

本田財団レポート No. 190

第 156 回 本田財団懇談会（2025 年 4 月 16 日）

「睡眠の謎に挑む ～健やかな睡眠から始まるウェルネス～」

筑波大学 国際統合睡眠医科学研究機構 機構長・教授

柳沢 正史

公益財団法人 本田財団

講師略歴

柳沢 正史 (やなぎさわ まさし)

筑波大学 国際統合睡眠医科学研究機構 (WPI-IIIIS)
機構長・教授



《略 歴》

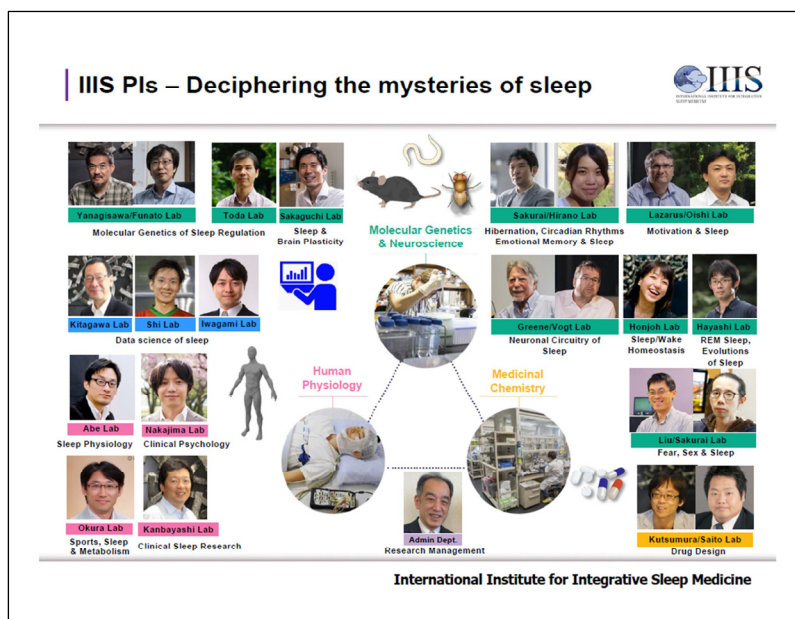
- 1988 年 筑波大学大学院医学研究科博士課程修了 (医学博士)
- 1991 年 テキサス大学サウスウェスタン医学センター准教授
兼 ハワードヒューズ医学研究所准研究員
- 1996 年 同大学教授兼同研究所研究員 (2014 年 3 月まで)
- 2010 年 内閣府最先端研究開発支援プログラム (FIRST) 中心研究者 (2014 年 3 月まで)
筑波大学教授兼任
- 2012 年 文部科学省 WPI プログラム国際統合睡眠医科学研究機構 (WPI-IIIIS) 機構長 (現任)
- 2014 年 テキサス大学サウスウェスタン医学センター客員教授 (現任)
- 2017 年 筑波大発スタートアップベンチャー企業「(株)S' UIMIN」を起業

《主な受賞》

- 2003 年 米国科学アカデミー正会員に選出
- 2016 年 紫綬褒章
- 2018 年 朝日賞 (朝日新聞文化財団)
- 2018 年 慶應医学賞 (慶應義塾医学振興基金)
- 2019 年 文化功労者 顕彰
- 2023 年 ブレークスルー賞 生命科学部門
- 2023 年 クラリベイト引用栄誉賞



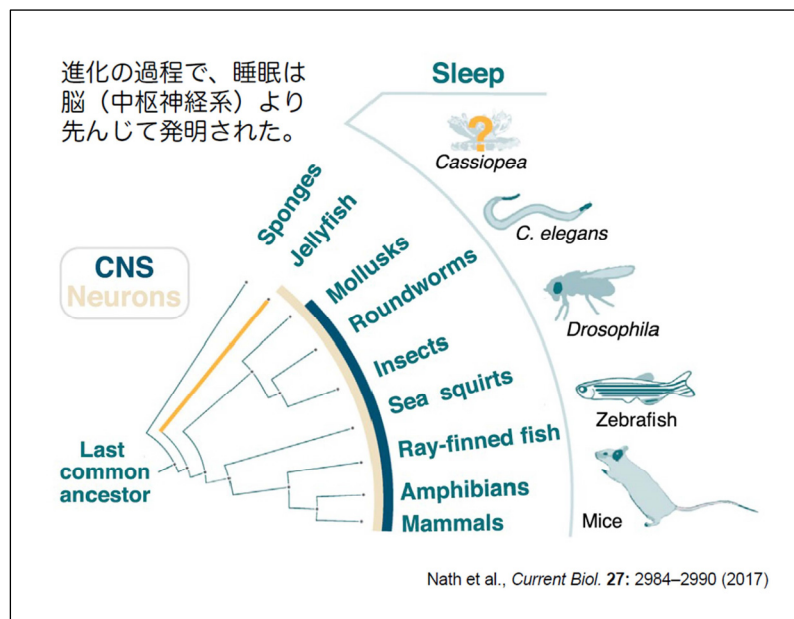
■ はじめに



図－1

〈図－1〉筑波大学にある『IIS』（トリプルアイエス）は、約 240 名の研究者からなる研究所で、最大の特徴はすべてのラボが睡眠の基礎研究に特化していることである。睡眠の基礎研究に特化している研究所としては世界最大の規模で、かつ世界最先端のレベルを誇る。

■ 睡眠という行動の起源



図－2

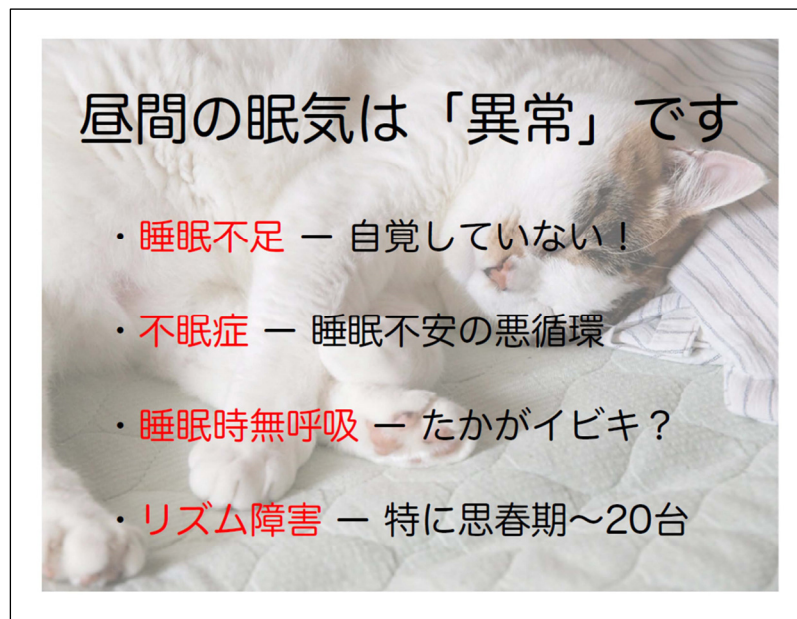
〈図－2〉神経系を持つ動物はすべて眠り、脊椎動物の魚類も無脊椎動物の昆虫や線虫、イカやタコなど我々とかけ離れた種族も眠るということが分かった。脳を持つ動物はすべて眠ることが分かっていたが、2017 年には「脳を持たないクラゲも眠る」という論文が発表された。睡眠は脳よりも先に発明された根源的な行動といえる。



図－3

〈図－3〉神経系を持つ動物は必ず眠るが、睡眠は外界への反応が鈍る危険な行動でもある。脳は睡眠中に覚醒とは異なる「オフラインのメンテナンス」を行っている状態と考えられるが、その具体的な仕組みや眠気の正体は未解明で、依然ブラックボックスの領域である。

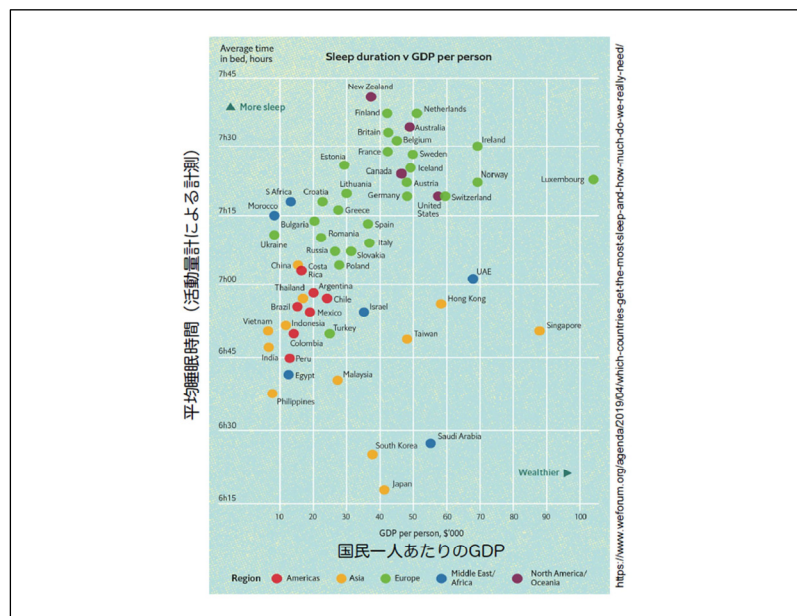
■ 昼間の眠気は「異常」



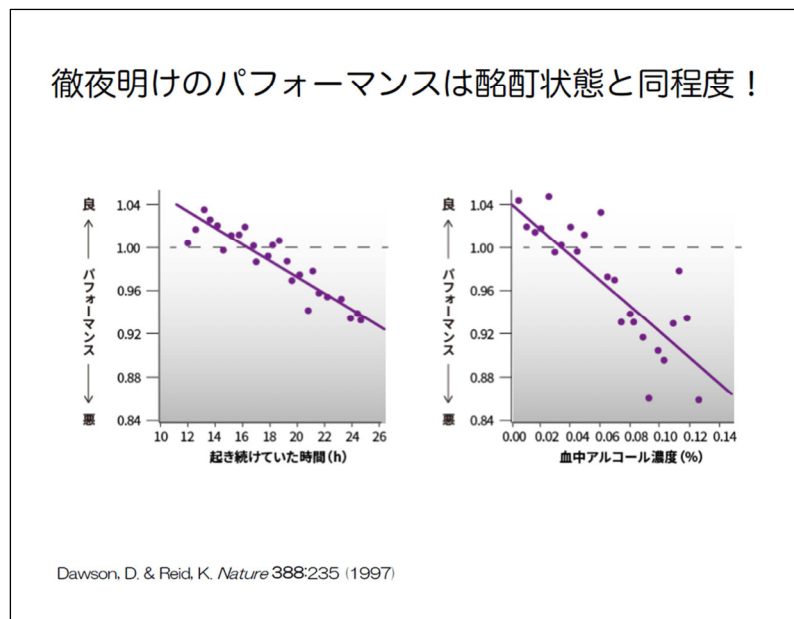
図－4

〈図－4〉日本人は年代に関わらず昼間の眠気を「仕方ない」と考える人が多い傾向にあるが、それは医学的には「異常」である。その原因の頻度として最も多いのが「睡眠不足」。「睡眠不足」と「不眠」はよく混同されるが、“眠れない”のが「不眠」、 “眠らない”のが「睡眠不足」で、全く異なる概念である。

■ 国民の平均睡眠時間——極端に短い日本



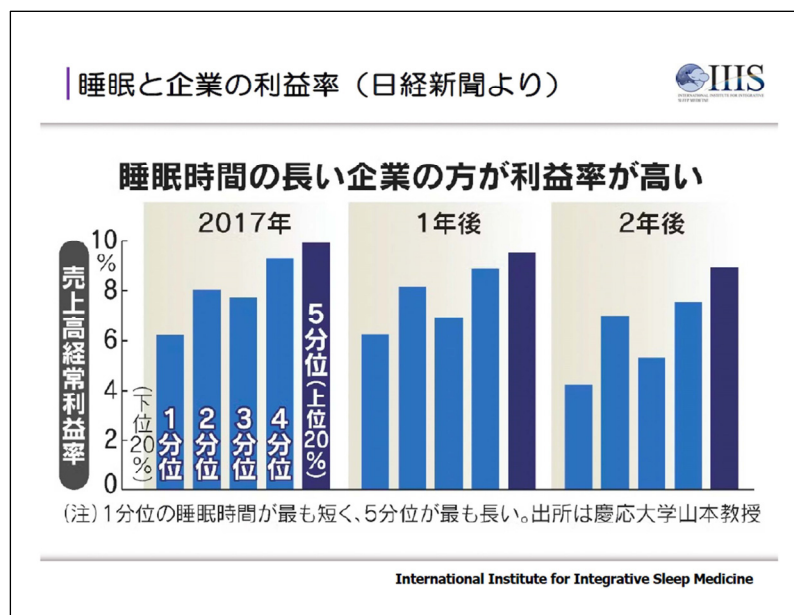
■ 徹夜明けのパフォーマンスは酩酊状態と同じ



図－6

〈図－6〉徹夜明けの脳のパフォーマンスは、血中アルコール濃度 0.1%相当と同じレベルまで低下する。つまり、日本酒 3～4 合を飲んだ状態と同等であり、徹夜で仕事をするのは「酔っ払って仕事をしている」のと同じだといえる。

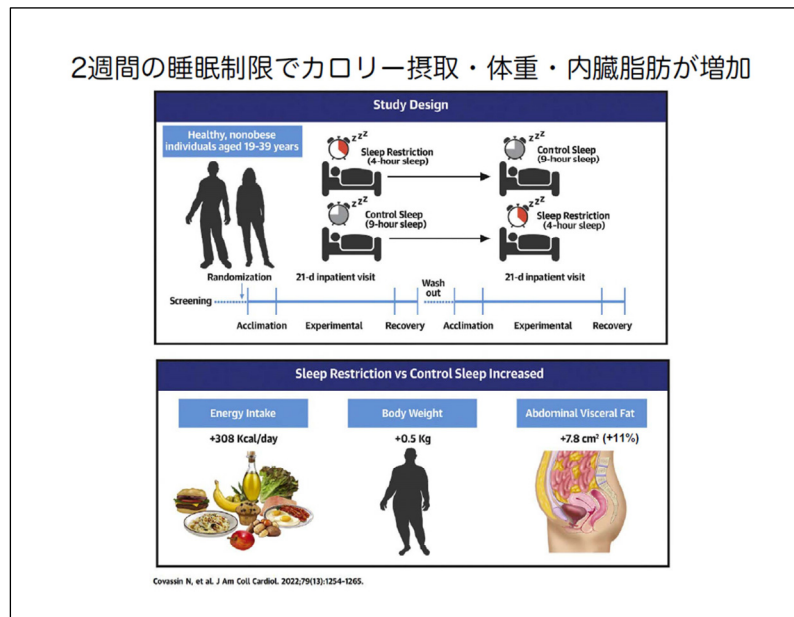
■ 社員の睡眠の良しあしが業績に影響



図－7

〈図－7〉慶應義塾大学の山本教授の研究では、従業員の平均睡眠時間が長い企業ほど経常利益率が高く、業績も良いことが因果関係として示されている。つまり、「健康経営」は見栄や形式ではなく業績向上のためにやるもので、その第一歩が睡眠改善である。

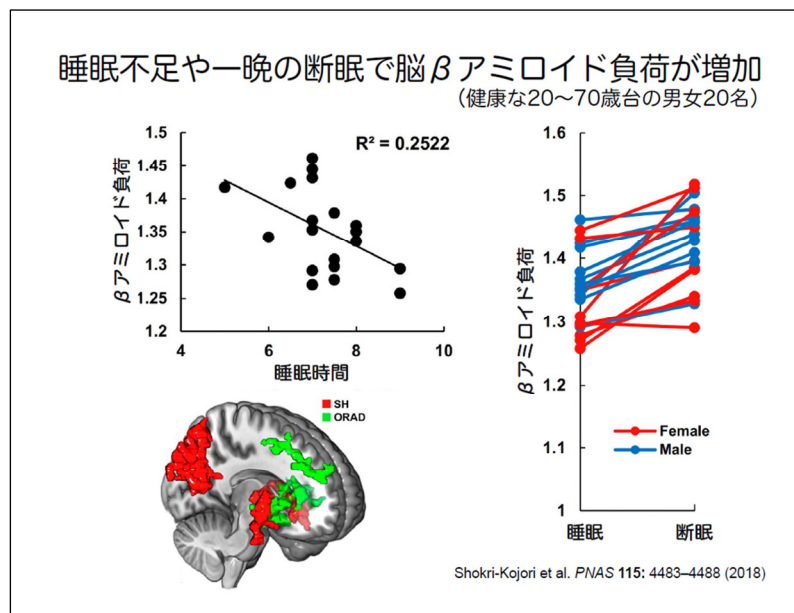
■ 寝ない大人は横に育つ。逆も真なり



図－8

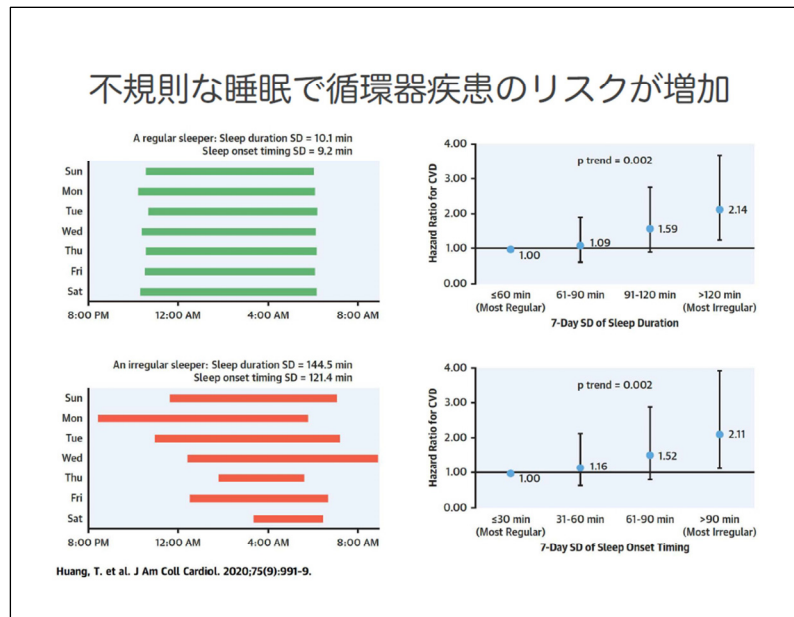
〈図－8〉睡眠不足により、メンタル不調、メタボリック症候群、認知症のリスクが上がるほか、免疫の低下やがんリスクの増加など多方面に悪影響を及ぼす。特にメタボでは、短期間の睡眠制限で内臓脂肪が急増する一方、睡眠時間を延ばすだけで摂取カロリーが減り、メタボが改善することが介入試験の結果で示されている。つまり「寝ない大人は横に育つ」ということで、メタボの最大の敵は寝不足だといえる。

■ 寝不足や不規則な睡眠がもたらす健康リスク



図－9

〈図－9〉アルツハイマー病の原因物質であるアミロイドβは、寝不足の人ほど脳内に多く蓄積する傾向がある。さらに、健康な人でも一晩徹夜するだけでアミロイドβの蓄積量が増加し、認知症リスクが高まることがこの図の研究結果で示されている。

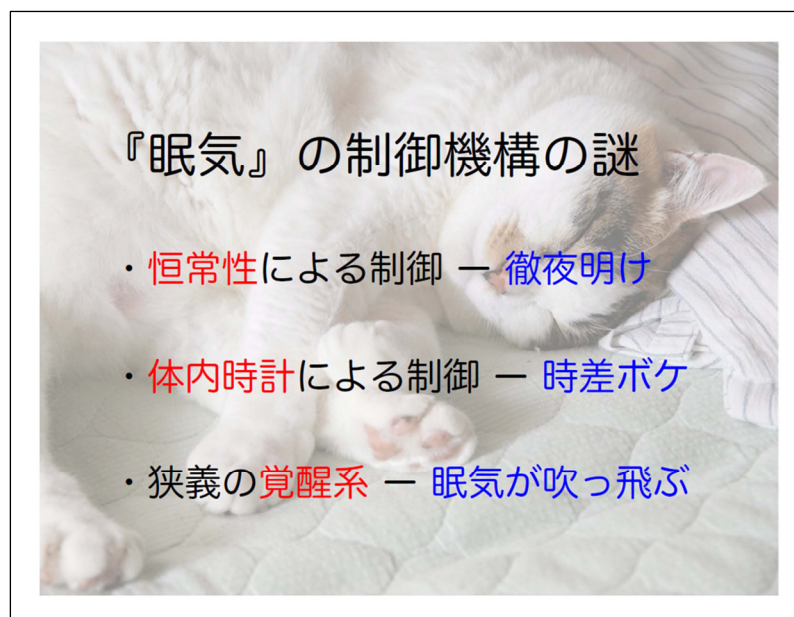


図－10

〈図－10〉睡眠は量だけでなく規則性も極めて重要で、睡眠・覚醒が不規則になるほど循環器疾患リスクが高まるという調査結果も出ている。レム睡眠も大変重要で、疫学的大規模調査ではレム睡眠が1%減るごとに認知症リスクが12年間で9%も増加することが示されている。

夢を見ることは「ぐっすり眠れていない」と誤解されがちだが、夢を見ているということはレム睡眠が十分に取れている証拠で、レム睡眠によってストレス耐性が高まるという論文もでている。

■ 「眠気」の制御機構の謎



図－11

〈図－11〉眠気の機構には「恒常性制御」と「体内時計による制御」がある。徹夜明けで眠いのは「恒常性制御」によるもので、起きている間に睡眠要求が蓄積されて眠くなる現象であり、その眠気は睡眠で解消される。時差ぼけは「体内時計による制御」によるもので、体内時計は脳の奥にある「視交叉上核」という小さな神経の集まりが司っている。目の網膜には、映像を映す細胞とは別に“明るさ・暗さ”を感じる細胞があり、その情報が視交叉上核に直接伝わる。この細胞は短波長の可視光線であるブルーライトに反応して体内時計を調整しているが、これは青空や海に囲まれて進化してきた生物にとって、昼と夜を見分けるのに最適な仕組みといえる。

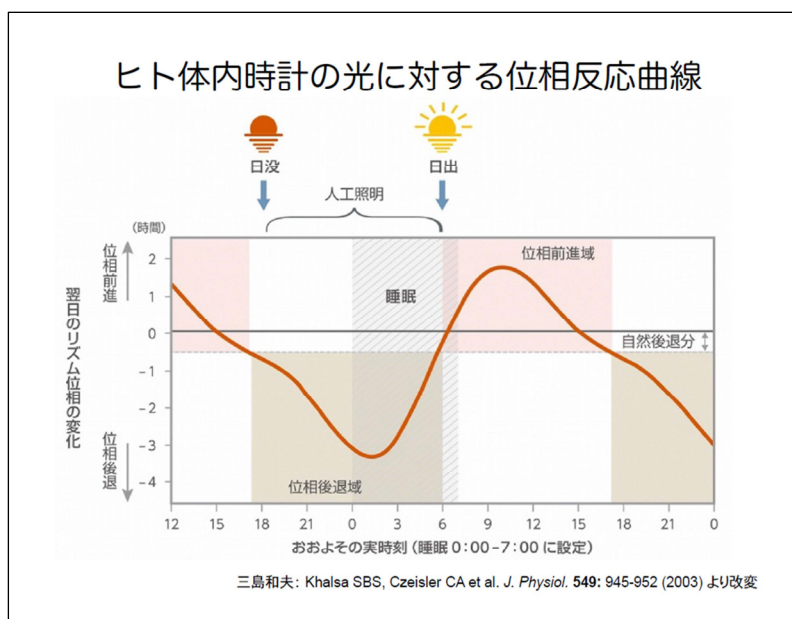


图-12

〈図-12〉午前中の時間帯に屋外の明るい光を浴びてブルーライトが目に入ると「位相反応」が起こる。このグラフは横軸が時刻で、縦軸は上に行くと体内時計が進み、下に行くと遅れることを表しているが、朝の光が目に入ると脳に「もう朝ですよ」という信号が送られ、体内時計がリセットされるということである。

■ 「眠気が吹き飛ぶ」メカニズム

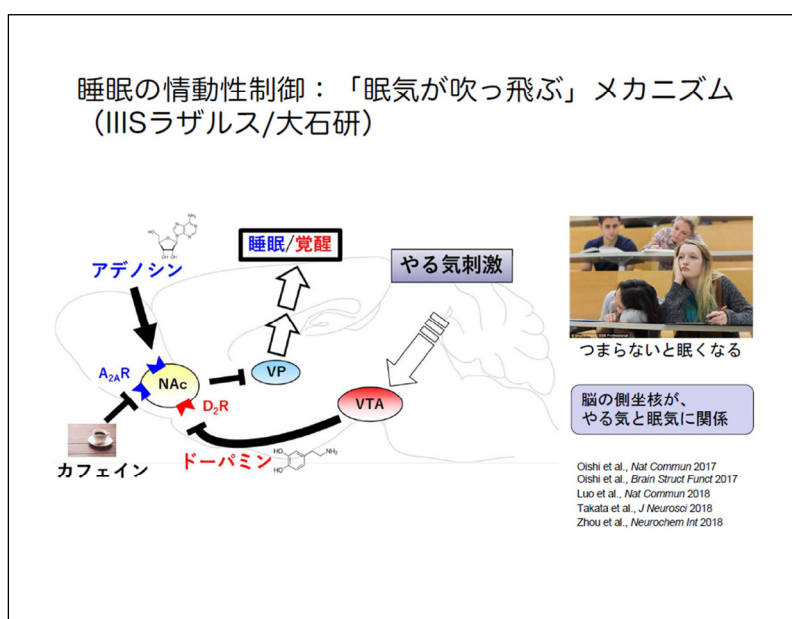
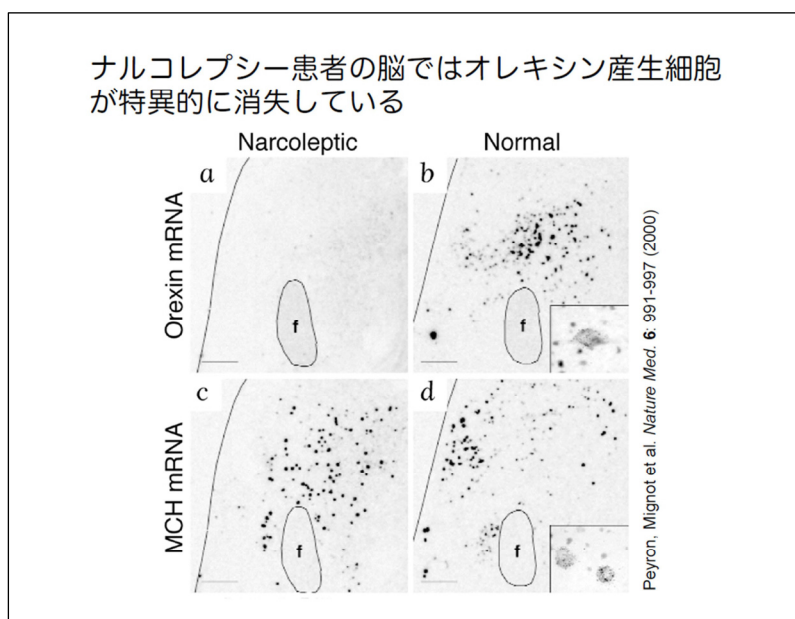


图-13

〈図-13〉「眠気」の3つ目の制御機構について説明すると、例えば徹夜明けで眠いはずのときでも、何か大変なことが起こると眠気が吹き飛ぶが、これは側坐核という脳の部位でドーパミンが睡眠促進細胞を抑制するため、カフェインも同じ仕組みで作用する。夜のスマホの光自体は大きな問題ではなく、むしろゲームやSNSなどインタラクティブなコンテンツによってドーパミンが過剰に出ることが睡眠を妨げる原因となる。スマホは「コンテンツ次第」であるため、リラックスできて眠くなるコンテンツを見つけて入眠儀式として習慣化することで、睡眠改善にもつなげることができる。

■ オレキシン欠乏によるナルコレプシー患者の例



図－14

〈図－14〉ナルコレプシーとはいわゆる居眠り病で、覚醒を正しく維持できず、突然眠ってしまう「睡眠発作」や、笑いがトリガーとなって全身の力が抜ける「情動脱力発作」が頻繁に起こる疾患である。スタンフォード大学の研究で、脳内の覚醒物質であるオレキシンを作る神経細胞の欠乏が原因であると明らかになった。

■ オレキシンの拮抗薬と作動薬への期待

IIIS
INTERNATIONAL INSTITUTE FOR INTEGRATIVE SLEEP MEDICINE

医薬標的としてのオレキシン受容体：

オレキシン拮抗薬：不眠症治療薬
認可済 スボレキサント（第一三共）
レンボレキサント（エーザイ）
ダリドレキサント（塩野義）

オレキシン作動薬：ナルコレプシーの病因治療薬、他の原因による過剰な眠気にも
(Nagahara et al. J Med Chem 2015; Irukayama et al. PNAS 2017)
第2/3相治験中 TAK-861（武田）

図－15

〈図－15〉オレキシンは脳の覚醒を司る物質で、日本ではその働きをブロックする「オレキシン拮抗薬」という新しいタイプの睡眠薬として3種類（ベルソムラ、デエビゴ、クービビック）の薬が使われている。逆にオレキシンを補う「作動薬」は、熾烈な開発競争のなか武田薬品が開発を先導しており、ナルコレプシーなど過剰な眠気を伴う疾患の治療薬として期待されている。

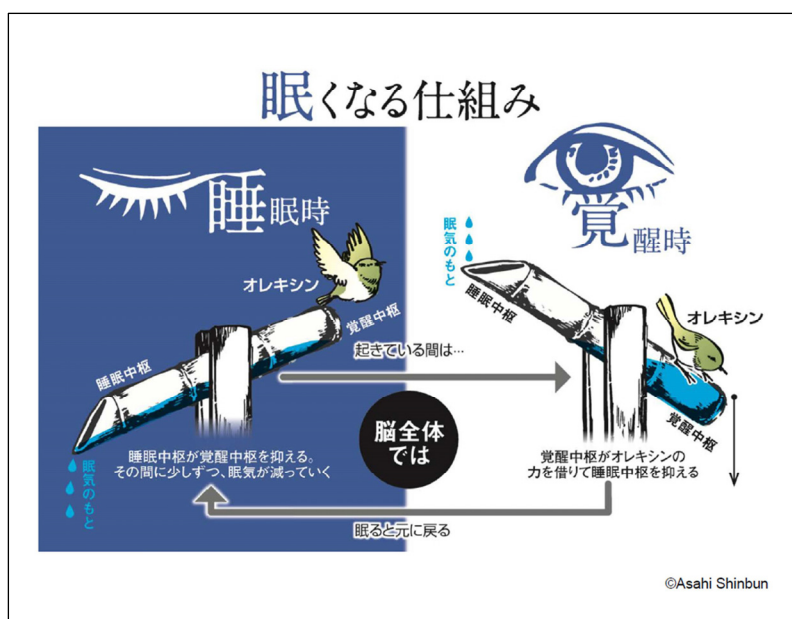
オレキシン拮抗薬の期待される特徴 ～既存の睡眠薬（GABA_A作働薬）との比較～

- ・ REM睡眠を抑制せず、むしろ増加させる
- ・ 睡眠脳波の性状を変えない（より自然な睡眠）
- ・ 筋弛緩作用がなく運動機能失調を来たしにくい
- ・ アルコールとの相乗作用が少ない
- ・ 健忘や認知機能低下、せん妄を生じにくい
- ・ 耐性、依存性、リバウンドが少ない
- ・ 「ノックアウト感」「酩酊感」は少ない

図－16

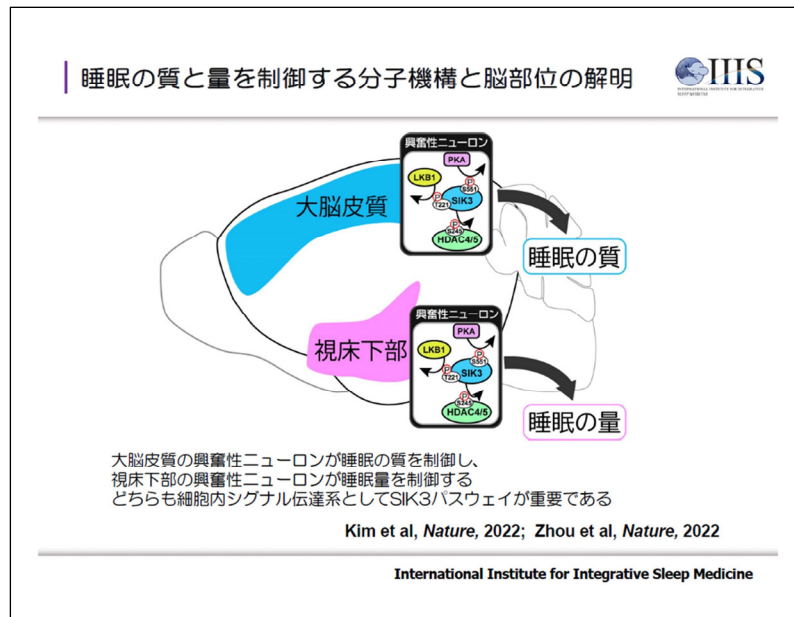
〈図－16〉従来の睡眠薬（GABA_A 作働薬）は耐性や依存、反跳不眠（リバウンド）のリスクがあるが、オレキシン拮抗薬にはそれらがなく、覚醒系を抑えることでより自然に近い眠りを得られるという特徴もある。

■ ししおどしに例えられる眠くなる仕組み



図－17

〈図－17〉睡眠の「寝入る・起きる」という切り替えは「ししおどし」のように一瞬で起こる。オレキシンはししおどしのスイッチ役だが、覚醒中に徐々に蓄積して睡眠を引き起こす“水”に相当するものが脳内では何なのかは未解明で、現在もその本質を探る研究が続けられている。



図－18

〈図－18〉睡眠の量や質を左右する要因として、神経細胞内の情報伝達の強さが「水」に相当すると考えられている。その研究の一環として、われわれの研究所では 100 匹以上のマウスの睡眠を同時にかつ効率的に計測できるよう工夫し、大量のマウスの睡眠データを取得できる環境を整えている。

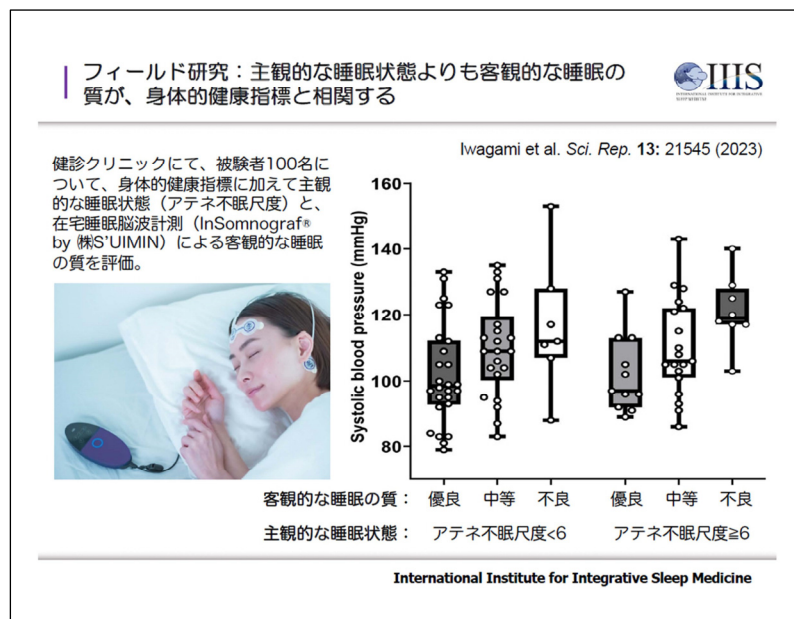
■ 睡眠を測るー「在宅睡眠脳波測定」サービスの実用化



図－19

〈図－19〉人間の睡眠を脳波のレベルできちんと測る際、従来の終夜睡眠ポリグラフ（PSG）では負担が大きく、かつ検査入院も必要となるため、その人本来の睡眠の姿をとらえることができない。また、この検査を最も必要としているのは睡眠時無呼吸患者だが、必要患者数に対して圧倒的にキャパシティが不足しているのが現状である。そこでベンチャー企業を立ち上げて実用化したのが「在宅睡眠脳波測定（InSomnograf）」というサービスで、シール型電極を貼って眠るだけで脳波データが自動でクラウド上に送信され、AI 解析で睡眠遷移図を作成することができる。

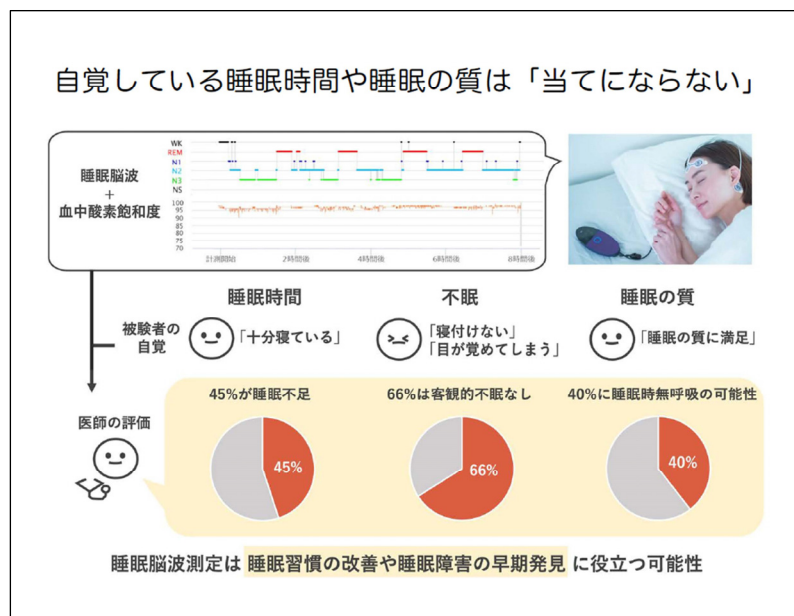
■ 脳波測定によるフィールド研究



図－20

〈図－20〉この在宅睡眠脳波測定サービスを使ったフィールド研究では、客観的な睡眠の質が悪いほど血圧が高く、平均で 17mmHg もの差が確認された。さらに 420 人のデータから、加齢に伴う睡眠時間の減少や深睡眠・レム睡眠の減少が明らかになり、日本人の実生活では PSG の教科書の値より平均 44 分短く、慢性的な寝不足傾向があることが示された。

■ 主観的な睡眠時間や質は当てにならない

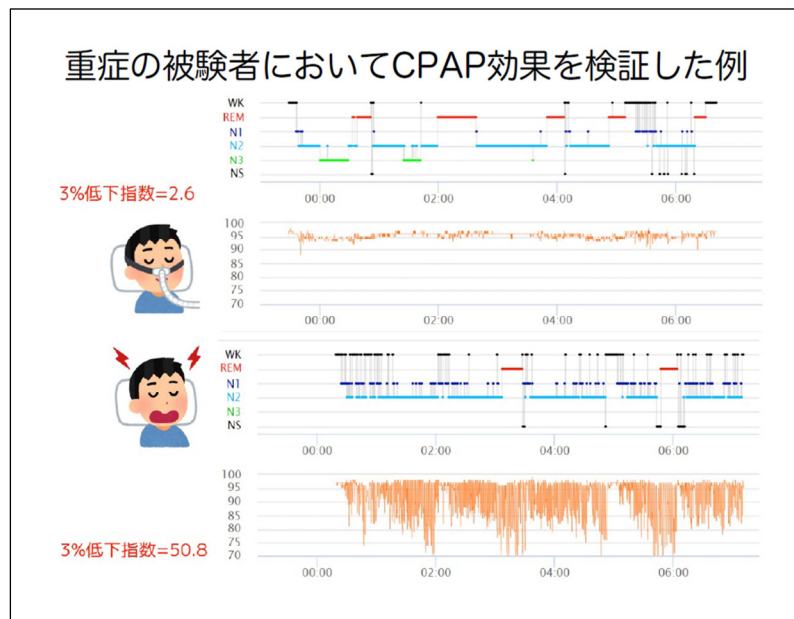


図－21

〈図－21〉在宅睡眠脳波測定の結果、①「十分な睡眠を取れている」と思う人の約 45%が実際には睡眠不足、②「眠れない、寝つけない、途中で目が覚める」と訴える人の約 3 分の 2 は客観的には健やかに眠れている＝睡眠誤認、③「ぐっすり眠れている」と感じる人の約 4 割に睡眠時無呼吸が見つかる、という驚くべき事実がわかった。

つまり、自覚的な睡眠の質や時間は当てにならず、客観的測定が健康リスク把握に不可欠だということである。

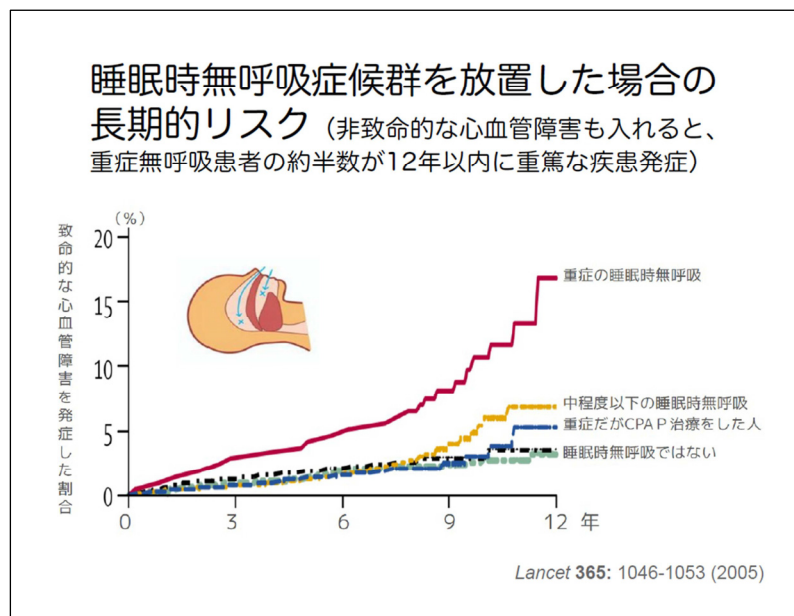
■ 重症の無呼吸放置は致命的



図－22

〈図－22〉重症の睡眠時無呼吸患者では、CPAP を使うと理想的な睡眠が得られるが、使わないと睡眠は極めて不安定になる。治療せずに放置すると高血圧や心筋梗塞、脳卒中など循環器疾患のリスクが大幅に高まり、生命に関わる危険性がある。

つまり「気づかずに放置することが最も危険」であり、CPAP は命を守る治療だといえる。



図－23

〈図－23〉重症の睡眠時無呼吸を治療せずに放置すると、12 年で約 2 割近くが致命的な心血管障害（心筋梗塞、大動脈解離、脳卒中など）で死亡し、半数は非致命的ながら後遺症を伴う発作を経験する。治療を行えばそのリスクは大幅に抑えられるため、早期発見と介入が極めて重要といえる。

■このレポートは 2025 年 4 月 16 日グランドアーク半蔵門において行われた、第 156 回本田財団懇談会の講演の要旨をまとめたものです。本田財団のホームページにも掲載されております。講演録を使用される場合は、事前に当財団の許可を得て下さい。



発 行 所 **公益財団法人 本田財団**

104-0028 東京都中央区八重洲 2-1-1 YANMAR TOKYO 6 階

Tel. 03-3274-5125 Fax. 03-3274-5103

www.hondafoundation.jp

発行責任者 角 田 正 樹