

第 27 回 H A B 研究機構市民公開シンポジウム

抗疲労のすすめ

日時：2015 年 10 月 31 日（土）13:30 ～ 17:00

会場：慶應義塾大学薬学部芝共立キャンパス 記念講堂

座長：楠原 洋之（東京大学大学院薬学研究科教授）

深尾 立（千葉労災病院名誉院長・HAB 研究機構理事長）

開会の挨拶・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 2

深尾 立

（千葉労災病院名誉院長・HAB 研究機構理事長）

疲労・抗疲労の科学・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 5

渡辺 恭良 先生

（理化学研究所ライフサイエンス技術基盤センター）

ストレスと疲労の克服・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 51

六反 一仁 先生

（徳島大学大学院医歯薬学研究部）

日本よ、眠りで疲労大国から脱却しよう・・・・・・・・ 73

田島 世貴 先生

（兵庫県立リハビリテーション中央病院）

総合討論・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 119

閉会の挨拶・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 131

深尾 立

（千葉労災病院名誉院長・HAB 研究機構理事長）

あとがき・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 133

岡 希太郎

（東京薬科大学名誉教授）

開会の挨拶

深尾 立

(千葉労災病院名誉院長・HAB 研究機構理事長)

皆さん、こんにちは。HAB 研究機構理事長の深尾でございます。HAB が何をしているかは、このピンク色の冊子の最初に、HAB 研究機構の広報委員長の岡先生がお書きになったものがあります。これを読んでいただければ大変よく分かりますと思います。

普通、薬をつくることや、いろいろな医学的な研究のために動物実験を盛んに行います。そうして人に使う新しい薬ができたとき、いきなりマウスなどの動物から一足飛びに臨床で人に使うとなりますと、思いもかけない副作用など、いろいろな悪いことが起きることがあります。そのために、いまでは世界的に、動物から人に使う前に、例えば、ヒトの肝臓や皮膚などのいろいろな組織を使って、本当に人に効くのか、副作用はないのかといったことを調べた上で臨床に使うようになってまいりました。

ところが、日本ではヒトの組織を提供していただくことが大変少ないのです。日本人の組織を提供していただけないものですから、いまは仕方なく、アメリカで臓器移植に臓器を提供された方の中から、自分の組織を研究に使ってもよろしいという方々の組織を日本に送っていただいて、日本のいろいろな研究機関にお配りしているのが HAB 研究機構です。HAB の H は Human、A は Animal、B は Bridging で、ヒトと動物の橋渡しをすることを目的とした研究機構が HAB 研究機構です。

現在、続々と新しい薬ができてまいりますが、それらの多くはヒトの組織を使って、いろいろと研究された結果、世の中で皆さんの役に立つようなかたちで市販されるようになっております。私たちは、こういった研究にアメリカ人の組織を使わせていただいているだけでは誠に申し訳ない、何とか日本人も自分たち自身の組織を役立ててもらうような日本にならなければならないと考えております。

現在、臓器移植で臓器を提供されたけれども移植には適さなかったとか、いろいろなかたちで自分の組織を使っただきたいという方の意思を受け止めて、日本でもそういった研究が提供できるような体制をつくろうと、倫理的、法的、医療的ななど、いろいろな面で研究をしております。そのようなことですから、今日お集まりの方々もぜひ、日本の研究のために日本人の組織が使えるような国にしないと世界的に恥ずかしい国になるのだということを知ってご協力いただきたいと思います。

今日は疲労に関するシンポジウムです。日本人の大半は、疲労を感じているという話もございます。その疲労に関するご研究で国際的に大変ご活躍の3人の先生方にお話しいただきます。特に、渡辺先生は疲労に関する国の大きな研究に関わっている日本の疲労研究のリーダーの一人でございます。ぜひ今日のお話をお聞きになって、明日からの皆さん方の生活に生かしていただければ大変幸いです。どうぞよろしくお願い致します。

叢書の目的

HAB 研究機構では身近な病気を主題に取り上げ、実際に治療や予防に当たっている医師や薬剤師、そして製薬企業で治療薬の開発を行っている研究者からご講演を頂く「市民公開シンポジウム」を開催しております。市民公開シンポジウムと本叢書を通じて、医療や医薬品開発研究の現状をご理解頂ければ幸いです。

そして、今日までにさまざまな薬が創り出されてきましたが、癌や糖尿病、認知症など、特効薬の創製が待たれる難病も数多くあります。従来の医薬品の開発方法では特効薬が作れなかった病気が、難病として残ったとも言えます。新しい医薬品の創製に、ヒトの組織や細胞がいかに貴重であり不可欠であるかをご理解して頂きまして、市民レベルで協力していくことの必要性を考えて頂ければ幸いです。

sample

抗疲労の すすめ



疲労・抗疲労の科学

渡辺 恭良 先生

理化学研究所ライフサイエンス技術基盤センター センター長

半年以上持続する疲労（慢性疲労）で苦しんでいる人達が国民の 40% 近く存在するにも関わらず、これまで、「疲労・慢性疲労」に対する本格的な医学・科学の取り組みは少なかった。慢性疲労は、日常生活における様々なストレスの延長線上にあり、未病の最たるもので先制医療の大きな対象でもある。この講演では、疲労とくに慢性疲労の分子神経メカニズムについて解説し、現代少子超高齢化社会に対し、「抗疲労」、すなわち、よりよい疲労回復法や過労予防法について我々が取り組んでいる「健康科学イノベーション」の立場からいくつかの試みについてお話しする。



疲労・抗疲労の科学

渡辺 恭良 先生

理化学研究所

ライフサイエンス技術基盤センターセンター長

略歴

昭和 51 年 3 月	京都大学医学部卒業
昭和 55 年 3 月	京都大学大学院医学研究科博士課程修了
昭和 55 年～ 56 年	日本学術振興会 奨励研究員
昭和 56 年	京都大学医学部附属病院検査部 医員
昭和 56 年～ 59 年	京都大学放射性同位元素総合センター 助手
昭和 59 年～ 62 年	大阪医科大学医学部医化学 講師
昭和 62 年～平成 13 年	大阪バイオサイエンス研究所神経科学部門 研究部長
平成 5 年～ 9 年	科学技術振興事業団 国際共同研究 研究代表者
平成 11 年～ 18 年	大阪市立大学大学院医学研究科 システム神経科学 教授
平成 11 年～ 17 年	文部科学省 科学技術振興調整費 生活者ニーズ対応研究 「疲労および疲労感の分子・神経メカニズムとその防御に関する研究」 研究リーダー
平成 16 年～ 20 年	文部科学省 21 世紀 COE プログラム 革新的な学術分野 「疲労克服研究教育拠点の形成」 拠点リーダー
平成 16 年～ 21 年	科学技術振興機構 社会技術研究『脳科学と教育』 「非侵襲的脳機能イメージングを用いた学習意欲のコホート研究」 研究代表者
平成 18 年～ 20 年	理化学研究所 分子イメージング研究プログラム プログラムディレクター
平成 18 年～現在	大阪市立大学大学院医学研究科 システム神経科学 特任教授
平成 20 年～ 25 年	理化学研究所 分子イメージング科学研究センター センター長
平成 25 年～現在	理化学研究所 ライフサイエンス技術基盤研究センター センター長
平成 25 年～現在	大阪市立大学 健康科学イノベーションセンター センター長

司会者：それではシンポジウムの講演を始めさせていただきます。最初のご講演は、理化学研究所ライフサイエンス技術基盤研究センター センター長の渡辺恭良先生に「疲労・抗疲労の科学」というタイトルで講演をいただきます。それでは先生、よろしく願い致します。

第27回 HAB研究機構市民公開シンポジウム 2015. 10. 31.
「抗疲労のすすめ」

疲労・抗疲労の科学

渡辺 恭良

理化学研究所ライフサイエンス技術基盤研究センター
大阪市立大学大学院医学研究科システム神経科学
大阪市立大学健康科学イノベーションセンター

皆さんこんにちは。渡辺です。ご紹介いただきましたように、私は疲労の研究をずっとやっております。今日は疲労の研究の現状と抗疲労、疲労に打ち勝つ、克服する、疲労を抜き差しならない状態になる前に過労を予防するといったこと

で、「抗疲労」というタイトルを付けています。

私達は、探索型科学 (Exploratory Science) に加え、解決型科学 (Solution Science) を進めます

解決型科学 (Solution Science) は、解決策を創造し、解決策を評価し、解決策を社会実装します

創薬

医療技術

健康科学

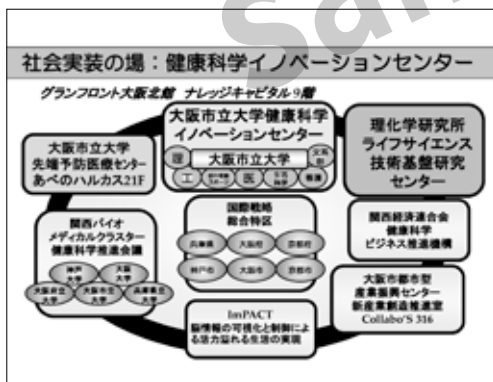
これまで研究、特に医学研究の中では、いろいろなものが、例えば、病気がどのようにして起こるか、あるいは、われわれの体の中でいろいろな機能がありますが、それは、こういったメカニズムで成り立ってい

るかなど、どちらかという、ものを調べる探索型研究といったことをやっております。

ただ、治療や予防など、いろいろなソリューション（解決）を進めていくサイエンスは、もちろん、こういうことが分かった上でソリューションを考えていくので一体化したものではありませんが、医学の領域では特に、より治療を考えて行う、つまり治す。治していくことによって、またいろいろな問題が見つかりますので、それを探索型科学に持っていくということです。

そのようなお薬づくりや、いろいろな診断技術、今日、主にお話するのは、私たちが健康をどのようにして維持するかという健康科学ですが、こういったところの社会実装を目指して研究しています。

<社会実装の場：健康科学イノベーションセンター>



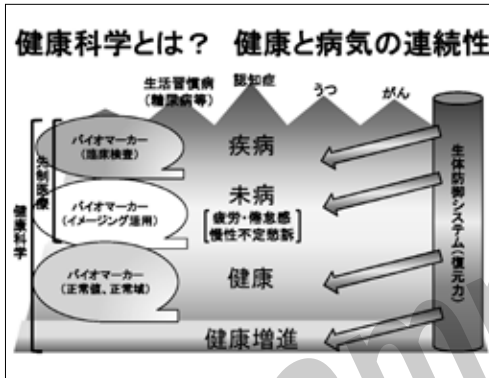
私は理化学研究所と大阪
市立大学にあります。こう
いった研究をそれぞれの建
物の中でやっているとはい
うのですが、それをやはり
社会の役に立たせるため
に実装する場が必要です。
つまり、実際に病院では
ないところで、たくさん
の方々

といろいろお話をし、いろいろなことを一緒にやっていかなくてはけません。

そういう意味で、大阪駅前のグランフロント大阪に2年前ぐ

らいに健康科学イノベーションセンターというものをつくりました。ここに書いてありますように、いろいろな仕組みがあり、例えば、経済界の企業の方々などと、いろいろな産官学連携を果たす場として行っております。

＜健康科学とは？健康と病気の連続性＞



まず、健康科学ということですが、基本的に私たちはいろいろな病気に、非常に不幸にも、なってしまいます。ただ、その前に調子が悪くなる「未病」という言葉を特に東洋医学でよく使いますが、健康が脅かされて病気に向かっている途

中の領域で、「どうも調子が悪いな」というところがあります。今日お話しするのは、主にこういったところの疲労倦怠感や慢性の不定愁訴^{しゅうそ}に関係します。

今日お越しの皆さんは、かなり健康な方が多いと思いますが、健康にもいろいろなレベルがあって、そのバイオマーカーで、正常値や正常域の本当に健康な方と、「ちょっと調子が悪いのだけど」と、疾病に向かっている人とに分かれます。

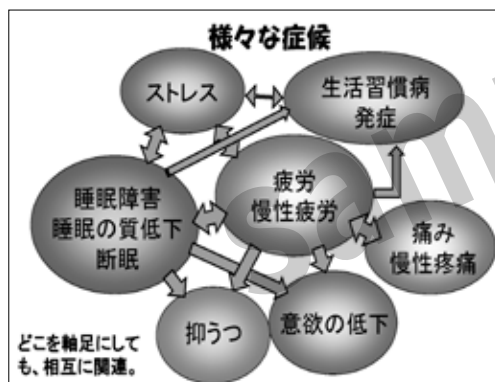
もうひとつの要素は、さらに一生懸命に毎日いろいろな努力をすることによって健康のレベルを上げて健康を増進して、病気や未病に向かわないようにします。

全ては、私たちが体の中に持っている生体防御システムとい

う、復元力で常時、元に戻してあげようとする力が私たちの体の中にあります。

健康科学は非常に広い科学になってきます。これまで医学領域が扱っていた病気や未病の領域から、もうちょっと、こういうところをしっかりとやっていきましょうということで、特に、このようにグラディエントになっている境界領域の復元力を強めることを助けることによって進めていこうというのが、いまの方向性です。

<様々な症候>



皆さんが調子が悪いと自分で思われるとき、どういう症候があるか、どういうことを自分が感じられるかということですが、まず、六反先生が中心にお話しになりますストレスです。

たくさんのストレスがあります。精神的なストレス、運動によるストレスや、今日はちょっと気温が低いですが、少し寒いまたは暑いなど、いろいろなストレスが私たちにたくさん掛かります。これを何とかしようと日々頑張っているわけですが、それがだんだん破綻してきて、例えば、睡眠の質が悪くなってきたり、睡眠障害が起きたり、疲労が重なって慢性疲労になったりします。睡眠の質が悪くなったりストレス過多になったりすると生活習慣病の発症頻度が高いことも、よく分かっています。

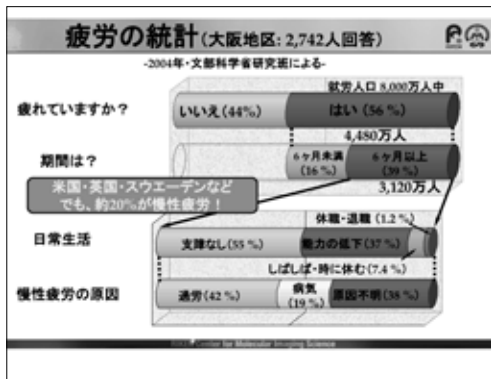
痛みも、きりきりと痛くて、「これは、すぐに医療機関に行かなくてはいけないな」という痛みと、何かじくじくしたり、時々気圧が低くなると痛んだりするけれど「まあ何とか頑張っている」という痛みもあります。意欲の低下や抑うつという、うつ病の前段階といったところもあります。

このようなものは、ここに矢印がたくさん描いてありますが、みんないろいろなかたちで結びついていて、どこの研究をやっている、全てのところにいろいろなことがまたがっていきます。

次にお話しいただく六反先生は日本ストレス学会、臨床ストレス医学会と、いろいろな学会を率いておられます。日本睡眠学会というものもありますし、われわれは日本疲労学会をやっています。ご存じかもしれませんが、他にもいろいろな痛みの学会もたくさんあります。3年ぐらい前から六反先生のご提唱で、みんな一緒になって共通項のところをいろいろと研究、討論しましょうということで、こういった学会が、いま一緒にシンポジウムを行っています。

また、ここには書いてありませんが、皆さんもご存じの抗加齢（アンチエイジング）医学会という学会があり、そういったところとも一緒に健康を増進するためのいろいろな方策を進めています。

<疲労の統計（大阪地区：2,742 人回答）>



これは私どもが文部科学省の研究班をやっておりました2004年の大阪地区の統計で、2742人の方にお答えいただいた無作為抽出のアンケート調査です。100項目ぐらいの質問にお答えいただいております。

主なものをここに挙げます。まず、「疲れていますか？」という質問については、このアンケートを記入している時間帯、たぶん、おうちに帰られてちょっと時間のあるときや休日などに書いていただいていると思いますが、「はい」とお答えになった人が60%弱おられます。この統計は、この5年前にまったく同じ質問紙で、愛知県豊川市で3000人規模の回答をいただいていたときに57%でしたので、そう変わりません。また、インターネットの1000人以上の調査がいくつかありますが、そういったところで見ますと、時々70%という数字が出ることもあります。もちろん、こういうことにお答えいただく時間帯や曜日など、いろいろなことで数字が違いますが、だいたいはこちらの方が疲れているという感覚を持っておられます。

一番問題なのは期間です。6か月以上の疲れを「慢性疲労」といいます。医学では、3か月以上同じような症状が続く場合に「慢性疾患」といいますが、疲労の場合は6か月以上としています。これは何と全体の39%で、40%近い方々が半年以上どうも疲れが抜けないと感じておられます。

他の国は、例えば、米国、英国は同じぐらいの規模ですね。イギリスはロンドン郊外 1 万人規模のデータで、だいたい 20% ぐらいが 6 か月以上の疲労です。日本は多いのかどうか質問の微妙なニュアンスですね。日本は「疲れている」と、むしろ言いやすい国なのかもしれません。

では、この慢性疲労の方々が日常生活でどういう問題を抱えておられるかというと、半分強の人は、「まあ、何とか頑張っています。作業能率や作業能力の低下はありません」と、疲れているけども何とか頑張っています。ただ、半分近くの人たちが、やはり、どうも元気なときに比べて作業能率や能力が低下していると実感していきまして、8% ぐらいの人が、休職や休学をしたりして時々休まないとやっていけません。

この 8% と 40% 弱を掛け算していただくと、だいたい 3% ぐらいになります。全体の 3%、つまり、100 人中 3 人ぐらいの方は、医療がちゃんと手を差し伸べて何とか回復していただかなければいけない方々になりますし、慢性疲労の約 50% で作業能力の低下を感じている方々も何らかの対策をほしいと思っておられるのも間違いありません。

では、原因は分かっているのでしょうか。病名が付いている、がんや慢性肝炎など、いろいろな病気で疲労、倦怠感が起こっているのは 20% に満たないぐらいです。つまり、原因不明の方が 40% 近くおられます。ハードスケジュールだった、このところ非常によく働いたという人たちが 42% おられますが、この方々も体の原因は何なのか？ はほとんど分かっておりません。

<‘疲れ・倦怠’って、なに？>

‘疲れ・倦怠’って、なに？

研究上では、作業能率の低下状態として定義

1. ‘休め’を命ずる重要な生体警報(アラーム)
2. ストレスが重積して陥る状態
3. 多数の病気の下地(未病) → 先制医療
4. 多数の疾患で見られる症状の一つ

疲労・倦怠感:プライマリーケア主訴の第2位

疲れや倦怠とは何か。皆さんも疲労されることはありますので、あまり説明は要らないですね。こういった研究や医学的ないろいろなことを極めていくためには定義が必要です。研究の上では「作業能率が低下している状態」と定義してお

ります。これは日本疲労学会の定義です。

なぜかという、もちろん皆さんは、「疲れているけど、パフォーマンス（作業能率）は100%に近く、頑張っているよ」とおっしゃいますが、それをしばらく頑張っても、そのうちパフォーマンスが落ちてきます。その状態を疲労と呼びます。そうすると疲労が測定できるんですね。客観的に、これぐらいのパフォーマンス低下が起こっていると言えるのです。そういう状況の「疲労」は一応、数値化できますので、それを使って、いろいろな疲労克服を考えていくことについて、これからお話ししていきます。

ただ、皆さんが疲労を感じるということが非常に重要です。これを感じることによって、「一生懸命やっていたけど、ちょっと疲れてきたから、この辺で休憩しようか、気分転換しようか」と、私たちは休みます。これは非常に大事なことです。

生体警報装置、あるいは、アラームと書いてあります。そのような警報装置がないと、われわれは、やみくもに働いたり、寝なかったり、いろいろなことをして、やがて重篤な状態、例

えば、過労死などという状態になってしまいますから、疲労が感じられることは、ある意味健康な証拠です。

疲労ということをいっぺいながら健康というのも変ですが、皆さんが健常であれば、疲れたら疲れたということが、きちんと感知できます。私たちの体の中で、どういう異常が起きているかをちゃんと把握できることは非常に重要になってきます。

簡単に休んで治る疲労、例えば、一晩寝れば治る疲労は、別に対策を立てる必要はありません。皆さんが活動すると疲れるのは当然です。そのメカニズムは、また後からお話しますが、そういう疲労が元に戻ることが大事で、元に戻すために休憩をする、睡眠を取ることが大事です。

ストレスとの関係では、ストレス研究をされておられる方は疲労研究の人たちのだいたい 10 倍ぐらいいて、「疲労はストレスの延長でしょう」とおっしゃいます。確かにストレスが重積して陥る状態を疲労と言っていますので、どちらかというところストレスは原因に近く、疲労はそれによって起こるある状態のことを指すと、われわれは説明しています。

また、たくさんの病気の下地である未病ですが、先ほども言いましたように、皆さんが病気になっていくときに、最初にまず感じるのが痛みや気だるさ、疲れ、もうちょっとあげれば肩こりなど、いろいろなことを感じて、「ちょっと何とかしなければ」と言われます。

こういうことを使って、いまは先制医療といわれますが、先んじて、いろいろなところを元に戻す、治して、病気にならないようにする、そういったところのひとつの大きなターゲットになっています。

sample

抗疲労の すすめ



ストレスと疲労の克服

六反 一仁 先生

徳島大学大学院医歯薬学研究部 病態生理学分野 教授

ストレス・ストレス関連疾患の評価を遺伝子のレベルから研究しています。また、受験や仕事のストレスでお腹の調子を悪くしてしまった方も多いかと思いますが、脳と腸が互いに連絡を取り合って生体を維持する「脳腸相関」と呼ばれる機能を活用し、整腸作用に加え、ストレスも緩和するという研究もしております。



ストレスと疲労の克服

六反 一仁 先生

徳島大学大学院医歯薬学研究部 病態生理学分野 教授

略歴

昭和 54 年 3 月	京都府立医科大学医学部医学科卒業
昭和 54 年 5 月	沖縄県立中部病院 研修医
昭和 57 年 5 月	国立循環器病センター レジデント
昭和 59 年 4 月	京都府立医科大学大学院医学研究科入学
昭和 63 年 3 月	博士（医学）（京都府立医科大学）
昭和 62 年 12 月	デュッセルドルフ大学生化学第一研究所 リサーチアソシエート
昭和 63 年 7 月	米国ペンシルバニア大学小児科インストラクター
平成 2 年 2 月	京都府立医科大学 助手
平成 3 年 10 月	同講師
平成 4 年 3 月	徳島大学医学部 助教授
平成 15 年 10 月	現職

所属学会

日本ストレス学会（理事）、臨床ストレス応答学会（幹事）、日本消化器病学会（評議員）、日本消化管学会（評議員）、米国消化器病学会フェロー、米国生理学会

研究テーマ

ストレス応答のゲノミクス・エピジェネティクス
ストレスバイオマーカーの探索

司会者：次の講演は、徳島大学大学院医歯薬学研究部、病態生理学分野教授の六反一仁先生です。本日は「ストレスと疲労の克服」というタイトルを頂戴しております。では、先生、よろしくお願い致します。



初めまして、徳島大学の六反です。変わった名前ですが、これを機会に覚えていただければと思います。

今年の春まで「ストレス制御医学分野」という、国公立大学の医学部医学科では唯一「ストレス」が付いた分野を担当しており

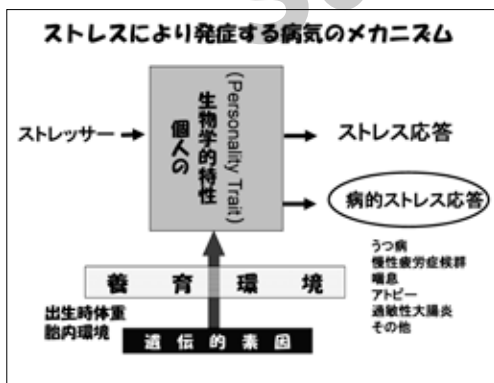
ました。今年度から病態生理学に分野名が変わりましたが、ストレスと遺伝子の研究を行っています。15年ほど前に、ヒトの全遺伝子の発現を一度に測定できるDNAチップという技術が確立されました。この技術を用いて血液の遺伝子発現を調べてストレスを評価するという試みを世界で初めて行いました。

遺伝子を用いたストレス評価というと何か難しい話になるのではないかとお考えになるかも知れませんが、一般市民の皆さまにも分かりやすくお話をさせていただきます。また、実際に毎日の生活の中で役に立つ情報を提供できたらと考えています。最近、乳酸菌の研究もやっております。この市民公開セミナーでも腸内細菌の話題が取り上げられたようですし、最近テレビなどでも腸内細菌の話題が取り上げられ大変注目されています。

多分皆さまの関心も強いだろうと思います。われわれの乳酸菌の取り組みも紹介させていただきます。

最初にストレスをどう理解すればよいのかについて話をさせていただいてから、乳酸菌の話に移っていききたいと思います。しばらくは少し難しい生理学の話になりますが、少し我慢をさせていただいて、後半の部分では、腸の環境を良くしたらなぜ元気で幸せな気分になれるのかについてお話しさせていただきます。興味を持っていただければと思います。渡辺先生のお話のなかで、慢性疲労症候群の発症には様々なストレスが関係しているとのお話がありました。ストレスに対する反応は個人により大きく異なり、同じストレスに遭遇しても、病気になる人と、ならない人がいます。病気を発症する人はごく一部の人だけで、多くの方はストレスを克服していきます。その差は何が原因なのかについて話を進めていきます。

＜ストレスにより発症する病気のメカニズム＞



ストレスに脆弱で、病気を発症しやすい人の特徴について説明します。

まず、遺伝的な素因が考えられます。多くの場合は、ストレスに対する心身の反応を調節する遺伝子の働きが、変異などによりうまく働いていない場合

です。この遺伝的な素因以上に重要なのは育ってきた環境です。それには、お母さんのおなかの中にいるとき、生まれたときの

成熟度（出生時体重など）も関係します。いまシリア難民が大量にヨーロッパに流出していますが、妊婦さんが紛争地域などで食べ物もなく、逃げ回っているような過酷な環境に遭遇すると、生まれてきた子どもには、成長する過程で行動異常を伴う確率が増えてくることが知られています。過酷な胎内環境や低出生体重は、将来ストレス関連疾患を発症するリスクを上げるのです。

生まれてからの養育環境はさらに大切です。一人一人が異なった遺伝子の特徴をもち、それぞれ異なった環境で育ち、皆さん一人一人に多様な生物学的な特性が形成されます。これを Personality Trait（生物学的特性）と言います。社会のなかで問題なく生活ができて、ある正常な範囲である場合は、ストレスに対して普通のストレス反応が起こります。

これまでの遺伝子発現の研究の中から、ストレスが契機で病気を発症した人は、明らかに普通の人がストレスを感じたときとは違う反応が見られることが分かってきました。これをわれわれは「病的なストレス反応」と呼んでおります。

ストレスを引き起こす原因（ストレッサー）には様々な種類があります。また、多くの病気が発症する契機となる原因のひとつとして様々なストレスがあります。こうしたストレスに対して十分対応できない、いわゆるストレス脆弱性をもった人は、その人の持っている遺伝子の特徴に応じて、意欲がなくなる人（うつ病）、病的な疲労を訴える人（慢性疲労症候群）、過剰な炎症反応が起こって喘息やアトピーを引き起こす人や、今日お話を少ししますが、おなかの調子が悪くなる人（過敏性腸症候群）がいます。私たちは、ストレスの評価を行う上で最も重要なのは、このような病気に結びつく病的なストレス反応を検出することだと気付きました。

<進化がもたらしたヒトの特徴>



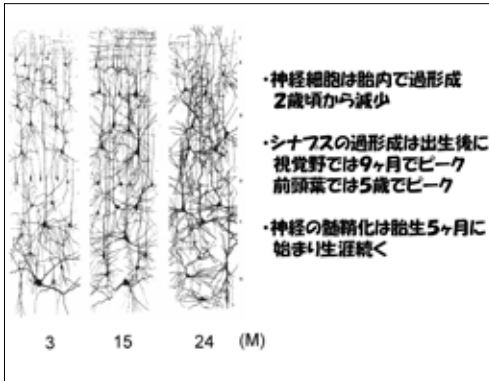
遺伝的な素因に加えて、養育環境がいかに大切であるかについて、もう少し説明します。

われわれ霊長類は、進化の過程で胎児化の方向を選択したのです。例えば、シマウマなどの動物は、生まれた直後はヨタヨタし

ていますが、すぐに立ち上がり母親のあとを追って走り出します。ヒトの場合、生まれた新生児の脳がまだ出来上がっていませんから、原始的な反射しか起こせません。手に指をあてがうとぐっと握り返すとか、抱っこをしたら手足を伸ばしてびっくりするといった原始的な反射しかできない脳が、ゆっくりと時間をかけて神経ネットワークをつくり上げていきます。

さらに、「こんなときに、こんなことを言ったら人を傷つける」とか、「みんなから非難されて自分が窮地に追い込まれる」といった社会生活を送るために重要な知恵であるソーシャルインテリジェンス（社会知能）を司る脳部位も分かってきました。社会知能を司る脳部位として、認知や情動に関係した前頭葉眼窩皮質、扁桃体、上側頭回^{がんか}などが知られており、こういった社会脳を司る部位は、うつ病^{じょうそくとうかい}に関係する部位とも一致します。

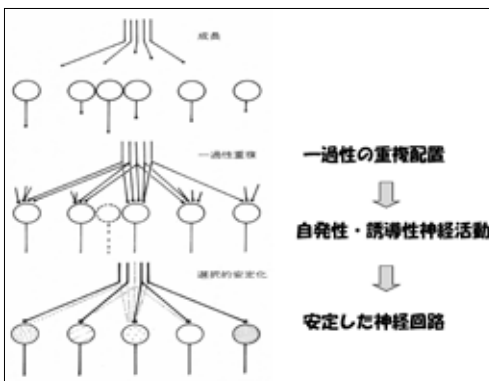
<ニューロンネットワークの形成>



ヒトの場合、脳の働きを担う神経細胞は胎内で急激に増加して、生後2歳前後をピークに減少していきます。この間、神経細胞は数を増やすと同時に、神経線維（軸索）を伸ばして複雑なネットワークを形成します。神経細胞の

ネットワークが完成するのは脳の部位によって時間差があります。例えば、大脳皮質の視覚野では生後9か月に、大脳皮質の前頭葉では5歳をピークに形成されます。神経の軸索を絶縁している髄鞘は生まれてからずっと長い間つくられてきます。こうした脳が形成される段階で悪い環境にさらされると、正常な発達が障害されるリスクが増大します。

<ネットワークの刈り込み>



もうひとつ大事なことは、神経と神経をつなぐネットワークは、最初、複数のネットワークが形成されます。そのうちに、最も重要なネットワークだけを残し、その他の不要なネットワークを消滅させる、いわゆる刈り込みが行われます。

＜ライフステージにおけるストレスと脳＞

	胎児期	新生児・乳児期	思春期	成人	老年
脳発達 下層・感覚系	プログラミング	分化	統合系発達、ラフネス インテグレーション	維持/修繕	維持/修繕
脳神経伝達物質 (モノアミン系・GABA)	?	発達との関係 過剰	↑↑ ↑↑	うつ病 PTSD	認知障害 PTSD

神経細胞の増殖、ニューロンネットワーク形成、刈り込み、可塑性

(Nature Rev Neurosci 2008)

ライフステージにおけるストレスと脳

このころの発達 ← 生活習慣 ← サカスフルエイジング →

ストレス: 胎児期 新生児・乳児期 思春期 成人期 老年期

	胎児期	新生児・乳児期	思春期	成人	老年
脳細胞	分化	統合乳通連・ラウフ シナプス形成	維持/修剪	維持/修剪	維持/修剪
前庭系	?	得意との関係 過剰	?	うつ病 PTSD	認知障害 PTSD
海馬					

神経細胞の増殖、ニューロンネットワーク形成、刈り込み、可塑性

(Nature Rev Neurosci 2008)

親から生まれた子どもは、ストレス応答を引き起こす視床下部・下垂体・副腎軸の異常がみられる場合があります、これを「胎児プログラミング」といいます。

実は、ストレスにさらされる時期
達に重要な年齢だと、その脳部位の

— 58 —

が経った後でも、ストレスによりその脳部位の機能異常が病気として現れる場合があります。

例えば、不安を感じる扁桃体、記憶を司る海馬、前頭葉は学習や認知を司る前頭葉が形成される時期にストレスにさらされると、年月を経て、それぞれの脳部位に関連して、気分障害、記憶障害、認知障害などが起こると説明されています。先ほど説明した刈り込みは生まれてから2歳前後と思春期とに起こりますが、2歳ごろまでに見つかる自閉症の子どもの中に、頭囲が大きく刈り込みが正常に行われていない集団の存在が示唆されています。また、思春期に発症する統合失調症は、神経ネットワークの刈り込みがうまくいかず、ネットワークの脆弱性から見えないものが見えたり、聞こえないものが聞こえたりする幻覚が起こるのではないかと説明する学者もいます。

<遺伝子と環境の相互作用>

遺伝子と環境の相互作用

- ・ ドーパミンセフター (DRD4とDRD2) の多型：
両方を持っている場合には新規探求傾向
(Noble et al. Am J Med Genetics 1998)
- ・ モノアミンオキシダーゼA (MAOA) プロモーターの低活性型多型(男子)：
悪い養育環境に高感受性、大人になってから反社会的行動
(Caspi A et al. Science 2002)
- ・ セロトニントランスポートター遺伝子 (5HTT)-linked polymorphic region (5HTTLPR) のs型とl型：
s型はライフイベントストレスに高感受性 (Caspi A et al. Science 2003)
- ・ 胎児期と幼児期のストレス：
思春期や大人になってからの視床下部・下垂体・副腎(HPA)軸の異常
(Wolberg & Seckl, J Neuroendocrinol 2001)

ある遺伝子に特定の変異（多くの場合は一塩基多型）があると、将来の病気の発症を含めてあるリスクが高まるという研究成果が、2000年前後に相次いで報告されました。

最初に発表されたのは、ドーパミン受容体の多型

に関するものです。脳の神経伝達物質であるドーパミンの受容体にはいくつかのタイプがあります。その受容体の4型と2型の遺伝子の両方の遺伝子に変異を持っている場合には、「理由も

なく目新しいものに興味を抱く」新規探求傾向が強くなります。

それから、カテコラミンやドーパミンなどの神経伝達物質を酸化するモノアミンオキシダーゼという酵素があります。この酵素の遺伝子の発現が低下するような多型を持っている男子は、幸せな環境で育てば何もないのですが、幼少時に虐待等の悪い環境にさらされると大人になってから反社会的な行動を起こすといったことも報告されました。

一番有名なのはセロトニントランスポーター遺伝子の多型です。神経伝達物質であるセロトニンが放出された後、再びセロトニンを取り込む輸送体の遺伝子ですが、この遺伝子の発現を調節する場所（プロモーターと呼ぶ）が長いタイプ（L型、long型）と短いタイプ（S型、short型）の2つのタイプがあります。2003年、Caspi という研究者が2万人のニュージーランドの若い女性を対象に調査を行い、S型の女性は、L型の女性に比べて、失恋などの辛いライフイベントにさらされるとうつ病になりやすい、という衝撃的な発表をしました。「うつ病の原因はこれだ」と言って世界中で様々なストレス関連疾患患者の調査が行われました。しかし、どうもこの変異はいろいろなストレスに対する感受性を決めているだけだということが分かりました。日本人は半分近い人が何らかのヘテロ（SL型）、あるいはホモ（SS型）であることも分かりました。日本人のような農耕民族は、他人の目に敏感で、自分を抑え、周りに気を配って協調できる性格が社会で尊重され栄えてきた結果とも考えられます。空気が読めない自分勝手な人は疎外されてきたのでしょう。その結果、大震災の現場でも、整然と並んで辛抱強く配給を待つ特異な民族になったのかも知れません。逆に、感受性が高い民族は傷つきやすいでしょうから、日本人にうつ病による自殺者が多いのもそのためかも知れません。

sample

抗疲労の すすめ



日本よ、 眠りで疲労大国から脱却しよう

田島 世貴 先生

兵庫県立リハビリテーション中央病院

子どもの睡眠と発達医療センター 医長

疲れているのに睡眠が浅く、疲労が回復しないことはよく経験します。また、慢性疲労症候群患者の多くが何らかの睡眠異常を抱えていることから、睡眠を慢性疲労症候群の診療・研究の切り口と考えています。睡眠中の副交感神経の働きが弱いために疲れが回復しないことが分かってきました。講演ではこの睡眠と疲労の関係について解説します。



日本よ、 眠りで疲労大国から脱却しよう

田島 世貴 先生

兵庫県立リハビリテーション中央病院
子どもの睡眠と発達医療センター 医長

略歴

平成 10 年 佐賀医科大学（現・佐賀大学）医学部卒業
平成 10 年 熊本大学医学部発達小児科 入局
平成 11 年 健和会大手町病院 小児科 研修医
平成 12 年 熊本大学大学院医学薬学研究科小児発達学 入学
平成 16 年 熊本大学大学院医学薬学研究科小児発達学 単位取得退学
平成 16 年 公立多良木病院 小児科 医師
平成 17 年 大阪市立大学医学部附属病院 疲労クリニカルセンター 研究医
平成 18 年 関西福祉科学大学健康福祉学部 講師
平成 21 年 兵庫県立リハビリテーション中央病院
子どもの睡眠と発達医療センター 医長

所属学会等

日本疲労学会、日本睡眠学会、日本小児科学会、日本小児神経科学会、日本発達神経科学会、International Association for Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalomyelitis Fatigue: Biomedicine, Health & Behavior 編集委員

司会者：今日の3つ目の講演を始めさせていただきます。演者の先生は、兵庫県立リハビリテーション中央病院 子どもの睡眠と発達医療センター医長、田島世貴先生です。「日本よ、眠りで疲労大国から脱却しよう」というタイトルでございます。それでは、先生、よろしくお願い致します。

**日本よ、眠りで
疲労大国から脱却しよう**

兵庫県立リハビリテーション中央病院
子どもの睡眠と発達医療センター
田島 世貴

皆さん、ちょうど、だいぶ眠い時間になってきているかと思いますが、少しお付き合いください。私の大先輩の先生方の後に、たいそうなタイトルを付けて、若造がしゃしゃり出てきたような感じになっておりますが、いまの日本の眠りの

状態は、あまりよくなくて、それを少し変えていくことで日本という底力が出てくるのではないかと考えています。そういうところを少しお話しさせていただきます。

私は小児科医です。小児科医が、なぜ疲労なのか、なぜ睡眠なのかということについてですが、日本の子どもたちは世界的に見ても、これは大人も本当は同じなのですが、非常に睡眠不足です。睡眠不足が積み重なることで、日本の子どもたちは疲労状態に陥ったり不登校になったりしています。

そういう子どもたちを診療したり、研究したりしている中で、渡辺先生方と一緒に仕事をさせていただくことになりました。

その中でいろいろ得たものや、皆さまと共有したい日本の現状などを今日お話ししていきたいと思っています。

今日のお話

- 日本は、睡眠不足大国であると同時に疲労大国であった
 - 睡眠や疲労の現状と、それらによる経済損失
 - 自分の睡眠問題や疲労状態を見てみましょう
- 夜間の自律神経機能が疲労回復のカギ
- 眠れば疲労状態になるのを予防できるのか？
 - 小学生での睡眠教育が教えてくれるもの
- 睡眠12か条でより良い眠りを

まず、睡眠不足大国であり、同時に疲労大国である日本の現状を少し見ていきたいと思います。

「日本人は寝ていませんよ」という話をするだけでは、あまり、ぴんとこないと思いますので、ちょっと下世話な話になりますが、

分かりやすくお金に換算して紹介したいと思います。そういう社会的現状と比較するために、自分個人がどういう状況にあるのかを簡単な方法で見るものを持ってきました。それで皆さんに、ご自分の状況を確認していただきたいと思います。

自分がどういう状況にあるかを少し頭に置きつつ、実は、夜間の自律神経の機能が疲労回復の鍵であることが疲労研究の中で分かってきましたので、それを紹介します。

また、眠れば疲労状態になるのを防げるのかという話ですが、それを私の恩師である三池先生が実際にいくつかの自治体で実践され、非常に大きな成果を上げていますので、どのような取り組みで、どんな変化が起きたかを紹介したいと思います。

最後に、いま厚生労働省のホームページでも見られるようになっていますが、睡眠の12か条というものがあります。よりよい眠りをするために、どういうことをわれわれ医療側から皆さ

まにお伝えしているかを紹介していきたいと思います。

< Earth's City Lights, NASA >



これは NASA の夜の部分の衛星写真です。正直に言うと、私の話は、ほぼこの1枚で説明が全部終わってしまうような話です。見ていただいで分かりますように、日本では海岸沿いに人が住んでいますので、明かりがついているところを辿

るとほぼ国の形が分かってしまうような状況です。

ここは韓国のソウル辺りですね。台湾や中国の都市部も明るいですね。韓国の上、すこんと抜けているのは北朝鮮で、やはりエネルギー事情が悪いのだと思います。このように、その国の経済状態といったものが衛星写真に凝縮されています。

これは喜んでばかりもいられません。これだけ明かりがついているということは、それだけ夜、起きている人たちがいて、その人たちが活動するのを支えている産業の人たちも動いていることになります。つまり、誰かが寝ていない世の中だということですね。

日本は、すごく豊かになったと思います。それは、皆さまをはじめ、日本の成長をずっと支えてきた人たちのおかげだと、私は本当に感謝しなくてはいけない立場だと思っています。でも、便利になり、豊かになり、その利便性と引き換えに何かを失っ

ていませんかということを私は考えるのです。

これだけ起きているということは、人間は睡眠時間を削るしかありません。睡眠時間を削ってしまって、利便性という幸せは手に入れましたが、どこかしら、苦しさも逆に背負っていませんかということを、いま医療の中で感じています。

＜記事：深夜 23 時 幼児はこんなに街にいる＞



これは私がつくったスライドではなくて、私の恩師の三池先生がいつも出すもので、女性セブンは愛読書だそうです。小児科なものですから、こういうものを出すのですが、夜中に子どもさんたちが、23時、24時になってもコンビニ辺り

にいるとか、集合商業施設のフードコートに子どもさんがいたりします。これを簡単に「これは虐待だ」と言っているのかということを考えてしまいます。

私も結婚する前までは正直、虐待だと思っておりました。今は結婚し、子どもが3人います。子どもたちが小さいころ、私は大阪市立大学で仕事をさせてもらっていまして、やはり人の役に立っていることがうれしくて仕事を頑張っているわけです。

例えば帰ってくるのが夜の9時、10時、11時のときがあります。その時間に1歳、2歳ぐらいの長男坊が、「パパ、パパ、遊んで」と言えば、それは、もうかわいくてしょうがなく、

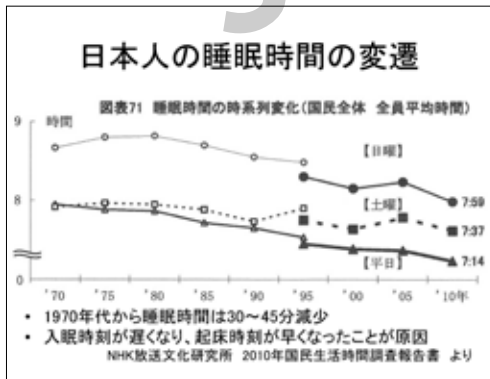
遊んであげたくなります。

私は睡眠不足のせいで病気になった子どもたちを見ている立場ですから、本来ならば寝かせてあげなければいけないのですが、そんなに待っていたんだなと思うと、ついつい相手をして、子どもの睡眠時間を奪ってしまうわけです。

それは親のエゴではないかと言われると、自分の中では葛藤があります。子どもが父親と遊びたい気持ちをないがしろにして、「おまえ、寝なきゃ駄目なんだ」と突っぱねていいものかということのを思いました。

ですので、これを全部、悪だとはいえないと思うのです。そうではなくて、親が子どもと一緒に寝られてハッピーになるような世の中に、仕組みを変えていかなければいけないのではないかなとも思っています。

<日本人の睡眠時間の変遷>



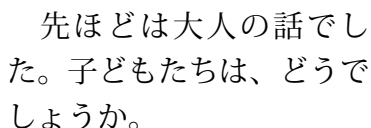
日本人の睡眠時間が、どう変わってきているかを少し紹介したいと思います。

1970年代から2000年に向けて、睡眠時間が週末でもどんどん短くなっているのが、ここに出ています。1970年代から比べると睡眠時間が、だいたい30分

から45分ほど減っているといわれています。寝る時間が遅くなって、なおかつ起きる時間も早くなったというダブルパンチ

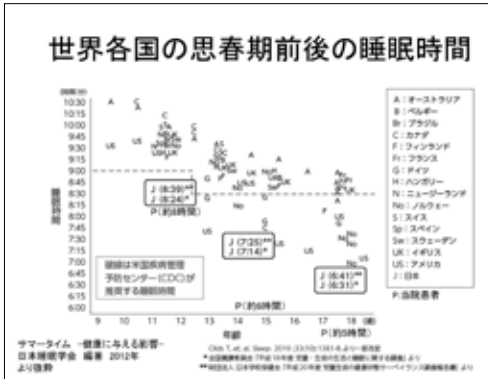
お仕事をどんどん頑張ることで日本は経済成長を遂げてきたわけですが、そのために日本人は睡眠時間を犠牲にしてきています。

乳幼児期の睡眠時間国際比較



日本は0歳から3歳も、3歳から6歳も、ほかの国に比べると、かなり短いほうにあることは見てお分かりいただけると思います。特に0歳から3歳までの子の睡眠は、かなり短いですね。日本と韓国は突出して短い状態で、大人だけではなく、子どもの睡眠時間も短い状態になっていることが分かります。

＜世界各国の思春期前後の睡眠時間＞



思春期ぐらいになってきたらどうでしょうか。

これは9歳から18歳までのグラフです。すごく字がごちゃごちゃとして見にくいですが、この資料は、日本睡眠学会のホームページ内に、サマータイム制度が日本人にとっては害に

しかならないということを訴えるためにつくった資料があって、自由にどなたでも見られるようになっているもので、その中からお借りしたものです。

文字で書いてあるのが、どこの国の、どの年齢の子どもたちが、どれぐらいの睡眠時間で寝ているかを表したものです。日本人(J)は、ほかの国の子どもたちよりも睡眠時間が短いですね。小学校、中学校、高校、全部そうです。

この点線で引いてあるのが、先ほど渡辺先生のお話にも出てきたアメリカのCDCが推奨する睡眠時間です。たぶん皆さんが聞いたら、えっと思われるかもしれません。小学校でも9時間寝てください、中学生でも8時間半は寝なさいとアメリカでは推奨しています。日本の子どもたちはどうでしょうか。そんなに長く寝ている子は、然程いないのではないかと思います。

うちの子どもは小学校になりまして、長男坊には「9時には絶対、寝ろ」というのをいまでも通しています。いま小学校6年で来年から中学生ですが、9時から7時までは、できる限り寝かせるようにしています。さすがに高学年になると、いろいろ

ろな事情で10時ぐらいになる日が週に2日か3日ぐらいはできますが、どんなに遅くても10時です。9時には寝かせるようにしています。

私自身が、すごく長く寝ないと駄目な人間だったんですね。高校生のときに10時には寝て、朝の7時に起きていました。それ以上、短くすると頭が働かなかったんですよ。その代わり、夜寝るために、学校から帰るまでの間に、みんなで手分けして宿題を終わらせて、まあ、手分けするのが自分の勉強になっているかという問題はあるんですが、それでも集中して、そこでやり終えて、帰ってきて、やっていくというような生活をしていました。おそらく自分の息子も同じように睡眠時間が短いと駄目だろうと思いましたので、しっかり寝かせるようにしていました。

おかげで、たぶんうちの息子はあまりストレスに強くない人間だと思うのですが、いまのところは元気に過ごしておりますので、やはり寝かせることが大事なのかなということは自分の子育ての経験としても思っています。

私の病院で入院している患者さんたちの入院までの平均睡眠時間（P）は、こんな感じです。小学校の子で8時間ぐらい。これはあまり差がありませんが、中学校になったら途端に差が開き始めて、平均で1時間以上も差があります。

高校生の子は5時間ぐらいしか寝ていません。それでは身がもたないでしょうねということです。1時、2時に寝て、朝6時、7時に起きて学校に行くという生活を毎日のようにしている。大人でも、この生活を続けたいしんどいと思います。これで体調を崩さないほうがおかしい、よく耐えている子がいるなど思います。

sample