

延髄尾側部網様体侵害受容ニューロンの分布様式と視床への投射

藤野能久

滋賀医科大学 麻酔学講座

Distribution pattern and ascending projection of nociceptive neurons in the caudal bulbar reticular formation of the cat

Yoshihisa FUJINO

Department of Anesthesiology, Shiga University of Medical Science

Abstract: Response characteristics of 429 nociceptive neurons within the reticular formation of the medulla oblongata caudal to the obex were studied in urethane chloralose anesthetized cats. Among them, 197 units located in the lateral part of the subnucleus reticularis ventralis (SRV) had receptive fields exclusively in the head. Lateral SRV units were primarily trigeminal nociceptive neurons.

In 72 units, their receptive fields were distributed exclusively in the body, especially ipsilateral forelimb, they received nociceptive input exclusively from the spinal nerve territory. These spinal nociceptive units were found in the medial SRV and also in the medial part of subnucleus reticularis dorsalis (SRD).

In 160 units, their receptive fields were located in the head and body including the tail. These convergent nociceptive units were found in the intermediate zone, but some of them were intermingled with trigeminal and spinal nociceptive neurons in the reticular formation.

About half of the trigeminal, spinal and convergent nociceptive units tested were antidromically excited by electrical stimulation of the nucleus centralis lateralis of the contralateral thalamus.

Key words: Reticular formation, Subnucleus reticularis ventralis, Subnucleus reticularis dorsalis, Nociception, Medulla oblongata, Cat

はじめに

脊髓および延髄尾側部から視床へ向かう痛みの伝導路は外側系と内側系の2つに分けられている¹⁻⁴⁾。外側系は脊髄後角および延髄尾側部から視床腹側基

底核群被殻領域を経て大脳皮質体性感覚野へ投射する系で痛みの感覚的側面を担当する。内側系は脊髓および延髄尾側部から直接あるいは脳幹網様体を經由して髄板内核群に達し、大脳辺縁系、線条体に中継される系で痛みの情動的側面を担当する¹⁻⁴⁾。

延髄尾側部網様体外側部に受容野を頭部につ

平成7年11月24日受理

滋賀医科大学麻酔学講座 藤野能久 〒520-21 滋賀県大津市瀬田月輪町

害受容ニューロンが存在することが古くから知られていた⁵⁻⁸⁾。近年このニューロンの反応特性や上位中枢への投射が詳細に研究され、このニューロンが痛みの伝導路の内側系に組み込まれていることが証明された^{9,10)}。また、サルやラットの延髄尾側部網様体の一部である背側網様核に頭部ばかりでなく、体幹や四肢にも末梢受容野を持つ侵害受容ニューロンの存在することが報告された¹¹⁻¹³⁾。しかし、その上位中枢への投射を証明する電気生理学的実験はなされておらず、その機能的意義はいまだ不明である。そこでネコの延髄尾側部網様体を探索し、頭部および頭部以外に末梢受容野をもつ各種侵害受容ニューロンの分布様式の解明と、それらの視床髄板内核群とくに外側中心核への投射を調べようと試みた。

対象及び方法

実験には体重2.0~4.5kgの成熟したネコ138頭を使用した。塩酸ケタミン20mg/kgを筋肉内注射して麻酔を導入した後、機側皮静脈にポリエチレン管を挿入し、ウレタン(125mg/ml)と α クロラロズ(10mg/ml)の混合溶液を3.5ml/kg静脈内投与して麻酔を維持した。気管を切開し、気管カニューレを挿入した。サーミスタ温度計を挿入して体温をモニターし、日本光電社製体温制御装置(ATB-1100)を用いて体温を $37.0 \pm 0.5^\circ\text{C}$ に保った。両側の上下顎犬歯の象牙前質にドリルで唇側におよそ3mm離して一対の直径1mmの窩洞を作製した。窩洞は犬歯の血管が見える程度の深さまで掘り下げた。直径0.5mmの銀線をそれぞれの窩洞に入れ、アマルガムを充填して固定した。銀線をポリエチレンのチューブで覆い、その後歯科用レジンで銀線の挿入部を覆い、固定した。そして動物を腹臥位で脳固定装置に固定した。両側の第2および3頸神経背側枝、左機骨神経、左坐骨神経をそれぞれ遊離し、遊離した神経の下にパラフィルム片を挿入した後、双極白金刺激電極を装着し、低融点(39 $^\circ\text{C}$)のパラフィンで固定した。固定後、それぞれの神経および歯髄を持続時間0.1~0.3ミリ秒、繰り返し頻度1Hzで刺激し、反射の閾値を測定した。同芯刺激電極を右の視床外側中心核に挿入するために右頭蓋骨の頭頂部を一部除去し、その部の脳硬膜を

切開した。環椎の椎弓と大後頭孔付近の後頭骨の一部を除去し、脳硬膜を切開して延髄尾側部を露出し、記録部周辺の脳クモ膜と脳軟膜を除去した。延髄尾側部を3.5%寒天リングル液で覆って延髄表層の乾燥および動揺を防いだ。

ニューロン活動の記録に先立って、筋弛緩剤臭化パンクロニウムを静脈内投与して動物を非動化し、人工呼吸を行った。以後、臭化パンクロニウムは必要に応じて追加した。呼気終末二酸化炭素濃度を測定し、3.5~4.5%となるように人工呼吸器の設定を行った。乳酸リングル液を必要に応じて持続点滴した。

2%ポンタミンスカイブルーを溶かした0.5M酢酸ナトリウム溶液を充填した硝子毛細管微小電極を挿入して単一ニューロンの細胞外電位を記録した。電極先端の外径は2.5 μm 以下、直流抵抗は5~15M Ω であった。頸筋に銀針電極を挿入して不関電極とした。微小電極によって導出したスパイク電位は微小電極用前置増幅器(日本光電社製MEZ-8201)を介してオシロスコープ(日本光電社製VC-11)に導き、観察した。同時にオシロスコープの出力をスピーカーに導いてスパイク電位を音に変換し、この音を聴きながら末梢受容野を探索および精査した。左側の延髄尾側部の表層に電動マイクロマニピュレータ(成茂科学研究所社製ME-71)で微小電極を刺入後5 μm 毎に進入させながら、全身の皮膚や皮下組織を機械刺激して侵害刺激に反応するニューロンを検出した。皮膚刺激は毛筆による触刺激、無鉤ピンセットによる圧刺激と有鉤ピンセットによる侵害刺激の3種類とした。皮下深部組織には無鉤ピンセットで圧刺激を加えた。この場合、皮膚をずらして刺激したときにも末梢受容野が同一部位にあることを確認して、末梢受容野が皮膚以外の深部組織にあることを証明した。角膜刺激には先端の滑らかな硝子棒で角膜表面を擦った。鼻背への刺激は硝子棒で叩打し、舌への刺激は無鉤ピンセットによる圧刺激とした。皮膚および深部組織に対する反応は、オシロスコープの出力をスパイクカウンター(ダイヤメディカル社製DSE-325P)に導いて、1秒間のスパイク発射数ヒストグラムとして記録器(日本電気三栄社製オムニエースRT3000)で記録した。このときスパイクカウンターに内蔵された波形弁別器の出力をトリガーとして、電気刺激装置から持続時

間1ミリ秒, 5Vのパルスを生じさせ, ヒストグラムと同時に記録した。末梢神経および歯髄に装着した刺激電極に持続時間0.1~0.3ミリ秒, 繰り返し頻度0.5~1Hzで刺激し, AおよびC線維反応を調査した。これらをオシロスコープ上で観察した後, オシロスコープからの出力を日本光電社製 dot-raster 処理プログラム QP-130J で処理し, 記録した。

三叉神経支配領域に角膜を含む複数の広範囲な侵害性末梢受容野を持つか, または脊髄神経支配領域に広範囲な侵害性末梢受容野をもつ単一ニューロンが確認されたときは, 視床の外側中心核を持続時間0.1ミリ秒, 頻度100~200Hzで電気刺激し, 短潜時のスパイク電位が得られるかどうかを調べた。次いで外側中心核刺激に対する応答と末梢神経または歯髄刺激による順方向性応答との衝突試験を行い, 外側中心核刺激に対する反応が逆方向性応答であることを確認した。

検出したすべての単一ニューロン活動記録部位の座標とマイクロマニピュレータによる表層からの深さを記録した。すべての侵害受容ニューロンの検出部位に少量のポンタミンスカイブルーを電気泳動的に注入して生体染色した。この場合, 微小電極を陰

極として不関電極との間に5 μ Aの直流電流を10分間通電した。

実験終了後にウレタン・クロラローズで十分に追加麻酔した後, 外側中心核に挿入した同芯刺激電極に100 μ Aの直流電流を1分間通電した。

その後, 拍動している左心室より1%フェロシアン化カリウム溶液500mlと生理食塩水500mlの混合溶液1 ℓ と10%フォルマリン3 ℓ を注入して脳を灌流固定した。灌流後標本を摘出し, 10%フォルマリンでおよそ1週間固定した後, 標本を20%蔗糖含有0.1Mリン酸緩衝液に移した。2~3日後厚さ50 μ mの凍結連続切片を作製し, 色素沈着部位を確認した後, クレシルバイオレットで染色してニューロン活動の記録部位および刺激部位を同定した。

結 果

門よりも尾側の延髄尾側部網様体から合計429個の侵害受容ニューロンが見出された。そのうち197個が主として三叉神経の支配領域である頭部に末梢受容野を持ち, 72個が頭部以外の脊髄神経支配領域に末梢受容野を持っていた。残りの160個は頭部お

Table 1. Number of units having a receptive field in each subdivision of the body

		Trigeminal SRV units	Convergent RF units	Spinal RF units
Total		197	160	72
Cornea	Ipsilateral	197(100.0%)	154(96.3%)	0
	Contralateral	27(13.7%)	89(52.5%)	0
Pinna	Ipsilateral	169(85.8%)	153(95.6%)	0
	Contralateral	146(74.1%)	95(59.3%)	0
Face	Ipsilateral	157(79.7%)	143(89.4%)	0
	Contralateral	13(6.6%)	77(48.8%)	0
Tongue	Ipsilateral	115(58.3%)	134(83.8%)	0
	Contralateral	8(4.1%)	76(47.5%)	0
Forelimb	Ipsilateral	0	151(94.4%)	72(100.0%)
	Contralateral	0	88(55.0%)	5(6.9%)
Hindlimb	Ipsilateral	0	93(58.1%)	2(2.8%)
	Contralateral	0	74(46.3%)	1(1.4%)
Trunk	Ipsilateral	0	115(71.9%)	12(16.7%)
	Contralateral	0	78(48.9%)	2(2.8%)
Tail		0	67(41.9%)	0

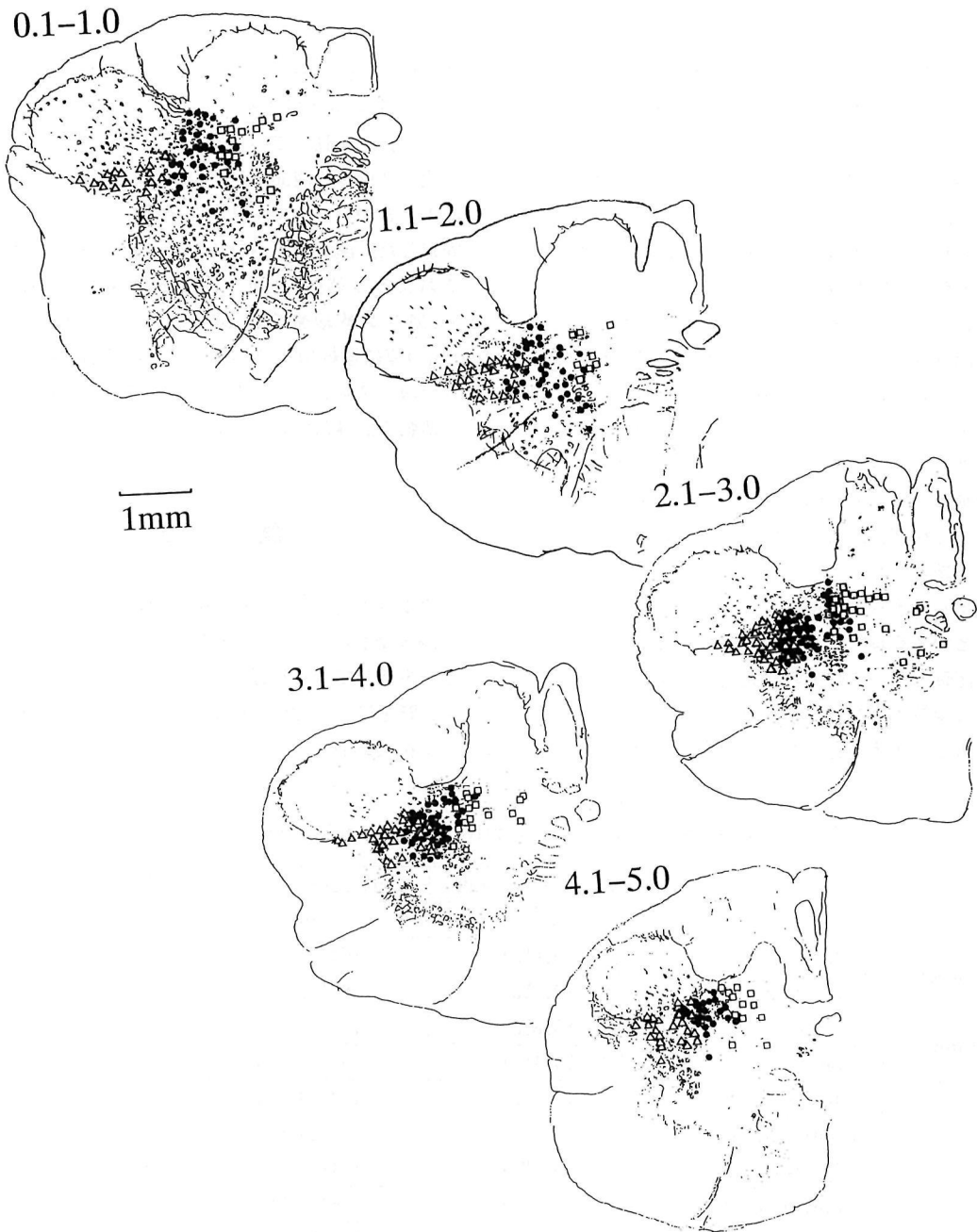


Fig. 1. Locations of nociceptive units of the caudal bulbar reticular formation at different rostrocaudal levels.

(Δ):trigeminal nociceptive units; (\bullet):convergent nociceptive units; (\square):spinal nociceptive units. In each drawing of histological section, distance from the obex is shown in mm.

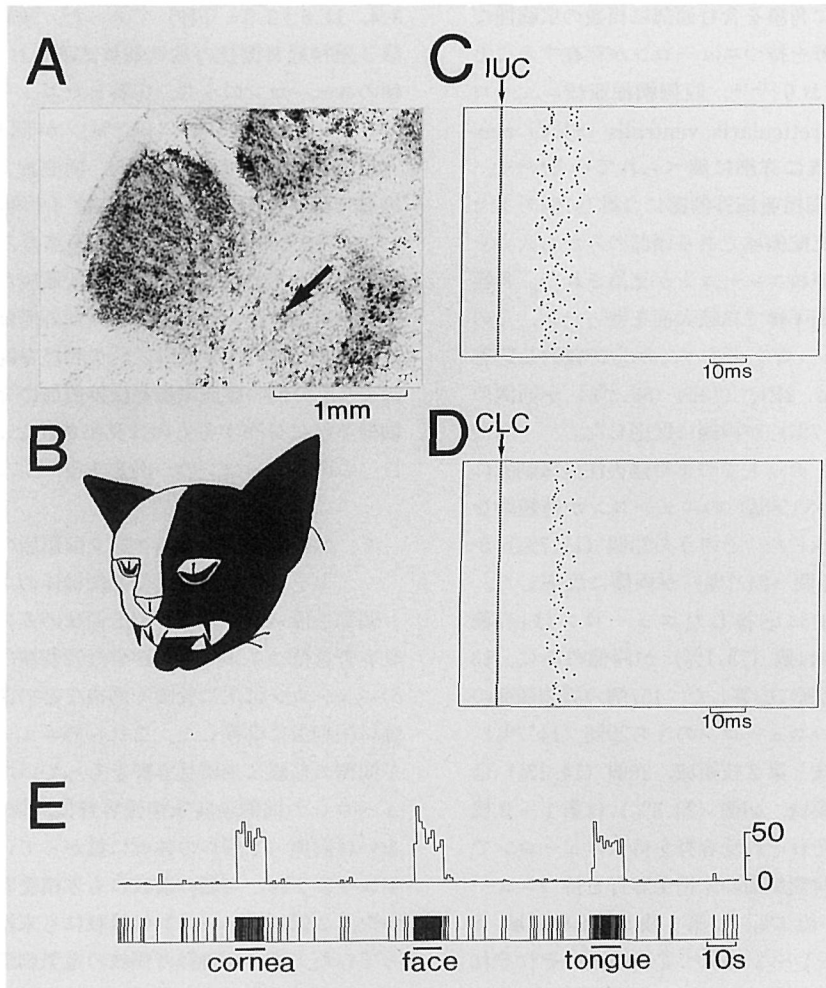


Fig. 2. A trigeminal SRV unit. (A) Location of the unit indicated by an arrow. (B) Receptive field of the unit. (C) Responses of the unit to electrical stimulation of the ipsilateral upper canine tooth pulp (IUC) at 0.3 ms, 4.5 V (1.5T). Stimulus artifacts and evoked-spike discharges are shown by raster dots. (D) Raster dot display of responses of the unit to electrical stimulation of the contralateral lower canine tooth pulp (CLC) at 0.3ms, 1.5V (1.5T). (E) Responses to stroking a probe across the cornea and to noxious pinching of the face and tongue.

Upper trace shows peristimulus time histograms; lower trace shows unit discharges. Horizontal bars indicate periods of stimulus application.

よび頭部以外の部位に末梢受容野をもっていた。
Table 1. に延髄尾側部網様体で検出された3種類のニューロンの受容野の分布部位と各部位に末梢受容野をもつニューロンの頻度を示した。また、各ニューロンの延髄尾側部網様体内における分布部位を

Fig. 1に示した。

1. 頭部のみからの入力を受ける延髄腹側網様亜核ニューロン
三叉神経脊髄路核尾側亜核の全長にまたがる腹側

網様亜核外側部に角膜を含む頭部に複数の広範囲な侵害性末梢受容野を持つニューロンが存在することは既に知られており¹⁴⁻¹⁶⁾、腹側網様亜核ニューロン, subnucleus reticularis ventralis (SRV) neuron と呼ばれ、既に詳細に調べられている^{9,10,17)}。本研究でも腹側網様亜核外側部に合計197個の主として三叉神経の支配領域である頭部のみから入力を受ける腹側網様亜核ニューロンが見出された。角膜刺激は滑らかな硝子棒で角膜表面を擦ったが、このとき197個のニューロンのすべてから持続的な応答が得られた (Fig. 2E)。170個 (86.3%) が同側のみに、27個 (13.7%) が両側に反応した。

耳介を有鉤ピンセットでつまむ侵害性機械刺激に反応して169個 (85.8%) のニューロンが持続的なスパイク発射を示した。そのうち23個 (11.7%) が同側のみに、146個 (74.1%) が両側に反応した。顔面の強い圧迫に反応したニューロンは157個 (79.7%) で、144個 (73.1%) が同側のみに、13個 (6.6%) が両側に反応した。157個の同側顔面の末梢受容野を持つニューロンのうち29個 (14.7%) は三叉神経第1枝と第2枝領域、28個 (14.2%) は第2枝と第3枝領域、46個 (23.3%) は第1～3枝すべての領域にそれぞれ受容野を持つニューロンであった。13個の対側顔面の末梢受容野を持つニューロンのうち1個 (0.5%) は第1枝と第2枝領域、8個 (4.1%) は第1～3枝すべての領域にそれぞれ受容野を持つニューロンであった。両側顔面の第1枝～第3枝すべての領域に受容野を持つニューロンは8個 (4.1%) であった。一部のニューロンは顔面皮膚を有鉤ピンセットでつまんでも持続的な応答を示したが (Fig. 2E)、皮下組織に強い圧迫を加えるとより広い領域から応答が得られ、皮膚の末梢受容野は、顔面末梢受容野の一部に限局していた。舌の侵害性機械刺激に反応したニューロンは115個 (58.4%) で、107個 (54.3%) が同側のみに、8個 (4.1%) が両側に反応した。舌刺激は無鉤ピンセットで強く挟むことによっておこなったが、このとき持続的な応答が得られた (Fig. 2E)。耳介を支配する第2頸神経背側枝の電気刺激試験をおこなった106個のニューロンのうち、応答したニューロンは62個 (58.5%) で、57個 (53.8%) が同側に、14個 (13.2%) が対側に反応した。同側および対側の最短潜時は4～15、8～16ミリ秒 (平均値8.3±

3.4、11.6±3.0ミリ秒) であった。頸筋を支配する第3頸神経背側枝の電気刺激試験をおこなった112個のニューロンのうち、応答したニューロンは49個 (43.8%) で、45個 (40.2%) が同側に、26個 (23.2%) が対側に反応した。同側および対側の最短潜時は5～19、6～17ミリ秒 (平均値13.1±9.1、13.4±7.0ミリ秒) であった。頭部のみに末梢受容野をもち、主として三叉神経支配領域からの入力を受けるニューロンは、延髄尾側部外側網様体 distributes していた。その大多数は、三叉神経脊髄路核の内側縁よりも外側の腹側網様亜核外側部に分布し、背側網様亜核に分布するものは見出されなかった (Fig. 1)。このニューロンの一例を Fig. 2に示す。

2. 頭部を除いた脊髄神経支配領域のみからの入力を受ける延髄尾側部網様体のニューロン

頭部を除いた脊髄神経支配領域のみに侵害性末梢受容野を持つニューロンが合計72個検出された。このニューロンは主に骨膜や筋肉などの深部組織への強い圧刺激に反応した。これらのニューロンはすべて同側の前肢に末梢受容野をもっていた。12個のニューロンの同側前肢末梢受容野は同側 (10個)、あるいは両側 (2個) の体幹に拡がっていた。5個のニューロンは、対側の前肢にも末梢受容野をもっていた。2個のニューロンは後肢にも末梢受容野をもっていた。第2頸神経背側枝の電気刺激を行った68個のニューロンのうち3個 (4.4%) が同側のみに反応し、最短潜時は7～9ミリ秒 (平均値8.2±0.9ミリ秒) であった。第3頸神経背側枝の電気刺激を行った68個のニューロンのうち5個 (7.4%) は同側のみに反応し、最短潜時は4～12ミリ秒 (平均値8.6±2.8ミリ秒) であった。同側橈骨神経の電気刺激を行った68個のニューロンのうち64個 (94.1%) が反応した。最短潜時は4～15ミリ秒 (平均値7.2±3.2ミリ秒) であった。後肢の末梢受容野をもつニューロンは坐骨神経の電気刺激に反応した。最短潜時は10～26ミリ秒 (平均値17.2±6.9ミリ秒) であった。頭部を除いた脊髄神経支配領域に末梢受容野をもつニューロンは背側網様亜核と腹側網様亜核からなる延髄尾側部網様体の内側半分に分布していた (Fig. 1)。このニューロンの一例を Fig. 3に示す。

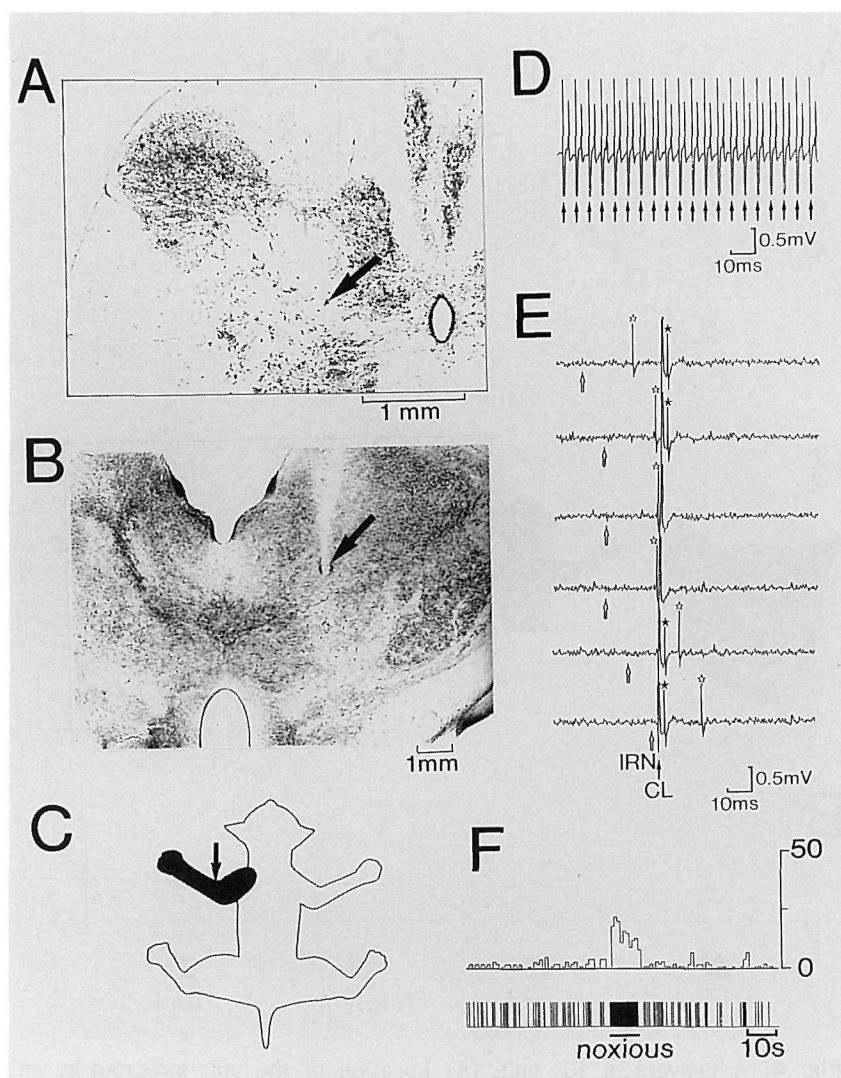


Fig. 3. A spinal RF unit. (A) Location of the unit indicated by an arrow. (B) Location of the stimulation site in CL (indicated by an arrow). (C) Receptive field of the unit. (D) Responses to electrical stimulation of CL at 200Hz. (E) Collision test. Open star indicates the orthodromic response evoked by the ipsilateral superficial radial nerve (IRN) stimulation (open arrow). Filled star indicates the antidromic response evoked by contralateral CL stimulation (filled arrow). (F) Responses to noxious firm pressure applied to the forelimb indicated by an arrow in C.

3. 頭部と頭部以外の脊髄神経支配領域の両方から侵害受容性体性感覚入力を受けるニューロン
 頭部だけでなく体幹、四肢などの脊髄神経支配領

域にも侵害性末梢受容野を持つニューロンが合計160個検出された。そのうち角膜刺激に反応したニューロンは154個(96.3%)で、65個(40.6%)が同側のみに、89個(55.6%)が両側に反応した。耳介の侵害性機械刺激に反応したニューロンは153個

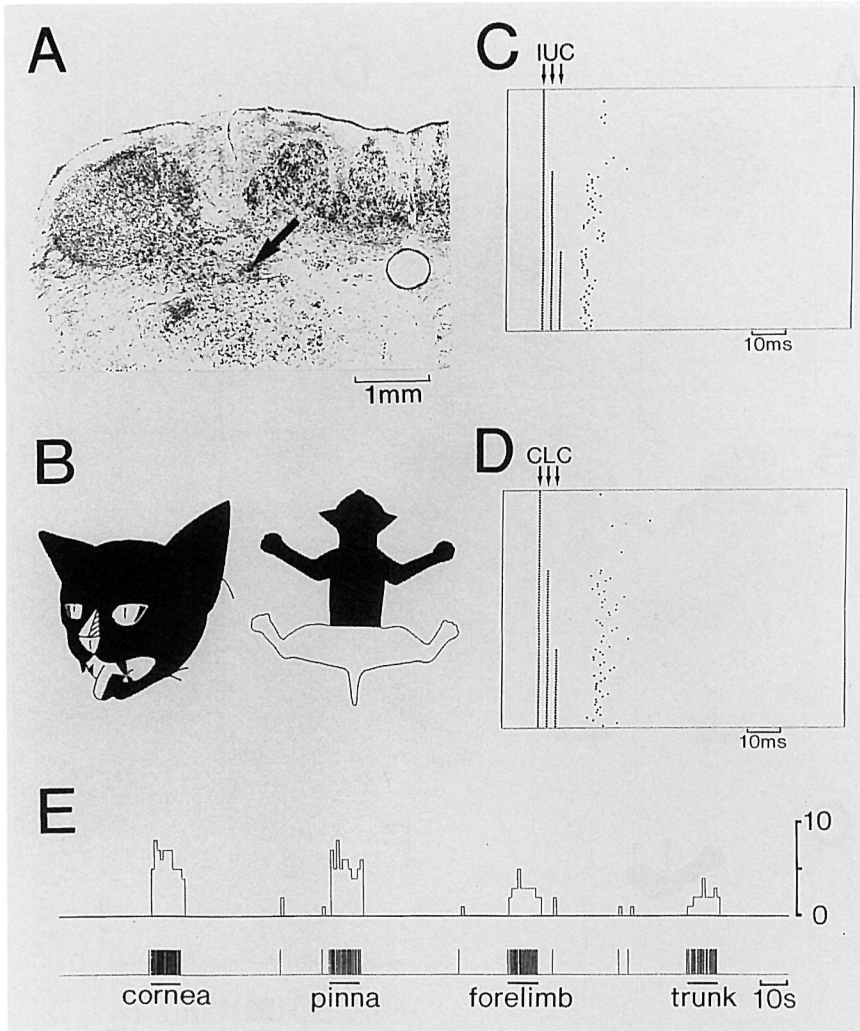


Fig. 4. A convergent RF unit. (A) Location of the unit indicated by an arrow. (B) Receptive field of the unit. (C) Responses of the unit to electrical stimulation of the ipsilateral upper canine tooth pulp (IUC) at 1.5 T. Stimulus artifacts and evoked-spike discharges are shown by raster dots. (D) Raster dot display of responses of the unit to electrical stimulation of the contralateral lower canine tooth pulp (CLC) at 1.5 T. (E) Responses to stroking a probe across the cornea, to noxious pinching of the pinna and to noxious firm pressure of the forelimb and the trunk.

(95.6%) で、58個 (36.3%) が同側のみに、95個 (59.4%) が両側に反応した。顔面の侵害性機械刺激に反応したニューロンは143個 (89.4%) で、66個 (41.3%) が同側のみに、77個 (48.1%) が両側に反応した。同側顔面の末梢受容野を持つ143個のニューロンのうち4個 (2.5%) は第1枝と第2枝

領域、28個 (17.5%) は第2枝と第3枝領域、77個 (48.1%) は第1～3枝すべての領域にそれぞれ受容野を持っていた。対側顔面の末梢受容野を持つニューロンのうち13個 (8.1%) は第2枝と第3枝領域、57個 (35.6%) は第1～3枝すべての領域にそれぞれ受容野を持っていた。舌の侵害性機械刺激に

応答したニューロンは134個 (83.8%) で、58個 (36.3%) が同側のみに、76個 (47.5%) が両側に反応した。体幹の侵害性機械刺激に応答したニューロンは115個 (71.9%) で、37個 (23.1%) が同側のみに、78個 (48.8%) が両側に反応した。前肢の侵害性機械刺激に応答したニューロンは151個 (94.4%) で、73個 (45.6%) が同側のみに、78個 (48.8%) が両側に反応した。同側前肢刺激に応答したニューロンのうち99個 (61.9%) が前肢全体に受容野をもち、対側前肢刺激に応答したニューロンのうち60個 (37.5%) が対側前肢全体に受容野をもっていた。後肢の侵害性機械刺激に応答したニューロンは93個 (58.1%) で、19個 (11.9%) が同側のみに、74個 (46.3%) が両側に反応した。同側後肢刺激に応答したニューロンのうち42個 (26.3%) が同側後肢全体に受容野をもち、対側後肢刺激に応答したニューロンのうち58個 (36.3%) が対側後肢全体に受容野をもっていた。尾の侵害性機械刺激に応答したニューロンは67個 (41.9%) であった。30個 (18.8%) のニューロンが全身の侵害性機械刺激に応答した。同側第2頸神経背側枝の電気刺激試験を行った105個のニューロンのうち応答したニューロンは73個 (70.0%) であった。対側第2頸神経背側枝の電気刺激試験を行った89個のニューロンのうち応答したニューロンは45個 (50.6%) であった。同

側及び対側の最短潜時は4~18ミリ秒 (平均値 8.3 ± 3.3 , 10.8 ± 3.6 ミリ秒) であった。同側第3頸神経背側枝の電気刺激試験を行った98個のニューロンのうち応答したニューロンは66個 (67.3%) であった。対側第3頸神経背側枝の電気刺激試験を行った89個のニューロンのうち応答したニューロンは52個 (58.4%) であった。同側及び対側の最短潜時は5~18, 5~16ミリ秒 (平均値 10.7 ± 4.1 , 10.3 ± 3.5

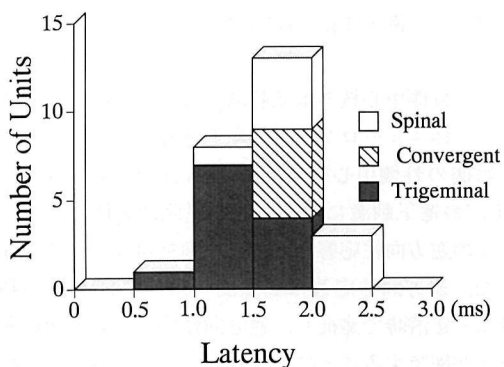


Fig. 5. Distribution of the latency of the antidromic responses of the caudal bulbar reticular formation neurons to contralateral CL stimulation.

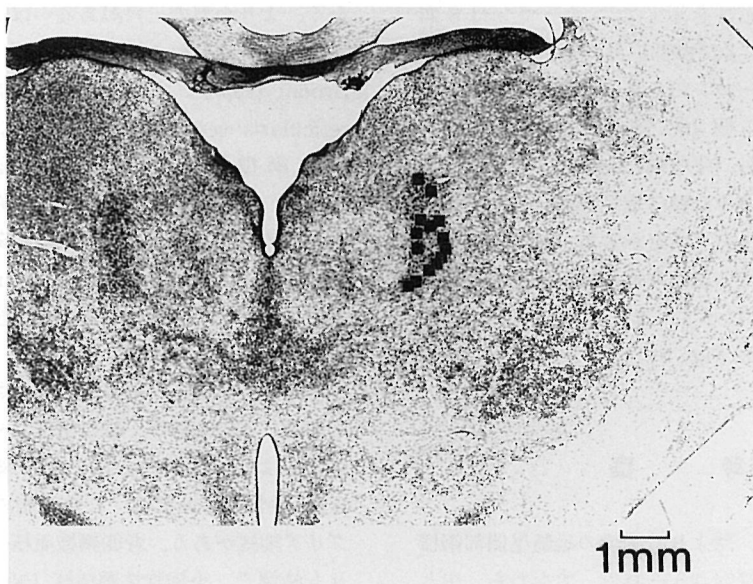


Fig. 6. Sites of electrical stimulation in CL (■).

ミリ秒)であった。同側橈骨神経の電気刺激試験を行った111個のニューロンのうち応答したニューロンは99個(89.2%)であった。最短潜時は4~18ミリ秒(平均値 9.5 ± 3.5 ミリ秒)であった。同側坐骨神経の電気刺激試験をおこなった113個のニューロンのうち応答したニューロンは76個(67.3%)であった。最短潜時は8~22ミリ秒(平均値 15.2 ± 2.8 ミリ秒)であった。頭部と頭部以外の部位からの侵害受容性体性感覚入力収束するニューロンは背側網様体核と腹側網様体核からなる延髄尾側部網様体の中央3分1に分布していた(Fig. 1)。このニューロンの一例をFig. 4に示す。

4. 外側中心核の電気刺激による延髄尾側部網様体ニューロンの逆方向性応答

対側の外側中心核(Nucleus centralis lateralis, CL)の電気刺激に対する延髄尾側部網様体ニューロンの逆方向性応答を調べる実験を14頭のネコで行った。逆方向性応答は高頻度(100~200Hz)の刺激に一定潜時で追従し、逆方向性応答と順方向性応答とが衝突することにより判定した。対象となった合計45個のニューロンのうち逆方向性刺激に応答を示したニューロンは25個(55.6%)であった。頭部のみからの入力を受ける21個のニューロンのうち、逆方向性に応答したニューロンは12個(57.1%)、頭部以外のみから入力を受ける16個のニューロンのうち、逆方向性応答を示したニューロンは8個(50.0%)、頭部および頭部以外の両方から入力を受ける8個のニューロンのうち、逆方向性応答を示したニューロンは5個(62.5%)であった。最短潜時は0.9~2.4ミリ秒(平均値 1.6 ± 0.4 ミリ秒)であった。Fig. 5に外側中心核の電気刺激による逆方向性応答の潜時ヒストグラムを示した。対側外側中心核の電気刺激に対する逆方向性応答を示したニューロンの例をFig. 3に示す。また14頭のネコの外側中心核の刺激部位をFig. 6に示す。

考 察

本研究によって、円よりも尾側の延髄尾側部網様体に3種類の侵害受容ニューロン、すなわち、主として三叉神経の支配を受ける頭部のみに末梢受容野

をもつニューロン(三叉神経性ニューロン)、頭部を除いた脊髄神経の支配領域に末梢受容野をもつニューロン(脊髄神経性ニューロン)、頭部と頭部以外に末梢受容野をもち、三叉神経と脊髄神経からの求心性入力収束するニューロン(収束性ニューロン)が存在することが判った。これら3種類のニューロンの延髄尾側部網様体における分布様式に相違があつて、三叉神経性ニューロンが外側部、脊髄神経性ニューロンが内側部、収束性ニューロンが中間部に分布することが見出された。そしてこれら3種類のニューロンの各群に視床髄板内核群の主要核の一つである外側中心核に投射するニューロンが含まれることが明らかになった。

延髄被蓋の中で、脳神経核や他の明瞭な細胞群と神経線維束を除いた後に残る部分は、灰白質と白質が入りまじって、縦横に錯綜し、網目状に見える。この部分が延髄網様体(Nucleus reticularis medullae oblongatae)である。円(obex)よりも尾側にある延髄尾側部では、楔状束核、薄束核、三叉神経脊髄路核、疑核および中心管を取り囲む神経核群を除いた部分が網様体に相当する。MeessenとOlszewski(1949)¹⁸⁾は、この網様体を腹側網様体核(subnucleus reticularis ventralis)と背側網様体核(subnucleus reticularis dorsalis)の2部分に分けた。腹側網様体核を特徴づけるのは、Nissl小体を多く含む大型細胞である。しかしその数は少なく、より小型の三角形あるいは多角形の細胞体をもつニューロンがこの垂核の主要な構成要素である。Brodal(1957)¹⁹⁾はこの部を腹側網様核(Nucleus reticularis ventralis)とした。この核は、巨大細胞性網様核(Nucleus reticularis gigantocellularis)が尾側に伸びたものとみられるが、巨大細胞をもたない。巨大細胞性網様核と尾側橋網様核(Nucleus reticularis pontis caudalis)および腹側網様体核が、網様体を出る長い投射線維の主要な起始核とされている²⁰⁾。

背側網様体核は、中等度の大きさの多角形細胞から成り、この細胞が一様な密度で分布している。この細胞は大きな核をもつが、この細胞に含まれているNissl小体は少ない。この細胞のまわりに多数のグリア細胞がある。背側網様体核の吻側端は、円よりも吻側で、小細胞性網様核(Nucleus reticularis parvocellularis)に移行する。

背側網様核の外側部は、三叉神経脊髄路核尾側亜核大細胞層の腹内側にあつて、近年、延髄後角 (medullary dorsal horn) と呼ばれるようになった延髄尾側部灰白質の頸部を占める。この部には、三叉神経支配領域の痛みを視床の後内側腹側核へ中継する広作動域ニューロンがあつて^{15,16)}、脊髄後角の第5層に相当するとみられるところから、肉眼的に見ても網様構造を示すが、機能的には三叉神経脊髄路核とみなすべきであるとされた¹⁶⁾。今では、この部を三叉神経脊髄路核尾側亜核の第5層とみなす考えが定着して、延髄尾側部網様体は、この部を除いた部分をさすようになった。

三叉神経脊髄路核尾側亜核の内側端よりも外側の延髄尾側部外側網様体は背側網様核と腹側網様核からなり、背側網様核は三叉神経脊髄路核尾側亜核の第5層である。この外側部の腹側網様核には、頭部に末梢受容野をもつ侵害受容ニューロンがあつて、視床髄板内核群の外側中心核や中脳網様体へ投射するものが含まれることがすでに報告された^{9,10)}。今回の実験でもこの報告が再確認された。

他方、三叉神経脊髄路核尾側亜核の内側端よりも内側の延髄網様体に頭部ばかりでなく、頭部以外からも侵害受容性体性感覚入力を受けるニューロンが存在することも、古くから知られていた^{21,22)}。

近年、この種のニューロンが系統的に調べられて、背側網様核に存在すると結論された¹¹⁻¹³⁾。今回の実験でも、この報告が確認された。そして、さらにこの種のニューロンは、延髄尾側部網様体の中央3分の1に分布し、背側網様核ばかりでなく、腹側網様核にも存在すること、また、この種のニューロンの一部が視床髄板内核群の外側中心核へ投射することが電気生理学的に証明された。

これよりもさらに内側の延髄尾側部網様体は、これまで系統的に研究されていなかった。今回の実験で、主として上肢に末梢受容野をもつ侵害受容ニューロンがこの部にあつて、その一部が視床髄板内核群の外側中心核に投射することが見出された。

MelzackとCasey (1968)²⁾によると、痛みの伝導路は外側系と内側系に分けられる。外側系は、脊髄後角 (および三叉神経脊髄路核尾側亜核) を出て、視床の腹側基底核群に達した後、大脳皮質の体性感覚野へ向かう系で、痛みの感覚を伝える。内側系は、脊髄灰白質 (および三叉神経脊髄路核に隣接する延

髄網様体) を出て、直接あるいは脳幹網様体を経由して視床髄板内核に達し、そこから大脳辺縁系および線条体に向かう系で、痛みに伴う情動や動機づけにかかわっている。

最近、ヒトに痛みの刺激を加えて、脳の活動亢進領域を陽電子放射断層撮影法 (positron emission tomography) を用いて調べ、体性感覚野ばかりでなく大脳辺縁系に属する帯状回前部の活動も亢進することが見出された^{23,24)}。今回の実験で3種類の延髄尾側部網様体ニューロンの投射部位と推定された外側中心核から帯状回前部への投射がある²⁵⁻²⁸⁾。これら3種類の延髄尾側部網様体ニューロンが、痛みの情動面を分担する内側系に組み込まれて、痛みの情動面を分担する可能性が高い。

結 論

ネコの延髄尾側部網様体を探索し、外側部からは①頭部のみから侵害性入力を受ける腹側網様核ニューロン、内側部からは②頭部を除いた脊髄神経支配領域のみから侵害性入力を受けるニューロン、中央3分の1の部分からは③頭部および頭部以外の脊髄神経支配領域の両方の領域から侵害性入力を受けるニューロンの3種類のニューロンを検出した。またそれぞれのニューロンのなかには視床髄板内核群の外側中心核へ投射するものがあつた。このことからこれらのニューロンは痛みの情動面を分担する可能性が示唆された。

謝 辞

研究を遂行するに当たり、懇切丁寧なご指導を賜った小山なつ講師に心から謝意を表し、研究を行う機会を与えて下さった天方義邦前教授と野坂修一教授をはじめ教室員各位に感謝致します。

文 献

- 1) Feltz, P., Krauthamer, G., Albe-Fessard, D. (1967) Neurons in the medial diencephalon.

- I. Somatosensory responses and caudate inhibition. *J. Neurophysiol.* 30, 55-80.
- 2) Melzack, R., Casey, K.L. (1968) Sensory, motivational and central control determinants of pain: a new conceptual model. ed. by In Kenshalo, D. R. *The skin Senses.* 423-443. Thomas. Springfield, IL.
 - 3) Dong, W.K., Ryu, H., Wagman, I.H. (1978) Nociceptive responses of neurons in the medial thalamus and their relationship to spinothalamic pathway. *J. Neurophysiol.* 41, 1592-1613.
 - 4) Peschanski, M., Guilbaud, G., Gautron, M. (1981) Posterior intralaminar region in rat: neuronal responses to noxious and non-noxious cutaneous stimuli. *Exp. Neurol.* 72, 226-238.
 - 5) Gordon, G., Landgren, S., Seed, W.A. (1961) The functional characteristics of single cells in the caudal part of the spinal nucleus of the trigeminal nerve of the cat. *J. Physiol. (Lond.)* 158, 544-559.
 - 6) Segundo, J.P., Takenaka, T., Encabo, H. (1967) Somatic sensory properties of bulbar reticular neurons. *J. Neurophysiol.* 30, 1221-1238.
 - 7) Burton, H. (1968) Somatic sensory properties of caudal bulbar lateral reticular neurons in the cat (*Felis domestica*). *Brain Res.* 11, 357-372.
 - 8) Nord, S.G., Ross, G.S. (1973) Responses of trigeminal units in the monkey bulbar lateral reticular formation to noxious and non-noxious stimulation of the face: Experimental and theoretical considerations. *Brain Res.* 58, 385-399.
 - 9) Yokota, T., Koyama, N., Nishikawa, Y., Nishikawa, N., Nishida, Y., Hasegawa, A., Fujino, Y. (1991) Trigeminal nociceptive neurons in the subnucleus reticularis ventralis. I. Response properties and afferent connections. *Neurosci. Res.* 11, 1-17.
 - 10) Yokota, T., Koyama, N., Nishikawa, Y., Hasegawa, A. (1991) Trigeminal nociceptive neurons in the subnucleus reticularis ventralis. II. Ascending projection. *Neurosci. Res.* 11, 18-27.
 - 11) Villanueva, L., Bouhassira, D., Bing, Z., Le Bars, D. (1988) Convergence of heterotopic nociceptive information onto subnucleus reticularis dorsalis neurons in the rat medulla. *J. Neurophysiol.* 60, 980-1009.
 - 12) Villanueva, L., Bing, Z., Bouhassira, D., Le Bars, D. (1989) Encoding of electrical, thermal and mechanical noxious stimuli by subnucleus reticularis dorsalis neurons in the rat medulla. *J. Neurophysiol.* 61, 391-402.
 - 13) Villanueva, L., Cliffer, K.D., Sorkin, L.S., Le Bars, D., Willis, W. (1990) Convergence of heterotopic nociceptive information in monkey (*Macaca fascicularis*). *J. Neurophysiol.* 63, 1118-1127.
 - 14) Yokota, T., Nishikawa, N. (1977) Somatotopic organization of trigeminal neurons within caudal medulla oblongata. In D.J. Anderson and B. Matthews (Eds.), *Pain in the Trigeminal Region.* 243-257. Elsevier. Amsterdam.
 - 15) Yokota, T., Nishikawa, N. (1980) Reappraisal of somatotopic tactile representation within trigeminal subnucleus caudalis. *J. Neurophysiol.* 43, 700-712.
 - 16) Yokota, T. (1985) Neural mechanisms of trigeminal pain. *Adv. Pain Res. Ther.* 9, 211-232.
 - 17) Nishikawa, Y., Koyama, N., Hasegawa, A., Fujino, Y., Yokota, T. (1991) Functional properties of trigeminal nociceptive neurons in the subnucleus reticularis ventralis of the cat. *Pain Res.* 6, 77-86.
 - 18) Meessen, H., Olszewski, J. (1949) *A Cytoarchitectonic Atlas of the Rhombencephalon of the Rabbit.* Karger, Basel.
 - 19) Brodal, A. (1957) *The Reticular Formation of the Brain Stem.* Oliver and Boyd. Edin-

- burgh-London.
- 20) Valverde, F. (1961) Reticular formation of the pons and medulla oblongata. A Golgi study. *J. Comp. Neurol.* 116, 71-99.
- 21) Kruger, L., Michel, F. (1962) Reinterpretation of the representation of pain based on the physiological excitation of single neurons in the trigeminal sensory complex. *Exp. Neurol.* 5, 157-178.
- 22) Darian-Smith, I., Yokota, T. (1966) Corticofugal effects of different neuron types within the cat's brain stem activated by tactile stimulation of the face. *J. Neurophysiol.* 29, 185-206.
- 23) Coghill, R.C., Talbot, J.D., Evans, A.C., Meyer, E., Gjedde, A., Bushnell, A.G., Duncan, G.H. (1994) Distributed processing of pain and vibration by the human brain. *J. Neurosci.* 14, 4095-4108.
- 24) Talbot, J.D., Marrett, S., Evans, A.C., Meyer, E., Bushnell, M.C., Duncan, G.H. (1992) Multiple representation of pain in human cerebral cortex. *Science.* 255, 215-216.
- 25) Krettek, J.E., Price, J.L. (1977) The cortical projections of the mediodorsal nucleus and adjacent thalamic nuclei in the rat. *J. Comp. Neurol.* 171, 157-192.
- 26) Vogt, B.A., Rosene, D.L., Pandya, D.N. (1979) Thalamic and cortical afferents differentiate anterior from posterior cingulate cortex in the monkey. *Science.* 204, 205-207.
- 27) Kaufman, E.F.S., Rosenquist, A.C. (1985) Afferent projections of thalamic intralaminar nuclei in the cat. *Brain Res.* 335, 257-279.
- 28) Molinari, M., Bentivoglio, M., Minciacchi, D., Granato, A., Macchi, G. (1986) Spinal afferents and cortical afferents of the anterior intralaminar nuclei: an anterograde-retrograde tracing study. *Neurosci. Lett.* 72, 258-264.