Journal of Convergence for Information Technology
Vol. 11. No. 10, pp. 131-137, 2021
e-ISSN 2586-4440
DOI : https://doi.org/10.22156/CS4SMB.2021.11.10.131

위장관 수축성에 대한 Histamine과 Atropine의 융합성 조절 효과

제현동[1], 민영실[2*]
[1]대구가톨릭대학교 약학대학 교수, [2]중원대학교 의약바이오학과 교수

The Convergence Effect of Histamine and Atropine on Intestinal Contractility

Hyun Dong Je[1], Young Sil Min[2*]
[1]Professor, Dept. of Pharmacology, College of Pharmacy, Daegu Catholic University,
[2]Associate Professor, Dept. of Pharmaceutical Science, Jungwon University

요 약 본 연구에서 진단, 과민반응 검사에 사용되며 의약품에 불순물로 포함되어 규제되는 histamine의 단독 및 병용 투여에서 조직/근육 선택적 장관 수축성 조절에 대한 실험을 하고자 하였다. Histamine은 muscarinic receptor 작용 외에 histamine H1 receptor에 대한 직접 작용으로 수축성을 증가시켰고 회장/결장 윤주근에서 수축성을 거의 증가시키지 않았다. 또한 M3 수용체에 선택적으로 작용하는 atropine의 병용 효과를 관찰하였는데 histamine과 병용된 atropine은 장관 중 회장의 종주근의 수축성을 거의 감소시키지 않았고 회장/결장의 윤주근의 수축성을 감소시키지 않았다. 따라서 적어도 회장의 종주근에서 histamine은 M3 수용체를 거의 경유하지 않고 작용하고 atropine은 항무스카린 효과 외에 histamine에 의한 조직 선택적 위장관 운동성을 거의 조절하지 않는 것으로 생각된다. 그리고 이러한 단순한 검색은 의약품 불순물 검사로 선호될 것으로 생각된다.

주제어 : 결장, 윤주근, 종주근, 회장, Atropine, Histamine

Abstract The aim of the study was to observe the influence and related mechanism of histamine and its analogues used for hypersensitivity tests and used as an indicator of impurities in drugs on the tissue-specific intestinal contraction. Intestinal contraction includes the activation of thick or thin filament regulation. However, there are few reports addressing the question whether this regulation is involved in histamine-induced regulation. We hypothesized that histamine plays a role in tissue-dependent regulation of intestinal contractility. Denuded ileal/colonic longitudinal and circular muscles of male rats were used and isometric contractions were recorded using a data acquisition system. Interestingly, histamine alone didn't increase the contraction of the circular muscle but increased the contraction of the longitudinal muscle. Histamine together with atropine (M3 receptor antagonist) didn't inhibit the contraction of the longitudinal and circular muscle. Therefore, histamine alone and together with atropine increases the ileal longitudinal muscle contraction suggesting that additional mechanisms (decreased receptor density, postreceptor signaling or distribution of agonists) might be involved in the regulation of ileal muscle contractility. In conclusion, histamine and/or atropine has some effect on the regulation of the longitudinal contractility regardless of M3 receptor and the simpler test would be preferred as the drug impurity test compared to more complicated tests.

Key Words : Colon, Circular, Longitudinal, Ileum, Atropine, Histamine

*Corresponding Author : Young Sil Min(youngsil31@jwu.ac.kr)
Received August 13, 2021
Revised September 13, 2021
Accepted October 20, 2021
Published October 28, 2021

1. 서론

Histamine은 국소 면역 반응에 포함되고 내장에서 생리적 기능을 수행하고 뇌, 척수, 자궁에서 신경전달물질로 작용하는 유기 질소 화합물로서[1] 염증반응에 포함되고 소양증의 매개인자로서 중요한 역할을 담당한다. 인체에서 H1-H4 등 주로 G 단백 결합 histamine 수용체와 결합하여 작용을 나타내고 추가적으로 뇌와 장 상피세포의 ligand 개폐성 염소 통로를 활성화시키는 것으로 생각된다. H1 수용체는 중추와 말초에 존재하며 중추에서 수면-각성 주기를 조절하고 체온, 통각을 조절하고 내분비 항상성을 조절하고 말초에서 기관지 수축, 방광 수축, 혈관확장, 소양증과 두드러기에 관련된 통각 과민을 초래한다. H2 수용체는 위장 벽세포, 혈관평활근, 호중구, 비만세포 등 말초에서 주로 혈관확장과 위산분비 증가를 초래한다. H3 수용체는 중추와 말초에 존재하며 histamine 유리를 억제하고 통각, 위산분비를 조절한다. H4 수용체는 비만세포 주화성, 소양증, cytokine 생성 분비, 내장 과민성에서 중요하다.

위장관 운동은 자율신경에 의해 조절되며 평상시에 규칙적이고 섬세하게 조절되고 있다. 위장관 운동의 조절에는 신경세포, 평활근, 기질세포 등의 세포들이 복잡한 상호작용을 통해 구성되며 자발적 흥분성을 유발하는 카할간질세포와 장근신경총 등이 관여된다고 생각된다[2]. 정상적인 평활근의 수축은 세포막 존재성 수용체 조절작용에 의한 악틴과 미오신이 결합하여 연결고리를 형성하여 평활근 세포 길이가 감소되는데 주로 미오신 경사슬 인산화 정도에 의해 결정된다[3]. 미오신 경사슬 인산화에 칼슘 의존성 반응과 칼슘 감작성 반응이 있다[4]. 위산분비기능 진단, 부신수질 종양 진단, 기관지 과민반응 검사에 대해 많이 사용되는 histamine의 경우 H1, H2 수용체를 자극하여 위장관 수축성을 증가시키고 위산 분비를 자극하는 것으로 알려져 있다[5,6]. 따라서 이번 실험의 목적은 과민성 histamine과 atropine (Fig. 1)을 사용하여 histamine에 의한 조직/근육 선택적 위장관 수축성 조절과 칼슘이온 감작과 관련된 Rho A / Rho-kinase 활성 조절, H1, H2 수용체의 조직/근육 선택적 분포를 추정하는 것이다. 수축제에 의한 위장관 수축에 Rho A / Rho-kinase 경로 활성화, 미오신 인산가수분해효소 불활성화, 인산화 의존성 억제성 단백질 불활성화 등 굵은 미세섬유성 조절과 가는 미세섬유성 조절이 참여하는데[7] histamine에 의한 위장관 수축성 조절 기전에 대해 Rho A / Rho-kinase 경로 활성화, 미오신 인산가수분해효소 불활성화, 인산화 의존성 억제성 단백질 불활성화 등 추가적 기전에 대해 알려진 바가 적다. 따라서 우리는 histamine이 단독 또는 병용 투여되어 회장과 결장의 종주근 (longitudinal muscle)과 윤주근(circular muscle) 등 조직 선택적으로 위장관 수축에 어떤 역할을 수행할 것으로 생각하였고 적출된 장관이 활용되었고 수축에 의한 기계적 신호는 전기적 신호로 변환되어 컴퓨터에 저장되었다.

그리고 효능약이나 증가된 위장관 내압에 대한 위장관 평활근 수축은 칼슘과 칼모듈린 경유 미오신 조절성 경사슬의 인산화를 포함하는 전통적인 평활근의 생화학적 경로에 주로 의존한다[8,9]. 이들 경로의 존재는 분리된 위장관 평활근에서 세포내 칼슘에 대한 형광 측정과 전기영동적 측정으로 직접적으로 관찰되었다. 위장관 평활근 수축의 시작이 미오신의 20 kDa 라이트체인 인산화의 칼슘의존성 증가에 의해 주로 조절된다고 추정되었지만[10] 기타 경로들도 세포내 칼슘이온의 증가와 관계없이 미오신의 20 kDa 라이트체인 인산화를 조절하여 평활근 수축성을 조절한다고 추측된다[11-13]. 미오신 경사슬 인산화는 악틴과 미오신의 상호작용과 평활근 수축을 증가시킨다. 그런데 미오신 경사슬 인산화와 수축의 정도는 세포내 칼슘이온농도와 항상 일치하지는 않는다. 효능약 자극에 의한 미오신 경사슬 인산화와 수축력의 정도는 보통 세포내 칼슘이온 농도상 증가에 의한 것보다 높은데 이 현상을 소위 칼슘이온 감작이라고 설명한다[10]. 따라서 미오신 경사슬 인산화수준과 수축 정도를 조절하는 보조 기전이 제시되었다. 즉 guanine nucleotide-exchange factors (Rho GEFs), Rho A, Rho-kinase에 의한 미오신 인산가수분해효소의 억제가 칼슘이온 감작에서 주요한 경로라는 것이 후속 연구들에서 발견되었다[14-17].

대한약전, 유럽약전 등에서 의약품에 불순물로 포함되어 소양증, 알레르기 등을 초래하여 의약품의 불순물의 지표 물질로 엄격히 관리되는 물질인 histamine에 대하여 간접적인 검출 시험으로 활용할 수 있는지 그 가능성을 본 연구에서 확인하고, 농도 의존적으로 histamine의 조직/근육 선택적 단독 및 병용 효과를 관찰하고 그 유사체 analogue의 소화기계 질병 사용 가능성과 약물 상호작용에 대해 검토하고자 한다.

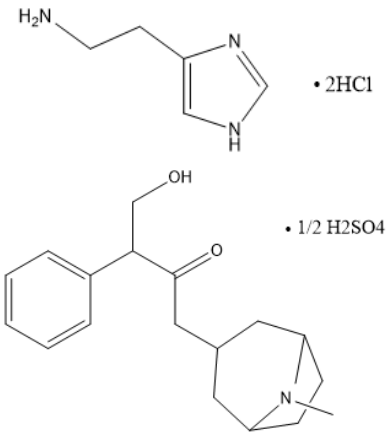

Fig. 1. Chemical structures of the upper histamine (2-(1H-Imidazol-4-yl)ethanamine) dihydrochloride and atroine sulfate.

2. 실험 방법

2.1 재료, 시약 및 기기

아래와 같은 재료와 시약이 사용되었다. Atropine sulfate, histamine dihydrochloride, potassium chloride, calcium chloride, magnesium chloride, sodium bicarbonate, acetylcholine, glucose monohydrate은 Sigma-Aldrich Chemicals (St. Louis, MO, USA)에서 구입하여 사용하였고, etomidate와 SD (Sprague-Dawley) rat은 B/Braun (Germany), Dongwon (Dongwon, Korea), Samtako Bio (Samtako Bio, Korea)와 Hyochang Science (Hyochang Science, Korea)에서 구입하여 사용하였다. 그 외 다른 시약은 일급 또는 특급으로 사용하였다. 약품은 생리식염수나 Krebs 용액에 용해하였다.

2.2 장관 분리

본 실험은 US National Institute of Health (NIH, 1996)에 의해 출판된 실험동물의 care와 use에 대한 guide에 따라서 수행하였다. 무게 200-230g의 웅성 Sprague-Dawley 쥐가 실험에 이용되었다. 실험 당일에 etomidate (0.3 mg/kg)이 복강투여로 마취되고 고정되었다. 복부 절개로 복강을 열고 수술도구로 장관과 주변 부위를 노출시켰다. 위와 직장은 분리되지 않았고 장관 적출을 위한 충분한 공간을 확보하고자 좌측으로 이동시켜 생리식염수로 적셔진 거즈로 덮었다. 장관은 직장 근처에서 위 부근까지 적출되었고 즉각 차가운 Krebs 용액에 넣어졌다. 장관내 변 (노폐물)과 각종 결체조직은 제거되었다. 장관은 6 mm 길이의 고리로 잘랐고 점막은 물리적으로 제거하였다.

2.3 기계적 활성 측정

회장, 결장 등 장관의 평활근 조각은 2개의 금속 고리로 수조안에 현수-매달아 두었다. 아래쪽 고리는 수조바닥에 고정되었고 위쪽 고리는 등장력 변환기 (FT03C; Grass Instrument Company, Quincy, MA, USA)에 연결하고, 변환기의 신호는 생리측정기 (PowerLab/8SP; AD Instruments, Castle Hill, NSW, Australia)에 기록하였다. 수조의 용적은 10 ml이고 수조안의 용액은 37℃에서 95% O_2와 5% CO_2로 포화되었다. Krebs 용액의 조성은 아래와 같다. KCl, 4.8; NaCl, 118.0; $NaHCO_3$, 24.0; $CaCl_2$, 2.5; $MgSO_4$, 1.2; Na_2HPO_4, 1.2; glucose monohydrate, 11.0. 용액의 산도 pH는 7.4로 유지되었다. 1시간의 평형기간동안 휴지기 장력은 1.0g으로 조절하였으며, 용량-반응 곡선을 얻기 위해 평형기간 후 장관 고리는 histamine dihydrochloride로 수축시켰고 근육이 충분히 수축된 후 실험을 진행하였다.

2.4 통계분석

다음 실험결과들이 mean ± SEM으로 표시되었고 통계적 유의성 처리는 Student's *t*-test 를 수행하여 $p<0.05$를 기준으로 유의성 유무를 결정하였다.

3. 실험 결과

3.1 쥐 회장 종주근에서 histamine 단독 및 atropine 병용 효과

분리된 쥐 회장의 휴지기 장력은 혼합 공기가 통과한 Krebs 용액 관류 60분 후 항정 상태에 도달하였고 휴지기 장력은 1 * 9.8 mN으로 조절하였다. 조직 배양 중인 회장 종주근에서 atropine (1 μM) 투여 시 기저 수축에 대한 효과가 없었고 (data not shown) histamine (0.3 μM) 투여는 수축성을 증가시켰고 (Fig. 2) histamine과 atropine 병용 투여에서 억제 효과가 거의 없어서 histamine은 M3 수용체를 거의 경유하지 않고 작용하는 것으로 생각되었다.

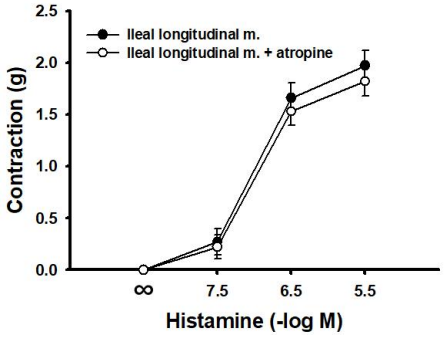

Fig. 2. The effect of histamine and atropine on the contractility of the ileal longitudinal muscle.
Data were expressed as means of 3-5 experiments with vertical bars showing SEM.

3.2 쥐 회장 윤주근에서 histamine 단독 및 atropine 병용 효과

분리된 쥐 결장의 휴지기 장력은 혼합 공기가 통과한 Krebs 용액 관류 60분 후 항정 상태에 도달하였고 휴지기 장력은 1.0 g으로 조절하였다. 조직 배양 중인 회장 윤주근에서 atropine (1 μM) 투여 시 기저 수축에 대한 효과가 없었고 (data not shown) histamine (0.3 μM) 투여는 수축성을 약간 증가시켰고, Fig. 3과 같이 histamine과 atropine 병용 투여에서 억제 효과가 없었다.

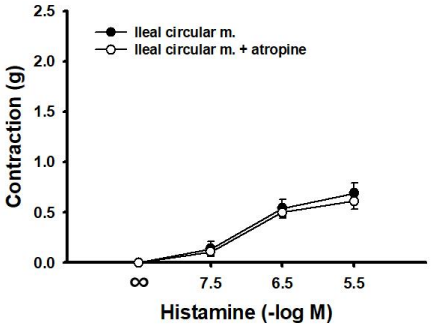

Fig. 3. The effect of histamine and atropine on the contractility of the ileal circular muscle.
Data were expressed as means of 3-5 experiments with vertical bars showing SEM.

3.3 쥐 결장 종주근에서 histamine 단독 및 atropine 병용 효과

분리된 쥐 결장의 휴지기 장력은 혼합 공기가 통과한 Krebs 용액 관류 60분 후 항정 상태에 도달하였고 휴지기 장력은 1.0 g으로 조절하였다. 조직 배양 중인 결장 종주근에서 atropine (1 μM) 투여 시 기저 수축에 대한 효과가 없었고 (data not shown) histamine (0.3 μM) 투여는 수축성을 증가시켰고, Fig. 4와 같이 histamine과 atropine 병용 투여에서 억제 효과가 없었다. 따라서 atropine와 병용된 histamine는 질병 진단 효과 외에 추가적으로 결장 종주근 운동성에 대한 효과가 있었다.

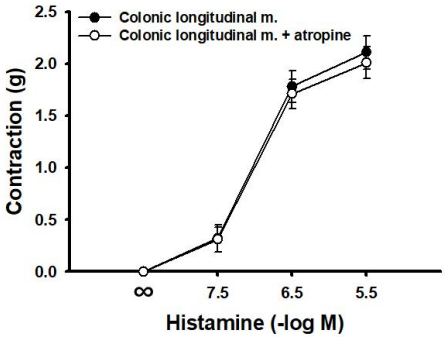

Fig. 4. The effect of histamine and atropine on the contractility of the colonic longitudinal muscle.
Data were expressed as means of 3-5 experiments with vertical bars showing SEM.

3.4 쥐 결장 윤주근에서 histamine 단독 및 atropine 병용 효과

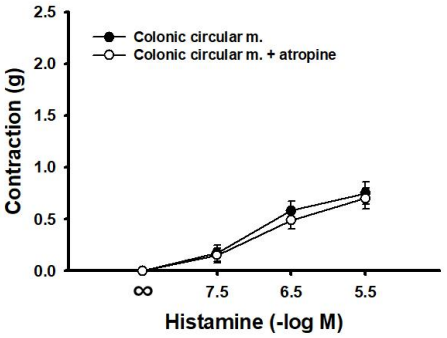

Fig. 5. The effect of histamine and atropine on the contractility of the colonic circular muscle.
Data were expressed as means of 3-5 experiments with vertical bars showing SEM.

분리된 쥐 결장의 휴지기 장력은 공기가 통과한 Krebs 용액 관류 60분 후 항정 상태에 도달하였고 휴지기 장력은 1.0 g으로 조절하였다. 콜린성 효능약에 의한 소화기계 부작용에 대해 흔히 병용되는 atropine의 효과를 관찰하였다. 조직 배양 중인 결장 윤주근에서

atropine (1 μM) 투여 시 기저 장력에 대한 효과가 없었고 (data not shown) histamine (0.3 μM) 투여는 수축성을 약간 증가시켰고, Fig. 5와 같이 histamine과 atropine 병용 투여에서 억제 효과가 없었다. 따라서 atropine과 병용된 histamine은 질병 진단 효과 외에 추가적으로 결장 윤주근 운동성에 대한 효과가 없었다.

4. 고찰

위산분비기능 진단, 부신수질 종양 진단, 기관지 과민반응 검사에 사용되며 의약품에 불순물로 포함되어 소양증, 알레르기, 발적 등을 초래하여 의약품의 불순물의 지표 물질로 관찰되는 histamine의 경우 의약품의 불순물 확인 실험으로 in vivo 상에서 혈관 확장을 자극하여 혈압 강하 효과를 확인하는 실험과 위산 분비를 자극하여 궤양 유발 효과를 확인하는 실험이 많이 사용되었지만 대체 실험으로 위장관 평활근 운동성 조절의 활용 가능성을 고려하게 되었다. 그리고 histamine과 유사체의 장관수축기전 규명으로 소화불량, 변비, 설사, 장염증, 장관운동 이상, 과민성대장증후군 등의 소화기계질환 치료제 개발에 응용한다. 따라서 이번 실험에서 점막을 제거한 장관을 이용하여 histamine의 추가 작용과 기전을 조사하게 되었다. 한편 장관 수축 기전에 효능약 자극에 의한 미오신 라이트체인 인산화 또는 수축력의 정도는 보통 세포내 칼슘이온 농도상 증가에 의한 것보다 높으며 이 현상을 소위 칼슘이온 감작이라고 설명한다[10]. 따라서 미오신 라이트체인 인산화수준과 수축정도를 조절하는 추가기전이 제시되었다. 즉 MEK, PKC에 의한 가는 미세섬유성 조절이나 guanine nucleotide-exchange factors (Rho GEFs), Rho A, Rho-kinase 등에 의한 미오신 인산가수분해효소의 억제가 칼슘이온 감작에서 중요한 경로라는 것이 후속 연구들에서 발견되었다[10-12].

반면에 아세틸콜린 유사체인 carbachol과 atropine은 조직에 비선택적으로 M3 수용체를 자극/차단하여 Gq 프로테인, phospholipase C, DAG, protein kinase C, IP3, Ca2+ 동원으로 위산 분비를 자극하고 수축성을 증가시키거나 그 반대로 작용한다[18]. 이전까지는 histamine이 H1, H2 수용체를 자극하여 Gs 프로테인, adenylate cyclase, cAMP, protein kinase A를 순서대로 자극하여 위장관 수축성과 위산 분비를 증가하여 궤양 유발 효과를 나타내는 것으로 보고되었고[5, 6] Fig. 3, 4, 5 에서와 같이 위장관의 윤주근, 종주근에서의 결과에 따라서 장관 중 회장 종주근에서 수축성이 증가되고 회장/결장 윤주근에서 수축성이 유지되는 것에 조직/근육에 따라 H1 histamine 수용체의 분포에 차이가 있거나 신호전달에 차이가 있거나 histamine이 바깥쪽의 종주근에 쉽게 분포하고 안쪽의 윤주근에 덜 분포할 수 있다. 다른 한편으로 일부 장관 평활근 자체에 대한 활성이 관련되지 않을 수 있고 이는 간접적으로 저농도 histamine에 조직/근육 선택적으로 악틴-미오신 상호작용을 조절하는 추가적인 효과가 없다는 것을 의미한다. 따라서 노화 또는 소화불량, 변비, 설사 등 소화기계 질병에서 위장관의 수축 기능이 손상되어 수축이 억제되기 쉬운데 이 경우에 적절한 histamine 유사체도 회장/결장 윤주근에서 장관압 조절 효과가 없을 것으로 생각된다.

또한 무스카린 수용체에 선택적이어서 심혈관계, 마취과, 안과 용도로 사용되는 atropine에 의한 소화기계 부작용에 대해 소화기계에 작용하는 histamine의 병용 효과를 관찰하였다. Atropine과 병용된 histamine는 장관 중 회장과 결장의 종주근의 수축성을 증가시켰다 (Fig. 2, 4). 따라서 적어도 회장, 결장의 종주근에서 histamine은 질병 진단 효과 외에 평활근의 운동성도 일부 조절하는 것으로 생각된다.

5. 결론

본 실험에서는 위산분비기능 진단, 부신수질 종양 진단, 기관지 과민반응 검사에 사용되며 의약품에 불순물로 포함되어 소양증, 알레르기 등을 초래하여 의약품의 불순물의 지표 물질로 엄격히 관리되는 histamine의 조직/근육 선택적 장관 수축성 조절 기전에 대해 조사하여 농도별 histamine 단독 또는 병용 요법에서의 부작용과 새로운 가능성을 확인하고자 하였다. 추후 지속적인 연구로 유사 연구에 대하여 관찰할 수 있을 것으로 사료된다. 그리고 향후에 spectinomycin hydrochloride, bleomycin sulfate, streptomycin sulfate 등 항균제, 항생제와 항암제 불순물 검사에서 실험동물을 대상으로 혈압 강하능, 위산 분비능 검색 대신에 위장관 수축능 검색을 사용할 수 있는지 그 가능성을 확인하고자 하였다. Histamine는 위장관 수축성과 위산 분비를 증가하여 궤양을 유발하고 추가적으로 평활근에 대해 비선택적으로 작용할 것으로 추측되었으나 회장 종주근에 대해 효과

가 있었고 회장/결장 윤주근에 대해 효과가 없었다. 따라서 histamine 또는 그 유사체가 노화, 소화불량, 변비 등 소화기계 질병에 대해 효과가 없을 수 있고 설사, 장염증, 장관운동 이상 등 소화기계 질환을 악화시킬 수 있으며 그 기전은 위산 분비와 관계없이 추가적인 기전으로 Ca^{2+} 유입이나 Rho-kinase에 관여하여 평활근 자체의 악틴-미오신 상호작용을 증가시켜 작용하는 것으로 추정된다. 향후 histamine의 농도, 선택성과 관련하여 histamine의 RhoA / Rho-kinase 활성 조절효과, myosin 인산가수분해효소 활성조절 효과, ERK, MEK 의존성 가는 미세섬유성 조절 경로 등에 대해 분자약리학적 방법으로 관찰하고자 한다.

REFERENCES

[1] C. A. Podlesnik & C. Jimenez-Gomez. (2013). Punishing and cardiovascular effects of intravenous histamine in rats: pharmacological selectivity. *J. Exp. Anal. Behav., 100(3),* 333-354 . DOI : 10.1002/jeab.46

[2] K. M Sanders, S. J. Hwang & S. M. Ward. (2010). Neuroeffector apparatus in gastrointestinal smooth muscle organs. *J. Physiol., 588(Pt 23):* 4621-4639. DOI : 10.1113/jphysiol.2010.196030

[3] M. Kurahashi, H. Zheng, L. Dwyer, S. M. Ward, S. Don Koh & K. M. Sanders. (2011). A functional role for the 'fibroblast-like cells' in gastrointestinal smooth muscles. *J. Physiol., 589(Pt 3),* 697-710. DOI : 10.1113/jphysiol.2010.201129

[4] R. C. Webb, (2003). Smooth muscle contraction and relaxation. *Adv. Physiol. Educ., 27(1-4),* 201-206. DOI : 10.1152/advan.00025.2003

[5] M. E. Parsons & C. R. Ganellin. (2006). Histamine and its receptors. *Br. J. Pharmacol, 147 Suppl 1(Suppl 1),* S127-S135. DOI : 10.1038/sj.bjp.0706440

[6] P. Lieberman. (2011). The basics of histamine biology. *Ann. Allergy Asthma Immunol, 106(2 Suppl),* S2-5. DOI : 10.1016/j.anai.2010.08.005

[7] H. D. Je, J. M. Lee & H. O. La. (2010). The Inhibitory Effect of Eupatilin on the Intestinal Contraction Induced by Carbachol. *Biomol. & Thera, 18(4).* 442-447. DOI: 10.4062/biomolther.2010.18.4.442

[8] Y. J. Xiong, D. P. Chen, B. C. Lv, F. F. , Liu, L. Wang & Y. Lin. (2013). The characteristics of genistin-induced inhibitory effects on intestinal motility. *Arch. Pharm. Res., 36(3),* 345-352. DOI : 10.1007/s12272-013-0053-2

[9] W. Q. He et al. (2013). Contractile Phenotypes of Intestinal Smooth Muscle in Mice Deficient in Myosin Phosphatase Target Subunit 1. *Gastroenterology, 144(7),* 1456-1465. e5. DOI : 10.1053/j.gastro.2013.02.045

[10] M. C. González-Montelongo, R. Marín, J. A. Pérez, T. Gómez & M. Díaz. (2013). Polyamines transduce the nongenomic, androgen-induced calcium sensitization in intestinal smooth muscle. *Mol. Endocrinol, 27(10),* 1603-1616. DOI : 10.1210/me.2013-1201

[11] A. P. Somlyo & A. V. Somlyo. (1998). From pharmacomechanical coupling to G-proteins and myosin phosphatase. *Acta. Physiol. Scand.* 1*64(4),* 437-448. DOI : 10.1046/j.1365-201X.1998.00454.x

[12] M. C. González-Montelongo, R. Marín, T. Gómez & M. Díaz. (2010). Androgens are powerful non-genomic inducers of calcium sensitization in visceral smooth muscle. *Steroids, 75(8-9):* 533-538. DOI : 10.1016/j.steroids.2009.09.012

[13] E. Ihara, Q. Yu, M. Chappellaz & J. A. MacDonald. (2015). ERK and p38MAPK pathways regulate myosin light chain phosphatase and contribute to Ca2+ sensitization of intestinal smooth muscle contraction. *Neurogastroenterol. Motil, 27(1),* 135-146. DOI : 10.1111/nmo.12491

[14] N. Gao, A. N. Chang, W. He, C. P. Chen, Y. N. Qiao, M. Zhu, K. E. Kamm & J. T. Stull. (2016). Physiological signalling to myosin phosphatase targeting subunit-1 phosphorylation in ileal smooth muscle. *J. Physiol, 594(12),* 3209-3225. DOI : 10.1113/JP271703

[15] J. Chu, C. T. Miller, K. Kislitsyna, G. A. Laine, R. H. Stewart, C. S. Cox & K. S. Uray. (2012). Decreased myosin phosphatase target subunit 1(MYPT1) phosphorylation via attenuated rho kinase and zipper-interacting kinase activities in edematous intestinal smooth muscle. *Neurogastroenterol. Motil, 24(3),* 257-266, e109 DOI : 10.1111/j.1365-2982.2011.01855.x

[16] K. Suzuki, K. Nemoto, N. Ninomiya, M. Kuno, M. Kubota & H. Yokota. (2012). Fasudil, a Rho-kinase inhibitor, attenuates lipopolysaccharide-

induced vascular hyperpermeability and colonic muscle relaxation in guinea pigs. *J. Surg. Res., 178(1),* 352-357.
DOI : 10.1016/j.jss.2012.01.043

[17] T. Matsui, M. Amano, T. Yamamoto, K. Chihara, M. Nakafuku, M. Ito, T. Nakano, K. Okawa, A. Iwamatsu & K. Kaibuchi, (1996). Rho-associated kinase, a novel serine/threonine kinase, as a putative target for small GTP binding protein Rho. *EMBO. J., 15(9),* 2208-22016.

[18] M. Suguro, H. Matsuyama, Y. Tanahashi, T. Unno, T. Kitazawa, M. Yamada & S. Komori. (2010). Muscarinic receptor subtypes mediating Ca2+ sensitization of intestinal smooth muscle contraction: studies with receptor knockout mice. *J. Vet. Med. Sci., 72(4),* 443-451.
DOI : 10.1292/jvms.09-0458

제 현 동(Hyun Dong Je) [정회원]

· 1994년 2월 : 중앙대학교 약학과 (약학사)
· 1996년 8월 : 중앙대학교 약학과 (약학석사)
· 1999년 2월 : 중앙대학교 약학과 (약학박사)
· 1999년 3월 : 미국생물의학연구소 연구원
· 2005년 9월 ~ 현재 : 대구가톨릭대학교 약학과 교수
· 관심분야 : 약물학, 천연물, 소화기계약리
· E-Mail : hyundong@cu.ac.kr

민 영 실(Young Sil Min) [정회원]

· 1992년 2월 : 중앙대학교 (약학사)
· 2001년 2월 : 중앙대학교 (약학석사)
· 2004년 2월 : 중앙대학교 (약학박사)
· 2009년 3월 ~ 현재 : 중원대학교 제약공학과 부교수
· 관심분야 : 약학, 생약추출물, 식품영양
· E-Mail : youngsil31@jwu.ac.kr