

스트렙토조토신으로 유발된 당뇨병 모델에서 과식증에 대한 시상하부 FoxO1의 역할

울산대학교 의과대학 울산대학교병원 내과¹, 울산대학교 의과대학 생의과학연구소², 울산대학교 생명과학부³
남궁일성¹ · 김재근² · 김세진¹ · 허성재¹ · 이진우¹ · 김은숙¹ · 윤창호³ · 이병주³ · 김영일¹

The Role of Hypothalamic FoxO1 on Hyperphagia in Streptozotocin-Induced Diabetic Mice

Il Seong Nam-Goong¹, Jae Geun Kim², Se Jin Kim¹, Seong Jae Hur¹, Jin Woo Lee¹, Eun Sook Kim¹,
Chang Ho Yun³, Byung Ju Lee³, Young Il Kim¹

¹Department of Internal Medicine, University of Ulsan College of Medicine, Ulsan University Hospital,

²Biomedical Research Center, University of Ulsan College of Medicine,

³Department of Biological Sciences, University of Ulsan, Ulsan, Korea

Abstract

Background: Streptozotocin-induced diabetic animals are characterized by hyperphagia due to deficiencies of insulin and leptin. Forkhead box-containing protein of the O subfamily-1 (FoxO1) regulates energy homeostasis by regulating energy expenditure and food intake as well as mediating insulin and leptin signals in the hypothalamus. To identify the mediator of diabetic hyperphagia, we examined the effects of insulin or leptin on hypothalamic FoxO1 expression in a diabetic animal model.

Methods: Diabetes was induced in mice (C57BL/6) by intraperitoneal administration of streptozotocin (200 mg/kg). Stainless steel cannula was implanted into the lateral ventricle of the brain in each mouse. After three weeks, the mice were administered saline, insulin or leptin via intracerebroventricular (ICV) route. The medial hypothalamus was isolated to evaluate the mRNA expressions of FoxO1 and neuropeptides.

Results: Streptozotocin-induced diabetic mice exhibited significant elevations of blood glucose and food intake and significantly low levels of serum insulin and leptin. The levels of hypothalamic FoxO1 mRNA were significantly increased in diabetic mice. The hypothalamic expression of neuropeptide Y (NPY) mRNA was increased, but the expression of preproopiomelanocortin (POMC) mRNA was decreased in diabetic mice. ICV administration of insulin or leptin attenuated the upregulation of hypothalamic FoxO1 mRNA, and resulted in downregulation of NPY mRNA and upregulation of POMC mRNA in diabetic mice.

Conclusion: We observed that the expression of hypothalamic FoxO1 mRNA was increased in streptozotocin-induced diabetic mice, and that it was significantly attenuated by central administration of insulin or leptin. These results suggest that hypothalamic FoxO1 is the direct mediator of diabetic hyperphagia. (Korean Diabetes J 33:375-381, 2009)

Key words: Diabetes Mellitus, Forkhead Transcription Factors, Hyperphagia, Hypothalamus, Insulin, Leptin

접수일자: 2009년 5월 4일, 통과일자: 2009년 10월 5일

교신저자: 김영일, 울산대학교병원 내분비내과, E-mail: yikuls@uuh.ulsan.kr

* 본 연구는 대한당뇨병학회의 2005년 제12회 세르비에 연구비와 울산대학교병원 생의과학연구소 학술연구비(과제번호: 2006-14)의 지원을 받아 수행되었음.

서 론

당뇨병은 인슐린의 상대적 또는 절대적인 결핍으로 인해 에너지 대사의 장애를 초래하며 조절되지 않은 당뇨병에서는 흔히 고혈당, 체중감소와 더불어 심한 과식증이 동반된다¹⁾. 위와 같은 상황에서는 세포 내 에너지 결핍을 보상하기 위해 시상하부의 식욕조절 중추에서 신경 펩타이드의 조절을 통하여 식사섭취의 증가가 유발되는 것이 발생기전의 하나로 제시되고 있다^{2,3)}. 한편, 인슐린과 렙틴은 식사섭취를 조절하는 대표적인 호르몬으로서 시상하부 식욕조절 중추에 식욕 억제 신호를 전달한다. 혈중 인슐린과 렙틴은 스트렙토조토신으로 유발된 당뇨병 실험동물 모델에서 급격하게 저하되어 있으며, 시상하부에서 식욕을 증가시키는 신경 펩타이드인 neuropeptide Y (NPY)와 agouti gene-related protein (AgRP)의 합성이 증가되고 식욕을 감소시키는 신경 펩타이드인 preproopiomelanocortin (POMC)의 합성이 감소되어 있다고 알려져 있다²⁻⁷⁾.

Forkhead box-containing protein of the O superfamily-1 (FoxO1)은 인슐린 신호전달을 매개하는 전사조절인자로 세포의 분화와 대사에 관여하는 것으로 알려져 있으며 최근의 연구에서는 FoxO1이 시상하부에서 인슐린뿐만 아니라 렙틴에 의한 식욕조절 신호를 매개하고 식욕조절 신경 펩타이드의 전사를 조절하여 식사섭취 및 에너지 대사를 조절한다고 하였다⁸⁻¹⁰⁾.

그러나 현재까지 당뇨병에서 인슐린과 렙틴에 의한 식사섭취의 변화를 매개하는 전사조절인자에 대한 구체적인 기전은 잘 알려져 있지 않다. 본 연구에서는 인슐린과 렙틴이 결핍된 당뇨병 동물모델에서 시상하부의 FoxO1이 인슐린 또는 렙틴에 어떤 영향 받는지 확인하여 당뇨병성 과식증의 기전에 대해 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 실험 동물

사용한 실험동물은 7주령의 C57BL/6 strain의 수컷 생쥐로 대한실험동물센터에서 구입한 후 울산대학교 생명과학부 실험동물사육장에서 섭씨 23~25℃의 온도와 50% 습도 및 12시간의 일조주기 하에서 2주 이상을 적응시키며 정상적인 물과 먹이를 공급하여 사육하였다.

2. 당뇨병의 유발

당뇨병을 유발하기 위하여 스트렙토조토신(Sigma, St

Louis, MO) 200 mg/kg를 생쥐의 복강으로 투여하였고, 대조군은 동량의 0.05 M sodium citrate buffer (pH 4.5)를 복강으로 투여하였다. 스트렙토조토신을 주입한지 약 3일 후 혈당 측정기(라이프스캔 원터치울트라™, 존슨앤존슨메디칼)를 이용하여 혈당을 측정하여 2회 이상 공복혈당이 16.7 mmol/L 이상일 경우 당뇨병이 유발된 것으로 확인하였다. 실험 기간 중 당뇨가 유발된 실험동물과 대조군의 체중 및 먹이섭취량을 매일 관찰하였으며 실험군과 대조군 각각의 시상하부와 혈액을 분리하여 실험에 사용하였다.

3. 뇌실 내 삽관 및 약물의 투여

생쥐의 뇌실에 인슐린, 렙틴 또는 0.9% 생리식염수를 주입하기 위하여 pentobarbital (7.5 mg/kg B.W.)과 ketamine hydrochloride (25 mg/kg B.W.)을 이용하여 마취를 한 후에 정위 뇌 수술 장치를 이용하여 스테인리스 금속관(25G)을 측뇌실에 삽입하였다. 실험동물을 일주일 동안 회복시킨 후 Hamilton 주사기를 이용하여 측뇌실에 500 nmoL의 인슐린과 1 µg/ 2 µL의 렙틴 및 동량의 0.9% 생리식염수를 주입하고 1 시간 후 FoxO1 mRNA의 합성을 확인하기 위하여 시상하부를 적출하여 단백질을 분리하였다.

4. RNA 추출과 cDNA 합성

분리된 조직의 RNA (ribonucleic acid)는 Tri reagent (Sigma)를 이용하여 추출하였다. 떼어낸 시상하부를 500 µL의 Tri reagent 속에서 분쇄한 후 상온에서 5분간 두었다가 chloroform 100 µL를 첨가한 후 vortexing했다. 그 후 얼음에 3분 두었다가 14,000 rpm로 4℃에서 15분간 원심분리 하였다. 원심분리한 후 상층액을 새로운 튜브로 옮기고 동량의 차가운 isopropanol을 첨가해서 vortexing했다. 영하 20℃에서 하룻밤 동안 보관 후 14,000 rpm로 4℃에서 15분간 원심분리하여 침전물을 75% 에탄올로 2~3회 씻어주고 다시 원심분리한 침전물을 말린 후 diethylpyrocarbonate (DEPC)에 침전물을 녹였다. RNA 정량은 분광광도계로 260 nm에서 수행하였으며, A280에 대한 A260의 흡광도 비율은 약 1.6~2.0이었다. 흡광도 측정 후 영하 80℃에 보관하였다.

5. Real Time PCR 분석

정량을 마친 total RNA는 다음과 같은 조건 하에서 역전사를 수행하였다. DEPC에 녹인 RNA 2 µg을 cDNA 합성 전까지 얼음 위에 두고 oligo-dT (50 pmol, Invitrogen Co.)와 DEPC를 섞어 65℃에서 3분간 변성시켰다. Reverse transcription cocktail (5X reverse transcription buffer, 0.1

M DTT, 10 mM dNTPs, RNasin, reverse transcriptase)을 첨가하여 총 20 μ L의 부피로 맞추고 37°C에서 2시간 동안 반응시킨 후 합성된 cDNA를 gel loading을 통해 확인하였다. Gel loading을 통해서 확인된 cDNA 1 μ L에 FoxO1 sense primer (5'-ATG CTC AAT CCA GAG GGA GG-3')와 antisense primer (5'-AAG TCA TCG TTG CTG TGG GA-3'), NPY sense primer (5'-GCT AGG TAA CAA ACG AAT GG-3')와 antisense primer (5'-GCA TTT TCT GTG CTT TCT CT-3'), POMC sense primer (5'-GCT AGG TAA CAA ACG AAT GG-3')와 antisense primer (5'-GCA TTT TCT GTG CTT TCT CT-3'), GAPDH sense primer와 antisense primer를 각각 1 μ L씩 첨가한 후에 SYBR green (Quigen)을 사용하여 real time PCR을 수행하였다. PCR (polymerase chain reaction)조건은 FoxO1은 95°C에서 5분간 pre- denaturation, 94°C에서 40초간 denaturation, 56°C에서 40초간 annealing, 72°C에서 1분간 elongation의 조건으로 45회를 반복하고 72°C에서 10분간 post-elongation 하였으며, NPY와 POMC은 94°C에서 5분간 pre-denaturation, 94°C에서 30초간 denaturation, 55°C에서 30초간 annealing, 72°C에서 35초간 elongation의 조건으로 45회를 반복하고 72°C에서 6분간 post-elongation하였다.

6. 혈액의 면역학적 검사

당뇨병이 유발된 실험동물과 식사제한을 한 실험동물에서 혈중 인슐린과 렙틴의 농도를 확인하기 위하여 각각 실험군과 대조군의 심장으로부터 혈액을 수집한 후 원심분리를 통해 혈청만을 분리하였다. Millipore사의 multiplex ELISA kit를 사용하여 면역효소 방법으로 혈중 인슐린과 렙틴의 농도를 측정하였다.

7. 통계학적 분석

실험 결과는 평균 \pm 표준편차로 나타내었고 GraphPad Prism (Version 4.0, GraphPad Software, Inc.) 프로그램을 사용하여 각 군 간의 유의성은 Student's t test로 검증하였

고 $P < 0.05$ 이하일 때 유의성이 있는 것으로 판정하였다.

결 과

1. 스트렙토조토신으로 유발된 당뇨병 생쥐의 먹이 섭취량 및 혈중 호르몬의 변화

당뇨병을 유발하기 위하여 스트렙토조토신을 생쥐의 복강으로 주입하였고 3일 후 혈당을 측정하여 당뇨병의 유발을 확인하였다(대조군, 6.8 ± 0.8 mmol/L; 실험군, 25.5 ± 2.8 mmol/L, $P < 0.001$, Table 1). 당뇨병이 유발된 생쥐는 대조군에 비해 일일 먹이 섭취량이 현저하게 증가하였다(대조군, 4.2 ± 0.4 g/day; 실험군, 7.4 ± 0.9 g/day, $P < 0.001$, Table 1). 혈액에서 인슐린과 렙틴의 농도를 면역효소법을 이용하여 측정한 결과, 당뇨병이 유발된 생쥐에서 혈중 인슐린(대조군, $1,303.7 \pm 687.6$ pmol/L; 실험군, 240.3 ± 26.8 pmol/L, $P < 0.01$)과 렙틴(대조군, $2,116.5 \pm 465$ pg/mL; 실험군, 86.5 ± 41.5 pg/mL, $P < 0.001$)의 농도가 유의하게 감소하였다(Table 1).

2. 당뇨병 실험동물에서 시상하부의 식욕조절 신경펩타이드와 FoxO1 mRNA 합성의 변화

인슐린과 렙틴이 결핍된 당뇨병 실험동물에서 시상하부의 신경 펩타이드를 확인한 결과 식사섭취를 자극하는 신경 펩타이드인 NPY의 합성은 증가하였으며($P < 0.05$, Fig. 1B) 식사섭취를 억제하는 신경 펩타이드인 POMC는 감소하였다($P < 0.01$, Fig. 1C). 시상하부 FoxO1 mRNA의 합성은 대조군에 비해 당뇨병 실험군에서 유의하게 증가하였다($P < 0.001$, Fig. 1A).

3. 식사제한을 한 실험동물에서 식욕조절 신경펩타이드와 FoxO1 mRNA 합성의 변화

48시간 동안 식사제한을 한 실험동물에서 시상하부 NPY의 합성은 증가하였으며($P < 0.01$, Fig. 2B) POMC는 감소하였다($P < 0.01$, Fig. 2C). 시상하부 FoxO1 mRNA의 합

Table 1. Changes of body weight and plasma metabolic parameters

	Control	Diabetes	<i>P</i>
Change of body weight (g)*	0.9 ± 0.1	-2.2 ± 0.5	< 0.01
Daily food intake (g/day)	4.2 ± 0.4	7.4 ± 0.9	< 0.001
Plasma glucose (mmol/L)	6.8 ± 0.8	25.5 ± 2.8	< 0.001
Plasma insulin (pmol/L)	$1,303.7 \pm 687.6$	240.3 ± 26.8	< 0.01
Plasma leptin (pmol/L)	$2,116.5 \pm 465.0$	86.5 ± 41.5	< 0.001

Data are means \pm S.D. * Change of body weight during the experiment (for 10 days).

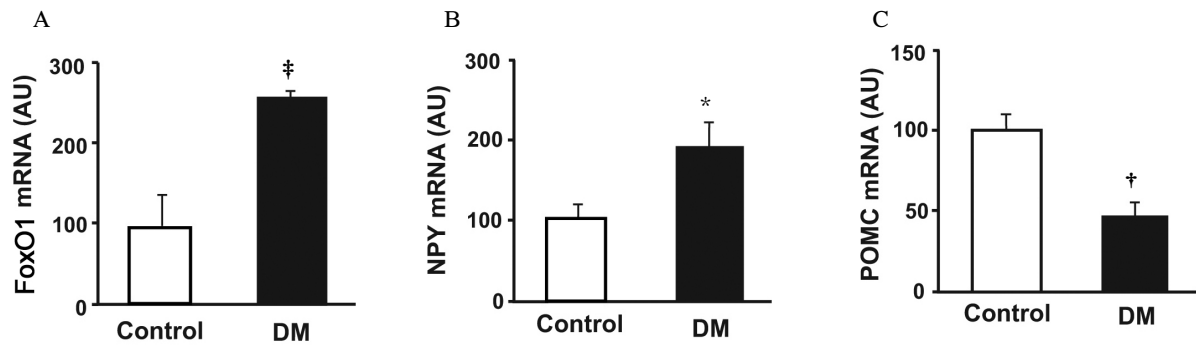


Fig. 1. Results of hypothalamic gene expression in streptozotocin induced diabetic mice. Levels of FoxO1, NPY and POMC gene expression in the hypothalamus of diabetic mice as determined by real time PCR. A, B, C. Expression levels of FoxO1, NPY and POMC mRNA were examined by real time PCR. Results are presented as means \pm S.D. n = 5 per group. * $P < 0.05$, † $P < 0.01$ and ‡ $P < 0.001$ vs. control mice.

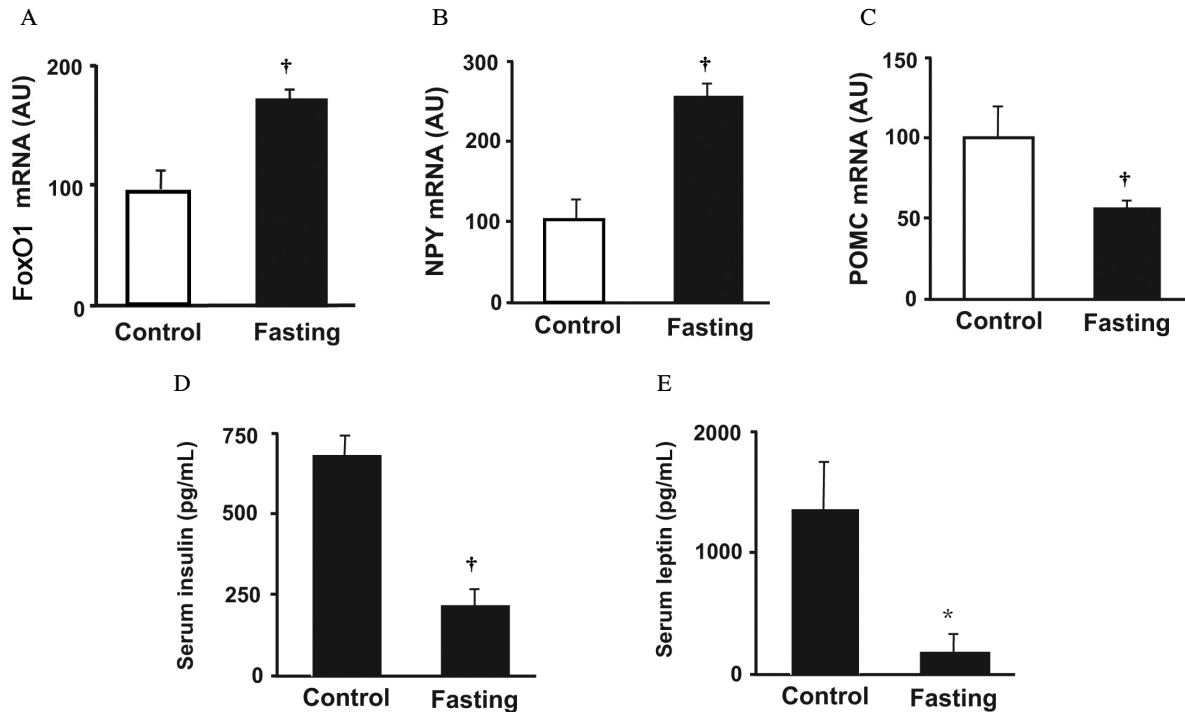


Fig. 2. Effect of food deprivation on the mRNA level of hypothalamic FoxO1 and serum level of insulin and leptin. A, B, C. Expression levels of hypothalamic FoxO1, NPY and POMC mRNA in the animals of food deprivation for two days and in the animals of normally fed. D, E. Serum levels of insulin and leptin. Data are shown as means \pm S.D. n = 5 per group; * $P < 0.05$, † $P < 0.01$ vs. control mice.

성은 대조군에 비해 식사제한을 한 실험군에서 유의하게 증가하였다($P < 0.01$, Fig. 2A). 혈중 인슐린(대조군, 669.7 ± 82.9 pg/mL; 실험군, 208.0 ± 94.6 pg/mL, $P < 0.01$, Fig. 2D)과 렙틴(대조군, $1,365.7 \pm 670.7$ pg/mL; 실험군, 186.8 ± 155.5 mg/dL, $P < 0.05$, Fig. 2E)은 식사를 제한한 실험

군에서 의미 있게 감소하였다.

4. 당뇨병 실험동물의 뇌실에 인슐린 또는 렙틴의 투여 후 FoxO1 mRNA 합성 변화

당뇨병이 유발된 실험동물의 뇌실에 인슐린 또는 렙틴을

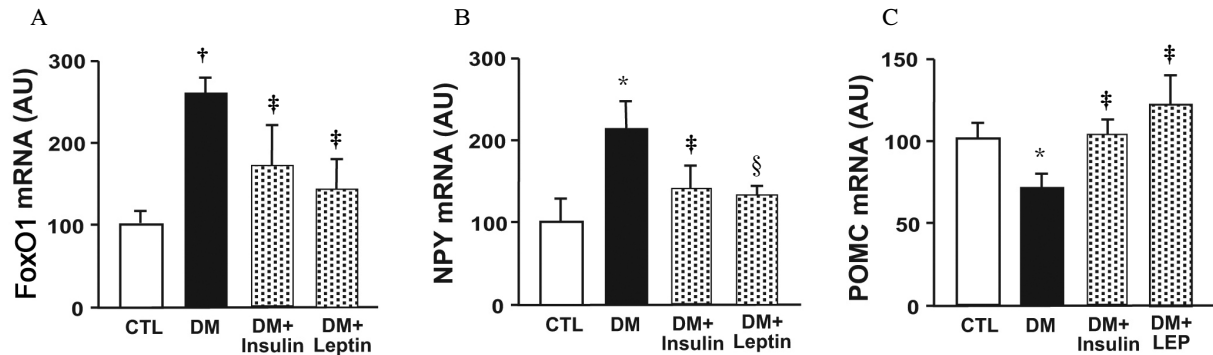


Fig. 3. Effect of i.c.v. administration of saline, insulin or leptin on hypothalamic FoxO1 expression in the streptozotocin induced diabetic mice. A, B, C. Expression levels of hypothalamic FoxO1, NPY, POMC mRNA in diabetic mice after i.c.v. administration of saline, insulin or leptin. Data are shown as the means \pm S.D. n = 5 per group. * $P < 0.05$ and † $P < 0.01$ vs. control mice. ‡ $P < 0.05$ and § $P < 0.01$ vs. diabetic mice.

주입하고 시상하부에서 FoxO1의 합성 변화를 관찰한 결과 시상하부 FoxO1의 합성증가가 뇌실에 인슐린 또는 렙틴의 투여 후 유의하게 감소하였다($P < 0.05$, Fig. 3A). 또한, 실험동물의 뇌실에 인슐린 또는 렙틴을 주입 후에는 당뇨병 실험동물에서 증가되었던 시상하부 NPY mRNA 합성이 감소되었으며($P < 0.05$; $P < 0.01$, Fig. 3B), 당뇨병 실험동물에서 감소되었던 POMC mRNA 합성은 인슐린 또는 렙틴을 뇌실 내 투여 후 유의하게 증가하였다($P < 0.05$; $P < 0.05$, Fig. 3C).

고 찰

생명 유지를 위하여 에너지 항상성 조절은 필수적인 요소이다. 시상하부는 말초조직에서 기원되는 다양한 호르몬의 신호를 통합하여 신경계 및 내분비계를 통하여 식사섭취 행동을 조절 한다^{11,12}. 최근 여러 연구에 의해 에너지 항상성 조절 신호를 통합하며 조절하는 중추신경계의 역할 및 작용기전에 대한 연구가 활발하게 진행되고 있지만 실험적 모델을 활용하여 시상하부에서 식욕을 조절하는 유전자의 기능 분석에 관한 연구는 부족한 실정이다. 따라서 본 연구에서는 인슐린과 렙틴이 결핍된 당뇨병 모델에서 나타나는 과식증과 시상하부에서 식욕조절 기능을 수행하는 전사조절인자인 FoxO1과의 관계를 살펴보았다.

당뇨병에서는 인슐린의 분비능 상실에 의해 세포 내 에너지 결핍이 유도되고 이를 극복하기 위해 수반되는 지질분해 활성화가 혈중 렙틴의 수준을 낮춘다. 이러한 인슐린과 렙틴의 결핍은 당뇨병에서 나타나는 과식증의 직접적인 원인이 된다^{4,13}. FoxO1은 인슐린 신호 전달 경로에서 중요한

역할을 수행하는 전사조절인자로서 세포의 증식과 분화에 관여하며 근육에서 당 대사조절 기능을 수행할 뿐만 아니라 지방세포 분화 조절을 수행하는 등 체내 대사조절에 중요한 전사조절인자이다¹⁴⁻¹⁶. 특히 최근에는 시상하부에서 식욕조절 호르몬의 신호를 매개하여 식욕조절 신경펩타이드인 AgRP와 POMC의 유전자 발현을 직접적으로 조절하는 중요한 식사섭취의 조절인자임이 규명되었다^{8,9}.

본 연구에서 스트렙토조토신으로 유발된 당뇨병 생쥐에서 시상하부의 FoxO1 mRNA 발현이 대조군보다 유의하게 증가하였으며 이는 인슐린과 렙틴의 결핍으로 인한 식사섭취의 증가를 FoxO1이 매개할 가능성을 제시하였다. 또한 당뇨병 모델과 유사하게 과식증이 나타나고 인슐린과 렙틴이 낮은 수준으로 유지되는 식사제한 모델에서도, 시상하부의 FoxO1 mRNA 발현이 증가하였다. 흥미롭게도 FoxO1은 NPY와 AGRP의 전사를 조절하는 전사조절인자이므로 FoxO1이 혈중 인슐린과 렙틴의 수준을 매개하고 식욕조절 신경펩타이드의 전사를 조절하여 당뇨병성 과식증에 관여할 것으로 판단된다. 실제로 당뇨병 생쥐의 뇌실로 인슐린 또는 렙틴을 주입한 결과, 이 두 호르몬의 결핍으로 유도된 FoxO1의 합성 증가가 유의하게 억제되는 것을 확인하였다. 따라서, FoxO1이 당뇨병에서 동반되는 혈중 인슐린과 렙틴의 저하에 의한 과식증을 매개하는 전사조절인자임을 확인하였다.

최근 Ropelle 등의 연구에서는 식사에 의해 비만이 유도된 쥐에서 FoxO1 antisense oligonucleotide (ASO)를 이용하여 시상하부에서 FoxO1의 작용을 차단하는 실험을 하였다. 비만이 유도된 실험동물은 인슐린저항성이 동반되어 있어 뇌실 내로 투여된 인슐린에 의해 FoxO1의 변화는 나타

나지 않았다. 그러나 FoxO1-ASO를 뇌실 내로 투여하여 직접 FoxO1의 작용을 차단하면 실험동물의 식사섭취와 체중이 감소함을 확인하였다¹⁷⁾. 결국 비만에서 나타나는 과식증이 FoxO1과 연관이 있음을 시사한다. 본 연구에서는 Ropelle 등의 연구와는 달리 스트렙토조토신으로 유발된 당뇨병 모델에서의 과식증이 FoxO1을 매개하여 작용하며 여기에는 인슐린과 렙틴의 결핍이 모두 관여함을 확인하였다.

인슐린과 렙틴 이외에도 당뇨병에서 현저하게 상승하며 식욕 촉진을 자극하는 호르몬인 ghrelin의 기능에 따라 식사섭취의 증가가 유도된다는 보고가 있다¹⁸⁾. 따라서, 추가적인 연구를 통해 FoxO1이 당뇨병모델에서 ghrelin의 신호를 매개하여 식사섭취를 변화시키는지 확인할 필요가 있다고 본다.

본 연구는 스트렙토조토신으로 유발된 당뇨병에서 인슐린과 렙틴의 신호를 전달하여 식사섭취를 조절하는 FoxO1의 기능을 구체화하였다. 이는 앞으로 당뇨병성 과식증을 포함한 대사질환의 치료를 위한 기초적 자료를 제공할 것으로 기대된다.

요 약

연구배경: 스트렙토조토신으로 유발된 당뇨병 실험동물은 혈중 인슐린과 렙틴의 결핍으로 인하여 과식증이 특징적으로 발생된다. 전사조절인자인 FoxO1은 인슐린 신호전달 체계를 통하여 대사 및 세포의 분화를 조절한다. 본 연구에서는 인슐린과 렙틴이 결핍된 당뇨병 동물모델에서 시상하부의 FoxO1이 당뇨병성 과식증과 연관되어 있는지를 알아보려고 하였다.

방법: 생쥐(C57BL/6)의 복강으로 스트렙토조토신(200 mg/kg)을 투여하여 당뇨병을 유발하였으며 대조군은 50 mM의 sodium citrate buffer (pH4.0)을 복강으로 투여하였다. 생쥐의 뇌실로 인슐린 및 렙틴을 주입하기 위하여 정위 뇌수술 장치를 이용하여 스테인리스 관을 삽관하고 3주 후 생리 식염수(2 μ L), 인슐린(500 nmoL), 렙틴(1 μ g/2 μ L)을 각각 주입하였다. FoxO1과 시상하부 신경펩타이드의 mRNA 발현을 확인하기 위하여 각각의 실험군 및 대조군 생쥐의 시상하부를 적출하여 RNA를 분리하고 cDNA를 합성하여 real time PCR을 수행하였다.

결과: 스트렙토조토신으로 유발된 당뇨병 생쥐에서는 대조군과 비교하여 유의한 혈당 증가(25.5 ± 2.8 mmol/L vs. 6.8 ± 0.8 mmol/L) 및 식사섭취의 증가(7.4 ± 0.9 g/day vs. 4.2 ± 0.4 g/day)가 나타났다. 또한 당뇨병이 유발된 생쥐는

정상 생쥐보다 혈중 인슐린($1,303.7 \pm 687.6$ pmol/L vs. 240.3 ± 26.8 pmol/L)과 렙틴($2,116.5 \pm 465.0$ pg/mL vs. 86.5 ± 41.5 pg/mL)은 현저하게 감소하였다. 시상하부 FoxO1의 mRNA 합성은 당뇨병이 유발된 생쥐($P < 0.001$)에서 대조군과 비교하여 유의한 증가를 관찰하였다(2.6배 증가, $P < 0.001$). 당뇨병이 유발된 시험군은 시상하부의 NPY mRNA의 발현이 유의하게 증가(1.85배 증가, $P < 0.05$)하였으며 POMC mRNA는 유의하게 감소(2.1배 감소, $P < 0.01$)하였다. 생쥐의 뇌실로 인슐린 또는 렙틴을 투여하였을 때 증가된 시상하부 FoxO1이 유의하게 감소하였다(각각 1.5배, 1.8배 감소, $P < 0.05$). 또한, 인슐린 또는 렙틴을 뇌실 내로 투여한 결과 NPY mRNA는 감소되고(인슐린 1.5배 감소, $P < 0.05$, 렙틴 1.6배 감소, $P < 0.01$) POMC mRNA는 증가되었다(각각 1.6배, 1.9배 증가, $P < 0.05$).

결론: 본 연구에서는 인슐린과 렙틴의 결핍으로 과식증이 유발된 당뇨병 모델에서 시상하부 FoxO1의 합성이 증가하였으며 뇌실로 인슐린 또는 렙틴을 주입하였을 때 FoxO1합성의 증가가 상쇄됨을 확인하였다. 이러한 결과는 당뇨병에서 나타나는 과식증이 시상하부의 전사조절인자인 FoxO1과 연관되어 있음을 나타낸다.

참 고 문 헌

- Booth DA: Some characteristics of feeding during streptozotocin-induced diabetes in the rat. *J Comp Physiol Psychol* 80:238-49, 1972
- Hidaka S, Yoshimatsu H, Kondou S, Oka K, Tsuruta Y, Sakino H, Itateyama E, Noguchi H, Himeno K, Okamoto K, Teshima Y, Okeda T, Sakata T: Hypoleptinemia, but not hypoinsulinemia, induces hyperphagia in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Neurochem* 77:993-1000, 2001
- Namkoong C, Kim MS, Jang PG, Han SM, Park HS, Koh EH, Lee WJ, Kim JY, Park IS, Park JY, Lee KU: Enhanced hypothalamic AMP-activated protein kinase activity contributes to hyperphagia in diabetic rats. *Diabetes* 54:63-68, 2005
- Havel PJ, Uriu-Hare JY, Liu T, Stanhope KL, Stern JS, Keen CL, Ahrén B: Marked and rapid decreases of circulating leptin in streptozotocin diabetic rats: reversal by insulin. *Am J Physiol* 274:1482-91, 1998
- Sipols AJ, Baskin DG, Schwartz MW: Effect of

- intracerebroventricular insulin infusion on diabetic hyperphagia and hypothalamic neuropeptide gene expression. Diabetes 44:147-51, 1995*
6. Sindelar DK, Havel PJ, Seeley RJ, Wilkinson CW, Woods SC, Schwartz MW: *Low plasma leptin levels contribute to diabetic hyperphagia in rats. Diabetes 48:1275-80, 1999*
 7. Sindelar DK, Mystkowski P, Marsh DJ, Palmiter RD, Schwartz MW: *Attenuation of diabetic hyperphagia in neuropeptide Y--deficient mice. Diabetes 51:778-83, 2002*
 8. Kim MS, Pak YK, Jang PG, Namkoong C, Choi YS, Won JC, Kim KS, Kim SW, Kim HS, Park JY, Kim YB, Lee KU: *Role of hypothalamic Foxo1 in the regulation of food intake and energy homeostasis. Nat Neurosci 9:901-6, 2006*
 9. Kitamura T, Feng Y, Kitamura YI, Chua SC Jr, Xu AW, Barsh GS, Rossetti L, Accili D: *Forkhead protein FoxO1 mediates Agrp-dependent effects of leptin on food intake. Nat Med 12:534-40, 2006*
 10. Gross DN, van den Heuvel AP, Birnbaum MJ: *The role of FoxO in the regulation of metabolism. Oncogene 27:2320-36, 2008*
 11. Friedman JM: *Modern science versus the stigma of obesity. Nat Med 10:563-9, 2004*
 12. Morton GJ, Cummings DE, Baskin DG, Barsh GS, Schwartz MW: *Central nervous system control of food intake and body weight. Nature 443:289-95, 2006*
 13. Williams G, Steel JH, Cardoso H, Ghatei MA, Lee YC, Gill JS, Burrin JM, Polak JM, Bloom SR: *Increased hypothalamic neuropeptide Y concentrations in diabetic rat. Diabetes 37:763-72, 1988*
 14. Nakae J, Kitamura T, Kitamura Y, Biggs WH 3rd, Arden KC, Accili D: *The forkhead transcription factor Foxo1 regulates adipocyte differentiation. Dev Cell 4:119-29, 2003*
 15. Buteau J, Accili D: *Regulation of pancreatic beta-cell function by the forkhead protein FoxO1. Diabetes Obes Metab 9(suppl 2):S140-6, 2007*
 16. Dong XC, Copps KD, Guo S, Li Y, Kollipara R, DePinho RA, White MF: *Inactivation of hepatic Foxo1 by insulin signaling is required for adaptive nutrient homeostasis and endocrine growth regulation. Cell Metab 8:65-76, 2008*
 17. Ropelle ER, Pauli JR, Prada P, Cintra DE, Rocha GZ, Moraes JC, Frederico MJ, da Luz G, Pinho RA, Carvalheira JB, Velloso LA, Saad MA, De Souza CT: *Inhibition of hypothalamic Foxo1 expression reduced food intake in diet-induced obesity rats. J Physiol 587:2341-51, 2009*
 18. Gelling RW: *Diabetic hyperphagia--ghrelin in the driver's seat. Endocrinology 147:2631-3, 2006*