

## 비만세포 매개 즉시형 알레르기 반응에 대한 연명초의 억제 효과

김성화 · 김대근 · 채병숙\* · 신태용#  
우석대학교 약학대학, \*우석대학교 이공대학

### Inhibitory Effect of *Isodon japonicus* Hara on Mast Cell-Mediated Immediate-Type Allergic Reactions

Sung-Hwa Kim, Dae-Keun Kim, 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 *Isodon japonicus* Hara (Labiatae) (IJAE) on mast cell-mediated immediate-type allergic reactions was investigated. IJAE inhibited compound 48/80-induced systemic anaphylaxis and immunoglobulin E (IgE)-mediated local anaphylaxis. When IJAE was pretreated at the same concentration with systemic anaphylaxis, serum histamine levels were reduced in a dose-dependent manner. IJAE 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 IJAE was added, significantly was increased, compared with that of normal control. These results indicate that IJAE will be beneficial in the treatment of immediate-type allergic reaction.

**Key words** – *Isodon japonicus*, Anaphylaxis, Compound 48/80, Anti-dinitrophenyl (DNP) IgE, cAMP, Histamine, Mast cells

비만세포는 알레르기 반응의 유발에 필수적인 세포로 알려져 있다.<sup>1)</sup> 비만세포의 탈과립을 유도하는 비만세포의 활성화는 compound 48/80, IgE 항체, protein kinase C (PKC) activator인 phorbol 12-myristate 13-acetate, anti-DNP IgE, calcium ionophore (A23187) 등에 의해서 야기된다고 보고되어 있다.<sup>2-4)</sup> 이들 중 compound 48/80은 비만세포내로 칼슘 유입을 증가시켜 세포내 칼슘 수준을 증가시키고, 세포내 cAMP phosphodiesterase를 활성화시켜 세포내 cAMP 수준을 감소시킴으로써 비만세포의 탈과립을 일으키는데 주로 사용된다.<sup>5,6)</sup> Compound 48/80은 고농도에서 비만세포로부터 약 90%의 히스타민을 유리시키는 것으로 알려져 있으며, 적당량의 compound 48/80은 아나필락시의 기전을 연구하기 위한 히스타민 유리 촉진제로서 가장 널리 사용되고 있다.<sup>7-9)</sup>

한편 비만세포의 분비반응은 IgE에 상호작용이 있는 항원이 세포표면에서 특이적 수용체와 결합함으로써 유도될 수도 있다.<sup>10,11)</sup> 수동피부 아나필락시 (PCA) 반응은 anti-IgE 항체가 비만세포 의존성 국소 아나필락시를 유도하는 전형

적인 실험 모델이다.

연명초 (*Isodon japonicus* Hara)는 꿀풀과 (Labiatae)에 속하는 다년생 초본으로 항종양작용, 항균작용, 항염증작용 등의 약리작용이 보고되어 있으며, 고미건위약으로 소화불량, 식욕부진 및 복통 등에 사용되고 있다.<sup>12-15)</sup>

본 연구에서는 연명초가 즉시형 알레르기 반응에 미치는 효과를 확인하기 위하여 *in vivo* 실험으로 compound 48/80 유도 전신성 아나필락시와 anti-DNP IgE 매개 국소성 아나필락시에 대한 실험을 하였다. 또 *in vitro* 실험으로 흰쥐 복강 비만세포로부터 히스타민의 유리에 미치는 연명초의 영향을 분석하였다. 세포내 cAMP양을 측정함으로써 연명초가 compound 48/80 유도 비만세포로부터 히스타민의 유리를 억제하는 작용기전을 추측할 수 있으므로 cAMP의 양을 측정하여 작용기전을 검토하였다.

### 재료 및 방법

**시약 및 기기** – Compound 48/80, anti-dinitrophenyl (DNP) IgE, DNP-human serum albumin (HSA), o-phthalaldehyde 및 metrizamide는 Sigma사 제품을 사용하

\*교신저자(E-mail) : tyshin@core.woosuk.ac.kr  
(FAX) : 063-290-1567

었다.  $\alpha$ -minimal essential medium ( $\alpha$ -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** - SD계 흰쥐 및 ICR계 생쥐는 대한 바이오텍 (충북)에서 구입하여 실험에 사용할 때까지 온도  $22\pm 2^\circ\text{C}$ , 상대습도  $55\pm 5\%$ 로 유지되는 항온, 항습 사육실에서 사육하였다.

**실험재료 (IAE)** - 본 실험에 사용된 연명초는 2000년 8월 전북 순창에서 채집하여 음건후 정제수로 수욕상에서 5시간 추출하고 감압 농축한 다음 동결 건조하였다. 이 추출물을 사용 직전에 생리식염수 또는 Tyrode buffer A (10 mM HEPES, 130 mM NaCl, 5 mM KCl, 1.4 mM  $\text{CaCl}_2$ , 1 mM  $\text{MgCl}_2$ , 5.6 mM glucose, 0.1% bovine serum albumin)를 사용하여 일정 농도로 조제하였다.

**Compound 48/80에 의한 전신성 아나필락시** - 신 등<sup>16)</sup>의 방법에 따라 실험하였다. 즉 비만세포의 탈과립제로 compound 48/80 8 mg/kg을 생쥐의 복강 내에 주사하였으며, IAE를 1, 10, 100, 1000 mg/kg의 용량으로 compound 48/80 주사 1시간 전에 경구 투여하였다. 또 시간의존 실험으로 compound 48/80을 투여하고 5분, 10분, 20분 및 30분 후에 각각 IAE 1000 mg/kg을 경구 투여하였다. 치사율 실험은 아나필락시 속을 유발시킨 후 1시간 동안 관찰하였으며, 1시간 이내에 치사한 생쥐는 치사후 바로 심장에서 채혈하였으며, 1시간 동안 생존한 생쥐는 마취후 심장에서 채혈하고 혈청을 분리하여 히스타민을 정량하였다.

**48시간 동종 수동 피부 아나필락시 (PCA)** - Kawabata 등<sup>17)</sup>의 방법에 따라 실험하였다. 즉 anti-DNP IgE 100  $\mu\text{g}$ 을 생쥐의 등에 피내주사하여 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 IAE를 1, 10, 100, 1000 mg/kg의 용량으로 경구투여 하고 30분 후에 치사시켰다. Evans blue로 염색된 피부 부위를 잘라 1 M-KOH 1 ml를 가하고 인산과 아세트 (5:13)의 혼합액 9 ml를 가하여 색소를 추출한 후 Katayama 등<sup>18)</sup>의 방법에 따라 spectrophotometer로 620 nm에서 색소량을 정량하였다.

**흰쥐 복강 비만세포 (RPMC)의 분리** - Kanemoto 등<sup>19)</sup>의 방법에 따라 분리하였다. 즉 흰쥐를 에테르로 마취시킨 후 Tyrode buffer B (137 mM NaCl, 12 mM  $\text{NaHCO}_3$ , 2.7 mM KCl, 0.3 mM  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ , 1 mM  $\text{MgCl}_2$ , 1 mM  $\text{CaCl}_2$ , 5.6 mM dextrose, 0.1% bovine serum albumin) 약 20 ml를

복강 내에 주입하고 복벽을 마사지하였다. 복벽 중앙선을 절개하고 pasteur pipette로 복강 세척액을 채취하여 원심분리 (150 $\times$ g, 10분)하였다. 상정액을 제거한 후 비만세포 부유액을 Tyrode buffer B에 재부유시켰다. 세포 부유액 중 비만세포는 Yurt 등<sup>20)</sup>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 등<sup>21)</sup>의 방법에 따라 정량하였다. 즉 에펜돌프 튜브에 시료 500  $\mu\text{l}$ 를 취하여 0.1 M HCl 450  $\mu\text{l}$ 와 60% 과염소산 용액 50  $\mu\text{l}$ 를 혼합한 후 원심분리 (400 $\times$ g, 20분)하였다. 그 상정액 800  $\mu\text{l}$ 를 취해 5 M NaOH 용액 500  $\mu\text{l}$ , 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  $\mu\text{l}$ 와 1% *o*-phthalaldehyde 용액 100  $\mu\text{l}$ 를 가하고 37 $^\circ\text{C}$  수욕상에서 3분간 반응시켰다. 3 M HCl 용액 200  $\mu\text{l}$ 를 가한 다음  $\lambda_{\text{ex}}=353\text{ nm}$ ,  $\lambda_{\text{em}}=438\text{ nm}$ 에서 spectrofluorometer로 상대형광강도를 측정하여 정량하였다.

**세포내 cAMP 측정** - Peachell 등<sup>22)</sup>의 방법에 따라 실험하였다. 즉, Tyrode buffer A에 부유시킨 사람 비만세포 ( $5\times 10^5$  cells/ml)에 Tyrode buffer A로 조제한 IAE (1 mg/ml)를 가하고 5%  $\text{CO}_2$  incubator로 37 $^\circ\text{C}$ 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 $^\circ\text{C}$ , 5분)하여 침전물을 제거하고 상정액 0.9 ml를 취해 감압 건조시켰다. 이 건조 시료 중의 cAMP 함량은 cAMP 정량 kit를 사용하여 측정하였다.

**통계학적 분석** - 실험 결과는 mean $\pm$ S.E로 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 IAE의 효과** - 즉시형 과민반응에 대한 IAE의 효과를 검토하기 위하여 비면역학적 자극물질인 compound 48/80을 사용하여 전신성 아나필락시를 유도하였다. Table 1에서

**Table I.** Effect of IJAE on compound 48/80-induced systemic anaphylaxis

IJAE treatment (mg/kg)	Compound 48/80 (8 mg/kg)	Mortality (%)
None (saline)	+	100
1	+	100
10	+	90
100	+	50
1000	+	20
1000	-	0

Groups of mice (n=10/group) were orally pretreated with saline (200  $\mu$ l) or IJAE. IJAE was 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 effect of IJAE on compound 48/80-induced systemic anaphylaxis

IJAE treatment (mg/kg)	Time (min)	Compound 48/80 (8 mg/kg)	Mortality (%)
None (saline)		+	100
1000	5	+	30
	10	+	70
	20	+	80
	30	+	100

Groups of mice (n=10/group) were orally pretreated with saline (200  $\mu$ l) or IJAE. IJAE was given at 5 min, 10 min, 20 min and 30 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.

와 같이 생리 식염수 200  $\mu$ l를 투여한 대조군은 100% 치사율을 나타내었다. 그러나 compound 48/80을 투여하기 1시간 전에 IJAE를 1, 10, 100, 1000 mg/kg의 용량으로 투여한 후 치사율을 관찰한 결과 농도 의존적으로 치사율이 감소하였다. 또 시간의존 실험으로 compound 48/80을 투여하고 5분, 10분, 20분 및 30분 후에 IJAE (1000 mg/kg)를 투여한 결과 Table II에서와 같이 치사율은 시간 의존적으로 증가하였다.

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

**혈청 중 히스타민 유리에 미치는 IJAE의 효과** - IJAE의 투여에 의해 전신성 아나필락시가 억제되므로 혈청 중 히스타민 양을 측정하여 IJAE의 효과를 검토하였다. Table III에서와 같이 IJAE에 의한 혈청중 히스타민의 유리는 compound 48/80에 의해 유도된 아나필락시 반응과 유사한

**Table III.** Effect of IJAE on compound 48/80-induced serum histamine release

IJAE treatment (mg/kg)	Compound 48/80 (8 mg/kg)	Amount of histamine ( $\mu$ g/ml)
None (saline)	+	0.111 $\pm$ 0.018
1	+	0.101 $\pm$ 0.017
10	+	0.087 $\pm$ 0.014
100	+	0.059 $\pm$ 0.004*
1000	+	0.053 $\pm$ 0.005*

Groups of mice (n=10/group) were orally pretreated with saline (200  $\mu$ l) or IJAE. IJAE was 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. Each datum represents the mean $\pm$ S.E. of three independent experiments. \*p<0.05 : significantly different from the saline value.

**Table IV.** Effect of IJAE on the 48 hr PCA

IJAE treatment (mg/kg)	Anti-DNP IgE plus DNP-HSA	Amount of dye ( $\mu$ g/site)
None (saline)	+	3.772 $\pm$ 0.403
1	+	2.843 $\pm$ 0.424
10	+	2.341 $\pm$ 0.271
100	+	1.660 $\pm$ 0.153*
1000	+	0.717 $\pm$ 0.084*

IJAE was 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.

양상으로 억제되었으며, 특히 100 mg/kg 및 1000 mg/kg의 농도에서 유의성 있는 억제 효과를 나타내었다. 이는 IJAE가 히스타민 등 화학적 매개물질의 유리를 억제한 결과로 사료된다.

**수동 피부 아나필락시 (PCA) 반응에 대한 IJAE의 효과** - PCA 반응에 미치는 IJAE의 효과를 검토하기 위하여 DNP-HSA와 evans blue의 혼합액을 투여하기 1시간 전에 IJAE를 1, 10, 100, 1000 mg/kg의 용량으로 경구투여 하였다. Table IV에서와 같이 수동 피부 아나필락시 반응은 IJAE 농도 의존적으로 억제되었으며, 특히 100 mg/kg 및 1000 mg/kg의 농도에서 유의성 있는 억제효과를 나타내었다.

**비만세포의 히스타민 유리에 미치는 IJAE의 효과** - 흰 쥐의 복강 비만세포에 미치는 IJAE의 효과를 검토하기 위하여 compound 48/80을 투여하기 10분전에 IJAE를 0.001, 0.01, 0.1, 1 mg/ml의 농도로 처리하였다. Table V에서와 같이 IJAE는 비만세포에서 compound 48/80에 의한 히스타민의 유리를 농도 의존적으로 억제하였으며, 0.1 mg/ml 및 1 mg/ml의 농도에서 유의성 있는 억제효과를 나타내었다.

**비만세포의 cAMP함량에 미치는 IJAE의 효과** - 사람 비

**Table V.** Effect of IJAE on compound 48/80-induced histamine release from RPMC

IJAE treatment (mg/ml)	Compound 48/80 (5 µg/ml)	Amount of histamine (µg/ml)
None (saline)	+	0.179±0.024
0.001	+	0.156±0.017
0.01	+	0.090±0.015
0.1	+	0.032±0.004*
1	+	0.006±0.001*

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

**Table VI.** Time-dependent effect of IJAE on cAMP level of HMC-1 cells

IJAE treatment (mg/ml)	Incubation time (min)	cAMP content (p mol)
None (saline)	0	3.033±0.408
1	0.5	8.748±1.019*
	1	4.865±0.824
	2	4.774±0.365
	3	3.142±0.410

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

만세포에 IJAE (1 mg/ml)를 가하고 배양하였을 때 Table VI에서와 같이 cAMP의 증가는 순간적이었으며 최고치가 IJAE를 가하였을 때는 가하지 않았을 때보다 약 3배정도 증가하였다. IJAE를 첨가한 후 30초에 정점에 이르다가 점차 감소하였다.

## 고 찰

본 연구에서는 IJAE가 즉시형 알레르기 반응의 조절에 미치는 효과를 검토하기 위하여 *in vivo* 실험으로 비면역학적 자극제인 compound 48/80에 의한 전신성 아나필락시 및 IgE 매개 수동 피부 아나필락시에 대한 효과를 실험하였다. 또 *in vitro* 실험으로 compound 48/80에 의해 유도되는 복강 비만세포로부터 히스타민 유리 조절과 cAMP에 미치는 효과를 실험하였다.

IJAE는 compound 48/80 유도 전신성 아나필락시와 혈청 및 흰쥐의 복강 비만세포의 히스타민 유리를 현저하게 억제하였다 (Table I, Table II, Table III, Table V). Compound 48/80에 의한 비만세포의 자극은 히스타민의 유리를 일으키

는 신호 전달 경로를 활성화시키며, compound 48/80 및 다염기성화합물들은 직접적으로 G-protein을 활성화시킬 수 있다.<sup>23,24)</sup> 최근의 연구는 비만세포의 활성화 동안 칼슘 유입에 대한 염소 채널의 중요성을 강조하고 있다.<sup>25)</sup> 항알레르기 약물인 nedocromil sodium이 배양 접막형 비만세포에서 염소 채널을 차단할 수 있음이 보고되어 있으며, 염소 채널은 비만세포로부터 화학적 매개물질의 유리에 중요한 역할을 한다.<sup>26)</sup> 또한 compound 48/80은 세포막의 지질이중막 투과성을 증가시키며 세포막의 투과성 증가는 비만세포로부터 화학적 매개물질의 유리를 위한 촉발 인자가 될 수 있다.<sup>27)</sup> 결국 compound 48/80은 비만세포의 세포질 내로 칼슘 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. IJAE는 이러한 반응에 효과를 나타냄으로써 즉시형 알레르기 반응에 대한 중요한 임상적 의의를 갖는다고 할 수 있다.

IJAE는 IgE 매개 수동 피부 아나필락시 반응을 억제하였다 (Table IV). FcεRI을 경유하는 비만세포의 자극은 다양한 매개물질의 분비를 일으키며, 이러한 매개 물질들은 즉시형 또는 지연형 알레르기 반응을 유도한다.<sup>28,29)</sup> IJAE는 피부에서 세포막의 유동성을 안정화시켜 비만세포의 탈과립을 조절하는 작용이 있을 것으로 사료된다.

IJAE는 사람 비만세포에서 cAMP의 양을 증가시켰다 (Table VI). 이는 IJAE가 cAMP양을 증가시킴으로써 비만세포로부터 히스타민의 유리를 억제하는 것으로 사료된다. 히스타민 등의 화학적 매개물질의 유리 억제는 adenylyl cyclase의 활성화나 cAMP phosphodiesterase의 억제에 기인한다.<sup>5,30,31)</sup>

이상의 연구 결과에 의하면 연명초에는 비만세포 매개 즉시형 알레르기 반응을 억제하는 성분이 함유되어 있을 것으로 사료된다. 따라서 연명초 추출물 자체에 비해 강력한 효과를 나타내는 아나필락시 억제 물질의 규명이 필요하며 이 연구는 현재 진행중에 있다.

## 결 론

비만세포 매개 즉시형 알레르기 반응에 미치는 IJAE의 억제효과를 실험한 결과는 다음과 같다.

1. IJAE는 compound 48/80에 의해 유도된 전신성 아나필락시 및 anti-DNP IgE로 유도된 국소성 아나필락시를 농도 의존적으로 억제하였다.
2. IJAE는 compound 48/80에 의한 흰쥐의 복강 비만세포

로부터 히스타민의 유리를 농도 의존적으로 억제하였다.

3. IJAE는 비만세포의 cAMP의 양을 최고 3배까지 증가시켰다.

이러한 결과로 미루어 볼 때 IJAE는 비만세포 매개 즉시형 알레르기 반응을 억제하며, IJAE의 알레르기반응 억제효과는 세포내 cAMP 함량의 증가에 의한 것으로 사료된다.

## 사 사

본 연구는 우석대학교 학술연구비로 연구되었으며 이에 감사 드린다.

## 인용문헌

- Kim, H.M. and Lee, Y.M. (1999) Role of TGF-beta 1 on the IgE-dependent anaphylaxis reaction. *J. Immunol.* **162**: 4960-4965.
- Metcalf, D.D., Kaliner, M. and Donlon, M.A. (1981) The mast cell. *Crit. Rev. Immunol.* **3**: 23-74.
- Chand, N., Pillar, J., Diamantis, W., Perhach, J.L. and Sophia, R.D. (1983) 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**: 227-233.
- Takei, M., Umeyama, A., Shoji, N., Arihara, S. and Endo, K. (1995) Mechanism of inhibition of IgE-dependent histamine release from rat mast cells by penasterol and penasterone. *J. Pharm. Sci.* **84**: 228-230.
- Sullivan, T.J., Parker, K.L., Stenson, W. and Parker, C.W. (1975) Modulation of cyclic AMP in purified rat mast cells. I. Responses to pharmacologic, metabolic and physical stimuli. *J. Immunol.* **114**: 1473-1479.
- Sullivan, T.J., Parker, K.L., Eisen, S.A. and Parker, C.W. (1975) Modulation of cyclic AMP in purified rat mast cells. II. Studied on the relationship between intracellular cyclic AMP concentrations and histamine release. *J. Immunol.* **114**: 1480-1485.
- Ennis, M., Pearce, F.L. and Weston, P.M. (1980) Some studies on the release of histamine from mast cells stimulated with polylysine. *Brit. J. Pharmacol.* **70**: 329-334.
- Baltzly, R., Buck, J.S., De Beer, E.J. and Webb, F.S. (1949) A family of long acting depressors. *J. Am. Chem. Soc.* **71**: 1301-1305.
- Shin, T.Y., Lee, K.B. and Kim, S.H. (2002) Anti-allergic effects of *Sanguisorba officinalis* on animal models of allergic reactions. *Immunopharmacol. Immunotoxicol.* **24**: 455-468.
- Alber, G., Miller, L., Jelsema, C., Varin-Blank, N. and Metzger, H. (1991) Structure/function relationships in the mast cell high-affinity receptor for IgE (FcRI): role of cytoplasmic domains. *J. Biol. Chem.* **266**: 22613-22620.
- Chen, S., Gong, J., Liu, F. and Mohammed, U. (2000) Naturally occurring polyphenolic antioxidants modulate IgE-mediated mast cell activation. *Immunol.* **100**: 471-480.
- But, P.P.H., Kimura, T., Guo, J.X., Sung, C.K. and Han, B.H. (1997) International Collation of Traditional and Folk Medicine (2), 135. World Scientific Publishing, New Jersey.
- 과학·백과사전출판사편(1981) 약초의 성분과 이용, 513. 일월서각, 서울.
- Hwang, B.Y., Lee, J.H., Koo, T.H., Kim, H.S., Hong, Y.S., Ro, J.S., Lee, K.S. and Lee, J.J. (2001) Kaurane diterpens from *Isodon japonicus* inhibit nitric oxide and prostaglandin E2 production and NF-kappa B activation in LPS-stimulated macrophage RAW264.7 cells. *Planta Med.* **67**: 406-410.
- 難波恒雄(1994) 和漢藥百科圖鑑(II), 28-20. 保育社, 大阪.
- Shin, T.Y., Won, J.H., Kim, H.M. and Kim, S.H. (2001) Effect of *Alpinia oxyphylla* fruit extract on compound 48/80-induced anaphylactic reactions. *Am. J. Chin. Med.* **29**: 293-302.
- Kawabata, T. T. and Babcock, L. S. (1993) Measurement of murine ovalbumin-specific IgE by a rat basophil leukemia cell serotonin release assay. *J. Immunol. Method.* **162**: 9-15.
- Katayama, S., Shionoya, H. and Ohtake, S. (1978) 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**: 89-101.
- Kanemoto, T., Kasugai, T., Yamatodani, A., Ushio, H., Mochizuki, T.K., Kimura, M., Nishimura, M. and Kitamura, Y. (1993) Supernormal histamine release and normal cytotoxic activity of beige rat mast cells with giant granules. *Int. Arch. Allergy Immunol.* **100**: 99-106.
- Yurt, R.W., Leid, R.W. and Austen, K.F. (1977) Native heparin from rat peritoneal mast cells. *J. Biol. Chem.* **252**: 518-521.
- Shore, P.A., Burkhalter, A. and Cohn, V.H. (1959) A method for fluorometric assay of histamine in tissues. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **127**: 182-186.
- Peachell, P.T., Macglashan, D.W., Lichtenstein, L.M. and Schleimer, R.P. (1988) Regulation of human basophil and lung mast cell function by cyclic adenosine monophosphate. *J. Immunol.* **140**: 571-578.
- Mousli, M.C., Bronner, C., Bockaert, J., Rouot, B. and Landry, Y. (1990) Interaction of substance P, compound 48/80 and mastoparan with-subunit c-terminal of G protein. *Immunol. Lett.* **25**: 355-358.
- Mousli, M.C., Bronner, C., Landry, Y., Bockaert, J. and Rouot, B. (1990) Direct activation of GTP-binding regulatory proteins (G proteins) by substance P and compound 48/80. *FEBS Lett.* **259**: 260-262.
- Lau, H.Y. and Wan, S.P. (2000) 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-S22 .
26. Levi-Schaffer, F., Slovik, D., Armetti, L., Pickholtz, D. and Touitou, E. (2000) Activation and inhibition of mast cells degranulation affect their morphometric parameters. *Life Sci.* **66**: PL283-290.
27. Tasaka, K., Mio, M. and Okamoto, M. (1986) Intracellular calcium release induced by histamine releasers and its inhibition by some antiallergic drugs. *Ann. Allergy* **56**: 464-469.
28. Gurish, M.F., Ghildyal, N., Arm, J., Austen, K.F., Avraham, S., Reynolds, D.S. and Stevens, R.L. (1991) 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**: 1527-1533.
29. Plaut, M., Pierce, J.H., Watson, C.J., Hanley-Hyde, J., Nordon, R.P. and Paul, W.E. (1989) Mast cell lines produce lymphokines in response to cross-linkage of FcεRI or to calcium ionophores. *Nature* **339**: 64-67.
30. Hayashi, H., Ichikawa, A., Saito, T. and Tomita, K. (1976) Inhibitory role of cyclic adenosine 3', 5'-monophosphate in histamine release from rat peritoneal mast cells in vivo. *Biochem. Pharmacol.* **25**: 1907-1913.
31. Makino, H., Saijo, T., Ashida, Y., Kuriki, H. and Maki, Y. (1987) Mechanism of action of an antiallergic agent, Amlexanox (AA-673), in inhibiting histamine release from mast cells. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* **82**: 66-71.

(2003년 2월 13일 접수)