

〔総 説〕

顔面口腔領域での血管運動神経

和泉 博之

北海道医療大学歯学部口腔生理学講座

Vasomotor nerves in orofacial areas

Hiroshi IZUMI

Department of Oral Physiology, School of Dentistry,
Health Sciences University of Hokkaido

Abstract

The blood vessels of orofacial tissues are innervated by cranial parasympathetic, superior cervical sympathetic, and trigeminal nerves, a situation somewhat different from that seen in body skin. The present report summarizes our current knowledge of (1) the innervation of the parasympathetic vasodilator fibers in the orofacial region, (2) the peripheral and central pathways in the reflex arc for the parasympathetic reflex vasodilatation in this region, and (3) species variability exists in the sympathetic-mediated systemic arterial blood pressure changes and parasympathetic-mediated lip blood flow responses themselves, and in the relationship between them.

Key words : Parasympathetic, Sympathetic, Sensory, Reflex, Vasodilatation, Orofacial.

目 次

第一章：緒言

第二章：自律神経研究

第三章：血管運動神経について

第四章：下歯槽神経の末梢性電気刺激時の下顎
口唇での血管反応

第五章：下唇血管副交感神経線維

第六章：副交感神経拡張反応の中枢機序

第七章：交感神経反射と副交感神経反射の関連

第八章：おわりに

第一章：緒 言

我々人間はどんな時に幸福感を感じるのだろうか？美味しいものを食べた時、綺麗なものを見た時、良い香りを嗅いだ時、家族や知人、恋人と楽しい会話をしている時、何か達成感を感じ

受付：平成16年9月30日

じた時、運動をしている時、歌を歌っている時など人それぞれに色々な時に感じる。逆に不快感、絶望感なども感じるように多少他の動物とは違った感覚をもっている。このような感覚を感じたとき顔色、色つや、唾液分泌、目の輝きなど色々な変化が顔面口腔領域に現れる。このような現象はヒト特有な反応の一つである。

ヒトとサル、イヌ、ネコ、ラットの他の動物を比較したとき中枢神経、末梢神経などの基本構造はほとんど違いがないが、中枢神経の脳と末梢神経の脳神経の発達には大きな違いがある。脳の違いはコンピューターでいえばハードデスクのquantity（容量）とquality（質）の違いであり、人間と他の動物との大きな差になっている。脳神経の違いは1）視覚、味覚、嗅覚、痛覚、触圧覚、聴覚の感覚においてより選択的な受容を可能にした（個々の感覚が必ずしも人間で最も発達しているわけではないが）、2）様々な横紋筋や平滑筋を選択的に支配し選択的運動を可能にし、数多くの複雑な運動を可能にした（咽頭横紋筋による呼吸、燕下、発声などを可能にした）、3）より上位中枢からの制御を受け複雑な反応を可能にし、情動や他の脳の機能との連結を可能にした、4）自律神経との連動を可能にし、呼吸、燕下らでは脳神経と自律神経とが連動できるようになった。

このように脳神経はヒトで特に発達し i) 多種多様な味覚の感受、ii) 複雑な発声を可能にし言語を発達、iii) 呼吸、燕下過程での自律神経との連動を可能、iv) 情動や意志変化が自律神経系を介して顔面口腔領域で顕著に起こる、等をもたらした。一方自律神経の顔面口腔領域での発達もヒトでは顕著で、顔面の表情や発赤など我々が日常生活上で最もヒトらしさを示すのに関与している。

ヒトも動物と同様に12個の脳神経支配を受けているが、眼、頸、舌筋を動かす以外の7個の

嗅神経、視神経、三叉神経、顔面神経、内耳神経、舌咽神経、迷走神経は顔面口腔領域の五感を担っている。歯科関係に最も関係の深いのは三叉神経で、顔面口腔領域での触、圧、痛覚さらには一部味覚の情報を中枢に伝達する脳神経である。即ち舌からの味覚、触覚、圧覚、痛覚の諸情報は舌神経から三叉神経を経て幾つかのニューロンを換えて大脳皮質の体性感覚野に到達し感覚情報として認識される。一方三叉神経系の刺激は涙腺、唾液腺での腺分泌、瞳孔散大、顔面口腔領域での血管拡張などの自律神経を介した反射反応を起こす。これらが体性-自律神経反射である。これまで体性-自律神経反射の研究は古くから報告されてきた。これは体幹皮膚刺激（痛覚、触覚、圧覚）によって引き起こされる血圧や心拍に対する心臓の反応と血管に対する循環反応である。この反射反応は全て自律神経のうち交感神経系が関与したものである。しかし三叉神経を介した反射反応は交感神経系でなく副交感神経系を介した反応が主である。即ち顔面口腔領域での刺激によって起こる顔色、色つや、唾液分泌、目の輝きなどの反応は副交感神経を経由して起ることを意味している。

本総説ではi) 顔面口腔領域での血管運動神経、ii) 三叉神経-自律神経反射等についてこれまでの私たちの行ってきた実験を中心に概説する。

第二章：自律神経研究

(i) これまでの自律神経研究

図2-1は顎下線のような腺組織で自律神経が関与しているか否かを検討するときの電気刺激部位を示したものである。直接的に自律神経線維を遠心性に刺激する方法としてはA-Dの部位を刺激する方法がある（Aは自律神経節後線維、Bは自律神経節前線維、Cは自律神経節

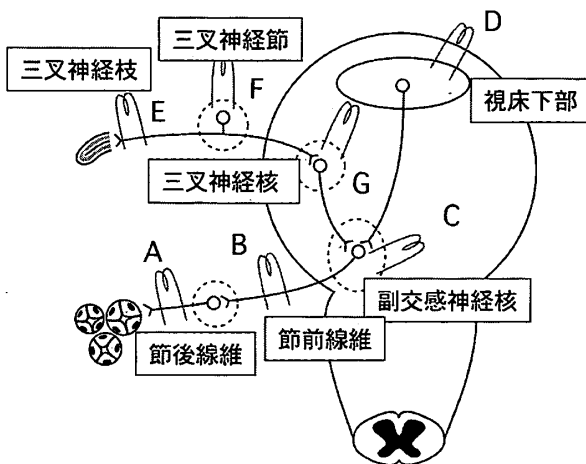


図2-1 これまでの自律神経系の研究

前線維の細胞体（唾液核らの副交感神経核や交感神経中間質）、Dは視床下部）。AとBの刺激方法は古くから用いられてきた方法であり、実際に対象とする組織を自律神経支配しているのを見ながら刺激するので確実に反応をみることが出来る点は長所である。CとDはA、Bでの刺激方法が確立してきてから、次にその細胞体の局在を検討する目的で行われた。Dは自律神経の最高中枢は視床下部であるという概念に基づいて刺激してきたというのが実情である。しかしながらこれらの方法が必ずしも最善の方法ではない。なぜならば必ずしも生理的でないからである。自律神経系の反応はすべて反射反応であるにもかかわらず直接神経を大容量刺激して得られた反応が生体で本当に起こっているのかは何時も疑問に思われていた。電気刺激の条件は自律神経反応が最もよく発現する10Hz, 1ms, 10volt, 10secが一般的である（勿論臓器や目的に応じて多少の変動はある）。しかし自律神経を電気生理学的に調べてみると必ずしもこのような発火パターンではなくバースト（burst）状の発火パターンを示して反応を起こすことが報告されている。このように電気刺激の条件は生体で起きている電気現象とは多少異なっている。これらのことは直接的な電気刺激は必ずしも生理的状態でないことを示している

のだが、そのようなことは無視して実験は行われ教科書等に真実として記載されているものが多い。それ以上に問題になるのは、細い副交感神経がけっして単独で存在することはなく、常に太い三叉神経や顔面神経に混入して目的の器官、組織を神経支配しているために電気刺激するときは必ずこれらの神経をも刺激していることである。これらの神経が目的とする臓器に対して全く影響を与えないなら問題はないのであるが、血管反応は感覚神経中の侵害性C-線維が逆伝導性血管拡張反応を起こすことから無視できない問題である。表2-1に自律神経に関して一般的（教科書的）に考えられているが間違いではないかと思われる点を挙げてみた。

表2-1 自律神経の作用に関して一般的(教科書的)に常識と考えられているが間違いではないかと思われる作用

- 1) 散瞳は交感神経、縮瞳は副交感神経
- 2) 唾液腺で漿液性唾液は副交感神経、粘性性唾液は交感神経
- 3) 皮膚血管は交感神経収縮線維のみの神経支配
- 4) 交感神経と副交感神経の作用はすべて相反作用
(交感神経は悪玉、副交感神経は善玉よりは協調作用)
- 5) 感覚神経(C-線維)の逆伝導性刺激でのみ血漿露出が起こる
- 6) 孤束核が自律神経反射の中核
- 7) 痛覚刺激は交感神経系を興奮させ必ず血圧が上昇する
- 8) 麻酔下では自律神経反射は起こらない(激減する)
- 9) 自律神経反応は動物間に大きく変わらない
(一種の動物の実験結果が教科書にもその反応が載っている)
- 10) その他

自律神経反応が何らかの求心性神経刺激で起こる反射反応であることから麻酔動物を用いて味覚、痛覚らの種々の刺激を加えて自律神経反応を惹起する試みが古くから行われてきたが、なかなか十分な反応を見ることができない。即ち無麻酔下では味覚刺激で多量の唾液分泌がみられるが麻酔下では激減する。このように麻酔薬により自律神経反射が抑制されてしまうことから、これまでの自律神経の役割に関する教科書は先に述べた遠心性神経を直接電気刺激した実験データが基になっている。このことから教

科書に載っている自律神経の生理的作用が現実的に反射で起こっている生理反応と違っていることが多々ある。その例を列挙してみると表2-1のようになる。これは私がこれまでの実験から推察しているだけで一般的概念となっているわけではないので若干の説明をする。1) に関しては確かにネコ頸部交感神経を刺激すると散瞳、動眼神経中の副交感神経を刺激すると縮瞳反応が観察される。体幹皮膚や顔面口腔領域への痛覚刺激でも散瞳する。三段論法的に単純に“痛覚刺激は交感神経を介して散瞳”と記載されている。一見これにはどこも間違いがないように見える。しかるにもう少し詳細に実験してみると以下のようなことが判明した。1) 顔面口腔領域への痛覚刺激で散瞳反応を起こす、2) この散瞳は頸部交感神経切除では抑制されない、3) この散瞳は三叉神経脊髄路核や中脳にある瞳孔反応の副交感神経核であるEdinger-Westphal核へのリドカイン（神経抑制薬）により可逆的に抑制される、4) 三叉神経脊髄路核刺激で散瞳反応を起こす、5) Edinger-Westphal核刺激で縮瞳反応を起こす。これらの実験結果から顔面口腔領域への三叉神経刺激による散瞳反応は交感神経を介するものではなく三叉神経脊髄路核やEdinger-Westphal核を介した反応であり、Edinger-Westphal核の抑制による散瞳反応であることが明らかである。2) に関しても確かにネコ頸部交感神経刺激でも鼓索神経や鼓索-舌神経刺激と同様な唾液分泌反応を起こす。しかし舌神経刺激を介して反射的に唾液分泌反応を起こした時には頸部交感神経切断による抑制効果は全くみられない。このようにウレタン-クロラロス麻酔下で副交感神経性唾液分泌反応が起こっているにもかかわらず交感神経性の反応を反射性に起こすことができない。このことは交感神経が反射性唾液分泌反応を起こさないのではないかという推論へ導く。勿論私は交感神経が唾液分泌反

応に全く関与していないと結論しているのではなく、交感神経は副交感神経による唾液分泌反応の調節をしている可能性が高いと考えているのだが、これは既に報告しているのでそちらの論文を参照していただきたい。このように教科書に記載されていることが必ずしも正しいとは限らないので読者は自分の実験を信じて正しい機序を打ち立てる以外ない。すべての項目についての議論は紙面の都合上無理なのでここでは割愛する。

(ii) 体性-自律神経反射とは

体幹皮膚や骨格筋を支配しているのは脊髄神経である。脊髄神経には感覚神経と運動神経が含まれている。ここで言う体性神経とは感覚神経（広義に特殊感覚神経も含）であり、体幹では皮膚からの感覚情報を伝達し、顔面・口腔では顔面皮膚や口腔粘膜、歯髄、歯根膜からの感覚情報を伝達する。体幹皮膚からは脊髄神経、顔面、口腔からは三叉神経を介して中枢に伝えられる。刺激性の味が唾液分泌を起こすことは古くから知られていたが、香ばしい香り、美しい風景や絵画、心安らく音楽なども自律神経反射を起こすことは近年報告されるようになってきている。即ち三叉神経を介する感覚のみでなく特殊感覚である嗅覚、視覚、聴覚の感覚が自律神経の興奮に重要な刺激であることが明らかにされてきている。

自律神経反射には交感神経を介したものと副交感神経を介した反射の二つがある（図2-2）。これに関する研究は古くから行われてきた体幹皮膚を触、圧、痛覚刺激した時に起こる血圧反応や心拍反応さらには血管反応のような循環反応に対する交感神経系の研究である⁸⁻¹³。即ち触、圧、痛覚刺激による感覚神経（体性神経）の興奮が反射的に交感神経を興奮させて血圧、心拍、血管反応を起こす反射である。これは近年、鍼灸指圧のヒトに与える効果

などの機序に使われている。もっと身近なところでは生理学の実習書にも載っている寒冷試験が典型的なものである。それは片手を2-5分間氷水中に入れ、その時の血圧、心拍数、瞳孔、筋交感神経（腓骨神経から測定）やもう一方の手の血管収縮反応を測定する方法である。この刺激は冷覚ではなく痛覚である。1分以上氷水中に手を入れておくと強烈な痛み感覚を起こす。この方法は無麻酔下ヒトで体性-交感神経反射の研究に良く用いられる。

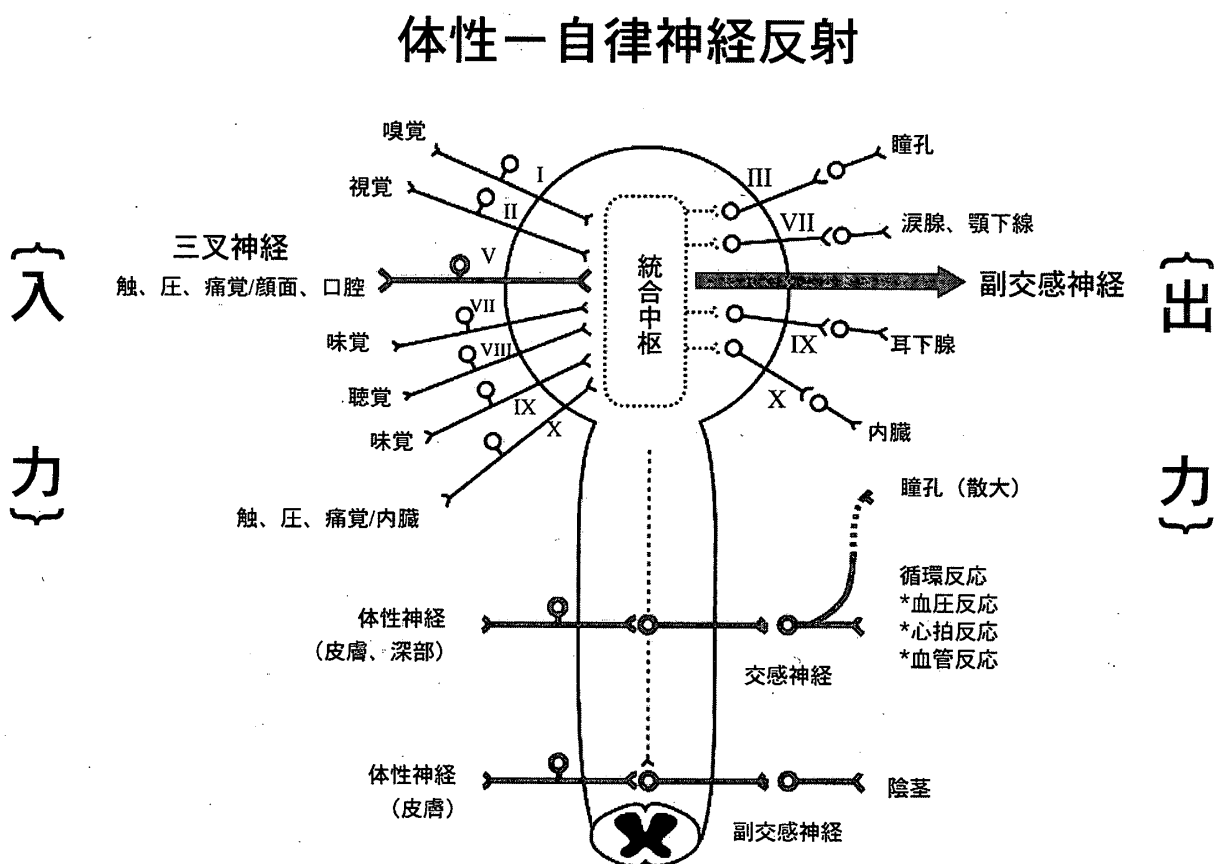
一般的に寒冷試験法はすべての交感神経活動を興奮すると考えられているが個々の反応を検討してみると、血圧上昇は筋交感神経活動興奮との相関はみられるが心拍数増加とは必ずしも相関しない¹⁴。副腎除去したヒトでも寒冷試験で血圧が上昇することから、血中カテコールアミンの上昇が交感神経性の反応を起こしているのではないことがわかる¹⁵。この方法を用い、

痛みとの関連についても報告されている。痛覚情報を抑制するオピエート投与により散瞳反応の著しい抑制効果が見られることなどから、オピエートによる鎮痛効果の測定に寒冷試験法は有効な方法の一つであると報告されている¹⁶。このようにヒトを用いた体性-自律神経反射の研究は、近年数多く報告されてきている。

iii) 何故自律神経反射が大切か？

人間は十分な食物と睡眠を摂っただけでは健康でいられないことは誰でも知っている。そのほかにやはり運動が必要なことは良く知られているが、運動はただ単に骨格筋の筋運動が目的ではない。筋の伸展時には筋紡錘も伸展し、その情報は感覚神経（Ia群求心性線維）によって中枢神経に伝えられる。こうした筋からの感覚情報は脳に伝わり、反射的に自律神経系を活性化し、心臓、血管系の循環機能ばかりでなく内

図2-2：体性-自律神経反射



分泌機能，免疫機能などをも亢進する．こうして全身の機能の維持をしているのである．筋運動は手足の運動ばかりでなく，咀嚼運動もまた重要な運動である．咀嚼はただ単に食物の粉碎だけをしているわけではない．しかし運動ばかりが反射性に自律神経，内分泌，免疫機能を亢進するのではなく，種々の嗅覚，視覚，触覚，圧覚，痛覚，味覚，聴覚の感覚情報もこれらの機能を亢進する．感覚情報は生体のホメオスタシスの維持に重要なことである．このように様々な感覚情報は自律神経反応を活発にすることから，如何に自律神経が感覚情報によって影響を受けているかが推察される．しかし嗅覚，視覚，聴覚刺激による自律神経に対する効果はヒトでは実感できるが動物実験で証明するのはなかなか難しい．比較的研究が行われているのは三叉神経を求心性神経とする三叉神経－自律神経反射である．しかし交感神経反射を介する体幹血圧反応の研究が始どであり副交感神経を介した報告は皆無であった．

第三章：血管運動神経について

血管運動神経としては大きく表3-1の四種類の血管運動神経が知られている^{17,18}．これらの血管運動神経は血管の収縮反応や拡張反応を起こして体温調節，栄養補給，水分供給，組織

修復，代謝調節など多岐に渡る生理作用をつかさどる．このような神経制御のない血管がガン細胞の血管である．表3-1に挙げた四種類の血管運動神経が全ての組織を神経支配していることはなく，交感神経拡張線維と副交感神経拡張線維は限局された部位のみを神経支配している．

1) 交感神経

交感神経収縮線維はほとんどすべての組織の血管を支配している．神経終末からノルアドレナリンを放出し血管平滑筋のアドレナリン作動性受容体に作用して血管収縮を起こす．分泌密度は皮膚血管で最も大きく，主として体温調節を行っている．腎，消化管，脾臓の血管への神経支配も多く，これらの血管は神経性調節を受けやすいが，脳と冠状血管には分布が少なく神経性調節を受けにくい．

交感神経性血管拡張線維は骨格筋の血管の細動脈部を神経支配し，防衛反応（defense reaction）時などに血管拡張線維を興奮させ運動が始まる前に筋血流を増やして準備態勢を整えておくようにする線維である．骨格筋支配であるから脳，内臓，皮膚血管らでは報告されていない．歯科国家試験にも出題されるぐらいポピュラーな線維ではあるがネコらでアセチルコリンが神経伝達物質，アトロピンで抑制されるコリン作動性線維であるぐらいしか証明されていない．即ちヒト，サルでは伝達物質さえも確認されていない．このように解明が進んでいない線維の一つである．

2) 副交感神経（血管拡張線維）

副交感神経は基本的には内臓器官（生殖器を含めて）と顔面頭部の外分泌腺（唾液腺，涙腺など）のみを神経支配していると考えられてきた．特に唾液腺での研究は最も古く Claude Bernard (1858) は酢をイヌの口に含ませると

表3-1 血管運動神経の分類

- 1) 自律神経
 - i) 交感神経
 - 血管収縮線維
 - 血管拡張線維
 - ii) 副交感神経
 - 血管拡張線維
- 2) 感覚神経
 - i) 侵害性C-線維
 - 血管拡張線維

顎下線の唾液分泌とともに血管がみるみるうちに明るく変化していくのを観察し、この現象が鼓索神経を切断すると消失することから神経を介した味覚反射で起こることを初めて証明した¹⁹。今から150年前の報告である。しかしこれで血管拡張線維の存在が証明されたわけではなく、証明までには長い論争がなされた。その理由は唾液分泌で分泌した代謝物、酵素（カリクレインなど）や分泌腺を刺激するために神経末端から放出したアセチルコリンが血管を拡張しているのではないかと考える説があったからである。その後分泌神経と血管拡張神経が別々に存在することなどが証明され、現在はその線維は vasoactive intestinal peptide (VIP) らの神経ペプチドを神経化学伝達物質として神経末端から放出し、血管平滑筋を拡張していると考えられている²⁰⁻²²。この説の延長線上にバイアグラが発明されたというわけである。即ちバイアグラは副交感神経伝達物質が血管平滑筋受容体で生じたサイクリックAMPの分解酵素（5'-phosphodiesterase）を抑制することによってサイクリックAMP量を増加させることで持続的

血管拡張作用をもたらしているのである。血管運動神経の学問の進歩がこのようなところにも応用されるようになってきている。

私たちが研究する以前（約20年前）には唾液腺、生殖器の血管のみに副交感神経性血管拡張線維が存在すると考えられていた。それが顔面口腔領域の線分泌を起こさない部位（口唇、口蓋、舌、鼻粘膜など）の組織の血管にも副交感神経性血管拡張線維が存在し、この副交感神経性血管拡張線維は求心性神経である三叉神経刺激により中枢を介して反射的に興奮し、血管拡張反応を起こすことが証明された。

第四章：下歯槽神経の末梢性電気刺激時の下顎口唇での血管反応

動物実験ではヒトとは異なり顔面領域の皮膚表面が殆ど毛でおおわれているため、非接触型血流測定であるレーザードップラー血流計を用いての血流実験の測定部位が口唇、歯肉、口蓋等に限られる。口唇や歯肉の血管を支配している下歯槽神経を神経標本として用いた例を示

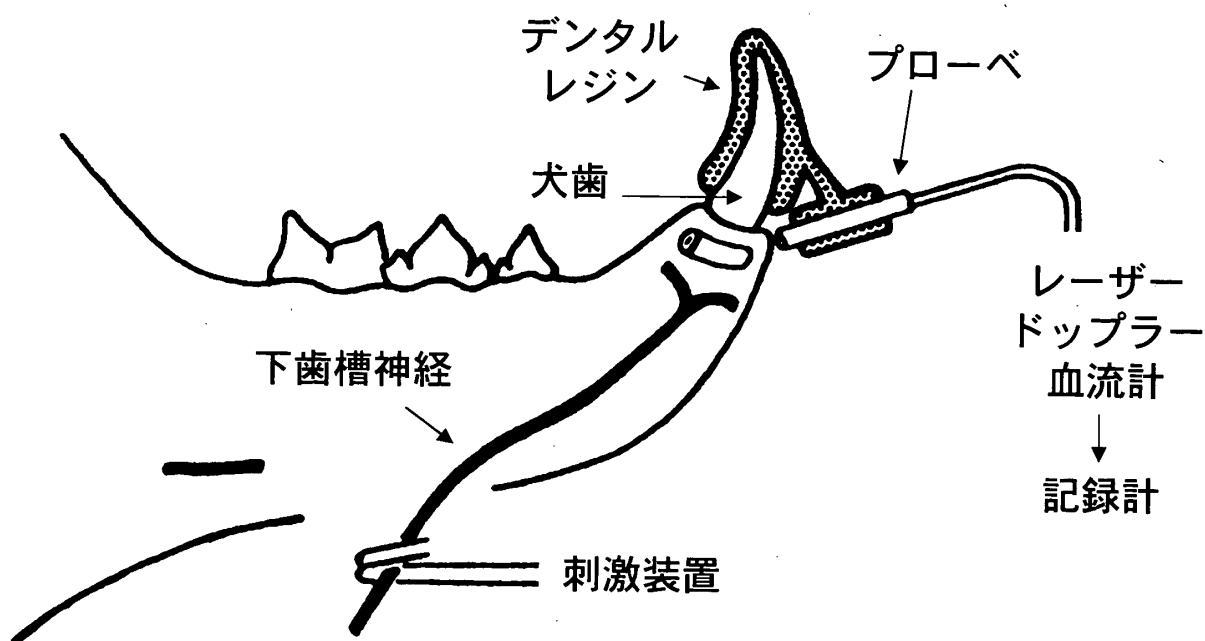


図4-1：下顎口唇（歯肉）血流測定法と下歯槽神経の電気刺激の模式図

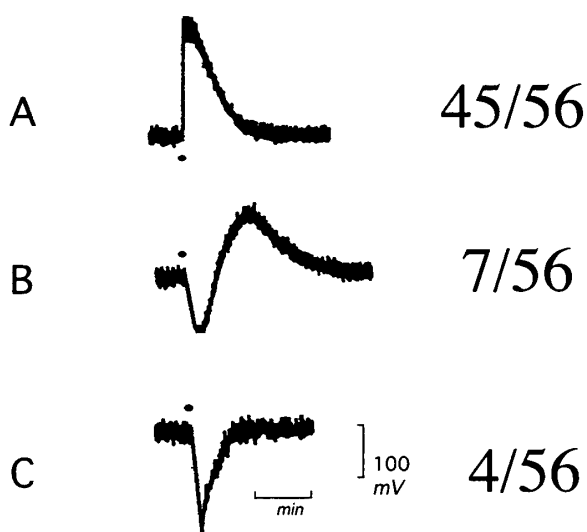


図4-2：ネコ下歯槽神経の電気刺激（2 msec, 5 Hz, 30-100V, 3sec）による血流の変化（56匹）

す^{23,24}。図4-1に実験の概略を示す。下歯槽神経は下歯槽管より実体顕微鏡下で単離後末梢性に電気刺激（5 Hz, 2ms, 30-100V, 3 sec）した。図4-2は56匹のネコで表れた血流の変化とその出現割合を示したものである。

このように神経刺激による血流の変化は必ずしも同一の反応を示さない。大きく3つに分類できる。1) 血管拡張反応のみ, 2) 収縮後拡張反応, 3) 収縮反応のみが表れるのがそれぞれ80, 13, 7%であった。拡張反応と収縮反応の表れた反応系に対して交感神経アドレナリン α 受容体抑制薬（フェントラミン）やヒスタミン H_1 受容体抑制薬（トリペレナミン）、セロトニン受容体抑制薬（メチセルジド）による効果を検討してみると、拡張反応に対しては自律神経系抑制薬（フェントラミン、プロプラノロール、アトロピン、ヘキサメソニウム）は全く効果がなくヒスタミン- H_1 、セロトニン、サブスタンスP受容体抑制薬により有意に抑制される（図4-3）。しかしそれらの抑制の割合はわずかである。一方収縮反応はフェントラミンにより完全に抑制される。これらの実験結果から自律神経は収縮反応を起こす時のみ交感神経収縮神経が関与しているが拡張反応には全く関与していないと結論づけられる。このような実

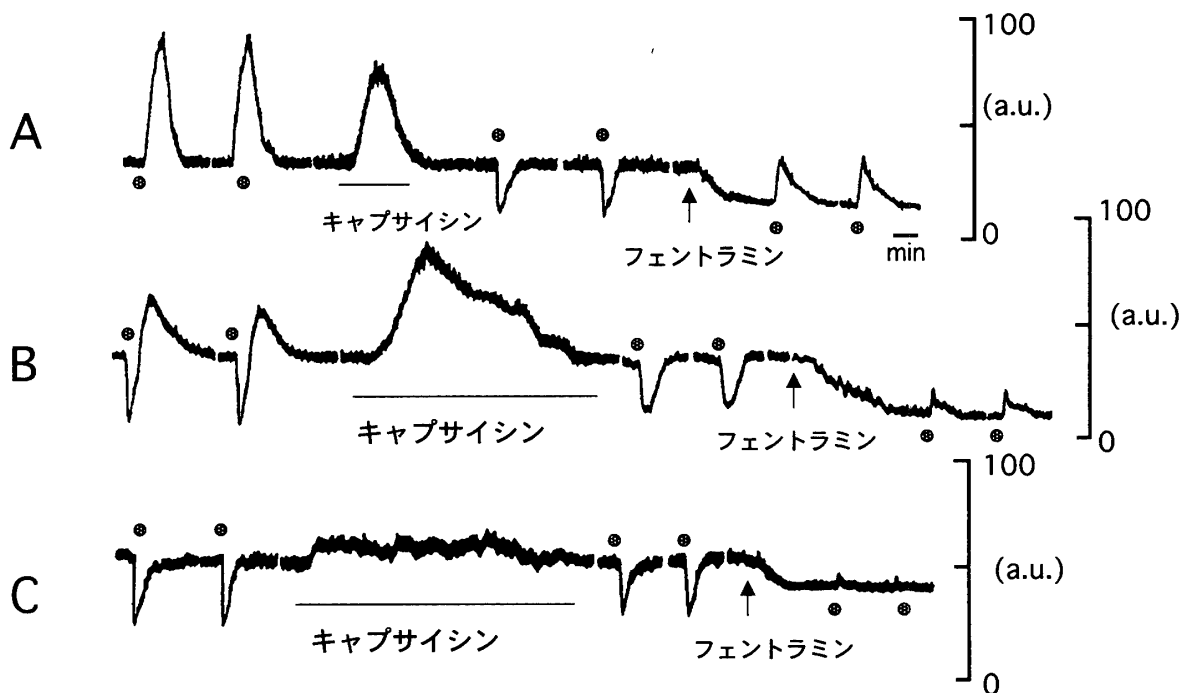


図4-3：ネコ下歯槽神経の電気刺激で出現した三パターン（図4-2のA, B, C）に対するカプサイシン（1%）、フェントラミン（1 mg/kg）の効果。神経の電気刺激は5 Hz, 2 ms, 10-100V, 3 secである。

験からは全く副交感神経線維の存在は証明できない。

第五章：下唇血管副交感神経線維

どうして顔面口腔領域で副交感性血管拡張線維の存在を確認できたかというやはり偶然としか言いようがない。第四章で述べたように下歯槽神経を直接刺激したときの口唇血流に対する効果を研究中に、三叉神経支配の異なる眼窩下神経や上顎歯肉を電気刺激すると下顎口唇で血管拡張反応が起こることを観察しその機序を検討した結果、これが副交感神経血管拡張線維の興奮によることが判明したのである。このようにして顔面口腔領域での下顎口唇らの皮膚血管で初めて副交感神経の存在が明らかになったのである。ではどのような証明法であったのかを紹介する²⁵⁻²⁹。

図5-1は上顎歯肉、眼窩下神経、顔面神経根、舌咽神経根、翼口蓋神経節の電気刺激部位と顔面神経根、舌咽神経根、頸部交感神経、翼口蓋神経節、下歯槽神経の切断部位、さらに下顎口唇血流をレーザードップラー血流計で測定した模式図を示している。

図5-2で示すように上顎歯肉や眼窩下神経の電気刺激により下顎口唇で血管拡張反応が見られる。この下顎口唇で見られる血管拡張反応がどのような機序で起こるのかを推定してみると以下の1) 軸索反射性血管拡張反応、2) 交感神経性血管拡張反応、3) 副交感神経性血管拡張反応の三つの機序が考えられる。

今回の実験での血流測定はレーザードップラー血流計を用いている。レーザードップラー血流計は赤血球、白血球、血小板らの血球の単位時間内の動き測定していることから、血球運動の増加反応が血管の拡張のみならず血圧上昇に

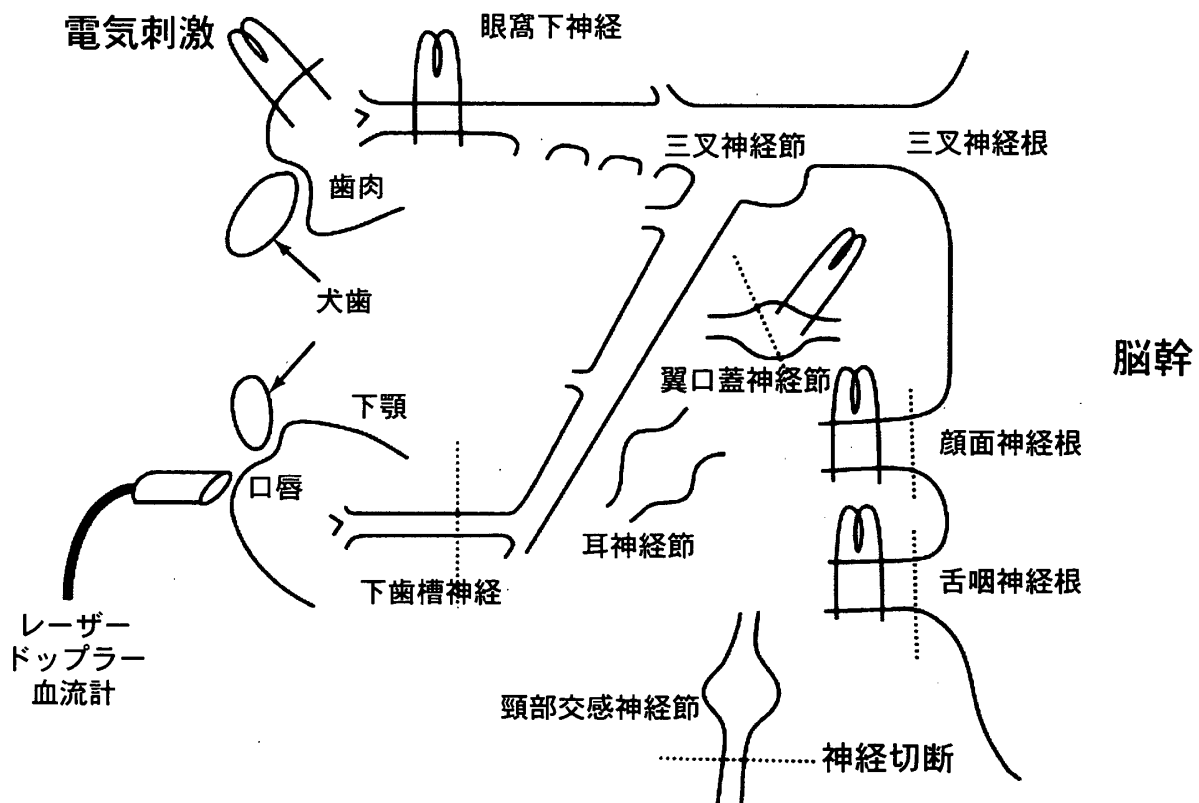


図5-1：上顎歯肉、眼窩下神経、顔面神経根、舌咽神経根、翼口蓋神経節の電気刺激部位と顔面神経根、舌咽神経根、頸部交感神経、翼口蓋神経節、下歯槽神経の切断部位（破線）、さらに下顎口唇血流測定部位

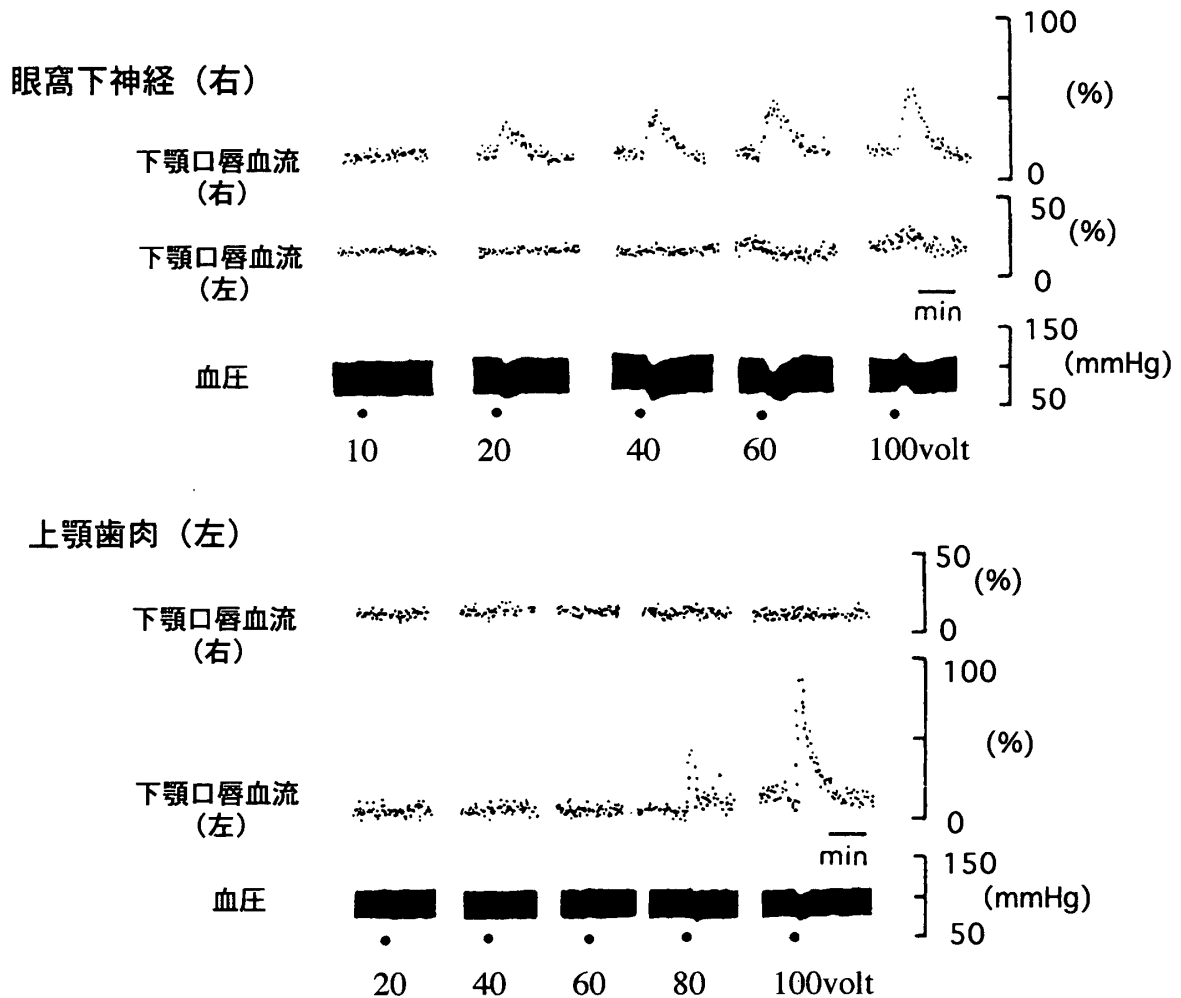


図5-2：眼窩下神経（右側）と上顎歯肉（左側）の電気刺激による左右下顎口唇血流の変化

よっても観察される。このことからレーザードップラー血流計で血流値を測定する際には必ず体幹血圧の変動と刺激した部位の反対側の血流値をレーザードップラー血流計で測定する必要がある。今回、上顎歯肉や眼窩下神経の電気刺激では刺激部位と同側の下顎口唇血流の増加は見られるが、この時体幹血圧の上昇も対側下顎口唇血流の増加もみられない。これらの実験事実から上顎歯肉や眼窩下神経の電気刺激による同側下顎口唇血流増加は末梢血管拡張によるものであることがわかる。それではどのような機序で血管拡張反応がおこるのであろうか？上顎神経の側枝である眼窩下神経が分枝を作り下顎口唇の血管を支配して広義の軸索反射性血管拡張反応を起こしている可能性が1)である。し

かしながら上顎歯肉刺激による下顎口唇血管拡張反応は自律神経節遮断薬であるヘキサメソニウム (Hexamethonium) により用量依存的、時間依存的に抑制される。このことは1)の軸索反射性血管拡張反応による可能性は否定され、遠心性神経としては自律神経が関与している反射反応であることを示唆している。自律神経には交感神経と副交感神経があり、体幹皮膚と違って顔面口腔領域では両神経の神経支配が考えられる。しかしこの反応は頸部交感神経の切断により影響を受けないことから副交感神経の可能性が高い。先に下顎口唇血管は顔面神経根と舌咽神経根の両方の副交感神経性血管拡張線維により神経支配されていることを報告した³⁰。眼窩下神経刺激による血管拡張反応は顔面神経

根の切断では全く効果が見られないが舌咽神経根切断で完全に消失した。

副交感神経性血管拡張線維が下歯槽管中の下歯槽神経を經由しているか否かを神経切断の効果と局所麻酔薬であるリドカインを用いて検討した実験結果では、1) 刺激と同側の下歯槽神経の切断により血管拡張反応は完全に消失する、2) 上顎歯肉刺激による下顎口唇血管拡張反応はヘキサメソニウムにより用量依存的、時間依存的に抑制される、さらに3) 下歯槽神経へのリドカインの塗布により同側の顔面、舌咽神経根刺激による血管拡張反応が抑制される。これらは顔面、舌咽神経中の副交感神経性血管拡張線維はいずれも下歯槽神経を經由してオトガイ孔から下顎口唇の血管に達することがわかる。以上の実験結果より上顎歯肉や眼窩下神経の刺激によっておこる同側下顎口唇での血管拡張反応は、上顎歯肉で起こった興奮が三叉神経の上顎神経を經由して脳幹に達し、反射的に副交感神経性血管拡張線維を賦活させ舌咽神経根を通り、さらに耳神経節でニューロンを交代し、下歯槽神経を經由して下顎口唇（歯肉）の血管を拡張しているものと思われる（図5-3の矢印）。

これらの反射弓をさらに解剖学的に証明したいと考えてhorseradishperoxidase (HRP) を用いて実験した。HRPは末梢神経に取り込まれ、神経細胞体に輸送される性質を利用して神経走行などを研究するのに便利に使用されているものである。下顎の口唇や歯肉や上顎の口唇、歯肉にHRPを注入し、HRPの副交感神経節である耳神経節と翼口蓋神経節への取り込みを比較検討したものが表5-1である³¹。HRPを下顎口唇や歯肉に注入するとほとんどが耳神経節に、上顎口唇、歯肉に注入すると一部耳神経節にも取り込まれるが大部分は翼口蓋神経節に取り込まれている。組織学的研究からも下顎口唇（歯肉）の血管を神経支配している副交感神経節後線維の細胞体は耳神経節にあることが示唆される³²。我々の実験はネコでの実験であるが、ラット下唇でも同様な結果が報告されている。これらの実験結果は、1) 顔面領域の皮膚血管が副交感神経性の血管拡張線維によって神経支配を受けていること、2) この副交感神経性拡張線維は三叉神経等の感覚情報により脳幹で活性化を受けることが明らかとなった。これらの実験結果から顔面領域の血管反応は体性-自律（副交感）神経反射により制御されている可能

- 1) 軸索反射 (侵害性 C-線維)
(axon reflex vasodilatation)
- 2) 交感神経性血管拡張線維
(sympathetic vasodilatation)
- 3) 副交感神経性血管拡張線維
(Parasympathetic vasodilatation)

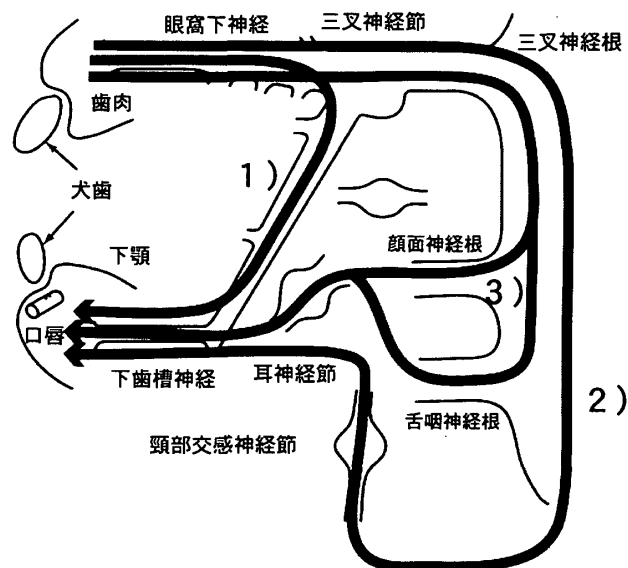


図5-3：上顎歯肉、眼窩下神経の電気刺激による下顎口唇血流増加反応の考えられる機序

性が高いことがわかる。

表5-1 下顎口唇, 歯肉にHRPを投与後, 耳神経節, 翼口蓋神経節で見られる標識ニューロン数

動物	HRPの投与部位	標識された細胞数	
		耳神経節	翼口蓋神経節
1	下顎 口唇, 歯肉	445	4
2		347	0
3		267	0
4		463	0
5	上顎 口唇, 歯肉	18	257
6		17	99
7		22	54
8		16	105

上記の副交感神経性血管拡張線維はアトロピンによって影響を受けないことからコリン作動性ではなく, 線維の末端での化学伝達物質は顎下腺や鼻粘膜等の実験から推定されている vasoactive intestinal peptide (VIP) のような物質と推定される。これを支持する報告としてはKajiら(1988)の免疫組織化学法によるラット下唇血管での副交感神経中にVIP陽性線維の存在を示した研究²¹やGibbins²⁰の顔面領域の副交感神経に多量のVIP含有線維の存在を報告している実験などがある。副交感神経性血管拡張線維は下歯槽神経を直接電気刺激時(図4-2)でも興奮し血管拡張反応を起こしていると考えられるが, 副交感神経性血管反応と逆伝導性血管拡張とを区別する方法がなかったために, 副交感神経性血管拡張線維の存在がこれまでに証明できなかったものと思われる。

第六章：副交感神経拡張反応の中樞機序

一般に中樞機序の研究には以下の三種類の方法が良く用いられている。

1) 解剖学的研究 (HRP, c-fos)

HRP法：これは末梢組織にHRPを投与するとHRPが末梢神経に取り込まれた後, 軸索輸送で神経核に輸送される。このHRPを観察すること

によりどの神経核がどの部位の末梢組織を神経支配しているのかを推察することが可能である。

c-fos法：c-fosは種々刺激によりすばやく反応し, immediately early genesとよばれている遺伝子で味覚, 痛覚刺激でc-fosの発現を神経核で観察することができる。この方法を用いてそれぞれの刺激興奮がどの神経核に興奮を伝えているのかを検索することができる。

2) 電気生理学的研究 (活動電位の測定)

味覚, 触覚, 痛覚らの刺激により中枢のどの神経核が電氣的に興奮するかを検討することにより神経経路の検索に用いられている。

3) 生理学的研究 (神経核の電氣的, 化学的破壊, 興奮, 抑制)

高電流や極微量の電流の通電, 興奮性アミノ酸や抑制性アミノ酸や神経伝達ブロックの局所麻酔を局部的に投与して特定の神経核を破壊, 興奮, 抑制することにより, 神経核の生理的役割を推察するのに用いられる。

勿論これらの方法だけが脳機能の研究ではなく, 陽電子断層撮影 (PET) や機能的核磁気共鳴画像 (fMRI), 電気生理学画像法らを用いた方法で脳の代謝活性の変化を測定することにより精神活動 (思考, 視覚など) のような脳の働きを可視化することなども近年報告されている³³。しかしどの方法も一長一短あり研究目的に応じて色々な方法が用いられている。又, HRP法とc-fos法を用いた実験結果も必ずしも一致しないことが多い。例えば神経の投射が存在しているとしても, 刺激によってc-fos発現が必ず観察されるわけではない。このように何かを証明しようとするときには, 一つの方法だけでなく幾つかの方法を用いて検討する必要がある。

PETやfMRIの装置は非常に高価で小さな研究室では研究はできないが近年は多くの研究報告がなされてきている。

これまで自律神経を介した反射反応の研究は数多く報告されてきた。その多くは循環に関連した圧反射，化学反射，味覚，唾液に関連した唾液分泌反射に関する研究である。これらに共通するのは反射中枢が脳幹であることから脳幹反射と呼ばれている。その中枢部は脳幹の孤束核である反射が多いことから，自律神経反射の反射中枢は孤束核を中継核としていていると考られている。

我々はこれまで述べてきた舌神経の電気刺激によって起こる下顎口唇，口蓋らの血管拡張反応の中枢機序の解明にはリドカインとカイニン酸を用いた^{34,35} (図6-1)。リドカインは局所麻酔薬であり神経ブロックをするが神経線維，神経細胞体の両方を可逆的に無差別に抑制するのに対し，カイニン酸はイボテン酸と同様に神経細胞体のみを不可逆的に破壊して神経線維には影響を与えないことが知られている³⁶⁻³⁸。第四章の副交感神経血管拡張線維は舌咽神経を經由してくることことから，この神経核は下唾液核に存在している可能性が高い。

舌神経中には味覚情報を伝える顔面神経と触覚，圧覚，痛覚情報を伝える三叉神経が含まれ

ていて，それぞれ延髄の孤束核，三叉神経脊髄路核とシナプス結合している。即ち舌神経刺激で下顎口唇血管拡張反応が起こることで反射弓は幾つか考えられるが，大きく二つの可能性が考えられる。一つのパターン (舌神経-孤束核-下唾液核 (副交感神経核)-耳神経節-下顎口唇血管) と二つ目のパターン (舌神経-三叉神経脊髄路核-下唾液核 (副交感神経核)-耳神経節-下顎口唇血管) である。

図6-2は2%リドカインあるいは10mMカイニン酸の効果を検討したものである。三叉神経脊髄路核に注入後10分間隔で舌神経を刺激した時の下顎口唇血管拡張反応を観察した結果，リドカイン投与では10-20分後には血管拡張反応はほとんど抑制されているが30分以降では徐々に回復し，60分後ではほぼ回復する。一方カイニン酸投与では投与後10数分後5-10分間著しい血管拡張反応が見られる。それが終了するともはや舌神経刺激による血管拡張反応は激減し60-120分後には反応は見られなくなる。このカイニン酸の抑制効果は下唾液核刺激による血管拡張反応には影響を与えることはない。さらにリドカインもカイニン酸も対側舌神経刺激による対側血管拡張反応に対しては全く影響を与えない。下唾液核のリドカインによる神経ブロックは舌神経，三叉神経脊髄路核刺激による血管拡張反応を可逆的に抑制する。孤束核のリドカインによる神経ブロックでは抑制されない。これらの実験結果をまとめると舌神経刺激による下顎口唇血管拡張反応は1) リドカイン，カイニン酸の三叉神経脊髄路核の神経ブロック薬により抑制を受ける，2) 1) の抑制効果は同側にのみに働き，対側に対しては抑制効果がない，3) 三叉神経脊髄路核の神経ブロック後も下唾液核の電気刺激で血管拡張反応は起こることなどが判明した。以上の実験結果は i) 孤束核より三叉神経脊髄路核が関与， ii) 三叉神経脊髄路核を經由後下唾液核を經由

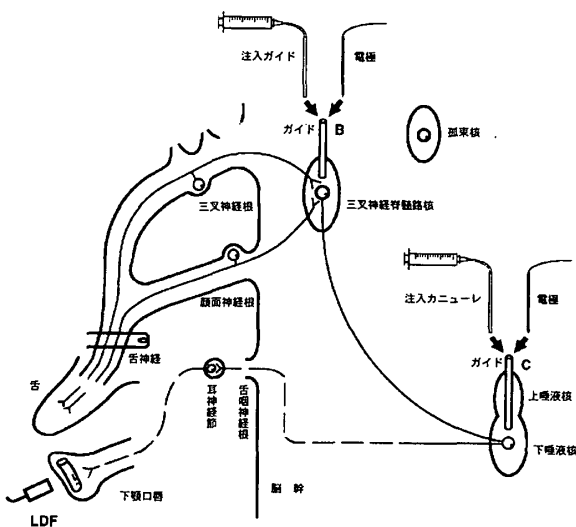


図6-1：副交感神経性血管拡張反応の中枢部位の検討での電気刺激部位 (舌神経，三叉神経脊髄路核，唾液核) とリドカイン，カイニン酸の投与部位 (三叉脊髄路核，唾液核)

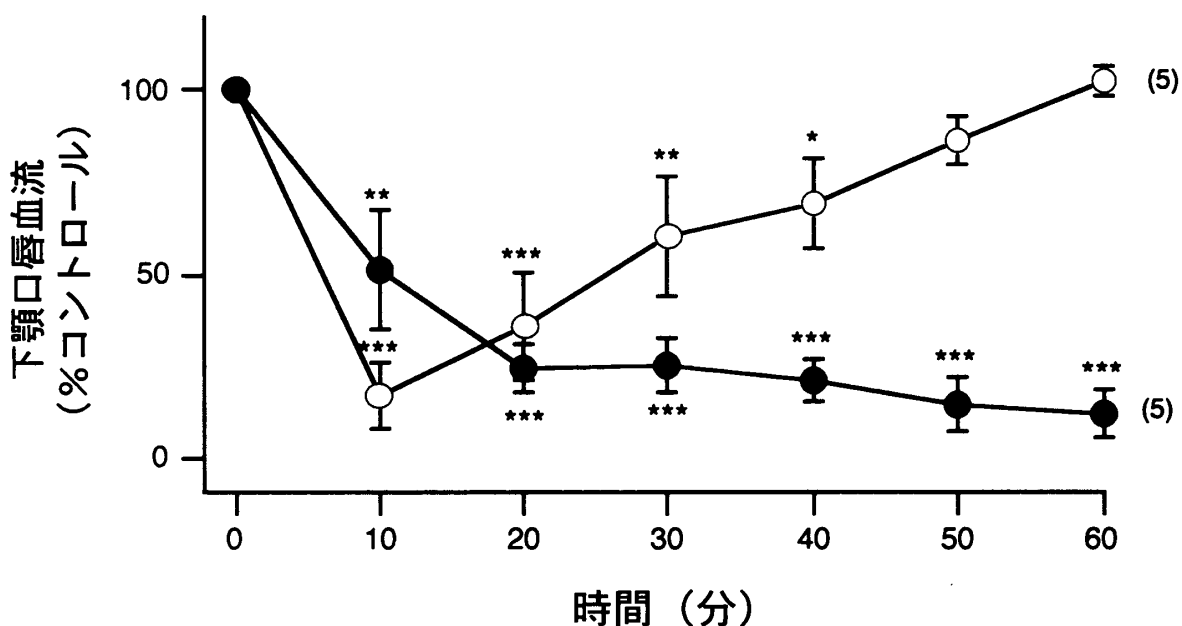


図6-2：2%リドカイン (○) あるいは10mMカイニン酸 (●) を三叉神経脊髄路核に注入後10分間隔で舌神経を刺激した時の下口唇血管拡張反応 (5匹の平均値)

iii) 舌神経からの刺激は同側の副交感神経しか興奮させないなどが示唆された。これらのことから上述の第二のパターン (舌神経-三叉神経脊髄路核-下唾液核 (副交感神経核) -耳神経節-下顎口唇血管) の可能性が高いことが推定される。

第七章：交感神経反射と副交感神経反射の関連

体性-自律神経反射の研究の歴史は古く1900年代の初期には既に論文が報告されている¹⁰。その多くは体性-交感神経反射である循環反応に関する研究である。即ち座骨神経や大腿神経などの脊髄神経を求心性に刺激すると交感神経を介して血圧変動が起こる反応である。この血圧変動は刺激する神経の刺激強度、周波数、さらには用いた麻酔薬、またどの神経を刺激したかによって大きく異なる。これらに関する研究は他の総説^{10, 12, 13)}に詳しく記載されているので割愛させていただく。ここでは三叉神経を感覚神経とした三叉神経-自律神経反射について述べる。

三叉神経刺激の循環器系に対する効果の研究も古く、日本においても100年近く前に遡る。1910年豊田³⁹⁾は麻酔ウサギで歯髄や三叉神経の電気刺激により血圧が低下し、この低下が頸部迷走神経切断で影響されないことから、三叉神経-迷走神経反射ではないことを報告している。しかし未だにこの血圧低下反応を三叉神経-迷走神経反射と記載している教科書等が存在するのには首を傾げざるをえない。Dellow & Morgan (1969) はペンタバルビタール麻酔ネコを用いて大腿神経、舌神経、歯髄神経を同一の刺激条件で電気刺激したときの血圧反応を比較した結果、大腿神経では血圧上昇、舌神経と歯髄神経では血圧下降の反応を起こすことを観察し、同じ感覚神経刺激でも脊髄神経経由と三叉神経経由とでは交感神経に対する効果が異なる事を報告した⁴⁰⁾。その後種々の実験動物を用いた実験は数多く発表されているが中枢機序を取り扱った論文はKumada等が初めてである⁴¹⁻⁴³⁾。Kumada等はウサギ脳幹部 (三叉神経脊髄路核) に血圧を低下させる部位の存在を見だし、この反応をtrigeminal depressor response

(TDR) と命名した。次にそれがどのような中枢機序で自律神経系，特に交感神経系に影響を与えて血圧低下を起こすのかが解明されたのは最近のBlessing等（1998，2000）の研究によってである⁴⁴⁻⁴⁶。Blessing等はウサギを用いて交感神経節前ニューロンに影響を与えそうな延髄吻側腹外側部（rostral ventrolateral medulla, RVLM, 心臓血管系に対する交感神経活動を調節）や延髄の縫線核（raphe - parapyramidal area, RPA, 非心臓血管系に対する交感神経活動を調節）にグルタミン酸やGABA受容体阻害薬を投与し，三叉神経脊髄路核の電気刺激による血圧や耳介，腸間膜，腎，骨格筋の血流を測定して以下の結論を出した。1）三叉神経脊髄路核刺激で血圧低下，2）血圧低下にRVLM, RPAは関与していない，3）血圧低下は腸間膜，腎，骨格筋血管の拡張による二次的な反応である。

勿論これで三叉神経刺激による血圧低下の反射弓，中枢機序が完全に解明されたわけではない。ネコで見られるTDRはRPAの破壊で消失するというMcCall et al（1987）の報告もある⁴⁷。同一麻醉薬（ウレタン等）を用いて舌神経を電気刺激した我々の実験では，三叉神経（舌神経を中枢性に）刺激の血圧に対する反応が動物の種により全く反対の反応を呈する事がしばしばである。そこで我々は同一麻醉，同一神経（舌神経）で同一の電気刺激条件，同一血流測定部位（下口唇）を用いて5種類の動物（イヌ，ネコ，ラット，ウサギ，モルモット）における三叉神経-交感神経反射反応（体幹血圧反応を指標）と三叉神経-副交感神経反射反応（口唇皮膚血管拡張反応を指標）を比較検討した（図7-1）⁴⁸。その結果，以下の事が判明した。舌神経刺激での1）副交感神経性血管拡張はモルモット以外では全ての動物で起こる（同側下口

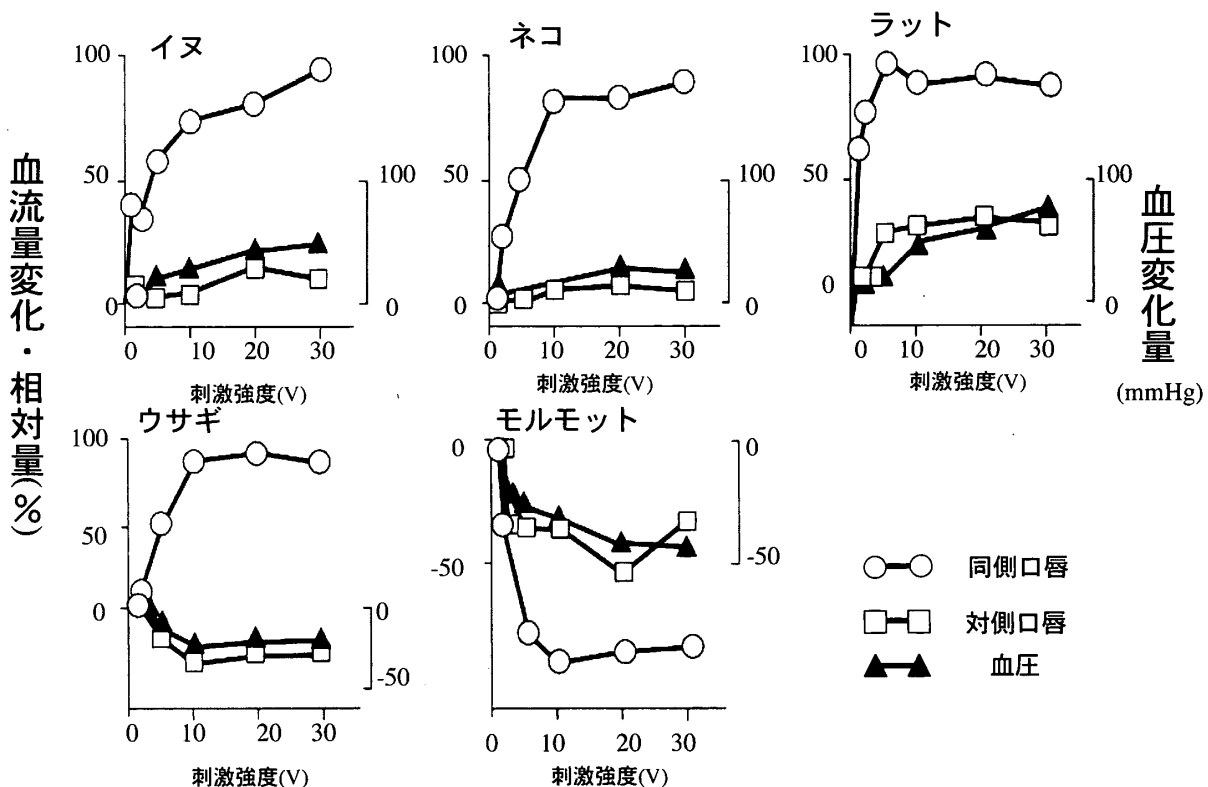


図7-1：イヌ、ネコ、ラット、ウサギ、モルモットの舌神経刺激で起こる副交感神経性血管拡張反応（下唇血管）と交感神経性体幹血圧の変化

唇血流増加), 2) 交感神経性血圧変動はイヌ, ラットでは上昇傾向, ネコでは上昇や下降, ウサギやモルモットは下降反応のみであった, 3) 対側下口唇血流は常に血圧反応と一致した. これらは副交感神経性血管拡張反応と交感神経性血圧変動には全く相関関係がなく, 別々の機序で起こっていることを意味している. 我々はこれまでに副交感神経性血管拡張反応を上記の5種類の動物以外にヒト, サルでも観察している. このことは三叉神経刺激による副交感神経性血管拡張反応は種に拘わらず起こる反応と推察される. モルモットで明瞭な副交感神経性血管拡張反応が観察されなかった理由として幾つか考えられるが最も可能性の高いのは, 舌神経刺激により下顎口唇を含めた顔面口腔領域で副交感神経性血管拡張反応が起こっているにも拘わらず同時に体幹血圧の下降反応が著しいために一見血流量(赤血球x流速)の低下現象を起こしているからでないかということである. これを支持するものとしては対側血流量と同側血流量の違いがある. 対側下唇血管に比べて同側下唇血管は拡張しているが, これに血圧低下が起こるために血流量の低下が対側よりも著しく大きくなるのではないかと考えている. レーザードップラー血流計による血流量の測定は原理的に単位時間当たりの血球数を測定しているためにこのような現象を起こしている可能性が高い. しかしモルモットに関してはより詳細な検討が必要と考えられる.

第八章：おわりに

私は2003年2月から北海道医療大にお世話になるようになりました. 今回の総説の多くは東北大学での仕事です. こちらに来て早くも2年近くが経過しました. 口腔生理学の教室員, 歯学部部の教職員の皆様の暖かいご支援のおかげで研究生活を楽しく続けさせていただいております.

す.

私がこれまでに共同研究者と一緒に行った顔面口腔領域での血管運動に関する研究を部位別(図8-1)と概要別(図8-2)で示すと以下の通りである: 1) 下歯槽神経刺激での下顎口唇血管反応^{23,24}, 2) 脳神経根の刺激および三叉神経節刺激による下顎口唇血管反応^{30,49,50}, 3) 顔面口腔領域での副交感神経性血管拡張線維の存在の証明と副交感神経性血管拡張機序^{25-27,29,31,51-60}, 4) 交感神経の血管反応に対する役割¹⁻⁷, 5) 反射性副交感神経性血管拡張反応の中樞機序^{34,35,50}, 6) 反射性副交感神経性血管拡張反応および交感神経性血圧反応の動物間の相違^{48,61}, 7) ヒト皮膚での血管反応(軸索反射)⁶²⁻⁶⁴, 8) 唾液腺における血管反応と唾液分泌反応^{1,2,65-72}, 9) 眼に関する研究⁷³⁻⁷⁶, 10) 麻酔薬やカルシウム拮抗薬に関する研究⁷⁷⁻⁸², 11) 歯髄, 歯根膜, 舌, 鼻粘膜に関する研究^{28,83-90}. これらの研究内容は他の総説を参照頂きたい^{18,79,91-93}.

現在, 研究テーマの一つとして咀嚼筋血管の自律神経支配の研究を行っている. 咀嚼筋は四肢筋と同様骨格筋である. 骨格筋血管の自律神経支配は, その存在, 生理的意義が未解決な点が多い血管である. 一般的に四肢筋の骨格筋血管には交感神経性の収縮線維と拡張線維が報告されている. 前述したように交感神経性収縮線維は全身の末梢血管に存在しているが, 交感神経性血管拡張線維は非常に珍しく骨格筋血管にのみ報告されている線維である. 解剖学的に四肢筋を副交感神経性に神経支配することはないことから, 神経性に骨格筋血管を拡張する神経を交感神経性血管拡張線維と考えた. しかしこの交感神経性血管拡張線維の存在はネコ骨格筋の血管でのみ証明されているだけで, ヒトを含めて他の種では報告がない. 即ち四肢筋血管は主として運動後の代謝産物により血管拡張反応を起こし, 神経性に強く神経支配を受けていな

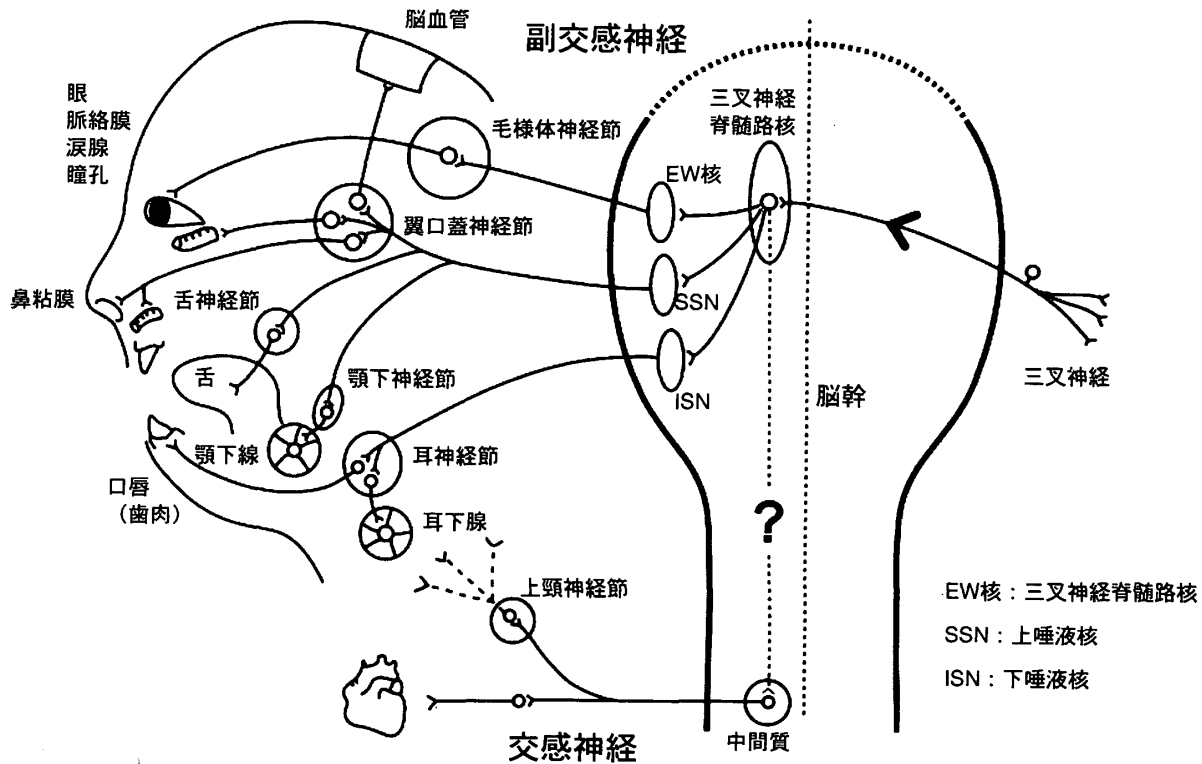


図8-1：これまで研究してきた三叉神経-自律神経反射の部位

いことを意味している。近年、我々はこの四肢筋血管とは異なり、咀嚼筋である咬筋の血管に副交感神経性血管拡張線維の存在を発見した。これらの実験から咀嚼筋血管は四肢筋血管と異なり神経支配、特に副交感神経支配を受けていることが判明した。現在この副交感神経性血管拡張線維の1) 性質, 2) 節前, 節後細胞体の起始, 3) 閉口筋, 開口筋での相違, 4) 上位中枢からの制御, 5) 交感神経との関連, 6) ストレスとの関連等について詳細に検討を加えて副交感神経性血管拡張線維の生理的役割について明らかにしたいと考えている。

私も大学院を含めると約35年近くの研究生生活が経過しました。終着駅が近づいてくると“研究とは”と考えることが時々あるものです。そこで私のこれまでの経験から若い研究者に一言贈ろうと思います。私の研究生生活は試行錯誤の35年だったと思っていますし、これからもそう

でしょう。決して上司や研究費に恵まれた順風満帆な研究生生活ではありませんでした。これまでに一度も研究テーマを与えられた事ありませんし、研究費も雀の涙程度で論文の投稿代、学会参加や一部の試薬などを自費や自分で集めた研究費でまかなうという状況で、劣悪な研究環境であったと思っています。どうしてこんな状態でも研究生生活をやめないで来られたかという、それは“研究の面白さ”にあるのではないのでしょうか。これを感じなくして研究生生活は続けられないと思います。是非この“研究の面白さ”を味わいながら研究を続けてください。そして研究に夢(ロマン)を持っていてください。夢を持つことは人間にとって最高の喜びであり楽しみなのです。人間は老いるのは年を取るためではなく、夢が無く(少なく)なることだからと思っています。何時か自分の研究が学問上でどこにあるのかが見えてくるでしょ

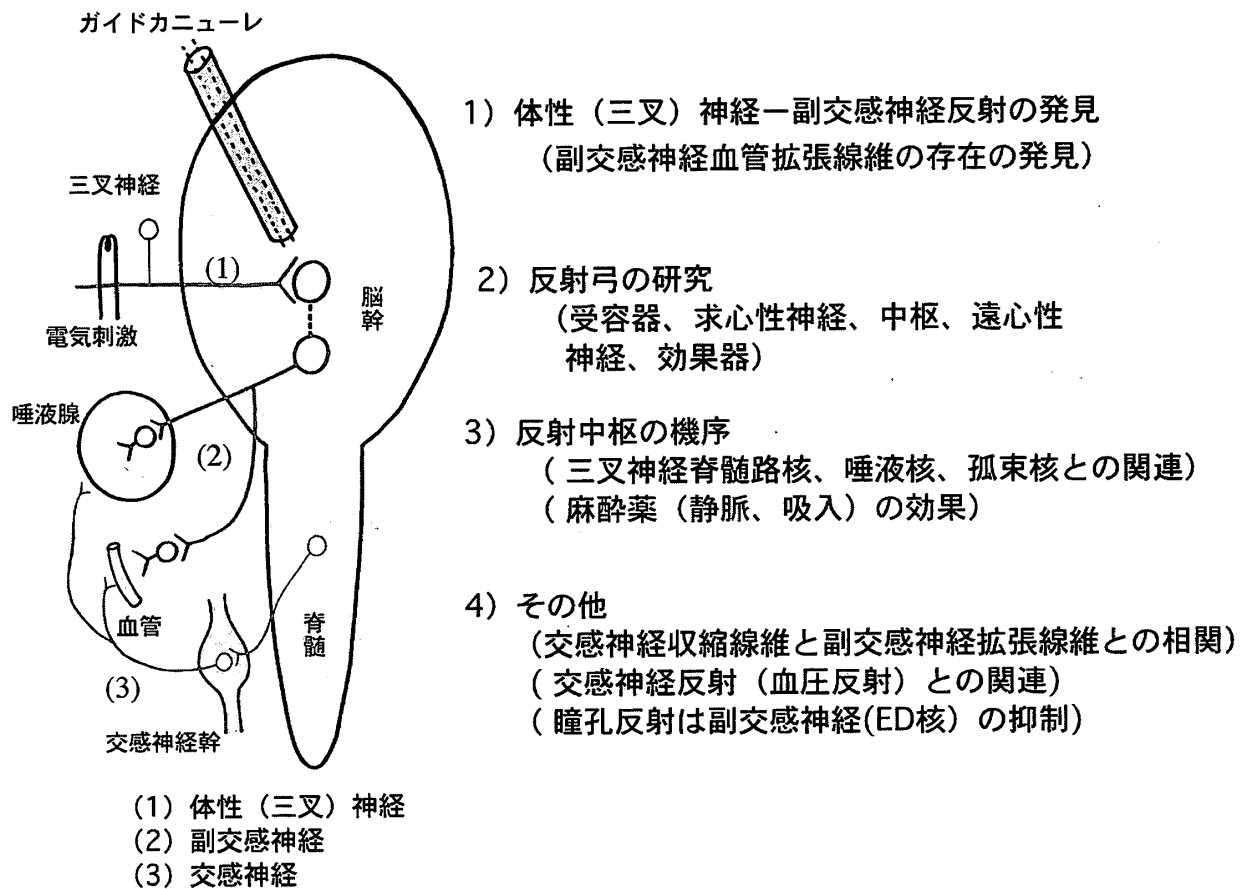


図8-2：これまでの研究の概要

う、譬えそれが小さいことであっても、そういう意味で若い研究者には「二番煎じはやるな」、「ユニークであれ」、「研究では大学院生も教授もなく平等」、「研究が好きになりなさい」、「偉くなるための研究ではない」、「実験を多くしなさい」と言いたい。自分の興味を大事に人のやらない事、考えられないような事を実験する方が将来は道が開けるのではないのでしょうか？Number oneを狙うのではなくonly oneの気持ちで研究には大事なようです。Only oneは孤独であっても何時か日の目を見る時があると信じて自己満足でいくしかない。本来個人の研究などは殆どの研究者には関係なく、ほんの一握りの研究者（将来を含めた）にとってしか参考になっていないのです。だから後々の研究者が再実験しないですむような再現性のある信頼性のあるデータしか発表してはいけない義務があ

ります。研究とはそんなものではないだろうかと考えている今日この頃です。

もし何時の日かまたこのような総説を書かせて戴く機会があるならば、表8-1で示したようなヒトの顔色の変化がどのような機序で起きているのかを紹介したいと思っています。

表8-1 顔色（紅潮）の変化の機序は？

1. 恥ずかしい	副交感性血管 拡張
2. 体温上昇	末梢血管拡張
3. 試験の最中（集中して計算）	副交感性血管 拡張
4. 蚊に食われた	軸索反射性血管 拡張
5. 叩かれる	軸索反射性血管 拡張
6. 授業中、急に当てられる	副交感性血管 拡張
7. 風呂に長く入る	末梢血管拡張
8. 逆立ち	充血
9. 歯が痛い	副交感性血管 拡張
10. 寒い日	軸索反射性血管 拡張
11. アルコールで発赤	軸索反射性血管 拡張
12. 星状神経節ブロック（交感神経）	交感神経性血管収縮線維抑制

謝 辞

本稿を終えるに当たり、本総説を執筆する機会を与えて下さいました東日本歯学会関係各位に感謝申し上げます。本総説の作成に助力を頂いた口腔生理学教室の石井久淑講師、新岡丈治助手、須藤恵美大学院生に感謝致します。本研究の一部は文部科学省科学研究費補助金（課題番号15591962）、文部科学省大学院高度化推進特別経費（平成15）、文部科学省研究高度化推進事業（学術フロンティア推進事業、平成15年度）、財団法人秋山記念生命科学振興財団（平成16年度）からの助成を受けました。

文 献

1. Izumi, H., and Karita, K. : The vasodilator and secretory effects elicited by sympathetic nerve stimulation in cat submandibular gland. *J. Auton. Nerv. Syst.*, **48** : 143-151, 1994
2. Izumi, H., and Karita, K. : Low-frequency subthreshold sympathetic stimulation augments maximal reflex parasympathetic salivary secretion in cats. *Am. J. Physiol.*, **268** : R1188-R1195, 1995.
3. Izumi, H., and Ito, Y. : Sympathetic attenuation of parasympathetic vasodilatation in oro-facial areas in the cat. *J. Physiol. (Lond.)*, **510** : 915-921, 1998.
4. Izumi, H. : Functional roles played by the sympathetic supply to lip blood vessels in the cat. *Am. J. Physiol.*, **277** : R682-689, 1999.
5. Izumi, H., Nakamura, I. and Ishii, H. : Suppression of inferior alveolar nerve-induced vasoconstrictor response by ongoing cervical sympathetic nerve activity in cat. *Archs Oral Biol.*, **49** : 1035-1041, 2004.
6. Karita, K., and Izumi, H. : Effect of baseline vascular tone on vasomotor responses in cat lip. *J. Physiol. (Lond.)*, **482** : 679-685, 1995.
7. Murakami, M., Date, H., Karita, K., and Izumi, H. : Escape of parasympathetic vasodilatation from sympathetic attenuation in oro-facial areas in the cat. *Tohoku J. Exp. Med.*, **188** : 153-160, 1999.
8. Blessing, W.W. : The lower brainstem and bodily homeostasis. New York. Oxford, Oxford University Press, Chapter 7. Eating and Metabolism : 232-372, 1997.
9. Jordan, D. : Central Nervous Control of Autonomic Function. 1997.
10. Koizumi, K., and Brooks, C. M. : The integration of autonomic system reactions : a discussion of autonomic reflexes, their control and their association with somatic reactions. *Ergeb. Physiol.*, **67** : 1-68, 1972.
11. Loewy, A.R. and Spyer, K. M. Central Regulation of Autonomic Functions . New York, Oxford University Press, 1990.
12. Sato, A. and Schmidt, R. F. : Somatosympathetic reflexes : afferent fibers, central pathways, discharge characteristics. *Physiol. Rev.*, **53** : 916-947, 1973.
13. Sato, A., Sato, Y., and Schmidt, R. F. : The impact of somatosensory input on autonomic functions. *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.*, **130** : 1-328, 1997.
14. Victor, R. G., Leimbach, W., Jr., Seals, D.R, Wallin, B. G. and Mark, A. L. : Effects of the cold pressor test on muscle sympathetic nerve activity in humans. *Hypertension*, **9** : 429-436, 1987.
15. Cummings, M. F., Steele, P.M., Mahar, L. J., Frewin, D. B. and Russell, W. J. : The role of adrenal medullary catecholamine release in the response to a cold pressor test. *Cardiovas. Res.*, **17** : 189-191, 1983.
16. Posner, J., Telekes, A., Crowley, D., Phillipson, R. and Peck, A. W. : Effects of an opiate on cold-induced pain and the CNS in healthy volunteers. *Pain*, **23** : 73-82, 1985.
17. Gibbins, I.L. : Autonomic pathways to cutaneous effectors. In : *The Autonomic Nervous System. The Autonomic Innervation of the Skin*, edited by J.L.Morris and I.L.Gibbins. Australia : Harwood Academic, 1997, vol.12, p1-56. 1997.
18. Izumi, H. : Nervous control of blood flow in the orofacial region. *Pharmacol. Ther.*, **81** : 141-161, 1999.
19. Bernard, C. : De l'influence de deux ordres de nerf qui determinent les variations de couleur du sang veineux dans les organes glandulaires. *C.R.Acad. Sci.*, **47** : 245-253, 1858.
20. Gibbins, I. L., Brayden, J.E. and Bevan, J.A. : Perivascular nerves with immunoreactivity to vasoactive intestinal polypeptide in cephalic arteries of the cat : distribution, possible origins and functional implications. *Neuroscience*, **13** : 1327-46, 1984.
21. Kaji, A., Shigematsu, H., Fujita, K., Maeda, T. and

- Watanabe, S. : Parasympathetic innervation of cutaneous blood vessels by vasoactive intestinal polypeptide – immunoreactive and acetylcholinesterase – positive nerves : histochemical and experimental study on rat lower lip. *Neuroscience*, **25** : 353–362, 1988.
22. Mione, M. C., Ralevic, V. and Burnstock, G. : Peptides and vasomotor mechanisms. *Pharmacol. Therap.*, **46** : 429–468, 1990.
23. Izumi, H. and Karita, K. : The effects of capsaicin applied topically to inferior alveolar nerve on antidromic vasodilatation in cat gingiva. *Neurosci. Lett.* **112** : 65–69, 1990.
24. Izumi, H., Kuriwada, S., Karita, K., Sasano, T. and Sanjo, D. : The nervous control of gingival blood flow in cats. *Microvasc. Res.*, **39** : 94–104, 1990.
25. Izumi, H. and Karita, K. : Selective excitation of parasympathetic nerve fibers to elicit the vasodilatation in cat lip. *J. Auton. Nerv. Syst.*, **37** : 99–107, 1992.
26. Izumi, H. and Karita, K. : Somatosensory stimulation causes autonomic vasodilatation in cat lip. *J. Physiol. (Lond.)*, **450** : 191–202, 1992.
27. Izumi, H. and Karita, K. : Reflex vasodilatation in the cat lip evoked by stimulation of vagal afferents. *J. Auton. Nerv. Syst.*, **42** : 215–223, 1993.
28. Izumi, H. and Karita, K. : Reflex vasodilatation in the cat lip elicited by stimulation of nasal mucosa by chemical irritants. *Am. J. Physiol.*, **265** : R733–R738, 1993.
29. Izumi, H. and Karita, K. : Innervation of the cat lip by two groups of parasympathetic vasodilator fibres. *J. Physiol. (Lond.)*, **465** : 501–512, 1993.
30. Izumi, H. and Karita, K. : Vasodilator responses following intracranial stimulation of the trigeminal, facial and glossopharyngeal nerves in the cat gingiva. *Brain Res.*, **560** : 71–75, 1991.
31. Kuchiiwa, S., Izumi, H., Karita, K., and Nakagawa, S. : Origins of parasympathetic postganglionic vasodilator fibers supplying the lips and gingivae ; an WGA – HRP study in the cat. *Neurosci. Lett.*, **142** : 237–240, 1992.
32. Kaji, A., Maeda, T. and Watanabe, S. : Parasympathetic innervation of cutaneous blood vessels examined by retrograde tracing in the rat lower lip. *J. Auton. Nerv. Syst.*, **32** : 153–158, 1991.
33. Bloom, F. E. : 新脳の探検上, 下. 中村克樹, 久保田競 (監訳) 講談社 (BLUE BACKS), 2004.
34. Mizuta, K., Kuchiiwa, S., Saito, T., Mayanagi, H., Karita, K. and Izumi, H. : Involvement of trigeminal spinal nucleus in parasympathetic reflex vasodilatation in cat lower lip. *Am. J. Physiol.*, **282** : R492–500, 2002.
35. Mizuta, K. and Izumi, H. : Bulbar pathway for contralateral lingual nerve – evoked reflex vasodilatation in cat palate. *Brain Res.*, **1020** : 86–94, 2004.
36. Kelly, J. S. and Renaud, L. P. : On the pharmacology of ascending, descending and recurrent postsynaptic inhibition of the cuneo – thalamic relay cells in the cat. *Br J Pharmacol.*, **48** : 396–408, 1973.
37. Lindsey, C. J., Buck, H. S., Fior – Chadi, D. R. and Lapa, R. C. : Pressor effect mediated by bradykinin in the paratrigeminal nucleus of the rat. *J. Physiol. (Lond.)*, **502** : 119–129, 1997.
38. Ren, K., Randich, A. and Gebhart, G. F. : Electrical stimulation of cervical vagal afferents. I. Central relays for modulation of spinal nociceptive transmission. *J. Neurophysiol.*, **64** : 1098–1114, 1990.
39. 豊田晃行 : 三叉神経刺激の血圧に及ぼす影響に関する実験的研究 (1). *日本生理学雑誌*, **9** : 777–786, 1910.
40. Dellow, P. G. and Morgan, M. J. : Trigeminal nerve inputs and central blood pressure change in the cat. *Arch Oral Biol.*, **14** : 295–300, 1969.
41. Kumada, M., Dampney, R. A. and Reis, D. J. : The trigeminal depressor response : a cardiovascular reflex originating from the trigeminal system. *Brain Res.*, **92** : 485–489, 1975.
42. Kumada, M., Dampney, R. A. and Reis, D. J. : The trigeminal depressor response : a novel vasodepressor response originating from the trigeminal system. *Brain Res.*, **119** : 305–326, 1977.
43. Kumada, M., Dampney, R. A., Whitnall, M. H. and Reis, D. J. : Hemodynamic similarities between the trigeminal and aortic vasodepressor responses. *Am. J. Physiol.*, **234** : H67–73, 1978.
44. Blessing, W. W., Yu, Y. H. and Nalivaiko, E. : Raphe pallidus and parapyramidal neurons regulate ear pinna vascular conductance in the rabbit. *Neurosci. Lett.*, **270** : 33–36, 1999.
45. Blessing, W. W. and Nalivaiko, E. : Cutaneous vascular bed is not involved in arterial pressure changes elicited by increasing or decreasing the activity of inhibitory vasomotor neurons in caudal ventrolateral medulla in rabbits. *Neurosci. Lett.*, **290** : 141–144, 2000.
46. Blessing, W. W. and Nalivaiko, E. : Regional blood flow and nociceptive stimuli in rabbits : patterning by me-

- dullary raphe, not ventrolateral medulla. *J. Physiol.* (Lond.), **524** : 279–292, 2000.
47. McCall, R. B. and Harris, L. T. : Sympathetic alterations after midline medullary raphe lesions. *Am. J. Physiol.*, **253** : R91–R100, 1987.
48. Koeda, S., Yasuda, M. and Izumi, H. : Species differences in the reflex effects of lingual afferent nerve stimulation on lip blood flow and arterial pressure. *J. Comp. Physiol. [B]*, **173** : 629–636, 2003.
49. Date, H., Kato, M. and Izumi, H. : Involvement of two different mechanisms in trigeminal ganglion – evoked vasodilatation in the cat lower lip : role of experimental conditions. *J. Auton. Nerv. Syst.*, **79** : 84–92, 2000.
50. Izumi, H., Date, H., Mizuta, K., Nakamura, I. and Kuchiiwa, S. : Reduction in parasympathetic reflex vasodilatation following stereotaxic ear – bar insertion : importance of reduced afferent input. *Brain Res.*, **961** : 53–62, 2003.
51. Izumi, H. and Karita, K. : The parasympathetic vasodilator fibers in the trigeminal portion of the distal lingual nerve in the cat tongue. *Am. J. Physiol.*, **266** : R1517–22, 1994.
52. Izumi, H., Takahashi, H., and Karita, K. : Pentyletetrazole – induced parasympathetic blood flow increase in the lower lip of the cat. *Eur. J. Pharmacol.*, **273** : 299–302, 1995.
53. Izumi, H., Sato, M., Karita, K., and Iwatsuki, N. : Blood flow increases in common carotid artery, lower lip and palate elicited by lingual nerve stimulation in anesthetized cats. *J. Auton. Nerv. Syst.*, **62** : 167–173, 1997.
54. Karita, K., and Izumi, H. : Innervation areas of afferents and efferents in somato – autonomic vasodilator reflex in the oro – facial areas in the cat. *Pain Res.*, **7** : 105–114, 1992.
55. Karita, K., and Izumi, H. : Somatosensory afferents in the parasympathetic vasodilator reflex in cat lip. *J. Auton. Nerv. Syst.*, **39** : 229–234, 1992.
56. Karita, K. and Izumi, H. : Dual afferent pathways of vasodilator reflex induced by lingual stimulation in the cat. *J. Auton. Nerv. Syst.*, **45** : 235–240, 1993.
57. Karita, K., Takahashi, H., Yasui, T. and Izumi, H. : Effects of the autonomic ganglion blocking agent hexamethonium on vasodilator responses mediated by the parasympathetic ganglion on the chorda tympani pathway of the cat. *J. Auton. Nerv. Syst.*, **52** : 65–70, 1995.
58. Sato, M., Izumi, H., Karita, K. and Iwatsuki, N. : Comparative effects of lingual and facial nerve stimulation on intracranial and extracranial vasomotor responses in anesthetized cats. *Tohoku J. Exp. Med.*, **182** : 103–113, 1997.
59. Suzuki, H., Iwatsuki, N., Karita, K. and Izumi, H. : Involvement of nitric oxide in parasympathetic and antidromic vasodilatations in cat lower lip. *Tohoku J. Exp. Med.*, **191** : 59–70, 2000.
60. Yasuda, M. and Izumi, H. : Trigeminal nerve – mediated reflex arterial blood pressure decrease and vasodilatation in lower lip of the rabbit. *Brain Res.*, **987** : 59–66, 2003.
61. Izumi, H., Mizuta, K. and Kuchiiwa, S. : Simultaneous measurement of parasympathetic reflex vasodilator and arterial blood pressure responses in the cat. *Brain Res.*, **952** : 61–70, 2002.
62. Izumi, H., Kuriwada, S. and Karita, K. : Axon reflex vasodilatation. *東北歯学雑誌*, **101** : 159–175, 1988.
63. Izumi, H., and Karita, K. : Investigation of mechanisms of the flare and wheal reactions in human skin by band method. *Brain Res.*, **449** : 328–331, 1988.
64. Izumi, H. and Karita, K. : Axon reflex vasodilatation in human skin measured by a laser Doppler technique. *Jpn. J. Physiol.*, **41** : 693–702, 1991.
65. Izumi, H. and Karita, K. : Axon reflex flare evoked by nicotine in human skin. *Jpn. J. Physiol.*, **42** : 721–730, 1992.
66. Izumi, H. and Karita, K. : Parasympathetic – mediated reflex salivation and vasodilatation in the cat submandibular gland. *Am. J. Physiol.*, **267** : R747–R753, 1994.
67. Izumi, H. and Karita, K. : Salivary secretion in cat submandibular gland mediated by chorda tympani afferents. *Am. J. Physiol.*, **268** : R438–R444, 1995.
68. Izumi, H., Nakamura, I. and Karita, K. : Effects of clonidine and yohimbine on parasympathetic reflex salivation and vasodilatation in cat SMG. *Am. J. Physiol.*, **268** : R1196–R1202, 1995.
69. Mizuta, K., Karita, K. and Izumi, H. : Parasympathetic reflex vasodilatation in rat submandibular gland. *Am. J. Physiol.*, **279** : R677–R683, 2000.
70. 和泉博之, 刈田啓史郎. : ネコ顎下腺における反射性唾液分泌, 血管拡張反応について. *自律神経*, **32** : 297–302, 1995.
71. Sato, A., Izumi, H., Nakamura, I. and Karita, K. : Differences in parasympathetic vasodilator and salivary responses in the cat submandibular gland between lingual

- and chorda-lingual nerve stimulation. *J. Dent. Res.*, **80** : 484-489, 2001.
72. Takahashi, H., Izumi, H. and Karita, K. : Parasympathetic reflex salivary secretion in the cat parotid gland. *Jpn. J. Physiol.*, **45** : 475-490, 1995.
73. Abe, S., Karita, K., Izumi, H. and Tamai, M. : Increased and decreased choroidal blood flow elicited by cervical sympathetic nerve stimulation in the cat. *Jpn. J. Physiol.*, **45** : 347-353, 1995.
74. Naito, A., Izumi, H., Karita, K. and Tamai, M. : Effects of a beta-adrenergic blocking agent timolol on intraocular pressure responses induced by stimulation of cervical sympathetic nerve in the cat. *Tohoku. J. Exp. Med.*, **195** : 219-225, 2001.
75. Nakanome, Y., Karita, K., Izumi, H., and Tamai, M. : Two types of vasodilatation in cat choroid elicited by electrical stimulation of the short ciliary nerve. *Exp. Eye Res.*, **60** : 37-42, 1995.
76. Yasui, T., Karita, K., Izumi, H. and Tamai, M. : Correlation between vasodilatation and secretion in the lacrimal gland elicited by stimulation of the cornea and facial nerve root of the cat. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, **38** : 2476-2482, 1997.
77. Ito, Y., Izumi, H., Sato, M., Karita, K. and Iwatsuki, N. : Suppression of parasympathetic reflex vasodilatation in the lower lip of the cat by isoflurane, propofol, ketamine and pentobarbital : implications for mechanisms underlying the production of anaesthesia. *Br. J. Anaesth.*, **81** : 563-568, 1998.
78. Izumi, H., Mori, H., Uchiyama, T., Kuwazuru, S., Ozima, Y., Nakamura, I. and Taguchi, S. : Sensitization of nociceptive C-fibers in zinc-deficient rats. *Am. J. Physiol.*, **268** : R1423-R1428, 1995.
79. Izumi, H. : Reflex parasympathetic vasodilatation in facial skin. *Gen. Pharmacol.*, **26** : 237-244, 1995.
80. Izumi, H., Ito, Y., Sato, M., Karita, K. and Iwatsuki, N. : Effects of inhalation anesthetics on parasympathetic reflex vasodilation in the lower lip and palate of the cat. *Am. J. Physiol.*, **273** : R168-R174, 1997.
81. Izumi, H. and Ito, Y. : Correlation between degree of inhibition of parasympathetic reflex vasodilation and MAC value for various inhalation anesthetics. *Gen. Pharmacol.*, **32** : 689-693, 1999.
82. Izumi, H. and Nakamura, I. : Nifedipine-induced inhibition of parasympathetic-mediated vasodilation in the orofacial areas of the cat. *Am. J. Physiol.*, **279** : R332-R339, 2000.
83. Karita, K., Izumi, H., Tabata, T., Kuriwada, S., Sasano, T. and Sanjo, D. : The blood flow in the periodontal ligament regulated by the sympathetic and sensory nerves in the cat. *Proc. Finn. Dent. Soc.*, **85** : 289-294, 1989.
84. Karita, K., and Izumi, H. : Reflex vasodilatation in cat lower lip elicited by noxious stimulation of the nasal mucosa. *Pain Res.*, **9** : 95-98, 1994.
85. Sasano, T., Kuriwada, S., Sanjo, D., Izumi, H., Tabata, T. and Karita, K. : Acute response of periodontal ligament blood flow to external force application. *J. Periodontal Res.*, **27** : 301-304, 1992.
86. Sasano, T., Kuriwada, S., Shoji, N., Sanjo, D., Izumi, H. and Karita, K. : Axon reflex vasodilatation in cat dental pulp elicited by noxious stimulation of the gingiva. *J. Dent. Res.*, **73** : 1797-1802, 1994.
87. Sasano, T., Shoji, N., Kuriwada, S., Sanjo, D., Izumi, H., and Karita, K. : Absence of parasympathetic vasodilatation in cat dental pulp. *J. Dent. Res.*, **74** : 1665-1670, 1995.
88. Sasano, T., Shoji, N., Kuriwada, S., Sanjo, D., Izumi, H., and Karita, K. : Direct evidence of parasympathetic vasodilatation in cat periodontal ligament. *J. Periodontal Res.*, **31** : 556-562, 1996.
89. Sasano, T., Shoji, N., Kuriwada-Satoh, S., Iikubo, M., Izumi, H., and Karita, K. : Dependence of pulpal blood-flow responses on baseline blood-flow in the cat. *Archs Oral Biol.*, **47** : 131-137, 2002.
90. Satoh-Kuriwada, S., Sasano, T., Date, H., Karita, K., Izumi, H., Shoji, N. and Hashimoto, K. : Centrally mediated reflex vasodilation in the gingiva induced by painful tooth-pulp stimulation in sympathectomized human subjects. *J. Periodontal Res.*, **38** : 218-222, 2003.
91. 和泉博之 : 顔面領域での反射性副交感神経を介した血管拡張反応について. *循環制御*, **16** : 322-330, 1995.
92. 和泉博之 : 自律神経研究における麻酔薬選択の重要性. *循環制御*, **18** : 341-351, 1997.
93. 和泉博之 : 顔面口腔領域での副交感神経血管拡張反応について. *東北歯学雑誌*, **23** : 11-25, 2004.