

視床内側核群の侵害受容ニューロン

*明治鍼灸大学 生理学教室 **明治鍼灸大学 保健体育教室

川喜田健司* 金盛 聖三* 中園 義孝* 三浦敏弘**

要旨: ウレタン麻酔 Wistar 系ラットの視床内側核群より, ガラス微小管電極で活動電位を導出した。記録された84個のニューロンのうち, 24個が内側下核 (Sm), 18個が内側中心核 (CM), 11個が背内側核 (MD) のいずれかに同定された。侵害刺激に応じたものは全ニューロンの52%であり, その大部分が特異的侵害受容ニューロンであった。その受容野は広く両側性で全身におよぶものも認められた。また前頭皮質の条件刺激はこれらのニューロンの自発発射を抑制し, かつ長潜時 (300-500ms) の誘発電位を生じる例を認めた。針刺激, 灸刺激いずれも調べたSmの侵害受容ニューロンのすべてを興奮させた。

以上の結果から内側下核をはじめとする内側核群は, 痛覚の情緒, 情動面と関連を持ち, また, 針灸刺激の視床投射部位のひとつであることが示唆された。

Responses of Nociceptive Medial Thalamic Neurons in the Rat

KAWAKITA Kenji*, KANAMORI Shouzo*,
NAKAZONO Yoshitaka* and MIURA Toshihiro**

* Department of Physiology, Meiji College of Oriental Medicine

** Department of Physical Education, Meiji College of Oriental Medicine

Summary: Response characteristics of medial thalamic neurons to noxious stimuli and acupuncture and moxibustion were examined in urethane anesthetized rats. Glass micro-pipette electrodes filled with 2% pontamine sky blue in 0.5M sodium acetate (6-12 Mohm) were used. The recording sites were stained electrophoretically. The brain was perfused with formalin, sectioned with microslicer and stained with cresyl violet. A total of 84 neurons were recorded in 27 rats. Twenty four neurons were recorded from the nucleus submedialis (Sm) and 9 of them were responded exclusively to noxious pinch (nociceptive specific neuron). Their receptive fields were very wide and some of them extended on the whole body surface. The similar response characteristics were also observed in the neurons of n. centralis medialis (CM), n. medio-dorsalis (MD) and other neurons in the medial thalamic nuclei. Acupuncture and moxibustion activate all Sm nociceptive neurons tested. Electrical stimulation of frontal cortex inhibited the spontaneous activity of MD neurons and evoked long latency spikes (300-500ms).

These results suggest that the medial thalamic neurons including Sm participate in emotional and affective aspects of pain and they are related to acupuncture and moxibustion stimulation.

Key Words: 内側下核 N. Submedialis, 視床 Thalamus,
特異的侵害受容ニューロン Nociceptive specific neuron,
針灸刺激 Acupuncture & moxibustion, ラット Rat.

I はじめに

痛みの問題は、医療にとって最も重要な問題の一つであると同時に、その長い研究の歴史にもかかわらず未だに不明な点が多く残されている。痛覚の末梢受容機序に関しては、高閾値機械受容器やポリモーダル受容器などの機能的な反応特性に関する知見も多く^{1,2)}、ポリモーダル受容器が、炎症時の疼痛や、神経原性炎症と密接な関連があり³⁾、針灸刺激の受容器としての可能性も高いことが示唆されている⁴⁾。しかし、痛覚の中核機序については不明な点が多い。

侵害性ニューロンの視床中継核としてはこれまで視床腹側基底核 (VB)、後核 (PO)、髄板内核 (Pf, CL) が知られている^{2,5,6,7)}。しかし Craig らはネコの視床内側の内側下核 (Sm: submedius 核) に脊髄後角や三叉神経核の辺縁層から特異的に線維投射を受ける部位を見出し、新たな痛みの視床投射部位として報告している^{8,9)}。この Sm 核は、実験性炎症ラットにおいて代謝が亢進していること¹⁰⁾、Enkephalin 受容体も存在していることが知られており¹¹⁾、侵害受容と密な関連があることが知られている。またこの Sm 核は腹外側眼窩皮質との間に reciprocal な密な線維連絡があることも知られており¹²⁾、痛覚の情動面との関連が注目されている。しかし、これまでの研究は主に形態学的手法によるもので、この神経核におけるニューロン活動に関する研究は極めて少ない^{13,14,15)}。

そこで、本研究においては、視床の Sm 核及びその近傍のニューロンの種々の体性感覚刺激に対する反応性をウレタン麻酔下のラットを用いて観察した。また、針灸刺激に対する反応性についても併せて検討を加えた。

II 方 法

実験には Wistar 系ラット (体重 220~480 g) 27匹を用いた。ウレタン麻酔下 (1.4 g/kg) でアトロピン投与後 (5 mg/kg) 気管及び外頸静脈にカニューレを挿入し、定位脳固定装置 (成茂) に固定した。ラット固定時には外耳道にキシロカ

インゼリールを塗布するなどして、不要な侵害性刺激を与えないように留意した。ラットの頭蓋骨を露出し、十字縫合より 2.3~2.5 mm 尾側、0.7 mm 外側を中心に電極の刺入が出来るように実体顕微鏡下で骨に孔を開け、硬膜を切開し、流動パラフィンで覆った。

記録電極として Pontamine Sky Blue (2%, 0.5M 酢酸ナトリウム) を充填したガラス管微小電極 (6~12 Mohm) を用いた。電極は油圧式マニプレーターに取り付け、5 または 10 μ m ずつパルスモーターで刺入した。ニューロンの記録には前置増幅器 (WPI, DAM-6A) を介して増幅後オシロスコープ (日本光電, VC-10) で観察、必要に応じて連続撮影装置を用いて写真撮影した。得られた記録はデータレコーダー (TEAC, XR-30) に記録し、オンラインまたはオフラインでスパイクカウンター (ダイヤモンドカル, DSE-325P) を用いてヒストグラムを作成した。尾の受容野の定量的な機械刺激にはプッシュプルデージ (AIKOH, CPU-900) を用い圧力をモニターした。体幹部、四肢の刺激には種々の強さの紙クリップ、有鉤ピンセットを用いた。熱刺激は 49°C または 51°C の湯に尾を漬けて行なった。また針灸刺激を受容野に加えた時のニューロン活動も併せて調べた。記録部位は、電気泳動的に色素を流し (60 μ A \times min)、マーキングした後、心臓よりカニューレを挿入し生理食塩水で灌流後、ホルマリン液で固定し、マイクロスライサー (堂阪 EM, DTK-3000) で 60 μ m の切片とし、Cresyl Violet のニッスル染色後組織学的に記録部位を同定した。なおラットの脳地図は Paxinos & Watson¹⁶⁾ を用い、和名については新見の記載に従った¹⁷⁾。

III 結 果

今回の実験で得られた 84 個のニューロンの記録部位と侵害刺激に対する反応性をまとめたものが表 1 である。視床内側核群の中で記録部位が同定されたものは内側下核 (Sm)、内側中心核 (CM)、背内側核 (MD) であった。その他 (OT

表1 視床内側核群の侵害性刺激に対する応答性

LOCATION	N	RESPONSE CHARACTERISTICS			
		NS	WDR	INHIB	TOTAL
SM	24	9	0	2	11 (46%)
CM	18	11	1	1	13 (72%)
MD	11	3	1	0	4 (36%)
OTHERS	31	13	1	2	16 (52%)
TOTAL	84	35	4	5	44 (52%)

SM: 内側下核, CM: 内側中心核, MD: 背外側核

HERS)の項には、色素注入、染色の不調により記録部位の同定が出来なかったものと上述の核以外のニューロンが含まれている。

Smより記録されたニューロン24個のうち約半数が侵害性刺激に应答し、その大部分が特異的の侵害受容ニューロン(NS: nociceptive specific neuron)であった。このNSニューロンはCM核の61% (11/18)、MD核の36% (4/11)でみられた。また、広作動域ニューロン(WDR: wide dynamic range neuron)、抑制ニューロン(inhibitory neuron)もわずかながら見られた。これらのニューロン群に特徴的なことは、低閾値機械受容ニューロン(LTM: low threshold mechanosensitive neuron)が見られないこと、その受容野がきわめて広く、多くのものが両側性で全身に受容野を持つものがあることであった。

図1はSm核ニューロンの反応特性を現わしている。図上段左のヒストグラムは、尾のプッシュプルデージによる圧迫刺激時のSmニューロンの反応とモニターした圧力を示している。圧の増大とともに発火頻度が増していき、持続的な放電パターンを示し、刺激終了後の後発射も見られている。図下段は上段左のヒストグラム作成時のオシロスコープ上のニューロン活動と圧力変化を示している。図上段右は、ラット尾部を51℃の湯に20秒間つけた時の熱刺激に対する反応を示し、図中央は模式的に示した記録部位(黒丸)である。

図2は、Sm核ニューロンの侵害性機械刺激及び針灸刺激に対する応答性を示したものである。このニューロンはNSタイプで広い受容野を持つものであった。機械刺激によく反応した下肢の外側に針を刺入し捻針をすると図に明らかなように、持続の長い後発射を認めた。またほぼ同一部位の灸刺激によっても反応が認められた。このような、針灸刺激に対する反応を試みたSm核ニューロン5個のすべてにおいて観察された。

図3はCM核ニューロンの反応を示す一例である。このニューロンは圧刺激にもピンチ刺激にも反応しているが、その反応が持続的であることや受容野の繰り返し刺激による受容野における感作の影響を考慮すると、ここではWDRニューロンとして分類したがNSニューロンの可能性も否定できないものである。

図4はMD核ニューロンの応答特性と前頭皮質の刺激効果を示すものである。図上段中央は前頭皮質の条件刺激(0.5Hz, 1mA)によって生じた、MD核のWDRニューロンに対する自発発射の抑制と潜時約500msecの誘発発射を示している。刺激部位は模式的に示されているように眼窩皮質の近傍に位置している。

IV 考 察

今回得られたニューロン84個のうち、Smニューロンと組織学的に同定されたものは全体の24個

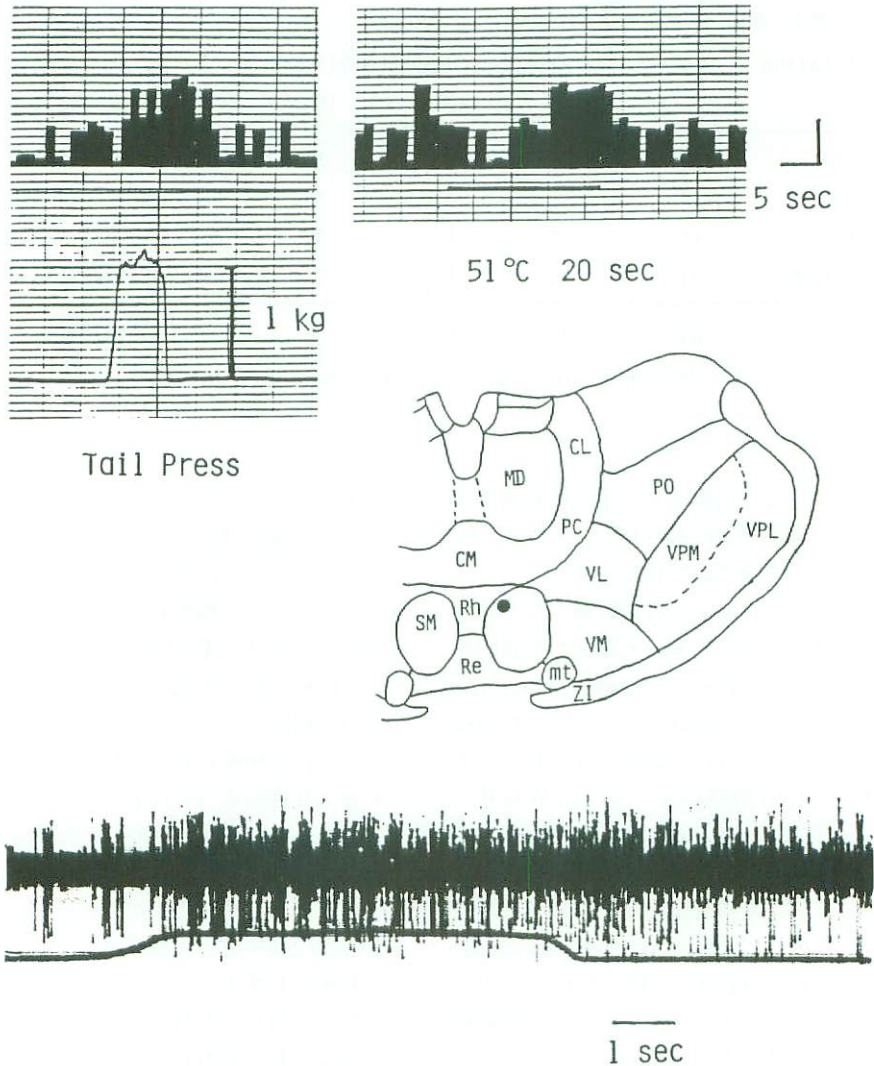


図1 Sm核ニューロンの侵害性ピンチ刺激と熱刺激に対する反応性。

脳図譜の主な部位の略号はSm: 内側下核, CM: 内側中心核, MD: 背外側核, Rh: 菱形核, Re: 結合核, CL: 外側中心核, PC: 中心傍核, VPM: 後内側腹側核, VPL: 後外側腹側核, ZI: 不確帯, mt: 乳頭視床束である。

(29%)であったが、その中で侵害刺激に反応したもののすべては特異的侵害受容ニューロンであった。これまでの侵害情報の視床投射ニューロンには、特異侵害受容ニューロンの他に広作動域ニューロンと呼ばれる、非侵害的な機械刺激から

ピンチ刺激にまで応答するニューロンの存在が知られている^{2,5)}。今回の結果から、Sm核にはNSタイプのものしか見られず、その受容野は耳介、鼻尖や口唇の三叉神経支配領域から四肢、尾などの脊髄神経支配領域にわたる極めて広い範囲

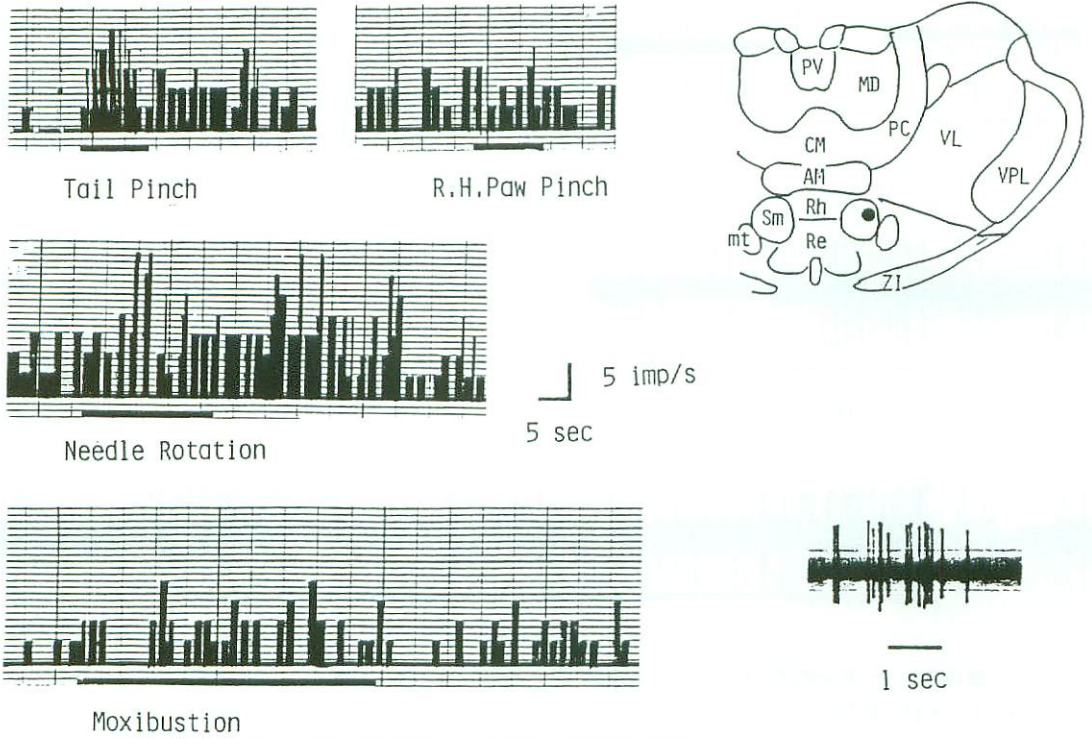


図2 Sm核ニューロンのピンチ刺激及び針灸刺激に対する反応。

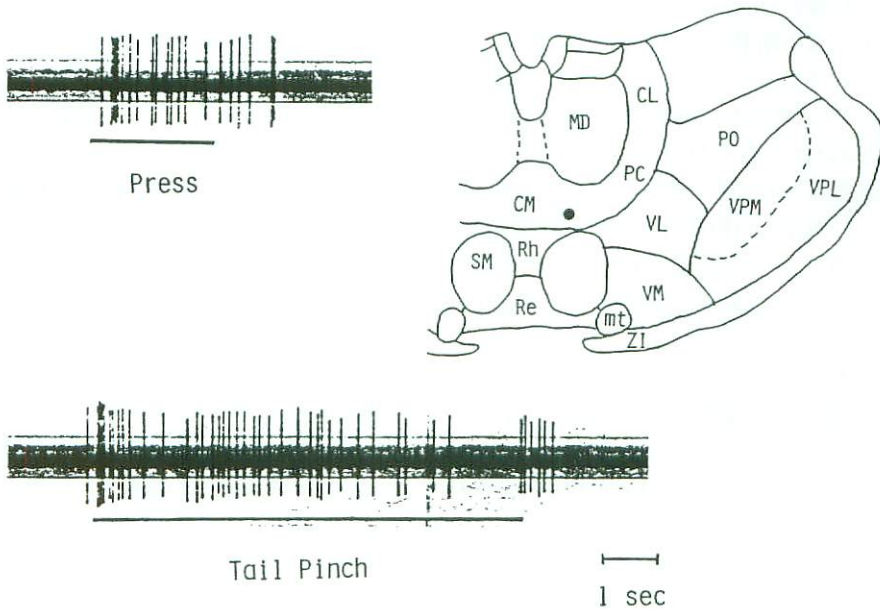


図3 CM核ニューロンの機械的的刺激に対する反応性。

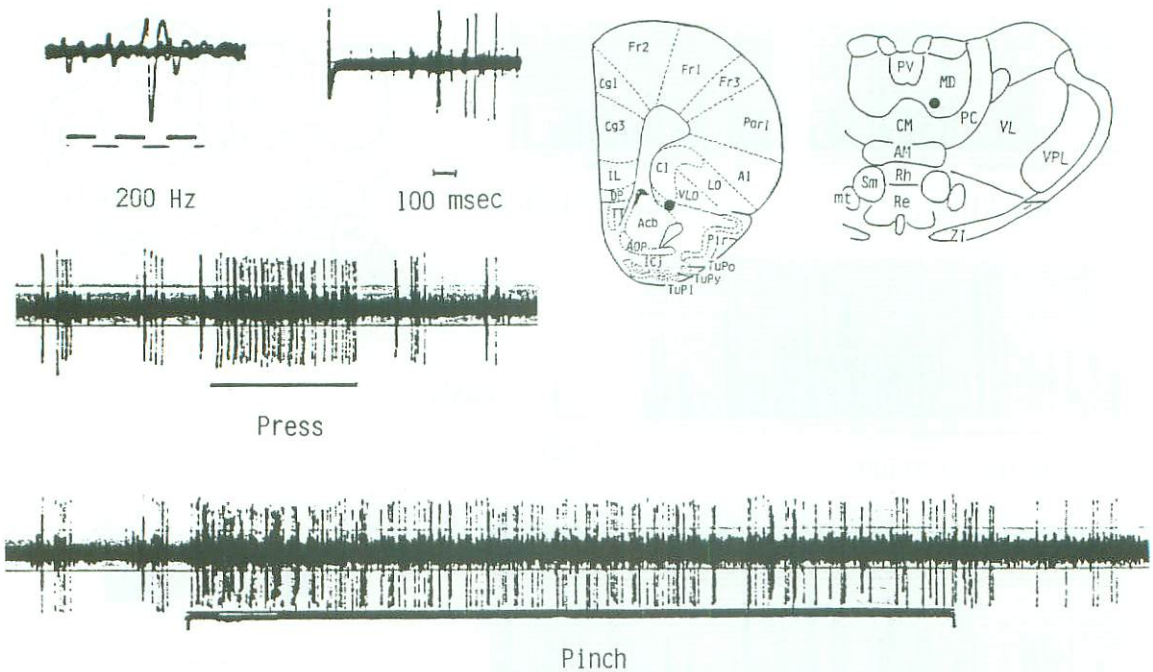


図4 MD核ニューロンの機械刺激に対する反応性と、前頭皮質刺激の影響

前脳の主な部位の略号は VLO: 腹外側眼窩皮質, LO: 外側眼窩皮質, AI: 無顆粒島皮質である。

に及び、また両側性に受容野を持つニューロンが多くみられた。この結果はフローゼン麻酔下のラットで報告されているSm核ニューロンの性質と一致しており¹³⁾、ウレタン麻酔の影響によるものでないと思われた。またMD核、CM核にも、Smと比較的類似した反応特性を示すものが多かったことは、これまでの視床内側部の広範な部位から侵害性ニューロンが記録されるとするネコの知見を部分的にはあるが支持するものである⁶⁾。

今回、MD核の侵害受容ニューロンにおいて前頭皮質の刺激が自発放電の抑制や誘発発射をもたらすことが観察された。この事実は、MD核から前頭皮質や眼窩皮質への投射が知られており^{18,19)}、この部位も情動と密接な関連を持つことを示唆するものである。また、これと類似した現象はSm核ニューロンにおいても観察されており¹⁴⁾、内側核群全体が前頭皮質と密な関連を持

つことを示すものと考えられた。

これらの事実は、視床Sm核をはじめとして内側核群の侵害受容ニューロンが判別性の良い侵害情報処理に役立つものとは考えにくく、このSm核が腹側眼窩皮質(VLO)と密接な関連を持つこと¹²⁾、VLOと痛覚抑制系の主要な構成部位である中脳水道周囲灰白質(PAG)との間に密接な線維連絡が知られていること²⁰⁾などから、これらの内側核群が痛みの不快感などの情動と密接な関連を持つことまた鎮痛系に対してより高次のレベルでfeed-back系として修飾効果をもたらすことが考えられた。一方、針刺激や灸刺激が、Sm核の侵害受容ニューロンを興奮させることは、これまで我々が提唱してきた。針灸刺激は侵害的なものであり、それを受容する末梢受容器はポリモーダル受容器であるとする説⁴⁾を支持するものと言えよう。

謝 辞

脳の組織標本の作成に際し、御協力いただいた解剖学教室の松浦教授、熊本講師、榎原助手に深謝する。また、本研究の一部は、卒業研究のテーマとして本学4回生の仲辻寛子、西田直子、岡田薫、鍋田智之諸氏の多大な協力によって行なわれたものである。

文 献

- 1) Kumazawa T, Mizumura K and Sato J : Modulations of testicular polymodal receptor activity : Implication of receptors in inflammatory pain. In : Fine Afferent Nerve Fibers and Pain. Schmidt, RF et al Eds, VCH Verlagsgesellschaft mbH, Weinheim, pp147~157, 1987.
- 2) Willis W D : The Pain System-the neural basis of nociceptive transmission in the mammalian nervous system. Karger, Basel, 1985.
- 3) 熊澤孝朗 : 痛みとポリモーダル受容器, 日本生理学雑誌, 51 : 1~15, 1989.
- 4) 川喜田健司 : 針灸刺激の末梢受容機序とツボの関連. 日本生理学雑誌, 51 : 303~315, 1989.
- 5) Chung J M, Surmeir D J, Lee K H et al : Classification of primate spinothalamic and somatosensory thalamic neurons based on cluster analysis. J Neurophysiol 56 : 308~327, 1986.
- 6) Dong W K, Ryu H and Wagma I H : Nociceptive responses of neurons in medial thalamus and their relationship to spinothalamic pathway. J Neurophysiol 41 : 1592~1613, 1978.
- 7) Guildbaud G F, Benoist J M et al : Neuronal response thresholds to and encoding of thermal stimuli during carrageenin-hyperalgesic-inflammation in the ventro-basal thalamus of the rat. Exp Brain Res 66 : 421~431, 1987.
- 8) Craig A D and Burton H : Spinal and medullary lamina I projection to nucleus submedialis in medial thalamus : a possible pain center. J Neurophysiol 45 : 443~466, 1981.
- 9) Craig A D : Medial thalamus and nociception : the nucleus submedialis. In : Thalamus and Pain, J-M Besson, G Guildbaud and M Paeschanski, eds Elsevier Science Publishers B V, pp227~243, 1987.
- 10) Juliamno S L, Bernard J-F et al : Altered metabolic activity patterns in arthritic rats evoked by somatic stimulation. In : Thalamus and Pain, J-M Besson, G Guildbaud and M Paeschanski, eds Elsevier Science Publishers B V, pp155~169, 1987.
- 11) Miletic V and Coffield J A : Enkephalin-like immunoreactivity in the nucleus sm of cat and rat. thalamus Somatosensory Res 5 : 1325~1334, 1988.
- 12) Craig A D, Wiegand S J and Price J L : The thalamo-cortical projection of the nucleus submedialis in the cat, J comp Neurol 206 : 28~48, 1982.
- 13) Dostrovsky J O and Guilbaud G : Noxious stimuli excite neurons in nucleus submedialis of the normal and arthritic rat. Brain Res 460 : 269~280, 1988.
- 14) Dostrovsky J O and Kawakita K : Effects of frontal cortex stimulation on nociceptive neurons in nucleus submedialis of the anesthetized rat. Soc Neurosci. abstr 14 : 121.
- 15) 川喜田健司 and Dostrovsky J O : ラット視床 Submedialis の侵害受容ニューロンの反応特性について. 日本疼痛学会誌 3 : 45, 1988.
- 16) Paxinos G and Watson C : The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates 2nd Edition, Academic Press, Inc San Diego, 1986.
- 17) 新見嘉兵衛, 視床脳, 九州大学出版会, 1983.
- 18) Guldin W O and Makowitsch H J : Cortical and thalamic afferent connections of the insular and adjacent cortex of the rat. J Comp Neurol 215 : 135~153, 1983.
- 19) Krettek J E and Price J L : The cortical projections to the mediodorsal nucleus and adjacent thalamic nuclei in the rat. J Comp Neurol 171 : 157~192, 1977.
- 20) Hardy S G P and Leichnetz G R : Frontal cortical projections to the periaqueductal gray in the rat : a retrograde and orthograde horseradish peroxidase study. Neurosci Lett 23 : 13~17, 1981.