

「第19回日本臨床環境医学会学術集会ランチョンセミナー」 (臨床環境19: 79~88, 2010)

睡眠と子どもの健康

瀬川昌也

瀬川小児神経学クリニック

Sleep and child health

Masaya Segawa

Segawa Neurological Clinic for Children

要約

睡眠・覚醒 (S-W) リズムは脳幹アミン系神経系と視床下部により制御され、その発達はこれらの神経系の発達を反映する。S-W リズムは生後に出現、4カ月までにサーカディアン・リズムの形成、1歳6カ月までに昼寝を午後1回に制御、4~5歳までに二相性 S-W リズムの完成、と3つのエポックをもって発達、これとともに、4カ月で atonia が REM 期に局限、抗重力筋を活性化、脳の統合的機能の発現、8カ月でのはいはい、1歳での二足歩行、4~5歳での直立二足歩行とロコモーションの発達につなげる。ロコモーション発現は、脚橋被蓋核を活性化、中脳ドパミン神経系の活性化をもたらす。各エポックが選択的に障害される脳幹・中脳アミン系神経系異常症の存在は、各エポックが特定の高次脳機能の発達に関与することを示す。昼夜の明暗の区別に準じた育児が、子どもの脳を知・情・意を持つヒトの脳に育てることにつながる。

《キーワード》睡眠・覚醒リズムの発達、ロコモーションの発達、高次脳機能の発達、年齢依存性、環境要因

Abstract

Sleep-wake (S-W) rhythm appears after birth and develops in 3 epochs; development of the circadian rhythm by 4 months, restricted daytime sleep to once in the afternoon by 1 year 6 months, and biphasic S-W rhythm by 4 to 5 years. Along with these processes, restriction of atonia in the REM stage in the 4th month induces the activation of the antigravity muscles and makes it possible to coordinate the activities of the brain. The former promotes the development of locomotion; crawling by 8 months, two pedal walking with low guard by 1 year and 6 months and two pedal walking with upright posture by 4 to 5 years. These processes are regulated by the serotonergic (5-HT) and the noradrenergic (NA) neurons of the brainstem. The development of locomotion restricts the atonia in the REM stage completely and induces activation of the pedunculopontine nucleus-which causes the activation of the dopamine neurons. The presence of developmental neuropsychological disorders

別刷請求宛先：瀬川昌也

〒101-0062 千代田区神田駿河台2-8 瀬川小児神経学クリニック

Reprint Requests to Masaya Segawa, Segawa Neurological Clinic for Children, 2-8 Kanda-Surugadai, Chiyoda-ku, Tokyo 101-0062, JAPAN

caused by a dysfunction of the aminergic neurons with an abnormality in one of the developmental epochs of S-W rhythm implicates that a particular aminergic neuron or neurons are involved in the S-W cycle and locomotion in each epoch and that they have particular roles for the development of certain higher cortical functions of the brain in each epoch. The hypothalamus, regulating emotion and affection, modulates the S-W rhythm day-night cycle. Thus, the activation of wakefulness and locomotion modulated by the 5-HT and or NA neurons in daytime following the day-night cycle makes sound development of the child brain with intellect, emotion and intention.

《Key words》 development of sleep-wake rhythm, development of locomotion, development of the higher cortical function, age dependency, environmental factor

昼夜の明暗の区別に従って夜間に規則正しい睡眠をとることが良好な健康につながることは明確な事実である。本文ではこれが子どもの脳を正常に発達させることに必須であることを述べる。

図1の下段に示すように、健康成人の一夜の睡眠にはノンレム (NREM) 期とレム (REM) 期から成る90分のサイクルが4～5回繰り返し出現する¹⁾。しかし、そこに含まれる NREM 期の内容と REM 期の比率はサイクル毎に異なる。

NREM 期をみると最初の2サイクルでは段階3、4の深睡眠をみるが、その後は段階2レベルにとどまる。これに対し、REM 睡眠はサイクル毎にその比率が増加、最後のサイクルがもっとも大となる。この睡眠構築の成立には生活リズムが関与する。すなわち、最初の2サイクルの深睡眠の充実度は日中の覚醒レベルの高さ、充実度が関与するが、最後のサイクルに充実した REM 期をとるためには、規則正しい生活をし、常にこの時間帯

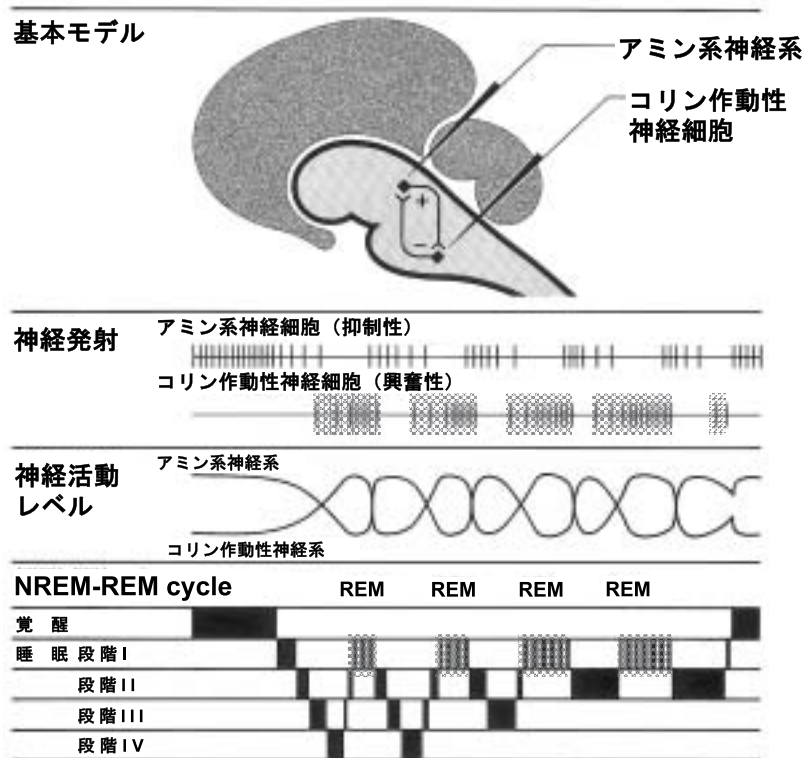


図1 REM、NREM サイクルと橋神経系の活動

(Hobson, 1983.²⁰⁾ 一部変更)²¹⁾

に寝ていることが必須となる。日中に充実した生活をしていれば、入眠時刻が多少遅れても充実した深睡眠がとれ、朝はきちんといつもの時間に起き、活動に入れば充実したREM期もとれる。しかし、覚醒レベルの低い充実度を欠く不規則な生活をしていれば、NREM期もREM期も充実度を欠き、日中の生活の充実度はさらに低下する。

図1上段に示したように、NREM-REMリズムはアミン系神経系とコリン系神経系の交互の活性化に起因する。

睡眠の構成要素は、アミン系神経系とコリン作動性神経系に制御されている。覚醒系の青斑核ノルアドレナリン (NA) 神経系と縫線核セロトニン (5-HT) 神経系は覚醒時とともにNREM期で活性を有し、REM期要素の駆動系であるコリン作動性ニューロンを抑制、REM期要素のNREM期での出現を阻止する。その活性が止まると、コリン作動性神経系が活性化し、REM期が出現する。これは、この2種の神経系のフィードバック機構に起因する。一方、黒質線条体 (NS)・ドパミン (DA) ニューロンは覚醒時に活性を有するが、睡眠中では主にREM期で活性化し、その活性はREM期に出現する筋攣縮 (twitch movements; TMs、一筋に限局する筋活動) の多寡に反映される²⁾。一方、DAは急速眼球運動には抑制的に働く。したがって、水平性急速眼球運動の方向は、DA活性の低い側から高い優位側へ向く傾向を持つ²⁾。また、DAニューロンは躯幹筋を含む全身性体動 (粗体動; gross movements; GMs) の睡眠段階別出現を制御、段階1とREM期に多く、他のNREM期に少ないという分布をもたらす²⁾。

REM期の要素はすでに胎生期に認められることが諸家の研究から明らかにされている³⁾。胎生20週には急速眼球運動、心拍不整と排尿は常時みられる。その一方、体動、筋攣縮はそれがみられる時間帯 (有体動期) とそれをみない無体動期が認められる。28週には有体動期に眼球運動が同期出現、32週には無眼球運動期が出現、36週には有体動期と眼球運動期に非律動性呼吸、男児ではこれらに加えて陰茎勃起が同期出現、これに対応し、

無体動期、無眼球運動期、律動性呼吸期、さらにNREMの指標であるmouthing (口を左右に開く、胎児の微笑と言われる) が同期出現、REM-NREMリズムの原型が生じる。さらに40週にはREM期に心拍不整と排尿が同期出現する。筋緊張低下と有筋緊張期は40週に認められるが、無筋緊張期 (atonia) がREM期に限局出現するようになるのは生後3カ月である。この経過は、REM期の各要素に参与する神経系の発達の経過、それぞれのNREM期出現を阻止するアミン系神経系に対する感受性の差、あるいはそれぞれをREM期だけに限局する特定の5-HT また NA 神経系が固有の発達過程をとることを示唆する。

生後は、REM期とNREM期に加えて覚醒という状態が出現、睡眠・覚醒 (S-W) リズムが出現する。

図2に示すように、S-Wリズムは特定の月齢・年齢をエポックとして発達する³⁾。すなわち、生後4カ月までに覚醒時間が昼間に集中、サーカディアン・リズムが形成される (第1エポック)、生後4カ月から1歳6カ月までに昼間睡眠が制御され、7~8カ月で午前1回、午後1回に、1歳6カ月で午後1回に収れんする (第2エポック)。さらに、4~5歳までに昼寝がなくなり、昼夜の明暗の区別に一致した二相性のS-Wリズムが形成される (第3エポック)。

図3のA) に第1エポックの詳細を示す⁴⁾。図にみるように、生後1カ月までは短い睡眠と覚醒を繰り返す縮日リズム (ultradian rhythm; 24時間より短いリズムを言う) を示すが、1カ月から2カ月では日に日に入眠時刻、覚醒時刻が遅延する。これは、25時間の生体リズムが出現したが、それが昼夜の明暗のリズムに同調できない、それを制御する神経機構が未発達であることにより、フリー・ランニング・リズムを示すと言える。2カ月を過ぎると、昼夜の明暗のリズムへの同調が可能となり、徐々に覚醒時間が昼間に集中、4カ月で夜間の覚醒がなくなり、S-Wのサーカディアン・リズムが確立される。

図3のB) には生後16週までの夜間総睡眠時間と昼間総睡眠時間の経過齢変化が図示されてい

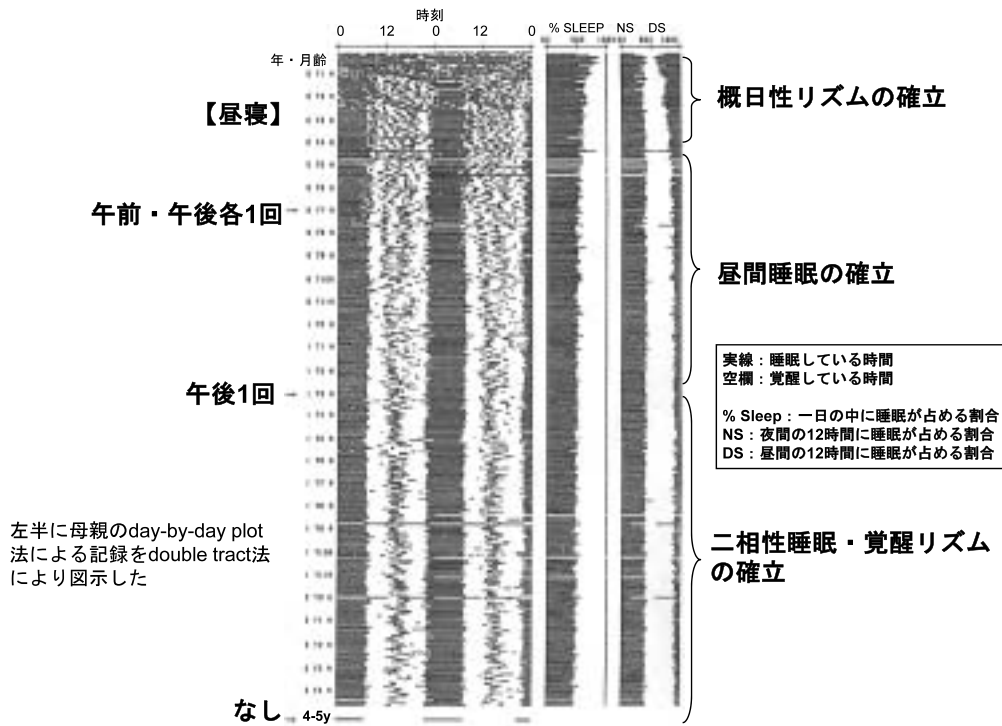


図2 睡眠・覚醒リズムはエポックをもって発達する

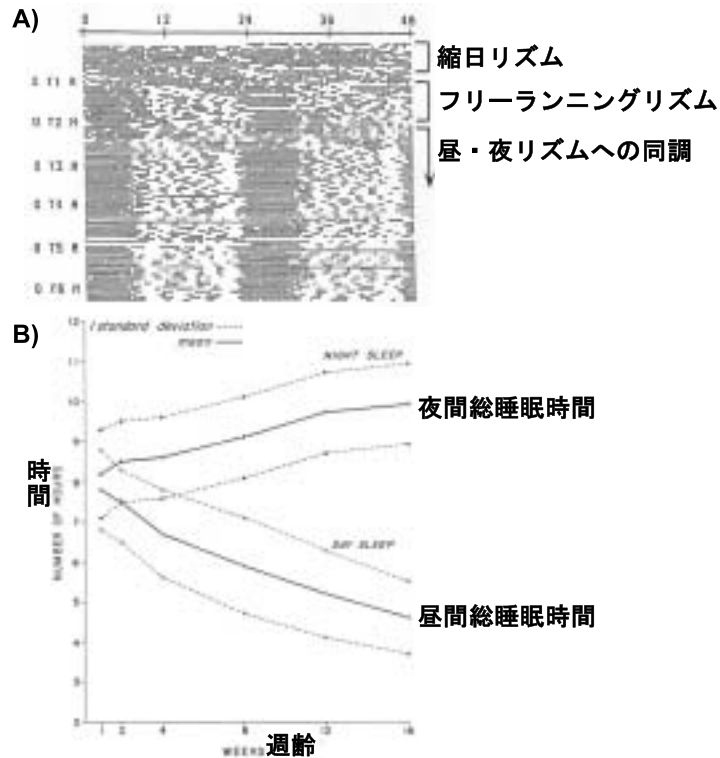


図3 乳児期早期の概日性睡眠・覚醒リズムの発達

(B)Parmelee et al., 1964²²⁾ 一部変更)

る⁴⁾。いずれも、なめらかな曲線で経過、且つ、標準偏差 (SD) が算出できる。これは、第1エポックのS-Wリズムが単一のアミン系神経系、すなわち5-HT神経系に制御されていることを示唆する。

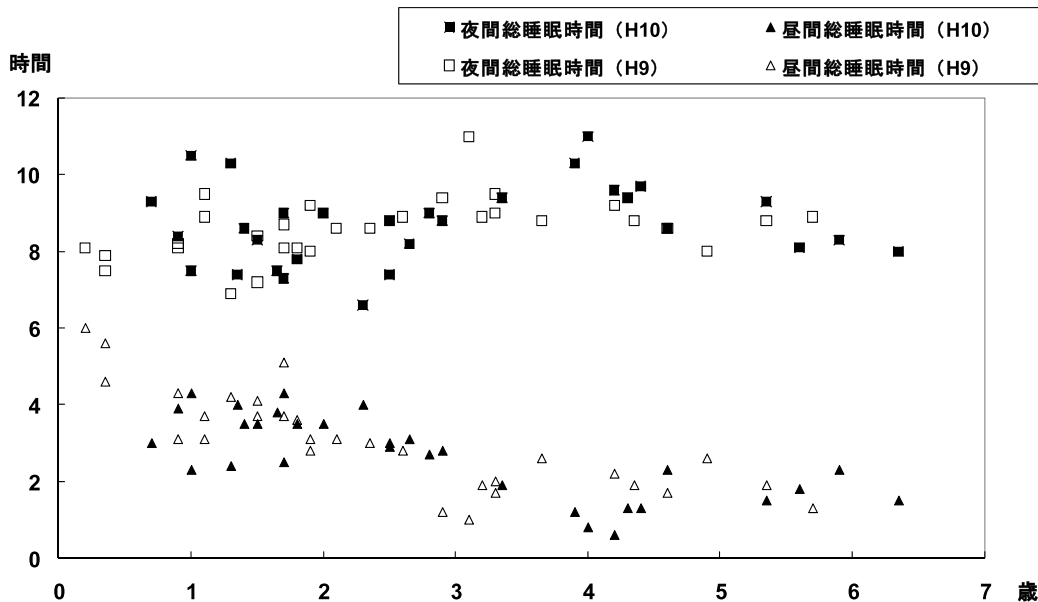
図4には生活環境が安定している本邦一地域に居住する0歳から7歳までの小児の夜間総睡眠時間と昼間総睡眠時間を1年の間隔で2回調査した結果を示した⁵⁾。SDは計測できないが、いずれもなめらかな経過をとって推移している。これはS-Wリズムの発達の第2、第3エポックもそれぞれ特定の5-HT神経系に制御されている可能性を示唆する。

さらに、同じく5-HT神経系に制御される抗重力筋とロコモーションの発達経過を対比するとより明らかになると考えられる。

第1エポックでは、atoniaがレム期にのみ出現、レム期が完成する。REM期のatoniaは脳の各部分が独立して活動することを可能にするが、NREM期覚醒時でのatoniaの消失は脳全体の統制のとれた活動、および神経反射機構の活性化を

もたらす。したがって、4カ月以後、脳全体のシナプス形成が進み、脳の統合のとれた機能の発現が可能になる。さらに、5-HT神経系の活性化は抗重力筋の活性化につながる。抗重力筋活性化は、第1エポックで頸定をもたらすが、第2、第3エポックでさらに強化され、8カ月でのはいはい、1歳での二足歩行、1歳6カ月でのno guardの上下肢協調運動のとれた歩行、4~5歳で直立二足歩行が可能になるという月・年齢に準じたロコモーションの発達につながる。この過程がS-Wリズム発達経過に準じていることは、抗重力筋の活性化、ロコモーションの発達の各段階にもS-Wリズム発達の各エポックと同様に固有の5-HT神経系が関与していると言える。

抗重力筋の発達が生後4カ月、第1エポック後にみられることは、日中の覚醒に作用する5-HT神経系が関与していると言える。この5-HT神経系が制御する抗重力筋、ロコモーションの発達は、レム期atoniaを制御する脚橋被蓋核 (PPN) を活性化し⁶⁾、黒質および腹側被蓋野のDA神経系の活性化につながる⁶⁾。これは、DA神経系もロ



瀬川昌也: 幼児・小児期の睡眠特性の解明. In: 科学技術庁研究開発局: 科学技術振興調整費 日常生活における快適な睡眠の確保に関する総合研究 (第1期 平成8年~10年度) 成果報告書, 2000, pp19-74. 一部改変.

図4 夜間総睡眠時間および昼間総睡眠時間の経年齢変化 (B地区)

(瀬川昌也: 2000²³⁾ 一部改変)

コモーションの発達に準じて固有の DA 神経系が活性化される可能性を示唆する。

発達の各エポックで固有のアミン系神経系が活性化される可能性は、S-W リズム発達の特定のエポックの発達が障害され、それに相応する抗重力筋、ロコモーションの発達障害を伴う素因性神経・精神発達障害が存在することから示唆される⁷⁾。すなわち、第1エポックの障害は自閉症、第2エポックの障害はダウン症とレット症候群、第3エポックの障害はトゥレット症候群にみられる。これは、各エポックを制御する5-HT ニューロン、それに随伴して発現する DA ニューロンがエポック毎に異なり、それぞれ特定の脳機能の発現に介入することを示唆する。

これらの疾患の臨床症状と対比すると、S-W リズムの第1エポックを制御する5-HT 神経系は親子関係、社会性の基礎、環境順応能、大脳左右機能分化の確立に介入、抗重力筋発達により活性化される DA 神経系は情緒、行動の発達に介入する。第2エポックでは、覚醒期、NREM 期での atonia 消失による脳の統合時機構発現に応じ、NA 神経系による大脳全体のシナプス形成が進むとともに、活性化された DA 神経系により単種に加えて多種感覚運動統合に介入する大脳神経系連合野が発達、さらに、はいはい出現による DA のさらなる活性化が前頭葉シナプス形成とともに大脳基底核を介して補足運動野、運動皮質連合野の機能発達をもたらす。さらに、1歳6カ月、協調運動のとれた二足歩行の確立が脊髄ステップ駆動体の活性化により、脊髄小脳路を介して小脳深部核の室頂核（ロコモーション関連核）を活性化、室頂核—視床—皮質路⁸⁾を介して大脳部位別機能分化を形成する。第3エポックでは、二相性の S-W リズムおよび直立二足歩行と頂点レベルの S-W リズム、ロコモーションの制御に介入する5-HT 神経系の活性化により駆動された PPN に活性化された DA 神経系が、大脳基底核を介して前頭前野の諸部位の機能的発達を進める。

さらに睡眠には視床下部も介入する⁹⁾。視床下部による S-W リズムの形成は昼夜の明暗の区別に制御される⁹⁾。これは、日の光が網膜を介し、

視床下部概日性駆動体、視交叉上核に投射されることにより駆動され、入眠期の深睡眠期の成長ホルモン分泌、覚醒前の副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) 分泌、また、深夜に最低値、午後5時頃に最高値となる体温のサーカディアン・リズムの形成に介入する。したがって、昼夜の明暗の区別に一致した、日中に充実した活動により高い覚醒レベルを持つ生活をし、夜は眠り、規則正しく起きることが充実した睡眠を得ることにつながる。

視床下部リズム系の発達は、日の光の感受性発現前、生後1カ月からのフリー・ランニング・パターンの出現に始まるが、2カ月で日の光を感受することが可能になって、4カ月までのサーカディアン・リズムの形成に介入、4カ月で成長ホルモンの夜間分泌、6カ月で ACTH の早朝分泌、さらに、6～8カ月で体温のリズムの形成とすむ、第3エポックで脳幹5-HT 神経系のリズム系との協調が完成、この時点で、成長ホルモンの入眠時深睡眠での分泌機構が形成される。このためには生下時より第3エポックが終わる4～5歳まで昼夜の明暗の区別に一致した環境下で生活することが必須である。5-HT 神経系の活性は環境要因により規制される。したがって、日中に日の光とともに覚醒刺激を十分に与えることが、S-W リズム、それに随伴するロコモーション、すなわち DA 系の発達に重要な役割を持つことを示唆する。

脳の発達過程で特定の部位のシナプス形成には特定の5-HT ニューロンが介入すること¹⁰⁾、また、シナプス形成、脳の発達に介入する5-HT ニューロンの軸索はその役割を終ると（その臨界齢を過ぎると）枝切りされること¹¹⁾が知られている。したがって、S-W リズム発達の各エポックの臨界齢に各エポックの S-W リズム、ロコモーションの発達に必要で適切且つ強力な環境要因を十分に加え、各エポックで完成する S-W リズムおよび抗重力筋とロコモーションを発達させることが、それぞれのエポックでの脳の発達に必要なアミン系神経系の活性化につながる。そのエポックに発達する神経系、特に高次脳機能に介入する神経系の発達に必須であることが示唆される。これは各エポックで発症する疾患の研究から得られた知見

で明らかにされている。

そこで各エポックに発症する発達性神経・精神疾患の病態から各エポックの神経学的背景を考える必要がある。

生後4カ月までは覚醒・睡眠に問わず、常に atonia が存在する。これにより脳の各部分は独立した活動をすることが可能になる。これは単種感覚系の皮質への入力の fine tuning の形成に適した環境となり、単種感覚入力系が形成される。行動面では自閉症徴候との対比から親子関係に関与する神経機構の確立による社会性の基礎の確立につながる。自閉症が優れた単純記憶がある反面、同一性の保持、環境順応障害のあることは、記憶の制御、無駄な記憶の消去ができていないことを示唆する。自閉症では胎生30週で脳の発達が止まっていることが示されている¹²⁾。胎生後期30週以後、mouthing が完全に NREM 期のみに出現することが確立する¹³⁾が、内在性記憶に対する馴れの機構の確立¹⁴⁾も起こると考えられる。これは青斑核から前脳へ投射する背側索が形成されることに起因し¹⁵⁾、背側索消却効果 (dorsal bundle extinction effect: DBEE) と呼ばれる。自閉症児で早期に S-W リズムを改善させると、DBEE が生じ、同一性の保持、環境順応障害が改善することから、第1エポックの5-HT 神経系は DBEE の強化、確立に関与することも示唆される。大脳左右機能分化の確立は、生後2～6カ月に形成される脳梁の発達に、第1エポックの5-HT 神経系が関与していると考えられる。4カ月までは右脳優位の状態にあることは、この月齢で乳児が関心を持つ音楽は音階とリズムに富んだ曲であり、それに反応する乳児は左手をより強く動かすことから予測できる。自閉症児がメロディーを欠き、また、地誌的記憶に富むことは、自閉症の脳が4カ月までの右脳優位の機能を維持していることにつながると言える。したがって、4カ月までは正しい単種感覚刺激を与えるとともに、音階、リズムに富んだ子守唄を歌って聞かせ、時に右耳から話しかけ、また、メロディー(左脳が関与する)に富む子守唄を歌って聞かせることも有意義なことと考えられる。

第2エポックでは、atonia のREM期への局限によりREM期 atonia を制御するPPNは、大脳皮質、扁桃、大脳基底核など報酬関連の中樞からの入力を受け、強力な促進性出力をDAニューロンに投射¹⁶⁾、DA神経系活性化以前の動機付け機構に関与すると考えられる。抗重力筋の活性化が確立されると、PPNの促進系のグルタミン系、コリン系軸索を介して黒質および腹側被蓋野のDA神経系が活性化され、動機付け機構の主役となる。これらにより第1エポックで確立した単種感覚系は単種感覚運動統合系と発展、さらに、DA神経系活性化による連合野の発達は多種感覚運動統合系の発達につながる。さらに、抗重力筋のさらなる活性化は、ロコモーション、はいはいを発現させる。これはPPNの活性をさらに増し、それによるDA神経のさらなる活性化は前頭葉シナプス形成、大脳基底核を介して補足運動野、前運動野、前頭連合野を活性化、多種感覚運動系をさらに活性化するとともに、手続き学習、知覚-海馬感覚系の統合につなげる。さらに、このエポック最後に成立する low guard の二足歩行は、前述した機序により大脳部位別機能分化に関与する。これは、さらに記憶、学習に関与する小脳神経系を発達させ、知能発達の基礎がつけられる。

このエポック前半に離乳食が始まるが、この時点で摂食行為は覚醒刺激となる^{4,17)}。特に物をかみ砕く、もぐもぐした噛み方は、5-HT神経系の活性化につながり¹⁸⁾、抗重力筋をさらに活性化し、ロコモーションの発達につながると考えられる。また、多種感覚・運動統合系の発達には、多種感覚を入力し、多種の出力を誘導する環境刺激が必要である。そのため、このエポックでは親以外の成人による育児刺激が重要となる。また、絵本の読み聞かせもこの点で重要となる。左右大脳機能分化の促進には、メロディーやリズムに富んだ歌を歌って聞かせること、また、三角形の積み木で遊ばせることは視覚認知機構の発達、視覚野に入った三角という形が運動野へ転送させる仕組み(字を書く機構の発達の基礎となる)をつくるためにも有用と言える。

第3エポックでは、睡眠諸要素の確立により抗

重力筋、ロコモーションの神経機構が確立、これが二相性 S-W リズムと直立二足歩行に表される。これに関与する 5-HT 神経系は、十分に発達した黒質および辺縁系 DA 神経系とともに非運動系大脳基底核—視床—皮質路を介して眼窩前頭皮質と前帯状回の発達に関与する。眼窩前頭皮質は、共感性に基づく社会性、心の原理。前帯状回は意欲、動機付け、手続き学習の活性化に関与する。また、DA 神経系は大脳皮質への直接投射で、前記以外の非運動系および運動系大脳基底核—視床—皮質路を介し、それぞれの標的となる前頭前野の運動系および辺縁系部位の特異的機能発達を可能にする。これにより、ヒトの持つ知性と理性を制御する機構が形成される¹⁹⁾。一方、直立二足歩行は傍脊柱筋が完全な抗重力筋となっていることを示す。これにより、ヒトは面と向かって教える、教えられることが可能になる。

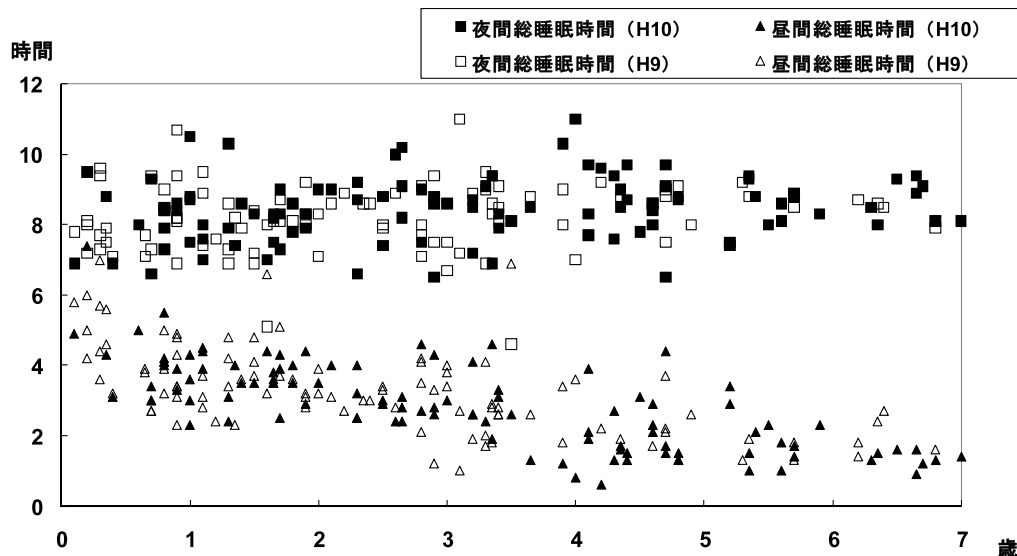
さらに、第3エポックで視床下部に制御されるリズム系と脳幹アミン系神経系に制御されるリズム系が同調する。視床下部は情緒、感情に関与する。したがって、第3エポックで2つのリズムの同調が完成することにより、子どもの脳が知性と

理性に加え、情意をもって活動することを可能にする。

第2エポックでの発達の鍵となる PPN は、発達した脳では高次機能の発現にあたり、大脳、大脳基底核および視床下部に制御される神経活動を集約して発現する出力路の役割を有する。したがって、睡眠・覚醒リズムを正しく発達させることは、ヒトを知・情・意を備えた人間に育てることにつながる。

第3エポックでは同年代の子どもとの接触が必要である。これは未完成の脳同士の対応により生じるエラーが共感性、社会性の確立につながる。また、優れた指導者との接触は学習および心の原理の発達につながる。

S-W リズム発達の各エポックに適切な環境入力を与え、そのエポック内にリズムを確立し、且つ抗重力筋、ロコモーションの発達を正常に導くことにより、子どもの脳をより正常に、真の人間の脳に発達させることができる。さらに、S-W リズム、抗重力筋活性化、ロコモーションの発達異常を早期に見出し、臨界齢により強力な環境要因を与えることで、5-HT に異常のある疾患、自



瀬川昌也: 幼児・小児期の睡眠特性の解明. In: 科学技術庁研究開発局. 科学技術振興調整費 日常生活における快適な睡眠の確保に関する総合研究 (第1期 平成8年~10年度) 成果報告書, 2000, pp19-74. 一部改変.

図5 夜間総睡眠時間および昼間総睡眠時間の経年齢変化 (全体対象)

(瀬川昌也: 2000²³⁾ 一部改変)

閉症の症状軽減・発症阻止、ダウン症の知能の改善、レット症候群のDA活性低下の阻止、トゥレット症候群での複雑チックや強迫神経症の発現阻止が可能となる。しかし、現在、日本の子どもたちが置かれている環境は不適切である場合が少なからずある。図5には東京都心の一地域での子どもの夜間総睡眠時間と昼間総睡眠時間の経年変化を図示したが、良好な環境にある図4の子どもたちに比してS-Wリズム発達の各エポックが良好な発達をしていないことがわかる。これは、上記疾患の素因がなくても、それに類似した精神・知能の障害を来たす、また、すでに来たしている小児も少なくないことが推測される。日本臨床環境医学会で十分な啓蒙活動を行う必要がある。

文献

- 1) Hobson JA: Sleep: order and disorder. Hobson JA (ed): Behavioral Biology in Medicine. A Monograph Series: Number 1, Meducation Inc, South Norwalk, U.S.A., 1983, pp1-36
- 2) Segawa M, Nomura Y, et al: Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation--consideration on its pathophysiology based on the characteristics of clinical and polysomnographical findings. Adv Neurol 50: 367-376, 1988
- 3) 瀬川昌也: 幼児の眠りの調整. 鳥居鎮夫(編): 睡眠環境学, 朝倉書店, 1999, pp110-123
- 4) Parmelee AH Jr, Stern E: Development of states in infants. Clemente CD, Purpura DP, Mayer FE (eds): Sleep and the Maturing Nervous System, Academic Press, New York, 1972, pp199-228
- 5) 瀬川昌也: 幼児・小児期の睡眠特性の解明. In: 科学技術庁研究開発局: 科学技術振興調整費 日常生活における快適な睡眠の確保に関する総合研究(第I期 平成8年~10年度) 成果報告書, 2000, pp19-74
- 6) 高草木薫, 奥村利勝, 他: 運動機能から観た哺乳類の睡眠制御メカニズム. 細胞工学 27: 2-9, 2008
- 7) Segawa M: Epochs of development of the sleep-wake cycle reflect the modulation of the higher cortical function particular for each epoch. Sleep and Biological Rhythms 4: 4-15, 2006
- 8) 森茂美: 姿勢制御と歩行. 伊藤正男 監修, 金澤一郎, 篠田義一, 他(編). 脳神経科学, 三輪書店, 2003, pp488-498
- 9) Pace-Schott EF, Hobson JA: The neurobiology of sleep: genetics, cellular physiology and subcortical networks. Nat Rev Neurosci 3: 591-605, 2002
- 10) Gaspar P, Cases O, et al: The developmental role of serotonin: news from mouse molecular genetics. Nat Rev Neurosci 4: 1002-1012, 2003
- 11) Koh T, Nakazawa M, et al: Investigations of origins of serotonergic projection to developing rat visual cortex: a combined retrograde tracing and immunohistochemical study. Brain Res Bull 27: 675-684, 1991
- 12) Kemper TL, Bauman M: Neuropathology of infantile autism. J Neuropathol Exp Neurol 57: 645-652, 1998
- 13) Horimoto N, Koyanagi T, et al: Concurrence of mouthing movement and rapid eye movement/non-rapid eye movement phases with advance in gestation of the human fetus. Am J Obstet Gynecol 161: 344-351, 1989
- 14) Morokuma S, Fukushima K, et al: Fetal habituation correlates with functional brain development. Behav Brain Res 153: 459-463, 2004
- 15) Mason ST: Noradrenaline and behaviour. Trends Neurosci 2: 82-84, 1979
- 16) Okada K, Toyama K, et al: Different pedunculopontine tegmental neurons signal predicted and actual task rewards. J Neurosci 29: 4858-4870, 2009

- 17) Shimada M, Segawa M, et al: Development of the sleep and wakefulness rhythm in preterm infants discharged from a neonatal care unit. *Pediatr Res* 33: 159-163, 1993
- 18) Mohri Y, Fumoto M, et al: Prolonged rhythmic gum chewing suppresses nociceptive response via serotonergic descending inhibitory pathway in humans. *Pain* 118: 35-42, 2005
- 19) 瀬川昌也：知・情・意の発達と脳. *BRAIN and NERVE* 60: 1009-1016, 2008