

成熟ラットへのカプサイシン皮下投与の 循環系に対する影響

†岡田 薫¹⁾，伊藤和憲²⁾，川喜田健司¹⁾

¹⁾ 明治鍼灸大学 第3生理学教室 ²⁾ 明治鍼灸大学大学院 鍼灸基礎医学機能学系

要旨：新生仔および成熟ラットにカプサイシンを全身投与すると、痛みを伝える細径求心性神経が選択的に変性することはよく知られているが、自律神経系への影響は不明な点が多い。本研究では、成熟ラットに対するカプサイシン全身投与による循環系への影響を麻酔下急性実験にて検討した。Wistar系雄性ラットを用い、ウレタン (1.1 g/kg, i.p.) 麻酔ののち、心拍数と血圧をモニターし、腎交感神経活動および腎血流量を経時的に記録した。循環系が安定したことを確認後、カプサイシン 50 mg/kg を後頸部皮下に注入した。カプサイシン投与約30分後から心拍数、血圧および腎交感神経活動は増加する反応を示し、腎血流は減少した。これらの反応は同一個体においてほぼ同時期に出現した。交感神経遮断薬を前投与し、心拍数と血圧の増加反応に対する影響を検討したところ、フェントラミン (1mg/kg, i.v.) によって血圧の増加反応は消失した。プロプラノロール (1mg/kg, i.v.) では、心拍数・血圧の両方の増加反応が消失した。以上のことから、カプサイシン全身投与は延髄の循環中枢を介して心臓および腎交感神経の興奮を引き起こした可能性が示唆された。

I. はじめに

カプサイシンは唐辛子の辛みの成分で、皮膚に直接塗布したり皮内注射すると焼け付くような痛み (burning pain) や痛覚過敏 (hyperalgesia) を誘発する¹⁻⁴⁾。近年、このカプサイシンに特異的に結合するVR1受容体がクローニングされ、痛みを伝える細径線維の細胞体と考えられている小型の後根神経節細胞に多く発現していることが報告されている⁵⁾。生後2日目の新生仔ラットにカプサイシン 50 mg/kg 皮下投与すると、侵害性入力を伝える細径線維が不可逆的に変性を起こし、痛み刺激に対する反応が消失することはよく知られている⁶⁻⁸⁾。この全身性の不可逆的細径線維の変性は新生ラットのみ起こり、投与時期によってその影響が異なることが報告されている^{9, 10)}。成熟ラットでは、カプサイシンを全身投与しても数週間～数カ月で元に戻る可逆的な変性である可能性が示唆されている¹¹⁾。また、内臓の感覚神経については、カプサイシン皮下投与24時間後の尿管神経叢の軸索は広範囲に変性していたが、十二指腸神経叢の変性は少なかったという報告があり¹²⁾、カプサイシン処理によるサブス

タンスP含有量の減少の割合が組織によってやや異なることなども報告されている¹³⁾。これらカプサイシン全身投与の影響について調べた報告は、神経線維の変性について調べたもの^{12, 14, 15)}、細径線維の神経伝達物質であるサブスタンスP含有量を調べたもの^{10, 15-17)}、侵害性入力に対し反射性に誘発される指標を用いたもの^{6, 16, 18-20)} が多い。

カプサイシンはこれら細径線維に対する直接的影響だけでなく、膀胱や胃などの中腔臓器や血管などに直接滴下もしくは栄養血管に直接注入することにより、これら平滑筋の収縮や血管透過性の増大などの反応を引き起こすことが報告されている²¹⁻²⁴⁾。カプサイシンは自律神経系には影響を与えないとされている²⁵⁾ ことから、これらの反応は軸索反射の可能性が高いと考えられている。

一方、循環系に対するこれまでの研究では、全身性の反応を系統的に検討した報告はなく不明な点が多く残されている。そこで本研究は麻酔下ラットを用い、急性実験にて心拍数、血圧、腎血流および交感神経腎臓枝活動に対するカプサイシン皮下投与の影響および自律神経遮断薬を用いた薬理

平成13年7月12日受付，平成13年8月31日受理

Key Words：ラット rat, カプサイシン capsaicin, 循環系 cardiovascular system, 交感神経 sympathetic nerve, 心臓血管中枢 cardiovascular center

†連絡先：〒629-0392 京都府船井郡日吉町保野田ヒノ谷6 明治鍼灸大学 第3生理学教室
E-Mail：k_okada_muom.meiji-u.ac.jp

学的検討を行った。

すべての実験は「実験動物の飼養及び保管に関する基準」(昭和55年3月27日 総理府告示 第6号)に準拠して行った。

II. 方法

Wistar系雄性ラット23匹(350-750g)は、ウレタン(カルバミド酸エチル, Wako) 1.1 g/kgを腹腔内投与により麻酔した後、実体顕微鏡(Leica, M651)にて気管にカテーテルを挿入し、room airでの自発呼吸とした。体温は直腸温をモニターしながら体温制御保温パッド(室町, MK-900)にて37.0~37.5°Cに維持し、右内頸静脈を薬物投与用に確保した。右総頸動脈にカニューレションを行い動脈圧を圧トランスデューサー(日本光電, TP-400T)で導出し、心拍数は血圧波より心拍数タコメータ(日本光電, AT-601G)で算出しポリグラフ(日本光電, RMP-6008M)を介しアナログ出力させ、血圧・瞬時心拍数を連続的にサーマルアイレコーダ(日本光電, RTA-1200)に記録した。腎血流の測定は、背部皮膚および筋を切開し皮膚を用いてプールを作成した後、血流計プローブ先端を腎臓の表面に軽く当て実質を圧迫しないよう、また呼吸によってずれることがないようにバランスで固定し、ドップラー血流計(Advance社, ALF-2100)にて連続的に計測した。腎交感神経の活動は、腎動脈上を走行する枝を腎臓近位部で切断剥離したのち双極白金電極にのせ前置増幅器(WPI, DAM80)とハムフィルターを介し、オシロスコープ(日本光電, VC-11)とスパイクカウンター(ダイヤモンドメディカル, DSE-325P)で連続的に記録した。データはすべてデータレコーダ(DAT, RD135T)に記録し、必要に応じてオフライン解析を行った。また、一部のラットでは、腎交感神経活動と対側もしくは同側の腎血流を同時測定した。

カプサイシン(Wako)溶液は、10% (v/v) エタノール、10% (v/v) Tween 80に溶かした後、80% (v/v) 生理的食塩水を加えて25 mg/mlの濃度で作成し、1mlづつ分注/冷凍保存したものを実験中に解凍して使用した。カプサイシンの投与方法は、手術終了後60~90分間安静を保ったのち十分に心拍数や血圧、腎交感神経活動、腎血流が安定したのを確認し、50 mg/kg を後頸

部の皮下に注入した。

交感神経の関与を調べるため、フェントラミン(α 受容体遮断薬)とプロプラノロール(β 受容体遮断薬)を、カプサイシンを皮下投与する20~30分前にそれぞれ1mg/kg 静脈内投与した。

データは5分おきに計測しmean \pm S.D.で表示した。統計解析は一元配置の分散分析(Stat View 5.0)を用いDunnett多重比較を行った。有意水準は $p < 0.05$ とした。

III. 結果

十分に安静期間をおき循環系の指標が安定したのを確認した後、カプサイシン 50 mg/kg を皮下投与すると血圧と心拍は一過性に上昇したが、すべての個体で3分以内に安静レベルの数値に戻った。しかし、投与してから約30~60分後に再び増加し、心拍数と交感神経腎臓枝の活動に関してはそのまま実験終了(投与後120分)まで増加した状態が持続した。一方、腎血流は減少傾向を示し、この血流減少は同一個体の対側交感神経腎臓枝活動の増加と鏡像関係にあった(図1)。血圧は心拍数の増加とほぼ同時期に最高血圧・最低血圧ともに上昇し、5~10分後にはもとのレベルに戻るか、それ以下に減少する例が認められた。

5分おきの各データを折れ線グラフで示したものが図2である。カプサイシン投与前の平均心拍数は、約342 beat/minであった。投与後徐々に心拍数は増加し、70分後には投与前に比べ100 beat/min 以上増加した(図2A, n=12)。平均血圧については、投与前約82 mmHg であったものが、投与65分後のピーク時には約113 mmHg になり、その後徐々に低下し実験終了時の平均は約94 mmHg であった(図2B, n=12)。図2Cは腎血流の結果で、カプサイシン投与により血流が減少する例が多く認められた(n=7)。一方、腎血流と腎交感神経を同時記録したラットの結果では、大きく血流が減少するときは必ず対側の腎交感神経の活動が増加しており、記録のため腎交感神経を切断した同側腎血流はこのような減少反応を示さなかった。腎交感神経はカプサイシン投与後徐々に増加し約60分後に急激な活動増加が認められ、その後一過性にやや抑制されるものの実験終了時まで興奮状態を維持した(図2D, n=7)。

カプサイシン投与による心拍と平均血圧に対す

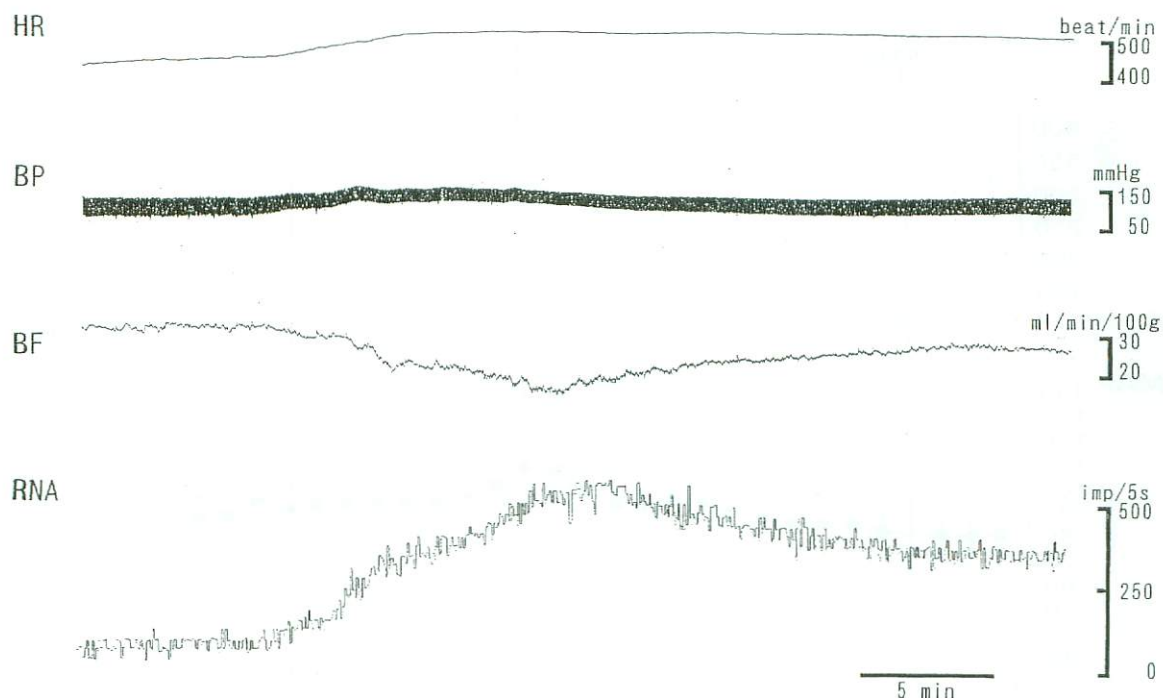


図1 心拍、血圧、腎血流および腎交感神経活動のカプサイシン皮下投与による経時的変化の一例

データは、カプサイシン (50 mg/kg) を皮下投与して45分後からのもの。心拍 (HR)、血圧 (BP) および腎交感神経活動 (RNA) は増加し、腎血流 (BF) は減少する。これらの反応は、ほぼ同時期 (このラットの場合は51分頃) に現れた。

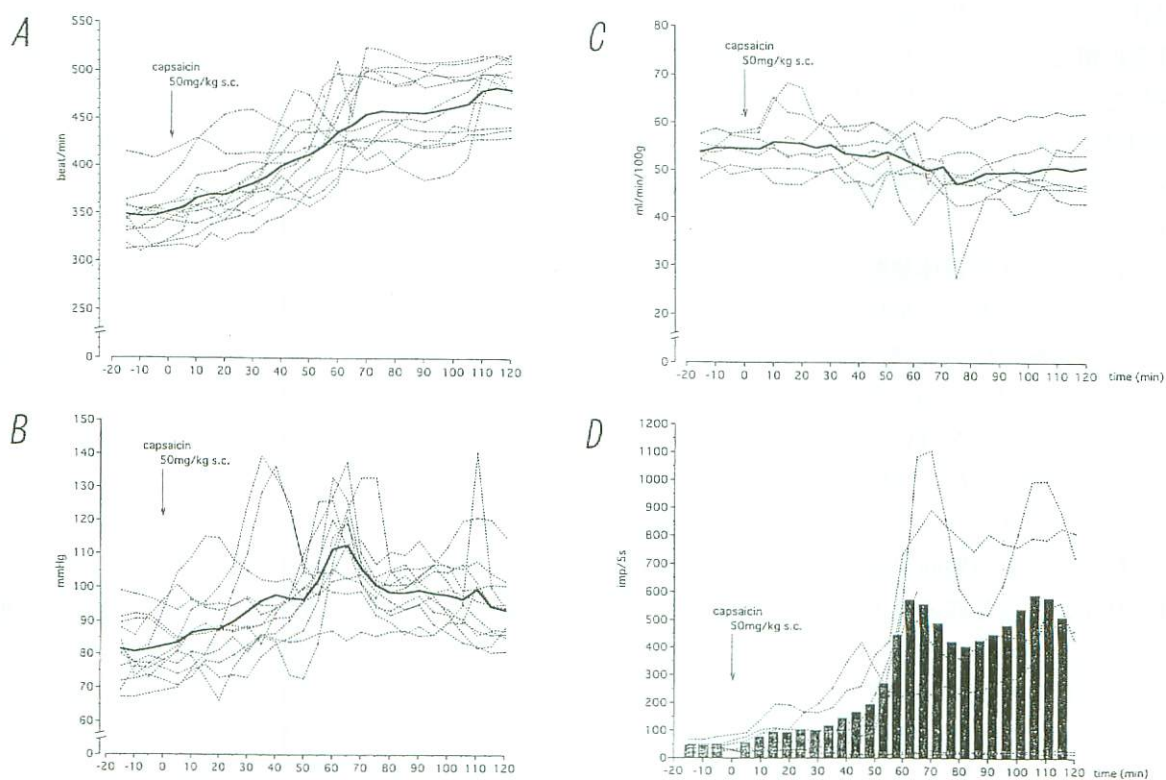


図2 心拍、血圧、腎臓の血流および腎交感神経活動のカプサイシン皮下投与による経時的変化全例

A：心拍数 (n=12) B：平均血圧 (n=12) C：腎血流 (n=7) D：腎交感神経活動 (n=7)。点線は各個体の5分ごとの値、実線および棒グラフはそれぞれの平均値。(mean±S.D.)

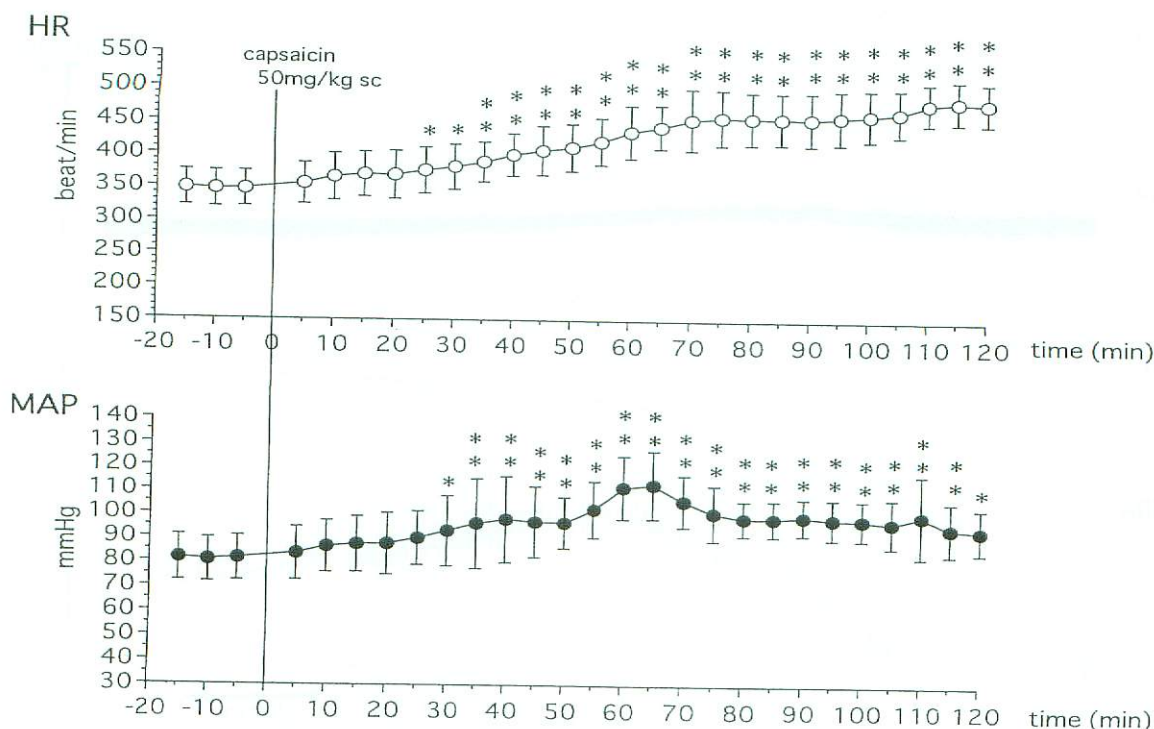


図3 カプサイシン皮下投与による心拍数と平均血圧の変化

心拍数 (HR) はカプサイシン投与後から徐々に増加し、観察期間中増加が持続した。平均血圧 (MAP) は、一過性に増加した後、投与前の値にもどる傾向が認められた。(n=12, mean±S.D.) **p<0.01, *p<0.05

る影響を12例 (コントロール群) でまとめたものが図3である。心拍数に関して、カプサイシン投与直前の値と比較して投与25分後から有意差が認められた。また平均血圧についてはやや遅れて投与後30分から有意な差が認められ、一過性の上昇反応を示した後、投与前の数値に戻る傾向が認められた。

アドレナリン α 受容体遮断薬であるフェントラミンを前投与した群の心拍数と血圧に対するカプサイシンの影響について調べた結果を図4に示す。フェントラミン 1mg/kg を静注すると、平均血圧は約64 mmHg まで低下し、それに伴って心拍数の増加が認められた (411±37.8 beat/min)。この状態でカプサイシンを皮下投与すると、徐々に心拍数が増加する傾向が認められ、35分後からはカプサイシン投与前の値と比較して有意な差が認められた。実験終了時 (投与後120分) の心拍数は479±28.7 beat/min であり (図4上)、遮断薬を投与していないコントロール群での482±31 beat/min (図3上) とほぼ同程度の心拍数であった。一方、フェントラミン群の平均血圧はカプサイシンによる影響をほとんど受けなかった (図4下)。

β 受容体遮断薬であるプロプラノロール 1mg/kg を前投与した群では、心拍数は約290 beat/min まで低下し、カプサイシン投与による心拍数増加反応も消失した (図5上)。平均血圧は、プロプラノロール前投与により多少変動する個体も認められたが、平均すると81±15.7 mmHg であり、コントロール群の 81±9.5 mmHg とほぼ同様の値であった。この状態でカプサイシンを投与すると6例中2例では顕著な血圧上昇が認められたが、残りの4例はカプサイシンによる影響はなく、平均するとカプサイシン投与直前の値との比較では有意差は認められなかった (図5下)。

IV. 考 察

今回カプサイシン皮下投与によって心拍数の増加反応、血圧の一過性の上昇反応、腎血流の低下および腎交感神経活動の顕著な増加反応が認められた。これら全身性の循環系反応は個体差はあるものの、同一個体ではほぼ同時期に出現することから相互に関連した一連の現象であると考えられた。

腎血流と腎交感神経活動

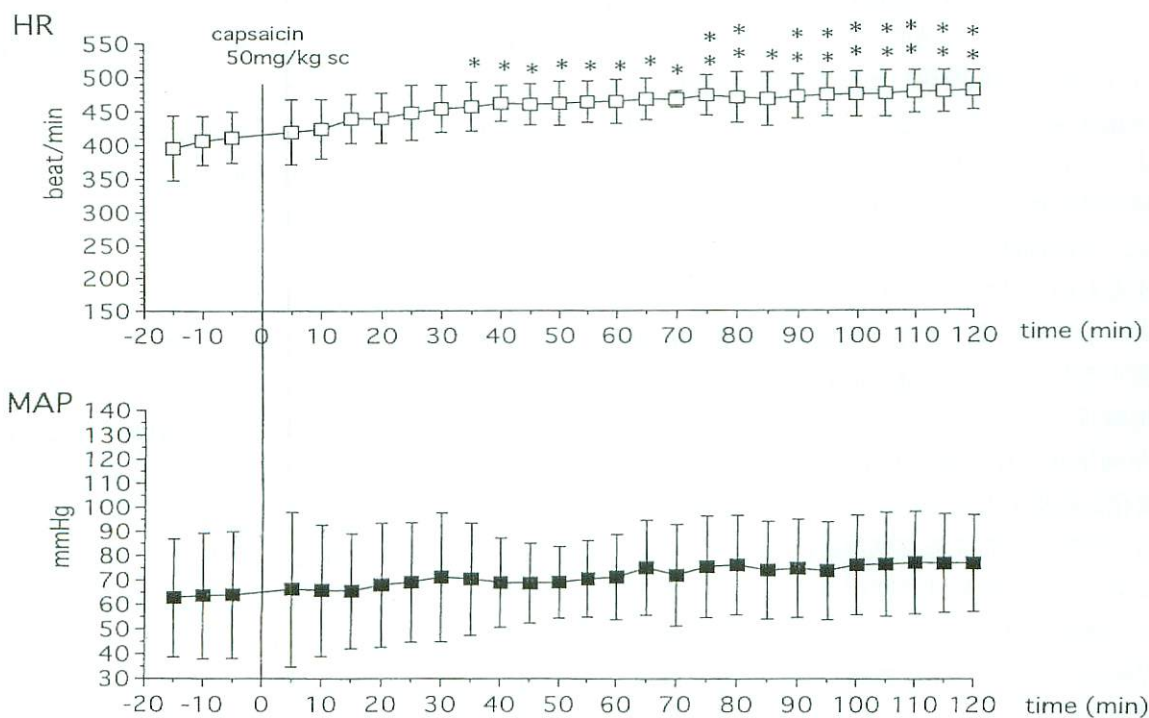


図4 フェントラミン前投与群でのカプサイシン皮下投与による心拍数と平均血圧の変化
 フェントラミン (1mg/kg i.v.)を前投与すると、平均血圧は低くなり代償として心拍数の増加が認められた。この状態でカプサイシンを皮下投与すると心拍数は、コントロール群と同じように徐々に増加した。しかし、平均血圧の増加反応は消失した。(n=5, mean±S.D.) **p<0.01, *p<0.05

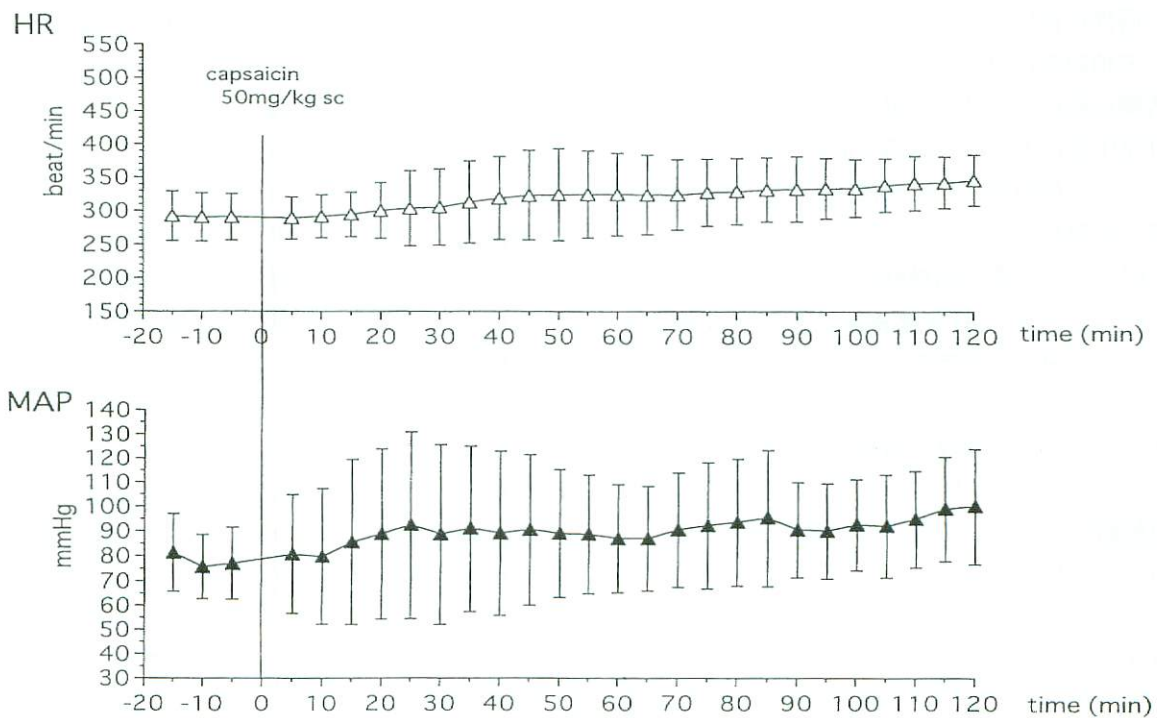


図5 プロプラノロール前投与群でのカプサイシン皮下投与による心拍数と平均血圧の変化
 プロプラノロール (1mg/kg i.v.)を前投与すると、心拍数が減少したが平均血圧は影響されなかった。カプサイシン皮下投与による心拍数および平均血圧の増加反応はともに消失した。(n=6, mean±S.D.) **p<0.01, *p<0.05

今回測定した腎実質の血流は、腎交感神経が支配する腎動脈によって調節されている。また、腎交感神経記録側（切断側）と同側の腎血流は一定の血流量を保ち続けたことから、カプサイシン投与によって腎血流が減少した今回の結果は、腎交感神経の活動増加による二次的反応であると考えられる。交感神経系の活動は全身性に同一方向に機能するものではないとされており、発熱物質投与によって皮膚の交感神経と内臓交感神経の活動は亢進するが、腎交感神経の活動は抑制されるという地域性の応答パターンがあるとされている²⁶⁾。今回足底の皮膚血流を同時記録したところ血圧変化と同様の血流変化を示した（未発表）ことから、皮膚に分布する交感神経はカプサイシン投与によってその活動性に変化はなかったと考えられる。また、血管収縮性交感神経の α 受容体遮断薬であるフェントラミンを前投与した群では血圧の増加反応が消失した。このアドレナリン作動性血管収縮神経は全身の血管に分布し、特に皮膚や腎臓での分布密度が高いとされている²⁷⁾。腎血流量は心拍出量の約1/4にも相当するとされており²⁷⁾、腎交感神経活動の亢進によって腎血流が減少するとともに血管抵抗が増大したことによって一過性に血圧が上昇したものと考えられる。一方、末梢血管に分布する血管収縮神経は定時の自発活動を維持した結果、軽度な血管収縮状態が保たれ血圧値が若干高く維持されたと考えられる。

さらに、循環系の維持には圧受容器反射がその調節に主要な役割を果たしていると考えられ、この反射により皮膚交感神経の活動はほとんど影響を受けない²⁸⁾が、腎交感神経活動は強く抑制されたという報告²⁹⁾がある。今回、血圧上昇がピークとなるカプサイシン投与後60-65分後から腎交感神経の活動に一過性の抑制が認められたことから（図2D）、カニューレーションを行っていない側の頸動脈圧受容器がこれらの反射を誘発した可能性が考えられた。

心拍数の増加反応

今回、カプサイシン投与後、数十分も経ってから心拍数が徐々に増加することが明かとなった。この心拍数増加反応は、血管収縮神経に関与する α 受容体遮断薬（フェントラミン）では消失せず、 β 受容体遮断薬（プロプラノロール）の前投与に

よって消失した。このことから、心拍数の増加反応は β 受容体を介した心臓交感神経の活動亢進によるものであると考えられる。また、 β 受容体遮断薬投与によって血圧の増加反応も同時に消失したことから、交感神経興奮による心拍出量の増加と血管抵抗の増加が血圧の上昇に関与していることが明らかとなった。

カプサイシンは発痛物質であり、皮膚に塗布したり皮内注射によって激しい疼痛や痛覚過敏を誘発することが良く知られている¹⁻⁴⁾。侵害刺激により反射性に心拍数や血圧が増加することはよく知られている³⁰⁻³²⁾が、その反応は刺激開始とともに始まり、今回のように徐々にその反応が増強していく経時的変化とは明らかに異なる。今回、カプサイシン投与直後に血圧と心拍数が一過性に増加した個体も認められたが、すべて数分以内にほぼ安静レベルの数値に戻った。そして30~60分後にふたたび増加する反応が見られたことから、単純に皮下に投与したカプサイシンが侵害刺激として末梢受容器を興奮させ求心性神経を介し反射性に循環系に影響を与えたとは考えにくい例が多く認められた。個体によって反応の生じる時間に差があった理由のひとつとして、皮下に投与したカプサイシンを吸収する代謝速度が個体によって異なる可能性が考えられる。

また、今回の結果はカプサイシン投与後数十分という急性期に出現したことから、レニン-アンギオテンシン系をはじめとする中・長期的な循環調節因子の関与は否定できると考えられる。心臓や腎臓など循環系に対して大きな影響を与える臓器の神経性調節の中核は、延髄循環中枢（または心臓血管中枢）と呼ばれ、実験的に吻側延髄腹外側部（rostral ventrolateral medulla:RVLM）を電気刺激すると血圧上昇が起こることはよく知られている²⁷⁾。この部位は交感神経興奮性ニューロンを多く含有し、カプサイシンを微量注入すると呼吸や血圧の増加反応が起こることがすでに報告されている³³⁾。カプサイシン皮下投与後に組織ごとのカプサイシン含有量を調べた研究では、投与後10分後にすでに血中や脳、脊髄にカプサイシンが検出され30分後にはほぼプラトーに達し、5時間後までその量は変化しないことが報告されている³⁴⁾。近年、カプサイシンに特異的に結合するVR1受容体の中枢神経内での分布を調べた

ところ、大脳皮質の全域や辺縁系の一部（海馬、扁桃核、手綱核）、線状体、視床下部、室旁核など小脳を含め広範囲な中枢神経軸索にVR1受容体が発現していることが報告されている³⁹⁾。今回、心臓・腎交感神経の顕著な活動増加は、これら中枢神経系に取り込まれたカプサイシンによって引き起こされた可能性が示唆された。

V. 結語

カプサイシン全身投与が循環系にどのような影響を与えるかを検討するため、麻酔下ラットを用い心拍数、血圧、腎交感神経活動および腎血流量を経時的に記録した。カプサイシン 50 mg/kg を後頸部皮下に注入したところ、投与約30分後から心拍、血圧および腎交感神経活動は増加する反応を示し、腎血流は減少した。これらの反応は同一個体において同時期に出現したことから相互に関連した一連の現象であると考えられた。交感神経遮断薬を前投与し、心拍数と血圧の増加反応に対する影響を検討したところ、フェントラミンによって血圧の増加反応は消失した。プロプラノロールでは、心拍・血圧の両方の増加反応が消失した。以上のことから、カプサイシン全身投与によって交感神経心臓枝と腎臓枝の興奮を引き起こし、心拍数の増加、腎血流の減少、全身血圧の一過性の増加が起こったものと考えられた。また、これら交感神経の興奮は延髄にある心臓血管中枢にカプサイシンが直接影響を与えている可能性が示唆された。

謝辞

稿を終えるにあたり、第3生理学教室大学院生である桑野素子氏、萩原裕子氏、金本貴行氏の助方に深謝いたします。

引用文献

- 1) Simone DA, Ngeow JYF, Putterman GJ, et al: Hyperalgesia to heat after intradermal injection of capsaicin. *Brain Res*, 418:201-203, 1987.
- 2) Simone DA, Baumann TK, LaMotte RH : Dose-dependent pain and mechanical hyperalgesia in humans after intradermal injection of capsaicin. *Pain*, 38:99-107, 1989.
- 3) Geppetti P, Fusco BM, Marabini S, et al: Secretion, pain and sneezing induced by the

application of capsaicin to the nasal mucosa in man. *Br J Pharmacol*, 93: 509-514, 1988.

- 4) Park KM, Max MB, Robinovitz E, et al: Effects of intravenous ketamine, alfentanil, or placebo on pain, pinprick hyperalgesia, and allodynia produced by intradermal capsaicin in human subjects. *Pain*, 63:163-172, 1995.
- 5) Caterina MJ, Schumacher MA, Tominaga M, et al: The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. *Nature*, 389:816-824, 1997.
- 6) Wall PD, Fitzgerald M: Effects of capsaicin applied locally to adult peripheral nerve. I. Physiology of peripheral nerve and spinal cord. *Pain*, 11:363-377, 1981.
- 7) Fitzgerald M: Capsaicin and sensory neurones - A review. *Pain*, 15:109-130, 1983.
- 8) Holzer P: Local effector functions of capsaicin-sensitive sensory nerve endings: Involvement of tachykinins, calcitonin gene-related peptide and other neuropeptides. *Neurosci*, 24:739-768, 1988.
- 9) Ritter S, Dinh TT: Age-related changes in capsaicin-induced degeneration in rat brain. *J Com Neurol*, 318:103-116, 1992.
- 10) Lembeck F, Donnerer J: Time course of capsaicin-induced functional impairments in comparison with changes in neuronal substance P content. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 316:240-243, 1981.
- 11) Kashiba H, Ueda Y, Senba E: Systemic capsaicin in the adult rat differentially affects gene expression for neuropeptides and neurotrophin receptors in primary sensory neurons. *Neurosci*, 76:299-312, 1997.
- 12) Hoyes AD, Barber P: Degeneration of axons in the ureteric and duodenal nerve plexuses of the adult rat following in vivo treatment with capsaicin. *Neurosci Lett*, 25:19-24, 1981.
- 13) Holzer P, Bucsics A, Lembeck F: Distribution of capsaicin-sensitive nerve fibres containing immunoreactive substance P in cutaneous and visceral tissues of the rat. *Neurosci Lett*, 31:253-257, 1982.
- 14) Chung K, Schwen RJ, Coggeshall RE: Ureteral axon damage following subcutaneous administration of capsaicin in adult rats. *Neurosci Lett*, 53:221-226, 1985.
- 15) Sann H, Jancso G, Ambrus A, et al: Capsaicin treatment induces selective sensory degeneration and increased sympathetic innervation in the rat ureter. *Neurosci*, 67:953-966, 1995.

- 16) Hayes AG, Tyers MB: Effects of capsaicin on nociceptive heat, pressure and chemical thresholds and on substance P levels in the rat. *Brain Res*, 189:561-564, 1980.
- 17) Abelli L, Geppetti P, Maggi CA: Relative contribution of sympathetic and sensory nerves to thermal nociception and tissue trophism in rats. *Neurosci*, 57:739-745, 1993.
- 18) Petsche U, Fleischer E, Lembeck F, et al: The effect of capsaicin application to a peripheral nerve on impulse conduction in functionally identified afferent nerve fibres. *Brain Res*, 265:233-240, 1983.
- 19) Williams JT, Zieglgansberger W: The acute effects of capsaicin on rat primary afferents and spinal neurons. *Brain Res*, 253:125-131, 1982.
- 20) Lin Q, Zou X, Willis WD: A δ and C afferents convey dorsal root reflexes after intradermal injection of capsaicin in rats. *J Neurophysiol*, 84:2695-2698, 2000.
- 21) Donnerer J, Lembeck F: Analysis of the effects of intravenously injected capsaicin in the rat. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 320:54-57, 1982.
- 22) Maggi CA, Santicioli P, Abelli L, et al: Regional differences in the effects of capsaicin and tachykinins on motor activity and vascular permeability of the rat lower urinary tract. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 335:636-645, 1987.
- 23) Holzer-Petsche U, Lembeck F: Systemic capsaicin treatment impairs the micturition reflex in the rat. *Br J Pharmacol*, 83:935-941, 1984.
- 24) Holzer P, Lippe IT, Amann R: Participation of capsaicin-sensitive afferent neurons in gastric motor inhibition caused by laparotomy and intraperitoneal acid. *Neurosci*, 48:715-722, 1992.
- 25) Cervero F, McRitchie MA: Neonatal capsaicin does not affect unmyelinated efferent fibres of the autonomic nervous system: functional evidence. *Brain Res*, 239:283-288, 1982.
- 26) 入来正躬: 交感神経系地域性反応. *自律神経*, 34: 1-13, 1997.
- 27) 佐藤昭夫, 佐藤優子, 五嶋摩理: *自律機能生理学*, 金芳堂, 東京, 1995.
- 28) Iriki M, Simon E: Regional differentiation of sympathetic efferents. In: Ito M (ed.) *Integrative Control Functions of the Brain*. Vol. 1, Kodansha, Tokyo, pp.221-238, 1978.
- 29) Meckler RL, Weaver LC: Characteristics of ongoing and reflex discharge of single splenic and renal sympathetic postganglionic fibres in cats. *J Physiol*, 396:139-153, 1988.
- 30) Sato A, Sato Y, Schmidt RF: Heart rate changes reflecting modifications of efferent cardiac sympathetic outflow by cutaneous and muscle afferent volleys. *J Auto Nerv Sys*, 4:231-247, 1981.
- 31) Sato A, Sato Y, Schmidt RF: Changes in heart rate and blood pressure upon injection of algescic agents in to skeletal muscle. *Pflugers Arch*, 393:31-36, 1982.
- 32) Kimura A, Ohsawa H, Sato A, et al: Somato-cardiovascular reflexes in anesthetized rats with the central nervous system intact or acutely spinalized at the cervical level. *Neurosci Res*, 22:297-305, 1995.
- 33) Koulchitsky SV, Azev OA, Gourine AV, et al: Capsaicin-sensitive area in the ventral surface of the rat medulla. *Neurosci Lett*, 182: 129-132, 1994.
- 34) Saria A, Skofitsch G, Lembeck F: Distribution of capsaicin in rat tissues after systemic administration. *J Pharm Pharmacol*, 34:273-275, 1982.
- 35) Mezey E, Toth ZE, Cortright DN et al: Distribution of mRNA for vanilloid receptor subtype 1 (VR1), and VR1-like immunoreactivity, in the central nervous system of the rat and human. *PNAS*, 28:3655-3660, 2000.

Effects of Systemic Administration of Capsaicin on the Cardiovascular System in Adult Rats

†OKADA Kaoru¹⁾, ITOH Kazunori²⁾, KAWAKITA Kenji¹⁾

¹⁾ *Department of Physiology, Meiji University of Oriental Medicine*

²⁾ *Department of Physiology, Basic Medicine of Acupuncture and Moxibustion,
Graduate School of Acupuncture and Moxibustion, Meiji University of Oriental Medicine*

Abstract

Purpose : Systemic capsaicin treatment of neonatal and adult rats is known to affect thin afferent fibers but not autonomic nervous system. The present study examined the effects of systemic administration of capsaicin on heart rate and blood pressure, as well as renal sympathetic nerve activities and renal blood flow in anesthetized adult rats.

Material and Methods : Male Wistar rats were anesthetized with urethane (1.1 g/kg i.p.), heart rate (HR) and blood pressure (BP) were monitored from the carotid artery. The renal sympathetic nerves were cut as close as possible to the kidney and their activities (RNA) were recorded by bipolar electrodes. The renal blood flow (BF) was measured using laser Doppler flowmeter.

Results : Subcutaneous injection of capsaicin (50 mg/kg) increased HR, BP and RNA, while it decreased the renal BF responses. These responses were appeared several 10 minutes after the injection and persisted for more than 120 min. Pre-administration of phentolamin (1mg/kg i.v.) blocked the pressor response evoked by capsaicin. The increase responses of HR and BP evoked by capsaicin were abolished after pre-administration of propranolol (1mg/kg i.v.).

Conclusion : These phenomena suggested that the systemic administration of capsaicin activates the center of cardiac sympathetic nerve for a long period.

Received on July 2, 2001 ; Accepted on August 31, 2001

† To whom correspondence should be addressed.

Meiji University of Oriental Medicine, Hiyoshi-cho, Funaigun, Kyoto 629-0392, Japan