

Alloxan처리 당뇨병 마우스의 췌장 glucokinase 및 hexokinase에 대한 다시마 열수추출물의 효과

김동수* · 김철호

동국대학교 한의과대학 생화학교실
*경성대학교 식품공학과

Effect of Sea Tangle, *Laminaria japonicus*, Extract on The Activities of Glucokinase and Hexokinase in Alloxan-Induced Diabetic Mellitus Mice

Dong-Soo Kim* and Cheorl-Ho Kim

Department of Biochemistry and Molecular Biology, College of Oriental Medicine,
Dongguk University, Kyung-Ju 780-714, Korea

*Department of Food Science and Technology, Kyungsung University, Busan 608-736, Korea

Abstract

The study was undertaken to determine the effect of the aqueous extract of sea tangle, *Laminaria japonicus*, on the activities of glucokinase and hexokinase in the pancreas of diabetic mellitus mice which were induced by alloxan. After one week of alloxan injection, the levels of serum glucose and insulin secretion were dramatically increased, however, the insulin secretion was decreased with administration of sea tangle extract. Alloxan injection allowed the serum glucose level to increase and the level was decreased by sea tangle extract administration. Furthermore, it was observed that sea tangle extract was effective in recovering the levels of insulin secretion. Enzyme activities of the glucokinase and hexokinase were decreased by alloxan treatment. In contrast, sea tangle extract administration to the mice allowed to increase proportionally. These results suggested that sea tangle extract is highly effective in treatment of diabetic mellitus induced by alloxan.

Key words – Sea tangle extract, diabetic mellitus, alloxan, glucokinase, hexokinase

서 론

당뇨병은 인슐린을 비롯한 glucan, glucocorticoid 등 호르몬의 불균형으로 당질을 비롯한 단백질, 지질 및 전해질 대사 등 생리적 대사 조절 기능에 이상이 발생하여 고혈당,

당뇨 등의 특징적인 증세를 나타낸다[1]. 당뇨병 치료에 관한 연구는 비교적 많이 진행되고 있으나, 혈당, insulin 및 혈청 중 효소들의 변화 또는 췌장 β -cell의 조직학적인 변화에 관한 것[3,5,7-10]이 대부분이며 인슐린 분비를 자극할 수 있는 glucose 인산화 효소에 대한 연구는 찾아보기 힘들다.

다시마에는 uronic acid 복합체인 alginic acid가 20-30% 정도 있으며, 셀룰로오스를 비롯한 중성다당류, Ca, Fe, Zn 등의 무기질과 cartenoid도 상당량 함유되어 있는데, 다시

*To whom all correspondence should be addressed
Tel : 051-620-4714, Fax : 051-622-4986
E-mail : kdskim@star.ks.ac.kr

마에 많이 함유된 수용성 섬유질은 불용성 섬유질에 비하여 보수력이 커서 겔형성으로 점도가 높아지므로 포만감을 주고 영양소의 소화, 흡수를 지연시켜 당뇨병 환자에게 당 내성을 증진시키는 효과가 있다고 한다[6].

Glucokinase는 췌장 도세포 (pancreatic islet β -cell)에서 대사과정에 필요한 glucose 인산화 효소로 glucose를 glucose-6-phosphate (G-6-P)로 인산화시켜 glycogen을 합성 시킴으로써 간에서의 포도당 합성에 관계한다[16]. 또한, 간의 glucokinase는 인슐린에 의해 활성도가 좌우되고 췌장의 glucokinase는 혈당에 의해 효소활성이 변화하며 glucokinase는 당대사와 인슐린 분비조절인자인 것으로 알려져 있다[1]. Hexokinase는 인슐린의존성 glucose transporter에 의해 조직내로 흡수된 혈당을 G-6-P로 바꾸어 주어 일정한 동적평형상태를 유지시켜 주는데, alloxan에 의해 유도된 당뇨병 동물 모델에서는 glucokinase의 불활성화가 glucose를 초기에 인산화시키지 못해 결정적으로 당뇨병을 유도하게 된다고 보고되고 있다[7,8,13]. 이는 alloxan에 의해 유도된 실험동물의 당뇨시 glucokinase와 glucose의 결합부위인 -SH기가 alloxan에 의해 경쟁적으로 저해를 받아, glucokinase의 불활성화가 glucose를 초기인산화시키지 못해 결정적으로 당뇨병을 유도하는 것이다. 이와 유사한 것으로는 2-Cyclohexene-1-one (CHX) 투여시 glucose 자극에 대한 인슐린 분비가 저해되는데 이때 CHX가 직접 glucokinase를 불활성화시키는 기작이 최근에 밝혀져 당뇨병 발생에 이 효소의 대사이상이 가장 중요한 것으로 확인되었다[9].

본 연구에서는 여러 종류의 생리적 활성 기능이 밝혀지고 있는 다시마에 의한 당뇨병 치료기전을 규명하기 위한 일환으로 alloxan 및 IL-1 β 로 실험적으로 당뇨병을 유도한 마우스의 혈당, insulin 및 glucokinase와 hexokinase 활성에 미치는 영향을 관찰하여 그 결과를 보고하고자 한다.

재료 및 방법

시료

다시마는 시중에서 건조 다시마를 구입한 후 흐르는 물에 씻어 염분을 제거한 다음 열풍건조하여 3×3 cm 크기로 절단하여 실험에 사용하였다.

동물

실험동물(male, mouse)은 한국과학기술연구원 생명공학

연구소 유전자원센터 실험동물사업실에서 생후 3주째(체중 12-18 g)에 분양받았다. 모든 마우스들은 10마리씩 나누어 각각 2개의 플라스틱 cage에 수용하고 물과 사료를 자유롭게 섭취할 수 있도록 충분히 공급하였다. 실험기간 동안 사육환경은 실온에서, 습도는 60%, 명암주기는 12시간 간격으로 유지하였다.

시약

모든 일반적인 시약들은 주로 Sigma Co. 및 Wako Pure Chemicals Co. (Tokyo, Japan) 제품의 특급품을 구입하여 사용하였다. 면역 및 활성시약은 일본의 Daiichi Co.와 Boehringer Mannheim Biochemicals Co.에서 구입하였다.

검액의 조제

다시마 500 g을 증류수로 가하여 열탕에서 가열 추출, 여과하여 그 용액을 동결 건조한 후 분말화시킨 뒤 필요에 따라 증류수에 녹여 검사용 시료 용액으로 사용하였다.

당뇨병의 유도 및 검액의 투여

실험동물은 정상군, alloxan 처리 당뇨군(이하 대조군이라 함), alloxan 처리 당뇨유발 후 다시마 처리군(이하 다시마 처리군이라 함)으로 각 군에 20마리씩 배정하여 실험에 사용하였다. 대조군과 다시마처리군은 5% alloxan monohydrate (Sigma, St Louis, MO, USA)를 마우스 1.0 mg/10 g씩 복강내 3일간에 걸쳐 3회 주사하였다. 다시마처리군은 alloxan 주사 후 다시마 농축액을 0.2 mg/20 g씩 1일 2회 2주간 경구로 투여하였으며, 대조군은 증류수를 2주간 경구 투여하였다.

시료수집 및 전처리

반복적으로 혈당을 측정하고자 할 때는 heparin 처리 모세관으로 안구하 정맥에서 혈액을 약 200 μ l 뽑아 사용하였다. 마우스들은 decapitation 방법으로 희생시킨 후 혈액을 eppendorf tube에 받아 30분간 세워둔 후 microcentrifuge로 10분간 15000 rpm에서 원심분리하였다. 상청액인 혈청은 바로 50 μ l씩 분주하여 보관하였고 혈청 인슐린 분석시 사용하였다. 췌장 조직은 적출하여 차가운 식염수에 세척한 후 흡습지로 물기를 제거한 후 중량을 측정하였다. 췌장 조직은 곧바로 10배의 50 mM sodium phosphate

완충액(pH 7.0)을 가하여 Homogenizer로 균질화하고 4°C, 100,000×g에서 1시간 동안 초원심분리하여 cytosol 분획을 얻었다. 이 중 일부를 냉동 보관하거나 효소활성 측정과 단백질함량 분석에 이용하였다.

혈당 및 혈청 인슐린 정량

혈당은 Glucose oxidase법으로 측정하였고 인슐린은 mouse insulin assay kit (Daiichi radioisotope Labs, Tokyo, Japan, #20008)을 사용하거나 KIST 부설 생명공학연구소와 청도제약(주)에서 개발한 당뇨자동분석기기로 측정하였다.

Glucokinase와 hexokinase 활성 측정(17,18)

Glucokinase와 hexokinase 활성측정은 Walker 방법[19]을 약간 수정하여 측정하였다. 즉, 반응 완충용액 (50 mM sodium phosphate 완충액(pH 7.0), 5 mM MgCl₂, 5 mM ATP, 0.2 unit Glucose-6-phosphate dehydrogenase) 1.0 ml에 (A) 100 mM Glucose, (B) 0.1 mM Glucose, (C) 100 mM N-acetylglucosamine 100 µl씩과 조직추출물 100 µl, 증류수 300 µl를 각각 넣어 반응시켰다. 반응 후 분광광도계를 사용하여 340 nm에서 분당 흡광도변화를 측정한다. 다음 (A)-(B) =Glucokinase 활성, (B)-(C)=Hexokinase 활성으로 계산하였다. 동시에 보다 정확하게 하기 위해서 D-[U-¹⁴C]glucose (1900-1920 dpm/nmol)로부터 생성되는 D-[U-¹⁴C]glucose-6- phosphate양을 측정하였다.

단백질의 정량

단백질의 정량은 Lowry 방법[10]을 사용하였으며 비활성도 측정에 사용하였다. 한편, 실험결과와 유의성 검정은 Student's *t*-test[20]를 이용하여 상호 비교하여 관찰하였으며, 검정시 P값이 0.05미만일 때를 통계적으로 유의하다고 보았다.

결과 및 고찰

체중, 혈당, 인슐린 분비의 변화

5% Alloxan monohydrate를 마우스의 체중 10 g당 1.0 mg씩 복강내 3일간, 3회에 걸쳐 주사한 후 1일, 7일, 14일 3회에 걸쳐 정상군, 대조군 및 다시마처리군의 체중 변화를 관찰하였다. 그 결과 alloxan만 주사한 대조군의 체중증

가가 가장 심하였으며 다음으로 다시마처리군에서 증가가 인정되었다. 그 중 1주일 후의 체중 변화를 Table 1에 나타냈다. 정상군의 체중이 13.4 g인 반면에 alloxan만을 주사한 대조군은 22.1 g을 나타내어 심한 체중증가가 인정되었으며 alloxan 주사 후 다시마 처리군은 17.4 g으로 상당한 체중감소현상을 보였다. 한편, 혈청 glucose와 인슐린농도에서도 회복효과를 보였는데(Table 2, 3), 혈청인슐린의 양도 정상군이 26.4 nU/ml인 반면, alloxan만을 주사한 대조군은 72.8 nU/ml로 나타나 인슐린 분비가 심하게 나타났으며, alloxan 주사 후 다시마 처리군에서는 48.7 nU/ml의

Table 1. Body weight and diet intake levels of normal, control (alloxan-treated) and sea tangle extract-treated diabetic mice

	Normal	Control	Sea tangle extract
Body weight (g)	13.4±1.4	22.1±3.2*	17.4±2.5
Diet intake (g/day)	2.5±0.52	3.6±1.2	2.9±0.7

Values are mean±S.E. for 20 animals.
*Significantly different from normal mice at P<0.05 by *t*-test.

Table 2. Serum glucose levels of normal, control (alloxan-treated) and sea tangle extract-treated diabetic mice

	Normal	Control	Sea tangle extract
Serum glucose (mg/l)			
feed	147.4±18.2	235.2±62.1	165.7±19.4
fast	56.2± 6.5	190.4±48.7*	120.4±22.1

Values are mean±S.E. for 20 animals.
*Significantly different from normal mice at P<0.05 by *t*-test.

Table 3. Plasma insulin levels of normal, control (alloxan-treated) and sea tangle extract-treated diabetic mice

	Normal	Control	Sea tangle extract
Plasma insulin (nU/ml)			
feed	42.5±6.7	102.5±7.4	72.2±6.2
fast	26.4±3.2	72.8±4.7*	48.7±3.7 [#]

Values are mean±S.E. for 20 animals.
*Significantly different from control mice at P<0.05 by *t*-test.

로 나타나 인슐린의 분비가 대조군에 비하여 억제되는 것으로 나타났다(Table 3).

Glucose 주사후 시간별 혈당과 인슐린 분비 변화

정상군, 대조군 및 다시마 처리군에 glucose를 복강내에 각각 1g/ml 1회 주사한 후 10시간 동안의 혈당과 혈청 인슐린 분비 변화를 관찰하였다. 시간별 혈당의 변화를 살펴 보면 정상군은 glucose 주사 30분 후 3.88 mM/l로 최고치를 나타내다 점차 감소하였으며, 대조군에서는 glucose 주사 30분 뒤에 8.42 mM/l로 정상군에 비하여 상당히 높은 혈당치를 보인 후 점차 감소하였다. 반면, 다시마 처리군에서는 시간이 경과함에 따라 전체적으로 정상군보다는 높지만 alloxan만 주사한 대조군에 비해 월등히 그 수치가 낮게 감소하여 다시마의 양호한 효과를 시사하였다(Fig. 1).

한편, insulin 분비는 정상군과 다시마 처리군에서는 유사하게 glucose주사 후 30분대에 인슐린 분비가 각각 1892.6 pM/l과 1646.7 pM/l로 최고치를 나타내다 점차 감소하였으나, alloxan만 주사한 대조군에서는 1시간 30분 이후에서나 1841.4 pM/l로 최고치에 달하여 인슐린 분비에 심한 손상이 있음을 시사하였다(Fig. 2).

Glucose 주사후 시간별 glucokinase 및 hexokinase 활성 변화

정상군, 대조군 및 다시마 처리군에 glucose를 복강내에

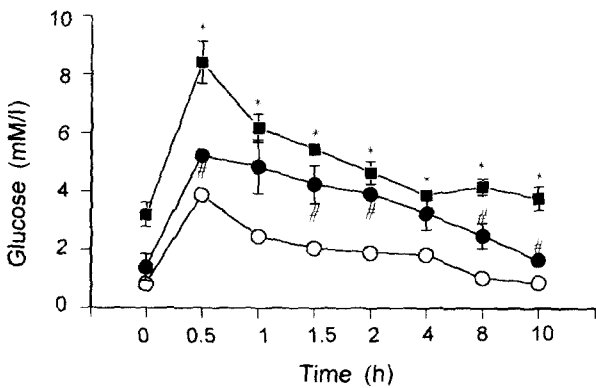


Fig. 1. Serum glucose levels in normal, alloxan and sea tangle extract-treated mice.

Values are mean ± S.E. for 20 animals.

*Significantly different from normal mice at $P < 0.05$ by *t*-test.

#Significantly different from alloxan mice at $P < 0.05$ by *t*-test.

○, Normal. ●, Sea tangle extract after alloxan. ■, Alloxan

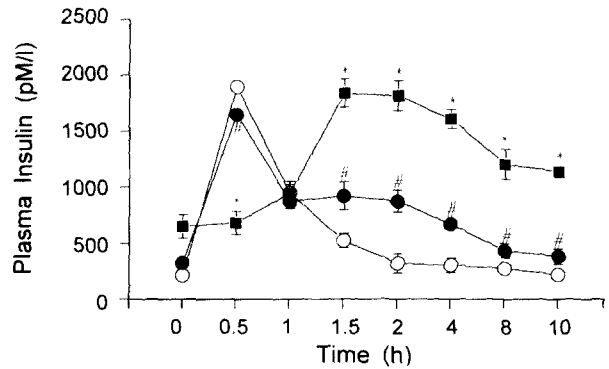


Fig. 2. Serum insulin levels in normal, alloxan and sea tangle extract-treated mice.

Values are mean ± S.E. for 20 animals.

*Significantly different from normal mice at $P < 0.05$ by *t*-test.

#Significantly different from alloxan mice at $P < 0.05$ by *t*-test.

○, Normal. ●, Sea tangle extract after alloxan. ■, Alloxan

각각 1 g/ml 1회 주사한 후 10시간 동안의 췌장에서 glucokinase, hexokinase 활성 변동 등을 분석하였다. Glucose 주사 후 시간에 따른 췌장의 glucokinase와 hexokinase 활성은 큰 차이가 보였는데, alloxan만 주사한 대조군에서는 glucokinase와 hexokinase의 효소활성이 모두 정상군에 비해 월등히 저하되었다. 그러나, alloxan 주사후 다시마를 투여한 실험군에서는 glucokinase와 hexokinase의 활성이 모두 대조군에 비하여 증가되는 것으로 나타났다(Fig. 3, 4).

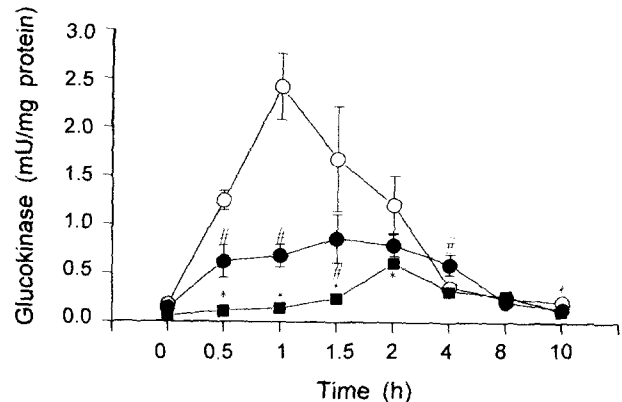


Fig. 3. Pancreatic glucokinase activities as parameters of glucose phosphorylation in glucose injection test.

Values are mean ± S.E. for 20 animals.

*Significantly different from normal mice at $P < 0.05$ by *t*-test.

#Significantly different from alloxan mice at $P < 0.05$ by *t*-test.

○, Normal. ●, Sea tangle extract after alloxan. ■, Alloxan

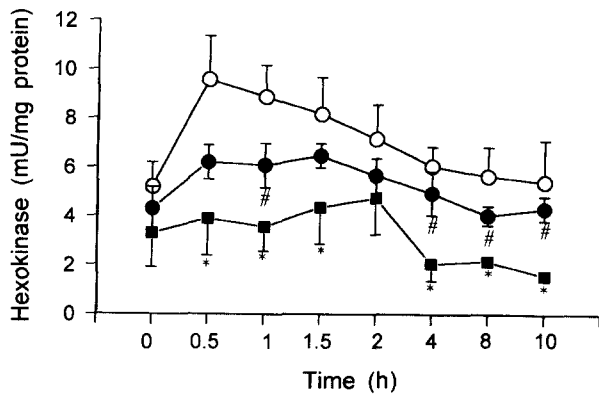


Fig. 4. Pancreatic hexokinase activities as parameters of glucose phosphorylation in glucose injection test. Values are mean \pm S.E. for 20 animals.
 *Significantly different from normal mice at $P < 0.05$ by *t*-test.
 #Significantly different from alloxan mice at $P < 0.05$ by *t*-test.
 ○, Normal. ●, Sea tangle extract after alloxan. ■, Alloxan

고찰

당뇨병은 당질대사이상을 특징으로 하는 인슐린 작용부전에 의해 고혈당과 요당을 나타내며 다음, 다식, 다뇨 등 3가지 증상을 주요 특징으로 한다. 당뇨병의 기본 당질 물질인 glucose는 인슐린 분비를 자극할 수 있는 가장 중요한 생리적 요소이며 glucose를 대사하기 위해서는 초기 반응효소로 glucose 인산화효소를 필요로 하고 있다. 즉, 인슐린 분비를 자극하기 위하여 췌장 도세포 (pancreatic islet β -cell)에서 대사 과정에 필요한 glucokinase는 간과 췌장 도세포의 해당 과정 중의 핵심조절효소이다[7,8,13].

다시마에 많이 함유된 수용성 섬유질은 불용성 섬유질에 비하여 보수력이 커서 겔형성으로 점도가 높아지므로 포만감을 주고 영양소의 소화, 흡수를 지연시켜 당뇨병 환자에게 당내성을 증진시키는 효과가 있는 것으로 알려져 있다. 다시마는 실험적으로는 alloxan에 의해 유도된 당뇨병에서 증가된 혈당을 감소시키고 췌장 도세포내의 insulin 분비세포의 수를 증가시키는 효능이 있다고 보고[21]된 바 있다. 그러므로, glucose 인산화효소 활성에 영향을 주어 당뇨병 치료에 효과를 나타내는지를 검토하고자 본 실험을 시도하였다.

먼저, 실험동물에 alloxan을 주사한 다음 1일, 7일, 14일의 각 실험군의 특성을 살펴보았는데 14일의 각 실험군의

특성은 alloxan 주사 후 7일의 특징과 별다른 변화가 없었다. 여기에서 주사 후 7일의 특성을 살펴보면, 각 실험군의 식이 섭취량에 있어서 대조군의 식이 섭취량이 정상군에 비하여 유의성있게 증가되었으며, 다시마 투여군에서는 대조군에 비하여 식이섭취가 감소하였으나 유의성은 없었다. 체중에 있어서는 정상군의 13.4 ± 1.4 g에 비하여 alloxan으로 당뇨가 유발된 대조군은 1주일 후 22.1 ± 3.2 g으로 유의성 있는 증가를 보였으며, alloxan 주사 후 다시마를 투여한 실험군의 경우는 17.4 ± 2.5 g으로 감소하는 경향을 보였다. 또한, 공복시의 혈청중 glucose와 insulin 양이 대조군에서는 정상군에 비하여 모두 유의성 있는 증가를 나타내었으며, 다시마 투여군에서는 당뇨병으로 증가된 insulin 양을 유의성있게 감소시키는 것으로 나타나 당뇨병에 효과가 있음을 시사하였다. 이러한 결과는 비만한 상태에서는 인슐린이 과다 분비된다는 것[5]을 입증한 것이며, 당뇨병이 있는 경우 비만의 발생빈도가 정상인에 비하여 약 2배 정도 높으며, 체중이 표준보다 증가할수록 당뇨병의 빈도가 높다는 점과 관련시켜 볼 때 의미하는 바가 크다고 여겨진다.

또한, 인슐린 비의존형 당뇨병(NIDDM) 환자가 비만한 경우 인슐린 저항을 더욱 증가시켜 당뇨병의 경과를 악화시킬 수 있으며[2], 체중감소 후장·단기 이환 NIDDM 환자의 공복시 혈당이 유의성있게 감소하고 단기 이환 NIDDM 환자의 공복 인슐린 농도가 유의성있게 감소한다는 보고[12]와 비교하여 보면, 다시마를 투여한 실험군이 대조군에 비하여 체중과 식이섭취량이 감소한 것이 비록 유의성은 없었으나 다시마가 식이섭취를 억제시켜 체중증가를 저지하므로서 NIDDM의 경과를 어느 정도 억제시킬 수 있다고 여겨진다.

다시마가 혈당상승에 대하여 어떠한 작용을 나타내는지 검토하기 위하여 정상군, 대조군 및 다시마처리군에 glucose를 복강내 주사한 다음 시간별 혈당과 혈청 인슐린 분비변화를 관찰하였다. 혈당은 정상군에서 glucose가 주사되자마자 증가하여 30분 후 최고치를 나타내다 주사 후 1시간부터 정상치 수준으로 점차 감소하였으며, 혈청 인슐린도 glucose 주사후부터 분비되기 시작하여 30분에 최고치를 나타낸 후 2시간내에 정상화하는 경향을 보였다. 그러나, alloxan으로 당뇨가 유발된 대조군은 기저치의 혈당 자체가 정상군보다 높았으며 주사 후 30분에 최고치를 기

록한 후 점차 감소하였으나 10시간 이후에도 여전히 유의성 있게 혈당이 증가되어 있었다.

혈청중의 인슐린치는 당부하 이전에 이미 정상군보다 유의성 있게 높았으며, glucose 주사후 1.5시간 이후에나 인슐린 분비가 최고를 나타내어 초기 인슐린 분비에 장애가 있음을 시사하였고, 10시간 이후에도 여전히 당부하 이전보다 인슐린 분비가 증가되어 있었다. 그 반면, 다시마 투여군은 기저치의 혈당과 인슐린치가 정상군과 비슷하며 glucose 주사 30분 후 혈당과 인슐린치가 최고에 달한 후 시간이 경과함에 따라 전체적으로 정상군보다는 높지만 대조군에 비해 현저하게 그 수치가 감소하는 것으로 나타나, 당뇨병으로 인하여 높아진 혈당을 정상화하는데 다시마가 양호한 효과가 있음을 알 수 있었다.

Glucokinase는 glucose-6-phosphate (G-6-P) 생성반응을 촉매하며 간과 췌장에서 UDP-glucose를 생성시켜 glycogen 생합성에 관여한다[9]. UDP-glucose는 다시 UDP-glucose glycogen glycosyltransferase (glycogen syntase)에 의해 간에서 정상적인 glycogen을 합성하며 이때 이 효소활성은 G-6-P에 의존적이며 당시 포도당 인산화효소로 알려진 hexokinase 활성을 억제하는 것으로 보고되었다[16]. 따라서 G-6-P의 생성과 glucokinase와의 상호 관계가 현재 많은 연구자들에게 관심의 대상이 되고 있다. Glucokinase는 간과 췌장에 특이하게 존재하며 간의 glucokinase는 인슐린의 조절을 받아 포도당이용 및 glycogen 저장 등에 관여하고 췌장 glucokinase의 경우 혈중내 포도당의 농도를 감지하여 인슐린 분비를 조절하는 것으로 알려져 있어 NIDDM의 병인에 관련되는 중요한 효소로 인식되고 있다[13,15]. Alloxan에 의해 유도된 실험동물의 당뇨병시 glucokinase와 glucose의 결합 부위인 -SH기가 alloxan에 의해 경쟁적으로 저해를 받아, glucokinase의 불활성화가 glucose를 초기 인산화시키지 못해 결정적으로 당뇨병을 유도하게 된다고 보고되고 있다[7,8,13]. 또한, 2-Cyclohexene-1-one (CHX) 투여시 glucose 자극에 대한 인슐린 분비가 저해되는데 이때 CHX가 직접 glucokinase를 불활성화시키는 기작이 최근에 밝혀져 당뇨병 발생에 이 효소의 대사 이상이 가장 중요한 것으로 확인되었다[9].

앞서 나타난 다시마의 혈당과 인슐린 분비저하 작용을 보다 자세히 규명하기 위하여 glucose의 초기 인산화 효소인 glucokinase와 hexokinase의 활성을 살펴 보았다. Glucose

주사후 시간에 따른 췌장의 glucokinase와 hexokinase 활성은 큰 차이를 보였는데, alloxan만 주사한 대조군에서는 glucokinase와 hexokinase의 효소 활성이 모두 정상군에 비해 월등히 저하되었다. 이러한 결과는 alloxan이 이들 두 효소의 활성을 현저히 저해함으로써 당뇨병을 유발시키는 것으로 그 기작을 알게 되었다고 할 수 있다. 그러나, alloxan 주사후 다시마를 투여한 실험군에서는 alloxan을 주사한 대조군에 비하여 glucokinase와 hexokinase의 활성이 모두 증가되는 것으로 나타나, 다시마가 이들 두 효소의 활성화에 상당한 효과를 나타내었다. Hexokinase와 glucokinase가 불활성화되면 glucose를 초기인산화시키지 못해 결정적으로 당뇨병을 유도하게 된다는 보고[7,8,13,16]로 미루어 보아, 본 실험에서 나타난 다시마의 glucokinase와 hexokinase 활성화 효과는 당뇨병을 치료하는데 효과가 있으리라고 여겨진다.

이상의 결과를 종합하면, 다시마는 alloxan으로 유발된 당뇨병 마우스에서 glucose 인산화효소인 glucokinase와 hexokinase의 활성을 증가시키는 효과가 있는 것으로 나타나 다시마가 당뇨병의 치료에 효과가 있을 것으로 여겨진다.

요 약

다시마의 열수추출물이 당뇨병의 치료에 효과가 있는지를 알아보기 위하여 alloxan으로 처리하여 실험적으로 당뇨병을 유발한 후 glucose의 초기 인산화에 관여하는 glucokinase와 hexokinase의 활성을 살펴본 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. Alloxan 주사에 의해 체중과 공복시의 glucose 및 insulin 분비가 증가되었으나, 다시마 투여에 의해 공복시의 insulin 분비가 유의성있게 감소하였으며 체중과 공복시의 glucose는 유의성은 없었으나 대조군에 비하여 감소하였다.

2. Alloxan 주사에 의해 혈청중 glucose치가 정상군에 비하여 현저하게 증가되었으나 다시마 투여에 의해 현저히 감소되었다. Insulin치의 상승과 분비 지연도 다시마 투여군에서는 정상군과 유사한 경향을 보였다.

3. Glucokinase와 hexokinase의 활성은 alloxan 주사에 의해 현저히 감소되었으나, 다시마 투여에 의해 유의성있게 상승되었다.

이상의 결과로, 다시마는 alloxan으로 유발된 당뇨병에서 glucose 인산화 효소인 glucokinase와 hexokinase의 활성을 증가시키는 것으로 나타나 당뇨병의 치료에 효과가 있는 것으로 여겨진다.

감사의 글

이 논문은 2000학년도 경성대학교 학술지원 연구비에 의하여 수행된 것으로 이에 감사드립니다.

참고 문헌

1. Bedoya, F. J., J. M. Wilson, A. K. Ghosh, D. Finegold and F. M. Matschinsky. 1986. The glucokinase glucose sensor in Human pancreatic islet tissue. *Diabetes* **35**, 61-67.
2. DeFronzo, R. A., R. C. Banadonna and E. Ferrannini. 1992. Pathogenesis of NIDDM : a balanced overview. *Diabetes Care* **15**, 318-368.
3. Gonuth, S. M. 1973. Plasma insuline and glucose profiles in normal, obese and diabetic persons. *Ann. Intern. Med.* **79**, 812-817.
4. Kim, Y. H. and J. G. Im. 1999. Effect of saponin from the shoot of *Aralia elata* in normal rats and streptozotocin induced diabetic rats. *J. Korean Soc. Food Sci. Nutr.* **28**, 912-916.
5. Kosaka, K., T. Kuzuya, Y. Akanuma and R. Hagura. 1980. Increase in insulin response after treatment of overt maturity-onset diabetes is independent on the mode of treatment. *Diabetologia* **18**, 23-28.
6. Lee K. S., J. S. Seo and Y. S. Choi. 1998. Effect of sea tangle and hypoglycemic agent on lipid metabolism in diabetic rats. *J. Korean Soc. Food Sci. Nutr.* **27**, 960-967.
7. Lenzen, S., M. Tiedge and U. Penten, 1986. Glibenclamide induced glucokinase in rat pancreatic islets and liver. *Biol. Pharmacol.* **35**(16), 2841-2843.
8. Lenzen, S., S. Freytag and U. Penten. 1988. Inhibition of glucokinase by alloxan through interaction with SH groups in the sugar-binding site of the enzyme. *Molecular Pharmacol.* **34**, 395-400.
9. Lenzen, S. and U. Penten. 1987. Glucokinase in pancreatic β -cell and its inhibition by alloxan. *Acta. Endocrinol.* **115**, 21-29.
10. Lowry, O. H., N. J. Rosebrough, A. L. Farr and R. J. Randall. 1951. Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J. Biol. Chem.* **193**, 265-275.
11. Matschinsky, F. M. 1990. Glucokinase as glucose sensor and metabolic signal generator in pancreatic β -cells and hepatocytes. *Diabetes* **39**, 647-652.
12. Matschinsky, F. M. 1990. Glucokinase gene structure : Functional implications of molecular genetic studies. *Diabetes* **39**, 523-527.
13. Meglasson, M. D., P. T. Burch, P. K. Bemer, H. Najafh and F. M. Marchisky. 1986. Identification of glucokinase as the alloxan-sensitive glucose sensor of the pancreatic β -cell. *Diabetes* **35**, 1163-1173.
14. Park, Y. K., J. H. Lee, J. Y. Yoon, E. J. Park, Y. S. Chung, H. C. Lee and K. B. Huh. 1994. Effect of weight loss on glucose and lipid metabolism in overweight or obese NIDDM patients. *J. Kor. Diabetes Assoc.* **18**, 31-39.
15. Permutt, M. A., K. C. Chiu and Y. Tanizawa. 1992. Perspective in diabetes Glucokinase and NIDDM : A candidate gene that paid off. *Diabetes* **41**, 1367-1372.
16. Sharma, C., R. Manjeshwar and S. Weinhouse. 1963. Effects of diet and insulin on glucos-adenosine triphosphate phosphotransferases of rat liver. *J. Biol. Chem.* **238**, 3841-3845.
17. Stanley, J. C., G. L. Dohm, B. S. McManus and E. A. Newsholm. 1984. *Biochem. J.* **224**, 667-671.
18. Waddell, I.D. and A. Burchell. 1988. *Biochemical J.* **255**, 471-476.
19. Walker, D. G. and M. J. Parry. 1986. Glucokinase in liver. *Methods in enzymology*, Bergmayer ed., pp. 380-389.
20. Zar, J. H. 1984. *Biostatistical Analysis*, N. J. Prentice Hall, Inc., p.96.
21. 高學敏. 1989. 中草學, 中國醫學技術出版社. pp. 275-276.

(Received July 16, 2001; Accepted August 28, 2001)