

妊娠ラットの睡眠に関する研究

仁科秀貞

目次

| | |
|-------|----|
| 緒言 | 1 |
| 目的 | 6 |
| 対象と方法 | 7 |
| 結果 | 12 |
| 考察 | 27 |
| 結論 | 31 |
| 文献 | 32 |

緒言

睡眠研究の歴史

睡眠は動物界に普遍的に存在する現象であり、神話や宗教に見られるとおり古来より関心が寄せられていたが、Bergerによる脳波の発見(1929年)により科学的な睡眠研究の歴史が始まった。Loomisらは睡眠深度の変化に伴い脳波が変化することから、それぞれの睡眠深度に特徴的な脳波パターンが存在することを明らかにした[1]。その後、AserinskyとKleitmanらは急速な眼球運動(Rapid Eye Movement)を伴う特殊な睡眠期が存在することを発見し(1953年)[2]、Dementらによってこの睡眠期は、レム睡眠(REM sleep)、それ以外の睡眠はノンレム(non-REM sleep)と呼ばれるようになった[3]。さらに、Jouvetらはレム睡眠期には姿勢を保つための抗重力筋の緊張が消失すること、脳波は覚醒期パターンに近い低振幅パターンを示しているにもかかわらず覚醒閾値が高く両者が対応しないことを明らかにし、脳波で判定した睡眠深度と感覚刺激で測定した睡眠深度とが一致しない部分の睡眠を逆説睡眠(paradoxical sleep)と命名し[4]、脳波と睡眠深度との関係を明らかにした。現在、睡眠は脳波と筋電位によりノンレム睡眠とレム睡眠とに分類され、それぞれ異なる役割をもつと考えられている[5]。また、ノンレム睡眠とレム睡眠はそれぞれ別の神経機構により制御されており、さらに多数の液性因子も内因性睡眠物質として、特異性、用量依存性、時刻依存性、プログラム効果をもち睡眠調節に関わっていると考えられている[6,7]。

睡眠障害の分類

睡眠障害の分類には睡眠ポリグラフ検査などの生理学的指標による分類、疾患の原因による分類、症状による分類などがあるが、現在は臨床的にまとまった疾患単位による国際分類が広く用いられている。1990年にアメリカ睡眠障害連合会より刊行された睡眠障害国際分類では、①睡眠異常、②睡眠時随伴症、

③内科/精神科的障害に伴う睡眠障害、④提案検討中の睡眠障害の4群に分類し、88種類の睡眠障害が位置づけられている[8]。④の提案検討中の睡眠障害のなかに妊娠随伴睡眠障害に関する記述があり、不眠症または過度の眠気によって特徴づけられる妊娠中の睡眠障害はよく認識されているが報告は稀であり、妊娠自体が睡眠調節機構に対して特別な影響を与えることによっておこるのか、あるいは妊娠に関連した背部痛のような外在の原因によって睡眠が修飾されているのかなど、その発生原因も未だ明らかでないとされている。

妊娠中の睡眠の研究の現状と問題点

睡眠の研究法には、質問紙を用いた主観的評価法と脳波、筋電図、眼球運動、皮膚電気活動などの生理学的指標を用いた研究法とがある。ヒトの睡眠は環境や経験、性格、疲労といった社会的・心理的な影響を強く受けているので、睡眠ポリグラフでみた睡眠の評価では、深い睡眠(stage 4)が充分とれていても自覚的にはよく眠れなかったと訴えることや、浅い睡眠(stage 1,2)や中途覚醒が多くても睡眠に満足感をもつことがある。したがって、睡眠の変化を解析する場合は、主観的評価法と生理学的評価法の両方の解析が必要であると考えられる。

妊娠中の睡眠の主観的評価については、寝付き、睡眠時間の長さ、睡眠の深さ、中途覚醒、起床時の状況、睡眠全体の満足度のいずれも妊娠の初期(~15W)、中期(16~27W)、末期(28W~)と妊娠が進行するに従い不良となることが堀内らにより報告されている[9]。また、川原らは、妊婦群と対照群で不眠症の発症率に有意差は認めなかったが、妊娠中は妊娠時期により発症率が有意に異なり、妊娠前期(~11W)、後期(30W~)、中期(12~29W)の順に不眠症の出現率が高く、前期には入眠障害、後期には熟眠障害と中途覚醒回数、中期には中途覚醒回数がそれぞれ対照群より有意に高値を示したと報告している[10]。これらの研究では、妊娠28週ないし30週以降を一括して扱っているが、分娩が近づくと従い睡眠には大きな変化が見られることが脳波の研究から知られており、妊娠後期における変化を知るためには妊娠時期を細かく分けて検討することが必

要と考えられる。そこで、筆者らは、妊婦群として合併症をもたない妊婦 200 例、対照群として月経周期の明らかな既婚非妊婦 100 例を対象として、東京都神経科学研究所の OSA 睡眠調査表[11]を改訂した睡眠調査票を用いて妊婦の自覚的睡眠感の変化を調べ、妊婦群を、妊娠 13 週までの 1st.Trimester、妊娠 14 週から 27 週までの 2nd.Trimester、3rd.Trimester 前半の妊娠 28 週から 35 週までと、3rd.Trimester 後半の妊娠 36 週から 41 週までとに分類し妊娠時期別に比較検討した。その結果、睡眠時間には対照群と妊婦群とで有意な差を認めなかったが、中途覚醒回数は妊婦群の方が対照群より有意に多いという結果を得た。妊娠各期中途覚醒回数を見ると、3rd.Trimester 前半にやや多い傾向を示した。妊娠中の中途覚醒の理由としては、排尿が最も多く、妊婦全体の 52.3%が排尿を理由に中途覚醒していた。1st.Trimester の訴えは排尿と寒暖のみで、足がつる、腰痛・腹痛は 2nd.Trimester 以降に、胎動、不安心配は 3rd.Trimester 前半以降にみられ、妊娠各期中途覚醒の理由が異なっていた。主観的睡眠感としての眠りの深さと睡眠の満足度は妊娠中に有意な変動を認め、いずれも妊娠の経過に伴い不良群が増加し、3rd.Trimester 前半に最も不良群が多く、3rd.Trimester 後半にはやや改善する傾向を認めた。

一方、生理学的指標を用いた妊娠中の睡眠の研究もおこなわれており Petre-Quadens らは脳波を用いて妊娠中の睡眠について検討し、妊娠末期の 2 カ月間には総睡眠量に占めるレム睡眠の比率が増加することと、深い睡眠(stage 4)は妊娠 4 ないし 6 カ月以降消失していることを示した[12]。ほぼ同時期に、Karacan らは、妊娠後期には睡眠潜時の延長、頻回な覚醒、睡眠時間の短縮、深い睡眠(stage 4)の著明な減少が見られることを報告している[13]。その後暫く妊娠と睡眠の関係を調べた報告はみられなかったが、近年になり、妊娠後期には対照に比べてレム睡眠の比率が低下するという Petre-Quadens らの報告と矛盾する結果が Hertz らにより報告された[14]。Driver らは、これまでの報告結果が一致しない理由として、比較された妊娠各期の症例が別々の個体であることをあげ、同一症例における longitudinal な比較検討を行った。その結果、

妊娠経過とともにノンレム睡眠量が増加していることを明らかにし、その内容として stage 4 の睡眠時間が延長していることを示した。レム睡眠時間は、妊娠末期の2カ月では非妊婦と比較し低値を示したが、longitudinal な比較では有意な変化は認められなかった[15]。

このように妊娠中の睡眠の変化に関する報告は見られるものの、その内容は未だ確立しているとは言い難い。このような研究結果の不一致には方法論上の問題が関与しているものと思われる。生理的な睡眠の変化を解析するためには、自然な眠りを妨げない条件下でデータ収集を行う必要がある。ヒトの睡眠を解析する場合、第1夜効果という現象が知られており、被験者が環境に十分な慣れしてからデータを記録しないと睡眠内容が日常のそれと著しく変わってしまう。したがって、通常の睡眠研究では同一環境下で連日検査を行い、2日目以降の記録がデータとして採用される。妊娠期間中のように環境が進行性に变化する場合には、短時間の断片的記録では安定したデータを収集することは難しい。特にヒトの睡眠は個人差が大きいため、別の集団から得られたデータを比較しても妊娠時期による変化を正しく捉えることは困難である。Driver らはこの点を考慮した研究をおこなっているが、妊娠中の比較を単純に前・中・後期に分けるだけでは、分娩というダイナミックな変化を控えた時期の急激な変化を捉えきれていない可能性がある。睡眠脳波を始めとする生理学的データの記録を妊娠全期間を通じて連続的に取ればこのような問題点を克服できるが、ヒトにおいては不可能である。

ヒトにおけるこれまでの研究上の様々な問題点を考えると、睡眠パターンには種差があることを認識したうえで、動物実験モデルは安定したデータを得るための有用な研究方法のひとつであると考えられる。ヒトでは、社会性も加わり、ノンレム睡眠が先行しレム睡眠が後続する約 90 分を単位とした睡眠単位を周期的に繰り返し夜間に睡眠を集中してとる単相性の睡眠様式をとる。一方、ラットは、1日を通じて短時間の睡眠と覚醒とを繰り返す多相性の睡眠様式をとるが、夜行性の動物なので明期にその大部分の睡眠をとることが知ら

れている。恒温・恒湿・防音で明暗 12 時間ずつの光周期条件下では、ラットは 24 時間を周期とする夜行性の安定した睡眠覚醒リズムを示し[16]、1 日を単位とすれば、睡眠の総量をはじめレム睡眠、ノンレム睡眠の発現回数や持続時間の安定したデータを得ることができる。動物を拘束することなく生理的な睡眠データを記録する動物実験モデルは Honda らが報告しており[17]、このモデルを妊娠ラットの睡眠の解析に応用することにより、妊娠全期間を通じて連続的にしかも無拘束な状態で睡眠に関わるデータを記録し解析することが可能である。

動物実験モデルを使用した妊娠中の睡眠脳波の解析は未だ行われておらず、関連するものとしては、Zhang らの偽妊娠ラットにおける睡眠の変化に関する報告のみである[18]。それによると、偽妊娠状態になった直後よりノンレム睡眠、レム睡眠のいずれも有意に増加がみられ、ノンレム睡眠は、12 日間の偽妊娠期間を通じて、レム睡眠は、偽妊娠の 7 日目まで増加した状態が維持されたことが示されている。

目的

日常の臨床で遭遇する妊婦の不定愁訴の一つに睡眠に関するものがあり、妊娠初期には過度の眠気が、後期には不眠がよくみられる症状とみなされている。睡眠は生活の中で最も基本的な行動のひとつであり、その障害は身体的・精神的に大きな影響を与える可能性があるため、適切に対応・指導することが臨床的に重要である。しかしながら、睡眠障害に関しては不明な部分が多く、その中でも妊娠中の睡眠障害に関する研究は極めて遅れていると言わざるを得ない。

本研究は、妊娠ラットの各種生理学的指標を妊娠全期間を通じて連続的に記録し、その結果を妊娠日数別に比較検討することにより、妊娠に伴う睡眠の変化を詳細に解析することを目的としておこなった。

対象と方法

実験には、明期 12 時間 (08:00~20:00)、暗期 12 時間 (20:00~08:00)、温度 $25 \pm 1^\circ\text{C}$ 、湿度 $60 \pm 6\%$ の人工気象室内で飼育繁殖した Sprague-Dawley 系の雌ラット 8 匹を用いた。日齢 60~70、体重 200~250 g のラットを、ペントバルビタールナトリウム 50mg/kg 腹腔内投与で麻酔し、ラット用脳定位固定装置 (高橋商店製) に固定した。脳波記録用の金メッキスクリュウ電極 3 本を先端が大脳皮質上になるように頭蓋骨に固定した。筋電図記録用のステンレス製フック電極 2 本を後頸筋に固定した。脳温測定のためのサーミスタを頭蓋骨から 5mm の深さの脳内に留置した。脳波用電極とサーミスタは歯科用アクリルレジンで頭蓋骨に固定した。これらの手技は、本多らが既に報告している方法に従った (図 1) [17]。手術後 15000 単位のペニシリン G を皮下に注射し、防音・防磁され温度、湿度、明暗リズムを術前と同一にした生物環境調節装置 (島津製作所製) 内の実験ケージに一匹ずつ入れ、電極とサーミスタのリード線を、検定ケージ内で被験動物が自由に動きまわってもリード線がねじれない特殊なスリップリング (Airflyte Electronics 製) を介して、実験室外に配置したポリグラフ (日本光電製) とコンピュータに接続した (図 2)。この方法により、ラットは電極を装着されながらも行動を制限されず、水・餌を自由に摂取できた。睡眠-覚醒の概日リズムが回復し、膣スミアで連続 3 回の Estrous cycle を確認したのち、それぞれの雌ラットに雄ラットを同居させた。膣スミア内に精子の存在を確認した日を妊娠 0 日として、雄ラットを取り出した。脳波、筋電図、脳温は、分娩後 2 日目まで連続的に記録した。分娩の確認は毎日 8:00 に行った。睡眠覚醒の各 state はの判定は Honda らの報告 [19] に従い、皮質脳波、筋電図 (後頸部) の睡眠ポリグラフ記録から、以下の判定基準に従って覚醒、ノンレム睡眠およびレム睡眠の 3 状態に視察により判定した (図 3)。視察判定した睡眠状態はデジタイザーを用いてすべての睡眠段階を直接コンピュータに入力した。

覚醒：①脳波の振幅が小さいこと（100 μ V 以下であること）②筋電図の振幅が大きいこと③脳波に含まれるデルタ波成分（2~4Hz）がみられないこと④自発行動が見られること

ノンレム睡眠：①脳波の振幅が大きいこと（100 μ V 以上であること）②筋電図の振幅が小さいこと③脳波に含まれるデルタ波成分（2~4Hz）が各エピソードの 50%以上を占めること

レム睡眠：①覚醒に近い低振幅の速波成分を含む脳波であること②筋電活動がみられないこと③脳波に含まれるデルタ波成分（2~4Hz）がみられないこと

ヒトの睡眠段階はさらに細かく（覚醒、Stage 1-4 のノンレム睡眠、レム睡眠）分類されるが、ラットの睡眠はヒトや高等な哺乳類と比較すると睡眠はより単純に移行することが知られており、覚醒・ノンレム睡眠・レム睡眠の3状態のいずれかに分類できる。その際、レム睡眠は正常ラットでは必ずノンレム睡眠の後に出現し覚醒からレム睡眠に移行することはないことや、脳波、筋電活動、脳波の徐波成分、自発行動の有無を総合的に判断することで睡眠覚醒の state の分類は視察的に行っても客観性が確保され则认为られている。また、各睡眠覚醒の state で数秒あるいは 1-2 秒程度の睡眠の変化が見られることがあるが、各睡眠状態を判定する際は Honda らの報告[19]に従い、1 回のエピソードは 12 秒以上持続するものを対象とし、12 秒未満の睡眠エピソードが出現した場合はそれより一つ前のエピソードに含めた。

ノンレム睡眠、レム睡眠、覚醒は、各ラットの 1 日毎の各 state の合計時間、1 日に認める各 state の発現回数と各 state の平均持続時間を計算し、妊娠日数別に比較検討した。脳温は 3 分毎にサンプリングし、データを直接コンピュータに取り込み統計的に解析した。睡眠の各パラメータと脳温の解析には ANOVA と Bonferroni の post hoc test を用いた。

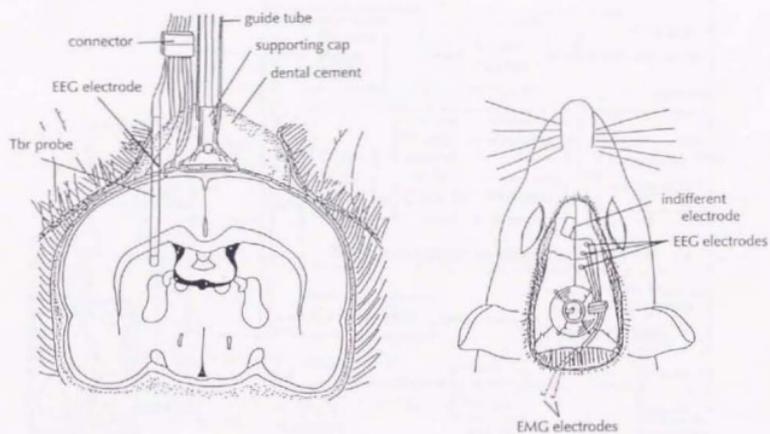


図1. 電極およびサーミスタの配置

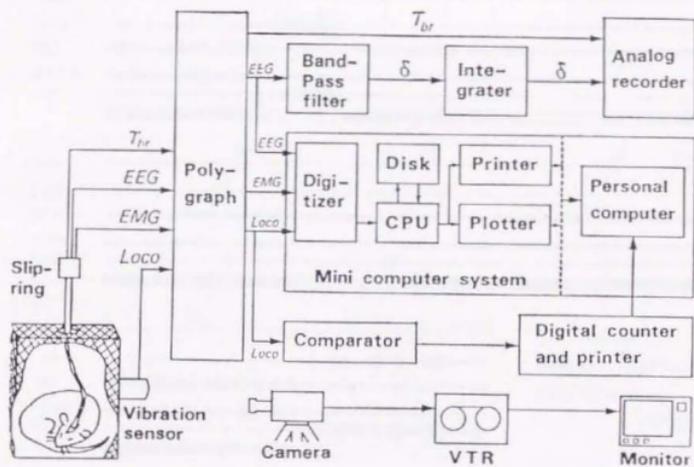


図2. ラットの睡眠解析システムの構成

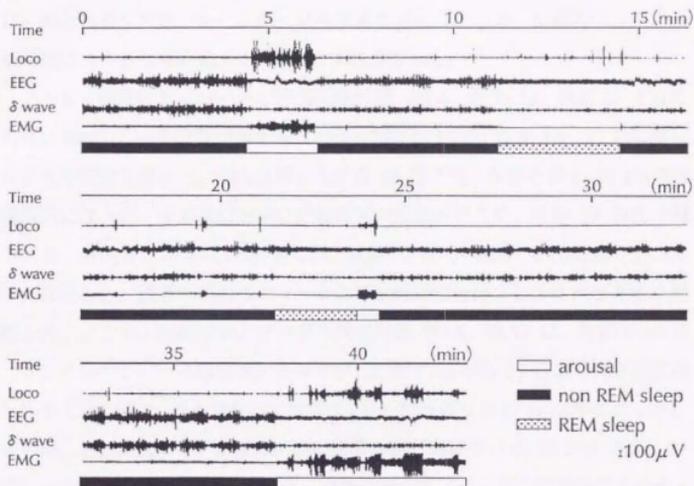


図3. ポリグラフの記録と睡眠覚醒期の分類
(非妊娠ラットの記録例より)

結果

皮質脳波、後頸筋筋電図、脳温を5例のラットで妊娠0日から分娩後2日目までの24日間連続して記録することができた。3例は電極のトラブルにより連続記録が中断したため今回の解析から除外した。また、連続記録がおこなえた5例のラットは全経過中脳温は38.5℃未満で正常範囲であり、妊娠期間(21日)および新生仔数(9~11匹)にも異常を認めなかった。5例のラットの妊娠時期は各々異なり、最大13日間のずれがあった。

ノンレム睡眠のエピソードの平均持続時間(図4、表1)は、妊娠5~7日に有意に短縮し、一旦回復傾向を示したが再び妊娠13日、妊娠15~17日の値には有意な短縮を認めた。最も短縮した妊娠15日には、妊娠0日の58.1%の持続時間になった。その後は急激に持続時間の延長がおり、妊娠19日には最も延長し妊娠0日の200.0%に達した。妊娠21日(分娩日)には妊娠0日の水準に回復した。産褥早期のエピソードの持続時間は分娩2日後に再び有意に短縮した。ノンレム睡眠のエピソードの発現回数(図5、表1)は、妊娠5~8日に有意に増加し、一旦回復傾向を示すが、妊娠13日から17日まで再び有意差をもって増加した。最も増加した妊娠15日には妊娠0日の163.8%に達した。その後、急速に減少し、妊娠19日には最小値(妊娠0日の58.2%)を示し、続いて妊娠0日の水準に回復した。産褥早期のエピソードの発現回数は分娩2日後に再び有意に増加した。このようにノンレム睡眠のエピソードの持続時間と発現回数は、妊娠経過中は逆の変化を示した。ノンレム睡眠の1日の合計時間(図6、表1)は、妊娠経過中に変動は認めたものの妊娠0日と比べて有意差を認める日はなかった。

レム睡眠のエピソードの平均持続時間(図7、表2)は、妊娠17日、18日に有意に短縮した。レム睡眠のエピソードの発現回数(図8、表2)は、妊娠17日まではほぼ一定に保たれていたが、妊娠18日から21日まで有意に減少し、最も減少した妊娠20日には妊娠0日の53.4%になった。分娩後には発現回数は速やかに妊娠0日の水準に回復した。レム睡眠の1日の合計時間(図9、

表2)は、妊娠16日までは有意な変化は示さず、妊娠17日より有意に減少し、分娩日に最も低値(妊娠0日の57.2%)を示した。分娩後は速やかに妊娠0日の水準に回復した。

覚醒のエピソードの平均持続時間(図10、表3)は、妊娠5~7日に有意に短縮し、一旦回復傾向を示したが再び妊娠15~17日の値には有意な短縮を認めた。最も短縮した妊娠16日には、妊娠0日の58.7%の持続時間になった。その後は急激に持続時間の延長がおり、妊娠19日には最も延長し妊娠0日の180.4%に達した。その後短縮し妊娠21日(分娩日)には妊娠0日の水準に回復した。産褥早期のエピソードの持続時間は分娩2日後に再び有意に短縮した。覚醒のエピソードの発現回数(図11、表3)は、妊娠5~8日に有意に増加し、一旦有意差はなくなるが、妊娠15日から17日まで再び有意差をもって増加した。最も増加した妊娠16日には妊娠0日の169.8%に達した。その後、急速に減少し、妊娠19日に最小値(妊娠0日の52.2%)を示したのち、続いて妊娠0日の水準に回復した。産褥早期のエピソードの発現回数は分娩2日後に再び有意に増加した。このように覚醒のエピソードの持続時間と発現回数は、妊娠経過中は逆の変化を示し、これらの変化は、ノンレム睡眠のエピソードの変化と同様だった。覚醒の1日の合計時間(図12、表3)には、妊娠経過中に有意な変動を認めなかった。

脳温(図13)は、明期と暗期で $0.77 \pm 0.14^{\circ}\text{C}$ の温度差を認め、ラットの活動期である暗期の方が有意に高値を示した。また、明期、暗期ともに妊娠経過に伴い有意な変動を認め、妊娠中期までは変化がなかったがその後漸減し、分娩直前の明期に最も低値を示した。分娩後には速やかに初期のレベルに回復した。

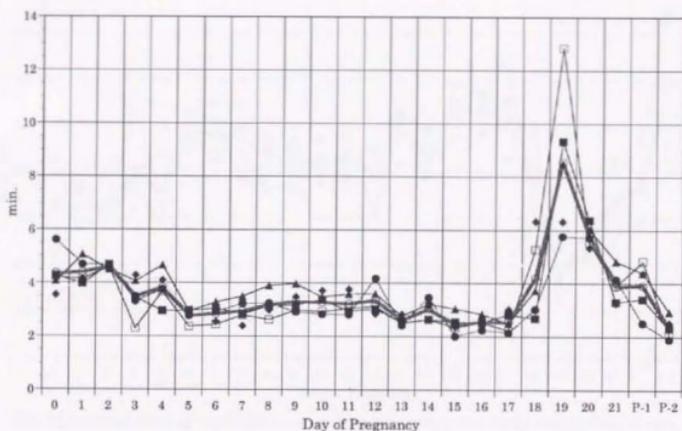
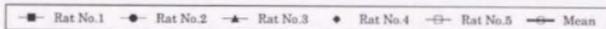


图4. 妊娠期和早期产褥期大鼠非REM睡眠发作持续时间



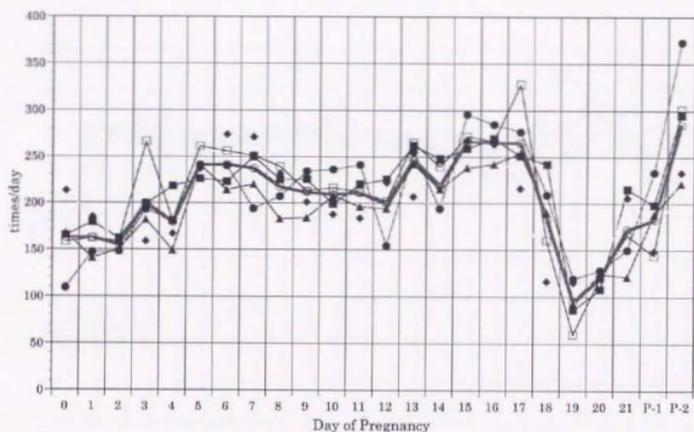
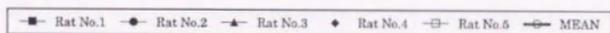


图5. Episode number of non-REM sleep during pregnancy and early puerperium in rats



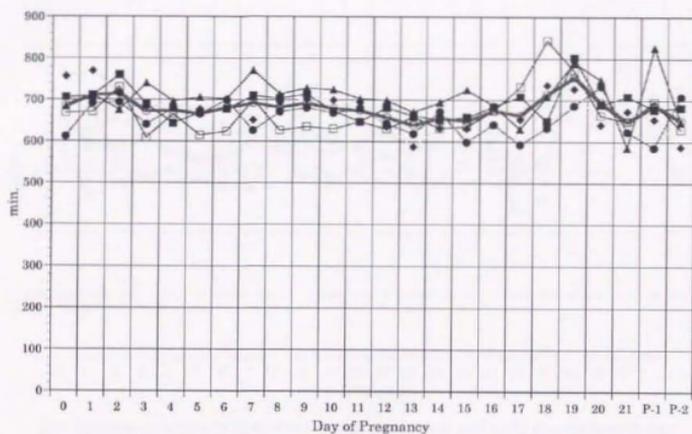
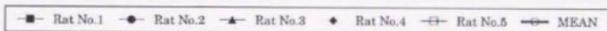


Fig. 6. Total time of non-REM sleep during pregnancy and early puerperium in rats



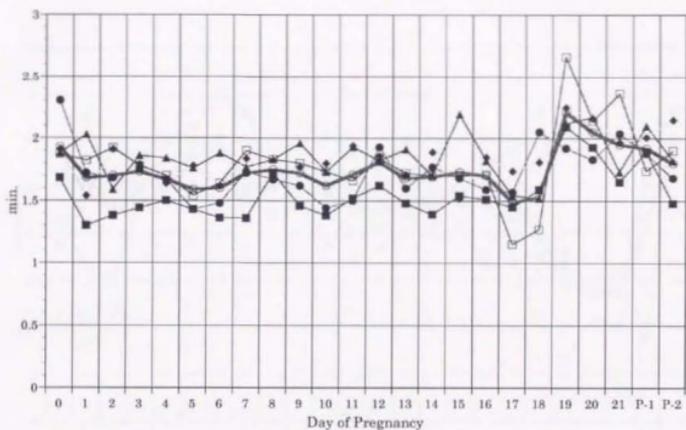


图7. 妊娠期和早期产褥期大鼠REM睡眠发作持续时间

■ Rat No.1 ● Rat No.2 ▲ Rat No.3 ◆ Rat No.4 □ Rat No.5 — MEAN

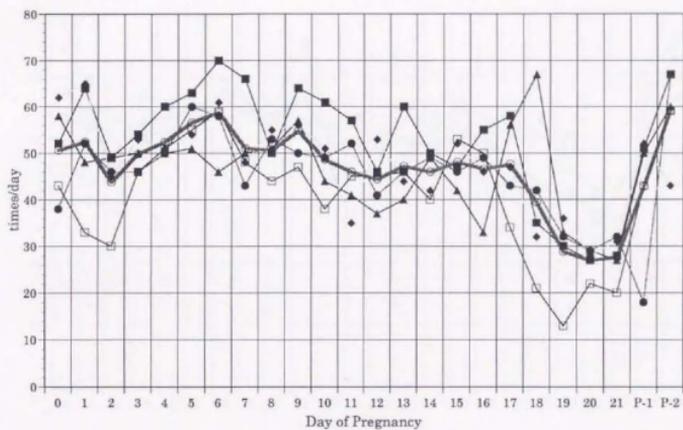
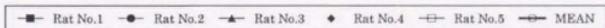


图8. Episode number of REM sleep during pregnancy and early puerperium in rats



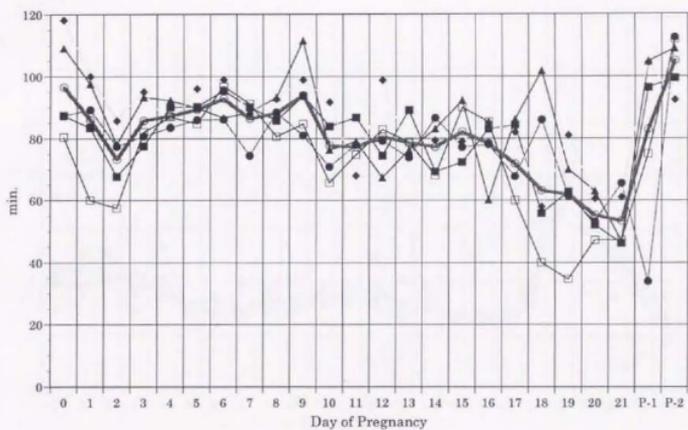
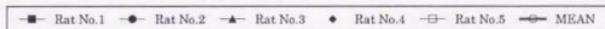


图9. Total time of REM sleep during pregnancy and early puerperium in rats



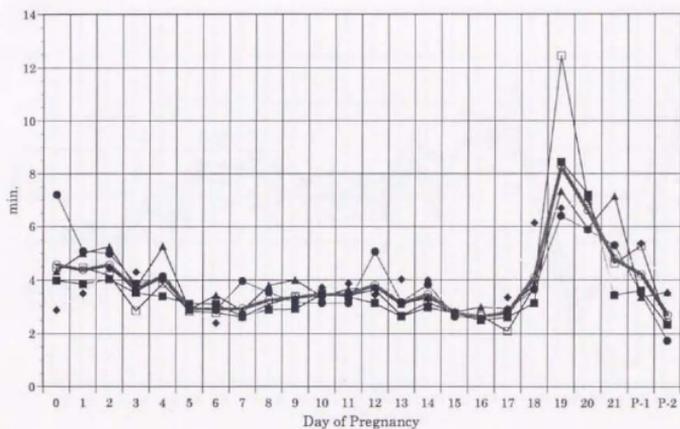
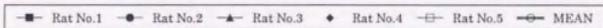


图10. 妊娠期及早期产褥期大鼠觉醒状态发作持续时间的变化



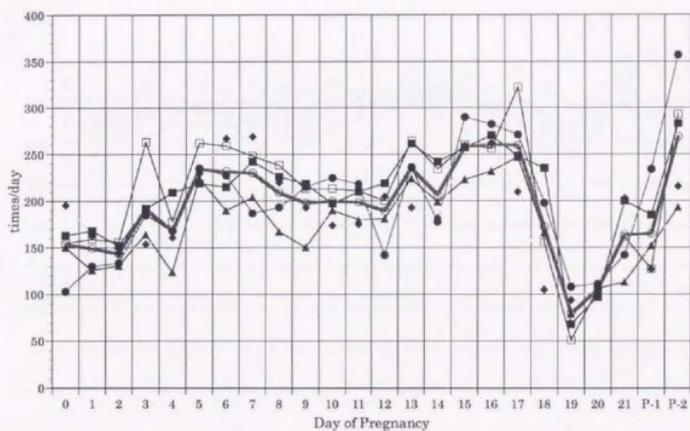
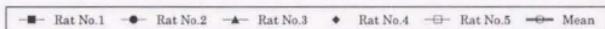


图 11. 妊娠期和早期产褥期大鼠觉醒状态的发作次数



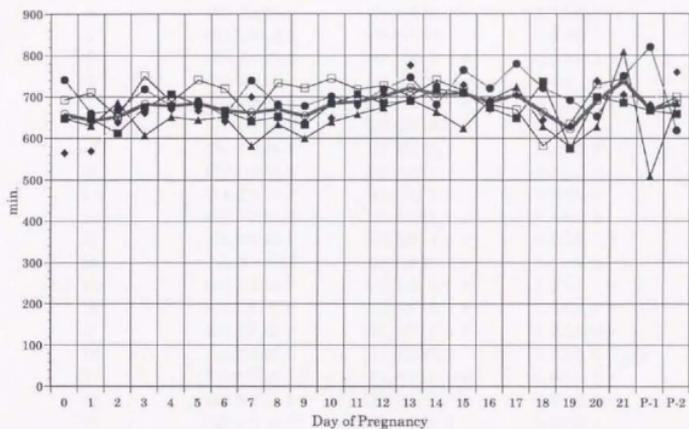


图12. Total time of arousal state during pregnancy and early puerperium in rats

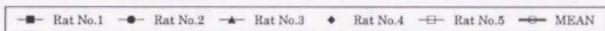


表1. Sleep parameters of non-REM sleep during pregnancy and early puerperium in rats (mean \pm SEM, n=5)

| Day of pregnancy | non-REM sleep | | |
|--------------------|------------------|-------------------------|------------------------|
| | total time (min) | episode number (number) | episode duration (min) |
| 0 | 684.9 \pm 21.3 | 162.6 \pm 14.8 | 4.3 \pm 0.3 |
| 1 | 710.6 \pm 14.9 | 162.8 \pm 7.7 | 4.4 \pm 0.2 |
| 2 | 715.1 \pm 13.0 | 155.2 \pm 2.4 | 4.6 \pm 0.1 |
| 3 | 672.2 \pm 20.0 | 199.8 \pm 16.0 | 3.5 \pm 0.3 |
| 4 | 674.1 \pm 8.2 | 179.2 \pm 10.1 | 3.8 \pm 0.3 |
| 5 | 666.3 \pm 13.2 | 241.0 \pm 5.1 * | 2.8 \pm 0.1 * |
| 6 | 680.4 \pm 13.3 | 241.4 \pm 9.7 * | 2.8 \pm 0.1 * |
| 7 | 691.4 \pm 22.4 | 237.2 \pm 12.1 * | 3.0 \pm 0.2 * |
| 8 | 681.6 \pm 13.9 | 217.2 \pm 9.0 * | 3.2 \pm 0.2 |
| 9 | 691.8 \pm 14.6 | 211.4 \pm 7.9 | 3.3 \pm 0.2 |
| 10 | 678.9 \pm 14.2 | 209.4 \pm 7.3 | 3.3 \pm 0.2 |
| 11 | 674.2 \pm 10.3 | 210.6 \pm 8.8 | 3.2 \pm 0.2 |
| 12 | 657.7 \pm 12.3 | 199.4 \pm 11.4 | 3.4 \pm 0.2 |
| 13 | 639.6 \pm 14.0 | 246.2 \pm 9.5 * | 2.6 \pm 0.1 * |
| 14 | 656.3 \pm 10.6 | 218.0 \pm 10.0 * | 3.0 \pm 0.2 |
| 15 | 649.5 \pm 18.7 | 266.4 \pm 8.4 * | 2.5 \pm 0.1 * |
| 16 | 674.2 \pm 7.6 | 265.6 \pm 6.2 * | 2.5 \pm 0.1 * |
| 17 | 663.3 \pm 22.7 | 265.2 \pm 16.5 * | 2.5 \pm 0.2 * |
| 18 | 714.2 \pm 33.6 | 183.4 \pm 19.2 | 4.2 \pm 0.6 |
| 19 | 755.9 \pm 19.1 | 94.6 \pm 9.6 * | 8.6 \pm 1.1 * |
| 20 | 695.3 \pm 18.3 | 120.0 \pm 3.0 | 5.8 \pm 0.2 * |
| 21 | 648.1 \pm 18.8 | 171.6 \pm 15.6 | 3.9 \pm 0.3 |
| P-1 | 687.8 \pm 35.2 | 182.4 \pm 14.7 | 3.9 \pm 0.4 |
| P-2 | 650.8 \pm 18.6 | 284.6 \pm 24.4 * | 2.4 \pm 0.2 * |
| ANOVA, F (23, 96)= | 1.64 | 12.59 | 13.61 |
| Significance † | p<0.05 | p<0.001 | p<0.001 |

REM = rapid eye movement, P-1= puerperal day 1, P-2 = puerperal day 2

† Significantly different within gestational periods by ANOVA

* p<0.05, Significantly different from value on day 0 by post hoc test (Bonferroni correction; p' <0.05/276)

表2. Sleep parameters of REM sleep during pregnancy and early puerperium in rats (mean \pm SEM, n=5)

| Day of pregnancy | REM sleep | | |
|--------------------|-------------------|-------------------------|------------------------|
| | total time (min) | episode number (number) | episode duration (min) |
| 0 | 96.5 \pm 6.5 | 50.6 \pm 4.0 | 1.9 \pm 0.1 |
| 1 | 86.0 \pm 6.4 | 52.4 \pm 5.2 | 1.7 \pm 0.1 |
| 2 | 73.3 \pm 4.4 | 43.8 \pm 3.2 | 1.7 \pm 0.1 |
| 3 | 85.7 \pm 3.2 | 49.8 \pm 1.5 | 1.7 \pm 0.1 |
| 4 | 87.2 \pm 1.5 | 52.4 \pm 1.7 | 1.7 \pm 0.1 |
| 5 | 89.3 \pm 1.8 | 56.6 \pm 1.9 | 1.6 \pm 0.1 |
| 6 | 92.7 \pm 2.4 | 58.8 \pm 3.4 | 1.6 \pm 0.1 |
| 7 | 86.4 \pm 2.7 | 51.0 \pm 3.5 | 1.7 \pm 0.1 |
| 8 | 88.1 \pm 2.1 | 50.6 \pm 1.7 | 1.7 \pm 0.1 |
| 9 | 93.9 \pm 4.8 | 54.8 \pm 2.6 | 1.7 \pm 0.1 |
| 10 | 77.7 \pm 4.1 | 48.6 \pm 3.4 | 1.6 \pm 0.1 |
| 11 | 77.3 \pm 2.7 | 46.0 \pm 3.5 | 1.7 \pm 0.1 |
| 12 | 80.5 \pm 4.7 | 44.4 \pm 2.4 | 1.8 \pm 0.1 |
| 13 | 78.6 \pm 2.4 | 47.2 \pm 3.0 | 1.7 \pm 0.1 |
| 14 | 77.3 \pm 3.3 | 46.0 \pm 1.9 | 1.7 \pm 0.1 |
| 15 | 82.1 \pm 3.4 | 48.0 \pm 1.8 | 1.7 \pm 0.1 |
| 16 | 78.3 \pm 4.2 | 46.6 \pm 3.3 | 1.7 \pm 0.1 |
| 17 | 71.8 \pm 7.9 * | 47.6 \pm 3.9 | 1.5 \pm 0.1 * |
| 18 | 63.1 \pm 13.4 * | 39.4 \pm 6.9 * | 1.5 \pm 0.2 * |
| 19 | 61.9 \pm 6.9 * | 28.8 \pm 3.6 * | 2.2 \pm 0.1 |
| 20 | 55.2 \pm 2.6 * | 27.0 \pm 1.2 * | 2.0 \pm 0.1 |
| 21 | 53.3 \pm 3.7 * | 27.6 \pm 1.9 * | 1.9 \pm 0.1 |
| P-1 | 82.9 \pm 12.0 | 42.8 \pm 5.7 | 1.9 \pm 0.1 |
| P-2 | 105.0 \pm 3.5 | 59.2 \pm 3.9 | 1.8 \pm 0.1 |
| ANOVA, F (23, 96)= | 4.26 | 5.19 | 2.68 |
| Significance† | p<0.001 | p<0.001 | p<0.01 |

REM = rapid eye movement, P-1= puerperal day 1, P-2 = puerperal day 2

† Significantly different within gestational periods by ANOVA

* p<0.05, Significantly different from value on day 0 by post hoc test (Bonferroni correction; p' <0.05/276)

表3. Parameters of arousal state during pregnancy and early puerperium in rats (mean \pm SEM, n=5)

| Day of pregnancy | Awake | | |
|--------------------|------------------|-------------------------|------------------------|
| | total time (min) | episode number (number) | episode duration (min) |
| 0 | 658.7 \pm 29.1 | 153.4 \pm 14.9 | 4.6 \pm 0.7 |
| 1 | 643.4 \pm 22.7 | 149.2 \pm 8.8 | 4.4 \pm 0.3 |
| 2 | 651.6 \pm 12.5 | 143.4 \pm 4.9 | 4.6 \pm 0.2 |
| 3 | 682.1 \pm 24.5 | 191.6 \pm 19.1 | 3.6 \pm 0.2 |
| 4 | 678.6 \pm 9.2 | 168.0 \pm 13.7 | 4.1 \pm 0.3 |
| 5 | 684.4 \pm 15.9 | 234.0 \pm 7.5 * | 2.9 \pm 0.1 * |
| 6 | 666.8 \pm 13.8 | 231.8 \pm 14.1 * | 2.9 \pm 0.2 * |
| 7 | 662.2 \pm 27.1 | 230.0 \pm 15.0 * | 2.9 \pm 0.3 * |
| 8 | 670.3 \pm 17.5 | 208.8 \pm 12.8 * | 3.2 \pm 0.2 |
| 9 | 654.3 \pm 20.8 | 197.8 \pm 12.7 | 3.4 \pm 0.2 |
| 10 | 683.4 \pm 18.9 | 199.8 \pm 8.9 | 3.4 \pm 0.1 |
| 11 | 688.5 \pm 10.5 | 198.8 \pm 8.8 | 3.5 \pm 0.1 |
| 12 | 701.8 \pm 10.1 | 189.4 \pm 13.3 | 3.8 \pm 0.3 |
| 13 | 721.8 \pm 17.2 | 235.6 \pm 13.0 | 3.1 \pm 0.3 |
| 14 | 706.4 \pm 14.6 | 207.0 \pm 13.2 | 3.5 \pm 0.2 |
| 15 | 708.3 \pm 23.2 | 257.8 \pm 10.6 * | 2.8 \pm 0.1 * |
| 16 | 687.5 \pm 9.1 | 260.4 \pm 8.3 * | 2.7 \pm 0.1 * |
| 17 | 704.9 \pm 22.9 | 259.6 \pm 18.4 * | 2.8 \pm 0.2 * |
| 18 | 662.7 \pm 28.9 | 172.0 \pm 21.7 | 4.1 \pm 0.5 |
| 19 | 622.1 \pm 21.4 | 80.0 \pm 9.9 * | 8.3 \pm 1.1 * |
| 20 | 689.6 \pm 21.2 | 104.8 \pm 2.3 | 6.6 \pm 0.3 * |
| 21 | 738.6 \pm 21.2 | 163.8 \pm 17.2 | 4.8 \pm 0.7 |
| P-1 | 669.2 \pm 49.4 | 165.0 \pm 20.3 | 4.2 \pm 0.5 |
| P-2 | 684.1 \pm 23.1 | 268.4 \pm 29.2 * | 2.7 \pm 0.4 * |
| ANOVA, F (23, 92)= | 1.42 | 11.41 | 11.14 |
| Significance † | n. s | p<0.001 | p<0.001 |

REM = rapid eye movement, P-1 = puerperal day 1, P-2 = puerperal day 2

† Significantly different within gestational periods by ANOVA

* p<0.05, Significantly different from value on day 0 by post hoc test (Bonferroni correction; p' <0.05/276)

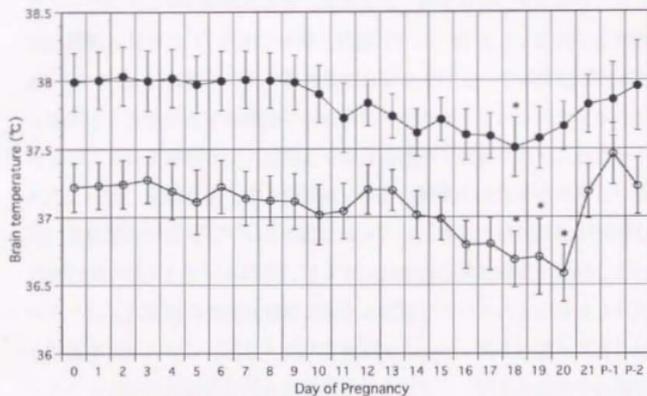


Fig. 13. Brain temperature during pregnancy and early puerperium in rats (mean \pm SEM, n=5)

Open and closed circles represent the mean temperature of the 12-h light (a) and 12-h dark (b) period, respectively.

Vertical lines on each daily value stand for SEM. P-1=puerperal day1, P-2=puerperal day2

(a) Significantly different within gestational period, one-way ANOVA, $F_{23,96} = 3.52$, $P < 0.001$

(b) Significantly different within gestational period, one-way ANOVA, $F_{23,96} = 2.34$, $P < 0.01$

* $P < 0.05$, Significantly different from value on day 0 by post hoc test (Bonferroni correction; $p' < 0.05/275$)

考察

今回の研究でラットの妊娠全経過にわたる連続的な睡眠ポリグラフの記録が初めておこなわれた。その結果、これまでの不連続な観察では知ることのできなかったいくつかの特徴的な変化を知ることができた。すなわち、ノンレム睡眠は妊娠5日から17日までの間と妊娠19日、20日に、またレム睡眠は妊娠17日から21日の間にそれぞれ特徴的な変化を示し、その変化の内容もノンレム睡眠とレム睡眠とは異なることが明らかとなった。このことから妊娠中の睡眠はノンレム睡眠とレム睡眠とで異なる機序で制御されていることが示唆された。一方、覚醒が変化する時期はノンレム睡眠が変化する時期と一致しており、覚醒回数が増加している時期にはノンレム睡眠の持続時間が短縮し、また覚醒回数が減少している時期にはノンレム睡眠の持続時間が延長していることからノンレム睡眠の変化は覚醒の変化と関連していることが考えられた。

妊娠中はホルモン分泌に大きな変動があること、以下に述べるように睡眠とホルモン分泌には密接な関わりがあることから、これらの妊娠中の睡眠の変化には、内分泌環境の変化が関与している可能性がある。成長ホルモン(growth hormone, GH)は、睡眠開始直後のノンレム睡眠期に1日の中でも最大の分泌亢進がおこる[20]。血中GH濃度が上昇し始めるのはノンレム睡眠の特徴である高振幅徐波が出現した数分後からであり、分泌されるGH量はノンレム睡眠量には依存しないことから、ノンレム睡眠の最初の出現がGH分泌のトリガーになっていると考えられている[21,22]。Prolactin (PRL)も睡眠時に分泌亢進が起こるが、GHと異なり、睡眠後半に向かって増加し、覚醒とともに減少する[23]。PRLは、パルス様分泌がノンレム・レム睡眠に同調しているとされていたが[24]、否定する報告もある[25]。また、睡眠に依存しない固有の概日リズムもある[26]。生殖年齢では黄体化ホルモン(luteinizing hormone, LH)も睡眠依存性と固有の概日リズムをもって分泌されている[27,28]。卵胞期初期には、睡眠初期にLH分泌が低下し、この低下は睡眠を昼夜逆転させても出現するため、

睡眠依存性、特に徐波睡眠に影響された現象と考えられている[29]。レム睡眠期にはほとんどすべてのホルモンの分泌が低下し、分泌が亢進するものは知られていない。

ラットにおいて estrone, estradiol の血清レベルは、妊娠中期まではほぼ一定のままであるが、その後、妊娠の終わりに向かって増加し、妊娠 19 日と 21 日にこれらのホルモンの有意な増加を認める[30]。Estrogen は、レム睡眠を減少させることが知られていることから[31,32]、妊娠最後の 4 日間のレム睡眠の減少はこれら estrogen の変化によって説明できるかもしれない。しかしながら、estrogen はレム睡眠を増加させることを示唆する報告もあり[33]、estrogen の睡眠に対する影響は一定ではない。妊娠の最後の 3 日間は血清 progesterone 値も漸減することが報告されており[34]、progesterone が著しい麻酔作用と鎮静の特性を持っていることから[35]、progesterone の変化も妊娠末期に見られる睡眠パターンの著明な変化に関与している可能性がある。

Neurosteroids は、脳内で合成される pregnenolone とその誘導体で、末梢の内分泌器官の影響を受けない。これまでの研究から、Neurosteroids にはストレス反応、記憶、性行動、気分、睡眠などの脳の機能に役割を有する可能性が示唆されている[36]。Neurosteroids については、現在、GABA receptor を介した調節系が考えられおり[37]、Pregnenolone は GABA receptor の agonist として、一方 pregnenolone sulfate は GABA receptor の antagonist として、それぞれ反対的作用をもつことが知られている。性周期に伴って、pregnenolone と pregnenolone sulfate が逆の変動をするという報告もあり[37]、また、Neurosteroids の睡眠への影響についての報告もみられる。Steiger らは、ヒトにおいて、pregnenolone がノンレム睡眠の量を増加させることを見つけた[38]、Lancel らは、ラットで、pregnenolone がノンレム睡眠中の脳波上の delta activity を高めることを発見した[39]。Corpéchet らは、他の Neurosteroids である 3α -hydroxy- 5α -pregnan-20-one の脳内の濃度が、ラットで、妊娠 19 日に増加することを報告している[40]。この時期は、今回の研究で睡眠パター

ンに著明な変化を認めた分娩前の時期に一致し、これら Neurosteroids の関与の可能性が考えられる。また、頻回な覚醒によって分断されるにも関わらずノンレム睡眠の総量は妊娠中一定に保たれるという事実は、ノンレム睡眠に費やされる時間は、妊娠の有無に関わらず、厳密に調節されていることを示唆するものである。

陣痛や分娩のストレスは、陣痛の痛みを緩和する鎮痛物質として働くと考えられている β -endorphin の分泌を著明に増加させる[41]。 β -endorphin も睡眠に影響することが知られており睡眠、特にレム睡眠を抑制する[42]。陣痛発来に向けて β -endorphin 分泌が増加すれば、この研究でみられたように分娩直前にレム睡眠の発現が抑制されることの説明が可能である。

最近の研究では、脱落膜で産生され、陣痛時に役割のある interleukin 1 (IL-1) が、ノンレム睡眠の持続時間を延長させ、レム睡眠の発現を抑制することが証明されている。Krueger らは、IL-1 をウサギの脳室内に投与したところ、数分の潜時で約6時間以上にわたり、脳温の有意な上昇 (1°C 以上)、脳波上の δ 波成分の増大、ノンレム睡眠量の増加、レム睡眠量の減少などが観測されたと報告している[43]。IL-1 も妊娠最後の4日間に見られる睡眠パターンの著明な変化に関わっている可能性がある。

総睡眠時間、ノンレム睡眠およびレム睡眠は、代謝率、体重、睡眠周期および妊娠期間と有意に高い相関を示す[44]。恒温動物のノンレム睡眠時間は代謝レベルの高いものほど長いことが知られており[45]、ノンレム睡眠がエネルギーを回復保持するための現象であることを示すものと考えられる。睡眠の要求に応じてノンレム睡眠は増加し、レム睡眠は結果として抑制される。したがって、総睡眠量に占めるレム睡眠の比率が低下するということは、よりノンレム睡眠が要求されていることの現れであり、レム睡眠のもつ外部環境への同調作用や記憶の再構築などの機能よりも、ノンレム睡眠のもつエネルギーの蓄積、回復、蛋白同化作用が必要なことを示している。平常時の睡眠では、体温が高いほど総睡眠量が多い[46]。環境温の変化は、総睡眠量にたいするレム睡眠量

の変化としてあらわれ、温熱中間帯においてレム睡眠量と総睡眠量は最も多く、環境温が低下するとレム睡眠の出現頻度が減少する[47]。

一般に、ノンレム睡眠に引き続いて発現するレム睡眠は、覚醒または再びノンレム睡眠に移行する。したがって、レム睡眠が抑制された場合には、ノンレム睡眠がそのまま持続され、ノンレム睡眠のエピソードの持続時間の延長をもたらし、一方で覚醒回数を減少させることになる。この意味では、妊娠末期にみられる睡眠の変化は、レム睡眠の変化を中心に説明することも可能である。

血圧、心拍数、呼吸数などの自律神経機能はレム睡眠中にきわめて不安定になり[48,49]、視床下部の温度感受性ニューロンの温度感受性はレム睡眠中に低下することが知られており[50]、これらレム睡眠期に起こる体温調節機能の喪失を含めた各種の自律性調節機能の異常は、妊娠中の生理機能の安定には不都合であると考えられる。環境温が中間帯から高低いずれに偏位しても、レム睡眠量が減少する[51]のは、ストレスを軽減させる合目的な反応と考えられている。これらのことから、妊娠中にみられるレム睡眠の減少は母体の植物機能状態の安定化をもたらしているという解釈が可能である。

一方、今回の研究では、妊娠中の脳温の測定を妊娠全経過にわたって初めておこない、睡眠の変化との関連を調べた。脳温は、多くの動物でレム睡眠期に上昇すると報告されている[52]。ラットでは、皮膚血管の弛緩をあらわす皮膚温の上昇に先行して脳温が下降を始めていることや、入眠時の脳温の変化が皮膚温の変化に先行して起こることが報告されており[53]、これらのことから、睡眠に伴う脳温の変化は、体温の変化とは別に、睡眠に伴う中枢神経系の活動自体を反映していると考えられている。今回の研究により、妊娠中の脳温がレム睡眠量の変化と一致して分娩前に低下していることが明らかとなった。このことから、ラットでは分娩にむけて中枢神経系の安定化が起きていることが示唆された。

結論

ラットの脳波、筋電図、脳温を妊娠全期間を通じて連続的に記録しその変化を解析した。その結果、妊娠中の睡眠の変化は妊娠の進行に伴う一定方向の単純な変化ではなく、妊娠中期と分娩前にそれぞれ異なった特徴的な変化を示すことが明らかとなった。妊娠中期の変化は頻回な覚醒に伴いノンレム睡眠が分断されたものとして、また分娩前の変化はレム睡眠が抑制されたためにおこる変化と考えられた。妊娠中には妊娠に伴う身体的変化によって睡眠に不利な状況が招来されると考えられるが、分娩前にレム睡眠量が減少し、ノンレム睡眠の持続時間が延長することは、一般にいわれる睡眠の質としてはより良質になったことを示しており、分娩前には睡眠様式はむしろ母体各機能の安定化につながるような変化をみると解釈された。

妊娠中の睡眠調節機序についてはさらに解析を続けて行かなくてはならないが、今回の解析結果は、妊娠中の睡眠パターンの理解と妊娠中の睡眠調節機構の解明に有益な情報を提供するものと思われる。

文献

1. Loomis AL, Harvey EN, Hobart G: Potential rhythms of the cerebral cortex during sleep. *Science* 81: 597-598, 1935.
2. Aserinsky E, Kleitman N: Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena during sleep. *Science* 118: 273-274, 1953.
3. Dement WC: Dream recall and eye movements during sleep in schizophrenics and normals. *J Nerv Ment Dis* 122: 263-269, 1955.
4. Jouvet M: Recherches sur les structures nerveuses et les mécanismes responsables des différentes phases du sommeil physiologique. *Arch Ital Biol* 100: 125-206, 1962.
5. 井上昌次郎: 眠りと生命[2] なぜ2種類の睡眠があるのか. 感染炎症免疫 25:138-141, 1995.
6. 前田敏博: 睡眠調節の神経機構—睡眠系と覚醒系. 日本睡眠学会編 睡眠学ハンドブック 朝倉書店、東京 pp106-110, 1994.
7. 井上昌次郎: 脳と睡眠. 共立出版、東京 pp148-178, 1989.
8. ICSD: International Classification of Sleep Disorders: Diagnostic and Coding Manual. American Sleep Disorders Association, Rochester, 1990.
9. 堀内成子、近藤潤子、小山真理子、木戸ひとみ、大久保功子、山本卓二、岩澤和子: 妊婦および褥婦の終夜睡眠. 日看科会誌 10: 8-17, 1990.
10. 川原隆造、杉原千歳、桑井 徹、田中雄三、高田 進、小林春彦: 妊産婦の睡眠障害に関する調査研究. 精神医学 33: 775-780, 1991.
11. 小栗 貢、白川修一郎、阿住一雄. OSA睡眠調査表の開発. 精神医学 27: 791-799, 1985.
12. Petre-Quadens O, De Barsy AM, Devos J, Sfaello Z: Sleep in pregnancy: evidence of foetal-sleep characteristics. *J Neurol Sci* 4: 600-605, 1967.
13. Karacan I, Heine W, Agnew HW, Williams RL, Webb WB, Ross JJ: Characteristics of sleep patterns during late pregnancy and the postpartum

- periods. *Am J Obstet Gynecol* 101: 579-586, 1968.
14. Hertz G, Fast A, Feinsilver SH, Albertario CL, Schulman H, Fein A M: Sleep in normal late pregnancy. *Sleep* 15: 246-251, 1992.
15. Driver HS, Shapiro CM: Clinical research: a longitudinal study of sleep stages in young women during pregnancy and postpartum. *Sleep* 15: 449-453, 1992.
16. 本多和樹、井上昌次郎：雄ラットの睡眠パターンにおよぼす睡眠促進物質の効果。 *医器材研報* 15: 115-123, 1981.
17. Honda K, Inoué S: Establishment of a bioassay method for the sleep-promoting substance. *Rep Med Dent Eng* 12: 81-85, 1978.
18. Zhang SQ, Kimura M, Inoué S: Sleep patterns in cyclic and pseudopregnant rats. *Neurosci Lett* 193: 125-128, 1995.
19. Honda K, Komoda Y, Nishida S, Nagasaki H, Higashi A, Uchizono K, Inoué S: Uridine as an active component of sleep-promoting substance: its effects on nocturnal sleep in rats. *Neurosci Res* 1: 243-252, 1984.
20. Takahashi Y, Kipnis DM, Daughaday WH: Growth hormone secretion during sleep. *J Clin Invest* 47: 2079-2090, 1968.
21. Pawel MA, Sassin JF, Weitzman ED: The temporal relation between GHG release and sleep stage changes at nocturnal sleep onset in man. *Life Sci* 11: 587-593, 1972.
22. 高橋康郎、高橋清久：睡眠覚醒サイクルと内分泌機能。伊藤正男、入沢 宏、小幡邦彦、鳥居鎮夫、松尾 裕編：脳の統御機能、生体リズム、医歯薬出版、東京、pp117-129,1991.
23. Sassin JF, Frantz AG, Weitzman ED, Kapen S: Human prolactin: 24-hour pattern with increased release during sleep. *Science* 177: 1205-1207, 1972.
24. Parker DC, Rossman LG, Vanderlaan EF: Relation of sleep-entrained prolactin release to REM-nonREM cycles. *J Clin Endocrinol Metab* 38: 646-

651, 1974.

25. Van Cauter E, Désir D, Refetoff S, Spire J-P, Noël P, L'Hermite M, Robyn C, Copinschi G: The relationship between episodic variations of plasma prolactin and REM-non-REM cyclicity is an artifact. *J Clin Endocrinol Metab* 54: 70-75, 1982.
26. Désir D, Van Cauter E, L'Hermite M, Refetoff S, Jadot C, Caufriez A, Copinschi G, Robyn C: Effects of "jet lag" on hormonal patterns. III. Demonstration of an intrinsic circadian rhythmicity in plasma prolactin. *J Clin Endocrinol Metab* 55: 849-857, 1982.
27. Boyar R, Finkelstein J, Roffwarg H, Kapen S, Weitzman E, Hellman L: Synchronization of augmented luteinizing hormone secretion with sleep during puberty. *N Engl J Med* 287: 582-586, 1972.
28. Weitzman ED, Boyar RM, Kapen S, Hellman L: The relationship of sleep and sleep stages to neuroendocrine secretion and biological rhythms in man. *Recent Prog Horm Res* 31: 399-446, 1975.
29. Kapen S, Boyar R, Hellman L, Weitzman ED: The relationship of luteinizing hormone secretion to sleep in women during the early follicular phase: effects of sleep reversal and a prolonged three-hour sleep-wake schedule. *J Clin Endocrinol Metab* 42: 1031-1040, 1976.
30. Shaikh AA: Estrone and estradiol levels in the ovarian venous blood from rats during the estrous cycle and pregnancy. *Biol Reprod* 5: 297-307, 1971.
31. Regestein QR, Schiff I, Tulchinsky D, Ryan KJ: Relationships among estrogen-induced psychophysiological changes in hypogonadal women. *Psychosom Med* 43: 147-155, 1981.
32. Thomson J, Oswald I: Effect of oestrogen on the sleep, mood, and anxiety of menopausal women. *Br Med J* 2: 1317-1319, 1977.
33. Yamaoka S: Modification of circadian sleep rhythms by gonadal steroids

- and the neural mechanisms involved. *Brain Res* 185: 385-398, 1980.
34. Morishige WK, Pepe GJ, Rothchild I: Serum luteinizing hormone, prolactin and progesterone levels during pregnancy in the rat. *Endocrinology* 92: 1527-1530, 1973.
35. Selye H: Correlations between the chemical structure and the pharmacological actions of the steroids. *Endocrinology* 30: 437-453, 1942.
36. Mellon SH: Neurosteroids: biochemistry, modes of action, and clinical relevance. *J Clin Endocrinol Metab* 78: 1003-1008, 1994.
37. Baulieu EE, Robel P: Neurosteroids: A new brain function?. *J Steroid Biochem Molec Biol* 37: 395-403, 1990.
38. Steiger A, Trachsel L, Guldner J, Hemmeter U, Rothe B, Rupprecht R, Vedder H, Holsboer F: Neurosteroid pregnenolone induces sleep-EEG changes in man compatible with inverse agonistic GABA_A-receptor modulation. *Brain Res* 615: 267-274, 1993.
39. Lancel M, Crönlein TAM, Müller-Preub P, Holsboer F: Pregnenolone enhances EEG delta activity during non-rapid eye movement sleep in the rat, in contrast to midazolam. *Brain Res* 646: 85-94, 1994.
40. Corpéchet C, Young J, Calvel M, Wehrey C, Veltz JN, Touyer G, Mouren M, Prasad VVK, Banner C, Sjövall J, Baulieu EE, Robel P: Neurosteroids: 3 α -hydroxy-5 α -pregnan-20-one and its precursors in the brain, plasma, and steroidogenic glands of male and female rats. *Endocrinology* 133: 1003-1009, 1993.
41. Kofinas GD, Kofinas AD, Tavakoli FM: Maternal and fetal β -endorphin release in response to the stress of labor and delivery. *Am J Obstet Gynecol* 152: 56-59, 1985.
42. King C, Masserano JM, Codd E, Byrne WL: Effects of β -endorphin and morphine on the sleep-wakefulness behavior of cats. *Sleep* 4: 259-262, 1981.
43. Krueger JM: Somnogenic activity of immune response modifiers. *Trends*

Pharmacol Sci 11: 122-126, 1990.

44. Zepelin H, Rechtschaffen A: Mammalian sleep longevity and energy metabolism. *Brain Behav Evol* 10: 425-470, 1974.

45. Walker JM, Berger RJ: Sleep as an adaptation for energy conservation functionally related to hibernation and shallow torpor. *Prog Brain Res* 53: 255-278, 1980.

46. Berger RJ, Palca JW, Walker JM, Phillips NH: Correlations between body temperatures, metabolic rate and slow wave sleep in humans. *Neurosci Lett* 86: 230-234, 1988.

47. Heller HC, Glotzbach SF: Interrelation between sleep and temperature regulation. *Advances in Physiological Sciences*, vol. 18, Environmental, Physiology (eds. Obál F, Benedek G), pp.121-128, Pergamon Press, 1980.

48. Krieger J: Breathing during sleep in normal subjects. In Kryger MH, Roth T, Dement WC (Eds.): *Principles and practice of sleep medicine*. WB Saunders, Philadelphia: pp.257-268, 1989.

49. Snyder F, Hobson A, Morrison DF, Goldfrank F: Changes in respiration, heart rate, and systolic blood pressure in human sleep. *J Appl Physiol* 19: 417-422, 1964.

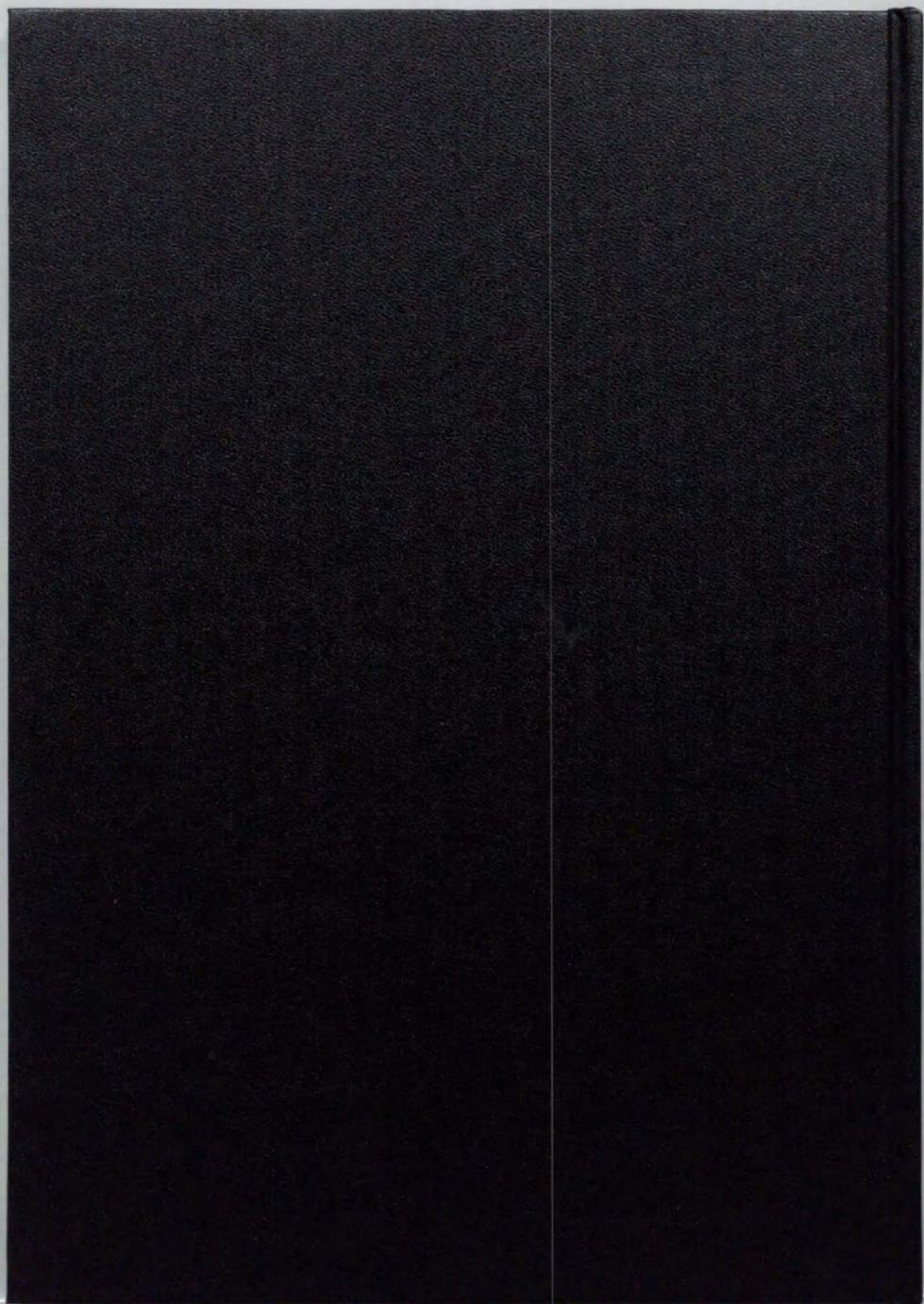
50. Parmeggiani PI, Cevolani A, Azzaroni A, Ferrari G: Thermosensitivity of anterior hypothalamic-preoptic neurons during waking-sleeping cycle: a study in brain functional states. *Brain Res* 415: 79-89, 1987.

51. Szymusiak R, Satinoff E: Maximal REM sleep time defines a narrow thermoneural zone than does minimal metabolic rate. *Physiol Behav* 26: 687-690, 1981.

52. Reite ML, Pegram GV: Cortical temperature during paradoxical sleep in the monkey. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 25:36-41,1968.

53. Alföldi P, Rubicsek G, Cserni G, Obál F: Brain and core temperature and peripheral vasomotion during sleep and wakefulness at various ambient

temperatures in the rat. *Pflügers Archiv* 417: 336-341, 1990.





Kodak Color Control Patches

Blue Cyan Green Yellow Red Magenta White 3/Color Black

© Kodak, 2007 TM, Kodak

Kodak Gray Scale



© Kodak, 2007 TM, Kodak

A 1 2 3 4 5 6 M 8 9 10 11 12 13 14 15 B 17 18 19