

산화적 스트레스에 대한 췌장 베타 세포 보호활성 식물추출물 탐색

이동성[#] · 정길생^{1#} · 안인파² · 리빈 · 변에리사 · 김윤철^{*}

원광대학교 약학대학, ¹원광대학교 익산방사선영상과학연구소, ²연변대학교 약학대학

Search for Plant Extracts with Protective Effects of Pancreatic Beta Cell against Oxidative Stress

Dong-Sung Lee[#], Gil-Saeng Jeong^{1#}, Ren-Bo An², Bin Li, Erisa Byun and Youn-Chul Kim^{*}

College of Pharmacy, Wonkwang University, Iksan 570-749, Korea

¹Institute of Radiological Imaging Science, Wonkwang University, Iksan 570-749, Korea

²College of Pharmacy, Yanbian University, Yanji, Jilin 133000, China

Abstract – Diabetes mellitus is metabolic disorder characterized by hyperglycemia caused by insufficient insulin secretion or insulin receptor insensitivity to endogenous insulin. It is well-known that hyperglycemia is one of the main causes of oxidative stress in both type 1 and 2 diabetes. Oxidative stress is related by death of pancreatic β cell and dysfunction of β cell. Although β cell death or dysfunction is induced by many substances or molecules, increased evidences that oxidative stress plays a crucial role in β cell death or dysfunction. Considering the importance of oxidative stress in the pathogenesis of diabetes mellitus, we investigated the cytoprotective effects against hydrogen peroxide-induced oxidative stress in pancreatic β cell line RIN-m5F cell. 110 Plant sources were collected in Mt. Baek-du, and extracted with methanol. These extracts had been screened the protective effects against hydrogen peroxide-induced oxidative damage in RIN-m5F cells at 50 and 200 $\mu\text{g/ml}$. Of these, ten methanolic extracts, aerial part of *Erigeron canadensis*, aerial part of *Lespedeza juncea*, whole plant of *Alopecurus aequalis*, fruit of *Lycium chinense*, leaf of *Morus alba*, rhizome of *Polygonatum odoratum*, root of *Ampelopsis japonica*, whole plant of *Ranunculus japonicus*, aerial part of *Polygonum sieboldii*, rhizome of *Arisaema amurense* var. *violaceum* showed significant protective effects against hydrogen peroxide-induced oxidative damage in pancreatic β cell line RIN-m5F cell.

Key words – Oxidative stress, Hydrogen peroxide, Pancreatic beta cell, RIN-m5F, Plant extracts

2008년 9월 통계청의 발표에 따르면 2007년 한 해 동안 우리나라 사망자의 사망원인 중 당뇨병으로 인한 사망이 인구 10만 명 당 22.9명으로 5위로 높은 사망원인이며,¹⁾ 또한 전 세계 인구의 약 3%가 당뇨병으로 고통 받고 있다.²⁾ 당뇨병은 유전적 요인과 환경적 요인 등에 의해서 췌장의 β 세포에서 인슐린 분비가 일어나지 않는 제1형 당뇨병과 말초조직에서 인슐린 저항성이 일어나는 제2형 당뇨병 두 가지로 나뉜다.³⁾ 췌장 β 세포가 죽거나 손상을 입는 것이 제1형 당뇨병의 근본적인 원인이며, 췌장 β 세포가 손상을 입는 원인 중 하나로 산화적 스트레스 (oxidative stress)가 알려져 있다.⁴⁾ 또한 산화적 스트레스로 인한 점진적인 췌장 β 세포 기능 이상은 제2형 당뇨병에서 인슐린 저항성을 더

욱 증가 시킨다. 이런 산화적 스트레스는 체내 활성산소종 (reactive oxygen species; ROS)이 많이 생성되거나 항산화 시스템의 기능이 저하되면서 체내 산화계와 항산화계의 불균형으로 일어나는 것으로 알려져 있는데,⁵⁾ 당뇨병 발생으로 고혈당이 지속되면 free radical (H_2O_2 , O^{2-} , HO^{\cdot})이 생성되어 산화적 스트레스를 유발하여, 이로 인한 췌장 β 세포의 손상을 일으키게 됨으로써 당뇨병이 심화되거나 당뇨병성 망막증, 당뇨병성 신증, 말초 신경병증 등 합병증을 유발하게 된다.⁶⁾

본 연구에서 산화적 스트레스 유발 물질로 사용된 hydrogen peroxide (H_2O_2)는 쉽게 원형질막을 통과하기 때문에 *in vitro* 실험이나 *in vivo* 실험의 다양한 생리학적 또는 병리학적인 조건에 산화적 손상을 주는 독성 물질로 많이 이용되고 있다.⁷⁾ 또한 본 연구에서 사용된 췌장 β 세포는 랫드 유래 인슐린종 세포주로서 각종 *in vitro* 당뇨병 및

[#]이 저자들은 본 논문에 있어서 동등한 역할을 수행함.

^{*}교신저자 (E-mail): yckim@wku.ac.kr

(Tel): 063-850-6823

췌장 β 세포 기능이상 연구에 적용되고 있다.⁸⁻¹⁰⁾

본 연구에서는 백두산에서 채집한 식물의 메탄올 추출물을 대상으로 실험을 수행하였다. 백두산은 북한의 양강도 삼지연군과 중국 지린성의 경계에 있는 산으로 높이 2,744 m로 북위 41°01', 동경 128°05' 있으며, 기후는 전형적인 고산 기후이며, 기후변화가 심하고 2,000 m에 달하는 고도 차이로 인하여 다양한 식물들이 분포하고 있다. 총 300여 과, 2,700여 종의 식물이 분포하고 있으며, 비교적 분포속도가 빠른 식물종이 다른 지역보다 많은 비중을 차지하며 화산 분출에 의해 피해를 받기 전의 식물 종 뿐만 아니라 빙하기 이후 고산조건에 적응한 한대성 식물들도 분포하기 때문에 생물 다양성으로 인한 약용 식물 자원이 풍부하다.¹¹⁾ 따라서, 본 연구에서는 다양한 백두산 식물 자원으로부터 항당뇨 활성을 가지는 시료를 발견하기 위하여 H₂O₂로 유발한 산화적 스트레스에 대한 췌장 세포 보호 활성을 탐색하여, 그 결과를 보고 하고자 한다.

재료 및 방법

실험재료 - 본 실험에 사용한 백두산 식물의 MeOH 추출물은 2007년 5월에 중국 연변대학교 약학대학에서 제공 받았으며, 각각의 식물 MeOH 추출물은 DMSO에 녹여 50 mg/ml의 농도로 stock solution을 제조하였으며 이를 RPMI-1640 배지로 50, 200 μ g/ml의 농도로 희석하여 실험에 사용하였다.

시약 및 기기 - RPMI-1640 배지와 trypsin-ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA), fetal bovine serum (FBS)은 Gibco Laboratories사에서 구입하였다. Hydrogen peroxide와 3'-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide (MTT), DMSO는 Sigma사에서 구입하였다. 96-Well tissue culture plates와 기타 tissue culture dishes는 Falcon사 제품을 이용하였다. 흡광도는 BioRad사의 Microplate Reader를 이용하여 측정하였다.

RIN-m5F 세포배양 및 췌장 세포 보호활성 측정 - 흰쥐의 췌장 β 세포 유래 RIN-m5F 세포주는 원광대학교 한의과대학 권강범 교수로부터 분양 받아 사용하였다. H₂O₂를 이용하여 독성을 유발한 RIN-m5F 세포주에 대한 보호활성 측정을 간략하게 설명하면, RIN-m5F 세포 (1×10^4 cells/well)를 10% heat-inactivated FBS, penicillin G (100 IU/ml)와 streptomycin (100 μ g/ml)을 함유한 RPMI-1640 배지에 분주하고 5% CO₂ 배양기 내에서 37에서 24시간 배양한 다음, 추출물 시료 용액 (50, 200 μ g/ml)을 3시간 전처리 한 후 H₂O₂ 200 μ M를 처리한 후 12시간 동안 5% CO₂ 배양기 내에서 배양하였으며, 세포생존율은 MTT법을 활용하여 측정하였으며, 양성대조약물로는 췌장 β 세포에서 항 산화효과가 있는 것으로 알려진 약물인 N-acetyl-L-cysteine (NAC)

을 사용하였다.¹⁰⁾ 또한, 모든 실험치는 대조군에 대한 세포 생존율을 평균치로 표시하였으며, 각각 3회 반복 실험치를 이용하여 계산하였다.

결과 및 고찰

당뇨병이란 포도당의 세포 내 흡수에 관여하는 인슐린이 부족하거나 인슐린이 작용이상으로 포도당이 혈액 내에서 적절한 농도로 유지되지 못하는 만성 대사 질환이다. 췌장 β 세포의 파괴로 췌장 β 세포의 기능이 상실되면 제1형 당뇨병 뿐만 아니라 제2형 당뇨병 환자도 당뇨병의 증상이 심화되며,¹²⁾ 당뇨병성 망막병증으로 인한 실명, 당뇨병성 신증으로 인한 신부전증, 당뇨병성 말초신경 병증으로 인한 족부병변 등 여러 합병증이 나타나기도 한다.^{6, 13)} 췌장의 β 세포의 파괴 원인은 여러 가지가 있지만 그 중 많이 알려진 것이 산화적 스트레스이다. 본 연구에서는 산화적 스트레스 유발 물질로 H₂O₂를 사용하여 췌장 β 세포인 RIN-m5F cell에 손상을 유발하였으며, 이런 산화적 손상으로부터 보호활성을 가지는 식물자원을 발견하고자 백두산 식물 MeOH 추출물을 이용하여 산화적 스트레스로부터 세포생존율을 증가시키는 추출물을 탐색하였다. 총 110종의 백두산 식물 MeOH 추출물을 각각 50, 200 μ g/ml의 농도에서 췌장 β 세포 생존율을 검색한 결과를 Table I에 나타내었으며, 그 중 유의한 효과를 나타내는 10종의 식물 추출물은 *Erigeron canadensis* 지상부, *Lespedeza juncea* 지상부, *Alopecurus aequalis* 전초, *Lycium chinense* 과실, *Morus alba* 잎, *Polygonatum odoratum* 근경, *Ampelosis japonica* 근, *Ranunculus japonicus* 전초, *Polygonum sieboldii* 지상부, *Arisaema amurense* var. *violaceum* 근경 등의 추출물이며 각각의 세포 생존율은 Fig. 1과 같다. 한편, Rin-m5F 세포에서 H₂O₂만 처리한 군에서는 세포 생존율이 29.3%로 나타났으며, 췌장 β 세포에서 강력한 항 산화 물질로 알려진 NAC을 양성 대조약물로 사용하였을 경우, NAC는 5mM에서 대조군과 비교한 세포 생존율이 58.2%로 나타났다 (Fig. 1).

현재 전 세계적으로 당뇨병에 관한 많은 연구가 진행되고 있으며, 그 중 췌장 β 세포를 작용점으로 하는 연구 또한, 제 1형 뿐만 아니라 제 2형 당뇨병에서도 각광을 받고 있다. 특히 제 1형 당뇨병에서는 T 세포, B 세포 그리고 대식 세포가 활성 산소종과 활성 질소종을 방출하여 췌장 β 세포의 파괴와 기능이상을 유발하는 것으로 알려져 있다.¹⁴⁾ 한편, 제 2형 당뇨병에서는 집진적인 췌장 β 세포의 기능이상 은 지속적인 고혈당을 유발하고, 이로 인한 항산화 효소계의 기능이상으로 결국에는 인슐린의 생합성이 제한되게 된다.¹⁵⁾ 췌장 β 세포의 사멸을 유도하는 원인의 하나로 산화적 스트레스가 췌장 β 세포의 사멸에 결정적인 역할을 한다는 보고가 증가하고 있다.¹⁶⁾ 따라서, 본 연구의 췌장 β 세

Table I. Viability of MeOH extracts from plants of Baek-du mountain on H₂O₂-induced cytotoxicity in RIN-m5F cells.

Plant samples	Parts	Viability	
		50 ug/ml	200 ug/ml
<i>Acanthopanax senticosus</i> Harm.	bark	32.0 %	19.9 %
<i>Acanthopanax sessiliflorus</i>	branch	41.6 %	26.7 %
<i>Acer mono</i> Maxim.	leaf	34.1 %	21.0 %
<i>Allium macrostemon</i> Bunge	rhizome	42.9 %	41.5 %
<i>Allium tuberosum</i> Rottler	seed	40.4 %	46.4 %
<i>Alopecurus aequalis</i> Sobol.	whole plant	55.0 %	17.1 %
<i>Ampelosis japonica</i> Makino	root	52.4 %	33.5 %
<i>Angelica dahurica</i> Bentham et Hooker	root	37.7 %	31.8 %
<i>Aquilegia oxysepala</i> Trautv. et Mey.	aerial part	47.3 %	41.1 %
<i>Arabis pendula</i> L.	aerial part	39.2 %	8.9 %
<i>Arisaema amurense</i> Maxim. var. <i>violaceum</i>	rhizome	50.3 %	48.1 %
<i>Artemisa stolonifera</i> Maxim.	aerial part	38.9 %	27.1 %
<i>Artemisia sacrorum</i> Ledeb.	aerial part	18.6 %	17.5 %
<i>Artemisia siversiana</i> Ethhard. ex Willd	aerial part	28.5 %	13.8 %
<i>Arthraxon hispidus</i> Makino var. <i>brevisseus</i>	whole plant	28.3 %	31.7 %
<i>Asparagus schoberioides</i> Kunth.	aerial part	27.9 %	22.6 %
<i>Astragalus membranaceus</i> Bunge	root	42.1 %	30.7 %
<i>Atractylodes japonica</i> Koidzumi	rhizome	7.2 %	6.3 %
<i>Axyris amaranthoides</i> L.	aerial part	45.3 %	8.7 %
<i>Berberis amurensis</i> Rupr	aerial part	21.1 %	10.8 %
<i>Bupleurum chinensis</i> DC.	root	21.2 %	7.6 %
<i>Caltha palustris</i> L. var. <i>sibirica</i> Regel	aerial part	34.9 %	45.0 %
<i>Carex mongolica</i> Bar. Et Skv. Sp. Nov	whole plant	45.7 %	40.9 %
<i>Cariduus crispus</i> L.	aerial part	34.2 %	30.4 %
<i>Caulophyllum robustum</i> Maxim.	root	20.3 %	9.0 %
<i>Caulophyllum robustum</i> Maxim.	aerial part	39.7 %	9.7 %
<i>Chamaenerion angustifolium</i>	aerial part	32.3 %	20.1 %
<i>Cicuta virosa</i> L.	aerial part	40.9 %	29.0 %
<i>Cirsium pendulum</i> Fisch.	aerial part	49.4 %	36.8 %
<i>Cirsium segetum</i> Bunge	aerial part	41.9 %	29.0 %
<i>Cirsium setosum</i> (Willd.) Bieb.	aerial part	23.8 %	18.1 %
<i>Clematis hexapetala</i> Pall.	aerial part	44.5 %	29.2 %
<i>Clematis hexapetala</i> Pall.	rhizome	32.4 %	28.4 %
<i>Codonopsis pilosula</i> Nannfeldt	root	45.6 %	46.9 %
<i>Cynanchum ascyrifolium</i> Matsum	aerial part	46.3 %	34.5 %
<i>Delphinium maackianum</i> Regel	aerial part	44.9 %	39.4 %
<i>Dianthus chinensis</i> L.	whole plant	44.8 %	41.1 %
<i>Dictamnus dasycarpus</i> Turcz.	bark of root	9.7 %	8.0 %
<i>Doellingeria scaber</i> (Thunb) Ness	Root	36.5 %	26.7 %
<i>Epimedium koreanum</i> Nakai	aerial part	30.7 %	17.9 %
<i>Erigeron canadensis</i> L.	aerial part	43.7 %	53.3 %
<i>Euonymus alatus</i> Siebold	branch	41.8 %	42.3 %
<i>Fagopyrum tataricum</i> (L.) Gaertn	whole plant	42.3 %	46.7 %
<i>Fraxinus rhynchophylla</i> Hance	bark	44.3 %	35.9 %
<i>Galeopsis bifida</i> Boenn	aerial part	44.0 %	22.4 %
<i>Galium verum</i> L.	whole plant	21.2 %	22.4 %
<i>Ganoderma lucidum</i> Karsten	whole plant	49.9 %	23.3 %
<i>Geum aleppicum</i> Jacq.	aerial part	36.6 %	16.4 %
<i>Ginkgo biloba</i> L.	leaf	41.7 %	46.9 %
<i>Ginkgo biloba</i> L.	branch	49.0 %	25.8 %
<i>Glycyrrhiza uralensis</i> Fischer	root	36.8 %	25.7 %
<i>Heracleum moellendouffii</i> Hance	root	41.2 %	22.6 %
<i>Hypericum ascyron</i> L.	aerial part	21.2 %	11.0 %
<i>Impatiens noli-tangere</i> L.	whole plant	24.6 %	17.0 %
<i>Ixeris chinensis</i> (Thunb.)Nakai	whole plant	39.6 %	32.9 %

Table I. Continued

Plant samples	Parts	Viability	
		50 ug/ml	200 ug/ml
<i>Jeffersonia dubia</i> (Maxim) Benth et Hook	whole plant	27.8 %	13.1 %
<i>Leonurus astemisia</i> (L) S.Y.Hu	fruit	20.3 %	14.8 %
<i>Leonurus macranthus</i> Maxim.	aerial part	17.8 %	7.4 %
<i>Lepidium apetalum</i> (W)	whole plant	46.4 %	15.1 %
<i>Lespedeza juncea</i> (L. f) Pers.	aerial part	55.9 %	53.0 %
<i>Ligusticum acutilobum</i> Seit. Et Zucc.	root	31.2 %	45.2 %
<i>Lychnis fulgens</i> Fish.	aerial part	37.3 %	5.2 %
<i>Lycium chinense</i> Miller	fruit	48.7 %	54.6 %
<i>Malva verticillata</i> L.	aerial part	49.2 %	21.6 %
<i>Melampyrum roseum</i> Mxsim.	whole plant	28.4 %	32.2 %
<i>Melilotus albus</i> Desr	aerial part	34.5 %	10.0 %
<i>Menispermum dauricum</i> DC.	aerial part	24.0 %	16.5 %
<i>Metaplexis japonica</i> (Thunb.) Makino	whole plant	29.1 %	9.0 %
<i>Morus alba</i> L.	branch	37.6 %	33.3 %
<i>Morus alba</i> L.	leaf	53.3 %	49.5 %
<i>Oryza sativa</i> L.	fruit	33.4 %	5.2 %
<i>Panax ginseng</i> C. A. Meyer	root	44.6 %	30.5 %
<i>Pedicularis resupinata</i> L.	aerial part	39.6 %	35.7 %
<i>Perilla frutescens</i> var <i>acuta</i> for. <i>viridi</i>	leaf	42.1 %	15.1 %
<i>Platycodon grandiflorum</i> A. De Candolle	root	47.0 %	12.5 %
<i>Polygonatum odoratum</i>	rhizome	48.6 %	51.8 %
<i>Polygonum hydropiper</i> L.	whole plant	23.2 %	6.0 %
<i>Polygonum senticosum</i> (Meisn.) Franch. Et	whole plant	51.6 %	39.1 %
<i>Polygonum sieboldii</i> Meisn.	aerial part	50.6 %	42.0 %
<i>Populus davidiana</i> Dode	aerial part	32.2 %	5.6 %
<i>Potamogeton distinctus</i> A.Benn	whole plant	41.1 %	26.5 %
<i>Potentilla centigrana</i> Maxim.	aerial part	36.2 %	40.4 %
<i>Pulsatilla dahurica</i> (Fisch. Ex DC.) Spreng.	aerial part	33.4 %	28.5 %
<i>Pyrus ussuriensis</i> Maxim.	leaf	24.3 %	11.7 %
<i>Ranunculus japonicus</i> Thunb.	whole plant	49.8 %	51.1 %
<i>Ribes mandshuricum</i> (Maxim.) Kom.	branch	41.7 %	20.7 %
<i>Rosa davurica</i>	root	36.5 %	25.0 %
<i>Rubia cordifolia</i> L.	aerial part	43.5 %	32.4 %
<i>Rumex acetosa</i> L.	aerial part	48.7 %	14.6 %
<i>Salsola collina</i> Pall.	whole plant	34.7 %	27.4 %
<i>Sambucus williamsii</i> Hance	branch	43.1 %	28.4 %
<i>Sanguisorba parviflora</i> (Maxim.) Takeda	aerial part	27.5 %	17.7 %
<i>Saussurea pulchella</i> Fisch.	aerial part	45.9 %	28.6 %
<i>Securinega suffruticosa</i> (Pall) Rehd.	branch	46.0 %	44.8 %
<i>Sedum aizoon</i> L.	aerial part	41.0 %	47.7 %
<i>Siegesbeckia pubescens</i> Makino	aerial part	24.6 %	7.4 %
<i>Sophora flavescens</i> Aiton	root	19.8 %	12.3 %
<i>Synurus deltoids</i> Nakai	aerial part	29.9 %	20.6 %
<i>Syringa reticulata</i>	bark	21.4 %	17.2 %
<i>Taraxacum mongolicum</i> Hand	aerial part	45.1 %	35.8 %
<i>Tilia amurensis</i> Rupr.	branch	49.0 %	18.3 %
<i>Trifolium lupinaster</i> L.	aerial part	44.5 %	24.6 %
<i>Typha orientalis</i> Presl.	inflorescence	24.2 %	21.3 %
<i>Veronica anagallis-aquatica</i> L.	whole plant	44.6 %	45.1 %
<i>Viburnum burejaticum</i> Regel	aerial part	46.4 %	28.1 %
<i>Vicia japonica</i> A.Gray	aerial part	35.2 %	22.1 %
<i>Vicia uni juga</i> A.Br.	aerial part	49.0 %	28.5 %
<i>Viscum colcratum</i> (Kom.) Nakai	whole plant	18.6 %	8.8 %
<i>Xanthium strumarium</i> L.	fruit	42.7 %	22.0 %
<i>Zea mays</i> L.	pistil	32.1 %	32.5 %

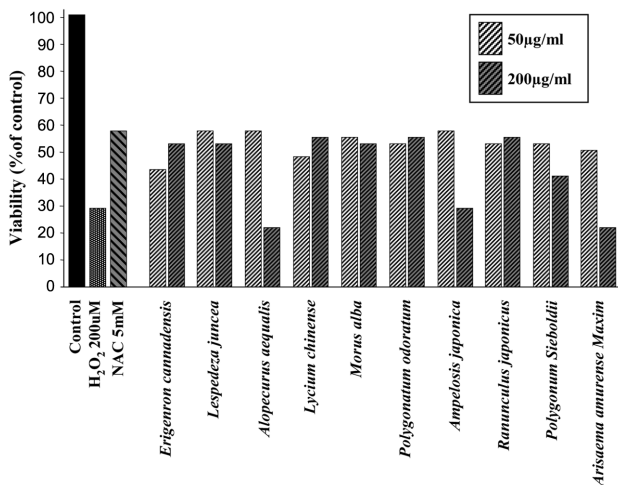


Fig. 1. Prevention of hydrogen peroxide-induced pancreatic β cell damage by ten MeOH extracts. RIN-m5F cells (1×10^4 cells/well) were pretreated with NAC (5 mM) or MeOH extract for 3 h, and then hydrogen peroxide was added for 12 h. The cell viability were then determined using MTT. Results were expressed as mean value of three experiments.

포 보호 활성 검색을 통하여 그 효과가 인정된 10 종의 식물 MeOH 추출물에 대해서는 활성물질의 분리, 정제 연구와 각각의 췌장 β 세포 보호 기전에 관한 연구가 필요할 것으로 생각된다. 한편, *Erigeron canadensis*, *Lespedeza juncea*, *Alopecurus aequalis*, *Lycium chinense*, *Polygonatum odoratum*, *Ampelosis japonica*, *Ranunculus japonicus*, *Polygonum sieboldii*, *Arisaema amurense* var. *violaceum*의 9 종에서 유래한 추출물, 분획물, 화합물 등에 대한 췌장 β 세포 보호와 관련된 연구보고는 없었으며, *Morus alba*의 EtOH 추출물의 췌장 β 세포로부터 인슐린 분비 효과와 관련된 보고는 있었으나,¹⁷⁾ *Morus alba*의 잎 추출물에 대한 췌장 β 세포 보호 효과에 대해서는 아직 보고가 없는 것으로 판단된다.

결론

백두산 식물 MeOH 추출물로부터 췌장 β 세포보호활성 추출물의 탐색을 목적으로, 백두산 유래 110종의 식물 MeOH 추출물을 H₂O₂로 유발한 RIN-m5F 세포주에 대한 보호 활성을 검색하였으며, 그 중 유의한 보호활성을 나타내는 것으로는 *Erigeron canadensis* (지상부), *Lespedeza juncea* (지상부), *Alopecurus aequalis* (전초), *Lycium chinense* (과실), *Morus alba* (엽), *Polygonatum odoratum* (근경), *Ampelosis japonica* (뿌리), *Ranunculus japonicus* (전초), *Polygonum sieboldii* (지상부), *Arisaema amurense* var. *violaceum* (근경)의 추출물 등 총 10종의 추출물이며, 위의

10종의 식물들의 MeOH 추출물은 췌장의 β 세포를 산화적 스트레스로부터 보호하는 효과를 갖고 있으므로 앞으로 이상의 결과를 바탕으로 활성 물질의 분리, 정제 연구와 췌장 β 세포 보호 메커니즘 연구를 통해 당뇨병 치료제나 췌장 β 세포의 손상 억제 하는 약물 등의 개발에 실험적 기초가 될 것으로 생각된다.

사사

본 연구는 중소기업청 산학연협력기업부설연구소 지원사업에 의한 연구비 (S6070015211)에 의해 이루어 졌으며 이에 감사를 드립니다.

인용문헌

1. Korea national statistical office (2008) The cause of death statistics.
2. Anoja, S. A. (2002) Antidiabetic effect of *Panax ginseng Berry* extract and the identification of an effective component. *Diabetes* **51**: 1858.
3. Brownlee, M. (2005) The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes* **54**: 1615-1625.
4. West, I. C. (2000) Radical and oxidative stress in diabetes. *Diabet. Med.* **17**: 171-180.
5. Coyle, J. T. and Puttfarcken, P. (1993) Oxidative stress, glutamate and neurodegenerative disorders. *Science* **262**: 689-695.
6. Kim, O. K. (2004) Antidiabetic effect of *Glechoma hederacea* L. in streptozotocin-induced diabetic rats. *Kor. J. Pharmacogn.* **35**: 300-308.
7. Nakamura, U., Iwase, M., Uchizono, Y., Sonoki, K., Sasaki, N., Imoto, H., Goto, D. and Iida, M. (2006) Rapid intracellular acidification and cell death by H₂O₂ and alloxan in pancreatic beta cells. *Free Radic. Biol. Med.* **40**: 2047-2055.
8. Kimoto, K., Suzuki, K., Kizaki, T., Hitomi, Y., Ishida, H., Katsuta, H., Itoh, E., Ookawara, T., Suzuki, K., Honke, K. and Ohno, H. (2003) Gliclazide protects pancreatic beta-cells from damage by hydrogen peroxide. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **303**: 112-119.
9. Nakamura, U., Iwase, M., Uchizono, Y., Sonoki, K., Sasaki, N., Imoto, H., Goto, D. and Iida, M. (2006) Rapid intracellular acidification and cell death by H₂O₂ and alloxan in pancreatic beta cells. *Free Radic. Biol. Med.* **40**: 2047-2055.
10. Sartori, A., Garay-Malpartida, H. M., Forni, M. F., Schumacher, R. I., Dutra, F., Sogayar, M. C. and Bechara, E. J. (2008) Aminoacetone, a putative endogenous source of methylglyoxal, causes oxidative stress and death to insulin-producing RINm5f cells. *Chem. Res. Toxicol.* **21**: 1841-1850.
11. 주팅청, 앤중카이, 주서우보우 (2005) 백두산 식물도감, 10-12. 도서출판 일진사, 서울.

12. West, I. C. (2000) Radicals and oxidative stress in diabetes. *Diabet. Med.* **17**: 171-180.
13. Bayners, J. W. (1991) Role of oxidative stress in development of complications in diabetes. *Diabetes* **40**: 405-412.
14. Mandrup-Poulsen, T., Helqvist, S., Wogensen, L. D., Mølviq, J., Pociot, F., Johannesen, J. and Nerup, J. (1990) Cytokine and free radicals as effector molecules in the destruction of pancreatic beta cells. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* **164**: 169-193.
15. Lenzen, S., Drinkgern, J. and Tiedge, M. (1996) Low anti-oxidant enzyme gene expression in pancreatic islets compared with various other mouse tissues. *Free Radic. Biol. Med.* **20**: 463-466.
16. Fridlyand, L. E. and Philipson, L. H. (2004) Does the glucose-dependent insulin secretion mechanism itself cause oxidative stress in pancreatic beta-cells? *Diabetes* **53**: 1942-1948.
17. Hussain, Z., Waheed, A., Qureshi, R. A., Burdi, D. K., Verspohl, E. J., Khan, N. and Hasan, M. (2004) The effect of medicinal plants of Islamabad and Murree region of Pakistan on insulin secretion from INS-1 cells. *Phytother. Res.* **18**: 73-77.

(2008년 10월 15일 접수)