



宮内 哲

## 脳波黎明期における Loomis の知られざる功績 — Alfred Loomis, the last amateur scientist who built the Palace of Science — その3

宮内 哲

**要旨** その3では、Loomis が最初に発見、命名した K-complex について、その歴史的な経緯と、K-complex の“K”の由来を説明する。さらに Steriade と Amzica による slow oscillation の発見を端緒として、K-complex が脳の微小神経回路と脳波の生成メカニズムの観点から、再び脚光を浴びていることを解説する。

**Key Words** : K-complex, slow oscillation, down-state, NREM sleep

### 3. K-complex

#### 3.1 K-complex とは

Loomis は最初に K-complex について報告した 1938 年の論文で以下のように記述している<sup>1)</sup>。

- ・睡眠段階が State C (N2) に達すると、音刺激やその他の感覚刺激によって、“K wave”あるいは“K-complex”と名付けた特徴的な大きな電位変化が生じる。この電位は State B (N1) の後半から生じ、最初に陰性成分、次に陽性成分が出現する。振幅は 200~300  $\mu\text{V}$ 、持続時間は約 1 秒で、陽性成分のピークは音刺激開始後、約 750 ms で出現するが、自発性にも出現する。陽性成分に重畳して 14-8 Hz の成分が出現し、その後にはしばしばデルタ波が出現する (図 1)。
- ・30 秒間ごとに音刺激を提示し、音刺激が聞こえたら右手のバルブを握るように教示すると、しばしば音刺激よりも前に出現する (筆者が調べた限りでは、この結果を追試で確認した研究はないが、後述する K-complex と down-state の関係を考えてと極めて興

味深い)。

- ・K-complex の解釈は難しく、さらなる研究を必要とするが、K-complex の振幅と持続時間は State D, E (N3) のデルタ波と同じなので、デルタ波の forerunner かもしれない。

現在では、K-complex は「睡眠段階 2 以降で前頭優位に出現する、背景脳波から際立つ持続時間 0.5 秒以上の陰性-陽性波」と定義されており<sup>2)</sup>、健常者の頭皮脳波で最大の振幅と (200~300  $\mu\text{V}$ )、後述する slow oscillation を除けば最長の持続時間 (0.5~2 秒) を持つ波形である。生後 5~6 か月で出現し始め<sup>3,4)</sup>、高齢者では出現頻度、振幅共に漸減する<sup>5,6)</sup>。NREM 睡眠時の聴覚刺激に対する加算平均によって、P200 (あるいは P250)、N300 (あるいは N350)、(P400)、N550、P900、N1500、P1900 などの成分が同定されている (図 2)<sup>7)</sup>、これらの中で、N300 は stage N1 から出現する頭頂部鋭波 (vertex sharp wave : VSW あるいは hump) と同じ成分で、頭頂領域で高振幅を示すのに対して、N550、P900 は前頭領域優位に出現する<sup>8)</sup>。視覚・聴覚・触覚刺激など、感覚モダリティに依存せずに非特異的に誘発される<sup>3,9)</sup>、P200 には刺激の感覚モダリ

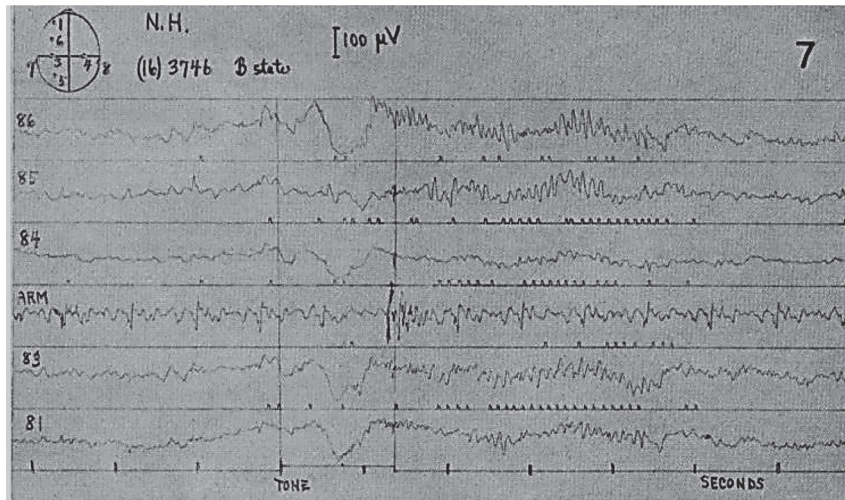


図1 Loomisが報告した最初のK-complex

右耳を基準部位として、上から順番に、左前頭、左後頭、右中心部、腕の筋電図、左中心部、左前頭極（おそらく眼球運動記録用）の脳波。上がプラス、下がマイナス。三段目の右中心部からの脳波は、ゲインを半分にしている。二本の縦線の間で音刺激が呈示され、K-complexが出現している。刺激呈示から1秒後に被験者が押しボタンを押すことにより、筋電図が混入し、その後アルファ波が出現している。文献1より引用。

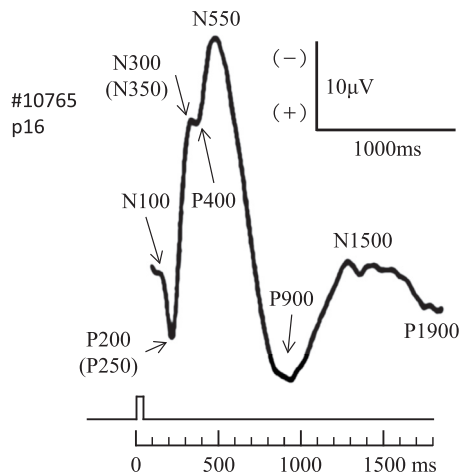


図2 stage N2で呈示した1000 Hz, 85 dB (持続時間10 ms)の聴覚刺激に対する加算平均波形 (Cz) と潜時 (N=500) 文献54より改訂。

ティに特異的な成分も含まれている<sup>9,10</sup>。自発性にも誘発性にも出現するが、Niiyamaらは、自発性K-complexを誘発性K-complexのN300に相当する成分の頂点で揃えて加算平均することにより、自発性K-complexにも誘発性K-complexのN100, P200に相当する成分があることを明らかにしている<sup>11</sup>。また中性的な刺激よりも被験者の名前<sup>12-14</sup>、odd-ball paradigmでの偏奇刺激 (rare stimulus)<sup>15</sup>、睡眠前の覚醒時に条件付けされた刺激<sup>13</sup>の方が高率に高振幅のK-complexが

誘発されることから、以前の睡眠関連の教科書では、睡眠中でも外的刺激に対する弁別能力が維持されていることを示す知見として記述された。

### 3.2 K-complexの名前の由来

“K-complex”の“K”が何を意味するのか？これは脳波を学んだ者ならば誰でも一度は疑問に思うことだろう。Loomisの脳波に関する全ての論文を調べたが、睡眠紡錘波 (spindle) に関しては、1935年の最初の論文で“The amplitude builds regularly to a maximum and then falls regularly so that we have designated these “spindles,” because of their appearance in the record.”<sup>16</sup>と明確に書かれていた。しかしK-complexに関しては、1938年の論文で唐突に“A very characteristic response which we call the K wave or complex appears in some states of sleep, either spontaneously or as the result of stimulation.”<sup>17</sup>と書かれているだけで、“K”の由来はどこにも書かれていなかった。

筆者が知る限り、“K”の由来には以下の三つの説がある。

①円弧を描くインク書きガルバノメーターで記録紙の掃引速度が遅い場合、「K-complexの波形が“k”の文字に見える」と言われれば見えなくもない。筆者もそう考えていたし、Buzsakiの“Rhythms of the

brain”<sup>17)</sup>にも同様の記述があるが、出典は書かれていない。

②被験者が眠っている部屋のドアをノック (knock) した際に出現したので、“knock”の“K”。この説は、現時点で最も詳細で包括的な K-complex の総説や<sup>18)</sup>、1970年代から K-complex の研究を続けているハンガリーの Peter Halasz の著書にも書かれているが<sup>3)</sup>、やはり出典が書かれていない。Halasz に改めて問い合わせたところ「若い頃に指導教授から、そう聞いた。出典はわからない」とのことだった。共同研究者の Davis が筆頭著者の 1939 年の論文では、睡眠中の音刺激として“clicks”あるいは“knocks”を用いたという記述があるが、K-complex の命名との関連は書かれていない<sup>19)</sup>。

③共同研究者の Davis の述懐によれば、「思いつくままに、アルファベットの中で、できる限り意味を持たなくて発音しやすい文字を使った」<sup>20)</sup>。この説の出典となる資料を手に入れたところ、Davis が講演の中で、“I am often asked ‘why K-complex?’ Alfred told me that he chose that term because it was completely arbitrary and had no connotations, either physiological or anatomical. (I think that another reason, not mentioned, was that the name is easy to say.)”と語っていた<sup>21)</sup>。

したがって③が正しいということになるが、「思いつくままに、できる限り意味を持たなくて発音しやすい文字」と言うのが何とも曖昧で、「それにしても何故“K”？」と腑に落ちなかった。その後、世界的なフィルム・写真用品メーカーで、Loomis が暗室下での被験者の撮影に使用したカメラとフィルムを製造したコダック (Kodak) 社の名前にも“k”の文字が二つ入っていることに気がついた。社名の由来について調べると、1888年に会社名を決める際に、創業者の George Eastman (1854-1932) がアルファベットの中で鋭くて力強い響きがある“k”の文字が好きで、“k”を最初と最後に置き、短くて他の意味を持たない造語として考えた<sup>22)</sup>。さらに推測を重ねるならば、物理学にも正体不明の“K”がいる。この“K”も、「その2」の「2.5ヒトの睡眠段階の分類に関する研究」で述べたように、Loomis が研究所に招いた物理学者 Bohr が考えた原子模型と関連がある。Bohr の原子模型では、最も内

側の電子の軌道は K-shell (K 殻) と呼ばれる。その外側の軌道 (L-shell) と合わせて、それぞれ B, A と呼ばれていたが、1911年に Barkla が、将来さらに内側や外側の軌道が発見された場合を考慮してアルファベットの中央付近の文字から付け直した<sup>23)</sup>。K-complex の“K”も、Loomis が同じような理由で選んだのかもしれない\*1。

### 3.3 K-complex に関する論争

K-complex の生理学的意義に関しては、完全に相反する説が 1950 年代から議論されてきた。すなわち

①K-complex に伴って心拍の増加、血圧の上昇などの交感神経系の活動や呼吸の変化などが見られ<sup>24,25)</sup>、しばしば体動や歯ぎしりなども出現することから<sup>26)</sup>、K-complex は睡眠中の外的・内的刺激によって誘発された (行動的な覚醒には至らない、一過性の) 興奮性の脳活動を反映している。

②K-complex の出現に続いて、しばしば徐波睡眠時の高振幅徐波が出現すること<sup>1,27)</sup>、睡眠時デルタ波が優勢な睡眠前半の NREM 睡眠の方が出現頻度が高く、さらに徐波睡眠の前の stage 2 の方が、REM 睡眠の前の stage 2 よりも K-complex が頻繁に出現することから<sup>28)</sup>、K-complex は徐波睡眠時のデルタ波の forerunner、あるいは睡眠中の刺激に対して睡眠維持に関与する抑制性の脳活動を反映している。

③①と②の折衷案として、spindle を伴わない K-complex の後に覚醒が生じやすいことから、K-complex の徐波成分は興奮性、spindle は抑制性の脳活動を反映している<sup>29,30)</sup>。長年にわたって K-complex の研究を続けている Halasz も、K-complex には NREM 睡眠中の刺激に対する覚醒反応と、その後に徐波を生成して睡眠を維持させる二つの側面 (Janus-faced) があることを指摘している<sup>3,18,31)</sup>。

と考える説がある。いずれにせよ 1980 年代までは、K-complex はヒトの NREM 睡眠時の頭皮脳波上に出現する外的・内的刺激に対する反応としての脳活動と

\*1 心電図の P, Q, R, S 波は、心電計を発明した Einthoven による命名だが、なぜ P から始まっているのか？ もともとは A, B, C, D が用いられていたが、当時は毛細管電流計で計測された波形から計算によって正確な波形を求めていた。Einthoven が計算前と計算後の波形を区別し、新たな波形成分が発見された時のためにアルファベットの中頃の P, Q, R, S を用いた。なぜ P からかという、デカルト座標系において曲線上の一点を表すのに“P”を用いていたからとする説が有力である<sup>51)</sup>。

いう限定された分野での研究テーマに過ぎなかった。ところが次節で述べるように、SteriadeとAmzicaが1990年代に行った睡眠時脳活動に関する一連の神経生理学的研究をきっかけとして、K-complexは脳の微小神経回路と脳波の生成メカニズム、さらには睡眠時のmemory consolidation、睡眠や麻酔に伴う意識消失との関連など、脳神経科学における最先端の研究テーマとして脚光を浴びることになった。

### 3.4 K-complex と slow oscillation

Steriadeは麻酔下のネコで、視床皮質ループを形成する視床のニューロン (thalamocortical neuron) と大脳皮質のニューロン (corticothalamic neuron)、それぞれのニューロンの軸索側枝を受けて視床ニューロンに対して抑制的に投射している視床網様核ニューロン (thalamic reticular nucleus) の単一神経細胞活動 (single unit activity: SUA) と皮質脳波 (electrocorticograph: ECoG) を同時記録した。そして睡眠時の膜電位の過分極状態での低閾値カルシウムチャネル ( $\text{Ca}^{2+}$ ) の活性化と、それによって引き起こされるナトリウム ( $\text{Na}^+$ )・カリウム ( $\text{K}^+$ ) チャネルの活性化に基づいて spindle と睡眠時デルタ波の発生機序を明らかにするとともに、NREM睡眠ではデルタ波よりも遅い周波数 (0.2~1 Hz) のリズムがあることを発見し、slow oscillation と名づけた<sup>32~34)\*2</sup>。さらに共同研究者のAmzicaは、K-complexはslow oscillationの切り替わりに対応して出現する、基本的には自発性の現象であると主張した<sup>35~38)</sup>。すなわち、

- ・大脳皮質ニューロンの膜電位は、NREM睡眠時および麻酔時には脳幹網様核 (脚橋被蓋核および外背側被蓋核) やマイネルト基底核からの入力減少によって過分極に偏位する。しかし一定の過分極状態が持続するのではなく、膜電位が比較的深くて自発性の活動電位が出現しない状態と (down-state) と、比較的浅くて自発性の活動電位が群発する状態 (up-state) が0.2~1 Hzの周波数で交互に出現する<sup>\*3</sup>。このslow oscillationは、視床を切除した大脳皮質でも

発生するが、大脳皮質を切除した視床では発生しないため、大脳皮質の錐体細胞同士の反回性興奮と介在ニューロンを介した反回性抑制による皮質内在性の活動と考えられる。また皮質のニューロンとグリア細胞の電位を同時に記録すると、down state から up state への移行はニューロンの電位変動が先行するが、up state から down state への移行はグリア細胞の電位変動が先行することから、グリア細胞も slow oscillation の発生に参与している<sup>39)</sup>。

- ・K-complexの主要な陰性成分 (N550) はslow oscillationのdown-stateに対応し、その後にはしばしばspindleが重畳する陽性成分は、down-stateからup-stateへの切り替わりに対応して出現する。したがってK-complexは、基本的には、外界からの刺激や自己受容性の刺激によって出現する誘発性の脳活動ではなく、皮質内在性のslow oscillationに伴って自発性・周期的に出現する現象である。
- ・睡眠段階N1で出現するVSWがNREM睡眠時のslow oscillation (down-state)の始まりを示し、膜電位がさらに過分極するにしたがってup-stateの持続時間が短縮し、より広汎な領域で同期したdown-stateが生じるようになるとK-complexが出現する。K-complexの陽性成分にspindleが伴うかどうかとも、down-stateの過分極の程度に依存し、中等度の過分極ではspindleが出現し、より深い過分極ではデルタ波が出現する<sup>36)</sup>。

### 3.5 K-complex に関する新たな論争

SteriadeとAmzicaの詳細な神経生理学的研究とslow oscillationの発見により、K-complexの長年の論争に決着がついたかに思われた。しかしSteriadeとAmzicaの説明では、slow oscillationと刺激に対する誘発性K-complexの関係が明らかではなく、またヒトではK-complexが明確な周期性を持って出現することは稀である。Cashら(2009)は、ヒトで脳波と局所フィールド電位 (local field potential: LFP)、マルチニューロン活動 (multiple unit activity: MUA) を同時計測した。その結果、デルタ波が優勢な徐波睡眠ではup-stateとdown-stateが交互に出現するのに対して、K-complexの場合は、自発性でも誘発性でも、その前後に明確なup-stateが出現せず、K-complexの陰性成分 (N550) に同期して皮質の広範な領域でニューロン

\*2 近年、up-stateとdown-stateは、NREM睡眠時や麻酔時だけでなく、覚醒時にも出現することが報告されているが<sup>52,53)</sup>、本稿ではNREM睡眠時と麻酔時に出現するslow oscillationについて述べる。

\*3 down-stateとup-stateは、研究者によってさまざまな呼称が使われている。down-stateはsilent state, deactivated state, OFF-periodなど、up-stateはactive state, activated stateなど。

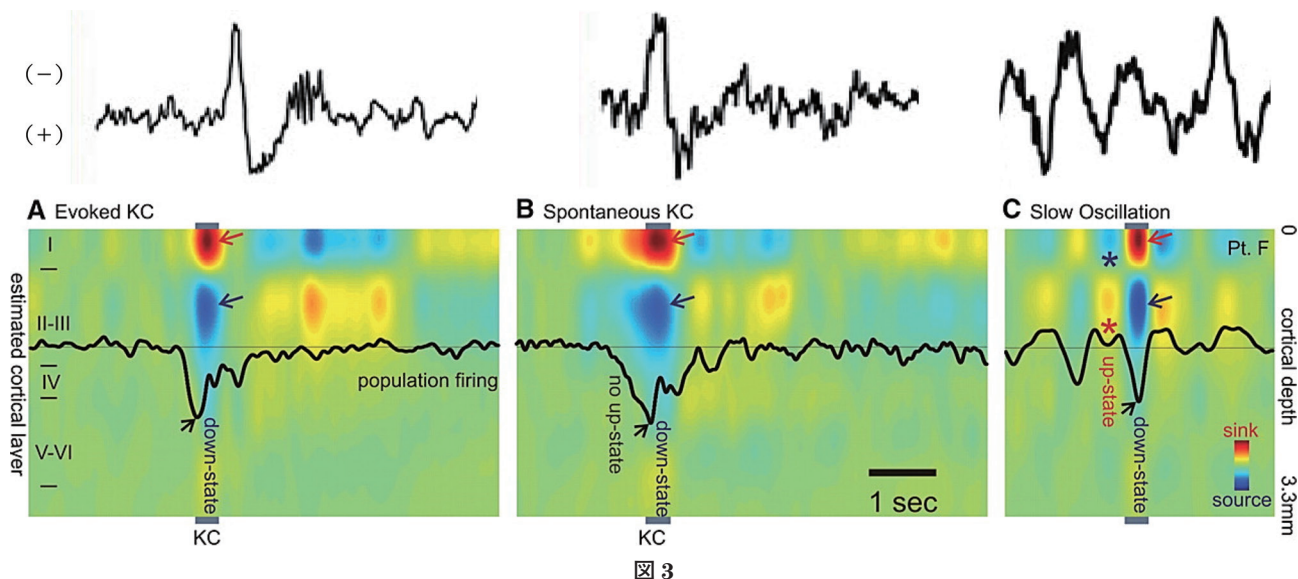


図 3

上段：聴覚刺激による誘発性 K-complex (睡眠段階 2)，自発性 K-complex (睡眠段階 2)，slow oscillation (睡眠段階 3-4)。下段：LFP による電流源密度推定とニューロンの発火頻度 (multi unit activity, 黒の実線)。K-complex の陰性成分の出現に伴って、II~III 層に source (青)，I 層に sink (赤) が形成されるとともに、ニューロンの発火頻度 (黒の実線) が減少している。Slow oscillation (C) では、down-state と up-state が交互に出現しているが、K-complex では (A, B)，直前の up-state がなく、down-state が単独で生じている。文献 3 と 40 の図を合成。上段と下段のタイムスケールは、ほぼ揃えてあるが同じではない。

の発火頻度が減少していることから (図 3)，K-complex は slow oscillation とは独立に down-state が一過性に出現する抑制性の活動であり，NREM 睡眠中の内因性・外因性の刺激に対して皮質の活動を抑制し，睡眠を維持する現象であると主張した<sup>40)</sup>。

この論文に対して Amzica は，Cash らが K-complex の陽性成分を無視して陰性成分だけを解析しているのは片手落ちであり，それまでの主張通り，K-complex の陰性成分と陽性成分は皮質ニューロンの膜電位が過分極に偏位した際に出現する大脳皮質内在性の slow oscillation の down-state と up-state を反映した活動であると批判した<sup>41)</sup>。しかし Cash ら (2010) は，Amzica と Steriade の slow oscillation と K-complex に関する論文ではヒトの頭皮脳波の K-complex の極性表示が

<sup>\*4</sup> Steriade と Amzica の slow oscillation に関する一連の論文に載っているヒトの頭皮脳波の K-complex の極性表示が逆ではないかという疑問は，筆者も 1990 年代から持っていた。2003 年に REM 睡眠発見 50 周年を記念してシカゴで国際睡眠学会 (the APSS 17th Annual Meeting) が開催され (1953 年に REM 睡眠を発見した Aserinsky と Kleitman の当時の所属がシカゴ大学だった)，Steriade が slow oscillation に関する特別講演を行った。講演の直後に，1970 年代に mu 波のバイオフィードバックを行った研究で有名な Serman と一緒に直接 Steriade に質問して確認しようとした。しかし講演後の Steriade は，Hobson を始めとする多くの著名な研究者に囲まれていて，近寄ることができなかった。Steriade は 2006 年に亡くなった。

逆になっていることを指摘するとともに<sup>42)\*4)</sup>，被験者を追加し，ネットワークモデルによるシミュレーションも行つて，K-complex は slow oscillation とは別に発生する down-state であると反論した<sup>43,44)</sup>。Cash (2010) が指摘しているように，Amzica と Steriade の一連の論文では，ヒトの頭皮脳波の K-complex の極性が実際とは逆になっている (図 4，引用文献 35 の図 1A，引用文献 37 の図 2A など)。LFP として記録される K-complex は，皮質の layer II~III で sink を形成し，頭皮あるいは皮質表層と深部 (0.5 mm 以上) では極性が逆転するために混乱が生じたのだろうが<sup>36)</sup>，slow oscillation に関する論文では，頭皮脳波，皮質表層の脳波について記述しているのか，皮質深部の脳波について記述しているのかを絶えず意識しながら読む必要がある。例えば，上述した現時点で K-complex に関する最も詳細で包括的な Colrain の総説でも，K-complex の陰性成分が depolarization (up-state)，陽性成分が down-state に対応するとの記述がある<sup>18)</sup> (p. 268)。この記述は“Animal studies”という見出しで始まるパラグラフの中にあるので，深部脳波で考えれば間違いではないが，極めて誤解を招きやすい。

また Amzica と Steriade の論文では，ヒトの頭皮脳

## HUMAN - SLEEP

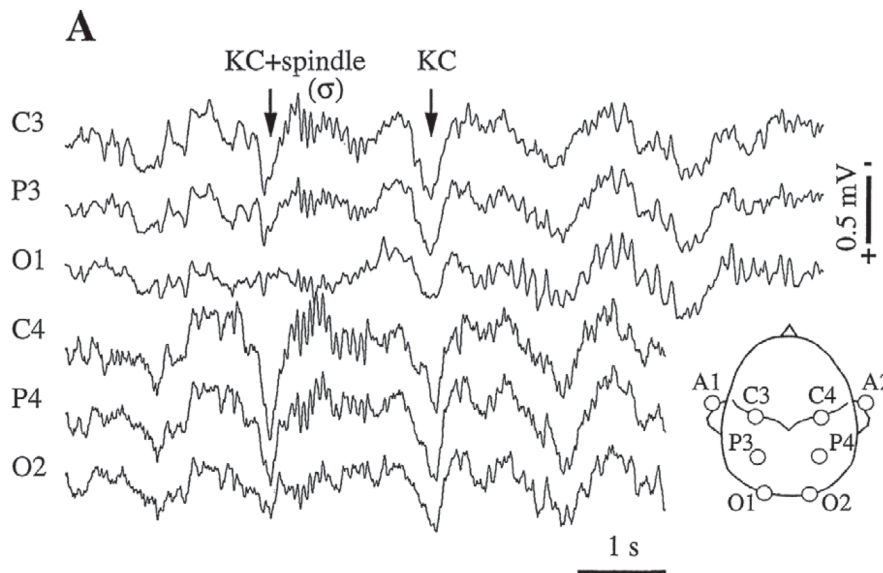


図4 Amzica と Steriade の論文のヒトの K-complex

右端に、上がマイナス、下がプラスという表示があるが、明らかに逆である (Amzica and Steriade, 1997)。Steriade と Amzica による多くの論文に同様の図が掲載されている。文献 35 より引用。

波での K-complex の出現がネコの睡眠時・麻酔下ほど周期的ではない理由の一つとして、「ヒトの睡眠研究での脳波記録は多くの場合双極導出を用いているが、K-complex は広汎性に出現するので、双極導出では K-complex の振幅が低くなったり、極性が曖昧になる」ことを挙げている<sup>36,38)</sup>。しかしヒトの睡眠研究での脳波記録は、多くの場合単極導出である。slow oscillation の起源に関しても、Steriade と Amzica は NREM 睡眠時の皮質ニューロンの過分極に伴う皮質内因性の活動と考えている。しかし皮質だけでなく、視床および視床網様核にも slow oscillation の発生に関与する oscillator があるとする説や<sup>45,46)</sup>、脳幹の関与を示唆する知見もあり<sup>47)</sup>、未だ確定していない<sup>46,48,49)</sup>。

このように Steriade と Amzica による slow oscillation と K-complex に関する一連の論文には間違いや未解決な点も多くある。しかし slow oscillation という NREM 睡眠時の自発性脳活動を発見し、それをヒトの睡眠時の頭皮脳波 (spindle, 睡眠時デルタ波, K-complex) と関連付けたことが、Wilson と McNaughton によるラットの場所細胞での睡眠時のリプレイの発見と結びついて<sup>50)</sup>、現在の睡眠研究の隆盛につながったことは間違いない。また、これまで多少の関連は指摘さ

れつつも、独立した現象として考えられてきたヒトの頭皮脳波で睡眠時に出現する VSW, K-complex と spindle, 睡眠時デルタ波を、視床、視床網様核、皮質ニューロンの詳細な記録に基づく NREM 睡眠時の slow oscillation の発生、増強という単一の神経生理学的メカニズムで説明した点も画期的である<sup>36)</sup>。K-complex と slow oscillation に関する論争の決着もまだついていないが、K-complex の主要な陰性成分 (N550) が大脳皮質の広汎な領域でニューロンの発火が減少する down-state を反映し、down-state から up-state への移行時に K-complex が出現するという点では一致しており、近年は K-complex 出現時の down-state と memory consolidation, さらに睡眠に伴う意識の低下・消失との関連が議論されている。

## 謝辞

Bohr の原子模型に関して梅原広明氏、田中秀吉氏 (情報通信研究機構) との議論で多くの示唆を得た。執筆にあたり、加藤誠氏 (情報通信研究機構) の協力を得た。資料の収集にあたり佐藤佳代氏 (東京大学教育学部)、小川景子氏 (広島大学総合科学部)、小笠原史織氏 (九州大学医学部) の協力を得た。また英文資料

の翻訳に際して翻訳家の岡友子氏の協力を得た。Davis の講演資料と動画を送ってくれた Mr. Philip Skroska (Bernard Becker Medical Library, Washington University) に感謝する。

#### 文献

- 1) Loomis AL, Harvey EN, Garret A: Distribution of disturbance-patterns in the human electroencephalogram, with special reference to sleep. *J Neurophysiol* 1(5): 413-430, 1938.
- 2) Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson A, et al: *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events Rules, Terminology and Technical Specifications*. American Academy of Sleep Medicine, Westchester, IL, 2007.
- 3) Halász P, Bódizs R: *Dynamic Structure of NREM Sleep*, Springer, London, 2013.
- 4) Metcalf D, Mondale J, Butler F: Ontogenesis of spontaneous K-complexes. *Psychophysiology* 8: 340-347, 1971.
- 5) Crowley K, Trinder J, Kim Y, et al: The effects of normal aging on sleep spindle and K-complex production. *Clin Neurophysiol* 113: 1615-1622, 2002.
- 6) Crowley K, Trinder J, Colrain IM: An examination of evoked K-complex amplitude and frequency of occurrence in the elderly. *J Sleep Res* 11: 129-140, 2002.
- 7) Ujszászi J, Halász P: Long latency evoked potential components in human slow wave sleep. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 69: 516-522, 1988.
- 8) Bastien CH, Crowley KE, Colrain IM: Evoked potential components unique to non-REM sleep: relationship to evoked K-complexes and vertex sharp waves. *Int J Psychophysiol* 46: 257-274, 2002.
- 9) Riedner BA, Hulse BK, Murphy MJ, et al: Temporal dynamics of cortical sources underlying spontaneous and peripherally evoked slow waves. *Prog Brain Res* 193: 201-218, 2011.
- 10) Laurino M, Menicucci D, Piarulli A, et al: Disentangling different functional roles of evoked K-complex components: Mapping the sleeping brain while quenching sensory processing. *Neuroimage* 86: 433-445, 2014.
- 11) Niiyama Y, Satoh N, Kutsuzawa O, et al: Electrophysiological evidence suggesting that sensory stimuli of unknown origin induce spontaneous K-complexes. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 98: 394-400, 1996.
- 12) Oswald I, Taylor AM, Treisman M: Discriminative responses to stimulation during human sleep. *Brain* 83: 440-452, 1960.
- 13) Beh HC, Barratt PE: Discrimination and conditioning during sleep as indicated by the electroencephalogram. *Science* 147: 170-171, 1965.
- 14) Perrin F, Garcia-Larrea L, Mauguiere F, et al: A differential brain response to the subject's own name persists during sleep. *Clin Neurophysiol* 110: 2153-2164, 1999.
- 15) Niiyama Y, Fushimi M, Sekine A, et al: K-complex evoked in NREM sleep is accompanied by a slow negative potential related to cognitive process. *Clin Neurophysiol* 95: 27-33, 1995.
- 16) Loomis AL, Harvey EN, Hobart G: Potential rhythms of the cerebral cortex during sleep. *Science* 81: 597-598, 1935.
- 17) Buzsáki G: *Rhythms of the Brain*. Oxford University Press, New York, p 196, 2006 (谷垣暁美訳: 脳のリズム. みすず書房, 2019).
- 18) Colrain IM: The K-complex: a 7-decade history. *Sleep* 28(2): 255-273, 2005.
- 19) Davis H, Davis PA, Loomis AL, et al: Electrical reactions of the human brain to auditory stimulation during sleep. *J Neurophysiol* 2(6): 500-514, 1939.
- 20) 一条貞雄: K コンプレックスの由来. *臨床脳波* 23: 309-311, 1979.
- 21) Davis H: Sleep in the Tuxedo park laboratory (The American discoverer of the Human EEG: Alfred L. Loomis), 1979. 文献 20 では, 1979 年ではなく, 1977 年の講演の資料が引用されているが, おそらく同じような講演の資料だと思われる. その 2, 文献 3) の注を参照.
- 22) Brayer E: *George Eastman. A Biography*. University of Rochester Press, Rochester, New York, p 63, 2006.
- 23) Barkla CG: XXXIX. The spectra of the fluorescent Röntgen radiations. *The London, Edinburgh, and Dublin Philosophical Magazine and Journal of Science: Series 6* 22: 396-412, 1911.
- 24) Johnson LC, Karpan WE: Autonomic correlates of the spontaneous K-complex. *Psychophysiology* 4(4): 444-452, 1968.
- 25) Okada H, Iwase S, Mano T, et al: Changes in muscle sympathetic nerve activity during sleep in humans. *Neurology* 41: 1961-1966, 1991.
- 26) Sassin J, Johnson L: Body motility during sleep and its relation to the K-complex. *Exp Neurol* 22: 133-144, 1968.
- 27) Forget D, Morin C, Bastien C: The role of the spontaneous and evoked K-complex in good-sleeper controls and in individuals with insomnia. *Sleep* 34: 1251-1260, 2011.
- 28) De Gennaro L, Ferrara M, Bertini M: The spontaneous K-complex during stage 2 sleep: is it the 'forerunner' of delta waves? *Neuroscience Letters* 291: 41-43, 2000.
- 29) Ehrhart J, Ehrhart M, Muzet A, et al: K-complexes and sleep spindles before transient activation during sleep. *Sleep* 4: 400-407, 1981.
- 30) Naitoh P, Antony-Baas V, Muzet A, et al: Dynamic relation of sleep spindles and K-complexes to spontaneous phasic arousal in sleeping human subjects. *Sleep* 5: 58-72, 1982.
- 31) Halasz P: K-complex, a reactive EEG graphoelement of NREM sleep: an old chap in a new garment. *Sleep Medicine Reviews* 5: 391-412, 2005.
- 32) Steriade M, Nunez A, Amzica F: A novel slow (<1 Hz)

- oscillation of neocortical neurons in vivo: depolarizing and hyperpolarizing components. *J Neurosci* 13: 3252-3265, 1993.
- 33) Steriade M, Nunez A, Amzica F: Intracellular analysis of relations between the slow (<1 Hz) neocortical oscillation and other sleep rhythms of the electroencephalogram. *J Neurosci* 13: 3266-3283, 1993.
  - 34) Steriade M, Contreras D, CurRò Dossi R, et al: The slow (<1 Hz) oscillation in reticular thalamic and thalamocortical neurons: scenario of sleep rhythm generation in interacting thalamic and neocortical networks. *J Neurosci* 13: 3284-3299, 1993.
  - 35) Amzica F, Steriade M: The K-complex: Its slow (<1-Hz) rhythmicity and relation to delta waves. *Neurology* 49: 952-959, 1997.
  - 36) Amzica F, Steriade M: Cellular substrates and laminar profile of sleep K-complex. *Neuroscience* 82: 671-686, 1998.
  - 37) Steriade M, Amzica F: Slow sleep oscillation, rhythmic K-complexes, and their paroxysmal developments. *J Sleep Res* 7: 30-35, 1998.
  - 38) Amzica F, Steriade M: The functional significance of K-complexes. *Sleep Medicine Reviews* 6: 139-149, 2002.
  - 39) Amzica F, Massimini M: Glial and neuronal interactions during slow wave and paroxysmal activities in the neocortex. *Cereb Cortex* 12: 1101-1113, 2002.
  - 40) Cash S, Halgren E, Dehghani N, et al: The human K-complex represents an isolated cortical down-state. *Science* 324: 1084-1087, 2009.
  - 41) Amzica F: Comment on "The human K-complex represents an isolated cortical down-state". *Science* 330: 35-35, 2010.
  - 42) Cash S, Halgren E, Dehghani N, et al: Response to comment on "The human K-complex represents an isolated cortical down-state". *Science* 330: 35b-35b, 2010.
  - 43) MaK-McCully R, Deiss S, Rosen B, et al: Synchronization of isolated downstates (K-complexes) may be caused by cortically-induced disruption of thalamic spindling. *Plos Computational Biology* 10(9): e1003855, 2014.
  - 44) Mak-McCully RA, Rosen BQ, Rolland M, et al: Distribution, amplitude, incidence, co-occurrence, and propagation of human K-complexes in focal transcortical recordings. *eNeuro* 2(4): 1-26, 2015.
  - 45) Crunelli V, Hughes SW: The slow (<1 Hz) rhythm of non-REM sleep: a dialogue between three cardinal oscillators. *Nature Neuroscience* 13: 9-17, 2010.
  - 46) Neske G: The slow oscillation in cortical and thalamic networks: Mechanisms and functions. *Frontiers in Neural Circuits* 9: 1-25, 2016.
  - 47) Kohsaka S, Sakai T, Kohsaka M, et al: Activation of the brainstem precedes and outlasts the K-complex in humans. *Neuroscience* 202: 243-251, 2012.
  - 48) Buzsáki G, Anastassiou CA, Koch C: The origin of extracellular fields and currents—EEG, ECoG, LFP and spikes. *Nature Reviews Neuroscience* 13: 407-420, 2012.
  - 49) Rasch B, Born J: About sleep's role in memory. *Physiol Rev* 93: 681-766, 2013.
  - 50) Wilson MA, McNaughton BL: Reactivation of hippocampal ensemble memories during sleep. *Science* 265: 676-678, 1994.
  - 51) Hurst JW: Naming of the waves in the ECG, with a brief account of their genesis. *Circulation* 98: 1937-1942, 1998.
  - 52) Poulet JF, Petersen CC: Internal brain state regulates membrane potential synchrony in barrel cortex of behaving mice. *Nature* 454: 881-885, 2008.
  - 53) Haider B, McCormick D: Rapid neocortical dynamics: cellular and network mechanisms. *Neuron* 62: 171-189, 2009.
  - 54) 宮内 哲 : 睡眠紡錘波の生理心理学的研究 (Evoked K-complexes and averaged evoked potentials to spindle-synchronous and spindle-asynchronous tones of varying intensity during stage 2 sleep). 早稲田大学文学研究科修士論文 1981.