

The Intracisternal Administration of MEK Inhibitor Attenuates Mechanical and Cold Allodynia in a Rat Model of Compression of the Trigeminal Ganglion

Min K. Lee¹, Jeong H. Yoon¹, Min K. Park¹, Gwi Y. Yang¹, Kyung A. Won¹, Yoon-Yub Park², and Dong K. Ahn^{1*}

¹Department of Oral Physiology, School of Dentistry, Kyungpook National University, Daegu (700-412), Korea

²Department of Physiology, School of Medicine, Catholic University of Daegu

(received August 4, 2010 ; accepted August 20, 2010)

The present study investigated the role of ERK in the onset of mechanical and cold allodynia in a rat model of compression of the trigeminal ganglion by examining changes in the air-puff thresholds and number of scratches following the intracisternal injection of PD98059, a MEK inhibitor. Male Sprague Dawley rats weighing between 250 and 260 g were used. Under anesthesia, the rats were mounted onto a stereotaxic frame and received 4% agar (10 μ l) solution to compress the trigeminal ganglion. In the control group, the animals were given a sham operation without the application of agar. Changes in behavior were examined at 3 days before and at 3, 7, 10, 14, 17, 21, 24, 30, and 40 days after surgery. Compression of the trigeminal ganglion significantly decreased the air-puff thresholds. Mechanical allodynia was established within 3 days and persisted over postoperative day 24. To evaluate cold allodynia, nociceptive scratching behavior was monitored after acetone application on the vibrissa pad of the rats. Compression of the trigeminal ganglion was found to produce significant cold allodynia, which persisted for more than 40 days after surgery. On postoperative day 14, the intracisternal administration of 1 μ g or 10 μ g of PD98059 in the rat model significantly decreased the air-puff thresholds on both the ipsilateral and contralateral side. The intracisternal administration of 10 μ g of PD98059 also significantly alleviated the cold allodynia, compared with the vehicle-treated group. These results suggest that central ERK plays an important role in the development of mechanical and cold allodynia in rats with compression of the trigeminal ganglion and that a targeted

blockade of this pathway is a potential future treatment strategy for trigeminal neuralgia-like nociception.

Key words: trigeminal neuralgia, ERK, allodynia, pain

서 론

Mitogen-activated protein kinases (MAPKs)는 신경세포에서 신호전달계에 관여하는 인산화효소로서 세포 주변의 다양한 환경변화에 반응하여 활성화된다. 이들 효소는 extra-cellular signal-regulated kinase (ERK1/2), p38 MAPK, c-Jun N-terminal kinase (JNK), 그리고 ERK5로 분류된다 (Widmann *et al.*, 1999). 이들 효소 중 ERK1과 ERK2는 매우 유사한 상동관계로 이루어져 있고 상위경로인 MEK1과 MEK2를 통해 각각 활성화되거나 함께 활성화되기도 하며, MEK 억제제인 PD98059 또는 U0126에 의해 함께 억제되기 때문에 ERK1과 ERK2를 구별하여 사용하지 않는다 (Ji *et al.*, 2009). ERK는 세포 외 증식 및 분열, 분화 그리고 포유류의 발생 단계에서 세포생존 등에 중요하게 작용한다고 알려져 있고 (Ji *et al.*, 2009; Zhuang *et al.*, 2005), 최근 신경계에서 통증전도 등과 같은 신호전달에 어떻게 관여하는지에 대한 연구도 활발하게 진행되고 있다 (Impey *et al.*, 1999; Ji and Woolf, 2001; Ji *et al.*, 2003; Widmann *et al.*, 1999). 특히 포르말린 혹은 캡사이신과 같은 급성 유해 자극은 척수신경에서 ERK 인산화를 야기하며, 이러한 현상은 통증과민과 밀접한 관련이 있다 (Ji *et al.*, 1999; Karim *et al.*, 2001).

이질통은 신경병증성 통증에서 대표적으로 나타나는 증상이며, 신경 손상으로 인한 병리적 과정의 표현 양상으로 유해하지 않은 자극에 대하여 통증을 나타내는 특징을 말한

*Corresponding author: Dong-Kuk, Ahn, Department of Oral Physiology, School of Dentistry, Kyungpook National University, 188-1 Sam Deok 2ga, Chung-gu, Daegu (700-412), Korea
Tel: +82-53-660-6840, Fax: +82-53-421-4077
Email: dkahn@knu.ac.kr

다. 신경손상에 의해 발생하는 이질통에 대한 기전은 아직 명확하게 밝혀져 있지 않지만, 신경손상에 따른 신경가소성이 중요하게 작용한다고 알려져 있다(Hains and Waxman, 2006; Ji and Suter, 2007; Tsuda *et al.*, 2005; Terayama *et al.*, 2008). 이러한 것은 조직 및 신경손상은 척수신경세포 뿐만 아니라 신경 교세포에서 ERK 등이 발현된 결과(Ji, 2004, review)로서 MEK 억제제로 알려진 PD98059를 수막 공간으로 주입하면 신경결찰에 의해 야기되는 기계적 이질통이 감소된다(Zhuang *et al.*, 2005)는 사실로 알 수 있다. 두개안면부위에서 발생하는 통증 전도과정에도 중추성 MAPK 경로가 중요하게 작용한다고 알려져 있다. 실험동물의 윗입술 주변피부 내로 포르말린을 주입하면 삼차신경 척수감각핵군 중 미측소핵에서 인산화된 ERK1/2를 함유한 신경세포를 유의하게 증가시켰다(Huang *et al.*, 2000). 또한 소뇌연수조로 주입한 PD98059는 안면피부에 IL-1 β 를 주입하거나(Yang *et al.*, 2005) 안와하신경을 결찰하여(Lim *et al.*, 2007) 유발되는 기계적 이질통을 유의하게 억제하였다. 이러한 실험 결과는 중추성 MAPK 경로가 두개안면부위에서 신경병증성 통증을 포함하는 유해자극의 전도과정에 중요하게 작용한다는 것을 암시한다.

삼차신경통은 삼차신경이 지배하는 구강 내 혹은 안면부에서 발생하는 만성 통증 증후군으로서 전기가 흐르는 듯한 격심한 통증을 호소한다. 최근 연구에서 삼차신경절 압박이 실험동물에서 지속적인 통증 행위반응을 유발하였으며, 통증행위반응이 삼차신경통증과 유사한 형태로 나타났다(Ahn *et al.*, 2009). 본 연구는 선행 연구에서 소개한 삼차신경통 동물모델을 이용하여 중추성 ERK경로가 삼차신경절 압박에 의해 나타나는 통증발생에 어떤 역할을 하는지를 알아보고자 하였다. 이를 위하여 삼차신경절을 압박하여 나타나는 공기자극에 대한 역치 값과 아세톤 적용에 따른 냉자극에 대한 통증 행위반응의 변화를 측정하여 기계적 이질통 및 냉자극에 의한 이질통을 관찰하고 MEK 억제제인 PD98059를 소뇌연수조로 주입한 다음 이질통에 미치는 영향을 관찰하였다.

실험재료 및 방법

실험동물

실험동물은 수컷 Sprague-Dawley계 흰쥐(250~260 g)를 사용하였고, 12시간 주/야 순환주기 및 일정한 온도와 습도를 유지하면서 물과 사료는 자유로이 공급하였다. 본 연구에서 동물실험 수행은 경북대학교 치과대학 실험동물위원회 승인을 얻었으며, 의식이 있는 동물실험에 관한 통증연구학회의 윤리적 규정을 준수하였다. 모든 행위반응은 술자와 평가자를 달리하여 평가하였다.

삼차신경통 발현

실험동물은 ketamine(100 mg/ml)과 xylazine(20 mg/ml)의 혼합 마취액을 근육 내에 투여(0.5 ml/kg)하여 마취한 후, 뇌정위고정장치에 머리를 고정하였다. 삼차신경절을 압박하기 위하여 선행연구에서 하였던 방법(Ahn *et al.*, 2009)으로 agar (4%)를 삼차신경절로 주입하였다. 주입관 좌표는 두개골 시상봉합과 관상봉합의 접합점으로부터 후부로 3.4 mm, 정중선으로부터 좌측면으로 3.5 mm, 아래로 8.0 mm 되는 곳으로 설정하였다. Agar를 주입하기 위하여 주입관을 100 μ L Hamilton 주사기에 폴리에틸렌 관(PE 50, Clay Adams, USA)에 연결하였고, 주입 시 흐름성을 확보하기 위해 따뜻한 물(38°C)에 미리 데워서 사용하였다. Agar 용액(10 μ L)을 10초에 걸쳐 서서히 주입하였고, 10분 후에 주입관을 제거하였다. 주입부 상부의 봉합한 상처부위에는 국소마취연고를 도포하였다. 대조군은 동일한 수술과정 중 agar 용액 주입과정을 생략하였다.

기계적 자극에 대한 이질통의 평가

기계적 이질통의 평가는 수술 전 3일과 수술 후 3, 7, 10, 14, 17, 21, 24, 30, 40일에 각각 수행하였다. 실험동물은 투명한 플라스틱 상자에 각각 분리하였고, 상자의 상단은 안면영역에 공기자극(air-puffs)을 받을 수 있도록 열린 상태로 두었다(Ahn *et al.*, 2005b; Jung *et al.*, 2006; Ahn *et al.*, 2009). 평가를 수행하기 전에 실험동물을 최소 30분 이상 실험 환경에 노출하여 안정화시켰다. 연속된 10번의 공기자극(4초 동안의 지속시간, 10초의 간격)을 주었을 때 실험동물이 머리를 회피하거나 깨우는 등의 공격적인 행동을 나타낼 때 이질통이 나타나는 것으로 간주하여 공기자극 세기의 역치 값을 측정하였다. 공기자극 세기와 간격은 pneumatic pump module (BH2 system, Harvard Apparatus, USA)로 조절하였고, 금속관(26 gauge, 10 cm)을 사용하여 피부로부터 1 cm 떨어진 곳에서 90° 각도로 적용하였다. 공기자극의 역치는 앞서 기술된 바(Yang *et al.*, 2005; Jung *et al.*, 2006)와 같이 각각의 동물에게 공기자극을 적용하였을 때 시도된 자극에 대하여 50% 이상의 반응을 보인 경우로 나타내었으며, 정상적인 동물은 40 psi이하의 압력에서는 어떠한 통증 반응도 보이지 않았다.

냉자극에 대한 이질통의 평가

냉자극에 대한 이질통을 평가하기 위하여 아세톤을 삼차신경이 지배하는 안면영역에 적용하였다(Lim *et al.*, 2007). 평가를 수행하기 전에 실험 동물을 안정시키기 위하여 투명한 플라스틱 상자에 30분 이상 두었고, 100 μ L의 아세톤을 21 gauge 주사기를 사용하여 수술한 부위의 동측 수염부위에 점적하였다. 아세톤 적용 후 120초 간 동물이 적용된 부위를 핥거나 문지르는 횟수를 측정하여 냉자극에 대한 이질통의 지표로 간주하였다. 이 때, 안면부 이

외의 부위를 긁거나 문지르는 것은 포함하지 않았다. 냉자극에 의해 나타나는 실험 동물의 통증행위반응의 평가는 수술 전 3일과 수술 후 3, 7, 10, 14, 17, 21, 24, 30, 40일에 각각 수행하였다.

삼차신경절 압박에 의해 나타나는 이질통에서 MEK 억제제 효과

삼차신경절 압박을 한 실험동물은 이질통을 나타내었으며 수술 후 14일 경에 가장 심하게 나타나는 경향을 보였다. 따라서 삼차신경절 압박에 의해 나타나는 이질통에서 MEK 억제제 효과를 실험하기 위하여 14일째에 소뇌연수조로 MEK 억제제를 주입하였다. MEK 억제제를 주입하기 위하여 실험 3일 전에 실험동물을 pentobarbital sodium (40 mg/kg, i.p.)으로 마취한 다음 뇌정위고정장치에 머리를 고정한 후 소뇌연수조로 약물을 주입하기 위한 폴리에틸렌 관(PE10)을 삽입하였다(Ahn *et al.*, 2005a,c, 2007; Choi *et al.*, 2003a, b; Yaksh and Rudy, 1976). 수술은 두경부 피부의 일부를 절개하고 후두골로부터 근육을 절혀 고리뿔통수막의 일부를 노출시켰다. 27-gauge 주사기를 사용하여 막에 작은 구멍을 만들고 주입관 끝을 삽입한 뒤 접착제로 고정시켰다. 주입관의 다른 쪽 끝은 피부 아래에 위치하도록 두개골 상부에 핀으로 고정시키고 치과용 레진으로 유지시켰다. 삽입된 주입관은 뇌척수액의 누수를 예방하기 위하여 끝을 철사로 막아두었다. 수술 후 72 시간동안 회복한 동물은 ERK1/2 발현을 억제하기 위하여 MEK의 억제제인 PD98059 (1 or 10 µg/10 µl)를 소뇌연수조로 주입하였다. MEK 억제제 주입 후, 10, 30, 60, 120, 180, 360분 그리고 24 시간째에 이질통을 평가하였다. PD98059는 Calbiochem사로부터 구입하였고 70% DMSO와 30% 식염수에 용해시켰다. 대조군은 PD98059의 용매(vehicle)인 70% DMSO와 30% 식염수를 주입하여 평가하였다.

통계 분석

행위 반응 실험 결과의 통계 분석은 다중 그룹에서 LSD post-hoc test에 의한 반복측정자료의 분산분석법을 이용하였다. 통계적인 비교를 위해 통계적 유의성의 표준 값은 $p < 0.05$ 로 설정하였다. 모든 결과는 평균 ± 표준 오차(SEM)로 표시하였다.

결 과

삼차신경절 압박은 안면부에서 기계적 자극 및 냉자극에 의해 이질통을 야기하였다. 기계적 자극에 대한 이질통 평가는 삼차신경절을 압박한 동측과 반대측의 안면부에서 유해하지 않은 공기자극을 가하여 나타나는 실험동물의 회피반응을 관찰하여 나타내었으며, 이때 나타나는 공기

자극의 세기를 Fig. 1A에 나타내었다. 삼차신경절을 압박한 실험군은 동측에서 공기자극의 역치가 감소하여 지속적인 이질통을 야기하였으나 아무런 처치를 하지 않은 그룹(naïve group) 혹은 삼입관 만을 삼입하고 agar를 주입하지 않은 대조군(sham group)에서는 이러한 반응을 관찰할 수 없었다. 공기자극에 대한 역치 값은 삼차신경절 압박 후 7일째에 가장 유의하게 감소되었고(6.3 ± 1.5 psi, $p < 0.05$) 24일째까지 지속되었다. 감소된 공기자극 역치 값은 약 40일째에 수술 전과 유사한 값으로 회복되었다. 삼차신경절을 압박한 실험군에서 야기된 이질통은 반대측에서

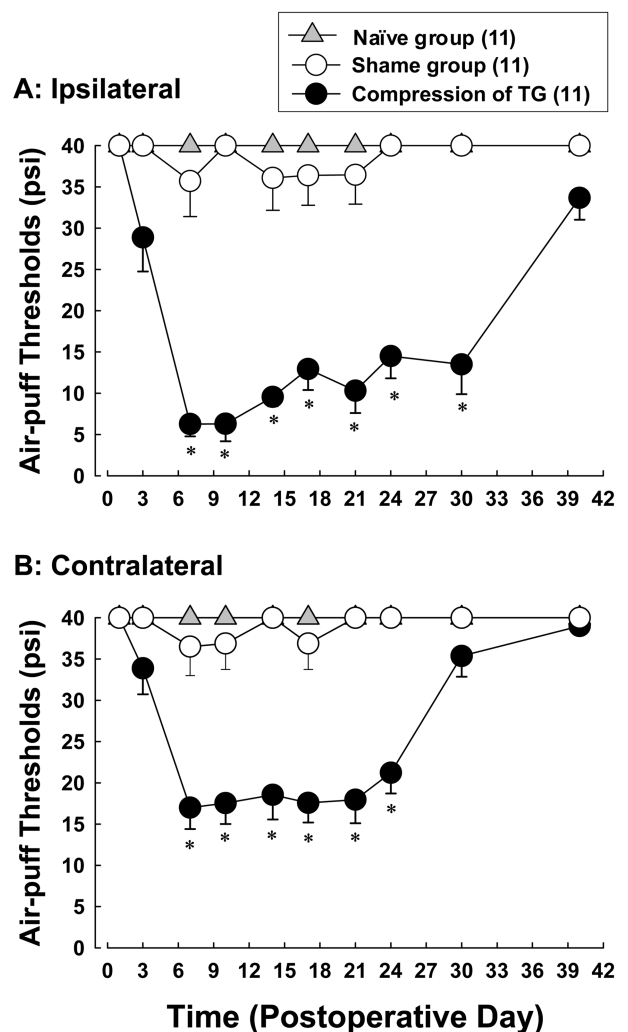


Fig. 1. Time course in the ipsilateral (A) and contralateral (B) air-puff thresholds after compression of the trigeminal ganglion. In the naïve (n = 11) and sham-operated (n = 11) animals, air-puff thresholds did not differ from the pre-treatment values. In the rats treated with compression of the trigeminal ganglion (n = 11), mechanical allodynia was established within 3-7 days following surgery. Mechanical allodynia persisted until postoperative days 24 and returned to preoperative levels at 40 days following a compression of the trigeminal ganglion. Compression of the trigeminal ganglion also produced decrease in air-puff thresholds contralateral to the compression. * $P < 0.05$, the sham vs. the compression of the trigeminal ganglion groups.

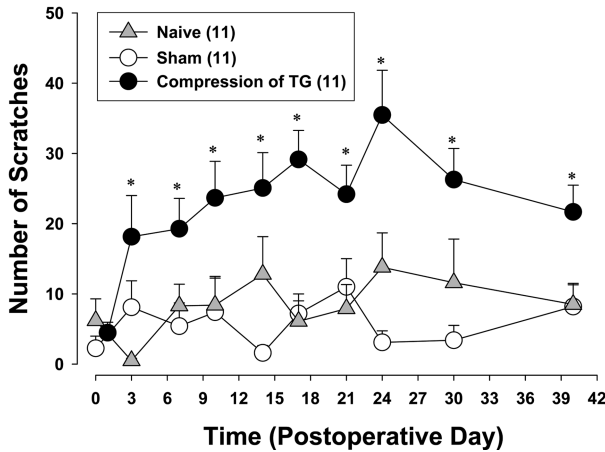


Fig. 2. Changes in the cumulative number of scratches following application of 100 μ l of acetone on the skin. In the compression of the trigeminal ganglion group, cold stimulation increased face-grooming behavior compared with the sham-treated group. There were 11 animals in each treatment. * $P < 0.05$, the sham vs. the compression of the trigeminal ganglion groups.

도 관찰되었다 (17.0 ± 2.6 psi, $p < 0.05$, Fig. 1B). 반대 측에서 발생하는 이질통은 동측에서 나타나는 이질통과 유사하게 지속되다가 회복되었다.

삼차신경절을 압박한 실험동물에서 아세톤 100 μ L를 동측의 안면 피부에 점적하여 나타나는 동물의 통증행위반응을 관찰한 것을 Fig. 2에 나타내었다. 냉자극에 의해 발생하는 이질통을 평가하기 위하여 아세톤을 안면 피부에 점적하였고, 이어서 나타나는 긁거나 문지르는 행위의 빈도수를 측정하여 분석하였다. 아무런 처치를 하지 않은 그룹이나 대조군에서는 수술 전 아세톤을 적용하였을 때와 비교하여 볼 때 동물의 행위반응에는 유의한 변화가 나타나지 않았다. 그러나 삼차신경절을 압박한 실험군에서 아세톤을 적용하면 통증 행위반응의 빈도수가 유의하게 증가하였다($p < 0.05$). 냉자극에 의한 이질통은 수술 3일 후 나타났으며 40일이 지나도 계속 지속되는 양상을 보였다.

Fig. 3과 4에서는 삼차신경절 압박에 의해 야기되는 기계적 자극 및 냉자극에 의해 유발되는 이질통에 MEK 억제제인 PD98059가 미치는 영향을 평가하여 나타내었다. 소뇌연수조로 주입된 용매(vehicle)는 삼차신경절 압박 후 나타나는 기계적 이질통에 아무런 영향을 미치지 못하였다. 그러나 1 μ g 혹은 10 μ g의 농도로 PD98059를 주입하면 동측에서 발생하는 이질통 뿐만 아니라 반대측에서 나타나는 이질통을 유의하게 감소시켰다($p < 0.001$, Fig. 3). 삼차신경 압박 후 냉자극에 의한 통증행위반응은 용매(vehicle)이나 1 μ g의 PD98059를 소뇌연수조로 주입하면 동물의 행위반응에 영향을 미치지 못하였다. 그러나 10 μ g의 농도로 PD98059를 소뇌연수조로 주입하면 냉자극에 의해 유도되는 이질통을 유의하게 억제하였다.

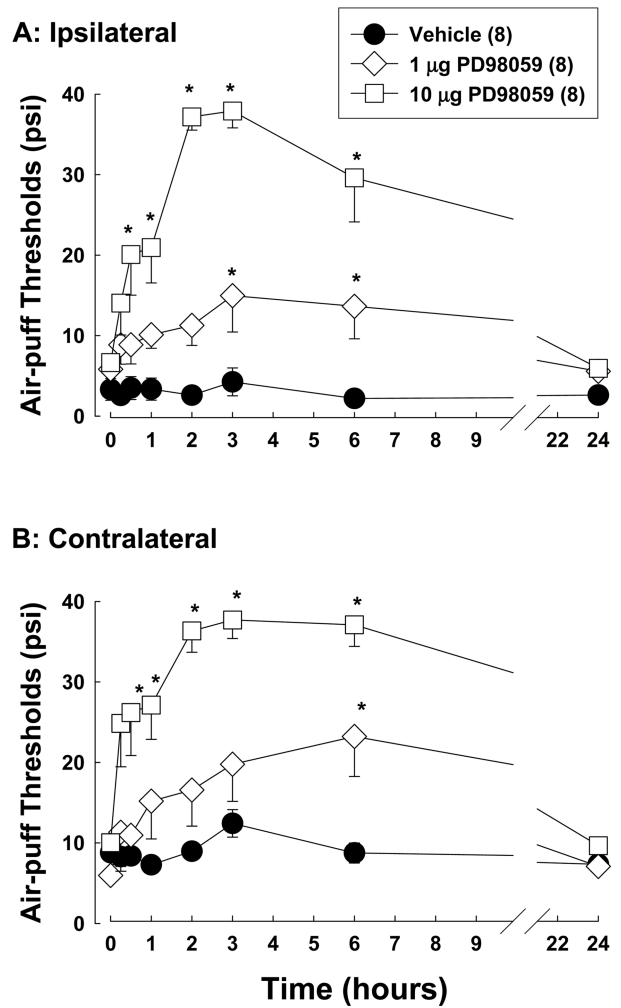


Fig. 3. Effects of intracisternal injection of PD98059, a MEK inhibitor, on mechanical allodynia (A) and mirror-image mechanical allodynia (B) in rats treated with compression of the trigeminal ganglion. The vehicle (70% DMSO and 30% sterile saline) did not affect mechanical allodynia in rats treated with the compression of the trigeminal ganglion. Intracisternal pretreatment with 1 or 10 μ g of PD98059 significantly reduced mechanical allodynia ipsilateral and contralateral to the compression of trigeminal ganglion. There were 8 animals in each treatment. * $p < 0.05$ vs. vehicle-treated group.

고 찰

본 연구에서 실험 동물 흰쥐에서 삼차신경절을 압박하였을 때 기계적 이질통 뿐만 아니라 냉자극에 의한 통증 과민현상이 나타난다는 것을 보여 주었으며 삼차신경절 압박에 의해 나타나는 이질통은 소뇌연수조로 주입한 MEK 억제제인 PD98059를 주입하면 유의하게 차단되었다. 이러한 결과는 삼차신경절 압박에 의해 발생한 이질통에 중추성 ERK가 중요하게 작용하며 ERK 통로를 차단하는 방법이 삼차신경절 압박에 의해 악안면 영역에서 발생하는 신경병증 통증 조절에 중요한 지표가 될 수 있다는 것을 말해준다. 삼차신경은 두개안면 영역을 지배하는 5번째 뇌신경으

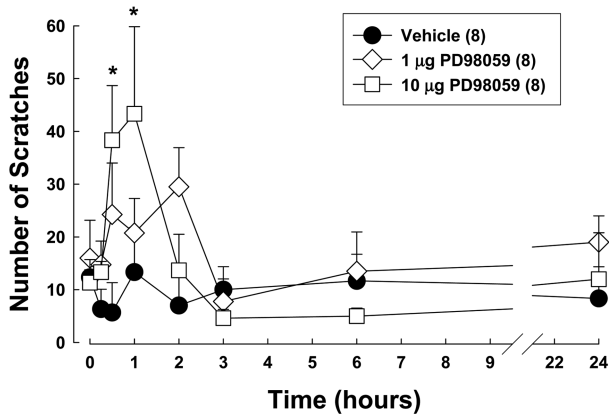


Fig. 4. Effects of intracisternal injection of PD98059 on cold allodynia in rats treated with the compression of the trigeminal ganglion. Neither the vehicle (70% DMSO and 30% sterile saline) nor 1 µg of PD98059 affected cold allodynia in rats treated with the compression of the trigeminal ganglion. However, intracisternal pretreatment with 10 µg of PD98059 significantly reduced cold allodynia. There were 8 animals in each treatment. *p < 0.05 vs. vehicle-treated group.

로서 삼차신경뿌리나 신경절의 손상은 삼차신경통을 유발하는 주요 원인이 된다. 삼차신경통은 매우 심하게 나타나며 통증을 유발하는 발통대(trigger zone)가 존재하는 특징을 나타낸다. 발통대는 구강 내 혹은 안면부의 피부에 존재하며, 만일 통증을 유발하지 않는 자극이라도 발통대를 자극하면 전기가 흐르는 듯한 통증을 유발하게 된다(Kitt et al., 2000; Devor et al., 2002; Sindrup and Jensen, 2002). 현재까지 삼차신경통의 발생기전에 대해서는 명확히 알려진 바가 많지 않지만, 가능성이 있는 병인 중 삼차신경 뿌리 부위나 신경절에 가해진 압박이 가장 중요한 발병원인으로 보고되었다(Jannetta, 1967; Kitt et al., 2000; Love and Coakham, 2001). 이러한 압박은 인근에 위치한 변형된 혈관에 의해 나타날 수 있으며 종양이나 전신적인 질환에 의해서도 발생한다고 알려져 있다(Dandy, 1934; Gardner, 1962). 미세혈관 감압술을 이용하여 삼차신경뿌리에 가해지는 압박을 제거하면 삼차신경통이 감소한다(Lovely and Jannetta, 1997; McLaughlin et al., 1999; Zakrzewska et al., 2005)는 보고로 미루어 볼 때 압박에 의한 삼차신경통증 가설은 일부 증명되고 있다.

최근 삼차신경절을 압박하여 실험동물에서 통증 행위반응을 보여주는 실험(Ahn et al., 2009)을 보고하기 전까지 삼차신경통을 연구할 수 있는 실험 동물모델은 알려진 바가 거의 없다. Ahn 등(2009)의 실험에서 삼차신경절을 압박하면 기계적 이질통과 통증과민 현상을 관찰할 수 있었으며 이때 나타나는 이질통은 삼차신경통 치료제인 carbamazepine에 의해 유의하게 억제되었다. 이러한 결과는 삼차신경절을 압박하면 실험동물의 안면영역에서 지속적인 삼차신경통과 유사한 통증행위반응을 유발할 수 있다는 것을 말해준다. 본 실험에서도 삼차신경 뿌리의 압박(Hu and Xing 1998;

Song et al., 1999; Zhang et al., 1999)과 마찬가지로 삼차신경절을 압박하면 기계적 이질통을 유발한다는 것을 보여 주었으며, 지속적인 기계적 이질통 뿐만 아니라 냉자극에 의한 통증반응의 증가도 함께 보여 주었다. 본 연구에서 보여준 기계적 자극이나 냉자극에 의해 나타나는 이질통은 신경병증성 통증의 대표적인 증상의 하나이며 다양한 신경 손상 동물 실험 모델에서도 보고된 바 있다. 실험동물의 좌골신경이나 5, 6번째 허리 척수신경을 만성적으로 압박하면 이질통을 포함하는 신경병증성 통증의 증상(이질통과 통각과민)이 유발(Bennett, 1993; Kim et al., 1997; LaBuda et al., 2001)되었고, 악안면영역에서 안화하신경을 만성적으로 압박하여도 이질통을 야기(Imamura et al., 1997; Lim et al., 2007; Vos et al., 1994)한다.

본 연구에서는 삼차신경절을 압박하여 이질통을 유발시키는 실험동물 모델을 이용하여 중추성 ERK 경로가 이질통에 미치는 영향을 조사하였다. MAPK는 세포 주변의 다양한 환경에 반응하고 세포 신호전달계에 있어서 중요한 역할을 담당하는 인산화 효소로써, 이들 효소 가운데 ERK1/2는 세포 증식 및 분열, 분화 그리고 세포 생존에 밀접한 관련이 있는 것으로 알려져 있다(Ji et al., 2009; Zhuang et al., 2005). 최근 많은 연구에서 중추신경계에서 신경의 가소성을 조절하여 통증 전도에 중요한 역할을 담당한다(Impey et al., 1999; Ji and Woolf, 2001; Ji et al., 2003; Widmann et al., 1999)는 사실이 보고되었다. 중추성 ERK경로가 신경손상에 의해 나타나는 신경병증 통증의 발현에 중요하게 작용한다는 사실은 많은 선행연구를 통하여 증명하고 있다. 말초 신경손상 후 척수신경에서 ERK1/2가 활성화되었고(Chen et al., 2003; Ciruela et al., 2003; Ma and Quirion, 2002), 5번째 허리 척수신경을 결찰하면 척수 후각부위의 신경세포에서 활성화 된 ERK를 가진 신경세포를 관찰하였으며, 활성화 된 ERK는 수막공간 내로 주입된 MEK 억제제(PD98059)에 의해 유의하게 억제되었다(Zhuang et al., 2005). 또한 수막공간 내로 주입된 MAPK 억제제는 척수신경결찰 혹은 척수신경의 만성적압박에 의해 나타나는 기계적 혹은 열자극에 대한 이질통을 유의하게 억제하였다(Jin et al., 2003; Obata et al., 2004; Tsuda et al., 2004; Zhuang et al., 2005).

두개안면 영역에서도 통증의 전도에 ERK가 관여한다고 알려져 있다. 실험동물의 윗 입술 피부로 포르말린을 주입하면 삼차신경 척수감각핵 중 미측소핵에서 ERK 1/2의 인산화가 증가되었으며(Huang et al., 2000), 삼차신경절에서 MAPK 대사경로가 편두통이 나타나는 동안 발현되는 CGRP 유전자와 관련성이 있다(Durham et al., 2003)는 보고는 악안면 영역에서도 중추성 ERK가 유해자극에 대한 정보를 전도하는데 중요하게 관여한다는 것을 증명하고 있다. 또한 안화하신경을 결찰하여 나타나는 냉자극에 대한 이질통 역시 소뇌연수조로 주입한 MEK 억제제인 PD98059에 의해 유의하게 감소되었다(Lim et al., 2007). 그러나

현재까지 삼차신경통증을 연구할 수 있는 실험 동물 모델이 없기 때문에 삼차신경통의 주요증상인 이질통에 중추성 ERK 경로가 미치는 역할에 대해서는 밝혀진 바가 거의 없는 실정이다. 본 연구에서는 삼차신경절을 압박하여 나타나는 삼차신경통증과 유사한 신경병증성 통증의 주요 증상인 기계적 이질통이 소뇌연수조로 주입된 MEK 억제제인 PD98059에 의해 유의하게 감소된다는 것을 보여 주었다. 나아가 삼차신경절 압박 후 안면영역에서 냉자극에 의해 발생하는 이질통 역시 소뇌연수조로 주입된 PD98059에 의해 효과적으로 억제되었다. 이러한 연구결과는 삼차신경절의 압박은 실험 동물에서 기계적 그리고 냉자극에 대한 이질통을 동시에 유발시키며, 이때 발생하는 이질통은 소뇌연수조로 주입한 ERK 1/2를 억제하는 MEK 억제제에 의해 유의하게 차단될 수 있다는 것을 말해준다. 따라서 이러한 연구결과를 통해 삼차신경절을 압박하여 발생하는 이질통 발생에 중추성 ERK경로가 중요하게 작용한다는 것을 제시할 수 있다.

이상의 결과를 종합하였을 때, 삼차신경절 압박에 의해 야기되는 삼차신경통 동물모델은 악안면부위에 지속적이고 유의한 신경병증성 통증 증상인 이질통을 야기하였고, 중추로 투여한 MEK억제제인 PD98059는 삼차신경절을 압박하여 나타나는 이질통을 유의하게 억제하였다. 이러한 연구결과는 중추성 ERK 억제제의 개발은 삼차신경통 효과적으로 치료하기 위한 새로운 치료법으로 제시될 수 있다는 것을 말해준다.

감사의 글

이 논문은 2008년 정부(교육과학기술부)의 재원으로 한국과학기술진흥재단의 지원을 받아 수행된 연구임(KRF-2008-313-H00013).

참고 문헌

- Ahn DK, Chae JM, Choi HS, Kyung HM, Kwon OW, Park HS, Youn DH, Bae YC. Central cyclooxygenase inhibitors reduced IL-1beta-induced hyperalgesia in temporomandibular joint of freely moving rats. *Pain* 2005a;117:204-13.
- Ahn DK, Choi HS, Yeo SP, Woo YW, Lee MK, Yang GY, Jeon HJ, Park JS, Mokha SS. Blockade of central cyclooxygenase (COX) pathways enhances the cannabinoid-induced antinociceptive effects of inflammatory temporomandibular joint (TMJ) nociception. *Pain* 2007;132:23-32.
- Ahn DK, Kim KH, Jung CY, Choi HS, Lim EJ, Youn DH, Bae YC. Role of peripheral group I and II metabotropic glutamate receptors in IL-1 β -induced mechanical allodynia in the orofacial area of conscious rats. *Pain* 2005b;118:53-60.
- Ahn DK, Lim EJ, Kim BC, Yang GY, Lee MK, Ju JS, Han SR, Bae YC. Compression of trigeminal ganglion produces prolonged nociceptive behavior in rats. *Eur J Pain* 2009;13:568-75.
- Ahn DK, Lee KR, Lee HJ, Kim SK, Choi HS, Lim EJ, Park JS. Intracisternal administration of chemokines facilitated formalin-induced behavioral responses in the orofacial area of freely moving rats. *Brain Res Bull* 2005c;66:50-8.
- Bennett GJ. An animal model of neuropathic pain: a review. *Muscle Nerve* 1993;16:1040-8.
- Chen S, Rio C, Ji RR, Dikkes P, Coggeshall RE, Woolf CJ, Corfas G. Disruption of ErbB receptor signaling in adult non-myelinating Schwann cells causes progressive sensory loss. *Nat Neurosci* 2003;6:1186-93.
- Choi HS, Ju JS, Lee HJ, Jung CY, Kim BC, Park JS, Ahn DK. Effects of TNF-alpha injected intracisternally on the nociceptive jaw opening reflex and orofacial formalin test in freely moving rats. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003a;27:613-8.
- Choi HS, Ju JS, Lee HJ, Kim BC, Park JS, Ahn DK. Effects of intracisternal injection of interleukin-6 on nociceptive jaw opening reflex and orofacial formalin test in freely moving rats. *Brain Res Bull* 2003b;59:365-70.
- Ciruela A, Dixon AK, Bramwell S, Gonzalez MI, Pinnock RD, Lee K. Identification of MEK1 as a novel target for the treatment of neuropathic pain. *Nat Neurosci* 2003;6:1186-93.
- Dandy WE. Concerning the cause of trigeminal neuralgia. *Am J Surg* 1934;24:447-55.
- Devor M, Amir R, Rappaport ZH. Pathophysiology of trigeminal neuralgia: the ignition hypothesis. *Clin J Pain* 2002;18:4-13.
- Durham PL, Russo AF. Stimulation of the calcitonin gene-related peptide enhancer by mitogen-activated protein kinases and repression by an antimigraine drug in trigeminal ganglia neurons. *J Neurosci* 2003;23:807-15.
- Gardner WJ. Concerning the mechanism of trigeminal neuralgia and hemifacial spasm. *J Neurosurg* 1962;19:947-58.
- Hains BC, Waxman SG. Activated microglia contribute to the maintenance of chronic pain after spinal cord injury. *J Neurosci* 2006;26:4308-4317.
- Hu SJ, Xing JL. An experimental model for chronic compression of dorsal root ganglion produced by intervertebral foramen stenosis in the rat. *Pain* 1998;77:15-23.
- Huang WJ, Wang BR, Yao LB, Huang CS, Wang X, Zhang P, Jiao XY, Duan XL, Chen BF, Ju G. Activity of p44/42 MAP kinase in the caudal subnucleus of trigeminal spinal nucleus is increased following perioral noxious stimulation in the mouse. *Brain Res* 2000;861:181-5.
- Imamura Y, Kawamoto H, Nakanishi O. Characterization of heat-hyperalgesia in an experimental trigeminal neuropathy in rats. *Exp Brain Res* 1997;116:97-103.
- Impey S, Obrietan K, Storm DR. Making new connections: role of ERK/MAP kinase signaling in neuronal plasticity. *Neuron* 1999;23:11-4.
- Jannetta PJ. Arterial compression of the trigeminal nerve at

- the pons in patients with trigeminal neuralgia. *J Neurosurg* 1967;26:159-62.
- Ji RR. Mitogen-activated protein kinases as potential targets for pain killers. *Curr Opin Investig Drugs* 2004; 5:71-5. Review.
- Ji RR, Baba H, Brenner GJ, Woolf CJ. Nociceptive-specific activation of ERK in spinal neurons contributes to pain hypersensitivity. *Nat Neurosci* 1999;2:1114-9.
- Ji RR, Gereau IV RW, Malcangio M, Strichartz GR. MAP kinase and pain. *Brain Res Rev* 2009;60:135-48.
- Ji RR, Kohno T, Moore KA, Woolf CJ. Central sensitization and LTP: do pain and memory share similar mechanism? *Trends Neurosci* 2003;26:696-705.
- Ji RR, Suter MR. P38 MAPK, microglial signaling, and neuropathic pain. *Molecular pain* 2007;3:33-42. Review.
- Ji RR, Woolf CJ. Neuronal plasticity and signal transduction in nociceptive neurons: implications for the initiation and maintenance of pathological pain. *Neurobiol Dis* 2001; 8:1-10.
- Jin SX, Zhuang ZY, Woolf CJ, Ji RR. p38 mitogen-activated protein kinase is activated after a spinal nerve ligation in spinal cord microglia and dorsal root ganglion neurons and contributes to the generation of neuropathic pain. *J Neurosci* 2003;23:4017-22.
- Jung CY, Choi HS, Ju JS, Park HS, Kwon TG, Bae YC, Ahn DK. Central metabotropic glutamate receptors differentially participate in IL-1 α -induced mechanical allodynia in the orofacial area of conscious rats. *J Pain* 2006;10: 747-56.
- Karim F, Wang CC, Gereau RW. Metabotropic glutamate receptor subtypes 1 and 5 are activators of extracellular signal-regulated kinase signaling required for inflammatory pain in mice. *J Neurosci* 2001;21:3771-9.
- Kim KJ, Yoon YW, Chung JM. Comparison of three rodent neuropathic pain models. *Exp Brain Res* 1997;113:200-6.
- Kitt CA, Gruber K, Davis M, Woolf CJ, Levine JD. Trigeminal neuralgia: opportunities for research and treatment. *Pain* 2000;85:3-7.
- LaBuda CJ, Donahue R, Fuchs PN. Enhanced formalin nociceptive responses following L5 nerve ligation in the rat reveals neuropathy-induced inflammatory hyperalgesia. *Pain* 2001;94:59-63.
- Lim EJ, Jeon HJ, Yang GY, Lee MK, Ju JS, Han SR, Ahn DK. Intracisternal administration of mitogen-activated protein kinase inhibitors reduced mechanical allodynia following chronic constriction injury of infraorbital nerve in rats. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007;15:1322-9.
- Love S, Coakham HB. Trigeminal neuralgia: pathology and pathogenesis. *Brain* 2001;124: 2347-60.
- Lovely TJ, Jannetta PJ. Microvascular decompression for trigeminal neuralgia. Surgical technique and long-term results. *Neurosurg Clin N Am* 1997;8:11-29.
- Ma W, Quirion R. Partial sciatic nerve ligation induces increase in the phosphorylation of extracellular signal-regulated kinase (ERK) and c-Jun N-terminal kinase (JNK) in astrocytes in the lumbar spinal dorsal horn and the gracile nucleus. *Pain* 2002;99:175-84.
- McLaughlin MR, Jannetta PJ, Clyde BL, Subach BR, Comey CH, Resnick DK. Microvascular decompression of cranial nerves: lessons learned after 4400 operations. *J Neurosurg* 1999;90:1-8.
- Obata K, Yamanaka H, Kobayashi K, Dai Y, Mizushima T, Katsura H, Fukuoka T, Tokunaga A, Noguchi K. Role of mitogen-activated protein kinase activation in injured and intact primary afferent neurons for mechanical and heat hypersensitivity after spinal nerve ligation. *J Neurosci* 2004;24:10211-22.
- Sindrup SH, Jensen TS. Pharmacotherapy of trigeminal neuralgia. *Clin J Pain* 2002;18:22-7.
- Song XJ, Hu SJ, Greenquist KW, Zhang JM, LaMotte RH. Mechanical and thermal hyperalgesia and ectopic neuronal discharge after chronic compression of dorsal root ganglia. *J Neurophysiol* 1999;82:3347-58.
- Terayama R, Omura S, Fujisawa N, Yamaai T, Ichikawa H, Sugimoto T. Activation of microglia and p38 mitogen-activated protein kinase in the dorsal column nucleus contributes to tactile allodynia following peripheral nerve injury. *Neuroscience* 2008;153:1245-55.
- Tsuda M, Inoue K, Salter MW. Neuropathic pain and spinal microglia: a big problem from molecules in "small" glia. *Trends Neurosci* 2005;28:101-7.
- Tsuda M, Mizokoshi A, Shigemoto-Mogami Y, Koizumi S, Inoue K. Activation of p38 mitogen-activated protein kinase in spinal hyperactive microglia contributes to pain hypersensitivity following peripheral nerve injury. *Glia* 2004;45:89-95.
- Vos BP, Strassman AM, Maciewicz RJ. Behavioral evidence of trigeminal neuropathic pain following chronic constriction injury to the rat's infraorbital nerve. *J Neurosci* 1994;14:2708-23.
- Widmann C, Gibson S, Jarpe MB, Johnson GL. Mitogen-activated protein kinase: conservation of a three-kinase module from yeast to human. *Physiol Rev* 1999;79:143-80.
- Yaksh TL, Rudy TA. Chronic catheterization of spinal subarachnoid space. *Physiol Behav* 1976;17:1031-6.
- Yang CS, Jung CY, Ju JS, Lee MK, Ahn DK. Intracisternal administration of mitogen-activated protein kinase inhibitors reduced IL-1 β -induced mirror-image mechanical allodynia in the orofacial area of rats. *Neurosci Lett* 2005;387:32-7.
- Zakrzewska JM, Lopez BC, Kim SE, Coakham HB. Patient reports of satisfaction after microvascular decompression and partial sensory rhizotomy for trigeminal neuralgia. *Neurosurgery* 2005;56:1304-11.
- Zhang JM, Song XJ, LaMotte RH. Enhanced excitability of sensory neurons in rats with cutaneous hyperalgesia produced by chronic compression of the dorsal root ganglion. *J Neurophysiol* 1999;82:3359-66.
- Zhuang ZY, Gerner P, Woolf CJ, Ji RR. ERK is sequentially activated in neurons, microglia, and astrocytes by spinal nerve ligation and contributes to mechanical allodynia in this neuropathic pain model. *Pain* 2005;114:149-59.