

잠상산물의 장기간 투여에 따른 혈당강하효과

이희삼 · 정교순 · 김선여 · 류강선 · 이완주
농촌진흥청 잠사곤충연구소

Effect of Several Sericultural Products on Blood Glucose Lowering for Alloxan-induced Hyperglycemic Mice

Heui Sam Lee, Kyo Soon Chung, Sun Yeou Kim,
Kang Sun Ryu and Won Chu Lee

National Sericulture and Entomology Research Institute, RDA, Suwon, Korea

ABSTRACT

This study was designed to investigate the blood glucose lowering effect of sericultural products using alloxan-induced hyperglycemic mice. The administration of sericultural products did not affect body weight between normal mice and alloxan induced hyperglycemic mice. High blood glucose level in alloxan-induced mice group was maintained, during all the experimental period. In the 2-3 weeks, a significant decrease in the blood glucose level was observed in the group treated with sericultural products. Up to 5 weeks, blood glucose level of those group was maintained. Sericultural products treatment group have a activity for glucose tolerance test. Sericultural products showed the blood glucose lowering activity for loading maltose and sucrose.

Key words : Sericultural products, Alloxan, Glucose tolerance, α -glucosidase

서 론

현대인의 다양한 생활환경, 식생활의 변화 및 인구 연령층의 노령화 등 여러 요인으로 인하여 새로운 난치병과 성인병이 꾸준히 증가하는 추세이다. 당뇨병은 주로 선진국에서 자주 발병하는 질병이었는데, 최근 산업화에 따른 식생활의 서구화와 운동부족 등으로 국내에서도 발병율이 급격히 높아가고 있다. 당뇨병의 발생원인이나 병태는 다양하여 초기진단이 쉽지않아 치료하기 어려운 만성 소모성 질환으로 이행되기 쉽다. 일단 당뇨가 유발되면 인슐린과 글루카곤의 분비 이상으로 탄수화물 뿐만 아니라 단백질과 지질대사를 비롯한 생체내 대사조절 기능이 정상적으로 이루어지지 못하여 고혈당증, 고지혈증 및 케톤산증이 생기게 되며, 당뇨증상이 오래 지속되면 망막증, 신증, 신경증, 산독증 및 혼수 등의 합병증으로 사망률을 증가시킨다(Rosetti L., 1990).

당뇨병은 치료 형태에 있어 인슐린 주사가 절대 필

요한 인슐린 의존형(약년형 당뇨병)과 인슐린 분비가 초기에는 결핍되나 차차 증가하여 인슐린 생산능력이 보존되고 있어 인슐린 주사의 필요성이 적은 인슐린 비의존형(성인형 당뇨병)으로 나눌 수 있다(Marble A., 1971).

우리 나라는 당뇨병 환자 중 약 90%가 인슐린 비의존형에 속하는 것으로 추정되고 있다.

현재 임상에서 당뇨병 치료목적으로 사용되는 약제에는 인슐린과 경구용 혈당강하제들이 있으나 인슐린의 경우 저혈당, 인슐린 알레르기, 인슐린 저항성, 부종 등의 부작용과 경구용 혈당강하제로 쓰이는 biguanide계는 유산혈증과 식욕부진, 오심, 설사 등과 같은 위장관계질환과 혈중의 비타민 B₁₂의 감소, sulfonylurea계의 경우에 저혈당 및 장기간 복용에 의한 체중증가, 신·간질환 및 심혈관계질환을 나타내는 등의 각종 부작용을 일으키는 단점을 지니고 있다.

또한 α -glucosidase 저해제로 알려진 아카보즈(Acabose), 보글리보즈(Voglibose) 및 미글리톨(Miglitol)

(Bischoff H, 1985; Pulse W. et al, 1980)은 소장 점막에 있는 α -glucosidase를 경쟁적으로 저해하여 복합탄수화물의 소화흡수를 억제함으로써 식후 혈당상승을 개선시킨다. 단일 약물로 사용되거나 보조적으로 사용될 수 있는 시판되고 있는 약제 중 가장 효과적이지만, 복부팽만감이나 설사 등의 부작용을 나타낸다 (Ramaswamy K. and Flint P.W., 1980).

당뇨병 치료는 투여된 약물에 의하여 식후혈당이 잘 조절되는 반면 약물투여로 인한 과도한 저혈당을 일으키지 않으며 불필요한 인슐린 분비를 감소시켜 인슐린 비의존성 당뇨병환자들에게 그 분비능력을 유지시켜 주는 새로운 기전의 당뇨병 치료제의 개발이 절실히 요구되고 있다. 민간에서 당뇨병 치료의 목적으로 사용하고 있거나 또는 혈당강하작용이 기대되는 천연물 유래 물질(Lee 등, 1993) 중에서 잠상물질로부터 혈당강하작용이 높게 나타나 그 개발을 기대할 수 있어 많은 연구들이 진행되고 있다.(Kim 등, 1993)

즉, 상백피로부터 당단백질을 분리하여 혈당강하효과를 확인한 바 있고(Hikino, 1985), 누에가루를 이용하여 혈당강하를 살펴본 결과들이 보고된 바 있다(권 등 1987; 정 등 1995). 최근에는 뽕나무 잎이나 뿌리 껍질에서도 혈당강하작용이 높은 물질을 분리하여 그 효과를 보고한 바 있으며(Asano 등, 1994; 山田 등, 1993; Lee 등, 1995), 누에오줌(송, 1997) 및 오디(김 등, 1996)등에서도 혈당강하 작용을 검색한 바 있다.

그러나 뽕잎을 포함한 잠상산물 전반에 걸쳐 이들을 장기간 투여하였을 때 alloxan으로 유도된 고혈당 생쥐에 나타나는 혈당변화에 관한 연구에 대해서는 아직 밝혀진 바 없어, 저자 등은 장기간 잠상산물을 투여하였을 때의 혈당강하의 추이를 알아보기 위해 본 연구를 수행하였다.

재료 및 방법

1. 실험동물

생후 3주령된 웅성 ICR계 생쥐를 삼육실험동물(주)로부터 구입하여, 온도 $23 \pm 1^\circ\text{C}$, 습도 $60 \pm 5\%$ 로 유지되는 동물 사육실에서 사료와 물을 충분히 공급하면서 1주일간 적응시킨 후, 체중이 $22 \pm 2 \text{ g}$ 이 된 것만을 선발하여 실험에 사용하였다.

2. 실험동물의 고혈당 유발

지속적인 고혈당 상태로 유도하기 위하여 14시간 절식시킨 생쥐의 꼬리정맥에 alloxan(75 mg/kg)(정, 1992)을 주사하였다. 48시간 후에 One touch blood glucose meter(Johnson & Johnson Co, USA)를 사용

하여 혈당이 $250 \text{ mg}/100 \text{ m}$ 이상인 생쥐만을 고혈당이 유발된 것으로 간주하여 선발하였다.

3. 잠상산물의 투여에 따른 변화

1) 잠상산물의 투여

생쥐의 일반사료(삼양식품)에 잠상산물인 험기처리한 뽕잎, 무처리 뽕잎, 누에분말은 각각 20%, 상백피와 잠분은 각각 2%(80% MeOH 추출물), 대조약물인 아카보즈(Acarbose)를 1%의 비율로 사료를 제조하여 식이시켰다.

2) 체중 측정

실험기간 중 매주마다 일정한 시간에 비절식 상태에서 체중을 측정하였다.

3) 혈당량 측정

Alloxan으로 고혈당이 유발된 생쥐에 각각의 잠상산물을 5주 동안 투여하여 매 주마다 일정한 시간에 생쥐의 꼬리정맥에서 혈액을 채취하여 혈당을 측정하였다.

4) 내당능 측정

고혈당이 유발된 실험동물에 5주간 잠상산물을 투여하고 마지막 전날에 14시간 절식시킨 후 glucose 3 g/kg 을 복강투여하여 30분, 120분 후의 혈당을 꼬리정맥에서 혈액을 채취하여 혈당을 측정하였다.

4. 이당류에 대한 잠상산물의 혈당강하 효과

이당류인 maltose, sucrose에 대한 잠상산물의 혈당강하효과를 검색하기 위하여, 14시간 절식시킨 정상 생쥐에 maltose(2 g/kg), sucrose(2 g/kg)와 잠상산물추출물 500 mg/kg 을 동시에 경구투여하여 최대 혈당치를 나타내는 35분 후에 혈당을 측정하였다.

5. 결과분석

실험결과는 평균과 표준편차로 표시하였고 유의성 검정은 SAS를 이용한 ANOVA test를 하였다. p값이 0.05이하인 것만을 유의성 있는 것으로 인정하였다.

결과 및 고찰

1. Alloxan에 의해 유발된 고혈당 생쥐에 대한 잠상산물의 혈당강하효과

1) 체중변화

정상 ICR계 생쥐의 체중은 실험개시일 및 종료일에 각각 $28.4 \pm 5.4 \text{ g}$ 및 $30.9 \pm 7.8 \text{ g}$ 을 나타내었다. alloxan유도 고혈당 생쥐의 체중은 실험개시일에 $24.3 \pm 4.1 \text{ g}$ 이었고 종료일에 $25.1 \pm 1.9 \text{ g}$ 로 유의적인 증가는 없었다. 한편 잠상산물 투여가 체중에 미치는 영

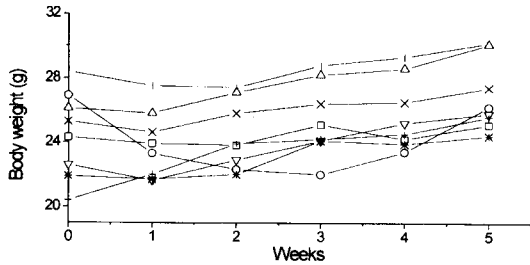


Fig. 1. Effect of sericultural products on body weight in alloxan-induced diabetic mice. -○- Normal, -□- Alloxan-induced hyperglycemia, -△- Acarbose, -▽- α -treat mulberry leaves, -◇- Non-treat mulberry leaves, -+- Mulberry root bark ext., -x- Silk worm excrement ext., -*- Silk worm powder.

향을 조사한 결과 양성 대조 투여군인 1% 아카보즈군의 경우에서 체중이 29.1 ± 5.7 g, 20% α -처리 뽕잎 투여군은 31.6 ± 5.9 g, 무처리 뽕잎 투여군은 27.7 ± 4.3 g, 2% 상백피 추출물 투여군은 26.9 ± 4.1 g, 2% 잠분 추출물 투여군은 29.0 ± 4.6 g 그리고 20% 누에분말 투여군은 27.3 ± 3.5 g이었다. 각각의 잠상산물을 5주간 투여한 후, 각 실험동물군의 체중은 정상군과 거의 같은 상태로 회복되었지만 실험군 사이에 유의성 있는 차이를 발견할 수 없었다(그림 1).

2) 혈당변화

정상군의 실험개시일과 종료일의 혈당은 174.2 ± 84.7 mg/100 ml 및 109.7 ± 25.4 mg/100 ml이었다. alloxan 유도성 고혈당 생쥐의 혈당은 실험개시일에 442.0 ± 76.0 mg/100 ml이었고, 종료일에는 362.5 ± 14.4 mg/100 ml로 지속적인 고혈당을 유지하여 장기간에 걸쳐 혈당강하효과를 검토하고자 하는 본 실험의 목적에 매우 적합한 모델이 확립되었다고 판단된다. 5주동안의 잠상산물의 투여로 매주마다 일정한 시간에 혈당을 측정하고, 실험종료일까지의 혈당변화의 추이를 그림으로 표시하여 그 경향성을 알 수 있었다(그림 2).

실험초기에 정상군을 제외한 각 실험군은 350 mg/100 ml이상의 고혈당으로 유발시킨 후에 실험을 진행하였다. 5주 후의 각 실험군의 평균혈당치를 측정 한 결과는 다음과 같았다. 양성 대조약물로 사용한 아카보즈 처리군은 첫 1주일 후에 103.2 ± 50 mg/100 ml로 급격한 혈당강하를 나타냈고 전 실험기간을 통하여 안정한 혈당을 유지하여 5주 후의 최종 혈당측정치는 116.0 ± 46.2 mg/100 ml이었다. 무처리 뽕잎 투여군은 첫 1주일간의 혈당강하 경향성은 양성대조군과 비슷하였고, 최종 혈당치는 126.8 ± 37.5 mg/100 ml이었다. α -처리 뽕잎군과 누에분말군은 실험 첫

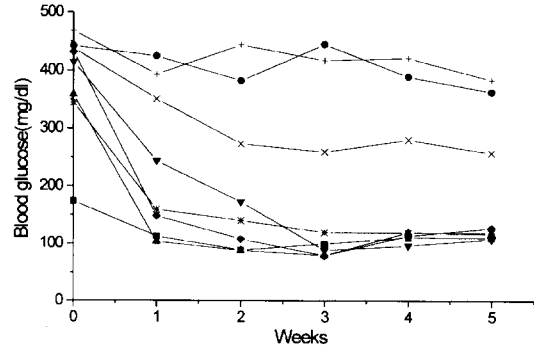


Fig. 2. Effect of sericultural products on blood glucose level in alloxan-induced diabetic mice. -■- Normal, -●- Alloxan-induced hyperglycemia, -▲- Acarbose, -▼- α -treat mulberry leaves, -◆- Non-treat mulberry leaves, -+- Mulberry root bark ext., -x- Silk worm excrement ext., -*- Silk worm powder.

1주동안이 혈당강하 경향이 비슷하였다.

누에분말 투여군은 1-2주간 동안 완만한 속도로 혈당이 감소되었고, 2주 후부터는 지속적으로 혈당의 안정을 보였다(118.0 ± 48.5 mg/100 ml). 험기 처리한 뽕잎 투여군은 3주까지 혈당이 저하되는 경향이 컸고, 그 이후부터는 안정된 혈당치(107.3 ± 14.6 mg/100 ml)를 지속하였다. 상백피 추출물 투여군의 혈당치는 383.0 ± 61.9 mg/100 ml으로 혈당저하를 관찰할 수 없었고, 잠분 추출물을 투여한 실험군에서도 유의성 있는 혈당강하 효과를 관찰할 수 없었다(257.1 ± 115.1 mg/100 ml).

3) 내당능 측정

내당능 시험은 췌장의 내분비능을 관찰하기 위한 시험으로 당을 부하시킨 다음 경시적인 혈당량을 측정함으로써 혈당을 정상상태로 회복시키는 내당능을 판정하는 방법이다.

본 실험에서는 고혈당이 유도된 생쥐에 5주간 잠상산물 각각을 투여한 후에 내당능 시험전 14시간을 절식시킨 다음, 3 g/kg glucose를 복강내 주사하여, 주사 후 30분, 120분에 각각 꼬리 정맥에서 채혈하여 혈당을 측정하였다(그림 3).

정상군은 포도당의 복강주사 전의 혈당이 54.3 mg/100 ml이었고, 주사 30분 후에는 175.0 mg/100 ml로 급상승 하였으나, 120분 후에는 91.8 mg/100 ml로 정상상태의 혈당치를 회복하였다.

Alloxan 유도 고혈당 생쥐군은 복강주사 전의 혈당이 76.6 mg/100 ml이었고, 주사 30분 후 373.4 mg/100 ml, 주사 120분 후에는 183.4 mg/100 ml으로 고혈당을 지속하여 내당능력을 상실함을 알 수 있었다.

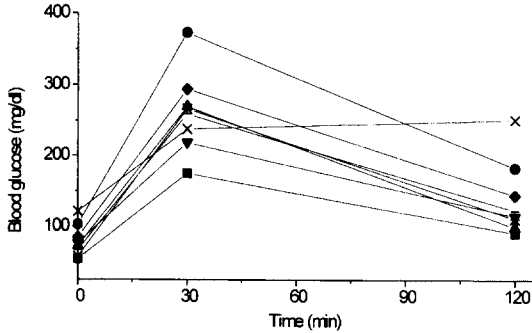


Fig. 3. Effect of sericultural products on blood glucose after an intraperitoneal glucose load in alloxan-induced diabetic mice. -■- Normal, -●- Alloxan-induced hyperglycemia, -▲- Acarbose, -▼- α -treat mulberry leaves, -◆- Non-treat mulberry leaves, -+- Mulberry root bark ext., -x- Silkworm excrement ext., -* - Silkworm powder.

각각의 잠상산물 실험군에서는 투여 30분 후에 최고의 혈당을 나타내었고, 점차적으로 혈당이 강하되면서 120분 후에는 양성 대조약물인 아카보즈군이 99.0 mg/100 ml, α - 처리 뽕잎 투여군은 115.1 mg/100 ml, 누에분말군이 123.1 mg/100 ml로 현저한 혈당강하를 보였으며, 잠분 추출물군은 111.4 mg/100 ml, 무처리 뽕잎군은 145.0 mg/100 ml의 혈당으로서 상백피 추출물 투여군(251.8 mg/100 ml)를 제외한 모든 잠상산물 투여군에서 내당능이 개선되었다(그림 3).

2. 이당류에 대한 잠상산물의 혈당강하 효과

이당류인 maltose, sucrose에 대한 잠상산물의 α -glucosidase에 대한 억제 활성을 알아보기 위하여, 14시간 정도 절식시킨 생쥐에 각 이당류와 잠상산물의 메탄올추출물, 양성 대조약물인 아카보즈를 동시에 경구투여한 후, 최고혈당을 나타내는 35분 후에 혈당을 측정하여 잠상산물의 α -glucosidase에 대한 억제도를 조사하였다.

Maltose 투여군의 35분 후 혈당 변화는 122.8 mg/100 ml로 상승하였고, 아카보즈 투여군은 정상과 비교하여 21.0 mg/100 ml의 차이를 나타냄으로써 커다란 혈당변화를 보이지 않았다. α - 처리 뽕잎군, 무처리 뽕잎군 및 잠분군 각각에서는 50-70 mg/100 ml, 상백피군은 29.8 mg/100 ml, 그리고 누에분말에서는 21.0 mg/100 ml의 혈당상승의 변화를 보였다(그림 4).

Sucrose 투여 35분 후의 혈당은 79.2 mg/100 ml이 상승하였고, 아카보즈 처리군은 정상군에 비해서 오히려 낮은 혈당을 나타냈다. 누에와 상백피 처리군은 이당류를 투여하지 않은 정상군에 가까운 혈당치를

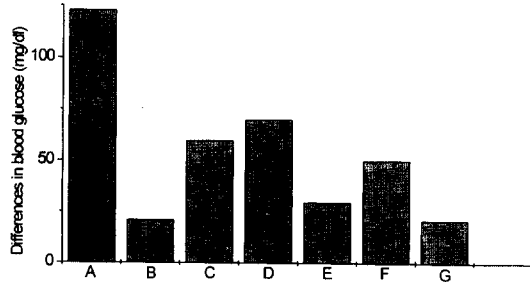


Fig. 4. Effect of sericultural products on blood glucose from an oral load of maltose(2 g/kg) in mice. A: Maltose only, B: Acarbose, C: α -treat mulberry leaves, D: Non-treat mulberry leaves, E: Mulberry root bark, F: Silkworm excrement, G: Silkworm powder.

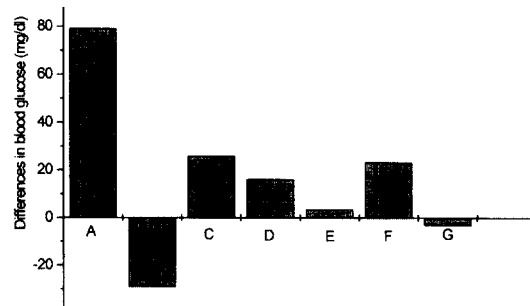


Fig. 5. Effect of sericultural products on blood glucose from load of sucrose(2 g/kg) in mice. A: Sucrose only, B: Acarbose, C: α -treat mulberry leaves, D: Non-treat mulberry leaves, E: Mulberry root bark, F: Silkworm excrement, G: Silkworm powder.

보였고, α - 처리 뽕잎군은 26.6 mg/100 ml, 무처리 뽕잎군 16.2 mg/100 ml, 및 잠분군은 23.4 mg/100 ml와 같은 낮은 혈당변화를 보임으로써 α -glucosidase 활성에 대한 잠상산물의 억제효과가 비교적 높은 것을 알 수 있었다(그림 5).

소장내 α -glucosidase들에 의한 탄수화물의 흡수는 대개 소장 상부에서 신속하게 이루어지게 되어 식후 혈당치의 급격한 상승을 초래한다. 정상인의 경우 소장내에 maltase나 sucrase같은 α -glucosidase들을 적절히 억제함으로써 식후의 급격한 혈당상승을 억제하는 것으로 알려져 있다(정 등, 1995). 따라서 본 연구에서의 잠상산물들은 소장내의 α -glucosidase 활성을 억제시킴으로써 유의성 있는 혈당상승억제 효과를 나타내는 것으로 생각된다.

이러한 결과는 상염수층으로부터의 혈당상승 억제 활성이 위장관 공복시간, 장관운동 및 당수송체에 대한 영향과는 무관하며 단지 α -glucosidase억제에 기

인한다는 결과(최, 1996)와 일치하고 있다. 또한 상백피로부터 분리된 Moranoline(1-deoxynojirimycin)의 sucrase와 maltase에 대한 IC_{50} 은 $10^{-7}M$ 이고, sucrose와 maltose, starch로 부하된 흰쥐의 식후 고혈당이 유의성 있게 억제된다는 보고와도 일치된다고 볼 수 있다(Yoshikuni Y., 1988).

이상의 연구결과 잠상산물의 계속적인 식이는 소장내의 α -glucosidase를 억제하여 식생활의 서구화로 인한 고혈당을 저하시킴으로써 당뇨병 예방과 치료에도 도움이 될 수 있을 것으로 사료된다.

적 요

Alloxan 유발 고혈당 생쥐에 잠상산물(α - 처리콩잎, 무처리 콩잎, 상백피, 잠분, 누에분말)을 5주 동안 장기간 투여함으로써 시간 경과에 따른 혈당강하 효과 변화를 구명하고자 체중과 혈당의 변화를 매주마다 관찰하고 내당능 시험을 수행하였다. 또한 잠상산물의 α -glucosidase 억제 효과를 구명하기 위하여 이 당류에 대한 혈당상승억제 효과를 알아보았다.

1. 고혈당이 유발된 생쥐에 잠상산물을 5주간 투여한 후 실험동물의 체중변화를 관찰한 결과, 정상군은 30.9 ± 7.8 g, 유도군은 25.1 ± 1.9 g, 대조 투여군인 아카보즈의 경우는 체중이 29.1 ± 5.7 g, α - 처리 콩잎 투여군은 31.6 ± 5.9 g, 무처리 콩잎 투여군은 27.7 ± 4.3 g를 나타내었고, 상백피 추출물 투여군은 26.9 ± 4.1 g, 잠분 추출물 투여군은 29.0 ± 4.6 g 그리고 누에분말 투여군은 27.3 ± 3.5 g으로 다소 변화가 보이지만 유의성은 없었다.

2. 당뇨 유발군의 혈당은 실험개시시 442.0 ± 76.0 mg/100 ml에서 5주 후 362.5 ± 14.4 mg/100 ml로 고혈당 상태가 5주 동안 거의 유지되었다. 대조 약물 아카보즈 투여군은 처리 1주일 후부터 혈당강하 효과가 뚜렷하였고, 잠상산물 투여군은 투여 2-3주 후부터 유의적인 혈당강하효과를 나타냈다.

3. 내당능 시험결과, 유발군은 투여 120분 후 183.4 mg/100 ml으로 고혈당을 유지하였지만, 양성 대조약물인 아카보즈군이 99.0 mg/100 ml, α - 처리 콩잎군은 115.1 mg/100 ml, 누에분말군이 123.1 mg/100 ml으로 현저한 혈당강하를 보였으며, 잠분 추출물군은 111.4 mg/100 ml, 무처리 콩잎군은 145.0 mg/100 ml이었다. 상백피 추출물 투여군(251.8 mg/100 ml)을 제외한 모든 잠상산물 투여군에서 내당능이 개선되었다.

4. 잠상산물의 이당류에 대한 혈당강하 효과를 측정한 결과, maltase와 sucrose에 대한 α -glucosidase 강한 억제 활성을 나타냈다.

인용문헌

- Asano N., Oseki K., Kizu H. and K. Matsui(1994) Nitrogen-in the ring Pyranose and Furanose; Structural bases of inhibition of Mammalian Glycosidase. *J. Med. Chem.* **37**: 3701.
- Bischoff H.(1985) Pharmacological properties of the novel glucosidase inhibitors BAY 1099(miglitol) and BAY01248. *Diabetes Res. clin. Prac. suppl* **1**: 53.
- Hikino H., Mizuno T., Oshima Y and Konno C.(1985) Isolation and hypoglycemic activity of Moran A, a Glycoprotein of Morus alba Root barks. *Planta Medica.* **159**.
- Kim O.K., Lee E.B. and Kang S.S.(1993) Anti- hyperglycemic constituent of Aralia elata root bark(II). *Kor. J. Pharmacon.* **24**: 219-222.
- Lee E.B. and Kim O.K.(1993) Antihyperglycemic constituent of Aralia elata root bark(I). *Kor. J. Pharmacon.* **24**: 213-218.
- Lee J. S., Choi M. H., Chung S. H.(1995) Blood glucose-lowering effects of Mori folium, *Yakhakhoeji*, **39**: 367-373.
- Marble A.(1971) Current concepts of diabetes, Lea and Friger, Philadelphia
- Pulse W., Keup U., Krause H.P., Muller L., Schmidt D. D., Thomas G. and E. Truscheit(1980) Pharmacology of a glucosidase inhibitor. *Front Hormone Res.* **7**: 235.
- Ramaswamy K. and Flint P.W.(1980) Effect of genetic diabetes on enzyme of mouse intestinal brush-border membrane. *Am. J. Physiol.* **286**: 6114
- Rosetti L.(1990) Glucose toxicity. *Diabetes Con.* **13**: 610-630.
- Yoshikuni Y.(1988) Inhibition of Intestinal α -Glucosidase activity and Postprandial hyperglycemia by Moranoline and its N-alkyl derivatives. *Agric. Biol. Chem.* **52**(1): 121-128.
- 권영철 · 김영석 · 배형섭(1987) 잠이 alloxan투여 가토의 혈당량에 미치는 영향. *경희대학의대논문집* **10**: 189-205.
- 김태완 · 권영배 · 이장현 · 양일석 · 염종경 · 이희삼 · 문재유(1996) 오디의 항당뇨 효능에 관한 연구. *한삼학지* **38**(2): 100-107.
- 山田陽城, 大谷いずみ, 永井逢之, 松本 司, 清原實章, 大村 智.(1993) 和漢生薬からの α -グルコシダーゼ II 阻害物質の検索と桑白皮の品質評價への. *應用生薬學雜誌* **47**(1): 47
- 송주경(1997) 누에오줌의 혈당강하활성과 α -glucosidase inhibitors의 분리. *경희대석사논문*
- 정성현(1992) 전통약물로부터 신약개발연구법, 서울대학교 천연물과학연구소, 68.
- 정성현 · 류정화 · 김은주 · 류강선(1995) 누에의 혈당강하활성, *경희대학대논문집* **24**: 367
- 최명현(1996) 상엽수층의 혈당강하활성 및 유효성분 연구. *경희대석사논문*.