

Vanadium yeast 결합체의 항당뇨 효과

박승희¹ · 정규혁^{2*}

¹식품의약품안전청, ²성균관대학교 약학부

Antidiabetic Effect of Vanadium Yeast Complex

Seung-Hee PARK¹ and Kyu-Hyuck CHUNG^{2*}

¹Korea Food and Drug Administration, Seoul 122-704 Korea

²College of Pharmacy, Sungkyunkwan University, Suwon 440-746 Korea

(Received September 27, 2001; accepted December 14, 2001)

Abstract – Vanadium yeast was prepared by uptaking vanadate in yeast cells. The growth rate of yeast cells was enhanced by 1~5% glucose. While the growth rate of yeast cells was not significantly affected by YEPD containing less than 1mM vanadate, it was completely inhibited by 2.5 mM vanadate. Vanadium uptake in yeast cells was increased with increasing vanadate concentration in growth medium. Vanadate (V) was reduced to vanadyl (IV) in yeast cells associating with macromolecular compounds in cells. Oral administration of vanadium yeast significantly reduced blood glucose levels of streptozotocin treated rats same as vanadate. Vanadate and vanadium yeast similarly increased glucose oxidation in isolated adipocytes. Therefore, it was suggested that vanadium yeast could have an antidiabetic activity potency similar to that of vanadate.

Key words □ vanadium yeast, antidiabetic activity, streptozotocin treated rat

Vanadium은 고등동물에서 정상적인 성장과 발생에 요구되는 미량원소이며 포유동물의 세포배양의 성장과 생존에 필요한 필수영양적 원소로 인식되어 왔다(Macma, 1980). 1978년에 *in vitro*에서 vanadium이 rat 횡격막에서 포도당대사에 대해 인슐린 유사작용을 가지는 것으로 보고되었으며(Tolman 등, 1978), 이어서 rat 지질에서 hexose uptake 및 포도당대사에 대한 vanadium의 인슐린 유사작용이 있는 것으로 보고되었다(Shechter 등, 1980). 1985년에는 streptozotocin 당뇨쥐에 sodium orthovanadate를 경구투여함으로써 고혈당 및 약화된 심장활동이 정상화되었다고 보고되어 새로운 전기를 열게 되었다(Heyliger 등, 1985). 그 이후 당뇨병치료에 vanadium의 생물학적 이용 가능성에 대해 흥미가 높아져 왔으며 다양한 연구가 진행되어 왔다. Vanadium의 인슐린 유사작용의 주요 기전은 adipocytes(Shechter 등, 1980), skeletal muscle (Okumura 등, 1992), brain(Meyerovitch 등, 1989), liver (Brichard 등, 1993) 등에서 phosphotyrosine phosphatase를 저해하고 protein-tyrosine kinase 활성을 증진시킴으로써 인슐린수송체를 활성화시켜 포도당수송을 증진시키고(Begum 등, 1991), 포도당대사에 관여하는 주요 효소들의 기능을 개선하여 포도당대사를 증진시키는 것이다(Valera 등, 1993). 또한

vanadium은 antioxidant 및 prooxidant로 작용하며(Thompson 등, 1993), 혈당저하작용은 잔여 순환 인슐린의 양에 의존하고(Cam 등, 1995), vanadyl 투여 중지후 정상혈당 유지 및 조직 내 검출이 관찰되었다고 보고되고 있다(Cros 등, 1995). 이와 같이 vanadium은 혈당을 저하시키는 인슐린 유사작용을 나타냄으로서 새로운 당뇨병 치료제로서의 가능성을 가지고 있음에도 불구하고 약리효과 농도와 독성발현 농도와와의 범위가 좁은 문제점이 있어 vanadium의 독성을 경감시키고자 하는 시도가 이루어지고 있다. 고등동물의 진핵세포와 같은 특성이 있는 *Saccharomyces cerevisiae*는 금속이온의 독성을 저감시킬 수 있는 결합체를 생성하는 특징이 있다. 그 예로서 selenium yeast(Korhola 등, 1986), chromium yeast(Votava 등, 1973), zinc yeast(Korhola 등, 1986) 등의 결합체가 있다. 본 연구에서는 vanadium을 yeast와 배양하여 yeast 세포에 vanadium을 uptake함으로써 vanadium yeast 결합체의 생성을 시도하였으며 세포내 분포와 형태를 확인하고 이의 항당뇨 효과를 vanadate와 비교 조사하였다.

실험방법

Vanadium yeast 제조

Yeast 세포인 *Saccharomyces cerevisiae* H 1022를 국립

*To whom correspondence should be addressed.

보건원에서 분양받아 1% yeast extract, 2% peptone 및 2% glucose를 함유하는 YEPD 배지에 접종한 다음 25°C에서 24시간 shaking incubator에서 배양하였다. 지수기까지 배양한 yeast 세포를 원심분리하여 채취한 다음 빙냉중류수로 3회 세척하였다. 세포를 채취한 직후 2% harvested yeast와 150 mM phosphate buffer(pH 6.0) 및 250 mM glucose 혼합액에 5 mM sodium orthovanadate를 넣은 다음 25°C에서 24시간 shaking incubator에서 배양하였다. 배양이 완료된 vanadium yeast 배양액을 원심분리하여 상층액을 제거하여 vanadium yeast cell을 채취하였다. Yeast 세포의 세포막 표면에 부착된 vanadium을 제거하기 위하여 50 mM EDTA(pH 7.0)로 4회 세척하여 원심분리하고 잔류물을 100°C에서 5시간 건조한 다음 vanadium yeast로 하였다(Bode 등, 1990).

Vanadium yeast 세포내의 vanadium 분포 측정

세포막에 부착된 vanadium을 제거한 vanadium yeast를 질산·과염소산혼합액(4:1)을 넣어 분해한 다음 Inductively Coupled Plasma Spectrometer(ICP, GBC Integra XM2)를 사용하여 vanadium의 함량을 측정하였다. 측정된 vanadium의 양은 yeast cell의 dry weight를 기준으로 표기하였다.

Vanadium yeast의 세포분획을 초원심분리법을 이용하여 분리하였다. Vanadium yeast cell을 sonicator로 20분간 초음파 처리한 다음 800×g로 10분간 원심분리하여 분획물을 분리하고, 상층액을 취하여 다시 15,000×g로 10분간 원심분리하여 분획물을 얻고, 그 상층액을 105,000×g로 60분간 원심분리하여 상층액을 취하였다. 각 분획별 잔류물 및 상층액에 질산·과염소산혼합액(4:1)을 넣어 분해한 다음 ICP로 vanadium의 함량을 측정하였다.

Vanadium yeast에 함유된 vanadate의 형태를 조사하기 위해 Electron Spin Resonance Spectrometer(JEOL JES-TE 100)를 사용하여 vanadyl sulfate, sodium orthovanadate, sodium metavanadate, vanadium yeast의 electron spin resonance(ESR) spectra를 측정하였다(Zoroddu 등, 1996).

Streptozotocin 유발 당뇨쥐에 대한 항당뇨 효과 조사

6~7주령의 건강상태가 양호한 Sprague Dawley(S.D.) 음성 rat(170~200 g)를 제일상사에서 구입하여 24±2°C, 상대습도 55±5%, 12시간 명암조건에서 사육하였다. 1주일 이상의 순화를 거친 후 건강한 동물만 선별하여 실험에 사용하였다. 절식시간을 제외한 모든 실험기간동안 사료 및 물을 자유롭게 섭취하도록 하였다. 실험군은 1군을 10마리로 하였으며, streptozotocin 50 mg을 100 mM citrate buffer (pH 4.5)에 녹여 100 ml로 조제하여 16시간 절식시킨 음성 S.D. rat에 i.v.로 streptozotocin 50 mg/kg을 정맥주사

하여 당뇨병을 유발시켰다. 당뇨가 유발된 것을 확인한 후 vanadium의 양을 기준으로 sodium orthovanadate 50 mg/kg과 그에 해당하는 vanadium yeast를 1일 1회 경구로 7일간 투여하였다. 시험물질 투여는 오전 10시에 하였으며 투여 2일부터 꼬리 정맥에서 채혈하여 혈액을 Unichick stick(Diagnostics solutions Inc.)에 적용하여 혈중 glucose의 양을 Blood glucose meter(One touch R meters, Life scan, U.S.A.)로 측정하였다.

Adipocyte에서의 glucose oxidation 측정

S.D. rat(125~150 g)의 epididymal fat pads로부터 adipocyte를 분리하기 위해 Fat pads를 0.85% NaCl로 세척하고 thin distal portion을 제거한 다음 1g을 달아 Krebs-Ringer bicarbonate buffer 3 ml에 넣고 2% bovine serum albumin, collagenase 5 mg 및 glucose 0.3 mg을 넣어 37°C에서 5분간 aeration(5% CO₂, 95% O₂ gas)하고 37°C에서 1시간 동안 배양하였다. 현탁액을 400×g에서 1분간 원심분리하여 잔류물인 stromal-vascular cell을 제거하고 상층액을 37°C의 Krebs-Ringer bicarbonate buffer 10 ml로 3회 세척한 다음 400×g에서 1분간 원심분리하여 adipocyte를 분리하였다. Adipocyte(2~2.5×10⁶ cell/ml) 100 µl, Krebs Ringer bicarbonate buffer 300 µl 및 0.05 µCi/500 µl glucose-U-¹⁴C(final specific activity : 0.1 µCi/µM) 50 µl를 시험관에 넣은 후 10 ng/ml insulin(positive control), 10 mM sodium orthovanadate 및 이와 동량의 vanadium이 함유된 vanadium yeast cytosol 각각을 50 µl씩 넣고 유리관이 꽂힌 고무마개로 막은 다음 37°C에서 2시간 동안 흔들여 섞으면서 배양한 후 25% hyamine 10X 용액을 적신 Waterman filter paper No.1을 유리관에 넣고 밀봉한 다음 4N 황산 400 µl를 주사기로 넣고 37°C에서 30분간 배양하였다. Filter를 꺼내어 cocktail solution 10 ml 및 methanol 2방울을 넣은 다음 Liquid Scintillation Counter로 ¹⁴C을 측정하였다. Krebs-Ringers bicarbonate buffer의 조성은 118 mM NaCl, 5.0 mM KCl, 1.3 mM MgSO₄, 1.3 mM CaCl₂, 1.2 mM KH₂PO₄, 25.0 mM NaHCO₃, 20.0 mM HEPES, pH 7.4이다(Solomon 등, 1975; Dubyak 등, 1980).

혈액 및 장기조직 중 vanadium 함량 측정 및 혈액생화학적 검사

실험 최종일에 혈액, 간 및 신장을 적출하여 장기 중량을 측정하였다. 혈액은 복부대동맥에서 채취하였으며 이 중 1.5 ml를 취하여 질산 5 ml를 넣고, 장기는 물 2 ml 및 질산 5 ml를 넣어 Microwave Digestion System(milestone s.r.l., mls 1200 mega, Italy)으로 분해한 다음 물을 넣어 정확하게 10 ml로 하여 ICP로 vanadium의 함량을 측정하였다. 또한 복부대동맥에서 채취한 혈액을 혈액응고 방지제가 없

는 혈청분리관에 넣어 실온에 30분 방치한 후 3,000 rpm에서 10분간 원심분리하여 혈청학적 검사용 시료로 사용하였다. 혈액생화학적검사는 자동혈액생화학분석기(RA-XT)를 사용하여 γ -glutamyltranspeptidase(γ -GTP), 콜레스테롤, 중성지방, 크레아틴, blood urea nitrogen(BUN)을 측정하였다.

통계학적검사

모든 데이터는 평균±표준오차로 나타내었다. 대조군과 약물투여군과의 차이는 Student's t-test를 이용하여 유의성을 검정하였다.

결과 및 고찰

Vanadium yeast 결합체의 제조

Yeast에는 15개 이상의 sulfur compound가 있으며 아미노산 생합성에서 selenium은 sulfur와 치환되어 selenomethionine, selenocystein이 되어 selenium 함유 protein이 합성된다. 이러한 유기성 형태는 무기성 selenium에 비해 독성이 저감되고 활성이 증가된다고 보고되었다(Cornad 등, 1979). ^{51}Cr 을 포함하는 배지에서 Brewer's yeast를 배양했을 때 분자량 150~1,000 dalton의 여러 개의 ^{51}Cr complex가 나타났으며, 이 결합체는 체내 흡수 및 저류가 $\text{CrCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 보다 증가되고, 인슐린 유사작용 나타내는 것으로 보고되었다(Votava 등, 1973).

본 실험에서는 vanadium 함유 배지에서 *Saccharomyces cerevisiae*를 배양하여 vanadium yeast를 생성하였다. 우선 yeast 세포 배양의 최적 조건을 조사하기 위해 glucose와

vanadium 투여량이 yeast 세포의 증식에 미치는 영향을 실험하였다. Fig. 1에서 보는 바와 같이 yeast 세포는 YEPD 배지에 접종한 후 24시간에 지수기 성장이 멈추고 정지기로 성장속도가 둔화되는 것으로 나타났다. 성장에 미치는 glucose의 효과를 관찰하기 위하여 glucose를 1, 2, 5 및 20%로 YEPD media에 첨가하여 yeast 세포의 성장을 조사한 결과 배지에 1, 2 및 5%일 때에는 농도 의존적으로 성장이 증가하는 경향을 보였으나 20% glucose를 첨가한 경우에는 초기에는 다른 농도에 비해 느리게 증가하다가 시간이 경과함에 따라 성장이 급격히 증가하였다.

Yeast cell의 성장에 미치는 vanadate의 영향을 조사한 결과, Fig. 2에서 보는 바와 같이 YEPD 배지에서 vanadate의 농도가 증가함에 따라 성장이 저해되는 것으로 나타났다. 1 mM 이하의 농도에서는 yeast cell의 성장에 영향을 미치지 않는 것으로 나타났으나 1.25 mM에서는 성장 유도기가 3 배 이상 길어졌으며 2.5 mM 이상의 vanadate 첨가시에는 성장이 일어나지 않는 것으로 나타났다.

Vanadate가 yeast에 uptake되는 정도를 관찰하기 위하여 농도별로 0.1, 0.25, 0.5, 0.75, 1.5 및 20 mM의 vanadate를 YEPD 배지에 첨가한 후 2% harvested yeast와 함께 배양하였다. 그 결과 Fig. 3에서 보는 바와 같이 vanadate의 농도가 증가함에 따라 yeast에 uptake되는 vanadium의 양이 증가하는 것으로 나타났다.

Yeast cell 내부로 들어간 vanadate의 특성을 조사하기 위해 vanadyl sulfate, sodium vanadate 및 vanadium yeast를 Electron Spin Resonance Spectrometer로 측정할 결과 Fig. 4에서 보는 바와 같이 5개의 vanadate(sodium

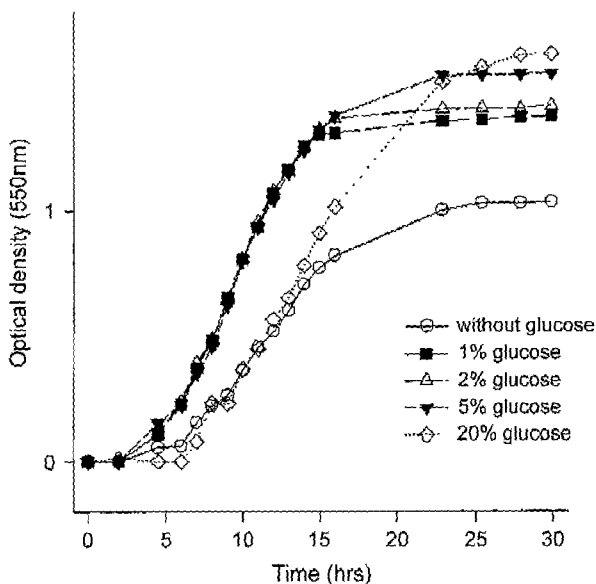


Fig. 1. Effect of glucose concentrations on the growth of *Saccharomyces cerevisiae* in YEPD medium.

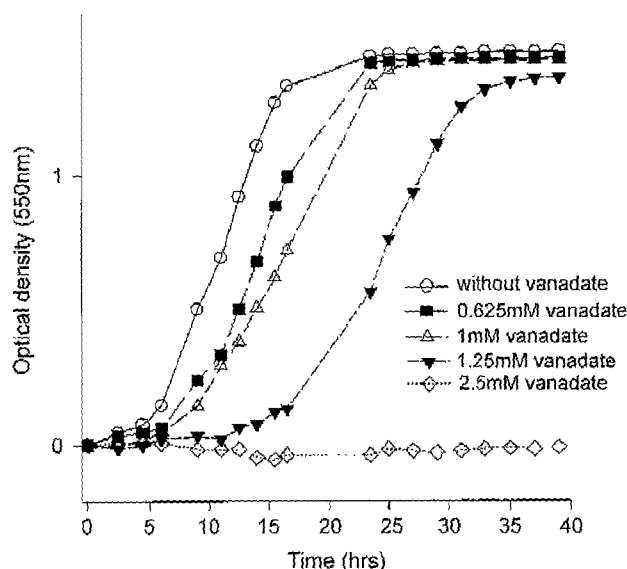


Fig. 2. Effect of vanadate concentrations on the growth of *Saccharomyces cerevisiae* in YEPD medium.

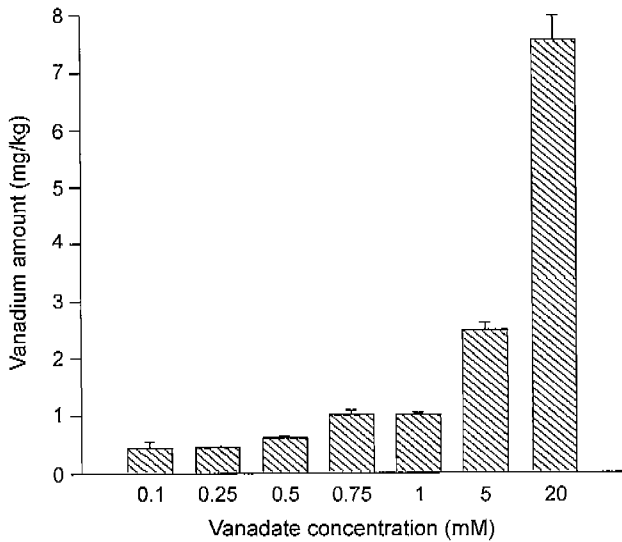


Fig. 3. Vanadium amounts of vanadium yeast obtained from yeast cells incubated with various concentrations of sodium orthovanadate.

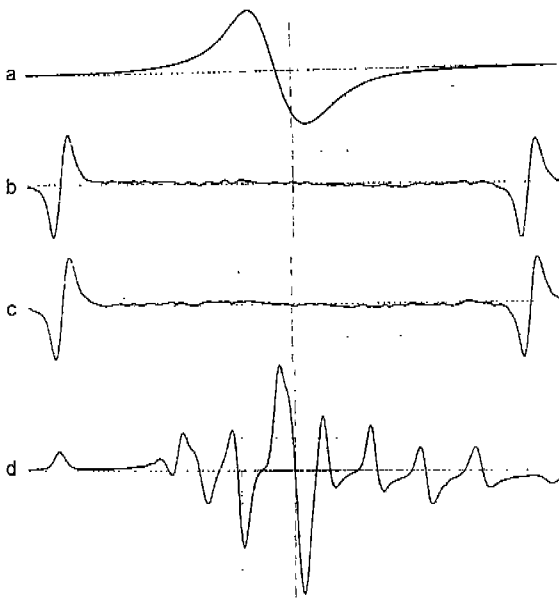


Fig. 4. Electron spin resonance spectrum of various vanadium compounds (a : vanadyl sulfate, b : sodium metavanadate, c : sodium orthovanadate, d : vanadium yeast).

metavanadate, sodium orthovanadate)는 ESR signal을 나타내지 않았으나 vanadium yeast는 4가의 vanadium (vandyil sulfate)와 같이 ESR signal을 나타냈다(Zorrodu 등, 1996). 이 ESR spectrum은 8줄의 등방성 특징을 나타내며 이는 vanadium 원자핵 spin과 하나의 d_{xy} 전자가 coupling되는 것에 기인하고 VO^{2+} complex의 molecular tumbling 효과에 기인한다. 그러므로 vanadate는 yeast cell 내부에서 vanadium(IV)로 환원되어 macro molecular

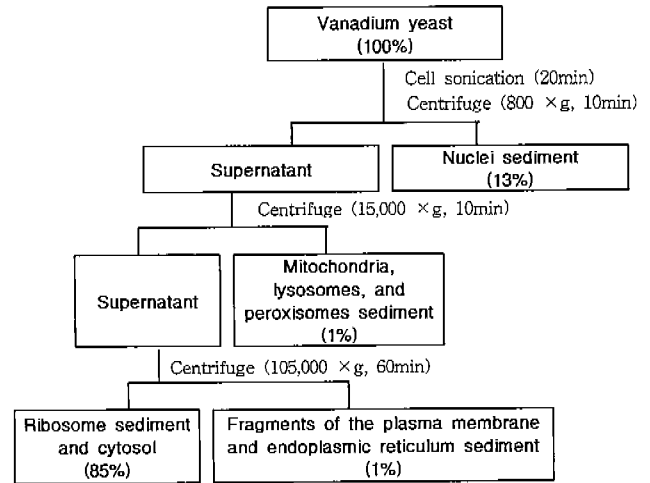


Fig. 5. Distribution of vanadium in vanadium yeast obtained from yeast cells incubated with 5 mM sodium orthovanadate at 25°C for 24 hrs.

component와 결합체를 형성하고 있는 것으로 사료되었다. 또한 +5가 vanadium의 색상인 황갈색이 yeast cell에 uptake되면서 +4가 vanadium의 색상인 청색으로 변화되는 것이 육안으로 관찰되었다(실험결과 미제시).

Vanadium yeast 세포내의 vanadium 분포

금속이온 함유배지에서 배양한 yeast 결합체의 금속이온의 분포를 조사한 결과를 보면 selenium yeast에는 세포 중의 세포벽에 15%, mitochondria 및 microsome에 9%, soluble protein 및 nucleic acid에 58%, small peptide, amino acid 및 inorganic salt에 19%가 각각 분포되어 있으며, chromium yeast에는 세포벽, mitochondria 및 microsome에 69%, soluble protein 및 nucleic acid에 8%, peptide, amino acid 및 inorganic salt에 10%가 각각 분포되어 있고, zinc yeast에는 cell wall에 51%, mitochondria 및 microsome에 0.2%, soluble protein 및 nucleic acid에 0.4%, peptide, amino acid 및 inorganic salt에 45%가 각각 분포되어 있어 이들 원소의 대부분이 세포벽을 포함한 macromolecular component와 결합하고 있는 것으로 보고되었다(Gadd 등, 1984).

YEPD 배지에 2% glucose를 첨가하여 24시간 배양한 yeast cell에 sodium orthovanadate를 첨가하여 vanadium yeast를 제조하였다. Vanadium yeast의 세포내 vanadium 분포를 조사하기 위해 초음파 처리한 후 differential centrifugation방법으로 세포분획하여 세포기관내에 흡수된 vanadium의 함량을 ICP를 이용하여 측정하였다. 결과는 Fig. 5에서 보는 바와 같이 yeast cell중 핵에 13%, 미토콘드리아, 리소좀 및 퍼록시좀에 1%, 세포막 및 endoplasmic reticulum에 1%, 리보솜 및 사이토솔에 85%가 분포하였다.

따라서 yeast cell 중에 흡수된 vanadium의 상당부분이 사이토솔에 존재하는 macromolecular component와 결합하고 있는 것으로 추정할 수 있다.

Streptozotocin 유발 당뇨쥐에 대한 vanadium yeast의 항당뇨작용

Streptozotocin 50 mg/kg을 정맥주사하여 유발된 당뇨쥐에 vanadium 50 mg/kg에 해당하는 vanadate 및 vanadium yeast를 7일 동안 1일 1회 경구투여한 후 체중 및 혈당량의 변화를 측정된 결과, vanadate 및 vanadium yeast 투여군에서도 투여 경과에 따른 변화가 관찰되지 않았다. 혈당량의 변화는 Fig. 6에서 보는 바와 같이 streptozotocin으로 당뇨가 유발된 쥐에서의 혈당은 0, 2, 6 및 8일에 각각

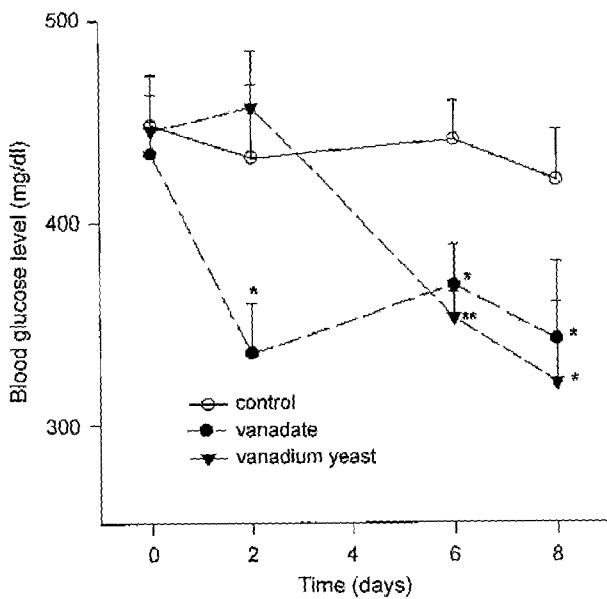


Fig. 6. Effect of orally administrated vanadate (50 mg/kg) and vanadium yeast (50 mg/kg as vanadate) on blood glucose level of streptozotocin induced diabetic rats. *Significantly different from control group at $p < 0.05$, **Significantly different from control group at $p < 0.01$

420~448 mg/dl로 측정되었으며, vanadate 투여군의 경우 투여 2일 후에 유의하게 저하되어 335~369 mg/dl로 나타났고 vanadium yeast 투여군의 경우에는 투여 6일 후에 유의하게 저하되어 320~353 mg/dl로 나타났다. 따라서 vanadate와 같이 yeast cell에 uptake된 vanadium yeast도 streptozotocin으로 유발시킨 당뇨쥐에 대해 vanadate와 유사한 항당뇨 효과를 가지는 것으로 관찰되었다.

Adipocyte 에서의 vanadate 및 vanadium yeast의 glucose oxidation 작용

S.D. rat의 fat cell에서 분리한 adipocyte에 glucose-U-¹⁴C을 넣고 insulin, vanadate 및 vanadium yeast와 함께 배양하여 ¹⁴C radioactivity를 측정된 결과, Fig. 7에서 보는 바와 같이 10⁻² mM vanadate와 vanadium yeast 모두 insulin 100 μ unit를 투여한 것과 유사한 glucose oxidation 증가를 나타냈다. 따라서 vanadium yeast는 *in vitro*에서 vanadate와 대등한 인슐린 유사작용을 가지는 것으로 나타났다.

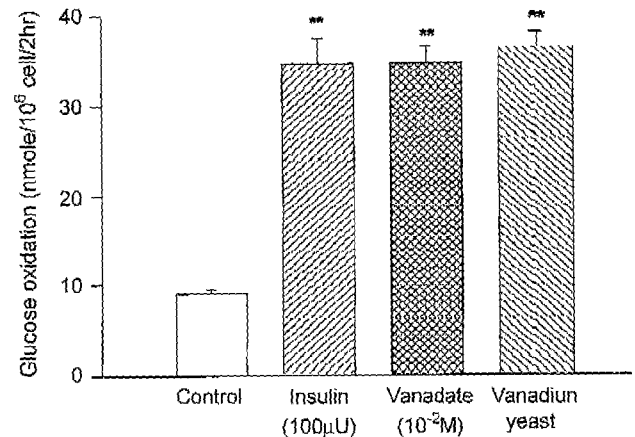


Fig. 7. Effect of vanadate and vanadium yeast on glucose oxidation in isolated adipocytes. ***Significantly different from control group at $p < 0.01$

Table I. Vanadium amounts in blood, kidney and liver of streptozotocin rats treated orally with vanadate (50 mg/kg) and vanadium yeast (50 mg/kg as vanadate)

	Normal ^a	Control ^b	Vanadate	Vanadium yeast
Blood (μ g/l)	71.1 \pm 2.6	26.2 \pm 1.1	60.4 \pm 3.0**	35.0 \pm 3.5***
Kidney (μ g/g)	0.2 \pm 0.1	0.2 \pm 0.1	4.3 \pm 0.4**	1.0 \pm 0.1***
Liver (μ g/g)	0.4 \pm 0.1	0.4 \pm 0.1	1.3 \pm 0.1*	0.5 \pm 0.0 [#]

Data are mean \pm S.E.

- *Significantly different from control group at $p < 0.05$
- **Significantly different from control group at $p < 0.01$
- [#]Significantly different from vanadate treated group at $p < 0.05$
- ***Significantly different from vanadate treated group at $p < 0.01$
- ^asaline treated group, ^bstreptozotocin treated group

Vanadate 및 vanadium yeast 투여에 의한 streptozotocin 유발 당뇨쥐의 혈액 및 조직 중 vanadium의 분포

Streptozotocin 50 mg/kg을 정맥주사하여 당뇨가 유발된 쥐에 vanadium 50 mg/kg에 해당하는 vanadate 및 vanadium yeast를 7일 동안 1일 1회 경구 투여한 후 vanadium의 혈액 및 조직분포를 측정된 결과, Table I에서 보는 바와 같이 혈액 중 vanadium 함량이 정상군(saline 투여군)에 비해 대조군(streptozotocin 투여군)에서 감소되어 당뇨 유발에 의해 vanadium이 감소됨을 관찰할 수 있었으며 vanadate 투여군 및 vanadium yeast 투여군에서는 모두 대조군에 비해 증가하였다. Vanadium yeast 투여군에서 vanadate 투여군에 비해 적은 양이 측정되었다. 신장 및 간장 중의 vanadium 함량은 정상군과 대조군은 유사하였으며 혈중 함량변화와 유사하게 vanadate 및 vanadium yeast 투여군에서 대조군에 비해 증가하였다. 이러한 결과로 보아 vanadium의 투여는 당뇨 유발에 의해 감소된 체내 vanadium 함량을 증가시키는 것이 관찰되었고 vanadate와 yeast와의 결합체의 형성으로 체내 축적성이 저하되는 것으로 추정되었다.

Vanadate 및 vanadium yeast 투여에 의한 streptozotocin 유발 당뇨쥐의 혈액생화학적 변화

Streptozotocin 50 mg/kg을 정맥주사하여 당뇨가 유발된 쥐에 vanadium 50 mg/kg에 해당하는 vanadate 및 vanadium yeast를 7일 동안 1일 1회 경구 투여한 후 혈액생화학적 변화를 측정된 결과, Table II에서 보는 바와 같이 saline을 투여한 정상군에 비해 streptozotocin 투여 대조군에서 aspartate aminotransferase(AST), alanine aminotransferase(ALT), triglyceride 및 BUN이 증가하였다. Vanadate 투여군과 vanadium yeast 투여군에서는 당뇨유발 대조군에서 증가되었던 AST, ALT 및 triglyceride가 감소되는 것이 관찰되어

streptozotocin에 의해 유발되는 혈액생화학적 변화를 정상화하는 것으로 나타났다. Vanadate 투여군과 vanadium yeast 투여군 간에는 유의한 차이가 관찰되지 않아 작용성이 유사함을 추정할 수 있었다.

결 론

본 조사에서는 vanadate의 독성을 저감하기 위한 시도로 vanadate 함유 배지에서 배양하여 vanadium yeast를 제조하고 이의 항당뇨작용을 조사하였다. Yeast 세포는 1~5% 포도당에서 성장속도가 증가하였고 1 mM 이하 vanadate에서 저해되지 않았으며 2.5 mM vanadate에서 완전히 저해되었다. Vanadate의 농도가 증가할수록 yeast cell에 uptake되는 vanadium의 양이 증가하였고 ESR 측정 결과 vanadate는 yeast cell에 uptake되어 vanadyl로 환원되어 대부분 cytosol의 macromolecular component와 결합체를 형성하고 있는 것으로 추정되었다.

Streptozotocin을 정맥주사하여 당뇨가 유발된 흰쥐에 vanadate 및 vanadium yeast를 경구투여한 후 혈당저하를 관찰한 결과 vanadium yeast가 vanadate와 유사한 혈당저하작용을 나타냈다. 또한 fat cell에서 분리한 adipocyte를 이용한 *in vitro* 실험에서도 vanadate 및 vanadium yeast 모두 insulin 100 μ unit와 유사한 glucose oxidation 증가작용을 나타내었다. Vanadium의 체내 축적은 당뇨 유발에 의해 저하되며 vanadium의 투여는 당뇨 유발에 의해 감소된 체내 vanadium 함량을 증가시키는 것이 관찰되었고 vanadate와 yeast와의 결합체의 형성으로 체내 축적성이 저하되는 것으로 추정되었다. Streptozotocin으로 유발된 당뇨 쥐에서는 AST, ALT 및 BUN이 증가되며 vanadate 또는 vanadium yeast 투여에 의해서 혈액생화학적 변화를 정상화하는 작용이 유사하게 나타나는 것으로 관찰되었다.

Table II. Biochemical observation in streptozotocin rats treated orally with vanadate (50 mg/kg) and vanadium yeast (50 mg/kg as vanadate) for 7 days

	Normal ^a	Control ^b	Vanadate	Vanadium yeast
AST (U/l)	212.6 \pm 13.9	342.7 \pm 45.1	206.0 \pm 55.0*	205.2 \pm 61.0*
ALT (U/l)	61.4 \pm 6.3	243.2 \pm 11.1	148.9 \pm 35.2*	151.2 \pm 29.2*
γ -GTP (U/l)	27.8 \pm 6.5	14.8 \pm 7.9	4.8 \pm 1.2***	7.8 \pm 1.5*
CHOL (mg/dl)	131.8 \pm 6.2	139.5 \pm 14.3	81.1 \pm 8.5**	94.3 \pm 9.5*
TRIG (mg/dl)	50.0 \pm 7.1	527.5 \pm 140.1	361.4 \pm 112.1*	389.4 \pm 126.6*
CREAT (mg/dl)	0.6 \pm 0.0	0.7 \pm 0.1	0.6 \pm 0.0	0.5 \pm 0.0
BUN (mg/dl)	16.2 \pm 1.2	25.0 \pm 3.0	23.1 \pm 1.0	24.1 \pm 3.0

Data are mean \pm S.E.

*Significantly different from control group at $p < 0.05$

**Significantly different from control group at $p < 0.01$

AST; aspartate aminotransferase, ALT; alanine aminotransferase, γ -GTP; γ -glutamyltranspeptidase, GLU; glucose, CHOL; cholesterol, TRIG; triglyceride, CREAT; creatinine, BUN; blood urea nitrogen

^asaline treated group, ^bstreptozotocin treated group

참고문헌

- Macma I. G. (1980). Vanadium an element in search of a role. *Trends Biochem. Sci.* **5**, 92-94.
- Tolman E. L., Barris E., Burns M., Pansini A., Partridge R. (1978). Effect of vanadium on glucose metabolism *in vitro*. *Life Sci.* **25**, 1159-1164.
- Shechter Y., Karlsh S. J. D. (1980). Insulin-like stimulation of glucose oxidation in rat adipocytes by vanadyl(IV) ions. *Nature(London)*. **284**, 556-558.
- Heyliger E. C., Tahiliani G. A., McNeill J. H. (1985). Effect of vanadate on elevated blood glucose and depressed cardiac performance of diabetic rats. *Science*. **227**, 1474-1477.
- Okumura N., Shimazu T. (1992). Vanadate stimulates D-glucose transport in sarcolemmal vesicles from rat skeletal muscles. *J. Biochem.* **112**, 107-111.
- Meyerovitch J., Shechter Y., Amir S. (1989). Vanadate stimulates *in vivo* glucose uptake in brain and arrests food intake and body weight gain in rats. *Physiol. Behav.* **45**, 1113-1116.
- Brichard S. M., Desbuquois B., Girard J. (1993). Vanadate treatment of diabetic rats reverses the impaired expression of genes involved in hepatic glucose metabolism: effects on glycolytic and gluconeogenic enzymes, and on glucose transport GLUT2. *Mol. Cell. Endocrinol.* **91**, 91-97.
- Begum N., Sussman K. E., Draznin, B. (1991). Differential effects of diabetes on adipocyte and liver phosphotyrosine and phosphoserine phosphatase activities. *Diabetes*. **40**, 1620-1629.
- Valera A., Rodriguez Gil J. E., Bosch F. (1993). Vanadate treatment restores the expression of genes for key enzymes in the glucose and ketone bodies metabolism in the liver of diabetic rats. *J. Clin. Invest.* **92**, 4-11.
- Thompson K. H., McNeill J. H. (1993). Effect of vanadyl sulfate feeding on susceptibility to peroxidative change in diabetic rats. *Res. Commun. Chem. pathol. Pharmacol.* **80**(2), 187-200.
- Cam M. C., Faun J., McNeill J. H. (1995). Concentration-dependent glucose-lowering effects of oral vanadyl are maintained following treatment withdrawal in streptozotocin-diabetic rats. *Metabolism*. **44**(3), 332-339.
- Cros G. H., Cam M. C., Serrano J. J., Ribes G., McNeill J. H. (1995). Long-term antidiabetic activity of vanadyl after treatment withdrawal: restoration of insulin secretion? *Mol. Cell. Biochem.* **153**(1-2), 191-195.
- Korhola, M., Vainio, A., Edelmänn, K. (1986): Selenium yeast. *Annals. of Clinical Research*. **18**, 65-68.
- Votava, H. J., Hahn, C. J., Evans, G. W. (1973): Isolation and partial characterization of a ⁵¹Cr complex from Brewer's yeast. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **55**, 312-319.
- Korhola, M., Edelmänn K. (1986). Yeast preparations enriched with trace elements. *Acta. Pharmacol. Toxicol.* **59**, 148-151.
- Bode H. P., Friebel C., Fuhrmann G. F. (1990). Vanadium uptake by yeast cells. *Biochimical et Biophysica Acta*. **1022**, 163-170.
- Zoroddu M. A., Fruianu M., Dalocchio R., Masia A. (1996). Electron paramagnetic resonance studies and effects of vanadium in *Saccharomyces cerevisiae*. *BioMetals*. **9**, 91-97.
- Solomon S. S., King L. E., Hashimoto K, (1975). Studies of the biological activity of insulin, cyclic nucleotides and concanavalin A in the isolated fat cell. *Horm metab Res.* **7**, 627.
- Dubyak G. R., Kleinzeller A. D. (1980). The insulin mimetic effects of vanadate in isolated rat adipocytes. *J. Biol. Chem.* **255**, 5306-5312.
- Cornad H. R., Moxon A. L. (1979). Transfer of dietary selenium to milk. *J. Dairy. Sci.* **62**, 404-411.
- Gadd G. M., Stewart A., White C., Mowll J. L. (1984). Copper uptake by whole cells and protoplasts of wild-type and copper-resistant strain of *Saccharomyces cerevisiae*. *FEMES Microbiol. Lett.* **24**, 231-234.