

レム睡眠のメカニズムと生理的意義

高木 眞莉奈^{1,2}, 林 悠¹

1. はじめに

我々は人生の3分の1もの時間を睡眠に費やす。睡眠不足により日常生活におけるパフォーマンスが低下することを誰しも一度は経験したことがあるだろう。今日、社会的にも睡眠の重要性が注目されているように、睡眠は我々の日常生活に密接に関わっている。しかしながら、なぜこれほどに睡眠が必要であるのかはいまだ脳科学における大きな謎である。また、睡眠を生み出す脳内メカニズムも依然として不明な点が多い。睡眠・覚醒の制御を担う脳幹や視床下部はさまざまなニューロンが混在する領域であるため、長きにわたり睡眠制御に重要なニューロンの同定は難しかった。近年、光遺伝学や化学遺伝学をはじめとした斬新な遺伝学的ツールの台頭により特定のサブタイプのニューロンのみを対象とした解析が可能となったことで、睡眠を構成する非常に複雑なメカニズムが徐々に明らかとなりつつある。こうした技術の応用により、睡眠そのものを効率的に操作することが可能になったことで、今後睡眠の生理的意義の解明は大きく進むものと期待される。

本稿では我々の研究を中心に、睡眠が我々にもたらすものとは何か、最近の知見を交えて概説する。

2. 睡眠は必要か

そもそも睡眠は必要なのだろうか。まったく睡眠をとらない場合、身体にどんな症状が現れるのかという疑問に対しては、1989年にラットを用いた断眠実験が報告されて

いる。入眠しようとするたび、物理的的刺激を加えることで睡眠を阻害され続けたラットは、摂食量の増加に反して体重が過剰に減少し、毛が抜け落ち、皮膚の損傷が生じた。さらに自律神経の異常や多臓器不全を呈し、最終的に10日～20日で命を落とした¹⁾。この研究からも、睡眠は生活の質にとどまらず、生命の存続にとって必要不可欠な存在であることがわかる。しかしながら、なぜこのような症状を呈したのか、詳細な原因はいまだにわかっていない。

3. 二つの睡眠——レム睡眠とノンレム睡眠

発達した脳を持つ鳥類や哺乳類などの高等脊椎動物の睡眠は、レム睡眠とノンレム睡眠の二つで構成されている。ヒトの睡眠を例に挙げると、まず入眠時にノンレム睡眠が出現し、1～2時間後にレム睡眠へと移行し、このサイクルを一晚の間に4～5回繰り返す。ノンレム睡眠中は、呼吸や心拍が落ち着き、大脳皮質では、6節で詳しく述べる徐波と呼ばれる特徴的な脳波が観測される。一方、レム睡眠中は、その名の由来でもある急速眼球運動 (rapid eye movement: REM) を生じ、さらには、骨格筋の緊張消失や恒温性の低下を伴う。このとき、大脳皮質は覚醒に似た状態を呈し、鮮明な夢を見ていることが多い状態である。

ノンレム睡眠については、成長ホルモンの分泌や記憶の定着、脳内に蓄積した代謝物の除去など、いくつかの生理学的な役割が明らかにされている²⁾。一方、レム睡眠の生理学的役割についてはほとんどわかっていなかった。

4. 謎多きレム睡眠

古来より、なぜ夢をみるのかについてはさまざまな分野の先人たちによって思索されてきた。1953年、レム睡眠が初めて発見されて以降³⁾、夢を科学的に解明することが試みられているが60年経っても、レム睡眠の役割は脳科学上最大の謎の一つであった。

レム睡眠が脳幹によって制御されていることは1960年代のJouvetらによるネコの脳の大規模な破壊実験によって示された⁴⁾。彼らは脳幹以外の脳部位を大きく破壊しても、覚醒やレム睡眠のような状態がみられることを発見した。さらに、橋の一部を破壊するとレム睡眠の特徴が消失したことから、レム睡眠の中核として脳幹の橋が重要で

¹筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構 (WPI-IHIS) (〒305-8575 茨城県つくば市天王台1-1-1 筑波大学睡眠医科学研究棟)

²筑波大学人間総合科学研究科フロンティア医科学専攻 (〒305-8575 茨城県つくば市天王台1-1-1)

The function and mechanisms of REM sleep

Marina Takagi^{1,2} and Yu Hayashi¹ (International Institute for Integrative Sleep Medicine (WPI-IHIS), University of Tsukuba, International Institute for Integrative Sleep Medicine (WPI-IHIS), University of Tsukuba; 1-1-1 Tennodai, Tsukuba, Ibaraki, 305-8575, Japan, ²Master's Program of Medical Science, Graduate School of Comprehensive Human Sciences, University of Tsukuba, University of Tsukuba; 1-1-1 Tennodai, Tsukuba, Ibaraki, 305-8575, Japan)

DOI: 10.14952/SEIKAGAKU.2017.890911

© 2017 公益社団法人日本生化学会

あると考えられていた。その後、橋被蓋野の中の青斑核 α [peri-LC α , 齧歯類のSubLDT (sublaterodorsal tegmental nucleus) と相同の領域とされる⁵⁾] という領域に、アセチルコリン受容体作動薬を局所投与すると、レム睡眠が強く誘導された⁶⁾ という報告から、橋被蓋野がノンレム睡眠からレム睡眠への切り替えをつかさどる領域であることが示唆されていた。しかしながら、脳幹はさまざまなニューロンが混在する領域であり、特定のニューロンだけを活性化することは非常に困難であった。そのため、レム睡眠とノンレム睡眠の切り替えをつかさどる具体的なニューロンは明らかではなかった。

5. レム睡眠からノンレム睡眠への切り替えをつかさどる神経細胞の同定

近年、マウス胎仔期における神経細胞の細胞系譜が徐々に明らかになり、脳幹の一部の神経細胞が小脳菱脳唇 (cerebellar rhombic lip: CRL) に由来し、橋被蓋野の興奮性ニューロンへと分化することが明らかになった^{7,8)}。CRLは胎生期に一過的に出現する神経上皮で、従来、小脳顆粒細胞の発生学的起源としてよく知られていた。上述したとおり、橋被蓋野における興奮性ニューロンの睡眠制御への関与が示唆されていたことから、我々はCRLのマーカー遺伝子である *Atoh1* 遺伝子に着目し、CRLに由来する橋被蓋野のニューロンが睡眠制御へ関与するかを検討した⁹⁾。まず *Atoh1* 遺伝子陽性の細胞系譜を遺伝学的にラベルし、成体まで追跡したところ、CRLに由来する脳幹のニューロンは、正中線の近くに位置するものと遠くに位置するものの二つの神経細胞群に分けられることがわかった (図1)。そこで、これらのニューロンを特異的に活動操作するため、まず胎生期に *Atoh1* 遺伝子を発現している神経前駆細胞を遺伝学的に標識し、出生後その標識に依存して神経活動を人為的に活性化できる遺伝子 (DREADD-hM3Dq) を、アデノ随伴ウイルスベクターの局所注入により発現させた。DREADD-hM3Dqは、人工的にデザインされたGタンパク質共役受容体であり、リガンドであるCNOという化合物を投与することにより、一時的に神経活動を誘発する。これを用いて、まず正中線の近くに位置するニューロンを活性化したところ、レム睡眠がほとんど消失し、代わりにノンレム睡眠が増加する結果を得た。このとき、覚醒量に影響は見られなかった。これらのニューロンは興奮性神経伝達物質であるグルタミン酸を放出するニューロンであり、この結果からCRL由来の正中線の近くに位置する興奮性ニューロンは、レム睡眠からノンレム睡眠の切り替えをつかさどるニューロンであることが示された (図1A)。次に、正中線の遠くに位置するニューロンのみを活性化したところ、先の結果とは対照的に覚醒が強

く誘導され、睡眠そのものの量が大きく減少した。この結果は正中線の遠くに位置するニューロンが睡眠と覚醒の制御をつかさどるニューロンであることを示す (図1A)。興味深いことに、発生学的に共通なCRL由来のニューロンがレム睡眠、ノンレム睡眠、覚醒のさまざまな状態の切り替えを担っていたのである。続いて、我々は正中線の近くに位置するニューロンによるレム睡眠の制御機構に迫るため、軸索の投射先を調べた。すると、これらのニューロンは吻側に位置する中脳深部核背側部 (deep mesencephalic nucleus dorsal area: dDpMe) / 中脳水道灰白質腹外側部 (ventrolateral periaqueductal gray: vlPAG) へと投射していた。この領域はかねてよりレム睡眠を抑制するニューロンの存在が示唆されていたが、詳細な細胞種については明らかではなかった¹⁰⁾。我々は、この領域の抑制性のGABA作動性ニューロンに着目し、DREADD-hM3Dqを発現させて神経活動を活性化させた。その結果、正中線近くのニューロンを活性化したときと同様に、レム睡眠が抑制され、ノンレム睡眠が増加した。反対に、同じ領域に神経活動を抑制するDREADD-hM4Diを発現させ神経活動を抑制したところ、レム睡眠が誘導された。これらの結果から、正中線近くに位置するグルタミン酸作動性の興奮性ニューロンは、dDpMe/vlPAGを介してレム睡眠を制御していることが強く示唆された (図1B)。なお、vlPAGのGABA作動性の抑制性ニューロンによるレム睡眠制御への関与は、我々とほぼ同時期に、別のグループによっても報告されている¹¹⁾。

6. レム睡眠は記憶学習に重要な徐波や θ 波の生成に関与

本研究によって、我々はレム睡眠のみを有効に阻害できるトランスジェニックマウスの作製に成功し、外部からの刺激によらないレム睡眠の阻害方法を確立した。これまでレム睡眠の生理的役割を調べる方法として、対象がレム睡眠に入ると同時に物理的刺激によって起こす方法が広く用いられていたが、これはレム睡眠だけではなくノンレム睡眠の量も減ってしまう点や、対象に大きなストレスがかかってしまう点などの課題があった。そのため、レム睡眠制御ニューロンを同定し、化学遺伝学的に操作できるトランスジェニックマウスを作製したことは、レム睡眠の生理的意義を解明するという観点からも有意義といえる。

我々は、この新規に確立したレム睡眠阻害法を用いてレム睡眠の機能について検討した⁹⁾。レム睡眠のみを阻害され続けたマウスでは、レム睡眠の阻害時間が経つにつれ、ノンレム睡眠の質に変化がみられた。具体的には、ノンレム睡眠において生じる徐波の強さが次第に弱まった (図2)。徐波とは周波数4Hz以下のゆっくりした脳波であり、大脳皮質のニューロンの膜電位が同調してゆっくり振

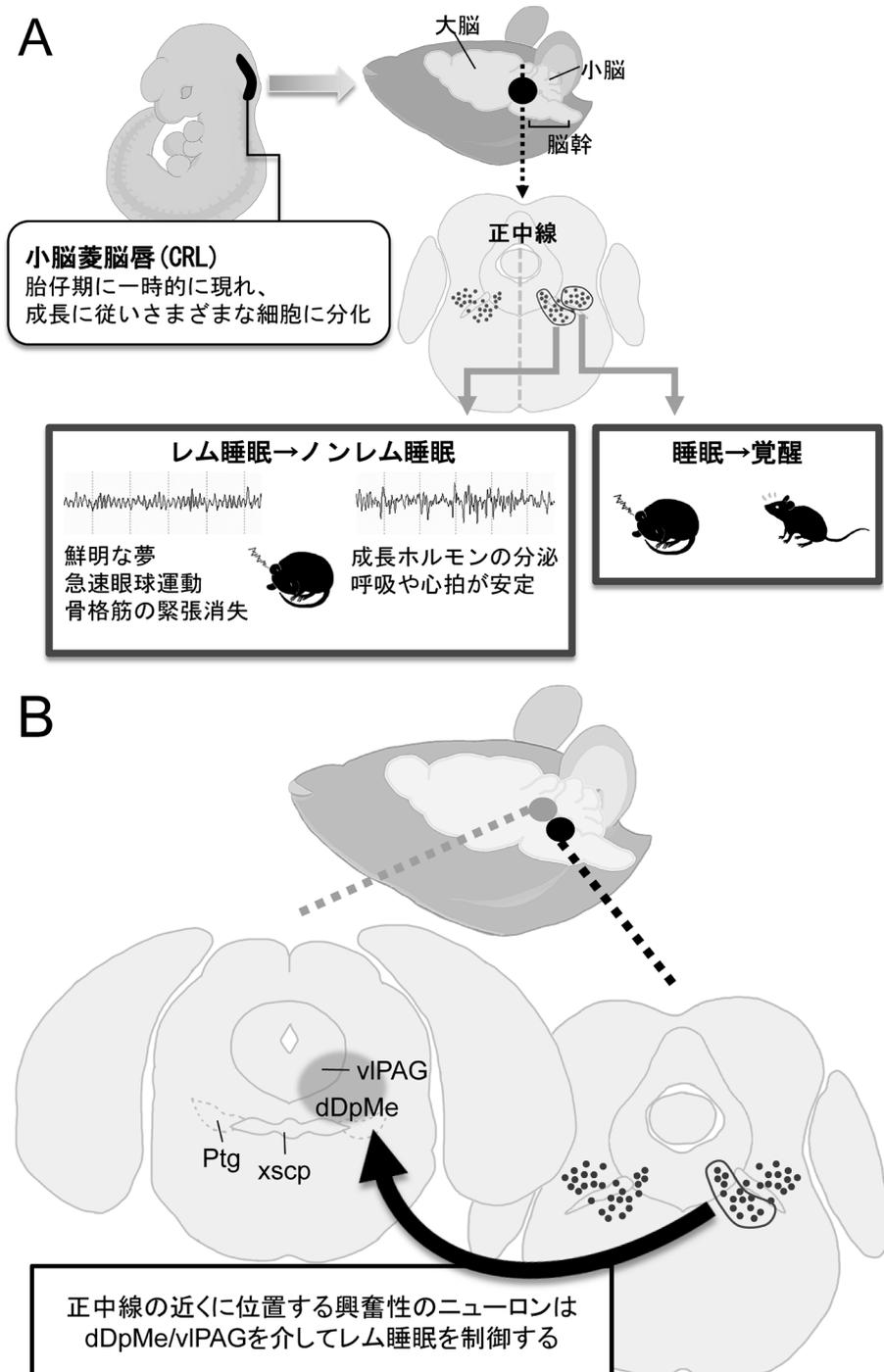


図1 レム睡眠からノンレム睡眠、睡眠から覚醒への切り替えをつかさどるニューロンの同定
 (A) マウス胎仔期に小脳菱脳唇 (CRL) のマーカー遺伝子である *Atoh1* を発現する細胞を遺伝学的にラベルし、その細胞系譜を成体まで追跡したところ、CRLに由来する脳幹のニューロンは正中線の近くに位置するものと遠くに位置するものの二つのニューロン群に分かれ、それぞれ「レム睡眠からノンレム睡眠」と「睡眠から覚醒」への切り替えをつかさどる神経細胞群であることが判明した。(B) 上記のうち、正中線の近くに位置するニューロンは、中脳深部核背側部 (dDpMe) / 中脳水道灰白質腹外側部 (vIPAG) の抑制性ニューロンへの投射を介して、レム睡眠を制御していることが強く示唆された。

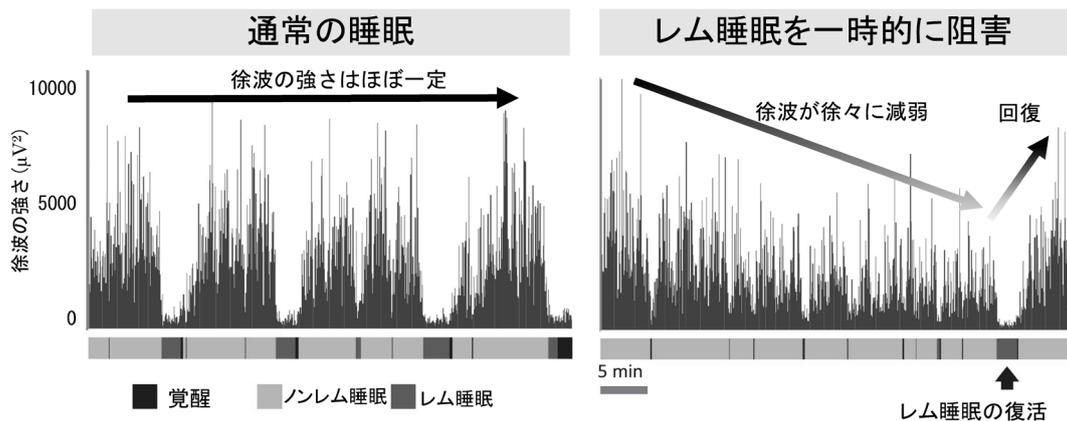


図2 レム睡眠はノンレム睡眠中の徐波を促進

新規に確立したレム睡眠阻害法を用いて、レム睡眠の機能を検討した結果、通常の睡眠におけるノンレム睡眠中の徐波の強さはほぼ一定なのに対し、レム睡眠を一時的に阻害され続けたマウスでは徐波の強さが徐々に減弱した。さらに、レム睡眠を復活させると、徐波の強さは回復した。

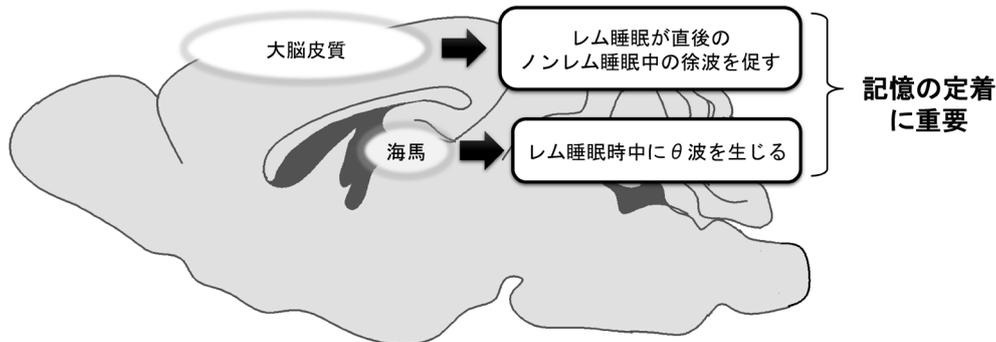


図3 レム睡眠は記憶学習に重要な徐波やθ波の生成に関与

大脳皮質と海馬という二つの記憶学習に重要な脳部位において、レム睡眠はそれぞれ徐波とθ波という2種類の脳活動の生成に関与することで、記憶の定着に貢献すると考えられる。

動することによって生じる。徐波は深いノンレム睡眠時に生じやすく、神経の可塑性に貢献することで学習や記憶形成を促すと考えられている¹²⁻¹⁴⁾。

レム睡眠の阻害によりノンレム睡眠の徐波が弱まったマウスに対し、レム睡眠を元に戻すと、その直後に徐波の強さも元に戻った(図2)。これは、レム睡眠にはノンレム睡眠の徐波を促す作用があることを示唆する。さらにレム睡眠を抑制する神経細胞群を阻害することで、非常に長いレム睡眠を人為的に作り出すことにも成功した。これらのマウスでは逆に、長いレム睡眠の直後には強い徐波が観察された。これらの結果を受け、操作していない自然なマウスにおけるレム睡眠と徐波との関係を検討したところ、レム睡眠の長ささとそれに続くノンレム睡眠における徐波の強さとの間には正の相関関係があることが見いだされた。これらの結果から「レム睡眠はノンレム睡眠中の徐波を促すことで学習や記憶の形成に貢献する」という可能性を提示した。徐波は記憶学習に関わると述べたが、徐波と大脳皮

質における記憶形成について、その一端が昨年明らかにされた。報告によると、知覚記憶の定着には、学習直後のノンレム睡眠中の徐波に同期した運動野から体性感覚野への活動入力が必要である¹⁴⁾。この報告から、徐波が知覚記憶の形成に重要な役割を果たしているといえる。

これまでは、レム睡眠がノンレム睡眠中に大脳皮質で徐波を促すことで、間接的に記憶学習に関わる可能性について述べてきた。一方、レム睡眠中にはθ波という6~10Hz程度の脳波も、海馬と呼ばれる脳部位で観測される。海馬もまた記憶形成において重要な役割を担う。また、海馬は、成人しても神経新生が依然として活発に行われている場所としても知られる。そして、この海馬におけるθ波の発生をレム睡眠時にのみ光遺伝学的に抑制したマウスでは、適切な空間や文脈の記憶形成がなされないことが昨年示された¹⁵⁾。これにより、レム睡眠は海馬の活動を制御することで、直接的に記憶形成に関与することも明らかとなった。これらの最近の知見を踏まえると、学習や記憶

にレム睡眠が貢献していることが強く示唆される (図3)。ただ、その他の生理学的役割についてはまだ謎のままである。今後さらにレム睡眠の研究が進み、レム睡眠の役割や夢をみる意義について解明されていくことが期待される。

7. 睡眠の進化を考える

我々の研究により、CRLの神経前駆細胞からは、レム睡眠とノンレム睡眠の切り替えをつかさどる神経細胞群だけでなく、睡眠と覚醒の切り替えを担う細胞が生み出されることもわかった (図1)。すなわち、これら二つの神経細胞群は共通の発生源を持ち、姉妹関係にあるといえる。レム睡眠とノンレム睡眠は発達した脳を持つ鳥類と哺乳類のみに確認されているが、硬骨魚類にもCRLは高度に保存されている。脊椎動物の共通祖先では睡眠と覚醒の切り替えに特化した細胞であったCRLが、進化の過程のどこかでレム睡眠、ノンレム睡眠を作り出す神経細胞群を生み出した可能性も考えられる。

また最近、柳沢正史博士・船戸弘正博士らの研究グループによって、マウスのノンレム睡眠を制御する遺伝子として*Sik3*が同定された¹⁶⁾。驚くことに、我々を含む複数グループの研究から、この遺伝子のホモログは、線虫やショウジョウバエといった無脊椎動物の睡眠様行動も制御することが判明した。つまり、*Sik3*は睡眠と覚醒だけの単純な脳の状態しか持たない生物においては睡眠を制御し、一方、レム睡眠とノンレム睡眠からなる複雑な睡眠を持つ生物では、ノンレム睡眠を制御する、と考えられる。これもまた、睡眠の進化を語る上で欠かせない重要な知見の一つといえる。進化的に原始的な睡眠からノンレム睡眠へと進化する過程において、いかにして睡眠は進化の過程をたどってきたのか、その歴史を裏づける証拠が今後、脳幹に注目したアプローチにより解明されることが期待される。

8. おわりに

近年、高度な技術の発展と先人たちによる重要な知見のおかげで、長年の謎であった睡眠のメカニズムとその意義が徐々に明らかになってきた。我々はレム睡眠からノンレム睡眠への切り替えをつかさどる神経メカニズムを解明し、さらにレム睡眠はノンレム睡眠中の徐波を促し、脳の回復や成長、記憶形成に関与する可能性を提示した。また、睡眠の進化の過程についても重要な示唆を得た。研究

領域が広く、対象もアプローチ方法も多種多様な睡眠研究は留まるところを知らない。今後、さらなる睡眠学、神経科学の発展により、脳の発達・恒常性維持機構の理解、睡眠障害や神経疾患に対する治療法や医薬品の開発が進むことが期待される。

謝辞

本研究に携わったすべての方々、特に、糸原重美先生 (理化学研究所脳科学総合研究センター)・柳沢正史先生 (筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構) にこの場をお借りして深くお礼申し上げます。

文 献

- 1) Rechtschaffen, A. & Bergmann, B.M. (2002) *Sleep*, **25**, 18–24.
- 2) Miyazaki, S., Liu, C.Y., & Hayashi, Y. (2017) *Neurosci. Res.*, **118**, 3–12.
- 3) Aserinsky, E. & Kleitman, N. (1953) *Science*, **118**, 273–274.
- 4) Jouvet, M., Jouvet, D., & Valatx, J.L. (1963) *C. R. Seances Soc. Biol. Fil.*, **157**, 845–849.
- 5) Sakai, K. (2015) *Neuroscience*, **310**, 455–471.
- 6) Vanni-Mercier, G., Sakai, K., Lin, J.S., & Jouvet, M. (1989) *Arch. Ital. Biol.*, **127**, 133–164.
- 7) Machold, R. & Fishell, G. (2005) *Neuron*, **48**, 17–24.
- 8) Wang, V.Y., Rose, M.F., & Zoghbi, H.Y. (2005) *Neuron*, **48**, 31–43.
- 9) Hayashi, Y., Kashiwagi, M., Yasuda, K., Ando, R., Kanuka, M., Sakai, K., & Itoharu, S. (2015) *Science*, **350**, 957–961.
- 10) Sapin, E., Lapray, D., Béro, A., Goutagny, R., Léger, L., Ravassard, P., Clément, O., Hanriot, L., Fort, P., & Luppi, P.H. (2009) *PLoS One*, **4**, e4272.
- 11) Weber, F., Chung, S., Beier, K.T., Xu, M., Luo, L., & Dan, Y. (2015) *Nature*, **526**, 435–438.
- 12) Chauvette, S., Seigneur, J., & Timofeev, I. (2012) *Neuron*, **75**, 1105–1113.
- 13) Marshall, L., Helgadóttir, H., Mölle, M., & Born, J. (2006) *Nature*, **444**, 610–613.
- 14) Miyamoto, D., Hirai, D., Fung, C.C.A., Inutsuka, A., Odagawa, M., Suzuki, T., Boehringer, R., Adai, C., Matsubara, C., Matsuki, N., Fukai, T., McHugh, T.J., Yamanaka, A., & Murayama, M. (2016) *Science*, **352**, 1315–1318.
- 15) Boyce, R., Glasgow, S.D., Williams, S., & Adamantidis, A. (2016) *Science*, **352**, 812–816.
- 16) Funato, H., Miyoshi, C., Fujiyama, T., Kanda, T., Sato, M., Wang, Z., Ma, J., Nakane, S., Tomita, J., Ikkyu, A., Kakizaki, M., Hotta-Hirashima, N., Kanno, S., Komiya, H., Asano, F., Honda, T., Kim, S.J., Harano, K., Muramoto, H., Yonezawa, T., Mizuno, S., Miyazaki, S., Connor, L., Kumar, V., Miura, I., Suzuki, T., Watanabe, A., Abe, M., Sugiyama, F., Takahashi, S., Sakimura, K., Hayashi, Y., Liu, Q., Kume, K., Wakana, S., Takahashi, J.S., & Yanagisawa, M. (2016) *Nature*, **539**, 378–383.

著者寸描

●高木 眞莉奈 (たかぎ まりな)



筑波大学人間総合科学研究科フロンティア医学専攻修士課程1年。

■略歴 2017年筑波大学医学群医療科学類卒業。同年より同大学院修士課程に入学し、現在に至る。

■研究テーマと抱負 現在は神経変性疾患におけるレム睡眠行動障害の生理的意義の解明を目標に研究しています。

■趣味 バasketボール、ランニング、

旅 (とくに離島と中米)。

●林 悠 (はやし ゆう)



筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構(WPI-IiIS)准教授。博士(理学)。

■略歴 2003年東京大学理学部生物学科卒業。08年同大学院理学系研究科博士号取得。同年より理化学研究所基礎科学特別研究員および研究員を経て13年より筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構主任研究員および助教。16年より同准教授。

■研究テーマと抱負 睡眠の意義を解明し、医療へ応用させたい。

■ウェブサイト <http://hayashi.wpi-iiis.tsukuba.ac.jp/index.html>

■趣味 ラーメンを食べること。