

## 척수손상으로 유도된 백서의 통각과민 반응에서 항신경성장인자의 복강 내 주입에 의한 통증 완화 효과

연세대학교 의과대학 생리학교실, \*마취통증의학교실

곽영섭 · 배정윤 · 장준호 · 윤덕미\* · 남택상 · 백광세 · 임중우

= Abstract =

### Attenuation of Spinal Cord Injury-induced Hyperalgesia by Administration of Antibody to Nerve Growth Factor in the Rat

Young Seob Gwak, Ph.D, Jung Yoon Bae, Jun Ho Jang, M.S., Duck Mi Yoon, M.D.\*  
Taick Sang Nam, M.D., Kwang Se Paik, M.D., and Joong Woo Leem, Ph.D.

Departments of Physiology and of \*Anesthesiology, Yonsei University  
College of Medicine, Seoul, Korea

**Background:** Spinal cord injury (SCI) often leads to central pain syndrome, including hyperalgesia to mechanical stimulation. Since there is evidence that nerve growth factor (NGF) contributes to pain-related behaviors, we wanted to determine if anti-NGF might inhibit the abnormal somatosensory behaviors that develop following SCI in rats.

**Methods:** SCI was performed in male Sprague Dawley rats by T13 spinal hemisection. After the spinal hemisection, the animals were treated daily with anti-NGF or saline intraperitoneally for 10 days or left untreated. Extracellular recordings of neuronal activity were made from the dorsal horn neurons in the lumbar spinal cord (L4-L5), using a recording glass microelectrode. The single unit responses of the neurons to mechanical stimuli, applied to the receptive fields, were analyzed. The wide dynamic range (WDR) neurons, which were characterized by their graded responses to increased intensities of mechanical stimuli, were subjected to the investigation.

**Results:** In both the hemisection only and hemisection with saline treatment groups, mechanical hyperalgesia developed in both hind limbs, as evidenced by a decrease in the paw withdrawal thresholds. The mechanical responsiveness of the WDR neurons on both sides of the spinal cord also increased. The anti-NGF treated group demonstrated significant suppression of both the mechanical hyperalgesia and increased WDR neuronal responsiveness.

**Conclusions:** These results indicate that anti-NGF prevents the development of abnormal somatosensory behavior, suggestive of a potential pre-emptive analgesic treatment for central pain.

---

**Key Words:** Anti-nerve growth factor, Central pain, Mechanical hyperalgesia, Spinal cord injury, Wide dynamic range neurons

---

책임저자 : 임중우, 120-752, 서울시 서대문구 신촌동 134, 연세대학교 의과대학 생리학교실, 우편번호: 120-752

Tel: 02-361-5195, Fax: 02-393-0203, E-mail: jwleem@yumc.yonsei.ac.kr

본 연구는 한국과학재단 목적기초연구(1999-2-21300-004-3)지원으로 수행되었음.

## 서 론

포유류에서 척수가 외상에 의해 손상 받게 되면, 일차적으로는 운동기능이 마비된다. 그러나 일부의 경우 운동기능이 부분적으로 회복되면서 뒤늦게 비정상적인 통증이 발생되기도 하는데, 이에에는 과민통과 이질통이 특징적으로 포함된다.<sup>1)</sup> 이러한 척수손상-유도 통증에 기여하는 하나의 메커니즘으로서 일차구심성 신경섬유 말단으로부터 분비되는 신경펩타이드인 substance P나 CGRP (calcitonin-gene related peptide)에 의한 척수 내 통증전달 신경의 반응도 향진을 생각할 수 있다. 보고에 의하면 이들 신경펩타이드는 후근절(dorsal root ganglion) 세포에서 신경성장인자(nerve growth factor, NGF)에 의해 그 발현이 조절될 수 있다고 하였는데,<sup>2)</sup> 이는 NGF가 척수손상에 의한 중추성 통증의 생성과 관련지어 생각할 수 있음을 암시한다.

NGF는 교감신경과 가는 직경의 일차구심성 신경섬유들이 생존하는데 있어서 필수적인 영양물질임을 잘 알려져 있다.<sup>3)</sup> 또한 최근에 발표된 여러 자료에서는, NGF가 말초 및 중추 신경계 모두에서 통증정보처리 과정과 상호 작용할 수 있음을 보여주고 있다. 즉 첫째로 NGF를 말초에 가해 주면 열자극에 대한 과민통 반응이 유도됨을 관찰하였고,<sup>4)</sup> 둘째로 말초 조직에서 염증이 생성되면 이에 의하여 기계자극에 의한 과민통 반응이 유도되는데 이러한 기계적 과민통은 NGF에 의존적임이 보고되었으며,<sup>5)</sup> 셋째로 NGF를 뇌척수강 내에 지속적으로 주입해 주면 쥐에서 통증 반응이 나타남을 보였고,<sup>6)</sup> 넷째로 쥐에서 말초신경 손상에 의해 생성되는 신경병증성 통증의 경우 통증 발달 정도는 후근절 내의 증가된 NGF 양과 상관관계가 있음이 관찰되었다.<sup>7)</sup> 이상에서 알 수 있듯이, NGF가 말초성 통증의 생성에 관여하고 있음은 분명하나 중추성 통증에서의 NGF의 역할은 아직도 명확하지 않다. 본 연구에서는 중추성 통증의 생성에 있어서 NGF의 관여 여부를 알아보기 위한 초기 단계로서, 척수를 반절단 시켜 통증 반응을 유발시킨 쥐 모델을 이용하여 척수 손상 후 생성되는 중추성 통증이 NGF에 의존적인지를 행동학적 및 전기생리학적 방법으로 조사하였다.

## 대상 및 방법

척수 반절단 모델은 성체의 쥐(Sprague-Dawley, 200-250 g)를 이용하여 Christensen 등이<sup>8)</sup> 개발한 방법으로 제작하였다. 수술은 본교 동물실험 윤리위원회의 승인을 받은 후 시행하였다. 모델제작을 위해서는 먼저 엔프루란(enflurane) 마취 하(100% 산소 혼합하여 유도 시 3 vol%, 유지 시 2 vol%)에서 천골(sacrum)로부터 후면 극상 돌기(dorsal spinous process)의 갯수를 세어 제 11-제 12 척추 부위를 확인하고 척추궁절제술(laminectomy)을 시행하였다. 척수를 노출시킨 후, 좌측 제 1요수에서 후근(dorsal root)의 진입부위의 위쪽으로 미세한 수술 칼을 삽입하여 척수를 반절단하였다. 이때 척수 절단을 더욱 확실하기 위하여 절단된 부위를 주사바늘(28-gauge)의 끝으로 다시 한번 가로 질음을 시행하였다. 출혈의 멈출을 확인한 뒤 피부를 봉합하고 수술 후 관리를 시행하였다. 동물은 수술 후 3시간 이내에 스스로 음식이나 물을 섭취하는데 그렇지 못한 경우는 실험에서 제외시켰다. 척수 반절단 후 항신경성장인자(anti-NGF-2.5S, Sigma, i.p., 2 $\mu$ g, 0.2 ml)나 생리식염수(0.2 ml)를 처리해 주는 경우에는, 이들 각각을 절단 시행 직후부터 하루에 한번씩 10일 동안 복강 내로 주입해 주었다.

통증반응은 행동실험을 통하여 척수 반절단 군(n = 7), 척수 반절단 직후 항신경성장인자 처리 군(n = 6), 그리고 척수 반절단 직후 생리식염수 처리 군(n = 7)에서 조사하였다. 행동실험에서는 대상 동물을 금속 철망(망 간격, 0.5 × 0.5 cm) 위쪽에 위치한 투명한 플라스틱 상자(8 × 8 × 24 cm) 안에 넣은 뒤, 이들이 환경 변화에 따르는 스트레스를 피하도록 30분 동안 적응시켰다. 동물이 적응된 후 가는 필라멘트(von Frey 필라멘트)를 이용하여 철망 사이로 발바닥에 가해주면서 발의 회피 반응 여부를 조사하였다. 여기서 회피반응을 일으키기 위한 필라멘트의 최저 강도를 회피반응 역치(PWT, paw withdrawal threshold)라고 정의하였고 이를 구하여 통증반응 정도의 지표로 삼았다. 회피반응 역치가 감소하면 통증의 정도가 증가하는 것으로 판단하였다. 이때 회피반응 역치는 기존에 발표된 상하 검증법(up-down testing paradigm)을 이용하여 측정하였다.<sup>9)</sup> 즉, 쥐 뒤

발바닥의 중앙 부위에 여러 강도의 von Frey 필라멘트(0.35, 0.53, 0.78, 2.5, 3.7, 5.2, 6.0, 12.5 g)를 3초 동안 가해주었는데, 2.5 g 강도를 시작으로 하여 이에 반응하면 한 단계 낮은 강도의 필라멘트를 그리고 반응을 하지 않으면 한 단계 높은 강도의 필라멘트를 선택하여 자극을 가하였다. 이와 같이 하여 반응을 보이기 시작하는 시점을 기준으로 그 이후 네 번째에 가해주게 되는 필라멘트의 강도를 역치 강도로 결정하였다. 테스트 절차 및 역치 계산은 Chaplan 등<sup>10)</sup>에 의해 기술된 내용을 따라서 실시하였다.

척수후각 내 WDR 신경세포의 반응 특성은 전기생리실험을 통하여 척수 반절단 후 12-20일 경과된 쥐를 대상으로 조사하였다. 모두 149개 신경세포에서 신경활동을 기록하여 반응 양상을 분석하였는데, 이들은 정상 군의 22개(반절단 측 11개, 반대측 11개), 척수 반절단 군의 70개(반절단 측 36개, 반대측 34개), 척수 반절단 직후 항신경성장인자 처리 군의 27개(반절단 측 16개, 반대측 11), 그리고 척수 반절단 직후 생리식염수 처리 군의 30개(반절단 측 16개, 반대측 14개)의 신경세포이었다. 전기생리실험 시 쥐들은 먼저 sodium pentobarbital (40-50 mg/kg, i.p.)로 마취하였으며, 보조적으로 pancuronium bromide (2-4 mg/kg/h)를 가해주고 동물용 인공호흡기를 사용하여 인공호흡을 실시하였다. 신경세포의 단일 신경활동의 기록은 카본 필라멘트가 들어 있는 유리관으로 제작한 기록용 전극(저항, 3-5 mega ohms)을 미세위치기(micro-positioner)를 이용하여 제 4 또는 제 5 요수 내로 삽입하면서 제일 큰 신경 임펄스를 분리함으로써 얻었다. 일단 단일 신경활동을 보이는 신경세포를 찾은 후 이 세포의 신경활동을 유발시킬 수 있는 말초 피부 영역(수용야)에 여러 강도의 기계자극을 가하면서 각 자극에 대한 반응도를 측정하였다. 기계자극으로는 그 정도가 점차 강해지는 brush, pressure, pinch의 세 종류의 자극을 사용하였다. 이들 자극에 대해 점차적으로 증가하는 반응도를 보이는 WDR 신경세포를 선별해 낸 뒤, 이들의 반응 임펄스를 증폭과 여과 과정을 통하여 오실로스코프 화면으로 출력하였다. 출력 신호는 window discriminator를 통해 데이터 인식 시스템(CED 1401 plus)으로 입력시켜 초당 발화수로서 산출되는 peristimulus time histograms의 형태로 실시간으로 기록하였는데, 이는 데이터 분석 시 신경세포

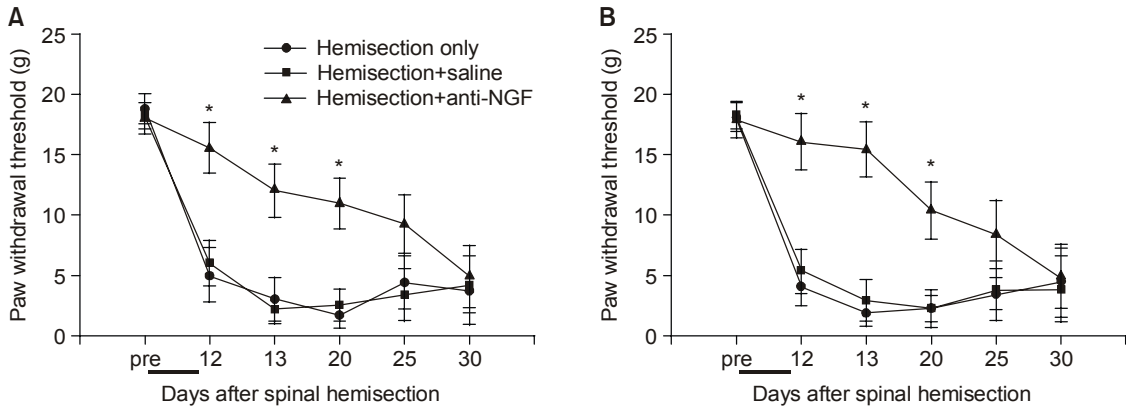
의 반응양상을 발화율로 계산하는데 이용하였다.

전기생리실험에서 사용한 각 기계적 자극은 10초 동안 수용야에 가해주었다. Brush 자극은 낙타털로 만든 붓(camel hair brush)을 이용하여 수용야를 가로질러 일정한 시간 간격으로(초당 2번) 문질렀다. Pressure 자극과 pinch 자극은 각각 혈관을 조이는데 사용하는 큰 크래프와 작은 크래프를 이용하여 수용야를 포함하는 피부를 집음으로서 가해주었는데, 전자의 크래프는 실험자 피부에 적용 시 압박감으로 그리고 후자의 크래프는 통증으로 느껴질 정도의 강도를 발휘하였다. 모든 데이터는 평균값( $\bar{x}$ )  $\pm$  표준편차(SE)로 나타내었다. 통계학적 분석은 Mann-Whitney unmatched pairs rank-sum test를 이용하여 그룹 간의 차이를 측정하였는데, P 값이 0.05 보다 작은 경우를 통계학적으로 유의한 차이가 있는 것으로 간주하였다.

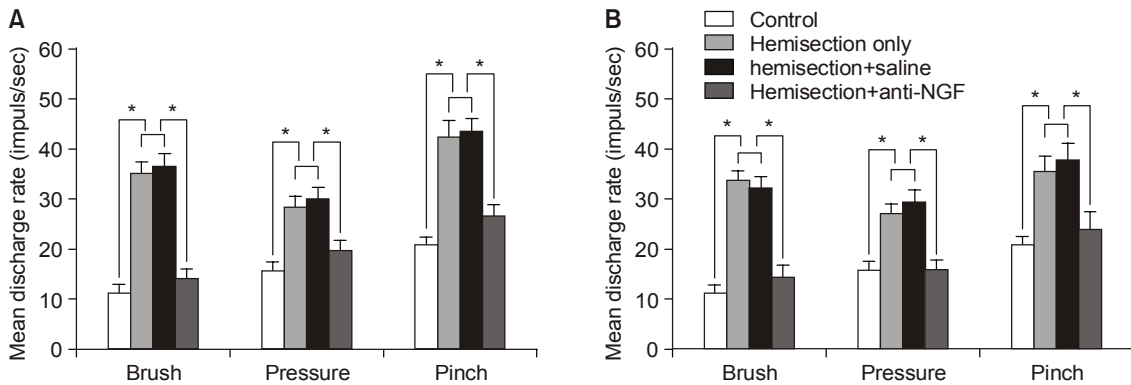
## 결 과

행동실험을 통해 세 실험군에서 측정된 발의 회피 반응 역치가 시간 경과에 따라 변화하는 양상을 손상 측 발에서 측정하였다(Fig. 1A). 척수 반절단 군은 회피반응 역치가 반절단 이후(12일 경과 후 에 측정 시작)에 현저히 감소해서 나머지 측정 기간동안 그 감소가 유지되었다. 척수 반절단 직후 생리식염수 처리 군에서도 척수 반절단 군과 비슷한 양상을 보였다. 척수 반절단 직후 항신경성장인자 처리 군은 앞의 두 실험 군에 비하여 회피반응 역치의 감소 정도가 12, 13, 20일에 통계학적으로 유의하게 억제됨을 보였다(P < 0.05). 이상의 결과는 손상 반대 측 발에서도 유사하게 관찰되었다(Fig. 1B).

전기생리실험을 통해 네 실험군에서 측정된 기계 자극에 대한 WDR 신경세포의 반응성을 손상 측에서 분석하였다(Fig. 2). 척수 반절단 군은 정상 쥐의 경우에 비하여 세 가지의 기계자극에 대한 반응성이 모두 통계학적으로 유의하게 증가됨을 보였다(P < 0.05). 이러한 반응성 증가는 척수 반절단 직후 생리식염수 처리 군에서도 관찰되었는데, 이에 비하여 척수 반절단 직후 항신경성장인자 처리 군에서는 통계학적으로 유의하게 억제됨을 보였다(P < 0.05). 이상의 결과는 손상 반대 측의 경우에서도 유사하게 관찰되었다(Fig. 2B).



**Fig. 1.** The attenuation of the development of mechanical hyperalgesia following spinal cord hemisection by the administration of anti-NGF. After hemisection at T13, mechanical hyperalgesia developed on both sides, ipsilateral (A) and contralateral (B), of hind paw of rats with hemisection only or hemisected rats with saline (i.p.), as evidenced by a decrease in the paw withdrawal threshold (PWT). The decreased PWT was significantly attenuated in both hind paws when compared with that of hemisected rats with anti-NGF (i.p.). Solid horizontal bars represent a daily administration of anti-NGF or saline. \* $P < 0.05$ , Mann-Whitney's rank-sum test.



**Fig. 2.** Comparisons of the mechanical responsiveness of WDR dorsal horn neurons in normal rats, rats with spinal hemisection only, and hemisected rats with saline or anti-NGF. Mechanical responsiveness of WDR neurons, indicated by histograms, was determined by measuring the averaged neuronal discharge rate during a period of application of brush-, pressure-, or pinch-stimulus to cutaneous receptive fields. Responsiveness of WDR neurons to all three mechanical stimuli significantly increased on both sides, ipsilateral (A) and contralateral (B), of the spinal cord in hemisected rats as compared with normal rats. This bilateral increase in mechanical responsiveness was also observed in hemisected rats with saline. However, the bilateral increase seen in both hemisected rats and hemisected rats with saline was significantly attenuated when compared with hemisected rats with anti-NGF. \* $P < 0.05$  Mann-Whitney's rank-sum test.

## 고찰

척수 반절단 모델에서 보이는 발 회피반응은 통증을 인지하는데 관여하는 척수 상부의 뇌구조물과 연

결되는 상행성 신경경로가 절단된 상태이기 때문에 통증반응의 지표로 사용되기에는 부적절하다고 주장될 수 있다. 그러나 본 모델에서는 척수 반절단 후 발 회피 반응의 역치가 감소됨과 더불어 자극을 발

에 가할 때 자극이 가해지는 쪽으로 고개를 돌리거나 소리를 지르는 등과 같은 척수 상부의 뇌구조물을 매개하는 회피행동이 동반되어 나타남이 관찰되었다. 이는 발 회피 반응을 매개하는데 있어서 척수 상부의 신경경로가 관여함을 시사한다. 따라서 척수 반절단 후 유발되는 발 회피반응은 통증행동의 지표로 간주할 수 있으며, 단순한 반사반응은 아닐 것으로 생각된다.

본 연구의 행동학적 실험 결과는 척수 반절단 후 발 회피 반응을 유발시키는데 필요한 기계자극의 역치가 감소됨을 보여주는데, 이는 기계적 과민통(mechanical hyperalgesia)의 행동학적 징후로 생각할 수 있다. 한편 본 연구에서 사용한 모델과 동일한 모델을 사용한 이전의 연구에서,<sup>8,12)</sup> 정상상황에서는 발 회피 반응을 유발시키지 못하는 약한 강도의 무해성 기계적 자극이 척수 반절단 후에는 절단 측 발과 절단 반대측 발 모두에서 발 회피 반응을 유발함이 보고되었는데, 이는 기계적 이질통의 행동학적 징후로 간주할 수 있다. 따라서 척수 반절단 모델 쥐는 기계적 과민통 및 이질통 모두에 관한 행동학적 징후를 소유하였다고 볼 수 있다. 본 연구의 전기생리학적 실험 결과는 척수 반절단 이후 요수의 후각 내에 존재하는 WDR 신경세포가 말초 수용체에 가해준 모든 강도의 기계자극(약한강도의 무해성 기계자극 뿐 아니라 강한강도의 유해성 기계자극)에 대한 반응성이 증가함을 보여주었다. 이러한 WDR 신경세포의 반응성 증가는 앞서 언급한 기계적 과민통의 행동학적 징후를 설명하기 위한 근거로 이용될 수 있을 것이다. 또한, WDR 신경세포는 무해성 기계자극에 대한 반응성 역시 증가함을 보였는데, 이는 이전 연구에서 관찰되었던 기계적 이질통의 행동학적 징후를 부분적으로 설명하는데 이용할 수 있을 것이다. 항신경성장인자(anti-NGF)를 처리해준 실험군에서는 WDR 신경세포의 무해성 및 유해성 기계자극 모두에 대한 반응성이 정상상태의 수준으로까지 환원됨을 보였는데, 이는 항신경성장인자가 기계적 과민통 및 기계적 이질통 모두를 완화시키는데 가능한 역할을 할 수 있음을 시사한다.

척수 손상이 반쪽에만 가해졌음에도 불구하고, 기계자극에 대한 척수후각 내 WDR 신경세포의 반응성 증가는 양쪽 척수 모두에서 나타났으며, 이는 손상된 척수 수준으로부터 3-4 분절 이하에서 발생함

을 관찰하였다. 척수 내 WDR 신경세포의 기계적 반응성에 있어서 척수 반절단에 의해 유발되는 양측성 증가에 관한 기본 메커니즘은 아직 정확히 알려지지 않고 있으나, 다음과 같은 다양한 추측이 가능하다. 즉 첫째로 한쪽 척수의 절단 이후에, 하행하는 억제성 신경경로가 절단되는데 이들 중 상당수는 종지하는 척수 분절에서 반대측으로 분지한다. 따라서 긴장성 억제(tonic inhibition)가 척수 손상 수준 아래의 양쪽 척수에서 제거됨으로서 양쪽 WDR 신경세포의 반응성이 항진될 수 있다.<sup>13)</sup> 그러나 이러한 추정은, 본 연구에서 사용한 제 13 흉수-반절단 모델 쥐에서 과민통 반응이 뒷발 뿐 아니라 앞발에서도 양측성(좌우측)으로 발생할 수 있기 때문에 설득력이 없다.<sup>12)</sup> 둘째로 척수 반절단에 의한 척수 손상 후 척수 내에서 억제성 GABA성 신경세포의 손실<sup>14)</sup> 및 glutamate성 신경세포의 민감화<sup>15)</sup>가 발생할 가능성이 있다. 이 결과는 척수 수준에서 통증 정보를 비정상적으로 증폭시켜 고위 중추로 전달할 수 있을 것이다. 세째로 척수 내에는 양쪽 척수를 연결해주는 교련신경(commissural neurons)이 존재하며<sup>11)</sup> 일부 일차 구심성 신경의 경우 축삭이 척수 내에서 중앙선을 넘어 입력된 반대측 척수로 투사함이 관찰되는데,<sup>16)</sup> 손상 반대 측 척수에서 이들 신경의 존재가 손상 반대 측 발의 통증 생성에 관여할 것이라고 가정할 수 있다. 즉, 이들을 통하여 손상 반대 측의 입력이 손상 측 척수의 통증 전달 신경을 효과적으로 흥분시킬 수 있을 것이다. 이에 관한 한 예로서, 한쪽 좌골신경에 손상을 가하여 제작한 신경병증성 통증 모델 쥐의 경우, 손상 측 척수 후각 신경세포의 반응성이 항진됨을 보이는데 이러한 반응성 항진은 반대 측의 감각 정보 입력에 의하여 더욱 촉진됨을 보였다.<sup>17)</sup> 넷째로 신경계 손상에 의해 야기되는 병리적 상황 하에서 통각수용성 신경섬유가 척수 내에서 발아(sprout)하는 경우가 있는데, 척수 반절단 시에도 이 상황이 적용될 수 있다. 이에 관한 증거로서, 정상 상황 하에서는 척수후각의 표면층에 주로 분포하던 CGRP를 함유하는 가는 직경의 일차 구심성 신경섬유가 척수 반절단 이후에는 양쪽 척수후각의 심부층에서 그 분포 밀도가 증가됨이 보고되었다.<sup>11)</sup> 따라서 WDR 신경세포가 주로 위치하는 척수후각의 심부층을 향해 통각수용성 신경섬유의 양측성 발아가 이루어지면 척수 양측에 존재하는 신경세포들

의 반응성이 비정상적으로 증가할 수 있을 것이다.

본 연구에서 척수 반절단이 과민통 반응을 유도하고 항신경성장인자는 이러한 과민통 반응의 발생을 억제시킬 수 있음을 행동학 실험 자료와 신경세포 반응도 자료를 통하여 보여주었다. 이 결과는 척수 반절단에 의해 생성되는 과민통 반응에 신경성장인자가 관련됨을 시사해 준다. 본 연구의 결과와 부합되어 비슷한 연구 결과가 보고되었다. 즉, 신경성장인자를 피하 또는 척수강 내에 주입한 결과 쥐에서 과민통 반응이 유발되었으며,<sup>4,6)</sup> 또한 쥐에서 말초 신경 손상 후 유도된 후근절 내 항신경성장인자의 양 증가와 과민통 반응 모두가 항신경성장인자의 손상부위 처리에 의해 억제되었다.<sup>7,18)</sup> 본 실험에서 척수 반절단 후 뒷발에서의 과민통 반응은 절단 후 10-14 일에 유발되었으나, 쥐의 보행 운동 능력은 절단 후 1주일 이내에 회복되었다. 과민통 반응의 발현이 운동능력의 회복에 비하여 시간적으로 지연되어 나타나는데, 이는 특히 척수후각이나 후근절 내부에서 신경계의 기능적 및 형태적 가소성이 일어났기 때문일 것으로 생각할 수 있다. 이러한 가소성은 신경계 손상에 대한 반응으로서 새로 생성되거나 양적으로 증가되는 신경성장인자에 의해 유발될 수 있다. 한편, 신경펩타이드를 함유한 후근절세포 중 많은 경우는 신경성장인자에 민감하며, 이들 신경세포는 신경성장인자를 과발현시킨 생쥐에서 척수후각 내 신경말단의 발아와 성장이 유도됨이 보고되었다.<sup>19,20)</sup> 따라서 척수 반절단에 의해 유도된 과민통 반응은 신경펩타이드를 함유한 가는 직경의 일차 구심성 신경섬유의 척수후각 내 발아나 성장으로부터 기인할 수 있으며, 이는 아마도 신경성장인자에 의해 매개될 것으로 생각된다.

본 연구에서 항신경성장인자는 복강내 주입으로 투여되었으므로 말초에 대한 작용이 추정 가능하다. 그러나 최근의 연구 결과에서는 대부분의 신경영양인자(예를 들면, NGF, CNTF, NT-3, BDNF 등)를 포함한 폴리펩타이드 및 사이토카인이 수용기를 매개로 한 운송 시스템을 통해 뇌혈관관문(blood brain barrier)을 통과할 수 있음을 보고하였다.<sup>21)</sup> 이는 항신경성장인자의 복강 내 주입이 중추에 작용할 가능성을 시사한다. 또 다른 가능성으로는 척수 반절단 시 붕괴된 뇌혈관관문을 통해 주입된 항신경성장인자가 중추로 진입할 수 있음이다. 본 연구에서 주입

된 항신경성장인자는 말초와 중추 모두에서 작용하여 신경성장인자의 효과를 억제할 것으로 생각된다. 먼저 말초에 작용하여서는 신경성장인자에 의해 유도될 것으로 생각되는 후근절세포의 척수후각 내 신경섬유 말단의 발아나 성장을 차단할 것이다. 한편 중추에 작용하여서는 척수후각 내부에서 신경성장인자에 의해 매개되어 발생할 것으로 생각되는 억제성 신경세포의 손실 및 흥분성 신경세포의 민감화를 차단할 것이다.

결론적으로, 본 연구 결과는 항신경성장인자의 처치가 쥐에서 척수 반절단에 의해 유도되는 과민통 반응의 발생을 억제시킬 수 있음을 행동학 실험 자료와 신경세포 반응도 자료를 통하여 보여주었으며, 더 나아가서는 이러한 처치가 사람에서 중추성 통증 치료를 위해 진통효과를 발휘하는데 사용될 수 있음을 시사한다.

## 참 고 문 헌

1. Sato J, Oerl ER: Adrenergic excitation of cutaneous pain receptors induced by peripheral nerve injury. *Science* 1991; 251: 1608-10.
2. Lindsay RM, Harmar AJ: Nerve growth factor regulates expression of neuropeptide genes in adult sensory neurons. *Nature* 1989; 337: 362-4.
3. Otten U: Nerve growth factor and the peptidergic sensory neurons. *Trends Pharmacol* 1984; 5: 307-10.
4. Andreev NY, Dimitrieva N, Koltzenburg M, McMahon SB: Peripheral administration of nerve growth factor in the adult rat produces a thermal hyperalgesia that requires the presence of sympathetic post-ganglionic neurones. *Pain* 1995; 63: 109-15.
5. Ma QP, Woolf CJ: The progressive tactile hyperalgesia induced by peripheral inflammation is nerve growth factor dependent. *Neuroreport* 1997; 8: 807-10.
6. Hao JX, Ebendal T, Xu XJ, Wiesenfeld-Hallin Z, Jonhagen ME: Intracerebroventricular infusion of nerve growth factor induces pain-like response in rats. *Neurosci Lett* 2000; 286: 208-12.
7. Herzberg U, Eliav E, Dorsey JM, Gracely RH, Kopin JJ: NGF involvement in pain induced by chronic constriction injury of the rat sciatic nerve. *Neuroreport* 1997; 8: 1613-8.
8. Christensen MD, Hulsebosch CE: Spinal cord injury and anti-NGF treatment results in changes in CGRP density and distribution in the dorsal horn in the rat.

- Exp Neurol 1997; 147: 463-75.
9. Dixon WJ: Efficient analysis of experimental observations. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1980; 20: 441-62.
  10. Chaplan SR, Bach FW, Pogrel JW, Chung JM, Yaksh TL: Quantitative assessment of tactile allodynia in the rat paw. *J Neurosci Meth* 1994; 53: 55-63.
  11. Chung KS, Coggeshall RE: Propriospinal fibers in the rat. *J Comp Neurol* 1983; 217: 47-53.
  12. Christensen MD, Evertart AW, Pickelman JT, Hulsebosch CE: Mechanical and thermal allodynia in chronic central pain following spinal cord injury. *Pain* 1996; 68: 97-107.
  13. Hains BC, Everhart AW, Fullwood SD, Hulsebosch CE: Changes in serotonin, serotonin transporter expression and serotonin denervation supersensitivity: involvement in chronic central pain after spinal hemisection in the rat. *Exp Neurol* 2002; 175: 347-62.
  14. Zhang A-L, Hao J-X, Seiger A, Wiesenfeld-Hallin Z, Grant G, Aldskogius H: Decreased GABA immunoreactivity in spinal cord dorsal horn neurons after transient spinal cord ischemia in the rat. *Brain Res* 1994; 656: 187-90.
  15. Mills CD, Fullwood SD, Hulsebosch CE: Changes in metabotropic glutamate receptor expression following spinal cord injury. *Exp Neurol* 2001; 170: 244-57.
  16. Cuberson JL, Haines DE, Kimmel DL, Brown PB: Contralateral projection of primary afferent fibers to mammalian spinal cord. *Exp Neurol* 1979; 64: 83-97.
  17. Sotgiu ML, Biella G: Spinal neuron sensitization facilitates contralateral input in rats with peripheral mononeuropathy. *Neurosci Lett* 1998; 241: 127-30.
  18. Ro LS, Chen ST, Tang LM, Jacobs JM: Effect of NGF and anti-NGF on neuropathic pain in rats following chronic constriction injury of the sciatic nerve. *Pain* 1999; 79: 265-74.
  19. Ma W, Ribeiro-de-Silva A, Noel G, Julien JP, Cuello AC: Ectopic substance P and calcitonin gene-related peptide immunoreactive fibers in the spinal cord of transgenic mice over-expressing nerve growth factor. *Eur J Neurosci* 1995; 7: 2021-35.
  20. Verge VMK, Richardson PM, Wiesenfeld-Hallin Z, Hkfelt T: Differential influence of nerve growth factor on neuropeptide expression in vivo: a novel role in peptide suppression in adult sensory neurons. *J Neurosci* 1995; 15: 2081-96.
  21. Podulso JF, Curran GL: Permeability at the blood-brain and blood-nerve barriers of the neurotrophic factors: NGF, CNTF, NT-3, BDNF. *Mol Brain Res* 1996; 36: 280-6.
-