

## 실크단백질 효소 가수분해물이 OLETF Rat의 혈당, 혈중 인슐린과 렙틴분비에 미치는 영향

이영숙<sup>1</sup> · 박민정<sup>1</sup> · 최지은<sup>1</sup> · 김지영<sup>1</sup> · 남문석<sup>2</sup> · 정운화<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>단국대학교 식품영양학과

<sup>2</sup>인하대학교 의과대학 내과학교실

## Effects of Silk Protein Hydrolysates on Blood Glucose Level, Serum Insulin and Leptin Secretion in OLETF Rats

Youngsook Lee<sup>1</sup>, Minjeong Park<sup>1</sup>, Jieum Choi<sup>1</sup>, Jiyoung Kim<sup>1</sup>,  
Moonsuk Nam<sup>2</sup> and Yoonhwa Jeong<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Dept. of Food Science and Nutrition, Dankook University, Seoul 140-714, Korea

<sup>2</sup>Dept. of Internal Medicine, Center for Advanced Medical Education by BK21 Project,  
Inha University, Incheon 402-751, Korea

### Abstract

This study was performed to investigate the effect of silk protein hydrolysates hydrolyzed by protease on blood glucose level, serum insulin and leptin secretion in the OLETF rats. Twenty seven week-old-male OLETF rats were divided in three groups: diabetic control, 0.5% and 0.8% silk protein hydrolysates groups that were fed daily for 19 weeks. Body weight increased in the 0.5% and 0.8% silk protein hydrolysates fed groups compared with diabetic control group. Food and water intake were not different among diabetic and silk protein hydrolysates groups. In random state, the blood glucose levels in silk protein hydrolysates fed groups were lower than diabetic control group; however, the blood glucose in the three groups were not different in fasting state. Also silk protein hydrolysates improved the glucose tolerance in OLETF rat. The silk protein hydrolysates did not influence serum lipids while serum insulin and leptin levels were increased in the experimental OLETF rats. These results suggested that the administration of silk protein hydrolysates solution reduced significantly ( $p < 0.05$ ) an increasing rate of blood glucose level by stimulating the insulin secretion and increasing the serum leptin level.

**Key words:** OLETF rat, silk protein hydrolysates, blood glucose, insulin, leptin

### 서 론

제2형 당뇨병은 인슐린 저항성, 베타세포 부전에 의한 인슐린분비 결핍, 간의 포도당 과잉생성 등의 여러 가지 원인으로 발병한다. 또한 당뇨병은 유전인자와 함께 환경인자가 그 발생에 중요한 역할을 하는데 과식 또는 과도한 열량 섭취와 이에 따른 비만, 육체적 활동의 감소, 극도한 도시화 및 서구화에 따른 사회경제적 환경의 변화에 의한 스트레스 등이 제2형 당뇨병의 발병과 관련되는 것으로 알려져 있다 (1). 혈당 조절을 위한 장기간의 약물 복용은 각종 부작용을 유발하며, 이를 최소화하기 위해 혈당 조절에 효과가 있는 여러 형태의 기능성식품 개발이 활발하게 진행되고 있다. 특히 누에고치, 뽕잎 등 잠상관련 물질들의 여러 기능성이 보고되었으며, 누에고치에서 생산하는 실크는 섬유로서 뿐만 아니라 기능성식품, 화장품, 의약품 등에 응용되고 있다

(2-4). 누에고치의 가수분해물인 실크단백질 가수분해물은 18종의 아미노산과 다양한 펩타이드로 이루어져 있으며, 특히 세린, 글리신, 알라닌 등은 혈중 콜레스테롤 수치를 낮추어 주는 작용을 하며 항산화 효과 및 면역 관련 작용을 한다고 알려져 있다(5). 피브로인의 주요 아미노산은 글리신, 알라닌, 세린으로 전체 피브로인의 80% 이상을 차지하고 세린은 세린, 글리신, 아스파라긴산, 트레오닌, 알라닌 등 약 17종의 아미노산을 고루 함유하고 있다. 피브로인과 그 가수분해물에 대한 연구로서는 콜레스테롤과 알코올 흡수저해 효과, 혈당강하효과 등이 있다(6,7). 인슐린의 분비는 비만, 인슐린 저항성 및 제2형 당뇨에 관여하는 렙틴 호르몬과 상호 밀접한 영향을 미치고 있음이 밝혀져 왔다. 혈청의 렙틴 수준은 체중, BMI(body mass index), 체지방량의 증가와 감소에 의해 영향을 받으며 혈청내 인슐린 농도에 대하여 비례적으로 증가하여 인슐린에 의해 그 분비가 촉진되는 것

\*Corresponding author. E mail: yjeong@dku.edu  
Phone: 82 2 709 2472, Fax: 82 2 796 2472

으로 알려져 있다(8,9). 그러나 이와 반대로 췌틴이 췌장 소도세포에서 인슐린의 분비를 억제시킨다는 보고도 있다(10,11). OLETF 쥐는 Otsuka Long Evans Tokushima 쥐에서 유래된 비만 및 제2형 당뇨병을 갖는 쥐로서 서서히 발병하여 서서히 진행되는 제2형 모델이다. 12~20주에 인슐린 저항성이 발생하고 18~30주에 걸쳐 고인슐린혈증이 발생하며(12), 40주 이후에는 췌장 소도세포의 수적 감소에 따른 제1형 당뇨병의 소견을 나타내며 심한 다식증, 당뇨증 및 각종 당뇨병 부작용들이 나타나기 시작한다(13). OLETF 쥐를 이용한 당뇨 연구는 주로 약물투여에 대한 효과 및 그 부작용에 관한 연구들이 대부분이며, 식품 소재를 이용한 연구로는 '은행잎 추출물의 내당성 및 인슐린 감수성 개선 효과'(14), '식이 제한 급여에 의한 혈청 지질 감소효과'(15), '발효된 차가버섯의 항당뇨 효과' 등(16)이 있다. 또한 실크단백질 가수분해물에 대한 항당뇨 연구는 주로 db/db 마우스와 STZ 투여 쥐를 이용한 연구들은 있으나, OLETF 쥐를 이용한 실크 가수분해물의 항당뇨 연구는 미비한 상태이다. 이에, 본 연구에서는 db/db 마우스나 STZ 투여 모델보다 당내성이 좋은 비만형 당뇨쥐인 OLETF 쥐를 19주 동안 사육하면서 실크단백질 효소 가수분해물이 혈당, 지질농도, 인슐린, 췌틴의 혈중 농도 등에 미치는 영향을 조사하고자 하였다.

## 재료 및 방법

### 실험재료

누에고치를 단백질 가수분해 효소로 가수분해하여 얻은 실크단백질 효소 가수분해물 분말은 월드웨이(주)(한국) 제품을 사용하였다(17).

### 실험동물 및 식이

실험동물은 일본 오즈카 연구소로부터 6주된 OLETF (Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty) 쥐를 제공받아 사육한 27주령의 쥐를 인하대학교에서 공급받아 실험에 사용하였다. 비만형 당뇨병 모델쥐에 멸균된 3차 증류수를 공급하는 당뇨대조군(n=5)과 실크단백질 효소 가수분해물 용액 0.5%와 0.8% 투여군(n=5)으로 나누어 실험하였다. 실험동물들을 cage에 각각 넣고 23±3°C의 온도와 50±5%의 습도에서 12시간 간격으로 light-dark cycle을 주면서 19주 동안 사육하였다. 식이는 고품사료((주) 에그리브랜드 퓨리나, 한국)를 사용하였으며, 음용수는 자유 섭취 방법으로 급여하면서 식이는 일주일에 한번, 음수량은 하루에 한번 일정한 시간에 섭취량을 측정하였고 체중은 일주일에 한번 공복상태에서 측정하였다.

### 혈액채취 및 처리

사육기간 19주 후 실험동물은 희생시키기 전 12시간 절식시킨 후 마취용 ether로 마취시킨 후 회복하여 심장에서 혈액을 채취하였다. 채취된 혈액은 3,000 rpm에서 15분간 원심분리하여 혈청을 분리하였다. 분리된 혈청은 생화학적 분석

을 위해 -70°C에서 냉동 보관하였다.

### 혈당측정

혈당은 비공복과 공복으로 나누어 측정하였다. 비공복 혈당은 일주일에 한번 오전 같은 시간에 꼬리 정맥으로부터 채혈하여 측정하였고, 공복 혈당은 측정 전날 식이를 제거하여 12시간 절식시킨 후 꼬리 정맥으로부터 채혈하여 super-glucocard II (ARKRAY, Inc., Japan)로 주 2회 측정하였다.

### 내당능 측정

사육 17주째에 12시간 절식시킨 후 꼬리 정맥에서 채혈하여 공복 시 혈당을 측정한 후 30% glucose 용액(0.1 g glucose/100 g body wt.)을 복강투여하고 30, 60, 120, 180분에 꼬리 정맥으로부터 채혈하여 혈당변화를 관찰하였다.

### 혈중 지질 및 insulin, leptin 분석

19주 사육 후 희생시키기 전 공복상태의 혈액을 채취하여 혈액자동분석 기기(SPOTOCHEM™ EZ SP4430, ARKRAY, Inc.)를 이용하여 혈중 지질 농도를 측정하였다. 인슐린은 rat/mouse insulin ELISA kit(Cat. # EZRMI-13K, Linco Research, St. Charles, Missouri, USA)으로, 췌틴은 rat leptin ELISA kit(Cat. # EZRRL-83K, Linco Research)을 이용하여 방사면역법으로 측정하였다.

### 통계분석

모든 실험결과는 statistical analysis system(SAS) 통계 프로그램을 이용하여 ANOVA로 분석하고 평균±표준편차로 표시하였다. General linear model(GLM)을 이용하여 Duncan's multiple range test로 비교했으며 p<0.05 수준에서 유의성을 검증하였다.

## 결과 및 고찰

### 체중 및 식이섭취량

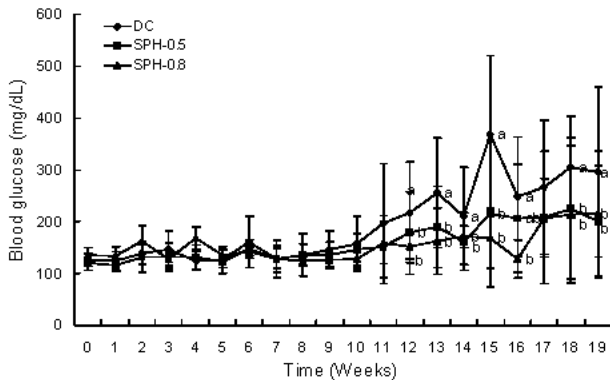
OLETF 쥐의 초기체중은 600~620 g이었으며, 대조군과 실크단백질 효소 가수분해물 섭취군의 체중변화 및 식이섭취량은 Table 1과 같다. 19주 사육 후 체중을 측정한 결과 당뇨대조군이 609.54±89.33 g, 실크단백질 효소 가수분해물 0.5%와 0.8% 섭취군은 각각 654.86±54.43 g과 684.88±30.27 g으로 당뇨대조군에 비해 실크단백질 효소 가수분해물 섭취군의 체중은 통계적 유의성은 없지만 증가하는 경향을 보였다. 이러한 체중 증가 양상은 실크단백질 효소 가수분해물의 저분자 펩타이드와 유리아미노산이 흡수되어 에너지원으로 사용되었을 것으로 사료된다. 식이섭취량은 당뇨대조군과 실크단백질 효소 가수분해물 섭취군 모두 비슷한 수준으로 각 군간의 차이가 없었다. 음수섭취량은 0.5% 실크단백질 효소 가수분해물 섭취군이 61.37±9.20 mL/day로 가장 많이 섭취하였으나, 각 군간의 유의적 차이는 보이지 않았다. 실크단백질 효소 가수분해물 섭취량은 0.5%와 0.8% 실크단백질 효소 가수분해물 섭취군이 각각 0.48±

**Table 1. Body weight, food intake, water intake and peptide intake of the experimental OLETF rats (n=5 in each group)**

Group <sup>1)</sup>	Initial body weight (g)	Final body weight (g)	Food intake (g/day)	Water intake (mL/day)	Peptide intake (g/day/kg)
DC	617.12±28.36 <sup>2)NS3)</sup>	609.54±89.33 <sup>NS</sup>	27.69±1.24 <sup>NS</sup>	57.70±11.61 <sup>NS</sup>	
SPH 0.5	607.94±37.10	654.86±54.43	27.02±0.76	61.37±9.20	0.48±0.08
SPH 0.8	617.02±48.55	684.88±30.27	27.60±0.99	55.22±4.44	0.69±0.04

<sup>1)</sup>DC: diabetic control, SPH 0.5 and SPH 0.8: 0.5% and 0.8% silk protein hydrolysates solution fed group.

<sup>2)</sup>Data are mean±SD. <sup>3)</sup>NS: not significantly different.



**Fig. 1. Random blood glucose levels in the experimental OLETF rats (n=5 in each group).**

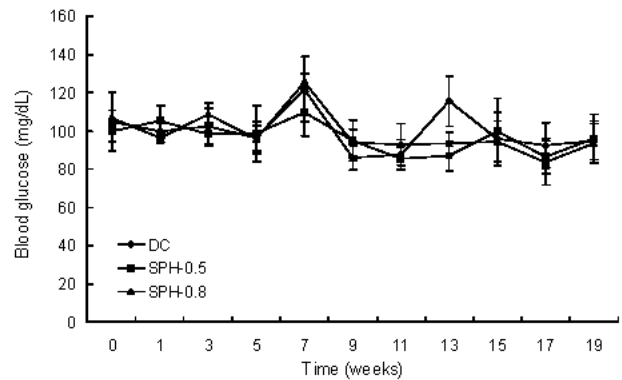
Groups are the same as in Table 1. Data are mean±SD. Different letters indicate significant difference among groups by Duncan's multiple range test (p<0.05).

0.08, 0.69±0.04 g/day/kg으로 나타났다. 이는 0.5%와 0.8% 실크단백질 효소 가수분해물 섭취군의 음수량의 차이는 크지 않았으나, 실크단백질 효소 가수분해물의 농도가 다르기 때문에 0.8% 섭취군의 실크단백질 효소 가수분해물의 섭취량이 더 높게 나타났다.

**비공복 및 공복 혈당 변화**

OLETF 쥐의 비공복 혈당 변화는 Fig. 1과 같다. 사육 8주까지는 대조군과 실크단백질 효소 가수분해물 섭취군 간의 혈당차이는 거의 나타나지 않았으나, 그 이후 당뇨대조군의 혈당이 점차 증가하는 경향을 나타내었다. 사육 11주째 혈당은 대조군이 196.2 mg/dL로 가장 높게 나타났으며, 실크단백질 효소 가수분해물 0.5%와 0.8% 섭취군은 151.4 mg/dL와 159.5 mg/dL로 비슷한 수준을 나타내었다. 사육 12주째부터 당뇨대조군과 실크단백질 효소 가수분해물 섭취군 간의 유의적 차이가 나타났다. 사육 15주째 대조군의 혈당은 368.5 mg/dL로 가장 높게 나타났으며, 실크단백질 효소 가수분해물 0.5%, 0.8% 섭취군은 214.6, 167.8 mg/dL로 농도 의존적으로 혈당상승억제 효과를 보여 주었다. 사육 기간이 길어질수록 대조군의 혈당수준은 계속 증가하였으나, 반면에 실크단백질 효소 가수분해물의 섭취군의 혈당수준은 유의적으로 상승이 억제되었다.

Shin 등(17,18)은 db/db 마우스에 실크 단백질 효소 가수분해물을 섭취시켰을 때 혈당상승이 억제되었고, 고혈당 상태(500~600 mg/dL)의 db/db 마우스에 실크단백질 효소 가



**Fig. 2. Blood glucose levels after fasting in the experimental OLETF rats (n=5 in each group).**

Groups are the same as in Table 1. Data are mean±SD.

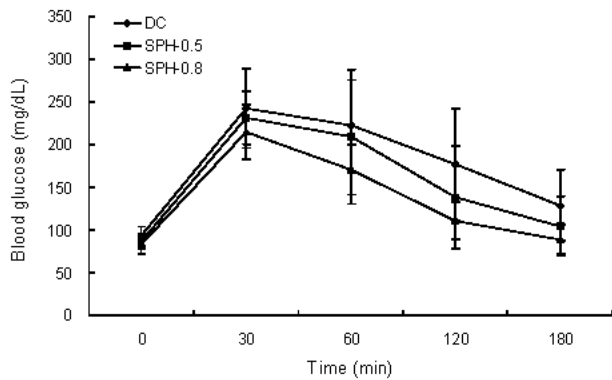
수분해물을 섭취시켰을 때도 혈당상승억제 효과를 보여 주었다고 보고하였다. 본 연구에 사용된 실크단백질 효소 가수분해물은 저분자 펩타이드와 유리아미노산으로 구성되어 있으며(18), 이러한 아미노산과 펩타이드들이 혈당상승에 대한 억제 효과를 나타낸 것으로 사료된다. OLETF 쥐의 공복 혈당은 실크단백질 효소 가수분해물의 섭취 유무와 관계없이 120 mg/dL 이하로 당뇨대조군과 섭취군 모두 사육 기간 동안 큰 변화가 없었으며, 군 간의 차이도 없었다(Fig. 2). 실크단백질 효소 가수분해물의 섭취는 비공복 상태의 혈당상승을 억제하는 효과가 있는 것으로 판단되며, 이는 Fig. 4와 같이 실크 단백질 효소 가수분해물의 섭취 농도에 따라 인슐린의 분비량이 증가하여 이로 인한 혈당상승억제 효과인 것으로 사료된다.

**내당능**

실크단백질 효소 가수분해물 섭취 17주 후 내당능을 측정 한 결과는 Fig. 3과 같다. 대조군의 경우 당부하 후 30분에 최고 혈당치를 나타내었으며, 그 이후부터 감소하였으나 180분 후 초기 혈당보다 높은 혈당치를 나타내었다. 0.5%와 0.8% 실크단백질 효소 가수분해물 섭취군에서 30분 후 최고 혈당치를 보였으나 그 수치는 대조군보다 낮았다. 0.5%와 0.8% 실크단백질 효소 가수분해물 섭취군은 대조군에 비해 180분 후 초기 혈당치와 비슷한 수준으로 혈당이 회복되어 내당능이 개선됨을 알 수 있었다.

**혈청 지질**

실크단백질 효소 가수분해물의 혈청지질에 미치는 영향을 알아보기 위해 총콜레스테롤, 중성지질, HDL 콜레스테



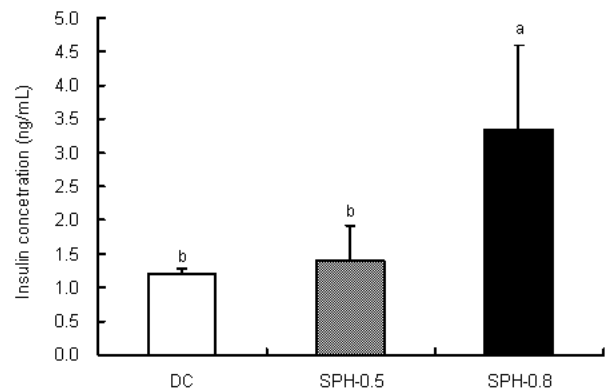
**Fig. 3. Intraperitoneal glucose tolerance test in the experimental OLETF rats (n=5 in each group).**

Groups are the same as in Table 1. Data are mean±SD.

콜 함량을 측정된 결과는 Table 2와 같다. 총 콜레스테롤 함량은 당뇨병대조군이 176.50±46.94 mg/dL로 가장 높게 나타났으며, 0.5%와 0.8% 실크단백질 효소 가수분해물 섭취군의 총 콜레스테롤은 152.60±45.58과 145.80±42.91로 0.8% 실크단백질 효소 가수분해물 섭취군이 가장 낮게 나타났으나 군간 유의적 차이는 없었다. 중성지질은 세 군 모두 300~400 mg/dL로 높은 수준을 나타내었으며, 0.5% 실크단백질 효소 가수분해물 섭취군이 305.80±101.21로 유의적 차이는 없었으나 가장 낮은 수치를 나타내었다. HDL 콜레스테롤도 0.5% 실크단백질 효소 가수분해물 섭취군에서 가장 높게 나타났으나 유의적인 차이는 없었다. Hwang 등(19)은 OLETF 쥐에 고콜레스테롤, 고지방, 고설탕사료를 섭취시키고 누에고치 산 가수분해물을 첨가하여 사육하였을 때 혈중 중성지질의 감소가 있었다고 보고하였으나 본 연구에서 실크단백질 효소 가수분해물은 OLETF 쥐의 혈중 지질 개선에 큰 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다.

#### 인슐린 및 렙틴의 변화

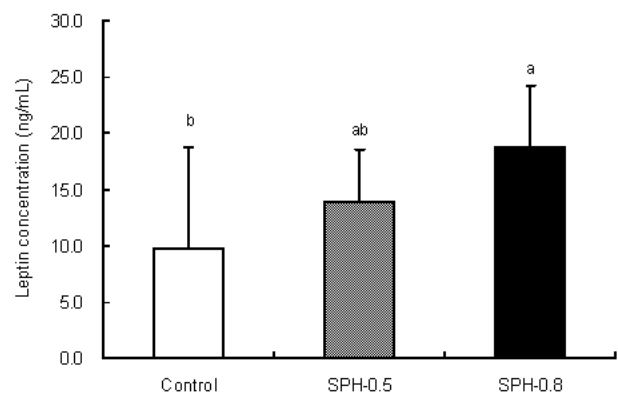
19주 사육 후 혈중 인슐린 농도는 대조군이 1.21 ng/mL이었고, 0.5%와 0.8% 실크단백질 효소 가수분해물 섭취군의 인슐린 농도는 각각 1.38, 3.35 ng/mL로 실크단백질 효소 가수분해물의 농도에 비례하여 유의적인 차이를 보였다 (Fig. 4). 렙틴의 경우 대조군이 9.74 ng/mL, 0.5% 실크단백질 효소 가수분해물 섭취군이 13.90 ng/mL, 0.8% 실크단백질 효소 가수분해물 섭취군이 18.72 ng/mL로 실크단백질 효소 가수분해물의 농도가 높아질수록 leptin의 양도 유의적으로 증가하였다(Fig. 5). Park 등(20)에 의하면 피브로인



**Fig. 4. Insulin levels in the experimental OLETF rats (n=5 in each group).**

Groups are the same as in Table 1. Data are mean±SD.

Different letters indicate significant difference among groups by Duncan's multiple range test ( $p<0.05$ ).



**Fig. 5. Leptin levels in the experimental OLETF rats (n=5 in each group).**

Groups are the same as in Table 1. Data are mean±SD.

Different letters indicate significant difference among groups by Duncan's multiple range test ( $p<0.05$ ).

가수분해물을 투여한 1형과 2형 당뇨병 쥐의 혈중 렙틴 농도는 피브로인 가수분해물 농도에 의존적으로 증가하였으며, 이는 결국 피브로인 산 가수분해물이 인슐린 분비를 촉진시키는 것으로 판단하였다. 본 연구 결과에서도 실크단백질 효소 가수분해물 농도가 증가할수록 인슐린과 렙틴의 농도가 증가하였으며, 이는 렙틴은 인슐린의 분비가 증가될 때 그 합성이 촉진되어 혈중 leptin 농도가 증가하는 것으로 알려져 있다는 Ahren 등(9)의 연구결과와 비슷한 경향을 보였다. Luo 등(6)은 ob/ob 마우스에 피브로인 수용액을 투여하였을

**Table 2. Serum lipid levels in the experimental OLETF rats (n=5 in each group)**

Group <sup>1)</sup>	T CHO (mg/dL)	TG (mg/dL)	HDL CHO (mg/dL)
DC	176.50±46.94 <sup>2)NS3)</sup>	364.25±85.02 <sup>NS</sup>	50.80±5.85 <sup>NS</sup>
SPH 0.5	152.60±45.58	305.80±101.21	53.20±9.83
SPH 0.8	145.80±42.91	395.00±69.49	49.60±8.08

<sup>1)</sup>Groups are the same as in Table 1.

<sup>2)</sup>Data are mean±SD. <sup>3)</sup>NS: not significantly different.

때 혈중 인슐린 농도가 증가한다고 하였고, 또 동(21)도 피브로인 가수분해물 투여 결과 혈당이 지속적으로 저하하며, 혈중 인슐린이 유의적으로 증가한다고 하였다. 그러나 Cha 등(16)의 연구에서는 차가버섯과 발효시킨 차가버섯을 OLETF 쥐에 섭취시킨 결과 당뇨대조군보다 일반 차가버섯과 발효시킨 차가버섯을 섭취시킨 군에서 렙틴 농도가 유의적으로 감소하는 것으로 나타나 본 연구와 상반되는 결과를 보였다. 실크단백질 효소 가수분해물의 투여농도에 따라 렙틴이 증가하였으며, 이는 결국 실크단백질 효소 가수분해물이 인슐린 분비를 촉진하여 혈당상승억제 효과가 나타나는 것으로 사료된다.

요 약

본 연구는 누에고치를 가수분해하여 얻은 실크단백질 효소 가수분해물이 비만형 당뇨병 모델인 OLETF 쥐의 당뇨병 개선에 미치는 영향을 조사하였다. 27주령의 OLETF 쥐를 당뇨대조군과 실크단백질 효소 가수분해물 0.5%, 0.8% 섭취군으로 나누어 19주 동안 음수로 섭취시켰다. 19주 동안 실험동물의 체중, 식이 섭취량, 음수 섭취량을 측정하고, 매주 2회씩 비공복과 공복 혈당변화를 관찰하였으며, 19주 후 모든 동물을 희생시킨 후 혈액을 채취하여 혈청지질과 인슐린 및 렙틴의 농도를 분석하였다. 당뇨대조군의 체중은 실크단백질 효소 가수분해물 섭취군에 비해 크게 감소하는 경향을 보였고, 총 콜레스테롤은 농도 의존적으로 그 수치가 낮아지는 경향을 보였으나 유의적 차이는 없었다. 또한 중성지질이나 HDL-cholesterol 함량 변화에도 큰 영향을 미치지 못하였다. 실크단백질 효소 가수분해물 섭취군은 대조군에 비하여 혈당 상승이 유의적으로 억제되었다. 17주 후 내당능 측정결과 실크단백질 효소 가수분해물 섭취군의 최고 혈당치가 농도 의존적으로 낮게 나타나는 경향을 보였으며 회복도 빨랐다. 인슐린과 렙틴은 농도 의존적으로 증가하였으며, 유의적인 차이를 보였다. 실크단백질 효소 가수분해물의 섭취는 인슐린과 렙틴의 대사에 관여하여 혈당상승을 억제하는 것으로 사료된다.

감사의 글

본 연구는 월드웨이(주)의 지원에 의하여 수행되었으며, 이에 감사드립니다.

문 헌

1. Zimmet P, Dowse G, Serjeantson S, King H. 1990. The epidemiology and natural history of NIDDM lessons from the South Pacific. *Dia Metab Rev* 6: 91 124.
2. Takano R, Hirabayashi K, Chen K. 1991. Preparation of soluble silk fibroin powder by hydrochloric acid hydrolysis. *Sov Phys Crystallor* 60: 358 362.
3. Chen K, Umeda Y, Hirabayashi K. 1996. Enzymatic hydrolysis of silk fibroin. *J Seric Sci Jpn* 65: 131 133.

4. Kim DK, Kim YH, Kim KB, Chin YG. 2001. The changes of molecular weight and structure in the preparation process of silk fibroin powder. *J Kor Fiber Soc* 38: 105 110.
5. Lee Sh, Cho Hn, Hyun CK, Jew SS. 2002. Physiology functional characteristic of silk peptide. *Food Sci Ind* 35: 57 62.
6. Luo J, Chen K, Xu Q, Hirabayashi K. 1993. Study on food ization of fibroin and its functionality. The collection of paper for the second international silk conference, Beijing, China p 73 87.
7. Akai H. 1999. New physiological functions of silk material. *Shokuhin to Kaihatsu* 34: 43 47.
8. Havel PJ, Uriu Hare JY, Liu T, Stanhope KL, Stern JS, Keen CL, Ahren B. 1998. Marked and rapid decreases of circulating leptin in streptozotocin diabetic rats: reversal by insulin. *Am J Physiol* 274: 1482 1491.
9. Ahren B, Mansson S, Gingerrich RL, Havel PJ. 1997. Regulation of plasma leptine in mice influence of age, high fat diet, and fasting. *Am J Physiol* 273: 113 120.
10. Campfield LA, Smith FJ, Guisez Y, Devos R, Burn P. 1995. Recombinant mouse OB protein: evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks. *Science* 269: 546 549.
11. Pelleymunter MA, Cullen MJ, Baker MB, Hecht R, Winters D, Bonne T, Collins F. 1995. Effect of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. *Science* 269: 540 543.
12. 김용진, 민영기, 최영길, 이태희, 허갑범, 신순현, 강성구, 김광원, 이현철. 2005. 당뇨병학. 고려의학, 서울. p 677.
13. Kim SY, Park KG, Lee IK, Nam SI, Song DK. 2005. Taurine mediated restoration of glucose sensitivity of pancreatic beta cells in OLETF rats. *J Kor Diabetes Assoc* 29: 198 205.
14. 윤태승, 김혜순, 박근규, 서혜영, 이정민, 김용득, 유은경, 정권수, 이인규. 2006. 비만형 당뇨병 모델 OLETF 쥐에 은행잎 추출물(*Ginkgo biloba*, EGb761)의 투여가 대사관련인자에 미치는 영향. 대한당뇨병학회 춘계학술대회. p 398.
15. Lee BR, Cha JH, Park JY, Bae HY, Koh CN, Park PS. 2001. Effect of dietary restriction on the serum lipid level in OLETF rats. *J Korean Soc Food Sci Nutr* 30: 1210 1214.
16. Cha JY, Bang SJ, Kim JW, Park SH, Lee CH, Cho YS. 2006. Hypoglycemic effects of fermented *Chaga* mushroom (*Inonotus obliquus*) in the diabetic otsuka long evans to kushima fatty (OLETF) rat. *Food Sci Biotechnol* 15: 739 745.
17. Shin MJ, Park MJ, Youn MS, Lee YS, Nam MS, Park IS, Jeong YH. 2006. Effect of silk protein hydrolysates on blood glucose and serum lipid in db/db mice. *J Korean Soc Food Sci Nutr* 35: 1343 1348.
18. Shin MJ, Park MJ, Youn MS, Lee YS, Nam MS, Park IS, Jeong YH. 2006. Effects of silk protein hydrolysates on blood glucose in db/db mice. *J Korean Soc Food Sci Nutr* 35: 1166 1171.
19. Hwang EH, Kang BR, Kim BG, Lee HJ. 2001. Protein quality evaluation and effect of plasma lipid contents of acid hydrolysates of cocoon in rats fed by high cholesterol, high triglyceride and high sucrose diet. *J Korean Soc Food Sci Nutr* 30: 1004 1009.
20. Park KJ, Hong SE, Do MS, Hyun CK. 2002. Stimulation of insulin secretion by silk fibroin hydrolysate in streptozotocin induced diabetic rat and db/db mice. *Kor J pharma cogn* 33: 21 28.
21. 도선길, 서준교, 김중섭, 강경돈, 남중희, 이문한, 오양석. 1999. Silk fibroin의 당뇨병 치료제로서의 개발. 한국잠사학회 1999년도 춘계학술연구. p 23.

(2007년 3월 12일 접수; 2007년 5월 4일 채택)