

db/db 마우스에서 상백피의 혈당강화효과

김윤영 · 조여원 · 정성현* · 구성자
경희대학교 식품영양학과, *경희대학교 약학과

Anti-hyperglycemic Effect of *Cortex Mori radidis* in db/db Mice

Youn-young Kim, Ryo-won Choue, Sung-hyun Chung* and Sung-ja Koo

Department of Food and Nutrition, Kyunghee University

*Department of Pharmacy, Kyunghee University

Abstract

Cortex Mori radidis has been used in the treatment of diabetes mellitus. In this study, the antihyperglycemic effect of *Cortex Mori radidis* was observed in obese diabetic mice (C57BLKsJ db/db). Cold water extract of *Cortex Mori radidis* was supplied in tap water (500, 1000 mg/kg/day) with normal chow for 5 weeks. Food intake and body weight gain were decreased significantly in experimental group. Also experimental group exhibited lower fasting serum glucose level when compared to control group. Hb A1c level and triglyceride level were lowered in a dose-dependent manner. The activity of small intestinal disaccharidases was decreased at most segments. In conclusion, *Cortex Mori radidis* has anti-obesity effect to reduce food intake and body weight gain. And it is able to decrease the activity of small intestinal disaccharidases and thus it can reduce serum glucose level and triglyceride level.

Key words: *Cortex Mori radidis*, anti-hyperglycemic effect, db/db mouse

서 론

제2형 당뇨병은 일차적으로 식이 및 운동을 통한 비약물적 치료를 시행하더라도 혈당 조절이 용이치 않아 경구용 혈당 강하제나 인슐린의 투여가 요구되는 경우가 많다. 경구용 혈당강하제로 주로 쓰이는 sulfonylurea 제제는 장기적으로 사용할 때 베타 세포 탈진을 일으킬 수 있고 부작용으로 저혈당의 위험이 따르며, biguanide계의 metformin도 우수한 약제이지만 간혹 유산중(lactic acidosis)이라는 치명적인 부작용을 가져올 수 있다⁽¹⁾. 또한 인슐린 주사 요법은 환자에게 불편할 뿐만 아니라 저혈당의 위험성이 따르고 장기 사용시 비만을 촉진시켜 제2형 당뇨병 환자의 경우 장기적인 혈당 관리에 어려움을 줄 수 있다⁽²⁾. 이에 따라 제2형 당뇨병 환자에서 부작용이 적고 손쉽게 투약할 수 있는 새로운 약물의 필요성이 제기되어 왔다. 최근에 개발된 acarbose는 소장내의 점막에서 다당류의 탄수

화물을 분해하는 효소인 α -glycosidase를 억제하는 pseudo-tetrasaccharide로서 탄수화물이 분해되어 흡수되는 것을 지연시킴으로 해서 식후 혈당의 증가를 효과적으로 방지하고, 특히 식후 인슐린 증가를 억제하는 것으로 알려져 있다^(3,4). 제2형 당뇨병에서 식약요법, sulfonylurea제제, metformine 또는 insulin을 각각 사용 중인 환자에서 acarbose의 추가는 혈당조절에 효과적인 것으로 알려져 있다⁽⁵⁾.

당뇨병을 근원적으로 치료할 수 있는 방법이 없기 때문에 많은 환자들이 여러 가지 종류의 민간요법을 사용하고 있는데⁽⁶⁾, 민간에서 쓰이고 있는 약물의 상당수는 과학적 근거가 희박하고 치료효과 및 부작용의 판별이 안 되어 있는 상태에서 무분별하게 과량의 약물을 섭취할 경우 예상할 수 없는 부작용을 유발할 수 있다. 따라서 여러 가지 약물의 효과에 대한 과학적인 접근이 요구된다.

최근들어 민간에서 이용되는 생약에 대한 항당뇨활성 검색이 활발히 이루어지고 있다. 김 등은 닭의장풀 추출액⁽⁷⁾, 두릅나무와 현삼⁽⁸⁾이 정상 또는 고혈당이 유발된 마우스에서 혈당강화작용이 있음을 확인하였으나 그 작용기전에 관해서는 밝히지 못하였다. 이 외에

Corresponding author: Sung-ja Koo, Dept. of Food and Nutrition, College of Home Economic Science, Kyunghee University, 1, Hoiki-dong, Dongdaemoon-gu, Seoul 130-701, Korea

도 갈근의 물추출물, 음양과 추출물⁽⁸⁾, 달개비풀⁽⁹⁾등도 혈당강하효과가 확인되었다.

이⁽¹⁰⁾ 등의 연구에서는 상업수층이 혈당상승 억제작용이 있으며, 이는 acarbose와 마찬가지로 α -glycosidase의 작용을 저해함으로써 식후의 급격한 혈당 증가를 억제하는 것이며, 그 유효성분은 galactopyranosyl deoxy-nojirimycin (GAL-DNJ)과 fagomine임이 밝혀졌다^(11,12).

또한 Fujun 등⁽¹³⁾은 상백피가 streptozotocin에 의한 당뇨유도 마우스에서 혈당강하작용이 있음을 확인하였고, Hikino 등⁽¹⁴⁾은 상백피로부터 glycoprotein인 Moran A라는 물질을 분리하여 이것이 혈당강하 활성 물질임을 보고한바 있다.

C57BLKsJ db/db 마우스는 렙틴수용체의 돌연변이로 인해 고혈당, 고인슐린혈증, 다식, 비만, 인슐린 저항성, 고렙틴혈증, 다양한 대사적 이상을 특징으로 하는 동물 모델로 제2형 당뇨병 환자과 유사한 증상을 보이므로 당뇨병과 관계된 대사 이상의 연구에 유용하다⁽¹⁵⁾.

본 연구에서는 db/db 마우스에 장기적으로 상백피 추출물을 투여하여 식이섭취량 변화, 체중 변화, 혈중 포도당농도, 혈중 인슐린농도, 당화 헤모글로빈농도, 중성지방농도를 측정하고 소장의 glycosidase의 활성 변화를 측정함으로써 체중과 혈당, 인슐린 저항성과의 상관관계를 확인하여 상백피추출물의 항당뇨효과를 확인하고자 하였다.

재료 및 방법

실험재료

본 실험에 사용한 C57BLKsJ db/db 마우스는 Jackson laboratories(USA)에서 구입하였으며 상백피(*Cortex Mori radidis*)는 농촌진흥청 잠사 곤충연구소로부터 제공받았고, 비교약물로 쓰인 acarbose는 바이엘 코리아로부터 공급받아 사용하였다. Trinder, Hb A1 kit, TG kit, PIPES buffer, maltose, sucrose, lactose, 등은 Sigma chemical Co.로부터 구입하였다. Insulin radio-immunoassay kit는 EIKEN chemical Co., LTD에서 구입하였고, bladford 시약은 Bio-Rad사에서 구입하였으며, 그 외 다른 시약은 특급 또는 일급으로 사용하였다.

실험재료의 추출

상백피에 증류수를 가하여 4°C에서 이틀간 교반한 후 여과한 여액을 동결건조시켜 냉침추출물(CW)을 얻었다.

실험동물 및 식이

8주령의 C57BLKsJ db/db 마우스를 4군으로 나누어 상백피 냉침추출물 500 mg/kg/day, 1000 mg/kg/day을 음용수로 공급하는 Rad500군, Rad1000군, 대조약물 acarbose 5 mg/kg/day 투여군인 Acarbose군, 증류수를 공급하는 db/db 대조군으로 하고 C57BLKsJ +/+인 정상대조군(lean군)까지 모두 5군으로 하여 26-28°C에서 5주간 사육하였으며, 5군 모두 삼양사에서 구입한 마우스용 사료를 공급하였다. 사육하는 동안 매일 식이섭취량을 조사하였으며, 매주 체중측정과 혈중포도당 농도 측정을 실시하였고 5주 사육후 희생시키기 전 공복상태의 혈액을 채취하여 혈중 인슐린 농도, 혈중 당화헤모글로빈 농도, 그리고 혈중 중성지방 농도를 측정하였다. 희생시킨 마우스로부터 소장을 취해 glycosidase 활성을 측정하였다.

시료채취 및 처리

매주 일정한 시간에 체중을 측정하고 혈중 포도당 농도 측정을 위한 혈액을 얻기 위해 마취없이 안와채혈하였고 사육 4주째(12주령)와 5주째(13주령)에는 공복시 혈당측정을 위해 12시간 절식후의 혈액도 채취하였다. 채취한 혈액은 5000 rpm에서 10분간 원심분리 하여 상등액인 혈장을 사용하였다. 혈중 인슐린 농도, 혈중 당화헤모글로빈 농도, 그리고 혈중 중성지방 농도를 측정하기 위한 혈액은 12시간 절식 후 안와 채혈하였으며, 척추분리법을 통해 희생시킨 마우스로부터 소장을 취하여 생리식염수에 세척한 후 물기를 제거하고 -70°C에 냉동시켰다.

혈중 포도당 농도 측정

안와정맥으로부터 채취한 100 μ L의 혈액을 5000 rpm에서 10분간 원심분리 한 후 상등액 5 μ L를 취해 trinder시약 1 mL를 첨가하였다. 상온에서 18분간 방치한 후 505 nm에서 흡광도를 측정하여 glucose 표준곡선을 이용해 혈중 포도당 농도를 산출하였다.

혈중 당화 헤모글로빈 농도 측정

13주의 마우스로부터 공복시에 채취한 혈액을 cation-exchange method에 의한 kit(Glycated hemoglobin HbA1 kit, Sigma Chemical Co.)를 사용하여 측정하였다.

혈중 중성지방 농도 측정

13주의 마우스로부터 공복시의 혈액을 채취한 후

5000 rpm에서 10분간 원심분리하여 얻은 혈장을 Mc-Gowan et al. method에 의한 kit(GPO-Trinder, Sig-ma)을 사용하여 측정하였다.

혈중 인슐린 농도 측정

13주의 마우스로부터 공복시의 혈액을 채취한 후 5000 rpm에서 10분간 원심분리하여 얻은 혈장을 Insulin Radioimmuno assay에 의한 kit(EIKEN Chemical CO., LTD)를 이용하여 혈중 인슐린 농도를 측정하였다.

소장의 glycosidase 활성 검색⁽¹⁶⁾

13주의 마우스에서 절제한 소장을 얼음 위에서 생리식염수로 세척하여 십이지장 부분을 제거하고 같은 길이로 세 등분한 후 각각을 proximal, middle, distal로 구분하여 각 부분별로 glycosidase 효소액을 제조하였다. 각 군별, 각 부분별 효소액을 기질과 반응시켜 glycosidase의 효소 활성을 측정하고 단백질량은 Bradford법⁽¹⁷⁾ (Coomassie-Brilliant Blue G-250 dye, Bio-Rad)으로 측정하여 단위 단백질당 glycosidase의 specific activity를 계산하였다.

통계분석

모든 실험결과와 통계처리는 SAS 통계 프로그램 (SAS institute, USA, 1990)을 이용하여 분석하였으며, 그 결과는 표준오차와 함께 평균값으로 표시하였다. 상백피 추출물의 효과를 검증하기 위해 two way-ANOVA로 분석하였으며, 군간의 유의성은 general linear(GLM)의 Duncan's multiple test를 이용하여 $p < 0.05$ 에서 검증하였다.

결과 및 고찰

식이 섭취량 및 체중의 변화

대조군과 실험군간의 식이섭취량을 살펴보면 db/db 군은 lean군과 비교했을 때 거의 2배에 가까운 섭취량이 관찰되었으며, Acarbose군은 db/db군과 차이가 없었고 Rad500군과 Rad1000군은 유의적으로 낮았다(Fig. 1). 이에 따른 체중의 변화를 살펴보았을 때 식이섭취량과 유사한 경향을 관찰할 수 있었다. 시료투여 직전의 체중과 5주간의 시료투여 후의 체중변화량을 볼 때 db/db군은 lean군에 비해 2배 이상의 체중증가를 나타내었는데 Rad1000군은 lean군의 수치에 가까운 체중증가만을 나타내었다. 그리고 Rad500군과 Acarbose군에서는 db/db군과 유의적 차이가 없었다(Fig. 2).

Acarbose는 소장에서 탄수화물의 분해 및 흡수를 억

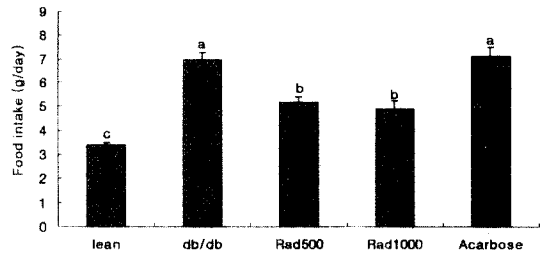


Fig. 1. Effect of extract of *Cortex Mori radices* and acarbose on food intake in db/db mice. Food intake was measured by daily. Values are mean±SE of 6-7 mice in each group. Different alphabet means different value significantly at $p < 0.05$ by Duncan's multiple range test. lean, db/db: distilled water with normal chow, Rad500: 500 mg cold water extract of *Cortex Mori radices* in distilled water (500 mg/kg/day) with normal chow, Rad 1000: 1000 mg cold water extract of *Cortex Mori radices* in distilled water (500 mg/kg/day) with normal chow, Acarbose: 5 mg acarbose in distilled water (5 mg/kg/day) with normal chow

제하나 대장으로 유입된 탄수화물이 대장의 미생물에 의해 단쇄지방산으로 대사되어 다시 흡수됨으로 에너지의 소실은 없는 것으로 알려져 있다⁽¹⁸⁾. 사람을 대상으로 한 대부분의 실험에서도 체중감소는 관찰되지 않았고⁽¹⁹⁾ 본 연구에서도 acarbose 투여 후 유의한 체중감소는 없었다.

Rad1000군에서 관찰기간중 체중증가가 db/db군과 비교해 52% 억제된 것으로 보아 상백피 추출물의 섭취는 식이 섭취량을 감소시켜 체중증가를 억제시키는 것을 알 수 있다.

포도당 농도의 변화

혈중 포도당 농도는 비절식 상태에서 매주 측정하였다. Lean군은 관찰기간중 140 mg/dl수준에서 변화없이 혈당이 유지되었으며 db/db군과 acarbose군은 변동이

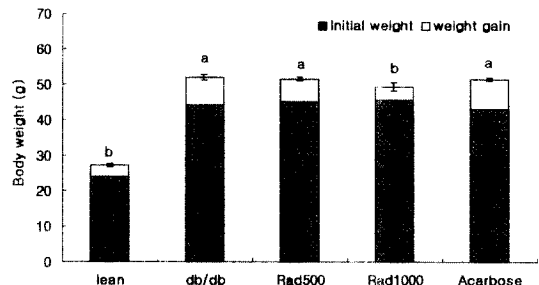


Fig. 2. Effect of extract of *Cortex Mori radices* and acarbose on body weight in db/db mice. Body weight was measured by weekly. Values are mean±SE of 6-7 mice in each group. Different alphabet means different value significantly at $p < 0.05$ by Duncan's multiple range test.

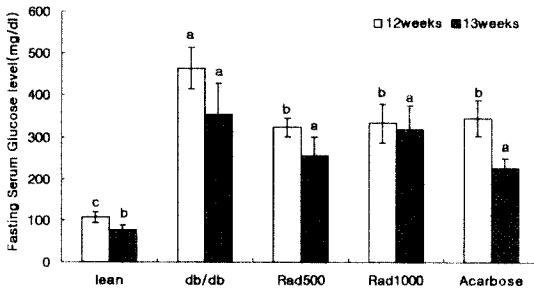


Fig. 3. Effect of extract of *Cortex Mori radidis* and acarbose on fasting serum glucose level in db/db mice. Fasting serum glucose level was measured on the 12th, 13th week of birth. Values are mean±SE of 6-7 mice in each group. Same alphabet in the same column (each week) doesn't mean different value significantly at p<0.05 by Duncan's multiple range test.

심하게 상승되는 경향을 나타내었다. 또한 Rad500군과 Rad1000군은 혈당상승이 db/db군보다는 둔화된 듯 보이나 유의적인 차이는 없었다. 비절식 상태의 혈당 수준을 관찰하면서 군간의 꾸준한 유의적인 차이가 보이지 않아 12주(시료투여 4주째)와 13주에는 12시간 절식후 공복시 혈당을 측정하였다.

Fig. 3에서 보는 바와 같이 12주의 공복혈당에서는 Rad500, Rad1000, Acarbose군 모두에서 db/db군과의 유의적인 차이가 관찰되었으며 13주에는 유의적인 수준은 아니지만 시료투여군이 db/db군보다 낮은 혈당치를 보였다.

혈중 당화헤모글로빈 농도

정상인의 혈색소는 약 90%를 차지하는 hemoglobin A와 glycohemoglobin, 즉 hemoglobin A1a, A1b, A1c, A1d, A1e 로 구성된다(20). Allen 등(21)은 이 glycohemoglobin이 정상인 혈색소의 약 3~6%를 차지하며,

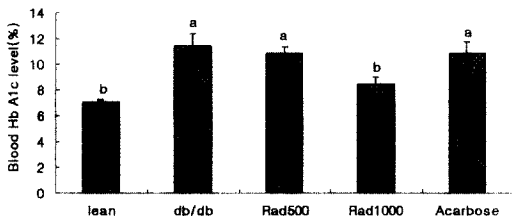


Fig. 4. Effect of extract of *Cortex Mori radidis* and acarbose on blood Hb A1c level in db/db mice. Fasting blood Hb A1c level was measured at 13th week of birth (at the completion of the experiment). Values are mean±SE of 6-7 mice in each group. Different alphabet means different value significantly at p<0.05 by Duncan's multiple range test.

당뇨병 환자에서는 정상인 보다 2~3배 증가되고, 또 glycohemoglobin의 대부분은 A1c라고 하였다. HbA1c의 생화학적 구조를 보면 6탄당인 포도당 1분자가 혈색소 A중 β-chain의 N-terminal valine에 Schiff base를 형성하면서 부착되었다가 amadori 전위에 의해 좀 더 안정된 ketoamine 결합을 가진 HbA1c로 되는데 이 반응은 비가역적이고 비효소적이어서 주위의 혈당농도에 따라서 서서히 증가한다(22,23).

본 연구에서는 13주의 혈액에서 HbA1c를 측정한 결과 lean군이 7.05 ± 0.20% 이었고, db/db군은 11.42 ± 0.93%로 lean군에 비해 매우 높은 수준이었다. Rad500군, Rad1000군, Acarbose군은 각각 10.85 ± 0.48%, 10.82 ± 0.53%, 10.82 ± 0.88%로 db/db군보다 낮은 수준이었으며 특히 Rad1000군은 lean군과 유의적 차이가 없는 정상수준이라고 볼수 있는 수치였다(Fig. 4).

Nathan 등(24)은 당화 헤모글로빈이 망막증의 존재를 예전하는 중요한 지표가 될 것이라 주장하였고, 당화 헤모글로빈 농도와 망막증은 직선적인 관련이 있음을 보고하였으며, Doff 등(25)은 당화헤모글로빈으로 표현되는 대사 조절의 정도와 초기 망막증의 존재가 높은 상관관계를 가지고 있음을 보고한 바 있다. 또한 당화혈색소는 적혈구의 산소해리능을 저하시키므로 장기간 당화혈색소가 증가되어 있으면 조직으로의 산소이동이 저하되고, 조직의 hypoxia는 합병증을 일으킬 가능성이 보고되었다(26).

혈중 중성지방 농도

제2형 당뇨병 환자에서 가장 흔히 나타나는 지질대사 이상은 고지혈증, 특히 고중성지방혈증으로 20~60%의 빈도로 나타나며(27-29), 이러한 고지혈증은 죽상경화증의 주요 위험인자의 하나로 작용하여 결과적으로 허혈성 심질환을 비롯한 당뇨병의 심혈관계합병증의 발생에 영향을 미친다(30,31). 또한 이들 환자들에서 혈중 유리지방산의 증가는 간에서 VLDL의 생합성을 증가시키고(32) 증가된 VLDL은 LDL의 증가를 유발한다(33). 또한 유리지방산의 증가는 Randle 등(34)에 의해 제시된 바와 같이 말초조직에서 인슐린에 대한 저항성을 증가시켜 혈중 포도당 농도를 상승시키는 것으로 알려져 있다.

이에 본 연구에서 혈중 중성지방 농도를 측정해본 결과 db/db군은 249.22 ± 43.39 mg/mL로 81.90 ± 3.87 mg/mL인 lean군과 비교했을 때 3배 이상이 증가된 수치였다. Acarbose군은 211.43 ± 12.37 mg/mL로 db/db군보다 낮은 수준이었고 시료투여군인 Rad500군과 Rad1000군은 각각 184.67 ± 33.98 mg/mL, 170.06 ±

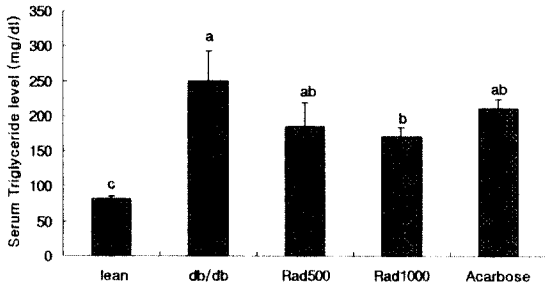


Fig. 5. Effect of extract of *Cortex Mori radicis* and acarbose on serum triglyceride level in db/db mice. At the completion of the experiment (13th week of birth), fasting serum triglyceride level was measured. Values are mean±SE of 6-7 mice in each group. Different alphabet means different value significantly at p<0.05 by Duncan's multiple range test.

13.04 mg/mL로 농도의존적으로 중성지방 농도가 감소됨이 관찰되었다 (Fig. 5).

이는 상백피 추출물이 전반적인 혈당조절을 개선하여 이에 따른 당대사 개선의 결과 간에서 중성지방 합성이 감소하여 혈청 중성지방의 상승이 억제된 것으로 생각된다.

혈중 인슐린 농도

본 연구에서의 혈중 인슐린 농도의 측정결과 db/db 군(125.18 ± 35.05 μU/mL)은 lean군(26.41 ± 11.12 μU/mL)에 비해 5배 가까이 상승된 수치였고 Rad500군, Rad1000군은 각각 169.04 ± 15.73 μU/mL, 127.38 ± 11.18 μU/mL으로 db/db군과 유사하거나 높은 수준이었고 Acarbose군은 97.69 ± 8.04 μU/mL로 db/db군과 비

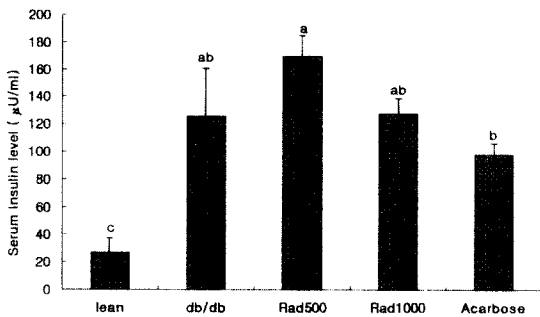


Fig. 6. Effect of extract of *Cortex Mori radicis* and acarbose on serum insulin level in db/db mice. At the completion of the experiment (13th week of birth), fasting serum Insulin level was measured. Values are mean±SE of 6-7 mice in each group. Different alphabet means different value significantly at p<0.05 by Duncan's multiple range test.

교해 22% 감소된 상태였다(Fig. 6).

Acarbose의 투여 후 혈중인슐린 농도가 감소되는 것은 혈당의 감소로 인한 인슐린 분비자극의 감소와 acarbose로 인한 포도당 흡수장애로 장관내의 인슐린 분비촉진 호르몬인 gastric inhibitory polypeptide와 gastrin의 분비가 억제되기 때문으로 추측할 수 있다. 정상인을 대상으로 한 대부분의 연구에서는 acarbose투여 후 혈당의 감소와 함께 혈중 인슐린치의 감소를 보고하였지만^(35,36), 인슐린비의존형 당뇨병 환자를 대상으로 연구한 결과는 아직 이점이 많다.

시료투여군인 Rad500군과 Rad1000군에서 보여진 혈중 인슐린농도의 유지 또는 상승의 결과는 인슐린 저항성을 극복하기 위한 인슐린 분비과다상태이거나 상백피추출물의 투여가 인슐린 저항성을 정상으로 개선시키지는 못하지만 공복혈당을 감소시키고 혈중중성지방농도를 감소시킬 수 있는 것으로 보아 체장기능을 부분적으로 회복시켜 인슐린 분비를 증가시키고, 이러한 인슐린 분비촉진이 혈중유리지방산 농도와 체내 지방산화를 감소시키므로써 말초조직에서의 인슐린 감수성을 호전시켰을 것으로 가정할 수 있는데, 이에 대해서는 앞으로 연구가 더 진행되어야 할 것으로 보인다.

소장의 glycosidase 활성

Sucrase의 활성변화를 살펴보면 lean군의 경우 proximal, middle, distal 순서로 13.34, 7.54, 5.42 mM glucose/mg protein/30 min로 감소하는 경향을 보였으며 이는 Stanley 등⁽¹⁵⁾의 proximal의 활성이 가장 높고 middle, distal로 가면서 점차 그 활성이 감소한다는 이전의 보고와 일치하는 경향이었으며 db/db군의 경우 lean군보다 2~3배 활성이 증가한 상태로 distal쪽으로

Table 1. Effect of extract of *Cortex Mori radicis* and acarbose on small intestinal sucrase activity in db/db mice

Groups	Sucrase activity (mmole glucose/mg protein/30 min)		
	proximal	middle	disital
lean	13.34	7.54	5.42
db/db	25.41	21.96	13.58
Rad500	17.34	15.75	27.27
Rad1000	23.49	18.78	14.74
Acarbose	28.52	25.41	10.23

At the completion of the experiment, animals were overnight fasted and sacrificed. Immediately the entire jejunoleum was removed and divided into three segments of equal length. Sucrase activity was determined per mg protein.

갈수록 활성이 감소하는 경향을 역시 관찰할 수 있었다. Rad1000군과 Acarbose군은 db/db군과 비슷한 수준과 경향을 보였고 Rad500군은 proximal, middle, distal 순서로 17.34, 15.75, 27.27 mM glucose/mg protein/30min로 proximal, middle은 db/db보다 감소하였고 distal부위는 증가되었다(Table 1).

Maltase활성은 lean군의 경우 세 부위에서 큰차이 없이 비슷하였는데 db/db 군에서 세부위에서 활성이 모두 증가하였고 특히 middle, distal부위에서 그 상승경향이 두드러짐이 관찰되었다. 또한 Acarbose군은 db/db군보다도 maltase활성이 높았고 특히 distal부위에서의 상승이 급격하였다. Rad1000군의 경우는 proximal, middle, distal 순서로 172.98, 221.40, 247.03 mM glucose/mg protein/30 min으로 db/db 군보다 모든 부위에

서 활성이 크게 감소하여 lean군의 수준(227.74, 239.24, 238.25 mM glucose/mg protein/30 min)에 오히려 가까웠다. Rad500군에서는 또 다른 경향을 보였는데 proximal과 middle에서는 172.98, 203.19 mM glucose/mg protein/30 min으로 db/db 군보다 급격히 활성이 감소하여 lean군보다도 낮은 효소활성을 보였으며, distal에서는 620.01 mM glucose/mg protein/30 min로 효소활성이 acarbose군의 경우처럼 상당히 증가되었다(Table 2).

Lactase의 활성은 db/db군의 활성이 distal부위에서 lean군과 비교해 상당수준 증가되었으나 시료투여군인 Rad500군과 Rad1000군에서는 그러한 경향을 보이지 않고 lean군과 같은 경향으로 활성수준도 비슷하게 관찰되었다. 또한 Acarbose군에서는 db/db군처럼 distal부위에서의 급격한 상승은 관찰되지 않았고 다른 부위활성은 db/db군과 유사하였다(Table 3).

이상의 결과들을 종합해보면 db/db군은 lean군에 비해 세효소의 활성이 전부위에서 활성이 상승되어 있었고 시료투여군은 sucrase의 경우 proximal, middle 부위는 db/db군보다 낮고 distal 부위는 활성이 높았다. 이는 상백피추출물이 proximal과 middle에서 sucrase의 활성을 낮춰 sucrose 분해를 지연시켜 식후 급격한 혈당상승을 억제시키며, 분해되지 않고 distal까지 이동한 sucrose를 분해시키기 위해 distal부위에서는 sucrase의 활성이 높아지는 것으로 생각된다.

Maltase의 활성은 Rad500군의 distal부위를 제외한 모든부위에서 시료투여군이 db/db군보다 낮아 lean군 수준에 가까웠다. 그리고 lactase이 경우엔 시료투여군이 db/db군보다 전부위에서 활성이 낮았으며 역시 lean군 수준이었다. 이 결과들을 통해 상백피추출물은 α -glycosidase 뿐만 아니라 β -glycosidase에도 영향을 주는 것으로 보여지며 전반적인 maltase와 lactase의 활성을 낮춰 이당류의 분해를 억제시켜 혈당을 조절하는 것으로 해석할 수 있다.

요 약

8주령의 C57BL/KsJ db/db마우스에 상백피 냉침추출물을 투여하면서 5주간 사육하여 식이섭취량, 체중변화, 혈중 포도당 농도를 관찰하고, 소장내 α -glycosidase 활성변화와 혈중 당화헤모글로빈 농도, 중성지방 농도, 인슐린 농도를 측정하였다. 상백피추출물 500 mg/kg을 공급하는 Rad 500군과 1000 mg/kg을 공급하는 Rad 1000군, db/db 대조군과 lean군으로 나누고 대

Table 2. Effect of extract of *Cortex Mori radidis* and acarbose on small intestinal maltase activity in db/db mice

Groups	Maltase activity (mmole glucose/mg protein/30 min)		
	proximal	middle	disital
lean	227.74	239.24	238.25
db/db	373.73	396.06	477.74
Rad500	172.98	203.19	620.01
Rad1000	286.84	221.40	247.03
Acarbose	423.90	407.64	762.56

At the completion of the experiment, animals were overnight fasted and sacrificed. Immediately the entire jejunolum was removed and divided into three segments of equal length. Maltase activity was determined per mg protein.

Table 3. Effect of extract of *Cortex Mori radidis* and acarbose on small intestinal lactase activity in db/db mice

Groups	Lactase activity (mmole glucose/mg protein/30 min)		
	proximal	middle	disital
lean	2.93	2.49	1.36
db/db	3.57	3.41	7.96
Rad500	2.23	2.30	1.08
Rad1000	2.40	2.68	1.04
Acarbose	3.81	3.91	1.85

At the completion of the experiment, animals were overnight fasted and sacrificed. Immediately the entire jejunolum was removed and divided into three segments of equal length. Lactase activity was determined per mg protein.

조약물로는 acarbose 5 mg/kg을 투여하였다.

Rad 1000군은식이섭취량에서 db/db 대조군보다 낮은 수준이었으며 그에 따라 체중증가량도 유의적으로 낮았다. 또한 공복시 혈중포도당 농도는 Rad 500, Rad 1000, acarbose군 모두 db/db 대조군보다 낮았다. 혈중 당화헤모글로빈 농도와 중성지방 함량 측정결과는 농도의존적으로 시료투여군이 db/db대조군보다 낮게 측정되었다. 혈중 인슐린 농도 측정결과 lean군을 제외한 나머지군간에 유의적인 차이는 없었고 Rad 500군에서 약간 높은 수준이 관찰되었다.

소장을 proximal, middle, distal 세부위로 나누어 각각에 대해 maltase, sucrase, lactase의 활성을 측정해본 결과 db/db군은 lean군에 비해 세효소의 활성이 매우 높은 활성을 나타내었으며, 시료투여군은 sucrase의 경우 proximal, middle 부위는 db/db군 보다 낮고 distal 부위는 활성이 높았다. Maltase, lactase의 활성은 모든부위에서 시료투여군이 db/db군 보다 낮아 lean군 수준이었다.

이상의 결과들로 미루어 상백피는 db/db 마우스에서식이섭취량을 줄여주어 체중증가를 억제시키고 소장내 glycosidase활성을 전반적으로 낮춰 혈중포도당 농도를 낮추주고 혈중 당화헤모글로빈 농도와 중성지방 농도를 낮추주는 등의 항당뇨효과가 있음을 알 수 있었다.

감사의 글

본 연구는 1997년 보건의료기술연구개발사업 “뽕나무로부터 혈당강화 기능성 식품개발” 결과의 일부이며 연구비를 지원해준 보건복지부에 깊이 감사드립니다.

문헌

- Groop, L.C. Sulfonyl ureas in NIDDM. *Diabetes Care* 15: 737-754 (1992)
- Koivisto, V.A. Insulin therapy in Type II Diabetes. *Diabetes Care* 16 (suppl 3): 29-9 (1993)
- Madar, Z. The effects of acarbose and miglitol(Bay-M-1099) on postprandial glucose levels following ingestion of various sources of starch by nondiabetic and streptozotocin-induced diabetes rats. *J Nutr.* 119: 2023-2029 (1989)
- Sailor, D. The influence of a new glycoside hydroxylase inhibitor on blood glucose and serum insulin concentration in non-insulin treated diabetes. *Horm. Metab. Res.* 13: 55-58 (1981)
- Chiasson, J.L., Josse, R.G., Hunt, J.A., Palmason, C., Rodger, N.W., Rcscs, S.A., Ryan E.A., Tan, M.H. and Wolever, T.M.S. The efficacy of acarbose in the treatment of patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Intern. Med.* 121: 928-935 (1994)
- Kim, K.R. Diabetes and Traditional Therapy. *J. Korea Diabetes Assoc.* 18: S61-S64 (1994)
- Kim, O.K. Effect of Commelina communis Extract on Blood Glucose Level and Changes in Enzymatic Activity in Alloxan-Diabetic Rats. *Kor. J. Pharmacogn.* 22(4): 225-232 (1991)
- Kim, O.K. The Screening of Plants for Hypoglycemic Action in Normal and Alloxan-induced Hyperglycemic Rats. *Kor. J. Pharmacogn.* 23(2): 117-119 (1992)
- Kim, J.Y. The diabetes and traditional Medicine. *J. Korea Diabetes Assoc.* 18: 377-381 (1994)
- Lee, J.S. Blood Glucose-lowering Effect of Mori Folium. *Yakhakhoeji* 39(4): 367 (1995)
- Kimura, M. Antihyperglycemic effects of N-containing sugars derived from Mulberry leaves in streptozotocin-induced diabetic mice. *Tradition medicine* 12: 214 (1995)
- Asano, N. Sugars with nitrogen in the ring isolated from the leaves of Morus Bombycis. *Carbohydrare Research* 253: 235-245 (1994)
- Chen, F., Nakashima, N., Kimura, I. Hypoglycemic activity & mechanisms of extracts from Mulberry Leaves & Cortex Mori radiceis in Streptozotocin-induced Diabetic mice. *Yakugaku Zasshi* 115: 476-482 (1995)
- Hikino, H., Oshima, Y. Isolation and Hypoglycemic activity of Moran A, a glycoprotein of Morus Alba Root Bark. *Planta Medica* 159-160 (1985)
- Stanley, M. and Lee, S.B. Chronic Effects of an α -glucosidase inhibitor (Bay O 1248) on Intestinal Disaccharidase Activity In Normal and Diabetic Mice. *J of Pham & Experimental Therapeutics* 240: 132-137 (1986)
- Kim, M.S. Effect of Mori Folium column fraction on intestinal α -glucosidase activity in mice administered with a high Carbohydrate containing diet. *Yakhakhoeji* 41(4): 484-491 (1997)
- Bradford, M. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Anal. Biochem.* 72: 248-254 (1976)
- Ladas, S.D., Frydas, A., Papadopoulos, A. and Raptis, S.A. Effect of α -Glucosidase inhibitors on mouth to caecum transit time in humans. *Gut* 33: 1246-1248 (1992)
- Couet, C., Ulmer, M., Hamdaoui, M., Bau, H.M. and Debry, G. Metabolic effects of acarbose in young healthy men. *European Journal of Clinical Nutrition* 43: 187-196 (1989)
- Trivelli, L.A., Ranney, H.M., Lai, H. Hemoglobin components in patients with diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 284: 353 (1971)
- Allen, D.W., Schroeder, W.A. and Balog, J. Observations on the chromatographic heterogeneity of normal adult & fetal human hemoglobin. *J. Am. Chem. Soc.* 80: 1628 (1958)
- Miller, J.A., Gravalles, E. and Bunn, H.F. Nonenzymic

- matic glycosylation of erythrocyte membrane protein. Clin. Invest. 65: 896 (1980)
23. Yue, D.K., Morris, K., Molennun, S. and Turtle, J.R. Glycosylation of plasma protein & its relation to glycosylated Hb in Diabetes. Diabetes 29: 296 (1980)
 24. Nathan, D.M., Singer, D.E., Godine, J.E., Harrington, C.H. and Perlmutter, L.C. Retinopathy in older type II diabetics. Diabetes 35: 797-801 (1986)
 25. Doft, B.H., Kingsley, L.A., Orchard, T.J., Kuller, L., Drash, A.L. and Becker, D. The association between long term diabetic control and early retinopathy. Ophthalmology 91: 763-769 (1984)
 26. Ditzel, J. Oxygen transport impairment in diabetes. Diabetes 25 (supple 2): 832 (1976)
 27. Son, H.Y. Lipid metabolism in diabetes mellitus. J. Korea Diabetes Assoc. 9: 159-164 (1985)
 28. Rhee, B.D. Diabetes and hyperlipidemia. J. Korea Diabetes Assoc. 14: 13-22 (1990)
 29. Fredrick, L.D. Hyperlipidemia in diabetes mellitus. Diab. Metab. Rev. 6: 47-61 (1990)
 30. Pyorala, K., Laakso, M. and Unsitupa, M. Diab. & atherosclerosis: An epidemiologic view. Diab. Metab. Rev. 3: 453-524 (1987)
 31. Ganda, O.P. Pathogenesis of macrovascular disease in the human diabetic. Diabetes 29: 931-942 (1980)
 32. Reaven, G.M. Non-insulin-dependent diabetes mellitus, abnormal lipoprotein metabolism, and atherosclerosis. Metabolism 36 (suppl1): 1-8 (1987)
 33. Kissebah, A.H., Alfarsi, S., Evans, D.J. and Adams, P.W. Integrated regulation of very low density lipoprotein triglyceride & apolipoprotein-B kinetics in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Diabetes 31: 217-225 (1982)
 34. Randle, P.J., Garland, M.S., Hales, C.N. and Newsholme, E.A. The glucose fatty-acid cycle: Its role in insulin sensitivity & the metabolic disturbances of diabetes mellitus. Lancet 1: 785-789 (1963)
 35. Gerard, J., Jandrain, B., Pirnay, F., Pallikarakis, N., Krzentowski, G., Lacroix, M., Mosora, F., Luyckx, A.S. and Lefebvre, P.J. Utilization of oral sucrose load during exercise in human. Effects of the α -glucosidase inhibitor acarbose. Diabetes 35: 1294-1301 (1986)
 36. Jenkins, D.J., Taylor, R.H., Goff, D.V. and Fielden, H. Scope & specificity of acarbose in slowing carbohydrate absorption in man. Diabetes 30: 951-954 (1981)

(1998년 9월 25일 접수)