

내인성 아편유사제의 임상적 이해

대구가톨릭대학교 의과대학 신경과학교실

이 동 국

Clinical Understanding of Endogenous Opioid

Dong Kuck Lee, MD

Department of Neurology, Catholic University of Daegu School of Medicine, Daegu, Korea

ABSTRACT

The endogenous opioid system includes a large number of opioid peptides that are ligands for numerous types of opioid receptors. Three distinct families of endogenous peptides have been well characterized—endorphin, enkephalin and dynorphin. More recently, two additional short peptides, endomorphin-1 and endomorphin-2 that display a high affinity and selectivity for mu opioid receptors have been identified. The endogenous opioid peptides bind to three primary opioid receptor types that mediate analgesia. (J Pain Auton Disord 2015;4:37-44)

KEYWORDS

Endogenous opioid, Endorphin, Enkephalin, Dynorphin, Endomorphin

서 론

통증은 신체를 내부 및 외부로부터 방어하도록 하는 좋은 기능도 있지만 일단 통증은 모든 사람을 괴롭게 한다. 따라서 인류는 역사 이래 통증과 전쟁을 하면서 발전해 왔다. 통증 치료에 있어 아편유사제는 중요하다. 그러나 1970 년대에 발견된 내인성(endogenous) 아편유사제 또한 진통 체계에 중요한 역할을 한다. 이 종설에서는 총론에서 아편유사제와 endorphin에 대해 정리한 다음 각론에서는 내인성(endogenous) 아편유사제의 통증 관리 효과, 정신과 질환에 대한 효과, 운동에 대한 효과, 비아편유사제 효과, 암 진행에 대한 효과 및 중추신경에 대한 효과 등에 대해 정리해 보고자 한다.

본 론

1. 총론

1) 아편유사제

아편제제(opiates)는 양귀비에서 생성된 천연 alkaloid인 아편(opium)으로부터 만들어진 약제이고 아편유사제(opioid)는 합성물이든 천연물이든 간에 아편유사제 수용체에 결합하는 화학물질을 통칭한다. 아편 유사제는 naloxone에 의해 길항된다. 아편유사제 alkaloids는 화학적으로 phenanthrenes (morphine, codeine, thebaine)과 아편유사제 수용체와 작용하지 않는 benzyloquinoline으로 나눈다. 또한 아편유사제는 작용제, 길항제, 작용제/길항제 혼합제 및 부분 작용제 등으로도 분류한다(Table 1). 한편 아편유사제 수용체는 Mu,

Received: September 15, 2015 / Revised: October 30, 2015 / Accepted: October 30, 2015

Address for correspondence: Dong Kuck Lee, MD

Department of Neurology, Catholic University of Daegu School of Medicine, 33 Duryugongwon-ro 17-gil, Nam-gu, Daegu 42472, Korea

Tel: +82-53-650-4267, Fax: +82-53-654-9786, E-mail: dklee@cu.ac.kr

Table 1. Opioid receptors-their agonists and antagonists and endogenous ligands

Receptor subtype	Endogenous ligand	Nonselective ligands		Selective ligands	
		Agonist	Antagonist	Agonist	Antagonist
μ	Endorphins Endomorphins	Levophanol Etorphine	Nalaxone Naltrexone Funtaltrexamine	DAMGO Morphine Methaldone Fentanyl Dermarphin	CTOP
δ	Dynorphin A	Levorphanol Etorphine EKC	Nalaxone Naltrexone	Spiradoline	Nor-BNI
κ	Enkephalins	Levorphanol Etorphine	Nalaxone Naltrexone	DPDPE Deltorphin DSLET	Naltrindole NTB BNTX

DAMGO, (D-Ala 2, Mephe 4, Gly[ol] 5) enkephalin; CTOP, D-Phe-Cys-Tyr-D-Trp Orn-Thr-Pen-Thr-NH₂; EKC, ethylketocyclazosine; Nor-BNI, nor-binatorphimine; DPDPE, (D-Pen 2, D-Pen 5) enkephalin; DSLET, 0 (D-Ser 2, Leu 5) enkephalin-Thr 6; NTB, benzofuran analog of Naltrindole; BNTX, 7 benzylidenenaltroxe.

Table 2. Properties of opioid receptors

Opioid receptor	Natural ligand	Properties	Selective agonist	Antagonist
Mu	Enkephalins β endorphins	Analgesia, euphoria, tolerance, dependence, immune suppression, respiratory, depression, emesis	Morphine, sufentanyl, DAMGO	Naloxone Naltrexone
Mu-1				Naloxonazine
Mu-2				
Kappa	Dynorphin β endorphins	Analgesia, sedation, myosis, diuresis, dysphoria	Bremazocine Trifluadom	TENA, nor-BNI
Delta	Enkephalins β endorphins	Analgesia, immune stimulation, respiratory depression	DADLE DSLET	Naltrindole

DAMGO, (D-Ala 2, Mephe 4, Gly[ol] 5) enkephalin; TENA, naloxone; nor-BNI, nor-binaltorphimine; DADLE, D-Ala(2), D-Leu (5)-enkephalin; DSLET, 0 (D-Ser 2, Leu 5) enkephalin-Thr 6.

Kappa 및 Delta로 나누며 각 수용체의 천연 배위자(natural ligand), 선택적 작용제, 특성 및 길항제는 Table 2와 같다.¹

kephalin 및 dynorphin을 만든다. 내인성 아편유사제의 생산과 아편유사제 수용체의 주요 부분은 Figure 1과 같다.²⁻⁶

2) 내인성 아편유사제 peptide

아편유사제 체계는 신체 항상성유지, 운동 조절 및 유해 감각 입력조절 등 다양한 신체기능 조절에 관여한다. 통증 조절에 관여하는 항통각 체계는 아주 복잡하다. 아편유사제 화합물과 수용체는 중추 및 말초신경계뿐만 아니라 다른 신체 조직에도 널리 퍼져 있다. 내인성 아편유사제에 대해 이해하는 것은 아편유사제의 진통효과를 아는 데 유용하다. 현재까지 밝혀진 신체 아편유사제 peptide에는 endorphin, enkephalin, dynorphin 및 endomorphin 등이 있다. 이 물질들은 각각 고유한 전구물질(precursor) 단백질로부터 만들어지며 특징적인 해부학적 분포를 보인다. 전구물질인 prepro-opiomelanocortin (POMC), preproenkephalin, preprodynorphin 등은 각각 서로 일치되는 유전자와 작용하여 endorphin, en-

(1) Endorphin

Endorphin은 내인성 아편유사제 polypeptide 화합물이다. 이 물질은 척추동물이 심한 운동, 흥분, 통증 또는 성 극치 감(orgasm) 같은 상태에 있을 때 뇌하수체 및 시상 하부에서 생산된다. 이 물질이 분비되면 마치 아편제제를 사용했을 때처럼 진통효과가 생기고 기분이 좋게 된다. 따라서 endorphin은 천연 통증 완화제 역할을 한다. 이 물질은 뇌하수체, 뇌 및 기타 신경계를 포함하여 신체의 20군데 이상에서 발견된다. Endorphin이란 용어는 특별한 화학 공식보다는 약리학적 활동을 더 강조하는 의미를 내포한다. 이 용어는 다양한 아편유사제와 비슷한 단백질을 통칭하는 일반적인 명칭이다. Endorphin이란 단어는 endo와 orphin으로 나눌 수 있으며 endorphin이란 endogenous metersorphine

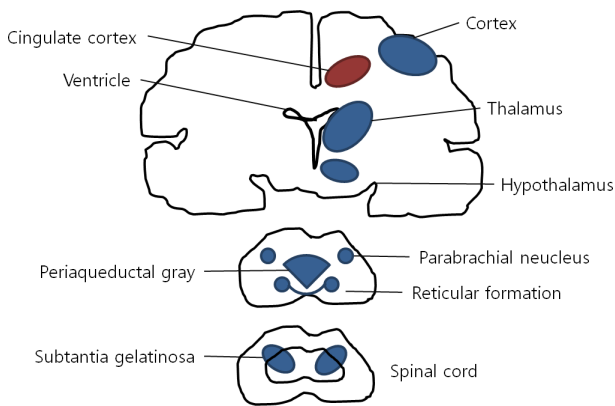


Figure 1. Major sites of endogenous opioid production and opioid receptors.

을 단순화한 용어이다. Endorphin이란 결국 인체에서 생성되는 morphine 유사 물질이란 의미이다.⁷⁻⁹

인체에는 alpha, beta, gamma 및 sigma라고 하는 4가지 다른 형태의 endorphin이 있다.¹⁰ 각각은 분자상 아미노산의 숫자와 형태가 서로 다르다. 각 분자당 16-31개의 아미노산이 있다. 통증과 스트레스가 있으면 뇌하수체에서 더 많은 endorphin이 분비된다. 운동 역시 endorphin 분비를 증가시킨다. 따라서 운동하면 기분이 좋아지게 된다. Endorphin은 가장 강력한 내인성 아편유사제 peptide 신경전달물질로서 중추 및 말초신경계의 신경세포(neuron)에서 널리 발견된다. 특히 뇌하수체와 시상하부에 많이 존재한다. 이 물질은 특히 신체가 어떤 종류라도 스트레스나 통증을 느끼게 되면 분비된다. 심한 통증이 생기면 진통효과를 일으킨다. 그러나 스트레스가 심하면 변연계에서 endorphin이 분비되어 불안을 줄인다. Endorphin은 마치 아편제제처럼 통증을 줄이고 이상행복감(euphoria)을 느끼게 하며 많은 성 호르몬을 분비시킨다.¹¹

Endorphin은 아편제제 수용체를 통해 작용한다. 특히 Mu-1 수용체에 대한 친화성이 높고 Mu-2 수용체에 대한 친화성은 적다. Mu 수용체는 연접 전(presynaptic)에 작용하여 신경전달물질의 분비를 억제한다. 이런 기전으로 인해 억제성 신경전달물질인 gamma aminobutyric acid (GABA) 분비를 억제하고 dopamine 경로를 억제함으로써 더 많은 dopamine이 분비되도록 한다. 한편 외인성 아편유사제는 dopamine 분비를 부적절하게 증가시킴으로써 이상 연접 형성력(aberrant synaptic plasticity)을 조장하여 중독을 일으킨다.¹⁰

한편 endorphin은 비만, 당뇨병 및 정신병 예방에도 도움이 된다고 한다. 특히 운동가들은 endorphin 분비가 왕성하다. 따라서 극심한 운동 중 endorphin 분비가 증가함으로써

runner's high를 느끼게 되고 심한 운동을 더 장시간 할 수 있게 된다.²

(2) Enkephalin

1975년 발견된 enkephalin은 통각을 조절하는 데 관여하는 pentapeptide이다. 이 물질은 각각 leucine (leu)과 methionine (met)을 가진 형태로 구분된다. Enkephalin은 proenkephalin 유전자에 의해 만들어진다. Leu-enkephalin은 mu 아편유사제 수용체에 약리적 효과를 나타낸다. Met-enkephalin은 인간을 포함한 수많은 동물의 뇌에서 자연히 발견되는 내인성 아편유사제 peptide 신경전달물질이다.¹²

(3) Dynorphin

Dynorphin은 전구 단백질 prodynorphin으로부터 만들어진다. Prodynorphin이 proprotein convertase 2에 의해 분할되면 dynorphin A와 B가 생긴다. Dynorphin A와 B는 특히 lysine과 arginine 같은 기초 아미노산뿐만 아니라 소수성 잔류물을 많이 함유하고 있다. Dynorphin은 시상하부, 해마, 뇌간 및 척수 등에 널리 분포하며 생산된 부위에 따라 각각 다양한 생리적 효과를 나타낸다. 이 물질은 일반적인 신경전달물질보다 더 큰 소포(vesicle) 속에 저장되어 있으므로 보통보다 더 강하고 지속적인 자극이 있어야 잘 분비된다. Dynorphin은 통증반응 조절과 입맛 조절, 생체주기 유지, 체중 조절 및 온도조절 등을 통해 항상성을 유지하도록 해 준다.¹³

(4) Endomorphin

이 물질은 mu 아편유사제 수용체에 대한 친화성이 아주 강하다. Endomorphin은 1과 2로 나눈다. Endomorphin-1은 뇌와 상부 뇌간에 널리 분포하며 특히 acumbens 핵, 피질, 편도, 시상, 시상 하부, 후근 신경절, 선조체, solitary tract 핵, 뇌실 주위 시상하부 및 등내(dorsomedial) 시상하부 등에 많이 존재하여 수면과 각성 행동을 조절한다. 한편 endomorphin-2는 척수와 하부 뇌간에 많이 존재한다. 이 물질은 통증 인지, 스트레스에 대한 반응, 보상과 각성 같은 복잡한 기능 및 자율신경, 인지, 신경내분비 및 변연 항상성 등을 조절한다.¹⁴

2. 각론

1) 통증 관리 효과

Beta-endorphin은 통증 같은 생리적 스트레스에 의해 뇌하수체에서 분비되는 단백질로 mu-아편유사제 수용체와 결합하여 중추 및 말초신경계의 다양한 기전을 거쳐 통증을 줄인다. 또한 아편유사제는 천연 endorphin과 경쟁적으로 수용체에 붙어 서로 비슷한 기능을 한다. 아편제제를 외부에서 급성으로 주면 내부 아편제제 생산이 줄어들고 만성적으로 주면 내부 아편유사제와 mu-아편유사제 수용체 생산이 억제된다. 만성적으로 아편유사제를 사용할 때의 위험성은 아편유사제에 의한 통각과민, 내성 및 중독 등이다.¹⁵

내부 아편유사제 펩티드는 천연 ligand로서 통증성 염증, 신경병 및 암 침범 등에서 아편유사제 수용체에 결합하여 작용한다. 아편유사제 수용체는 중추신경계 외에 말초신경계에서도 발현하여 중추신경계 자극 시에 생길 수 있는

부작용을 줄이면서 진통작용을 할 수 있다는 사실이 밝혀졌다. 말초 아편유사제 수용체는 일차 구심성 신경원의 세포체에서 생산되어 축삭을 통해 말초 감각신경말단으로 운반되어 내부 및 외부 아편유사제 작용제와 반응한다. 내부 아편유사제 펩티드가 통증 신호의 형성, 전달, 조정 및 인지 등에 관여하는 사실이 밝혀졌다는 것은 부작용이 적으면서 효과가 좋은 새로운 진통제 개발에 큰 계기가 될 것으로 예상된다.¹⁶

뇌하수체에서 분비된 beta-endorphin은 전신적 스트레스 반응에 따라 순환계로 들어간다. 만약 스트레스가 지속적으로 심해지면 수용체를 조절하여(down regulation) 중추 아편유사제의 진통효과를 줄인다. 특히 만성 통증환자의 안정 상태에서 혈장 beta-endorphin 수치가 높다는 것은 내인성 아편유사제의 진통효과가 감소된 것을 나타낸다. 따라서 beta-endorphin은 내인성 아편유사제의 진통효과가 감소된 것을 알 수 있는 생체지표이다.¹⁷ 말초신경으로부터 중추신경계로 통증 자극이 전달되는 과정에서 enkephalin과 morphine의 작용 기전은 Figure 2와 같다.¹⁸

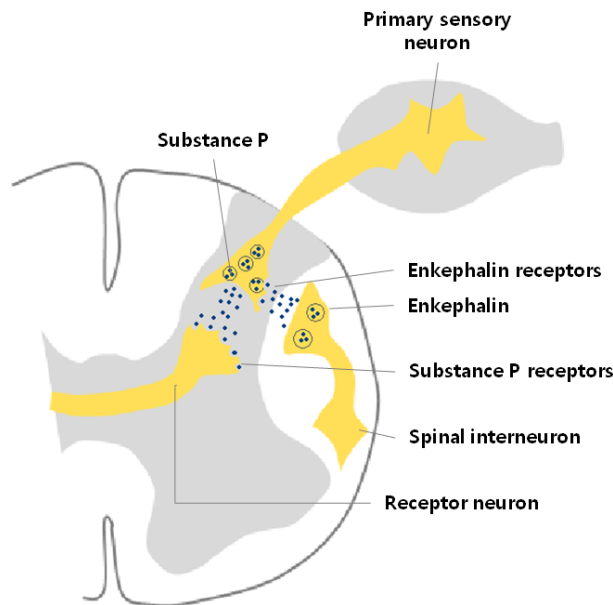


Figure 2. Mechanism of action of encephalin (endorphin) and morphine in the transmission of pain impulse from the periphery to the CNS. Spinal interneurons containing enkephalin synapse with the terminals of pain fibers and inhibit the release of the presumptive transmitter, substance P. As a result, the receptor neuron in the dorsal horn receives less excitatory (pain) impulses and transmits fewer pain impulses to the brain. Morphine binds to unoccupied enkephalin receptors, mimicking the pain-suppressing effects of the endogenous opiate enkephalin. CNS, central nervous system.

2) 정신 질환에 대한 효과

Enkephalin은 neutral endopeptidase와 aminopeptidase N에 의해 비활성화되며 이 효소들은 다시 합성 이중 억제제들에 의해 차단된다. 이중 억제제들은 enkephalin과 연관된 delta-아편유사제 수용체의 활성화를 통해 항우울 작용을 나타내며 또한 통증 시 느끼는 감정적 요소도 줄인다. 따라서 enkephalin 분해대사를 억제하면 진통뿐만 아니라 항우울 작용도 기대되므로 만성 통증에서 아편유사제 사용 시 나타날 수 있는 내성, 호흡 억제 및 변비 등도 피할 수 있을 것이라고 생각된다.¹⁹

Beta-endorphin은 주요 우울질환의 병태생리에 다양하게 관여한다고 알려져 있다. 이 물질은 우울증에서 항상성 유지와 행동 과정에 영향을 주며 또한 식사 행동, 동기 부여 및 특별한 운동 활동 등에도 관여한다고 한다. 내인성 우울증에서는 beta-endorphin 수치가 비내인성 우울증에 비해 낮다고 한다. 그러나 아직도 우울증의 병태생리와 치료에 있어 beta-endorphin의 역할에 대해선 다양한 이견이 많다. 중추신경계에서 beta-endorphin의 경로는 Figure 3을 참고하면 된다.²⁰

이미 널리 알려진 항통각 효과 외에도 beta-endorphin은 보담과 강화 특성을 가지며 각종 스트레스 반응에 관여한다. 또한 불안, 우울증, 외상 후 스트레스 질환 및 기억 등에도 일부 이견은 있지만 beta-endorphin이 다양한 영향을

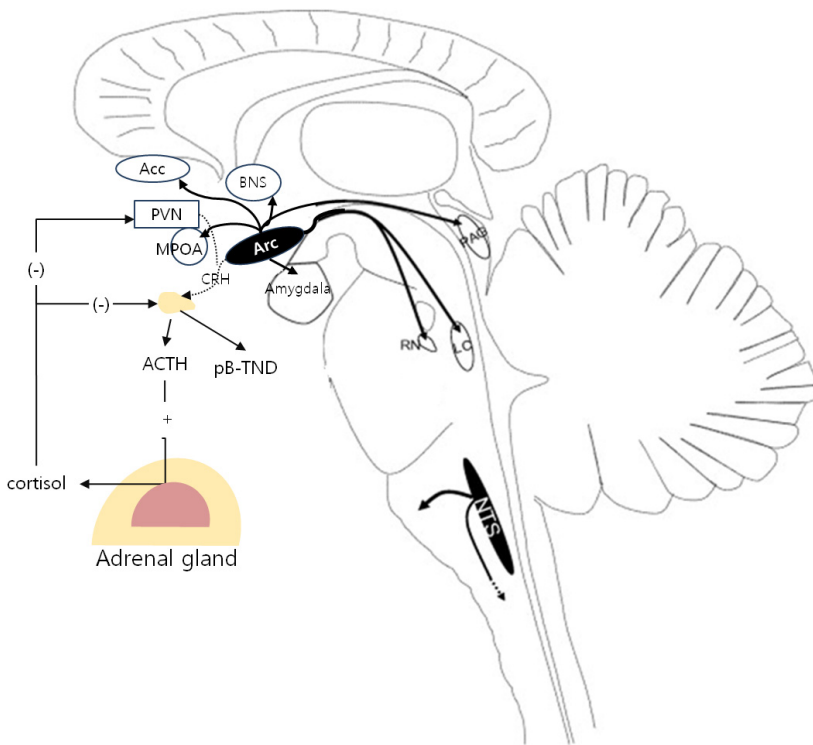


Figure 3. Major β -endorphin pathways in the central nervous system. Solid black is location of POMC-containing cells and projections. Dashed lines are HPA axis and regulatory pathways. Acc, nucleus accumbens; BNS, bed nucleus of stria; PVN, paraventricular nucleus; MPOA, medial preoptic area; Arc, arcuate nucleus; CRH, corticotrophin releasing hormone; PAG, periaqueductal grey matter; RN, raphe nuclei; LC, locus coeruleus; ACTH, adrenocorticotrophic hormone; p b-TND, plasma b-endorphin; NTS, nucleus of tractus solitaries; POMC, prepro-opiomelanocortin; HPA, hypothalamus-pituitary-adrenal.

미친다.²¹

한편 자폐증에서는 통증에 대한 민감도가 떨어져 있다는 사실이 알려지면서 자폐증 발병에 아편유사제가 연관이 있을 것이라고 추정되었다. 자폐증에서 혈장 beta-endorphin 수치가 증가되어 있다는 사실은 생리적 및 생물학적 스트레스가 많았다는 것을 반영한다. 그 결과 감정적 및 행동 반응이 비정상적으로 나타난다. 이런 사실로 유추하건데 자폐증에서 통증에 대한 민감도가 떨어져 있다는 것은 내부 무통증이나 무감각이 아니라 통증 표현방법이 비정상적으로 나타난 것이다. 따라서 자폐증 발병에서 아편유사제 이론은 근거가 약하다.²²

3) 운동에 대한 효과

1970년대 중반에 endorphin이 발견된 이래 이 물질의 효과에 대한 수많은 연구가 발표되었다. 특히 runner's high 처럼 운동 중 생기는 이상 행복감과 endorphin 간의 연관성에 대한 연구가 많았다. 그러나 심한 운동 후 측정된 혈장 endorphin 수치는 연구자마다 일정한 결과를 보이지 않았다. 그 후에도 검사 방법과 실험 기술상의 문제로 인해 운동과 endorphin과의 관계를 규명하는 것이 힘들었다. 최근 건강을 해칠 정도이면서도 강박적으로 운동을 하는 것을 약물

중독이나 술 중독에서처럼 운동 의존(dependence)이라고 하는 개념이 정립되었다. 연구 결과 심한 운동과 endorphin 수치 증가와는 명백한 관련이 있다는 것이 밝혀지면서 그 결과 운동 의존이 생긴다고 유추하게 되었다.²³

Beta-endorphin은 통증 완화에 중요한 역할을 하지만 각종 스트레스나 물리치료를 해도 이 물질이 혈류로 분비된다. 대부분의 운동은 혈중 beta-endorphin 수치를 상승시킨다. 특히 운동 강도가 무산소 역치(anaerobic threshold)에 도달하거나 젖산염(lactate)이 증가할 정도가 되면 beta-endorphin 분비가 더 증가한다. 물론 연령, 성별 및 운동 중 정신 활동 등도 beta-endorphin 분비에 영향을 줄 수 있다. 그러나 수기(manual) 치료와 마사지의 효과에 대해선 이견이 많다. 하지만 사우나, 진흙 목욕, 온탕 목욕 및 다양한 전기 자극 등도 이 물질 분비를 증가시킨다. 그러나 진통 효과의 정도 및 전신 만족감의 호전 정도와 beta-endorphin 수치 사이에 연관성은 없다. 통증이 있으면 혈액뿐만 아니라 뇌척수액과 뇌에서도 beta-endorphin이 증가한다. 일반적으로 다양한 형태의 물리치료가 혈액과 뇌척수액에서 beta-endorphin 수치를 상승시킨다. 그러나 아직도 혈액, 뇌 및 뇌척수액에서 beta-endorphin의 증가와 진통효과 시작과의 연관관계는 확실하지 않다.²⁴

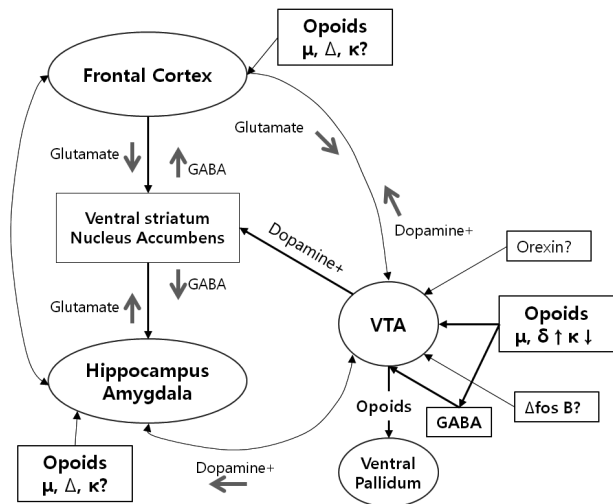


Figure 4. Plausible opioid and early gene modulation of the meso-limbic dopamine system involved with motivation and pleasure. GABA, gamma aminobutyric acid; VTA, ventral tegmental area; fos B, Finkel-Biskis-Jinkins murine osteosarcoma viral oncogene homolog B.

정기적인 운동이 정신건강에 도움이 된다는 사실은 이미 오래 전부터 알려져 왔다. 운동 후 기분이 좋아지는 기전 중 하나로 내인성 endorphin 분비가 강력히 거론되었으나 아직도 연구자들 간에 이견이 있다. 동기 유발과 기쁨에 관여하는 아편유사제와 도파민이 전두엽, 해마, 편도 및 ventral tegmental area (VTA) 사이에 어떤 연관이 있는지는 Figure 4를 참고하면 된다.²⁵

4) 비아편유사제 효과

Alpha, delta 및 kappa라고 하는 3가지 형태의 아편유사제 수용체가 면역세포에 존재한다. Beta-endorphin은 면역세포에 다양한 효과를 보인다. Beta-endorphin은 아편유사제 수용체를 통해 대식세포(macrophage)의 포식작용(phagocytosis)을 억제하며 제공자 T 임파구의 증식도 억제한다. 그 외에도 beta-endorphin은 hemagglutinin에 의해 활성화된 말초혈액 T 임파구의 증식도 억제한다. 이런 현상은 endorphin과 enkephalin 같은 내인성 아편유사제와 morphine의 특징적인 효과로서 알칼리성 아편유사제는 면역계 세포에 억제효과를 나타낸다. Morphine은 천연 살해세포(natural killer), T 세포, B 세포 및 포식세포의 기능을 억제한다. 그러나 아편유사제 차단제를 주면 morphine 기능이 사라진다. 이런 사실로 보아 앞서 언급한 억제 작용은 아편유사제 수용체를 통해 이루어진다는 것을 알 수 있다. 아편유사제의 작용은 면역세포를 통한 직접적인 경로와 신경신호나 기타 신경

매개체를 통한 간접적인 경로가 있다. 결국 beta-endorphin을 포함한 아편유사제는 아편유사제 수용체와 작용하여 면역세포에 억제작용을 한다.

Beta-endorphin은 면역세포에만 존재하는 것이 아니라 태반, 갑상선, 부신수질(adrenal medulla), 췌장, 위장관 및 생식기관 등에도 존재한다. 따라서 beta-endorphin은 신경계, 내분비 및 면역계 사이의 상호관계 조율에 중요한 역할을 한다. 내분비계는 시상 하부 및 뇌하수체를 포함하는 중추기관과 갑상선, 부신 수질과 피질, 췌장, 난소 및 고환을 포함하는 말초기관으로 구성되어 있다. Alpha-, beta-endorphin은 시상하부에서 thyrotropin 분비 호르몬의 영향을 받아 thyrotropin 분비 조절에 관여한다. 이런 효과는 아편유사제 경로를 통해 이루어진다. 그러나 beta-endorphin이 insulin과 glucagon 분비에 관여하는지에 대해서는 이견이 많다. 하지만 beta-endorphin이 췌장 기능을 조절하는 기능은 있다고 한다. 과연 beta-endorphin이 스트레스에 반응하여 어떻게 시상하부-뇌하수체-부신에 영향을 끼치는가? 감정적이거나 물리적 스트레스가 생기면 alpha-melanocyte 자극 호르몬과 beta-endorphin 같이 시상하부의 POMC에서 유래되는 물질들이 활성화되어 시상하부 스트레스 체계를 억제한다. 그 결과 이 물질들이 옛뇌(paleoencephalon)와 척수로 가서 상향성 통증 자극을 억제함으로써 진통이 생긴다. 부신에는 아편유사제 말고도 비아편유사제 beta-endorphin 수용체가 있다.²⁶⁻²⁸

5) 암 진행에 대한 효과

스트레스가 신경, 내분비 및 면역계에 작용하여 암의 성장과 전이에 영향을 끼친다는 사실이 점점 밝혀지게 되었다. Beta-endorphin은 스트레스 상태를 안정시키는 효과를 보인다. 쥐의 전립선암과 유방암 모델에서 beta-endorphin 신경원을 이식하면 시상하부에서 내인성 beta-endorphin이 증가하여 스트레스를 줄이고 면역기능을 증강시키며 암의 발생 빈도를 줄인다. Beta-endorphin이 암을 예방하는 기전은 이 물질이 교감신경원 기능을 억제함으로써 말초 천연 자해세포와 대식세포 활동이 증가하고 항염 cytokine 수치가 상승하며 염증성 cytokine 수치가 감소하기 때문이다. beta-endorphin이 암 진행을 억제하는 기전은 이 물질이 catecholamine과 염증성 cytokine 생산을 억제한 결과 DNA 재생, 세포 기질(matrix) 부착, 혈관형성 과정, 상피-중간엽 변이(transition) 등에 변화가 일어나 암의 미세 환경을 변화시키기 때문이다. 따라서 beta-endorphin 치료는 암 예방에 일부 효과가 있을 것이라고 예상된다.²⁹

Table 3. The effects of β -END in the CNS

β -END effects in the CNS	Short term	Long term
Regional and global	Regional and global	Regional and global
Local	Synaptic transmission	Volume transmission

The available evidence suggests that this neuropeptide exploits all kinds of messaging available in the CNS.
 β -END, β -endorphin; CNS, central nervous system.

6) 중추신경에 대한 효과

Beta-endorphin이 뇌와 행동에 대한 효과는 총체적인(global) 경우와 국소적인 경우로 구분할 수 있다. 첫째, 총체적인 경우로 이 물질이 뇌척수액으로 분비되면 흐름을 타고 뇌의 원위부로 전달되어 보상기전, 동기 유발, 및 정신 상태 등 다양한 행동에 영향을 미친다. 그 결과 스트레스를 줄이고 항상성을 유지하며 행동을 안정시켜 참살이(well-being) 감각을 느끼게 한다. 둘째, 국소적인 경우로 만약 이 물질을 시상하부나 편도에 주입하면 행동 양상의 전이에 특수한 억제제를 일으켜 특정한 일을 못하게 막는다(Table 3).²⁹⁻³¹

결론

내부 아편유사제 펩티드는 천연 ligand로서 통증성 염증, 신경병 및 암 침범 등에서 분비되어 아편유사제 수용체에 결합하여 작용한다. 특히 그중 가장 유명한 beta-endorphin은 통증 같은 생리적 스트레스에 의해 뇌하수체에서 분비되는 단백질로 mu-아편유사제 수용체와 결합하여 중추 및 말초신경계의 다양한 기전을 거쳐 통증을 줄인다. 뇌하수체에서 분비된 beta-endorphin은 전신적 스트레스 반응에 따라 순환계로 들어간다. 아편유사제 수용체는 중추신경계 외에 말초신경계에서도 발현하여 중추신경계 자극 시에 생길 수 있는 부작용을 줄이면서 진통작용을 할 수 있다는 사실이 밝혀졌다. 말초 아편유사제 수용체는 일차 구심성 신경원의 세포체에서 생산되어 축삭을 통해 말초 감각신경말단으로 운반되어 내부 및 외부 아편유사제 작용제와 반응한다. 내부 아편유사제 펩티드가 통증 신호의 형성, 전달, 조정 및 인지 등에 관여한다는 사실이 밝혀졌다는 것은 앞으로 부작용이 적으면서 효과적인 새로운 진통제 개발에 큰 계기가 될 것으로 예상된다.

REFERENCES

1. Vallejo R, Barkin RL, Wang VC. Pharmacology of opioids in the treatment of chronic pain syndromes. *Pain Physician* 2011;14: E343-E360.

2. Koneru A, Satyanarayana S, Rizwan S. Endogenous opioids: their physiological role and receptors. *Global J Pharmacol* 2009;3:149-153.
3. Gutsfein HB, Akin H. Opioid and analgesics. In: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. *Goodman & Gilman the pharmacological basis of therapeutics*. 11th ed. New York: McGraw-Hill, 2005;547-552.
4. Mao J. NMDA and opioid receptors: their interactions in antinociception, tolerance and neuroplasticity. *Brain Res Brain Res Rev* 1999;30:289-304.
5. Snyder SH, Pasternak GW. Historical review: Opioid receptors. *Trends Pharmacol Sci* 2003;24:198-205.
6. McNally GP, Huda A. Opioid peptides and their receptors: overview and function in pain modulation. In: Davis KL, Charney D, Coyle JT, Nemeroff C. *Neuropsychopharmacology: The Fifth Generation of Progress: An Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2002;35-46.
7. Chapman CL, De Castro JM. Running addiction: measurement and associated psychological characteristics. *J Sports Med Phys Fitness* 1990;30:283-290.
8. Sprenger T, Berthele A, Platzer S, Boecker H, Tölle TR. What to learn from in vivo opioidergic brain imaging? *Eur J Pain* 2005;9: 117-121.
9. Przewlocki R. Some aspects of physiology and pharmacology of endogenous opioid peptides. *Pol J Pharmacol Pharm* 1984;36:137-158.
10. Dalayun JF, Norès JM, Bergal S. Physiology of beta-endorphins. A close-up view and a review of the literature. *Biomed Pharmacother* 1993;47:311-320.
11. Koltyn KF. Analgesia following exercise: a review. *Sports Med* 2000;29:85-98.
12. Comb M, Seeburg PH, Adelman J, Eiden L, Herbert E. Primary structure of the human Met- and Leu-enkephalin precursor and its mRNA. *Nature* 1982;295:663-666.
13. Day R, Lazure C, Basak A, Boudreault A, Limperis P, Dong W, et al. Prodynorphin processing by proprotein convertase 2. Cleavage at single basic residues and enhanced processing in the presence of carboxypeptidase activity. *J Biol Chem* 1998;273:829-836.
14. Goldberg IE, Rossi GC, Letchworth SR, Mathis JP, Ryan-Moro J, Leventhal L, et al. Pharmacological characterization of endomorphin-1 and endomorphin-2 in mouse brain. *J Pharmacol Exp Ther* 1998;286:1007-1013.
15. Sprouse-Blum AS, Smith G, Sugai D, Parsa FD. Understanding endorphins and their importance in pain management. *Hawaii Med J* 2010;69:70-71.
16. Lesniak A, Lipkowski AW. Opioid peptides in peripheral pain control. *Acta Neurobiol Exp (Wars)* 2011;71:129-138.
17. Bruehl S, Burns JW, Chung OY, Chont M. What do plasma be-

- ta-endorphin levels reveal about endogenous opioid analgesic function? *Eur J Pain* 2012;16:370-380.
18. Ropper A, Samuels M, Klein J. *Adams and Victor's Principles of Neurology*. 10th ed. New York: McGraw-Hill education, 2014;128-149.
 19. Noble F, Roques BP. Protection of endogenous enkephalin catabolism as natural approach to novel analgesic and antidepressant drugs. *Expert Opin Ther Targets* 2007;11:145-159.
 20. Hegadoren KM, O'Donnell T, Lanius R, Coupland NJ, Lacaze-Masmonteil N. The role of beta-endorphin in the pathophysiology of major depression. *Neuropeptides* 2009;43:341-353.
 21. Merenlender-Wagner A, Dikshtein Y, Yadid G. The beta-endorphin role in stress-related psychiatric disorders. *Curr Drug Targets* 2009;10:1096-1108.
 22. Tordjman S, Anderson GM, Botbol M, Brailly-Tabard S, Perez-Diaz F, Graignic R, et al. Pain reactivity and plasma beta-endorphin in children and adolescents with autistic disorder. *PLoS One* 2009;4:e5289.
 23. Leuenberger A. Endorphins, exercise, and addictions: a review of exercise dependence. *The Premier Journal for Undergraduate Publications in the Neurosciences* 2006;3:1-9.
 24. Bender T, Nagy G, Barna I, Tefner I, Kádas E, Géher P. The effect of physical therapy on beta-endorphin levels. *Eur J Appl Physiol* 2007;100:371-382.
 25. Dishman RK, O'Connor PJ. Lessons in exercise neurobiology: the case of endorphins. *Mental Health and Physical Activity* 2009;2:4-9.
 26. Navolotskaya EV, Kovalitskaya YA, Zolotarev YA, Kolobov AA, Kampe-Nemm EA, Malkova NV, et al. Characteristics of non-opioid beta-endorphin receptor. *Biochemistry (Mosc)* 2004;69:394-400.
 27. Charmandari E, Tsigos C, Chrousos G. Endocrinology of the stress response. *Annu Rev Physiol* 2005;67:259-284.
 28. Tsigos C, Chrousos GP. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. *J Psychosom Res* 2002;53:865-871.
 29. Sarkar DK, Murugan S, Zhang C, Boyadjieva N. Regulation of cancer progression by β -endorphin neuron. *Cancer Res* 2012;72:836-840.
 30. Veening JG, Gerrits PO, Barendregt HP. Volume transmission of beta-endorphin via the cerebrospinal fluid; a review. *Fluids Barriers CNS* 2012;9:16.
 31. Veening JG, Barendregt HP. The effects of beta-endorphin: state change modification. *Fluids Barriers CNS* 2015;12:3.