

## 분자생물학적 관점에서 본 통증의 이해

대구대학교 재활과학대학원 물리치료전공  
백수정 · 김동현  
대구과학대학 재활과학대학원 물리치료과  
김진상

### Comprehension of Pain in Review of Molecular Biology

Baek, Su-Jeong, P.T. · Kim, Dong-Hyun, P.T.

Physical Therapy Major, Graduate School of Rehabilitation Science, Taegu University

Kim, Jin-Sang, D.V.M., Ph.D.

Department of Physical Therapy, College of Rehabilitation Science, Taegu University

#### <Abstract>

This paper describes many of the pain processes. Especially processes of peripheral and central sensitization are discussed. Recently, it is possible to measure quantities of pain result from development of molecular biology. Therefore this review also represents aspect of molecular events of pain.

#### I. 서론

통증은 병적 상태에서 가장 일찍 나타나는 징후이며, 많은 사람들이 자신들에게 병이 있다고 판단하는 모든 감각 경험 중에서 가장 현저한 경험이다(Adams 등, 1998). 실제로 통증은 조직손상에 대한 경고성 감각이므로 일종의 정상적인 생리 반응이다(서대원 등, 1997). 즉, 수술, 외상, 급성기 질병과 관련된 가역적인 화학적, 열적 혹은 기계적 자극에 대해 예측할 수 있는 정상적인 생리 반응이다(Carr 와 Goudas, 1999).

염증이 있을 경우에는 거의 대부분 통증이 동반되며, 류마티스성관절염(rheumatic arthritis)이나 골관절염(osteoarthritis)과 같이 흔히 일어나는 염증성 질환에서는 만성 통증이 오랫동안 계속된다(이원택 등, 1999).

말초신경의 경우는 부분적인 손상이 발생할 경우 작열통(causalgia)이라고 부르는 만성적인 신경병증성 통증(neuropathic pain)이 유발된다(Mitchell, 1872). 이 통증의 특징적인 증상에는 특별한 자극이 주어지지 않았음에도 지속적이고 비정상적인 찌르는 듯한 통증(자발통: spontaneous burning pain), 정상상태에서 통증을 유발할 수 없는 정도의 약한 자극에 의해 유발되는 통증(이질통: allodynia), 그리고 통각 자극에 대하여 유발되는 과도한 통증(통각과민: hyperalgesia) 등이 포함된다(이윤주, 1999).

통증연구에 있어 발달되어온 배경을 살펴보면 1960년대에는 관문조절설(Gate control theory)이 처음으로 소개되었으며, 1970년대로 넘어와서는 이 통증의 치료를 위해서 여러 가지 진통성 펩티드와 내인성 무통체

(opioid peptides and endogenous analgesia system)에 연구의 초점이 맞추어졌고, 이로 인해 엔케팔린(Enkephalin), 베타 엔돌핀( $\beta$ -endorphin), 다이놀핀(Dynorphin)이 발견되었다. 1980년대는 통증전달 체계의 가소성 변화, 그리고 통증과민(hyperalgesia)에 관한 연구가 진행되었고, 그로인해 통증과민에 포함된 신경전달에서 테치키닌(tachykinin), 흥분성 아미노산(excitatory amino acids)이 연구되었으며, 1990년대에 와서는 통증에 대한 마취효과 보다는 특이성을 지닌 진통효과를 발전시키기 위한 목적으로 통증 관련 신경원에 있어 분자적 표적을 찾는 분자 생물학적 기술의 발달에 연구방향을 맞추었다. 캡사이신(capsaicin), 프로테인 카이네이스 C(protein kinase C) 등의 역할이 밝혀진 것도 이때이다. 이렇게 발전되어온 통증연구는 2000년대에 와서 동물모델을 대상으로 통증전달과 관련된 새로운 유전자의 복제(cloning)에 초점이 맞춰지고 있다.

최근에 다양한 수용체의 cloning으로 인해 통증의 생리학적 연구에 분자적, 유전적 접근이 발달되고 있으며(Besson, 1999). 대표적인 것으로 c-fos, protein kinase c(PKC), nitric oxide(NO), sodium channel 등을 들 수 있다. 따라서 본 연구에서는 통증에 관한 전반적인 이해와 분자적, 유전적 접근과의 관련에 대해 고찰하고자 한다.

## II. 통증의 해부생리

### 1. 통증의 해부학

통각은 신체에 가해진 유해자극에 대해 말초 유해감수기(nociceptor), 척수내 중간신경세포(interneuron) 및 상행경로(ascending pathways), 대뇌, 시상신경세포(thalamic neuron) 및 피질신경세포(cortical neuron) 등 일련의 신경회로망이 활성화되어 느끼게 되는 바 이 자체를 통각계라고 하고 포괄적으로는 대뇌 및 뇌간으로부터의 하행억제계(descending inhibitory system)도 포함된다(서대원 등, 1997). 통각은 크게 두 가지 측면으로 자극의 질, 자극강도, 자극위치를 알려주는 감각-분별(sensory discriminative component)과 통증에 대한 감정적, 행동적, 자동적 반응을 나타내는 각성-정서(arousal-affective component)로 구성된다. 전자를 조절하는 경로는 신척수시상로(neospinothalamic

pathway)로 direct pathway라 하고, 후자를 조절하는 경로는 고척수시상로(paleospinothalamic), 척수망상로(spino-reticular), spinomesencephalic tracts로 indirect pathway라 한다(Westmoreland 등, 1994).

#### 1) 유해감수기(nociceptor)

유해감수기는 신체에 손상을 주거나 줄 수 있는 자극에 대해서만 반응하는 감수기이다. 우리가 통증을 느끼는 경우는 말초에 가해진 유해자극 때문에 유해감수기가 활동할 때와 유해자극이 없더라도 유해자극을 전달하는 신경경로 상에서 자발적 활동이 발생한 경우이다(김진, 2000). 유해감수기는 신경내 미세자극(intraneural microstimulation)법을 사용하여 단일 신경섬유의 활동을 기록한 후 이 섬유에 활동전압을 유발하였을 때의 주관적 느낌을 관찰함으로써 사람에게 유해감수기의 흥분과 통각 사이의 관계가 확인되었다(Collins 등, 1960; Bessou와 Perl 1969).

피부의 유해감수기는 구심신경의 전도속도와 유해자극의 종류에 따라 크게 두 가지로 나눌 수 있다(Willis와 Coggeshall, 1991). A $\delta$ -기계적 유해감수기(A $\delta$ -mechanonociceptor)는 유해한 기계적 자극에 대해서 반응하며 전도속도가 30m/sec 이하인 A $\delta$ -구심신경에 연결되어 중추로 통각정보를 전달한다. 이때의 통각은 경계가 분명하고 날카롭다(sharp, pricking pain). 여기에는 유해열감수기(heat nociceptor)와 유해 한랭감수기(cold nociceptor)가 있다. 최근 연구에 의하면 정상적인 상태에서는 활동을 하지 않지만 특히 염증이 있을 때 활동을 시작하여 통증을 유발하는 휴면유해감수기(silent nociceptor)가 있다(Handwerker와 Kobal, 1993). C-다류 유해감수기(C-polymodal nociceptor)는 기계적 자극뿐만 아니라 유해한 열자극과 화학자극에도 반응하며 연결된 구심신경의 전도속도는 2.5m/sec 이하인 C-섬유 즉, 무수 구심신경이다. 이때의 통각은 경계가 불분명하며 타는 듯하고 때로는 욱신거린다(burning, dull or aching pain). A $\delta$ -기계적 감수기는 초기통증을 전달하고 C-다류성 유해감수기는 지연통증을 전달한다고 생각된다(Willis, 1985). C-구심신경 말단은 조직이 손상되면 substance P, CGRP 등을 유리하고 C-유해감수기는 이러한 각종 물질들에 반응하여 이들이 이루는 세포의 국소환경의 변화를 감지한다. 또 염증을 손상에 대한 회복과정이라고 볼 때 C-유해감수기는 염증물질에 예민하게 반응함으로써 염증의 진행 관

손상으로부터의 회복과정을 지속적으로 감지해야 할 필요가 있으며 염증이 있는 동안에 통증을 유발하여 손상 부위를 움직이지 않도록 하는 역할을 한다(Kress와 Reeh, 1996)

Westmoreland 등(1994)은 그들의 저서에서 유해감수기를 고역치 기계적 감수기와 다류 감수기로 나누었다(표1).

표 1.

	High-threshold mechanoreceptive type	Polymodal nociceptive type
Axon	Small myelinated	Unmyelinated
Stimulus	Noxious pressure	Noxious pressure, pinch Noxious thermal Chemicals (potassium ions, histamine)
Neurotransmitter	L-Glutamate	Substance P Calcitonin gene-related peptide
Sensation	First, or fast, pain Well-localized Sharp Prickling	Second, or slow, pain Diffuse Dull Aching Burning

A $\delta$  및 C 혹은 비유해성의 일차수입섬유에 의해 분비되는 주요 흥분성 신경전달물질은 글루타메이트(glutamate)와 substance P이다. 등쪽뿔(dorsal horn)에서 글루타메이트는 AMPA 수용체에 작용함으로써 fast synaptic potential을 일으키고 substance P는 slow excitatory postsynaptic potential을 일으킨다(조희중, 2000). 이때 유해자극의 강도에 비례하여 척수 유해감수 신경세포의 활동도 커진다(Doubell 등, 1999). 오래 지속되는 통증의 경우 펩타이드의 분비가 매우 증가되며 이것은 등쪽뿔신경세포의 흥분성을 증가시키고 동시에 병소부위보다 더 광범위한 부위에서 통증을 느끼게 한다. 최근 C섬유를 신경화학적으로 2가지로 크게 나누는데 a) substance P나 calcitonin gene-related peptide(CGRP)를 함유하며 발생학적으로 Nerve growth factor(NGF)에 의존적인 섬유와 b) lectin의 일종인 IB-4를 함유하면서 ATP수용체를 가지고 glial cell derived nerve growth factor(GDNF)에 의존적인 섬유이다(조희중, 2000).

2) Dorsal root ganglion neurons (first-order nociceptive neurons)

유해감수기의 세포체는 척수후근 신경절(dorsal root

ganglion, DRG)에 있다. DRG 세포를 크기에 따라 큰 세포, 중간세포 및 작은 세포로 나눌 때 A $\delta$ -섬유의 세포체는 중간 정도의 크기이며 C-섬유의 세포체는 작은 세포들이다(서대원, 1997). DRG 신경세포의 2/3는 크기가 작은 신경세포들이다(김전, 2000). DRG의 작은 세포들은 자극부위에서 말초가지쪽으로 신경펩티드를 역행성으로 유리 한다. 이것은 축삭반사(axon reflex)라 부른다. 유해감수기 축삭반사는 neurogenic inflammation 혹은 flare에 대한 근원이다. 염증동안 유리된 기계적 손상 혹은 국소적 물질에 의한 유해감수기 종말의 자극은 통증을 생성할 뿐 아니라 substance P를 역행성(antidromic)으로 유리 하여 혈관을 수축시키고 손상부위의 혈관 투과성을 증가시킨다(Westmoreland 등, 1994).

3) Dorsal horn neurons (second-order nociceptive neurons)

등쪽뿔(dorsal horn)은 복합적인 기전을 통해 들어오는 신호를 통합하고 그 신호에 빨리 적용하는 곳이다(Besson, 1999). 유해감각을 전달하는 일차 구심신경의 말단은 척수 후각의 층판 I 과 II, 보다 깊은 V에 끝난다(Cervero와 Iggo, 1980). 피부로부터 오는 C섬유

는 층판 I의 바깥층 (I0)에 고밀도로, 그리고 이보다 저밀도로 층판 I에 투사한다. A $\delta$ 섬유는 주로 층판 I 및 IV/V로 투사한다(조희중, 2000).

척수에서 유해자극에 반응하는 신경세포는 크게 두 종류로 나뉜다(Willis, 1991). 하나는 유해감수 신경세포 (nociceptive-specific neuron, NS) 또는 고역치 신경 세포(high threshold, HT) 신경세포라고 하는데 이 세포들은 강도가 큰 자극에 대해서만 반응하므로 자극에 대한 역치가 높다. 다른 하나는 광역반응(wide dynamic range, WDR) 세포로 역치가 높은 자극 뿐 아니라 역치가 낮은 촉자극이나 압자극에 대해서도 반응한다. 광역반응 세포는 기능적으로 매우 중요하다(Westmoreland 등, 1994). 왜냐하면 대부분 이 세포의 축삭이 척수시상로(spinothalamic system)을 이루기 때문이다. 그리고 유해성 정보와 비유해성 정보를 모두 전달한다. Rexed가 분류한 척수후각의 각 층별로 보면 제1층(lamina I: marginal zone)에는 HT세포가 많고, 제4층(lamina IV)에서 제6층(lamina VI)으로 깊이 들어갈수록 WDR 세포가 많다. 특히 제4층은 촉각, 압각 등 기계적자극과 통증자극이 폭주하는 세포가 많고, 제6층에는 통증자극과 관절자극이 폭주한다(서대원, 1997).

## 2. 통증의 생리

### 1) 말초감작(sensitization)

생체에 유해한 자극을 반복적으로 가하면 동일한 크기의 유해자극에 대한 유해감수기의 반응이 점점 커진다. 이를 유해감수기의 감작이라 한다(김진, 2000). 정상환경에서는 유해감수기가 여러 조직에 불활성화로 있다가 조직 손상으로 인해 조직으로 유리되는 화학적 중재제(mediators)가 말초 유해감수기의 감작을 촉진시킨다(Schmidt, 1996). 이 중재제에는 bradykinin, serotonin, histamine, potassium, adenosine, protons, prostaglandins, leukotrienes, cytokines 등이 있다(Dray, 1995). 이들의 효과는 (a)특정한 수용체와 결합(binding), (b)탈분극을 위해 이온채널을 활성화, (c)세포내 전달 시스템(intra-cellular messenger system)의 활성화, (d)많은 범위의 신경펩티드를 유리하여 신경유전성(neurogenic) 염증을 촉진, (e)유전자 전사를 조절함으로써 신경원의 성질을 변화시킨다(Dray, 1995; Bevan, 1996). 유해감수기의 감작중 가장 근본

적인 것 중 하나가 조직을 둘러싸는 pH의 영향이다. 국소적으로 높은 농도의 proton은 많은 염증상태를 초래하고 결과적으로 pH의 감소는 다류성 유해감수기의 감작의 원인일 것이다(Reech와 Steen, 1996). 말초 유해감수기의 국소적인 화학상태의 pH변화는 기계적 감작과 허혈성 통증을 유발하는데 특히 중요한 요소이다(Steen, 1992; Dray, 1995).

감작은 여러 가지 다양한 기전으로 이루어진다. 중재제의 직접적인 영향으로 protons과 serotonin, 막이온채널, 특히 sodium 채널의 결과로 막투과성 증가와 세포의 흥분성을 증가시킨다(Dray, 1995). 많은 중재제는 간접적으로 G proteins을 경유하고 다양한 2차전령을 경유하여 세포내 칼슘의 유리를 초래하고, 막이온채널의 변화를 촉발하기도 한다. Adenosine, bradykinin, serotonin, prostaglandins은 potassium 이온막투과성의 변화에 관계하는 수용체를 활성화시킨다.

세포내 칼슘이온 농도의 증가는 substance P, arachidonic acid 같은 신경펩타이드를 유리시킨다.

다른 기전의 하나로 protein kinase A(PKA)를 통한 경로가 있다(Taiwo 등, 1989). 염증시 유리된 중재제들이 adenylyl cyclase를 활성화시키고 cAMP가 증가하여 PKA를 활성화시키면 이 효소에 의하여 여러 이온통로 특히 Na<sup>+</sup> 통로가 인산화되어 역치가 낮아진다.

### 2) 중추감작

Mendell(1966)은 전기적 자극을 받은 구심성 섬유가 두가지의 상행성 섬유를 활성화시켜, 척수에서 기록되는 다량의 자극(impulses)이 반복적인 자극으로 증가하는 것이 'windup'이라하여 처음으로 감작을 설명하였다. 그 후 Woolf(1983)는 열적 손상후 감작을 설명하였다.

중추감작은 세포 수준에서 일어나는 변화로 유해감수기의 활성화로 인해 supraspinal centres와 척수에서의 유해감수기 신경원에서 일어나는 신경원 가소성(neuronal plasticity)과정을 말한다(Woolf, 1994). 여기에는 WDR 세포의 흥분이 증가, 수용야(receptor field) 크기 증가 등이 포함된다(Wright, 1999). 말초 유해감수기 활성화로 이 과정이 시작되고 특히 무수구심성 신경원(unmyelinated afferent neurons)과 연관된 활성이지만, 말초 유해수용기의 입력(input)이 없어도 이 과정은 지속될 수 있다(Coderre와 Melazck, 1987).

흥분성 아미노산(Excitatory amino acid, EAA) 수

용체, 특히 NMDA subtype은 중추성 감각에 강력하게 포함되어있다(Dickenson, 1995). 글루타메이트 같은 EAAs 유리와 substance P와 neurokinin A 같은 신경 펩티드가 유해감수기 구심성의 시냅스 전 종말 (presynaptic terminals)에서 동시에 유리가 일어나는 것은 시냅스 후 척수신경원에서의 cascade 변화를 시작하게 한다(Wilcox, 1991). 이 변화는 NMDA 수용체를 상향조절(upregulate)하고, 연속적인 EAA유리에 대해 신경원의 역할을 강화시킨다. NMDA 상향조절의 결과는 세포내로  $Ca^{++}$  유입이 증가하는 것이다.  $Ca^{++}$ 의 증가는 transmembrane potential을 감소시키고, NMDA 수용체 이온채널을 활성화시켜 세포가 더 흥분할 수 있게 한다(Woolf, 1994). 다시 말해서, NMDA 수용체는 안정막전위때 닫혀있다.  $Mg^{+}$  이온이 채널구멍(pore)을 차단하고 있기 때문이다. 그러나 탈분극을 하게되면  $Mg^{+}$  차단이 풀려 채널이 열리게 되므로 흥분성이 증가하게 된다(Woolf와 Mannion, 1999).

감각과 관련된 가장 흔한 임상증상은 통각과민(hyperalgesia)와 이질통(allodynia)이다(Harman, 2000). 통각과민은 통증성 자극에 대한 민감도의 증가(Harman, 2000) 즉, 유해자극에 의해 나타나는 과도한 통증반응이다(Basbaum, 1999). 이질통은 비유해자극에 의한 통증을 말한다. 이들은 dorsal horn neurons의 중추감각이 2차적으로 NMDA 수용체를 활성화시키기 때문이다(Woolf, 1994). 통각과민은 조직손상 후와 염증 후에 나타나고 손상부위(primary hyperalgesia) 뿐만 아니라 손상받지 않은 주변부위(secondary hyperalgesia)에서 일어날 수 있다(Allen 등, 1999). 이들은 통각과민의 퍼짐(spread)이 척수 신경원의 반응을 강화시킬 뿐만 아니라 손상이전에는 흥분되지 않은 신경원에서는 온 활동을 보충(recruitment)한다고 했다. 새롭게 recurit된 신경원들은 SP/NKA 유리의 증가 혹은 SPR(substance P receptor)의 상향조절(upregulation) 때문에 감각되고 이것이 통각과민의 원인이라고 결론지었다. 신경펩티드 SP(substance p)와 NKA(neurokinin A)는 20-30%의 DRG 뉴런에 포함되고, DRG에서 합성된다. 이들은 일차 구심성유에서 척수까지 유해성 정보 전달에 포함되는 것이다(Allen 등, 1999). 염증 혹은 신경손상 후 등쪽편에서 SPRs 밀도와 SP/NKA 유리의 패턴이 변하는 것이 감각의 원인이다(Abbadie 등, 1996). 다양한 행동적 연구와 신경생리학적 연구에서 SP/NKA가 통각과민 발생에 포함됨을

보였다(Fleetwood-Walker 등, 1990; Murase와 Randic, 1984; Seybold 등, 1982).

많은 연구가들은 통증과 교감신경계 기능변화 간의 연관관계를 설명하였다(Roberts 1986; Devor 1995). 정상적인 생리적 상황에서는 synaptic postganglionic neurons과 afferent neurons간의 소통은 없는 것 같다(Janig와 Kottzenbur, 1992). 즉, afferent neurons는 sympathetic efferents 활성 혹은 noradrenaline의 유리에 의해 흥분되거나 민감하게 되지 않는다(Shea와 Perl, 1985). 병리적 상황에서는 손상받은 유해감수기의  $\alpha$ -adrenergic sensitivity 증가가 실험적으로 나타났다(Devor, 1995). 조직 손상으로 조직내의 교감신경 분지가 통각과민과 염증반응의 매개체 역할을 하며, 손상된 말초신경이 재생되면서 norepinephrine이  $\alpha$ -adrenoreceptors와 PGI 2를 통해 유해감수기 구심성신경을 감각시키고 중추신경계 내에서도 후근신경절이 감각되어 교감신경 유지형 동통이 발생한다(Janig 등, 1996). Roberts(1986)는 중추감각이 기계적수용체(mechanoreceptors) 활성이 진행됨으로써 유지된다고 제안했다. 기계적수용체는 교감신경 원심섬유에 의해 흥분된다. 말초감각의 과정은 조직 손상 혹은 염증의 경우 noradrenergic sensitivity 발현에 필수적이다. 통각과민의 간접적인 형태로 교감신경계 postganglionic noradrenergic neurons으로 조절되는 것이 제안되었고, noradrenaline은 prostaglandin 유리를 자극하도록 활성화되고, 이로써 유해감수기의 감각을 유발시킨다. 동통의 정도는 교감신경의 흥분에 따라 심해지거나 변하고, 교감신경을 절제하면 동통이 완화되는 것으로 보아 교감신경계가 신경병변성 동통과 연관되는 것을 알 수 있다(이상현, 1999; Roberts, 1986).

### 3. 통증과 분자생물학

#### 1) C-fos

체성감각정보(somatosensory information)는 척수의 후각(dorsal horn)에 있는 구심성신경세포(afferent neuron)를 경유하여 중추신경계통으로 전달된다. 척수 후각의 구심성 신경세포를 흥분시키면 c-fos나 c-myc와 같은 초기발현유전자의 발현이 증가한다고 알려져 있다(박경아, 1997; Hunt 등, 1987). Proto-oncogenes인 c-fos와 c-myc는 유전적 일련(events)의 조절에 참여하여 신경원의 기능적 변화를 지연시킨다. C-fos는

peptides, growth factors와 같은 외부신호에 반응하여 세포내 2차 전령 diacylglycerol(DAG), cAMP, Ca<sup>++</sup>에 의해 촉발되는 것으로 알려졌고, mitogenesis와 분화(differentiation) 모두를 조절하는 것으로 생각된다(Hunt 등, 1987). 그리고 특정 유전자의 발현의 변화로 연결시켜 장기적인 세포반응을 일으키는 핵 내 매개체인 3차 전령의 역할을 하는 것으로 알려져 있다(Goelet 등, 1986). C-fos는 신경세포의 활성도와 관계 깊은 유전자로 통증자극 후 척수 등쪽편의 신경원에서 발현되는 유전자이기도 하다(Mungliani와 Hunt, 1995).

Hunt 등(1987)의 보고 이후로 여러 연구들이 다양한 종류의 유해자극 (열, 기계적 화학적 자극 포함)이 뇌와 척수에 c-fos발현을 촉발하는 것을 보였다(Harris, 1998). Formalin, carigeenan 등의 화학물질로 인한 유해자극 및 관절염 등 지속적인 통증자극이 유발되었을 때 척수 등쪽편에서 c-fos의 발현이 일어남을 보고하였다(Williams 등, 1990; Abbadie와 Besson, 1993). 말초신경 손상의 신경병증 모델에서도 손상 초기에 척수 등쪽편의 천층에서 c-fos의 활성도가 높아졌다고 하였다(이원택 등, 1997). 유해자극 후 척수 신경원에서 c-fos 발현의 놀라운 일관성이 보여진다(Harris, 1998). 전형적으로, 이러한 신경원들은 등쪽편의 laminae I, II, V, VI에 위치하고, 이는 전기생리학적 기록으로 규명된 유해감수기 반응(nociresponsive) 신경원의 지배부분(distribution)과 일치한다. 만성신경병증의 경우는 laminae III과 IV에서 c-fos발현의 증가를 보였다. Laminae III-IV는 large diameter non-nociceptive myelinated afferents (A $\beta$ )의 중지부위로, 보통은 c-fos를 발현하지 않는다(Hunt 등, 1987). 그러나 좌골신경 손상후, 저강도 A $\beta$  입력(input)은 c-fos발현을 유발해(Molander 등, 1992), 임상적으로나 통증모델에서 보이는 이질통을 설명하는데 도움을 준다(Woolf와 Doubell, 1994). 유해자극 후 발현되는 fos는 jun과 함께 AP-1 복합체(complex)를 형성하기 위해 dimerize 하고, 그다음 DNA의 AP1 binding site에 연속적으로 결합하고 다른 유전자의 전사를 조절한다(Muller와 Wagner, 1984). AP1 binding site는 preprodynorphin, preproenkephalin과 같은 opioid family 유전자에서 발견된다(Naranjo, 1991). 관절염 모델과 신경손상 모델 모두 등쪽편에서 fos의 증가는 dynorphin ( $\kappa$ receptor)증가와 동반된다(Dubner와

Ruda, 1992; Noguchi 등, 1991). Dynorphin은 고농도가 척수에 직접 주입될 때 통각과민을 일으키고, 이것은 통증에서 보이는 통각과민이 dynorphin 발현때문임을 나타냈다(Dubner와 Ruda, 1992). Preprodynorphin gene이 몇몇 AP1-like binding sites를 가지고 fos와 우세하게 결합하기 때문에, fos가 직접적으로 dynorphine 발현을 초래한다고 추측할 수 있다(Hunt와 Mungliani, 1995).

유해자극 후 c-fos발현은 morphine같은 마취약(Gogas 등, 1991)이나 척수 레벨에서 유해성 정보의 진행을 방해하는 약물인 노르아드레날린(Jones, 1992), NMDA 수용체 길항제(Chapman, 1995) 등에 의해 억제되므로 척수에서의 유해자극과 c-fos발현 간의 관계를 확고히 한다.

## 2) Nitric Oxide

NO는 신경계통에서 신경전달물질, 신경조절물질 또는 2차 전령분자물질로 작용하는 것으로 알려져 있고(Bredt와 Snyder, 1992), L-arginine에서 생성된다(Levitan와 Kaczmarek, 1997). 최근에는 NO가 통각에 관여할 수 있음에 보고되었다(Holthusen와 Arndt, 1994; Thomas 등, 1996; Chen, 1999). 염증반응은 염증 유도물질을 유리시키고 nitric oxide synthase(NOS)를 촉진시켜 NO의 생성을 증가시킴으로써 통각유발에 관여한다(Synder, 1992). 따라서 NOS 길항제를 투여하여 NO생성을 억제시킬 경우 염증 정도가 감소하고 염증에 의해 유도된 신경활동 역시 감소함이 관찰되었다(Haley 등, 1992; Roche 등, 1996). 즉, 여러 가지 통증모델에서 보여지는 통각과민(hyperalgesia)을 NOS 억제제가 차단시킨다(Thomas 등, 1996; Aley 등, 1998). 체내에서 생성된 NO는 혈관확장, 신경전달체제 및 염증세포 기능 등에서 여러 가지 생리현상에 관여하는데 특히 혈관확장에 관여하는 NO의 역할로써 cyclooxygenase 체계의 활성화와 이에 따른 prostaglandin(PG)의 생성을 제한하는 실험결과가 제시되었다(Watkinss 등, 1997). 황승준 등(2000)은 염증성 통증 모델 쥐의 뒤뿌리신경절내 신경세포는 통증에 의해 NO를 증가시키고 L-NAME의 후처치로 통증 경감과 함께 NO가 감소되어 통증전달 및 감지에 중요한 역할을 하는 것으로 생각되며 뒤뿌리신경절 수준의 NOS함유신경세포는 염증성 통증에 대응하여 효소활성을 변화시킴으로써 말초통증전달 기전에 관여한다

고 보고했다. 신경병성 통증 모델을 이용한 연구에서 척수 내에서 생성된 NO가 척수뒤뿌리의 통각수용세포의 민감성을 증가시킴으로써 통증유발에 기여하고 (Steel 등, 1994). 이때 NO는 통각세포의 흥분성아미노산 수용체의 활성화에 의하여 생성되며, 생성된 NO는 guanylyl cyclase 효소를 활성화시킴으로써 통각수용체의 민감성을 증가시킬 것이라고 제안했다(Meller와 Gebhart, 1993).

### 3) Protein Kinase C

PKC는 다양한 경로의 신호전달에서 중요한 역할을 하는 효소로 홀몬, 성장인자, 신경전달물질 등의 외부 자극에 의해 활성화되어 수용체, 다른 효소, 이온채널 등을 인산화시킴으로써 다양한 세포현상을 일으키는 것으로 알려져있다(Nishizuka, 1986). PKC의 활성화는 phospholipase(PLC)에 의한 inositol phospholipid의 가수분해와 phospholipase D(PLD)에 의한 phosphatidylcholine의 가수분해에 의해 일어나며, phospholipase A2 (PLA2)도 일부 관여하는 것으로 알려져 있다(Dennis, 1991). 외부자극이 세포막의 수용체에 작용하거나 칼슘채널을 통한 칼슘의 세포내 유입으로 활성화된 PLC이 활성화됨으로써 세포막의 구성성분 중 phosphatidylinositol 4, 5-bisphosphate이 가수분해되어 diacylglycerol(DAG)가 생성되어 PKC가 활성화된다(Nishizuka, 1992). DAG의 증가는 PKC활성화와 더불어 Na<sup>+</sup>채널을 열게하여 내향성전류를 생성한다. 따라서 뉴런은 탈분극하게 된다(Burgess 등, 1989). PKC가 다류수용기(polymodal nociceptors) 흥분에 중요한 역할을 한다는 보고가 있다(Rang와 Mitchie, 1988). PKC활성이 쥐의 미주신경의 C섬유의 탈분극을 초래한다는 것이다. 또한 PKC $\gamma$  isoform이 결핍된 쥐의 신경병성 통증모델에서 열에 대한 이질통과 신경병성 통증을 감소시킨 것이 보고되었다(Malmberg 등, 1997). Coderre(1992)는 포르말린으로 유발된 통증은 PKC 억제제에 의해 감소되고, PKC 강화제에 의해 증가된다는 것으로 통증의 전달체계에 PKC의 활성이 중요한 역할을 수행하는 것으로 보았다.

### 4) Sodium channel

Voltage-gated sodium channels은 포유동물의 신경계내 재생성 활동전위 생성에 필요한 내향성 전류를 만든다. 또한 소듐채널은 일차감각뉴런에서 발현되고 통

증의 분자생물학적 병태생리 연구와 새로운 통증치료제 연구에 중요한 요소로 등장하였다(Waxman 등, 1999). 앞서 설명했듯이 손상으로 인해 DRG 세포의 흥분성이 변하고, 이는 소듐 채널의 밀도의 증가와 관련있다(Zhang, 1997). 소듐 채널은 성질에 따라 최소한 6가지의 아형이 있다(표2). Waxman 등(1994)은 axotomy후 DRG에서  $\alpha$ II 소듐채널 유전자의 상향조절(upregulation)이 유의하게 나타남을 보고하였고, Dib-Hajj 등(1996)은 SNS/PN3, NaN (Dib-Hajj, 1998) 유전자 발현의 하향조절(downregulation)을 보고하였다. 즉, axotomy후 DRG 신경원의 TTX-resistant sodium currents는 감소된다. 만약, DRG 세포체에 신경성장인자(NGF)를 외부적(exogenous)으로 적용시,  $\alpha$ II mRNA의 하향조절과 SNS/PN3 mRNA와 TTX-resistant sodium current의 상향조절을 나타낸다(Dib-Hajj, 1998). 이것은 DRG에서 일어나는 변화의 일부가 신경영양인자(neurotrophic factor)의 소실과 관련있음을 의미한다. 한편 염증성 모델에서는 DRG 신경원에서 SNS/PN3 mRNA이 유의하게 증가하였고, TTX-resistant sodium current의 진폭이 대조군에 비해 유의하게 높았다(Waxman, 1999). 손상으로 인해 특정 소듐 채널 유전자의 상향효과를 자극하여 결과를 추측하기는 어려우나, 분명한 것은 손상후 DRG뉴런에서의 소듐 채널이 유의하게 변화하여 실제적으로 DRG세포의 흥분성을 변화시킨다는 것이다.

표 2. Sodium channel

$\alpha$ -I	TTX-sensitive sodium currents
Na6	TTX-sensitive sodium currents
PN1/hNE	TTX-sensitive sodium currents
SNS/PN3	TTX-resistant sodium current
NaN	TTX-resistant sodium current
NaG	TTX-resistant sodium current

## III. 결 론

통증은 정상적인 생리 반응으로 작게는 일시적으로 느끼는 불쾌한 감각에서 크게는 환자들의 일상생활에 장애를 줄 정도의 고통으로 생각된다. 그동안 통증에 관한 많은 연구들이 있었지만 해부학적 조건에 그치는 경향이

많았다. 최근에는 유전자 기술의 발달과 분자생물학의 발달로 통증을 정량화할 수 있게 되었다. 통증에 관한 기전을 그에 근거하여 새롭게 인식한다면 치료적으로 접근하는데 도움이 될 것으로 사료된다.

### 〈 참고 문헌 〉

- 김 전: 통증의 신경생리. 대한신경과학회지 18(suppl) : 5-9, 2000.
- 박경아, 이종은, 박승화, 장상호, 이원택 : 원위 뇌에서 초기발현유전자 c-fos와 c-jun 유전자의 발현에 미치는 capsaicin의 영향. 대한해부학회지 30 : 351-360, 1997.
- 서대원, 홍승봉, 이광호, 정승준, 김진, 성호경 : 말초신경 유해자극으로 유발한 고양이 척수후각 신경세포의 활동에 미치는 소마트스타틴과 모르핀의 영향. 대한신경과학회지 15: 1102-1116, 1997.
- 이상현, 양정훈, 송은범, 강윤규, 김세주, 나홍식, 홍승길 : 실험적으로 유발된 원위의 신경병변성 동통에 대한 운동치료의 효과. 대한재활의학회지 23 : 224-232, 1999.
- 이원택, 손민균, 정경승, 이홍석, 박경아 : 말초신경 손상이 실험적으로 유발된 원위의 척수신경절 및 척수 등쪽팔 내 신경세포의 형태학적 변화에 관한 연구. 대한해부학회지 30 : 495-510, 1997.
- 이원택, 이주강, 강은정, 이종은, 박경아 : 원위의 실험적 관절염 모델에서 Capsaicin이 척수의 c-fos 단백질 및 척수신경절의 substance P, CGRP에 미치는 영향. 대한해부학회지 32 : 761-773, 1999.
- 이윤주, 이충휘, 조상현, 임중우, 남택상 : 원위의 신경병증성 통증에 대한 경피신경전기자극과 미세전류 신경근자극. 대한재활의학회지 23 : 455-463, 1999.
- 조희중 : 동통전달 및 조정 신경회로. 대한신경과학회지 18(suppl) : 1-4, 2000.
- 황승준, 이종환, 정태진, 홍혜남, 임중우, 황재현, 최윤 : Freund's complete adjuvant로 유도된 염증성 통증 모델 쥐 뒤뿌리신경절에서 nitric oxide의 변화. 대한해부학회지 33 : 135-142, 2000.
- Abbadie C, Besson JM : c-fos expression in rat lumbar spinal cord following peripheral stimulation in adjuvant-induced arthritic and normal rats. Brain Res 607 : 195-204, 1993.
- Abbadie C, Brown JL, Mantyh PW, et al : Spinal cord substance P receptor immunoactivity increases in both inflammatory and nerve injury models of persistent pain. Neuroscience 70 : 201-209, 1996.
- Adams RD, Victor M, Ropper AH: Principles of neurology. 아담스신경과학 편찬위원회 편, 정담. pp121-133, 1998.
- Aley KO, McCarter G, Levine JD : Nitric oxide signaling in pain and nociceptor sensitization in the rat. J Neurosci 18 : 7008-7014, 1998.
- Allen BJ, Li J, Menning PM, et al: Primary afferent fibers that contribute to increased substance p receptor internalization in the spinal cord after injury. J Neurophysiol 81 : 1379-1390, 1999.
- Basbaum AI : Distinct neurochemical features of acute and persistent pain. Proc. Natl. Acad. Sci 96 : 7739-7743, 1999.
- Besson JM : The neurobiology of pain. Lancet 353 : 1610-1615, 1999.
- Bessou P, Perl ER : Response of cutaneous sensory units with unmyelinated fibers to noxious stimuli. J Neurophysiol 32 : 1052-1043, 1969.
- Bevan S : Signal transduction in nociceptive afferent neurons in inflammatory conditions. Brain Res 113 : 201-213, 1996.
- Bredt DS & Snyder SH : Nitric oxide, a novel neuronal messenger. Neuron 8 : 3-11, 1992.
- Burgess GM, Mullaney I, Mcneill M, et al : Secondmessengers involved in the mechanism of action of bradykinin in sensory neurons in culture. J Neurosci 9 : 3314-3325, 1989.
- Carr DB, Goudas LC : Acute pain. Lancet 353 : 2051-2058, 1999.
- Cervero F, Iggo A : The sustantia gelatinosa of the spinal cord. A critical review. Brain 103 : 717-727, 1980.



- Chapman V, Honore P, Buritova J, et al : The contribution of NMDA receptor activation to spinal c-fos expression in a model of inflammatory pain. *Br J Pharmacol* 116 : 1628-1634, 1995.
- Chen X, Levine JD : NOS inhibitor antagonism of PGE2-induced mechanical sensitization of cutaneous c-fiber nociceptors in the rat. *J Neurophysiol* 81 : 963-966, 1999.
- Coderre TJ : Contribution of protein kinase C to persistent nociception following tissue injury in rats. *Neurosci Lett* 140 : 181-184, 1992.
- Coderre TJ, Melzack R : Cutaneous hyperalgesia: contributions of the peripheral and central nervous systems to the increase in pain sensitivity after injury. *Brain Res* 404 : 95-106, 1987.
- Collins WF, Nulsen FE, Randt CT : Relation of peripheral nerve fiber size and sensation in man. *Arch Neurol* 3 : 381-385, 1960.
- Dennis EA, Rhee SG, Billah MM, et al : Role of phospholipase in generating lipid second messengers in signal transduction. *FASEB* 5 : 2068-2072, 1991.
- Devor M : Peripheral and central mechanisms of sympathetic related pain. *The Pain Clinic* 8 : 5-14, 1995.
- Dib-Hajj S, Black JA, Felts P, et al : Down-regulation of transcripts for Na channel  $\alpha$ -SNS in spinal sensory neurons following axotomy. *Proc Natl Acad Sci* 93 : 14950-14954, 1996.
- Dib-Hajj S, Tyrrell L, Black JA, et al : *Proc Natl Acad Sci* 95 : 8963-8969, 1998.
- Dib-Hajj S, Black JA, Cummins TR, et al : *J Neurophysiol* 79 : 2668-2678, 1998.
- Dickenson AH : Central acute pain mechanisms. *Annals of Med* 27 : 223-227, 1995.
- Doubell TP, Mannion RJ, Woolf CJ : The dorsal horn: state-dependent sensory processing, plasticity and the generation of pain. In: Wall PD, Melzack R, *Textbook of pain* 4th ed., Edinburgh, Churchill Livingstone, pp165-181, 1999.
- Dray A : Inflammatory mediators of pain. *Brit J of Anaesthesia* 75 : 125-131, 1995.
- Dubner R, Ruda MA : Activity dependent neuronal plasticity following tissue injury and inflammation. *Trends in Neurosci* 15 : 96-103, 1992.
- Fleetwood-walker SM, Mitchell R, Hope PJ, et al : The involvement of neurokinin receptor subtypes in somatosensory processing in the superficial dorsal horn of the cat. *Brain Res* 519 : 169-182, 1990.
- Goelet P, Castellucci VF, Schacher S, et al : The long and the short of long-term memory—a molecular framework. *Nature* 322 : 419-422, 1986.
- Gogas KR, Presley RW, Levine JD, et al : The antinociceptive action of supraspinal opioids results from an increase in descending inhibitory control: Correlation of nociceptive behavior and c-fos expression *Neuroscience* 42 : 617-628, 1991.
- Haley JE, Dickenson AH, Schachter M : Electrophysiological evidence for a role of nitric oxide in prolonged chemical nociception in the rat. *Neuropharmacology* 31 : 251-258, 1992.
- Handwerker HO, Kobal G : Psychophysiology of experimentally induced pain. *Physiol Rev* 73 : 639-671, 1993.
- Harman K : Neuroplasticity and the development of persistent pain. *Physiotherapy Can* 64-71, 2000.
- Harris JA : Using c-fos as a Neural marker of pain. *Brain Res Bull* 45 : 1-8, 1998.
- Holthusen H, Arndt JO : Nitric oxide evokes pain in humans on intracutaneous injection. *Neurosci Lett* 165 : 71-74, 1994.
- Hunt SP, Pini A, Evan G : Induction of c-fos-like protein in spinal cord neurons following sensory stimulation. *Nature* 328 : 632-634, 1987.
- Hunt SP, Mulglani R : Molecular biology of pain.

- Brit J Anaest 75 : 186-192, 1995.
- Janig W, Koltzenburg M : Possible ways of sympathetic-afferent interactions. In: Janig W, Schmidt RF(eds) Pathological mechanisms of reflex sympathetic dystrophy. VCH, Weinheim, pp213-243, 1992.
- Janig W, Levine JD, Michaelis M : Interactions of sympathetic and primary afferent neurons following nerve injury and tissue trauma. Prog Brain Res 113 : 161-184, 1996.
- Jones SL : Noradrenergic modulation of noxious heat-evoked Fos-like immunoreactivity in the dorsal horn of the rat spinal cord. J Comp Neurol 325 : 435-445, 1992.
- Kress M, Reeh PW : Chemical excitation and sensitization in nociceptors. In: Belmonte C, Cervero F, Neurobiology of nociceptors 1st ed. Oxford University press. 258-297, 1996.
- Levitan IB, Kaczmarek LK : The neuron: cell and molecular biology. Oxford university press. 277, 1997.
- Malmberg AB, Chen C, Tonegawa S, et al : Preserved acute pain and reduced neuropathic pain in mice lacking PKC gamma. Nature 278 : 279-283, 1997.
- Mitchell SW : Injuries of nerves and their consequences. Philadelphia: Lippincott 1872 : pp252.
- Meller ST, Gebhart GR : Nitric oxide and nociceptive processing in the spinal cord. Pain 52 : 127-136, 1993.
- Mendell LM : Physiological properties of unmyelinated fibre projection to the spinal cord. Exp Neurol 16 : 316-332, 1966.
- Molander C, Hongpaisan J, Grant G : Changing pattern of c-fos expression in spinal cord neuron after electrical stimulation of the chronically injured sciatic nerve in the rat. Neuroscience 50 : 223-236, 1992.
- Muller R, Wagner EF : Differentiation of Fg terato carcinoma stem cells after transfer of c-fos protooncogenes. Nature 311 : 438-442, 1984.
- Munglani R, Hunt SP : Proto-oncogenes: basic concepts and stimulation induced changes in the spinal cord. Progr Brain Res 104 : 283-298, 1995.
- Murase K, Randic M : Actions of substance P on rat spinal dorsal horn neurons. J Physiol (Lond) 346 : 203-217, 1984.
- Naranjo JR, Mellstrom B, Achaval M, et al : Molecular pathways of pain: Fos/Jun-mediated activation of the prodynorphin gene through a non-canonical AP-1 site. Neuron 6 : 607-617, 1991.
- Nishizuka Y : Studies and perspectives of protein kinase C. Science 233 : 305-312, 1986.
- Nishizuka Y : Intracellular signaling by hydrolysis of phospholipids and activation of protein kinase C. Science 258 : 607-614, 1992.
- Noguchi K, Kowalski K, Traub R, et al : Dynorphin depression and fos-like immunoreactivity following inflammation induced hyperalgesia are colocalize in spinal cord neurons. Molec Brain Rese 10 : 229-234, 1991.
- Rang HP, Mitchie M : Depolarization of nonmyelinated fibers of the rat vagus nerve produced by activation of protein kinase C. J Neurosci 8 : 2606-2617, 1988.
- Reeh PW, Steen KH : Tissue acidosis in nociception and pain. Brain Res 113 : 143-151, 1996.
- Roberts WJ : A hypothesis on the physiological basis for causalgia and related pains. Pain 24 : 297-311, 1986.
- Roche AK, Cook M, Wilcox GL, et al : A nitric oxide synthesis inhibitor(L-NAME) reduces licking behavior and fos-labeling in the spinal cord of rats during formalin-induced inflammation. Pain 66 : 331-341, 1996.
- Schmidt RF : The articular polymodal nociceptor in health and disease. Brain Res 113 : 53-81, 1996.
- Seybold VS, Hylden JL, Wilcox GL : Intrathecal

- substance P and somatostatin in rats: behaviors indicative of sensation. *Peptides* 3 : 49-54, 1982.
- Shea V, Perl ER : Failure of sympathetic stimulation to affect responsiveness of rabbit polymodal nociceptors. *J Neurophysiol* 5 : 513-519, 1985.
- Snyder SH : Nitric oxide: First in a new class of neurotransmitters? *Science* 257 : 494-496, 1992.
- Steel JH, Terenghi G, Chung JM, et al : Increased nitric oxide synthase immunoreactivity in rat dorsal root ganglia in a neuropathic pain model. *Neurosci Lett* 169 : 81-84, 1994.
- Steen KH, Reeh PW, Anton F, et al : Protons selectively induce lasting excitation and sensitization to mechanical stimuli of nociceptors in rat skin, in vitro. *J of Neurosci* 12 : 86-95, 1992.
- Taiwo WO, Bjerknes LK, Goetzl EJ, et al : Mediation of primary afferent peripheral hyperalgesia by the cAMP second messenger system. *Neurosci* 32 : 577-580, 1989.
- Thomas DA, Ren K, Besse D, et al : Application of nitric oxide synthase inhibitor, N-nitro-L-arginine methyl ester, on injured nerve attenuates neuropathy-induced thermal hyperalgesia in rats. *Neurosci Lett* 210 : 124-126, 1996.
- Watkins DN, Garlepp MJ, Thompson PJ : Regulation of the inducible cyclo-oxygenase pathway in human cultured airway epithelial (A549) cells by nitric oxide. *Brit J Pharma* 121 : 1482-1488, 1997.
- Waxman SG, Dib-Hajj S, Cummins TR, et al : Sodium channels and pain. *Proc Natl Acad Sci* 96 : 7635-7639, 1999.
- Waxman SG, Kocsis JK, Black JA : *J Neurophysiol* 72 : 466-471, 1994.
- Westmoreland BF, Benarroch EE, Daube JR, et al : Sandok BA: *Medical Neurosciences: An approach to anatomy, pathology, and physiology by systems and levels*. 3rd ed. Little Brown and Company Inc. pp146-154, 1994.
- Wilcox GL : Excitatory neurotransmitters and pain. In: Bond MR, Charlton JE, Woolf CJ(eds) *Pain Research and clinical management: Proceedings of the VIth world congress on pain*. pp97-117, 1991.
- Williams S, Evan G, Hunt SP : Spinal c-fos induction by sensory stimulation in neonatal rats. *Neurosci Lett* 109 : 309-314, 1990.
- Willis WD : The pain system the neural basis of nociceptive transmission in the mammalian nervous system. Karger, 78-212, 1985.
- Willis WD, Coggeshall RE : *Sensory mechanisms of the spinal cord*. 2nd ed. New York: Plenum Press, 1991.
- Woolf CJ : Evidence for a central component of post-injury pain hypersensitivity. *Nature* 306 : 686-688, 1983.
- Woolf CJ : A new strategy for the treatment of inflammatory pain: prevention or elimination of central sensitisation. *Drugs* 47 : 1-9, 1994.
- Woolf CJ, Doubell TP : The pathophysiology of chronic pain-increased sensitivity to low threshold Ab-fibre inputs. *Current Opinion in Neurobiology* 4 : 525-534, 1994.
- Woolf CJ, Mannion RJ : Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms, and management. *Lancet* 353 : 1959-1964, 1999.
- Wright A : Recent concepts in the neurophysiology of pain: Review article. *Manual therapy* : 196-202, 1999.
- Zhang JM, Donnelly DF, Song XJ, et al : *J Neurophysiol* 78 : 2790-2794, 1997.