

<원 저>

Streptozotocin으로 유도된 당뇨 마우스에서 L-carnosine의 혈당강하 효과

허진주¹ · 김종수¹ · 김준형¹ · 남상윤¹ · 윤영원¹ · 정재황² · 이범준^{1,*}

¹충북대학교 수의과대학, ²충북도립대학 의생명과학과
(계재승인: 2010년 6월 3일)

Anti-glycemic effect of L-carnosine in streptozotocin-induced diabetic mice

Jin-Joo Hue¹, Jong-Soo Kim¹, Jun-hyeong Kim¹, Sang Yoon Nam¹, Young Won Yun¹,
Jae-Hwang Jeong², Beom Jun Lee^{1,*}

¹College of Veterinary Medicine and Research Institute of Veterinary Medicine, Chungbuk National University,
Cheongju 361-763, Korea

²Department of Biotechnology and Biomedicine, Chungbuk Provincial University of Science and Technology,
Okcheon 373-807, Korea
(Accepted: June 3, 2010)

Abstract : Carnosine is a dipeptide (β -alanyl-L-histidine) found in mammalian brain, eye, olfactory bulb and skeletal muscle at high concentrations. Its biological functions include antioxidant and anti-glycation activities. The objectives of this study were to investigate anti-diabetic effects of carnosine as determined by blood glucose levels, glucose tolerance test (GTT), glycosylated hemoglobin, and serum biochemical and lipid levels in streptozotocin-induced diabetic mice. There were five experimental groups including normal (ICR mice), control (saline), and three groups of carnosine at doses of 6, 30, and 150 mg/kg b.w.. Carnosine was orally administered to the diabetic mice everyday for 12 weeks. There was no significant difference in body weight changes in carnosine-treated groups compared to the control. The treatments of carnosine at the dose of 6 mg/kg significantly decreased the blood glucose level compared with the control at 2 and 4 weeks. The treatments of carnosine at the doses of 6 and 30 mg/kg significantly decreased the blood glucose levels in GTT and glycosylated hemoglobin compared with the control. Carnosine significantly increased total proteins compared with the control. Carnosine at the dose of 6 mg/kg significantly decreased total cholesterol and triglyceride in the serum compared to the control. These results suggest that carnosine at a low level has a hypoglycemic effect resulting from reduction of blood glucose and that a carnosine-containing diet or drug may give a benefit for controlling diabetes mellitus in humans.

Keywords : blood glucose, carnosine, diabetes, streptozotocin

서 론

당뇨는 일종의 내분비계 질환으로서 인슐린의 비정상적 작용으로 인하여 혈중 glucose 농도가 높아져 노로

당을 배출하는 질병이며, 심혈관계 질환, 신장질환, 말초부위 괴사, 백내장, 망막증 등 다양한 합병증과 연관된다 [2, 23]. 최근 우리나라의 경우 식생활 등의 변화에 의해, 당뇨병 환자가 증가 하는 추세로서, 2000년 이후

*Corresponding author: Beom Jun Lee

Department of Veterinary Public Health, College of Veterinary Medicine, Chungbuk National University, Cheongju 361-763, Korea
[Tel: +82-43-261-3357, Fax: +82-43-271-3246, E-mail: beomjun@cbu.ac.kr]

에는 당뇨병환자가 151만 명을 넘어섰고, 2025년에는 300만 명을 넘을 것 이라고 예측한다 [2, 11]. 따라서 당뇨병의 예방은 주요 관심사가 되었으며, 당뇨의 예방 및 치료를 위한 건강기능식품을 찾는 많은 연구가 진행되고 있다 [3]. 당뇨병은 크게 1형(인슐린 의존성 당뇨병) 및 2형(비 인슐린 의존성 당뇨병)으로 분류하고 있으며, 그 중 2형 당뇨병이 전체 당뇨병 환자의 약 95% 이상을 차지하고 있다 [2]. 당뇨병의 완치는 어렵지만, 혈당의 적절한 조절은 가능하다 [23]. 따라서 당뇨병의 치료는 주로 혈당을 조절하여 당뇨병성 합병증의 발생이나 진전을 억제하는데 목적이 있다. 특히 2형 당뇨병의 치료는 먼저 식이요법이나 운동요법으로 관리를 하고, 효과가 없으면 경구혈당 강하제를 사용하고 있다. 경구혈당 강하제로서 설폰요소제와 바이구아나이드 등의 화합물이 주로 이용되지만 체중증가, 식욕감퇴, 피부발진, 오심, 구토, 설사 등의 부작용을 유발하므로 장기 투여시 문제가 발생될 수 있다. 따라서 일반적인 식생활을 하면서 당뇨병 예방 및 개선에 효과가 있는 기능성 식품이 주목 받고 있다. 현재 시장에는 혈당조절과 관련하여 많은 신제품들이 속속 선보이고 있으나 특정 몇몇 성분에만 편중되는 경향을 보이고 있다. 그에 따라 동일한 성분의 유사제품끼리 경쟁이 치열해 지면서 시장이 혼탁해 지는 부작용도 나타나고 있다. 이런 관점에서 인체내에서 합성이 가능하며, 또는 의약품 혹은 식이적으로 섭취가 가능한 생리적 작용물질로서 carnosine의 역할이 매우 중요하다 [5, 7].

Carnosine은 L-histidine을 포함하는 dipeptide로서 척추동물의 근육, 눈, 뇌 등에 다량으로 존재하며, 특히 사람에서는 골격근과 신경조직에 약 20 mM의 높은 농도로서 존재한다 [5-7, 12]. Carnosine의 생리학적 기능에 대해서는 현재 많은 연구가 진행되고 있는데, 주요 기능은 항산화 및 항노화 작용이다. Carnosine은 근육내에 비산소적 해당작용시 발생하는 젖산을 중화시켜 근육의 피로를 덜어주며, olfactory bulb에서는 신경전달물질 혹은 근육에서 효소 regulator로서도 작용한다고 보고되고 있다 [4, 6, 9, 12]. 생리적 농도에서 carnosine은 다양한 모델 system에서 free radicals 소거 등의 항산화 효과를 보인다 [10, 13, 16, 18, 19]. 식품에서도 항산화효과를 통해 저장기간 연장 및 부패를 방지하고, 생물학적 모델 system에서 철분과 결합을 통해 지방과산화물을 방지할 수 있다 [14, 15]. 또한 carnosine은 glucose oxidation을 억제시키고 단백질에 대해 glycation을 억제시키는 효과가 있다고 보고되었다 [17, 20]. Carnosine의 이러한 효과들은 생체내 biomolecule들을 보호하고, 특히 당뇨병에서 합병증을 억제시킬 수 있을 것이다 [8, 18, 19, 24]. 최근 Carnosine은 자율신경을 조절하여 혈중 glucose 농도

를 낮출 수 있으며, glucose의 대사에도 관여 한다고 보고되었다 [21, 22]. 그러나 이러한 carnosine의 혈당강화 기능에 대해 연구는 아직 미미하며, 아직 streptozotocin 유도 당뇨 마우스모델에서 carnosine의 효과에 대한 연구는 보고되지 않았다.

Streptozotocin은 1-methyl-1-nitrosourea의 2-deoxy-D-glucose 유도체로서 광범위 항균제이며 제1형 당뇨를 유발할 수 있다. Streptozotocin은 췌장의 β -세포에 대한 특이적인 독성 때문에, islet cell tumors, pancreatic ductal adenocarcinoma 등에 대한 항암제로 사용되고 있으며, 1963년 랫드나 개에서 당뇨를 유발한다고 보고된 이래, 실험동물에서 당뇨병을 유도하기 위한 약물로 널리 쓰여지고 있는 물질이다. 본 연구에서는 streptozotocin으로 유도된 당뇨 동물 모델을 이용하여 carnosine의 혈당조절 정도를 마우스의 정맥혈에서 혈당측정기를 이용하여 주1회 측정하였고, 포도당 내성 검사를 통해 시험물질의 포도당 의존성을 보았고, 인슐린 감수성 검사를 측정하였다. 또한 혈청내의 생화학적수치와 지질학적수치 등을 측정하였다.

재료 및 방법

시험물질

본 실험에 사용된 L-carnosine 및 분석용 시약은 Sigma-Aldrich(USA)로 부터 구입하여 사용하였다.

실험동물

실험동물은 ICR male mice(5 weeks 연령)을 구입하여, 순화기간 후 공복시에 0.01 M Citrate Buffer(pH 4.6)에 streptozotocin(120 mg/kg)을 단회 투여하였다. 마우스는 케이지당 2마리씩 넣어 사육하였으며, 사육환경은 사육실 온도가 $21 \pm 2^\circ\text{C}$, 습도는 35~65%가 되도록 유지하였고, 명암은 12시간(day light 06:00~18:00)을 주기로 하여 1주일간 환경에 적응시킨 후 실험에 착수하였다. 동물실험은 충북대학교 동물실험윤리위원회의 승인을 받아 윤리적으로 실시하였다.

실험계획

Streptozotocin 무처리 정상군을 포함하였으며, streptozotocin 처치 후 마우스의 혈당이 $\geq 300 \text{ mg/dL}$ 인 것을 사용하여 군 분리를 하였다. 실험물질 투여군은 각 군 10마리씩으로 4그룹으로 나누었으며, saline 대조군, carnosine 고농도군, carnosine 중농도군, carnosine 저농도군을 포함하였다. 실험물질은 대조군에서는 생리식염수 10 mL/kg b.w., carnosine 실험물질군은 150, 30 및 6 mg/kg b.w.의 용량으로 12주 동안 하루에 한 번씩 강제

경구투여 하였다. 매 주 한번 혈당을 측정하였고, 부검 하루 전 포도당내성검사를 수행하였고, 부검 후에는 혈청에서 지질수치와 생화학적 수치, 단백질수치 등을 측정하였다.

체중 및 일반적인 증상관찰

체중 측정은 주 1회 실시하였다. 1일 1회 육안적으로 일반적 증상도 관찰하였다.

혈당치 측정

혈당치는 시험물질 투여전과 투여개시 후부터 1회/주 12시간 절식 후 꼬리정맥에서 혈당측정기(My Care; 녹십자, 한국)를 이용하여 측정하였다. 마지막 주의 혈당은 혈청 에서 측정된 데이터로 하였다.

포도당 내성검사(intraperitoneal glucose tolerance test)

시험물질 12주 투여 후 부검을 시행하기 1일전에 마우스를 12시간 절식시킨 후 혈당을 측정하고 곧바로 5% 포도당(2 g/kg)을 복강투여 한 후 15, 30, 45, 60, 90 및 120분에 마우스의 꼬리 정맥에서 채혈하여 혈당을 측정하였다.

당화혈색소 측정

전혈을 채취하여 혈중의 당화혈색소양은 IMTAbott (USA)을 이용한 효소면역분석방법으로 측정하였다.

혈청 지질 및 생화학적 분석

혈청은 3,000 rpm으로 20분 동안 원심분리하고, 분석 장비로서 Hitachi 7080(Hitachi, Japan)을 사용하였다. 혈청지질수치와 생화학적 수치는 12주 동안 투여한 후 공복시 혈청으로 마지막 주에 분석하였다. 마우스 혈청에 대하여 serum triglyceride(TG), total cholesterol(T-CHO), low-density lipoproteins(LDL), high-density lipoproteins(HDL), glucose의 지질 및 당수치와 glutamic oxaloacetic transaminase(GOT), glutamate-pyruvate transaminase(GPT), blood urea nitrogen(BUN), creatinine(CRE), albumin(ALB), total proteins와 lactate dehydrogenase(LDH)의 혈액생화학 수치를 측정하였다.

통계학적 처리

모든 데이터는 평균 ± 표준오차로 표시하고, 대조군과 실험물질 처리군과의 유의적인 평가는 one-way analysis of variance로 실시되었으며, Turkey HSD test로 대조군과 carnosine 투여군에서의 유의성을 $p < 0.05$ level에서 평가하였다.

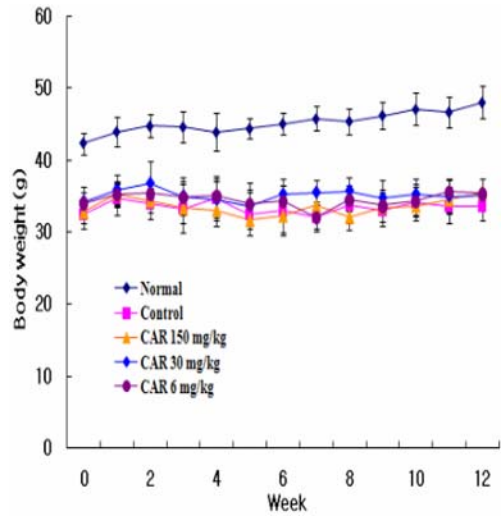


Fig. 1. Changes in body weights of mice for 12 weeks. Data represent the mean ± SE (n = 10).

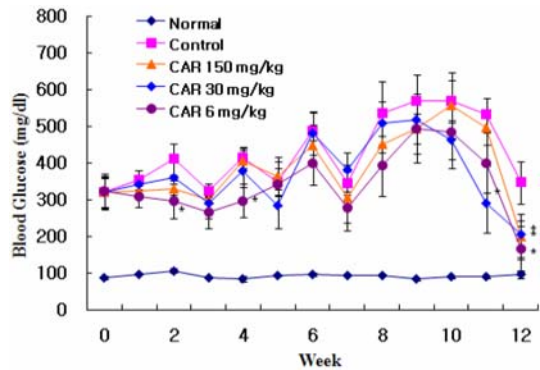


Fig. 2. Changes in blood glucose levels during the experimental period. Data expressed as the means ± SE (n = 10). *Significant different from the control (vehicle) group ($p < 0.05$).

결 과

체중의 변화

실험기간 12 주 동안 주 1회 체중을 측정하였고, streptozotocin 투여 모든 군에서 정상군의 마우스와 비교하여 현저하게 낮은 체중을 보였다(Fig. 1). Carnosine 투여군들과 생리식염수를 투여한 대조군을 비교하여 체중에 대한 유의적인 증감은 관찰되지 않았다(Fig. 1).

혈당의 변화

Fig 3에서와 같이 실험기간 12주 동안 주 1회 혈당을 측정하였고, 시험물질 투여 2주 후 대조군의(409.3 ± 42.6

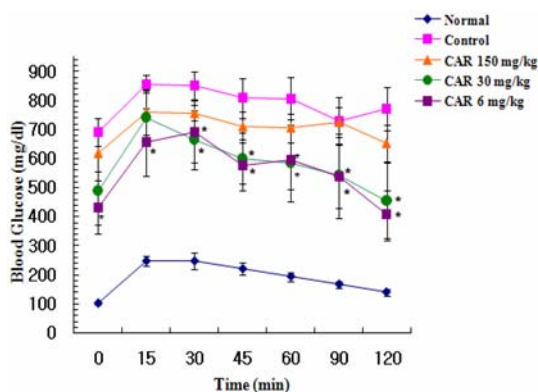


Fig. 3. Changes in blood glucose levels by the glucose tolerance test. Glucose at dose 2 mg/kg b.w. was intraperitoneally administered to the animals and then the blood glucose was determined. Data expressed as the means \pm SE (n = 10). *Significant different from the control (vehicle) group ($p < 0.05$).

mg/dL)와 비교하여, carnosine 6 mg/kg을 투여한 저농도 군에서 혈당이(295.2 ± 47.7 mg/dL)로 유의적으로 낮았다($p < 0.05$). 투여 4주 후에도 대조군의 혈당(414.2 ± 29.3 mg/dL)과 비교하여 carnosine 6 mg/kg을 투여한 저농도 군에서 혈당(296.0 ± 45.3 mg/dL)이 유의적으로 낮았다($p < 0.05$). 투여 11주 후에는 대조군의 혈당치(550.9 ± 44.1 mg/dL)와 비교하여, carnosine 30 mg/kg을 투여한 그룹에서 혈당(296.0 ± 99.33 mg/dL)이 유의성 있게 감소하였다($p < 0.05$). 또한 12주 공복혈당에서는 대조군의 혈당치(346.7 ± 58.0 mg/dL)와 비교하여, carnosine 투여 모든 군에서 혈당치가 유의성 있게 낮았다(Fig. 2).

포도당 내성검사

Fig. 3은 포도당(2 g/kg)을 복강으로 투여하여 시험물

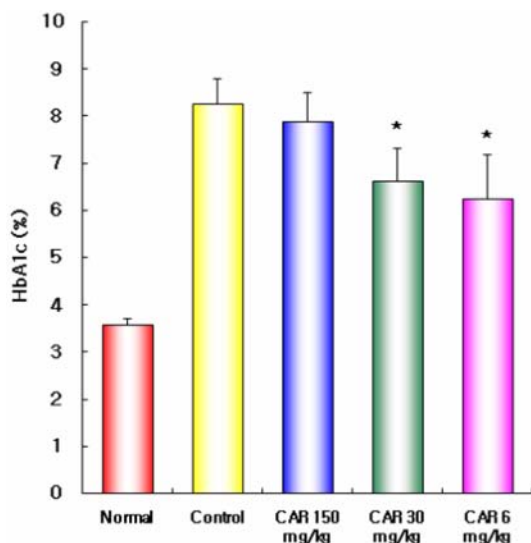


Fig. 4. Change in blood glycosylated hemoglobin (HbA1c) of diabetic mice treated with carnosine for 12 weeks. Data were expressed as the means \pm SE. *Significantly different from the control group at $p < 0.05$.

질의 혈당강하를 측정된 것으로 시험물질 투여 후 12주째 부검을 시행하기 1일 전에 실시하였다. 총 2시간 동안 15분 또는 30분 간격으로 혈당의 변화를 측정하였다. 포도당 투여 후 15분까지 모든 군에서 혈중 포도당 농도가 증가하다가 carnosine 저 및 중농도군에서 2시간까지 감소하는 경향을 보였으며, 특히 2시간 후의 혈중 포도당 농도는 검사시작시점의 농도와 유사하였다(Fig. 3). 그러나 carnosine 고농도군의 혈당치는 측정 2시간 내에서 대조군과 비교하여 유의적 감소가 나타나지 않았다(Fig. 3).

Table 1. Biochemistry in the serum of mice

Serum Analysis	ICR mice		Streptozotocin-induced ICR mice		
	Normal	Control	Carnosine (150 mg/kg)	Carnosine (30 mg/kg)	Carnosine (6 mg/kg)
ALB (g/dL)	3.07 \pm 0.06	2.43 \pm 0.07	2.38 \pm 0.09	2.58 \pm 0.13	2.47 \pm 0.11
T-PRO (g/dL)	5.19 \pm 0.09	4.41 \pm 0.11	5.11 \pm 0.20*	4.88 \pm 0.24*	4.70 \pm 0.40*
LDH (IU/L)	2058.5 \pm 234.3	2977.0 \pm 224.0	2968.0 \pm 105.0	2613.8 \pm 488.7	2835.2 \pm 382.2
GOT (IU/L)	80.67 \pm 4.36	383.93 \pm 73.21	438.79 \pm 33.16	351.10 \pm 133.17	309.86 \pm 87.51
GPT (IU/L)	32.00 \pm 1.07	235.36 \pm 51.35	218.97 \pm 26.41	181.70 \pm 59.84	141.96 \pm 37.19
CRE (IU/L)	0.43 \pm 0.02	0.46 \pm 0.04	0.44 \pm 0.07	0.35 \pm 0.09	0.40 \pm 0.06
BUN (IU/L)	31.18 \pm 1.46	61.40 \pm 6.71	58.49 \pm 4.77	51.27 \pm 5.10	58.20 \pm 3.82

ALB: albumin, T-PRO: total proteins, LDH: lactate dehydrogenase, GOT: glutamic oxaloacetic transaminase, GPT: glutamate-pyruvate transaminase, CRE: creatinine, BUN: blood urea nitrogen. Data represent means \pm SE (n = 7). *Significantly different from the control ($p < 0.05$).

Table 2. Lipids in the serum of mice

Serum Analysis	ICR mice		Streptozotocin-induced ICR mice		
	Normal	Control	Carnosine (150 mg/kg)	Carnosine (30 mg/kg)	Carnosine (6 mg/kg)
GLU (mg/dL)	125.73 ± 11.66	346.71 ± 57.95	199.49 ± 61.84*	203.47 ± 38.20*	164.9 ± 62.02*
HDL (mg/dL)	73.52 ± 3.17	77.34 ± 4.74	75.75 ± 7.19	80.53 ± 8.32	79.80 ± 7.03
LDL (IU/L)	4.66 ± 0.66	4.82 ± 1.02	4.49 ± 0.70	3.90 ± 0.51	4.47 ± 0.78
T-CHO (mg/dL)	145.98 ± 4.01	149.20 ± 9.65	131.47 ± 10.49	135.82 ± 6.97	129.82 ± 5.69*
TG (mg/dL)	35.78 ± 3.02	27.04 ± 2.98	25.08 ± 2.92	20.33 ± 1.82	20.00 ± 3.25*

GLU: glucose, HDL: high-density lipoproteins, LDL: low-density lipoproteins, T-CHO: total cholesterol, TG: triglyceride. Data represent means ± SE (n = 7). *Significantly different from the control ($p < 0.05$).

당화혈색소(HbA1c)의 변화

당화혈색소는 대조군과 비교하여 carnosine을 투여한 군에서 감소되었으며, 특히 저농도군 및 중농도군에서는 유의적 감소가 관찰되었다($p < 0.05$). Carnosine 6 mg/kg의 저농도군은 대조군에 비해 약 25%의 당화혈색소 농도를 감소시켰다(Fig. 4).

혈액 생화학적 수치의 변화

Streptozotocin투여는 정상군에 비해 LDH, GOT, GPT, BUN의 수치를 증가시켰다(Table 1). 대조군에 비해 carnosine 시험물질을 투여한 그룹에서 total protein 농도에서 유의적 증가를 보였다(Table 1). 또한 대조군과 비교하여 carnosine투여는 ALB, LDH, GOT, GPT, CRE, BUN의 모든 수치에서 유의성 있는 증감을 보이지 않았다(Table 1).

혈액 지질수치의 변화

대조군의 혈당수치(346.7 ± 58.0 mg/dL)와 비교하여, 모든 carnosine 투여군에서 혈당치의 유의적 감소를 보였다($p < 0.05$, Table 2). 그러나 혈당치의 변화는 carnosine의 농도에 의존적이지는 않았다. 대조군에 비해 HDL, LDL, T-CHO 및 TG의 수치는 carnosine 중, 고농도군에서 유의적 차이를 보이지 않았으나, 저농도인 carnosine 6 mg/kg에서는 T-CHO 및 TG의 유의적 감소가 확인되었다(Table 2).

고 찰

본 연구는 시험물질인 carnosine의 농도별 투여가 제 1형 당뇨모델 마우스에서 혈당에 어떠한 영향을 미치는지에 대해 조사하였다. 결과로서 streptozotocin에 의해 유도된 제 1형 당뇨모델 마우스에 12주 동안 carnosine을 투여하여 혈당의 변화를 관찰하였는데, carnosine 6 mg/kg의 저농도 투여는 유의적으로 혈당을 감소시켰으며(p

< 0.05), 시험 8주째 혈당내성검사 및 인슐린내성검사에 서도 유의적으로 혈당치를 낮추었다($p < 0.05$).

이전의 많은 연구에서 섭취는 혈중 및 조직의 carnosine 농도를 증가시키는 것으로 알려져 있다 [5, 25]. 더불어 이미 보고된 바와 같이 carnosine은 여러 모델 system에서 항산화 효과, anti-aging 및 anti-glycation에 대한 효과를 갖는다고 알려져 있다 [7, 8, 10, 14-16, 18-20]. 그러나 carnosine의 항 혈당 효과에 대한 연구는 현재까지 아주 미미하다 [7, 21, 22]. Nagai 등 [21]은 carnosine의 투여 후 혈당강하 효과는 H₃ receptor가 관여하는 자율신경을 조절하는 기전에 의해 이루어진다고 보고하였다. 랫드에서 carnosine의 정맥투여는 2-deoxy-D-glucose를 lateral cerebral ventricle에 투여함으로써 유도된 hyperglycemia를 억제시켰다는 보고가 있으며, 더불어 carnosine은 교감신경을 억제하고 부교감신경을 자극하는 것으로 보고되었다 [21]. 랫드에서 식이로서 0.001, 0.01 및 0.1% carnosine을 투여했을 때 0.1% carnosine은 hyperglycemia를 억제시키지 못했으나, 낮은 농도인 0.01 및 0.001%의 carnosine은 혈당의 수준을 유의적으로 낮추었다 [21]. 이러한 혈당의 변화는 carnosine의 효과적인 농도가 어느 정도 낮은 농도에서 작용한다는 것을 의미하며 더불어 그 효과가 농도 의존적이지 않다는 것을 의미한다. 이러한 변화는 본 연구에서 carnosine이 혈당을 낮추지만 그 효과가 농도 의존적이지 않은 것과 일치하였다.

본 연구에서 streptozotocin의 투여는 pancreas에 damage를 주어 insulin분비를 억제시킬 것으로 사료되며, 따라서 혈중 insulin 농도를 측정하지는 않았지만 최근 한 연구에서도 carnosine의 투여는 당뇨 db/db 마우스에서 유의적으로 혈당을 낮추었으며 혈청의 insulin 농도 또한 유의적으로 감소시켰다고 보고하였다 [1]. 이러한 결과에 대한 해석은 매우 어려우나 유사한 결과로서, 당뇨모델인 db/db 마우스에서 carnosine투여는 insulin 저항성이나 insulin 분비에 영향을 미치지 않았으나, fasting plasma glucose 농도를 감소시켰다는 보고가 있다 [22].

또한 당화혈색소는 당뇨의 지표가 되는 적혈구의 생존기간 동안 비효소적으로 당과 헤모글로빈의 결합한 것을 말하며 당뇨병의 환자에 있어서 과거 1~3개월의 장기 혈당 조절의 지표라고 할 수 있다. 당화 혈색소의 수치에서는 대조군의 수치와 비교할 때 저농도의 시험 물질을 투여한 군의 수치들이 유의성 있게 감소되었음을 볼 때, carnosine이 혈당을 낮추고, 따라서 당화혈색소 형성에도 영향을 미칠 수 있다고 사료된다. 이러한 당화혈색소의 감소는 carnosine이 혈중의 당과 반응하여 protein의 glycation을 억제시키는 작용 기전에 의한 발생될 수도 있을 것이다 [8, 20, 22].

본 연구에서의 혈액에서의 지질수치들을 볼 때, 대조군과 비교하여 시험물질을 투여한 군들에서 지질관련수치들의 특별한 변화는 관찰할 수 없었다. 단지 total cholesterol 및 중성지방이 carnosine의 저농도군에서 유의적으로 낮았으나 이 또한 marginal 범위에 존재하는 것으로 사료된다. 또한 생화학적 수치에서는 GOT와 GPT의 수치에서는 특별한 변화 없이 total protein의 증가는 carnosine이 dipeptide로서 단백질 측정에 관한 질소(N)의 농도를 증가시키는 것에 기인된 것으로 사료된다. LDH는 거의 어느 조직이나 분포되어 있는 일종의 해당 효소로서 pyruvic acid 와 lactic acid 간의 가역적 전환에 관여하여 촉매작용을 한다. LDH를 내포한 조직이 파괴될 때 혈액중으로 흘러나와 혈중 LDH가 상승하는데 조직손상에 대한 지표이다. 본 연구에서 streptozotocin투여는 LDH 뿐만아니라 GOT와 GPT의 수치를 증가시켰으나 carnosine투여는 이러한 지표들에 유의적 변화를 주지 못했다. 본 연구에서 모든 결과들을 종합하여 볼 때, 저농도로서 carnosine의 경구 투여는 streptozotocin에 의해 유도된 당뇨동물모델 마우스에서 혈당을 효과적으로 낮추었으며, 이러한 효과는 당뇨합병증을 억제시킬 수 있을 것으로 사료된다.

결 론

Carnosine은 β -alanine과 L-histidine으로 이루어진 dipeptide로서 생체내 여러 조직에 널리 분포하고 있고, 항산화, 항산화 기능을 가지는 것으로 알려져 있으며, 본 연구에서는 제1형 당뇨유도모델을 사용하여 12주 동안 carnosine의 항당뇨 효능을 보고자 하였다. 실험군은 총 5개로 정상군, streptozotocin투여 대조군, carnosine 6, 30, 150 mg/kg 투여군으로 설정하였다. 마우스의 정맥혈에서 혈당측정기를 이용하여 혈당의 변화를 측정하였고, 포도당 내성 검사를 통해 시험물질의 포도당 의존성을 보았으며, 또한 혈청내의 생화학적수치와 지질학적수치 등을 변화를 측정하였다. 시험 12주 기간내 유의적 체

중의 변화는 관찰되지 않았으며, 실험기간 2주 및 4주 후, 대조군에 비하여 저농도군인 carnosine 6 mg/kg을 투여한 그룹에서 혈당이 유의성 있게 감소하였고($p < 0.05$), 11주에는 carnosine 30 mg/kg투여군에서 대조군에 비해 유의적인 혈당치의 감소를 보였다($p < 0.05$). 혈당내성검 사에서는 여러 시점에서 carnosine 저 및 중농도군에서 혈당치의 유의적 감소를 보였으며($p < 0.05$), 고농도군에서는 유의적 차이를 보이지 않았다. 당화혈색소는 저 및 중농도군에서 유의적 변화가 관찰되었다($p < 0.05$). Carnosine투여는 혈중 total protein의 증가를 가져왔으며, 저농도군에서는 T-CHO 및 TG의 유의적 감소를 보였다. 결론적으로 carnosine은 streptozotocin유도 마우스 모델에서 혈당강하효과를 나타내었으나, 그 효과가 농도 의존적이지 않았으며, 저농도인 6 mg/kg에서 더 좋은 효과를 보였다. 이러한 결과로부터 carnosine은 적은 량으로서 생체내 항산화 및 항노화 효과와 더불어 항당뇨 효과를 갖는 것으로 사료된다.

감사의 글

본 논문은 2009년 충북대학교 학술연구지원사업의 연구비 지원에 의하여 연구되었습니다.

참고문헌

1. 허진주, 김종수, 김준형, 남상윤, 윤영원, 정재황, 이범준. 당뇨 마우스에서 카르노신의 혈당강하 효과. 한국식품위생안전성학회지 2009, **24**, 391-397.
2. Amos AF, McCarty DJ, Zimmet P. The rising global burden of diabetes and its complications: estimates and projections to the year 2010. Diabet Med 1997, **14** (Suppl), S1-S5.
3. Atta-Ur-Rahman, Zaman K. Medicinal plants with hypoglycemic activity. J Ethnopharmacol 1989, **26**, 1-55.
4. Batrukova MA, Rubtsov AM. Histidine-containing dipeptides as endogenous regulators of the activity of sarcoplasmic reticulum Ca-release channels. Biochim Biophys Acta 1997, **1324**, 142-150.
5. Boldyrev AA, Severin SE. The histidine-containing dipeptides, carnosine and anserine: distribution, properties and biological significance. Adv Enzyme Regul 1990, **30**, 175-194.
6. Davey CL. The significance of carnosine and anserine in striated skeletal muscle. Arch Biochem Biophys 1960, **89**, 303-308.
7. Hipkiss AR. Carnosine and its possible roles in

- nutrition and health. *Adv Food Nutr Res* 2009, **57**, 87-154.
8. **Hipkiss AR, Brownson C, Carrier MJ.** Carnosine, the anti-ageing, anti-oxidant dipeptide, may react with protein carbonyl groups. *Mech Ageing Dev* 2001, **122**, 1431-1445.
 9. **Johnson P, Aldstadt J.** Effects of carnosine and anserine on muscle and non-muscle phosphorylases. *Comp Biochem Physiol B* 1984, **78**, 331-333.
 10. **Kang JH, Kim KS, Choi SY, Kwon HY, Won MH, Kang TC.** Protective effects of carnosine, homocarnosine and anserine against peroxy radical-mediated Cu,Zn-superoxide dismutase modification. *Biochim Biophys Acta* 2002, **1570**, 89-96.
 11. **King H, Aubert RE, Herman WH.** Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 1998, **21**, 1414-1431.
 12. **Kohen R, Yamamoto Y, Cundy KC, Ames BN.** Antioxidant activity of carnosine, homocarnosine, and anserine present in muscle and brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988, **85**, 3175-3179.
 13. **Lee BJ, Hendricks DG.** Antioxidant Effects of L-carnosine on liposomes and beef homogenates. *J Food Sci* 1997, **62**, 931-934.
 14. **Lee BJ, Hendricks DG, Cornforth DP.** Antioxidant effects of carnosine and phytic acid in a model beef system. *J Food Sci* 1998, **63**, 394-398.
 15. **Lee BJ, Hendricks DG, Cornforth DP.** A comparison of carnosine and ascorbic acid on color and lipid stability in a ground beef pattie model system. *Meat Sci* 1999, **51**, 245-253.
 16. **Lee BJ, Kang KS, Lee YS, Nam SY, Kim YC, Cho MH.** A comparison for antioxidant activity of carnosine and related compounds in several model systems. *J Toxicol Pub Health* 1999, **15**, 297-306.
 17. **Lee BJ, Kang KS, Nam SY, Park JH, Lee YS, Yun YW, Cho MH.** Effects of carnosine and related compounds on monosaccharide autoxidation and H₂O₂ formation. *Korean J Physiol Pharmacol* 1999, **3**, 251-261.
 18. **Lee BJ, Lee YS, Kang KS, Cho MH, Hendricks DG.** Carnosine and related compounds protect against copper-induced damage of biomolecules. *J Biochem Mol Biol* 1999, **32**, 350-357.
 19. **Lee BJ, Park JH, Lee YS, Cho MH.** Carnosine and related compounds protect against HOCl-induced damage of biomolecules. *J Toxicol Pub Health* 1999, **15**, 109-115.
 20. **Lee BJ, Park JH, Lee YS, Cho MH, Kim YC, Hendricks DG.** Effect of carnosine and related compounds on glucose oxidation and protein glycation *in vitro*. *J Biochem Mol Biol* 1999, **32**, 370-378.
 21. **Nagai K, Nijima A, Yamano T, Otani H, Okumra N, Tsuruoka N, Nakai M, Kiso Y.** Possible role of L-carnosine in the regulation of blood glucose through controlling autonomic nerves. *Exp Biol Med (Maywood)* 2003, **228**, 1138-1145.
 22. **Sauerhfer S, Yuan G, Braun GS, Deinzer M, Neumaier M, Gretz N, Floege J, Kriz W, van der Woude F, Moeller MJ.** L-carnosine, a substrate of carnosinase-1, influences glucose metabolism. *Diabetes* 2007, **56**, 2425-2432.
 23. **Sharma AK, Galadari EO, Behara I, Manchandra M, Abdulrazzaq SK, Mehra MK.** *Diabetes Mellitus and Its Complications: An Update*. 1st ed. Macmillan, New Delhi, 1993.
 24. **Shi Q, Yan H, Li MY, Harding JJ.** Effect of a combination of carnosine and aspirin eye drops on streptozotocin - induced diabetic cataract in rats. *Mol Vis* 2009, **15**, 2129-2138.
 25. **Tamaki N, Funatsuka A, Fujimoto S, Hama T.** The utilization of carnosine in rats fed on a histidine-free diet and its effect on the levels of tissue histidine and carnosine. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 1984, **30**, 541-551.