

체성감각신경세포에서 Vesicular glutamate transporters의 역할

김윤숙*, 배용철

경북대학교 치의학전문대학원 구강해부학교실

접수: 2016년 10월 31일/ 수정접수: 2016년 12월 14일/ 게재 승인: 2016년 12월 19일/ 출간: 2016년 12월 31일

글루타메이트(glutamate)는 중추 및 말초신경계에서 중요한 흥분성 신경전달물질이다. Vesicular glutamate transporters (VGLUTs)는 글루타메이트를 시냅스소포(synaptic vesicles)에 충전(packaging)하여 세포외유출(exocytotic release)을 한다. VGLUTs는 3개의 서로 다른 형태를 가지고 있으며(VGLUT1, VGLUT2, 그리고 VGLUT3), 이들의 역할은 일차성신경세포(primary afferent neuron)에서 각각 독특한 특징을 가지고 있다. 예를 들면 VGLUT1는 A β -기계수용기 신경세포(mechanoreceptive neuron)에서 발현이 되며, VGLUT2는 통각수용기 신경세포(nociceptive neuron)에서 발현이 되며, VGLUT3는 C-낮은 역치 기계수용기 신경세포(C-low threshold mechanoreceptive neuron)에서 발현이 된다. VGLUT2는 급성(acute) 냉통증(cold pain) 그리고 염증 및 신경손상시 유발되는 통증과민화(pain hypersensitivity)에 중요한 역할을 담당한다. 이는 VGLUT2에 의한 글루타메이트 신호전달이 염증 및 신경손상에 의한 통증과민화 전달기전에 관여함을 의미한다. 그러나, 병리학적 상태에서 VGLUT1 및 VGLUT3의 역할에 대해서는 잘 알려져 있지 않다.

본 종설에서는, 최근 발표된 VGLUTs에 관한 연구 결과들과 본 교실에서 발표된 논문들을 바탕으로, VGLUTs가 어떤 성질을 가지고 있는 체성감각신경세포에서 발현되며, 어떤 기능을 담당하고 있는지에 대해서 살펴보고자 한다. 그리하여, 두개안면영역에서 어떠한 형태의 VGLUTs를 통한 글루타메이트 방출이 통증 신호전달에 관여하는지에 대한 이해를 돕고자 한다.

주제어: 삼차신경절, 통증, 글루타메이트

본문

1. Vesicular glutamate transporters (VGLUTs)

글루타메이트는 중추 및 말초신경계에서 급성 통증(acute pain)이나 통증과민화 반응에 관여하는 중요한 신경전달물질이다. 신경전달물질은 세

포 안에서 만들어지고 신경세포의 말단에 있는 시냅스소포 안으로 들어가게 되는데, 글루타메이트는 vesicular glutamate transporters (VGLUTs)라는 단백질을 통하여 이동한다. VGLUTs은 V-형태의 H⁺-ATPase를 이용하여 ATP를 소모하면서 H⁺를 시냅스소포 안으로 이동시켜 시냅스소포 내부의 pH를 낮게 한다. 그 후, 막 전위를 양극으로 만들어서 전기화학적 양성자 기울기를 만든다. 이러한 상태가 되면 VGLUTs는 세포 내 Cl⁻나 Br⁻ 존

* 교신저자: 김윤숙

경북대학교 치의학전문대학원 구강해부학교실

Tel: 82-53-660-6863, Fax: 82-53-426-7731,

E-mail: yunskim@knu.ac.kr

재 하에서 글루타메이트를 선택적으로 시냅스소포 내부로 이동시킬 수 있다¹⁾.

1994년에 Na^+ -의존적인 방법으로 무기인산을 이동시키는 유전자가 밝혀졌으며, 이 단백질을 brain-specific Na^+ -dependent inorganic phosphate co-transporter (BNPI)로 명명한다²⁾. 그 후 BNPI는 시냅스전(presynaptic) 신경세포 말단(terminal)의 시냅스소포에 존재하며, 글루타메이트를 운반하는 역할을 함으로써, VGLUT1라고 명명한다³⁾. 그리고 VGLUT1와 유사한 단백질인, differentiation-associated Na^+ -dependent inorganic phosphate transporter (DNPI)가 발견된다⁴⁾. DNPI는 VGLUT1와 염기서열이 약 82% 동일하며, 글루타메이트성 신경세포에서의 발현과 이의 기능이 VGLUT1과 비슷하여, VGLUT2라고 명명한다⁵⁻⁷⁾. 그 후, VGLUT1 그리고 VGLUT2와는 구조 및 기능적으로 비슷한 성질을 가지고 있으나, 몇 가지 독특한 성질을 가지고 있는 VGLUT3가 알려진다⁸⁾. 예를 들면, VGLUT3는 선조체(striatum)의 콜린성 사이신경세포들(cholinergic interneurons)과 솔기핵(raphe nuclei)의 세레토닌성(serotonergic) 신경세포에서 발현이 된다^{8,9)}.

2. 일차들신경세포(primary afferent neuron)에서 VGLUTs의 발현양상

일차들신경은 무해 및 유해한 모든 감각 정보들을 중추신경계로 전달하며, 이들의 신경세포체는 뒤뿌리신경절(dorsal root ganglion, DRG)과 삼차신경절(trigeminal ganglion, TG)에 존재한다. 신경절에서 합성된 다양한 수용기 단백질은 말초신경계 말단으로 이동하여 여러 가지 자극에 반응하며, 수용기를 통해 받아들인 정보는 감각신경을 통하여 뇌척수 신경로를 따라 뇌로 전달한다.

VGLUT1은 뒤뿌리신경절과 삼차신경절에서 대부분 중간 및 큰 신경세포에서 발현이 되

며, VGLUT2는 작거나 중간크기의 신경세포에서 발현이 된다¹⁰⁻¹²⁾. VGLUT2를 발현하는 신경세포의 대부분이 펩티드성 C-신경섬유의 표지자인 calcitonin-gene related peptide (CGRP) 또는 비펩티드성 C-신경섬유의 표지자인 isolectin B4 (IB4)와 공존하나, VGLUT1은 CGRP 또는 IB4와는 전혀 공존하지 않는다¹⁰⁾. VGLUT1 또는 VGLUT2가 뒤뿌리신경절 및 삼차신경절에서 발현되는 빈도는 실험동물의 종류 및 면역조직화 기법에 사용되는 항체의 종류에 따라서 연구 결과가 상이하게 발표되어, 심도있는 연구가 요구된다. VGLUT3를 발현하는 신경세포에서 enhanced green fluorescent protein (EGFP)이 발현되도록 유전자를 조작한 마우스가 제작된다¹³⁾. *Vglut3*^{EGFP}는 뒤뿌리신경절과 삼차신경절에서 작거나 중간크기의 신경세포에서 발현이 되며, 말이집신경섬유(myelinated fiber)의 표지자인 neurofilament 200 (NF200), 통각표지자인 transient receptor potential vanilloid (TRPV1), 그리고 CGRP와는 공존하지 않는다. 그러나, *Vglut3*^{EGFP}는 감각신경섬유의 표지자인 peripherin (92%)과 비펩티드성 C-신경섬유의 표지자인 IB4 (7%)와는 공존한다¹³⁾. 또한 VGLUT3는 특징적으로 뒤뿌리신경절에서 C-낮은 역치 기계수용기 신경세포(low threshold mechanoreceptor)에서 발현이 된다¹³⁾.

VGLUT1-면역양성 일차들신경 축삭종말은, 기계적인 자극을 전도하는 A β -신경섬유가 투사되는 부위인 척수 뒤뿔(dorsal horn)의 lamina III - IV에 강하게 분포하며, NF200와 공존한다¹⁴⁾. 또한 피부 기계수용기(mechanoreceptor)의 표지자인 SSEA4 및 기계수용기의 표지자인 parvalbumin과 대부분 공존함으로써¹⁵⁾, VGLUT1은 말이집신경섬유에서 발현이 된다는 것을 시사한다. 반면 VGLUT2-면역양성 일차들신경 축삭종말은 통각을 전도하는 A δ 와 C 신경섬유가 투사되는 척

수 뒤뿔의 lamina I 과 II 부위에서 많이 발견되며, substance P (SP), CGRP, 그리고 IB4와 다수 공존한다¹⁴⁻¹⁶). 이러한 기존의 보고들을 정리하면, VGLUTs의 발현양상은 부위별 기능별로 차이가 있다; VGLUT1는 대부분 기계적 수용기를 발현하는 신경세포에서 발현이 되며, VGLUT2는 통각수용기를 발현하는 신경세포에서 발현이 되어, 흥분성 신호전달 시 글루타메이트를 시냅스소포 (synaptic vesicles)에 충전(packaging)하여 세포외 유출(exocytotic release)을 한다고 생각된다.

3. 통증 메커니즘에서 VGLUTs의 역할

3.1. VGLUTs의 발현을 결손(VGLUTs-knock out, KO)

많은 연구자들이 VGLUTs가 통증 조절기전에 어떻게 연관되어 있는지를 조사하기 위해서, VGLUTs가 발현되지 않도록 완전 결손된(global knockout, global KO) 마우스를 제작하였다. 그러나 동형접합체(homozygote)로 결손된 VGLUT1-과 VGLUT2- KO 마우스는 출생전후로 사망하며^{17, 18}), 이형접합체(+/-) VGLUT1과 VGLUT2 결손 마우스는 제작되었으나, 염증성-유도 모델에서 통증에 대한 행동반응의 차이가 정상군과 비교 시 차이가 없다. 신경손상 동물모델에서는 VGLUT2^{+/-}-KO 마우스는 기계적 및 냉각 자극에 대해서 과민성 행동반응이 감소하나, VGLUT1^{+/-}-KO 마우스는 정상군과 별 차이가 없다^{17, 18}). VGLUT3^{-/-}-KO 마우스는 제작되었으며^{13, 19}), 이들은 carrageenan에 의한 염증이 유발 되어도, 열 및 기계적 자극에 대하여 통증과민화가 나타나지 않으며, 신경손상 동물모델에서는 통증과민화 반응이 감소한다¹³). 이는 VGLUT3을 통한 글루타메이트 방출이 염증 및 신경손상시 나타나는 통증과민화 반응에 관여한다는 것을 의미한다.

3.2. VGLUTs의 발현을 표적신경세포에서 결손(targeted knock out)

VGLUT1^{-/-} 와 VGLUT2^{-/-}-KO 마우스는 생체 내에서 생존에 관련된 복합적인 문제로 인하여 출생전후로 사망하며^{17, 18}), 그리고 VGLUT2^{+/-}-KO 마우스가 신경손상-동물모델에서 통증과민화 반응이 줄어들어서, 연구의 방향이 표적신경세포에서 VGLUT2가 결손 된(targeted knock out) 마우스를 제작하는 것으로 진행된다.

3.2.1. VGLUT2-뒤뿌리신경절-결손(VGLUT2-DRG-KO) 마우스

마우스의 뒤뿌리신경절(dorsal root ganglion, DRG) 신경세포에서 VGLUT2의 발현을 제거한 VGLUT2-DRG-KO 마우스는 온도(열 과 냉각) 및 기계적 자극의 모든 통증 자극에 대해 민감하게 반응하지 않으며, 포르말린(formalin)과 carrageenan-에 의한 염증유도 동물모델에서 통증 반응에 대한 행동학적 반응이 감소한다²⁰). 신경손상 동물모델에서는 VGLUT2-DRG-KO 마우스는 VGLUT2^{+/-}-KO 마우스와 비슷하게 기계적 자극에 대한 민감화 반응이 나타나지 않는다. 이러한 결과들은, 뒤뿌리신경절에서 발현되는 VGLUT2는 모든 통각(유해한 온도, 기계적 자극 반응)에 대한 반응을 조절하는데 중요한 역할을 담당하고 있다는 것을 시사한다.

3.2.2. VGLUT2-통각수용기(nociceptor)-KO 마우스

Peripherin은 Aδ 또는 C 신경섬유에서는 발현되며 감각수용기의 표지자로 알려진 단백질이다. Peripherin을 발현하는 뒤뿌리신경절에서 VGLUT2의 발현을 제거한 VGLUT2-peripherin KO 마우스는 열, 기계적, 그리고 화학적 자극에 대한 민감화 반응이 감소한다²¹). 이는 peripherin을

발현하는 뒤뿌리신경절 신경세포에서 VGLUT2를 통한 글루타메이트 방출은 일반적인 감각을 인지하는데 중요하며, 병리학적 상태에서는 통증의 민감화 반응에 관여한다는 것을 의미한다.

3.2.3. VGLUT2-TRPV1-KO 마우스

Transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1)은 열 자극(>43°C)에 반응하고, 캡사이신(capsaicin), 및 여러 종류의 염증성 매개물질들에 의해 활성화 되어, 통각수용기의 표지자로 알려져 있다²²⁾. TRPV1을 발현하는 뒤뿌리신경절에서 VGLUT2의 발현을 제거한 VGLUT2-TRPV1-KO 마우스는 열 자극에 대한 행동반응은 감소하나, 냉 및 기계적 자극에 대한 행동반응은 정상군과 차이가 없다^{23, 24)}. 그러나 펩티드성 SP 억제제를 전 처리하면 냉 및 열 자극에 대한 행동반응이 감소한다. 이는 TRPV1을 발현하는 신경세포에서 VGLUT2를 통한 글루타메이트와 펩티스성 SP가 함께 온도 감각을 전달하는 신호전달물질이라는 것을 의미한다²⁴⁾. 또한 VGLUT2-TRPV1-KO 마우스는 포르말린에 의한 염증유도 시, 통증과 관련된 행동변화는 관찰되지 않으나^{23, 24)}, SP 또는 CGRP 억제제를 처리할 경우 통증과민화 반응이 줄어든다²⁴⁾. 이러한 결과는, TRPV1을 발현하는 뒤뿌리신경절 신경세포는 외부의 여러 가지 자극에 대해서 반응할 때 글루타메이트와 펩티드성 신경전달물질이 함께 중요한 역할을 담당한다는 것을 의미한다.

3.2.4. VGLUT2-Nav1.8-KO 마우스

Nav1.8은 voltage-gated sodium 채널들 중 하나이며, 신경세포에서 활동전위를 생성하고 전파하는데 중요한 역할을 한다. Tetrodotoxin에 저항성을 가지는 Nav1.8은 뒤뿌리신경절^{25, 26)} 또는 삼차신경절^{27, 28)}의 작은 신경세포에서 발현이 되며

통각수용기의 표지자로 알려져 있다. Nav1.8 결손 마우스는 냉 자극에 대해 행동 반응을 나타내지 않으며^{29, 30)}, 뒤뿌리신경절 신경세포는 냉 자극에 대한 전기생리학적 활성화를 나타내지 않는다³¹⁾. 두 연구실에서 VGLUT2-Nav1.8-KO 마우스가 제작되었으며, 일부 상이한 연구 결과가 발표되었다^{32, 33)}. Nav1.8-KO 마우스는 유해한 기계적 반응에 대한 민감한 행동반응이 감소되며, nerve growth factor (NGF)-에 의한 통증과민화는 감소하며 신경손상-동물 모델에서는 정상군과 비교 시 차이가 없다³²⁾. 반대로, 다른 연구자가 제작한 VGLUT2-Nav1.8-KO 마우스는 염증 및 신경손상-유도 시 온도 및 기계적 자극에 대한 과민화 반응이 감소된다³³⁾. 이러한 연구 결과들을 종합해 보면, 특정신경세포에서 VGLUTs에 의한 글루타메이트 방출이 외부의 여러 가지 자극에 대한 감각신경정보를 중추신경계로 전달하는데 중요한 역할을 한다는 것을 시사한다. 그러나 실험동물의 제작 방법 및 통증을 관찰하는 행동학적 변화에 관한 상이한 연구 결과에 대해서는 신중함 해석이 필요하다.

4. 구강영역에서 VGLUTs의 발현양상 및 성질

치수는 통각정보를 전달하는 신경섬유들이 많이 주행하고 있어서, 말초신경계에서 유래한 통증 메커니즘을 연구하기에 좋은 모델이다. 사람의 치수에서 VGLUT1과 VGLUT2이 강하게 발현이 되며³⁴⁾, 특히 치아머리속질(coronal pulp)보다 상아질세관(dentinal tubule) 근처에서 더 많은 가지를 내며 발현한다. 이는 치수에서 VGLUTs에 의한 글루타메이트 신호가 중요한 역할을 하고 있다는 것을 의미한다. 생쥐의 치수에서도 VGLUT1과 VGLUT2이 강하게 발현되며, 치수에 Freund's Complete Adjuvant (CFA)를 처리하여 염증을 유도하면 VGLUT2을 발현하는 신경섬유의 수가 증가하며, VGLUT1은 치수의 염증세포에서 증가

한다³⁵⁾. 또한 삼차신경절에서 VGLUT2 단백질의 발현은 증가하고, VGLUT2-면역양성 신경세포의 수는 증가하나 VGLUT1의 변화는 없다. 이는 VGLUT1은 급성통증에 연관이 있으며, 병리학적 상태에서는 VGLUT2에 의한 글루타메이트 방출이 통증 전달기전에 중요한 역할을 담당하리라 생각된다.

Transient receptor potential melastatin 8 (TRPM8)은 26°C 보다 낮은 무해 및 유해한 냉각, 그리고 멘톨(menthol)에 의해 활성화되는 수용기이다. 마우스의 삼차신경절 및 치수에서 TRPM8은 VGLUT2와 일부 공존하며, VGLUT1과는 공존하지 않는다³⁶⁾. 또한 치수에 CFA를 주입하여 염증을 유도하면, TRPM8의 발현은 변화하지 않으나, TRPM8을 발현하는 신경세포 중 VGLUT2를 발현하는 신경세포의 수는 증가한다. 이는 염증 시 TRPM8을 발현하는 신경세포에서 VGLUT2에 의한 글루타메이트 방출이 증가한다는 것을 의미하며, 세포 내에서 증가한 글루타메이트가 TRPM8에 의한 통증과민화 반응에 관여함을 시사한다³⁶⁾.

요약 및 결론

글루타메이트를 합성하는 단백질들이 일차적 신경세포에서 발현되며, VGLUTs 단백질 양은 글루타메이트가 방출되는 양과 상관관계가 있다³⁷⁻³⁹⁾. 본 종설에서는 일차신경세포에서 VGLUTs에 의한 글루타메이트 방출이 다양한 통각 및 온도감각을 전도하는 신경세포에서 특징적인 역할을 한다는 것을 살펴보았다. 또한 VGLUTs의 발현이 결손된 마우스 모델에서 급성 및 병리학적 상태에서 여러 종류의 자극에 대한 다양한 행동반응이 변화함을 살펴보았다. VGLUT2에 의한 글루타메이트 방출이 통증 신호전달에 어떻게 관여하는지에 대한 연구결과가 대부분이며, 앞으로 VGLUT1

과 VGLUT3에 대한 연구가 더 요구된다. 현재까지 VGLUT1, VGLUT2, 또는 VGLUT3에 대한 특이적인 억제제가 없어서, 이들의 기능을 약리학적으로 억제할 수 없는 상황이므로, VGLUTs의 작용 기전에 관한 지속적인 연구가 필요하다.

참고문헌

1. Naito S, Ueda T: Characterization of glutamate uptake into synaptic vesicles, *Journal of neurochemistry* 44:99-109, 1985.
2. Ni B, Rosteck PR, Jr., Nadi NS, Paul SM: Cloning and expression of a cDNA encoding a brain-specific Na(+)-dependent inorganic phosphate cotransporter, *Proc Natl Acad Sci U S A* 91:5607-5611, 1994.
3. Bellocchio EE, Reimer RJ, Fremerey RT, Jr., Edwards RH: Uptake of glutamate into synaptic vesicles by an inorganic phosphate transporter, *Science* 289:957-960, 2000.
4. Aihara Y, Mashima H, Onda H, Hisano S, Kasuya H, Hori T, Yamada S, Tomura H, Yamada Y, Inoue I, Kojima I, Takeda J: Molecular cloning of a novel brain-type Na(+)-dependent inorganic phosphate cotransporter, *Journal of neurochemistry* 74:2622-2625, 2000.
5. Fujiyama F, Furuta T, Kaneko T: Immunocytochemical localization of candidates for vesicular glutamate transporters in the rat cerebral cortex, *The Journal of comparative neurology* 435:379-387, 2001.
6. Herzog E, Bellenchi GC, Gras C, Bernard V, Ravassard P, Bedet C, Gasnier B, Giros B, El Mestikawy S: The existence of a second vesicular glutamate transporter specifies subpopulations of glutamatergic neurons, *The Journal of neuroscience* 21:RC181, 2001.
7. Takamori S, Rhee JS, Rosenmund C, Jahn R: Identification of differentiation-associated brain-spe-

- cific phosphate transporter as a second vesicular glutamate transporter (VGLUT2), *The Journal of neuroscience* 21:RC182, 2001.
8. Gras C, Herzog E, Belenchi GC, Bernard V, Ravassard P, Pohl M, Gasnier B, Giros B, El Mestikawy S: A third vesicular glutamate transporter expressed by cholinergic and serotonergic neurons, *The Journal of neuroscience* 22:5442-5451, 2002.
 9. Fremeau RT, Jr., Voglmaier S, Seal RP, Edwards RH: VGLUTs define subsets of excitatory neurons and suggest novel roles for glutamate, *Trends in neurosciences* 27:98-103, 2004.
 10. Brumovsky P, Watanabe M, Hokfelt T: Expression of the vesicular glutamate transporters-1 and -2 in adult mouse dorsal root ganglia and spinal cord and their regulation by nerve injury, *Neuroscience* 147:469-490, 2007.
 11. Oliveira AL, Hydling F, Olsson E, Shi T, Edwards RH, Fujiyama F, Kaneko T, Hokfelt T, Cullheim S, Meister B: Cellular localization of three vesicular glutamate transporter mRNAs and proteins in rat spinal cord and dorsal root ganglia, *Synapse* 50:117-129, 2003.
 12. Morris JL, Konig P, Shimizu T, Jobling P, Gibbins IL: Most peptide-containing sensory neurons lack proteins for exocytotic release and vesicular transport of glutamate, *The Journal of comparative neurology* 483:1-16, 2005.
 13. Seal RP, Wang X, Guan Y, Raja SN, Woodbury CJ, Basbaum AI, Edwards RH: Injury-induced mechanical hypersensitivity requires C-low threshold mechanoreceptors, *Nature* 462:651-655, 2009.
 14. Landry M, Bouali-Benazzouz R, El Mestikawy S, Ravassard P, Nagy F: Expression of vesicular glutamate transporters in rat lumbar spinal cord, with a note on dorsal root ganglia, *The Journal of comparative neurology* 468:380-394, 2004.
 15. Alvarez FJ, Villalba RM, Zerda R, Schneider SP: Vesicular glutamate transporters in the spinal cord, with special reference to sensory primary afferent synapses, *The Journal of comparative neurology* 472:257-280, 2004.
 16. Todd AJ, Hughes DI, Polgar E, Nagy GG, Mackie M, Ottersen OP, Maxwell DJ: The expression of vesicular glutamate transporters VGLUT1 and VGLUT2 in neurochemically defined axonal populations in the rat spinal cord with emphasis on the dorsal horn, *The European journal of neuroscience* 17:13-27, 2004.
 17. Leo S, Moechars D, Callaerts-Vegh Z, D'Hooge R, Meert T: Impairment of VGLUT2 but not VGLUT1 signaling reduces neuropathy-induced hypersensitivity, *European journal of pain* 13:1008-1017, 2009.
 18. Moechars D, Weston MC, Leo S, Callaerts-Vegh Z, Goris I, Daneels G, Buist A, Cik M, van der Spek P, Kass S, Meert T, D'Hooge R, Rosenmund C, Hampson RM: Vesicular glutamate transporter VGLUT2 expression levels control quantal size and neuropathic pain, *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 26:12055-12066, 2006.
 19. Draxler P, Honsek SD, Forsthuber L, Hadschieff V, Sandkuhler J: VGluT3(+) primary afferents play distinct roles in mechanical and cold hypersensitivity depending on pain etiology, *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 34:12015-12028, 2014.
 20. Rogoz K, Lagerstrom MC, Dufour S, Kullander K: VGLUT2-dependent glutamatergic transmission in primary afferents is required for intact nociception in both acute and persistent pain modalities, *Pain* 153:1525-1536, 2012.
 21. Scherrer G, Low SA, Wang X, Zhang J, Yamanaka H, Urban R, Solorzano C, Harper B, Hnasko TS, Edwards RH, Basbaum AI: VGLUT2 expression in primary afferent neurons is essential for normal acute pain and injury-induced heat hypersensitivity, *Proc Natl Acad Sci U S A* 107:22296-22301, 2010.
 22. Caterina MJ, Rosen TA, Tominaga M, Brake AJ, Julius D: A capsaicin-receptor homologue with a high threshold for noxious heat, *Nature* 398:436-

- 441, 1999.
23. Lagerstrom MC, Rogoz K, Abrahamsen B, Persson E, Reinius B, Nordenankar K, Olund C, Smith C, Mendez JA, Chen ZF, Wood JN, Wallen-Mackenzie A, Kullander K: VGLUT2-dependent sensory neurons in the TRPV1 population regulate pain and itch, *Neuron* 68:529-542, 2010.
 24. Rogoz K, Andersen HH, Lagerstrom MC, Kullander K: Multimodal use of calcitonin gene-related peptide and substance P in itch and acute pain uncovered by the elimination of vesicular glutamate transporter 2 from transient receptor potential cation channel subfamily V member 1 neurons, *The Journal of neuroscience* 34:14055-14068, 2014.
 25. Amaya F, Decosterd I, Samad TA, Plumpton C, Tate S, Mannion RJ, Costigan M, Woolf CJ: Diversity of expression of the sensory neuron-specific TTX-resistant voltage-gated sodium ion channels SNS and SNS2, *Mol Cell Neurosci* 15:331-342, 2000.
 26. Sleeper AA, Cummins TR, Dib-Hajj SD, Hormuzdiar W, Tyrrell L, Waxman SG, Black JA: Changes in expression of two tetrodotoxin-resistant sodium channels and their currents in dorsal root ganglion neurons after sciatic nerve injury but not rhizotomy, *The Journal of neuroscience* 20:7279-7289, 2000.
 27. Bongenhilm U, Nosrat CA, Nosrat I, Eriksson J, Fjell J, Fried K: Expression of sodium channel SNS/PN3 and ankyrin(G) mRNAs in the trigeminal ganglion after inferior alveolar nerve injury in the rat, *Experimental neurology* 164:384-395, 2000.
 28. Eriksson J, Jablonski A, Persson AK, Hao JX, Kouya PF, Wiesenfeld-Hallin Z, Xu XJ, Fried K: Behavioral changes and trigeminal ganglion sodium channel regulation in an orofacial neuropathic pain model, *Pain* 119:82-94, 2005.
 29. Akopian AN, Souslova V, England S, Okuse K, Ogata N, Ure J, Smith A, Kerr BJ, McMahon SB, Boyce S, Hill R, Stanfa LC, Dickenson AH, Wood JN: The tetrodotoxin-resistant sodium channel SNS has a specialized function in pain pathways, *Nature neuroscience* 2:541-548, 1999.
 30. Zimmermann K, Leffler A, Babes A, Cendan CM, Carr RW, Kobayashi J, Nau C, Wood JN, Reeh PW: Sensory neuron sodium channel Nav1.8 is essential for pain at low temperatures, *Nature* 447:855-858, 2007.
 31. Abrahamsen B, Zhao J, Asante CO, Cendan CM, Marsh S, Martinez-Barbera JP, Nassar MA, Dickenson AH, Wood JN: The cell and molecular basis of mechanical, cold, and inflammatory pain, *Science* 321:702-705, 2008.
 32. Lagerstrom MC, Rogoz K, Abrahamsen B, Lind AL, Olund C, Smith C, Mendez JA, Wallen-Mackenzie A, Wood JN, Kullander K: A sensory subpopulation depends on vesicular glutamate transporter 2 for mechanical pain, and together with substance P, inflammatory pain, *Proc Natl Acad Sci U S A* 108:5789-5794, 2011.
 33. Liu Y, Abdel Samad O, Zhang L, Duan B, Tong Q, Lopes C, Ji RR, Lowell BB, Ma Q: VGLUT2-dependent glutamate release from nociceptors is required to sense pain and suppress itch, *Neuron* 68:543-556, 2010.
 34. Paik SK, Kim SK, Choi SJ, Yang ES, Ahn SH, Bae YC: Vesicular glutamate transporters in axons that innervate the human dental pulp, *Journal of endodontics* 38:470-474, 2012.
 35. Yang ES, Jin MU, Hong JH, Kim YS, Choi SY, Kim TH, Cho YS, Bae YC: Expression of vesicular glutamate transporters VGLUT1 and VGLUT2 in the rat dental pulp and trigeminal ganglion following inflammation, *PloS one* 9:e109723, 2014.
 36. Kim YS, Kim TH, McKemy DD, Bae YC: Expression of vesicular glutamate transporters in transient receptor potential melastatin 8 (TRPM8)-positive dental afferents in the mouse, *Neuroscience* 303:378-388, 2015.
 37. Wilson NR, Kang J, Hueske EV, Leung T, Varoqui H, Murnick JG, Erickson JD, Liu G: Presynaptic regulation of quantal size by the vesicular glutamate

- mate transporter VGLUT1, *The Journal of neuroscience* 25:6221-6234, 2005.
38. Daniels RW, Collins CA, Chen K, Gelfand MV, Featherstone DE, DiAntonio A: A single vesicular glutamate transporter is sufficient to fill a synaptic vesicle, *Neuron* 49:11-16, 2006.
39. Wojcik SM, Rhee JS, Herzog E, Sigler A, Jahn R, Takamori S, Brose N, Rosenmund C: An essential role for vesicular glutamate transporter 1 (VGLUT1) in postnatal development and control of quantal size, *Proc Natl Acad Sci U S A* 101:7158-7163, 2004.

ABSTRACT**The roles of vesicular glutamate transporters
in somatosensory neurons**

Yun Sook Kim*, Yong Chul Bae

Department of Oral Anatomy and Neurobiology, School of Dentistry, Kyungpook National University

Glutamate is an important neurotransmitter in the central and peripheral system. The vesicular glutamate transporters (VGLUTs) are involved in the active loading of glutamate into synaptic vesicles before exocytotic release and play an important role in glutamate signaling. There are three isoforms of VGLUTs. VGLUT1 and VGLUT2 are distributed by functionally-distinct subsets of primary sensory neurons: i.e., VGLUT1 is expressed by mostly A β mechanoreceptive neurons and VGLUT2 by nociceptive neurons. VGLUT3 is expressed in the C-low threshold mechanoreceptor. However, VGLUT2-dependant glutamate release from primary sensory afferents plays an important role in acute and inflammatory pain, there is little information on the roles of VGLUT1 and VGLUT3 in the pathologic condition.

We here review recently published papers in our and others groups showing that VGLUTs-mediated nociceptive information is mediated via specific primary afferent fibers and is processed in a distinct manner and differently in the somatosensory system; it provides us with useful information to better understand processing mechanisms of pain hypersensitivity in the orofacial region.

Keywords: trigeminal ganglion, pain, glutamate