

STZ 및 고지방식이에 의해 유도된 흰쥐의 고혈당 및 고지혈에 대한 함박잎새버섯분말의 효능

이순이¹ · 박영철² · 김종봉*대구가톨릭대학교 자연대학 의생명과학과, ¹아시아대학교 뷰티주얼디자인학과, ²바이오안전성센터

Received August 24, 2007 / Accepted October 17, 2007

Effects of Hambag Mushroom (*Grifola frondosa*)-Powder on Hyperglycemia and Hyperlipemia in STZ and High Fat Diet-induced Diabetic Rats. Soon Lee Lee¹, Yeong Chul Park² and Jong Bong Kim*.

¹Dep. of Bearty · jewelry design, Asia University, Dep. of Medicinal life science and ²Center for Bio-Safety Catholic University of Daegu, Hayang-Up, Keongsan-Si, Keongbuk, 712-702, Korea - Hambag mushroom is edible mushroom, and one of new strains in *Grifola frondosa*. It was developed from Korean wild *Grifola frondosa* by National Institute Science & Technology. In this study, we investigated the effects of the powder extracted from fruit-body of hambag mushroom on hyperglycemia, hyperlipemia and pancreatic cells in rats with streptozotocin (STZ) and high fat diet-induced diabetes. The diabetic rats were fed with hambag mushroom-powder (1 and 2% of diet weight) for 6 weeks. And then the levels of blood glucose and lipid and the pancreatic tissue were analyzed and compared. The diabetic rats fed with hambag mushroom-powder lost less body weight than those fed with the powder-free normal diet. Blood glucose levels in the diabetic rats fed with hambag mushroom-powder at all concentrations was lower by 50% than in the diabetic rats fed with normal diet. The levels of total cholesterol, triglyceride and LDL-cholesterol in the diabetic rats fed with hambag mushroom-powder were increased compared to those in the diabetic rats fed with normal diet. There were the blood levels of cholesterol, triglyceride and LDL-cholesterol by hambag mushroom-powder concentrations in a dose-dependent response. The decreased damage of pancreatic tissue in the group treated with hambag mushroom-powder could be suggested possibly as one of mechanisms for the effects of hambag mushroom-powder on hyperglycemia and hyperlipemia.

Key words – Hambag mushroom(*Grifola frondosa*), STZ-induced diabetic rats, hyperglycemia, hyperlipemia

서 론

고혈당증(hyperglycemia) 즉 당뇨병은 대표적인 만성 성인병의 하나이다. 우리나라의 당뇨병 환자는 전체 인구의 약 5%정도로 최소한 250 만명으로 추정되고 있다[1]. 이러한 광범위한 이환과 더불어 당뇨병 그 자체가 큰 질병이라기보다는 질병의 가장 두드러진 특성인 만성적 대사장애로 발생하는 여러 합병증이 환자의 삶의 질을 떨어뜨리고 수명을 단축시킨다는 것이다. 이러한 측면은 만성적 대사장애를 어떻게 해결하여야 하는 문제가 당뇨병에 의한 개인적 피해를 최소화시키고 사회적으로 의료비용 절감하는 측면과 직결되어 있다고 할 수 있다. 특히 체내대사는 외부 음식물 섭취에 있어서 양 및 질과 밀접한 관계가 있기 때문에 당뇨병에 의한 대사장애는 약물치료와 더불어 식이요법으로 병행할 수밖에 없는 치료적 특성이 있다. 또한 질환의 특성이 만성적이라 장기적 약물 이용으로 발생하는 문제점이 최근 들어 부각되고 있어 기존의 식이요법보다 좀 더 효율적인 항당뇨 식용식품 개발이 절실히 필요하다. 이러한 필요성과 더불어 최근

식이요법 중 다양한 기능성 물질을 포함하고 있고 여러 질환의 예방차원에서의 효능을 보여주고 있는 버섯을 이용한 항당뇨 식품개발이 활발히 이루어지고 있다.

당뇨에 있어서 만성적 대사장애의 특징은 혈당의 상승과 더불어 지질대사 이상에 의한 고지혈증(Hyperlipidemia)이 대표적이다. 이러한 이상지혈증은 비정상적인 지질과 지단백(lipoprotein) 등인데 대부분이 인슐린의존성 또는 인슐린 비의존성인 1형 및 2형 당뇨병 모두에서 나타난다[2,25,28]. 특히 당뇨병 환자의 이상지혈증은 혈장 중성지방농도가 증가하고 HDL-cholesterol이 감소하는 것으로 확인되었다[2]. 이러한 당뇨에 의한 대사장애와 관련하여 버섯의 효능 또한 혈당과 고지혈과 관련하여 연구가 다소 이루어졌다. 선행연구에 의하면 동물실험에서는 흰쥐에 당뇨를 유발시킨 후 차가버섯 추출물을 투여한 결과 혈당이 떨어지는 효과가 나타나는 것이 보고되었다[15,29]. 또한 버섯에 의한 혈당조절뿐만 아니라 고콜레스테롤 식이와 더불어 버섯의 β -glucan이 총 콜레스테롤과 LDL-콜레스테롤 농도를 감소시키는 고지혈증에 대한 효능도 확인되었다[5]. 버섯에 의한 고지혈에 대한 효능은 소장으로 배출되는 담즙산의 변화를 유도하여 지질흡수의 중요기전인 micelles 형성 저해를 통해 지질흡수를 억제하기 때문에 당뇨에 의한 지질대사 이상을 예방하는 바

*Corresponding author

Tel : +82-53-850-3775, Fax : +82-53-850-3775

E-mail : jbkim@cu.ac.kr

람직한 기능성 식품으로 확인되었다[9,10]. 이러한 버섯의 항당뇨 효능은 버섯의 성분 중 β -glucan과 이노시톨(Inositol) 등이 인슐린 분비 조절을 통하는 것으로 추정되고 있다[3,4]. 본 연구에 이용되는 *Grifola frondosa* 역시 유리아미노산, vitamin B₁, B₂, sterol 종류와 더불어 뛰어난 β -glucan이 다량 함유되어 있는 것으로 확인되었다[17,22]. 특이한 점은 다른 버섯의 β -glucan은 D-glucan 들의 화학적 결합이 β -1, 4 결합인데 반하여 *Grifola frondosa* 은 β -1, 3 결합과 더불어 β -1, 6 결합 등의 혼재한 구조를 하고 있다, 이러한 특이한 구조로 인하여 항암 및 면역기능활성 등 다양한 분야에서 그 생리적 기능이 확인되었고 인공재배법이 개발되어 생산이 급속도로 확산되고 있는 실정이다[1,14,20,27].

함박잎새버섯은 2004년 농업과학기술원에서 개발한 신품종 잎새버섯이다. 우리나라에서 서식되고 있는 야생잎새버섯을 모균주로 하여 품종개량을 한 것으로 인공재배에 의한 대량생산 방법이 개발되어 있다. 그러나 함박잎새버섯의 효능에 관하여서는 보고된바 없다. 본 연구에서는 잎새버섯의 특이한 D-glucan 및 다양한 생리활성효과와 관련하여 함박잎새버섯의 생리활성촉진 효과를 확인하고 이를 당뇨에 의한 대사장애 예방을 위한 건강보조식품으로써 개발하고자 하였다. 이를 위해 당뇨를 가진 실험쥐에 대한 혈당과 지질 함량 변화, 그리고 이에 대한 효능의 기전을 췌장의 조직에 대한 영향을 통해 함박잎새버섯의 새로운 기능성을 확인하였다.

재료 및 방법

함박잎새버섯분말의 재배, 분말조제 및 성분

함박잎새버섯의 재배는 참나무톱밥, 건비지와 밀기울을 혼합한 배지를 이용하여 실내온도 18℃에서 35일 동안 배양하였다. 자실체를 수확하여 동결건조방법을 통해 분말로 만듦으로써 영양소의 분말조제 성분은 Table 1과 같다.

당뇨 유발 및 고지방식이 투여

실험동물은 4주령의 Sprague-Dawley종 수컷 흰쥐 (120±10g)를 구입하여 표준사료를 이용하여 1주간 적응시켰다. 당뇨 유발은 조 등[16]의 방법을 참조하여 체중이 290±10g 인 실험동물을 12시간 동안 금식시킨 후 streptozotocin(STZ, Sigma Chem. Co. MO, USA)을 0.1M citrate buffer(pH 4.3)에 55 mg/kg의 농도로 대퇴부 근육에 주사하여 이루어졌다. 당뇨 유발 확인을 위해 STZ 투여 48시간 후 꼬리정맥으로부터 취한 혈액의 공복시 혈당농도를 통해 이루어졌다. 혈당농도가

Table 1. Composition of Hambag mushroom-powder

단백질 (g)	지질 (g)	탄수화물(g)
32.7	2.4	47.7

300 mg/dl 이상인 동물을 실험에 이용하였다. 당뇨 유발이 확인된 실험쥐를 이용하여 Table 2에서처럼 정상군(NC: normal group), 고지방식이군(HF: high fat-treated group), 고지방식이와 더불어 당뇨유발 대조군(HFDM: STZ-induced diabetic and high fat-treated group), 고지방식이와 당뇨 유발과 더불어 1% 함박잎새버섯분말 식이군(DAI: 1% hambag mushroom powder- and high fat-treated group after STZ-induced diabetic), 고지방식이와 당뇨 유발과 더불어 2% 함박잎새버섯분말 식이군(DAII: 2% hambag mushroom powder- and high fat-treated group after STZ-induced diabetic) 등 군 당 6-8 마리씩 5군으로 나누어 6주간 사육하였다. 고지방 식이는 Table 2에서처럼 당뇨가 확인된 실험쥐에 10% 돈지(Lard)와 0.25% sodium cholate를 함유한 식이사료(PMI Nutrition International, LLC, Brentwood, Newhampshire, USA)을 통해 이루어졌다. 동물실험실의 온도는 20±5℃, 습도는 55~60%로 하였으며 12시간 light-dark cycle로 조정하였다.

체중증가량, 식이 섭취량, 물 섭취량 및 식이효율

체중, 식이 및 물 섭취량은 전 실험 기간을 통하여 매일 일정한 시간에 측정하였다. 식이효율(feed efficiency ratio, FER)은 같은 기간 동안의 체중증가량을 동일 기간의 식이 섭취량으로 나눈 값으로 하였다.

혈당의 분석

혈당은 16시간 절식시킨 후 꼬리부위 혈관에서 란셋으로 채혈하여 Gluco-Tester(Life Scan Inc., USA)로 1주마다 측정하였다.

혈청지질 측정

중성지질, 총콜레스테롤, HDL-콜레스테롤 함량의 함량은 kit 시약(AM 157S-K, AM 202-K, AM 203-K, Asanpharm

Table 2. Composition of Experimental diet (g)

Ingredients	NC	HF	HFDM	DAI	DAII
Casein	200.0	200.0	200.0	197.0	194.0
DL-methionine	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
Corn starch	150.0	100.0	100.0	100.0	100.0
Sucrose	500.0	447.5	447.5	441.5	435.5
Cellulose	50.0	50.0	50.0	50.0	50.0
Corn oil	50.0	50.0	50.0	49.0	48.0
Lard	-	100.0	100.0	100.0	100.0
Vitamin mix ¹⁾	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0
Mineral mix ²⁾	35.0	35.0	35.0	35.0	35.0
Choline bitartrate	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
Soudium cholate	-	2.5	2.5	2.5	2.5
<i>hambag mushroom powder</i>	-	-	-	10.0	20.0
Total	1000	1000	1000	1000	1000

¹⁾AIN-93-VX vitamin and ²⁾AIN-93-MX mineral mixture [14]

Co., Hwasung, Korea)으로 Fridwald 등[11]의 방법을 참조하여 측정하였다. 중성지질의 함량은 혈청 0.02 ml에 효소용액 3.0 ml를 가하여 37°C에서 10분간 반응시킨 후 550 nm에서 흡광도를 측정하였다. 총콜레스테롤함량은 중성지질의 경우와 동일한 용량비로 37°C에서 5분간 반응, 500 nm에서 흡광도를 측정하여 계산식인 mg/dl = (표준용액의 흡광도/검액의 흡광도) × 300을 이용하여 산출하였다. HDL-콜레스테롤함량은 혈청 0.1 ml에 효소용액 3.0 ml를 가하여 37°C에서 5분간 반응시킨 후 500 nm에서 흡광도를 측정하여 계산식인 mg/dl = (표준용액의 흡광도/검체용액의 흡광도) × 100을 통해 산출하였다. LDL-콜레스테롤함량은 Friedewald 등의 방법에 따라 계산식인 총콜레스테롤 - {HDL-콜레스테롤량 + (중성지질/5)}에 의하여 산출되었다.

췌장 조직의 현미경 관찰

췌장조직은 Degertekin 등[8]의 방법을 참조하여 6주 동안 사육된 실험흰쥐의을 분리하여 10% 중성 포르말린에 고정 및 파라핀 포매시켰다. 두께 4 μm 크기로 절단하여 hematoxylin-eosin (HE) 염색을 통해 광학현미경으로 관찰 촬영하였다.

통계처리

모든 실험결과는 실험동물 6-8마리의 평균치와 표준편차로 나타내었으며, 유의성 검증은 SPSS(Statistical Package for Social Sciences, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) software package program을 이용하여 Duncan's multiple range test를 행하였다.

결과 및 고찰

약 6 주간 사육한 흰쥐의 체중증가량, 식이 및 물 섭취량, 식이효율을 나타낸 결과를 NC, HF, HFDM, DAI, DAII의 5군으로 나누어 Table 3에 나타냈다. 고지방식이 당뇨 대조군인 HFDM는 식이섭취량이 220.57±23.33 g/week으로 NC의 172.57±6.87 g/week보다 약 28% 증가하였다. 그러나 체중증

가량은 HFDM인 경우 8.93±2.36 g/week으로 42.92± 1.83 g/week인 NC의 20%에 불과하였다. 즉 일반적으로 잘 알려진 식이섭취량은 증가하지만 체중증가량은 감소하는 당뇨의 병폐현상이 본 연구에서도 확인되었다. 이러한 현상은 STZ 당뇨를 유발시킨 쥐에서 포도당 이용이 현저히 저하되고 체외 배출에 기인하는 것으로 알려졌다[7]. 그러나 함박잎새버섯분말을 1%(DAI), 2%(DAII) 급여한 군들에서는 식이섭취량이 NC보다 약 30% 정도 증가한 각각 223.27±6.18, 225.85±18.03 g/week이었지만 체중증가량은 각각 17.42±5.96, 17.65±8.70 g/week으로 NC의 42.92±1.83 g/week에 약 40% 정도로 감소하였다 (p < 0.05). 특히 함박잎새버섯분말 투여에 의한 체중증가량은 HFDM의 2 배로 분말이 당뇨에 의해 유도된 체중감소의 병폐현상을 막아주는 주는 역할을 하는 것으로 추정된다. 이러한 측면은 식이효율 측면에서도 확인할 수 있는데 HFDM인 경우에는 0.031±0.043으로 NC의 0.246±0.004보다 약 9배 정도 감소하였다 (p < 0.05). 그러나 함박잎새버섯분말 투여군인 DAI와 DAII는 약 2.5 배 증가한 0.78 정도이었다. 따라서 함박잎새버섯분말이 당뇨와 고지방 섭취에 의해 유발된 식이효율 감소를 증가시키는 것으로 이는 당뇨 유발에 의한 높은 식이섭취에 비해 체중 감소를 완화하였기 때문인 것으로 해석된다.

일반적으로 당뇨 유발은 다양한 요인에 의해 이루어지는데 실험동물에 고지방식을 투여하면 세포내 중성지방이 축적되어 세포내 glucose-fatty acid cycle이 활성화되어 인슐린 저항성이 발생하는 것으로 알려졌다[23]. 인슐린 저항성은 인슐린비의존형 당뇨병의 중요한 병인으로 작용한다. 본 연구에서는 췌장의 베타세포를 파괴시켜 인슐린분비를 저하시키는 인슐린의존형 당뇨를 유발하는 STZ를 투여와 동시에 고지방식을 통해 혈당과 혈장지질에 대한 표고버섯분말의 효과를 확인하였다(Table 4). 그러나 고지방식을 투여한 HF군은 6주 후 혈당이 128.0±19.97 mg/dl로 정상군 NC 혈당인 109.0±10.44 mg/dl과 유의한 차이가 없었다 (p > 0.05). 또한 6주 동안 주마다 측정치도 높거나 낮아 NC군과 HF군의 평균 혈당은 유의한 차이가 없었다. 이는 본 연구에서 고지방식이 자체로만 당뇨 유발 효과가 없는 것으로 추정

Table 3. Effects of hambag mushroom-powder on the weight gain, feed intake and FER in high fat-treated and streptozotocin-induced diabetic rats fed for 6 weeks

Groups	Initial body weight (g)	Final body weight (g)	Weight gain (g/week)	Feed intakes (g/week)	Water intakes (ml/day)	FER ¹⁾
NC	239.66±11.73 ^a	497.17±22.03 ^a	42.92±1.83 ^a	172.57±6.87 ^b	50.66±1.79 ^b	0.246±0.004 ^a
HF	212.83±6.76 ^b	459.17±40.28 ^a	41.06±6.02 ^a	146.30±5.54 ^c	40.13±3.50 ^b	0.278±0.032 ^a
HFDM	215.17±4.91 ^b	259.83±51.16 ^b	8.93±2.36 ^c	220.57±23.33 ^a	204.30±32.51 ^a	0.031±0.043 ^b
DAI	224.17±32.58 ^{ab}	328.67±61.81 ^b	17.42±5.96 ^b	223.27±6.18 ^a	198.13±22.49 ^a	0.078±0.027 ^b
DAII	232.00±9.19 ^a	320.25±52.68 ^b	17.65±8.70 ^b	225.85±18.03 ^a	222.00±2.26 ^a	0.078±0.035 ^b

¹⁾Feed efficiency ratio: weight gain/feed intake.

²⁾Values are mean±SD of 6 rats. Different superscripts within a column(a-b) indicate significant differences(p<0.05).

Table 4. Effect of hambag mushroom-powder on blood sugar levels in streptozotocin-induced diabetic rats during feeding for 6 weeks (mg/dl)

Groups ¹⁾	Feeding periods (weeks)						
	0	1	2	3	4	5	6
NC	128.7±4.16 ^b	137.3±2.11 ^b	126.3±3.33 ^b	133.7±1.16 ^c	131.0±3.01 ^b	127.3±12.86 ^a	109.0±10.44 ^d
HF	104.0±2.65 ^b	123.1±3.45 ^b	119.8±1.44 ^b	125.0±2.29 ^c	120.5±2.60 ^b	135.7±5.69 ^a	128.0±19.97 ^{cd}
HFDM	384.3±75.12 ^a	470.7±58.51 ^a	476.3±62.31 ^a	479.8±81.46 ^a	461.7±18.45 ^a	409.0±61.65 ^a	452.7±19.22 ^a
DAI	341.3±16.04 ^a	397.7±84.74 ^a	411.0±54.40 ^a	377.3±26.84 ^b	367.7±97.45 ^a	292.5±46.40 ^b	217.3±82.60 ^{bc}
DAII	377.3±67.35 ^a	352.3±9.29 ^a	406.3±8.13 ^a	387.7±4.65 ^b	393.0±48.82 ^a	317.0±37.01 ^b	241.0±75.02 ^b

Values are means±SD of 8 rats. Means with different superscripts within a column (a-d) indicate significant differences (p<0.05).

된다. 그러나 고지방식이와 STZ를 동시에 투여한 HFDM군에서는 6주 후 452.7±19.22 mg/dl로 약 400% 이상 혈당이 증가하였다 (p < 0.05). 이러한 고지방식이와 STZ에 의한 혈당 농도는 투여 후 48시간 이내 빠르게 상승하였다. 대부분의 연구에서 일반적으로 STZ 투여 후 48 시간 이내에 혈당이 약 200-300 mg/dl 정도인 대조군보다 약 2-3배 상승 다른 연구 [16] 결과와 비교할 때 본 연구에서의 혈당이 약 4배 이상 매우 높은 혈당치가 유도된 것이 확인되었다. 이러한 HFDM군에서의 높은 혈당은 비록 고지방식이 자체에 의해서는 혈당의 농도 증가를 유발하지 않지만 STZ와 같이 처리되었을 때에는 고지방식이 혈당을 증가시키는 상승작용을 하는 것으로 사료된다. 이는 STZ에 의한 인슐린의존성 당뇨병이 본 연구에서 고지방식이에 의해 유발되지 않은 glucose-fatty acid cycle 활성화를 유도하여 인슐린 저항성을 증가시키는 것으로 추정된다. 그러나 이러한 추정을 뒷받침하기 위해서는 혈중 유리 지방산 농도 증가에 따른 당질이용을 감소시키는 것을 확인할 수 있는 생화학적 지표인 Glucose-6-phosphate(G-6-P) 농도 및 당원합성효소 활성도 등의 측정이 필요하다[26]. 본 연구에서 이러한 고지방식이와 STZ에 의해 증가된 혈당에 대한 함박잎새버섯분말에 영향을 투여 농도를 달리하여 조사하였다.

함박잎새버섯분말 1%와 2% 투여군인 DAI과 DAII는 각각 217.3±82.60 mg/dl와 241.0±75.02 mg/dl로 HFDM군의 혈당 452.7±19.22 mg/dl보다 약 200 mg/dl 정도 감소된 혈당을 보여 주었다 (p < 0.05). 이는 함박잎새버섯분말이 당뇨

와 고지방식으로 유발된 높은 혈당을 감소시키는 것으로 추정된다. 이러한 함박잎새버섯분말에 의한 혈당감소는 투여 후 초기 1-2 주에는 약 10-20% 정도 감소시켰으나 투여 기간이 많아질수록 혈당감소율은 컸으며 6주후에는 약 50% 정도 감소되었다. 그러나 버섯분말의 투여량에 대한 혈당감소율의 차이는 없는 것으로 확인되었다. 함박잎새버섯분말에 의한 이러한 혈당감소 효능은 본 연구에서 이용된 고지방식이에 의해 유발된 인슐린비의존성에 기인한 것보다 인슐린의존성에 의한 증가된 혈당 조절에 기인한 것으로 추정된다. 이러한 추정은 6주간 고지방식이를 통해 혈당이 거의 증가하지 않았다는 측면에서 이해할 수 있다.

그러나 고지방식이에 의한 혈당 농도에 대한 영향과는 달리 혈청지질 함량에서는 또 다른 변화를 유도하였다. Table 5에서처럼 총콜레스테롤 함량은 NC군은 92.16±7.28 mg/dl이며 당뇨 유발된 HFDM군은 157.69±11.65 mg/dl로 약 150% 정도 증가되었다 (p < 0.05). 그러나 잎새투여군인 DAI 및 DAII군에서 약 20-30% 정도인 각각 128.13±12.05, 107.84±13.82 mg/dl의 총콜레스테롤 함량이 유의하게 감소했으며 특히 함박잎새버섯 투여용량-의존적 감소 경향을 보였다 (p < 0.05). Triglyceride 함량은 대조군인 NC는 86.35±8.48 mg/dl, HF군은 94.05±9.42 mg/dl이며 당뇨 유발된 HFDM군은 170.14±13.03 mg/dl로 약 200% 정도 증가되었다 (p < 0.05). 그러나 잎새투여군인 DAI 및 DAII군에서 약 80% 및 67% 정도인 각각 136.32±10.71, 114.67±10.90 mg/dl의 Triglyceride 함량으로 유의하게 감소했으며 함박잎새버섯분

Table 5. Effects of hambag mushroom-powder on Serum lipids content in high fat diet fed for 6 weeks

Measurements (mg/dl)	Experimental groups				
	NC	HF	HFDM	DAI	DAII
Total cholesterol	92.16±7.28 ^{cl)}	104.29±11.25 ^c	157.69±11.65 ^a	128.13±12.05 ^b	107.84±13.82 ^b
Triglyceride	86.35±8.48 ^d	94.05±9.42 ^{cd}	170.14±13.03 ^a	136.32±10.71 ^b	114.67±10.90 ^c
LDL-cholesterol ²⁾	18.79±4.87 ^d	31.37±5.63 ^c	86.54±6.14 ^a	50.90±6.28 ^b	32.06±4.78 ^c
HDL-cholesterol	56.10±5.47 ^a	54.11±5.15 ^a	37.12±3.59 ^b	49.97±5.21 ^a	52.85±7.49 ^a

¹⁾Values are means±SD of 8 rats. Means with different superscripts within a row (a-d) indicate significant differences (p<0.05).

²⁾LDL cholesterol = Total cholesterol - HDL cholesterol - (Triglyceride/5)

말의 용량-의존적 경향을 보였다.

LDL-cholesterol 함량은 대조군인 NC의 경우 18.79 ± 4.87 mg/dl, HF군은 31.37 ± 5.63 mg/dl로 고지방식이에 의해 약 70% 증가하였다 ($p < 0.05$). 이러한 증가는 STZ를 처리한 HFDM군은 약 5배 증가한 86.54 ± 6.14 mg/dl이었다. 그러나 증가된 LDL-cholesterol은 함박잎새버섯분말을 처리한 DAI 및 DAII군은 각각 50.90 ± 6.28 mg/dl, 32.06 ± 4.78 mg/dl로 60%와 약 40% 수준으로 감소되었으며 특히 함박잎새버섯분말의 농도-의존적 감소가 확인되었다 ($p < 0.05$). HDL-cholesterol 함량은 NC의 경우 56.10 ± 5.47 mg/dl, 고지방식이군인 HF군은 대조군과 유의한 차이가 없는 54.11 ± 5.15 이었다 ($p > 0.05$). 그러나 고지방식이와 STZ를 처리한 HFDM군은 37.12 ± 3.59 mg/dl로 유의하게 감소하였다. 그러나 잎새분말투여군인 DAI 및 DAII군에서 약 20-30% 정도 증가한 49.97 ± 5.21 mg/dl, 52.85 ± 7.49 mg/dl로 HDL-cholesterol 함량이 확인되었으며 농도-의존적 경향은 없었다 ($p > 0.05$).

이와 같이 고지방식이를 투여한 HF군에서 Triglyceride, 총콜레스테롤, HDL cholesterol과 LDL cholesterol의 함량은 NC군의 함량과 비교하여 6주 후 LDL-cholesterol과 HDL-cholesterol 함량에 있어서 유의한 변화가 확인되었다. 그러나 이러한 변화에도 불구하고 본 연구의 조건에서 고지방식이를 투여한 HF군의 혈당변화는 없었던 것으로 보아 glucose-fatty acid cycle의 활성화를 통한 인슐린 저항성이 발생을 유도하지 못한 것으로 사료된다. 고지방식이와 더불어 STZ를 처리한 HFDM군의 HDL cholesterol 함량은 37.12 ± 3.59 mg/dl로 NC의 56.10 ± 5.47 mg/dl 농도에 비해 약 35% 정도로 크게 농도가 낮아졌다 ($p < 0.05$). 일반적으로 인슐린비의존성 당뇨병인 경우 triglyceride가 높게 나타나고 HDL-cholesterol이 낮게 나타나는 지질 대사에 이상이 있는 것으로 알려졌다[2,12,21]. 이와 더불어 인슐린의존성 및 인슐린비의존성 당뇨 모두에서는 LDL-cholesterol이 증가하고 HDL-cholesterol이 감소한다고 알려졌다[2,7,12]. 본 연구에서는 STZ를 처리하여 인슐린의존성 당뇨를 유발한 결과, LDL-cholesterol 함량의 유의한 증가와 HDL-cholesterol 함

량의 유의한 감소로 보고된 바와 같이 유사한 경향을 보였다. 그러나 이러한 변화는 함박잎새버섯분말 투여에 의해 HDL-cholesterol인 경우 약 30% 증가, LDL-cholesterol인 경우 약 40% 감소되었다. 특히 당뇨병에서 고지혈에 의한 심혈관 질환의 위험농도인 HDL-cholesterol의 35 mg/dl정도까지 감소된 농도를 크게 증가시켰다. 이러한 결과는 다른 버섯에 의한 혈청지질의 농도 변화에 대한 효과와 유사한데 버섯의 섬유소와 다당류가 장에서 지질흡수를 지연시키거나 억제하여 당뇨에 의한 혈청지질 농도를 조절하는 것으로 추정하고 있다. 또한 고콜레스테롤 식이와 더불어 버섯의 glucan을 처리한 연구에서 총 콜레스테롤과 LDL-콜레스테롤 농도 감소가 확인되었는데 소장으로 배출되는 담즙산의 변화를 유도하여 지질흡수의 중요기전이 micelles 형성을 방해시키는 것으로 추정되고 있다[9,10].

본 연구에서 이용된 STZ는 산화적 스트레스를 유발하여 조직 특히 췌장의 베타세포를 파괴시켜 인슐린 분비를 감소시켜 인슐린의존성 당뇨병을 유발한다. 본 연구에서는 STZ에 의한 췌장의 베타세포에 대한 조직 손상을 확인하고 함박잎새분말투여에 의한 변화를 비교하였다. 이를 위해 6주간 실험식으로 성장시킨 실험동물의 췌장 및 신장 조직을 HE로 염색하여 광학현미경 하에서 관찰하였으며 그 성적은 Fig. 1과 같다. NC군 및 HF군의 경우에는 췌장 내분비선의 전형적인 형태를 보이고 있으며 혈관을 중심으로 분비세포들의 기능적 배열이 정상적으로 나타나고 있으며 조직 세포의 어떠한 손상도 관찰되지 않았다. 그러나 STZ를 투여한 당뇨군인 HFDM군의 경우 가장자리의 핵들은 핵질의 밀도가 일정한 모습으로 관찰되지만 중앙부위의 세포들은 심한 종창현상을 보이고, 몇몇 세포들은 괴사의 결과로 보이는 부분이 관찰되었다. 한편 STZ투여 후 함박잎새버섯 1% 첨가식이군인 DAI군에서는 HFDM군에서 관찰되었던 종창현상이 현저히 감소하였으며, 특히 2% 첨가식이군인 DAII의 췌장은 중앙부 세포들의 핵과 크기가 균질하고 세포들의 형태적 변화가 관찰되지 않아 NC군과 유사하게 정상 형태를 유지하고 있다. 따라서 STZ에 의해 증가된 혈당은 손상된 췌장 조직에

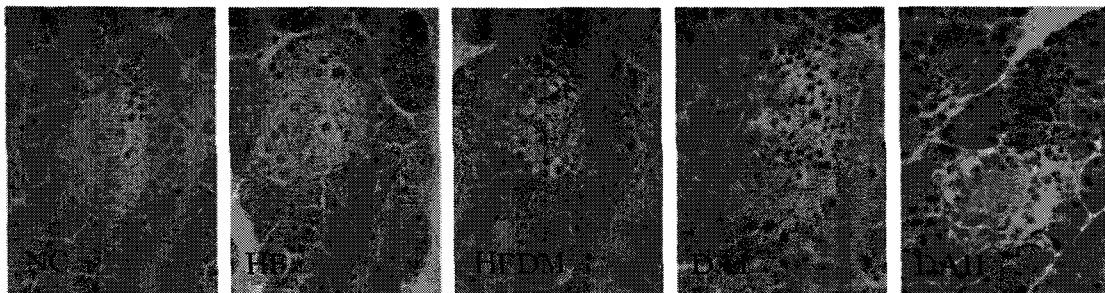


Fig. 1. Photomicrographs of rat pancreas. HFDM from STZ-induced diabetic rats showed morphological changes with tumefaction in pancreatic β -cells. However, the morphological changes were disappeared in DAI and DAII treated with hambag mushroom-powder.

의한 인슐린의존성 당뇨에 기인하는 것으로 추정된다. 특히 이러한 췌장조직의 손상을 감소시키거나 막아 줌으로써 함박잎새버섯분말의 항당뇨에 대한 효능이 설명된다. 이러한 췌장조직의 손상 회복 정도는 함박잎새버섯분말 투여 농도의존성으로 확인되어 함박잎새버섯분말과 항당뇨 효능을 췌장조직 손상과의 연관성을 뒷받침하는 것으로 추정된다. 연구에 의하면 췌장 절제로 인슐린 분비는 감소하며 시간의 경과와 더불어 인슐린을 분비하는 베타세포의 분화로 혈당이 조절되는 것으로 확인되었다[19].

그러나 본 연구에서 확인된 이러한 췌장 손상의 감소를 통한 함박잎새버섯의 혈당 조절 기능은 함박잎새버섯의 자체 함유 성분 중 β -glucan의 효능으로도 추정된다. 앞서 언급하였듯, 함박잎새버섯은 β -glucan을 다량 함유하고 있다. 다양한 연구에 의하면, 보리의 β -glucan이 당뇨병을 가진 사람을 대상으로 한 실험에서 혈당 농도를 유의하게 감소시킬 뿐만 아니라 건강한 사람에게서도 insulin-response 조절을 통해 혈당을 조절하는 것으로 확인되었다[3,4,13]. 특히 β -glucan은 식이로부터 위나 소장에서 당흡수를 억제하는 것으로 확인되었다[18]. 따라서 함박잎새버섯의 혈당에 대한 조절은 본 연구에서 확인된 췌장의 손상 감소와 더불어 β -glucan에 의한 효능으로 추정된다. 그러나 본 연구에서 비록 함박잎새버섯에 의한 췌장 손상이 감소뿐 아니라 β -glucan에 의해 혈당이 조절과 더불어 고혈지질에 대한 함박잎새버섯의 효능은 β -glucan 성분에 의해 소장으로 배출되는 담즙산의 변화를 유도하여 지질흡수의 중요기전이 micelles 형성을 방해시키는 것으로 추정되기 때문에 이에 대한 추가적인 실험을 통해 확인이 필요하다.

요 약

함박잎새버섯은 잎새버섯의 한 품종으로 농업과학기술원의 야생균주로부터 개량된 새로운 품종이다. 인공재배에 의하여 대량생산이 이루어지고 있다. Streptozotocin와 고지방식이에 의해 유도된 실험쥐 당뇨에 있어서 고혈당 및 고지질혈에 대한 함박잎새버섯분말의 효능과 부분적인 기전을 6주간의 사육기간을 통한 결과는 다음과 같다.

1. 함박잎새버섯분말 투여에 의한 체중증가량은 당뇨를 가진 실험쥐의 2 배로 분말이 당뇨에 의해 유도된 체중감소의 병폐현상을 막아주는 주는 역할을 하는 것으로 추정된다.
2. 함박잎새버섯분말 투여는 혈당을 약 200 mg/dl 정도 감소한 당뇨를 가진 실험쥐 혈당의 약 50% 수준이었다.
3. 당뇨 유발에 의해 증가된 Triglyceride, 총콜레스테롤, LDL-cholesterol의 함량은 함박잎새버섯분말 투여에 의해 용량-의존성 경향을 보이면서 감소되었다. 그러나 당뇨 유발에 의해 감소된 HDL-cholesterol 함량은 함박잎새버섯분말 투여에 의해 증가되었다.

4. 함박잎새버섯분말 투여에 의한 당뇨-유도성 췌장 손상 정도가 감소하였으며 이러한 효능이 당뇨 유발 실험쥐에 있어서 고혈당과 고혈지질을 조절하는 부분적인 기전으로 이해된다.

참 고 문 헌

1. Adachi Y., M. Okazaki and N. Ohno. 1994. Enhancement of cytokine production by macrophages stimulated with (1→3)-beta-D-glucan, grifolan(Grn), isolated from *Grifola frondosa*. *Biol. Pharm. Bull.* **17(12)**, 1554-60.
2. American Diabetes Association. 2000. Nutrition recommendation and principles for people with diabetes mellitus(Position Statement). *Diabetes Care* **23**, S43-S46.
3. Behall, K. M., D. J. Scholfield and J. G. Hallfrisch. 2002. Comparison of hormone and glucose response of overweight women to barley and oats. *Tektran, USDA, Agricultural Research Service* **2**, 1-15.
4. Cavallero, A., S. Empili, F. Brighenti and A. M. Stanca. 2002. High (1-3, 1-4)-b-D glucan barley fractions in bread making and their effects on human glycemic response. *J. Cereal Sci.* **36**, 59-66.
5. Cheung, P. C. and M. Y. Lee. 2000. Fractionation and characterization of mushroom dietary fiber (nonstarch polysaccharides) as potential nutraceuticals from sclerotia of *Pleurotus tuber-regium* (Fries) singer. *J. Agric. Food Chem.* **48**, 3148-3151.
6. Cho, E. J., T. Yokozawa, H. Y. Kim, N. Shibahara and J. C. Park. 2004. *Rosa rugosa* attenuates diabetic oxidative stress in rats with streptozotocin-induced diabetes. *Am. J. Chin. Med.* **32(4)**, 487-496.
7. Daly, A. 2007. Use of insulin and weight gain: optimizing diabetes nutrition therapy. *Am. Diet. Assoc.* **107(8)**, 1386-1393.
8. Degertekin, H., K. Aldamar, R. Yates, I. Chen, A. Ertan and R. Vaupel. 1986. Light and electron microscopic studies of diet-induced hepatic changes in mice. *Acta. Anat (Basel).* **125(3)**, 174-179.
9. Feingold, K. R., M. Arthur, A. Saleh, S. Mounzer and G. Carl. 1990. Small intestinal fatty acid synthesis is increased in diabetic rat. *Endocrinology* **127**. 2247-2252.
10. Franois, B. 1996. Non-insulin dependent diabetes and reverse cholesterol transport. *Athersclerosis* **124(suppl)**, S39-S42.
11. Fridwald, W. T., R. I. Levy and D. S. Fredrickson. 1972. Estimation of the concentration of the low-density lipoprotein cholesterol in plasma without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin. Chem.* **18**, 499-502.
12. Grundy, S. M., G. J. Balady, M. H. Criqui, G. Fletcher, P. Greenland, L. F. Hiratzka, N. Houston-Miller, P. Kris-Etherton, H. M. Krumholz, J. LaRosa, I. S. Ockene, T. A. Pearson, J. Reed, S. C. Smith and R. Washington. 1997. When to start cholesterol-lowering therapy in patients with coronary heart disease: a statement for healthcare

- professionals from the American Heart Association task force on risk reduction. *Circulation* **95**, 1683-1685.
13. Hallfrish, J. G., D. J. Scholfield and K. M. Behall. 2003. Comparison of glucose and insulin and cholecystinin responses. *Appetite* **18**, 129-141.
 14. Hong L., M. Xun and W. Wutong. 2007. Anti-diabetic effect of an alpha-glucan from fruit body of maitake (*Grifola frondosa*) on KK-Ay mice. *J. Pharm. Pharmacol.* **59(4)**, 575-582.
 15. Hsu, C. H., Y. L. Liao, S. C. Lin, K. C. Hwang and P. J. Chou. 2007. The mushroom *Agaricus Blazei* Murill in combination with metformin and gliclazide improves insulin resistance in type 2 diabetes: a randomized, double-blinded, and placebo-controlled clinical trial. *Altern. Complement Med.* **13(1)**, 97-102.
 16. Kim, W. K., J. S. Kang, S. K. Kim and W. J. Lee. 2006. Effect of sea tangle powder on the regulation of blood glucose level and body weight in STZ-induced diabetic rats. *Diabete (korean Journal)* **30**, 459-465.
 17. Kim, Y. W., K. H. Kim, H. J. Choi and D. S. Lee. 2005. Anti-diabetic activity of beta-glucans and their enzymatically hydrolyzed oligosaccharides from *Agaricus blazei*. *Biotechnol. Lett.* **27(7)**, 483-487.
 18. Knuckles, B. E., C. A. Hudson and M. M. Chiu. 1997. Effect of beta glucan barley fractions in high fibre and pasta. *Cereal Foods World* **42**, 94-99.
 19. Ko, S. H., K. H. Yoon, S. H. Seo, J. M. Lee, K. W. Oh, A. S. Chang, H. S. Kim, Y. B. Ahn, H. S. Son, M. I. Kang, B. C. Cha, K. W. Lee, H. Y. Son, and S. K. Kand. 2000. The changes of expression of intermediate filament in pancreatic duct cells during proliferation and differentiation after 90% pancreatectomy in rats. *Korean Journal of Internal medicine* **57**, 191-201.
 20. Kubo, K., H. Aoki and H. Nanba. 1994. Anti-diabetic activity present in the fruit body of *Grifola frondosa* (Maitake). *I. Bio. Pharm. Bull.* **17(8)**, 1106-1110.
 21. Levrat, M., M. Favier, C. Moundras, C. Rmsy, C. Demign and C. Morand. 1994. Role of dietary propionic acid and bile acid excretion in the hypocholesterolemic effects of oligosaccharides in rats. *J. Nutr.* **124**, 531-538.
 22. Ohno, N., N. N. Miura, M. Nakajima and T. Yadomae. 2000. Antitumor 1,3-beta-glucan from cultured fruit body of *Sparassis crispa*. *Biol. Pharm. Bull.* **23(7)**, 866-872.
 23. Randle, P. J. 1998. Regulatory interactions between lipids and carbohydrates: the glucose fatty acid cycle after 35 years. *Diabetes Metab. Rev.* **14(4)**, 263-283.
 24. Reeves, P. G., F. H. Nielsen and G. C. Fahey. 1993. AIN-93 purified diets for laboratory rodents final of the American Institute of Nutrition ad hoc writing committee on the reformulation of the Ain-76A rodent diet. *J. Nutr.* **123**, 1939-1951.
 25. Rivera, J. J., R. S. Blumenthal and D. J. Ashen. 2007. Low-density lipoprotein Cholesterol in high-risk asymptomatic individuals. *Cardiometab. Syndr.* **2**, 49-52.
 26. Sun, Q., N. Sekar, I. Goldwaser, E. Gershonov, M. Fridkin and Y. Shechter. 2000. Vanadate restores glucose 6-phosphate in diabetic rats: a mechanism to enhance glucose metabolism. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* **279(2)**, E403-E410.
 27. Suzuki, N., K. Nishibori, Y. Oodaira, S. Kitamura, K. Michigami, K. Nagata, Y. Tatara, B. R. Lee and E. Ichishima. 2005. Grifolisin, a member of the sedolisin family produced by the fungus *Grifola frondosa*. *Phytochemistry* **66(9)**, 983-990.
 28. Tovar, J. M., O. V. Bazaldua and R. S. Poursani. 2007. LDL levels in diabetes: how low should they go. *J. Fam. Pract.* **56**, 634-640.
 29. Zhang, G., Y. Huang, Y. Bian, J. H. Wong and H. Wang. 2006. Hypoglycemic activity of the fungi *Cordyceps militaris*, *Cordyceps sinensis*, *Tricholoma mongolicum*, and *Omphalia lapidescens* in streptozotocin-induced diabetic rats. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **72(6)**, 1152-1156.