



Original Article / 원저

생쥐 대장 카할세포의 자발적 탈분극에서 한약의 효과에 관한 비교연구

최나리, 정해정, 최우균*, 김병주*

부산대학교 한의학전문대학원 양생기능의학교실

Effects of Herbal medicines in Pacemaker Potential of Colonic Intestinal Interstitial cells of Cajal in mice

Na Ri Choi, Haejeong Jeong, Woo-gyun Choi*, Byung Joo Kim*

Department of Longevity and Biofunctional Medicine School of Korean
Medicine,
Pusan National University

ABSTRACT

Objectives : The purpose of this study was to examine the effects of herbal medicines on pacemaker potentials of large intestinal interstitial Cells of Cajal (ICC) in mice.

Methods : We made the ICC culture in large intestine in mice and used the electrophysiological method to record pacemaker potentials. Also we used MTT assay to check cell viability and examined the ICC protein expression by western blot.

Results :

1. *Glycyrrhiza uralensis Fischer* (GF) (50-150 $\mu\text{g/ml}$) induced pacemaker depolarization and decreased frequency with concentration-dependent manners. EC_{50} is 58.95 $\mu\text{g/ml}$. *Angelica gigas* (AG) (50-200 $\mu\text{g/ml}$) induced pacemaker depolarization and decreased frequency with concentration-dependent manners. EC_{50} is 77.22 $\mu\text{g/ml}$. *Poncirus fructus* (PF) (10-100 $\mu\text{g/ml}$) induced pacemaker depolarization and decreased frequency with concentration-dependent manners. EC_{50} is 13.39 $\mu\text{g/ml}$. *Citrus unshiu S. Marcov.* (CU) (10-500 $\mu\text{g/ml}$) induced pacemaker depolarization and decreased frequency with concentration-dependent manners. EC_{50} is 139.80 $\mu\text{g/ml}$. *Gardenia jasminoides J. Ellis* (GJ) (100-500 $\mu\text{g/ml}$) induced pacemaker depolarization and decreased frequency with concentration-dependent manners. EC_{50} is 78.70 $\mu\text{g/ml}$. *Coptis chinensis* (CC) (100-1000 $\mu\text{g/ml}$) induced pacemaker depolarization and decreased

© 2023 The Korean Medicine Society For The Herbal Formula Study

This paper is available at <http://www.formulastudy.com> which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

frequency with concentration-dependent manners. EC₅₀ is 138.10 µg/ml. *Scutellaria baicalensis* (SB) (10-100 µg/ml) had no effects on pacemaker potentials and decreased frequency with concentration-dependent manners. IC₅₀ is 18.34 µg/ml. *Atractylodes macrocephala koidzumi* (AM) (10-100 µg/ml) induced pacemaker hyperpolarizations and decreased frequency with concentration-dependent manners. IC₅₀ is 18.54 µg/ml.

2. PF, SB and AM had no effects on cell death in large ICC.

3. PF increased the ANO1 and c-kit protein expression and SB and AM increased the c-kit protein expression in large ICC.

Conclusions : These results suggest that PF, SB, and AM are likely to be the optimal combination of herbal medicines that can be used to treat diseases such as gastrointestinal motility disorders such as irritable bowel syndrome.

Key words : Herbal medicines, *Poncirus fructus*, *Scutellaria baicalensis*, *Atractylodes macrocephala koidzumi*, Irritable bowel syndrome, Interstitial Cells of Cajal.

I. 서론

위장관 운동 장애는 위장관 어디에서나 발생할 수 있고, 메스꺼움과 구토를 포함하여 환자의 삶의 질에 상당한 영향을 미치는 다양한 만성 증상을 나타낼 수 있다^{1,2)}. 현재, 위장관 운동 장애에 대한 확실한 치료법은 없으며, 관리에 중점을 두는 생활 방식의 변화와 약물이 수반될 수 있다. 위장관 운동 과정은 위장관 각 부분에서 발생하며, 내용물은 근육의 수축과 이완의 능동적이고 수동적인 연동운동을 통해 각 부분 사이를 이동한다³⁾.

위장관 운동 조절은 카할세포 (Interstitial cells of Cajal; ICC)에 의해서 조절되는데 카할세포는 위장관 전체에 존재하며 pacemaker 역할을 하는 세포다^{4,5)}. 카할세포는 세포막에 존재하는 비선택성 양이온 통로나 염소통로를 통해서 세포내로 들어오는 칼슘에 의해서 발행하며⁶⁻⁸⁾, 세포내에서는 세포내 소기관인 근소포체 (sarcoplasmic reticulum) 및 미토콘드리아의 조절에 의해서 칼슘농도를 조절하는 것으로 알려지고 있다⁹⁾. 다양한 한약제제에 의해서 위장관 카할세포를 조절하는 것으로 알려지고 있는데, 가미소요산, 진피 및 당귀수산은 카할세포 세포막 M3 수용체를 통한 카할세포의 탈분극에 관여하고¹⁰⁻¹²⁾ 후박은 M2와 M3 수용체를 통한 카할세포 탈분극을 일으킨다¹³⁾. 하지만 갈근탕은 α2 및 β1 adrenoceptors를 통해서 카할세포의 과분극을 일

으킨다¹⁴⁾. 카할세포의 임상학적 중요성은 이 카할세포 손상으로 위장관 운동 장애와 관련된 다양한 질환이 발생할 수 있다는 점이다¹⁵⁾. 예를 들면, 과민성 대장 증후군(Irritable Bowel Syndrome, IBS)은 위장관에 특별한 질환이나 구조적인 문제가 없는 데도 복통 혹은 복부 불편감, 배변 후 증상의 완화, 변비 또는 설사 등을 주 증상으로 하는 만성질환인데 과민성 대장 증후군의 원인 중 하나는 카할세포의 기능 이상으로 알려지고 있다^{16,17)}. 따라서 위장관 운동 장애에 대한 연구는 카할세포를 이용한 연구를 많이 하고 있다.

본 연구에서는 위장관 운동성과 관련된 카할세포를 이용해서 다양한 한약에 의한 대장 카할세포에서의 효과 및 관련된 단백질 조절을 확인하는 기초적 연구를 수행하였다.

II. 재료 및 방법

1. 재료

(1) 약재

감초 (*Glycyrrhiza uralensis Fischer* (GF)), 당귀 (*Angelica gigas* (AG)), 지실(초) (*Poncirus fructus* (PF)), 진피 (*Citrus unshiu S. Marcov.* (CU)), 치자 (*Gardenia jasminoides J. Ellis* (GJ)), 황련 (*Coptis chinensis* (CC)), 황금 (*Scutellaria baicalensis* (SB)), 백출 (*Atractylodes macrocephala koidzumi* (AM))은 한국 식물추출물은행 (청주, 한국,

*Corresponding author: Woo-gyun Choi. Department of Longevity and Biofunctional Medicine School of Korean Medicine, Pusan National University, 49 Busandaehak-ro, Mulgeum-eup, Yangsan-si, Gyeongsangnam-do, 50612, Republic of Korea.
E-mail : ak0510@hanmail.net

*Corresponding author: Byung Joo Kim. Department of Longevity and Biofunctional Medicine School of Korean Medicine, Pusan National University, 49 Busandaehak-ro, Mulgeum-eup, Yangsan-si, Gyeongsangnam-do, 50612, Republic of Korea.
Tel : +82-51-510-8469, Fax : +82-51-510-8420, E-mail : vision@pusan.ac.kr

•Received : January 26, 2023 / Revised : February 3, 2023 / Accepted : February 6, 2023

SD-ULTRASONIC CLEANER (SDN-900H)로 Ethyl alcohol 95.0%로 45°C에서 3일 (15분 sonication 후 2시간 정치, 10회/ 1일) 동안 추출함) 및 그린명품제약회사 (남양주, 한국, Methanol (Junsei), 아세토니트릴 (JT BAKER), 물 (3차 증류수)을 사용)에서 구입하여 사용하였다.

2. 방법

(1) 카할세포 배양

ICR 마우스에서 개복하여 대장부위를 적출한 후 실온에서 Krebs-Ringer bicarbonate 용액으로 채워진 준비 용기속에서 점막층을 제거하고 대장 근육조직을 1.7 mg/ml collagenase, 2.5 mg/ml bovine serum albumin, 3.0 mg/ml trypsin inhibitor, 0.6 mg/ml ATP 등이 포함된 Hank's 용액에 옮긴 다음 37°C에서 15분간 항온 소화 시킨 후 세포를 분리한다. 분리된 세포들을 5ng/ml stem cell factor와 2% antibiotic/antimycotic이 들어 있는 SmGm (smooth muscle growth medium) 용액에 분주한 후, 37°C (95% O₂-5% CO₂) 배양기에서 배양시킨다. 배양시킨 후 12시간 이내에 실험을 시행한다. 본 연구에서 포함된 동물실험은 부산대학교 동물실험윤리위원회 (PNU-IACUC)에 의해 동물실험의 윤리성과 과학성에 대한 검토를 받아 적합한 것으로 승인(승인번호:PNU-2022-0120)을 획득하여 수행되었다.

(2) 전기생리학적 실험

대장 카할세포에서 막전압의 변화를 기록하기 위해 whole cell patch 방법을 이용하고, 전압은 standard patch clamp amplifiers를 통해 증폭시키며, 생리적 기록기를 통해서 관찰된다. 막전압을 기록하는 동안 세포 외 관류 용액의 조성은 다음과 같다. KCl 5 mM, NaCl 135 mM, CaCl₂ 1.2 mM, glucose 10 mM, HEPES 10 mM, Tris를 첨가하여 pH가 7.4가 되도록 적정한다. 전극내 용액 조성은 KCl 140 mM, MgCl₂ 5 mM, K₂ATP 2.7 mM, Na₂GTP 0.1 mM, creatinine phosphate disodium 2.5 mM, HEPES 5 mM, EGTA 0.1 mM, Tris를 첨가하여 pH가 7.2가 되도록 적정한다. 배양된 카할세포에서 자발적으로 발생하는 전압이 기록된다.

(3) MTT 분석

대장 카할세포를 12웰 플레이트에 3×10⁵ 개의 세포 밀도로 접종 후 MTT (100 μl) 용액을 넣고 37°C CO₂

incubator에서 4시간 둔다. 그 후 Media를 제거하고 여기에 DMSO를 200 μl 넣는다. 피펫팅으로 잘 섞어 준 후 흡광도 570 nm에서 세포사멸을 측정한다.

(4) Western blot

세포배양용 60 mm dish에 대장 카할세포에서 RIPA buffer 용액을 첨가하여 원심분리 하여 total protein을 추출한다. 추출한 단백질은 Bradford protein assay kit (Bio-Rad, Hercules, CA, USA)을 이용하여 정량하고, 단백질 20 μg을 전기영동 한 후, 전기적으로 membrane으로 transfer 한 후 Western blot에 사용한다. 1차 항체로는 c-kit, ANO1, TRPM7 항체를 사용하였다. 항체는 Santa Cruz사 (Santa Cruz, CA, USA) 혹은 Cell Signaling사(Beverly, MA, USA)에서 구입하여 사용하였다. 2차 항체로는 HRP-conjugated anti-mouse, HRP-conjugated anti-rabbit 항체를 사용하였다. 2차 항체를 처리한 후 enhanced chemiluminescence kit (ECLTM, Amersham, Pittsburgh, PA, USA)를 이용하여 단백질 발현을 확인하였다.

(5) 통계 분석

실험성적은 평균±표준오차 (mean±SEM)로 나타내었으며, 결과의 차이를 검정할 때에는 Student's t-test로 검정하여 p-값이 0.05 미만일 때 유의한 차이가 있는 것으로 판정하였다

III. 결과

1. 생쥐 대장 카할세포에 의한 자발적 탈분극에서 한약의 조절 효과

생쥐 대장 카할세포의 자발적 탈분극에서 다양한 한약의 효능을 알아보았다. 먼저 감초는 농도 의존적으로 안정막 전압 탈분극 일으키고 빈도는 감소시키고 반응의 EC₅₀은 58.95 μg/ml이다 (Fig. 1A). 당귀 역시 농도 의존적으로 안정막 전압 탈분극 일으키고 빈도는 감소시키고 반응의 EC₅₀은 77.22 μg/ml이다 (Fig. 1B). 지실(초)은 농도 의존적으로 안정막 전압 탈분극 일으키고 빈도는 감소시키고 반응의 EC₅₀은 13.39 μg/ml이다 (Fig. 1C). 진피는 농도 의존적으로 안정막 전압 탈분극 일으키고 빈도는 감소시키고 반응의 EC₅₀은 139.80 μg/ml이다 (Fig. 1D). 치자는 농도 의존적으로 안정막 전압 탈분극 일으키고 빈도는 감소시키고 반응의 EC₅₀은

78.70 $\mu\text{g/ml}$ 이다 (Fig. 2A). 황련은 농도 의존적으로 안정막 전압 탈분극 일으키고 빈도는 감소시키고 반응의 EC_{50} 은 138.10 $\mu\text{g/ml}$ 이다 (Fig. 2B). 황금은 안정막 전압에 영향은 없지만 빈도는 감소시키고 반응의 IC_{50} 은 18.34 $\mu\text{g/ml}$ 이다 (Fig. 2C). 백출은 안정막 전압을

과분극 시키고 빈도는 감소시키고 반응의 IC_{50} 은 18.54 $\mu\text{g/ml}$ 이다 (Fig. 2D). 8개의 한약중에서 지실(초), 황금, 백출에 의한 반응이 가장 적은 농도로 큰 반응을 일으킴을 알 수 있다.

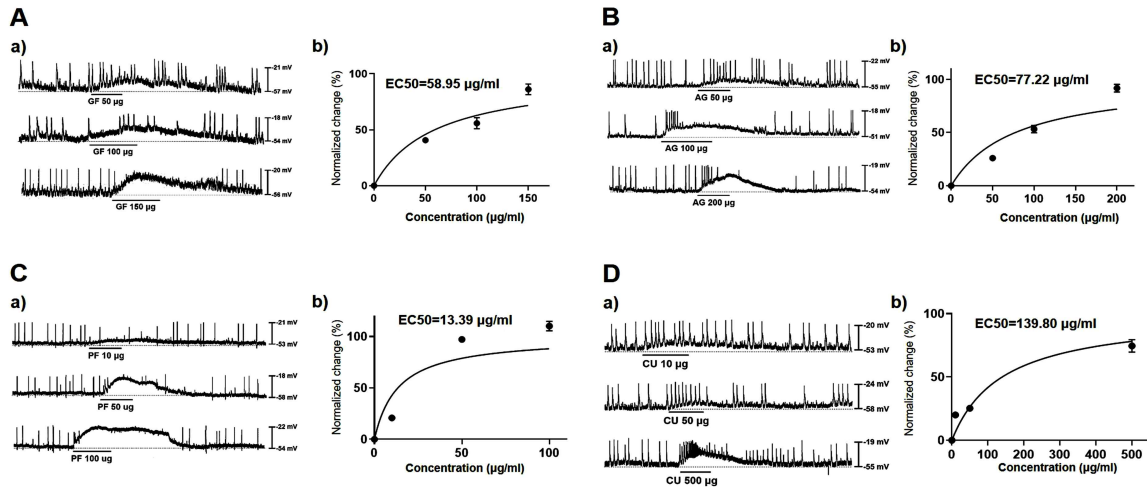


Fig. 1. Effects of GF, AG, PF, and CU herbal medicines in pacemaker potentials of murine colonic intestinal ICC. (A) a) GF depolarized the membrane potential and decreased the frequency in pacemaker potential in colonic intestinal ICC. b) Summary of changes. (B) a) AG depolarized the membrane potential and decreased the frequency in pacemaker potential in colonic intestinal ICC. b) Summary of changes. (C) a) PF depolarized the membrane potential and decreased the frequency in pacemaker potential in colonic intestinal ICC. b) Summary of changes. (D) a) CU depolarized the membrane potential and decreased the frequency in pacemaker potential in colonic intestinal ICC. b) Summary of changes. GF, *Glycyrrhiza uralensis* Fischer, AG, *Angelica gigas*, PF, *Poncirus fructus*, CU, *Citrus unshiu* S. Marcov.

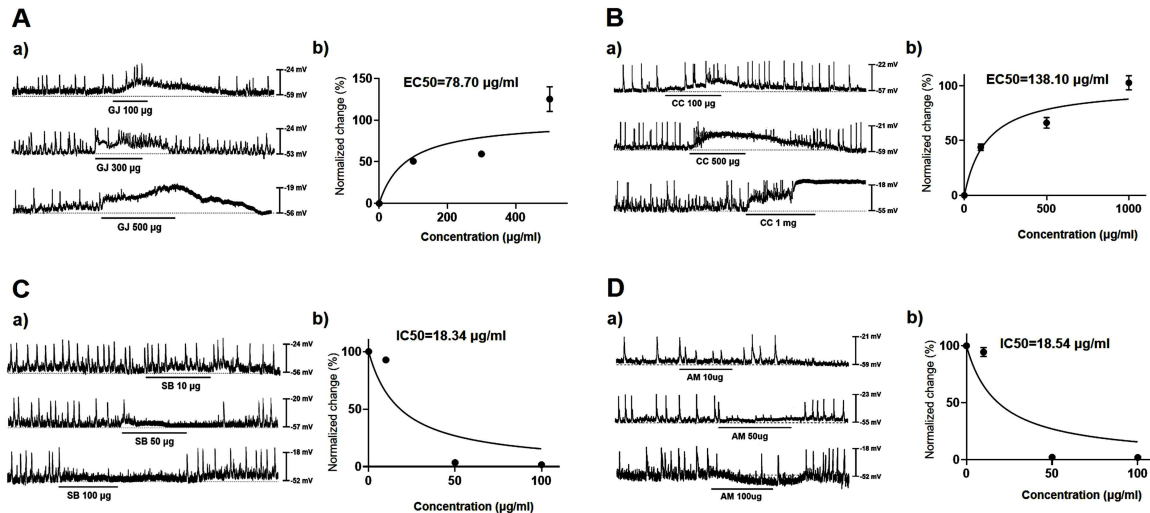


Fig. 2. Effects of GJ, CC, SB, and AM herbal medicines in pacemaker potentials of murine colonic intestinal ICC.
 (A) a) GJ depolarized the membrane potential and decreased the frequency in pacemaker potential in colonic intestinal ICC. b) Summary of changes. (B) a) CC depolarized the membrane potential and decreased the frequency in pacemaker potential in colonic intestinal ICC. b) Summary of changes. (C) a) SB depolarized the membrane potential and decreased the frequency in pacemaker potential in colonic intestinal ICC. b) Summary of changes. (D) a) AM depolarized the membrane potential and decreased the frequency in pacemaker potential in colonic intestinal ICC. b) Summary of changes. GJ, *Gardenia jasminoides* J. Ellis, CC, *Coptis chinensis*, SB, *Scutellaria baicalensis*, AM, *Atractylodes macrocephala koidzumi*.

2. 대장 카할세포에서 지실(초), 황금, 백출의 세포 독성 효능 확인

가장 큰 반응을 일으킨 지실(초), 황금, 백출의 세포 독성 효능을 대장 카할세포에서 MTT 방법을 통해서 확인해 보았다. 지실(초), 황금, 백출 각각 카할세포 조절 농도인 10-100 $\mu\text{g/ml}$ 에 의해서 세포 사멸이 일어나지 않았다 (Fig. 3). 지실(초)에 의한 세포 생존 정도는

10 $\mu\text{g/ml}$ 에서는 103.1 \pm 1.0 %, 50 $\mu\text{g/ml}$ 에서는 100.5 \pm 4.2%, 100 $\mu\text{g/ml}$ 에서는 91.1 \pm 5.7% 이고 (Fig. 3A), 황금에 의한 세포 생존 정도는 10 $\mu\text{g/ml}$ 에서는 108.2 \pm 1.4 %, 50 $\mu\text{g/ml}$ 에서는 108.5 \pm 3.5%, 100 $\mu\text{g/ml}$ 에서는 106.5 \pm 3.5% 이다 (Fig. 3B). 또, 백출에 의한 세포 생존 정도는 10 $\mu\text{g/ml}$ 에서는 107.1 \pm 4.2 %, 50 $\mu\text{g/ml}$ 에서는 102.5 \pm 3.5%, 100 $\mu\text{g/ml}$ 에서는 97.5 \pm 3.5% 이다 (Fig. 3C).

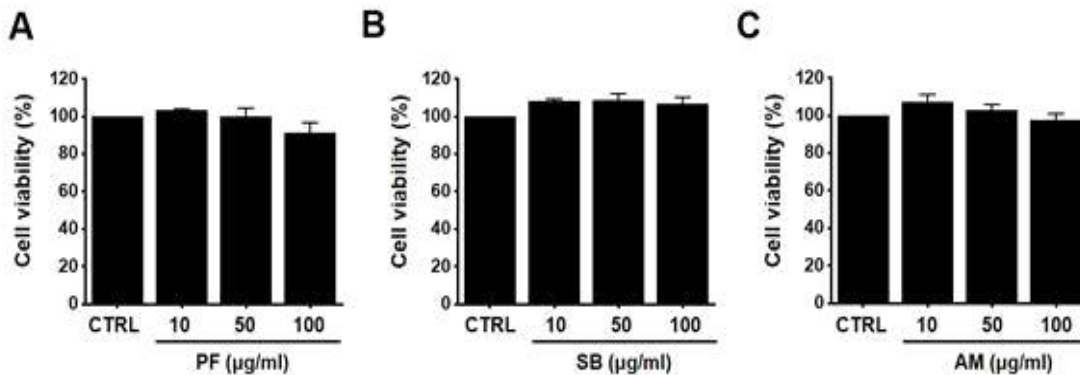


Fig. 3. PF, SB or AM has no effect on murine colonic ICC viability after 24 h. (A) PF, (B) SB or (C) AM has no effect on murine colonic ICC viability. Results are presented as the mean \pm SEM. PF, *Poncirus fructus*. SB, *Scutellaria baicalensis*. AM, *Atractylodes macrocephala koidzumi*.

3. 대장 카할세포에서 ANO1, c-kit 및 TRPM7 단백질 발현에 지실(초), 황금, 백출의 효능 확인

ANO1¹⁸⁾, TRPM7 채널¹⁹⁾ 및 c-kit¹⁵⁾은 카할세포 활동 및 밀도와 관련된 세포막 단백질이다. 따라서, ANO1, TRPM7 및 c-Kit는 위장관 운동 장애 치료에 중요한 역할을 할 수 있다. 지실(초), 황금, 백출로 처리한 후, Western Blot을 이용하여 ANO1, TRPM7, c-Kit 발현 정도를 알아보았다. 먼저 지실(초)를 처리한 후는 ANO1과 c-kit의 발현이 증가하였고(Fig. 4Aa) 황금을

처리한 후는 c-kit의 발현이 증가하였다 (Fig. 4Ba). 그리고, 백출을 처리한 후는 c-kit의 발현이 증가하였다 (Fig. 4Ca). 지실(초) 처리 후 ANO1과 c-kit 발현이 상대적으로 각각 1.42 \pm 0.10 ($P<0.05$), 1.48 \pm 0.15 증가 ($P<0.05$)하였고 (Fig. 4Ab 및 4Ac), TRPM7의 발현은 거의 변화가 없었다 (1.11 \pm 0.09) (Fig. 4Ad). 황금 처리 후는 c-kit 발현이 상대적으로 2.04 \pm 0.19 증가($P<0.01$)하였고 (Fig. 4Bc), ANO1 및 TRPM7의 발현은 거의 변화가 없었다 (ANO1:1.04 \pm 0.08, TRPM7:0.99 \pm 0.04) (Fig.

4Bb 및 4Bd). 또, 백출 처리 후는 c-kit 발현이 상대적으로 1.85 ± 0.12 증가($P < 0.01$)하였고 (Fig. 4Cc), ANO1 및 TRPM7의 발현은 거의 변화가 없었다 (ANO1: 1.08 ± 0.12 , TRPM7: 1.04 ± 0.10) (Fig. 4Cb 및 4Cd). 따라서, 지실(초)

에 의한 카탈세포 조절은 ANO1 및 c-kit 발현 조절을 통해서 이루어지고, 황금 및 백출에 의한 카탈세포 조절은 c-kit 발현 조절을 통해서 이루어짐을 알 수 있다.

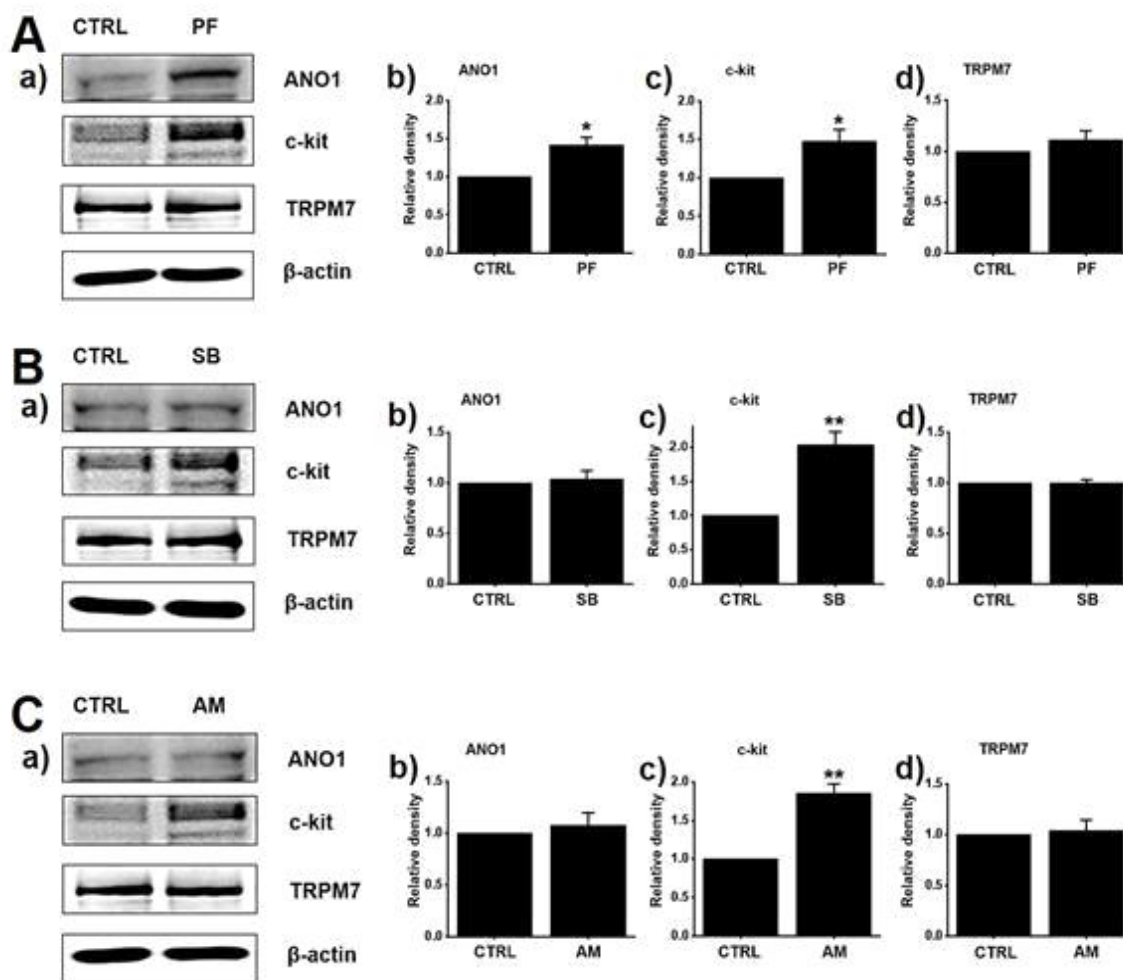


Fig. 4. Effects of PF, SB and AM on the expression of ANO1, c-kit and TRPM7 in murine colonic ICC. (A) The expression of ANO1 and c-kit increased considerably but that of TRPM7 was almost unchanged by PF. (B) The expression of c-kit increased considerably but that of ANO1 and TRPM7 was almost unchanged by SB. (C) The expression of c-kit increased considerably but that of ANO1 and TRPM7 was almost unchanged by AM. Results represent the mean \pm SEM. * $P < 0.05$. ** $P < 0.01$. CTRL, control; ANO1, Anoctamin1; TRPM7, transient receptor potential melastatin 7. PF, *Poncirus fructus*. SB, *Scutellaria baicalensis*. AM, *Atractylodes macrocephala koidzumi*.

IV. 고찰

위장관 운동은 위장관 근육의 조직적인 수축에서 시작된다. 위장관 운동은 위장관의 연동운동을 촉진해 위장관의 에너지 순환을 원활하게 만들어 숙변이 제거되고 변비가 해소된다. 위장관 운동의 원리는 피부와 근육을 수축, 팽창시켜 열이 나고 근육이 풀어지면서 정화가 되고 신진대사가 원활해지는 것이며, 근본적으로 숨을 아랫배까지 내리기 위한 것이다. 이러한 위장관 운동은 위장관에 있는 카할세포가 pacemaker로 기능을 하면서 위장관 근육의 전기적 움직임에 필요한 조율기 활동을 제공한다^{14,5)}. 이러한 전기적 움직임을 서파(slow wave)라고 한다²⁰⁾. 서파는 카할세포에 의해 생성되며, 카할세포는 gap junction을 통해 근처의 카할세포 및 평활근 세포와 전기적으로 연결된다^{21,22)}. 서파는 위장관 대부분 지역에서 발생한다²⁰⁾. 위장관 운동 장애에 의한 질환 중 하나인 IBS는 위장관에 특별한 질환이나 구조적인 문제가 없는 데도 복통 혹은 복부 불편감, 배변 후 증상의 완화, 변비 또는 설사 등을 주 증상으로 하는 만성질환으로 주로 다양한 항생제 등을 이용한 약물치료를 활용하고 있지만, 잦은 재발과 항생제 치료의 부작용 등으로 보다 효과적이며 지속적으로 사용 가능한 치료제의 필요성이 있다^{23,24)}. 최근 연구에서는 IBS 발생 기전 중 하나로 주목받고 있는 것이 위장관 운동 조절 기능의 카할세포이다^{16,17)}. 카할세포는 위장관 운동성, 5-HT 및 콜린성 신경 전달의 변화, 염증 및 내장 호르몬 수준을 포함하여 현재까지 설명된 IBS의 병원성 메커니즘에 관여하기 때문에 IBS 기전에 카할세포의 중추적인 역할이 고려되고 있다^{25,26)}. IBS 치료에 사용되는 보험용 한약제제들의 다양한 구성한약에 대한 카할세포의 효능을 확인하고 그 결과에서 가장 효과적인 한약을 찾아서 최적의 한약처방 후보를 발굴하는 것이 필요하다고 생각된다.

본 연구에서는 8개의 한약중에서 지실(초), 황금, 백출이 가장 효과적으로 카할세포를 조절한다는 것을 알 수 있었고 (Fig. 1 and 2), 이러한 한약이 카할세포의 세포독성에는 관여하지 않음을 알 수 있었다 (Fig. 3). 또, 지실(초)는 세포막 ANO1 및 c-kit 단백질 조절과 관련되어 있으며 (Fig. 4A), 황금과 백출은 세포막 c-kit 단백질 조절과 관련되어 있음을 확인하였다 (Fig. 4B and 4C). 위장관에서 Ca²⁺-activated Cl⁻ 채널인 ANO1 (DOG1, TMEM16A)은 카할세포의 바이오파커로 알려

지고 있으며¹⁸⁾, 카할세포의 세포막에는 tyrosine kinase 수용체인 c-kit를 발현하는데, 이는 위장관에서 카할세포의 발달과 자발적인 pacemaker 활동에 필요한 단백질로 알려지고 있다¹⁵⁾. 또 TRPM7 이온통로는 카할세포에서 pacemaker 전류를 일으키는 통로로 알려지고 있다¹⁹⁾. 이러한 카할세포의 pacemaker 활동과 관련된 ANO1, c-kit 및 TRPM7 단백질의 활성을 알아보는 건 카할세포의 기능적 활성과 관련되어 의미 있는 연구라고 생각된다.

본 연구에서 다양한 한약중에서 지실(초), 황금, 백출은 다른 한약보다 더 적은 농도에서 충분한 카할세포 반응을 보임을 알 수 있었다. 이것은 한약에 의한 카할세포 조절에서 가장 효과적인 한약이라고 할 수 있으며 카할세포 조절과 관련된 다양한 질환 치료에 사용할 수 있음을 보여 주고 있다고 사료 된다. 특히 위장관 운동성 질환과 관련된 IBS에서 적은 한약농도로 큰 효능을 볼 수 있는 가능성을 제시하고 있다고 생각된다. 기존에는 한약에 의한 카할세포에서의 작용 효능 및 기전에 관한 연구를 주로 하였는데 앞으로는 *in vivo* 연구 등 보충실험을 통해서 이 한약의 위장관 운동성 조절약 및 관련된 IBS 조절약으로 발전할 수 있는 가능성을 확인할 필요가 있다고 사료된다.

감사의 글

본 연구는 보건복지부의 재원으로 한국보건산업진흥원의 보건 의료기술연구개발사업 지원에 의하여 이루어진 것임 (과제번호 HF22C0063).

References

1. Pan R, Wang L, Xu X, Chen Y, Wang H, Wang G et al. Crosstalk between the Gut Microbiome and Colonic Motility in Chronic Constipation: Potential Mechanisms and Microbiota Modulation. *Nutrients*. 2022;14:3704.
2. Acharekar MV, Guerrero Saldivia SE, Unnikrishnan S, Chavarria YY, Akindele AO, Jalkh AP et al. A Systematic Review on the Efficacy and Safety of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors in Gastrointestinal Motility Disorders: More Control, Less Risk. *Cureus*. 2022;14:e27691.

3. Zheng Z, Tang J, Hu Y, Zhang W. Role of gut microbiota-derived signals in the regulation of gastrointestinal motility. *Front Med (Lausanne)*. 2022; 9:961703.
4. Hwang SJ, Drumm BT, Kim MK, Lyu JH, Baker S, Sanders KM et al. Calcium transients in intramuscular interstitial cells of Cajal of the murine gastric fundus and their regulation by neuroeffector transmission. *J Physiol*. 2022;600:4439–63.
5. Koh SD, Drumm BT, Lu H, Kim HJ, Ryoo SB, Kim HU et al. Propulsive colonic contractions are mediated by inhibition-driven poststimulus responses that originate in interstitial cells of Cajal. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2022;119:e2123020119.
6. Walker RL, Koh SD, Sergeant GP, Sanders KM, Horowitz B. TRPC4 currents have properties similar to the pacemaker current in interstitial cells of Cajal. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2002;283:C1637–45.
7. Kim BJ, Lim HH, Yang DK, Jun JY, Chang IY, Park CS et al. Melastatin-type transient receptor potential channel 7 is required for intestinal pacemaking activity. *Gastroenterology*. 2005;129:1504–17.
8. Zhu MH, Kim TW, Ro S, Yan W, Ward SM, Koh SD et al. A Ca(2+)-activated Cl(-) conductance in interstitial cells of Cajal linked to slow wave currents and pacemaker activity. *J Physiol*. 2009; 587:4905–18.
9. Sanders KM, Koh SD, Ward SM. Interstitial cells of cajal as pacemakers in the gastrointestinal tract. *Annu Rev Physiol*. 2006;68:307–43.
10. Kim D, Kim JN, Nam JH, Lee JR, Kim SC, Kim BJ. Modulation of pacemaker potentials in murine small intestinal interstitial cells of Cajal by gamisoyo-san, a traditional Chinese herbal medicine. *Digestion*. 2018;98:56–68.
11. Shim JH, Lee SJ, Gim H, Kim HJ, Han T, Kim JG et al., Regulation of the pacemaker activities in cultured interstitial cells of Cajal by Citrus unshiu peel extracts. *Mol Med Rep*. 2016; 14:3908–16.
12. Sung SK, Kim SJ, Ahn TS, Hong NR, Park HS, Kwon YK et al. Effects of Dangkwisoosan, a traditional herbal medicine for treating pain and blood stagnation, on the pacemaker activities of cultured interstitial cells of Cajal. *Mol Med Rep*. 2015;12:6370–6.
13. Kim HJ, Han T, Kim YT, So I, Kim BJ. Magnolia officinalis bark extract induces depolarization of pacemaker potentials through M2 and M3 muscarinic receptors in cultured murine small intestine interstitial cells of cajal. *Cell Physiol Biochem*. 2017;43:1790–802.
14. Lee S, Gim H, Shim JH, Kim HJ, Lee JR, Kim SC et al., The traditional herbal medicine, Ge-Gen-Tang, inhibits pacemaker potentials by nitric oxide/cGMP dependent ATP-sensitive K+ channels in cultured interstitial cells of Cajal from mouse small intestine. *J Ethnopharmacol*. 2015;170:201–9.
15. Sanders KM, Ordög T, Koh SD, Torihashi S, Ward SM. Development and plasticity of interstitial cells of Cajal. *Neurogastroenterol Motil*. 1999; 11:311–38.
16. Eshraghian A, Eshraghian H. Interstitial cells of Cajal: a novel hypothesis for the pathophysiology of irritable bowel syndrome. *Can J Gastroenterol*. 2011; 25:277–9.
17. Yang B, Zhou XC, Lan C. Impact of the alterations in the interstitial cells of Cajal on intestinal motility in post-infection irritable bowel syndrome. *Mol Med Rep*. 2015;11:2735–40.
18. Gomez-Pinilla PJ, Gibbons SJ, Bardsley MR, Lorincz A, Pozo MJ, Pasricha PJ et al. Ano1 is a selective marker of interstitial cells of Cajal in the human and mouse gastrointestinal tract. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2009;296: G1370–81.
19. Kim BJ, Park KJ, Kim HW, Choi S, Jun JY, Chang IY et al. Identification of TRPM7 channels in human intestinal interstitial cells of Cajal. *World J Gastroenterol*. 2009;15:5799–804.
20. Ding F, Guo R, Cui ZY, Hu H, Zhao G.

- Clinical application and research progress of extracellular slow wave recording in the gastrointestinal tract. *World J Gastrointest Surg.* 2022;14:544-55.
21. Sanders KM. Spontaneous Electrical Activity and Rhythmicity in Gastrointestinal Smooth Muscles. *Adv Exp Med Biol.* 2019;1124:3-46.
 22. Sanders KM, Kito Y, Hwang SJ, Ward SM. Regulation of Gastrointestinal Smooth Muscle Function by Interstitial Cells. *Physiology (Bethesda).* 2016;31:316-26.
 23. Baboş CI, Leucuţa DC, Dumitraşcu DL. Meditation and Irritable Bowel Syndrome, a Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2022;11:6516.
 24. Jiang W, Wu J, Zhu S, Xin L, Yu C, Shen Z. The Role of Short Chain Fatty Acids in Irritable Bowel Syndrome. *J Neurogastroenterol Motil.* 2022; 28:540-8.
 25. Jang DE, Bae JH, Chang YJ, Lee YH, Nam KT, Kim IY. Neuronal Nitric Oxide Synthase Is a Novel Biomarker for the Interstitial Cells of Cajal in Stress-Induced Diarrhea-Dominant Irritable Bowel Syndrome. *Dig Dis Sci.* 2018;63:619-27.
 26. Chen B, Zhu S, Du L, He H, Kim JJ, Dai N. Reduced interstitial cells of Cajal and increased intraepithelial lymphocytes are associated with development of small intestinal bacterial overgrowth in post-infectious IBS mouse model. *Scand J Gastroenterol.* 2017;52:1065-71.