

유전 비만쥐 인슐린 과분비에 대한 신경계의 췌장관류 연구

최현주, Judith S. Stern, University of California, Davis, Dept. of Nutrition, U.S.A

고인슐린 혈증(hyperinsulinemia) 증상은 비만증에서 볼 수 있는 특징으로서 그 원인은 췌장내의 β -cell의 hypertrophy와 hyperplasia, 췌장 neuroreceptor의 hypersensitivity, 또는 신경계의 내분비 조절기능의 장애등을 들 수 있다. 췌장은 자율신경섬유들이 많이 분포되어 있고, 교감신경은 인슐린 분비를 감소시키고, 부교감신경은 인슐린 분비를 증가시킴으로써 상호간의 길항적인 조절을 하고 있는 것으로 알려져 있다. 교감신경의 중심체인 ventromedial hypothalamic nuclei나 splanchnic신경이 자극되어질 경우에 인슐린 분비가 감소되고, 부교감신경의 중심체인 ventrolateral hypothalamic nuclei나 미주신경이 자극되어질때 인슐린 분비가 증가된다는 보고들은 자율신경계의 중요성을 시사하고 있는 것이다. 본 연구에서는 유전적으로 비만인 obese Zucker쥐에서 나타난 고인슐린 혈증이 신경계의 분비조절 작용과 어떠한 관계가 있는지를 조사하였다. 동물은 12주된 암컷의 homozygous obese (fa/fa)와 lean (Fa/Fa) Zucker 쥐를 사용하였고, 실험증에는 Purina 고형 쥐사료와 물을 ad libitum으로 사육하였다. 실험군은 obese와 lean 쥐를 각각 신경이 온전한 군(Intact)과 신경을 죽인 군(Ablate)으로 나누었다. Intact군의 신경이 온전한가의 여부는 실험종료 후 trachea를 질식시켜서, 이에 반응하여 췌장 혈관내의 압력이 증가하는지를 측정함으로써 확인하였다. Ablate군은 실험시작 직전에 trachea를 질식시킴으로써 신경을 기능적으로 파괴하였다. 실험 방법에 있어서는 in situ 췌장관류법을 사용하였으며, 횡격막을 중심으로 상하체의 혈류교류를 차단함으로써, Intact군의 경우 신경적 교류를 제외한 다른 요인들이 췌장의 분비기능에 영향을 미치지 않도록 종래의 췌장관류방법을 일부 수정하였다. 관류액은 200 mg/dl glucose를 포함한 dextran-Kreh's bicarbonate 완충용액을 사용하였고 계속적으로 95% O₂ - 5% CO₂ 가스로 산소화시켰으며, 온도를 37.5°C로 유지하였고, 관류속도를 10 ml/min 로 정하여 60분간 췌장을 관류하였다. 관류액은 celiac artery를 통하여 췌장으로 유입되었고, portal vein으로 유출되는 effluent를 채취하였으며, sample 은 인슐린 분비의 1차 phase인 처음 10분간은 매 1분마다, 그 후에는 인슐린 분비의 2차 phase로써 2-3분, 5분 또는 10분간격으로 채취하였다. 60분 동안의 관류 도중에 cephalic hypoglycemia의 여부를 조사하고자 실험끝에 혈액을 십장에서 채취하여 혈당을 Beckman glucose analyzer로 측정하였다. 그 결과, obese나 lean rat에서 모두 hypoglycemia는 볼 수 없었다. 인슐린 분비 정도는 obese쥐가 lean쥐에 비해 약 2배 정도 높았다. Lean 쥐에서 인슐린 분비($\mu\text{g}/\text{time period}$)는 1차 phase인 0-10분 동안에 Intact군과 Ablate군 사이에 차이가 없었지만, 2차 phase인 11-60분 사이에는 인슐린 분비가 Intact군이 Ablate군에 비해 유의성있게 ($p < 0.05$) 감소하여서, Intact한 신경이 인슐린 분비에 음의 영향을 미치는 것으로 나타났다. 이와는 상반적으로 obese쥐에서는 Intact군과 Ablate군 사이에 인슐린 분비정도는 1차와 2차 phase 모두 차이가 없었다. Obese쥐와 lean쥐를 비교한 결과 obese쥐에서는 신경이 인슐린 분비($\Delta\mu\text{g}/\text{time period}$)에 양의 영향을 미치고 있어서, 신경계의 조절작용이 미치는 영향에 차이가 있음을 보여주고 있다. 본 연구의 이러한 결과는 lean쥐에서 볼 수 있는 교감신경계의 인슐린 분비 tonic inhibition 작용이 obese쥐에서는 완화되었음을 시사하고 있는 것이다.