

## Opioid 수용체 효능제의 뇌실 내 주입이 고양이 척수후각세포의 활성화에 미치는 영향

문태상 · 오우택<sup>#</sup>

서울대학교 약학대학

(Received May 31, 1999)

### Differential Actions of Intracerebroventricular Opioid Receptor Agonists on the Activity of Dorsal Horn Neurons in the Cat Spinal Cord

Tae Sang Moon and Uhtaek Oh<sup>#</sup>

Seoul National University, College of Pharmacy, Seoul 151-742, Korea

**Abstract** — Intracerebroventricular (ICV) infusion of morphine (MOR) produces strong analgesia in man and animals. The analgesic effect is thought to be mediated by the centrifugal inhibitory control. But neural mechanisms of the analgesic effect of ICV morphine are not well understood. In the present study, we found that ICV MOR had dual actions on the activity of dorsal horn neurons: it produced both inhibition and excitation of dorsal horn neurons. Since MOR exerts its action via three different types of opioid receptors, we further sought to investigate if there are differential effects of opioid receptor agonists on dorsal horn neurons when administered intracerebroventricularly. Effects of ICV MOR were tested in 28 dorsal horn neurons of the spinal cord in the cat. ICV MOR inhibited, excited and did not affect the heat responses of dorsal horn neurons. ICV DAMGO and DADLE,  $\mu$ - and  $\delta$ -opioid agonist, respectively, exhibited the excitation of dorsal horn neurons. In contrast, U-50488, a  $\kappa$ -opioid agonist, exhibited both the inhibition and excitation of dorsal horn neurons. These results suggest that opioid receptors have different actions on activity of dorsal horn neuron and that the inhibitory action of  $\kappa$ -opioid agonist may subserve the analgesia often produced by ICV MOR.

**Keywords** □ ICV, morphine, opioid receptor agonist, descending inhibition, analgesia, dorsal horn neuron.

Morphine (MOR)은 가장 잘 알려진 중추성 진통제의 하나로서, 인간과 동물에게 강한 진통작용을 나타낸다. MOR은 중추에서 척수와 뇌에 각각 작용하는 것으로 알려져 있다. 척수에서의 MOR의 진통작용에 대해서는 많은 보고들이 있다. 척수와 뇌를 분리한 동물에서 MOR이 통각반사를 억제한다.<sup>1)</sup> 또한 MOR은 척수강 내로 직접 주입되었을 때 tail-flick test 혹은 hot plate test의 reflex latency를 현저하게 증가시킨다는 보고들이 많이 나왔으며, 실지로 임상에서도 진

통을 목적으로 MOR을 척수강내로 주입하기도 한다.<sup>2)</sup> 척수에 MOR을 직접 적용했을 때 척수후각세포의 통각 자극에 대한 반응은 억제된다.<sup>3,7)</sup> 이러한 척수후각세포의 활성억제는 전신투여한 morphine에 의해서도 야기된다.<sup>8)</sup> 이러한 척수후각 세포의 통각반응 억제는 척수와 뇌를 분리했을 때도 발견되는 것으로 보아서 MOR은 적어도 뇌와는 별개로 척수에서 작용하여 진통작용을 나타낸다는 것을 암시한다.<sup>8,9)</sup>

MOR은 척수에서 뿐 아니라 뇌에도 작용하여 진통작용을 나타낸다. 이는 임상에서 말기 암환자의 뇌실내(intracerebroventricular; ICV)로 MOR을 주입하여 통증을 경감시킬 수 있다는 보고가 있다.<sup>10,11)</sup> 뇌실내로

<sup>#</sup> 본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로  
(전화) 02-880-7854 (팩스) 02-872-0596

주입한 MOR이 진통작용을 일으키기 위해서는 MOR이 뇌실 주위의 신경핵에 작용할 가능성이 크다. 이에 따라 Yaksh (1988)<sup>12)</sup> 등은 조직학적으로 확인된 521개의 뇌 내의 부위에 MOR을 주입했을 때 진통작용을 보이는 부분을 조사함으로써 MOR에 의한 진통작용에 참가하는 뇌의 부위를 찾고자 하였다. MOR에 의한 진통작용에 참가하는 부위는 중뇌의 periaqueductal gray(PAG), periventricular gray, reticular formation, 연수의 nucleus reticularis gigantocellularis, nucleus raphe magnus(NRM) 그리고 amygdala 등이 있다. 이 중 PAG와 NRM은 하행성 억제제를 통해 척수에서의 통각 전달을 억제하는 곳으로 알려져 있으며, PAG에는  $\mu$ -,  $\kappa$ -,  $\delta$ -opioid 수용체가 밀집되어 있어 PAG가 ICV MOR의 주요 표적부위일 것이라는 추측이 있었다.<sup>13)</sup>

그러나 아직은 뇌실내로 주입한 MOR이 하행성 억제제를 증가시키는가는 분명하지 않다. 왜냐하면, 뇌로 주입한 MOR이 하행성 억제제를 증가시키는가에 관해서는 반대되는 보고들도 또한 많이 존재하기 때문이다.<sup>3,14,15)</sup> 이에 본 실험은 먼저 ICV MOR이 척수후각세포의 활성화에 대해서 어떤 작용을 하는가를 알아보고자 하였다. 또한 보다 선택적인 opioid 수용체 효능제를 이용하여 각각의 opioid 수용체들의 하행성 억제조절에 대한 관련여부를 알고자 하였다.

### 실험방법

실험동물로 체중 2.0 Kg 이상의 성숙한 28마리의 암수 고양이를 사용하였다. 고양이는 ketamine으로 마취 유도를 한 뒤 대퇴정맥으로 삽입된 관을 통해  $\alpha$ -chloralose(60 mg/Kg)를 주입하여 마취시켰다. 동물은 실험이 끝날 때까지 pancuronium bromide로 근육을 이완시켰으며(0.3 mg/Kg/hr), 기관에 관을 넣어 인공호흡을 시켰다(Narco Bio-System, Inc.). 이 때 호흡 속도는 분당 17~22회, 흉강내 압력은 7~10 cmH<sub>2</sub>O, 흡기 대 호기의 비는 1:1로 유지하였다. 또한 항문에 thermosensor를 넣고 전기장관을 통해 체온이 37°C로 유지되도록 하였다.

요추의 일부를 제거시켜 척수를 노출시켰으며 경부의 가죽과 근육을 제거해서, 환추후두골막을 노출시켰다. 신경세포의 활성을 기록하는 도중 척수가 흔들리는 것을 방지하기 위해 가슴 양쪽에 기흉(pneumo-

thorax)을 하였다. 수술이 끝난 후 동물을 입체고정장치(stereotaxic apparatus)에 옮겨서 고정시켰다. 고정이 끝난 동물에게 ICV cannula를 장치하기 위해, 환추후두골막과 후두골의 일부를 제거한 뒤 후측 소뇌의 일부를 빨아 제거하였다. Obex에서부터 cannula(PE-10)를 조심스럽게 2.5 cm 가량 밀어 넣은 후 이 cannula가 빠지지 않게 입체고정장치에 cannula의 한쪽 끝을 tape으로 고정시켰다. 노출된 요부에서 척수세포의 활성기록을 위해 경막을 제거하여 척수를 노출시켰다. 동측 뒷발의 발가락에서 가장 많은 정보가 들어오는 척수 후각에 있는 세포를 기록하기 위하여, 척수의 표면에서 field potential을 측정하였다. 동측 뒷발의 끝에 바늘을 꽂은 뒤 전기자극(2 sec interval, 0.5 msec duration, 3~5 mA intensity)을 가하면서 ball electrode로 노출된 척수 후각의 표면에서 field potential을 측정하였다. 이 때 가장 큰 field potential이 나타나는 척수 부위를 기록할 부위로 삼았다. 척수가 건조해지거나 차가와 지는 것을 막기 위해서 38°C로 식힌 10% 한천의 용액으로 척수를 덮었다.

현미경 하에서 노출된 척수의 연막(pia mater)을 해부겸자로 조심스럽게 찢어낸 후 탄소섬유가 들어있는 유리 미세전극을 극미동기(microstepper)를 이용하여 척수내로 넣었다. 이 때 말초의 수용장을 가볍게 두드리 주어 신경세포의 단일 활성을 찾았다. 유리 미세전극을 통해 받아들여진 세포활성은 증폭기(DAM80, WPI)에서 증폭된 후 Oscilloscope와 선별기로 각각 들어가게 하였다. Oscilloscope로 세포의 활성을 관찰하면서 선별기로 한 세포의 전기적 활성을 다른 세포의 활동전압 혹은 기타 잡음으로부터 분리하여서 선택된 세포의 활성만이 기록될 수 있게 하였다. 선별기로 분리된 세포의 활성은 TTL pulse로 변형되게 하였고 computer interface(CED 1401, Cambridge, Inc.)를 통해 computer에 저장되게 하였다.

한 세포의 활성이 다른 세포의 활성과 충분히 분리되었을 때, 먼저 세포의 수용장이 어디에 존재하는가를 기록하였다. 수용장의 확인이 끝난 후 자극에 가장 민감한 부분을 붓으로 쓸거나, 손가락으로 집거나, 톱니집게로 집거나하여 이들 자극에 대한 세포들의 반응에 따라 세포를 wide dynamic range 세포(WDR), high threshold 세포(HT), 그리고 low threshold 세포(LT)로 분류하였다. 세포의 분류가 끝난 후 44~50°C의 열을 내는 빛을 수용장에 쬐어 주어서 반

응하는 세포만으로 실험을 계속 진행하였다. 기록하는 세포의 수용장의 표면에 44, 46, 48, 50°C의 열을 가하면서 세포의 활성을 기록하였다. 기록이 끝난 후 morphine(50 µg), DAMGO(5 µg), U-50488H(150 µg), DADLE(10 µg) 등의 opioid 효능제를 ICV catheter를 통해 약 10초간에 걸쳐서 천천히 주입하였다. 30분 동안 세포의 자발활성을 기록한 후 다시 44, 46, 48, 50°C의 열자극을 가하면서 세포의 활성을 기록하였다. 이 기록이 끝난 뒤 MOR의 길항제인 naloxone(4.8 mg)을 정맥 주사하였다. 주사 후 10분이 경과한 다음 다시 44, 46, 48, 50°C의 열자극을 가하면서 활성을 기록하였다. 한 신경세포의 기록이 끝나면 후일의 조직학적 확인을 위해 미세 유리 전극을 통하여 약한 직류의 전류(50 µA)를 30초간 흘려 넣어 전극의 끝부위, 즉 기록된 세포가 존재하는 부위를 병변시켜 표시하였다.

실험이 끝난 고양이는 포화 염화칼륨 용액을 정맥 주사함으로써 희생시켰고 T 13에서부터 척수신경을 세어서 기록한 세포가 어떤 spinal segment에 속하는지 확인하였다. 기록된 세포가 위치하는 부분을 중심으로 10 mm 가량의 척수를 끊어낸 후 10% formalin 용액에 넣어서 적어도 일주일 이상 고정하였으며 그 후 vibratome으로 50 µm 두께로 잘라서 현미경하에서 기록세포의 위치를 확인하였다. 고정된 절편을 camera lucida drawing tube를 이용하여 기록부위를 표시하였다.<sup>16)</sup>

결과의 분석에 사용된 세포의 활성은 열자극을 가한 때로부터의 30초 동안의 세포의 활성이다. 약물을 주입하지 않은 대조실험에서의 44, 46, 48, 50°C의 자극에 대한 세포활성의 평균과 약물을 투입한 후의 위와 같은 자극에 대한 세포활성의 평균을 서로 비교하여 약물의 작용을 판단하였다. 약물 처치가 열자극에 대한 세포의 활성을 30%이상 증감시켰을 때 각각 활성이 증가하였다 혹은 감소하였다고 판단하였고 30% 이내의 활성 변화는 변화가 없는 것으로 간주하였다. 그리고 각각 증가, 혹은 감소로 분류된 세포의 활성을 각 강도의 자극에 대해 산술적으로 합산하여 평균치를 구하여 직선으로 나타내었고 ANOVA를 실시하였다.

### 실험결과

모두 28 마리의 고양이에서 57 개의 척수 후각 신경세포의 활성을 기록하였다. 이 세포들의 감각 수용

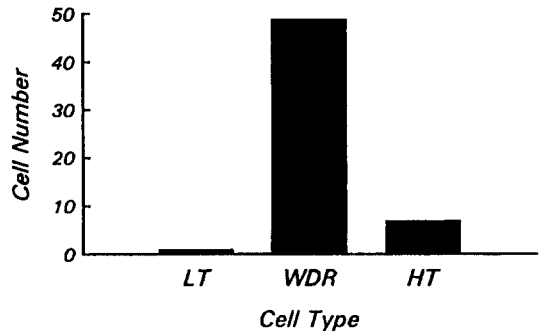


Fig. 1 - Somatic classification of dorsal horn neurons of the spinal cord of the cat tested on the effects of intracerebroventricular injection of morphine. LT, low threshold cells, WDR, wide-dynamic range cells, HT, high threshold cells.

장은 동측 뒷발의 발가락 혹은 발바닥이었으며 몇 세포는 조금 넓은 수용장을 갖기도 하였다. 세포의 성격에 따른 분류로 WDR 세포가 4개(86.0%), HT 세포가 7개(12.3%)로 대부분을 차지했고 LT 세포는 단 한개의 세포(1.8%) 뿐이었다(Fig. 1). 또한, 57 개의 세포 중 조직학적으로 확인할 수 있는 세포의 수는 29 개로 모두 통각전달 세포가 존재한다고 알려진 척수 회백질 후각의 lamina I, III, IV, V, VI에 분포함이 확인되었다. Lamina I 세포가 5개(17.2%), lamina III 세포가 13개(44.8%), lamina IV세포가 6개(20.7%), lamina V세포가 4개(13.8%), lamina VI세포가 1개(3.4%)였다(Fig. 1). 척수에서의 세포의 위치는 2개의 세포를 제외하고 모두 확인할 수 있었는데 L6 segment에서 15개(27.3%)의 세포를 기록하였고 L7에서 38개(69.1%), S1 segment에서 2개(3.6%)의 세포를 기록하였다. 실험 중 찾아진 척수후각신경세포는 열자극에 반응하는 세포만 기록하였으며 열자극의 강도가 강할수록 비례적으로 큰 반응을 보였다.

### ICV MOR에 의한 척수세포의 활성 변화

이러한 열자극에 대한 반응이 ICV MOR에 의하여 어떻게 변하는가를 정확히 알아보기 위하여 약물의 처치전과 후에 각각 44, 46, 48 그리고 50°C의 열자극을 반복하여 가하였다. 열자극은 매 5분마다 20초간씩 반복하여 가하였으며 약물 처치전과 후에 이러한 열자극에 대한 반응이 어떻게 변화하는가를 관찰하였다. Fig. 2는 ICV MOR이 척수세포의 열자극에 대한 반응에 미치는 영향을 보이는 한 예이다. 이 척수세포의

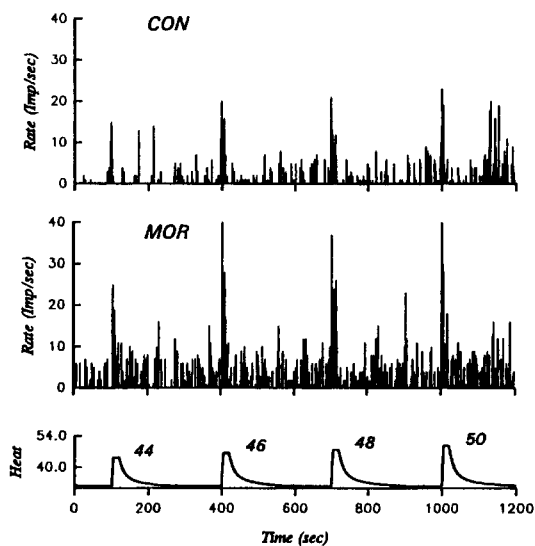


Fig. 2 - An example of the excitatory effect of intracerebroventricular injection (ICV) of morphine on the activity of DHN to noxious heat stimuli. Upper panel: responses of DHN to noxious heat stimuli 30 min. after ICV injection of control solution. Middle: responses of DHN to noxious heat stimuli 30 min. after ICV morphine (MOR, 50  $\mu$ g) injection. Lower panel: Skin temperature at the receptive field in hind footpad.

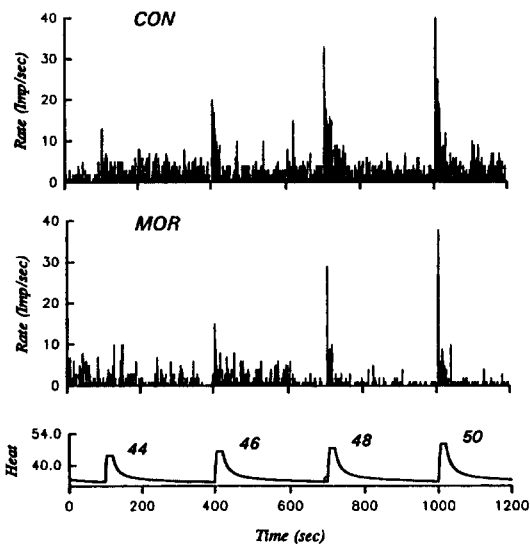


Fig. 3 - An example of the inhibitory effect of ICV morphine on the activity of DHN to noxious heat stimuli.

활성은 발바닥에 주어진 열자극에 온도 의존적으로 잘 반응하였다. 즉, 뒷발의 수용장을 44, 46, 48, 50°C로 열자극(20초간)을 가했을 때 세포활성은 각각 52, 113, 196, 190 impulses/30 sec 이었다. 첫 열자극에 대한 세포반응의 기록이 끝난 후 뇌실에 MOR을 주입하였다. Fig. 2에 나타나듯이 ICV MOR은 척수후각세포의 열자극에 대한 반응을 크게 증가시켰다. MOR의 뇌실내 주입 후 세포의 열자극(44, 46, 48, 50°C)에 대한 반응은 각각 280, 338, 418, 369 impulses/sec로서 약물 주입 전에 비해 훨씬 증가되었다. 그리고 자극 기간이 시작된 때로부터의 30초 동안의 평균 활동전압의 개수는 551개에서 1405개로 155.0% 증가하였다.

ICV MOR은 척수세포를 흥분시켰을 뿐 아니라 억제도 시켰다. 즉, 기록한 28개의 세포 중 3개(10.7%)는 ICV MOR에 의하여 억제되었다. Fig. 3은 ICV MOR이 열자극에 관한 세포의 반응을 억제하는 경우를 보여주고 있다. ICV MOR은 열자극에 대한 세포의 반응을 평균 171.0(impulses/30 sec)에서 74.8

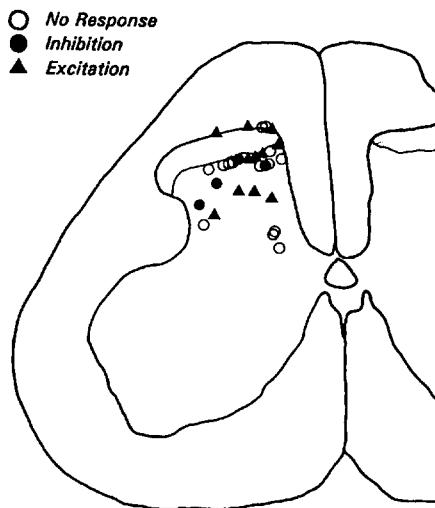


Fig. 4 - Location of neurons recorded in the spinal cord of the cat. Open circle represents cells that does not respond to ICV of opioids. Filled circle represents cells that are inhibited by ICV opioids. Triangle represents cells that are excited by ICV opioids.

(impulses/30 sec)으로 56.3% 억제시켰다. 이러한 ICV MOR의 척수세포 억제작용은 naloxone(정맥주사, 2.8 mg/kg)에 의하여 억제되었다. 즉, naloxone은 ICV MOR에 의해 억제된 신경세포의 활성을 74.8(impulses/30 sec)에서 264.7(impulses/30 sec)로 크게 증가시켰다. 나머지 17개의(17/28, 60.7%) 척수세포는

ICV MOR에 의해 영향을 받지 않았다. ICV MOR의 반응과 척수신경세포의 위치와의 관계를 보기 위하여 반응별 위치를 나타내어 보았다(Fig. 4). 그러나 ICV MOR에 대한 반응이 특별히 척수의 어느 한곳의 세포에 집중되는 현상을 찾을 수가 없었다.

**ICV DAMGO의 영향**

ICV MOR의 영향이 이처럼 다양하게 나타나는 것은 아마도 MOR이 서로 다른 마약성 수용체들에 대한 특이성이 없기 때문일 가능성이 있다. 따라서 본 연구에서는 마약성 수용체 중  $\mu$ -수용체 특이적인 효능제인 DAMGO를 뇌실내로 주입하여 보았다. 총 8개의 척수신경세포에서 ICV DAMGO의 작용이 조사되었다. 이

중 6개(75%)의 척수세포가 변화를 보였으며 모두 열 자극에 대한 세포활성이 증가되었다. 나머지 2개(25%)의 세포는 ICV DAMGO에 의해 영향받지 않았다. Fig. 5A는 ICV DAMGO가 세포의 반응성을 증가시킨 예이며 Fig. 5B는 증가영향을 끼친 6개(6/8, 75%)의 세포들의 반응성의 산술평균이다. DAMGO를 처치하기 전의 평균 활동전압의 갯수가 347.9(impulses/30 sec)인데 비해 DAMGO를 처치한 후에는 활동전압의 갯수가 603.8(impulses/30 sec)로 73.6% 유의성 있는 증가(P<0.01)를 보였다.

**ICV DADLE와 U-50488H의 영향**

$\delta$ -수용체 특이적인 효능제인 DADLE의 뇌실 주입에 대한 척수신경세포의 영향을 알아 보았다. 9개의 세포에서 DADLE의 영향이 조사되었다. ICV DADLE는 3개(33.3%)의 세포의 활성을 증가시켰고 나머지 6개(66.7%)의 세포에 대해서는 활성에 영향을 주지 않았다. 12개의 신경세포에서  $\kappa$ -수용체 특이적 효능제인 U-50488H의 뇌실 주입에 대한 영향을 보았다. ICV U-50488H는 3개(25%)의 세포의 활성을 증가시켰으며 4개(33.3%)의 세포의 활성은 억제하였고 5개(41.7%)의 세포의 활성에 관해서는 영향을 주지 않았다. 활성이 증가된 세포군에서 U-50488H는 평균활성을 265.9 (impulses/30 sec)에서 422.6(impulses/30 sec)으로 58.9

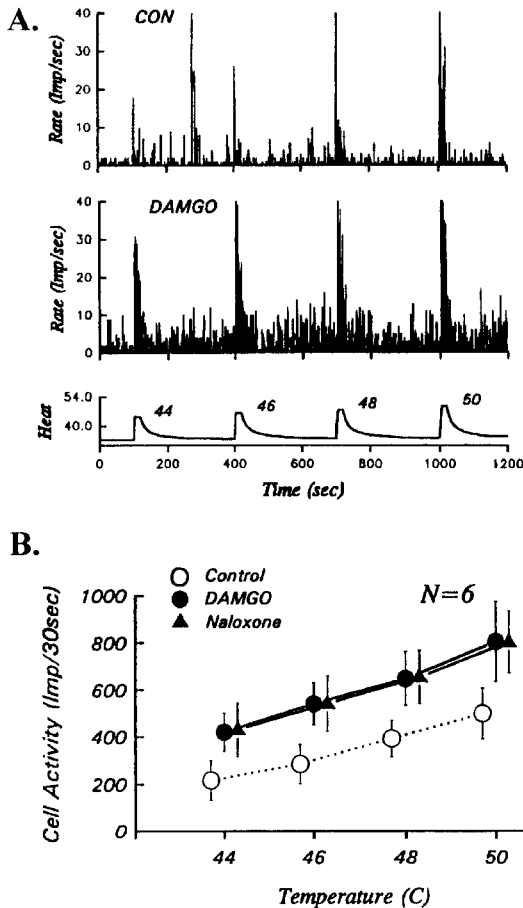


Fig. 5 - A) An example of the excitatory effect of ICV DAMGO (50  $\mu$ g) on the activity of DHN to noxious heat stimuli. B) Mean excitatory effects of ICV DAMGO on the responses of DHNs to noxious heat stimuli.

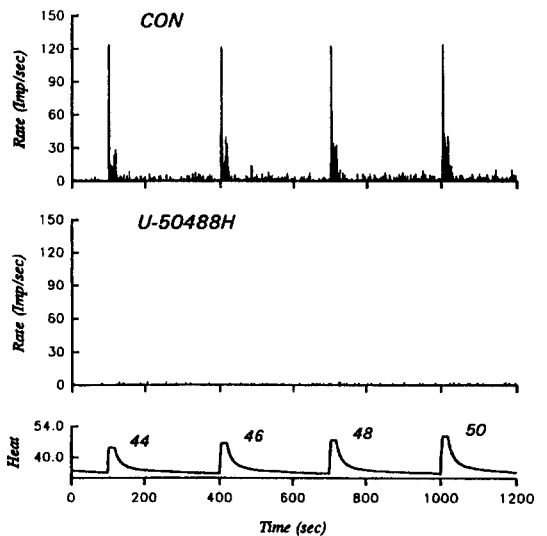


Fig. 6 - An example of the inhibitory effect of ICV U-50488H (50  $\mu$ g) on the activity of DHN to noxious heat stimuli.

% 증가시켰다. ICV U-50488H는 4개(4/12, 33.3%)의 세포의 활성을 억제하였다. Fig. 6에서 ICV U-50488H가 열자극에 대한 세포의 활성을 거의 완전히 차단하는 경우를 나타내었는데 이 경우는 열자극의 강도를 높여주어도 활성이 증가하지 않았다. U-50488H를 주입하기 전의 평균 활성은 680.4(impulses/30 sec)인데 U-50488H 주입후의 평균활성은 274.5(impulses/30 sec)으로 59.7%의 유의성( $P < 0.05$ )있는 감소를 보였다.

## 고 찰

통각은 말초조직에 가해지는 유해자극에 대해 유해감수체(nociceptor)가 반응함으로써 일어나는 감각으로, 위험한 환경으로부터 신체의 상해를 방지하게하는 '경고'의 역할을 한다. 그러나 지나친 통증은 참기 어려울 뿐 아니라 행동에 지장을 주게되어 인간의 생활양식을 바꾸기도 한다. 이러한 통증을 제거하기 위하여 많은 종류의 진통제가 사용되고 있으며 이 중에서도 마약성 진통제는 그 효능이 강력하여 수술 후 통증이나 말기 암에 의해 유발되는 통증의 제거에 많이 사용되고 있다. 이러한 마약성 진통제의 진통작용은 척수와 뇌에서 전달되는 통각정보를 억제함으로써 이루어진다고 알려져왔다. 그러나 아직도 마약성 진통제의 정확한 신경생리적 작용기전이 밝혀지지 않았다.

본 실험에서는 ICV MOR이 척수후각세포의 활성에 어떤 영향을 미치는지, 만약 다양한 작용이 있다면 그 작용들은 어떤 opioid 수용체에 의해 매개되는지 조사하였다. 그 결과 ICV MOR은 척수후각 세포의 활성을 감소시킬 뿐 아니라 증가시키는 것으로 나타났다. 한편 뇌실로  $\mu$ -opioid 수용체 효능제(DAMGO)와  $\delta$ -opioid 수용체 효능제(DADLE)를 넣었을 때는 거의 순수히 척수후각 세포의 활성을 증가시켰으며,  $\kappa$ -opioid 수용체(U-50488H)는 일부의 세포를 흥분시켰으나 일부는 억제하였다. 본 실험은 ICV MOR이, 척수후각 세포의 활성을 억제한다는 것과 opioid 수용체 별로 다른 기여를 한다는 것을 보이는 최초의 실험이다. 이러한 ICV MOR에 의한 세포활성의 억제는 ICV MOR에 의한 진통작용을 설명하는 기전이 될 것으로 사료된다.

본 실험에서 사용된 MOR의 용량(50  $\mu$ g)은 여러 행동실험의 결과, 뇌실에 주입할 때 진통작용을 보인다고

알려진 용량에 해당한다.<sup>17,20)</sup> 그리고 이 때 가장 큰 진통작용을 보인다고 알려진 시간은 5 분에서 45 분 등으로 조금 차이가 있지만 진통작용은 최소한 1시간 이상 지속된다고 알려져 있으므로 본 실험에서 사용한 MOR주입 후 30 분 뒤 열자극이라는 방법은 MOR의 작용을 조사하는데 적절한 방법이라고 사료된다.

몇 마리의 고양이에 대해서는 뇌실내로 주입한 MOR과 동량 (50  $\mu$ l)의 evans blue 용액을 주입하고서 뇌를 절개하여 약물의 확산범위를 확인하였다(data not shown). 염료가 cerebral aqueduct와 제 3 뇌실까지만 확산되어 있는 것으로 미루어, 본 실험에서 사용한 MOR이 척수로 흘러내리지 않았으며, 따라서 본 실험에서의 결과는 MOR이 척수가 아니라 뇌에서 작용한 결과임을 시사한다고 할 수 있다. 뇌실내로 주입한 MOR이 척수까지 확산하지 않았다는 것을 보여주는 다른 보고들도 존재한다. 즉, Bouhassira 등 (1988)은<sup>14)</sup> 대조군의 쥐에 뇌실로 을 주입하고 autoradiogram을 측정하였다. 그 결과 [<sup>3</sup>H]-MOR은 척수에서 발견되지 않았다. 이러한 사실은 본 실험에서 수행한 뇌실내 MOR의 주입이 척수에서 작용하였을 가능성이 희박함을 말해준다.

Bouhassira 등 (1988)은<sup>14)</sup> 같은 실험에서 [<sup>3</sup>H]-MOR이 hypothalamus, PAG 그리고 제 4 뇌실의 일부에 분포한다고 보고하였는데 이 중 PAG와 hypothalamus는 자극유발 진통작용을 보인다고 잘 알려진 부위이다.<sup>21)</sup> 또한 두 부위는 모두 자극시 척수 후각 세포의 활성을 억제하는 것으로 알려져 있다. 따라서 MOR에 의한 진통작용을 매개할 가능성이 높은 부위라고 볼 수 있으나 이 중 hypothalamus는 가능성이 적은 부위일 것으로 생각되어진다. 왜냐하면 opioid 수용체가 hypothalamus에는 거의 존재하지 않기 때문이다.<sup>22,23)</sup> 반면 PAG 에는 opioid 수용체가 많이 분포하며 직접 MOR을 주입하였을 때도 강력한 진통작용을 일으킨다. 따라서 뇌실내로 MOR을 투여하였을 때 생기는 진통작용은 MOR의 PAG에서의 작용의 결과일 확률이 높다고 사료된다.

PAG 혹은 뇌실로 주입한 MOR은 모두 강한 진통작용을 일으키며 PAG를 전기자극시 척수후각 세포의 통각전달이 억제된다는 사실은 PAG 혹은 뇌실로의 MOR 주입에 의한 진통작용이 하행성 억제의 증가때문이라는 가설을 받아들여지게 하였다. 그러나 PAG 혹은 뇌실로의 MOR 주입이 척수후각 세포의 활성에

어떤 영향을 주는가에 대해서는 상반된 보고가 있다. Bennett 과 Meyer(1979)와<sup>24)</sup> Gebhart(1984)등은<sup>25)</sup> 각각 PAG에 MOR을 주입하였을 때 척수후각세포의 활성이 억제됨을 발견하였다. 그러나 Dickenson 와 Lebars(1987)등은<sup>3)</sup> PAG에 주입한 MOR이 척수 후각 세포의 C-섬유 자극 활성을 증가시킨다고 보고하였다. 또한 Bouhassira 등(1988)과<sup>14)</sup> Sinclair(1986)는<sup>15)</sup> 뇌 싼로 MOR을 주입하였을 때 척수후각세포의 C-섬유 자극 활성 혹은 열자극에 대한 반응이 증가한다고 보고하였다. 이 보고들은 MOR의 PAG 혹은 뇌 싼 내에서의 작용이 보다 복합적인 지도 모른다는 추측을 하게하며 본 실험에서도 이와 같은 현상이 나타났다.

DAMGO( $\mu$ -opioid 수용체 효능제), DADLE( $\delta$ -opioid 수용체 효능제), U-50488H( $\kappa$ -opioid 수용체 효능제)를 각각 5  $\mu$ g, 10  $\mu$ g, 150  $\mu$ g 의 용량으로 뇌 싼 내로 주입하고서 척수 후각 세포에 대한 영향을 조사하였다. 각각의 용량은 실험동물에서의 행동실험에서 충분한 진통작용을 나타내는 양이었다. ICV로 투여한 DAMGO와 DADLE는 척수신경세포를 흥분시켰으며 억제시키는 경우가 잘 관찰되지 않았다. 이는 적어도 뇌 싼로의  $\mu$ -opioid 수용체 효능제와  $\delta$ -opioid 수용체 효능제 주입에 의한 진통작용은 하행성 억제를 통해 일어나는 것이 아니라는 것을 시사한다고 할 수 있다. U-50488H는 12개의 세포 중 4개의 세포를 억제하였고 3개의 세포를 흥분시켰다. 제한된 양의 실험 결과이기는 하지만 사용한 opioid 수용체 효능제 중 척수 후각 세포의 활성을 억제하는 효능제는 U-50488H가 유일 하였으므로, MOR에 의한 하행성 억제조절에  $\kappa$ -opioid 수용체 효능제가 관련된 것으로 추측된다.

### 감사의 말씀

본 연구는 서울대학교 부속 종합약학연구소의 연구 지원금으로 수행되었으며 이에 감사를 표합니다.

### 문 헌

- 1) Wikler, A. : Sites and mechanisms of action of morphine and related drugs in the central nervous system. *Pharmacol. Rev.* **2**, 435 (1950).
- 2) Yaksh, T. L. : Spinal opiates analgesia. Characteristics and principles of action. *Pain* **11**, 293 (1981).
- 3) Dickenson, A. H. and Le Bars, D. : Lack of evidence for increased descending inhibition on the dorsal horn of the rat following periaqueductal grey morphine microinjections. *Br. J. Pharmacol.* **92**, 271 (1987).
- 4) Homma, E., Collins, J. G., Kitahata, L. M., Matsumoto, M. and Kawahara, M., Suppression of noxiously evoked WDR dorsal horn neuronal activity by spinally administered morphine. *Anesthesiology* **58**, 232 (1983).
- 5) Hylden, J. L. K., Nahin, R. L., Traub, R. J. and Dubner, R. : Effects of spinal-opioid receptor agonists on the responsiveness of nociceptive superficial dorsal horn neurons. *Pain* **44**, 157 (1991).
- 6) Jones, S. L., Sedivec, M. J. and Light, A. R. : Effects of iontophoresed opioids in physiologically characterized lamina I and II dorsal horn neurons in the cat spinal cord. *Brain Res.* **532**, 160 (1990).
- 7) Kitahata, L. M., Kosaka, Y., Taub, A., Bonikos, K. and Hoffert, M. : Lamina-specific suppression of dorsal-horn unit activity by morphine sulfate. *Anesthesiology* **41**, 39-48 (1974).
- 8) Le Bars, D., Menetrey, D., Conseiller, C. and Besson, J. M. : Depressive effects of morphine upon lamina V cells activities in the dorsal horn of the spinal cat. *Brain Res.* **98**, 261-276 (1975).
- 9) Einspahr, F. J. and Piercey, M. F. : Morphine depresses dorsal horn neuron responses to controlled noxious and non-noxious cutaneous stimulation. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **213**, 456 (1980).
- 10) Dennis, G. C. and Dewitty, R. L. : Long-term intraventricular infusion of morphine for intractable pain in cancer of the head and neck. *Neurosurgery* **26**, 404 (1990).
- 11) Shoulong, L., Jianglong, W., Rongzeng, W. and Quan, W. : Clinical application of a patient-controlled apparatus for ventricular administration of morphine in intractable pain: report of 28 cases. *Neurosurgery* **29**, 73 (1991).
- 12) Yaksh, T. L., Al-Rodhan, N. R. F., and Jensen, T. S., Sites of action of opiates in production of analgesia. *Progress in Brain Res.*, **77**, 371 (1988).
- 13) Herz, A. and Millan, M. J. : Endogenous opioid peptides in the descending control of nociceptive responses of spinal dorsal horn neurons. *Progress in*

- Brain Res.* **77**, 263 (1988).
- 14) Bouhassira, D., Villanueva, L. and Le Bars, D. : Intracerebroventricular morphine decreases descending inhibitions acting on lumbar dorsal horn neuronal activities related to pain in the rat. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **247**, 332 (1988).
  - 15) Sinclair, J. G. : The failure of morphine to attenuate spinal cord nociceptive transmission through supraspinal actions in the cat. *Gen. Pharmac.* **17**, 351 (1986).
  - 16) Rexed, B. : The cytoarchitectonic organization of the spinal cord in the rat. *J. Comp. Neurol.* **96**, 415 (1952).
  - 17) Jacquet, Y. F. and Laitha, A. : Morphine action at central nervous system sites in rat. *Science* **182**, 490 (1973).
  - 18) Kuraishi, Y., Satoh, M., Harada, Y., Akaikei A., Shibatai T. and Takagi, H. : Analgesic action of intrathecal and intracerebral beta-endorphin in rats. *Eur. J. Pharmacol.* **67**, 143 (1980).
  - 19) Tseng, L. F. and Fujimoto, J. M. : Evidence that spinal endorphin mediates intraventricular beta-endorphin-induced tail-flick inhibition and catalepsy. *Brain Res.* **302**, 231 (1984).
  - 20) Tseng, L. F. and Fujimoto, J. M. : Differential actions of intrathecal naloxone on blocking the tail-flick inhibition induced by intraventricular beta-endorphin and morphine in rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **232**, 74 (1985).
  - 21) Carstens, E. : Inhibition of spinal dorsal horn neuronal responses to noxious skin heating by medial hypothalamic stimulation in the cat. *J. Neurophysiol.* **48**, 808 (1982).
  - 22) Mansour, A., Lewis, M. E., Khachaturian, H., Akil, H. and Watson, S. J. : Pharmacological and anatomical evidence of selective mu, delta and kappa opioid receptor binding in rat brain. *Brain Res.* **399**, 69 (1986).
  - 23) McLean, S., Rothman, R. B. and Herkenham, M. : Autoradiographic localisation of mu and delta-opiate receptors in the forebrain of the rat. *Brain Res.* **378**, 49 (1986).
  - 24) Bennett, G. J. and Mayer, D. J. : Inhibition of spinal cord interneurons by narcotic microinjection and focal electrical stimulation in the periaqueductal central gray matter. *Brain Res.* **172**, 243 (1979).
  - 25) Gebhat, G. H., Sandkuhler, J., Thalhammer, J. G. and Zimmerrmann, M. : Inhibition in spinal cord of nociceptive information by electrical stimulation and morphine microinjection at identical sites in midbrain of the cat. *J. Neurophysiol.* **51**, 75 (1984).