

택란의 비만세포 매개 즉시형 알레르기 반응의 억제 효과

김숙현 · 김대근 · 임종필 · 채병숙* · 신태용#

우석대학교 약학대학, *우석대학교 이공대학

(Received September 25, 2002; Revised December 4, 2002)

Inhibitory Effect of *Lycopus lucidus* on Mast Cell-Mediated Immediate-Type Allergic Reactions

Suk-Hyun Kim, Dae-Keun Kim, Jong-Pil Lim, Byeong-Suk Chae* and Tae-Yong Shin#

College of Pharmacy, Woosuk University, Wanju, Jeonbuk 565-701, Korea

*College of Science and Engineering, Woosuk University, Wanju, Jeonbuk 565-701, Korea

Abstract — The effect of aqueous extract of *Lycopus lucidus* Turcz. (Labiatae)(LLAE) on mast cell-mediated immediate-type allergic reactions was investigated. LLAE (0.01 to 1 mg/g) dose-dependently inhibited systemic anaphylaxis induced by compound 48/80. LLAE (0.001 to 1 mg/g) also dose-dependently inhibited local anaphylaxis activated by anti-dinitrophenyl (DNP) IgE. When LLAE was pretreated at the same concentration with systemic anaphylaxis, serum histamine levels were reduced in a dose-dependent manner. LLAE (0.001 to 1 mg/ml) dose-dependently inhibited histamine release from rat peritoneal mast cells (RPMC) activated by compound 48/80. The level of cAMP in human mast cell line (HMC-1) cells, when LLAE (1 mg/ml) was added, significantly was increased, compared with that of normal control. These results provide evidences that LLAE may be beneficial in the treatment of allergic diseases.

Keywords □ *Lycopus lucidus*, anaphylaxis, compound 48/80, anti-dinitrophenyl (DNP) IgE, cAMP, histamine, mast cells.

비만세포는 피부, 호흡기, 림프관 주위, 혈관 주위, 위장관의 점막, 뇌 등 전신의 장기에 널리 분포하고 있으며, 알레르기 반응의 유발에 필수적인 세포로 알려져 있다.¹⁾ Ishizaka 등²⁾은 비만세포로부터 히스타민의 유리가 즉시형 알레르기 반응의 병리학적 진행과정에 필수적 단계임을 밝혔으며, Saito 등³⁾은 즉시형 피부 알레르기 반응의 전형적인 실험모델인 수동 피부 아나필락시 반응을 확립하였다. 초기 즉시형 알레르기 반응은 대부분 비만세포를 매개로 하여 일어난다.

비만세포의 탈과립을 유도하는 비만세포의 활성화는 IgE수용체에 항원, anti-IgE, lectin 등의 결합이나 anaphylatoxin 등에 의한 자극, calcium ionophore, compound 48/80, codeine 및 합성브신피질 자극 호르몬과 같은 약리학적 복합물에 의하여 일어난다.⁴⁻⁷⁾

비만세포의 탈과립을 유도하는 여러 가지 물질 중 compound 48/80은 비만세포 내의 칼슘 수준을 증가시켜 아나필락시 반응

을 일으키는 가장 많이 사용되는 약물이다.⁸⁾ 이러한 비만세포의 탈과립을 유도하는 자극에 의하여 세포내 과립에 저장되어 있는 히스타민 등의 화학적 매개물질이 유리되고, 그 결과 말초혈관에 대한 투과성 항진과 확장작용, 점막표면에 대한 선세포의 분비 항진작용, 기관지 평활근에 대한 수축작용 등을 일으켜 알레르기 반응이 발현하게 된다.

택란 (*Lycopus lucidus* Turcz.)은 꿀풀과 (Labiatae)에 속하는 다년생 초본으로 어혈에 의한 무월경, 월경불순, 월경통, 산후부종, 타박에 의한 내출혈 등에 사용되며, 민간에서는 항염증약으로 사용되고 있는 약물이다.⁹⁻¹²⁾

본 연구에서는 disodium cromoglycate (DSCG)를 비교 약물로 사용하여¹³⁾ compound 48/80 유발 전신성 아나필락시, anti-DNP IgE에 의한 국소성 아나필락시 및 흰쥐 복강 비만세포로부터 히스타민의 유리에 미치는 택란의 영향을 분석하였으며, 세포내 cAMP양을 측정하여 이들의 작용기전을 검토하였다.

실험방법

시약 및 기기 – Compound 48/80, anti-dinitrophenyl (DNP)

#본 문헌에 관한 문의는 저자에게로
(전화) 063-290-1572 (팩스) 063-290-1567
(E-mail) tyshin@core.woosuk.ac.kr

IgE, DNP-human serum albumin (HSA), *o*-phthalaldehyde 및 metrizamide는 Sigma사 제품을 사용하였다. α -minimal essential medium (α -MEM)은 Flow Laboratories에서 구입하였다. cAMP kit는 Amersham사에서 구입하여 사용하였으며 기타 시약은 시판시약 특급을 사용하였다. 기기는 spectrofluorometer (Shimadzu, RF-5301 PC), spectrophotometer (Shimadzu, UV-1201)를 사용하였다.

실험동물 - Wistar계 흰쥐 및 ICR계 생쥐는 대한 바이오링크 (충북)에서 구입하여 실험에 사용할 때까지 온도 $22 \pm 2^\circ\text{C}$, 상대 습도 $55 \pm 5\%$ 로 유지되는 항온, 항습 사육실에서 사육하였다.

사용약제 (LLAE) - 택란은 2000년 7월 전북 순창에서 채집하여 음건후 증류수로 수욕상에서 5시간씩 2회 추출하고 감압 농축한 다음 동결 건조하여 -4°C 에서 보관하였다. 이 추출물을 사용 직전에 생리식염수 또는 Tyrode buffer A (10 mM HEPES, 130 mM NaCl, 5 mM KCl, 1.4 mM CaCl_2 , 1 mM MgCl_2 , 5.6 mM glucose, 0.1% bovine serum albumin)를 사용하여 일정 농도로 조제하였다.

Compound 48/80에 의한 전신성 아나필락시-Shin 등¹⁴⁾의 방법에 따라 실험하였다. 즉 비만세포의 탈과립제로 compound 48/80 (0.008 mg/g, 체중)을 흰쥐의 복강 내에 주사하였으며, LLAE (0.001-1 mg/g, 체중)는 생리식염수에 녹인 다음 compound 48/80 주사 1시간 전에 복강 내에 주사하였다. 또 시간의존 실험으로 compound 48/80을 투여하고 5분 및 10분 후에 각각 LLAE (1 mg/g, 체중)을 복강 내에 주사하였다. 치사율 실험은 아나필락시 속을 유발시킨 후 1시간 동안 관찰하였으며 관찰 후 생쥐의 심장에서 채혈하고 혈청을 분리하여 히스타민을 정량하였다.

48시간 동종 수동 피부 아나필락시 (PCA) - Kawabata 등¹⁵⁾의 방법에 따라 실험하였다. 즉 anti-DNP IgE 100 μg 을 함유한 생리식염수 50 μl 를 생쥐의 등의 털을 제거한 부위에 피하주사하여 감각시킨 다음 48시간 후에 꼬리 정맥에 DNP-HSA 1 mg과 evans blue 16 mg을 포함한 생리식염수를 주사하여 항원 항체 반응을 야기시켰다. anti-DNP IgE로 감각시킨 비만세포를 DNP-HSA로 탈감작시키기 1시간 전에 생리식염수로 조제한 LLAE (0.001-1 mg/g)를 경구투여 하고 30분 후에 치사시켰다. Evans blue로 염색된 피부 부위를 잘라 1 M-KOH 1 ml를 가하고 5% CO_2 incubator에서 하룻밤 동안 방치하여 피부 조직을 용해시킨 다음 0.6 M 인산과 아세톤 (5:13)의 혼액 9 ml를 가하여 진탕 추출한 후 Katayama 등¹⁶⁾의 방법에 따라 620 nm에서 색소량을 정량하였다.

흰쥐 복강 비만세포의 분리 - Kanemoto 등¹⁷⁾의 방법에 따라 분리하였다. 즉 흰쥐를 에테르로 마취시킨 후 실온에서 Tyrode buffer B (137 mM NaCl, 12 mM NaHCO_3 , 2.7 mM KCl, 0.3 mM NaH_2PO_4 , 1 mM MgCl_2 , 1 mM CaCl_2 , 5.6 mM dextrose,

0.1% bovine serum albumin) 약 20 ml를 복강 내에 주입하고 90초간 복벽을 가볍게 마사지하였다. 복벽 중앙선을 주의 깊게 절개하고 pasteur pipette으로 복강 세척액을 채취하고 원심분리 (150 \times g, 10분)하여 상정액을 분리 제거한 후 비만세포 부유액을 Tyrode buffer B에 재부유시켰다. 세포 부유액 중 비만세포는 Yurt 등¹⁸⁾의 방법으로 정제하였다. 즉 Tyrode buffer B 1 ml에 재부유시킨 비만세포 부유액을 22.5% metrizamide 2 ml에 가하여 원심분리 (400 \times g, 15분)하였다. 완충액과 metrizamide의 접촉면에 남아있는 세포는 수집하여 제거하고 Tyrode buffer B 1 ml에 재부유시켰다. 고순도의 복강 비만세포를 얻기 위하여 이 과정을 반복하였다.

히스타민의 정량 - 세포 배양액 및 혈청 중에 있는 히스타민은 Shore 등¹⁹⁾의 방법에 따라 정량하였다. 즉 에펜돌프 튜브에 시료 500 μl 를 취하여 0.1 M HCl 450 μl 와 60% 과염소산 용액 50 μl 를 혼합한 후 원심분리 (400 \times g, 20분)하였다. 그 상정액 800 μl 를 취해 5 M NaOH 용액 500 μl , 증류수 3 ml, *n*-butanol 10 ml 및 NaCl 1.2 g을 혼합한 시험관에 넣고 진탕 후 원심분리 (500 \times g, 10분)하였다. butanol층 8 ml를 취해 0.1 M HCl 3 ml, *n*-heptane 10 ml를 가하여 진탕 후 원심분리 (500 \times g, 10분)하였다. 여기에서 얻어진 수층 2 ml에 1 M NaOH 용액 400 μl 와 1% *o*-phthalaldehyde 용액 100 μl 를 가하고 37°C 수욕상에서 3분간 반응시킨 다음 3 M HCl 용액 200 μl 를 가하여 혼합하고 2분 동안 방치한 다음 $\lambda_{\text{ex}}=353 \text{ nm}$, $\lambda_{\text{em}}=438 \text{ nm}$ 에서 상대형광강도를 측정하여 정량하였다.

세포내 cAMP 측정 - Peachell 등²⁰⁾의 방법에 따라 실험하였다. 즉, Tyrode buffer A에 부유시킨 사람 비만세포 (5×10^5 cells/ml)에 Tyrode buffer A로 조제한 LLAE (1 mg/ml)를 가하고 5% CO_2 incubator로 37°C 에서 배양하였다. 산성화 에탄올 (86% ethanol 0.9 ml : 1 M HCl = 99 : 1)을 가하고 혼합하여 반응을 정지시킨 후 액체질소에서 동결시켰다. 이 시료를 녹여서 혼합한 후 원심분리 (400 \times g, 4°C , 5분)하여 침전물을 제거하고 상정액 0.9 ml를 취해 감압 건조시켰다. 이 건조 시료 중의 cAMP 함량은 assay buffer 200 μl 에 용해시킨 후 cAMP 정량 kit를 사용하여 측정하였다.

히스타민의 유리 억제율 - 히스타민의 유리 억제율은 다음 식에 의하여 구하였다.

$$\text{히스타민의 유리 억제율 (\%)} = (A-B) \times 100/A$$

A: LLAE를 가하지 않았을 때의 히스타민의 양

B: LLAE를 가하였을 때의 히스타민의 양

통계학적 분석 - 실험 결과는 $\text{mean} \pm \text{S.E.}$ 로 표시하였으며 Student's *t*-test에 의해 유의성을 검정하여 $p < 0.05$ 인 결과를 얻었을 때 유의성이 있는 것으로 하였다.

결 과

Compound 48/80에 의해 유도된 아나필락시 반응에 대한 LLAE의 효과 - 즉시형 과민반응에 대한 LLAE의 효과를 검토하기 위하여 비면역학적 자극물질인 compound 48/80을 사용하여 전신성 아나필락시를 유도하였다. 치사율은 compound 48/80 (0.008 mg/g, 체중)을 생쥐에 투여한 후 1시간 동안 관찰하여 결정하였다. Table I에서와 같이 생리 식염수 200 μ l를 투여한 대조군은 100% 치사율을 나타내었다. 그러나 compound 48/80을 투여하기 1시간 전에 LLAE (0.001-1 mg/g, 체중) 및 DSCG (0.001-1 mg/g, 체중)를 투여한 후 치사율을 관찰한 결과 농도의

존적으로 치사율이 감소하였으며, 특히 1 mg/g의 농도에서는 치사율이 0%이었다. 시간의존 실험으로 compound 48/80을 투여하고 5분 및 10분 후에 LLAE (1 mg/g, 체중) 및 DSCG (1 mg/g, 체중)을 투여한 결과 Table II에서와 같이 5분 후에 LLAE 및 DSCG를 투여한 군은 0%의 치사율을 나타내었으나 10분 후에 투여한 군에서는 치사율이 LLAE는 40%, DSCG는 60%이었다. 아나필락시 억제율은 LLAE와 DSCG가 비슷한 효과를 나타내었다.

이러한 결과는 LLAE의 전신적 투여에 의해 다양한 형태의 아나필락시 반응이 조절될 수 있음을 시사하고 있다.

혈청 중 히스타민 유리에 미치는 LLAE의 효과 - LLAE의 투여에 의해 전신성 아나필락시가 억제되므로 혈청 중 히스타민 양을 측정하여 LLAE의 효과를 검토하였다. Compound 48/80을 투여하기 1시간 전에 LLAE 및 DSCG를 투여하고 치사율 실험이 끝난 후 심장에서 채혈하여 혈청을 분리한 다음 히스타민 양을 측정하였다. Table III에서와 같이 LLAE 및 DSCG에 의한 혈청 중 히스타민의 유리는 compound 48/80에 의해 유도된 아나필락시 반응과 유사한 양상으로 억제되었으며, 특히 1 mg/g의 농도에서 유의성 있는 억제 효과를 나타내었다. 이는 LLAE가 히스타민 등 화학적 매개물질의 유리를 억제한 결과로 사료된다.

수동 피부 아나필락시 (PCA)에 미치는 LLAE의 효과 - PCA에 미치는 LLAE의 영향을 검토하기 위하여 DNP-HSA와 Evans blue의 혼합액을 투여하기 1시간 전에 LLAE (0.001-1 mg/g) 및 DSCG (0.001-1 mg/g)를 경구투여 하였다. Table IV에서와 같이 수동 피부 아나필락시 반응은 LLAE 및 DSCG에 의해 농도의존적으로 억제되었으며, 특히 0.1 mg/g 및 1 mg/g의 농도에서 유의성 있는 억제효과를 나타내었다. 수동 피부 아나필락시의 억제율은 DSCG의 경우가 더 우수하였다.

비만세포로부터 히스타민 유리에 미치는 LLAE의 효과 - 비만

Table I - Effects of LLAE on compound 48/80-induced systemic anaphylaxis.

Dose (mg/g)	Compound 48/80 (0.008 mg/g)	Mortality (%)
None (saline)	+	100
LLAE 0.001	+	100
0.01	+	60
0.1	+	30
1	+	0
1	-	0
DSCG 0.001	+	100
0.01	+	80
0.1	+	40
1	+	0
1	-	0

Groups of mice (n=10/group) were intraperitoneally pretreated with saline (200 μ l) or drugs. Drugs were given at various doses 1 hr before the compound 48/80 injection. The compound 48/80 solution was intraperitoneally given to the group of mice. Mortality (%) within 1 hr following compound 48/80 injection was represented as the number of dead mice \times 100/total number of experimental mice.

Table II - Time-dependent effects of LLAE on compound 48/80-induced systemic anaphylaxis.

Dose (mg/g)	Compound 48/80 (0.008 mg/g)	Mortality (%)	
		5 min after	10 min after
None (saline)	+	100	100
LLAE 1	+	0	40
1	-	0	0
DSCG 1	+	0	60
1	-	0	0

Groups of mice (n=10/group) were intraperitoneally pretreated with saline (200 μ l) or drugs. Drugs (1 mg/g) were given at 5 min and 10 min after compound 48/80 injection. The compound 48/80 solution was intraperitoneally given to the group of mice. Mortality (%) within 1 hr following compound 48/80 injection was represented as the number of dead mice \times 100/total number of experimental mice.

Table III - Effects of LLAE on compound 48/80-induced serum histamine release.

Dose (mg/g)	Amount of histamine (μ g/ml)	Inhibition (%)
None (saline)	0.105 \pm 0.022	-
LLAE 0.01	0.103 \pm 0.016	1.9
0.1	0.074 \pm 0.008	29.5
1	0.028 \pm 0.004*	73.3*
None (saline)	0.178 \pm 0.018	-
DSCG 0.01	0.151 \pm 0.020	15.2
0.1	0.136 \pm 0.002	23.6
1	0.053 \pm 0.004*	70.2*

Groups of mice (n=10/group) were intraperitoneally pretreated with saline (200 μ l) or drugs. Drugs were given at various doses 1 hr before the compound 48/80 injection. Each datum represents the mean \pm S.E. of three independent experiments. *p<0.05 : significantly different from the saline value.

Table IV - Effects of LLAE on the 48 hr PCA.

Dose (mg/g)	Amount of dye (μ g/site)	Inhibition (%)
None (saline)	5.723 \pm 0.503	-
LLAE 0.001	5.151 \pm 0.547	10.0
0.01	4.350 \pm 0.415	24.0
0.1	3.148 \pm 0.401*	45.0*
1	2.336 \pm 0.296*	59.2*
None (saline)	5.562 \pm 0.433	-
DSCG 0.001	5.018 \pm 0.380	9.8
0.01	4.973 \pm 0.521	10.6
0.1	1.749 \pm 0.271*	68.6*
1	1.506 \pm 0.347*	72.9*

Drugs were administered orally 1 hr prior to the challenge with antigen. Each datum represents the mean \pm S.E. of three independent experiments. * $p < 0.05$: significantly different from the saline value.

Table V - Effects of LLAE on compound 48/80-induced histamine release from RPMC.

Dose (mg/ml)	Amount of histamine (μ g/ml)	Inhibition (%)
None (saline)	0.263 \pm 0.031	-
LLAE 0.001	0.247 \pm 0.025	6.1
0.01	0.203 \pm 0.022	22.8
0.1	0.113 \pm 0.018*	57.0*
1	0.045 \pm 0.006*	82.9*
None (saline)	1.738 \pm 0.162	-
DSCG 0.001	1.295 \pm 0.099	25.5
0.01	0.722 \pm 0.084*	58.5*
0.1	0.681 \pm 0.071*	60.8*
1	0.310 \pm 0.039*	82.2*

The cells (2×10^5 cells/ml) were preincubated with drugs at 37°C for 10 min prior to incubation with compound 48/80. Each datum represents the mean \pm S.E. of three independent experiments. * $p < 0.05$: significantly different from the saline value.

세포에 compound 48/80을 처리하면 세포막이 파괴되면서 세포 내의 주함유물질인 히스타민이 유리된다. 흰쥐의 복강 비만세포에 미치는 LLAE의 효과를 검토하기 위하여 compound 48/80을 투여하기 10분전에 LLAE (0.001-1 mg/ml) 및 DSCG (0.001-1 mg/ml)를 처리하였다. Table V에서와 같이 LLAE 및 DSCG는 비만세포에서 compound 48/80에 의한 히스타민의 유리를 농도 의존적으로 억제시켰으며, LLAE는 0.1 mg/ml 및 1 mg/ml의 농도에서, DSCG는 0.01-1 mg/ml의 농도에서 유의성 있는 억제효과를 나타내었다. 히스타민 유리 억제율은 LLAE와 DSCG가 비슷하였다.

사람 비만세포의 cAMP 함량에 미치는 LLAE의 효과 - 사람 비만세포에 LLAE (1 mg/ml)를 가하고 배양하였을 때 Table VI에서와 같이 cAMP의 증가는 순간적이었으며 최고치가 LLAE를 가하였을 때는 LLAE를 가하지 않았을 때보다 3배정도 증가하

Table VI - Time-dependent effects of LLAE on cAMP level of HMC-1 cells.

LLAE treatment (mg/ml)	Incubation time (min)	cAMP content (p mol)
None (saline)	0	3.259 \pm 0.412
1	1	7.883 \pm 0.901*
	2	4.305 \pm 0.552
	3	3.681 \pm 0.418
	4	3.116 \pm 0.524

HMC-1 cell (5×10^5 cells/ml) were pretreated with LLAE (1 mg/ml) at 37°C. Each datum represents the mean \pm S.E. of three independent experiments. * $p < 0.05$: significantly different from the saline value.

였다. LLAE를 첨가한 1분 후에 정점에 이르다가 2분 후에는 급격히 감소하였다. 이 사실은 cAMP가 히스타민의 유리 조절인자로서 작용하고 있음을 시사하고 있다.²¹⁾

고 찰

LLAE는 compound 48/80 유도 전신성 아나필락시와 혈청 및 RPMC의 히스타민 유리를 현저하게 억제하였다. compound 48/80에 의한 비만세포의 자극은 히스타민의 유리를 일으키는 신호 전달 경로를 활성화시킨다. compound 48/80 및 다염기성화합물들은 직접적으로 G-protein을 활성화시킬 수 있으며, 이 활성화는 benzalkonium chloride에 억제될 수 있다.²²⁻²⁴⁾ 최근의 연구는 비만세포 활성화 동안 칼슘 유입에 대한 염소 채널의 중요성을 강조하고 있다.²⁵⁾ 항알레르기 약물인 nedocromil sodium이 배양 점막형 비만세포에서 염소 채널을 차단할 수 있음이 밝혀져 있으며, 염소 채널은 비만세포로부터 화학적 매개물질의 유리에 중요한 역할을 한다.²⁶⁾ 또한 compound 48/80은 세포막의 지질이 중막의 투과성을 증가시키며²⁷⁾ 세포막의 투과성 증가는 비만세포로부터 화학적 매개물질의 유리를 위한 촉발 인자가 될 수 있다. 결국 compound 48/80은 비만세포의 세포질 내로 Ca^{2+} 유입을 증가시켜 혈관 작동성 아민을 유리하는 물질이므로 전신성 아나필락시는 이러한 기전과 관계가 깊은 것으로 사료되며, 신호 전달 과정의 활성화 기전은 compound 48/80이 직접 G-protein을 활성화한다는 이론이 증명되고 있다. LLAE는 이러한 반응에 현저한 효과를 나타냄으로써 즉시형 알레르기 반응에 대한 중요한 임상적 의의를 갖는다고 할 수 있다.

LLAE는 IgE 매개 수동 피부 아나필락시 반응을 억제하였다.

Fc ϵ RI를 경유하는 비만세포의 자극은 다양한 매개물질의 분비를 일으키며,^{28,29)} 이러한 매개 물질들은 즉시형 또는 지연형 알레르기 반응을 유도한다. LLAE는 피부에서 세포막의 유동성을 안정화시켜 비만세포의 탈과립을 조절하는 작용이 있을 것으로 사료된다.

LLAE는 HMC-1 cell에서 cAMP의 양을 증가시켰다. cAMP를 증가시키는 약물은 화학적 매개물질의 유리를 억제하며, 이는 adeny cyclase의 활성화나 cAMP phosphodiesterase의 억제에 기인한다.^{21,30,31} 다수의 생약에 대하여 항알레르기 작용과 cAMP 양의 증가에 대한 관계가 연구되어 있으며, HMC-1 cell과 RPMC에서 cAMP는 같은 양상으로 증가되고 있다.³²⁻³⁴

본 연구에서 얻어진 결과들은 LLAE가 비만세포 매개 즉시형 알레르기 반응을 DSCG와 비슷한 수준으로 억제시키고 있으므로 비만세포 매개 즉시형 알레르기 반응의 예방과 치료에 사용될 수 있음을 시사하고 있다.

결 론

비만세포 매개 알레르기 반응에 미치는 LLAE의 효과를 실험한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. LLAE는 compound 48/80에 의해 유도된 전신성 아나필락시 및 anti-DNP IgE로 유도된 국소성 아나필락시스를 농도 의존적으로 억제하였다.

2. LLAE는 compound 48/80에 의한 흰쥐의 복강 비만세포로부터 히스타민의 유리를 농도 의존적으로 억제하였다.

3. LLAE는 비만세포의 cAMP의 양을 최고 3배까지 증가시켰다.

이러한 결과로 미루어 볼 때 LLAE는 비만세포 매개 즉시형 알레르기 반응을 DSCG와 비슷한 수준으로 억제하였으며, LLAE의 알레르기반응 억제효과는 세포내 cAMP 함량의 증가에 의한 것으로 사료된다.

감사의 말씀

본 연구는 우석대학교 학술연구비로 연구되었으며 이에 감사드립니다.

문 헌

- 1) 신 태 용 : 알레르기과 한약, 신일상사, 서울 p. 13 (2001).
- 2) Ishizaka, T., Chang, T. H., Taggart, M. and Ishizaka, K. : Histamine release from rat mast cells by antibodies against rat basophilic leukemia cell membrane. *J. Immunol.* **119**, 1589 (1977).
- 3) Saito, H. and Nomura, Y. : *Pharmaceutical Research and Development*, Hirokawa, Tokyo, p. 22 (1989).
- 4) Taska, K., Mitsunobu, M. I. O. and Masahiro, O. : Intracellular calcium release induced by histamine release and its inhibition by some antiallergic drugs. *Ann. Allergy* **56**, 464 (1986).
- 5) Chand, N., Pillar, J., Diamantis, W., Perhach, J. L. and Sophia, R. D. : Inhibition of calcium ionophore (A23187) stimulated

- histamine release from rat peritoneal mast cells by azelastine: Implications for its mode of action, *Eur. J. Pharmacol.* **96**, 227 (1983).
- 6) Takei, M., Umeyama, A., Shoji, N., Arihara, S. and Endo, K. : Mechanism of inhibition of IgE dependent histamine release from rat mast cells by penasterol and penasterone. *J. Pharm. Sci.* **84**, 228 (1995).
- 7) Ohmori, Y., Ito, M., Kishi, M., Mizutani, H., Katada, T. and Konishi, H. : Antiallergic constituents from oolong tea stem. *Biol. Pharm. Bull.* **18**, 683 (1995).
- 8) Amir, S. and English, A. M. : An inhibitor of nitric oxide production, N^G-nitro-L-arginine methyl ester, improves survival in anaphylactic shock. *Eur. J. Pharmacol.* **203**, 125 (1991).
- 9) 육창수, 김성만, 정진모, 정명숙, 김정옥, 김승배 : 한약의 약리·성분·임상응용, 계축문화사, 서울, p. 630 (1982).
- 10) 전국한의과대학 본초학 교수 : 본초학, 영림사, 서울, p. 433 (1994).
- 11) But, P. P. H., Kimura, T., Guo, J. X., Sung, C. K. and Han B. H. : *International Collation of Traditional and Folk Medicine (2)*, World Scientific publishing, New Jersey, p. 135 (1997).
- 12) 과학·백과사전출판사편 : 약초의 성분과 이용, 일월서각, 서울, p. 513 (1981).
- 13) Seo, S. B., Park, S. J., Park, S. K., Cho, C. C., Park, B. H., Lee, S. J., Kim, H. M., Kajiuchi, T. and Shin T. Y. : Disodium cromoglycate inhibits production of immunoglobulin E. *Immunopharmacol. Immunotoxicol.* **23**, 229 (2001).
- 14) Shin, T. Y., Kim, Y. K. and Kim, H. M. : Inhibition of immediate-type allergic reactions by *Prunella vulgaris* in a murine model. *Immunopharmacol. Immunotoxicol.* **23**, 423 (2001).
- 15) Kawabata, T. T. and Babcock, L. S. : Measurement of murine ovalbumin-specific IgE by a rat basophil leukemia cell serotonin release assay. *J. Immunol. Method* **162**, 9 (1993).
- 16) Katayama, S., Shionoya, H. and Ohtake, S. : A new method for extraction of extravasated dye in the skin and the influence of fasting stress on passive cutaneous anaphylaxis in guinea pigs and rats. *Microbiol. Immunol.* **22**, 89 (1978).
- 17) Kanemoto, T., Kasugai, T., Yamatodani, A., Ushio, H., Mochizuki, T. K., Kimura, M., Nishimura, M. and Kitamura, Y. : Supernormal histamine release and normal cytotoxic activity of beige rat mast cells with giant granules. *Int. Arch. Allergy Immunol.* **100**, 99 (1993).
- 18) Yurt, R. W., Leid, R. W. and Austen, K. F. : Native heparin from rat peritoneal mast cells. *J. Biol. Chem.* **252**, 518 (1977).
- 19) Shore, P. A., Burkhalter, A. and Cohn, V. H. : A method for fluorometric assay of histamine in tissues. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **127**, 182 (1959).
- 20) Peachell, P. T., Macglashan, D. W., Lichtenstein, L. M. and Schleimer, R. P. : Regulation of human basophil and lung mast

- cell function by cyclic adenosine monophosphate. *J. Immunol.* **140**, 571 (1988).
- 21) Makino, H., Saijo, T., Ashida, Y., Kuriki, H. and Maki, Y. : Mechanism of action of an antiallergic agent, Amlexanox (AA-673), in inhibiting histamine release from mast cells. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* **82**, 66 (1987).
- 22) Mousli, M. C., Bronner, C., Bockaert, J., Rouot, B. and Landry, Y. : Interaction of substance P, compound 48/80 and mastoparan with-subunit c-terminal of G protein. *Immunol. Lett.* **25**, 355 (1990).
- 23) Mousli, M. C., Bronner, C., Landry, Y., Bockaert, J. and Rouot, B. : Direct activation of GTP-binding regulatory proteins (G proteins) by substance P and compound 48/80. *FEBS Lett.* **259**, 260 (1990).
- 24) Bueb, J. L., Mousli, M. C., Bronner, C., Rouot, B. and Landry, Y. : Activation of Gi-like proteins, a receptor-independent effect of kinins in mast cells. *Mol. Pharmacol.* **38**, 816 (1990).
- 25) Lau, H. Y. and Wan, S. P. : Inhibition of compound 48/80 induced histamine release from mast cells by chloride channel blockers is affected by methods of drug preincubation. *Inflamm. Res.* **49**, S21 (2000).
- 26) Levi-Schaffer, F., Slovik, D., Armetti, L., Pickholtz, D. and Toutou, E. : Activation and inhibition of mast cells degranulation affect their morphometric parameters. *Life Sci.* **66**, PL283 (2000).
- 27) Tasaka, K., Mio, M. and Okamoto, M. : Intracellular calcium release induced by histamine releasers and its inhibition by some antiallergic drugs. *Ann. Allergy* **56**, 464 (1986).
- 28) Gurish, M. F., Ghildyal, N., Arm, J., Austen, K. F., Avraham, S., Reynolds, D. S. and Stevens, R. L. : Cytokine mRNA are preferentially increased relative to secretory granule protein mRNA in mouse bone marrow-derived mast cells that have undergone IgE-mediated activation and degranulation. *J. Immunol.* **146**, 1527 (1991).
- 29) Plaut, M., Pierce, J. H., Watson, C. J., Hanley-Hyde, J., Nordon, R. P. and Paul, W. E. : Mast cell lines produce lymphokines in response to cross-linkage of FcεRI or to calcium ionophores. *Nature* **339**, 64 (1989).
- 30) Hayashi, H., Ichikawa, A., Saito, T. and Tomita, K. : Inhibitory role of cyclic adenosine 3', 5'-monophosphate in histamine release from rat peritoneal mast cells in vivo. *Biochem. Pharmacol.* **25**, 1907 (1976).
- 31) Sullivan, T. J., Parker, K. L., Stenson, W. and Parker, C. W. : Modulation of cyclic AMP in purified rat mast cells : responses to pharmacologic, metabolic, and physical stimuli. *J. Immunol.* **114**, 1473 (1975).
- 32) Shin, T. Y. and Kim, H. M. : Inhibition of immediate-type allergic reactions by the aqueous extract of *Salvia plebeia*. *Immunopharmacol. Immunotoxicol.* **24**, 303 (2002).
- 33) Shin, T. Y., Park, J. H. and Kim, H. M. : Effect of *Cryptotympana atrata* extract on compound 48/80-induced anaphylactic reactions. *J. Ethnopharmacol.* **66**, 319 (1999).
- 34) Shin, T. Y., Lee, K. B. and Kim, S. H. : Anti-allergic effects of *Sanguisorba officinalis* on animal models of allergic reactions. *Immunopharmacol. Immunotoxicol.* **24**, 455 (2002).