

## 흰쥐의 구강악안면 영역에서 포르말린 통증행위반응에 TRPV1 채널의 영향

박민경<sup>1</sup>, 성미경<sup>2</sup>, 이민경<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup>경운대학교 치위생학과, <sup>2</sup>마산대학교 치위생과, <sup>3</sup>동의대학교 치위생학과

## Effects of TRPV1 in formalin-induced nociceptive behavior in the orofacial area of rats

Min-Kyoung Park<sup>1</sup>, Mi-Gyung Seong<sup>2</sup> and Min-Kyung Lee<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Dental Hygiene, Kyungwoon University

<sup>2</sup>Department of Dental Hygiene, Masan College

<sup>3</sup>Department of Dental Hygiene, Dongeui University

**요 약** 본 연구는 TRPV1 채널의 활성화가 염증성 통증반응 조절에 관여하는지에 관해 조사하였다. 수컷의 Sprague-Dawley계 흰 쥐 (220-260g)을 사용하였으며, 통증행위반응은 약물 주입 후 총 45분간 안면부를 긁거나 문지르는 행위를 지표로 간주하였다. 5% formalin(25 $\mu$ L)을 단독투여 한 그룹에서는 유의한 통증행위반응을 관찰할 수 있었으나, capsaicin(0.1 $\mu$ g, 1 $\mu$ g/10 $\mu$ L)의 단독 투여한 그룹에서는 통증행위반응의 변화가 나타나지 않았다. 실험동물의 안면부에 TRPV1 채널의 효현제인 capsaicin 을 1시간 전에 주입한 후 동일 부위로 5% formalin 을 투여하게 되면 유의하게 증가된 통증행위반응을 관찰할 수 있었다. 증가된 통증행위반응은 TRPV1의 억제제인 I-RTX의 전처리에 의해 효과적으로 경감되었다( $p < 0.05$ ). 이상의 결과들은 5% formalin으로 유발된 안면부 염증성 통증행위반응에 TRPV1의 활성화가 통증전도에 영향을 미칠 수 있음을 제시한다.

**Abstract** The present study investigated the inflammatory hypersensitivity following activation of the transient receptor potential vanilloid receptor-1(TRPV1) in rats. Experiments were carried out on male Sprague-Dawley rats weighing 220-260g. Following an subcutaneous injection of 5% formalin in the orofacial area, nociceptive scratching behavior was recorded for 9 successive 5-min intervals in rats. The subcutaneous injection of 25 $\mu$ L of 5% formalin produced noxious scratching behavior. Injection of capsaicin, TRPV1 agonist, alone into the vibrissa pad did not produced nociceptive behavior. After subcutaneous injection of capsaicin(0.1 $\mu$ g, 1 $\mu$ g/10 $\mu$ L) in the formalin-treated rats, nociceptive scratching behavior was recorded for 9 successive 5-min intervals. Injection of capsaicin into the vibrissa pad significantly increased the number of scratches at 1 hours after injection. Noxious behavioral responses induced by subcutaneous capsaicin injection were significantly potentiated in formalin-treated rats. Pre or post-treatment with iodo-resiniferatoxin(IRTX), TRPV1 antagonist, significantly attenuated increased nociceptive behavior. These findings suggest that activation of the TRPV1 enhanced formalin-induced inflammatory pain in the orofacial area of rats.

**Key Words** : Capsaicin, Enhanced Pain, Orofacial Area, TRPV1

### 1. 서론

비 선택적인 양이온채널로 알려진 Transient Receptor

Potential Vanilloid 1(TRPV1)는[1] 고추의 매운맛의 주성분인 Capsaicin과 열(>43 $^{\circ}$ ), proton 및 산(<pH 6) 등에 의해 활성화되고, 다양한 통증 신호 전도에 관여하는 다양

본 연구는 2012학년도 동의대학교 교내연구비(2012AA110)에 의해 수행되었음.

\*Corresponding Author : Min-Kyung Lee(Dongeui Univ.)

Tel: +82-10-3475-5790 email: lmk849@deu.ac.kr

Received November 25, 2013 Revised (1st December 27, 2013, 2nd December 30, 2013) Accepted January 9, 2014

상 유해수용기 중 하나이다[2,3]. 이러한 TRPV1이 염증성 통증 진도에 관여한다는 보고가 있다. TRPV1를 활성화 시키는 Turpentine Oil을 흰쥐의 안면부에 주입 후 냉 자극과 온 자극에 대한 통증역치를 유의하게 감소시켰으며, 이러한 유해반응은 삼차 신경절 신경세포에서 TRPV1 발현의 증가와 함께 관찰되었다[4]. 그리고 formalin을 흰 쥐의 뒷 발바닥내로 주입하여 유발된 통증행위반응이 수막공간내로 투여된 TRPV1 억제제에 의해 유의하게 감소되는 것을 확인하였다[5]. 마찬가지로 Complete Freund's Adjuvant(CFA)를 뒷다리에 주입하였을 때에도 발바닥 피부 또는 후근 신경절과 척수에서 [6,7] TRPV1 단백질 수준이 증가된 것으로 보고되었다. 이러한 결과를 바탕으로 TRPV1은 조직 손상이 발생되었을 때 발현이 증가되고 감작되어 염증성 유해감각을 전도하는데 중요한 역할을 담당할 것으로 생각된다.

손상된 조직은 부위의 혈관 내피세포에서는 Bradykinin, Serotonin, Substance P와 CGRP (calcitonin gene-related peptide), Prostaglandin, Histamine과 같은 염증성 물질을 방출하게 되고, 이러한 물질은 일차감각신경 세포를 감작시켜 주변의 면역세포들을 손상부위로 모으게 된다. 일련의 과정을 통해 더 많은 염증성 물질의 방출로 이어지게 된다[8]. Formalin과 Capsaicin은 각각 통증모델에서 널리 사용되어지고 있는 약물들이며, 실험동물의 뒷다리[5], 입술부위[9], 수염부위[10] 및 턱관절[11] 등에 주입 후 유해한 행위반응(통증반응)을 유발하게 된다. 뿐만 아니라, 이러한 약물들의 주입으로 발생한 염증부위에서 유리되는 염증성 매개물질, Nerve Growth Factor, Bradykinin 등, 에 의해 TRPV1이 활성화되는 것으로 알려져 있다[6,12].

최근 몇몇 연구에서는 염증에 의한 과민통증(Hyperalgesia; enhanced response)을 보고하였다. 허리 척수 신경 결찰 후 나타난 통증반응이 뒷발에 주입한 formalin에 의해 더욱 증가됨을 보여주었고[13], 삼차신경통 모델에서 실험동물의 통증감각이 안면부에 formalin 주입 후 통증감각이 유의하게 증가하였음을 나타내었다[14]. 이러한 통증 증가의 원인은 명확히 밝혀지지 않았으나, 손상된 부위에서 발생한 신호가 중추 감각으로 인해 증가되었거나[15] 손상 부위 주변에 분포된 일부의 C-신경의 이상 신호전달과정의 결과라고 생각될 수 있다[16]. 이상의 결과로 염증성 혹은 신경병증성 통증발생 후의 염증성 손상은 통증감각을 증가시킨다는 것을 알 수 있다. 그러나 안면부에서 통증감각의 증가에 대한 TRPV1의 활성화의 연관성에 대한 연구는 아직 미흡한 실정이다.

따라서, 본 연구에서는 실험동물의 안면부에 주입된

Capsaicin에 의해 활성화 된 TRPV1 채널이 formalin으로 유발되는 염증성 통증의 크기 변화에 미치는 영향을 확인하고자 실험이 진행되었다.

## 2. 연구방법

### 2.1 실험동물

본 연구는 의식이 있는 동물의 실험에 관한 통증연구학회의 윤리적 규정에 따라 수행하였다. 실험동물은 수컷 Sprague-Dawley계 흰쥐(220-260g)를 사용하였고, 12시간 씩 주야 순환이 교차되도록 사육하였으며 사료와 물은 자유로이 공급하였다. 행동적인 억압 등에 의한 실험 전 스트레스를 가능한 최소화하였다.

### 2.2 약물 주입을 위한 폴리에틸렌 관 삽입

실험동물은 5% Halothane으로 흡입 마취를 유지하였으며, 약물 주입 경로를 확보하기 위하여 좌측 안면부 수염이 있는 피부 아래에 폴리에틸렌 관(PE 10, Clay Adams)을 삽입하였다(Fig. 1)[14,17]. 폴리에틸렌 관은 멸균된 생리식염수로 채웠으며, 실험동물의 피하 조직을 통해 정수리 부위에서 빼내어 금속나사못과 치과용 레진으로 고정하였다. 삽입된 관에서 식염수 누출을 방지하기 위하여 금속 핀으로 관의 끝을 막아두었다. 폴리에틸렌 관 삽입 후 실험동물은 한 마리씩 사육케이지에 넣어서, 최소 72시간동안 회복 후 실험에 사용하였다.

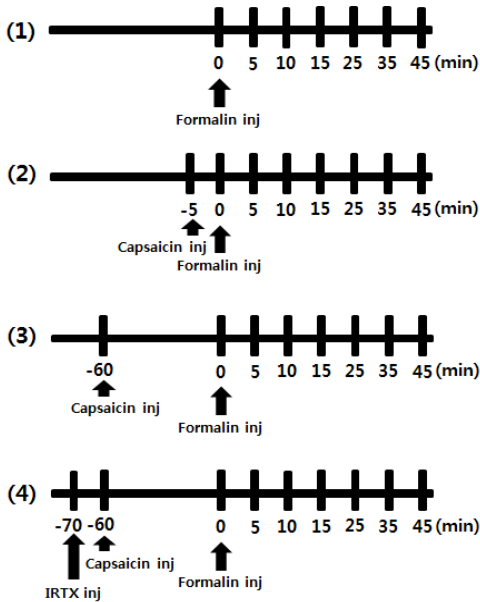


[Fig. 1] Schematic design of drugs administration

### 2.3 Formalin 실험

Formalin 실험은 formalin을 주의 안면의 피하로 주사하여 유발된 조직의 손상과 염증 반응으로 안면부 통증행위 반응 평가를 볼 수 있는 대표적인 실험 모델이다[14,18]. 통증 행위반응 관찰용 케이지에서 자유로이 움직이는 실험동물에게 통증을 유발하기 위하여 5% formalin 25μL를 삽입된 폴리에틸렌 관에 Hamilton 주사기로 연결하여 피하로 주입하도록 하였다. Fig 2-(1)과 같

이 formalin 주입 직 후부터 5분단위로 누적하여 총 45분간 행위반응을 관찰하였으며, 약물이 주입된 안면부를 문지르거나 긁는 행위를 통증 지표로 간주하였다.



[Fig. 2] Time schedules of behavior monitoring

### 2.4 Capsaicin 유도 통증행위반응

Formalin이 주입된 실험동물의 행위반응에 TRPV1 채널의 활성이 미치는 영향을 확인하고자 하였다. 먼저, 삽입된 폴리에틸렌 관을 통해 농도 별 (0.1µg, 1µg, 10µg/10µL)로 주입된 Capsaicin만으로 유발된 통증 행위반응을 formalin 주입 후와 동일한 방법으로 관찰하였다. 다음으로는 formalin 투여 전 Fig 2-(2), (3)과 같이 5분, 1시간, 2시간 전에 동일한 주사 부위에 0.1µg, 1µg/10µL Capsaicin을 투여한 후 45분간 통증 행위반응의 변화를 관찰하였다. Capsaicin의 용매(Vehicle)는 10% Ethanol, 10% Tween 80그리고 80% 생리식염수의 혼합물을 사용하였다.

### 2.5 안면부 통증행위반응에 TRPV1 경로 억제 효과

실험동물의 안면부에 Capsaicin의 투여로 인한 통증 행위반응에 TRPV1 경로가 관여하고 있다는 것을 확인하기 위하여 Fig 2-(4)와 같이Capsaicin 주입 10분전에 TRPV1 억제제인 Iodo-resiniferatoxin(I-RTX, 0.4µg/30µL)를 삽입된 폴리에틸렌 관을 통해 주입하고, formalin 주입 후와 동일한 방법으로 관찰하였다.

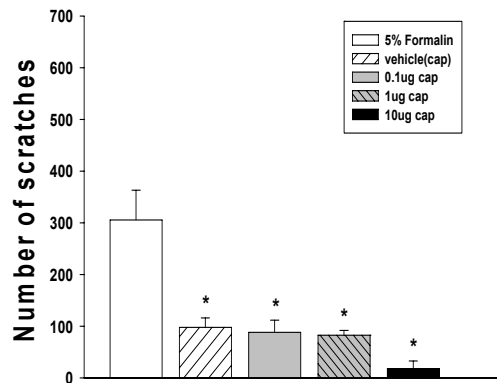
### 2.6 통계분석

행위반응 실험결과와 통계 분석은 다중 그룹에서 반복 측정 자료의 분산분석법과 LSD post -hoc test를 이용하였다. 통계적인 비교를 위해 통계적 유의성의 표준 값은  $p < 0.05$ 로 설정하였다. 모든 결과는 평균 ± 표준 오차 (SEM)로 표시하였다.

## 3. 연구결과

### 3.1 Formalin으로 유발된 안면부 통증 행위반응

실험동물의 좌측 안면부에 formalin과 capsaicin을 주입한 후 행위반응의 변화를 Fig. 3에 나타내었다. 폴리에틸렌 관을 통해 서서히 5% formalin을 주입과 동시에 실험동물은 안면부를 긁거나 문지르는 행위반응을 나타내었다. 45분간 누적된 통증 행위반응의 결과 formalin 주입한 그룹에서는 유의하게 통증이 증가되는 반면에 capsaicin (0.1µg, 1µg, 10µg/10µL)을 주입한 경우 매우 적은 통증 행위반응을 나타내었지만, 대조군과 비교하였을 때 유의한 차이를 나타내지 못하였다. 고농도 (10µg/10µL)의 capsaicin 그룹에서는 극히 적은 수의 행위반응만이 관찰되어 이후로의 실험에는 0.1µg과 1µg/10µL 농도를 사용하였다.



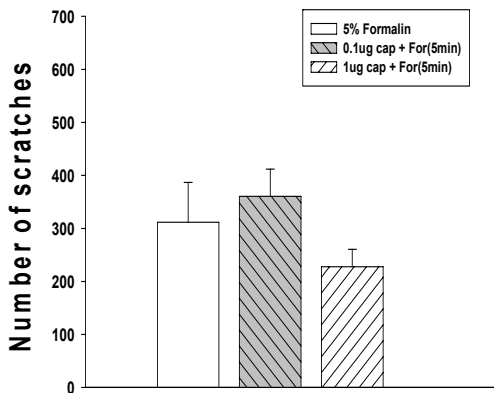
[Fig. 3] Effects of subcutaneous injection of formalin or capsaicin. Injection of 5% formalin, but not capsaicin, significantly produced noxious behavioral responses.

\* $P < 0.05$ , Formalin VS. Vehicle or capsaicin. (n=6)

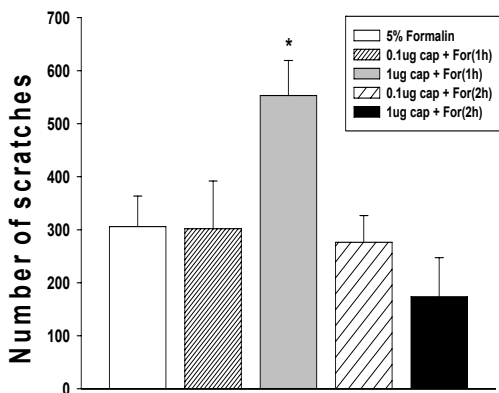
### 3.2 0.1µg Capsaicin의 전 처치에 의한 통증 행위반응의 변화

TRPV1의 활성이 formalin에 의한 통증 행위반응에 미

치는 영향을 알아보기 위하여 capsaicin을 formalin 처치하기 전 5분 또는 1시간, 2시간 전에 투여하였다[Fig. 4, Fig. 5]. 먼저, formalin 주입 5분전에 0.1 $\mu$ g/10 $\mu$ L 또는 1 $\mu$ g/10 $\mu$ L capsaicin을 주입한 어떤 그룹에서도 통증 행위반응의 유의한 변화가 나타나지 않았다[Fig. 4]. Formalin 주입 1시간 전에 0.1 $\mu$ g/10 $\mu$ L 또는 1 $\mu$ g/10 $\mu$ L capsaicin을 전 처치한 그룹에서는 두드러진 통증 행위반응의 유의한 증가를 나타냈다( $p < 0.05$ ). Formalin 주입 2시간 전에 0.1 $\mu$ g/10 $\mu$ L 또는 1 $\mu$ g/10 $\mu$ L capsaicin을 전 처치한 그룹에서는 formalin 주입 5분 전 capsaicin을 주입한 어떤 그룹에서도 통증 행위반응의 유의한 변화가 나타나지 않았다



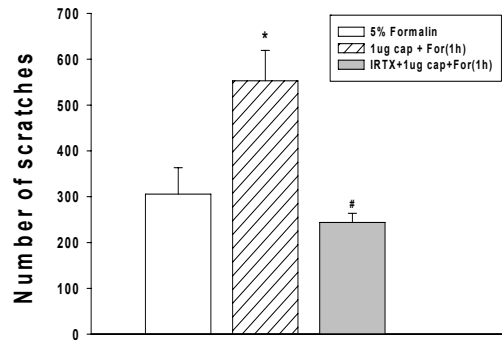
[Fig. 4] Effects of short-term pretreatment with capsaicin in the nociceptive behavior produced by formalin. (n=6)



[Fig. 5] Effects of long-term pretreatment with capsaicin in the nociceptive behavior produced by formalin.  
\* $P < 0.05$ , Formalin VS. 1 $\mu$ g capsaicin + formalin(1h). (n=6)

### 3.3 TRPV1 경로 차단과 안면부 통증 조절

1 $\mu$ g capsaicin을 1시간 간격으로 전 처치 후 formalin을 주입한 그룹에서 유의한 통증 행위반응 유의한 증가를 보여주었다. Capsaicin은 TRPV1의 효현제로 작용하는 물질로 알려져 있으므로, TRPV1 억제제인 0.4 $\mu$ g/30 $\mu$ L의 I-RTX를 capsaicin 주입 10분 전 처치하여 안면부 통증 행위반응의 변화에 미치는 영향을 관찰하였다[Fig. 4]. I-RTX 전 처치는 증가된 통증 행위반응을 유의하게 경감시켰다( $p < 0.05$ ).



[Fig. 6] Effects of I-RTX, a TRPV1 antagonist, on the nociception produced by formalin. Pretreatment with I-RTX significantly inhibited enhanced pain behavior by capsaicin from formalin-treated rats. \* $P < 0.05$ , formalin VS. 1 $\mu$ g capsaicin + formalin(1h). # $P < 0.05$ , 1 $\mu$ g capsaicin + formalin(1h) VS. I-RTX + 1 $\mu$ g capsaicin + formalin(1h). (n=6)

## 4. 고찰 및 결론

본 연구에서는 흰쥐의 안면부에 주입된 capsaicin에 의해 활성화 된 TRPV1 채널이 formalin으로 유발되는 염증성 통증의 크기 변화에 미치는 영향을 확인하였다. 안면부 발생된 손상은 통증 유발을 초래하여 기능적인 장애 뿐만 아니라 정신적 혹은 감정적인 부분에서도 불 편감을 호소하는 인체에서 가장 민감한 부위 중 하나이다. 안면부는 삼차신경(Trigeminal nerve)에 의해 지배를 받으며, 여러 가지 외부의 자극에 의해 염증성 혹은 신경병증성 통증이 유발된다[14]. 최근 20년간 안면부 통증과 관련하여 많은 연구결과들이 보고되었으나, 여전히 실험동물 모델의 제한과 통증측정의 어려움 등의 이유로 안면부 통증조절에 관해 연구된 부분은 여전히 부족한 실정이다.

현재, 염증성 혹은 신경병증성 안면부 손상은 carrageenan, formalin, Complete Freund's Adjuvant(CFA),

zymosan, capsaicin 등과 같은 염증유발물질을 실험동물의 실험하고자 하는 적절한 부위에 주입하여 유발한다 [13,19-21]. 이러한 물질의 주입은 혈관과 혈관내피세포의 손상을 초래하여 면역계 세포들의 활성화를 유발하게 되고, 주입부위에 부종, 열, 면역세포들의 침윤 및 감각이상(이질통과 과민통증)등의 염증반응들을 초래하는 원인이 된다. 그 중 formalin은 유해수용기가 풍부하게 분포된 A섬유와 C섬유를 직접적으로 자극하여 지속적인 유해각각을 발현시키며, 척수 후각 신경 세포 흥분에 의한 척수 감각으로 인한 통증은 사람에게서 나타나는 통증과 유사하므로 지속적 술 후 통증 모델로서 많이 이용되고 있다. 또한 formalin이 주입 후 손상된 조직 부위로부터 tachykinin, bradykinin, histamine, serotonin 및 prostaglandins 등의 신경전달물질이 방출되어 통증전도에 관여하는 것으로 알려져 있다[14,18,22]. 마찬가지로 본 연구에서 TRPV1 채널의 효현제로 사용된 capsaicin 또한 유해수용기를 자극하는 물질로 알려져 있으며, 감각신경으로부터 glutamate, substance P 및 calcitonin gene related peptide 등을 방출한다는 보고가 있다[23-25]. 본 연구에서는 실험동물의 안면부에 5% formalin을 을 주입하여 염증성 통증행위반응을 유발하였고, 약물 주입 후 45분간 행위반응을 관찰 한 결과 대조군(saline)에 비하여 유의하게 증가된 통증행위반응이 관찰되었다(data not presented).

TRPV1 채널은 말초성 유해수용기와 연결된 A섬유와 C섬유와 비만세포에서 두드러지게 관찰되며, 조직 손상에 의해 방출되는 여러 염증성 매개물질에 의해 활성화되어 증 감각의 발생 및 전도에 관여하는 것으로 알려져 있다[26,27]그동안 많은 연구들이 TRPV1 채널의 통증조절에 관한 결과를 보고해왔으며, TRPV1 채널이 capsaicin에 의해 발생된 불타는 듯 한 강렬한(burning) 감각전도에 기인한다고 보고하였고[1], 척수내로 주입된 formalin에 의해 통증각각이 증가되고 동일 경로로 전 처리 된 TRPV1의 억제제(I-RTX)에 의해 이러한 통각과민이 유의하게 경감된다는 것을 밝혔다[27]. 한편, 일부 연구에서는 TRPV1의 채널 활성화가 통증 전도를 더욱 향상시킨다는 보고도 있다. 만성적으로 Temporomandibular joint(TMJ) 내로 주입된 ethanol은 TRPV1의 기능을 변화시켜 formalin에 의한 통각과민을 더욱 향상시킨다고 하였으며, 이러한 통각과민은 또 다른 TRPV1의 억제제인 capsazepine의 농도 의존적 경향으로 감소된다는 보고가 있다[28]. 본 연구에서는 TRPV1의 효현제인 capsaicin의 전 처리에 의해 활성화된 TRPV1 채널이 formalin에 의한 통증반응의 크기를 조절할 수 있는지를 보고자 하였다. 본 연구 결과에서는 capsaicin을 1시간 전에 주입하고 동

일부위에 formalin을 후처리한 그룹에서는 더욱 크게 증가된 통증행위반응이 관찰되었다. 그리고 이러한 증가된 통증행위반응은 I-RTX의 전 처리에 의해 유의하게 억제됨을 보여주었다. 여러 연구결과들과 비교하였을 때 본 연구결과는 TRPV1의 활성화이 formalin에 의한 통증행위반응의 향상시키는데 관여한다는 사실을 암시한다.

이상의 연구결과를 종합하면, 본 연구에서 실험동물은 capsaicin에 의해 TRPV1 채널이 활성화된다는 것과 동일 부위에 주입된 formalin은 더욱 증가된 염증성 통증행위반응을 보여주었고, 이러한 통증행위반응은 I-RTX에 의해 유의하게 억제됨이 관찰되었다. 본 연구결과를 통하여 안면부의 염증성 통증을 발생 및 전도에 관한 이해를 높일 수 있으리라 판단되며, 이러한 실험적인 기초자료를 활용하여 임상에서의 안면부 손상 후 재 손상 혹은 2차적인 감염에 의해 더욱 강한 통증을 호소하는 환자들의 진단 및 치료를 위한 근거자료로 활용할 수 있으리라고 사료된다.

## References

- [1] M. J. Caterina, M. A. Schumacher, M. Tominaga, T. A. Rosen, Levine, J. D. Julius D, The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway, *Nature*, Vol.389, No.6653, pp.816-824, 1997  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/39807>
- [2] M. Tominaga, M. J. Caterina, A. B. Malmberg, T. A. Rosen, H. Gilbert, K. Skinner, Raumann, B. E. Basbaum AI, D. Julius, The cloned capsaicin receptor integrates multiple pain-producing stimuli, *Neuron*, Vol.21, No.3, pp.531 - 543, 1998  
DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0896-6273\(00\)80564-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0896-6273(00)80564-4)
- [3] M. J. Caterina, D. Julius, The vanilloid receptor : a molecular gateway to the pain pathway, *Annu Rev Neurosci*, Vol.24, No.1, pp.487-517, 2001  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.neuro.24.1.487>
- [4] L. Pei, C. Y. Lin, J. P. Dai, G. F. Yin, Facial pain induces the alteration of transient receptor potential vanilloid receptor 1 expression in rat trigeminal ganglion, *Neurosci Bull*, Vol.23, No.2, pp.92-100, 2007  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s12264-007-0013-2>
- [5] Y. Kanai, T. Hara, A. Imai, Participation of the spinal TRPV1 receptors in formalin-evoked pain transduction: a study using a selective TRPV1 antagonist, iodo-resiniferatoxin, *J Pharm Pharma-col*, Vol.58, No.4, pp.489-93, 2006

- DOI: <http://dx.doi.org/10.1211/jpp.58.4.0008>
- [6] R. R. Ji, T. A. Samad, S. X. Jin, R. Schmoll, C. J. Woolf, p38 MAPK activation by NGF in primary sensory neurons after inflammation increases TRPV1 levels and maintains heat hyperalgesia, *Neuron*, Vol.36, No.1, pp.57 - 68, 2002  
DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0896-6273\(02\)00908-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0896-6273(02)00908-X)
- [7] H. Luo, J. Cheng, J. S. Han, Y. Wan, Change of vanilloid receptor 1 expression in dorsal root ganglion and spinal dorsal horn during inflammatory nociception induced by complete Freund's adjuvant in rats, *NeuroReport*, Vol.15, No.4, pp.655 - 658, 2004  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/00001756-200403220-00016>
- [8] M. McMahon, J. Grossman, J. FitzGerald, E. Dahlin-Lee, D. J. Wallace, B. Y. Thong, H. Badsha, K. Kalunian, C. Charles, M. Navab, A. M. Fogelman, B. H. Hahn, Proinflammatory high-density lipoprotein as a biomarker for atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum*, Vol.54, No.8, pp.2541-2549, 2006  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.21976>
- [9] S. Sugiyo, D. Uehashi, F. Satoh, T. Abe, N. Yonehara, M. Kobayashi, M. Takemura, Effects of systemic bicuculline or morphine on formalin-evoked pain-related behaviour and c-Fos expression in trigeminal nuclei after formalin injection into the lip or tongue in rats, *Exp Brain Res*, Vol.196, No.2, pp.229-237, 2009  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00221-009-1842-1>
- [10] M. K. Park, J. H. Lee, G. Y. Yang, K. A. Won, M. J. Kim, Y. Y. Park, Y. C. Bae, D. K. Ahn, Peripheral administration of NR2 antagonists attenuates orofacial formalin-induced nociceptive behavior in rats, *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, Vol.35, No.4, pp.982-986, 2011  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pnpbp.2011.01.018>
- [11] K. A. Won, Y. M. Kang, M. K. Lee, M. K. Park, J. S. Ju, Y. C. Bae, Y. C. Bae, D. K. Ahn, Participation of Microglial p38 MAPK in Formalin-Induced Temporomandibular Joint Nociception in Rats, *J Orofac Pain*, Vol.26, No.2, pp.132-41, 2012
- [12] H. H. Chuang, E. D. Prescott, Kong H, Shields S, Jordt SE, Basbaum AI, Chao MV, Julius D. Bradykinin and nerve growth factor release the capsaicin receptor from PtdIns(4,5) P2-mediated inhibition, *Nature*, Vol.411, No.6840, pp.957 - 962, 2001  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/35082088>
- [13] C. J. LaBuda, P. N. Fuchs, A comparison of chronic aspartame exposure to aspirin on inflammation, hyperalgesia and open field activity following carrageenan-induced monoarthritis, *Life Sci*, Vol.69, No.4, pp.443-454, 2001  
DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0024-3205\(01\)01136-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0024-3205(01)01136-5)
- [14] G. Y. Yang, Y. H. Park, M. K. Lee, S. K. Kim, D. K. Ahn, Compression of The Trigeminal Ganglion Enhances Nociceptive Behavior Produced by Formalin in The Orofacial Area of Rats, *International Journal of Oral Biology*, Vol.33, No.4, pp.155-162, 2008
- [15] Y. Han, Y. Li, X. Xiao, J. Liu, X. L. Meng, F. Y. Liu, G. G. Xing, Y. Wan, Formaldehyde up-regulates TRPV1 through MAPK and PI3K signaling pathways in a rat model of bone cancer pain, *Neurosci Bull*, Vol.28, No.2, pp.165-172, 2012  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s12264-012-1211-0>
- [16] D. W. Dandy, Concerning the cause of trigeminal neuralgia, *Am J Surg*, Vol.24, pp.447-455, 1934  
DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9610\(34\)90403-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9610(34)90403-7)
- [17] C. Y. Jung, H. S. Choi, J. S. Ju, H. S. Park, T. G. Kwon, Y. C. Bae, D. K. Ahn, Central metabotropic glutamate receptors differentially participate in IL-1 $\beta$ -induced mechanical allodynia in the orofacial area of conscious rats, *J Pain*, Vol.7, No.10, pp.747-756, 2006  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpain.2006.03.007>
- [18] D. K. Ahn, J. M. Chae, H. S. Choi, H. M. Kyung, O. W. Kwon, H. S. Park, D. H. Youn, Y. C. Bae, Central cyclooxygenase inhibitors reduced IL-1 $\beta$ -induced hyperalgesia in temporomandibular joint of freely moving rats, *Pain*, Vol.117, No.1-2, pp.204-213, 2005  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2005.06.009>
- [19] B. E. Cairns, B. J. Sessle, J. W. Hu, Evidence that excitatory amino acid receptors within the temporomandibular joint region are involved in the reflex activation of the jaw muscles, *J Neurosci*, Vol.18, No.19, pp.8056-8064, 1998
- [20] K. Iwata, A. Tashiro, Y. Tsuboi, T. Imai, R. Sumino, T. Morimoto, R. Dubner, K. Ren, Medullary dorsal horn neuronal activity in rats with persistent temporomandibular joint and perioral inflammation, *J Neurophysiol*, Vol.82, No.3, pp.1244-1253, 1999
- [21] Q. Zhou, H. Imbe, R. Dubner, K. Ren, Persistent Fos protein expression after orofacial deep or cutaneous tissue inflammation in rats: implications for persistent orofacial pain, *J Comp Neurol*, Vol.412, No.2, pp.276-291, 1999  
DOI: [http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9861\(19990920\)412:2<276::AID-CNE7>3.0.CO;2-9](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1096-9861(19990920)412:2<276::AID-CNE7>3.0.CO;2-9)
- [22] H. S. Choi, J. S. Ju, H. J. Lee, B. C. Kim, J. S. Park,

- D. K. Ahn, Effects of intracisternal injection of interleukin-6 on nociceptive jaw opening reflex and orofacial formalin test in freely moving rats, *Brain Res Bull*, Vol.59, No.5, pp.365-370, 2003  
DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0361-9230\(02\)00931-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0361-9230(02)00931-0)
- [23] L. A. Roberts, M. Connor, TRPV1 antagonists as a potential treatment for hyperalgesia, *Recent Pat CNS Drug Discov*, Vol.1, No.1, pp.65-76, 2006  
DOI: <http://dx.doi.org/10.2174/157488906775245309>
- [24] A. R. Santos, J. B. Calixto, Ruthenium red and capsazepine antinociceptive effect in formalin and capsaicin models of pain in mice, *Neurosci Lett*, Vol.235, No.1-2, pp.73-76, 1997  
DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0304-3940\(97\)00722-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0304-3940(97)00722-2)
- [25] A. Krzyzanowska, C. Avendaño, Behavioral testing in rodent models of orofacial neuropathic and inflammatory pain, *Brain Behav*, Vol.2, No.5, pp.678-697, 2012  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/brb3.85>
- [26] Y. Kanai, E. Nakazato, A. Fujiuchi, T. Hara, A. Imai, Involvement of an increased spinal TRPV1 sensitization through its up-regulation in mechanical allodynia of CCI rats, *Neuropharmacology*, Vol.49, No.7, pp.977-984, 2005  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropharm.2005.05.003>
- [27] S. Ständer, C. Moormann, M. Schumacher, J. Buddenkotte, M. Artuc, V. Shpacovitch, T. Brzoska, U. Lippert, B. M. Henz, T. A. Luger, D. Metze, M. Steinhoff, Expression of vanilloid receptor subtype 1 in cutaneous sensory nerve fibers, mast cells, and epithelial cells of appendage structures, *Exp Dermatol*, Vol.13, No.3, pp.129-139, 2004  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.0906-6705.2004.0178.x>
- [28] M. B. Urtado, G. H. Gameiro, C. H. Tambeli, L. Fischer, C. B. Urtado, M. C. de Arruda Veiga, Involvement of peripheral TRPV1 in TMJ hyperalgesia induced by ethanol withdrawal, *Life Sci*, Vol.81, No.23-24, pp.1622-1626, 2007  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.lfs.2007.10.002>

---

**박민경(Min-Kyoung Park)**

[정회원]



- 2009년 2월 : 경남대학교 일반대학원 교육학과 (교육학석사)
- 2011년 2월 : 경북대학교 치의학전문대학원 치의학과 (치의학박사수료)
- 2012년 3월 ~ 현재 : 경운대학교 치위생학과 조교수

<관심분야>  
구강생물학

---

**성미경(Mi-gyung Seong)**

[정회원]



- 1994년 8월 : 경남대학교 생물학과 (이학석사)
- 2006년 2월 : 경남대학교 생명공학과 (이학박사)
- 1996년 3월 ~ 현재 : 마산대학교 치위생과 교수

<관심분야>  
예방 및 임상 치위생학, 구강보건

---

**이민경(Min-Kyung Lee)**

[정회원]



- 2007년 2월 : 경북대학교 치의학전문대학원 치의학과 (치의학석사)
- 2011년 2월 : 경북대학교 치의학전문대학원 치의학과 (치의학박사)
- 2012년 3월 ~ 현재 : 동의대학교 치위생학과 조교수

<관심분야>  
구강생물학