

臨床心理学特講 8 「眠りを疎かにしている日本社会」

1	9月29日	オリエンテーション	
2	10月6日	眠りの現状1	はじめに & 1章(眠りの現状)
3	10月13日	眠りの現状2	2, 3章(眠りを眺める、眠りと脳)
4	10月20日	眠りを眺める	4, 5章(寝不足では、眠りと年齢)
5	10月27日	寝不足では？	6, 7章(いつ寝てもいい？、睡眠物質)
6	11月10日	いつ寝てもいい？	8, 9章
7	11月17日	眠りと物質	10, 11章
8	11月24日	様々な眠り	12, 13章、1月12日に向けての進捗報告
9	12月1日	睡眠関連疾患	14, 15章
10	12月8日	眠りの社会学 1	16章、附録、おわりに
11	12月15日	眠りの社会学 2	高橋まつりさん、電通で検索
12	12月22日	眠りの社会学 3(時間があれば、ぜひ見てほしいビデオ)	追加事項
13	1月12日	研究発表	
14	1月19日	試験	

研究発表の進捗状況の報告、審査基準の策定状況の報告。11月24日

Take Home Messages

- 寝ないと太る。
- 必要な睡眠時間には個人差が大。

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.

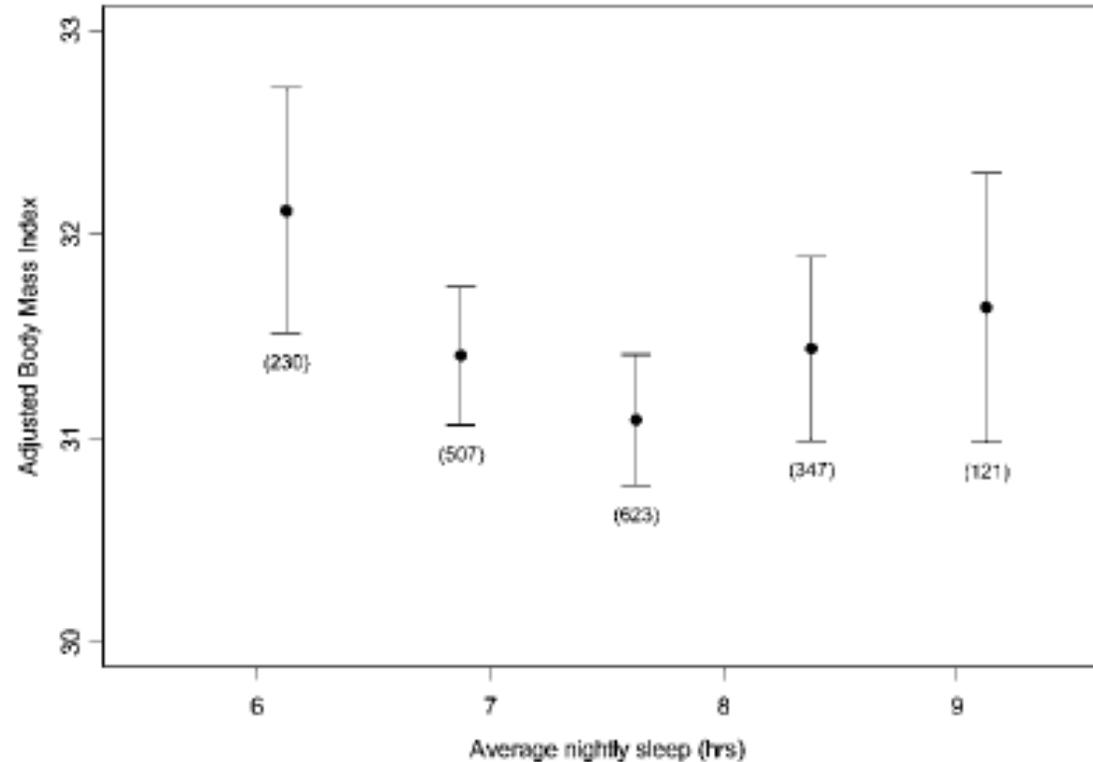
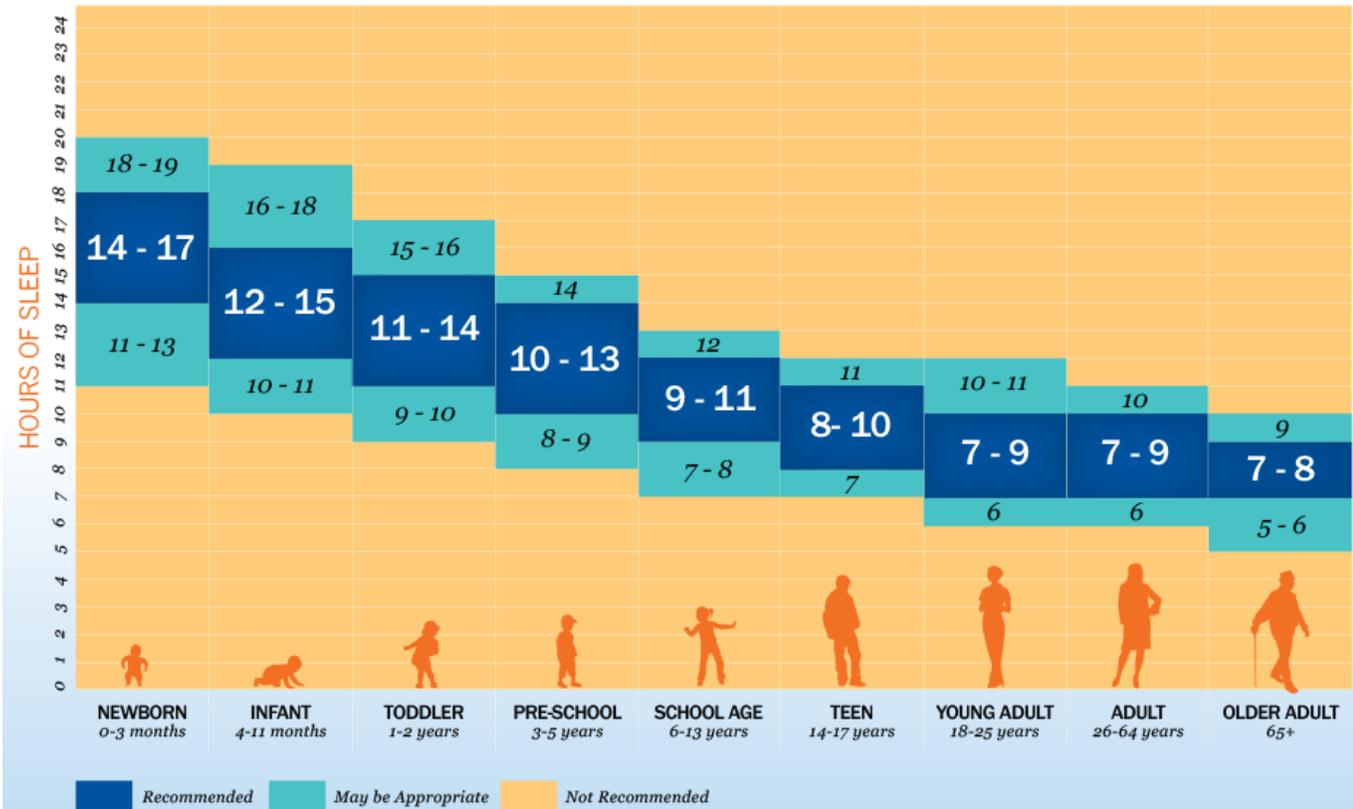


Figure 2. The Relationship between BMI and Average Nightly Sleep
Mean BMI and standard errors for 45-min intervals of average nightly sleep after adjustment for age and sex. Average nightly sleep values predicting lowest mean BMI are represented by the central group. Average nightly sleep values outside 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.

SLEEP DURATION RECOMMENDATIONS



SLEEPFOUNDATION.ORG | SLEEP.ORG

頭の体操

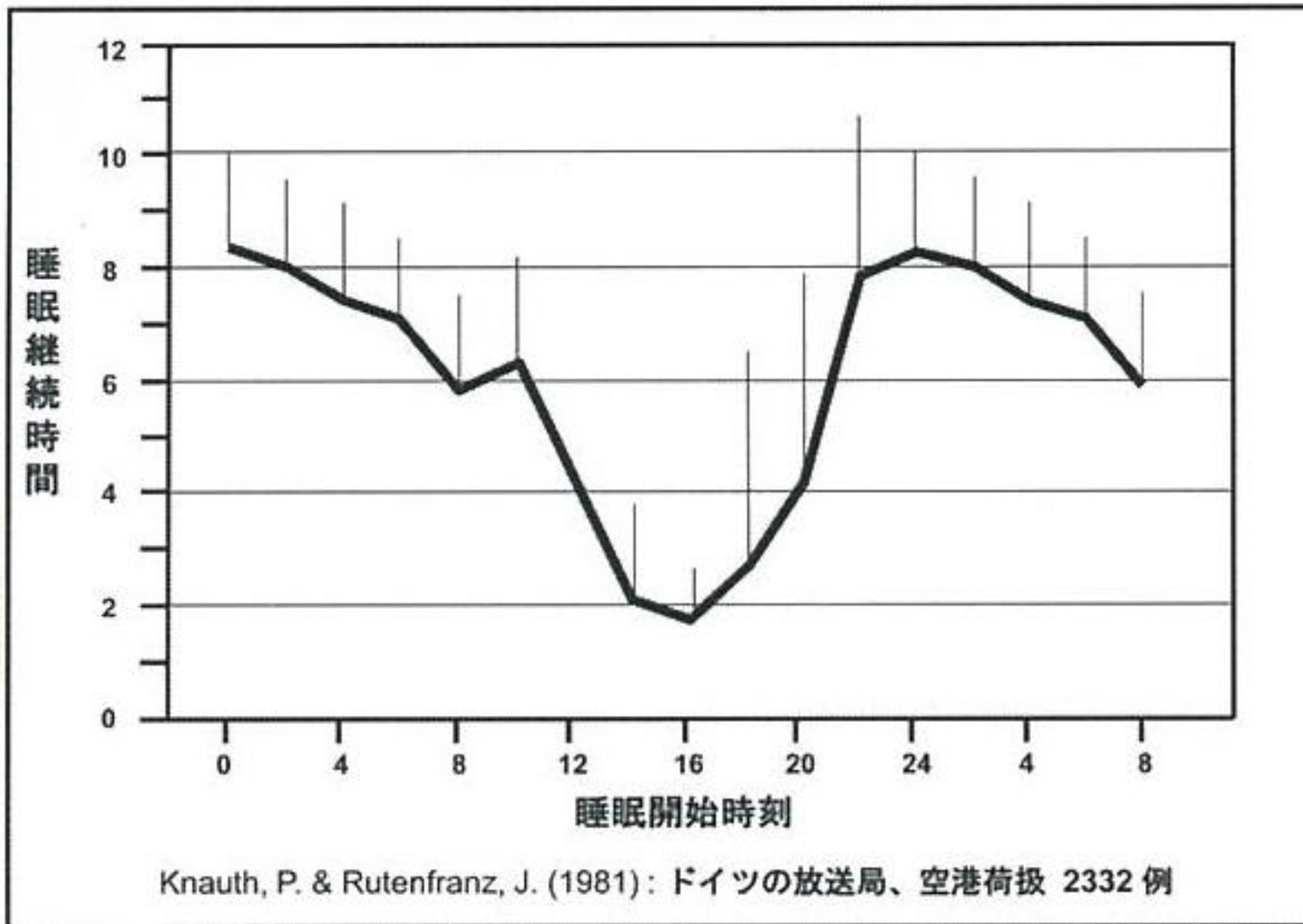
- 3人グループに分かれます。Breakout room.
- 話す順番を決めてください。
- テーマを全員あてのメッセージでお伝えします。
- 30秒考えます。
- その後一人30秒で話をしてください。
- 30秒ごとに全員あてのメッセージをお伝えします。

読後感

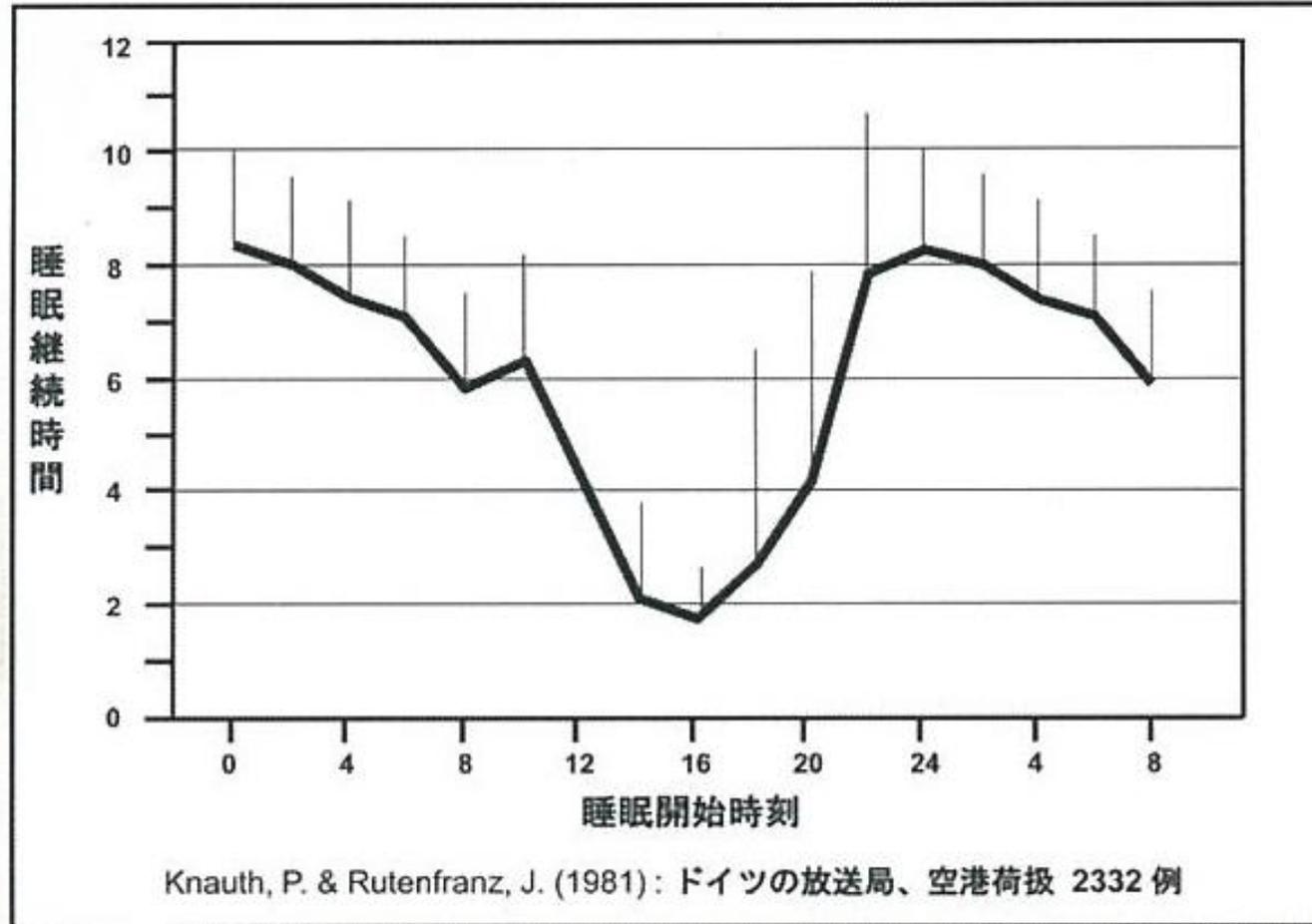
- 夜の光。ブルーライト。体温が下がると眠気。シャワーは？
- **夜型**の人は**マイナス面が多い**。健康的な生活をすべき。
- 自律神経の朝夜の差異（交感神経と副交感神経）。
- ヒト遅寝遅起きになりがち。
- 朝の光が大切。生体時計の周期を短くして地球時刻に合わせる。
- 朝の光とセロトニン。朝の光と生命活動。
- ヒトは昼行性の動物。時間の厳しい寮で成績が上がった。

あなたが眠くなるのはどんな時？

- 疲れがピークの時。たくさん食事をした後。車に乗ってる時など、揺られてる時になります。感動して泣いたとき。暗い場所で。音がないところ。興味ないことをしているとき。勉強しているとき。満腹の時。文章読んでるとき。電車で暖房。部屋があっただかい時。静かな楽器、音楽。昼食後の授業。部屋でダラダラ。

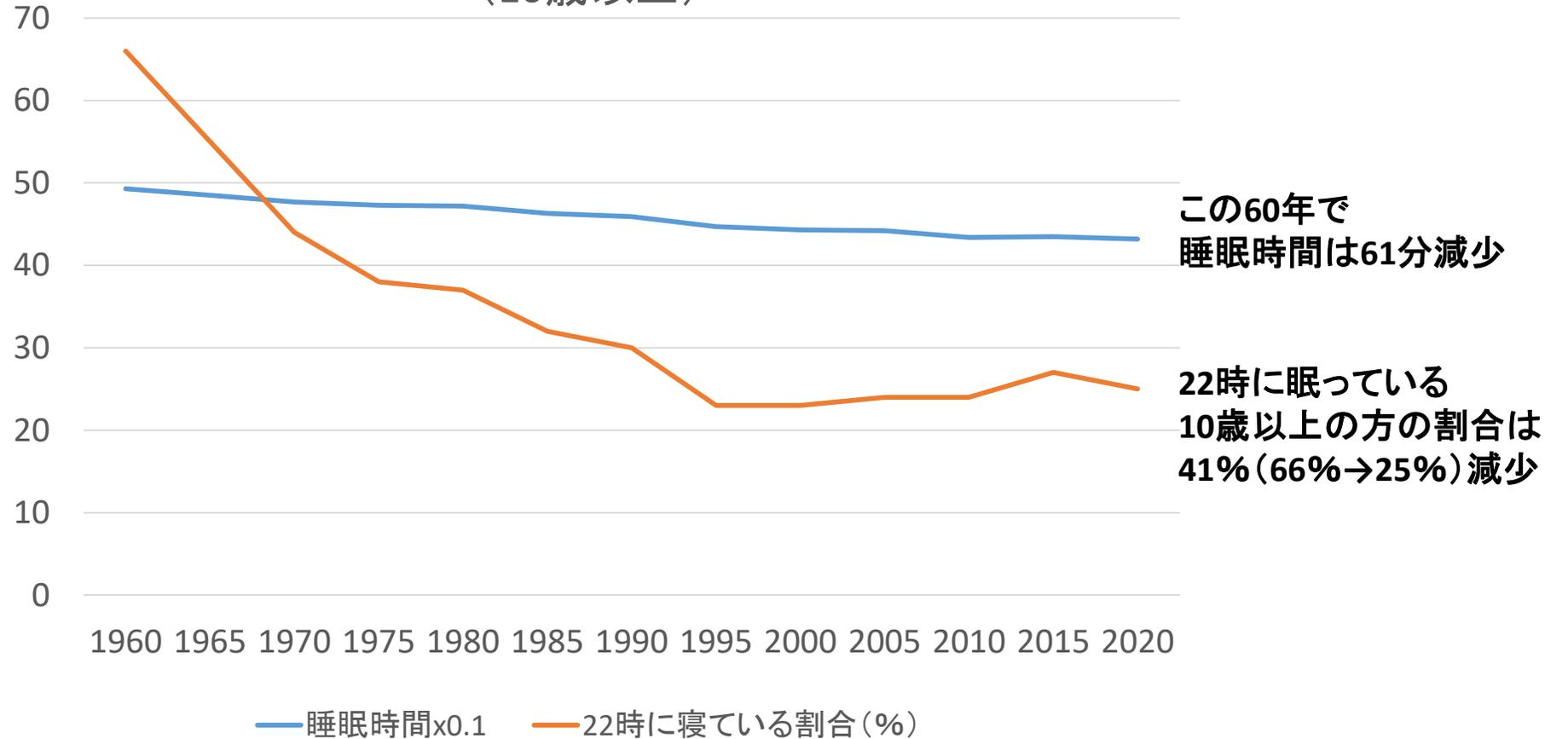


このグラフから言えることは？



ヒトは昼間は寝にくい昼行性の動物！夜行性じゃない！

睡眠時間と22時に眠っている方の割合の推移 (10歳以上)

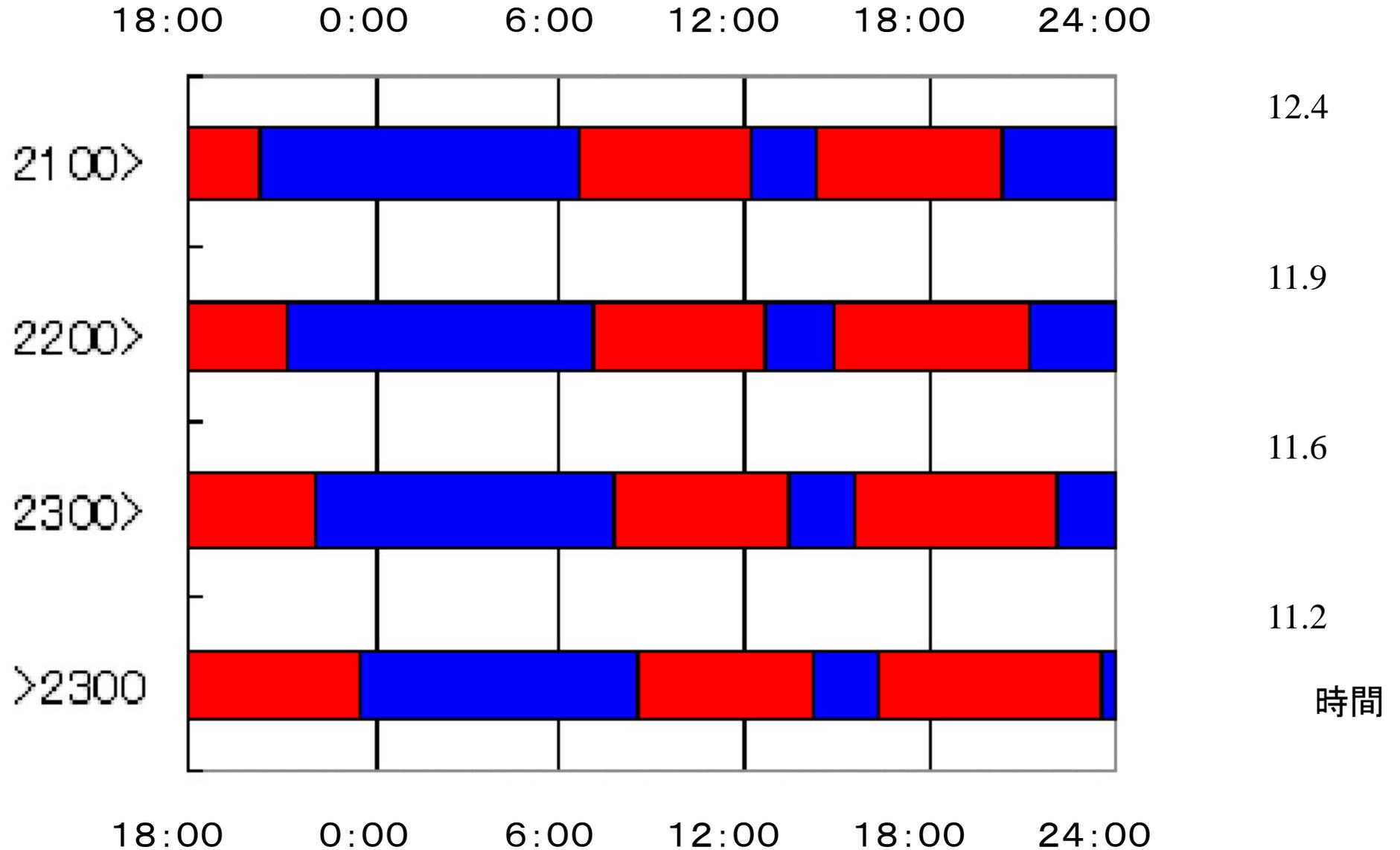


夜ふかしになると睡眠時間が減ってしまう。

だからやっぱりヒトは昼間は寝にくい昼行性の動物！夜行性じゃない！

	1960	1965	1970	1975	1980	1985	1990	1995	2000	2005	2010	2015	2020
睡眠時間x0.1	49.3	48.5	47.7	47.3	47.2	46.3	45.9	44.7	44.3	44.2	43.4	43.5	43.2
22時に寝ている割合(%)	66	55	44	38	37	32	30	23	23	24	24	27	25

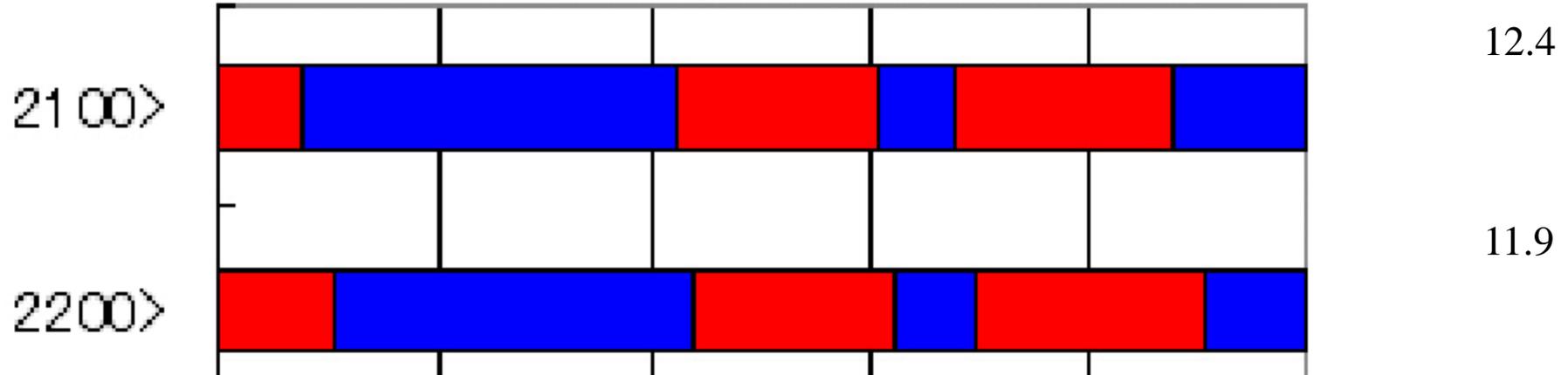
1歳6ヶ月児の睡眠覚醒リズム



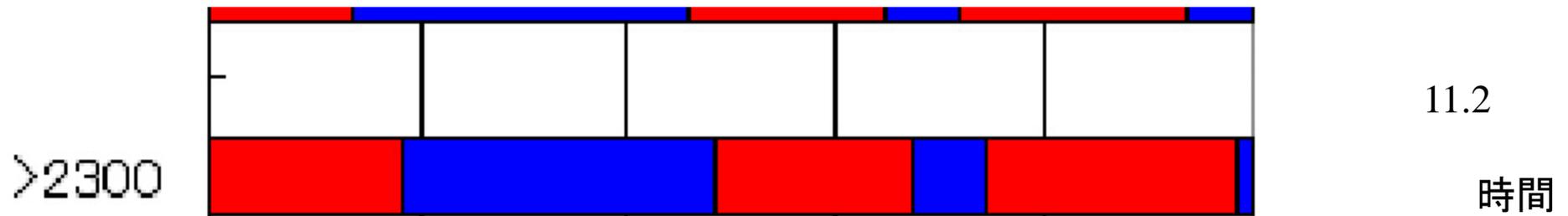
このグラフから言えることは？

1歳6ヶ月児の睡眠覚醒リズム

18:00 0:00 6:00 12:00 18:00 24:00



夜ふかしでは睡眠時間が減る



ヒトは昼間は寝にくい昼行性の動物！夜行性じゃない！

18:00 0:00 6:00 12:00 18:00 24:00

身体は自分の意志では
どうにもコントロールできません。

徒競走のスタートラインに並ぶと

心臓がドキドキするのはどうしてでしょう？

あなたが心臓に「動け」と命令したから

心臓がドキドキしたのではありません。

ほかにどんな例がありますか？

自律神経が心と身体の状態を調べて、

うまい具合に調整するからです。

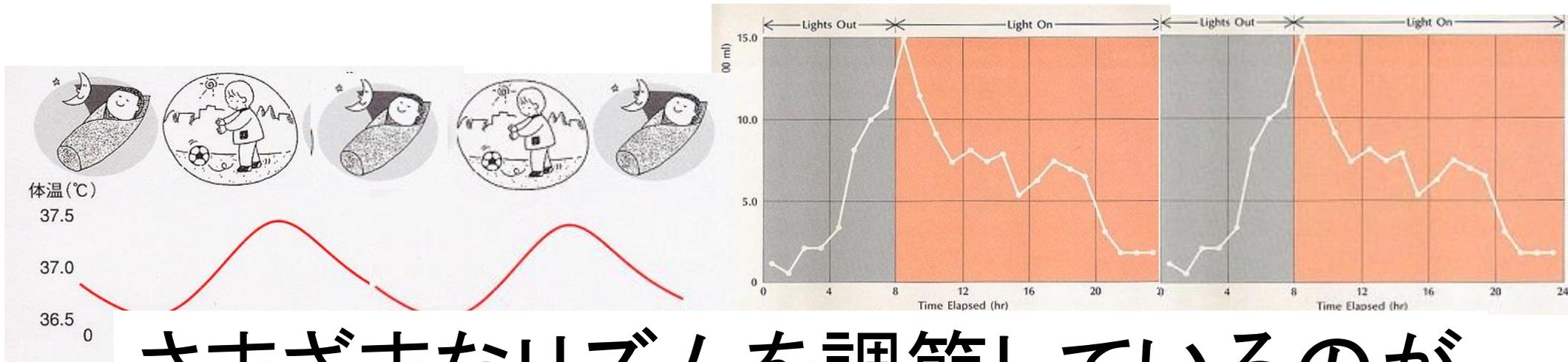
ヒトは24時間いつでも同じに動いているロボットではない。

自律神経には
昼間に働く交感神経と、夜に働く副交感神経とがあります。

	昼間働く 交感神経	夜働く 副交感神経
心臓	どきどき	ゆっくり
血液	脳や筋肉	腎臓や消化器
黒目	拡大	縮小

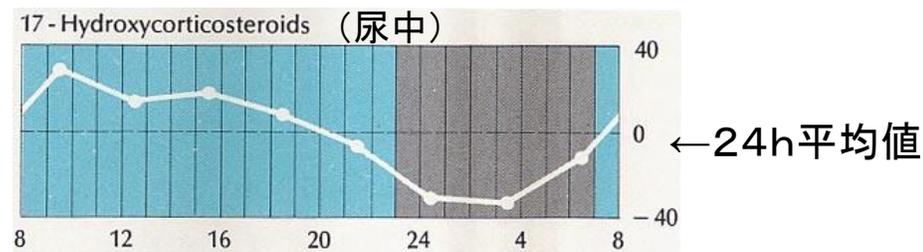
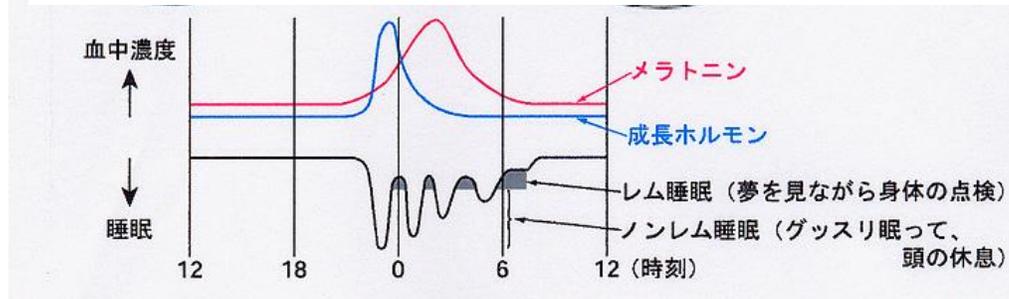
ヒトは24時間いつでも同じに動いているロボットではないのです。

様々な概日リズム(睡眠・覚醒、体温、ホルモン)の相互関係



さまざまなリズムを調節しているのが
生体時計 です。

勻値



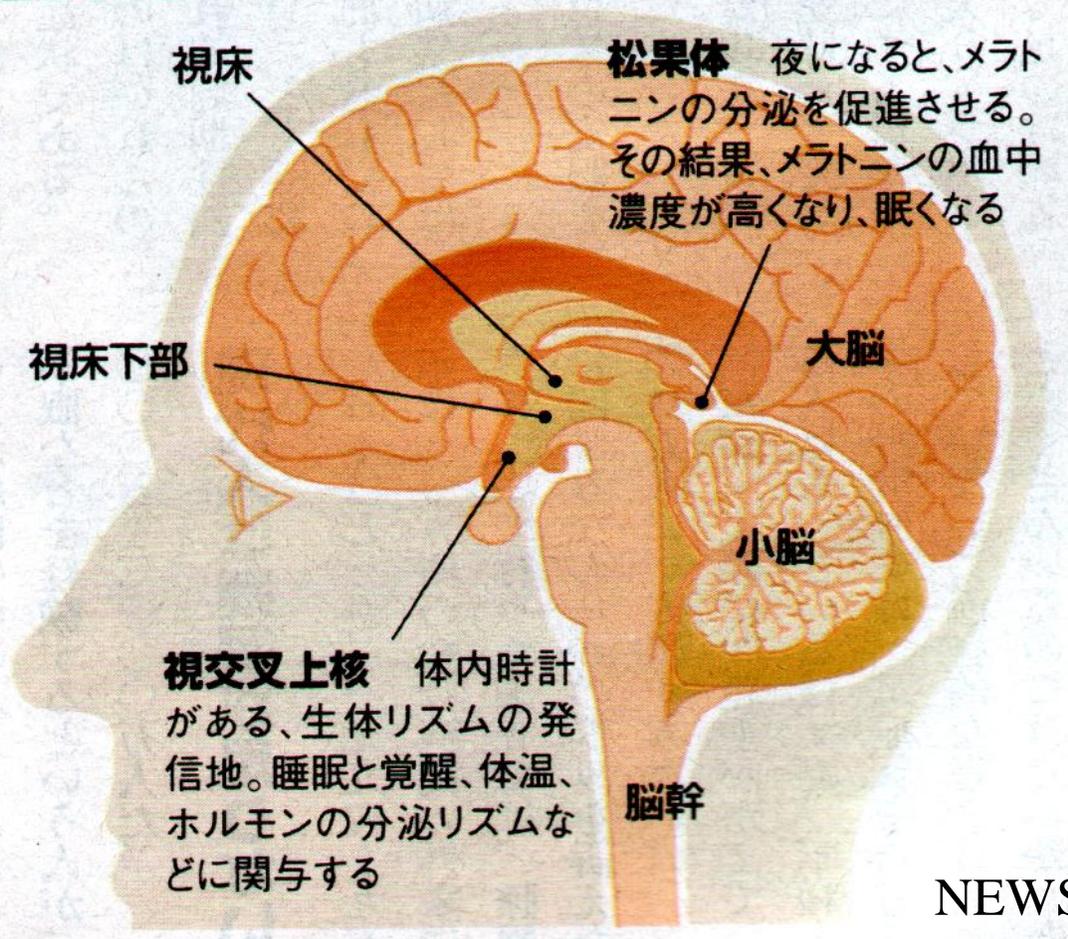
朝の光で周期24時間10分の生体時計は
毎日周期24時間にリセット

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

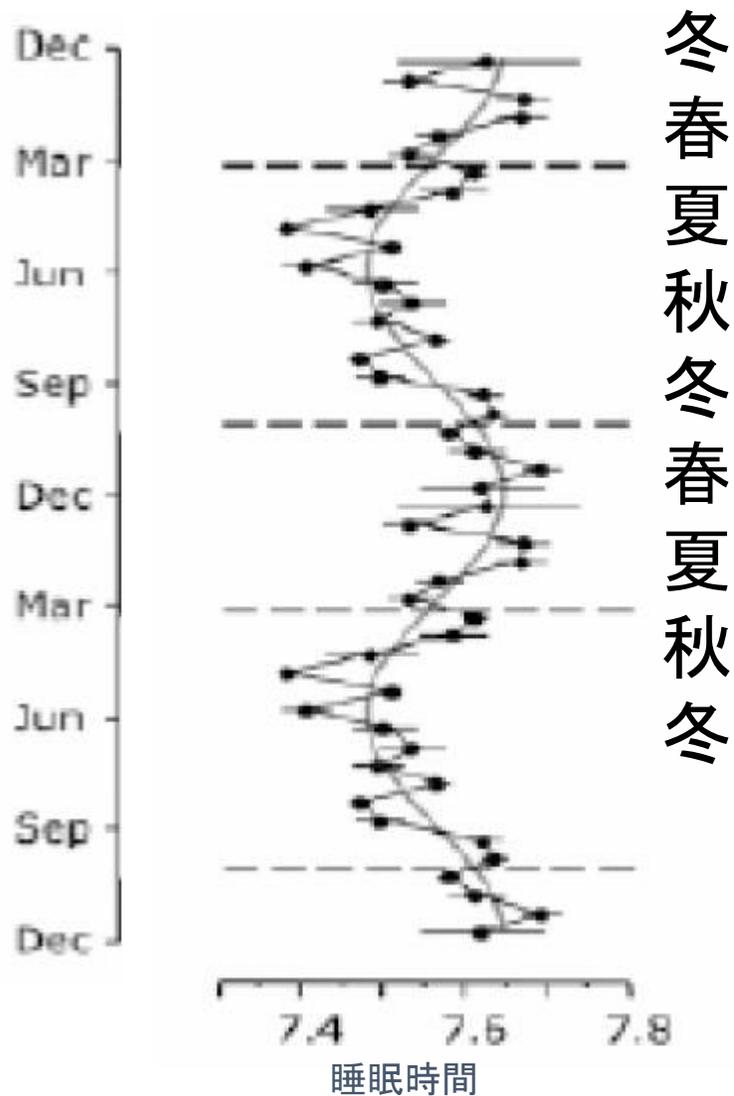
「目覚まし時計」は脳にある

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25^{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、^{24時間10分}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。



生体時計の性質

- 周期が24時間よりもやや長い。
- 朝の光(最低体温後の光)で周期が短くなって、地球の時刻と合う。
- 夜の光(最低体温前の光)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。



**実際
睡眠時間は
冬に長く、夏に短い。
冬は朝寝坊で、
夏は早起き。**

Current Biology 17, 1996-2000, 2007

The Human Circadian Clock's
Seasonal Adjustment Is Disrupted
by Daylight Saving Time

6/j.cub.2007.10.025

Report

Thomas Kantermann,¹ Myriam Juda,¹ Martha Merrow,²
and Till Roenneberg^{1,*}

¹Ludwig-Maximilian-University
Goethestrasse 31
D-80336 Munich
Germany

²Department of Chronobiology
University of Groningen
9750AA Haren
The Netherlands

Natural Sleep and Its Seasonal Variations in Three Pre-industrial Societies

未開地域のヒトの眠り

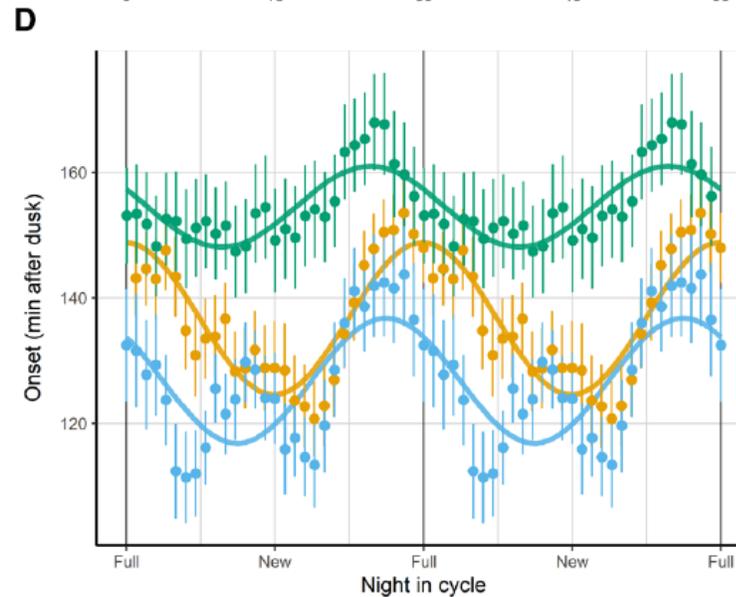
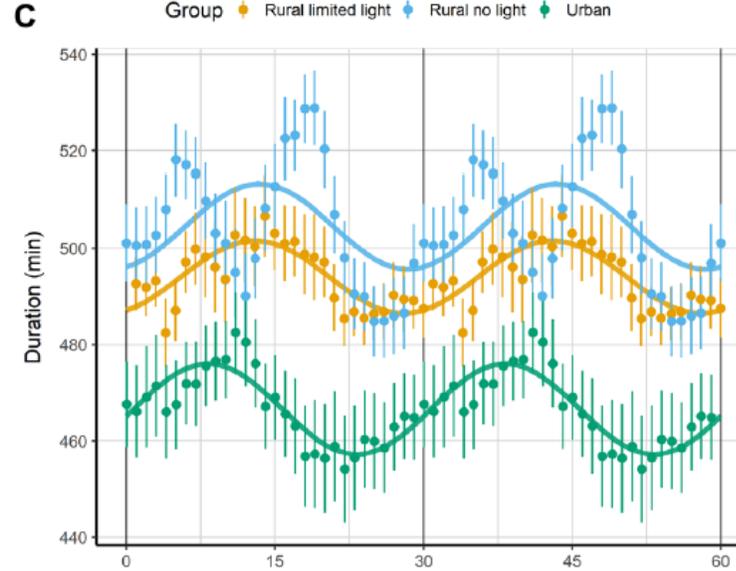
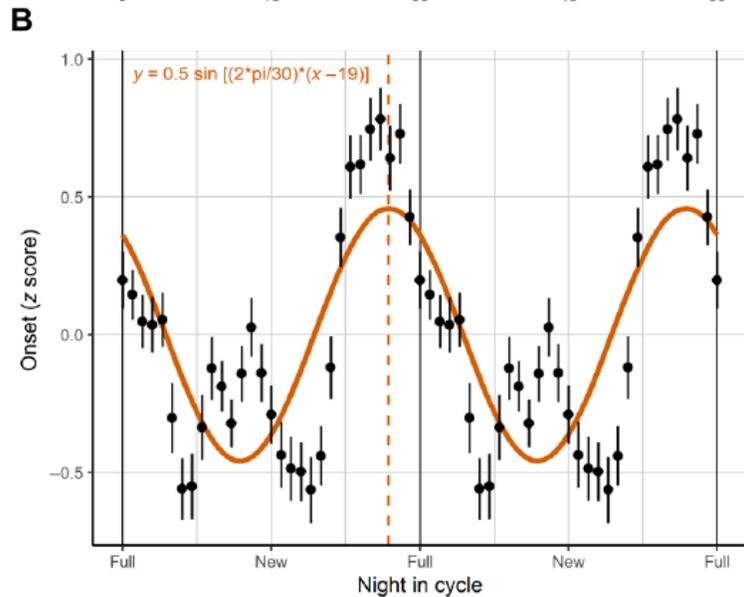
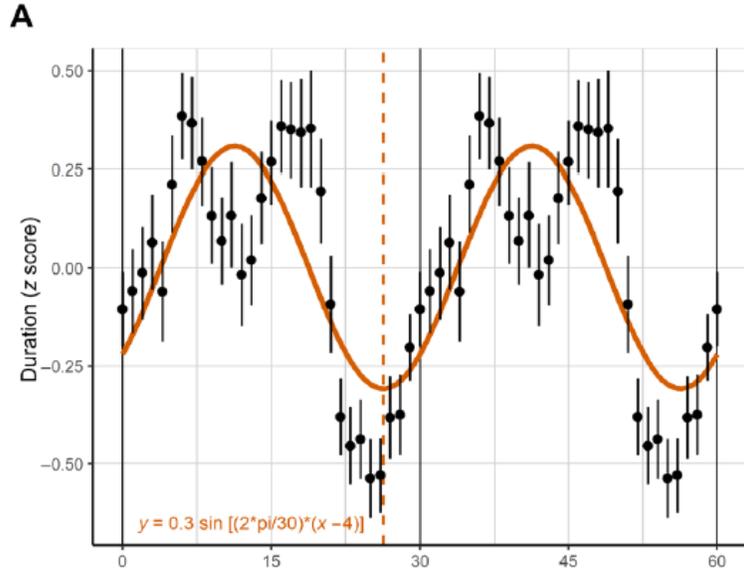
Gandhi Yetish, Hillard Kaplan, Michael Gurven, Brian Wood, Herman Pontzer, Paul R. Manger, Charles Wilson, Ronald McGregor, and Jerome M. Siegel

Current Biology 25, 1–7, November 2, 2015

Yetish et al. find that hunter-gatherers/horticulturalists sleep 6.4 hr/day, 1 hr more in winter than in summer. Onset is about 3.3 hr after sunset, and sleep occurs during the nightly period of falling temperature. Onset times are irregular, but offset time is very regular. Little napping is seen. Light exposure is maximal in the morning, not at noon.



Moonstruck sleep: Synchronization of human sleep with the moon cycle under field conditions



睡眠時間(上)は新月前が最も長く、満月前が最も短く、その差は20–90分。入眠時刻(下)は満月前が最も遅く、新月前が最も早く、その差は30–80分。

青は光のない田舎
黄色は田舎
緑は都会

[4.4 to 2.2], $P = 3 \times 10^{-7}$; fig. S5 and Supplementary Text). Changes in each participant's sleep duration across the lunar cycle ranged from 20 to more than 90 min and did not differ considerably between groups {mean duration change in minutes [95% confidence interval (CI)]: Ru-NL, 46 [36 to 56]; Ru-LL, 52 [41 to 63]; Ur, 58 [50 to 67]}. Changes in the onset of sleep varied from 30 to 80 min (Ru-NL, 29 [17 to 41]; Ru-LL, 32 [20 to 43]; Ur, 32 [24 to 40]). Thus,

生体時計の性質

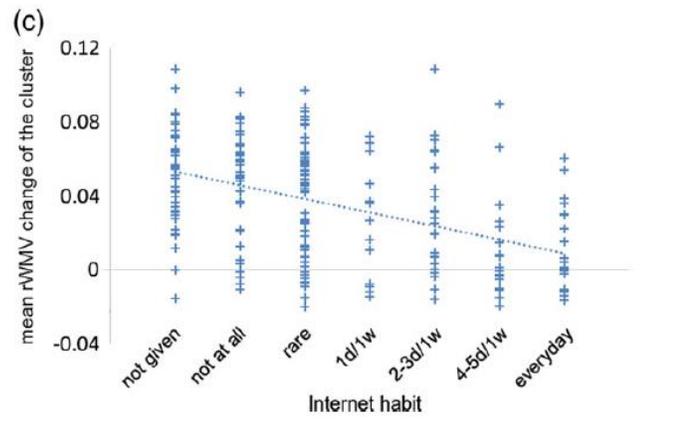
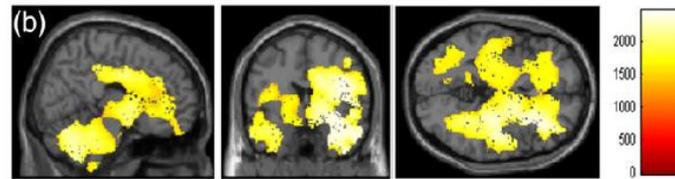
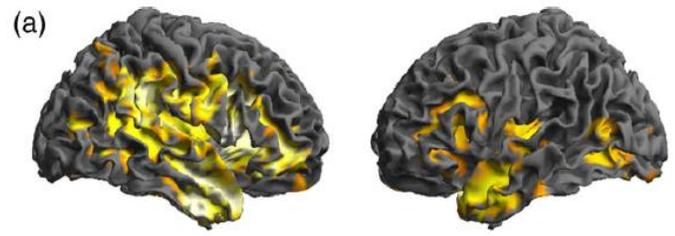
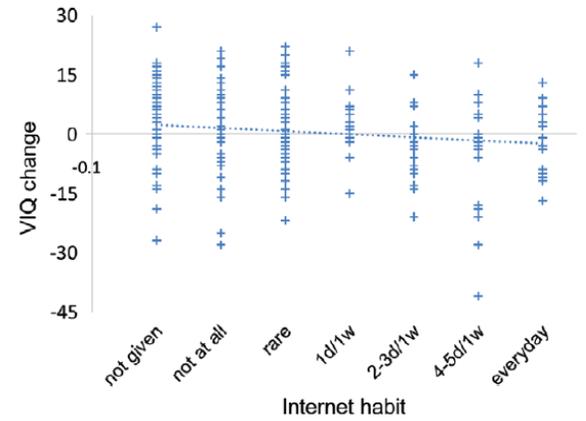
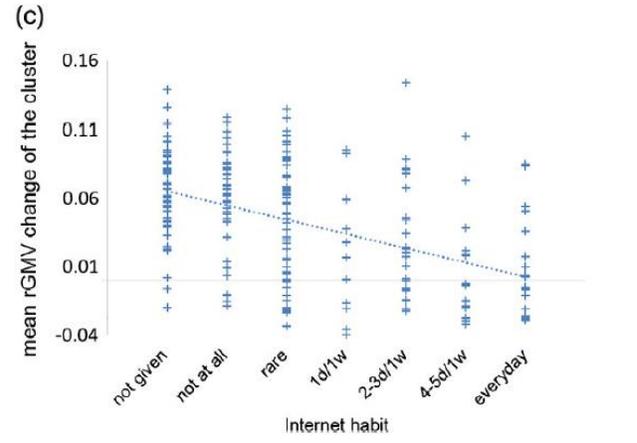
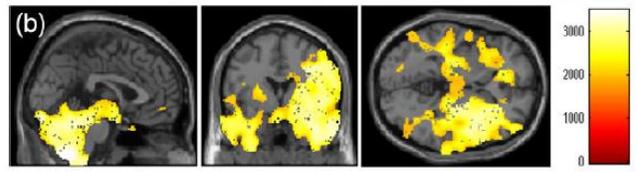
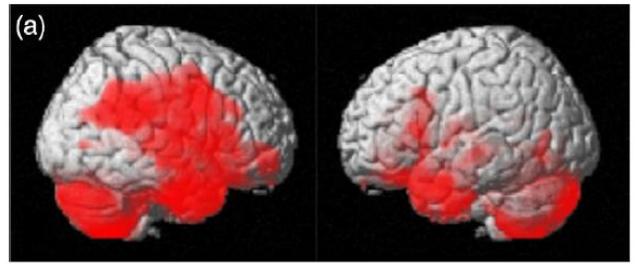
- 周期が24時間よりもやや長い。
- 朝の光(最低体温後の光)で周期が短くなって、地球の時刻と合う。
- 夜の光(最低体温前の光)には生体時計の周期を伸ばす働きがある。
- だから地球で暮らすには、朝日を浴びて、夜は暗くしておくことが大切。

報告者（報告年）	対 象	夜型では・・・
Giannotti ら（2002）	イタリアの高校生 6,631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	学力低下。
Gau ら（2004）	台湾の4～8年生 1,572人	moodiness（気難しさ、むら気、不機嫌）との関連が男子で強い。
原田哲夫（2004）	高知の中学生 613人	「落ち込む」と「イライラ」の頻度が高まる。
Caci ら（2005）	フランスの学生 552人	度合いが高いほど衝動性が強い。
GainaA ら（2006）	富山の中学生 638人	入眠困難、短睡眠時間、朝の気分の悪さ、日中の眠気と関連。
IARC（国際がん研究機関） 2007		発がん性との関連を示唆。
Gau ら（2007）	台湾の12～13歳 1,332人	行動上・感情面での問題点が多く、自殺企図、薬物依存も多い。
Susman ら（2007）	米国の8～13歳 111人	男児で反社会的行動、規則違反、注意に関する問題、行為障害と関連し、女児は攻撃性と関連する。
Yokomaku ら（2008）	東京近郊の4～6歳 138名	問題行動が高まる可能性。
Osonoi ら（2014）	心血管系疾患を有しない日本人成人2型糖尿病患者725名	中性脂肪、血糖、HbA1c値、ALTが高値でHDLが低値
Schlarb ら（2014）	13論文のまとめ	小児及び思春期の検討で、日中の出来事に影響されやすく、攻撃性や反社会的行動を生じやすい。

ネットの使用頻度が脳構造と言語性知能の発達の及ぼす影響(東北大川島教授グループの研究)

平均年齢11歳前後の223名を約3年間隔で2回知能検査とMRI測定を行い、初回測定時のネット使用頻度(持っていない、やらない、稀に使用、週に1日、週に2-3日、週に4-5日、毎日)と初回検査及び2回の検査の変化との関連を検討した研究。

初回測定時には知能検査、MRI検査ともネット時間との間に有意な関連性は見出せませんでした。



初回検査時にネット使用が多いと、言語性検査IQ (VIQ) と全検査IQが有意に低下(上の図)。

初回検査時にネット使用が多いと、
 灰白質(左の図)では、両側のシルビウス溝周辺領域、両側側頭局、両側小脳、両側の海馬と扁桃核、両側基底核、両側側頭葉下部、視床、眼窩前頭回、外側前頭前皮質、島、左舌状回で有意な体積減少が認められ、
 白質(右の図)では灰白質の体積減少を認めた部位近傍に加えて、帯状部の体積が有意に減少していた。

ネット使用頻度が高いと、知能検査結果が悪化し、かつ極めて広範な脳領域で神経細胞が占める体積が減ることがわかった。

メラトニン

- 酸素の毒性から細胞を守り、性成熟を抑制し、
眠気をもたらすホルモン

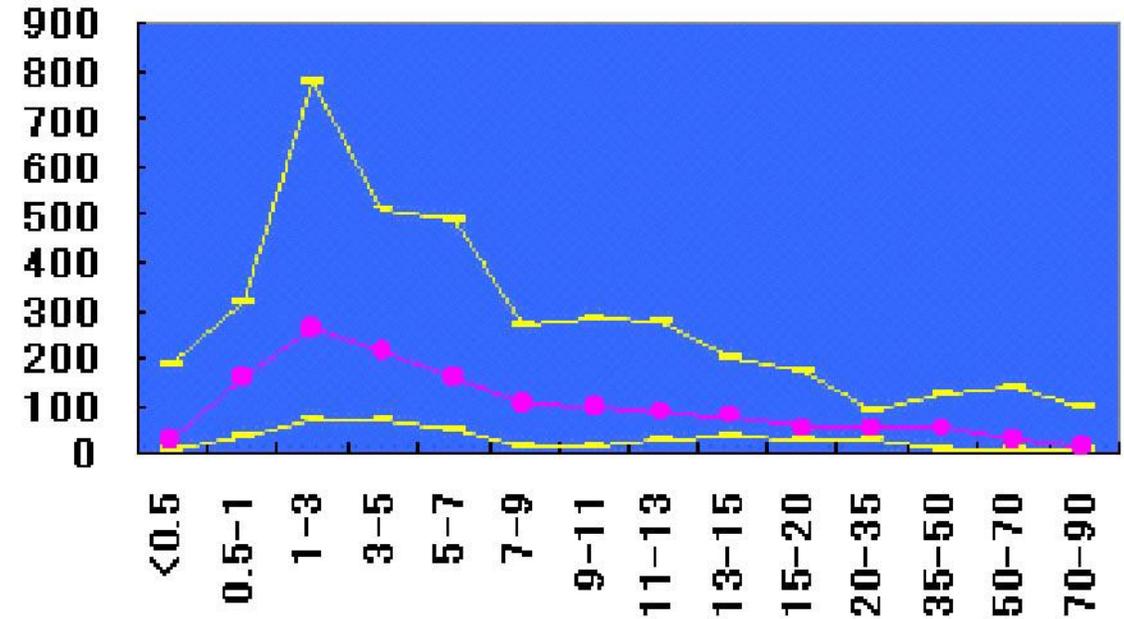
- 満期産の母乳栄養児
- 生後6週までは低値 (<10pg/ml)。
- 生後45日以降

夜間濃度が50<で概日リズム出現。

- 生後1-5年時に高値

→ 子ども達はメラトニンシャワーを浴びて成長

- 分泌は夜間暗くなってから(光で抑制)。
- 夜ふかしでメラトニン分泌低下! ?



年齢

Waldhauser ら1988

Late nocturnal sleep onset impairs a melatonin shower in young children

Jun Kohyama

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

Key words:

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

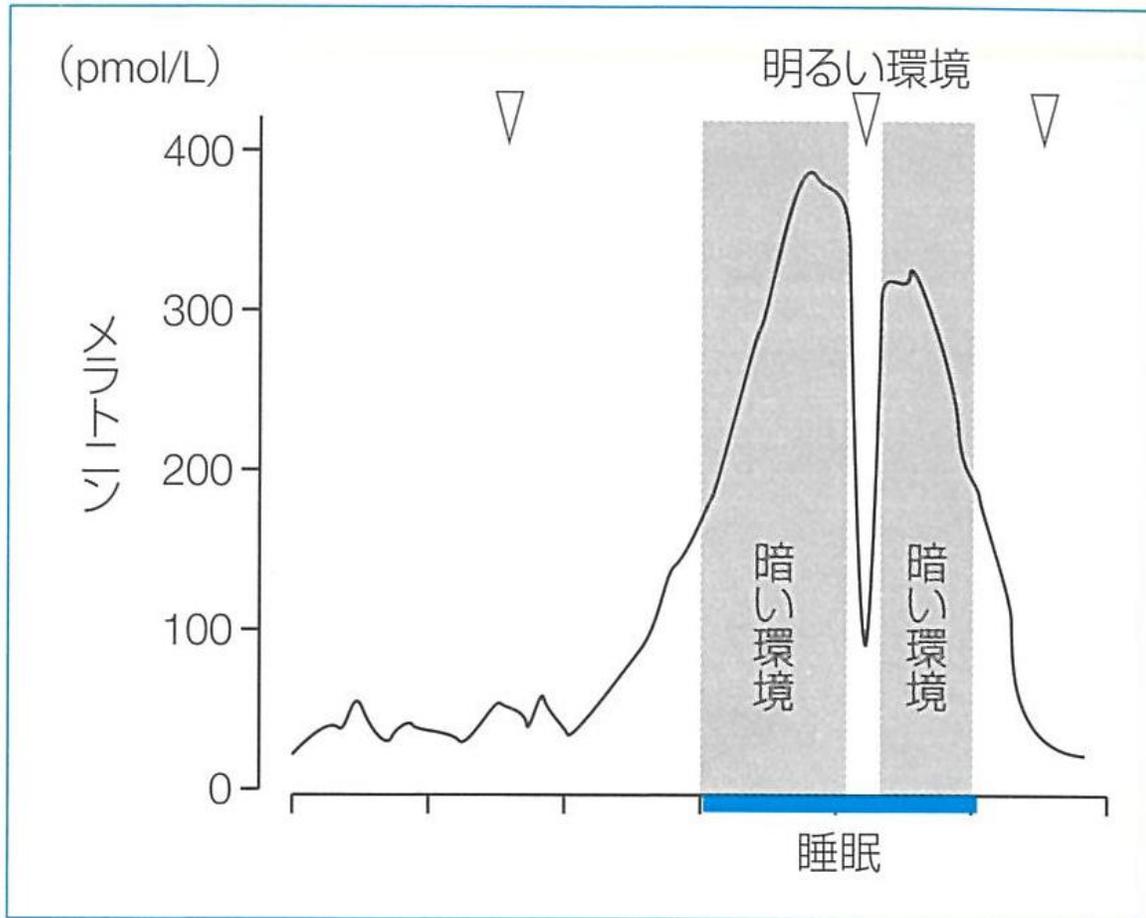
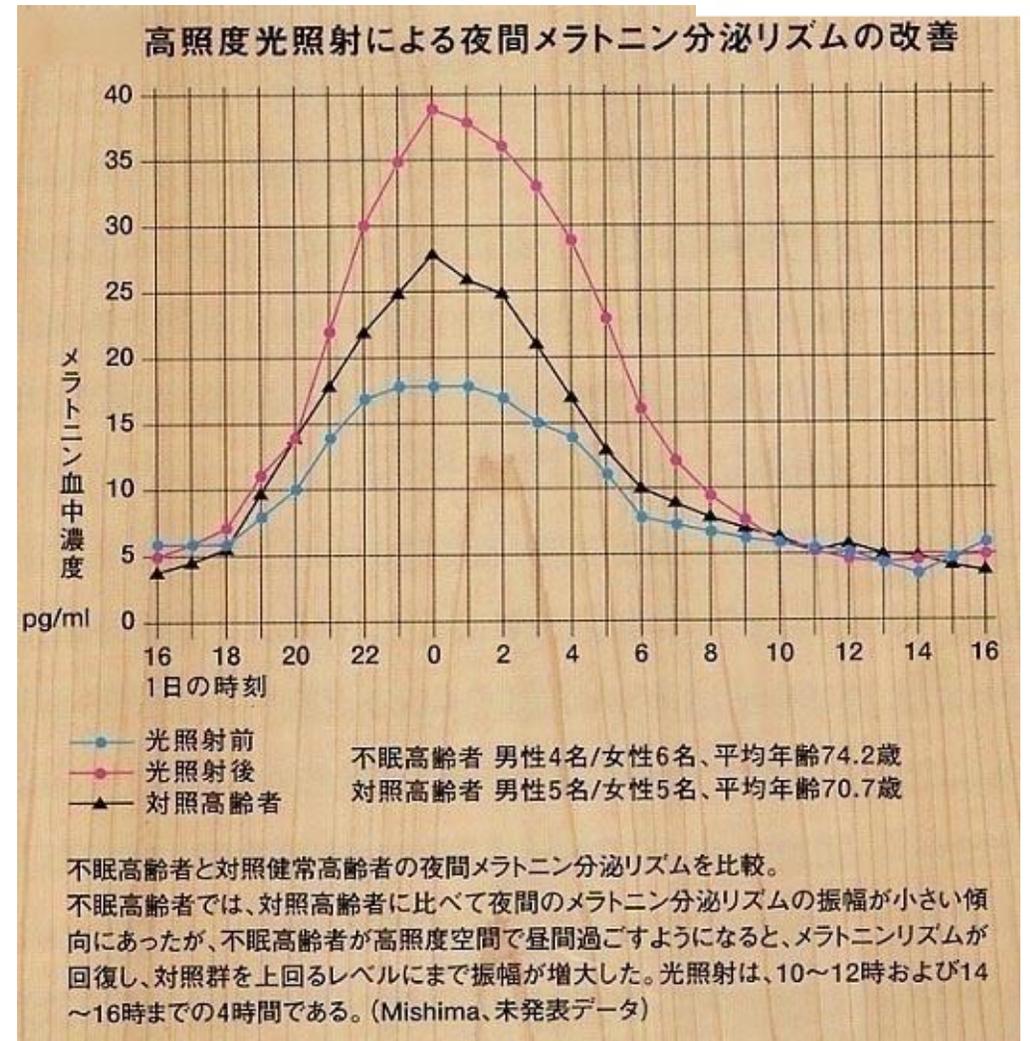


図 4-15 メラトニン分泌と光

メラトニン分泌は光で抑制される。

(Lewy AJ, et al. 1980. Light suppresses melatonin secretion in humans. Science 210 : 1267-9)



夜間のメラトニン分泌は昼間の受光量が増すと増える。

The Relationship between Autism Spectrum Disorder and Melatonin during Fetal Development

Yunho Jin ^{1,2,3}, Jeonghyun Choi ^{1,2,3}, Jinyoung Won ^{2,3,4} and Yonggeun Hong ^{1,2,3,4,*} 

Molecules **2018**, *23*, 198; doi:10.3390/molecules23010198

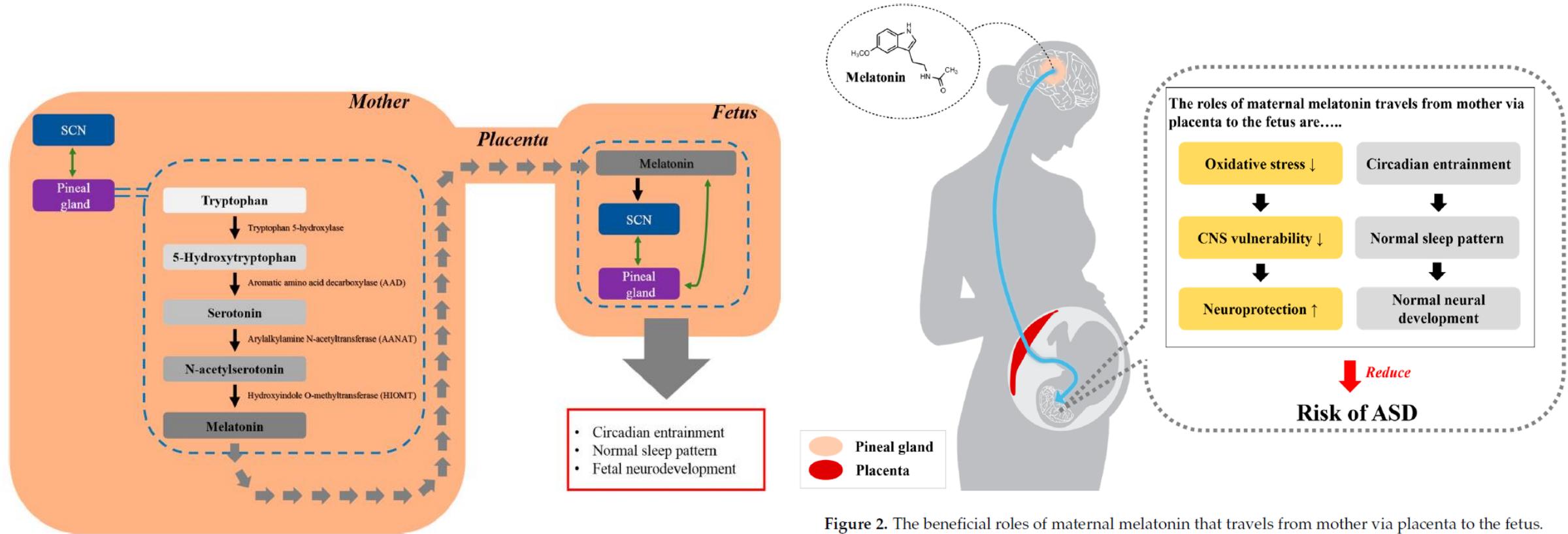


Figure 1. Maternal melatonin crosses the placental barrier to entrain the fetal circadian rhythm. Thus melatonin is present in the fetal brain prior to the maturation of the fetal pineal gland. After crossing the placenta, melatonin entrains the fetal circadian rhythm, maintains the normal sleep pattern, and protects the fetus from neurodevelopmental disorders such as ASD.

Figure 2. The beneficial roles of maternal melatonin that travels from mother via placenta to the fetus. The functions of melatonin in neuroprotection and circadian entrainment may reduce the risk of ASD. Normal melatonin concentrations during pregnancy contribute to neuroprotection and the normal neurodevelopment of the fetus through the inhibition of excessive oxidative stress in the vulnerable central nervous system. Additionally, as adequate melatonin levels maintain the normal sleep pattern and circadian rhythm, normal melatonin secretion may also elicit neurodevelopment.

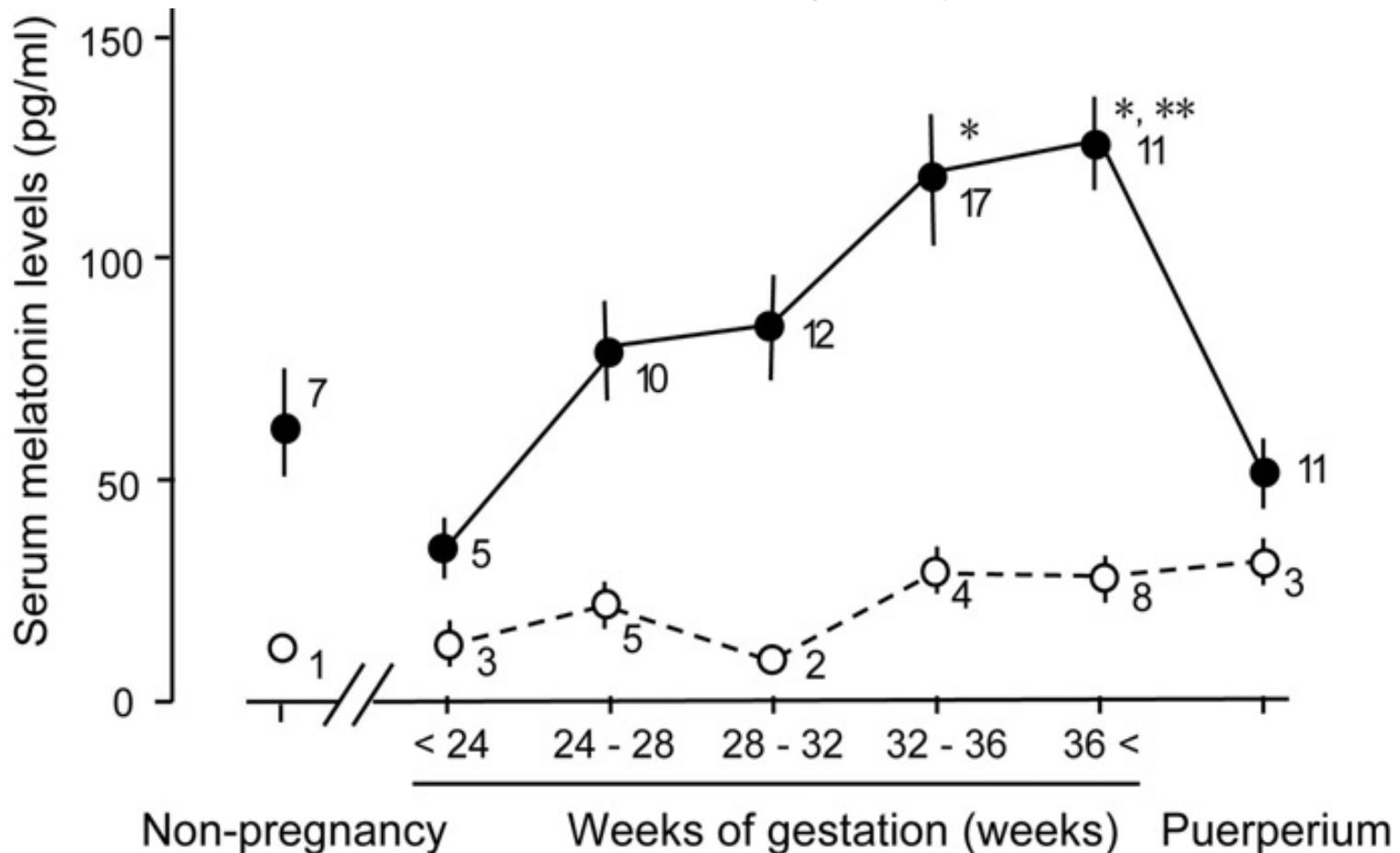
妊娠中にメラトニン濃度が正常であることで、
脆弱な中枢神経系での過剰な酸化ストレスが抑制され、胎児の神経保護や神経発達が保証される。



Review

Melatonin and pregnancy in the human

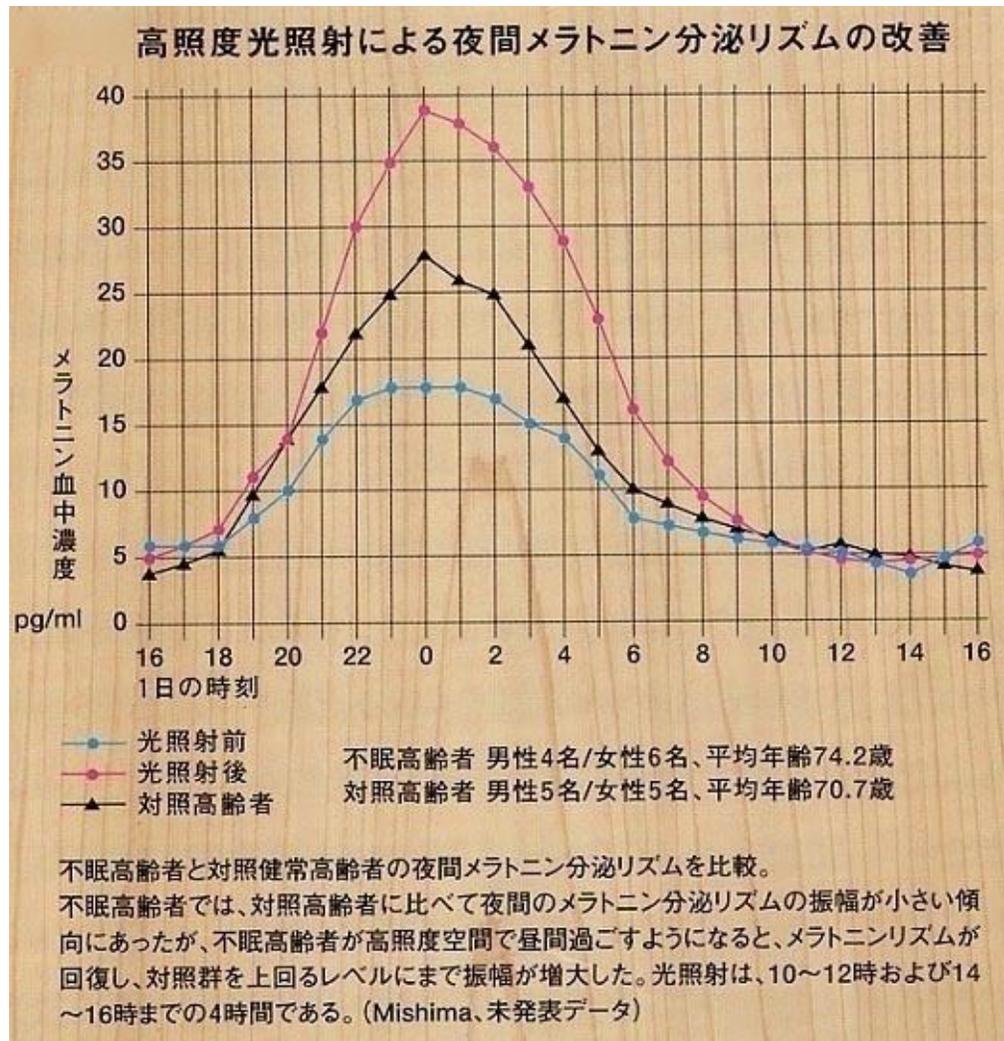
Hiroshi Tamura^{a,b}, Yasuhiko Nakamura^c, M. Pilar Terron^a, Luis J. Flores^a,
Lucien C. Manchester^{a,d}, Dun-Xian Tan^a, Norihiro Sugino^b, Russel J. Reiter^{a,*}



妊娠末期になるにつれて、
母体の夜間のメラトニン分泌
は増える。

Fig. 1. Levels of maternal serum melatonin during the night (solid line) and day (dotted line) in normal singleton pregnancy. Values are means \pm S.E.M. for the number of patients indicated beside each point. Daytime levels below the lower limit (5.6 pg/ml) of the assay were excluded from the analysis. * $P < 0.01$ compared with the non-pregnancy values, <24-week values, or puerperium values. ** $P < 0.05$ compared with the 24–28-week value. From Nakamura Y, Tamura H, Kashida S, Takayama H, Yagamata Y, Karube A, et al. Changes of serum melatonin level and its relationship to feto-placental unit during pregnancy. *J Pineal Res* 2001;30:29–33.

メラトニン分泌は昼間の
受光量が増すと増える。



母体の
メラトニンレベル低下は
分娩にも児にも不利！？
その要因は
母体の昼間の受光減と
夜間の受光増！？

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、眠らせないで置く、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

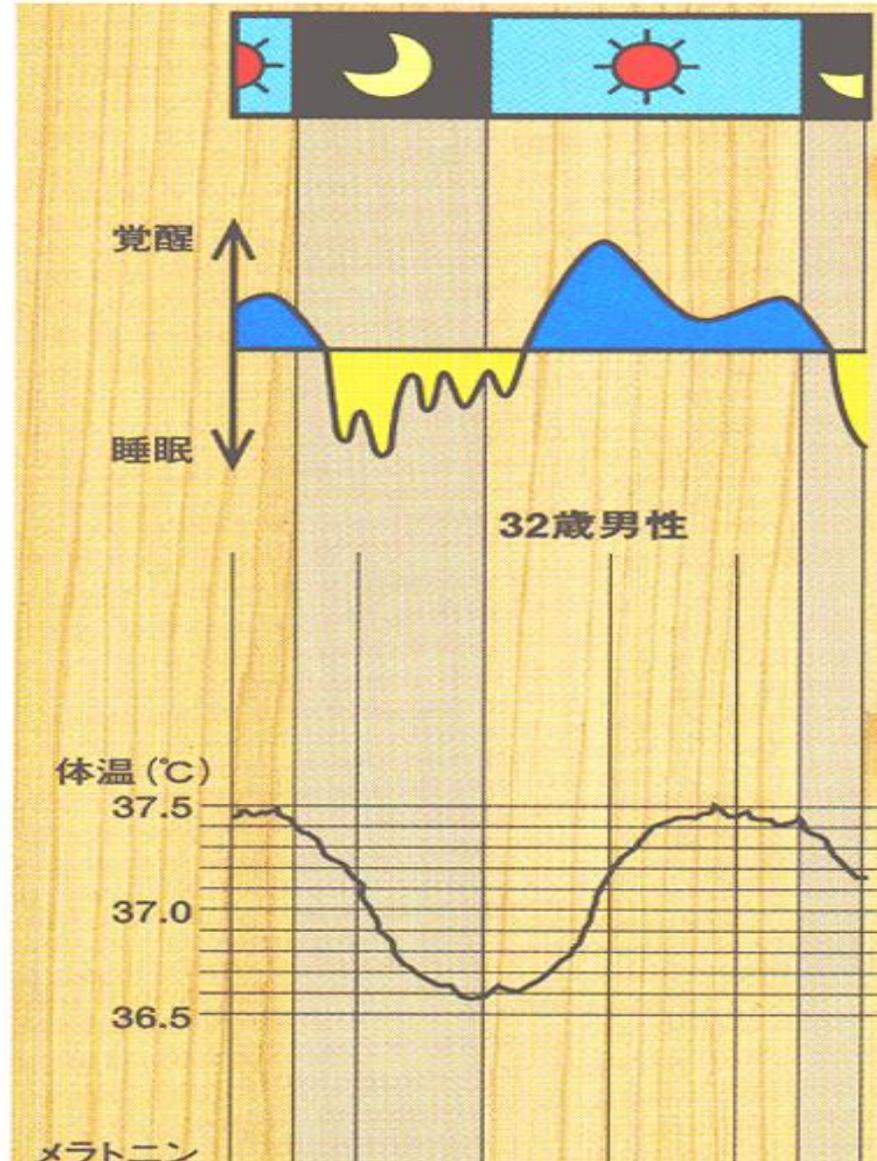
- 本格的な睡眠物質の同定は、Monnierらのグループが1977年に成功したdelta sleep-inducing peptide (DSIP)に始まる。DSIPは、ウサギの視床を低頻度刺激して徐波睡眠を誘発し、その徐波睡眠中のウサギの血中から分離された。

- 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



熱が出ると思くなる2

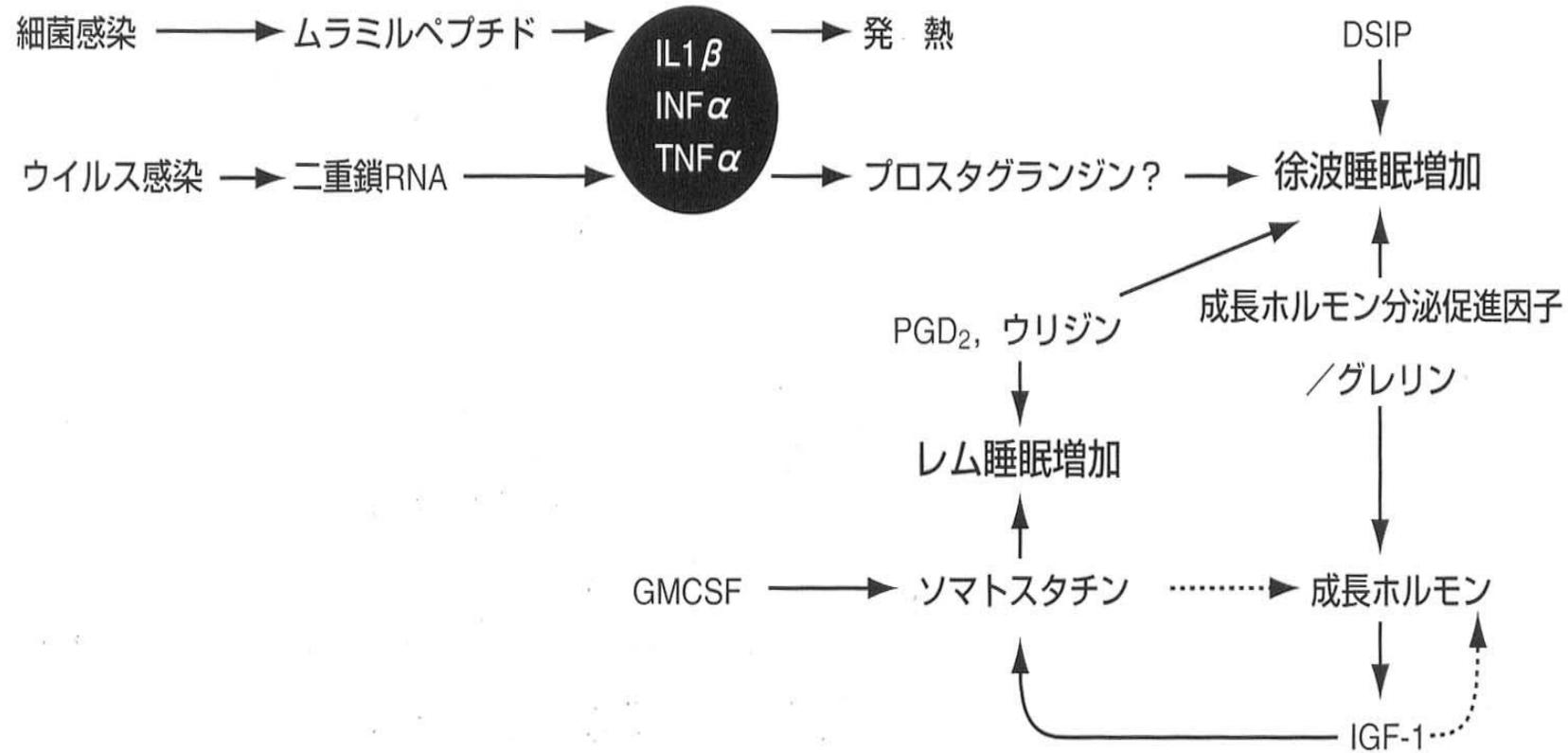
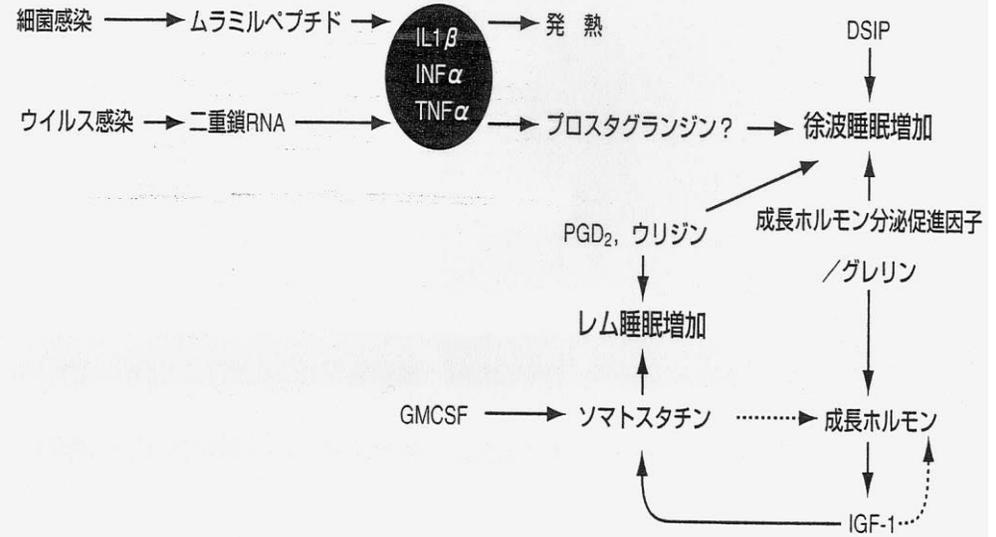
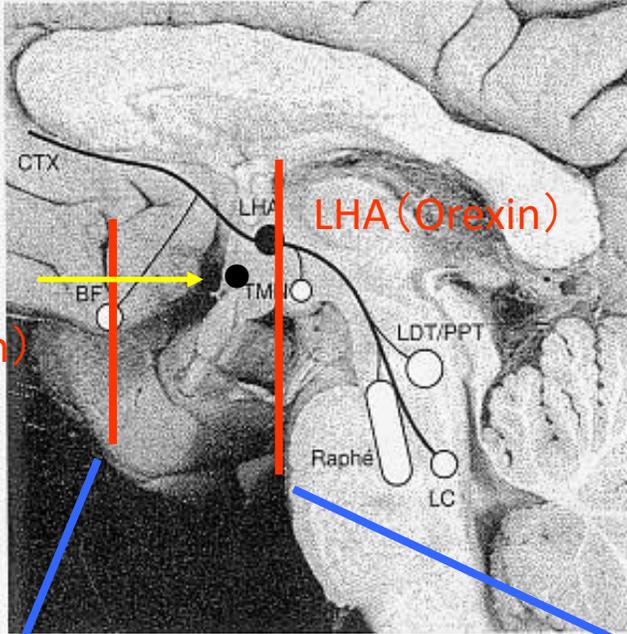


図 29 サイトカイン、ホルモンと睡眠とのネットワークの一端
破線は抑制

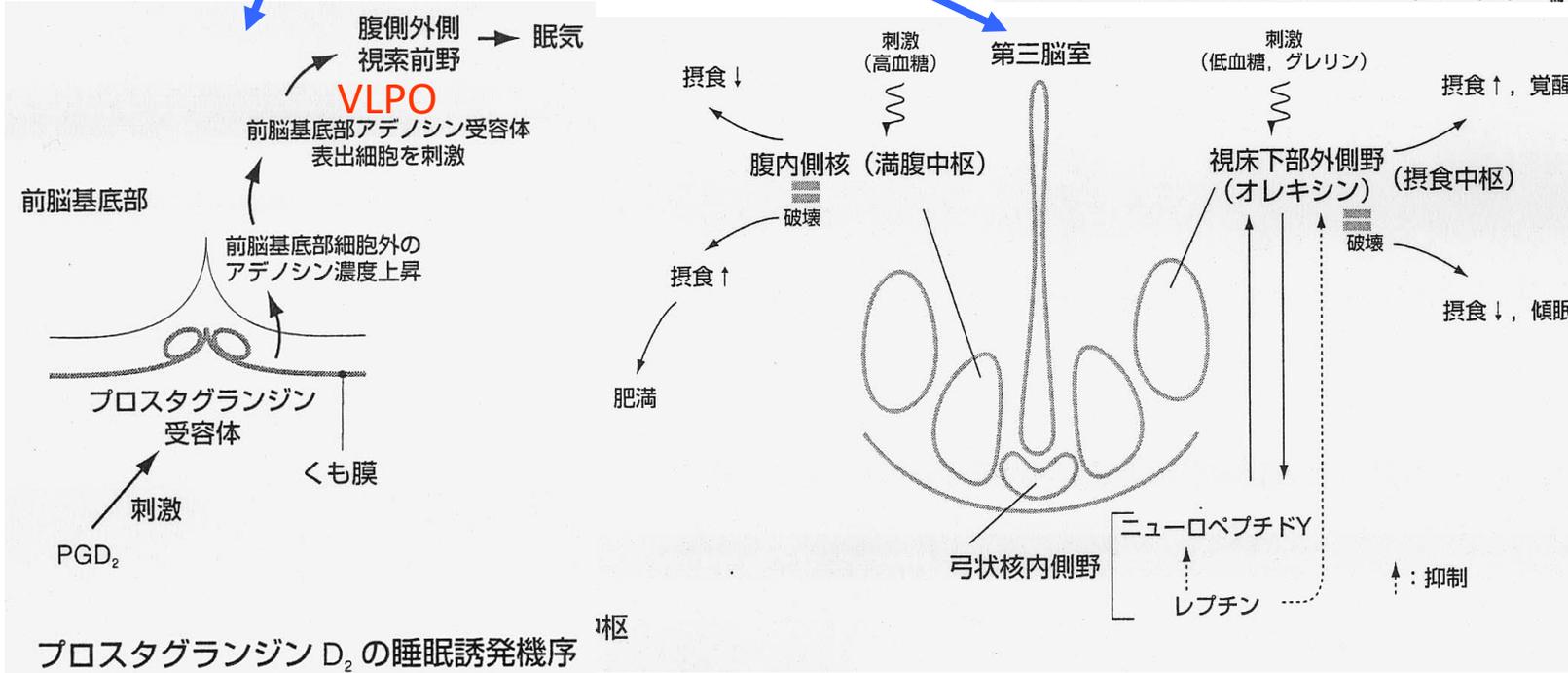
プロスタグランジンD₂

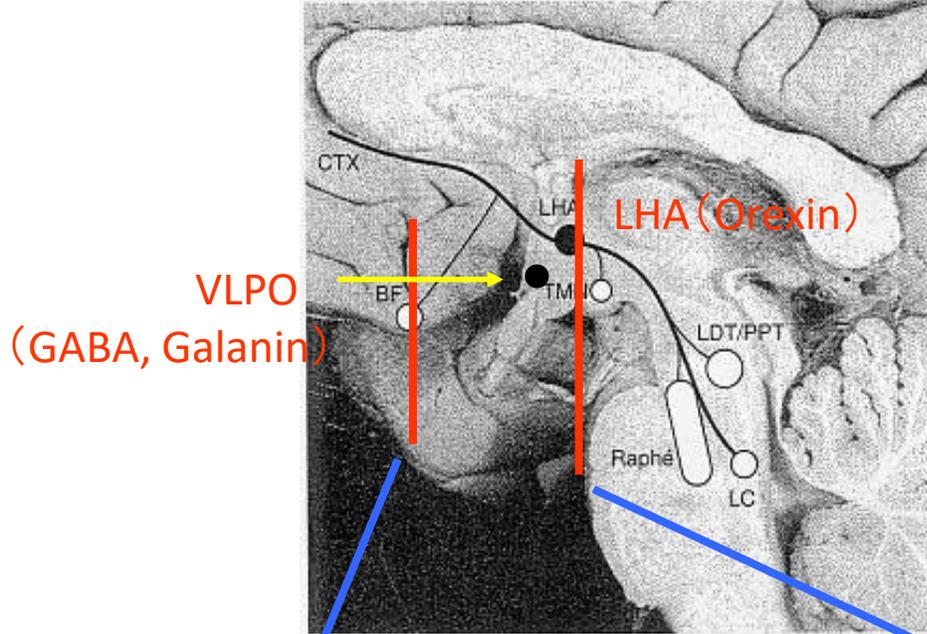
- プロスタグランジンD₂が眠りをもたらす働きについては、睡眠中枢との関係も分かってきています。

VLPO
(GABA, Galanin)

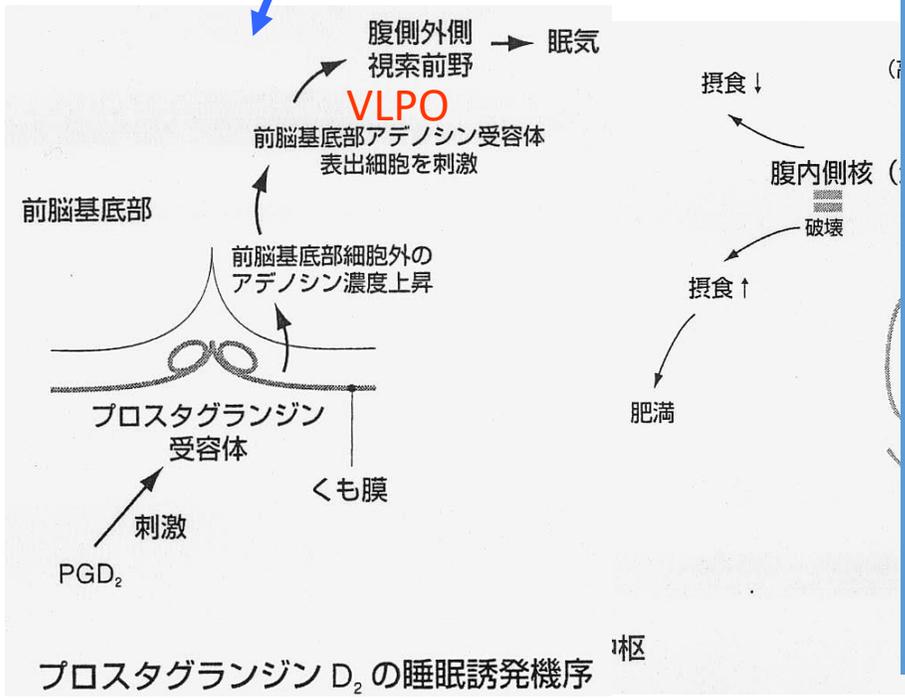


サイトカイン、ホルモンと睡眠とのネットワークの一端





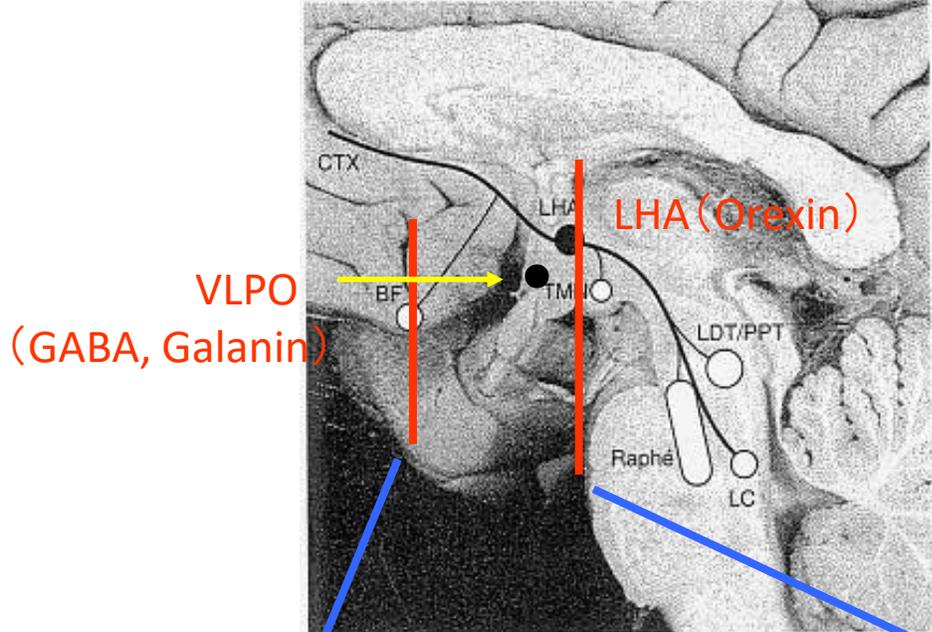
プロスタグランジンD₂の受容体は前脳基底部という場所の脳を包んでいるクモ膜にあることがわかり、その受容体の刺激で局所のアデノシンという物質の濃度が上昇、前脳基底部近傍に広く分布するアデノシンA_{2A}受容体発現神経細胞を活性化します。そしてこの細胞の活性化が睡眠中枢と考えられている腹側外側視索前野の働きを高めて眠りがもたらされると考えられています。



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。

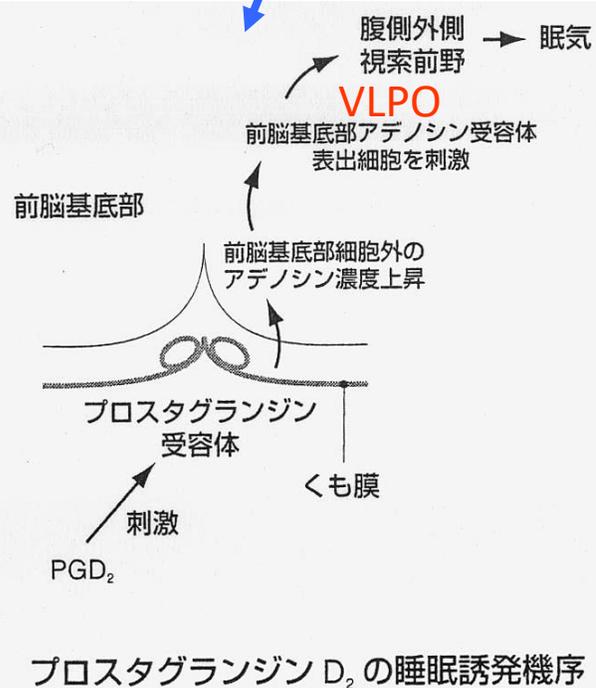
- ツェツェバエによって媒介されるトリパノソーマ原虫の感染が原因のアフリカ睡眠病の患者さんでは、脳脊髄液中のプロスタグランジンD₂濃度が上昇していることが知られている。



なおカフェインの覚醒効果について、グルタミン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含有細胞を刺激する部位は同定されてはいないが、ヒスタミン含有細胞に投射するグルタミン含有細胞は、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。



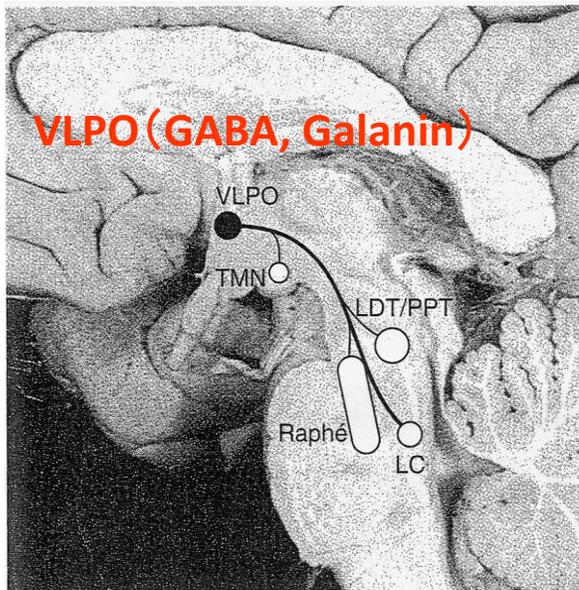


図 32 腹側外側視索前野 (ventrolateral preoptic area: VLPO) からの投射をヒト脳の正中矢状断面に示す

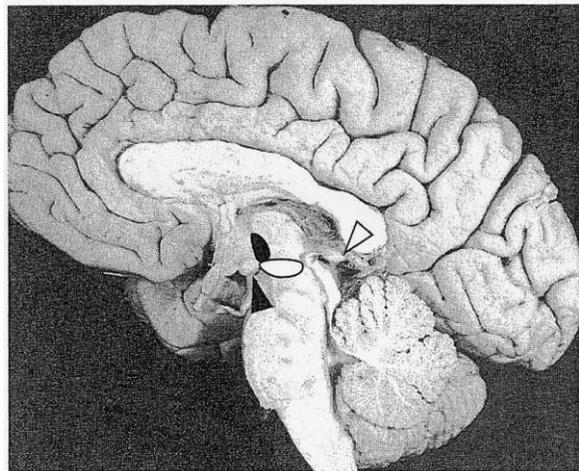
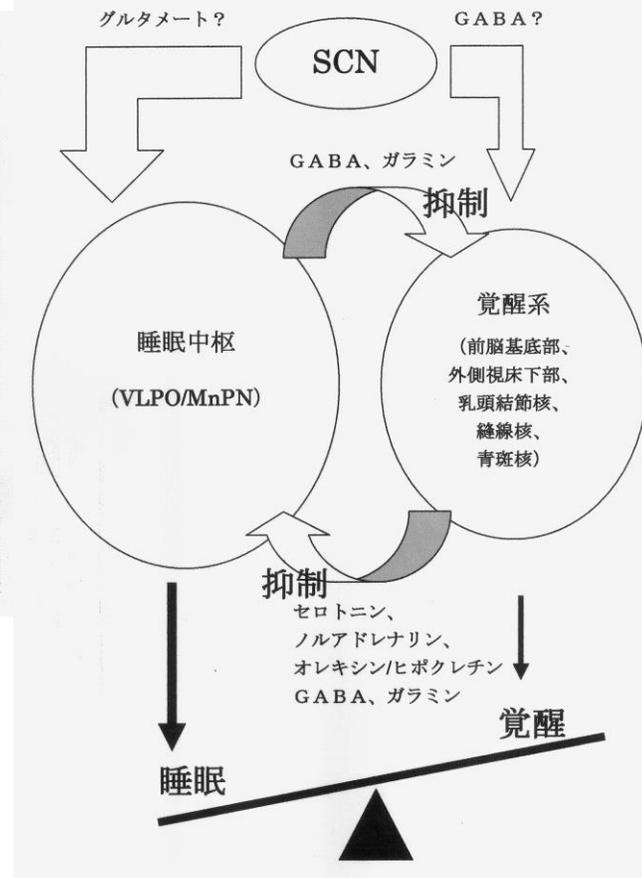
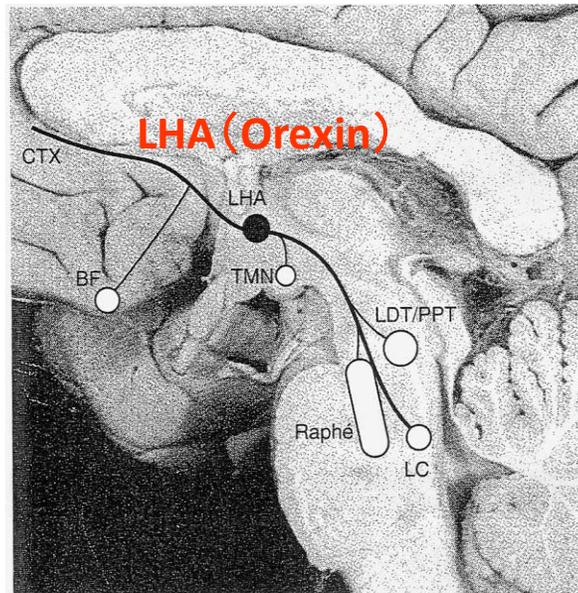


図 31 Economo の睡眠調節中枢を示すヒト脳の正中矢状断面
白抜きの部分の病変が傾眠をもたらす。黒塗りの部分の病変が不眠をもたらす。白抜きの矢頭は松果体を、黒塗りの矢頭は乳頭結節を示す。



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)

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](#)) をもたらし物質 (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ツシン, 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。

Take Home Messages

- ヒトは地球で育まれた昼行性の動物。
- 睡眠物質はたくさんある。