

db/db 마우스에서 아가리쿠스 버섯 β -GlucanO이 혈당과 지질성분에 미치는 영향

최정미 · 구성자
경희대학교 식품영양학과

Effects of β -Glucan from *Agaricus blazei* Murill on Blood Glucose and Lipid Composition in db/db Mice

Jung-Mi Choi and Sung-Ja Koo

Department of Food & Nutrition, Kyung Hee University

Abstract

Obesity and diabetes mellitus are associated with common pathogenic mechanism, and β -glucan of *Agaricus blazei* Murill is potent inhibitor of intestinal α -glycosidase and inhibit the digestion of starch and sucrose in the small intestine. In this studies, there was observed the anti-hyperglycemic effect in obese diabetic mice(C57BLKsJ db/db), which were supplied *Agaricus* and Acarbose for 5 weeks. In db/db mice, food intake and body weight gain were decreased significantly in *Agaricus* groups($p < 0.05$). Also these group exhibited lower fasting serum glucose level compared with control group. HbA1c level, triglyceride level, total cholesterol level, HDL cholesterol level, LDL cholesterol level and VLDL cholesterol level were lowered in db/db mice. The activity of disaccharidases on proximal and distal segments of small intestine was decreased. In conclusion, it was assumed that β -glucan of *Agaricus blazei* Murill has anti-hyperglycemic and anti-obesitic effects by reducing food intake and body weight gain, and also decreasing serum glucose and lipid level through inhibiting the activity of small intestinal disaccharidases.

Key words : *Agaricus blazei* Murill, anti-hyperglycemic effect, db/db mice

서 론

인슐린 비의존형 당뇨병은 인슐린의 절대적인 부족보다는 비만증 등으로 인하여 근육이나 지방세포 등 말초조직에서 인슐린에 대한 감수성이 둔화되어 당대사성 장애를 나타내는 것이 특징이며, 전체 당뇨병의 90-95%를 차지하고 있으나 그 발생 기전은 제 1형 당뇨병에 비해 잘 알려져 있지 않은 실정이다⁽¹⁾. 현대 의학으로 당뇨병을 근원적으로 치료할 수 있는 방법은 아직 개발되지 못한 실정이며 혈당을 정상적인 수준으로 유지되도록 하는 것이 최선의 치료 방법으로 알려져 있다. 현재 당뇨병의 치료방법으로는 식이요법, 운동요법과 함께 약물요법이 시도되고 있다⁽²⁾. 임상에

서 사용되고 있는 약물로는 sulfonylurea제제 및 biguanide제제가 있고, 최근에는 troglitazone제제를 사용한다. 또한 섭취한 식이 중의 탄수화물의 소화와 흡수를 지연시켜 식후 혈당 및 혈중 인슐린의 상승을 감소시킴으로써 당뇨병의 치료효과를 나타내는데, 이러한 물질로서는 식이 섬유소 및 장내 소화효소인 α -glycosidase 억제제가 있다. 현재 임상에서 사용하고 있는 α -glycosidase 억제제인 acarbose는 유럽 등 여러 국가에서 가장 많이 이용되고 있으며, 장의 brush border에 존재하는 α -glycosidase(glucoamylase, sucrase, maltase)를 억제하고 α -amylase의 활성도 억제한다. Acarbose는 인슐린 비의존형 당뇨병 환자의 식후 혈당과 식후 혈중 인슐린을 감소시키며, 단독 혹은 sulfonylurea와 병용하여 장기간 투여시는 공복시 혈당 등 기초 혈당치를 감소시킴이 밝혀져 있고 인슐린 의존형 당뇨병 환자에서도 유사한 효과가 알려져 있다⁽³⁾.

약물요법과 함께 우리나라에서는 상당수의 환자들이

Corresponding author : Sung-Ja Koo, Dep. of Food and Nutrition, College of Home Economic Science, Kyung Hee University, 1, Hoiki-dong, Dongdeamin-gu, Seoul 130-701, Korea
Tel : 82-2-961-0709
Fax : 82-2-961-0260
E-mail : sjkoo@nms.kyunghee.ac.kr

민간요법을 시도하고 있다. 남 등⁽⁴⁾의 연구에 의하면 40세 이상 인슐린 비의존형 당뇨병환자 304명 중 73.9%가 민간요법을 경험하였고, 그 중 93.8%가 기존의 치료와 민간 요법을 병행하고 있는 것으로 보고되었다. 민간 요법은 과거의 개인적 경험에서 효과가 구전되는 것으로 대부분 과학적 근거가 희박하며 과량 섭취로 인한 독성이나 제조공정 및 보관상의 오염, 변질의 위험성을 가지고 있다. 따라서 민간요법으로 쓰이는 약물에 대한 과학적인 접근이 요구된다. 이에 따라 혈당강화에 효과가 있는 것으로 알려져 있는 달걀비플, 인삼 및 달맞이꽃 종자유⁽⁵⁾, 둥글레⁽⁶⁾, 결명자⁽⁷⁾, 구기자⁽⁸⁾, 하늘타리 및 우엉⁽⁹⁾, 메밀⁽¹⁰⁾ 등에 대한 연구가 진행되고 있다.

최근 미국과 일본을 중심으로 암예방 및 성인병 예방 건강식품으로 선풍적인 인기를 끌고 있는 아가리쿠스 버섯은 국내에서는 '흰들버섯' 또는 '신령버섯'으로 불리우며 이 버섯은 일본국립암센터의 연구에 의하면 동물실험 결과 암 억제율이 99.4%, 암 완전치유율이 90%인 것으로 보고되고 있다⁽¹¹⁾. 또한 당뇨, 고혈압, 신부전증, 전립선비대증, 기관지염, 고지혈증 등에도 효능이 있는 것으로 보고되고 있다. 아가리쿠스 버섯에는 단백질과 식이섬유가 풍부하며, 식이섬유의 일종인 β -glucan이 건조물 중 10% 이상을 차지하고 있으므로 항암은 물론 항당뇨 및 항고지혈증 효과가 기대된다⁽¹²⁾. 아가리쿠스 버섯이 당뇨에 효과가 좋다고는 하지만 아직까지 실험적 연구로는 보고된 바 없다.

C57BLKsJ db/db 마우스는 렙틴수용체의 돌연변이로 인해 고혈당, 고인슐린혈증, 다식, 비만, 인슐린 저항성, 고렙틴혈증, 다양한 대사적 이상을 특징으로 하는 동물모델로 제2형 당뇨병 환자와 유사한 증상을 보이므로 당뇨병과 관계된 대사 이상의 연구에 유용하다⁽¹³⁾. 아가리쿠스 버섯은 β -glucan의 함량이 많고 또한 수용성 식이섬유가 갖는 생리활성으로 인해 항암이나 면역증강작용 외에 항당뇨, 항고지혈, 비만억제효과도 동시에 보이므로 이러한 β -glucan의 혈당 및 혈청 콜레스테롤을 강하 작용으로 당뇨병과 고지혈증 개선효과를 것으로 기대하여, 본 실험에서는 아가리쿠스 버섯으로부터 β -glucan을 추출하여 7주령의 C57BLKsJ db/db 마우스에 5주 동안 장기간 음용시켰을 경우 식이 섭취량에 따른 체중변화, 혈중 포도당, 인슐린, 당화헤모글로빈, 중성지방 등의 혈액성분의 농도, 소장의 α -glycosidase 활성에 미치는 영향과 혈청 지질성분에 미치는 영향을 Lean군, db/db control군, 동결건조 아가리쿠스(Agari.F)군, 열풍건조 아가리쿠스(Agari.H)군, Acarbose군 등 5군으로 나누어 연구하였다.

재료 및 방법

실험재료

본 실험에 사용한 아가리쿠스 버섯(동결 건조, 온풍 건조)은 농장으로부터 제공 받았으며, 비교약물로 쓰인 Acarbose는 바이엘 코리아로부터 공급받아 사용하였다. Glucose Trinder, Triglyceride Trinder, HbA1c Kit, Total Cholesterol Kit, HDL Cholesterol Kit, PIPES buffer, maltose, sucrose 및 lactose 등은 Sigma Chemical Co.로부터, LDL Cholesterol Kit는 국제시약 주식회사로부터, Insulin radioimmunoassay Kit는 Eiken Chemical Co. LTD로부터, Bradford 시약은 Bio-Rad사에서 각각 구입하였으며, 그 외에 다른 시약은 특급 또는 일급으로 사용하였다.

시료의 조제

아가리쿠스 버섯의 β -glucan추출은 김⁽¹⁴⁾의 방법에 따라 추출하였다. 분쇄기로 균질화하여 체에 통과시킨 아가리쿠스 버섯을 실온에서 20시간 연화시킨후 pH 6으로 고정시킨 시료를 thermostable α -amylase로 95°C에서 2시간 동안 효소처리하고, 실온으로 냉각한 후 pH 5로 조정, amyloglucosidase로 60°C에서 2시간동안 수욕중에 진탕하였다. 이후 효소를 불활성화 시키기 위해 pH 4.5로 고정시킨 다음 95°C에서 30분간 수욕상에서 진탕시킨 후, 냉각하고 100% 에탄올에 침전시켰다. 침전물을 물로 수세한 후 물에 녹인 수용액 상태의 시료를 pH 4.5로 맞춘 후, amyloglucosidase로 58°C에서 2시간동안 재처리하였다. 처리 후 95°C에서 30분 동안 효소를 불활성화시킨 다음 냉각하고 100%에탄올로 재침전시켜 crude β -glucan을 얻었다. Crude β -glucan의 정제는 thermostable α -amylase, amyloglucosidase 및 protease로 처리하여 starch, pentosan, protein 을 제거하고 투석하여 무수에탄올로 침전, 여과, 물에 녹이는 과정을 2-3회 반복한 후 10,000 rpm에서 10분간 원심분리하여 불용성 물질을 제거한 다음 동결 건조시켜 순수한 β -glucan만을 얻었다.

실험동물 및 식이

7주령의 C57BLKsJ db/db 마우스를 4군으로 나누어 증류수 투여군을 db/db control군, 동결건조된 아가리쿠스버섯 β -glucan(500 mg/kg/day) 투여군을 Agari.F군, 온풍건조된 아가리쿠스버섯 β -glucan(500 mg/kg/day) 투여군을 Agari.H군, Acarbose(5 mg/kg/day) 투여군을 Acarbose군으로 구분하여 사육하였고, 정상대조군으로 7주령의 웅성 C57BL/KsJ +/+ 정상 마우스를 사용하여

중류수를 공급하였으며, Lean군이라 하였다. 음료투여 기간은 5주간 음용수로 공급하였고 제일제당의 마우스 사료로 18~23°C에서 사육하였다.

시료채취 및 처리

매주 1회 공복시 혈액중 포도당 농도와 체중을 측정하였고 투여 마지막날인 12주에는 공복시의 혈액을 채취하여 혈액중 포도당, 인슐린, 당화 헤모글로빈, 지질조성, 중성지방의 농도를 측정하였으며 척추 분리법으로 마우스를 희생시킨 후 소장을 절제하여 생리식염수에 세척한 후 물기를 제거하고 -70°C 냉동고에 저장한 후 실험에 이용하였다.

혈중 포도당 농도 측정

안와정맥에서 얻은 혈액을 5000 rpm에서 10분간 원심분리한 후 상등액 5 µL를 취해 trinder 시약 1 mL를 첨가하였다. 상온에서 18분간 방치한 후 505 nm에서 흡광도를 측정하였고 포도당 표준 곡선을 이용해 혈중 포도당 농도를 산출하였다.

혈중 인슐린 농도 측정

실험 종료시 마우스의 안와정맥에서 얻은 혈액을 5000 rpm에서 10분간 원심분리하여 얻은 혈장을 Insulin Radioimmunoassay(Eiken chemical CO., LTD)를 이용하여 혈액중 인슐린 농도를 측정하였다.

혈중 당화 헤모글로빈 농도 측정

실험 종료시 마우스로부터 공복시의 혈액을 채취한 후 cation-exchange method(Glycated hemoglobin HbA1c kit, Sigma)를 사용하여 측정하였다.

혈중 중성지방 농도 측정

실험 종료시 마우스로부터 공복시의 혈액을 채취한 후 5000 rpm에서 10분간 원심분리하여 얻은 혈장을 GPO-Trinder kit(Sigma)를 사용하여 측정하였다.

혈중 total Cholesterol 농도 측정

실험 종료시 마우스로부터 공복시의 혈액을 채취한 후 5000 rpm에서 10분간 원심분리하여 얻은 혈장을 콜레스테롤효소시약(Cholesterol E Kit, Sigma)을 사용하여 측정하였다.

혈중 LDL Cholesterol 농도 측정

실험 종료시 마우스로부터 공복시의 혈액을 채취한 후 5000 rpm에서 10분간 원심분리하여 얻은 혈장을 국

제시약주식회사로부터 구입한 LDL-Cholesterol Kit (15110)을 사용하여 측정하였다.

혈액중 HDL Cholesterol 농도 측정

실험 종료시 마우스로부터 공복시의 혈액을 채취한 후 5000 rpm에서 10분간 원심분리하여 얻은 혈장을 HDL-Cholesterol Kit(Sigma)을 사용하여 측정하였다.

혈중 VLDL Cholesterol 농도

$$\text{VLDL Cholesterol} = \text{Total cholesterol} - (\text{LDL Cholesterol} + \text{HDL Cholesterol})$$

소장의 Glycosidase 활성검색

실험 종료시 마우스에서 절제한 소장을 얼음 위에서 생리식염수로 세척하고 십이지장 부분을 제거한 후 같은 길이로 세 등분하여 각각을 proximal, middle, distal로 구분하여 각 부분별로 glycosidase 효소액을 제조하였다. 각 군별, 각 부분별 효소액을 기질과 반응시켜 glycosidase의 효소 활성을 측정하고 단백질량은 Bradford법(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, 1990)을 이용하여 분석하였으며, 그 결과는 표준오차와 함께 평균값으로 표시하였다. 아가리쿠스 버섯의 효과를 검증하기 위해 one way ANOVA로 분석하였으며, 군간의 유의성은 Duncan's Multiple test를 이용하여 p<0.05에서 유의성을 검증하였다.

결과 및 고찰

식이섭취량, 체중변화 및 음용수 섭취량의 변화

실험 동물의 식이섭취량은 Table 1에서 보는 바와 같이 Control군은 Lean군과 비교했을 때 거의 2배에 가까운 섭취량이 관찰되었으며, Agari.F, Agari.H, Acarbose군은 유의적으로 낮았다. 식이섭취량에 따른 체중변화는 식이섭취량과 유사한 경향을 관찰할 수 있었다. 시료투여 직전의 체중과 5주간의 시료투여후의 체중변화량에서 Lean군은 체중의 변화가 없었고, Control군은 Agari.F군, Agari.H군과 Acarbose군보다 유의적으로 체중의 변화가 컸다.

체중과다 특히 복부비만은 대사질환과 관계가 있고 대사질환을 정상화시키기 위해서는 정상체중에 도달하

Table 1. Food intake, body weight and drinking quantity change in db/db mice

Groups	Food intake(g/day)	Body Weight(g)			Drinking(mL/day)
		initial	final	gains	
Lean	3.7±0.4 ^c	31.5±1.0	31.0±1.0 ^f	0 ^d	5.0±0.1 ^d
Control	6.8±0.4 ^a	38.0±1.6	51.0±2.0 ^a	13.0±1.2 ^a	8.7±0.1 ^a
Agari.F	5.9±0.25 ^b	37.5±1.0	46.0±1.6 ^b	7.5±1.9 ^c	8.6±0.2 ^a
Agari.H	6.1±0.2 ^b	38.0±1.6	47.0±2.6 ^b	8.5±1.9 ^b	8.2±0.2 ^b
Acarbose	6.1±0.2 ^b	37.0±1.2	45.5±1.1 ^b	8.5±1.0 ^b	5.5±0.1 ^c

Food intake and drinking quantity was measured by daily. Body weight was measured by weekly. Values are mean±SEM of 6 mice in each group. Same alphabet in the each column doesn't mean different value significantly at p<0.05 by Duncan's multiple range test.

는 것이 최상으로 알려져 있다⁽¹⁵⁾. 비만인에게 보여지는 비정상적인 혈청지질과 지단백은 경미한 체중감소 시에도 정상화되어 심혈관질환의 유병률을 낮추어 줄 수 있다. 따라서 Agari.F군과 Agari.H군에서 실험기간 중 식이섭취량이 유의적으로 낮았을 뿐만 아니라 체중증가가 control군과 비교해 각각 42%, 35% 억제된 것으로 보아 아가리쿠스 버섯의 섭취는 식이 섭취량을 감소시켜 체중증가를 억제시키므로 비만인 당뇨병자에게 체중감소를 유도해 심혈관 질환의 유병률을 낮추어 줄 수 있을 것으로 생각된다.

포도당 농도의 변화

혈중 포도당 농도는 매주 절식 상태에서 측정되었고, 오차를 줄이기 위해 매주 측정 시간을 일정하게 하였다. 실험 시작시에 혈중 포도당 농도는 439.0-456.8 mg/dL로 네 군간에 유의적인 차이없이 시작되었다. Control군의 경우 관찰기간 시작부터 종료시까지 고혈당을 유지하였으며 아가리쿠스버섯 투여군인 Agari.F과 Agari.H에서는 시료투여 3주째부터 혈당강하효과가 나타나기 시작하였다. Acarbose군의 경우 약물투여 시작 1주부터 약물효과가 나타났고 관찰기간 마지막 주까지 변화없이 유지되었다. 마지막 주인 12주의 공복시 혈당은 Lean, Control, Agari.F, Agari.H, Acarbose의 순으로 129.5, 438.3, 362.0, 366.0, 316.3 mg/dL로서 시료 투여군이 Control군보다 유의적으로 낮은 혈당치가 나타났다.

Figure 1에서 보는 바와 같이 7주에서 12주 사이의 혈당 변화를 살펴보면 Lean군의 경우, 7주째는 155.8 mg/dL에서 5주 후인 12주째에는 129.5 mg/dL로 혈당이 다소 떨어졌지만 유의적인 차이는 나타내지 않았고, Control의 경우, 439 mg/dL에서 438.3 mg/dL로 유의적인 차이가 없었고, Agari.F, Agari.H, Acarbose군의 경우 각각 447.8 mg/dL에서 362.0 mg/dL로, 446.3 mg/dL에서 366.0 mg/dL로, 456.8 mg/dL에서 316.3 mg/dL로 유의적인 혈당강하 효과를 나타냈다.

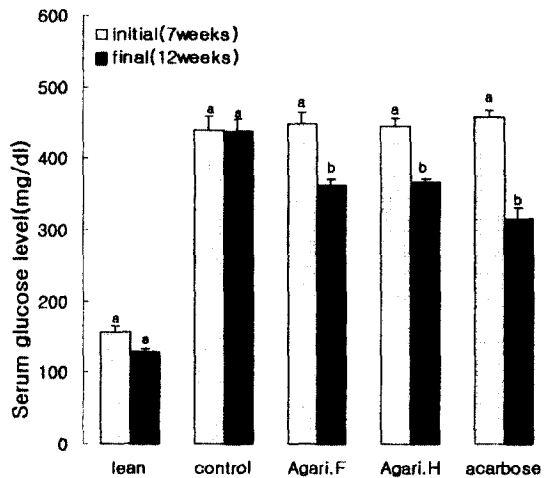


Fig. 1. Fasting serum glucose level 7weeks of birth(initial) and 12weeks of birth(final experiments) in db/db mice. Fasting serum glucose level was measured on the 7th, 12th weeks of birth. Values are mean±SEM of 6 mice in each group. Different alphabet means different value significantly at p<0.05 by Duncan's multiple range test.

혈중 인슐린 농도

혈중 인슐린 농도의 측정결과 Agari.F군, Agari.H군, Acarbose군은 각각 38.9±1.4 μU/mL, 39.3±1.4 μU/mL, 30.8±1.9 μU/mL로 Control 59.1±7.0 μU/mL과 비교해 34%, 33%, 49% 감소된 상태였다.

대부분의 NIDDM 환자는 인슐린 저항성에 의해 고인슐린 혈증이 유발된다. 비만증을 포함하여 유전, 과식, 운동부족, 노화, 음주 또는 정신적인 긴장 등은 인슐린 저항성을 유발하고, 이것은 내당능 장애와 고인슐린혈증을 초래하며, 고인슐린혈증은 지질대사장애, 고혈압 및 관상동맥경화증의 병인에 중요한 공통분모가 된다. 김 등⁽¹⁶⁾의 연구에서 당내성 장애와 당뇨병, 고혈압, 고중성지방혈증, 비만증등 인슐린 저항성 증후군의 유병률이 인슐린의 농도가 증가할수록 증가하며 인슐린 농도가 가장 높은 군에서는 2가지 이상의 대

Table 2. Effects of Agaricus and Acarbose on fasting serum insulin level and fasting blood HbA1c level in db/db mice

Groups	Serum Insulin level (μU/mL)	Blood HbA1c level (%)
Lean	13.3±0.5 ^c	5.3±0.4 ^d
Control	59.1±7.0 ^a	9.6±0.5 ^a
Agari.F	38.9±1.4 ^b	7.6±0.4 ^b
Agari.H	39.3±1.4 ^b	7.8±0.6 ^b
Acarbose	30.8±1.9 ^b	6.6±0.4 ^c

Values are mean±SE of 6 mice in each group. Same alphabet in the each column doesn't mean different value significantly at p<0.05 by Duncan's multiple range test.

사이상이 있는 경우가 인슐린 농도가 낮은 군에 비해 2.5배 증가함을 알 수 있었다. 또한 고인슐린혈증은 비만과 각 조직의 과성장의 원인이 될 뿐 아니라 직접적으로 renin-angiotensin system에 영향을 미쳐 혈압을 상승시킬 수도 있다^(17,18). 그리고 혈청 지질 대사 이상을 초래하여 더욱 동맥 경화증을 진행시켜 심혈관 질환, 망막증 등을 악화시킨다.

본 연구에서 Acarbose와 Agaricus버섯 섭취 후 혈중 인슐린 농도가 감소되는 것은 혈당의 감소로 인한 인슐린 분비 자극의 감소와 약물로 인한 포도당 흡수장애로 장관내의 인슐린 분비 촉진 호르몬인 gastric inhibitory polypeptide와 gastrin의 분비가 억제되기 때문으로 추측할 수 있다(Table 2).

혈중 당화 헤모글로빈 농도

당화 헤모글로빈 농도를 실험 12주에 측정해 본 결과 Lean군이 5.28±0.40%이었고, Control군은 9.6±0.5%로 Lean군보다 약 2배로 매우 높은 수준이었다. Agari.F군, Agari.H군, Acarbose군은 각각 7.6±0.4%, 7.8±0.6%, 6.6±0.4%로 Control군보다 유의적으로 낮

은 수준이었다(Table 2). 고혈당, 고지혈증, 고인슐린혈증 등과 같은 대사 이상이 장기간 지속됨으로서 당뇨병성 미세혈관 합병증이 발병하게 된다. 특히 당뇨병성 망막성의 경우, 당화헤모글로빈의 농도가 혈중 포도당 농도보다 NIDDM 환자의 망막병증 발병과 진행에 대해 더 의미있는 predictor라고 보고된 바 있다. Allen 등⁽¹⁹⁾은 이 당화 헤모글로빈이 정상인 혈색소의 약 3-6%를 차지하며, 당뇨병 환자에서는 정상인보다 2-3배 증가되고, 또한 당화 헤모글로빈의 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 Hb A1c로 되는데 이 반응은 비가역적이고 비효소적이어서 주위의 혈당농도에 따라서 서서히 증가한다^(20,21). 당뇨병 환자의 경우 고혈당이 계속 지속됨으로 인해 단백질의 비특이적 당화반응이 촉진되며 당뇨병성 미세혈관 합병증이 발병하게 된다. 헤모글로빈 또한 비특이적으로 당화반응을 받게 되므로 당화 헤모글로빈 수치는 당뇨병 환자에게 있어서 장기간 혈당 조절의 지표로서 사용된다.

소장의 Glycosidase 활성

소장 용모막의 α-Glycosidase중 maltase와 sucrase의 활성도를, β-Glycosidase인 lactase의 활성도를 측정해 본 결과, Table 3에서 보는 바와 같이 maltase의 활성은 다섯군 모두에서 proximal에서 distal로 갈수록 유의적으로 감소하였지만, proximal에서는 Control군이 350.5±13.7(mM glucose/mg protein/hr)인데 비해 Agari.F군, Agari.H군, Acarbose군에서 각각 49.8%, 49.2%, 47.3% 감소된 활성을 나타내었다. 그러나 middle에서는 Control군이 167.0±14.8(mM glucose/

Table 3. Effect of Agaricus and Acarbose on small intestinal glycosidase activity in db/db mice. (unit: mM glucose/mg protein/hr)

Groups	Lean	Control	Agari.F	Agari.H	Acarbose	
Maltase	proximal	130.8±4.4 ^c	350.5±13.7 ^a	176.0±29.0 ^b	178.0±13.3 ^{bc}	184.8±11.8 ^b
	middle	80.0±8.3 ^b	167.0±14.8 ^a	172.5±40.5 ^a	138.5±9.6 ^{ab}	114.8±4.6 ^{ab}
	distal	70.75±6.21 ^c	89.3±2.5 ^{bc}	131.5±6.3 ^a	87.5±9.9 ^{bc}	92.5±3.1 ^b
Lactase	proximal	34.50±1.55 ^a	33.8±4.1 ^{ab}	26.0±2.0 ^{ab}	24.3±4.5 ^b	34.3±1.7 ^a
	middle	20.3±1.3 ^{bc}	25.8±0.8 ^{ab}	21.8±2.1 ^{abc}	18.8±2.4 ^c	26.3±1.9 ^a
	distal	15.5±1.7 ^{abc}	20.8±1.6 ^a	11.8±1.1 ^c	15.3±1.3 ^{bc}	20.3±2.5 ^{ab}
Sucrase	proximal	28.3±1.2 ^b	45.3±2.4 ^a	25.5±3.5 ^b	26.0±6.3 ^b	46.5±3.6 ^a
	middle	20.5±1.5 ^b	33.0±3.2 ^a	26.8±0.8 ^{ab}	28.5±3.0 ^a	30.8±1.7 ^a
	distal	24.5±1.6 ^a	25.3±0.5 ^a	16.3±1.0 ^b	16.5±0.7 ^b	24.3±1.4 ^a

Values are mM glucose/mg protein/hr and expressed as mean±SE. Same alphabet in the each row doesn't mean different value significantly at p<0.05 by Duncan's multiple range test.

Table 4. Effects of Agaricus and Acarbose on serum lipid level in db/db mice

Groups	Triglyceride (mg/dL)	Total cholesterol (mg/dL)	VLDL cholesterol (mg/dL)	LDL cholesterol (mg/dL)	HDL cholesterol (mg/dL)
Lean	83.5±2.9 ^c	108.3±3.9 ^c	15.5±4.1 ^c	63.5±2.4 ^b	29.3±2.8 ^b
Control	145.3±2.9 ^a	136.3±4.4 ^a	42.3±5.8 ^a	71.8±1.7 ^a	22.3±3.1 ^c
Agari.F	115.5±6.6 ^b	126.9±1.5 ^b	30.8±2.1 ^b	64.4±1.0 ^b	31.8±2.1 ^b
Agari.H	117.0±9.3 ^b	133.8±2.4 ^a	32.5±2.5 ^b	65.8±2.0 ^b	35.5±1.2 ^a
Acarbose	125.3±728 ^b	124.5±3.2 ^b	37.5±5.0 ^{ab}	58.5±0.9 ^c	28.5±1.9 ^b

Values are mean±SE of 6 mice in each group. Same alphabet in the each column dosen't mean different value significantly at p<0.05 by Duncan's multiple range test.

mg protein/hr)인테 비해 Agari.H군, Acarbose군에서 각각 17.1%, 31.3% 감소된 활성을 나타냈으며, Agari.F군에서는 3.3% 활성이 증가되었다. 마지막으로 distal에서는 Control군이 89.3±2.5(mmol glucose/mg protein/h)를 나타냈으며, Agari.F군, Acarbose군에서는 각각 47.3%, 3.6% 증가된 활성을 나타냈다. 위의 결과에서처럼 Agari.F군, Agari.H군이 proximal에서는 Control군에 비해 낮은 활성을 나타냈지만, middle, distal에서는 Control군에 비해 활성의 차이가 없거나 오히려 높게 나타났다. Lactase의 활성은 proximal 부분에서는 Lean군, Acarbose군, Control군은 유의적인 차이가 없었으며, Agari.H군은 유의적으로 낮았다. distal 부분에서는 Acarbose군과 Control군은 유의적인 차이가 없었고, Agari.F군과 Agari.H군은 유의적으로 낮았다. Sucrase의 활성은 Lean군의 경우 proximal, middle, distal 순서로 28.3, 20.5, 24.5 mM glucose/mg protein/h로 감소하다가 증가하는 경향을 보였고, Control군은 Lean군보다 1.5배 이상 활성이 증가한 상태로 distal 쪽으로 갈수록 활성이 감소하는 경향을 관찰할 수 있었다. Agari.F군과 Agari.H군은 proximal과 distal에서 유의적으로 낮은 활성을 나타냈다.

이상의 결과들을 종합해 보면 아가리쿠스 버섯 β -glucan은 α -glycosidase 뿐 아니라 β -glycosidase에도 영향을 주는 것으로 보여지며 전반적인 maltase와 lactase의 활성을 낮춰 이당류의 분해를 억제시켜 식후 갑작스런 혈당의 상승을 억제하는 것으로 해석할 수 있다.

혈중 중성지방 농도

NIDDM 환자들에서 볼 수 있는 지질대사 이상으로 고지혈증, 특히 고중성지방혈증이 가장높은 빈도로 나타나며, 이러한 고지혈증은 그 자체가 죽상 동맥경화를 유발하거나 혹은 당뇨병에 의해 이미 발생된 죽상 동맥 경화의 진행을 더욱 가속화시켜 결과적으로 허혈성 심질환을 비롯한 당뇨병의 심혈관계 합병증의 발생에 영향을 미친다⁽²²⁾. 또한 NIDDM에서는 LDL은 정

상농도를 유지하나 VLDL의 합성이 증가하는 IIb형 고지혈증이 일반적이며 이들 환자에서 혈중 유리 지방산의 증가는 Randle 등⁽²³⁾에 의해 제시된 바와 같이 말초조직에서 인슐린에 대한 저항성을 증가시켜 혈중 포도당 농도를 상승시키는 것으로 알려져 있다.

이에 본 연구에서 혈중 중성지방 농도를 측정해 본 결과 Control군은 145.3±2.9 mg/dL로 83.5±2.9 mg/dL인 Lean군과 비교했을 때 1.8배가 증가된 수치였다. Agari.F군, Agari.H군, Acarbose군은 각각 115.5±6.6 mg/dL, 117.0±9.3 mg/dL, 125.3±7.2 mg/dL의 농도로 Control군에 비해 중성지방 농도가 감소됨이 관찰되었다(Table 4). 이는 아가리쿠스 버섯 β -glucan이 소장에서 탄수화물의 소화 및 흡수를 억제함으로써 식후의 급격한 혈당 상승을 억제하고 인슐린에 대한 감수성의 상승으로 인하여 전반적인 혈당조절을 개선시킬 수 있으며 이에 따른 당대사 개선의 결과 간에서 중성지방 합성이 감소하여 혈청 중성지방의 상승이 억제된 것으로 생각되며, NIDDM 환자들에서 동반되기 쉬운 고중성지방혈증의 예방 및 치료에 도움이 될 것으로 사료된다.

혈중 cholesterol 농도

Cholesterol은 미토콘드리아의 구성성분으로 혈액중 지방단백질을 포함하고 있는 스테로이드 호르몬, 비타민 D3 등의 전구체로서 생명체의 필수적인 생리물질이다. 그러나 최근의 식생활은 지방질의 과잉 섭취가 우려되고 있으며, 이로 인해 지질대사 이상을 초래하여 혈액과 지질 조성에 변화를 일으켜 고지혈증, 동맥경화증, 심근질환등의 심장순환기계 질환을 초래한다. Rifkind⁽²⁴⁾는 혈중 cholesterol 농도를 낮추는 것이 CHD (coronary heart disease)의 발병율을 낮추는데 효과적이라 하면서 혈장 cholesterol을 1% 낮추면 CHD 발병율을 2% 감소시킬 수 있다고 했다. 식이섭유는 소화되지 않아 영양적 가치가 없고 영양소의 흡수를 저해하는 단점이 있으나 비만 고지혈증 동맥경화 변비 및 대

장암을 예방하는 것으로 알려져 있다^(25,26).

이에 본 연구에서 혈중 Total cholesterol 농도를 측정해 본 결과 Lean군은 108.3±3.9 mg/dL, Control군은 136.3±4.4 mg/dL로 가장 높았고, Agari.H군은 133.8±2.4 mg/dL로 Control군과 유의적인 차이가 없었고, Agari.F군, Acarbose군은 각각 126.9±1.5 mg/dL, 124.5±3.2 mg/dL으로 Control군에 비해 낮았다(Table 4). LDL cholesterol의 경우는 Control군이 71.8±1.7 mg/dL로 가장 높았으며, Agari.F는 64.4±1.0 mg/dL로 유의적으로 낮았다. HDL cholesterol의 경우, Agari.H군이 Control군에 비해 유의적으로 높았으며 이는 동맥경화나 심혈관계질환을 예방하는 효과가 있음을 알 수 있다.

요 약

아가리쿠스 버섯(동결 건조, 온풍 건조)에서 추출한 β -glucan을 7주령의 db/db마우스에 5주간 음용수로 제공하고 식이섭취량 및 체중의 변화를 관찰하고 혈액 내의 포도당, 인슐린, 당화 헤모글로빈, 소장의 glycosidase의 활성을 측정하고 중성지방농도, 혈중 지질조성을 측정하였으며 결과는 다음과 같다.

db/db 마우스에서 Agari.F군과 Agari.H군은 식이섭취량에서 Control군보다 유의적으로 낮았고, 그에 따라 체중증가량도 낮았으며, 혈중 인슐린 농도와 당화헤모글로빈 농도는 Control군에 비해 Agari.F군, Agari.H군, Acarbose군이 유의적으로 낮은 수준이었다. 소장의 maltase, lactase, sucrase의 활성은 Control군에서 Lean군에 비해 세 효소의 활성이 매우 높게 관찰되었고, 시료투여군인 Agari.F군, Agari.H군은 maltase의 경우 proximal, middle 부위는 대조군보다 낮았고 distal 부위에서는 Agari.F군의 활성이 가장 높았다. Sucrase, lactase의 활성은 모든 부위에서 시료투여군이 Control군보다 낮은 수준이었다. 혈중 중성지방 농도는 Control군에 비해 Agari.F군, Agari.H군, Acarbose군은 유의적으로 낮은 수준이었다. 혈중 total cholesterol의 농도의 경우 Control군과 Agari.H군은 유의적인 차이가 없었지만 Agari.F군과 Acarbose군은 유의적으로 낮았다. 혈중 VLDL cholesterol의 경우는 Control군에 비해 Agari.F군, Agari.H군은 유의적으로 낮았고 Acarbose군은 유의적인 차이가 없었다. 혈중 LDL cholesterol의 농도는 Control군이 유의적으로 높았으며, Acarbose군이 가장 낮았다. 혈중 HDL cholesterol의 농도는 Agari.H군이 유의적으로 가장 높았고, Control군이 가장 낮았다.

이상의 연구결과로 아가리쿠스 버섯 β -glucan은 비만인 당뇨병 환자에게 식후 갑작스런 혈당의 상승을 억제하는 효과가 있으며 중성지방 농도를 낮추고 혈중 지질조성을 개선시켜 심혈관 질환의 유병률을 낮추어 줄 수 있을 것으로 생각된다. 그리고 Agari.F군과 Agari.H군 간에 혈액성분에서 유의적인 차이는 없었으나 total cholesterol의 농도와 HDL cholesterol의 농도는 Agari.H군이 Agari.F군 보다 유의적으로 높게 나타났다.

문 헌

1. WHO study Group. Diabetes mellitus. Technical Report Series 727, p19, Geneva, World Health Organization, (1985)
2. Arky, R.A. Nutritional management of diabetic in Diabetes Mellitus: Theory and practice. 3rd ed., 539-566 (1983)
3. Hillebrand, I., Boehme, K. and Frank, G. The effects of the alpha-glucosidase inhibitor BAYg5421(Acarbose) on meal-stimulated elevations of circulating glucose, insulin and triglyceride levels in man. Res Exp Med. 175: 81-86 (1979)
4. Nam, M.S. Survey on folk remedies, Diabetes 18(3): 132-139 (1994)
5. Kim, J.Y., Park, J.Y., and Lee, K.Y. Diabetes and folk remedies. Diabetes 18(4): 92-122 (1994)
6. Lim, S.J. and Kim, K.J. Hypo-glycemic effect of dung-gule-extract on diabetic mouse. Kor. J. Nutr. 28(8): 727-736 (1995)
7. Lim, S.J. and Kim, S.Y. Effect of Korean edible plants on blood glucose and energy source of liver and muscle in diabetic mouse. Kor. J. Nutr. 27(7): 585-594 (1995)
8. Lee, J.S. and Lee, M.H. Effect of dietary buckwheat on blood glucose and lipid in type 2 diabetic patients. Kor. J. Nutr. 28(9): 809-817 (1995)
9. Lee, J.S., Son, H.S., Meng, Y.S., Jang, Y.K. and Ju, J.S. Effect of dietary buckwheat on metabolism of carbohydrate and lipid in Streptozotocin-induced diabetic mouse. Kor. J. Nutr. 27(8): 819-827 (1994)
10. Kim, M.S., Jung, S.H. and Jo, Y.Y. Effect of Mori Folium water fraction on α -glycosidase activity in mouse intaking high-carbohydrate. Kor. J. Nutr. 41(4): 484-491 (1997)
11. 水野卓. 糖特效食. 春秋出版社. (1996)
12. 川合正允. 水野卓. Biochemistry. 學藝出版. (1997)
13. Stanley, M. and Lee, S.B. Chronic effects of an α -glucosidase inhibitor on intestinal disaccharidase activity in normal and diabetic mice. J of Pharm & Experimental Therapeutics 240: 132-137 (1986)
14. Kim, Y.Y. Studies on the biological activity of extracts from barley. Kyunghee Univ.(Korea) Thesis for the Degree of Master (1997)
15. Reaven, G.M. The role of insulin resistance and hyper-

- insulinemia in coronary heart disease. *Metabolism* 41: 16-19 (1992)
16. Kim, J.S., Park, K.S. and Lee, Y.Y. Characteristic of insulin resistance in Korea. *Diabetes* 22(1): 84-91 (1998)
 17. Kannel, W.B., Wilson, P.W.F. and Zhang, T.J. The ephidemiology of impaired glucose tolerance and hypertension. *Am Heart J* 121: 1268-1273 (1990)
 18. DeFranco, R.A. The effect of insulin on renal sodium metabolism. *Diabetologia* 21: 165-171 (1981)
 19. Allen, D.W., Schrodeder, W.A. and Balog, J. Observation on the chromatographic heterogeneity of normal adult & fetal human hemoglobin. *J Am Chem Soc* 80: 1628-1634 (1958)
 20. Miller, J.A., Gravallesse, E. and Bunn, H.F. Nonenzymatic glycosylation of erythrocyte membrane protein. *Clin Invest* 65: 896-905 (1980)
 21. Yue, D.K., Morris, K., Molennun, S. and Turtle, J.R. Glycosylation of plasma protein & it's relation to glycosylated Hd in Diabetes. *Diabetes* 29: 296-312 (1980)
 22. Ditzel, J. Oxygen transport impairment in diabetes. *Diabetes* 25 (supple2): 832 (1976)
 23. Randle, P.J., Garland, M.S., Hales, C.N. and Newsholme, E.A. The glucose fatty-acid cycle: Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet* 1: 785-789 (1963)
 24. Rifkind, B.M.: Diet, plasma cholesterol and coronary heart disease. *J Nutrition*. 116: 1578-1580 (1986)
 25. Van Itallie, T.B. Dietary fiber and obesity. *Nutrition*. 31: 43-52 (1978)
 26. Hih, K.B., Lee, J.H., Paik, I.K., Ajn, K.J., Jung, Y.S., Kim, M.J., Lee, H.C., Lee, Y.H. and Lee, Y.J. Influence of total abnormal fataccumulation on serum lipids and lipoproteins in Korean middle-aged man. *Korean J Nutr* 26: 299-312 (1993)

(2000년 8월 31일 접수)