

# 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できる昼行性の動物である」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ればと思います。

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2日	オリエンテーション
2	10月9日	眠りの現状
3	10月23日	眠りを眺める
4	10月30日	寝不足では・・・
5	11月6日	眠るのは脳
6	11月13日	眠りと物質
7	11月20日	眠りに影響する要因
8	11月27日	様々な眠り
9	12月4日	睡眠関連病態
10	12月11日	スリープヘルス・睡眠社会学
11	12月18日	Pros/Cons
12	1月8日	四快のすすめ
13	1月22日	まとめと試験

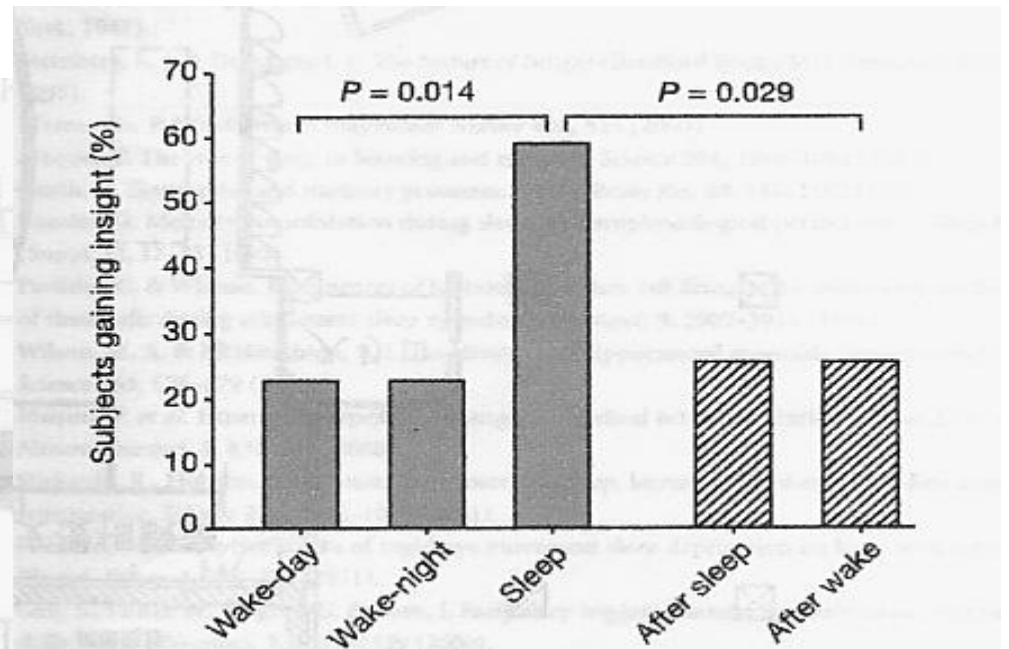
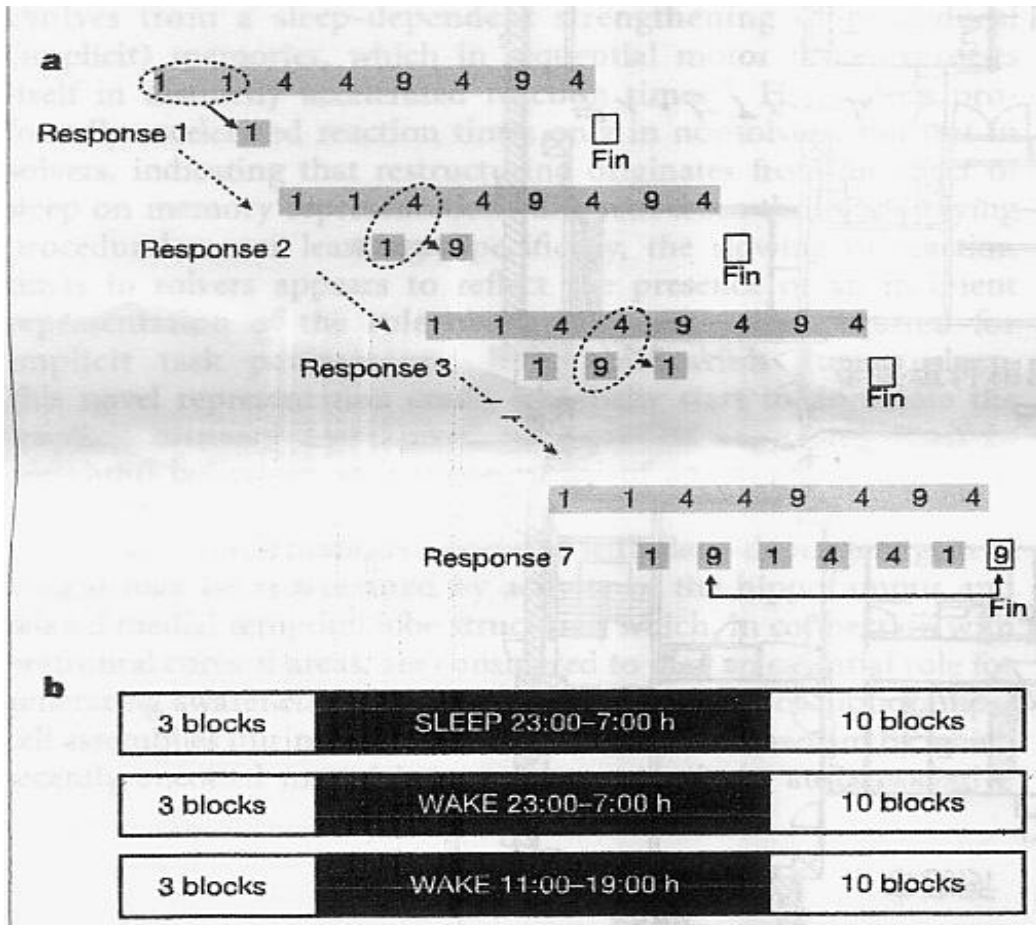
# 3人グループを作って

- まず話をする順番を決めて。
- 話は一人30秒。
- 30秒テーマについて考える。
- テーマは
- 今までで一番感動した風景。
- ではまず考える30秒。

## Take home message 4

夜ふかしでは心も身体も調子はよくない。

眠りを眺めるポイントは、  
目の動きと脳波と筋肉。



? % 60%

? % 20%

? % 20%

課題訓練を  
行わずに課  
題に取り組ん  
だ場合

ひらめく割合は？

# 眠るのは脳

- 課題：あなたが脳を感じるとき。

# 生体時計の性質

- 周期が24時間よりもやや長い。
- 朝の光で周期が短くなって、地球の時刻と合う。
- 夜の光には生体時計の周期を伸ばす働きがある。
- だから地球で暮らすには、朝日を浴びて、夜は暗くしておくことが大切。

報告者(報告年)	対象	夜型では……
Yokomakuら (2008)	東京近郊の4-6歳 138名	問題行動が高まる可能性
Giannottiら (2002)	イタリアの高校生6631人	注意力が悪く、成績が悪く、イライラしやすい。
Wolfson ら (2003)	中学生から大学生	夜ふかし朝寝坊で <b>学力低下</b> 。
Gauら (2004)	台湾の4-8年生1572人	<b>moodiness (気難しさ、むら気、不機嫌)</b> との関連が男子で強い。
原田 (2004)	高知の中学生613人	「 <b>落ち込む</b> 」と「 <b>イライラ</b> 」の頻度が高まる。
Caciら (2005)	フランスの学生552人	度合いが高いほど <b>衝動性</b> が強い。
Gainaら (2006)	富山の中学生638人	入眠困難、短睡眠時間、 <b>朝の気分の悪さ、日中の眠気</b> と関連。
Gauら (2007)	台湾の12-13歳1332人	行動上・感情面での問題点が多く、 <b>自殺企図、薬物依存</b> も多い。
Susman ら (2007)	米国の8-13歳111人	男児で <b>反社会的行動、規則違反、注意に関する問題、行為障害</b> と関連し、 <b>女兒は攻撃性</b> と関連する。
国際がん研究 機関 2006		発がん性との関連を示唆

# ヒトの状態 (State)

## 脳波、眼球運動、筋活動で定義

			脳波	眼球運動	筋活動
覚醒	活発		$\beta$ 波	急速・穏徐	活発
	安静		$\alpha$ 波	急速・穏徐	活発
睡眠	レム睡眠		低振幅	急速	消失
	ノンレム睡眠	睡眠段階 1	$\alpha$ 波が50%以下	穏徐	活発
		睡眠段階 2	紡錘波	なし	やや低下
		睡眠段階 3	高振幅徐波が 20%以上	なし	低下
		睡眠段階 4	高振幅徐波が 50%以上	なし	かなり低下



# Local sleep in awake rats

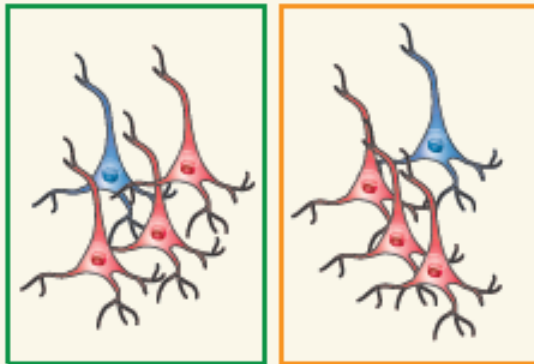
28 APRIL 2011 | VOL 472 | NATURE | 443

## Sleepy neurons?

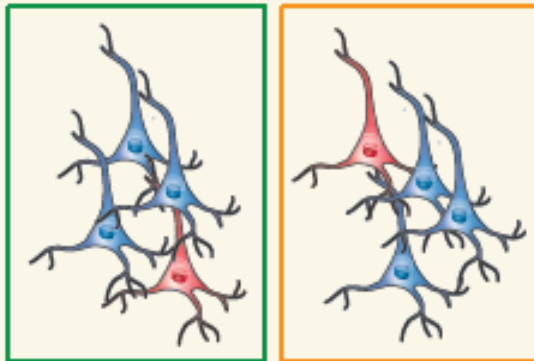
A study in rats suggests that individual neurons take a nap when the brain is forced to stay awake, and that the basic unit of sleep is the electrical activity of single cortical neurons. [SEE ARTICLE P.443](#)

28 APRIL 2011 | VOL 472 | NATURE | 427

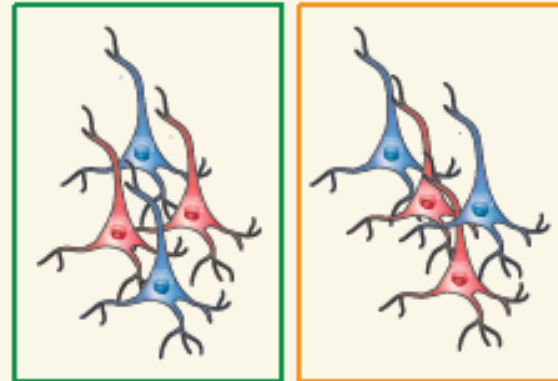
**a Awake**  
Sleep pressure low  
Performance errors low



**b Asleep**  
Sleep pressure reducing

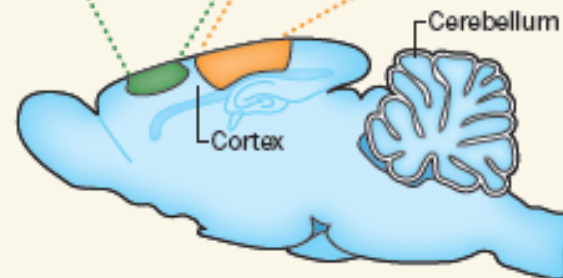


**c Forced awake**  
Sleep pressure high  
Performance errors high



Motor cortex

Parietal cortex



**Figure 1 | Neuronal activity in the rat brain.** **a**, In the awake brain, when the pressure to sleep is low, most neurons in the motor cortex and the parietal cortex are in the ON state (red), as defined by their electrical activity. Only a few are in the OFF electrical state (blue), which is associated with sleep. **b**, In the sleeping brain, the converse is true. **c**, Vyazovskiy *et al.*<sup>6</sup> report that in awake, sleep-deprived rats, the number of cortical neurons in the OFF state correlates with the pressure to sleep, and that the rats make more errors than fully awake rats in performing a task associated with neurons in the motor cortex. The presence of neurons in the OFF state in the motor cortex did not correlate with the presence of such neurons in the parietal cortex, suggesting that the observed 'switching off' of individual neurons during sleep deprivation is not coordinated across the whole brain.

# Local sleep in awake rats

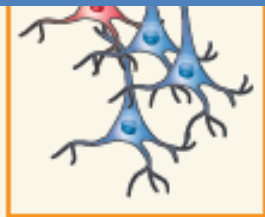
28 APRIL 2011 | VOL 472 | NATURE | 443

## Sleepy neurons?

A study in rats suggests that individual neurons take a nap when the brain is forced to stay awake, and that the basic unit of sleep is the electrical activity of single cortical neurons. [SEE ARTICLE P.443](#)

a  
起きているように  
見えるラットも

b  
(脳の一部分)は寝ている



the presence of such neurons in the parietal cortex, suggesting that the observed 'switching off' of individual neurons during sleep deprivation is not coordinated across the whole brain.

# Local sleep and learning

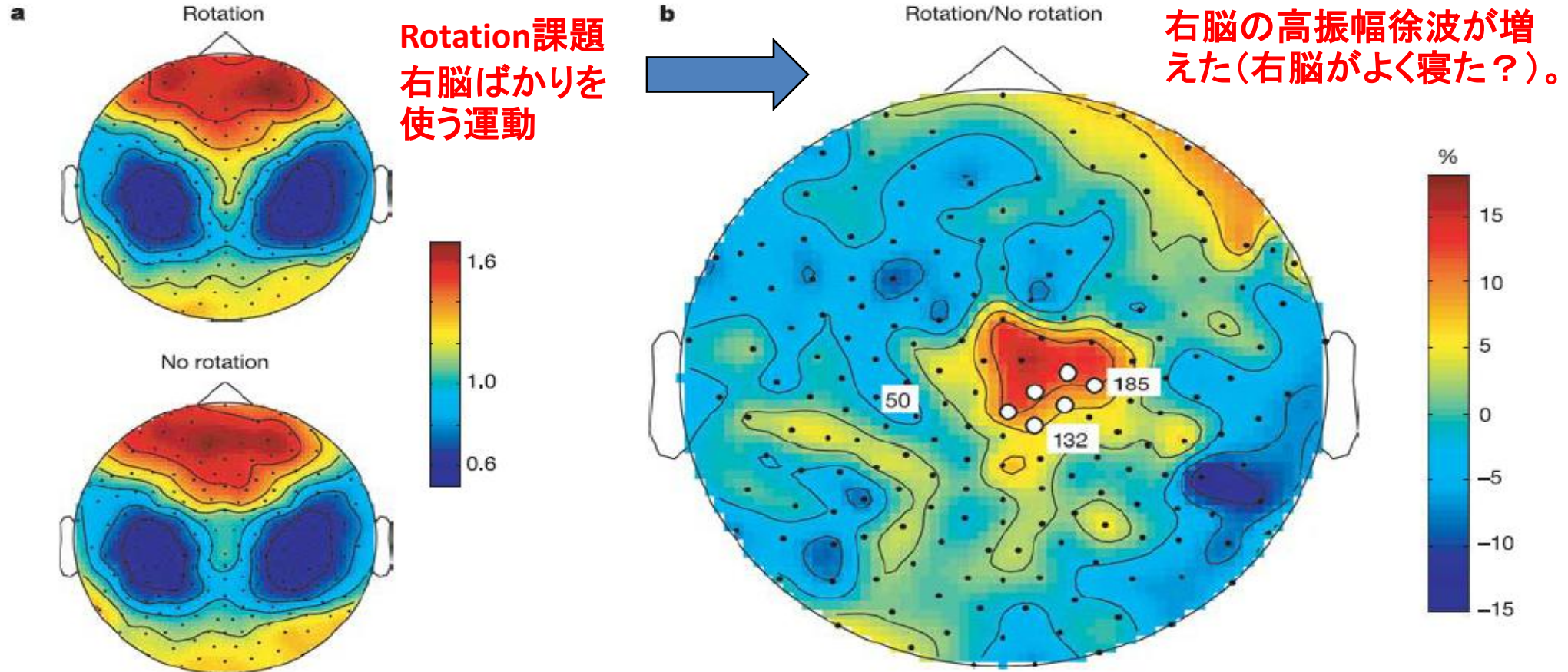
Reto Huber<sup>1</sup>, M. Felice Ghilardi<sup>2</sup>, Marcello Massimini<sup>1</sup> & Giulio Tononi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Psychiatry, University of Wisconsin, Madison, Wisconsin 53719, USA

<sup>2</sup>Center for Neurobiology and Behavior, Columbia College of Physicians and Surgeons, New York, New York 10032, USA NATURE | VOL 430 | 1 JULY 2004 |

特定の脳領域のみを利用する学習課題を課すことで、その領域での徐波睡眠活動量が局所的に増大した。

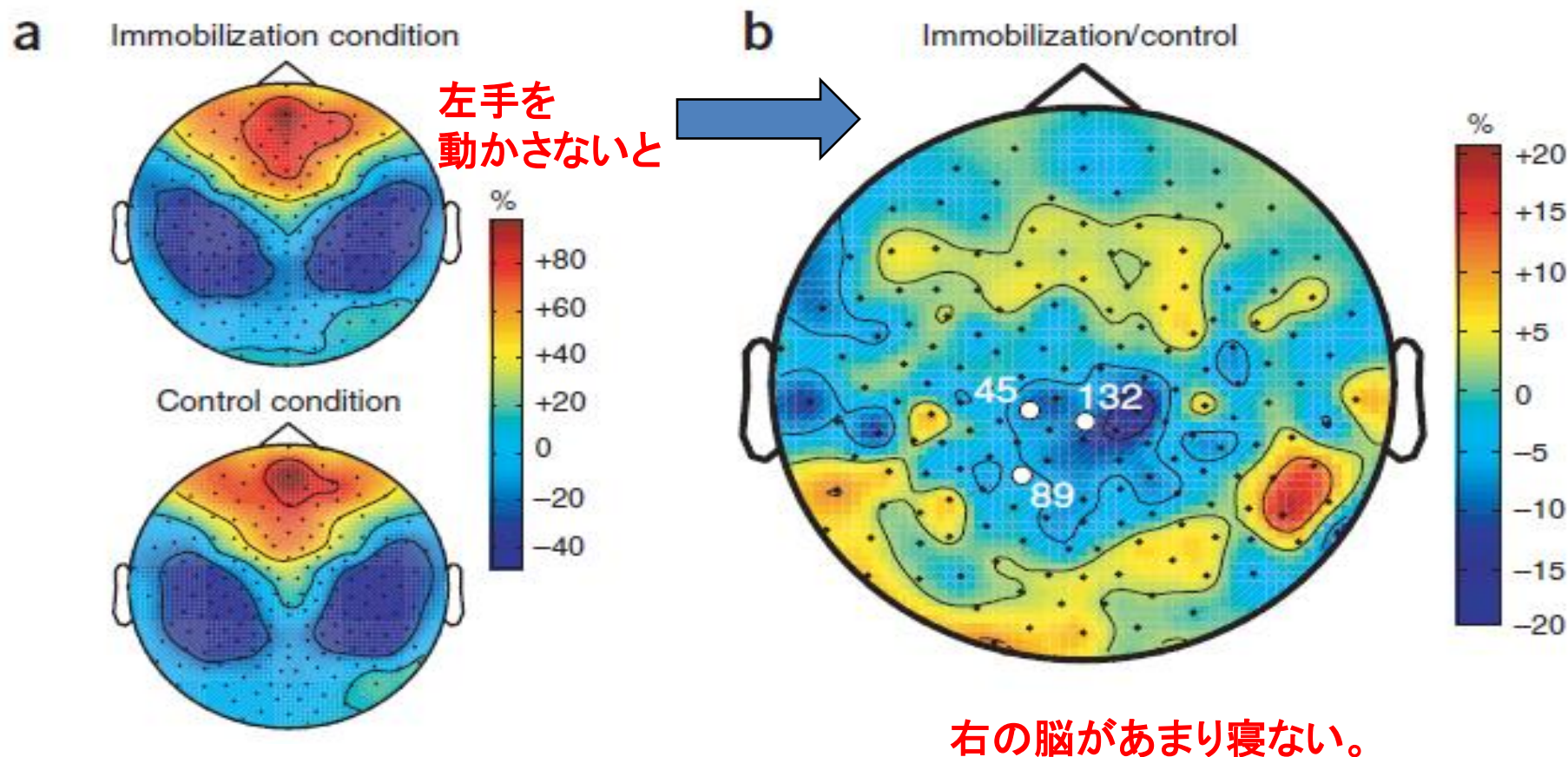
さらに学習の後に起こるSWAの局所的増大は、睡眠後の課題成績の増進と相関していることもわかった。



# Arm immobilization causes cortical plastic changes and locally decreases sleep slow wave activity

Reto Huber<sup>1</sup>, M Felice Ghilardi<sup>2</sup>, Marcello Massimini<sup>1</sup>, Fabio Ferrarelli<sup>1</sup>, Brady A Riedner<sup>3</sup>,  
Michael J Peterson<sup>1</sup> & Giulio Tononi<sup>1</sup>

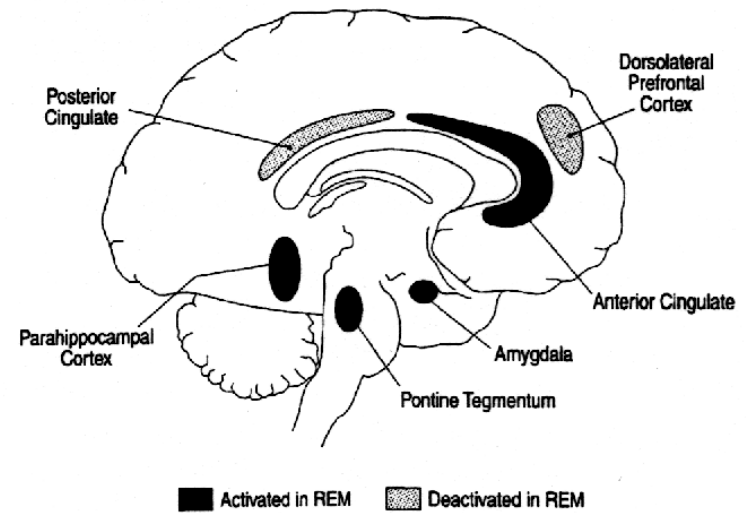
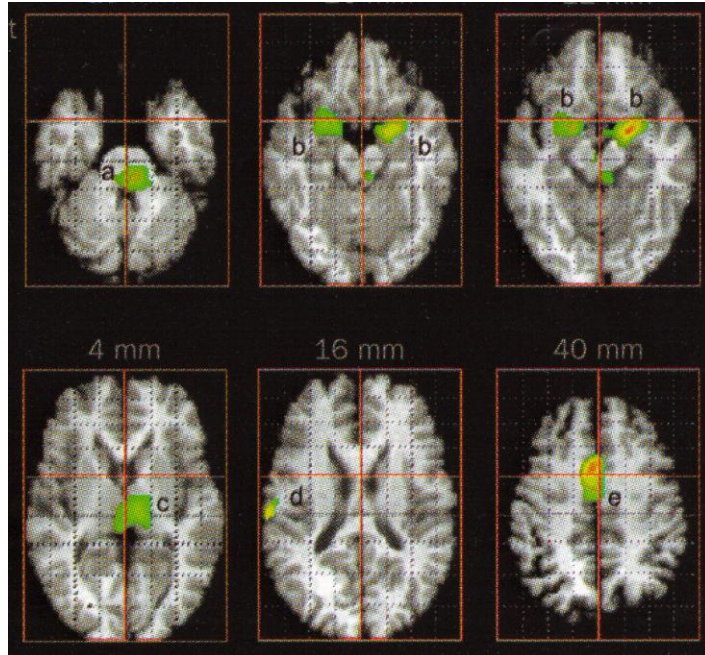
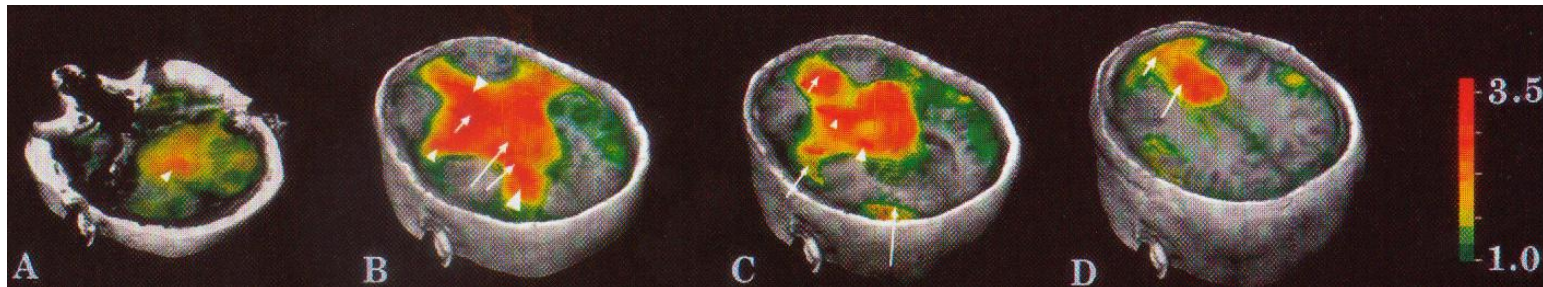
NATURE NEUROSCIENCE VOLUME 9 | NUMBER 9 | SEPTEMBER 2006



睡眠中に脳はどうなっているか？

# REM Sleep and brainstem

Braun et al 1997



Maquet et al 1996

Hobson et al 1998

# 睡眠中の血流（脳活動） PETによる研究

	浅いノンレム睡眠	深いノンレム睡眠	レム睡眠
Maquet et al, 1997		↓; 橋, 中脳, 大脳基底部, 眼窩前頭皮質	↑; 橋被蓋部, 左視床, 扁桃体, 前帯状回 ↓; 前頭連合皮質, 後帯状回
Braun et al 1997		↓; 脳幹, 視床, 前脳基底部, 前頭/頭頂連合皮質	↑; 二次視覚野 ↓; 前頭連合皮質
Kajimura et al, 1999	↓; 橋, 小脳, 視床, 被殻, 前帯状回	↓; 浅いノンレムでの低下部+ 中脳, 視床下部, 前脳基底部, 尾状核, 後帯状回	
Summary		↓; 橋, 視床, 前脳基底部, 連合皮質	↑; 橋被蓋部, 扁桃体, 二次視覚野 ↓; 連合皮質

PET: ポジトロン断層法: [陽電子](#) 検出を利用したコンピューター [断層撮影](#) 技術

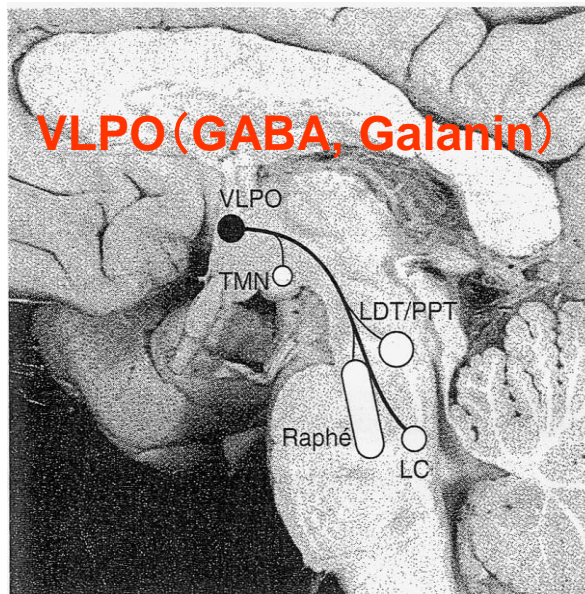


図 32 腹側外側視索前野 (ventrolateral preoptic area: VLPO) からの投射をヒト脳の正中矢状断面に示す

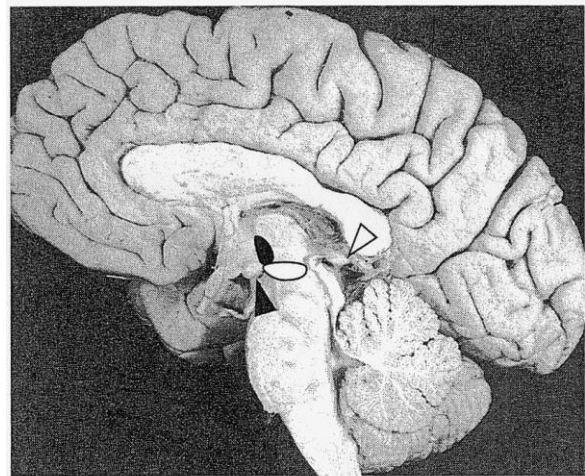
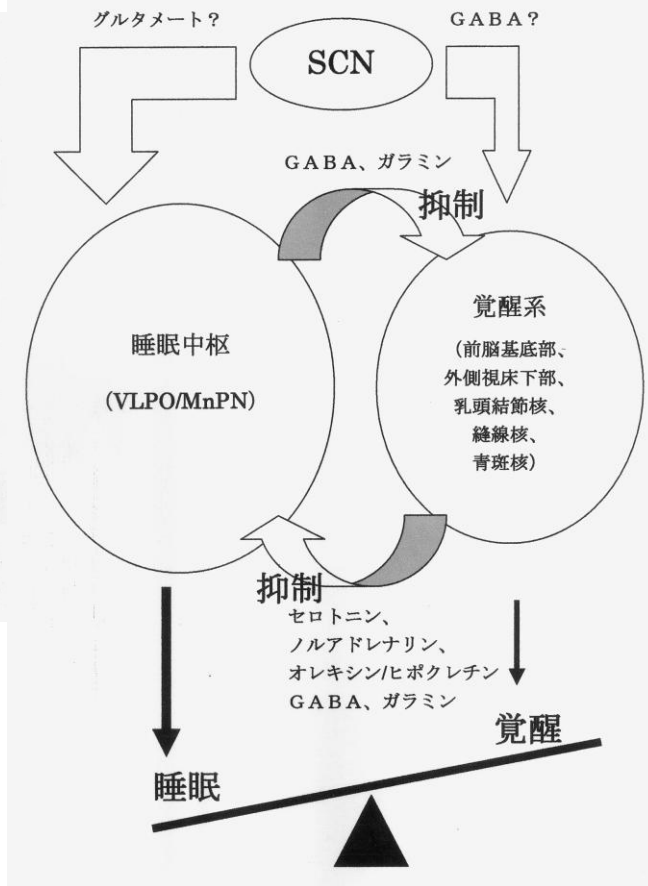
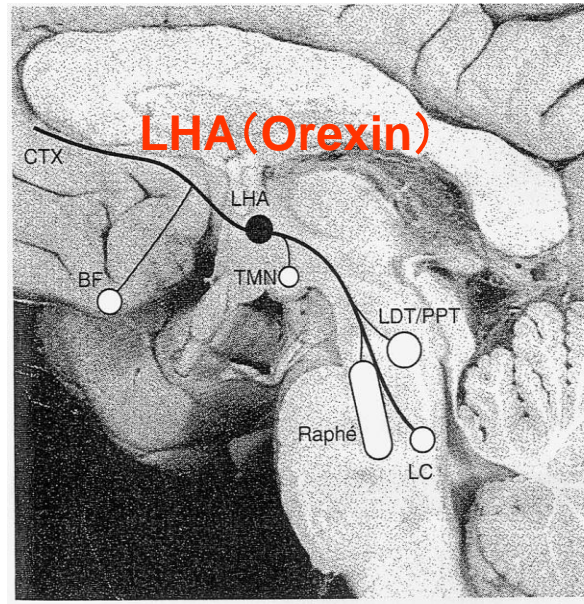


図 31 Economo の睡眠調節中枢を示すヒト脳の正中矢状断面  
白抜き部分の病変が傾眠をもたらす。黒塗りの部分の病変が不眠をもたらす。白抜きの矢頭は松果体を、黒塗りの矢頭は乳頭結節を示す。



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)



# 実験とは

- 仮説を立てる
- 仮説を証明するための方法を考える
- 実験をする
- 結果が出る
- 結果と仮説を比べる
- 考察する

では自由な発想で！

- 「どうして眠るのか」
- 「どうなると眠るのか」
- 「眠る原因は何か」
- 等々

眠りの本質を探る実験を考えて

# 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

- 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。
- このような“睡眠物質”に関する研究の歴史は20世紀初頭にはすでに行われていた。“睡眠は，脳内で産生されるホルモン様の物質により調節される”という仮説のもと，日本では1909年に石森国臣によって，またフランスでは1913年にLegendre とPiéronによって、断眠させたイヌの抽出物を投与された別のイヌが眠ることが報告された。しかし彼らが扱った睡眠物質の有効成分は同定されていない。
- 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。

# 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。

- 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。

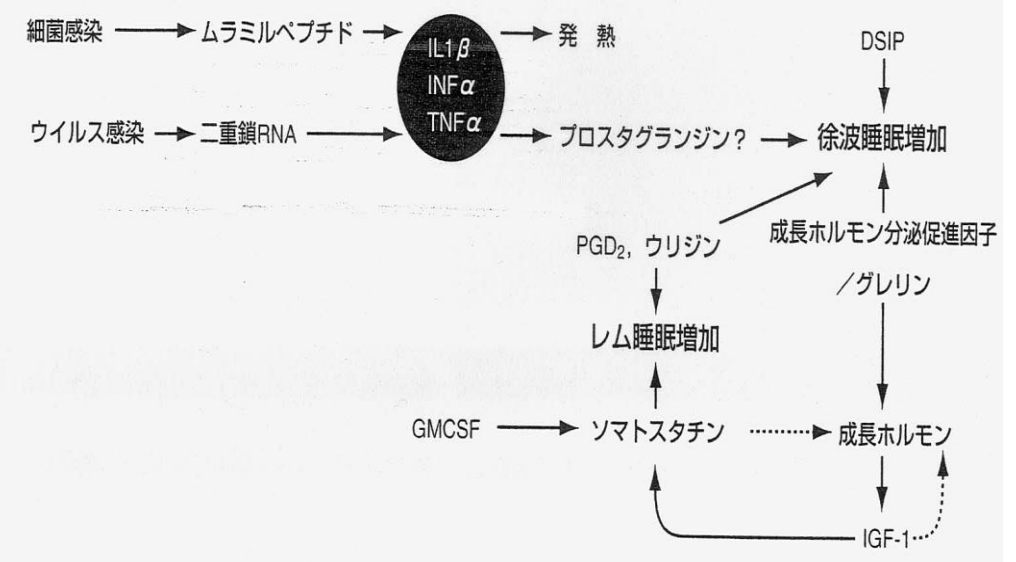
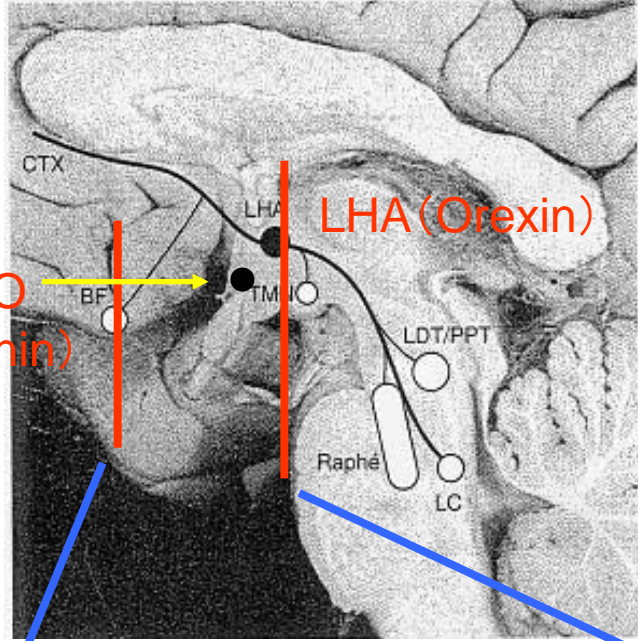
# プロスタグランジンD<sub>2</sub>

- プロスタグランジンD<sub>2</sub>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。

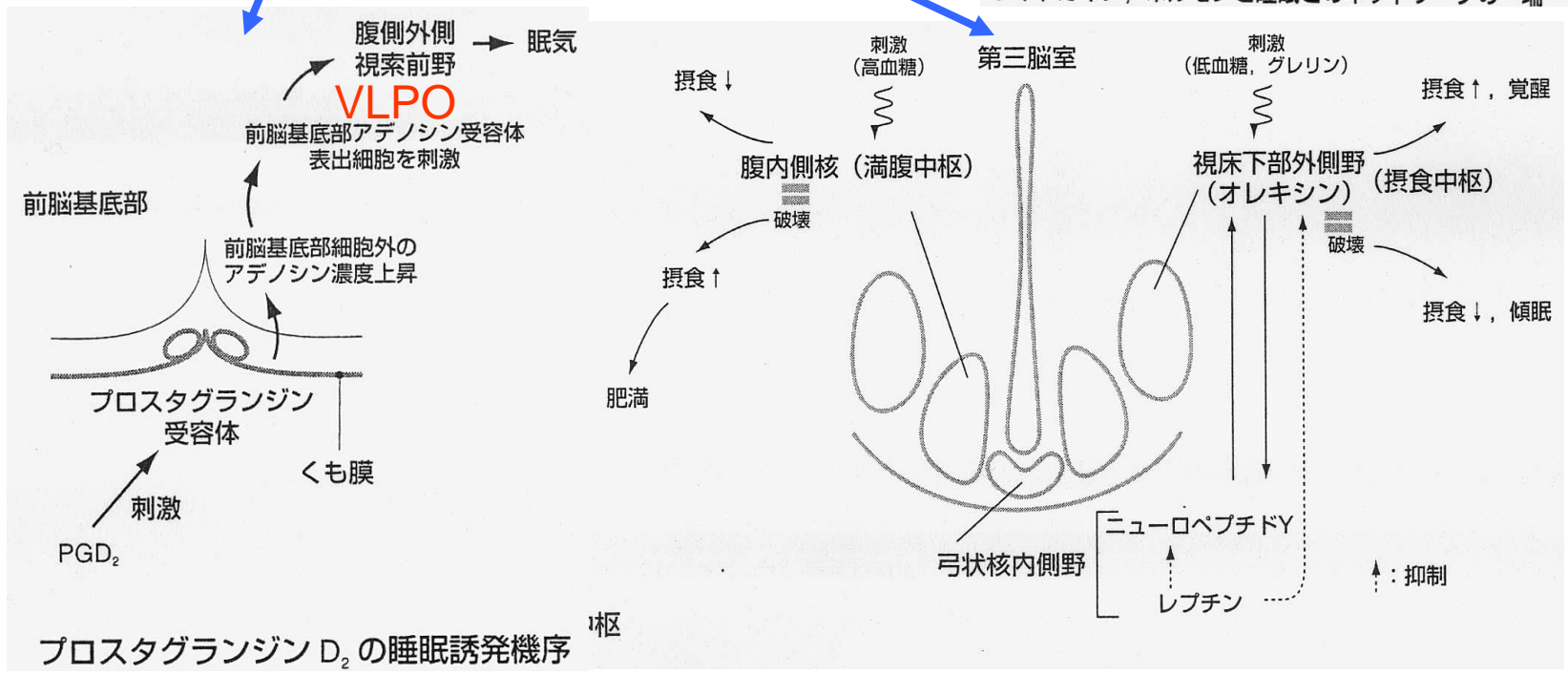


**VLPO**  
(GABA, Galanin)

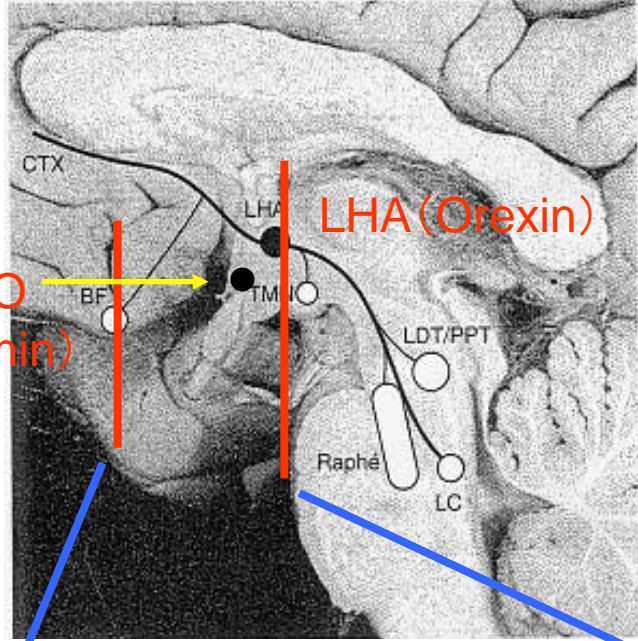
**LHA (Orexin)**



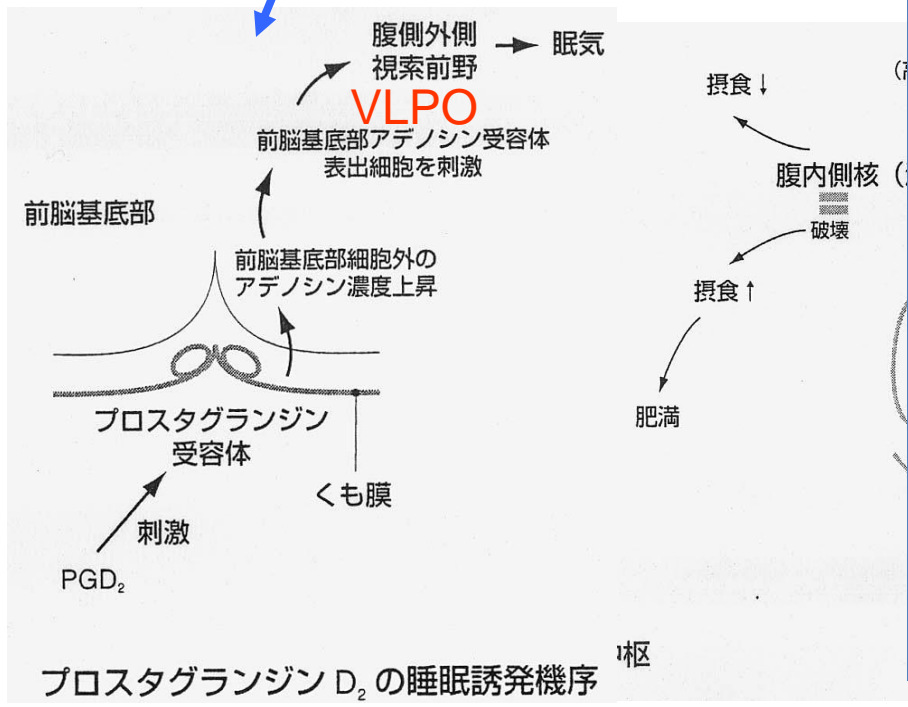
サイトカイン、ホルモンと睡眠とのネットワークの一端



VLPO  
(GABA, Galanin)



プロスタグランジンD<sub>2</sub>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<sub>2A</sub>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考えら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。

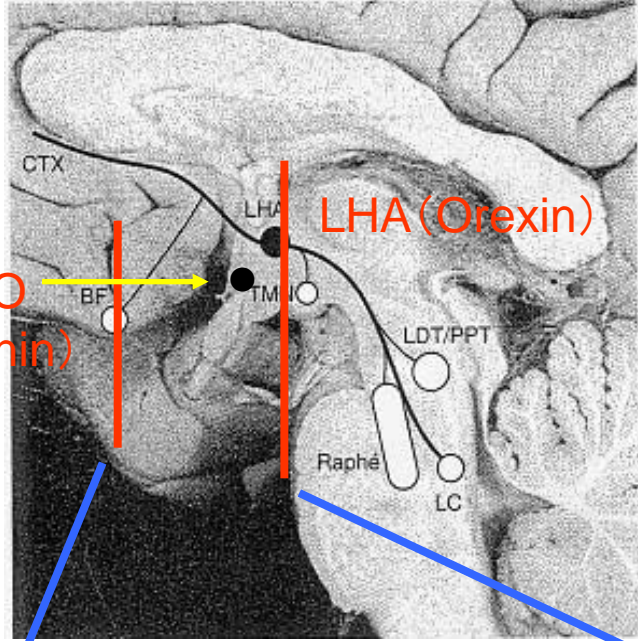


# アフリカ睡眠病 (sleeping sickness)

- [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。

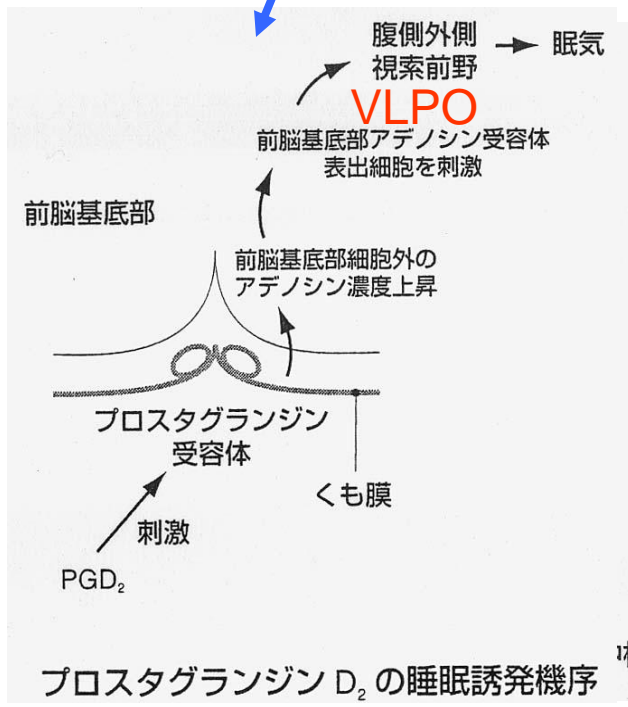
- ツェツェバエによって媒介されるトリパノソーマ原虫の感染が原因のアフリカ睡眠病の患者さんでは、脳脊髄液中のプロスタグランジンD<sub>2</sub>濃度が上昇していることが知られている。

VLPO  
(GABA, Galanin)



## 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<sub>2A</sub>受容体を塞いでしまって、アデノシンA<sub>2A</sub>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。



# 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<sub>2A</sub>受容体を塞いでしまって、アデノシンA<sub>2A</sub>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。

# 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。

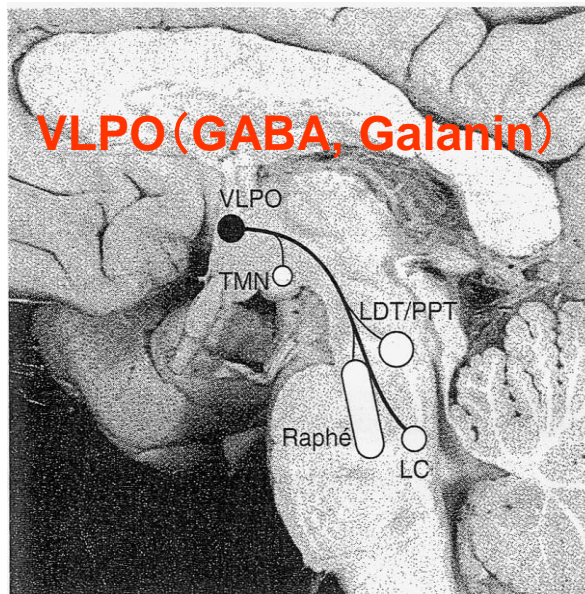


図 32 腹側外側視索前野 (ventrolateral preoptic area: VLPO) からの投射をヒト脳の正中矢状断面に示す

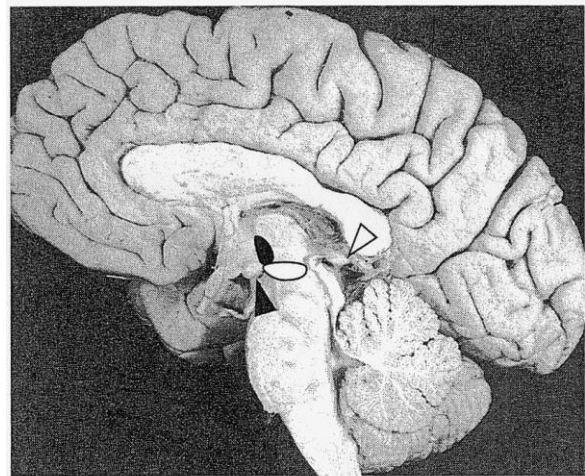
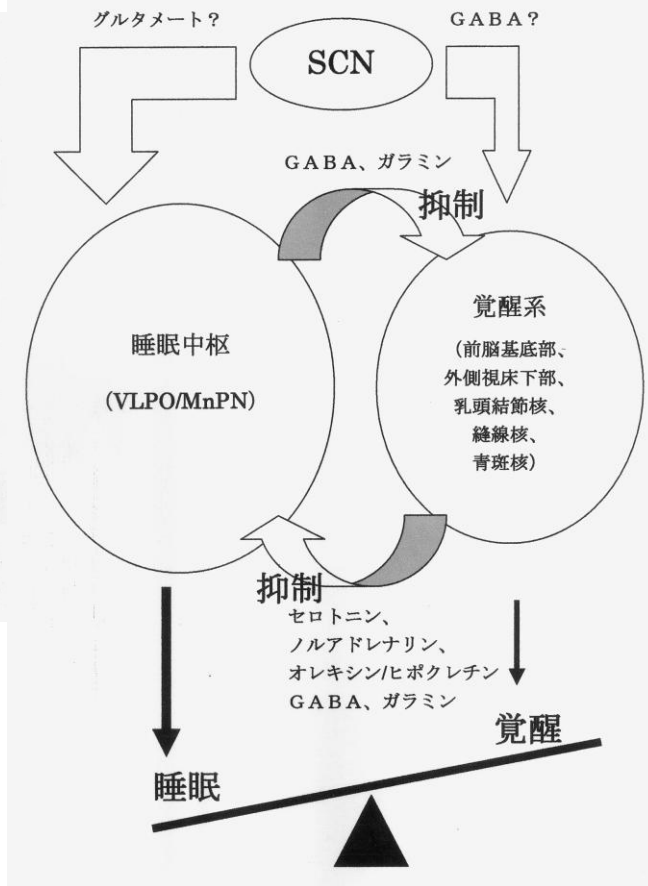
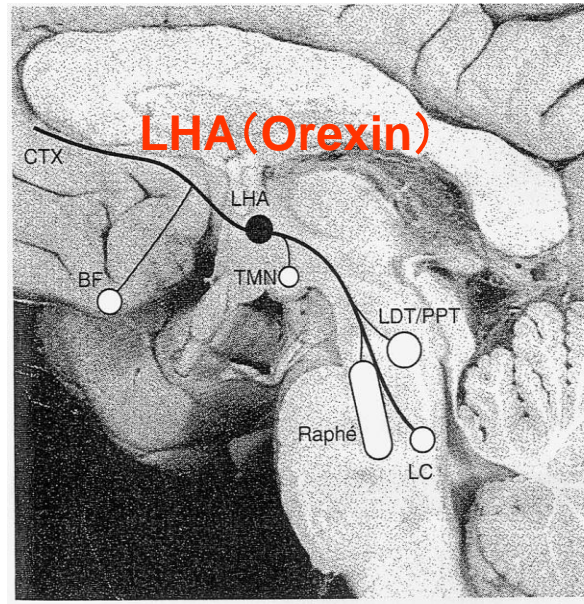


図 31 Economo の睡眠調節中枢を示すヒト脳の正中矢状断面  
白抜き部分の病変が傾眠をもたらす。黒塗りの部分の病変が不眠をもたらす。白抜きの矢頭は松果体を、黒塗りの矢頭は乳頭結節を示す。



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

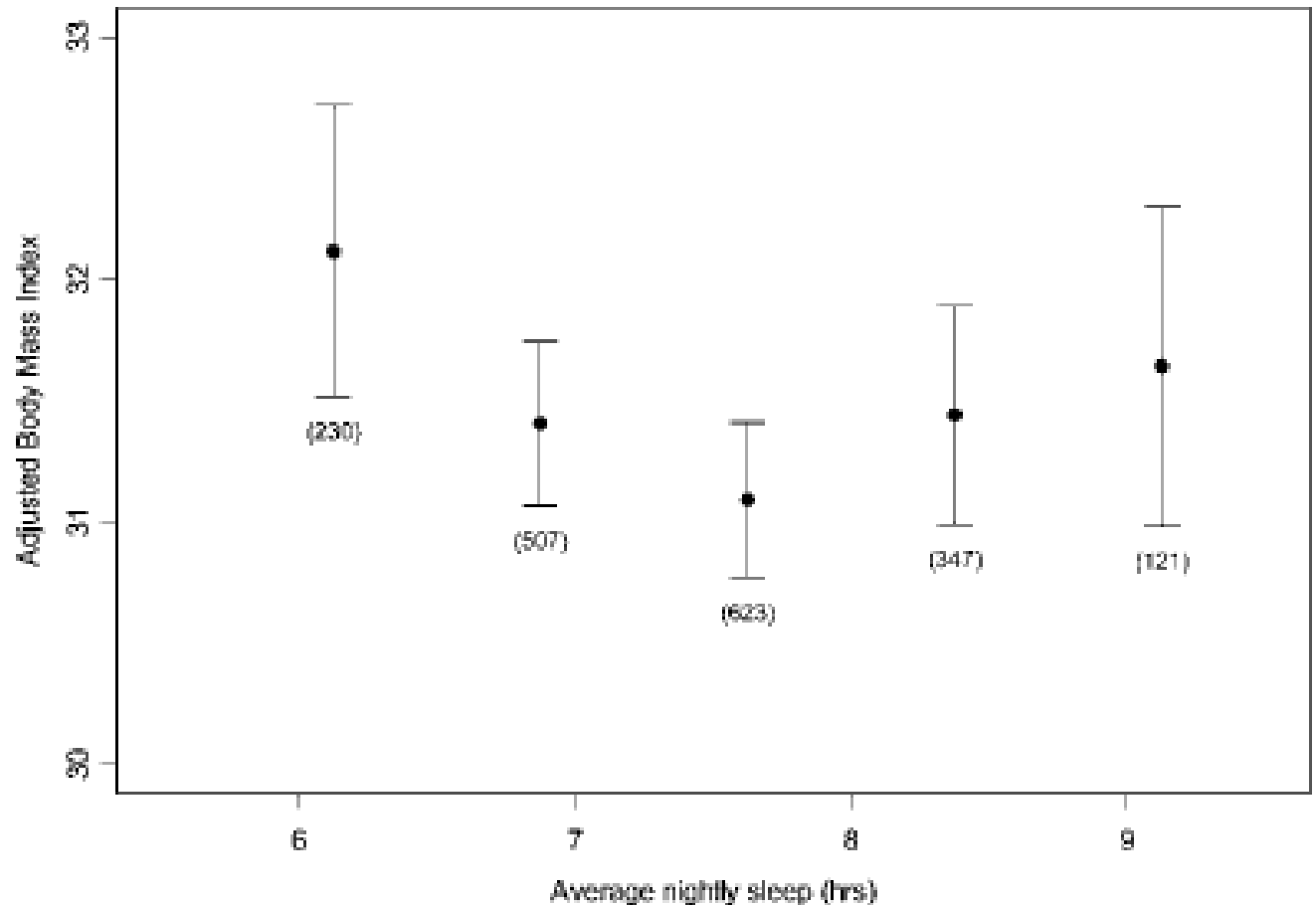
- ではなぜ抗ヒスタミン剤が風邪薬に用いられるのでしょうか。これはヒスタミンが刺激してその効果を表す受容体の中のH1受容体という受容体が刺激されると、血管が拡張し、アレルギーの際に認めるくしゃみや鼻水が現れるからで、このようなヒスタミンの働きを抑える抗ヒスタミン剤は、くしゃみや鼻水を抑えるのです。なお古くから用いられている抗ヒスタミン剤(第一世代の抗ヒスタミン剤)は容易に脳内に入り、乳頭結節核のH1受容体の働きを抑え、眠気をもたらしたのですが、最近開発されている第2世代の抗ヒスタミン剤は比較的脳に入りにくく、眠気という副作用も出現しにくいとされています。

# 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.

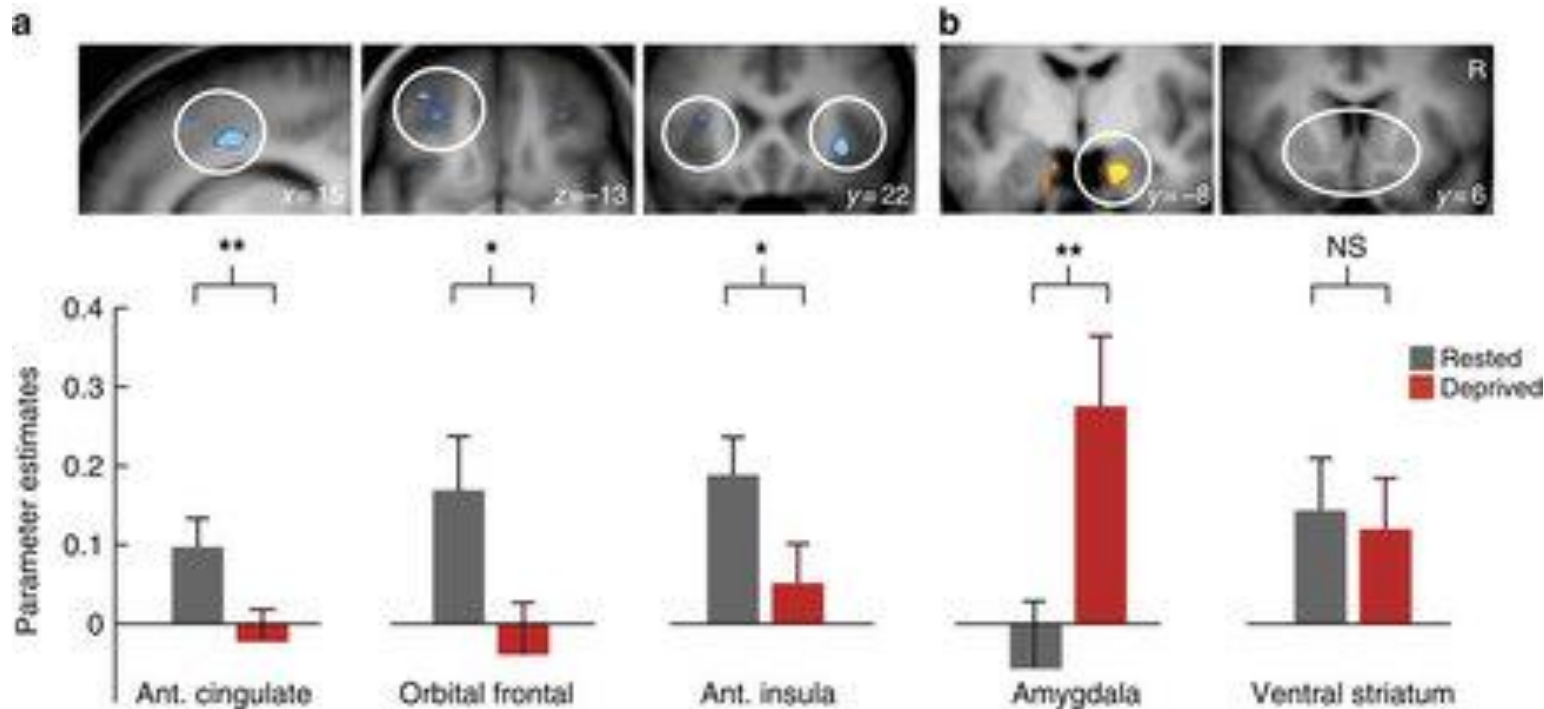
PLoS Med. 2004  
Dec;1(3):e62.



**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.

# 寝不足だと食欲が理性に勝る！？

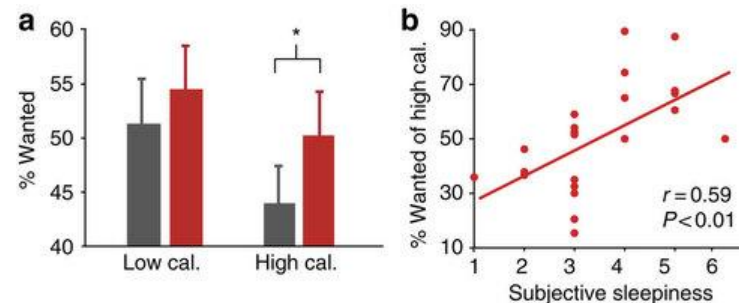
[Greer SM](#), [Goldstein AN](#), [Walker MP](#). The impact of sleep deprivation on food desire in the human brain. [Nat Commun](#). 2013 Aug 6;4:2259.



23人の健康な若者に睡眠を十分に取った翌日と徹夜した翌日MRIを撮影。

睡眠不足のときの脳では、判断力を司る前頭葉の活性が減少(a)。一方で、報酬や情動に関連する扁桃体の活性が増大。

さらに被験者に80種類の食事(果実や野菜などの健康的なものからジャンクフードまでの各種)をみせたところ、睡眠不足の時には高カロリー一食を求め、また自覚的な睡眠不足の程度に応じて高カロリー一食を好んだ。

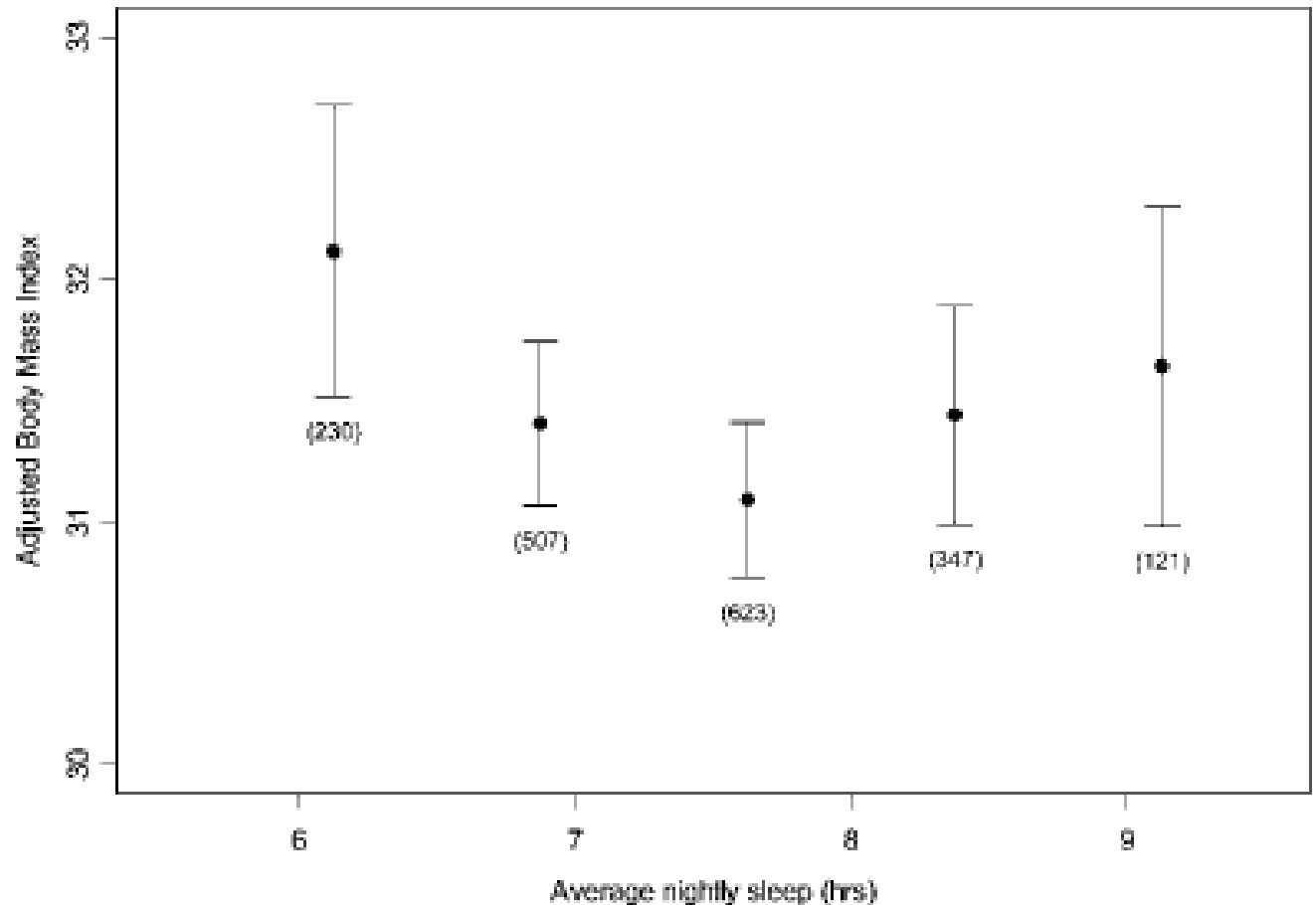


# 寝ないと 太る

[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.

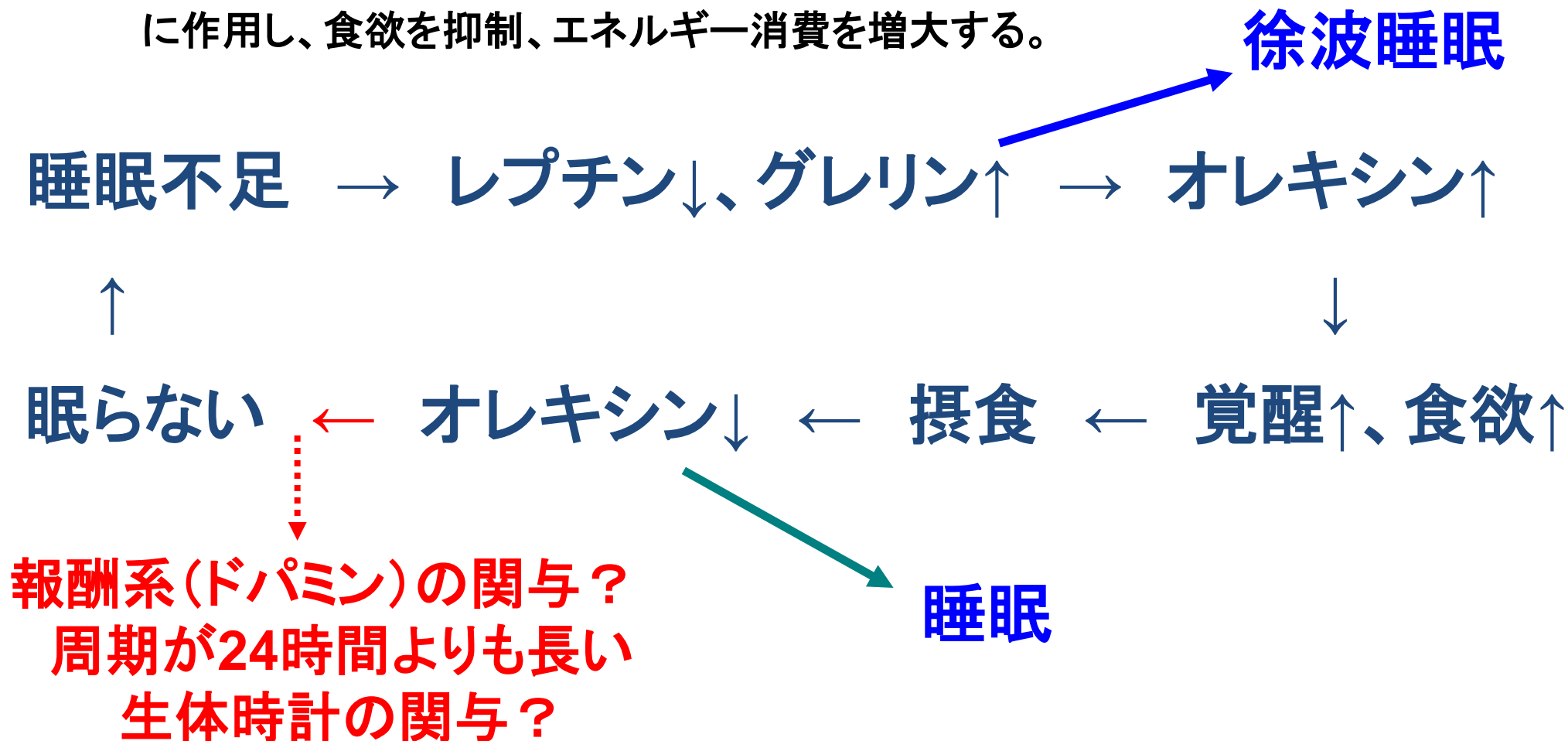
# グレリン、レプチン、オレキシン

- 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？

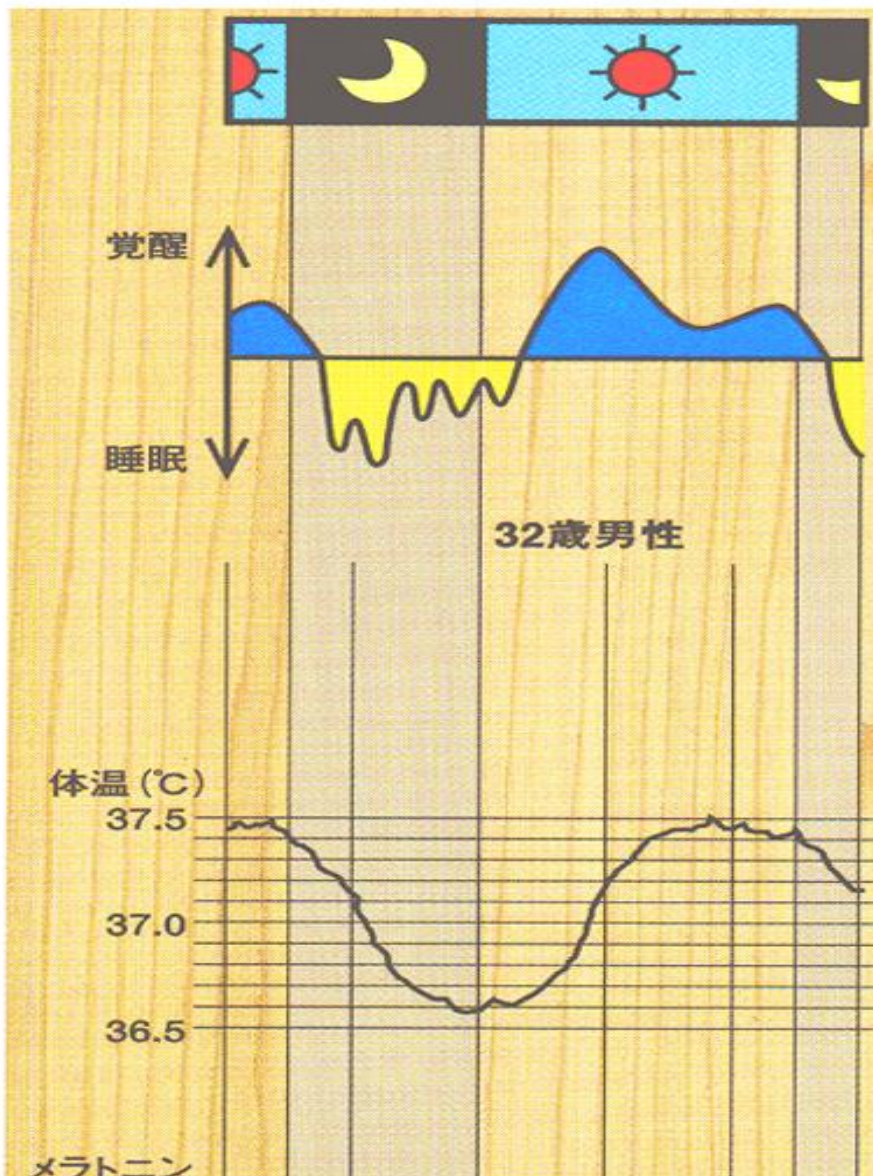
- ・グレリンは強力な摂食促進作用を持つペプチド。
- ・レプチンは脂肪細胞より分泌され、中枢(視床下部)に作用し、食欲を抑制、エネルギー消費を増大する。



## 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）。

# 熱が出ると眠くなる1





# 熱が出ると眠くなる2

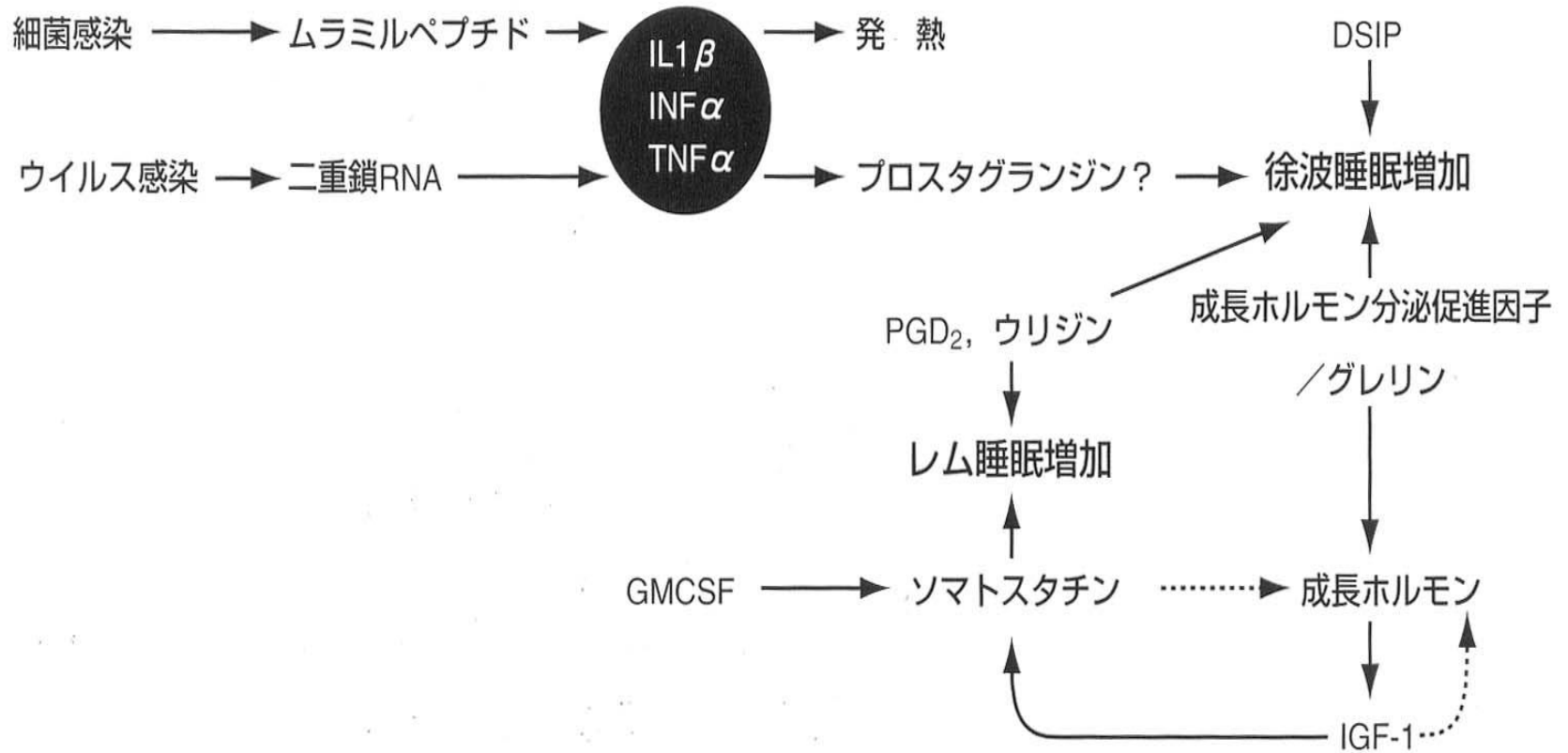
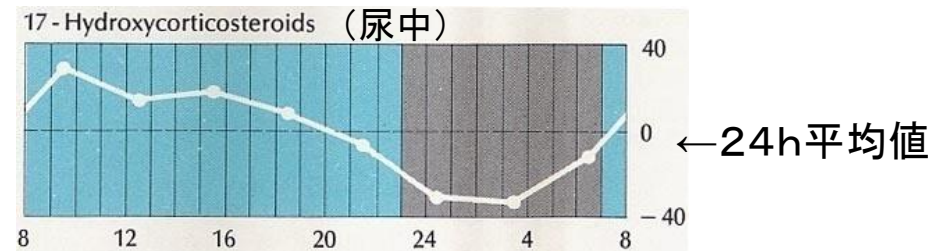
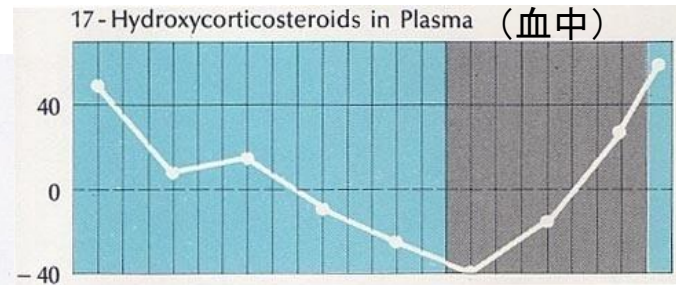
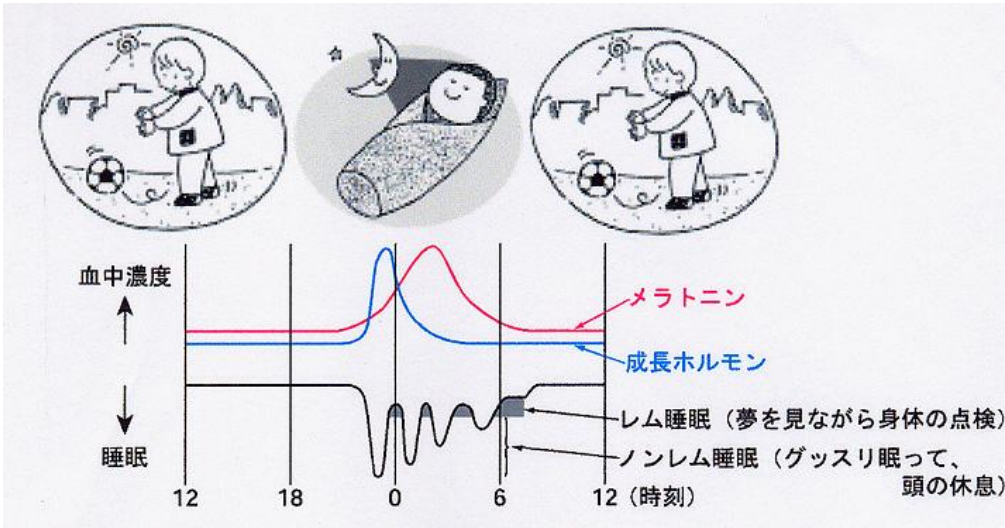
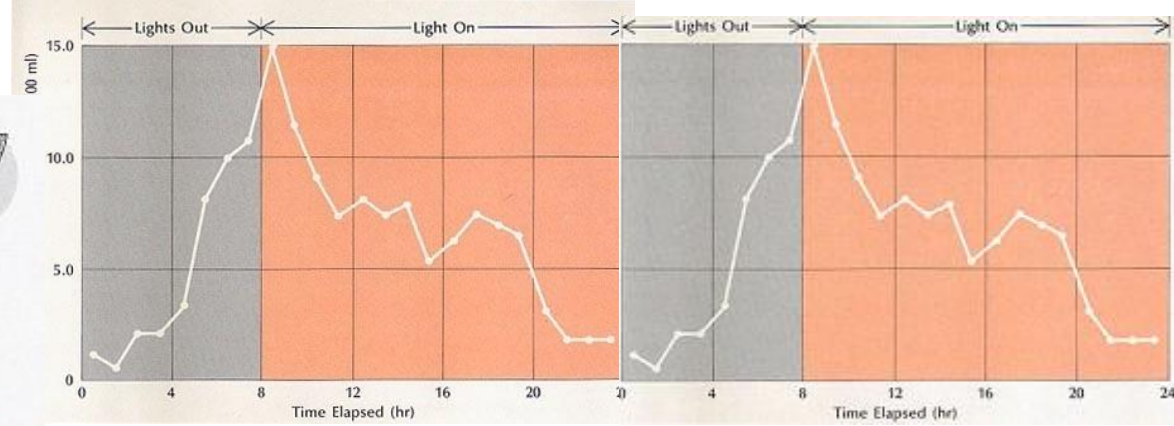
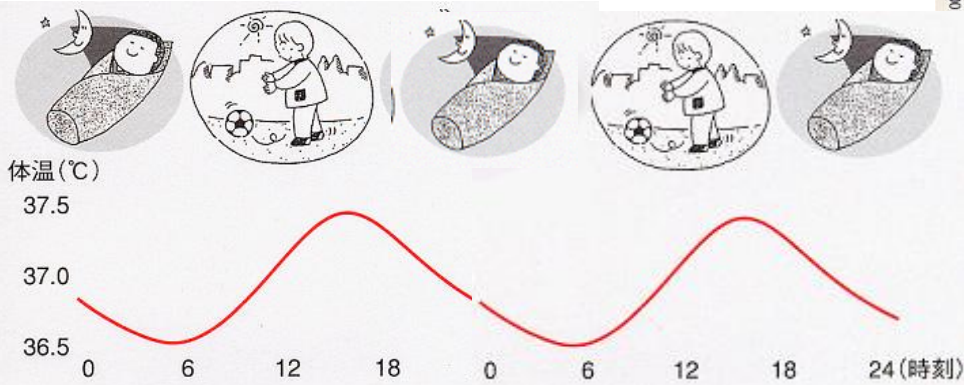


図 29 サイトカイン、ホルモンと睡眠とのネットワークの一端  
破線は抑制

# 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



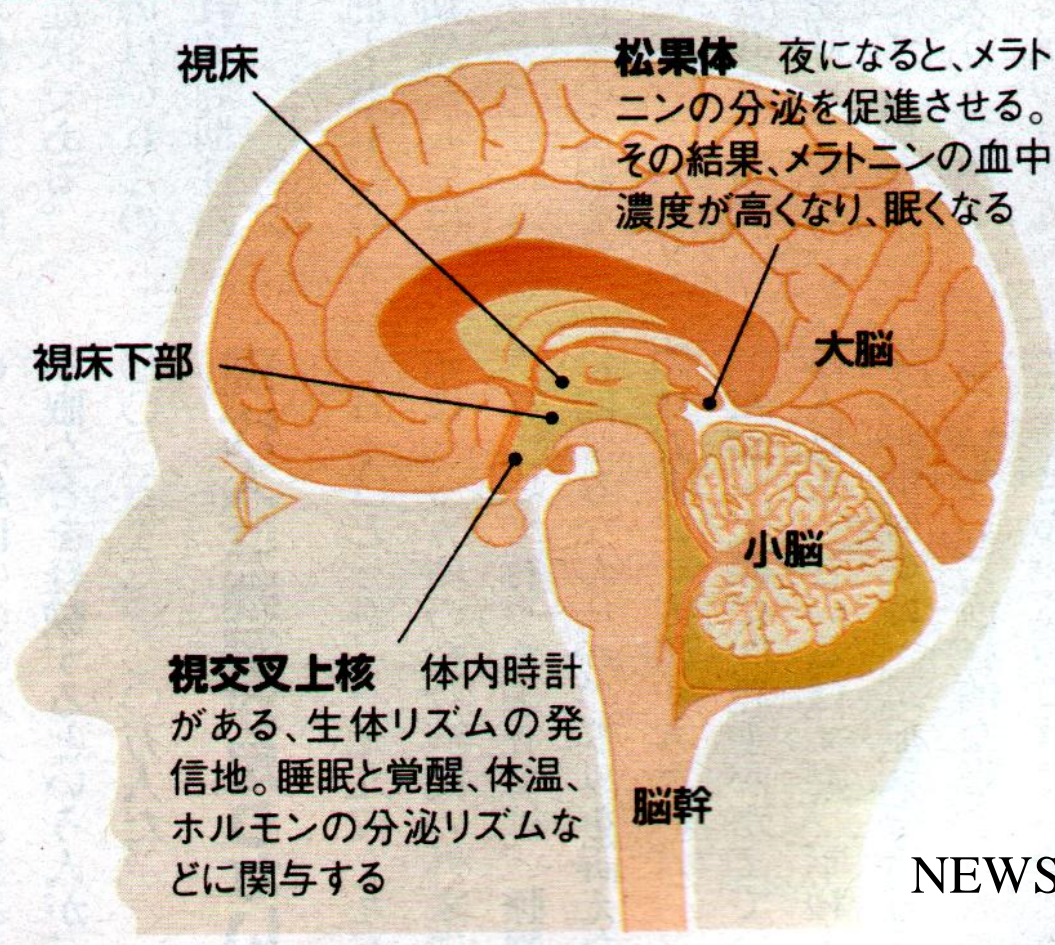
コルチコステロイドの日内変動

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。



NEWSWEEK 1998. 9. 30

# メラトニンの働き

抗酸化作用(老化防止、抗ガン作用)

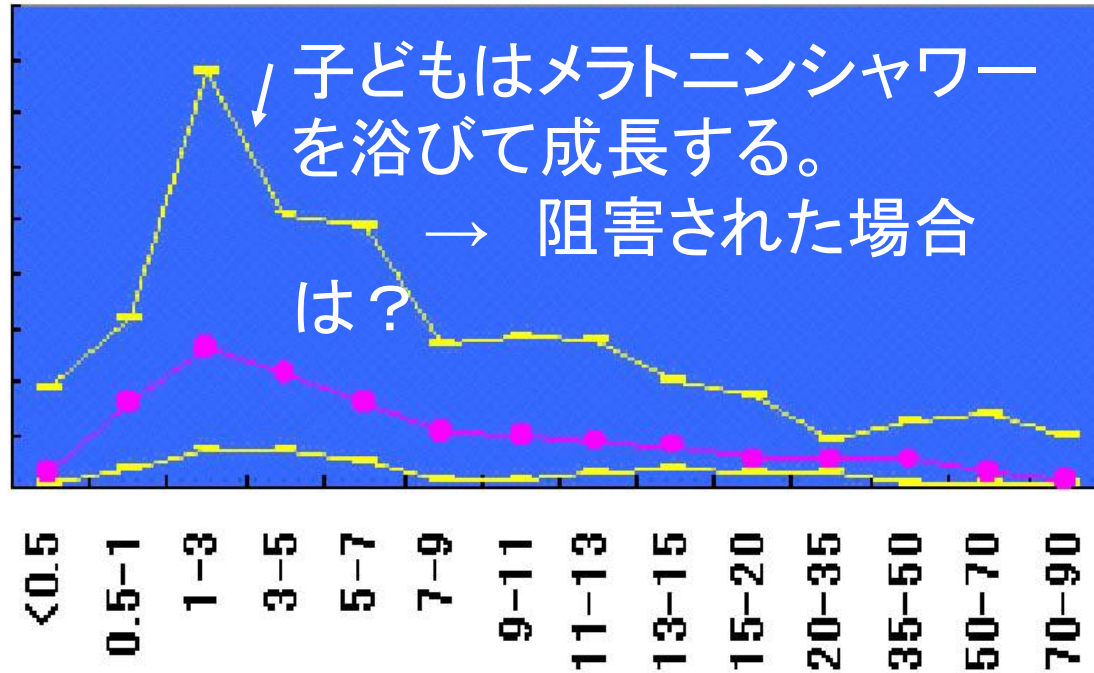
リズム調整作用(鎮静・催眠)

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

年齢(歳)

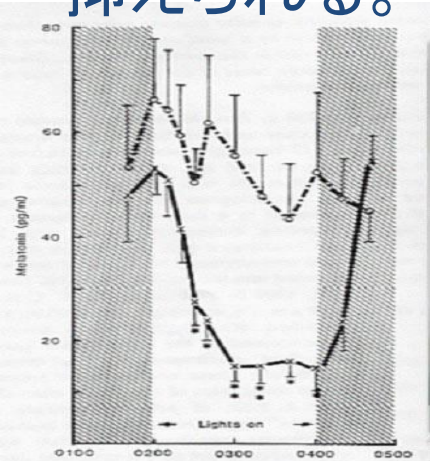
Late nocturnal sleep onset impairs a melatonin shower in young children 夜ふかしでメラトニン分泌低下

**Jun Kohyama**

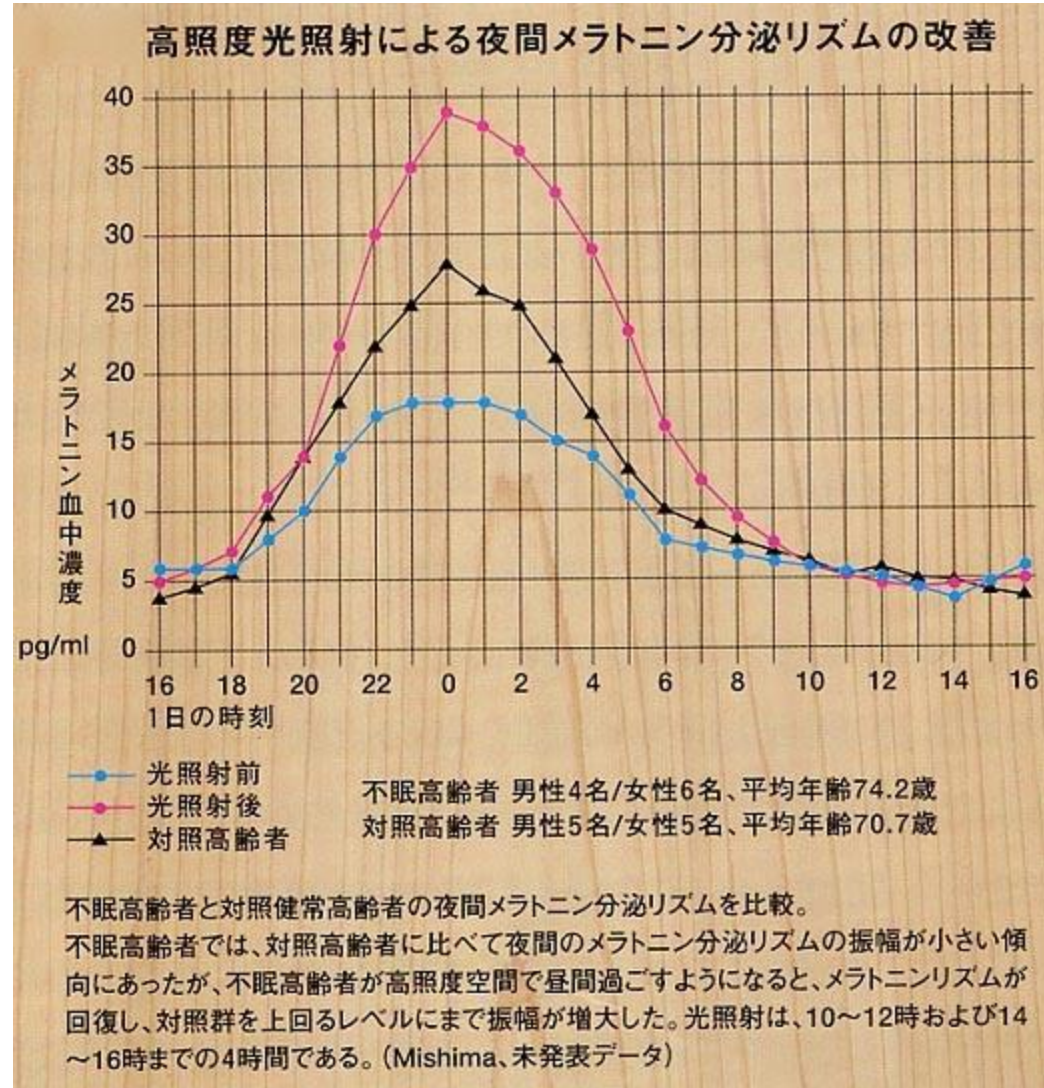
Department of Pediatrics, Tokyo Medical and Dental University, JAPAN.

*Key words:*

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



# メラトニン分泌は昼間の 受光量が増すと増える。



# Take Home Message 6

- 睡眠物質はいろいろある。

# Sleep is of the brain, by the brain and for the brain

J. Allan Hobson<sup>1</sup>

Sleep is a widespread biological phenomenon, and its scientific study is proceeding at multiple levels at the same time. Marked progress is being made in answering three fundamental questions: what is sleep, what are its mechanisms and what are its functions? The most salient answers to these questions have resulted from applying new techniques from basic and applied neuroscience research. The study of sleep is also shedding light on our understanding of consciousness, which undergoes alteration in parallel with sleep-induced changes in the brain.

"government of the people, by the people, for the people"は「人民から構成する、人民による、人民のための行政」という意味。1380年にイギリスで出版された[旧約聖書](#)に[ジョン・ウイクリフ](#)が序文として書き込んだ文章であり、[牧師のセオドア・パーカー](#)が著書で紹介したのを引用したものと思われる。ゲティスバーグ演説