

당뇨 모델쥐의 간과 췌장에서 타우린이 지질과산화물 생성과 글루타티온 의존성 효소의 활성화에 미치는 영향

임은영[†] · 김해리
서울대학교 식품영양학과

Effect of Taurine Supplement on the Lipid Peroxide Formation and the Activity of Glutathione-Dependent Enzyme in the Liver and Islet of Diabetic Model Mice

Eun-Young Lim[†] and Harriet Kim

Dept. of Food and Nutrition, Seoul National University, Seoul 151 - 742, Korea

Abstract

In this study we wanted to investigate the effect of taurine supplement on the lipid peroxide formation and the activities of glutathione (GSH) dependent enzyme in diabetic model mice. We induce type I diabetes mellitus with alloxan injection in ICR mice and type II with high calorie diet in genetically hyperglycemic KK mice. Taurine was given in drinking water at the level of 5% (w/v) for seven days. In type I diabetic model, the malondialdehyde (MDA) of liver and islet significantly increased compared to control group and they significantly decreased by taurine supplement. In type II diabetic model, the concentration of MDA was not changed by taurine supplement. The activities of GSH-peroxidase (GPX) of liver and islet increased in type I diabetic group while decreased in type II. GPX activities were not changed by taurine supplement in the liver of both types but increased in the islet of type II. Taurine supplement has no effect on the activities of GSH S-transferase (GST) in both types. From these results, we suggest that taurine supplement protect against lipid peroxide formation in diabetic model of type I.

Key words : diabetes mellitus, taurine, malondialdehyde

서 론

당뇨병은 고혈당을 수반하는 대사 이상의 질환으로 동맥경화, 신장질환, 시각손상과 같은 여러가지의 합병증을 동반한다. 당뇨병은 일반적으로 췌장 β -세포의 파괴로 인해 인슐린 양이 절대적으로 부족한 1형 (IDDM : insulin dependent diabetes mellitus)과 유전적 요인, 환경, 비만, 노화 등에 따른 인슐린의 절대적 혹은 상대적 부족에 의한 2형 (NIDDM : non insulin dependent diabetes mellitus)으로 분류된다¹⁾. 당뇨병은 만성질환으로 이환 초기와 말기의 증상이 많이 달라 생애 전 과정을 통해 정보가 수집되고 연구되어야 하나 사람의 경우는 불가능하여 사람과 비슷한 증상을 나타내는 동물모델

을 이용한 연구가 행해지고 있다. 1형 당뇨병은 약제나 면역반응에 의해 췌장의 β -세포를 파괴시켜 유도가 가능하며 많이 사용하는 약제는 alloxan, streptozotocin (STZ)이다. 이러한 약제들의 정확한 작용 기작은 알려져 있지 않지만 위의 두 약제 모두에서 산소 유리기들의 형성을 볼 수 있어 이러한 유리기들이 췌장 β -세포 파괴에 어떤 역할을 하는 것으로 생각된다²⁾. Alloxan (2,4,5,6-tetraoxohexahydropyrimidine)은 매우 불안정하여 빨리 dialcic acid로 환원되고³⁾ 이것이 자동산화되면서 여러가지의 유리기들을 생성하게 된다⁴⁾. Alloxan에 의해 생성된 유리기들은 화학편광법에 의해 측정이 가능한데 GSH, NADH, glucose 같은 것들에 의해 유리기의 생성이 억제되어졌다고 한다⁵⁾. 동물에게는 이러한 유리기의 생성에 대항하는 항산화효소들이 존재하는데, Cu-ZnS-

[†]To whom all correspondence should be addressed

OD^{6,7}, MnSOD⁸, catalase⁷, glutathione peroxidase⁸ 등이 있다. 췌장조직이 alloxan에 의해 파괴가 심한 것은 이러한 항산화효소들이 췌장에서는 다른 조직 보다 낮은 활성을 나타내기 때문이라고 한다⁹.

II형 당뇨병의 경우는 유전적인 복잡성과 윤리적인 문제로 인해 사람에게서 다양한 실험을 행할 수 없고 사람의 질병과 정확히 일치하는 동물모델이 아직 개발되고 있지 못한 실정이다¹⁰. KK마우스는 원래 Kondo 등¹¹에 의해 개발된 쥐로 비만, 당뇨 및 고혈당 등의 증상을 나타낸다. 당뇨의 발병율은 50~70% 가량이고 고열량 식이에 의해 발병율의 증가와 유도기간을 단축할 수 있다. KK마우스의 고혈당 정도는 그리 극심한 편은 아니어서 생후 4~12개월 사이에만 나타나고 이때 비만과 인슐린의 저항성을 보여 II형 당뇨병모델로 이용된다¹². 생후 1년이 지나면 식이량과 체중이 정상화되고 혈청 인슐린도 정상수준으로 회복되어 고혈당 증세가 소실된다 하여도 정상쥐에 비해 평균수명이 짧고 생식능력도 저하되어 있다.

지질과산화반응은 유리기들에 의해 막지질의 불포화지방산들이 산화적 분해를 일으키는 것으로 malondialdehyde(MDA)가 지질과산화의 지표로 널리 이용된다. 당뇨 환자의 plasma에서는 MDA의 증가를 볼 수 있고¹³, NIDDM환자의 혈청과¹⁴ 적혈구에는^{15,16} 정상인에 비해 glutathione(GSH)의 수준이 20~30% 낮게 존재한다고 한다. 또한, GSH의 주입으로 GSH/GSSG의 비율이 증가되고 혈 중 포도당 제거가 용이해져 GSH/GSSG의 비율이 포도당의 항상성 유지에 중요한 역할을 하는 듯 하다¹⁷. 체내에서 항산화제로 유리기들의 생성 조절에 중요한 역할을 하는 GSH의 역할로 미루어 당뇨병모델에 항산화제의 보강으로 인한 변화에 관심을 갖게 된다.

타우린(2-aminoethanesulfonic acid)은 단백질 합성에 이용되지 않고 에너지로도 사용되지 않는 황을 함유한 아미노산이다. 지금까지 가장 잘 알려진 기능은 bile과의 conjugation이며 신생아기에는 타우린을 시스테인으로부터 합성하는데 필요한 주요 효소가 결핍되어 모유로부터 섭취하게 되므로 인공유에 타우린을 보충해야한다는 요구가 높았었다¹⁸. 타우린은 뇌, 심장, 안구, 근육조직 및 간에 다량으로 존재하며^{19,20}, 이들 기관에서 신경조절작용^{21,22}, 세포막 안정화작용, 해독작용²³, 항산화작용²⁴, 삼투압조절작용²⁵에 관여한다고 알려져 있다. STZ(streptozotocin)으로 유도된 당뇨병 쥐에서 타우린의 보강으로 고혈당이 완화되고 손상된 췌장 β-세포의 기능과 형태가 회복된다는 보고²⁶로 당

뇨에 있어 타우린의 역할에 대한 관심을 모았다. 타우린은 빛으로 인한 지질과산화를 저지하여 간상세포의 구조유지에 관여하고²⁷, 토끼의 정자에서 지질과산화를 감소시켜 정자의 운동성 저하를 방지한다고 하며²⁸ 또한, 노화에 따른 산화적 스트레스의 증가로 뇌에서 타우린의 농도가 감소한다고 한다²⁹. 타우린의 전구체인 hypotaurine의 hydroxyl radical에 대한 항산화효과는 타우린 보다 더 뛰어나다고도 한다²⁹. 이러한 사실들에 근거하여 본 논문에서는, 각 당뇨병모델에서 타우린의 항산화제로서의 작용 여부를 살펴보고자, 타우린을 보강시킨 후에 간과 췌장의 지질과산화물의 함량 및 항산화 효소인 glutathione peroxidase, glutathione S-transferase의 활성을 측정하고자 한다.

재료 및 방법

실험동물 사육과 식이의 조제

이유한 ICR마우스와 KK마우스를 서울대학교 실험동물 사육장으로 부터 공급받아 2주 정도 고형사료를 먹이면서 사육하다 KK마우스는 특별히 제조된 고열량식이(Table 1)를 공급하였고 ICR마우스는 계속 고형사료로 사육했다. 물은 자유롭게 섭취하도록 충분히 공급하였으며 온도는 20~25°C, 습도는 55%, 명암주기는 12시간 간격으로 유지하였다. I형 당뇨병의 유도는 12시간 금식시킨 뒤, ICR마우스에 alloxan(100mg/kg b.w)을

Table 1. Composition of experimental diet

Ingredient	High fat diet(g/100g diet)
Corn starch	54.6
Casein	17.0
Corn oil	20.0
α-Cellulose	5.0
Salt mixture ¹⁾	2.0
Vitamin mixture ²⁾	1.0
DL-Methionine	0.3
Choline chloride	0.1

¹⁾ Composition of salt mixture (g/kg mixture) : CaHPO₄ 500g, NaCl 74g, K₂SO₄ 52g, Potassium Citrate Monohydrate 220g, MgO 24g, Manganous carbonate 3.5g, Ferric citrate (17%) 6.0g, Zinc carbonate 1.6g, Cupric Carbonate (55%) 0.3g, KIO₃ 0.01g, Chromium Potassium Sulfate 0.55g, Na₂SeO₃ 5H₂O 0.01g, Sucrose 118.0g

²⁾ Nutritional Biochemicals, ICN Life science group, Cleveland, Ohio. Composition of vitamin mixture (g/kg mixture) : Thiamine hydrochloride 600mg, Riboflavin 600mg, Pyridoxine hydrochloride 700mg, Nicotic acid 3g, D-Calcium pantothenate 1.6g, Folic acid 200mg, D-Biotin 20mg, Cyanocobalamin 1mg, Retinyl palmitate (250,000IU/g) 1.6g, DL-α-Tocopheryl acetate (250IU/g) 20g, Cholecalciferol (400,000IU/g) 250mg, Menaquinone 5mg, Sucrose, finely powered 972.9g

복강주사하여 1주일 경과 후에 공복시 혈당을 측정하였다. II형 당뇨의 유도는 고열량 식이를 8주 동안 자유로이 섭취케한 후 공복시 혈당이 120mg/dl 이상일 때 당뇨군으로 사용하였다. 이와 같은 방법으로 당뇨를 유도한 후, 타우린 보강군은 타우린을 5%(w/v)농도로 제조하여 7일 동안 자유로이 마시게 하였다. 이렇게 하여 실험군은 I형 II형 각각에 정상군, 타우린보강정상군, 당뇨군, 타우린보강당뇨군의 8개군으로 구성하였으며 상기 각 실험군에는 5~7마리씩 배정하였다. 실험동물은 희생시키기 전 18시간 동안 금식 시킨뒤 혈당을 측정하였고 decapitation방법으로 희생하였다. 간과 췌장조직을 적출하여 차가운 생리식염수로 세척한 후 여과지로 여분의 물기를 제거하고 -60°C에서 냉동보관 후 분석에 사용하였다. 혈당은 glucose oxidase (*Aspergillus niger*)법³⁰⁾으로 측정하였다. 약간의 혈액을 혈당감지기(Blood glucose sensor : ExactTech, MediSense, Inc., Cambridge, MA)의 Test strip에 묻혀 측정하였다.

생화학적 분석

간과 췌장의 균질액에서 지질과산화물의 측정은 2-thiobarbituric acid와 반응하여 발색되는 thiobarbituric acid reactive substance (TBARS)량을 533nm에서 측정하였다³¹⁾. 이때 표준용액으로는 1,1,3,3-tetraethoxypropane을 사용하였다.

간과 췌장의 cytosol에서 glutathione peroxidase의 활성 측정은 Tappel방법³²⁾으로 cumene-hydroperoxide를 기질로 사용하여 측정하였다. Glutathione (GSH)이 GPX에 의해 산화형 (GSSG)으로 되고 이것이 glutathione reductase와 NADPH에 의해 다시 환원된다. 이때 340nm에서 NADPH의 흡광도 감소를 분자흡광계수 6.22 mM⁻¹cm⁻¹를 이용하여 측정하였다. 간과 췌장의 cytosol에서 glutathione S-transferase의 활성도 측정은, Habig 등³³⁾의 방법을 사용하여 측정하였고 기질로는 1-chloro-2,4-dinitrobenzene (CDNB)을 사용하였다. GST의 활성도는 340nm에서 CDNB의 분자흡광계수를 9.6nM⁻¹cm⁻¹로 계산하여 mg protein당 1분 동안 conjugate 되는 CDNB의 nmol수로 표시하였다. 간과 췌장의 균질액과 cytosol의 단백질 함량은 bovine serum albumin을 표준용액으로 사용하여 Bicinchoninic acid (BCA)법으로 측정하였다³⁴⁾.

통계처리

실험결과는 SAS를 이용하여 평균과 표준편차를 계산하였고 p<0.05수준에서 ANOVA test 후 Duncan의 다

중범위 검정으로 각 실험군간의 유의성을 검증하였다.

결과 및 고찰

혈당

각 실험군들의 공복시 혈당을 Table 2에 나타내었다. Hisashi 등²⁰⁾의 보고에 따르면 STZ으로 유도된 당뇨 모델에서 타우린의 보충은 췌장에서 타우린의 수준을 증가시켜주고 혈당을 감소시켜주는 혈당 강하효과가 있다고 한다. 그러나 본 실험에서는 I형 당뇨에서 혈당 수준에 따라 타우린의 혈당에 미치는 효과가 매우 다르게 보여져서 일반적으로 알려진 타우린의 혈당 강하효과는 좀 더 자세히 연구되어야 할 것으로 사료된다.

지질과산화물 함량

각 당뇨모델군의 간조직에서 지질과산화물을 측정 한 결과는 Fig. 1과 같다. I형의 정상군에서는 타우린의 보강에 의해 지질과산화물의 함량이 유의적이지 않았다. Alloxan에 의해 유도된 당뇨군에서는 1.16(nm MDA/mg protein)으로 정상군에 비하여 매우 증가된 것을 볼 수 있다. Alloxan은 산소를 소비하여 dialuric acid로 산화되면서 과산화수소의 생성을 유발시키고, 또한 dialuric acid가 자동산화되면서 H₂O₂, 'O₂, O₂⁻, OH⁻이 생성된다⁴⁾. 이와 같이 alloxan에 의해 생성된 유리기들은 세포막에 있는 불포화 지방산들의 산화적인 분해를 일으킨다. 특히, arachidonic acid (20 : 4)와 docosahexaenoic acid (22 : 6)의 산화적 분해에 의해 MDA가 생성되므로³⁵⁾ 본 실험에서의 결과도 이와 같은 견해로 설명되어질 수 있다고 생각된다. Alloxan에 의해 지질과산화가 증가되었던 당뇨군에서 타우린의 보강에 의해 유

Table 2. The blood glucose level of experimental groups

Group	Fasting blood glucose (mg/dl)	
	(-) Taurine	(+) Taurine
Con. I	93.4± 8.9 ^c	111.7± 2.6 ^c
D.M. I	258.2±115.0 ^{ab}	281.0±110.8 ^{ab}
Con. II	104.0± 10.2 ^c	98.0± 9.2 ^c
D.M. II	161.0± 22.7 ^{bc}	163.0± 33.9 ^{bc}

Con. I : Control group of diabetic model type I
 D.M. I : Diabetes mellitus group of diabetic model type II
 Con. II : Control group of diabetic model type II
 D.M. II : Diabetes mellitus group of diabetic model type II
 Values are mean±S.D.
 Values with the different letters are significantly different at p<0.05 by Duncan's multiple test

의적으로 MDA 함량이 감소된 것을 볼 수 있다. 타우린의 항산화작용 기작은 세포내에서 생성된 H₂O₂가 Cl⁻와 반응하여 hypochlorite를 생성하고, 타우린이 이것과 반응하여 chloroamine을 생성함으로써 산화적 손상을 감소시키게 된다. 생성된 N-chloramine은 GSH에 의해 환원되고 GSSG는 glutathione reductase에 의해 재생된다^{29,46}. II형 당뇨병 모델인 KK-mouse의 경우, 정상군에서는 타우린 보강에 의해 지질과산화물이 감소되었으나, 유의적인 수준은 아니었다. 당뇨병군에서도 I형과는 달리 지질과산화물이 유의적으로 증가하지 않았는데 이는 alloxan과 같이 해로운 약제에 의한 급격한 당뇨유도가 아니고 고열량 식이에 의해 오랜 기간에 걸쳐 유도된 당뇨이기 때문으로 생각된다. II형 당뇨병군에서도 타우린의 보강에 의해 지질과산화물의 함량에는 유의적인 차이를 보이지 않았다. 이와 같이 간조직에서 I형과 II형이 타우린의 항산화작용에 대해 서로 다른 양

상을 보인 것을 알 수 있다.

췌장에서 각 당뇨 모델군의 타우린 보강에 따른 지질과산화물 함량을 Fig. 2에 나타내었다. 췌장에서 지질과산화물의 함량은 간조직과 비슷한 양상을 보였다. I형 정상군에서는 타우린에 의해 지질과산화물의 함량에는 유의적인 차이가 없었고 당뇨병군에서는 정상군에 비해 유의적으로 지질과산화물이 증가한 것을 볼 수 있다. 또한, 췌장에서도 당뇨병 타우린군에서는 당뇨병에 비해 유의적으로 지질과산화물이 감소되었다. 간조직과는 달리 당뇨병군에서 alloxan에 의해 췌장조직이 매우 많이 손상된 것을 관찰할 수 있었고 타우린의 보강에 의해서는, 췌장조직의 손상이 완화된 것을 볼 수 있었다. Hisashi 등⁴⁶에 의하면 STZ으로 유도된 당뇨병군에서 타우린의 보강으로 Langerhans의 형태적 손상을 감소시켜 주고 β-세포의 기능과 형태를 유지하게 한다는 보고와 일치한다. II형 당뇨병 모델에서는 췌장의 지질과산화물 함량은 모든 군에서 유의적인 차이를 보이지 않았다. 그러나 간조직과는 달리 I형 모델인 ICR-mouse 보다 II형 모델인 KK-mouse의 정상군에서 지질과산화물의 함량이 높은 것을 볼 수 있어 고열량식에 의한 당뇨유도에 췌장조직의 지질과산화물 반응이 관련되는지의 여부는 좀 더 자세히 연구되어질 필요성이 있다고 사료된다.

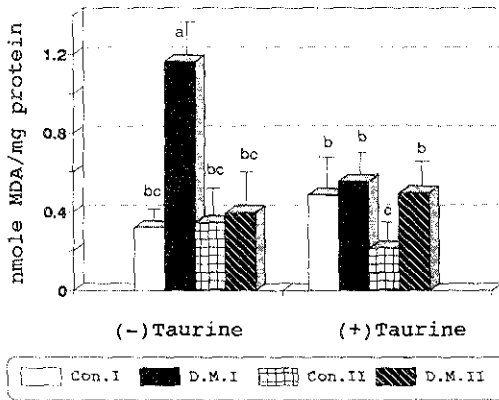


Fig. 1. Effect of taurine supplement on liver malondialdehyde in diabetic model mice.

GSH 관련 효소들의 활성 변화

각 당뇨 모델군의 간조직에서 타우린의 보강에 의한 glutathione peroxidase (GPX)의 활성변화는 Fig. 3과 같다. I형 당뇨 모델의 당뇨병군에서는 GPX의 활성이 유의적으로 증가했으며, II형에서는 오히려 당뇨병군에서 활성이 유의적으로 감소한 것을 볼 수 있다. 타우린 보강에 의해서는 I, II형 모델의 정상군, 당뇨병군 모두에서

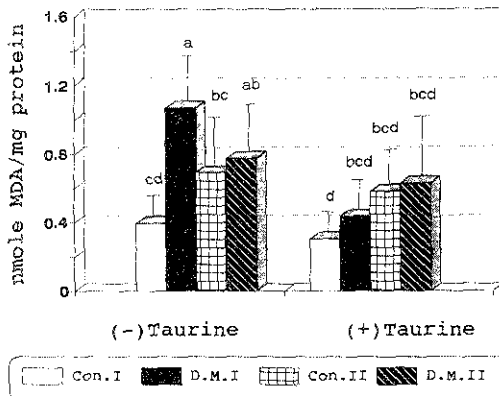


Fig. 2. Effect of taurine supplement on islet malondialdehyde in diabetic model mice.

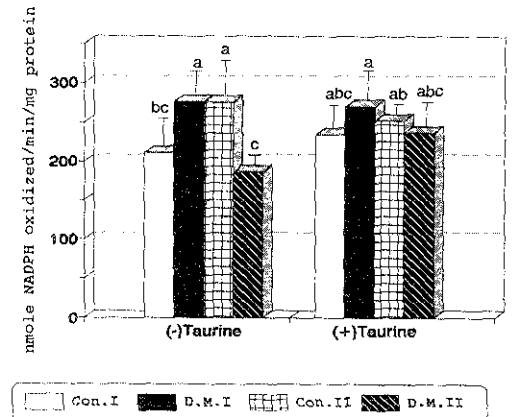


Fig. 3. Effect of taurine supplement on liver glutathione peroxidase activities in diabetic model mice.

GPX의 활성변화가 유의적이지 않았다. 췌장 GPX활성의 변화는 Fig. 4와 같다. 1형 당뇨병모델과 2형 모델에서 당뇨병군의 췌장 GPX활성은 간조직과 같은 양상을 보였다. 타우린의 보강에 의해서는 2형의 당뇨병군에서만 GPX활성이 유의적으로 증가한 것을 볼 수 있다. 간과 췌장의 GPX활성을 보면 간에 비해 췌장의 활성이 낮은 것을 볼 수 있는데 이와 같은 이유 때문에 간조직 보다 췌장이 alloxan이나 STZ 같은 산화적 스트레스를 유발하는 약제들에 대해 민감한 반응을 나타내게 되어 당노를 유도시킬 수 있다고 보는 견해도 있다³⁹. 지금까지 보고된 자료들에 따르면 GPX의 활성은 조직마다 또는 당뇨 type에 따라 매우 일관성 없는 결과들을 볼 수 있었다¹⁰. 그러나 본 실험에 의하면, 1, 2형의 당뇨유도에 의해서는 간과 췌장에서 GPX의 활성이 같은 양상이었으나 타우린의 보강에 의해서는 간과 췌장이 다른 양상을 나타내었다.

각 당뇨 모델의 간조직에서 glutathione S-transferase (GST)의 활성은 Fig. 5와 같다. 1형 모델의 당뇨병군에서는 정상군에 비해 GST활성이 감소했으나 유의적이지는 않았으며, 2형의 경우에는 GST활성이 유의적으로 증가한 것을 볼 수 있었다. 그러나 타우린의 보강에 의해서는 모든 군에서 GST활성이 유의적인 차이를 보이지 않았다. 췌장에서 각 당뇨모델의 GST활성은 Fig. 6과 같다. 1형 모델의 당뇨병군에서는 정상군에 비해 유의적으로 GST활성이 증가했으며 2형에서는 당뇨병군에서 유의적인 활성 감소를 보였다. 타우린의 보강에 의해서는 간과 마찬가지로 GST활성에 유의적인 변화를 보이지 않았다. GST의 활성은 당뇨type간에, 혹은 간과 췌장조직간에 일관성을 보이는 결과를 나타내지 못하였다. Rushmore 등³⁹에 의하면 hepatoma cell line을 hyd-

rogen peroxide의 존재하에 배양하면 GST활성이 매우 증가하는 것을 볼 수 있다고 했는데 이는 GST유전자에 산소 유리기에 반응하는 부위가 있어 GST활성을 조절한다고 한다. 그러나 지질과산화가 매우 증가되었던 1형 당뇨병군의 경우 간조직에서 보다는 GST활성이 오히려 췌장에서 유의적으로 활성이 증가한 것을 볼 수 있었다.

지금까지의 본 논문 결과를 종합해 보면 당뇨 모델에서 지질과산화물이나 GSH 관련 효소들의 활성은 간조직 보다는 췌장이 더욱 예민한 지표로서 사용될 수 있을 것으로 생각되며, 타우린 보강은 지질과산화물 생성의 억제면에서 볼 때, 2형 당뇨 모델 보다는 1형의 경우에 더욱 효과적이었다고 사료된다. 타우린의 보강 정도나 기간 등을 다양하게 하는 좀 더 체계적인 연구가 계속되어야 한다고 생각된다.

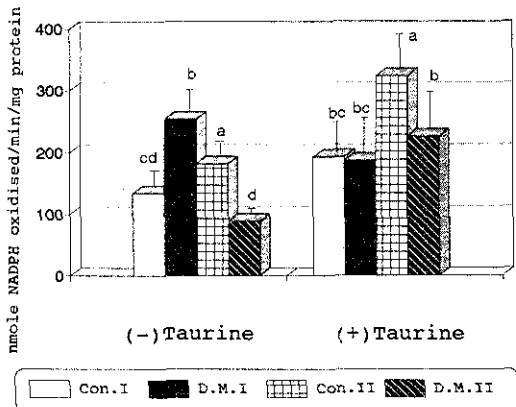


Fig. 4. Effect of taurine supplement on islet glutathione peroxidase activities in diabetic model mice.

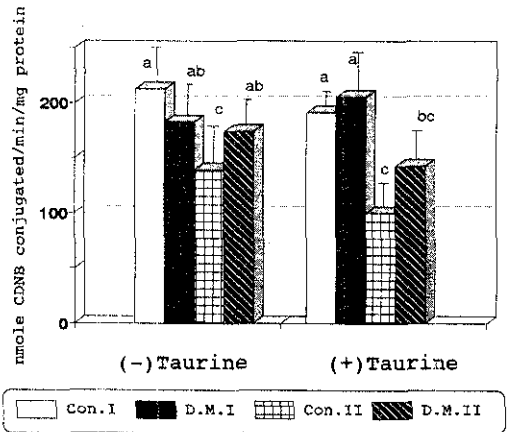


Fig. 5. The effect of taurine supplement on liver glutathione S-transferase activities in the diabetic model mice.

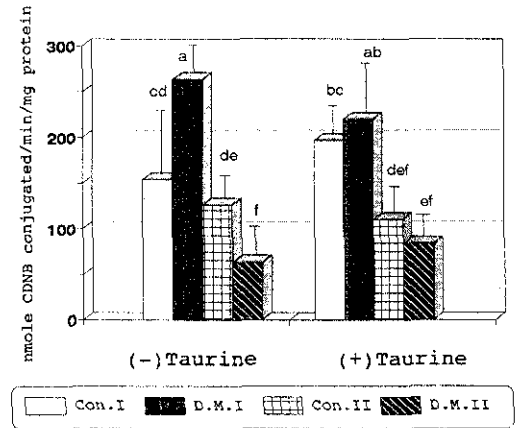


Fig. 6. The effect of taurine supplement on islet glutathione S-transferase activities in the diabetic model mice.

요 약

당뇨 모델에서 타우린의 보강에 의한 지질과산화물의 생성과 GSH 관련 효소들의 활성에 미치는 영향을 알아보기 위하여 alloxan을 이용한 I형과 KK-mouse에 고열량식이료를 이용하여 II형 당뇨를 유도하였다. I형과 II형 각각에 정상대조군, 타우린보강군, 당뇨군, 타우린보강 당뇨군을 두어, 모두 8개 군으로 나누었으며, 타우린의 보강은 7일 동안 5% (w/v) 수준으로 자유로이 마시게 하였다. 간과 췌장에서 malondialdehyde(MDA), glutathione peroxidase(GPX), glutathione S-transferase(GST)의 활성을 측정하였다. 간조직에서 지질과산화물의 함량은 I형의 경우 당뇨군에서 매우 증가했고 타우린 보강에 의해 유의적으로 감소한 것을 볼 수 있었으며, II형에서는 타우린보강에 의해 유의적인 차이가 없었다. 췌장도 간과 같은 결과를 나타내었다. GPX의 활성은 간에서 I형 당뇨군이 유의적으로 증가했으나, II형 당뇨군에서는 유의적으로 감소했다. 타우린의 보강에 의해 GPX활성에는 유의적인 차이가 없었으며 췌장에서도 간과 비슷한 결과를 보였다. GST의 경우에도 당뇨 유도에 의한 활성 변화는 있었으나 타우린의 보강에 의한 활성 변화는 보이지 않았다. 이상의 결과들로 미루어 당뇨에 있어 타우린의 항산화작용은 당뇨 모델의 종류에 따라 다르며, GSH 관련 효소들의 활성변화 보다는 I형 당뇨 모델의 간과 췌장에서 지질과산화물의 생성을 억제하는 작용을 하리라고 생각 된다.

문 헌

- Zimmet, P. : Epidemiology of diabetes mellitus. In "Diabetes mellitus, theory and practice" Ellenberg, M., Rifkin, H.(eds.), Medical Examinations Publ., New Hyde Park, p.451 (1983)
- Dillard, C. J., Kunert, K. J. and Tappel, A. L. : Effects of vitamin E, ascorbic acid and mannitol on alloxan-induced lipid peroxidation in rats. *Biochem. J.*, **216**, 204(1982)
- Dulin, W. E., Gerritsen, G. C. and Change, A. Y. : Experimental and spontaneous diabetes in animals. Medical examinations publ., p.361 (1983)
- Cohen, G. and Heikkila, R. E. : The generation of hydrogen peroxide, superoxide radical and hydroxyl radical by 6-hydroxy dopamine, dialuric acid and related cytotoxic agents. *J. Biol. Chem.*, **249**, 2447(1974)
- Grnakvist, K., Marklund, S. L. and Taljedal, I. B. : Cu-Zn superoxide dismutase, Mn superoxide dismutase, catalase and glutathione peroxidase in pancreatic islets and other tissues in the mouse. *Biochem. J.*, **199**, 393 (1981)
- Gandy, S. E., Galbraith, R. A., Crouch, R. K., Buse, M. G. and Galbraith, F. M. : Superoxide dismutase in human islets of Langerhans. *N. Engl. J. Med.*, **304**, 1547 (1981)
- Crouch, R. K., Gandy, S. E., Kimsey, G., Galbraith, G. M. and Buse, M. B. : The inhibition of islet superoxide dismutase by diabetogenic drugs. *Diabetes*, **30**, 235 (1981)
- Malaisse. W. J., Malaisse-Lagae, G., Senar, A. and Pipeleers, D. G. : Determinants of the selective toxicity of alloxan to the pancreatic β cell. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **79**, 927(1982)
- Anjaneyulu, K., Anjaneyulu, R., Sener, A. and Malaisse, W. J. : The stimulus-secretion coupling of insulin release. Thiol : disulfide balance in pancreatic islets. *Biochimie*, **64**, 29 (1982)
- Mordes, J. P. and Rossini, A. A. : Animal models of diabetes. *Am. J. Med.*, **70**, 353 (1980)
- Kondo, K. K., Oxawa, T., Tomida, T. and Ezaki, K. : Inbred strains resulting from Japanese mice. *Bull. Esp. Animals*, **6**, 107 (1957)
- Dulin, W. E. and Wyse, B. M. : Diabetes in the KK mouse. *Diabetologia*, **6**, 317 (1970)
- Sato, Y., Hotta, N., Sakamoto, N., Matsuoka, S., Oshishi, N. and Yagi, K. : Lipid peroxide levels of plasma of diabetic patients. *Biochem. Med.*, **21**, 104 (1979)
- Awadallah, R., Sessoukey, E. A., Doss, H., Khalifa, K. and Hawary, Z. : Blood-reduced glutathione, serum ceruloplasmin and mineral changes in juvenile diabetes. *Endocrinology*, **17**, 79 (1978)
- Gandhi, C. R. and Chowdhury, D. R. : Effects of diabetes mellitus on sialic acid and glutathione content of human erythrocytes of different ages. *Ind. J. Exp. Biol.*, **17**, 585 (1977)
- Uzel, N., Sivas, A., Uysal, M. and Oz, H. : Erythrocyte lipid peroxidation and glutathione peroxidase activities in patients with diabetes mellitus. *Horm. Metab. Res.*, **19**, 89 (1987)
- Paolisso, G., Maro, G. D., Pizza, G., D'Amore, A., Sgambato, S., Tesouro, P., Varricchio, M. and D'onofrio, F. : Plasma GSH/GSSG affects glucose homeostasis in healthy subjects and non-insulin-dependent diabetics. *Am. J. Physiol.*, **263**, E435 (1992)
- Hayes, K. C. and D. V. M. : A review on the biological function of taurine. *Nutr. Rev.*, **34**, 161 (1976)
- Hayes, K. C. and Sturman, J. A. : Taurine in metabolism. *Ann. Rev. Nutr.*, **1**, 401 (1981)
- Passantes-Morales, H. and Fellman, J. H. : Taurine and hypotaurine and membrane lipid peroxidation. *Handbook of Free Radicals and Antioxidants in Biomedicine.*, **2**, 105 (1989)
- Arzate, M. E., Moran, J. and Passantes-Morales, H. : Inhibitory effect of taurine on 4-aminopyridine-stimulated release of labelled dopamine from striatal synaptosomes. *Neuropharmacology*, **25**, 689 (1986)
- Passantes, M. H., Martin, D. L. and Shain, W. : Taurine : Functional Neurochemistry, *Physiology and Cardiology*. Wiley-liss, New York, p.191 (1990)

23. Emudianughe, T. S., Caldwell, J. and Smith, R. L. : The utilization of exogenous taurine for the conjugation of xenobiotic acids in the ferret. *Xenobiotica*, **13**, 133(1983)
24. Pasanties-Morales, H. and Cruz, C. : Taurine and hypotaurine inhibit light-induced lipid peroxidation and protect rod outer segment structure. *Brain Res.*, **330**, 154(1985)
25. Hoffmann, E. K. and Lambert, I. H. : Amino acid transport and cell volume regulation in Ehrlich ascites tumour cells. *J. Physiol. Lond.*, **338**, 613(1983)
26. Hisashi, T., Yukio, Y. and Kinya, K. : Protective actions of taurine against streptozotocin-induced hyperglycemia. *Biochem. Pharm.*, **28**, 2807(1979)
27. Alvarez, J. G and Storey, B. T. : Taurine, hypotaurine, epinephrine and albumin inhibit lipid peroxidation in rabbit spermatozoa and protect against loss of motility. *Biol. Reproduction.*, **29**, 548(1983)
28. Benetti, M. S., Russo, A., Marrari, P. and Dostert, P. : Effects of ageing on the content in sulfur containing amino acids in rat brain. *J. Neural. Transm. Gen. Sect.*, **86**,191(1991)
29. Aruoma, O. I., Halliwell, B., Hoey, B. M. and Butler, J. : The antioxidant action of taurine, hypotaurine and their metabolic precursors. *Biochem. J.*, **256**, 251(1988)
30. Trinder, D. : Determination of glucose in blood using glucose oxidase with alternative acceptor. *Ann. Clin. Biochem.*, **16**, 24(1969)
31. Wills, E. D. : Mechanisms of lipid peroxide formation in animal tissues. *Biochem. J.*, **99**, 667(1966)
32. Tappel, A. L. : Glutathione peroxidase and hydroperoxides. *Enzymol.*, **52**, 506(1978)
33. Habig, W. H., Pabst, M. J. and Jakoby, W. B. : Glutathione S-transferase. *J. Biol. Chem.*, **249**, 7130(1974)
34. Smith, P. K., Krohn, R. L., Hermanson, G. T., Mallia, A. K., Gartner, F. H., Provenzano, M. D., Fujimoto, E. K., Goeke, N. M., Olson, B. J. and Klenk, D. C. : Measurement of protein using bicinchoninic acid. *Anal. Biochem.*, **150**, 76(1985)
35. Pyror, A. W. and Stanley, P. A. : A suggested mechanism for the production of malonaldehyde during the autoxidation of polyunsaturated fatty acids. Nonenzymatic production of prostaglandin endoperoxides during autoxidation. *J. Org. Chem.*, **40**, 3615(1975)
36. Thomas, E. L., Grisham, M. B., Melton, D. F. and Jefferson, M. M. : Evidence for a role of taurine in the *in vitro* oxidative toxicity of neutrophils toward erythrocytes. *J. Biol. Chem.*, **260**, 3321(1985)
37. Rushmore, T. H., Morton, M. R. and Pickett, C. B. : The anti-oxidant responsive element. *J. Biol. Chem.*, **266**, 11632(1991)

(1995년 2월 18일 접수)