

## 스트렙토조토신으로 유도된 당뇨병 백서에서 정맥주사방법 및 근육주사방법으로 투여한 인슐린유전자의 혈당조절효과

계명대의대 내과 · 울산의대 내과<sup>†</sup>

이인규 · 이동욱<sup>\*</sup> · 신동우 · 안종덕 · 김소연 · 박중열<sup>†</sup> · 이기업<sup>†</sup>

제 1형 당뇨병은 pancreatic  $\beta$ -세포가 자가면역에 의해서 파괴되어 인슐린의 생산이 억제됨으로써 발생한다. 최근 제 1형 당뇨병의 치료를 위한 새로운 접근법으로써 유전자 치료법이 시도되고 있다. 유전자 치료를 위해서는 우선적으로 효과적이면서도 세포독성이 없는 유전자 전달 방법과 세포내에서 장기간에 걸친 유전자 발현효율을 지닌 vector의 개발이 필요하다. 본 연구에서는 최근 새로운 유전자 전달방법으로 소개된 HVJ-liposome과 세포내에서 장기적으로 목적 유전자의 발현이 가능한 pEB-Act vector를 사용하여 streptozotocin으로 당뇨병이 유발된 백서에서 혈당강하능을 조사하여 유전자 치료 효과를 관찰하였다. 먼저 streptozotocin (70mg/kg)의 복강내 주사로 백서에서 당뇨병을 유발한 다음 pEB-Act vector의 Hind III/EcoRI site에 human 인슐린 유전자를 cloning하여 HVJ-liposome 전달 방식으로 백서의 꼬리정맥과 근육을 통하여 주사하였다. 매일 꼬리정맥으로부터 혈액을 채취하여 혈액내 glucose 농도를 측정하였으며 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) in vivo 상태에서 HVJ-liposome 방식의 유전자 전달효율을 조사한 결과 간에서 주로 그 발현이 뚜렷한 것을 확인할 수 있었다. 2) 인슐린 유전자를 꼬리정맥과 근육을 통해 주사한 당뇨병백서에서 대조군에 비해서 혈액내 glucose 농도가 현저하게 낮았으며 정상백서와 유사한 정도로 glucose 농도가 조절되었다. 3) 혈액내 인슐린 및 c-peptide가 관찰되지 않는 대조군에 비해서 인슐린 유전자를 처리한 백서에서 인슐린 농도와 c-peptide농도가 대조군에 비해서 현저하게 높게 나타났다. 4) 전달된 인슐린 유전자에 의한 혈당의 조절 효과가 20주 동안 지속되었다.

이상의 결과로 볼때 HVJ-liposome 방법은 in vivo에서 유전자 전달에 매우 효과적인 전달 방법임을 확인할 수 있고 투여 방법은 정맥주사 및 근육주사방법으로 가능한 것으로 사료된다. 또한 장기간 유전자를 발현하는 vector를 이용한 본 연구의 결과는 제 1형 당뇨병의 유전자 치료에 있어서 새로운 접근방법으로 이용될 수 있으리라 사료된다.

## 임신성 당뇨병 환자에서 병발하는 내당능장애와 당뇨병의 병인적 특징

가톨릭대학교 의과대학 내분비내과학교실

권혁상<sup>\*</sup>, 김희수, 고승현, 이정민, 김성래, 윤건호, 감우일, 차봉연, 이광우, 손호영, 강성구

목적: 제 2형 당뇨병의 위험인자 중 하나인 임신성 당뇨병의 기왕력을 가진 환자를 대상으로 분만후 병발하는 내당능장애와 당뇨병의 병인적 특징을 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

방법: O Sulliva-Mahan 진단기준에 의해 임신성 당뇨병으로 진단된 기왕력을 가진 22명의 여성환자를 대상으로 분만 후 8주 이내에 75g 경구당부하검사(OGTT)를 시행한 후 그 결과에 따라 당뇨병(DM)군, 내당능장애(IGT)군, 정상내당능(NGT)군으로 나누었으며 이들과 정상분만 대조군 5명을 대상으로 정맥당부하검사(FSIGT)를 시행하였다. 대상환자의 연령, 신장, 분만 전,후 체중, % Ideal body weight, 체질량지수, 분만횟수, 당뇨병의 가족력, 당화혈색소, 및 각종 콜레스테롤수치 등을 분석하였고 경구당부하검사상 AUCi(area under the curve of insulin)과 정맥당부하검사상 체내 인슐린 감수성(SI) 및 초기 10분간의 당부하에 대한 급성 인슐린반응(AIRg)으로 인슐린 분비능을 관찰하였다.

결과: 분만 후 경구당부하검사 결과를 바탕으로 NGT는 7명, IGT는 8명, DM은 5명이었고 연령분포는 26세에서 43세, 평균 31.4세였다. AUCi는 DM군( $43.0 \pm 8.9 \mu \text{IU/ml per hr}$ )에서 IGT, NGT군( $67.3 \pm 11.6$ ,  $71.7 \pm 13.2 \mu \text{IU/ml per hr}$ )에 비해 감소되었으나 통계적으로 유의하지 않았다. AIRg의 경우 NGT군( $390 \pm 114.6 \mu \text{IU/ml}$ )이 정상대조군( $404.7 \pm 187.5 \mu \text{U/ml}$ )과 유의한 차이가 없는 비슷한 정도의 인슐린분비능을 나타내었고 IGT군( $104 \pm 26.8 \mu \text{U/ml}$ ), DM군( $21.8 \pm 8.5 \mu \text{U/ml}$ )의 순서로 인슐린 분비능이 감소된 소견을 보였다. DM군의 경우 NGT군에 비해 유의한 차이를 보여주었다. SI은 DM군( $2.9 \pm 0.6 \text{ min}^{-1} \text{ per } \mu \text{U/ml}$ )이 IGT, NGT군( $4.4 \pm 0.4$ ,  $4.7 \pm 0.7 \text{ min}^{-1} \text{ per } \mu \text{U/ml}$ )에 비해 감소되었으나 통계적 유의성은 없었으며 IGT군은 NGT군과 유의한 차이가 없는 비슷한 수준의 인슐린감수성을 보여주었다. 특히 정상대조군의 경우엔 오히려 DM군보다 낮은 인슐린감수성 소견( $2.86 \pm 0.5 \text{ min}^{-1} \text{ per } \mu \text{U/ml}$ )을 보여주었다.

결론: 제 2형 당뇨의 고위험군인 임신성 당뇨의 기왕력을 가진 여성에서 분만 후 병발하는 불내당성의 병인에는 beta cell dysfunction이 주된 역할을 한다고 생각된다.