

## 鍼刺激による内臓体性反射の抑制効果に対する 視床内側下核の関与

<sup>1</sup>角谷英治<sup>1</sup>, 村瀬健太郎<sup>2</sup>, 鶴 浩幸<sup>2</sup>  
星 伴路<sup>3</sup>, 北小路博司<sup>1</sup>, 川喜田健司<sup>4</sup>

<sup>1</sup>明治鍼灸大学 臨床鍼灸医学教室

<sup>2</sup>明治鍼灸大学大学院 鍼灸基礎医学 (機能学)

<sup>3</sup>明治鍼灸大学大学院 鍼灸臨床医学 (泌尿器科学)

<sup>4</sup>明治鍼灸大学 生理学教室

要旨：視床内側下核 (Sm) の鍼鎮痛および内因性痛覚抑制系への関与を明らかにするために、麻酔ラットにおいて、内臓痛覚刺激とされている結腸-直腸の伸展刺激 (CRD) により誘発される外腹斜筋の反射性筋電図 (内臓体性反射, VSR) に対する鍼灸刺激および Sm 核の局所通電刺激の影響を調べた (n=37)。頰への鍼刺激 (回旋術) で VSR は抑制され、その抑制効果は 両側の Sm 核への局所麻酔薬 (lidocaine) の投与後 (1.0%, 0.5 μl) 消失した。灸刺激でも VSR は抑制された。また、Sm 核の腹側部の通電刺激でも VSR は抑制されたが、背側部の刺激では抑制されなかった。Sm 核の通電刺激による VSR の抑制効果は、Sm 核-腹外側眼窩皮質 (VLO) 間の脳切断後も観察された。Sm 核の周辺の内側核群 (背内側核: MD, 内側中心核: CM), 腹側基底核群 (VB) の通電刺激は、VSR にほとんど影響を及ぼさなかった。

以上の結果より、Sm 核、特のその腹側部が単に侵害情報を中継するだけでなく、痛覚抑制系にも関与し、少なくともその一部は、鍼鎮痛と VLO-PAG 系を介さない内因性鎮痛系の機序に関与している可能性が示唆された。

### I はじめに

鍼灸治療の効果のひとつに鎮痛効果が挙げられている。鍼刺激の鎮痛効果についての研究は、中国の鍼麻酔の成功の報道をきっかけとして、これまでに数多くなされてきた<sup>1, 2)</sup>。その結果、鍼刺激による鎮痛効果の発現に内因性オピオイドが関与していることが、モルヒネの拮抗薬であるナロキソンを用いた研究によって明らかにされた<sup>3-6)</sup>。また、鍼の鎮痛効果が中脳中心灰白質 (periaqueductal gray: PAG) や脳幹のセロトニン作動性あるいはノルアドレナリン作動性ニューロンからの下行性抑制路を介して主に脊髄の後角で痛覚信号を遮断することによって生じることも明らかにされた<sup>3, 7, 8)</sup>。

しかし近年、鍼通電刺激による鎮痛がナロキソンによって拮抗されるのは、繰り返し鍼通電刺激を受けたラットに限って見られることが報告され

た<sup>9)</sup>。また、鍼鎮痛に密接に関連するとされてきた PAG のモルヒネの鎮痛効果に対する関与も、用いた痛覚測定法によって結果が異なることが知られている<sup>10)</sup>。すなわち、PAG の破壊により、脊髄性逃避反射である tail flick test を指標にしたモルヒネの鎮痛効果は減弱するが、上脊髄性中枢も関与する疼痛関連行動とされている formalin test の際にはその影響が見られないなどがそれである。これらの事実は、これまで確定した事実と考えられてきた鍼鎮痛における内因性オピオイドや下行性抑制系の関与について再考が必要であることを示唆するとともに、従来の痛覚測定法以外の方法による鍼鎮痛の機序の検討も必要であることを示している。

この鍼鎮痛を生じる入力系に関しては、これまで種々の可能性が指摘されてきた。かつては鍼鎮痛に有髄の太い Aβ 線維が関与するとした報告も

平成11年7月6日受付, 平成11年7月28日受理

Key Words: 視床内側下核 nucleus submedius, 結腸-直腸伸展刺激 colorectal distension, 内臓体性反射 viscerosomatic reflex, 内因性痛覚抑制系 endogenous pain inhibitory systems, ラット rat.

†連絡先: 〒629-0392 京都府船井郡日吉町 明治鍼灸大学内



見られたが<sup>11, 12)</sup>, 近年, 鍼鎮痛が痛みに関連した細径神経線維 (A $\delta$ , C線維) の興奮で引き起こされるとする報告が多くなっている<sup>8, 13)</sup>. さらに, 鍼刺激の効果と灸刺激の効果の類似性あるいは鍼灸治療部位としてよく用いられる圧痛点の発生機序などから考えて, 細径線維の末梢受容器であるポリモーダル受容器が, 鍼灸刺激の受容器としても働いているとする仮説も提唱されている<sup>14, 15)</sup>.

また, 内因性鎮痛機構の賦活に関しては, 鍼灸刺激の他にも多くの可能性が示唆されている. フットショック誘発鎮痛 (footshock induced analgesia: FSIA) と呼ばれる現象では, その足底部に与える電気ショックの時間的パラメータの違いや前肢・後肢という刺激部位の違いによって, オピオイドあるいは非オピオイドの関与する鎮痛効果が現れることが tail flick test によって明らかにされている<sup>16)</sup>. 一方, 脊髄後角や三叉神経脊髄路核の広作動域ニューロン (wide dynamic range neuron: WDR) が, 全身の皮膚, 深部組織の侵害性の機械刺激, 熱刺激で抑制されるという, 広汎性侵害抑制調節 (diffused noxious inhibitory controls: DNIC) と呼ばれる現象も見いだされている<sup>17)</sup>. この DNIC においては, 効果発現に関する求心性神経線維は A $\delta$  または C 線維の細径線維であるとされている<sup>18)</sup>.

この DNIC と, 鍼刺激による鎮痛効果発現の機序とは密接な関連が指摘されている<sup>19-21)</sup>. しかし, DNIC の発現には PAG や RVM (rostral ventromedial medulla) は関与しないことが明らかになっており<sup>22, 23)</sup>, この DNIC を生じる中枢部位の解明が鍼鎮痛の中核機序を考える上でも重要な課題となっている.

視床の内側下核 (nucleus submedius: Sm) は, 1981年に Craig らによって, ネコにおいて痛覚の新しい視床中継核である可能性が示唆されて以来<sup>24)</sup>, 多くの研究が行われてきた. この Sm 核のニューロンのほとんどが, 全身性に広い受容野を持つ特異的侵害受容ニューロンで, 皮膚への侵害性の機械刺激<sup>25)</sup>・熱刺激<sup>25)</sup>・化学刺激<sup>26)</sup>や直腸の伸展刺激<sup>27)</sup>あるいは腹腔内への高張食塩水の投与<sup>28)</sup>などの内臓への侵害刺激のいずれにも反応することが知られている. また, Sm 核と, 痛覚の情動相と関連するとされている腹外側眼窩皮質 (ventrolateral orbital cortex: VLO) との

間には密接な相互投射があることから<sup>28)</sup>, Sm 核は痛覚の情動相に関連した視床中継核のひとつと考えられてきた<sup>24-26)</sup>. しかし, 最近 Roberts らは, 両側の Sm 核を電氣的に破壊したラットにおいて, vocalization を誘発する尾の電気刺激の閾値が低下 (痛覚過敏) することを報告し<sup>29)</sup>, また Zhang らは, Sm 核の通電刺激により tail flick 反応の潜時が延長することを報告している<sup>30)</sup>. これらの結果は, Sm 核がこれまで考えられてきたような単なる痛覚の中継核ではなく, 痛覚の抑制機序にも密接に関与している可能性を示唆する.

そこで本研究では, Sm 核の鍼鎮痛および内因性痛覚抑制系への関与を明らかにするために, 麻酔下ラットを用いて, 結腸-直腸の伸展刺激 (colorectal distension: CRD) により内臓体性反射 (viscerosomatic reflex: VSR) として誘発される外腹斜筋の反射性筋電図 (electromyogram: EMG) を指標として, 鍼灸刺激および Sm 核の局所通電刺激の影響について比較検討した.

## II 方 法

実験には, 約24時間絶食させた雄性 Wistar 系ラット (n=37, 体重: 220~590 g) を用いた. ウレタンを腹腔内投与 (1.2 g/kg) して麻酔した後, 気管にカニューレを装着し, 頸動脈から血圧をモニターし, 頸静脈を薬物投与用に確保した. 体温は加温パッド (室町機械, MK-900) で約 37.5°C に保った.

### 1. Sm 核単一ユニットの細胞外記録

Sm 核の単一ニューロンの細胞外記録は, Pontamine Sky Blue (2%, 0.5 M 酢酸ナトリウム) を充填したガラス管微小電極 (成茂, 直径 1.5 mm, インピーダンス 10~15 M $\Omega$ ) を用いた. 電極は油圧式マイクロマニプレータ (成茂, PF5-1) に装着し, パルスモータによって刺入した. ラットは定位脳固定装置 (成茂, ST-7) に固定し, 頭蓋骨を露出し, 歯科用ドリルを用いて頭頂骨の一部を取り除き, 硬膜を剥離した. 刺入部位は十字縫合の尾側 2.3-3.0 mm, 外側 0.5-0.9 mm, 脳の表面から深さ 6.0-6.9 mm とした<sup>31)</sup>. 神経活動は前置増幅器 (WPI, DAM-80) で増幅し, オシロスコープ (日本光電, VC-11) でモニターし, データレコーダ (TEAC, XR-30) とサー



マルアレイレコーダ（日本光電，AD-100F）に記録した。記録された単一ユニット放電は同時にスライサーを介してパルスカウンター（ダイヤモンドカル，DSE-325P）でその発射頻度を計測し，記録した。

## 2. 機械刺激，熱刺激および鍼灸刺激の方法

Sm 核ユニットの反応特性を調べるために，筆による触刺激，有鉤ピンセットによる侵害性機械刺激，線香を用いた熱刺激，鍼刺激（直径 0.25 mm の鍼灸針による 1 Hz の捻擦刺激），灸刺激（約 2 mg のモグサの直接灸）をそれぞれ尾，四肢，顔面部に行ない，受容野の確認と刺激によるニューロン活動の変化を観察した。

VSR に対する鍼刺激の効果を調べる場合には，EMG が出現し始めてから約 5 秒後に 10 秒間の回旋刺激を顔面部（頬）または後肢に加えた。灸刺激の場合は，EMG が出現し始めてから約 5 秒後に約 5 mg の直接灸を加えた。

## 3. Sm 核ニューロンへの glutamate の電気泳動的投与

興奮性アミノ酸である glutamate に対する Sm 核ニューロンの反応特性を調べるために，glutamate (0.2 M, pH=8.0), Pontamine Sky Blue, および生理食塩水を充填した多連ガラス管微小電極（インピーダンス 10~70 MΩ）を用いて検討した。Sm 核から侵害性皮膚刺激に反応するニューロン活動が記録できたことを確認した後，電気泳動装置（日本光電，SEZ-1100）を用いて 60~80 nA の陰極通電による薬液投与を行ない，Sm 核ニューロンの自発放電に対する影響を調べた。対照実験として同じ極性の電流を生理食塩水に加えた。

## 4. CRD および VSR の記録

CRD に対する Sm 核ニューロンの反応性を調べるために，肛門から挿入した長さ約 5 cm のゴム製のバルーンに生理食塩水をシリンジポンプ（TERUMO, STC-521）を用い，0.1 ml/s の速度で注入した。バルーンは圧トランスデューサー（日本光電，AVP-11）に接続して，結腸-直腸内圧をモニター，記録した。CRD は組織損傷を防ぐために，1 回の伸展刺激は 80~100 mmHg とし，刺激期間は 30 秒までとした。また，伸展刺激の繰

り返しの間隔は 3 分以上あけた。

反射性 EMG (VSR) の記録は，第 12 胸椎から第 5 腰椎の外方の側腹部の皮膚を切開して，外腹斜筋上に双極の表面電極を取り付け，CRD により誘発する EMG を記録した。開創部位は乾燥を防ぐために透明シールで覆った。EMG は前置増幅器（日本光電，AB-651 J）で増幅してオシロスコープ（日本光電，VC-11）でモニターし，データレコーダとサーマルアレイレコーダに記録した。また，EMG の全波整流積分波形（日本光電，EI-601G）も記録した（MEAN：0.3 s）。

## 5. 脳内の通電刺激

脳の局所通電刺激の VSR に及ぼす影響について調べた。脳の通電刺激は，直径 0.18 mm の単極の金属微小電極（東洋医療研究所，先端直径約 1.0 μm，インピーダンス 8~15 MΩ）を用いて，単極刺激を行った。不関電極は頭部皮膚においた。Paxinos と Watson のラットの脳地図<sup>31)</sup>を参考にして，マイクロマニピュレータ（成茂，PF 5-1）によって脳の表面から電極を刺入し，まず記録電極としてその反応性を調べ，必要な部位に電極が刺入できたことを確認するための参考とした。次にその金属電極をアイソレータ（日本光電，SS-102 J）につなぎ，定電流刺激装置（日本光電，SEN-3201）を用いて通電刺激を行った。電気刺激は，結腸-直腸内圧が 80 mmHg になるまでバルーン内に生理食塩水を注入し，EMG が出現し始めてから約 10 秒後に 10 秒間の陰極通電刺激（パルス幅 0.3 ms，頻度 50 Hz，強度 50-100 μA）を加え，EMG に対する影響を観察し，通電刺激終了から約 10 秒後に CRD を終了した。脳内の通電刺激は Sm 核を中心に，その周辺部位および腹側基底核群（ventrobasal complex：VB）に行った。

また，Sm 核の通電刺激による VSR の抑制効果における VLO の関与を調べるために，Sm 核-VLO 間で脳の切断（十字縫合の吻側約 0.5 mm の部位）を行った後に Sm 核の通電刺激を行った。

## 6. Sm 核への glutamate, および lidocaine の微量注入

Sm 核の通電刺激による VSR の抑制効果が，Sm 核内の細胞体の興奮によるものであるかどうか



かを確認するために、Sm 核内へ興奮性アミノ酸の glutamate を微量注入 (0.2M, pH=8.0, 1.0  $\mu$ l) した時の CRD に対する影響を調べた。対照実験としては生理食塩水 (1.0  $\mu$ l) の微量注入を行なった。また、両側の Sm 核へ局所麻酔薬 (lidocaine, 1.0%, 0.5~1.0  $\mu$ l) または生理食塩水 (1.0  $\mu$ l) の投与を行ない、CRD 刺激で誘発される EMG に対する鍼刺激の効果を比較した。

微量注入にはマイクロシリッジをマイクロマニピュレータに装着し、注射針の先端を Sm 核内に刺入した。注入はいずれの場合にも手動により約1分かけてゆっくりと行った。

#### 7. VSR に対する条件刺激の効果判定

VSR に対する条件刺激 (鍼刺激, 灸刺激, 脳の通電刺激) の効果判定には, 以下のような変化指数を算出し, その変化指数が50%以下になった場合に抑制効果ありとした。

$$\text{変化指数 (\%)} = \frac{a/b}{c/d} \times 100$$

a : 条件刺激期間中の1秒当りの平均全波整流積分波形面積

b : 条件刺激前の期間の1秒当りの平均全波整流積分波形面積

c : コントロールにおける条件刺激期間中に相当する期間の1秒当りの平均全波整流積分波形面積

d : コントロールにおける条件刺激前の期間に相当する期間の1秒当りの平均全波整流積分波形面積

#### 8. 脳内記録部位, 刺激部位の組織学的同定

脳内のニューロン活動の主な記録部位は Pontamine Sky Blue を電気泳動的に流すことによって (2  $\mu$ A, 30min) マーキングを行った。また, 通電刺激部位は通電して (20  $\mu$ A, 10s, DC, 陰極) 組織損傷によるマーキングを行った。実験終了後, 心臓から生理食塩水, 続いて10%ホルマリン緩衝液を注入してラットを灌流固定し, 24時間ホルマリン液中に留置した後, マイクロスライサー (堂阪 EM, DTK-1000) で厚さ50または100  $\mu$ mの切片を作成し, ゼラチンスライドに固定し, Cresyl Violet でニッスル染色を行い,

記録, 刺激部位を組織学的に同定した。また, マーキングしなかった記録, 刺激部位はマイクロマニピュレータのパルスモータードライブの表示に基づき, マーク部位との相対位置から算出して求めた。なお, 薬物の微量注入部位は, 切片のマイクロシリッジの注射針の痕跡により確認した。

統計学的検定には,  $\chi^2$ 検定 (Yukms ver.5) および多群比率の多重比較  $\chi^2$ 検定 (Scheffe 法)<sup>22)</sup> を用いた。

実験動物の取り扱いに関しては, The Physiological Society of Japan の「GUIDING PRINCIPLES FOR THE CARE AND USE OF ANIMALS IN THE FIELD OF PHYSIOLOGICAL SCIENCES」に従って行った。

### III 結 果

#### 1. Sm 核ニューロンの反応特性

##### 1) 皮膚刺激, 鍼灸刺激, 内臓伸展刺激に対する反応

今回の実験で Sm 核内で記録したニューロンはすべて特異的侵害受容ニューロン (nociceptive specific neuron : NS) で, ほとんどの場合, 刺激した全身の部位すべてに反応する広い両側性の受容野を有していた。広作動域ニューロン (WDR) や低閾値機械受容ニューロン (low threshold mechanoreceptive neuron : LTM) は観察できなかった。記録した49の Sm 核ニューロンのうち, 皮膚のピンチ刺激に対して興奮性に反応したものが42例 (85.7%) あった。これらのニューロンに鍼刺激を行うと, 刺激を行った全例において興奮

表1 : Sm 核ニューロンの皮膚のピンチ刺激に対する反応タイプ  
興奮/抑制 : 異なる受容野の刺激で興奮性と抑制性の両方が見られた例

	興奮	抑制	興奮/抑制	合計
吻側部	7	1	0	8
背側部	15	0	0	15
腹側部	10	3	2	15
尾側部	10	0	1	11
Sm 合計	42	4	3	49



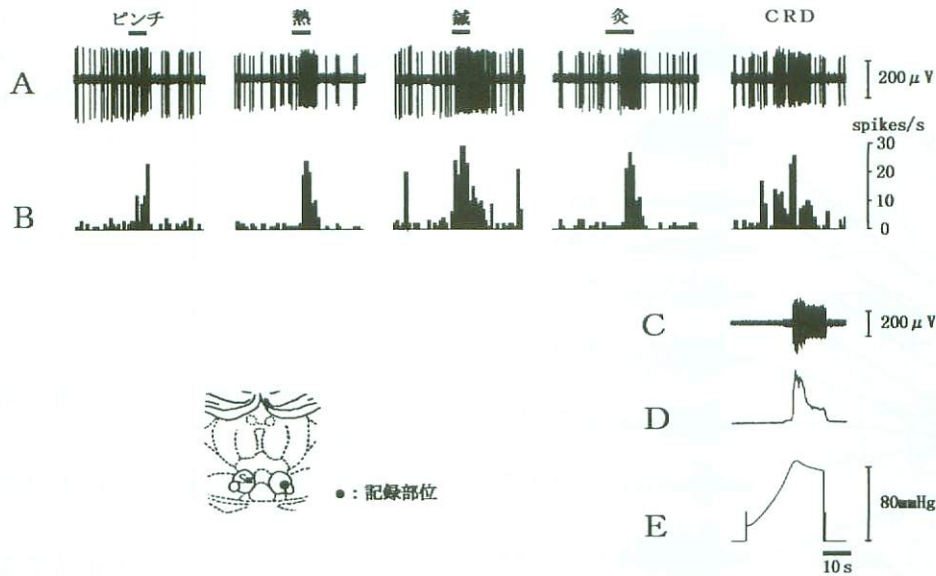


図1 ピンチ、熱、鍼、灸、内臓伸展刺激に対する Sm 核ニューロンの反応例

A, Bとも左から侵害性機械刺激(ピンチ)に対する反応, 侵害性熱刺激(線香を近づける)に対する反応, 鍼刺激に対する反応, 灸刺激に対する反応, CRD に対する反応を示す。Aはそれぞれの刺激に対する Sm 核ニューロン活動のオシロスコープ上の波形を, Bはその1秒ごとのスパイク数のヒストグラムを示し, CはCRDを行った際のVSR(外腹斜筋のEMG)の記録を, Dはその全波整流積分波形を, Eは結腸-直腸内圧を示す。Sm 核ニューロンはピンチ刺激, 熱刺激, 鍼刺激, 灸刺激, 灸, CRD 刺激に対して同様に興奮性の反応を示した。CRD:結腸-直腸の伸展刺激

性の反応が見られた。また、皮膚のピンチ刺激に対して、少数ながら抑制性に反応したものが4例(8.2%)、異なる受容野の刺激によって興奮性反応と抑制性反応の両方が見られたものが3例(6.1%)観察された(表1)。これらの反応タイプの出現頻度の違いは、Sm 核内の吻側部、背側部、腹側部、尾側部では有意な差は見られなかった( $\chi^2$ 検定,  $P=0.284$ )。記録されたすべての Sm 核ニューロンは自発放電があり、多くは不規則な変動が見られた。図1は、ガラス管微小電極で得られた Sm 核の単一ニューロンの細胞外記録の一例を示している。このニューロンは左後肢皮膚の侵害性ピンチ刺激と熱刺激に興奮性に反応したが、触刺激には反応を示さなかった。また左後肢への鍼刺激(旋撚術)、灸刺激に対してもピンチ刺激、熱刺激と同様に興奮性の反応を示した。鍼刺激に対しては、刺鍼時および抜鍼時に一過性に興奮反応が見られたが、置鍼時に反応は見られなかった。このニューロンは CRD を行った際にも興奮性の反応を示した。

2) 内臓伸展刺激に対する反応

皮膚のピンチ刺激に対する反応を調べた49の Sm 核ニューロンに対して CRD を行った

ところ、Sm 核ニューロンの活動が興奮性に反応したものが32例(65.3%)、抑制性に反応したものが7例(14.3%)、反応しなかったものが10例(20.4%)観察された。

3) glutamate の電気泳動的投与に対する反応

Sm 核ニューロンの自発発射に対して glutamate を電気泳動的に投与すると、調べた13例中、10例(76.9%)で興奮性の反応が見られた。残りの3

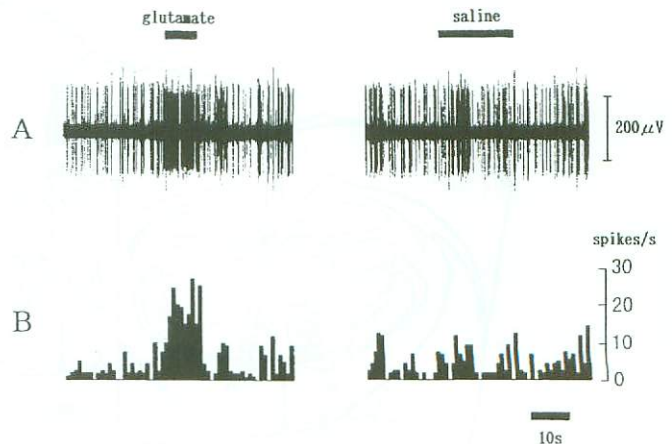


図2: Sm 核ニューロンに対する glutamate, 生理食塩水の電気泳動的投与の影響

AはSm核ニューロン活動のオシロスコープ上の波形を, Bはそのヒストグラムを示す。Smニューロンは glutamate の電気泳動的投与に対して興奮性の反応を示した。生理食塩水の投与に対しては反応は示さなかった。



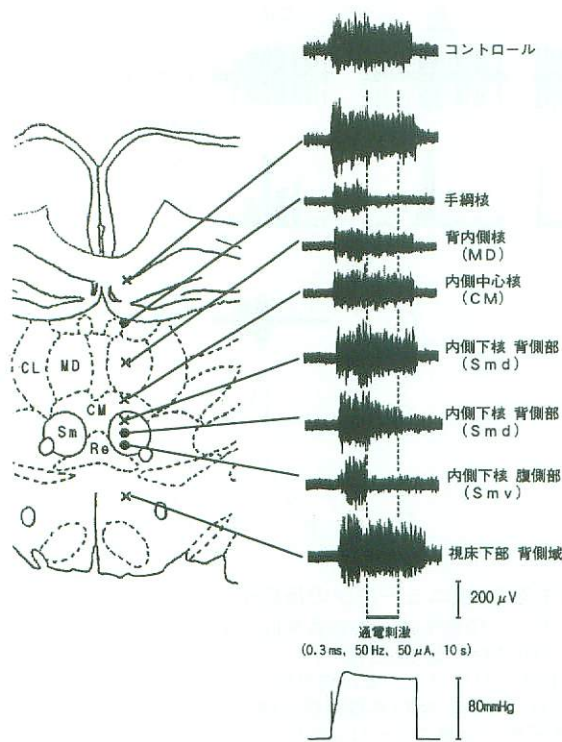


図3：脳内局所通電刺激のVSRへの影響

図は一回の刺激電極刺入時に脳内の種々の部位への局所通電刺激（パルス幅：0.3ms，頻度：50Hz，強度：50 $\mu$ A，期間：10s）を行った際のVSRへの影響を示す（同一トラクト上）。右側のEMGは、図左のSm核中間部レベルの冠状断面図上の●印、×印の部位をそれぞれ通電刺激した際のVSR（外腹斜筋のEMG）の記録である（最上段はVSRコントロール）。●印は通電刺激によりVSRが抑制された部位を、×印は抑制されなかった部位を示す。＜略号＞ MD:背内側核(mediadorsal nucleus), CL:外側中心核(centrolateral nucleus), CM:内側中心核(centromedial nucleus), Re:結合核(reuniens nucleus), Sm:内側下核(nucleus submedius), Smd:内側下核背側部(dorsal Sm), Smv:内側下核腹側部(ventral Sm), DA:視床下部背側域(hypothalamic dorsal area)。

例では glutamate を投与しても Sm 核ニューロンの自発発射数に変化は見られず，抑制した例はなかった。図2は5連ガラス管微小電極で記録した Sm 核ニューロンの活動の一例を示している。glutamate を電気泳動的に投与（80 nA）すると Sm 核ニューロンの自発発射数は増加した。対照として生理食塩水を投与（80 nA）してもニューロン活動に変化はほとんど見られなかった。

## 2. 脳内の通電刺激による VSR に対する抑制効果

### 1) 脳内の刺激部位による VSR の抑制効果の違い

脳内の通電刺激により VSR が抑制される部位がいくつか見いだされた。図3は一回の刺激電極の刺入時に脳内通電刺激（50 $\mu$ A）のVSRに対する影響の部位差を調べた例である。Sm 核腹側部（ventral Sm : Smv）の通電刺激により VSR は顕著に抑制（●印）されたが，背内側核（mediodorsal nucleus : MD），内側中心核（centromedial nucleus : CM），Sm 核背側部（dorsal Sm : Smd）などの刺激では無効（×印）であった。図4は今回の実験で50 $\mu$ Aで通電刺激を加えた全刺激部位を示す。表2は CM, Sm 核, VB 核群, 視床下部（hypothalamus）において50 $\mu$ Aの通電刺激で VSR が抑制された例数を示す。 $\chi^2$ 検定の結果，部位により抑制例の出現率に差が見られた（ $P <$

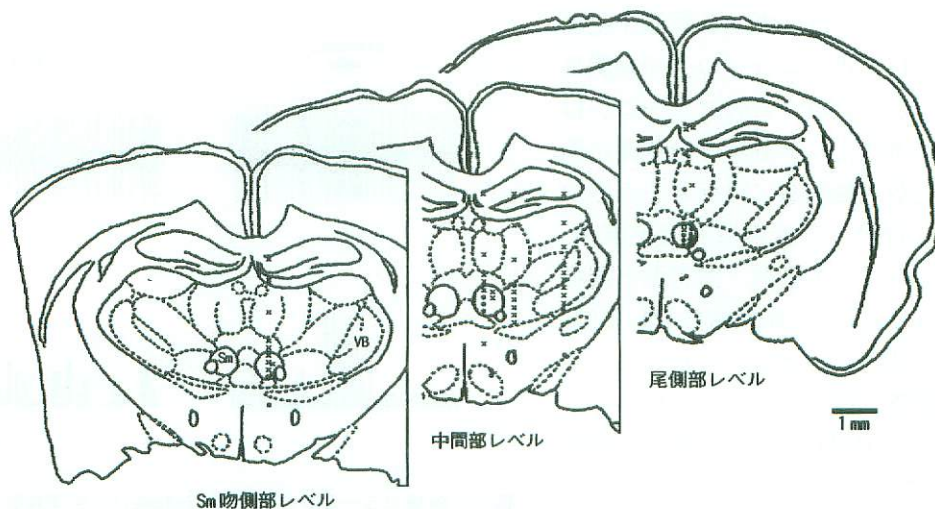


図4：今回の実験における全通電刺激部位

図は、今回の実験における50 $\mu$ A(0.3ms, 50Hz, 10s)で通電刺激を加えた全刺激部位を示している。左からSm核吻側部レベル，中間部レベル，尾側部レベルの冠状断面図を示す。●印は通電刺激によりVSRが抑制された部位を，×印は抑制されなかった部位を示す。＜略号＞ VB:腹側基底核群(ventrobasal complex)。

表2 VSR に対する脳内の局所通電刺激の効果

\* : P < 0.05. 詳細については本文を参照.

刺激部位		反応		例数
		抑制	変化なし	
内側中心核 (CM)		0 / 6	6 / 6	6
内側下核 (Sm)	背側部	2 / 10	8 / 10	10
	腹側部	12 / 13*	1 / 13	13
視床下部 (背側域・腹内側核)		6 / 7	1 / 7	7
腹側基底核群 (VB)		0 / 6	6 / 6	6
その他		7 / 29	22 / 29	29

0.01). そこで部位による多群比率の多重比較  $\chi^2$  検定を行うと, Sm 核の腹側部では CM, Sm 核背側部, VB 核群に比べて有意に高い抑制出現率を示した (P < 0.05). また, 左外腹斜筋における VSR の抑制は, 左 Sm 核の通電刺激でも右 Sm 核の通電刺激でも同様に観察することができた.

手綱核, 視床下部の通電刺激でも多くの場合, VSR が抑制された. しかし, VB 核群の通電刺激では 100  $\mu$ A の刺激強度でも VSR の抑制はほとん

ど見られなかった.

2) Sm 核-VLO 間での脳切断の影響

Sm 核の通電刺激による VSR の抑制効果における VLO の関与を調べるために, Sm 核-VLO 間で脳を切断した後に Sm 核の通電刺激を行うと, 切断後も Sm 核の通電刺激により VSR の抑制例が観察された (n = 12). 図 5 はその一例を示す. 切断の前後で同一部位を通電刺激した例 (n = 3) では, 全例において切断後の抑制度が切断前に比

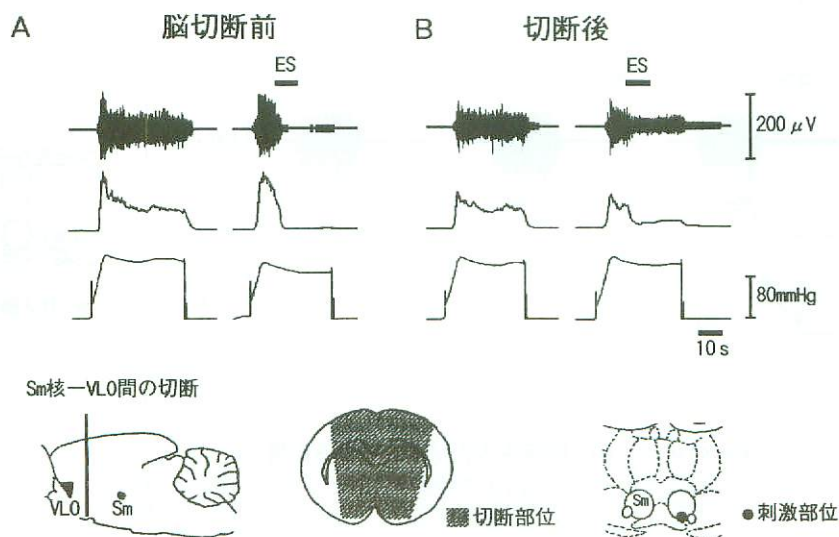


図 5 : Sm 核の通電刺激による VSR の抑制効果への Sm 核-VLO 間での脳切断の影響

A, B とも上段は VSR を, 中段はその全波整流積分波形を, 下段は結腸-直腸内圧を示し, 左側が VSR コントロールを, 右側が Sm 核通電刺激例を示す.

A : Sm-VLO 間切断前の Sm 核通電刺激 (0.3ms, 50Hz, 100  $\mu$ A, 10s) による VSR の抑制例

B : Sm-VLO 間切断後の同一部位の通電刺激による VSR の抑制例

前脳の切断部位, SM 核の刺激部位は下段の略図中に示す. ES: 通電刺激



べて減少した (図6).

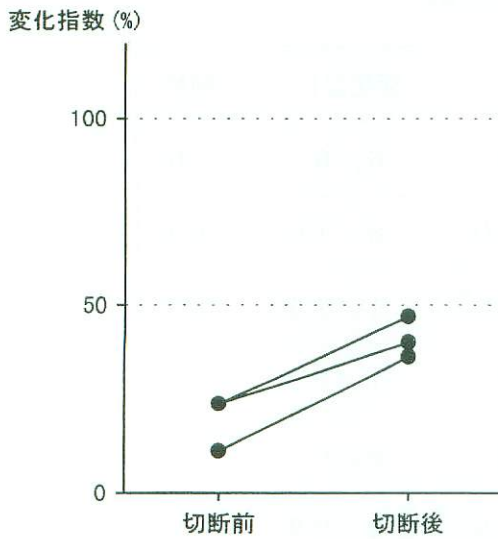


図6 : Sm核 - VL0間の脳切断の前後でのSm核の通電刺激によるVSRの抑制効果の変化  
 グラフはSm核 - VL0間の切断前後でのSm核同一部位通電刺激によるVSRの抑制効果の変化を示す (n=3). 縦軸は変化指数 (%)を示す.

3) Sm核への glutamate 微量注入の影響

Sm核内へ興奮性アミノ酸の glutamate を微量注入すると図7に示すように, VSRは著明に抑制された. 一方, 対照として用いた生理食塩水を微量注入した際にはVSRの抑制はほとんど見られなかった. 同様の結果はSm核において調べた全例 (n=2) において認められた.

3. 鍼灸刺激によるVSRに対する抑制効果

1) 鍼灸刺激によるVSRの抑制効果

頰または後肢に強い強度の鍼刺激 (回旋術) を行うと, VSRは全例において抑制された (n=11). ほとんどの場合, この抑制は鍼刺激開始直後から見られ, 鍼刺激終了後のCRDが終わるまでその効果は持続した. なお, 置鍼などの比較的弱い鍼刺激でVSRが抑制された例はなかった. 灸刺激を行った際にも同様にVSRは全例で抑制された (n=3). 図8はその一例を示している.

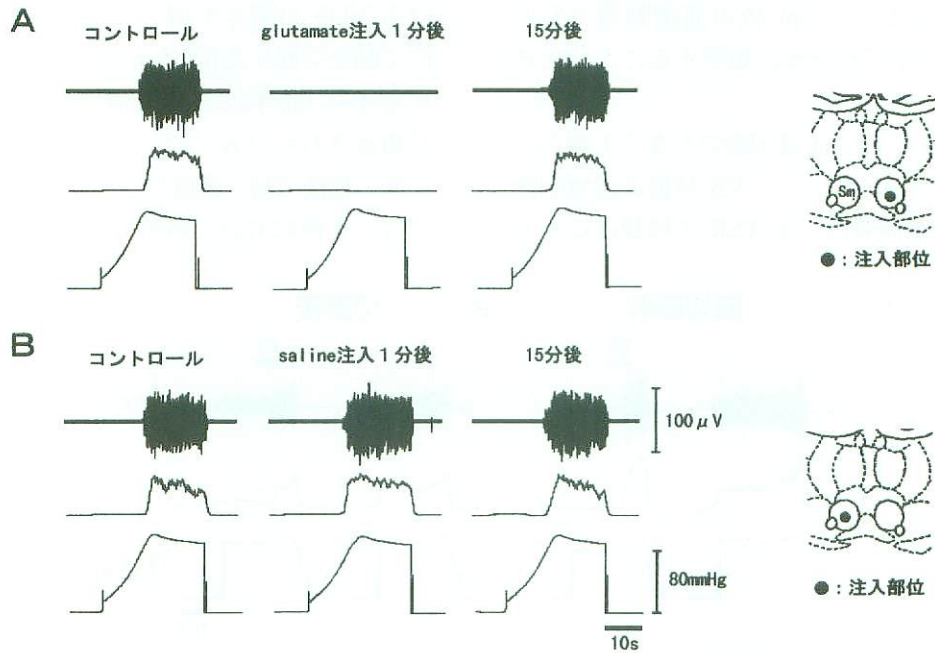


図7 Sm核への glutamate 局所注入のVSRに対する影響

A, Bとも上段はVSRを, 中段は全波整流積分波形を, 下段は結腸一直腸内圧を示す.  
 A: 左からVSRコントロール, Sm核への glutamate (0.2M, 1.0μl)の微量注入1分後の例, 注入15分後の例を示す.  
 B: 左からVSRコントロール, Sm核への生理食塩水 (1.0μl)の微量注入1分後の例, 注入15分後の例を示す.



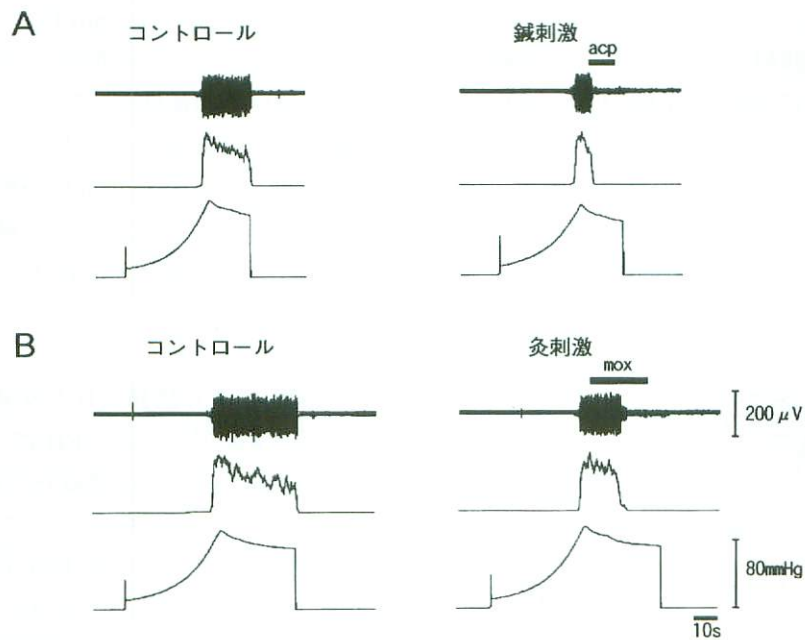


図8：鍼刺激および灸刺激によるVSRの抑制例

A, Bとも上段はVSRを, 中段はその全波整流積分波形を, 下段は結腸-直腸内圧を示す.  
 A: 左からVSRコントロール, 鍼刺激例(左頬への回旋術)を示す.  
 B: 左からVSRコントロール, 灸刺激例(頭頂部への約5mgのモグサの直接灸)を示す.

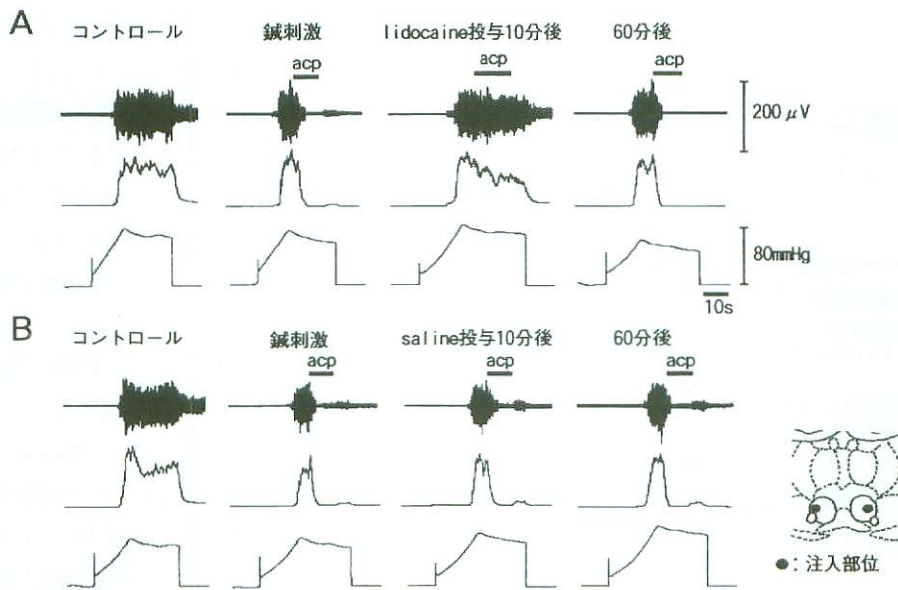


図9：鍼刺激によるVSRに対する抑制効果とSm核内への局所麻酔薬(lidocaine)の微量注入の影響

A, Bとも上段はVSRを, 中段はその全波整流積分波形を, 下段は結腸-直腸内圧を示す.  
 A: 右から無刺激コントロール, 鍼刺激例(左頬への回旋術), 両側のSm核へのlidocaine (1.0%, 1.0μl)の微量注入10分後の例, 注入60分後の例を示す.  
 B: 左からコントロール, 鍼刺激例(左頬への回旋術), 両側のSm核への生理食塩水(1.0μl)の微量注入10分後の例, 注入60分後の例を示す.  
 acp: 鍼刺激

2) 両側のSm核へのlidocaineの投与の影響  
 両側のSm核へlidocaineを微量注入すると, それ自体では自発筋活動やEMGに著明な変化

は見られなかったが, 鍼刺激(回旋術)によるVSRの抑制効果はほぼ完全に消失した. 投与60分後には再び鍼刺激による抑制効果が見られた.



対照として生理食塩水を微量注入した際には、鍼刺激により VSR は抑制された (図 9)。同様の結果は Sm 核において調べた全例 (n = 6) で認められた (図 10)。

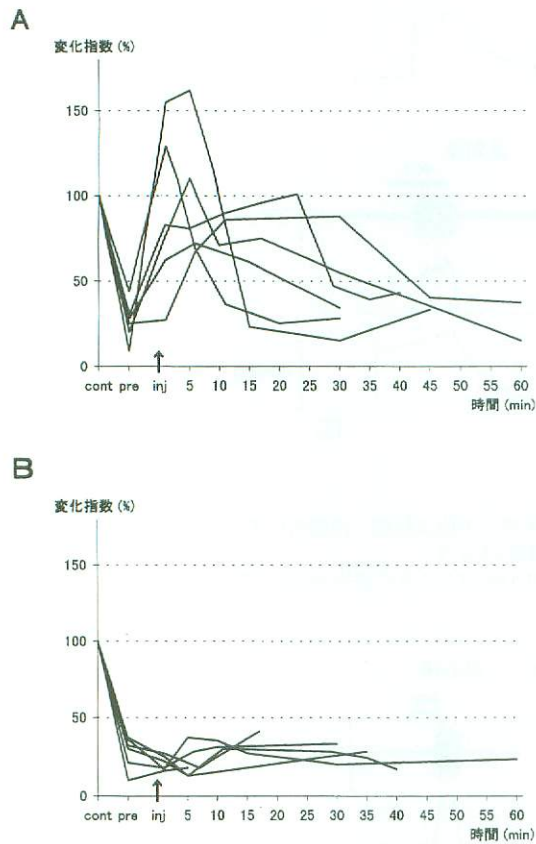


図 10 : Sm 核に lidocaine を微量注入した際の鍼刺激による VSR の抑制効果の経時変化

- A : Sm 核に lidocaine (1.0%, 0.5ml) を微量注入した際の鍼刺激による VSR の抑制効果の経時変化 (n = 6)。  
 B : Sm 核に生理食塩水 (1.0 ml) を微量注入した際の鍼刺激による VSR の抑制効果の経時変化 (n = 6)。  
 A, B とも縦軸は変化指数 (%) を、横軸はコントロールおよび脳内への薬物微量注入後の時間経過を示す。cont: VSR コントロール, pre: 薬物脳内微量注入前の鍼刺激コントロール, inj: 薬物脳内微量注入

#### IV 考 察

今回の実験では、Sm 核のニューロンは皮膚の侵害性の機械刺激、熱刺激、内臓の伸展刺激 (CRD) に対する反応と同様に、鍼刺激、灸刺激に対して興奮性の反応を示し、Sm 核が鍼灸刺激を中継する視床核のうちの一つであることが確認できた。また、Sm 核、特にその腹側部の通電刺激により VSR が抑制され、glutamate の Sm 核内への投与によっても VSR が抑制されたことから、Sm 核の細胞体の興奮により VSR が抑制さ

れることが確認され、Sm 核が単なる痛覚の中継核ではなく、特にその腹側部が痛覚の抑制機序に関与している可能性が示唆された。そして、VSR は鍼刺激、灸刺激により抑制され、鍼刺激による抑制効果は Sm 核への局所麻酔薬 (lidocaine) の投与後消失したことから、鍼刺激による VSR の抑制効果の発現への Sm 核の関与が示唆された。

#### 1. CRD により誘発される VSR

今回の実験で用いた CRD は、実験動物における再現性のある急性内臓痛モデルとして近年広く用いられるようになってきている<sup>33-35</sup>。1986年、Gebhart らにより、覚醒下のラットに CRD を加えると、回避行動、心血管反応 (昇圧)、内臓運動反射 (腹部・後肢の筋の反射性収縮) などが生じることが観察され、定量的で再現性のある安定した急性内臓痛モデルとなり得ることが報告された<sup>36</sup>。また、人間においても、CRD を加えると痛み感覚とともに心血管反応、呼吸反応、内臓運動反射が生じることが報告されている<sup>37</sup>。これらの事実、および CRD により Sm 核の特異的侵害受容ニューロンが興奮することが確認されていること、また反射性に誘発された EMG がモルヒネで完全に抑制され、ナロキソンにより拮抗されることから、CRD により誘発される VSR を内臓痛の指標として用いることは妥当であると考えられている。

今回用いた CRD による VSR の反射経路にはまだ、不明な点もあるが、C1 レベルでの脊髄切断により消失するが除脳の影響は受けないことから、その反射中枢が脳幹にある可能性が示唆されている<sup>39</sup>。Fukuda と Fukai は、イヌにおいて、CRD により誘発される反射性筋活動に対して橋と延髄の関与の可能性を示唆している<sup>38</sup>。

我々の実験においても、Th 2 レベルで脊髄切断を行った際に VSR が消失することが確認され、CRD による VSR の反射経路は上脊髄性である可能性を支持する結果となっている<sup>39</sup>。

#### 2. 鍼刺激による VSR の抑制効果

今回の実験で、VSR は強い鍼刺激 (回旋術) によって抑制された。同様の抑制効果は、顔面部、前肢あるいは後肢など種々の部位の鍼刺激により



観察することができた。ほとんどの場合、この抑制効果は鍼の回旋術の開始直後から見られ、CRD終了時まで続いた。今回、鍼刺激により Sm ニューロンが興奮したことからも明らかなように、鍼刺激は侵害性求心性線維を興奮させていると考えられる。その効果は全身の刺激と同様に見られたことから、この抑制効果は、DNIC と類似した現象と考えることができる。DNIC は、ラットの脊髄後角の WDR ニューロンで発見された現象であるが<sup>17, 40, 41)</sup>、その後ヒトでも、下肢神経の経皮的電気刺激を用いた屈曲反射時の誘発 EMG を指標にして DNIC 様の現象が生じることが報告されている<sup>42)</sup>。DNIC と鍼鎮痛の関連について、Bing らは鍼刺激も DNIC と同様にその効果が部分的にはナロキソンで抑制されることなどから、鍼鎮痛の少なくとも一部が DNIC と同様の機序により生じることが示唆されている<sup>19)</sup>。Okada らはラットの開口反射を指標として、鍼の捻鍼刺激と熱刺激で非常に類似した抑制効果が得られること、また抑制効果発現にはカプサイシンで伝導遮断されるような細径求心性線維が関与していることを報告している<sup>21)</sup>。さらに VSR を抑制するためには比較的強い鍼刺激が必要であったという事実は、鍼鎮痛がポリモーダル受容器のような細径求心性線維を賦活化することによって生じるとする作業仮説<sup>43)</sup> を支持するものである。

### 3. Sm 核の局所通電刺激による VSR の抑制効果

脳の特定部位 (PAG) の局所通電刺激が鎮痛効果を生じることが Reynolds によって最初に報告された<sup>44)</sup>。今回の実験では、Sm 核と同一冠状面において手綱核・Sm 核腹側部・視床下部背側域 (hypothalamus dorsal area : DA) の通電刺激で VSR が顕著に抑制された。一方、VB 核群では、100  $\mu$ A の刺激強度でも抑制例は見られなかった。すでにこれまでの研究によって、手綱核や視床下部の局所通電刺激で痛覚抑制が生じることが報告されており<sup>45, 46)</sup>、今回の結果もこれらの報告と一致するものであった。VB 核群は痛覚の弁別相を中継する視床核として良く知られている<sup>47)</sup>。今回の実験で、VB 核群の通電刺激では鎮痛効果が見られなかったが、この結果は、Mayer らの VB 核群の通電刺激で tail flick test による

鎮痛効果は得られなかったとする報告と一致する<sup>48)</sup>。一方、Villanueva らは VB 核群を含む外側視床核群は DNIC には直接関与しないが、Sm 核を含む内側視床がそれに関与する可能性があることを報告しており<sup>49)</sup>、今回の結果は Sm 核の DNIC への関与の可能性を示唆する結果と思われる。

また今回の実験で、Sm 核の特に腹側部が VSR の抑制機構に重要な役割を果たしていることが明らかになった。Sm 核の通電刺激による VSR の抑制効果の神経経路は、上脊髄性の反射中枢が、Sm 核により直接あるいは VLO と PAG を経て間接的に抑制された可能性、または侵害性入力 Sm 核により VLO, PAG, NRM を経て下行性に脊髄レベルで抑制された可能性が考えられる。Zhang らは、Sm 核の腹側部の通電刺激による tail flick test の潜時の延長効果が、VLO の腹側部あるいは PAG の腹外側部の電氣的破壊の後消失あるいは減少したことから、その抑制系路としては Sm 核  $\rightarrow$  VLO  $\rightarrow$  PAG  $\rightarrow$  下行性痛覚抑制系を介して脊髄レベルで痛覚の調節が行われるのであろうとしている<sup>30)</sup>。トレーサーを用いた形態学的な研究によると、Sm 核の腹側部は VLO の腹側部表層と密接に相互投射しており<sup>28)</sup>、VLO は PAG と相互投射があることが報告されている<sup>50)</sup>。これに対し、Roberts らは、両側の Sm 核を破壊した覚醒下のラットにおいて、vocalization test の閾値は低下したが tail flick test の潜時は影響を受けず、Sm 核は上脊髄性の痛覚調節には関与するが脊髄性の痛覚調節には関与しないであろうと報告している<sup>29)</sup>。また、VLO の通電刺激によって tail flick test の潜時が短縮するとの報告もある<sup>51)</sup>。今回の実験では、Sm 核-VLO 間での脳切断後も、抑制効果は減少したものの、Sm 核の通電刺激による VSR に対する抑制効果が観察されたことから、部分的には VLO の関与の可能性もあるが、Roberts らが示唆しているように、VLO 以外の Sm 核からの投射部位である大脳基底核群の線条体 (尾状核-被殻) や淡蒼球の関与の可能性を考慮する必要があるであろう<sup>29)</sup>。これらの相反する結果には、少なくとも部分的に、それぞれの実験方法の差異が影響している可能性があるが、詳細については今後の検討が必要だと思われる。

また、我々の以前の研究において、Sm 核の通



電刺激による VSR の抑制効果がナロキソンの投与後も消失しなかったことから、この抑制効果の発現には、非オピオイド物質を介する内因性痛覚抑制系が関与していることが示唆されている<sup>39)</sup>。

#### 4. Sm 核ニューロンの glutamate に対する感受性

今回調べた大部分の Sm 核ニューロンは、興奮性アミノ酸の glutamate の電気泳動的投与によって興奮性の反応を示した。すでに免疫組織学的に、Sm 核内にある脊髓視床路の終末と皮質由来の終末が、高い glutamate 様免疫反応性を有していることが報告され<sup>52)</sup>、glutamate が Sm 核における重要な神経伝達物質である可能性が示唆されていたが、今回の研究により直接の glutamate 投与により興奮する Sm 核ニューロンをはじめ確認することができた。本研究で Sm 核への glutamate の微量注入で得られた VSR の抑制は、Sm 核ニューロンの興奮によるものであることが明らかになったことから、今回用いた電流刺激が電極の近傍を通過するニューロンの軸索を刺激して効果を出したのではなく、Sm 核それ自体を興奮させた結果であることを強く示唆している。

#### 5. Sm 核の鍼鎮痛への関与

今回の実験で、CRD により誘発される VSR は鍼灸刺激により抑制された。鍼刺激による抑制効果は、Sm 核への局所麻酔薬の微量注入後ほぼ完全に消失したことから、Sm 核の鍼鎮痛効果の発現への関与が強く示唆された。Zhang らは tail flick test を指標に、Sm 核を電氣的に破壊すると、C 線維が興奮する強い末梢神経の条件刺激で得られる鎮痛効果が消失したことを報告しており<sup>53)</sup>、この結果に基づくと、Sm 核の通電刺激の際と同様に細径求心性線維の条件刺激による鎮痛効果も、Sm - VLO - PAG 系を経て、脊髓レベルでの痛覚伝達に対する下行性抑制の結果と考えることができる<sup>30)</sup>。

しかし、前述したように、今回の実験において、抑制効果が減少したものの、Sm 核-VLO 間の脳の切断後も Sm 核の通電刺激による VSR の抑制効果が観察されたことから、鍼刺激によって生じる VSR の抑制効果も同様に、Sm 核ニューロンが興奮することにより直接、あるいは線条体や

淡蒼球などの大脳基底核群などや部分的には VLO と PAG を経て間接的に、脳幹あるいは脊髓の反射に関与する領域が抑制されたという可能性が考えられるが、この点に関しては、さらなる研究の必要がある。

#### 謝 辞

稿を終えるに当たり、終始ご協力、ご助言いただいた明治鍼灸大学第三生理学教室 岡田 薫助手、同大学院 伊藤和憲氏に感謝の意を表します。

なお、本論文は明治東洋医学院 創立40周年記念受賞論文である。

#### 参考文献

- 1) Han JS, and Terenius L : Neurochemical basis of acupuncture analgesia. *Ann Rev Pharmacol Toxicol*, 22 : 193-220, 1982.
- 2) Cheng RS, and Pomeranz B : Electroacupuncture analgesia could be mediated by at least two pain-relieving mechanisms : endorphin and non-endorphin systems. *Life Sci*, 25 : 1957-1962, 1979.
- 3) He LF : Involvement of endogenous opioid peptides in acupuncture analgesia. *Pain*, 31 : 99-121, 1987.
- 4) Mayer DJ, Price DD, and Rafii A : Antagonism of acupuncture analgesia in man by the narcotic antagonist naloxone. *Brain Res*, 121 : 368-372, 1977.
- 5) Pomeranz B, and Chiu D : Naloxone blockade of acupuncture analgesia : endorphin implicated. *Life Science*, 19 : 1757-1762, 1976.
- 6) Bossut DF, Huang ZS, Sun SL, and Mayer DJ : Electroacupuncture in rats : evidence for naloxone and naltrexone potentiation of analgesia. *Brain Res*, 549 : 36-46, 1991.
- 7) Du H and Chao Y : Localization of central structures involved in descending inhibitory effect of acupuncture on viscerosomatic reflex discharge. *Sci Sinica*, 19 : 137-148, 1976.
- 8) Pomeranz B : Scientific basis of acupuncture, In : *Acupuncture Textbook and Atlas*, ed. Stux G, and Pomeranz B, Springer Verlag, Berlin, pp 1-34, 1987.
- 9) Bossut DF, and Mayer DJ : Electroacupuncture analgesia in rats : naltrexone antagonism is dependent on previous exposure. *Brain Res*, 549 : 47-51, 1991.
- 10) Abbott EV, and Melzack R : Brainstem lesions



- dissociate neural mechanisms of morphine analgesia in different kinds of pain. *Brain Res*, 251 : 149-155, 1982.
- 11) Toda K : Effects of electro-acupuncture on rat jaw opening reflex elicited by tooth pulp stimulation. *Jpn J Physiol*, 28 : 485-497, 1978.
  - 12) Lu G, Liang R, Xie J, et al : Role of peripheral afferent nerve fiber in acupuncture analgesia elicited by needling point Zusanli. *Sci Sinica*, 22 : 680-692, 1979.
  - 13) Baldry PE : *Acupuncture, trigger points and musculoskeletal pain*, 2nd ed. Churchill Livingstone, London, pp 347, 1993.
  - 14) 熊澤孝朗 : ハリ麻酔の作用機序について. *臨床生理*, 8 : 505-516, 1978.
  - 15) Kawakita K: Polymodal receptor hypothesis on the peripheral mechanisms of acupuncture and moxibustion. *Am J Acupunct*, 21 : 331-338, 1993.
  - 16) Watkins LR, and Mayer DJ : Organization of endogenous opiate and nonopiate pain control systems. *Science*, 216 : 1185-1192, 1982.
  - 17) Le Bars D, Dickenson AH, and Besson JM : Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC) : I. Effects on dorsal horn convergent neurons in the rat. *Pain*, 6 : 283-304, 1979.
  - 18) Bouhassira D, Le Bars D, and Villanueva L : Heterotopic activation of A $\delta$  and C fibers triggers inhibition of trigeminal and spinal convergent neurons in the rat. *J Physiol*, 389 : 301-317, 1987.
  - 19) Bing Z, Villanueva L, and Le Bars D : Acupuncture and diffuse noxious inhibitory controls : Naloxone-reversible depression of activities of trigeminal convergent neurons. *Neurosci*, 37 : 809-818, 1990.
  - 20) Hashimoto T, Akita H, and Aikawa S : Analgesia induced by manual acupuncture : its potency and implication. *Kitasato Arch of Exp Med*, 65, suppl : 73-82, 1993.
  - 21) Okada K, Oshima M, and Kawakita K : Examination of the afferent fiber responsible for the suppression of jaw-opening reflex in heat, cold, and manual acupuncture stimulation in rats. *Brain Res*, 740 : 201-207, 1996.
  - 22) Bouhassira D, Bing Z, and Le Bars D : Studies of the brain structures involved in diffuse noxious inhibitory controls : the mesencephalon. *J Neurophysiol*, 64 : 1712-1723, 1990.
  - 23) Bouhassira D, Bing Z, and Le Bars D : Studies of the brain structures involved in diffuse noxious inhibitory controls : the rostral ventromedial medulla. *J Physiol*, 463 : 667-687, 1993.
  - 24) Craig AD, 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.
  - 25) Dostrovsky JO, and Guilbaud G: Noxious stimuli excite neurons in nucleus submedialis of the normal and arthritic rat. *Brain Res*, 460 : 269-280, 1988.
  - 26) Kawakita K, Dostrovsky JO, Tang JS, et al : Responses of neurons in the rat thalamic nucleus submedialis to cutaneous, muscle and visceral nociceptive stimuli. *Pain*, 55 : 327-338, 1993.
  - 27) Sumiya E: Response characteristics of the rat thalamic submedialis nucleus and effects of the conditioning stimulation of the ventrolateral orbital cortex. *Bull Meiji Coll Orient Med*, 14 : 89-98, 1994. (in Japanese)
  - 28) Yoshida A, Dostrovsky JO, and Chiang CY : The afferent and efferent connections of the nucleus submedialis in the rat. *J Comp Neurol*, 324 : 115-133, 1992.
  - 29) Roberts VJ, and Dong WK : The effect of thalamic nucleus submedialis lesions on nociceptive responding in rats. *Pain*, 57 : 341-349, 1994.
  - 30) Zhang YQ, Tang JS, Yuan B, et al : Inhibitory effects of electrical stimulation of thalamic nucleus submedialis area on the rat tail flick reflex. *Brain Res*, 696 : 205-212, 1995.
  - 31) Paxinos G, and Watson C : *The rat brain in stereotaxic coordinates*, 2nd ed. Academic Press, Inc San Diego, 1986.
  - 32) 丹後俊郎 : 新版 医学への統計学, 古川俊之監修, 朝倉書店, 東京, pp218-230, 1993.
  - 33) Ness TJ, and Gebhart GF : Colorectal distension as a noxious visceral stimulus: physiologic and pharmacologic characterization of pseudoaffective reflexes in the rat. *Brain Res*, 450 : 153-169, 1988.
  - 34) Bernard JF, Huang GF, and Besson JM : The parabrachial area : Electrophysiological evidence for an involvement in visceral nociceptive processes. *J Neurophysiol*, 71 : 1646-1660, 1994.
  - 35) Burton MB, and Gebhart GF : Effects of intracolonic acetic acid on responses to colorectal distension in rat. *Brain Res*, 672 : 77-82, 1995.
  - 36) Ness TJ, and Gebhart GF : Behavioral, cardiovascular, electrophysiological and visceromotor responses to noxious colorectal distension in the rat. *Soc Neurosci Abstr*, 12 : 223, 1986.
  - 37) Ness TJ, Metcalf AM, and Gebhart GF : A psychophysiological study in humans using phasic colonic distension as a noxious visceral stimulus. *Pain*, 43 : 377-386, 1990.
  - 38) Fukuda H, and Fukai K : Location of the reflex centre for straining elicited by activation of pelvic afferent fibers of decerebrate dogs. *Brain*



- Res, 380 : 287-296, 1986.
- 39) Sumiya E, and Kawakita K : Inhibitory effects of acupuncture manipulation and focal electrical stimulation of the nucleus submedius on a viscerosomatic reflex in anesthetized rats. *Jap J Physiol*, 47 : 121-130, 1997.
  - 40) Le Bars D, Dickenson AH, and Besson JM : Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC) : II. lack of effect on non-convergent neurones, supraspinal involvement and theoretical implications. *Pain*, 6 : 305-327, 1979.
  - 41) Le Bars D, Chitour D, Kraus E, et al : Effect of naloxone upon diffuse noxious inhibitory controls (DNIC) in the rat. *Brain Res*, 204 : 387-402, 1981.
  - 42) De Braucker T, Cesaro P, Willer JC, et al : Diffuse noxious inhibitory controls in man. *Brain*, 113 : 1223-1234, 1990.
  - 43) Kawamura H, and Funakoshi M : Disappearance of electro-acupuncture analgesia after capsaicin treatment of peripheral nerves. In : *Processing and inhibition of nociceptive information*, ed. Inoki R, Shigenaga Y, and Tohyama M, Elsevier Science Publishers B V, pp 211-214, 1992.
  - 44) Reynolds DV : Surgery in the rat during analgesia induced by focal brain stimulation. *Science*, 164 : 444-445, 1969.
  - 45) Cohen SR, and Melzack R : Habenular stimulation produced analgesia in the formalin test. *Neurosci Lett*, 70 : 165-169, 1986.
  - 46) Carstens E: Inhibition of spinal dorsal horn neuronal responses to noxious skin heating by medial hypothalamic stimulation in the cat. *J Neurophysiol*, 48 : 808-822, 1982.
  - 47) Price DD, and Dubner R : Neurons that subserve the sensory-discriminative aspects of pain. *Pain*, 3 : 307-338, 1977.
  - 48) Mayer DJ, and Liebeskind JC : Pain reduction by focal electrical stimulation of the brain : an anatomical and behavioral analysis. *Brain Res*, 68 : 73-93, 1974.
  - 49) Villanueva L, Peschanski M, Calvino B, et al : Ascending pathways in the spinal cord involved in triggering of diffuse noxious inhibitory controls in the rat. *J Neurophysiol*, 55 : 34-55, 1986.
  - 50) Hardy SGP, and Leichnetz GR : Frontal cortical projections to the periaqueductal gray in the rat, a retrograde and orthograde horseradish peroxidase study. *Neurosci Lett*, 23 : 13-17, 1981.
  - 51) Hutchison WD, Harfa L, and Dostrovsky JO : Ventrolateral orbital cortex and periaqueductal gray stimulation-induced effects on on- and off-cells in the rostral ventromedial medulla in the rat. *Neurosci*, 70 : 391-407, 1996.
  - 52) Ericson AC, Blomqvist A, Craig AD, et al : Evidence for glutamate as neurotransmitter in trigemino- and spinothalamic tract terminals in the nucleus submedius of cats. *Eur J Neurosci*, 7 : 305-317, 1995.
  - 53) Zhang YQ, Tang JS, Yuan B, et al : Effects of thalamic nucleus submedius lesions on the tail flick reflex inhibition evoked by hindlimb electrical stimulation in the rat. *NeuroReport*, 6 : 1237-1240, 1995.



## Participation of Nucleus Submedius in the Inhibitory Effect on the Viscerosomatic Reflex induced by Acupuncture

<sup>†</sup>SUMIYA Eiji<sup>1</sup>, MURASE Kentaro<sup>2</sup>, TURU Hiroyuki<sup>2</sup>  
HOSHI Tomoji<sup>3</sup>, KITAKOJI Hiroshi<sup>1</sup>, KAWAKITA Kenji<sup>4</sup>

<sup>1</sup>*Department of Clinical Acupuncture and Moxibustion,*

<sup>2</sup>*Department of Physiology, Graduate School of Acupuncture and Moxibustion,*

<sup>3</sup>*Department of Urology, Graduate School of Acupuncture and Moxibustion,*

<sup>4</sup>*Department of Physiology,*

*Meiji University of Oriental Medicine*

**Summary :** To examine the participation of nucleus submedius (Sm) in medial thalamus in acupuncture analgesia and endogenous pain inhibitory systems, the effects of acupuncture and focal electrical stimulation of Sm on the viscerosomatic reflex (VSR) evoked by colorectal distension in urethane anesthetized Wistar rats (n=37) were investigated. Acupuncture stimulation applied to the cheek (manual rotation) suppressed the VSR and this inhibition was abolished by microinjections of lidocaine into the bilateral Sm nuclei (0.5  $\mu$ l of 1.0% solution). Moxibustion stimulation also suppressed the VSR. Electrical stimulation in the ventral but not dorsal part of Sm suppressed the VSR. Even after the transection of the forebrain between Sm and ventrolateral orbital cortex (VLO), electrical stimulation of Sm suppressed the VSR. Electrical stimulation of adjacent medial thalamic nuclei (mediodorsal nucleus : MD or centromedial nucleus : CM) and ventrobasal complex (VB) of thalamus had very little effect on the VSR.

These results suggest that Sm especially in the ventral part, may be involved not only in the relay of nociceptive information to cortex, at least in part, but also in the acupuncture analgesia and the endogenous pain inhibitory mechanisms which are independent of the VLO-PAG system.