

第161回 弘前医学会例会

〔日時：令和6年1月26日(金) 15:30～
会場：弘前大学医学部 コミュニケーションセンター〕

例会講座

「眠気という感覚の理解を目指して」

弘前大学大学院医学研究科 病態薬理学講座 准教授
丹羽 康 貴

弘前には「ねぶた」という伝統的な文化が残っている。「ねぶた」の語源は「ねぶてえ（ねむい）」だと言われ、夏の農作業の邪魔となる睡魔を追い払う「眠り流し」がそのルーツにあるという。このような状況は何百年もたった現代でもほとんど変わっていない。それどころか、いかにして眠気を追払い、またうまくコントロールできるかは、目まぐるしく変化する現代社会を生き抜く上で必須のスキルと言えるだろう。本講座ではそんな眠気をどのように理解すれば良いのかについて話題提供する。

そもそも眠気とはなんだろうか。辞書によれば「眠い感じ、今にも眠りに入りそうな気持ち」とある。早朝や深夜の電車内を眺めてみれば、眠そうにしている人間の様子がしばしば観察される。瞼は閉じかけ、時にあくびをし、次第に姿勢を保つことすら難しくなる。こうした眠気に特徴的な行動様式は多くの他の動物でも同じように観察される。そのため、行動様式から眠気の有無を知ることはそれほど難しくはない。さらに私たちが眠気を感じる時、大抵はその理由をすぐに思い浮かべることができる。例えば前日夜更かししたとか、たまたま海外出張の帰りで時差ぼけだったとか、はたまたランチの後でお腹が満たされていたということもよくある話である。しかし、眠気には生理的なものだけでなく病的なものがあることも知られている。例えば睡眠時無呼吸症候群では睡眠中に呼吸が止まり中途覚醒を繰り返すため、十分な睡眠時間をとっているつもりでも日中の眠気に悩まされる。また、感染症や外傷などの炎症反応も眠気を引き起こすが、がんなどの慢性炎症によるしつこい眠気は睡眠を取っても治らず、患者のQOLを下げる大きな原因となっている。さらに最近では発達障害が引き起こす強い眠気の実在も明らかになってきている。こうした眠気の問題に取り組むには、私たちが現在持っている個体レベルの理解だけでは不十分である。

それでは眠気という感覚を理解するには何がわかれば良いのだろうか。例えば私たちは五感をどのように理解しているかを考えるとわかりやすい。特にここでは味覚を考えてみよう。個体レベルでは「砂糖を舌でなめると甘いと感じる」というのが味覚だと言える。もう少し分解してみると、舌には味蕾という感覚器が存在し、その中には味細胞が存在する。味細胞の膜上には甘味受容体という7回膜貫通型のGタンパク質共役型受容体が発現しており、砂糖の成分であるグルコース（味物質）と結合すると、細胞内シグナル伝達を介してTRPM5というナトリウムチャンネルを開口させ味細胞を脱分極させる。そうして起こった電気信号が神経回路を伝達し、中枢で処理されて甘いと感じ、さらに砂糖を摂取しようという行動を引き起こすわけである。このようなスキームで眠気という感覚を理解しようとするならば、大きく分けて3つのことが説明できれば良い。まず、眠気をもたらす物質（眠気のもと）は何か。次に、眠気のもとを感じる細胞・器官（眠気センサー）は何か。そして最後に眠気センサーがどのように個体

を眠らせるのか（誘眠装置の仕組み）。このうち最初の2つについて理解が進んできたので、以下に概説する。

・眠気のもと

睡眠研究分野では睡眠負債という考え方が広く浸透している。私たちの必要な睡眠量は決まっており、睡眠が不足するとそれは負債のように蓄積する。そして、この負債は睡眠によってのみ返済することができるのだとする考え方である（睡眠恒常性）。睡眠負債は眠気や認知機能の低下など、日中の活動にさまざまな悪影響をもたらすが、その実体は不明であった。そうした中で2016年に柳沢らによって過眠症マウスモデルとして *Sleepy* 変異マウス系統が同定された (Funato et al. 2016)。さらに2018年には同グループによって *Sleepy* 変異マウスと断眠した野生型マウスとの生化学的な比較解析から、シナプス関連タンパク質のリン酸化 (SNIPPs) が睡眠負債すなわち「眠気のもと」の分子の実体である可能性が報告された (Wang et al. 2018)。

・眠気センサー

眠気のもとである SNIPPs の蓄積は脳の色々な場所でさまざまな程度で起こっていると考えられる。他方で、眠気のもとが最終的に引き起こすのは個体が眠るという1つの行動である。そうすると、脳の色々な場所で広く蓄積した「眠気のもと」をどこか特定の場所で感知・計測するセンサーの仕組みがあることが個体システムにとって合理的だと考えられる。筆者らは「眠気のもと」を感知しにくいと考えられる遺伝子改変マウスを同定してきた (Niwa et al. 2018, Katsuda et al. 投稿中)。さらにそれらのマウスと断眠した野生型マウスの分子組織学的な比較解析から、脳内のある細胞の神経活動マーカー遺伝子の発現や樹状突起スパインという微細構造が眠気之多寡に応じて増減していることを発見した (Katsuda et al. 投稿中)。これまでの知見を合わせて考えると、その細胞は自身のスパインを増減させることで脳内の「眠気のもと」を感知している可能性が高い。

眠気とは不思議な感覚である。これほど身近な生理現象なのに、これほど理解が遅れているものも珍しい。最近になってようやくマウスを中心とした実験動物での睡眠測定が簡便化し、睡眠異常モデルの樹立やその比較解析が実施可能になってきた。その結果として、眠気もとの実体や眠気センサー候補が報告されたことで、眠気を科学的に理解する分子細胞基盤が整いつつあると考えられる。今後はこうした分子細胞基盤がどのように誘眠装置（神経ネットワーク基盤だと考えられる）と連動するのかを明らかにすることが重要である。