

## 睡眠とアミンニューロン

—発達と環境—

前田 敏博<sup>1)</sup>

1) 滋賀医科大学 解剖学第一講座

### はじめに

私共の活動状態は大きく分ければ起きているか、寝ているかである。しかもそれは胎児の時からそうであって、かつ年齢とともに変化している。つまり脳の発達、老化と密接に関係している。

近年分子生物学の発達によって覚醒・睡眠の物質機構が明かになりつつある。しかしあくまでも覚醒・睡眠はシステムとしての脳・神経が作る身体的状態であって、代謝系のみには依存するものではない。さらに脳内には従来考えられて来たニューロン鎖に加え、アミンニューロンを中心とする調節神経系が存在し、脳の活動を文字通り調節している。この調節神経系はまた脳の発達そのものも調節していると考えられている。

本総説では、まず簡単に現在迄明かとなった覚醒・睡眠の神経機構、物質機構を説明し、アミンニューロンの形態と機能その発達を述べ、最後にそれらをまとめて考えてみたい。

### 覚醒と睡眠

覚醒状態と睡眠状態は各々別にそれを発現維持させる神経機構があると考えるのが能動説 (active theory) であり、覚醒が終ると自然に睡眠状態となるので特別に睡眠の神経機構は必要でないとするのが受動説 (passive theory) であった。現代の睡眠研究は能動説をとりながら進んで来たが、存外にこれが難解で今だに決め手を欠いている。とくにレム睡眠または逆説睡眠と呼ばれる睡眠相が発見され、この睡眠相が脳幹の橋で作られることが明かとなり、残りの睡眠相であるノンレ

ム睡眠・徐波睡眠もまた同様にそれを発現させる脳の場所が見出されるものと期待されたが、この本来の意味の能動説は支持されなかった。

結局、脳は本来覚醒状態にあるものであり、それを積極的に抑制する神経機構が働くことによってノンレム睡眠が起これ、その機構の一部が橋のレム睡眠の神経機構を動かしていると考えようになった。したがって能動説には違いないが、本来の意味とは異なり、覚醒を抑えたものが睡眠であり、質の良い覚醒を作るために睡眠が必要であると考えられている。

### 覚醒のための古典的神経路〔上行性網様体賦活系：経視床路 (図1)〕

覚醒あるいは意識のレベルを客観的に示し得、

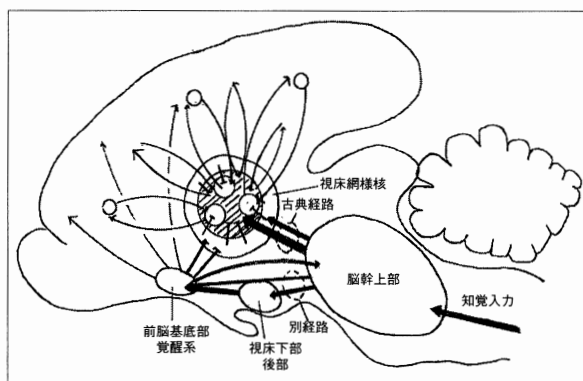


図1 覚醒の神経系

脳幹上部からの上行性賦活系は古典経路を通り視床髄板内核 (非特殊核) ●と視床網様核に興奮性の入力を与え、視床特殊核○ならびに非特殊核●はともに皮質回路を適当に抑制のきいた状態で活動させ、脳波を速波とする。古典経路が通れない場合には別経路を通して (視床を経ず) 皮質を賦活することもできる。

かつ実験動物にも使用できる方法はまだ確立されていない。脳波で示せば覚醒時は全て速波とされる。これは大脳皮質のいろいろな領野のニューロン群が別個に活動していることによっている。これが連動して一斉に活動（同期）すれば徐波（睡眠）となる。

大脳皮質の各領野は対応する視床の核と緊密に連絡し合っていて（特殊核群）、種々の知覚・運動に応じて活動している。そのうちどの系が主となるかなどの交通整理をするのが視床の外側をとりまく視床網様核の抑制ニューロン群である。伝達物質はGABAである。意識を外界からの知覚入力に適切に対応する状態と定義するならば、視床網様核は意識のレベルにも重要な役割を果たしていることになる<sup>1)</sup> (図2)。

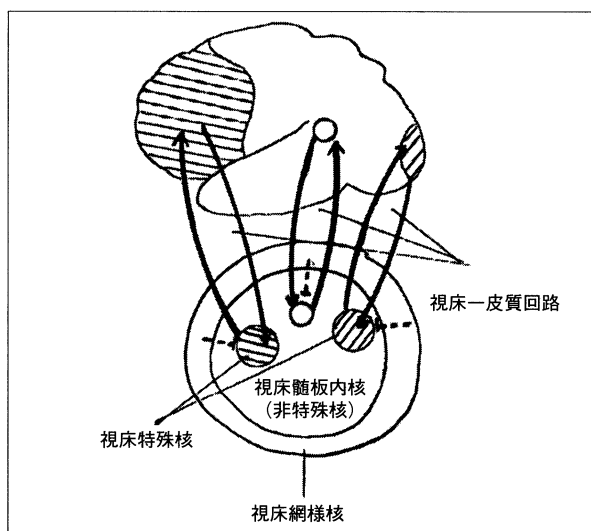


図2 視床一皮質回路

睡眠が始まると視床特殊核、非特殊核とも抑制が弱まり視床一皮質回路の活動は高まった抑制閾値迄反響する結果、脳波は高振幅、徐波となる。

さらに視床には髄板内核と呼ばれる非特殊核群があって、大脳皮質のすべての領野とび慢性に結んでいる。この髄板内核群に終る脳幹網様体からの上行性ニューロン群が網様体賦活系である<sup>2)</sup>。起始細胞として中脳から橋にかけて広く存在する網様核全てが必要と思われる、中脳網様体だけを破壊しても無効である<sup>3)</sup>。

この非特殊核群にも視床網様核からの網がかけられている。また視床網様核へも上行性網様体賦

活系は興奮性入力を与える。結局、生理的状态における覚醒とは、適当に抑制のきいた髄板内核からの非特殊入力によっておこされる同期しない皮質ニューロンの活動状態である。その際特殊核群も選択的活動を行い意識レベルを上げている。

### 覚醒のための別経路〔非経視床路 (図1)〕

上記経視床古典経路の活動を抑制するものは橋、延髄の脳幹下部にあると考えられていた。古い切断実験によると、大脳の脳波は上位離断脳 (cerveau isolé) で徐波、橋中央離断脳 (midpontine preparation) で速波となり、下位離断脳 (encéphale isolé) では両者を繰り返すので、後2者の切断面の中に脳波を徐波にする機構があると考えられた。事実、迷走神経刺激で睡眠が起り、延髄のみの麻酔で睡眠中の動物を覚醒させたりなど、これを支持する結果は山積した。

ところが同様な切断実験を慢性で行うと結果が異なって来た。上位離断脳の動物を1週間以上生存せしめると、脳波は徐波と速波を繰り返すようになる。さらに視床全体を破壊しても同様であることが判明した。この事実は視床を通らない賦活系があること、上位離断面より前（前脳）に覚醒・睡眠を発現させる機構があることを示している。この視床を経ない賦活系を私は別経路、経視床路を古典経路と呼んだ<sup>1)</sup>。別経路はおそらく生理的状态での覚醒にはそれ程大きな役割は無く、破壊などの非生理的状态の覚醒や、レム睡眠（逆説睡眠）時の脳波速波化などには意味を持つものと考えられる。前脳基部から視床下部にかけて覚醒・睡眠の機構が存在し、それは前脳制御系を作っているものと思われる。

### 睡眠の神経機構

覚醒を抑制する神経機構がある。それがいわゆる睡眠の神経機構と思われる。生理的状态における覚醒は視床を経るものであるから、どのレベルで抑えられても結果としては視床皮質ニューロンの活動が一斉におこり脳波は徐波となる。

視床網様核からの選択的抑制が無くなることと、非特殊核を含めて視床一皮質ニューロン活動

の抑制閾値が高まった状態である。後者の結果は視床—皮質回路の反響化を引きおこし<sup>4)</sup>、脳波は高電圧・高振幅となるが、入眠時には閾値に達すると急激に視床網様核が活動して視床—網様回路を抑えるので紡錘波が生じる<sup>5)</sup> (図2)。

以上が生理的徐波睡眠 (ノンレム睡眠) 時に働く神経機構であるが、これを惹起させるいわゆる睡眠の神経機構がある筈である。以下これについて述べる。

### 脳幹下部の睡眠系

前述の様に、ネコで下位離断脳 (encephale isole) では脳波は覚醒・睡眠をくり返し、橋中央離断 (midpontine preparation) の脳は覚醒波を示したので、両切断面の間、つまり延髄を中心とする脳幹下部に睡眠系があるものとされて来た。しかし、迷走神経刺激で睡眠をおこさし、延髄のみの麻酔で睡眠中の動物を覚醒させるなど多くの傍証にもかかわらず、脳幹下部に睡眠時に特異的活動を示すニューロンは見つけられていない。

睡眠には二つの相がある。今迄睡眠として扱って来たのは実は徐波睡眠の相である。生理的な状態では覚醒、徐波睡眠、逆説睡眠の順でおこり、普通ヒトでは夜間これを5~6回くり返し最後に覚醒に至る。逆説睡眠とは脳波が覚醒波の如き速波を示すので与えられた名前であるが、速い眼球運動 (Rapid Eye Movement) を特徴とするので臨床的にはレム睡眠と呼ばれる。その際には徐波睡眠をノンレム睡眠と呼ぶ。この二つの睡眠は全く異なる相であり、実験的あるいは病的にはこれを分離することができる。しかしどちらも睡眠であって、速波を呈するが故に逆説睡眠を浅い睡眠とか、覚醒の前段階とか考える必要は無い。どちらも睡眠と言う一つの状態の中で起こっている異なる相であると考えるのがよい。

その逆説睡眠を作り維持する神経機構はまさしく脳幹下部の橋・延髄に存在している。したがって脳幹下部が睡眠第二相の神経機構であることは間違いないが、問題は睡眠全体あるいは第一相がどこで作られるかについてである。

詳しい位置については議論のあるところである

が、橋網様体にコリン作動薬カルバコールを注入すると動物が逆説睡眠様状態になることには異論はない。森は橋網様体上部にムスカリン性コリン作動薬ベサネコールを微量注入すると、ネコは強い知覚入力には反応する (たたけば起こる) が、半分寝入った状態となり、脳波は徐波化することを報告している<sup>6)</sup>。コリン作動性神経系については調節神経系の項で詳しく述べるつもりであるが、おそらく脳幹下部の睡眠系は前脳制御系からの制御を強く受けながら、コリンアミン作動性調節神経系が主体となって徐波睡眠、逆説睡眠の両者を発現させているものと思われる。

### 前脳制御系 (図3)

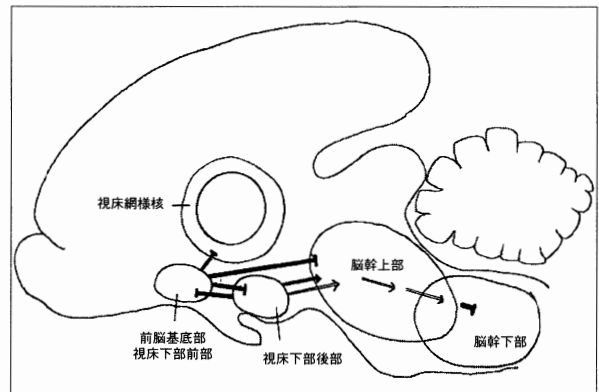


図3 前脳制御系

前・後の2部よりなり、前部は睡眠系、後部は覚醒系をなしている。両者は相互抑制機構を作り、出力のうち最も強力なものは多シナプ的に下行し、結果的に脳幹下部の睡眠系の活動を抑えている。

いわゆる前脳基底部と視床下部とからなっている。前脳基底部とは視索前野からその吻側にある中隔底部、対角帯、無名質 (マイネルトの基底核) などを含むものである。

機能的にみると前脳制御系は前後の2部に分かれ、前部は睡眠系、後部は覚醒系であるが、細胞レベルでみると覚醒系ニューロンと睡眠系ニューロンはかなりはげしく混在し、とくに前部では著しい。したがって前部の覚醒ニューロンは前述した別経路覚醒系の主体をなしている。

前部睡眠系には、徐波睡眠開始前に活動を始め徐波睡眠時に特異的に活動するSeep-on(S-on)ニューロンが記録されている。S-onと呼べるニューロ

ンはここ(無名質を中心とする)だけで記録されているので、おそらく入眠の機構をなすものと思われる。視床に対して興奮性と抑制性の出力を出し、とくに視床網様核への入力が入眠時の紡錘波の形成と徐波睡眠時の視床一皮質回路の反響化に大きく貢献しているであろう。

視索前野を含めて内側部は睡眠系がとくに強い。増幅部位であるとも言われ、細胞体の破壊で不眠動物ができる。その不眠動物も視床下部後部の活動をムシモル(GABA作動薬)で抑えると睡眠が回復する<sup>7)</sup>。つまり、前脳制御系は相互抑制回路である。

視床下部後部には睡眠系のニューロンは無く数種の覚醒系ニューロンよりなっている。その代表的なものにヒスタミン含有ニューロンがある。これは直接皮質に投射し覚醒系で重要な役割を演ずることが期待されたが、今迄のところこれを満足される実験結果はない。生理的には他の覚醒ニューロンを動かして間接的に覚醒に寄与しているようである。レム睡眠時には直接関与している可能性がある。

前脳相互抑制回路から出る最大の出力は下行性の下位脳幹睡眠系に対する抑制入力である。前述の前脳前部破壊不眠動物もPCPA(セロトニン合成阻害)不眠動物も視床後部の活動を抑えると睡眠は回復する。その理由を脱抑制と考えれば簡単である。

中脳の中心灰白質外腹側部とそれに接する被蓋のニューロンの活動を抑えると視床下部後部を抑制したと同様なことがおこる<sup>8)</sup>。その時にはより逆説睡眠が多くなる。この事実は前脳制御系からの下行路が、複数のニューロンからなりたっていることを示している。さらに逆説睡眠に特異的な下行路があるとも解釈できるが、前述のように、コリン作動系が強く働いた結果と考える方が素直と思える。事実この中脳水道周囲野(PAG)から橋コリン作動性ニューロン群(Ch6:背外側被蓋核)へは濃密な投射がある。

#### 調節神経系(図4)

アミン(カテコラミン、セロトニンなど)や

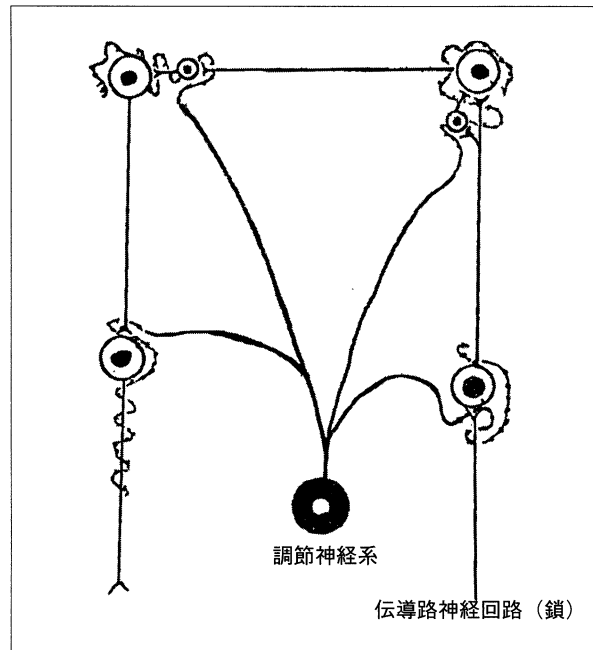


図4 調節神経系

古典的神経伝達物質(アミン、コリン)作動性ニューロン群は、中枢神経系を作る一般のニューロン鎖(伝導路神経回路)の活動を、種々のレベルで調節している。

アセチルコリンなどのいわゆる古典的神経伝達物質を含有するニューロン群は、中枢神経系の中で特殊な神経系を作っている。ニューロン数が極端に少ない。それにもかかわらず膨大な終末線維を有している。例えば青斑核のノルアドレナリン含有細胞は両側で10万個程に過ぎない。これで大脳皮質全体(約140億のニューロンがあると言われる)のノルアドレナリンをまかなっている。このようなニューロン群は回路を作って情報を伝えたり、それを抑制したりするには適していない。回路を作る他のニューロン鎖の活動レベルを修飾、調節しているものと考えられている。そこでこれ等のニューロン群の系を調節神経系(modulatory neuron system)と呼ぶ。

調節神経系に属するニューロンは殆どが状態依存型の活動を行っている。例えばアミンニューロンは覚醒時活動がもっとも強く、徐波睡眠時に弱まり、逆説睡眠で活動を止める(PS-off)。中脳のドパミンニューロンは例外とされている。一方アセチルコリンを含有するニューロン群には種々

の活動をするものがある。大別すると覚醒時活動し徐波睡眠で弱まり、逆説睡眠で再び活動を高めるものと、覚醒時活動を止め、徐波でやや高くなり、逆説睡眠時には最も強く活動するものがある。つまり、コリン作動性ニューロンは、覚醒時には強く活動しているものと止まっているものがあるに対し、逆説睡眠時には全てが強く活動している。

アミンニューロンは覚醒時には脳全体のニューロンに対しては興奮させたり、抑制したりしているが、視床—皮質回路や皮質ニューロンに対しては結果的にその活動を上昇させている。コリンニューロンはとくに視床ニューロンの活動レベルを変えている。視床網様核には適当な抑制をかけ、視床—網様回路の活動を適当に上げる一方、視床ニューロンにも直接働きかけて入力に対する活動レベルを上げている。おそらく脳幹網様体ニューロンへはコリンは覚醒時には働きかけていない。

前脳制御系が動き出し、コリン作動性を中心として直接視床ニューロンの活動レベルを下げるのと同時に、中脳、橋のコリンニューロンのうち覚醒時停止していたものが活動を開始し脳幹網様体ニューロンの活動を変化させる。最初は上行性網様体賦活系古典経路の活動レベルが抑えられたかたちとなり、脳波は高振幅徐波化する。コリンによってアミンニューロンの活動は抑えられ弱くなり、大脳皮質のニューロン活動が下降する。

やがて、前脳制御系から抑制が完全にはずれ、コリン作動性ニューロンの全てはその活動レベルを最高に上げる。橋・延髄に存在する逆説睡眠(レム睡眠)発現機構が機能し始め、それに連なる諸現象(筋緊張消失、急速眼球運動、PGO波、皮質の賦活など)の実行系が活動して逆説睡眠となる。脳幹網様体ニューロンの多くはコリン受容性であり、カルバコールに対して2/3は脱分極を、1/3は過分極をおこす<sup>5)</sup>。

脳波は速波となるが覚醒時とは大いに異なる。古典的経路も勿論使われているが、視床網様核からの抑制がきいていないので視床ニューロンの興奮性が高まっているところにアセチルコリンが多量に遊離される。視床ニューロンの殆どはムスカ

リン性の受容体を有し、覚醒時とレム睡眠時に高頻度に発火している。

アミンニューロンは完全に活動を停止し、コリンニューロンの活動は完全に解放されるが、皮質ニューロンや視床—皮質回路も調節・制御を失っている。アミンニューロンとコリンニューロンは相互に抑制し合っていると同時に、アミンニューロン、コリンニューロン共に各々自己活動抑制機構を持っている。私共はサルノルアドレナリンニューロンのそれが形態学的にはまことにめずらしい稜状シナプス(Crest synapse)を作っている事を見出したが、これなども調節神経系の自己活動抑制機構が進化する程非常に強力なものとなる事を示している。

この調節神経系が覚醒・睡眠系と如何に深くかかわっているかを示す例は多数みられる。アミンを枯渇させた動物にアトロピンを投与しムスカリン性のコリン作動系を遮断すると、知覚刺激に応ずる場合でも脳波は覚醒しない。

さらに最近モダフィニール(modafinil)と呼ばれるアドレナリン作動薬が新しい覚醒薬として興味を引いている。アムフェタミンなど従来の覚醒薬がシナプス前に作用点が求められたのに対し、モダフィニールの覚醒効果は $\alpha_1$ 遮断薬で無効となり、明かに後シナプス効果である。退薬後の睡眠が正常であり反挑現象がみられないことを特徴としている<sup>9)</sup>。

ノルアドレナリンやセロトニン自身の効果としては、促通性と抑制性の両者があり、一概に脳全体のニューロンの興奮レベルを上げるとは言い難いが、アミンニューロンは覚醒時に活動する覚醒ニューロンと考えることができる。

ところが、PCPAを投与してセロトニン合成を止めると動物は不眠となる。Jouvetは覚醒中にセロトニンが睡眠物質の合成にかかわっているのではないかと考えている<sup>10)</sup>。

### 覚醒・睡眠の物質機構

今まで述べた神経機構と対立・並立する機構と考える必要はなく、神経機構を動かすものと考えている。覚醒・睡眠はあく迄も神経系によって作

られる身体的状態であるからである。覚醒、睡眠の各々を上昇させる物質が考え得るが、覚醒を抑えるのが睡眠と考えれば、いわゆる睡眠物質のみにふれる。この物質は神経機構のどのレベルを動かしても良い筈である。

睡眠を遮断させた動物の脳には睡眠物質が蓄積されていることが想定される。現在迄、ウリジン、DSIP等々多種多様な物質が報告されて来た。最近早石らは睡眠誘発物質としてプロスタグランディンD<sub>2</sub>を発表したが<sup>11)</sup>、この物質の特異性は、合成酵素はくも膜全体に存在するにもかかわらず、効果的注入部位が吻側前脳基底部に限局していることである。松村の報告からすると、当該部位のくも膜下腔である可能性も高い<sup>12)</sup>。おそらく前脳制御系を動かす物質なのであろうが、この文字通りの液性機構がどのようにして神経機構とかかわるのか、まことに興味あるテーマである。

## 睡眠と脳の発達

一般に個体発生は系統発生をなぞらえることが多く、個体発生は系統発生をくり返すとさえ言われて来た。しかし睡眠の異なる2相の発達にはこの法則はあてはまるようにもあてはまらないようにも見える。逆説睡眠はトリ、ハ虫類、哺乳類などの羊膜動物になって現れ、哺乳類で明確となる<sup>13)14)</sup>。一方個体発生では最初、逆説睡眠が圧倒的に多く、その後発達とともに徐波睡眠がふえる<sup>15)</sup>。

この系統発生、個体発生から明かになることは、逆説睡眠は脳の発達と深い関係を持つであろうと言う事である。

脊椎動物が進化し上陸動物となり羊膜を持つに至ったと考えられているが、羊膜動物はまた脳を発達させる。

前脳胞の外側への拡がりや側脳室の原基であるが、その上衣層からの神経芽細胞が前方へ移動し外套 (pallium) 形成に加わらなかったのがトリ、ハ虫類の脳半球であり、外套中へ移動しそれを発達させたのが哺乳類の新皮質であると考えられている。トリ、ハ虫類で前方へ移動した細胞群は高線条体を作り、一見哺乳類の脳半球と相同の如く発達し、高度な神経活動を営むようになる。

新皮質を作る哺乳類には高線条体は存在しない。

トリ、ハ虫類で出現する逆説睡眠と思えるものは全睡眠中まことにわずかであるが、哺乳類では10~20%を占めている。しかも幼若期の哺乳類では逆説睡眠が主体をなしている。

ラットで調べられたところでは、胎児から生後1週間迄は100%が逆説睡眠であり、それから徐波睡眠が出現増加し、生後3~4週ではほぼ成熟量に達する<sup>15)</sup>。

ラットの生後2週は脳皮質におけるシナプス形成の最も盛んな時期で可塑性を示す時期でもある。例えば生直後単眼視にした仔ネコを両眼視にもどすと視覚領野の細胞は両眼からの刺激に対応するようになるが、生後4ヶ月を過ぎるとそれが不可能となる。つまりシナプス形成の可塑性が失われた訳である。

笠松はこの脳皮質形成期におけるシナプス形成の可塑性がノルアドレナリンに依存している事を見出した。ノルアドレナリン枯渇脳皮質ではこの可塑性はみられないし、 $\beta_1$ 受容体阻剤でも可塑性は抑制される<sup>16)</sup>。

ノルアドレナリンニューロンをはじめとする調節神経系と脳の機能・形態発達の関係はまことに興味深い。上記両眼視のように、脳の発達が種々の知覚入力に依存していることは古くから良く知られている。早期出産動物のメリットとされる点である。ところがこの両者の関係は案外簡単ではなくその間に調節神経系がはまり込み調節しているようである。

脳皮質の種々の知覚領野は特殊な細胞集団カラムにより形成されている。第四層顆粒細胞が中軸となるので形態学的にはこの集団が指標とされる。例えば、ラットにとってヒゲは重要な感覚器である。それに対応する体性知覚野にはヒゲ一本一本に応じて細胞集団があり、生直後にヒゲを除去されると細胞集団がくずれる。この細胞集団の形成直前にセロトニン終末集団が一過性に生じ、ヒゲの除去に応じてこの終末集団もくずれる。視覚野でも同様な現象がみられる。

これらを総合して考えると、脳の発達には生後外から与えられる知覚入力 (環境) が必須であ

る。しかしそれは形態形成を決定づける様な大きな部分であって、機能形成を含む微細な発達のために調節神経系の関与が必須となるのではないだろうか。

大脳皮質のノルアドレナリンは全て脳幹の橋に存在する青斑核からの入力である。ラットで調べたところ、細胞体が生後急速に大きくなり、生後2週でピークに達しその後また小さくなる<sup>17)</sup>(図5)。おそらく発達期大脳皮質がノルアドレナリンを大量に必要としていることに対応しているものと思われる。

ラットの生後10日頃がヒトの周産期にあたり、生後2週はヒトの生後1年ぐらいに相当するであろう。その間の外部からの環境要因と脳内における調節神経系の発達とが大脳の発達にとって重要となる。

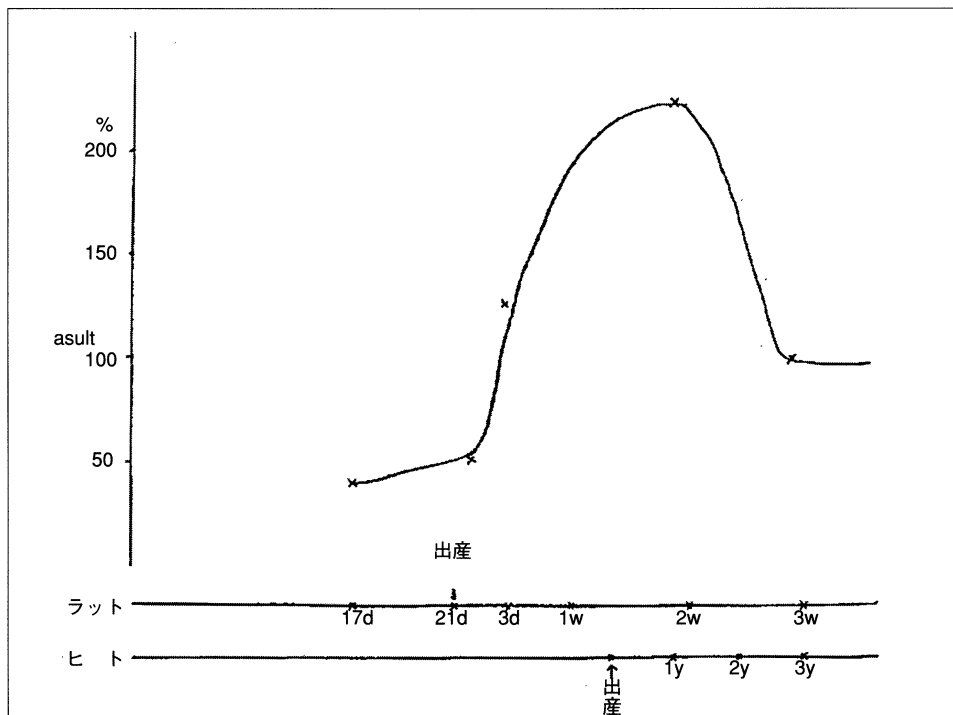
より早く発達する脳幹下位で作られる逆説睡眠がより早く出現することは一見当然のことと思われるが、前述の如く、この睡眠相がより強く調節神経系に依存していることを合わせ考えると、調節神経系の早期出現とも密接にからんだ問題とし

て促えられる。

調節神経系の早期かつ正常な発現が大脳皮質の機能発達にとって必須のことであろうから、その表現型としての逆説睡眠の早期発現もまた必須となるのであろう。大脳の発達と睡眠相の変化とは直接的な関係は無いかもしれないが、調節神経系をはさんで考えれば当然の関係と思われる。調節神経系の発達異常は大脳の機能発達異常と直接結びつくであろうし、また睡眠異常として現れかつ残るであろう。

**おわりに**

本総説では、睡眠・脳の発達・環境の問題を調節神経系(コリン、アミン作動神経系)を中心として論ずるつもりであったが、睡眠の説明に多くを語りすぎたことをお詫し頂きたい。要は大脳の発達は外部からの知覚入力と内部における調節神経系によって支えられている。そのため調節神経系は早期過剰な発達を行う。睡眠相の発達に伴う変化はこれを最も強く反映したものであろうと言う事である。



**図5 ラット青斑核ノルアドレナリン細胞体面積の変化**

ノルアドレナリン細胞は生後一過性に大きくなる。これは大脳皮質の発達にノルアドレナリンが必要であることを示している。下にラットの年齢とそれに匹敵すると思われるヒトの年齢をかいてある。

## 文献

- 1) 前田敏博：意識と脳幹機構。伊藤正男、安西祐一郎他（編）認知科学 9、岩波書店、1994,PP53-87
- 2) Moruzzi G, Magoun HW: Brain stem reticular formation and activation of the EEG, *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1:455-473, 1949
- 3) Denoyer M, Sallanon M, et al: Neurotoxic lesion of the mesencephalic reticular formation and/or the posterior hypothalamus does not alter waking in the cat. *Brain Res* 539:287-303, 1991
- 4) Hobson JA (井上昌次郎、河野栄子・訳)：眠りと夢。東京化学同人、1991, PP1-209
- 5) Steriade M, McCarley RW: Brainstem control of Wakefulness and Sleep. Plenum Press, New York, 1990, PP1-499
- 6) 森 茂美：脳幹に於ける感覚と運動の統合、板倉 徹、前田敏博（編）：脳幹：神経科学の基礎と臨床、ブレーン出版、1993, PP55-74
- 7) Sallanon M, Denoyer M, et al: Long-lasting insomnia induced by preoptic neuron lesions and its transient reversal by mucimol injection into the posterior hypothalamus in the cat. *Neuroscience* 32:669-683, 1989
- 8) Sastere JP, Buda C, et al: Importance of the ventrolateral region of the periaqueductal gray and adjacent tegmentum in the control of paradoxical sleep as studied by mucimol microinjections in the cat. *Neuroscience*, 1996, in press
- 9) Jouvet M: L'éveil prolongé est-il possible? *Revue de Médecine Fonctionnelle* 26:67-89, 1994
- 10) Jouvet M, Denoyer M, et al: Slow wave sleep and indolamines: A hypothalamic target. Wauguier A, Dugoric, et al (eds); *Slow Wave Sleep: Physiological, Pathological and Functional Aspects*, Raven Press, New York, 1989, PP91-108
- 11) Hayaishi O: Molecular mechanisms of sleep-wake regulation: roles of prostaglandins D<sub>2</sub> and E<sub>2</sub>, *FASEB J* 5:2575-2581, 1991
- 12) 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
- 13) 井上昌次郎：睡眠：化学同人、1988, PP1-166
- 14) Peyrethon J: Etude polygraphique des états de sommeil chez les poissons et les reptiles. Thèse de Sciences, Lyon, 1968
- 15) Jouvet-Mounier D, Astic L, et al: Ontogenesis of the states of sleep in rat, cat, and guinea pig during the first postnatal month. *Develop. Psychobiol.* 2:216-239, 1970
- 16) 笠松卓爾：大脳皮質における神経可塑性の調節機序— $\beta$ アドレナリン受容体の働き—。蛋白質核酸酵素 40:16-32, 1995
- 17) Saitoh N, Shimada M, et al: Postnatal development of adrenergic terminals in rat locus coeruleus, with special reference to growth of noradrenergic neurons. *Devel. Br. Res.*, 1996, in press