

비만세포 유래의 알레르기 반응에 대한 사인의 효과

김 상 현[#]

경북대학교 의과대학

(Received July 8, 2005; Revised August 26, 2005)

Effects of *Amomum xanthiodes* on the Mast Cell-Mediated Allergic Reaction

Sang-Hyun Kim[#]

School of Medicine, Kyungpook National University, Daegu 700-422, Korea

Abstract — The discovery of drugs for the treatment of mast cell-mediated allergic disease is a very important subject in human health. The *Amomum xanthiodes* (Zingiberaceae) has been used for centuries as a traditional medicine in Korea and is known to have an anti-inflammatory effect. However, its specific mechanism of action is still unknown. In this report, we investigated the effect of hot water extract from *Amomum xanthiodes* (EAX) on the mast cell-mediated allergic reaction and studied its possible mechanisms of action. EAX inhibited compound 48/80-induced systemic anaphylaxis and serum histamine release in mice. EAX decreased the passive cutaneous anaphylaxis reaction activated by anti-dinitrophenyl (DNP) IgE antibody. EAX dose-dependently reduced histamine release from rat peritoneal mast cells activated by compound 48/80 or anti-DNP IgE. EAX increased cAMP and decreased compound 48/80-induced intracellular Ca^{2+} levels. Our findings provide evidence that EAX inhibits mast cell-derived allergic reactions, and also demonstrate the involvement of cAMP and intracellular Ca^{2+} in these effects.

Keywords □ *Amomum xanthiodes*, histamine, cAMP, intracellular Ca^{2+} , mast cells

비만세포는 피부, 호흡기, 림프관 주위, 혈관 주위, 위장관의 점막, 뇌 등 전신의 장기에 분포하고 있으며, 천식이나 알레르기 성 비염과 같은 알레르기 반응을 매개하는 중요한 세포이다.¹⁾ 비만세포로부터 히스타민의 유리는 즉시형 알레르기 반응의 병리학적 진행과정에서 필수적인 단계인데, 비만세포 표면에 존재하는 면역글로블린 E(IgE)의 수용체인 FcεRI에 항원이 결합하여 유발되는 비만세포 활성화에 의해 히스타민이 유리된다. 비만세포가 활성화되면 비만세포는 탈과립 되고 또한 아라키돈산 대사 물질과 염증반응을 유발하는 다양한 사이토카인이 분비된다.¹⁻³⁾ 비만세포에서 분비되는 다양한 염증 유발물질 중 히스타민은 즉시형 과민성 반응을 유발하는 가장 강력한 생리 활성물질로 알려져 있다.⁴⁾

비만세포의 탈과립 반응은 IgE 수용체를 통한 자극 이외에도 칼슘 ionophore, codeine, 합성 부신피질 자극호르몬, compound

48/80과 같은 약리학적 복합물에 의한 자극 등이 있다. Compound 48/80은 비만세포 내의 칼슘 수준을 증가시켜 아나필락시 반응을 일으키는데 가장 많이 사용되고 있으며, 이러한 비만세포의 탈과립을 유도하는 자극에 의해 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 발현한다.⁵⁾ 비만세포의 활성화 후 유발되는 탈과립 과정의 신호전달 경로에 대해서는 지금까지 많은 연구가 진행되었는데 특히 tyrosine kinase의 인산화와 칼슘의 세포내 유입이 중요하다.⁶⁻⁸⁾ 또한 비만세포에서의 히스타민의 유리에는 cAMP가 중요한 역할을 한다고 알려져 있다.^{9,10)}

사인(*Amomum xanthiodes*, Zingiberaceae)은 *Amomum villosum* Lour.의 과실로 위궤양이나 소화계 질환에 사용되어 왔다.¹¹⁾ 사인은 borneol, linalool, camphene 그리고 nerolidol 등을 함유하고 있는 것으로 알려져 있고, NF-κB의 활성화를 억제하여 자유티라디칼의 형성을 억제한다고 알려져 있다.^{12,13)}

본 연구에서는 compound 48/80 유발 전신성 아나필락시, anti-

[#]본 논문에 관한 문의는 저자에게로

(전화) 053-420-4838 (팩스) 053-423-4838

(E-mail) shkim72@knu.ac.kr

DNP IgE에 의한 국소성 아나필락시 및 흰쥐 복강 비만세포로부터 히스타민의 유리에 미치는 사인의 영향을 분석하였으며, 세포내 칼슘과 cAMP의 양을 측정하여 히스타민 유리에 대한 이들의 작용기전을 검토하였다.

재료 및 방법

실험동물

Sprague-Dawley계 흰쥐 및 ICR계 생쥐는 대한 바이오링크(충북)에서 구입하여 실험에 사용할 때까지 온도 22.2°C, 상대습도 55.5%로 유지되는 항온, 항습 사육실에서 사육하였다.

시약

Compound 48/80, anti-DNP IgE, DNP-human serum albumin (HSA), alpha-minimal essential medium, 그리고 o-phthaldialdehyde 등은 Sigma사에서 구입하였다.

사용약제(Extract of *Amomum xanthiodes*)

사인은 한약 건제상(보화당, 전북)에서 구입하여 Culatti사의 Micro Hammer-Cutter로 상온에서 분쇄하였다. 시료 총 60 g에 증류수 500 ml를 가해 70°C 수욕상에서 5시간씩 2회 추출하고 감압 농축한 다음 동결 건조하여 4°C에서 보관하였다. 수확율은 5.2%였으며 추출물을 사용직전에 생리식염수 또는 Tyrode buffer (10 mM HEPES, 130 mM NaCl, 5 mM KCl, 1.4 mM CaCl₂, 1 mM MgCl₂, 5.6 mM glucose, 0.1% bovine serum albumin)를 사용하여 일정 농도로 조제하였다.

Compound 48/80에 의한 전신성 아나필락시

김 등¹⁴⁾의 방법에 따라 실험하였다. 즉 비만세포의 탈과립제로 compound 48/80(8 mg/kg, 체중)을 흰쥐의 복강 내에 주사하였으며, EAX(0.005~1 g/kg 체중)는 생리식염수에 녹인 다음 compound 48/80 주사 1시간 전에 복강 내에 주사하였다. 또 시간의존 실험으로 compound 48/80을 투여하고 5분, 10분, 20분 및 30분 후에 각각 EAX(0.5 g/kg, 체중)를 복강 내에 주사하였다. 치사율 실험은 아나필락시를 유발시킨 후 1시간 동안 관찰하였으며 관찰 후 생쥐의 심장에서 채혈하고 혈청을 분리하여 히스타민을 정량하였다.

수동 피부 아나필락시(Passive Cutaneous Anaphylaxis)

Anti-DNP IgE 0.5 g을 함유한 생리식염수를 생쥐의 등의 털을 제거한 부위에 피하주사하여 감작시킨 다음 48시간 후에 꼬리 정맥에 DNP-HSA 1 mg과 4% Evans blue를 1:4로 섞은 생리식염수를 주사하여 항원 항체반응을 유발시켰다. Anti-DNP IgE로 감작시킨 비만세포를 DNP-HAS로 탈감작시키기 1시간 전

에 생리식염수로 조제한 EAX(0.01~1 g/kg)를 복강투여하고 30분 후에 치사시켰다. Evans blue로 염색된 피부 부위를 잘라 1 M KOH 1 ml를 가하고 하룻밤 동안 방치하여 피부 조직을 용해시킨 다음 0.6 M의 인산과 아세트산(5:13)의 혼합액 9 ml를 가하여 진탕추출한 후 620 nm에서 색소량을 정량하였다.

히스타민의 정량

세포배양액 및 혈청 중에 있는 히스타민은 Shore 등¹⁵⁾의 방법에 따라 정량하였다. 즉 에펜도프 튜브에 시료 500 µl를 취하여 0.1 M HCl 450 µl와 60% 과염소산 용액 50 µl를 혼합한 후 원심분리(400 g, 20분)하였다. 그 상등액 800 µl를 취해 5 M NaOH 용액 500 µl, 증류수 3 ml, n-butanol 10 ml, NaCl 1.2 g을 혼합한 시험관에 넣고 진탕 후 원심분리(500 g, 10분)하였다. Butanol 층 8 ml를 취해 0.1 M HCl 3 ml, n-heptane 10 ml를 가하여 진탕 후 원심분리(500 g, 10분)하였다. 여기서 얻어진 수층 2 ml에 1 M NaOH 400 µl, 1% o-phthaldialdehyde 용액 100 µl를 가하여 혼합하고 2분 동안 방치한 다음 emission 438 nm, excitation 353 nm에서 형광강도를 측정하였다.

흰쥐 복강 비만세포의 분리

김 등¹⁴⁾의 방법에 따라 분리하였다. 즉 흰쥐를 에테르로 마취시킨 후 실온에서 Tyrode buffer 약 20 ml를 복강 내에 주입하고 90초간 복벽을 가볍게 마사지하였다. 복벽 중앙선을 주의 깊게 절개하고, 복강 세척액을 채취하고 원심분리하여 상등액을 분리 제거한 후 비만세포 부유액을 Tyrode buffer에 재부유시켰다. 세포 부유액 1 ml를 22.5 w/v% metrizamide 2 ml에 가하여 원심분리(400 g, 15분)하였다. 완충액과 metrizamide의 접촉면에 남아있는 세포는 수집하여 제거하고 침전된 세포를 사용하였다. 고순도의 복강 비만세포를 얻기 위하여 이 과정을 반복하였고, Toluidine blue로 염색한 결과 95% 이상의 비만세포(약 5×10⁵ 세포/개체)를 얻었다.

세포내 cAMP 측정

Peachell 등¹⁶⁾의 방법에 따라 실험하였다. 즉 Tyrode buffer에 부유시킨 비만세포에 EAX를 가하고 세포배양기에서 배양하였다. 산성화 에탄올(86% ethanol 0.9 ml : 1 M HCl=99:1)을 가하고 혼합하여 반응을 정지시킨 후 액체질소에서 동결시켰다. 이 시료를 녹여서 혼합 후 원심분리(400 g, 5분)하여 침전물을 제거하고 상등액 0.9 ml를 취해 감압 건조시켰다. 이 건조 시료중의 cAMP 함량은 assay buffer 200 µ에 용해시킨 후 Amersham사의 cAMP 정량 kit를 사용하여 측정하였다.

세포내 칼슘 측정

김 등¹⁴⁾의 방법에 따라 Fura-2/AM(2 µM, Molecular Probes

사)를 사용하여 세포내 칼슘량을 정량하였다. 흰쥐 복강 비만세포에 Fura-2/AM를 가하고 37°C에서 30분간 반응시키고, 과량의 Fura-2/AM을 PBS로 세척하여 제거하였다. EAX를 세포에 투여하고 난 후 10분 후에 compound 48/80으로 세포를 자극하였고, excitation of 340 nm, emission of 500 nm에서 형광강도를 측정하였다.

통계학적 분석

실험결과는 mean±SEM으로 표시하였고 ANOVA와 Duncan's multiple range tests에 의해 유의성을 검정하여 p<0.05인 결과를 얻었을 때 유의성이 있는 것으로 하였다.

실험 결과

Compound 48/80에 의해 유도된 전신성 아나필락시에 대한 EAX의 효과

즉시형 과민반응에 대한 EAX의 효과를 검토하기 위하여 비면역학적 자극물질인 compound 48/80을 사용하여 전신성 아나필락시를 유도하였다. 치사율은 compound 48/80(8 mg/kg, 체중)을 생쥐에 투여한 후 1시간 동안 관찰하여 결정하였다. Table I에서와 같이 생리 식염수를 투여한 대조군은 100% 치사율을 나타내었다. 그러나 compound 48/80을 투여하기 1시간 전에 EAX(0.005~1 g/kg, 체중)를 투여한 후 치사율을 관찰한 결과 농도의존적으로 치사율이 감소하였으며, 특히 0.5 g/kg의 농도에서는 치사율이 0%이었다. 시간의존 실험으로 compound 48/80을 투여하고 5분 후에 EAX를 투여한 군은 0%의 치사율을 나타내었으나 10분, 20분 및 30분 후 투여한 군에서는 시간 의존적으로 치사율이 증가하였다(Table II). 이러한 결과는 EAX의 전신적 투여에 의해 다양한 형태의 아나필락시 반응이 조절될 수 있음을 시사한다.

Table I - Effect of EAX on compound 48/80-induced systemic anaphylaxis

EAX treatment (g/kg BW)	Compound 48/80 (8 mg/kg BW)	Mortality (%)
None (saline)	+	100
0.005	+	100
0.01	+	80
0.05	+	60
0.1	+	40
0.5	+	0
1	+	0
1	-	0

Groups of mice (n=10/group) were intraperitoneally pretreated with 200 µl of saline or EAX at various doses 1 h before the intraperitoneal injection of compound 48/80. Mortality (%) within 1 h following compound 48/80 injection is represented as the number of dead mice×100/total number of experimental mice.

Table II - Time-dependent effect of EAX on compound 48/80-induced systemic anaphylaxis

EAX treatment (g/kg BW)	Compound 48/80 (8 mg/kg BW)	Time (min)	Mortality (%)
None (saline)	+	100	
0.5	+	0	0
	+	5	0
	+	10	60
	+	20	90
	+	30	100

Mice (n=10/group) were intraperitoneally pretreated with 200 µl of saline or EAX. EAX (0.5 g/kg) was given 5, 10, 20 or 30 mins after the intraperitoneal injection of compound 48/80. Mortality (%) within 1 h following compound 48/80 injection is represented as the number of dead mice×100/total number of experimental mice.

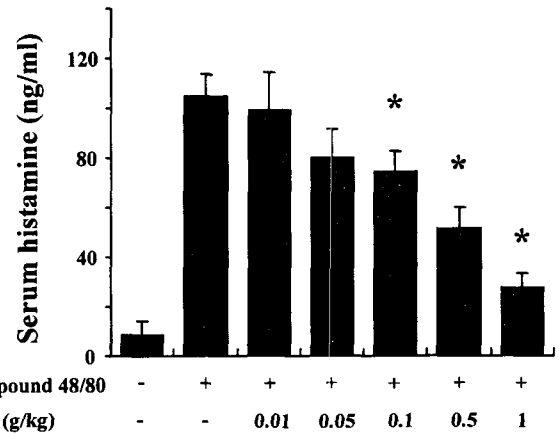


Fig. 1 - Effect of the extract of *Anomum xanthiodes* (EAX) on compound 48/80-induced serum histamine release. Groups of mice (n=10/group) were intraperitoneally pretreated with 200 µl of saline or EAX. EAX was given at various doses 1 h before the injection of compound 48/80. The compound 48/80 solution was given intraperitoneally to the group of mice. Each bar represents the mean±SEM of three independent experiments. *Statistically significant at p<0.05.

혈청 중 히스타민 유리에 미치는 EAX의 효과

EAX의 투여에 의해 전신성 아나필락시가 억제되므로 혈청 중 히스타민 양을 측정하여 EAX의 효과를 검토하였다. Compound 48/80을 투여하기 1시간 전에 EAX를 투여하고 치사율 실험이 끝난 후 심장에서 채혈하여 혈청을 분리한 다음 히스타민 양을 측정하였다. Fig. 1에서와 같이 EAX에 의한 혈청 중 히스타민의 유리는 compound 48/80에 의해 유도된 아나필락시 반응과 유사한 양상으로 억제되었다. 이는 EAX가 히스타민 등 화학적 매개 물질의 유리를 억제한 결과로 사료된다.

수동 피부 아나필락시(PCA)에 미치는 EAX의 효과

PCA반응에 미치는 EAX의 영향을 검토하기 위하여 DNP-HSA

와 Evans blue의 혼합액을 투여하기 1시간 전에 EAX를 복강투여 하였다. Fig. 2에서와 같이 수동 피부 아나필락시 반응은 EAX에 의해 농도 의존적으로 억제되었다.

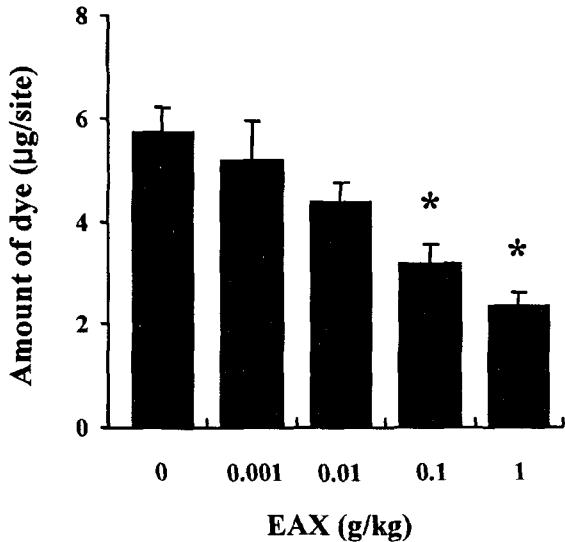


Fig. 2 - Effect of extract of *Amomum xanthiodes* (EAX) on the passive cutaneous anaphylaxis. EAX was intraperitoneally administered 1 h prior to the challenge with antigen. Each bar represents the mean±SEM of three independent experiments. *Statistically significant at $p < 0.05$.

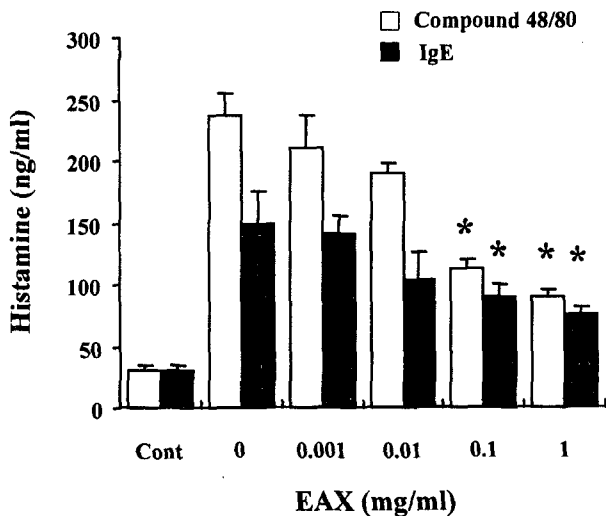


Fig. 3 - Effect of extract of *Amomum xanthiodes* (EAX) on compound 48/80- or IgE-induced histamine release from rat peritoneal mast cells. The cells (2×10^5 cells/ml) were preincubated with EAX at 37°C for 10 min prior to incubation with compound 48/80 or DNP-HSA, and then the cells were additionally incubated with compound 48/80 for 10 min or DNA-HSA for 60 min. Each data represents the mean±SEM of three independent experiments. *Statistically significant at $p < 0.05$.

비만세포로부터 히스타민의 유리에 미치는 EAX의 효과

비만세포에 compound 48/80을 투여하거나 anti-DNP IgE와 항원을 투여하면 비만세포가 활성화 되면서 세포내의 주함유물 질인 히스타민이 유리된다. 흰쥐의 복강 비만세포에 미치는 EAX의 효과를 검토하기 위하여 compound 48/80을 투여하기 10분 전, 그리고 anti-DNP IgE로 감작시키고 항원으로 탈감작 시키기 10분전에 EAX를 처리하였다. Fig. 3에서와 같이 EAX는 비만세포에서 compound 48/80이나 anti-DNP IgE에 히스타민의 유리를 농도 의존적으로 억제하였다. EAX의 비만세포에 대한 독성 여부를 확인하기 위해 MTT 실험을 한 결과 EAX 농도 1 mg/ml 까지 세포독성이 나타나지 않았다.

세포내 cAMP와 칼슘 농도에 대한 EAX의 효과

칼슘과 cAMP는 비만세포의 활성화를 매개하여 히스타민의 유리를 조절하는 세포내 전달물질로 잘 알려져 있다.⁸⁾ EAX에 의한 비만세포에서의 히스타민 유리 억제 효과에 대한 기전을 검

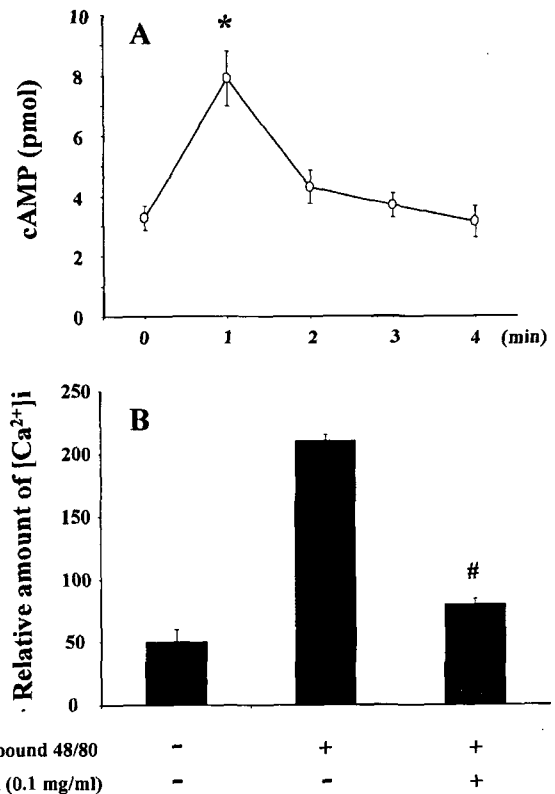


Fig. 4 - Effect of extract of *Amomum xanthiodes* (EAX) on cAMP and intracellular calcium in rat peritoneal mast cells (RPMC). (A) RPMC was treated with EAX (0.1 mg/ml) at 37°C . (B) RPMC were preincubated 10 min with EAX (0.1 mg/ml) before adding compound 48/80 (2 µg/ml), and then another 10 min with compound 48/80. Each data represents the mean±SEM of three independent experiments. *Statistically significant from the control. #Significantly different from the compound 48/80 value.

토하기 위해 세포내 cAMP와 칼슘 농도를 측정하였다. 흰쥐 복강 비만세포에 EAX(0.1 mg/ml)를 가하고 배양하였을 때 Fig. 4A에서와 같이 세포내 cAMP의 증가는 1분 후에 최고치였으며, 약 2분 후에는 처음 수준으로 감소하였다. 또한 Fig. 4B에서와 같이 흰쥐 복강 비만세포를 compound 48/80(2 µg/ml)으로 자극하기 10분 전에 EAX(0.1 mg/ml)를 투여하였을 때 compound 48/80에 의한 세포내 칼슘의 증가가 억제되었다. 이러한 사실은 EAX가 cAMP와 세포내 칼슘 농도를 조절하여 히스타민의 유리를 억제하고 있음을 의미한다.

고 찰

아나필락시는 비만세포로부터 히스타민, 헤파린, 염증유발성 사이토카인과 같은 염증 매개물질이 급격하게 전신적으로 유리됨으로써 발생하는 증상이다.¹⁷⁾ Compound 48/80이나 IgE에 의해 비만세포가 활성화되면 다음 단계의 신호전달 경로가 활성화되어 과립내에 저장되어 있는 히스타민이 유리된다. Compound 48/80 및 다염기성 화합물들은 직접적으로 G-protein을 활성화시킬 수 있으며, 이 활성화는 benzalkonium chloride에 의해 억제될 수 있다.^{18,19)} 최근의 연구는 비만세포 활성화 동안 칼슘 유입에 대한 염소 채널의 중요성을 강조하고 있다. 항알레르기 약물인 nedocromil sodium이 배양 점막형 비만세포에서 염소 채널을 차단할 수 있음이 밝혀져 있으며, 염소 채널은 비만세포로부터 화학적 매개물질의 유리에 중요한 역할을 한다. 또한 compound 48/80은 세포막 지질 이중막의 투과성을 증가시키며 세포막의 투과성 증가는 비만세포로부터 화학적 매개물질의 유리를 위한 촉발 인자가 될 수 있다. 결국 compound 48/80은 비만세포의 세포질 내로 칼슘의 유입을 증가시켜 혈관 작동성 아민을 유리하는 물질임으로 전신성 아나필락시는 이러한 기전과 관계가 깊은 것으로 사료되며, 신호전달 과정의 활성화 기전은 compound 48/80이 직접 G-protein을 활성화 한다는 이론이 증명되고 있다. EAX는 이러한 반응에 현저한 효과를 나타냄으로서 즉시형 알레르기 반응에 대한 중요한 임상적 의의를 갖는다고 할 수 있다.

EAX는 IgE 매개 수동 피부 아나필락시 반응을 억제하였다. FcεRI를 경유하는 비만세포의 자극은 다양한 매개물질의 분비를 일으키며, 이러한 매개 물질들은 즉시형 또는 지연형 알레르기 반응을 유도한다. EAX는 피부에서 세포막의 유동성을 안정화시켜 비만세포의 탈과립을 조절하는 작용이 있을 것으로 사료된다.

EAX는 흰쥐 복강 비만세포에서 cAMP의 양을 증가시켰다. cAMP를 증가시키는 약물은 화학적 매개물질의 유리를 억제하며, 이는 adenylyl cyclase의 활성화나 cAMP phosphodiesterase의 억제에 기인한다.²⁰⁻²²⁾ cAMP의 증가는 비만세포의 탈과립을

억제한다고 알려져 있다. 다수의 생약에 대하여 항알레르기 작용과 cAMP 양의 증가에 대한 관계가 연구되어 있으며 본 연구에서 얻어진 결과는 기존의 보고와 유의한 양상을 나타내었다. Disodium cromoglycate(DSCG)는 잘 알려진 비만세포 활성화 억제 약물로서 비만세포 유래의 알레르기 반응을 억제하는 약물의 효능을 검색하는데 있어 대조약물로 이용된다.^{23,24)} EAX의 항알레르기 효능을 검증하는데 있어 DSCG와 같은 대조약물과의 비교실험이 필요하다고 사료되며 이에 대한 추가 실험이 진행중이다.

본 연구에서 얻어진 결과들은 EAX가 비만세포에서의 히스타민 유리를 억제하여 비만세포에 의해 매개되는 알레르기 반응을 억제하고, 이러한 과정에 cAMP와 칼슘이 중요한 역할을 한다는 것을 증명한다. 이러한 결과로 EAX가 비만세포 매개 즉시형 알레르기 반응의 예방과 치료에 사용될 수 있음을 시사하고 있다.

감사의 말씀

이 논문은 2005년도 경북대학교 학술진흥연구비에 의하여 연구되었음.

참고문헌

- 1) Metcalfe, D. D., Kaliner, M. and Donlon, M. A. : The mast cell. *Crit. Rev. Immunol.* **3**, 23 (1981).
- 2) Miyajima, I., Dombrowicz, D., Martin, T. R., Ravetch, J. V., Kinet, J. P. and Galli, S. J. : Systemic anaphylaxis in the mouse can be mediated largely through IgG1 and Fc gammaRIII. Assessment of the cardiopulmonary changes, mast cell degranulation, and death associated with active or IgE- or IgG1-dependent passive anaphylaxis. *J. Clin. Invest.* **99**, 901 (1997).
- 3) Church, M. K. and Levi-Schaffer, F. : The human mast cell. *J. Allergy Clin. Immunol.* **99**, 155 (1997).
- 4) Peterson, L. J., Mosbech, H. and Skov, P. S. : Allergen-induced histamine release in intact human skin in vivo assessed by skin microdialysis technique: characterization of factors influencing histamine releasability. *J. Allergy Clin. Immunol.* **97**, 672 (1996).
- 5) Ennis, M., Pearce, F. L. and Weston, P. M. : Some studies on the release of histamine from mast cells stimulated with polylysine. *Br. J. Pharmacol.* **70**, 329 (1980).
- 6) Alfonso, A., Cabado, A. G., Vieytes, M. R. and Botana, L. M. : Functional compartments in rat mast cells for cAMP and calcium on histamine release. *Cell Signal.* **12**, 343 (2000).
- 7) Beaven, M. A., Rogers, J., Moore, J. P., Hesketh, T. R., Smith, G. A. and Metcalfe, J. C. : The mechanism of the calcium signal and correlation with histamine release in 2H3 cells. *J. Biol.*

- Chem.* **259**, 7129 (1984).
- 8) Beaven, M. A. and Metzger, H. : Signal transduction by Fc receptors: the Fc epsilon RI case. *Immunol. Today* **14**, 222 (1993).
 - 9) Alm, P. E. : Modulation of mast cell cAMP levels. A regulatory function of calmodulin. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* **75**, 375 (1984).
 - 10) Botana, L. M. and MacGlashan, D. W. : Differential effects of cAMP-elevating drugs on stimulus-induced cytosolic calcium changes in human basophils. *J. Leukoc. Biol.* **55**, 798 (1994).
 - 11) Ou, M. : Chinese-English manual of common-used in traditional chinese medicine. Hong Kong: *Joint Publishing*, 154 (1992).
 - 12) Kitajima, J. and Ishikawa, T. : Water-soluble constituents of amomum seed. *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo) **51**, 890 (2003).
 - 13) Kwon, K. B., Kim, J. H., Lee, Y. R., Lee, H. Y., Jeong, Y. J., Rho, H. W., Ryu, D. G., Park, J. W. and Park, B. H. : Amomum xanthoides extract prevents cytokine-induced cell death of RINm5F cells through the inhibition of nitric oxide formation. *Life Sci.* **73**, 181 (2003).
 - 14) Kim, S. H., Choi, C. H., Kim, S. Y., Eun, J. S. and Shin, T. Y. : Anti-allergic effects of *Artemisia iwayomogi* on mast cell-mediated allergy model. *Exp. Biol. Med.* (Maywood) **230**, 82 (2005).
 - 15) Shore, P. A., Burkhalter, A. and Cohn, V. H. Jr. : A method for the fluorometric assay of histamine in tissues. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **127**, 182 (1959).
 - 16) Peachell, P. T., MacGlashan, D. W. Jr., 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).
 - 17) Kemp, S. F. and Lockey, R. F. : Anaphylaxis: a review of causes and mechanisms. *J. Allergy Clin. Immunol.* **110**, 341 (2002).
 - 18) Mousli, M., Bronner, C., Bockaert, J., Rouot, B. and Landry, Y. : Interaction of substance P, compound 48/80 and mastoparan with the alpha-subunit C-terminus of G protein. *Immunol. Lett.* **25**, 355 (1990).
 - 19) Chahdi, A., Fraundorfer, P. F. and Beaven, M. A. : Compound 48/80 activates mast cell phospholipase D via heterotrimeric GTP-binding proteins. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **292**, 122 (2000).
 - 20) Kaliner, M. and Austen, K. F. : Cyclic AMP, ATP, and reversed anaphylactic histamine release from rat mast cells. *J. Immunol.* **112**, 664 (1974).
 - 21) 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).
 - 22) Weston, M. C. and Peachell, P. T. : Regulation of human mast cell and basophil function by cAMP. *Gen. Pharmacol.* **31**, 715 (1998).
 - 23) 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).
 - 24) 김숙현, 김대근, 임종필, 채병숙, 신태용 : Inhibitory effect of *Lycopus lucidus* on mast cell-mediated immediate-type allergic reactions. *약학회지* **46**, 405 (2002).