

# 사인의 항당뇨 작용에 관한 연구

이지현 · 조정임 · 조남표<sup>1</sup> · 박병현 · 권강범<sup>2</sup> · 노혜원\*

전북대학교 의과대학 생화학교실 · 전북대학교 심혈관 연구소,  
1: 전북대학교 치과대학 병리학교실, 2: 원광대학교 한의과대학 생리학교실

## Study on the Antidiabetic Effect of *Amomum xanthioides* Extract

Ji Hyun Lee, Zheng Lim Zhao, Nam Pyo Cho<sup>1</sup>, Byung Hyun Park, Kang Beom Kwon<sup>2</sup>, Hye Won Rho\*

Department of Biochemistry, School of Medicine and Institute of Cardiovascular Research,

1: Department of Pathology, School of Dentistry, Chonbuk National University,

2: Department of Physiology, School of Oriental Medicine, Wonkwang University

The antidiabetic effect of *Amomum xanthioides*(*A. xanthioides*) extract was investigated. Alloxan caused the hyperglycemia and hypoinsulinemia by a selective destruction of pancreatic  $\beta$ -cell. Pretreatment of mouse with *A. xanthioides* extract for 2 days prior to alloxan administration completely protected hyperglycemia induced by alloxan. In addition, administration of *A. xanthioides* extract to alloxan-induced diabetic mouse significantly abolished hyperglycemia, hypoinsulinemia, and, the reduction of size and number of insulin-secreting cells induced by alloxan. Administration of *A. xanthioides* extract to alloxan-induced diabetic mouse rapidly increased pancreatic *Reg* gene expression to 7 days, and then decreased. In alloxan-diabetic mouse, *Reg* gene expression was increased at 3 days after alloxan injection, and sustained until 24 days. The present results indicate that *A. xanthioides* extract contains potentially effective components exhibiting both protection and treatment of alloxan-induced diabetes. These results suggested that the antidiabetic effect of *A. xanthioides* extract may be mediated through the regeneration of pancreatic  $\beta$ -cells.

Key words : *Amomum xanthioides*, alloxan, antidiabetic effect, regeneration

### 서 론

당뇨병은 가장 흔한 대사성 질환으로 췌장 베타세포에서 분비되는 호르몬인 인슐린의 절대량이 부족하거나 혹은 생체 내 인슐린의 효율이 떨어지면 혈중 포도당 농도가 증가되어 일어난다<sup>1,2</sup>. 당뇨병은 유전적인 요인이나 환경적인 요인 등 여러 요인들이 관여되어 발병되는 복잡한 질환으로 경제가 발달되어 식생활의 패턴이 변화되고 스트레스의 증가, 인스턴트식품의 발달 등으로 매년 유병율이 증가하고 있는 추세에 있으며, 당뇨병으로 인한 사망률도 해마다 증가하고 있어 사회적으로 매우 심각한 질환이다<sup>3</sup>.

현재 인슐린 의존성 당뇨병의 연구는 당뇨유발 약물로 알려진 alloxan이나 streptozotocin을 실험동물에 투여하여 이루어지

고 있으며, 이들 약물은 주로 췌장 베타세포만을 선택적으로 파괴하여 당뇨병을 유발시킨다고 알려져 있다<sup>4,5</sup>.

본 연구자들은 부작용이 없으면서 당뇨병에 효과적인 새로운 치료 약물을 찾기 위하여 한방에서 당뇨병의 치료에 사용되어 왔던 몇 종류의 한약재를 스크리닝하던중 사인(*Amomum xanthioides*) 추출물을 생쥐에 처리하면, alloxan에 의한  $\beta$ -세포 손상이 현저히 억제됨을 *in vivo* 및 *in vitro* 에서 확인하였다<sup>6,7</sup>. 사인은 생강과에 속하는 다년생 초본식물인 측사(*Amomum xanthioides* Wall)의 씨를 말하며, 한방에서는 구토, 설사, 이질, 태동불안 등에 사용되며 특이 입맛이 없고 소화가 잘 안 되는데 널리 쓰이는 약물로 알려져 있다<sup>8</sup>. 또한 사인을 위궤양 환자에게 투여했을 때 현저한 치유효과가 있었다고 보고된 바 있다<sup>9</sup>. 이와 같이 사인은 주로 소화기 질환의 치료 목적에 많이 사용되어 왔다.

본 연구에서는 사인추출물의 전처리기가 alloxan에 의한 당뇨를 억제하는 예방 효과뿐만 아니라 alloxan의 투여로 유발된 당뇨가 사인추출물의 사후 투여로도 현저히 개선되어 치료 약물로서의 사용 가능성을 발견하여 그 결과를 보고하고자 한다.

\* 교신저자 : 노혜원, 전주시 덕진구 금암동 산 2-20 전북대학교 의과대학

E-mail : hyewon@chonbuk.ac.kr, Tel : 063-250-1691

접수 : 2007/02/24 · 채택 : 2007/03/22

## 재료 및 방법

### 1. 사인추출물의 조제

사인은 생강과에 속하는 다년생 식물의 열매로 현재 한약재로 사용되고 있다. 사인을 구입하여 깨끗이 세척하고 믹서에 간 다음 약 20 배의 물을 가하여 4 시간 동안 끓는 물중탕 하에서 가온 추출하였다. 물 추출액을 원심 분리하여 침전물을 제거한 다음 rotary evaporator를 사용하여 농축 후 동결 건조하였다. 사인 100g (건조 중량) 으로부터 약 12g의 추출물을 얻었으며, 이를 사용하여 항당뇨 작용을 관찰하였다.

### 2. 실험동물

실험동물로는 6-8주 된 체중 25 g 내외의 건강한 마우스 (ICR) 수컷을 쉐타코 (주식회사 쉐타코 Biokorea)로부터 구입하여 본 실험실에서 3일 정도 적응시킨 후 실험에 사용하였다.

### 3. 당뇨 유발 및 사인추출물의 투여

실험적인 당뇨는 마우스에 alloxan (Sigma, USA, 60 mg/kg)을 꼬리 정맥으로 주사하여 유발시켰다. 사인추출물의 효과를 관찰하기 위하여 정제된 사인추출물을 saline에 녹여 마우스 체중 kg 당 100 mg을 하루에 두 번씩 복강 내로 주사하였다. 당뇨 유발 억제 효과를 관찰하기 위해서는 alloxan 투여 전 2일 동안 사인추출물을 투여하였으며, 당뇨의 치료 효과를 관찰하기 위해서는 alloxan으로 당뇨를 유발한 후 2-3일 째에 고혈당을 확인한 후 사인추출물을 투여하였다.

### 4. 혈당 및 혈청 insulin 측정

혈당 및 혈청 insulin 농도를 측정하기 위하여 마우스의 심장에서 채혈하였다. 혈당은 Glucose oxidase Kit (아산제약)를, 혈청 insulin 농도는 Insulin Kit (Linco Research, USA)를 사용하여 방사면역 측정법으로 측정하였다.

### 5. 조직학적 검사 및 Image Quantification

마우스를 ether 마취 하에 개복하여 췌장을 절제한 후 10% formaldehyde 용액에 12 시간 동안 고정시킨 후 paraffin block을 만든 다음 hematoxylin-eosin 용액으로 염색한 후 현미경으로 관찰하였고 Image Analysis System을 사용하여 islet의 면적과 개수를 측정하였다. 또한 islet의 insulin의 분포는 paraffin block을 anti-insulin antibody (Dako Cytomation, USA)와 Fluorescein (FITC)가 결합된 anti-IgG antibody를 사용하여 면역 염색한 후 Fluorescence microscopy (Zeiss Axiophot, Germany)로 관찰하였다.

### 6. 췌장의 Reg gene expression 관찰

마우스 췌장에서 Reg gene expression을 관찰하기 위하여 췌장조직에서 RNA를 추출한 후 RT-PCR을 실시하였다. 마우스를 ether 마취 하에 개복하여 췌장을 절제한 후 TRIZOL Reagent(Invitrogen, USA)를 사용하여 췌장 RNA를 추출하였다.

췌장의 Reg gene expression을 관찰하기 위하여 췌장에서 추출한 RNA를 SuperScript™ one-step RT-PCR kit(Invitrogen, USA)를 사용하였다. 췌장 Reg gene cDNA를 증폭하기 위하여 upstream primer(5'-AGCCAAGCCAGGTAAGCTGAA-3')와 downstream primer (5'-CTGTGTTTGAAGTCAGCAGATACACA-3')를 가하여 94℃에서 1분, 62℃에서 1분, 72℃에서 1분의 조건으로 모두 36 cycle 동안 PCR을 수행하였다<sup>10)</sup>. 이때 대조군으로 β-actin을 사용하였으며, β-actin primer로는 upstream primer로 5'-ATGACGATATCGCTGCGCGGT-3'를, downstream primer로 5'-CATAGGAGTCCTTCTGACCC-3'를 사용하였다. 얻어진 PCR 생성물은 ethidium bromide가 첨가된 2% agarose gel에 loading한 후 전기영동한 후 확인하였다.

### 7. 통계 분석

실험 결과는 mean±S.E.M으로 표시하였고 유의성 검정은 ANOVA one-way test 실시하였다. 통계적인 유의수준은 p 값이 0.05 미만인 경우로 하였다.

## 실험결과

1. 사인추출물 전처리가 alloxan-유발 고혈당에 미치는 억제 효과  
사인추출물의 전처리가 alloxan-유발 당뇨에 미치는 억제 효과를 관찰하기 위하여 마우스에 하루에 두 번씩 사인추출물(100 mg/kg)을 2일 동안 마우스의 복강 내로 주사한 다음 alloxan (60 mg/kg)을 투여한 후 7일 동안 혈당을 측정하였다.

Table 1에 표시된 바와 같이 마우스에 alloxan을 투여하면 24시간 후부터 혈당이 현저히 증가하여 7일 동안 계속 고혈당 상태를 보여 alloxan에 의해 당뇨가 유발됨을 확인하였다. 그러나 2일 동안 사인추출물을 투여한 후 alloxan을 투여한 마우스의 경우, alloxan 투여 3일 후의 혈당은 219 mg%로 정상 마우스와 비슷한 혈당치를 보였으며 사인추출물의 투여로 alloxan에 의한 당뇨가 완전히 억제됨을 관찰하였다.

Table 1. Prophylactic activity of *A. xanthioides* extracts on alloxan-induced hyperglycemia

Group	Days after alloxan treatment(mg %)		
	0 day	3 day	7 day
Control	195 ± 20	200 ± 15	190 ± 23
Alloxan	210 ± 18	486 ± 48*	585 ± 43*
A.X + Alloxan	200 ± 22	219 ± 18**	210 ± 28**

\* P < 0.05 vs. control group; \*\* P < 0.05 vs. diabetic group. Alloxan (60 mg/kg) was injected via the tail vein of mice with or without pretreatment with each of *A. xanthioides* extracts (100 mg/kg) given intraperitoneally twice a day for 2 days prior to alloxan injection. Data were given as mean±S.E.M of six mice.

2. 사인추출물의 alloxan-유발 고혈당 및 hypoinsulinemia에 대한 치료 효과

마우스에 사인추출물을 전 처리하면 alloxan에 의한 고혈당이 완전히 억제되었으므로, 사인추출물이 alloxan으로 유발되는 당뇨병의 치료 효과가 있는지 관찰하기 위하여 마우스에 alloxan을 투여하여 당뇨병을 유발시킨 다음 사인추출물을 투여하고 그 영향을 관찰하였다.

마우스에 alloxan (60 mg/kg)을 투여하고 2-3일 후 혈당을 측정하여 고혈당이 유발된 마우스 (혈당 >300 mg%)에 사인추출물 (100 mg/kg)을 하루에 두 번씩 복강 내로 주사하면서 혈당의 변화를 관찰하여 Fig. 1에 표시하였다. Alloxan을 투여하여 당뇨가 유발된 마우스에 사인추출물을 투여하면 alloxan-유발 당뇨 마우스에 비해 혈당이 현저히 감소하였으며, 10일 후 혈당이 210 mg%로 떨어져 정상 마우스의 경우와 거의 비슷함을 확인하였다. 한편 정상 마우스에 사인추출물만을 단독 처리했을 경우에는 혈당에 영향을 주지 않았다.

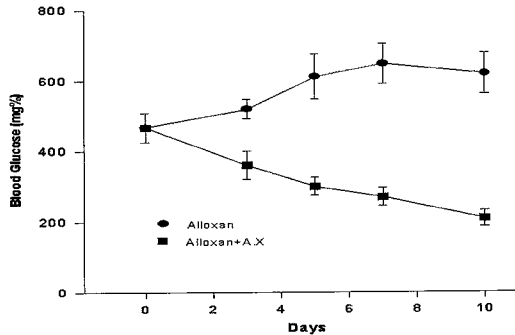


Fig. 1. Effect of *A. xanthioides* extract on blood glucose level in alloxan-induced diabetic mice. Mouse was injected with alloxan (60 mg/Kg) via the tail vein. Alloxan-induced diabetic mouse was treated with *A. xanthioides* extract (100 mg/kg/twice a day) intraperitoneally, and the blood glucose level was measured at the indicated day. Each value denotes the mean±S.E.M of six separate experiment.

Alloxan이 췌장 β-세포를 선택적으로 파괴하여 당뇨를 유발한다는 사실은 잘 알려져 있다<sup>4)</sup>. Alloxan으로 유발된 고혈당이 사인추출물의 투여로 현저히 억제되었으므로, 사인추출물이 마우스의 혈청 insulin 농도에 미치는 영향을 관찰하여 Table 2에 표시하였다. Alloxan-유발 당뇨 마우스의 경우 췌장 β-세포가 현저히 파괴되어 혈청 insulin 농도가 정상 마우스에 비해 현저히 감소하였다. 그러나 alloxan 투여로 저하된 혈청 insulin 농도는 사인추출물의 처리로 현저히 증가되어 사인추출물 처리 10일 후에는 정상 마우스의 혈청 insulin 농도까지 회복되었음을 관찰하였다.

Table 2. Effect of *A. xanthioides* extract on serum insulin levels in alloxan- diabetic mice

Group	Days after alloxan treatment(ng/ml)		
	0 day	3 day	10 day
Control	2.54 ± 0.32	2.85 ± 0.33	2.78 ± 0.23
Alloxan	1.43 ± 0.25*	0.42 ± 0.11*	0.25 ± 0.15*
Alloxan + A.X	1.45 ± 0.28*	1.65 ± 0.35**	2.18 ± 0.38**

\* P < 0.05 vs. control group; \*\* P < 0.05 vs. diabetic group. All conditions were same as Fig. 1. Serum insulin level was determined by radioimmunoassay. Data were given as mean±S.E.M. of six mice.

### 3. 췌장 islet의 조직학적 관찰 및 Image quantification

사인추출물이 췌장 islet에 미치는 영향을 조직학적으로 관찰하기 위하여 alloxan 투여 3일 후부터 10일 동안 사인추출물을 주사한 다음 췌장을 절제하여 조직학적으로 변화를 관찰하고 Image Analysis System을 사용하여 islet의 크기와 수를 측정하였다. 마우스에 alloxan을 투여하면 췌장 β-세포가 파괴되어 췌장 전반적으로 islet 크기가 현저히 작아졌을 뿐만 아니라(Fig.

2C), islet의 수도 현저히 감소되어 있었다. 그러나 사인추출물을 투여한 당뇨 마우스에서는 islet의 수도 증가했을 뿐만 아니라, 크기도 증가되어(Fig 2D), 정상적인 마우스와 매우 유사하였다(Fig. 2A). 한편 사인추출물만 처리한 마우스의 islet(Fig. 2B)은 정상 마우스와 유사한 양상을 보였다.

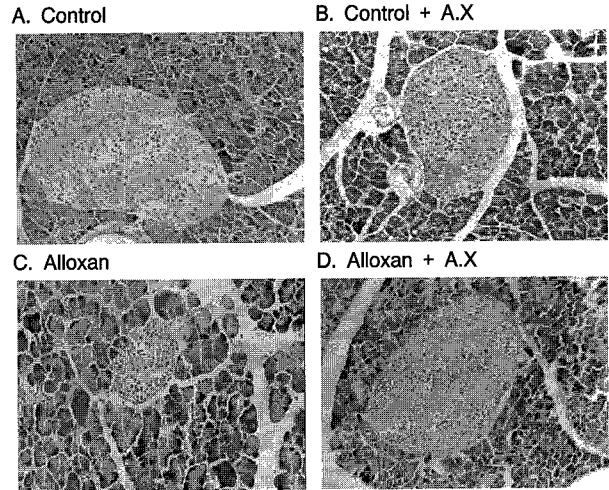


Fig. 2. Histologic examination of pancreas. Pancreas were obtained from 13 days after injection of alloxan, control mouse (A), control mouse treated with *A. xanthioides* extract for 10 days (B), alloxan-induced diabetic mouse (C), and *A. xanthioides* extract-treated diabetic mouse (D). The specimens were stained with hematoxylin-eosin and examined by light microscopy (x 200).

이러한 조직학적인 결과를 Image Analysis System을 사용하여 islet의 크기와 수를 측정하였다. Fig. 3A에 표시된 바와 같이 alloxan 투여 마우스의 경우 전체 췌장 면적 당 islet 면적이 0.58%로 정상 마우스(0.95%)에 비해 약 40% 정도 감소되었다. 반면에 사인추출물을 투여한 마우스의 경우 0.92%로 정상 마우스와 비슷한 수준으로 회복되었으며 사인추출물만을 투여한 마우스(1.02%)는 정상 마우스와 비슷하였다. Fig. 3B에 표시된 바와 같이 마우스에 alloxan을 투여하면 정상 마우스 (0.75 개/췌장, mm<sup>2</sup>)에 비해 islet의 수도 현저히 감소됨(0.38 개/췌장, mm<sup>2</sup>) 확인하였다. 그러나 사인추출물 처리군의 경우 0.84 개/췌장, mm<sup>2</sup>로 정상 마우스의 수준까지 회복됨을 관찰하였다.

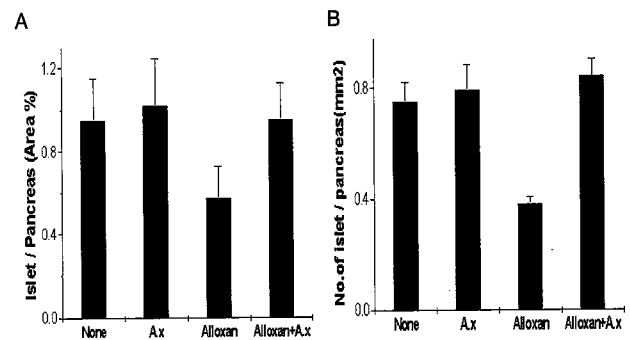


Fig. 3. Effect of *A. xanthioides* extract on islet area (A) and number (B) of islet in alloxan-induced diabetic mouse. All conditions were same as Fig. 2. Area and number of islet were quantified by Image Analysis System.

사인추출물이 췌장  $\beta$ -세포의 insulin 함량에 미치는 영향을 관찰하기 위하여 alloxan-유발 당뇨 마우스에 10일 동안 사인추출물을 주사한 후 마우스에서 췌장을 절제하여 insulin-항체를 이용하여 면역 염색을 실시하였다. 정상 마우스의 경우 islet 대부분은 insulin-positive한 양상을 보였으나(Fig. 4A 및 4B), alloxan-당뇨 마우스의 경우 islet이 위축되어 있었고 불규칙적인 양상을 보였으며 insulin-positive한 세포들의 수가 현저히 감소되어 있었다(Fig. 4E 및 4F). 반면에 사인추출물을 처리한 당뇨 마우스의 경우 insulin-positive 세포가 현저히 증가되어 있었고 규칙적인 모습을 보여 정상군과 유사한 양상을 보였으며(Fig. 4G 및 4H), 사인추출물 단독 투여군은 정상군과 별다른 차이를 보이지 않았다(Fig. 4C and 4D).

이러한 결과로 보아 alloxan 투여로 유발된 췌장 islet의 크기 및 수의 감소가 사인추출물을 주사하면 현저히 회복되어 당뇨병에 의한  $\beta$ -세포 손상이 치료됨을 확인하였다.

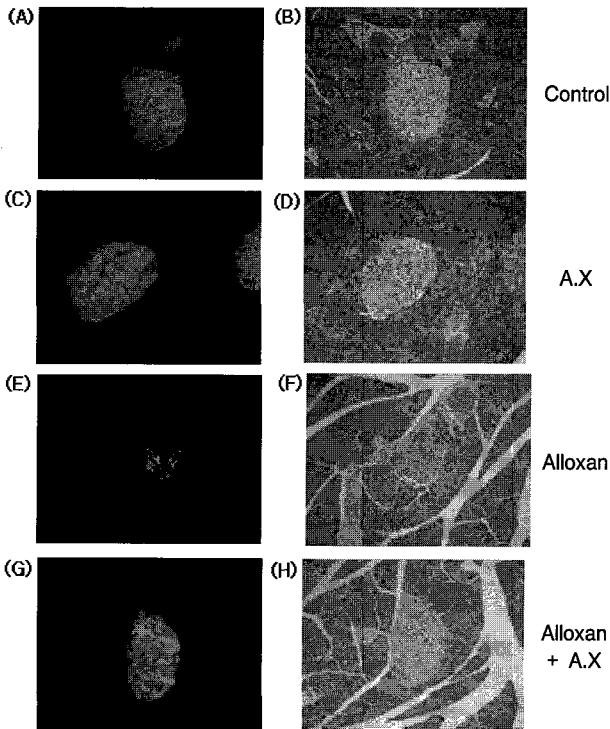


Fig. 4. Effect of *A. xanthoides* extract on pancreatic islet morphology in mice. Representative images of pancreatic sections showing islets from mice for insulin and the corresponding images followings H&E counterstaining.

4. 사인추출물이 췌장조직의 *Reg* gene expression에 미치는 영향  
 마우스의 췌장이 손상되면 췌장의 재생에 관여하는 regenerating gene (*Reg* gene)이 expression 된다는 사실이 알려져 있다<sup>11)</sup>. 사인추출물의 투여로 alloxan-유발 당뇨 마우스 췌장의 손상을 회복시켰는데, 이러한 회복 과정에 *Reg* gene이 관여되어 있는지 관찰하기 위하여 RT-PCR을 통해 확인하였다.

정상 마우스의 경우 *Reg* gene은 expression 되지 않았으나 (Fig. 5; lane 1), alloxan을 투여하면 6일 경부터 *Reg* gene expression이 서서히 증가하여 (Fig. 5; lane 6) 24일 까까지 계속

증가하는 양상을 보였다 (Fig. 5; lane 7-9). 그러나 사인추출물을 투여한 당뇨 마우스의 경우, 사인추출물 투여 3일 째에 alloxan-유발 당뇨 마우스 보다 *Reg* gene expression이 현저히 증가하여 (Fig. 5; lane 2), 7일 째에 최대로 증가한 다음 (Fig. 5; lane 3) 그 이후로는 점차 감소하여 alloxan 투여 24일 째에는 거의 검출되지 않았다 (Fig. 5; lane 5).

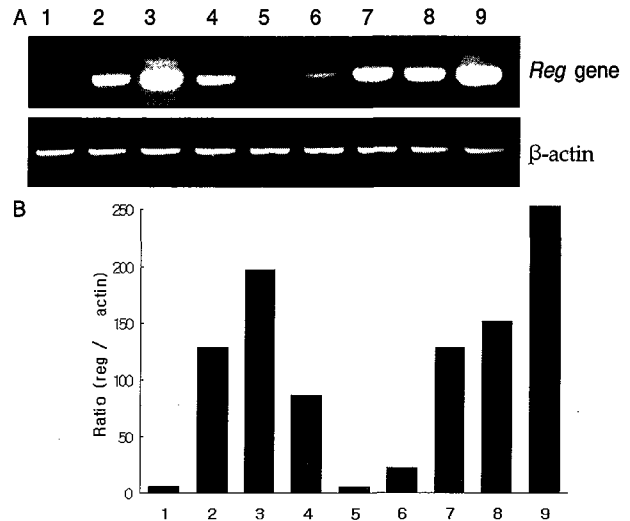


Fig. 5. Effect of *A. xanthoides* extract on *Reg* gene expression in mouse pancreas. Diabetic mouse was induced by the injection of alloxan (60 mg/kg). After 3 days *A. xanthoides* extract (100 mg/kg/ twice a day) was treated to diabetic mouse for 7 days. *Reg* gene expression pattern in normal pancreas (lane 1), in *A. xanthoides*-treated diabetic pancreas at 3 days (lane 2), at 7 days (lane 3), at 14 days (lane 4), at 21 days (lane 5), and in alloxan-diabetic mouse at 6 days (lane 6), at 10 days (lane 7), at 17 days (lane 8), 24 days (lane 9).

### 고찰 및 결론

당뇨병은 여러 가지 요인들이 관여된 복잡한 질병으로 전체 인구의 5-8%가 당뇨병 및 그 합병증으로 고통 받고 있다<sup>12)</sup>. 당뇨병은 췌장  $\beta$ -세포가 손상되어 insulin이 분비가 감소하는 Type 1 당뇨병과 체내 insulin에 대한 수용체 및 신호전달에 관련된 물질의 이상으로 insulin의 효율이 떨어지는 Type 2 당뇨병으로 구분할 수 있으며, 적절한 치료 없이 오랫동안 지속되면 눈 (diabetic retinopathy), 신장(diabetic nephropathy), 신경 (diabetic neuropathy)의 손상과 고혈압 등의 합병증을 유발하여 결국 죽음에 이르게 하는 대사성 질환으로, 경제가 발전하고 생활양식이 서구화됨에 따라 전 세계적으로 유병률이 증가하고 있다<sup>1,2)</sup>. 현재 당뇨병의 치료에 사용되고 있는 약물들은 여러 가지 부작용을 가지고 있으며 작용효과 또한 만족스럽지 못하다. 따라서 부작용이 없이 당뇨병을 효과적으로 치료할 수 있는 약물의 개발이 시급한 실정이며 이 분야에 많은 연구가 계속되고 있다.

현재 당뇨병의 연구는 주로 당뇨 유발 약물을 사용하여 이루어지고 있다. 당뇨 유발 약물 중 alloxan은 insulin을 분비하는 췌장  $\beta$ -세포를 선택적으로 파괴하여 실험적인 당뇨를 유발하는 대표적인 약물로 1943년 Dunn 등<sup>4)</sup>에 의해 당뇨병을 유발하는 약물로 보고된 이래 널리 사용되어 왔다. Alloxan의 당뇨 유발

기전은 아직 확실히 밝혀진 바 없으나 alloxan에 의해 생성되는 oxygen free radical에 의해 췌장  $\beta$ -세포가 파괴되어 당뇨병이 유발되는 것으로 알려져 있다<sup>13,14</sup>.

본 연구에서는 생강과에 속하는 다년생 초본과 식물인 측사의 씨인 사인이 alloxan으로 유발되는 당뇨의 억제 효과 및 치료 효과를 다 가지고 있음을 확인하였다. 사인은 생강과에 속하는 측사의 씨를 말하며, 한방에서는 구토, 설사, 이질, 태동불안 등에 사용되며 특이 입맛이 없고 소화가 잘 안 되는데 널리 쓰이는 약물로 알려져 있다<sup>8</sup>. 이와 같이 사인은 주로 소화기 질환의 치료 목적에 많이 사용되어 왔으며, 특히 당뇨병의 치료에는 사용된 경우는 거의 없었다. 저자들은 사인추출물의 전처리로 alloxan에 의한 당뇨가 억제되며<sup>6</sup>, cytokine으로 유발된 RIN-세포의 손상이 억제됨<sup>15</sup>을 이미 보고한 바 있다.

마우스에 사인추출물을 2일 동안 전 처리하고 alloxan을 투여하면 alloxan에 의한 고혈당이 완전히 억제되었다. 고농도의 포도당은 alloxan에 의한 당뇨 유발을 억제한다 하였으므로<sup>16,17</sup>, 사인추출물을 전 처리한 후 혈당을 측정 하였던바 혈당의 변화가 없었으므로 사인추출물의 alloxan-당뇨 유발 억제 기전은 고혈당의 유발과는 관련이 없음을 확인하였다. 또한 사인추출물의 당뇨 치료 효과를 관찰하기 위하여 alloxan 투여로 유발된 당뇨 마우스에 사인추출물을 주사하였다. 사인추출물을 alloxan-유발 당뇨 마우스에 주사하면 alloxan에 의한 췌장  $\beta$ -세포 손상을 회복시켜 혈당 및 혈청 insulin 농도가 거의 정상 수준으로 회복되었고, 췌장 insulin을 분비하는 세포가 현저히 증가됨을 조직화적인 소견으로도 확인하였다. 또한 췌장  $\beta$ -세포 손상 시 특징적으로 expression되는 Reg gene이 사인추출물 투여 7일 까지 증가되었다가 그 이후는 점차 감소되어 정상 마우스의 경우처럼 expression 되지 않았다. 그러나 alloxan 단독 투여 마우스의 경우 alloxan 투여 24일 까지 Reg gene expression이 계속 증가된 상태에 있었다. 이러한 결과로 보아 사인추출물이 alloxan에 의해 손상된 췌장  $\beta$ -세포를 regeneration시켜 당뇨병을 치료하는 효과를 보이는 것으로 생각된다.

혈당을 저하시키는 호르몬인 insulin을 분비하는 췌장 islet은 regeneration이 잘 되지 않는 기관으로 알려져 있다. Okamoto<sup>11</sup>는 백서 췌장의 90%를 절제한 후 nicotinamide의 투여로 췌장 islet이 재생되어 당뇨가 회복됨을 확인하였으며, 이로 부터 췌장 islet의 재생에 관여하는 gene을 찾아내어 Reg gene이라 명명하였다<sup>18,19</sup>. Reg gene은 재생되고 있는 islet에서는 발견되지만 정상적인 췌장 islet, insulinoma, 재생중인 liver에서는 expression 되지 않는 것으로 알려져 있으며, 사람 췌장 cDNA에서도 Reg gene을 찾아낸 바 있다. 실제로 Reg protein을 당뇨병 백서에 처리하면 췌장 islet의 regeneration이 촉진되어 당뇨가 개선된다고 보고하였으며<sup>20</sup>, 또한 Reg gene knockout 마우스나 overexpression시킨 transgenic 마우스의 경우 Reg protein이 오직 췌장 islet의 regeneration에만 관여되어 있다고 보고하였다<sup>11</sup>. 이러한 결과로 보면 손상을 입은 췌장 islet의 재생에 Reg protein이 중요한 역할을 한다고 생각된다. 본 연구에서 사인추출물도 초기에 alloxan-유발 당뇨 마우스의 Reg gene expression

을 촉진시켰는데 이로 인해 Reg protein 합성이 증가되어 췌장 islet이 regeneration 된 것으로 생각되지만 자세한 작용 기전은 앞으로 더 연구되어야 할 과제라고 생각된다.

이상의 연구 결과는 사인추출물이 alloxan-유발 당뇨를 억제하는 작용뿐만 아니라 alloxan-유발 당뇨를 치료하는 유효성분을 가지고 있으며 이는 사인추출물이 이미 손상된 췌장  $\beta$ -세포를 재생시키기 때문임을 시사한다. 앞으로 유효 성분이 밝혀지고 정확한 작용 기전이 규명된다면 당뇨병의 치료에 효과적인 약물로 사용될 수 있으리라 사료된다.

## 감사의 글

이 논문은 2002년 정부(교육인적자원부)의 재원으로 한국학술진흥재단의 지원을 받아 수행된 연구임(KRF-2002-E00012).

## 참고문헌

- Harrison, T.R. Principles of Internal Medicine: Diabetes Mellitus. 11th ed. New York, McGraw-hill Book Company, pp 1778-1797, 1987.
- Mahler, R.J, Adler, M.L. Type 2 diabetes mellitus: update on diagnosis, pathophysiology and treatment. J. Clin. Endocrinol. Metab. 84: 1165-1171, 1999.
- 대한당뇨병학회. 당뇨병학. 서울, 고려의학, 1998..
- Dunn, J.S, Sheehan H.L., McLetchie N.G. Necrosis of Langerhans produced experimentally. Lancet I, pp 484-487, 1943.
- Rakieten N., Rakieten M.L., Nadkarni M.V. Studies on the diabetogenic action of streptozotocin. Cancer Chemother. Rep. 29: 91-98, 1963.
- Park, B.H., Park, J.W. The protective effect of Amomum xanthoides extract against alloxan-induced diabetes through the suppression of NFkB activation. Exp. Mol. Med. 33: 64-68, 2001.
- Rho, H.W., Lee, J.N., Koo, B.S., Zhao, Z.L., Park, J.W., Kim, H.R. Therapeutic effect of Amomum xanthoides extract on Experimental diabetes induced by alloxan. J. Kor. Diabetes. 26: 126-133, 2002.
- Ou, M. Chinese-English manual of common-used in traditional chinese medicine. Hong-Kong, Joint publishing Co, Ltd. pp 368-369, 1989.
- Huang, Z.Y., Lin, B.H., Sun, H.X., Wu, Z.P., Wu, Q.D., Huang, Y.C., Gu, C.F., Rao, D.Y., Huang, Z.L., Lin, Y.Q., Chen, Z.M. Therapeutic effect of Alpinia japonica on peptic ulcers. Fujian Med. J. 6: 24-25, 1984.
- Wentworth, B.M., Schaefer, I.M., Villa-Komaroff, L., Chirgwin, J.M. Characterization of the two nonallelic genes encoding mouse preproinsulin. J. Mol. Evol. 23: 305-312, 1986.

11. Okamoto, H. The *Reg* gene family and Reg proteins: With special attention to the regeneration of pancreatic  $\beta$ -cells. *J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.* 6: 254-262, 1999.
12. Harris, M.I., Couric, C.C., Reiber, G., Boyko, E., Stern, M., Bennet, P. *Diabetes in America*, 2nd ed. Washington DC: US Printing office, NIH Publication. pp 95-1468, 1995.
13. Malaisse, W.J., Malaisse, L.F., Senner, A., Pipeleers, D.G. Determinants of the selective toxicity of alloxan to the pancreatic  $\beta$ -cell. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 79: 927-930, 1982.
14. Uchigata, Y., Yamamoto, H., Kawamura, A., Okamoto, H. Protection by superoxide dismutase, catalase and poly(ADP-ribose) synthetase inhibitors against alloxan and streptozotocin. *J. Biol. Chem.* 257: 6084-6088, 1982.
15. Kwon, K.B., Kim, J.H., Lee, Y.R., Lee, H.Y., Jeong, Y.J., Rho, H.W., Ryu, D.G., Park, J.W., Park, B.H. *Amomum xanthioides* extract prevents cytokine-induced cell death of RINm5F cells through the inhibition of nitric oxide formation. *Life Sciences* 73: 181-191, 2003.
16. Scheynius A., Taljedal I.B., On the mechanism of glucose protection against alloxan toxicity. *Diabetologia* 7: 252-255, 1971.
17. Jansson, L., Sandler, S. The protective effect of glucose, but not 3-O-methyl glucose, against alloxan-induced diabetes depends upon the route of hexose administration. *Arch. Inter. Pharmacodynamic Ther.* 293: 257-264. 1988.
18. Yonemura, Y., Takashima, T., Miwa, K., Miyazaki, I., Yamamoto, H., Okamoto, H. Amelioration of diabetes mellitus in partially depancreatized rats by poly(ADP-ribose) synthetase inhibitors. Evidence of islet B-cell regeneration. *Diabetes.* 33: 401-404, 1984.
19. Terazono, K., Yamamoto, H., Takasawa, S., Shiga, K., Yonemura, Y., Tochino, Y., Okamoto, H. A novel gene activated in regenerating islets. *J. Biol. Chem.* 263: 2111-2114, 1988.
20. Watanabe, T., Yonemura, Y., Yonekura, H., Suzuki, Y., Miyashita, H., Sugiyama, K., Moriizumi, S., Unno, M., Tanaka, O., Kondo, H. Pancreatic beta-cell replication and amelioration of surgical diabetes by Reg protein. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 91: 3589-3592, 1994.