



コーヒーと健康

お話の ポイント

- 睡眠は脳に必須。脳は睡眠中にも活動している
- よい覚醒がよい睡眠をもたらす
- なぜコーヒーで覚醒するのか
- 適量のコーヒーの摂取は、よい覚醒の一助となる

～コーヒーと覚醒と睡眠～



右：筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構 (IIS) 教授 **櫻井 武氏** Takeshi Sakurai

左：筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構 (IIS) 准教授 **ミハエル・ラザルス氏** Michael Lazarus

身近な飲み物として多くの方に愛されているコーヒー。第一線で活躍される研究者の先生方に語っていただくシリーズも生活習慣病や肥満、胃の健康、水分補給、カフェイン、仮眠といった話題に続き第12回目になりました。今回は、前回の仮眠に続き、睡眠研究がご専門の先生方に「脳の働き」の観点から覚醒と睡眠、そしてコーヒー（カフェイン）のお話を伺いました。

インタビューアー：ネスレ日本株式会社 ウエルネスコミュニケーション室 室長 福島洋一

— 眠気とは？ —

●睡眠とは何か

睡眠は、身体の動きが低下し意識が失われることと言えます。ただ、脳障害や全身麻酔による意識消失とは異なり、睡眠は簡単に覚醒に戻ることができます。本当に眠っているのか寝たふりをしているのかはポリソムノグラフィーを使い客観的に判断できます。ポリソムノグラフィーとは睡眠ポリグラフ検査、睡眠ポリグラフなどと言われることもあり、脳から生じる微弱な電気活動である脳波、また、筋電図、心電図、呼吸運動、いびき音、体の酸素飽和度、体動などを測るセンサーをとりつけ、一晩中連続して記録する検査です。しかし、睡眠を測っただけでは睡眠を理解したことにはなりません。特に、「睡眠中に脳が何をしているのか？」という問題はとても難しいのですが、最新の理解で極力簡単に表現すると「脳は、睡眠により翌日の覚醒に備え脳そのものと身体を管理している」ということとなります。

●眠らないとどうなるのか

動物の睡眠を取り去る断眠実験が古くから行われてきました。

ラットで断眠状態を続けるとまず動きが少なくなり、体温を制御できなくなり、震えなどが見られ、代謝を調節できなくなり体重が著しく減少します。やがて、毛が抜ける、潰瘍ができるなど全身状態が悪化し、免疫不全のような状態になり断眠後3週間程度で感染症により死んでしまうことが報告されています¹⁾。

人間の場合、最も長い不眠記録の一つに、ランディ・ガードナーという高校生による11日間(264時間)の記録が50年以上も前に報告されています。この記録は、著名な睡眠研究者の観察に基づいているため信頼できるデータで、一睡もしない状態を長期間続けると集中力低下、記憶障害、幻覚、妄想、言語障害など精神機能に変調を示したと報告されています²⁾。疫学研究によると、およそ7時間前後の睡眠時間が望ましいことが示されています^{3,4)}。しかし、これは平均値であり、最適な睡眠時間は、個人差が大きく高齢になるにつれ自然に短くなります。翌日快適に過ごせるだけ眠ることが、適切な睡眠時間を知る上での基本となります。

●睡眠のしくみ

人間の睡眠は、ノンレム睡眠とレム睡眠という質的に異なる二つの睡眠状態で構成されています(図1)。レム睡眠は、眠って

☪☪☪ コーヒーと健康 ☪☪☪

いるときに眼球が素早く動く(rapid eye movement, REM)ことから名づけられました。一晩の睡眠中にノンレム睡眠とレム睡眠がまとまった睡眠単位として繰り返されます。1単位が約90分と言われますが個人差がありますし、個人内でもその日のコンディションにより違ってきます。人間は、安全な寢床を確保できるので7~8時間の長い睡眠をとっています。しかし、寝続けると外敵に襲われる危険が高い動物は、睡眠と覚醒を短いサイクルで繰り返しているものが多いです。

ノンレム睡眠とレム睡眠は、脳の働きからは全く異なった状態です。レム睡眠が浅い睡眠と誤解されることがありますが、ノンレム睡眠とレム睡眠は浅い・深いという量的関係ではなく質的に全く違う状態です。レム睡眠中の脳はどちらかと言えば覚醒の状態に近く活発に活動しています。深い睡眠というのは、ノンレム睡眠中に現れます。人間での睡眠の深さは便宜的に4段階に分けられ、ステージ1と2は浅い眠り、ステージ3と4は深い眠りになります。

睡眠中は覚醒中と異なった生理状態となり、このことが健康維持に重要と考えられています。例えば、睡眠と関連するホルモンとして、成長ホルモンは、ノンレム睡眠中の1回目の深い睡眠時に集中的に分泌されます。成長ホルモンは組織の修復、たんぱく質合成に関与しており、子どもだけでなく大人にとっても重要なホルモンです。また、副腎皮質ホルモンである糖質コルチコイド(コルチゾール)は、朝方に分泌量が増加し血糖値を上昇させます。これらのホルモンは、覚醒に備え身体全体の機能を整えたと考えられています。

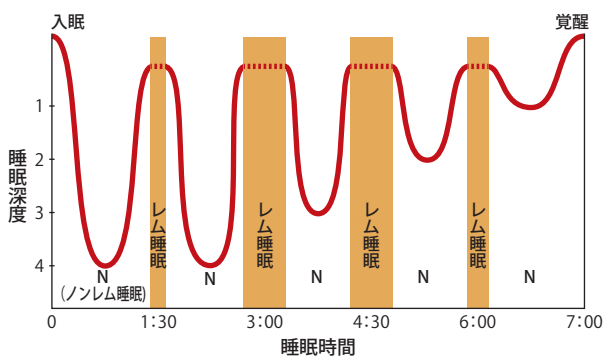


図1. 睡眠図

●ノンレム睡眠とレム睡眠の特徴

ノンレム睡眠は、副交感神経が優位となり脳も身体も休まっている状態です。それに対してレム睡眠は、あたかも覚醒時のように交感神経や副交感神経が繰り返し興奮している状態です。レム睡眠時の脳代謝は高く覚醒に近い状態ですが、前頭前野の機能は低下しているので意識はありません(表1)。

表1. 覚醒と睡眠による脳と身体の特徴

	覚醒	ノンレム睡眠	レム睡眠
大脳皮質の活動	強い	低下	強い
脳への入力(感覚)	あり	低下	なし(視床で遮断)
脳から出力(運動)	あり	低下	なし(脊髄で遮断)
身体行動	あり	少しあり	ほとんどなし
眼球運動	あり	なし	あり(急速)
夢	なし	少しあり(単純)	あり(複雑,奇妙)

レム睡眠時にエモーショナルな体験をしている夢を見る場合があります。レム睡眠時は、目を動かす眼筋や耳小骨などの筋肉は動いていますが、脳幹から筋肉を動かす運動神経に制御の命令が直接出され、手足などの筋肉の力が完全に抜けています。つまり、レム睡眠中は、脳は動いていますが身体は動かない金じばりのような状態にあり、レム睡眠中に身体を動かす夢を見ても、身体が勝手に動くことを防いでいます。

●ノンレム睡眠とレム睡眠の役割(仮説)

ノンレム睡眠の役割が記憶の定着にあるという考えは有力な説です。ノンレム睡眠は、脳の活動を低下させ脳内のシナプスの整理、老廃物の除去に役立っているという仮説もあります。脳は1.5kg程度の臓器ですが代謝はとても活発で、身体のエネルギーの数十パーセントを消費しています(図2)。脳実質にはリンパ組織がなく、血流以外には脳脊髄液が細胞間隙を流れることで老廃物を除去しています。この流れは、ノンレム睡眠時に起こると言われています。

一方、レム睡眠の役割は未だ不明なことが多いです。動物のレム睡眠を取り除くと、レム睡眠に入るまでの時間が短縮してレム睡眠の時間が延びます。人間でも長い不眠状態の後、最初の眠りに入るときレム睡眠が出てくるレム・リバウンドという現象が起こることが知られています。こうしたことからレム睡眠にはレム睡眠の量を一定に保とうとする性質があり、レム睡眠が欠くことのできない重要なものであることが伺えます。実験方法の進歩もあり記憶の定着にレム睡眠も関与するという報告が出さ

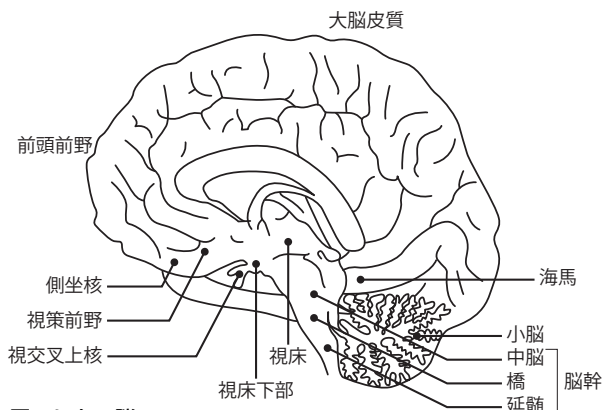


図2. ヒトの脳

れ注目されています。睡眠のしくみは未だわからないことが多いのが実情です。

— 睡眠と覚醒の関係 —

●覚醒とは何か

覚醒は、意識清明で、何らかの目的な行動を遂行するための脳の作動モードと言えます。食事は目的な行動の代表です。動物は食物という報酬を得るために覚醒しているわけです。人間も食べるために覚醒し働いていると言えます。動物は捕食者から襲われる危険を避けるためにも覚醒レベルを高める必要があります。つまり、覚醒は食物などの報酬を探索する行動、恐怖や不安などの情動と強く関連しています。食っていくため、食われないために覚醒が必要で、反対に満腹で安全が確保できた状態であれば、脳と身体を休めるため睡眠をとるチャンスとなります。

●睡眠と覚醒の切替え

睡眠を誘発するシステム(睡眠システム)は、脳内の視床下部の一部である視索前野(特に腹側外側視索前野)にあります。ここには睡眠時にだけ発火するニューロン(GABA作動性ニューロン)があります。一方、覚醒をつくり出すシステム(覚醒システム)は脳幹にあります。脳幹には覚醒時にだけ発火するニューロン(モノアミン/コリン作動性ニューロン)があり、このシステムは、脳幹から大脳皮質へ上向きに覚醒の命令が送られるので上行性脳幹網様体賦活系と呼ばれています。

睡眠システムと覚醒システムとはお互いに抑制しあう関係にあり、睡眠状態になるか覚醒状態になるかは、両システムの力関係により決まります。睡眠と覚醒のスイッチはシーソーに例えられます(図3)。睡眠と覚醒に影響を与える要因として、体内時計と呼ばれるサーカディアンリズム(概日リズム)、睡眠不足が溜まった状態である睡眠負債がよく知られています。また、情動や報酬も重要な要因で、例えば、私達は夜中に面白いテレビが放映されると眠気を忘れ見入ってしまうという体験をします。

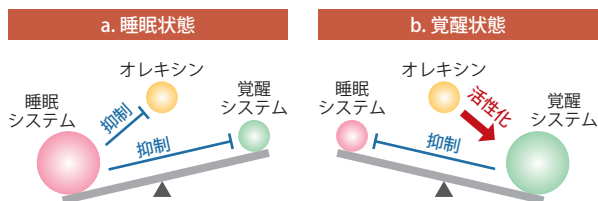


図3. 睡眠と覚醒のバランス

●覚醒の維持とオレキシン

睡眠と覚醒の切替えに、オレキシンという物質が密接に関わっています^{2,5)}(図3)。オレキシンは、最初に食欲と関連する物

質の一つとして発見されましたが、覚醒維持をコントロールする神経ペプチドであることがわかり注目を集めています。オレキシンは、視索前野(外側野)にあるニューロン(オレキシンニューロン)から産生され、オレキシンニューロンは覚醒時に活動し、逆に睡眠時は停止します。オレキシンは、覚醒時にだけ発火するモノアミン作動性ニューロンを興奮させます。ただし、覚醒のスイッチ自体はモノアミン作動性ニューロンにあるのでオレキシンがなくても覚醒はできます。オレキシンは、睡眠と覚醒が不適切なタイミングで切り替わらないように覚醒を安定化させる大切な物質と考えられています。

— 栄養とオレキシン —

●空腹だと眠れないのは?

脳は、ホルモン(レプチン、グレリンなど)や血糖値を介して全身の栄養状態を感知しています。空腹時は、覚醒レベルを高めて食物という報酬を探索する行動を起こす必要があるわけです。血糖値が低下すると覚醒しますので、この時オレキシンも増えています。つまり、空腹時はオレキシンニューロンが発火し眠れなくなる方向に働きます。報酬や情動に関連する側坐核などから入力を受けて報酬を探索しているときは、オレキシンは増え、覚醒系も興奮することになり、私達は眠れなくなります。

野生動物の場合、空腹は生きていくうえで緊急事態です。空腹時に寝ていたらそのまま餓死する危険がありますので、空腹時は覚醒レベルが高まり行動量が増えます。一方、何か食べた後、つまり報酬が得られた後は覚醒している必要はないですし、また、血糖値の上昇にともないオレキシンニューロンの発火頻度は落ちます。食べたあと危険ささえなければ起きている必要はないわけです。

— カフェインと覚醒 —

コーヒーを飲むと眠れなくなるという方がおられますが、カフェインは、コーヒー、茶、エナジードリンク、医薬品(風邪薬など)に含まれており、世界で最も消費される覚醒作用をもつ物質です。カフェインは、アデノシンという物質がその受容体(アデノシン受容体)にアクセスするのをブロックすることで覚醒効果を発揮することがわかっています⁶⁾。アデノシンは、生体のエネルギー源であるアデノシン三リン酸の代謝物です。アデノシンは、睡眠物質の有力な候補でもあり、覚醒が長くなるほど脳内の濃度が高まり、眠気が引き起こされると考えられています。

カフェインは、アデノシンのA₁受容体とA_{2A}受容体に拮抗する

☪☪☪ コーヒーと健康 ☪☪☪

ことでアデノシンの睡眠誘発を妨げ、覚醒作用を発揮することは知られていました。しかし、カフェインの覚醒作用の標的がA1とA2aのどちらの受容体であるのか長らくわかっていませんでした。また、A1とA2a受容体は身体の至る所に存在しますが、カフェインの覚醒作用の標的となる受容体(A1又はA2a)が脳内のどこに存在するののかも不明でした。

2005年に裏出ら(現、筑波大IIS)の研究グループは、遺伝子操作マウスにカフェインを投与して、カフェインの覚醒作用はA1受容体ではなくA2a受容体のブロックにより生じることを実証しました⁷⁾。続いて私達は、A2a受容体が脳基底核と呼ばれる側坐核殻部にあることを発見しました⁸⁾(図4)。睡眠誘発に関与するのはA1受容体であると、多くの睡眠研究者が考えていたこともあり、これらの研究はとても注目されました。また、私達の研究により新たな睡眠システムが側坐核領域に別に存在することがはじめて示されたのです。興味深いことに、側坐核というのは報酬や依存に関連することで有名な領域であり、脳の快楽中枢と言われることがあります。私達は興味があること、やる気が起きることを始めると眠気が飛んでしまうことを経験しますが、このような現象に側坐核が関与している可能性があります。側坐核は覚醒や活気を促す物質であるドーパミンが強く作用する領域でもあり、カフェインにより覚醒作用が発揮され、また、活気もたらされるのかもしれない。

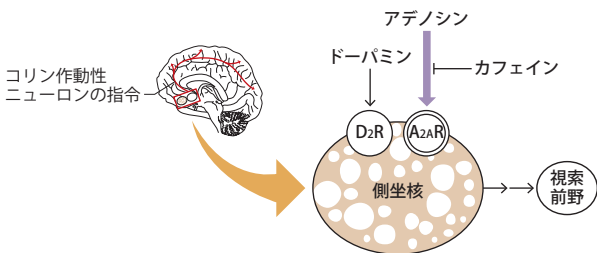


図4. カフェインとアデノシン受容体

A2aR, アデノシンA2a受容体; D2R, ドーパミンD2受容体
私達が快活なときは側坐核でドーパミンが作用する(ドーパミンがD2Rに結合する)。カフェインは、アデノシンがA2aRに結合するのをブロックする。詳細はわかっていないが、カフェインは脳全体に及ぶ系を介して覚醒に影響している。

— 先生方のコーヒーとの出会い —

櫻井先生: コーヒーは高校時代から飲んでいました。コーヒーは好きで最近では1日5杯ほど、レギュラーコーヒーを飲んでいました。時間のある時は豆から挽いてコーヒーを楽しみます。

ラザルス先生: コーヒーはティーンエイジャーの頃から飲んでいました。今は1日2杯、朝と日中にレギュラーコーヒーを飲んでいました。自宅ではコーヒーメーカーを使って豆から挽いて飲んでいました。コーヒーにミルクを入れて飲むのが好きです。

— 管理栄養士・栄養士さんへのメッセージ —

よい睡眠をとるためには昼間きちんと覚醒していることが必要です。適量なコーヒーの摂取は、よい覚醒の一助になると思います。しかし、夜寝るときにカフェインの影響が残らないよう注意が必要です。カフェインは半減期が平均4時間くらいなので、睡眠直前にカフェインを多くとると睡眠時間がやや短くなったり浅くなったりすると言われています。気になる方はカフェインレスという選択もあります。コーヒーにはカフェインの他にポリフェノールが多く含まれており健康面で注目されていますが、カフェインレスコーヒーのポリフェノール量は普通のコーヒーと同じだそうです。

インタビューを終えて



櫻井先生は、オレキシンの睡眠への作用の発見者で、睡眠の仕組みを最新の神経科学を紐解きながらわかりやすく解説した「睡眠の科学」(ブルーバックス)の著者としても有名です。ラザルス先生はカフェインとアデノシン受容体の研究で有名です。ネスレ栄養学会議の発表会でお会いする機会があり、この企画のお話をしたところ、当時金沢大学におられた櫻井先生が筑波大学IISのまさにラザルス研の隣に研究室を構えることを教えていただきました。奇遇が重なり、今回のダブルインタビューが実現しました。睡眠に関する大発見をしているお二人ですが、睡眠は実はわかっていないことだらけだと口をそろえます。科学に対する真摯さとこの分野の奥深さを垣間見る、エキサイティングなインタビューとなりました。コーヒーと健康を考えると睡眠という現象を理解することはとても大切だと思いを新たにしました。先生方、ありがとうございました。●

<2016年6月14日 筑波大学にてインタビュー>

引用文献

- 1) Rechtschaffen A, et al.: Behav Brain Res 69, 55-63 (1995)
- 2) 櫻井武. 睡眠の科学. 講談社 (2010)
- 3) Cappuccio FP, et al.: Sleep 33, 585-92 (2010)
- 4) Cappuccio FP, et al.: Diabetes Care 33, 414-20 (2010)
- 5) Sakurai T, et al.: Cell 92, 573-85 (1998)
- 6) Fredholm BB, et al.: Pharmacol Rev, 83-133 (1999)
- 7) Huang ZL, et al.: Nat. Neurosci 8, 858-9 (2005)
- 8) Lazarus M, et al.: J Neurosci 31, 10067-75 (2011)



●お問い合わせ先
ネスレ お客様相談室 Tel:0120-00-5916
●ネスレの「コーヒーと健康」に関するページは↓こちら↓
<http://www.nestle.co.jp/nhw/coffee>