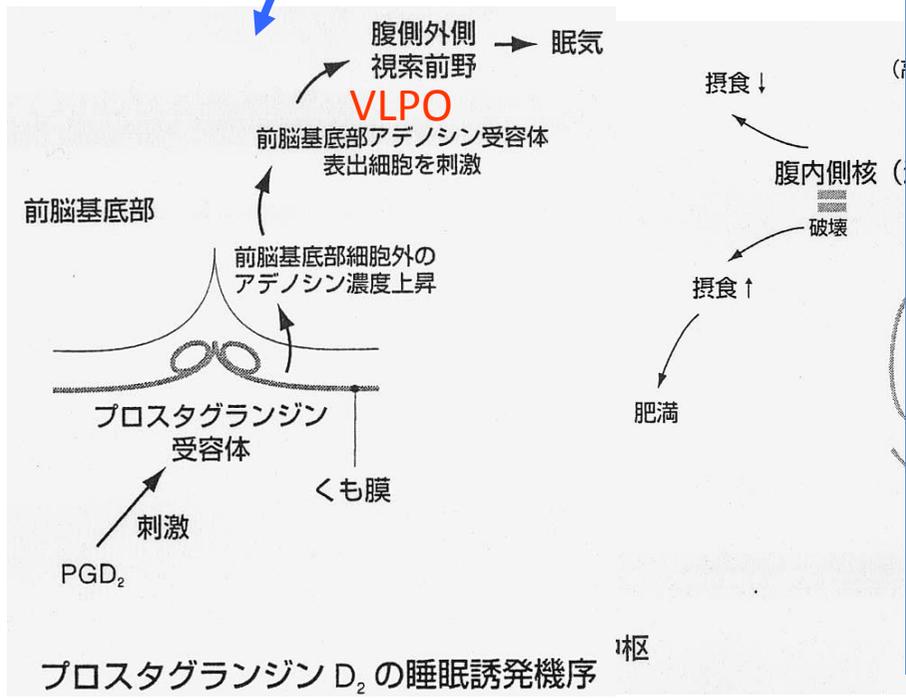


プロスタグランジン D₂ の睡眠誘発機序

VLPO
(GABA, Galanin)



プロスタグランジンD₂の受容体は前脳基底部という場所の脳を包んでいるクモ膜にあることがわかり、その受容体の刺激で局所のアデノシンという物質の濃度が上昇、前脳基底部近傍に広く分布するアデノシンA_{2A}受容体発現神経細胞を活性化します。そしてこの細胞の活性化が睡眠中枢とされている腹側外側視索前野の働きを高めて眠りがもたらされる、と考えられています。

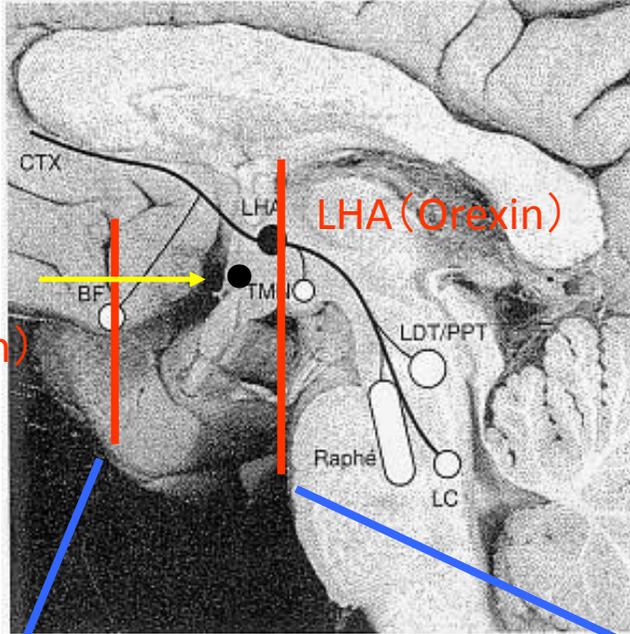


アフリカ睡眠病 (sleeping sickness)

- [ツェツェバエ](#)が媒介する寄生性原虫[トリパノソーマ](#)によって引き起こされる[人獣共通感染症](#)。
- [アフリカのサハラ以南](#)36ヶ国6千万人の居住する領域における[風土病](#)。新規患者数は減りつつあり2007年には1万人ほど。
- はじめは発熱・頭痛・関節痛といった症状が認められ、原虫が[循環系](#)に広がるにつれ[リンパ節](#)が大きく腫れる。これを放置すると、感染者の生体防御機構をくぐりぬけ、貧血や内分泌系・心臓・腎臓の疾患を示す。
- 原虫はやがて[血液脳関門](#)を通過して[神経疾患](#)を引き起こす。神経痛について、錯乱や躁鬱のような単純な精神障害が現れる。その後睡眠周期が乱れて昼夜が逆転し、昼間の居眠りや夜間の[不眠](#)となる。そのうち常に朦朧とした状態になり、さらには昏睡して死に至る。
- 治療しなければ致命的であり、神経症状が出現すると、治療したとしても不可逆的な神経傷害を受けることがある。

- ツェツェバエによって媒介されるトリパノソーマ原虫の感染が原因のアフリカ睡眠病の患者さんでは、脳脊髄液中のプロスタグランジンD2濃度が上昇していることが知られている。

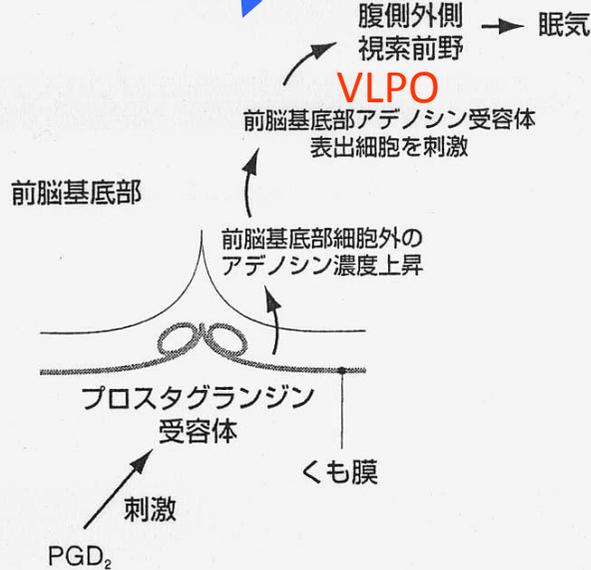
VLPO
(GABA, Galanin)



なおカフェインの覚醒効果について、グルタミン酸を介してヒスタミン含有神経細胞を刺激する事でもたらされる可能性も指摘されている(Johnら、2014)。カフェインがグルタミン酸含有細胞を刺激する部位は同定されていないが、ヒスタミン含有細胞に投射するグルタミン酸含有細胞は、局所のアストロサイトその他、ブローカの対角帯、外側視索前野、視床下部前外側部に存在(Yang Hatton, 1997)し、さらに乳頭結節核のヒスタミン含有細胞に分布しているオレキシン細胞の末端にはオレキシンとグルタミン酸が共存(Torrealba et al., 2003)し、両者はともにヒスタミン含有細胞を興奮させるという。

カフェインは眠気を覚ます

眠気覚ましの効果があることがよく知られている物質にカフェインがありますが、カフェインはアデノシンA_{2A}受容体を塞いでしまって、アデノシンA_{2A}受容体発現神経細胞の活性化→腹側外側視索前野の活性化、というルートが働かないようにしてしまうことで、眠くならなくするようです。



プロスタグランジンD₂の睡眠誘発機序

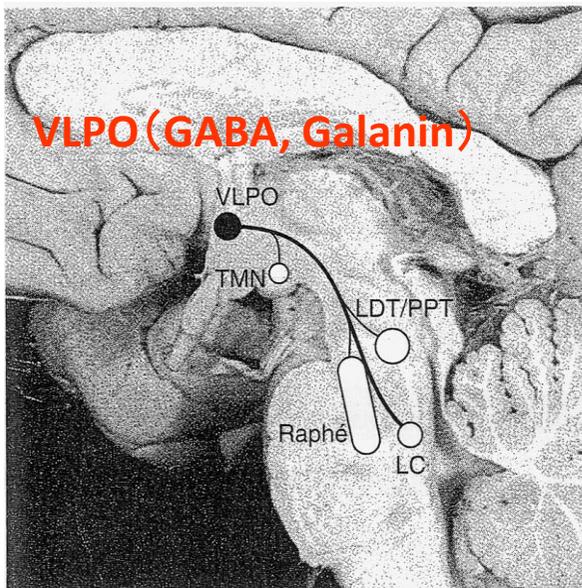


図 32 腹側外側視索前野 (ventrolateral preoptic area: VLPO) からの投射をヒト脳の正中矢状断面に示す

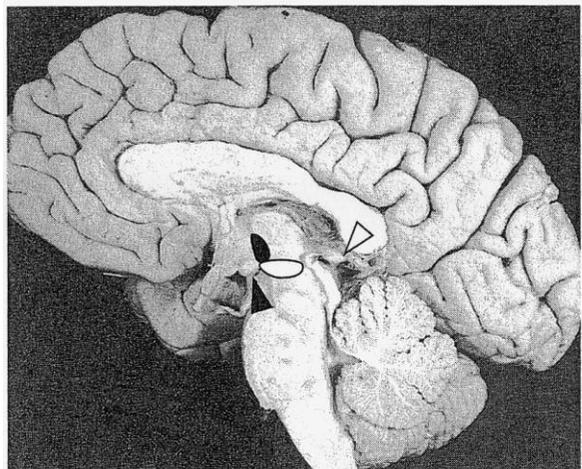
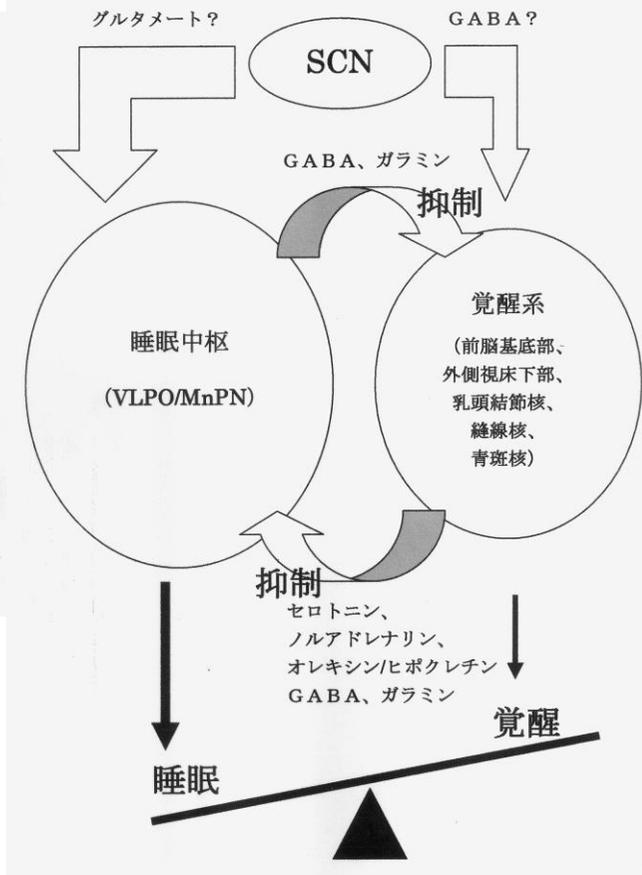
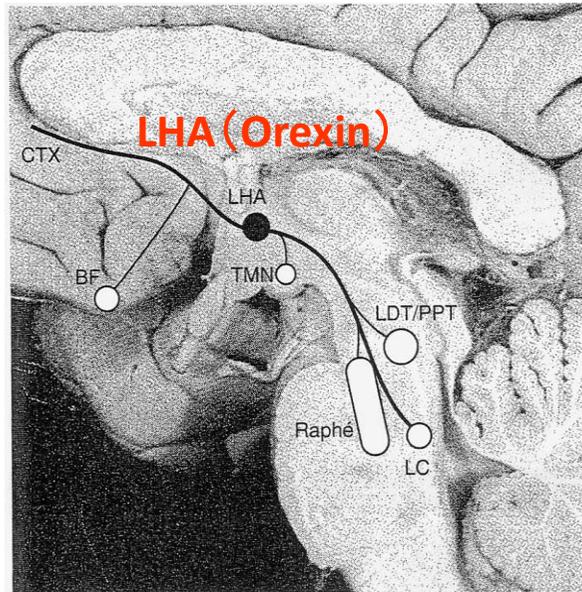
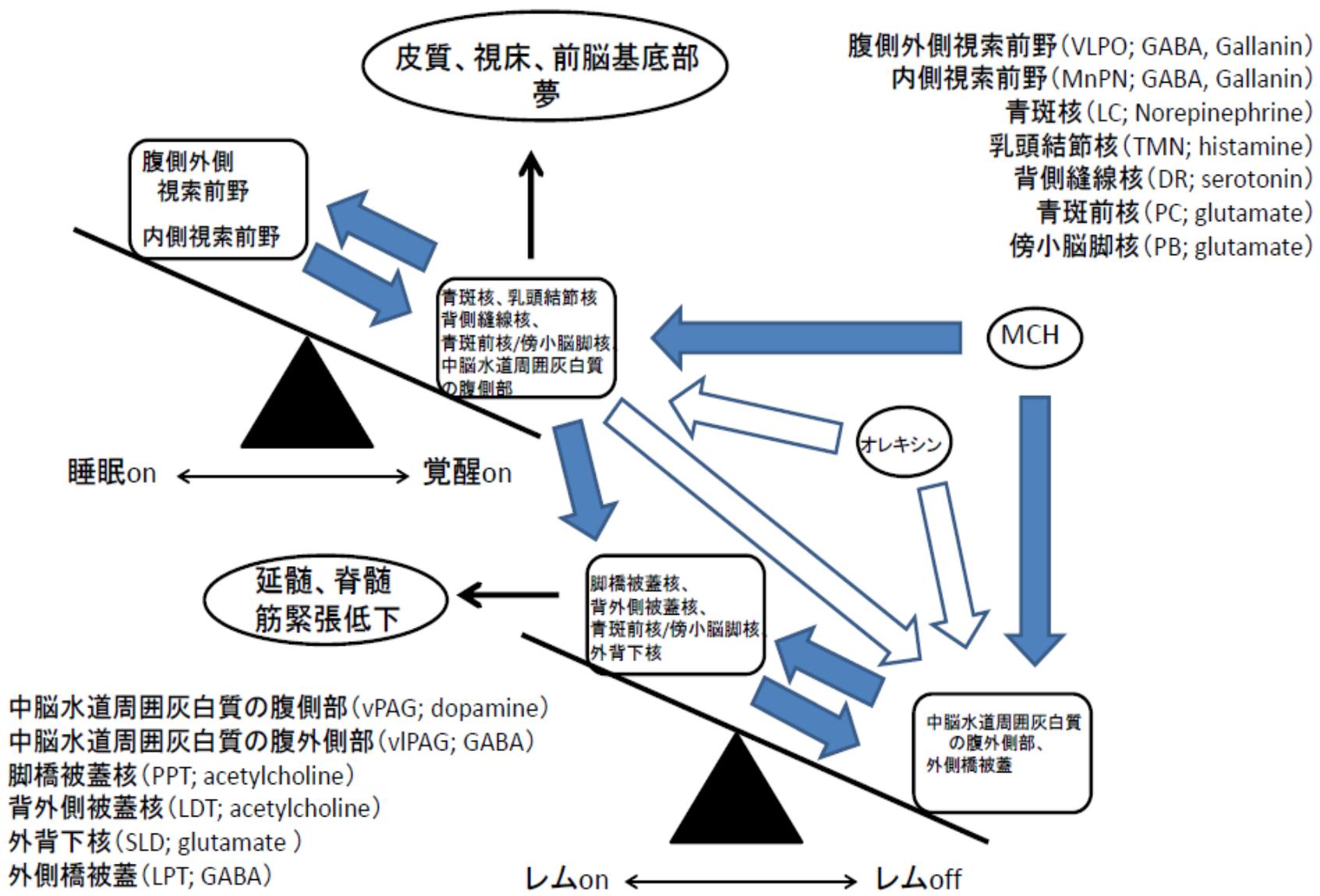


図 31 Economo の睡眠調節中枢を示すヒト脳の正中矢状断面
白抜き部分の病変が傾眠をもたらす、黒塗りの部分の病変が不眠をもたらす。白抜きの矢頭は松果体を、黒塗りの矢頭は乳頭結節を示す。



黒塗り病変で不眠 →
睡眠中枢 (視床下部前部)
VLPO (GABA, Galanin)

白塗り病変で傾眠 →
覚醒中枢 (視床下部後部)
TMN (Histamine)、LHA (Orexin)



寝ないと 太る

[Taheri S, Lin L, Austin D, Young T, Mignot E.](#)

Short sleep duration is associated with reduced leptin, elevated ghrelin, and increased body mass index.
PLoS Med. 2004 Dec;1(3):e62.

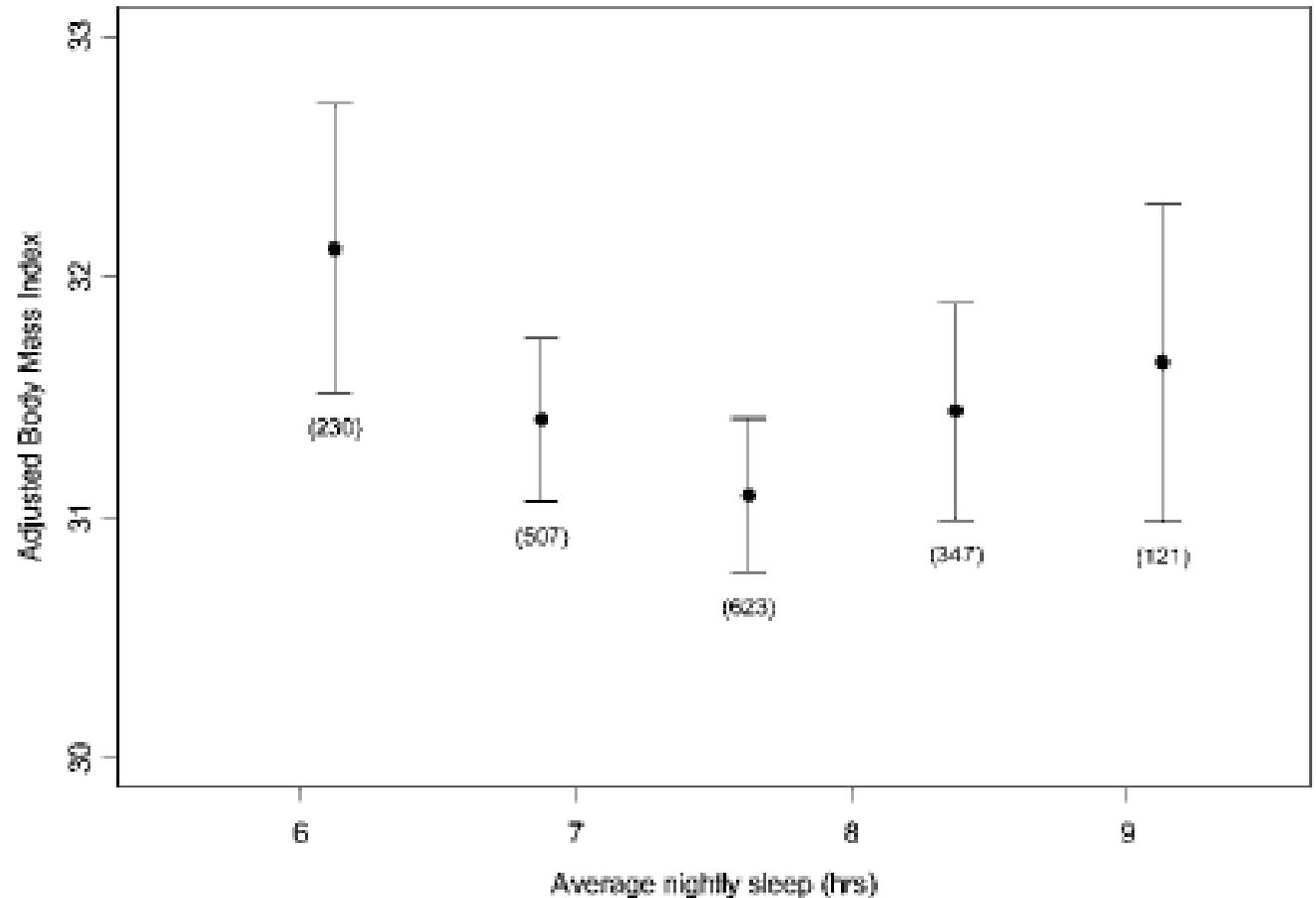


Figure 2. The Relationship between BMI and Average Nightly Sleep
Mean BMI and standard errors for 45-min intervals of average nightly sleep after adjustment for age and sex. Average nightly sleep values predicting lowest mean BMI are represented by the central group. Average nightly sleep values outside the lowest and highest intervals are included in those categories. Number of visits is indicated below the standard error bars. Standard errors are adjusted for within-subject correlation.

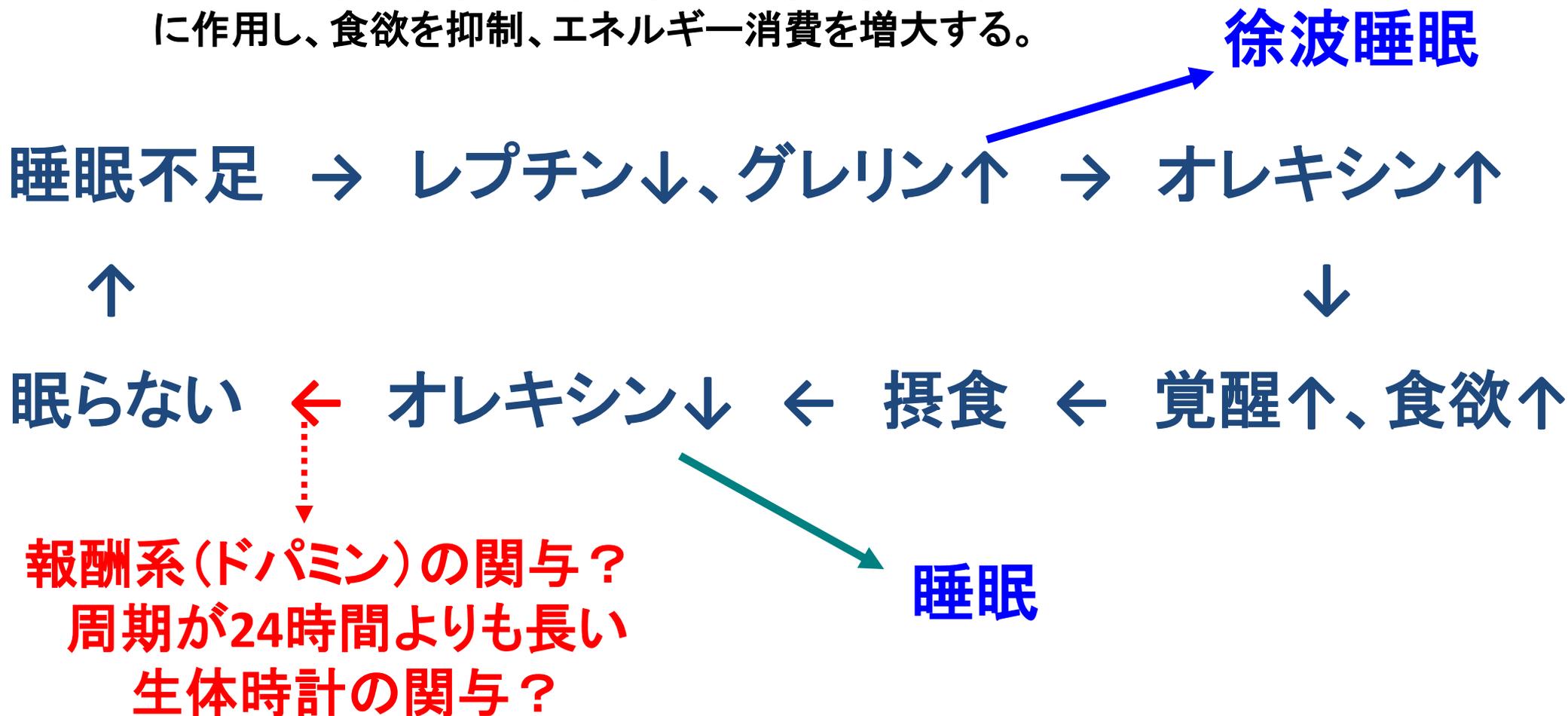
グレリン、レプチン、オレキシン

- 睡眠時間を制限すると、レプチンが減ってグレリンが増え、体重が増す (Taheri et al, 2004)。
- レプチンは食欲を落とすが、グレリンは食欲を高める。レプチンが減りグレリンが増えると、今度はオレキシンという覚醒を促し、食欲を増す作用のあるホルモンを分泌させる神経細胞が興奮する。眠りを減らすと、レプチンが減り、グレリンが増え、オレキシンが増え、「起きては食べる」といういわば「肥満の連鎖」からヒトは抜けだすことが難しくなるのかもしれない。

肥満の連鎖

青は安全弁、赤は危険な連鎖への第一歩？

- ・グレリンは強力な摂食促進作用を持つペプチド。
- ・レプチンは脂肪細胞より分泌され、中枢(視床下部)に作用し、食欲を抑制、エネルギー消費を増大する。



ナルコレプシー

- ナルコレプシーは①日中の耐え難い眠気、②強い情動(喜びや驚き)で誘発される脱力発作(カタプレキシー)、③入眠時幻覚、④入眠麻痺、を主徴とする。
- 覚醒作用、摂食促進作用を有するペプチドであるオレキシンの髄液中の濃度が特に情動脱力発作を伴う例で低下している場合が多い(武村ら2007)。

睡眠物質はたくさんある。

- 有機臭化化合物であるガンマブロムのレム睡眠増加 (Torii, 1973)、oleamideという内因性の脂質の睡眠誘導作用も報告されている (Cravatt ら1995)。さらに覚醒 (Xuら 2004) と不安 ([Okamura](#) & Reinscheid 2007) をもたらず物質 (NPS; Neuropeptide S) も同定されている。
- ラベンダーやオレンジの香りには睡眠促進効果があり、逆にジャスミンの香りには興奮作用がある。またレタスの成分ではラックコピクリンやラクッシン, セロリの成分ではセリネンが睡眠誘発に有効な成分といわれている。

抗ヒスタミン剤による眠気

- なお眠気をもたらす物質として、一昔前の風邪薬があります。風邪薬の成分の中の抗ヒスタミン剤に眠気をもたらす働きがあります。
- 覚醒中枢を担っている乳頭結節核の神経細胞はヒスタミンを神経伝達物質として持っていますが、これはヒスタミンには覚醒作用がある、ということです。
- ですからヒスタミンの働きを抑える抗ヒスタミン剤には、覚醒を抑える作用、すなわち眠気をもたらす働きがあるというわけです。

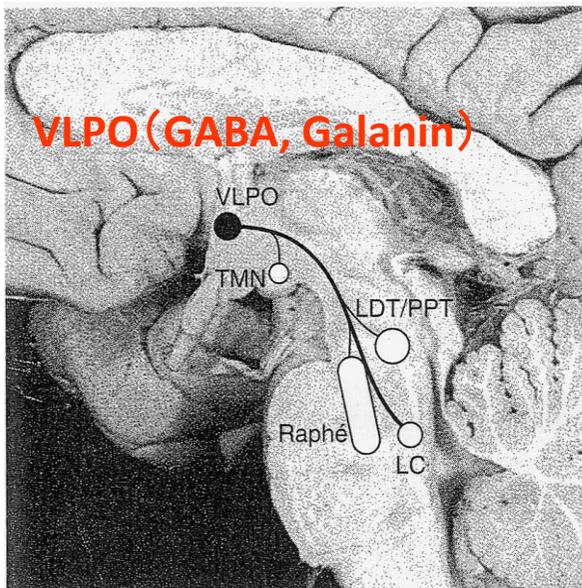


図 32 腹側外側視索前野 (ventrolateral preoptic area: VLPO) からの投射をヒト脳の正中矢状断面に示す

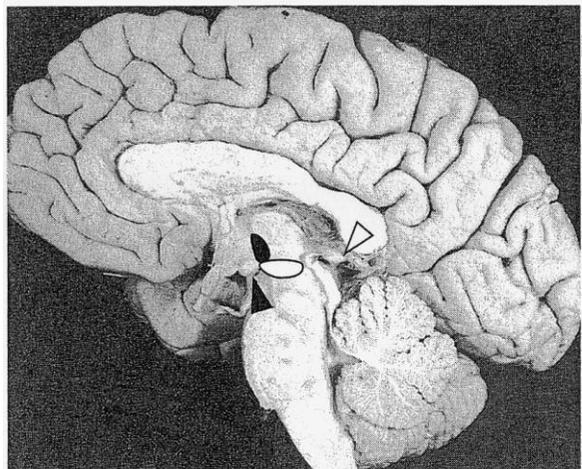
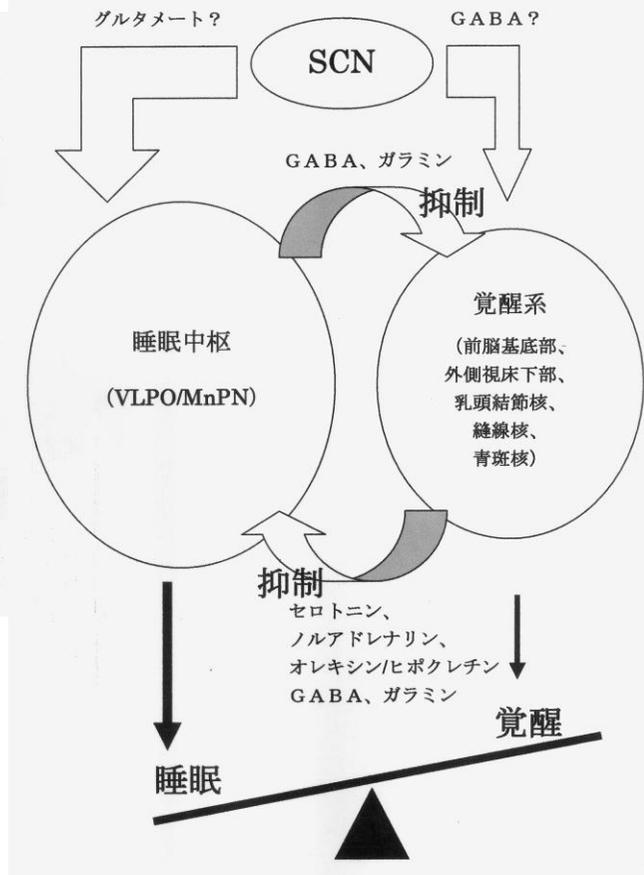
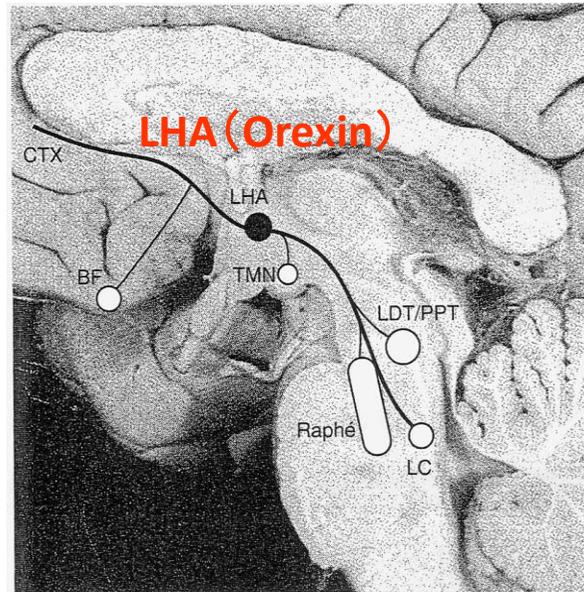


図 31 Economo の睡眠調節中枢を示すヒト脳の正中矢状断面
白抜き部分の病変が傾眠をもたらす、黒塗りの部分の病変が不眠をもたらす。白抜きの矢頭は松果体を、黒塗りの矢頭は乳頭結節を示す。



黒塗り病変で不眠 →
睡眠中枢 (視床下部前部)
VLPO (GABA, Galanin)

白塗り病変で傾眠 →
覚醒中枢 (視床下部後部)
TMN (Histamine)、LHA (Orexin)

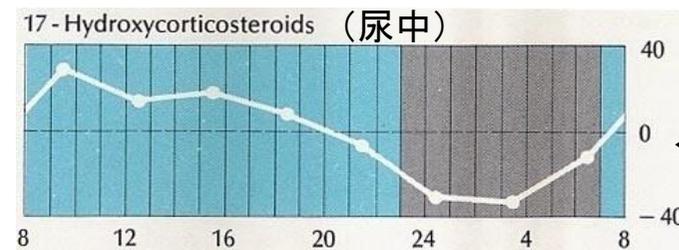
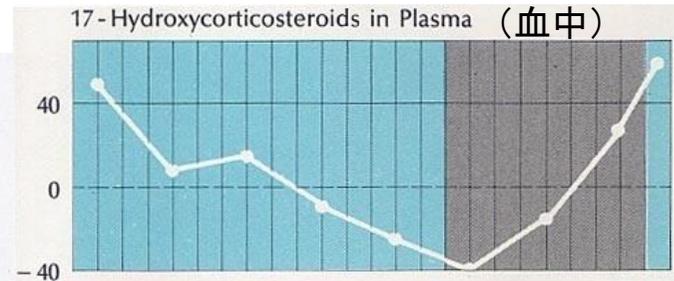
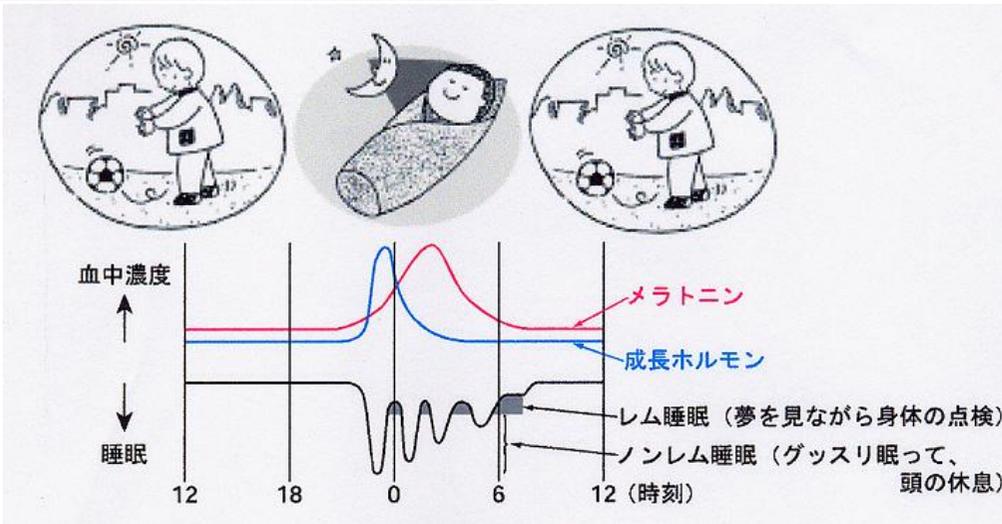
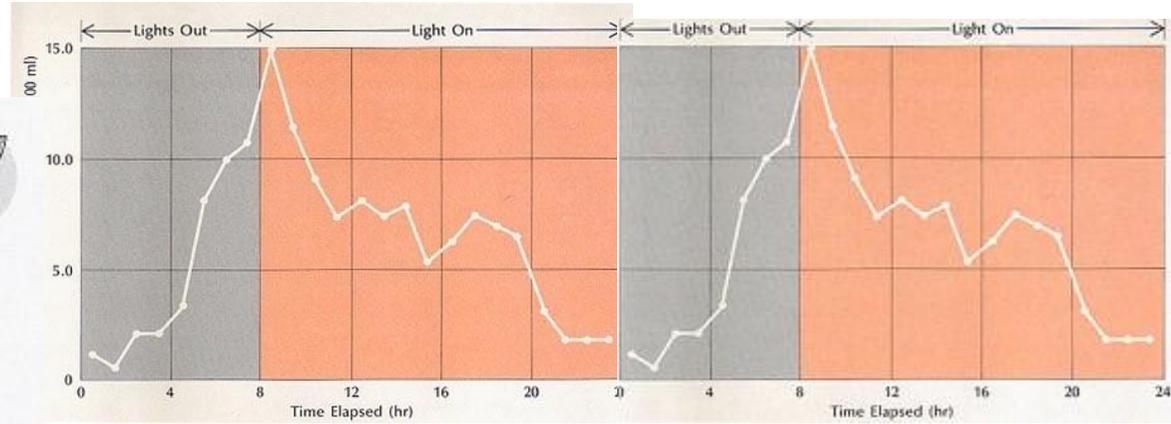
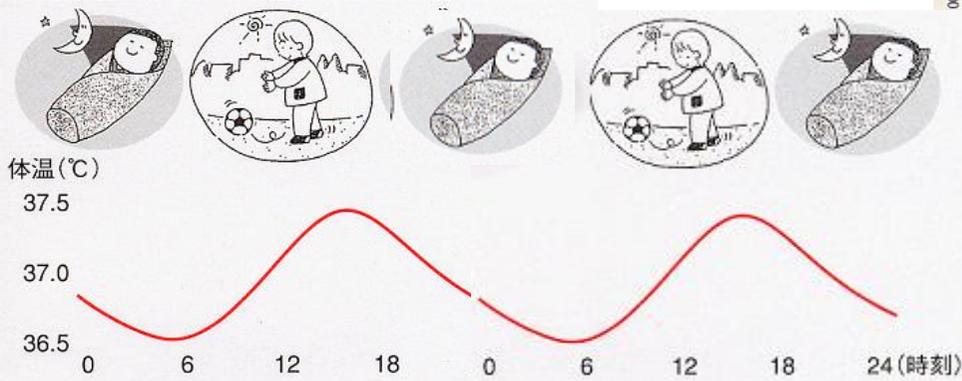
抗ヒスタミン剤による眠気

- ではなぜ抗ヒスタミン剤が風邪薬に用いられるのでしょうか。これはヒスタミンが刺激してその効果を表す受容体の中のH1受容体という受容体が刺激されると、血管が拡張し、アレルギーの際に認めるくしゃみや鼻水が現れるからで、このようなヒスタミンの働きを抑える抗ヒスタミン剤は、くしゃみや鼻水を抑えるのです。なお古くから用いられている抗ヒスタミン剤（第一世代の抗ヒスタミン剤）は容易に脳内に入り、乳頭結節核のH1受容体の働きを抑え、眠気をもたらしたのですが、最近開発されている第2世代の抗ヒスタミン剤は比較的脳に入りにくく、眠気という副作用も出現しにくいとされています。

メラトニン

- **酸素の毒性から細胞を守り、眠気をもたらすホルモン**

様々な概日リズム(睡眠・覚醒、体温、ホルモン)の相互関係



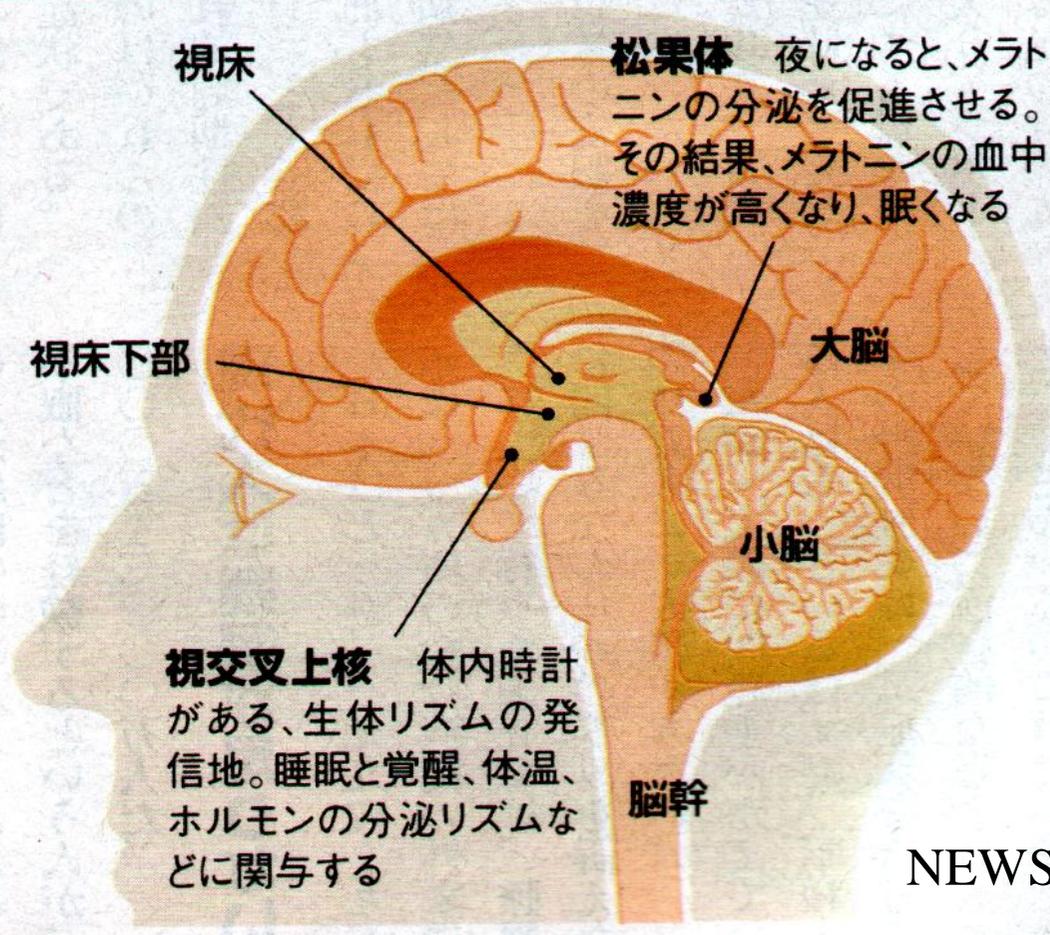
コルチコステロイドの日内変動

朝高く、夕方には低くなるホルモン

朝の光で周期24.5時間の生体時計は
毎日周期24時間にリセット

「目覚まし時計」は脳にある

人間の生体リズムをコントロールする体内時計は、1日約24.5時間のサイクルになっている。そのため脳の視交叉上核が毎朝、太陽の光を視覚で認識することによって生体リズムを1日24時間に調整している。



メラトニンの働き

抗酸化作用(老化防止、抗ガン作用)

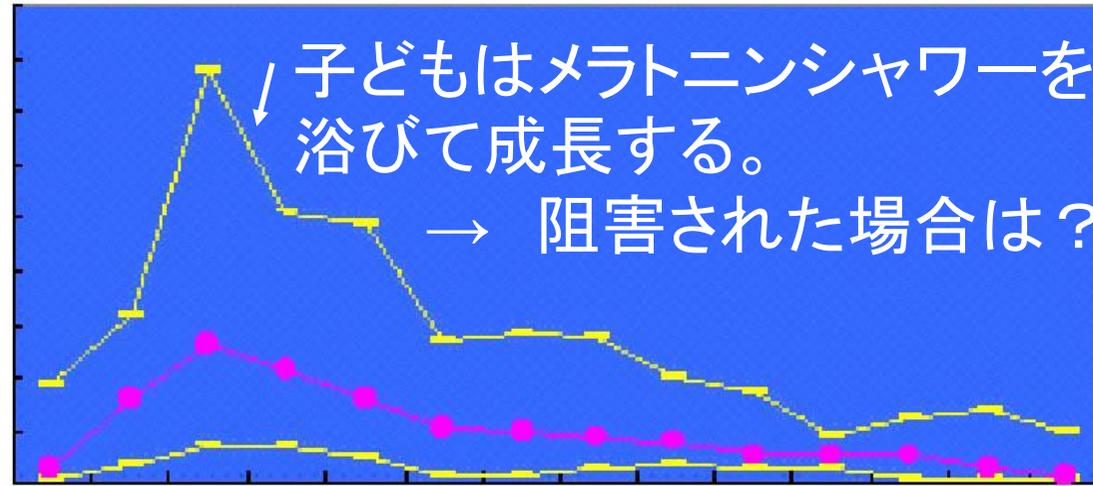
リズム調整作用(鎮静・催眠)

性的な成熟の抑制

メラトニン分泌は光で抑えられる。

メラトニンの夜間の血中濃度の年齢による変化

pg/ml
900
800
700
600
500
400
300
200
100
0



Waldhauser ら1988

<0.5 0.5-1 1-3 3-5 5-7 7-9 9-11 11-13 13-15 15-20 20-35 35-50 50-70 70-90

年齢(歳)

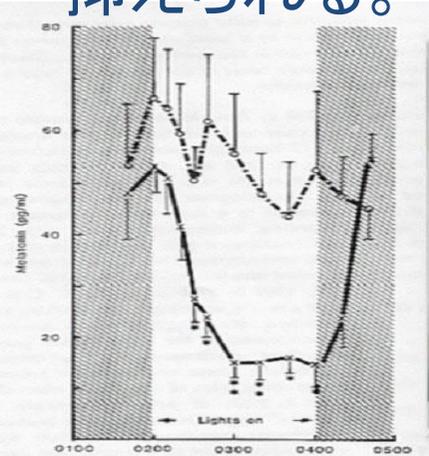
Late nocturnal sleep onset impairs a melatonin shower in young children 夜ふかしでメラトニン分泌低下

Jun Kohyama

Department of Pediatrics, Tokyo Medical and Dental University, JAPAN.

Key words:

melatonin; late sleeper; sleep deprivation; antioxidant; melatonin shower



男子17歳の平均身長の推移

昭和23年度	160.6cm
同 57年度	170.1cm
平成 元年度	170.5cm
同 6年度	170.9cm
同 15年度	170.7cm

※文部科学省の学校保健統計調査報告書より

平均初潮年齢の推移

昭和36年 (第1回調査)	13歳2.6カ月
同 52年 (第5回調査)	12歳6.0カ月
同 57年 (第6回調査)	12歳6.5カ月
平成 4年 (第8回調査)	12歳3.7カ月
同 9年 (第9回調査)	12歳2.0カ月

※大阪大学の日野林教授らの調査結果より



初潮調査 わが国の子供の性成熟について実態を探るため、大阪

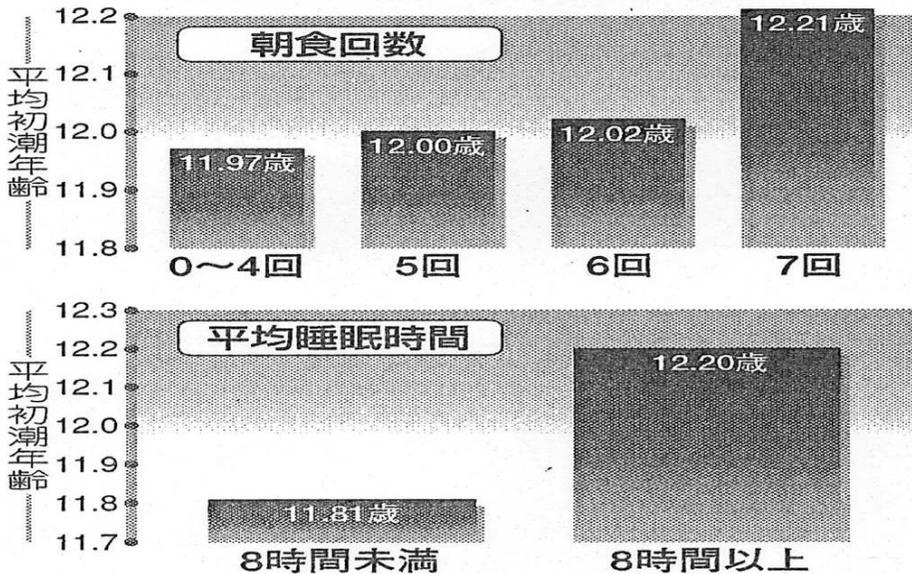
大学の故前田嘉明教授と故澤田昭教授が昭和36年に始めた。この調査を引き継いでいる日野林教授は「男子の精通はいつあったかわからないとの答えも多く、所見のはっきりしている初潮に絞ったようだ」と話す。3年あるいは5年間で、全国の小学校4年生から中学校3年生まで女子児童・生徒を対象にアンケート形式で実施。計10回調査し、約297万人のデータを蓄積している。

日野林教授が平成14年2月、約6万4000人を対象に実施した調査によると、1週間の朝食回数がゼロから4回の子供の平均初潮年齢は11.97歳、一方、毎

グラフ説明

日食べる子供は12.21歳で、朝食を抜く子供の方が早い。睡眠時間は1日平均8時間未満の子供が11.81歳、同8時間以上の子供は12.20歳で、睡眠時間の短い子供の方が早い。

平均初潮年齢と1週間の朝食回数・1日の平均睡眠時間の関係



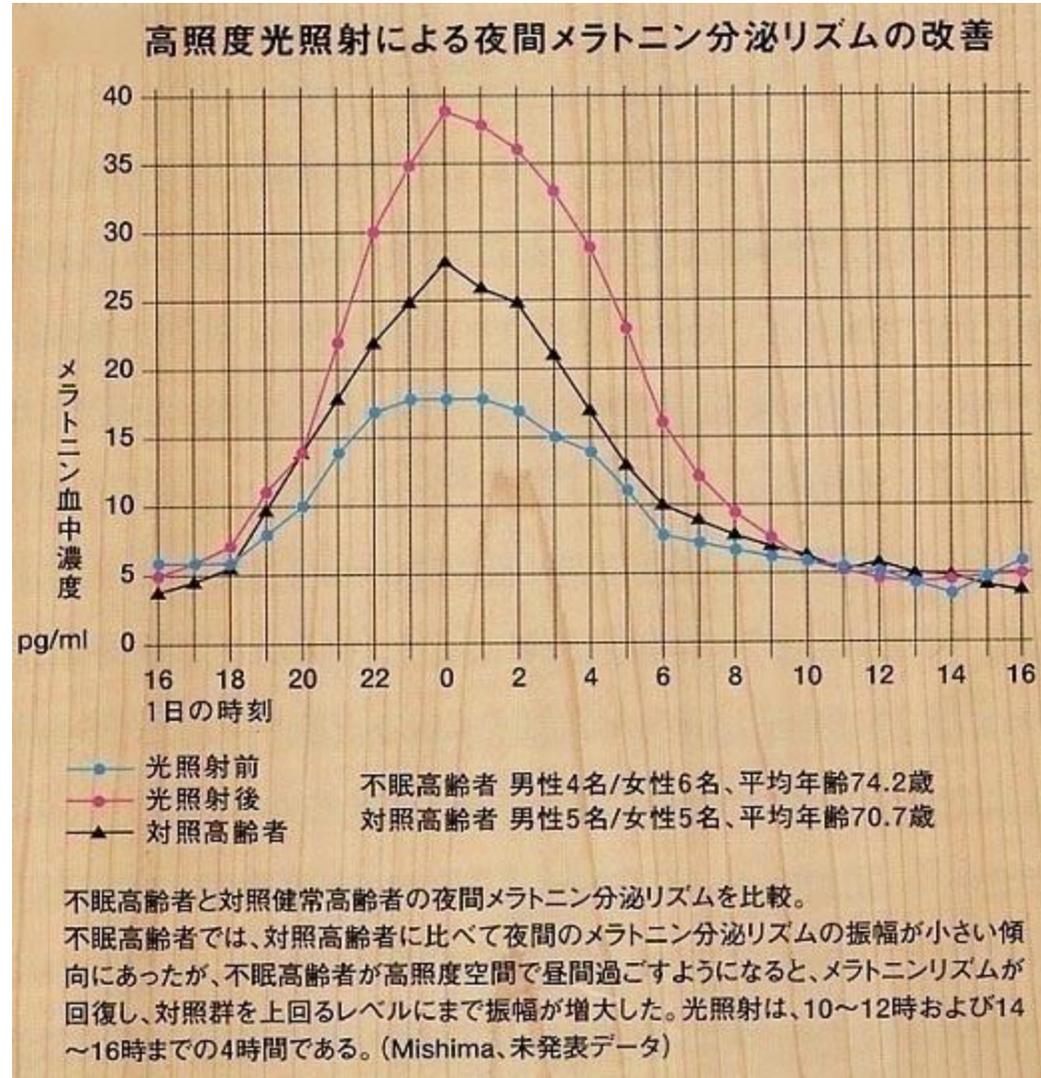
・初潮年齢が早い地域ほど肥満率が高いこと及び短睡眠時間と朝食欠食が初潮の早期発来と関係していることが報告されている(日野林ら、2013)。

・さらに藤井ら(2010)は韓国釜山と日本の北陸地方における女子の初経年齢を検討、韓国人女子では初経早経者が多く、北陸地区では初経遅延者が多いことを報告、これを韓国社会の受験激化によるサーカディアンリズム異常がもたらしたメラトニンの分泌異常の結果と推測している。

・興味あることに北陸3県は全国学力テストの結果(<http://todo-ran.com/t/kiji/12090>)では2~4位を占めているが、1位の秋田県の教育基盤は3度の食事・外遊び・規則正しい生活習慣となっている。

・性的早熟が心身のアンバランスをきたし種々の社会的問題を醸成する可能性も危惧される。

メラトニン分泌は昼間の 受光量が増すと増える。



Yasuniwa Y, Izumi H, Wang K-Y, Shimajiri S, Sasaguri Y, et al. (2010) Circadian Disruption Accelerates Tumor Growth and Angio/Stromagenesis through a Wnt Signaling Pathway. PLoS ONE 5(12): e15330.

HeLa 細胞 * をマウスに移植。LD環境とLL環境で飼育、LL環境飼育マウスで腫瘍が増大。

* ヒト子宮頸癌由来の細胞。増殖能は高く、他の癌細胞と比較してもなお異常に急激な増殖を示し、がん細胞としての性質を持つ。



L/D



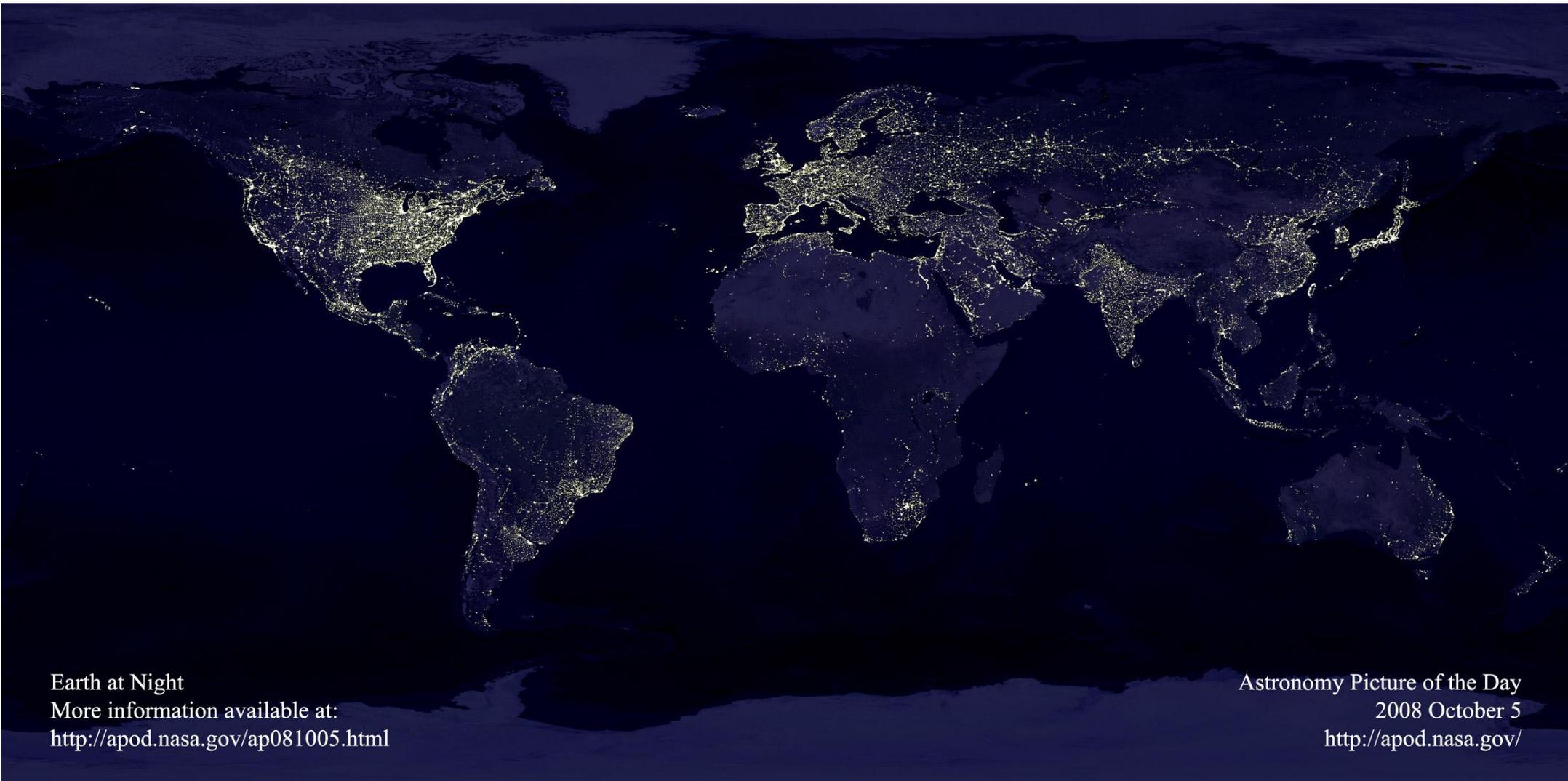
L/L

概日リズム環境の変化が悪性腫瘍増大を招いた、と解釈

概日リズムと腫瘍増殖の関連を示したのみならず、人工光の悪影響をも示唆した。

Take Home Message 7

- 睡眠物質はいろいろある。

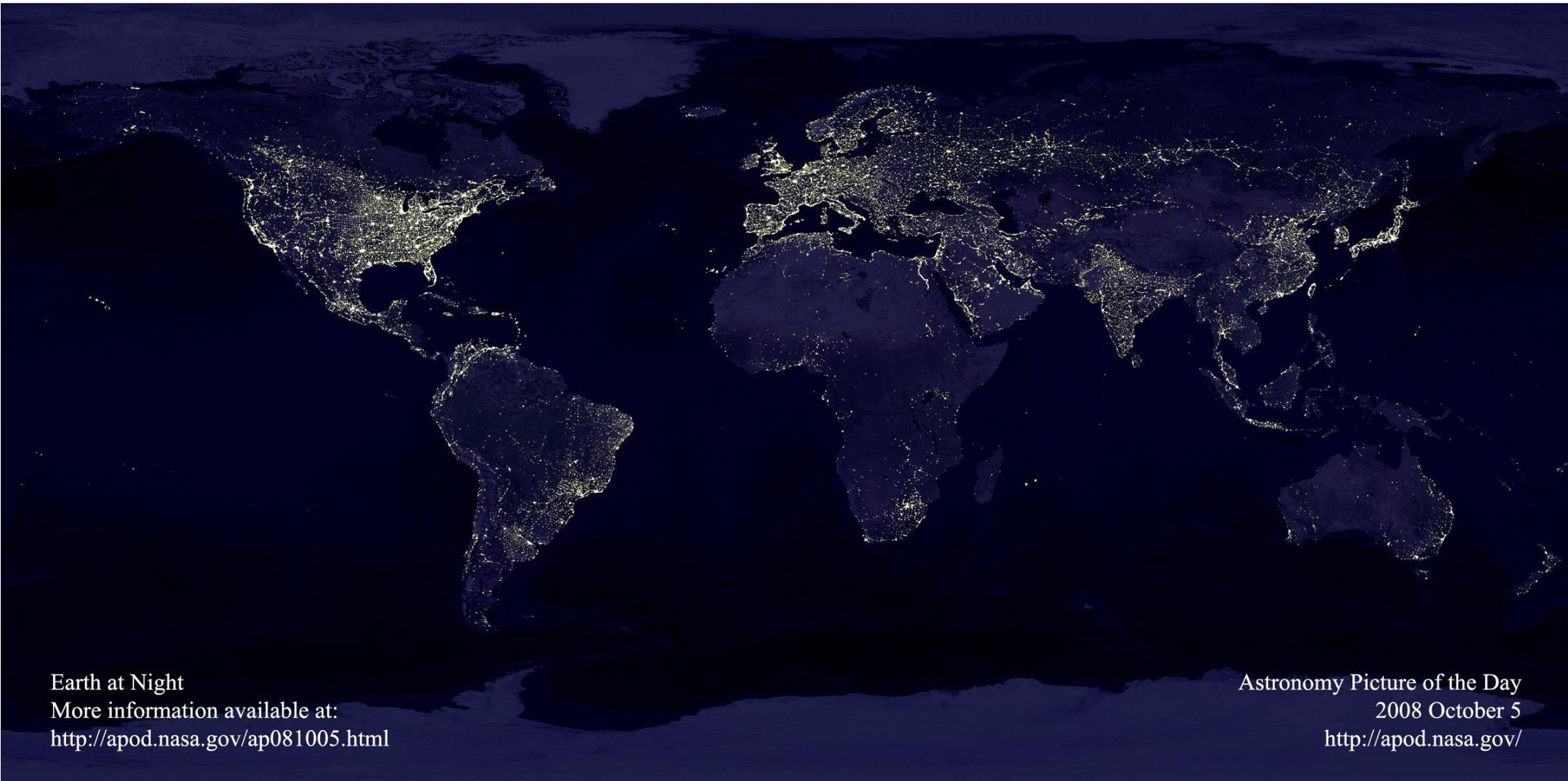


Earth at Night
More information available at:
<http://apod.nasa.gov/ap081005.html>

Astronomy Picture of the Day
2008 October 5
<http://apod.nasa.gov/>



- 50年後の地球は宇宙から見てどう見えるか？
- 50年後の地球は宇宙から見てどう見えていて欲しいか？
- 50年後の地球は宇宙から見てどう見えるようにあなたはするつもりか？



Earth at Night
More information available at:
<http://apod.nasa.gov/ap081005.html>

Astronomy Picture of the Day
2008 October 5
<http://apod.nasa.gov/>

50年後の地球は宇宙から見てどう見えるか？
50年後の地球は宇宙から見てどう見えていて欲しいか？
50年後の地球は宇宙から見てどう見えるようにあなたはするつもりか？