

당귀수산, 생강, 커큐민의 대사성 질환과 관련된 일과성 수용체 전압 이온통로조절에 관한 연구

김병주

부산대학교 한의학전문대학원 양생기능의학부

Effects of Dangkwisoo-San, Ginger and Curcumin on Transient Receptor Potential Melastatin 7 Channels

Byung Joo Kim

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

Received: April 17, 2018

Revised: May 17, 2018

Accepted: May 31, 2018

Correspondence to: Byung Joo Kim
Division of Longevity and Biofunctional
Medicine, School of Korean Medicine,
Pusan National University, 49
Busandaehak-ro, Mulgeum-eup,
Yongsan 50612, Korea
Tel: +82-51-510-8469
Fax: +82-51-510-8420
E-mail: vision@pusan.ac.kr

Copyright © 2018 by The Society of Korean
Medicine for Obesity Research

Objectives: Metabolic syndrome is correlated with increased cardiovascular risk and characterized by several factors, including visceral obesity, hypertension, insulin resistance, and dyslipidemia. Several members of a large family of nonselective cation entry channels, e.g., transient receptor potential (TRP) melastatin 7 (TRPM7) channels have been associated with the development of cardiovascular diseases. The purpose of this study was to investigate the effects of Dangkwisoo-san, ginger and curcumin on TRPM7 channel.

Methods: Human embryonic kidney (HEK) 293 cells stably transfected with the TRPM7 expression vectors were maintained in Dulbecco's modified Eagle's medium (DMEM) supplemented with 10% fetal bovine serum (FBS), 1% penicillin/streptomycin, 5 µg/mL blasticidin, and 0.4 mg/mL zeocin in a humidified 20% O₂/10% CO₂ atmosphere at 37°C. Whole-cell patch clamp recordings were obtained using an Axopatch 700B amplifier and pClamp v.10.4 software, and signals were digitalized at 5 kHz using Digidata 1422A.

Results: Dangkwisoo-san extract (100, 200, 300, 400, and 500 µg/mL) inhibited the outward and inward TRPM7 whole-cell currents at dose dependent manner and the half maximal inhibitory concentration (IC)₅₀ of Dangkwisoo-san was 218.3 µg/mL. Also, ginger extract (100, 200, 300, 400, and 500 µg/mL) inhibited the outward and inward of TRPM7 whole-cell currents in a dose dependent manner and the IC₅₀ of ginger was 877.2 µg/mL. However, curcumin had no effects on TRPM7 whole-cell currents.

Conclusions: These results suggest that both Dangkwisoo-san and ginger have good roles to inhibit the TRPM7 channel, suggesting that Dangkwisoo-san and ginger are considered one of the candidate agents for the treatment of metabolic syndrome such as cardiovascular disease.

Key Words: Metabolic syndrome, Ginger, Curcumin

서론

최근 건강에 대한 관심이 높아지면서 개인의 건강 관리에 대한 다양한 서비스의 증가 및 예방을 위한 조기검진을 받는 인구가 점차 증가하고 있다. 현재 건강검진에서 심혈관계질환이나 고혈압, 당뇨병으로 진단받은 환자 수와

이로 인한 사망률이 급속히 증가하고 있다¹⁾. 이러한 변화는 식이나 운동과 같은 생활습관의 악화로 비만인구가 늘고 혈중 지질농도가 증가하는 것이 주요 원인이다²⁾. 심혈관계 및 뇌혈관질환, 고혈압과 이상지질혈증 등이 전신적 대사이상으로 진행되는 경우가 많으며³⁾, 대사성 질환은 주로 심혈관계에 이상이 있음을 나타내는 경우가 많다.

비선택성 양이온 통로(non selective cation channel) 중에서 일과성 수용체 전압 통로(transient receptor potential, TRP channel)는 많은 생물학적 기능을 가지고 있음이 밝혀지고 있다. TRP 통로는 90년대 중반에 초파리의 시각계에 존재하는 광수용체(photoreceptor)로 처음 발견되었으며⁴⁾, 이후 사람을 포함한 고등동물의 세포에도 존재함이 알려지면서 연구가 가속화되고 있다. TRP superfamily에 속하는 TRP 통로들은 현재까지 30여 가지가 알려져 있으며 생리적 기능도 각각 다르지만 종류에 관계없이 두 가지의 유사성을 가지고 있다. 첫째, TRP 통로는 비특이적 양이온 통로이면서 주로 칼슘이온에 대한 세포 내 통로로 작용하며, 칼슘이온의 세포내 유입은 해당 세포들의 탈분극 및 활성화를 유도하게 된다. 둘째, TRP 통로를 활성화시킬 수 있는 자극의 종류가 작용제(agonist)로서의 전달자 물질 이외에 광자극, 진동이나 접촉 등의 기계적 자극, 온도자극, 화학자극, 삼투압의 변화 등으로 매우 다양하며, 한 가지 종류의 TRP 통로가 여러 가지 종류의 자극에 반응할 수 있기도 하다⁵⁾. TRP 통로 단백질의 기본 골격은 6개의 막횡단 영역(transmembrane domain)을 가지는 펩티드 사슬(peptide chain)이며, 아미노말단(N-terminal)과 카르복시말단(Cterminal)이 모두 세포 내측에 위치하고 있고, 아미노말단으로부터 다섯 번째(transmembrane [TM]5)와 여섯 번째(TM6) 막횡단 영역을 연결하는 소수성(hydrophobic) 펩티드 사슬이 양이온이 통과하는 pore loop를 형성하는 것으로 추정된다⁶⁾. 막횡단 영역은 단독 또는 다른 TRP 분자들과 함께 일정한 입체구조를 형성하는 데 기여하는 것으로 밝혀졌다⁷⁾. TRPM7은 많은 종류의 세포막에 존재하고 있고 다양한 기능을 가지고 있다. 세포내 Mg^{2+} 농도 조절에 관여하고⁸⁾, 신경세포의 어혈손상에 관여하며⁹⁾, zebrafish의 골격형성에 관여하고 있음이 밝혀졌다¹⁰⁾. 또한 꼬마선충에서의 배변리듬을 조절하고¹¹⁾ 림프구의 phosphoinositide-3-kinase 조절에 관여하며¹²⁾, 위장관에서의 운동조절에 관여하고 있다고 알려지고 있다¹³⁾. 세포사멸에도 관여함이 잘 알려져 많은 연구실에서 TRPM7의 역할에 관한 연구가 진행되고 있다¹⁴⁻¹⁶⁾. 또한 TRPM7 이온통로는 대사성 질환과도 관련성이 입증되고 있는데, 당뇨병 유발 유전자와의 관련성과¹⁷⁾, 고혈압과의 관련성이 알려져 있다¹⁸⁾. 또한 골격근과 신장의 기능조절에도 관여함이 알려지고 있다¹⁹⁾.

따라서 본 연구에서는 한방임상에서 타박손상에 주로

사용되는 당귀수산(Dangkwisoo-san)²⁰⁾과 비만에 관여하는 생강²¹⁾, 당지질 대사장애에 사용되는 커큐민²²⁾에 의한 TRPM7 이온통로에서의 효능을 확인하여 각각의 TRPM7 조절 가능성을 확인하고자 한다.

재료 및 방법

1. 약재

당귀수산(Dangkwisoo-san) 60 g을 광명당제약에서 구입하여 한약추출기(Herb Extractor, DW-290; Daewoong Pharmaceutical Co., Ltd., Seoul, Korea)를 이용하여 물추출물의 형태로 추출하였다. 표층액을 3분 동안 4°C 온도에서 110 g의 속도로 회전시킨 후에 -80°C에서 증발시킨 후 4.6 g을 얻을 수 있었다. 생강(Sigma-W252108)과 커큐민(Curcumin, Sigma-C7727)은 시그마(Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA)에서 구입하였다.

2. 재료

본 실험에 사용한 TRPM7 유전자는 pCDNA 플라스미드 벡터(plasmid vector)에 클로닝(cloning)한 것을 사용하였다. TRPM7을 클로닝한 플라스미드 DNA는 Dr. Scharenberg AM (Seattle Children's Research Institute, Seattle, WA, USA)로부터 제공받아 사용하였다.

3. 세포배양 및 형질전환

TRPM7을 발현시키기 위해 사용한 human embryonic kidney (HEK) 293 세포주는 ATCC (Manassas, VA, USA)로부터 구입하였다. 10% fetal bovine serum (FBS), 1% penicillin/streptomycin, 5 µg/mL blasticidin, 0.4 mg/mL zeocin을 포함하는 Dulbecco's modified Eagle's medium 배지를 배양액으로 20% O₂, 10% CO₂를 포함한 배양기에서 37°C를 유지하면서 배양하였다. Transfection은 리포펙타민(lipofectamin)을 이용하여 제조사의 방법에 따라 다음과 같이 실시하였다. Transient transfection을 위하여, HEK 293세포를 6-well 세포배양 plates에 5×10⁵ 세포에 24시간 배양한 후 이용하였다. Transfection 후 24-48시간이 지난 다음 배양액을 제거하고, 트립신을 처리하였다. 물리적 힘을 가하여 바닥에 붙은 세포를 모두 떼어낸 후 냉장상태로 보관해 놓고 실험에 이용하였다.

4. 전세포 패치 클램프(whole cell patch clamp)

TRPM7를 통하는 전류의 흐름을 측정하기 위한 전기생리 실험은 Axopatch 200B 증폭기(Axon Instruments, Inc., Foster City, CA, USA)를 이용하여 전세포 패치클램프를 실시하였다. Glass capillary를 이용하여 전극내부에 용액을 채웠을 때 저항이 3-5 메가옴(mega-ohm)에 해당하는 것을 실험에 이용하였다. 세포가 붙은 plate를 도립현미경 위에 올려놓은 후 막전압 고정법(voltage-clamp method)을 이용하여 전류를 측정하였다. 이상과 같은 방법으로 기록한 전류에 대한 결과 분석은 같은 회사의 clampit 소프트웨어를 이용하였다. 모든 전기생리학적 실험은 실온에서 시행하였다.

5. 실험용액 및 시약

TRPM7을 통한 전류를 측정하기 위한 pipette 용액은 145 mM Cs glutamate, 8 mM NaCl, 10 mM 1,2-bis(o-aminophenoxy)ethane-N,N,N',N'-tetraacetic acid (Cs-BAPTA), 10 mM 4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazineethanesulfonic acid (HEPES)-CsOH를 포함한 용액에 CsOH를 이용하여 pH 7.2로 맞춘 후 사용하였다. Bath 용액은 2.8 mM KCl, 145 mM NaCl, 2 mM CaCl₂, 10 mM glucose, 1.2 mM MgCl₂, 10 mM HEPES를 포함한 용액을 NaOH 용액으로 pH 7.4로 맞춘 후 사용하였다.

6. 전류측정

전류측정은 주로 ramp protocol을 이용하였다. 400 msec에 걸쳐 -100 mV로부터 +100 mV까지 전압을 변화시키면서 막을 통해 흐르는 전류를 측정하였다.

7. 통계 처리

대조군과 실험군 사이의 통계학적 유의성 검정은 Student's *t*-test를 사용하였으며 유의수준 P<0.05를 사용하였다. 실험결과는 빈도(%)로 기재하였다.

결과

1. 당귀수산에 의한 TRPM7의 기능 변화

본 연구에서 전기생리학적 연구결과를 얻기 위한 세포 패치클램프 실험을 위해 사용한 기본적인 방법을 Fig. 1의 A와 B에 표시하였다. A는 세포 패치클램프 시 사용한 세포외액과 내액의 조성을 표시한 것이며, B는 세포막을 흐르는 미세전류를 측정하기 위한 실험 프로토콜을 표시한 것이다. 패치클램프 시 TRPM7을 과발현한 세포에서 흐르는 전류는 Fig. 2에 표시하였다. Fig. 2A-C에서와 같이 당귀수산 처리농도(100-500 µg/mL)에 의존적으로 외향 전류 및 내향 전류가 억제된다. 당귀수산에 의해서 감소되는 전류-전압 관계는 100 µg/mL는 Fig. 2D (+100 mV에서 106.3 pA/pF), 300 µg/mL는 Fig. 2E (+100 mV에서

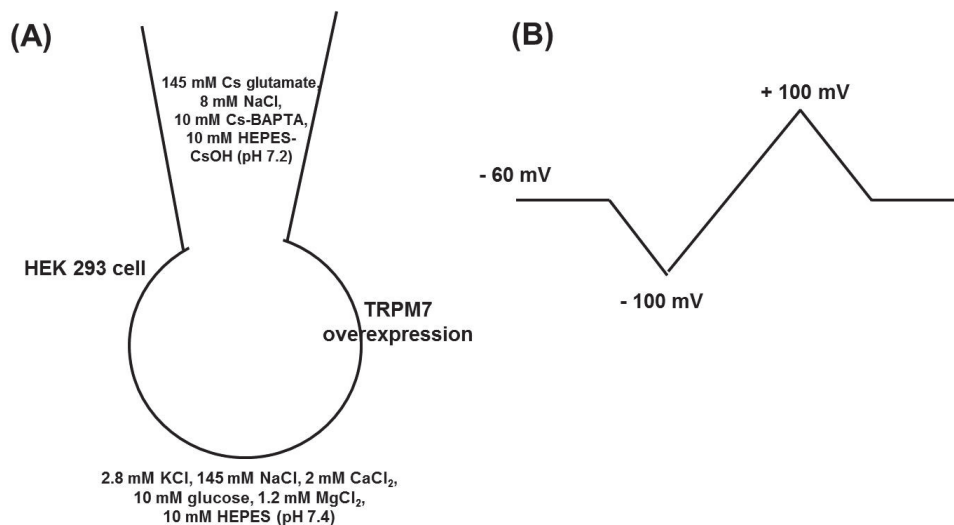


Fig. 1. Transient receptor potential melastatin 7 (TRPM7) regulation. (A) The components of extra- and intracellular solution. Numbers mean the concentrations (mM). (B) The protocol to check the currents. HEK: human embryonic kidney, BAPTA: 1,2-bis(o-aminophenoxy)ethane-N,N,N',N'-tetraacetic acid, HEPES: 4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazineethanesulfonic acid KCl.

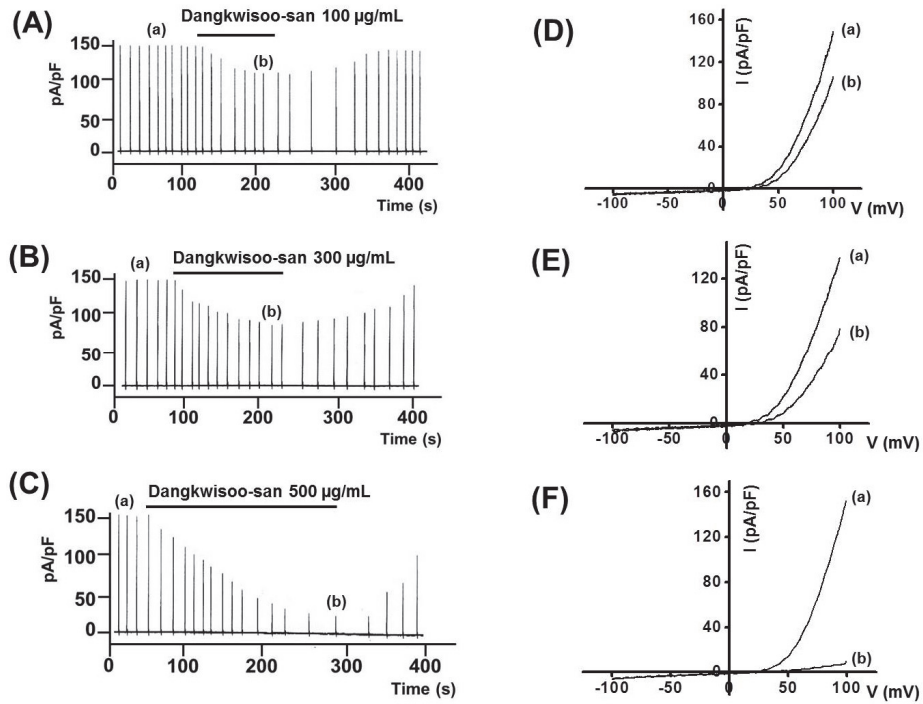


Fig. 2. Effects of Dangkwisoo-san on overexpressed transient receptor potential melastatin 7 (TRPM7) currents in human embryonic kidney (HEK) 293 cells and the current-voltage (I-V) relationship using the whole cell patch-clamp technique. (A-C) Dangkwisoo-san inhibited the overexpressed TRPM7 currents in HEK 293 cells at a dose dependent manner. Slow ramp depolarizations from +100 to -100 mV were applied from a holding potential of -60 mV before (a) and during (b) treatment with Dangkwisoo-san. (D-F) I-V relationships were determined before and during treatment.

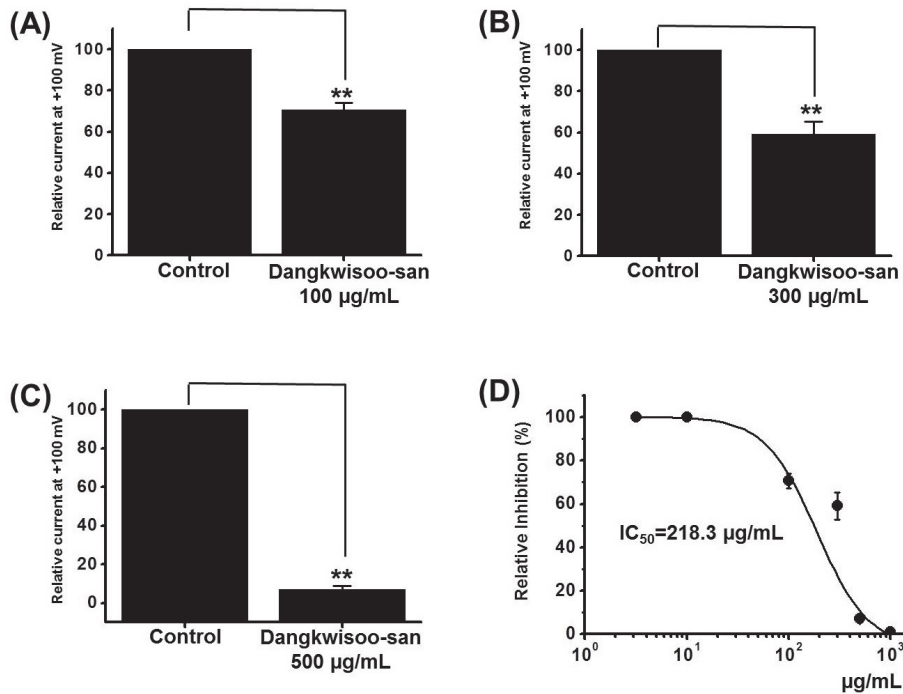


Fig. 3. Responses to Dangkwisoo-san during transient receptor potential melastatin 7 (TRPM7) currents. (A-C) Concentration-dependent inhibition of TRPM7 currents by Dangkwisoo-san. (D) The estimated median inhibitory concentration value for Dangkwisoo-san was 218.3 µg/mL. Bars represent means±standard error (SE)s. **P<0.01, IC: the half maximal inhibitory concentration.

78.7 pA/pF), 500 $\mu\text{g/mL}$ 는 Fig. 2F (+100 mV에서 9.7 pA/pF)에서 확인할 수 있다. 당귀수산에 의한 상대적인 전류의 감소는 100 $\mu\text{g/mL}$ 에서 $29.3 \pm 6.3\%$ ($P < 0.01$), 300 $\mu\text{g/mL}$ 에서 $40.9 \pm 3.9\%$ ($P < 0.01$), 500 $\mu\text{g/mL}$ 에서 $92.9 \pm 9.3\%$ ($P < 0.01$)이다(Fig. 3A-C). 당귀수산에 의한 TRPM7 억제 중간값 (IC_{50})은 218.3 $\mu\text{g/mL}$ 이다(Fig. 3D).

2. 생강에 의한 TRPM7의 기능 변화

생강추출물에서는 100-500 $\mu\text{g/mL}$ 에서 농도 의존적으로 외향 전류 및 내향 전류가 억제된다(Fig. 4A-C). 생강에 의해서 감소되는 전류-전압 관계는 100 $\mu\text{g/mL}$ 는 Fig. 4D (+100 mV에서 156.5 pA/pF), 300 $\mu\text{g/mL}$ 는 Fig. 4E (+100 mV에서 139.6 pA/pF), 500 $\mu\text{g/mL}$ 는 Fig. 4F (+100 mV에서 105.5 pA/pF)에서 확인할 수 있다. 생강에 의한 상대적인 전류의 감소는 100 $\mu\text{g/mL}$ 에서 $1.0 \pm 0.9\%$, 300 $\mu\text{g/mL}$ 에서 $9.1 \pm 7.9\%$ ($P < 0.05$), 500 $\mu\text{g/mL}$ 에서 $31.1 \pm 6.3\%$ ($P < 0.01$)이다(Fig. 5A-C). 생강에 의한 TRPM7 억제 중간값은 877.2 $\mu\text{g/mL}$ 이다(Fig. 5D).

3. 커큐민에 의한 TRPM7의 기능 변화

커큐민 100-500 $\mu\text{g/mL}$ 에서는 TRPM7 전류에 아무런 효과가 없었다(Fig. 6). 따라서 커큐민은 TRPM7 기능 변화에는 영향을 주지 않는 것으로 나타났다.

고찰

고령화시대에 접어들면서 심혈관 및 뇌혈관 질환에 대한 의료비용이 늘어나고 이와 연관된 질환들의 연구가 활발히 증가하고 있다. 현재는 사망원인 1위가 암이지만 점차 노인 인구가 증가하면서 심장 및 뇌혈관의 동맥 경화와 대사증후군으로 인한 질환이 주요 사망원인이 될 것이다. 심혈관질환의 경우 대사증후군으로 발전하는 경우가 대부분이며 주요원인은 이상지질혈증, 과체중, 비만, 고혈압 등이며 10대, 20대부터 이미 시작되어 성인까지 진행되고 있어 조기에 관심을 갖고 예방 치료하는 것이 중요하다¹⁾. 2015년 우리나라 심혈관질환에 의한 사망률은 인구 10만 명당 10명에서 27명으로 2.7배 급증하였다²³⁾.

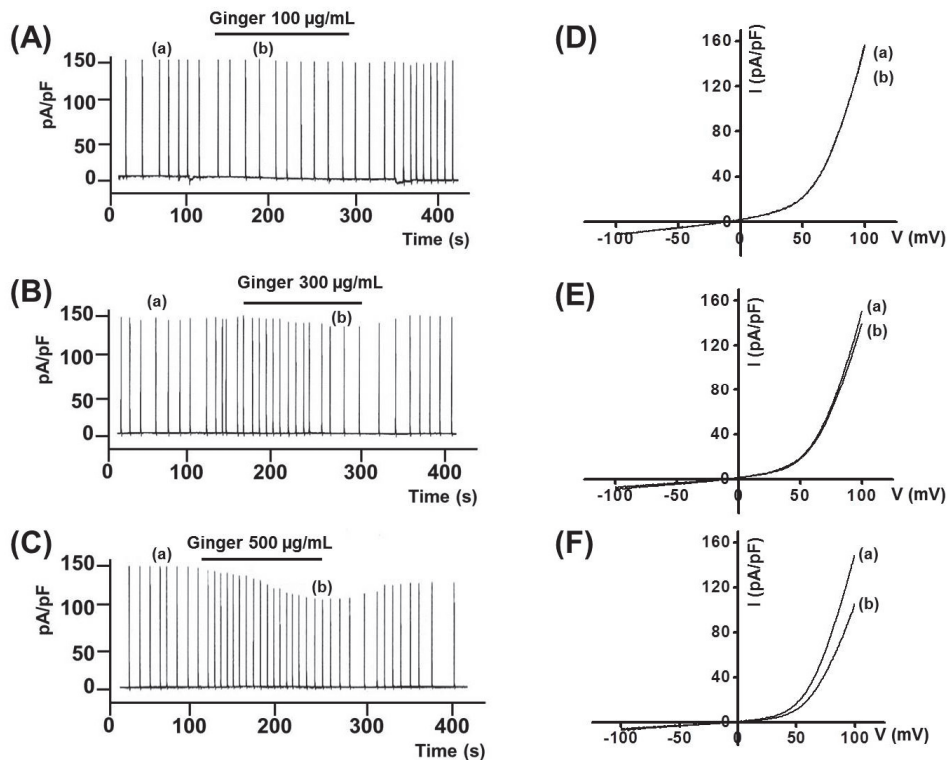


Fig. 4. Effects of ginger on overexpressed transient receptor potential melastatin 7 (TRPM7) currents in human embryonic kidney (HEK) 293 cells and the current-voltage (I-V) relationship using the whole cell patch-clamp technique. (A-C) Ginger inhibited the overexpressed TRPM7 currents in HEK 293 cells at a dose dependent manner. Slow ramp depolarizations from +100 to -100 mV were applied from a holding potential of -60 mV before (a) and during (b) treatment with ginger. (D-F) I-V relationships were determined before and during treatment.

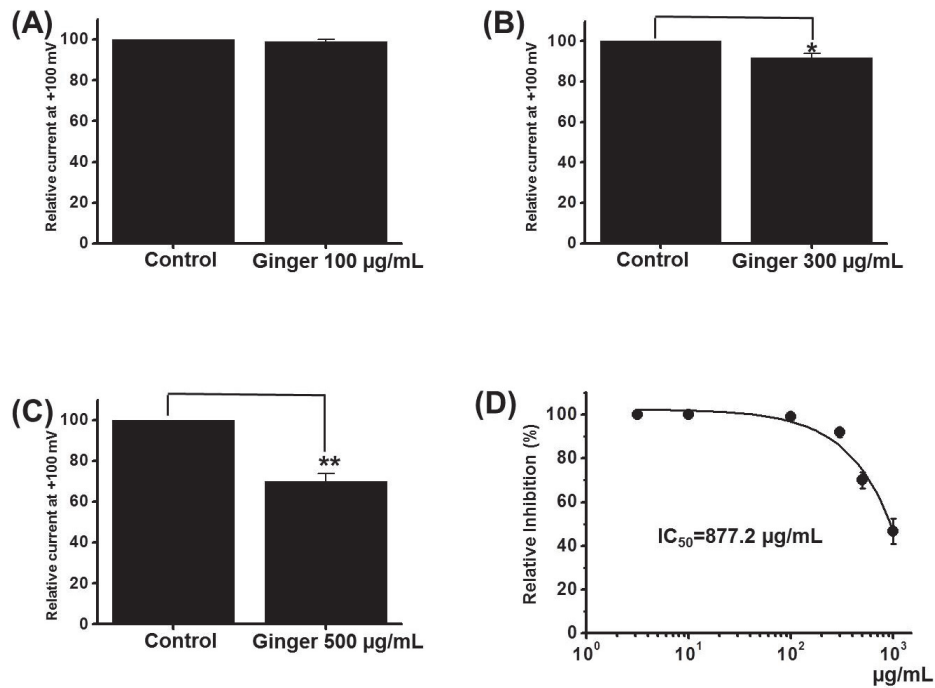


Fig. 5. Responses to ginger during transient receptor potential melastatin 7 (TRPM7) currents, (A-C) Concentration-dependent inhibition of TRPM7 currents by ginger, (D) The estimated median inhibitory concentration value for ginger was 877.2 µg/mL. Bars represent means±SEs, SE: standard error, IC: the half maximal inhibitory concentration, *P<0,05, **P<0,01.

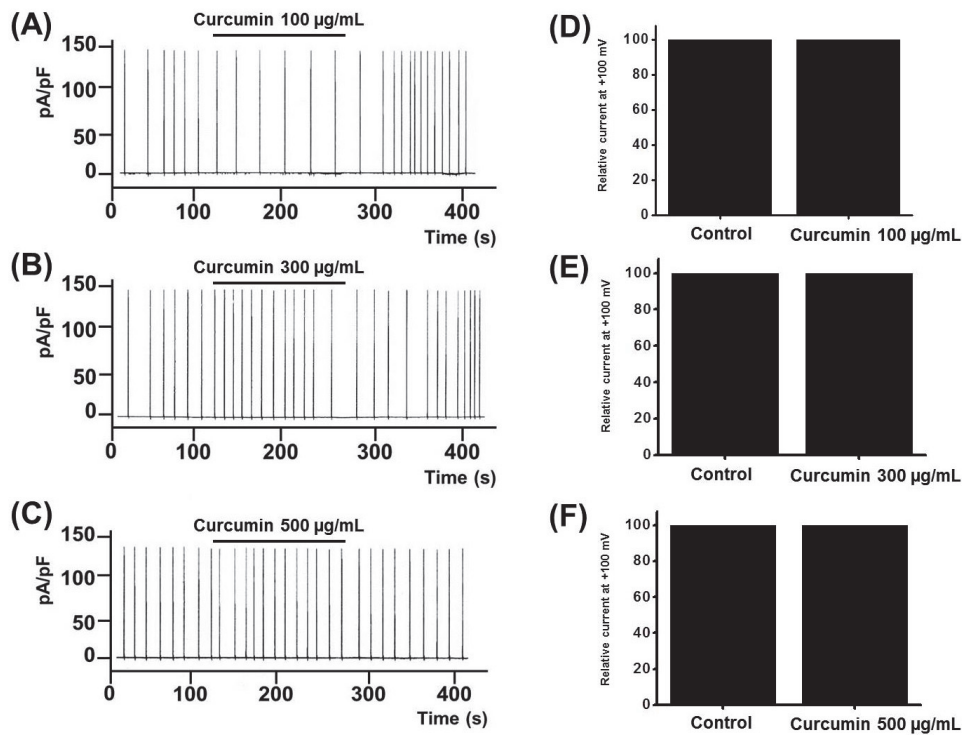


Fig. 6. Effects of curcumin on overexpressed transient receptor potential melastatin 7 (TRPM7) currents in human embryonic kidney (HEK) 293 cells using the whole cell patch-clamp technique, (A-C) Curcumin had no effect on the TRPM7 currents in HEK 293 cells. Slow ramp depolarizations from +100 to -100 mV were applied from a holding potential of -60 mV with curcumin, (D-F) Responses to curcumin during TRPM7 currents are summarized.

본 연구는 당귀수산과 생강이 TRPM7 통로를 억제시키는 기능이 있음을 확인한 연구로 TRPM7의 기능을 억제하여 TRPM7에 의해 조절되는 다양한 대사성질환을 조절할 수 있는 가능성을 보여주고 있다. 또한 curcumin은 TRPM7 조절 기능이 없어 TRPM7을 통한 대사성질환 조절 가능성은 없음을 확인하였다.

TRP 통로는 비선택성 양이온 통로의 하나로 다양한 생물학적 기능과 관련되어 있다. TRP 통로의 종류로는 classic 타입(transient receptor potential canonical [TRPC]1-TRPC7), vanilloid 타입(TRPV1-TRPV6), melastatin 타입(TRPM1-TRPM8), 그리고 polycystin 관련 타입(TRPP1-TRPP2) 등이 있다²⁴. TRP 통로는 많은 질환 발생과 관련되어 있는데, 특히 심혈관질환과 관련된 경우가 많다^{25,26}. TRPM7은 주로 세포막 마그네슘의 내향이동과 관련되어 있어 TRPM7 통로가 없거나 기능이 억제된다면 세포내 마그네슘 농도가 감소되어 혈관 평활근의 수축이 발생하고, 따라서 혈관수축을 일으켜 고혈압 등의 심혈관 질환을 일으키는 것으로 알려지고 있다¹⁸. 또한 TRPM7 통로는 마그네슘 농도를 조절하여 혈당을 유지하고 인슐린대사를 조절하는 것으로 알려지고 있으며²⁷, 일본 당뇨병환자를 대상으로 한 연구에서 TRPM7 유전자의 변형이 많이 관찰되었다²⁸. TRPM7 통로는 혈관의 석회화와 관련되는데 TRPM7 통로의 활성화를 혈관의 석회화가 증가하는 것으로 알려졌다²⁹. 따라서 TRPM7 통로의 억제로 마그네슘 농도 조절로 혈관의 석회화 과정을 억제할 수 있을 것으로 생각된다. TRPM7은 세포내 마그네슘 농도를 조절하는 기능을 가지고 있기에 TRPM7을 통한 전해질의 균형을 유지할 수 있다³⁰. 그러므로 전해질 불균형을 통한 다양한 질환 발생을 TRPM7 통로 조절을 통해서 억제 또는 예방할 수 있으리라 생각된다⁸. 이러한 TRPM7에 당귀수산과 생강이 억제 기능을 가지고 있으므로 세포내 마그네슘 농도 조절을 통해서 다양한 TRPM7 관련 질환 발생을 억제 및 예방할 수 있으리라 생각된다. 또한 TRPM7은 reactive oxygen species에 의해서 활성화되어 신경 등에서 세포사멸에 관여하는 것으로 알려지고 있다^{9,31,32}. 따라서 항산화 효능이 있는 약물은 TRPM7 전류를 억제시켜 세포 사멸을 막을 수 있다.

당귀수산은 전통적으로 통증이나 신체적 외상 등에 주로 사용되고 있다³³. 또한 당귀수산은 위장관 운동성 조절세포인 카할간질세포를 탈분극시켜서 위장관 운동성을

증가시킬 수 있는 가능성을 보여주었다²⁰. 또한 본 연구에서 당귀수산은 TRPM7 통로를 조절하여 관련된 대사성 질환 조절 가능성을 보여주었다. 생강은 몸이 냉하고 불안하고 통증이 있는 경우에 사용하며, 구역질 등이 있을 때 가라앉히는 효능이 있는 것으로 알려져 있다³⁴. 또한 항산화 효능이 있어 TRPC5와 transient receptor potential ankyrin 1 통로를 조절하는 것으로 알려져 있다³⁵. 이러한 다양한 기능에 본 연구의 결과인 TRPM7 조절 기능을 첨가하여 앞으로 TRPM7의 새로운 기능이 밝혀질 때마다 당귀수산 및 생강의 새로운 기능을 확인할 수 있으리라 생각된다.

결론

본 연구를 통해 당귀수산과 생강의 TRPM7 통로 조절 효과가 있음을 확인함으로써 향후 대사성 질환의 새로운 한약제제 조합 및 이온통로 조절을 통한 질환 예방 및 치료 소재발굴에 활용될 수 있을 것으로 사료된다.

References

1. Cho JY, Ye SY, Kim DH. The Study on Risk Factor of Metabolic Diseases in Pancreatic Steatosis. *J Radiol Sci Technol.* 2016 ; 39(1) : 81-8.
2. Kim HG, Han J. Obesity and pancreatic diseases. *Korean J Gastroenterol.* 2012 ; 59(1) : 35-9.
3. Ozbulbul NI, Yurdakul M, Tola M. Does the visceral fat tissue show better correlation with the fatty replacement of the pancreas than with BMI?. *Eurasian J Med.* 2010 ; 42(1) : 24-7.
4. Clapham DE. TRP channels as cellular sensors. *Nature* 2003 ; 426(6966) : 517-24.
5. Lawen A. Apoptosis - an introduction. *Bioessays* 2003 ; 25 : 888-96.
6. Vannier B, Zhu X, Brown D, Birnbaumer L. The membrane topology of human transient receptor potential 3 as inferred from glycosylation-scanning mutagenesis and epitope immunocytochemistry. *J Biol Chem.* 1998 ; 273(15) : 8675-9.
7. Pedersen SF, Owsianik G, Nilius B. TRP channels: an

- overview. *Cell Calcium*. 2005 ; 38(3-4) : 233-52.
8. Schmitz C, Perraud AL, Johnson CO, Inabe K, Smith MK, Penner R, et al. Regulation of vertebrate cellular Mg²⁺ homeostasis by TRPM7. *Cell*. 2003 ; 114(2) : 191-200.
 9. Aarts M, Iihara K, Wei WL, Xiong ZG, Arundine M, Cerwinski W, et al. A key role for TRPM7 channels in anoxic neuronal death. *Cell*. 2003; 115(7) : 863-77.
 10. Elizondo MR, Arduini BL, Paulsen J, MacDonald EL, Sabel JL, Henion PD, et al. Defective skeletogenesis with kidney stone formation in dwarf zebrafish mutant for trpm7. *Curr Biol*. 2005 ; 15(7) : 667-71.
 11. Vriens J, Owsianik G, Voets T, Droogmans G, Nilius B. Invertebrate TRP proteins as functional models for mammalian channels. *Pflugers Arch*. 2004 ; 449(3) : 213-26.
 12. Sahni J, Scharenberg AM. TRPM7 ion channels are required for sustained phosphoinositide 3-kinase signaling in lymphocytes. *Cell Metab*. 2008 ; 8(1) : 84-93.
 13. 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(5) : 1504-17.
 14. Kim BJ, Park EJ, Lee JH, Jeon JH, Kim SJ, So I. Suppression of transient receptor potential melastatin 7 channel induces cell death in gastric cancer. *Cancer Sci*. 2008 ; 99(12) : 2502-9.
 15. Guilbert A, Gautier M, Dhennin-Duthille I, Haren N, Sevestre H, Oquadid-Ahidouch H. Evidence that TRPM7 is required for breast cancer cell proliferation. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2009 ; 297(3) : C493-502.
 16. Kim JN, Chae H, Kwon YK, Kim BJ. Effects of schisandra chinensis on human breast cancer cells. *Kor J Ori Med Physiol Pathol*. 2014; 28(12): 162-8.
 17. Brixel LR, Monteilh-Zoller MK, Ingenbrandt CS, Fleig A, Penner R, Enklaar T, et al. TRPM5 regulates glucose-stimulated insulin secretion. *Pflugers Arch*. 2010 ; 460(1) : 69-76.
 18. Touyz RM, He Y, Montezano AC, Yao G, Chubonov V, Gudermann T, et al. Differential regulation of transient receptor potential melastatin 6 and 7 cation channels by ANG II in vascular smooth muscle cells from spontaneously hypertensive rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2006 ; 290(1) : R73-8.
 19. Zhu Z, Luo Z, Ma S, Liu D. TRP channels and their implications in metabolic diseases. *Pflugers Arch*. 2011 ; 461(2) : 211-23.
 20. Sung SK, Kim SJ, Ahn TS, Hong NR, Park HS, Kwon YK, et al. Effects of Dangkwisoo-san, 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(4) : 6370-6.
 21. Wang J, Ke W, Bao R, Hu X, Chen F. Beneficial effects of ginger *Zingiber officinale* Roscoe on obesity and metabolic syndrome: a review. *Ann N Y Acad Sci*. 2017 ; 1398(1) : 83-98.
 22. Pan Y, Zhao D, Yu N, An T, Miao J, Mo F, et al. Curcumin improves glycolipid metabolism through regulating peroxisome proliferator activated receptor γ signalling pathway in high-fat diet-induced obese mice and 3T3-L1 adipocytes. *R Soc Open Sci*. 2017 ; 4(11) : 170917.
 23. Committee for the Korean Guidelines for the Management of Dyslipidemia. 2015 Korean guidelines for the management of dyslipidemia: executive summary (english translation). *Korean Circ J*. 2016 ; 46(3) : 275-306.
 24. Liu D, Zhu Z, Tepel M. The role of transient receptor potential channels in metabolic syndrome. *Hypertens Res*. 2008 ; 31(11) : 1989-95.
 25. Nilius B, Owsianik G, Voets T, Peters JA. Transient receptor potential cation channels in disease. *Physiol Rev*. 2007 ; 87(1) : 165-217.
 26. Inoue R, Jensen LJ, Shi J, Morita H, Nishida M, Honda A, et al. Transient receptor potential channels in cardiovascular function and disease. *Circ Res*. 2006 ; 99 : 119-31.
 27. Song Y, Hsu YH, Niu T, Manson JE, Buring JE, Liu S. Common genetic variants of the ion channel transient receptor potential membrane melastatin 6 and 7 (TRPM6 and TRPM7), magnesium intake, and risk of type 2 dia-

- betes in women. *BMC Med Genet.* 2009 ; 10 : 4.
28. Mori Y, Otabe S, Dina C, Yasuda K, Populaire C, Lecoeur C, et al. Genome-wide search for type 2 diabetes in Japanese affected sib-pairs confirms susceptibility genes on 3q, 15q, and 20q and identifies two new candidate Loci on 7p and 11p. *Diabetes.* 2002 ; 51(4) : 1247-55.
29. Spiegel DM, Farmer B. Long-term effects of magnesium carbonate on coronary artery calcification and bone mineral density in hemodialysis patients: a pilot study. *Hemodial Int.* 2009 ; 13(4) : 453-9.
30. Trzeciakiewicz A, Opolski A, Mazur A. TRPM7: a protein responsible for magnesium homeostasis in a cell. *Postepy Hig Med Dosw (Online).* 2005 ; 59 : 496-502.
31. Kozai D, Ogawa N, Mori Y. Redox regulation of transient receptor potential channels. *Antioxid Redox Signal.* 2014 ; 21(6) : 971-86.
32. Abiria SA, Krapivinsky G, Sah R, Santa-Cruz AG, Chaudhuri D, Zhang J, et al. TRPM7 senses oxidative stress to release Zn²⁺ from unique intracellular vesicles. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2017 ; 114(30) : E6079-88.
33. Kim JH, Park SH, Kim YW, Ha JM, Bae SS, Lee GS, et al. The traditional herbal medicine, Dangkwisoo-San, prevents cerebral ischemic injury through nitric oxide-dependent mechanisms. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2011 ; 2011: 718302.
34. Sellami M, Slimeni O, Pokrywka A, Kuvačić G, D Hayes L, Milic M, et al. Herbal medicine for sports: a review. *J Int Soc Sports Nutr.* 2018 ; 15 : 14.
35. Kim YS, Hong CS, Lee SW, Nam JH, Kim BJ. Effects of ginger and its pungent constituents on transient receptor potential channels. *Int J Mol Med.* 2016 ; 38(6) : 1905-14.