

가시오가피 열수추출물의 전신성 Anaphylaxis에 대한 억제효과

윤택준 · 이석원² · 신광순 · 최원희¹ · 황수현 · 서상희¹ · 김성훈² · 박우문^{1,*}

경기대학교 생물식품공학과

¹(주)구푸, ²경희대학교 동서의학대학원

Effect of Hot Water Extract from *Acanthopanax senticosus* on Systemic Anaphylaxis

Taek Joon Yoon, Seok-Won Lee², Kwang-Soon Shin, Won-Hee Choi¹,
Soo-Hyun Hwang, Sang-Hee Seo¹, Sung-Hoon Kim² and Woo-Mun Park^{1,*}

Department of Food Science and Biotechnology, Kyonggi University

¹Research & Development Team, GooFoo Inc

²Department of Oncology, Graduate School of E-W Medical Science, KyungHee University

Administration of hot water extracts from *Acanthopanax senticosus* (GF-2) prophylactically and therapeutically inhibited the systemic anaphylactic shock induced by compound 48/80 in mouse. GF-2 significantly inhibited the production of histamine and eosinophyl in mouse serum through the injection of compound 48/80 in a dose-dependent manner. GF-2 inhibited dose dependently TNF- α production of peritoneal exudative cells activated by lipopolysaccharide. Intraperitoneal injection of GF-2 suppressed the production of IgG1 and IgE antibodies in mice immunized with a mixture of ovalbumin and aluminium hydroxide. These results suggest that GF-2 may be beneficial for the treatment of nonspecific and specific anaphylactic reactions and can be potentially applied to the treatment of allergic diseases.

Key words: *Acanthopanax senticosus*, anaphylaxis, histamine, eosinophyl, IgE

서 론

알러지(allergy)는 면역계의 방어기능이 인체에 유해하게 작용하는 것으로 생체가 동일한 항원에 반복적으로 접촉함으로써 이상반응을 일으키는 상태이며, 최근 과민반응이라는 용어으로도 불리고 있다⁽¹⁾. 알러지 반응은 면역 글로불린이 항원과 반응하여 방출하는 화학전달물질이나 T림파구에 의한 각종 화합물에 의해 혈관의 확장, 모세혈관의 투과성 항진, 평활근의 수축과 경련, 점액의 증가 및 점막의 부종과 염증 등을 유발시키며^(2,3), 일반적으로 I-IV형의 네가지 유형으로 분류되고 있다. 이중 제 1형 과민반응은 주로 비만세포(mast cell)의 감작(sensitization)에 의하여 진행되는 즉시형 과민반응이다⁽³⁻⁸⁾. 비만세포의 감작은 항원에 대한 면역반응으로 생산된 IgE 혹은 IgG1가 비만세포(mast cell)나 호산구(eosinophil)의 세포막에 존재하는 수용체(receptor; Fc ϵ RI와 Fc γ RI)에

결합함으로써 유도되고^(3,5), 이후 동일 항원과 접촉시 세포는 활성화되며, 주요 화학매개 인자인 histamine이 유리되는 과정을 거치게 된다⁽⁶⁾. 즉시형 알러지 반응에서 비만세포의 활성화는 앞서 언급한 항원-항체반응에 의한 것 외에도, compound 48/80 등의 약리학적 복합물, C3a, C5a와 같은 anaphylatoxin 등에 의하여도 유도된다⁽⁶⁾. 특히, 알러지 반응의 실험에 주로 사용되는 compound 48/80은 비만세포 내로의 칼슘의 유입을 증가시켜, 세포내 cAMP 수준을 감소시키고⁽⁷⁾, 이후 화학 매개물질인 histamine, leukotrienes, serotonin, platelet activation factor(PAF) 등을 유리시키는 탈과립 상태를 유도하게 된다^(2,3). 화학매개물질은 모세혈관의 투과성의 항진 및 평활근의 수축 등의 알러지 증상을 유도하며^(2,3), 위장관 알러지, 담마진, 위축성 피부염, 알러지성 비염 및 기관지성 천식 등을 유발하게 된다⁽³⁾. 이러한 알러지 질환은 나라, 인종, 연령 등에 따라 차이가 있지만 미국과 영국의 경우 전체인구중 10~20%가 allergen 감수성 환자인 것으로 조사되고 있으며, 국내에서도 생활환경의 변화, 공해, 스트레스 등의 증가에 따라 발병 증상이 점차 증가하는 추세에 있다.

가시오가피(*Acanthopanax senticosus*)는 1969년 Brekhman에 의해서 가시오가피에서 분리한 eleutheroside류가 adatozen으로서의 활성, 즉 물리 화학적 외부의 스트레스에 대한 생체

*Corresponding author: Woo-Mun Park, GooFoo Inc. San 46-1, Baekhyun-Dong, Bundang-Gu, Sungnam-Si, Kyunggi-Do, 463-746, Korea
Tel: 82-31-701-3344
Fax: 82-31-701-3228
E-mail: wmpark@kfri.re.kr

의 적응력 및 피로회복에 탁월한 활성이 있는 것으로 보고⁽⁹⁾된 이래 주목받기 시작하였고, 그 활성에 대한 과학적인 해명은 항 스트레스, 항 피로 작용에 대한 연구가 주류를 이루어 왔다⁽¹⁰⁾. 우리나라 한방에서는 관절염등 염증작용과 관련이 있는 질병에 사용하여 왔으며, 민간에서는 효과가 우수하다고 알려진 대표적 생약재 이다. 가시오가피는 현재 식약청에서 식품원료로 고시한 바 있으며, 최근 다양한 종류의 건강 보조식품에 응용되고 있다. 그러나 국내의 경우 가시오가피에 대한 과학적 규명에 관한 연구는 유효성분의 분리 및 특성⁽¹¹⁻¹⁴⁾, 가시오가피 뿌리 추출물의 항알러지 활성에 대한 제한적인 보고가 있었을 뿐⁽¹⁵⁾, 가시오가피 수피가 가지는 생리활성에 관한 체계적 연구는 극히 미미한 실정이다.

따라서 본 연구에서 가시오가피 소재의 활용화를 위한 기초 자료를 제공할 목적으로 가시오가피 수피의 열수추출물의 항알러지 활성에 대해 검토하였다.

재료 및 방법

실험동물

생후 6~8주령의 ICR, Balb/c 마우스는 (주)대한 Bio-link에서 분양받아 경기대학교 식품생물공학과 실험동물장에서 사육하였다. 마우스 사육조에 5~10마리씩 넣어 정수된 물과 실험동물용 펠렛사료(삼양사료주식회사)를 자유공급하였고, 스트레스를 받지 않도록 주의하여 사육하였다.

시약 및 재료

본 실험의 재료 물질인 가시오가피(중국산)는 대효제약에서 구입하여 사용하였으며, histamine dihydrochloride, turkey egg albumin(ovalbumin, Grade VI), evans blue, aluminium hydroxide(alum), bovine serum albumin(BSA), heparin 등의 시약은 Sigma사에서 구입하였다.

시료

가시오가피 100 g에 각각 증류수 2000 mL을 가하여 100°C에서 3시간 추출하고 여과하였다. 여과물을 감압증류장치(rotary evaporator, BUCHI B-480, Switzerland)로 농축한 후, 동결 건조(freeze dryer, EYELA FDU-540, Japan)를 행하여 가시오가피 추출물, GF-2를 제조하였으며, 냉동보관하면서 적당한 농도로 희석하여 사용하였다.

Compound 48/80에 의한 Anaphylactic shock의 유도

ICR 마우스(웅성, 27 g)에 비만세포 탈과립물질인 compound 48/80을 8 mg/kg의 농도로 복강주사함으로써 anaphylactic shock를 유도하였다. 시료에 의한 쇼크 억제 효과는 compound 48/80투여 30분전에 여러농도로 조제한 GF-2를 복강주사하고, 1시간 동안 마우스의 폐사율을 조사하였다.

Histamine 분석

Compound 48/80(150 µg/마우스)을 처리하여 anaphylactic shock를 유도한 마우스의 혈장으로부터 histamine 측정하였다. GF-2의 histamine 유도억제능 조사를 위하여 compound

48/80을 주사하기 30분전에 마우스 복강에 투여하였고, compound 48/80의 주사 15분 후에 마우스로부터 혈액을 취하고 혈장을 분리한 다음 경쟁반응의 원리에 의한 histamine EIA kit(Immunotech., France)를 이용하여 측정하였다.

혈중 호산구의 함량 측정

Compound 48/80(150 µg/마우스)을 처리한 마우스에서 GF-2의 처리가 혈중 호산구의 함량에 미치는 영향을 측정하였다. 호산구 함량 측정은 compound 48/80 마우스에 주사하고, 5분, 30분 및 4시간 후에 혈액을 수집한 후, 서울의과학연구소에 의뢰하여 세포 수를 측정하였다.

마우스로부터 복강세포의 회수 및 TNF-α의 유도

마우스의 복강세포(peritoneal exudative cells; PEC)를 얻기 위하여 6주령의 Balb/c 마우스의 복강에 tyroid buffer를 주사하여 세포를 회수한 후, 원심분리를 통하여 세포를 세척하였다. 이후 0.1% BSA를 함유하는 tyrode buffer A를 이용, 세포수를 2×10⁶/mL로 조정하고 24 well palte에 세포를 분주하였다. 30분간 세포를 안정화시키고, GF-2의 최종농도가 500~20 µg/mL이 되도록 첨가하고 10분간 배양 후, lipopolysaccharide(LPS)를 최종농도가 1 µg/mL이 되도록 조정하여 첨가하고 24시간 배양하였다. 배양 완료후 원심분리를 통하여 배양상등액을 수집하였으며, 배양상등액에 유도된 TNF-α의 양은 Endogen사(USA)로부터 구입한 TNF-α ELISA kit를 이용하여 측정하였다.

OVA의 면역

6주령의 자성 Balb/c 마우스에 PBS에 용해된 2 µg의 ovalbumin(OVA)을 1 mg의 aluminium hydroxide(alum) adjuvant에 흡착하여 복강에 1차 면역시키고, 14일 후에 동일한 면역원을 1회 더 면역시켰다. 대조군으로는 OVA만을 면역하였다. GF-2의 투여는 최종 면역 2일 전 및 10일 후에 GF-2 추출물 5 mg을 마우스에 복강주사 하였고, 항원의 최종면역 15일 후 마우스로부터 혈액을 채취하여 혈청을 제조하였으며, 항체가 측정 시까지 -80°C에 보관하였다.

IgG1 및 IgE 항체가 측정

항체의 역가 측정은 direct ELISA법⁽¹⁶⁾에 의하여 수행하였다. 항원으로 사용한 OVA를 2 µg/mL의 농도로 조제후, 100 µL씩 분주하고, 4°C에서 12시간 동안 방치하여 항원을 부착시켰다. 각 well은 PBS-Tween(PBS-T)을 이용하여 3회 세척 후, 3% BSA로 blocking 하였으며, 미리 준비한 혈청을 20배부터 2배 희석법으로 연속 희석하여 각 well에 첨가하고 상온에서 2시간 반응 시켰다. 혈청의 IgG1 및 IgE의 역가의 측정을 위한 2차항체-HRP는 goat anti mouse IgG1-HRP(Zymed, USA) 및 rat anti mouse IgE-HRP(Southern Biotechnology Associates, USA)를 사용하였다. 발색을 위한 기질로는 3,3',5,5'-tetramethylbenzidine (TMB)용액을 사용하였으며, 3 N HCl을 이용, 반응 정지 후 450 nm에서 흡광도를 측정하였다.

결과 및 고찰

Compound 48/80의존 전신성 anaphylactic shock에서 GF-2의 효과

Compound 48/80에 의하여 유도되는 즉시형 과민반응에서 GF-2의 활성은 마우스를 이용한 전신성 anaphylaxis 모델을 이용하였다⁽¹⁰⁾. GF-2의 즉시형 과민반응에 대한 예방효과를 조사하기 위하여 compound 48/80의 투여 30분 전에 마우스 당 각각 5, 2.5 및 0.625 mg의 GF-2를 처리하였으며 GF-2의 과민반응의 억제효과는 쇼크에 의해 폐사한 마우스의 치사율로 표시하였다. 실험 결과 compound 48/80만을 주사한 대조군에서는 30분 이내에 모든 마우스가 폐사하였으나, 5 mg 및 2.5 mg의 GF-2 투여군에서는 100%의 생존율을, 0.625 mg의 투여는 60%의 생존율을 보였다. Compound 48/80 투여 후 1시간 후에 활성을 조사한 결과 5 mg의 투여는 100%의 생존율, 2.5 mg과 0.625 mg 투여군에서는 각각 80% 및 40%의 생존율을 나타냄으로서 마우스의 생존은 투여한 GF-2의 농도 의존적인 경향을 보였다(Table 1). 전신성 anaphylactic shock에 대한 예방효과는 5 mg 농도에서 높은 억제 활성을 보였으므로 동일 농도에서의 치료효과에 대해 검토하였다. Compound 48/80 처리 후 0, 5 및 10분 후에 GF-2를 각각 투여하고, 1시간까지의 폐사율을 조사하였다(Table 2). 그 결과 마우스의 폐사율을 예방적 투여처럼 100%의 억제 활성은 나타내지 못했으나, 투여시간 의존적 경향을 보여 동시 처리시에는 약 86%를, 5분 후의 투여는 약 71%를, 10분 후의 투여는 약 57%의 shock 억제 활성을 나타냈다. Compound 48/80에 의한 마우스의 anaphylactic shock는 체내 비만세포 혹은 호산구의 탈과립에 의한 histamine, leukotrienes 등의 알러지 매개물질에 의하여 유도되는데 이러한 알러지

Table 1. Effect of water extract of *Acanthopanax senticosus* on systemic anaphylactic reactions induced by compound 48/80

Treatment	Dose mg/head	Mortality (%) after injection of compound 48/80	
		0.5 h	1 h
Control	PBS	100	100
GF-2	5	0	0
	2.5	0	20
	0.625	40	60

Groups of mice were administered intraperitoneally (i.p.) with *Acanthopanax senticosus* extract (GF-2). After 30 min, 8 mg/kg of compound 48/80 injected with i.p. and monitored the mortality (%) of each group.

Table 3. Inhibitory effects of GF-2 on histamine release from plasma in mice induced by compound 48/80

Group	Compound 48/80 (120 µg/head)	Conc. (mg/head)	Content of histamine (nM)	Inhibition %
			Mean ± SD	
Control	+	-	81 ± 16	-
GF-2	+	5	42 ± 14	48.1*
	+	0.5	76 ± 10	-

Groups of mice were administered intraperitoneally (i.p.) with compound 48/80. *Acanthopanax senticosus* extract (GF-2) administered with i.p. at 30 min before treatment of compound 48/80. The blood from mice was collected and the content of histamine in plasma was measured, as described in Materials and Methods. $p < 0.01$, compared with the control group by Student's t test

매개물질은 혈관의 확장에 의한 급격한 혈압강하, 염증성 cytokines인 TNF- α 의 유리, 근육의 수축, 기관지 축소를 유도하여 치명적인 현상을 초래하게 된다^(2,3). Compound 48/80에 의한 비만세포의 탈과립은 주로 세포막의 불안정에 기인되는 현상으로 알려져 있는데⁽¹⁷⁾, GF-2의 전 투여에 의한 마우스의 shock에 의한 폐사의 억제는 GF-2가 비만세포의 안정화를 유도하는 활성이 있음을 시사하였다. 따라서 본 결과로부터 GF-2는 알러젠 비특이적인 anaphylactic shock를 예방 혹은 일부 치료할 가능성이 있음을 알 수 있었다.

Histamine 유리실험

GF-2의 compound 48/80 의존성 histamine 생산에 미치는 효과를 조사하기 위해 시료의 투여 30분 후에 compound 48/80 처리하고, 15분 후에 채혈하여 histamine 함량을 측정하였다. Table 3에 나타난 바와 같이 5 mg의 GF-2 투여군에서는 대조군에 비하여 약 48%의 histamine 유도 억제능을 보였으며, 0.5 mg 투여군에서는 대조군과 유의적인 차이를 보이지 않았다. Compound 48/80은 비만세포로부터 histamine의 유리를 촉진하는 signal transduction 회로인 G protein을 직접 활성화시키는 것으로 보고되고 있다⁽¹⁷⁾. 따라서 GF-2를 구성하는 성분 중 일부가 위에서 언급한 비만세포의 세포막 안정화 뿐 아니라, 비만세포에서 histamine의 유도와 관련된 G protein의 활성화를 조절할 가능성이 있음을 추론할 수 있었다.

혈중 호산구의 함량 측정

Compound 48/80을 처리한 마우스에서 혈중 호산구의 함량에 미치는 GF-2의 치료효과를 측정한 결과, 대조군(compound 48/80 처리군; 150 µg/head)에 비하여 유효한 호산구 함량의 감소를 유도하는 것으로 나타났다. 즉, compound 48/

Table 2. Therapeutic effect of GF-2 in anaphylactic shock mouse model

Timing of GF-2 treatment	Dose (mg/head)	Mortality (%) after treatment of compound 48/80		
		20 min	30 min	1 h
Control	0	14.3	57.1	100
0	5	0	14.3	14.3
+ 05 min	5	28.6	28.6	28.6
+ 10 min	5	42.9	42.9	42.9

Groups of mice were administered intraperitoneally (i.p.) with 8 mg/kg of compound 48/80. *Acanthopanax senticosus* extract (GF-2) administered with i.p. at 0, 5 and 10 min after treatment of compound 48/80 and monitored the mortality(%) of each group for 1 h.

Table 4. Effect of GF-2 administration on eosinophil number in plasma from mouse treated with compound 48/80

Treatment	Dose of GF-2 (mg/head)	Number of eosinophil (Number/mm ³)		
		5 min	0.5 h	4 h
Normal	0	22	23	22
Compound 48/80	0	44	death	death
	5	20	33	33

Groups of mice were administered intraperitoneally (i.p.) with compound 48/80. *Acanthopanax senticosus* extract (GF-2) administered with i.p. at 30 min before treatment of compound 48/80. The blood from mice collected at 5, 30 min and 4 h after treatment of compound 48/80. The content of eosinophil in blood was measured, as described in Materials and Methods.

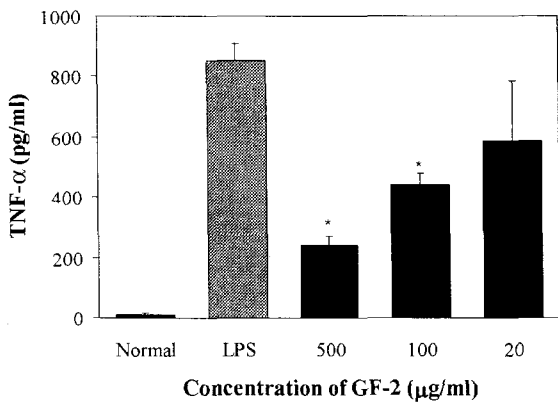


Fig. 1. Effect of GF-2 on the induction of TNF-α from peritoneal exudative cells.

Peritoneal exudative cells (1×10^6 /well) from mice cultured with 1 μg/mL of LPS with or without *Acanthopanax senticosus* extract (500, 100 and 20 μg/mL) for 24 h. After incubation, the culture supernatants were collected and the content of TNF-α was measured as described in Materials and Method. * $p < 0.01$, compared with control group by Student's *t*-test.

80 투여된 마우스는 정상군에 비하여 5분 후에 혈중 호산구의 수가 정상군에 비하여 100% 증가하였으며, 30분 후에는 모두 폐사하여 혈액검사를 행할 수 없었던 반면, GF-2가 투여된 마우스군에서는 compound 48/80 투여 5분 후에 정상마우스와 유사한 호산구 수치가 관찰되었고, 30분 후에는 약 67%의 증가를 보였으나 폐사한 마우스는 없었고, 이 경향은 투여 4시간 후까지 유사하였다(Table 4). 호산구의 증식은 주로 제 1형 과민반응의 후기반응에 주로 일어나며 혈중 혹은 조직에 분포되어 major basic protein, eosinophil cationic protein 등의 물질을 유리함으로써 알러지 증상을 유도한다고 알려져 있다^(19,21). 과민반응에서 후기반응의 특징은 혈중 호산구로부터 매개되는 물질에 의한 지속적인 평활근 수축이며, 이미 생산된 염증성 cytokine에 의한 조직의 손상을 예로 들 수 있다. 따라서 GF-2에 의한 혈중 호산구의 증식 억제는 과민 반응 전반기 뿐 아니라 후반기에도 영향을 주는 중요한 억제 활성이 있음을 보여주었다.

복강세포로부터 TNF-α의 측정

마우스 복강세포로부터 TNF-α의 유도는 LPS(1 μg/mL)의

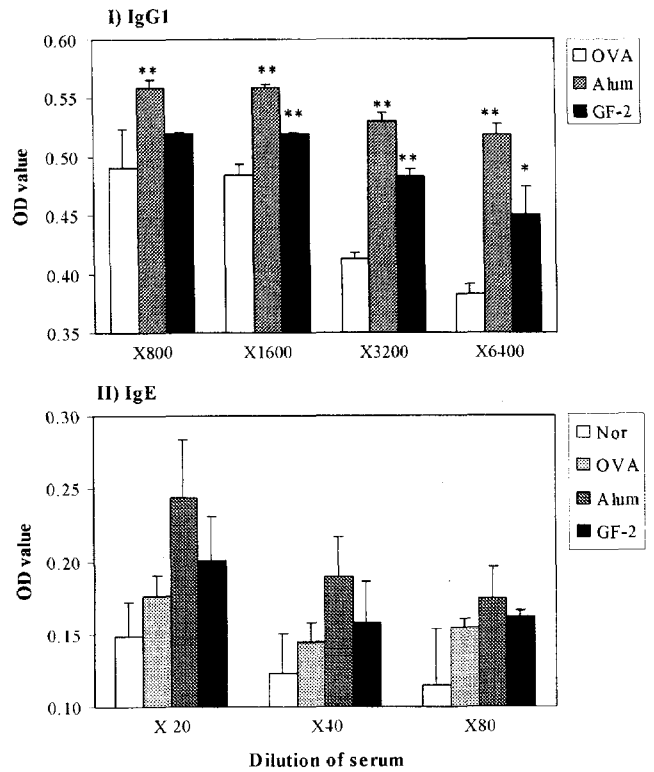


Fig. 2. Inhibitory effect of *Acanthopanax senticosus* extract on IgG1 and IgE production in mouse.

Three mice per group immunized intraperitoneally with 2 μg of OVA and 1 mg alum adjuvant twice with a 2-week interval. OVA; immunized with OVA only, Alum; immunized with OVA and alum, GF-2; immunized with OVA and alum and administered with GF-2 at 10 days after last immunization. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, compared with control group by Student's *t*-test.

자극으로 행하였고, 이때 GF-2의 TNF-α의 생산에 미치는 영향을 조사하였다. GF-2를 각각 500, 100, 20 μg/mL의 농도로 첨가한 결과 TNF-α의 생산은 LPS 단독 투여군에 비하여 각각 71.9, 47.9, 31.5%를 억제함으로써 GF-2 농도 의존적인 경향을 나타내었다(Fig. 1). 비만세포로부터의 TNF-α는 histamine과 함께 알러지 매개물질로 잘 알려져 있고, LPS의 자극에 의하여 생산된다고 보고되었다^(22,23). 또한, TNF-α는 내피세포의 intercellular adhesion molecule-1(ICAM-1)과 같은 접착분자의 발현을 증가시키고, 염증세포의 수를 증가시킴으로 알러지 발열반응을 개시하게 된다⁽²³⁾. Fig. 1의 결과에 제시한 바와 같이 GF-2는 비만세포를 함유하는 복강세포의 LPS 자극에 의한 TNF-α의 양을 유의하게 억제함으로써 알러지 발열반응을 조절할 가능성이 있음을 확인할 수 있었다.

IgG1 및 IgE 항체가 측정

능동성 전신성 아나필락시스(active systemic anaphylaxis)의 유도기전에서 항체생산과 관련된 GF-2의 활성을 조사하고자, 마우스에 항원으로서 OVA와 adjuvant로서 aluminium hydroxide를 사용하여 면역하고 항체의 역할을 조사하였다. 각 항체의 역할에 미치는 GF-2의 효과를 측정된 결과, GF-2를 5 mg 투여시 OVA에 대한 항체 생산에 있어서 IgG1의 경우 통계적으로 유의한 억제 활성을, IgE의 경우는 통계적 유의

성은 없었으나 항체생산을 억제하는 경향을 나타내었다(Fig. 2). 일반적으로 IgE 의존성 비만세포의 활성화는 천식 및 즉시형과민반응 유도하는데 필수적인 요소로 잘 알려져 있는데⁽²¹⁾, 따라서 GF-2가 IgG1뿐 아니라 IgE의 생산을 억제한다는 사실은 전신적 혹은 국소적인 알러지 반응에 응용할 수 있는 가능성을 시사한다고 할 수 있다. 생체에서 IgE 항체의 생산은 주로 Th2 형태의 helper T-세포가 IL-4를 생산함에 의하여 합성이 되는데⁽⁸⁾ 본 실험에서 GF-2가 IgE의 생산을 억제하였다는 것은 GF-2가 IgE 혹은 IgG1 type의 항체생산과 관련되는 Th2 형태의 T-세포의 활성화를 억제하는 기전을 가진다는 것을 강하게 암시하였다. IgG1 항체의 경우도 IgE와 함께 즉시형과민반응의 유도에 관련되는 것으로 보고^(3,24)되고 있는바 GF-2가 IgG1의 생산을 억제하였다는 사실은 이후 GF-2의 항알러지 활성의 기전 연구에 있어서 중요한 지표가 될 것으로 사료된다.

요 약

마우스에서 가시오가피 열수추출물(GF-2)의 투여는 compound 48/80에 의하여 유도되는 전신성 anaphylactic shock 및 혈중 histamine과 호산구의 생산을 GF-2 농도 의존적으로 억제하였을 뿐 아니라, 마우스 복강세포에서 LPS에 의하여 유도되는 TNF- α 의 생산을 유의적으로 감소시켰다. 또한, 마우스에 항원으로서는 ovalbumin(OVA)와 adjuvant로서 aluminium hydroxide를 사용하여 면역 후, OVA에 대한 IgG1 및 IgE 항체의 역가를 조사한 결과, GF-2의 투여는 이들 항체의 생산을 억제하였다. 이 결과는 GF-2를 항원 특이적 혹은 비특이적인 알러지 반응에 응용할 수 있는 소재로 개발 가능성 있음을 제시하였다.

감사의 글

본 논문은 농림기술개발사업의 “벤처형중소기업기술개발과제”과제(과제번호: 501004-2)의 일환으로 수행된 것으로 연구비를 지원하여 주신 농림부와 농림기술관리센터에 감사드립니다.

문 헌

- Lee, J.H., Kim, Y.H., Lim, Y.J., Jung, S.J., Jeong M.H., Yee, S.T., Ahn, A.H., Park, I.S. and Kim, J.T. The effect of Korean medical drug on lymphocyte activity in allergic contact dermatitis. *Kor. J. Immunol.* 20: 459-466 (1998)
- Jun, B.D., Kang, K.J., Vhai, O.H., Song, C.H., Lee, M.S. and Shin, S.O. A simplified experimental model for the induction of anaphylactic shock and cutaneous reaction using compound 48/80. *Korean J. BRM.* 2: 169-191 (1992)
- Okunuki, H., Teshima, R., Sakushima, J., Akiyama, H., Goda, Y., Toyoda, M. and Sawada, J.I. Induction of active systemic anaphylaxis by oral sensitization with ovalbumin in mast-cell-deficient mice. *Immunol. Lett.* 74: 233-237 (2000)
- Kim, H.M., Moon, P.D., Chae, H.J., Kim, H.R., Chung, J.G., Kim, J.J. and Lee, E.J. The stem of *Sinomenium acutum* inhibits mast cell-mediated anaphylactic reactions and tumor necrosis factor- α production from rat peritoneal mast cells. *J. Ethnopharmacol.* 70: 135-141 (2000)
- Miyajima, I., Dombrowicz, D., Martin, T.R., Ravetch, J.V., Kinet, J.P. and Galli, S.J. Systemic anaphylaxis in the mouse can be mediated largely through IgG1 and Fc gamma RIII. Assessment of the cardiopulmonary changes, mast cell degranulation, and death associated with active or IgE- or IgG1-dependent passive anaphylaxis. *J. Clin. Invest.* 99: 901-914 (1997)
- Kang, K.J., Chai, O.H., Choi, M.H., Shin, I.H., Lee, M.S. and Jun, B.D. Inhibitory effect of *Cortex Mori* on compound 48/80-induced histamine release and cAMP level of rat peritoneal mast cells. *Korean J. BRM.* 4: 111-122 (1994)
- Kajita, T. and Hugli, T.E. Evidence for *in vivo* degradation of C3a anaphylatoxin by mast cell chymase. I. Nonspecific activation of rat peritoneal mast cells by C3ades Arg. *Am. J. Pathol.* 138: 1359-1369 (1991)
- Lee, H.K., Song, W.J., and Ha, T.U. A single or combined effects of IL-4 and other various cytokines on IgE production of human tonsillar mononuclear cells. *Kor. J. Immunol.* 17: 193-201 (1995)
- Brekhman, I.I. and Dardymov, I.V. New substances of plant origin which increase nonspecific resistance. *Annu. Rev. Pharmacol.* 9: 419-430 (1969)
- Davydov, M. and Krikorian, A.D. *Eleutherococcus senticosus* (Rupr. & Maxim.) Maxim. (Araliaceae) as an adaptogen: a closer look. *J. Ethnopharmacol.* 72: 345-393 (2000)
- Bae, E.A., Yook, C.S., Oh, O.J., Chang, S.Y., Nohara, T. and Kim, D.H. Metabolism of chiisanoside from *Acanthopanax divaricatus* var. *albeofructus* by human intestinal bacteria and its relation to some biological activities. *Biol. Pharm. Bull.* 24: 582-585 (2001)
- Park, S.Y., Chang, S.Y., Yook, C.S. and Nohara, T. New 3,4-secolupane-type triterpene glycosides from *Acanthopanax senticosus* forma *inermis*. *J. Nat. Prod.* 63: 1630-1633 (2000)
- Oh, O.J., Chang, S.Y., Yook, C.S., Yang, K.S., Park, S.Y. and Nohara T. Two 3,4-seco-lupane triterpenes from leaves of *Acanthopanax divaricatus* var. *albeofructus*. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* 48: 879-881 (2000)
- Yook, C.S., Chang, S.Y., Lai, J.H., Ko, S.K., Jeong, J.H. and Nohara, T. Lupane-glycoside of *Acanthopanax trifoliatum* forma *tristigmatis* leaves. *Arch. Pharm. Res.* 22: 629-632 (1999)
- Yi, J.M., Kim, M.S., Seo, S.W., Lee, K.N., Yook, C.S. and Kim, H.M. *Acanthopanax senticosus* root inhibits mast cell-dependent anaphylaxis. *Clin. Chim. Acta.* 312: 163-168 (2001)
- Kohen, F., De Boever, J. and Kim, J.B. Recent advances in chemiluminescence-based immunoassays for steroid hormones. *J. Steroid. Biochem.* 27: 71-79 (1987)
- Shin, T.Y., Kim, S.H., Lim, J.P., Suh, E.S., Jeong, H.J., Kim, B.D., Park, E.J., Hwang, W.J., Rye, D.G., Baek, S.H., An, N.H. and Kim, H.M. Effect of *Vitex rotundifolia* on immediate-type allergic reaction. *J. Ethnopharmacol.* 72: 443-450 (2000)
- Mio, M., Ikeda, A., Akagi, M. and Tasaka, K. Inhibitory effect of lysophosphatidylcholine on the histamine release from rat peritoneal mast cells. *Agents Actions.* 16: 113-117 (1985)
- Lee, J.K., Yum, J.Y., Kim, Y.C. and Shin, T.Y. Inhibitory effect of medicinal plants on anaphylactic reaction. *Yakhak Hoiji.* 44: 489-493 (2000)
- Dahl, R., Venge, P. and Olsson, I. Variations of blood eosinophils and eosinophil cationic protein in serum in patients with bronchial asthma. Studies during inhalation challenge test. *Allergy.* 33: 211-215 (1978)
- Hogan, S.P., Mishra, A., Brandt, E.B., Foste, P.S. and Rothenberg, M.E. A critical role for eotaxin in experimental oral antigen-induced eosinophilic gastrointestinal allergy. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 97: 6681-6686 (2000)
- Iuvone, T., Den Bossche, R.V., D'Acquisto, F., Carnuccio, R. and Herman, A.G. Evidence that mast cell degranulation, histamine and tumour necrosis factor alpha release occur in LPS-induced plasma leakage in rat skin. *Br. J. Pharmacol.* 128: 700-704 (1999)
- Queralt, M., Brazis, P., Merlos, M., de Mora, F. and Puigdemont, A. *In vitro* inhibitory effect of rupatadine on histamine and TNF- α release from dispersed canine skin mast cells and the

human mast cell line HMC-1. *Inflamm. Res.* 49: 355-360 (2000)
24. Oshiba, A., Hamelmann, E., Takeda, K., Bradley, K.L., Loader, J.E., Larsen, G.L. and Gelfand, E.W. Passive transfer of immediate hypersensitivity and airway hyperresponsiveness by allergen-

specific immunoglobulin (Ig) E and IgG1 in mice. *J. Clin. Invest.* 97: 1398-1408 (1996)

(2002년 2월 28일 접수)