

Capsaicin이 마우스에서 전염증성 사이토카인의 생성에 미치는 효과

김광혁

고신대학교 의과대학 의학연구소, 미생물학교실

Effects of Capsaicin on the Production of Proinflammatory Cytokines in Mice

Kwang-Hyuk Kim

Department of Microbiology, Institute for Medicine, Kosin University College of Medicine, Busan, Korea

Abstract

Background : Capsaicin, the main pungent ingredient in hot peppers, is considered to exhibit anti-inflammatory properties. In the present study, we investigated the effects of capsaicin on the production of the proinflammatory cytokines such as TNF- α , IL-1 β , and IL-6 in mice.

Methods : The culture supernatants of splenocytes exposed to capsaicin alone or capsaicin plus LPS, Con A, or PHA-P were harvested to assay TNF- α , IL-1 β , and IL-6 production.

Results : The TNF- α , IL-1 β , and IL-6 in the culture supernatants of mice splenocytes exposed to capsaicin were increased compared to DMSO control. The IL-1 β in the culture supernatants of mice splenocytes exposed to capsaicin + LPS or PHA-P were lower than those of the groups exposed to LPS alone. The IL-6 in the culture supernatants of mice splenocytes exposed to capsaicin + LPS were lower than those of the groups exposed to LPS alone.

Conclusions : These findings demonstrate that capsaicin downregulates the production of the proinflammatory cytokines such as IL-1 β and IL-6 in the LPS-exposed conditions

Key words : Capsaicin, Inflammation, TNF- α , IL-1 β , IL-6, Mice

서론

Capsaicin (8-methyl-n-vanillyl-6-nomamide)은 *Capsicum*이라는 종인 매운 고추의 주 활성 성분으로 curcumin과 유사한 구조를 보이며 항염증 특성을 나타낸다.^{1,2)} *Capsicum annuum* (Solanaceae)은 매운 맛 때문에 식품으로 쓰이거나 위궤양, 류마티스, 탈모증, 치통 등의 질환에 대한 전통적 약품으로 사용되기도 하였다.³⁾ 또한 capsaicin은 면역글로블린 A, E, G나 림프구증식을 조절할 수 있는 능력과 특정 세포에서의 수용체 발현과 칼슘 분자이동을 조절하는 특성을 보인다.⁴⁻⁷⁾ Takano 등⁸⁾은 쥐에 capsaicin을 먹인 후 분리한 파이어판 세포에 concanavalin A (Con A)로 자극시켜 생성되는 Th 1과 Th 2 사이토카인을 측정하였다. 그 결과 IL-2, INF- γ , IL-4

의 생성은 증가하였으나 IL-5의 생성은 변화가 없었다. 또한 capsaicin에 의하여 IL-2, INF- γ 의 증가를 보임으로써 capsaicin이 T 세포 면역반응을 조절하고 파이어판 세포에서 면역조절효과를 나타내는데 이는 transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV 1)에 의존적이거나 독립적인 과정인 것으로 보고하였다. Kim 등⁹⁾은 쥐 복강 대식세포 배양에서 capsaicin이 nuclear transcription factor kappa B (NF- κ B)를 불활성화시킴으로써 nitric oxide나 PGE₂와 같은 전염증성 매개자의 생성을 저해한다고 하였으며 capsaicin의 이러한 저해작용은 capsaicin에 대한 특이 수용체인 vanilloid receptor-1 (VR-1)에 의해서 중재되는 것이 아니라 또 다른 기전이 관여할 것이라 하였다. Park 등¹⁰⁾은 LPS로 자극시킨 쥐 대식세포주인 RAW 264.7 세포에 capsaicin을 작용시키면 TNF- α 의 생성이 저해되며 이때 peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ)가 활성화됨으로서 이와 같은 결과가 나타난다고 하였다.

교신저자 : 김 광 혁

주소 : 602-702 부산광역시 서구 암남동 34번지

고신대학교 의과대학 미생물학교실

TEL : 051-990-6422, FAX: 051-990-3081

E-mail : ghkim@ns.kosinmed.or.kr

본 연구에서는 capsaicin을 이용하여 염증관련 사이토카인인 TNF- α , IL-1 β , 그리고 IL-6의 생성을 마우스 비장세포 배양을 통하여 알아보고자 하였다. 또한 lipopolysaccharide (LPS), concanavalin A (Con A), phytohemagglutinin-P (PHA-P)와 같은 세포자극 물질에 대한 capsaicin의 효과를 보기위하여 이들과의 혼합배양 후의 염증관련 사이토카인 생성의 변화를 관찰하였다.

재료 및 방법

1. 재료

1) 실험동물: 암컷 Balb/c 마우스로서 생후 8주 내외, 체중 25 g 내외의 것을 대한바이오링크(음성군, 충청북도)로부터 구입하여 실험에 사용하였다.

2) 시약: capsaicin은 Sigma사 제품(Sigma Cat. M2080, USA)을 사용하였다. Lipopolysaccharide (LPS)는 *Escherichia coli* (serotype 026:B6)에서 분리 정제된 제품(Sigma Cat. L8274, USA), concanavalin A (Con A)는 Pharmacia사 제품(Pharmacia Fine Chemicals, Code 17-0450-01, Sweden), phytohemagglutinin-P (PHA-P)는 CSL사 제품(CSL, Cat. 7471001, Australia)을 사용하였다. TNF- α , IL-1 β , IL-6을 측정하기 위한 시약은 Mouse TNF- α , IL-1 β , IL-6 ELISA kit (eBioscience, USA)을 이용하였다.

2. 방법

1) 비장세포배양 상층액: 비장세포배양 상층액 준비는 미리 준비된 비장세포 부유액을 10% 가 되게 소 태아혈청을 가한 RPMI 1640 (Gibco, USA) 배지로 2×10^6 /ml 세포가 되도록 조절하여, 24 wells tissue culture plate (Costar, USA)에 1 ml씩 분주한 후 capsaicin 1.0, 3.0, 10.0 μ g을 각각 작용시켜 37°C, 5% CO₂ 배양기에 배양하였다. 또한 capsaicin 3.0 μ g과 LPS 2.0 μ g, Con A 2.0 μ g, PHA-P 1.0 μ g과의 복합작용도 함께 시험하였다. 대조군은 0.1% DMSO액을 사용하였다. 배양시간은 상기의 조건에 24시간으로 하였다. 배양이 끝난 후 전량 배양액을 수거한 다음 300 x g에서 10분간, 10,000 x g에서 30분간 원심시킨 후 그 상층액을 수거하여 -70°C에 보관하였다.

2) TNF- α , IL-1 β , IL-6 측정: 미리 96 wells microplate에 mouse TNF- α , IL-1 β , IL-6에 대한 capture 항체를 coating buffer에 희석하여 100 μ l 씩을 분주한 후 4°C에

서 하룻밤 방치하였다. 다음날 plate를 세척용 완충액으로 5번 세척한 후 assay diluent 250 μ l 씩을 분주한 후 실온에서 1시간동안 방치하였다. 세척용 완충액으로 5번 세척한 후 plate의 각 well에 시료 100 μ l 씩을 적하하여 실온에서 2시간 동안 방치하였다. 세척용 완충액으로 5번 세척한 후 detection 항체 100 μ l 씩을 분주한 후 실온에서 1시간 동안 방치하였다. 세척용 완충액으로 5번 세척한 후 avidin-horseradish peroxidase 액 100 μ l 씩을 적하하여 다시 실온에서 30분 동안 방치하였다. 세척용 완충액으로 7 번 세척한 후 tetramethylbenzidine이 포함된 기질 액 100 μ l 씩을 적하하여 실온에서 15분 동안 방치한 후 stop액 50 μ l 씩을 가하였다. Optical density는 microplate reader (Bio-Rad, Model 550, USA)를 이용하여 450 nm에서 측정하였다.

3) 통계학적 분석: 실험성적은 평균 또는 평균±표준편차로 나타냈으며 각 군 간의 통계학적 검정에는 Student's t-test를 사용하고 P값이 0.05 미만일 때 유의 있는 차로 간주하였다.

결 과

1. Capsaicin에 의한 TNF- α 생성의 변화

정상마우스의 비장에서 분리된 세포 부유액에 capsaicin을 작용시켰을 때 생성되는 TNF- α 의 양을 측정하였다. Capsaicin, 1 μ g/ml을 작용시켰을 때 TNF- α 가 13.95 pg/ml로 대조군의 9.31 pg/ml 보다 높게 나타났으며, 3 μ g/ml을 작용시켰을 때는 11.29 pg/ml을 나타내어 대조군보다 높았으나 1 μ g작용 때보다 낮았다. Capsaicin, 10 μ g/ml

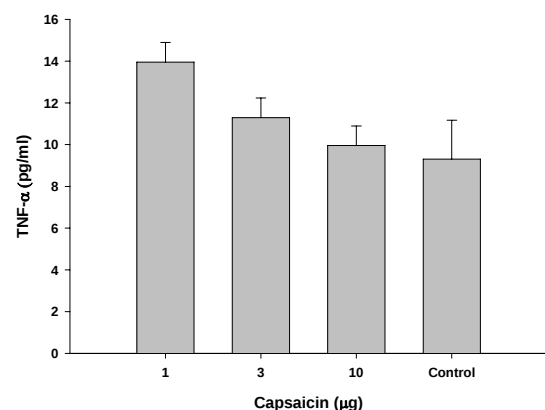


Fig. 1. Production of TNF- α by mice splenocytes exposed to capsaicin. Splenocytes were cultivated with 1.0, 3.0, and 10.0 μ g for 24 hrs respectively. Control was exposed to DMSO. Data shown are mean±SD.

을 작용시켰을 때는 9.96 pg/ml을 나타내어 대조군과의 차이가 미미하였다(Fig. 1). 마우스 비장세포에 LPS를 2.0 μ g을 작용시켰을 때 TNF- α 의 생성은 523.24 pg/ml을 나타내어 대조군에 비하여 큰 상승을 보였으며 LPS 2.0 μ g과 capsaicin 3.0 μ g을 함께 작용시켰을 때는 596.95 pg/ml으로 나타나 LPS 단독 작용시보다 증가하였다. 마우스 비장세포에 Con A를 2.0 μ g을 작용시켰을 때 TNF- α 의 생성은 646.08 pg/ml을 나타내어 대조군에 비하여 큰 상승을 보였으며 Con A 2.0 μ g과 capsaicin 3.0 μ g을 함께 작용시켰을 때는 685.26 pg/ml으로 나타나 LPS 단독 작용시보다 매우 유의한 증가를 보였다. 마우스 비장세포에 PHA-P를 1.0 μ g을 작용시켰을 때 TNF- α 의 생성은 11.29 pg/ml을 나타내어 대조군보다 높았으며 PHA-P 1.0 μ g과 capsaicin 3.0 μ g을 함께 작용시켰을 때는 12.62 pg/ml으로 나타나 PHA-P 단독 작용시보다 증가하였다(Table 1-3).

Table 1. Production of TNF- α , IL-1 β , and IL-6 in mice splenocytes exposed to LPS and capsaicin

	TNF- α (pg/ml)	IL-1 β (pg/ml)	IL-6(pg/ml)
Capsaicin	11.29 $\pm$ 0.94	2.50 $\pm$ 1.18	17.81 $\pm$ 0.93
LPS	523.24 $\pm$ 48.83	31.62 $\pm$ 1.18	977.57 $\pm$ 82.10
LPS +capsaicin	596.95 $\pm$ 25.35	23.72 $\pm$ 0.59**	747.36 $\pm$ 43.84*
Control	9.31 $\pm$ 1.86	2.08 $\pm$ 0.59	15.17 $\pm$ 0.93

Splenocytes were cultivated with 3 μ g/ml of capsaicin and 2 μ g/ml of lipopolysaccharide (LPS) for 24 hrs. Control was exposed to DMSO. Culture supernatants were harvested. Data shown are Mean $\pm$ SD. *P<0.05 and **P<0.01 compared to the LPS group.

Table 2. Production of TNF- α , IL-1 β , and IL-6 in mice splenocytes exposed to Con A and capsaicin

	TNF- α (pg/ml)	IL-1 β (pg/ml)	IL-6(pg/ml)
Capsaicin	11.29 $\pm$ 0.94	2.50 $\pm$ 1.18	17.81 $\pm$ 0.93
Con A	646.08 $\pm$ 4.70	10.82 $\pm$ 1.18	1,697.89 $\pm$ 70.90
Con A +capsaicin	685.26 $\pm$ 3.76	11.24 $\pm$ 0.59	1,723.62 $\pm$ 58.77
Control	9.31 $\pm$ 1.86	2.08 $\pm$ 0.59	15.17 $\pm$ 0.93

Splenocytes were cultivated with 3 μ g/ml of capsaicin and 2 μ g/ml of concanavalin A (Con A) for 24 hrs. Control was exposed to DMSO. Culture supernatants were harvested. Data shown are Mean $\pm$ SD.

Table 3. Production of TNF- α , IL-1 β , and IL-6 in mice splenocytes exposed to PHA-P and capsaicin

	TNF- α (pg/ml)	IL-1 β (pg/ml)	IL-6(pg/ml)
Capsaicin	11.29 $\pm$ 0.94	2.50 $\pm$ 1.18	17.81 $\pm$ 0.93
PHA-P	11.29 $\pm$ 0.94	3.75 $\pm$ 0.59	13.85 $\pm$ 0.93
PHA-P +capsaicin	12.62 $\pm$ 0.94	2.50 $\pm$ 1.18	15.17 $\pm$ 0.93
Control	9.31 $\pm$ 1.86	2.08 $\pm$ 0.59	15.17 $\pm$ 0.93

Splenocytes were cultivated with 3 μ g/ml of capsaicin and 2 μ g/ml of phytohaemagglutinin-P (PHA-P) for 24 hrs. Control was exposed to DMSO. Culture supernatants were harvested. Data shown are Mean $\pm$ SD.

2. Capsaicin에 의한 IL-1 β 생성의 변화

정상마우스의 비장에서 분리된 세포 부유 액에 capsaicin을 작용시켰을 때 생성되는 IL-1 β 의 양을 측정하였다. capsaicin, 1 μ g/ml을 작용시켰을 때 IL-1 β 가 2.50 pg/ml로 대조군의 2.08 pg/ml 보다 높게 나타났으며, 3 μ g/ml을 작용시켰을 때도 2.50 pg/ml을 나타내어 같은 상승효과를 나타냈다. 그러나 10 μ g/ml을 작용시켰을 때는 4.58 pg/ml을 나타냄으로서 매우 유의한 상승효과를 보였다(Fig. 2). 마우스 비장세포에 LPS를 2.0 μ g을 작용시켰을 때 IL-1 β 의 생성은 31.62 pg/ml을 나타내어 대조군에 비하여 큰 상승을 보였으며 LPS 2.0 μ g과 capsaicin 3.0 μ g을 함께 작용시켰을 때는 23.72 pg/ml으로 나타나 LPS 단독 작용시보다 매우 유의한 감소를 보였다. 마우스 비장세포에 Con A를 2.0 μ g을 작용시켰을 때 IL-1 β 의 생성은 10.82 pg/ml을 나타내어 대조군에 비하여 큰 상승을 보였으며 Con A 2.0 μ g과 capsaicin 3.0 μ g을 함께 작용시켰을 때는 11.24 pg/ml으로 나타나 Con A 단독 작용시보다 약간의 증가를 보였다. 마우스 비장세포에 PHA-P를 1.0 μ g을 작용시켰을 때 IL-1 β 의 생성은 3.75 pg/ml을 나타내어 대조군보다 높았으며 PHA-P 1.0 μ g과 capsaicin 3.0 μ g을 함께 작용시켰을 때는 2.50 pg/ml으로 나타나 PHA-P 단독 작용시보다 감소하였다(Table 1-3).

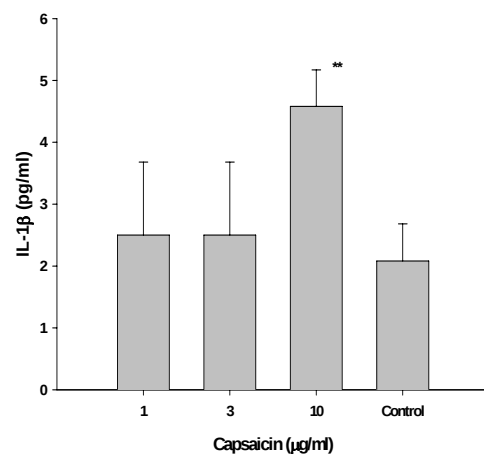


Fig. 2. Production of IL-1 β by mice splenocytes exposed to capsaicin. Splenocytes were cultivated with 1.0, 3.0, and 10.0 μ g for 24 hrs respectively. Control was exposed to DMSO. Data shown are mean $\pm$ SD. **P<0.01 compared to the control.

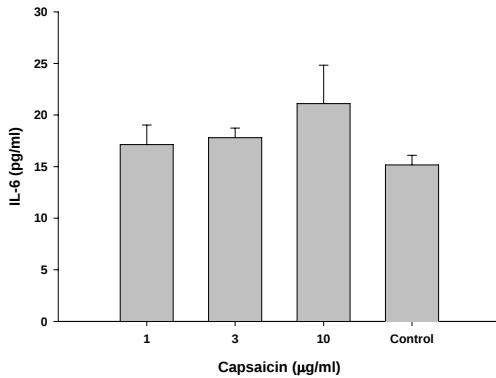


Fig. 3. Production of IL-6 by mice splenocytes exposed to capsaicin. Splenocytes were cultivated with 1.0, 3.0, and 10.0 µg for 24 hrs respectively. Control was exposed to DMSO. Data shown are mean ± SD.

3. Capsaicin에 의한 IL-6생성의 변화

정상마우스의 비장에서 분리된 세포 부유 액에 capsaicin을 작용시켰을 때 생성되는 IL-6의 양을 측정하였다. capsaicin, 1 µg/ml을 작용시켰을 때 IL-6가 17.14 pg/ml로 대조군의 15.17 pg/ml 보다 약간 높게 나타났으며, 3 µg/ml을 작용시켰을 때도 17.81 pg/ml을 나타내어 상승효과는 유사하였다. 그러나 10 µg/ml을 작용시켰을 때는 21.11 pg/ml을 나타냄으로서 그 상승의 폭이 커졌다(Fig. 3). 마우스 비장세포에 LPS를 2.0 µg을 작용시켰을 때 IL-6의 생성은 977.57 pg/ml을 나타내어 대조군에 비하여 큰 상승을 보였으며 LPS 2.0 µg과 capsaicin 3.0 µg을 함께 작용시켰을 때는 747.36 pg/ml으로 나타나 LPS 단독 작용시보다 유의한 감소를 보였다. 마우스 비장세포에 Con A를 2.0 µg을 작용시켰을 때 IL-6의 생성은 1,697.89 pg/ml을 나타내어 대조군에 비하여 큰 상승을 보였으며 Con A 2.0 µg과 capsaicin 3.0 µg을 함께 작용시켰을 때는 1,723.62 pg/ml으로 나타나 Con A 단독 작용시보다 증가를 보였다. 마우스 비장세포에 PHA-P를 1.0 µg을 작용시켰을 때 IL-6의 생성은 13.85 pg/ml을 나타내어 대조군보다 낮았으며 PHA-P 1.0 µg과 capsaicin 3.0 µg을 함께 작용시켰을 때는 15.17 pg/ml으로 나타나 PHA-P 단독 작용시보다 증가하였다(Table 1-3).

고 찰

사이토카인은 감염, 면역반응, 염증, 외상에 대한 숙주 반응에서 조절자로서의 역할을 담당한다. 일부 사이토카인은 질병을 더욱 악화시키기도 하고 반면 어떤 것은 염

증을 완화하여 질병이 치유되는 데에 도움이 되기도 한다. 숙주에서 심각한 감염이 생겼을 때 유해하게 작용하는 사이토카인을 어떻게 차단할 수 있을 것인가 하는 문제가 중요한 관심의 대상이 되고 있다. 종양괴사인자(tumor necrosis factor, TNF), 인터루킨-1(interleukin-1, IL-1), 인터루킨-6(interleukin-6, IL-6)는 전염증성 사이토카인으로 사람에게 투여되었을 때 발열, 염증, 조직손상 뿐만 아니라 때론 속 증상과 사망에 까지 이르게 한다. IL-1이나 TNF를 차단하는 일은 류마티스 관절염, 염증성 장질환, 이식조직 거부질환 등에서 상당한 성공을 거두고 있으나 패혈증의 경우에는 아직 미흡한 실정이다.¹¹⁻¹⁴⁾

TNF는 1984년 시험관과 생체실험을 통해서 항종양성을 나타내는 사이토카인인 것으로 밝혀진 이래로 수 많은 연구가 이루어져 TNF 패밀리(family)에는 최소 18개에 달하는 종류들이 있고 이들 간의 아미노산 상동성은 15-25%를 보인다.¹⁵⁾ 이들 사이토카인들은 종양생성, 패혈성 속, 바이러스복제, 폐흡수, 류마티스 관절염, 당뇨, 기타 염증질환을 포함하는 여러 가지 질병과 관련되어 있다. TNF는 주로 대식세포에서 생성되나 림프계 세포, 비만세포, 내피세포, 심근세포, 지방조직, 섬유아세포, 신경조직 등의 다양한 세포들에서도 생성된다. TNF가 많이 생성될 때는 lipopolysaccharide나 그 외 세균 산물, IL-1에 반응하여 생성 방출되는 경우이며 일반적으로 IL-1이나 IL-6와 함께 여러 기관들에서 기능을 발휘하게 된다.¹⁶⁻¹⁹⁾ IL-1은 감염 등의 여러 가지 면역반응에서 주로 단구, 대식세포가 생성하는, 분자량 17.5 Kd의 대표적인 인터루킨이다. IL-1은 분자량은 같지만 등전점의 차이에 의해서 IL-1α와 IL-1β, 2종으로 나뉜다. 1984년 마우스 IL-1β의 cDNA가 클로닝된 이래로 사람과 몇 가지 동물들의 IL-1 cDNA가 클로닝되었다. 생물학적 활성에서 IL-1은 면역, 염증, 조혈, 내분비, 뇌신경, 생체항상성 등의 생체반응에 중요한 역할을 담당하고 있다.²⁰⁻²²⁾ IL-6는 단구, B림프구, T림프구를 비롯하여 혈관내피세포, 섬유아세포, 피부 케라티노사이트 등의 세포에서 생성되고 있다. IL-6는 여러 가지 염증질환의 과정 속에서 T림프구를 자극시켜 B림프구를 플라즈마 세포로의 분화를 증진시킨다든지 IgE합성을 포함한 면역 글로블린의 생성을 유도하고 비만세포의 증식과 성숙에도 관여하는 다기능성 사이토카인으로 알려져 있다.^{23,24)}

본 실험에서는 매운 고추의 주 활성성분인 capsaicin이 마우스 비장세포에서 TNF-α, IL-1β, IL-6와 같은 전염증성 사이토카인의 생성에 미치는 효과를 보기로 하였

다. TNF- α 의 경우 capsaicin만의 노출에 의해서 생성의 증가를 보였으며 증가의 정도는 capsaicin의 농도가 낮을 때 TNF- α 의 생성이 더 높았다. 마우스 비장세포에 LPS, Con A, PHA-p를 작용시킴으로서 상승을 보였던 TNF- α 의 생성은 capsaicin의 복합노출에 의해서 LPS, Con A, PHA-P 단독 작용시보다 증가하였다. 이는 Park 등¹⁰⁾이 보고한 capsaicin의 TNF- α 감소효과와는 차이를 보이거나 이들은 대식세포 주에 capsaicin을 미리 처리하고 다음 LPS를 작용시켰을 때의 결과로 인한 차이로 생각된다. 본 실험에서는 다량의 capsaicin에 의해서는 TNF- α 의 생성이 소량의 노출 때보다 감소하며 LPS, Con A, PHA-P와 같은 세포자극물에 의한 TNF- α 의 생성이 capsaicin에 의해서 더욱 항진됨으로서 TNF- α 관련 염증반응은 더욱 활발해 질 것으로 보인다. IL-1 β 의 경우 capsaicin만의 노출에 의해서 생성의 증가를 보였으며 증가의 정도는 capsaicin의 농도가 높을 때 IL-1 β 의 생성이 더 높았다. 마우스 비장세포에 LPS, PHA-p를 작용시킴으로서 상승을 보였던 IL-1 β 의 생성은 capsaicin의 복합노출에 의해서 LPS, PHA-P 단독 작용시보다 감소하였다. 마우스 비장세포에 Con A를 작용시킴으로서 상승을 보였던 IL-1 β 의 생성은 capsaicin의 복합노출에 의해서 LPS, Con A 단독 작용시보다 더욱 증가하였다. 이러한 결과는 다량의 capsaicin에 의해서 IL-1 β 의 생성이 증가하며 LPS, PHA-P와 같은 세포자극물에 의한 IL-1 β 의 생성이 capsaicin에 의해서 하향 조절됨으로서 IL-1 β 관련 염증반응은 완화 될 것으로 보이며 Con A의 경우에는 IL-1 β 관련 염증반응을 높일 것으로 생각된다. IL-6의 경우 capsaicin만의 노출에 의해서 생성의 증가를 보였으며 증가의 정도는 capsaicin의 농도가 높을 때 IL-6의 생성도 높아지는 노출량의존성을 보였다. 이와 같은 IL-6 생산성은 사람 상기도의 상피세포에 노출시킨 capsaicin이 세포의 capsaicin 수용체(transient receptor potential vanilloid receptor subtype 1, TRPV 1)를 통해서 IL-6를 유도한다는 Seki 등²⁵⁾의 보고와 유사하였다. 마우스 비장세포에 LPS를 작용시킴으로서 상승을 보였던 IL-6의 생성은 capsaicin의 복합노출에 의해서 LPS 단독 작용시보다 감소하였지만 Con A, PHA-P와 같은 세포자극물의 경우에는 IL-6의 생성이 증가하였다. 이러한 결과는 capsaicin이 LPS에 의한 IL-6의 생성을 하향 조절함으로서 LPS에 의해서 나타나는 IL-6관련 염증반응은 완화 될 것으로 보인다.

결 론

본 연구에서는 capsaicin이 마우스 비장세포에서 TNF- α , IL-1 β , IL-6와 같은 사이토카인의 생성에 미치는 효과를 보았다. 다량의 capsaicin에 의해서는 TNF- α 의 생성이 소량의 노출 때보다 감소하며 LPS, Con A, PHA-P와 같은 세포자극물에 의한 TNF- α 의 생성이 capsaicin에 의해서 더욱 항진됨으로서 TNF- α 관련 염증반응은 더욱 활발해 질 것으로 보인다. Capsaicin의 양이 증가함에 따라 IL-1 β 의 생성이 증가하였고, LPS, PHA-P와 같은 세포자극물에 의한 IL-1 β 의 생성이 capsaicin에 의해서 하향 조절됨으로서 IL-1 β 관련 염증반응은 완화 될 것으로 보이며 Con A의 경우에는 IL-1 β 관련 염증반응을 높일 것으로 생각된다. 마우스 비장세포에 LPS를 작용시킴으로서 상승을 보였던 IL-6의 생성은 capsaicin의 복합노출에 의해서 LPS 단독 작용시보다 감소하였지만 Con A, PHA-P의 경우에는 이와 반대로 IL-6의 생성이 증가하였다. 이러한 결과는 capsaicin이 LPS에 의한 IL-6의 생성을 하향 조절함으로서 LPS에 의해서 나타나는 IL-6관련 염증반응은 완화 될 것으로 보인다.

참고문헌

- 1) Surh YJ, Chun KS, Cha HH, Han SS, Keum YS, Lee SS : Molecular mechanisms underlying chemopreventive activities of anti-inflammatory phytochemicals : down-regulation of COX-2 and iNOS through suppression of NF-kappa B activation. *Mutat Res* 480:243-268, 2001
- 2) Caterina MJ, Schumacher MA, Tominaga M, Rosen TA, Levine JD, Julius D : The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. *Nature* 389:816-824, 1997
- 3) Szallasi A, Blumberg PM : Vanilloid (capsaicin) receptors and mechanisms. *Pharmacological Reviews* 51:159-212, 1999
- 4) Nilsson G, Alving K, Ahlstedt S : Effects on immune responses in rats after neuromanipulation with capsaicin. *Inter J Immunopharmacol* 13:21-26, 1991
- 5) Eglezos A, Andrews PV, Boyed RL, Helme RD : Effects of capsaicin treatment on immunoglobulin secretion in the rat: further evidence for involvement of tachykinin-containing afferent nerves. *J Neuroimmunol* 26:131-138, 1990
- 6) Ho WZ, Lai JP, Zhu XH, Uvaydova M, Douglas SD : Human monocytes and macrophages express substance P and neurokinin-1 receptor. *J Immunol* 159:5654-5660, 1997
- 7) Choi SY, Ha H, Kim KT : Capsaicin inhibits platelet activating factor-induced cytosolic Ca²⁺ rise and superoxide production. *J Immunol* 165:3992-3998, 2000
- 8) Takano F, Yamaguchi M, Takada S, Shoda S, Yahagi N,

- Takahashi T, Ohta T : Capsicum ethanol extracts and capsaicin enhance interleukin-2 and interferon-gamma production in cultured murine Peyer's patch cells ex vivo. Life Sci 80:1553-1563, 2007
- 9) Kim CS, Kawada T, Kim BS, Han IS, Choe SY, Kurata T, Yu R : Capsaicin exhibits anti-inflammatory property by inhibiting I κ B- α degradation in LPS-stimulated peritoneal macrophages. Cell Signal 15:299-306, 2003
- 10) Park JY, Kawada T, Han IS, Kim BS, Goto T, Takahashi N, Fushiki T, Kurata T, Yu R : Capsaicin inhibits the production of tumor necrosis factor α by LPS-stimulated murine macrophages, RAW 264.7: a PPAR γ ligand-like action as a novel mechanism. FEBS Letters 572:266-270, 2004
- 11) Dinarello CA : Proinflammatory cytokines. Chest 118:503-508, 2000
- 12) Dinarello CA : Anti-cytokine therapies in response to systemic infection. J Invest Dermatol Symp Proc 6:244-250, 2001
- 13) Kox WJ, Volk T, Kox SN, Volk HD : Immunomodulatory therapies in sepsis. Intensive Care Med 26:124-8, 2000
- 14) Osuchowski MF, Welch K, Siddiqui J, Remick DG : Circulating cytokine/inhibitor profiles reshape the understanding of the SIRS/CARS continuum in sepsis and predict mortality. J Immunol. 177:1967-1974, 2006
- 15) Pennica D, Nedwin GE, Hayflick JS, Seeburg PH, Derynck R, Palladino MA, Kohr WJ, Aggarwal BB, Goeddel DV : Human tumor necrosis factor: precursors structure, expression and homology to lymphotoxin. Nature 312:724-729, 1984
- 16) Locksley RM, Killeen N, Lenardo MJ : The TNF and TNF receptor superfamilied: integrating mammalian biology. Cell 104:487-501, 2001
- 17) Carswell EA, Old LJ, Kassel RL, Green S, Fiore N, Williamson B : An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors. Proc Natl Acad Sci USA 72:3666-3670, 1975
- 18) Beutler B, Greenwald D, Hulmes JD, Chang M, Pan YC, Mathison J, Ulevitch R, Cerami A : Identity of tumor necrosis factor and the macrophage-secreted factor cachectin. Nature 316:552-554, 1985
- 19) Gaur U, Aggarwal BB : Regulation of proliferation, survival and apoptosis by members of the TNF superfamily. Biochem Pharmacol 66:1403-1408, 2003
- 20) Lomedico PT, Gubler V, Hellmann CP, Dukovich M, Giri JG : Cloning and expression of the interleukin-1 cDNA in Escherichia coli. Nature 312:458-467, 1984
- 21) Freidin M, Bennett MV, Kessler JA : Cultured sympathetic neurons synthesize and release the cytokine interleukin 1 beta. Proc Natl Acad Sci USA 89:10440-10443, 1992
- 22) Sims SE, Agress RB, Grubin CE, McMahan CJ, Wignall JM : Cloning of the interleukin 1 receptor from human T cells. Proc Natl Acad Sci USA 86:8946-8950, 1989
- 23) Virchow Jr. JC, Kroegel C, Walker C, Matthys H : Inflammatory determinants of asthma severity: mediator and cellular changes in bronchoalveolar lavage fluid of patients with severe asthma. J Allergy Clin Immunol 98:27-33, 1996
- 24) Hirano T : Interleukin-6 and its relation to inflammation and disease. Clin Immunol and Immunopatho 62:60-65, 1992
- 25) Seki N, Shirasaki H, Kikuchi M, Himi T : Capsaicin induces the production of IL-6 in human upper respiratory epithelial cells. Life Sci 80:1592-1597, 2007