대치교정지 1998, 28(3) : 441-452

치아이동에 의한 백서 삼차신경감각핵군내 c-Fos의 발현

민 경 호[1] · 박 효 상[2] · 배 용 철[3] · 성 재 현[4]

이 연구의 목적은 말초조직에 유해 자극을 가하였을 때 중추 신경계내 이차 신경 세포체내에 발현되어 neuronal marker로 사용되고 있는 c-fos를 사용한 면역 조직화학법으로 치아이동시 동반되는 동통의 투사경로의 이해에 도움을 주고자하는 것이다.

생후 9 주령의 210gm내외의 Sprague-Dawley계 웅성 백서 21마리를 교정력을 가하지않고 마취만을 시행한 정상 대조군과 교정력 적용 시간 경과에 따라 1시간, 3시간, 6시간, 12시간, 1일, 3일군으로 나누어 각 해당 시간동안 상악 우측 제1 대구치와 상악 우측 측절치사이에 Ni-Ti coil spring를 결찰하여 30gm내외의 지속적인 교정력을 가한 후 희생시켰다.

희생시킨 백서의 뇌간을 적출하여 토끼의 항체를 이용하여 면역화학 염색을 시행하였다. 삼차신경 감각핵군내 부위에 따른 c-fos 면역 반응 세포를 측정하여 교정력 적용 시간 경과에 따른 변화를 관찰하였다.

- c-fos 면역 반응 세포의 배측에서의 분포는 자극측 중위핵과 미측핵의 이행부위에서 시작하여 제1경추 척수 후각에까지 이어졌는데 가장 많은 분포를 보인 곳은 미측핵의 문측 부위였다. 그리고 주로 I층 과 II층에서 관찰되었다.
- 복측에서의 c-fos면역 반응 세포의 분포는 자극측 중위핵의 미측 부위에서 시작하여 미측핵의 중간부위에 까지 이어졌다.
- 교정력 적용 3, 6시간군에서 c-fos 면역 반응 세포가 가장 많이 관찰 되었으며 12시간군에서 감소되기 시작하여 1일, 3일군에서는 현저히 감소 하였다

위로 미루어 볼때 지속적인 교정력에 의한 동통은 중위핵과 미측핵의 이행부위, 미측핵, 제 1경추 척수후각에서 매개되는 것으로 생각된다.

(주요단어 : c-fos발현, 삼차신경 감각핵군, 실험적 치아이동)

I. 서 론

c-fos는 c-myc와 함께 처음으로 발견된 immediate early gene으로서 체세포에서 성장인자 반응 유전자를 찾으려는 노력 중에 발견되었다.[16] c-fos의 발현은 일시적이어서 성장인자 자극후 수 분이내에 전사되어 발현되었으며 30분이내에 사라진다고 알려져 있다. 생체내에서 면역조직화학법으로 c-fos의 발현을 처음으로 보고한 것은 간질경련에 의한 대뇌 피질과 변연계에서의 연구였다.[26] 그 이후 대뇌에서의 여러 연구에 의하면 특정자극에 대하여 특징적으로 일정한 부위에 c-fos가 발현되었으며 이는 전기 생리학적 연구에 의하여 알려진 결과와 일치한다는 보고가 있었다.[3,32] 1987년 Hunt 등[19]이 백서뒷발에 유해 자극과 비유해 자극을 가한 후 요추 및 미추 척수후각에서 c-fos 면역 반응성을 관찰하였는데, 그 결과는 전기 생리학적 연구의 결과와 일치하여 유해 자극의 전달 경로를 밝히는 neuronal marker로서의 가능성

[1] 경북대학교 치과대학 교정학교실 대학원생
[2] 계명대학교 의과대학 치과학교실 조교수
[3] 경북대학교 치과대학 구강해부학교실 부교수
[4] 경북대학교 치과대학 교정학교실 교수

이 제안되었다. 1990년 Bullitt[6]에 의하여 유해 자극에 대한 신경세포 반응의 marker로서 c-fos like protein의 이용이 확인 발표된 이래 유해 자극의 전달 경로를 밝히는데 c-fos를 이용한 면역조직 화학법이 유용하게 이용되고 있다.

한편 오래전부터 구강을 포함하는 악안면 부위의 동통을 전달하는 일차 구심성 신경섬유는 미측핵(subnucleus caudalis)으로 투사되는 것으로 알려져 왔다.[4] Wakisaka 등[37]은 치아에 발치, 치수 노출, 얕은 와동 형성 등의 자극을 가한 후 삼차 신경 감각핵군내 c-fos발현을 부위 및 경과 시간에 따라 관찰하였는데 대부분의 c-fos 발현 세포가 자극 후 2-4시간 경과군에서 자극측 미측핵에 집중되어 나타났다고 보고하여 비슷한 결론을 도출하였다. 반면 Hathaway 등[18]은 측두 하악관절에 유해 자극만을 전달한다고 알려진 가는 신경섬유만을 특징적으로 자극하는 mustard oil을 주입한 후 c-fos발현 세포가 미측핵과 중위핵의 하방부위에 국한되어 발현되었다고 보고한 바 있고, Coimbra와 Coimbra[9]는 백서 구치에 유해 열자극 및 기계적 자극을 가한 후 많은 c-fos발현 세포가 미측핵, 중위핵(subnucleus interpolaris)과 미측핵의 이행 부위, 경추 척수 후각(C_1-C_2)에 발현되었다고 보고하고 있어 학자들간에 자극을 가한 후 c-fos가 발현되는 부위에 대하여 약간씩의 차이가 있다. 교정 치료를 받는 환자의 수는 계속적으로 증가되는 추세에 있으며 더욱더 빠르고 효율적인 치료를 하고자하는 노력이 지속적으로 이루어 지고 있다. 그러나 교정치료를 기피하게 되는 중요한 원인의 하나인 치아이동과 동반된 동통에 대한 연구가 미비한 상태이며 알려진 바가 많지않다. 치아에 교정력이 가하여 지면 통상 2-3시간 후에 가장 심한 동통을 느끼며 2-3일 정도 지속된다고 알려져 있으나[14] 그 발생기전에 대하여 기계적 자극에 의한 동통이라는 설[14]과 염증반응에 의한 동통이라는 설[34,39]이 공존하고 있는 등 명확하지 않다. 더우기 교정치료와 연관된 동통의 전달 경로에 대한 연구는 거의 없는 실정이다.

교정치료시의 동통은 지속적인 압박과 이로 인한 염증 반응에 의하여 생기는 것으로 알려져 있어 통상 동통의 연구에 많이 사용되는 화학물질의 주입에 의한 동통과는 상당한 차이가 있다. 즉 화학물질의 주입에 의한 동통은 매우 일시적이며 극심한 동통을 일으키며 지속시간이 짧은데 비하여[17] 교정력에 의한 동통은 극심하지 않으며 오래동안 지속되는 것으로 알려져 있다. 이런 치아이동에 의한 통각의 중추 신경계로의 전달 경로에 대한 연구로는 Kato 등[21]의 연구가 있으나 이들의 연구에 이용된 치아이동 방법은 치아 사이에 치간이개 고무를 삽입하는 방법으로서, 가하여지는 교정력의 크기가 초기에 매우 파괴적이어서 생리적인 치아이동을 일으키는 교정력과는 차이가 많으며, 또 치아가 일단 움직이면 곧 교정력이 소실되어 비교적 지속적인 힘이 가하여지는 교정장치에 의한 교정력과는 상당한 차이가 있다.

따라서 저자는 백서 상악 우측 제1대구치와 상악 우측 측절치 사이에 NiTi coil spring을 결찰하여 지속적인 교정력을 가한 후 삼차신경 감각핵군(trigeminal nucleus complex)내 c-fos의 발현을 부위 및 시간 경과에 따라 관찰하여 치아이동시의 동통의 투사경로 이해에 도움을 얻고자 하였다.

II. 재료 및 방법

실험동물 및 교정장치 장착

실험동물로는 생후 9주령의 210gm 내외의 Sprague-Dawley 웅성백서 21마리를 사용하였으며 각군에 3마리씩 배분하여 사용하였다. 정상대조군은 sodium pentobarbital(엔토발® 한림제약)로 마취만을 실시한 후 3시간후에 실험군은 교정장치 장착 후 1시간, 3시간, 6시간, 12시간, 1일, 3일 후에 각각 희생시켰다. 교정장치로는 Ni-Ti coil spring(Tomy Co., Japan)을 열처리하여 사용하였으며 장치의 장착은 sodium pentobarbital 0.07mg/100gm을 서서히 복강 내로 주입하여 마취한 후 상악 우측 제1대구치에 결찰선으로 결찰하고 백서에 있어서 초자양 변성과 광범위한 골흡수 침착등의 조직 반응을 일으킨다고 알려진[31] 30gm 내외의 교정력이 가하여지도록 당겨 상악 우측 절치에 홈을 형성한 후 결찰하여 해당 기간동안 유지하였다(Fig. 1).

면역조직 화학염색

각 실험동물은 치사량의 sodium pentobarbital을 복강 내로 주입하여 희생시킨 즉시 생리 식염수(0.85% Nacl) 및 4% paraformaldehyde(in 0.1M PB pH 7.4)로 심장을 통하여 관류 고정한 후 뇌간을 분리 채취하였다.

5시간동안 4% paraformaldehyde에 후고정한 후 24시간 동안 30% sucrose 용액에 1일간 침적시킨 후 냉

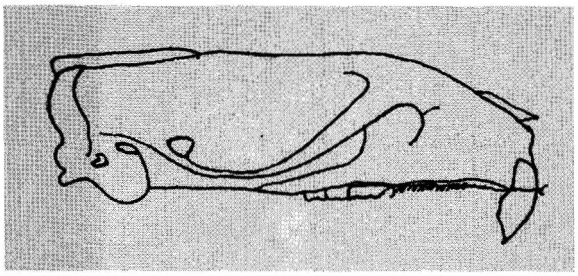

Fig. 1 The NiTi coil spring was ligated between upper righr molar and upper right incisor.

동 절편기로 횡단면으로 25-30㎛ 두께로 절단, 연속 절편을 채취하여 0.1M PB(phosphate buffer)가 담겨진 well에 넣어 세척하였다. 0.1M PB 및 0.05M PBS(phosphate buffered saline)로 세척하고 내인성 과산화 효소를 제거하기 위하여 0.5% H_2O_2로 30분간 반응시킨 후 0.05M PBS로 10분씩 3회 세척하였다. 비특이성 반응을 억제하기 위하여 4% normal rabbit serum(NRS)(Vector Co., U.S.A.)으로 2시간 동안 반응시킨 후 0.3% triton in 0.05M PBS에 4000배 희석한 일차항체(sheep polyclonal c-fos antiserum)(Genosys Co.)로 2시간 동안 실온에서 반응시킨 후 4℃에서 overnight하였다. 0.3% triton in 0.05M PBS로 10분씩 3회 세척하고 200배 희석한 rabbit anti sheep IgG(BA-6000®, Vector Co., U.S.A.)로 2시간 실온에서 반응시킨후 0.3% triton in 0.05M PBS로 10분씩 3회 세척하고 항원 항체 반응을 가시화하기 위하여 avidin-biotin-peroxidase complex(Vectastain®, ABC kit Vector lab., Inc., U.S.A)로 실온에서 2시간 반응시켰다. 그리고 0.3% triton in 0.05M PBS로 10분간 세척한 후 다시 0.05M PBS로 10분씩 2회 세척하고 발색반응을 위하여 0.05%의 3.3'-diaminobenzidine (DAB)과 0.01% H_2O_2가 포함된 0.05M PBS를 적용 반응 시킨후 0.05M PBS로 세척하여 반응을 정지 시켰다. 조직절편중 매 두장마다 한장은 cresyl violet으로 대조염색하였다. 면역반응의 특이성을 평가하기 위하여 모든 과정은 동일하게 하고 일차항체 대신 0.05M PBS를 반응시킨후 양성 반응이 나타나지 않음을 확인 하였다.

광학현미경적 관찰

광학 현미경을 통한 세포 수의 측정은 배율 40배하에서 부위를 확인한 후 100배하에서 실시 하였다.

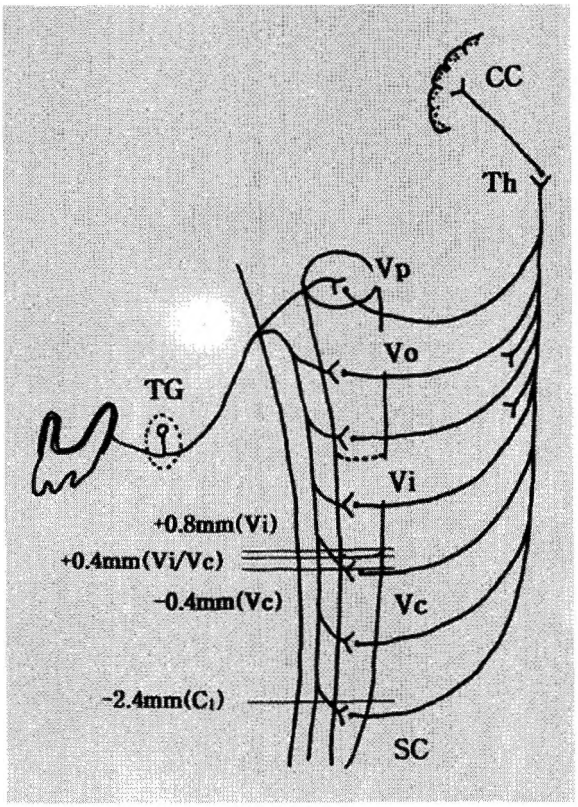

Fig. 2. The Schematic drawing of trigeminal nucleus complex: +0.8mm(vi), +0.8mm rostral from obex(most caudal part of subnucleus interpolaris), +0.4mm(vi/vc), +0.4mm rostral from obex(transition zone of subnucleus interpolaris and subnucleus caudalis), -0.4mm (Vc), -0.4mm caudal from obex(subnucleus caudalis), -2.4mm(C1), -2.4mm caudal from obex (upper cervical dorsal horn(C1 level)); CC, cerebral cortex; Th, thalamus; TG, trigeminal ganglion; Vp, principal sensory nucleus; Vo, subnucleus oralis; Vi, subnucleus interpolaris; Vc, subnucleus caudalis; SC, spinal cord.

면역 양성반응을 보이는 신경세포체의 핵은 짙은 고동색을 나타내었는데, 면역 양성반응을 보이는 세포는 염색 강도에 관계없이 측정하였다. 교정력 시간 경과와 삼차신경 감각핵군내 각 부위에 따라 세포체의 수를 측정하였는데 삼차신경 감각핵중에서 c-fos 발현 세포의 수를 중위핵에서는 배내측, 복외측으로 구별하여 측정하였고, 미측핵과 척수후각에서는 Ⅰ층과 Ⅱ층, Ⅲ층과 Ⅳ층, Ⅴ층으로 구분한 후 배측, 중앙, 복

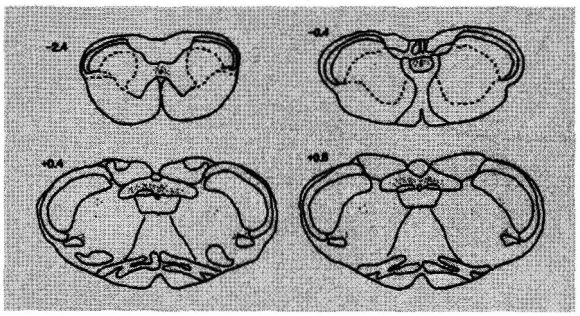

Fig. 3. Camera lucida drawings of c-fos immuno-reactive like cells in anesthetic rats without orthodontic force: +0.8: +0.8mm rostral from obex, most caudal part of subnucleus interpolaris: +0.4: +0.4mm rostral from obex, transition zone of subnucleus interpolaris and subnucleus caudalis: -0.4: -0.4mm caudal from obex, subnucleus caudalis: -2.4:-2.4mm caudal from obex, upper cervical dorsal horn(C_1 level).

측으로 구분하여 자극을 가한측과 반대측을 각각 측정 하였다. 삼차신경 감각핵군내 중위핵의 가장 미측 부위인 obex 상방 +0.8mm(Vi), 중위핵과 미측핵의 이행부위인 +0.4mm(Vi/Vc), 미측핵인 obex 하방 -0.4mm(Vc), 제1 경추 척수 후각인 -2.4mm부위의 절편을 선택하여 상하 각 3절편의 세포의 수를 평균한 후 camera lucida를 이용하여 도시하였다(Fig. 2.).

Ⅲ. 성 적

삼차신경 감각핵군중 주감각핵에는 작은 세포와 중간 크기의 세포가 치밀하게 분포되어 있어 매우 균일한 형태를 가지고 있었으며, 배측에는 때때로 큰 세포가 산발적으로 존재하였다. 문측핵에는 약간 길죽하고 삼각형의 형태를 가지고 있으며 많은 수의 긴 돌기를 가지고 있는 큰 세포가 복외측에 산발적으로 존재하였으며, 그 사이에 간헐적으로 작은 세포가 분포하였다. 감각핵군중 가장 균일한 구조를 가지고 있는 중위핵은 미측핵에 비하여 큰 크기의 세포가 분포되어 있었으며 층판을 가지고 있지 않았다. 그리고 deep bundle이 많이 존재하였다. 미측핵은 Ⅰ층에서 Ⅴ층까지 구분할 수 있었는데 Ⅰ층에는 2-3 층의 작은 세포와 중간 크기의 세포가 외측 표면에 평행하게 산개되어 분포되어 있었다. Ⅱ층에는 매우 치밀하게 작은 세포들이 분포하였고, 외층과 내층으로 구분할

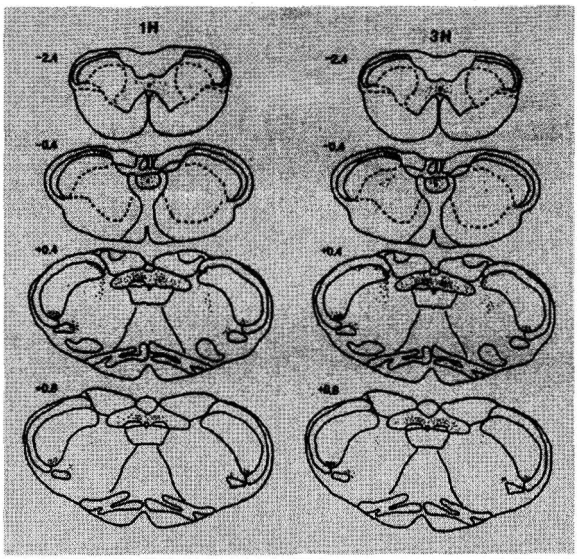

Fig. 4a. Camera lucida drawings of c-fos immuno-reactive like cells after tooth movement for 1 hour and 3 hours: +0.8: +0.8mm rostral from obex, most caudal part of subnucleus interpolaris: +0.4: +0.4mm rostral from obex, transition zone of subnucleus interpolaris and subnucleus caudalis: -0.4: -0.4mm caudal from obex, subnucleus caudalis: -2.4:-2.4mm caudal from obex, upper cervical dorsal horn(C_1 level). The left side of each section was ipsilateral to orthodontic force

수 있었는데 외층의 세포는 내층에 비하여 크기는 약간 작았으나 더욱 치밀하게 분포되어 있었다. Ⅲ층과 Ⅳ층에는 큰세포가 흩어져 나타났으며 Ⅱ층에 비하여 deep bundle이 크게 증가되어 있었다. Ⅴ층에는 deep bundle과 solitary tract이 많이 존재하였으며 Ⅲ층과 Ⅳ층에 비하여 큰세포가 많이 존재하였으나 Ⅲ층, Ⅳ층보다 세포의 수는 적었다.

c-fos 면역 반응을 보이는 세포의 핵은 짙은 갈색에서 옅은 갈색에 이르기까지 다양하였으며 중위핵의 미측에서 시작하여 미측핵의 중간 부위에 까지 발현을 보인 복측의 c-fos 면역 반응 세포의 핵은 아주 작고 타원형의 짙은 갈색을 보였다. 그러나 미측핵의 Ⅰ층과 Ⅱ층에 주로 발현되는 세포의 핵은 크기가 이보다 크고 비교적 둥근 형태를 띄었다.

삼차신경 감각핵군내 중위핵의 가장 미측 부위인 obex 상방 +0.8mm(Vi), 중위핵과 미측핵의 이행부위

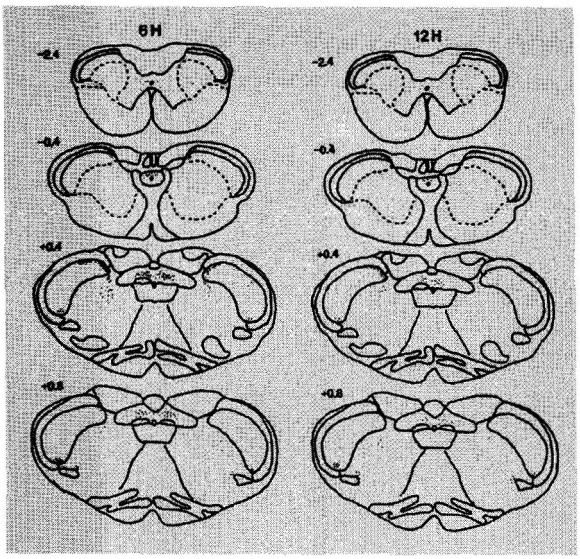

Fig. 4b. Camera lucida drawings of c-fos immunoreactive like cells after tooth movement for 6 hours and 12 hours: +0.8: +0.8mm rostral from obex, most caudal part of subnucleus interpolaris: +0.4: +0.4mm rostral from obex, transition zone of subnucleus interpolaris and subnucleus caudalis: -0.4: -0.4mm caudal from obex, subnucleus caudalis: -2.4:-2.4mm caudal from obex, upper cervical dorsal horn(C_1 level),The left side of each section was ipsilateral to orthodontic force.

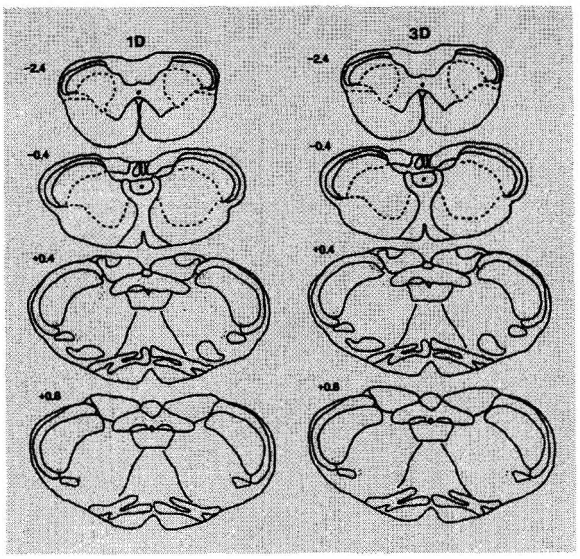

Fig. 4c. Camera lucida drawings of c-fos immunoreactive like cells after tooth movement for 1 day and 3 days: +0.8: +0.8mm rostral from obex, most caudal part of subnucleus interpolaris: +0.4: +0.4mm rostral from obex, transition zone of subnucleus interpolaris and subnucleus caudalis: -0.4: -0.4mm caudal from obex, subnucleus caudalis: -2.4:-2.4mm caudal from obex, upper cervical dorsal horn(C_1 level),The left side of each section was ipsilateral to orthodontic force.

인 +0.4mm(Vi/Vc), 미측핵인 obex 하방 -0.4mm (Vc), 제1 경추 척수 후각인 -2.4mm부위의 상하 각 3 절편의 세포의 수를 평균하여 Fig. 3.-4. 에 도시하였다.

정상 대조군

c-fos 면역 반응 세포가 중위핵과 미측핵의 이행부위에서 시작하여 하방으로 미측핵의 문측에 이르기까지 존재하였는데 그 부위는 고립로핵, 중간 망상체, 외측 망상체등이었다.

가장 많은 분포를 보인곳은 중위핵과 미측핵의 이행 부위의 중앙 부위였다(Fig. 3.).

교정력 적용군

삼차신경 감각핵군내 부위에 따른 분포

문미측 방향으로의 분포를 살펴보면 삼차신경 주감각핵, 문측핵, 중위핵의 문측, 중간부위에는 관찰되지 않았고, 중위핵의 가장 미측부위의 복측에서부터 c-fos 발현 세포가 관찰되기 시작하였고, 중위핵과 미측핵의 이행부위에서는 배측과 복측에 모두 관찰되었다(Fig. 4a, 4c). 미측핵에서의 분포는 문측, 중간부위에서는 배측, 복측에 모두 관찰되었으나 미측에서는 배측에서만 관찰 되었다(Fig. 5c). 그리고 경추 척수 후각에서는 배측에만 관찰 되었다(Fig. 5d). 배측에서의 문미측 방향으로의 분포중 가장 많은 분포를 보인곳은 미측핵의 문측 부위였다. 미측핵과 경추 척수후각에서 이들은 주로 Ⅰ층과 Ⅱ층에 관찰되었고 간혹 Ⅲ층과 Ⅳ층에도 산발적으로 관찰되었다(Fig. 5c, 7, 8). 그리고 대조측에서도 이환측과 비슷한 부위에 c-fos 면역 반응 세포가 관찰되었으나 그 수가 이환측에 비하여 적게 관찰되었다(Fig. 4a, 4b, 4c). 그러나 복측에서의 분포는 배측에 비하여 이환, 대조측의 차이가 현저하지는 않았다(Fig. 4a, 4b, 4c).

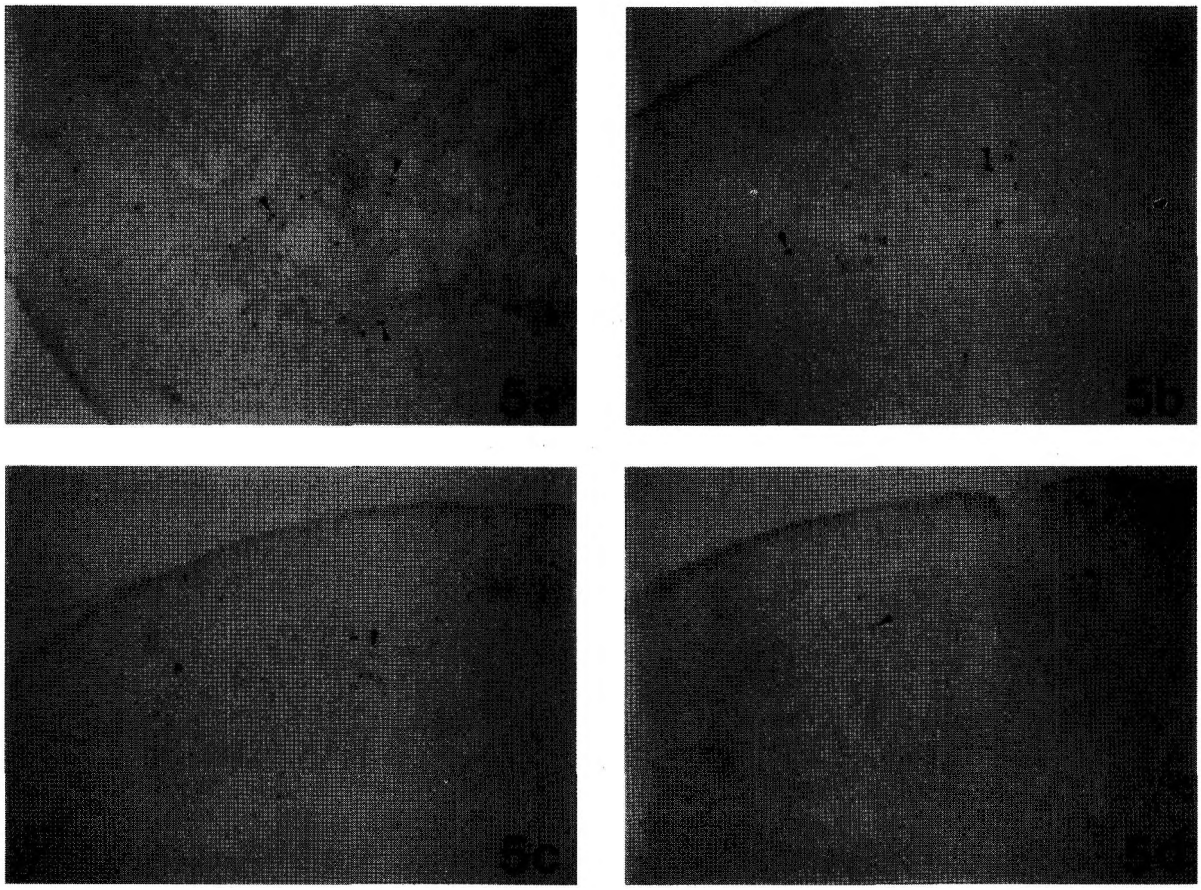

Fig. 5. Photomicrograph of c-fos immunoreactive like cells after application of orthodontic force for 1 hour: the ipsilateral ventral part(5a) and dorsal part(5b) on the transition zone of subnucleus interpolaris and subnucleus caudalis(Vi/Vc): the ipsilateral dorsal part(5c) on the subnucleus caudalis(Vc): the ipsilateral dorsal part(5d) on the spinal dorsal horn(C1 level)(×125).

그외 부의의 c-fos 발현은 고립로핵, 외측 망상체, 중간 망상체 등이었는데 이들은 이환, 대조측의 차이가 없었으며 주로 중위핵과 미측핵의 이행 부위에서 미측핵의 문측 부위에 존재하였다.(Fig. 3, 4a)

교정력 적용 시간에 따른 분포 변화

c-fos 면역 반응 세포는 교정력 적용 1시간군에서 발현되기 시작하여 교정력 적용 3시간 군과 6시간군에서 가장 많이 관찰 되었다(Fig. 4a, 4b, 5a-d, 6, 7). 이후 12시간군에서 감소되기 시작하여(Fig. 4b, 8) 1일, 3일군에서는 현저한 감소를 보였다(Fig. 4c, 9). 감소의 정도가 가장 현저한 부위는 미측핵의 미측 부위와 경추 척수 후각이었다.

고립로핵, 외측 망상체, 중간 망상체에서의 분포변화를 살펴보면 3시간군에서 c-fos 면역 반응 세포가 가장 많이 관찰 되었고(Fig. 4a) 12시간에서부터 감소되기 시작하여(Fig. 4b) 1일, 3일군에서는 거의 관찰되지 않았다(Fig. 4c).

Ⅳ. 고 찰

c-fos는 proto-oncogene으로서 immediate early gene의 하나로 알려져 있다. 외부자극에 대하여 이차 신경세포내에서 만들어져 유전자의 전사를 조절하는 조절성 단백질을 만들어 신경세포의 장기적 변화를 일으키는데 관여한다고 알려져 있다.[28] Hunt 등[19]에 의하여 유해 자극에 의하여 이차 신경세포내에 발현되는 neuronal marker로서의 사용가능성이 제안되고 Bullitt 등[6]에 의하여 유해 자극에 대한 이차신경세포의 반응의 marker로서 c-fos를 이용한 면역화학 조

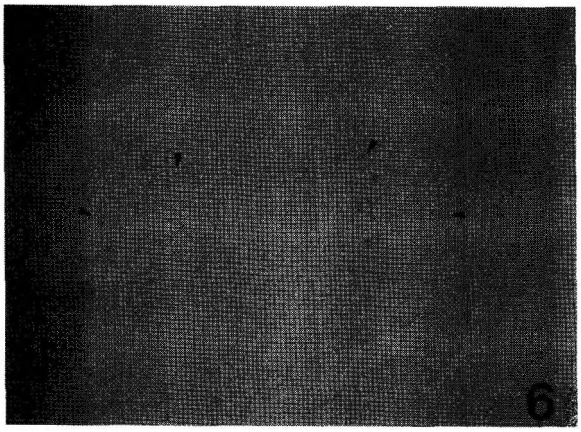

Fig. 6. Photomicrograph of c-fos immunoreactive like cells in the ipsilateral dorsal part on the transition zone of subnucleus interpolaris and subnucleus caudalis(Vi/Vc) after application of orthodontic force for 3 hours. The large number of c-fos Li nuclei were observed as compared with 1 hour group(×125).

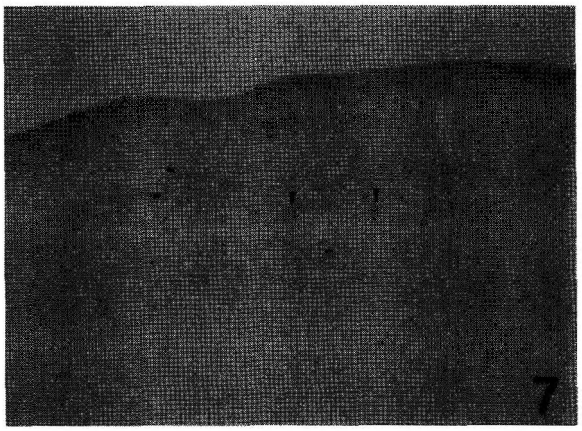

Fig. 7. Photomicrograph of c-fos immunoreactive like cells after application of orthodontic force for 6 hours: the ipsilateral dorsal part on the subnucleus caudalis(Vc). Outstanding c-fos Li nuclei were observed(× 125).

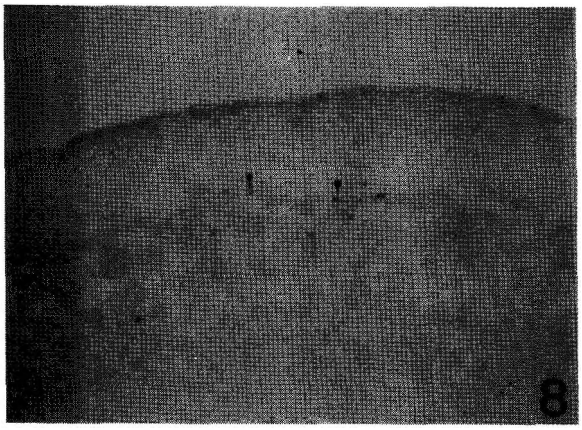

Fig. 8. Photomicrograph of c-fos immunoreactive like cells after application of orthodontic force for 12 hours: the ipsilateral dorsal part on the subnucleus caudalis. The number of c-fos Li nuclei were decreased (×125).

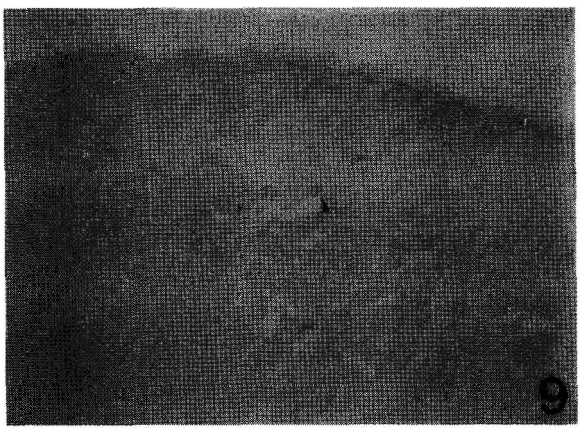

Fig. 9. Photomicrograph of c-fos immunoreactive like cells after application of orthodontic force for 3 days: the ipsilateral dorsal part on the subnucleus caudalis(Vc)(× 1AU).

직염색이 발표된 이래 이를 이용한 유해자극 전달 신경섬유의 중추 신경계로의 투사경로를 밝히려는 연구가 활발히 진행 중이다. 이러한 연구는 주로 척수 후각에서의 c-fos 발현을 분석하는데 집중되어 있고[1,7,8, 19,20,22,38] 구강 및 악안면에서의 연구는 많지가 않다.

구강 및 악안면 영역에서의 연구로는 뇌 혈관의 자극에 의한 편두통의 전달 경로에 대한 연구[27,29]와 편두통 치료제의 효과를 확인하려는 연구[10,30]가 이루어지고 있는데 Moskowitz[27]는 경막 및 연막에 자극을

가하면 삼차신경 감각핵군내의 미측핵에 c-fos가 발현 된다고 하였으나 Nozaki 등[30]은 미측핵뿐만아니라 중위핵에도 c-fos가 발현되었다고하여 서로 상이한 연구 결과를 발표한 바 있다.

안면부위의 자극에 의한 c-fos의 발현을 관찰한 연구로는 Lu와 Bereiter[23], Mineta 등[25], Ebersberger 등[12] 은 c-fos 면역 반응 세포가 주로 미측핵에서만 관찰되었다고 하였다.

반면 Anton 등[2]은 미측핵의 Ⅰ층, Ⅱ층과 중위핵, 연수 외측 망상체에 c-fos면역 반응 세포가 발견되어 이들 부위가 유해자극의 전달에 관여할 것이라 보고하였으며 Strassman과 Vos[33]는 중위핵과 미측핵의 이행부위의 배측과 복측에 c-fos가 발현되었다고 하였다. Hathaway 등[18]은 c-fos 면역 반응 세포는 미측핵과 중위핵의 미측 부위에 국한되었다고 보고하였으며, Sugimoto 등[35]은 경추 척수후각에 c-fos 면역 반응 세포가 가장 집중되어 나타났으며 중위핵과 미측핵의 이행부위, 미측핵에서 관찰되었다고 보고하여 미측핵외 다른 부위 즉 중위핵과 미측핵의 이행부위, 경추 척수후각등의 부위에도 c-fos가 발현되었다고 하는 등 학자간에 c-fos 발현 부위에 대하여 약간의 차이가 있는 실정이다.

치아부위의 자극에 의한 c-fos의 발현을 관찰한 연구로서 Kato 등[21]은 백서 상악 구치에 치간이개 고무를 삽입하여 치아이동을 시킨 후 c-fos 면역 반응 세포가 주로 이환측 미측핵에 관찰되었고 보고하였고 Wakisaka 등[37]도 백서 치아에 발치, 치수노출, 얕은 와동형성 등의 자극을 가한 후 이환측 미측핵에 c-fos 면역 반응 세포가 주로 관찰되었다고 보고한 바 있다. 반면 Coimbra와 Coimbra[9]는 백서의 구치에 열자극 및 기계적 자극을 가한 2시간 후 이환측 미측핵, 중위핵과 미측핵의 이행부위와 경추 척수후각 (C_1-C_2)에 많은 c-fos 면역 반응 세포가 관찰되었다고 보고하고 있어 치아의 자극에 의하여 삼차신경 감각핵군내 c-fos의 발현부위에 대하여서도 학자간에 약간의 차이가 있다. 이와 같이 치아의 자극에 의한 동통의 투사경로에 대한 연구의 결과에 일치된 견해가 없으며, 특히 치아 이동에 의한 동통의 투사 경로에 대한 연구는 초보의 단계에 있다 할 수 있다. 따라서 치아이동시의 동통의 투사 경로를 밝히는 것은 향후 동통 없이 교정 치료하는 방법의 개발에 기여할 수 있을 것이라 생각되어 본 연구를 시행하였다.

본 연구에서는 자극측 미측핵의 Ⅰ층과 Ⅱ층에 주로 c-fos 면역 반응 세포가 관찰되어 여러 선학들의 연구결과와 유사 하였으나, Kato 등[21]과 Wakisaka 등[37]의 연구 결과와는 달리 중위핵의 가장 미측 부위, 중위핵과 미측핵의 이행부위, 제1경추의 경추 척수후각에 c-fos 면역 반응 세포가 관찰되었다. 이는 백서 구치에 열자극 및 기계적 자극을 가한 Coimbra와 Coimbra[9]의 연구결과와 일치하는 소견이다. 이와 같은 약간 씩의 차이는 자극 부위가 서로 다르며 자극의 종류가 서로 달라 일어난 것으로 생각된다.

유해자극의 투사경로를 연구하기위한 방법의 하나로서 c-fos를 이용한 면역조직 화학염색법의 문제점에 대하여 Strassman과 Vos[33]는 첫째 신경세포내에 발현된 c-fos를 통해 생리적 의미를 유추해 낼 수 없다는 것이라 하였다. 비록 생리적으로 자극이 되었다 할 지라도 역치하 탈분극의 경우 c-fos 발현이 일어나지 않으며 또 c-fos 발현이 되었다고 하여도 어느 정도 강도의 발현을 보일 것인지, 어느정도 지속되는지에 차이가 존재한다는 것이다. 그들은 둘째로 특정 세포군에서 c-fos 면역 반응이 없다는 것으로 어떤의미를 추론해 낼 수 있을 지 명확하지 않다는 것을 들고 있다. 세포의 종류에 따라서 c-fos 발현을 보이는데 현저한 차이가 있다는 것이 밝혀져 있다.[5,19] 이들에 의하면 유해자극 이외의 자극을 전달하는 신경섬유의 자극은 c-fos 발현에 효과적이지 않으나 유해자극을 전달하는 신경섬유의 자극후에는 매우 많은 c-fos발현이 관찰되어 c-fos의 발현은 유해 자극에 대하여 어느 정도 특징적으로 나타난다고 보고한 바 있다. 또 Bullitt 등[6]도 c-fos를 이용한 연구의 다섯가지 제한점을 지적하였는데 첫째로 c-fos가 유해자극 전달 신경세포에만 완전히 배타적으로 나타나는 것은 아니라는 것이다. 모든 활동전위를 일으킨 신경세포에서 관찰될 수 있으나 계속적인 자극에 의하여 특정세포가 다른 신경세포에 비하여 더 잘 활동전위를 일으킬 수 있는데 외부자극에 대하여 높은 수준의 c-fos 발현을 보일 수 있는 세포가 유해자극 반응 세포(nocireponsive cell)라 하였다. 둘째 c-fos의 발현을 보인 세포의 기능 상태를 알아 낼 수 없다고 하였고, 그외 연구자의 실험동물을 다루는 방법, 마취의 심도, 면역화학 조직염색법에 따라서도 차이가 있을 수 있다고 하였다. 따라서 저자는 위에서 언급된 문제점을 최소화 하기위하여 모든 실험을 오전에 실시하였고 마취심도를 균등하게 유지될 수 있도록 노력하였다. 또한 실험동물은 매우 조심스럽게 다루어 실험방법에 의한 오류를 줄이고자 노력하였고 면역화학 조직염색시에도 모든 절편에 같은 조건이 유지되도

록 하였다.

위에서 언급된 제한점에도 불구하고 c-fos를 이용한 면역화학 조직염색법은 유해 자극 전달 신경섬유의 중추신경계로의 투사경로를 밝히는 연구에 많이 사용되고 있는데 그 이유는 c-fos가 특징적으로 유해자극에 의하여 잘 발현되고 약한 기계적 자극에 의해서는 잘 발현되지 않는다는 점[6]과 현미 전극(microelectode)을 이용한 연구에서는 신경섬유 선택시의 많은 오류가 남아 있다는 것이다. 따라서 비록 제한점이 있기는 하나 c-fos를 이용한 면역조직 화학염색법은 기능적으로 알려져 있는 신경세포들의 전체적인 분포의 확인 즉 동통의 투사경로를 밝히는 연구에 매우 유용하게 사용될 수 있다고 보고되고 있다.[33]

한편 Dubner와 Bennett[11]은 무수 신경 섬유만이 존재한다고 알려진 치수에 HRP를 주입한 실험에서 미측핵뿐만아니라 삼차신경 주감각핵, 문측핵, 중위핵에도 HRP가 존재하는 것으로 보아 위의 모든 부위가 통각의 중계에 관여하는 것 같다고 하였다. Sugimoto 등[36]은 백서 구치에 HRP를 투여한 후 중추신경계로의 투사경로를 연구 하였는데 이들 신경섬유는 삼차신경 주감각핵, 문측핵, 중위핵, 미측핵, 경추 척수후각으로 투사되는 것이 관찰되었다고 하였고 안면의 피부의 자극은 미측핵에서 중계되지만 구강내 유해자극의 경우 더욱더 문측의 감각핵군에 의하여 중계되는 것같다고 하였다. Marfurt와 Turner[24]는 백서 치수에 HRP를 투여한 후 중추신경계로의 투사경로를 연구하였는데 치수의 신경섬유는 삼차신경 감각핵군내의 모든 부위로 투사되는 것을 관찰하였다. 가장 많은 분포를 보인 곳은 삼차신경 주감각핵의 미측 1/2과 문측핵의 문측 1/3이었다. 일부의 신경섬유만이 미측핵으로 투사되었고 일부는 제 1, 2 경추 척수후각 의 I 층으로 투사되었다고 보고하였다. 그러나 그는 이와같이 동통의 전달에 주로 기여한다고 알려진 치수내의 신경섬유가 삼차신경 감각핵군내 모든 부위로 투사되는 것이 어떤 의미인지 명확치 않다고 하였다. 그러나 이들과는 달리 본 연구에서는 모든 c-fos 면역 반응 세포가 중위핵과 미측핵의 이행부위, 미측핵, 제 1경추 척수후각으로 투사되는 것으로 나타났다. 이것은 아마도 치수내에는 통각을 전달하는 신경섬유외 다른 감각을 전달하는 신경 섬유가 존재한다고 주장한 Fried 등[13]의 연구 결과로 미루어 볼 때 치수내의 다른 감각을 전달하는 신경섬유가 중위핵과 미측핵의 이행부위, 미측핵, 제 1경추 척수후각이외의 다른 부위, 즉 문측의 삼차신경 감각핵군로 투사된 것으로 생각된다.

실험군에서 고립로핵, 외측 망상체, 중간 망상체 등에는 양측성으로 c-fos 발현 세포가 관찰 되었는데 이는 Strassman과 Vos[33], Sugimoto 등[35]의 연구 결과와도 일치하였으며, 또 이것은 마취만을 시행한 정상대조군에서 관찰된 부위와 일치하는 것으로 마취에 의한 것으로 생각된다.

한편 Greenberg 등[15]은 세포 배양 실험에서 세포에 자극을 가하면 수 분이내에 즉각적으로 proto-oncogenes의 전사가 일어나며 2시간이내에 정상 수준으로 복귀한다고 하였고 Hunt 등[19]의 연구에 따르면 백서의 1 차 구심성 신경에 자극을 가하면 2시간이내에 c-fos발현이 최고로 증가하며 16시간 후에는 감소한다고 하였다. 이와 같이 c-fos는 자극에 대하여 매우 빠른 시기에 반응하여 곧 소실되는 것으로 알려져 있다. 치아사이에 치간이개 고무를 삽입하여 치아이동을 시켰던 Kato 등[21]의 연구에서는 c-fos 면역 반응 세포가 2-4시간에 최고가 되었으며 12시간 이후 감소하기 시작하여 24시간 이후에는 c-fos 면역 반응 세포가 관찰되지 않았다고 보고하여 위 학자들과 일치하는 결과를 보였다. 그러나 본 연구에서는 c-fos 발현이 최고로 증가하는 시점이 Kato 등[21]의 연구보다 늦고 또 3일군에서도 감소는 하였지만 여전히 c-fos 면역 반응 세포가 관찰되었다. 이같은 차이는 아마도 지속적인 자극을 가할 경우 c-fos 발현의 강도가 증가하며 더 오랜기간 지속된다는 Hunt 등[19], Bullitt 등[7]의 연구 결과로 미루어 볼 때 본 연구에서는 지속적인 교정력을 가하여 말초의 신경말단에 지속적인 자극이 중추 신경계로 전달된 결과가 아닌가 생각된다.

본 연구에서 자극을 가한 반대측에도 자극측보다는 적지만 상당한 수준의 c-fos 면역 반응 세포가 관찰되었다. 이것은 유해 열자극을 가한 2시간 후에는 이환측 경추 척수 후각의 천층에 많은 c-fos 면역 반응 세포가 관찰되고 8시간 후에는 양측성으로 심층에 관찰되어 이를 "second wave"로 명명한 Williams 등[38]의 연구 결과와 유사한 기전에 의하여 생긴 것으로 생각해 볼 수 있으나 반대측의 c-fos 발현이 초기부터 나타난 것으로 보아 이로 인한 것으로는 생각되지 않는다. Sugimoto 등[35]은 구강내에 자극을 가할 경우 비록 반대측이 적기는 하지만 양측성으로 c-fos 면역 반응 세포가 관찰되었다고 본 연구와 유사한 결과를 보고한 바 있다. 그는 이환측의 c-fos 면역 반응 세포는 구강내 자극에 의한 단일 연접 입력(monosynaptic input)에 의하여 생기며 반대측은 아마도 다연접 활성

(polysynaptic activation)에 의한 것이라 주장하였다.

치아에 교정력이 가하여 지면 치주인대내 세포외 체액은 압박에 의하여 밀려나게되며 치주인대내 콜라겐 섬유와 세포들은 변형을 일으키게 된다. 이 때 치주인대내에 존재하는 신경말단이 자극 받게되는데 힘의 크기에 따라 서로 다른 종류의 수용기가 자극되어 촉각, 압력, 또는 동통을 중추 신경계로 전달하게 된다. 그리고 이때 신경말단에 저장되어 있던 neuropeptide가 말초조직으로 분비되어 진다. 말초조직에 분비된 neuropeptide는 직접 혈관에 작용하거나 mast cell을 자극하여 histamine을 분비하도록하여 혈관 확장, 혈류증가, 혈관 투과성 증가를 일으켜 즉각적인 염증반응이 일으킨다. 이 때 생겨난 bradykinin, histamine, serotonin, prostaglandin, leukotriene 등은 신경말단의 화학적 수용기를 자극하여 동통을 유발시키게된다. 이런 자극은 Aδ 형 신경섬유나 C 형 신경섬유를 통하여 중추신경계로 자극을 전달하게 된다. 이러한 동통을 전달하는 신경섬유는 미측핵을 포함한 중위핵과 미측핵의 이행부위, 경추 척수후각으로 투사되어 이차 신경세포에 c-fos를 발현시키는 것으로 생각된다.

그러나 Kato 등[21]의 연구와 본연구에서 차이가 있는 것처럼 자극의 강도 지속시간에 따라 차이가 있는 것으로 생각되어 명확한 결론을 위해서는 향후 지속적인 강한 힘, 지속적인 약한 힘, 간헐적인 강한 힘, 간헐적인 약한힘에 따른 c-fos 발현의 변화를 관찰해 보는 것이 필요할 것으로 생각된다.

V. 요 약

이 연구의 목적은 말초조직에 유해 자극을 가하였을 때 중추 신경계내 이차 신경 세포체내에 발현되어 neuronal marker로 사용되고 있는 c-fos를 사용한 면역 조직화학법으로 치아이동시 동반되는 동통의 투사경로의 이해에 도움을 주고자하는 것이다.

생후 9 주령의 210gm내외의 Sprague-Dawley계 웅성 백서 21마리를 교정력을 가하지않고 마취만을 시행한 정상 대조군과 교정력 적용 시간 경과에 따라 1시간, 3시간, 6시간, 12시간, 1일, 3일군으로 나누어 각 해당 시간동안 상악 우측 제1 대구치와 상악 우측 측절치사이에 Ni-Ti coil spring를 결찰하여 30gm내외의 지속적인 교정력을 가한 후 희생시켰다.

희생시킨 백서의 뇌간을 적출하여 토끼의 항체를 이용하여 면역화학 염색을 시행하였다. 삼차신경 감각핵군내 부위에 따른 c-fos 면역 반응 세포를 측정하여 교정력 적용 시간 경과에 따른 변화를 관찰하였다.

- c-fos 면역 반응 세포의 배측에서의 분포는 자극측 중위핵과 미측핵의 이행부위에서 시작하여 제1경추 척수 후각에 까지 이어졌는데 가장 많은 분포를 보인 곳은 미측핵의 문측 부위였다. 그리고 주로 I 층 과 II층에서 관찰되었다.
- 복측에서의 c-fos면역 반응 세포의 분포는 자극측 중위핵의 미측 부위에서 시작하여 미측핵의 중간 부위에 까지 이어졌다.
- 교정력 적용 3, 6시간군에서 c-fos 면역 반응 세포가 가장 많이 관찰 되었으며 12시간군에서 감소되기 시작하여 1일, 3일군에서는 현저히 감소 하였다

위로 미루어 볼때 지속적인 교정력에 의한 동통은 중위핵과 미측핵의 이행부위, 미측핵, 제 1경추 척수후각에서 매개되는 것으로 생각된다.

참고문헌

1. Abbadie C, Besson JM c-fos expression in the rat lumbar spinal cord during the development of adjuvant-induced arthritis. Neuroscience 1992: 48: 985-993.
2. Anton F, Herdegen T, Peppel P, Leah JD c-Fos like immunoreactivity in rat brainstem neurons following noxious chemical stimulation of the nasal mucosa. Neuroscience 1991: 41: 629-641.
3. Aronin N, Sagar SM, Sharp FR, Schwarz WJ: Light regulate expression of a fos-related protein in rat suprachiasmatic nuclei. Pro Natl Acad Sci USA 1990: 87: 5959-5962.
4. Brodal A Neurologic anatomy in relation to clinical medicine. Oxford University Press New York 1981.
5. Bullitt E Induction of c fos-like protein within the lumbar spinal cord and thalamus of the rat following peripheral stimulation. Brain Res 1989: 493: 391-397.
6. Bullitt E Expression of c-fos like protein as a marker for neuronal activity following noxious stimulation in the rat. J Comp Neurol 1990: 296: 517-530.
7. Bullitt E, Lee CL, Light AR, Willcockson H The effect of stimulus duration on noxious-stimulus induced c-fos expression in the rodent spinal cord. Brain Res 1992: 580: 172-179.
8. Chi SI, Levine JD, Basbaum I Peripheral and central contributions to the persistent expression of the spinal cord fos-like immunoreactivity produced by sciatic nerve

transectioon in the rat. Brain Res 1993: 617: 225-237.
9. Coimbra F, Coimbra A Dental noxious input reaches the subnucleus caudalis of the trigeminal complex in the rat, as shown by c-fos expression upon thermal or mechanical stimulation. Neuroscience Lett 1994: 173: 201-204.
10. Cutrer FM, Schoenfeld D, Limmroth V, Panahian N, Moskowitz MA Supressio by the sumatriptan analogue, CP-122,228 of c-fos immunoreactivity in trigeminal nucleus caudalis induced by intracisternal capsaicin. Br J Pharmacol 1995: 114: 987-992.
11. Dubner R, Bennett GJ Spinal and trigeminal mechanisms of nociception. Ann. Rev. Neuroscience 1983: 6: 381-418.
12. Ebersberger A, Anton F, Tolle TR, Zieglgansberger W Morphine, 5-HT_2, and 5-HT_3 receptor antagonists reduce c-fos expression in the trigeminal nuclear complex following noxious chemical stimulation of the rat nasal mucosa. Brain Res 1995: 676: 336-342.
13. Fried K, Arvidsson J, Robertson B, Brodin E, Theodorsson E Combined retrograde tracing and enzyme/immunohistochemistry of trigeminal ganglion cell bodies innervating tooth pulps in the rat. Neurosciene 1989: 33(1): 101-109.
14. Furstman L, Bernick S Clinical considerations of the periodontium. Am J Orthod 1972: 61(2): 138-155.
15. Greenberg ME, Greene LA, Ziff EB Nerve growth factor and epidermal growth factor induce rapid transient changes in proto-oncogene transcription in PC12 cells. J Biol Chem 1985: 260: 14101-14110.
16. Greenberg ME, Ziff EB Stimulation of $3T_3$ cells induces transcription of the c-fos proto-oncogene. Nature 1984: 311: 433-438.
17. Haas DA, Nakanishi O, MacMillan RE, Jordan RC, Hu JW Development of an orofacial model of acute inflammation in the rat. Archs Oral Biol 1992: 37(5): 417-422.
18. Hathaway CB, Hu JW, Bereiter DA Distribution of Fos-like immunoreactivivity in the caudal brainstem of the rat following noxious chemical stimulation of the temporomanibular joint.. J Comp Neurol 1995: 356: 444-456.
19. Hunt SP, Pini A, Evan G Induction of c-fos like protein in spinal cord neurons following sensory stimulation. Nature 1987: 328: 632-634.
20. Iwata K, Kanda K, Tsuboi Y, Kitajima K, Sumino R Fos induction in the medullary dorsal hoorn and C1 segement of the spinal cord by acute inflammation in aged rats. Brain Res 1995: 678: 1127-1139.
21. Kato J, Wakasaki S, Tabata MJ, Sasaki Y, Kurisi K Induction of Fos protein in the rat trigeminal nucleus complex during an experimental tooth movement. Archs Oral Biol 1994: 39(8): 723-726.
22. Leah JD, Sandkuhler J, Herdegen T, Murashov A, Zimmermann M Potentiated expression of fos protein in the rat spinal cord following bilateral noxious cutaneous stimulation. Neuroscience 1992: 48: 525-532.
23. Lu J, Bereiter A Acute injection of adrenal steroids reduces cornea-evoked expression of c-fos within the spinal trigeminal nucleus of adrenalectomized rats. Neuroscience 1995: 66(4): 933-941.
24. Marfurt CF, Turner DF The central projections of tooth pulp afferent neurons in rat as determined by the transganglionic transport of horseradish peroxidase. J Comp Neurol 1984: 223: 535-547.
25. Mineta Y, Eisenberg E, Strassman AM Distribution of Fos-like immunoreactivity in the caudal medullary reticular formation following noxious facial stimulation in the rat. Exp Brain Res 1995: 107: 34-38.
26. Morgan JI, Cohen DR, Hempstead JL, Curran I Mapping patterns of c-fos expression in the central nervous system after seizure. Science 1987: 237: 192-197.
27. Moskowitz MA Neurogenic inflammation in the pathophysiology and treatment of migrane. Neurology 1993: 43(suppl. 3): s16-s20.
28. Noguchi K, Dubner R, Ruda MA Preproenkephalin mRNA in spinal dorsal horn neurons is induced by peripheral inflammation and is colocalized with fos and fos-related proteins. Neuroscience 1992: 46(3): 561-570.
29. Nozaki K, Boccalini P, Moskowitz MA Expression of c-fos like immunoreactivity in brainstem after meningeal irritation by blood in the subarchnoid space. Neuroscience 1992: 49: 669-680.
30. Nozaki K, Moskowitz MA, Boccalini P Cp-93,129, sumatriptan, dihydroergotamine block c-fos expression within rat trigeminal nucleus caudalis caused by chemical stimulation of the meninges. Br J Phamarcol 1992: 106: 409-415.
31. Reitan K, Kvam E Comparative Behavior of human and animal tissue during experimental tooth movement. Angle Orthod 1971: 41(1): 1-14.
32. Sagar SM, Sharp FR Light induces a fos-like nuclear antigen in retinal neurons. Molec. Brain Res 1990: 7: 17-21.
33. Strassman AM, Vos BP Somatotopic and laminar organization of Fos-like immunoreactivity in the medullary and upper cervical dorsal horn induced by noxious facial stimulation in the rat. J Comp Neurol 1993: 331: 495-516.
34. Stratton SA Role of endorphins in pain modulation. J Orthop Sports Phys Ther 1982: 3: 200-205.
35. Sugimoto T, Hara T, Shira H, Abe T, Ichikawa H, Sato

T c-Fos induction in the subnucleus caudalis following noxious mechanical stimulation of the oral mucousmem brane. Exp Neurol 1994: 129: 251-256.
36. Sugimoto T, Takemura M Tooth pulp primary neurons: cell size analysis, central connection, and carbonic anhyd rase activity. Brain Res Bull 1993: 30: 221-226.
37. Wakisaka S, Sasaki Y, Ichikawa H, Matsuo S Increase in c-Fos-like immunoreactivity in the trigeminal nucleus omplex after dental treatment. Proc Finn Dent Soc 1992: 88(suppl 1): 551-555.
38. Williams S, Evan GI, Hunt SP Changing patterns of c-fo s induction in spinal neurons following thermal cutaneou s stimulation in the rat. Neuroscience 1990: 36(1): 73-81.
39. Yamasaki K, Shibata Y, Shibasaki Y, Fukuhara T The nature of pain reaction associated with orthodontic tooth movement. J Jap Orthod 1985: 44: 332-338.

- ABSTRACT -

C-FOS EXPRESSION IN THE RAT TRIGEMINAL SENSORY NUCLEUS COMPLEX FOLLOWING TOOTH MOVEMENT

Kyung-Ho Min[1], Hyo-Sang Park[2], Yong-Chul Bae[3], Jae-Hyun Sung[4]

[1,4]Department of Orthodontics, School of Dentistry, Kyung Pook National University
[2]Department of Dentistry, School of Medicine, Keimyung University
[3]Department of Oral Anatomy, School of Dentistry, Kyung Pook National University, Taegu, Korea

The c-fos is known as neuronal marker of second neurons which is activated by noxious peripheral stimulation. To investigate the changes of c-fos expression in the trigeminal nucleus complex during tooth movement, immunohistochemical study was performed.

Experimental rats(9 weeks old, 210 gm, 21 rats) were divided into seven groups(normal, 1 hour group, 3 hour group, 6 hour group, 12 hour group, 1 day group, 3 day group). Rats in the normal group were anesthesized without orthodontic force. Rats in the experimental groups were applied orthodontic force (approximately 30 gm) to upper right maxillary molar.

Frozen sections of brain stem were immunostained using rabbit antisera. The changes of c-fos expression were observed with respect to rostrocaudal distribution, laminar organization, and duration of orthodontic force application.

The study results were as follows

- The c-fos nuclei in the dorsal part were observed from ipsilateral transition zone of subnucleus interpolaris and subnucleus caudalis to C_1 cervical dorsal horn rostrocaudally. The maximal peak point was the rostral part of subnucleus caudalis. The greatest proportion of c-fos cells were located within lamina I and II.
- The c-fos nuclei in the dorsal part were observed from the most caudal part of subnucleus interpolaris to the middle part of the subnucleus caudalis.
- The number of c-fos immunoreactive dot increased at 1 hour group, reached its maximum at the 3 and 6 hour groups, and showed a decreasing trend after 12 hours.

These results imply that nociceptive stimulation caused by continuous orthodontic force might be modulated by transition zone of subnucleus interpolaris and subnucleus caudalis, subnucleus caudalis, C_1 spinal dorsal horn.

KOREA. J. ORTHOD. 1998 ; 28 : 441-452

※ Key words : c-fos expression, tigeminal nucleus complex, tooth movement