

항유해 작용과 관련된 편도체의 신경회로 개관: 아편계와 카나비노이드계의 작용 원리에 관하여*

신 맹 식†

중앙대학교 교양학부

스트레스 환경에 직면하는 유기체는 흔히 통각에 대한 민감성의 감소를 포함하여 여러 양상의 공포반응을 나타낸다. 항유해 작용을 담당하는 주요 뇌 부위는 중뇌수도주변회백질, 연수 및 편도체를 포함하는, 이른바, 편도체-뇌간 회로이다. 부정 정서와 관련된 정보를 처리하는 편도체 내의 항유해 작용 메커니즘과 관련하여, 선행 리뷰에서 본저자는 주로 아편계를 바탕으로 하는 신경회로를 중심으로 논의를 전개하였다. 하지만, 최근의 많은 연구 자료들은 유기체가 위협적인 환경에 노출될 때 편도체를 포함한 항유해계에서 내인성 카나비노이드도 분비되어 통각을 감소시키는 데에 중요함을 강조하고 있다. 이에, 현행의 리뷰는 이런 최근의 경향을 반영하여 더 포괄적인 설명력을 가진 신경 모델을 제시하기 위하여 진행되었다. 본 리뷰의 주요 내용은, 먼저, 편도체의 항유해 작용과 관련하여, 중심핵(CeA) 내의 투사뉴런의 활성화가 항유해 효과의 발생에 결정적인데, 이 뉴런의 활동성은 기저외측핵군(BLA)으로부터 주어지는 억제성 입력과 흥분성 입력 간의 신경통합에 의해 결정된다는 것이다. 또한, 억제성 입력에 대한 조절은 BLA에서 분비되는 아편물질이, 그리고 흥분성 입력에 대한 조절은 BLA에서 분비되는 카나비노이드가 담당한다고 보고 있다. 새로 제안된 신경모델은 편도체의 항유해 작용과 관련하여 아편물질과 카나비노이드가 보이는 기능적 유사성과, 양자 간의 상승작용 및 상호작용 등을 포괄하여 설명할 수 있는 틀을 제공한다.

주제어 : 항유해 작용, 통각 조절, 편도체, 카나비노이드, 아편물질, 신경회로

* 세심한 코멘트를 주신 심사위원들께 심심한 감사를 드린다.

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

위협적인 스트레스 상황을 직면하는 유기체는 흔히 통각(algesia) 민감성의 감소, 동결반응(freezing)의 증가, 심맥박동 및 혈압의 증가, 스트레스 호르몬의 분비 등 행동적, 자율신경적 그리고 내분비적 반응으로 표현되는 공포반응(fear response)을 보인다(서동오, 이연경과 최준식, 2006; 신맹식, 2008; Carlson, 2002). 이들 반응 중에서, 공포의 행동적 표현에 주로 초점을 맞춰온 많은 신경심리학적 연구들의 한 분과는 위협적인 상황에서 말초에 가해지는 유해자극에 대한 민감성의 감소를 공포반응의 중요한 지표로 삼아왔다. 말초에 가해지는 유해자극을 억제하기 위해서 뇌로부터 항유해 신호가 척수(spinal cord) 수준까지 도달해야 하는데 이와 관련된 신경회로를 하행성 항유해계(descending antinociceptive system; 또는 통각조절계)라 일컫는다. 전통적인 개념으로서의 뇌의 항유해계의 주요 구성회로에는 중뇌수두 주변회백질(periaqueductal gray matter, PAG)과 문복내측 연수(rostral ventromedial medulla, RVM) 등의 뇌간(brainstem) 영역이 포함된다. 한편, 공포반응을 포함한 부적 정서 반응을 주로 담당하는 편도체(amygdala)가 뇌간의 항유해 작용에 관여한다는 수많은 신경심리학적 증거를 들어 최근의 학자들은 하행성 통각조절을 담당하는 뇌회로에 편도체를 포함시키기도 한다(신맹식, 2008; Helmstetter et al., 1998; McGaraughty, Farr & Heinricher, 2004).

최근에 본저자는 과거 수십 년 동안 축적되어온 뇌의 항유해 작용과 관련된 연구 결과물들을 중심으로 편도체-뇌간의 항유해 작용에 관한 신경모델을 제시했다(신맹식, 2008). 이 모델은 항유해 작용과 관련된 현존의 다양한

자료들에 대해 하나의 통합적인 해석의 방향을 제시해준다. 특히, 신경통합의 원리¹⁾에 토대를 두고 있는 편도체 내의 신경회로는 위협적인 환경으로부터 발생하는 스트레스가 항유해 효과로 어떻게 전환되는가에 대하여 구체적인 작동 원리를 설명해준다. 하지만 이 모델은 요즘의 신경심리학자들에게 새롭게 많은 관심을 집중시키고 있는 카나비노이드(cannabinoid)와 같은 비아편물질이 편도체 내에서 담당하는 항유해 작용을 충분히 반영하지 못하고 있다는 측면이 있다. 이에 본저자는 현행의 논의를 통하여 카나비노이드의 작용이 포함된 더 포괄적인 편도체의 항유해 작용 모델을 제시하고자 한다.

이에 본리뷰에서는 먼저 편도체-뇌간의 항유해 뇌회로를 개관한 후에, 편도체 내의 구체적인 신경실체와 기능을 개관할 것이다. 특히, 항유해 작용과 관련하여 편도체 내의 카나비노이드계의 신경해부학적, 신경심리학적 특성들이 새롭게 집중 논의될 것이다.

하행성 항유해 작용을 담당하는 뇌간 회로

위에서 언급한 것 같이, 위협적인 환경으로부터 발생하는 스트레스를 경험하고 있는 유기체는 흔히 통각자극에 대해 둔감해진다. 예를 들면, 천적, 큰 소리자극, 조건화된 백색소음 등과 같은 혐오자극에 노출된 쥐는 방사열 자극에 의해 유발되는 꼬리회피 반응(tail flick

1) 항유해 작용과 관련하여, 흥분성 입력과 억제성 입력 간의 신경통합은 PAG 또는 RVM 등 편도체 이외의 뇌영역에서도 관찰된다.

response) 또는 포르말린 주입에 의해 유발되는 발바닥 핥기 반응(paw-licking response)의 잠재기가 증가한다. 이런 항유해 효과(antinociception) 즉 통각감소 현상(hypoalgesia)은 흔히 뇌간의 하행성 항유해계를 활성화시킴으로써 얻어진다(신맹식, 2008; Basbaum & Fields, 1978, 1984). 이른 바 세 수준 모델에 따르면(신맹식(2008)의 리뷰 참조), PAG의 다수의 세포들은 축색을 RVM으로 보내며, 이어 RVM은 척수 후각(dorsal horn of the spinal cord)의 통각전달 뉴런으로 신경을 투사하고 있다. 사람 또는 동물을 대상으로 PAG 또는 RVM 세포를 전기적으로 또는 화학적으로 흥분시키면 척수 후각의 통각전달 뉴런의 활성이 억제되며, 말초에 가해지는 유해 자극에 대하여 이들 유기체의 통각 반응이 억제된다. 행동관찰로부터 얻어진 증거도 이를 지지한다. 예를 들면, 혐오적 조건자극을 제시받는 쥐는 방사열자극으로 유발된 꼬리회피 반응의 잠재기를 증가시키는데 이런 통각감소 현상은 사전에 PAG 또는 RVM을 손상할 때는 발생하지 않는다(Helmstetter & Bellgowan, 1994; Helmstetter & Tershner, 1994).

편도체와 뇌간을 연결하는 주요 항유해 작용 회로

편도체는 뇌간의 하행성 항유해계에 전뇌(forebrain)의 정보를 전달하는 데에 중요한 역할을 담당한다. 신경해부학적으로 그리고 기능적으로 편도체는 뇌간과 강하게 연결되어 있다. 즉, 편도체는 PAG에 강하게 신경투사를 하고 있다(Hopkins & Holstege, 1978; Rizvi et

al., 1991). 또한, 동물을 대상으로 편도체 내의 세포를 전기자극하거나 편도체 내로 아편 효능제 또는 흥분성 화학물질을 주입할 경우에 꼬리회피 반응과 발바닥 핥기 반응이 억제되며, 이런 항유해 작용은 PAG 또는 RVM을 사전 손상하거나 이들 영역 내의 세포들을 사전에 불활성화시킬 때는 차단된다(Kalivas et al., 1982; McGaraughty et al., 2004; Shin, 2005; Tershner & Helmstetter, 2000). 특히, 다양한 연구로부터 얻어진 많은 자료들은 편도체 중심핵(central nucleus of the amygdala, CeA)으로부터 복외측(ventrolateral) PAG로 투사하고 있는 뉴런들 중에서 흥분성인 뉴로텐신(neurotensin) 뉴런이 편도체-뇌간의 항유해 작용에 중요함을 제안한다. 예를 들면, 주로 CeA 내의 뉴로텐신 세포가 항유해 작용을 담당하는 복외측 PAG로 신경축색을 보내고 있으며(Gray & Magnuson, 1992; Roberts et al., 1982), 뉴로텐신 수용기가 이 PAG 영역에 높은 밀도로 분포하고 있다(Young & Kuhar, 1981). 또한 복외측 PAG 내의 뉴런에 뉴로텐신을 이온영동적으로(iontophoretically) 적용할 때 이 영역의 뉴런이 흥분되며(Behbehani & Pert, 1984; Li et al., 2001), PAG 내에 뉴로텐신을 적용하면 쥐에서 꼬리회피 또는 발바닥 핥기까지의 잠재기가 증가한다(Behbehani & Pert, 1984; Kalivas et al., 1982). 특히, 항유해 작용에서 뉴로텐신을 매개로 편도체가 PAG에 기능적으로 직접 연결되어 있음을 확인시켜주는 증거는 Tershner와 Helmstetter(2000)의 연구에서 찾을 수 있다. 즉, 그들의 연구에서 쥐에게 뉴로텐신 수용기 길항제를 복외측 PAG에 미리 처치하면 편도체 내로 아편 수용기 효능제인 [D-Ala²,

N-McPhe⁴, Gly-ol⁵]-enkephalin (DAMGO)을 주입함으로써 유발되는 꼬리회피 반응 잠재기의 증가가 방해되었다. 이런 일련의 증거들은 항유해 작용과 관련하여 편도체가 PAG에 강하게 연결되어 있음을, 특히 CeA에서 발원하는 흥분성인 뉴로텐신 뉴런이 PAG에 중요한 입력을 제공함을 시사한다.

편도체 내의 아편계 항유해 기제

편도체의 항유해 작용과 관련하여, 다수의 현존하는 자료들은 기저외측핵군(basolateral complex of the amygdala, BLA; De Olmos, Alheid & Beltramino, 1985) 내의 뮤 아편 시냅스(*mu* opioid synapse)가 결정적인 역할을 한다고 제안한다. 자기방사 기록 연구에 따르면, 편도체에서 뮤 아편 수용기의 밀도가 BLA에서 가장 높게 나타나고 있다(Atweh & Kuhar, 1977; Mansour et al., 1987). 약물학적, 행동학적 자료들은 편도체 내의 핵/영역들 중에서 BLA에 모르핀(morphine), DAMGO와 같은 뮤 아편 수용기에 선호적인 또는 선택적인 효능제를 투여할 때 통각 역치를 증가시키는 데에(즉, 통각 감소 현상을 유발하는 데에) 가장 효과적임을 보여주고 있다(Helmstetter et al., 1993; Helmstetter et al., 1995; McGaraughty et al., 2004). 이와 같은 항유해 효과는 BLA내의 뮤 수용기를 나트렉손(naltrexone; 비선택적인 아편 수용기 차단제), G-단백질 억제제(pertussis toxin), *beta*-funaltrexamin (*beta*-FNA; 뮤 아편 수용기 차단제) 등의 길항제로 사전에 차단하거나 안티센스 ODN(antisense oligodeoxynucleotide, ODN)을 적용하여 이 수용기의 유전자 표현

을 방해할 경우에는 발생하지 않는다(Shin et al., 2008; Shin & Helmstetter, 1998; Shin & Helmstetter, 2005). 반면에, BLA 내로 카파(U50,488H) 또는 델타([D-Pen², D-Pen⁵]-enkephalin, DPDPE) 수용기 효능제 등 뮤 수용기 이외의 아편 수용기 효능제를 적용할 경우에는 이런 항유해 효과가 유발되지 않는다(Helmstetter et al., 1995).

아편계 작용의 주목할 하나의 특징은 편도체를 포함하는 항유해계에서 아편물질 자체는 직접적으로 자신의 시냅스후 뉴런을 억제시키는 효과가 있음에도 불구하고 통각억제와 관련되는 투사뉴런을 흥분시킴으로써 통각감소를 발생시킨다는 것이다. 이런 아편물질의 역설적인 작용은 아편계와 투사뉴런 사이에 억제성 게재뉴런인 *gamma*-amino butyric acid (GABA) 뉴런을 개입시킴으로써 설명이 가능해진다. 실제로, 그림 1에 도시한 것과 같이, 편도체-뇌간 회로 내에서 국소적으로 투사뉴런에 연결하고 있는 GABA 뉴런 위에 뮤 아편 수용기가 위치하고 있다. 아편물질이 뮤 수용기를 자극하면 투사뉴런과 시냅스를 형성하고 있는 GABA 뉴런의 활동성이 억제되고 투사뉴런은 활성화되어 통각감소 현상이 유발된다(신맹식, 2008; Kalyuzhny & Wessendorf, 1998; Pan, 1998; Reichling et al., 1988).

편도체 내에서 BLA의 뮤 아편 수용기를 활성화할 때 발생하는 항유해 효과를 조절하는 데에 BLA 보다는 CeA의 GABA 시냅스가 중요함이 알려져 있다. 신경해부학 및 생리학적 자료들은 BLA에서 근원하는 GABA 뉴런이 국지적인 시냅스도 제공하지만 일부는 CeA로 축색을 투사하여 이곳의 투사뉴런의 활동성을

조절함을 보여주고 있다(Collins & Pare, 1999; Nitecka & Frotsch, 1988; Pare & Smith, 1993). 항유해 작용과 관련하여 한 가지 주목할 점은 GABA의 기능이 BLA와 CeA 간에 차별화되어 있다는 것이다. 쥐의 BLA 또는 CeA 각각에 GABA 수용기 길항제인 바이큐쿨린(bicuculline methiodide)을 사전에 주입하여 GABA 뉴런의 억제성 입력을 차단한 후에 방사열 꼬리회피 반응 잠재기를 측정하였는데, 이 길항제가 BLA에 주입될 때에는 쥐의 꼬리회피 반응 잠재기의 증가가 미약했지만 CeA로 주입될 때는 확연히 높은 수준의 꼬리회피 반응 잠재기가 산출되었다(Poore & Helmstetter, 1994). 동일한 실험실에서 수행된 다른 연구에서도 이와 유사한 결과가 얻어졌다. 즉, 쥐의 BLA 또는 CeA에 GABA 수용기 효능제인 뮤시몰(muscimol)을 사전주입하고 BLA 내로 뮤 수용기 효능제인 DAMGO를 주입한 후 방사열 꼬리회피 반응 잠재기를 측정하였는데, 뮤시몰이 CeA내로 사전에 주입될 때는 DAMGO에 의해 유발된 통각감소 효과가 차단되었지만 BLA 내로 사전에 주입될 경우는 이런 항유해 효과가 방해받지 않았다(Shin & Helmstetter, 2000). 이런 편도체 내의 차별적인 GABA의 효과는 다른 실험실에서 얻어진 결과와도 맥락을 같이 한다. 즉, 뮤 수용기 선택적인 모르핀을 말초적으로 동물에게 주입할 때 포르말린에 의해 유발된 발바닥 핏기 잠재기가 증가하는데, 사전에 BLA 또는 CeA에 뮤시몰을 주입할 경우에 CeA에 주입된 뮤시몰만이 이런 항유해 효과를 효과적으로 차단함을 관찰하였다(Manning, 1998).

앞에서 진행된 논의들을 바탕으로 편도체

내의 뮤 관련 항유해 작용 기제를 정리해보면, 아편물질이 BLA의 뮤 수용기를 자극할 때 CeA에서 GABA의 방출이 억제되어²⁾ CeA의 투사뉴런의 활성이 증가하게 된다. 이는 곧 PAG 내의 하행성 항유해 작용을 담당하는 투사뉴런을 자극하게 되므로 유기체는 통각 또는 유해 자극에 대한 민감성이 떨어지게 된다.

편도체 내의 흥분성 비아편계 항유해 회로

편도체-뇌간의 항유해 작용에 관한 지금까지의 논의는 전통적으로 우리의 주목을 받아 온 아편계의 기체에 주안을 두었다. 한편, 통각조절과 관련되는 최근의 상당수의 문헌들은 아편물질 뿐만 아니라 글루타메이트(glutamate), 뉴로텐신(neurotensin), vasoactive intestinal peptide (VIP) 등 주요 흥분성 전달물질인 비아편물질도 편도체-뇌간의 항유해 작용에 관여하고 있음을 제안하고 있다. PAG, RVM 또는 편도체 내에 이들 흥분성 물질을 주입하면 해당 동물은 유해자극에 대하여 통각 역치의 증가를 보이는 반면에, 사전에 이들 영역 내에 해당 수용기의 길항제를 처치한 경우는 동일한 뇌 영역의 뉴런을 전기 자극하거나 각각의 해당 물질로 자극함으로써 발생하는 통각감소 효과가 저지된다(Behbehani & Pert, 1984; Bellgowan & Helmstetter, 1998; Fields et al, 1991; Shin, 2005).

특히, 최근의 몇몇 연구들은 편도체의 항유해 회로와 관련하여 CeA의 투사뉴런에 흥분성

2) 이는 BLA로부터 CeA로 투사하는 GABA 뉴런이 억제되기 때문에 CeA에서 나타나는 현상이다.

입력을 제공하는 유력한 하나의 신경회로를 BLA에서 시발하는 VIP 뉴런으로 제안하고 있다(신맹식, 2008; Shin, 2002; Shin, 2005). 이에 대한 지지 근거는 다음과 같다. 전뇌의 투사 뉴런에 VIP를 이온영동적으로 적용하면 해당 투사뉴런이 감분극되는데, 이는 뇌에서 VIP가 주로 흥분성 전달물질로 기능함을 시사한다(Dodd et al., 1979; Phillis et al., 1978). 신경해부학적 연구들은 BLA로부터 CeA로 투사하는 대표적인 뉴런들의 하나인 VIP 뉴런이 CeA로부터 PAG로 투사하는 뉴런과 시냅스를 형성하고 있음을 보고하고 있다(Gray, Cassell & Williams, 1982; Roberts et al., 1982). 그리고 행동약물학적으로는, 쥐에게 BLA 또는 CeA에 VIP를 주입하면 방사열 꼬리회피 반응 잠재기가 현저하게 증가하며 이런 통각감소 효과는 CeA 내의 VIP 수용기의 유전적 표현을 사전에 억제할 경우에는 발생되지 않음이 관찰된다(Shin, 2002; Shin, 2005; Shin & Helmstetter, 2001).

항유해 작용과 관련된 편도체 내의 억제성 시냅스와 흥분성 시냅스 간의 상호작용

편도체-뇌간의 항유해 작용과 관련된 여러 문헌들은 통각조절을 담당하는 투사뉴런의 활동성이 억제성 입력 또는 흥분성 입력에 의해 상호 독립적으로 결정되기보다는 억제성 입력과 흥분성 입력이 상호 의존적으로 시냅스후 전위를 통합해서 즉 신경통합의 원리에 의해 결정된다고 보고하고 있다. 그림 1에서 보는 것처럼, 편도체-뇌간 영역에서 항유해 작용과 관련된 투사뉴런 위로 억제성 뉴런과 흥분

성 뉴런이 시냅스를 형성한다. 최근에 본저자는 이 항유해 작용 모델에서 먼저 억제성인 GABA 뉴런에 위치하는 뮤 수용기를 아편물질이 자극하면 억제성 입력이 감소하고 투사 뉴런은 탈억제되어 흥분된다(당연히, 그 결과는 통각감소로 이어진다)고 제안했다(신맹식, 2008). 이런 현상은 신경통합의 결과로 억제성 입력보다는 흥분성 입력의 영향이 시냅스후 뉴런인 투사뉴런을 지배하기 때문에 발생한 것으로 해석된다. 물론 이런 항유해 효과는 흥분성 입력을 제공하는 뉴런을 직접 활성화시키거나 억제성 입력을 차단함으로써도 얻어진다.

편도체 내의 신경통합 과정을 조금 더 구체적으로 들여다보자. 그림 1은 뮤 관련의 아편계와 VIP성 비아편계 간의 상호작용에 의한 항유해 작용의 기제를 도시하고 있다. BLA에서 발원하는 GABA 뉴런 위에 뮤 아편 수용기가 있고, CeA 투사뉴런 위로 GABA 뉴런(억제성)과 VIP 뉴런(흥분성)이 시냅스를 형성하고 있다. 이 회로에서, 억제성인 아편물질이 BLA 내의 뮤 수용기를 자극하면 GABA 뉴런의 활동성이 감소하기 때문에 CeA의 투사뉴런으로의 흥분성인 VIP 입력이 우세하게 된다. 이는 곧 이 투사뉴런의 활동성을 증가시킴으로써(결국 PAG를 포함한 하행성 항유해계를 활성화시키므로) 해당 유기체는 통각민감성을 감소시키게 된다. 현존하는 약물학적, 행동학적 자료는 CeA 내의 GABA 수용기를 바이큐클린으로 차단하면(즉, 억제성 입력을 차단하면) 쥐가 방사열 자극의 제시로 인해 유발되는 꼬리회피 반응의 잠재기를 증가시킴(즉, 통각관련 반응을 감소시킴)을, 그리고 CeA 내의 VIP

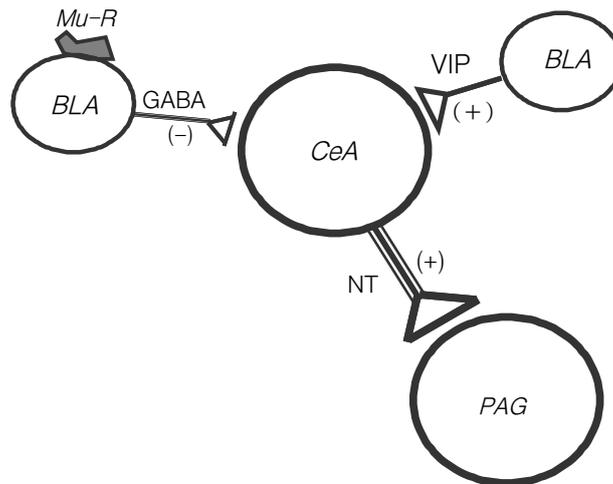


그림 1. 편도체의 항유해 작용 모델. CeA로부터 PAG로 투사하는 NT뉴런의 활성 수준은 BLA에 의해 제공되는 억제성 GABA입력과 흥분성 VIP입력 간의 신경통합에 의해 결정된다. 아편물질이 뮤 수용기를 자극하면 이 CeA 투사뉴런으로 억제성 입력이 감소하는 반면에 흥분성 시냅스 전달이 촉진될 것이므로 이 뉴런의 활성은 증가할 것이다. *Mu-R*: 뮤 아편수용기. *VIP*: vasoactive intestinal peptide. *NT*: neurotensin. (+): 흥분성 시냅스. (-): 억제성 시냅스. *신맹식(2008)으로부터 인용*.

수용기의 수를 유전적으로 감소시키면(즉, 흥분성 입력을 약화시키면) BLA 뉴런을 흥분시킬 때 얻어지는 항유해 효과가 발생하지 못함을 보여주고 있다(Poore & Helmstetter, 1994; Shin, 2002; Shin & Helmstetter, 2001). 더 나아가, CeA 내의 GABA 수용기를 뮤시물로 사전에 활성화시키면(즉, 억제성 입력을 증가시키면) BLA 내의 뮤 수용기를 아편물질(예, DAMGO)로 자극할 때 유발되는 항유해 효과의 발생이 차단되고, BLA 뉴런을 VIP로 자극할 때 유발되는 항유해 효과가 CeA 내의 VIP 수용기의 유전적 표현을 사전에 억제하면 저지된다(Shin, 2002; Shin, 2005; Shin & Helmstetter, 2001).

위와 같은 CeA 내의 신경통합을 바탕으로 최근에 본저자가 제안한 항유해 신경회로를

바탕으로 편도체 내에서의 아편계와 VIP성 비아편계 간의 상호작용 과정을 요약하면 다음과 같다(신맹식, 2008). BLA의 뮤 수용기 자극에 의해 CeA 투사뉴런이 탈억제되면 이 투사뉴런에 흥분성(즉, VIP성) 입력이 지배적이기 때문에³⁾ 항유해 효과가 발생한다(그림 1).

위에 소개한 신경모델은 CeA 투사뉴런에 대한 억제성과 흥분성 입력들 간의 신경통합의 원리를 토대로 편도체내의 전반적인 항유해 메커니즘을 잘 설명해준다. 하지만 이 모델에서 (뮤 아편 시냅스에 의한) 억제성 입력의 조절은 잘 설명하고 있는 반면에 흥분성 입력을 조절하는 세부 메커니즘에 대한 설명은 미흡하다. 이에 본저자는, 다음의 논의에서, 요즘

3) 이 항유해 효과는 CeA의 투사뉴런으로의 VIP 입력을 사전에 차단함으로써 방해를 받는다.

새롭게 관심을 집중시키고 있는 신경전달물질인 내인성 카나비노이드를 대상으로 편도체에서의 신경생리학적 특성 및 항유해 작용의 특성을 고찰함으로써 이 물질이 흥분성 입력을 조절하는 영향력 있는 실체인가를 알아보겠다.

카나비노이드와 관련된 신경해부학적, 생리학적 특성

최근에 수행된 다수의 연구들은 비아편물질인 내인성 카나비노이드가 뇌에서 가지는 기능에 대하여 새로운 관심을 제공해왔다. 신경생리학적으로, 중추에서 내인성 카나비노이드는 시냅스후 뉴런에서 합성된 후 분비되어 시냅스전 종말단추로 이동하여 여기에 위치하는 자신의 수용기에 작용하는 것으로 알려져 있다(Elphick & Egartova, 2001; Katona et al., 2001; Zhu & Lovinger, 2005). 카나비노이드가 뉴런의 활동성에 미치는 직접적인 효과는 ‘억제적’인데, 실제로, 카나비노이드가 자신의 수용기를 자극하면 해당 뉴런의 격발이 감소하여 신경전달물질의 분비가 억제된다(Elphick & Egartova, 2001; Hohmann et al., 1995; Katona et al., 2001). 다수의 신경생리학적, 행동약물학적 자료를 종합해 보면, 카나비노이드는 여러 측면에서 아편물질과 유사한 작용을 보인다. 예를 들면, 먼저, 카나비노이드는 통각억제, 진정효과(sedation), 보상효과(reward effect), 강경증(cataplexy), 체온감소(hypothermia), 운동억제(motor depression), 혈압감소(hypotension), 면역억제(immunosuppression)와 같은 특성들을 갖는다는 측면에서 아편물질의 작용과 유사하다(Manzanares et al., 1999; Massi et al., 2001).

또한 아편물질의 작용처럼, 카나비노이드가 Gi/Go 단백질과 결합하여 adenylyl cyclase의 활성을 억제하는 수용기를 사용하며, 전압의존적 Ca^{2+} 통로는 억제하고 K^{+} 의 이출은 촉진하는 작용을 하여 대상 뉴런의 기능을 억제한다는 점에서도 그렇다(Howlett, Blume & Dalton, 2010). 더 나아가, 카나비노이드와 아편물질 간의 이와 같은 유사성은 최소한 양자 간에 기능적 상호작용이 있을 가능성을 시사해주는 데, 실제로 여러 증거는 이런 추측을 지지해 준다. 예를 들면, 항유해 작용과 관련된 연구에서, 역치하 용량의 카나비노이드(즉, *delta* 9-tetrahydrocannabinol)와 아편물질(즉, 모르핀 또는 DAMGO)을 동시에 동물의 말초 또는 뇌에 주입할 때 시너지 작용에 의해 통각감소 현상이 발생하는데 이 항유해 효과는 카나비노이드 수용기 또는 아편 수용기 길항제에 의해 차단된다(Reche et al., 1996; Smith et al., 1998). 이외에 보상효과, 약물 자가 투여, 섭식 행동(feeding behavior) 등의 여러 분야의 연구에서도 카나비노이드와 아편물질 간의 기능적 상호작용이 관찰된다(Vigano, Rubino & Parolaro, 2005).

여기서 주의할 점은 이처럼 카나비노이드가 아편물질과 유사한 기능과 상호작용을 담당하지만 이들의 물질은 서로 독립적인 자신의 고유한 기제를 활성화시킴으로써 작용한다는 것이다. 아편물질은 시냅스전 뉴런에서 생성되는 반면에 카나비노이드는 시냅스후 뉴런에서 생성되며, 또한 중추에서 양자는 상호 독립적으로 자신의 수용기에 작용하는 것으로 알려져 있다(Elphick & Egartova, 2001; Hasanein et al., 2007; Vigano, Rubino & Parolaro, 2005). 이와 같이, 양자 간에 존재하는 분자생물학적인 차

별성은 카나비노이드와 아편계가 독립적인 신경해부학적 실체를 가지고 있다는 견해를 분명하게 지지해준다.

카나비노이드 수용기의 주요 타입으로는 CB1 수용기와 CB2 수용기가 있다. CB1 수용기는 중추 및 말초 신경계 내의 뉴런에 주로 표현되어 있는 반면에, CB2 수용기는 중추 및 말초 신경계에도 존재하지만 면역세포와 같은 비뉴런성 조직에 주로 위치하는 것으로 알려져 있다(Pertwee, 2001; Walker & Huang, 2002). 특히, 중추에서의 통각 정보의 처리 부위와 관련하여, CB1 수용기는 PAG, RVM, 편도체 등 하행성 항유해 작용을 담당하는 뇌 부위에 높은 밀도로 분포한다(Herkenham et al., 1991; Katona et al., 2001).

편도체 내의 카나비노이드의 항유해 작용

편도체에서, CB1 수용기는 BLA에 고밀도로 분포하고 있지만 다른 부위에는 그 밀도가 낮으며 특히 중심핵에는 이 수용기의 분포가 희박하다(Katona et al., 2001). 많은 CB1 수용기가 BLA 내의 GABA/cholecystokinin(CCK)성 뉴런의 종말단추에서 관찰되며, 이들 수용기를 CB1 효능제로 자극하면 GABA/CCK성 뉴런의 종말단추와 시냅스를 형성하고 있는 뉴런에서 억제성 시냅스후 전위(inhibitory postsynaptic potential, IPSP)의 발생이 억제되는 반면에 CB1 길항제로 이들 수용기를 차단하면 IPSP의 발생이 촉진된다(Katona et al., 2001; Zhu & Lovinger, 2005). 따라서 이들 신경해부학적, 생리학적 자료는 BLA에서 분비되는 내인성 카

나비노이드가 주로 GABA 또는 CCK를 포함한 억제성 신경전달물질의 국지적인 방출을 억제함을 시사한다.

최근에 수행된 다수의 행동약물학적 연구들은 편도체 내의 CB1 수용기를 활성화할 때 동물의 통각 민감성이 감소함을 보여 왔다. 예를 들면, CB1 수용기 효능제인 WIN 55,212-2를 BLA로 미세주입하면 쥐에서 방사열 꼬리 회피 반응의 잠재기가 증가하고 포르말린에 의해 유발된 발바닥 핏기를 포함한 통각관련 행동이 감소했다(Connell et al., 2006; Hasanein et al., 2007). 또한 동물을 대상으로 스트레스를 가할 경우에 통각감소 현상이 나타나는데 이런 항유해 효과는 BLA에 CB1 수용기 길항제를 사전에 투여하면 차단된다. 구체적인 예로, 발바닥에 전기 충격을 지속적으로 제시하고 방사열 꼬리회피 반응의 잠재기를 측정하면 쥐는 꼬리회피까지의 잠재기가 증가하지만, 전기충격의 제시 전에 CB1 수용기 차단제인 SR141716A를 BLA 내로 주입 받은 동물은 이런 통각감소의 발생을 억제하였다(Connell et al., 2006; Hohmann et al., 2005).

최근의 몇몇 증거들은 편도체내의 항유해 작용에서 아편물질과 카나비노이드가 상호작용을 하고 있음을 제안하고 있다. 예를 들면, 전기충격과 연합된 맥락자극(context stimulus)을 쥐에게 제시하면 유해자극(즉, 발바닥에 포르말린의 주입)에 대한 통각역치가 증가함과 동시에, 공포 학습과 관련하여 시냅스 가소성에 관여하는 일종의 효소인 extracellular signal-regulated kinase(ERK)의 표현이 편도체에서 증가한다(Butler et al., 2008; Cannich et al., 2004). 그런데, 이 항유해 및 ERK의 증가 효

과는 아편 수용기 차단제인 날록손(naloxone)을 주입하거나 카나비노이드 수용기 차단제(즉, SR141716A 또는 SR144528)의 주입 또는 이 수용기의 유전적 제거에 의해 억제된다(Butler et al., 2008; Cannich et al., 2004).

더 나아가, CeA에서 방출되는 GABA에 의해 카나비노이드의 항유해 작용이 조절됨이 편도체 대상의 행동약리학적 연구에서 관찰된다. 예를 들면, WIN 55,212-2를 정맥을 통하여 말초적으로 적용할 때 쥐는 방사열 꼬리회피 반응의 잠재기 및 포르말린에 의한 발바닥 핏기 잠재기가 증가하였는데, 이런 카나비노이드와 관련된 항유해 효과는 GABA 수용기 효능제인 뮤시몰을 CeA에 사전에 적용할 때는 차단되었지만 BLA로 적용할 경우에는 이런 차단 효과가 관찰되지 못했다(Manning, Martin & Meng, 2003). 편도체 내 주입만을 도입한 우리의 최근의 예비연구(pilot study)에서도 이와 유사한 자료가 얻어졌다. 즉, WIN 55,212-2를 BLA 내로 미세적용하기 전에 뮤시몰을 CeA 또는 BLA로 주입하면 CeA로 주입한 뮤시몰은 이 카나비노이드 관련 통각감소 현상을 효과적으로 억제했지만 BLA로 주입한 뮤시몰은 이런 억제 작용을 산출하지 못했다(Shin & Helmstetter, unpublished data). 이들 관찰은 뮤 아편 시냅스의 활성화 증가로 발생하는 통각 감소를 조절하는 편도체 내의 GABA 시냅스의 작용을 보고하는 선행연구들과도 일치한다. 즉, 뮤 아편 수용기 효능제인 모르핀 또는 DAMGO를 말초적으로나 BLA 내로 주입할 경우에 항유해 효과가 발생했으며, 이 효과는 CeA로 사전 주입된 뮤시몰에 의해 차단되었지만 BLA 내로 주입된 뮤시몰에 의해서는 억제

되지 않았다(Manning, 1998; Shin & Helmstetter, 2000).

위의 자료들을 종합하면, 편도체의 항유해 작용에 뮤 아편물질 뿐만 아니라 비아편물질인 카나비노이드도 중요한 역할을 담당함을 알 수 있다. 또한 편도체 내의 뮤 아편물질과 카나비노이드가 상호작용하여 항유해 효과를 산출한다고 믿어지는데 CeA 내의 GABA 시냅스가 이런 작용에 중요한 인터페이스(interface)를 제공하는 것 같다.

편도체 항유해 작용에 관한 새로운 신경모델의 제안

이제 본저자는 위에서 논의된 카나비노이드의 특성을 반영하여 선행의 모델보다 더 포괄적인 편도체의 항유해 작용 모델을 아래의 그림 2와 같이 제안한다. 이 새로운 모델에서 항유해 작용의 메카니즘은 이렇다. 환경적인 위협에 직면한 유기체는 편도체의 CeA 투사뉴런을 활성화시키며 이는 곧 뇌간의 하행성 항유해계를 활성화시킨다. 결과적으로 해당 유기체는 말초적으로 주어지는 유해자극에 대한 통각 민감성을 감소시키는 일종의 공포반응을 표현하게 된다. 이와 같은 항유해 작용은 공포 상황 아래에서 편도체 내에서 동시에 분비되는 뮤 아편물질과 카나비노이드가 각자 자신의 수용기를 자극함으로써 개시된다고 믿어진다. 구체적으로 기술하면, 외부 환경으로부터 들어온 공포자극의 정보가 유기체의 BLA에 도달하면 이곳에서 엔케팔린(enkephaline)과 같은 내인성 아편물질(endogenous opioids)이 분비된 후 뮤 아편 수용기를 자극하게 된다

(Zubieta et al., 2001). 그러면 CeA로 투사하고 있는 GABA 뉴런의 활동성이 감소하게 될 것이므로 CeA의 투사뉴런(즉, PAG로 투사하는 뉴로텐신 뉴런)은 탈억제 상태(disinhibition)가 되어 활성이 증가할 것이다. 한편, 아편물질의 분비와 동시에, 스트레스로 인해 BLA내에서 내인성 카나비노이드(endocannabinoids)가 분비 되는데(Connell et al., 2006), 이 물질은 CB1 수용기를 자극함으로써 국지적인 GABA/CCK 뉴런 등으로 추정되는 억제성 뉴런으로부터의 신경전달물질의 분비를 억제하여 CeA로 투사하는 VIP와 같은 흥분성 뉴런의 활동성을 증가시킬 것이다. 이들 양 시스템으로부터의 입력되는 정보에 대한 신경통합이 CeA의 투사뉴

런(즉, 뉴로텐신 뉴런)에서 이뤄질 것이며 그 결과로 이 투사뉴런은 흥분성 즉 활동성이 증강될 것이다. (물론, CeA의 투사뉴런의 이런 흥분은 PAG의 항유해 세포를 활성화시킬 것이므로 해당 유기체는 유해 자극에 대하여 통각감소 현상을 유발할 것이다.)

본모델이 가지는 주요 특징은 다음과 같다. 과거 수십 년 동안 축적된 많은 수의 항유해 작용에 자료들은 스트레스 상황을 경험하는 유기체의 항유해 작용에 중추에서 분비되는 내인성 아편물질 뿐만 아니라 내인성 카나비노이드와 같은 비아편 물질도 관여함을 시사해 왔는데, 본저자의 이전 모델은 아편계의 작용만을 부각하여(또는 CeA로의 억제성 입력

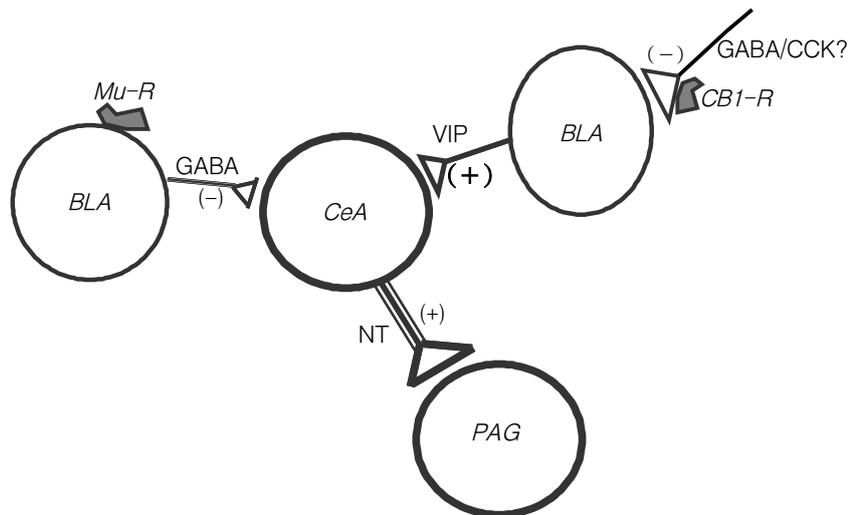


그림 2. 편도체의 항유해 작용에 관한 새 모델. 아편물질이 뮤 아편 수용기를 자극하면 GABA 뉴런의 활동성이 감소할 것이므로 CeA의 투사뉴런(NT 뉴런)은 탈억제되어 활성화될 것이다. 동시에, 카나비노이드가 CB1 수용기를 자극하여 억제성인 GABA/CCK 뉴런으로부터의 신경전달물질의 분비를 억제할 것이다. 그 결과로, 흥분성인 VIP 뉴런의 활동성이 증가할 것이다. 이들 억제성과 흥분성 입력에 대한 신경통합이 CeA의 투사뉴런에서 이뤄질 것이며 그 결과로 이 뉴런은 활동성이 증강되어 종국적으로는 통각에 대한 민감성을 감소시킬 것이다. *Mu-R*: 뮤 아편수용기. *CB1-R*: CB1 수용기. VIP: vasoactive intestinal peptide. GABA/CCK: GABA/cholecystinin. NT: neurotensin. (+): 흥분성 시냅스. (-): 억제성 시냅스.

에 대한 조절만을 고려하여) 편도체 내의 항유해 작용 기제에 대한 균형잡힌 시각을 제공하지 못한 것 같다. 반면에, 최근에 축적된 카나비노이드의 작용에 관한 다량의 증거를 바탕으로 보완된 현행의 새 모델은, 먼저, 편도체에서 항유해 작용에 결정적인 CcA 투사뉴런의 활동성에 관하여 억제성 입력에 대한 조절뿐만 아니라 흥분성 입력에 대한 조절도 중요함을 제안한다. 또한, 현재의 모델은 이들 입력들의 원천인 BLA에서 어떤 세밀한 분자생물학적인 기제가 이들의 작용을 돕는가를 알려주기 때문에 항유해 작용과 관련하여 BLA와 CcA 간의 세부적인 상호작용을 들여다보는데에 유용하다.

맺음말

본리뷰는 위협적인 환경에 직면하는 유기체가 보이는 항유해 작용에 대한 기제를 설명하고 있는 기존의 편도체의 신경모델을 보완하여 더 포괄적인 모델을 제시하기 위해서 진행되었다. 주지하는 바와 같이, 편도체내에서 항유해 작용에 핵심적인 CcA 투사뉴런의 활동성을 결정하는 요소들은 억제성과 흥분성 입력들이다. 기존의 모델은 억제성 입력에 대한 조절 요소(즉, 뮤 아편물질)는 잘 설명하고 있지만 흥분성 입력을 조절하는 요소에 관한 설명은 미흡하다. 이에 본리뷰에서는 이 흥분성 입력을 조절하는 요소를 찾는 일환으로써, 신경화학적으로 그리고 행동학적으로 기능이 아편물질과 유사한 카나비노이드의 다양한 특성들을 고찰하였다. 여러 지지 증거를 바탕으로 본리뷰에서는 이 흥분성 입력의 중요한 조절

요소의 하나를 카나비노이드로 정하였다.

결과적으로, 본모델은 편도체의 항유해 작용과 관련하여 아편계와 카나비노이드계 간에 존재하는 유사하면서도 다양한 신경해부학적 또는 기능적인 측면들을 설명해주는 하나의 포괄적인 신경모델의 성격을 띠고 있다. 즉, 본모델은 항유해 작용과 관련하여 양자가 보이는 기능적 유사성(예, 스트레스 상황 하에서 둘 다 분비가 증가하고, 뉴런을 직접 억제하며 통각의 민감성을 감소시키는 것)과, 양자 간의 시너지 작용(예, 역치하 용량의 각 효능제를 동시에 투여할 때 항유해 효과가 유발되는 것) 및 상호작용(예, 아편물질에 의한 뮤 수용기의 활성화 효과와 카나비노이드에 의한 CB1 수용기의 활성화 효과가 CcA의 투사 뉴런을 매개로 서로 통합되는 것) 모두를 포괄하여 설명할 수 있는 이점이 있다.

반면에, 본모델에 대하여 앞으로 보완해야 할 점도 있다. 항유해 작용과 관련하여 편도체내에서 카나비노이드가 VIP 뉴런의 활동성을 조절하는가에 대한 직접적인 연구는 더 필요하다. 하지만, 말초 수준에서 카나비노이드와 VIP 간의 상호작용(예로, 말초적으로 적용된 CB1 수용기 효능제가 VIP의 방출을 증가시키는 것)이 존재한다는 신경약물학적 증거와(Kurjak et al., 2008) 지금까지 거론된 카나비노이드와 VIP의 편도체에서의 중요한 공헌들을 고려할 때 본모델은 타당해 보인다.

참고문헌

서동오, 이연경, 최준식 (2006). 공포의 생성과 소멸: 파블로프 공포조건화의 뇌회로를 중

- 심으로. 한국심리학회지:실험, 18(1), 1-19.
- 신맹식 (2008). 뇌의 항유해작용 기체에 관한 개관: 편도체-뇌간 회로를 중심으로. 한국 심리학회지: 실험, 20(2), 73-94.
- 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.
- Butler, R. K., Rea, K., Lang, Y., Gavin, A. M., & Finn, D. P. (2008). Endocannabinoid-mediated enhancement of fear-conditioned analgesia in rats: opioid receptor dependency and molecular correlates. *Pain*, 140, 491-500.
- Cannich, A., Wotjak, C.T., Kamprath, K., Hermann, H., Lutz, B., & Marsicano, G. (2004). CB1 cannabinoid receptors modulate kinase and phosphatase activity during extinction of conditioned fear in mice. *Learning and Memory*, 11, 625-632.
- Carlson, N. R. (2002). *Foundations of Physiological Psychology (5th Ed.)*, pp. 355-395. Allyn and Bacon, MA: A Person Education Company.
- 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.
- De Olmos, J., Alheid, G.F., & Beltramino, C.A. (1985). Amygdala, in G. Paxinos (Eds.), *The rat nervous system: I. Forebrain and midbrain*, Academic Press, New York.
- 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.
- Fields, H. L., Heinricher, M. M., & Mason, P. (1991). Neurotransmitters in nociceptive modulatory circuits. *Annual Review of*

- Neuroscience*, 14, 219-245.
- Gray, T. S., Cassell, M. D., & Williams, T. H. (1982). Synaptology of three peptidergic neuron types in the central nucleus of the rat amygdala. *Peptides*, 3, 273-281.
- 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.
- 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.
- 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., & Tershner, 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, 104-118.
- Herkenham, M., Lynn, A.B., Johnson, M.R., Melvin, L.S., De Costa, B.R., & Rice, K.C. (1991). Characterization and lateralization of cannabinoid receptors in the rat brain: A quantitative in vitro autoradiographic study. *Journal of Neuroscience*, 11, 563-583.
- Hohmann, A. G., Martin, W. J., Tsou, K., & Walker, J. M. (1995). Inhibition of noxious stimulus-evoked activity of spinal cord dorsal horn neurons by the cannabinoid WIN 55, 212-2. *Life Sciences*, 56, 2111-2118.
- Hohmann, A. G., Suplita, R. L., Bolton, N. M., Neely, M. H., Fegley, D., Mangieri, R., Krey, J. F., Walker, M., Holmes, P.V., Crystal, J. D., Duranti, A., Tontini, A., Mor, M., Tarzia, G., & Piomelli, D. (2005). An endocannabinoid mechanism for stress-induced analgesia. *Nature*, 435, 1108-1112.
- Hopkins, D. A., & Holstege, G. (1978). Amygdaloid projections to the mesencephalon, pons and medulla oblongata in the cat. *Experimental Brain Research*, 32, 529-547.
- Howlett, A. C., Blume, L. C., & Dalton, G. D. (2010). CB1 cannabinoid receptors and their associated proteins. *Current Medicinal Chemistry*, 17(14), 1382-1393.
- 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.
- Katona, I., Rancz, E.A., Acsady, L., Ledent, C., Mackie, K., Hajos, N., & Freund, T.F. (2001). Distribution of CB1 cannabinoid receptors in the amygdala and their role in the control of GABAergic transmission. *The Journal of Neuroscience*, 21(23), 9506-9518.
- Kurjak M., Hamel A. M., Allescher H.D., Schucdzarra V., & Storr M. (2008). Differential stimulatory effects of cannabinoids on VIP release and NO synthase activity in synaptosomal fractions from rat ileum. *Neuropeptides*, 42(5-6), 623-632.
- 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.
- Manning, B. H. (1998). A lateralized deficit in morphine antinociception after unilateral inactivation of the central amygdala. *Journal of Neuroscience*, 18(22), 9453-70.
- 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 M. E., Akil H., & Watson S. J. (1987). Autoradiographic differentiation of *mu*, *delta* and *kappa* opioid receptors in the rat forebrain and midbrain. *Journal of Neuroscience*, 7, 2445-2464.
- Manzanares, J., Corchero, J., Romero, J., Fernandez-Ruiz, J. J., Ramos, A., Fuentes, J. A. (1999). Pharmacological and biochemical interaction between opioids and cannabinoids. *Trends in Pharmacological Sciences*, 20, 287-294.
- Massi, P. Vaccani, A., Romorini, S. & Parolaro, D. (2001). Comparative characterization in the rat of the interaction between cannabinoids and opiates for their immunosopressive and analgesic effects. *Journal of Neuroimmunology*, 117(1-2), 116-124.
- 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.
- 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.
- Pan, Z. Z (1998). *Mu*-opposing actions of the *kappa*-opioid receptor. *Trends in Pharmacology and Sciences*, 19, 94-98.

- 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.
- 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.
- Pertwee, R. G. (2001). Cannabinoid receptors and pain. *Progress in Neurobiology*, 63(5), 569-611.
- 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: Effects of GABA antagonists in the amygdala. *Society for Neuroscience Abstracts*, 20, 767.
- Reche, I., Fuentes J. A., & Ruiz-Gayo, M. (1996). Potentiation of delta 9-tetrahydrocannabinol-induced analgesia by morphine in mice: involvement of *mu*- and *kappa*-opioid receptors. *European Journal of Pharmacology*, 318(1), 11-16.
- 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.
- 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., Bailey, D. J., Hillard, C. J., & Helmstetter, F. J. (2008). Down regulating *mu* receptors in the basolateral complex of amygdala prevents antinociception in the rat. *The Korean Journal of Experimental Psychology*, 20(4), 285-301.
- 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. (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 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.
- Smith, F. L., Cichewicz, D., Martin, Z. L., & Welch, S. P. (1998). The enhancement of morphine antinociception in mice by delta 9-tetrahydrocannabinol. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 60(2), 559-566.
- Tershner, 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.
- Young, W. S., & Kuhar, M. J. (1981). Neurotensin receptor localization by light microscopic autoradiography in rat brain. *Brain Research*, 206, 273-285.
- Vigano, D. Rubino, T. R., & Parolaro, D. (2005). Molecular and cellular basis of cannabinoid and opioid interactions. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 81, 360-368.
- Walker, J. M., & Huang, S. M. (2002). Endocannabinoids in pain modulation. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 66(2-3), 235-242.
- Zhu, P. J. & Lovinger, D. M. (2005). Retrograde cannabinoid signaling in a postsynaptic neuron/synaptic bouton preparation from basolateral amygdala. *The Journal of Neuroscience*, 25(26), 6199-6207.
- Zubieta, J-K., Smith, Y. R., Bueller, J. A., Xu, Y., Kilbourn, M. R., Jewett, D.M., Meyer, C. R., Koeppe, R. A., Stohler, C.S. (2001). Regional *mu* opioid receptor regulation of sensory and affective dimensions of pain. *Science*, 293, 311-315.

1 차원고접수 : 2010. 8. 18

2 차원고접수 : 2010. 9. 18

최종게재결정 : 2010. 9. 25

Review on Amygdala Neural Circuitry of Antinociception: On Actions of Opioids and Endocannabinoids

Maeng-Sik Shin

Faculty of General Education, Chung-Ang University

Organisms encountering a threatening environment often express various fear responses including antinociception, or hypoalgesia. Main brain structures or regions responsible for antinociception are the PAG, the RVM and the amygdala that primarily compose the amygdala-brain stem circuitry. Regarding antinociceptive mechanisms of the amygdala that is important for processing negative emotional information, the author has previously suggested a potent neural model mainly focusing on actions by opioid systems. On the other hand, a considerable amount of recent empirical data have shown important contributions of endocannabinoids released in the antinociceptive system including the amygdala to controlling pain in organisms facing environmental stressors. Hence, the present review was processed to reflect this trend of neuropsychology and present a more comprehensive neural model. Important points of the present discussions are as follows. First, activation of neurons in the central nucleus of the amygdala (CeA) that project to the brain stem is the critical factor for producing antinociception from the amygdala, and the activity of the CeA cells is determined by a neural integration between inhibitory and excitatory inputs given from the basolateral complex of the amygdala (BLA). Second, these inhibitory and excitatory inputs are currently suggested to be regulated by opioids and endocannabinoids that are both released in the BLA under stress, respectively. Third, the present new neural model of amygdala antinociceptive actions gives comprehensive accounts for a variety of characteristics shared by opioids and endocannabinoids, such as functional similarities, synergistic actions and interactions.

Key words : antinociception, pain control, amygdala, (endo)cannabinoid, opioid, neural circuitry.