

기니픽 기관지 말초신경에 대한 캡사이신의 탈감작 효과

정이숙** · 조태순* · 문창현** · 신화섭†

한국화학연구소 의약활성실, *성균관대학교 약학대학 약물학교실, **아주대학교 의과대학 생리학교실

(Received December 23, 1996)

Neurotoxic Desensitizing Effect of Capsaicin on Peripheral Sensory Nerve Endings in Guinea Pig Bronchi

Yi-Sook Jung**, Tai-Soon Cho*, Chang-Hyun Moon** and Hwa-Sup Shin†

Pharmacologic Screening Center, Korea Research Institute of Chemical Technology, *College of Pharmacy, Sungkyunkwan University, **School of Medicine, Ajou University, Korea

Abstract—In the present study, capsaicin-induced desensitization of peripheral sensory nerves were investigated by using guinea pig bronchi, in which these nerves are stimulated with capsaicin to produce a contractile response via the release of sensory neuropeptides such as substance P and neurokinin A. The contractile response to capsaicin was inhibited by the combination of CP96345 and SR 48968 suggesting that the excitatory effect of capsaicin is mediated via both the tachykinin NK-1 and NK-2 receptor. Capsaicin produced *in vitro*-desensitization in dose-dependent manner, but after this *in vitro*-desensitization the response to NK-1 and NK-2 receptor agonist did not change. Systemic administration (s.c.) of capsaicin also desensitized significantly bronchial tissues but could not produce any change in the contractile response to the selective agonists of NK-1 and NK-2 receptor. Therefore, the present results suggest that functional desensitization to capsaicin-induced contractile response in guinea pig bronchi does not involve NK-1 and NK-2 receptor, while excitatory effect of capsaicin is mediated via both NK-1 and NK-2 receptor. In conclusion, it is suggested that capsaicin-induced excitation and desensitization involves somewhat different pathways.

Keywords □ capsaicin, desensitization, guinea pig bronchi, calcium

Capsaicin은 *Capsicum* 속의 각종 다양한 고추 (red peppers)에 함유된 매운 성분으로서 오래전부터 식용으로 그리고 향신료, 방부제, 민간약 등에 널리 사용되어 왔다. 1876년 Tresh가 고추로부터 매운 성분을 분리하여 capsaicin이라 명명 하였고, 1878년 고추 (*Capsicum annum L.*, Paprika)의 추출물인 cap-sicol이 감각신경을 자극함이 최초로 언급되었다.¹⁾ Capsaicin은 말초 및 중추 구심성 뉴런에 원심성 작용을 하여 각종 신경전달물질을 유리함으로써 국소적 생리작용을 나타내는데 특정 구심성 뉴런에만 선택적

로 작용하므로 capsaicin은 오늘날까지 감각신경을 연구하는데 유용한 도구로 널리 이용되고 있다. Capsaicin의 생리작용은 크게 두가지로 나타나는데 하나는 초기 흥분 작용 (acute excitatory effect) 이며 다른 하나는 그에 잇따라 초래되는 탈감작 작용 (acute and/or long-term desensitizing effect) 으로, 특히 탈감작은 감각신경의 퇴화 즉 신경독성을 수반하여 나타나는 경우가 많다. Capsaicin에 의한 신경독성 및 탈감작은 각종 자극에 대한 진통효과를 나타내므로 천식, 그리고 관절염, 건선 등의 염증성 질환에 capsaicin이 유용할 것을 시사하지만²⁻⁴⁾ capsaicin의 이러한 작용 기전에 관해서는 명확히 밝혀지지 않고 있다.

† 본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로

(전화) 042-860-7408 (팩스) 042-861-4246

Capsaicin에 의한 기니픽 기관지의 흥분성 수축반응

이 ruthenium red-sensitive calcium channel 과 관련되어 vanilloid 수용체를 매개로하여 일어남에 대한 보고는 많이 있으며⁵⁾, 본 연구자 등에 의해서도 보고된 바 있다.⁶⁾ 최근 Ireland 등은 capsaicin에 의한 이러한 수축반응에 tachykinin NK-1 receptor 와 tachykinin NK-2 receptor 두가지가 관여한다고 보고하는 등 capsaicin에 의한 흥분성 작용에 대해서는 많은 연구가 이루어 지고 있는 반면 capsaicin에 의한 탈감작의 작용기전에 관해서는 알려진 것이 거의 없는 실정이다.⁷⁾ 따라서 본 실험에서는 capsaicin의 신경독성작용에 대한 감수성이 매우 크며 substance P 등을 함유하는 구심성 뉴런을 많이 가지고 있다고 알려진 기니픽 말초 기관지를 이용하여, capsaicin에 의한 탈감작 작용양상 및 작용기전을 관찰하고자 하였다.

실험방법

시약 및 시료 - Capsaicin, terbutaline, theophylline, acetylcholine, Tween 80 등은 Sigma 사 (U.S.A)로부터 구입하여 사용하였다. [Sar⁹, Met(O₂)¹¹]-substance P (NK-1 tachykinin 수용체에 대한 선택적 효능제), [β -Ala⁸]-neurokinin A(4-10) (NK-2 tachykinin수용체에 대한 선택적 효능제) 등은 Research biochemicals International 사 (U.S.A) 제품을 구입하여 사용하였다. Tachykinin NK-1 receptor 길항제인 CP96345와 tachykinin NK-2 receptor 길항제인 SR48968은 현재까지 시판되지 않는 약물이므로 각각 Pfizer 사 (U.S.A.) 와 Sanofi 사 (France)에 의뢰하여 직접 제공 받아 사용하였다. 동물 마취에 사용한 ketalar는 유한 (Yuhan Co, Korea)의 것을 사용하였다. 그외 일반 시약들은 reagent grade 이상의 것을 사용하였다.

전 실험에 걸쳐 사용한 organ bath 용 생리액은 Krebs 용액으로 조성 (mM)은 다음과 같다. : NaCl, 118.3; KCl, 4.7; MgSO₄, 1.2; KH₂PO₄, 1.2; NaHCO₃, 25.0; CaCl₂, 2.5; Glucose, 11.1.

In vivo-탈감작 실험에 사용한 capsaicin은 옥석 유발 유통을 이용하여 계속 갈면서 먼저 Tween 80 (1 vol)중에 녹이고 이어서 ethanol (1 vol)을 더하여 완전히 용해시킨 다음 서서히 소량의 생리 식염수 (8 vol)를 가하여 최종 농도로 맞추었으며, 대조군에 투여할 목적으로는 Vehicle (tween 80, 1 : ethanol, 1 : sa-

line, 8)만을 따로 조제하였다. Terbutaline과 theophylline은 미온의 생리 식염수에 녹여 사용하였다. 그의 *in vitro* 실험에 사용한 시약 중 난용성인 것 (capsaicin, NKA(4-10), SR48968 등)은 100% DMSO에 녹여 stock solution (10⁻² M)으로 하고 100~300 μ l 씩 분주 하여 냉동 보관 하여, 각 실험 당일 마다 1개씩 실온에서 녹인 후 생리 식염수를 사용하여 원하는 최종 농도로 희석하였다. 그 밖의 수용성 약물 들은 모두 2차 증류수에 녹여 난용성 약물과 같은 방법으로 보관 및 희석을 행하여 사용하였다.

실험동물 - 실험에 사용한 웅성 Hartley-outbred 기니픽은 삼육실험동물 (Osan, Korea)로부터 공급 받아 2주 이상 화학연구소 스크리닝부 동물 사육실에서 적응시킨 후 실험에 사용하였다. 실험 시의 체중은 350~550 g 인 것을 사용하였다. 물과 사료는 자유로이 섭취하도록 하였고 사료는 퓨리나에서 판매하는 고품 사료를 사용하였으며, 영양 결핍에 의한 탈모 및 염증을 막기 위해 물에 비타민 C를 타서 (0.1 g/l) 공급하였다. 사육실 내의 온도는 20 \pm 2 $^{\circ}$ C, 습도는 50~60%를 유지하게 하였으며, 조명은 12시간 명/암 주기가 되도록 하였다.

기니픽 기관지 적출 및 안정화 (organ bath study)

- 기니픽의 후두부를 강타하여 실신 시키고 경동맥을 절단 하여 실혈 시킨 후 흉곽을 열고 심장을 제거해 낸 뒤 폐와 그에 연결된 기관 및 기관지를 함께 적출해 내었다. Krebs 용액이 담긴 small organ chamber로 옮겨와 폐조직 및 기타 결합 조직을 제거하여 기관 및 기관지만 분리 한 후 main bronchial ring을 양쪽 가지로부터 각각 두개 씩 잘라내어 기니픽 한 마리당 4개의 ring preparations를 얻었다.⁸⁾ 이를 Krebs 용액이 채워진 20 ml organ bath 내로 tissue holder를 이용하여 현수시켰다. Bath 내의 온도는 37 $^{\circ}$ C로 유지시켰고 실험이 진행되는 동안 계속 carbogen (95% O₂, 5% CO₂)을 공급하여 Krebs 용액의 pH를 7.4로 일정 유지되게 하였다. 1 g의 resting tension을 준 후 매 15분 간격으로 용액을 새로 갈아주면서 그 때 마다 tension을 재조정 해주었다. 약 90 분간의 안정화 시간을 거치면서 조직의 이완이 더 이상 진전되지 않고 resting tension도 1g으로 일정 유지되면 a-cetylcholine 1 mM (bath 상에서의 최종 농도로서)을 가하여 최대 수축을 일으켜 이후의 모든 수축 반응에 대한 기준으로 삼았다. 실험에 사용한 약물들의 농

도는 실제 실험 농도의 100배 농도로 조제하여 20 ml bath 내에 0.2 ml씩 단일 투여 또는 누적 반복 투여 하였다. 조직의 수축이완 반응 (isometric tension)은 Linearorder marker 8에 연결된 force transducer Biegestab K30과 Multicorder MC 6625에 연결된 force transducer FT03을 통하여 측정하였고, 측정된 수축 (g)은 acetylcholine 최대수축 (g)에 대한 %로 나타내었다. 대부분의 조직은 acetylcholine에 대해 1.0 ± 0.5 g의 tension을 나타내었으며 0.5 g 이하의 반응을 보이는 조직은 손상된 것으로 간주하고 실험에 사용하지 않았다.

기니피 적응기관지에 대한 수축작용 - Capsaicin 이 기니피 말초 기관지에 대해 수축 작용을 나타내는 지와 상대적 효력을 알기위해 capsaicin을 10^{-8} M부터 10^{-5} M까지 누적되게 가해준 후 용량-반응 곡선을 비교하였다. 또 기관지에 대한 전형적인 수축물질인 histamine 과 대표적인 tachykinin 류 즉, [Sar⁹, Met(O₂)¹¹]-substance P (NK-1 tachykinin 수용체에 대한 선택적 효능제)⁹ 와 [β-Ala⁸]-neurokinin A(4-10) (NK-2 tachykinin 수용체에 대한 선택적 효능제)^{10, 12}에 대한 수축 반응을 병행 실시하여 상대적 효력을 동시 비교 하였다. NK-1 수용체 길항제인 CP96345와 NK-2 수용체 길항제인 SR48968을 용량별로 각각 혹은 병용으로 전처치 한 후 capsaicin에 의한 용량-반응 곡선의 변화를 관찰하였다.

Capsaicin에 의한 In vitro-탈감작 작용 - Capsaicin에 의한 in vitro-탈감작 작용을 관찰하기 위하여 capsaicin을 용량별 ($10^{-7} \sim 10^{-5}$ M)로 30 분씩 전처치 (1차 투여) 한 후 1 시간에 걸쳐 3~4 회 Krebs 용액으로 세척하여 조직을 다시 안정화 시킨 다음 capsaicin에 의한 용량-반응 관계 (2차 투여)를 다시 관찰하였다. 이러한 in vitro-탈감작이 capsaicin에 선택적으로 나타나는지 알아보기 위해 탈감작 유발 후 NK-1 및 NK-2 효능제들에 대한 용량-반응을 관찰하였다.

Capsaicin의 전신 투여에 의한 탈감작 작용 - 기니피에 capsaicin을 직접 투여하면 호흡 억제 등에 의한 사망율이 매우 높으므로 반드시 다음의 전처치를 행한 후 capsaicin 및 KR-25018을 주사하였다. 먼저 350 g 이상의 건강 상태가 양호한 기니피를 선정하여 피하 주사 할 부분 즉 기니피 등쪽에서 목선 이하 3~4 cm를 shaving 하였다. 그리고 기관지 호흡마비를 억제하기 위해 terbutaline 50 μg/kg을 피하주사 (s.c.)

하였고 5분 후에 theophylline 100 mg/kg을 복강주사 (i.p.) 하였다.¹³ 이로부터 약 10분 후 ketalar 50 mg/kg을 근육 주사하여 가벼운 진통을 유지한 상태에서 5분 이내에 capsaicin을 1.0, 2.5, 5.0, 10 mg/kg을 1회 피하주사 (s.c.) 하였다. Ketalar 근육 주사시 체중과 근육주사 용량과의 관계를 고려하여 주사할 부피 (0.3~0.5 ml)를 반으로 나누어 한쪽 다리에 ½ 부피 (0.15~0.25 ml)씩 양쪽 뒷다리에 주사하여 흡수가 빨리 그리고 충분히 이루어 지도록 하였다. Capsaicin의 용량이 2.5 mg/kg 이상 주사 한 경우에 전신 경련이 일어나고 기도 분비물에 의한 호흡 장애가 일어나기 쉬우므로 전신을 맞사지 해주고 분비물을 계속 닦아 내어 호흡 마비에 의한 사망율을 줄였다. 2~3 시간 이내에 정상적인 행동을 회복하면 생존한 것으로 간주하고 동물실로 옮겨 1 주일간 관찰하면서 사료 및 물을 충분히 공급한 상태에서 안정화시켰다. 이리하여 capsaicin 피하주사 1 주일 후까지의 생존률은 10 mg/kg 최고 농도의 경우 70~80% 이상이었다. Capsaicin 전신 투여 1주일 후 eye wiping test (capsaicin 10 mg/ml 용액 20 μl를 한쪽 눈에 점적한 후 30초간 eye wiping 횟수를 측정)를 실시하여 탈감작을 확인 한 후 상기의 방법으로 기니피 기관지를 적출하여 안정화시킨 다음, capsaicin, [Sar⁹, Met(O₂)¹¹]-substance P 또는 [β-Ala⁸]-neurokinin A (4-10) 등에 대한 용량-반응 곡선을 얻었다. 이로부터 기관지의 탈감작과 전처치한 capsaicin 용량 간의 상관 관계를 조사하였다.

통계처리 - 통계처리는 one way analysis of variance (ANOVA) 및 Students' t-test 방법에 의하여 행하였으며 p value가 0.05 미만일 때 유의성이 있는 것으로 간주하였다.

결과 및 고찰

Capsaicin은 일차 구심성 감각 신경 중에서 특성의 세포군에만 선택적으로 작용하여 활성화 시키고 그로 인해 여러 생리 작용을 나타낸다고 알려져 있으며^{14, 16}, 이러한 특정 감각 신경을 통틀어 capsaicin-감각 일차 구심성 뉴런 (capsaicin-sensitive primary afferent neurons: CSPAs)이라 한다. Capsaicin에 의해 CSPAs이 선택적으로 자극되면 이 구심성 신경에서 감각 기능 및 원심성 기능 (dual sensory-efferent

function)¹⁷⁾ 이 행해진다. 즉 신경 활성을 증추로 전도시켜 통증 감각을 일으키고 회피, 재채기, 기침, 기관지 천식등의 보호 반사를 활성화시킨다.¹⁹⁻²²⁾ 그리고 다른 한가지 원심성 기능으로서 말초 감각 신경 말단으로부터 substance P, NKA, somatostatin, CGRP, VIP 등의 신경전달물질을 유리하여 국소 조직 반응 즉 혈류, 혈관투과성, 심근 및 평활근 활성화, 조직회복, 면역과정 등에 영향을 미친다.^{4, 17, 22, 23)} 또한 capsaicin에 의해 척수의 증추 감각 신경 말단으로부터 substance P, somatostatin, CGRP등도 유리된다.²⁴⁾ 따라서 capsaicin에 의한 작용이 tachykinin NK-1, NK-2, NK-3 수용체들과 관련되어 일어남을 시사 하지만 이에 관한 연구는 많지 않은 실정이다.

Fig. 1은 capsaicin과 여러 효능제에 의한 기관지 수축 작용을 나타낸 것으로 그 효력은 전형적인 기관지수축 유발 물질인 histamine 보다 20배 더 강하게 나타났으며, NK-1 tachykinin 수용체에 대한 선택적 효능제인 [Sar⁹, Met(O₂)¹¹]-substance P 와는 상대적 효력이 유사하였고, NK-2 tachykinin 수용체에 대한 선택적 효능제인 [β-Ala⁸]-neurokinin A(4-10)에 비해

서는 10배 약하였다 (Table 1).

한편 기니피 기관지에 tachykinin NK-1 수용체와 NK-2 수용체가 존재하며 NK-3 수용체는 발견되지 않은 것으로 알려져 있으므로⁸⁾ 본 실험에서는 NK-1 수용체에 대한 길항제인 CP96345²⁵⁾와 NK-2 수용체 길항제인 SR48968²⁶⁾을 사용하여 capsaicin 작용과 NK-1 및 NK2 수용체와의 연관성을 관찰하였다. Fig. 2에 나타난 바와 같이 CP96345 1 μM, SR48968 1 μM 또는 CP96345 1 μM과 SR48968 1 μM 혼합물을 30분간 전처리 한 후 capsaicin에 의한 용량-수축반응 관계를 관찰 한 결과, CP96345 단독 처리에 의해서는 cap-

Table 1—EC₅₀ values for excitatory contractile response in guinea pig isolated bronchi

Agonists	*EC ₅₀ (×10 ⁻⁷ M)	Relative pontency
Capsaicin	1.37±0.15	1
Histamine	22.90±3.12 ^a	0.06
[Sar, Met]-SP [†]	1.10±0.21	1.25
NKA(4-10) [‡]	0.11±0.01 ^a	12.50

* EC₅₀ value means the concentration producing 50% of the maximal contractile response for each agonist.

^a P<0.01 as compared to those of capsaicin.

[†] [Sar, Met]-SP : [Sar⁹, Met(O₂)¹¹]-substance P.

[‡] NKA(4-10) : [β-Ala⁸]-neurokinin A(4-10)

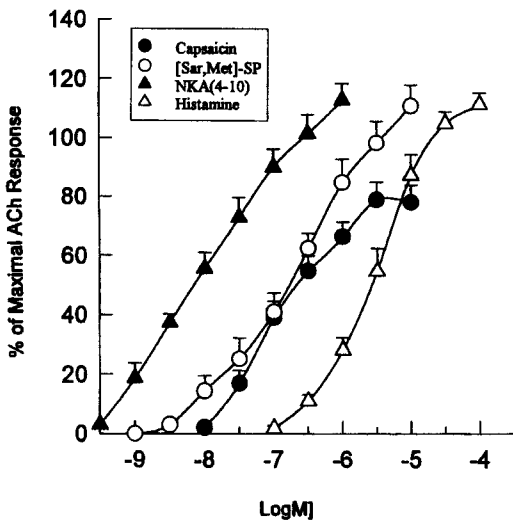


Fig. 1—Cumulative concentration-response curve of capsaicin, histamine, [Sar⁹, Met(O₂)¹¹]-substance P ([Sar, Met]-SP) and [β-Ala⁸]-neurokinin A(4-10) (NKA(4-10)) in the isolated guinea pig bronchi. The ordinate expresses the percentage to the maximal response induced by 1 mM acetylcholine (ACh). Values are mean±S.E.M. of 5-8 experiments in each curve.

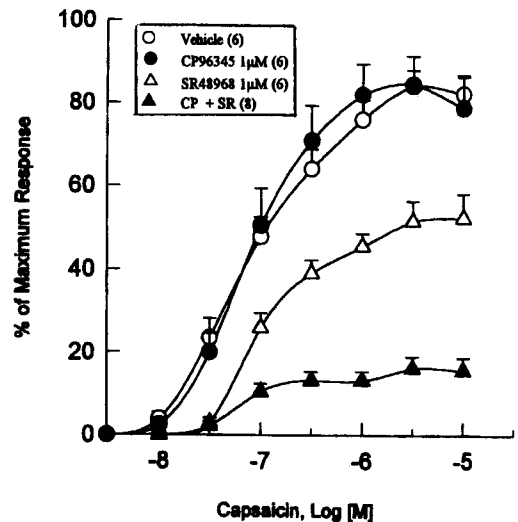


Fig. 2—Effect of CP96345, SR48968 and a combination of CP96345 and SR48968 on the concentration-response curves of capsaicin in isolated guinea pig bronchi. CP96345 (CP, 1 μM), SR48968 (SR, 1 μM) and a combination of CP96345 (CP, 1 μM) and SR48968 (SR, 1 μM) was added to the bath 30 min before concentration-response curves of capsaicin were obtained.

saicin 반응에 변화가 없었고 SR48968 단독 투여에 의해서는 capsaicin에 의한 maximum 수축 반응이 37% 감소하였다. 한편 CP96345와 SR48968을 병용으로 전처치 한 경우에는 capsaicin에 대한 용량-반응이 최대 80% 이상 억제되었다(Fig. 2). 이는 기니픽 기관지에서 capsaicin에 의해 유리된 neuropeptide에 대해 NK-2 수용체의 친화성이 더 크며 NK-2 수용체가 occupy 되어 있는 경우에는 이들 neuropeptide가 NK-1 수용체에 작용하여 수축을 일으킴을 암시한다. Capsaicin에 의해 유리된 tachykinin 중 수축 작용에 관여하는 정도는 NK-1 수용체에 친화성이 큰 substance P 보다 NK-2 수용체에 친화성이 큰 neurokinin A의 비중이 더 크다는 것을 암시한다. 이러한 결과는 기니픽에서 capsaicin에 의한 기침과 반사성 천식이 capsaicin-sensitive 구심성 뉴런 (C-fiber)과 관계되어 일어나며²⁷⁾, endopeptidase에 의해 분해되는 substance P 등의 neuropeptide를 매개로 한다는 보고와²⁸⁾ 매우 일치 하는 것이며, 나아가 capsaicin은 기니픽 기관지의 구심성 신경에 작용하여 substance P, neurokinin A 등의 neuropeptide를 유리하고 NK-1, NK-2 수용체 둘다를 매개로 하여 기니픽 기관지를 수축시킨다는 것을 시사한다.

한편 성장 흰쥐에 capsaicin을 전신 투여 하면 영구적인 감각신경 억제가 초래되는데 이를 줄곧 감각 신경의 지속적인 기능 손실로만 여겨오다가, Jancso 등 (1977)이 50 mg/kg capsaicin을 피하 주사한 신생 흰쥐에서 영구적인 B-type 구심성 뉴런의 퇴화 초래되었다고 보고함으로써²⁹⁾ 감각신경이 형태적으로 손상 및 퇴화됨으로 인해 신경의 기능이 영구적으로 손상된 것임을 알았다. 신생 흰쥐의 척수에서 무수초 후근 섬유와 축삭 말단의 퇴화를 유도하는 capsaicin의 역치용량은 5~15 mg/kg이며, 일반적으로 사용되는 50 mg/kg는 무수초의 구심성 신경을 최대 퇴화시키는 양으로 여겨진다. 또한 성장 흰쥐에서도 capsaicin 피하주사로 1시간 이내에 B-type 감각신경이 변성되었다. 이와같이 흰쥐에 처리된 capsaicin에 의해 신생 흰쥐에 capsaicin을 투여 한 경우에도 substance P, cholecystokinin, somatostatin 또는 vasoactive intestinal polypeptide 등을 함유하는 일차 감각 신경이 퇴화된다. 따라서 capsaicin을 substance P 함유 감각 신경에만 선택적으로 작용하는 신경 독이라고 간주하기 보다는 여러 종류의 neuropeptides를 함유하는 형태학

적으로 잘 규명된 감각 신경 뉴런에 영향을 미치는 독소로 간주하는 것이 바람직 한 것으로 여겨진다. 신생 흰쥐에 capsaicin을 주사한 후 전자 현미경으로 관찰하면 감각 신경절에 있는 "type B" 뉴런이 선택적으로 퇴화되고 척수의 dorsal horn에 있는 무수초화 신경 섬유가 손상 된다고 알려져 있다.²⁹⁾ 한편 성장 흰쥐에 capsaicin을 전신 투여 하면 "type B" 감각신경의 mitochondria가 팽창 되기만 하고 퇴화현상은 나타나지 않는다. 따라서 성장 흰쥐에 대한 capsaicin의 작용이 가역적인 데 반해 신생 흰쥐에 대한 작용은 비가역적·영구적인 것으로 생각되고 있다.¹⁸⁾ 한편 성장 기니픽에서의 capsaicin 효과는 성장 흰쥐에서 보다는 훨씬 더 강하며 지속적이라고 보고된 바 있기에³⁰⁾ 본 연구에서는 capsaicin에 대한 독성 연구 모델로서 기니픽을 선택하였다.

Capsaicin이 기니픽 척수로부터 substance P, CGRP, neurokinin A 등의 tachykinin을 유리하고 결국은 고갈을 초래한다는 보고가 많이 있으며³¹⁾ 흰쥐 urinary bladder, 기니픽 ureter와 심장 등의 말초 신경 말단에서도 substance P 고갈이 일어 난다고 알려져 있으나 대부분의 경우가 capsaicin을 고용량 투여함으로써 신경 독성을 최대로 유발시킨 경우이다. 따라서 본 연구에서는 capsaicin의 투여 용량을 저농도부터 고농도까지 여러 농도로 하여 기니픽 기관지의 수축 기능 탈감작 및 substance P 함량 저하와 전처치 한 capsaicin의 용량과의 상관성을 검토함으로써 말초 기관지 감각 신경에 대한 capsaicin의 독성 작용을 정량적으로 상세히 규명하고자 하였다.

먼저 capsaicin에 의한 *in vitro*-탈감작 효과를 관찰하기 위하여 capsaicin (1, 3, 10 μ M)을 용량 별로 각각 30분씩 전처치 (1차 투여) 하고 조직을 다시 안정화시킨 후 capsaicin 10 μ M에 의한 최대 수축 반응 (2차 투여)을 관찰한 결과, capsaicin 전처치 용량에 의존적으로 수축 반응을 탈감작 시켰다(Fig. 3). 한편 탈감작이 capsaicin에 선택적으로 나타나는지 알아보기 위해 탈감작 유발 후 NK-1 (10 μ M) 및 NK-2 (3 μ M) 효능제들에 대한 수축 반응을 관찰하였으나 유의성 있는 변화를 볼 수 없었다(Fig. 3).

기니픽에 capsaicin을 1.0, 2.5, 5, 10 mg/kg 전신 투여 (s.c.) 함으로써 화학적 자극 (capsaicin 10 mg/kg)에 대한 동통 역치를 증가시키는 지에 대해 조사한 결과 전처치 한 용량에 의존적으로 eye wiping 횟수

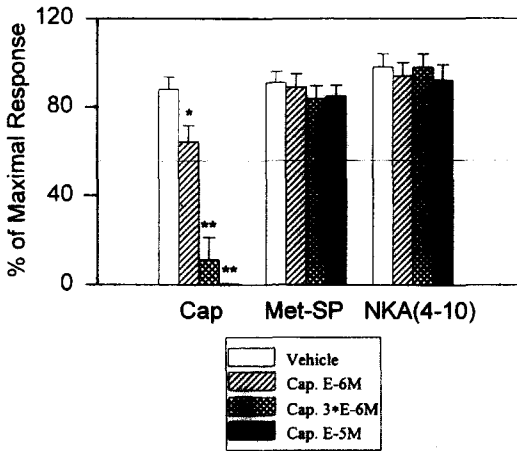


Fig. 3 — Effect of capsaicin pretreatment on subsequent challenges with capsaicin (Cap, 10 μ M), [Sar⁹, Met-(O₂)¹¹]-substance P (Met-SP, 1 μ M) and [β -Ala⁸]-neurokinin A(4-10) (NKA(4-10), 3 μ M) in isolated guinea pig bronchi. Tissues were pre-exposed to vehicle or capsaicin (Cap., 1, 3, 10 μ M) for 30 min. After reequilibration period, contractile response for single addition of capsaicin, Met-SP or NKA(4-10) was examined. The ordinate expresses the percentage to the maximal response induced by 1 mM acetylcholine (ACh). Values are mean \pm S.E.M. of 5-7 experiments in each curve. * p<0.05 vs vehicle group, ** p<0.01 vs vehicle group. Abbreviation : E-6 (10⁻⁶), 3*E-6 (3 \times 10⁻⁶), E-5 (10⁻⁵)

를 감소시키는 탈감작을 확인할 수 있었다 (data not shown). Capsaicin 1.0, 2.5, 5, 10, 20 mg/kg의 전신 투여 (s.c.) 1주일 후 기니픽 기관지를 적출하여, capsaicin, [Sar⁹, Met-(O₂)¹¹]-substance P 또는 [β -Ala⁸]-neurokinin A(4-10) 등에 대한 용량-반응을 관찰한 결과, 적출 기관지의 capsaicin에 의한 최대 수축 반응이 현저히 감소하였으며 이러한 탈감작은 전처치 한 capsaicin의 농도에 의존적으로 나타났다 (Fig. 4). 한편 capsaicin 전신 투여 시 [Sar⁹, Met-(O₂)¹¹]-substance P 또는 [β -Ala⁸]-neurokinin A(4-10) 등에 대한 수축반응은 전혀 변하지 않았으므로 capsaicin의 기관지 감각 신경 독성은 NK-1 및 NK-2 수용체와는 무관하게 일어남을 시사하였다 (Fig. 4).

이상의 결과를 요약하면, capsaicin에 의한 신경 흥분 작용과 신경 독성 (탈감작) 작용의 기전에 있어서 다른 경로가 포함된다는 것을 시사한다. 따라서 신경 독성과 신경 흥분 작용이 각각 다른 경로를 거친다는 점을 이용하여 신경 독성에 의한 진통 효과는 강하고 신경 흥분성 부작용은 약한 새로운 진통제를 개발하는 데 적용한다면 진통 효과와 부작용을 분리 할 수 있을 것으로 사료된다.

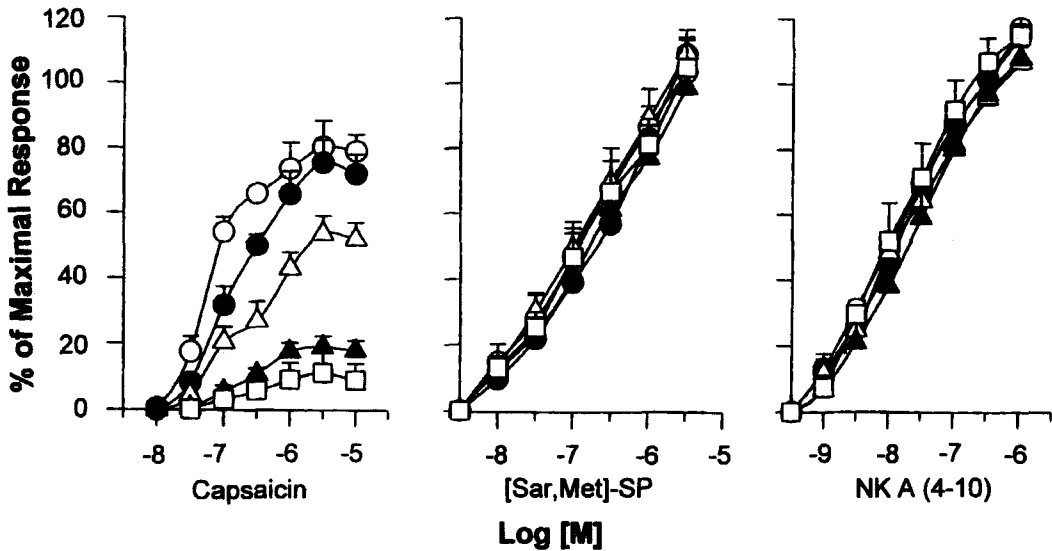


Fig. 4 — Contractile response of the guinea pig isolated bronchi to capsaicin, [Sar⁹, Met-(O₂)¹¹]-SP ([Sar, Met]-SP) and [β -Ala⁸]-neurokinin A(4-10) (NKA(4-10)) one week after s.c. administration of capsaicin. All values are expressed as percentage of the maximum response to 1 mM acetylcholine and are mean \pm S.E.M. The number of animal used were 4-8 and the dose of capsaicin (mg/kg s.c.) was as follows : open circle, vehicle; closed circle, 1; open triangle, 2.5; closed triangle, 5; open square, 10.

문헌

- 1) Hoges, A. : Beitrage zur physiologischen wirkung der bestandteile des Capsicum annum. *Arch. Exp. Pathol. Pharmacol.* **9**, 117 (1978).
- 2) Maggi, C. A. : Therapeutic potential of capsaicin-like molecules: Studies in animals and humans. *Life Sci.* **51**, 777 (1992).
- 3) Govindarajan, V. S. and Sathyanarayana, M. N. Capsicum-production, technology, chemistry, and quality. Part V. Impact on physiology, pharmacology, nutrition, and metabolism: structure, pungency, pain, and desensitization sequences. *Crit. Rev. Food Sci. Nut.* **29**, 435 (1991).
- 4) Maggi, C. A. and Meli, A. The sensory-efferent function of capsaicin-sensitive sensory neurons. *Gen. Pharmac.* **19**, 1 (1988).
- 5) Szallasi, A. and Blumberg, P. M. [³H]resiniferatoxin binding by the vanilloid receptor: species-related differences, effects of temperature and sulfhydryl reagents. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **347**, 84 (1993).
- 6) Jung, Y. S., Lee, B., Kong, J. Y., Park, N. S., Cho, T. S., and Shin, H. S. Effect of capsaicin and its novel derivative on the isolated guinea pig bronchi. *J. Fd. Hyg. Safety* **9**, 163 (1994).
- 7) Ireland, S. J., Bailey, F., Cook, A., Hagan, R. M., Jordan, C. C., and Stephens-Smith, M. L. Receptors mediating tachykinin-induced contractile responses in guinea pig trachea. *Br. J. Pharmacol.* **103**, 1463 (1991).
- 8) Belvisi, M. G., Miura, M., Stretton, D., and Barnes, P. J. Capsazepine as a selective antagonist of capsaicin-induced activation of C-fibers in guinea-pig bronchi. *Eur. J. Pharmacol.* **215**, 341 (1992).
- 9) Maggi, C. A., Patacchini, R., Quartara, L., Rovero, P., and Santicioli, P. Tachykinin receptors in the guinea-pig isolated bronchi. *Eur. J. Pharmacol.* **197**, 167 (1991).
- 10) Maggi, C. A., Patacchini, R., Rovero, P., and Santicioli, P. Tachykinin receptors and non-cholinergic bronchoconstriction in the guinea-pig isolated bronchi. *Am. Rev. Respir. Dis.* **144**, 363 (1991).
- 11) Rovero, P., Pestellini, V., Patacchini, R., Giuliani, S., Santicioli, P., Maggi, C. A., Meli, A., and Giachetti, A. A potent and selective agonist for NK-2 tachykinin receptor. *Peptides* **10**, 93 (1989).
- 12) Maggi, C. A., Giuliani, S., Ballati, L., Rovero, P., Abelli, L., Manzini, S., Giachetti, A., and Meli, A. In vivo pharmacology of [β Ala⁸]neurokinin A-(4-10), a selective NK-2 tachykinin receptor agonist. *Eur. J. Pharmacol.* **177**, 81 (1990).
- 13) Franco-Cereceda, A., Henke, H., Lundberg, J. M., Petermann, J. B., Hokfelt, T., and Fischer, J. A. Calcitonin gene-related peptide (CGRP) in capsaicin-sensitive substance P-immunoreactive sensory neurons in animals and man: Distribution and release by capsaicin. *Peptides* **8**, 399 (1987).
- 14) Heyman, I. and Rang, H. P. Depolarizing responses to capsaicin in a subpopulation of rat dorsal root ganglion cells. *Neurosci Lett* **56**, 69 (1985).
- 15) Bevan, S. and Szolcsanyi, J. Sensory neuron-specific actions of capsaicin: mechanisms and applications. *Trends Pharmacol.* **11**, 330 (1990).
- 16) Dray, A., Hankins, M. W., and Yeats, J. C. Desensitization and capsaicin-induced release of substance P-like immunoreactivity from guinea-pig ureter in vitro. *Neuroscience* **31**, 479 (1989).
- 17) Szolcsanyi, J. Capsaicin-sensitive chemoreceptive neural system with dual sensory-efferent function. In: Antidromic vasodilation and neurogenic inflammation, edited by L. A. Chahl, J. Szolcsanyi and F. Lembeck. Budapest: Akademiai Kiado, p. 27 (1984).
- 18) Gamse, R., Petsche, U., Lembeck, F., and Jancso, G. Capsaicin applied to peripheral nerve inhibits axoplasmic transubstance P and somatostatin. *Brain Res* **239**, 447 (1982).
- 19) Fitzgerald, M. Capsaicin and sensory neurones-a review. *Pain* **15**, 109 (1983).
- 20) Russell, L. C. and Burchiel, K. J. Neurophy-

- siological effects of capsaicin. *Neurosci Lett* **80**, 162 (1984).
- 21) Buck, S. H. and Burks, T. F. The neuropharmacology of capsaicin: review of some recent observations. *Pharmacol. Rev.* **38**, 179 (1986).
- 22) Lundberg, J. M. and Saria, A. Polypeptide-containing neurons in airway smooth muscle. *Annu Rev Physiol* **49**, 557 (1987).
- 23) Chahl, L. A. The effect of ruthenium red on the response of guinea-pig ileum to capsaicin. *Eur. J. Pharmacol.* **169**, 241 (1989).
- 24) Yaksh, T. L., Jessell, T. M., Gamse, R., Mudge, A. W., and Leeman, S. E. Intrathecal morphine inhibits substance P release from mammalian spinal cord in vivo. *Nature* **286**, 155 (1980).
- 25) Snider, R. M., Constantine, J. W., Lowe III, J. A., Lohgo, K. P., Lebel, W. S., Woody, H. A., Drozda, S. E., Desai, M. C., Vinick, F. J., Spencer, R. W., and Hess, H.-J. A potent non-peptide antagonist of the substance P (NK1) receptor. *Science* **251**, 435 (1991).
- 26) Emonds-Alt, X., Vilain, P., Goulaouic, P., Proietto, V., Van Broeck, D., Advenier, C., Naline, E., Neliat, G., Le Fur, G., and Breliere, J. C. A potent and selective non-peptide antagonist of the neurokinin A (NK2) receptor. *Life Sci.* **50**, PL-101 (1992).
- 27) Forsberg, K., Karlsson, J.-A., Theodorsson, E., Lundberg, J. M., and Persson, C. G. A. Cough and bronchoconstriction mediated by capsaicin-sensitive sensory neurons in the guinea-pig. *Pul. Pharmacol.* **1**, 33 (1988).
- 28) Djokic, T. D., Nadel, J. A., Dusser, D. J., Sekizawa, K., Graf, P. D., and Borson, D. B. Inhibitors of neutral endopeptidase potentiate electrically and capsaicin-induced noncholinergic contraction in guinea pig bronchi. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **248**, 7 (1989).
- 29) Jancso, G., Kiraly, E. and Jancso-Gabor, A. Pharmacologically induced selective degeneration of chemosensitive primary sensory neurones. *Nature* **27**, 741 (1977).
- 30) Jancso-Gabor, A., Szolcsanyi, J., and Jancso, N. Irreversible impairment of thermoregulation induced by capsaicin and similar pungent substances. *J. Physiol (Lond)* **206**, 495 (1970).
- 31) Hua, X.-Y., Saria, A., Gamse, R., Theodorsson-Norheim, E., Brodin, E., and Lundberg, J. M. Capsaicin induced release of multiple tachykinins (substance P, neurokinin A and eledoisin-like material) from guinea-pig spinal cord and ureter. *Neuroscience* **19**, 313 (1986).