

総 説

三叉神経系からの痛覚伝導路とそれらの機能

松本 範雄

岩手医科大学歯学部口腔生理学講座

(主任代理: 佐藤 匡 助教授)

(受付: 1996年6月4日)

(受理: 1996年7月17日)

Key words : nociception, trigeminal, pain pathway

はじめに

歯痛を経験した事がない人はきわめて少ないであろう。歯科臨床を訪れる患者の40%から60%が、歯痛を含めた顎顔面口腔領域の痛みを主訴としている^{1,2)}。この痛み感覚、痛覚は組織を損傷するに至るような刺激、すなわち侵害刺激 noxious stimulation によって誘発される。侵害刺激は自由神経終末 free nerve ending 様の形態をとる高閾値機械受容器やポリモーダル受容器という侵害受容器 nociceptor によって感知され、その情報は三叉神経節内に細胞体を持つ A δ および C 線維という2種類の細い神経線維によって、橋・延髄の三叉神経感覚複合核 trigeminal sensory nuclear complex に運ばれる。これらの部位で痛覚情報を受ける細胞(侵害受容細胞 nociceptive neuron) は様々な痛覚伝導路を経てより高位中枢へ投射する。

近年のトレーサー法の開発またはその精度の向上によって種々の痛覚伝導路が新たに発見されている。しかしそれにともなって、従来の神経路との関連が不鮮明になることも否めず、現

在、三叉神経系からの痛覚伝導路の分類法は確立されていない。そこで、この総説の目的は従来の痛覚伝導路に加えて新たに発見された伝導路を分類し、それらの機能的・形態学的特徴、さらにそれらの関連性を平易に解説することにある。本文の理解を容易にするため、初めに、三叉神経複合核の構造およびそこで記録される感覚神経細胞について述べ、次いでこの複合核から発する6種類の痛覚伝導路について解説する。

I. 三叉神経複合核およびその周辺部の構造
顎顔面口腔領域を支配する三叉神経は橋の高さで中枢に入り、三叉神経複合核およびその内側に位置する網様核に終止する。この複合核は Fig.1 の右図に示すように、三叉神経主感覚(知覚)核 main sensory nucleus と三叉神経脊髄路核 spinal trigeminal tract nucleus から成り、後者はさらに吻側核 oral nucleus, 中位核(極間核) interpolar nucleus, 尾側核 caudal nucleus の三つの核に分類される。

Pain pathways from the trigeminal system and their functions.

Norio MATSUMOTO

(Department of Oral Physiology, Iwate Medical University School of Dentistry, Morioka, 020, Japan)

岩手県盛岡市中央通1丁目3-27 (〒020)

Dent. J. Iwate Med. Univ. 21:117-135, 1996

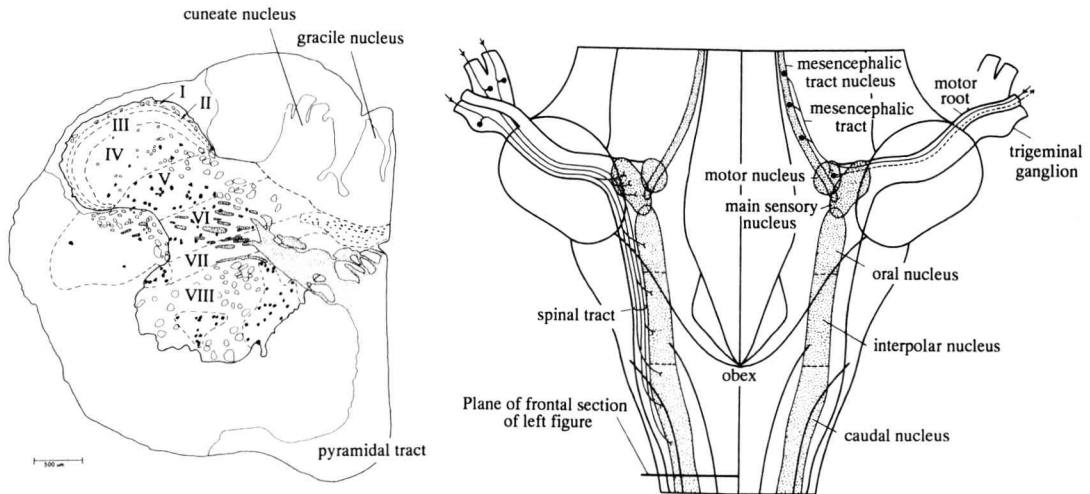


Fig.1. Right : the position of the trigeminal nuclei and tracts. Adapted from Niimi, 1976³⁾. Left: frontal view of the caudal nucleus (section along plane shown in right figure). Roman numerals (I-VIII) indicate eight layers delimited cytoarchitecturally. Adapted from Gobel, *et al.*, 1977⁴⁾.

主感覚核は背側部と腹側部に、吻側核は吻側背内側部、その後方に続く背内側部と腹外側部に分けられる。尾側核は頸髄後角の延長であり、表層から辺縁層 marginal layer, 膠様質 substantia gelatinosa, 大細胞層 magnocellular layer に分類され、それぞれ脊髄後角の第 I 層, 第 II 層, 第 III/IV 層に相当する⁴⁾ (Fig.1 の左図)。脊髄後角との機能的・形態的類似性から尾側核は延髄後角 medullary dorsal horn とも呼ばれている。尾側核の内側は延髄外側網様体と接しており、この網様体は背側亜核 dorsal reticular subnucleus (SRD) と腹側亜核 ventral reticular subnucleus (SRV) に分類されている。前者の外側部は脊髄の V・VI 層に、後者と SRD 内側部は VII・VIII 層に相当する⁴⁻⁷⁾。

II. 三叉神経感覚複合核およびその周辺部の感覚細胞

感覚細胞は生理学的に 5 種に分類される。①固有感覚(筋, 関節, 歯根膜の感覚)情報を受ける細胞, ②温・冷覚情報を受ける温度受容細胞, ③非侵害性の触圧覚刺激に応じる低閾値機械受容 low threshold mechanoreceptive : LTM

細胞, ④非侵害性の触圧覚刺激と侵害刺激の両方に応じる広作動域 wide dynamic range : WDR 細胞, 別名多種感覚受容 multireceptive 細胞とも言う。そして, ⑤侵害刺激にのみ応じる特異的侵害受容 nociceptive specific : NS 細胞, 別名高閾値 high threshold : HT 細胞である。このうち④と⑤が侵害受容細胞に相当する。

尾側核を除く感覚複合核においては、これらの感覚細胞の分布には特別な局在傾向は認められず、混じり合って存在している。それに対して尾側核では層構造に対応した分布を示す。特異的侵害受容細胞の大部分が辺縁層 (I 層) と膠様質外側部, 背側網様亜核 (SRD) に存在するのに対して、広作動域細胞は主に背側網様亜核に分布し、少数が辺縁層にも認められる。低閾値機械受容細胞は大細胞層 (III・IV 層) の細胞の大部分を占めており、背側網様亜核にも少数存在する。また、腹側網様亜核 (SRV) では角膜や耳介から侵害入力を受けるという特徴を持つ広作動域細胞が記録されている⁷⁾。なお、喉頭, 咽頭, 歯髄, 咀嚼筋などから収斂性入力を受ける細胞は辺縁層と背側網様亜核 (SRD) に集中しており、これらの大多数が皮膚を受容

野に持つ広作動域細胞あるいは特異的侵害受容細胞であることが示されている。なお、咀嚼筋内の筋紡錘からの固有感覚情報は三叉神経中脳路核に伝えられる。

Sjöqvist⁸⁾ が門 obex レベルの三叉神経脊髄路切断術 trigeminal tractotomy によって顔面領域皮膚の痛覚が消失する事を報告して以来、門よりも尾側に位置する尾側核が痛覚情報の中継部位として考えられてきた。しかし、近年の臨床実験や動物実験から尾側核以外の吻側部感覚複合核が痛覚情報の伝達に関与する事が明らかになった。

門レベルの tractotomy によって顔面皮膚の痛覚は減少するが、口腔内および口腔周辺部の痛覚は残る。また、この tractotomy は口腔周辺の侵害刺激に対する逃避行動を抑制しない。同様に、侵害性の口腔顔面あるいは歯髄刺激に対する大脳皮質誘発電位、視床腹側基底核 Ventrobasal complex (VB complex) の細胞応答あるいは逃避行動や侵害反射もこの tractotomy によって消失しない。また、口腔内あるいは口腔周辺の侵害刺激に対する逃避行動は、門よりも吻側の傷害によって抑制される。さらに尾側核以外の複合核に侵害性の口腔顔面刺激や歯髄刺激に応じる細胞が存在する。以上の事柄から、現在では顔面皮膚からの痛覚情報は尾側核で、口腔内および口腔周辺部からの痛覚情報はそれよりも吻側部の感覚複合核で中継されると考えられている (文献 9 - 12 を参照)。

Ⅲ. 痛覚伝導路

1) 三叉神経視床路

trigeminothalamic tract (TTT)

a. 外側三叉神経視床路

視床の後内側腹側核 posteromedial ventral nucleus (VPM) と後核群 posterior nuclei の内側部 (POm) に投射するこの神経路は Mehler ら^{13,14)} の新脊髄視床路 neospinothalamic tract に対応する。新脊髄視床路細胞は他の伝導路を構成する脊髄の細胞に比べて速

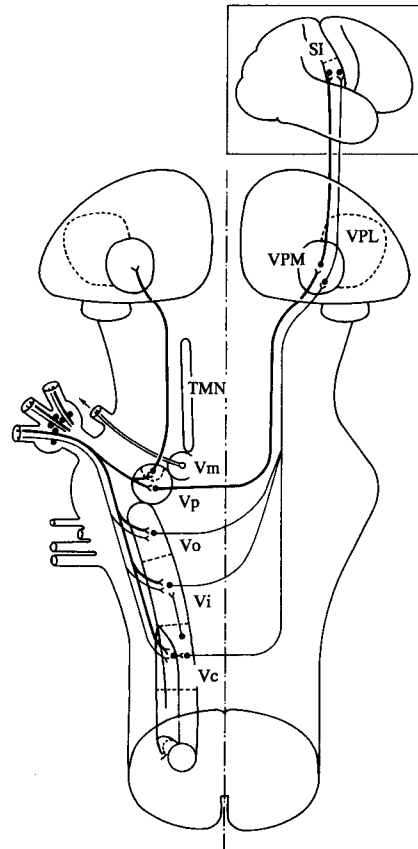


Fig.2. The main connections of the lateral trigeminothalamic tract (TTT). The lateral TTT fibers terminate in the posteromedial ventral nucleus (VPM) of the thalamus, which projects into the oro-facial area of the first somatosensory cortex (SI). Abbreviations : TMN, trigeminal mesencephalic nucleus; Vc, caudal nucleus; Vi, interpolar nucleus; Vm, trigeminal motor nucleus; Vo, oral nucleus; Vp, principal (main sensory) nucleus; VPL, posterolateral ventral nucleus. Adapted from Nieuwenhuys, *et al.*, 1979¹⁷⁾.

い伝導速度を示すが、外側視床へ投射する三叉神経視床路は三叉神経系からの他の伝導路と同程度あるいはわずかに速い伝導速度を示すのみである^{15,16)}。

後内側腹側核 (VPM) : この部位に投射する三叉神経視床路細胞は対側の主感覚核腹側部および背側部、吻側核、中位核、尾側核辺縁層 (I

層), 同側の主感覚核背側部に存在し, 対側の背側網様垂核 (SRD) にも少数が認められる⁵⁾ (Fig.2)。

VPMは後内側腹側核 posterolateral ventral nucleus (VPL) と共に腹側基底核 (VB complex) を作っているが, 三叉神経視床路線維はVPMに体部位局在配列 somatotopic representation をとって終止しており, さらに侵害受容細胞は腹側基底核の殻 shell 部分で, 低閾値機械受容細胞のような非侵害細胞を包むように特異的侵害受容細胞と広作動域細胞が分離して規則的に分布している^{18,19)}。VPM細胞およびそこに投射する三叉神経視床路細胞はともに小さい受容野を持ち, 刺激の強さをよく符号化 encode している。そしてそれらの情報は痛覚の識別に関与すると考えられる大脳皮質の第一および第二体性感覚領 (SI, SII) に伝達される。従って, VPMに投射する三叉神経視床路は痛覚刺激の部位, 強さ, 時間経過などの判別, すなわち痛覚の感覚-弁別的側面 sensory-discriminative component に関与していると考えられている¹⁴⁾。事実, 外側視床に投射する三叉神経尾側核や大脳皮質第一体性感覚領 (SI) で記録される広作動域細胞のさまざまな温度の侵害熱刺激に対する応答様式がヒトの感覚の強さとよく一致することが報告されており, 一方, 特異的侵害受容細胞は刺激部位の判別に関わると考えられている^{15,20-22)}。従って, これらの侵害受容細胞は生体を危害 (侵害刺激) から護るための警告系として働く。

また, 尾側核辺縁層および背側網様垂核 (SRD), 主知覚核, 吻側核では収斂性入力を受ける三叉神経視床路細胞が記録されている。これらの細胞は顔面皮膚の侵害刺激に応じる広作動域細胞か特異的侵害受容細胞であり, 同時に歯髄, 喉頭, 咽頭, 咀嚼筋から感覚入力を受けている。これらの細胞は顎関節や歯牙の疾患時に顔面皮膚などに発生する関連痛 referred pain^{23,24)}, あるいは通常では痛覚を誘発しない強度の刺激が皮膚受容野に加わっても痛覚を引き起こすという異痛症 (アロディニア

allodynia)²⁵⁾ への関与が示唆されている。また, カウザルギー causalgia, 幻肢痛, 外傷後三叉神経ニューロパチー neuropathy などに代表される求心路遮断痛 deafferentation pain は, この脊髓視床路あるいは三叉神経視床路の中断によって引き起こされると説明されている²⁶⁾。

後核群内側部 (POm): 起始細胞は同側主感覚核背側部, 対側中位核, 主感覚核腹側部, 吻側核および対側背側網様垂核 (SRD) と尾側核辺縁層 (I層) に認められる⁵⁾。これらの部位からの投射線維およびPOm内の侵害受容細胞には体部位局在的再現配列が認められず, POm内で記録される侵害受容細胞の大部分が広い受容野を持つ広作動域細胞である²⁷⁾。また, 複数の歯牙の歯髄から入力を受ける歯髄駆動細胞がこの部位で記録されている²⁸⁾。最近, DiamondらはPOmが大脳皮質第一体性感覚領 (SI) の小柱様構造 “column” 間の情報の流れを調節する可能性を示唆した²⁹⁾。従って, 外側三叉神経視床路を経たPOmへの侵害性入力が, SIにおいて触覚などの体性感覚の感覚-弁別的な働きに影響を及ぼすことが考えられる。また, POmは体性感覚皮質に属すると思われる島後方皮質 retroinsular cortex に投射する。この部位は中脳の上丘に下行性に線維を送ることから, POmへの痛覚入力は痛覚刺激に対する覚醒 alert や指向 orientation 行動との関係が示唆されている³⁰⁾。

腹内側核後部 (VMpo): 最近, 脊髓I層の侵害受容細胞が脊髓視床路を通して視床の腹内側核後部 posterior part of ventral medial nucleus (VMpo) に投射することが報告された³¹⁾。三叉神経系における起始細胞の分布は調べられていないが, 口腔内からの入力が確認されている。VMpoで記録される細胞の大部分は侵害受容性かあるいは温度受容性 (cold) で, それらの細胞は限局した受容野を持ち, 体部位局在的再現配列をとっている。また, 刺激の強さを符号化する能力をも持っている。ヒトにおいてVMpoの刺激が限局した部位に痛みを生じ³²⁾,

この部位の梗塞が無痛覚症 *analgesia* を引き起こすことや³³⁾、この部位が島皮質に投射することが知られている³⁴⁾。

b. 内側三叉神経視床路

この神経路は旧脊髓視床路と相同関係にあり、髄板内核群の外側中心核 *lateral central nucleus (CL)* とこれに隣接する背内側核 *dorsal medial nucleus*、正中々心核-束旁核複合体 *centromedian-parafascicular nuclei complex (CM-Pf)* および内側下核 *submedial nucleus (SM)* に投射する線維から成る。これらの起始細胞の大部分が外側視床に投射する三叉神経視床路細胞に比べて広い受容野を持っている。内側視床に投射する脊髓視床路細胞も同様に広い受容野を持っている。脊髓視床路細胞のこの受容野は上部脊髓の損傷によって小さくなり、さらに脊髓視床路細胞は脳幹網様体の刺激によって興奮する事から、三叉神経視床路細胞や脊髓視床路細胞のこの広い受容野は脳幹網様体からの入力に依存すると考えられる³⁵⁾。

外側中心核 (CL)：この部位へ投射する三叉神経視床路細胞は、対側の主感覚核腹側部および吻側核に認められるが、尾側核には存在しない⁵⁾。これらの投射を受ける CL の侵害受容細胞は、受容野が広く体部位局的再現配列が認められず、また、刺激の強さをよく符号化していない。

正中々心核-束旁核複合体 (CM-Pf)：三叉神経系からこの部位への投射は全体的に少なく、少数の起始細胞が対側背側網様垂核 (SRD) および両側腹側網様垂核 (SRV) に存在し⁵⁾、この複合体では角膜の侵害刺激に応じる特異的侵害受容細胞が記録されている³⁶⁾。しかし、尾側核固有部からの投射は認められない。

髄板内核群の CL や CM-Pf は大脳皮質運動領や線条体などの運動系と密な線維結合を持っている^{37,38)}。従って、これらの部位に投射する三叉神経視床路の一部は、痛覚刺激に対する運動反応あるいはその調節にたずさわることが想定される。

内側下核 (SM)：起始細胞は尾側核辺縁層 (I

層) と中位核の尾側部に存在し³⁹⁾、それらの細胞の大部分が限局した小さい受容野を持つ特異的侵害受容細胞である。これらの細胞は体部位局的再現配列をとって対側優位に吻側 SM の背側部に投射する⁴⁰⁾。三叉神経視床路の投射を受ける SM 細胞の大部分は、広い両側性の受容野を持つ侵害受容細胞で、刺激の強さをあまり良く符号化していない⁴¹⁾。また、SM 細胞はその破壊が人格に変化を与えず、頑痛 *intractable pain* のみを取り除くことが報告されている腹外側嗅皮質 *ventrolateral orbital cortex (VLO)* に投射する^{42,43)}。SM の破壊によって痛覚過敏 *hyperalgesia* が生じ⁴⁴⁾、SM 細胞の侵害応答が SM への *enkephalin* 微量注入によって抑制されることから、Coffield と Miletic は SM がオピオイドによる痛覚抑制に関与していると予想している⁴⁵⁾。

内側視床で記録される侵害受容細胞の大部分が広い受容野を持ち、刺激の強さを符号化する能力を欠く⁴⁶⁾。さらに内側視床は情動あるいは情動行動の発現に関与する大脳辺縁系に投射し、視床切除術による内側視床の破壊が触覚や固有感覚に障害なく頑痛を消失する^{47,48)}。また、内側三叉神経視床路から入力を受ける CL、Pf や SM は前帯状皮質 *anterior cingulate cortex* にも投射する^{49,50)}。帯状回破壊術 *cingulotomy* は刺激部位を弁別する能力を失わず、侵害刺激に対する情動反応を緩和することが知られている^{51,52)}。従って、内側視床に投射する三叉神経視床路は、痛覚刺激に対する情動的側面 *affective (emotional) component* に関わると考えられる。

三叉神経視床路を構成する線維の多くは脳幹網様体に側枝を出し、その一部は直接内側視床に投射する。これらの部位は網様体賦活系 *reticular activating system (RAS)* あるいは上行賦活系 *ascending activating system (ARAS)* を通して大脳皮質の広い範囲に働き、その興奮性を高めることによって覚醒状態を作ると考えられている^{53,54)}。従って、三叉神経視床路は痛覚刺激による脳の覚醒反応に関与すると

想定される。また、内側視床に投射する三叉神経（脊髄）視床路細胞の活動は、上位脳から下行性に興奮性あるいは抑制性の影響を受けている。中枢神経系に生じた病変によって出現する中枢性疼痛 central pain 発生機序の一つとして、この下行性入力バランスのくずれによる三叉神経（脊髄）視床路細胞の活動の変化が考えられている^{55,56)}。

2) 三叉神経網様体路

trigeminoreticular tract (TRT)

吻側核と中位核はそれらの核の内側の背外側網様体、尾側核の内側に位置する腹側網様核 (SRV) および巨大細胞性網様核 gigantocellular reticular nucleus に投射する^{57,58)}。尾側核からは外側網様核 lateral reticular nucleus の小細胞部と傍巨大細胞性網様核 paragigantocellular reticular nucleus に線維を送る⁵⁹⁾。投射を受けるこれら網様体核のうちのいくつかが視床に投射することから、この系は三叉神経－網様体－視床路 trigemino-reticulo-thalamic tract と呼ぶ事ができる。大多数の三叉神経網様体路細胞が広い受容野を持つ広作動域細胞で、少数が外側視床に投射する三叉神経視床路細胞と同じく限局した受容野を持つ。前述したように三叉神経網様体路細胞の一部は、視床にも線維を送る三叉神経視床路細胞である。

この神経路からの情報を受ける延髄および中脳網様体で記録される侵害受容細胞は、この神経路の起始細胞と同様に全身、半身、肢全体をも含む非常に大きな受容野と非常に長い応答潜伏時を生理学的特徴としていることから、この経路が痛覚の感覚－弁別的側面に役立つ可能性は少ない。網様体は破壊によって侵害刺激に対する嫌悪 aversive 行動を著明に減少する帯状回や海馬体⁶⁰⁾と密接な線維結合を持つ内側視床や視床下部に投射する。同様に網様体に作用すると考えられるモルヒネなどの麻薬性鎮痛薬は、痛覚刺激に対する判別感覚には影響を及ぼさずに不安や苦痛のみを特異的に減少させる⁶¹⁾。

さらに中脳や延髄の網様体の電気刺激が、嫌悪行動や逃避行動を誘発する。以上の事柄から⁶²⁾、三叉神経網様体路は痛覚刺激による不安や恐怖、怒りおよびそれに引き続く逃避行動や防御反応、すなわち動機づけ－情動的側面 motivational-affective component に関与していると言われる^{63,64)}。

また、三叉神経網様体路細胞が投射する外側網様核、巨大細胞性網様核、そして傍巨大細胞性網様核は侵害性情報の上行を三叉神経感覚複合核や脊髄後角の二次ニューロン・レベルにおいて抑制する下行性痛覚抑制系 descending pain inhibitory system で重要な役割を果たしている^{65,66)}。これらの網様核には、さらに脊髄網様体路および脊髄視床路や三叉神経視床路の側枝終末が分布している。従って、この下行性痛覚抑制系は三叉神経複合核からの出力であるこれらの伝導路を経た侵害性情報の一部によって賦活され、それによって侵害性入力信号を小さくするという負の帰還制御 negative feedback control と考えることができる。

前述したように、腹側網様核 (SRV) からの投射を受ける中脳網様体と中脳網様体から入力を受ける内側視床⁶⁷⁾は網様体賦活系 (RAS) の本体を成し、広範な大脳皮質に働いて意識 (覚醒状態) を保っている^{53,54)}。従って、三叉神経網様体路を経た痛覚情報がこの系を駆動する一つの因子となるであろう。また、この投射路からの線維を受ける傍巨大細胞性網様核の一部である延髄吻側腹外側野 rostral ventrolateral medulla が、交感神経節前細胞である胸髄中間外側核の細胞の活動に促進的に働くことが示されている⁶⁸⁾。従って、痛覚刺激による情動反応に伴う自律神経反射 (体性内臓反射)、例えば歯科診療の際の痛覚刺激による心拍数増加や血圧上昇に、この三叉神経網様体路が寄与していることが十分考えられる。事実、腹外側野の細胞が侵害レベルの下歯槽神経刺激によって興奮し、その部位の破壊が侵害刺激による昇圧反応を減弱させることが報告されている⁶⁹⁾。

ある限局した部位から侵害性入力を受ける三

又神経複合核や脊髄の侵害受容細胞，特に広作動域細胞の興奮が，その受容野以外の部位の侵害刺激によって抑制される広範囲侵害抑制性調節 diffuse noxious inhibitory control (DNIC) という現象が知られている^{70,71)}。三叉神経網様体路や脊髄網様体路を通して入力を受ける背側網様核 (SRD) が，この調節系に必要な要素と考えられる。なぜなら三叉神経尾側核と孤束核の間に位置する SRD の破壊によって DNIC は減少する^{70,71)}。この系は興奮と抑制のコントラストを作ることによって痛覚刺激の部位を鮮明化するのに役立つであろう。この現象は脊髄視床路細胞 (STT) や視床腹側基底核群 (VB complex) などの低閾値機械受容細胞でよく知られている，抑制性受容野が興奮性受容野の周辺を囲むという周辺抑制と同様に考えることができる。

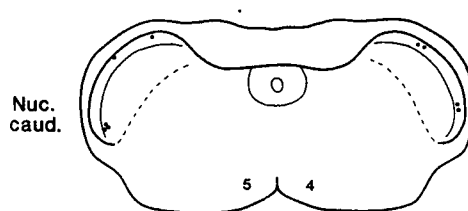
3) 三叉神経視床下部路

trigeminothalamic tract (THT)

以前は三叉神経系や脊髄から間脳の視床下部への侵害情報は，間接的に多シナプス経路を経て伝わると考えられていたが，最近 Giesler のグループは Fluoro-Gold という逆行性トレーサーを用いた解剖学的手法ならびに逆行性刺激法を駆使した電気生理学的手法によって直接投射を立証した⁷²⁻⁷⁴⁾。三叉神経系および脊髄からの投射線維は対側の脳幹を上行し，視床後核群の近くで間脳に入る。その付近で内側および外側視床下部に側枝を出し，視索上交叉を通過して正中を交叉し，同側の視床下部に入るが，一部の線維にはさらに後部に U ターンして同側中脳へ至るものも存在する^{73,74)}。

三叉神経視床下部路の起始細胞は尾側核辺縁層と背側網様核 (SRD) に分布しているが^{75,76)}，他の感覚複合核では調べられていない。これらの分布が侵害受容細胞の分布と一致し，また，この投射路と相同関係にある脊髄視床下部路細胞 (SHT) の大部分が特異的侵害受容細胞あるいは広作動域細胞であることから^{73,74)}，この投射路が侵害受容に関わっていると考えられる。

A. medial hypothalamus



B. lateral hypothalamus

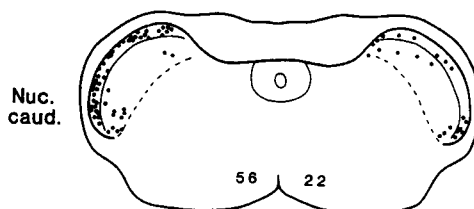


Fig. 3. Location of trigeminothalamic tract (THT) neurons labeled with fluorogold transported retrogradely from the medial hypothalamus (A) or from the lateral hypothalamus (B) to the trigeminal caudal nucleus in the rat. The right side in each figure is ipsilateral to the injected area. The numbers indicate the total number of labeled neurons (THT neurons) in each side. Adapted from Burstein, *et al.*, 1990⁷⁵⁾.

尾側核辺縁層から内側視床下部へ投射する細胞は，極めて少数で両側性である (Fig. 3A) のに比し，外側視床下部へ投射する細胞は多数で対側優位である (Fig. 3B)。また，背側網様核から対側後視床下部への投射が報告されている⁷⁶⁾。三叉神経視床下部路細胞についての生理学的研究はなされていないが，脊髄視床下部路細胞については，受容野は小さく，刺激の強さを符号化する能力も有し，三叉神経 (脊髄) 視床路細胞に似ていることが知られている。

三叉神経視床下部路の終止部位は視交叉上核 suprachiasmatic nucleus, 腹内側核 ventromedial hypothalamic nucleus (VMH), 外側および内側視床下部，視索上核 supraoptic nu-

cleus, 室周囲核 periventricular nucleus, 後視床下部および視索前野 preoptic area であり, これらの部位に投射する三叉神経視床下部路細胞の多くは, 視床後核群に側枝を出す三叉神経視床路細胞でもある^{74,77)}。そして外側視床下部と視索上核では侵害受容細胞が記録されている⁷⁸⁻⁸⁰⁾。

視床下部は下位脳幹や脊髄に存在する自律神経系の反射中枢の働きを統合的に調節する機能を持っている⁸¹⁾。従って, 三叉神経視床下部路によって運ばれた侵害情報が, 痛覚刺激に伴う血圧上昇, 心筋・骨格筋への血流量増加, 皮膚への血流量減少による顔面蒼白, 胃腸運動の低下, 散瞳, 発汗などの自律神経反射に関与すると考えられる。また, 視床下部は脳下垂体を介して神経内分泌反応を誘発することから⁸²⁾, この経路は痛覚刺激時に観察される副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) やバソプレシン分泌増加などに関わる可能性がある。さらに視床下部は, 大脳辺縁系との密接な機能的結合のもとに情動の発現に重要な役割を果たしていることから, 三叉神経視床下部路は痛覚刺激による不安や恐怖感などの情動反応の発現にも深く関わっているであろう。事実, ヒト視床下部の破壊が頭痛や不安を取り除くことが知られている⁸³⁾。また, 摂食中枢である外側視床下部のグルコース感受性細胞の活動が, 侵害刺激によって抑制されることが観察されている⁷⁸⁾。この現象は痛みによるストレス状態時の食欲不振を説明するものと思われる。近年, この伝導路が終止する視索前野あるいは外側視床下部の電気刺激が, 三叉神経尾側核の侵害受容細胞を抑制し, これには次に述べる中脳中心灰白質が関与することが報告された⁸⁴⁾。

4) 三叉神経中脳路

trigemino-mesencephalic tract (TMT)

中脳水道の周りを取り囲んでいる中脳中心灰白質 periaqueductal gray (PAG) は, 対側の三叉神経尾側核の辺縁層 (I層) から入力を受け⁸⁵⁾, またこの部位において侵害受容細胞の存

在が確認されている⁸⁶⁾。PAGの破壊は動物の侵害刺激に対する反応を減少し^{87,88)}, 同部位の電気刺激はヒトでは身体中心部に感じる瀰漫性疼痛 diffuse pain や恐怖を引き起こす^{89,90)}。また, 動物ではPAGの電気刺激あるいは興奮性アミノ酸微量注入による化学的刺激が, 怒り反応や吠え応答 vocalization^{91,92)} または呼吸数, 血圧, 心拍数, 骨格筋内血流量の増加を誘発することが報告されている⁹³⁾。さらにPAGは内側視床や大脳辺縁系に投射するので, この部位へ情報を伝える三叉神経中脳路は痛覚刺激に対する動機づけ—情動的側面 motivational-affective component およびそれに伴う自律神経反射に重要な役割を果たしていると思われる。また, PAG腹外側部は延髄の大縫線核 nucleus raphe magnus (NRM) や三叉神経網様体路の項で前述した網様核を介して, 脊髄レベルで痛覚情報の上行を抑制する下行性痛覚抑制系に関与している^{94,95)}。それに加えて最近, PAGの電気刺激によって, 視床腹側基底核 (VB complex) や視床内側核, 特に髄板内核の侵害応答が抑制されるという上行性抑制系が報告された^{96,97)}。従って, 三叉神経中脳路は下行性および上行性の二つの痛覚抑制系を駆動する可能性がある。

中位核や吻側核からは対側の上丘中間層および深層, 丘間核, 後視蓋前核, Darkshewitsch核に投射する⁹⁸⁾。また, 上丘の中間層および深層で侵害受容細胞が記録されている⁹⁹⁻¹⁰¹⁾。これらの受容野は広く, 通常は両側性であるが, 体部位再現配列を示す。上丘の刺激がヒトで痛覚を引き起こし^{102,103)}, その破壊が侵害刺激に対する注意行動の欠落や不適応 maladaptive 行動を誘発することから¹⁰⁴⁻¹⁰⁶⁾, 上丘への侵害性入力は侵害刺激に対する注意 attention や指向 orientation に関わると考えられる。

また, 中脳の吻側背側部に位置する前視蓋前核 anterior pretectal nucleus (APT) には対側の中位核や吻側核および主知覚核が投射する^{107,108)}。APTの電気刺激やグルタメイト注入による化学的刺激が, 脊髄後角や三叉神経脊髄

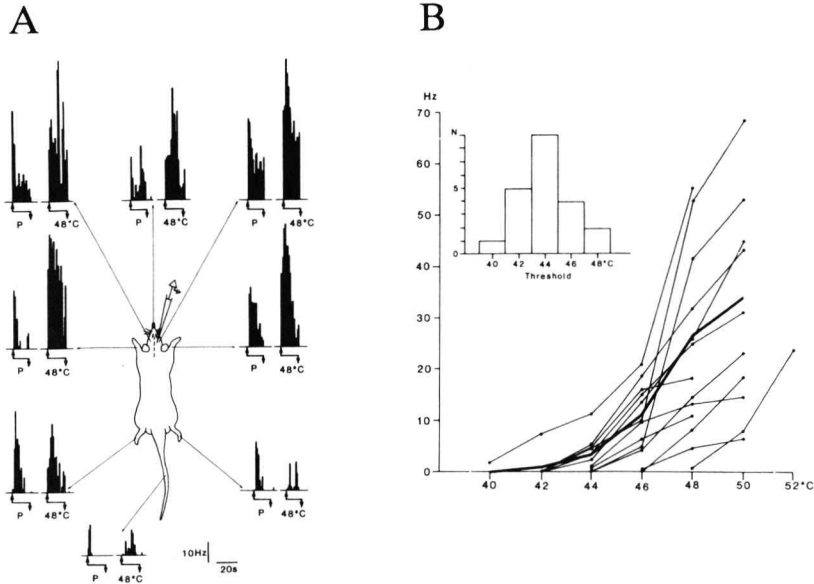


Fig.4.A : Typical response of nociceptive specific (NS) neuron in the parabrachial nucleus. It was confirmed that this neuron projected into the central amygdaloid nucleus. This neuron responded to both mechanical (pinch: P) and thermal (48°C) noxious stimuli applied between the 2 arrows (duration: 20 sec). Note that this neuron responded to stimuli to all parts of the body tested but preferentially activated by both stimuli of the ipsilateral face.

B : Stimulus-response curves of nociceptive specific (NS) parabrachioamygdaloid neurons to graded thermal stimuli. The responses of individual neurons are shown by thin lines and the average stimulus-response curve by thick line. Ordinate indicates mean frequency of response, and abscissa indicates stimulus temperature in °C. Inset in the top left shows temperature threshold of these neurons. The mean threshold was 44.1±2°C. Quoted from Bernard and Besson, 1990¹⁷⁾.

路核で記録される侵害応答あるいは開口反射などの侵害反射を抑制することが報告されている¹⁰⁹⁾。この抑制効果はPAGが関与する痛覚抑制系とは異なる系によって作動すると考えられる¹¹⁰⁾。

5) 三叉神経結合腕傍核路

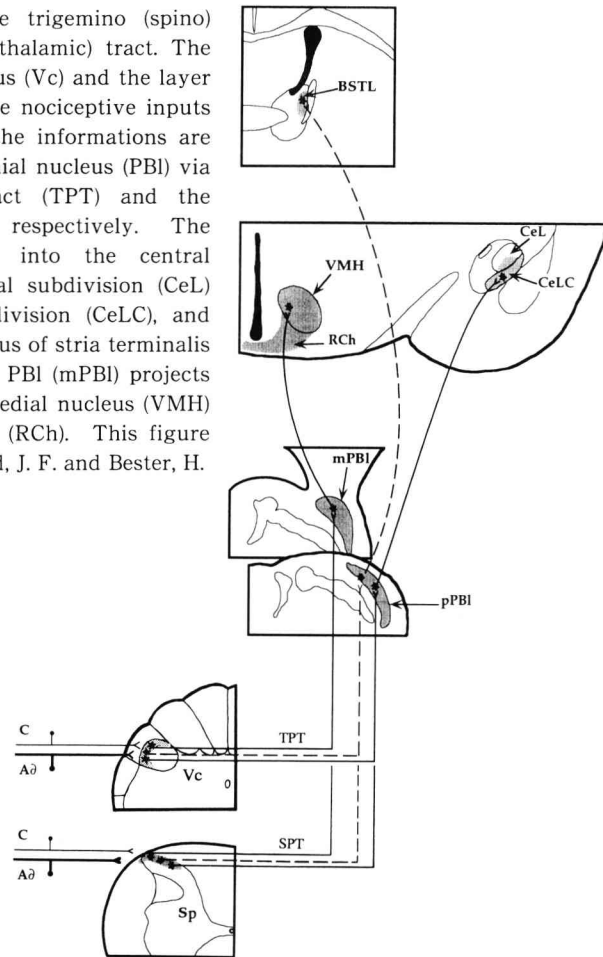
trigemino-parabrachial tract (TPT)

この投射路の一部は三叉神経中脳路 (TMT) に含まれると思われるが、結合腕傍核 parabrachial nucleus (PB) が橋から中脳に伸びていること、また、この経路の三叉神経複合核内起始細胞の性質や分布が三叉神経中脳路細胞のそれと異なることなどから、この投射路を独立の経路として扱った。

最近のより詳細な解剖学的研究は、結合腕

(上小脳脚)を囲むように存在するPBが、孤束核からの味覚性入力のみならず対側優位に三叉神経脊髄路核、特に尾側核辺縁層 (I層)と背側網様垂核 (V層)から密に投射を受けることを明らかにした^{85, 111-113)}。さらに受容野が明確な三叉神経結合腕傍核路細胞の内、47%が特異的侵害受容細胞、18%が広作動域細胞であり、これらの細胞の受容野が小さく、伝導速度が三叉神経視床路細胞より遅いことなどが確かめられている¹¹⁴⁾。また、口腔周辺へのフォルマリン注入によって興奮する尾側核あるいは腹外側網様体の侵害受容細胞が対側優位にPBに投射することが証明されている¹¹⁵⁾。これらの侵害受容細胞の約43%は同時に視床後内側腹側核 (VPM)に投射する三叉神経視床路細胞でもある。この割合は脊髄結合腕傍核路の約80%に

Fig.5. The main connections of the trigemino (spino)-parabrachio-amygdaloid (hypothalamic) tract. The marginal layer of caudal nucleus (Vc) and the layer I of spinal cord (Sp) receive the nociceptive inputs via A δ and/or C fibers, and the informations are carried to the lateral parabrachial nucleus (PBI) via the trigeminoparabrachial tract (TPT) and the spinoparabrachial tract (SPT), respectively. The pontine PBI (pPBI) projects into the central amygdaloid nucleus, the lateral subdivision (CeL) and the lateral capsular subdivision (CeLC), and lateral division of the bed nucleus of stria terminalis (BSTL), and the mesencephalic PBI (mPBI) projects into the hypothalamic ventromedial nucleus (VMH) and the ventrochiasmatic area (RCh). This figure was kindly provided by Bernard, J. F. and Bester, H.



比較して低い¹¹⁷⁾。これらの三叉神経結合腕傍核路細胞は、脳幹網様体に多数の分枝を出しながら両側性に上行する。

PBで記録される細胞の大部分が特異的侵害受容細胞で刺激の強さを符号化する機能を有するが、一般に受容野が非常に大きい(Fig.4)^{116, 117)}。三叉神経結合腕傍核路細胞や脊髄結合腕傍核路細胞が限局した受容野を持つことから、PBでの侵害性入力の収斂が示唆される。また、刺激に対する潜時が長く、さらにPBへ情報を伝える後側索の切断が侵害刺激に対する行動学的応答の潜時や閾値に影響を及ぼさないこと¹¹⁸⁾などから、この経路が痛覚の感覚-弁別的側面に関わるとは思われない。また、PBの電気刺激および興奮性アミノ酸であるDL-ホモシスチン酸あるいはグルタメイト微量注入による化学

的刺激が、心臓血管系の運動促進、呼吸促進、膀胱収縮などの変化を誘発し¹¹⁹⁻¹²¹⁾、さらに内臓性入力を受ける孤束核がPBに線維を送ることから¹²²⁾、三叉神経結合腕傍核路が痛覚刺激時の自律神経反射(体性内臓反射および内臓内臓反射)へ寄与すると考えられる。

三叉神経尾側核や脊髄後角のI層から入力を受ける橋PB外側部の特異的侵害受容細胞が、情動の発現に深く関わる辺縁系の扁桃体中心核 central amygdaloid nucleus (Ce) や分界条床核外側部 (BSTL) に投射することが、Bernardらによって電気生理学のおよびトレーサー (PHA-L) を用いた解剖学的実験から証明された^{117, 123)}。さらにCe細胞の大多数が侵害刺激によって影響されることから、彼らは上記の痛覚刺激による自律神経反射に加えて、痛覚の動機

づけ—情動的側面に関わる伝導路として脊髄（三叉神経）—結合腕傍核—扁桃体路を提唱した^{117, 123, 124}。また、彼等は中脳PBから視床下部腹内側核（VMH）や視交叉後野retrochiasmatic areaへの投射をも確認した¹²⁵（Fig.5）。橋PBから扁桃体への神経路は、侵害刺激時の恐怖や怒りなどの情動や逃走、攻撃、すくみ反応freezingなどの情動行動、自律神経反応などに関わり、中脳PBから視床下部への神経路は侵害刺激時の情動行動、副腎刺激ホルモン（ACTH）などのホルモン分泌、褐色脂肪細胞の異化作用による熱産生などへの関与が示唆されている^{124, 125}。

6) 三叉神経孤束核路

trigeminosolitary tract (TST)

味覚情報の中継核として知られている延髄の孤束核 solitary tract nucleus (NTS) が痛覚と関連づけられたのは比較的最近のことである。Menétreay & Basbaum は脊髄孤束核路 spinosolitary tract (SST) の起始細胞を観察した時、三叉神経尾側核辺縁層と三叉神経傍核 paratrigeminal nucleus から NTS への両側性投射を確認した¹²⁶（Fig.6）。最近になって *c-fos* の発現を利用して、三叉神経支配領域への侵害刺激、そして血管性頭痛に関わる脳血管の電気刺激や鼻粘膜の侵害性化学刺激によって NTS 細胞が興奮する事が示された^{127, 128}。三叉神経孤束核路起始細胞の分布は三叉神経中脳路細胞のそれとよく類似しており、また、その一部は三叉神経網様体路細胞や三叉神経視床路細胞の分布と重なることから、三叉神経孤束核路細胞の一部はこれらの他の部位へも分枝を送ると考えられる。

三叉神経孤束核路細胞が分布する尾側核辺縁層（I層）には、体性痛覚情報と内臓からの痛覚情報が収斂し、三叉神経傍核は三叉神経性入力以外に上部消化器および呼吸器からの情報を運ぶ迷走神経や舌咽神経からの入力を受けている^{129, 130}。この三叉神経傍核で記録された細胞のすべてが特異的侵害受容細胞であり、その約

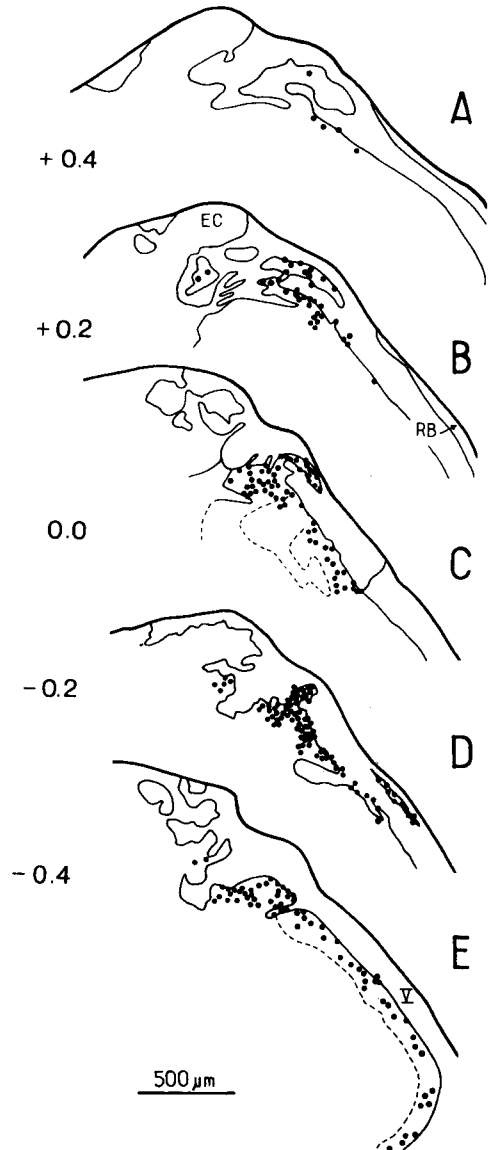


Fig. 6. Location of trigeminosolitary tract (TST) neurons. The labeled neurons were found in the superficial layers of the caudal nucleus and the paratrigeminal nucleus. Levels of sections in mm caudal to rostral to the anterior limit of the area postrema (C) are indicated. Abbreviations : EC, external cuneate nucleus ; RB, restiform body ; V, descending tract of trigeminal nerve. Quoted from Menétreay and Basbaum, 1987¹²⁶.

20%が結合腕傍核に投射することが報告されている¹³¹⁾。また、尾側核辺縁層と相同関係にある脊髄I層に分布する脊髄弧束核路細胞の一部が、侵害性内臓刺激となる酢酸の腹腔投与によって興奮することが*c-fos*発現によって確かめられている¹³²⁾。NTS細胞が脳血管や鼻粘膜の刺激によって興奮するという観察^{127, 128)}に加えて、これらの知見はこの神経路が痛覚情報、特に内臓性痛覚を伝える経路であることを裏付けるであろう。

孤束核 (NTS) は舌咽神経と迷走神経を介して内臓性入力、特に心臓からの入力を受けることから^{133, 134)}、この核において皮膚などからの侵害性入力と内臓性入力統合される可能性がある。事実、C線維を興奮させる強さの三叉神経節電気刺激が、血圧受容器から入力を受けるNTS細胞の活動を修飾することが観察されている¹³⁵⁾。さらにNTSは両側性に頸髄や胸髄の前角および交感神経節前細胞が存在する胸髄の中間外側核に下行性に投射すること^{136, 137)}、また、NTSの電気刺激が無呼吸apneaあるいは低呼吸hypopneaを誘発することが知られている¹³⁸⁾。さらに同部位へのグルタミン酸微量注入が、血圧や心拍数の上昇を起こす事¹³⁹⁾から、三叉神経孤束核路が痛覚刺激に伴う呼吸抑制や心臓促進(体性内臓反射あるいは内臓内臓反射)に関与している可能性が高い。また、NTSは中脳の結合腕傍核、視床下部、扁桃体中心核(Ce)などに投射していることから^{140, 141)}、三叉神経孤束核路が先に述べた三叉神経-中脳路、-結合腕傍核路、-視床下部路などの機能の一役を担っていることが想定される。さらに最近、大縫線核(NRM)または中脳中心灰白質(PAG)を介したNTSの下行性痛覚抑制系の存在¹⁴²⁾や迷走神経刺激による鎮痛効果へのNTSの関与が示唆されている^{143, 144)}。

IV. まとめ

三叉神経系から痛覚入力を受ける三叉神経複合核は、三叉神経視床路、三叉神経網様体路、三叉神経視床下部路、三叉神経中脳路、三叉神

経結合腕傍核路、三叉神経孤束路の6つの伝導路を経て上位の中枢へ痛覚情報を伝える(Fig. 7)。

三叉神経視床路は解剖学および機能的に外側視床と内側視床に投射する2つの系に分けられる。系統発生的により新しい外側三叉神経視床路は新脊髄視床路と相同関係にあり、大脳皮質体性感覚領に線維を送る視床後内側腹側核(VPM)および後核群内側部(POm)と腹内側核後部(VMpo)に投射する。この伝導路の起始細胞およびVPM細胞は限局した受容野を持ち、よく分別した体部位局在配列を示し、刺激の強さを符号化encodeするなどの性質を持っている。従って、この伝導路は刺激の部位、強さ、時間経過などの判別、すなわち痛覚の感覚-弁別的側面sensory-discriminative componentに関与し、生体を侵害刺激から護るための警告系として働く。POmとVMpoへの投射の生理学的意義については明らかでない。

一方、内側三叉神経視床路と他の4つの伝導路は、外側三叉神経視床路に比較して伝導速度の遅いより細い線維から成り、視床下部や大脳辺縁系、またはそれらの部位と強い線維結合を持つ内側視床、中脳、脳幹網様体に投射する。これらの伝導路の起始細胞とそれらの投射を受ける細胞は広い受容野を持ち、ほとんどが体部位局在配列を示さず、刺激の強さを符号化しない。従って、これらの伝導路は、痛覚刺激時の不安感、恐怖およびそれに引き続く逃避行動や防御反応、いわゆる痛覚の動機づけ-情動的側面motivational-affective componentとそれに伴う自律反応の発現やホルモン分泌などに関わっている。

中脳網様体や中脳中心灰白質(PAG)は複数の痛覚伝導路から重複して入力を受けている。前者は網様体賦活系(RAS)を通して痛覚刺激時の覚醒反応に、後者は下行性痛覚抑制系を通して中枢への過剰な痛覚情報入力の抑制に関与する。

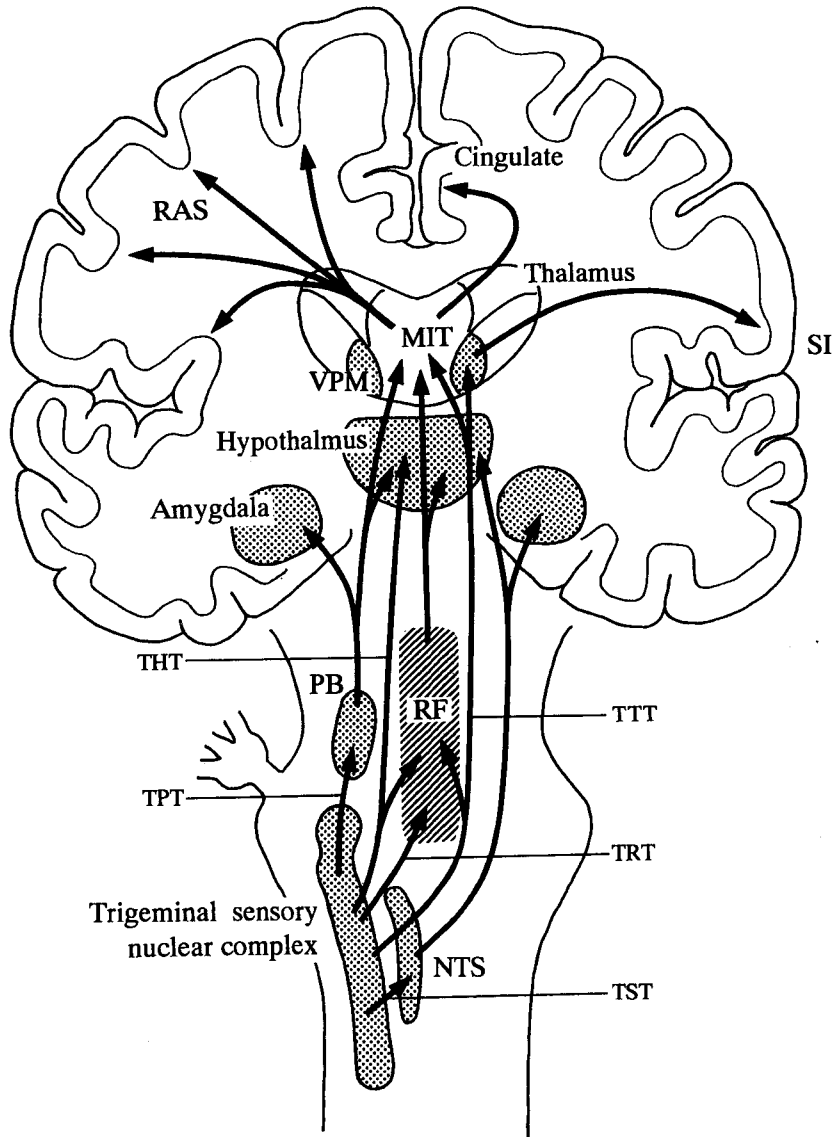


Fig.7. Summary of pain pathways from the trigeminal sensory nuclear complex. Abbreviations: Cingulate, cingulate cortex; MIT, medial/intralaminar thalamic nuclei; NTS, solitary tract nucleus; PB, parabrachial nucleus; RAS, reticular activating system; RF, reticular formation; SI, first somatosensory cortex; THT, trigeminohypothalamic tract; TPT, trigeminoparabrachial tract; TRT, trigeminoreticular tract; TST, trigeminosolitary tract; TTT, trigeminothalamic tract; VPM, posteromedial ventral nucleus.

謝 辞

稿を終えるに当たり、御校閲頂いた当講座の佐藤匡助教授、御助言と図の作成に御協力頂いた川原田啓助手、および文献収集に御協力頂いた浦田静子技術員補に感謝致します。

文 献

- 1) 上野 正：歯痛，治療，38：286-291，1956.
- 2) 上野 正：歯痛，臨床と研究，45：2152-2156，1968.
- 3) 新見嘉兵衛：神経解剖学，朝倉書店，p. 74, 976.
- 4) Gobel, S., Falls, W. M., and Hockfield, S.: The

- division of the dorsal and ventral horns of the mammalian caudal medulla into eight layers using anatomical criteria. In: Pain in the trigeminal region, eds. by Anderson, D. A. and Matthews, B., Elsevier, Amsterdam, pp. 443–453, 1977.
- 5) Shigenaga, Y., Nakatani, Z., Nishimori, T., Sue-mune, 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.
 - 6) Rexed, B.: A cytoarchitectonic atlas of the spinal cord in the cat. *J. Comp. Neurol.* 100: 297–380, 1954.
 - 7) 横田敏勝: 脊髄と三叉神経脊髄路核の侵害ニューロン, *神経進歩*, 25: 843–856, 1982.
 - 8) Sjöqvist, O.: Studies on pain conduction in trigeminal nerve. A contribution to surgical treatment of facial pain. *Acta Psychiat. Neurol. Scand. Suppl.* 17: 1–139, 1938.
 - 9) 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.
 - 10) Young, R. F., Oleson, T. D., and Perryman, K. M.: Effect of trigeminal tractotomy on behavioral response to dental pulp stimulation in the monkey. *J. Neurosurg.* 55: 420–430, 1981.
 - 11) Young, R. F.: Effects of trigeminal tractotomy on dental sensation in humans. *J. Neurosurg.* 56: 812–818, 1982.
 - 12) Young, R. F., and Perryman, K. M.: Neuronal responses in rostral trigeminal brainstem nuclei of macaque monkeys after chronic trigeminal tractotomy. *J. Neurosurg.* 65: 508–516, 1986.
 - 13) Mehler, W. R.: The anatomy of the so-called 'pain tract' in man: an analysis of the course and distribution of the ascending fibers of the fasciculus anterolateralis. In: Basic research in paraplegia, eds. by French, J. D., and Porter, R. W., Thomas, Springfield, pp. 26–55, 1962.
 - 14) Mehler, W. R., Feferman, M. E., and Nauta, W. J. H.: Ascending axon degeneration following anterolateral cordotomy. An experimental study in the monkey. *Brain* 83: 718–751, 1960.
 - 15) Price, D. D., Dubner, R., and Hu, J. W.: Trigeminothalamic neurons in nucleus caudalis responsive to tactile, thermal, and nociceptive stimulation of monkey's face. *J. Neurophysiol.* 39: 936–953, 1976.
 - 16) 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.
 - 17) Nieuwenhuys, R., Voogd, J., and van Huijzen, C.: The human central nervous system. Springer-Verlag, Berlin, p. 121, 1979.
 - 18) Yokota, T., Koyama, N., and Matsumoto, N.: Somatotopic distribution of trigeminal nociceptive neurons in ventrobasal complex of cat thalamus. *J. Neurophysiol.* 53: 1387–1400, 1985.
 - 19) Yokota, T.: Thalamic mechanism of pain: shell theory of thalamic nociception. *Jpn. J. Physiol.* 39: 335–348, 1989.
 - 20) Chudler, E. H., Anton, F., Dubner, R., and Kenshalo, D. R. Jr.: Responses of nociceptive SI neurons in monkeys and pain sensation in humans elicited by noxious thermal stimulation: effect of interstimulus interval. *J. Neurophysiol.* 63: 559–569, 1990.
 - 21) Hoffman, D. S., Dubner, R., Hayes, R. L., and Medlin, T. P.: Neuronal activity in medullary dorsal horn of awake monkeys trained in a thermal discrimination task. I. Responses to innocuous and noxious thermal stimuli. *J. Neurophysiol.* 46: 409–427, 1981.
 - 22) Kenshalo, D. R. Jr., Anton, F., and Dubner, R.: The detection and perceived intensity of noxious thermal stimuli in monkey and in human. *J. Neurophysiol.* 62: 429–436, 1989.
 - 23) Sessle, B. J., and Greenwood, L. F.: Inputs to trigeminal brain stem neurones from facial, oral pulp and pharyngeal tissue. I. Responses to innocuous and noxious stimuli. *Brain Res.* 117: 211–226, 1976.
 - 24) Sessle, B. J., Hu, J. W., Amano, N., and Zhong, G.: Convergence of cutaneous, tooth pulp, visceral, neck and muscle afferents onto nociceptive and non-nociceptive neurones in trigeminal subnucleus caudalis (medullary dorsal horn) and its implications for referred pain. *Pain* 27: 219–235, 1986.
 - 25) Takahashi, M., and Yokota, T.: Convergence of cardiac and cutaneous afferents onto neurons in the dorsal horn of the spinal cord in the cat. *Neurosci. Lett.* 38: 251–256, 1983.
 - 26) Boivie, J., Leijon, G., and Johansson, I.: Central post-stroke pain—A study of the mechanisms through analyses of the sensory abnormalities. *Pain* 37: 173–185, 1989.
 - 27) Brinkhus, H. B., Carstens, E., and Zimmermann, M.: Encoding of graded noxious skin heating by neurons in posterior thalamus and adjacent areas in the cat. *Neurosci. Lett.* 15: 37–42, 1979.
 - 28) Matsumoto, N., Sato, T., Sawano, H., Tochinal, A., and Suzuki, T. A.: Characteristics of tooth pulp-driven neurons in the posterior group of the cat thalamus. *Neurosci. Lett.* 93: 253–258,

- 1988.
- 29) Diamond, M. E., Armstrong-James, M., and Ebner, F. F.: Somatic sensory responses in the rostral sector of the posterior group (POm) and in the ventral posterior medial nucleus (VPM) of the cat thalamus. *J. Comp. Neurol.* 318 : 462–476, 1992.
 - 30) Burton, H., Mitchell, G., and Brent, D.: Second somatic sensory area in the cerebral cortex of cats: somatotopic organization and cytoarchitecture. *J. Comp. Neurol.* 210 : 109–135, 1982.
 - 31) Craig, A. D., Bushnell, M. C., Zhang, E. T., and Blomqvist, A.: A thalamic nucleus specific for pain and temperature sensation. *Nature* 372: 770–773, 1994.
 - 32) Lenz, F. A., Seike, M., Richardson, R. T., Lin, Y. C., Baker, F. H., Khoja, I., Jaeger, C. J., and Gracely, R. H.: Thermal and pain sensations evoked by microstimulation in the area of human ventrocaudal nucleus. *J. Neurophysiol.* 70 : 200–212, 1993.
 - 33) Head, H. and Holmes, G.: Sensory disturbances from cerebral lesions. *Brain* 34 : 102–254, 1911.
 - 34) Friedman, D. P., and Murray, E. A.: Thalamic connectivity of the second somatic sensory area and neighboring somatosensory fields of the lateral sulcus of the macaque. *J. Comp. Neurol.* 25 : 348–373, 1986.
 - 35) Giesler, G. J. Jr., Yezierski, R. P., Gerhart, K. D., and Willis, W. D.: Spinothalamic tract neurons that project to medial and/or lateral thalamic nuclei: evidence for a physiologically novel population of spinal cord neurons. *J. Neurophysiol.* 46 : 1285–1308, 1981.
 - 36) Albe-Fessard, D., and Kruger, L.: Duality of unit discharges from cat centrum medianum in response to natural and electrical stimulation. *J. Neurophysiol.* 25 : 3–20, 1962.
 - 37) Jones, E. G., and Leavitt, R. Y.: Retrograde axonal transport and the demonstration of non-specific projections to the cerebral cortex and striatum from thalamic intralaminar nuclei in the rat, cat and monkey. *J. Comp. Neurol.* 154, 349–378, 1974.
 - 38) Itoh, K., and Mizuno, N.: Topographical arrangement of thalamocortical neurons in the centrolateral nucleus (CL) of the cat, with special reference to a spino-thalamo-motor cortical path through the CL. *Exp. Brain Res.* 30 : 471–480, 1977.
 - 39) Yoshida, A., Dostrovsky, J. O., Sessle, B. J., and Chiang, C. Y.: Trigeminal projections to the nucleus submedialis of the thalamus in the rat. *J. Comp. Neurol.* 307 : 609–625, 1991.
 - 40) 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.
 - 41) 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.
 - 42) Grantham, E. G.: Prefrontal lobotomy for relief of pain with a report of a new operative technique. *J. Neurosurg.* 8 : 405–410, 1951.
 - 43) 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.
 - 44) Roberts, V. J., and Dong, W. K.: Effects of nucleus submedialis thalamus lesions on nociceptive responding in rats. *Soc. Neurosci. Abstr.* 16 : 705, 1990.
 - 45) Coffield, J. A., and Miletic, V.: Responses of rat nucleus submedialis neurons to enkephalins applied with micropressure. *Brain Res.* 630 : 252–261, 1993.
 - 46) Peschanski, M., Guilbaud, G., and Gautron, M.: Posterior intralaminar region in rat: neuronal responses to noxious and nonnoxious cutaneous stimuli. *Exp. Neurol.* 72 : 226–238, 1981.
 - 47) Sano, K., Yoshida, M., Ogashiwa, M., Ishijima, B., and Ohye, C.: Thalamolaminotomy. *Confinia Neurol.* 27 : 63–66, 1966.
 - 48) Mark, V. H., Ervin, F. R., and Hackett, T. P.: Clinical aspects of stereotactic thalamotomy in the human. I. The treatment of severe pain. *Archs Neurol.* 3 : 351–367, 1960.
 - 49) Baleyrier, C., and Mauguiere, F.: The duality of the cingulate gyrus in monkey. Neuroanatomical study and functional hypotheses. *Brain* 103 : 525–554, 1980.
 - 50) Musil, S. Y., and Olson, C. R.: Organization of cortical and subcortical projections to anterior cingulate cortex in the rat. *J. Comp. Neurol.* 272 : 203–218, 1988.
 - 51) Ballantine, H. T., Bouckoms, A. J., Thomas, E. K., and Giriunas, I. E.: Treatment of psychiatric illness by stereotaxic cingulotomy. *Biol. Psychiat.* 22 : 807–817, 1987.
 - 52) Foltz, E. L., and White, L. E.: Pain “relief” by frontal cingulumotomy. *J. Neurosurg.* 19 : 89–100, 1962.
 - 53) Magoun, H. W.: The waking brain, 2nd ed., Thomas, Springfield, 1963.
 - 54) Steriade, M.: Mechanisms underlying cortical activation : neuronal organization and properties of the midline reticular core and intralaminar thalamic nuclei. In : Brain mechanisms and perceptual awareness, eds. by Pompeiano, O., and Ajmone Marson, C., Raven Press, New York, pp. 327–377, 1981.

- 55) Yezierski, R. P., Gerhart, K. D., Schrock, B. J., and Willis, W. D.: A further examination of effects of cortical stimulation on primate spinothalamic tract cells. *J. Neurophysiol.* 49 : 424–441, 1983.
- 56) Haber, L. H., Martin, R. F., Chung, J. M., and Willis, W. D.: Inhibition and excitation of primate spinothalamic tract neurons by stimulation in region of nucleus reticularis gigantocellularis. *J. Neurophysiol.* 43 : 1578–1593, 1980.
- 57) Yokota, T., and Koyama, N.: Identification of neurons relaying trigeminal nociceptive input onto subnucleus reticularis ventralis in the cat. *Neurosci. Lett.* 36 : 273–278, 1983.
- 58) Carpenter, M. B., and Hanna, G. R.: Fiber projections from the spinal trigeminal nucleus in the cat. *J. Comp. Neurol.* 117 : 117–132, 1961.
- 59) Stewart, W. A., and King, R. B.: Fiber projections from the nucleus caudalis of the spinal trigeminal nucleus. *J. Comp. Neurol.* 121 : 271–286, 1963.
- 60) Casey, K. L.: Reticular formation and pain: toward a unifying concept. In : Pain, ed. by Bonica, J. J., Raven Press, New York, pp. 93–105, 1980.
- 61) Jaffe, J. H., and Martin, W. R.: Opioid analgesics and antagonists, In : Pharmacological basis of therapeutics, eds. by Gilman, A. G., Rall, T. W., Nies, A. S., and Taylor, P., Pergamon Press, New York, pp. 485–521, 1990.
- 62) Casey, K. L.: Escape elicited by bulboreticular stimulation in the cat. *Int. J. Neurosci.* 2 : 29–34, 1971.
- 63) Melzack, R., and Casey, K. L.: Sensory, motivational and central control determinants of pain. In : The skin senses, ed. by Kenshalo, D. R. Jr., Thomas, Springfield, pp. 423–443, 1968.
- 64) Price, D. D., and Dubner, R.: Neurons that subserve the sensory discriminative aspects of pain. *Pain* 3 : 307–338, 1977.
- 65) Bonica, J. J.: Biochemistry and modulation of nociception and pain. In : The management of pain, 2nd ed., ed. by Bonica, J. J., Lea and Febiger, Philadelphia, pp. 95–121, 1990.
- 66) Gebhart, G. F., and Randich, A.: Brainstem modulation of nociception. In : Brainstem mechanisms of behavior, eds. by Klemm, W. R. and Vertes, R. P., John Wiley and Sons, New York, pp. 315–352, 1990.
- 67) Robertson, R. I., Lynch, G. S., and Thompson, R. F.: Diencephalic distributions of ascending reticular system. *Brain Res.* 55 : 309–322, 1973.
- 68) Dampney, R. A. L.: Functional organization of central pathways regulating the cardiovascular system. *Physiol. Rev.* 74 : 323–364, 1994.
- 69) 廣瀬康行: 三叉神経刺激で誘発される昇圧反応に関する延髄腹外側部の役割, 日歯麻誌, 16 : 228–244, 1988.
- 70) Bouhassira, D., Villanueva, L., Bing, Z., and Le Bars, D.: Involvement of the subnucleus reticularis dorsalis in diffuse noxious inhibitory controls. *Brain Res.* 595 : 353–357, 1992.
- 71) Broucker, T., Cesaro, P., Willer, J. C., and Le Bars, D.: Diffuse noxious inhibitory controls in man. Involvement of the spinoreticular tract. *Brain* 113 : 1223–1234, 1990.
- 72) Giesler, G. J. Jr., Katter, J. T., and Dado, R. J.: Direct spinal pathways to the limbic system for nociception information. *TINS* 17 : 244–250, 1994.
- 73) Burstein, R., Cliffer, K. D., and Giesler, G. J. Jr.: Direct somatosensory projections from the spinal cord to the hypothalamus and telencephalon. *J. Neurosci.* 7 : 4159–4164, 1987.
- 74) Burstein, R., Dado, R. J., Cliffer, K. D., and Giesler, G. J. Jr.: Physiological characterization of spinohypothalamic tract neurons in the lumbar enlargement of rats. *J. Neurophysiol.* 66 : 261–284, 1991.
- 75) Burstein, R., Cliffer, K. D., and Giesler, G. J. Jr.: Cells of origin of the spinohypothalamic tract in the rat. *J. Comp. Neurol.* 291 : 329–344, 1990.
- 76) Iwata, K., Kenshalo, D. R. Jr., Dubner, R., and Nahin, R. L.: Diencephalic projections from the superficial and deep laminae of the medullary dorsal horn in the rat. *J. Comp. Neurol.* 321 : 404–420, 1992.
- 77) Cliffer, K. D., Burstein, R., and Giesler, G. J. Jr.: Distribution of spinothalamic, spinohypothalamic, and spinotellencephalic fibers revealed by anterograde transport of PHA-L in rats. *J. Neurosci.* 11 : 852–868, 1991.
- 78) Sikdar, S. K., and Oomura, Y.: Selective inhibition of glucose sensitive neurons in rat lateral hypothalamus by noxious stimuli and morphine. *J. Neurophysiol.* 53 : 17–31, 1985.
- 79) Hamba, M., Hisamitsu, H., and Muro, M.: Nociceptive projection from tooth pulp to the lateral hypothalamus in rats. *Brain Res. Bull.* 25 : 355–364, 1990.
- 80) Hamamura, M., Shibuki, K., and Yagi, K.: Noxious input to supraoptic neurosecretory cells in the rat. *Neurosci. Res.* 2 : 49–61, 1984.
- 81) Janig, W.: The sympathetic nervous system in pain : physiology and pathophysiology. In : Pain and the sympathetic nervous system, ed. by Stanton-Hicks, M., Kluwer, Boston, pp. 17–89, 1990.
- 82) Kupfermann, I. : Hypothalamus and limbic system: peptidergic neurons, homeostasis, and emotional behavior. In : Principles of neural science, 3rd ed., eds. by Kandel, E. R., Schwartz,

- J. H., and Jessell, T. M., Elsevier, New York, pp. 735–775, 1991.
- 83) Sano, K.: Intralaminar thalamotomy (Thalamolaminotomy) and posteromedial hypothalamotomy in the treatment of intractable pain. *Prog. Neurol. Surg.* 8 : 50–103, 1977.
- 84) Mokha, S. S., Goldsmith, G. E., Hellon, R. F., and Puri, R.: Hypothalamic control of nociceptive and other neurones in the marginal layer of the dorsal horn of the medulla (trigeminal nucleus caudalis) in the rat. *Exp. Brain Res.* 65 : 427–436, 1987.
- 85) Wiberg, M., Westman, J., and Blomqvist, A.: Somatosensory projection to mesencephalon: an anatomical study in the monkey. *J. Comp. Neurol.* 264 : 92–117, 1987.
- 86) Eickhoff, R., Handwerker, H. O., McQueen, D. S., and Schick, E.: Noxious and tactile input to medial structures of midbrain and pons in the rat. *Pain* 5 : 99–113, 1978.
- 87) Melzack, R., Stotler, W. A., and Livingston, W. K.: Effects of discrete brainstem lesions in cats on perception of noxious stimulation. *J. Neurophysiol.* 21 : 353–367, 1958.
- 88) Skultety, F. M.: The behavioral effects of destructive lesions of the periaqueductal gray matter in adult cats. *J. Comp. Neurol.* 110 : 337–365, 1958.
- 89) Nashold, B. S., Wilson, W. P., and Slaughter, D. G.: Sensations evoked by stimulation in the midbrain of man. *J. Neurosurg.* 30 : 14–24, 1969.
- 90) Nashold, B. S., Wilson, W. P., and Slaughter, G.: The midbrain and pain. *Adv. Neurol.* 4 : 157–166, 1974.
- 91) Skultety, F. M.: Stimulation of periaqueductal gray and hypothalamus. *Archs Neurol.* 8 : 608–620, 1963.
- 92) Spiegel, E. A., Kletzklin, M., and Szekely, E. G.: Pain reactions upon stimulation of the tectum mesencephali. *J. Neuropath. Exp. Neurol.* 13 : 212–220, 1954.
- 93) Hilton, S. M., and Redfern, W. S.: A search for brain stem cell groups integrating the defence reaction in the rat. *J. Physiol.* 378 : 213–228, 1986.
- 94) Basbaum, A. I., and Fields, H. I.: Endogenous pain control mechanisms: review and hypothesis. *Ann. Neurol.* 4 : 451–462, 1978.
- 95) Reynolds, D. V.: Surgery in the rat during electrical analgesia induced by focal brain stimulation. *Science* 164 : 444–445, 1963.
- 96) Horie, H., Pamplin, P. J., and Yokota, T.: Inhibition of nociceptive neurons in the shell region of nucleus posterolateralis following conditioning stimulation of the periaqueductal grey of the cat. Evidence for ascending inhibitory pathway. *Brain Res.* 561 : 35–42, 1991.
- 97) Koyama, N., Nishikawa, Y., Chua, A. T., Iwamoto, M., and Yokota, T.: Differential inhibitory mechanisms in VPL versus intralaminar nociceptive neurons of the cat : I. Effects of periaqueductal gray stimulation. *Jpn. J. Physiol.* 45 : 1005–1027, 1995.
- 98) Wiberg, M., Westman, J., and Blomqvist, A.: The projection to the mesencephalon from the sensory trigeminal nuclei. An anatomical study in the cat. *Brain Res.* 399 : 51–68, 1986.
- 99) Stein, B. E.: Development and organization of multimodal representation in cat superior colliculus. *Fed. Proc.* 37 : 2240–2245, 1978.
- 100) Stein, B. E., and Dixon, J. P.: Superior colliculus cells respond to noxious stimuli. *Brain Res.* 158 : 65–73, 1978.
- 101) Larson, M. A., McHaffie, J. G., and Stein, B. E.: Response properties of nociceptive and low-threshold mechanoreceptive neurons in the hamster superior colliculus. *J. Neurosci.* 7 : 547–564, 1987.
- 102) Reyes, V., Henny, G. C., Baird, H., and Wycis, H. T. and Spiegel, E. A.: Localization of centripetal pathways of the human brain by recording evoked potentials. *Trans. Amer. Neurol. Ass.* 76 : 246–248, 1951.
- 103) Spiegel, E. A., Ketzkin, M., and Szekely, E. G.: Pain reactions upon stimulation of the tectum mesencephali. *J. Neuropath. Exp. Neurol.* 13 : 212–220, 1954.
- 104) Sprague, J. M., Chambers, W. W., and Stellar, E.: Attentive, affective, and adaptive behavior in the cat. *Science* 133 : 165–173, 1961.
- 105) Casagrande, V. A., and Diamond, I. T.: Ablation study of the superior colliculus in the tree shrew (*Tupaia glis*). *J. Comp. Neurol.* 156 : 207–237, 1974.
- 106) Sprague, J. M., and Meikle, T. H. Jr.: The role of the superior colliculus in visually guided behavior. *Exp. Neurol.* 11 : 115–146, 1965.
- 107) Yoshida, A., Sessle, B. J., Dostrovsky, J. O., and Chiang, C. Y.: Trigeminal and dorsal column nuclei projections to the anterior pretectal nucleus in the rat. *Brain Res.* 590 : 81–94, 1992.
- 108) Peschanski, M.: Trigeminal afferents to the diencephalon in the rat. *Neuroscience* 12 : 465–487, 1984.
- 109) Chiang, C. Y., Chen, I. C., Dostrovsky, J. O., and Sessle, B. J.: Inhibitory effect of stimulation of the anterior pretectal nucleus on the jaw-opening reflex. *Brain Res.* 197 : 325–333, 1989.
- 110) Rees, H., and Roberts, M. H. T.: The anterior pretectal nucleus: a proposed role in sensory processing. *Pain* 53 : 121–135, 1993.
- 111) Hylden, J. L. K., Anton, F., and Nahin, R. L.:

- Spinal lamina I projection neurons in the rat : collateral innervation of parabrachial area and thalamus. *Neuroscience* 28 : 27-37, 1989.
- 112) Chechetto, D. F., Standaert, D. S., and Saper, C. B.: Spinal and trigeminal dorsal horn projections to the parabrachial nucleus in the rat. *J. Comp. Neurol.* 240 : 153-160, 1985.
- 113) Hayashi, H., and Tabata, T.: Distribution of trigeminal sensory nucleus neurons projecting to the mesencephalic parabrachial area of the cat. *Neurosci. Lett.* 122 : 75-78, 1991.
- 114) Hayashi, H., and Tabata, T.: Physiological properties of sensory trigeminal neurons projecting to mesencephalic parabrachial area in the cat. *J. Neurophysiol.* 61 : 1153-1160, 1989.
- 115) Wang L. G., Li, H. M., and Li, J. S.: Formalin induced FOS-like immunoreactive neurons in the trigeminal spinal caudal subnucleus project to contralateral parabrachial nucleus in the rat. *Brain Res.* 649 : 62-70, 1994.
- 116) Hayashi, H., and Tabata, T.: Pulpal and cutaneous inputs to somatosensory neurons in the parabrachial area of the cat. *Brain Res.* 511 : 177-179, 1990.
- 117) 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.
- 118) Wall, P. D., Bery, J., and Saade, N.: Effects of lesions to rat spinal cord lamina I cell projection pathways on reactions to acute and chronic noxious stimuli. *Pain* 35 : 327-339, 1988.
- 119) Mraovitch, S., Kumada, M., and Reis, D. J.: Role of the nucleus parabrachialis in cardiovascular regulation in the cat. *Brain Res.* 232 : 57-75, 1982.
- 120) Lumb, B. M., and Morrison, J. F. B.: An excitatory influence of dorsolateral pontine structures on urinary bladder motility in the rat. *Brain Res.* 435 : 363-366, 1987.
- 121) Chamberlin, N. L., and Saper, C. B.: Topographical organization of respiratory responses to glutamate microinjection of the parabrachial nucleus in the rat. *J. Neurosci.* 14 : 6500-6510, 1994.
- 122) Loewy, A. D., and Burton, H.: Nuclei of the solitary tract : efferent projections to the lower brain stem and spinal cord of the cat. *J. Comp. Neurol.* 181 : 421-450, 1978.
- 123) Bernard, J. F., Alden M., and Besson, J. M.: The organization of the efferent projections from the pontine parabrachial area to the amygdaloid complex : a *Phaseolus vulgaris* leucoagglutinin (PHA-L) study in the rat. *J. Comp. Neurol.* 329 : 201-229, 1993.
- 124) 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.
- 125) Bester, H., Menendez, L., Besson, J. M., and Bernard, J. F.: The spino(trigemino)parabrachial hypothalamic pathway: electrophysiological evidence for an involvement in pain processes. *J. Neurophysiol.* 73 : 568-585, 1995.
- 126) Menétrey, D., and Basbaum, A. I.: Spinal and trigeminal projections to the nucleus of the solitary tract : a possible substrate for somatovisceral and viscerovisceral reflex activation. *J. Comp. Neurol.* 255 : 439-450, 1987.
- 127) Kaube, H., Keay, K. A., Hoskin, K. L., Bandler, R., and Goadsby, P. J.: Expression of c-Fos-like immunoreactivity in the caudal medulla and upper cervical spinal cord following stimulation of the superior sagittal sinus in the cat. *Brain Res.* 629 : 95-102, 1993.
- 128) Anton, F., Herdegen, T., Peppel, P., and Leah, J. D.: c-Fos-like immunoreactivity in rat brainstem neurons following noxious chemical stimulation of the nasal mucosa. *Neuroscience* 41 : 629-641, 1991.
- 129) Panneton, W. M., and Loewy, A. D.: Projections of the carotid sinus nerve to the solitary tract in the cat. *Brain Res.* 191 : 239-244, 1980.
- 130) Altschuler, S. M., Bao, X., Bieger, D., Hopkins, D. A., and Miselis, R. R.: Viscerotopic representation of the upper alimentary tract in the rat : sensory ganglia and nuclei of the solitary and spinal trigeminal tracts. *J. Comp. Neurol.* 283 : 248-268, 1989.
- 131) Hayashi, H., and Tabata, T.: Physiological properties of sensory neurons of the interstitial nucleus in the spinal trigeminal tract. *Exp. Neurol.* 105 : 219-220, 1989.
- 132) Menétrey, D., and de Pommery, J.: Origins of spinal ascending pathways that reach central areas involved in visceroreception and visceroreception in the rat. *Europ. J. Neurosci.* 3 : 249-259, 1991.
- 133) Contreras, R. J., Beckstead, R. M., and Norgren, R.: The central projections of the trigeminal, facial, glossopharyngeal and vagus nerves : an autoradiographic study in the rat. *J. Auton. Nerv. Syst.* 6 : 303-322, 1982.
- 134) Kalia, M., and Sullivan, J. M. : Brainstem projections of sensory and motor components of the vagus nerve in the rat. *J. Comp. Neurol.* 211 : 248-264, 1982.
- 135) 片倉伸郎 : 心拍に同期した発射活動を示すネコ延髄ニューロンに対する三叉神経系の入力様式, 日歯麻誌, 12 : 615-626, 1984.

- 136) Von Euler, C., Hayward, J. N., Marttila, I., and Wyman, R. J. : Respiratory neurones of the ventrolateral nucleus of the solitary tract of cat : vagal input, spinal connections and morphological identification. *Brain Res.* 61 : 1–22, 1973.
- 137) Loewy, A. D., and Burton, H. : Nuclei of the solitary tract : efferent projections of the lower brain stem and spinal cord of the cat. *J. Comp. Neurol.* 181 : 421–450, 1978.
- 138) Onai, T., Saji, M., and Miura, M.: Functional subdivisions of the nucleus tractus solitarii of the rat as determined by circulatory and respiratory responses to electrical stimulation of the nucleus. *J. Autonom. Nerv. Syst.* 21 : 195–202, 1987.
- 139) Nelson, D. O., Cohen, H. L., Feldman, J. L., and McCrimmon, D. R. : Cardiovascular function is altered by picomole injections of glutamate into rat medulla. *J. Neurosci.* 8 : 1684–1693, 1988.
- 140) Norgren, R. : Projections from the nucleus of the solitary tract in the rat. *Neuroscience* 3 : 207–218, 1978.
- 141) Beckstead, R. M., Morse, J. R., and Norgren, R. : The nucleus of the solitary tract in the monkey : projections to the thalamus and brain stem nuclei. *J. Comp. Neurol.* 190 : 259–282, 1980.
- 142) Du, H. J., and Zhou, S. Y. : Involvement of solitary tract nucleus in control of nociceptive transmission in cat spinal cord neurons. *Pain* 40: 323–331, 1990.
- 143) Ren, K., Randich, A., and Gebhart, G. F. : Modulation of spinal nociceptive transmission from nuclei tractus solitarii : a relay for effects of vagal afferent stimulation. *J. Neurophysiol.* 63 : 971–986, 1990.
- 144) Randich, A., and Aicher, S. A.: Medullary substrates mediating antinociception produced by electrical stimulation of the vagus. *Brain Res.* 445 : 68–76, 1988.