



Sleep it off

眠ってやせる

Nature Vol.443 (261-263)/21 September 2006

肥満の増加を食い止めるには、食事量を減らして運動量を増やせばよいといわれてきた。しかし、睡眠時間を増やすことも肥満防止に有効なのではないだろうか。Helen Pearson が報告する。

D.SIMONDS

栄養学の研究者 Arne Astrup は、疲れ気味で太りすぎの1人の少女のことを考えていた。彼女は12歳で標準体重を20キロオーバーしていたが、明朗快活で、普通の子どもより活動的だった。遺伝的な面や生活スタイルについては特に問題がないようにみえた。彼女の両親はほっそりしており、我が子のために栄養価の高い弁当を持たせて学校へ送り出し、家庭では彼女に健康的な食事をとらせようとする手だてを尽くしていた。ただし、この少女には夜更かしの傾向がみられた。夜遅くまで本を読んだりテレビを見たりするのが大好きで、睡眠時間が7時間に満たなかったのだ。

Astrup は、睡眠不足のパターンと食欲との関連性を指摘する研究が報告さ

れつつあることを知っていた。彼はこの可能性について少女の一家と話し合い、彼女の睡眠時間を9~10時間に増やすことにした。すると、この試みを開始してから1か月も経たないうちに少女の体重は減り始め、ジャンクフードも以前ほど欲しがらなくなった。

この少女の例をはじめとする複数の事例に立ち会って、この研究領域に対する自分の関心が一層高まった、と Astrup は振り返る。「睡眠をめぐる話はとても興味深い。極めて基本的なことだと思えるからです」。彼は現在、睡眠不足の被験者がピュッフェ式の食事で食べる量が増えるかどうかを調べる研究を計画している。

Astrup は、増加する肥満と睡眠不足を関連づける話に引きつけられ、両者が

いかに密接に結びついているかについて強い関心を寄せる数多くの医学研究者のうちの1人である。睡眠と摂食は人間の基本的欲求のうちの2つである。しかし欧米社会では、睡眠も摂食もコントロールが効かなくなりつつある。人々は睡眠不足に悩まされ、満腹になるまで食べてしまいがちだ。今日、多くの生物学者は、睡眠を軽視する風潮が太りすぎ増加の原因の少なくとも一端を担っているのではないかと考えている。

この説はあながち根拠のないことではない。というのは、この説を説明できそうな、大まかではあるが説得力のある生物学的機構が見つまっているからである。睡眠を制御する脳内機構と食欲を調節する脳内機構には、重なり合う部

分があることがわかってきている。この2つの機構は、人類進化の過程で、飢餓をうまくかわすために不可欠であったと考えられる。現在、多くの研究グループが、この2つの回路がどのように相互接続しているかを突き止めようとしている。米国立衛生研究所(NIH)は今年、この領域の研究に200万ドル(約240億円)を投じる計画だ。

睡眠でダイエット

米国メリーランド州ベセスダにあるNIHでは、臨床試験で薬剤の場合と同じように睡眠時間を増減させて調べようとしている。この試験では、疲労感を覚える肥満の被験者が、睡眠時間を一晩に1時間30分増やすだけで体重を減らせるか否かが検証される予定だ。「これは、喜びさえ伴うような肥満管理法となりそうです」とアラバマ大学(米国バーミングハム)で肥満の研究を行うDavid Allisonは語る。「多くの人々は、『寝る時間を少し増やせだって? ぜひやりたいね』というでしょう」。

一部の研究者は、肥満対策における関心や研究費が、悪い食生活と運動不足に集中しすぎていることに疑問を抱いている。彼らの主張によれば、睡眠を十分にとることは良好な健康状態を保つ上で不可欠であり、理想的には全人生の約3分の1が睡眠に費やされるべきだという。この考えが正しいとすれば、単に睡眠不足になるだけで、多くの人々は減量への道を自ら閉ざしていることになる。「睡眠を肥満防止のための3つ目の方策に加える必要があります」とノースウェスタン大学(イリノイ州エバンストン)で生物の概日リズムを研究しているFred Turekは語る。

肥満に関する斬新な考え方が求められているのは明らかだ。米国人の3分の2が、また世界中で約10億人が太りすぎ、もしくは病的肥満の状態にある。太りすぎの医学上の定義は、体格指数(もしくは肥満度指数; BMI)が 25 kg m^{-2} 以上であるが、これより低い値でも健康上のリスクは徐々に大きくなると考えられ

ている。例えば、世界保健機関(WHO)の『世界保健報告 2002 年度版』では、糖尿病の約58%、虚血性心疾患の21%、一部のがんの8~42%が 21 kg m^{-2} を超えるBMIに起因するとされた。

これまで研究者たちは、肥満原因の大半が、遺伝子構成やカロリーの過剰摂取、極端な運動不足にあるとみなしてきた。しかし、遺伝子を変えることは今のところできないし、人々に食事や運動に関する生活習慣を改めてもらおうとする試みは、これまでのところ、ほとんど効果が出ていない。

肥満の蔓延と並行して睡眠時間が減っているという事実は、睡眠パターンと肥満との関連性をうかがわせる最初のヒントとなった。米国人の1日の睡眠時間は、1960年には8~9時間だったが、現在では7時間未満に短縮している。同様の傾向は、ほとんどの先進国で生じていると考えられる。睡眠不足の元凶として主にやり玉にあがるのは、テレビやパソコン、終夜営業のスーパーである。また一部の国では、眠る暇があったら勉強や仕事や遊びのために、もっと有効に使ったほうがいとする風潮がみられる。

夜ふかしの影響

睡眠不足と肥満との事例的な相関は、疫学調査から浮かび上がってきた。世界各地から寄せられた小児と成人の両方を対象とする少なくとも10件ほどの調査報告で、睡眠時間の短い被験者に体重に関する問題が多いことが一貫して認められたのである。

コロンビア大学(ニューヨーク)のJames Gangwischの研究チームが行った有名な研究¹では、1982~1992年に全米の9500人以上から集められた睡眠習慣の自己申告内容とBMIがつき合わされた。その結果、一晩に5時間しか眠らない32~49歳の人たちは、7時間以上眠る人たちと比べて肥満となる確率が60%以上高くなることが判明した。この相関性は、肥満と明らかに関連する教育、年齢、運動量、喫煙と

いった他の要因について補正した後でも変わらなかった。また、英国の小児を成長とともに追跡した調査では、7歳時の肥満傾向を推定する上で、両親の太りすぎやテレビの長時間視聴といった確認ずみのリスク要因とともに、3歳時の睡眠不足が重要な予測要因の1つとなることが判明した²。

もちろん、多くのありきたりの説明によって、睡眠不足の人々が太りすぎになる傾向があるという観察結果を説明できるかもしれない。第1の可能性として、肥満の人々は太っていて不健康なために眠りが浅くなりがちである。第2の可能性として、長時間起きている人は食べ物に手を伸ばせる時間が単純に長くなる。第3の可能性として、疲れてイライラしている人たちは、ヘルシーな食事をとったりリズムに通ったりしようという気にならない。つまりGangwischがいうには、「こういう人たちは、もういいや、ポテトチップスでも1袋食べよう、といいかねない」。現時点では、これらの説明のいくつかは否定することができず、これらの要因が肥満と睡眠の相互接続に少なくとも部分的な役割を果たしている可能性が高い。

しかし、ヒトや動物の研究で得られた別系統の証拠から、睡眠と肥満の結びつきはこの予想よりも根深いと考えられている。そうした証拠から、睡眠が食欲を増進させる生物学的機構の存在が明らかになったからだ。「この研究領域で権威のある著名な研究者たちは、睡眠と肥満には関連性があると述べています」とハーバード大学医学系大学院(マサチューセッツ州ボストン)の神経科学者で、自身もこの関連性に関する研究を始めているCliff Saperは語る。

そうした著名な研究者の1人が、シカゴ大学(イリノイ州)のEve Van Cauterだ。彼女の研究室からは、睡眠不足が代謝やホルモンにいかにか影響するかを示す結果が相次いで報告されている。ある研究³では、12人の若い男性を被験者にして、一晩あたりにとれる睡眠時間をわずか4時間として

2晩続けた。そして、レプチンとグレリンとよばれる2種類のホルモンの濃度を調べた。レプチンは脂肪細胞から放出されて満腹を知らせ、グレリンは胃で産生されて空腹を知らせる。Van Cauter たちは、4時間睡眠の場合と、2晩続けて9時間眠った場合とで、睡眠後のホルモン濃度を比較した。

同調不能

2日連続で睡眠不足の夜を過ごした男性たちの血中レプチン濃度は、9時間睡眠の場合よりも平均で18%低くなり、グレリン濃度は28%高くなった。同時に、寝不足で目のショボショボした被験者たちは空腹感が強く、タンパク質性食品や果物、野菜類よりも、ケーキやビスケット、ポテトチップス、パンといった炭水化物に富む食品を特に食べたがった。

ヒトで確認されたこれらの知見は、疲労したマウスの実験で得られた結果に酷似していた。一般に、ヒトの睡眠不足の状態をマウスやラットで再現するのはむずかしい。なぜなら、動物を覚醒状態に保つために無理矢理水中に突っ込むよ

うな方法は、動物にとってはストレスが大きかったり余分な運動が必要になったりするからだ。そのため、睡眠時間が削られたラットは、餌を多く食べる傾向はあっても体重は減ってしまう。

しかし、体内時計が異常をきたしたマウスの研究では、睡眠パターンと肥満との関連性がはっきり浮かび上がる。Turek は、Clock とよばれるタンパク質の機能が発揮されないように遺伝子操作を施したマウスを調べた。Clock は、身体の24時間のリズムを調節する視交叉上核とよばれる脳領域で活性が高いことがわかっている。視交叉上核は、睡眠や食欲をはじめとする無意識下の多くの身体機能を制御する、視床下部とよばれる脳の一部である。

Clock を欠損したマウスは、睡眠、摂食、運動のパターンが正常でなくなり、また Turek たちが明らかにしたように⁴、誕生から数週間後には太り始め、2~3か月後でメタボリック症候群の徴候を示すようになる。これは高血糖、高コレステロール、低インスリンといった病態が並ぶ症候群で、ヒトでは糖尿病や心疾患の前兆となる場合が多い。

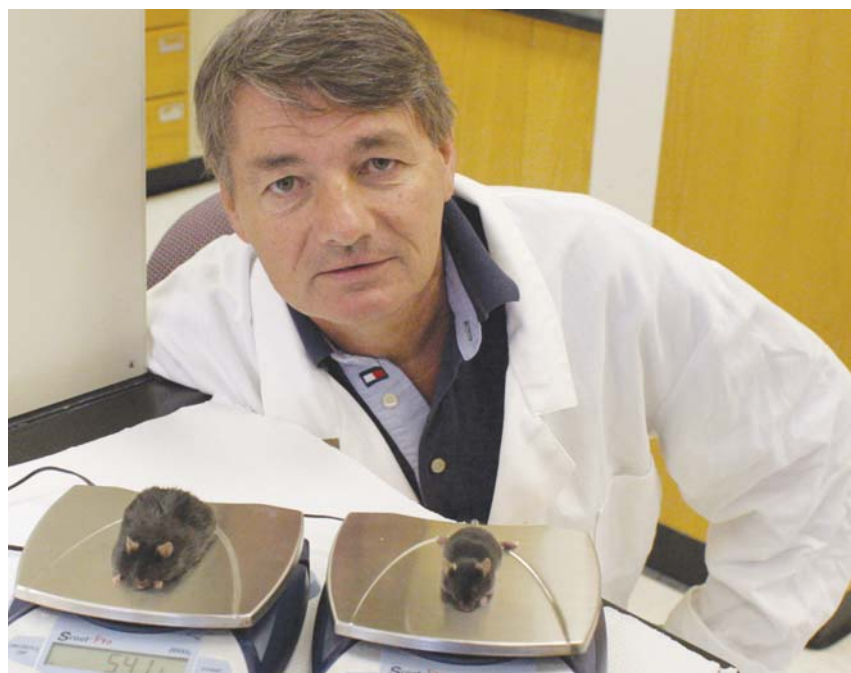
Van Cauter たちと Turek たちの実験結果を総合すると、睡眠不足は食欲を調節する正常な生体機構を急速に壊して、ヒトや動物を肥満になりやすくさせることがうかがわれる。この2つの系を互いに結びつける一連の細胞および分子レベルの反応の詳細は不明であり、こうした問題を解明することは NIH の200万ドル拠出の目的でもある。「探しているのは、関連性を決定づけるような一片の証拠なのです」と Allison は語る。

脳内の睡眠調節系と食欲調節系の間に重なり合う部分があることは、研究者たちにもわかっている。視床下部にある細胞集団と、これらの細胞が産生する2種類のタンパク質には多くの注目が集まっている。これらのタンパク質は、オレキシンあるいはヒポクレチンという名前で知られ、1998年に2つの研究グループによって同時期に発見され、命名された。また同時に、オレキシンをラットの脳内に注入すると、摂食が促進されることが明らかにされ、このタンパク質が食欲調節に関与することが示された。

その後、他の複数の研究チームによって、この系がナルコレプシーとよばれる疾患では損なわれていることが確認された。ナルコレプシーは、眠るべきでないときに突然睡魔に襲われて眠り込んでしまう睡眠障害である。興味深いことに、ナルコレプシー患者も太りすぎていることが多い。研究者たちは現在、動物ではオレキシンを含有するニューロン(オレキシンニューロン)が覚醒、摂食、探索行動を高めると考えている。

蔓延を食い止める

睡眠不足と肥満の話にオレキシンがどのように関与しているかは、今のところ不明である。1つの仮説は、睡眠不足が視床下部の正常な概日活動(ほぼ24時間周期の活動)に干渉して、オレキシンニューロンの活性を高めるといったものである。このことがエネルギー消費と摂食に直接影響を及ぼしている可能性があり、また、レプチンやグレリン、そしておそらく他の食欲調節ホルモンの産



Fred Turek は、体内時計の異常が引き起こすマウスの睡眠パターンの乱れが、肥満と関連することを突き止めた。

生も変化させている可能性がある。しかしこれは、考えられるいくつかの機構の1つにすぎない。「不協和音で合奏するようなものです」と Van Cauter は解説する。「睡眠はヒトの全身の生理に影響を及ぼし、睡眠不足はあらゆる生理段階で悪影響をもたらすはずだ」。

進化の観点からいえば、食欲と覚醒の連携は生存に不可欠である。マウスは生き延びるために食べなければならず、餌を探すために覚醒していなければならない。そこで、エネルギー供給量の低下を認識することができて、食物を見つけ出すために個体を覚醒させる機構が必要となる。ヒトにも同様の制御機構があると考えられる。ヒトの祖先が飢餓と闘っていたころ、生きるために不可欠な食物を探しに行ったのは、こうした制御機構のなせるわざだったのだ。しかし現在、我々を通常よりも長時間覚醒させるあらゆるものが、どういう経緯でか、この回路を浸食してしまっており、そのせいで我々は、もはや燃焼されることのない過剰なカロリーを得るべく冷蔵庫内をあさることになる。

エール大学の Tamas Horvath と Xiao-Bing Gao の研究⁵では、オレキシンニューロンが活性化するための閾値が低いことが判明した。一晩食べないことで、ニューロンを興奮させる新しいシナプスの形成が促される。これによっておそらく、餌探しや摂食が促されるのだろう。Horvath は、これらのニューロンが、例えば仕事上のストレスや悩みによっても極めて容易に活性化されることを示唆している。食べることは「覚醒をもたらす不幸な副産物なわけです」と Horvath は語る。

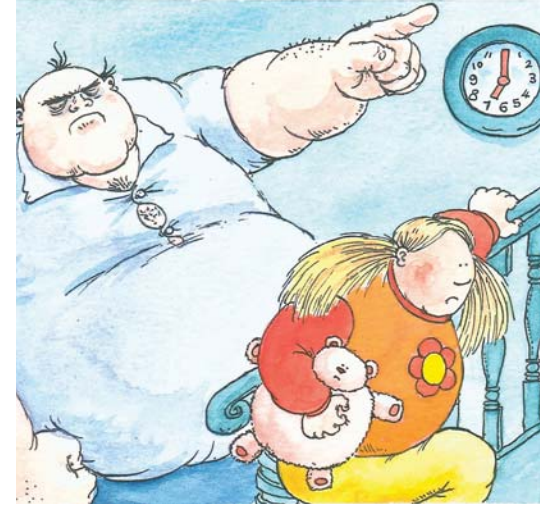
公衆衛生の面から緊急に解明すべき問題の1つは、肥満と睡眠パターンとの関連性を肥満対策に活かせるかどうかだ。米国立糖尿病・消化器・腎疾患研究所（メリーランド州ベセスダ）の Giovanni Cizza は、同研究所から資金提供を受けた臨床試験で、この問題を決着させたいと考えている。Cizza は現在、毎晩6時間以下しか眠らず、疲れ

気味で肥満した人々を150名募集している。被験者の一部には、睡眠時間を7時間30分に増やすように指示する（そして少額の奨励金が支払われる）予定である。研究チームは、睡眠を増やすことで体重、体脂肪、血中のレプチン濃度およびグレリン濃度に影響が出るか否かを、1年がかりで調べることにしている。仮に睡眠のおかげで余分な体重をわずかでも減らすことができれば、国民全体の健康に大きな影響を与えるだろうと Cizza は語る。

以上の論理に従えば、睡眠薬はダイエット薬としても使える可能性が出てくる。Van Cauter は、この可能性について、ある製薬会社から問い合わせを受けたと語る。広く使われている睡眠薬アンピエンを製造販売する Sanofi-Aventis 社（本社パリ）は、計画中の臨床試験はないと回答した。また、薬剤で睡眠相のパターンを完全に再現できない場合は、正常な夜間の睡眠がもたらすような有益な効果は望めないかもしれない。

米国防総省は、覚醒状態を維持する目的でパイロットが使用しているモダフィニルとよばれる抗疲労薬が、空軍の退役軍人の肥満増加に関係しているか否かを調査する4年間に及ぶ研究に、200万ドルを拠出している。モダフィニルはナルコレプシーや一部の睡眠障害にも処方されており、興奮性作用の一部をオレキシン作動系に対して発揮していると考えられている。

自然な睡眠であれ、薬剤の力を借りた睡眠であれ、睡眠時間を延長するだけで減量できるとする単純な考えに、首をかしげる専門家も少なくない。いったん太りすぎてしまうと、睡眠不足と抑制の外れた食欲とが悪循環に陥るのかもしれない。つまり、肥満のせいで睡眠が十分とれなくなり、睡眠不足のせいで体重がなかなか減らなくなるというわけである。「すべての人が一晩に8時間か9時間眠ったからといって、米国の肥満問題が解決するわけではない」と Turek は指摘する。



むしろ研究者たちが切望するのは、問題の発生を未然に防ぐために、「高リスク」の睡眠パターンをもつ人々を見つけ出すことだ。Van Cauter は、2～3時間の睡眠時間で問題なく暮らしている、一見すると恵まれた人々を熱心に探している。（睡眠をめぐる数ある謎の1つは、毎晩9時間眠る人がいる一方で、4時間の睡眠ですむ人もいることだ。）こうした人々は自分自身が短い睡眠時間で問題なく過ごせると考えているけれども、睡眠不足が長期的に健康に及ぼす作用に知らないうちに冒されている恐れがある。そこで、レプチン濃度変化などを「早期警戒信号」として使えば、本人が自覚している以上に体が睡眠不足の影響を受けていることを医師が把握できるかもしれない。

一部の研究者がいうように、最も有効な手だては、十分な睡眠時間を確保していない子どもを見つけ出し、そうした睡眠習慣が身につく前に、親に改善を促すことかもしれない。「毎晩もう30分長く眠らせることで本当に子どもがあまり太らなくなるなら、公衆衛生に計り知れないほどの影響を与えるだろう」と Saper は語る。 ■

Helen Pearson は、ニューヨークを拠点とする Nature のレポーター。

1. Gangwisch, J. E., Malaspina, D., Boden-Albala, B. & Heymsfield S. B. *Sleep* **28**, 1289-1296 (2005).
2. Reilly, J. J. et al. *Br. Med. J.* **330**, 1357 (2005).
3. Spiegel, K., Tasali, E., Penev, P. & Van Cauter, E. *Ann. Intern. Med.* **141**, 846-850 (2004).
4. Turek, F. W. et al. *Science* **308**, 1043-1045 (2005).
5. Horvath, T. L. & Gao, X. -B. *Cell Metabolism* **1**, 279-286 (2005).