

신경결찰로 인한 이질통에서 Metabotropic Glutamate 5형 수용체의 변화에 대한 연구

연세대학교 의과대학 마취과학교실

이 윤 우

= Abstract =

The Changes of Metabotropic Glutamate Receptor Type 5 in Allodynia Induced by Nerve Ligation

Youn-Woo Lee, M.D.

Department of Anesthesiology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Following peripheral nerve injury, rats will show a tactile allodynia and hyperalgesia. But the mechanism of allodynia is still obscure. The present studies, using rats rendered allodynia by loosely constrictive ligation of the common sciatic nerve (Bennett Model) and tight ligation of L5 & L6 spinal nerve (Chung Model), aimed to investigate the changes of metabotropic glutamate receptor type 5 on the development of tactile allodynia.

Male Sprague-Dawley rats (130~200 g) were anesthetized with halothane, the rats were randomly divided into one of these three groups, Group 1 (Sham operation), Group 2 (Bennett model) and Group 3 (Chung model). Seven days after surgical procedure, the animal was reanesthetized and decapitated. The spinal cord was quickly removed and stored at deep freezer for polymerase chain reaction (RT-PCR).

In Group 2 & 3, rats showed that tactile allodynia checked by up-down method with calibrated 8 von Frey hair. The level of gene expression of mGluR5 mRNA was significantly increased in group 2 and 3. These increases was significantly different from sham operation, group 1. It was also showed that the increasing patterns of group 2 and 3 in the gene expression were similar correlation with the results of the threshold for tactile allodynia on von Frey hair test.

Even though there were some differences between Bennett model and Chung model, these results suggested that mGluR5 had partly attributed to making a tactile allodynia from these models.

Key Words: Neuropathic pain: Allodynia. Glutamate: mGluR5

서 론

1994년부터 국제 통증연구학회(IASP)에서 새로이

책임저자 : 이윤우, 서울시 강남구 도곡동 146-92
연세대학교 의과대학 영동세브란스병원 마취과
우편번호: 135-720
Tel: 3497-3523, Fax: 3463-0940
부산대학교 의학박사 학위논문 일부임.

만성통증질환으로 분류한 복합부위통증증후군(complex regional pain syndrome; CRPS)은 반사성교감신경성위축증(reflex sympathetic dystrophy; RSD) 또는 작열통(causalgia)에 대체되어 사용되기 시작했다.¹⁾ 이 증후군은 spontaneous pain (자발통), hyperalgesia (통각과민) 및 allodynia (이질통) 등을 특징적으로 한다. 이들 증후군의 발생 기전은 한 때 조직손상후 교감신경에 연계되어 나타난다고 생각되어 왔다. 그러나

교감신경차단으로 치료되는 교감신경 의존성 통증 (sympathetically maintained pain; SMP)과 교감신경차단에 듣지 않는 교감신경 비의존성 통증(sympathetic independent pain; SIP)이 복합되어 있어서 그 기전은 여러 가지가 복잡하게 얽혀있고 한 가지 이론만으로 설명하기는 어렵다.

최근까지 침해성 자극에 의한 통증과 통각과민에 대한 기전²⁾이 점차 밝혀지고 있으나 말초신경에 손상을 가하여 실험적으로 RSD에서 나타나는 통증의 기전을 밝히려는 노력들³⁻⁶⁾이 있었음에도 불구하고 신경병증성 통증의 하나인 이질통에 대해서는 만족할 만한 결과가 없었다. 이질통은 정상 상태에서 통증을 야기하지 않는 비침해성 자극에 대한 통증으로 C-신경섬유가 아닌 A β 섬유에 의해 전달된다. 1988년 Bennett와 Xie⁴⁾는 흰쥐의 좌골신경주위를 느슨하게 결찰함으로써 말초의 단일신경병증(mononeuropathy)을 유발하여 통각과민과 이질통 및 자발통을 가지는 동물 실험 모델을 개발하였으며(Bennett 모델), 1992년 Kim과 Chung⁶⁾이 흰쥐의 제5 및 제6 척수신경을 결찰하여 통각과민 및 이질통을 가지는 동물 실험 모델을 개발하였다(Chung 모델). 이들 모델이 가지고 있는 신경병증성 통증은 교감신경 절제술로 일부 또는 대부분 해소되므로 SMP에 대한 동물 모델로도 각광을 받기 시작하였다.^{7,8)} 그러나 이들 신경병증성 통증 전체를 SMP와 SIP로 크게 분류하여 비교할 때 Bennett 모델이 Chung 모델보다 SIP 부분이 더 크고 이질통보다 통각 과민이 더 잘 나타나고 자발통을 보인다는 점이며 Chung 모델은 SMP 부분이 SIP 부분보다 월등히 크다. 이는 척수에서의 약리학적 특징으로도 구별되는 바 Bennett 모델에서의 통각과민은 척수강내 α -2 agonists보다 침습적 자극에 대한 통증에만 작용하는 morphine에 의해 잘 치료되는 반면⁹⁾ Chung 모델의 이질통은 morphine에 잘 듣지 않고 α -2 agonists에 의해 잘 치료된다.¹⁰⁾ 한편 척수 약리학적 공통점은 NMDA 수용체 길항제에 의해 이들 통증이 의미 있게 감퇴될 수 있다는 점이다.^{11,12)}

이는 이질통 역시 통각과민과 같이 척수내의 일차 구심성 신경세포 또는 이 세포와 wide dynamic range (WDR) neuron을 연결하는 interneuron에서 분비된 흥분성 아미노산이 NMDA수용체에 작용하는 과정에 변화가 있어 발생한다고 추측하게 한다. 그러나 그 정확한 기전은 밝혀지지 않고 있으며 더욱이 신경손

상에 의한 이질통은 흥분성 아미노산이 NMDA수용체에 작용하는 과정에 변화가 있어 발생한다는 직접적인 결과의 보고는 아직 없다. 따라서 본 연구의 목적은 흥분성 아미노산계 신경전달물질에서 중요한 역할을 하고 있는 glutamate의 수용체 아형 단위로 제1군에 속하는 metabotropic glutamate receptor type 5 (mGluR5)의 변화를 관찰함으로써 이질통 형성에 대한 기전을 탐구하기 위하여 이 실험을 계획하였다.

대상 및 방법

실험대상은 몸무게 130~200 g의 Sprague Dawley 계 수컷 흰쥐를 사용하였으며 실험전날까지 자유로이 물과 사료를 섭취하게 하였고 실험날 아침 6시부터는 물만 섭취하게 하였다.

1) 신경병증성 통증모델의 작성

동물들을 임의로 세군으로 나누었다. 제1군은 sham operation (가상수술)을 시행하였다(N=12, 대조군). 체중 130~150 g (N=6), 180~200 g (N=6)으로 나누어 각각 Bennett 모델과 Chung 모델에 대한 대조군으로 가상수술은 실험군과 동일하게 수술하되 척수신경절찰만 시행하지 않았다. 제2군은 실험군으로 Bennett와 Xie⁴⁾의 방법으로 신경병증성 통증모델을 만들었다. 밀폐된 상자에 넣어 4% halothane으로 마취유도를 하고 2% halothane으로 마취유지를 하면서 biceps femoris를 통하여 넓적다리의 중간부위에서 common sciatic nerve를 노출시켰다. 약 7 mm의 신경을 주위 조직에서 분리시키고 4.0 chromic gut를 사용하여 신경주위를 1 mm간격으로 네 부분에 느슨하게 결찰하여 전체 압박을 가한 신경의 길이를 4~5 mm정도 되도록 하였다. 그리고 피부를 봉합하여 실험조작을 끝냈다. 체중 130~150 g인 제3군(N=12)은 실험군인 제2군에 대한 이질통의 정도 비교를 위하여 Kim과 Chung⁶⁾의 방법으로 신경병증성 통증모델을 만들었다. Bennett 모델과 같은 방법으로 마취를 하고 실험 동물을 수술대위에 복와위로 고정하고 정중선을 따라 피부절개를 시행하고 좌측 방척추근육을 L4-S2의 극상돌기로부터 박리 하였다. 좌측 L6-S1 척추간 관절을 미세드릴로 제거하여 수술시야를 넓혔다. L6의 좌측 횡돌기 일부를 조심스럽게 제거하여 L4, L5 및 L6척수신경을 육안으로 식별할 수 있도록 박리하였

다. L5 및 L6 좌측 척수신경만을 6-0 black silk로 단단히 결찰하였다. 출혈유무를 확인하고 절개조직을 층별로 떼어냈다. 모든 실험동물은 수술 후에 운동신경 손상 유무를 관찰하고 다리를 끌거나 절뚝거리는 쥐는 barbiturate를 주사하여 안락사시켰다.

2) 이질통 역치 측정

수술 후 1, 2, 3, 4 및 7일째 이질통의 역치를 측정¹³⁾하였다. 요약하면, 쥐를 바닥에 철망을 깔 실험상자(12×20×25 cm)에 넣고 약 15분간 새로운 환경에 적응하도록 하였다. 촉각자극(tactile stimuli)에 대한 좌측 하지의 회피반응을 유도하기 위해 von Frey hairs를 수술을 받은 좌측 발바닥에 수직으로 대어 hair가 약간 구부러지는 정도로 압력을 가한다. Hair를 대는 곳은 항상 일정하게 발바닥에서 foot pads를 피한 가운데이며 좌골신경의 분포가 이루어진 피부이다. Dixon¹⁴⁾의 방법으로 회피반응의 50%역치를 계산하기 위해 2.0 g hair로부터 시작하는데 회피반응을 일으킨 hair에서 up-down방식으로 6번의 자극을 가한다. Log로 계산된 일련의 8개 hairs만을 사용하였다. 즉 cut off level의 범위는 0.4~15.1 g이 되도록 하여 15 g이 넘거나 0.4 g 미만의 자극에 반응을 보이는 경우는 더 이상의 자극을 주지 않았다. 여기서 얻어진 반응 성향을 O, X로 기록하고 50%반응 역치를 다음의 공식에 넣어 계산하였다.

$$\text{Log (50\% threshold, mg} \times 10) = Xf + \kappa \delta,$$

Xf=마지막으로 가한 hair의 크기 (log units)
 κ =반응성향에 따른 교정상수
 δ =자극간의 평균차이(여기서는 0.224가 됨)

3) 분자생물학적 방법에 의한 mGluR5 변화 측정

외과적 수술 후 1주일 경과 시 실험동물을 halothane에 의한 흡입마취를 시킨 상태에서 단두하고 L5 척추궁을 절제한 후 척수강내로 4°C 생리적 식염수를 주사기를 이용하여 두측으로 압력을 가하면서 빠르게 주입하여 척수를 분리 추출하였다. 분리된 척수중 L4, 5, 6 요추신경부위를 다시 분리하여 신속하게 -70°C의 deep freezer에 보관하여 polymerase chain reaction (PCR) 연구에 사용하였다. PCR 과정을 요약하면 다음과 같다.

(1) RNA의 분리(RNA isolation)

① Homogenization; 먼저 조직의 무게를 측정하여 이에 따라 조직 100 mg/RNAzol 2 ml의 비율로 혼합한 후 homogenizer로 조직을 갈아낸 후 eppen tube로 옮겼다.

② RNA extraction; Chloroform을 eppen tube에 들어있는 샘플의 양의 1/10만큼 넣었다. Eppen tube를 거꾸로 하여 15초간 흔들고 얼음 내에서 5분간 보관시켰다. 이후 4°C에서 15분간 원심 분리를 하고 원심 분리된 샘플의 상층을 분리시켜 이중 500 μl를 새 tube에 옮겼다.

③ RNA precipitation; 분리된 상층부 샘플과 동량의 isopropanol을 tube에 함께 넣고 tube를 거꾸로 하여 흔들어 내용물이 섞이도록 한 후 4°C에서 15분간 원심 분리시켰다. 원심 분리후 tube내에 pellet이 형성된 것을 확인한 후 상층을 제거시켰다.

④ RNA wash; Pellet에 500 μl 70% diethyl pyrocaronate (DEPC) ethanol (EtOH)를 첨가하고 4°C에서 8분간 원심 분리시킨 후 EtOH를 제거하고 15분간 건조시켰다. 그리고 다시 pellet에 10 μl의 DEPC water를 첨가하였다.

⑤ Optical density measurement; DEPC water 700 μl를 cell에 넣어 blank로 표준화하고 샘플은 1 μl RNA에 1000 μl DEPC water로 희석시켜서 scan하였다. 추출된 RNA는 냉동고에 보관을 하였다.

⑥ RNA 계산; 이는 260 nm×40×희석배수=□ μg/ml의 공식을 이용하여 하였으며, 260 nm/280 nm 값이 1.5 이상이 되어야 순수한 RNA라고 판정하여 실험에 이용하였다.

(2) Reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR)의 시행: RT-PCR법을 metabotropic glutamate receptor subunit인 mGluR5의 mRNA expression을 하기 위하여 사용하였다. 전체 RNA를 분리한 후 Monloney murine leukemia virus RT (Perkin Elmer Cetus, NJ, U.S.A.)를 사용하여 first-strand cDNA를 만들고 random hexamers를 가지고 prime시켰다. 모든 PCR반응은 Perkin Elmer PCR kit, AmpliTaq DNA polymerase, 그리고 50 pmol oligonucleotide primers를 이용하여 100 μl를 이용하여 시행하였다. PCR증폭한 후 1.5% agarose gel을 이용하여 전기영동을 하였으며 ethidium bromide로 착색하여 형광판을 통해 브이도록 하였다.

(3) PCR의 시행: mGluR5를 증폭시키기 위하여 oligonucleotide primer와 cycling paradigm을 사용하였다. RT-PCR이 끝난 후 10×PCR buffer 4 μl, MgCl₂ 2.4 μl, DEPC water 31.6 μl에 primer를 넣고(전체 40 μl) Taq polymerase 0.3 μl를 더한 후, 35 cycle로 amplification시키고(95°C 1분, 56°C 1분, 72°C 1분) 마지막 cycle은 72°C로 10분간 진행한 후 사진을 찍었다.

mGluR5의 변화를 알기 위하여 사용한 oligonucleotide primer배열이다.

이름	upstream (5'→3')	downstream (3'→5')
mGluR5	TCC AAT CTG	CAA CGA TGA
	CTC CTC CTA CC	AGA ACT CTG CG

4) 통계

이질통 역치 측정치는 평균±표준오차로 표시하였고, 통계분석은 ANOVA후 Fisher's test를 이용하였다. P값이 0.05 미만일 때 통계적으로 유의 있는 것으로 판정하였다.

결 과

1) 이질통 역치

제1군에서는 이질통에 대한 역치의 변화가 수술

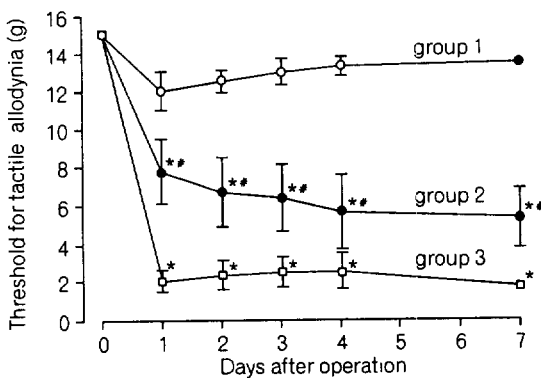


Fig. 1. Time course change of the thresholds for tactile allodynia. The thresholds for tactile allodynia were significantly decreased in group 2 (Bennett model) and group 3 (Chung model). *, p<0.01 vs group 1 (control). **, p<0.05 vs group 3.

후 1일에 감소하는 경향을 보였으나 수술 전에 비해 통계학적 의의는 없었으며 이후의 변화는 없었다. 촉각성 이질통(tactile allodynia)의 대표적인 모델인 제2 및 3군에서는 역치의 감소가 제1군에 비하여 통계학적으로 유의 있게 감소한 것으로 나타났다(p<0.01). 제2군은 제3군에 비해 이질통 역치의 감소 경향이 느려 수술 후 4일까지 감소하였고 이후 7일까지 5 g 정도로 일정하게 유지됨을 보였다. 이 변화

Fig. 2. Electrophoretic analysis of isolated RNA from spinal cord. RNA showed two bands at 18S and 28S.

Fig. 3. The gene expressions of mGluR5 mRNA. There were significantly increased in group 2 (Bennett model; Be) and group 3 (Chung model; Ch) comparing to group 1 (control; Co). *, p<0.01 vs group 1 (control). **, p<0.05 vs group 2.

는 제3군에 비해 통계학적으로 유의 있게 높았다($p < 0.05$) 제3군에서의 이질통 역치 감소는 수술 후 제1 일째부터 감소하여 수술 후 7일째까지 3 g 이하로 계속 같은 상태를 지속하였다(Fig. 1).

2) RNA의 분리검증

추출된 RNA의 순수성을 검증하기 위하여 분리한 RNA의 OD를 측정한 결과 260 nm/280 nm비의 값이 1.61에서 1.70사이로 나타나 순수한 RNA로 판정하였다(Fig. 2).

3) Metabotropic glutamate receptor의 변화

mGluR5의 변화는 제2군과 3군에서 대조군에 비하여 아주 높은 증가를 보여 주었으며($p < 0.01$), 제3군은 제2군에 비하여 mGluR5의 증가가 유의 있게 높았다($p < 0.05$)(Fig. 3).

고 찰

조직손상은 신경계에서 두 가지 반응 변화를 일으킨다. 그 하나는 말초에서의 침해성 수용체의 감각으로 구심성 신경섬유의 역할을 감소시키는 것이며, 다른 하나는 척수에서의 감각을 일으켜 척수신경의 흥분을 증가시키는 것이다. 이 두 가지 반응은 함께

일어나며 흔히 수술 후 통각과민 상태를 형성하게 된다.¹⁵⁾

최근 척수에서의 감각에 대한 많은 연구^{16,17)}가 이루어짐에 따라 척수에서의 중추성 감각을 수술 전부터 방지함으로써 수술 후 통증을 감소시키려는 시도가 있게 되었으며 임상적으로 큰 효과를 얻고 있다.¹⁸⁾ 그러나 신경손상 후 발생하는 이질통 및 작열통에 대해서는 아직도 명확한 해답을 얻지 못하고 있으며 예방을 못하고 발병된 경우에는 모르핀을 포함한 여러 가지 진통제에 듣지 않는다.^{19,20)} 따라서 이질통 및 통각과민의 기전을 알아냄은 통증의학적으로 상당한 의미가 있다.

이 연구에서 사용된 이질통 모델인 Bennett모델⁹⁾은 1988년에 발표된 것으로서 이질통에 대한 대조군으로 사용한 Chung모델⁶⁾과의 가장 중요한 차이점은 thermal allodynia가 추가 되고 tactile allodynia의 정도가 낮다는 것으로 이 실험에서도 Chung모델에 비하여 tactile allodynia의 정도가 약하다는 것을 보여주었다. 그러나 이 실험에서는 Bennett과 Xie⁹⁾가 보고한 것보다는 역치가 가상 수술한 대조군에 비하여 유의 있게 감소함을 보여주었다. 이와 같은 결과는 Bennett 모델을 Chung 모델에 대비하여 thermal 및 tactile allodynia 실험에 이용할 수 있도록 할 수 있

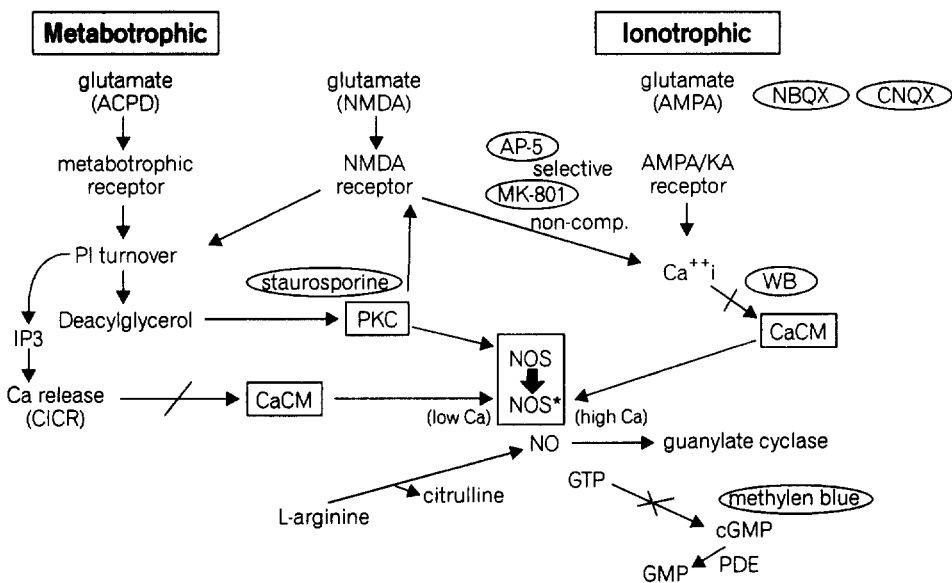


Fig. 4. Schematic drawing for glutamate evoked cascade in hyperalgesia.

게 되었다.

Glutamate는 척수에서 주요한 신경전달물질중 하나이다. 침해성 자극을 받거나 신경손상이 발생된 경우 척수의 표재층에서 glutamate의 분비가 증가됨을 관찰할 수 있는데 C-신경섬유 자극 시 급격히 증가하며 A-섬유자극에서는 변화가 없다.²¹⁾ 따라서 흥분성 아미노산에 의한 중추감작은 침해성 자극에 의한 것이며 formalin test에서 그 기전을 추측해 볼 수 있다(Fig. 4). 즉 반복적인 침해성 자극이 말초에 가해지면 일차 구심성 C-섬유에 의해 전달되고 척수에서의 시냅스전 부위에서 여러 가지 신경전달물질이 분비되는데 흥분성 아미노산중에서는 glutamate가 대표적이며 펩타이드 중에서는 substance P가 대표적이다. 특히 glutamate는 non-NMDA수용체와 NMDA수용체에 작용하며 그중 WDR neuron에 존재하는 NMDA수용체가 활성화되면 중추감작의 원인이 되고 통각과민이 발생한다.

여기에 통증의 악순환설을 적용할 수 있는데 NMDA수용체가 glutamate에 의해 활성화되면 Ca^{++} 을 매개로 한 nitric oxide 및 prostaglandin의 합성이 연속단계로 촉진되며 이들은 통증전달물질로 작용하며 되먹이기 작용으로 다시 일차 구심성 신경원의 시냅스에서 신경전달물질의 분비를 증강시킨다. 이러한 악순환에 의하여 WDR신경세포에서 전기적 증폭이 발생하고 통증에 대한 역치는 낮아짐으로써 통증 전달과정의 변형이 일어나는 것이며 임상적으로 통각과민으로 나타나는 것이다.²²⁾

좌골신경 손상 후 흥분성 아미노산이 증가하는 것이 뇌척수액의 microdialysis법에 의해 구체적으로 입증되었고 통각과민이 흥분성 아미노산의 증가에 맞추어 나타나는 것으로 보아 신경손상에 의한 통각과민 또한 formalin test에서 나타나는 통각과민과 비슷한 중추감작에 의한 기전으로 해석될 수 있다.²³⁾ 따라서 신경손상 후 흥분성 아미노산활성이 이질통 발현에 중요한 역할을 한다면 NMDA 길항제에 의해 이질통이 예방될 수 있으리라 추측된다.

Glutamate에 의한 신경전달이 이렇듯 포유동물의 척수에서 중요한 역할을 가지고 있으며 흥분성 독성에 관련성을 가지고 있음은 잘 알려져 있다.^{24,25)} 이와 같은 glutamate의 작용은 양이온을 위한 이온통로를 포함하면서 빠른 신경흥분을 일으키는 ionotropic receptors (iGluRs)와 guanine nucleotide-binding

protein (G protein)과 결합하여 조정반응을 일으키는 metabotropic glutamate receptor (mGluR)에 의하여 매개된다.²⁶⁾

Vidnyanszky등²⁷⁾에 의하면 흰쥐의 척수에서는 mGluR5가 laminae I과 II부위에 많이 나타난다고 하였다. 이는 mGluR5가 통증에 관련된 신경전달에 어떤 작용을 나타낸다고 추측할 수가 있다. 또한 Schoepp등²⁸⁾은 흰쥐에서 mGluR 중 제1군에 대한 agonist인 (RS)-3,5-dihydroxy-phenylglycine을 사용하여 자발적인 통증행동(spontaneous nociceptive behaviors; SOB)이 나타나게 하였으며, Fisher등^{29,30)}은 이렇게 유발된 SOB가 제1군의 mGluR 길항제인 α -methyl-carboxy-phenylglycine (MCPG)을 사용하면 감소된다는 것을 보고하였다. 즉, 제1군의 mGluR은 glutamate의 유틸을 조장하여 신경병증 통증의 발생에 기여하는 것으로 생각되어졌다. 본 연구에서 mGluR5의 발현을 보면 수술 후 일주일째 그 발현이 가상수술 군에 비하여 증가되어 있음을 볼 수가 있었다. 이는 Vidnyanszky등²⁷⁾의 가설에 대한 증거로서 mGluR5의 역할을 다시 되돌아 볼 수 있게 한 것이다.

정상적으로 mGluR5 수용체는 신생 흰쥐에서 많으며 나이가 들수록 mGluR5 수용체의 수는 감소한다.²⁷⁾ 본 연구에서 좌골신경을 결찰한 후 척수에서 mGluR5의 발현이 증가된 것은 좌골신경 결찰에 따른 자극이 중추신경계에 전달되면서 성장함에 따라 감소되었던 mGluR의 수가 자극에 의하여 upregulation되어 척수감작을 일으키기 때문일 것으로 생각된다. Fundytus등³¹⁾은 항 mGluR5 IgG를 사용하였을 때 급성 열성 자극이나 formalin에 의한 자극에 대한 민감도가 감소되지는 않았다고 하여 제1군의 mGluR이 모든 침해성 또는 비침해성 형태의 통증을 느끼는데 관여하는 것은 아니라고 하였다. 이 연구에서 mGluR5 발현이 증가된 것은 통증의 역치 검사에서 나타났듯이 tactile allodynia발생에 부분적으로 관련이 있는 것으로 보여진다. 사람의 신경병증성 통증 환자에서 일부가 차가운 자극에 대한 민감도가 증가된 것을 보여주듯이 좌골신경을 결찰하여 8일이 지났을 때 흰쥐의 차가운 자극에 대한 민감도가 증가된 것을 볼 수 있었으며³¹⁾ 이는 anti-mGluR5 IgG를 사용하였을 때 감소된 것도 보고되었다.^{24,25)} 이러한 보고와 본 연구의 결과를 같이 연결해 볼 때 제1군의 mGluR는 만성적인 통증 상태에서 통증의 전달에 관여하고 있

다는 것을 알 수 있었다.

요약하면 신경병증성 통증을 일으키는 동물모델에서 살펴본 이질통의 역치는 가상 수술군에 비해 감소하였으며 mGluR5의 변화는 가상 수술군에 비하여 증가되고 이질통 역치의 변화와 반비례하는 것으로 보아 이는 만성적인 좌골신경 손상으로 인하여 발생하는 척수의 교감신경성 이질통의 발생 기전에 mGluR5가 일부 기여함을 의미한다고 볼 수 있다.

참 고 문 헌

- 1) Merskey H, Bagduk N: Classification of chronic pain, descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. 2nd ed. Seattle, IASP Press 1994, pp40-4.
- 2) Devor M: Nerve pathophysiology and mechanisms of pain in causalgia. *J Autonom Nerv Sys* 1983; 7: 371-84.
- 3) Wall PD, Devor M, Inbal R, Scadding JW, Schoufeld D, Seltzer Z, et al: Autotomy following peripheral nerve lesions: experimental anesthesia dolorosa. *Pain* 1979; 7: 103-13.
- 4) Bennett GJ, Xie YK: A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man. *Pain* 1988; 33: 87-107.
- 5) Seltzer Z, Dubner R, Shir Y: A novel behavioral model of neuropathic pain disorders produced in rats by partial sciatic nerve injury. *Pain* 1990; 43: 205-18.
- 6) Kim SH, Chung JM: An experimental model for peripheral neuropathy produced by segmental spinal nerve ligation in the rat. *Pain* 1992; 50: 355-63.
- 7) Shir Y, Seltzer Z: Effects of sympathectomy in a model of causalgiform pain produced by partial sciatic nerve injury rats. *Pain* 1991; 45: 309-20.
- 8) Kim SH, Na HS, Chung JM: Effect of sympathectomy on a rat model of peripheral neuropathy. *Pain* 1993; 55: 85-92.
- 9) Yamamoto T, Yaksh TL: Spinal pharmacology of thermal hyperalgesia induced by incomplete ligation of sciatic nerve. *Anesthesiology* 1991; 75: 817-26.
- 10) Yaksh TL, Pogrel JM, Lee YW, Chaplan SR: Reversal of nerve ligation induced allodynia by spinal alpha-2 agonists. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 272: 207-14.
- 11) Dougherty PM, Gerrison CJ: Differential influence of local anesthetic upon two models of experimentally induced peripheral mononeuropathy in the rat. *Brain Res* 1992; 570: 109-15.
- 12) Chaplan SR, Malmberg AB, Yaksh TL: Efficacy of spinal NMDA receptor antagonism in formalin hyperalgesia and nerve injury evoked allodynia in the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 280: 829-38.
- 13) Chaplan SR, Bach FW, Pogrel JW, Chung JM, Yaksh TL: Quantitative assessment of allodynia in the rat paw. *J Neurosci Methods* 1994; 53: 55-63.
- 14) Dixon WJ: Efficient analysis of experimental observations. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1980; 20: 441-62.
- 15) Woolf CJ, Chong MS: Pre-emptive analgesia treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. *Anesth Analg* 1993; 77: 362-79.
- 16) Rang SN, Bevens S, Dray A: Chemical activation of nociceptive peripheral neurones. *Br Med Bull* 1991; 47: 534-8.
- 17)Coderre TJ, Melzack R: The contribution of excitatory amino acids to central sensitization and persistent nociception after formalin-induced tissue injury. *J Neurosci* 1992; 12: 3665-70.
- 18) Tverskoy M, Oz Y, Isakson A, Finger J, Bradley E.L. Jr., Kissin I: Preemptive effect of fentanyl and ketamine on postoperative pain and wound hyperalgesia. *Anesth Analg* 1994; 78: 205-9.
- 19) Bach S: Phantom limb pain in amputees during the first 12 months following limb amputation after preoperative lumbar epidural blockade. *Pain* 1988; 35: 297-301.
- 20) Lee YW, Chaplan SR, Yaksh TL: Systemic and supraspinal, but not spinal, opiates suppress allodynia in a rat neuropathic pain model. *Neurosci Lett* 1995; 186: 111-4.
- 21) Al-Ghoul WM, Li Volsi G, Weinberg RJ, Rustioni A: Glutamate immunocytochemistry in the dorsal horn after injury or stimulation of the sciatic nerve of rats. *Brain Res Bull* 1993; 30: 453-9.
- 22) Yaksh TL: The spinal pharmacology of facilitation of afferent processing evoked by high threshold afferent input of the post injury pain state. *Curr Opin Neurol Neurosurg* 1993; 6: 250-6.
- 23) Marsala M, Yang LC, Lee YW, Yaksh TL: Chronic nerve compression results in a delayed but persistent increase in spinal glutamate release in the unanesthetized rat. 8th World Congress on Pain. Vancouver, IASP Press. (Abst) 1996, pp240.
- 24) Young MR: Fleetwood-Walker SM, Mitchell R, Munro FE: Evidence for a role of metabotropic glutamate receptors in sustained nociceptive inputs to rat dorsal horn neurons. *Neuropharmacology* 1994; 33: 141-4.

- 25) Young MR, Fleetwood-Walker SM, Mitchell R, Dickinson T: The involvement of metabotropic glutamate receptors and their intracellular signalling pathways in sustained nociceptive transmission in rat dorsal horn neurons. *Neuropharmacology* 1995; 34: 1033-41.
 - 26) Nakanishi S: Molecular diversity of glutamate receptors and implications for brain function. *Science* 1992; 258: 596-603.
 - 27) Vidnyanszky Z, Hamori J, Negyessy L, Ruegg D, Knopfel T, Kuhn R, et al: Cellular and subcellular localization of the mGluR5a metabotropic glutamate receptor in rat spinal cord. *Neuroreport* 1994; 6: 209-13.
 - 28) Schoepp DD, Goldsworthy J, Johnson BG, Salhoff CR, Baker SR: 3,5-dihydroxyphenylglycine is a highly selective agonist for phosphoinositide-linked metabotropic glutamate receptors in the rat hippocampus. *J Neurochem* 1994; 63: 769-72.
 - 29) Fisher K, Coderre TJ: The contribution of metabotropic glutamate receptors (mGluRs) to formalin-induced nociception. *Pain* 1996; 68: 255-63.
 - 30) Fisher K, Coderre TJ: Comparison of nociceptive effects produced by intrathecal administration of mGluR agonists. *Neuroreport* 1996; 7: 2743-7.
 - 31) Fundytus ME, Fisher K, Dray A, Henry JL, Coderre TJ: In vivo antinociceptive activity of anti-rat mGluR1 and mGluR5 antibodies in rats. *Neuroreport* 1998; 9: 731-5.
-