

# 혈관 수축성에 대한 phenylephrine, isoprenaline 및 prazosin의 융합성 조절 효과

제현동<sup>1</sup>, 민영실<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>대구가톨릭대학교 약학대학 교수, <sup>2</sup>중원대학교 제약공학과 부교수

## The convergence effect of phenylephrine, isoprenaline and prazosin on vascular contractility

Hyun Dong Je<sup>1</sup>, Young Sil Min<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Professor, Dept. of Pharmacology, College of Pharmacy, Daegu Catholic University,

<sup>2</sup>Associate Professor, Dept. of Pharmaceutical Science, Jungwon University

**요약** 심혈관계 활성이 예측되는 phenylephrine, isoprenaline, prazosin의 단독 및 병용 투여에서 혈관수축 억제능을 관찰하였고 아직 보고가 빈약한 수축성 조절 기전에 대해 조직 선택적 조절 가설을 세워서 조사하였다. 내피가 손상된 혈관을 수조내에 현수시켰고 혈관에 의한 기계적 신호가 등장력 변환기에서 전기적 신호로 변환되어 생리측정기에 표시되었다. 내피가 손상된 혈관에서 phenylephrine은 조직에 비선택적으로 지속적인 수축을 유지하였고 phenylephrine과 병용된 isoprenaline은 등척성 수축 실험에서 흉부, 복부 대동맥 등 조직에 비선택적으로 평활근에 대한 직접 작용으로 수축성을 일시적으로 감소시켰고 phenylephrine과 병용된 prazosin은 조직에 비선택적으로 평활근에 대한 직접 작용으로 수축성을 지속적으로 감소시켰다. 따라서 일부 조직에서 adrenergic beta receptor 밀도가 감소되거나 수용체 결합력이 감소되거나 수용체 결합 후 신호전달이 감소되거나 약물의 분포가 감소되어 isoprenaline이 phenylephrine의 지속적 작용에 대해 일시적으로 억제하고 prazosin이 지속적으로 억제하는 것으로 생각된다.

**주제어** : 수용체, 혈관수축, 이소프레날린, 페닐레프린, 프라조신

**Abstract** In the study, we endeavored to investigate the effect of phenylephrine, isoprenaline and prazosin on the tissue-specific vascular contractility and to determine the mechanism involved. There were few reports addressing the question whether thin or thick filament modulation is included in phenylephrine, isoprenaline and prazosin-induced regulation. We hypothesized that isoprenaline and prazosin play a role in tissue-dependent regulation of vascular contractility. Denuded arterial muscles of Sprague-Dawley male rats were suspended in organ baths and isometric tensions were transduced and recorded using isometric transducers and an automatic data acquisition system. Interestingly, sustained continuous contraction of thoracic and abdominal aorta. Furthermore, isoprenaline and prazosin together with phenylephrine inhibited transiently and persistently vasoconstriction of thoracic and abdominal aorta suggesting that additional mechanisms (e.g. decreased receptor density, chemical interaction, postreceptor signaling or distribution of agonists) might be included in the modulation of vascular contractility.

**Key Words** : Receptor, Vasoconstriction, Isoprenaline, Phenylephrine, Prazosin,

\*This research was supported by the 2021 research year program funded by Jungwon University.

\*Corresponding Author : Young Sil Min(youngsil31@jwu.ac.kr)

Received February 14, 2022

Revised March 28, 2022

Accepted April 20, 2022

Published April 28, 2022

## 1. 서론

최근 주목되고 있는 고혈압은 자체로는 증상이 없으나 만성적인 경우에 신장, 뇌, 심장의 혈관을 손상시켜 뇌졸중, 치매, 심부전, 신부전, 관상동맥질환, 뇌혈관질환, 말초혈관질환 및 기타 심혈관계 질환의 위험요인으로 고려되고 있다. 따라서 정상시 꾸준한 혈압 조절이 중요하며 이러한 혈압 관리에 영향을 주는 요인에 연령, 비만, 음주, 흡연, 고염식, 신체 활동, 정신적 압박, 가족력 등이 포함된다고 생각된다[1,2]. 그리고 노화와 고혈압, 죽상경화증, 비만, 당뇨병 등 대사성 질병에서 내피의 손상과 기능 감소에 의해 혈압조절 기능이 제한된다. 고혈압에 대해 칼슘 통로 차단약, 베타 차단약, 안지오텐신 수용체 차단약 또는 이노약이 이용되고 있지만 보상성 빈맥, 부정맥, 수분 및 염분 저류, 혈청 지질성분에 대한 손상 등을 유발하여 현재까지 치료 효력과 부작용이 더 개선된 치료약을 개발하고자 노력하고 있다.

정상적인 평활근 수축에서 세포막 존재성 수용체 조절작용에 의해 악틴과 미오신이 결합하여 연결고리를 생성하여 평활근 세포 길이가 감소 하는데 대개 미오신 경사슬 인산화 정도에 의해 조절된다[3,4]. 미오신 경사슬 인산화에 칼슘이온 의존성 반응과 칼슘이온 감작성 반응이 관여된다[5]. Phenylephrine과 isoprenaline의 경우 adrenergic alpha, beta 수용체를 자극하여 혈관 수축성을 증가시키거나 감소시키는 것으로 알려져 있다[6,7]. 그러므로 이번 실험의 목적은 Fig. 1과 같이 isoprenaline과 prazosin을 사용하여 phenylephrine에 의한 조직 / 근육 선택적 혈관 수축성 조절과 칼슘이온 민감화와 관련된 RhoA / Rho-kinase 활성 조절, adrenergic alpha, beta 수용체의 조직 / 근육 선택적 분포, 화학적 결합력을 추정하는 것이다. 수축제에 의한 혈관 수축에 RhoA / Rho-kinase 경로 활성화, 미오신 인산가수분해효소 비활성화, 인산화 의존성 억제성 단백질 비활성화 등 굵은 미세섬유성 조절과 가는 미세섬유성 조절이 관여하는데[11] phenylephrine과 isoprenaline에 의한 혈관 수축성 조절 기전에 대해 Rho A / Rho-kinase 신호전달경로 활성화, 미오신 인산가수분해효소 비활성화, 인산화 의존성 억제성 단백질 비활성화 등 보조적 기전에 대해 밝혀진 내용이 적다. 따라서 우리는 phenylephrine과 isoprenaline이 단독 또는 병용 투

여되어 thoracic aorta와 abdominal aorta 등 조직 선택적으로 혈관 수축에 일정 역할을 수행할 것으로 추측하였고 분리된 혈관이 활용되었고 수축에 의한 기계적 신호는 등장력 변환기에 의해 전기적 신호로 변형되어 생리측정기에서 기록되었다.

그리고 효능약 또는 항진된 혈관내압에 의한 혈관평활근 수축은 칼슘과 calmodulin에 의한 미오신의 조정성 경사슬의 인산화를 포괄하는 평활근의 생화학적 경로에 의지하며 이들의 존재는 분리된 혈관 평활근에서 세포내 칼슘이온에 대한 발광의 측정과 전기영동상 측정으로 직접적으로 관찰되었다. 혈관 평활근 수축의 출발이 미오신의 20 kDa 경사슬 인산화의 칼슘의존적 항진에 의해 조절된다고 생각되었지만[3,4], 기타 경로들도 세포내 칼슘이온의 증가와 관계없이 미오신의 20 kDa 경사슬 인산화를 조정하여 평활근 수축성을 조정한다고 추측된다[5,8,9]. 미오신 경사슬 인산화가 미오신과 악틴의 상호작용 및 평활근 수축을 항진시키지만 미오신 경사슬 인산화와 수축의 강도는 세포내 칼슘이온 농도와 일치하지 않으며 효능약 투여에 의한 미오신 경사슬 인산화나 수축력의 크기는 보통 세포내 칼슘이온 농도의 증가에 의한 것보다 커서 칼슘이온 감작이라고 묘사된다[3,4]. 그러므로 미오신 경사슬 인산화 수준과 수축 정도를 조정하는 대체기전이 제시되었다. 즉 arachidonic acid, phosphatase inhibitor protein-17, guanine nucleotide-exchange factors (Rho GEFs), Rho A, ROCK 등에 의한 미오신 인산가수분해효소의 제한[10-13] 또는 mitogen activated protein kinase kinase 12 / Extracellular signal regulated kinase 12 (MEK12 / ERK12) 등이 관련되는 악틴 섬유성 (가는 미세섬유성) 조절 등이 칼슘이온 감작에서 중요한 경로라는 것이 밝혀졌다[14].

혈관 수축을 초래하여 순환기계 질환에 사용되는 norepinephrine, phenylephrine의 효과와 비교하며 시간 의존적으로 phenylephrine, isoprenaline 및 prazosin의 조직 / 근육 선택적 단독 및 병용 효과를 조사하고 그 유사체 analogue의 순환기계 질병 이용 가능성과 약물 상호작용에 대해 검토한다.

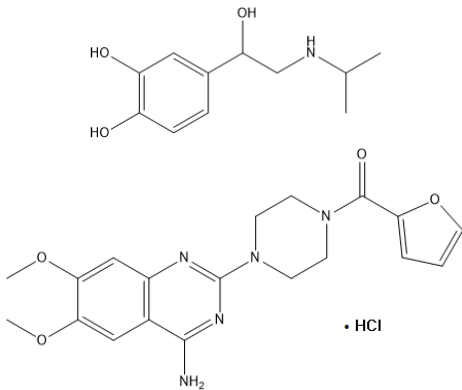


Fig. 1. Chemical structures of the upper isoprenaline ((RS)-4-[1-hydroxy-2-(isopropyl-amino)ethyl]benzene-1,2-diol) and prazosin hydrochloride.

## 2. 실험 방법

### 2.1 재료, 시약 및 기기

다음과 같은 재료와 시약이 사용되었다. Norepinephrine, phenylephrine, prazosin hydrochloride, isoprenaline, sodium/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 기타 시약은 일급 또는 특급으로 사용하였다. 사용된 약품은 생리식염수나 Krebs 용액에 용해되었다.

### 2.2 대동맥 분리

본 실험은 US National Institute of Health (NIH, 1996)에 의해 출판된 실험동물의 care와 use에 대한 guide에 따라서 수행되었다. 체중 200-230g의 웅성 Sprague-Dawley 흰 쥐가 실험에 사용되었다. 실험 당일 0.3 mg/kg으로 조제된 etomidate를 복강으로 주입하여 마취하고 고정하였다. 가슴 부위 절개로 흉곽이 개방되었고 수술용 도구로 심장과 주변 부위가 노출되었다. 폐와 심장은 분리되지 않았고 대동맥 적출을 위한 공간을 확보하기 위해 왼쪽으로 밀어서 생리식염수를 분무하였다. 대동맥은 간 근처에서 심장부근까지

적출되었고 차가운 Krebs 용액에 넣어졌다. 혈관내 혈액과 주변 결합조직은 분리되었다. 대동맥은 4 mm 길이의 고리로 잘려졌고 내피가 물리적으로 제거하였다.

### 2.3 기계적 활성 측정

동맥의 근육 조각은 myograph 수조 내부에서 2개의 금속 고리에 고정되었다. 아래쪽 고리는 수조바닥에 고정되었고 상측 고리는 등장력 변환기 (FT03C; Grass Instrument Company, Quincy, MA, USA)에 연결되었다. 변환기의 신호는 피지오그래프 (PowerLab/8SP; AD Instruments, Castle Hill, NSW, Australia)에 기록되었다. 수조의 내부 체적은 10 ml이고 수조안의 용액은 37°C에서 95% O<sub>2</sub>와 5% CO<sub>2</sub>로 포화되었다. Krebs 용액의 조성은 아래에 표시되었다. KCl, 4.7; NaCl, 115.0; NaHCO<sub>3</sub>, 25.0; CaCl<sub>2</sub>, 2.5; MgCl<sub>2</sub>, 1.2; KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 1.2; glucose, 10.0. 용액의 산도 pH는 7.4로 조절되었다. 1시간의 평형기간동안 휴지기 장력은 2.0g으로 유지되었다. 용량-반응 곡선을 생성하기 위해 평형기간 후 동맥 고리는 norepinephrine과 phenylephrine으로 수축되었고 근육이 충분히 수축할 경우 control로 표시하여 실험이 진행되었다.

### 2.4 통계분석

아래 실험결과들이 mean ± SEM으로 표시되었고 통계적 유의성 처리는 Student's *t*-test 를 수행하여 *p* < 0.05를 기준으로 유의성 유무를 판단 하였다.

## 3. 실험결과

### 3.1 Thoracic aorta에서 phenylephrine 단독 및 isoprenaline 병용 효과

분리된 쥐 동맥의 휴지기 장력은 혼합 기체가 통과된 Krebs 용액 관류 60분 후 정상 상태에 도달하였다. Fig. 2에서 보여지듯이 조직 배양 중인 thoracic aorta에서 1 μM isoprenaline투여 시 기저 수축에 대한 효과가 없었고 (data not shown) 0.1 μM phenylephrine 투여는 수축성을 증가시켰고 phenylephrine과 isoprenaline 병용 투여에서 억제 효과가 일시적이었다가 소실되어서 해당 조직에서 adrenergic beta 수용체가 적게 분포하거나 관련 수

용체에 대한 화학적 결합력이 상대적으로 더 약한 것으로 생각되었다.

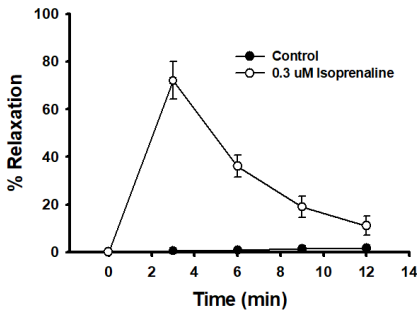


Fig. 2. The effect of phenylephrine and isoprenaline on the contractility of thoracic aorta. Data were expressed as means of 3-5 experiments with vertical bars showing SEM.

### 3.2 Abdominal aorta에서 phenylephrine 단독 및 isoprenaline 병용 효과

분리된 쥐 동맥의 휴지기 장력은 혼합 기체가 통과한 Krebs 용액 관류 60분 후 정상 상태에 이르렀고 휴지기 장력은 2.0 g으로 조정되었다. Fig. 3에서 보는 바와 같이 조직 배양 중인 abdominal aorta에서 1 μM isoprenaline 투여 시 기저 수축에 대한 효과가 없었고 (data not shown) 0.1 μM phenylephrine 투여는 수축성을 증가시켰고 phenylephrine과 isoprenaline 병용 투여에서 억제 효과가 일시적이었다가 소실되어서 해당 조직에서 adrenergic beta 수용체가 소수 존재하거나 관련 수용체에 대한 결합력이 상대적으로 더 약한 것으로 생각되었다.

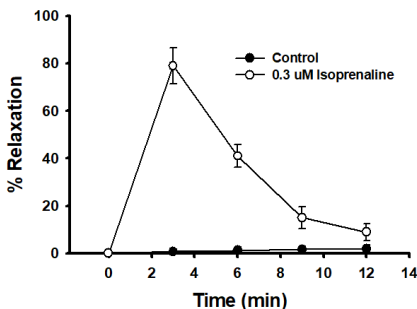


Fig. 3. The effect of phenylephrine and isoprenaline on the contractility of abdominal aorta. Data were expressed as means of 3-5 experiments with vertical bars showing SEM.

### 3.3 Thoracic aorta에서 phenylephrine 단독 및 prazosin 병용 효과

분리된 쥐 동맥의 휴지기 장력은 혼합 기체가 통과한 Krebs 용액 관류 60분 후 정상 상태에 이르렀고 휴지기 장력은 2.0 g으로 조정되었다. 조직 배양 중인 thoracic aorta에서 0.01 μM prazosin 투여 시 기저 수축에 대한 효과가 없었고 (data not shown) 0.1 μM phenylephrine 투여는 수축성을 증가시켰고 phenylephrine과 prazosin 병용 투여에서 억제 효과가 지속적이어서 해당 조직에서 adrenergic alpha 수용체가 많이 분포하거나 관련 수용체에 대한 화학적 결합력이 상대적으로 더 강한 것으로 Fig. 4와 같이 생각되었다.

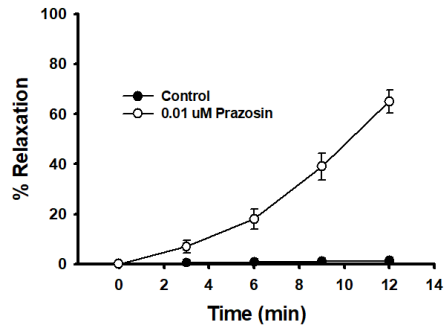


Fig. 4. The effect of phenylephrine and prazosin on the contractility of thoracic aorta. Data were expressed as means of 3-5 experiments with vertical bars showing SEM.

### 3.4 Abdominal aorta에서 phenylephrine 단독 및 prazosin 병용 효과

분리된 쥐 동맥의 휴지기 장력은 혼합 기체가 통과한 Krebs 용액 관류 60분 후 정상 상태에 이르렀고 휴지기 장력은 2.0 g으로 조정하였다. 아드레날린성 효능 약에 의한 순환기계 부작용에 대해 흔히 병용되는 prazosin의 효과를 관찰하였다. 조직 배양 중인 abdominal aorta에서 0.01 μM prazosin 투여 시 기저 장력에 대한 효과가 없었고 (data not shown) 0.1 μM phenylephrine 투여는 수축성을 Fig. 5와 같이 증가시켰고 phenylephrine과 prazosin 병용 투여에서 억제 효과가 지속적이어서 해당 조직에서 adrenergic alpha 수용체가 다수 존재하거나 관련 수

용체에 대한 화학적 결합력이 상대적으로 더 강한 것으로 생각되었다.

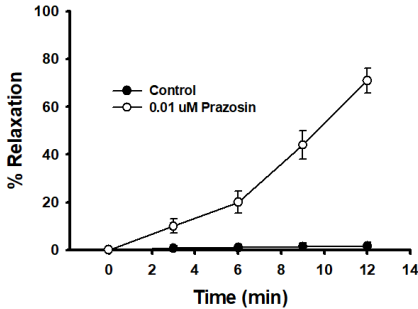


Fig. 5. The effect of phenylephrine and prazosin on the contractility of abdominal aorta. Data were expressed as means of 3-5 experiments with vertical bars showing SEM.

#### 4. 고찰

Norepinephrine과 phenylephrine은 in vivo 상에서 혈관 수축을 자극하여 혈압 증가 효과를 확인하는 실험이 많이 사용되었지만 혈관 평활근 운동성 조절에서 조직 선택적으로 수용체 아형의 분포와 화학적 결합력의 변화 가능성을 고려하게 되었다. 그리고 phenylephrine과 isoprenaline의 혈관수축기전 규명으로 뇌졸중, 죽상경화증 등 순환기계질환 치료제 개발에 응용한다. 그러므로 이번 실험에서 내피를 제거하고 기능을 억제한 혈관을 이용하여 isoprenaline과 prazosin의 추가 기전을 조사하게 되었다. 한편 혈관 수축 기전에 효능약 투여에 의한 미오신 경사슬 인산화나 수축력의 크기는 대개 세포내 칼슘이온 농도의 증가에 의한 것보다 높으며 이 현상은 칼슘이온 감각이라고 묘사된다[3]. 그러므로 미오신 경사슬 인산화 수준과 수축 정도를 조정하는 대체기전이 제안되었다. 즉 MEK, PKC에 의한 가는 미세섬유성 조정이나 guanine nucleotide-exchange factors (Rho GEFs), Rho A, Rho-kinase 등에 의한 미오신 인산가수분해효소의 제한이 칼슘이온 민감화에서 중요한 경로라는 것이 추가적인 연구들에서 밝혀졌다[10-12].

반면에 노르에피네프린 유사체인 phenylephrine과 isoprenaline은 조직에 비선택적으로 adrenergic alpha, beta 수용체를 자극하여 Gq 단백질,

phospholipase C, DAG, protein kinase C, IP<sub>3</sub>, Ca<sup>2+</sup> 동원하거나, Gs 단백질, adenylyl cyclase, cAMP, protein kinase A를 순서대로 자극하여 혈관 수축성을 증가시키거나 감소시켜 고혈압 또는 저혈압 유발 효과를 나타내는 것으로 보고되었고[6,7] 따라서 Fig. 2와 3에서 보여지듯이 혈관 중 thoracic aorta와 abdominal aorta에서 isoprenaline에 의해 혈관 수축성이 일시적으로 감소되었다가 다시 회복되었고, Fig. 4와 5에서와 같이 prazosin에 의해 수축성이 지속적으로 감소되는 것에 조직 / 근육에 따라 adrenergic alpha, beta 수용체의 분포, 화학적 결합력에 차이가 있거나 신호전달에 차이가 있거나 isoprenaline이 평활근 내부에 덜 분포할 수 있다. 다른 한편으로 일부 혈관 평활근 자체에 대한 작용이 연루되지 않을 수 있고 이는 간접적으로 isoprenaline에 조직 / 근육 선택적으로 악틴-미오신 상호작용을 조정하는 추가적인 효과가 없다는 것을 시사한다. 그래서 노화 또는 뇌졸중, 죽상경화증 등 순환기계 질병에서 혈관의 이완 기능이 손상되어 이완이 감소되기 쉬운데 이 경우에 적절한 isoprenaline 유사체도 thoracic aorta와 abdominal aorta에서 혈관압 조절 효과가 일시적이거나 유동적일 것으로 생각된다.

또한 아드레날린 수용체에 선택적이어서 전립선 비대증, 심부전, 레이노 증후군에 사용되는 prazosin에 의한 순환기계 부작용에 대해 순환기계 작용하는 phenylephrine의 병용 효과를 관찰하였다. Fig. 4와 Fig. 5에서처럼 phenylephrine과 병용된 prazosin은 혈관 중 thoracic aorta와 abdominal aorta의 수축성을 지속적으로 감소시켰다. 따라서 적어도 thoracic aorta와 abdominal aorta에서 phenylephrine, prazosin은 충혈 완화, 동공 확장, 치질 완화 효과 또는 전립선 비대증, 심부전, 레이노 증후군 조절 외에 평활근의 운동성도 일부 조정하는 것으로 추측된다.

#### 5. 결론

본 실험에서는 심장 차단, 천식 등 호흡기계 질환 등에 대해 치료와 예방을 목적으로 사용될 수 있는 phenylephrine, isoprenaline 및 prazosin에서의 조직 선택적 혈관 확장 기전에 대해 조사하여 phenylephrine, isoprenaline 병용 또는 단독 요법에서의 부작용과 새로

운 가능성을 검토하고자 하였다. Phenylephrine과 prazosin은 thoracic aorta와 abdominal aorta 등 조직에 비선택적으로 adrenergic alpha 수용체에 지속적으로 작용하였다. 반면에 phenylephrine과 isoprenaline은 조직에 비선택적으로 adrenergic alpha, beta 수용체에 지속적으로 작용하여 지속적인 수축과 이완을 초래하고 추가적으로 평활근에 대해 비선택적으로 작용할 것으로 추정되었으나 thoracic aorta와 abdominal aorta에 대해 일시적으로 효과가 있었고 시간이 경과함에 따라 일시적인 효과가 소실되었다. 따라서 phenylephrine과 isoprenaline이 조직 선택적으로 뇌졸중, 죽상경화증 등 순환기계 질환에 대해 효과가 없을 수 있고 순환기계 질환을 악화시킬 수 있으며 그 기전은 내피에 대한 자극과 관계없이 추가적인 기전으로 adrenergic alpha, beta 수용체 자극 외에 칼슘이온 유입이나 Rho-kinase에 관여하여 평활근 자체의 미오신 - 악틴 상호작용을 제한하여 작용하는 것으로 추정된다. 향후 조직에 따른 adrenergic alpha, beta 수용체 밀도, 수용체 결합력, 수용체 부분효능 여부, 수용체 결합 후 신호전달, isoprenaline, prazosin 농도, 선택성과 관련하여 phenylephrine, isoprenaline 및 prazosin의 RhoA / Rho-kinase 활성 조절, myosin 인산가수분해효소 활성 조절, ERK, MEK 의존성 가는 미세섬유성 경로 조절 등에 대해 생화학 및 분자생물학적 방법으로 관찰하고자 한다.

## REFERENCES

- [1] L. J. Appel et al. (2003). Effects of comprehensive lifestyle modification on blood pressure control: main results of the PREMIER clinical trial. *JAMA*, 289(16), 2083-2093. DOI : 10.1001/jama.289.16.2083.
- [2] J. P. Shrippard et al. (2020). Effect of Antihypertensive Medication Reduction vs Usual Care on Short-term Blood Pressure Control in Patients With Hypertension Aged 80 Years and Older: The OPIMISER Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 323(20), 2039-2051. DOI : 10.1001/jama.2020.4871.
- [3] A. P. Somlyo & A. V. Somlyo. (1994). Signal transduction and regulation in smooth muscle. *Nature*, 372(6503), 231-236. DOI : 10.1038/372231a0.
- [4] P. P. Khin, T. S. Zaw & U. D. Sohn. (2017). Signal Transduction Underlying the Inhibitory Mechanism of Floxetine on Electrical Field Stimulation Response in Rat Ileal Smooth Muscle. *Pharmacology*, 99(5-6), 216-225. DOI : 10.1159/000449528
- [5] A. P. Somlyo & A. V. Somlyo. (1998). From pharmacomechanical coupling to G-proteins and myosin phosphatase. *Acta Physiol Scand*, 164(4), 437-448. DOI : 10.1046/j.1365-201X.1998.00454.x.
- [6] K. P. Marconi, B. Bharathi, A. M. Venis, R. Raj, S. M. Amirtham & S. Subramani. (2020). Phenylephrine induces relaxation of longitudinal strips from small arteries of goat legs. *PLoS One*, 15(3), e0227316. DOI : 10.1371/journal.pone.0227316
- [7] L. Yu, X. Jin, Y. Yang, N. Cui & C. Jiang. (2011). Rosiglitazone inhibits vascular KATP channels and coronary vasodilation produced by isoprenaline. *Br J Pharmacol*, 164(8), 2064-2072. DOI : 10.1111/j.1476-5381.2011.01539.x
- [8] M. Uehata, T. Ishizaki, H. Satoh, T. Ono, T. Kawahara, T. Morishita, H. Tamakawa, K. Yamagami, J. Inui, M. Maekawa & S. Narumiya. (1997). Calcium sensitization of smooth muscle mediated by a Rho-associated protein kinase in hypertension. *Nature*, 389(6654), 990-994. DOI : 10.1038/40187
- [9] S. Sakurada, N. Takuwa, N. Sugimoto, Y. Wang, M. Seto, Y. Sasaki & Y. Takuwa. (2003). Ca<sup>2+</sup>-dependent activation of Rho and Rho-kinase in membrane depolarization-induced and receptor stimulation-induced vascular smooth muscle contraction. *Circ Res*, 93(6), 548-556. DOI : 10.1161/01.RES.0000090998.08629.60
- [10] T. Kitazawa, M. Masuo & A. P. Somlyo. (1991). G protein-mediated inhibition of myosin light-chain phosphatase in vascular smooth muscle. *Proc Natl Acad Sci USA*, 88(20), 9307-9310. DOI : 10.1073/pnas.88.20.9307
- [11] A. Gohla, G. Schultz & S. Offermanns. (2000). Roles for G(12)/G(13) in agonist-induced vascular smooth muscle cell contraction. *Circ Res*, 87(3), 221-227. DOI : 10.1161/01.res.87.3.221.
- [12] T. Leung, E. Manser, L. Tan & L. Lim. (1995). A novel serine/threonine kinase binding the Ras-related RhoA GTPase which translocates the kinase to peripheral membranes. *J Biol Chem*, 270(49), 29051-29054. DOI : 10.1074/jbc.270.49.29051

- [13] T. Matsui et al. (1996). Rho-associated kinase, a novel serine/threonine kinase, as a putative target for small GTP binding protein Rho. *The EMBO J*, 15(9), 2208-2216. PMID: 8641286
- [14] W. G. Wier & K. G. Morgan. (2003). Alpha1-adrenergic signaling mechanisms in contraction of resistance arteries. *Rev Physiol Biochem Pharmacol*, 150, 91-139.  
DOI : 10.1007/s10254-003-0019-8
- [15] J. Niu et al. (2021). kappa-opioid receptor stimulation alleviates rat vascular smooth muscle cell calcification via PFKFB3-lactate signaling. *Aging(Albany ny)*, 13(10), 14355-14371.  
DOI : 10.18632/aging.203050

제 현 동(Hyun Dong Je)

[정회원]



- 1994년 2월 : 중앙대학교 약학과 (약학사)
- 1996년 8월: 중앙대학교 약학과 (약학석사)
- 1999년 2월: 중앙대학교 약학과 (약학박사)

- 1999년 3월: 미국생물화학연구소 연구원
- 2005년 9월 ~ 현재 : 대구가톨릭대학교 약학과 교수
- 관심분야 : 약물학, 천연물, 순환기계약리
- 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, 천연물, 식생활
- E-Mail : youngsil31@jwu.ac.kr