

日本Men's Health医学会 News Letter

vol.11
May 2013

今回の News Letter の意図と 紹介を兼ねて 《男性ホルモン悪役説を打破せよ》と旗を振りたい

日本Men's Health 医学会理事長

熊本 悦明



執筆戴いた先生方の紹介

今までのこの News Letter は、学会 member の方々の論文を中心にまとめていましたが、この (Vol.11) は、会員以外のそれぞれの分野で有名な先生方に、男性健康医学における重要な問題点である、鬱における男性ホルモン治療問題 (渡部芳徳先生、古郡規雄先生)、脳における男性ホルモン産生 (川戸佳先生)、睡眠 (香坂雅子先生、櫻井武先生) につき、それらの問題点や医学的対応について解説やご意見を戴いた。そのお話をここでコメントさせて戴く立場にはないが、非常に示唆に富んだ、大変参考になるご意見を戴くことが出来、深く感謝申し上げます。これを機会にさらに議論を広げ、より多くの先生方にご意見を戴くと共に、また会員の方々からも、これらの問題についての見解やコメントを出していただけることを期待しております。このことについて、以下に、少し意見を述べさせて戴きたい。

男性ホルモン悪役説を打破せよ!

そもそも、わが日本 Men's Health 医学会は、21 世紀の始まる 2001 年の巳年 (医学のシンボル) に発足したが、はや“干支”が 1 回りして、今年は次の巳年になっている。残念ながら、この 12 年のわが学会の歩みは、遅々として進んでいないと痛感している。

21 世紀医学の世界的な流れとして、20 世紀の生死の医学・疾患医学から 1 歩進んで、長寿化社会に対応出来る様に、“病まず、弱らず、生き生き長生”の為の健康医学へと焦点を移しつつある。その流れに沿って、すでに我が国にも、日本抗加齢医学会、日本女性医学学会、また我が日本 Men's Health 医学会が発足している訳である。

その前 2 つの学会は、既にかなり活躍・発展しているにもかかわらず、我が男性の学会の発展が遅れているのは、我々自身の学

会活動の不十分さも否めないが、むしろ大きな問題点としては、我が国における医学界や一般社会における、男性健康医学に対する理解とその普及が、かなり遅れていることによると言わざるを得ない。

それには色々理由はあるにせよ、基本的な問題点は、やはり男子は、女子と違って医学教育を受けておらず、生き物的意識が極めて低く、かなり文化的・仕事ロボット人間的な意識が強い。更年期を過ぎて、生物学的活性が落ちてきていても、健康医学への関心が極めて低く、あったとしても僅か、性機能中心の問題提起に留まる感が深い。そのスタンスが自らの自然な健康意識を抑え込んで、健康増進への医学的試みへの回避が強く、何故か不自然さを感じているといえる。たとえ医学的意識があったとしても、ただ単純な運動や食生活改善などでお茶を濁している、いわゆる自然派的発想のみが普及し過ぎている。

日常臨床で最も感じていることは、生き物・男性のエンジンオイルの役割としている男性ホルモン医療に対する医学会や社会の抵抗感が強く、何故か?と驚く程といっても過言ではない。我が学会会員に対して、その治療の男性健康医学全般における意義を論ずるのは意味ないが、他の分野の医師や社会の人達が持つ不可思議なほどの男性ホルモンへの違和感・抵抗感を打破する必要がある。つい最近の英国の疫学調査では長期の男性ホルモン投与でも前立腺がん発症はなかったと報告している。男性ホルモン低下のある加齢男性に対する男性ホルモン治療の健康医学としての臨床的意義やその重要性を理解させる啓蒙普及努力が、今や加齢男性の健康増進、健康医学普及のために、急務であると強く感じているところである。その社会的バリエーションがある限り、我が学会の展望はなかなか開けないのではと感じている。

正に《男性ホルモン悪役説を打破せよ》、ということが、日本の加齢男子の健康増進推進のために、強く求められているのではないだろうか?その一環として、他分野の先生方に、今回の様に積極的・具体的に検討していただき、例えば、中高年男子の日常的問題点である、鬱症状、睡眠障害、メタボリック症候群、骨折、やる気の喪失、認知症等々、における男子の問題点や男性ホルモンの意義について、しっかり議論を重ねていかねばならないと感じている。

我々学会員の方々の、その様な努力で、現在大学など使われている医学教科書にすらほとんど記載のない男性健康医学が、近い将来、広く社会の普及・啓蒙されることを、心から期待して止まない。

気分障害とテストステロン

医療法人社団慈泉会ひもろぎ心のクリニック 理事長
東邦大学薬学部 客員教授

渡部 芳徳

1963年東京生まれ。
山梨大学医学部卒業。
福島県立医科大学神経精神科に入局後、アメリカ・
デューク大学医学部神経科学研究センターに留学。
帰国後精神科医療を専門に診療・研究を行う。
2012年4月より東邦大学薬学部客員教授。



厚生労働省はうつ病や統合失調症、認知症などの精神疾患の患者が従来の4大疾病をはるかに上回っている現状を踏まえ、精神疾患を加えて「5大疾病」とする方針を決めた。特にうつ病等の精神疾患によって就業困難となる事例が急増し、社会問題化している。精神科医は再燃・再発を繰り返す気分障害の社会復帰について薬物療法のみでの治療法に限界を感じている。

異なる種類の抗うつ薬を連続して2剤以上適切な量を投与して

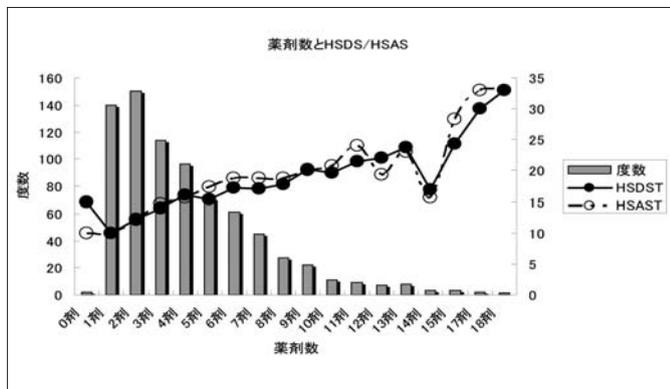


Figure 1

も十分な効果が得られない場合に「治療抵抗性うつ病」と定義すると¹⁾、うつ病患者の約30%に認められている²⁾。

一方薬剤の多剤併用の問題は精神科領域では重要な問題となっている。我々のクリニックで多剤併用の影響を調べるために当院外来患者778人の服薬薬剤数と当院で独自に開発したうつ病評価尺度(HSDS)、不安症状評価尺度(HSAS)を用いて、薬剤数とうつ症状と不安症状の関係を調べた結果をFigure 1に示す。その結果単剤が最もHSDSとHSASの点数が低くなり、併用薬剤が多くなればなるほどうつ症状と不安症状は悪化することがわかった。この結果からは、単剤で治療しても症状が改善しないために次々薬剤数が増えたのか、多剤併用そのものによりうつ症状・不安症状が悪化したのかは決めがたいが、多剤併用が何らかの影響をうつ症状、不安症状に影響を与えているのはまぎれもない事実である。

一方テストステロン値が加齢により減少することは古くから知られており、これがLate-onset hypogonadism (LOH) 症候群の原因とされている。LOH症候群は30代後半から徐々に増加してくるが、特に中高年男性におけるうつ症状との関連が注目されている³⁾。我々は、多剤併用がテストステロンに何らかの影響を与えているのではないかと疑問を抱き始めた。

精神科領域でのうつ症状に対する研究を調べてみると、テストステロン補充のRCTも小規模であるが報告されており、12週間のテストステロンゲル製剤によりHamilton Rating Scale for Depression (HAM-D)の優位な改善を認めている⁴⁾。そこで我々のクリニックで通常の治療により反応しない難治性気分障害患者(全症例(n=38)、単極性うつ病(n=16)、双極性うつ病(n=22))を対象にエンアルモンデボ剤(125mg/2W)を3ヶ月行い、治療前後のうつ症状(HSDS)と不安症状(HSAS)の変化を調べた。その結果、エンアルモンデボ剤治療後で有意に全症例、単極性うつ病、双極性うつ病でHSDS、HSASがともに有意に改善した(Figure 2、3)。併用薬剤の影響を調べるために、併用薬剤数とHSDS、HSASの変化量を解析するとその治療効果は併用薬剤数が多いと弱くなることが観察された(Figure 4、5)。

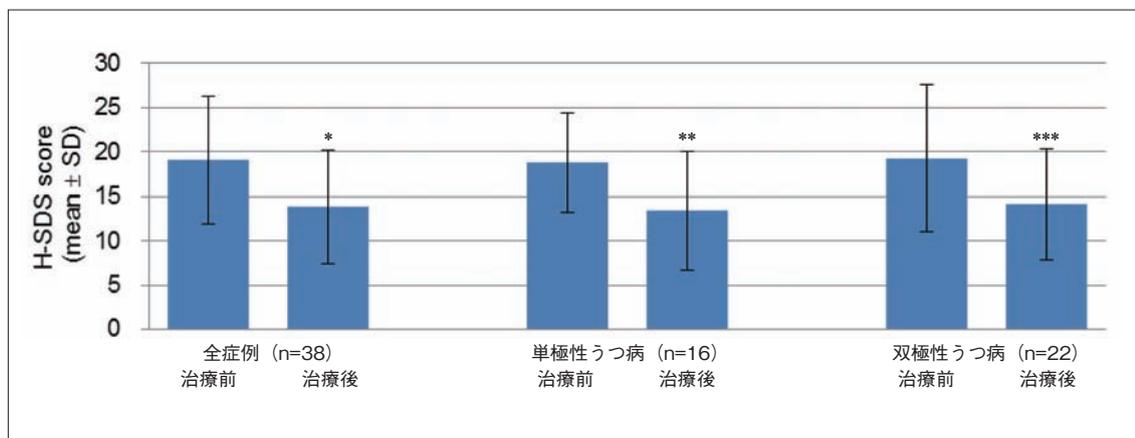


Figure 2 Comparison of H-SDS scores at baseline and after androgen supplementation (n = 38)

*, **, ***, P < 0.001 vs. baseline (paired t-test, Wilcoxon signed-rank test)

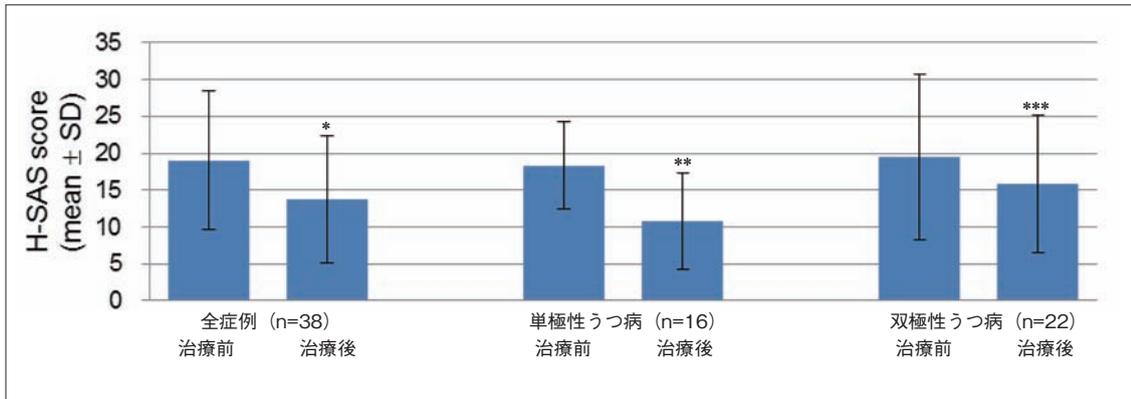


Figure 3 Comparison of H-SAS scores at baseline and after androgen supplementation (n = 38)
 *, **, ***, P < 0.001 vs. baseline (paired t-test, Wilcoxon signed-rank test)

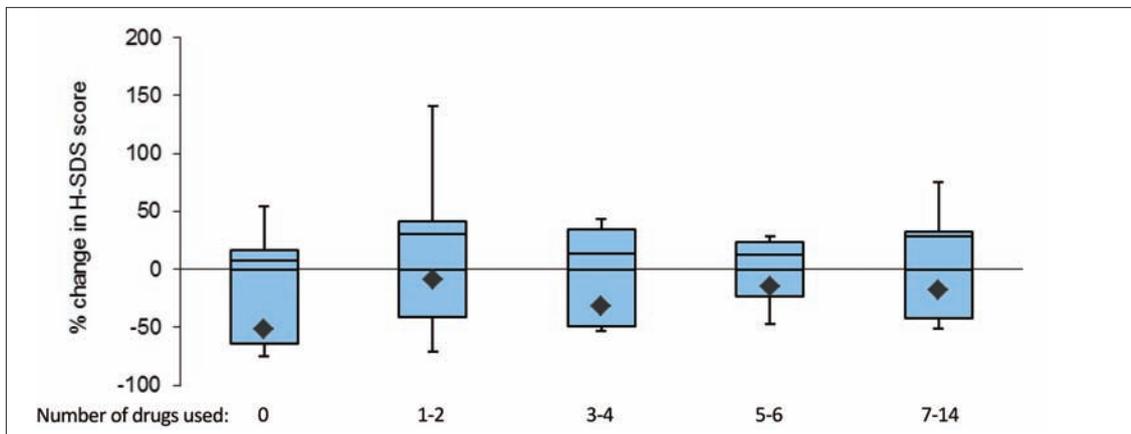


Figure 4 Percent change in H-SDS scores after androgen supplementation as stratified by antidepressant use (n = 38)
 (P = 0.073; Jonckheere-Terpstra test)

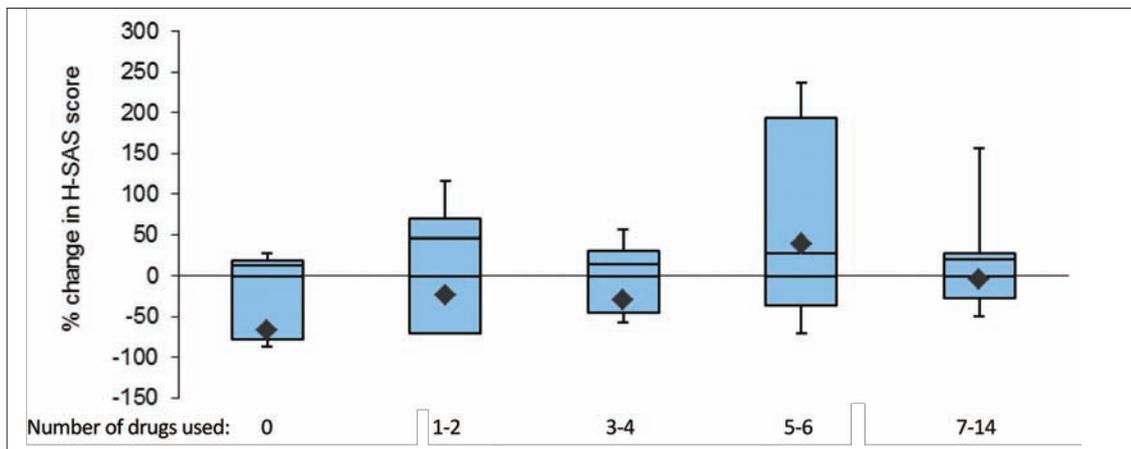


Figure 5 Percent change in H-SAS scores after androgen supplementation as stratified by antidepressant use (n = 37)
 (P = 0.002; Jonckheere-Terpstra test)

我々は精神科領域で気分障害治療に行われている多剤併用がテストステロン低下の原因の一つと推察している。今後さらに精神科領域以外の協力を得ながら多面的なアプローチが必要と考えている。

参考文献

- 1) Ananth J: Treatment-resistant depression. *Psychother Psychosom* 67: 61-70, 1998
- 2) Kennedy SH, Lam RW: Enhancing outcomes in the management of treatment resistant depression : A focus on atypical antipsychotics. *Bipolar Disord* 5(suppl 2): 36-47, 2003
- 3) Wu FC, Tajar A, Beynon JM et al. Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men. *N Engl J Med*. 2010; **363**: 123-35.
- 4) Shores MM, Kivlahan DR, Sadak TI, Li EJ, Matsumoto AM. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of testosterone treatment in hypogonadal older men with subthreshold depression (dysthymia or minor depression). *J Clin Psychiatry*. 2009; **70**: 1009-16.

難治性うつ病における 男性ホルモンの位置づけ

弘前大学大学院医学研究科 神経精神医学講座 准教授
古郡 規雄

1993年 弘前大学医学部卒業
1997年 弘前大学医学部医学研究科修士
医学博士の学位授与
2001年 弘前大学医学部臨床薬理学教室講師
2005年 弘前大学医学部神経精神医学講座講師
2009年 弘前大学大学院医学研究科神経精神医学講座
准教授



はじめに

うつ病とは、気分障害の一種であり、抑うつ気分や不安・焦燥、精神活動の低下、食欲低下、不眠症などを特徴とする精神疾患である。大うつ病は気分障害で、主要な抑うつ症状のうち一つ以上の症状（気分の落ち込みが2週間以上続く、何に対しても興味や喜びが感じられないなど）と、次のような症状が四つ以上伴うのが特徴である。睡眠、食欲、体重、精神運動活動の変化；活動力の減退；無価値観または罪悪感；ものを考えたり、集中したり、意思決定をしたりできない；死について繰り返し考える、あるいは自殺の観念形成、計画、企図をする、など¹⁾それ以外に、臨床的には食欲、性欲、睡眠欲の人間の基本的要求の低下はうつ病の中核的症候と捉えることができる。

大うつ病エピソードの診断基準 (DSM-IV)

●大うつ病エピソード診断に用いられる症状

- ①抑うつ気分
- ②興味・喜びの喪失
- ③体重減少(1か月で体重の5%以上の変化)、または食欲減退
- ④不眠
- ⑤焦燥または制止
- ⑥易疲労性または気力の減退
- ⑦無価値感または罪悪感
- ⑧思考力、集中力の減退または決断困難
- ⑨死について考える

以上のうち、①②のいずれかがあって、その他4項目がほとんど毎日一日中2週間以上存在する場合に該当する

これまでの報告では、抑うつ症状と血漿テストステロン値に相関があるという論文²⁾と相関がないという論文³⁾があり、議論が分かれてきた。近年、欧州8カ国の地域から無作為に選んだ40～79歳の男性3,219人に対して、男性ホルモンであるテストステロンの血中濃度と性的・身体的・心理的症状との関係を調べたところ、テストステロン低値と関係する可能性のある32の症状のうち、9つの症状が実際に関係していた。9症状は、性的症状が3つ（早朝の勃起の頻度低下、性的思考の減少、勃起障害）、身体的症状が3つ（激しいスポーツなど強度の活動ができない、1km超歩けない、体を前かがみにしたり膝や腰を曲げたりできない）、心理的

症状が3つ（エネルギーの喪失、心の落ち込み、倦怠感）だった⁴⁾。従って、男性更年期障害と心理的症状、いわゆるうつ病症状との関連は極めて高いと言える。

今回、難治性うつ病患者にアンドロゲン製剤を投与した経験を紹介したい。なお、今回報告するに先立ち、症例の内容については症例提示の同意を口頭および文書にて得ている。

アンドロゲン製剤が有効であったうつ病症例A

47歳 男性

主訴：やる気が起きない

家族歴：妻がうつ病の既往あり、娘が不登校で精神科通院歴あり

性格：真面目で仕事熱心

既往歴：38歳より原因不明の健忘症で当院通院歴有り

生活歴：公立の進学高を卒業後、税務大学校を卒業後、東北地方の税務署勤務。

現病歴：X年4月突然の胸痛を自覚し、狭心症疑いでA病院循環器内科に検査入院。異常なく退院となったが、5月の連休後より仕事がかどらず、疲れやすさを自覚したためX年5月精神科受診となった。「うつ状態」で診断書を作成し、仕事の分量を減らし様子を見ていたが、8月になり自身の引越（官舎の建て替え）や人事異動で同僚の異動が重なり、強い抑うつ気分に加え、不眠、食欲低下、出勤恐怖などが出現し、パロキセチン(SSRI)で治療を行い、病体を取るようになった。8週間投与したが改善が見られず、アリピプラゾール(ドパミンパーシャルアゴニスト)を追加投与した。8週間後にはうつ状態は回復し、職場復帰を考えはじめ、X+1年5月復職とした。ジスキネジアが出現したためアリピプラゾールは中止したが、うつ病の再燃は認められなかった。その後、毎年のように1～3月は気分がすぐれない時期を過ごすものの、なんとか乗り切り、それ以外の時期は仕事や自分の趣味に熱中することが多かった。抗うつ薬の薬物療法としてパロキセチン40mg/日を継続してきた。

X+3年9月原因不明の倦怠感で仕事を休み始める。些細なことで抑うつ反応が出現し、涙もろくなる。元気が出ず、集中力の低下、倦怠感、性欲の低下が認められたため、テストステロン678ng/ml、遊離型テストステロン8.8pg/mlといずれも正常値であったが、男性更年期を疑い、エンアルモンデポ250mgを2週間毎投与した。1回目の注射4日目から7日目あたりより力が湧いてくるようになり、エネルギー感になり仕事に復帰することができた。さらに研修旅行に参加し、楽しく仕事ができるようになった。X+4年1月完全に復調したと判断しエンアルモンデポを中止したところ、X+4年2月後半(中止6週間後)から調子が崩れ、体のだるさ、意欲低下が出現したため、X+4年3月よりエンアルモンデポを再開し、現在仕事を継続している。

アンドロゲン製剤が無効であったうつ病症例B

37歳 男性

主訴：やる気が起きない

家族歴：特記すべきことなし

性格：内向的

既往歴：特記すべきことなし

生活歴：公立の進学高を卒業後、国立大学を卒業後、地方公務員農林水産部勤務。

現病歴：採用直後より心氣的訴え多く欠勤気味。X-7年職場の人間関係や業務自体の負担から欠勤が多くなり休職。出社が辛い、仕事ができない、相談できる人もいないと近医精神科を受診。「うつ状態」の診断を受け通院治療を開始する。その後、県内を転勤するものの、その時々で欠勤、休職を繰り返していた。土日は調子が良く外出し、パチンコに行ったり、サッカーの応援に行けるが、平日は意欲が湧かず、疲労感が強かった。治療に難渋した前医がX年9月に当院を紹介した。前医では薬物はサインバルタ60mg/日、ルボックス100mg/日で治療を受けていた。

当院では薬物を整理しサインバルタ 40mg/日とし、認知行動療法を行なった。日常活動記録から運動やジムに行けば爽快な気分になることが明らかとなり、行動を見直すことで抑うつ気分、意欲低下は一時的に改善した。しかし、X+1年6月、休職期間の期限が迫ると深い抑うつ気分となった。なおこの時点、入眠困難と顔面のほてりを自覚していた。念のため男性ホルモンを測定すると遊離型テストステロン値が 5.7pg/ml であったため、X+1年7月よりエンルモンデポ 250mg を 2 週間毎投与した。8 週間投与したが、抑うつスコアに変化が見られずむしろ悪化傾向を示したため、エンルモンデポ投与を中止した。中止後も症状に変化は見られなかった。現在も休職中である。

考察

今回、難治性うつ病患者の 2 症例にエンルモンデポを使用した。精神科臨床では症例 A はメランコリー型（内因性）うつ病、症例 B では非定型（新型）うつ病と呼ばれる。原因として、内因性う

つ病では生物学的背景が、新型うつ病は未熟な人格面を含めた心理学的背景が考えられている。

ホルモン製剤に関して、症例 A では有効性が認められ、症例 B には効果が認められなかった。事前に測定した遊離型テストステロン値は症例 A では正常範囲、症例 B では低値を示したため、これらの症例はホルモン補充療法の考えとは一致しない。このことから、治療前の遊離型テストステロン値はあまり有効性の指標にはなりえないことが考えられる。理由としてはテストステロン受容体の感受性の個人差が考えられる。本症例では遺伝子検査を行っていないが、個別性の説明として CAG リピート遺伝子は有力と考えられる。⁵

参考文献

- 1) American Psychiatric Association, 2000 American Psychiatric Association, Diagnostic criteria from DSM-IV-TR, American Psychiatric Association, Washington, DC (2000).
- 2) Feldman HA, Longcope C, Derby CA, Johannes CB, Araujo AB, Coviello AD, Bremner WJ, McKinlay JB. Age trends in the level of serum testosterone and other hormones in middle-aged men: longitudinal results from the Massachusetts male aging study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Feb;87(2):589-98.
- 3) McIntyre RS, Mancini D, Eisfeld BS, Soczynska JK, Grupp L, Konarski JZ, Kennedy SH. Calculated bioavailable testosterone levels and depression in middle-aged men. *Psychoneuroendocrinology.* 2006 Oct;31(9):1029-35.
- 4) Wu FC, Tajar A, Beynon JM, Pye SR, Silman AJ, Finn JD, O'Neill TW, Bartfai G, Casanueva FE, Forti G, Giwercman A, Han TS, Kula K, Lean ME, Pendleton N, Punab M, Boonen S, Vanderschueren D, Labrie F, Huhtaniemi IT; EMAS Group. Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men. *N Engl J Med.* 2010 Jul 8;363(2):123-35.
- 5) Seidman SN, Araujo AB, Roose SP, McKinlay JB. Testosterone level, androgen receptor polymorphism, and depressive symptoms in middle-aged men. *Biol Psychiatry.* 2001 Sep 1;50(5):371-6

脳海馬で合成される男性・女性ホルモンが記憶力を増強する

東京大学大学院総合文化研究科広域科学専攻 教授
川戸 佳

1974年 京都大学理学部物理学科 卒業
1979年 東京大学理学系研究科物理学専攻 博士課程修了
1979年 スイス、チューリッヒ工科大学学生化学科 助手
1984年 東京大学教養学部物理学教室 助教授
1992年 同上 教授
1994年 東京大学大学院総合文化研究科 広域科学専攻 教授
脳科学・神経内分泌学・生物物理学



男性更年期障害の克服や前立腺ガンの治療の際に、脳が合成する男性ホルモンのことを考えることは重要ではないだろうか？

記憶中枢の海馬は独自に男性・女性ホルモンを合成している（男

性・女性の区別なく）。その海馬内での濃度は血中から来る性ホルモンより高い。海馬の記憶形成を行う神経シナプスは、この男性・女性ホルモンの神経栄養因子作用により、数や機能が調節されている。老化により、海馬内の男性・女性ホルモンは大きく減少する。この性ホルモンの減少は記憶能力の低下に一役買っている。性ホルモン補充療法によって、記憶力をかなり救うことが可能である。一方、前立腺ガンや乳ガンの治療薬は、脳血液関門を透過するので、海馬に届き、男性・女性ホルモンの合成や作用を阻害すると考えられる。その結果、（神経シナプス機能を抑制して）うつ症状が出るのではないかと心配される。

これ等の事実は、ここ 15 年間に大いに進んだ神経ステロイド学の成果によっているが、この記事で簡単に説明したい。川戸研の home page <http://glia.c.u-tokyo.ac.jp> にある論文や記事を読んでいただくと、もっと詳しいことがわかる。

神経ステロイドの合成

(A) 2000 年の前後に、海馬スライスをを用いた抗体染色で、（抗血清ではなく）精製した綺麗な抗体を用いることで P450scc, P450(17a), P450arom が、グルタミン酸神経に局在していることが発見できた

(Kimoto et al., 2001, Endocri; Kawato et al., 2002, Method Enzymol; Hojo et al., 2004, PNAS)。ミクロソームやミトコンドリアだけでなく、神経シナプスにも発現していることが、電子顕微鏡の金抗体法でわかる。Western blot でも単一のバンドとして確認できる。その他の多くの合成酵素 (17β -HSD, 3β -HSD, StAR, P450 11β など) は mRNA で見出した (発現量は大変低い)。

(B) 海馬スライスをを用いた抗体染色で、エストロゲンとアンドロゲンの受容体 ER α , ER β , AR の神経発現を発見した (発現量は低い)。

(C) 海馬スライス中で放射性ステロイドの代謝を解析すると、コレステロール→プレゲネロン→プロゲステロン→DHEA→テストステロン (T) →ジヒドロテストステロン (DHT) とエストラジオール (E2) という、精巣と卵巣を合わせたような合成経路が神経で見出された。

(D) 高感度質量分析 LC/MS/MS によって、海馬中での性ホルモンの濃度を正確に測定することに成功し、その結果、成獣オスラットの海馬での濃度は、平均すると雄で T (17 nM), DHT (7 nM), E2 (8 nM) であった (Hojo et al., 2009, Endocri)。雌ではこれの 1/10 くらいである。(期待したように) これらの濃度は血中よりもずっと高かった。

これは不思議、なぜだろう? mRNA, Western, 抗体染色の解析などから、合成酵素の発現は、精巣・卵巣などと比べて 1/200 ~ 1/5000 と大変低かったので、ホルモン濃度も血中よりもずっと低いだろうと思うのが自然であり、みんなそう思っていた。しかし私は、必ずしもそうは思わなかった。なぜなら神経細胞は小さく、海馬でもその体積は 0.1mL 程度で血管の体積 20mL の 1/200 程度である。海馬は全身にステロイドを配達する内分泌器官ではないはずで、海馬では地産地消で使うとすれば、ごく少量の酵素で十分な濃度を供給できるのではないかと考えたわけである。ただしこんなに量が少ないと、実際の実験で検出感度を上げるためには、沢山の注意が必要で、試料の量や試薬でもお金が 100 倍以上かかるわけであり、ここであきらめる人が多い。細胞生物学の常道である培養細胞を使うという手段によらず、脳のスライスや組織も用いて、細胞数を 1000 ~ 10000 倍に上げたり、PCR に使用するプライマー設計を ΔG の熱力学計算で大改良したり、蛋白分解酵素阻害剤や RNA 分解酵素の阻害剤を常に入れておいたり、本当の精製抗体を作ったりした。また作用研究では、電気生理と神経シナプス可視化解析が有効であることを見出し、ホルモンの早いシナプス作用を測定したりした。沢山の実験法の改良のおかげで、目標に到達できた。

<神経ステロイドの海馬神経シナプスへの作用>

女性ホルモン補充療法で記憶力に改善がみられるが、この効果の理由を解明するためにもあって活発に研究が行われている。電気生理の手法を用いて、海馬では、遺伝子の転写を介さない短時間 (0.5 ~ 2 時間程度) で記憶に効果が現れる短期作用を見出した。E2 はシナプスでの記憶の書き込み (長期増強) や記憶の修正 (長期抑圧) を強化したのである (Mukai et al., 2007, J Neurochem; Oishi et al., 2012, CerebCortex)。海馬スライスで

は 10 nM の E2 を灌流しておく、長期増強が強化される。雄では脳内で T → E2 の変換が活発なので、T があれば E2 が出来て働く。T, DHT の長期増強や長期抑圧での AR を介した直接の作用は現在解析中である。

更に、海馬スライスの神経シナプスを、共焦点顕微鏡で 3 次元可視化して調べる方法を用いると、E2 や T, DHT を 2 時間作用させると、この 3 種類すべてが神経シナプス後部 (=スパイン) の密度を増加させる (Mukai et al., 2007, J Neurochem; Mukai et al., 2011, CerebCortex)。このスパイン作用を引き起こす情報伝達は、シナプスに存在する受容体 ER α や AR → 下流のキナーゼ群 → アクチン重合 → スパイン増加であるということ突き止めている。これまで E2 がスパインなどの神経回路を変化させるためには 12 時間以上の長い時間を必要とする、核受容体 → 遺伝子転写蛋白合成 → シナプス増加という経路が主体だと考えられてきたが、我々の発見した非常に早いシナプス変動は 30 分 ~ 2 時間で、この常識を覆すものである。

更に面白いことに、適度な運動を 2 週間させると、海馬の男性ホルモン DHT 合成が増加して → 受容体 AR を介して神経新生が増えることを見出した (Okamoto et al., 2012, PNAS, New York Times 記事)。精巣摘出したラットでも同様の効果がある。これは海馬合成の男性ホルモンが記憶神経効果を示す新しい展開である。ホルモン補充しなくても、運動をすれば記憶力が良くなる。

さて脳の男性ホルモンだけで何が出来るのだろうか? → もしかすると重要なヒントは中国の宦官にあるのでは?! 宦官は、精巣からの男性ホルモンは無いが、脳の男性ホルモンの力があり、大帝国の政治を動かしたのではないかと。史書を書いた司馬遷、紙を発明した蔡倫、バスコ・ダ・ガマに先立ち世界初のアフリカ遠征を率いた鄭和は有名である。

今年御年 80 歳の三浦雄一郎氏は最後のエベレスト登頂に挑む。さすがに精巣の男性ホルモンはかなり低いだろうが、本学会理事長の熊本先生のテストステロン療法で、筋力の回復だけでなく、「やる気」が復活したとうかがっている。海馬は「やる気」の中核でもあるので、脳に効いている証拠だと思われる。

ちなみに我々は、老齢ラットでは若いラットに比べて男性ホルモンが約 1/100 にも低下していることを見出している。血中のみならず脳内でも枯渇してゆくようであり、ここに至るとテストステロン補充が必要だと思われる。

図 1 に、神経シナプスにおける、男性・女性ホルモンの合成と作用の概略を示した。もちろんシナプスだけでなく神経全体で合成しているわけであるが、シナプス合成は体細胞でのステロイド合成概念と全く違うシナプス分泌機構である。

図 2 には、神経シナプスに存在する P450 $arom$ (T → E2 変換酵素) と P450 (17α) (DHEA 合成酵素) を金抗体で染色した電子顕微鏡写真。シナプスで男性・女性ホルモン合成が行われている証拠である。受容体 ER, AR も同じようにシナプスに存在する写真が撮れる。P450 は当然ミクロソームにも発現しているし、ER, AR は核や細胞体に存在する。

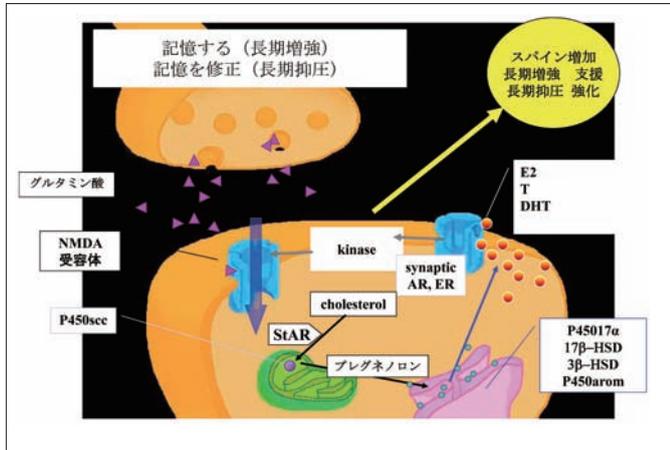


図 1

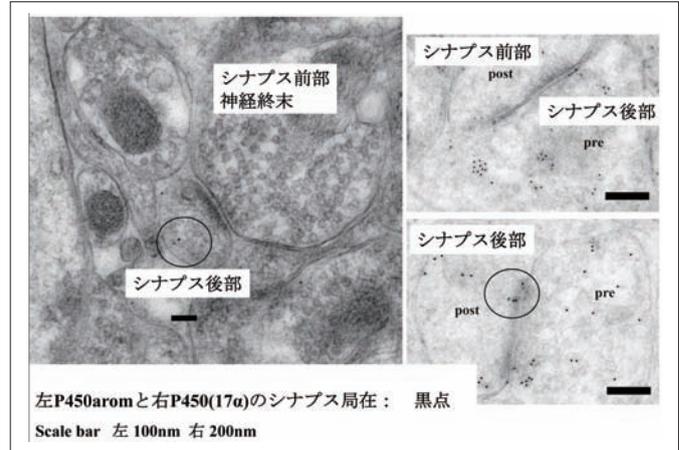


図 2

男性の睡眠の特徴ならびによくみられる睡眠障害

特定医療法人朋友会 石金病院 副院長
香坂 雅子

- 1976年 北海道大学医学部医学科卒業
- 1978年 道立緑ヶ丘病院、市立札幌病院に勤務
- 1982年 北海道大学医学部附属病院精神神経科に勤務
- 1985年 同助手
- 1993年 同講師
- 1995年 札幌花園病院 副院長
- 2005年 現職



はじめに

ヒトの睡眠は、加齢とともに変化することはよく知られているが、男性あるいは女性に特化してその加齢変化を検討した研究は少ない。また、睡眠の加齢変化には性差が有ることも知られているが、疫学調査に基づいた睡眠の性差はよく研究されている一方で、睡眠ポリグラフィに基づく客観的な指標を用いて男女別に加齢変化を見た大規模研究はあまり行われていない。

ここでは、男性の睡眠の特徴について概観し、また、男性に多く認められる睡眠障害について紹介する。

男性の睡眠の特徴

・加齢変化

男性に注目して加齢に伴う睡眠の変化を検討した研究として、日本では、20歳代から60歳代まで50人の健常男性の加齢変化を日常生活下で記録した報告がある¹⁾。携帯型の睡眠記録装置を用いて、平日3夜にわたり連続記録し、Rechtschaffen and Kalesの基準に基づき判定した。3夜目を比較すると、入眠潜時は60代で最も延長し、中途覚醒は50歳代、60歳代で(図1a)長くなり、また5分以上の長い中途覚醒も増加してくる。睡眠構築についてみると(図1b)、深い睡眠である睡眠段階4が40歳代では急速に減少し、浅い睡眠段階1は50歳代で増加し、レム睡眠の割合

も同年代より減少してくる。また、レム睡眠は一夜の分布の仕方が変化し、加齢とともに睡眠の前半に出現量が増加してくる。一方、概日リズムの指標に用いられるレム潜時は加齢とともに短縮傾向が見られ50分以下となる男性は60歳代でのみ認められた。

・睡眠内容の性差

20歳代と30歳代の比較では、30歳代女性では睡眠段階3+4(徐波睡眠)の出現量に加齢変化はなかったが、男性では30歳代で徐波睡眠の減少を認めていた。札幌在住の中老年者の日常生活下での主観的睡眠感、睡眠ポリグラフィ、体温リズム、活動量を合わせて比較した研究²⁾では、女性に較べて男性では深

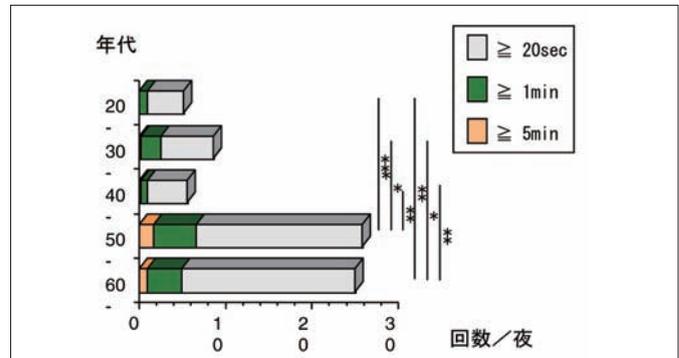


図 1a 各年代毎の中途覚醒回数

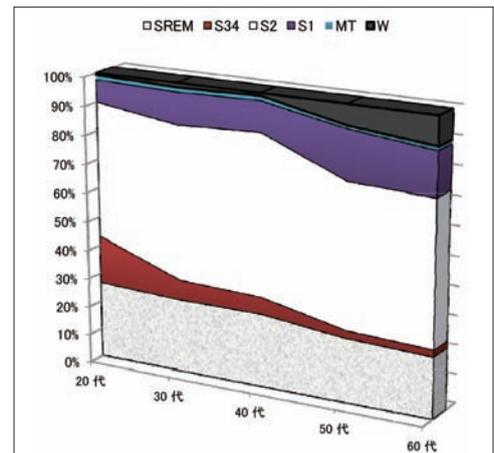


図 1b 睡眠構築の加齢変化

い睡眠である睡眠段階3, 4、ならびにレム睡眠の量が少なく、浅い睡眠である睡眠段階1や中途覚醒回数が多かった。ただこのような睡眠ポリグラフィ上確認された男性における睡眠の質の悪さは主観的な評価には反映されなかった。

また、米国での Sleep heart health study (SHHS) の研究の一環として行われた、中高年男女(40歳から91歳)の研究³⁾では、睡眠の加齢変化は男性と女性では異なり、女性に較べて男性ではどの年代も徐波睡眠が少なく、レム潜時が短縮し、中途覚醒回数、中途覚醒時間が多かった。さらに超高齢者の検討⁴⁾では男性では女性に較べて臥床時間、総睡眠時間が少なく、睡眠効率も不良であった。睡眠の構築をみても、中途覚醒が多くまた睡眠段階3, 4は男性では激減していた。レム睡眠にも差異が認められ、レム潜時は短縮し、総量としての差異は無いものの男性ではレム睡眠からの覚醒が多くなっていった。このように、超高齢者においても性差が認められた。

・疫学研究にみられる性差

1997年の睡眠と健康に関する全国調査では20歳以上の男女2800人を対象にピッツバーグ睡眠質問票(PSQI)を郵送し、67.5%から回答を得た。不眠の有症率は男性17.3%、女性21.5%であり、男女とも加齢とともに高くなっていった。また、睡眠の質については、女性に較べて、男性では年齢が若いほど睡眠の質が悪いとされる割合が高かったが、入眠困難、中途覚醒、睡眠薬の常用率については、女性での割合が高い年代が多かった。男性についての検討では、入眠困難、睡眠の質の悪さは結婚歴のないこと、と相関し、睡眠の維持の悪さは、60歳以上であることや、離婚あるいは別居、が有意に相関していた。

また、20歳から59歳の首都圏勤労者において過度の日中の眠気について先と同様のPSQIでの性差をみたところ⁵⁾、女性に較べて男性では眠気の訴えは少なかった。ただし、この過度の眠気背景にある危険因子に性差があった。不規則な睡眠覚醒スケジュールは、日中の過度の眠気を引き起こすが、週単位の変動よりも日々のスケジュールの変動の大きさが関与すると言われている。男性では女性よりも不規則なリズムにより日々の覚醒度が影響を受けやすかった。長時間労働、夜の仕事関連の活動などがとくにこのような障害と関連するのではないかと推測されている。

男性にみられる睡眠障害

・レム睡眠行動障害

1986年 Schenckらにより報告されたレム睡眠中に発現する睡眠随伴症のひとつである。睡眠中に夢の内容と一致して、不機嫌な内容の寝言や大声をあげて叫ぶ、あるいは何かを蹴る、殴ろうとするなどの行動化が見られたり、激しい場合にはベッドから飛び降りたり、突進して戸棚に激突したりする。そのため、本人だけではなく隣で寝ている配偶者が怪我をすることもある。2005年の睡眠障害国際分類では、睡眠ポリグラフィでREM without atonia(レム睡眠中に頤筋筋活動の過度の亢進)が存在することに加えて、睡眠中の怪我あるいは激しい行動の病歴を有するか、レム睡眠中の異常な行動のいずれかが存在することとしている。臨床的な特徴として、男性に多い、50～65歳が多い、動物や人

に攻撃され反撃している夢が多い、とされている。Schenckら⁶⁾のその後の報告では96名のうち、87.5%が男性であった。近年、神経変性疾患の初期症状としても注目されるようになってきており、男女差については、女性では表現型が穏やかなために臨床的に問題とならないのではないかと想定されているが、詳細な検討はなされていない。

健常人における、加齢変化の性差の検討では、レム睡眠の質の変化が注目されており、このような生理学的差異が、RBDと関係するのかどうかは今後の研究課題である。病態生理としてはJouvetらにより、ネコの両側橋被蓋外背側部の破壊によりRBDと似たような夢幻様状態が生じることが報告され、この領域にヒトでも同様の異常が引き起こされていると推測される。

・閉塞性睡眠時無呼吸症候群

山陽新幹線の事件で日本でも有名になった疾患であるが、睡眠中に、上気道の部分的あるいは完全閉塞により低呼吸あるいは無呼吸が出現する。この無呼吸、低呼吸が繰り返し出現することによって、動脈血酸素飽和度の低下とそれに伴う覚醒反応が生じる。本人の自覚症状としては、日中の過度の眠気、突然の居眠りが認められる。発生機序としては上気道の狭小化をきたす肥満による上気道軟部組織の脂肪の沈着、小顎症など頭蓋顔面骨の問題などがあげられる。疫学調査では、アメリカでは男性4%、女性2%に認められ、日本の1985年の調査では男性3.3%、女性0.5%にSASが出現し、男性に多い疾患として考えられている。男性では、肥満度が女性に較べて低くても無呼吸低呼吸指数は高くなることが知られ、その背景としては、脂肪の分布が異なること、上気道の解剖学的差異、あるいはテストステロンの影響などが考えられている⁷⁾。

おわりに

睡眠は生物学的な背景のみならず社会文化的な背景も含まれる現象であり、睡眠の性差のように、主観的な睡眠感と客観的な睡眠指標との間に解離が生じる背景を解釈するには、両者を年頭にのせた研究が必要である。

参考文献

- 1) 福田紀子: 加齢による睡眠脳波の変化-日常生活下における検討-脳波と筋電図 24:190-198, 1996.
- 2) 小林理子: 中高年者における睡眠覚醒ならびに直腸温リズムの男女差に関する検討. 脳波と筋電図26:1-9, 1998.
- 3) Wauquier A, et al: Ambulatory monitoring of sleep-wakefulness patterns in healthy elderly males and females (> 88 years): the senieur protocol. Am Geriatr Assoc 40: 109-114, 1992.
- 4) Walsleben JA et al: Sleep and reported daytime sleepiness in normal subjects: the sleep heart health study. Sleep 27:293-8, 2004.
- 5) Doi Y et al: Gender differences in excessive daytime sleepiness among Japanese workers. Social Science and Medicine 56: 883-894, 2003.
- 6) Schenck CH et al: REM Sleep Behavior Disorder: Clinical, Developmental, and Neuroscience Perspectives 16 Years After its Formal Identification in SLEEP. Sleep 25: 120-138, 2002.
- 7) Kapsimalis F et al: Gender and Obstructive Sleep Apnea Syndrome, Part 2: Mechanisms. Sleep 25:497-504, 2002.

現代の睡眠学

金沢大学医薬保健学総合研究科分子神経科学統合生理学分野 教授
櫻井 武

1993年	筑波大学大学院医学研究科 生化系専攻修了 医学博士の学位授与 日本学術振興会特別研究員	
1993年～1999年	筑波大学基礎医学系 講師	
1995年～1997年	テキサス大学HHMI 研究員	
1999年～2004年	筑波大学基礎医学系 助教授	
2004年～2007年	筑波大学大学院人間総合科学研究科 准教授	
2007年～2008年	金沢大学大学院医学系研究科分子神経科学統合生理学 教授	
2008年～	金沢大学医薬保健研究域医学系脳医科学専攻 分子神経科学統合生理学分野 教授	
2012年～	金沢大学医薬保健学総合研究科 分子神経科学統合生理学分野 教授	

1989年に筑波大学大学院医学研究科に入学後、エンドセリン受容体の分子クローニングや、エンドセリンおよび循環系や中枢神経系における病態生理における役割についての研究に携わった。1995年よりテキサス大学ワードヒューズ医学研究所の柳沢正史教授の研究室に留学し、エンドセリンB受容体の研究を用いて行う傍ら、オーファンG蛋白質共役受容体の内因性リガンドを網羅的に検索するというプロジェクトを始め、オレキシンを同定した。帰国後、オレキシンの生理的役割を解明するため、様々な遺伝子操作マウスを作製して解析を行ってきた。引き続き新規脳内物質の探索と睡眠覚醒の制御メカニズム、情動、摂食行動の制御機構について研究をしている。

はじめに

「ニュースレター」を書かせていただくに当たり、私の現在の研究テーマでは、Men's Healthと直接関係があるものを提供させていただくことが難しいので、この場をお借りして心身の健康における「睡眠」の重要性をアピールするべく、エッセイのようなものを書かせていただくことにした。睡眠はだれもが毎日経験するきわめて身近な生理現象であるが、現在、わが国では5人に1人が睡眠になんらかの問題を抱えており、睡眠の問題は社会に想像以上の打撃を与えているからである。最近の日本大学のグループによる試算では睡眠障害による労働者の注意力、集中力の低下が日本経済におよぼす影響は実に1年間に3兆5千億円に上るといふ。睡眠不足は注意力と集中力に大きな悪影響を及ぼし、生産性の低下や事故の発生に帰着する。そして、時にそれは大惨事にもつながる。1986年のスペースシャトルチャレンジャー号の事故も、その背景には関係者の睡眠不足が関わっているとされているし、1989年に原油タンカーが座礁により積荷の原油を流出させた事故（これまで海上で発生した人為的環境破壊のうち最大のものとみなされている。）の原因にも航海士の睡眠不足が大きく関わっていると言われている。記憶に新しいところでは2002年の新幹線のオーバーランが運転士の眠気によるものであったことから、睡眠時無呼吸症候群という疾患が有名になった。ごく最近でも、クレーン車の暴走による悲惨な事故に運転手の睡眠の問題がクローズアップされていた。最近の研究では、覚醒していても睡眠不足の結果、脳の一部が睡眠におちいり、ミスにつながることがあるということもわかってきた^{1,2)}。

このように睡眠不足はヒューマンエラーに深く関わる。そればかりでなく、われわれの日々の生活も健康も睡眠によって大きな影響を受けているのである。睡眠不足がメタボリックシンドローム、ひいては心血管疾患や代謝異常のリスク増加に関連しているという報告もある。コロンビア大学の研究チームの発表によれば、平均睡眠時間が6時間以下の人は、望ましいとされている平均睡眠時間7時間の人に比べて23%肥満になる確率が高い。睡眠時間が4時間の人では73%も肥満になる確率が高くなる。睡眠不足によりアルツハイマー病の原因になるアミロイドβという蛋白質が脳に蓄積する可能性も指摘されている³⁾。男性機能との関係は指摘されていないが、今後検討する必要があるであろう。

睡眠の機能

ナポレオンは睡眠時間について「3時間は勤勉、4時間は普通、5時間は怠惰」と語っていた。エジソンは「睡眠とは無駄な時間にすぎない」と言っていた。精神的に自分を律していれば眠りの誘惑に負けないという考えなのだろう。睡眠が「無駄」であるという思想の表れである。たしかに、「眠らないですんだらどんなにいいだろう。一日7時間以上も多く時間をつかえるようになるのだから…」試験前の切羽詰まった時など、こんなことを考えたことのあるヒトも多いはずだ。

他方、偉人のなかにも長時間睡眠者は多い。たとえば、アインシュタインは1日10時間以上眠っていたという。シェークスピアやブルーストも睡眠を大切に考えていたようだ。彼らが無駄な人生を過ごしたと思う人はいないだろう。

それでは、睡眠は無駄な時間なのだろうか？それとも大切にすべき貴重な時間なのだろうか？もちろん、後者が正しい。ラットを完全な断眠状態にすれば2週間ほどでほぼ100%が死ぬ⁴⁾。生命維持に不可欠な生理現象であることがわかる。睡眠はまず何よりも脳の機能の維持に不可欠である。また、脳が全身の機能に影響を与えていることを考えれば睡眠が全身に与える影響の大きさにも想像がつく。

睡眠によって得られる効果はなにか？とくに注目されてきたのが睡眠と記憶の関係である。睡眠中には記憶が保持されるだけでなく、記憶が「強化される」ことが示されている。実は、このことを最初に述べたのは、クインティリアヌスというローマの思想家である。紀元前のむかしに、すでに彼は次のように述べている。

—うまく繰り返すことができなかったことも翌日に容易に出来るようになっていく。睡眠という、一見健忘を引き起こすと思われる時こそ、記憶を強化しているのだ。—

このことは、近年、さまざまな方法で科学的に実証されている。スポーツや楽器の練習などを繰り返して、その日には上手くならなかったのに2、3日後に突然上手くできるようになっていた、などという経験がある人も多いと思う。その間練習をしていなかったのに、なぜか上手になっている。これにはその間にとった睡眠が深く関与している。睡眠中には訓練をしていないにも関わらず技能の向上がみられるのである。

こうした「手続き記憶」はいわゆる物事を「暗記する」タイプの記憶（陳述記憶）とは異なり大脳皮質の他、大脳基底核や、小脳という部分が重要な役割をしている。しかし、海馬や大脳皮質

が関わる「陳述記憶」にも睡眠が大きく関わっている。脳の記憶システムには神経細胞間の情報交換システムであるシナプスの機能が関わっているが、このシナプスの最適化に睡眠が深く関わっている可能性が示唆されている。ウィスコンシン大学のトノーニらは、覚醒時にさまざまな情報が処理されることにより、脳内ではいろいろな部分でシナプス強度がどんどん上がっていくが、これをそのままにしておく情報処理システムとしての脳のノイズ/シグナル比が上がってしまうのでそれを元に戻すためにノンレム睡眠中に冗長かつ不必要なシナプスを取り除く作業をしているという説を打ち出している⁵⁾。このことはまた後でも触れる。

また、ラットをつかった研究では、海馬や大脳皮質で学習時に見られたニューロンの活動パターンが睡眠中に「復習」するかのようにより繰り返されるという報告もある⁶⁾。記憶ばかりではない。ハーバード大学のスティックゴールドらは睡眠によって知能テストの成績が高くなることを示している。記憶ばかりではなく知的能力、認知力も向上するという⁷⁾。睡眠を活用することによってむしろ時間を有意義に使うことが可能なのだ。

レム睡眠とノンレム睡眠

よく知られているように睡眠にはレム睡眠とノンレム睡眠がある。眠りに就くとまず見られるのがノンレム睡眠だ。ノンレム睡眠はいわば脳の睡眠である。就眠後、だんだんと眠りは深くなり大脳皮質の活動がゆっくりと同期して起こるようになる。それに伴い脳波は徐波化し、振幅が大きくなる。しかし、しばらくすると睡眠中なのになぜか大脳がまた活発に活動を始め、覚醒に似た速い波が現れる。これがレム睡眠である。レム睡眠の時に無理矢理目覚めさせるとほとんどの場合、その人は「夢を見ていた。」という。夢は浅いノンレム睡眠の時にも見るが、レム睡眠の時にはほぼ必ず夢を見ていたようだ。夢とは記憶の断片がつながったものである。こうしたことから、かつてはレム睡眠時に記憶の再編成が起こっているとも言われていた。

しかし、近年ではノンレム睡眠、とくに深いノンレム睡眠(徐波睡眠)がとくに記憶の強化に重要な働きをしていることがつきとめられている。ノンレム睡眠時に見られる錐体細胞の同期的な発火がニューロンの機能の維持や、シナプスの再構成に重要な働きをしているらしい。大脳皮質では、1つの神経細胞(ニューロン)に、数万数千から数百万個の入力をうけている。つまり他のニューロンから非常にたくさんの数のシナプスをうけている。これらのシナプスの、ひとつひとつの結びつきの強さ(シナプス効率)は活動するにしたがって強化されていく。こうした変化が脳の記憶・学習と密接に関連していることは間違いがない。しかし、こうしたオンデマンドでシナプスを強化していくシステムを使っていると、脳を使えば使うほどさまざまなニューロン間のシナプスが強くなりすぎて破綻してしまう。そこで、脳をオフラインにして、シナプスの状態を最適化する必要がでてくる。実際に、毎日、たくさんの学習をしているにもかかわらず、脳全体のシナプス強度はほぼ一定に保たれているという。その結果、脳はつねに最適なパフォーマンスを発揮し、精神の均衡も保つことができるらしい^{8,9)}。このシナプス強度の恒常性に睡眠が関わっているとわけだ。だから、

睡眠をとらないでいると、脳のパフォーマンスはどんどん下がり、精神の均衡を失ってしまうのだ。

一方のレム睡眠には認知能力を向上させる作用があるという研究もあるが、その機能は未だ謎にまつまれている。レム睡眠が記憶の内容の整理に役立っているという説もある。夢が感情に富んだものであるのは、感情に富んだ記憶ほど残しておく価値があるものだと、記憶の整理をしている可能性がある。このように、われわれの脳は眠りによって、常に自らをブラッシュアップし、その能力を向上させるという非常に重要な役割をはたしている。レム睡眠中には、夢を見ていることが多い。前述のようにポリソムノグラフィー検査をしながら、レム睡眠の時に被験者を覚醒させるとほとんどの場合、夢を見ていた、という。また、夢の内容を詳細にリコールすることが可能だ。レム睡眠中は、夢の中での行動が実際の身体に反映しないように全身の骨格筋は麻痺している。脳幹から脊髄の運動神経に向けて抑制性の信号が送られているためである。

睡眠と覚醒を切り替える仕組み

それでは、睡眠と覚醒はどのようなメカニズムによって制御されているのだろうか?その機構について最初に科学的な考察を行ったのがコンスタンチン・フォン・エコノモ博士である。1920年前後のヨーロッパでは、ウイルスによると思われる脳炎が流行した。それらの患者の中には、こんこんと眠り続ける「嗜眠症状」という症状を示す患者がみられた。しかしながら、中には逆にひどい不眠を訴える症例もあった。エコノモは、これらの脳炎患者のうち、不幸にして亡くなってしまった患者たちの病理学的所見から、視床下部の前部に病巣がある場合、不眠を来すこと、そして同じ視床下部の後部に病巣がある場合、嗜眠症状を示すことをつきとめた。

この説は現在でも生きている。視床下部の後部には、覚醒に深い関係を持つオレキシンとヒスタミンという脳内物質をつくる神経細胞が存在し、また、視床下部の前部には「視索前野」という部分が含まれ、ここに睡眠を作り出すシステムが存在しているのである。これらが「脳幹」に存在する覚醒を制御する神経細胞群に働きかけ、睡眠と覚醒のスイッチが切り替えられるのだ。

しかし、視床下部だけで睡眠と覚醒が制御されているわけではない。睡眠と覚醒は、脳全体におよぶモード変換であり、そのためには視床下部からの働きかけを脳全体に伝えるシステムが必要になる。

このとき、とくに重要なのは、大脳皮質の活動である。大脳皮質の活動モードに変化をひき起こすシステムは脳幹にある。1949年、ノースウェスタン大学のモルッチとマゲーンは、猫の脳幹網様体を電氣的に刺激すると眠っていたネコが覚醒することを見いだした¹⁰⁾。さらに、網様体を破壊するとネコは覚醒することができなくなったのだ。この現象から、彼らは脳幹網様体には覚醒をつくり出す中枢があり、下位の中枢である脳幹から上行性の信号を出すことによって大脳を賦活して、覚醒をつくりだしているという「上行性脳幹網様体賦活系説」を提唱した。それまでは、覚醒とは、感覚系からの刺激が脳を活性化することによって起こるといって「反射説」が主流だったので、覚醒は脳内でつくりだされると

いうこの説は、それをくつがえす画期的なものであった。

その後、フランスの生理学者、ジュベらの研究により、レム睡眠を引き起こす中枢も脳幹網様体にあることが示された^{11,12)}。ジュベは、まずネコの脳幹の橋の上をすべて切除しても、レム睡眠の時に見られる急速眼球運動や筋肉の弛緩が観察されることを示した。つまりレム睡眠の中枢は橋にある。この中枢から脊髄に向けて筋を弛緩させる命令が下りていると思われた。一方、この中枢からは上向きに大脳に向けても信号が送られていた。レム睡眠の場合も、覚醒と同じように、脳幹の橋にある中枢から上向きに大脳皮質が賦活されていることを示したのである。そのため、覚醒と似た脳波が記録されるのだ。

このように「覚醒」と「レム睡眠」はいずれも「脳幹によって上向きに駆動される脳の賦活」によって起こる。ノンレム睡眠時にはこれらの上向きの刺激システムが停止している。つまり、覚醒とレム睡眠には大脳皮質の賦活という点で似た状態であると言える。

覚醒、ノンレム睡眠、レム睡眠の切り替えは、上行性網様体賦活系を構成する重要なコンポーネントであるモノアミン作動性システムとコリン作動性システムの活動の組み合わせが変化することによって行われる。覚醒時にはモノアミン作動性システムに加えてコリン作動性システムも含めた広範投射系が活動して、大脳皮質を賦活している。それに対して、ノンレム睡眠では、これらのシステムの活動が低下してしまい、大脳の賦活も止まる。

特殊な状況が現れるのは、レム睡眠のときである。モノアミン作動性ニューロンはノンレム睡眠の時よりもさらに発火頻度が低下して、活動をほぼ完全に止めてしまう。その一方で、コリン作動性ニューロンによって、大脳皮質が強力に賦活されるのである。レム睡眠特有の脳の機能が発揮されるのは、この働きによると考えられるのだ。

それでは、脳のモード変換にかかわるこれらの2つのシステムは何によってコントロールされているのだろうか。実は、この脳幹が生み出すこの2つのシステムをコントロールするのが、先に述べた視床下部にあるシステムなのである。まず重要なのは、視床下部の前部、とくに「視索前野」と呼ばれる部分にある、これは、フォン・エコンモが「不眠」を引き起こす部位として見つけた部分に当たる。

この視索前野には、睡眠時にのみ発火するニューロン（いわば睡眠ニューロン）が存在している¹³⁻¹⁶⁾。このニューロンは抑制性の神経伝達物質であるGABAをもつGABA作動性ニューロンであり、覚醒を導き出す脳幹のモノアミン/コリン作動性ニューロンを強力に抑制するのである。逆にモノアミン/コリン作動性ニューロンは、視索前野の睡眠ニューロンを抑制する。つまり、睡眠を作り出すシステムと覚醒をつくり出すシステムはお互いに抑制しあう関係にある。覚醒時にはモノアミン/コリン作動性ニューロンが活動し、睡眠ニューロンの活動は抑制されている。

モノアミン作動性システムとコリン作動性システムは、大脳の広範な領域に投射して脱同期を引き起こして覚醒状態を維持する。

視床下部の覚醒制御システム

視床下部にも覚醒に関わる重要な部分が存在する。このことを

最初に証明したのは前述のエコンモの発見にさかのぼるが、筆者らのグループがオレキシンと呼ばれる神経ペプチドを1998年に発見してから明確になった^{17,18)}。オレキシンは、摂食中枢とされる視床下部外側野 (lateral hypothalamic area, LHA) に局在すること、ラットやマウスの脳室内に投与すると摂食量が増えることなどから、1998年の発見当初には摂食行動の制御因子の一つとしてまず注目を浴びた。さらに、オレキシンやその受容体遺伝子に関する遺伝子改変動物モデルの表現系、その後の臨床的研究によりオレキシン産生ニューロンの変性・脱落が睡眠障害、ナルコレプシーの病因であることが明らかになり、この物質が覚醒の維持にきわめて重要な役割を担っていることが明らかになった¹⁸⁾。オレキシン産生ニューロンは視床下部に局在するが、脳全体に投射しており、前述のモノアミン・コリン作動性ニューロンには特に強い投射をしている。これらの領域にはオレキシン受容体の発現も見られ、オレキシンはこれらの覚醒制御ニューロンを刺激して覚醒を制御していると考えられている。

また、オレキシン産生ニューロンの入出力系の解明により、大脳辺縁系、視床下部における摂食行動の制御系、脳幹の覚醒制御システムとの相互の関係が明らかにされており、オレキシン系は睡眠・覚醒調節機構の一部であるだけでなく、情動やエネルギーバランスに応じ、睡眠・覚醒や報酬系そして摂食行動を適切に制御する統合的な機能をもっていると考えられる¹⁹⁾。オレキシンは、報酬系、動機、エネルギー恒常性などと密接に関連しながら、覚醒を制御している。オレキシン系の機能亢進は不眠症の病態生理にも関わっている可能性が高く、オレキシン受容体拮抗薬は理想的な睡眠導入薬として期待されている。

睡眠・覚醒は、外界の環境（危険の有無や、食物などの報酬が得られるかどうか）や動物の内部環境および概日リズムに応じて適切にコントロールされている。また、情動や動機は覚醒を維持する上で重要なファクターとなる。感情が高ぶるような場面や、動機に基づいた行動を起こす場面ではとくに高い覚醒レベルが必要とされる。ナルコレプシーは、こうした覚醒維持機構に異常が生じたことによって起こる精神・神経疾患であり、上で述べたような「覚醒を必要とする場面」において、オレキシンが欠損しているために覚醒を適切に維持することができない。

オレキシンの機能は多岐にわたるが、もっとも中心的な機能は覚醒を促すことである。そして交感神経の緊張を高めて、ストレスホルモンの分泌も促す。モチベーションを高めて、全身の機能を向上させる。意識を清明にし、注意力を引き出す。こうした機能は動物が、どんな行動をするべきかを選択する過程にも深く関係している。あるいは、行動や身体機能をサバイバルに向けて変換していく機能だともいえる。

オレキシン産生神経は脳幹のモノアミン作動性システムやコリン作動性システムに投射し、これらの機能を高めることによって覚醒を維持している。

それでは、オレキシンニューロンへの入力系はどうだろうか。オレキシンニューロンはどのようなメカニズムでその活性を制御されているのだろうか。オレキシンニューロンの活性を制御するシステムを理解すれば、オレキシンニューロンがどのような状況で活性化

されているのかが明らかになる。

オレキシンニューロンはまず、大脳辺縁系から多くのインプットを受けている。大脳辺縁系は情動を司るシステムである。危険や不安があれば眠っているわけには行かない。動物にとって危険な対象が身近に存在するならば文字通り身の危険が迫っているのだから、眠っていたらひとたまりもないのである。逆に報酬が期待できる場合も眠っているわけにはいかない。チャンスを逃してしまうからだ。このように、覚醒レベルは情動に大きく影響を受けている。オレキシンをつくるニューロンは扁桃体から多くの入力を受けており、情動が発動したときに覚醒レベルを上げることに関わっている。オレキシンニューロンを興奮させることによって引き起こされる現象は覚醒レベルの上昇だけではない。交感神経系の活性化に関わっている。オレキシンが欠損したマウスでは、情動にともなう交感神経系の興奮がいちじるしく減弱していることが示されている²⁰⁾。

オレキシンは睡眠覚醒の制御に関わっているが、オレキシンの機能はそれだけではない。当初、オレキシンは摂食行動を制御する物質と考えられていた。しかし、摂食行動と覚醒は、もともときわめて深い関係にあるのだ。事実、満腹になると眠くなることは誰でも体験したことがあるだろう。逆に減量のためにダイエットをしているときに眠れず困ったという人もいると思う。赤ちゃんは一日の大半を眠って過ごす、ミルクがほしくなると起きて泣く。そしてお腹がいっぱいになればまた眠ってしまう。このように栄養状態と睡眠には深い関係がある。オレキシンニューロンの制御システムが解明されることにより、この深い関係はさらに明確になった。オレキシンニューロンは、全身の栄養状態をモニターすることができるし、栄養状態によってその活動を変化させることが明らかになっている。長く食物をとらないでいると血糖値が低下する。この変化はそのまま脳脊髄液中のグルコース濃度の変動につながり、オレキシンニューロンは興奮する。逆に脳脊髄液中のグルコース濃度が上昇するとオレキシンニューロンは抑制される。つまり、空腹時には覚醒物質であるオレキシンをつくるニューロンは、発火していると考えられる。マウスを絶食すると最初、本来休眠期であるはずの昼間にも動き回るようになる。これは、覚醒レベルが上昇することによるものであり、睡眠時間も減る。しかし、オレキシンが欠損したマウスではこのような変化がおこらない²¹⁾。つまり、絶食による空腹の情報は、オレキシンを介して覚醒レベルを上昇させることがわかる。このことにより、餌を探すという行動をサポートしているのだ。また、意識もクリアにすることができる。野生動物では、空腹になると、餌を探す行動をしなくてはならない。このときは、覚醒レベルをあげて意識をクリアにし、行動をサポートしなくてはならない。餌を探す行動には危険がつきものなのだ。

このように、エネルギー状態と睡眠・覚醒にも深い関係があり、これにはオレキシンの機能が深く関わっていることが明らかになってきた。

おわりに

睡眠は日々誰もが営む生理機能であり、脳と全身の機能の保全に関わっている不可欠な機能であることは明らかであるが、睡眠中に脳が何を行っているか、なぜ眠気を感じるのかなど、きわめて根源的な疑問すらいまだ謎にまつまれている。今後睡眠の機能と制御機能が明らかにされ、多くの人が悩まされる睡眠にまつわる問題に解決の糸口が提供されることをのぞむ。

参考文献

- 1 Krueger, J. M. & Tononi, G. Local use-dependent sleep: synthesis of the new paradigm. *Current topics in medicinal chemistry* **11**, 2490-2492 (2011).
- 2 Vyazovskiy, V. V. *et al.* Local sleep in awake rats. *Nature* **472**, 443-447, doi:10.1038/nature10009 (2011).
- 3 Kang, J. E. *et al.* Amyloid-beta dynamics are regulated by orexin and the sleep-wake cycle. *Science* **326**, 1005-1007, doi:10.1126/science.1180962 (2009).
- 4 Rechtschaffen, A. & Bergmann, B. M. Sleep deprivation in the rat by the disk-over-water method. *Behavioural brain research* **69**, 55-63 (1995).
- 5 Tononi, G. & Cirelli, C. Sleep function and synaptic homeostasis. *Sleep Med Rev* **10**, 49-62, doi:S1087-0792 (05) 00042-0 [pii] 10.1016/j.smrv.2005.05.002 (2006).
- 6 Ji, D. & Wilson, M. A. Coordinated memory replay in the visual cortex and hippocampus during sleep. *Nature neuroscience* **10**, 100-107, doi:10.1038/nn1825 (2007).
- 7 Stickgold, R. Sleep-dependent memory consolidation. *Nature* **437**, 1272-1278, doi:10.1038/nature04286 (2005).
- 8 Vyazovskiy, V. V. *et al.* Cortical firing and sleep homeostasis. *Neuron* **63**, 865-878, doi:S0896-6273(09)00637-0 [pii] 10.1016/j.neuron.2009.08.024 (2009).
- 9 Vyazovskiy, V. V., Riedner, B. A., Cirelli, C. & Tononi, G. Sleep homeostasis and cortical synchronization: II. A local field potential study of sleep slow waves in the rat. *Sleep* **30**, 1631-1642 (2007).
- 10 Moruzzi, G. & Magoun, H. W. Brain stem reticular formation and activation of the EEG. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* **1**, 455-473 (1949).
- 11 Jouvet, M. [Research on the neural structures and responsible mechanisms in different phases of physiological sleep.]. *Arch Ital Biol* **100**, 125-206 (1962).
- 12 Jouvet, M. Paradoxical Sleep--a Study of Its Nature and Mechanisms. *Prog Brain Res* **18**, 20-62 (1965).
- 13 Gallopin, T. *et al.* Identification of sleep-promoting neurons in vitro. *Nature* **404**, 992-995, doi:10.1038/35010109 (2000).
- 14 Gong, H., Szymusiak, R., King, J., Steininger, T. & McGinty, D. Sleep-related c-Fos protein expression in the preoptic hypothalamus: effects of ambient warming. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* **279**, R2079-2088 (2000).
- 15 Gvilia, I., Xu, F., McGinty, D. & Szymusiak, R. Homeostatic regulation of sleep: a role for preoptic area neurons. *J Neurosci* **26**, 9426-9433, doi:10.1523/JNEUROSCI.2012-06.2006 (2006).
- 16 Kaitin, K. I. Preoptic area unit activity during sleep and wakefulness in the cat. *Exp Neurol* **83**, 347-357, doi:10.1016/S0014-4886(84)90103-1 (1984).
- 17 Sakurai, T. *et al.* Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell* **92**, 1 page following 696 (1998).
- 18 Sakurai, T. The neural circuit of orexin (hypocretin): maintaining sleep and wakefulness. *Nat Rev Neurosci* **8**, 171-181. (2007).
- 19 Sakurai, T. *et al.* Input of Orexin/Hypocretin Neurons Revealed by a Genetically Encoded Tracer in Mice. *Neuron* **46**, 297-308 (2005).
- 20 Zhang, W., Sakurai, T., Fukuda, Y. & Kuwaki, T. Orexin neuron-mediated skeletal muscle vasodilation and shift of baroreflex during defense response in mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* **290**, R1654-1663, doi:00704.2005 [pii] 10.1152/ajpregu.00704.2005 (2006).
- 21 Yamanaka, A. *et al.* Hypothalamic orexin neurons regulate arousal according to energy balance in mice. *Neuron* **38**, 701-713, doi: S0896627303003313 [pii] (2003).

■ 2013年5月発行

■ 発行／日本 Men's Health 医学会 帝京大学医学部泌尿器科学教室

〒173-8606 東京都板橋区加賀 2-11-1 TEL 03-3564-2031 FAX 03-5524-7787 email:info@mens-health.jp http://www.mens-health.jp

■ 制作／株式会社ライカ