

## ラットの三叉神経脊髄路核尾側核および網様亜核の侵害受容細胞に対する扁桃体条件刺激の抑制効果

村田純一郎, 松本 範雄\*

岩手医科大学歯学部歯科矯正学講座

(主任: 三浦 廣行 教授)

\*岩手医科大学歯学部口腔生理学講座

(主任: 北田 泰之 教授)

(受付: 2002年10月28日)

(受理: 2002年11月21日)

**Abstract :** We have shown that conditioning stimulation of the amygdaloid nucleus has an inhibitory effect on the nociceptive responses of the somatosensory cortex. The purpose of this study is to investigate whether amygdaloid conditioning stimulation exerts influence on the nociceptive neurons in the medullary dorsal horn in the rat.

The animals were anesthetized with  $N_2O-O_2$  (2 : 1) and 0.5%-halothane, and immobilized with pancuronium bromide. The peripheral test stimulus (a single rectangular pulse of 2.0 msec in duration) was applied to the receptive field of nociceptive neurons, and the ipsilateral amygdaloid conditioning stimulation were trains of 33 pulses (0.5 msec in duration, 300  $\mu A$ ) delivered at 330Hz. Fifty-five WDR neurons were distributed in the superficial layers of the caudal nucleus and diffusely throughout the reticular subnucleus, whereas most of NS neurons (13/17) were distributed in the dorsal part of reticular subnucleus. The conditioning stimulation in the central nucleus, basomedial nucleus and basolateral nucleus, markedly inhibited the activities in 24 of 43 nociceptive neurons. The inhibitory effect was  $45.3 \pm 16.1\%$  ( $n=24$ ) at maximum. The conditioning stimulation had almost no effect on the discharges of non-nociceptive neurons. In contrast, the conditioning stimulation in the lateral amygdaloid nucleus had no effect on the nociceptive and non-nociceptive neurons. The present results suggest that amygdaloid nucleus inhibits the ascending nociceptive information at the second order neurons. This amygdaloid antinociceptive effect may provide one of the neurophysiological bases for the stress-induced analgesia (SIA) observed in the presence of stress and fear.

**Key words :** amygdala, antinociception, conditioning stimulation, medullary dorsal horn, stress-induced analgesia

---

Inhibitory effect of amygdaloid conditioning stimulation on the nociceptive neurons in the trigeminal caudal nucleus and reticular subnuclei of the rat

Junichiro Murata and Norio Matsumoto\*

Department of Orthodontics, School of Dentistry, Iwate Medical University,

\*Department of Oral Physiology, School of Dentistry, Iwate Medical University,

1-3-27 Chuo-dori, Morioka, Iwate 020-8505, Japan

## 緒 言

1976年 Akil ら<sup>1)</sup>と Mayer ら<sup>2)</sup>はそれぞれ独立に、前もって四肢に電気刺激(フットショック)を与えると痛覚刺激に対する閾値が上昇することをラットで発見した。その後、行動学的実験によって、フットショック以外に拘束、冷水中での水泳、恐怖などのストレスが鎮痛を引き起こすことが確認され、この現象はストレス誘発鎮痛(stress-induced analgesia: SIA)と呼ばれた<sup>3,4)</sup>。

一方、扁桃体の細胞は恐怖を誘発するような刺激や拘束などのストレス体験中に興奮し、また扁桃体はストレスによって条件づけされた恐怖反応(驚愕反応、フリージング、自律神経系の反応)の発現に主要な部位であることが知られている<sup>5,6)</sup>。さらに扁桃体中心核の電気刺激が、ストレス時に観察されると同様な胃潰瘍を引き起こすことがラットで観察されている<sup>7)</sup>。さらに扁桃体への neurotensin や enkephalinase 阻害剤の微量注入がホットプレート潜時を延長させること、すなわち鎮痛効果を引き起こすことが報告されている<sup>8,9)</sup>。これらの知見を総合的に考えると、SIA の発現に扁桃体が関与していることが想定された。そこで、著者らは SIA の神経生理学的機序を探るため、主に痛みのみを生じる歯髄の電気刺激に応じる大脳皮質第一体性感覚領(SI)の歯髄駆動細胞の応答を指標に、扁桃体中心核の電氣的条件刺激の効果についてネコを用いて調査した<sup>10)</sup>。その結果、中心核の条件刺激が非侵害受容細胞の応答には影響を与えず、長い潜時を持つ歯髄駆動細胞の応答のみを抑制することから、扁桃体が SIA に関わっていることが示唆された。しかしながら、扁桃体が大脳皮質への痛覚情報の上行を中枢神経系のどのレベルで抑制するのかは明らかではない。

本研究は SIA による痛覚抑制部位を調べることを目的に、先に大脳皮質で観察された扁桃体条件刺激による抗侵害受容

(antinociception) 効果が、延髄後角(medullary dorsal horn)で記録される顔面領域の痛覚刺激に応じる侵害受容細胞に対して認められるかどうかを調査した。延髄後角は三叉神経脊髄路核尾側核(caudal nucleus)とその内側の網様亜核(reticular subnucleus)から成り、三叉神経系からの痛覚情報を受け、視床に出力を送る事が知られている<sup>11)</sup>。

## 方 法

### 1. 実験動物

実験には7-15週齢の Sprague-Dawley 雄性ラット(日本クレア社製250-400g)59匹を用いた。動物は N<sub>2</sub>O-O<sub>2</sub> (2:1) 混合ガスと 2.0% ハロタンの深麻酔下で、人工呼吸のために気管切開を行い、気管にチューブを挿入した。呼気終末 CO<sub>2</sub> 濃度は呼気ガス・モニター(1H 31, Sanei 社製)で持続的に観察し、3.8-4.5% になるように一回換気量を調節し人工呼吸を施した(人工呼吸器: SN480-7, シナノ製作所製)。体温は循環式保温パッドで38°Cに維持し、気管からの分泌物を押さえるため硫酸アトロピンを腹腔内に投与(1.0mg/kg)した。大腿静脈にカニューレーションし、そこから臭化パンクロニウム(初期投与0.24mg/kg, 補助的投与0.16mg/kg/hr)を不動化のために投与した。動物を定位脳固定台に装着し、ユニット活動の記録中はハロタンのレベルを0.5%に維持した。動物の状態が生理的であることを確認するため大脳皮質脳波、心電図、呼気終末 CO<sub>2</sub> を持続的に観察した。これらすべての実験は International Association for the Study of Pain の倫理ガイドラインに従って行った。

### 2. 末梢試験刺激

延髄で記録されるニューロンの性質を調べるため、顔面の皮膚や毛あるいは口腔粘膜に対する機械的刺激を使用した。繰り返し筆でなでる触刺激(brush)、無鉤ピンセットでつまむ圧刺激(pressure)、有鉤ピンセットでつまむ侵害刺激(pinch)の3段階の強度の刺激がそれぞれ20秒間末梢受容野に与えられた。これらの刺激

に対する応答からニューロンは3種に分類された。これらのニューロンは 1) 触刺激や圧刺激に最大応答を示し, 侵害刺激には応答しないニューロンで, 低閾値機械受容 (low threshold mechanoreceptive: LTM) ニューロンと呼ばれる。2) 3種の刺激すべてに応じ, なおかつ刺激強度に比例して発火頻度を増す性質を有するニューロンで, 広作動域 (wide dynamic range: WDR) ニューロンと呼ばれる。3) 触刺激や圧刺激には応じず, 侵害刺激のみに応答する性質を有するニューロンで, 特異的侵害受容 (nociceptive specific: NS) ニューロンと呼ばれる。侵害受容ニューロンが記録された後, その末梢受容野に針電極 (電極間距離 2 mm) を介して双極性に試験電気刺激 (持続時間 2.0 msec) を行った。その刺激強度は潜時の長い応答の閾値の 2-3 倍 (5-70V) に設定した。

### 3. 条件刺激

延髄の記録側に対し同側扁桃体に条件刺激電極を刺入するため, Paxinos と Watson<sup>12)</sup> のアトラスを参照し, ブレグマ (bregma) より尾側 2.5mm, 外側 4.1-4.3mm に歯科用電気エンジンを用い開頭術を施した。刺激用の同心円双極電極 (S-121, Unique Medical 社製) は大脳皮質表面から挿入し, 深さは皮質表面から 6.5-8.5mm とした。条件刺激は強度 300 $\mu$ A, 持続時間 0.2 msec の矩形波パルスをもつ 100 msec の間, 330Hz の頻度で与えた。扁桃体の条件刺激と末梢受容野への試験刺激 (C-T) の間隔は通常 50 msec とした。これらの扁桃体への条件刺激は心電図波形や脳波に何ら影響を与えなかった。

### 4. ユニット放電記録

延髄を露出後, 門 (obex) より尾側 0.5-3.0mm, 外側 4.0-4.3mm の範囲で顎顔面皮膚および口腔内粘膜の機械的刺激に応じる侵害受容ニューロンを記録した。単一ユニット放電の記録は 1 M の酢酸ナトリウム中に 2% の pontamine sky blue を含む溶液を充填したガラス微小電極 (電極抵抗 7-15M $\Omega$ ) を用いた。その微小電極は油圧マニピュレーター (PC 5 N, 成茂社製) によって 5 $\mu$ m ずつ進めた。得られた神経活動は増幅器

(VC-11 の AVB-21, 日本光電社製) に導いた後, peri-stimulus time (PST) ヒストグラムを作成するため計算機 (PowerLab/8 SP, AD Instruments 社製) で処理した。

### 5. 組織学的検索

三叉神経脊髄路核とその内側の網様垂核における侵害受容ニューロンの記録部位を同定するため微小電極側を陰極, 生体側を陽極とし 5 $\mu$ A の直流電流を 25 分間通電することによって電気泳動的に pontamine sky blue を注入した。扁桃体の条件刺激部位は電極に 3 $\mu$ A の陽極電流を 20 秒間通電して鉄イオンを沈着させることによりマーキングした。実験終了後, 動物をペントバルビタールの過剰投与により殺し, 心臓から 500ml の生理食塩水, 続いて 750ml の 2% フェロシアン化カリウム含有 10% フォルマリン溶液で灌流した。厚さ 50 $\mu$ m の凍結切片を作製し, cresyl violet にて Nissl 染色を施して組織標本作製した。

延髄の記録部位および扁桃体の条件刺激部位を光学顕微鏡にて組織学的に検索した。延髄の学術用語と解剖学的区分は Palkovits と Jacobowitz<sup>13)</sup> に, また扁桃体のそれらは Paxinos と Watson<sup>12)</sup> に従った。

### 6. データ解析

侵害受容ニューロンの末梢試験刺激に対する応答が扁桃体条件刺激によって影響を受けるかどうかを調査した。すなわち, 条件刺激前後の試験刺激に対する応答のスパイク数を PST ヒストグラムから計測し, 条件刺激後の応答を条件刺激前の応答 (コントロール) の百分率 (%) として表した。条件刺激によってコントロールのスパイク数の 20% 以上減少あるいは増加したものをそれぞれ "抑制" あるいは "促進" と見なした。有意差検定は Mann-Whitney U-検定を用い, p 値が 0.05 以下を有意差ありと見なした。

## 結 果

### 1. 延髄の侵害受容ニューロン

延髄の三叉神経尾側核とその内側の網様垂核

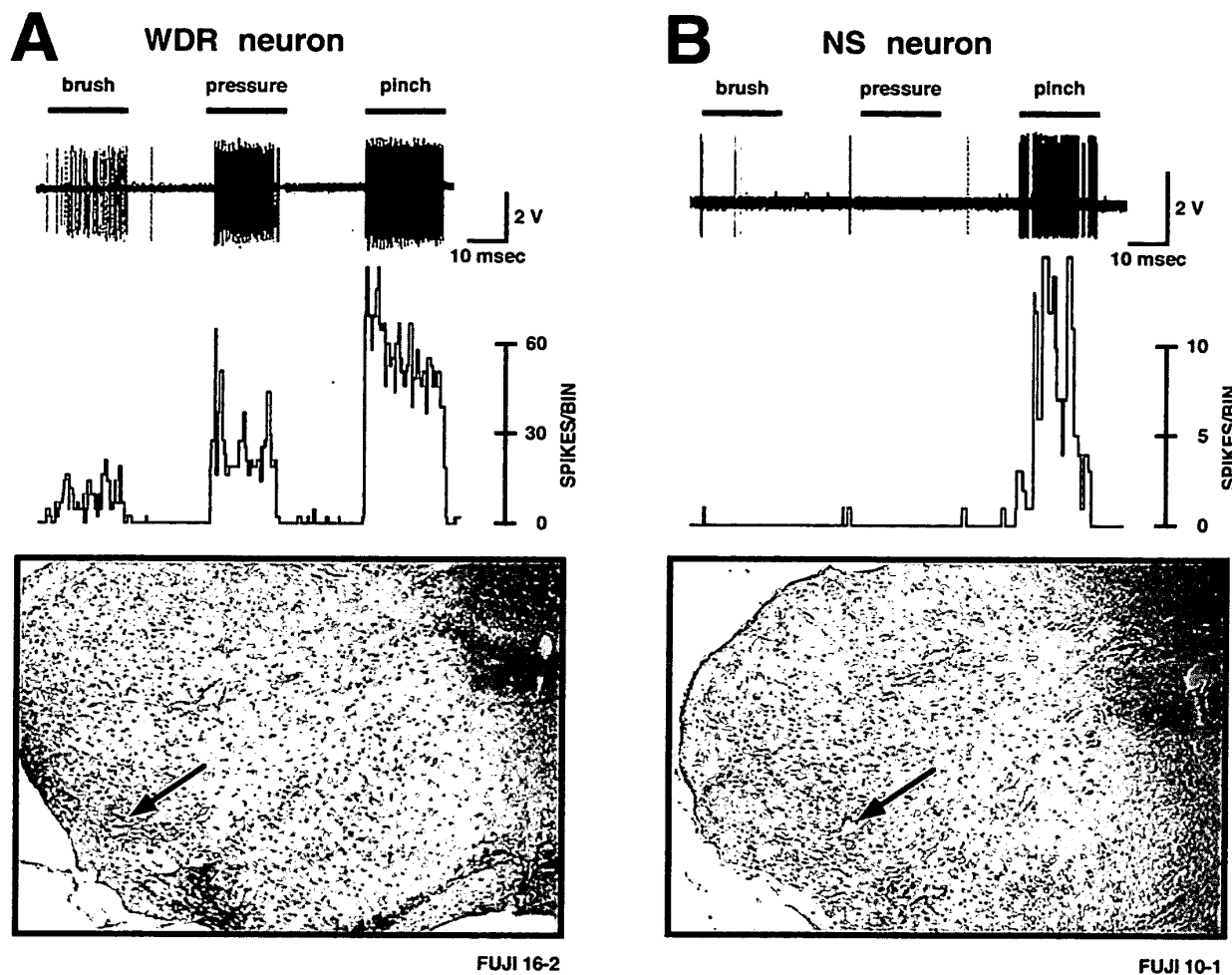


Fig. 1. Responses of wide dynamic range (WDR) and nociceptive specific (NS) neurons to a series of graded mechanical stimuli, including brush, pressure and pinch stimuli, to the receptive field. Upper traces show raw extracellular recording of responses, and lower traces show PST histograms of corresponding responses shown in the upper traces. The bars on the upper traces indicate a 20 sec stimulus application. The photomicrographs indicate the recording site (arrow).

で記録された侵害受容ニューロン72個はその末梢受容野への非侵害性（触刺激と圧刺激）および侵害性（ピンチ刺激）の機械的刺激に対する応答から、WDRニューロンとNSニューロンの2種類に分類した。

#### 1) WDRニューロン

55個の細胞をWDRニューロンと分類した。これらのニューロンは触刺激、圧刺激、侵害刺激のすべてに応答し、しかも刺激強度に比例して発火頻度を増す性質を有していた。典型的なWDRニューロンの例をFig. 1 Aに示した。尾側核浅層部の最も腹外側部で記録されたこのニューロンは鼻翼外側部を受容野に持ち、侵害刺激であるピンチに最大発火頻度で応じた。これらのWDRニューロンは通常侵害刺激の最

中持続して発火し、刺激終了と同時に発火は止むが、22個（40%）は侵害刺激終了後も後発射（after-discharge）を伴っていた。

#### 2) NSニューロン

17個の細胞をNSニューロンと分類した。これらのニューロンは触刺激や圧刺激などの非侵害刺激には応じず、有鉤ピンセットでのピンチのような侵害刺激にのみ応答を示した。典型的なNSニューロンの例をFig. 1 Bに示した。鼻翼外側部を受容野に持つこのニューロンは網様垂核背側部の外側部で記録され、侵害刺激にのみ応答した。これらのNSニューロンの内5個（29%）が侵害刺激終了後に後発射を伴っていた。

#### 2. 延髄における侵害受容ニューロンの分布

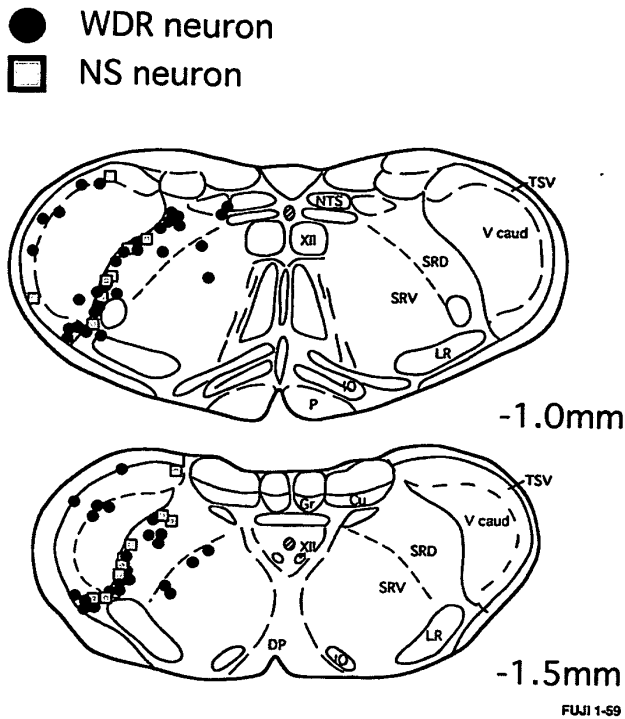


Fig. 2. Frontal-section drawings showing recording sites of 55 WDR and 17 NS neurons. The recording points were reconstructed from histological sections of marking spots. Closed circle, WDR neuron; gray square, NS neuron. The sections are taken from the atlas of Palkovits and Jacobowitz (1974)<sup>13)</sup>. The number in each section indicates the AP level from the obex. Abbreviations: XII, hypoglossal nucleus; Cu, cuneate nucleus; DP, decussation of pyramidal tract; Gr, gracil nucleus; IO, inferior olive; LR, lateral reticular nucleus; P, pyramidal tract; NTS, solitary tract nucleus; SRD, dorsal part of reticular subnucleus; SRV, ventral part of reticular subnucleus; TSV, spinal trigeminal tract; V caud, trigeminal caudal nucleus.

記録された72個の侵害受容ニューロンの内21個(17個のWDRニューロンと4個のNSニューロン)が三叉神経尾側核浅層部で記録され, 44個(31個のWDRニューロンと13個のNSニューロン)が網様垂核背側部, 6個(すべてがWDRニューロン)が網様垂核腹側部, 1個のWDRニューロンが尾側核大細胞部で記録された。これらの侵害受容ニューロンの分布を門から尾側1.0mmと1.5mmの二つの前頭断図にプロットした (Fig. 2)。WDRニューロンと

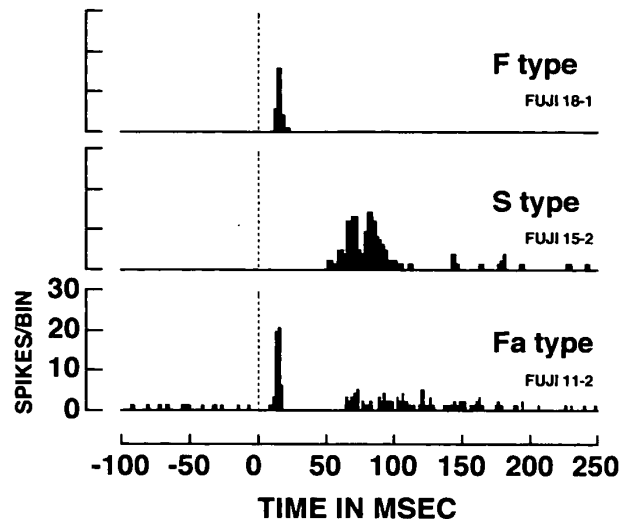


Fig. 3. Discharge patterns of nociceptive neurons to peripheral electrical stimulation. PST histograms of each response type are shown in order from the top F, S and Fa. The zero indicates the time when the stimulus was applied. Twenty trials were accumulated for each histogram. The ordinates shows the number of spikes/bin and the abscissa shows the time course in msec (bin width: 1 msec).

NSニューロンの分布に顕著な差は認め難く, 両ニューロンともに尾側核浅層部および網様垂核背側部の全般にわたって分布していた。しかしNSニューロンは網様垂核腹側部では認められず, 記録されたNSニューロンの約76%が網様垂核背側部で認められた。

網様垂核腹側部および背側部で記録された侵害受容ニューロンの分布と受容野との間には何ら規則性は認められなかった。しかし, 尾側核浅層部で多数記録されたWDRニューロンには体部位再現 (somatotopy) が観察され, 三叉神経第一枝支配領域を受容野に持つニューロンは内側部に, 三枝領域を受容野に持つニューロンは外側部に分布していた。また顔面や口腔内への侵害刺激に加えて同側角膜への触刺激あるいは両側耳介への侵害刺激に応じるニューロンが27例観察されたが, これらの本来の末梢受容野は角膜や耳介と離れた部位にあった。このような性質を持つニューロンは網様垂核の背側部で認められたが, 尾側核浅層部や網様垂核の腹側部ではまったく認められなかった。

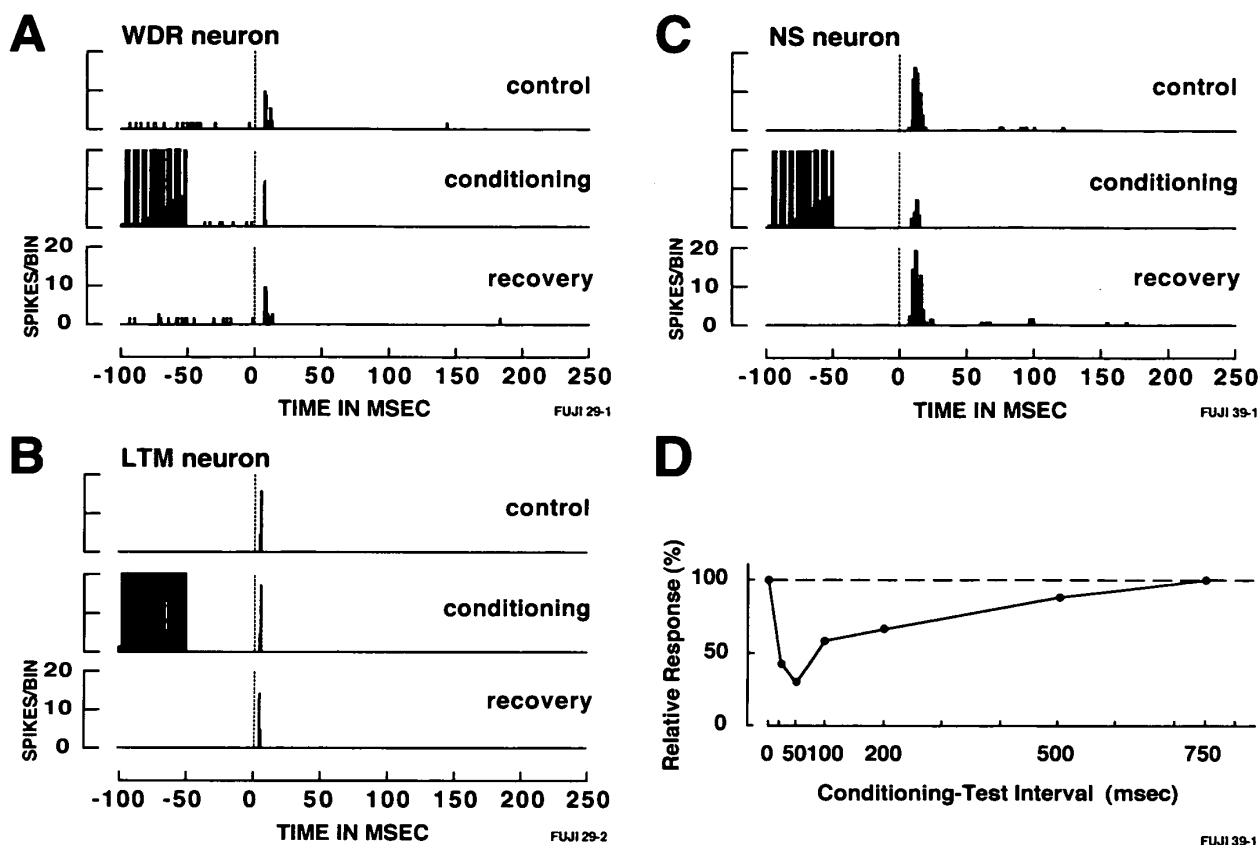


Fig. 4. Effects of amygdaloid conditioning stimulation on the nociceptive neurons (A and C), and LTM neuron (B). In A, the short-latency-response to electrical stimulation of the face was inhibited to 50% of control response at a C-T interval of 50 msec (middle trace). On the other hand, in B, non-nociceptive responses were not affected by the same conditioning stimulation. In C, the response with a latency of 4 msec to the electrical stimulation of skin was inhibited to 24.3% of control response by the amygdaloid conditioning stimulation. In each PST histogram, the ordinate shows the number of spikes/bin and the abscissa shows the time course in msec (bin width : 1 msec). The zero indicates the time when the stimulus was applied. Twenty trials were performed for construction of each histogram. D : Effects of amygdaloid conditioning stimulation on the nociceptive responses of a NS neuron (showed in Fig. 3 C) at various C-T intervals. The ordinate shows the percent change in the number of spikes in response with conditioning stimulation vs. control, and abscissa shows the C-T interval in msec.

### 3. 侵害受容ニューロンの電気刺激に対する応答

末梢受容野の電気刺激に対する応答が32個のWDRニューロンと7個のNSニューロンで記録された。これら39個の侵害受容ニューロンについて末梢刺激に対する放電応答の時間経過をPSTヒストグラムから調査した結果、それらを3種に分類した (Fig. 3)。潜時が10 msec以下の速い応答を示すF型、潜時が30 msec以上の遅い応答を示すS型、およびF型の潜時の速い応答に遅い応答を伴うFa型である。32個のWDRニューロン中のF型、S型、Fa型はそれぞれ20個 (62.5%)、3個 (9.4%)、9個

(28.1%)であったのに対し、NSニューロンのすべてがF型であった。NSニューロン、WDRニューロンのF型およびFa型の速い応答の平均潜時はそれぞれ $6.6 \pm 1.7$  msec ( $n=7$ )、 $7.4 \pm 2.9$  msec ( $n=20$ )、 $7.4 \pm 2.9$  msec ( $n=9$ )で、それらの間に有意差は認められなかった。しかし、侵害受容ニューロンのF型およびFa型の速い応答の平均潜時 ( $7.2 \pm 2.7$  msec,  $n=36$ )とLTMニューロン ( $3.0 \pm 1.8$  msec,  $n=4$ )の潜時との間には有意差が認められた。

9個のFa型WDRニューロンの遅い応答と3個のS型ニューロンの平均潜時はそれぞれ $57.1 \pm 13.8$  msecと $55.0 \pm 6.2$  msecで、それらの

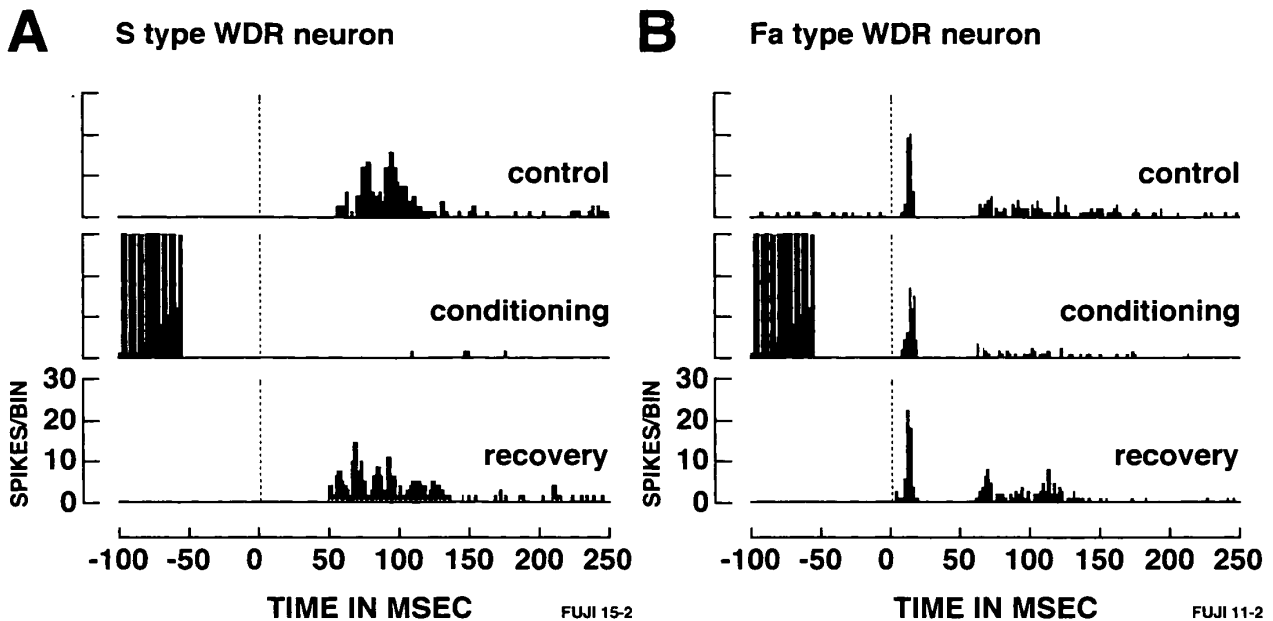


Fig. 5. Effects of amygdaloid conditioning stimulation on the S type (A) and Fa type (B) WDR neurons. In A, the response of a S type WDR neuron (latency : 50 msec) was almost completely inhibited at a C-T interval of 50 msec (middle trace). In B, long-latency-responses (latency : 65 msec) of a Fa type WDR neuron was inhibited to 48.4% of control at a C-T interval of 50 msec (middle trace), whereas short-latency-responses (latency : 7 msec) were not affected by the conditioning stimulation of same site.

間にも有意差は認められなかった。また侵害受容ニューロンの分布と潜時や放電様式との間にも関連性は見いだせなかった。

#### 4. 扁桃体条件刺激の抑制効果

##### 1) WDR ニューロンと NS ニューロンに対する抑制効果

WDR ニューロン37例中21例 (56.8%) の応答が扁桃体条件刺激によって抑制され、その平均抑制効果は  $46.7 \pm 16.3\%$  であった。また NS ニューロン6例についての同条件刺激の効果を観察したところ、3例 (50%) において抑制が観察され、この平均抑制効果は  $35.7 \pm 13.8\%$  であった。WDR ニューロンと NS ニューロンの抑制効果の間に有意差は認められなかった。このような2種の侵害受容ニューロンに対する扁桃体条件刺激の抑制例を Fig. 4 A と Fig. 4 C に示した。尾側核浅層部で記録された WDR ニューロンは試験刺激に対して 4 msec の潜時を持つ応答が扁桃体基底外側核の条件刺激によってコントロール応答の約50%に抑制された (Fig. 4 A の中段)。Fig. 4 B の非侵害刺激にのみ応答する LTM ニューロンの 2 msec の潜

時を持つ応答は Fig. 4 A と同じ部位の条件刺激によって影響を受けなかった。4例の LTM ニューロンにおいて扁桃体条件刺激の効果が同様の方法で試されたが、いずれもまったく影響されなかった。このことは扁桃体条件刺激の効果は侵害受容ニューロンに選択的であることを示す。Fig. 4 C は網様垂核背側部の外側で記録された NS ニューロンの 4 msec の応答が扁桃体中心核の条件刺激によってコントロール応答の約24.2%に抑制されたことを示す。この NS ニューロンについて条件刺激と試験刺激との間隔 (C-T interval) を変えて条件刺激の効果を調べた (Fig. 4 D)。条件刺激による抑制効果は 50 msec の C-T interval で最も強く 500 msec 以上にわたって持続することが観察された。

##### 2) 速い潜時と遅い潜時応答に対する抑制効果

潜時の速い応答 (F 型侵害受容ニューロンの応答と Fa 型の潜時の速い応答) と潜時の遅い応答 (S 型の応答と Fa 型の潜時の遅い応答) に対する扁桃体条件刺激の効果を比較した。それぞれの抑制率は速い潜時応答に対して  $46.8 \pm 16.0\%$ 、遅い潜時応答に対して  $36.0 \pm 16.4\%$  であ

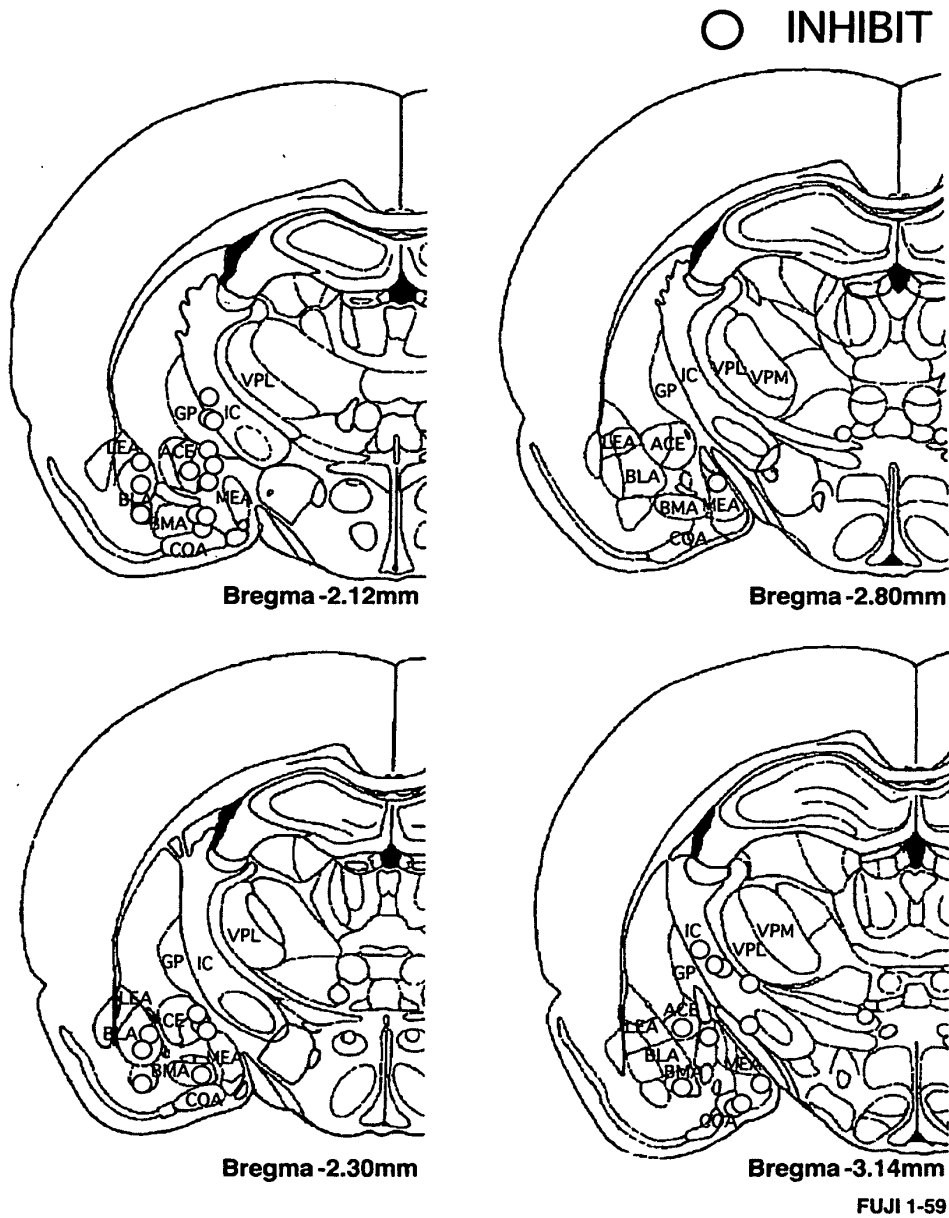


Fig. 6. Histological locations of the tips of 32 stimulating electrodes in coronal sections. Gray circles indicate stimulating sites that produced inhibition of the nociceptive response. Diagrams were adapted from the atlas of Paxinos and Watson (1986)<sup>19</sup>. Abbreviations : ACE, central amygdaloid nucleus ; BLA, basolateral amygdaloid nucleus ; BMA, basomedial amygdaloid nucleus ; IC, internal capsule ; GP, globus pallidus ; OP, optic tract ; VPL, nucleus ventralis posterolateralis ; VPM, nucleus ventralis posteromedialis.

り、これらの間に有意差は認められなかった。速い潜時応答に対する抑制効果はFig. 4AとFig. 4Cに、遅い潜時応答に対する抑制例をFig. 5Aに示した。網様垂核背側部の外側で記録されたこのWDRニューロンの応答は扁桃体中心核の条件刺激によってほとんど完全に抑制された(中段)。Fig. 5BはF型の応答に遅い潜時の応答を伴うFa型の例で、潜時の異なった

応答が扁桃体中心核の条件刺激によって異なった影響を受けている。条件刺激によって潜時が7 msecの応答はほとんど影響を受けないが潜時が約65 msecの応答はコントロール応答の約48.4%に抑制された。このように、潜時の異なる応答に異なった条件刺激効果を及ぼす例が他に2個のWDRニューロンで認められた。

#### 5. 扁桃体条件刺激部位と抑制効果



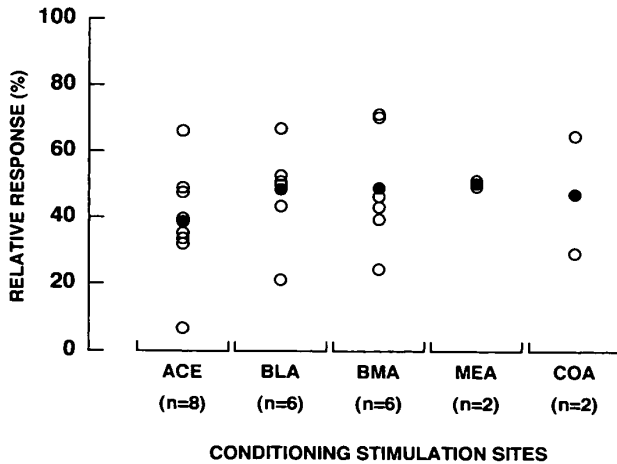


Fig. 7. Inhibitory effects of conditioning stimulation in different nuclei of the amygdala. The ordinate shows the percent change in the number of spikes in response with conditioning stimulation vs. control. Open circles indicate each row data, and closed circles indicate the mean. Abbreviations : ACE, central amygdaloid nucleus ; BLA, basolateral amygdaloid nucleus ; BMA, basomedial amygdaloid nucleus ; COA, cortical amygdaloid nucleus ; MEA, medial amygdaloid nucleus.

### 1) 抑制効果を及ぼす部位

条件刺激が延髄の侵害受容ニューロンの応答に対して抑制を示す部位を Fig. 6 にまとめた。32箇所をマーキングスポットの組織学的検索により位置を決めた。抑制効果を示す部位は、内包に位置する8箇所を除きすべてが扁桃体、すなわち中心核 (central nucleus), 基底外側核 (basolateral nucleus) および基底内側核 (basomedial nucleus), 内側核 (medial nucleus), 皮質核 (cortical nucleus) に分布していた。抑制例が内側核や皮質核ではそれぞれ2例と少ないのに対し、中心核8例、基底外側核6例、基底内側核6例と高頻度に観察された。これらの抑制部位は扁桃体の吻尾側方向全般にわたって分布し、偏りは見られなかった。しかし扁桃体外側核 (lateral nucleus), および扁桃体の背側部に位置する尾状被殻 (caudate putamen) や腹側に位置する梨状皮質 (piriform cortex) の条件刺激は延髄の侵害受容ニューロンには影響を与えなかった。また扁桃体およびその周辺の条件刺激が侵害受容

ニューロンに促進効果を及ぼす例はまったく観察されなかった。

### 2) 条件刺激部位と抑制効果

扁桃体条件刺激によって抑制された24例について、扁桃体内の刺激部位によって抑制効果に違いが認められるかどうかを調べた (Fig. 7)。抑制が高頻度に観察された中心核 (ACE), 基底外側核 (BLA), 基底内側核 (BMA) の条件刺激はそれぞれコントロール応答の  $38.7 \pm 17.0\%$ ,  $48.5 \pm 15.1\%$ ,  $48.8 \pm 18.3\%$  まで抑制した。しかしそれらの間には有意差は認められなかった。また例数は少ないが内側核 (MEA) や皮質核 (COA) の条件刺激による抑制効果は上記3核の条件刺激効果と同程度であった。

## 考 察

### 1. 延髄の侵害受容ニューロン

#### 1) 分布

三叉神経支配領域からの体性感覚情報は延髄の三叉神経主知覚核と脊髄路核に投射する。脊髄路核はさらに細胞構築学的に Olszewski<sup>14)</sup> によって吻側核, 中間核, 尾側核の3部に分けられた。顔面皮膚の痛覚情報はその内の尾側核で中継されることが知られている<sup>11, 15)</sup>。この尾側核は頸髄後角の延長で、機能的および形態的類似性から延髄後角 (medullary dorsal horn) とも呼ばれており、表層から辺縁層, 膠様質, 大細胞層に分けられ、前2者はまとめて浅層部という。尾側核の内側は延髄網様体と接しており、それは背側網様体核と腹側網様体核から成る。

多くの報告が WDR ニューロンの大部分が背側網様体核に分布し、少数が浅層部にも認められるのに対して、NS ニューロンは尾側核浅層部と背側網様体核に分布していることを示している<sup>16, 17)</sup>。またラットの腹側網様体核では侵害受容ニューロンは少数のみが記録されており、尾側核大細胞層には侵害受容細胞は認められていない<sup>18)</sup>。今回の結果はこれらの先人の報告にほぼ一致しているが、NS ニューロンの記録例が少なく、特に尾側核浅層部では少数例し

か記録されなかった。この部位で WDR ニューロンが記録されていることから、ピンチなどの侵害刺激による末梢組織の炎症が痛覚受容体の閾値を減少している可能性が考えられる。また Yokota ら<sup>19)</sup>はネコで角膜や耳介からの侵害入力を受ける WDR ニューロンは腹側網様核で記録されると報告している。しかし、ラットでの我々の結果は Villanueva ら<sup>18)</sup>の結果と同じく、これらの特徴を持つニューロンが背側網様核で記録された。このような差異は Villanueva ら<sup>18)</sup>が述べているように、網様核には種差があり、ラットとネコでは背側網様核と腹側網様核の細胞構築学的区分が異なり、延髄網様核はラットの方がより複雑に分化していることによるとも考えられる。

## 2) 末梢電気刺激に対する潜時

三叉神経主知覚核と脊髄路核を含む三叉神経感覚複合核 (trigeminal sensory complex) およびその内側の背側網様核で記録される侵害受容ニューロンでは、30 msec 以上の潜時を持つ応答は C 線維由来とされている<sup>20, 21)</sup>。従って、今回記録された S 型ニューロンの応答と Fa 型の潜時の遅い応答は C 線維の興奮によると考えられる。この考えは、閾値を比較すると短い潜時の応答よりこれらの応答の方が高く、そして LTM ニューロンは 30 msec 以上の長い潜時の応答を示さないことによって裏付けられる。Hu<sup>20)</sup>は本研究での記録部位と同部位で、C 線維由来の入力を受けるニューロンの割合は WDR ニューロン (80%) の方が NS ニューロン (50%) よりも高いと報告している。本研究では彼の結果とほぼ同じ傾向を示し、C 線維由来の入力は WDR ニューロンの 37.5% に認められたものの、NS ニューロンではまったく確認されなかった。全体的に C 線維由来の入力を受けるニューロンの割合が彼らの結果と比較して低いのは麻酔条件の相違によると考えられる。

速い潜時の応答、すなわち F 型ニューロンの応答と Fa 型の潜時の短い応答は WDR ニューロンと NS ニューロンでは有意差は認められないが、LTM ニューロン ( $3.0 \pm 1.8$  msec) と侵害

受容ニューロン ( $7.7 \pm 2.6$  msec) の間では有意差が認められた。この結果は LTM ニューロンと侵害受容ニューロンの短潜時応答がそれぞれ A $\beta$  と A $\delta$  線維の興奮に由来することを示唆すると考えられる。

## 2. 侵害受容ニューロンに対する扁桃体の抑制効果

### 1) 扁桃体と抗侵害受容作用

尾側核浅層部と網様核背側部は侵害性一次求心性線維の投射を受け、そして後内側腹側核 (VPM) や後核群 (PO) などの大脳皮質に投射する視床中継核に線維を送っていることが確かめられている<sup>22, 23)</sup>。また網様核腹側部の細胞は一次求心性線維の投射を受けずに三叉神経脊髄路核からの入力を受け覚醒や運動系の調節に関わっている視床正中々心核一束傍核群 (CM-Pf) に投射している<sup>22)</sup>。本研究で記録された侵害受容ニューロンの約 89% が尾側核浅層部と網様核背側部で記録されていることから、今回観察された扁桃体によるこれらのニューロン応答の抑制は抗侵害受容 (antinociceptive) 作用と考えられる。

扁桃体への薬物注入による化学的刺激が抗侵害受容効果を引き起こすことが多くの行動学的実験によって示されている。脊髄より上部の構造物によって仲介されるジャンプ行動、ホットプレート反応は化学的刺激によって抑制される<sup>7, 8, 24, 25)</sup>。しかしながら、脊髄のみが関わるテイルフリック反応を抑制するかどうかについては一致した結果が得られていない。Yaksh ら<sup>9, 26)</sup>は扁桃体への morphine あるいは enkephalinase 阻害剤の微量注入はホットプレート潜時を延長するがテイルフリック潜時には影響を与えないと報告している。一方、Helmstetter ら<sup>27, 28)</sup>は morphine あるいはオピオイド作動薬の微量注入はテイルフリック潜時を延長するという結果を得ている。さらに acetylcholine のアゴニストである carbachol の微量注入もテイルフリック潜時を延長すると報告されている<sup>29, 30)</sup>。扁桃体への注入部位および注入する薬物の種類や注入量などがこれらの

異なる結果を生じる原因となるであろう。本研究は扁桃体の興奮により三叉神経系の二次ニューロンレベルで侵害情報の上行が抑制されることを電気生理学的に初めて示した。これらの結果は、化学的あるいは電氣的刺激によって扁桃体のある部位が興奮すると、脊髄レベルで侵害情報の伝達を抑制することによってテイルフリック潜時を延長する可能性を示唆している。

抗侵害受容効果を示す扁桃体の部位についてもさまざまな報告がなされている。本研究では扁桃体の中心核、基底外側核、基底内側核、内側核、皮質核の刺激が抗侵害受容効果を引き起こしたが、外側核の刺激ではこれらの効果が見られなかった。この結果と一致して、外側核の刺激が鎮痛効果を誘発するという報告は見当たらない。また皮質核あるいは内側核への morphine あるいは carbachol の微量注入が鎮痛効果を引き起こすという報告が多数なされている<sup>24, 26, 29, 30</sup>。しかし、今回の研究ではこれらの核の電気刺激による侵害受容ニューロンの抑制効果が少数例でしか観察されなかった。従って、これらの薬物投与による鎮痛作用の一部は、薬物が扁桃体ニューロンに対して抑制的に働き、その結果脱抑制 (desinhibition) 作用を及ぼすことによる可能性を示唆している。この可能性は、今回の研究で電気刺激による抑制作用がまったく観察されなかった尾状被殻への carbachol 注入が鎮痛効果を持つという報告によって支持される<sup>29</sup>。

扁桃体中心核、基底外側核および基底内側核の条件刺激による抑制効果に差は認められなかった。この結果と一致して、中心核あるいは基底外側核への  $\kappa$  オピオイド作動薬や carbachol の微量注入は同等の鎮痛効果を持つことが観察されている<sup>25, 30</sup>。しかし、ネコの大脳皮質体性感覚領 (SI) で記録された歯髄駆動細胞の活動は中心核の条件刺激によってのみ抑制され、他の扁桃核刺激によって影響を受けることはなかった<sup>10</sup>。これらの結果は扁桃核の機能あるいは神経線維連絡に種差が存在することを

示唆する。

他方、行動学的実験では薬物投与による扁桃体刺激は決して痛覚過敏 (hyperalgesia) を誘発しなかった<sup>31, 32</sup>。同様に今回の研究でも扁桃体の条件刺激によって延髄の侵害受容ニューロンの応答が促進されることはなかった。

## 2) 抑制に関わる神経回路

扁桃体への入力：扁桃体の中心核や基底内側核では体皮膚の広い領域を受容野に持つ侵害受容ニューロンが記録されており<sup>33, 34</sup>、中心核で記録されるそれらのニューロンは脊髄や三叉神経脊髄路核尾側核の第 I 層からの直接投射をあるいは結合腕傍核 (parabrachial nucleus) を中継した間接投射を受けていることが確かめられている<sup>35, 36</sup>。Bernard ら<sup>35, 36</sup>は中心核で記録される大部分のニューロン応答が侵害刺激によって影響を受けると報告している。中心核はさらに視床下部の腹内側核や外側野、視床の束傍核や後核群から求心性入力を受けている<sup>37, 38</sup>。また本研究で抗侵害受容作用を示し、さらに中心核に投射する事が知られている外側基底核は大脳皮質の体性感覚領や連合領から様々な感覚情報を受けている<sup>39-41</sup>。これらの知見は、扁桃体が中枢神経系のあらゆるレベルから侵害性情報を含む感覚情報を受ける可能性を示唆している。

扁桃体からの出力：中脳中心灰白質腹外側部 (periaqueductal gray の ventrolateral part : PAGvl) は内因性痛覚抑制系において主要な構成要素であり、延髄腹内側野 (rostral ventromedial medulla : RVM) を介して延髄や脊髄の侵害受容性二次ニューロンを抑制している<sup>42</sup>。この PAGvl-RVM 系が扁桃体による痛覚抑制に関わっている可能性がある。なぜなら、扁桃体からの主要な出力部位である中心核が PAGvl のオピオイド感受性細胞に投射していることが WGA-HRP によるトレーサー標識法によって確かめられている<sup>43</sup>。さらに、扁桃体へのオピオイド微量投与による鎮痛効果が PAG へのオピオイド阻害剤投与によってブロックされることから<sup>44, 45</sup>、扁桃体が関わる鎮

痛効果はPAGによって仲介されると考えられる。もう一つの可能性は扁桃体から延髄への直接投射である。Mizunoら<sup>46)</sup>やSandrewら<sup>47)</sup>は逆行性色素標識法によって扁桃体中心核が脊髄に線維を送ることをサルとネコで確認している。

条件刺激—試験刺激(C-T)間隔が500 msecでも扁桃体刺激による抑制作用が認められることから、扁桃体からの下行性線維はシナプス前抑制によって侵害情報の伝達を抑制すると考えられる。この考えはC-T間隔を変えた時の抑制率の変化を観察した結果がPAG刺激によって歯髄性求心性線維で観察された一次求心性線維脱分極(primary afferent depolarization: PAD)の時間経過と非常に類似していることによって支持される<sup>48,49)</sup>。今回の研究でLTMニューロンは扁桃体刺激による影響を受けなかった。また潜時の異なる応答が同じ条件刺激によって異なる影響を受けることが観察された。これらの結果は扁桃体からの抑制作用の強さが一次求心性線維の種類によって異なることを意味すると思われる。

### 3) 生理的意義

扁桃体の化学的あるいは電気刺激は血圧、心拍数、呼吸数の増加または潰瘍の形成などのようなストレス様反応を引き起こし<sup>5-7)</sup>、さらに扁桃体、特に中心核の細胞はストレス体験中に興奮することが確かめられている<sup>50)</sup>。また扁桃体の損傷はさまざまなストレスによって誘発される自律神経系の変化や行動学的変化を消失させる<sup>9)</sup>。このように扁桃体はストレス反応の発現において中心的役割を担っていると考えられる。扁桃体に関わる鎮痛作用をストレス反応の一つとして捉えることができる。

テイルフリックやホットプレート・テストなどの行動学的実験で扁桃体の化学的あるいは電気刺激が鎮痛作用を引き起こすことが知られていたが、今回の電気生理学的実験は扁桃体細胞の興奮が延髄の二次ニューロンレベルで侵害情報の伝達を抑制することを示した。動物がストレス状態におかれた時、扁桃体は中枢神経系の

あらゆるレベルから侵害性情報を含む感覚情報を受け、そしてそれらの情報を統合した結果、ストレス反応の一つとして二次ニューロンレベルで抗侵害受容作用が現れ、これがストレス誘発鎮痛の神経生理学的基礎の一つと考えられる。また扁桃体は鎮痛作用に加えて、三叉神経運動核レベルで侵害受容反射を抑制することが知られている<sup>51)</sup>。従って、扁桃体は侵害情報の入力を中枢神経への入口で、また侵害受容反射を最終共通路である運動ニューロン、すなわち出口で抑制していると考えられる。

## 結 論

扁桃体による痛覚抑制が延髄の二次ニューロンレベルで認められるかどうか検証することを目的とした。麻酔および不動化したSD系ラットの三叉神経尾側核と網様亜核において侵害受容細胞の活動を記録し、これらの細胞の末梢受容野への試験刺激に対する応答が同側扁桃体の条件刺激によって影響を受けるか観察した。

1. 72個の侵害受容細胞が記録され、その内55個は触刺激から侵害刺激に至る種々の刺激強度に比例して段階的に応じる広作動域(WDR)ニューロン、17個が侵害刺激のみに応じる特異的侵害受容(NS)ニューロンであった。

2. WDRニューロンは尾側核浅層部と背側および腹側網様亜核に散在して認められたが、NSニューロンの大多数は背側網様亜核に少数が尾側核浅層部に分布していた。

3. 43個の侵害受容ニューロン(37個のWDRニューロンと6個のNSニューロン)の内24個の応答が扁桃体条件刺激によって抑制された。その抑制はコントロールの $45.3 \pm 16.1\%$ で、その効果は条件—試験刺激間隔が500msec以上持続した。一方、非侵害応答は同条件刺激によって影響されなかった。

4. 侵害受容を抑制する条件刺激部位は扁桃体中心核、基底外側核、基底内側核に分布していたが、外側核の刺激は効果を示さなかった。

5. 扁桃体はストレス反応の発現に関わることから、観察された扁桃体条件刺激による侵害受

容ニューロンの抑制は行動学的に示されている  
ストレス誘発鎮痛の神経生理学的基礎の一つと  
考えられた。

謝辞: 稿を終えるにあたり, 終始ご懇篤な指  
導, 校閲を賜りました三浦廣行教授に深甚なる  
謝意を捧げます。また本研究の遂行に際しご助  
言およびご指導を賜りました口腔生理学講座の  
北田泰之教授, 歯科薬理学講座の加藤裕久教授  
に心から感謝の意を表します。最後に様々な面  
にてご協力をいただきました口腔生理学講座の  
各位, 矯正歯科学講座医局員に深く御礼申し上  
げます。

本論文の要旨は, 第10回国際疼痛学会(2002  
年8月21日, San Diego), 第44回歯科基礎医学  
会(2002年10月4日, 東京), 第61回日本矯正歯  
科学会(2002年10月24日, 名古屋)において発  
表した。

なお, 本研究の一部は岩手医科大学圭陵会学  
術基金およびハイテクリサーチセンター補助金  
による研究助成金を受けて行われた。

## 文 献

- 1) Akil, H., Madden, J., Patrick, R. L. and Barchas, J. D. : Stress-induced increase in endogenous opiate peptides : concurrent analgesia and its partial reversal by naloxone. In : Opiates and endogenous opioid peptides, ed. by Kosterlitz, H. W., Elsevier, Amsterdam, pp. 63-70, 1976.
- 2) Hayers, R. L., Bennett, G. J., Newlon, P. and Mayer, D. J. : Analgesic effects of certain noxious and stressful manipulations in the rat. *Soc. Neurosci. Abstr.* 2 : 1350, 1976.
- 3) Amit, Z. and Galina, Z. H. : Stress-induced analgesia : adaptive pain suppression. *Physiol. Rev.* 66 : 1091-1120, 1986.
- 4) Terman, G. W., Shavit, Y., Lewis, J. W., Cannon, J. T. and Liebeskind, J. C. : Intrinsic mechanisms of pain inhibition : activation by stress. *Science* 226 : 1270-1277, 1984.
- 5) Davis, M. : The role of the amygdala in fear and anxiety. *Annu. Rev. Neurosci.* 15 : 353-375, 1992.
- 6) Henke P. G. : The amygdala and forced immobilization of rats. *Behav. Brain Res.* 6 : 19-24, 1985.
- 7) Henke, P. G. : Unit-activity in the central amygdalar nucleus of rats in response to immobilization-stress. *Brain Res. Bull.* 10 : 833-837, 1983.
- 8) Kalivas, P. W., Gau, B. A., Nemeroff, C. B. and Prange, A. J. Jr. : Antinociception after microinjection of neurotensin into the central amygdaloid nucleus of the rat. *Brain Res.* 243 : 279-286, 1982.
- 9) Al-Rodhan, N., Chipkin, R. and Yaksh, T. L. : The antinociceptive effects of SCH-32615, a neutral endopeptidase (enkephalinase) inhibitor, microinjected into the periaqueductal, ventral medulla and amygdala. *Brain Res.* 520 : 123-30, 1990.
- 10) Kwarada, K., Kamata, K. and Matsumoto, N. : Effects of conditioning stimulation of the central amygdaloid nucleus on tooth pulp-driven neurons in the cat somatosensory cortex (SI). *Jpn. J. Physiol.* 49 : 485-497, 1999.
- 11) Yokota, T. : Neural mechanisms of trigeminal pain. In : Advances in pain research and therapy, Vol. 9, eds. by Fields, H. L., Dubner, R. and Cervero, F., Raven Press, New York, pp. 211-232, 1985.
- 12) Paxinos, G. and Watson, C. : The rat brain in stereotaxic coordinates. 2nd ed., Academic Press, San Diego, 1986.
- 13) Palkovits, M. and Jacobowitz, D. M. : Topographic atlas of catecholamine and acetylcholinesterase-containing neurons in the rat brain. II. Hindbrain (mesencephalon, rhombencephalon). *J. Comp. Neurol.* 157 : 29-42, 1974.
- 14) Olszewski, J. : On the anatomical and functional organization of the spinal trigeminal nucleus. *J. Comp. Neurol.* 92 : 401-413, 1950.
- 15) Young, R. F. and Perryman, K. M. : Neuronal responses in rostral trigeminal brain-stem nuclei of macaque monkeys after chronic trigeminal tractotomy. *J. Neurosurg.* 65 : 508-516, 1986.
- 16) Dallel, R., Raboisson, P., Auroy, P. and Woda, A. : The rostral part of the trigeminal sensory complex is involved in orofacial nociception. *Brain Res.* 448 : 7-19, 1988.
- 17) Dubner, R. and Bennett, G. J. : Spinal and trigeminal mechanisms of nociception. *Annu. Rev. Neurosci.* 6 : 381-418, 1983.
- 18) Villanueva, L., Bouhassira, D., Bing, Z. and Le Bars, D. : Convergence of heterotopic nociceptive information onto subnucleus reticularis dorsalis neurons in the rat medulla. *J. Neurophysiol.* 60 : 980-1009, 1988.
- 19) Yokota, T., Koyama, N., Nishikawa, Y., Nishikawa, N., Nishida, Y., Hasegawa, A. and Fujino, Y. : Trigeminal nociceptive neurons in

- the subnucleus reticularis ventralis. I. Response properties and afferent connections. *Neurosci. Res.* 11 : 1-17, 1991.
- 20) Hu, J. W. : Response properties of nociceptive and non-nociceptive neurons in the rat's trigeminal subnucleus caudalis (medullary dorsal horn) related to cutaneous and deep craniofacial afferent stimulation and modulation by diffuse noxious inhibitory controls. *Pain* 41 : 331-345, 1990.
- 21) Raboisson, P., Bourdiol, P., Dallel, R., Clavelou, P. and Woda, A. : Responses of trigeminal subnucleus oralis nociceptive neurones to subcutaneous formalin in the rat. *Neurosci. Lett.* 125 : 179-182, 1991.
- 22) Shigenaga, Y., Nakatani, Z., Nishimori, T., Suemune, S., Kuroda, R. and Matano, S. : The cells of origin of cat trigeminothalamic projections : especially in the caudal medulla. *Brain Res.* 277 : 201-222, 1983.
- 23) Hu, J. W., Dostrovsky, J. O. and Sessle, B. J. : Functional properties of neurons in cat trigeminal subnucleus caudalis (medullary dorsal horn). I. Responses to oral-facial noxious and nonnoxious stimuli and projections to thalamus and subnucleus oralis. *J. Neurophysiol.* 45 : 173-192, 1981.
- 24) Rodgers, R. J. : Elevation of aversive threshold in rats by intra-amygdaloid injection of morphine sulphate. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 6 : 385-390, 1977.
- 25) Pavlovic, Z. W. and Bodnar, R. J. : U50488 H-induced analgesia in the amygdala : test-specific effects and blockade by general and  $\mu$ -opioid antagonists in the periaqueductal gray. *Analgesia* 3 : 223-230, 1998.
- 26) Yaksh, T. L., Al-Rodhan, N. R. F. and Jensen, T. S. : Sites of action of opiates in production of analgesia. *Prog. Brain Res.* 77 : 371-394, 1988.
- 27) Helmstetter, F. J., Bellgowan, S. F. and Poore, L. H. : Microinfusion of mu but not delta or kappa opioid agonists into the basolateral amygdala results in inhibition of the tail flick reflex in pentobarbital-anesthetized rats. *J. Pharmacol. Exp. Therap.* 275 : 381-388, 1995.
- 28) Helmstetter, F. J., Bellgowan, P. S. and Tershner, S. A. : Inhibition of the tail flick reflex following microinjection of morphine into the amygdala. *NeuroReport* 4 : 471-474, 1993.
- 29) Klamt, J. G. and Prado, W. A. : Antinociception and behavioral changes induced by carbachol microinjected into identified sites of the rat brain. *Brain Res.* 549 : 9-18, 1991.
- 30) Oliveira, M. A. and Prado, W. A. : Antinociception and behavioral manifestations induced by intracerebroventricular or intra-amygdaloid administration of cholinergic agonists in the rat. *Pain* 57 : 383-391, 1994.
- 31) Watkins, L. R., Wiertelak, E. P. and Maier, S. F. : The amygdala is necessary for the expression of conditioned but not unconditioned analgesia. *Behav. Neurosci.* 107 : 402-405, 1993.
- 32) Helmstetter, F. J. : The amygdala is essential for the expression of conditional hypoalgesia. *Behav. Neurosci.* 106 : 518-528, 1992.
- 33) Bernard, J. F., Huang, G. F. and Besson, J. M. : Nucleus centralis of the amygdala and the globus pallidus ventralis : electrophysiological evidence for an involvement in pain processes. *J. Neurophysiol.* 68 : 551-569, 1992.
- 34) Miyagawa, T., Sakurada, S., Kisara, K., Sato, T., Andoh, R., Takahashi, N., Sakurada, T. and Shima, K. : Effects of morphine on single unit activity of the amygdala in cats. *Jpn. J. Pharmacol.* 32 : 867-873, 1982.
- 35) Bernard, J. F. and Besson, J. M. : The spino-(trigemino)pontoamygdaloid pathway : electrophysiological evidence for an involvement in pain processes. *J. Neurophysiol.* 63 : 473-490, 1990.
- 36) Cliffer, K. D., Burstein, R. and Giesler, G. J. Jr. : Distributions of spinothalamic, spinohypothalamic, and spinotelencephalic fibers revealed by anterograde transport of PHA-L in rats. *J. Neurosci.* 11 : 852-868, 1991.
- 37) Ottersen, O. P. : The afferent connections of the amygdala of the rat as studied with retrograde transport of horseradish peroxidase. In : The amygdaloid complex, ed. by Ben-Ari, Y., Elsevier, Amsterdam, pp. 91-104, 1981.
- 38) Mehler, W. R. : Subcortical afferent connections of the amygdala in the monkey. *J. Comp. Neurol.* 190 : 733-762, 1980.
- 39) Krettek, J. E. and Price, J. L. : Amygdaloid projections to subcortical structures within the basal forebrain and brainstem in the rat and cat. *J. Comp. Neurol.* 178 : 225-254, 1978.
- 40) Turner, B. H., Mishkin, M. and Knapp, M. : Organization of the amygdalopetal projections from modality-specific cortical association areas in the monkey. *J. Comp. Neurol.* 191 : 515-543, 1980.
- 41) Ottersen, O. P. and Ben-Ari, Y. : Afferent connections of the amygdaloid complex of the rat and cat. *J. Comp. Neurol.* 187 : 401-424, 1979.
- 42) Fields, H. L. and Basbaum, A. I. : Central nervous system mechanisms of pain modulation. In : Textbook of pain, 4th ed., eds. by Wall, P. D. and Melzack, R., Churchill Livingstone, Edinburgh, pp. 309-329, 1999.
- 43) Shipley, M. T., Ennis, M., Rizvi, T. A. and Behbehani, M. M. : Topographical specificity of forebrain inputs to the midbrain periaqueductal

- gray : evidence for discrete longitudinally organized input columns. In : The midbrain periaqueductal gray matter. Functional, anatomical, and neurochemical organization. eds. by Depaulis, A. and Bandler, R., Plenum, New York, pp. 417-448, 1991.
- 44) Helmstetter, F. J. and Landeira-Fernandez, J. : Conditional hypoalgesia is attenuated by naloxone applied to the periaqueductal gray. *Brain Res.* 537 : 88-92, 1990.
- 45) Pavlovic, Z. W. and Bodnar, R. J. : Opioid supraspinal analgesic synergy between the amygdala and periaqueductal gray in rats. *Brain Res.* 779 : 158-169, 1998.
- 46) Mizuno, N., Takahashi, O., Satoda, T. and Matsushima, R. : Amygdalospinal projections in the macaque monkey. *Neurosci. Lett.* 53 : 327-330, 1985.
- 47) Sandrew, B. B., Edwards, D. L., Poletti, C. E. and Foote, W. E. : Amygdalospinal projections in the cat. *Brain Res.* 373 : 235-239, 1986.
- 48) Dostrovsky, J. O., Sessle, B. J. and Hu, J. W. : Presynaptic excitability changes produced in brain stem endings of tooth pulp afferents by raphe and other central and peripheral influences. *Brain Res.* 218 : 141-160, 1981.
- 49) Hu, J. W., Dostrovsky, J. O. and Sessle, B. J. : Primary afferent depolarisation of tooth pulp afferents is not affected by naloxone. *Nature* 276 : 283-284, 1978.
- 50) Henke, P. G. : Unit-activity in the central amygdalar nucleus of rats in response to immobilization-stress. *Brain Res. Bull.* 10 : 833-837, 1983.
- 51) Kowada, K., Kawarada, K. and Matsumoto, N. : Conditioning stimulation of the central amygdaloid nucleus inhibits the jaw-opening reflex in the cat. *Jpn. J. Physiol.* 42 : 443-458, 1992.