

睡眠の発生と発達

渡邊 一功

愛知淑徳大学健康医療科学部教授

Sleep ontogenesis in the human

Kazuyoshi WATANABE

睡眠には、NREM (Non-REM, ノンレム)睡眠と REM (Rapid eye movement, レム)睡眠という二つの性質の異なる睡眠がある。NREM 睡眠は、脳波によって 1-4 段階に分けられる。段階 3+4 は高振幅徐波が特徴で、徐波睡眠と呼ばれ、外部の刺激に対する応答性が低く、深睡眠ともいう。副交感神経系の活動が活発で、心拍、血圧、呼吸などの活動は低下し、成長ホルモンなど回復あるいは成長に必要な物質や免疫活性物質の分泌がみられる。休息と回復、大脳機能の保全、成長と成熟に関与している。一方、REM 睡眠は、段階 1 に類似した低振幅脳波を示すが、刺激に対する覚醒閾値が高く、逆説睡眠ともいう。急速眼球運動、抗重力筋の緊張低下、相動的筋活動がみられ、自律神経活動は激しく変動し、心拍や呼吸は不規則で、夢がみられる。情報の再編成、行動制御プログラムの点検と更新、NREM 睡眠と覚醒の橋渡しをしているとされている。

年齢が低いほど REM 睡眠が多く、全睡眠時間に占める REM 睡眠の割合は、成人で 20%、高齢者で 15%であるが、新生児では 50%である。他の哺乳動物でも出生時の成熟度によって異なるが、やはり未熟なほど REM 睡眠が多く、胎児期初期では REM 睡眠が 100%を占めるとの記載もある。しかし、我々が脳波を含む睡眠ポリグラフィーを施行して検討したところ、受胎後 24 週では、ほとんどがいずれの睡眠にも属さない不定睡眠であり、明確な睡眠周期もみられず、脳波や呼吸、心拍などの変動も乏しかった。したがって未熟であればあるほど REM 睡眠が多いわけではなく、睡眠発生の初期ではいずれの睡眠にも属さない睡眠状態を呈するといえる。その後、受胎後 28 週頃から不明確ながら REM 睡眠、NREM 睡眠の周期が出現し始め、受胎後 32 週頃から比較的明確な睡眠周期がみられるようになる。まず REM 睡眠から増加し始め、ついで受胎後 36 週頃から睡眠周期が明確になるとともに NREM 睡眠が増加し、受胎後 40 週では安定した睡眠周期がみられるようになる。なお、新生児では、状態(state)の概念が用いられることが多い。状態とは、一定の生理学的指標および（または）行動によって特徴づけられ一定時間安定して継続する状態をいい、一般に、脳波、眼球運動、体動、呼吸、心拍、頤筋筋電図を指標として判定する。動睡眠は、受胎後週数に特有なパターン、急速眼球運動あり、体動あり、呼吸不規則、心拍不規則、頤筋持続的筋活動消失、頤筋相動的筋活動あり、静睡眠は、受胎後週数に特有なパターン、急速眼球運動なし、体動なし、呼吸規則的、心拍規則的、頤筋持続的筋活動あり、頤筋相動的筋活動なし、の特徴をもつ。これらの指標の有用性と相互の相関は発達とともに変化し、未熟なほど有用性は低く相互の相関が悪い。したがって多くの指標を用いて状態の定義をすると、未熟なほどの状態にも当てはまらない状態が多くなる。脳波は発達に伴って 2 週単位で著明に変化し、また病的状態によって変化を受けること、頤筋筋活動は未熟なほど微弱なため、我々は、体動、急速眼球運動、呼吸の 3 つを用いて判定し、動睡眠、静睡眠のいずれにも当てはまらない状態を不定睡眠としている。動睡眠は REM 睡眠、静睡眠は NREM 睡眠（段階 3+4）に当たる。成人や年長児の NREM 睡眠（段階 1+2）にあたる状態はない。ここでは便宜上、動睡眠、静睡眠の代わりに REM 睡眠、NREM 睡眠を用いる。

成熟新生児では、授乳後入眠するが、まず初めに REM 睡眠がみられ、これに続いて NREM 睡眠になり、その後再び REM 睡眠がみられる。さらに NREM 睡眠、REM 睡眠を経て目覚めて泣き、約 3 時間ごとに授乳を要求する。これに対し、成人や年長児では、入眠後まず NREM 睡眠に入り、睡眠段階 1,2,3,4 と深くなり深睡眠に至ったのち REM 睡眠に入る。REM 睡眠は約 90 分の周期で 4-5 回出現、明け方に近づくにつれ、REM 睡眠が長くなり、NREM 睡眠の深度が次第に浅くなる。徐波睡眠(睡眠段階 3+4)は前半に多いが、REM 睡眠は後半ほど多く、明け方に最も多くなり、REM 睡眠から自然覚醒する。他の動物でも REM 睡眠から自然覚醒するが、NREM 睡眠から覚醒させると REM 睡眠から覚醒するより感覚運動機能が不良である。REM 睡眠は、徐波睡眠時に低下した体温を上昇させるなど、NREM 睡眠の効果を反転させ、脳幹を賦活し、覚醒への準備時期とも考えられる。成人では 1 睡眠周期(REM 睡眠の終わりから次の REM 睡眠の終わりまで)は約 90 分で、新生児では 40-50 分とされている。しかし新生児では、入眠時あるいは NREM 睡眠前の REM 睡眠から覚醒することはなく、NREM 睡眠後の REM 睡眠から覚醒する。成熟新生児で入眠時または NREM 睡眠前にみられる REM 睡眠は、脳波的には NREM 睡眠後の REM 睡眠と異なり、後者の方が成人の REM 睡眠の脳波に近い。後者を真の REM 睡眠と考えると 1 周期は約 90 分となる。新生児の睡眠周期は受胎後 32 週頃の比較的明確な睡眠周期発現時期から比較的一定で 90 分であるが、これは発達に関連しないヒト固有の周期と考えられる。このように発達期には、REM 睡眠が先に出現し、全睡眠に占める割合が多い。これは内在的なニューロン賦活が活発な REM 睡眠は、外界からの刺激がない子宮内生活の時期に脳の発達を促進させるのに良い環境であるからであろう。REM 睡眠は量が多いのみならず、眼球運動、体動などの相動的ニューロン活動も多い。また、新生児ラットで REM 睡眠を抑制すると、成人期に大脳と脳幹の大きさが減少し、行動異常を示す。これらのことから REM 睡眠は発達初期には脳の発達に重要な役割を果たしていると考えられる。REM 発現機構は橋部(REM-on ニューロンは脚橋被蓋核、外背側被蓋核、REM-off ニューロンは、青斑核、縫線核)にあり、NREM 睡眠発現は視床下部視索前野の活性化によるとされているので、まず REM 睡眠が先に分化し増加してくるのは、REM 発現機構のほうが発生学的に古いからであろう。

NREM 睡眠の機能としてエネルギーの節約があるが、新生児では体表面積が大きいのでこれは特に重要である。また、NREM 睡眠では、活性酸素によるニューロンへの障害を防ぎ、酸化ストレスから脳細胞を守る分子の合成を促進する、ニューロン、グリアの修復と置換を行い、覚醒時の活動から生ずる生化学的変化に対処する、蛋白合成を行い、覚醒時に枯渇したブドウ糖を回復する、などの現象がみられる。NREM 睡眠の特徴として高振幅徐波があるが、徐波には slow oscillation と delta waves の 2 種類ある。Slow oscillation(<1Hz)は、皮質ニューロン固有の活動と考えられている。皮質 - 皮質結合は、皮質の広い領域で slow oscillation を同期化するのに必要である。同期化した slow oscillation が、皮質視床路を経て視床に投射され、視床の delta (1-4Hz) oscillation を同期化し、これが皮質に投射され、頭皮上脳波の徐波となる。徐波の形成に皮質 - 皮質 (外套 - 外套) 結合は重要な役割を果たす。鳥類と哺乳類では徐波睡眠がみられるが、爬虫類ではみられない。外套 - 外套結合の程度は、鳥類と哺乳類では広汎だが、爬虫類では乏しい。皮質 - 皮質結合が発達した鳥類、哺乳類で徐波睡眠がみられることから、徐波睡眠の発現に皮質 - 皮質結合が必要と考えられる。新生児では性質の異なる 2 種類の徐波あり、早産児にみられる徐波は REM 睡眠でも NREM 睡眠でもみられ、単調な、形態の一定した超高振幅、超低周波数徐波(0.3-1Hz)でしばしば速波を伴い、皮質固有と考えられる。これが減少するとともに、NREM 睡眠で多形性高振幅徐波(1.5-3Hz)が受胎後 36 週以後に出現するが、この出現には、皮質と視床皮質ニューロンとが関与していると考えられる。この多形性高振幅徐波は、受胎後週数が進むにしたがって増加し、受胎後 44 週には

NREM 睡眠の主要な成分となるが、これが成人の徐波睡眠にみられる徐波に相当する。胎生期後半における視床皮質結合、皮質 - 皮質結合の発達に一致する所見と考えられる。徐波睡眠は、大脳皮質、皮質下構造の全般的な抑制状態と考えられてきたが、細胞内記録によると、高レベルの自発的ニューロン活動がみられる。休息と回復、大脳機能の保全、成長と成熟以外にも重要な機能を果たしている。中でも、覚醒時に獲得された記憶の強化がある。視覚運動課題を行うと、その後の徐波睡眠で課題に関与した脳部位の徐波が増加するが、この徐波の増加と睡眠後の課題の成績改善との間に正の相関があるという。覚醒時に外界との関わりによって生じた長期増強によりシナプス強化が起こるが、未チェックのままだと飽和し覚醒時の適応行動に支障が起きてしまう。徐波睡眠では、皮質ニューロンの遅い同期性放電によりシナプスの抑制ないし縮小が起き、これにより神経回路における SN 比が減少し、遂行能力が増進すると考えられる。すなわち、徐波睡眠は、新たに獲得された手続き記憶の処理に関与していると考えられる。一方、徐波睡眠を抑制すると視覚弁別課題の成績が低下し、抑制を解除すると成績が向上するという報告もあり、この所見を裏付けている。また、脳発達の臨界期においては、単眼遮蔽による視覚皮質の変化は、**NREM** 睡眠においては強化されるが、**REM** 睡眠では若干抑制されるという。視覚発達の臨界期に一致して **REM** 睡眠が減少し、**NREM** 睡眠が増加することから、**NREM** 睡眠も脳の発達に重要な役割を果たすと考えられる。したがって脳の発達には、初めは **REM** 睡眠が関与するが、後に **NREM** 睡眠も関与するといえよう。

早産とは在胎 22 週以後 37 週までの出産をいい、それまでは流産である。したがって我々が脳波を記録できるのは受胎後 22 週以後である。その頃の脳波は間欠的に出現し、非連続脳波という。脳波活動の出現間隔は初め長く次第に短くなるが、出現間隔の最頻値は一定で、視床のペースメーカーが関与していると考えられる。**REM** 睡眠の出現とともに **REM** 睡眠での脳波がより連続的になり、受胎後 32 週以後は完全に連続的となるが、**NREM** 睡眠の脳波は非連続のままである。受胎後 36 週をすぎると **NREM** 睡眠の非連続脳波の平坦部分に脳波活動が増加し始め、受胎後 44 週になると全く連続的になり徐波睡眠としての特徴を示すようになる。一方 **REM** 睡眠の脳波は、初めは速波を伴う高振幅徐波を示すが、受胎後 36 週以後振幅が低下し周波数が速くなり、受胎後 40 週で、低振幅不規則脳波、すなわち成熟型の脱同期脳波になる。**NREM** 睡眠では、成熟型の徐波睡眠（同期化）は、受胎後 44 週すぎに完成するが、これは脱同期に関与する機構（橋-視床）が同期化に関与する機構（視床-皮質）の発達より早いためと考えられる。脳波の発生初期に間欠的に出現する活動は皮質起源であり、自発的に出現しているが、求心性刺激によっても誘発される。早産児が手を動かすのは大脳皮質運動中枢からの指令ではなく、皮質下起源の動きである。この末梢起源の手の動きが、固有感覚受容器で感知され、そこからの求心性刺激が視床を経由して皮質に達し、脳波活動を生じさせる。我々は、自発的脳波活動がみられない非連続脳波の平坦部分でも視覚および聴覚誘発電位を記録することができたが、このことは皮質脳波発生前でも、視床皮質経路が機能していることを示している。ヒトでは、胎生期後半に視床皮質路、皮質内結合の広汎な発達がみられるが、これらの維持、精細化には活動が必要である。しかしヒト胎児では、子宮内であって外界からの感覚入力に限られている。動睡眠での胎児の体動からの固有感覚入力が体性感覚野を刺激し、胎生期における体性感覚皮質の発達に重要な役割を果たしていると考えられるが、同様な機序は他の感覚系にも働いている。ラットで、網膜に生じた自発的活動が視床を経由して視覚皮質に達する時期に一致して後頭部に脳波活動が出現することもこれを示唆している。脳波の発達には、末梢からからの求心性入力が必要である。脳波が **REM** 睡眠の脳波から連続的になるのは、**REM** 睡眠にみられる体動、眼球運動などからの求心性刺激が、脳波の発達を促進させるからといえる。

以上 **REM/NREM** 睡眠周期、すなわちウルトラディアンリズム(*ultradian rhythm*)についての

べてきたが、つぎに約 24 時間周期で変動するサーカディアンリズム(circadian rhythm、概日リズム)の生後の発達についてふれる。新生児では概日リズムはみられないが、生後 16 週頃から昼間覚醒していることが多く夜間睡眠するリズムが出現し始める。この体内時計(概日時計)は視床下部前部の視交叉上核にある。網膜からの光情報は網膜視床下部経路を介して視交叉上核に伝達され、概日時計の位相を外界の光周期に同調させる。視交叉上核からの時刻情報は松果体に伝達される。視交叉上核からの情報を受け松果体でメラトニンが生成される。この生成と分泌は視交叉上核からの情報により制御されている。メラトニン産生は夜間に増加する。また、メラトニン MT1 受容体は主に視交叉上核、MT2 受容体は網膜および視交叉上核に分布している。概日時計の固有な周期は約 25 時間とされており、明暗周期、社会生活などに同調する。ヒトの発達期における光の同調についてはよく知られていないが、動物実験の結果からは、視交叉上核の光に対する反応性はヒトで受胎後 25 週にあたる時期に出現し始めると考えられる。新生児集中治療施設においては、受胎後 22 週以後の早産児の養護にあたるわけであるが、子宮内環境とは異なる施設内で照明をどのようにすればよいかということが問題となる。ある研究によれば、受胎後 32-34 週の早産児で、常時一定の照明環境におかれた群では退院後昼夜リズムがみられなかったが、12 時間毎に照度を変えた群では 24 時間の昼夜リズムがみられた。常時一定の照明環境におかれた群の一部の例では 25 時間周期のフリーランがみられたという。このことからこの時期の早産児でも光への同調現象がみられ、体内時計が機能しうることを示している。