한국심리학회지 : 실험
The Korean Journal of Experimental Psychology
2008, Vol. 20, No. 2, 73-94

뇌의 항유해 작용 기제에 관한 개관: 편도체-뇌간 회로를 중심으로

신 맹 식†

중앙대학교 교양학부

위협적인 환경에 노출되는 유기체는 흔히 유해자극에 대한 통각민감성을 감소시킨다. 본 리뷰의 목적은 지금까지 축적되어온 신경생물학적, 신경심리학적 증거를 통합하여 편도체-뇌간의 항유해 작용 기제에 대한 포괄적인 이해를 도모하기 위함이다. 하행성 항유해 작용에 중심적인 역할을 하는 뇌 부위는 PAG 및 RVM을 포함하는 뇌간 영역이다. 편도체는 신경해부학 및 기능적으로 이들 뇌간 영역에 연결되어 있다. 공포자극에 의해 편도체 자신이 활성화되면 차례로 이들 뇌간 영역도 활성화되어 결국 통각감소로 이어진다. 항유해 작용과 관련하여 편도체-뇌간 회로의 신경과학적 토대는 주로 아편물질과 비아편물질 간의 상호작용이다. 본 리뷰는 특히 이 뇌 회로에서 항유해 작용을 담당하는 신경세포의 활성 수준이 주로 뮤 아편물질에 의해 조절되는 억제성 (GABA) 시냅스와, 글루타민, 뉴로텐신 또는 VIP 등의 흥분성 시냅스 간의 신경통합의 결과에 의해 결정된다고 제안한다. 더 나아가 본 저자는, 설치류의 보다 보편적인 공포반응인 동결반응의 측정으로부터 얻어진 주요한 실험적 관찰에 비추어, 편도체의 항유해 작용 기제에 대한 최근의 연구들로부터 얻어진 발견의 의의를 논한다.

주제어 : 공포, 항유해 작용, 편도체, 뇌간, 비아편물질, 신경회로

† 교신저자 : 신맹식, 중앙대학교 교양학부, (156-756) 서울시 동작구 흑석동 221
Tel : (02)820-5725, E-mail : maeng@cau.ac.kr

www.kci.go.kr

통각(algesia)은 근본적으로 유기체로 하여금 유해자극을 탐지하고 이에 대처하게 함으로써 유기체 자신을 안전한 상태에 이르게 동기부여 한다. 반면에, 동물의 예로, 서열싸움, 먹이사냥, 짝짓기 또는 영역싸움 등과 같은 스트레스를 일으키는 위급사태에 직면할 경우에 통각을 지각하게 되면 효과적인 대응을 할 수 없기 때문에 유기체는 때때로 신체 조직이 손상되더라도 통각을 억제해야 하는 경우가 발생한다. 따라서 통각의 억제는 적응적인 측면에서 유기체의 중요한 방어반응의 하나라고 제안되고 있다(Bolles & Fanselow, 1980).

이처럼, 유기체가 위협적 자극 또는 공포를 유발하는 환경에 직면하면 유해자극에 대한 통각민감성(pain sensitivity)이 감소한다. 실험예로, 고양이 또는 갑작스런 큰 청각자극에 노출되거나, 사전에 전기충격과 연합된 조건자극인 백색소음(white noise)을 제공받으면, 쥐는 신체말단부에 가해지는 유해자극에 대해 통각역치를 증가시킨다. 즉, 이들 자극이 제시되면 쥐는 꼬리에 가해지는 방사열자극이나 발바닥에 주입되는 포르말린에 의해 유발되는 통각반응을 억제하게 된다(Foo & Helmstetter, 1999; Helmstetter, 1992; Helmstetter & Bellgowan, 1993 & 1994; Helmstetter & Landeira-Fernandez, 1990; Lichtman & Fanselow, 1990; Seo et al., 2008). 이런 위협적인 상황에 대하여 유기체가 통각을 조절하는 반응을 신경심리학자들은 일반적으로 스트레스로 유발된 통각감소(stress-induced hypoalgesia) 또는 항유해 작용(stress-induced antinociception)이라 부른다.

과거 수십 년 동안, 이런 스트레스 환경에 수반되는 항유해 작용에 관한 뇌 기제를 밝히려는 많은 연구들이 수행되어 왔다. 이들은 주로 뇌간(brainstem)의 신경기제를 규명하는데에 주의를 기울여왔다. 한편, 근래의 신경심리학자들은 뇌간의 항유해 기제에 더하여, 부적 정서반응에 결정적인 편도체의 항유해 기제 연구에도 관심을 기울이게 되었다. 그 결과로, 지금은 뇌에서 항유해 작용을 담당하는 신경생물학적 기제에 대한 윤곽을 그릴 수 있을 정도로 경험적 자료가 산출되어 있다. 본 저자는 그동안 축적되어온 주요 발견들과 제안들에 근거해서 편도체-뇌간 회로의 항유해 작용에 관한 신경심리학적인 토대를 개관하고자 본 리뷰(review)를 진행하겠다.

하행성 통각조절에 관여하는 신경회로

일반적으로, 신체말단부에 가해지는 통각자극에 대한 조절반응은 중뇌수도주변회백질(periaqueductal gray matter, PAG) 및 문복내측연수(rostral ventromedial medulla, RVM)를 포함하는 뇌간 영역이 척수(spinal cord)내의 통각전달뉴런(nociception projection neuron)에 억제신호를 내려 보냄으로써 이뤄진다고 알려져 있다. 이른바 PAG, RVM 및 척수 후각(dorsal horn)을 포함하는 세 수준 모델(tri-level model)이 Fields 등에 의해 제안되었다 (Basbaum & Fields, 1978 & 1984; Fields et al., 1991). 이 모델에 따르면, PAG내의 뉴런은, 척수 후각의 통각전달뉴런(이 뉴런은 신체말단부로부터 유해정보를 받아들이는 감각뉴런과 시냅스를 이룬다)을 신경지배하고 있는 RVM내의 뉴런으로 신경투사를 한다. 기능적으로, RVM에 흥분성(주로, glutamate 성 또는 neurotensin 성) 입력을 보내는 PAG 뉴런을 활성화시키면 척수의 후각을 지배하는 RVM 뉴런도 활성화 된다. RVM 뉴런은 척수의 통각전달뉴런에 억제성(주로, serotonin 성) 지배를 하므로 이 RVM 뉴런의

www.kci.go.kr

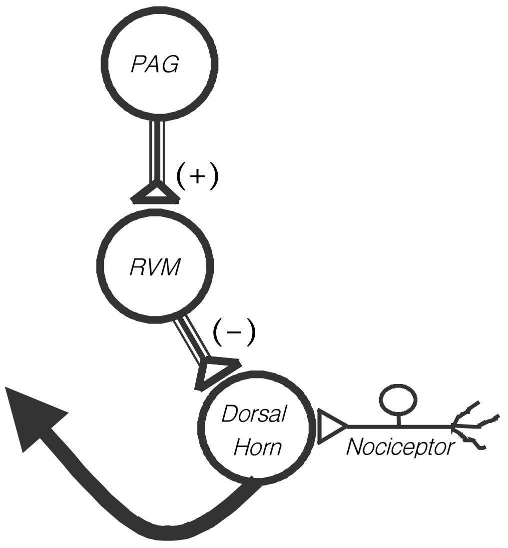

그림 1. 뇌간의 하행성 통각조절 신경회로. PAG 또는 RVM의 신경세포가 활성화되면, 유해자극수용기(Nociceptor)로부터 입력되는 유해정보를 뇌로 전달하는 척수후각의 통각투사뉴런(Dorsal Horn)의 활동성이 억제된다[1]. (+): 흥분성 시냅스. (-): 억제성 시냅스.

활성화는 척수의 통각전달뉴런을 억제하게 되어 해당 유기체는 결과적으로 통각을 억제하게 된다(그림 1).

현존하는 다량의 연구결과가 이 모델을 지지한다. 예를 들면, 동물을 대상으로, 전기적으로 또는 흥분성 화학물질로 PAG 내의 뉴런을 자극하면 RVM 뉴런의 활성화가 유발되며, 더 나아가 PAG 또는 RVM 뉴런을 자극할 때 말초에 가해지는 유해자극에 대하여 척수뉴런의 통각반응이 억제된다(Behbehani & Pert, 1984; Carstens & Douglass, 1995; Liebeskind et al., 1973; Mayer & Liebeskind, 1974; Morgan et al., 1991; Young & Chambi, 1987). 위의 생리학적 증거는 행동학적 관찰과도 일치한다. 즉, 전기충격과 연합된 조건자극을 제시받는 쥐는 방사열자극으로부터 꼬리를 회피하는 반응(tail flick response)의 잠재기가 증가하는데(즉, 통각에 대한 민감성이 감소하는데), 이런 통각감소 반응은 사전에 PAG 또는 RVM을 손상할 경우에 차단된다(Helmstetter & Bellgowan, 1993; Helmstetter & Tershner, 1994).

통각조절에 관여하는 편도체-뇌간 회로

앞에서 기술한 바와 같이, 하행성 통각조절의 중심이 되는 뇌 영역이 PAG 및 RVM을 포함하는 뇌간이다. 더 나아가, 스트레스로 유발된 통각감소가 근본적으로 대표적인 부적 정서반응 중의 하나인 공포 반응의 한 형태(LeDoux, 1992.; Fanselow & Helmstetter, 1988.; Helmstetter, 1992)라는 점을 고려한다면, 이런 부적 정서를 습득하거나 표현하는 데에 결정적인 뇌 구조물로 알려진 편도체의 항유해 기능을 살펴보지 않을 수 없다.

뇌간처럼 편도체도 항유해 작용을 매개함을 지지하는 실험적 증거가 충분하다. 예를 들면, 편도체 기저외측 영역(basolateral region of the amygdala, BLA: 여기에는 외측핵(lateral nucleus)과 기저외측핵(basolateral nucleus)이 포함된다) 또는 중심핵(central nucleus of the amygdala, CeA)을 고주파 손상하거나 이 핵들 내의 세포체만을 선택적으로 화학적 손상을 할 때 통각감소 반응의 형성이 방해된다. 즉, 이 핵들이 사전에 손상되면, 전기충격과 연합된 단서인 소리

1) 원과 삼각형은 각각 세포체와 종말단추를 표상한 것이다. 해부학적 명칭들, 즉 PAG, RVM 및 Dorsal Horn은 당해 뉴런의 발원지(origin)를 의미한다. 예로, PAG는 PAG로부터 시작되는 (즉, PAG에 세포체를 두고 있는) 뉴런을 뜻한다. 차후 제시되는 그림에서도 해부학적으로 같은 해석이 적용된다.

www.kci.go.kr

자극(tone)을 쥐에게 제시함에도 불구하고 방사열에 의해 유발되는 꼬리회피 반응 또는 발바닥 내 포르말린 주입에 수반되는 발바닥 핥기 반응(paw-licking response)이 억제되지 않는다(Helmstetter, 1992; Helmstetter & Bellgowan, 1993).

하행성 항유해 작용과 관련하여, 편도체는 이 작용의 중추인 뇌간에 전뇌(forebrain)의 정보를 제공하는 데에 중요한 역할을 한다. BLA로부터 입력을 받는 CeA는 뇌간의 PAG로 강하게 신경투사를 한다(Hopkins & Holstege, 1978; Rizvi et al. 1991; Smith & Millhouse, 1985). 편도체내의 신경세포를 전기자극하거나 아편물질(opioids) 또는 비아편물질(non-opioids)로 자극하면 쥐의 꼬리회피 반응 및 발바닥 핥기 반응 잠재기가 증가한다(Kalivas et al., 1982; McGaraughty et al, 2004; Shin, 2005; Tershner & Helmstetter, 2000). 이들 연구에서 이 통각억제 반응이 PAG 또는 RVM을 고주파 손상하거나 리도카인(lidocaine) 등을 사용해 이들 영역의 뉴런을 비활성화 시킬 경우에 차단됨이 관찰된다. 이들 증거는 뇌간의 항유해 작용에 편도체가 관여하고 있음을 시사한다. 이에, 요즘의 신경심리학자들은 하행성 통각조절계의 범위를 "뇌간 회로(brainstem circuitry)"를 넘어 편도체까지 포함시키는 경향이 있다(Helmstetter et al., 1998; McGaraughty et al, 2004; Oliveira et al., 2001; Shin, 2005; Tershner & Helmstetter, 2000).

아편 시냅스에 의한 항유해작용

중추에서 시냅스 후 표적뉴런에 미치는 아편물질의 직접적인 작용효과는 억제성이다. 아편 수용기는 억제성 G-단백질(inhibitory guanine nucleotide-binding protein, Gi protein)과 결부되어 있는 대사성 수용기의 일종이다(Law, 1995). 따라서 아편물질에 의해 아편 수용기가 자극되면 adenylate cyclase의 축적이 방해되어 결과적으로는 시냅스 후 뉴런에 과분극 전위(hyperpolarized potential)가 유발된다(Chen et al., 1993; Law, 1995). 이에 해당 시냅스 후 뉴런은 활동성이 감소하게 된다.

편도체-뇌간 회로 내에서, 아편성 시냅스(opioid synapse)가 주로 통각조절에 관여하고 있음이 다수의 증거에 의해 지지되고 있다. 먼저 뇌간 영역에서, PAG 또는 RVM 내에 아편 효능제(opioid agonist)인 morphine 또는 [D-Ala^2, N-MePhe^4, Gly-ol^5]-enkephalin (DAMGO)을 주입하면 쥐는 척수후각내의 통각전달뉴런의 활동성과 꼬리회피 반응을 억제하게 된다(Moreua & Fields, 1986; Pan et al., 1997). 또한, 이들 뇌간영역을 전기자극하거나 흥분성 화학물질로 자극할 경우에 동물은 통각민감성이 감소하며, 혐오적 청각조건자극을 제시받은 동물도 통각감소를 나타낸다. 그런데 이런 항유해 반응이 PAG 또는 RVM 내에 아편 길항제(opioid antagonist)를 사전 주입하면 차단된다(Akil et al., 1976; Bellgowan & Helmstetter, 1998; Foo & Helmstetter, 1999). 편도체를 대상으로 한 연구에서도 비슷한 결과가 보고 되고 있다. 예로, 편도체내의 신경세포를 전기자극하면 쥐는 꼬리회피 반응을 억제하게 되는데 이런 항유해 효과는 사전에 말초적으로 주입된 아편 길항제에 의해 상쇄된다(Oliveira & Prado, 1998). 더 나아가, 쥐의 BLA에 아편 효능제인 morphine 또는 DAMGO를 주입할 때 방사열로 유발되는 꼬리회피 반응과 꼬리에 전기충격을 가함으로 유발되는 고통신음(vocalization)이 억제된다. 이 통각감소 효과는 같은 위치 즉 BLA 내에 naltrexone 또는 *beta*-funaltrexamin

www.kci.go.kr

(*beta*-FNA) 등 아편 길항제를 사전 주입하거나 BLA내의 아편수용기의 유전자 표현을 억제할 경우에도 차단된다(Shin & Helmstetter, 1998; Shin & Helmstetter, 2005).

뮤 아편수용기의 역할 현재까지의 항유해 작용에 관한 다수의 연구들은 뮤(*mu*), 카파(*kappa*) 그리고 델타(*delta*) 세 타입의 아편 수용기들에 대한 신경약물학적 특성을 광범위하게 조사하여 왔다. 이들 타입 중에서 편도체-뇌간 회로에서의 아편물질에 의한 통각조절과 관련하여 뮤 수용기가 결정적인 역할을 한다고 알려져 있다. 자기방사기법(autoradiography) 연구에 의하면, 뇌간에서는 뮤와 카파 수용기가 PAG 및 RVM에 많이 분포하고 있음에 반하여 델타 수용기는 이들 영역에서 적게 분포하고 있다(Tempel & Zukin, 1987). 편도체 전반에 걸쳐서는, 이 세 타입의 수용기가 모두 관찰되지만 편도체 내에서 항유해 작용을 주로 담당하고 있는 부위인 BLA (Helmstetter et al., 1995) 내에서는 뮤 수용기의 밀도가 가장 높게 나타난다(Atweh & Kuhar, 1977; Mansour et al., 1987). 기능적으로도, 편도체-뇌간 회로의 뮤 아편성 시냅스가 항유해 효과를 산출하는 데에 결정적임이 밝혀져 있다. 예컨대, 쥐에게 혐오적 조건자극을 제시하면(이런 스트레스 상황에서 유기체의 중추에서는 엔케팔린(enkephalin), 베타-엔돌핀(*beta*-endorphine) 또는 다이놀핀(dynorphin) 등 내인성 아편물질(endogenous opioids)이 분비되어 아편 수용기에 결합한다), 이 동물은 꼬리회피 반응의 잠재기를 증가시키는데, 이러한 통각감소 현상이 PAG 또는 RVM 내에 사전 주입된 뮤 수용기 길항제인 D-Phe-Cys^2-Tyr^3-Orn^5-Pen^7-amide(CTAP)에 의해 차단된다(Bellgowan & Helmstetter, 1998; Foo & Helmstetter, 1999). 반면에, 같은 연구들에서 이들 뇌간 영역에 카파(nor-BNI) 또는 델타(naltrindole) 수용기 길항제를 사전 주입할 경우에는 이런 항유해 효과가 방해받지 않는다. 항유해 작용에 있어서 뮤 아편 시냅스가 중요함이 편도체 대상의 연구에서도 보인다. 뮤 수용기 효능제인 DAMGO를 BLA내로 미세 투여하면 쥐는 꼬리회피 반응을 억제하며, 이 항유해 효과는 BLA내의 뮤 수용기를 길항제로 사전차단하거나 이 수용기의 유전자 표현을 방해할 경우에는 발생하지 않는다(Helmstetter et al, 1995; Shin & Helmstetter, 1998; Shin & Helmstetter, 2005). 한편, 이들 연구에서 BLA 내로 카파(U50,488H) 또는 델타([D-Pen^2, D-Pen^5]-enkephalin, DPDPE) 수용기 효능제를 적용할 경우에는 항유해 반응이 유발되지 않는다. 위에서 기술한 신경해부학적 그리고 기능적 증거를 종합하면, 편도체-뇌간의 항유해 효과는 결정적으로 뮤 아편 시냅스의 공헌 결과라고 할 수 있다.

위의 논의는 편도체-뇌간의 통각조절에 뮤 아편 수용기의 역할이 결정적임을 강조했다. 하지만 다른 두 주요 타입인 카파와 델타 아편 수용기의 역할에 관한 물음은 여전히 남아있다. 지금까지 축적된 자료를 보면, 델타 수용기의 기능은 아직 충분히 밝혀져 있지 않지만 카파 수용기의 역할은 비교적 잘 기술되어 있다. 카파 효능제가 중추에서 뇌실 또는 척수에 주입될 경우에 통각감소를 유발한다는 일부 보고들도 있지만(Adams et al., 1994; Chien et al., 1994), 이 효능제가 뇌간 또는 편도체내로 단독 주입될 경우엔 그 자체는 항유해 효과를 산출하지 못한다는 다수의 관찰이 있다(Pan, 1998; Pan et al., 1997; Foo & Helmstetter, 1999; Shin & Helmstetter, 1999). 더

www.kci.go.kr

나아가, 여러 자료로부터 일관성 있게 수렴되는 결론은, 뇌간과 편도체를 포함한 뇌 구조물 내에서 카파 수용기는 단독으로 항유해 효과를 매개하기 보다는 뮤 수용기에 의해 매개되는 항유해 작용을 조절하는 데에 관여한다는 것이다. 예를 들면, 카파 수용기 효능제인 U69,593 또는 U50,488H를 RVM이나 BLA 내로 주입하면 이들 효능제 자체에 의해서는 통각역치(pain threshold)가 기본수준으로부터 변하지 않지만(환언하면, 통각감소가 발생하지 않지만), 같은 뇌 부위로 뮤 수용기 효능제인 DAMGO를 주입하기 전에 이들 카파 효능제를 투여할 경우에 쥐는 DAMGO에 의해 유발되는 꼬리회피 반응의 억제효과(즉 통각감소효과)를 감소시킨다(Pan, 1998; Pan et al., 1997; Shin & Helmstetter, 1999). 더하여, Foo와 Helmstetter (1999 & 2000)의 최근 연구에 따르면, 동물에게 혐오적 조건자극을 제시하기 전에 RVM 내의 뮤 수용기를 차단하거나 카파 수용기를 자극할 경우에 이 조건자극 제시에 수반되는 항유해 작용이 방해된다. 이들 결과는 스트레스로 유발된 통각감소가 뇌간에 있는 뮤 수용기에 의해 매개되며, 이 뮤 관련 통각감소가 카파 수용기의 활성에 의해 조절됨을 시사한다.

뮤 아편물질과 GABA의 상호작용 아편계의 주목할 특성 중 하나는, 앞에서 언급한 바와 같이, 자신의 시냅스 후 뉴런에 미치는 아편물질의 직접적인 효과가 “억제성”이라는 것이다. 하지만 다수의 통각조절과 관련되는 연구들은 뇌간이나 편도체에서 아편물질(특히, 뮤 관련 아편물질)이 두 신경핵 간의 연결을 형성하는 투사뉴런(projection neuron)을 “흥분”시켜야 통각감소가 발생한다고 제안하고 있다. 최근의 관련 자료들에 대한 해석에 따르면, 이런 아편물질의 역설적인 효과는 아편물질이 항유해를 담당하는 투사뉴런을 직접적으로 억제하기 보다는 이 투사뉴런 위로 시냅스를 제공하고 있는 억제성 게재뉴런(interneuron)을 통제함으로써 이 투사뉴런의 활동성을 증가시키기 때문에 얻어진다고 한다(Pan, 1998). 중추에서 *gamma*-amino butyric acid(GABA) 뉴런은 억제성 신경전달물질을 방출하는 대표적인 신경세포의 한 종류이다. 신경해부학적으로, 편도체-뇌간 회로 내에서 국소적으로 투사뉴런에 연접하고 있는 GABA 뉴런 위에 뮤 아편 수용기가 위치하고 있다(그림 2). 기능적으로, 아편물질이 뮤 수용기를 자극하면 GABA성 게재뉴런의 활동성이 억제되어 투사뉴런은 GABA의 영향으로부터 탈억제 된다(Kalyuzhny & Wessendorf, 1998; Pan, 1998; Reichling et al., 1988). 결과적

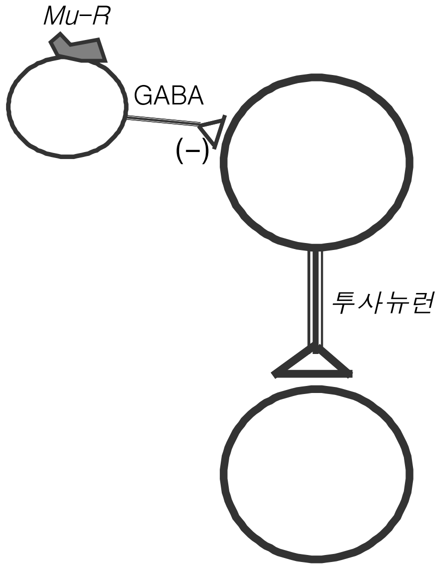

그림 2. 뮤 수용기와 GABA의 상호작용 설명을 위한 신경모델. 아편물질에 의해 뮤 수용기 (Mu-R)가 자극되면, 항유해 작용을 도모하는 투사뉴런으로의 GABA 입력이 차단되고 이 투사뉴런은 탈억제되어 결국 통각감소로 이어진다. (-): 억제성 시냅스.

www.kci.go.kr

으로, 항유해 작용을 담당하는 이 투사뉴런의 활성화로 척수후각 내의 통각투사뉴런이 억제되어 통각감소가 발생하게 된다.

이런 해석을 뒷받침하는 몇 개의 증거를 들어본다. 편도체에 GABA 길항제 bicuculine methiodide(BICM)를 국소적으로 주입하면 GABA 뉴런의 종말단추(terminal bouton)와 시냅스를 이루고 있는 투사뉴런의 활동성이 증가됨이 관찰된다(Nose et al, 1991; Rainnie et al., 1991; Sugita et al., 1993). 또한 동물의 PAG, RVM 또는 CeA 내에 BICM을 적용할 경우에 유해자극에 대한 척수의 통각투사뉴런의 반응이 사라지고 꼬리회피 반응 잠재기가 증가함도 관찰된다(Heinricher & Kaplan, 1991; Poore & Helmstetter, 1994).

나아가, Moreau와 Fields의 연구(1986) 및 Shin과 Helmstetter의 연구(2000)에서 PAG 또는 편도체 내에 뮤 아편 효능제인 morphine이나 DAMGO를 투여하면 쥐의 꼬리회피 반응이 억제되고, 이들 각각의 뇌 부위에 GABA 효능제인 muscimol을 적용하면 이 뮤 관련 항유해 효과가 차단된다.

비아편물질과 항유해작용

앞의 몇 절에 걸친 논의는 편도체-뇌간 회로내의 항유해 작용과 관련하여 아편계의 기제에 초점을 두었다. 이 아편계 모델은 뇌의 항유해 기제에 관하여 많은 것을 설명해 준다. 하지만, 통각조절과 관련되는 다수의 연구들은 뇌의 항유해 작용에 아편물질 뿐만 아니라 비아편물질(nonopioids)도 관여하고 있음을 보고하고 있다. 특히, 뇌간과 편도체에서 통각조절과 직접 관계가 있는 비아편물질은 glutamate, neurotensin, vasoactive intestinal peptide(VIP) 등 흥분성 전달물질이 주를 이룬다. 예를 들면, PAG, RVM 또는 편도체 내에 이들 각각의 흥분성 물질을 주입하면 동물의 유해자극에 대한 통각민감성이 감소한 반면에, 사전에 이들 뇌 영역 내에 해당 수용기의 길항제를 처치한 경우는 같은 뇌 영역의 뉴런을 전기적으로 또는 이들 물질로 자극할 때 유발되는 통각감소 효과가 저지된다(Behbehani & Pert, 1984; Bellgowan

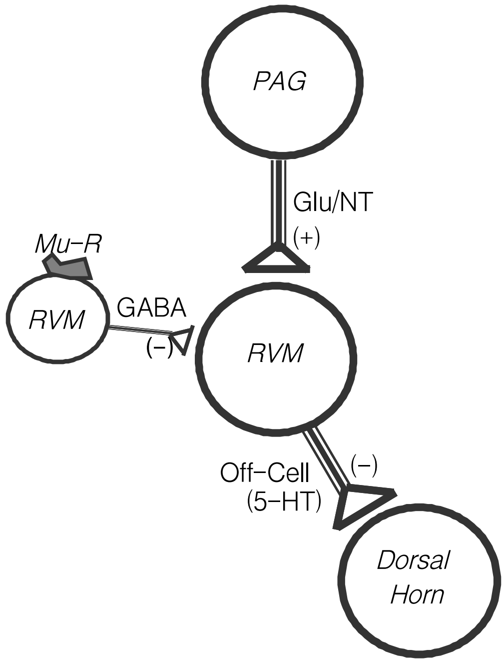

그림 3. RVM 수준에서의 아편물질과 비아편물질의 상호작용 모델. RVM-국지적 뮤 아편 수용기(Mu-R)를 자극하면 억제성 (GABA성) 입력이 감소하게 되고 PAG로부터의 흥분성 (glutamine 성 또는 neurotesin 성) 입력이 촉진되어 RVM의 Off-Cell (5-HT, 즉 serotonin 성 뉴런)의 활동성이 증가하게 된다. 이는 곧 척수후각의 통각투사뉴런 (Dorsal Horn)의 억제로 이어진다. 물론 위의 억제성 입력을 촉진시키면 흥분성 입력이 상쇄되므로 Off-Cell의 활동성은 감소하게 된다. Glu: glutamine. NT: neurotensin. (+): 흥분성 시냅스. (-): 억제성 시냅스.

www.kci.go.kr

& Helmstetter, 1998; Fields et al, 1991; Shin, 2005).

아편물질과 비아편물질의 상호작용

위의 앞 두 절에 기술된 내용만으로 보면, 뇌의 통각조절계가 아편계 및 비아편계로 나뉘어 상호 독립적으로 기능하는 것처럼 보인다. 하지만, 통각조절과 관련된 현존하는 문헌자료들을 보다 면밀히 검토해보면, 중추에서 양자가 상호작용해서(또는 신경통합에 의해) 공통적인 항유해계를 활성화시킴을 발견할 수 있다.

우선 Basbaum과 Fields(1984), Fields 등(1991), 그리고 Reichling 등(1988)의 뇌간의 항유해 기제에 관한 리뷰 내용을 요약하면 다음과 같다. 이미 설명한 바와 같이, 뇌간의 PAG의 신경세포는 RVM으로 흥분성 입력을 제공하고, 차례로 RVM의 신경세포는 척수후각의 통각투사뉴런으로 억제성 입력을 제공한다. 따라서 PAG 또는 RVM의 투사뉴런을 전기자극 또는 흥분성 물질로 직접 활성화시키면 결과적으로 척수후각의 통각투사뉴런을 억제하게 되므로 항유해 효과가 발생하게 된다. 더하여, PAG 및 RVM 각각의 영역에서 통각조절에 관여하는 투사뉴런에 시냅스를 형성하고 있는 GABA 뉴런의 활동성을 뮤 아편물질로 억제해도 이 투사 뉴런은 활성화되므로 위와 같은 항유해 효과가 또한 유발될 수 있다. 특히, 이들의 리뷰 중에서 주목할 점은 뇌간의 투사뉴런의 활동성의 정도가 억제성 입력과 흥분성 입력의 상호작용의 결과에 의해서 결정된다는 것이다. 예를 들면, Fields와 그의 동료들(1991)은 척수후각으로 억제성(즉, serotonin성) 입력을 제공하고 있는 RVM의 투사뉴런을 Off-Cell이라 명명하는데, 이 Off-Cell은 국지적인 억제성(즉, GABA성) 뉴런뿐 만 아니라 PAG로부터 투사되는 흥분성(즉, glutamine성 또는 neurotensin성) 뉴런과도 시냅스를 이루고 있다(그림 3). 만일 PAG의 투사뉴런을 활성화시키거나(이 결과로, Off-Cell로의 흥분성 입력이 증가됨) RVM 내에 뮤 아편물질 주입으로 GABA 입력을 약화시킨다면(이 결과로, Off-Cell로의 억제성 입력이 약화됨), Off-Cell에는 흥분성 시냅스 후 전위(excitatory postsynaptic potential, EPSP)가 발생될 것이므로 결과적으로는 척수후각의 통각투사뉴런이 억제되어 항유해 효과가 유발될 가능성이 증가할 것이다. 반면에, 만일 Off-Cell로의 흥분성 입력을 증가시킴과 동시에 억제성 입력도 증가시키면(예로, RVM에 GABA 수용기 효능제인 muscimol을 주입하는 경우), Off-Cell에 나타나는 EPSP의 크기는 감소하거나 상쇄될 것이다. 그 결과로, 항유해 효과가 감소할 것이다.

편도체로부터 PAG의 투사뉴런으로의 입력과 관련하여 몇몇의 연구자들은 아편성 또는 GABA성 등 억제성 입력을 후보로 제안한다(Ma & Han, 1991). 하지만 아편성 및 GABA성 뉴런 모두 주로 국지적 시냅스 형성에 기여한다는 점과, 뇌에서 신경핵 간의 연결이 주로 흥분성임을 고려하면 항유해 작용과 관련이 있는 유력한 후보는 흥분성 입력일 가능성이 높다. 실제로, 여러 연구로부터 얻어진 증거는 이와 관련되는 후보 중 하나가 neurotensin성 입력이라고 제안하고 있다. 예를 들면, 면역조직화학적(immunohistochemical) 및 역행성 추적법(retrograde tracing)을 결합한 연구에서, CeA 내의 neurotensin 세포가 항유해 작용을 담당하는 복외측 PAG로 신경축색을 보내는 주요 뉴런임이 발견된다(Gray &

www.kci.go.kr

Magnuson, 1992; Roberts et al., 1982). 자기방사 연구에서, neurotensin 수용기가 이 PAG 영역에 높은 밀도로 분포하고 있음도 관찰된다(Young & Kuhar, 1981). 전기생리학적 연구에서는, 복외측 PAG 내의 뉴런에 neurotensin을 이온영동적으로(iontophoretically) 적용할 때 이 영역의 뉴런이 흥분되는 결과를 얻어냈는데 이는 neurotensin이 흥분성임을 시사한다(Behbehani & Pert, 1984; Li et al., 2001). 행동학적 자료의 예에서, PAG 내에 neurotensin을 적용하면 쥐의 꼬리회피 반응 또는 발바닥 핥기 반응(각각 방사열 또는 열판 열에 의해 유발됨)이 억제된다(Behbehani & Pert, 1984; Kalivas et al., 1982). 더하여, 주목할 만한 행동학적 관찰들은 최근 Tershner와 Helmstetter(2000)에 의해서 얻어졌다. 즉, 쥐에게 neurotensin 수용기 길항제를 복측 PAG에 미리 처치하면 편도체내에 DAMGO 주입에 의해 유발되는 꼬리회피 반응 잠재기의 상승이 방해된다. 이런 일련의 증거들은 항유해 작용에서 편도체와 PAG의 연결에 흥분성 neurotensin 입력이 중요함을 시사한다[2].

RVM의 하행성 투사뉴런의 작용과 유사하게, PAG의 하행성 투사뉴런의 활동성도 국지적인 억제성(즉, GABA성) 입력과 편도체로부터의 흥분성(즉, neurotensin성) 입력 간의 신경통합의 결과에 의해 결정된다고 제안된다(Reichling et al., 1988; Tershner & Helmstetter, 2000).

편도체 내에서의 신경통합

아직은 더 많은 연구가 필요하지만, 현존하는 상당수의 자료들을 종합하면 (최소한 부분적으로는) 편도체 내의 항유해 작용도 흥분성 입력 대 억제성 입력 사이의 신경통합에 의존하는 것 같다. 아래의 논의들은 이런 견해를 지지하기 위해 진행된다.

현재까지 축적되어온 기능적, 행동학적 자료들은 편도체의 뮤 아편 항유해 작용과 관련하여 BLA가 결정적인 역할을 한다고 주장하고 있다. 신경해부학적으로, 편도체의 여러 핵 또는 영역 중 BLA에서 뮤 수용기의 밀도가 가장 높다(Atweh & Kuhar, 1977; Mansour et al., 1987). 행동약물학적으로, 아편 수용기에 비선택적(non-selective)이지만 뮤 수용기에 선호적인(*mu* receptor-preferential) 아편 효능제 morphine, 또는 뮤 수용기에 선택적인(*mu* receptor-selective) 효능제 DAMGO를 BLA 내에 적용할 경우에 동물은 현저하게 꼬리회피 반응을 억제한다(Helmstetter et al., 1993 & 1995; McGaraughty et al., 2004). 반면에, 이들 연구에서 같은 처치를 편도체의 여타의 핵이나 영역을 대상으로 할 경우에는 이와 같은 의미 있는 항유해 효과가 산출되지 못한다.

이미 앞에서 언급한 것 같이, BLA 내의 다수의 신경세포들은 PAG를 신경지배하고 있는 CeA의 뉴런들에게 신경투사를 하고 있으며, 이 BLA 세포들을 전기자극하면 CeA 내의 세포들의 활동성이 증가한다(Nose et al., 1991; Savander et al., 1995; Smith & Millhouse, 1985; Wang et al., 2001). 이들 자료는 편도체 내에서 BLA가 CeA와 해부학적으로는 물론 기능적으로도 밀접하게 연결되어 있음을 나타낸다.

이 리뷰의 전반부에서 언급한 대로, 편도체의 투사뉴런도 뇌간의 투사뉴런처럼 자신의 활동성은 GABA의 억제성 입력에 의해 조절되고 뮤 아편물질에 의해서는 활성화 된다(뮤

2) 이 논의와 관련된, 편도체로부터 PAG로의 neurotensin성 뉴런의 신경회로는 그림 4에 표시되어 있다.

www.kci.go.kr

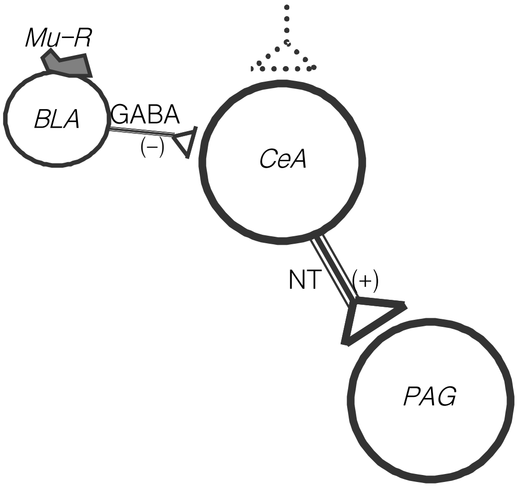

그림 4. 편도체의 뮤 아편물질 및 GABA의 항유해작용 설명 모델. 아편물질이 BLA내의 뮤 수용기(Mu-R)를 자극하면, CeA로부터 PAG로 투사하는 neurotensin (NT) 성 뉴런이 억제성 GABA 입력으로부터 탈억제된다. 이에 이 흥분성 NT 뉴런은 활성화되며, 차례로 하행성 항유해작용에 결정적인 PAG 뉴런의 활동도 촉진되어 통각감소로 이어지게 된다. 그림의 점선 부분은 다른 종류의 시냅스를 가상적으로 표시한 것이다. (+): 흥분성 시냅스. (-): 억제성 시냅스.

아편물질이 GABA뉴런을 억제하기 때문이다). 최근의 연구들에서, 편도체내의 항유해 작용과 관련하여 GABA가 BLA와 CeA에서 차별적인 역할을 함이 관찰되었다. Poore와 Helmstetter (1994)는 국지적 GABA 뉴런의 억제성 입력을 차단하여 투사뉴런을 흥분시킬 목적으로 쥐의 BLA 또는 CeA 각각에 GABA 수용기 길항제인 BICM을 사전주입하고 방사열 꼬리회피 반응 잠재기를 측정하였다. 이 길항제가 BLA에 주입될 때 동물은 의미는 있지만 낮은 수준의 꼬리회피 반응 잠재기를 산출한 반면에 CeA로 주입될 때는 현저히 높은 수준의 꼬리회피 반응 잠재기를 나타내었다. 같은 실험실에서 수행된 유사한 Shin과 Helmstetter(2000)의 연구도 일관된 결과를 얻어냈다. 즉, 이들은 동물의 BLA 또는 CeA에 GABA 수용기 효능제 muscimol을 사전주입하고 BLA 내로 뮤 수용기 효능제 DAMGO를 주입한 후 위처럼 방사열 꼬리회피 반응 잠재기를 측정하였다. 그 결과, 이 GABA 효능제가 CeA내로 사전주입 될 때는 DAMGO에 의해 유발되는 통각감소 효과를 차단했지만, BLA 내로 사전주입 될 경우는 DAMGO의 항유해 효과를 막지 못했다. 요컨대, 편도체내에서 아편물질이 BLA의 뮤 수용기를 자극하면 CeA에서 GABA의 방출이 억제되어 CeA의 투사뉴런의 활성이 증가하게 된다. 이는 곧 PAG에서 항유해 작용을 담당하는 투사뉴런을 자극하므로 통각조절로 이어지게 된다.

일반적으로, 뇌에서 GABA뉴런은 신경핵 간의 연결보다는 주로 게재뉴런으로서 국지적 시냅스에 관여하는 것으로 알려져 있다. 이런 관점에서 접근하면, 위의 연구들에서 BLA의 투사뉴런에게로 시냅스를 형성하고 있는 국지적 GABA 뉴런의 입력을 촉진하거나 감소시키면 BLA의 투사뉴런의 활동성 변화가 예상되므로 통각민감성에도 변화가 있어야 할 것이다. 그러나 위의 연구들에서 얻어진 결과들은 이런 예측과는 다르게 BLA 보다는 오히려 CeA의 GABA 시냅스가 BLA의 뮤 수용기를 자극하여 얻어지는 항유해 작용을 조절하는 데에 중요함을 나타내고 있다. 더 나아가, 이런 결과는 편도체 내에서는 하위영역 간의 연결에 관여하는 GABA 뉴런이 있음도 시사한다. 실제로, 신경해부학적, 생리학적 연구들에서, BLA에서 발원하는 일부의 GABA 뉴런이 CeA로 신경투사하여 이곳의 투사뉴런의 활동성을 조절함이 보고된다(Collins & Pare, 1999; Nitecka

www.kci.go.kr

& Frotsch, 1988; Pare & Smith, 1993). 이제 이 BLA의 뮤 수용기를 자극함으로써 CeA의 투사뉴런(참고로, 앞 절에서 언급한 바와 같이 이 뉴런은 PAG로 신경투사하며 neurotensin 성으로 믿어진다)을 활성화시키기까지의 편도체 내의 항유해 신경회로를 구성하면 그림 4와 같다.

이 회로에서, (억제성인) 아편물질이 BLA 내의 뮤 수용기를 자극하면 GABA 뉴런의 활동성이 감소하게 된다. 이어, CeA의 투사뉴런으로의 GABA의 (억제성) 입력이 차단 또는 억제되므로 이 투사뉴런의 활동성은 증가하게 된다. 이는 결국 PAG를 포함한 하행성 항유해계를 활성화시킬 것이므로 해당 유기체는 통각민감성을 감소시키게 된다.

재언컨대, 흔히 뇌에서 투사뉴런의 활성 정도는 흥분성 입력과 억제성 입력 사이의 신경통합의 결과에 의해서 결정된다. 그렇다면 편도체에서도 CeA의 투사뉴런의 활성수준도 억제성 입력만의 작용결과라기 보다는 흥분성 입력과 억제성 입력 양자 간의 상호작용에 의해 결정되리라 예상된다. 항유해 작용과 관련하여, 최근에 CeA 투사뉴런에 대한 흥분성 시냅스를 제공하는 신경화학적 실체를 밝히려는 몇몇 연구들이 수행되어왔다. 아직은 이에 관하여 더 많은 연구가 필요하지만, 최근까지 가용한 자료들에 근거하면 VIP 뉴런이 BLA로부터 CeA로 흥분성 연결을 담당하는 뉴런 중 하나라고 제안되고 있다. 뇌에서 VIP는 주로 흥분성 신경전달물질로 기능하는 것으로 알려져 있다. 예를 들면, 전뇌의 투사뉴런에 VIP를 이온영동적으로 적용하면 이 투사뉴런은 감분극된다(Dodd et al., 1979; Phillis et al., 1978). 신경해부학적으로, 편도체와 관련하여 VIP 뉴런의 세포체의 밀도가 BLA에서 최대인 반면 CeA에서는 그 밀도가 낮으며, 또한 VIP성 축색과 종말단추의 밀도가 BLA에서도 상당히 높게 나타나지만 특히 CeA에서 그 밀도가 가장 높다(Roberts et al., 1982; Shiosaka et al., 1983). 더욱이, VIP 뉴런이 BLA로부터 CeA로 투사하는 대표적인 뉴런들 중의 하나이며, CeA 내에서 VIP성 종말단추가 PAG로 투사하는 뉴런과 시냅스를 형성하고 있음은 주목할 만한 신경해부학적 발견들이다(Roberts et al., 1982).

행동약물학적 연구결과들에 따르면, 쥐에게 BLA 또는 CeA에 VIP를 주입하면 방사열 꼬리회피 반응 잠재기가 현저하게 증가한다 (Shin, 2002 & 2005; Shin & Helmstetter, 2001). 더 나아가, CeA 내의 VIP 수용기의 유전적 표현을 사전에 억제할 경우에 BLA 내의 뮤 수용기를 자극함으로써 얻어지는 통각감소의 발생이 방해된다. 즉, 쥐에게 VIP 수용기에 대한 antisense oligodeoxynucleotides(ODN)를 사전에 CeA로 적용한 후에 뮤 수용기 효능제인 DAMGO를 BLA에 주입하고 방사열 꼬리회피 반응을 측정할 때, DAMGO에 의해 유발되는 꼬리회피 반응 잠재기의 상승효과가 차단된다(Shin, 2002). 이 결과는 다음과 같이 해석될 수 있다. BLA의 뮤 수용기 자극에 의해 CeA 투사뉴런이 억제성 입력으로부터 탈억제되어 활성이 증가하기 때문에(즉, 이 투사뉴런에 흥분성 입력이 지배적이기 때문에) 항유해 효과가 발생한다. 그런데 이 뮤 관련 항유해 효과는 CeA 투사뉴런으로의 VIP 입력을 사전에 차단함으로써 방해를 받은 것이다. 이는 편도체의 뮤 관련 항유해 작용을 매개하는 CeA의 투사뉴런의 활성에 VIP 시냅스가 중요한 흥분성 입력임을 시사한다(그림 5).

위와 같은 일련의 증거 및 해석을 종합하면,

www.kci.go.kr

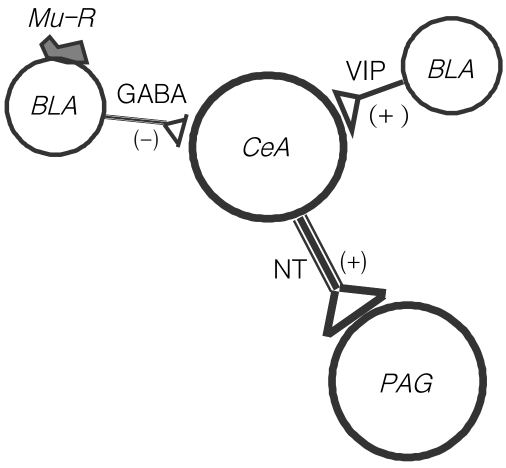

그림 5. 편도체의 신경통합에 의한 항유해작용의 설명 모델. CeA로부터 PAG로 투사하는 NT뉴런의 활성 수준은 BLA에 의해 제공되는 억제성 GABA입력과 흥분성 VIP입력 간의 신경통합에 의해 결정되는 것 같다. 만일 아편물질이 뮤 수용기를 자극하면 이 NT성 뉴런으로 억제성 입력(GABA 성)이 감소하는 반면에 흥분성(VIP성) 시냅스 전달이 상대적으로 촉진될 것이므로 이 NT뉴런의 활성은 증가할 것이다. 이는 결국 PAG의 항유해 신경세포를 자극하게 되어 통각감소효과로 이어질 것이다. 이러므로, 만일 흥분성 VIP성 시냅스가 차단되면, 평상 시 뮤 수용기의 자극에 의해 유발되는 항유해효과가 감소하게 될 것이다. Mu-R: 뮤 아편수용기. VIP: vasoactive intestinal peptide. NT: neurotensin. (+): 흥분성 시냅스. (-): 억제성 시냅스.

편도체의 항유해 작용과 관련하여 CeA의 투사뉴런의 활성수준은 BLA로부터 입력되는 억제성 GABA 시냅스와 흥분성 VIP 시냅스 간의 신경통합의 결과에 의해서 결정될 가능성이 있다. 특히, 편도체 내의 아편성 항유해 작용과 관련하여 아편물질에 의해서 BLA의 뮤 수용기가 자극되면 CeA로의 억제성 GABA 입력이 감소함에 따라 흥분성 VIP 입력이 증가하여 결국은 CeA의 투사뉴런의 흥분을 가져온다. 이는 연쇄적으로, CeA 투사뉴런과 연접하고 있는 항유해 작용을 담당하는 PAG 뉴런을 활성화시켜 통각감소 현상으로 이어진다(그림 5).

동결반응과 공유되는 항유해반응의 뇌회로

유기체(특히, 쥐나 생쥐 등 설치류)가 위협적 상황에 대응해서 몸의 움직임을 정지하는 상태를 동결반응(freezing response)이라 한다. 이 반응은 위협적인 상황에서 안정적으로 나타날 뿐만 아니라, 객관적으로 관찰하고 측정하기도 용이하기 때문에 공포조건화 실험에서 가장 보편적으로 쓰이고 있다(서동오, 이연경과 최준식, 2006). LeDoux(1992) 및 Helmstetter (1992)를 포함하여 많은 공포조건화와 관련된 연구들은 동물의 공포반응을 동결반응 검사법으로 측정을 하고 있다. 이 방법에 기초하는 공포조건화와 관련된 많은 연구들은 공포학습에 편도체가 결정적인 뇌구조물이라는 점에 동의하고 있다. 예를 들면, 쥐에게 사전에 전기충격과 반복적으로 배쌍된 청각자극을 차후에 단독으로 제시하면 이 동물은 동결반응을 포함하는 조건정서반응을 나타낸다(LeDoux, 1992; Helmstetter, 1992). 이들 동일한 연구는 BLA 및 CeA 등의 편도체 핵들을 고주파 또는 화학적 손상을 시행할 경우엔 이런 조건정서반응이 발생하지 않음도 보고하고 있다.

동물의 공포 조건화와 관련된 다수의 연구들은 통각감소 반응이 동결반응과 공변하는 한 형태의 공포반응임을 나타내고 있다. 예를 들면, 쥐에게 조건자극 즉 청각단서 또는 맥락단서(예, 훈련상자의 내부환경)를 무조건 자극 즉 전기충격과 배쌍시키는 훈련/조건화 과정을 겪게 한 후 이들 조건자극을 제시하는 동안에 공포반응을 관찰하면, 이 동물은 동결

www.kci.go.kr

반응과 함께 통각감소 반응을 포함하는 다른 형태의 행동적 반응들도 동시에 나타낸다(서동오, 이연경과 최준식, 2006; Fanselow & Helmstetter, 1988; Helmstetter, 1992; Helmstetter & Fanselow, 1987; Lee et al., 2001). 더하여, 다수의 연구들은 동결반응과 통각감소 반응이 공유되는 뇌회로를 사용한다는 증거를 제시하고 있다. 예로, 위의 공포조건화 페러다임과 유사한 절차를 사용한 실험에서, 사전에 편도체(BLA 및 CeA)나 뇌간 영역(PAG 및 RVM)을 손상하거나 이들 뇌영역 내의 신경세포를 비활성화 시키면 동물은 동결반응은 물론 통각감소 반응도 유발하지 못한다(Fanselow & Helmstetter, 1988; Helmstetter, 1992; Helmstetter & Bellgowan, 1993; Helmstetter & Fanselow, 1987; Lee et al., 2001).

편도체에서, 조건공포의 학습 및 표현이 BLA에서 뿐만 아니라 CeA에서도 일어난다는 보고가 있지만(Campeau & Davis, 1995), 대체적으로 조건공포의 학습은 조건자극(예, 청각자극 또는 빛자극)과 무조건자극(예, 전기충격)이 수렴하는 BLA가, 그리고 이것의 표현은 CeA가 담당하는 것으로 알려져 있다(LeDoux et al., 1993; Maren, 2001). 특히, 정서조건화 연구와 관련된 여러 자료들은 편도체의 조건공포반응의 습득 또는 표현에, N-methyl-D-aspartate (NMDA) 수용기에 의해 매개되는 시냅스 후 뉴런의 장기상승작용(long-term potentiation, LTP)이 중요함을 나타내고 있다(Blair et al., 2001; Maren, 2001). 이런 견해는 일반적으로 편도체의 공포조건화에 글루타민성 시냅스와, 시냅스 후 뉴런으로의 칼슘이온(Ca^{2+})의 이입이 필요함을 시사한다. 하지만 최근의 다른 연구들은 NMDA 수용기에 독립적인 전압의존성 칼슘통로 (voltage-gated calcium channel)의 활성화를 필요로 하는 편도체의 LTP도 있음을 보고하고 있다(Blair et al., 2001). 이 제안과 일치하게, 행동약물학적 연구에 따르면, 동물을 대상으로 비-NMDA (non-NMDA) 수용기의 일종인 glyphosate-aminomethylphosphonic acid (AMPA) 수용기의 길항제를 편도체 내에 주입할 경우에 공포로 상승된 놀람반응(fear-potentiated startle)의 습득 및 표현이 손상되며(Kim et al., 1993; Walker & Davis, 1997), 또한 공포조건화 훈련을 받기 전에 AMPA 수용기 효능제를 편도체 내에 주입할 경우에는 조건 동결반응의 습득이 촉진된다는 보고가 있다(Rogan et al., 1997). 더 나아가, 최근의 연구들에서 비-글루타민성(non-glutamatergic), 예를 들면 콜린성(cholinergic) 및 도파민성(dopaminergic) 시냅스도 조건공포의 습득 및 표현에 관여한다고 보고되고 있다(Guarraci et al., 1999; Nader & LeDoux, 1999; Rudy, 1996). 이에 Maren(2001)은 공포조건화와 관련하여 편도체 내에서 여러 개의 신경화학적 시스템이 상호작용해서 시냅스 가소성을 조절할 수 있다고 제안하고 있다. 이와 같은 다양한 보고 및 제안을 종합하면, 동결반응 등 다른 공포반응과 공변하고 뇌회로를 이와 공유하는 것으로 믿어지는 통각감소 반응 즉 항유해 반응도 편도체의 글루타민성 또는 비-글루타민성 시냅스 가소성과 관련이 있을 것이라고 생각된다. 실제로, 편도체의 항유해 작용도 NMDA 수용기의 역할을 요구하는지를 알아보기 위한 Lee 등(2001)의 최근 연구에서, 쥐에게 전기충격과 연합된 청각자극을 제시하자 이 동물은 방사열 꼬리회피 반응 잠재기를 증가시켰는데 이 통각감소 효과는 사전에 BLA내로 NMDA 수용기 길항제인 D, L-2-amino-5- phosphonovaleric acid(APV)를 주입하자 발생이 차단되었다. 이런 관찰은 편도체의

www.kci.go.kr

항유해 작용에 NMDA 수용기를 매개로 하는 글루타민성 시냅스가 관여함을 시사한다(참고로, CeA의 항유해 투사뉴런의 활성화에 글루타민성 흥분성 시냅스가 직접적으로 관여함을 보고하는 연구는 아직 미비하다). 더하여, 앞서 언급한 바와 같이, 편도체의 공포조건화에 여러 신경화학적 시스템이 상호작용한다는 Maren(2001)의 제안을 고려하면 CeA의 항유해 투사뉴런의 활성을 조절하기 위해 글루타민성 시냅스와 VIP성 시냅스가 상호작용할 것으로 추측된다.

맺음말

지금까지의 본 리뷰의 핵심을 요약하면, 하행성 통각조절에 중심이 되는 뇌 영역은 PAG와 RVM을 포함하는 뇌간 영역이고, 이는 부적 정서의 학습 및 표현에 결정적인 역할을 담당하는 편도체와 연결되어 있다. 따라서 공포자극에 의해 편도체가 활성화 되면 이들 뇌간 영역 또한 활성화 되어 결국 통각감소로 이어지게 된다. 이와 관련하여, 억제성 아편(특히, 뮤) 시냅스와 흥분성 비아편(즉, glutamine, neurotensin 및 VIP성 등) 시냅스 간의 상호작용을 토대로 하는 편도체-뇌간 회로의 항유해 신경모델이 제안되었다.

본 리뷰에서는 하행성 통각조절에 기여하는 전뇌를 편도체로 국한하여 항유해 신경모델을 제안했지만 앞으로는 해마를 포함하는 더 포괄적인 범위까지 그 대상을 확장할 수도 있을 것이다. ‘조건화된 통각감소(conditioned hypoalgesia)’와 관련되는 지금까지의 대부분의 연구들(Bellgowan & Helmstetter, 1998; Foo & Helmstetter, 1999 & 2000; Helmstetter, 1992)은 근본적으로 해마 이외의 뇌 영역/구조물과 관련되는 것으로 믿어지는 단순한 ‘자극-반응 학습’(Carlson, 2002)의 한 형태인 “지연조건화(delay conditioning)” 패러다임에 기초했다. 한편, 최근에 진행된 Seo 등(2008)의 조건화된 통각감소 연구는 해마-의존적인 ‘관계 학습’(Carlson, 2002)의 일종으로 해석되는 “흔적조건화(trace conditioning)” 패러다임을 활용했는데, 결과적으로 이 연구에서 해마가 관여함이 관찰되었다. 앞으로 이와 관련된 더 많은 증거가 축적되어야 하겠지만, Seo 등(2008)의 결과가, 흔적조건화와 관련되는 다른 공포 조건화 연구들의 관찰(Fendt et al., 2005; McEchron et al., 1998)과 일치함을 볼 때, 실험적 패러다임에 따라서는, 하행성 통각조절에 관여하는 전뇌 회로에 해마의 공헌도 고려되어야 할 것이다.

더 나아가, 본 리뷰는 뇌(특히, 편도체)의 항유해 신경모델과 관련하여 주로 아편성 시냅스와 상호작용 하는 것으로 믿어지는 glutamine, neurotensin 및 VIP 등 흥분성 비아편성 시냅스의 역할에 초점을 맞추어 왔다. 한편, 편도체의 항유해 작용과 관련하여 근래에 연구자들에게 새로운 관심을 불러일으키고 있는 비아편성 물질이 cannabinoid[3]이다. 신경생리학적으로, cannabinoid는 독자적으로 자신의 수용기(CB1 수용기가 주요 타입임)를 glutamate 및 GABA 등 전형적인 신경전달물질(classical neurotransmitter)을 분비하는 뉴런의 종말단추에 위치시키고 있으면서 이들 전달물질의 분비를 억제하는 작용을 하는 것으로 추정되고 있다(Elphick & Egartova, 2001). 행동약물학적으로, 동물에게 CB1 수용기 효능제를 편도체내로 주

3) 이의 내생물질을 endocannabinoid라 하며 anandamide가 대표적이다.

www.kci.go.kr

입하고 방사열 꼬리회피 반응 검사 또는 포르말린 발바닥 핥기 검사를 실시할 때 통각이 감소했고 또한 이 항유해 효과는 사전에 편도체의 뉴런을 비활성화 시킬 경우엔 차단되었다(Connell et al., 2006; Hasanein et al., 2007; Manning et al., 2003). 이와 같은 신경생리학적, 행동약물학적 관찰을 종합해 보면, 편도체의 cannabinoid의 항유해 효과가 아편물질과 유사해 보인다. 하지만 Elphick와 Egartova(2001)가 제안한 cannabinoid의 아편물질에 대한 분자생물학적인 차별성(예로, 아편물질은 시냅스 전 뉴런에서 반면에 cannabinoid는 시냅스 후 뉴런에서 생성된다는 점과, 양자는 상호 독립으로 자신의 수용기에 작용한다는 점)을 고려할 때, cannabinoid는 아편계와 상호작용하는 또 다른 신경실체일 것으로 추측된다. 이와 관련하여 지금으로서는 더 많은 경험적 증거가 얻어져야 할 것 같다.

뇌의 항유해 작용과 관련하여 앞으로 더 많은 자료가 축적되거나 또는 다른 시각에서 접근하면 본 리뷰에서 제안된 현재의 신경모델은 확장 또는 개정될 수 있을 것이다. 그럼에도 불구하고, 여기에서 제안되고 있는 신경모델은 과거 수십 년 동안 축적되어온 뇌의 항유해 작용과 관련된 연구 결과물들을 통합적 시각에서 해석할 수 있는 하나의 사고의 틀을 제공하고 있다.

참고문헌

서동오, 이연경, 최준식 (2006). 공포의 생성과 소멸: 파블로프 공포조건화의 뇌회로를 중심으로. **한국심리학회지:실험, 18**(1), 1-19.

Adams, J. U., Chen, X., DeRiel, J. K., Adler, M. W., & Liu-Chen, L.-Y. (1994). Intracerebroventricular treatment with an antisense oligodeoxynucleotide to *kappa*-opioid receptors inhibited *kappa*-agonist-induced analgesia in rats. *Brain Research, 667,* 129-132.

Akil, H., Mayer, D. J., & Liebeskind, J. C. (1976). Antagonism of stimulation-produced analgesia by naloxone, a narcotic antagonist. *Science, 191,* 961-962.

Atweh, S. F., & Kuhar, M. J. (1977). Autoradiographic localization of opiate receptors in rat brain III. The telencephalon. *Brain Research, 134,* 393-405.

Basbaum, A. I., & Fields, H.L. (1978). Endogenous pain control mechanisms: Review and hypothesis. *Annals of Neurology, 4,* 451-462.

Basbaum, A. I., & Fields, H. L. (1984). Endogenous pain control systems: Brainstem spinal pathways and endorphin circuitry. *Annual Review of Neuroscience, 7,* 309-338.

Behbehani, M. M., & Pert, A. (1984). A mechanism for the analgesic effect of neurotensin as revealed by behavioral and electrophysiological techniques. *Brain Research, 324,* 35-42.

Bellgowan, P.S., & Helmstetter, F.J. (1998). The role of *mu* and *kappa* opioid receptors within the periaqueductal gray in the expression of conditional hypoalgesia. *Brain Research, 279,* 83-89.

Blair, H.T., Schafe, G.E., Bauer, E.P., Rodrigues, S.M., & LeDoux, J.E. (2001). Synaptic plasticity in the lateral amygdala: a cellular

www.kci.go.kr

hypothesis of fear conditioning. *Learning & Memory, 8,* 229-242.

Bolles, R.C., & Fanselow, M.S. (1980). A perceptual-defensive-recuperative model of fear and pain. *Behavioral Brain Science, 3,* 291-301.

Campeau, S. & Davis, M. (1995). Involvement of the central nucleus and basolateral complex of the amygdala in fear conditioning measured with fear-potentiated startle in rats trained currently with auditory and visual conditioned stimuli. *Journal of Neuroscience, 15,* 2301-2311.

Carlson, N.R. (2002). Learning and Memory. *Foundations of Physiological Psychology (5th Ed.)*, pp.355-395. Allyn and Bacon, MA: A Person Education Company.

Carstens, E., & Douglass, D. K. (1995). Midbrain suppression of limb withdrawal and tail flick reflexes in the rat: Correlates with descending inhibition of sacral spinal neurons. *Journal of Neurophysiology, 73*(6), 2179-2194.

Chen, Y., Mestek, A., Liu, J., Hurley, J.A.,& Yu, L. (1993). Molecular cloning and functional expression of a *mu*-opioid receptor from rat brain. *Molecular Pharmacology, 44,* 8-12.

Chien, C. C., Brown, G., Pan, Y.-X., & Pasternak, G.W. (1994). Blockade of U50,488H analgesia by antisense oligodeoxynucleotides to a *kappa*-opioid receptor. *European Journal of Pharmacology, 253,* R7-R8.

Collins, D. R., & Pare, D. (1999). Reciprocal changes in the firing probabilities lateral and central medial amygdala neurons. *Journal of Neuroscience, 19*(2), 836-844.

Connell, K., Bolton, N., Olsen, D., Piomelli, D., & Hohmann A. G. (2006). Role of the basolateral nucleus of the amygdala in endocannabinoid-mediated stress-induced analgesia. *Neuroscience letters, 397,* 180-184.

Dodd, J., Kelly, J. S., & Said, S. I. (1979). Excitation of CA1 neurons of the rat hippocampus by the octapeptide vasoactive intestinal polypeptide (VIP). *British Journal of Pharmacology, 66*(1), 125.

Elphick, M. R., & Egartova, M. (2001). The neurobiology and evolution of cannabinoid signalling. *Philosophical Transactions of the Royal Society of Lond, Series B, Biological Sciences, 356,* 381-408.

Fanselow, M. S., & Helmstetter, F. J. (1988). Conditional analgesia, defensive freezing and benzodiazepines. *Behavioral Neuroscience, 102,* 233-243.

Fendt, M., Fanselow, M. S., & Koch, M. (2005). Lesions of the dorsal hippocampus block trance fear conditioned potentiation of startle. *Behavioral Neuroscience, 119,* 834-838.

Fields, H.L., Heinricher, M.M., & Mason, P. (1991). Neurotransmitters in nociceptive modulatory circuits. *Annual Review of Neuroscience, 14,* 219-245.

Foo, H., & Helmstetter, F.J. (1999). Hypoalgesia elicited by a conditioned stimulus is blocked by a *mu*, but not a *delta* or a *kappa*, opioid antagonist injected into the rostal ventromedial medulla. *Pain, 83,* 427-431.

Foo, H., & Helmstetter, F. J. (2000). Expression of antinociception in response to a signal for

www.kci.go.kr

shock is blocked after selective downregulation of *mu*-opioid receptors in the rostral ventromedial medulla. *Molecular Brain Research, 76*(2), 282-288.

Gray, T. S., & Magnuson, D. J. (1992). Peptide immunoreactive neurons in the amygdala and the bed nucleus of the stria terminalis project to the midbrain central gray in the rat. *Peptides, 13,* 451-460.

Guarraci F.A., Frohardt R. J., Kapp B. S. (1999). Amygdaloid D1 dopamine receptor involvement in Pavlovian fear conditioning. *Brain Research, 827,* 28-40.

Hasanein, P., Parviz., M., Keshavarz., M., & Javanmardi., K. (2007). CB1 receptor activation in the basolateral amygdala produces antinociception in animal models of acute and tonic nociception. *Clinical and Experimental Pharmacology & Physiology, 34,* 439-449.

Heinricher, M. M., & Kaplan, H. J. (1991). GABA-mediated inhibition in rostral ventromedial medulla: role in nociceptive modulation in the lightly anesthetized rat. *Pain, 47,* 105-113.

Helmstetter, F. J. (1992). The amygdala is essential for the expression of conditional hypoalgesia. *Behavioral Neuroscience, 106*(3), 518-528.

Helmstetter, F. J., & Bellgowan, P. S. (1993). Lesions of the amygdala block conditional hypoalgesia on the tail flick test. *Brain Research, 612,* 253-257.

Helmstetter, F. J., & Bellgowan, P. S. (1994). Hypoalgesia in response to sensitization during acute noise stress. *Behavioral Neuroscience, 108*(1), 177-185.

Helmstetter, F. J., Bellgowan, P. S. F,. & Poore, L. H. (1995). Microinfusion of *mu* but not *delta* or *kappa* agonists into the basolateral amygdala results in inhibition of the tail flick reflex in pentobarbital-anesthetized rats. *Journal of Pharmacology & Experimental Therapeutics, 275,* 381-388.

Helmstetter, F. J., Bellgowan, P .S. F., & Tershner, S. A. (1993). Inhibition of the tail flick reflex following microinjections of morphine into the amygdala. *NeuroReport, 4,* 471-474.

Helmstetter, F. J. & Fanslow, M. S. (1987). Effects of naltrexone on the learning and performance of conditional fear-induced freezing and opioid analgesia. *Physiology & Behavior, 39,* 501-505.

Helmstetter, F. J., & Landeira-Fernandez, J. (1990). Conditional hypoalgesia is attenuated by naltrexone applied to the periaqueductal gray. *Brain Research, 537,* 88-92.

Helmstetter, F. J., & Tershiner, S. A. (1994). Lesions of the periaqueductal gray and rostral ventromedial medulla disrupt antinociception but not cardiovascular aversive conditional responses. *Journal of Neuroscience, 14*(11), 7099-7108.

Helmstetter, F. J., Tershner, S.A., Poore, L. H., & Bellgowan, P. S. F. (1998). Antinociception following opioid stimulation of the basolateral amygdala is expressed through the periaqueductal gray and rostral ventromedial medulla. *Brain Research, 779,*

www.kci.go.kr

104-118.

Hopkins, D. A., & Holstege, G. (1978). Amygdaloid projections to the mesencephalon, pons and medulla oblongata in the cat. *Experimental Brain Research, 32,* 529-547.

Kalivas, P.W., Gau, B.A., Nemeroff, C.B., & Prange, A.J., Jr. (1982). Antinociception after microinjection of neurotensin into the central amygdaloid nucleus of the rat. *Brain Research, 243,* 279-286.

Kalyuzhny, A.E., & Wessendorf, M.W. (1998). Relationship of *mu-* and *delta*-opioid receptors to GABAergic neurons in the central nervous system, including antinociceptive brainstem circuits. *The Journal of Comparative Neurology, 392*, 528-547.

Kim, M., Campeau S., Falls, W.A., Davis, M. (1993). Infusion of the non-NMDA receptor antagonist CNQX into the amygdala blocks the expression of fear-potentiated startle. *Behavioral and Neural Biology, 59*, 5-8.

Law, P.Y. (1995). G-protein and opioid receptors' function. In *The Pharmacology of Opioid Peptides,* Ed. by LF Tseng, pp. 109-130, Hardwood Academic Publishers, Chur, Switzerland.

LeDoux, J.E. (1992). Brain mechanisms of emotion and emotional learning. *Current Opinion in Neurobiology, 2*, 191-197.

LeDoux, J.E. (1993). Emotional memory systems in the brain. *Behavioral Brain Research, 58,* 69-79.

Lee, H.J., Choi, J.-S., Brown, T.-H., & Kim, J. J. (2001). Amygdalar NMDA receptors are critical for the expression of multiple conditioned fear responses. *Journal of Neuroscience, 21*(11), 4116-4124.

Li, A. H., Hwang, H. M., Tan, P. P., Wu, T., & Wang, H.L. (2001). Neurotensin excites periaqueductal gray neurons projecting to the rostral ventromedial medulla. *Journal of Neurophysiology, 85(*4), 1479-1488.

Lichtman, A. H., & Fanselow, M.S. (1990). Cats produce analgesia in rats in the tail-flick test: Naltrexone sensitivity is determined by the nociceptive test stimulus. *Brain Research, 533,* 91-94.

Liebeskind, J. C., Guillbaud, G., Besson, J.M., & Oliveras, J. L. (1973). Analgesia from electrical stimulation of the periaqueductal gray matter in the cat: behavioral observations and inhibitory effects on spinal cord interneurons. *Brain Research, 50,* 441-446.

Ma Q.P., & Han J.S. (1991). Naloxone blocks the release of opioid peptides in periaqueductal gray and n. accumbens induced by intra-amygdaloid injection of morphine. *Peptides 12,* 1235-1238.

Manning, B. H., Martin, W.J., & Meng, I. D. (2003). The rodent amygdala contributes to the production of cannabinoid-induced antinociception. *Neuroscience, 120,* 1157-1170.

Mansour A, Khachaturian H, Lewis ME., Akil H., & Watson SJ. (1987). Autoradiographic differentiation of *mu, delta* and *kappa* opioid receptors in the rat forebrain and midbrain. *Journal of Neuroscience, 7,* 2445-2464.

Maren, S. (2001). Neurobiology of Pavlovian fear conditioning. *Annual Review of Neuroscience,*

www.kci.go.kr

24, 897-931.

Mayer, D. J., & Liebeskind, J.C. (1974). Pain reduction by focal electrical stimulation of the brain: an anatomical and behavioral analysis. *Brain Research, 68,* 73-93.

McEchron, M. D., Bouwmeester, H., Tseng, W., Weiss, C., & Disterhoft, J. F. (1998). Hippocampectomy disrupts auditory trace fear conditioning and contextual fear conditioning in the rat. *Hippocampus, 8,* 638-646.

McGaraughty, S., Farr, D.A., & Heinricher, M.M. (2004). Lesions of the periaqueductal gray disrupt input to the rostral ventromedial medulla following microinjections of morphine into the medial or basolateral nuclei of the amygdala, *Brain Research, 1009,* 223-227.

Moreau, J-L., & Fields, H. (1986). Evidence for GABA involvement in midbrain control of medullary neurons that modulate nociceptive transmission. *Brain Research, 397,* 37-46.

Morgan, M. M., Gold, M. S., Liebeskind, J. C., & Stein, C. (1991). Periaqueductal gray stimulation produces a spinally mediated, opioid antinociception for the inflamed hindpaw of the rat. *Brain Research, 545,* 17-23.

Nader, K., LeDoux, J. E. (1999). Inhibition of the mesoamygdala dopaminergic pathway impairs the retrieval of conditioned fear associations. *Behavioral Neuroscience, 113,* 891-901.

Niteckam L., & Frotsch, M. (1988). Organization and synaptic interconnections of GABAergic and cholinergic elements in the rat amygdaloid nuclei: Single and double-immunolabelling studies. *The Journal of Comparative Neurology, 279*, 470-488.

Nose, I., Higashi, H., Inokuchi, H, & Nishi, S. (1991). Synaptic responses of guinea pig and rat central amygdala neurons in vitro. *Journal of Neurophysiology, 65*(5), 1227-1241.

Oliveira, M. A. & Prado, W. A. (1998). Antinociception induced by stimulating amygdaloid nuclei in rats: changes produced by systemically administered antagonists. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research, 31,* 681-690.

Oliveira, M. A., & Prado, W. A. (2001). Role of PAG in the antinociception evoked from the medial or central amygdala in rats. *Brain Research Bulletin, 54*(1), 55-63.

Pan, Z. Z (1998). *Mu*-opposing actions of the *kappa*-opioid receptor. *Trends in Pharmacology and Sciences, 19,* 94-98.

Pan, Z.Z., Tershner, S.A., & Fields, H.L. (1997). Cellular mechanism for anti-analgesic action of agonists of the *kappa*-opioid receptor. *Nature, 389,* 382-385.

Pare, D., & Smith, Y. (1993). The intercalated cell masses project to the central and medial nuclei of the amygdala in cats. *Neuroscience, 57,* 1077-1090.

Phillis, J. W., Kirkpatrick, J. R., & Said, S. I. (1978). Vasoactive intestinal peptide excitation of central neurons. *Canadian Journal of Physiology & Pharmacology, 56,* 337-340.

Poore, L. H., & Helmstetter, F. J. (1994). Forebrain modulation of nociceptive reflex:

www.kci.go.kr

Effects of GABA antagonists in the amygdala. *Society for Neuroscience Abstracts, 20,* 767.

Rainie, D. G., Asprodini, E. K., & Shinnick-Gallagher, P. (1991). Excitatory transmission in the basolateral amygdla. *Journal of Neurophysiology, 66*(3), 986-998.

Reichling, D. B., Kwiat, G. C., & Basbaum, A.I. (1988). Anatomy, physiology and pharmacology of the periaqueductal gray contribution to antinociceptive controls. *Progress in Brain Research, 77,* 31-46.

Rizvi, T. A., Ennis, M., Behbehani, M. M., & Shipley, M. T. (1991). Connections between the central nucleus of the amygdala and the midbrain periaqueductal gray: Topography and reciprocity. *The Journal of Comparative Neurology, 303***,** 121-131.

Roberts, G. W., & Woodhams, P. L., Polak, J. M., & Crow, T. L. (1982). Distribution of neuropeptides in the limbic system of the rat: The amygdaloid complex. *Neuroscience,* 7,(1), 99-131.

Rogan, M. T., Staubli, U. V., & LeDoux J. E., (1997). AMPA receptor facilitation accelerates fear learning without altering the level of conditioned fear acquired. *Journal of Neuroscience, 17*, 5928-5935.

Rudy, J. W. (1996). Scopolamine administered before and after training impairs both contextual and auditory-cue fear conditioning. *Neurobiology of Learning and Memory 65,* 73-81.

Savander,V., Go, C.-G., LeDoux, J. E. & Pitkanen, A. (1995). Intrinsic connections of the rat amygdaloid complex: Projections originating in the basal nucleus. *The Journal of Comparative Neurology, 361,* 345-368.

Seo, D.-O., Pang, M.-H., Shin, M.-S., Kim, H.-T., & Choi, J.-S. (2008). Hippocampal NMDA receptors are necessary for auditory trace fear conditioning measured with conditioned hypoalgesia in rats. *Behavioral Brain Research (in press)*.

Shin, M.-S. (2002). Neuropeptide circuitry of the amygdala related to antinociception. *Dissertation* for Ph.D. at University of Wisconsin-Milwaukee.

Shin, M.-S. (2005). Vasoactive intestinal peptide in the amygdala inhibits tail flick reflexes in rats. *Brain Research, 1040,* 197-201.

Shin, M.-S., & Helmstetter, F. J. (1998). Effects of selective down-regulation of *mu* receptors in the basolateral amygdala with antisense oligonucleotides on antinociception. *Society for Neuroscience Abstracts, 24,* 447.1.

Shin, M.-S., & Helmstetter, F. J. (1999). Modulation of the analgesic effects of *mu* agonists by acute or chronic manipulation of *kappa* opioid receptors in the basolateral amygdala. *Society for Neuroscience Abstracts, 25,* 669.15.

Shin, M.-S, & Helmstetter, F. J. (2000). Pretreatment of the central, but not the basolateral, amygdala with muscimol blocks induction of *mu*-related antinociception following application of DAMGO. *Society for Neuroscience Abstracts, 26,* 244.12.

Shin, M.-S., & Helmstetter, F. J. (2001). Vasoactive intestinal peptide interactions with *mu* opioids in the basolateral amygdala during

www.kci.go.kr

antinociception. *Society for Neuroscience Abstracts, 27,* 509.16.

Shin, M.-S., & Helmstetter, F. J. (2005). Antinociception following application of DAMGO to the basolateral amygdala results from a direct interaction of DAMGO with *Mu* opioid receptors in the amygdala. *Brain Research, 1064,* 56-65.

Shiosaka, S., Sakanaka, M., Inagaki, S., Senba, E., Hara, Y., Takatsuki, K., Takagim H., Kawai, Y., & Tohyama, M. (1983). Putative neurotransmitters in the amygdaloid complex with special reference to peptidergic pathways. In P.C. Emson (Ed.), *Chemical Neuroanatomy*, Raven, New York, pp.359-389.

Smith, B. S., & Millhouse, O. E. (1985). The connections between the basolateral and central amygdaloid nuclei. *Neuroscience letters, 56,* 307-309.

Sugita, S., & North, R. A. (1993). Opioid actions on neurons of rat lateral amygdala in vitro. *Brain Research, 612,* 151-155.

Tempel, A., & Zukin, R. S. (1987). Neuroanatomical patterns of the *mu, delta,* and *kappa* opioid receptors of rat brain as determined by quantitative in vitro autoradiography. *Proceedings of the National Academy of Sciences, 84,* 4308-4312.

Tershiner, S. A., & Helmstetter, F. J. (2000). Antinociception produced by *mu* opioid receptor activation in the amygdala is partly dependent on activation of *mu* opioid and neurotensin receptors in the ventral periaqueductal gray. *Brain Research, 865*(1), 17-26.

Walker, D. L., & Davis M. (1997). Double dissociation between the involvement of the bed nucleus of the stria terminalis and the central nucleus of the amygdala in startle increases produced by conditioned versus unconditioned fear. *Journal of Neuroscience, 17,* 9375-9383.

Wang, C., Li, Q., Wilson, W. A. & Moore, S. D. (2001). Identification of physiological association between the lateral and central amygdala nuclei. *Society for Neuroscience Abstracts, 27,* 177.15.

Young, R.F., & Chambi, I. (1987). Pain relief by electrical stimulation of the periaqueductal and periventricular gray matter. *Journal of Neurosurgery, 66,* 364-371.

Young, W.S., & Kuhar, M.J. (1981). Neurotensin receptor localization by light microscopic autoradiography in rat brain. *Brain Research, 206,* 273-285.

1 차원고접수 : 2008. 5. 19
최종게재결정 : 2008. 6. 19

www.kci.go.kr

한국심리학회지 : 실험
The Korean Journal of Experimental Psychology
2008, Vol. 20, No. 2, 73-94

Review on Amygdala-brainstem Neural Circuitry of Antinociception

Maeng-Sik Shin

Faculty of General Education, Chung-Ang University

Exposure of organisms to a threatening environment often reduces their pain sensitivity to peripheral nociceptive stimulation. The present review was processed based on a considerable amount of existing neurobiological/psychological evidence to provide a comprehensive understanding of the amygdala-brainstem neural mechanisms of the stress-induced antinociception. Brainstem areas including the PAG and the RVM are critical for descending antinociception. The amygdala is neuroanatomically and functionally connected to these brainstem areas. Stimulation of the amygdala cells following presentation of fear-inducing stimuli to organisms activates the descending antinociceptive system of the brainstem, leading to inhibition of pain. Antinociception is now believed to arise from interactions between opioid and non-opioid synapses in this brain circuitry. Notably, the activity of an antinociceptive cell in this brain circuitry is suggested to be determined by a fine balance, or neural integration between excitatory (i.e., glutamatergic, neurotensinergic, or VIPergic) input and *mu*-opioid regulated inhibitory (i.e., GABAergic) input onto this cell. The author further discussed some implications of recent observations on amygdala antinociceptive mechanisms, via reflecting them onto findings from studies on other fear responses including *freezing* in the rodent.

Key words : fear, antinociception, amygdala, brainstem, non-opioid, neural circuitry.

www.kci.go.kr