

당뇨 유발 생쥐에서 Fructan이 혈당과 이당류분해효소 활성 및 면역능에 미치는 영향

정현진¹ · 성혜영¹ · 최영선^{1*} · 조성희²

¹대구대학교 식품영양학과
²대구가톨릭대학교 식품영양학과

Effects of Fructans on Blood Glucose, Activities of Disaccharidases and Immune Function in Streptozotocin-Induced Diabetic Mice

Hyun-Jin Jeong¹, Hye-Young Sung¹, Young-Sun Choi^{1*} and Sung-Hee Cho²

¹Dept. of Food and Nutrition, Daegu University, Gyeongsan 712-714, Korea

²Dept. of Food and Nutrition, Catholic University of Daegu, Gyeongsan 712-702, Korea

Abstract

This study was conducted to investigate effects of fructans (chicory inulin, fructooligosaccharide and chicory inulin oligosaccharide) on blood glucose, activities of disaccharidases in small bowel and kidneys, and splenocyte proliferation in streptozotocin-induced diabetic mice. Sixty ICR male mice were divided into one normal group and four diabetic groups. Diabetes was induced by injecting streptozotocin after 2 weeks of experimental diets feeding. Experimental diets based on AIN93G diet were control diet, 6% fructooligosaccharide (FOS) diet, 6% chicory inulin oligosaccharide (CIOS) diet, 6% chicory inulin (CI) diet, and given for 25 days after streptozotocin injection. Plasma glucose was lower in Diabetic-CI group as compared to Diabetic-control group. Plasma insulin level was not different among diabetic groups. Specific activities of jejunal maltase and sucrase in diabetic groups were about double as that of Normal group. Jejunal maltase activity and plasma glucose were positively correlated ($r=0.643$). However, specific activity of renal maltase in diabetic groups was not significantly different as compared to Normal group. Stimulation index of splenocyte proliferation by lipopolysaccharide (LPS) was significantly increased in Diabetic-CIOS as compared to Diabetic-control. Stimulation index of splenocyte proliferation by Concanavalin A (ConA) tended to be higher in Diabetic-CIOS group. Concentrations of interleukin-2 and interferon- γ secreted from splenocytes induced by ConA were not significantly different among all groups. In conclusion, fructans may be effective for lowering plasma glucose, possibly by lowering disaccharidase activity and for increasing immune responses in diabetic conditions, where their effects can be different depending on degree of polymerization.

Key words: fructan, chicory inulin, oligosaccharide, plasma glucose, disaccharidase, splenocyte proliferation

서 론

당뇨병(diabetes mellitus)은 췌장에서 인슐린의 분비가 감소되거나, 조직에서 인슐린 작용의 저하로 인해 대사조절 기능에 이상이 초래되어 고혈당과 뇨당을 나타내는 만성 대사성질환이다. 이에 적절한 관리와 치료가 이루어지지 않으면 고혈당 증세는 조직성분을 당화시키고 지질대사의 이상과 함께 망막과 신장에 병리 증상을 유발하고 말초신경증과 관상동맥질환의 발생이 촉진되며, 또한 면역능이 감소되어 감염성 질환의 발병이 높아져 합병증을 유발시킨다.

당뇨병 상태는 체내 면역계의 변화와도 밀접한 관련이 있다(1). 1형 당뇨병인 인슐린의존형 당뇨는 유전적 감수성을

갖고 있는 개체가 각종 환경 인자에 의하여 췌장 베타세포의 자가면역성 파괴가 일어나 발생하는 질환으로 알려져 있으며, 2형도 병의 진전에 따라 면역 체계에 이상이 생겨 1형과 혼합되는 수가 많다(2). Streptozotocin으로 유도된 당뇨 생쥐에서도 흉선과 비장무게가 대조군에 비하여 유의적으로 감소하였으며, 항체 생성 활성도도 유의적으로 감소하였다(3).

당뇨병에서는 치료제 이외에 식이성분이 혈당 조절에 매우 중요한 역할을 하므로 당뇨치료에 유익한 효과를 가져오는 식품이나 민간약용으로 쓰여 온 야생식물 등의 혈당강하(4-6) 및 면역능에 미치는 효과(7) 등에 관한 연구들이 활발히 수행되고 있다. 식이섬유(4,8)와 자일로올리고당(9) 또는 대두올리고당(10)의 섭취가 혈당을 저하시켰다는 보고들이

*Corresponding author. E-mail: yschoi@daegu.ac.kr
Phone: 82-53-850-6833, Fax: 82-53-850-6839

있으며, 그 기전으로는 소장점막 세포형태에 변화를 초래하고 이당류분해효소 활성에 영향을 미침으로써 장에서의 당질 흡수를 지연시켜 식후 혈당을 감소시키는 효과를 가져왔다고 보고되었다. Fructan은 비피더스 증식물질로서 변비를 완화하고, 무기질 흡수를 증가시키며, 간에서의 중성지방과 지방산 합성을 감소시켜 혈중 지질을 개선시키며(11,12), 프럭토오스에 비해 인슐린 분비를 조절함으로써 혈당 개선에 기여했다(13).

Fructan은 글리코시드 결합의 대부분이 fructosyl-fructose 연결로 이루어진 탄수화물을 총칭하며, 이눌린, 프럭토올리고당 그리고 이눌린올리고당이 해당한다. 이들은 이당류분해효소에 의해 가수 분해되지 않는 난소화성 당으로 대장의 유익한 장내 미생물인 비피더스균에 의해 일차적으로 이용되어 장내균총을 개선시키는 것으로 보고되었다. 특히 비피더스균은 장내에서 유해한 대사산물을 생성하지 않으며 많은 양의 유기산을 생산함으로써 이들 산에 예민한 부패균, 병원성 세균 등의 성장을 억제하여 설사 등 장질환을 예방하고 면역시스템을 자극하여 감염에 대한 저항력을 높여주는 역할을 한다(14,15).

당뇨병에서 혈당 조절 뿐만 아니라 면역능의 강화가 매우 중요하므로 본 연구에서는 streptozotocin으로 당뇨를 유발시킨 생쥐에서 fructan에 속하는 치커리이눌린, 프럭토올리고당, 치커리이눌린올리고당이 혈당, 이당류분해효소 활성과 비장 세포 증식능 및 cytokine 분비능에 미치는 영향을 조사하였다.

재료 및 방법

실험 동물 및 식이

5주령된 ICR mice 수컷을 실험군 당 12마리를 배정하여 2주 동안 실험식으로 사육한 후, 당뇨군은 대퇴부에 0.1 M citric acid buffer(pH 4.5)에 용해시킨 streptozotocin(40

mg/kg 체중, 5일 간 투여)을 주사하고 정상군은 0.1 M citric acid buffer를 주사한 후, 계속해서 25일 동안 실험식을 섭취시켰다. 실험식은 AIN93식이(16)를 기본으로 한 control 식이와 control 식이에 6% 수준으로 sucrose를 대체한 프럭토올리고당(FOS), 치커리이눌린올리고당(CIOS), 치커리이눌린(CI) 식이로 구성하였다. 프럭토올리고당(제일제당)은 주로 중합도(degree of polymerization: DP) 3~4에 해당하는 올리고당으로 시중에서 구입하였으며, 치커리 이눌린은 Sigma(USA)사로부터 구입하였으며 평균 DP는 약 35이다. 치커리이눌린올리고당은 치커리이눌린(Sigma사)을 100 g/L 농도와 pH 7에서 *Xanthomonas oryzae* No. 5에서 얻어진 endoinulinase와 반응시켜 생산하였다(17). 생산된 이눌린올리고당은 DP 5가 60.3%, DP 6 이상인 올리고당이 30.2%를 구성하였다. 실험식의 조성은 Table 1과 같으며, casein, cellulose, 비타민과 무기질 mixture는 Teklad사(USA)로부터 구입하였다.

혈당과 인슐린 농도 측정

혈당 농도의 측정은 당뇨 유도일로부터 일주일에 1회 일정한 시간에 꼬리정맥으로부터 일정량의 혈액을 취하여 혈당측정기(Superglucocard II, Akaray, Japan)를 이용하여 혈당을 측정하여 당뇨 유발 정도를 확인하였다. 실험동물을 에테르 마취 하에 희생시키고, 복부대동맥에서 헤파린 처리한 주사기로 혈액을 채취하여 혈장을 분리하였다. 혈당은 glucose oxidase의 반응을 이용한 효소시약 kit(아산제약, Korea)를 사용하여 500 nm에서 비색정량하였고, 혈장의 인슐린 농도는 mouse insulin ELISA kit(Mercodia, Sweden)을 이용하여 ELISA reader(Wallac 1420 Victor, Finland)를 사용하여 450 nm에서 측정하였다.

이당류 분해효소 활성 측정

소장점막은 유문에서 맹장 연결부분까지 잘라 십이지장

Table 1. Composition of experimental diets

(g/kg)

Ingredient	Group ¹⁾				
	Normal	D-Control	D-FOS	D-CIOS	D-CI
Casein	200	200	200	200	200
Corn starch	422	422	422	422	422
Sucrose	168		108	108	108
Lard	40		40	40	40
Soybean oil	75		75	75	75
AIN mineral mix ²⁾	35		35	35	35
AIN vitamin mix ³⁾	10		10	10	10
Cellulose	50		50	50	50
Fructooligosaccharide (FOS)	0		60 ⁴⁾	0	0
Chicory inulin oligosaccharide (CIOS)	0		0	60	0
Chicory inulin (CI)	0		0	0	60

¹⁾D-control: Diabetic-control, D-FOS: Diabetic-fructooligosaccharide, D-CIOS: Diabetic-chicory inulin oligosaccharide, and D-CI: Diabetic-chicory inulin.

²⁾AIN-93G mineral mix (TD 94046). ³⁾AIN-93G vitamin mix (TD 94047).

⁴⁾Composition of fructooligosaccharide: oligosaccharide 41%, water 25%, and the rest of it, glucose and sucrose. The amount actually added was 146.3 g to come to 6% of the diet.

으로부터 1/3 위치의 10 cm 공장 점막을 취하였다. 소장 점막과 신장은 생리식염수를 넣어 빙냉하에 조직균질화시켜 시료로 사용하였다. 소장점막과 신장의 maltase, sucrase, lactase 활성은 Dahlqvist(18)의 방법에 의해 측정하였다. Maltase, sucrase, lactase 활성은 maltose, sucrose, lactose를 각각 기질로 하여 흡광도 450 nm에서 측정하여 비색정량하였으며, 점막과 신장조직의 단백질 정량은 bovine serum albumin을 표준품으로 사용하여 Biuret 시약을 사용하여 측정하였다.

비장세포 증식능

비장세포 증식능은 비장세포를 분리하여 mitogen으로 자극시킨 후 MTT(3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyl tetrazolium bromide)법으로 측정하였다. 비장을 무균적으로 적출하여 지방을 제거한 후 즉시 EMEM(Eagle's minimum essential media, Gibco)배지에 넣고 cell dissociation sieve를 이용하여 50 mesh screen에 통과시켜 debris를 제거하고 single cell dispersion을 만들었다. 그 후 즉시 멸균시험관(Falcon)에 옮겨 1,500 rpm에서 15분간 원심분리하여 세포를 분리한 다음, 적혈구를 제거하기 위해 0.2% NaCl을 1 mL 첨가하여 가볍게 혼합한 후 원심분리하여 비장세포를 분리하였다. 비장세포를 EMEM으로 2~3회 세척한 후 10% fetal bovine serum(Sigma, USA)을 함유한 EMEM에 분산시켜 0.4% trypan blue(Gibco)로 세포의 생존율을 확인하였으며, 생존율은 90% 이상이었다. 비장세포는 5×10^6 cells/mL 농도로 조정하여 96-well microtiter plate(NUNC, Denmark)에 한 well당 100 μ L씩 분주하였다. Lipopolysaccharide (LPS, 10 μ g/mL, Sigma)와 Concanavalin A(ConA, 10 μ g/mL, Sigma)를 함유한 EMEM과 mitogen을 넣지 않은 EMEM을 각각 100 μ L를 첨가하여 5% CO₂와 95% air 상태로 37°C에서 72시간 배양하였다. 배양이 끝난 후 1,500 rpm에서 15분간 원심분리하여 배지를 제거하고 plate에 20 μ L MTT (5 mg/mL PBS buffer)를 각 well에 분주하고, 다시 4시간동안 배양하였다. 배양 후 1,500 rpm에서 15분간 원심분리하여 상등액을 제거한 다음 0.04 N HCl/isopropanol 100 μ L씩 첨가하여 잘 혼합한 후 ELISA reader로 540 nm에서 흡광도를 측정하였다. 비장세포의 증식여부는 mitogen을 첨가하지 않은 세포의 흡광도에 대한 mitogen을 첨가한 세포의 흡광도 비, 즉 stimulation index(SI)로 비교하였다.

비장세포의 IL-2와 IFN- γ 분비능

각 실험군에서 분리한 비장세포에 ConA를 배지에 첨가하여 3일 배양한 상등액을 측정시료로 사용하였다. 비장세포의 Interleukin-2(IL-2)와 Interferon- γ (IFN- γ) 분비능은 Sandwich법에 의한 ELISA kit(Amersham Biosciences, Chemicon International)를 이용하여 ELISA reader에서 각각 450 nm와 490 nm에서 측정하였다.

통계 분석

실험결과들은 SPSS program을 이용하여 평균과 표준오

차(mean \pm SEM)로 표시하였다. 실험군간의 통계적 유의성 검증은 $p < 0.05$ 에서 ANOVA(analysis of variance)분석과 Duncan's multiple range test를 행하였고, 당뇨군들에서 당뇨대조군과의 차이는 LSD(least significance difference)에 의하여 $p < 0.05$ 에서 유의성을 검증하였다. 변인간의 상호관련성은 Pearson's correlation을 시행하였다.

결과 및 고찰

혈당과 혈장 인슐린 농도

혈당 농도는 당뇨군들이 정상군보다 약 2~3배 정도 상승하여 유의적인 차이를 보였다(Fig. 1). 당뇨군들 중에서 D-CI군만이 당뇨대조군인 D-Control군과 $p < 0.05$ 수준에서 유의한 차이를 보였으며 D-FOS군도 낮은 경향을 보였다. 혈장 인슐린 농도는 정상군에 비하여 fructan 급여 당뇨군이 유의하게 낮았으며($p < 0.05$), 당뇨대조군보다 낮은 경향을 보였다. 이러한 결과는 D-CI군에서 혈당이 낮아진 것은 혈장 인슐린 농도와는 직접적인 연관이 없음을 시사한다. Kim 등(10)은 streptozotocin으로 당뇨를 유발한 흰쥐에게 대두 올리고당을 섭취시킨 후 당뇨유발 전후 올리고당을 섭취한 경우에 혈당이 점차 감소하는 경향을 보였고, 인슐린 농도는

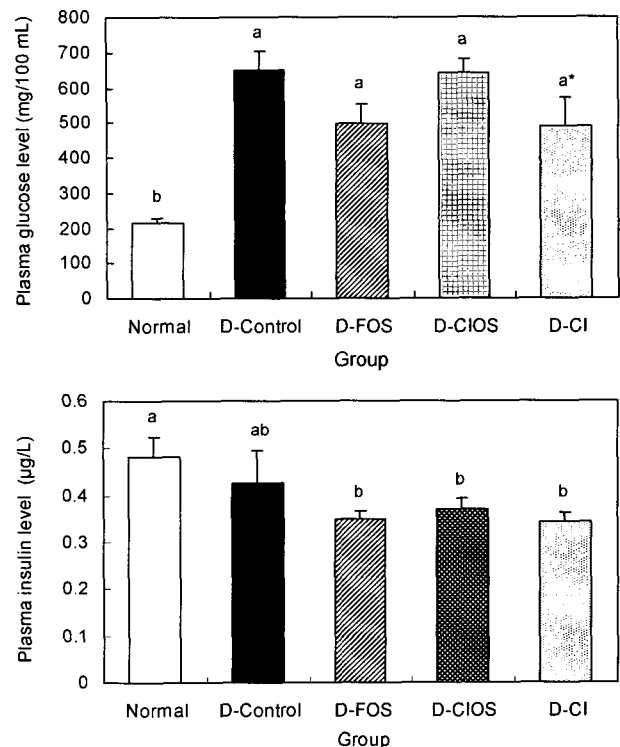


Fig. 1. Effects of experimental diets on plasma glucose and insulin levels in streptozotocin-induced diabetic mice. Groups are the same as in Table 1. Values are mean \pm SEM (n=12), and those not sharing common superscript are significantly different by Duncan's test, $p < 0.05$. *Statistically significant by LSD as compared to DC, $p < 0.05$.

유의하지는 않지만 낮아지는 경향을 보였다고 보고하였다. Agheli 등(19)도 대조식이(sucrose)에 비해 프럭토올리고당 식이를 3주간 먹인 쥐에서 혈장 포도당 농도가 유의하게 감소하였으나, 인슐린 농도의 변화는 없었다고 보고하여 본 연구결과와 큰 차이를 보이지 않았다.

소장 및 신장의 이당류분해효소 활성도

Table 2는 소장점막의 이당류분해효소인 maltase, sucrase 및 lactase의 활성도를 보여준다. 소장점막 maltase와 sucrase의 활성도는 정상군에 비하여 당뇨군에서 모두 유의하게 증가하였으며, fructan 종류에 따른 유의한 차이는 없었으나 D-CI군이 가장 낮은 경향을 보였다. Lactase는 D-Control군만이 정상군에 비하여 유의하게 증가하였고, fructan을 섭취한 당뇨군들은 증가하는 경향을 보였으나 정상군과 유의한 차이를 보이지 않았다.

소장 세포에 존재하는 goblet cell은 점액성 물질인 mucin을 분비하는데 mucin은 소장에서 영양소의 흡수속도를 제한하는 unstrirred water layer(UWL)의 주요 구성성분이다. Nandini 등(20)은 당뇨를 유발시킨 쥐에서 wheat bran과 guar gum의 식이섬유가 이당류분해효소의 활성을 감소시켰으므로 포도당의 장흡수를 지연시켜 혈당을 감소시켰으며, Khokhar(21)는 cabbage와 guava의 식이섬유가 소장 이당류분해효소 활성을 감소시켰다고 보고하였다. Kim과 Shin(22)은 치커리추출물과 이눌린을 소장을 통해 관류시킨 결과 포도당 흡수 저하를 관찰하였으며, 그 이유를 소장점막의 UWL의 점도 상승 때문으로 추정하였다. Kim 등(10)의 연구에서도 올리고당을 섭취시킨 당뇨쥐에서 혈당이 감소하였

고, 혈당 감소는 UWL의 두께와 소장점막의 이당류분해효소 활성에 영향을 미침으로써 가능하였을 것으로 추정하였으며, Kim 등(9)은 자일로올리고당의 공급이 소장점막에서 포도당이 흡수되어질 때 소화생리 측면에서 이당류분해효소 활성을 감소시켰으므로 혈당저하에 기여하였다고 보고하였다. 본 연구에서 fructan의 종류에 따라 혈당저하 효과에 차이가 나는 이유 중의 하나로 치커리이눌린, 치커리이눌린올리고당, 그리고 프럭토올리고당의 중합도의 차이를 추정해 본다. 이는 Choi 등(23)에 의하면 수용성식이섬유의 분자량이 감소할수록 지질저하 효과가 감소하였다는 연구결과에서 미루어 짐작할 수 있다. Fructan의 중합도에 따라 소장기 쥐에서 칼슘의 생체이용률이 차이가 났으며, fructan 중 DP>23인 이눌린이 가장 유의한 효과를 보였으며(24), 긴사슬 fructan이 짧은 사슬 fructan에 비해 장통과시간이 길었다는 결과(25)도 보고되었다. 본 연구에서 사용한 fructan 중에서 치커리이눌린만이 다당류에 해당하여 식이섬유와 유사한 생리기능을 나타냄으로써 혈당 저하효과가 가장 높았을 것으로 사료된다.

혈당과 이당류분해효소 활성도 간의 상관관계(Table 3)를 검토한 결과, 혈당과 소장점막의 maltase 활성과의 상관계수는 0.643(p<0.01), 혈당과 sucrase와의 상관계수는 0.622(p<0.01), 혈당과 lactase와의 상관계수는 0.502(p<0.01)이었다. 본 연구에서 정상군에 비하여 당뇨군들에서 높은 이당류분해효소 활성을 보였으며, D-CI군의 maltase와 sucrase의 활성이 가장 낮은 경향을 보임과 동시에 당뇨대조군에 비하여 혈당이 유의하게 감소된 것에 비추어 이당류분해효

Table 2. Effects of experimental diets on specific activities of jejunal and renal disaccharidases in streptozotocin-induced diabetic mice (Units/g protein)

Group ¹⁾	Jejunum			Kidneys		
	Maltase	Sucrase	Lactase	Maltase	Sucrase	Lactase
Normal	700 ± 48 ^{b2)}	133 ± 10 ^b	45.5 ± 3.3 ^b	46.5 ± 3.4 ^{NS3)}	1.62 ± 0.07 ^b	2.15 ± 0.13 ^b
D-Control	1505 ± 176 ^a	285 ± 35 ^a	65.7 ± 9.3 ^a	47.4 ± 2.2	4.65 ± 0.51 ^a	5.64 ± 0.58 ^a
D-FOS	1423 ± 158 ^a	284 ± 35 ^a	60.3 ± 5.0 ^{ab}	44.7 ± 1.0	3.76 ± 0.57 ^{ab}	4.53 ± 0.62 ^{ab}
D-CIOS	1321 ± 96 ^a	265 ± 20 ^a	57.2 ± 3.7 ^{ab}	48.2 ± 3.8	4.31 ± 0.43 ^a	5.22 ± 0.49 ^{ab}
D-CI	1281 ± 147 ^a	240 ± 25 ^a	63.4 ± 8.2 ^{ab}	48.3 ± 3.1	3.33 ± 0.49 ^{ab*}	4.13 ± 0.54 ^{ab*}

¹⁾Groups are the same as in Table 1.

²⁾Values are mean ± SEM (n=12), and those not sharing common superscript are significantly different by Duncan's test, p<0.05.

³⁾Not significant at p<0.05.

*Statistically significant by LSD as compared to DC, p<0.05.

Table 3. Correlations of activities of diasaccharidases with plasma glucose level

Jejunal mucosa		Renal tissue	
Activities	Correlation coefficient	Activities	Correlation coefficient
Maltase (Units/cm)	0.643**	Maltase (Units/cm)	-0.529*
Sucrase (Units/cm)	0.622**	Sucrase (Units/cm)	0.893**
Lactase (Units/cm)	0.502**	Lactase (Units/cm)	0.876**
Maltase (Units/g protein)	0.504**	Maltase (Units/g protein)	-0.295**
Sucrase (Units/g protein)	0.499**	Sucrase (Units/g protein)	0.720**
Lactase (Units/g protein)	0.455**	Lactase (Units/g protein)	0.696**

*p<0.5, **p<0.01.

소 활성도가 혈당에 일부일지라도 영향을 미쳤을 것으로 추정된다.

Table 2에서 보는 바와 같이 신장의 maltase 활성은 정상군과 당뇨군들 사이에 유의한 차이가 없었으나, sucrase와 lactase의 활성은 당뇨군들이 정상군에 비하여 유의하게 높았다. 그러나 sucrase와 lactase의 활성도는 D-CI군이 D-Control군에 비하여 유의하게 감소하여 D-CI군의 혈당이 유의하게 감소된 것과 같은 경향을 보였으며, D-FOS군의 sucrase 활성도도 유사한 경향을 보여 혈당의 저하 경향과 일치하였다. 혈당과 신장조직 maltase 활성도와의 상관계수는 $-0.529(p<0.01)$ 로서 유의한 음의 상관관계를 보여준 반면에 sucrase는 $0.893(p<0.01)$, lactase는 $0.876(p<0.01)$ 의 강한 양의 상관관계를 보였다(Table 3).

Suresh와 Sivakami(26)는 신장근위세뇨관이 상피면과 glycosidase 활성에 있어 소장과 유사하였다고 보고하였다. 그러나 소장에서와는 달리 신장에서 이당류분해효소의 기능과 기전에 대해서는 명확하게 밝혀지지 않고 있다. Ikeda 등(27)은 maltase가 쥐 신장의 brush border membrane에서의 주된 이당류분해효소라고 하였는데, 본 연구에서도 maltase의 활성이 sucrase와 lactase의 활성에 비하여 10배 정도 높았다. Chilkunda 등(28)은 streptozotocin에 의해 당뇨를 유발시킨 쥐에서 신장의 maltase, sucrase, lactase 활성이 유의적으로 감소하였다고 보고하였다. Suresh와 Sivakami(26)의 연구에서 신장의 maltase 활성이 streptozotocin에 의한 당뇨유발로 인해 유의적으로 감소하였으나, Murakami와 Ikeda(29)의 연구에서는 고혈당쥐에서 신장의 maltase 활성이 정상쥐에 비해 유의적인 차이를 보이지 않았다.

본 연구에서는 신장조직의 maltase 활성이 정상군과 당뇨군 사이에 유의한 차이를 보이지 않아 일부 선행연구 결과들과 유사하였으나, sucrase와 lactase 활성은 소장점막에서와 마찬가지로 당뇨군에서 활성이 증가되었는데, 치커리이눌린 섭취군에서 이들 효소들의 활성이 당뇨대조군에 비하여 유의하게 감소하였다.

당뇨병에서 혈당은 포도당 대사 장애의 결과로 증가하며, 고혈당 자체가 다른 대사 장애를 일으키는 원인으로 작용한다. Murakami와 Ikeda(29)는 고혈당이 소장의 maltase, sucrase, lactase의 활성을 직접 증가시켰다고 보고하였다. 또한 소장의 이당류분해효소와는 달리 고혈당이 신장의 maltase 활성 증가에 영향을 미치지 않는다고 보고하여 조직간 효소조절의 차이를 보였다. Giudicelli 등(30)은 신장 maltase가 maltose 가수분해에서 얻어진 포도당의 운반과 관련된 어떤 기능도 수행하지 않았다고 보고하였다. 비록 본 연구에서 혈당과 신장 이당류분해효소인 sucrase 또는 lactase 활성간의 상관성이 매우 높다 하더라도 식후 혈장이나 신노관에는 sucrose와 lactose가 매우 낮은 농도로 존재할 것이므로 신장의 이당류분해효소 활성의 변화가 혈당에 미치는 영향은 미미할 것으로 판단되며, 신장의 이당류분해효소의 생

리적 역할과 기전은 현재로서는 분명하지 않다.

면역능에 미치는 효과

비장 세포의 증식 능력에 대한 실험결과는 Fig. 2에 나타난 바와 같다. B-세포의 증식을 자극하는 LPS에 대해서는 치커리이눌린과 올리고당이 비장세포의 증식을 증가시키는 경향을 보였고, 특히 D-CIOS군은 D-Control군에 비하여 유의적으로 증가하여($p<0.05$) 정상군과 비슷한 수준을 보였다. 한편 T-세포의 증식을 자극하는 ConA에 대한 결과는 군간 유의적인 차이를 보이지 않았으나 D-Control군에 비하여 D-CIOS군에서 높은 경향을 보였다.

IL-2는 T 세포의 증식을 유도하고 성숙하게 하는 cytokine이며, IFN- γ 는 활성화된 T-helper 1 세포, cytotoxic T 세포 및 natural killer 세포에 의해 분비되며, 자연면역의 매개체로서의 기능을 가지며 macrophage의 강력한 활성화인자이다(31). Table 4에 나타난 바와 같이 ConA를 배지에 첨가하여 3일 동안 배양한 비장세포에서 분비된 IL-2의 양은 군간 유의적인 차이는 없었으나, 정상군에 비하여 당뇨군들에서 낮은 경향을 보였으며, D-Control군에 비하여 D-FOS군과 D-CI군에서 높은 경향을 보였다. IFN- γ 는 당뇨에 따른 감소는 보이지 않았고, 군간 유의한 차이는 없었다.

비록 본 연구에서 fructan의 섭취에 의한 cytokine 분비의

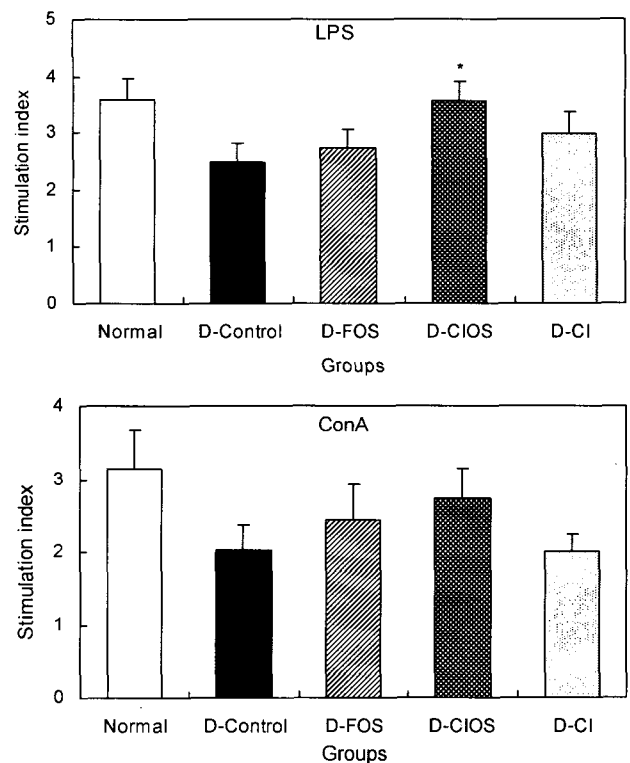


Fig. 2. LPS or ConA-induced stimulation index of splenocytes from streptozotocin-induced diabetic mice fed fructans.

Groups are the same as in Table 1.

*Statistically significant by LSD as compared to DC, $p<0.05$.

Table 4. Concentrations of IL-2 and IFN- γ secreted from ConA-induced splenocytes from streptozotocin-induced diabetic mice fed fructans (ng/mL)

Group ¹⁾	IL-2	IFN- γ
Normal	10.45 \pm 2.53 ^{2)NS3)}	26.21 \pm 5.24 ^{NS}
D-Control	6.78 \pm 1.25	26.60 \pm 7.30
D-FOS	9.15 \pm 2.49	34.76 \pm 9.62
D-CIOS	6.02 \pm 1.12	39.97 \pm 7.24
D-CI	8.95 \pm 2.39	38.19 \pm 10.56

¹⁾Groups are the same as in Table 1.

²⁾Values are mean \pm SEM (n=12).

³⁾Not significant at p<0.05.

유의한 증가는 없었으나, 올리고당의 섭취로 인한 비피더스균의 증식은 장내에서 젖산과 짧은사슬지방산 등의 유기산의 생성을 증가시키고 병원성 세균의 증식을 억제하고, 이들 세균들에 의해 생성되는 유해 물질의 생성을 억제(15)함으로써 면역항상을 기대할 수 있다. Lee 등(32)은 27종의 식품 미생물의 면역 증식능을 비교한 결과 Bifidobacteria가 강력한 효과를 보였다고 보고하였다. Sung 등(33)도 맹장의 pH와 sIgA 함량 간에 역의 유의한 상관관계를 관찰하여 올리고당의 장내 pH 저하 효과는 면역능 향상에 기여함을 보였다. 장내 생성되는 유기산 중에서 특히 butyric acid는 IL-2와 함께 암세포에 대해 면역성을 자극한다고 보고되었다(34).

요 약

Streptozotocin으로 당뇨를 유발시킨 생쥐에서 fructan (치커리이눌린과 치커리이눌린올리고당, 프럭토올리고당)이 혈당, 인슐린과 소장 및 신장의 이당류분해효소 활성 및 면역능에 미치는 영향을 조사한 결과는 다음과 같이 요약할 수 있다. 혈당은 당뇨군들이 정상군보다 유의하게 높았으며, 치커리이눌린군의 혈당이 당뇨대조군에 비하여 유의하게 낮았다. Fructan은 혈장 인슐린 농도에는 영향을 미치지 않았다. 소장점막의 maltase와 sucrase활성은 당뇨군들이 정상군에 비하여 유의적으로 높았으나, 당뇨군 중에서 치커리이눌린군이 가장 낮은 경향을 보였다. 신장 maltase 활성은 정상군과 당뇨군이 유사한 수준이었으나, 신장 sucrase와 lactase 활성은 정상군에 비하여 당뇨군에서 유의하게 높은 수준을 보였으며, 치커리이눌린군이 당뇨대조군에 비하여 유의하게 낮은 수준을 보였다. LPS에 의한 비장세포증식에서는 당뇨대조군에 비하여 치커리이눌린올리고당군이 유의적으로 증가하여 정상군과 비슷한 수준을 보였다. ConA에 의한 비장세포증식은 군간 유의적인 차이를 보이지 않았으나 LPS에 의한 증식 결과와 비슷한 경향을 보였다. 비장세포로부터의 IL-2의 분비는 당뇨군들이 정상군에 비하여 낮았으나, 당뇨군간에는 유의한 차이가 없었다. 결론적으로 당뇨 생쥐에서 프럭토올리고당, 치커리이눌린올리고당, 치커리이눌린을 비교한 결과, 혈당 강하에 미치는 효과가 치커리이눌린에서 유의하게 나타났으며, 비장세포 증식능은 정상

군에 비하여 당뇨군에서 감소하는 경향을 보였으나, 치커리이눌린올리고당 섭취군이 당뇨대조군에 비해 비장세포 증식능이 유의하게 증가하여 면역능이 개선되는 효과를 보였다.

감사의 글

본 연구는 과학기술부 한국과학재단 지정 대구대학교 농산물저장·가공 및 산업화연구센터의 지원에 의한 것입니다.

문 헌

- Hussain MJ, Peakman M, Gallati H, Lo SS, Hawa M, Viberti GC, Watkins PJ, Leslie RD. 1996. Elevated serum levels of macrophage-derived cytokines precede and accompany the onset of IDDM. *Diabetologia* 39: 60-69.
- Min HG. 1999. *Clinical Endocrinology*. Korea Medical Pub, Seoul.
- Ishibashi T, Kitahara Y, Harada Y, Harada S, Takamoto M, Ishibashi T. 1980. Immunologic features of mice with streptozotocin-induced diabetes: depression of their immune responses to sheep red blood cells. *Diabetes* 29: 516-523.
- Choi HJ, Kim YE. 2003. Effects of *polygonatum odoratum* on *in vivo* insulin activity in streptozotocin-induced diabetic rats. *Kor J Nutr* 36: 239-244.
- Lee KS, Choi YS, Seo JS. 2004. Sea tangle supplementation lowers blood glucose and supports antioxidant systems in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Med Food* 7: 130-135.
- Ravi K, Sivagnanam K, Subramanian S. 2004. Anti-diabetic activity of *Eugenia jambolana* seed kernels on streptozotocin-induced diabetic rats. *J Med Food* 7: 187-191.
- Cho SH, Im S. 2002. Effects of sea tangle extracts on proliferation and antibody production of lymphocyte from normal and diabetic mice. *Food Sci Biotechnol* 11: 260-263.
- Vaugelade P, Hoebler C, Bernard F, Guillon F, Lahaye M, Duee PH, Darcy-Vrillon B. 2000. Non-starch polysaccharides extracted from seaweed can modulate intestinal absorption of glucose and insulin response in the pig. *Reprod Nutr Dev* 40: 33-47.
- Kim SO, Rhee IK, Kim YJ, Rhee SJ. 1999. Effects of dietary xylooligosaccharides on the changes in light micrographs of the small intestine and disaccharidase activities in rats fed on a high cholesterol diet. *Kor J Gerontol* 9: 54-60.
- Kim MH, Kim HY, Kim WK, Kim JY, Kim SH. 2001. Effects of soyoligosaccharides on blood glucose and lipid metabolism in streptozotocin-induced diabetic rats. *Kor J Nutr* 34: 3-13.
- Kaur N, Gupta AK. 2002. Applications of inulin and oligo-fructose in health and nutrition. *J Biosci* 27: 703-714.
- Roberfroid MB. 2000. Chicory fructooligosaccharides and the gastrointestinal tract. *Nutrition* 16: 677-679.
- Rumessen JJ, Bode S, Hamberg O, Gudmand-Hoyer E. 1990. Fructans of Jerusalem artichokes: intestinal transport, absorption, fermentation, and influence on blood glucose, insulin, and C-peptide responses in healthy subjects. *Am J Clin Nutr* 52: 675-681.
- Rao AV. 1999. Dose-response effects of inulin and oligofructose on intestinal bifidogenesis effects. *J Nutr* 129: 1442S-1445S.
- Bornet FRJ, Brouns F. 2002. Immune-stimulating and gut health-promoting properties of short-chain fructo-oligo-

- saccharides. *Nutr Rev* 60: 326-334.
16. Reeves PG, Nielsen FH, Fahey GC. 1993. AIN-93 purified diets for laboratory rodents: final report of American Institute of Nutrition ad hoc writing committee on the reformulation of the AIN-76A rodent diet. *J Nutr* 123: 1939-1951.
 17. Cho YJ, Shinha J, Park JP, Yun JW. 2001. Production of inulooligosaccharide from chioro extract by endoinulinase from *Xanthomonas oryzae* No. 5. *Enzyme and Microbiol Technology* 28: 439-445.
 18. Dahlqvist A. 1974. Disaccharidases. In *Method of Enzymatic Analysis*. 2nd ed. Academic Press, New York. Vol 2, p 916-922.
 19. Agheli N, Kabir M, Berni-Canani, Petitjean E, Boussairi A, Luo J, Bornet F, Slama G, Rizkalla SW. 1998. Plasma lipids and fatty acid synthase activity are regulated by short-chain fructo-oligosaccharides in sucrose-fed insulin-resistant rats. *J Nutr* 128: 1283-1288.
 20. Nandini CD, Sambaiah K, Salimath PV. 2000. Effect of dietary fibre on intestinal and renal disaccharidases in diabetic rats. *Nutr Res* 20: 1301-1307.
 21. Khokhar S. 1994. Dietary fibers: their effects on intestinal digestive enzyme activities. *J Nutr Biochem* 5: 176-180.
 22. Kim M, Shin HK. 1996. The water-soluble extract of chicory reduces glucose uptake from the perfused jejunum in rats. *J Nutr* 126: 2236-2242.
 23. Choi YS, Cho SH, Kim HJ, Lee HJ. 1998. Effects of soluble dietary fibers on lipid metabolism and activities of intestinal disaccharidases in rats. *J Nutr Sci Vitaminol* 44: 591-600.
 24. Kruger MC, Brown KE, Collett G, Layton L, Schollum LM. 2003. The effect of fructooligosaccharides with various degrees of polymerization on calcium bioavailability in the growing rat. *Exp Biol Med* 228: 683-688.
 25. Rumessen JJ, Gudmand-Hoyer E. 1998. Fructans of chicory: intestinal transport and fermentation of different chain lengths and relation to fructose and sorbitol malabsorption. *Am J Clin Nutr* 68: 357-364.
 26. Suresh D, Sivakami S. 1998. Responses of intestinal and renal alpha-glycosidases to alloxan and streptozotocin-induced diabetes: a comparative study. *Biochem Molec Biol Int* 44: 647-656.
 27. Ikeda T, Honda M, Ito Y, Murakami I, Mokuda O, Tominaga M, Mashiba H. 1986. Decreased glucose production from maltose in perfused kidney of streptozotocin diabetic rats. *Proc Soc Exp Biol Med* 183: 241-243.
 28. Chilkunda D, Nandini M, Sambaiah K, Salimath PV. 2000. Effect of dietary fibre on intestinal and renal disaccharidases in diabetic rats. *Nutr Res* 20: 1301-1307.
 29. Murakami I, Ikeda T. 1998. Effects of diabetes and hyperglycemia on disaccharidase activities in the rat. *Scand J Gastroenterol* 33: 1069-1073.
 30. Giudicelli J, Dêlque-Bayer P, Sudaka P, Poiree JC. 1998. Renal neutral α -D-glucosidase has no role in transport of D-glucose derived from maltose hydrolysis. *Am J Physiol* 274: R1150-R1157.
 31. Kuby J, Cameron J, Todd C, Mitchell J. 2000. *Immunology*. 4th ed. W. H. Freeman and Co., New York. p 301-327.
 32. Lee J, Ametani A, Enomoto A, Sato Y, Motoshima H, Ike F, Kaminogawa S. 1993. Screening for the immunopotentiating activity of food microorganism and enhancement of the immune response by *Bifidobacterium adolescentis* M101-4. *Biosci Biotech Biochem* 57: 2127-2132.
 33. Sung HY, Jeong HJ, Choi YS. 2004. Effects of fructans and isomaltooligosaccharide on large bowel mass and plasma and fecal immunoglobulin A in rat. *Nutritional Sciences* 7: 196-200.
 34. Perrin P, Cassagnau E, Burg C, Patry Y, Vavasseur F, Harb J, Le Pendu J, Douillard JY, Galmiche JP, Bornet F. 1994. An interleukin 2/sodium butyrate combination as immunotherapy for rat colon cancer peritoneal carcinomatosis. *Gastroenterology* 107: 1697-1708.

(2005년 7월 14일 접수; 2005년 9월 29일 채택)