

간세포내의 Cytochrome P450 활성화에 미치는 Capsaicin의 영향

金 聖 五

東新專門大學 環境衛生科

Influences of Capsaicin on the Activities of Cytochrome P450 of Liver Cell

Sung Oh Kim

Dept. of Environmental Sanitation, Dongshin Junior College, Kwangju, Korea

Abstract

Influences of capsaicin on the activities of cytochrome P450 of liver cell were studied in rats. Rats were provided food and water *ad libitum* and capsaicin and methylcellulose were gavaged for 6 days. Body weight gain and liver weight/body weight ratio, microsomal protein content and serum HDL-cholesterol content, the activity of cytochrome P450 and erythromycin demethylase, the activities of ethoxyresorufin and pentoxyresorufin O-dealkylase were determined. Capsaicin increased body weight gain but showed no significant changes on liver weight as compared with control group. Capsaicin increased the microsomal protein significantly but decreased the serum HDL-cholesterol. Capsaicin decreased the microsomal cytochrome P450 significantly and did not show any influences on erythromycin demethylase (cytochrome P450 III A). Capsaicin increased the activity of pentoxyresorufin O-dealkylase (cytochrome P450 IIB) and decreased the activity of ethoxyresorufin O-dealkylase (cytochrome P450 IA). It might be concluded that capsaicin reduced the microsomal cytochrome P450 and induced the CYP IIB and inhibited the CYP IA. It also might be concluded that capsaicin had no influence on CYP III A and decreased serum HDL-cholesterol. In these results capsaicin can not be used as an anti-atherosclerotic agent by in-

creasing the CYP III A and HDL-cholesterol but it is considered that the more precise study on these theme is necessary.

I. 서 론

우리 식생활에서 오랫동안 사용되어온 고추는 한방에서 胡椒라 하며 식물학적 분류상으로는 가지과(Solanaceae)에 속하며 학명은 *Capsicum annum*, L.이다. 고추에 매운맛을 내는 주성분으로 capsaicin이 들어 있음을 Nelson¹⁾이 최초로 분리 그 화학구조를 밝혀냈으며 현재까지 capsaicin, dihydrocapsaicin, nordihydrocapsaicin, homodihydrocapsaicin 등의 동족체가 알려져 있다.^{1~3)} capsaicin의 생리 및 약리작용으로는 타액 및 위액 분비 증가⁴⁾, 발한작용⁴⁾이 있으며, diastase의 소화율을 높이며⁵⁾, 소화기능을 왕성하게 도와주며⁶⁾, 소장에서의 glucose 흡수를 저해하며⁷⁾, 순환기 및 호흡기⁸⁾, 소화기계^{9~12)}에도 작용함이 보고되어 있다.

반면 capsaicin의 독성작용에 대해서는 1980년 FDA에서 capsaicin의 발암성¹³⁾ 문제를 제기한 후 이에 대한 연구^{14,15)}가 많이 진행되었으며, 간세포내의 mixed function oxidases(MFO)의 활성화에 대한 연구로 Han 등¹⁶⁾은 microsomal drug metabolism enzyme의 기능을 항진한다고 보고하였으며孔 등¹⁷⁾은 간세포내의 cytochrome P450의 활성을 항진한다고 보고하였다.

최근에 밝혀진 흥미있는 사실로 간질 질환 치료제인 phenytoin을 장기간 투여한 환자에게서는 관상동맥질환으로 사망하는 비율이 매우 낮은 것으로 알려졌는데^{18,19)} 그 이유로는 phenytoin이 혈중의 high density lipoprotein(HDL) 콜레스테롤의 값을 향상시키고 상대

적으로 LDL-콜레스테롤값을 감소시켜 관상동맥질환의 발생을 감소시키기 때문이다.²⁰⁾ Luoma²¹⁾는 간세포내의 마이크로솜내에서 약물대사에 관여하는 cytochrome P450 IIIA와 HDL-콜레스테롤이 밀접한 관계가 있음을 강력히 시사했다. 즉 cytochrome P450 IIIA를 항진시키는 물질은 HDL-콜레스테롤을 증가시키고 따라서 관상동맥질환의 발생을 줄일 수 있음을 보고하였다.

Sambaiah²²⁾는 capsaicin과 고추의 추출물이 혈중 콜레스테롤값을 저하시킨다고 보고하였으며 Srinivasan²³⁾은 capsaicin이 혈중 HDL-콜레스테롤을 증가시킴을 보고하였다. 따라서 capsaicin과 cytochrome P450과의 상관성을 검토하고 또 HDL-콜레스테롤과의 관계를 검토하면 capsaicin의 혈중 지질과의 관계 및 관상동맥질환과의 관계도 규명할 수 있다고 사료되어 우선 capsaicin과 cytochrome P450과 최근 cytochrome P450의 subfamily인 cytochrome P450 I A, cytochrome P450 II B 그리고 cytochrome P450 III A와의 관계를 규명하고자 본 연구를 한 결과 몇가지 지견을 얻었기에 보고하는 바이다.

II. 재료 및 방법

1. 실험동물

체중 150~170g 정도의 건강한 Sprague-Dawley계 수컷 랫트를 사육실에서 1주일간 사육하면서 적응시킨 후 실험에 사용하였다.

2. 시 약

Capsaicin (Sigma Chemical Co.), Na⁺/K⁺ 인산완충액 (pH 7.4) (Sigma Chemical Co.), Resorufin (Sigma Chemical co.), Ethoxyresorufin (Sigma Chemical Co.), Pentoxyresorufin (Sigma Chemical Co.), Quinine sulfate (E. Merck), Bio-Rad Kit (Bio-Rad Co.), NADPH (Sigma Chemical Co.)

3. 약물투여

랫트를 1군에 8마리씩 4개 군으로 나누어 약물을 투여하였다. 모든 랫트는 물과 사료를 자유로이 섭취하게 하였다. capsaicin을 가분말로 하여 1% methylcellulose 현탁액에 현탁시켜 그 농도가 20mg/ml, 40mg/ml, 60mg/ml되게 조제하여 랫트 체중 100g당 0.1ml씩 투여하여 투여량이 capsaicin 20mg/kg, 40mg/kg, 60mg/kg이 되도록 하였다. capsaicin 20mg/kg, 40mg/kg, 60mg/kg을 6일간 연속적으로 gavage하여 경구투여한 후 마지막 투여 후 15시간 동안 사료를 주지않고 절식시킨 후에 쥐를 희생시켜 실험하였다.

4. 마이크로솜액 조제

마지막으로 capsaicin을 투여한 후 15시간 후 밀폐된 유리병에 랫트를 넣고 CO₂를 55psi의 압력으로 주입하여 쥐의 눈동자를 살피 투명해지면 마취가 완료됨을 나타냄으로 쥐를 꺼내어 철막대로 쥐의 목뼈를 누르고 꼬리를 잡아당겨 척추의 기능을 상실케 한 후 심장으로부터 혈액 3ml정도를 채취한 후 즉시 개복하여 간을 절제하여 4°C의 1.15% KCl용액에 담가 세척한 후 간 이외의 조직을 제거하였다. 이어 약 4g정도의 간을 절제하여 정확히 무게

를 달아 4°C를 유지한 인산완충액을 가해 25% W/V homogenate액을 만들고 4°C를 유지하면서 Polytron homogenizer로 균질화하였다. 이 균질액을 4°C에서 10,000g (11,500rpm)으로 20분간 원심분리한 후 상등액 3ml를 초원심분리용 시험관에 정확히 취하고 다시 4°C에서 100,000g (40,000rpm)으로 60분간 Beckmann초원심분리기로 원심분리하였다. 원심분리 후 상등액을 버리고 남은 pellet에 4°C의 인산완충액 8ml를 가하고 pellet를 가늘게 쪼은 후 냉장고에서 4°C를 유지한 상태에서 약 1시간 이상 흔들어 마이크로솜액을 얻었다. 한편 demethylase활성 측정을 위한 마이크로솜액은 상기 방법에서 인산완충액 대신에 1.0 mM erythromycin 인산완충액을 가한 후 같은 방법으로 균질화 한 후 같은 방법으로 마이크로솜액 (ERM-마이크로솜액)을 조제하였다.

5. Cytochrome P450 측정

앞에서 조제한 마이크로솜액으로부터 Omura²⁴⁾ 등의 방법에 따라 cytochrome P450을 측정하였다. 요약하면 마이크로솜액 약 2.5ml를 두개의 cuvette에 각각 취하고 하나의 cuvette에 CO 가스를 거품이 일 정도로 약 20초간 주입하였다. 두개의 cuvette 모두에 약간의 sodium hydrosulfite 분말을 가한 후 잘 흔든 다음 다시 처음의 cuvette에 CO 가스를 20초간 주입하였다. 이어 CO 가스를 주입하지 않은 cuvette를 대조액으로 하여 CO 가스를 주입한 cuvette의 흡광도를 파장 420nm, 450nm, 480nm에서 측정하고 다음의 계산식에 의해 cytochrome P450의 양을 얻었다.

$$\frac{\mu\text{mol cytochrome P450}}{\text{mg protein}}$$

$$= \frac{(450\text{nm 흡광도} - 480\text{nm 흡광도}) \times 1,000}{91 \times \text{protein 농도}}$$

6. 단백질의 농도 측정

앞에서 조제한 microsomes액으로부터 단백질의 농도를 Bio-Rad kit을 사용 측정하였다. 요약하면 단백질 표준액을 희석하여 흡광도 측정용 표준용액을 만들고 이 표준용액과 검체 마이크로솜액을 각각 100 μ l씩을 시험관에 취하고 이어 증류수 900 μ l를 가하여 전체가 1,000 μ l가 되게 하고 대조액으로 증류수 1,000 μ l를 취한다. 한편 Bio-Rad 발색 원액을 5배 희석하여 발색용 시액을 만들어 발색용 시액 5m ℓ 를 각각 표준용액과 마이크로솜액과 대조액을 넣은 시험관에 넣고 진탕한 후 5분 후에 파장 595nm에서 흡광도를 측정하여 표준용액의 흡광도와 비교하여 단백질의 농도를 구하였다.

7. HDL-콜레스테롤의 측정

랏트를 마취한 후 채취한 혈액을 약 30분 정도 청치한 후 가는 나무막대로 섬유소 등을 제거한 후 3,000rpm에서 10분간 원심분리한 후 혈청을 채취한 후 -44 $^{\circ}$ C에 냉동 보관한 후 다음날 HDL-콜레스테롤을 Warnick 등²⁵⁾의 방법으로 TDx 분석기(Abbott Laboratories, USA)로 측정하였다. 요약하면 TDx용 원심분리용 시험관에 HDL prereagent 40 μ l을 넣고 여기에 혈청 400 μ l을 각각 넣고 마개를 한 후 2~3 초간 진탕한 후 2분간 원심분리한다. 상등액과 HDL-콜레스테롤 함유 표준시액을 각각 90 μ l씩 샘플 cartridge에 취하고 이것을 carousel에 장치하고 TDx 분석기로 HDL-콜레스테롤의 양을 측정하였다.

8. Erythromycin Demethylase 활성 측정

앞에서 조제한 마이크로솜액으로부터 Nash²⁶⁾ 방법으로 formaldehyde을 측정하여 erythromycin demethylase인 cytochrome P450 III A1를 측정하였다. 요약하면 마이크로솜액과 ERM-마이크로솜액을 각각 2,020 μ l을 갈색 병에 취한다. 여기에 40mM NADPH액 60 μ l을 넣고 수욕상에서 37 $^{\circ}$ C를 유지하며 진탕하면서 15분간 부란하고 즉시 25% trichloroacetic acid액 1,000 μ l를 가한 후 진탕한다. 이어 11,500rpm에서 원심분리한 후 상등액 2,400 μ l를 시험관에 취하고 여기에 Nash 시액(22.5g ammonium acetate+0.3m ℓ acetylacetone+0.45m ℓ acetic acid qs to 50m ℓ) 1,200 μ l을 넣고 37 $^{\circ}$ C에서 60분간 부란하여 발색시킨다. 이어 마이크로솜액을 대조액으로 하여 ERM-마이크로솜액의 흡광도를 파장 412nm에서의 측정하여 같은 방법으로 formaldehyde로 작성한 검량선으로부터 erythromycin demethylase활성을 측정하였다.

9. Ethoxyresorufin과 pentoxyresorufin의 O-dealkylase 측정

앞에서 조제한 마이크로솜액으로부터 ethoxyresorufin의 dealkylase을 Burke²⁷⁾ 등의 방법으로 측정하여 cytochrome P450 I A을 측정하였고 pentoxyresorufin의 dealkylase을 Lubet²⁸⁾ 등의 방법으로 측정하여 cytochrome P450 II B을 측정하였다. 요약하면 마이크로솜액 2,985 μ l와 1mM ethoxyresorufin액 또는 1mM pentoxyresorufin액 15 μ l를 cuvette에 취하고 잘 혼합한 후 이것을 spectrofluorometer의 측정방에 넣어 약 1분간 방치하여 37 $^{\circ}$ C가 되게한 후 50mM NADPH액 15 μ l을 넣은 후 이 액의 형광값을 quinine sulfate액을 대조액으로 하여 매

30초 간격으로 5분간 측정하였다. ethoxy-resorufin의 경우는 240초 때의 형광값으로부터 resorufin으로 작성한 검량선과 비교하여 농도를 얻었으며 pentoxyresorufin의 경우는 120초 때의 형광값으로부터 검량선과 비교하여 농도를 얻었다.

본 실험 결과는 통계프로그램인 CATS (Computer aided teaching for statistics, ver. 1.2)로 t값을 얻어 유의성을 검증하였다.

III. 결 과

1. 체중증가와 간장대체중비에 대한 capsaicin의 영향

capsaicin을 20mg/kg, 40mg/kg, 60mg/kg을 6일 동안 투여한 후 체중증가와 간장에 대한 영향을 검토한 결과가 Tabel 1과 Fig. 1에 나타나 있다.

capsaicin을 투여한 A군과 B군, C군에서의 랫트의 체중이 methylcellulose를 투여한 대조군에 비해 유의성이 있게 증가하였다. 특히 B군과 C군에서는 각각 34.6%와 30.1%로 증가하였다. 이와같은 결과는 Negulesco등²⁹⁾의 보고에서의 체중증가와 Srinivasan³⁰⁾ 등의 보고와 일치하나 체중이 줄어든다고 보고한 Kawada³¹⁾ 등의 보고와는 상이한 결과를 보였다. 한편 간장대체중비에 대한 영향은 약간 증가하는 것으로 나타났으나 통계학적으로 유의성은 없었다. 이러한 결과는 간장중량증가를 보인 Sambaiah 등²²⁾의 보고와 Kawada 등³¹⁾의 보고와는 약간 차이가 있었다.

2. 혈청 HDL-콜레스테롤과 마이크로솜의 단백질함량에 대한 capsaicin의 영향

capsaicin을 20mg/kg, 40mg/kg, 60mg/kg

Table 1. Changes of Body weight gain and Liver weight/Body weight ratio of Rats administered Capsaicin for 6 days by gavage.

Group #	Treatment* (gavage for 6 days)	Body weight gain(gram)	Liver w./ Body w. (%)
control(8)	Methylcellulose	39.3 ± 3.03	3.65 ± 0.13
A(8)	Capsaicin 20mg/kg	47.4 ± 2.45	3.81 ± 0.12
B(8)	Capsaicin 40mg/kg	52.9 ± 2.69**	3.65 ± 0.13
C(8)	Capsaicin 60mg/kg	51.4 ± 2.90*	3.70 ± 0.12

* : p<0.05 ** : p<0.01

: All groups were provided food and water *ad libitum*. and the number in parenthesis is the No. of rats.

* : Capsaicin was thoroughly suspended in 1% methylcellulose solution and were gavaged once a day for 6 days.

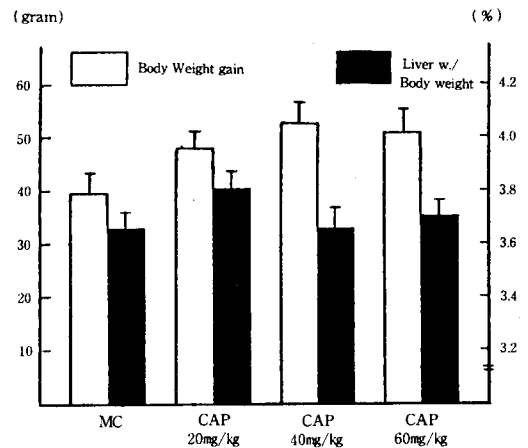


Fig. 1. Bar graph of Changes of Body weight gain and Liverweight/Body weight ratio of rats administered Methylcellulose and Capsaicin for 6 days by Gavage.

를 6일동안 투여한 후 혈청 HDL-콜레스테롤과 마이크로솜 단백질에 대한 영향을 검토한 결과가 Table 2와 Fig. 2에 나타나 있다.

Table 2. Effect of Capsaicin on the Serum HDL-Cholesterol concentration and Microsomal Protein and Cytochrome P450 concentration in Rats administered capsaicin for 6 days by gavage.

Group #	Treatment* (gavage for 6 days)	Protein (mg/ml)	HDL-cholesterol (mg/dl)	cytochrome P450**
control(8)	Methylcellulose	2.20±0.15	58.3±2.93	0.890±0.051
A(8)	Capsaicin 20mg/kg	2.38±0.17	47.5±3.01*	0.803±0.034
B(8)	Capsaicin 40mg/kg	2.46±0.16*	44.8±2.32**	0.755±0.051*
C(8)	Capsaicin 60mg/kg	2.55±0.13*	40.8±2.09**	0.597±0.062**

* : p<0.05 ** : p<0.01 ** : cytochrome P450 : mol cytochrome P450/mg protein

: All groups were provided food and water *ad libitum*. and the number in parenthesis is the No. of rats.

* : Capsaicin was thoroughly suspended in 1% methylcellulose solution and were gavaged once a day for 6 days.

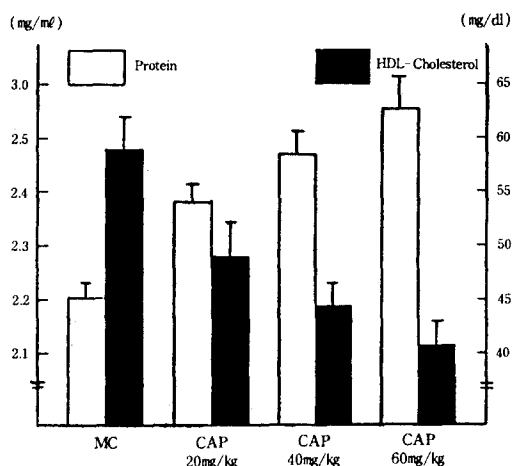


Fig. 2. Bar graph of Changes of Microsomal Protein and Serum HDL-Cholesterol concentration in rats administered Methylcellulose and Capsaicin for 6 days by Gavage.

Capsaicin을 투여한 A군과 B군, C군에서의 랫트의 마이크로솜의 단백질의 함량은 대조군에 비해 유의성이 있게 증가하였다. 이는 capsaicin이 간세포내에서 apoprotein의 합성을 증가시킬 가능성이 있음을 나타낸다. 아울러 capsaicin이 혈청 HDL-콜레스테롤의 양을 유의성있게 감소시키는 것으로 나타났다. 본래 본 연구에 착수할 때에는 capsaicin에 의

해 혈청 HDL-콜레스테롤이 증가되리라 예상하고 본 연구에 착수하였으나 실험 결과는 반대로 감소하는 것으로 나타났다. Srinivasan²³⁾은 capsaicin이 혈중 HDL-콜레스테롤량을 증가시킨다 보고하였다. 그리고 Sambaiah²²⁾와 Hussain 등³²⁾은 capsaicin이 혈청 콜레스테롤의 양을 감소한다고 보고한 바 있다.

3. 마이크로솜 cytochrome P450과 cytochrome P450 subfamily에 대한 capsaicin의 영향

3.1 cytochrome P450에 대한 영향

capsaicin을 20mg/kg, 40mg/kg, 60mg/kg을 6일 동안 투여한 후 마이크로솜 cytochrome P450의 함량을 측정된 결과가 Table 2와 Fig. 3에 나타나 있다.

Capsaicin을 투여한 A군과 B군, C군에서의 랫트의 마이크로솜 cytochrome P450은 대조군에 비해 그 함량이 통계학적으로 유의성이 있게 감소하였다. 이 결과는 Han 등¹⁶⁾의 보고나 Koo 등¹⁷⁾의 보고와는 상충된 결과이나 Miller 등³³⁾의 보고와는 일치된다.

Table 3. Effect of Capsaicin on the Activities of Erythromycin demethylase, Ethoxyresorufin O-dealkylase and Pentoxyresorufin O-dealkylase in Rats administered capsaicin for 6 days by gavage.

Group ^{##}	Treatment* (gavage for 6 days)	Erythromycin Demethylase [#]	Ethoxyresorufin O-dealkylase [#]	Pentoxyresorufin O-dealkylase [#]
control(8)	Methylcellulose	0.324 ± 0.022	0.313 ± 0.016	0.1160 ± 0.009
A(8)	Capsaicin 20mg/kg	0.369 ± 0.014	0.271 ± 0.015	0.165 ± 0.010*
B(8)	Capsaicin 40mg/kg	0.308 ± 0.014	0.199 ± 0.015**	0.197 ± 0.012***
C(8)	Capsaicin 60mg/kg	0.312 ± 0.016	0.168 ± 0.016***	0.243 ± 0.016***

[#] Erythromycin demethylase: μ mol formaldehyde/mg protein/min

[#] Ethoxyresorufin O-dealkylase: μ mol resorufin/mg protein/min

[#] Pentoxyresorufin O-dealkylase: μ mol resorufin/mg protein/min

* : p<0.05 ** : p<0.01 *** : p<0.001

^{##} : All groups were provided food and water *ad libitum*. and the number in parenthesis is the No. of rats.

⊙ : Capsaicin was thoroughly suspended in 1% methylcellulose solution and were gavaged once a day for 6 days.

3.2 erythromycin demethylase(cytochrome P450 III A)에 대한 영향

Capsaicin을 20mg/kg, 40mg/kg, 60mg/kg을 6일 동안 투여한 후 마이크로솜의 erythromycin demethylase의 활성을 측정 한 결과가 Table 3과 Fig. 3에 나타나 있다.

capsaicin을 투여한 A군과 B군, C군에서의 랫트의 마이크로솜의 erythromycin demeth-

ylase활성은 대조군에 비해 적은 양에서는 증가하였으나 capsaicin의 투여량이 증가하면서 오히려 줄어드는 경향을 보였으나 유의성은 없었다. 이는 Capsaicin이 간세포내의 cytochrome P450 III A의 증가와 직접적인 관계가 없음을 나타낸다.

3.3 ethoxyresorufin O-dealkylase(cytochrome P450 I A)와 pentoxyresorufin O-dealkylase (cytochrome P450 II B)에 대한 영향

capsaicin을 20mg/kg, 40mg/kg, 60mg/kg을 6일 동안 투여한 후 마이크로솜의 ethoxyresorufin O-dealkylase와 pentoxyresorufin O-dealkylase의 활성을 측정 한 결과가 Table 3과 Fig. 4에 나타나 있다.

capsaicin을 투여한 A군과 B군, C군에서의 랫트의 마이크로솜의 ethoxyresorufin O-dealkylase 활성은 대조군에 비해 유의성 있게 감소하였다. 반면 pentoxyresorufin O-dealkylase의 활성은 대조군에 비해 유의성 있는 증가를 보였다. 이는 capsaicin이 cytochrome P450 II B 활성을 증가시킴을 나타낸다.

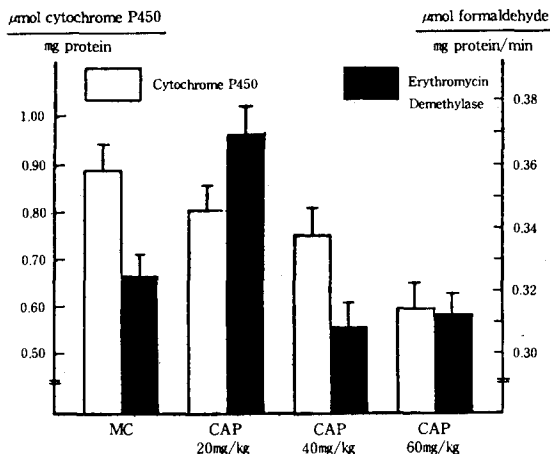


Fig. 3. Bar graph of Changes of Microsomal Cytochrome P450 and Activity of Erythromycin Demethylase in rats administered Methylcellulose and Capsaicin for 6 days by Gavage.

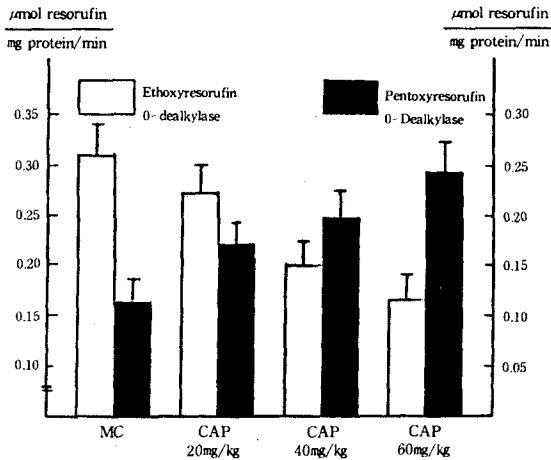


Fig. 4. Bar graph of Changes of Microsomal Ethoxyresorufin O-dealkylase and Pentoxoresorufin O-dealkylase in rats administered Methylcellulose and Capsaicin for 6 days by Gavage.

IV. 고 찰

capsaicin을 경구 투여시에는 위장관에서 쉽게 흡수되어 수동적 이동과정을 통해 문맥에 들어가 간으로 들어가고 대부분의 capsaicin은 흡수된 후 48시간 안에 수용성인 물질로 대사되어 소변으로 배설된다.^{34, 35)} 따라서 본 실험에서 6일 동안 gavage하여 경구투여한 경우 capsaicin의 작용은 충분히 나타날 수 있다고 사료된다.

본 연구는 capsaicin의 마이크로솜의 cytochrome P450에 대한 영향을 검토하고 나아가 최근 cytochrome P450의 subfamily에 대한 연구를 목적으로 하고 있다. 통상 cytochrome P450은 스테로이드, 담즙산, 지방산, prostaglandin, leukotrienes과 biogenic amine의 산화대사에 중요한 역할을 하고 또한 약물, 환경오염물질, 몇몇 천연 식물성분과 알

콜 등의 대사에도 중요한 역할을 한다. 따라서 capsaicin도 microsomal drug metabolism enzymes의 기능을 가진 cytochrome P450에 의해 대사되면서 이에 영향을 미친다. 이에 대한 영향으로 Han 등¹⁶⁾의 보고와 孔 등¹⁷⁾의 보고에서는 cytochrome P450이 항진되었다. 그러나 Miller 등³³⁾의 보고에서는 capsaicin이 SKF 525A와 유사하게 작용하여 hepatic drug-metabolizing enzyme을 억제하고 Modly 등³⁶⁾의 보고에서는 발암제인 benzo[a]pyrene의 대사를 억제하였다.

본 실험에서는 capsaicin에 의해 cytochrome P450의 활성이 억제되었다. 이 결과는 Miller등의 보고와 일치한다. 그 원인의 하나로 본 실험과 Miller의 실험결과는 capsaicin을 직접 투여한 결과이고 Han등과 孔등은 고추의 추출물을 가지고 실험을 한 결과이기에 고추 추출물에 주성분인 capsaicin이외의 여러 성분이 들어 있어 이들에 의한 영향을 받아 반대로 결과가 나타났다고 사료된다.

1986년 이후 cytochrome P450에 대한 개념이 바뀌어 cytochrome P450의 subfamily가 많이 있음이 알려져 현재로는 Daniel 등³⁷⁾에 의해 수십종의 subfamily가 알려졌지만 가장 보편적인 것은 CYP I A, II B, II C, II D, II E, III A 등이며 이들에 영향을 미치는 약물을 보면 Table 4와 같다.

본 실험에서 capsaicin을 6일 동안 경구투여하였을때 ethoxyresorufin O-dealkylase (CYP I A)의 활성은 통계학적으로 유의성있게 감소하였다. 반면 pentoxoresorufin O-dealkylase (CYP II B)의 활성은 통계학적으로 유의성이 있게 증가하였으며 erythromycin demethylase (CYP III A)의 활성은 통계

학적으로 유의성이 있는 차이는 없었다. 이는 capsaicin이 CYP I A에 대해서는 억제적으로 작용하며 CYP II B에 대해서는 항진제로 작용하며 CYP III A에 대해서는 별다른 영향을 나타내지 못함을 뜻한다. 이 결과는 Miller 등³³⁾의 보고에서의 capsaicin에 의한 CYP III A의 감소를 보인 결과와 약간 다르게 나타났다. 또한 capsaicin과 ellagic acid가 CYP II A2, CYP III A1, CYP II C2, CYP II B2, CYP II C등을 억제한다는 보고와도 차이가 있다.

Table 4. Cytochrome P450 Subfamily

Inducer	Cytochrome P450	Inhibitor
β -Naphthoflvon(BNF)	CYP IA	α -Naphthoflvon(ANF)
Phenobarbital(PB)	CYP II B/C	Orphenadrine(ORPH)
Isoniazid(INH)	CYP II E1	Diallyl sulfide(DAS)
Clofibrate(CLO)	CYP IV A	10-Undecynoic acid(10UA)
Acetaminophen(AAP)	CYP II E	
	CYP II D6	Ajmaline(AJM)
Clotrimazole(CTZ)	CYP III A	Trioleandomycin(TAO)

본 실험의 의도가 CYP III A를 항진하는 물질인 clotrimazole이 혈중 HDL-콜레스테롤을 낮추는 작용이 있음에 착안하여 이에 대한 연구를 계속하고 있는 Bachmann의 연구(미 발표)와 Luoma²¹⁾의 연구결과와 연관하여 계획된 바 본 실험결과에서 capsaicin이 혈중 HDL-콜레스테롤의 함량을 증가시키지 못하고 또한 CYP III A의 활성을 증가시키지 못하여(Table 2 참조) 동맥경화의 예방을 위한 약물로서의 기능은 없다고 사료되나 CYP에 대한 작용은 항 후 보다 정밀하게 접근할 필요가 있다고 사료된다.

반면 본 실험결과 capsaicin에 의해 랫트의

체중은 증가되었다(Table 1 및 Fig.1 참조). 이 결과는 Negulesco 등²⁹⁾의 보고에서의 체중 증가와 Srinivasan³⁰⁾ 등의 보고와 일치하나 체중이 줄어든다고 보고한 Kawada³¹⁾ 등의 보고와는 상이한 결과를 보였다. Srinivasan 등³⁰⁾에 의하면 capsaicin에 의해 랫트의 사료 섭취가 증가하여 이것이 체중증가와 관련이 있는 것으로 사료된다. 한편 Castonguay 등³⁸⁾은 capsaicin이 식이형태와 포도당 및 epinephrine에 영향을 미치는 것으로 보고하였다. 또한 Negulesco 등²⁹⁾은 가금류에 있어서는 거의 체중의 변화가 없음을 보고하였다. 한편 간장대체중비에 대한 영향은 약간 증가하는 것으로 나타났으나 통계학적으로 유의성은 없었다. 이러한 결과는 간장의 체중증가를 보인 Sambaiah 등²²⁾의 보고와 Kawada 등³¹⁾의 보고와는 약간 차이가 있었다.

한편 본 실험에서 혈중 HDL-콜레스테롤의 값이 통계학적으로 유의성이 있게 감소하였다. Srinivasan²³⁾와 Ping 등⁴¹⁾은 capsaicin이 혈중 HDL-콜레스테롤의 함량을 증가시킨다고 보고하였다. 반면 Sambaiah²²⁾와 Hussain 등³²⁾은 capsaicin이 혈청 콜레스테롤의 양을 감소한다고 보고한 바 있다. 통상 HDL-콜레스테롤이 증가하면 혈중의 VLDL-콜레스테롤은 감소하는 경향을 보인다. 본 실험에서 혈중 콜레스테롤의 함량을 직접 분석하지 않았기에 이에 대한 정확한 접근은 할 수 없지만 다수의 연구보고 즉 Sambaiah 등³⁹⁾은 capsaicin이 지방의 흡수를 저해한다고 보고하였으며, Negulesco 등⁴⁰⁾은 혈청 중성지방을 감소시킨다고 보고하였으며 Hussain 등³²⁾은 capsaicin이 강한 혈중 콜레스테롤의 강하작용이 있음을 보고하였음을 고려할 때 capsaicin이 혈중

콜레스테롤의 값을 저하하나 HDL-콜레스테롤과의 상관성은 없는 것으로 사료되어 이에 대한 자세한 연구가 진행되어야 하리라 본다.

V. 결 론

랫트에서 간세포내 cytochrome P450 활성에 미치는 capsaicin의 영향에 관한 연구를 랫트를 이용하여 실험하였다. 랫트에게 사료와 물을 자유로이 섭취하도록 하였으며 capsaicin과 methylcellulose를 6일동안 투여한 후 랫트의 체중증가와 간장대체중비, 마이크로솜의 단백질 함량과 혈청 HDL-콜레스테롤 함량 측정, 그리고 cytochrome P450과 erythromycin demethylase, ethoxyresorufin과 penthoxyresorufin O-dealkylase활성을 측정하였다. capsaicin은 대조군에 비해 랫트의 체중증가를 나타냈으나 간장대체중비에는 유의성이 있는 영향을 나타내지는 않았다. 또 capsaicin은 마이크로솜의 단백질 함량을 증가시켰으나 혈청 HDL-콜레스테롤 함량을 감소시켰다. 또 capsaicin은 마이크로솜의 cytochrome P450의 활성을 감소시켰으나 erythromycin demethylase(cytochrome P450 III A)의 활성에는 영향을 주지 않았다. 그리고 penthoxyresorufin O-dealkylase(cytochrome P450 IIB)의 활성을 증가시켰으나 ethoxyresorufin O-dealkylase(cytochrome P450 IA)의 활성을 감소시켰다. 이상의 실험결과에서 capsaicin은 마이크로솜의 cytochrome P450을 감소시키고 cytochrome P450 IIB를 향진시키고 cytochrome P450 IA을 억제시킨다고 볼 수 있으며 또한 cytochrome P450 III A에는 영향이 없고 HDL-콜

레스테롤을 감소시키는 것으로 볼 수 있다. 이상의 결론에서 capsaicin은 cytochrome P450 III A와 HDL-콜레스테롤을 증가시킴으로 죽상동맥경화치료제로 사용될 수 없다고 본다.

감사의 말씀

본 연구는 전학 25000-85(93. 2. 20) 및 학진 500-301(93. 4)에 의거 '93 교수국비해외파견(일반연구)자로 한국학술진흥재단의 지원하에 미국 Ohio 주 Toledo 대학 약학과에 파견 연구된 것으로 한국학술진흥재단의 연구 지원에 감사드리며 아울러 Toledo주립대학 약학과의 Dr. Kenneth, A., Bachmann에게 감사드립니다.

참 고 문 헌

1. Nelson, E. K.: J. Am. Chem. Soc. vol. 42, 597, 1920.
2. Nelson, E. K. and Dowson, L.E.: J. Am. Chem. Soc. vol. 45, 2179, 1923.
3. Gal, I. E.: Experimentia, 21, 383, 1965.
4. Toh, C. C., et al: The Pharmacological actions of Capsaicin and Analogs. Brit. J. Pharmacol. Exp. Ther. 10. 175, 1955.
5. 平田吾一: 岡山醫誌, 265, 116, 1912.
6. 川島四郎, 邊, 小林: 糧食誌, 119, 331, 1936.
7. 門英雄: 消化器, 42, 1, 1943.
8. Brender, D. and Webb- People, M. M.: Cardiovascular responses to Stimulation of Pulmonary and Carotid baroreceptors

- by Capsaicin. *Am. J. of Physiol.* 217 (6), 1837, 1969.
9. Limlomwongse, L., et al: Effect of Capsaicin on Gastric acid Secretion and Mucosal blood flow in the Rat. *J. Nutr.* 109, 773, 1979.
 10. Kawada, T., et al: Gastrointestinal absorption and Metabolism of Capsaicin and Dihydrocapsaicin in Tars. *Toxicol. and Applied Pharmacol.* 72, 449, 1984.
 11. Desai, H. G. et al: Effect of Red chilli power on Gastric mucosal barrier and Acid secretion. *Indian J. Med. Res.* 66(3), 441, 1977.
 12. Csontos, A. and Csedoc.: Action of Capsaicin and cayenne Pepper on free Hydrochloric acid Secretion in the Stomach. *Viata. Med.* 17, 339, 1970.
 13. Haley, T. J.: Capsaicin dangerous properties of industrial materials report. Mar/Apr. 1981.
 14. Toth, B. et al: Tumorigenicity and Mutagenicity studies with Capsaicin of Hot pepper, *Anticancer Res.* 4, 117, 1984.
 15. Buchanan, R. L.: Examination of Chilli pepper and Nutmeg oleoresins using the Salmonella mammalian Microsome Mutagenicity assay. *J. Food Sci.* 47, 330, 1981.
 16. Han, Y. B., Shin, K. H. and Woo, W. S.: Effect of Spice on Hepatic microsomal enzyme Function in Mice. *Arch. Pharm. Res.* 7, 53, 1984.
 17. 孔泳玉, 金昌洙, 金洛斗, 趙允成: 苦椒가 白鼠의 肝마이크로솜 cytochrome P450 에 미치는 影響. *生藥學會誌*, 10, 17, 1979.
 18. Livingston, S.: Phenitoin and serum Cholesterol. *Brit. Med. J.* 1, 586, 1976.
 19. Muronen, A., Kaste, M., Nikkila, E. and Tolppanen, E.: Mortality from Ischaemic heart Disease among Patients using anticonvulsive drug a case-control study. *Brit. Med. J.* 291, 1481-1483, 1985.
 20. Kaste, M., Muronen, A., Lillia, E. and Neuvonen, P.: Increase of low serum concentrations of high-density lipoprotein(HDL) cholesterol in TIA patients, *Stroke* 14, 525-530, 1983.
 21. Luoma, P.: Microsomal enzyme induction, lipoproteins, and atherosclerosis. *Pharmacol. and Toxicol.* 62, 243-249, 1988.
 22. Sambaiyah, K. and M. N. Satyanarayana: Hypocholesterolemic Effect of Red pepper and Capsaicin. *Indan. J. Exp. Biol.* 18, 898-899, 1980.
 23. Srinivasan, M. R. and M. N. Satyanarayana: Influence of Capsaicin, Curcumin and Ferulic acid on Sucrose-induced Hypertriglycemia in Rats. *Nutrition Reports International* 38, 571-581, 1988.
 24. Omura, T and Sato, R.: The carbon monoxide-binding pigment of liver mi-

- chromosomes I. Evidence for its hemoprotein nature. *J. Biol. Chem.* 239 : 2370-2378, 1964.
25. Warnick, G. R., Benderson J. M. and Albers, J. J. : Dextran sulfate Mg precipitation procedure for quantitation of high-density lipoprotein cholesterol. *Clin. Chem.*, 28, 1397, 1982.
26. Nash, T. : The colorimetric estimation of formaldehyde by means of the Hantzsch reaction. *Biochem. J.* 55 : 416-421, 1953.
27. Burke, M. D. and Mayer, R. T. : Ethoxyresorufin : Direct fluorimetric assay of a microsomal O-dealkylation which is preferentially inducible by 3-methylcholanthrene. *Drug Metab. Dispos.* 2 : 583-588, 1974.
28. Lubet, R. A., Mayer, R. T., Cameron, J. W. et al : Dealkylation of pentoxifylline : A rapid and sensitive assay for measuring induction of cytochrome P450 by phenobarbital and other xenobiotics in the rat. *Arch. Biochem. Biophys.* 238 : 43-48, 1985.
29. Negulesco, J. A., S. A. Noel, H. A. I. Newman, et al : Effects of pure capsaicinoids on plasma lipid and lipoprotein concentrations of turkey poults. *Atherosclerosis* 64 , 85-90, 1987.
30. Srinivasan, M. R., K. Sambiah, M. N. Satyanarayana and M. V. L. Rao : Influences of Red pepper and Capsaicin on Growth, Blood constituents and Nitrogen balance in Rats. *Nutr. Reports International* 21, 455-467, 1980.
31. Kawada T., K. I. Hagihara and K. Iwai : Effects of Capsaicin on Lipid Metabolism in Rats Fed a High Fat diet. *J. Nutrition* 116 1272-1278, 1986.
32. Hussain, M. S. and N. Chandrasekhara : Influence of Curcumin and Capsaicin on Cholesterol Gallstone induction in Hamsters and Mice. *Nutr. Res.* 13, 349-357, 1993.
33. Miller, M. S., K. Brendel, T. Burks and I. G. Sipes : Interaction of Capsaicinoids with Drug metabolizing system. *Biochem. Pharmacol.* 32, 547-551, 1983.
34. Kawada, T., Suzuki, T., Takahashi, M. and Iwai, K. : Gastrointestinal absorption and metabolism of Capsaicin and Dihydrocapsaicin in rats. *Toxicol. and Appl. Pharmacol.* 72, 449, 1984.
35. Kawada, T. and Iwai, K. : In vivo and in vitro metabolism of Hydrocapsaicin, a pungent principle of hot pepper in rats. *Agric. Biol. Chem.* 49, 441-448, 1985.
36. Modly, C. E., Marcelo, C. L., Mukhtar, H. and Bickers, D. R. : Capsaicin as an *In vitro* inhibitor of Benzo[a]pyrene metabolism in Rat. *Drug Metab. Dispos.* 14, 413-416, 1986.
37. Daniel W. N., D. R. Nelson, M. J. Coon, et al : The P450 superfamily : Update in New Sequences, Gene Mapping, and

- Recommended Nomenclature. *DNA and Cell Biology* 10, 1-14, 1991.
38. Castonguay, W. and Bellinger, L. L. : Capsaicin and its effects upon meal patterns and glucogen and epinephrine suppression of food intake. *Physiol and Behavior* 40, 337-342, 1987.
39. Sambiah, K. and Satyanaracyam, M. N. : Influence of red pepper and capsaicin on body composition and lipogenesis in rat. *J. Biosci.* 4, 425-430, 1982.
40. Negulesco, J. A., White, R. and Ki, P. : Capsaicin lowers plasma cholesterol and triglycerides of logomorphs. *Artery* 12, 301, 1985.