レム睡眠とその破綻のメカニズムや生理的作用

山崎璃沙^{*1} 林 悠^{*2,3}

〔要旨〕約70年前のヒトにおけるレム睡眠の発見以来、哺乳類と鳥類においてはレム睡眠とそれ以外の二つの睡眠段階が存在することがわかっている。遺伝学の目覚ましい発展は睡眠研究に大きな進展をもたらし、睡眠制御に関わる神経回路が次々と解明されている。一方、睡眠機能についてはいまだ不明な点が多いが、学習・記憶に注目した研究などから、徐々に明らかとなりつつある。さらに、睡眠の健康への重要性も関心がもたれており、どちらの睡眠段階も認知症と大きく関係していることが明らかになりつつある。本総説では、主にレム睡眠に注目し、そのメカニズムや作用、さらに認知症との関連についての最新の研究成果を紹介する。

キーワード：レム睡眠(逆説睡眠)、ノンレム睡眠(徐波睡眠)、記憶、レム睡眠行動障害、認知症

はじめに

われわれヒトの睡眠は、性質の異なる複数の段階から構成され、各睡眠段階が交互に出現するパターンを睡眠構築(sleep architecture)と呼ぶ。一般的にも知られている“レム(REM, rapid eye movement; 急速眼球運動)睡眠”という睡眠段階は、1953年にヒトで発見された。現在では少なくとも哺乳類と鳥類においては、急速眼球運動の見られる期間を含む睡眠期をレム睡眠、それ以外の睡眠をノンレム睡眠と大別している(レム睡眠パターンが見られる期間には脳電図上では覚醒時のような脳波、外見では骨格筋のほぼ完全な弛緩(tonia)という現象が起きているため、「逆説睡眠」とも呼ばれている。ノンレム睡眠は、徐波と呼ばれる脳波の発現を特徴とするため「徐波睡眠」とも呼ばれている)。レム睡眠の発見から70年近くが経った現在までに、手

術による脳部位の除去やトレーサー実験により、睡眠と覚醒の制御メカニズムについて多くのことが明らかになってきている。また、近年の遺伝子操作技術の発展により、睡眠の機能・役割、すなわち「なぜ私たちは眠るのか」の解明に近づくための詳細な検討が研究室レベルで可能となってきた。

本総説ではレム睡眠を中心として、睡眠の基本事項・報告されている機能や、睡眠の機能破綻との関係が注目されている認知症を中心に、近年の知見を概説する。

I レム睡眠とノンレム睡眠

ヒトは毎日約8時間の睡眠の間に、2つに大別される睡眠段階を交互に数セット繰り返す。入眠後にまず現れる睡眠段階はノンレム睡眠と呼ばれ、大脳皮質に起因する徐波(δ 波)、睡眠紡錘波や鋭波リップルなど特徴的な脳波が現れ、呼吸や心拍数が落ち

^{*1} フランス国立科学研究センター・リヨン神経研究センター

^{*2} 筑波大学国際統合睡眠医学研究機構

^{*3} 京都大学大学院医学研究科人間健康科学系専攻
臨床認知神経科学分野

著者連絡先 林 悠

〒606-8507

京都府京都市左京区聖護院川原町53

京都大学大学院医学研究科人間健康科学系専攻
臨床認知神経科学分野

着くリラックスした状態と考えられている。一方のレム睡眠は、筋緊張のほぼ完全な消失(tonia)と、それとは逆説的に生じる θ 波や γ 波の発現を主とする大脳皮質の活動や急速眼球運動を特徴とする睡眠段階である¹⁾。レム睡眠中の脳波は覚醒時のものと類似していることなどから、レム睡眠は、睡眠状態でありながらも脳は覚醒している時のように機能している、逆説的な状態であると考えられてきた。哺乳類におけるこれらの特徴は鳥類でも確認されているが、爬虫類以下では現在も未解明な部分が多い。なぜ私たちは二つの異なる睡眠段階を有するのか、またそれらの役割についてはいまだに解明されていないが、睡眠の進化を辿ることはこれらを理解する手掛かりとなりうるため、多くの興味を持たれている。

II 睡眠と記憶形成・忘却

睡眠により記憶学習効果が増強されることは、私たちの経験だけでなく、科学的にも数多く示されている。また、睡眠段階によって特徴となる脳波や活性化する脳部位が異なることなどから、レム睡眠とノンレム睡眠の記憶・学習への関与の違いなどに強い関心が寄せられている。レム睡眠はノンレム睡眠に比べ絶対量が少なく、研究アプローチが困難であるため未解明な点も多いが、レム睡眠中の脳波主成分である海馬 θ 波が長期記憶の形成に関与すると考えられている。海馬 θ 波の発生には内側中隔(medial septum)や乳頭体上核(supramammillary nucleus)が上流のドライバーとして働くことが知られている²⁾。Adamantidisらのグループは、光遺伝学的手法を用いてレム睡眠時特異的に内側中隔のGABA性神経細胞を阻害することで、レム睡眠の状態そのものには影響を与えずに海馬 θ 波を有意に抑制し、海馬依存的な記憶形成が阻害されることを示した³⁾。Billwillerらは、レム睡眠中に海馬歯状回の活性化に重要と考えられる乳頭体上核の神経細胞がGABA/グルタミン酸性神経細胞であることを示

した⁴⁾。さらに、レム睡眠中の海馬 θ 波の発生に関与することを示唆しているが、この経路がレム睡眠中の記憶形成に寄与するかについてはいまだ不明である⁵⁾。また、2019年にはYamanakaらのグループから、レム睡眠中の新たな記憶制御機構が報告された⁶⁾。視床下部に存在するメラニン凝集ホルモン(MCH)神経細胞は、レム睡眠の発現・維持に重要である^{7),8)}。記憶学習後の覚醒時、ノンレム睡眠時、レム睡眠時にそれぞれMCH神経細胞を抑制すると、レム睡眠時に抑制した時にのみ記憶が向上した。一連の実験により、MCH神経細胞はレム睡眠の発現だけでなく、海馬依存的に形成された記憶の忘却に促進的に関与していることが示唆された。

ここまでレム睡眠が記憶・学習に関与する報告を概説したが、二つの睡眠段階が互いに重要であるという考えもある。われわれは脳幹の橋被蓋野においてノンレム睡眠とレム睡眠のスイッチングに関与するグルタミン酸性神経細胞群を同定し、ケモジェネティクスによりこれらの神経細胞の活動を特異的かつ長期的に活性化または抑制することで、外部からの刺激を与えることなくレム睡眠量をそれぞれ減少または増加させることを見出した⁹⁾。その結果、レム睡眠量を減らすと次第にノンレム睡眠中の徐波が弱まり、逆にレム睡眠量の増加が徐波を強めることが明らかになった。徐波は学習や記憶形成に重要であると考えられているため、レム睡眠はノンレム睡眠を介してもこれらの機能に重要な役割を担っていることが示唆された。さらに、この橋被蓋野においてニューロテンシンと呼ばれるペプチドの発現量が周辺部位に比べ高いことに着目したところ、前述のノンレム睡眠に促進的に働く橋被蓋野グルタミン酸性神経細胞群の95%がニューロテンシンを発現していることがわかった¹⁰⁾。興味深いことに、この橋被蓋野のニューロテンシン陽性グルタミン酸性神経細胞は、中脳深部核背側部(dDpMe)、中脳水道灰白質外側部(IPAG)、MVeの同じくニューロテンシン陽性神経細胞群を介してノンレム睡眠の発現促進

に寄与していることが示唆された。第四脳室へのニューロテンシンの投与により脳波上に徐波の発生が認められたため、ニューロテンシンはノンレム睡眠様的大脑皮質活動の促進作用を有する可能性が考えられる。

Ⅲ 認知症と睡眠

レム睡眠は新生児では一日の約半分を占めているが、その割合は健常人でも年齢とともに減り、高齢では15%前後まで減少する。世界的な高齢化に伴い大きな問題となっているのが認知症であり、近年では睡眠との関係が大きく注目されている。この項では、認知症の中でも特に睡眠障害との関与の大きいレビー小体型認知症に焦点をあてて最近の知見を概説する。

認知症はアルツハイマー型認知症、レビー小体型認知症、血管性認知症、前頭側頭葉変性型認知症に大別される。この中でもアルツハイマー型認知症はわが国において全体の65～70%をも占めており、その原因疾患であるアルツハイマー病は神経変性疾患の最大の原因である。レビー小体型認知症はアルツハイマー型認知症に次いで多いタイプであり、他のタイプと比べても、早期からの睡眠障害が多く見られることが知られている。レビー小体型認知症は、レビー小体による細胞毒性・神経変性に起因する認知症である。レビー小体は α シヌクレインの凝集体を主体とするため、レビー小体の発現を認める疾患(パーキンソン病、レビー小体型認知症など)をシヌクレイノパチーと総称する。

レビー小体型認知症をはじめとするシヌクレイノパチーでは、レム睡眠行動障害(本総説内では特発性レム睡眠行動障害を指すこととする)が発症の10～20年前に先立って認められる場合が多い。以前のレビー小体型認知症診断基準では、レム睡眠行動障害は示唆的特徴の一つとされており、これが見られる場合はレビー小体型認知症の疑い(または、中核的特徴である認知障害、パーキンソニズム、繰り返

かえす幻視のうち1つを同時に認める場合、レビー小体型認知症がほぼ確実)であるとされていた。2017年には、この診断基準の改訂が行われ、レム睡眠行動障害が中核的特徴の一つとして格上げされた¹¹⁾。加えて、指標的バイオマーカーの項が追加され、睡眠に関しては“睡眠ポリグラフ検査による筋緊張低下を伴わないレム睡眠の確認”が挙げられている。

レム睡眠行動障害は、逆説睡眠中に見られる骨格筋のほぼ完全な抑制(atonia)が外れ、逆説睡眠中に夢で起こっていることが実際に行動に現れる(手足を激しく動かす等)ことを特徴とする。これらは本人やベッドパートナーに外傷をきたすだけでなく、日中時の過剰な眠気の増加にもつながり、QOLの低下をおこす。疫学的には50歳以上の男性に多いと考えられているが、女性については未診断例が多いだけで、実際には男性と同等程度罹患者数が多いとの指摘もある。数々の研究により、レム睡眠行動障害と診断された場合、シヌクレイノパチー・軽度認知症へ移行するリスクは発症から5年で20～35%、10年で40～75%、最終的には80～90%にも上ることが報告されている^{12), 13)}。

レム睡眠行動障害の発現(つまり、逆説睡眠中の筋緊張の消失経路の障害)メカニズムについては動物レベルで多くのことが明らかになっている。ネコの青斑下核 α (peri-LC α 、げっ歯類における下外側背側核, SLD)を破壊した状態において夢幻様行動が確認されたことから、この脳領域が逆説睡眠中のatoniaの発現に重要であることが予想された。現在までに、SLDのグルタミン酸性神経細胞が腹側巨細胞網様核(GiV)のGABA/グリシン性神経細胞を活性化することで、運動神経細胞が抑制されることがわかっている¹⁴⁾。また、ラットにおいてこれらのSLDまたはGiVにおける責任神経細胞を選択的に抑制することで、逆説睡眠中に激しく体が動くレム睡眠行動障害モデルラットを作製することが可能となった^{15), 16)}。これらのモデルではatoniaに重要な

神経細胞を直接抑制することで、 α シヌクレインの産生・蓄積とは異なるメカニズムによりレム睡眠行動障害モデルとしている。一方で、 α シヌクレイン遺伝子を操作することでレム睡眠行動障害をはじめとしたパーキンソン病前駆期症状を示すマウスがTakahashiらのグループから報告された¹⁷⁾。このモデルは、 α シヌクレイン遺伝子SNCAにA53T変異、2つの一塩基遺伝子多型(SNP)、Rep1多型を導入したもので、生後5カ月でレム睡眠行動障害の特徴である atonia のない逆説睡眠(攣縮の増加、ただし増加が有意になるのは11カ月ごろから)、9カ月で嗅覚鈍麻、進行性の黒質緻密部ドパミン作動性神経細胞の減少を呈した。また、実際に逆説睡眠の調節に重要であるSLDや、嗅球、パーキンソン病や認知症でレビー小体による障害を受けることが知られている大脳皮質、線条体などにおいて時間依存的に α シヌクレイン多量体の形成増加が確認された。

まとめ

本総説では、睡眠の機能について特に記憶・学習への寄与と、睡眠障害の関与が注目されている認知症について最近の知見を中心に概説した。近年では科学技術の発展により、睡眠覚醒メカニズムだけでなく睡眠の生理的意義について、今回紹介した論文をはじめとして多くの報告がなされている。前述の通り、逆説睡眠と徐波睡眠は非常に特徴の異なる睡眠段階である。それゆえ、これらの睡眠段階がそれぞれに異なる役割を有することは理にかなっており、多くの報告でもどちらか一方がより重要であるかのように書かれることが少なくない。しかし、逆説睡眠の発現には必ず先行する徐波睡眠が通常必要のように、また、逆説睡眠が剥奪されると徐波睡眠の質にも影響が見られることをふまえると、これらの睡眠段階は複雑に影響し、補い合いながら私たちの健康・機能を維持していると想像がつく。今後の睡眠研究では、遺伝子工学やAIなどさまざまな技術を応用し、睡眠の機能の解明と、認知症などの治

療法の確立が喫緊の課題となっている問題の解決に貢献することが期待される。

本稿の内容は、第30回日本臨床モニター学会総会(2019年)招待講演(演者：林悠)にて発表した。

参考文献

- 1) Jouvet M, Michel F : Corrélations électromyographiques du sommeil chez le chat décortiqué et mésencéphalique chronique. CR Soc Biol 153 : 422-425, 1959
- 2) Kirk IJ, McNaughton N : Supramammillary cell firing and hippocampal rhythmical slow activity. Neuroreport 2 : 723-725, 1991
- 3) Boyce R, Glasgow SD, Williams S, et al. : Causal evidence for the role of REM sleep theta rhythm in contextual memory consolidation. Science 352 : 812-816, 2016
- 4) Billwiller F, Renouard L, Clement O, et al. : Differential origin of the activation of dorsal and ventral dentate gyrus granule cells during paradoxical(REM)sleep in the rat. Brain Struct Funct 222 : 1495-1507, 2017
- 5) Billwiller F, Castillo L, Elseedy H, et al. : GABA-Glutamate supramammillary neurons control theta and gamma oscillations in the dentate gyrus during paradoxical(REM)sleep. Brain Structure and Function 225 : 2643-2668, 2020
- 6) Izawa S, Chowdhury S, Miyazaki T, et al. : REM sleep-active MCH neurons are involved in forgetting hippocampus-dependent memories. Science 365 : 1308-1313, 2019
- 7) Jogo S, Glasgow SD, Herrera CG, et al. : Optogenetic identification of a rapid eye movement sleep modulatory circuit in the hypothalamus. Nat Neurosci 16 : 1637-1643, 2013
- 8) Tsunematsu T, Ueno T, Tabuchi S, et al. : Optogenetic manipulation of activity and temporally controlled cell-specific ablation reveal a role for MCH neurons in sleep/wake regulation. J Neurosci 34 : 6896-6909, 2014
- 9) Hayashi Y, Kashiwagi M, Yasuda K, et al. : Cells of a common developmental origin regulate REM/non-REM sleep and wakefulness in mice. Science 350 : 957-961, 2015
- 10) Kashiwagi M, Kanuka M, Tatsuzawa C, et al. : Widely Distributed Neurotensinergic Neurons in the Brainstem Regulate NREM Sleep in Mice. Curr Biol 30 : 1002-1010. e4, 2020
- 11) McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW, et al. : Diagno-

- sis and management of dementia with Lewy bodies : Fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology* 89 : 88–100, 2017
- 12) Postuma RB, Gagnon JF, Vendette M, et al. : Quantifying the risk of neurodegenerative disease in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology* 72 : 1296–1300, 2009
 - 13) Iranzo A, Tolosa E, Gelpi E, et al. : Neurodegenerative disease status and post-mortem pathology in idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder : an observational cohort study. *Lancet Neurol* 12 : 443–453, 2013
 - 14) Clément O, Sapin E, Bérod A, et al. : Evidence that neurons of the sublaterodorsal tegmental nucleus triggering paradoxical (REM) sleep are glutamatergic. *Sleep* 34 : 419–423, 2011
 - 15) Valencia Garcia S, Libourel PA, Lazarus M, et al. : Genetic inactivation of glutamate neurons in the rat sublaterodorsal tegmental nucleus recapitulates REM sleep behaviour disorder. *Brain* 140 : 414–428, 2017
 - 16) Valencia Garcia S, Brischoux F, Clément O, et al. : Ventromedial medulla inhibitory neuron inactivation induces REM sleep without atonia and REM sleep behavior disorder. *Nat Commun* 9 : 504, 2018
 - 17) Taguchi T, Ikuno M, Hondo M, et al. : α -Synuclein BAC transgenic mice exhibit RBD-like behaviour and hyposmia : a prodromal Parkinson's disease model. *Brain* 143 : 249–265, 2020

Mechanisms and Physiologic Effects of REM Sleep and Its Disruption

Risa YAMAZAKI^{*1}, Yu HAYASHI^{*2,3}

^{*1}Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon (CRNL), Université Claude Bernard Lyon 1

^{*2}International Institute for Integrative Sleep Medicine (WPI-IIS), University of Tsukuba

^{*3}Department of Clinical Cognitive Neuroscience, Human Health Sciences,
Graduate School of Medicine, Kyoto University

Since the discovery of rapid eye movement (REM) sleep in the 1950s, it is known that mammals and birds have two different sleep states : REM sleep and non-REM sleep. Recent advances in genetics have enabled researchers to identify many neuronal circuits responsible for the regulation of the two states of sleep. Moreover, the physiological functions of each sleep state are now becoming gradually unveiled, especially in the areas of learning and memory. In addition, the relationship between sleep and various diseases such as dementia have attracted increasing attention. Sleep abnormalities including REM sleep behavior disorder often precede dementia. Here, we focus on REM sleep and review recent findings on its mechanism, roles, and involvement in dementia.

Key Words : REM sleep (paradoxical sleep), Non-REM sleep (slow wave sleep), Memory, REM sleep behavior disorder, Dementia