

## 睡眠の調節とプロスタグランジン

松村人志<sup>1)</sup>

1) 大阪バイオサイエンス研究所第2研究部 (分子行動生物学)

## Sleep regulation and prostaglandins

Hitoshi Matsumura<sup>1)</sup>

1) Department of Molecular Behavioral Biology, Osaka Bioscience Institute

### 要約

睡眠は、脳の機能と生体の内部環境を維持するために必要不可欠な生理現象のひとつであると予想される。ここでは、睡眠の脳内調節機構について、特にプロスタグランジン (PG) に関する主だった知見について述べた。PGD<sub>2</sub>は睡眠を促進する作用があるが、その作用部位がラットでは吻側前脳基底部の腹側脳底領域に存在する。さらにこの近傍の嗅結節や側坐核と呼ばれる部位にアデノシンA<sub>2a</sub>レセプターが多く存在していることが報告されているが、同部位でこのレセプターアゴニストがPGD<sub>2</sub>と同等の徐波睡眠促進作用を示すことも明らかになった。PGD<sub>2</sub>を脳内で合成している酵素、PGD合成酵素は脳表に豊富に存在し、また脳脊髄液中にはβ-トレースとして知られる蛋白質としてアルブミンに次いで多く存在している。他方、PGE<sub>2</sub>はその体温上昇作用とは別に、覚醒の維持に生理的に関与している可能性が示唆されている。

### Abstract

Prostaglandin (PG) D<sub>2</sub> was shown to increase sleep when administered into the brains of the rat and monkey. The site of action responsible for the sleep-promoting effect of PGD<sub>2</sub> was defined in the ventral surface layer of the rostral basal forebrain in the rat. Continuous infusion of PGD<sub>2</sub> into the subarachnoid space of this zone markedly increased the amount of slow-wave sleep (SWS) up to the maximum level that can be attained physiologically. In the vicinity of this zone, olfactory tubercle and accumbens nucleus reportedly express A<sub>2a</sub>-adenosine receptors. And CGS21680, a selective A<sub>2a</sub>-adenosine agonist, was recently reported to increase SWS and paradoxical sleep when administered to this region. The magnitude of the increase in SWS during the administration of the agonist was comparable to the one seen with PGD<sub>2</sub> infusion. Furthermore, brain-type PGD synthase, which was responsible for the synthesis of PGD<sub>2</sub> in the rat brain, was found to be abundantly expressed in the leptomeninges as well as choroid plexus and oligodendrocytes. In human cerebrospinal fluid, β-trace protein is the second most abundant protein following albumin, and this protein was identified as the human PGD synthase. These findings may conform with the postulations that the ventral surface region of the rostral basal forebrain is crucially involved in the regulation of sleep and wakefulness, and that PGD<sub>2</sub> and adenosine play important roles in the region to promote sleep. On the other hand, PGE<sub>2</sub> was proposed as an endogenous factor to maintain and augment wakefulness in the brains of the rat and monkey.

---

《Key words》 prostaglandin D<sub>2</sub>, prostaglandin E<sub>2</sub>, adenosine, β-trace, sleep-wake activities

---

別刷請求宛先：松村人志

〒565 大阪府吹田市古江台6-2-4 (財)大阪バイオサイエンス研究所 第2研究部

Reprint Requests to Hitoshi Matsumura, Department of Molecular Behavioral Biology, Osaka Bioscience Institute, 6-2-4, Furuedai, Suita, Osaka 565 Japan

## はじめに

睡眠が生体の内部環境維持のため、さらに脳の機能維持のため、必要欠くべからざる生理現象のひとつであることは多くの人々が容易に想像し得ることである。ラットの睡眠を阻害し続けると数週間で死亡するとされており、その死因など詳細はまだ明らかとはいえないが、免疫機能の低下などの関与も示唆されている<sup>1)</sup>。ヒトにおいても、致死性家族性不眠症 (fatal familial insomnia) と呼ばれる、不眠をはじめ種々の神経症状をきたして死に到る遺伝性の疾患が報告されており<sup>2)</sup>、興味を持たれる。

ところで、睡眠と覚醒の脳内での調節機構についてどこまで明らかになっているのだろうか。今世紀初頭から地道な多くの研究が積み重ねられてきているが、残念ながら、得られた理解はまだまだ断片的であると言わざるを得ない。ここに紹介するプロスタグランジン (PG) による睡眠調節機構も、そのような断片のひとつにすぎないが、今日まで知られていなかったまったく新しい知見であり、非常に顕著な所見が得られていることから、今後の関係方面の発展のために、注目しておいてよいもののひとつであると考えている。

## I. PGと睡眠

### 1. PGについて

1930年ニューヨークの産婦人科医Kurzrok と Lieb により、子宮筋を収縮あるいは弛緩させる物質が精液中に存在することが示唆され、この物質はその後プロスタグランジンと命名され、1960年代以降、Bergstrom らや他のグループによりその構造が次々と明らかにされていった。哺乳類の中枢神経系では、なかでもPGD<sub>2</sub>、PGE<sub>2</sub>、PGF<sub>2α</sub>が主たるPGであると考えられるが、生体内では、これらのPGは何等かの刺激に応じて細胞膜から切り離されてきたアラキドン酸から、PGG<sub>2</sub>、PGH<sub>2</sub>を経て合成されている (図1)。これらのPGのなかで、PGD<sub>2</sub>が睡眠促進作用を、またPGE<sub>2</sub>が覚醒作用を有することが明らかになっている。

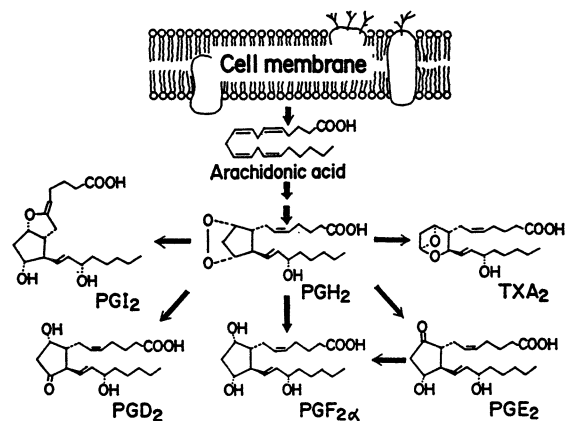


図1 生体内でのPG合成経路。

### 2. PGD<sub>2</sub>の作用部位

PGD<sub>2</sub>の睡眠促進作用の作用部位は、睡眠中枢のひとつとされている視床前野であろうと当初から考えられてきた。その根拠は、PGD<sub>2</sub>の睡眠促進作用が最初に発見された際、PGD<sub>2</sub>は視床前野への微量注入で睡眠を促進したが、後部視床下部への投与では影響が見られなかったこと<sup>3)</sup>と、視床前野が睡眠中枢のひとつとして広く受け入れられていることである。

その後のラットおよびサルにおける脳室内持続注入法を用いた種々実験結果も、この推測を特に否定するものではなかった。視床前野は第三脳室の前腹側部の両側にほぼ位置しており、脳室へ持続注入されたPGD<sub>2</sub>は容易に視床前野に拡散・到達すると考えられるからである。これらの実験結果から、第三脳室の周辺、特に視床前野を含めた第三脳室前腹側部周辺領域のどこかにその作用部位があることが想像されるのである。

最近、われわれはPGD<sub>2</sub>をラット脳のあらゆる部位に投与しその作用部位を徹底的に調べた<sup>4)</sup>。その実験結果を簡単に要約すると以下のようになる。(i) ラット脳に慢性的に埋め込んだマイクロダイアリシスプローブを介して両側性にPGD<sub>2</sub>を持続的に投与すると、前脳基底部と呼ばれる領域のなかでも視床前野や視神経交叉より吻側の部分の内側かつ腹側部領域で比較的徐波睡眠の増加が得られやすかった、(ii) さらに、ダイアリシスプローブを同領域の正中部に埋め込んでおく

と、より顕著な徐波睡眠の増加が得られたが、その領域は、脳が左右の半球に分れており、ダイアリスプローブはその半球間を斜めに貫くように埋め込まれていたことから、プローブより拡散したPGD<sub>2</sub>の分子がこの半球間の間隙から近傍のクモ膜下腔を広がり、同領域の腹側表面に作用することが可能であると考えられた。そこで (u) ステンレスのカニユーレを慢性的に埋め込み脳底のクモ膜下腔へPGD<sub>2</sub>を直接持続注入したところ、前脳基底部の比較的限局された領域の腹側表層部へのPGD<sub>2</sub>投与で、顕著な徐波睡眠の増加が例外なく得られ (図2)、その増加量は基準値の101%に達した (図3)。つまり、PGD<sub>2</sub>持続注入中の徐波睡眠量がPGD<sub>2</sub>非投与時の約2倍にまで増加したことになる。この時のPGD<sub>2</sub>注入は夜間に行なわれたが、ラットは夜行性で日中に主に眠っており、夜間 (活動期) の徐波睡眠量は日中の約1/2程

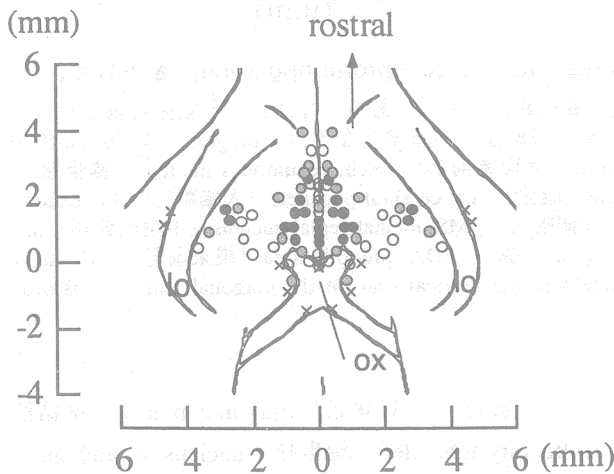


図2 ラット前脳基底部の脳底クモ膜下腔にPGD<sub>2</sub>を持続注入し、徐波睡眠の増加量を見たもの (文献4より)。

図は脳底を腹側から見ている (矢印の方角が吻側)。PGD<sub>2</sub>は正中部以外は両側性に持続注入されている (注入量は各注入部位で100ピコモル/0.2μl/分)。ラットの活動期である夜間の23時から5時の6時間持続注入されており (図3を参照)、●はその間に90分以上の徐波睡眠増加が生じた脳底の注入部位を示し、以下徐波睡眠の増加量が60分以上、30分以上、30分未満をそれぞれ●、○、×により示している。徐波睡眠を特に強く促進した注入部位は、図の目盛りで、前後方向に0.5~2mm、側方には正中から左右1.2mmの領域 (図4を参照) に特に集中している。この領域を、PGD<sub>2</sub>感受性睡眠促進領域 (prostaglandin D<sub>2</sub>-sensitive, sleep-promoting zone) としている。oxは視神経交叉、loは外側嗅索を示す。

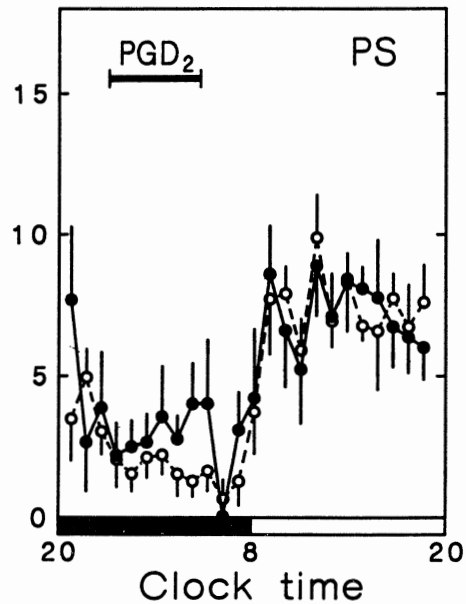
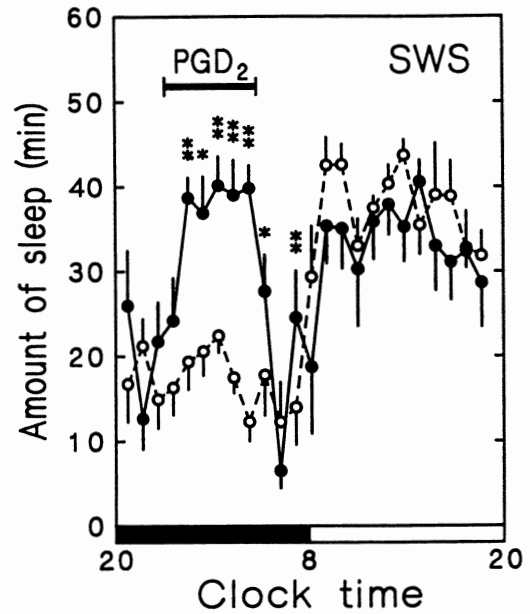


図3 ラット脳底に存在するPGD<sub>2</sub>感受性睡眠促進領域 (prostaglandin D<sub>2</sub>-sensitive, sleep-promoting zone) へのPGD<sub>2</sub>両側持続注入による睡眠の変化を示す (文献4より)。

図2で触れたPGD<sub>2</sub>感受性睡眠促進領域に両側性にPGD<sub>2</sub>を投与した6例 (したがって正中部への投与例は含まず) について、各1時間の徐波睡眠 (SWS) および逆説睡眠 (PS) の量の平均 (および標準誤差) を24時間にわたりプロットしたもの。●はPGD<sub>2</sub>持続注入 (23時~5時) を行なった日の変化を示し、○は溶媒である生理食塩水の持続注入下で得られたコントロールのプロファイルを示している。\* P<0.05; \*\* P<0.01 (対応あるt検定による)。

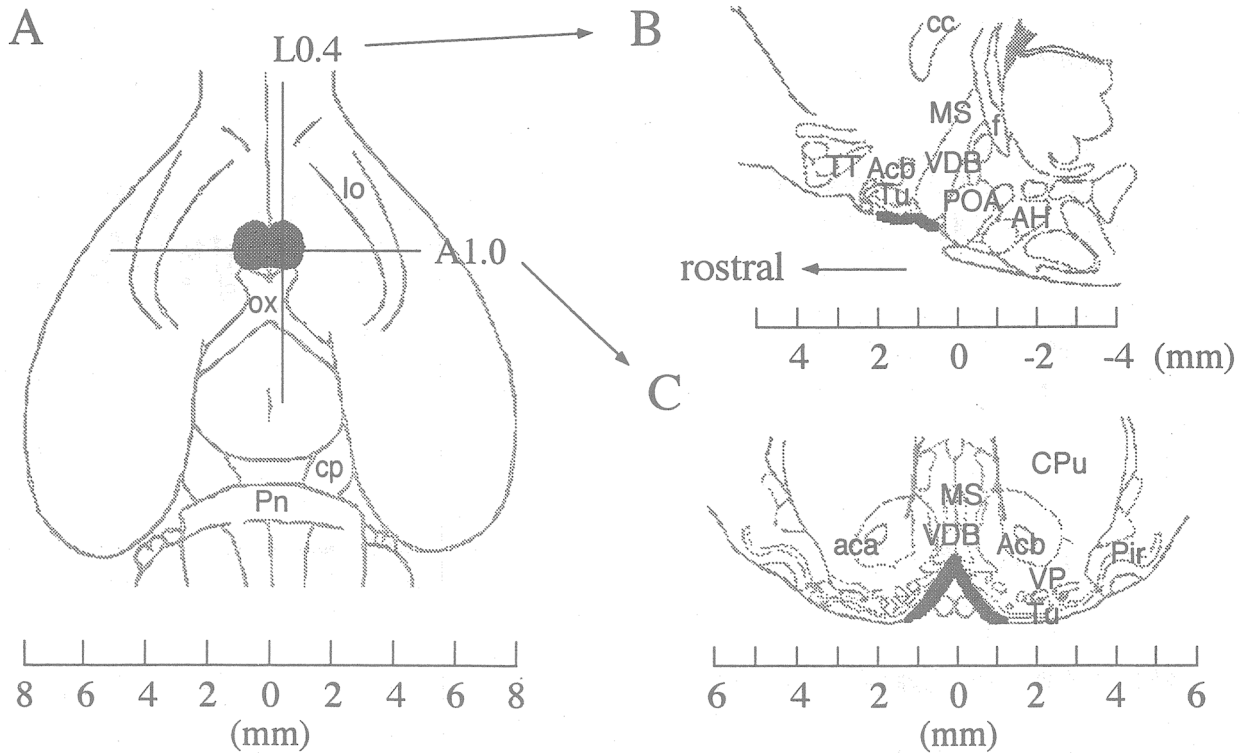


図4 PGD<sub>2</sub>感受性睡眠促進領域 (prostaglandin D<sub>2</sub>-sensitive, sleep-promoting zone) を示した。

図2で最も強い徐波睡眠増加が集中して得られた部位を黒く塗り潰して示してある。Aはラット脳を腹側から見た図。Aで正中より0.4mm外側(L0.4)での傍矢状断面をBに、また脳地図上の基準となる点(bregma)より1.0mm前方(A1.0)での横断面をCに示す。aca, anterior commissure, anterior (前交連前部); Acb, accumbens nucleus (側坐核); AH, anterior hypothalamic area (前視床下部); cc, corpus callosum (脳梁); cp, cerebral peduncle (大脳脚); CPu, caudate putamen (線条体); f, fornix (脳弓); lo, lateral olfactory tract (外側嗅索); MS, medial septal nucleus (中隔内側核); ox, optic chiasm (視神経交叉); Pir, piriform cortex (梨状葉); Pn, pons (橋); POA, preoptic area (視束前野); TT, tenia tecta (外側縦条); Tu, olfactory tubercle (嗅結節); VDB, nucleus of the vertical limb of the diagonal band (of Broca) (Brocaの対角帯垂直肢); VP, ventral pallidum (淡蒼球腹側部)。

度である。したがって、夜間の徐波睡眠量が約2倍になったということは、日中に見られる生理的な睡眠量、おそらく生理的に生じ得る最大レベルに達したことになる。また、徐波睡眠増加反応の潜時は、平均でPGD<sub>2</sub>持続注入開始より35分程度と思われ、その後ほぼ最大限の徐波睡眠増加がPGD<sub>2</sub>注入終了時まで持続した。

このデータを過去に報告されたPGD<sub>2</sub>の持続注入実験の結果と比較すると、徐波睡眠の増加の程度や、増加が始まるまでの潜時に関して、どの場合より効果的に徐波睡眠の増加を引き起こしていることが明らかであった。以上から、PGD<sub>2</sub>の作用部位は、意外にも、前脳基底部の吻側腹側部の脳表領域に存在すると結論された。

この部位は、対角帯(diagonal band)、嗅結節(olfactory tubercle)、側坐核(nucleus accumbens)、中隔野(septum)などが存在する部位の腹側脳表領域に相当し(図4)、かつて、電気刺激により徐波睡眠が誘発されること<sup>5)</sup>、睡眠時に特異的に活動が高まるニューロンが存在すること<sup>6)</sup>などが報告された領域を含んでいる。また、この領域は、γ-アミノ酪酸(GABA)やアセチルコリンを合成する酵素を含有しているニューロンも豊富であり、アデノシンをはじめ種々の伝達物質のレセプターの存在もin situ hybridizationなどで示されている<sup>7)</sup>。また、海馬、扁桃核、視床、視床下部、中脳、脳幹、大脳皮質など多くの脳領域と種々の連絡があり、どのような神経回路網を介して睡眠

と覚醒が調節されているのか興味を持たれる。

## II. PGD合成酵素と $\beta$ -トレース

### 1. PGD合成酵素

PGD合成酵素には二種類知られており、それぞれ脳型と脾臓型と呼ばれているが、脳内のPGD<sub>2</sub>は主に脳型のPGD合成酵素により合成されているとされている。この酵素は、中枢神経系では、グリア細胞や脈絡叢のほか、leptomeninges と呼ばれるクモ膜および軟膜、および脳血管の一部に多く存在していることが示された<sup>8)</sup>。ここで特に注目されるのは、PGD合成酵素が脳脊髄液を産生している脈絡叢、そして脳脊髄液に接しているクモ膜、軟膜に多いという所見である。そしてPGD合成酵素の単位タンパク重量あたりの活性すなわち比活性を測定すると、脳実質より脈絡叢、クモ膜および軟膜の方が高く、脳脊髄液はさらに高い<sup>8,9)</sup>。

### 2. $\beta$ -トレース

他方、脳脊髄液中に $\beta$ -トレースと呼ばれるタンパクが存在することが知られているが、 $\beta$ -トレースは脳脊髄液中の全タンパク重量の約9%を占め、アルブミンに次いで多いとされる脳脊髄液中の主要タンパクのひとつである。最近このタンパクの全アミノ酸配列が明らかになったが、驚くべきことに、それがヒトPGD合成酵素のアミノ酸配列とほぼ同じであり<sup>10)</sup>、酵素学的、免疫学的にもこの2つのタンパク質が同じものであることが確認されている<sup>9)</sup>。

## III. PGD<sub>2</sub>による睡眠促進機構

### 1. PGD合成酵素の関与

ところで、ラットの脳型PGD合成酵素の活性を阻害することが報告されているいくつかの物質がある。SeCl<sub>4</sub>やNa<sub>2</sub>SeO<sub>3</sub>などの4価の無機セレン化合物や、高コレステロール血症の治療効果が注目されているロバスタチンやシンバスタチンと呼ばれる化合物がそれである。これらの物質がラットの睡眠を阻害することをわれわれは報告しており<sup>11~13)</sup>、特にPGD合成酵素活性阻害作用の強力なSeCl<sub>4</sub>やNa<sub>2</sub>SeO<sub>3</sub>をラット脳内に作用させると徐波睡眠、レム睡眠共にほぼ完全に近くまで消失せし

めることができ、かつ一般の断眠実験で見られるように、これら不眠ラットで摂食・摂水量の増加が認められている<sup>14)</sup>。これらの実験事実は、PGD<sub>2</sub>の生理的睡眠調節への関与を示唆するものと考えられる。

### 2. 脳表での睡眠調節作用

PGD<sub>2</sub>の作用部位が前脳基底部の腹側脳表に存在すること、PGD合成酵素が脳表に豊富に存在することなどから推測すると、前脳基底部の腹側表層のクモ膜、軟膜に存在するPGD合成酵素により合成されたPGD<sub>2</sub>がその近傍の脳表層部で作用し、そのシグナルが脳実質内に存在する睡眠・覚醒調節の神経回路網に伝達されていくものと考えられる。この際、中枢神経系の他の部位で合成され脳脊髄液や細胞外液中を運ばれてきたPGD<sub>2</sub>や、脳脊髄液中に存在しているPGD合成酵素も、作用部位へのPGD<sub>2</sub>の供給に一役買っていることもあり得る。たとえば、痙攣発作や脳虚血などにより脳内PGD<sub>2</sub>量が極度に増加することは古くから報告されてきたが、脳の過度の興奮や障害などによりPGD<sub>2</sub>が過剰生産され脳脊髄液中に大量に生ずるとそれが前脳基底部腹側表層部に作用し眠気あるいは睡眠、また極端な場合には昏睡状態を引き起こすことも考えられるのではなからうか。

### 3. 神経伝達機構との連関

前脳基底部の腹側脳表に作用したPGD<sub>2</sub>によるシグナルは、どのようにして脳内の神経回路網に伝達され睡眠を引き起こすのであろうか。この点を明らかにすべく、同脳領域での種々の神経伝達物質の睡眠に対する作用がわれわれの研究室で検討されつつある。そのなかで、A<sub>2a</sub>と分類されるアデノシンのレセプターが線条体 (caudate-putamen or striatum) と呼ばれる領域の他に、嗅結節 (olfactory tubercle)、側坐核 (nucleus accumbens) にも多く発現していることが示されており<sup>7)</sup>、このレセプターに対するアゴニストであるCGS21680という化合物の作用が調べられた<sup>14)</sup>。驚くべきことに、このアゴニストをPGD<sub>2</sub>感受性領域のクモ膜下腔に持続注入するとPGD<sub>2</sub>に匹敵する徐波睡眠の増加とPGD<sub>2</sub>以上に明瞭なレム睡眠増加が見られ、同様の効果が、同領域のす

ぐ背側の脳実質内、つまり上記したolfactory tubercle や nucleus accumbensが存在する領域に投与しても観察されることが明らかになった。この実験結果は、同領域が睡眠・覚醒の調節に大きな影響を与え得る非常に重要な脳部位のひとつであることをさらに支持するものであるとともに、アデノシンの睡眠促進作用の脳内機構の一端を明らかにするものとして注目される。

#### IV. PGD<sub>2</sub>に関する臨床的側面

PGD合成酵素の活性を阻害する4価の無機セレン化合物を脳内に作用させると、徐波睡眠、逆説睡眠共にほぼ完全に抑制されること<sup>11)</sup>を上述べたが、これらのPGD合成酵素阻害物質は静脈内に持続投与しても睡眠を抑制する<sup>12)</sup>。さらに、高コレステロール血症の治療薬ロバスタチンが副作用として不眠を引き起こすとの報告がかねてよりあった<sup>15)</sup>が、これにもPGD合成酵素阻害作用があり、ラットに静脈内持続投与して睡眠が抑制されるこ

とが示された<sup>13)</sup>。これらの実験事実は、PGD合成酵素に対し阻害作用を持つような化学物質が経口あるいは経静脈投与された場合に、睡眠が抑制され得ることを示唆しており、薬物の副作用としてのみならず、睡眠・覚醒状態の調節のための医薬の開発の可能性をも示唆している。

他方、全身性マストサイトーシス (systemic mastocytosis) という疾患において、全身に増加した肥満細胞からヒスタミンと共にPGD<sub>2</sub>が大量に血中に放出されるエピソードのあと患者が嗜眠状態に陥ると言われている<sup>16)</sup>。さらに、重症になれば昏睡状態となり死亡するに至る別名「睡眠病」とも呼ばれるアフリカトリパノゾーマ症 (African trypanosomiasis) の患者において、脳脊髄液中のPGD<sub>2</sub>の濃度が特異的に高値を示す事が報告されており<sup>17)</sup>、これらの臨床所見は、ヒトにおいてもPGD<sub>2</sub>が生理的、病態生理的に睡眠や意識レベルに作用し得る可能性を示唆するものと考えられる。

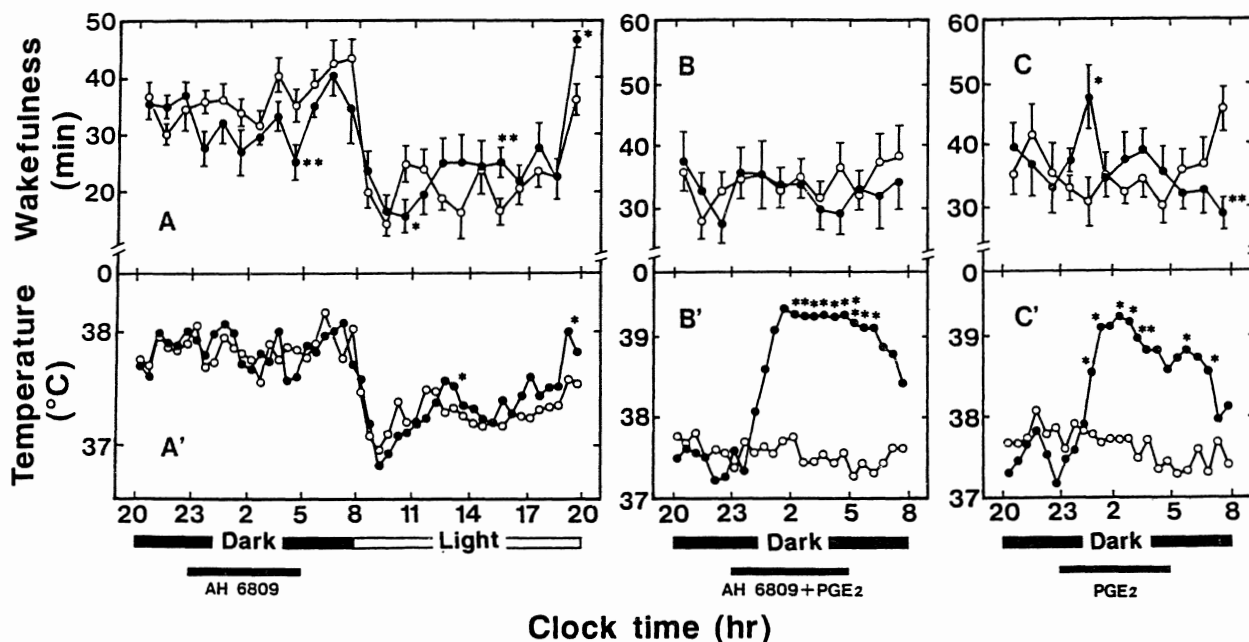


図5 PGE<sub>2</sub>とAH6809の覚醒と体温に対する作用 (文献19より)。

各1時間にラットが覚醒 (Wakefulness) していた時間、および各30分間の脳温 (Temperature) それぞれの平均を24あるいは12時間にわたりプロットしたもの (A, n=9; B, n=6; C, n=5; A', n=5; B', n=3; C', n=3)。A, B, Cでは標準誤差を共に示す (A', B', C'では略してある)。●はPGE<sub>2</sub>あるいはAH6809あるいはその両方を、ラット脳第三脳室に23時から5時の6時間持続注入した日の変化を示し、○は溶媒である生理食塩水持続注入下で得られたコントロールのプロファイルを示してある。AH6809とPGE<sub>2</sub>はそれぞれ21および10ピコモル/分で持続注入されている。

\* P<0.05; \*\* P<0.01 (対応ある t 検定による)。

## V. PGE<sub>2</sub>の覚醒作用

PGE<sub>2</sub>を脳内に投与すると睡眠の出現が抑制され、実験動物が覚醒している時間が増加することはラット<sup>18,19)</sup>およびサル<sup>20)</sup>で繰り返し示されてきた。この作用をここでは簡単に「覚醒作用」と呼ぶことにしたい。ただしこの作用は一般にいう覚醒剤とは関係ないことをことわっておきたい。PGE<sub>2</sub>はこのような覚醒作用以外に、体温を上昇させる作用が特によく知られており、また体温と睡眠・覚醒とは密接に関連していることから、PGE<sub>2</sub>の覚醒作用がPGE<sub>2</sub>投与による体温上昇に付随した現象ではないかとの疑問も生じ得るが、以下の実験事実から、この点是否定的であると考えられる：(i) PGE<sub>2</sub>のラット視束前野領域への微量注入実験で、体温上昇を引き起こさない程度の低い用量で覚醒作用が引き起こされた<sup>18)</sup>、(ii) ラット第三脳室への持続注入実験で、PGE<sub>2</sub>のアンタゴニストであるAH6809はPGE<sub>2</sub>注入による体温上昇に対し拮抗作用を示さず、PGE<sub>2</sub>の覚醒作用にのみ拮抗した<sup>19)</sup> (図5)、(iii) マイクロダイアリシス法を用いたサルでの実験で、PGE<sub>2</sub>は視束前野あるいはその近傍で強い体温上昇と比較的弱い覚醒作用を示す一方、視床下部後部の結節乳頭核の近傍領域では、体温上昇をほとんど引き起こさずに顕著な覚醒作用を示した<sup>20)</sup>。

PGE<sub>2</sub>が覚醒状態を引き起こし、あるいは維持するように生理的に機能しているかどうかは興味深い問題である。PGE<sub>2</sub>のアンタゴニストとしての活性を有する上記AH6809を単独でラット第三脳室に持続注入すると、実験動物の覚醒している時間が短縮され、徐波睡眠、逆説睡眠(レム睡眠)が増加することから、PGE<sub>2</sub>が生理的に覚醒を維持している脳内因子のひとつである可能性が考えられる<sup>19)</sup>。

### おわりに

以上、PGと睡眠に関する主だった知見を述べた。今後さらに多くの化合物で、また種々の異なった脳部位で、様々な睡眠・覚醒作用が見い出されていくものと思われる。それと並行してそれらの断片的な知見が少しずつつながりを見せ、脳全

体が睡眠と覚醒をどのように調節しているのか、また調節を受けているのかの、全体像が理解されるようになることが期待される。

### 文献

- 1) Everson CA: Sustained sleep deprivation impairs host defense. *Am J Physiol* 265: R1148-R1154, 1993
- 2) Lugaresi E, Medori R, et al: Fatal familial insomnia and dysautonomia with selective degeneration of thalamic nuclei. *N Engl J Med* 315: 997-1003, 1986
- 3) Ueno R, Ishikawa Y, et al: Prostaglandin D<sub>2</sub> induces sleep when microinjected into the preoptic area of conscious rats. *Biochem Biophys Res Commun* 109: 576-582, 1982
- 4) Matsumura H, Nakajima T, et al: Prostaglandin D<sub>2</sub>-sensitive, sleep-promoting zone defined in the ventral surface of the rostral basal forebrain. *Proc Natl Acad Sci USA* 91: 11998-12002, 1994
- 5) Serman MB, Clemente CD: Forebrain inhibitory mechanisms: sleep patterns induced by basal forebrain stimulation in the behaving cat. *Exp Neurol* 6: 103-117, 1962
- 6) Szymusiak R, McGinty D: Sleep-related neuronal discharge in the basal forebrain of cats. *Brain Res* 370: 82-92, 1986
- 7) Fink JS, Weaver DR, et al: Molecular cloning of the rat A<sub>2</sub> adenosine receptor: selective co-expression with D<sub>2</sub> dopamine receptors in rat striatum. *Mol Brain Res* 14: 186-195, 1992
- 8) Urade Y, Kitahama K, et al: Dominant expression of mRNA for prostaglandin D synthase in leptomeninges, choroid plexus, and oligodendrocytes of the adult rat brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 90: 9070-9074, 1993
- 9) Watanabe K, Urade Y, et al: Identification of  $\beta$ -trace as prostaglandin D synthase. *Biochem Biophys Res Commun* 203: 1110-1116, 1994
- 10) Hoffmann A, Conrath HS, et al: Purification and chemical characterization of  $\beta$ -trace protein from

- human cerebrospinal fluid: its identification as prostaglandin D synthase. *J Neurochem* 61: 451-456, 1993
- 11) Matsumura H, Takahata R, et al : Inhibition of sleep in rats by inorganic selenium compounds, inhibitors of prostaglandin D synthase. *Proc Natl Acad Sci USA* 88: 9046-9050, 1991
  - 12) Takahata R, Matsumura H, et al : Intravenous administration of inorganic selenium compounds, inhibitors of prostaglandin D synthase, inhibits sleep in freely moving rats. *Brain Res* 623: 65-71, 1993
  - 13) Matsumura H, Takahata R, et al: The effects of lovastatin, simvastatin and pravastatin on sleep-wake activity in rats. In *Abstract for X I International Symposium on Drugs Affecting Lipid Metabolism (Florence)*, 1992, pp76
  - 14) Schaefer EJ: HMG-CoA reductase inhibitors for hypercholesterolemia. *New Engl J Med* 319: 1222, 1988
  - 15) Satoh S, Matsumura H, et al: A<sub>2</sub> adenosine receptor agonist promotes sleep in or near the prostaglandin D<sub>2</sub>-sensitive, sleep-promoting zone. *Sleep Res* 24A, 1995
  - 16) Roberts II LJ, Oates JA: Disorders of vasodilator hormones: the carcinoid syndrome and mastocytosis. Wilson JD, Foster DW (eds): *Textbook of Endocrinology* ed 7. Saunders, Philadelphia, 1985, pp1363-1378
  - 17) Pentreath VW, Rees K, et al: The somnogenic T lymphocyte suppressor prostaglandin D<sub>2</sub> is selectively elevated in cerebrospinal fluid of advanced sleeping sickness patients. *Trans Royal Soc Trop Med Hyg* 84: 795-799, 1990
  - 18) Matsumura H, Goh Y, et al: Awakening effect of PGE<sub>2</sub> microinjected into the preoptic area of rats. *Brain Res* 444: 265-272, 1988
  - 19) Matsumura H, Honda K, et al: Evidence that brain prostaglandin E<sub>2</sub> is involved in physiological sleep-wake regulation in rats. *Proc Natl Acad Sci USA* 86: 5666-5669, 1989
  - 20) Onoe H, Watanabe Y, et al: Prostaglandin E<sub>2</sub> exerts an awakening effect in the posterior hypothalamus at a site distinct from that mediating its febrile action in the anterior hypothalamus. *J Neurosci* 12: 2715-2725, 1992