

Capsaicin이 성숙한 흰쥐의 통각반응과 open-field 행동에 미치는 영향

박순권*, 김현택*, 나홍식**, 홍승길**

*고려대학교 의과대학 생리학교실

**고려대학교 심리학과

성숙한 흰쥐에게 전신계로 투여한 capsaicin(150mg/kg)이 개방장(open-field)행동과 통각반응의 역치 및 반응잠재기에 미치는 효과를 알아보았다. 첫째, open-field행동에는 capsaicin의 효과가 관찰되지 않았는데 이것은 capsaicin이 흰쥐의 정서반응성과 운동기능에는 영향을 미치지 않음을 의미하는 것이다. 둘째, capsaicin 투여에 의해 열자극에 대한 앞발 및 뒷발핥기의 역치는 변화되지 않았으나, 뛰어오르기의 역치는 증가되었다. 또한 역치 이상의 열자극에 대한 뒷발핥기 반응의 잠재기도 capsaicin 투여에 의해 증가되었다. 이 결과는 비교적 약한 열자극에 대한 적응반응에는 capsaicin이 영향을 미치지 않으나 강한 열자극에 대한 대처반응에는 영향을 미치는 것으로 해석된다.

우리나라에서 양념으로 널리 사용되고 있는 고추(capsicum)의 주성분인 capsaicin (8-methyl-N-vanillyl-6-nonenamide)은 신경해부학 및 신경생리학 연구에 많이 이용되는 신경독(neurotoxin)이다. 이 물질을 전신 또는 국소적으로 투여하면 일차 구심성 뉴런(primary afferent neuron)이 선택적으로 상실되거나 변성(degeneration)되는 것으로 알려져 있다(Buck & Burks, 1986; Lynn, 1990). 피부와 점막에 capsaicin을 처치하면 일차 구심성 C-섬유가 활성화 또는 민감화 되어 일시적으로 과통증(hyperalgesia)이 일어나지만 이를 반복해서 처치하면 통각정보를 전달하는 섬유(nociceptive afferent

fiber)가 불활성화 되어 capsaicin 또는 다른 통각자극에 대한 통각억제 효과(analgesic effect)가 나타나는데, 이를 둔감화(desensitization)라고 한다(Dray, 1992; Fitzgerald, 1993).

capsaicin 투여에 의해 둔감화된 동물들은 통각을 일으키는 여러 자극에 대한 반응성의 변화를 보여준다. 예를 들어서 Hara 등(Hara, Sakurada, Sakurada, Matsumura, & Kisara, 1994)은 생후 2-3일에 capsaicin을 피하주사 받은 흰쥐(rat)들은 정상동물보다 성숙후, 열자극에 노출되었을 때 뒷발핥기(hind paw licking)의 반응수 감소와 반응잠재기의 증가를 보였고, 발에 가해진 기계적인 압력

에 대한 반응의 역치가 높았으며, 발바닥에 피하주사한 포르말린에 대한 반응성도 낮았다고 하였다. 또한 이들의 연구에서 capsaicin 처치동물들은 인위적으로 유발시킨 아류반트 관절염(adjutant arthritis)과 같은 지속적인 통각자극에 대해서도 낮은 반응을 보였다. 그리고 출생 직후에 흰쥐나 생쥐(mouse)에게 capsaicin을 피하주사하면 성숙후에 꼬리 정맥에 주입한 염산에 대한 통각반응이 낮아지고 발에 가한 기계적인 압력에 대한 반응의 역치는 증가되며(Faulkner & Growcott, 1980), 복강주사한 acetylcholine에 대한 복부근육의 수축과 뒷다리 신전반응의 역치도 높아지며(Hayes, Scadding, Skingle, & Tyers, 1981), 꼬리와 발바닥에 가한 열자극에 대한 반응성도 낮아진다(Doucette, Theriault, & Diamond, 1987). 이와 같은 결과들은 출생 직후에 capsaicin에 노출되면 후근신경절(dorsal root ganglia)에 있는 substance P를 함유하는 뉴런이 파괴되고(Otten, Lorez, & Businger, 1983), 복재신경(saphenous nerve)이나 장판지신경(suralnerve)과 같은 말초의 체감각신경이 50%이상 감소되는 것(Scadding, 1980)과 관련성이 있을 것이다.

capsaicin이 신경계의 해부학 및 생리학에 미치는 영향을 검토한 많은 연구들이 말초의 감각신경 또는 척수에 분포된 감각신경종말을 대상으로 하였으나 최근의 연구들에서는 capsaicin이 그 이상의 신경구조들에도 영향을 미칠 수 있음을 보여주었다. capsaicin을 정맥주사한 3분 후에 뇌, 척수, 그리고 혈액 등의 capsaicin 농도를 비교해보면 혈액에 비해 뇌에서는 5배, 척수에서는 3배 이상의 capsaicin이 발견되고, 피하주사인 경우에는 10분 후부터 뇌와 척수에서 발견되는 capsaicin의 농도가 혈액내의 농도와 유사하다고 한다(Saria, Skofitsch, & Lembeck, 1982). 이 연구 결과는 전신으로 투여한 capsaicin이 혈액장벽(blood-brain barrier)을 신속하게 통과하여 중추신경계에 영향을 미칠 수 있음을 보여주는 증거이다. 또한 Ritter와 Dinh(1988)이 수행한 연구에서는 성숙후 capsaicin 처치에 의해 직성이 작은 일차감각섬유가 분포된

영역들(척수후각의 교양질, 삼차신경척수로핵, 고속핵 및 고속로, 그리고 최후아의 외측경계)에 변성이 일어나는 것과 함께 여러 전뇌 및 후뇌 영역들(하올리브, 올리브 시개전핵, 각간핵, 시삭상핵, 외측중격 및 내측중격)에서도 축색 및 종말의 변성이 관찰되고, 복내측중뇌피개(ventromedial midbrain tegmentum)의 속내핵 (intrafascicular nucleus), 유두체상핵(supramammillary nucleus), 그리고 후측시삭하부영역(posterior hypothalamic area)에서는 세포체의 변성도 발견되었다.

한편, capsaicin의 효과는 투여시기 즉, 동물의 연령에 따라 달라지는 것 같다. Carpenter와 Lynn(1981)은 capsaicin을 출생 직후에 투여하면 외상수용축색(noiceptive axon)들의 혼합활동전위(compound action potential)가운데 C-섬유 성분이 감소되지만 성숙후에 투여하면 이런 현상이 나타나지 않는다고 하였고, Holzer 등(Holzer, Jurna, Gamse, & Lembeck, 1979)도 생후 2-10일 사이에 capsaicin을 투여하면 꼬리와 발바닥에 가한 열자극에 대한 반응잠재기가 증가되지만 생후 15일과 30일에 투여한 경우에는 이러한 효과가 나타나지 않는다고 하였다. 출생 직후와 성숙 후에 capsaicin을 투여하여 55°C의 물에서 꼬리철수반응(tail withdrawl response)을 비교한 연구(Jancso & Jancso-Gabor, 1980)에서는 출생 직후 투여에 의해서 반응잠재기가 증가되었으나 성숙후 투여에 의해서는 반응잠재기가 오히려 감소된 결과가 관찰되었다. 그리고 Jancso, Kiraly, 및 Jancso-Gabor(1977)도 출생 직후 capsaicin을 투여하면 화학적인 자극에 민감한 일차감각뉴런에 비가역적인 손상이 일어나 통각을 일으키는 자극물질인 겨자기름(mustard oil)을 뒷발의 피부에 도포하여도 신경성 염증(neurogenic inflammation)이 유발되지 않았으나, 성숙후에 투여하면 자극물질의 염증유발 효과가 시간이 지나면서 다시 나타남을 관찰하였는데, 이 결과는 capsaicin이 성숙한 흰쥐의 일차감각뉴런을 둔감화 시키지 않는다는 보고(Joo, Szolcsanyi, & Jancso-Gabor, 1989)와 일치된다. 그러나 이와는

대조적으로 Gamse(1982)는 출생직후와 성숙후 capsaicin 투여 모두가 흰쥐의 꼬리철수반응과 열관에서 뒷발을 핥는 반응잠재기를 증가시켰으나, 성숙후 투여의 효과가 출생 직후 투여 효과보다 더 현저했으며, 생쥐의 경우에는 생후 2일에 투여하면 꼬리철수반응과 뒷발핥기반응 모두에서 아무런 효과도 나타나지 않으나, 7-10일 그리고 성숙 후에 투여한 경우에는 반응잠재기가 증가된다고 하였다. 이상의 연구들을 기초로 할 때 출생 직후의 capsaicin 투여효과와는 달리 성숙 후에 투여할 때 관찰되는 결과들은 연구자에 따라 서로 상이한 것으로 나타났다.

이상에서 볼 수 있듯이 출생 직후에 투여한 capsaicin이 통각반응에 미치는 효과를 알아본 연구결과들은 비교적 일관성있는 통각반응억제 즉, 둔감화 현상을 보여주었지만 성숙후에 투여한 경우에는 서로 상이한 결과들이 보고되어 있어서 이에 대한 추가적인 연구가 필요하다. 따라서 본 연구에서는 성숙후에 투여한 capsaicin이 흰쥐의 통각반응에 어떤 영향을 미치는가를 알아보고자 한다. 본 연구에서 사용할 통각유발자극은 열자극이다. 기존의 연구들에서 사용했던 열자극의 수준이 연구에 따라 상당한 차이가 있었으므로 본 연구에서는 먼저 통각반응의 역치를 측정하고, 이를 바탕으로 열자극 수준을 결정하여(역치+10%) 통각반응의 잠재기를 측정하려고 하였다. 그리고 전신으로 투여한 capsaicin이 혈뇌장벽을 쉽게 통과하고, 여러 뇌부위에 변성을 일으킨다는 사실이 밝혀져 있으므로 capsaicin이 동물의 일반적인 행동에 미치는 영향에 대해서도 open-field를 사용하여 탐색적인 수준에서 알아볼 것이다.

방 법

피험동물

Sprague-Dawley 혈통의 수컷 흰쥐(250-350g)를 실험에 사용하였다. 실험이 시작되기 1주일 전부터

피험동물을 깔짚이 깔린 개별 사육상자에 분리하여 사육하였다. 사육기간중 밤낮 주기를 인위적으로 변경시켜 오전 10:00부터 12시간을 밤주기로 나머지를 낮주기로 하였다. 물과 먹이는 충분히 공급하였고, 사육실의 온도는 $21 \pm 1^{\circ}\text{C}$, 습도는 $50 \pm 5\%$ 로 유지시켰다.

약물처치

capsaicin은 자연산(Aldrich)을 사용하였다. capsaicin 주사액을 만들기 위해 capsaicin을 먼저 ethanol에 녹이고, tween80(Sigma)을 섞은 후 생리식염수를 첨가하였다(ethanol 10% + tween80 5% + saline 85%). 약물투여방법은 피하주사(subcutaneous injection)였고, 4일간 연속해서 용량을 증가시키면서 전체 150mg/kg(20mg/kg, 30mg/kg, 50mg/kg, 50mg/kg)을 투여하였다. capsaicin은 매우 자극적인 약물이기 때문에 약물주사를 용이하게 하기 위해서 주사전 피험동물을 ether로 약하게 마취시켰고, capsaicin투여후 호흡장애가 나타날 수 있기 때문에 마취 30분전에 atropine(0.2mg)을 부강 주사하였다. 통제동물에게는 동일한 용량의 용매만을 주사하였다.

capsaicin주사후 동물을 따뜻한 곳에 두고 정상상태로 회복될 때까지 약 1시간 동안 관찰하였다. 이때 호흡장애나 근육경직 현상이 나타나면 손으로 부드럽게 문질러 주어 회복을 도와 주었다.

행동검사: 장치 및 절차

open-field 행동. 약물 투여후 4일째가 되는날 open-field 행동을 측정하였다. 실험에 사용된 open-field는 $75 \times 75 \times 30\text{cm}$ 크기의 검은 나무상자로 뚜껑은 철망으로 만들어져 있다. 상자 한쪽면의 끝에 $15 \times 15 \times 15\text{cm}$ 크기의 출발상자가 있고, 출발상자와 open field사이에는 내리닫이 문이 장치되어 있다. 상자의 바닥에는 15cm간격으로 흰선이 바둑판 모양으로 그려져 있다. 상자의 중앙 약 60cm위에 장치된 백열전구(100W)로 실험 장면을 비추어 피험동물을 정서적으로 각성시켰다.

사전에 30분간 행동관찰실에 적응시킨 피험동물을 출발상자에 넣고 1분간 적응시킨 후, open-field로 통하는 문을 열고, 동물이 출발 상자를 떠나 open-field로 나가면 문을 닫고 출발잠재기를 기록하였다. 그 후 5분간 동물이 바둑판 모양의 격자를 밟고 지나간 보행활동(locomotion) 및 앞발을 들고 뒷발로 서는 일어서기(rearing)의 빈도, 그리고 앞발로 머리부분을 문지르거나 입으로 몸의 털을 다듬는 몸치장행동(grooming)을 보이는 시간을 기록하여 정서성의 행동적 지표로 사용하였다.

통각반응. 통각에 대한 민감성을 측정하기 위한 장치로는 열판(hot-plate)을 사용하였다. 이 장치는 바닥에서 12cm 떨어진 곳에 직경 26cm(두께 1mm)의 동판이 있고, 동판 아래에 열선이 있으며, 이 열선에 온도 조절장치가 연결되어 있어서 실험자가 원하는 온도를 자동적으로 유지시킬 수 있게 되어 있다. 열판 위에는 직경 26cm 높이가 40cm의 투명아크릴 원통을 씌워 동물의 행동반경을 제한하였고, 실험장치의 온도에 미치는 주변의 불필요한 영향을 최소화시키기 위해서 열판장치를 앞면만 개방된 나무상자에 넣고 실험을 실시하였다.

open-field 실험이 끝난 후 3일째에 통각반응을 검사하였다. 실험은 두 단계로 나누어진다. 첫 번째 단계는 실험상황에 동물을 친숙하게 만드는 적응기였다. 적응기는 3일간 계속되며, 하루 5분씩 상온의 열판(25 ± 1°C)위에 동물을 올려놓은 후, 사육상자로 되돌린다. 3일째가 되면 열판위에서 동물의 행동이 안정되어 불필요한 일어서기나 돌아다니기가 거의 없어지고, 최초 노출시 빈번하게 관찰되는 매번 및 매초 반응도 거의 사라진다. 적응 3일째에는 5분간의 적응기가 끝난 직후 두 번째 단계인 반응역치 측정이 시작된다. 열판을 가열하여 열판의 온도가 30°C가 되는 순간부터 동물의 행동과 온도조절기의 온도를 두 명의 관찰자가 관찰한다. 관찰중 앞발을 핥는 행동(fore paw licking), 뒷발을 핥는 행동(hind paw licking), 그리고 위로 뛰어오르는 행동(jumping)이 각기 최초로 나타날 때의 온도를 읽어 각 행동의 반응역치로 삼았다.

이때 피험동물의 발바닥에 화상이 생기지 않도록 하기 위해서 온도의 상한선을 60°C로 하였고, 만약 이 온도가 되어도 반응이 나타나지 않으면 60°C를 그 동물의 반응역치로 삼는다.

통각반응의 역치를 측정후 9일째에 동물을 다시 열판에서 검사하였다. 이 때에는 열판에서 측정되는 행동유목중 가장 안정적으로 측정되는 뒷발핥기의 반응잠재기를 측정하였다. 모든 실험조건은 반응역치 측정시와 동일하지만, 열판의 온도만 평균 역치에서 약 10% 상승시켜 50°C의 열판에 동물을 노출시켰다. 50°C의 열판에 동물을 올려놓고 최초의 뒷발핥기가 나타날 때까지의 반응잠재기를 측정후 실험이 종료되었다.

약물처치를 포함하여 모든 실험절차는 흰쥐가 가장 활발하게 활동하는 동안 즉, 밤주기가 시작된지 3시간 후부터 낮주기가 시작되기 3시간 전까지 6시간 동안에 실시되었고, 여기에서도 피험동물의 발바닥 손상을 방지하기 위해서 반응잠재기의 상한선을 60초로 제한하였다.

결 과

open-field 행동

capsaicin이 정서반응성에 미치는 영향을 알아보기 위해서 5분간 open-field에 노출시킨 동안 두 집단(동물들이 나타낸 반응은 표 1과 같다.

표 1에서 볼 수 있듯이 동물이 출발상자에서 open-field로 나가는 출발 잠재기, 보행활동, 일어서기 그리고 몸치장행동 모두에서 통계적으로 유의한 집단 간의 차이가 없었다. 그러므로 성숙한 후에 투여한 capsaicin이 흰쥐의 정서행동에는 영향을 미치지 않았다.

통각 반응

피험동물이 열판위에서 나타낸 각 행동에 대한 반응역치가 표 2와 그림 1에 제시되어 있다.

표 1. open-field에서 관찰된 행동 측정치

	capsaicin(N=10)	vehicle(N=8)
출발잠재기(sec)	138.60(60.48)	146.62(62.76)
보행활동	63.10(40.54)	52.75(36.49)
일어서기	12.80(7.94)	12.00(10.72)
몸치장행동(sec)	25.30(36.34)	12.50(17.67)

표 2. hot-plate에서 관찰된 통각반응의 역치(단위: °C)

	capsaicin(N=10)	vehicle(N=8)	p
앞발활기	45.80(10.99)	44.71(10.88)	NS
뒷발활기	45.70(1.95)	45.30(2.07)	NS
뛰어오르기	57.40(3.89)	53.43(3.25)	.05

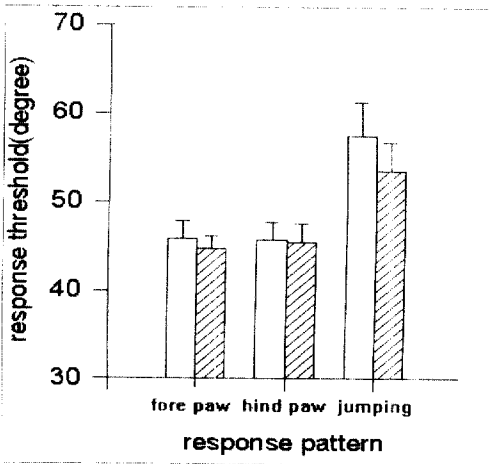


그림 1. hot-plate에서 관찰된 통각 반응의 역치. 흰막대: capsaicin, 빗줄친 막대: vehicle, error bar: SD.

반응역치 측정치를 비교하기 위해 Wilcoxon검증한 결과 앞발활기와 뒷발활기의 반응역치에서는 집단간 차이가 없었다. 그러나 뛰어오르기의 역치에서는 통제군에 비해 capsaicin 처치군의 반응역치가 통계적으로 유의미하게 높은 것으로 나타났다 ($Z=2.11, p<.05$).

50°C의 열판에서 측정된 뒷발활기의 반응잠재기

에서도 capsaicin 처치동물(35.73±14.22)은 통제동물(23.21±14.75)에 비해 유의미하게 높은 반응잠재기($Z=2.09, p<.05$)를 보인 것으로 분석되었다(그림 2).

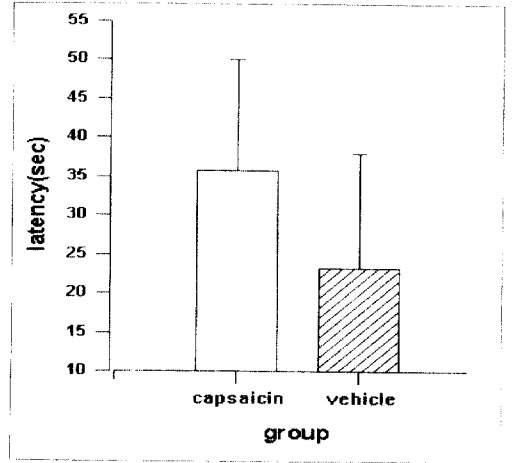


그림 2. hind paw licking의 반응잠재기. error bar: SD.

논 의

본 연구에서는 성숙한 흰쥐에게 투여한 capsaicin이 open-field 행동과 열자극에 대한 통각 반응에 어떤 영향을 미치는가를 알아보았다. 실험 결과 open-field 행동에는 capsaicin이 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다. 즉, 성숙한 흰쥐에게 capsaicin을 투여하여도 흰쥐와 같은 야행성 설치류에게 혐오자극이 되는 넓고 밝은 open-field에서 피험동물들이 보여준 행동에는 어떤 변화도 나타나지 않았다. 이 결과는 피험동물의 정서상태가 capsaicin 투여에 의해 영향을 받지 않는다는 것과 운동기능 또한 정상적으로 유지됨을 시사한다. 본 연구의 이러한 결과는 성숙후 capsaicin을 투여하여도 open-field 행동에 변화가 일어나지 않는다는 연구보고(Barthó, Stein, & Herz, 1990)와는 일치되지만 정서를 유발시키는 상황, 즉 open-field에서 동물의 정서성이 capsaicin 투여에 의해 감소된다는 보고(Combarache-Leydier & Vernet-Maury, 1989)

와는 상반된다. 그러나 후자의 연구와 본 연구의 방법에는 차이가 있다. 그 연구에서는 open-field에서의 정서성을 통제군과 직접 비교한 것이 아니라 피험자내 설계를 사용하여 capsaicin 처치군과 통제군 각각에서 사전검사와 사후검사의 차이점으로 정서성의 변화를 평가하였는데, 통제군에서는 open-field에 정서성을 증가시키는 냄새를 추가로 제시하였을 때 정서성 평정치가 증가되었으나 capsaicin 처치 동물에서는 변화가 없었다고 하였다. 또한, 그들의 연구에서는 capsaicin을 반복적으로 투여하는 도중에 반 이상의 동물이 죽었는데, 약물처치 전의 사전검사 결과를 살펴보면 정서성 점수가 높은 동물들만이 살아남아 사후검사를 받았기 때문에 보고된 결과를 그대로 수용하기는 어려운 것 같다. 그러므로 Cormareche-Leydier와 Vemet-Maury(1989)의 연구에 보고된 capsaicin 처치에 의해 정서성이 감소된다고 하는 결과를 추가적인 정서 자극이 제시되지 않았고 실험도중 상실된 동물이 없었던 본 연구의 결과와 직접 비교하기는 어렵다.

성숙한 흰쥐에게 capsaicin을 투여한 후 다양한 뇌영역에서 일어난 변성을 살펴본 Ritter와 Dinh(1988)의 연구에서는 변연계 관련 구조인 외측 중격, 측핵의 내측영역, 그리고 시상하부의 후측부위 등에서도 변성이 나타나는 것으로 보고되었고, 체감각 스트레스에 노출되면 ACTH분비가 증가되는 통제동물과는 달리 capsaicin 처치동물들에서는 ACTH분비가 증가되지 않았으며(Amann & Lembeck, 1987), 저온 스트레스에 노출되는 동안 부신수질(adrenal medulla)에서 분비되는 adrenaline을 측정된 실험에서도 통제동물들의 adrenaline분비수준은 스트레스에 노출되는 동안 계속 증가되지만 capsaicin 처치동물의 경우에는 adrenaline분비가 일시적으로 증가되었다가 바로 감소된다는 사실(Khalil, Livett, & Marley, 1986)에 비추어 볼 때 capsaicin 투여 후에 정서성에 어떤 변화가 일어날 가능성을 배제할 수는 없다. 따라서 Cormareche-Leydier와 Vemet-Maury(1989)가 냄새자극을 사용했던 것처럼 다양한 종류의 정서유발자극을 사용하

거나 다른 형태의 정서성 측정방법으로 capsaicin의 효과를 검토하는 연구가 필요할 것이다.

본 연구에서 밝혀진 두 번째 결과는 capsaicin 처치동물의 통각반응이 통제동물에 비해 낮았다는 것이다. 통각반응의 역치를 측정해 본 결과 앞발 및 뒷발을 핥는 반응의 역치에서는 capsaicin의 효과가 없었으나, 이 두 가지 반응보다 시간적으로 더 늦게 나타나는 뛰어오르기의 역치는 통제동물에 비해 capsaicin 투여동물에서 더 높았다. 이 결과는 비교적 약한 열자극에 대한 적응반응은 capsaicin 투여 후에도 변화되지 않으나 뛰어오르기와 같은 강한 열자극에 대한 대처반응은 capsaicin에 의해 억제됨을 보여주는 것이다. capsaicin을 사용하여 통각반응을 검토한 연구는 많이 있으나, 열자극에 대한 반응의 역치를 측정할 연구는 찾아볼 수 없었기 때문에 본 연구의 결과를 다른 연구자들의 결과와 비교할 수는 없었다.

열자극에 대한 반응의 역치를 바탕으로 역치보다 10%정도 높은 열자극을 사용하여 뒷발핥기가 나타나는 반응잠재기를 측정할 결과 capsaicin 처치동물의 반응잠재기가 통제동물보다 유의미하게 높았다. 이는 성숙후 capsaicin을 투여하면 꼬리철수반응과 뒷발핥기반응의 잠재기가 증가된다는 Jancso(1982)의 견해와 일치된다. 그러나 성숙한 흰쥐에게 capsaicin투여하여도 앞발 및 뒷발을 핥는 반응수와 반응잠재기에서 변화가 없었다는 보고(Alleva, Aloe, Bigi, & De Acetis, 1991)는 본 연구의 결과와 다르고, 성숙한 흰쥐의 일차감각뉴런은 capsaicin에 의해 둔감화되지 않는다는 견해(Joo et al., 1969)도 이들의 연구를 지지한다. 그리고 열자극(55°C의 물)에 대한 꼬리철수반응의 잠재기가 성숙후 capsaicin투여에 의해 오히려 감소된다는 결과도 보고된 바 있다(Jancso & Jancso-Gabor, 1980). Nagy, Emson, 그리고 Iversen(1981)은 성숙한 흰쥐의 척수경막내로 capsaicin을 투여(intrathecal injection)한 후, 13마리의 동물 가운데 7마리에서는 약물의 효과가 없었고 나머지 6마리의 동물에서는 꼬리철수 및 뒷발핥기의 반응잠재기가

증가되었다는 양면적인 결과를 제시하였다. 연구들 간의 이러한 불일치를 설명하기는 어렵지만 연구에 사용된 열자극의 차이가 불일치의 부분적인 원인일 수는 있을 것이다. 연구자들이 사용한 열자극의 수준이 서로 상이하고, 비슷한 수준의 열자극을 사용할 경우에도 실험장차나 측정상황에 따라 실제로 동물이 받는 자극수준에는 차이가 있을 것이다. 예 비실험 결과 본 연구자들은 온도를 동일하게 조절 한 경우에도 주변 공기의 온도나 흐름에 따라 동물의 반응성향이 달라지는 것을 발견하였고, 이런 효과를 최소화 시키기 위해 본 실험에서는 관찰을 위해 앞면만 개방된 나무상자속에 열판장치를 넣고 실험을 하였다. 특히 Alleva 등(1991)은 생쥐를 피험동물로 사용하였기 때문에 종차가 결과에 영향을 주었을 수도 있다.

Scadding(1980)은 capsaicin에 의해 말초감각 기능과 관련된 장판지신경과 복재신경의 50% 이상이 감소된다고 하였고, Chung, Klein, 및 Coggeshall (1990)은 성숙한 흰쥐에게 capsaicin을 투여하면 대부분의 말초축색과 세포체에는 영향을 미치지 않으나 신경외막(perineurium)으로 보호되어 있지 않은 부분인 일차구심성축색의 수용부만 파괴된다고 하였다. 이런 사실들은 capsaicin에 의해 일차감각정보를 전달하는 감각세포들의 일부분이 상실됨을 보여주는 것으로 capsaicin투여 후에 관찰되는 통각 반응의 결손과 관련될 것으로 보인다.

capsaicin 투여 후에 관찰되는 신경펩타이드(neuropeptide)의 변화도 통각과 관계되어 많이 연구되었다. 그 중에서도 substance P(SP)가 가장 많은 관심을 끌었는데, 이 물질은 후근섬유(dorsal root fiber)와 척수의 후각회백질(dorsal horn gray)인 I, II층(lamina)에 집중적으로 분포되어 있으며, 말초의 일차구심성뉴런에서 감각압력을 조절한다. 그리고 피부의 통각수용기로 추측되는 자유신경말단(free nerve ending)에도 분포되어 있는 것으로 보아 통각기능과 관련될 가능성이 있다(Feldman & Quenzer, 1984). Lembeck 과 Donnerer(1981)는 성숙한 흰쥐에게 capsaicin을 처치하고 4일후에 후근,

복재신경, 그리고 뒷발의 피부에서 SP농도가 감소되어 있음을 관찰하였다. Gamse등 (Gamse Leeman, Holzer, & Lembeck, 1981)도 capsaicin 투여후 성숙한 흰쥐의 일차감각뉴런에서 면역반응성-SP(immunoreactive-SP)의 분포가 통제군에 비해 저하되어 있음을 관찰하였다. 그러나 이들의 연구에서도 시상하부나 시삭전영역(peroptic area)에서는 면역반응성-SP의 변화가 없었다. 이 두 연구결과는 척수 수준 이하의 신경구조들에 분포된 SP는 capsaicin에 의해 감소되지만 중추신경계의 SP는 영향을 받지 않음을 보여준다. 척수의 후근, 일차감각신경 그리고 피부 등과 같은 통각과 관련된 구조들의 SP가 capsaicin에 의해 영향을 받는다는 사실은 이 신경펩타이드가 capsaicin에 의해 유발되는 통각반응의 감소와 관련될 수 있음을 시사하고, 이 가능성을 지지하는 연구결과도 제시되어 있다.

예컨대, Yaksh 등(Yaksh, Farb, Leeman, & Jessell, 1979)은 척수경막내에 capsaicin을 주입하면 일차감각뉴런의 SP가 고갈되고, SP가 고갈되지 않는 동물에서는 열자극에 대한 반응의 변화도 관찰되지 않는다고 하였고, Hayes와 Tyers(1980) 그리고 Nagy 등(Nagy, Vincent, Staines, Fibiger, Reisine, & Yamamura, 1980)도 capsaicin 투여후 척수의 후각에서 SP의 감소와 함께 열자극에 대한 반응성이 저하됨을 보고하였다. 그러나 이와는 반대로 capsaicin 투여에 의한 SP감소가 통각반응과는 무관하다는 견해도 제시되어 있다.

Nagy 등(1981)에 의하면 capsaicin 투여후에 열자극에 대한 반응성이 낮아지는 동물과 변화되지 않는 동물이 있으며, 통각반응성의 변화를 보이지 않는 동물에서도 통제동물에 비해 유의미하게 낮은 척수 SP수준이 관찰되었으며, 열자극에 대한 통각반응이 감소되는 시간양상과 척수의 SP가 감소되는 시간 양상 간에 상관어 없으므로 capsaicin투여에 의해 통각이 억제되는 현상에 SP가 관여하지 않을 수 있다는 견해(Bittner & Lahann, 1984)도 제시되어 있다. Gamse(1982)의 연구에서도 출생 직후에 capsaicin을 투여하면 SP감소율이 93%이고,

성숙후 투여인 경우에는 감소율이 69%이나, 열판에서 통각반응이 저하되는 정도는 SP감소율과는 반대로 성숙후 투여에 의해 더 현저하게 나타나는 것으로 보고되었다. SP의 작용이 느리게 시작되고 오랫동안 지속된다는 견해(Feldman & Quenzer, 1984)와 통각자극이 주어지는 순간에 그에 대한 적응반응으로 통각반응이 즉각적으로 수행되는 것이 적응적이라는 점을 동시에 고려할 때 SP가 통각에 직접적으로 관련되지 않을 가능성도 있다. 그러나 현재로서는 신경계의 어느 부위에 capsaicin에 민감한 수용부위가 있고, 어떤 생리적 기제가 capsaicin의 통각억제 효과에 관여하는지 잘 모른다. 그러므로 capsaicin의 작용에 대한 신경해부학과 생리학 그리고 신경화학적 연구가 더 진전되어야 이 약물의 행동적 효과를 더 구체적으로 설명할 수 있을 것이다. 발전적인 연구를 통해 capsaicin의 약리작용이 상세히 규명되고, 이 약물의 부작용, 즉 주사 직후에 수반되는 지나치게 강한 통증과 호흡장애 등과 같은 문제가 해결된다면 중독성이 없는 새로운 진통제 개발도 가능할 것이다.

참고문헌

Alleva, E., Aloe, L., Bigi, S., & De Acetis, L.(1991). Capsaicin affects aggressive behavior, but not hot plate responding, of adult male mice. *Physiology & Behavior*, 49, 715-719.

Amann, R. & Lembeck, F.(1987). Stress induced ACTH release in capsaicin treated rats. *British Journal of Pharmacology*, 90, 727-731.

Bartho, L., Stein, C., & Herz, A.(1990). Involvement of capsaicin-sensitive neurones in hyperalgesia and enhanced opioid antinociception in inflammation. *Naunyn-Schmiedberg's Archives of Pharmacology*, 342, 666-670.

Bittner, M. A. & Lahann, T. R.(1984). Biphasic

time-course of capsaicin-induced substance P depletion: failure to correlate with thermal analgesia in the rat. *Brain Research*, 322, 305-309.

Buck, S. H. & Burks, T. F.(1986). The neuro-pharmacology of capsaicin: review of some recent observations. *Pharmacological review*, 38, 179-226.

Carpenter, S. & Lynn, B.(1981). Responses of cutaneous nociceptor units in rats treated with capsaicin. *Pain(suppl.)*, 1, 203.

Chung, K., Klein, C. M., & Coggeshall, R.E.(1990). The receptive part of the primary afferent axon is most vulnerable to systemic capsaicin in adult rats. *Brain Research*, 511, 222-226.

Cornareche-Leydier, M. & Vernet-Maury, E. (1989). The effects of capsaicin on emotional responses to odors in the rat. *Physiology & Behavior*, 46, 679-684.

Doucette, R., Theriault, E., & Diamond, J.(1987). Regionally selective elimination of cutaneous thermal nociception in rats by neonatal capsaicin. *The Journal of Comparative Neurology*, 261, 583-591.

Dray, A.(1992). Neuropharmacological mechanisms of capsaicin and related substances. *Biochemical Pharmacology*, 44, 611-615.

Faulkner, D. C. & Growcott, J. W.(1980). Effects of neonatal capsaicin administration on the nociceptive response of the rat to mechanical and chemical stimuli. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 32, 656-657.

Feldman, R. S. & Quenzer, L. E.(1984). *Fundamentals of neuropsychopharmacology*. Massachusetts: Sinauer Associates, Inc.

Fitzgerald, M.(1983). Capsaicin and sensory neurones - A review. *Pain*, 15, 109-130.

Games, R., Leeman, S. E., Holzer, P., & Lembeck, F.(1981). Differential effects of capsaicin on the contents of somatostatin, substance P, and neurotensin in the nervous system of the rat. *Naunyn-Schmiedberg's Archives of Pharmacology*, 317, 140-148.

- Gamse, R.(1982). Capsaicin and nociception in the rat and mouse: possible role of substance P. *Naunyn-Schmiedberg's Archives of Pharmacology*, 320, 205-216.
- Hara, A., Sakurada, T., Sakurada, S., Matsumura, H., & Kisara, K.(1984). Antinociceptive effects of neonatal capsaicin in rats with adjuvant arthritis. *Naunyn-Schmiedberg's Archives of Pharmacology*, 326, 248-253.
- Hayes, A. G., Scadding, J. W., Skingle, M. & Tyers, M. B.(1981). Effects of neonatal administration of capsaicin on nociceptive thresholds in the mouse and rat. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 33, 183-185.
- Hayes, A. G. & Tyers, M. B.(1980). Effects of capsaicin on nociceptive heat, pressure, and chemical thresholds and on substance P levels in the rat. *Brain Research*, 189, 561-564.
- Holzer, P., Jurna, I., Gamse, R., & Lembeck, F.(1979). Nociceptive threshold after neonatal capsaicin treatment. *European Journal of Pharmacology*, 58, 511-514.
- Jancso, G., Kiraly, E., & Jancso-Gabor, A.(1977). Pharmacologically induced selective degeneration of chemosensitive primary sensory neurones. *Nature*, 270, 741-743.
- Jancso, G. & Jancso-Gabor, A.(1980). Effect of capsaicin on morphine analgesia possible involvement of hypothalamic structures. *Naunyn-Schmiedberg's Archives of Pharmacology*, 311, 285-288.
- Joo, F., Szolcsanyi, J., & Jancso-Gabor, A.(1969). Mitochondrial alterations in the spinal ganglion cells of the rat accompanying the long lasting sensory disturbance induced by capsaicin. *Life Science*, 8, 621-626.
- Khalil, Z., Livett, B. G., & Marley, P. D.(1986). The role of sensory fibres in the rat splanchnic nerve in the regulation of adrenal medullary secretion during stress. *Journal of Physiology*, 370, 201-215.
- Lembeck, F. & Donnerer, J.(1981). Time course of capsaicin-induced functional impairments in comparison with changes in neuronal substance P content. *Naunyn-Schmiedberg's Archives of Pharmacology*, 316, 240-243.
- Lynn, B.(1990). Capsaicin: actions on nociceptive C-fibres and therapeutic potential. *Pain*, 41, 61-69.
- Nagy, J. L., Emson, P. C., & Iversen, L. L.(1981). A re-evaluation of the neurochemical and antinociceptive effects of intrathecal capsaicin in the rat. *Brain Research*, 211, 497-502.
- Nagy, J. L., Vincent, S. R., Staines, W.M. A., Fibiger, H. C., Reisine, T. D., & Yamamura, H. I.(1980). Neurotoxic action of capsaicin on spinal substance P neurons. *Brain Research*, 186, 435-444.
- Otten, U., Lorez, H. P., & Businger, F.(1983). Nerve growth factor antagonizes the neurotoxic action of capsaicin on primary sensory neurones. *Nature*, 301, 515-517.
- Ritter, S. & Dinh, T. T.(1988). Capsaicin-induced neuronal degeneration: silver impregnation of cell bodies, axons, and terminals in the central nervous system of the adult rat. *The Journal of Comparative Neurology*, 271, 79-90.
- Saria, A., Skofitsch, G., & Lembeck, F.(1982). Distribution of capsaicin in rat tissues after systemic administration. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 34, 273-275.
- Scadding, J. W.(1980). The permanent anatomical effects of neonatal capsaicin on somatosensory nerves. *Journal of Anatomy*, 131, 473-484.
- Yaksh, T. L., Farb, D. H., Leeman, S. E., & Jessell, T. M.(1979). Intrathecal capsaicin depletes substance P in the rat spinal cord and produces prolonged thermal analgesia. *Science*, 206, 481-483.

Effects of capsaicin on nociceptive responses and open-field behaviors in adult rats

Soon-Kwon Park^{*}, Hyun-Taek Kim^{*}, Heung-Sik Na^{**}, and Seung-Kil Hong^{**}

^{*}Department of Psychology, Korea University

^{**}Department of Physiology, College of Medicine, Korea University

We investigated the effects of capsaicin(s.c. 150mg/kg) on the open-field behaviors and the thresholds and latency of nociceptive responses in adult rats. Results are as follows. 1) Capsaicin did not affect open-field behaviors. It hints that capsaicin did not alter the emotionality and motor function of rats. 2) Whereas the threshold of jumping was elevated, those of fore and hind paw licking were not in animals treated with capsaicin. Capsaicin also enhanced hind paw licking latency to thermal stimulus over threshold in hot plate test. These results suggest that capsaicin affects the coping reaction to strong thermal stimulus, but not adaptive reaction to mild stimulus, in adult rats.