

## 한국재래산양 중뇌 중심회색질의 neurotensin 분포에 관한 면역조직화학적 연구

이인세 · 이흥식 · 이성준  
서울대학교 수의과대학 해부학교실  
(1993년 7월 20일 접수)

### Immunohistochemical localization of neurotensin in the midbrain periaqueductal gray of the Korean native goat

In-se Lee, Heungshik S. Lee, Seong-joon Yi  
Department of Anatomy, College of Veterinary Medicine, Seoul National University  
(Received Aug 20, 1993)

**Abstract** : The midbrain periaqueductal gray is a midline structure that encircles the mesencephalic aqueduct of midbrain and plays an important role in analgesia and modulation of nociceptive input to the central nervous system. It has been demonstrated that the periaqueductal gray contains several neuropeptides including neurotensin, which has been postulated antinociceptive effect to the periaqueductal gray.

The present study was performed to provide immunohistochemical localization of neurotensin of midbrain periaqueductal gray in the Korean native goat by using immunohistochemical method.

Neurotensin-like immunoreactive neurons were localized throughout the midbrain periaqueductal gray, although more immunoreactive neurons were present in the middle and caudal parts of periaqueductal gray than the rostral part.

Dense neurotensin-like immunoreactive neurons were much more numerous in the ventral lateral division of the mid- and caudal periaqueductal grays. Neurotensin-like immunoreactive neurons were much larger and more prominent near the external margin of the gray than in the juxta-aqueductal region.

Neurotensin-like immunoreactive fibers were observed as short processes extending from immunoreactive cells and some small immunoreactive puncta and varicose-like fibers were also seen.

**Key words** : Immunohistochemistry, Korean native goat, Neurotensin, Periaqueductal gray.

### 서 론

중뇌(midbrain)의 중심회색질(periaqueductal gray, P-AG)은 중뇌의 중뇌수도관(mesencephalic aqueduct)을 둘러싸는 구조로서 기타 뇌줄기(brain stem)의 구조와

함께 지각전도에 관여하는 중요한 부위로 알려져 있다.<sup>1-6</sup> 특히 PAG는 중추신경내로의 유해자극의 유입을 조절하는 중요한 기능을 갖고 있으며 PAG자극으로 유기된 무통각효과(analgesic effect)는 일부가 직접 척수로 투사되기도 하지만 대부분의 경우 교뇌(pons)와 연

\* 이 논문은 1992년도 한국과학재단 기초연구비에 의하여 수행되었음.

수(*medulla oblongata*)를 경유하는 이중연접 또는 다중연접의 통로에 의한다고 알려져 있다.<sup>1-3,7,8</sup> PAG는 시상하부, 대뇌피질, 변연계통 등으로부터 하행하는 수입섬유와 척수등쪽각 및 연수의 그물구성체(*reticular formation*)로부터 상행하는 수입섬유를 가지며 마찬가지로 이들 부위로 가는 수출섬유를 갖고 있는데 특히 교뇌의 솔기핵(*raphe nucleus*)과 주위의 그물핵에 대한 내림전도로는 *anti-nociception*에 관여하는 것으로 생각되고 있어 통각에 관한 연구 대상으로 많은 관심을 끌고 있다.<sup>5,6,9-14</sup>

PAG와 기타 부위와의 다양한 연접상태 및 기능은 신경세포체, 신경섬유 및 축삭종말에 함유된 신경전달물질 내지는 기타의 *neuropeptide* 등을 증명함으로써 밝혀지고 있는데 현재까지 *serotonin*, *neurotensin*, *enkephalin*, *substance P* 및 *somatostatin* 등이 PAG의 신경세포에 함유되어 있음이 보고되고 있다.<sup>3,15-18</sup>

*Neurotensin*은 소의 시상하부 추출물에서 처음 발견된 이래 위장관계통과 신경계통에도 다량 분포되고 있음이 밝혀진 *tridecapeptide*이다.<sup>19</sup> 중추신경계내에서 *neurotensin*은 신경전달물질의 기능을 갖는 것으로 생각되고 있으며 체온을 하강시키고 호르몬의 수준을 조절하며 *anti-nociception*을 유기하는 것으로 알려져 있다.<sup>5,6,20-23</sup> PAG를 직접적으로 자극할 경우 사람에서 무통증을 일으키며, 쥐와 원숭이 및 고양이에서 유효통각자극에 대한 반응을 억제 또는 감소시키는 것으로 보고되어 있는데<sup>24</sup> *neurotensin* 역시 PAG에 직접 주사할 경우 이와 유사한 *anti-nociceptive effect*를 갖는 것이 확인되고 있다.<sup>25</sup> 따라서 *neurotensin*은 중뇌의 PAG에 작용하여 유효통각자극에 대한 억제효과를 나타내고 있음이 증명되고 있다.

따라서 중뇌 중심회색질에 존재하는 *neurotensin*은 *somatostatin* 및 *serotonin* 등 기타의 신경전달물질과 함께 무통각 및 *anti-nociception*에 긴밀히 관계하며 이에 대한 작용기전을 밝히는데 있어서는 중심회색질에서 이들 물질의 분포상태를 규명하는 것이 필요하다.

중뇌 중심회색질에 관한 최근의 연구는 고도의 특이성을 가진 면역조직화학기법(*immunohistochemical method*)을 이용하여 중심회색질내에서 각종 신경물질 및 *neuropeptides* 등의 소재 및 분포상태와 함께 각 세포의 형태학적 구조에 대하여 많이 진행되고 있다. 연구대상 동물로는 주로 랫트가 이용되고 있으나<sup>7,21,23,25</sup> 고양이<sup>16,17,24</sup>, 토끼<sup>14</sup> 및 원숭이<sup>10</sup>에 대하여도 드물게 행해지고 있다.

그러나 새김질동물류를 대상으로 한 중추신경계의 연구는 극히 드문 편이며 특히 중뇌 중심회색질의 신경전

달물질 또는 *neuropeptide*의 소재나 분포상태에 관한 연구는 전무한 형편이다.

본 연구는 근래 새김질동물류를 대상으로 하는 각종 연구에 많이 사용되고 있는<sup>26-34</sup> 한국재산양을 대상으로 하여 중뇌의 중심회색질에서 *neurotensin*에 대한 면역반응세포의 구조 및 소재와 분포상태를 면역조직화학기법을 이용하여 규명함으로써 새김질동물류를 대상으로 하는 실험연구에 기초자료를 제공하고자 시행하였다.

## 재료 및 방법

**실험동물 및 조직처리** : 체중 15kg 내외의 한국재산양 수컷 6마리를 사용하였다.

실험동물을 Rompun(한국바이엘화학)으로 마취하고 *cannula*를 왼쪽총목동맥으로 삽입하여 방혈시킨 다음 오른쪽바깥목정맥을 절단한 상태에서 *saline*으로 관류 세척하였다. 계속하여 4% *paraformaldehyde*(in 0.1M phosphate buffer, pH 7.4)용액으로 관류 고정된 다음 두 개강을 열고 뇌를 적출하였다. 중뇌를 앞쪽부분, 가운데부분, 뒤쪽부분의 세부분으로 균등하게 절단한 다음 4℃의 동일 고정액에 하룻밤 동안 더 고정시켰다. 다음 날 *vibratome*을 이용하여 50 μm 두께의 관상절편을 제작한 다음 면역반응을 실시할 때까지 4℃의 phosphate buffered *saline*(PBS, pH 7.4)에 보관하였다.

**면역조직화학반응** : 면역조직화학반응은 streptavidin-biotin peroxidase complex 기법을 이용하여 부유염색법(*free-floating staining method*)에 의하여 실시하였으며 각 단계의 반응 후에는 PBS로 4~5회 충분히 세척하였다. 조직절편을 항체에 반응시키기 전에 조직 내에 존재하는 peroxidase를 제거하기 위하여 0.5% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> in methanol용액에 30분간 반응시켰으며 비특이적 반응을 방지하기 위하여 normal goat serum(DAKO, X501)에서 2시간 반응시켰다.

1차 항체는 rabbit anti-*neurotensin*(BioGenex, PU065-UP)을 사용하였으며 0.3% Triton-PBS 용액에 1 : 320으로 희석하여 4℃에서 48시간 반응시켰다. 2차항체는 biotinylated-goat anti-rabbit IgG(Zymed, USA)를 1 : 200으로 희석하여 4℃에서 24시간 반응시켰고 이어서 peroxidase conjugated streptavidin(Zymed, USA)을 1 : 200으로 희석하여 상온에서 2시간 반응시켰다.

면역반응이 끝난 조직은 0.009% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>가 함유된 0.005% DAB(3,3'-diaminobenzidine tetrachloride, Sigma) in Tris buffer(pH 7.4) 용액에서 10~15분간 발색시켰다.

발색반응이 나타난 조직절편을 gelatin-coated slide에

올려 건조시킨 다음 통상법에 따라 탈수, 투명화시킨 후 Canada balsam으로 봉입하였다.

**현미경관찰 및 분포도 작성** : 면역조직화학반응이 나타난 조직은 광학현미경하에서 반응세포의 소재, 형태, 분포상태, 반응정도 등을 관찰하고 동시에 필요한 부분은 사진촬영하였다.

중심회색질은 크게 4부분으로 구분하였으며 광학현미경 사진을 토대로 하여 각 부위별 neurotensin 반응세포에 대한 분포비율을 산출하여 분포도를 작성하였다.

4부분의 경계는 다음과 같이 설정하였다.

**등쪽부분(dorsal division)** : 양쪽의 중뇌수도관의 등쪽의측모서리와 PAG의 등쪽의측모서리를 잇는 선 사이의 부분

**배쪽부분(ventral division)** : 중뇌수도관 아래쪽의 등쪽솔기핵(dorsal raphe nucleus)과 등쪽피개핵(dorsal tegmental nucleus)을 포함하는 부분

**등쪽의측부분(dorsal lateral division)** : 중뇌수도관 바깥쪽가장자리와 PAG의 외측모서리를 잇는 선과 등쪽부분과의 경계선 사이의 부분

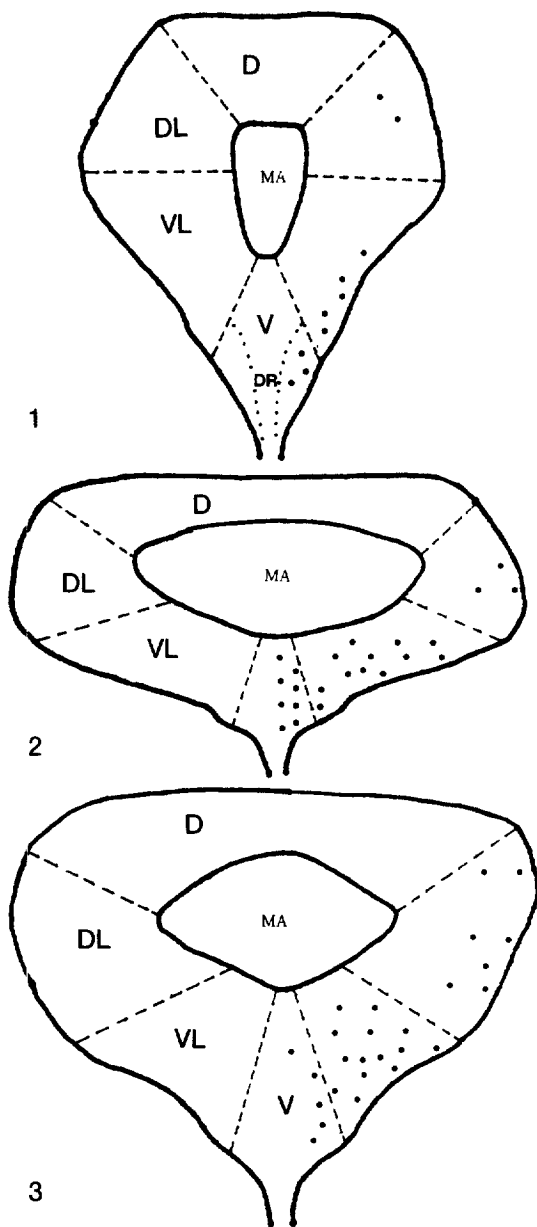
**배쪽의측부분(ventral lateral division)** : 등쪽의측부분과 배쪽부분 사이의 부분

## 결 과

한구재래산양의 중뇌 중심회색질(periaqueductal gray, PAG)에서 neurotensin면역반응(neurotensin-like immunoreactivity)은 PAG의 전 길이에 걸쳐 나타났다. 그러나 면역반응물질의 출현빈도 및 반응성은 부위에 따라 차이가 있어서 PAG의 앞쪽부위(rostral PAG)에 비하여 중간(mid-PAG) 및 뒤쪽부위(caudal PAG)에서 보다 많은 neurotensin 면역반응이 관찰되었다. 부위별 neurotensin면역반응물질의 분포도 PAG의 각 단면상에서 차이가 많아서 등쪽부분보다는 배쪽 1/2부분에서 다수의 면역반응세포가 관찰되었다(Text-Fig 1, Fig 1~8).

**Neurotensin 면역반응신경세포의 분포** : Neurotensin 면역반응신경세포(Nt반응세포)는 대체로 강한 면역반응을 보인 것과 다소 중등도의 면역반응을 보인 것의 두 종류로 구분되었다.

Rostral PAG에서 Nt반응세포는 주로 등쪽의측부분, 배쪽의측부분 및 배쪽부분에 출현하였는데 대부분 면역반응이 중등도인 세포들이었다(Figs 1~3). Rostral PAG의 등쪽의측부분에서 Nt반응세포는 비교적 큰 세포로서 PAG의 바깥쪽모서리를 따라 하나 또는 두세개의 세포가 무리로 존재하였다(Fig 1). 배쪽부분의 경우 중뇌수도관 배쪽의 등쪽솔기 양쪽에 있는 등쪽피개핵(d-



**Text-Fig 1.** Diagrams of the midbrain periaqueductal gray(PAG) illustrating relative distribution of neurotensin-like immunoreactive neurons.

1. rostral PAG, 2. mid-PAG, 3. caudal PAG

D : dorsal division, DL : dorsal lateral division, DR : dorsal raphe, V : ventral division, VL : ventral lateral division, MA : mesencephalic aqueduct

rsal tegmental nucleus) 부위에 면역반응을 보인 세포가 다수 밀집하여 관찰되었다(Fig 3).

Mid-PAG의 경우, 등쪽 및 등쪽의측부분에서의 Nt반

용세포의 분포상태는 rostral PAG의 경우와 유사하였으나 배쪽의측부분 및 배쪽부분에서는 rostral PAG에 비하여 현저히 많은 Nt반응세포가 관찰되었다(Figs 4-6). 배쪽의측부분의 Nt반응세포는 아래쪽 1/2에 더 많이 존재하였고 세포의 장축은 대부분 중심회색질 바깥모서리의 방향과 평행으로 위치하였다. 세포의 크기는 15~50  $\mu$ m로 다양하였고 이들 중 일부의 세포는 정맥류양(varicose-like)의 긴 돌기를 갖는 두극신경원의 형태로 관찰되었다(Fig 5).

Caudal PAG에서 Nt반응세포는 mid-PAG에서와 유사하였다. 그러나 배쪽의측부분에서 Nt반응세포는 이 부분의 등쪽 1/2에서도 다수 존재하였으며(Fig 6) 배쪽 1/2에서 Nt반응세포는 PAG의 바깥가장자리에 가까울수록 세포의 수와 크기가 증가하였다. 이 부분의 Nt반응세포는 대부분 단원형 또는 방추형이었으며 짧은 돌기를 낸 세포도 다수 관찰되었다(Figs 6 and 7).

Caudal PAG의 배쪽부분에서 PAG의 바깥쪽 가장자리와 인접한 등쪽피개핵 부위에는 rostral 및 mid-PAG에 비하여 강한반응을 보인 Nt반응세포가 다수 존재하였다(Fig 8).

**Neurotensin 면역반응섬유의 분포** : Neurotensin 면역반응신경섬유(Nt반응섬유)의 분포상태는 극히 미약한 편이었으며 Nt반응세포로부터 뻗어나온 섬유도 대부분 짧게 관찰되었다(Figs 6~7). 이들 섬유는 주로 배쪽의 측부에 위치하는 Nt반응세포로부터 나온 것으로 간혹 정맥류양섬유(varicose-like fibers)의 형태를 보인 것도 관찰되었으며, Nt반응세포사이에서 미세한 점상의 반응물질(dot-like immunoreactive substance)도 관찰되었다(Fig 5).

## 고 찰

PAG내에서 신경전달물질, 신경조절물질 및 기타 기능을 갖는 각종 neuropeptide들은 신경세포체, 신경섬유 및 축삭종말 등에 존재하는데 이들의 PAG에서의 분포상태는 대체로 세가지의 유형으로 구분되어진다. Shipley et al<sup>21</sup>은 이 유형을 PAG의 내측부분(medial part)에 주로 분포하는 것과 주변부(peripheral part)에 분포하는 것 및 PAG 전체에 고루 분포하는 것의 세가지 형태로 분류하고 neurotensin, cholecystokinin, substance P 등은 내측부분에, somatostatin은 주변부에 다수 분포하는 반면 serotonin 및 히스타민성섬유들은 PAG내에서 비교적 균등한 상태로 분포한다고 하여 각종 물질의 분포가 PAG내에서 부위별로 차이가 있음을 보고하였다.

한국재산양의 경우에도 PAG내에서의 neurotensin의 분포상태가 부위에 따라 많은 차이를 보여서 전체적

으로 볼 때 rostral PAG에 비하여 mid-PAG 및 caudal PAG에서 보다 많은 Nt반응세포가 관찰되었는데 이러한 결과는 Jennes et al<sup>25</sup>, Beitz et al<sup>3</sup> 및 Shipley et al<sup>21</sup>이 쥐에서 보고한 바와 유사하였다. Shipley et al<sup>21</sup>은 P-PAG의 neurotensin 반응세포가 rostral PAG에 비하여 mid-PAG 및 caudal PAG에 현저히 많을 뿐만 아니라 반응정도도 높았다고 하였으며, PAG의 등쪽부분에 비하여 배쪽부분에서 더많은 반응물질이 존재한다고 하였다. 한국재산양의 경우에도 neurotensin 반응세포는 PAG의 전 길이에 걸쳐 배쪽부분 및 배쪽의측부분에서 현저히 많은 수가 관찰되었으며 이들 부분중에서도 특히 PAG의 바깥쪽 모서리에 가까울수록 다수의 큰 neurotensin 반응세포가 존재하였는데 이는 상기한 Jennes et al<sup>25</sup> 및 Beitz et al<sup>3</sup>의 보고와 유사한 결과였다. 그러나 Shipley et al<sup>21</sup>과 Behbehani et al<sup>23</sup>이 중뇌수도관에 인접한 PAG 내측부분에 다수의 neurotensin반응세포가 존재한다고 한 보고와는 달리 본 실험에서 내측부분이 주변부에 비하여 짙은 배경을 나타내긴 하였으나 neurotensin 반응세포는 극히 드물게 존재하였다.

Neurotensin 반응섬유의 PAG내 분포상태에 대하여 Behbehani et al<sup>23</sup>과 Shipley et al<sup>21</sup>은 쥐의 PAG에서 neurotensin 반응섬유는 뒤쪽 2/3의 PAG에 다량 존재하되 중뇌수도관에 인접한 내측부분과 배쪽의측부분에서 다수의 강한 반응물질이 관찰된다고 하였다. 특히 내측부분에서 neurotensin 반응섬유는 중뇌수도관으로부터 먼 외측부분에 비하여 6배 가량의 많은 반응섬유가 관찰된다고 하였다. 그러나 본 실험의 경우 전체적으로 neurotensin반응섬유의 분포상태는 미약한 편이었으며 rostral PAG에 비하여 mid-PAG 및 caudal PAG의 배쪽부분 및 배쪽의측부분에서 다수 관찰되었는데 이들 섬유는 주로 neurotensin반응세포로부터 나온 것이다. 이외에 섬유들로 생각되는 미세한 점상의 반응물질이 이들 세포 사이에서 관찰되었다. 그러나 중뇌수도관에 인접한 PAG내측부분에서 많은 수의 반응물질이 관찰되었다는 Shipley et al<sup>21</sup>의 보고와는 달리 내측부분에서 다른부위와 비교하여 현저히 많다고 생각되는 섬유성 반응물질은 관찰되지 않았다.

Neurotensin은 PAG에서 무통각증(analgesia)을 일으켜 유효통각자극에 대한 완화작용을 하는 것으로 알려져 있는데 Behbehani and Pert<sup>22</sup>, Behbehani et al<sup>23</sup>, Clineschmidt et al<sup>35</sup>은 neurotensin을 PAG에 국소주사하거나 또는 인접한 뇌실내로 주사했을 때 무통각증을 유발 시킴으로서 이 물질이 anti-nociceptive effect의 기능을 갖는다고 보고하였다. Shipley et al<sup>21</sup>은 PAG에서 neurotensin에 강하게 반응한 섬유들이 소재하는 부위는 Ha-

milton<sup>36</sup>과 Beitz<sup>4</sup>가 각각 고양이와 쥐를 대상으로 한 PAG의 세포구축학적연구에서 제시한 medial division에 해당하는 부위로서 이 부위의 신경세포체들은 기능적으로 무통각증에 중요하게 관여한다고 하였다. Shipler et al<sup>21</sup>은 PAG의 내측 및 배쪽의측부분은 multiple peptidergic systems로부터의 정보를 통합하는 부위라고 하였고, Beitz<sup>12</sup> 및 Beitz et al<sup>2,3</sup>은 PAG에서 투사되는 신경세포는 주로 주변부에 위치하며 이 중 일부신경세포는 내측부분을 향하여 가지돌기를 낸다고 하였다. Beitz<sup>12</sup>는 retrogradely-labeled method를 이용하여 PAG의 신경세포로부터 nucleus raphe magnus에 투사되는 neurotensin 섬유를 증명한 바 있다. Behbehani와 Pert<sup>22</sup>는 무통각에 관여하는 내림신경로 중 가장 중요한 곳은 PAG와 nucleus raphe magnus인데 neurotensin과 neurotensin receptor가 다량 함유된 PAG에서 무통각 현상이 활성화되고 이어서 nucleus raphe magnus을 통하여 척수 등쪽뿌에 전달되므로서 유헤통각 자극에 대한 억제 효과를 나타낸다고 하였다.

Williams와 Beitz<sup>5</sup>는 전자현미경관찰에서 PAG에서 나타난 neurotensin 반응물질의 거의 대부분은 축삭이거나 축삭종말이라고 하였으며 이 중 대부분의 축삭종말이 한개 이상의 가지돌기와 연결한다고 하였다. 그러나 많은 neurotensin반응 축삭종말 중 극히 일부만이 하위의 nucleus raphe magnus나 인접한 그물구성체로 투사되는 신경세포체와 연결하였다고 하였다.

이상의 보고에 비추어 볼 때 본 실험에서 관찰된 정맥류양 또는 점상의 반응물질은 대부분 축삭돌기 또는 축삭종말로 생각되며 특히 PAG의 배쪽정중부분 및 배쪽외측부분에 위치한 neurotensin 반응물질은 하위의 핵군으로 투사되는 신경세포체와 축삭돌로서 이들의 일부는 PAG, nucleus raphe magnus, 그물구성체 및 척수로 이어지는 무통각경로를 형성하는 것으로 생각된다. 그러나 기타의 많은 neurotensin반응신경원은 또다른 신경전달물질이 경유하는 내림신경로를 형성하는 것으로 사료된다.

또한 Beitz et al<sup>3</sup>은 PAG로부터 nucleus raphe magnus로 투사되는 신경원에는 neurotensin 이외에도 serotonin 및 somatostatin 등의 neuropeptide를 함유하고 있다고 하였으며 PAG에 존재하는 somatostatin반응세포의 일부는 동시에 neurotensin도 함유하고 있음을 보고하였다. 따라서 neurotensin이 PAG-nucleus raphe magnus system에서 유헤통각자극조절에 참여함에 있어 일부는 somatostatin과 긴밀하게 관계하는 것으로 생각된다.

한편 뇌조직의 면역반응성을 높이기 위하여 흔히 사용되고 있는 colchicine처리에 대하여 Williams와 Beitz<sup>6</sup>는 쥐에서 colchicine처리를 하지 않더라도 neurotensin에 대한 신경원의 면역반응은 분명히 관찰된다고 하였다. 본 실험에서 사용한 한국재산양의 경우도 colchicine처리를 하지 않았음에도 신경세포체와 섬유 모두에서 neurotensin에 강한 면역반응을 보인 점에 비추어 한국재산양에서 neurotensin에 대한 면역반응시험을 위하여 colchicine의 처리가 필수적인 전처리 조건이 되지는 않는 것으로 생각된다.

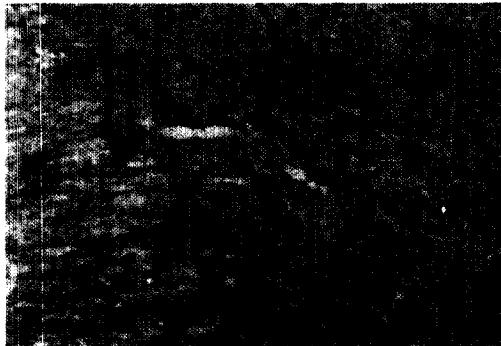
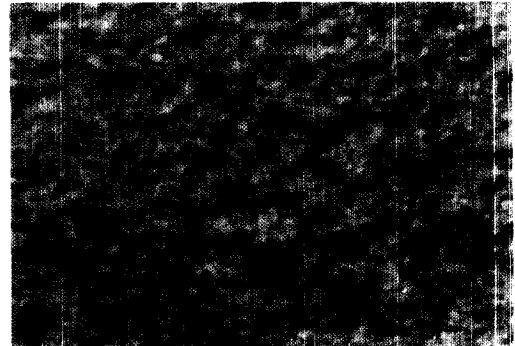
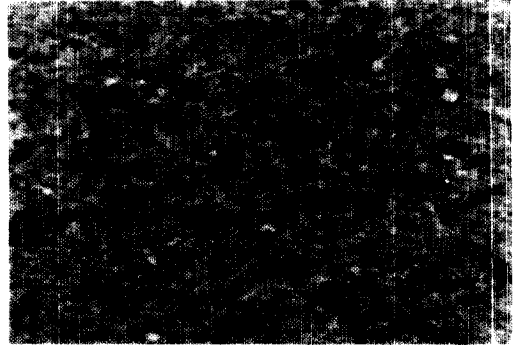
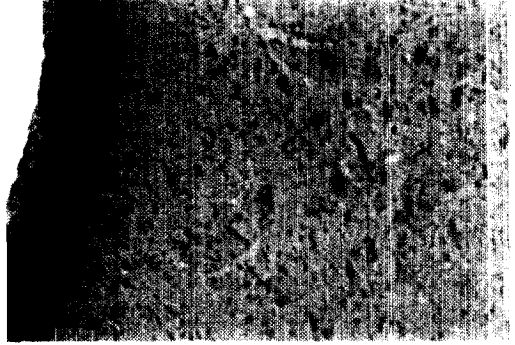
## 결 론

한국재산양 중뇌 중심회색질에서 neurotensin에 대한 면역반응물질의 소재 및 분포상태를 면역조직학적 방법으로 관찰한 바 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. Neurotensin 면역반응은 중뇌 중심회색질의 전 길이에 걸쳐 신경세포체 및 신경섬유에서 관찰되었으며 그 분포상태는 부위에 따라 차이가 많았다.
2. Neurotensin 면역반응세포는 중심회색질의 중간 및 뒤쪽부위의 등쪽외측부분 및 배쪽외측부분에 다수 분포하였다. 특히 배쪽외측부분에는 중심회색질 바깥모서리에 가까울수록 많은 수의 neurotensin 면역반응세포가 분포하였으며 면역반응성도 강하였다.
3. Neurotensin 면역반응신경섬유는 신경세포체에 비하여 분포상태가 미약하였으며 neurotensin 면역반응세포체로부터 나온 섬유들 및 세포들 사이에 산재한 점상의 반응물질로 관찰되었다.

## Legends for figures

- Fig 1.** Neurotensin-like immunoreactivity in the dorsal lateral division of the rostral periaqueductal gray(PAG). Large and round immunoreactive cells are located as a single cell or as a group of two to three cells along the lateral margin of the PAG.  $\times 40$ .
- Fig 2.** Ventral lateral division of rostral PAG, showing weak neurotensin-like immunoreactivity.  $\times 40$ .
- Fig 3.** Neurotensin-like immunoreactivity in the ventral division of the rostral PAG. Immunoreactive fibers are seen in the dorsal raphe. Large immunoreactive cell bodies are also seen adjacent area to the dorsal raphe.  $\times 40$ .
- Fig 4.** Neurotensin-like immunoreactive neurons in the ventral lateral division of the mid-PAG.  $\times 100$ .



- Fig 5. Ventral lateral division of mid-PAG showing a neurotensin-like immunoreactive neuron with long varicose-like fibers.  $\times 250$ .
- Fig 6. Neurotensin-like immunoreactivities in the upper part of the ventral lateral division of the caudal PAG.  $\times 100$ .
- Fig 7. Neurotensin-like immunoreactivities in the lower part of the ventral lateral division of the caudal PAG.  $\times 40$ .
- Fig 8. Neurotensin-like immunoreactivities near external border of the ventral division of the caudal PAG adjacent to the dorsal raphe.  $\times 40$ .

## 참 고 문 헌

1. Beitz AJ, Buggy J. Brain functional activity during PAG stimulation produced analgesia : A2-DG study. *Brain Res Bulletin* 1981 ; 6 : 487~494.
2. Beitz AJ, Mullett MA, Weiner LL. The periaqueductal gray projections to the rat spinal trigeminal, raphe magnus, gigantocellular pars alpha and paragigantocellular nuclei arise from separate neurons. *Brain Res* 1983 ; 288 : 307~314.
3. Beitz AJ, Shepard RD, Wells WE. The periaqueductal gray-raphé magnus projection contains somatostatin, neurotensin and serotonin but not cholecystokinin. *Brain Res* 1983 ; 261 : 132~137.
5. Williams FG, Beitz AJ. A quantitative ultrastructural analysis of neurotensin-like immunoreactive terminals in the midbrain periaqueductal gray : analysis of their possible relationship to periaqueductal gray-raphé magnus projection neurons. *Neuroscience* 1989 ; 29(1) : 121~134.
6. Williams FG, Beitz AJ. Production and characterization of a novel monoclonal antibody against neurotensin : Immunohistochemical localization in the midbrain and hypothalamus. *J Histochem Cytochem* 1989 ; 37(6) : 831~841.
7. Heinricher MM, Cheng Z-f, Feild HL. Evidence for two classes of nociceptive modulating neurons in the periaqueductal gray. *J Neurosci* 1987 ; 7 : 271~278.
8. Basbaum AI, Fields HL. Endogenous pain control systems : brainstem spinal pathways and endorphin circuitry. *A Rev Neurosci* 1984 ; 7 : 309~338.
9. Behbehani MM, Fields HL. Evidence that an excitatory connection between the periaqueductal gray and nucleus raphe magnus mediates simulation-produced analgesia. *Brain Res* 1979 ; 170 : 85~93.
10. Chung JM, Kvetter GA, Yezierski RP, et al. Midbrain nuclei projecting to the medial medulla oblongata in the monkey. *J Comp Neurol* 1983 ; 250 : 498~509.
11. Beitz AJ, Clements JR, Mullett MA, et al. Differential origin of brainstem projections to the midbrain periaqueductal gray and superior colliculus of the rat. *J Comp Neurol* 1986 ; 250 : 498~509.
12. Beitz AJ. The organization of afferent projections to the midbrain periaqueductal gray of the rat. *Neuroscience* 1982 ; 7:133~159.
13. Liu RPC. Laminar origins of spinal projections to the periaqueductal gray of the rat. *Brain Res* 1983 ; 264 : 118~122.
14. Meller ST, Dennis BJ. Afferent projection of the periaqueductal gray in the rabbit. *Neuroscience* 1986 ; 19 : 927~964.
15. Beitz AJ. The site of origin of brainstem neurotensin and serotonin projections to the rodent nucleus raphe magnus. *J neurosci* 1982 ; 2:829~842.
16. Moss MS, Basbaum AI. The peptidergic organization of the cat periaqueductal gray : III. The distribution of immunoreactive substance P and vasoactive intestinal polypeptide. *J neurosci* 1983 ; 3 : 1473~1449.
17. Moss MS, Glazer EJ, Basbaum AI. The peptidergic organization of the cat periaqueductal gray : I. The distribution of enkephalin-containing neurons and terminals. *J Neurosci* 1983 ; 3 : 603~616.
18. Clements JR, Beitz AJ, Fletcher TF, et al. Immunocytochemical localization of serotonin in the rat periaqueductal gray : a quantitative light and electron microscopic study. *J Comp Neurol* 1985 ; 214 : 93~102.
19. Caraway R, Leeman SE. The isolation of a new hypotensive peptide, neurotensin, from bovine hypothalamus. *J Biol Chem* 1973 ; 250 : 6854.
20. Sheppard MC, Kronheim S, Pimstone BL. Effect of substance P, neurotensin, and enkephalins on somatostatin release from the rat hypothalamus. *J Neurochem* 1979 ; 32 : 647~649.
21. Shipley MT, McLean HJ, Behbehani MM. Hetero-

- geneous distribution of neurotensin-like immunoreactive neurons and fibers in the midbrain periaqueductal gray of the rat. *J Neurosci* 1987 ; 7 : 2025~2034.
22. Behbehani MM. Pert. A mechanism for the analgesic effect of neurotensin as revealed by behavioral and electrophysiological techniques. *Brain Res* 1984 ; 324 : 35~42.
  23. Behbehani MM, Shipley MT, McLean JH. Effect of neurotensin on neurons in the periaqueductal gray : an in vitro study. *J Neurosci* 1987 ; 7 : 2035 ~ 2040.
  24. Lewis V, Genhart G. Morphine-induced and stimulation-produced analgesias at coincident periaqueductal central gray loci ; evaluation of analgesic congruence, tolerance and cross tolerance. *Expt Neurol* 1977 ; 934~955.
  25. Jennes L, Stumpf WE, Kaliva PW. Neurotensin : topographical distribution in rat brain by immunohistochemistry. *J Comp Neurol* 1982 ; 210 : 211~224.
  26. Yoon SB, Mun HC, Kim CK. Comparative anatomy of the Korean native goat. 1. Muscles of the thoracic limb. *Korean Society of Veterinary Science* 1974 ; 14 : 135~150.
  27. Yoon SB, Kim YK, Cho SS. Comparative anatomy of the Korean native goat. V. Arterial supply to abdominal viscera(1). *Seoul National University Faculty Papers* 1975 ; 4 : 101~110.
  28. 윤여성, 이준섭, 이홍식 등. 한국재래산양 혈절 및 혈림프절에 관한 전자현미경적 연구. *한국전자현미경학회지* 1990 ; 20 : 77~89.
  29. 이봉희, 이홍식, 이인세 등. 석고를 이용한 한국재래산양 시삭상핵과 방실핵의 입체적 재구성. *대한수의학회지* 1991 ; 31(2) : 137~142.
  30. 이성준, 이홍식, 김진상. 한국재래산양의 심장골격에 관한 해부학적 연구. *대한해부학회지* 1991 ; 24(1) : 126~137.
  31. 이인세, 이홍식. 한국재래산양의 선하수체 분비세포에 관한 전자현미경적 연구. *한국전자현미경학회지* 1984 ; 14 : 52~65.
  32. 이인세, 이홍식, 조사선 등. 단백론 항체를 이용한 한국재래산양 Oxytocin 분비세포의 전자현미경적 연구. *농시논문집* 1988 ; 31 : 29~40.
  33. 이홍식, 이인세, 윤여성 등. 한우 췌장의 Glucagon, Insulin, Somatostatin 및 Pancreatic polypeptide 분비세포에 관한 면역조직화학적 연구. *서울대 수의대 논문집* 1988 ; 13 : 1~11.
  34. 이홍식, 이인세, 조사선 등. 단백론 항체를 이용한 한국재래산양의 Vasopressin 및 Oxytocin 분비세포 동정에 관한 조직화학적 연구. *농시논문집* 1987 ; 25~35.
  35. Clineschmidt BV, McGuffin JC, Bunting PB. Neurotensin : antinociceptive action in rodents. *Eur J Pharmac* 1979 ; 54 : 129~139.
  36. Hamilton BL. Cytoarchitectural subdivisions of the periaqueductal gray matter in the cat. *J Comp Neurol* 1973 ; 149 : 1~28.