

Capsaicin을 투여한 성숙 흰쥐의 Intervibrissal Fur 부위의 말초 신경 손상에 관하여

홍해숙¹⁾ · 나연경²⁾

¹⁾경북대 간호학과 교수, ²⁾경북대 간호학과 시간 강사

The Effect of Capsaicin on the Peripheral Nerve Damage of Intervibrissal Fur in Rats

Hong Hae-Sook¹⁾ & Na Yeon-Kyung²⁾

¹⁾Professor, College of Nursing, Kyungpook National University

²⁾Part-time instructor, College of Nursing, Kyungpook National University

Abstract

Purpose: To see the effects of capsaicin on the peripheral nerve damage of intervibrissal fur in mature rats. **Method:** 24 female mature rats(200~250g) are divided to 3 groups and compared with each other. Immunofluorescence dye using CGRP and PGP antibodies was performed 4 and 8 weeks after administration of capsaicin with control group. **Result:** The immunopositive reaction against PGP and CGRP was reduced by the damage of epidermal and dermal endings in unmyelinated sheath and thin myelinated sheath and the group after 8weeks showed distinct positive reaction of PGP and CGRP than the group after 4 weeks which means the recover of nerves. **Conclusion:** As a result, capsaicin influenced on pain-related neurotransmitter like CGRP when administered to mature rats and even though it caused the damages on unmyelinated sheath and thin myelinated sheath, the damaged nerves recovered after 8 weeks. Also the research about sensory nerve endings scattered over middle dermal and deep epidermal layers such as lanceolate, merkel reticular, Ruffini endings should be studied when the research of the inner conical body is performed. Further studies are necessary about the toxicity and effect of capsaicin on

* Corresponding author : Hong Hae-Sook, Professor, College of Nursing, Kyungpook National University,
Tel : 82-53-420-6989, 82-11-510-6989 Fax : 82-53-421-2758 E-mail : hshong@knu.ac.kr

the peripheral nerve endings.

Key words : capsaicin, intervibrissal fur

I. 서론

1. 연구의 필요성

통증은 환자가 호소하는 증상 중 하나로 통증을 느끼게 하는 통각 전달경로에 대해서는 신경해부학적으로 비교적 잘 알려져 있으나, 기전이나 증상의 경감 및 진통기전에 대해서는 아직도 잘 알려져 있지 않은 점이 많다(Besson과 Chaouch, 1987).

특히 만성 통증은 인간의 삶 가운데 가장 고통을 주는 문제로 이를 해결하고자 하는 노력은 인간 역사 이래로 계속되고 있으며 이의 기전과 치료에 많은 학자들이 노력하고 있다(Dray 등, 1994).

그러나 통증을 일으키는 병인이 다양하고, 이에 따른 통각 유발 기전에 차이가 있으며, 통증 연구에 필요한 적절한 동물 모델이 정립되어 있지 않기 때문에 많은 연구를 하였음에도 불구하고 아직도 적절한 해답을 얻지 못하고 있는 실정이다.

Capsaicin은 붉은 고추에서 매운 맛을 내는 성분으로 vanillyl 고리와 alkyl 사슬이 펩티드 결합에 의해 연결되어 있는 8-methyl-N-vanillyl-6-nonenamide이다.

그러나 capsaicin은 단순한 매운 맛을 내는 조미료로서 뿐만 아니라 다양한 생물학적 활성도를 가지고 있는 물질로서 최근에 capsaicin의 진통 효과를 이용하여 통증을 일으키는 여러 질환에 많이 이용되고 있으며, 앞으로도 임상적

으로 사용될 가능성이 점차 커지고 있다. capsaicin은 심장 혈관계, 호흡기계, 감각기계, 체온 조절계 및 소화기계 등에 많은 영향을 미치고(Ahluwalia 등, 2002; Fundin 등, 1995) 피부에 주사하였을 때, 통증을 수반하는 염증반응을 일으키고 피부의 탈감작은 일으키는 것으로 보고되고 있으며(Brennan 등, 1996)), 특히 신생동물에 투여하였을 때에 강한 신경 독성을 나타내며, 무수초신경섬유와 직경이 작은 수초신경섬유가 선택적으로 다수 변성되어 소실된다고 하였다. 또한 척수의 뒤뿔에서 Substance P, Calcitonin Gene-Related Peptide(CGRP) 등 신경 전달 물질에 변화를 가져온다고 하였다(Park 등, 2001).

CGRP는 calcitonin과 같은 유전자에서 변형된 RNA 과정에 의해 발현되는 37개의 아미노산으로 이루어진 신경전달물질(Amara 등, 1982)로 중추신경계통 및 말초신경계통에 널리 분포하고 있으며, 특히 척수의 뒷뿔과 피부의 표피와 진피에서 무수초신경섬유와 직경이 작은 수초신경섬유에서 발견되었다(Maggi 등, 1995; Chung 등, 1988).

CGRP는 통증을 전달하는 무수초신경섬유(C섬유)와 작은 수초신경섬유(A δ)에만 있다고 알려져 있으며(Pini 등, 1990) 일차 구심성 신경전달 물질이라고 보고되어 있다(Chung 등, 1988). 또한 통각에 관여하는 신경전달물질인 Substance P와 같은 신경섬유 내에서 발견되는 것으로 보아 통각의 전도에 중요한 역할을 담당할 것이라고 추측되고 있어서(Harmann 등, 1988) 최근 들어 활발히 연구되고 있는 신경전달물질이다.

Capsaicin의 효과를 CGRP와 연관시켜 연구

한 것으로는 Maggi등(1995), Hammond와 Ruda (1999)가 신생 흰쥐에 투여한 capsaicin이 척수 뒤뿌 및 척수 신경절의 CGRP 면역반응도를 감소시킨다는 결과와 그 밖에 Geppetti 등(1998)이 말초신경계통의 감각신경섬유들에서 CGRP를 감소시킨다는 보고들이 있다. 따라서 우리 민족이 즐겨 먹는 고추의 성분인 capsaicin이 통각 신경전달물질인 CGRP에 미치는 영향을 연구하는 것은 매우 흥미 있는 연구일 것으로 사료되나 아직 성숙 흰쥐에서 capsaicin이 피부의 말초감각신경의 분포가 많은 intervibrissal fur부분의 연구는 거의 없는 실정이다.

이에 본 연구에서는 capsaicin을 투여했을 때 성숙 흰쥐 피부의 bush ending, penicillate ending, radiating ending, cluster ending에 존재하고 있는, CGRP 함유 신경세포의 변화를 면역형광염색을 통해 관찰하여 capsaicin이 말초감각신경에서 통증을 전달하는 무수초신경과 구경이 작은 수초신경에 얼마나 많은 손상을 일으키며, 손상된 신경이 재생과 회복이 된 후 통증에 대한 효과를 추측하기 위한 실험이 거의 이루어지지 않고 있는 성숙 흰쥐에 대한 효과를 관찰하기 위해 이 연구를 시도하였다.

2. 연구의 목적

capsaicin이 intervibrissal fur부위의 말초감각 신경 종말인 무수초신경과 작은 수초신경에서 CGRP 함유신경세포(bush ending, penicillate ending, radiating ending, cluster ending)의 변화에 미치는 영향을 관찰하기 위함이다.

구체적인 목적은 다음과 같다.

- 1) Capsaicin 처리군(short survival group(4주군), long survival group(8주군))에 있어서 intervibrissal fur 부위의 PGP와 CGRP 함유신경세포의 변화를 관찰한다.
- 2) Capsaicin 처리군에 있어서 4주군, 8주군의 신경재생과 회복, 면역형광염색의 양

성과 음성 반응을 관찰한다.

3. 용어의 정의

1) Intervibrissal fur

피부의 vibrissal follicle sinus complexes (FSCS)사이 에 있는 표피층과 진피층이다.

2) Capsaicin

붉은 고추에서 매운 맛을 내는 성분으로 생화학적 구조는 vanilly고리와 alkyl 사슬이 펙티드 결합에 의해 연결되어 있는 8-methyl-N-vanillyl-6-nonenamide이다.

II. 연구 방법

1. 실험동물

체중 200-250gm 내외의 성숙흰쥐(Sprague-Dawley계) 암컷 24마리를 3군으로 나누어 비교분석 하였다. 대조군으로서 capsaicin을 처리하지 않은 군과 capsaicin을 처리한 실험군으로서는 4주군(short survival group)과 8주군(long survival group)으로 나누었다.

2. 실험방법

1) capsaicin 주사 및 조직표본 제작

성숙 흰쥐에 capsaicin (Sigma chemical co., St. Louis, MO, USA)을 10% ethanol, 10% Tween 80과 80% 생리식염수 혼합액에 10mg/ml로 녹여 50mg/kg를 피하주사 하였다. 대조군은 같은 방식으로 capsaicin을 뺀 나머지 혼합액을 같은 양으로 주사하였다. 주사 후 각각 4주, 8주 후에 실험동물을 chloral hydrate 혹은 sodium pentobarbital로 마취 하에 먼저 0.9% sodium chloride(37°C)을 심장에 관류시킨 후

pH 6.9(4 °C)인 0.1M phosphate buffered saline (PBS)에 4% paraform aldehyde가 포함된 차가운 고정액으로 관류고정하였다. 관류 고정 후 즉시 intervibrissal fur가 포함된 mystacial pad를 적출하고 적출된 조직을 1~4시간 동안 같은 고정액으로 후고정하여 4°C의 30% sucrose 용액에 1일간 둔 후 냉동박절기를 이용하여 -20°C에서 5 μ m두께의 조직 절편을 하였다.

2) 면역형광염색

건조된 조직을 30분간 1M PBS/ 1% Bovine Serum Aobumen (BSA)/ 0.3% triton x-100으로 미리 침전을 시켰다. CGRP 면역 형광 염색을 위해 1차 항체인 CGRP(polyclonal antibody, Peninsula Lab.)을 1% BSA, 0.3% Triton x-100을 함유한 PBS 용액으로 1/400로 희석한 후 4°C 냉장고에 넣어 1일간 반응시켰다.

PBS로 30분간 2번 세척한 후, 형광발색을 위해 Tetramethylrhodamine isothiocyanate(TRITC)와 결합한 2차 항체인 goat anti-rabbit Cy₃ (Jackson Lab. Inc.)로 실온에서 2시간 침전 처리한 후 다시 PBS로 세척하였다.

이중 표지 염색을 위해 효소인 PGP 9.5(ultraclone, Ltd)를 1% BSA, 0.3% Triton x-100을 함유한 PBS 용액으로 1/1000로 희석하여 2번째 1차 항체로 사용하여 4°C에서 하루 반응시킨 후 PBS로 30분간 세척하였다. 2번째 2차 항체인 goat anti rabbit Cy₂(Jackson Lab. Inc.)를 Fluoresceine isothiocyanate(FITC)에 결합시켜 2시간동안 2차 형광발색을 시킨 후 PBS로 세척하여 실온에서 하루 건조시켰다. 슬라이드 봉입을 위해 glycerin(80%)과 증류수(20%)가 혼합된 용액으로 봉입하여 Nikon Microphoto - Fx epifluorescence microscope로 intervibrissal fur 부위의 CGRP 함유신경세포와 PGP 함유신경세포의 변화를 관찰하였다.

III. 연구 결과

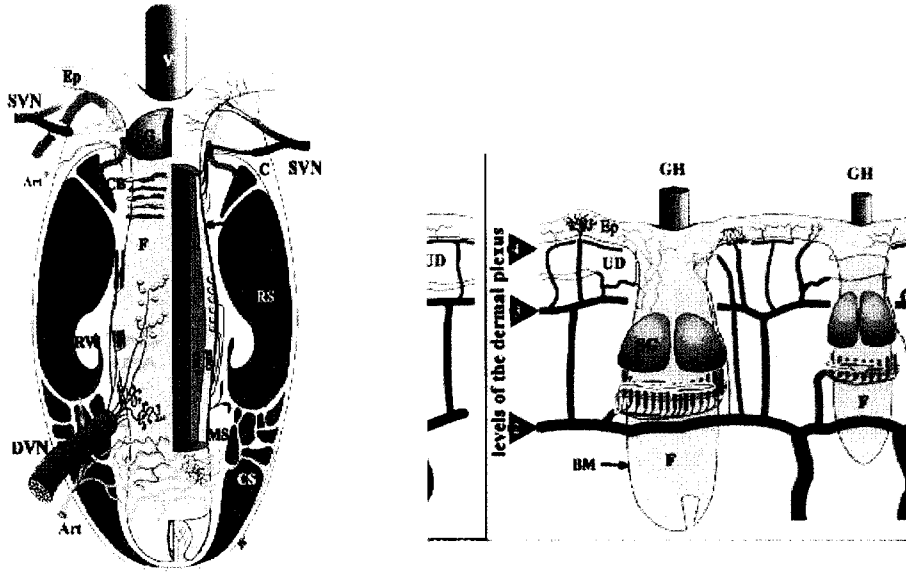
성숙흰쥐에 capsaicin을 투여한 후 4주, 8주 후에 intervibrissal fur 부위에서 PGP와 CGRP에 대한 면역형광 염색을 하여 대조군과 비교하여 다음과 같은 결과를 얻었다. 피부의 intervibrissal fur의 신경분포와 구조는(그림 1)에서 보는 바와 같으며, 표피층과 진피층으로 나누어 관찰하였다.

intervibrissal fur는 진피층에서 다시 깊은 진피층(deep dermal tier), 중간층(intermediate dermal tier), 얇은층(superficial dermal tier) 및 표피하층(subepidermal tier)으로 분류하여 이 부위의 PGP와 CGRP 함유 신경세포를 관찰하였다.

표피층의 신경말단은 무수초(unmyelinated) 신경섬유를 가진 비펩타이드형성인(nonpeptidergic) bush endings, cluster ending, radiating ending 및 penicillate ending들이 분포되어 있다. 표피층에서는 (그림 2)에서 보는 바와 같이 대조군에서는 PGP와 CGRP에 양성반응을 보이는 bush ending(그림 2b, green arrowhead), cluster ending(그림 2b, solid green arrowhead), radiating ending(그림 3a, solid green arrowhead) 및 penicillate ending(그림 2a, 2b, 3a, 3b, solid red arrowhead)을 관찰할 수 있었다.

그러나 capsaicin을 처리한 후 4주군에서는 bush ending(그림 2c, curved solid red arrow)과 penicillate ending(그림 2c, solid red arrowhead)에서 PGP와 CGRP 양성 반응이 약간 나타나는 것을 볼 수 있었으나, radiating ending과 cluster ending에서는 PGP와 CGRP의 양성 반응을 관찰할 수 없었다.






8주군에서는 bush ending(그림 3c, curved solid red arrow), radiating ending(그림 3c, solid green arrowhead) 및 penicillate ending







Art = arteriole
 BM = basement membrane
 C = FSC capsule
 CS = cavemous sinus
 Ep = epidermis
 F = follicle
 GH = guard hair
 ICB = inner conical body

IRS = inner root sheath
 MS = mesenchymal sheath
 ORS = outer root sheath
 RS = ring sinus
 RW = ringwulst
 SG = sebaceous gland
 UD = upper dermis
 V = vibrissa






Unmyelinated CGRP Endings:

-  Epidermal endings
-  Upper dermal endings
-  Circular follicle neck endings
-  Penetrating follicle neck endings
-  Circumferential free nerve endings

Unmyelinated Nonpeptidergic Ending

-  Penicillate endings
-  Bush endings
-  Cluster endings
-  Circumferential free nerve endings

Myelinated Mechanoreceptors:

-  Merkel cells and endings
-  Lanceolate endings
-  Reticular endings
-  Ruffini endings
-  Transverse lanceolate endings

Sympathetic Innervation

Parasympathetic Innervation(?)

Fig. 1. Normal Mystacial Pad Innervation

Schematic illustrations of the innervation to a vibrissal follicle sinus complex(FSC: left) and intervibrissal fur (above). Each FSC is innervated by a deep vibrissal nerve(DVN) and several superficial vibrissal nerves (SVN). The intervibrissal fur is innervated by a four level dermal plexus (numbered arrows). The general types of innervation are color coded with some specific examples given below.

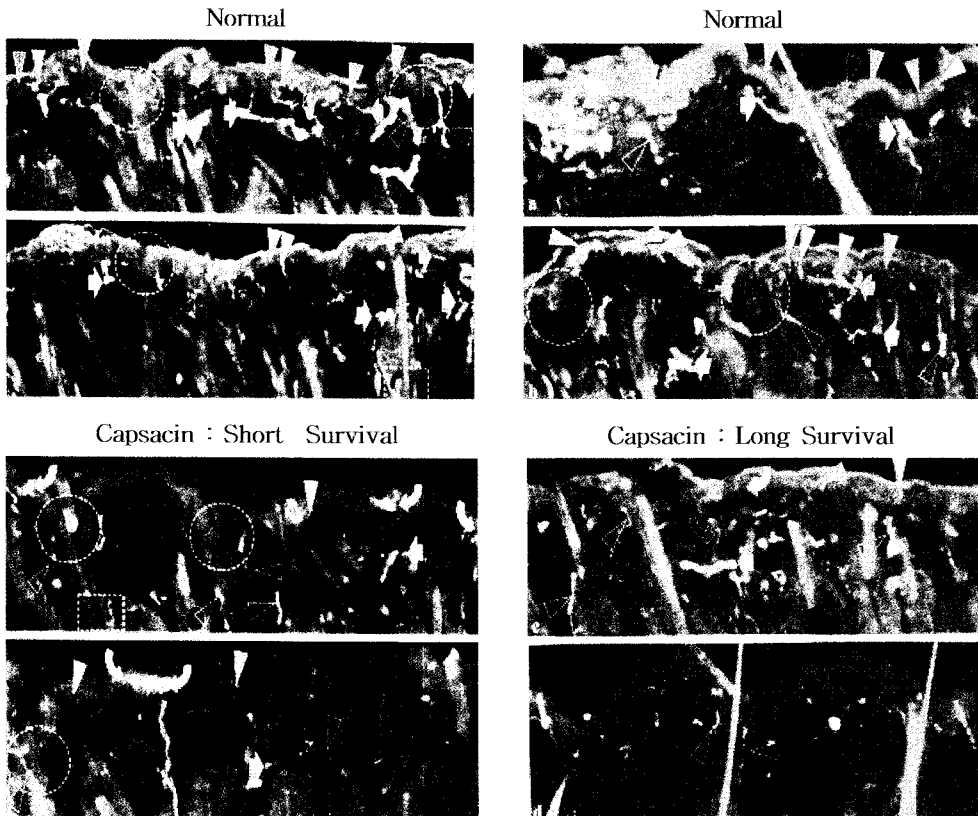


Fig. 2.

Fig. 3.

The innervation of the intervibrissal fur in the mystacial pad of the rat was examined by immunofluorescence with anti PGP antibody and anti CGRP antibody from capsaicin treated 4 weeks(Fig. 2) and 8 weeks(Fig. 3)(Scale bar=50 μ m)

The four tiers of the dermal plexus are indicated by correspondingly numbered arrows in ascending order. Innervation to the intervibrissal fur is supplied by skin nerves. The skin nerves give rise to four tiered dermal plexus.

The epidermis and its hair follicle derivatives are separated from the underlying dermis by a continuous basement membrane. Dense bush endings are formed by several nonpeptidergic unmyelinated and occasionally some thin nonpeptidergic myelinated axons that ascend directly from the intermediate and superficial dermal tier(Fig 2b, green arrow head). Diffuse cluster ending are located in close proximity to the mouth of most guard hair follicles(Fig. 2b solid green arrowhead). These are supplied by unmyelinated nonpeptidergic axons from the subepidermal tier.

The radiating ending is a sparsely distributed thin caliber peptidergic ending that arises from the superficial dermal tier and terminates radially and fairly bluntly in the epidermis(Fig. 3a, solid green arrowhead).

The other is very fine caliber nonpeptidergic innervation that arises from the subepidermal tier and is diffusely concentrated at the mouth of most hair follicles(Fig. 2a, dotted circle).

Penicillate endings arise from the superficial dermal tier, are uniformly distributed throughout the epidermis and ramify parallel to the surface(Fig. 2a, 2b, 3a, 3b, solid red arrowhead).

The skin nerves give rise to four tiered dermal plexus ; 1. deep dermal tier ; 2. intermediate dermal tier ; 3. superficial dermal tier ; 4. subepidermal tier.

The subepidermal tier is the source of a fairly uniform, dense unmyelinated nonpeptidergic anti PGP and anti CGRP binding innervation of the epidermis(Fig.2a, 2b, 3a, 3b, solid green arrow).

The superficial dermal tier is primarily the source of most of the peptidergic and anti CGRP binding innervation affiliated with the superficial vasculature, sweat glands and necks of follicles. The intermediate dermal tier is primarily the direct source of virtually axons that form morphologically distinct Merkel endings and lanceolate endings(Fig. 2b,c, dotted rectangular)

(그림 3c, solid red arrowhead)들에서 PGP와 CGRP 양성반응이 4주군보다 더 많이 나타났으며, 특히 cluster ending의 신경축삭말단들에서는 보이지 않았다.

진피층의 신경말단의 분포는 먼저 표피하층을 보면 무수초 축삭들로 구성된 신경들이 CGRP에 양성반응을 띠고 있으며(그림 2a, 2b, 3a, 3b, solid green arrow) 이들은 대부분 펩타이드항성(peptidergic)이었다. 이 층은 본 연구에서는 4주군과 8주군 모두에서 PGP와 CGRP에 양성반응을 거의 볼 수 없었다. 얇은 진피층은 무수초 축삭이 모양의 neck과 mouth, 작은 혈관과 한선 주위에 신경들로 분포되며 펩타이드항성이다(그림 3a, solid red arrow).

이 층에 있는 신경말단 역시 4주군에서는 거의 양성반응을 볼 수 없으나, 8주군(그림 3c, 3d, red arrowhead)에서 무수초 축삭들이 PGP와 CGRP에 양성반응 나타내면서 capsaicin에 파괴된 신경말단들이 재생(발아)되어 회복됨을 관찰할 수 있었다.

중간 진피층과 깊은 표피층은 무수초와 수초 축삭들이 혼합되어 있으며, 감각 신경 종말인 lanceolate endings, merkel ending들이 뻗어서 표피까지 올라가 밀접한 신경말단과 bush ending을 형성하였다(그림 2b, 2c, dotted rectangular).

IV. 논 의

고추에서 매운 맛을 내는 성분인 capsaicin은 통증각각을 전달하는 일차각각신경섬유에 선택적으로 작용한다. 투여 초기에는 일차각각신경섬유를 활성화시켜 통증을 유발하며, 그 후에는 통증의 전달을 방해하여 강한 진통효과를 나타낸다.

이러한 capsaicin은 투여시기에 따라 큰 차이를 나타내어 신생동물에 투여한 경우에는 신경계통의 퇴행성 변화를 유발하지만 성숙한 동물

에 투여한 경우는 가역적인 변화를 유발한다. 이러한 capsaicin의 성질을 이용하여 일차각각계통의 통증전달기전의 연구에 큰 진전을 가져왔으며 capsaicin의 작용기전에 대한 연구도 활발하게 이루어지고 있다(Willis 등, 1993; Magerl 등, 2001). 이 capsaicin은 피부에 주사하였을 때, 통증을 수반하는 염증반응을 일으키고, 피부의 화학적 자극에 대해 전반적인 탈감각을 일으키는 것으로 보고되어 있으며(Zahn와 Bernan, 1999; Baumann 등, 1991), 특히 이 화합물을 신생동물에 투여하였을 때에 강한 신경독성을 나타낸다는 것이 잘 알려져 있다. 신생 흰쥐에 capsaicin을 투여하면 무수초신경섬유와 직경이 작은 수초 신경섬유가 파괴된다는 Jancso 등(1977)의 연구와 비교해 볼 때 본 실험에서는 신생 흰쥐 대신에 성숙 흰쥐에 capsaicin을 투여하여 피부의 신경독성의 변화를 보았다.

특히 신경계통의 정보 전달의 기본이 되는 물질인 신경전달물질을 면역조직화학적 방법으로 염색할 수 있게 된 이후(Hokfelt 등, 1975), 여러 연구자들은 이를 이용하여 신경계통의 복잡한 구성을 이해하려고 노력해왔으며, Skofitsch와 Jacobowitz(1995)는 신생 흰쥐에 투여한 capsaicin이 척수 뒷뿌 및 척수 신경절의 CGRP 면역반응도를 감소시킨다고 알려져 있고 Geppetti 등(1998)의 보고에서는 말초 신경계통의 감각신경섬유들에서 CGRP를 감소시킨다는 보고들이 있다.

본 연구에서는 표피말단(epidermal endings) 부위에 있는 비펩타이드항성인 무수초신경섬유인 bush endings, cluster endings, penicillate endings 및 radiating ending이 있는데 capsaicin을 처리한 4주군에서는 파괴된 bush ending과 penicillate ending에 약간의 재생을 보였으며, radiating ending과 cluster ending은 거의 대부분 파괴되어 4주군에 있는 표피에 분포되어 있는 무수초각각신경섬유들은 파괴되어 거의 재생을 볼 수 없었다. 그러나 8주군에서는 cluster

ending들은 파괴되어 재생의 흔적을 볼 수 없었으나 bush ending, radiating ending 및 penicillate ending은 4주군보다 더 많은 재생을 보여 이는 capsaicin 처리 후 말초신경계통의 감각신경섬유들이 감소된 신경전달 물질인 PGP, CGRP의 양성면역반응이 시간이 경과함에 따라 증가하므로 표피층의 파괴된 통각신경축삭이 회복됨을 알 수 있었다.

진피층의 표피하층에서는 4주군과 8주군 두 군 모두에서 무수초신경섬유들의 뿔들이 파괴되어 보이지 않았다. 그러나 얇은 진피층은 무수초신경섬유가 모낭의 neck과 mouth, 작은 표피혈관과 한선 주위에 신경섬유들로 분포되어 있는데 4주군에서는 재생의 흔적이 보이지 않으나 8주군에서는 무수초신경섬유들이 PGP와 CGRP에 양성반응을 나타내면서 재생하는 것을 볼 수 있었다. 이 실험의 결과는 capsaicin이 중추신경계통에서는 많은 연구가 되어 있어 비교 분석이 가능하나 특히 피부의 말초 신경계에서 거의 연구가 되어 있지 않아 비교 분석을 할 수 없었지만 Hammond와 Ruda(1999), Skofitsch와 Jacobowitz(1995) 및 Geppetti 등(1998)이 신생흰쥐의 척수 신경절의 CGRP 면역반응도를 연구한 논문에서 파괴된 무수초신경섬유들이 수주일에서 수개월에 걸쳐 회복된다는 결과와 유사하였다. CGRP는 calcitonin과 같은 유전자에서 변형된 RNA과정에 의해 발현되는 39개의 아미노산으로 이루어진 신경전달물질(Amara 등, 1982)로 중추 신경계통과 말초신경계통에 널리 분포하고 있으며, 특히 척수에서는 뒷뿔의 lamina I, II에 있는 무수초신경섬유와 직경이 작은 수초신경섬유에서 발견된다(Gibson 등, 1984; Skofitsch와 Jacobowitz, 1995; Chung 등, 1988). Chung 등(1988)은 척수 뒷뿔에 있는 유일한 일차 구심성 신경전달물질이라고 보고하였다

이 연구에서 성숙 흰쥐에서 capsaicin을 처리한 후 표피층, 진피층의 신경파괴 정도와 파

괴된 신경섬유들이 어느 정도 시간이 경과한 후 재생되는가를 보았다. capsaicin은 통증을 전달하는 신경전달물질인 CGRP 함유 신경세포에 변화를 일으키며 변화된 신경함유세포는 시간의 경과에 따라 어느 정도 회복이 되는 것으로 사료된다.

특히 성숙 흰쥐에서도 capsaicin을 투여하면, 무수초신경섬유와 직경이 작은 수초신경섬유가 선택적으로 다수 변성되어 소실된다는 Adriaensen H 등(1983)이 신생 흰쥐에서의 연구한 결과가 일치하는 것으로 생각된다.

앞으로 진피층의 inner conical body와 중간 진피층의 연구를 하여 피부전반에 걸친 capsaicin의 효과를 세밀하게 분석해야 할 것으로 생각되며, 특히 이 부위에 myelinated mechanoreceptors의 생리적 기능도 같이 연구해야 될 것으로 사료된다.

V. 결론

성숙 흰쥐의 intervibrissal fur 부위에서의 capsaicin의 말초각각신경의 손상에 대한 효과를 보기 위해 체중 200~250g 내외의 성숙한 흰 쥐 암컷 24마리를 3군으로 나누어 비교 분석하였다. 대조군과 capsaicin을 투여한 4주, 8주 후 CGRP와 PGP 항체를 이용한 면역형광염색을 시행하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

capsaicin을 투여한 실험군의 면역형광염색결과 intervibrissal fur 부분의 epidermal endings과 dermal ending의 무수초신경섬유와 작은 직경을 가진 유수초섬유가 파괴되어 PGP와 CGRP에 대한 면역 양성 반응이 감소하는 것을 관찰할 수 있었으며 실험군에서 8주군이 4주군보다 PGP, CGRP 양성반응이 뚜렷이 나타나므로 신경의 회복이 나타남을 관찰할 수 있었다.

이상의 결과로 capsaicin을 성숙 흰쥐에 투여했을 때 통증전달에 관여하는 CGRP와 같은

신경전달물질에 영향을 주며 피부의 무수초신경섬유와 작은 직경을 가진 유수초신경섬유를 파괴하나 8주 후가 되면 파괴된 신경섬유가 회복됨을 관찰할 수 있었다.

또한 본 연구에서 관찰하지 못한 중간 진피층과 깊은 표피층에 산재되어 있는 감각신경

종말인 lanceolate, merkel reticular, Ruffini endings에 대한 것은 추후 inner conical body 부위에서 연구하고 말초감각신경에 미치는 독성과 효과에 대하여 더 상세한 분석을 해야 할 것으로 사료된다.

참고문헌

- Adriaensen, H., Gybels, J., Handwerker, H. O., & Hees, J. V.(1983). Response properties of thin myelinated (A-) fibers in human skin human skin nerves. *J. Neurophysiol*, 49, 111-22.
- Ahluwalia, J., Urban, L., Bevan, S., & Nagy, I.(2002). Cannabinoid 1 receptors are expressed by nerve growth factor-and glial cell-derived neurotrophic factor-responsive primary sensory neurones. *Neuroscience*, 110, 747-753.
- Amara, S.G., Jonas, V., Rosenfelt, M. G., Ong, E. S., & Evans, R. M.(1982). Alternative RNA processing in calcitonin gene-expression generates m-RNAs encoding different polypeptide products. *Nature*, 298, 240-244.
- Baumann, T. K., Simone, D. A., Shain, C. N., & LaMotte, R. H.,(1991). Neurogenic hyperalgesia: The search for the primary cutaneous afferent fibers that contribute to capsaicin induced pain and hyperalgesia. *J. Neurophysiol*, 66, 212-27.
- Besson, J. M., & Chaouch, A.(1987). Peripheral and spinal mechanisms of nociception. *Physiol Rev*, 67, 67-186.
- Buck, S. H., & Burks, T. F.(1986). The neuropharmacology of capsaicin. Review of some recent observations. *Pharmacol Rev*, 38, 179-226.
- Brennan, T. J., Vandermeulen, E. P., & Gebhart, G. F.(1996). Characterization of a rat model of incisional pain. *Pain*, 64, 493-501.
- Chung, K., Lee, W. T., & Carlton, S. M.(1988). The effects of dorsal rhizotomy and spinal cord isolation on calcitonin gene-related peptidelabeled terminals in the rat lumbar dorsal horn. *Neurosci Lett*, 90, 27-32.
- Dray, A., Urban, L., & Dickenson, A.(1994). Pharmacology of pain. *Trends in Pharmacol Sci*, 15, 190-197.
- Fundin, B. T., Arvidsson, J & Rice, F. L.(1995). Innervation of nonmystacial vibrissae in the adult rat. *J. Comp Neurol*, 357, 501-512.
- Geppetti, P., Frilli, S., Renzi, D., Santicoli, P., Maggi, C. A., Theodorsson, E., & Fanciullacci, M.(1998). Distribution of calcitonin gene-related peptide-like immunoreactivity in various rat tissue: correlation with substance P and other tachykinins and sensitivity to capsaicin. *Regul Pept*, 23, 289-298.
- Gibson, S. J., Polak, J. M., Bloom, S. R., Sabate, I. M., Mulderry, P. M., Ghatei, M. A., McGregor, C. P., Morrison, J. F. B., Kelly, J. S., Evans, R. M., & Rosenfeld, M. G.(1984). Calcitonin Gene-related peptide immunoreactivity in the spinal cord of man and of eight other species. *J. Neurosci*, 4, 3101-3111.

- Hammond, D. L., & Ruda, M. A.(1999). Developmental alterations in the thermal nociceptive threshold and the distribution of immunoreactive calcitonin gene-related peptide and substance P after neonatal administration of capsaicin in the rat. Neurosci Lett, 97, 57-62.
- Harmann, P. A., Chung, K., Briner, R. P., Westlund, K. N., & Calton, S. M.(1988). Calcitonin gene-related peptide in the human spinal cord: A light and electron microscopic analysis. J. comp Neurol, 269, 371-380.
- Hökfelt, T., Kellerth, J. O., Nilsson, G., & Pernow, B.(1975). Experimental immunohistochemical studies on the localization and distribution of substance P in cat primary sensory neuron. Brain Res, 100, 235-252.
- Jancso, G. A., Kiraly, E., & Jancso, N.(1977). Pharmacologically induced selective degeneration of chemosensitive primary sensory neurones. Nature(Lond), 270, 741-743.
- Linan, B., Lundberg, J. M., & Hökfelt, T.(1989). NPY-, galanin-, VIP/PHI-, CGRP- and substance P-immunoreactive neuronal subpopulations in cat autonomic and sensory ganglia and their projections. Cell Tissue Res, 256, 259-273.
- Magerl, W., Fuchs, P. N., Meyer, R. A., & Treede, R. D.(2001). Roles of capsaicin-insensitive nociceptors in pain and secondary hyperalgesia. Brain, 124, 1754-64.
- Maggi, C. A.(1995). Tachkinins and calcitonin gene-related peptide (CGRP) as co-transmitters released from peripheral endings of sensory nerves. Prog Neurobiol, 45, 1-98.
- Park, T., Laurito, C., Rice, F. L., Comer, C., & Lu, Y.(2001). Nociceptive response of naked mole rat: an animal with selective absence of Substance P and CGRP in skin. Soc Neurosci Abstr, 31.
- Pini, A., Baranowski, R., & Lynn, B.(1990). Long term reduction in the number of C-fiber nociceptors following cap tx of a cutaneous nerve in adult rats. Eur J Neurol, 2, 89-97.
- Willis, W. D., & Coggeshall, R. E.(1993). Peripheral nerves and sensory receptor, sensory mechanisms of the spinal cord. 2nd ed. New York and London: Plenum Press.
- Zahn, P. K., & Bernnan, T. J.(1990). Primary and secondary hyperalgesia in a rat model for human postoperative pain. Anesthesiology, 90, 863-72.