

睡眠

を学ぶ

ための

基礎講座

栗山 健一^{1, 2)}

第6回

睡眠の機能

～ヒト睡眠における神経恒常性維持機能～

はじめに

睡眠はさまざまな機能を担っているが、そのなかでも生命維持を含めた恒常性維持 (Homeostasis) は最も重要な機能である。特に中枢神経の生理機能を維持するうえで睡眠が果たす役割は大きく、睡眠を剥奪した際の高次脳機能障害に関してさまざまな知見が集まっている。さらに、睡眠中に限り発現する神経学的プロセスにより高次脳活動が適正化されることが、中枢神経系の恒常性維持に寄与するとともに、環境適応に関与していることが明らかになってきた。

中枢神経の恒常性維持にかかわる睡眠

睡眠は生体システムすべてにかかわる恒常性維持機能を担っており、睡眠の剥脱は生体システムの破綻を招くことが示唆されている。Eversonら

は、10匹のラットに睡眠全剥奪を継続的に行ったところ、すべてのラットが32日以内に死亡し、最も早い死は11日目に訪れたことを報告している¹⁾。すべての死因は衰弱であり、食事摂取を維持していたにもかかわらず体重減少が著しかったという。さらにSangらは、より厳密に睡眠を剥奪する実験プロトコルを開発しマウスに適用したところ、14匹中11匹 (78.6%) が4日以内に死亡したことを報告している²⁾。マウスの死亡因は、脳内プロスタグランジンD2 (PGD2) レベルが上昇し、循環好中球の蓄積とサイトカインストーム様症候群であるという。

ヒトに対して長期にわたり睡眠剥奪を行った報告は限られている。1964年、米国カリフォルニア州サンディエゴの17歳の高校生Randy Gardner氏が、11日間の徹夜 (睡眠全剥奪) チャレンジを行った³⁾。Stanford大学の睡眠研究者Wil-

1) 国立精神・神経医療研究センター 精神保健研究所 睡眠・覚醒障害研究部 (〒187-8553 東京都小平市小川東町4丁目1番地1号)

2) 国立精神・神経医療研究センター病院 睡眠診療部 (〒187-8553 東京都小平市小川東町4丁目1番地1号)

liam C. Dement博士とJohn J. Ross海軍少佐が医学的安全性を担保し、2名の同級生が睡眠剥脱中の様子を記録した。日がたつにつれてさまざまな認知・行動異常が出現した。数日後より、視線不一致、怒りっぽさ、運動失調、呂律不良などが出現し、4～5日後より記憶障害、集中困難とともに幻覚が出現した。8日後より記憶障害はより重篤化し、妄想も出現しチャレンジ終了まで持続した。これらの事実から、特にヒトにおいて睡眠が剥奪されると、最初に中枢神経の高次機能障害が現れることが窺える。主に倫理的観点より、短期的に生じる注意機能や情動調節機能、記憶機能と睡眠の関連に関する研究が集積している。

睡眠と注意機能

睡眠中は脳皮質の活動が低下するが、特に徐波睡眠（slow wave sleep：SWS）中には高次皮質領野の活動が著しく減少し、覚醒中の活動負荷が高いほど、徐波睡眠出現量が増加することから、恒常性維持機能の中心的役割を担うと考えられている⁴⁾。

睡眠剥奪は広範な認知機能の低下をもたらすが⁵⁾、なかでも注意機能の低下は最も鋭敏に睡眠剥脱の影響を反映することが示唆されている。精神運動覚醒課題（psychomotor vigilance task：PVT）は、視覚刺激に対する反応時間を繰り返し計測することで、注意弁別機能を定量評価する古典的な認知課題であり、睡眠剥脱の影響を客観的に評価する課題としても広く用いられている⁶⁾。PVTでは反応速度とエラー率を評価指標として用いるが、エラー率がより鋭敏に睡眠剥脱の影響を反映することが示されている。近年、PVTにおけるエラー率の増加は、覚醒中にきわめて短時間（15秒以内）生じる睡眠エピソード（microsleep）の出現率を反映することが報告されている⁷⁾。Lim & Dingesは、8時間睡眠をとっている健康被験者と、2時間ずつ睡眠時間を減らした6時間睡眠および4時間睡眠を10日間繰り返した健康被験者のPVT成績を比較したところ、6時間睡眠群は2日後よりエラー反応が増加し、5日後にはエ

ラー反応が約23%増えその後これが持続するのに対し、4時間睡眠群も2日後よりエラー反応が増加し始めるが、5日後にはエラー反応が約46%まで増加し、その後も線形的にエラー反応が増え続けることを報告している⁸⁾。

機能的磁気共鳴機能画像法（functional magnetic resonance imaging：fMRI）を用いて、睡眠剥奪による注意弁別機能低下の背景脳活動を調べると、中前頭皮質、頭頂間溝、下後頭皮質の活動低下と関連する⁹⁾。これらの領域は注意トップダウン制御および視覚認知にかかわることから¹⁰⁾、注意弁別能の低下は脳皮質における包括的な情報処理機能の低下に伴って生じることが推測される。

睡眠と情動調節機能

睡眠剥奪は情動調節機能にも影響し、情動制御の不全を生じる。一晚の徹夜（睡眠全剥奪）後には抑うつ、不安、身体愁訴に関連した臨床症状の悪化など、情動の不安定さが出現する⁵⁾。睡眠剥奪後に不快な写真が提示された場合、この視覚刺激に関連した前頭皮質の活動が低下するとともに扁桃体の活動が過剰に上昇することがfMRIを用いた研究で報告されており¹¹⁾、前頭皮質による大脳辺縁系のトップダウン制御が減弱することが、情動の不安定さの原因であることが示唆されている。さらに睡眠剥奪後には、心地よい写真（快刺激）が提示された際にも、前頭皮質の活動低下と扁桃体の活動上昇が観察されるとともに中脳辺縁系の報酬系活動の増加が生じる¹²⁾。これらから、睡眠剥奪により生じる、前頭皮質による情動・報酬系の中核である辺縁系皮質活動へのトップダウン制御の不全が、不快および快刺激に対する情動反応を強め、快情動への希求行動の亢進を生じる可能性を示唆している。

睡眠と記憶処理機能

睡眠不足は、記憶獲得（記銘）にも影響を与える。数多くの写真を提示し記憶させる課題中に、fMRIを用いて記憶獲得成績と脳活動との関連を

検討した研究では、一晩の睡眠全剥奪後に記憶課題を行った場合、通常の睡眠後に課題を行った場合と比べて記憶獲得率が低下し、この記憶獲得率の低下と記憶課題遂行中の両側海馬および傍海馬皮質領域の活動低下が相関することが報告されている¹³⁾。記憶獲得時には、頭頂間溝周辺領野の活動低下も認められることから、この記憶獲得率の低下には記憶獲得時の注意機能低下が関与している可能性も推測される。

覚醒時に獲得した記憶内容が、その後の睡眠中の神経プロセスを経ることで定着・強化され、長期記憶化が促進されることがわかっている。主に睡眠中に働く記憶定着・強化過程 (sleep-dependent memory consolidation : SDMC) は、主に陳述記憶 (宣言的記憶) と手続き記憶 (非宣言的記憶) に分けて検討が進められた。陳述記憶は事実や経験に基づく言語的に表象される内容の記憶に該当し、陳述記憶は主に身体動作に関連した言語的表象を伴わない記憶を総称する。睡眠が剥奪されるとSDMCが十分に機能せず、学習・練習した内容が十分に定着・強化されない。

最初にSDMCを精緻に報告したのは、Karniらによる視覚弁別課題 (visual discrimination task : VDT) を用いた研究である¹⁴⁾。VDTは手続き記憶に分類される記憶を扱い、PC画面上にきわめて短時間提示される線の傾きを妨害刺激から弁別する課題である。前日に課題練習を行った後、翌日にテストを行うとVDT課題成績は前日より有意に向上することから、手続き記憶にかかわるSDMCの存在を指摘した。さらに、SDMCが特定の睡眠状態と関連しているか検討されるなかで、レム (rapid eye movement : REM) 睡眠を選択的に剥奪した場合のみVDT課題成績の向上が認められなくなることから、レム睡眠中に手続き記憶にかかわるSDMCが生じている可能性が指摘されている^{15, 16)}。

VDTとは異なる手続き記憶課題である指タッピング (finger tapping task : FTT) でもSDMCが確認された¹⁷⁾。FTTでは、レム睡眠ではなく段階2睡眠出現量がFTT成績向上度と関連することが示され、その後に行われた複数の研究成果

の結果、段階2睡眠中に多く出現する睡眠紡錘波 (sleep spindle) との関連性が強く指摘されている¹⁸⁾。睡眠紡錘波は主に14Hz帯域 (θ 波) の脳波からなり、多くは左右対称性に律動的に出現する規則的な波形パターンを特徴とする¹⁹⁾。睡眠紡錘波は視床およびその近傍を発生源とし多様な皮質領域に投射する神経活動を反映しており²⁰⁾、睡眠紡錘波の出現とほぼ同期して海馬および皮質の局所由来性鋭波 (sharp-wave ripple) 活動が出現することから²¹⁾、記憶増強に伴う海馬-皮質情報伝達的一端を担っている可能性が推測されている。

陳述記憶のSDMCはPlihalとBornにより詳細に検討された²²⁾。彼らは、2単語の対を記憶し、再度単語対を提示した際に正誤を回答させる単語対記憶課題 (pair-word association task) を用い、課題学習後の睡眠の前半と後半を剥奪した2群で睡眠後の成績を比較したところ、前半睡眠を剥奪した群で成績の低下が著しいことを報告した。睡眠前半はSWSが多く出現し、睡眠後半はレム睡眠が多く出現することより、陳述記憶に関するSDMCはSWS中に生じると考察した。SWSは4Hz以下の高振幅の脳波 (δ 波) を特徴とし、高次大脳皮質の活動低下を反映するが、SWS中であつても脳幹部、傍海馬皮質、前頭皮質の一部は活動性を維持しており²³⁾、海馬およびその周辺皮質におけるSDMC処理との関係が推測されている。

レム睡眠はその後、情動記憶処理において重要な役割を果たすことが示された。情動記憶は、感情変化やそれに伴う生理的興奮との結びつきが強い記憶を意味し、うつ病やストレス関連障害などの病態との関連が推測されている。van der Helmらは、不快な感情を惹起する画像集を用いその後の睡眠との関係を調べた研究で、画像に対する不快感が睡眠後に低下し、レム睡眠出現量と不快低下度に相関が認められたことより、レム睡眠中に不快情動を緩和するプロセスが存在する可能性を示した²⁴⁾。他方で、Kuriyamaらは交通事故動画を用いた恐怖体験記憶研究のなかで、恐怖体験後の睡眠が剥奪されると、体験想起に伴う恐

怖感や生理的情動反応が軽減することを示し²⁵⁾、睡眠中に情動記憶に伴う情動や生理的興奮との結びつきが強化される可能性を示した。これらは情動記憶のSDMCに対して矛盾する結果と思えるが、後にMenzらは、レム睡眠中の大脳辺縁系情動処理領野の活動変化が、恐怖情動記憶の定着・強化²⁶⁾ および、恐怖情動を解消する消去学習²⁷⁾の両方に関与している重要な証拠を示し、前述の一見相反する所見は共通の機序で生じる可能性を指摘している。レム睡眠中は、高次脳機能にかかわるモノアミン神経伝達系のなかでもノルアドレナリンおよびセロトニン神経活動がほぼ停止する一方で、コリン作動性神経活動は覚醒時に次いで高い活動性を示す²⁸⁾。レム睡眠中のコリン作動性神経活動は前頭-側頭皮質中心に見られる θ 波バーストと強く関連し²⁹⁾、皮質と扁桃体、海馬の神経ネットワークで処理される情報伝達にかかわる可能性が推測されている。

SDMCの背景神経プロセスに関してはさまざまな仮説があるが、なかでもTononiとCirelliが提唱しているシナプス恒常性仮説³⁰⁾は最も支持される仮説の1つである。記憶獲得(記銘)は、神経細胞ニューロン同士を結びつけるシナプス間結合の強化(長期増強)で説明づけられるが、睡眠直前には覚醒中に生じるシナプス間結合数は膨大な数であるため、すべてを保持するのは効率的ではない。このため、重要なシナプス間結合以外は除去することによって恒常性を保つ機序が想定されている。シナプス恒常性仮説の核は、このシナプス間結合の除去過程であり(synaptic downscaling)、不要な記憶が減弱することによって、相対的に重要な記憶が定着・強化がSDMCとして表現される。

他方で、睡眠を分断・剥奪すると、海馬歯状回における神経新生が減少し³¹⁾、特にレム睡眠の剥奪が最も強く神経新生減少をもたらす³²⁾。また、脳由来神経栄養因子(brain-derived neurotrophic factor: BDNF)の発現抑制操作によりSWS出現量が減少し、BDNFの脳室内投与によりSWS出現量が増加すると報告されている³³⁾。海馬歯状回における神経新生は記憶の形成・定着と関連し

ていると考えられており³⁴⁾、シナプス恒常性仮説とは逆に、むしろシナプス間結合の増強(synaptic upscaling)を介しSDMCにかかわると考えられる。実際のSDMCは、これらシナプス間結合の除去と増強の両方がうまくバランスを保つことで表現される現象かもしれない。いずれにしても、現在進行中の記憶獲得プロセスが中断している睡眠中が、こうした処理を行う上で最適であることは想像に難くない。

おわりに

睡眠は生命維持に必要な生理機能であるとともに、睡眠が破綻するとまず初めに高次脳機能の維持に危機が訪れる。極短期間の睡眠剥奪であれば、脳および生体に与える影響は目立たないかもしれないが、記憶機能を介した認知機能・適応能力の障害やこの背景にある神経可塑性の障害は、精神疾患や神経変性疾患などの発症・増悪に関与している可能性がある。

近年注目を集めている睡眠の機能の1つとして、脳内老廃物排出機構であるグリンパティックシステムが挙げられる³⁵⁾。紙面の関係から本稿では説明できなかったが、これも神経恒常性維持に重要な機能と考えられており、アルツハイマー型認知症の発症機序との関連が推測されている。今後できるだけ早期に、睡眠中に生じる神経恒常性維持の全貌が明らかになることを期待する。

なお、本論文に関連して開示すべきCOIはない。

文 献

- 1) Everson CA et al: Sleep deprivation in the rat: III. Total sleep deprivation. *Sleep*, 1989; 12: 13-21.
- 2) Sang D et al: Prolonged sleep deprivation induces a cytokine-storm-like syndrome in mammals. *Cell*, 2023; 186: 5500-5516. e21.
- 3) Moorcroft MH: Sleep, dreaming and sleep disorders: an introduction, second edition. University Press of America, William Moorcroft ed, 1993.
- 4) Porkka-Heiskanen T: Sleep homeostasis. *Curr Opin Neurobiol*, 2013; 23: 799-805.
- 5) Killgore WD: Effects of sleep deprivation on cognition. *Prog Brain Res*, 2010; 185: 105-129.

- 6) Jewett ME et al : Dose-response relationship between sleep duration and human psychomotor vigilance and subjective alertness. *Sleep*, 1999 ; 22 : 171-179.
- 7) Arnal PJ et al : Benefits of sleep extension on sustained attention and sleep pressure before and during total sleep deprivation and recovery. *Sleep*, 2015 ; 38 : 1935-1943.
- 8) Lim J and Dinges DF : Sleep deprivation and vigilant attention. *Ann N Y Acad Sci*, 2008 ; 1129 : 305-322.
- 9) Chee MW and Tan JC : Lapsing when sleep deprived : neural activation characteristics of resistant and vulnerable individuals. *Neuroimage*, 2010 ; 51 : 835-843.
- 10) Corbetta M and Shulman GL : Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nat Rev Neurosci*, 2002 ; 3 : 201-215.
- 11) Yoo SS et al : The human emotional brain without sleep—a prefrontal amygdala disconnect. *Curr Biol*, 2007 ; 17 : R877-878.
- 12) Gujar N et al : Sleep deprivation amplifies reactivity of brain reward networks, biasing the appraisal of positive emotional experiences. *J Neurosci*, 2011 ; 31 : 4466-4474.
- 13) Yoo SS et al : A deficit in the ability to form new human memories without sleep. *Nat Neurosci*, 2007 ; 10 : 385-392.
- 14) Karni A et al : Dependence on REM sleep of overnight improvement of a perceptual skill. *Science*, 1994 ; 265 : 679-682.
- 15) Stickgold R et al : Visual discrimination learning requires sleep after training. *Nat Neurosci*, 2000 ; 3 : 1237-1238.
- 16) Stickgold R et al : Sleep, learning, and dreams : off-line memory reprocessing. *Science*, 2001 ; 294 : 1052-1057.
- 17) Walker MP et al : Practice with sleep makes perfect : sleep-dependent motor skill learning. *Neuron*, 2002 ; 35 : 205-211.
- 18) Fogel SM and Smith CT : Learning-dependent changes in sleep spindles and Stage 2 sleep. *J Sleep Res*, 2006 ; 15 : 250-255.
- 19) Rosanova M and Ulrich D : Pattern-specific associative long-term potentiation induced by a sleep spindle-related spike train. *J Neurosci*, 2005 ; 25 : 9398-9405.
- 20) Schabus M et al : Hemodynamic cerebral correlates of sleep spindles during human non-rapid eye movement sleep. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007 ; 104 : 13164-13169.
- 21) Mölle M et al : Hippocampal sharp wave-ripples linked to slow oscillations in rat slow-wave sleep. *J Neurophysiol*, 2006 ; 96 : 62-70.
- 22) Plihal W and Born J : Effects of early and late nocturnal sleep on declarative and procedural memory. *J Cogn Neurosci*, 1997 ; 9 : 534-547.
- 23) Dang-Vu TT et al : Spontaneous neural activity during human slow wave sleep. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008 ; 105 : 15160-15165.
- 24) van der Helm E et al : REM sleep depotentiates amygdala activity to previous emotional experiences. *Curr Biol*, 2011 ; 21 : 2029-2032.
- 25) Kuriyama K et al : Sleep deprivation facilitates extinction of implicit fear generalization and physiological response to fear. *Biol Psychiatry*, 2010 ; 68 : 991-998.
- 26) Menz MM et al : The role of sleep and sleep deprivation in consolidating fear memories. *Neuroimage*, 2013 ; 75 : 87-96.
- 27) Menz MM et al : REM sleep is causal to successful consolidation of dangerous and safety stimuli and reduces return of fear after extinction. *J Neurosci*, 2016 ; 36 : 2148-2160.
- 28) McCarley RW and Massaquoi SG : A limit cycle mathematical model of the REM sleep oscillator system. *Am J Physiol*, 1986 ; 251 : R1011-1029.
- 29) Lee MG et al : Cholinergic basal forebrain neurons burst with theta during waking and paradoxical sleep. *J Neurosci*, 2005 ; 25 : 4365-4369.
- 30) Tononi G and Cirelli C : Sleep and the price of plasticity : from synaptic and cellular homeostasis to memory consolidation and integration. *Neuron*, 2014 ; 81 : 12-34.
- 31) Guzman-Marin R et al : Hippocampal neurogenesis is reduced by sleep fragmentation in the adult rat. *Neuroscience*, 2007 ; 148 : 325-333.
- 32) Guzman-Marin R et al : Rapid eye movement sleep deprivation contributes to reduction of neurogenesis in the hippocampal dentate gyrus of the adult rat. *Sleep*, 2008 ; 31 : 167-175.
- 33) Faraguna U et al : A causal role for brain-derived neurotrophic factor in the homeostatic regulation of sleep. *J Neurosci*, 2008 ; 28 : 4088-4095.
- 34) Navarro-Sanchis C et al : Modulation of adult hippocampal neurogenesis by sleep : impact on mental health. *Front Neural Circuits*, 2017 ; 11 : 74.
- 35) Iliff JJ et al : A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid β . *Sci Transl Med*, 2012 ; 4 : 147ra111.