

睡眠の謎に挑む

早石修先生インタビュー

聞き手 吉川左紀子 (こころの未来研究センター長)

Sakiko YOSHIKAWA

船橋新太郎 (こころの未来研究センター教授)

Shintaro FUNAHASHI

阿部修士 (こころの未来研究センター特定助教)

Nobuhito ABE



早石 修 (はやいし・おさむ) 大阪バイオサイエンス研究所理事長・名誉所長。1920年アメリカ合衆国カリフォルニア州生まれ。大阪帝国大学医学部卒業。アメリカ国立健康研究所(NIH)部長、京都大学教授、大阪大学教授、東京大学教授、大阪医科大学学長、大阪バイオサイエンス研究所所長などを歴任。睡眠物質研究の第一人者。医学博士。京都大学名誉教授。日本学士院会員。文化功労者。米国国立科学アカデミー会員。日本学士院賞、ウルフ基金賞等受賞、文化勲章、勲一等瑞宝章受章。著書に『快眠の医学』(共編、日本経済新聞社)、『眠りの悩みが消える本』(監修、日経ビジネス人文庫)、『快眠の科学』(監修、朝倉書店)ほか。



吉川左紀子センター長



船橋新太郎教授



阿部修士特定助教

だれもやらなかった睡眠の研究

早石 私は30年前に京都大学の医学部を定年退職しました¹。そのころから“眠り”は脳の数ある働きの中でもっとも重要なひとつでありながら、また、もっとも理解されていない機能であることはよく分かっていました。いったい“眠り”とは何でしょうか。生物はなぜ眠るのでしょうか。

先生方は、朝起きて、夜寝ていらっしゃる。なぜ寝るのですか。また、だいたい8時間寝ていらっしゃる。どうして1日の3分の1寝ているのでしょうか。

ネズミでもイヌでもサルでも人間でも、背中を叩いたり、音をがらがら鳴らしたりして3週間くらい寝させないと、必ず死にます。その体を解剖してみると、どこも悪くない。

船橋 脳もですか。

早石 脳もです。解剖というのは形態的に見るだけですからね。もっと詳しく調べれば、どこか悪くなっているに決まっている。そこが問題なのです。

私は人生90年のうち30年寝て過ごして、60年起きて仕事をしています。寝る時間をもう10年けずって、20年寝て70年起きたら、もっと仕事ができたと思いますが、それができないのです。そういう話から始まるので、睡眠に関する研究はだれもやらなかったのです。

居眠り運転でバスが衝突した、といった事故はたくさんありますね。実はその半分くらいは眠り病が原因なのです。

ある人が夜中に死んで冷たくなっている。医者が、「これは心筋梗塞です」「心不全です」と診断する。ところが、よく調べてみたら睡眠時無呼吸症候群で亡く

なっていたという人が、近ごろは約半分います。そういう時代になってきました。65歳以上の日本人男性の5人に1人は睡眠時無呼吸症候群の患者です。

船橋 実は私の家内が、私が寝ているときに時々呼吸をしていないことがあると言うので、私はその中の1人なのです。

早石 それは大変いいところへおいでいただきました(笑)。

米国議会で睡眠病の調査開始

早石 20世紀の後半ぐらいから、日常生活のピッチがどんどん早くなり、大人も子どももストレスが溜まる。夜型生活が普及し、高齢化社会にもなって睡眠時間がだんだん減っています。そこで睡眠障害の患者数が幾何級数的に増加している。世界各国の統計では、総人口のほぼ5人に1人が睡眠異常、はっきり言うと睡眠病なのです。寝つきが悪いとか夜目が覚めるというのも睡眠異常です。それがだんだん高じてきて、ドライバーや船長が事故を起こしたりしています。

1990年ごろ、世界で非常に大きな事故が連続して起きました。たとえば1986年のチェルノブイリ原子力発電所の重大事故、同じく1986年のスペースシャトル「チャレンジャー号」の爆発事故、1989年のアラスカ沖でのタンカー「エクソン・ヴァルディーズ号」の原油流出事故などです。チェルノブイリの場合は、所長の脳にがんがあったらしいとか、酒を飲み過ぎたとか言われていましたが、詳しく調べてみると、どれも過酷な勤務体制による睡眠不足や睡眠障害が原因であったという詳しい記事が、1993年の『Science』に載っています。

表 1 Wake up America (目覚めよアメリカ)

米国国会特別委員会報告書 1994年 ～4000万人が睡眠異常 ～1500万人が睡眠時無呼吸症候群 ～25万人がナルコレプシー (過眠症) 睡眠障害による経済的損失 年額 ～7 兆円 睡眠障害に要した医療費 ～2 兆円
--

この『Science』の記事が出る前の1988年に、アメリカの議会で特別委員会をつくりました。そして、いったい睡眠とは何か。本当に睡眠病の患者は多いのか。睡眠病は大きな経済的損失がある、莫大な医療費がかかるというが、本当かどうか調べようというので、アメリカの睡眠専門家がたくさん集められました。

そして、1988年から6年かけて、アメリカの議会で特別委員会報告書を作りました。それが『Wake up America』(「目覚めよアメリカ」)という報告書です。その報告書によると、25～26億人のアメリカの総人口の中で、睡眠異常を持っている人が約4000万人います。睡眠病患者は非常に多いのです(表1)。

その中で、たとえば、睡眠時無呼吸症候群の人が1500万人で、65歳以上の男性の、実に5人に1人が睡眠時無呼吸症候群です。そしてそのうちの3分の1、あるいは2分の1以上の人それが原因で死んでいるのです。ところが医者さんは、自分のところへそんな病気で診察を受けに来た人はいないから、心筋梗塞、脳出血、あるいは肺炎というような病名をカルテに書きます。

次に多いのがナルコレプシーの患者で1000人に1人です。これは過眠症といって、寝過ぎて困る病気です。しかも興奮するとぼっと寝ちゃうというたいへん困ったものです。ほかにも変な病気がたくさんあるのですが、睡眠障害によって、アメリカではなんと年額7兆円の経済的な損失をこうむっている。それとは別に医療費として1年間で約2兆円使っています。

経済的損失でいちばん多いのは、工場で居眠りをし機械が止まったり故障が起きたりすることと、交通事故です。睡眠の問題は、第一には単に「眠い」という健康問題ですけれども、さらに重要なのは経済問題なのです。

これは政治的な問題だということで、大統領は、こんな立派な報告書が出たんだから、すぐに議会は法律をつくって、睡眠の医者や看護師、あるいは睡眠を測る技術士、そういう人を養成する学校や研究する研究所をつくれと言いました。

そこで、アメリカの国立健康研究所(NIH)には研

究所が34か35あったのですが、報告書が出た翌年ぐらいに、もう1つ睡眠研究所がつけられました。

研究所以外に、各州に州立の医科大学があり、そこに睡眠学講座がつけられました。といっても睡眠学の教授になる人はいない。そこで私に記念講演をしてくれということになり、NIHでやったのです。その晩、大パーティがあって、日本ではどうしているかと聞かれる。「日本はもっと遅れています。睡眠の研究をやっているなんて言うとバカにされるのです」と言うと、「そんなことは信じられない。日本は何でも新しいことをやっているじゃないか」と言われました。帰国して厚生省(現、厚生労働省)へ行ってその話をしたところ、「アメリカがやりだしてから、英国やオーストラリアがやりだして、アジアのいろんな教育機関、研究所でも睡眠の研究費が大きく増えました。だから日本でもやりましょう」ということになりました。

ナルコレプシーのイヌ

早石 睡眠研究では「ナルコレプシーのイヌ」という面白い研究があります。スタンフォード大学のW.C.デメント先生という方が、ナルコレプシーのイヌを100匹ぐらい、私が訪問したときは1000匹ぐらい飼っていたのです。それで、私が大阪医科大学の学長をしているとき²に、私と大学院生の西野精治君と2人でデメント先生の所に行って、そのイヌを使わせてもらいました。

このイヌは興奮すると寝るのです。デメント先生が私たちに「このイヌに餌をやってください」と言うので餌をやると、イヌは「キャンキャン」と喜ぶ。喜んだと思ったら、あっという間に寝てしまう。どうなるのかと思って見ていたら、15分ぐらいすると目覚めてまた普通に戻りました(図1)。

船橋 そのイヌはたまたま見つかったのですか。



図1 W.C.Dement教授とナルコレプシーのイヌ

早石 そうです。偶然、カリフォルニアで見つかって、新聞に載ったのです。それをデメント先生が引き取って人工増殖をして、世界中にこのイヌを送っているのです。

船橋 このイヌが産んだ子どもは、同じようにナルコレプシーだったわけですか。

早石 そうです。私と一緒にいった西野君は、最初は「こんな変なイヌの研究をしてどうなる。早く日本へ帰りたい」と言っていたのですが、今はスタンフォード大学のデメント先生の下で教授になり、こういうイヌを飼っている研究所の所長を務めています。

日本で睡眠学講座を始める

早石 1996年から2001年にかけて、科学技術振興調整費で「日常生活における快適な睡眠の確保に関する総合研究」をやり、私と睡眠が本職の研究者である井上昌次郎さんと『快眠の医学』などの本を出版しました(図2)。そして、日本国内の睡眠の研究者は百人足らずしかいなかったのですが、それを全部集めて教育し、医学部ににわかづくりの睡眠研究所と睡眠学講座をつくりました。

今は東京大学、京都大学、大阪大学、愛知医科大学など14~15の大学に睡眠学講座ができました。病院にも睡眠科ができました。睡眠研究は基礎の睡眠学講座のほうでやる。病院の睡眠科では実際の治療をやる。それまでは、患者さんがそういう病気で具合が悪くなくても、どこの病院へ行っていいか分からない。内科、循環器科、呼吸器科へ行ってもだめです。これは睡眠科なんだけれども、睡眠科というのは日本にはないから、もうしばらくはだめです。いまは滋賀医大に大川匡子^{まさこ}さんという女性の研究者がおられます。この方が睡眠学講座の第1号です。大川さんは日本で英文の睡眠の雑誌を出され、一昨年は世界睡眠学会の総会を京都でやりました。

睡眠は病気としても大変です。なぜそういう病気が治療も診断も予防もできないかという、結局、睡眠とは何か、睡眠はどこで、どういうふうな仕掛けで調節されているのか、神経が調節しているのか、脳が調節しているのか、あるいはホルモンが調節しているのか、それさえ最近まで分からなかったのです。

そういう基礎が分からないと、こういう病気は治療のしようがありません。日本で言えば、だいたい5人に1人患者さんがいます。だけど、10年ぐらい前までは、どの医者のところへ行ったらいいか分からない。また、せっかく医者が診てくれても、最後は「睡眠薬をあげましょう」となる。「先生、それを飲んだら眠くなります」「そうですか。じゃ、覚醒薬をあげましょ



図2 「日常生活における快適な睡眠の確保に関する総合研究」(科学技術振興調整費、平成8年~平成13年)の成果として『快眠の医学』などの本が出版された

う」。結局、この2種類しかないのです。

ノーベル賞を受賞したアーサー・コーンバーグ先生はいつも私に言うのです。「夜になると眠くなる。下手な講演を聞いていると眠くなってすぐに寝る。これらはいったいどこが違うのか。どこで調節して、同じ『寝る』という現象が起こるのか」。そこで、「私はそれをいま研究しています」と答えています。そんな簡単なことさえ分からないわけです。

睡眠病は107種類

早石 先ほど「睡眠病」と言いましたが、国際分類では睡眠病は107種類あるのです(表2)。最近是不眠症が問題になり、新聞などでもずいぶん書かれていますが、だれもあまり注意して読まない。「むずむず脚症候群」は脚がむずむずして寝られないものです。これは有病率が10%というぐらい患者の数は多い。

致死性家族性不眠症では、15~16歳になると眠りが全然起こらなくなってくる。そうすると、長くて2年、短ければ3週間か4週間で必ず死にます。日本には非常に少ないのですが、イタリアなどではかなり多い。アメリカにもあまりありません。

睡眠時無呼吸症候群は、車を運転している人の15人

表2 睡眠病は107種類

病名	有病率
1. 不眠症	20~25%
むずむず脚症候群(RLS)	~10%
致死性家族性不眠症(FFI)	
2. 過眠症	
睡眠時無呼吸症候群(SAS)	~20%(>65歳, ♂)
ナルコレプシー	~0.16%
3. 概日リズム睡眠障害	
時差ぼけ	

(国際分類 ICSD-2, 2005)



図3 睡眠時無呼吸症候群は太った人が多い



図4 睡眠時無呼吸症候群患者の徴候

に1人は自覚があるけれども、お医者さんには行かないし、治療も受けていない。それで、バスが人をはね飛ばしたり、いろいろな事故が起こるのです。新聞には時々出るのですが、その後のことはさっぱり分からないですね。警察も厚生労働省も何もしない。

睡眠時無呼吸症候群は太った人が多いのです(図3)。いわゆる「メタボリック・シンドローム」の人。夜中に激しいいびきをかく。夜中におしっこへ行く。昼間の仮眠。そして心臓病や糖尿病が悪化する。そのうちに息ができなくなって死んでしまいます(図4)。

こんな話をすると、皆さん、あまり聞いたことはないと言われますが、親戚中を聞き回ったら、必ず1人か2人はおられます。あの人はいびきがひどくて、息が止まって死んだと奥さんが言っていたというような例が多いのです。

図5は睡眠時無呼吸症候群がどうして起こるかを示したものです。寝ているときに気道が狭くなっている。それで息が詰まるのです。



図5 睡眠時無呼吸症候群はなぜ起こるか

石森國臣とアンリ・ピエロンの実験

早石 睡眠は神経の電気的な活動で起こるという神経調節説と、体のどこか、たとえば副腎とか甲状腺でつくられる睡眠物質によって起こるという液性調節説と、昔から2つに仮説が分かれています。

睡眠調節に関して最初に実験的に研究したのは日本人なのです。百年前の1909年、石森國臣という名古屋の生理学の先生がやりました(図6)。「断眠」といって、子イヌを寝させないでおくると眠くなる。眠くて仕方がない状態のときに脳脊髄液を抜き取って、それを普通のイヌの脳室に注入する。するとそのイヌは眠り始める。眠くないイヌの脳脊髄液を普通のイヌに投与しても、イヌは全然眠くならない。つまり、イヌの睡眠を邪魔して眠らせないでいると、少なくとも脳のどこかに睡眠を起こす物質が溜まってくることが分かったのです。そこで石森先生は東京の医学雑誌に、睡眠にかかわる一種のホルモンみたいな睡眠物質を発見したと発表しました。

ところが、ほとんど同じころ、フランスのパリで、石森先生とは独立に、アンリ・ピエロンという神経生理学者が、ほとんど同じアイデアで、ほとんど同じ実験をして、ほとんど同じ結果を出していました。それをフランス語で『Comptes Rendus (コントランジュ)』に発表していた。フランスの『Comptes Rendus』はだれでも知っているけれども、石森先生は日本の雑誌に日本語で書いたから、欧米では全然この仕事は知られませんでした。

最近になって、睡眠が大事だとみんなが言い出して、石森先生の論文がとても立派な大発見だということになってきました。2009年には石森國臣先生の睡眠物質発見100年のお祝いをやって私が特別講演をしました。

この2人のやったことはだいたい正しかったと思えるのですが、ではそれが何であるかということは、百年前は微量化学が発達していなくて、はっきりしませんでした。

それから十数年経ったとき、ハンス・ベルガーとい



石森國臣(1909)



H. Piéron(1913)

図6 睡眠の液性調節(睡眠物質の発見)

ドイツ人の先生が、脳波を発見しました(図7)。ところが、ドイツの生理学者は、脳波なんてあるはずはないといって全然認めない。フランスの学会へ持って行って、そこがノーベル賞に推薦をしたのですが、取り上げられなかったため彼は悲観して自殺してしまいました。それ以来、脳波はあまり注目されなかったのです。

レム睡眠とノンレム睡眠

早石 1953年、クライトマンというアメリカ人とジュヴェというフランス人が、「rapid eye movement sleep」、頭文字を取ってレム(REM)睡眠を発見しました(図8)。赤ん坊は寝ているとき、ぐっすり寝ていても目が動くのです。大人はあまり目が動かない。いったいどこが違うのかということで、脳波をとってみると、図9のように違うわけです。右がレム睡眠、中央がノンレム睡眠です。それから、眼電図をとって目の動きを見ると、図の中段にあるように、レム睡眠とノンレム睡眠では目の動きがずいぶん違うのです。

それでは、ノンレム睡眠とレム睡眠は、どちらが本当の睡眠なのか。レム睡眠では眼がよく動かし、脳波は覚醒時と似ている。また、右側の図のようにべったりと横になって寝ていて、筋電図がまったくフラットになっています。ノンレム睡眠とレム睡眠とはどう違うんだということを、これまでたくさんの方が研究者が調べておりますが、いまだに分かっておりません。

図10は健康な大人の睡眠経過図です。夜11時にベッドに入りますと、最初にノンレム睡眠になります。それがだんだん深



Hans Berger (1924)



図7 脳波(EEG)の発見者 Hans Berger

いノンレム睡眠になっていき、しばらく経ちますと、突然レム睡眠になります。だいたい1サイクル90分くらいで、ノンレム睡眠、レム睡眠、ノンレム睡眠、レム睡眠、とくり返し、夜明けになるとレム睡眠から覚めて覚醒するのです。ただ、これは「現象論」で、メカニズムはまったく分かっていません。

眼電図、筋電図、脳波を測ってみると、レム睡眠とノンレム睡眠で図9のようなきれいなパターンができます。ノンレム睡眠から入り、それがだんだん深



図8 REM睡眠の発見者 M.Juvet(左)とN.Kleitman

	覚醒	ノンレム睡眠(徐波睡眠)	レム睡眠(逆説睡眠)
脳波			
眼電図			
筋電図			

* rapid eye movement sleep (Allison and van Twyver, 1970)

図9 睡眠と覚醒の測定

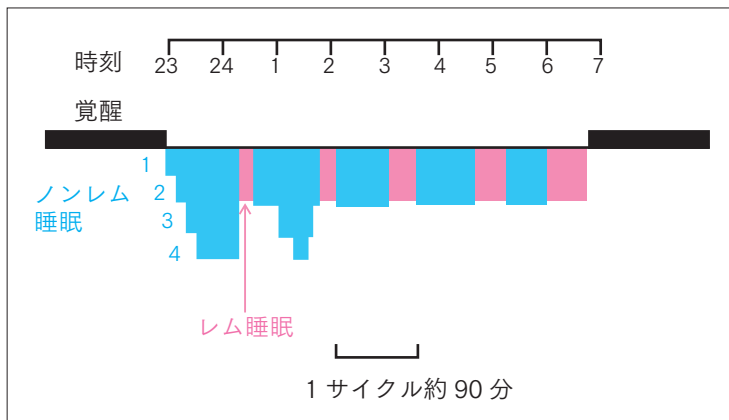


図10 健康な成人の睡眠経過図

くなっていき、90分くらい経つと急にレム睡眠になって、脳波も、目の動きも、筋肉の動きも変わる。それが続くのかと思うと、またノンレム睡眠になる。4～5回交替して、最後はレム睡眠になる。そういう現象が分かってきました。

けれども、これが何を意味しているのか。あるいは107種類の病気があると言いましたが、その病気のときにこれがどういうふうに変まっているのかということも分かっておりません。

プロスタグランジンから睡眠の研究へ

船橋 最近まで、「睡眠」というと脳波の研究が中心でした。脳波を研究している方はたくさんおられましたし、たとえば、睡眠と、青斑核のような脳の特定の領域の機能との関係がずいぶん話題になっていたと思うのですが、早石先生がやられた方法はちょっと違いますね。早石先生は物質のほうから研究されたわけですが、そのきっかけは何だったのですか。

早石 私は30年前まで睡眠のことにはまったく興味がありませんでした。当時はプロスタグランジンというホルモンの研究をしていました。

これは20世紀の中ごろに発見された脂肪性のホルモンで、30ぐらい種類があります(図11)。これを発見した人やそのさまざまな働きを見極めた人7人がノーベル賞を受賞しています。プロスタグランジンは最初は生殖器で見つかりました。プロステート(prostate)というのは前立腺のことです。それが心臓、肺など、体のあちこちにあることが分かってきました。

ところが、プロスタグランジンは脳にあるともないとも書いてない。そのプロスタグランジンが、

当時、私たちが研究していた酸素添加酵素という酵素でできているということから、私たちはプロスタグランジンの研究をずいぶんやっていたのです。ある日、「どうもおかしいな。全身のあちこちにあるプロスタグランジンが、脳という一番大事なところになぜないのか」という疑問を抱き、調べ直したのです。

すると、プロスタグランジンD₂というプロスタグランジンが脳で見つかりました。これはほかの臓器ではほとんど見つかっていませんし、何かに役立ったという記録もありません。いわばマイナーなプロスタグランジンと

言われていたのです。

それで私たちは、「脳の中に、ほかの臓器にはあまりなくて、あまり役に立たないD₂というプロスタグランジンが多いということは、ひょっとすると、プロスタグランジンD₂は脳に固有のプロスタグランジンであって、脳に固有の何か大事な作用をしているのではないだろうか」と考えました。

私たちは、それまであまり生理学のことを知らなかったものですから、大阪大学の生理学の中山昭雄教授と組んで、ごく微量のプロスタグランジンD₂をネズミの脳に注入し、何が起こるか調べてみました。血圧は上がらないか。血管が拡張しないか。ナトリウムが増えないか。腸管が収縮しないか。いろいろなことを調べましたが、何も起こらないのです。

「やっぱりD₂は作用がないプロスタグランジンですね」と言っていたら、この実験の手伝いをしていた助教授の石川洋蔵君と大学院生の上野隆司君が、「先生、どうも変です。ネズミが眠ります。もうちょっと注射してみたらどうでしょうか」と言うのです。それで、だんだん量を増やしながらプロスタグランジンD₂をネズミの脳に注射してみました。するとネズミが眠り始

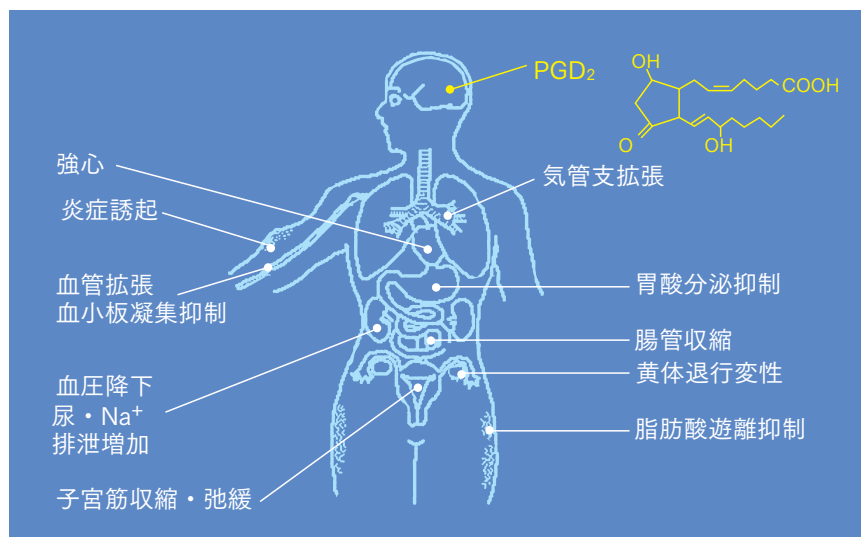


図11 プロスタグランジンの分布と機能



図12 早石先生らの研究が表紙で紹介された『THE FASEB JOURNAL』

めたのです。ひょっとするとプロスタグランジンD₂は眠りに関係するホルモンなのかもしれない、と考えました。

ところで、プロスタグランジンD₂はプロスタグランジンE₂と構造がよく似ていて、構造の似た化学物質にはよく逆の生理効果があるというから、プロスタグランジンE₂にしたら覚醒効果があるかもしれない。そう考えて、今度はプロスタグランジンE₂を注射してみたら、やはり覚醒効果が見られたのです。それで私たちは、プロスタグランジンは実は睡眠ホルモンと覚醒ホルモンだということをすぐに『BBRC (Biochemical and Biophysical Research Communications)』という速報誌に発表したのです。それから間もなく『THE FASEB JOURNAL』という、アメリカのかなり大きな生理学の雑誌の表紙で私たちの仕事を紹介してくれました(図12)。しかし、「プロスタグランジンはいろいろところで大事な役割をしているが、D₂なんて効果があるはずがない」とだれもなかなか信用してくれなかったのです。

吉川 それは何年ごろですか。

早石 1991年ごろです。その論文を発表して、初めて学会でも承認してくれて、どうも本当らしいということになりました。この論文が出て、アメリカの睡眠学会の総会に呼ばれて特別講演をしました。

プロスタグランジンD₂の作用機構

船橋 『THE FASEB JOURNAL』の表紙の図の中にPOA、PHと書いてありますが、あれはどういう意味なのですか。

早石 POAはPreoptic area(視索前野)、PH

はposterior hypothalamus(後部視床下部)で、以前からPOAは睡眠中枢、PHは覚醒中枢があるところだということが解剖学者の実験で分かっていました。だから、そこへ注入しました。

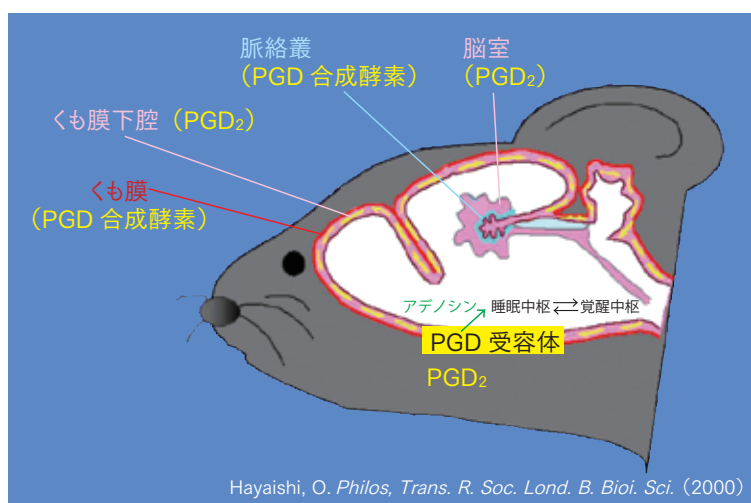
船橋 なるほど。

早石 そうしているうちに、プロスタグランジンD₂がどこでつくられているかが分かってきました。驚いたことに、脳なのです。図13はネズミの脳です。いちばん外の赤いところがくも膜で、桃色のところが脳脊髄液が流れているところです。そして、中の白いところが神経細胞が詰まっているところです。

プロスタグランジンD₂をつくる酵素を精製して、その酵素のRNA、DNA、あるいは酵素タンパク質そのものを染めてみたところ、プロスタグランジンD₂は、不思議なことに、大脳から小脳、前脳など、脳の神経細胞が詰まっているところには、どこにもない。実は図13の赤いところ、脳を包んでいるくも膜にプロスタグランジンD₂をつくる酵素が局在している。そこでプロスタグランジンD₂ができますと、それが外へ排出され、脳脊髄液へ入っていき、脳の中をぐるぐる回ります。そしてどこへ行くかという、脳の下部にプロスタグランジンD₂受容体という、ホルモンが結合して作用するものがあり、ここに集まります。

プロスタグランジンD₂が脳脊髄液の中を流れていって、脳の下部で受容体と結合すると、D₂で活性化されてアデノシンという物質が脳の中に出てきます。このアデノシンが視床下部前部の睡眠中枢に働きかけると、脳全体が眠るわけです。

眠り終わるときは、信号が視床下部前部の睡眠中枢から視床下部後部の覚醒中枢に移され、ヒスタミンという物質が脳の中に出ます。そのヒスタミンが覚醒ホルモンとして働いて、目が覚める。これがごく簡単に見た現在のプロスタグランジンD₂の作用機構なのです。



Hayaishi, O. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* (2000)

図13 プロスタグランジンD₂による睡眠調節の分子機構

いま研究しているのは、視床下部にあるD₂受容体、アデノシンの合成酵素、分解酵素、睡眠中枢の中のアデノシンの受容体、ヒスタミンの覚醒中枢の受容体、それらがいったいどういうもので、どういうふう to 作用して、動きだしたり止まったりするのか、ということ。それを、分子レベルの研究と、ノックアウトマウスといって、特定の遺伝子を不活性化させたマウスを使った研究、たとえば、アデノシンをつくるアデノシン合成酵素をノックアウトするとどうなるのか、あるいは、アデノシンのPGDの受容体やPGDの合成酵素をノックアウトするとどうなるか、などを研究しています。もちろん眠らなくなるわけですが、遺伝子を使って研究すると、いろいろなことが分かってきたのです。

皆さんに馴染みがあるところでは、カフェインです。コーヒーを飲むと寝られなくなるのは、コーヒーに含まれるカフェインがアデノシン受容体の作用を阻害するからです。私たちは、アデノシンA_{2A}というアデノシン受容体の遺伝子をノックアウトして働かなくしてやりますと、アデノシンの作用を発揮することができなくなりますから、マウスが眠くならないということ、遺伝子レベルで証明しました。

こんなふうに、酵素レベル、受容体レベル、遺伝子レベルなどで、この信号はどこからどこへ渡されていって、睡眠が起こる、あるいは覚醒が起こるということが、現在、研究されつつあります。

1999年にドイツのドレスデンで世界睡眠学会総会の第3回大会がありました。そのとき、初めて学会賞をつくることになりました。そうしたら、思いがけず私が第1回の学会賞をいただきました。専門家のあいだでは、私の研究のだいたいのところは間違いがないだろうということになったのです。

大阪バイオサイエンス研究所

早石 私はもうあまり長くはありませんが、この大阪バイオサイエンス研究所³には分子行動生物学部門があり、部長の裏出良博博士を中心に、睡眠研究が行われています。ここの部門の副部長、中国の黄志力博士^{ホアンツリー}は上海の大学の教授です。さらに、ドイツ、フランス、イタリア、アメリカなどの外国人がやってきて、眠りと目覚めをどういうふうに調節しているのかという実験を続けています。それがうまくいけば、107種類もある睡眠病が、せめて半分でも治るようにならないかと思っております。

それから、熱帯アフリカにトリパノソーマ病という風土病があります。これは別名「アフリカ睡眠病」と呼ばれます。トリパノソーマは50分の1ミリほどの長



図14 トリパノソーマ病(アフリカ睡眠病)

さの原虫で、この原虫が寄生しているツェツェバエに刺されると、トリパノソーマが体内に侵入して増殖します。それが中枢神経系に達すると、意識が朦朧として昏睡し、ついには衰弱して死に至るのです(図14)。

私が英王立協会に招かれて睡眠について講演をしたことがきっかけとなり、トリパノソーマ病の研究をしている英サalford大学のビクター・ペントリス教授との共同研究が始まりました。ペントリス教授は、病状が進行すると脳脊髄液の中のプロスタグランジンD₂が普通の人間の100倍から1,000倍以上に増えることを突き止めていました。そのご縁で、大阪バイオサイエンス研究所には10人近いアフリカ人研究者が留学してきました。中でもコンゴ人のブルーノ・クバタ氏は、それまで哺乳類など高等動物だけで見つかったプロスタグランジンD₂が、原虫でもつくられることを突き止めるという画期的な成果を挙げました。

セレンディピティ

船橋 素朴な質問ですが、先ほど石森先生の液性説を説明されましたけれども、もし液性説が正しければ、脳の中に出てくるある物質が睡眠にかかわっている。だから、その物質を探せばいいというので、たとえば、断眠した動物と、断眠しない動物で、どの物質が違うかを探し、その物質を注入して効果を見るというのが普通のやり方だと思うのです。そうではなくて、すぐにプロスタグランジンのほうに行かれたのは、それまでプロスタグランジンをずっと研究しておられて、それが脳にはないという不思議さ、そこから始まったと考えていいのですか。

早石 船橋先生のご指摘のとおりです。これは、近ごろはやりの言葉でいうと、セレンディピティ⁴です。まったく予想もしないで、ほかのことを考えてやってみたら、思わぬ結果が出た。やっている人間も、何か

の間違いじゃないかと思ったのですけれども、学会の人も、やっているわれわれも、その実験をみんなで追いかけてみて、やはり正しかったということが証明されてきたのです。

しかし、本当にこれが正しいかどうかということは実はまだ分からないのです。念には念を入れろと言いますし、こういうものはその上があるのです。プロスタグランジンD₂をつくらせている酵素が確かにあって、われわれはそれを取ってきて結晶化し、それでプロスタグランジンD₂をつくらせることもできるのですが、それでは、その酵素に、「アクティブになれ」という命令を下す上位のものは神経なのか何なのか、それがどこにあるのかということは、まだ分からないのです。

医者立場でいうと、表面に現れている病状を薬で治すのはいいのですが、いちばん元のところを治そうと思ったら、まだ分からない。プロスタグランジンの場合、「局所ホルモン」という言葉がよく使われます。液性物質でホルモンだけれども、普通のホルモンとはちょっと違う。「モジュレーター (modulator)」という言葉を使うこともよくあります。

生理学と生化学の共同

阿部 100年前に石森先生が見つけられた物質は、ひょっとするとプロスタグランジンD₂とか、あるいは、それにすごく関係している物質なのかなと思ったのですけれども、どのようにお考えでしょうか。

早石 それは今となっては分かりませんね。石森先生は生理学の教授でした。生理学というのは物理的な見方をする学問です。私は生化学のほうです。生化学と生理学とは、ものの考え方が違うのでしょうかね。だから、石森先生が優秀な有機化学者を訪ねて共同研究を申し込んでおられたら、少なくともいろいろな物理化学的な性質、その他の性質の記録が残っているはずなんです。それが残ってくれると、それとプロスタグランジンD₂と比較して、これは明らかに違う物質だ、あるいは同じ物質だなどと言えるのですが、それが全然ないのです。

もう一つ、100年前の石森先生の時代は、有機化学はまだ進歩していなかった。それでは生理学は進歩していたかと言われると、恥ずかしいのですけれども。

睡眠の液性調節という現象を、石森先生が最初に発見されて、たくさんの人を使って証明した。これこそいわゆる現象論であって、だから、何が現象で何が本質かと言われると困るけれども、本質に迫るのはやはり生化学でないといけないと私は思います。一方、生理学の先生は、「生理学でない大きな問題はつかめない。生化学は、その物質がああだ、こうだというだけ



図15 多くの弟子を育てた京都大学のランチ・セミナー

である」とおっしゃる。だから、生理学と生化学がうまく共同すると、いい仕事になるはずですよ。

昔、医学部の生理学と薬理学、生化学は、あまり共同研究をしなかったのです。私はアメリカから帰ってきて、京都大学の一番古い生化学の立派な建物に入りました。その建物には真ん中に講堂があって、こっち側が薬理学、反対側が医化学なのです。それで私は、「これをぶち抜いて、生理と薬理と生化学とでしょっちゅう若い人が行き来していっしょにセミナーをやれるようなものにしたいですね」と言ったら、ほかの先生が「絶対にそんなことは許さん」と言われた。私はそのとき37~38歳で、しかも京都大学の教授の中で私1人が京都大学の卒業生ではなかったのも、全然相手にしてもらえなかったのかもかもしれません。

けれども、私がランチ・セミナーを始めて、「医学部でも、どこの方でも来てください」と言ったら、理学部、薬学部、農学部、臨床の人が来てくれました。このランチ・セミナーはアメリカで学んだもので、毎日正午から1時間、弁当を食べながらやります。当番が1つの論文を取り上げ、その着想や方針の立て方、結論を導くに至ったプロセスなどについて発表し、みんなで徹底的に討論する勉強会です。これは「早石道場」と呼ばれて恐れられました。京大の25年間の在任中に600人近くが巣立っていき、そのうち少なくとも150人の人たちが全国で教授になりました。

こころの本質に迫るには？

早石 先生方の「こころの未来」というのは、何をお考えになっているのでしょうか。「こころ」というのは、脳波とかホルモンとか、そういうアプローチとは全然違うのでしょうか。

吉川 まだよく分かりませんが、こころがどこから生まれてくるかを考えると、やはり脳の働きがいちばんベースにあるのは確かだと思うのです。長い間、心理学

は哲学の流れで来ていました。ですが、これからは、脳科学と心理学は少しずつつながって1つになっていくだろうと思います。

ですから、こころの未来研究センターで行っている研究は、おそらく先生のご研究とも、いつかどこかでつながっていくと思います。船橋先生は神経生理学の研究者ですが、同じ研究センターで研究しています。哲学思想の研究、宗教や倫理の研究も、将来的には脳科学の研究とつながっていくのではないかと考えています。

早石 そうなんでしょうね。私どもは、バックグラウンドが化学なのです。それも、私はまったく素人で、化学者といわれるのが恥ずかしい。私は普通のお医者さん程度の化学しか知らない人間なものですから、それをもとにすると、こころというのはアプローチがむずかしい。それこそセレンディピティじゃないけれど、よほど何か予想もしないところでぱっとブレイクスルーができて道が開けるかもしれない。ただ、考えて、本を読んで、いろいろやってどこまで行けるものか。どういうふうにおやりになるのか、興味がありますね。

船橋 先生が睡眠の脳波を示されたときに、「これは現象論です」とおっしゃいましたけれども、私がやっているのはまさに現象論で、動物の脳の中に電極を刺入して、ニューロンの活動を調べて、行動との相関を調べるというやり方です。そういう現象論と、たぶん先生がやってこられたような物のレベル、化学のレベルのものをうまく結びつけないと、われわれが目指しているようなこころの問題とか、あるいは脳を解明できないと思います。だけど、物質をやっておられる方は物質に専念して、そちらのほうの研究をずっとやり続けておられるし、われわれはわれわれで、現象というか、行動と神経活動の相関をずっと調べていて、お互いのコミュニケーションがあまりない。それで、こころを全体的に捉えるというやり方はあまりされていないような気がするのです。

だから、先ほどプロスタグランジンが上位のほうでどういうふう制御されているのか、それが問題だとおっしゃいましたが、たとえば、神経性の調節と、液性の調節がどういうふう協働しているのかというようなことを調べる。あるいは、お互いに調べ合うというようなことをやっていけば、こころの本質に迫れるかもしれないかなと思いました。

早石先生流の研究者の育て方

吉川 早石先生流の研究者の育て方のポイントというか、これが大切と考えておられることは何でしょうか。

早石 私は「運・鈍・根」で、あんまり賢いほうでは



古武弥四郎先生の色紙を手にする早石先生

ないのですが、非常に運がよくて、ティーチャーというよりは、むしろ非常にいいメンターに巡り会えたと思います。

中でも、古武弥四郎先生は、京都大学の元総長の荒木寅三郎先生のお弟子さんです。大阪大学を出ましたが、戦前、日本の生化学者として、トリプトファンの研究で非常に有名な先生でした。

古武先生は、「本も読まなければならぬ。考えてもみなければならぬ。しかし、働くことがより大切である。凡人は働かねばならぬ。働くことは天然に親しむことである。天然を見つめることである。こうして初めて天然が見えてくるのである」という大変有名な言葉を遺されました。

私はこの言葉が好きで、弟子のお祝いなどのときにはそれを書いて差し上げるのです。「天然を見つめること」というのは、あまり本なんか読んだり、考えたりしてもしょうがないということです。実験をして、自然を見て、その中から新しいことが見つかるのであって、どんな秀才であっても忽然と、素晴らしいアイデアが生まれるわけではない。問題はやり方です。

それからもう1つ、ユダヤ教のタルムードの言葉があります。

"From my teachers I have learned much, from my colleagues still more, but from my students most of all."

私はこの言葉が本当に好きです。タルムードというのはユダヤ教のバイブルみたいなものなのですね。私は理事長ではありますが、大部屋の中で研究している人とも、毎日この言葉のようなつもりで接しています。

先生から習ったり、同僚から習ったことも多いけれども、自分の弟子と、何でも思ったことをフランクにディスカッションできるというのがいちばん幸いなことです。

吉川 先生は、90歳を過ぎて、いま何を大事だと考え

ておられますか。

早石 92歳になりますと、もうあまりいい話はないのですが、サミュエル・ウルマンの「Youth」という詩はご存じですか。かなり長い詩なのですが、私はいつもちょっと短めにして紹介しています。

“Youth is not a time of life - it is a state of mind.

Nobody grows old by merely living a number of years.

We grow old only by deserting our ideals.

Years may wrinkle the skin, but to give up enthusiasm wrinkles the soul.”

日本語に訳しますと、「青春というのは、人生のある時期をいうものではありません。それはこころの持ち方です。だれも歳をとる。1年1年歳をとることで歳をとっていくのではありません。自分の理想を捨てることによって、歳をとっていくのです。歳をとると、あなたの皮膚にしわが寄ります。しかし、熱意を失ったら、あなたの魂にしわが寄ります」。

要するに、「青春」というのは、人生の一時期を指すのではない。顔にしわが寄って歳をとるのではなくて、自分の熱意や理想を捨てるためにあなたのハートにしわが寄って、青春を失うんだと。

これはサミュエル・ウルマンがマッカーサーに送った詩としても有名です。

吉川 こころに染みる言葉ですね。

早石 青春真っただ中。そういうところで毎日やっていますが、いつまで持ちますか……。

吉川 また先生のお話を聞かせていただく機会を楽しみにしております。

吉川・船橋・阿部 今日はありがとうございました。

編集部注

1 1939年、大阪帝国大学医学部に入学した早石修先生は、そこで古武弥四郎教授の薫陶を受ける。軍医として出征後、敗戦を迎えて大阪大学に戻り、基礎医学の研究を始める。そのとき古武先生から引き継いだ必須アミノ酸トリプトファンの研究で注目され、留学生として米国に招かれる。生涯の師、アーサー・コーンバーグ教授との出会いを経て、渡米から5年後には米国国立健康研究所(NIH)の部長に就任、酸素添加酵素の研究に打ち込む。

1958年、京都大学から三顧の礼で招かれ、医学部教授に就任。38歳で他校出身、世間も注目する大抜擢だった。着任の翌年には京大化学研究所教授を兼務、61年には医化学第二講座を誕生させ、その教授も兼ねた。京大では教室を刷新、米国で洗礼を受けたランチ・セミナーを始め、門下生から150人を超える大学教授が誕生した。このころ研究していたのが酸素添加酵素によるプロスタグランジンの生合成で、それが睡眠の研究につながっていく。一時は大阪大学教授、東京大学教授も兼任、京大

医学部長も勤めたあと、83年、京大を退官。最終講義の演題は「失敗は成功のもと」。京大在任中に経験した4つの失敗を取り上げ、諦めずに敗因を突き止めて成功に導いた例を振り返った。

2 1983年、京大退官後、大阪医科大学学長に就任、「管理職たる学長が自分の研究をするのは許されない」という反対の声を押し切り、睡眠の謎を解く「早石生物情報伝達プロジェクト」を立ち上げた。全国の大学から60人を超える人材を集め、世界に通用する成果を上げ、また優れた研究者を育てた。

3 1987年、千里丘陵に大阪バイオサイエンス研究所が誕生した。大阪市や大阪の財界が出資する生命科学の基礎研究所で、早石先生は初代所長に就任。外国人スタッフも多く、基礎研究で国際的に通用する人材を育てながら、睡眠の研究をはじめ、多くの研究成果を発信し続けている。

4 思わぬものを偶然に発見する能力。幸運を招きよせる力(『広辞苑』)。「セレンディピティ(serendipity)」という言葉は、18世紀イギリスの小説家ホリス・ウォルポールの造語。彼が子供のときに読んだ『セレンディップの3人の王子』という童話にちなんだもので、セレンディップはセイロン、すなわち現在のスリランカのこと。冒険旅行に出た3人の王子は、書物で学んだ知識は役に立たないことを知り、思いもかけぬ経験を積みながら新しい知識を得て帰国し、祖国を難局から救う。偶然による科学上の発見に対して使われることも多い。

(注記は早石修「私の履歴書」(日本経済新聞2006年3月1日～3月31日連載などをもとに作成)



(2012年8月9日、大阪バイオサイエンス研究所にて。座談会撮影:坂井保夫)