

삼차신경 감각핵의 신경전달물질 유리에 대한 수 중 약물의 효과

서울대학교 치과대학 치과보존학교실
윤정혜 · 이명종

Abstract

EFFECTS OF A VARIOUS DRUGS ON THE RELEASE OF NEUROTRANSMITTERS FROM TRIGEMINAL SENSORY NUCLEUS

Jung-Hae Yoon, Myung-Jong Lee

Department of Conservative Dentistry, College of Dentistry, Seoul National University

Trigeminal spinal sensory nucleus is a main relay site in transmission of orofacial pain. Glutamate and aspartate play a role in transmission of primary afferents. This experiment was performed to study the role of capsaicin, KR-25018 and shogaol on the release of glutamate and aspartate from trigeminal spinal sensory nucleus. Release of excitatory amino acids(EAAs) was induced by electrical stimulation of oral mucosa with innocuous or noxious stimuli. Capsaicin(10 μ M), KR-25018(10 μ M), shogaol(10 μ M), ruthenium red and capsazepine were added to perfusion solution to observe the changes in EAA release, and glutamate and aspartate were determined by HPLC. Release of glutamate and aspartate from trigeminal sensory nucleus was increased by noxious stimulation of oral mucosa, but innocuous stimulation did not affect on the release of EAA. Capsaicin and KR-25018 increased the release of glutamate and aspartate, and effect of KR-25018 on release of EAA was more potent than capsaicin. But shogaol had a weak effect on release of EAA. Effect of capsaicin and KR-25018 was partially blocked by capsaicin antagonists, ruthenium red and capsazepine.

Key words : Excitatory amino acid, Capsaicin, KR-25018, Ruthenium red, Capsazepine, Trigeminal sensory nucleus

I. 서 론

악안면에서 일어나는 치통은 사람이 경험하는
동통중 매우 심한 것으로 치아 경조직의 손상

이나 치수 질병시 나타나는 대표적 증상이다.
사람들은 이러한 동통을 완화시키기 위하여
다양한 치료법과 많은 약물을 개발하여 사용
하고 있으나, 현재 사용중인 대부분의 진통제는

* 본 연구의 일부는 1993년도 서울대학병원 지정진료연구비로 충당되었음.

그 효과가 지속적이지 못하고 또한 중추신경계에 여러가지 부작용을 나타내기 때문에 새로운 진통제의 개발이 요구되고 있다. 이와 관련하여 연구되어 온 물질의 하나가 capsaicin이다. Capsaicin은 고추등의 식물에서 추출되는 매우 자극적인 물질로써 국소적으로 피부에 적용시키면 초기에는 심한 통증을 유발하나 이어서 진통작용을 나타내는 성질을 가지고 있으며¹⁾, 최근에는 여러 종류의 capsaicin의 유사체가 추출되었고^{2,3)}, 또한 그 유도체들이 합성되어 그 효과를 평가하고 있다^{4,5)}.

약물의 진통작용을 연구할 경우, 약물이 동통성 구심흥분의 신경전도에 미치는 영향을 관찰함은 그 작용기전을 연구하는데 매우 유용하다고 할 수 있다. 구강내에서 발생하는 통각을 전달하는 일차 구심신경은 삼차신경 척수감각핵에서 이차 neuron과 synapse를 형성하여 시상으로 전달되고 대뇌피질의 감각영역에 투사된다. 삼차신경 척수감각핵에는 다양한 물질이 신경전달물질로 작용하며, 특히 동통성 구심신경의 흥분성 신경전달물질로 작용하는 물질로 glutamate(Glu)와 aspartate(Asp)가 알려져 있고 흥분전달을 조절하는 물질로 substance P(SP), calcitonin gene-related peptide(CGRP)가 알려져 있다⁶⁾. 삼차신경 척수감각핵에서의 이러한 신경전달물질의 작용에 대한 연구는 최근에서야 연구되기 시작하여, Glu와 Asp가 삼차신경 척수감각핵 미측소핵 신경세포의 세포내 전기 활성도에 미치는 영향이 보고되었고⁷⁾, 삼차신경 척수감각핵 신경세포의 Glu와 Asp유리에 대한 연구가 보고된 바가 있다⁸⁾.

Capsaicin은 국소적으로 작용시키면 통각을 전달하는 C-신경섬유의 활동전압 전도를 선택적으로 차단시키고⁹⁻¹²⁾, 유해성 자극에 대한 척수후각 신경세포의 반응을 변화시킨다고 하였다¹³⁾. 그리고 전신적 투여된 capsaicin은 기계적, 화학적 및 온도적 유해자극에 의해 야기되는 동통에 대해 진통작용을 나타낸다고 하였다¹⁴⁻¹⁷⁾. Capsaicin의 진통작용은 척수후각에서 흥분전달에 관련되는 SP, Glu 및 Asp같은 흥분성 신경전달물질에 영향을 주기 때문인데,

Glu, Asp, 및 SP는 척수후각의 대표적인 흥분성 신경전달물질로 작용하며¹⁸⁾, 동일한 일차 구심신경말단에 같이 존재하며^{19,20)}, 주로 척수후각 표층부에 분포하고 있다²¹⁾. Glu와 Asps는 SP와 기능적으로 관련성이 많아서, SP가 Glu의 유리나 Glu에 의한 동통성 흥분전달을 조절한다고 하였다^{22,23)}. Capsaicin이 척수후각 박편에서 Glu와 Asp의 유리를 촉진시킨다는 보고가 있으나^{24,25)}, Glu와 Asp의 유리에 capsaicin은 영향을 주지 않는다는 상반된 결과를 보고되고 있다^{26,27)}. 그리고 capsaicin 감수체가 신경세포막에 있다는 연구가 보고된 바 있으며 그 길항제로 capsazepine과 ruthenium red가 있으며, 이들은 capsaicin의 작용을 차단한다는 보고가 있다²⁸⁻³¹⁾. 그러나 capsaicin을 출생 직후의 동물에 전신적으로 투여할 경우에는 펩타이드를 신경전달물질로 이용하는 통각의 일차 구심신경의 변성과 C-신경세포의 선택적 손상을 초래하는 신경독작용을 가지며^{32,33)}, 다른 여러 조직에도 독작용을 나타낸다³⁴⁾.

생강에서 추출된 capsaicin 유사체로 shogaol이 알려져 있다. shogaol은 화학적 자극에 의한 동통에 대해 진통작용을 나타내며³⁵⁾, capsaicin과 유사한 작용을 보고된 바 있다⁴⁰⁾. Lee등³⁵⁾은 shogaol이 말초신경의 흥분전도를 차단하는 효과는 매우 강력하나 substance P(SP)유리에 대한 효과는 미약하다고 보고한 바 있고, Choi등³⁶⁾은 유해 열자극에 의한 동통반응에 대한 효과를 capsaicin과 비교한 바 있다. 그리고 Choi³⁷⁾는 삼차신경 척수감각핵에 대한 shogaol의 영향을 면역조직화학적으로 연구하였다. KR-25018은 가장 최근에 개발된 capsaicin 유도체로 capsaicin보다 진통효과가 강력한 것으로 보고되었으며³⁸⁾, 그 진통작용의 기전에 대해서는 연구중에 있다.

저자는 구강내 동통과 밀접한 관련성을 가지는 삼차신경 척수감각핵에서 capsaicin과 KR-25018 및 shogaol의 진통작용 기전과 ruthenium red 및 capsazepine의 작용과의 상호관계를 밝히기 위해 push-pull perfusion을 이용하여 Glu와 Asp의 유리에 대한 영향을 연구하기 위하여 본 실험을 시행하였다.

II. 실험 재료 및 방법

1. 실험동물의 준비

체중 2~2.5 kg 정도의 집토끼를 밤낮이 12 시간씩 조절되는 사육장에서 일정기간 사육한 후 실험에 사용하였다. 실험동물은 urethane-chloralose 복합용액(urethane 125 mg/ml, α -chloralose 10 mg/ml)을 체중 kg당 5 ml로 전신마취하고, 기도관을 삽입하였다. 고정맥에 polyethylene관을 삽입하여 실험하여 진행되는 동안 5% dextrose-saline의 주입과 근-신경 접촉부 차단약물의 투여에 이용하였다. 편측 구개점막과 악이복근 전복에 자극용 전극과 근전도 기록용 전극을 각각 삽입하고 실험동물을 뇌정위 고정장치에 고정시켰다. 후두개골을 제거하고 미측 뇌간을 경수부위까지 노출시킨 후 gallamine triethiodide(5 mg/kg, Sigma)를 정맥주사하여 비동화시켰으며 인공호흡기로 호식공기의 탄산가스 농도가 4~5% 되도록 호흡을 유지하였고, 동물용 전기담요로 정상체온을 유지하였다.

2. 구강점막의 전기자극

구강점막에 전기자극을 가하기 위하여 0.1 mm의 구리선 전극 한쌍을 좌측 구개점막에 삽입하고, 같은 쪽의 악이복근 전복에는 근전도 기록용 전극을 삽입하였다. 구강점막의 전기자극은 단일자극기간 500 μ sec., 자극빈도 200 Hz의 rectangular pulse를 5 pulse로 2초 간격으로 20분간 train 자극하였다. 유해자극 강도는 악이복근 전복의 근전도를 유발하는 최소 역치강도의 3배로 가하였고, 비유해성 자극강도는 악이복근 근전도를 유발하는 역치자극강도보다 낮은 크기로 하였다.

3. Push-pull 관류 시험

Obex를 기준으로 후방 4~5 mm, 측방 2 mm 되는 연수부위에 push-pull cannula(inner push tube : 27G, outer pull tube : 21G, distance between two tube tips : 1.2 mm)를 깊이 2.0~3.0 mm로 삽입하여 고정시켰다. 인공뇌척수액(in mM : NaCl 128.5, KCl 3.0, CaCl₂ 1.15, MgCl₂

0.80, NaHCO₃ 21.0, Na₂HPO₄ 0.25, glucose 3.4)에 bacitracin 0.015%, bovine serum albumin 0.8%를 혼합한 용액을 관류액으로 사용하였다. Polyethylene tube를 이용하여 push-pull cannula를 infusion-withdrawal pump(Harvard 회사)에 연결하여 분당 40 μ l의 속도로 20분씩 관류시켰으며, 채취한 관류용액을 -70°C에 보관하였다.

4. 약물의 적용

구강내에 가해지는 유해성 및 비유해성 자극에 의한 Glu와 Asp의 유리량에 미치는 capsaicin, capsaicin 유도체 및 유사체의 효과를 관찰하기 위하여 약물이 포함안된 인공뇌척수액의 관류로 안정상태의 기초유리량 측정을 위한 시료를 채취하고, Capsaicin(Sigma Co.)과 capsaicin 유도체인 KR-25018(서울대 약대 제공) 및 capsaicin 유사체인 shogaol(서울대 약대 제공)을 vehicle(ethanol 10%, Tween-80 10% 및 생리식염수 80%로 구성)에 용해하여 관류액의 최종 농도가 10 μ M이 되도록 관류액에 첨가하였다. Capsaicin 감수체의 길항제인 ruthenium red(Sigma Co.)와 capsazepine(RBI Co.)은 관류액에 단독 혹은 capsaicin유도체 혹은 유사체와 같이 10 μ M로 첨가하였다. 약물이 첨가된 인공뇌척수액은 각각 20분간 관류하였으며, 다음 약물을 적용하기까지 30분간은 정상 인공뇌척수액만을 관류시켜 조직의 재평형이 이루어지도록 하였다.

5. 아미노산 시경 전달물질의 정량

Push-pull 관류에서 얻은 관류액을 동결건조한 후, 이 시료에 100 μ l의 o-phthalaldehyde reagent(Sigma)를 첨가하여 반응시키고 반응시킨 후 2분 이내에 20~80 μ l의 시료를 분석에 사용하였다. Glu와 Asp의 분석은 고성능 크로마토그래픽(Waters)를 이용하여 분석하였으며 분석시에 사용하는 고정상은 C₁₈ μ Bondapak column(30cm \times 3.9mm)을 사용하고 이동상으로는 15% (v/v) acetonitrile(Merck)이 함유된 30 mM 나트륨-인산 완충액(pH 6.5)을 사용하였다. 흥분성 신경전달물질은 excitation wave-

length 338 nm, emission wavelength 455 nm인 형광분석기(Model 420-AC, Waters)에서 측정하였고, peak의 확인은 용출시간과 standard coaddition 방법으로 확인하며, 아미노산 신경 전달 물질의 정량은 external standard quantification법으로 측정하였다.

III. 실험성적

1. 구강점막 자극이 Glutamate와 Aspartate 유리에 미치는 영향

구강점막을 전기자극하여 최소의 악이복근 전복의 근전도를 유발하는 자극강도를 역치강도로 정하였으며, 비유해성 자극강도를 최소의 근전도를 일으키는 자극강도로 할 경우, 비유해성 자극은 삼차신경 감각핵에서 흥분성 아미노산 신경전달물질인 Glu와 Asp의 유리에 영향을 주지 못하였다. 악이복근 근전도를 일으키는 역치 자극강도의 3배의 자극강도로 구강점막에 유해성 자극을 가하면 삼차신경 감각핵의 Glu와 Asp의 유리를 현저히 증가시켰다 (Fig. 1).

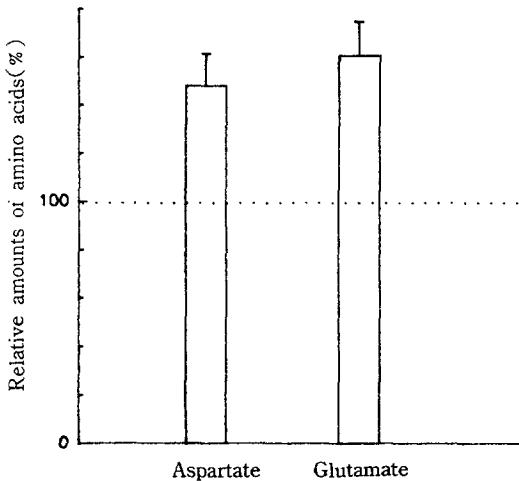


Fig. 1. Effects of noxious electrical stimulation of oral mucosa on the release of aspartate and glutamate from trigeminal sensory nucleus.

2. Capsaicin, KR-25018 및 shogaol이 Glutamate와 Aspartate 유리에 미치는 영향

삼차신경 감각핵에 관류하는 관류액에 10 μ M 농도로 capsaicin, KR-25018 및 shogaol을 첨가할 경우 capsaicin은 glu와 asp의 유리를 증가시켰으며, 그 효과는 glu의 유리량 증가에 우세하게 작용하였다. KR-25018도 두 물질 모두 유리를 증가시켰으나 glu에 대한 효과가 asp보다 더 강하게 나타났으며, shogaol도 capsaicin과 KR-25018과 유사한 결과를 보였다. Capsaicin 유도체 및 유사체는 Asp보다는 Glu의 유리량 증가에 우세하게 작용하였으며, Glu의 유리량을 증가시키는 효과는 동일한 농도에서 KR-25018이 가장 강력하였고, capsaicin, shogaol순으로 효과를 나타내었다(Fig. 2).

3. Capsaicin, KR-25018 및 shogaol의 작용에 대한 Capsaicin 길항제의 효과

Capsaicin감수체 길항제인 ruthenium red와 capsazepine은 capsaicin에 의한 Asp의 유리에 큰 영향을 미치지 않았으나, capsaicin에 의한 glu의 유리량 증가를 억제하는 경향을 나

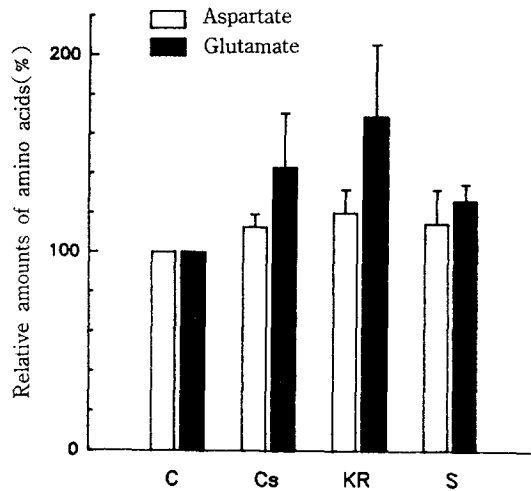


Fig. 2. Effects of capsaicinoids on the release of aspartate and glutamate from trigeminal sensory nucleus.

C : Control, Cs : Capsaicin, KR : KR-25018, S : Shogaol

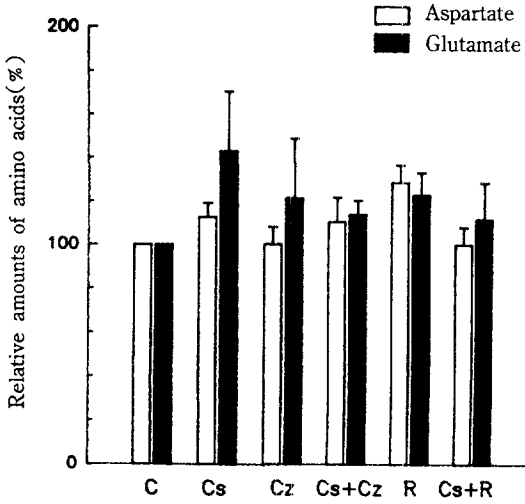


Fig. 3. Effects of capsaicin(Cs), capsazepine (Cz) and ruthenium red(R) on the release of aspartate and glutamate. C : Control

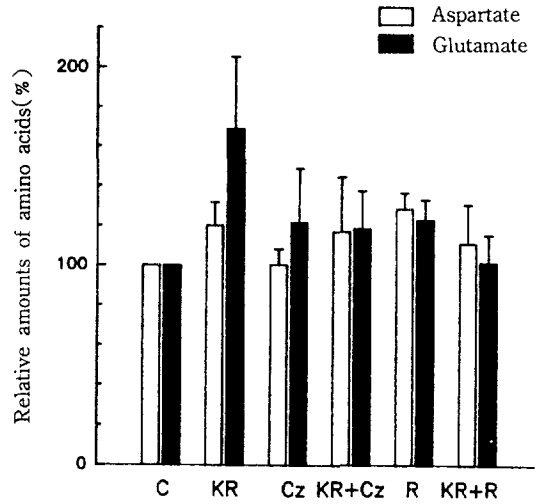


Fig. 4. Effects of KR-25018(KR), capsazepine (Cz) and ruthenium red(R) on the release of aspartate and glutamate. C : Control

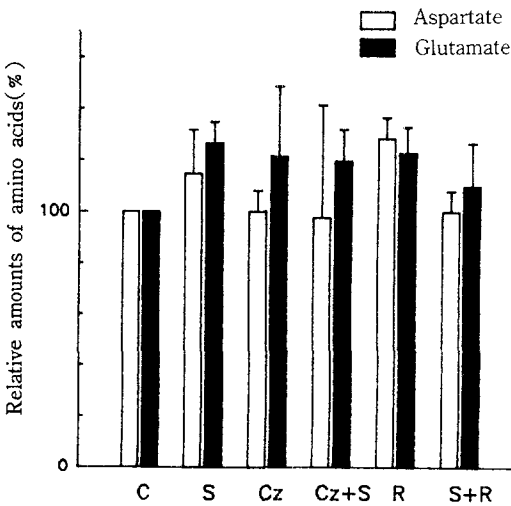


Fig. 5. Effects of shogaol(S), capsazepine (Cz) and ruthenium red(R) on the release of aspartate and glutamate. C : Control

타내었다(Fig. 3). KR-25018에 대한 capsazepine과 ruthenium red의 효과는 capsaicin에 대한 효과와 유사하였으나, KR-25018에 의한 Glu의 유리량 증가는 Capsaicin보다 더 현저하게 억제되었다(Fig. 4). Shogaol에 의한 Glu와 Asp의 유리량 증가도 capsaicin감수체 길항제에 의해 억제되는 경향을 보이나 그 효과는 capsaicin과 KR-25018보다 미약하였다(Fig. 5). Capsaicin, KR-25018 및 shogaol에 의한 glu와 asp의 유리량 증가는 모두 정도의 차이는 있지만 ruthenium red와 capsazepine에 의해 부분적으로 차단되었다.

IV. 고 찰

구강내에서 발생하는 동통은 삼차신경 척수 감각핵에서 중계되어 시상으로 전달되며, 대뇌피질의 감각영역에 투사되어 통각을 느끼게 된다. 삼차신경 척수감각핵에서 동통성 구심신경의 일차 구심로의 말단에서 흥분전달이 일어날 때 신경전달물질로 작용로 작용하거나

흥분전달을 조절하는 물질로 작용할 가능성이 있는 물질로 SP, enkephalin, cholecystokinin, GABA, vasoactive intestinal polypeptide, 아미노산 등이 제시된 바 있다⁶⁾. 그러나 삼차신경 척수감각핵에서 신경전달물질에 대한 연구는 최근에서야 이루어지고 있으며^{7,8)}, 삼차신경 척수감각핵에서의 흥분성 신경전달물질의 작용은 삼차신경 척수감각핵이 해부학적으로나 기능적으로 척수후각과 닮았기 때문에³⁹⁾, 척수후각에서 일어나는 흥분전달 과정을 이해하면 악안면 영역의 동통성 흥분전달을 이해하는데 도움이 된다. 중추신경계에서 아미노산 신경전달물질인 Glu와 Asp는 흥분성 신경전달물질로 알려져 있으며, 통각을 전달하는 구심신경의 신경흥분 전달물질로 작용한다. 척수후각에서 통각을 전달하는 구심신경 말단은 척수후각의 표층부에 분포하고 있으며, SP, Glu 및 Asp를 함유하는 신경말단도 같은 부위에 존재하고 있다¹⁹⁻²¹⁾.

척수후각에서의 Glu와 Asp유리는 신경말단에 같이 존재하는 SP와 (CGRP)등과 같은 펩타이드에 의해 영향을 받으며^{22,23,27)}, 신경말단의 SP와 CGRP에 영향을 주는 물질들도 Glu와 Asp의 유리에 영향을 미칠 수 있다. 신경조직에 작용하여 펩타이드성 신경전달물질의 유리를 촉진시키고 고갈시키는 성질을 가진 대표적인 물질이 capsaicin이다²⁾.

Capsaicin을 말초신경에 국소적으로 적용시키면 C-신경섬유의 흥분전달이 선택적으로 억제되며⁹⁻¹³⁾, 통각의 일차 구심신경 말단에서 SP와 CGRP의 고갈시킨다¹⁷⁾. 전신적으로 투여된 capsaicin은 삼차신경 척수감각핵에서도 조직면역화학적으로 관찰한 바 CGRP의 염색성을 감소시키며³⁶⁾, 출생 2~3일정도 지난 동물에 투여할 경우에는 C-신경세포를 선택적으로 변성시키는 신경독작용을 나타낸다³²⁻³⁴⁾. Capsaicin은 상반된 보고도 있지만²⁷⁾ 척수후각 박편에서의 흥분성 아미노산 신경전달물질의 유리를 촉진시키는데²⁴⁾, 본 연구에서 push-pull관류법으로 생체내의 Glu와 Asp의 유리를 관찰한 바 삼차신경 척수감각핵에서의 흥분성 아미노산 신경전달물질 유리가 capsaicin에 의해 촉진되

었다. 그리고 아미노산 신경전달물질의 유리 증가가 capsaicin감수체 타단물질에 의해 부분적으로 억제되는 것을 보아 이러한 capsaicin의 효과는 capsaicin이 직접 감수체를 통해 Glu와 Asp의 유리에 영향을 줄 수 있다고 생각할 수 있으며, 또한 흥분성 아미노산 신경전달물질의 유리를 촉진시키는 SP나 CGRP의 유리를 촉진시킴으로써 나타나는 효과라 생각할 수도 있다.

Capsaicin은 진통작용을 가지고 있으나 독성으로 인해 활용에 어려움이 많이 있다. 이러한 문제점을 해결하기 위해 독성이 적은 유도체의 개발과 유사체의 발견에 관해 많은 연구가 이루어져 capsaicin 유사물질들이 알려졌으며²⁻⁵⁾, 이 물질의 진통효과와 작용기전에 대한 연구가 이루어지고 있다. Capsaicin 유사물질의 하나인 shogaol은 생강등에서 추출되는 capsaicin 유사체로 그 독작용과 진통작용에 대해 보고된 바 있다²⁾. 국소적으로 shogaol을 말초신경에 적용시키면 capsaicin보다 강력한 말초신경의 흥분 전달 차단효과를 나타내며³⁵⁾, shogaol을 전신적으로 투여되었을 경우에는 화학적 자극에 의한 동통에는 진통효과를 나타내나²⁾, 유체 열자극에 의한 동통반응에는 효과 없었으며, 척수후각과 연수의 SP함량에도 영향을 주지 않았다³⁶⁾. 그러나 면역조직화학적으로 관찰한 바, shogaol은 삼차신경 척수감각핵의 CGRP의 현저한 감소를 초래하였고 이 효과는 capsaicin보다 강력하였다³⁷⁾. 삼차신경 척수감각핵에서 유리되는 Glu와 Asp에 대한 shogaol의 영향은 본 연구에서 볼 때 capsaicin보다 미약하였으며, Glu와 Asp의 유리에 영향을 주는 CGRP가 shogaol에 의해 영향을 받았음에도 불구하고³⁷⁾ 흥분성 아미노산 신경전달물질의 유리가 영향을 받지 않은 것에 대해서는 지속적인 연구가 필요하다고 생각된다.

KR-25018은 가장 최근에 개발된 capsaicin 유도체로 그 진통효과가 보고된 바가 있으며³⁸⁾, 그 효과가 capsaicin보다 강력한 것으로 평가되었으나 이 약물의 작용기전에 대해서는 구체적으로 연구된 바가 없다. 삼차신경 척수감각핵에서 push-pull 관류액에 첨가된 KR-25

018은 같은 농도에서 capsaicin보다 흥분성 아미노산 신경전달물질의 유리를 촉진시켰으며, 그 효과가 capsaicin감수체의 길항약물에 의해 일부 억제되는 바, 이러한 본 연구결과로 볼때 KR-25018도 capsaicin감수체를 통해 신경세포에 작용하리라 생각되며, 동통의 일차 구심로 말단에서 흥분성 신경전달물질의 유리를 촉진하여 고갈시킴으로써 진통효과를 나타낸다고 생각된다. 그러나 capsaicin 유사물질의 작용기전에 대한 연구는 다양한 실험방법을 통해 지속적으로 수행할 필요가 있다.

V. 결 론

삼차신경 척수감각핵에서 capsaicin, KR-25018, shogaol 및 capsaicin 길항제가 흥분성 아미노산 신경전달물질의 유리에 미치는 영향과 상호관계를 연구하여 capsaicin유도체와 유사체의 작용기전을 규명코저 하였다. 체중 2kg 이상되는 집토끼를 urethane-chloralose 복합용액으로 마취한 후 구개점막에 작극용 전극을 설치하고 연수 미측부를 노출시켰다. 실험동물을 뇌정위고정장치에 고정하고 삼차신경 척수감각핵에 push-pull cannule을 삽입하였다. 인공뇌척수액을 40 μ l/min로 관류하여 자발적인 Glu와 Asp의 유리량을 측정하고 이를 대조치로하여 capsaicin, KR-25018 및 shogaol을 효과와 유해성 및 비유해성 자극에 대한 영향을 관찰하였다. 적용약물은 capsaicin, capsaicin 유도체인 KR-25018, capsaicin 유사체인 shogaol을 10 μ M로 인공뇌척수액에 첨가하였고 capsaicin 길항제인 ruthenium red와 capsazepine을 단독 또는 capsaicin 및 그 유도체들과 함께 적용시켜 Glu와 Asp유리에 미치는 영향을 관찰하였다. 유해성 자극은 구개점막에 삽입된 전극을 통해 개구반사를 일으키는 역치 자극 강도의 3배로 하였고, 비유해성 자극은 역치 자극강도로 하였다. 유리되는 흥분성 아미노산 신경전달물질은 고성능 액체 크로마토그래프를 이용하여 측정하였다. 비유해성 자극은 흥분성 아미노산 신경전달물질의 유리에 영향을 미치지 않았으나 유해성 자극은 흥분성 신경전달물질의

유리를 촉진하였다. 삼차신경 척수감각핵에서 Glu와 Asp의 유리는 capsaicin유도체 및 유사체에 의해 증가하였으며, 그 효과는 KR-25018이 가장 컸고 shogaol의 효과가 가장 미약하였다. Capsaicin 길항제인 ruthenium red와 capsazepine은 Glu 및 Asp유리에 대한 capsaicin과 KR-15018 효과를 일부 억제하였다.

References

1. Buck, S.H. and T.F. Burks : The neuropharmacology of capsaicin : Review of some recent observations. *Pharmacol. Rev.* 38 : 179, 1986.
2. Lee, S.S., Y.W. Sohn, E.S. Yoo and K.H. Kim : Neurotoxicity and long lasting analgesia induced by capsaicinoids. *J. Toxicol. Sci* 16(Suppl 1) : 3, 1991.
3. Kim, O.H. : Analgesic effect and metabolism of 6-paradol in rats. Ph.D. Thesis, Seoul National Univ., 1988.
4. Dray, A. and Dickenson : A systemic capsaicin and olvanil reduce the acute algogenic and the late inflammatory phase following formalin injection into rodent paw. *Pain* 47 : 79, 1991.
5. Dray, A., J. Bettaney, A. Rueff, C. Walpole and R. Wigglesworth : NE-19559 and NE-21610, antinociceptive capsaicin analogues : studies on nociceptive fibres of the neonatal rat tail in vitro. *Eur. J. Pharmacol.* 181 : 289, 1990.
6. Sessle, B.J. : The neurobiology of facial and dental pain : present knowledge, future directions. *J. Dent. Res.* 66 : 962, 1987.
7. Yoon, C.S., Kim, J.S. and Lee, J.H. : Effect of excitatory amino acid on the neural activity of trigeminal spinal sensory nucleus *in vitro*. *Kor. J. Oral Biol.* 16 : 43, 1992.
8. Shin, I.Y., Lee, J.H. and Kim, J.S. : Influences of drugs acting on GABA receptor

- on the release of excitatory amino acid neurotransmitters and neural activity in medullary dorsal horn. *J. Dent. Coll., S.N. U.*, 17 : 223, 1993.
9. Wall, P.D. and M. Fitzgerald : Effect of capsaicin applied locally to adult peripheral nerve. I. Physiology of peripheral nerve and spinal cord. *Pain* 11 : 363, 1981.
 10. Baranowski, R., B. Lynn and A. Pini : The effects of focally applied capsaicin on conduction in cutaneous nerves in four mammalian species. *Br. J. Pharmacol.* 89 : 267, 1986.
 11. Petsche, U., E. Fleischer, F. Lembeck and H.O. Handwerker : The effect of capsaicin application to peripheral nerve on impulse conduction in functionally identified afferent nerve fibres. *Brain Res.* 265 : 233, 1983.
 12. Chung, J.M., K.H. Lee, Y. Hori and W.D. Willis : Effects of capsaicin applied to a peripheral nerve on the responses of primate spinothalamic tract cells. *Brain Res.* 329 : 27, 1985.
 13. Fitzgerald, M. : Alterations in the ipsi- and contralateral afferent inputs of dorsal horn cells produced by capsaicin treatment of one sciatic nerve in the rat. *Brain Res.* 248 : 97, 1982.
 14. Otsuki, T., H. Nakahama, H. Niizuma and J. Suzuki : evaluation of analgesic effects of capsaicin using a new rat model for tonic pain. *Brain Res.* 365 : 235, 1986.
 15. Bittner, M.A. and T.R. Lahann : Biphasic time-course of capsaicin-induced substance P depletion : Failure to correlate with thermal analgesia in the rat. *Brain Res.* 322 : 305, 1984.
 16. Buck, S.H., P.P. Deshmukh, H.I. Yamamura and T.F. Burks : Thermal analgesia and substance P depletion induced by capsaicin in guinea pigs. *Neuroscience* 6 : 2217, 1981.
 17. Hayes, A.G. and M.B. Tyers : Effects of capsaicin on nociceptive heat, pressure and chemical thresholds and on substance P levels in the rat. *Brain Res.* 189 : 561, 1980.
 18. Foldes, F.F. : Pain control with intrathecally and peridurally administered opioids and other drugs. *Anesthesiol. Reanim.* 16 : 287, 1991.
 19. DeBiasi, S. and Rustioni, A. : Glutamate and substance P coexist in primary afferent terminals in the superficial laminae of spinal cord. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 85 : 7820, 1988.
 20. DeBiasi, S. and Rustioni, A. : Ultrastructural immunocytochemical localization of excitatory amino acids in the somatosensory system. *J. Histochem. Cytochem.* 38 : 1745, 1990.
 21. Merighi, A., Polak, J.M. and Theodosis, D.T. : Ultrastructural visualization of glutamate and aspartate immunoreactivities in the rat dorsal horn, with special reference to the co-localization
 22. Mjelle, Joly, N., Lund, A., Berge, O.G. and Hole, K. : Potentiation of a behavioural response in mice by spinal coadministration of substance P and excitatory amino acid agonists. *Neurosci. Lett.* 133 : 121, 1991.
 23. Randic, M., Hecimovic, H. and Ryu, P.D. : Substance P modulates glutamate-induced currents in acutely isolated rat spinal dorsal horn neurones. *Neurosci-Lett.* 117 : 74-80, 1990.
 24. Jeftinija, S., Jeftinija, K., Liu, F., Skilling, S.R., Smullin, D.H. and Larson, A.A. : Excitatory amino acids are released from rat primary afferent neurons *in vitro*. *Neurosci. Lett.* 125 : 191, 1991.

25. Kwon, S.K. : Effect of capsaicin on the excitatory amino acids neurotransmitters in medullary dorsal horn. Ph. D. Thesis, Seoul Nat'l Univ., 1993.
26. Donnerer, J. : Depolarization-evoked release of glutamate, aspartate and gamma-aminobutyric acid from rat dorsal spinal cord slices does not originate from capsaicin-sensitive neurons. *Brain Res.* 555 : 332, 1991.
27. Kangrga, I. and Randic, M. : Tachykinins and calcitonin gene-related peptide enhance release of endogenous glutamate and aspartate from the rat spinal dorsal horn slice. *J. Neurosci.* 10 : 2026, 1990.
28. Dray, A. : A mechanism of action of capsaicin-like molecules on sensory neurons. *Life Sci.* 51 : 1759, 1992.
29. Dickenson, A.H., and Dray, A. : Selective antagonism of capsaicin by capsazepine : Evidence for a spinal receptor site in capsaicin-induced antinociception. *Br. J. Pharmacol.* 104 : 1045, 1991.
30. Urban, L. and Dray, A. : Capsazepine, a novel capsaicin antagonist, selectively antagonises the effects of capsaicin in the mouse spinal cord in vitro. *Neurosci. Lett.* 134 : 9, 1991.
31. Bevan, S., Hothi, S., Hughes, G., James, I.F., Rang, H.P., Shah, K., Walpole, C.S. and Yeats, J.C. : Capsazepine : a competitive antagonist of the sensory neurone excitant capsaicin. *Br. J. Pharmacol.* 107 : 544, 1992.
32. Nagy, J.I., S.P. Hunt, L.L. Iversen and P.C. Emson : Biochemical and anatomical observations on the degeneration of peptide-containing primary afferent neurons after neonatal capsaicin. *Neuroscience* 6 : 1923, 1981.
33. Jancso, G., S. Karcsu, E. Kiraly, A. Szebeni, L. Toth, E. Bacsy, F. Joo and A. Parducz : Neurotoxin induced nerve cell denervation : Possible involvement of calcium. *Brain Res.* 295 : 211, 1984.
34. Olson, R.E. : Metabolism and toxicity of capsaicin. *Nutritional Rev.* 44 : 20, 1986.
35. Lee, J.H., Kim, J.S., Song, H.G., Park, S.J. and Ham, J.S. : Effects of capsaicin, paradol and shogaol on the neural activity and substance P release in trigeminal sensory nucleus. I. Effects on jaw opening reflex by noxious stimulus and release of substance P. *Kor. J. Oral Biol.* 14 : 7, 1990.
36. Choi, S.H., Kim, J.S. and Lee, J.H. : Effects of capsaicin, demethoxy-NE, paradol and shogaol on the antinociception and substance P release. *Kor. J. Oral Biol.* 131, 1990.
37. Choi, N.S. : The effect of capsaicin, shogaol and KR-25018 · HCl on cholecystikinin, calcitonin gene-related peptide in the nucleus of trigeminal spinal tracts of adult rat. Ph. D. Thesis, Seoul Nat'l Univ., 1995.
38. Park, H.S., Y.J. Jang-Yang, D.S. Choi, M.A. Namagung, Y.J. Lee, J.K. Choi and N.S. Park : Role of excitatory amino acid and nitric oxide in acute spinal analgesia induced by capsaicin or KR-25018. *Fed. Meeting Kor. Basic Med. Sci. Abst.* pp.533, 1994.
39. Gobel, S., Hockfield, S. and Ruda, M.A. : Anatomical similarities between medullary and spinal dorsal horn. *In : Oral-facial sensory and motor functions.* edited by Kawamura, Y and R. Dubner, pp.211–223, Quintessence, Tokyo, 1981.
40. Onogi, T., M. Minami, Y. Kuraishi and M. Satoh : Capsaicin-like effect of 6-shogaol on substance p-containing primary afferents of rats : a possible mechanism of its analgesic action. *Neuropharmacol.* 31 : 11