

Brown Adipose Tissue의 열생성 기능과 비만

— 총 설 —

양경미 · 서정숙[†]

영남대학교 식품영양학과

Brown Adipose Tissue Thermogenesis and Obesity

Kyung-Mi Yang and Jung-Sook Seo[†]

Dept. of Food and Nutrition, Yeungnam University, Kyongsan 713-749, Korea

Abstract

Thermogenesis in brown adipose tissue (BAT) can serve the animal in the regulation of its body temperature and of its body weight. Thermogenesis can be switched on by exposure of the animal to cold (non-shivering thermogenesis) or by overeating (diet-induced thermogenesis). BAT mitochondria are uniquely specialized for thermogenesis, possessing a specific proton conductance pathway that is regulated by the concentration of fatty acids in the cells of BAT. The level of fatty acids is in turn controlled by the lipolytic action of noradrenaline on the tissue. When the proton conductance pathway operates, the mitochondria are effectively uncoupled and exhibit extremely high rates of substrate oxidation with a great increase in heat production. Thus it is suggested that BAT is of importance in energy balance and human obesity treatment if thermogenesis can be stimulated specifically.

Key words : brown adipose tissue, thermogenesis, obesity

서 론

사회 경제적 수준이 향상되고 생활양식이 편리해짐에 따라서 비만인구의 비율이 점차 증가되고 있으며 비만은 2차적으로 여러 퇴행성 질환의 유발과 깊은 관련이 있으므로 하나의 큰 건강문제로 대두되었다. 비만은 주로 섭취된 에너지와 소비된 에너지의 균형조절로 예방할 수 있으므로 결국 에너지 섭취를 줄이거나 에너지 소비를 많이 할 경우 그 발생빈도는 줄어들게 된다.

최근 들어서 비만발생의 한 원인으로 생체내 존재하는 brown adipose tissue (BAT, 갈색지방조직)의 열 발생작용 결함에 의해서 열을 발생 (thermogenesis) 시

키는 능력이 감소되기때문에 섭취한 에너지의 대부분이 체지방으로 축적된다는 지적이 있다¹⁾.

BAT는 주로 신생아를 비롯하여 몇몇 종류의 포유동물과 주로 동면동물들의 견갑골, 목덜미, 겨드랑이, 흉부, 심장, 심장 및 복부등에 분포되어 있으며^{1,2)} 신생아의 경우에는 전체 체중의 1% 그리고 쥐를 포함한 실험동물의 경우에는 전체 체중의 1~2%에 상당한 것으로 보인다. 그러나 실험동물과는 달리 신생아는 생후 몇달이 지난 후 BAT가 점차 사라져 성인이 되었을 때 white adipose tissue (WAT, 흰색지방조직)에 흡수되어 있거나 말초조직 부위와 혈관 근처에 소량 분포되어 있는 것으로 나타났다³⁾.

BAT는 생체조직내에 축적되어 있는 지방을 산화시켜 열을 생성시키는 유일한 기능을 가지고 있다. 이때 열생성을 자극시키는 요인으로 Himms-Hagen 등 여러

[†]To whom all correspondence should be addressed

연구자들은^{2,4)} 스트레스, 호르몬, 질병, 주위환경, 온도 및 영양상태 변화 등을 지적하였다. 이러한 자극에 대해서 BAT의 열생성 반응이 제대로 일어나지 못할 경우 에너지 균형조절의 실패로 비만현상을 초래한다는 것이 지배적인 견해이다. 또한 유전적으로 비만인 동물 일지라도 식이량과 그 구성 성분비 변화를 유도했을 때 열생성이 크게 영향을 받는 것으로 보아 비만에 있어 식이에 의한 BAT의 열생성 조절 중요성이 강조되고 있다¹⁾. 따라서 본 논문에서는 BAT의 구조적 특징, 열생성 기능과 기전, 및 BAT와 비만과의 관련성을 중심으로 고찰하고자 한다.

BAT의 구조적 특징

생체내 지방조직은 크게 WAT와 BAT로 나누어 지는데 그 구조와 기능면에 있어서 상당한 차이를 보여주고 있으며 BAT 특유의 열생성 기능은 그 구조적 특징을 통해서 일어난다고 볼 수 있다.

Arbuthnott⁵⁾와 Lean³⁾ 등 여러 연구자들에 의하면 BAT는 WAT에 비해서 많은 지방구(multilocular structure)를 형성하며 지방을 저장하기보다는 저장된 지방을 산화시켜 열로서 방출하는 역할을 한다. 그러나 지방구의 크기는 BAT 종류마다 다른데, 견갑골의 BAT에서는 $365 \pm 240 \mu\text{m}^2$ 범위로 나타났으며 항상 그 크기가 일정하게 있는 것이 아니라 열생성 기능이 높을 때에는 지방구의 크기가 작아지고 그렇지 않은 경우에는 커지게 된다. 또한 Trayhurn⁶⁾는 BAT의 지방구 수와 그 조직의 대사율이 비례관계에 있다는 것을 밝히고 있다. 즉 이 조직의 대사율이 높아 열생성이 많을수록 지방구 수가 증가된 반면 비만인 동물의 경우처럼 대사율이 낮을수록 하나의 큰 지방구(unilocular structure)를 형성한다는 것이다. 그러나 Lean³⁾은 나이가 증가함에 따라서 BAT에 지방이 축적되어 지방구 수가 감소되고 대사율이 낮아져서 열생성 감소로 인한 비만발생의 가능성이 커진다고 하였다. 또한 WAT는 흰색인 반면에 BAT는 무수한 미토콘드리아와 혈관이 분포되어 있어 붉은 색을 띠는 갈색을 나타내는 것으로 보인다⁵⁾.

초미세구조학적인 면에서 살펴보면 BAT세포는 상당히 작으며 ($25 \sim 40 \mu\text{m}$) 핵의 모양은 둥근 형태로 보여 WAT와는 상당한 차이를 나타내고 있다. 그러나 세포 크기에 비해 미토콘드리아의 크기($>0.5 \mu\text{m}$)와 수는 크고 많은 것으로 보였다⁵⁾. 뿐만아니라 미토콘드리아

내의 구조도 특이성을 갖추고 있는데 내부 표면적이 외부 표면적보다 현저히 높은 비율을 나타내고 있으며 cristae의 촘촘도도 높은 것으로 나타났다. 그러나 BAT의 열생성이라는 독특한 기능은 미토콘드리아 내막에 유일하게 존재하는 uncoupling protein(UCP = thermogenin)에 의해서 기인되며 이 단백질은 ATP의 생성없이 미토콘드리아내로 전자를 이동시켜 열생성 능력을 나타내는 것으로 보고되고 있다^{3,5,6)}.

또 다른 BAT의 구조적 특징으로는 다른 조직에 비해 많은 혈관과 교감신경계를 함유하고 있어서 외부의 어떤 자극에 대해서 혈액의 흐름이 빠르게 일어나 민감한 반응능력을 나타낸다는 것이다²⁾. 이러한 조절은 주로 교감신경계에서 분비되는 여러 호르몬(thyroid, insulin, glucocorticoid, melatonin, noradrenaline 등)에 대해서 이루어지는데 특히 noradrenaline에 대해 높은 반응능력을 보이고 있다. 실제로 Himms-Hagen⁷⁾에 의하면 쥐에게 noradrenaline을 처리했을 때 견갑골의 BAT에서 hypertrophy현상이 관찰되었다.

이와같이 BAT의 독특한 구조적 특징은 교감신경계의 호르몬 조절로 세포내 유리지방산을 산화시켜 특유의 열생성을 하는 에너지조절과 밀접한 연관성을 맺고 있으며, BAT가 어떤 외부적 자극을 받아 열생성이 증가되었을 경우 대사적 변화에 적응하기 위해서 지방구 수가 증가되고 미토콘드리아 내막의 표면적이 증가하는 구조적 변화를 일으킨다.

BAT의 열생성 기능

BAT는 세포내 유리지방산을 기질로 하여 열생성을 하는 독특한 기관으로 외부 자극에 대한 적응 혹은 조절자로서 다음과 같은 두가지 기능을 통해 에너지 소비의 중요 구성요소로 인정되고 있다. 첫째로는 추운 환경에 노출되었을 때 일정한 체온조절을 위한 하나의 적응으로 열을 생성하여 체온을 조절하고(non-shivering thermogenesis = NST) 둘째로는 불균형적인 식사를 계속할 경우 일어날 수 있는 에너지 과잉 축적에 대해서 열생성을 통해 이를 조절하는(diet-induced thermogenesis = DIT) 역할이다.

Non-shivering thermogenesis

BAT에서 NST는 특히 낮은 온도에서 사는 동물이나 신생아에 있어서 중요한 체온조절인자로 이 과정을 통

해서 많은 에너지가 열로서 체외로 방출된다. Himms-Hagen²⁾의 보고에 의하면 4°C에 사는 쥐의 경우 전체 소비되는 에너지의 40~50%가 이 기작에 의해 손실된다고 했으며, Foster⁷⁾는 쥐에서 이러한 손실이 65%까지 증가한다고 했고 이외의 여러 연구자들⁵⁾도 10% 정도를 차지한다고 보고하고 있어 이 기전에 의해서 상당한 에너지가 열로서 방출된다는 것을 알 수 있다.

Arbuthnott⁵⁾은 28°C에서 적응된 mice는 10°C의 온도에 노출시켰을 때 온도강하에 대한 적응반응으로 처음에는 떨림(shivering)에 의한 열생성이 일어났으나 그 다음에는 비떨림성(nonshivering)에 의해 열생성을 증가시켜 체온을 유지한다고 했다. 이렇게 추위에 노출시켰을 때 BAT의 초미세적 구조변화를 일으키면서 열생성을 통해 에너지 대사에 변화가 일어나는데 Alexander 등⁸⁾의 보고에 의하면 온도 하강시 BAT의 대

사율이 정상수준의 350%까지 높게 나타난다는 것이다. 물론 Table 1에서와 같이 온도변화(33°C~-2°C)에 따른 체중증가량은 -2°C에서 가장 낮게 나타났으며 더욱이 온도저하에 따라 BAT의 열생성 척도인 단백질합량, cytochrome c oxidase, GDP binding capacity 그리고 UCP합량이 증가되었다⁹⁾. 이외에도 Fig. 1과 2에서와 같이 온도 하강시(CA) 따뜻한 온도(WA)에 비해 BAT에서 noradrenaline의 반응에 대한 산소소모량이 증가되고 BAT로의 혈액공급이 30%에서 60%로 2배 이상 증가되었다⁷⁾. 또한 Trayhurn¹⁰⁾은 30°C에서 부터 4°C의 외계온도에 노출된 쥐의 BAT에서 열생성 기질을 위한 지방산 합성이 8배 이상 증가되었다고 보고하였다. 그러나 간에서도 BAT와 비슷한 수준으로 지방산 합성 능력을 보이고 있어서 BAT 열생성을 위한 기질로 간에서 합성된 지방산이 이동되어 이용될 수 있다는

Table 1. Measurement of the thermogenesis in BAT interscapular brown adipose tissue from mice acclimated at different environmental temperatures

	Acclimation temperature (°C)				
	33	22	13	4	-2
Initial body wt. (g)	28.5 ± 0.4 (14)	28.3 ± 0.6 (7)	28.1 ± 0.6 (7)	28.2 ± 0.6 (7)	28.1 ± 0.7 (6)
Final body wt. (g)	33.5 ± 0.7 (14)	30.8 ± 0.7 ^a (7)	30.6 ± 0.5 ^b (7)	30.4 ± 0.8 ^b (7)	28.4 ± 1.1 ^c (6)
Interscapular adipose tissue wt. (mg)	167.1 ± 7.7 (14)	124.4 ± 5.0 ^b (7)	149.4 ± 6.6 (7)	179.9 ± 13.2 (7)	161.2 ± 5.3 (6)
Protein content (mg)	4.1 ± 0.2 (7)	13.0 ± 0.7 ^c (7)	20.2 ± 0.6 ^c (7)	25.0 ± 1.1 ^c (7)	32.1 ± 1.1 ^c (6)
Cytochrome oxidase activity (μmol cytochrome c oxidized / min)	6.5 ± 0.4 (7)	21.9 ± 1.3 ^c (7)	34.2 ± 1.2 (7)	39.7 ± 2.6 ^c (7)	56.0 ± 3.0 ^c (6)
GDP bound (pmol/mg mitochondrial protein)	69.1 ± 23.2 (6)	199.7 ± 27.1 ^b (7)	378.1 ± 17.7 ^c (7)	482.3 ± 28.8 ^c (7)	572.1 ± 19.3 ^c (6)
Uncoupling protein (μg / mg mitochondrial protein)	9.0 ± 1.3 (5)	43.4 ± 1.7 ^c (7)	74.7 ± 4.4 ^c (7)	85.0 ± 4.7 ^c (6)	81.0 ± 2.5 ^c (5)

The results are given at mean values ± SEM with number of animals shown in parentheses : ^ap<0.05 : ^bp<0.01 : ^cp<0.001 compared with mice at 33°C

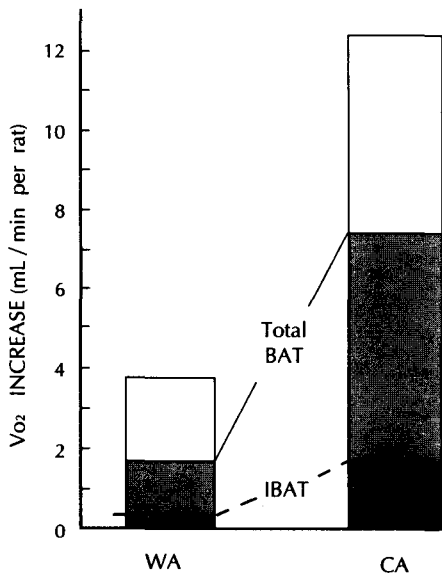


Fig. 1. Contribution of BAT to NA-induced thermogenesis in anesthetized WA or CA rats. IBAT, interscapular BAT; NA, noradrenaline; WA, warm acclimated; CA, cold acclimated.

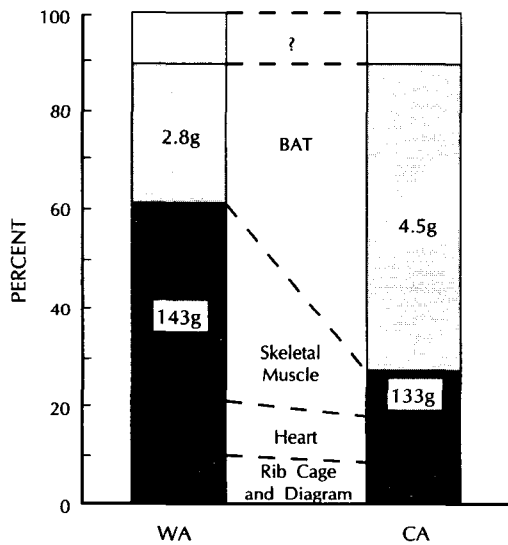


Fig. 2. Approximate contributions of several tissues to the increase in heat production of conscious WA or CA rats exposed to -19°C . WA, warm acclimated; CA, cold acclimated.

가능성도 시사되었다. 21°C 에 노출된 숫쥐보다도 5°C 에 노출된 쥐들의 경우 견갑골 BAT의 lipoprotein lipase 활성도가 상승되며, 지질의 가수분해가 촉진됨으

로써 유리지방산의 함량이 증가되어 열생성이 상승되는 반면에 축적된 지방은 감소되는 것으로 나타났다¹³⁾. 또한 lipoprotein lipase는 간 이외에 여러 조직으로부터 지방을 가수분해시켜 지방산을 BAT의 기질로 제공해주므로 lipoprotein lipase가 장기간 열생성을 통한 체중조절의 가장 중추적인 역할을 할 수 있다는 가능성을 내포하기도 한다¹³⁾. 그러나 Zarror-Behrens와 Himms-Hagen¹²⁾은 어떤 결합에 의해 NST에 의한 반응이 제대로 일어나지 않아서 비만을 초래할 수 있다고 보고하였다. 유전적으로 비만인 ob/ob mouse나 db/db mouse의 경우 추위에 대한 교감신경계 활성화도 저하나 proton conductance chain의 이상 혹은 UCP의 형이 불활성이거나 해서 지방의 가수분해가 감소됨에 따라서 비만이 되는 것으로 알려지고 있다. 그래서 Himms-Hagen¹³⁾은 온도를 하나의 열생성 자극제로 보고 전반적인 온도($29^{\circ}\text{C} \sim 20^{\circ}\text{C}$)에 걸쳐서 비만과 비만이 아닌 쥐를 대상으로 추위에 대한 적응으로 NST의 반응을 보았는데 비만인 쥐의 경우에는 그렇지 않은 쥐에 비해서 대사활동도 느리고 BAT의 열생성 정도도 낮게 나타났다. 그러나 비만인 Zucker rat는 낮은 온도(5°C)에서 정상쥐에 비해 낮은 온도에 대한 적응으로 높은 열생성 반응을 보인다는 상반된 결과도 있다¹⁴⁾.

따라서 NST는 추위에 의해 자극을 받은 교감신경계에 의해서 지질을 산화시켜 열을 생성시키며 이때 BAT의 구조적 변화를 초래한다고 볼 수 있다. 그러므로 추위에 대한 적응능력을 높일 경우 BAT조직이 감소되는 현상을 저하시켜 열생성을 통한 에너지 조절을 유도하며, 그렇지 않을 경우에는 비만과 연관될 수 있다.

Diet-induced thermogenesis

BAT는 식이섭취량과 그 구성성분비의 변화로 인해 일어날 수 있는 에너지 불균형에 대해서 완충제 역할을 한다. 예를 들어서 식이섭취량을 80~90%이상 증가시킬 경우 BAT는 과잉의 에너지를 체외로 방출시키며 또한 부적절한 탄수화물, 단백질, 지방 섭취에 의해 유발되는 에너지 불균형에 대한 완충역할로 에너지 소비를 유도하므로 이 경우 열생성은 에너지 균형에 아주 중요한 역할을 하게 된다⁴⁾.

식이섭취량의 과잉 및 제한

Foster⁷⁾의 보고를 보면 쥐에게 과잉의 식이를 공급시키기 위한 목적으로 "cafeteria diet"을 공급시킨 결과

전체 소비되는 열량의 80%가 BAT에서 생성된 열이라고 하였으며 Rothwell과 Stock¹⁵⁾은 80%이상 에너지 섭취를 증가시켰는데도 불구하고 단지 27%밖에 체중증가가 나타나지 않았다고 하였다. 그러므로 과잉의 에너지를 BAT에서 열로서 방출시켜 에너지소비는 증가시킨 반면 에너지효율은 감소시켰다고 할 수 있다. Rothwell 등¹⁶⁾은 쥐에게 정상식이 대신 cafeteria diet를 공급시켰을 때 noradrenaline이 Na⁺, K⁺-ATPase을 더 자극시킴으로써 BAT의 산소 소모량이 증가되고 hypertrophy현상이 나타났으며 이는 DIT가 한층 더 촉진된 결과라고 밝혔다.

또한 Berry 등¹⁷⁾은 정상쥐에 비해서 30~50% 이상의 cafeteria diet를 공급시켰을 때 resting metabolic rate (RMR)가 30% 더 높았으며 이는 과잉의 에너지 섭취에 대한 적응으로 RMR이 증가된 것으로 설명하였다. 이러한 결과는 식이섭취에 의한 열생성은 식이량과 관계되며 그 양을 증가시킬 때 RMR은 10~40% 범위 정도의 증가가 일어난다는 Morgan과 David¹⁸⁾의 보고에 의해 뒷받침되고 있다. 그러나 Glick 등¹⁹⁾은 식이섭취량을 제한시켰을 때 BAT의 활성도나 함량 그리고 교감신경계의 활성도 저하로 인해서 DIT가 감소되는 현상이 일어나는데, 이러한 현상은 유전적으로 비만인 동물에 있어서도 똑같이 관찰되는 현상이라고 하였다.

탄수화물

식이중 탄수화물의 양과 종류에 따라서 열생성의 정도 역시 달라지는데, 양에 있어서는 실험식으로 고탄수화물을 공급시켰을 때 BAT 조직함량이나 호흡율이 증가되었다. 또한 탄수화물의 종류에 있어서도 BAT의 열생성 능력은 각기 다른 반응을 보였는데 Glick 등¹⁹⁾의 보고에 의하면 고 sucrose 식이에 비해서 고 glucose 식이를 공급시켰을 때 BAT함량과 호흡율이 상승함으로써 열생성 능력의 증가현상이 나타났다. 그 이유는 sucrose가 가수분해된 결과 생성된 fructose가 열생성을 방해하는 것으로 설명되고 있으며 이는 glucose와 fructose 동량을 각각 쥐에게 공급시킨 결과 glucose공급군의 견갑골 BAT에서 hypertrophy가 더욱 높게 나타났다는 Taegue 등²⁰⁾의 연구결과를 뒷받침 해주고 있다. 따라서 쥐의 경우 고 glucose식이시의 체중증가가 고 sucrose나 고 fructose보다도 더 낮은 것으로 보였다. 하지만 사람에게 있어서는 쥐와는 달리 glucose보다도 sucrose에 대한 열생성효과가 더 높게 나타난다는 보고

가 있다²¹⁾.

Cawthorne²²⁾은 유리지방산과 마찬가지로 혈중 glucose가 열생성을 위한 연료와 혈당조절인자로서 BAT의 열생성에 아주 중요하다고 역설했으나 체조직 전체에 이용되는 glucose중 2%정도가 BAT에 uptake 되는 것으로 여겨진다. Smith와 Horwitz²³⁾은 insulin과 BAT의 glucose 이용과의 관계를 보기위해서 고온과 저온에 노출된 쥐들에게 insulin을 투입해 본 결과 저온에서 insulin투여시 glucose의 생성능력은 감소된 반면에 이용능력은 매우 높게 나타났으며 또한 insulin투여시 BAT의 호흡율은 상당히 높게 나타났다. 또한 Géloen과 Trayhurn²⁴⁾은 BAT에서 insulin이 교감신경계에서 분비되는 noradrenaline과 상호관련성을 맺고 UCP함량을 조절하는데 중요한 조절효과를 지니고 있다고 하였다. 그러나 다른조직에 비해서 BAT에서 glucose의 uptake가 비록 낮더라도 유리지방산의 ester화나 중성지방 합성을 위한 기질로서 아주 중요하며 또한 insulin 분비조절을 통한 UCP함량 조절을 유도함으로써 BAT의 열생성에 밀접한 관련을 맺는 것으로 보인다^{19,24)}.

단백질

Rothwell과 Stock²⁵⁾은 에너지섭취량의 증가와 더불어 단백질 섭취를 제한시켰을 때 에너지효율은 감소되고 BAT에서 열생성은 증가된다고 했다. 또한 어린 동물에게 저단백질 식이를 공급했을 때 BAT의 열생성 활성화를 통해 에너지소비를 증가시켜서 정상실험군에 비해서 체중이 25% 더 낮게 나타났다는 보고도 있다²⁶⁾. 그러나 이러한 대사변화가 단백질대신에 공급된 고탄수화물 및 고 지방식에 의한 영향인지 아니면 단백질 결핍에 대한 적응현상으로 DIT반응이 유도된 것인지에 대해서는 아직까지 명확하게 밝혀지지 않고 있다. Rothwell과 Stock²⁶⁾의 보고를 보면 저 단백질 식이에 각각 탄수화물과 지방을 충분히 공급시킨 결과 BAT 열생성 활성지표인 GDP binding능력과 단백질 함량증가 그리고 noradrenaline에 대한 열생성의 민감도가 증가된 결과를 보였다. 따라서 탄수화물과 지방공급에 의한 변화는 보이지 않았으므로 이들은 이러한 대사변화의 원인으로 단백질 결핍에 의한 혈중 아미노산 비의 변화가 neurotransmitter 수준에 영향을 끼쳐서 열생성에 영향을 미치는 것으로 간주하였다. 그러나 Young 등²⁷⁾은 저 단백질 식이와 고 탄수화물 식이를 공급시켰을 때 야원 쥐는 공급되는 단백질량과 비례하여

하나의 적응으로 에너지 이용효율은 감소되고 BAT의 산소 소모량과 혈중 T₃(triiodothyronine)수준을 증가시켜 비단백질의 에너지원들은 열로서 방출되었으나 비만인 쥐에서는 이러한 반응이 나타나지 않았다고 하였다. 따라서 저 단백질 자체보다는 저 단백질 때문에 과잉 섭취된 탄수화물에 대한 적응 반응으로 BAT의 DIT 활성화가 유도된 것으로 볼 수 있다.

이와같이 저 단백질 식이를 공급시켰을 때 에너지 효율이 저하되고 BAT의 열생성이 DIT를 통해서 유도되는 것으로 보여지나 그 기전이 저 단백질 식이 자체의 영향인지 아니면 대신 공급되는 열량원에 기인되는지에 대해서는 명확하지 않다.

지방

Nedergaard 등²⁸⁾의 보고를 보면 쥐에게 필수지방산이 많이 함유된 식이를 정상수준의 3배 이상 공급시킨 결과 섭취량과 관계없이 BAT에서 GDP 결합능력과 호흡율의 증가를 보였으며 열생성능력 역시 정상식이군에 비해서 50%이상 높게 나타났다. 따라서 필수지방산이 DIT의 자극제로 작용하는 것으로 여겨진다. 이러한 보고는 고지방 식이로 corn oil이나 beef tallow을 공급한 군을 비교해 볼 때 corn oil 공급군의 쥐들이 BAT에서 GDP 결합능력 등이 더 높게 나타났다는 Mercer와 Trayburn²⁹⁾의 결과가 이를 뒷받침해주고 있다.

고 지방식이가 BAT에서 열생성을 자극시키는데 대하여 Olson 등³⁰⁾은 불포화지방산을 많이 먹을 경우 adenylate cyclase을 자극하여 BAT에서 지질 가수분해를 촉진시켜 열생성을 유도한다고 했으며 또한 Rothwell 등¹⁶⁾은 불포화지방산이 Na⁺, K⁺-ATPase의 활성도를 자극시켜서 열생성을 유발한다고 했다. 열생성 요인으로 가장 중요한 것으로 여겨지는 지방식은 양과 종류면에서 모두 영향을 받는 듯하나 그 이유는 BAT의 열생성은 지방산의 합성조절에 의해서 영향을 받고 지방산 합성은 식이를 통해 공급되는 지방의 양과 종류에 대해 밀접한 관련성을 맺고 있기 때문인 것으로 생각된다. 결국 식이지방은 지방산의 합성과 분해를 통해 BAT 세포내의 지방산 농도를 조절함으로써 BAT의 열생성 조절자로 작용한다고 볼 수 있다. 그러나 BAT에서 열생성 기질인 지방산의 합성은 여러가지 요인에 의해서 영향을 받게 된다. Armitage 등¹⁴⁾의 보고를 보면 따뜻한 곳보다도 추운 곳에서, 그리고 낮보다는 밤 동안에 lipoprotein lipase의 활성도가 증가되어 지방산

합성을 더 유도하는 것으로 나타났다.

열생성 기전

BAT에서의 열생성기전으로 가장 유력한 가설은 Arbutnott⁵⁾와 Ashwell³¹⁾에 의해 설명된 UCP조절에 의한 "proton conductance pathway" 기전으로 Fig. 3에 나타내었다. BAT는 외부에서 어떤 자극을 받을 경우 교감신경계에서 분비된 noradrenaline이 혈장막에 존재하는 β -adrenoreceptor와 결합하여 cAMP을 형성시키고 이것이 protein kinase을 자극하여 hormone-sensitive lipase를 활성화하여 조직내 축적된 중성지질을 지방산으로 분해시켜 미토콘드리아 내에서 산화하게 된다. 이때 간과 같이 보통 조직의 경우에는 산화시 형성된 전자가 미토콘드리아 막을 통해서 이동되어 인산화 반응과 전자전달계 과정이 연결된 coupling 반응으로 이어진다. 그러나 BAT 경우에는 정상적으로 ATP합성을 위해 보존되어야 할 이동되는 전자들이 proton electrochemical gradient을 일으켜 UCP와 결합하여 "proton conductance pathway"를 거쳐 방출됨으로써 ATP생성 대신 열로서 방출되는 uncoupling 반응을 일으키게 된다. 따라서 UCP와 지방산은 BAT의 기능에 필수적인 물질이라고 할 수 있다.

열을 생성하기 위해 사용되는 기질로는 세포내 palmitic, oleic, 그리고 linoleic acid와 같은 지방산을 이용하므로 결국 세포내 유리지방산 농도에 의해서 BAT의 열생성 조절이 일어난다는 것을 알 수 있다. 더우기 Shrago 등³²⁾은 인간의 BAT는 지방산의 합성과 분해 그리고 지방산의 β -oxidation에 필요한 효소들을 많

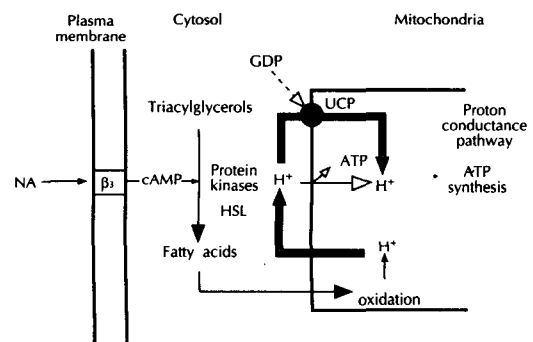


Fig. 3. A schematic representation of the mechanism for thermogenesis in brown adipose tissue.

NA, noradrenaline ; HSL, hormone-sensitive lipase ; UCP, uncoupling protein.

이 함유하고 있어서 기질로 지방을 이용할 수 있는 능력이 아주 높다는 것을 시사하였다. 특히 BAT에서 중성지방을 가수분해시키는 lipoprotein lipase는 BAT의 대사요구나 열생성 유지를 위한 기질공급에 중요한 역할을 한다고 볼 수 있으며 이 효소 역시 noradrenaline에 의해 자극된다는 Carneheim 등³³⁾의 보고로 보아 BAT에서 열생성 조절에 noradrenaline은 중요한 요인으로 여겨진다. Noradrenaline은 BAT의 혈장막에 존재하는 β -adrenoreceptors와 반응하여 lipolysis를 상승시키는 조절능력을 갖고 있으나 동시에 BAT에서는 adrenaline을 분비시켜 α -adrenoreceptor와 반응하여 lipolysis를 억제하는 조절능력을 보여 주로 noradrenaline과 lipoprotein lipase가 세포내 지방산을 공급하는 능력을 가지고 있음이 밝혀졌다.

열생성 조절의 또 다른 기전으로 Na^+ , K^+ -ATPase 체계와 thyroid 호르몬계에 의한 조절이 지적되고 있으나 아직 그 연구가 부족한 실정이다. Rothwell 등¹⁶⁾의 보고에 의하면 noradrenaline이 Na^+ , K^+ -ATPase의 활성도를 증가시켜 미토콘드리아에서 산화와 인산화반응을 활발히 유도함으로써 산소 소비가 증가되고 열생성 능력이 증가되는 것으로 생각되는 반면에 thyroid 호르몬이 Na^+ , K^+ -ATPase의 활성을 증가시켜 열생성을 증가시킨다는 보고도 있다³⁴⁾. 그러나 Rothwell 등¹⁶⁾은 열생성 자극제로 cafeteria diet를 공급시켜 본 결과 adenylate cyclase의 반응없이 β -adrenoreceptor에 어떤 영향을 미쳐 열생성을 촉진하는 것으로 보고했다. 즉 Na^+ , K^+ -ATPase의 큰 반응능력은 neurotransmitter receptor와의 상호작용에 기인된 결과로 본 것이다. 그러므로 Na^+ , K^+ -ATPase가 열생성 체계의 일부로 작용하는지 아니면 열생성을 위해 세포내에서 하나의 자극제로 작용하는지에 대해서는 확실하게 밝혀지지 않고 있으며 또 Na^+ , K^+ -ATPase를 자극시키는 호르몬의 정확한 종류와 그 기전에 대해서도 명확하지 않다.

Noradrenaline이 직접 Na^+ , K^+ -ATPase활성도를 자극시킨다는 Rothwell 등¹⁶⁾의 보고와는 달리 noradrenaline이 간접적으로 BAT 혈장막을 자극하여 hyperpolarization을 유도시킴으로써 Na^+ 가 세포내로 유입되어 그 농도가 증가되어 미토콘드리아로부터 방출된 Ca^{2+} 와 cAMP계와의 상호반응에 의해 lipoprotein lipase을 활성화시켜 축적된 지방을 지방산으로 가수분해시켜 열을 생성한다는 또 다른 기전이 제기되었다³⁵⁾. 그러나 어떤 기전을 통해서든지 일단 가수분해된 지방산은 BAT에서 호흡을 증진시키기 위한 기질로 이용되거나

심장에 들어가서 BAT로 보내질 많은 혈액공급을 위한 활동 에너지원으로 이용되어 BAT의 열생성 대사를 조절하게 된다.

측정방법

BAT의 열생성에 대해서 연구할 경우 가장 중요한 것이 열생성 정도를 정확하게 측정하여 이를 해석하는 것이다. BAT의 열생성 정도를 측정하는 방법으로는 크게 혈액이나 산소 소비량 등을 통해 양적으로 측정하는 방법과 생화학적 실험을 통해 질적으로 평가하는 방법들이 있다.

열생성 정도를 측정하는 가장 직접적인 방법으로는 열생성 과정에 필요한 산소나 혈액의 이용정도를 측정하는 방법이지만 측정할 때 상당한 기계적 조작의 어려움이 있기 때문에 많이 이용하지는 않고 있다. 그 반면에 가장 손쉽게 측정할 수 있는 방법으로는 BAT 무게와 단백질 함량이지만 BAT 무게는 열생성 정도를 나타내기보다는 비활동성 조직인 지방 함유량의 지표로서, 단백질 함량의 경우에는 활동조직의 지표로서 이용된다. 그리고 열생성 능력이 주로 BAT의 미토콘드리아 수준에서 일어나기 때문에 전체 미토콘드리아 함량을 그 지표로 cytochrome c oxidase를 이용해서 간접적으로 측정하게 되며, 열생성 정도 측정에 이용되는 가장 보편적인 방법으로는 UPC와 purine nucleotide 특히 GDP와의 결합능력 측정이다. 그러나 단지 GDP binding 정도만으로 열생성량을 평가하거나 "proton conductance pathway"의 활성지표로 사용하는데 있어서는 다소 문제가 있으므로 UCP 함량을 동시에 측정하기도 한다. 그래서 UCP 함량은 "proton conductance pathway" 능력의 결정요인으로서 이용하게 된다. 미토콘드리아의 또다른 proton conductance의 직접적인 측정법으로 미토콘드리아의 swelling 정도를 측정하는 방법도 있다^{5,6)}.

또한 UCP을 인지하는 mRNA를 면역학적인 방법으로 검출함으로써 UCP의 존재성과 UCP함량 그리고 열생성 정도를 확인할 수 있는데 이 mRNA는 WAT에는 없고 BAT에만 유일하게 존재하는 것으로 나타났다. 이외에도 BAT가 noradrenaline에 대해서 민감하게 반응을 하므로 이에 대한 반응능력을 측정하기도 하고, 또한 BAT에서의 열생성이 결국 에너지 소비와 관련되므로 에너지 소비시의 체온 등을 측정하는 방법도 있다^{22,36)}.

BAT와 비만과의 관련성

비만은 섭취된 에너지와 소비된 에너지의 균형조절의 실패로 발생하므로 주로 에너지 소비를 유도할 경우 비만의 위험은 감소시킬 수 있다고 볼 수 있다. Foster⁷⁾는 동물의 종류나 환경변화에 따라서 BAT에서 생성된 열이 전체 대사 에너지의 약 1/3을 차지한다고 보고함으로써 에너지 대사에 있어서 BAT의 기능이 중요하다는 것을 강조했다. 그러므로 BAT에서 어떤 결합으로 열생성이 제대로 일어나지 않을 경우 에너지 소비율은 낮아지고 대신 대사효율은 높아져 체중증가를 나타내게 된다. 역으로 말한다면 BAT에서 열생성의 역할과 그 기전을 규명한다면 체중조절을 할 수 있고 따라서 비만의 발생을 낮출 수도 있다는 것이다.

일부 문헌보고들에 의하면^{6,37)} 유전적으로 비만인 동물들을 대상으로 BAT에서의 열생성 정도와 자극에 대한 민감도를 볼 때 비만이 아닌 동물에 비해서 열생성도 적고 자극에 대한 민감도가 아주 낮게 나타난 것을 알 수 있다. Himms-Hagen¹⁾의 보고를 보면 유전적으로 비만인 ob/ob mice를 4°C에 노출시켰을 때 BAT에서 NST의 연결실패로 체온 조절이 일어나지 않아 죽어버렸다. 이와는 대조적으로 유전적으로 비만인 다른 종의 goldthioglucose (GTG) mouse는 추위에 노출시켰을 때 NST는 제대로 일어났으나 DIT가 제대로 일어나지 않았으며 따라서 hyperphagia와 함께 대사효율이 증가되어 비만으로 진행된 것이다. BAT에서 NST와 DIT 실패원인은 여러가지로 설명되고 있는데, BAT의 조절부위인 시상하부의 이상, 교감신경계 자극에 대한 반응결여, noradrenaline의 민감도 결여 그리고 BAT에서 열생성 관련인자들(UCP, 유리지방산 등)의 생성저하 등을 들 수 있다¹³⁾. 그러나 비만인 동물의 유전적인 형태에 따라서 그 원인도 각기 다르게 나타나므로 정확한 원인에 대해서는 밝혀지지 않았으나 추위나 식이변화에 대한 BAT의 열생성 자극 결합이 유전적으로 비만인 상태를 유발할 수 있다는 것이다.

따라서 여러 형태의 유전적 비만동물을 이용하여 BAT의 열생성과 인간의 비만과의 관계를 규명하기 위한 많은 연구들이 시도되고 있다. 우선 BAT의 열생성 자극인자인 noradrenaline을 투여해 본 결과 Fig. 4에 나타난 것처럼 대조군인 사람들에게서 RMR이 현저하게 증가되어 열생성이 매우 증가된 반면에 비만인에서는 낮은 증가율을 보여 noradrenaline의 자극에 대한 민감도가 낮은 것으로 나타났다³⁸⁾. BAT에서 식이량에

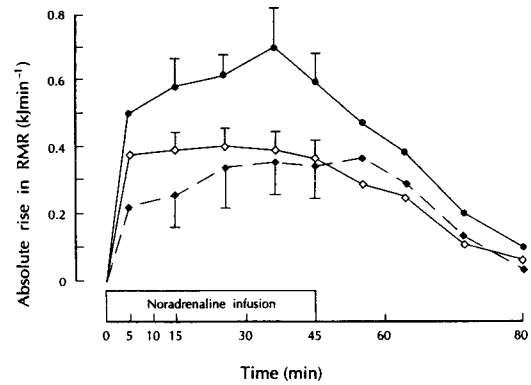


Fig. 4. Absolute increase in RMR of women during and after a 45 min intravenous infusion of noradrenalin. ●, Lean ; ◇, obese ; ◆ previously obese, now lean.

의한 DIT를 정상인과 비만인 사이를 비교해서 보면 실험동물에서 보여진 현상과는 조금 다르게 나타났다. Sims 등³⁹⁾은 비만인과 정상인에게 식이공급을 과잉으로 했을 때 비만인은 식이섭취량에 비례한 이론적인 체중증가는 보이지 않았지만 불필요한 과잉의 에너지를 소모하는 DIT의 증가는 나타나지 않았다고 보고했다. 뿐만아니라 Garrow⁴⁰⁾은 정상인과 비만인에게 장기간 영양 공급을 결핍시켰을 때는 비만인 보다도 정상인에 있어서, BAT의 대사율이 훨씬 더 감소된다고 했다. 그래서 그는 에너지 섭취량 과잉 및 결핍에 의한 열생성 정도는 BAT 자극에 의해서라기 보다는 에너지 섭취량에 의해 좌우되는 fat-free mass량에 의해 조절될 수 있다는 가능성을 제시하였다.

에너지 섭취량의 과잉공급에 의하여도 DIT가 증가되지 않는 경우는 임신기와 수유기에 잘 나타나는 한 예라고 볼 수 있다. 이 기간 동안에는 식이섭취량이 증가하더라도 BAT함량과 단백질함량의 감소, 그리고 산소의 소모량이 감소되어 열생성이 저하되고 식이효율의 증가현상이 나타났으며 이러한 BAT의 열생성 저하로 체중 감소가 일어나지 않는 것으로 보였다. 그래서 이 기간 동안에 BAT의 열생성 저하는 임신과 수유시 일어나는 특이적인 대사에 대한 생체적응과 성호르몬의 영향에 의한 결과로 여겨진다⁴¹⁾.

그러나 식이구성 성분비의 변화에 따른 DIT는 위의 결과와 다른 양상을 보였다. Steiniger 등⁴²⁾은 비만인에게 단백질로 casein과 탄수화물로 starch를 공급시킨 결과 모든 군에서 열생성 반응이 증가되었는데 특히 단백질 공급군이 공급시킨양과 비례해서 체중은 감소되고 RMR은 증가되었다. 또한 Jequier⁴³⁾은 사람이 glu-

cose을 과잉섭취했을 때 교감신경계를 자극하여 nora-drenaline의 분비를 촉진시켜서 BAT의 열생성을 통한 에너지 소비를 증가시킨다고 했다.

DIT에 영향을 미치는 인자는 식이성분이나 양 이외에도 여러가지 요인이 작용하는데 그 예로 계절, 온도, 먹는 횟수, 스트레스와 실험동물의 나이, 성, 그리고 유전적인 배경에 따라서 달라진다^{4,8)}. 그 예로서 Stock과 Rothwell⁴⁴⁾은 young-aged rat(51/2 weeks)와 middle-aged rat(26weeks)를 비교해서 볼 때 성장함에 따라서 DIT에 대한 능력이 현저하게 줄어 들어서 middle-aged 시기에 비만이 에너지 섭취량의 증가에 의한 것보다도 DIT 감소로 인해서 생기는 현상으로 설명하고 있다(Fig. 5). 이러한 사실은 Morgan과 David²¹⁾의 결과에 의해 뒷받침되는데 이들은 젊은 사람에 비해서 노인들이 식이섭취량의 감소에도 불구하고 20% 이상의 사람들이 자기의 키에 비해서 체중증가를 보였으며 이들의 RMR과 DIT을 비교해본 결과 모두 노인들에 있어서 감소되는 경향을 보였는데 특히 DIT는 40%까지 저하되었다. 그러나 노인들에게 이런 현상이 나타나는 원인으로 교감신경계 활성화 감소나 thyroid기능이 제대로 이루어지지 않는 점 등을 지적하고 있으나 그 원인은 명확하지 않다. 이외에도 Weststrate 등⁴⁴⁾은 정상인에게 스트레스를 가할 경우 RMR에는 아무런 변화가 없지만 DIT에는 현저한 증가가 있어 스트레스에 의한 체중저하의 원인을 제시해 주기도 한다.

따라서 BAT 열생성과 인간의 비만과의 관련성을 볼 때 실험동물 보다는 그 관련성이 적은 것으로 보였다.

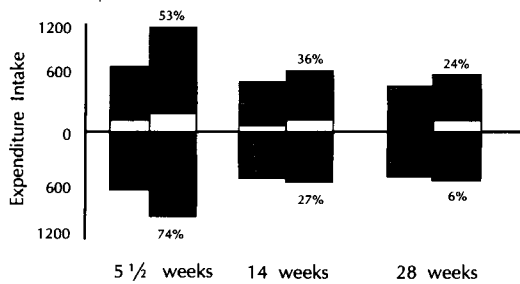


Fig. 5. Effects of cafeteria feeding on energy balance of rats of the same strain at three different ages.

Hatched bars represent average values for stock-fed control animals and closed bars for the cafeteria rats. Bars above the abscissa show energy intakes, and below the abscissa energy expenditure. Open area on each bar indicates energy balance i. e. body energy gain. Percentage increases in intake and expenditure above control group values are shown for all cafeteria-fed rats.

그러나 식이량과 그 구성성분비 변화에 의한 BAT의 열 생성 조절을 통해 체중조절이 일어날 수 있으므로 그 상관성을 예측할 수 있으며, BAT의 열생성을 자극시킬 수 있는 요인을 명확히 규명한다면 비만의 치료에 도움을 줄 수 있을 것으로 여겨진다.

요 약

BAT는 신생아를 비롯하여 동면을 취하는 동물 그리고 설치류에 주로 많은 양이 분포되어 있으며, 세포내 지방산을 산화시켜 열을 방출하여 체온조절 및 에너지 균형 조절자로서 중요한 역할을 하고 있다. 그러므로 에너지 균형 조절을 통한 체중 조절을 통하여 비만과 밀접한 관련성을 맺고 있는 것으로 보인다. 유전적으로 비만인 실험동물의 경우에는 주로 주위온도, 식이량과 그 구성 성분비 변화와 같은 자극에 대해 민감하게 반응을 일으키지 못해 BAT의 열생성 결함으로 비만이 초래되는 것으로 보인다. 인간의 경우에 있어서는 어느 정도 실험동물의 경우와 비슷한 양상을 보이나, 체내 BAT의 분포량이나 BAT의 연소기질인 지방산의 합성능력 등에 많은 차이점들이 있기 때문에 실험동물의 경우를 인간에게 그대로 적용시킬 수는 없다. 뿐만 아니라 인간을 대상으로 연구하는 데에는 몇가지 문제점들이 있다. 우선 사람의 나이, 성, 실험시작전 영양상태, 스트레스 정도, 유전적 배경 그리고 날씨에 대한 적응능력에 따라서 열생성 정도가 달라지므로 실험결과에 대한 정확한 해석을 하기가 어렵다. 또한 신생아에 비해서 성인의 경우 BAT의 양이 소량이고 분산되어 있기 때문에 BAT량 결정에 어려움이 있고 열생성 정도와 에너지 소비율과 같이 BAT의 열생성 기준을 나타내는 실험방법에도 많은 문제점이 있는 것으로 나타났다. 그러므로 많은 사람을 대상으로 하여 좀더 정확한 측정방법의 개발을 통해서 열생성에 미치는 타요인들을 배제시켜 실험을 하여 소비되는 에너지량을 정확하게 산출하고 BAT의 열생성 기전과 자극원인을 명확히 규명한다면 비만의 치료에 많은 도움을 줄 것으로 생각된다.

문 헌

1. Himms-Hagen, J. : Brown adipose tissue thermogenesis, energy balance, and obesity. *Can. J. Biochem. Cell Biol.*, **62**, 610(1984)

2. Himms-Hagen, J. : Brown adipose tissue metabolism and thermogenesis. *Am. Rev. Nutr.*, **5**, 69(1985)
3. Lean, M. E. J. : Brown adipose tissue in humans. *Proceed. Nutr. Society.*, **48**, 243(1989)
4. Rothwell, N. J. and Stock, M. J. : Diet-induced thermogenesis. *Adv. Nutr. Rev.*, **5**, 201(1983)
5. Arbuthnott, E. : Brown adipose tissue-structure and function. *Proceed. Nutr. Soci.*, **48**, 177(1989)
6. Trayhurn, P. : Brown adipose tissue and nutritional energetics-where are we now . *Proceed. Nutr. Soci.*, **48**, 165(1989)
7. Foster, D. O. : Quantitative contribution of brown adipose tissue thermogenesis to overall metabolism. *Can. J. Biochem. Cell. Biol.*, **62**, 618(1984)
8. Alexander, G., Bennet, J. W. and Gemmell, R. T. : Brown adipose tissue in the new-born calf-Bos Taurus. *J. Physiol.*, **244**, 223(1975)
9. Ashwell, M., Jennings, G., Richard, D., Stirling, D. M. and Trayhurn, P. : Effect of acclimation temperature on the concentration of the mitochondrial 'uncoupling' protein measured by radioimmunoassay in mouse brown adipose tissue. *FEBS*, **161**, 108(1983)
10. Trayhurn, P. : Fatty acid synthesis in brown adipose tissue in relation to whole body synthesis in the cold-acclimated golden hamster. *Biochem. Biophys. Acta.*, **620**, 10(1980)
11. Carneheim, C., Nedergaard, J. and Cannon, B. : β -adrenergic stimulation of lipoprotein lipase in rat brown adipose tissue during acclimation to cold. *Am. J. Physiol.*, **246**, E327(1984)
12. Zarror-Behrens, G. and Himms-Hagen, J. : Cold-stimulation sympathetic activity in brown adipose tissue of obese(ob/ob) mice. *Am. J. Physiol.*, **82**, E361(1983)
13. Himms-Hagen, J. : Brown adipose tissue thermogenesis in obese animals. *Nutr. Rev.*, **41**, 261(1983)
14. Armitage, G., Harris, R. B. S., Hervey, G. R. and To-brn, G. : The relationship between energy expenditure and environmental temperature in congenitally obese and non-obese zucker rats. *J. Physiol.*, **350**, 197(1984)
15. Rothwell, N. J. and Stock, M. J. : A role for brown adipose tissue in diet-induced thermogenesis. *Nature*, **281**, 31(1979)
16. Rothwell, N., Stock, M. J. and Wyllie, M. J. : Na^+ , K^+ -ATPase activity and noradrenaline turnover in brown adipose tissue of rats exhibiting diet-induced thermogenesis. *Biochem. Pharma.*, **30**, 109(1981)
17. Berry, M. N., Clark, D. G., Grivell, A. R. and Wallace, P. G. : The contribution of hepatic metabolism to diet-induced thermogenesis. *Metabolism*, **34**, 141(1985)
18. Morgan, J. B. and David, A. : Thermic effect of feeding in relation to energy balance in elderly men. *Ann. Nutr. Metab.*, **27**, 71(1983)
19. Glick, Z., Bray, G. A. and Teague, R. J. : Effect of prandial glucose on brown fat thermogenesis in rats-possible implications for dietary obesity. *J. Nutr.*, **114**, 286(1984)
20. Taegue, R. J., Kanarek, R., Bray, G. A., Glick, Z. and Othen-Gambill, N. : Effect of diet on the weight of brown adipose tissue in rodents. *Life Sci.*, **29**, 1531(1981)
21. Nichollas, D. G. : Brown adipose tissue metabolism and thermogenesis. *Biochem. Biophys. Acta.*, **549**, 1(1979)
22. Cawthorne, M. A. : Does brown adipose tissue have a role to play in glucose homeostasis ? *Proceed. Nutr. Soci.*, **48**, 207(1989)
23. Simth, R. E. and Horwitz, B. A. : Brown fat and thermogenesis. *Physiol. Rev.*, **49**, 330(1969)
24. Géloen, A. and Trayhurn, P. : Regulation of the level of uncoupling protein in brown adipose tissue by insulin requires the mediation of the sympathetic nervous system. *FEBS*, **267**, 265(1990)
25. Rothwell, N. J. and Stock, M. J. : Influence of carbohydrate and fat intake on diet-induced thermogenesis and brown fat activity in rats fed low protein diets. *J. Nutr.*, **117**, 1721(1987)
26. Rothwell, N. J. and Stock, M. J. : Effect of environmental temperature on energy balance and thermogenesis in rats fed normal or low protein diets. *J. Nutr.*, **117**, 833(1987)
27. Young, R. A., Tulp, O. L. and Horton, E. S. : Thyroid and growth responses of young zucker obese and lean rats to a low protein-high carbohydrate diet. *J. Nutr.*, **110**, 1421(1980)
28. Nedergaard, J., Becker, W. and Cannon, B. : Effects of dietary essential fatty acids on active thermogenin content in rat brown adipose tissue. *J. Nutr.*, **113**, 1717(1983)
29. Mercer, S. W. and Trayhurn, P. : Effects of high fat diets on the thermogenic activity of brown adipose tissue in cold-acclimated mice. *J. Nutr.*, **114**, 1151(1984)
30. Olson et al : Body fat distribution and lipoprotein lipase activity in adipose tissue during pregnancy and lactation. *Nutr. Rev.*, **39**, 343(1981)
31. Ashwell, M. : Brown adipose tissue-relevant to obesity. Human nutrition. *Applied Nutr.*, **37A**, 232(1983)
32. Shargo, E., Spennetta, T. and Gordon, E. : Fatty acid synthesis in human adipose tissue. *J. Biol. Chem.*, **244**, 2761(1969)
33. Carneheim, C., Nedergaard, J. and Cannom, B. : β -adrenergic stimulation of lipoprotein lipase in rat brown adipose tissue during acclimation to cold. *Am. J. Physiol.*, **84**, E327(1984)
34. Weststrate, J. A., Kooy, K. V., Deurenberg, P. and Hautvest, J. G. A. J. : The effect of psychological stress on diet-induced thermogenesis and resting metabolic rate. *Eur. J. Clin. Nutr.*, **44**, 269(1990)
35. Arch, J. R. S. : The brown adipocyte β -adrenoceptor. *Proceed. Nutr. Soci.*, **48**, 215(1989)
36. Begin-Heick, N. and Heick, H. M. C. : Control mechanisms in brown adipose tissue plasma membrane.

- Can. J. Biochem. Cell Biol.*, **62**, 631(1984)
37. Bouillaud, F., Ricquier, D., Mory, G. and Thibault, J. : Increased level of mRNA for the uncoupling protein in brown adipose tissue of rats during thermogenesis induced by cold exposure or norepinephrine infusion. *J. Bio. Chem.*, **259**, 11583(1984)
 38. Jung, R. T., Shetty, P. S. and James, W. P. T. : Reduced thermogenesis in obesity. *Nature*, **279**, 322(1979)
 39. Sims, E. A. H., Danforth, E., Horton, E. S., Bray, G. A., Glennon, J. A. and Salams, L. B. : Endocrine and metabolic effects of experimental obesity in man. *Res. Prog. Horm. Res.*, **29**, 457(1973)
 40. Garrow, J. S. : Chronic effect of over-and under-nutrition on thermogenesis. *Internat. J. Vit. Nutr. Res.*, **56**, 201(1986)
 41. Contaldo, F., Scalfi, L., Coltorti, A., Palo, M. R. D., Martinelli, P. and Guerritore, T. : Reduced regulatory thermogenesis in pregnant and ovariectomized women. *Internat. J. Vit. Nutr. Res.*, **57**, 299(1987)
 42. Steinger, J., Karst, H., Noack, R. and Steglich, H. D. : Diet-induced thermogenesis in man : thermic effects of single protein and carbohydrate test meals in lean and obese subjects. *Ann. Nutr. Metab.*, **31**, 117(1987)
 43. Jequier, E. : Carbohydrate-induced thermogenesis in man. *Internat. J. Vit. Nutr. Res.*, **56**, 193(1986)
 44. Stock, M. J. and Rothwell, N. J. : The role of brown fat in diet-induced thermogenesis. *Internat. J. Vit. Nutr. Res.*, **56**, 205 (1986)

(1992년 4월 17일 접수)