

# 통증에서 시그마 수용체와 신경스테로이드의 역할

## Role of Sigma Receptor and Neurosteroids in Pain Sensation

**이장현**

서울대학교 수의과대학 생리학교실

**Jang-Hern Lee, D.V.M., Ph.D.**

Department of Veterinary Physiology, College of Veterinary Medicine and Research Institute for Veterinary Science, Seoul National University, Seoul, Korea

책임저자 주소: 151-742, 서울 관악구 관악로 599

서울대학교 수의과대학 생리학교실

Tel: 02-880-1272, Fax: 02-885-2732

E-mail: JHL1101@snu.ac.kr

투고일자: 2011년 4월 8일 심사일자: 2011년 4월 27일 게재확정일자: 2011년 5월 11일

### Abstract

The sigma-1 receptor has recently been implicated in a myriad of cellular functions and biological processes. Previous studies have demonstrated that the spinal sigma-1 receptor plays a pro-nociceptive role in acute pain and that the direct activation of sigma-1 receptor enhances the nociceptive response to peripheral stimuli, which is closely associated with calcium-dependent second messenger cascades including protein kinase C (PKC). In addition, the activation of sigma-1 receptor increases PKC- and protein kinase alpha (PKA)-dependent phosphorylation of the N-Methyl-D-aspartate (NMDA) receptor in the spinal cord, which results in the potentiation of intrathecal NMDA-evoked spontaneous pain behavior. Moreover, the blockade of spinal sigma-1 receptor suppresses the development of neuropathic pain and blocks the increase of phosphorylation of

extracellular signal-regulated kinase (ERK) as well as pNR1 in the spinal cord. Recently, it was also reported that spinal neurosteroids such as pregnenolone and dehydroepiandrosterone sulfate, which are recognized as endogenous ligands for sigma-1 receptor, could produce mechanical hypersensitivity via sigma-1 receptor-mediated increase of pNR1. Collectively, these findings demonstrate that the activation of spinal sigma-1 receptor or the increase of neurosteroids is closely associated with the acute pain sensation or the development of chronic pain, and imply that sigma-1 receptor can be a new potential target for the development of analgesics.

**Key Words:** Sigma-1 receptor, Neurosteroids, Chronic pain, Central sensitization, N-Methyl-D-aspartate (NMDA) receptor

### 서론

시그마 수용체(sigma receptor)는 4-PPBP, SA 4503, ditolylguanidine, dimethyltryptamine과 같은 다양한 리간드에 반응하는 수용체를 말하며, 그 기능이 아직까지 명확하게 밝혀져 있지 않은 대표적인 수용체이다.<sup>1, 2</sup> 활성화된 시그마 수용체는 고혈압, 빈맥 등의 생리학적 반응과 관련이 있으며, 통증반응도 시그마 수용체를 매개한다는 사실이 최근 보고된 바 있다. 과거에는 이러한 시그마 수용체가 오피오이드 수용체들 중 하나로 알려져 왔으나, 오피오이드 계열 약물과 약리학적으로 전혀 관련이 없는 phencyclidine (PCP)과 haloperidol과 같은 약물에 반응하는 새로운 수용체로 밝혀졌다.<sup>1, 2</sup> 또한 최근에 시그마 수용체가 동정됨으로써 오피오이드 수용체와 구조적 유사성이 없음이 확인되었다.<sup>3, 4</sup> 이러한 시그마 수용체는 시그마-1 및 시그마-2 수용체의 2가지

subtype으로 구분되며, 대부분의 연구가 시그마-1 수용체를 중심으로 이루어지고 있다. 시그마-1 수용체는 29 kDa의 single polypeptide로서 223개의 아미노산으로 구성되어 있다.<sup>5</sup> 최근 연구에서 시그마-1 수용체가 2개의 transmembrane segments를 가지며, NH<sub>2</sub>와 COOH 말단이 세포질 쪽에 위치하는 것으로 밝혀졌으나 정확한 crystal 구조는 아직 밝혀져 있지 않다.<sup>6</sup> 이러한 시그마-1 수용체는 학습과 기억 이상, 우울증, 정신분열증, 및 약물남용과 같은 중추신경계 내의 다양한 신경 생리학적 현상에서 중요한 역할을 담당한다.<sup>4, 7, 8</sup>

시그마-1 수용체의 내인성 리간드는 아직까지 정확히 규명되지 않은 상태이며, trace amine과 환각성 물질인 dimethyltryptamine (DMT)와 같은 체내 물질들이 내인성 리간드로 작용할 것으로 추측된다.<sup>9</sup> 그 중 pregnenolone 및 dehydroepiandrosterone (DHEA)을 포함한 신경스테로이드도 시그마-1 수용체를 활성화 시키는 내인성 리간드로 작용하는 것으로 보고 되었다.<sup>10, 11</sup> 신경스테로이드는 종류에 따라 다양한 형태로 시그마-1 수용체의 활성을 조절하며, 특히 progesterone은 시그마-1 수용체에 대해 길항 효능을 가지지만 DHEA는 효현제(agonist)로서 작용한다고 알려져 있다.<sup>12, 13</sup>

시그마 수용체는 해부 조직학적으로 말초 기관 뿐만 아니라 hippocampus, hypothalamus, olfactory bulb, pons 등과 같은 중추신경계의 다양한 부위에서 발견되며, 특히 통증 조절과 관련되는 periaqueductal gray (PAG) 및 locus coeruleus에서도 관찰된다.<sup>14</sup> 또한 통증전달 경로의 첫 번째 관문인 척수에서도 유해한 자극에 반응하는 superficial dorsal horn의 lamina I과 II에서 관찰되어 통증 전달에 중추적인 역할을 담당할 가능성을 제시한다.<sup>14</sup> 뿐만 아니라 콜레스테롤로부터 pregnenolone을 형성하는 데에 관여하는 신경스테로이드 형성 효소인 P450scc 또한 척수 내 superficial dorsal horn에 분포하고 있어 통증 전달 및 형성에 신경스테로이드와 시그마-1 수용체가 밀접한 연관성을 가지며, 중요한 역할을 담당하고 있음을 보여준다.<sup>10, 15</sup>

본 논문은 이러한 사실들을 바탕으로 통증 전달 및 만성 통증 형성과 유지에서 시그마-1 수용체 및 내인성 리간드로 알려진 신경스테로이드의 역할을 다양한 통증 동물 모델을 이용한 실험에서 보고된 결과 및 관련 기전으로 설명하고자 한다.

## 본 론

### 1. 오피오이드 매개성 진통작용에서 시그마-1 수용체의 조절기전

통증 조절과 관련된 중추신경계 내 회로에서 시그마-1 수용체가 관찰됨으로써 오피오이드 약물로 유도되는 진통 작용에 있어서 시그마-1 수용체의 역할이 관심의 초점이 되었다. Chien과 Pasternak (1994)은 tail-flick test를 이용한 실험에서 선택적인 시그마-1 수용체 효현제인 (+)-pentazocine을 전신투여 하면 morphine에 의해 유도되는 진통효능이 억제됨을 보고하였다.<sup>16-18</sup> 뿐만 아니라 (+)-pentazocine이 오피오이드 수용체 중에서 특히  $\delta$ -,  $\kappa$ -오피오이드 수용체 매개성 진통효능을 억제하며, haloperidol과 (+)-MR200과 같은 시그마-1 수용체 길항제가 오피오이드 매개성 진통효능을 증폭시킬 수 있음을 보여주었다.<sup>16, 17, 19</sup> 이러한 결과는 시그마-1 수용체가 항오피오이드성 작용을 통해 통증 조절에 관여하고 있음을 시사한다. 한편 척수강 내로 morphine을 주입하였을 때 관찰되는 진통작용이 (+)-pentazocine을 척수강 내로 주입하였을 때에는 억제되지 않으나, 뇌실 내로 주입하면 효과적으로 억제되는 것으로 밝혀져, 시그마-1 수용체의 항오피오이드성 작용이 척수가 아닌 대뇌 부위에서 특이적으로 일어나고 있음을 알 수 있다.

### 2. 통증 전달 및 형성에서 시그마-1 수용체의 작용

#### 1) 과민반응 형성에서 시그마-1 수용체의 역할

정상적인 동물에서 척수 내 시그마-1 수용체의 활성을 인위적으로 증가시키면 자발통(spontaneous pain) 및 과민반응(hypersensitivity)이 유도된다. 시그마-1 수용체의 선택적인 효현제인 PRE-084 및 carbetapentane을 척수강 내로 주입하면 자발통의 주요 증상인 licking 및 flinching은 관찰되지 않지만, 무해한 물리적 자극(von-Frey filament)에 반응하는 물리적 이질통(mechanical allodynia)과 열자극에 대한 회피반응 시간이 단축되는 열성 통각과민증(thermal hyperalgesia)이 유도된다.<sup>20</sup> 또한 시그마-1 수용체의 선택적 길항제인 BD-1047을 척수강 내로 전처치하면 PRE-084 및 carbetapentane에 의해 나타나는 물리적 이질통과 열성

통각과민증이 효과적으로 억제된다. 이러한 결과는 척수 내 시그마-1 수용체가 과민반응 형성에 증추적인 역할을 담당하고 있음을 보여준다. 반면 시그마-1 효현제인 (+)-pentazocine, SA4503 및 (+)-3-PPP을 발바닥 내로 처치하면 nociceptive flexor 반응을 관찰할 수 있는데, 이는 말초에 존재하는 시그마-1 수용체가 자발통 형성에 직접적으로 관여할 수 있음을 시사한다.<sup>21</sup>

## 2) 급성 통증에서 시그마-1 수용체의 작용

다양한 급성 통증 동물모델을 이용하여 시그마-1 수용체가 급성통증의 형성 및 전달에 어떤 역할을 담당하고 있는지에 관한 연구가 이루어져 왔다. Cedan 등 (2005)은 시그마-1 수용체에 대한 리간드 중 하나인 haloperidol과 그 대사산물인 haloperidol metabolite I 및 haloperidol metabolite II를 전신투여한 결과 발바닥 내 formalin처치 시 나타나는 통증 반응이 억제되며, 이 진통효과는 시그마-1 수용체에 대한 affinity가 높을수록 더 강력하게 나타난다고 보고하였다.<sup>22</sup> 또한 시그마-1 knockout mice를 이용한 formalin test에서도 wild-type동물에 비해 진통 효과를 관찰할 수 있어, 급성 통증에서 시그마 수용체가 통증의 형성과 전달에 중요한 역할을 담당함을 알 수 있다.<sup>23</sup> 뿐만 아니라 전신적으로 시그마-1 수용체의 길항제를 투여하여 활성을 억제하였을 때 formalin으로 유도되는 초기 급성 통증 반응과 10분 후부터 나타나는 2차적 통증 반응인 후기 통증 반응을 모두 억제할 수 있었으나, 후기 통증 반응에서 진통효능이 더 강력하게 나타난다고 보고 되었다. 최근에 척수강 내로 시그마-1 수용체의 길항제인 BD-1047과 BMX-14802를 처치하면 formalin에 의한 초기 급성 통증 반응은 억제되지 않으나 후기 통증 반응은 현저히 억제되는 것으로 확인되었다.<sup>24</sup> 이러한 결과를 종합할 때, 시그마-1 수용체의 작용이 통증 신호 전달에만 국한되는 것이 아니라 척수를 포함한 중추신경계 내에서 일어나는 중추성 감각(central sensitization)에 깊이 관여하고 있음을 시사한다.

일반적으로 N-Methyl-D-aspartate (NMDA) 수용체는 중추성 감각 현상에서 중요한 역할을 담당하고 있는 것으로 잘 알려져 있다.<sup>25, 26</sup> 척수강 내로 NMDA를 주입하면 자발통이 형성되는 것을 관찰할 수 있는데 이러한 NMDA에 의한 통증 반응도 시그마-1 수용체 효현제에 의해 증폭된다고 밝혀졌다.<sup>20</sup> 중추성 감각과 관련된 또 다른 통증 모델인 capsaicin유도 통증모델에서 나타나는 물리적 이질통이 시그마-1 수용

체를 knockout시킨 동물과 시그마-1 수용체 길항제인 BD-1063, BD-1047 과 NE-100을 피하 투여하였을 때 현저히 억제되는 것으로 보고 되었다.<sup>27</sup> 그러나 시그마-1 수용체 knockout동물에서 정상적인 물리적 자극에 대한 반응성은 변하지 않는 것을 볼 때, 시그마-1 수용체가 물리적 통증 전달에 관여하는 것이 아니라 물리적 자극에 대한 과민반응의 형성에 관계될 가능성이 제시되었다. 최근 시그마-1 수용체 효현제인 PRE-084를 척수강 내로 투여하면 정상 동물에서 척수 내 Fos단백질 발현에는 영향을 미치지 않으나 유해한 물리적 자극인 paw pinch자극에 의한 척수 내 Fos단백질 발현이 증폭됨이 보고 되었다.<sup>20</sup> 또한 capsaicin을 뇌 내로 투여하여 유발하는 두통(headache) 모델에서도 시그마-1 수용체 길항제인 BD-1047은 trigeminal nucleus caudalis에서의 Fos단백질의 증가를 현저히 억제하였다.<sup>28</sup> 이러한 결과를 종합할 때, 시그마-1 수용체는 정상적인 통증의 전달에 관여하기 보다는 중추성 감각을 포함하는 병적인 상태에서 통각과민증 및 물리적 이질통의 형성에 깊이 관여하고 있음을 알 수 있다.

## 3) 만성 통증 동물모델에서 시그마-1 수용체의 역할

다양한 만성통증 동물모델을 이용하여 신경병증성 통증과 같은 만성통증의 형성과 유지에 시그마 수용체가 어떤 역할을 담당하는지에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다.<sup>11, 29, 30</sup> 최근 좌골신경의 만성압박 손상 모델(sciatic nerve chronic constriction injury)을 이용한 말초 신경병증성 통증에서 시그마-1 수용체 길항제인 BD-1047을 만성통증이 유발되는 초기(수술 후 0일에서 5일째)에 처치하면 물리적 자극에 대한 이질통의 형성이 현저히 억제되지만, 열 자극에 대한 통각과민반응의 유발은 완화되지 않음이 보고되었다. 뿐만 아니라 신경손상 후 물리적 이질통이 완전히 형성된 시기(수술 후 15일에서 20일째)에 BD-1047을 처치하면 시그마-1 수용체 길항제 처치로 인한 진통 효능이 관찰되지 않는다. 또한 척수 내 시그마-1 수용체의 발현이 수술 초기 1일과 3일째에만 현저히 증가하였다가 7일째에는 정상 수준으로 복귀되는 것이 western blot assay를 통하여 검증되었다.<sup>29</sup> 이러한 결과는 만성 통증 중 척수 내 중추성 감각 현상을 통한 물리적 이질통의 형성에서 시그마-1 수용체가 통증 형성 초기에 결정적인 역할을 담당하는 반면 만성통증이 형성되고 난 후 유지되는 과정은 시그마-1 수용체가 아닌 다른 수용체에 의해 이루어질 가능성을 제시한다. 좌골신경의 부분손상 모델

(partial sciatic nerve injury)을 이용한 동물실험에서 wild-type동물에서는 물리적 이질통 및 냉각 이질통(cold allodynia)이 형성되지만, 시그마-1 수용체 knockout mice에서는 형성되지 않음이 확인되었다. 뿐만 아니라 시그마-1 수용체 knockout mice에서 열 자극에 대한 통각과민증은 완화되지 않고 유발되는 것으로 관찰되어 척수 내 시그마-1 수용체가 다양한 만성 통증 증상 중에서 특히 물리적 이질통 및 냉각 이질통의 형성과 밀접하게 관련되어 있음을 시사해준다.<sup>30</sup> Table 1은 시그마-1수용체의 작용 약물이 급성 및 만성

통증에 미치는 영향을 요약한 것이다(Table 1).

### 3. 통증 형성에서 시그마-1 수용체의 생리학적 작용 기작

#### 1) 세포 내 $Ca^{2+}$ 농도조절

시그마-1 수용체는 radioligand binding실험을 통해 세포막과 세포 내 소기관의 막에 존재함이 증명되었다.<sup>3, 31</sup> 특히 세포 내  $Ca^{2+}$ 이온의 저장고인 endoplasmic reticulum (ER)의

**Table 1.** Effect of Specific Drugs for Sigma-1 Receptor in Acute and Chronic Pain Animal Models

	Behavioral Experimental Models	Agonist		Antagonist	
		Drug	Effect	Drug	Effect
Pain perception and development	Opioid-mediated analgesia	(+)-pentazocine	Inhibition	Haloperidol (+)-MR200	Enhancement
	Normal animals	PRE-084 Carbetapentane	Mechanical allodynia	BD-1047	Reversion of the effects of agonist
			Thermal hyperalgesia		
		(+)-pentazocine SA4503 (+)-3-PPP	Nociception	NE-100 BD-1063	Reversion of the effects of agonist
	Formalin-induced pain			Haloperidol BD-1047 BMY-14802	Antinociception
				$\sigma$ -knockout	
	NMDA-induced pain	PRE-084 Carbetapentane	Facilitation	BD-1047	Reversion of the effects of agonist
				BD-1063 BD-1047 NE-100	Inhibition of mechanical hypersensitivity
				$\delta$ -knockout	
	Paw-pinch test	PRE-084 Carbetapentane	Potentiation of Fos expression	BD-1047	Reversion of the effects of agonist
				BD-1047	Decrease of Fos expression
	Capsaicin-induced headache				
Chronic pain models	sciatic nerve chronic constriction injury	PRE-084	Reversion of the effects of antagonist	BD-1047 (D0-D5)	Inhibition of mechanical allodynia
				BD-1047 (D15-D20)	No effect
	partial sciatic nerve injury			$\delta$ -knockout	Inhibition of mechanical and cold allodynia

막에 시그마-1 수용체가 ankyrin과 결합되어 IP3 receptor의 활성을 조절하고 있음이 밝혀졌다.<sup>32</sup> 시그마-1 수용체가 활성화 되면 ER에서 세포 내로  $\text{Ca}^{2+}$ 이 분비되어 세포내  $\text{Ca}^{2+}$ 의 농도가 증가하게 되며, 이와 관련된 세포 내 신호전달 시스템을 활성화시키는 것으로 알려져 있다. 뿐만 아니라 시그마-1 수용체의 활성이 증가하여 IP3의 생성이 증가하게 되면 ER표면에 존재하던 시그마-1 수용체가 분리되어 세포막으로 이동하게 된다.<sup>32</sup> 세포막으로 이동한 시그마-1 수용체는 다시 G protein과 결합되어 내인성 리간드의 자극에 의해 phospholipase C (PLC)-inositol trisphosphate (IP3)-protein kinase C (PKC) signaling을 촉진시키고 연속적인 반응을 유도하여 결국에는 세포의 활성을 증가시킨다. 이러한 시그마-1 수용체의 세포 내 이동이 potassium channel 및 voltage-sensitive  $\text{Ca}^{2+}$  channel의 활성에 영향을 미친다는 것이 보고되어 있으나 통증과 관련된 명확한 기전은 아직까지 밝혀지지 않았다.<sup>4, 33-35</sup>

통증 동물모델을 이용한 실험에서 척수강 내로 투여된 시그마-1 수용체 효현제에 의해 매개되는 물리적 이질통과 열성 통각과민증의 형성이 PLC inhibitor인 U-73,122 및 ER의  $\text{Ca}^{2+}$ -ATPase inhibitor인 thapsigargin에 의해 억제되며, PKC inhibitor인 chelerythrine의 전처치에 의해서도 현저히 억제됨이 보고되었다.<sup>20</sup> 또한 PRE-084와 carbetapentane과 같은 시그마-1 수용체 효현제의 처치에 의해 시그마-1 수용체 활성이 증가하였을 때 활성화된 형태의 transmembrane PKC발현이 증가됨과 동시에 비활성화 형태인 cytosol PKC는 감소한다고 알려져 있다.<sup>20</sup> 시그마 수용체의 활성이 증가되었을 때 관찰되는 이러한 PKC 활성의 증가는 PKC alpha, PKC epsilon 및 PKC zeta isoform에서 동일하게 관찰된다.<sup>20</sup> 뿐만 아니라 각각의 PKC isoform의 inhibitor에 의해 PRE-084 매개성 통증 반응은 억제되어 시그마-1 수용체가 매개하는 통증반응에 PLC-IP3-PKC활성을 통한  $\text{Ca}^{2+}$  signaling이 밀접하게 연관되어 있음을 알 수 있다.<sup>36</sup>

## 2) NMDA 수용체의 인산화 조절

NMDA 수용체는 신경세포의 시냅스 가소성(synaptic plasticity)에 중추적인 역할을 수행하는 수용체로서 long-term potentiation (LTP)의 형성에 기여하는 것으로 알려져 있다.<sup>37, 38</sup> 앞서 설명한 바와 같이 척수에서 NMDA 수용체는 LTP현상과 유사한 기전으로 유도되는 중추성 감각 현상에 깊이 관여하고 있으며, 이는 만성 통증 형성에 중요한 역할을

담당한다. NMDA 수용체는 4개의 subunit으로 구성되어 있으며 그 중 NR1 subunit에서 896 serine기는 PKC의존적으로 인산화되며, 897 serine기는 protein kinase A (PKA)에 의존적으로 인산화되어 NMDA 수용체의 활성을 증가시킨다.<sup>25, 39-41</sup> 정상적인 동물의 척수강 내로 시그마-1 수용체 효현제를 투여하면 투여 후 30분과 1시간째 척수 내 PKC 및 PKA 의존적인 NR1 subunit의 인산화가 급격히 증가되며, 이 과정에서 척수강 내로 주입한 NMDA에 의해 나타나는 자발통이 현저히 증폭되는 것이 확인되었다.<sup>40</sup> 또한 최근에는 PKC isoform 중에서 PKC  $\zeta$ 가 아닌 PKC  $\alpha$  및 PKC  $\epsilon$ 의 활성 증가가 시그마-1 수용체 매개성 NR1 subunit의 인산화에 직접 관여하고 있음이 보고 되었다.<sup>41</sup>

좌골신경을 압박한 신경병증성 통증 동물모델에서 관찰되는 NR1 subunit의 인산화 증가현상이 수술 후 초기에 시그마-1 수용체 길항제인 BD-1047을 처치하면 현저히 감소한다.<sup>29</sup> 그러나 이미 신경압박에 의해 만성통증이 완전히 형성된 동물에 BD-1047을 처치하면 물리적 이질통 형성 및 척수 내 NMDA 수용체의 인산화 증가를 억제하지 못하는 것으로 밝혀졌다.<sup>29</sup> 이러한 결과는 앞서 기술한 바와 같이 만성통증 형성에 중요한 역할을 담당하는 NMDA수용체의 인산화 조절에 시그마-1 수용체가 중추적인 역할을 담당함을 강력하게 시사한다.

3) 인산화 조절에서 시그마-1 수용체와 nNOS의 상호 연관성  
NMDA 수용체가 다양한 통증관련 인자들의 인산화를 조절하는 과정 중에 neural nitric oxide synthase (nNOS)의 활성이 밀접하게 연관되어 있으며, 시그마-1 수용체에 의해 nNOS의 활성이 조절된다는 사실이 보고되었다.<sup>42, 43</sup> 정상적인 신경세포에서 nNOS는  $\text{Ca}^{2+}$ /calmodulin (CaM)-dependent protein kinase (CaMK) II에 의해 인산화되어 비활성 형태로 존재하고 있지만, 다양한 자극에 의해 nNOS가 calcineurin에 의해 탈 인산화될 때 활성화된 형태로 전환되어 NO를 생산한다.<sup>44, 45</sup> 최근 연구보고에서 척수강 내로 시그마-1 수용체 효현제인 PRE-084를 투여하면 nNOS의 탈 인산화가 증가함과 동시에 PSD-95에서 분리되어 활성이 증가되는 것이 검증되었다.<sup>43</sup> 또한 시그마 수용체를 매개로 일어나는 통증 반응도 nNOS 억제제인 7-nitroindazole, calcineurin 억제제인 cyclosporin A 및 soluble guanylate cyclase (sGC) 억제제인 ODQ에 의해 효과적으로 억제됨이 밝혀졌다. 더욱이 7-nitroindazole처치 시 시그마-1 수용체

활성 증가로 일어나는 NMDA 수용체 NR1 subunit의 인산화 증가가 유의하게 억제되었다.<sup>43</sup> 이러한 결과들을 종합해 볼 때, 통증에서 시그마-1 수용체의 작용이 nNOS활성을 통한 nitric oxide (NO) signaling에 의해 매개되며, 궁극적으로 NMDA 수용체의 인산화를 조절하고 있음을 보여준다. 이와 더불어 신경병증성 만성 통증 동물모델에서 extracellular signal-regulated kinase (ERK)의 인산화된 형태(pERK)가 만성통증이 완전히 유발되는 시기(수술 후 14일째)에 현저히 증가되어 관찰되지만, 시그마-1 수용체 knockout동물에서는 통증 형성이 억제됨과 동시에 pERK의 증가가 일어나지 않음이 보고되었다.<sup>30</sup> 이러한 mitogen-activated protein kinases (MAPKs)의 활성 증가는 유전자 발현 및 세포 분화에 관여하는 transcription factor의 작용에 영향을 미치며, 궁극적으로 수용체의 수적 증가와 신경전달물질의 전달 시스템의 활성을 조절하는데 기여할 가능성을 제시한다.

#### 4) 시그마-1 수용체에 의한 신경전달물질의 전달 시스템 활성조절

최근에 보고되는 연구결과들에서 시그마-1 수용체가 NMDA와 별개로 다른 신경전달물질의 전달 시스템 활성조절에 관여할 가능성이 대두되었다. 특히 choline 및 serotonin성 신경전달 시스템은 시그마-1 수용체에 의해 활성이 증가되지만,<sup>12, 35, 46, 47</sup> GABA 및 noradrenaline성 신경전달 시스템의 활성은 억제됨이 밝혀졌다.<sup>48-50</sup> 하지만 시그마-1 수용체의 활성변화에 의해 일어나는 다양한 신경전달물질의 전달 시

스템 활성조절이 통증의 형성과 유지에 어떠한 역할을 하며, 상호 연관성을 가지는 지에 관해서는 많은 사실이 밝혀져 있지 않아 더 많은 연구가 필요한 실정이다.

이러한 결과들을 종합해 볼 때, 시그마-1 수용체의 활성은 척수 내에서 중추성 감각 현상과 관련되는 다양한 통증 매개 인자들의 인산화 과정을 조절 함으로써 이질통과 같은 특이적인 만성 통증 형성에 중요한 역할을 담당하는 것으로 보여진다.

Fig. 1은 만성통증과 관련되는 중추성 감각현상에서 시그마-1 수용체의 작용기전을 요약하고 있다(Fig. 1).

#### 4. 통증에서 신경스테로이드의 작용

##### 1) 신경스테로이드의 일반적인 작용기전

시그마-1 수용체의 주요 내인성 리간드로 알려진 신경스테로이드는 중추 및 말초 신경계에서 콜레스테롤로부터 극소량 직접 합성되며, 중추 신경계 내에서는 신경세포나 교세포에서 이러한 신경스테로이드를 합성할 수 있는 효소가 관찰된다.<sup>10,</sup>

<sup>11</sup> 신경스테로이드는 분비되는 즉시 주변세포에 존재하는 시그마-1, NMDA 및 gamma-aminobutyric acid (GABA) 수용체와 같은 특정 수용체에 작용하여 세포의 활성조절에 직, 간접적으로 영향을 미치는 것으로 확인되었다.<sup>11, 51</sup> 따라서 신경스테로이드는 혈중에 존재하는 일반 스테로이드와는 달리 신경계에서 국소적으로 특정 표적 부위에만 작용하는 신경전달물질과 유사한 성격을 지닌다. 시그마 수용체에 작용하는

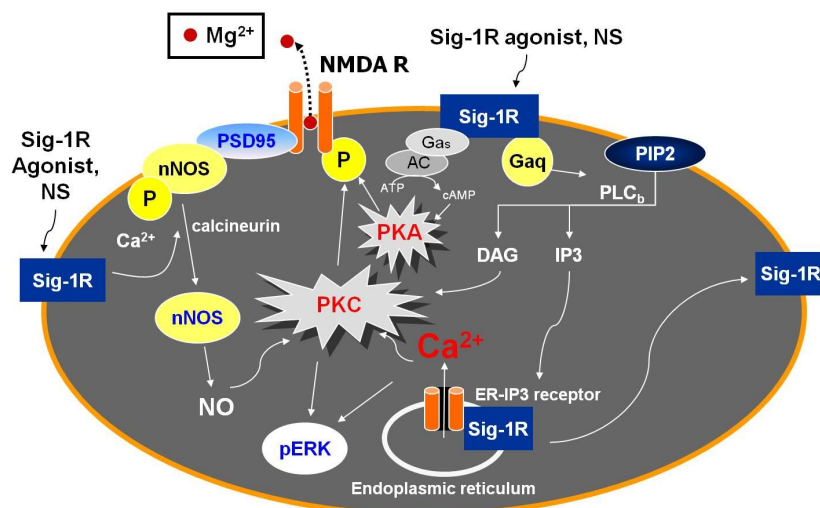


Fig. 1. Possible mechanism for the action of sigma-1 receptor in pain sensation. NS, neurosteroids.

것으로 보고된 pregnenolone 및 DHEA와 같은 일부 신경스테로이드의 경우, sulfate가 결합된 형태가 존재하고, 이러한 형태의 신경스테로이드가 다른 수용체들과의 작용성에 변화를 야기하는 것으로 알려져 있으나 이와 관련된 정확한 기전은 아직까지 밝혀져 있지 않다. 과거에는 신경스테로이드에 관한 연구가 노화, 기억 및 치매와 관련해서 활발히 진행되어 왔지만,<sup>52-54</sup> 최근 통증과 관련하여 새로운 진통제 개발을 목표로 연구가 집중되고 있다.<sup>11, 51, 55</sup>

## 2) 통증 형성에서 신경스테로이드의 역할

신경병증성 통증 동물에서 신경스테로이드를 생성하는 합성 효소의 발현 정도와 활성이 만성 통증이 형성되는 시간경과에 따라 변화하는 것으로 밝혀졌다.<sup>10, 15</sup> 그 한 예로서 pregnenolone을 합성하는 P450scc 효소의 경우, 신경병증성 통증이 유발되는 시기에 현저히 증가하지만, DHEA를 합성하는 효소인 P450c17의 발현은 감소된다.<sup>10, 15</sup> 이러한 결과는 만성 통증 형성과정에서 각각의 신경스테로이드 생성과 관련된 효소의 발현량이 변화함으로써 신경스테로이드의 생산, 분비량을 증감시키고, 나아가 신경스테로이드에 작용하는 여러 수용체들의 활성에 영향을 미칠 가능성이 있음을 시사한다. 또한 척수 내 DHEAS의 증가가 물리적 자극에 대한 역치를 감소시킴으로써 물리적 이질통의 유발에 관여함이 보고되었다.<sup>51</sup> 이러한 DHEAS가 야기하는 물리적 이질통은 시그마-1 수용체 길항제 및 GABA<sub>A</sub> 수용체 효현제에 의해

억제되어, DHEAS에 의해 유발되는 물리적 이질통이 시그마-1 수용체 및 GABA<sub>A</sub> 수용체 모두에 의해 매개되고 있음을 알 수 있다. 또한 최근 논문에서 DHEAS의 척수 내 증가가 NMDA 수용체의 PKC 및 PKA 의존적인 NR1 subunit의 인산화를 증가시키고, 척수강 내 NMDA 주입에 의한 자발통 형성을 크게 증폭한다는 사실이 보고되었다.<sup>55</sup> 그러나 DHEA가 야기하는 NR1 subunit의 인산화 증가 및 NMDA 매개성 통증의 증폭현상에는 GABA<sub>A</sub> 수용체가 관여되어 있지 않고, 시그마-1 수용체에 의해서만 매개됨이 확인되었다.<sup>55</sup> 이러한 결과들은 척수 내 DHEAS의 증가로 유발되는 통증 중에서 중추성 감각과 관련된 만성통증의 형성에 시그마-1 수용체가 중추적인 역할을 수행하고 있음을 시사한다.

## 3) 만성통증에서 신경스테로이드의 역할

Progesterone에서 유래한 neurosteroid인 5 $\alpha$ -dihydroprogesterone과 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -tetrahydroprogesterone은 vincristine chemotherapy에 의해 야기되는 신경병증성 통증을 현저히 억제할 수 있음이 확인되었다.<sup>56</sup> 더불어 피하로 progesterone을 반복 투여하였을 때, 척수 손상으로 야기되는 중추성 신경병증성 통증이 감소하며, NMDA 수용체 subunits의 수적 증가와 PKC  $\gamma$  mRNA의 증가가 억제된다고 알려져 있다.<sup>57</sup> 뿐만 아니라 배양한 rat dorsal root ganglion 신경세포에서 progesterone의 처리가 ATP가 야기하는 transient currents를 급속히 억제하는 것이 보고되

**Table 2.** Effect of Neurosteroids in Acute and Chronic Pain Animal Models

Animal models	Behavioral experimental models	Neurosteroids	Effect	Related receptors
Normal animals	NMDA-induced pain	DHEAS	Nociception	$\sigma$ 1 Receptor
	Von Frey test		Mechanical allodynia	$\sigma$ 1 Receptor GABA <sub>A</sub> receptor
	Von Frey test	DHEA	No effect	$\sigma$ 1 Receptor
		DHEA + bicuculline (GABA <sub>A</sub> receptor antagonist)	Mechanical allodynia similar to that of DHEAS	$\sigma$ 1 Receptor GABA <sub>A</sub> receptor
Spinal cord injury	Von Frey test	progesterone	Inhibition of mechanical allodynia	
	Plantar test		Inhibition of cold allodynia	
vincristine chemotherapy-induced painful neuropathy	Von Frey test	5 $\alpha$ -DHP	Inhibition of mechanical allodynia	
	Plantar test	3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -THP	Inhibition of thermal hyperalgesia	

DHEA, dehydroepiandrosterone; DHEAS, dehydroepiandrosterone sulfate; 5 $\alpha$ -DHP, 5 $\alpha$ -dihydroprogesterone; 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -THP, 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -tetrahydroprogesterone

었다.<sup>58</sup> 이러한 연구결과들은 progesterone을 포함하는 신경스테로이드가 다양한 만성 통증에 진통효능을 나타낼 수 있으며, 그와 관련된 기전에 P2X 수용체와 같은 통증관련 기타 수용체와의 상호 연관성이 있음을 보여준다. 따라서 이러한 신경스테로이드의 진통효능과 관련된 세부 기전 연구와 함께 시그마-1 수용체와의 상호작용을 연구함으로써 다양한 형태의 만성 통증을 제어할 수 있는 표적인자를 도출할 수 있을 것으로 기대된다. Table 2는 신경스테로이드가 급성 및 만성 통증에 미치는 영향을 요약한 것이다(Table 2).

## 결 론

지금까지 통증 형성 및 척수 내 중추성 감각과 관련된 만성 통증의 형성과 유지에서 시그마-1 수용체 및 신경스테로이드의 역할에 대해 살펴보았다. 통증에서 시그마-1 수용체의 역할은 PLC-IP3-PKC signaling을 통해 세포 내  $Ca^{2+}$ 을 증가시키고, 나아가 NMDA 수용체 및 nNOS 인산화를 조절함으로써 이루어진다. 뿐만 아니라 ERK와 같은 MAPK의 인산화 조절을 통해 중추성 감각 현상을 야기함으로써 물리적 이질 통과 같은 병적인 상태에서의 만성 통증 형성에 기여하고 있음을 알 수 있다. 또한 이러한 시그마-1 수용체의 역할은 만성 통증 형성 초기에 주로 이루어지며, 만성 통증 유발 후기에 일어나는 시그마-1 수용체의 기능에 대한 연구는 더 진행되어야 할 것으로 생각된다. DHEAS와 같은 신경스테로이드의 생성이 시그마-1 수용체와 관련하여 신경병증성 통증과 같은 난치성 만성통증 형성에 중요한 역할을 담당하며, 이와 반대로 progesterone과 같은 신경스테로이드의 투여는 진통 효능을 야기할 수 있음이 많은 부분 검증되었으므로 신경스테로이드의 전환효소 활성을 조절하는데 관여하는 세부 조절인자에 대한 연구와 시그마-1 수용체와의 연계성에 대한 세부적인 연구는 만성 통증에 대한 새로운 진통제 개발 및 치료기법 개발에 중요할 것으로 사료된다.

## References

1. Walker JM, Bowen WD, Walker FO, Matsumoto RR, De Costa B, Rice KC. Sigma receptors: biology and function. *Pharmacol Rev* 1990;42:355-402.
2. Collier TL, Waterhouse RN, Kassiou M. Imaging sigma receptors: applications in drug development. *Curr Pharm Des* 2007;13:51-72.
3. Hanner M, Moebius FF, Flandorfer A, Knaus HG, Striessnig J, Kempner E, Glossmann H. Purification, molecular cloning, and expression of the mammalian sigma1-binding site. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93:8072-7.
4. Guitart X, Codony X, Monroy X. Sigma receptors: biology and therapeutic potential. *Psychopharmacology (Berl)* 2004;174:301-19.
5. Su TP, Hayashi T. Understanding the molecular mechanism of sigma-1 receptors: towards a hypothesis that sigma-1 receptors are intracellular amplifiers for signal transduction. *Curr Med Chem* 2003;10:2073-80.
6. Aydar E, Palmer CP, Klyachko VA, Jackson MB. The sigma receptor as a ligand-regulated auxiliary potassium channel subunit. *Neuron* 2002;34:399-410.
7. Hayashi T, Su T. The sigma receptor: evolution of the concept in neuropsychopharmacology. *Curr Neuropharmacol* 2005;3:267-80.
8. Maurice T, Su TP. The pharmacology of sigma-1 receptors. *Pharmacol Ther* 2009;124:195-206.
9. Fontanilla D, Johannessen M, Hajipour AR, Cozzi NV, Jackson MB, Ruoho AE. The hallucinogen N,N-dimethyltryptamine (DMT) is an endogenous sigma-1 receptor regulator. *Science* 2009;323:934-7.
10. Mensah-Nyagan AG, Saredi S, Schaeffer V, Kibaly C, Meyer L, Melcangi RC, Patte-Mensah C. Assessment of neuroactive steroid formation in diabetic rat spinal cord using high-performance liquid chromatography and continuous flow scintillation detection. *Neurochem Int* 2008;52:554-9.
11. Kibaly C, Meyer L, Patte-Mensah C, Mensah-Nyagan AG. Biochemical and functional evidence for the control of pain mechanisms by dehydroepiandrosterone endogenously synthesized in the spinal cord. *FASEB J* 2008;22:93-104.
12. Monnet FP, Maurice T. The sigma1 protein as a target for the non-genomic effects of neuro(active)steroids:



- molecular, physiological, and behavioral aspects. *J Pharmacol Sci* 2006;100:93-118.
13. Johannessen M, Fontanilla D, Mavlyutov T, Ruoho AE, Jackson MB. Antagonist action of progesterone at {sigma}-receptors in the modulation of voltage-gated sodium channels. *Am J Physiol Cell Physiol* 2011;300: C328-37.
14. Alonso G, Phan V, Guillemain I, Saunier M, Legrand A, Anoaï M, Maurice T. Immunocytochemical localization of the sigma(1) receptor in the adult rat central nervous system. *Neuroscience* 2000;97:155-70.
15. Mensah-Nyagan AG, Kibaly C, Schaeffer V, Venard C, Meyer L, Patte-Mensah C. Endogenous steroid production in the spinal cord and potential involvement in neuropathic pain modulation. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2008;109:286-93.
16. Chien CC, Pasternak GW. Selective antagonism of opioid analgesia by a sigma system. *J Pharmacol Exp Ther* 1994;271:1583-90.
17. Chien CC, Pasternak GW. Sigma antagonists potentiate opioid analgesia in rats. *Neurosci Lett* 1995;190: 137-9.
18. Mei J, Pasternak GW. Sigma1 receptor modulation of opioid analgesia in the mouse. *J Pharmacol Exp Ther* 2002;300:1070-4.
19. Marrazzo A, Parenti C, Scavo V, Ronsisvalle S, Scoto GM, Ronsisvalle G. In vivo evaluation of (+)-MR200 as a new selective sigma ligand modulating MOP, DOP and KOP supraspinal analgesia. *Life Sci* 2006;78:2449-53.
20. Roh DH, Kim HW, Yoon SY, Seo HS, Kwon YB, Kim KW, Han HJ, Beitz AJ, Lee JH. Intrathecal administration of sigma-1 receptor agonists facilitates nociception: involvement of a protein kinase C-dependent pathway. *J Neurosci Res* 2008;86:3644-54.
21. Ueda H, Inoue M, Yoshida A, Mizuno K, Yamamoto H, Maruo J, Matsuno K, Mita S. Metabotropic neurosteroid/sigma-receptor involved in stimulation of nociceptor endings of mice. *J Pharmacol Exp Ther* 2001; 298:703-10.
22. Cendan CM, Pujalte JM, Portillo-Salido E, Baeyens JM. Antinociceptive effects of haloperidol and its metabolites in the formalin test in mice. *Psychopharmacology (Berl)* 2005;182:485-93.
23. Cendan CM, Pujalte JM, Portillo-Salido E, Montoliu L, Baeyens JM. Formalin-induced pain is reduced in sigma(1) receptor knockout mice. *Eur J Pharmacol* 2005;511:73-4.
24. Kim HW, Kwon YB, Roh DH, Yoon SY, Han HJ, Kim KW, Beitz AJ, Lee JH. Intrathecal treatment with sigma1 receptor antagonists reduces formalin-induced phosphorylation of NMDA receptor subunit 1 and the second phase of formalin test in mice. *Br J Pharmacol* 2006;148:490-8.
25. Gao X, Kim HK, Chung JM, Chung K. Enhancement of NMDA receptor phosphorylation of the spinal dorsal horn and nucleus gracilis neurons in neuropathic rats. *Pain* 2005;116:62-72.
26. Roh DH, Kim HW, Yoon SY, Seo HS, Kwon YB, Han HJ, Beitz AJ, Lee JH. Depletion of capsaicin-sensitive afferents prevents lamina-dependent increases in spinal N-methyl-D-aspartate receptor subunit 1 expression and phosphorylation associated with thermal hyperalgesia in neuropathic rats. *Eur J Pain* 2008;12: 552-63.
27. Entrena JM, Cobos EJ, Nieto FR, Cendan CM, Gris G, Del Pozo E, Zamanillo D, Baeyens JM. Sigma-1 receptors are essential for capsaicin-induced mechanical hypersensitivity: studies with selective sigma-1 ligands and sigma-1 knockout mice. *Pain* 2009;143:252-61.
28. Kwon YB, Jeong YC, Kwon JK, Son JS, Kim KW. The Antinociceptive Effect of Sigma-1 Receptor Antagonist, BD1047, in a Capsaicin Induced Headache Model in Rats. *Korean J Physiol Pharmacol* 2009;13: 425-9.
29. Roh DH, Kim HW, Yoon SY, Seo HS, Kwon YB, Kim KW, Han HJ, Beitz AJ, Na HS, Lee JH. Intrathecal injection of the sigma(1) receptor antagonist BD1047 blocks both mechanical allodynia and increases in spinal NR1 expression during the induction phase of

- rodent neuropathic pain. *Anesthesiology* 2008;109:879-89.
30. de la Puente B, Nadal X, Portillo-Salido E, Sanchez-Arroyos R, Ovalle S, Palacios G, Muro A, Romero L, Entrena JM, Baeyens JM, Lopez-Garcia JA, Maldonado R, Zamanillo D, Vela JM. Sigma-1 receptors regulate activity-induced spinal sensitization and neuropathic pain after peripheral nerve injury. *Pain* 2009;145:294-303.
31. Seth P, Leibach FH, Ganapathy V. Cloning and structural analysis of the cDNA and the gene encoding the murine type 1 sigma receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 1997;241:535-40.
32. Hayashi T, Su TP. Regulating ankyrin dynamics: Roles of sigma-1 receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:491-6.
33. Lupardus PJ, Wilke RA, Aydar E, Palmer CP, Chen Y, Ruoho AE, Jackson MB. Membrane-delimited coupling between sigma receptors and K<sup>+</sup> channels in rat neurohypophyseal terminals requires neither G-protein nor ATP. *J Physiol* 2000;526:527-39.
34. Martina M, Turcotte ME, Halman S, Bergeron R. The sigma-1 receptor modulates NMDA receptor synaptic transmission and plasticity via SK channels in rat hippocampus. *J Physiol* 2007;578:143-57.
35. Bermack JE, Debonnel G. The role of sigma receptors in depression. *J Pharmacol Sci* 2005;97:317-36.
36. Roh DH, Yoon SY, Seo HS, Kang SY, Moon JY, Song S, Beitz AJ, Lee JH. Sigma-1 receptor-induced increase in murine spinal NR1 phosphorylation is mediated by the PKC $\alpha$  and epsilon, but not the PKC $\zeta$ , isoforms. *Neurosci Lett* 2010;477:95-9.
37. Hayashi T, Su TP. Sigma-1 receptor ligands: potential in the treatment of neuropsychiatric disorders. *CNS Drugs* 2004;18:269-84.
38. Chaki S, Okuyama S, Ogawa S, Tomisawa K. Regulation of NMDA-induced [3H]dopamine release from rat hippocampal slices through sigma-1 binding sites. *Neurochem Int* 1998;33:29-34.
39. Tingley WG, Ehlers MD, Kameyama K, Doherty C, Ptak JB, Riley CT, Huganir RL. Characterization of protein kinase A and protein kinase C phosphorylation of the N-methyl-D-aspartate receptor NR1 subunit using phosphorylation site-specific antibodies. *J Biol Chem* 1997;272:5157-66.
40. Kim HW, Roh DH, Yoon SY, Seo HS, Kwon YB, Han HJ, Kim KW, Beitz AJ, Lee JH. Activation of the spinal sigma-1 receptor enhances NMDA-induced pain via PKC- and PKA-dependent phosphorylation of the NR1 subunit in mice. *Br J Pharmacol* 2008;154:1125-34.
41. Roh DH, Yoon SY, Seo HS, Kang SY, Moon JY, Song S, Beitz AJ, Lee JH. Sigma-1 receptor-induced increase in murine spinal NR1 phosphorylation is mediated by the PKC $\alpha$  and varepsilon, but not the PKC $\zeta$ , isoforms. *Neurosci Lett* 2010;477:95-9.
42. Zhou C, Li C, Yu HM, Zhang F, Han D, Zhang GY. Neuroprotection of gamma-aminobutyric acid receptor agonists via enhancing neuronal nitric oxide synthase (Ser847) phosphorylation through increased neuronal nitric oxide synthase and PSD95 interaction and inhibited protein phosphatase activity in cerebral ischemia. *J Neurosci Res* 2008;86:2973-83.
43. Roh DH, Choi SR, Yoon SY, Kang SY, Moon JY, Kwon SG, Han HJ, Beitz AJ, Lee JH. Spinal nNOS activation mediates sigma-1 receptor-induced mechanical and thermal hypersensitivity in mice: involvement of PKC-dependent NR1 phosphorylation. *Br J Pharmacol*. Forthcoming 2011.
44. Zhou L, Zhu DY. Neuronal nitric oxide synthase: structure, subcellular localization, regulation, and clinical implications. *Nitric Oxide* 2009;20:223-30.
45. Garthwaite J. Concepts of neural nitric oxide-mediated transmission. *Eur J Neurosci* 2008;27:2783-802.
46. Maurice T, Lockhart BP. Neuroprotective and anti-amnesic potentials of sigma (sigma) receptor ligands. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1997;21:69-102.
47. Horan B, Gifford AN, Matsuno K, Mita S, Ashby CR, Jr. Effect of SA4503 on the electrically evoked release of (3)H-acetylcholine from striatal and hippocampal rat

- brain slices. *Synapse* 2002;46:1-3.
48. Garrone B, Magnani M, Pinza M, Polenzani L. Effects of trazodone on neurotransmitter release from rat mossy fibre cerebellar synaptosomes. *Eur J Pharmacol* 2000;400:35-41.
49. Campana G, Bucolo C, Murari G, Spampinato S. Ocular hypotensive action of topical flunarizine in the rabbit: role of sigma 1 recognition sites. *J Pharmacol Exp Ther* 2002;303:1086-94.
50. Mtchedlishvili Z, Kapur J. A presynaptic action of the neurosteroid pregnenolone sulfate on GABAergic synaptic transmission. *Mol Pharmacol* 2003;64:857-64.
51. Yoon SY, Roh DH, Seo HS, Kang SY, Han HJ, Beitz AJ, Lee JH. Intrathecal injection of the neurosteroid, DHEAS, produces mechanical allodynia in mice: involvement of spinal sigma-1 and GABA receptors. *Br J Pharmacol* 2009;157:666-73.
52. Vallee M, Mayo W, Koob GF, Le Moal M. Neurosteroids in learning and memory processes. *Neurosteroids and Brain Function* 2001;46:273-320.
53. Charalampopoulos I, Alexaki VI, Tsatsanis C, Minas V, Dermitzaki E, Lazaridis I, Vardouli L, Stournaras C, Margioris AN, Castanas E, Gravanis A. Neurosteroids as endogenous inhibitors of neuronal cell apoptosis in aging. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1088:139-52.
54. Charalampopoulos I, Alexaki VI, Lazaridis I, Dermitzaki E, Avlonitis N, Tsatsanis C, Calogeropoulou T, Margioris AN, Castanas E, Gravanis A. G protein-associated, specific membrane binding sites mediate the neuroprotective effect of dehydroepiandrosterone. *FASEB J* 2006;20:577-9.
55. Yoon SY, Roh DH, Seo HS, Kang SY, Moon JY, Song S, Beitz AJ, Lee JH. An increase in spinal dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) enhances NMDA-induced pain via phosphorylation of the NR1 subunit in mice: involvement of the sigma-1 receptor. *Neuropharmacology* 2010;59:460-7.
56. Meyer L, Patte-Mensah C, Taleb O, Mensah-Nyagan AG. Cellular and functional evidence for a protective action of neurosteroids against vincristine chemotherapy-induced painful neuropathy. *Cell Mol Life Sci* 2010;67:3017-34.
57. Coronel MF, Labombarda F, Villar MJ, De Nicola AF, Gonzalez SL. Progesterone prevents allodynia after experimental spinal cord injury. *J Pain* 2011;12:71-83.
58. Fan J, Lu Y, Yu LH, Zhang Y, Ni X, Burnstock G, Ma B. Progesterone Rapidly Attenuates ATP-Evoked Transient Currents in Cultured Rat Dorsal Root Ganglion Neurons. *Pharmacology* 2010;87:36-44.