

[総説]

睡眠の機序

——古典から現在へ——

佐藤 甫 夫*

(昭和60年8月15日受付)

Key words: 睡眠, M部位, J部位, 睡眠物質

はじめに

睡眠の研究は、ここ50年にわたって、基礎、臨床の広大な分野を網羅する形で大きく発展してきた。最近の大きなトピックは睡眠物質の研究であろう。睡眠物質の存在はかなり古くから予想されていたが、最近、その候補物質が相次いで同定され、今後の発展が注目されつつある。

このような物質が、睡眠機序の一つの“鍵”となるであろうことは言うまでもないが、睡眠機序は、本来、学際的な研究課題であり、関連領域、殊に神経系の生理、解剖、病理、生化学などの目覚ましい成果が、いくつかの重要なステップを形成している事は確かである。

さらにその基礎として、臨床や病理学的知見の集積が重要な役割を果たした。

19世紀から20世紀初期は、睡眠機序は、臨床病理の大きなテーマの一つであった。1930年頃より、生理学的機序が徐々に解明され、1960年代以降、優れた総説が多いが¹⁻³⁾、本稿では、睡眠についての重要な知見を、過去と現在の接点に重点を置いて整理し、俯瞰図を得たいとおもう。

睡眠の病態

(1) 睡眠ポリグラフと睡眠障害の分類

嗜眠、昏睡など脳病変に基づく意識障害を除くと、睡眠障害の典型は、古くは、Gelineau (1880)⁹⁾の報告したナルコレプシーである。1950年代以降、睡眠ポリグラフが導入され、Pickwickian 症候群 (Burwell, 1956)¹⁰⁾に代表される睡眠時無呼吸や、CNS-hypersomnia^{11,12)} (特発性中枢性過眠症, Guilleminault, 1975) など、いわゆる、EDS (excessive daytime sleepiness, 昼間の過眠症) を示す新たな病態が分かった。また、航空交通の発達に伴う“時差ボケ” (McFarland, 1975)¹³⁾や、古くから知られている、寝ぼけ、夜尿、夜驚、夢中遊行など

の、睡眠時異常運動の研究が進み (Gastaut, 1965¹⁴⁾, Broughton, 1968)¹⁵⁾、これらの研究から、1979年、アメリカ精神生理学会 (APSS) と睡眠障害センター学会 (ASDC) 合同の睡眠障害分類委員会 (SDCC, sleep disorders classification committee) が、新しい分類を提唱した(表I)。

アメリカでの調査によると¹⁶⁾、睡眠覚醒障害は、一般人口 (成人) のほぼ三分の一に見られるといわれる。

Guilleminault¹⁶⁾ によれば、これら障害の割合は、DOES 42%, DIMS 26%であり、いわゆる不眠症より、過眠症が多いのが注目される。

DOES 乃至 EDS の三大原因として、多い順に、(1) 睡眠時呼吸障害、(2) 特発性中枢性過眠症、(3) ナルコレプシーが挙げられている¹⁶⁾。

この過眠症候群の特徴は、EDS と睡眠後の完全覚醒が困難なこと (postdormital confusion) である¹⁷⁾。このうち特発性中枢性過眠症は、EDS を特徴とし^{16,17)}、眠気はナルコレプシーほど強制的ではないが、眠ると持続が長く、且つ爽快感がない。ナルコレプシーの他の症状を伴わず、睡眠時の呼吸障害はない。ポリグラフ上、睡眠潜時が短く (5分以内)¹⁸⁾、かつ小睡眠 (microsleep) が多い^{11,12)}。

パラソムニアは、一般に、徐波睡眠、殊に stage III, IV期に多い事が分り^{14,15)}、NREM-dyssomnia の概念を生んだ。関連して、slow-wave arousal episode¹⁵⁾ や、徐波睡眠からの覚醒時にみられる postarousal confusion¹⁵⁾、睡眠中の自律神経機能の変動¹⁵⁾などが、パラソムニアの生理的要因として重要であることが分かっている。

(2) 睡眠障害を伴う病変

梅毒、結核性髄膜炎、嗜眠性脳炎、ウェルニッケ脳炎、

* 千葉大学医学部精神医学教室

Toshio SATO: Sleep Mechanisms; From Classical to Contemporary Viewpoints.

Department of Psychiatry and Neurology, School of Medicine, Chiba University, Chiba 280.

Received for publication, August 15, 1985.

表 1. 睡眠-覚醒障害の APSS-ASDC 分類

A) 入眠および睡眠維持障害 (不眠症群) DIMS: Disorders of Initiating and Maintaining Sleep (Insomnias)	
B) 睡眠過剰 (過眠症群) DOES: Disorders of Excessive Somnolence	
C) 睡眠-覚醒スケジュールの障害 Disorders of the Sleep-Wake Schedule	
D) 睡眠, 睡眠段階 または 部分的覚醒に関連した機能障害 (パラソムニア=睡眠時異常行動) Dysfunctions Associated with Sleep, Sleep Stages or Partial Arousal (Parasomnia)	
(A) 一入眠および睡眠維持障害: 不眠症群一	
1. 精神生理学的要因による不眠	7. 特発性中枢神経性過眠症
a. 一過性および状況因性	8. 身体疾患, 中毒性疾患および環境因による過眠症
b. 持続性	9. その他過眠症状を伴うもの
2. 精神疾患に伴う不眠症	a. 間歇性 (周期性) 過眠症候群
a. 性格障害および神経症による不眠症	i. Kleine-Lovin 症候群
b. 情動障害による不眠症	ii. 月経随伴症候群
c. 他の機能性精神病	b. 睡眠不全症
3. 薬物使用やアルコール飲酒による不眠	c. 睡眠酩酊
a. 中枢神経抑制剤に対する耐性や離脱症状	d. その他
b. 中枢神経刺激剤の連用時の不眠	10. 過眠症とはいえない睡眠異常
c. 他薬剤の連用および離脱時の不眠	a. 長時間睡眠者
d. 慢性アルコール中毒と禁断時の不眠	b. 客観的所見を欠く主観的過眠症
4. 睡眠時呼吸機能障害による不眠	c. その他
a. 睡眠時無呼吸性不眠症群	
b. 肺胞換気低下性不眠症群	
5. 睡眠時ミオクローヌおよび下肢不安定性症候群による不眠症	
a. 睡眠時ミオクローヌ性不眠症群	
b. 下肢不安定性不眠症群	
6. 身体疾患, 中毒性疾患および環境因による不眠	
7. 小児期発症性不眠症	
8. その他不眠症状を伴うもの	
a. 反復性 REM 睡眠中断	
b. 非定型睡眠ポリグラフを示すもの	
c. その他	
9. 不眠症状を欠く異常睡眠	
a. 短時間睡眠者	
b. 客観的睡眠異常のない主観的不眠症	
c. その他	
(B) 一睡眠過剰障害; 過眠症群一	
1. 精神生理学的要因による過眠症	
a. 一過性および状況因性	
b. 持続性	
2. 精神疾患に伴う過眠症	
a. 情動障害による過眠症	
b. その他の機能性精神病による過眠症	
3. 薬物使用やアルコール飲酒による過眠症	
a. 中枢神経刺激剤に対する耐性や離脱症状	
b. 中枢神経抑制剤の連用による過眠症	
4. 睡眠時呼吸機能障害による過眠症	
a. 睡眠時無呼吸性過眠症候群	
b. 肺胞換気低下性過眠症候群	
5. 睡眠時 (夜間) ミオクローヌおよび下肢不安定性症候群による過眠症	
a. 睡眠時 (夜間) ミオクローヌ性過眠症	
b. 下肢不安定性過眠症候群	
6. ナルコレプシー	
(C) 一睡眠-覚醒スケジュール障害一	
1. 一過性	
a. 急速時差症候群 (ジェット疲労症候群)	
b. 交替制勤務による障害	
2. 持続性	
a. 頻回の睡眠-覚醒スケジュールの変化による障害	
b. 睡眠相遅延症候群	
c. 睡眠相前進症候群	
d. 非24時間睡眠覚醒症候群	
e. 不規則睡眠覚醒パターン	
(D) 一睡眠, 睡眠段階, 部分覚醒に伴う機能障害 (睡眠時異常行動=パラソムニア)一	
1. 夢中逆行症	
2. 夜驚症	
3. 夜尿症	
4. その他の機能障害	
a. 夢による不安発作 (悪夢)	
b. 睡眠時てんかん発作	
c. 睡眠時歯ぎしり	
d. 睡眠時叩頭症	
e. 家族性睡眠麻痺	
f. 睡眠時陰茎勃起障害	
g. 睡眠時疼痛性陰茎勃起	
h. 睡眠時群発性頭痛, 慢性発作性片側頭痛	
i. 睡眠時異常嚥下症候群	
j. 睡眠時喘息	
k. 睡眠時心臓血管系症候群	
l. 睡眠時胃食道反射	
m. 睡眠時溶血症 (発作性夜間ヘモグロビン尿症)	
n. 無症状性睡眠ポリグラフ異常所見	
o. その他	

(遠藤四郎: 睡眠障害. a) 睡眠障害の新しい分類について, 治療学, 11, 38-44, 1983より)

脳腫瘍, 血管障害, 脳外傷などにより, 傾眠, 昏睡, 不眠, 昼夜逆転, 覚醒夢, 幻覚, 譫妄, ナルコレプシーな

どが生ずることは, 古くから知られていた。剖検または臨床的根拠により, その障害部位が第三脳室周辺, すな

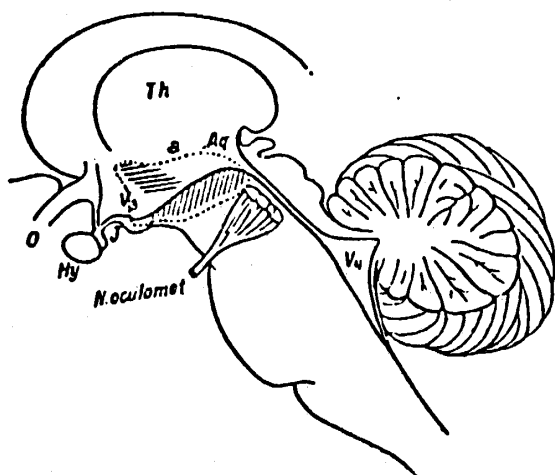


図 1. a 睡眠中枢 (Economo, 1930)
嗜眠性脳炎の剖検例から、点線で囲んだ領域が睡眠センターであるという。前は尾状核、後部は動眼神経核の近くまで。第III脳室の下壁と側壁

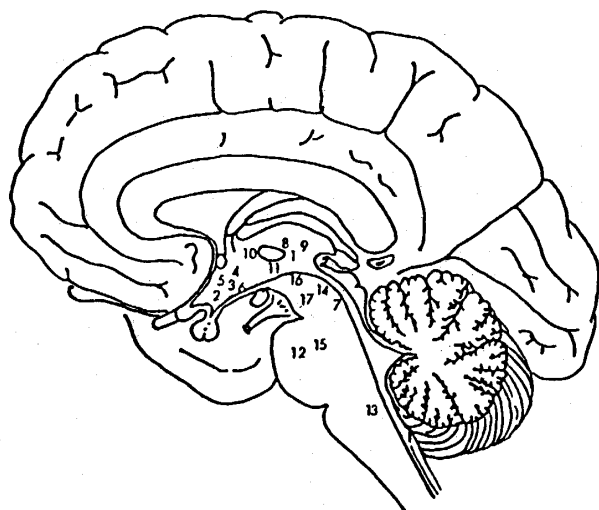


図 1. b 傾眠患者の病変分布 (Akert, 1965)
数字は症例番号

わち、間脳、視床下部、中脳上部に位置していることから、Lhermitte¹⁹⁾、Pette²⁰⁾、Kleist²¹⁾、Economo²²⁾、Gamper²³⁾、Hechst²⁴⁾等は、睡眠覚醒の統御は、これらの部位のノイロン群の相互作用によって行われ、睡眠中枢はこれらの部位に局在すると考えた。Kleist²¹⁾は覚醒維持の為に延髄が不可欠であると考えていたが、覚醒中枢は、間脳中心部にあり、睡眠中枢（そこを破壊すれば、傾眠を起こす場所）との交互作用によって、睡眠覚醒リズムが生じるとし、昼夜リズムの形成には、視床下部後部と中脳が、必ずしもインタクトである必要はないと述べている。

図1aは Economo²²⁾、図1bは Akert¹⁾の睡眠中枢

である。このように、既に1930年頃には、睡眠の局在が神経学の大きな関心事であり、睡眠の基本的なフレームワーク、つまり、覚醒センター、睡眠センター、睡眠覚醒リズムの概念とともに、その局在が可なり正確に推定されていた。

(3) 睡眠障害と精神症状

ナルコレプシーが、しばしば、入眠時幻覚、覚醒夢などを伴うことは良く知られている。また嗜眠性脳炎後遺症として、抑制欠如、行為促進、易刺激性など躁状態の症状が、睡眠後麻痺、カタプレキシーなどとともに見られる²⁵⁾。脳脚性幻覚症も種々の睡眠障害をとともなう¹⁹⁾。さらに、近年、実験的断眠が、幻覚妄想状態などを惹起する²⁶⁻²⁹⁾こと、逆に、断眠が鬱病の治療に役立つことなどが確かめられている。

(4) 睡眠障害に伴う運動機能などの解離

ナルコレプシーでは、しばしば、覚醒時に極端な筋トーンの低下（カタプレキシー）がみられる。嗜眠性脳炎の後、覚醒時筋トーンの低下と睡眠時筋トーンの亢進など、運動機能と睡眠覚醒サイクルとの間に病的な解離が認められている²²⁾。睡眠時無呼吸は、呼吸運動、または、呼吸中枢機能の、睡眠に伴う解離現象と見ることが出来る。

睡眠と脳波

睡眠の研究に飛躍的發展を齎したのは Berger (1929)³¹⁾の発見した脳波である。刺激によるアルファブロッキングとともに、睡眠時と覚醒時の脳波の相違は、それが確かに“脳の波”だという根拠の一つであった。

1935年、Loomis 等³²⁾は、ドラム罐に記録紙を巻き、螺旋状に記録、一回転ごとに位置を微動させる方法で、二チャンネル脳波を終夜記録して、ヒトの睡眠脳波を研究し、瘤波 (hump)、睡眠紡錘波 (sleep spindle)、丘波 (hill wave) など、いわゆる“徐波睡眠”の脳波的特徴をすでに精確に記載している³²⁻³⁴⁾。

さらに1953年以降、Aserinsky³⁵⁾、Dement 等³⁶⁻³⁸⁾により、“逆説睡眠”が発見された。

逆説睡眠は、(1) 脳波上の覚醒(脱同期)、(2) 姿勢維持筋のトーン低下、(3) 急速眼球運動 (REM) の出現を特徴とする睡眠の一フェイズである。

その後多くの研究者³⁹⁻⁴²⁾により、“行動上の”睡眠段階と“脳波上の”睡眠段階の正確な対応付けが行われた。

逆説睡眠の発見を契機に、睡眠ダイアグラム作成など、睡眠の定量的研究が進み、睡眠段階の判定について国際的標準化⁴³⁾が行われ、睡眠の実験的研究は急展開して、

Jouvet³⁾によれば、「睡眠は定量できる」ようになった。

生理的睡眠

(1) 生体リズムと睡眠

生理的睡眠は、生体に本質的に内在するホメオスタシス機構による本能的な欲求行動である⁵⁾。生体には、不可避的な睡眠へのニーズがある。この睡眠へのニーズは、ある程度随意的のコントロールが可能であり、われわれは、眠ろうと欲すれば眠る事ができ、逆に、必要あれば、眠気を抑えて、ある程度覚醒を維持することができる。しかし、睡眠覚醒のサイクルは、昼夜リズムの一環であり、基本的な生体リズムを維持する固有機構の統御を受けている。

(2) 睡眠と覚醒

睡眠中何か刺激があると覚醒するが、覚醒効果は刺激の性質により異なっている。覚醒を起こす刺激を、覚醒刺激と呼ぶ。一方、単調な刺激の反復が眠気を催したり、外部刺激の遮断が入眠に役立つことは、よく知られている。こちらは、「入眠刺激」と呼ぶことにする。

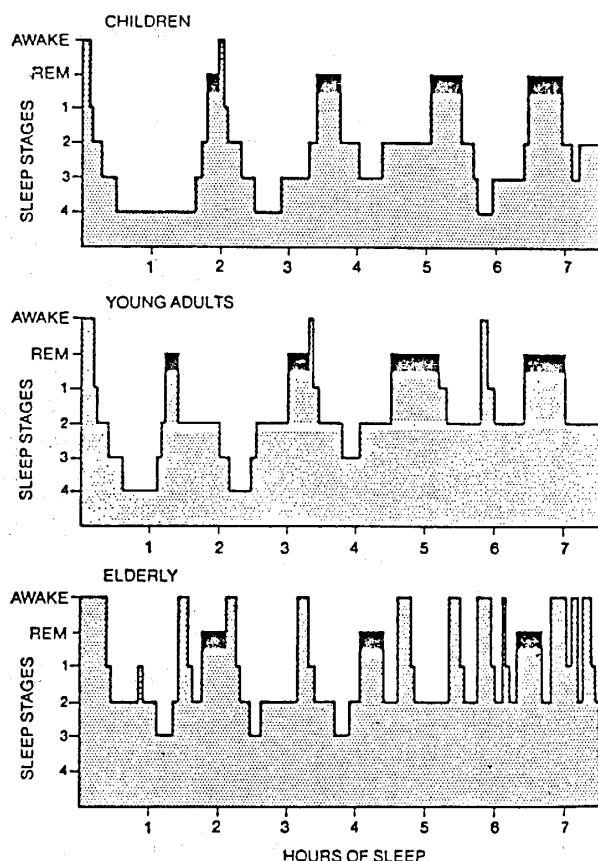


図 2. 正常者、年代別の睡眠サイクル
各年代とも約 1.5 時間毎に逆説睡眠期（図の黒塗部）がある。高齢者は、stage 4 が少ない。また睡眠中の覚醒時間が非常に多くなる (Kales, 1974)

表 2. 徐波睡眠と逆説睡眠の比較
(Mogenson, 1977 を修正)

	徐波睡眠	逆説睡眠
出現率	全睡眠の 75%	全睡眠の 25%
	睡眠の前半に多い	睡眠後半に多い
脳波	睡眠紡錘波、徐波	低振幅脱同期パターン
運動系	筋トーン低下 急速眼球運動	頸筋及び体幹筋弛緩 急速眼球運動 ⊕ 陰茎勃起 ⊕
自律神経系	血圧、心拍、呼吸 系：数が徐々に低下 脳温度も下降	自律神経系各指標に 大きな変動
睡眠障害	夢中遊行、遺尿、 夜驚、 寝言 多い。	歯ざしり 寝言 少ない。
途中覚醒	朦朧、健忘 夢：一過性の心像、思 考、纏まりの無い 夢が多い。	清明、注意力保持 物語的、視覚的な 夢が多い。
アミン系	関与。詳細不明。	関与。詳細不明。
アセチルコリン系	関与。詳細不明。	関与。詳細不明。
液性物質	可能性大。	可能性大。

しかし、睡眠は、覚醒時の神経系の活動が単に停止した状態ではなく、神経系の能動的活動も伴っている⁴⁴⁾。一時は、感覚遮断⁴⁵⁻⁴⁸⁾や覚醒維持機能の低下⁴⁹⁾、言い替えば、vigilance の低下が睡眠の本質であるとする睡眠受動説が支配的で、睡眠の能動的側面が忘れられていたが、下位脳幹の同期系（催眠系）の発見以後、Jouvet によると、1962 年頃、睡眠の能動的側面が再確認された。

(3) 徐波睡眠と逆説睡眠

睡眠は均質な経過をとるものではなく、傾眠期、軽睡眠期、深睡眠期及び逆説睡眠期を一つのサイクルとしてヒトでは、約 1.5 時間毎、約 5 サイクルの周期的経過をとり⁵⁾、ネコでは、三回の睡眠期に各々で、27 分毎に 6 分の逆説睡眠が見られる⁵⁰⁾ (図 2)。

ヒトの逆説睡眠期には夢が多い。表 II 参照

なお、ネコなど実験動物で深部脳波をとると、逆説睡眠期に、海馬では規則的な θ リズムが^{51, 52)}出現している。また橋網様体、外側膝状体及び後頭皮質に PGO-スパイク (ponto-geniculo-occipital spike) がみられる³⁾。PGO-スパイクは逆説睡眠期及びその直前の徐波睡眠期に出現する。

逆説睡眠は鳥類を含む種々の動物⁵³⁻⁵⁵⁾に見られる(魚、蛇には無いらしい³⁾)。ヒトは全睡眠の約 25 %を逆

説睡眠⁵⁾に費やす。逆説睡眠と全睡眠の割合は動物毎にほぼ一定して³⁾いるが、動物の種類により異なる。また個体発生の過程で一定の変化を辿り³⁾、新生児期は逆説睡眠の持続は短い、頻発し、全体として逆説睡眠の割合が多い⁵⁶⁾。

断眠実験で逆説睡眠のみを妨げると、断眠終了後、リバウンドが見られる^{57,58)}。ネコでは、72時間の断眠で飽和しさらに断眠を続けても、60%を越えない⁵⁷⁾。

〔眠睡に関する重要概念と実験的根拠〕

睡眠覚醒を生理学的に見ると、電気刺激により睡眠を起こす視床、視床汎投射系の概念、中脳網様体を中心とする覚醒機構（上行賦活系）、延髄の同期機構、中脳、橋、延髄にまたがる逆説睡眠の機構、生体時計、神経内分泌などにかかわる視床下部などが、まず重要である。以下、本稿では、脳幹の解剖学的部位命名に就いて、主として、Brodal^{59,60)}、Taber⁶¹⁾、Grantyne⁶²⁾により、一部は、Berman⁶³⁾による。

生理学的実験

(1) 間脳と睡眠覚醒

(a) 漸増反応 (recruiting response)

Morison and Dempsey (1942)⁶⁴⁾は視床髄板内核の低頻度（8-12 C/S）刺激により、皮質上広い範囲にわたって、誘発反応が生じ、その反応の振幅が、漸増激減することをみいだした。これを漸増反応という。

(b) 視床汎投射系と特殊投射系

Jasper (1949)⁶⁵⁾は視床核を、その大脳皮質への投射が局所的限局的なものを特殊投射系、投射が局所的でなく皮質上広範囲に亘るものを汎投射系（視床網様系）として区別した。

特殊系は、求心路との繊維結合によって更に三群に分けられるが、内側絨帯、視覚路などの主要感覚路から繊維を受けて皮質の主要感覚野に投射する一次感覚中継核は特殊系の一部である。

汎投射系に属する核は、視床髄板内核、正中中心核などで、視床網様核が皮質への出口とされている⁶⁶⁾。非特殊系を電気刺激すると⁶⁵⁾、どの部位からでも、ほぼ同じ皮質反応を生じる（網様体-皮質反応=漸増反応）。前交連、後交連、脳梁の切断はこの、網様体皮質反応に影響が無く、中間質を切断すると、対側への反応波及が消え、弓隆を切ると対側頭頂、後頭への波及が消失する⁶⁵⁾。

覚醒睡眠いずれにしても、広汎な皮質反応の上行路は汎投射系を介して起こる筈であり、視床汎投射系は長い間、その中継点であると考えられてきた。脳幹網様体か

ら視床髄板内核、正中中心核への投射路は、確かに存在するが、その後、モノアミン系⁶⁷⁻⁶⁹⁾、アセチルコリン系⁷⁰⁾など、脳幹網様体から直接皮質への広汎な投射路（網様体皮質路）が知られ、更に最近、細胞内誘導や細胞外誘導による単一ノイロン発射の研究⁷¹⁻⁷⁷⁾により、網様体や皮質との繊維結合全般が、新たな角度から、見直されつつある。

(c) 間脳刺激と睡眠

古く1929年に、Hess⁴⁴⁾は、ネコの間脳中心部の電気刺激が睡眠を惹起することを発見し、睡眠の本態は、積極的な生理的機能の表れであると述べている。

その後、Akimoto⁷⁸⁾、Caspers⁷⁹⁾、Hoesli 等⁸⁰⁾は、それぞれ、イヌ、ラット、ウサギを用い、間脳、とくに視床髄板内核、正中中心核などの刺激が催眠効果をもつことをたしかめた。また、Bremer⁸¹⁾は視索前域刺激が睡眠を惹起するが、この刺激は、後述の網様体賦活系を抑制すると述べている。

一般に催眠刺激は、低頻度刺激であり、同じ部位を高頻度刺激すると、覚醒が起こる。髄板内核などの刺激はこのような二重性をもっておりまた後述の Moruzzi 部位、Jouvet 部位、網様体刺激についても当てはまる。

(d) 視床下部、松果体など

視交叉上核と松果体は昼夜リズムの形成⁸²⁻⁸⁴⁾、生体時計機能にかかわる重要なセンターと考えられている。また視索上核⁸⁵⁻⁸⁷⁾、室傍核、脳下垂体等⁸⁸⁾は、神経内分泌学的に重要な部位であり、睡眠とのかわりが注目を集めている。

(2) 脳幹の覚醒維持機構

(a) CI と EI

Bremer (1935)^{45,46)}は、ネコの脳を、中脳-橋の境界で切断（神経系の連絡を絶つが、上位脳への血行は保つ）すると睡眠状態〔無動、縮瞳、反応性低下（皮質電気刺激、強い光・嗅覚刺激などに無反応）、脳波は高振幅徐波〕になるのを発見した。これが、“cerveau isole” (CI) 標本である。

CI 標本では、それが部分的には“生理的”な状態である根拠として、(1) 自発呼吸があり、橋以下のレベルの反射はすべて保たれている、(2) 間脳電気刺激で縮瞳反応が起こる、(3) 脳の冷却や循環動態の変化（迷走神経刺激、酸素欠乏などによる）に対して可逆的に脳波が変化する。

ついで、1936年、彼は、ネコの脳を、延髄下部で切断これを encephale isole (EI) 標本^{47,48)}と呼んだ。

EI 標本は、人口呼吸が必要であるが、観察期間中、自然の睡眠や覚醒が見られ、脳波も、徐波から脱同期パ

ターンへ変化する。覚醒時の行動反応がいくつか見られ、視界内の対象を目で追従し、眼前に急速に物を近づけると瞬目する（皮質を介する反応）。角膜反射はやや減弱（三叉神経脊髄路の遮断による）する。また、orienting responseが見られ、音の方向へ耳目を向ける。この反応は物音などよりも、呼び声をかける方が効果的である。また、単純な音を反復すると入眠しやすい。

EI 標本にエフェドリンを筋注すると、覚醒状態が強まる。CI 標本にエフェドリンを投与しても変化が見られない。

これらの実験は、「中脳から延髄下端までの間に覚醒維持機構がある。」ことを示している。

(b) 上行賦活系

Moruzzi and Magoun (1949)⁴⁹⁾は脳幹の特殊系求心路以外の部位（その部位を単発刺激しても感覚野の誘発反応が出ない）を電気刺激し、生理的覚醒刺激と同じ効果を持つ刺激点（弱い電気刺激、高頻度）が、延髄網様体から、橋・中脳被蓋、視床下部背側、subthalamus にわたって広い範囲に存在することを見いだした。

その刺激効果（reticulocortical arousal, 脳波の脱同期）は、同側で著明だが皮質上広汎に起こる反応であり、特殊系の上行路を破壊しても変わらないが、中脳被蓋部を破壊すると、この刺激効果は消失する。

また、上記の部位の何処を刺激しても同じ覚醒効果を生じ、下位レベルの刺激は、同じ系の中を上位レベルへ中継されて覚醒効果を持つ。この効果発現には脳波が同期的な状態が必要である。

漸増反応は、この系の刺激で減弱ないし消失する。

内側絨帯の刺激でも覚醒反応は生じるが、その付近の網様体刺激よりも強い刺激を要し且つその場合でも覚醒反応は弱く、持続しない。つまり、「特殊系を上行するインパルスには、真の覚醒効果はなく、その側副路から脳幹網様体内を上行する非特殊系インパルスのみが覚醒維持に役立つ。」ことを意味する。

彼等はこの系を「上行網様体賦活系」と⁸⁹⁻⁹²⁾名づけた。これが脳の覚醒維持機構であり、その作用は視床を介して起こると考えた。

(3) MPPT と延髄の同期機構 (Moruzzi 部位)

Batini 等^{93,94)} (1958, 1959) は、ネコの橋中部、三叉神経の直前で脳幹を切断すると、四肢および背頸筋の筋強剛は当然起こるが、自発呼吸（規則性、一部標本は周期性呼吸）で、1-9日生存することを見いだした。この標本 (MPPT, midpontine pretrigeminal preparation) は、生活時間の80%を覚醒状態で過ごし、脳波は速波パターンを示す。視野の対象物を上下の方向に追跡、犬や

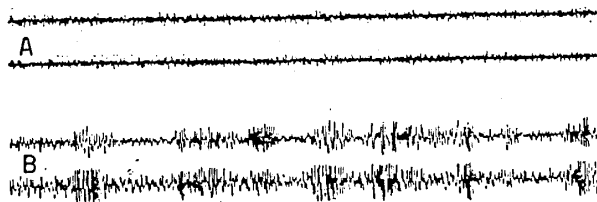
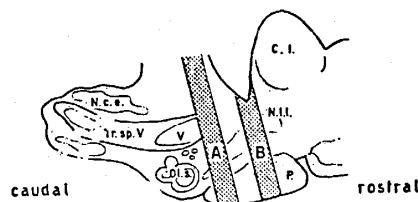


図 3. a MPPT (Batini, 1958)

中脳レベルの切断 (B) では CI 標本と同じく睡眠状態。橋三叉神経前の切断 (A) では、覚醒状態が80%。延髄下部の切断 (EI 標本) では睡眠覚醒は正常。したがって A より下部に同期系があり、A-B 間にある覚醒維持機構を抑制している。下段は各切断に対応する脳波

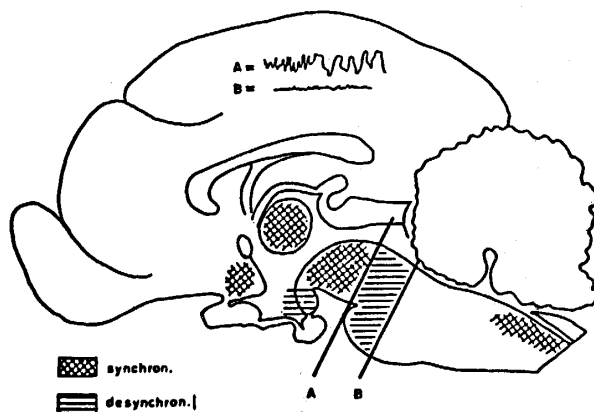


図 3. b 脳幹半切断実験 (Rossi, 1963)

半切断（電気凝固）後の脳波変化と睡眠覚醒を観察。同期系（交叉ハッチング）、覚醒系（水平ハッチング）

マウスを見せると、散瞳のほか、眼球運動も起こる。少量のバルビツレート投与で、脳波上、徐波や紡錘波の出現を見るが、薬が切れるともとの速波パターンに戻る。

一方、橋上部の切断（下丘の下）標本 (RPP, rostral pontine preparation) は、脳波上、CI 標本と区別出来ない状態で高振幅の徐波が持続する。

MPPT 標本で、その切断部より吻側にある上橋網様体核の下部を破壊しても、覚醒が持続するが、破壊がさらに吻側に及び上橋網様体核の大部分を破壊すると、RPP 標本と同じく、脳波は高振幅徐波になり、瞳孔も縮瞳する（図 3 a）。

MPPT は、「下位脳幹（橋下部、延髄など）に同期系

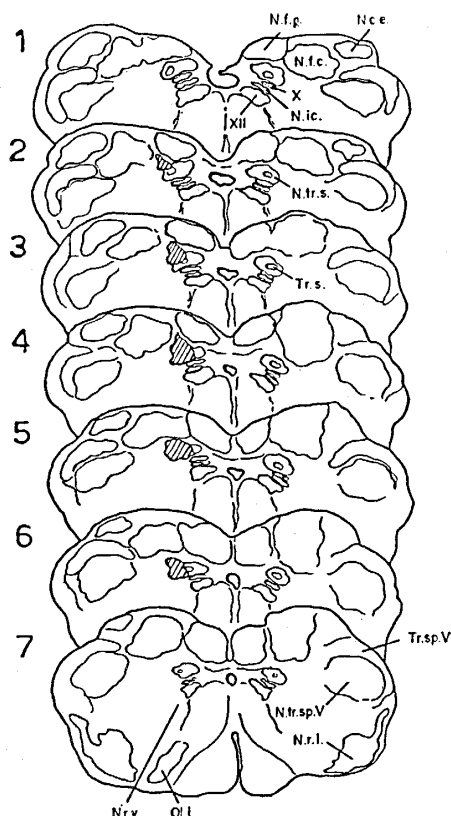


図 4. a Moruzzi 部位 (Magnes, 1961)

低頻度電気刺激により、睡眠を起こす部位の電気凝固による同定。Tr. s= 孤束, N.tr.s=孤束核, XII=舌下神経, O.l.i.=下オリーブ核, X=迷走神経運動核, N.f.g.=薄束核, N.c.e.=外楔状束核, N.i.c.=介在核, N.tr.sp. V=三叉神経脊髄路核, N.r.v.=腹側網様核, N.r.l.=外側網様核など。番号は上部より下方へ 360 ミクロン毎間隔で

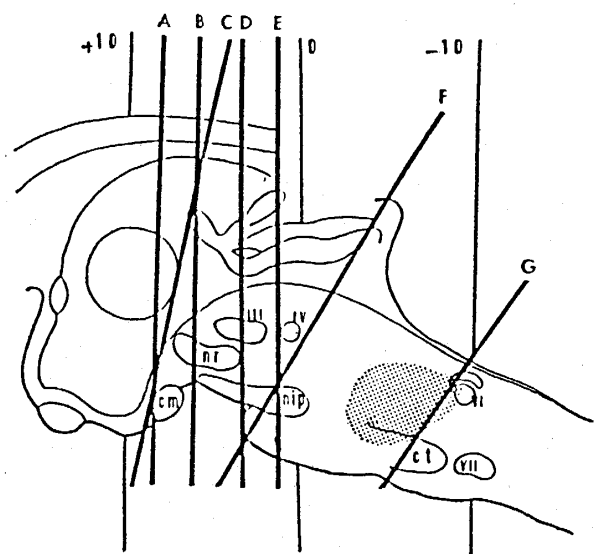


図 4. b Jouvét 部位 (Jouvét, 1962)

脳幹切断と破壊実験から、Jouvét が想定した逆説睡眠の中核。下橋網様体核 (R.p.c.) にある。CT=梯形体, nip=脚間核, III-VI=脳神経核

があり上行賦活系をトニックに抑制している。」ことを示す。

その後、Bonvallet (1961, 1963)⁹⁵⁻⁹⁷, Berlucchi (1962)⁹⁸, Magnes (1961)⁹⁹, Rossi (1962, 1963)^{100,101}, Rosina (1966)¹⁰²により、この同期系が、延髄弧束核周辺 (迷走神経運動核のレベル) から、第四脳室底に亘る小領域にあり、低頻度の電気刺激で入眠を起こす事が、電気凝固、局所冷却、局麻、チオペンタール局所動注など、種々の方法で充分証明された (図 3b)。

この弧束核周辺部位を Moruzzi 部位¹⁰³という (図 4 a)。Moruzzi 部位は上行賦活系からフェイジックな抑制を受け、反対に賦活系をトニックに抑制している⁹⁷。

(4) 逆説睡眠 (PS) の機構

(a) PGO-スパイクと EMP (eye movement potential) ネコで「PGO-スパイクが、PS に特有な現象である。」との見解が成立したのは、1963年頃であると思われる。

Jouvét (1959)¹⁰⁴は、PS 期に、「橋網様体に高振幅のスパイクが群発する」ことを認め、これを“橋紡錘波” (fuseaux pontique) と名付けている。次いで、Mikiten (1961)¹⁰⁵は、PS 直前と PS 期に、外側膝状体でスパイクが見られることを報告、更に Bizzi (1963)¹⁰⁶は、同じく PS 期に、このスパイク群発が、橋網様体 (PRF)、外側膝状体 (LG)、動眼神経核に出現、かつ、PRF を電気刺激すると、PS 期に限り、LG にスパイクを誘発出来ることを述べている。

Michel 等 (1963)¹⁰⁷⁻¹¹⁰は、視覚系 (眼筋, LG, 上丘, 皮質視覚野), PRF, 背頸筋などの同時記録を行い、“橋紡錘波”と LG・視覚野 (VC) のスパイク, 眼球運動, 眼球筋電図などが同期出現していることを確認した。また、彼等は、眼筋, 眼球を除去しても、このスパイクは出現し、かつ、橋ネコ (pontine cat) でも、PS 期にこのスパイク (“橋紡錘波”) が見られることから、これが「PR 期の重要なクリテリアであり、この起原は、多分 PRF にある。このスパイクは、PS の直前から、PS 期中記録される。」と述べている。これが、PGO-スパイクである。

その後、PGO-スパイクと同様な波が、眼球運動に関連して、PS 期のみならず、覚醒期、徐波睡眠期にも見られることが分り (Brooks 等, 1967)¹¹¹⁻¹¹³, この波は EMP とよばれている。

EMP は「PGO-スパイクが PS 期に特有なもの」ではない事を示唆しているが、その後の研究¹¹¹⁻¹¹⁷から、EMP には二つの群があり、その一つは、従来の PGO-スパイクと同じで、PGOrem と呼ばれ、他は PGOW と

して区別出来ることが分かったため、PGO-スパイクとPSとの特異的關係は、現在でも、一応正しいものと考えて良い。

(b) レセルピン、PCPAの作用

レセルピン^{118,119)}や、PCPA¹²⁰⁻¹²²⁾(5-HT合成阻害剤)を投与すると、不眠を生ずる。脳波は脱同期(速波)し、PGO-スパイクが持続的に出現、しかしEMG-レベルは高いままである。これをレセルピン症候群という。

(c) 縫線核と睡眠

縫線核はセロトニン作動性ニューロンが多数集まっている所である。橋上部の背側縫線核(R.d)、上中心縫線核(C.s)、縫線巨大核(R.m)などが区別される^{61,62)}。

縫線核を破壊すると不眠¹²³⁾を生じ、破壊の程度に応じて脳セロトニン含有量の減少¹²⁴⁾が起こるが、脳ノルアドレナリン含量には変化がおこらない¹²⁴⁾。

縫線核の前部(R.d, C.s)を破壊すると、PGO-スパイクが連続的に出現(syndrome pseudoreserpinique)するが、縫線核の後部(R.m, R.pa, R.p)を破壊するとPGO-スパイクは全く出現しない¹²⁵⁾。

ネコのEI標本が覚醒状態の時、R.dの前部を冷却する¹²⁶⁾と徐波睡眠(SWS)を生じ、更に冷却を続けると、PGO-スパイクが出現し、逆説睡眠(PS)に至る。C.sまたはR.pを、PGO-スパイクが自然出現している時期に冷却すると、PGO-スパイクが抑制される。R.mを冷却すると、どの睡眠期にあっても、覚醒する。R.pa, R.obの冷却は、R.m冷却と同じく、覚醒をおこす。R.paとR.obを冷却凝固すると、呼吸停止し死亡する¹²⁶⁾。

EI標本にPCPAを投与し、ネコが覚醒状態で皮質脳波が脱同期且つPGO-スパイクが持続している時期に、背側縫線核を冷却すると、PGO-スパイクの振幅が増加し、筋トヌスが消失して、PSになる。ここで5-HTPを投与するとSWSも再び出現してくる¹²⁶⁾。

(d) 逆説睡眠センター(Jouvet 部位)と青斑核

逆説睡眠(PS)は、急速眼球運動と筋緊張の低下^{2,3)}を伴っている。急速眼球運動は、PGO-スパイクと関連しており、PSの研究は結局、PGO-スパイクの発生機序と筋緊張低下機序の研究と言うことになる。

Jouvet (1962)⁵²⁾は、多数のネコを用いて系統的な破壊実験を行い睡眠に関係する部位を確定しようとした。

その結果、(1)下橋網様体核(R.p.c.)を破壊すると、PSの際の皮質脱同期も筋トヌスの低下も出現しなくなる、(2)徐波睡眠期に、R.p.c., 上橋網様体核

(R.p.o.)を電気刺激するとPSを誘発出来ること、などから、逆説睡眠のセンターがR.p.c.にあると述べている。この部位を、Jouvet 部位¹⁰³⁾と言う(図4b)。

さらにJouvet (1965)¹²⁷⁾は、両側青斑核(LC)を破壊すると、PGO-スパイクが増強頻発するが、背頸筋のトヌス低下が起こらなくなり、従って、PSの解離が見られること、かつ、破壊八日目以降、徐波睡眠は漸減し、二十日以降ネコに、“幻覚期”が見られることを報告。

このLC付近については、後に、Bugget¹²⁸⁾, Rous-sel等¹²⁹⁾が修正、LCとその付近(locus subcoeruleus, LSC)及び脚傍核(Pb)の破壊または、6-OHDA局注により、PGO-スパイク消失、且つ筋緊張消失も起きず、つまり逆説睡眠が起こらぬことを確認した。

(e) PS-onニューロンとPS-offニューロン

1970年頃より¹³⁰⁻¹³³⁾、脳幹網様体各部位のノイロンについて、単一発射の長時間記録が行われ、網様体の生理学は新しい時代を迎えた。重要な知見は、睡眠覚醒と密接に関連して、発射頻度が増加(on-cell)したり、減少(off-cell)するノイロンの発見である。McGinty¹³⁴⁾は、背側縫線核の大多数のノイロンは、PS期に、off-cellであることを確認した。

Hobson¹³⁵⁾は、大細胞被蓋野(FTG)の大細胞がon-cellであり、青斑核及び背側縫線核に、off-cellが存在し交互にon-offすることから、両者の相互作用によって逆説睡眠-徐波睡眠のサイクルが制御されるとしている¹³⁶⁾(図5, 6)。

これに対し、酒井^{6,137,138)}は、X野にPGO-on-cellが多く、LC, LC α , PbLでは、off-cellが多いこと、更に、Ldtノイロンおよび、LC-複合体(LC, LC α , LSC)付近の橋網様体ノイロンの大多数が、PS期に発射頻度を増加していることなどから、X野, PBL, LDTのコリン作動性ニューロン(on-cell)がPGO-実行系で、背側縫線核、青斑核複合体にあるアミン性ニューロン群(off-cell)が、PGO-許可系であり、実行系に対し強力なトニックな抑制を及ぼしている。さらに、筋緊張消失の実行系は、青斑核 α 内側部及びその内側のperi-LC α にある非アミン性ニューロン(on-cell)であり、延髄腹内側部(Nucl. reticularis magnocellularis)のon-cellを興奮させ、その興奮が脊髄の抑制性介在ニューロンを興奮させる結果、前角運動ニューロン抑制を生じ、筋緊張消失が起こると云う^{6,137,138)}。

HobsonのFTG実行系説に対して、酒井等^{139,140)}は鋭く反論している。即ち、カイニン酸により、FTGのノイロンを破壊しても、PSに対して全く影響がな

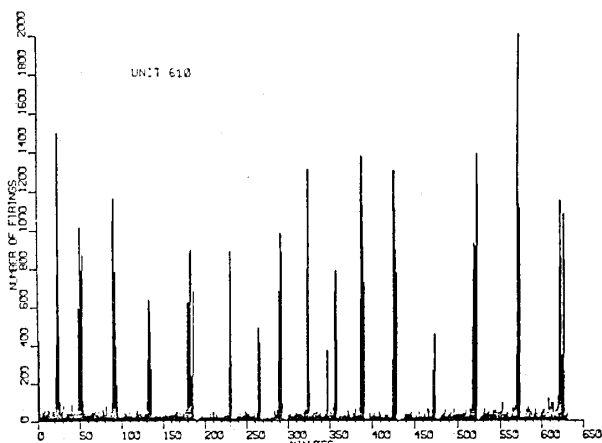


図 5. FTG の PS-on ニューロン (Hobson, 1975)

FTG の No. 610 ニューロン。PS 期に一致して発射頻度が増加。ネコ。微量電極を刺入後、マルチユニットの長時間記録。周期的変動が強い

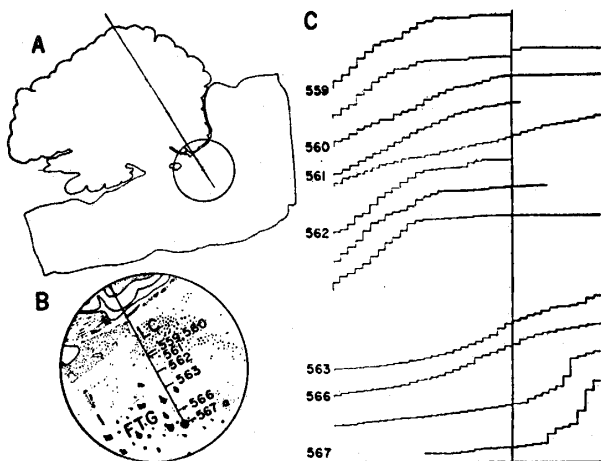


図 6. LC および FTG ユニットの相互発射 (Hobson, 1975)

A : 中心線2.5 mm の位置での電極刺入路の概略
B : A の円 (半径 5 mm) 内の詳細図
C : B の位置で 7 個のユニットを連続記録。その発射頻度の累積度数分布。PS への移行期 (垂直線) の 2 分前から、FTG ニューロンの発射が増加、LC では逆に減少

い¹³⁹⁾。

なお、金森、Steriade 等^{141,142)}によると、FTM に PS-on ニューロンがかなり存在する。

いずれにしても、中脳および橋上部の背側縫線核と青斑核周辺が逆説睡眠と密接な関係^{138,143)}がある。その際、PS 許可系 (off-cell) の役割が重要であると考えられる。この許可系をオフ状態に切り換える命令が、何処から来るかがなお未解決の問題である。

(5) 脳皮質の刺激と睡眠覚醒

皮質の特定の領域の電気刺激が睡眠効果¹⁴⁴⁾をもつこと、また逆に、覚醒効果をもつ事も以前¹⁴⁵⁻¹⁴⁹⁾からわかっており、睡眠の随意的コントロールの一つの根拠と考えられている。

(6) 末梢刺激などの影響

迷走神経の刺激 (頸動脈洞枝¹⁵⁰⁻¹⁵³⁾、内臓神経枝¹⁵⁴⁾や頸動脈洞¹⁵⁰⁾や腸管の圧刺激¹⁵⁴⁾は、低頻度刺激で、催眠効果がある。

(7) 網様体機能に関する追加事項

網様体上部 (間脳、中脳、橋) には、脊髓前角運動ニューロンに対し、促進的な刺激点が広汎に分布し¹⁵⁷⁾、延髄網様体には広く抑制点が分布している事も^{90,158,159)}、重要な事実である。また上行賦活系の刺激は典型的な覚醒刺激であるが、反復すると、覚醒効果が弱くなり¹⁶⁰⁾、さらに、低頻度刺激で睡眠を起こすことも分かっている¹⁶¹⁾。

網様体には、脳の各部位から、種々の繊維が、集中し、且つ網様体からの繊維の拡散¹⁶⁰⁻¹⁶²⁾もある。その時の状態に応じて生体の選択的反応性を維持するのが網様体の重要な役割であるといわれる¹⁶⁰⁾。いずれにしても網様体には、種々の重要機能が局在している。

睡眠に関する生化学実験

(1) 睡眠の神経薬理学

この節では、二つの重要概念について述べる。

(a) アセチルコリンと睡眠覚醒

Hernandez-Peon は^{163,164)}、特殊なマイクロカニューレを用いて、ネコの大脳から脊髓に亘る多数の部位に、アセチルコリンを定位的に局所注入して、睡眠を起こす部位 (コリン作動性催眠系) と、覚醒を起こす部位が、既知の部位以外に広汎にシステムとして存在していることを発見した。特に興味ある所見は、中脳網様体のアセチルコリンによる覚醒で、これは上行網様体賦活系がコリン作動性であることを示唆する。また、彼は、ノルアドレナリン局注も行い、中脳網様体、視床下部、視束前域などのノルアドレナリン覚醒についても述べている。

(b) モノアミン仮説

Jouvet は^{3,4)}、「セロトニン系である縫線核上部 (背側及び上中心縫線核) が徐波睡眠の導入にかかわり、下部の橋縫線核及び巨大縫線核は逆説睡眠の導入機構である。逆説睡眠時の眼球運動、筋緊張低下などの実行は、橋被蓋背外側にあるノルアドレナリン系及びアセチルコリン系が行う。覚醒維持機構は青斑核上部のノルアドレナリン系と上行アセチルコリン賦活系が行う。」との仮

説で、睡眠に関する種々の実験が統一的に説明できると考えた。

この仮説は、モノアミン系や、アセチルコリン系¹⁶⁵⁾などの解剖や機能の解明が進むにつれ、修正を受けつつある。なお彼は、睡眠の最終的メッセンジャーとして、ポリペプチドや蛋白の合成を考えていた⁴⁾。

(2) 脂肪酸、ホルモン、およびペプチドなどの催眠効果

古くは、Delorme 等¹⁶⁶⁾の短鎖脂肪酸、最近は、内因性の不飽和脂肪酸である PGD 2¹⁶⁷⁾ (プロスタグランジン) の催眠作用が注目されている (上野等, 1983)。

成長ホルモン¹⁶⁸⁾にも催眠性がある。

ペプチドでは下垂体後葉ホルモンの一つであるアルギニンバソトン¹⁶⁹⁻¹⁷³⁾ (AVT, オクタペプチド) が注目される。ラットでの実験では、松果体で合成され¹⁷⁰⁾、極く微量を脳室内に投与するだけで強力な睡眠導入効果がある¹⁷³⁾。AVT だという同定に疑問をはさむ人もいる¹⁷⁴⁾。またヒトに投与した場合、ラットと異なり、逆説睡眠を増強するが、睡眠導入効果は期待ほどではないと言う¹⁷⁶⁾。しかし、中脳挾部に近い投与程微量でよく¹⁷⁴⁾、松果体の時計機能や、縫線核との位置関係、神経伝達物質の髄液内伝播等⁸⁸⁾との兼ね合いから非常に興味をそそられる。

DSIP (delta sleep inducing peptide) は、ノナペプチドで後述の睡眠物質の中、最初に同定されたものである。

このほか、ソマトスタチンにも催眠作用⁸⁵⁾があるといわれる。

(3) 睡眠物質

フランスの Legendre と Pieron (1910)¹⁷⁶⁾は、十日間断眠したイヌの1) 脳半球を、断血後搾って得た液、2) 髄液、3) 血清、4) 加熱処理後の血清、5) 透析処理後の血清などを、他の犬の後頭蓋下クモ膜下に注射し、催眠効果がある事を確かめた。この催眠効果のある物質を Hypnotoxine と呼んだ。

60年代に睡眠物質に関する追試が行われ¹⁷⁷⁻¹⁸²⁾、そのような体液性因子の存在が確認され、色々な方法でその追跡が始まった。

この未知の物質が何であるかを突き止めるのが睡眠物質の研究である⁸⁾。このため、

1) 催眠性物質を含むであろう体液 (脳ホモゲネート、髄液、血液、尿など) から、催眠性成分を抽出し、各種クロマトグラフィーなど一連の操作で催眠性のある分画を取り出す。

2) それら分画の生物検定を行いながら順次その分画

表 3. 各種の睡眠物質

物 質 名	由 来	研究グループ (文献)
不飽和脂肪酸: プロスタグランジン D 2 (PGD 2)	内因性	Ueno 等 (1982) 167,190)
ホルモン: 成長ホルモン(GH)	内因性	Drucker-Colin 等 (1975) 168)
ペプチド: アルギニン- バソトシン (AVT)	内因性 オクタ- ペプチド	Pavel (1979) 170—176)
DSIP (Delta-Sleep Inducing Peptide)	ウサギ髄板 内核刺激。 静脈洞交会 よりの血液 を透析。	Monnier (1964) Schoenenberger (1977) 177,178,183-184)
MDP (Muramyl Dipeptide) 1982)	Factor S (urinary) ヒト。尿よ り分離。	Pappenheimer (1967) Krueger (1982) 179,185-187)
ヌクレオチド: Uridine (1983)	SPS-A-1 下記 SPS	Uchizono, Inoue, Komoda, Honda, Nagasaki 等 188-189)
未定の睡眠 物質 :		
SPS	断眠ラット の脳ホモゲ ネート	上記 8,188-190)
SPS-A-2	SPS の分画	
SPS-B	SPS の分画	
Factor S	(1) 断眠ヤ ギの髄液 (2) ウサギ, 牛脳のホ モゲネー ト	Pappenheimer (1967) 179) Krueger (1978) 185)
? (水溶性蛋白)	ネコ。中脳 網様体灌流液	Drucker-Colin 等 (1970, 1975) 180-181)

を純化する。

3) その物質の組成を同定。

4) 組成がそれと類似した物質を合成して候補物質とし、催眠効果を確かめる。

5) その物質の生合成過程、代謝過程、他の生理作用などを解明する。

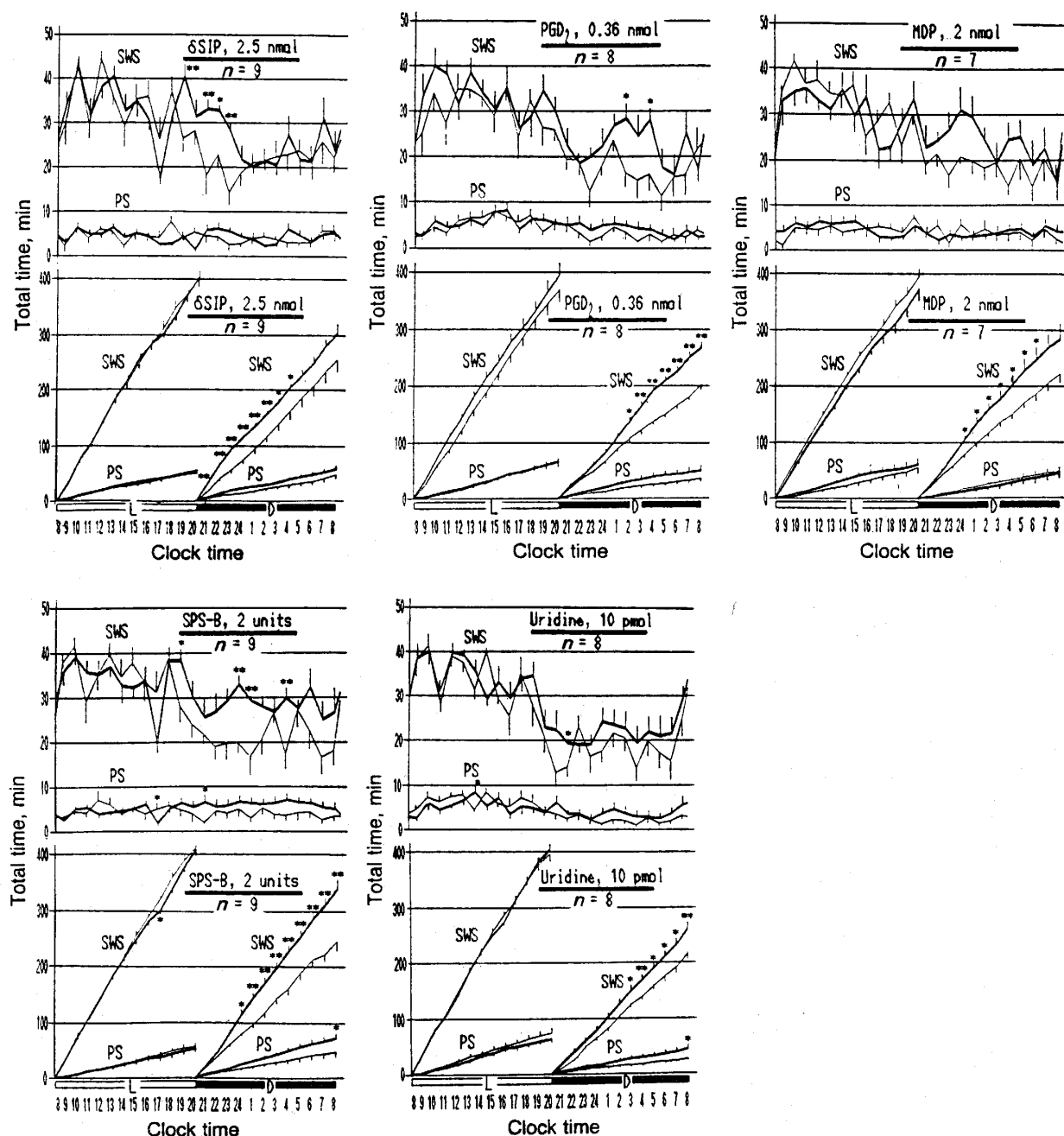


図 7. 各種睡眠物質の催眠効果

DSIP, PGD₂, MDP, Uridine, SPS-B の各々について。19時から5時までの10時間(横太線で示す)ラット脳室内へ、それぞれ図の上部に記されている量(10時間の総量)を微量カニューレで連続注入。脳波やケージの中での運動量などを、連続記録して解析。

X軸は時刻を表す。左方のLは照明点灯時、右のDは照明を消していることを示す。

Y軸 上段は1時間毎の徐波睡眠(SWS)及び逆説睡眠(PS)の量を、分単位で表す。下段は、その積分値。

グラフの太線は実験日、細線はコントロール(基底日)太線と細線の差が催眠効果を表す。

各、8-9匹のラットを用いている。

各時刻毎のプロット値の垂線は標準偏差を示す。

※及び※※は、実験日、基底日の睡眠量の差が有意(それぞれ、5%, 1%)であることを示す。

(Inoue et al., 1984より)

等のステップが必要である。最終的には、既知または未知いずれにしても、内因性の物質に至るべきことは

言うまでもない。

約10年の分画分離同定の過程をへて、表Ⅲに示す候補

物質が有望な睡眠物質と考えられている。

これらの物質を、同一の方法で生物検定したデータが図7である。

井上によると¹⁹⁰⁾

1) DSIP は速効性の睡眠導入効果があるが、持続性が無い。

2) MDP は、遅効性の徐波睡眠増強作用がある。効果最大の時期は、脳温度の上昇作用の時期と一致。

3) PGD 2 は、初期から睡眠増強作用があるが、後半の方が作用が強い。睡眠導入効果と睡眠維持効果がある。

4) SPS-B と uridine は長期持続型の睡眠増強作用がある (SWS, PS と)。

睡眠の液性機序はここまで解明されたことになる。今後、これらの睡眠物質の代謝過程、他の生理作用、そのターゲットとなる部位、などの解明が大いに期待される。

あ と が き

以上、睡眠に関連した基本的事項の要点をまとめた。古い文献にややウェイトを置いた嫌いがあるが、睡眠研究の現状を知るためには、古い知見を正確に整理し、理解して、一連の流れをつかむのが最良と考えたからである。最近、神経ペプチドの研究が進み、神経の生理作用は、神経伝達物質のみならず、各種ペプチドのモジュレーター作用も考慮する必要に迫られている。睡眠物質を含む内因性モジュレーターと生理学的機構との関連が解明される時、睡眠の全容が解明されるのではないかとおもわれる。

文 献

- 1) Akert, K.: The anatomical substrate of sleep. In: Progress in Brain Research, Vol. 18, Sleep Mechanisms, ed. by Akert, K., Bally, C. and Schade, J. P., pp. 9-19, Elsevier Publishing Co., Amsterdam/London/New York, 1965.
- 2) Jouvet, M.: Paradoxical sleep—a study of its nature and mechanisms. In: Progress in Brain Research, Vol. 18, Sleep Mechanisms, ed. by Akert, K., Bally, C. and Schade, J. P., pp. 20-62, Elsevier Publishing Co., Amsterdam/London/New York, 1965.
- 3) Jouvet, M.: Biogenic amines and the state of sleep. Science **163**, 32-41, 1969.
- 4) Jouvet, M.: Neuropharmacology of the sleepwaking cycle. In: Handbook of Psychopharmacology, Vol. 8, Drugs, Neurotransmitters and Behavior, ed. by Iversen, L.

- L., Iversen, S. D. and Snyder, S. H., pp. 233-293, Plenum, New York, 1977.
- 5) Mogenson, G. J.: Sleep and Waking. In: The Neurobiology of Behavior, An Introduction. ed. by Mogenson, G. J. pp. 187-211, John Wiley & Sons, New York and London, 1977. and London, 1977.
- 6) 酒井一弥: 逆説睡眠の生理学. 神経進歩 **25**, 1050-1065, 1981.
- 7) 佐藤豊彦, 江口国博: 網様体の生理学—催眠系 (Hypnogenic system)—. 神経進歩 **25**, 1036-1049, 1981.
- 8) 内園耕二, 石川正幸, 入来正躬, 井上昌次郎, 菰田泰夫, 長崎紘明, 東晃史, 本田和樹: 睡眠物質に関する研究. 神経進歩 **25**, 1117-1128, 1981.
- 9) Gelineau, J.: De la narcolépsie. Gaz. Hop. (Paris), **53**, 626-628, 1880. Ibid. **54**, 635-637, 1880.
- 10) Burwell, C. S., Robinson, E. D., Whaley, R. D. and Bickelmann, A. G.: Extreme obesity associated with alveolar hypoventilation—a Pickwickian syndrome—. Am. J. Med. **21**, 811-824, 1956.
- 11) Guilleminault, C., Phillips, R. and Dement, W.: A syndrome of hypersomnia with automatic behavior. EEG Journal **38**, 403-413, 1975.
- 12) Guilleminault, C. and Faull, K. F.: Sleepiness in nonnarcoleptic, non-sleep apneic EDS patients: the idiopathic CNS hypersomnolence. Sleep, **5**, suppl. 175-181, 1982.
- 13) McFarland, R. A.: Air travel across time zones. Am. Sci. **63**, 23-30, 1975.
- 14) Gastaut, H. and Broughton, R.: A clinical and polygraphic study of episodic phenomena during sleep. Biol. Psychiatry **7**, 197-221, 1965.
- 15) Broughton, R. J.: Sleep disorders: disorders of arousal?. Science, **159**, 1070-1078, 1968.
- 16) Guilleminault, C.: Sleep disorders. In Handbook of Clin. Neurol. Vol. 1(45): Clinical Neuropsychology, ed. by Frederiks, J. A. M., pp. 129-145, Elsevier Science Pub., B. V., 1985.
- 17) Kales, A. and Kales, J. D.: Sleep disorders. Recent findings in the diagnosis and treatment of disturbed sleep. N. Engl. J. Med. **290**, 487-499, 1974.
- 18) Richardson, C. S., Carskadon, M. A., Flag, W., Van den Hoed, J., Dement, W. C. and Mitler, M. M.: Excessive daytime sleepiness in man: multiple sleep latency measurement in narcoleptic and control subjects. EEG Journal **45**, 621-627, 1978.
- 19) Lhermitte, J.: Syndrome de la calotte de

- péduncle cérébral. Les troubles psychosensoriels dans les lésions du mésocéphales. *Rev. Neurol.* 1359-1365, 1922.
- 20) Pette, H.: Zur Anatomie und Pathologie der Schlafzentren. *Arch. f. Psychiat.* 86, 301-302, 1929.
 - 21) Kleist, K.: Schlafstoerungen, Schlafsucht, bei Herderkrankungen des Gehirns. *Arch. f. Psychiat.* 86, 303-306, 1929.
 - 22) v Economo, C.: Sleep as a problem of localization. *J. Nerv. Ment. Dis.* 71, 249-259, 1930.
 - 23) Gamper, E.: Schlaf, Delirium tremens, Korsakow, sches Syndrom. *Arch. f. Psychiat.* 86, 294-301, 1929.
 - 24) Hechst, B.: Klinisch-anatomische Beitræge zur zentralen Regulation des Schlaf-Wachseins. *Arch. f. Psychiat.* 87, 505-526, 1929.
 - 25) Rosenthal, C.: Wachanfaelle, Schlafanfaelle und Zustaende affektiver Kataplegie und ihre Beziehungen zur Encephalitis epidemica. *Arch. f. Psychiat.* 86, 310-313, 1929.
 - 26) Clemes, S. R. and Dement, W. C.: Effect of rem sleep deprivation on psychological functioning. *J. Nerv. Ment. Dis.* 144, 485-491, 1967.
 - 27) Fisher, C. and Dement, W. C.: Studies on the psychopathology of sleep and dreams. *Am. J. Psychiat.* 119, 1160-1168, 1963.
 - 28) Morris, G. O. and Singer, M. T.: Sleep deprivation; the context of consciousness. *J. Nerv. Ment. Dis.* 143, 291-304, 1966.
 - 29) Sampson, H.: Psychological effects of deprivation of dreaming sleep. *J. Nerv. Ment. Dis.* 143, 305-317, 1966.
 - 30) Reyero, F. et Muller, C.: Les séances répétées d'agrypnie dans le traitement des dépressions. *L'Encéphale*, 3, 55-61, 1977.
 - 31) Berger, H.: Ueber das Elektrenkephalogramm des Menschen. *Arch. f. Psychiat.* 87, 527-570, 1929.
 - 32) Loomis, AL., Harvey, EN. and Hobart, G.: Potential rhythms of the cerebral cortex during sleep. *Science* 81, 597-598, 1935.
 - 33) Loomis, AL., Harvey, EN. and Hobart, G.: Further observations on the potential rhythms of the cerebral cortex during sleep. *Science* 82, 198-200, 1935.
 - 34) Davis, H., Davis, PA., Loomis, AL., Harvey, EN and Hobart, G.: Changes in human brain potentials during the onset of sleep. *Science* 86, 448-450, 1937.
 - 35) Aserinsky, E. and Kleitman, M.: Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena during sleep. *Science* 118, 273-274, 1953.
 - 36) Dement, W.: Dream recall and eye movements during sleep in schizophrenics and normals. *J. Nerv. Ment. Dis.* 122, 263-269, 1955.
 - 37) Dement, W. and Kleitman, N.: Cyclic variations in EEG during sleep and their relation to eye movements, body motility, and dreaming. *EEG Journal* 9, 673-690, 1957.
 - 38) Dement, W.: The occurrence of low voltage, fast, electroencephalogram patterns during behavioral sleep in the cat. *EEG Journal* 10, 291-296, 1958.
 - 39) Gibbs, F. A. and Gibbs, E. L.: Atlas of electro encephalography, vol. 1, Addison-Wesley, Cambridge, 1950.
 - 40) Blake, H., Gerard, R. W. and Kleitman, N.: Factors influencing brain potentials during sleep. *J. Neurophysiol.* 2, 48-60, 1939.
 - 41) Roth, B.: Narkolepsie und Hypersomnie; german translation by Tutsch, D., VEB Verlag Volk und Gesundheit, Berlin, 1962.
 - 42) 古閑永之: ポリグラフによる睡眠の研究, 第一報, 正常睡眠について, 精神神経学雑誌 62, 125-148, 1960.
 - 43) 清野茂博訳, 睡眠脳波アトラス, 標準用語, 手技, 判定法. 医歯薬出版, 東京, 1971, pp 3-8, Rechtschaffen, A. and Kales, A.: A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Public Health Service. US Government Printing Office, Washington, DC. 1968.
 - 44) Hess, W. R.: Hirnreizversuche ueber den Mechanismus des Schlafes. *Arch. f. Psychiat.* 86, 287-292, 1929.
 - 45) Bremer, F.: Cerveau isolé et physiologie du sommeil. *C. R. Soc. Biol.* 118, 1235-1241, 1935.
 - 46) Bremer, F.: Quelques propriétés de l'activité électrique du cortex cérébral isolé. *C. R. Soc. Biol.* 118, 1241-1244, 1935.
 - 47) Bremer, F.: Nouvelles recherches sur le mécanisme du sommeil. *C. R. Soc. Biol.* 122, 460-464, 1936.
 - 48) Bremer, F.: Activité électrique du cortex cérébral dans les états de sommeil et de veille chez le chat. *C. R. Soc. Biol.* 464-467, 1936.
 - 49) Magoun, H. W.: The ascending reticular activating system. *Res. Publ. Assoc. Res. Nerv. Ment. Dis.* 30, 480-492, 1952.
 - 50) Delorme, F., Vimont, P., Jouvet, D. et Jouvet, M.: Étude statistique du cycle veille-sommeils chez le chat. *C. R. Soc. Biol.* 158, 2128-2130, 1964.

- 51) Brown, B. B.: Frequency and phase of hippocampal theta activity in the spontaneously behaving cat. *EEG Journal* **24**, 53-62, 1968.
- 52) Jouvet, M.: Recherches sur les structures nerveuses et les mécanismes responsables des différentes phases du sommeil physiologique. *Arch. Ital. Biol.* **100**, 125-206, 1962.
- 53) Jouvet-Mounier, D. et Astic, L.: Étude de sommeil chez le cobaye adulte et nouveau-né. *C. R. Soc. Biol.* **169**, 1453-1457, 1966.
- 54) Key, B. J. and Marley, E.: The effects of the sympathomimetic amines on behavior and electrocortical activity of the chicken. *EEG Journal* **14**, 90-105, 1962.
- 55) Klein, M., Michel, F. et Jouvet, M.: Étude polygraphique du sommeil chez les oiseaux. *C. R. Soc. Biol.* **158**, 99-103, 1963.
- 56) Shimizu, A. and Himwich, H.: The ontogeny of sleep in kittens and young rabbits. *EEG Journal* **24**, 307-318, 1968.
- 57) Jouvet, D., Vimont, P., Delorme, J. F. et Jouvet, M.: Étude de la privation de phase paradoxale du sommeil chez le chat. *C. R. Soc. Biol.* **158**, 756-759, 1964.
- 58) Dement, W. C.: Recent studies on the biological role of rapid eye movement sleep. *Am. J. Psychiat.* **122**, 404-408, 1965.
- 59) Brodal, A., Table, E. and Walberg, F.: The raphe nuclei of the brain stem in the cat. II. efferent connections. *J. Comp. Neur.* **114**, 239-259, 1960.
- 60) Brodal, A., Walberg, F. and Taber, E.: The raphe nuclei of the brain stem in the cat. III. afferent connections. *J. Comp. Neur.* **114**, 261-281, 1960.
- 61) Taber, E., Brodal, A. and Walberg, F.: The raphe nuclei of the brain stem in the cat. I. normal topography and cytoarchitecture and general discussion. *J. Comp. Neur.* **114**, 161-188, 1960.
- 62) Grantyne, A. Am: Morphology, topography and connections of the medulla oblongata and the pons of the cat. In: *Progress in Brain Research*, Vol. 20, Pharmacology and Physiology of the Reticular Formation, ed. by Valdman, A. V., pp. 128-147, Elsevier Publishing Co., Amsterdam/London/New York, 1967.
- 63) Berman, A. L.: The brain stem of the cat. A cytoarchitectonic atlas with stereotaxic coordinates. Univ. Wisconsin Press, Madison, 1968.
- 64) Morison, R. S. and Dempsy, E. W.: A study of thalamocortical relations. *Am. J. Physiol.* **135**, 281-292, 1942.
- 65) Jasper, H.: Diffuse projection systems: the integrative action of the thalamic reticular system. *EEG Journal* **1**, 405-419, 1949.
- 66) 新見嘉兵衛: 視床の解剖学. *神経進歩* **8**, 725-748, 1964.
- 67) Dahlstrom, A. and Fuxe, K.: Evidence for the existence for monoamine-containing neurons in the central nervous system. I. Demonstration of monoamines in the cell bodies of brain stem neurons. *Acta Physiol. Scand.* **62**, suppl. **232**, 1-55, 1964.
- 68) Dahlstrom, A. and Fuxe, K.: Evidence for the existence for monoamine-containing neurons in the central nervous system. II. Experimentally induced changes in the intraneuronal amine levels of bulbospinal neuron systems. *Acta Physiol. Scand.* **64**, suppl. **247**, 5-36, 1965.
- 69) Anden, N.-E., Dahlstrom, A., Fuxe, K., Larsson, L., Olson, L. and Ungerstedt, U.: Ascending monoamine neurons to the telencephalon and diencephalon. *Acta Physiol. Scand.* **67**, 313-326, 1966.
- 70) Lewis, P. R. and Schute, C. C. D.: Cholinergic pathways in CNS. In: *Chemical Pathways in the Brain.*, ed. by Iversen, L. L., Iversen, S. D. and Snyder, S. H., Handbook of Psychopharmacology, vol. 9, pp 315-355, Plenum Press, New York, 1978.
- 71) Mancina, M., Broggi, G. and Margnelli, M.: Brain stem reticular effects on intralaminar thalamic neurons in the cat. *Brain Res.* **25**, 638-641, 1971.
- 72) Mancina, M., Grantyn, A., Broggi, G. and Margnelli, m.: Synaptic linkage between mesencephalic and bulbo pontine reticular structures as revealed by intracellular recording. *Brain Res.* **33**, 491-494, 1971.
- 73) Steriade, M., Deschenes, M, and Oakson, G.: Inhibitory process and interneuronal apparatus in motor cortex during sleep and waking. I. Background firing and responsiveness of pyramidal tract neurons and interneurons. *J. Neurophysiol.* **37**, 1065-1092, 1974.
- 74) Steriade, M. and Deschenes, M.: Inhibitory processes and interneuronal apparatus in motor cortex during sleep and waking. II. Recurrent and afferent inhibition of pyramidal tract neurons. *J. Neurophysiol.* **37**, 1093-1113, 1974.
- 75) Steriade, M. and Deschenes, M.: Cortical interneurons during sleep and waking in freely moving primates. *Brain Res.* **50**, 192-199, 1973.
- 76) Steriade, M., Ropert, N., Kitsikis, A. and

- Oakson, G. : Ascending activating neuronal networks in midbrain reticular core and related rostral systems. In: *Reticular Formation Revisited*. ed. by Hobson, J. A. and Brazier, M. A. B., Raven Press, New York, 1980.
- 77) Spehlmann, R. and Kathleen, D. : The effects of acetylcholine and of synaptic stimulation on the sensorimotor cortex of cats. I. Neuronal responses to stimulation of the reticular formation. *Brain Res.* **74**, 229-242, 1974.
 - 78) Akimoto, H., Yamaguchi, N., Okabe, K., Nakagawa, T., Nakamura, I., Abe, K., Torii, H. and Masahashi, K. : On the sleep induced through electrical stimulation on dog thalamus. *Folia Psychiat. Neurol. Jpn.* **10**, 117-146, 1956.
 - 79) Caspers, H. and Winkel, K. : Die Beeinflussung der Grosshirnrindenrhythmik durch Reizungen im Zwischen-, und Mittelhirn bei der Ratte. *Pfluegers Arch.* **259**, 334-356, 1954.
 - 80) Hoesli, L. and Monnier, M. : Schlaf- und Weck-wirkungen des intralaminaeren Thalamus. Reizparameter und Koagulationsbefunde beim Kaninchen. *Pfluegers Arch.* **275**, 439-451, 1962.
 - 81) Bremer, F. : Preoptic hypnogenic area and reticular activating system. *Arch. Ital. Biol.* **111**, 85-111, 1973.
 - 82) 融 道男 : サーカディアンリズムの生化学的側面. *神経進歩* **25**, 1007-1020, 1981.
 - 83) Stephan, F. K. and Zucker, I. : Circadian rhythms in drinking behavior and locomotor activity of rats are eliminated by hypothalamic lesions. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **69**, 1583-1586, 1972.
 - 84) Inouye, S. T. and Kawamura, H. : Persistence of circadian rhythmicity in mammalian hypothalamic "island" containing the suprachiasmatic nucleus. : *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **76**, 5962-5966, 1979.
 - 85) Swaab, D. F. : Neuropeptides. their distribution and function in the brain. In: *Chemical Transmission in the Brain; the Role of Amines, Aminoacids and Peptide*. *Prog. Brain Res.*, vol. 55, ed. by Buijs, R. M., Pevet, P. and Swaab, D. F. pp 97-122, Elsevier, Amsterdam, 1982.
 - 86) Morris, J. F. : Organization of neural inputs to the supraoptic and paraventricular nuclei: anatomical aspects. In: *Neurohypophysis, Structure, Function and Control*. *Prog. Brain Res.*, vol. 60, ed. by Cross, B. A. and Leng, G., pp 3-18, Elsevier, Amsterdam, 1983.
 - 87) Sawchenko, P. E. and Swanson, L. W. : The organization and biochemical specificity of afferent projections to the paraventricular and supraoptic nuclei. In: *Neurohypophysis, Structure, Function and Control*. *Prog. Brain Res.* vol 60, ed. by Cross, B. A. and Leng, G., pp 129-29, Elsevier, Amsterdam, 1983.
 - 88) Robinson, I. C. A. F. : Neurohypophyseal peptides in cerebrospinal fluid. In: *ibid.* pp 129-145, 1983.
 - 89) Moruzzi, G. and Magoun, H. W. : Brain-stem reticular formation and activation of the EEG. *EEG Journal* **1**, 455-473, 1949.
 - 90) Magoun, H. W. : Caudal and cephalic influences of the brain stem reticular formation. *Physiol. Rev.* **30**, 459-474, 1950.
 - 91) French, J. D., von Amerongen, F. K. and Magoun, H. : An activating system in brain stem of monkey. *Arch. Neurol. Psychiat.* **68**, 577-590, 1952.
 - 92) French, J. D. : Brain lesions associated with prolonged unconsciousness. *Arch. Neurol. Psychiat.* **68**, 727-740, 1952.
 - 93) Batini, C., Moruzzi, G., Palestini, M., Rossi, G. F. and Zanchetti, A. : Persistent patterns of wakefulness in the pretrigeminal midpontine preparation. *Science* **128**, 30-32, 1958.
 - 94) Batini, C., Moruzzi, G., Palestini, M., Rossi, G. F. and Zanchetti, A. : Effects of complete pontine transections on the sleep-wakefulness rhythm: the midpontine pretrigeminal preparation. *Arch. Ital. Biol.* **97**, 1-12, 1959.
 - 95) Bonvallet, M. and Bloch, V. : Bulbar control of cortical arousal. *Science* **133**, 1133-1134, 1961.
 - 96) Bonvallet, M. et Zerozyna, A. : Les commandes réticulaires du système autonome et en particulier de l'innervation sympathique at parasympathique de la pupille. *Arch. Ital. Biol.* **101**, 174-207, 1963.
 - 97) Bonallet, M. and Allen, Jr. M. B. : Prolonged spontaneous and evoked reticular activation following discrete bulbar lesions. *EEG Journal* **15**, 969-988, 1963.
 - 98) Berlucchi, G., Maffei, L., Moruzzi, G. and Strata, P. : EEG and behavioral effects elicited by cooling of medulla and pons. *Arch. Ital. Biol.* **102**, 372-392, 1962.
 - 99) Magnes, J., Moruzzi, G. and Pompeiano, O. : Synchronization of the EEG produced by low-frequency electrical stimulation of the region of the solitary tract. *Arch. Ital. Biol.* **99**, 33-67, 1961.

- 100) Rossi, G. F.: Sleep inducing mechanism in the brain stem. *EEG Journal* **14**, 428, 1962.
- 101) Rossi, G. F., Minobe, K. and Candia, O.: An experimental study of the hypnogenic mechanisms of the brain stem. *Arch. Ital. Biol.* **101**, 470-492, 1963.
- 102) Rosina, A. and Mancina, M.: Electrophysiological and behavioral changes following selective and reversible inactivation of lower brain-stem structures in chronic cats. *EEG Journal* **21**, 157-167, 1966.
- 103) Ledebur, I. X. et Tissot, R.: Modification de l'activité électrique cérébrale du lapin sous l'effet de micro-injections de précurseurs dans les structures somogènes bulbaires et pontiques. *EEG Journal* **20**, 370-381, 1966.
- 104) Juvet, M. et Michel, F.: Corrélation électromyographique du sommeil chez le chat décortiqué et mésencéphalique chronique. *C. R. Soc. Biol.* **153**, 423-425, 1959.
- 105) Mikiten, T. M., Niebyl, P. H. and Hendley, C. D.: EEG-desynchronization during behavioral sleep associated with spike discharges from the thalamus of the cat. *Fed. Proc.* **20**, 327-327, 1961.
- 106) Bizzi, E. and Brooks, D. C.: Pontine reticular formation: relation to lateral geniculate nucleus during deep sleep. *Science* **141**, 270-272, 1963.
- 107) Michel, F., Jeannerod, M., Mouret, J., Rechtschaffen, A. et Juvet, M.: Sur les mécanismes de l'activité de pointes au niveau du système visuel au cours de la phase paradoxale du sommeil. *C. R. Soc. Biol.* **158**, 103-106, 1963.
- 158) Michel, F., Rechtschaffen, A. et Vimont-Vicary, P.: Activité électrique des muscles oculaires extrinsèques au cours du cycle veille-sommeil. *C. R. Soc. Biol.* **158**, 106-109, 1963.
- 109) Mouret, J., Jeannerod, M. et Juvet, M.: Les mouvements oculaires au cours du sommeil chez l'homme, étude quantitative. *C. R. Soc. Biol.* **158**, 2135-2137, 1964.
- 110) Jeannerod, M., Mouret, J. et Juvet, M.: Effets secondaires de la déafférentation visuelle sur l'activité électrique phasique ponto-géniculoccipitale du sommeil paradoxal. *J. Physiol. (Paris)* **57**, 255-256, 1965.
- 111) Brooks, D. C.: Localization of the lateral geniculate nucleus monophasic waves associated with paradoxical sleep in the cat. *EEG Journal* **23**, 123-133, 1967.
- 112) Brooks, D. C.: Effects of bilateral optic nerve section on visual system monophasic wave activity in the cat. *EEG Journal* **23**, 134-141, 1967.
- 113) Brooks, D. C.: Wave associated with eye movement in the awake and sleeping cat. *EEG Journal* **24**, 532-541, 1968.
- 114) Brooks, D. C.: Eye movement potentials in the oculomotor and visual systems of the cat: a comparison of reserpine induced waves with those present during wakefulness and rapid eye movement sleep. *EEG Journal* **27**, 223-239, 1971.
- 115) Jeannerod, M. and Sakai, K.: Occipital and geniculate potential related to eye movements in the unanesthetized cat. *Brain Res.* **19**, 361-377, 1970.
- 116) Sakai, K. and Cespuglio, R.: Evidence for the presence of eye movement potentials during paradoxical sleep in cats. *EEG Journal* **41**, 37-38, 1974.
- 117) Sakai, K., Petitjean, F. and Juvet, M.: Effects of pontomesencephalic lesions and electrical stimulation upon PGO waves and EMPs in unanesthetized cats. *EEG Journal* **41**, 49-63, 1976.
- 118) Delorme, F., Jeannerod, M. and Juvet, M.: Effets remarquables de la réserpine sur l'activité EEG phasique ponto-géniculoccipitale. *C. R. Soc. Biol.* **159**, 900-903, 1965.
- 119) Matsumoto, J. et Juvet, M.: Effets de réserpine, DOPA et 5HTP sur les deux états de sommeil. *C. R. Soc. Biol.* **158**, 2137-2140, 1964.
- 120) Delorme, F., Jeannerod, M. et Juvet, M.: Suppression du sommeil par la p-chlorométhamphétamine et la p-chlorophénylalanine. *C. R. Soc. Biol.* **160**, 2347-2351, 1966.
- 121) Puizillout, J. et Ternaux, JP.: Endormement vago-aortique après section sagittale médiane du tronc cérébral et après administration de p-chlorophénylalanine, ou destruction des noyaux du raphé. *Brain Res.* **70**, 19-42, 1974.
- 122) Pujol, J. F., Buguet, A., Froment, JL., Jones, B. and Juvet, M.: The central metabolism of serotonin in the cat during insomnia. A neurophysiological and biochemical study after administration of p-chlorophénylalanine or destruction of the raphe system. *Brain Res.* **29**, 195-212, 1971.
- 123) Juvet, M. et Renault, J.: Insomnie persistante après lésions des noyaux du raphé chez le chat. *C. R. Soc. Biol.* **160**, 1461-1465, 1966.
- 124) Juvet, M., Bobillier, P., Pujot, JF. et Renault, J.: Suppression du sommeil et di-

- minution de la sérotonine cérébrale par lésion du système du raphé chez le chat. *C. R. Soc. Biol.* **264**, 360-362, 1967.
- 125) Simon, R. P., Gershon, M. D. and Brooks, D. C.: The role of the raphe nuclei in the regulation of ponto-geniculo-occipital wave activity. *Brain Res.* **58**, 313-330, 1973.
 - 126) Cespuglio, R., Gomez, M. E., Walker, E. and Jouvet, M.: Effets du refroidissement et de la stimulation des noyaux du système du raphé sur les états de vigilance chez le chat. *EEG Journal* **47**, 289-308, 1979.
 - 127) Jouvet, M. and Delorme, F.: Locus coeruleus et sommeil paradoxal. *C. R. Soc. Biol.* **159**, 895-899, 1965.
 - 128) Bugget, A., Petitjean, F. et Jouvet, M.: Suppression des pointes ponto-géniculo-occipitales du sommeil par lésion ou injection in situ de 6 hydroxy-dopamine au niveau du tegmentum pontique. *C. R. Soc. Biol.* **164**, 2293-2298, 1970.
 - 129) Roussel, B., Pujol, J. F. et Jouvet, M.: Effets des lésions du tegmentum pontique sur les états de sommeil chez le rat. *Arch. Ital. Biol.* **114**, 188-209, 1976.
 - 130) Aghajanian, G. K., Graham, A. W. and Sheard, M. H.: Serotonin containing neurons in Brain: Depression of firing by monoamine oxydase inhibitors. *Science* **169**, 1100-1102, 1970.
 - 131) Hobson, J. A., McCarley, R. W., Pivik, R. T. and Freedman, R.: Selective firing by cat pontine brain stem neurons in desynchronized sleep. *J. Neurophysiol.* **37**, 497-511, 1974.
 - 132) Hobson, J. A., McCarley, R. W., Freedman, R. and Pivik, R. T.: Time course of discharge rate changes by cat pontine brain stem neurons during sleep cycle. *J. Neurophysiol.* **37**, 1297-1309, 1974.
 - 133) Velasco, F., Velasco, M., Cepeda, C. and Munoz, H.: Wakefulness-sleep modulation of thalamic multiple unit activity and EEG in man. *EEG Journal* **47**, 597-606, 1979.
 - 134) McGinty, D. J. and Harper, R. M.: Dorsal raphe neurons: depression of firing during sleep in cat. *Brain Res.* **101**, 569-575, 1976.
 - 135) Hobson, J. A., McCarley, R. W. and Wyzinski, P. W.: Sleep cycle oscillation: reciprocal discharge by two brainstem neuronal groups. *Science* **189**, 55-58, 1975.
 - 136) Hobson, J. A. and McCarley, R. W.: The brain as a dream state generator: an activation-synthesis hypothesis of the dream process. *Am. J. Psychiat.* **134**, 1335-1348, 1977.
 - 137) Sakai, K., Sastre, J. P., Salvert, D., Touret, M., Tohyama, M. and Jouvet, M.: Tegmentoreticular projections with special reference to the muscular atonia during paradoxical sleep in the cat. *Brain Res.* **176**, 233-254, 1979.
 - 138) Sakai, K.: Some anatomical and physiological properties of ponto-mesencephalic tegmental neurons with special reference to the PGO waves and postural atonia during paradoxical sleep in the cat. In: *The Reticular Formation Revisited*, ed. by Hobson, J. A. and Brazier, M. A., pp 427-447, Raven Press, New York, 1980.
 - 139) Sastre, J.-P., Sakai, K. et Jouvet, M.: Persistance du sommeil paradoxal chez le chat après destruction de l'aire giantocellulaire du tegmentum pontique par l'acide kaïnique. *C. R. Acad. Sc. Paris.* **289**, 959-964, 1979.
 - 140) Sastre, J.-P., Sakai, K. and Jouvet, M.: Are the giantocellular tegmental field neurons responsible for paradoxical sleep? *Brain Res.* **229**, 147-161, 1981.
 - 141) Kanamori, N., Sakai, K. and Jouvet, M.: Neuronal activity specific to paradoxical sleep in the ventromedial medullary reticular formation of unrestrained cats. *Brain Res.* **189**, 251-255, 1980.
 - 142) Steriade, M., Sakai, K. and Jouvet, M.: Bulbothalamic neurons related to thalamocortical activation processes during paradoxical sleep. *Exp. Brain Res.* **54**, 463-475, 1984.
 - 143) Jones, B. E.: Elimination of paradoxical sleep by lesions of the pontine giantocellular tegmental field in the cat. *Neurosci. Letters* **13**, 285-293, 1979.
 - 144) Alnes, E., Kaada, B. R. and Wester, K.: EEG-synchronization and sleep induced by stimulation of the medial and orbital frontal cortex in cat. *Acta. Physiol. Scand.* **87**, 96-102, 1973.
 - 145) Bremer, F. et Terzuolo, C.: Rôle de l'écorce cérébrale dans le processus du réveil. *Arch. Int. Physiol.* **60**, 228-231, 1952.
 - 146) Bremer, F. et Terzuolo, C.: Nouvelles recherches sur le processus physiologique du réveil. *Arch. Int. Physiol.* **61**, 89-90, 1953.
 - 147) French, J. D., Hernandez-Peón, R. and Livingston, R. B.: Projections from cortex to cephalic brain stem (reticular formation) in monkey. *J. Neurophysiol.* **18**, 74-95, 1955.
 - 148) Segundo, J. P., Naquet, R. and Buser, P.: Effects of cortical stimulation on electrocortical activity in monkeys. *J. Neurophysiol.* **18**, 236-245, 1955.

- 149) Segundo, J. P., Arana-Iniquez, R. and French, J. D.: Behavioral arousal by stimulation of the brain in the monkey. *J. Neurosurg.* **12**, 601-613, 1955.
- 150) Puizillout, J. J. et Ternaux, J. P. Presentee per Dell, P.: Effets centraux de la mise en jeu des fibres barocéptives des nerfs <freinateurs>. *C. R. Soc. Biol.* **164**, 1281-1289, 1970.
- 151) Puizillout, J. J. et Ternaux, J. P.: Endormement vago-aortique après section sagittale médiane du tronc cérébral et après administration de p-chlorophénylalanine, ou destruction des noyaux du raphé. *Brain Res.* **70**, 19-42, 1974.
- 152) Puizillout, J. J., Ternaux, J. P., Foutz, A. S. and Fernandez, G.: Les stades de sommeil de la préparation "encéphale isolé": I. déclenchement des pointes ponto-géniculococcipitales et du sommeil phasique a ondes lentes, rôle des noyaux du raphé. *EEG Journal* **37**, 561-576, 1974.
- 153) Foutz, A. S., Ternaux, J. P. et Puizillout, J. J.: Les stades de sommeil de la préparation "encéphale isolé": II. Phases paradoxales, leur déclenchement par la stimulation des afférences barocéptives. *EEG Journal* **37**, 557-588, 1974.
- 154) Kukorelli, T. and Juhasz, G.: Electroencephalographic synchronization induced by stimulation of small intestine and splanchnic nerve in cats. *EEG Journal* **41**, 491-500, 1976.
- 155) Hodes, R.: Electro cortical synchronization resulting from reduced proprioceptive drive caused by neuromuscular blocking agents. *EEG Journal* **14**, 220-232, 1962.
- 156) Hodes, R.: Electro cortical synchronization produced by unilateral intervention at the cervical cord level. *EEG Journal* **15**, 651-659, 1963.
- 157) Lloyd, D. P. C.: Facilitation and inhibition of spinal motoneurons. *J. Neurophysiol.* **9**, 421-438, 1946.
- 158) Rhines, R. and Magoun, H. W.: Brain stem facilitation of cortical motor response. *J. Neurophysiol.* **9**, 219-229, 1946.
- 159) Magoun, H. W. and Rhines, R.: An inhibitory mechanism in the bulbar reticular formation. *J. Neurophysiol.* **9**, 165-171, 1946.
- 160) Dell, P.: Reticular homeostasis and critical reactivity. In: *Progress in Brain Research*, Vol. 1, Brain Mechanisms. ed. by Moruzzi, G., Fessard, A. and Jasper, H. H. pp. 82-114, Elsevier, Amsterdam, 1963.
- 161) Adey, W. R., Segundo, J. P. and Livingstone, R. B.: Corticofugal influences on intrinsic brain stem conduction in cat and monkey. *J. Neurophysiol.* **20**, 1-16, 1957.
- 162) Amassian, V. E. and DeVito, R. V.: Unit activity in reticular formation and nearby structures. *J. Neurophysiol.* **17**, 575-603, 1954.
- 163) Hernandez-Peon, R.: Central neuro-humoral transmission in sleep and wakefulness. In: *Progress in Brain Research*, Vol. 18, Sleep Mechanisms, ed. by Akert, K., Bally, C. and Schade, J. P., pp. 96-117, Elsevier, Amsterdam, 1965.
- 164) Hernandez-Peon, R., Drucker, R. R., Ramirez del Angel, A., Chavez, B. and Serano, P.: Brain catecholamines and serotonin in rapid sleep deprivation. *Physiol. Behav.* **4**, 659-661, 1969.
- 165) Hery, F., Pujol, J-F., Lopez, M., Macon, J. and Glowinski, J.: Increased synthesis and utilization of serotonin in the central nervous system of the rat during paradoxical sleep deprivation. *Brain Res.* **21**, 391-403, 1970.
- 166) Delorme, F., Riotte, M. et Jouvet, M.: Conditions déclenchement du sommeil paradoxal par les acides gras a chaîne courte chez le chat pontique chronique. *C. R. Soc. Biol.* **160**, 1457-1460, 1966.
- 167) Ueno, R., Honda, K., Inoue, S. and Hayashi, O.: Prostaglandin D₂, a cerebral sleep-inducing substance in rats. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **80**, 1735-1737, 1983.
- 168) Drucker-Colin, R. R., Spanis, C. W., Hunyadi, J., Spanis, J. F. and McGaugh, J. L.: Growth hormone effects on sleep and wakefulness in the rat. *Neuroendocrinology* **18**, 1-8, 1975.
- 169) Pavel, S., Dorcescu, M. Petrescu-Holban, R. and Ghinea, E.: Biosynthesis of a vasotocin-like peptide in cell cultures from pineal glands of human fetuses. *Science* **181**, 1252-1253, 1973.
- 170) Pavel, S., Goldstein, R., Ghinea, E. and Calb, M.: Chromatographic evidence for vasotocin biosynthesis by cultured pineal ependymal cells from rat fetuses. *Endocrinology* **100**, 205-208, 1977.
- 171) Pavel, S., Cristogeanu, A., Goldstein, R. and Calb, M.: Inhibition of release of corticotropin by extremely small amounts of vasotocin injected into the third ventricle of the brain. evidence for the involvement of 5-hydroxytryptamine-containing neurons. *Endocrinology* **101**, 672-678, 1977.
- 172) Pavel, S., Goldstein, R., Gheorghiu, C. and

- Calb, M. : Pineal vasotocin : release into cat cerebrospinal fluid by melanocyte-stimulating hormone release-inhibiting factor. *Science* **197**, 179-180, 1977.
- 173) Pavel, S. : The mechanism of action of vasotocin in the mammalian brain. In : *Progress in Brain Research*, Vol. 52, The Pineal Gland of Vertebrates including Man, ed. by Kappers, J. A. and Pevet, P., pp. 445-458, Elsevier, Amsterdam, 1979.
- 174) Robinson, I. C. A. F. : Neurohypophyseal peptides in cerebrospinal fluid. In : *The Neurohypophysis: Structure, Function and Control*. Prog. Brain Res., vol. 60, ed. by Cross, B. A. and Leng, G., pp 129-145, Elsevir, Amsterdam, 1983.
- 175) Coculescu, M. Simionescu, L., Cristoveanu, A., Servanescu, A.L., Matulevicius, V., Grigorescu, F. and Timeli, E. : Administration of argininvasotocin (AVT) In : *The Pineal Gland of Vertebrate including Man*. Prog. Brain Res. vol. 52, ed. by Kappers, J. A. et al, pp 535-537, Elsevier, Amsterdam, 1979.
- 176) Legendre, R. et Pieron, H. : Des résultats histophysiologiques de l'injection intraoccipito-atlantoïdienne de liquides insomniques. *C. R, Soc. Biol.* **128**, 1108-1109, 1910.
- 177) Monnier, M. and Hoesli, L. : Dialysis of sleep and waking factors in blood of the rabbit. *Science* **146**, 796-798, 1964.
- 178) Monnier, M. and Hosli, L. : Humoral regulation of sleep and wakefulness by hypnogenic and activating dialysable factors. In : *Progress in Brain Research*, Vol. 18, Sleep Mechanisms, ed. by Akert, K., Bally, C. and Schade, J. P., pp. 118-123, Elsevier, Amsterdam, 1965.
- 179) Pappenheimer, J. R., Miller, T. B. and Goodrich, C. A. : Sleep-promoting effects of cerebrospinal fluid from sleep-deprived goats. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **58**, 513-517, 1967.
- 180) Drucker-Colin, R. R., Rojas-Ramirez, J. A., Vera-Trueba, J., Monroy-Ayala, G. and Hernandez-Peon, R. : Effect of crossed-perfusion of the midbrain reticular formation upon sleep. *Brain Res.* **23**, 269-273, 1970.
- 181) Drucker-Colin, R. R., Spanis, C. W., Cotman, C. W., and McGaugh, J. L. : Changes in protein levels in perfusates of freely moving cats : relation to behavioral state. *Science* **187**, 963-965, 1975.
- 182) Nagasaki, H., Iriki, M., Inoue, S. and Uchizono, K. : The presence of a sleep-promoting material in the brain of sleep deprived rats. *Proc. Jpn. Acad.* **50**, 241-246, 1974.
- 183) Schoenenberger, G. A. and Monnier, M. : Characterization of a delta-electroencephalogram (—sleep)—inducing peptide. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **74**, 1282-1286, 1977.
- 184) Banks, W., Kastin, A and Coy, D. H. : Evidence that [125 I] N-tyr-delta sleep-inducing peptide crosses the blood-brain barrier by a non-competitive mechanism. *Brain Res.* **301**, 201-207, 1984.
- 185) Krueger, J. M., Pappenheimer, J. R. and Karnovsky, M. L. : Sleep-promoting factor S: purification and properties. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **75**, 5235-5238, 1978.
- 186) Krueger, J. M., Pappenheimer, J. R. and Karnovsky, M. L. : The composition of sleep-promoting factor isolated from human urine. *J. Biol. Chem.* **257**, 1664-1669, 1982.
- 187) Krueger, J. M., Pappenheimer, J. R. and Karnovsky, M. L. : Sleep promoting effects of muramyl peptides. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **79**, 6102-6106, 1982.
- 188) Komoda, Y., Ishizawa, M., Nagasaki, H., Iriki, M., Honda, K., Inoue, S., Higashi, A. and Uchizono, K. : Uridine, a sleep-promoting substance from brainstems of sleep-deprived rats. *Biomed. Res.* **4**, 223-227, 1983.
- 189) Honda, K., Komoda, Y., Nishida, S., Nagasaki, H., Higashi, A., Uchizono, K. and Inoue, S. : Uridine as an active component of sleep-promoting substance : its effects on nocturnal sleep in rats. *Neuroscience Res.* **1**, 243-452, 1984.
- 190) Inoue, S., Honda, K., Komoda, Y., Uchizono, K., Ueno, R. and Hayashi, O. : Differential sleep promoting effects of five sleep substances nocturnally infused in unrestrained rats. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **81**, 6240-6244, 1984.