

물리치료의 실험적 측면에 대한 Capsaicin의 이해

대구대학교 재활과학대학원 물리치료전공

김 동 현

대구대학교 재활과학대학 물리치료학과

김 진 상

Comprehension of Capsaicin for a Experimental Part of Physical Therapy

Kim, Dong-Hyun, P.T.

Major in Physical Therapy, Graduate School of Rehabilitation Science, Taegu University

Kim, Jin-Sang, D.V.M., Ph.D.

Department of Physical Therapy, College of Rehabilitation Science, Taegu University

<Abstract>

Capsaicin, a vanillyl amide(8-methyl-N-vanillyl-6-nonenamide) with a molecular weight of 305.42, was identified as the active and pungent ingredient in red peppers and chillies. It is known to be a neurotoxic substance, interrupting the pain conducting pathway.

Until recently the neurotoxic effects of Capsaicin to adult animals were thought to be limited to the peripheral nervous system. But several reports suggest the possibility of central nervous system changes after Capsaicin administration to the adult rat. Capsaicin desensitization is defined as long lasting, reversible suppression of sensory neuron activity. How fast and for how long the desensitization develops is related to the dose and time of exposure to Capsaicin, and the interval between consecutive dosing. In the long term Capsaicin treatment can lead to morphological degeneration and changes in some small sensory neurons, predominantly unmyelinated C fiber afferent nerve fibers.

Clinical interest has recently been roused by evidence that Capsaicin's desensitizing action may be of therapeutic value and that an endogenous Capsaicin-like substance may exist.

This study summarizes the fundamental knowledge(mechanism, receptors, et al of Capsaicin) of Capsaicin for physical therapists.

I . 서 론

Capsaicin은 선사시대 이래로 인간들에 의해 식용으로 이용되어온 붉은 고추나 칠리(chili)와 같은 고추열매

에서 매운 맛을 유발하는 성분이고, 현재 향신료가 가미된 음식들 중 많은 부분에서 중요한 성분으로 간주되고 있다(David, 1997; Fang 등, 2001). 또한, 인체에 있어 화학적 통증을 동반하는 신경독성 물질이며(이종은

등, 1995; 김연희, 1995; 윤창용 등, 1999; Caterina 등, 1997; Blackshaw 등, 2000). 이로 인해 염증성 신경반응을 일으킨다(Miao 등, 2000). Capsaicin은 305.42kDa의 분자량을 가지며, 이 성분에 대한 수용체(receptor)도 현재 밝혀져 있다(David, 1997). 그리고, 말초에서 통증을 유발하고 전달할뿐만 아니라, 통증을 감소시키는 작용도 함께 한다는 것이 보고되고 있다(Hayes와 Tyers, 1980). 이 Capsaicin을 투여하면 초기에는 심한 통증을 느끼지만 시간이 지남에 따라 점차 같은 강도의 자극에 대해 무디어져 심한 경우에는 통증을 느끼지 못하게 된다고 하며, 이와 같은 진통효과는 Capsaicin의 양에 비례하여 나타난다(김연희, 1995).

헝가리 과학자 Nicholas Jancso 에 의해서 1960년대 초반부터 Capsaicin이 신경계통에 미치는 영향 및 효과가 알려지기 시작하였다(Jancso, 1960). Capsaicin이 신경계통에 영향을 미치는 측면에서는 투여량과 더불어, 투여시기가 중요하다. 이 투여시기에 따라 Capsaicin에 대한 반응이 현저히 달라진다. Capsaicin을 인간 또는 성숙한 실험동물에 투여하면 초기 자극성(화학적) 급성 통증이 단기간동안 계속되지만(Jancso, 1960; Michael JC 등, 1997) 별다른 화학적 통각반응이나 탈감작(desensitization) 증상을 보이지 않고 사라지는 가역적 반응이며, 일차 감각신경에 대한 형태학적 변화도 뚜렷하지 않다(Szolcsanyi 등, 1975). 그러나 신생동물의 경우는 이와 다른 반응을 보인다. 신생동물에 투여하였을 때는 척수신경절의 일차감각세포 중 크기가 작은 B형 세포가 다수 파괴되고(Nagy 등, 1981; 이성호 등, 2000) 이 세포의 축삭인 무수초신경섬유(C-섬유)와 직경이 작은 수초신경섬유(A δ -섬유)가 선택적으로 파괴되며(Scadding, 1980; 채옥희 등, 1998; 이종은 등, 1996) 생존하는 동안 지속적으로 통증에 대한 감각이 크게 저하되는 것으로 보고되고 있다(Nagy와 Van der Kooy, 1983; Szallasi와 Blumberg, 1999; Szolcsanyi, 1993). 이 경우, Substance-P와 CGRP(calcitonin gene-related peptide)와 같은 tachykinin을 유발시켜 신경성 염증반응을 야기 시키기 때문이다(채옥희 등, 1998; Holzer 등, 1980). 이와는 달리, 척수신경절의 큰 신경원인 A형 신경원과 중추신경계통의 내재신경원(intrinsic neurons)은 capsaicin에 직접적인 영향을 받지 않는 것으로 나타난다(Anisworth 등, 1981). 그러나 최근 연구자들에 의한 실험에서는 성숙 흰쥐에서도 Capsaicin이 형태학적인 변화를 일으키며, 중추신경계통에도 영향을 미친다는 보고가 나오고 있다(Ritter와 Dinh, 1988).

국내의 일부 물리치료사들과 대학의 물리치료학과에

서 급성통증과 만성적 진통 및 탈감작을 유발하기 위해서 Capsaicin을 이용한 실험을 하고 있다. 그러나, 다른 기초과학 연구에서는 예전부터 널리 이용되어 지고 있고 그 기전이나 연구결과에 대한 보고를 상세히 기입하는 반면, 물리치료 분야에서는 정작 이 Capsaicin을 이용한 연구가 적을 뿐 아니라 신경 내 분자생물학적 반응기전과 Capsaicin 투여량, 희석률 등의 실험방법에 관해서도 연구결과에 상세히 언급해 주지 않는 것이 보통이다. 이에 본 연구는 Capsaicin을 이용한 실험을 실시할 때 Capsaicin의 올바른 이해와 실험방법적인 측면에서 도움이 되리라 사료된다.

II. 본 론

Capsaicin의 화학적 구조는 그림 1에서 보는 바와 같이 Vanillyl 고리와 Alkyl 사슬이 펩티드 결합에 의해 연결되어 있는 8-methyl-N-vanillyl-6-nonenamide 또는 C₁₈H₂₇NO₃이다(Michael과 Willian, 1999; Fang 등, 2001; 이종은 등, 1995; 김연희, 1995; 윤창용 등, 1999).

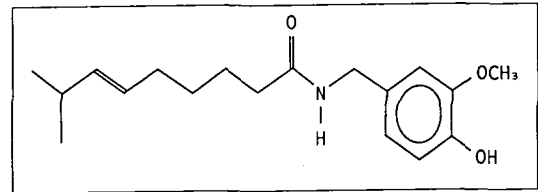


그림 1. Capsaicin의 화학적 구조

1. Capsaicin의 기전

Capsaicin으로 인하여 쥐의 척수와 후각(dorsal horn)으로부터 Substance-P와 CGRP(calcitonin gene-related peptide)의 소모는 방사선면역측정법(radioimmunoassay)과 면역조직화학법(immunohistochemistry)에 의해 입증되었다. 이 물질들은 뇌와 장기에서 추출되면서 알려진 통각에 관여하는 신경전달물질로서 여러 말초신경뿐만 아니라 척수의 Laminae I 층과 II층에 주로 분포하고 통각을 전달한다고 알려져 있는 무수초신경섬유나 직경이 작은 수초신경섬유에서 발견된다(David, 1997; 김연희, 1995). 또한, Vanilloids(capsaicin의 성분)의 감각 신경원 속에 선택적 Ca 이온의 유입은 신생 흰쥐로부터 획득되어진 초기 배양된 DRG 신경원의 ⁴⁵Ca 이온의 흡수로 확인되었고, Vanilloids의 항침해수용성(antinociceptive)의 효과에 아데노신(adenosine)의 연관성이 조사되었다. Vanilloids에

대하여 후척수(dorsal spinal cord)의 시냅소토피의 발현은 Ca^{++} 이온 존재에 아데노신의 약물의존성 방출을 일으켰다. 배양된 후근 신경절 세포 속에 Capsaicin으로 유발된 Ca 이온의 흡수에 대한 Nitric Oxide(NO)의 조절효과가 또한 관찰되었다(Lee, 95; Kim 등, 1997).

Capsaicin은 일차감각신경원의 세포막에 있는 Capsaicin/Vanilloid 수용체에 결합하고 이에 따라 양이온 채널(Na^+ 이온 채널, Ca^{++} 이온 채널 등)이 비선택적으로 열려 세포체의 Na^+ , Ca^{++} 등의 양이온의 농도가 높아진다. 양이온의 농도가 높아지면 시냅소 소포와 세포막의 융합이 촉진되어 신경전달물질이 유리되고, Local peptide가 방출되며, 탈분극으로 역치가 도달하여 활동전위가 일어나 흥분하게 된다. 이러한 작용에 의해 투여 후 바로 심한 통증이 나타난다. 이 시점까지의 과정은 단기적 효과(immediate effect)라 할 수 있다. 장기적 효과(long term effect)에서는, 세포내의 고농도의 Ca^{++} 이온은 전압감수성 양이온채널(voltage-gated cation channel), 즉 Na^+ , K^+ , Ca^{++} 이온 채널들을 장시간동안 차단하며, 신경전달물질과 peptide 방출을 억제한다. 이는 Capsaicin이 장기간동안 통증에 대한 반응을 억제하는데 관여할 것이라고 생각된다. 또한, 포스파타제(phosphatase)의 활성을 일으켜 탈감작(desensitization)을 초래한다(Lee 등, 2000; Szallasi와 Blumberg, 1999; Szolcsanyi, 1993).

신경원에 피사가 일어나는 과정에는 Ca^{++} 이온과 Na^+ 이온이 함께 관여한다. 세포 내의 Ca^{++} 이온은 단백질분해효소(protease)를 활성화시켜 포스파타제와 같이 기능적 탈감작을 유발하는 것으로 추측되어지며, 신경원의 미세소관과 신경세포사를 파괴하며 이에 따라 축삭형질 이동(axonal transport)이 차단되어 신경종말부위에 퇴행성 변화(신경원의 손상 및 변성 포함)를 일으킨다. 세포내의 Na^+ 이온은 세포 밖의 Cl^- 이온을 수동적으로 유입을 가능하게 하여 세포내에 NaCl 복합체를 형성하고 이에 따라 세포 밖에서 수분(H_2O)이 따라 들어오게 되어 세포부종(cell swelling)과 삼투성 세포용해(osmotic lysis)를 일으킨다. 이러한 기전에 의해 신경원이 피사가 일어난다(Michael과 William, 1999; Oh 등, 1996; Lee, 2000)(그림 2).

최근에는 오우택(2000)에 의하여, 통각신경세포에서 어떻게 통증신호가 발생하는가 하는 것이 밝혀졌다. 통각신경세포의 통각대뇌 전달에 있어 Capsaicin에 의한 독특한 이온채널, 즉 Capsaicin 채널이 있으며, 이 채널이 열릴 경우 다량의 양(+)이온들이 세포내로 유입되고 통각신경세포를 흥분시키며, 이로 인해 대뇌까지 전달이 가능하다는 이론 역시 오우택에 의해 몇 해 전 증명된 사

실이다. 따라서 Capsaicin 채널이 통증신호 발생의 출발점이 될 수 있다. 여기에서 주목할 점은 Capsaicin 채널이 우리 몸에 존재한다면 반드시 이 채널을 열어 주는 물질이 외부에서 주입시킨 물질이 아니더라도, 몸 속에 이와 유사한 기능을 하는 물질이 존재할 것이라는 가정 하에 오우택과 그의 동료들은 이 물질을 밝히기 위해 노력하였다. 이렇게 하여 밝혀진 물질이 리폭시게네이즈라는 효소에 의해 발생하는 여러 가지 지방산이다. 이 물질들은 Capsaicin 채널을 열어주었고, 특히 여러 지질 중 12-HPETE란 물질이 가장 강하게 채널을 열어주는 것을 밝혔다. 이 물질은 Capsaicin과는 완전히 다른 물질이지만, 3차 구조가 매우 비슷하여 이러한 기능이 가능한 것으로 나타났다.

2. Capsaicin 수용체

Capsaicin은 자연적 산물이며 생리적 효과는 이 성분이 포함되어 있는 음식의 섭취나 성분의 체내 강제투여로 이루어진다(Caterina 등, 1997). Capsaicin 성분에 대한 수용체는 현재 밝혀져 있다(David, 1997). 이 수용체는 Capsaicin의 매운 맛뿐만 아니라, in vivo상에서 통각성 열자극으로 변환되는 것으로 설명되는 온도상승으로도 활성화된다(Clapham, 1997).

간접적인 증거에 근거하여, Capsaicin은 특수한 막인 지 부위인 수용체를 가지며, Vanilloid 수용체는 하부단위가 협력하는 cluster 수용체이다. 이때의 협력은 물질이 적어도 어느 한 부분에서 산화환원 조절을 한다는 의미이다(Szallasi 등, 1993).

Julius와 그 동료들은 혁신적인 expression-cloning strategy를 이용하여, Capsaicin에 binding되는 보완적 DNA encoding protein을 분리해 내었다. 이 연구에 기초로서(Kood 등, 1988), 그들은 Capsaicin이 sera로부터 세포내 공간(intracellular space)속으로 칼슘이온의 유입을 가능케 함으로써 이온채널을 활성화시킨다는 사실을 알았다. 칼슘 표식자 염색으로 인하여 볼 수 있는 이 변화는 단일세포 그리고 chelating 칼슘에 형광방사능 스펙트라(spectra)에서 관찰가능하다.

수용체 단백질은 말초쪽으로부터 척수의 후근으로 통증을 전달하는 신경원 세포, 섬유들에서 나타나는 것으로 알려져 있다. 척수 후근 신경절로부터 전달되는 mRNA가 이들 세포를 만들 때 세포속에서 발현되는 단백질의 대부분으로부터 cDNAs의 'Library'를 만든다. 이 'Library'는 거대군(large groups)은 분할하고 세포를 번역한다. Capsaicin에 조사 후 형광빛에 반응하는

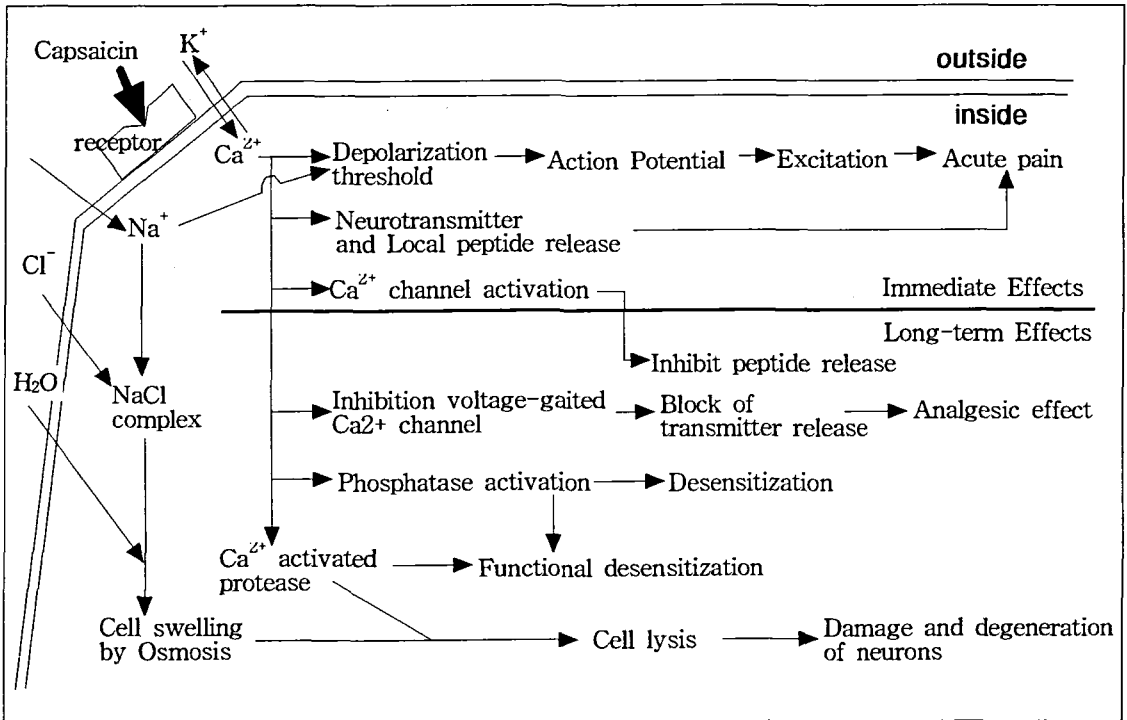


그림 2. Capsaicin의 생리적 기전

세포들을 만든, 단일 cDNA를 제거함으로써 그들은 Capsaicin 수용체를 포함한 단백질의 DNA-encoded amino-acid 연속을 결정하였다. Vanilloid 군이 Capsaicin을 화학적으로 명시하고 있기 때문에 그 수용체는 Vanilloid 수용체 하부구조 1 또는 VR1이라 명명하였다.

이 Vanilloid 수용체는 비선택적이고, Ligand-gated cation channel이거나 또다른 어떤 것과 밀접하게 결합한다. Capsaicin 수용체의 존재에 대한 명백한 증거는 RTX(resiniferatoxin)(Michael과 William, 1999)과 UCA(ultrapotent capsaicin analogue)가 결합한 실험에서 알 수 있으며(Szallasi 등, 1993), 경쟁적인 Capsaicin 강하제인 Capsazepine의 발달에서 밝혀졌다(Szallasi 등, 1993). 최근 Capsaicin 수용체는 인간을 포함한 몇몇 종에서 ^3H !RTX의 방사능사전에 의해 볼 수 있다. 수용체의 capsaicin과의 결합은 활동전위를 생산하는 Na^+ 유입을 초래하고, Ca^{++} 축적을 초래한다. 세포질 내 Ca^{++} 축적이 신경원 기능을 손상시키고, 궁극적으로 구심성 신경원을 고사시킨다. 최근에 나온, 상대적으로 간단한 Capsaicin 기전 모델은 Capsaicin의 실험적 활동을 설명하기에 충분하다. 이 모델에 따르면,

Capsaicin과 RTX는 길항제인 캡사제핀(capsazepine)과 하나의 공통 결합 부위를 공유하고, 프로톤(protons)과 공유하는 결합부위가 있다. 그리고 Capsazepine은 활동의 경쟁적 기전과 더불어 in vivo와 in vitro상에서 Capsaicin과 RTX로 유발하는 반응을 block시킨다. 일반적으로 수용체들은 내인성 리간드 후 명명되고, Capsaicin 수용체에 대한 이와 같은 리간드가 규명될 때까지, Vanilloid 수용체가 가장 잘 설명되었고, Capsaicin과 RTX 부류의 리간드에서 Vanillyl 물질에 대한 필수적인 역할이 거론된다. 그러나, 단일 수용체 모델에서와 불일치하는 부분이 있다. 그것은 쥐의 어떤 특정 조직에서만 Capsazepine이 유의하게 Vanilloid 수용체의 친화력을 감소시키며, 나머지 다른 조직은 그렇지 않다는 것이다.

Szallasi와 그의 동료들(1993)은 쥐의 각기 다른 조직에서 Vanilloid 수용체의 구조적 활동성 관계에서의 불균형을 밝혔다. 쥐의 수용체 수준에서 Capsazepine의 억제적 기전을 조사하여 Vanilloid 수용체의 표현을 생각하였고 이 경우, ^3H !RTX binding 분석을 이용하였다. 여기에서 거론된 특이한 ^3H !RTX binding은 기본적인 Vanilloid 수용체를 표현하는 것으로 생각되었다. 이

binding은 수정된 ³H!RTX binding 분석을 이용하여 재 평가 되어졌다. 여러 경쟁적 분석에서는, Capsazepine은 척수, 후근신경절, 방광막에서 ³H!RTX binding을 억제함을 거론하였지만, 이들 실험에서는 척수막과 후근신경절에서만 ³H!RTX binding에 대한 척

수막과 후근신경절에서 발현된 Vanilloid 수용체의 친화력을 감소시켰다. 그리고 이 실험에서 Capsaicin은 척수, 후근신경절, 방광막에서 Capsazepine의 능력보다 강하게 ³H!RTX binding을 억제하였다.

< 참고 > Vanilloid 수용체의 생화학적 약리학

신호전달기전 해부학적 부위	Ligand-gated non-selective cation channel Primary sensory neurons in dorsal root as well as trigeminal ganglia(peripheral and central fibers and their endings: perikarya): predominantly small neurons with unmyelinated(C)-fibers, but also some large neurons with thin myelinated(Aδ)-fibers Sensory neurons of the vagus with somata in nodose ganglia Intrinsic neurons in the CNS(e.g. preoptic area, locus ceruleus, reticular formation, etc.)
자연적으로 발생하는 agonists(vanilloids)	Capsaicinoids(e.g. capsaicin in red peppers or piperine in black pepper) Resiniferanoids(e.g. resiniferatoxin in the cactus-like plant Euphorbia resinifera) Unsaturated dialdehydes(e.g. isovelleral in the mushroom Lactarius vellereus)
내적인 agonist	Unknown(protons or proton-generated substances ?)
잘알려진 합성 agonist	Olvanil and nuvanil (apparently more active on central than on peripheral receptors) Phorbol 12-phenylacetate 13-acetate 20-homovanillate(abolishes positivecooperativity of binding by the receptors)
Antagonists	Competitive : capsazepine Functional : ruthenium red(believed to block the channel without interfering with ligand binding)
리간드 결합 또는 채널 기능의 조절자	Reducing agents pH Heavy metal cations Temperature Calium concentration in the extracellular fluid
수용체의 구조	Thiol-protein: most likely oligomeric with at least two interacting binding sites(positive cooperativity)

(Pain 68, 1996에서 인용)

3. Capsaicin의 장신경계통에 미치는 영향

장신경계는 Submucosal plexus, Internodal strands, Myenteric plexus로 구성되어 있다. 장신경계통에는 Substance-P, CGRP, VIP(Vasoactive intestinal polypeptide), Somatostatin, Met-enkephalin 등의 신경펩티드물질이 많이 존재하고 있다(Brain 등, 1985; Costa 등, 1985; Fahrenkrug, 1979). Capsaicin은 장신경계통의 신경펩티드에 초기부터 영향을 미치며, 혈관과 관련된 섬유인 외재성 감각 신경섬유를 자극하여 장신경세포의 느린 탈분극반응을 유도하며, 이 자극은 여러 신경전달물질의 분비를 증대하며, 이 물질들이 장운동에 반응하도록 유도한다.

Substance-P는 흥분성 신경세포로 작용하며 주로 들림근육층에 작용하여 근육을 수축시키는 작용을 한다. CGRP는 장의 운동을 억제하는 기능이 있고 실험동물에서는 위산의 분비를 억제하는 효과와 cAMP에 결합되어 있는 수용기를 경유하여 평활근 세포에 직접 작용하여 장의 운동과 공복상태를 억제하는 것으로 추측된다. VIP는 소화관 점막에서 발견되었고 평활근을 이완시키고, 위산분비를 억제하며, 장 분비 및 인슐린과 글루카곤의 분비를 촉진한다. Somatostatin, met-enkephalin은 장운동과 음식물 섭취에 관여한다(채옥희 등, 1996).

Capsaicin의 투여 후 장기내 변화를 보면, Substance-P와 CGRP등 신경펩티드 물질의 양성섬유 파괴로 인한 면역활성도 감소, 혈관확장과 혈장유출이 발생하는 전체 혈관계의 변화(Mousli 등, 1994), 신경얼기의 변화등이 나타난다.

4. Capsaicin을 이용한 실험에 있어 여러 가지 방법들

Capsaicin의 반응적 효과는 투여량이나 투여방법, 그리고 동물의 발달정도에 따라 다르게 나타난다(Virus와 Gebhart, 1979; Jancso 등, 1981)

투여량에서는 각각의 실험에 따라 35-300mg/kg인 경우(Szolcsanyi 등, 1975), 50mg/kg인 경우(김연희, 1995; 이원택 등, 1998; 이원택 등, 1999; 박경아 등, 1997; 이상수, 1998; 이 좋은 등), 50 μ l 인 경우(윤창용 등, 1999), 0.1ml인 경우(Mitsikostas 등, 1998), 250 μ g인 경우(Iadarola 등, 1998), 피하정맥에 최대 1ml나 피하동맥에 0.2ml인 경우(Blackshaw 등,

2000), 정상동물에 20-45mg/kg과 만성 척수손상동물에 20-30mg/kg인 경우(Chancellor와 de Groat, 1999)로 매우 다양하다. 그리고 Gamse 등(1981)은 125mg/kg이 가장 큰 효과를 보인다고 하였다. 그러나 이와는 반대로 50mg/kg이 125mg/kg 투여보다 효과적이라는 연구보고(Geppetti 등, 1988)와 950mg/kg을 투여하여도 변화가 없었다는 연구보고도 있다(Harti, 1988). 이 경우, 작은 설치류에게 950mg의 양은 조직의 파괴도 가져올 수 있는 양 이므로 실험방법의 문제를 의심할 수 있을 것 같다. 이와같이 여러 가지 투여방법이 있지만, 보통 피하로는 30mM 이내로 주입하고, 감각수용기 부분에 동맥내 주입을 할 경우에는 0.07-0.7mM 농도로 하는 것이 일반적이다.

투여방법에서는 피하주사방법이 가장 많았으나 Gamse 등(1981)의 실험에서는 피하주사보다 복강내주사의 효과가 더 높다고 하였으며, 피하주사방법에서도 피하조직, 피하정맥, 피하동맥에 주사하는 방법이 있다. 일반적으로 피하주사에서 Capsaicin 용액은 10%의 ethanol과 10%의 Tween 80, 그리고 80% 생리식염수를 섞은 용매에 Capsaicin을 10mg/ml로 녹여 많이 사용한다(박경아 등, 1997; 이원택 등, 1999; 윤창용 등, 1999; 이원택 등, 1998, 이상수, 1998; 김연희, 1995).

치료적 장점의 유형으로는 인체에 별다른 해를 주지 않으며, 저혈압, 저지방혈증의 활성화에 영향을 줄 수 있으며(Fang 등, 2001), 현재 국소 도포제로 류마티스성 관절염, 골관절염, 당뇨병성 신경병증(diabetic neuropathy), 대상포진 후 신경통(postherpetic neuralgia), 유방절제후 통증증후군(postmastectomy pain syndrome), 다발성 두통(cluster headache) 등에 쓰이고 있다.

III. 결 론

Capsaicin을 이용한 여러방향의 실험은 예전부터 많이 시행되어 오고 있다. 이 Capsaicin은 화학적 작용으로 인한 급성통증, 그리고 통증을 전달하는 신경섬유에 대해 신경독성물질로 작용하여 통각전달을 차단함으로써 나타나는 만성적 동통억제효과, 체내의 선택적 지방산화가 대표적인 특징이다. 여기서 우리가 주목할 점은 Vanilloids(capsaicin의 성분)로 유발된 변화와

axotomy로 유발된 신경펩티드 발현의 변화사이에 놀라운 유사성이 있더라도, 기능에 있어 뚜렷한 차이가 있으며, 기계적 신경손상은 때로 신경병증 통증을 유발하지만, Vanilloids는 명백히 진통효과를 가진다는 것이다.

작은 유수초신경섬유와 무수초신경섬유를 선택적으로 차단하여 진통효과를 낼 수 있는 Capsaicin은 통증을 줄이는 것이 목적중 하나인 물리치료영역에서 이론적 뒷받침이 필요한 임상치료에 적용할 수 있을 때까지 실험동물을 대상으로 유용하게 이용될 수 있을 것이다. 이제는 높은 발현을 보인 임상물리치료와는 달리 상대적으로 빈약한 기초과학 부분의 물리치료를 발전시켜 임상물리치료와 서로 보완적인 체계를 구축하여야 할 것으로 사료된다.

〈 참고 문헌 〉

- 김연희 : 성숙 흰쥐에 투여한 capsaicin이 중추신경계 신경전달물질에 미치는 영향, 연세대 의대 학위논문, 1995.
- 박경아, 이종은, 박승화, 등 : 흰쥐 뇌에서 초기발현유전자 c-fos와 c-jun 유전자의 발현에 미치는 capsaicin의 영향, 대한해부학회지, 30(4), 351-360, 1997.
- 윤창용, 신동환, 홍충만, 등 : Capsaicin으로 유도된 신경성 염증반응에 미치는 상백피의 영향, 대한해부학회지, 32(1), 1-9, 1999.
- 이상수 : Capsaicin으로 유발된 말초신경병증에서 methylcobalamin 투여에 의한 형태학적 변화, 대한 신경과학회지, 16(5), 678-681, 1998.
- 이상섭 : Capsaicin: Then, Now and Tomorrow, 대한생화학회지 95' 추계학술대회, 38-44, 1995.
- 이성호, 오성한, 박경아, 등 : Capsaicin에 의해 유도되는 마우스 해마신경세포의 아포토시스에 미치는 agmatine의 영향, 대한해부학회지, 33, 733-743, 2000.
- 이원택, 이주강, 강은정, 등 : 흰쥐의 실험적 관절염 모델에서 Capsaicin이 척수의 c-fos 단백질 및 척추신경절의 substance P, CGRP에 미치는 영향, 대한해부학회지, 32(6), 761-773, 1999.
- 이원택, 조기홍, 이동주, 등 : Capsaicin이 성숙 흰쥐 Lissauer 신경로에 미치는 영향, 대한해부학회지, 31(6), 971-980, 1998.
- 이종은, 김봉옥, 이원택, 등 : Capsaicin이 동통억제효과를 나타내는 기전에 관한 연구, 대한해부학회지, 28(5), 507-520, 1995.
- 이종은, 이원택, 윤호, 등 : 흰쥐 소장 근육신경일기의 신경전달물질에 미치는 Capsaicin의 영향, 대한해부학회지, 29(3), 315-325, 1996.
- 채우희, 이선옥, 한의혁, 등 : Capsaicin의 비만세포 활성화, 대한해부학회지, 31(4), 629-635, 1998.
- Ainsworth A, Hall P, Wall PD, et al : Effects of capsaicin applied locally to adult peripheral nerve, II. Anatomy and enzyme and peptide chemistry of peripheral nerve and spinal cord, Pain, 11, 379-388, 1981.
- Blackshaw LA, Page AJ, Partosoedarso ER : Acute effects of capsaicin on gastrointestinal vagal afferents, Neuroscience, 96(2), 407-416, 2000.
- Brain SD, Williams TJ, Tippins JR, et al : Calcitonin gene-related peptide is potent vasodilator, Nature, 313, 54-56, 1985.
- Caterina MJ, Schumacher MA, Tominaga M, et al : The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway, Nature, 389(6653), 816-824, 1997.
- Chancellor MB, de Groat WC : Intravesical capsaicin and resiniferatoxin therapy: spicing up the ways to treat the overactive bladder, The Journal of Urology, 162(1), 3-11, 1999.
- Costa M, Furness JB, Pullin CO, et al : Substance P enteric neurons mediate non-cholinergic transmission to the circular muscle of the guinea-pig intestine. Naynyn-Schmiedebergs Arch Pharmacol, 328, 446-453, 1985.
- David EC : Some like it hot: spicing up ion channels, Nature, 389, 783-784, 1997.
- Fahrenkrug J : Vasoactive intestinal polypeptide: measurement, distribution and putative neurotransmitter function, Digestion, 19, 149-169, 1993.
- Fang JY, Fang CL, Hong CT, et al : Capsaicin

- and nonivamide as novel skin permeation enhancers for indomethacin, *Pharmaceutical Sciences*, 12, 195-203, 2001.
- Gamse R, Leeman SE, Holzer P, et al : Differential effects of capsaicin on the content of somatostatin, substance P and neurotensin in the nervous system of the rat, *Arch Pharmacol*, 317, 140-148, 1981.
- Geppetti P, Frilli S, Renzi D, et al : Distribution of calcitonin gene-related peptide like immunoreactivity in various rat tissue: correlation with substance P and other tachykinins and sensitivity to capsaicin, *Regul rept*, 23, 289-298, 1988.
- Harti G : Wirkung von capsaicin auf afferente peptiderge nervenfaser: Immunohistochemische untersuchungen an ratten, University of Giessen, 1988.
- Hayes AG, Tyers MB : Effects of capsaicin on nociceptive heat, pressure and chemical thresholds and substance P levels in the rat, *Brain Res*, 189, 561-564, 1980.
- Holzer P, Gamse R, Lembeck F : Distribution of substance P in the rat gastrointestinal tract-lack effect of capsaicin pretreatment, *Eur J Pharmacol*, 61, 303-307, 1980.
- Iadarola MJ, Berman KF, Zeffiro TA : Neural activation during acute capsaicin-evoked pain and allodynia assessed with PET, *Brain*, 121, 931-947, 1998.
- Jancso N : Role of the nerve terminals in the mechanism of inflammatory reactions, *Bull Millard Fillmore Hosp*, 7, 33-77, 1960.
- Kim SJ, Choi SY, Hwang JU, et al : Effect of capsaicin on the cytosolic Ca²⁺ level in neuronal cells, *한국생화학회 춘계학술대회지*, 1997.
- Lee YS, Lee JA, Jung JY, et al : The cAMP-dependent kinase pathway does not sensitize the cloned vanilloid receptor type 1 expressed in *Xenopus* oocytes or *Aplysia* neurons, *Neuroscience Letters*, 288, 57-60, 2000.
- Michael BC, William CG : Intravesical capsaicin and resiniferatoxin therapy: spicing up the ways to treat the overactive bladder, *J urology*, 162, 3-11, 1999.
- Miao FJP, Janig W, Levine JD : Nociceptive neuroendocrine negative feedback control of neurogenic inflammation activated by capsaicin in the rat paw: Role of the adrenal medulla, *Journal of Physiology*, 527(3), 601-610, 2000.
- Michael BC, William CdeG : Intravesical capsaicin and resiniferatoxin therapy: Spicing up the ways to treat the overactive bladder, *The Journal of Urology*, 162(1), 3-11, 1999.
- Michael JC, Mark AS, Makoto T, et al : The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway, *Nature*, 389, 816-824, 1997.
- Mitsikostas DD, Waeber C, Moskowitz MA, et al : The NMDA receptor antagonist MK-801 reduces capsaicin-induced c-fos expression within rat trigeminal nucleus caudalis, *Pain*, 76, 239-248, 1998.
- Mousli M, Hugli TE, Landy Y, et al : Peptidergic pathway in human skin and rat peritoneal mast cell activation, *Immunopharmacol*, 27, 1, 1994.
- Nagy JL, Hunt SP, Iversen LL, et al : Biochemical and anatomical observation on the degeneration of peptide containing primary afferent neurons after neonatal capsaicin, *Neuroscience*, 6, 1923-1934, 1981.
- Nagy JL, Vander Kooy D : Effects of neonatal capsaicin treatment on nociceptive thresholds in the rat, *J Neuroscience*, 3, 1145-1150, 1983.
- Oh U, Hwang SW, Kim D : Capsaicin activates a nonselective cation channel in cultured neonatal rat dorsal root ganglion neurons, *J Neurosci*, 16, 1659-1667, 1996.
- Rachel JA, Linda MM, Melanie C, et al : Capsaicin sensitivity is associated with the

- expression of the vanilloid (capsaicin) receptor (VR1) mRNA in adult rat sensory ganglia, *Neuroscience Letters*, 250, 177-180, 1998.
- Ritter S, Dinh TT : Capsaicin-induced neuronal degeneration: silver impregnation of cell bodies, axons and terminals in the central nervous system of the adult rat, *J Comp Neurol*, 271, 79-90, 1988.
- Scadding JW : The permanent anatomical effects of neonatal capsaicin on somatosensory nerves, *J Anat*, 131, 472-484, 1980.
- Szallasi A, Blumberg PM : Vanilloid receptors: new insights enhance potential as a therapeutic target, *Pain*, 68, 195-208, 1996.
- Szallasi A, Goso C : Competitive inhibition by capsaizepine of ³H! resiniferatoxin binding to central (spinal cord and dorsal root ganglia) and peripheral (urinary bladder and airways) vanilloid (capsaicin) receptors in the rat, *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 267, 728-733, 1993.
- Szallasi A, Lewin NA, Blumberg PM : Vanilloid (Capsaicin) receptor in the rat: Positive cooperativity of resiniferatoxin binding and its modulation by reduction and oxidation, *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 266, 678-683, 1993.
- Szallasi A, Peter MB : Vanilloid (Capsaicin) Receptors and Mechanisms : Pharmacological reviews, 51, 159-211, 1999.
- Szolcsanyi J : Actions of capsaicin on sensory neurons. In J. Wood(Ed.), *Capsaicin in the study of pain*, Academic press, London, 1-26, 1993.
- Szolcsanyi J, Jancso-Gabor A, Joo F : Functional and fine structural characteristics of the sensory neuron blocking effect of capsaicin, *Arch Pharmacol*, 287, 157-169, 1975.
- Virus RR, Gebhart CF : Pharmacologic actions of capsaicin: apparent involvements of substance P and serotonin, *Life Science*, 25, 1273-1278, 1979.
- Wood J, Winter J, James IF, et al : Capsaicin-induced ion fluxed in dorsal root ganglion cells in culture, *J Neuroscience*, 8, 3208-3220, 1988.