

## 흰쥐의 소장 점막 세포의 성장에 미치는 Glutamine, Glycine과 Nucleosides/Nucleotide 혼합물의 효과

이선영<sup>†</sup> · 오현인  
충남대학교 식품영양학과

### Effects of Glutamine, Glycine and Nucleosides/Nucleotide Mixture on Intestinal Mucosal Growth in Rats

Sun-Yung Ly<sup>†</sup> and Hyun-In Oh

Dept. of Food and Nutrition, Chungnam National University, Daejeon 305-764, Korea

#### Abstract

Total parenteral nutritional effect was induced by surgical creation of Thiry-Vella fistula(TVFs) in rats. Glutamine, glycine or nucleosides/nucleotide mixture in solution was injected into the loops for 2, 4, 6, 8 days. Control animals received a 0.9% saline solution. Results include weight gain, total protein, DNA, [<sup>3</sup>H] thymidine incorporation into DNA, morphometry of the intestine in both TVFs and intestine in continuity. Perfusion of nucleosides/nucleotide mixture into the bypassed loops caused an increase in total protein, DNA content, villous height, villous surface area in loops. The injection of glycine into loops caused an increase in [<sup>3</sup>H] thymidine incorporation but the mean values of the protein and DNA contents were not significantly different from those in group Cont and group Nuc. Overall values for group Gln were slightly higher than those of the control but the differences were not statistically significant. This study suggests that this animal model may be useful for studying the effect of dietary factors on intestinal growth and maturation, separating the direct effect of diet from systemic effect on the intestine.

**Key words:** Thiry-Vella fistula, nucleosides/nucleotide mixture, intestinal mucosa

#### 서 론

소장 용모의 정상적인 형태 유지는 소장 내강에서의 소화 및 영양소 흡수와 매우 큰 연관성을 가지므로 소장 점막 세포의 성장과 분화에 관한 다각적인 연구가 진행되어왔다. 특히 장 질환 후 회복기의 환자들에게 뿐만 아니라 만성적인 장 흡수 불량증 병변을 가지고 있는 사람들, 흡수 불량으로 인한 영양 불량 상태에 있는 개체의 영양상태 개선에는 소장 점막의 재생에 도움을 주는 영양 성분의 효능을 확인하고 그 기전을 밝히는 작업이 적지않은 도움을 줄 수 있게 될 것이다.

영양학 분야에서 최근 문제가 되고 있는 것으로는 수술 후나 여러 가지의 소화기관 질환으로 불가피하게 장기적으로 total parenteral nutrition(TPN)을 받아야 하는 개체에게서 흔히 소장 점막의 위축이 일어난다는

사실이며(1,2) 이러한 문제를 해결하기 위해 수행되었던 연구들을 통하여 수용액상에서의 안정성 문제로 TPN 급원에서 빠져있던 glutamine이 장세포에서의 가장 중요한 호흡연료인 중성의 아미노산으로서(3) 소장 세포의 위축을 강력히 방지할 수 있다는 사실이 알려지게 되었다(4,5). 그러나 아직 glutamine을 수용성의 TPN제에 첨가하는 데는 제한이 있으며 이 효과를 대체할 만한 다른 물질의 발견 역시 미흡한 실정이다. 최근에는 합 glutamine 물질인 dipeptide(alanyl-glutamine)등이 다시 효과적인 물질로 glutamine의 효과를 대체할 수 있다는 보고서가 나오고있으며(6) 그 외 몇 가지 아미노산들(glycine, valine 등)(7,8)과 짧은 사슬의 지방산(9,10) 섬유질(11), 핵염기의 유도체(12) 등이 소장 점막의 재생에 영향을 줄 수 있다고 보고되어 있으며 아미노산 중 glycine은 소장내로 주입되었을 때 소장 상피 세포의 분

<sup>†</sup>To whom all correspondence should be addressed

화와 밀접하게 연관되어있는 ODC의 활성을 증가시킬 수 있다고하여 필수 아미노산 중에서 다시 주목된 바 있다(13). 또한 pyrimidine이나 purine은 소장 점막 세포의 성장과 분화에 이용될 수 있으나 소장 점막 세포에서는 신생합성이 잘 일어나지 않고 식이로부터 흡수하여 이용하거나 간과 같은 다른 장기에서 합성되었던 것으로부터 salvage pathway를 통해 합성되어 쓰이는 것으로 알려져 있다(14). 그러나 이러한 실험에서 영양성분들은 다른 영양소와 함께 TPN으로 생체내 투여되었으므로 소장 점막에의 직접적인 효과로 보기는 어려우며 더욱 밝혀져야 할 과제로 남아있고 나아가 그 작용 기전들에 대한 연구가 수행되어야 할 것이다.

한편 소장관내에서 영양소의 효능을 보기 위해서는 이들 영양소를 직접 소장관내로 투여하여 *in vivo* 실험을 수행하는 것이 무엇보다 바람직하며 혼합식을 투여하여 그들의 복합적인 효과를 보는 것도 의의가 있으나 그보다는 특정 영양소의 소장 점막에 대한 직접적인 효과를 알아보는 것이 우선이라고 볼 수 있다. 그러므로 위와 같은 목적에 부합되는 실험 모델을 얻기 위하여 초기에는 개의 장액을 받아내기 위해 인위적으로 만들어 사용하였던 Thiry-Vella fistula를 흰쥐에게 만들어 보았다. 흰쥐에 실시한 Thiry-Vella fistula(만성 소장 누공)는 소장의 대량 절제 효과와 함께 누공을 만든 부분에 대해서 비경구 영양이 볼 수 있는 장관내 변화를 실험적으로 얻을 수 있게 하며 효과를 보고자하는 물질을 직접 소장관의 누공내로 투여하여 이 물질들의 소장 점막에 대한 직접적인 효과와 함께 흡수된 후 혈액을 통해 누공외의 소장 부분에 미치는 간접적인 영향을 관찰할 수 있게 해 준다.

본 연구는 250g내외의 흰쥐에게 Thiry-Vella fistula를 만든 후 수술과 비경구영양 효과로 인하여 위축되었을 소장의 누공에 nucleosides/nucleotide 혼합용액과 아미노산을 단독 투여하여 소장 점막의 위축 방지나 재생에 어떠한 직접적인 효과들을 주는지와 각 성분들의 효과간에 차이가 있는지를 알아보고자 시도되었으며 측정할 몇 가지 생화학 분석치를 근거로 하여 이러한 실험 모델의 유용성을 검토해 보고자 하였다.

## 재료 및 방법

### 실험계획 및 실험동물의 처리

본 실험실의 사육실에 적응된 약 250g내외의 Sprague-Dawley종의 흰쥐들을 6마리씩 네 군(Control군, Glycine군, Glutamine군, Nucleosides/nucleotides mixture군)으로 나누어 Thiry-Vella fistula를 시술하였다. 간략하

면 쥐를 마취한 후 복부의 중심선을 따라 약 2.5cm 정도 개방하여 소장을 외부로 끌어낸 뒤 ligament of Treitz에서 5cm되는 부분과 그 이하에서 회·맹장까지 길이의 1/2되는 부분에서 절제한 공장 부분을 복부의 피부에 연결하여 외부와 통하는 누공을 만들었다. 절제된 소장의 상부인 십이지장하부는 회장의 상부에 end-to-end 방식으로 문합하였다.

Thiry-Vella fistula시술 후 24시간 동안은 물만 공급하고 이후 일반 사료로 자유 급식시켰으며 대조군과 실험군들에게는 수술 후 2일, 4일, 6일, 8일째 각각 0.9% NaCl용액(Cont군)과 3%(w/v)의 glutamine(Gln군), glycine용액(Gly군) 및 nucleosides/nucleotide의 혼합 용액들(Nuc군)을 각각 십이지장하부 누공에 투여하였다. Nucleosides/nucleotide의 혼합 용액은 투여직전에 제조하였으며 0.75mg/ml guanidine-5-phosphate, 0.5mg/ml inosine, 0.5mg/ml cytidine, 0.5mg/ml uridine을 생리식염수에 녹여 만들고 37°C로 온도를 맞춘 후 주입하였다. Thymidine은 점막에 줄 수 있는 유해성을 고려하여 nucleosides/nucleotide의 혼합용액에서 제외시켰다.

### 시료수집

8일간의 투여 후 9일째에 쥐들을 희생하여 누공을 이루었던 공장 부분과 회장 부분을 취하여 누공의 상부와 회장의 상부에서 조직 검사에 쓸 부분을 채취하고 그 이하부분에서 각각 같은 순서로 일정길이의 검체를 취하여 단백질과 DNA 및 DNA내의 [<sup>3</sup>H] thymidine incorporation 등의 측정용 검체로 사용하였다.

### 조직검사

소장의 각 부분을 약 1cm 정도의 길이를 갖게 2회 취하여 10% buffered formaline 용액내에서 고정시키고 파라핀에 함입시켰다. Microtome을 이용하여 환상과 중주상의 검체를 3~4회 취하여 slide에 놓고 hematoxylin과 eosin으로 염색한 후 광학 현미경(×100)하에서 관찰하였다(15-17). 검체에서 용모의 길이, 넓이, crypt depth의 측정은 동일 배율로 찍은 사진상에서 하였으며 실험의 내용을 알지 못하는 사람이 한 동물의 환상 검체에서 10개의 용모와 crypt를 선정하여 용모의 길이와 넓이, crypt의 깊이를 재고 이 값을 실제의 길이로 환산하였다. 용모의 길이와 crypt의 깊이는 6마리 개체의 검체에서 얻은 값들의 평균치로 나타내었고 용모의 표면적은 원기둥의 표면적을 계산하는 식인  $2\pi rh$ (r은 용모 넓이의 1/2, h는 용모의 길이)를 이용하여 계산하였으며 용모의 넓이는 용모의 길이에 따라 상·중·하단의

세 군데 값을 측정하여 그 평균치를 사용하였다(18).

### 생화학적 분석

장막을 포함한 소장 조직은 15000rpm에서 30초간 Polytron으로 균질화한 후 초음파 파쇄하여 단백질과 DNA 측정에 사용하였다. 소장의 단백질 함량은 Bradford법을 기초로 한 방법(19)에 의하여 제조된 Bio-Rad사의 시약을 사용하여 측정하였다. 소장의 DNA 함량은 균질화한 조직액을 0°C의 0.5N PCA와 100°C의 PCA에 각각 incubation시켜 얻은 핵산 추출용액에서 Giles과 Myers(20)에 의해 보완된 Burton의 방법(21)에 따라 측정하였다. DNA내로 incorporate된 [<sup>3</sup>H] thymidine incorporation을 측정하기 위해서 흰쥐를 희생시키기 1시간 전에 [<sup>3</sup>H] thymidine(Amersham, 2μCi/mmol)을 0.5μCi/g animal weight씩 복강내로 주사하였다. <sup>3</sup>H의 radioactivity는 위의 DNA추출액의 일부에서 liquid scintillation counter를 이용하여 측정하였으며 결과는 같은 용액에서 측정된 DNA μg당 얻어진 CMP값으로 산출하였다.

### 통계처리

모든 실험 결과는 각 군마다 6개의 측정치에 평균치와 표준오차로 표시하였으며 실험군에 따른 각 분석치들의 평균의 차이에 대한 유의성 검증은 one-way ANOVA test를 하여 p<0.05수준에서 유의성이 있다고 판정된 분석치에 한하여 다중 검증법의 하나인 Student-Newman-Keuls test(SNK)(22)를 이용하여 통계처리하였다. 두군간의 비교는 Student's t-test를 이용하여 평균치의 차이를 검증하였다.

## 결과 및 고찰

### 수술 후 흰쥐의 체중 변화

각 군별 흰쥐들의 체중은 수술 후 감소하였다가 3~5일 후부터는 차차 회복되어 증가하기 시작하였으나 소장 흡수부위의 감소로 인하여 체중의 증가폭은 느린 편이었으며 9일간의 실험기간 종료시까지의 수술 전의 체중으로 완전히 돌아오지 않았다(Fig. 1). 본 실험실에서 방법대로 수술을 하고 이들에 한 번씩 누공을 통해 용액을 투여하였을 경우 수술 전의 체중까지 회복되는 데는 개체에 따라 차이가 있지만 약 2주간의 시간이 소요되었다. 수술 후 9일째 희생할 당시 각 군간의 평균 체중은 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다.

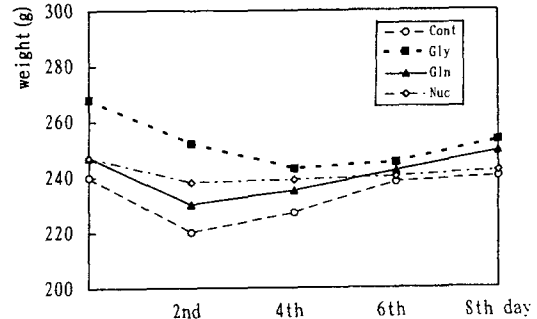


Fig. 1. Weight changes after surgery for 9 days. Cont, control; Gly, glycine; Gln, glutamine; Nuc, nucleosides/nucleotides mixture.

### 소장의 단백질 함량

수술 후 흰쥐의 소장 중 누공을 이루었던 부분은 사료와의 접촉이 없이 최초 2일 후 그 후로는 2일마다 한번씩 4회에 걸쳐 생리적 식염수나 아미노산, nucleosides/nucleotide 혼합용액만을 투여하였으므로 소장 내경이 작아지고 소장의 근육층이 얇아져 있었으며 상대적으로 십이지장과 문합되어 사료와 접한 비누공 부분인 회장부분의 상부쪽은 상당한 hypertrophy를 보여주었다. 따라서 소장 조직에서의 단백질의 양은 같은 길이를 기준으로 하였을 때 누공을 이루었던 부분에 비해 회장상부에서 훨씬 큰 수치를 나타내었다(Table 1).

수술 후 9일간 아미노산이나 핵산을 투여받은 군들(Gly, Gln, Nuc군들)의 누공 부분에서의 단백질 함량이 생리적 식염수만을 투여받은 군(Cont군)에 비해 증가되어 있었으나 각 개체간의 차이가 비교적 커서 ANOVA test결과 통계적 유의성은 없는 것으로 나타났다. 회장에서의 단백질 함량의 평균치 역시 대조군에 비해 다른 세군에서 높게 나타나 소장벽의 증식효과가 생리적 식염수를 투여 받은 군에 비해 우세한 경향을 갖는 것으로 보인다. 이 결과에서 회장 부분은 식이와의 정상

Table 1. Protein contents of surgically-created fistula of jejunum and ileum after 9 days of infusion (mg protein/cm intestine)

Group	Jejunum	Ileum
Cont	1.44±0.13 <sup>N.S</sup>	6.84±0.78 <sup>N.S</sup>
Gly	2.17±0.31	9.11±0.99
Gln	2.22±0.36	8.09±0.61
Nuc	2.57±0.30	9.19±0.62
p-value	0.1133	0.1375

Values represent means±SEM for 6rats

Cont, control; Gly, glycine; Gln, glutamine; Nuc, nucleosides/nucleotides mixture

적인 접촉이 있었으므로 누공에서 흡수된 아미노산이나 nucleosides/nucleotide 혼합물의 단독효과라고 보기는 어렵다. 그러나 누공 부분에 주입된 아미노산이나 nucleosides/nucleotide 혼합물에 의해 유도되었을지도 모르는 hormone의 회장에 대한 작용을 완전히 배제할 수는 없다. 각 개체별 분석치는 비교적 차이가 큰 편이었는데 수술 후 9일간의 비교적 짧은 기간동안 흰 쥐 개체마다 Thiry-Vella fistula 수술 후의 회복도에 차이가 있는 점과 이들에 한 번씩 누공을 통하여 주입된 영양소의 흡수상태 등에서 올 수 있는 차이를 고려해 볼 수 있다. 실험 초기에 소수의 흰쥐를 대상으로 동일한 누공시술을 하고 48시간 후에 희생하여 소장에서 단백질량을 분석한 결과를 보면 누공 부분에서는  $1.69 \pm 0.38 \text{mg/cm intestine}$  (4마리의 흰쥐의 소장에서 분석한 평균  $\pm$  표준오차), 회장 부분에서는  $6.75 \pm 0.58 \text{mg/cm intestine}$ 로서 모두 Table 2에 나타난 대조군의 평균치와 비슷한 수치를 보여주었다. 이 결과로부터 대조군에서는 수술 후 2일부터 희생시까지의 7일 동안에 누공내 소장 점막의 증식이 거의 진전되지 않았던 것으로 여겨진다.

소장의 DNA 함량

9일 동안 아미노산이나 nucleosides/nucleotide 혼합 용액을 투여받은 군들에서 누공을 이루었던 공장부분의 DNA 함량에 대한 평균치가 대조군의 수치보다 높은 경향을 보였으며 Nuc군에서 평균치의 증가는 통계적으로 유의성있게 나타났다(Table 2). 한편 회장에서도 거의 같은 경향을 보여주었으나 이 경우 각 군의 평균치들간의 차이는 통계학적인 유의성은 없는 것으로 판정되었다.

$^3\text{H}$ thymidine incorporation

DNA로 incorporate된  $^3\text{H}$ thymidine의 양은 위에서

Table 2. DNA contents of surgically-created fistulae of jejunum and ileum after 9 days of infusion( $\mu\text{g DNA/cm intestine}$ )

Group	Jejunum	Ileum
Cont	$290.72 \pm 22.59^a$	$732.87 \pm 33.97^{NS}$
Gly	$344.60 \pm 11.41^{ab}$	$839.40 \pm 88.92$
Glu	$342.80 \pm 21.41^{ab}$	$762.20 \pm 32.53$
Nuc	$394.20 \pm 24.82^b$	$919.00 \pm 60.84$
p-value	0.0191	0.1435

Values represent means  $\pm$  SEM for 6 rats  
Cont, control: Gly, glycine; Gln, glutamine; Nuc, nucleosides/nucleotides mixture

<sup>a,b</sup>Values with different superscripts within the same columns are significantly different at  $p < 0.05$

Table 3.  $^3\text{H}$  thymidine incorporation of surgically-created fistula of jejunum and ileum after 9 days of infusion(CPM/ $\mu\text{g DNA}$ )

Group	Jejunum	Ileum
Cont	$139.03 \pm 11.45^{NS}$	$163.89 \pm 13.39^a$
Gly	$299.33 \pm 82.70$	$375.12 \pm 89.88^b$
Gln	$143.29 \pm 20.56$	$182.65 \pm 25.12^a$
Nuc	$150.67 \pm 30.29$	$228.19 \pm 34.24^{ab}$
p-value	0.0602	0.0304

Values represent means  $\pm$  SEM for 6 rats  
Cont, control: Gly, glycine; Gln, glutamine; Nuc, nucleosides/nucleotides mixture

<sup>a,b</sup>Values with different superscripts within the same columns are significantly different at  $p < 0.05$

기술한 단백질 함량과 DNA 함량에 대한 결과와는 조금 다르게 누공 부분이나 회장 부분에서 모두 Gly군이 가장 큰 수치를 보였으며 Gln군이나 Nuc군에서는 대조군의 수치와 큰 차이가 없는 것으로 나타났다(Table 3). 그러나, Gly군내 각 개체간의 결과는 편차가 심하여 누공에 대한 결과는 통계적 유의성을 볼 수 없었다.

조직 검사 결과

조직의 절편을 염색하여 광학 현미경하에서 관찰한 결과 대조군과 Nuc군간에만 유의적인 차이가 보였고 Gly군이나 Gln군들과는 뚜렷한 차이를 보이지 않았다. 따라서 대조군과 Nuc군간의 용모의 상태를 좀 더 객관적으로 비교해 보기 위하여 Fig. 2에 소장 누공부분의 용모의 길이, crypt depth, 용모의 표면적 등을 측정하여 나타내었다. Crypt depth에 있어서는 두 군간에 유의적인 차이를 볼 수 없었으나 용모의 길이와 표면적에 있어서는 Nuc군에서 크게 증가되어 있었다.

여러 연구자들은 소장 용모세포의 활성화와 용모의 재생효과를 알아보기 위해 여러 가지의 실험 모델을 사용하였다. 실제로 소장 점막의 위축을 야기시킬 수 있는 자극원으로서 완전한 비경구 영양, 금식, 물리적인 stress, 인위적으로 유도된 설사증세 등이 이용되었으며 효과를 알아보고자 하는 물질의 투여 방법 역시 경구 투여 외에 혈관에 infusion catheter를 연결하여 투여하는 방법, 다른 개체의 소장 일부와 혈관을 이식시켜 Thiry-Vella fistula를 만들고 이 누공에 물질을 투여하는 방법 등 여러 가지로 실험이 행해졌다. 그러나 보고된 연구 편수가 절대적으로 적고 그 실험 목적들이 상이하여 서로 비교 분석하기에는 수월하지 않다. 본 연구와 가장 비슷한 방법으로 행해진 연구로서는 완전 비경구 영양(TPN)으로 야기될 수 있는 소장 점막의 위축 방지 효과를 보기위해 다른 개체의 소장의

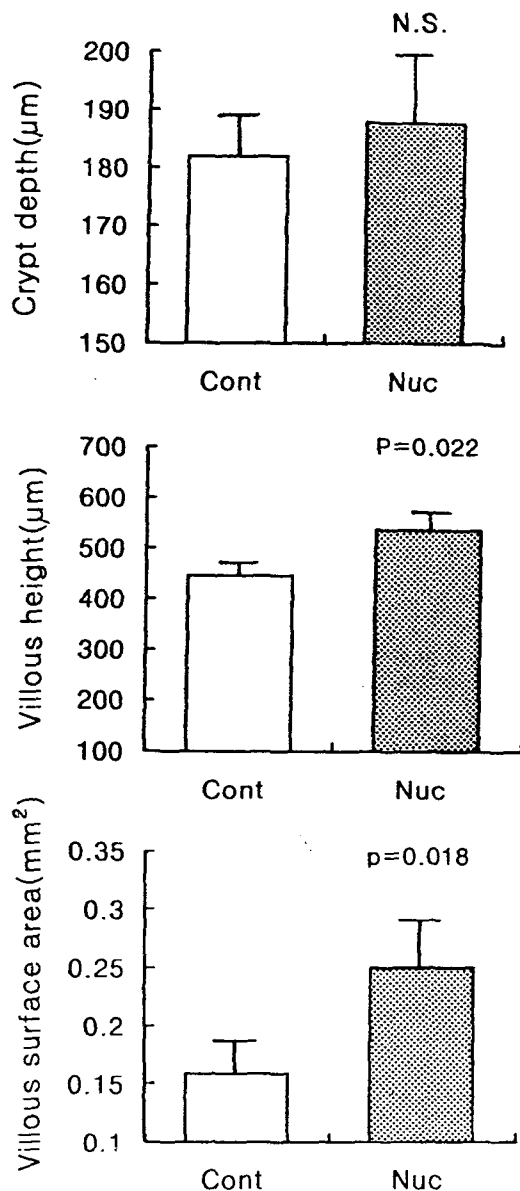


Fig. 2. Effects of infused nucleosides/nucleotide mixture on crypt depth, villous height and surface area. Values represent means  $\pm$  SEM for 6 rats. Statistical significance of difference from the Cont group was determined by the Student's t-test. Cont, control; Nuc, nucleosides/nucleotides mixture.

일부를 이식하여 Thiry-Vella fistula를 만든 후 혈관과 누공에 glutamine을 투여하여 소장 점막의 증식 효과를 보고한 Frankel 등의 논문이 있다(18). 이 연구자들은 누공내강과 경정맥에 공동으로 연결시킨 syringe infusion pump를 통하여 14일간 glutamine을 함유한

TPN제제가 지속적이고 일정한 속도로 주입되게 한 후 소장 점막의 증식 효과를 보고하였다. 그 효과는 소장 용모의 길이나 표면적, crypt depth, 점막의 무게 등에서 유의적으로 나타났으며 DNA나 조직의 단백질 함량에서는 평균치가 증가되는 경향만 보였다. 또한 정맥으로 glutamine을 주입하였던 것이 누공내로 주입하였던 것에 비해 더 효과적인 것으로 나타났다고 보고하였다. 그러나 소장 점막의 상태를 호전시킬 수 있는 glutamine의 양을 정맥 투여했을 때 혈 중 ammonia의 농도가 증가되었다는 연구 결과(4)로 보아 glutamine의 정맥투여는 신중하게 되어야 할 것이다. 이들의 결과와 본 논문에서 Gln군이 다른 군들에 비하여 유의적인 효과를 가져오지 못한 결과는 일치하지 않는데 이러한 차이에 대한 이유로서는 투여량과 기간에 많은 차이가 있었던 점을 들 수 있어 본 실험에서는 투여된 glutamine 등이 실제로 흡수되어 이용되는 양에 대한 검토가 있어야 할 것으로 보인다.

핵산의 효과에 관한 논문으로서 Ijima(14) 등이 완전 비경구 영양시 보충 투여한 nucleosides/nucleotide 혼합용액이 소장 점막의 조직 단백질량, DNA함량, 용모 세포의 길이 등을 호전시킬 수 있다고 보고한 것과 Nunez 등(23)이 이유기의 쥐에게 젖산을 먹여 설사를 유도한 뒤 nucleotide을 식이에 보충시켜 소장의 치료 효과를 보고한 것 등이 있다. 전자는 nucleosides/nucleotide 혼합물을 TPN제제에 섞어 정맥 투여하였고 후자에 있어서는 실험 대상의 생리상태가 특수하고(이유기의 성장 속도가 매우 빠른 시기) nucleosides/nucleotide 혼합물을 단독 투여한 것이 아니라 다른 식이 성분과 함께 투여한 것이므로 본 실험의 조건과 반드시 같은 조건의 실험이라고 볼 수는 없으나 앞의 두 연구와 본 실험과 같이 비교적 mild한 조건에서 핵염기의 유도체를 투여하였을 때 조차도 핵염기의 소장 점막에 대한 효과는 상당히 고무적인 것으로 나타나고 있다. 한편, 본 실험에서 소장 단백질과 DNA 함량에 대한 glutamine과 glycine의 효과는 비슷하게 나타났으나 glycine 투여가 [<sup>3</sup>H]thymidine incorporation을 증가시키고 Nuc군의 경우 대조군과 큰 차이가 없는 것으로 나타났는데 Wang 등(24)에 의하면 소장점막의 DNA 함량이 변화되는 시점과 [<sup>3</sup>H]thymidine의 DNA내로 incorporation이 유도되는 시점 사이에는 시간차가 있는 것으로 보고되어 반드시 두 변수간에 같은 변화를 보이지는 않는 것으로 사료되며 이 점은 소장 점막의 성장 및 분화에 관련된 효소들에 대한 실험과 함께 더 연구되어야 할 주제라고 생각된다. 실제로, O'Dwyer 등(4)은 식이내 glutamine이 결핍되어 있을 경우 glycine이 소장조직에서 glutamine synthetase의 활성을 증가시킨다고 하여 endoge-

nous glutamine의 생성을 유도할 수 있다는 가능성을 제시한 바 있다.

위의 결과로 보아 모든 측정치들간에 일관성이 있었던 것은 아니나 소장의 단백질량, DNA량과 조직 검사 결과에서 nucleosides/nucleotide혼합물이 소장 증식을 유도하는 효과가 가장 뚜렷한 것으로 나타났으므로 앞으로 투여량에 대한 연구와 투여 방법, 투여 기간에 대한 최적조건을 찾기 위한 보완 실험이 수행되어야 할 것이며 이러한 실험 모델은 소장 점막에서 여러 인자의 생리활성을 알아보는데 유용하게 쓰일 수 있을 것이라 사료된다.

요 약

250g내외의 흰쥐에게 Thiry-Vella fistula를 만든 후 수술과 비경구 영양 효과로 인하여 위축되는 소장의 누공에 각각 nucleosides/nucleotide혼합용액(Nuc군)이나 glutamine(Gln군), glycine(Gly군)등을 투여하여 소장 점막의 위축 방지나 재생효과가 있는지를 알아보고자 실험하여 다음과 같은 결과를 얻었다. Thiry-Vella fistula 시술 후 9일 동안 2일에 한 번씩 총 4회 소장 누공으로 주입한 이미노산들과 nucleosides/nucleotide 혼합물의 효과는 누공의 소장 점막에 미치는 직접적인 효과와 비누공 부분에 대한 간접적인 효과로 나누어 볼 수 있다. Nucleosides/nucleotide 혼합물은 소장 누공으로 주입되어 직접 접촉되는 부분의 소장 DNA함량을 유의적으로 증가시켰으며 단백질 함량도 높은 수치를 보여 주었고 조직 검사 결과 소장 용모의 길이와 표면적을 증가시킨 것으로 나타났다. 그러나 [<sup>3</sup>H] thymidine incorporation의 결과는 대조군과 유의적인 차이를 보이지 않았다. Glycine은 소장 단백질과 DNA에 있어서 대조군보다는 높고 Nuc군보다는 낮은 경향을 보여 주었으나 [<sup>3</sup>H]-thymidine incorporation은 누공과 비누공부분에서 모두 가장 높게 나타났으며 특히 비누공부분에서는 유의적으로 증가되어 있었다. Glutamine의 효과는 glycine 투여 효과와 비슷하거나 오히려 떨어지는 것으로 나타났다.

감사의 글

이 논문은 1994년도 학술진흥재단의 공모 과제 연구비에 의하여 연구되었으며 지원에 감사드립니다.

문 헌

1. Johnson, L. R., Copeland, E. M., Dudrick, S. J., Lichtenber, L. M. and Castro, G. H. : Structural and hor-

monal alteration in the gastrointestinal tract of parenteral fed rats. *Gastroenterology*, **68**, 1177(1975)

2. Goldstein, R. M., Hebiguchi, T., Luk, G. D., Tagi, F., Guilarte, T. R., Franklin, F. A., Niemiec, P. W. and Dudgeon, D. L. : The effects of total parenteral nutrition on gastrointestinal growth and development. *J. Pediatr. Surg.*, **20**, 785(1985)

3. Windmueller, H. G. : Glutamine utilization by the small intestine. *Adv. Enzymol.*, **53**, 202(1982)

4. O'Dwyer, S. T., Smith, R. J., Hwang, T. L. and Wilmore, D. W. : Maintenance of small bowel mucosa with glutamine-enriched parenteral nutrition. *JPEN*, **13**, 579 (1989)

5. Klimberg, U. S., Souba, W. W., Salloum, R. M., Holley, D. T., Hautamaki, R. D., Dolson, D. J. and Copeland, E. M. : Intestinal glutamine Metabolism after massive small bowel resection. *Am. J. Surg.*, **159**, 27(1990)

6. Tamada, H., Nesu, R., Matsuo, Y., Imamura, I., Takagi, Y. and Okada, A. : The dipeptide alanyl-glutamine prevents intestinal mucosal atrophy in parenterally fed rats. *JPEN*, **16**, 110(1992)

7. Jiang, Z. M., Wang, L. J., Qi, Y., Liu, T. H., Qiu, M. R., Yang, N. F. and Wilmore, D. W. : Comparison of parenteral nutrition supplemented with L-glutamine or glutamine dipeptides. *JPEN*, **17**, 134(1993)

8. Bierhoff, M. L. and Levine, G. M. : Luminal and metabolic regulation of jejunal amino acid absorption in the rats. *Gastroenterology*, **95**, 63(1988)

9. Koruda, M. J., Rolandelli, R. H., Bliss, D. Z., Hastings, J., Rombeau, J. L. and Sattle, R. G. : Parenteral nutrition supplemented with short-chain fatty acids : Effects on the small bowel mucosa in normal rats. *Am. J. Clin. Nutr.*, **51**, 685(1990)

10. Kripke, S. A., Fox, A. D. and Berman, J. H. : Stimulation of intestinal mucosal growth with intracolonic infusion of short chain fatty acids. *JPEN*, **13**, 109 (1989)

11. Jacobs, L. R. : Effects of dietary fiber on mucosal growth and cell proliferation in the small intestine of the rat: a comparison of oat, bran, pectin and guar with total fiber deprivation. *Am. J. Clin. Nutr.*, **37**, 954(1983)

12. Tutton, P. J. M. and Barkla, D. H. : Further studies on the effect of adenosine cyclic monophosphate derivatives on cell proliferation in jejunal crypts of rat. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, **9**, 671(1982)

13. Eikenburgbe, J. R. and Johnson, L. R. : Stimulation of ornithine decarboxylase activity in digestive tract mucosa. *Am. J. Physiol.*, **253**, G303(1987)

14. Ijima, S., Tsujinaka, T., Kido, Y., Hayashida, Y., Ishida, H., Homma, T., Yokoyama, H. and Mori, T. : Intravenous administration of nucleosides and a nucleotide mixture diminishes intestinal mucosal atrophy induced by total parenteral nutrition. *JPEN*, **17**, 265(1993)

15. Seidel, E. R. : Hormonal regulation of postprandial induction of gastrointestinal ornithine decarboxylase activity. *Am. J. Physiol.*, **251**, G460(1986)

16. Fluge, G. and Aksnes, L. : DNA synthesis in human biopsies maintained in organ culture. *Virchows Arch[Cell Pathol]*, **38**, 141(1981)

17. Shrader, R. E. and Ferlatte, M. I. : Early postnatal development of the intestine in progeny of protein-deprived rats. *Biol. Neonat.*, **31**, 181(1977)
18. Frankel, W. L., Zhang, W., Afonso, J., Klurfeld, D., Don, S. H., Laitin, E., Deaton, D., Furth, E. E., Pietra, G. G., Naji, A. and Rombeau, J. L. : Glutamine enhancement of structure and function in transplanted small intestine in the rats. *JPEN*, **17**, 47(1993)
19. Bradford, M. M. : A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilising the principle of protein dye binding. *Anal. Biochem.*, **72**, 248(1976)
20. Giles, K. W. and Myers, A. : An improved diphenylalanine method for the estimation of deoxyribonucleic acid. *Nature*, **206**, 93(1965)
21. Burton, K. : A study of conditions and mechanisms of the diphenylamine reaction for the colorimetric estimation of deoxyribonucleic acid. *Biochem. J.*, **62**, 315(1965)
22. Jerrol, H. Z. : *Biostatistical analysis*. first ed. Prentice-hall, Inc. Newjersey, p.151(1974)
23. Nunez, M. C., Ayudarte, M. V., Morales, D., Suarez, M. D. and Gil, A. : Effect of dietary nucleotides on intestinal repair in rats with experimental chronic diarrhea. *JPEN*, **14**, 598(1990)
24. Wang, J. Y., Johnson, L. R., Tsai, Y. H. and Castro, G. A. : Mucosal ornithine decarboxylase, polyamines and hyperplasia in infected intestine. *Am. J. Physiol.*, **260**, G45(1991)

(1997년 1월 20일 접수)