

神経原性疼痛モデルラット脊髄における 痛覚伝達の可塑的变化

新潟大学医学部麻酔学教室 (主任: 下地恒毅教授)

岡 本 学

Plastic Changes of Sensory Transmission in the Spinal Dorsal Horn
of the Neuropathic Pain Model Rat in Vitro

Manabu OKAMOTO

*Department of Anesthesiology,
Niigata University School of Medicine
(Director: Prof. Koki SHIMOJI)*

Following peripheral nerve lesions in the adult, A β fiber sprouts from deeper laminae into lamina II (substantia gelatinosa) which is thought to be involved in nociceptive processing. However, it is not clear whether A β fibers transmit the sensory information to the new territory after peripheral nerve transection.

In the present study we found both monosynaptic and polysynaptic responses elicited by A β fiber in lamina II neurons of the adult rat with sciatic nerve transection. These observations suggest that sensory information conveyed by A β afferents is directly or indirectly transmitted to lamina II neurons which hardly receive A β afferent inputs in normal condition.

This reorganization of sensory circuitry in the spinal dorsal horn may be responsible for the pathological pain such as allodynia.

Key words: sprouting, peripheral nerve transection, spinal dorsal horn, neuropathic pain model, allodynia

神経発芽, 末梢神経切断, 膠様質, 神経原性疼痛モデル, アロディニア

Reprint requests to: Manabu OKAMOTO,
Department of Anesthesiology, Niigata
University School of Medicine,
Niigata City, 951-8510, JAPAN.
E-mail address:
iguasumo@med.niigata-u.ac.jp

別刷請求先: 〒951-8510 新潟市旭町通1番町
新潟大学医学部麻酔学教室 岡本学

緒 言

末梢神経を含む組織の損傷後、創が完全に治癒したにもかかわらず、慢性的に高度の痛みを訴える症例が多く見られる。こうした症例では、火傷様の灼熱痛、不快な感覚異常、触・圧・温刺激などにより疼痛が誘発されるアロディニアと呼ばれる現象などが観察される。このような痛みは、その発生様式から神経原性疼痛と呼ばれ、神経破壊術は一時的な効果しか得られない。また、モルヒネなどの麻薬性鎮痛薬にもしばしば抵抗性であるため、患者の苦痛は著しく、そのため生活は制限を受ける¹⁾²⁾。しかしながら、神経原性疼痛の発生機序は未だ明らかではない。

近年、神経原性疼痛の発生機序の解明のため、種々の慢性疼痛モデル動物が使用されている。その1つに末梢神経完全切断モデルラットが知られている³⁾。このモデルでは、神経切断側の爪や趾を噛みきるという自傷行動が観察される。この行動は、神経損傷を原因とする痛覚異常発生の現れであると考えられている⁴⁾。こうした動物モデルを対象にした様々な研究の結果、神経原性疼痛発生要因の1つとして、末梢神経切断後に非侵害性感覚情報を伝える A β 線維終末が、脊髄内において通常の投射部位を超えて軸索を伸ばし、後角の第II層（膠様質）に達する事が報告されている^{5)~7)}。脊髄膠様質は、痛覚伝達に重要な役割を果たしていることから、A β 線維終末の膠様質への伸長は、アロディニア等の発生に深く関与しているものと考えられる。しかし、伸びてきた A β 線維終末が膠様質細胞とシナプスを形成し、情報伝達を行っているか否かは明らかではない。

そこで、本研究では、末梢神経切断後に脊髄後角内で起こる、シナプス伝達回路の再構築と痛覚伝達の可塑的变化との関連を明らかにするため、坐骨神経切断ラットの脊髄スライス標本を用い、ホールセルパッチクランプ法によって膠様質細胞に誘起されるシナプス電流を解析した。

方 法

1) 坐骨神経切断ラットモデルの作製及び行動観察

生後4週の Sprague-Dawley 系雄性ラットをベントバルビタール (40 mg/kg, 腹腔内投与) で全身麻酔し、無菌的に右側大腿中央部の切開により坐骨神経を露出した。3枝分岐部中枢側を3-0絹糸で結紮し、末梢側を剪刀で切離した後、筋層及び皮膚を縫合により閉創した。

表 1 自傷行動のスコアリング³⁾

自傷行動の程度	点 数
爪の損傷 (1趾以上)	1点
末梢関節傷害 1趾につき	1点 (5趾で5点)
中枢関節傷害 1趾につき	1点 (5趾で5点)
合 計	11点

手術後約2~4週間にわたって自傷行動の観察を行った。

自傷程度の評価は Wall らの方法³⁾を用いた (表 1)。すなわち、1趾以上の爪の損傷は1点とし、末梢関節1趾の損傷につき各1点の追加、中枢関節1趾の損傷につき各1点を追加していった。これによりすべての趾の爪及び趾関節の損傷があった場合の合計は11点となるようにした。

2) 脊髄横断スライス標本の作製

スライス標本の作製は吉村ら^{8)~10)}が用いた方法に従った。手術後2~4週間 (体重 170~240 g) の坐骨神経切断ラット (SNT ラット) を用い、ウレタン腹腔内投与 (1.4 g/kg) による全身麻酔を施行し、腰仙部の椎弓切除を行った。前、後根を付したおそよ 1.5~2.0 cm の長さの脊髄を取り出し、酸素飽和した低温 (2~4℃) のクレブス液に浸した。硬膜を除去した後、坐骨神経切断側の L4 または L5 後根を残し、他の後根及び前根を切除した。温存した後根の周囲領域外のクモ膜と軟膜を除去した後、脊髄を寒天ブロックにもうけた溝に置き不要な両端を切除した。寒天ブロックとともに脊髄を試料トレイ上に接着剤で固定し、冷却したクレブス液で満たした。それをマイクロサイザー (阪堂イーエム社製, DTK-1000) 上に設置し、後根を付した厚さ約 650 μ m の脊髄横断スライスを作製した。切り出したスライスを記録用チェンバー内のナイロンメッシュ上に移し、上から銀線に装置した EM グリッドで軽く固定した後、両面を加温した (36 \pm 1℃) クレブス液で灌流した (15 ml/min)。

3) 電気刺激及びホールセルパッチクランプ記録

i) 後根刺激

膠様質細胞におけるシナプス応答を誘起するため、脊髄スライスに付した後根 (7~15 mm) の末梢側を吸引電極を用いて電気刺激した (図 1)。本研究においてはすべての刺激は同一の吸引電極で行い、使用する刺激電極の違いによる刺激強度のばらつきを除外した。

ii) 後根からの細胞外記録

後根刺激により如何なる種類の1次求心性線維が興奮

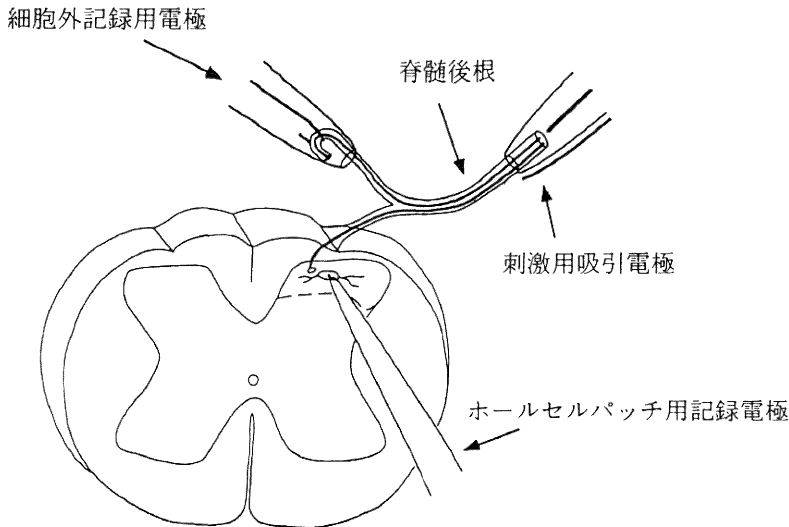


図 1 後根付き脊髄横断スライス標本

しているか明らかにするため、脊髄スライスに付した後根近位端の一部を分離し、細胞外記録用の電極に装置した(図 1)。これにより、後根の電気刺激によって誘起される複合活動電位を脊髄膠様質細胞からの記録と同時に観察し、 $A\beta$ 、 $A\delta$ 、 C の各線維を興奮させる刺激閾値の決定を行った。

さらに、各線維群の伝導速度とそれによって誘起されるシナプス電流の相関を調べた。

iii) 膠様質細胞からの記録

脊髄膠様質は実体顕微鏡下に透過光で観察すると、後角表層を内側から外側にかけて位置する、比較的明るい帯状層として容易に視認出来た。より正確な膠様質細胞の同定は、記録細胞内に neurobiotin を注入し、染色固定後、記録細胞の部位とその形態的特徴を基に行った。

実体顕微鏡(20~40倍)下に記録電極を膠様質に盲目的に刺入し、後根刺激によって膠様質細胞に誘起されるシナプス電流をホールセルパッチクランプ法を用いて記録した。シナプス電流は膜電位 -65 mV で観察した。得られた記録電流は、パッチクランプ用増幅器(Axon Instruments 社製, Axopatch 200A)により増幅し、デジタルオシロスコープ(日本光電社製, VC-11)によってモニターした。また、得られたデータをコンピューターに記録した後、解析用ソフトウェア(Axon Instruments 社製, pCLAMP)を用いて解析を行った。

記録用電極には、Cs sulfate 135 mM, KCl 5 mM, $CaCl_2$ 0.5 mM, $MgCl_2$ 2 mM, EGTA 5 mM, HEPES 5 mM, TEA 5 mM, ATP 5 mM を充填した先端電極抵抗 $8 \sim 12$ M Ω の微量ガラス電極(外径 1.5 mm)を用いた。尚、得られた膜電位、逆転電位は計測された junction potential (約 10 mV) を補正後の値である。また、同一週齢の未手術ラットからも同様に脊髄横断標本を作製し、同様な記録を行い正常コントロールとした。結果は SNT ラットと正常ラットの 2 群間で比較し、統計計算は、2 群の等分散性の検定は F 検定を用い、2 群の分散が等しい場合はスチューデントの t 検定を用い、分散が等しくない場合はウェルチの t 検定を用いて行った。危険率 5%未満 ($p < 0.05$) をもって有意と判断した。

結 果

1) 自傷行動の評価

11匹のラットにつき自傷行動の変化を観察した(図 2)。脊髄スライス作製時までには13匹中11匹に自傷行動が認められ、そのうちいちばん程度の高いものはスコア4であった。坐骨神経切断後1日目から手術側後肢への自傷行動が観察され、その程度は時間経過とともに漸増した。実験は自傷行動の見られた11匹のラットを用いて行った。尚、用いたラットの平均スコアは 1.33 ± 0.25 (mean \pm S.E.) であった。

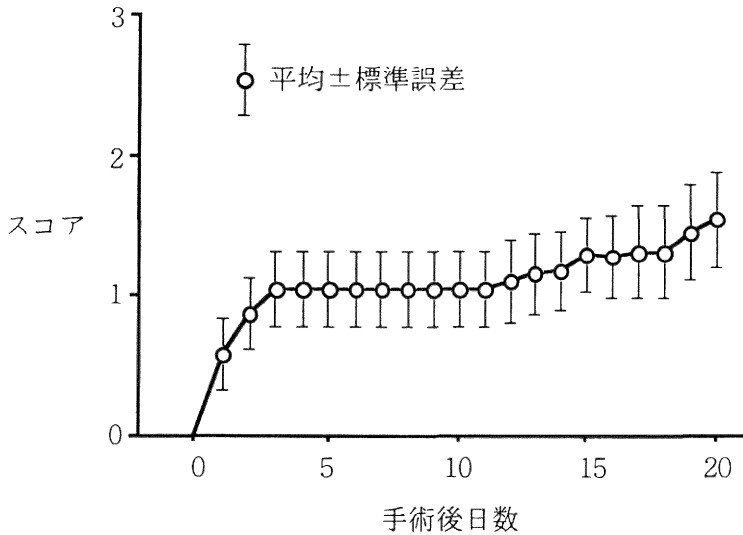


図2 自傷行動の経時変化

表2 基本的膜特性の比較

	膜電位 (mV)	入力抵抗 (M Ω)	自発性 EPSC		
			発生頻度 (ms)	振幅 (pA)	減衰時定数 (ms)
正常	-66 \pm 8 (n=22)	970 \pm 630 (n=13)	41 \pm 27 (n=10)	9.4 \pm 7.5 (n=10)	5.2 \pm 2.8 (n=16)
SNT	-64 \pm 7 (n=25)	592 \pm 336 (n=10)	64 \pm 53 (n=9)	12.3 \pm 7.2 (n=9)	5.1 \pm 2.3 (n=13)
p=	0.81	0.08	0.29	0.32	0.75

2) 後根からの複合活動電位の記録と1次求心性線維の同定

後根末梢側を刺激し、中枢端から複合活動電位を記録すると、約 14 μ A (刺激時間 0.1 ms) の刺激強度で短潜時の活動電位が観察された。刺激強度を漸増させたところ、約 33 μ A 以上の刺激強度から1番目の活動電位の後に少し潜時の長い第2番目の活動電位が観察された。刺激から活動電位の頂点までの潜時と、刺激電極と記録電極の2点間の距離から、それぞれの活動電位の伝導速度を計算したところ、第1番目の伝導速度は約 16 m/sec、第2番目のそれは約 5 m/sec であった。これらの伝導速度は今まで報告されたラット末梢神経の A β 及び A δ 線維のそれに一致した¹¹⁾。この伝導速度は正常ラット及び SNT ラットから得られた標本を用いた比較でも差は認められなかった。

3) 膠様質細胞の電気的膜特性の比較

作製した脊髄スライスの膠様質から、正常ラットで30個、SNT ラット34個の細胞からホールセルパッチクランプ記録を行い膜電位、入力抵抗、及び自発性に出現する興奮性シナプス後電流(自発性 EPSC)について比較を行った。表2に示すように膜電位、入力抵抗、自発性 EPSC の発生頻度、振幅の大きさ及びその減衰時定数に有意差は認められなかった。

4) 後根誘起シナプス応答と刺激閾値の比較

まず、コントロールラット脊髄膠様質における後根誘起シナプス電流の解析を行った。20%の細胞(30個中6個)では、後根の A β 線維刺激(15.4~32.5 μ A)によって、潜時の一定ないし(2.2~7.2 ms)多シナプス性の EPSC が観察された。刺激を A δ 線維刺激強度にすると、A β 線維刺激では何の反応も示さなかった残り

80% (30個中24個) の膠様質細胞で速い経過の EPSC が誘起された。そのうちの46% (24個中11個) は、一定で、且つ短い潜時 (0.7~2.1 ms) を持ち、また、後根を高頻度刺激 (20 Hz) しても脱落や潜時の延長等は見られず一定であった (1.50 ± 0.17 ms : mean \pm S.D., $n=11$)。この事から一定潜時の EPSC は単シナプス性と考えられた⁸⁾⁻¹⁰⁾。残りの54% (24個中13個) の細胞では、潜時が長く且つ一定ではない多シナプス性の EPSC

が誘起された。単及び多シナプス性 EPSC は共に最大振幅が 61.9 ± 40.9 pA (mean \pm S.D., $n=28$) で、膜電位を減少させるに従ってその振幅は減少し、逆転電位は 9 ± 2 mV (mean \pm S.D., $n=3$) であった。

また、グルタミン酸の non-NMDA 受容体拮抗薬である 6-cyano-7-nitroquinoxaline-2, 3-dione (CNQX, $10 \mu\text{M}$) は EPSC を可逆的に $75 \pm 2.7\%$ (mean \pm S.D., $n=12$) 抑制した。更に、CNQX の濃度を $20 \mu\text{M}$ に上

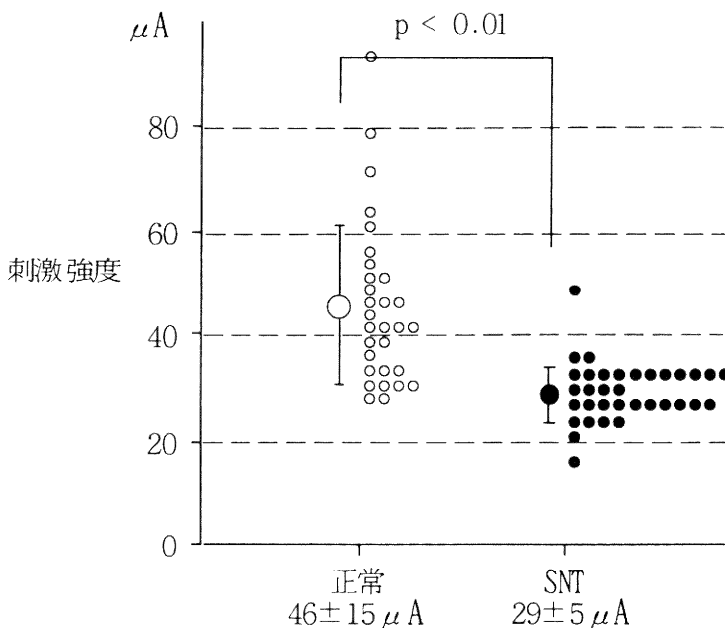


図 3 EPSC 誘起刺激強度の比較

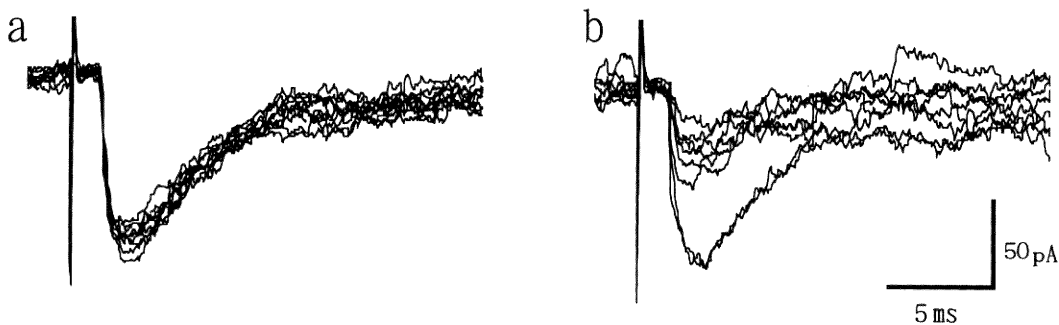


図 4 SNT ラット第 II 層ニューロンにおける Aβ 線維誘起単シナプス性 EPSC
 a : 刺激強度 30 μA 単発刺激誘起の単シナプス性 EPSC
 b : 刺激強度 30 μA 連続刺激誘起の単シナプス性 EPSC

げると、EPSC はほぼ完全に抑制された。NMDA 受容体拮抗薬の 2-amino-5-phosphonovaleric acid (DL-AP5, 100 μ M) は EPSC の振幅には有意な影響を与えなかった。

一方、SNT ラットでは記録したニューロンのうちの 91% (34個中31個) で、33 μ A より弱い刺激強度で EPSC が誘起された。また、その潜時が長く且つ一定でないことから多シナプス性応答と考えられた。しかし、34細胞のうち2個のニューロンでは、33 μ A より弱い刺激によって、潜時の短くかつ一定した EPSC が観察された (図 4a)。更に、これら2個のニューロンで観察された EPSC は、低頻度の後根刺激のみならず 20 Hz の高頻度の後根刺激においても、一定の潜時を持つことから単シナプス性の応答と考えられた (図 4b)。これらの EPSC は、コントロールラットで観察された EPSC と同様の性質を示し、その逆転電位、CNQX 及び AP5 に対する感受性等には相違は見られなかった。さらに記録したニューロンそれぞれについてその刺激閾値の度数分布を調べると、SNT ラットでは 33 μ A より低い刺激強度で反応するニューロンの数が明らかに多かった (図 3)。

考 察

1) 自傷行動と痛覚異常

神経原性疼痛はその神経損傷形式から、完全に神経伝達が傷害されているものと、一部の神経伝達が残存しているものに大別される。本研究において対象とした自傷行動モデルラットは、完全損傷のモデルとして報告されたものである³⁾。このモデルでは患側の趾を噛む自傷行動が観察される。自傷行動を解析した種々の報告から、こうした異常行動は、おそらく臨床的に慢性疼痛患者に見られる痛覚異常に関連しているものと考えられている⁴⁾。本研究で用いた SNT ラットにおいても自傷行動が観察され、坐骨神経切断により何らかの痛覚異常状態が誘発されたものと推測される。

2) 後根刺激強度と活性化される一次求心性線維の種類

感覚情報を伝達する一次求心性線維は、感覚情報の種類によりそれぞれ線維の種類が異なっている。すなわち、痛覚などの侵害性情報は、細い有髄の A δ 線維や無髄の C 線維により伝達される¹²⁾⁻¹⁴⁾。一方、非侵害性情報は、太い有髄の A β 線維により運ばれる¹⁵⁾⁻¹⁶⁾。神経線維の電気的特性から、太い線維ほどその活性化に必要な電気量は少なくてすむ。また、太い線維ほど興奮伝導の

速度が速いことが知られている。このような特性を利用することにより、本研究で用いたスライス標本では、後根刺激強度と活性化される線維との関連を明らかにすることが出来、更に、興奮伝導速度の測定から関与する線維のより正確な同定が可能である。

本研究で行った A β や A δ 線維の複合活動電位の観察の結果は、いままで報告されている成ラットにおける A β 及び A δ 線維の各々の伝導速度によく一致した¹¹⁾。このことから、今回用いた実験条件下では、32 μ A の刺激強度以下では A β 線維のみが、33 μ A 以上では、A β 線維に加えて A δ 線維も活性化されたと考えられる。

3) 脊髄後角における痛覚伝達の変化

神経損傷時には、無髄神経を含めた感覚神経の異常興奮 (injury discharge) が数時間に渡って持続することが知られている。このような一過性の痛覚情報の増加により、脊髄レベルにおいて痛覚伝達の可塑的变化が起こる可能性が報告されている¹⁷⁾⁻¹⁸⁾。Woolf ら⁵⁾ は、解剖学的に感覚情報伝達経路の再構成が起こることを示した。すなわち、正常では III~VI の深層に終末する A β 線維が (図 5) 末梢神経切断後には、膠様質にその軸索を伸ばすこと (sprouting) を示した。さらに、神経部分損傷モデルにおいては、新たに伸びてきた A β 線維軸索が、膠様質細胞とシナプス様構造を形成することが解剖学的に示されている¹⁹⁾。こうした1次求心性線維経路の脊髄後角内での再構成は、神経損傷後の痛覚異常発生に何らかの関わりがあると推測される。さらに Colvin ら²⁰⁾ は、末梢神経損傷後にみられる脊髄後角表面電位の変化は、脊髄後角内構造変化の結果である可能性を報告している。臨床的にも、神経損傷誘起の痛覚過敏に A β 線維が関与していることが示されている²¹⁾。しかし、神経損傷後に芽生した A β 線維終末が膠様質細胞とシナプスを形成し、情報伝達を行っているか否かは明らかではなかった。本研究における電気生理学的観察の結果から、脊髄後角での感覚伝達経路の再構成は、解剖学的変化だけでなく、機能的変化を伴っていることが確認された。正常ラットの膠様質細胞においては、主に A δ 及び C 線維誘起シナプス応答が観察され、A β 線維誘起の応答が見られる細胞の割合は少ない (30個中6個)。一方、SNT ラットでは、殆どの細胞 (34個中31個) で A β 線維誘起応答が観察され、その一部は単シナプス応答であった。さらに A β 線維誘起応答は、多シナプス性の割合が多いことから、再構築された感覚情報伝達経路には膠様質細胞以外の介在ニューロンの関与が考えられた (図 5)。解剖学的に得られた結果と比較して、本研究で

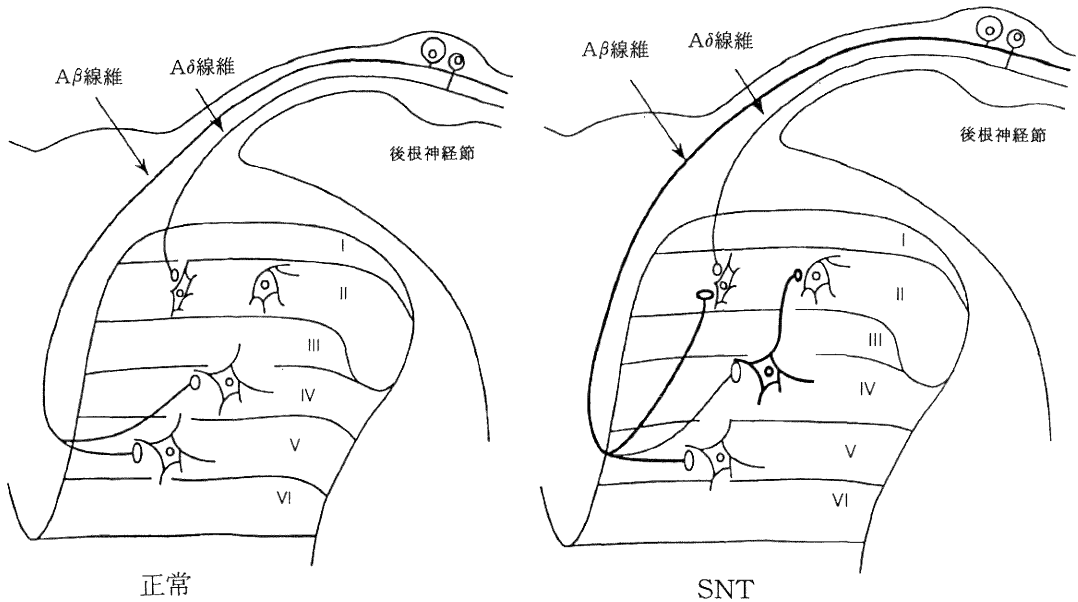


図5 脊髄後角における感覚情報伝達経路の再構成（本研究からの仮説）

は Aβ 線維誘起単シナプス性 EPSC の発現頻度は、31細胞のうち2細胞と著しく低かった。これは、おそらく脊髄横断スライス作製時に、膠様質への Aβ 線維の直接入力切断されたためではないかと考えられる。

脊髄膠様質は、興奮性伝達物質のグルタミン酸や抑制性伝達物質であるグリシン、ガンマアミノ酪酸 (GABA)、あるいは生理的鎮痛物質であるエンケファリン含有細胞やその受容体の存在が報告されている²²⁾。さらに、痛覚伝達物質と考えられているサブスタンスP含有終末も密に存在している²²⁾。また末梢より多くの痛覚伝達に関与する Aδ 及びC線維の入力を受けている^{12)~14)}。以上の事実を考慮すると、本研究の結果は、末梢神経損傷によって Aβ 線維を介する非侵害性感覚情報が、痛覚伝達に関与する膠様質細胞へ伝達され、神経原性疼痛患者で観察される、軽い触刺激によって痛みを誘発する、所謂、アロディニアの発生機序の1つである可能性を示唆する。

稿を終えるにあたり、御指導・御校閲を賜りました新潟大学医学部麻酔学教室 下地恒毅教授、佐賀医科大学生理学講座 吉村 恵教授に深謝いたします。

参考文献

- 1) **Bach, S., Noreng, M.F. and Tjellden, N.U.:** Phantom limb pain in amputees during the first 12 months following limb amputation, after preoperative lumbar epidural blockade. *Pain*, **33**: 297~301, 1988.
- 2) **木村邦夫:** Deafferentation Pain Syndrome (求心神経遮断性疼痛症候群). *ペインクリニック*, **6**: 367~375, 1985.
- 3) **Wall, P.D., Devor, M., Inbal, R., Scadding, J.W., Schonfeld, D., Seltzer, Z. and Tomkiewicz, M.M.:** Autotomy following peripheral nerve lesions: experimental anaesthesia dolorosa. *Pain*, **7**: 103~113, 1979.
- 4) **Coderre, T.J., Grimes, W.R. and Melzack, R.:** Deafferentation and chronic pain in animals: an evaluation of evidence suggesting autotomy is related to pain. *Pain*, **26**: 61~84, 1986.
- 5) **Woolf, C.J., Shortland, P. and Coggeshall, R.E.:** Peripheral nerve injury triggers central sprouting of myelinated afferents. *Nature*, **355**: 75~77, 1992.

- 6) **Shortland, P. and Woolf, C.J.:** Chronic peripheral nerve section results in a rearrangement of the central axonal arborizations of axotomized A beta primary afferent neurons in the rat spinal cord. *J. Comp. Neurol.*, **330**: 65~82, 1993.
- 7) **Woolf, C.J., Shortland, P., Reynolds, M., Ridings, J., Doubell, T. and Coggeshall, R.E.:** Reorganization of central terminals of myelinated primary afferents in the rat dorsal horn following peripheral axotomy. *J. Comp. Neurol.*, **360**: 121~134, 1995.
- 8) **Yoshimura, M. and Jessell, T.M.:** Primary afferent-evoked synaptic responses and slow potential generation in rat substantia gelatinosa neurons in vitro. *J. Neurophysiol.*, **62**: 96~108, 1989.
- 9) **Yoshimura, M. and Jessell, T.M.:** Amino acid-mediated EPSPs at primary afferent synapses with substantia gelatinosa neurones in the rat spinal cord. *J. Physiol.*, **430**: 315~335, 1990.
- 10) **Yoshimura, M. and Nishi, S.:** Blind patch-clamp recordings from substantia gelatinosa neurons in adult rat spinal cord slices: pharmacological properties of synaptic currents. *Neuroscience*, **53**: 519~526, 1993.
- 11) **Harper, A.A. and Lawson, S.N.:** Electrical properties of rat dorsal root ganglion neurones with different peripheral nerve conduction velocities. *J. Physiol.*, **359**: 47~63, 1985.
- 12) **Light, A.R. and Perl, E.R.:** Spinal termination of functionally identified primary afferent neurons with slowly conducting myelinated fibers. *J. Comp. Neurol.*, **186**: 133~150, 1979.
- 13) **Sugiura, Y., Lee, C.L. and Perl, E.R.:** Central projections of identified, unmyelinated (C) afferent fibers innervating mammalian skin., *Science*, **234**: 358~361, 1986.
- 14) **Sugiura, Y., Terui, N. and Hosoya, Y.:** Difference in distribution of central terminals between visceral and somatic unmyelinated (C) primary afferent fibers. *J. Neurophysiol.*, **62**: 834~840, 1989.
- 15) **Brown, A.G., Rose, P.K. and Snow, P.J.:** The morphology of hair follicle afferent fibre collaterals in the spinal cord of the cat. *J. Physiol.*, **272**: 779~797, 1977.
- 16) **Shortland, P., Woolf, C.J. and Fitzgerald, M.:** Morphology and somatotopic organization of the central terminals of hindlimb hair follicle afferent in the rat lumbar spinal cord. *J. Comp. Neurol.*, **289**: 416~433, 1989.
- 17) **Seltzer, Z., Bellin, B.Z., Ginzburg, R., Paran, Y. and Shimko, T.:** The role of injury discharge in the induction of neuropathic pain behavior in rats. *Pain*, **46**: 327~336, 1991.
- 18) **Gonzalez-Darder, J.M., Barbera, J. and Abellan, M.J.:** Effects of prior anaesthesia on autotomy following sciatic transection in rats. *Pain*, **24**: 87~91, 1986.
- 19) **Lekan, H.A., Carlton, S.M. and Coggeshall, R.E.:** Sprouting of A β fibers into lamina II of the rat dorsal horn in peripheral neuropathy. *Neurosci. Lett.*, **208**: 147~150, 1996.
- 20) **Colvin, L.A., Mark, M.A. and Duggan, A.W.:** Bilaterally enhanced dorsal horn postsynaptic currents in a rat model of peripheral mononeuropathy. *Neurosci. Lett.*, **207**: 29~32, 1996.
- 21) **Campbell, J.N., Raja, S.N., Meyer, R.A. and Mackinnon, S.E.:** Myelinated afferents signal the hyperalgesia associated with nerve injury. *Pain.*, **32**: 89~94, 1988.
- 22) **Willis, W.D.Jr. and Coggeshall, R.E.:** Sensory mechanisms of the spinal cord, 2nd ed. Plenum Press, New York, 1991.

(平成9年2月10日受付)