

난소절제술로 유도된 흰쥐 비만에서 에스트로젠의 작용

추상희¹ · 이미경² · Jill Kowalski³ · Jenny Beck³ · Dorie Schwartz³

¹연세대학교 간호대학 임상간호학과, ²연세대학교 교육과학대학 스포츠레저학과, ³일리노이 대학 간호대학

Effect of Estrogen on Ovariectomy-Induced Obesity in Rats

Sang Hui Chu¹, Mi Kyung Lee², Jill Kowalski³, Jenny Beck³, Dorie Schwartz³

¹College of Nursing, Nursing Policy Research Institute, Yonsei University, Seoul; ²College of Sciences in Education, Yonsei University, Seoul, Korea; ³College of Nursing, University of Illinois, Chicago, Illinois, USA

Purpose: Hypoestrogenism caused by ovariectomy, disease, or menopause is associated with increased obesity in women. Altered fat distribution and weight gain are consequences of menopausal hypoestrogenism, but the mechanisms responsible are not completely known. This study examined the effect of estrogen on obesity in ovariectomized rats. **Method:** The groups of female rats were 4 weeks post ovariectomy (OVX) or, 4 weeks post-sham operation (SHAM), and 2 weeks post ovariectomy followed by 2 weeks replacement with estradiol benzoate (ER-16 $\mu\text{g}/\text{kg}$, subq, qd). Serum ghrelin level was measured by radioimmunoassay (RIA). The expression of adrenergic receptors in adipose tissue was measured by Western blotting assay. **Result:** OVX significantly increased body weight, serum cholesterol. Two weeks estrogen replacement reduced body weight accompanied by the increment of serum ghrelin and the reduction of the receptor ratio of adrenergic α_2/β_1 and α_2/β_3 . **Conclusion:** We provide evidence that estrogen reduces obesity through the altered receptor ratio of adrenergic α_2/β_1 and α_2/β_3 in adipose tissue in ovariectomized rats.

Key Words : Estrogen; Adrenergic receptors; Adipose tissue; Ovariectomized rats

국문주요어: 난소절제술, 비만, 에스트로젠

서 론

1. 연구의 필요성

비만은 당뇨, 고혈압, 고지혈증, 심혈관계 질환의 주요 원인으로, 여성의 경우 폐경과 더불어 복부 비만이 증가한다. 우리나라의 경우 중년 이후 여성들에게서 실제로 과체중 및 복부 비만이 급증하고 있으며 특히 복부 비만은 모든 연령에서 남성보다 여성이 높고 45세 이후 두 배 이상 증가하고 있

다. 이러한 현상은 이상 지질혈증 유병률에서 성별 격차로 나타나고 있는데 HDL 콜레스테롤 이상은 모든 연령에서 여성이 남성보다 높으나 중년 이후 급증하며 총 콜레스테롤 이상도 45세 이후에 여성에게 두드러짐을 볼 수 있다(Ministry of Health and Welfare and Korea Institute for Health and Social Affairs, 2005).

인간의 지방세포가 여성 호르몬인 에스트로젠 수용체를 발현하고 있다는 것이 밝혀지고(Pedersen et al., 2001), 에스트로젠 호르몬 보충 요법을 받은 폐경기 여성에서 복강 내 지방이 감소하고, 폐경 후 호르몬 보충요법이 제2형 당뇨병에 관한 위험률을 낮추었다는 연구 결과들이 발표되면서, 에스트로젠이 지방세포 및 인슐린 감수성을 조절하여, 비만뿐만 아니라 당뇨, 고혈압, 고지혈증 등을 포함하는 대사성 증후군 및 심혈관계 질환의 예방 또는 보호에 효과적일 것으로 기대되어졌다(Gambacciani et al., 2001; Haarbo, Marslew,

Corresponding author :

Sang Hui Chu, Assistant Professor, Department of Clinical Nursing Science, Nursing Policy Research Institute College of Nursing, Yonsei University, 250 Seongsan-ro, Seodaemun-gu, Seoul 120-752, Korea
Tel: 82-2-2228-3257 Fax: 82-2-392-5440
E-mail: shchu@yuhs.ac

*본 논문은 2005년도 연세대학교 학술연구비 지원 및 2006년 정부(교육인적자원부)의 재원으로 한국학술진흥재단의 일부 지원을 받아 수행된 연구임(KRF-2006-331-E00384).

Gotfredsen, & Christiansen, 1991).

여성호르몬은 미국 식약청(FDA)에서 폐경 증상의 치료 및 골다공증의 예방의 적응증으로 허가된 이래, 1995년에는 전 미국 폐경 여성의 38%가 복용할 정도로, 미국 내에서는 두 번째로 많이 처방되는 약제였다. 여성호르몬 요법은 최근까지도 폐경 증상 완화, 골다공증 예방은 물론, 치매, 그리고 심혈관질환의 예방에도 효과가 있다고 믿어져왔기 때문에 우리나라에서도 그 사용이 지속적으로 증가하고 있었다. 그러나, 최근 Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS), Women's Health Initiative (WHI) Study (2002, 2004) 등의 연구 결과 즉, 여성 호르몬을 심혈관질환의 1, 2차 예방을 위해서 장기적으로 사용해서는 안 된다는 결과가 잇따라 발표되면서 기존의 여성호르몬 요법에 제동을 걸게 되었다(Anderson et al., 2004; Grady et al., 2002). 그러나 여전히 여성 호르몬인 에스트로겐이 비만에 미치는 효과에 대해서는 그 기전이 아직 전부 밝혀지지 않고 있다. 따라서 에스트로젠을 좀 더 임상에서 효과적으로 사용하기 위해서는 비만에 대한 에스트로젠의 기전을 규명하는 연구가 필요하다.

그렐린(ghrelin)은 위에서 분비되는 폴리펩타이드 호르몬으로 뇌하수체에서 성장 호르몬(GH)의 분비를 촉진하는 것으로 처음에 발견되었으나, 이후 섭식 행동과 에너지 대사에 영향을 주는 것으로 알려졌다(Techop, Smiley, & Heiman, 2000). 그렐린은 비만 환자에서 감소하고, 거식증(anorexia nervosa) 환자에서는 증가하는 것으로 나타났으며(Nakazato et al., 2001), 동물 실험에서는 그렐린의 발현이 성장 호르몬과 마찬가지로 나이 및 성별의 영향을 받는 것으로 알려졌다(Sakata et al., 2006). 특히, 에스트로젠에 의해 발현량이 변동되는 것으로 보고되었으며(Matsubara et al., 2004), 여포기 후반 여성의 혈청 그렐린 양이 남성보다 높은 것으로 나타나, 그렐린 발현량을 조절하는데 에스트로젠과 같은 성호르몬이 중요한 역할을 할 것으로 여겨지고 있다.

폐경 후 여성의 복부 비만 증가는 에스트로젠 감소로 인해 피하 지방은 감소하고, 내장 지방이 증가하는 것과 연관이 있는 것으로 알려져 있으며, 이러한 지방의 재분포에는 아드레너직 수용체가 관여하는 것으로 알려져 있다. 특히, 지방분해를 촉진하는 베타 수용체와 지방 분해를 억제하는 알파2 수용체의 비에 의해 지방분해 정도가 결정된다. 즉 베타 수용체에 비해 알파2 수용체가 많으면 지방분해가 억제되어 비만이 된다(LaFontan & Berlan, 1993). 또한 폐경 전 젊은 여성의 경우 남성과 비교 시 허벅지 지방세포에 베타 수용체의 활성화

비슷하나, 알파2 수용체의 밀도가 높아 젊은 여성이 남성에 비해 허벅지에 살이 찌기 쉬움을 설명해주고 있다(Richelsen, 1986). 이와 같이 폐경으로 인한 에스트로젠 결핍은 그렐린 및 지방세포에서의 아드레너직 수용체 발현에 영향을 미쳐, 식욕 및 에너지 대사, 지방분해를 변동시킬 수 있다.

따라서 본 연구에서는 동물모델을 사용하여 인위적 폐경모델을 만든 후, 에스트로젠 보충 요법을 실시하여, 난소절제술 및 에스트로젠 보충 요법이 혈청 그렐린 및 지방세포에서의 아드레너직 수용체 발현에 미치는 영향을 확인하고자 한다.

2. 연구 목적

본 연구의 목적은 난소절제술로 유도된 흰쥐 비만에서 에스트로젠의 작용기전을 탐색하는 것으로 구체적인 목적은 다음과 같다.

- 1) 체중과 혈청 콜레스테롤이 난소절제술 또는 에스트로젠 보충요법에 의해 변화하는지를 확인한다.
- 2) 그렐린이 난소절제술 또는 에스트로젠 보충 요법에 의해 변화하는지를 확인한다.
- 3) 아드레너직 수용체의 발현이 난소절제술 또는 에스트로젠 보충 요법에 의해 변화하는지를 확인한다.

연구 방법

1. 연구 설계

성적으로 성숙한 암컷 흰쥐(Sprague Dawley, 생후 90일)를 SHAM (대조군), OVX (난소절제술), ER (난소절제술+2주간의 에스트로젠 보충요법)의 3그룹으로 나누어, 수술 후 2주간 안정을 취한다. 그 후, 2주 동안 SHAM, OVX군에게는 vehicle만을, ER군에게는 Estradiol benzoate를 매일 피하 주사로 투여하였다. 보충요법을 2주간 실시한 다음, 마취 시켜, 혈액을 채취하고, 복강 내 지방조직을 적출하였다(Fig. 1).

2. 연구 방법

1) 실험동물

성적으로 성숙한 암컷 흰쥐(Sprague-Dawley)를 SHAM, OVX, ER의 3그룹(n=6)으로 나누어, 난소절제술 후 2주간 안정을 취한 뒤, 2주간 1일 1회 vehicle (sesame oil) 또는 Estradiol benzoate (16 µg/kg)을 피하주사 하였다. 흰쥐는 우리당 3마리씩 사육하고, 12시간 명암 주기(12 hr light/dark cycle)를 따랐으며, 물과 먹이는 기본식을 자유롭게 먹도록 허용하

었다. 2주 후, pentobarbital sodium (55 mg/kg, 복강 주사)으로 마취시켜, 복강을 열고, 복부동맥에서 채혈한 후, 지방 조직을 적출하여 액체 질소로 급냉시켜, -70°C 에 보관하였다.

2) 혈청 내 총 콜레스테롤 및 그렐린 양 측정

Vacutainer에 채혈한 혈액은 4°C 에서 3,000 rpm으로 20분간 원심분리한 후 상층액을 취하여, 분석 시까지 -70°C 에 보관하였다. 혈청 내 총콜레스테롤 양은 Cholesterol/Cholesteryl Ester Quantitation Kit (BioVision, Mountain View, CA, USA)을 사용하여 측정하였다. 혈청 내 그렐린 양은 Ghrelin (total) RIA Kit (Linco Diagnostics, St. Charles, MO, USA)을 사용하여 측정하였다.

3) Western blotting

적출 지방 조직(-180 mg)을 PBS용액(130 mM NaCl, 3 mM KCl, 6.5 mM Na_2HPO_4 , 3.5 mM KH_2PO_4) 1 ml로 균질화시킨 후, 4°C 에서 500 g로 10분간 원심분리하여 상층액을 취하였다. Bradford법을 사용하여 단백질을 정량하고, Laemmli 용액을 사용하여 95°C 로 열을 가한 후, SDS-polyacrylamide 겔을 사용하여 전기영동하였다.

전기영동 시 전류는 staking gel에서는 20 mA, running

gel에서는 40 mA를 유지하고, 분리된 단백질을 nitrocellulose membrane에 옮긴 후, Ponceau S 염색을 하여 동일한 양의 단백질이 사용되었는지를 확인하였다. 5% 무지방 분유를 함유하고 있는 TBST (50 mM Tris-HCl, 150 mM NaCl, 0.05% Tween 20, pH 7.4) 용액을 사용하여 비특이적인 결합 반응을 봉쇄시킨 후, 아드레너직 α_{2A} , β_1 , β_2 , β_3 receptor 단백을 인지하는 항체와 결합반응(overnight, 4°C)을 각각 시켰다. 표지된 항체는 horse radish peroxidase로 conjugate된 2차 항체를 결합시킨 후 enhanced chemiluminescence (ECL Kit, Amersham Pharmacia Biotech, Piscataway, NJ, USA) 액에 반응시켜, x-ray 필름을 사용하여 가시화하였다. 단백질 발현량은 필름을 스캔하여 Image J (NIH, USA) 프로그램을 사용하여 상대적인 명암의 정도(relative optical density)로 표시하였다.

4) 자료분석

모든 자료는 평균과 표준편차를 구하였으며, 각 실험군 간의 변화 양상을 비교 검토하기 위해서 analysis of variance를 응용하고, F값이 의의가 있을 때에는 post-hoc test로써 Scheffé's test를 시행하였다. p -value 0.05 미만을 통계적으로 유의하다고 판정하였다.

연구 결과

1. 에스트로젠 보충 요법의 체중 및 혈청 콜레스테롤에 대한 효과

SHAM 수술 또는 난소절제술 후 2주간 안정을 취한 뒤 흰 쥐를 3그룹으로 나누어, 에스트로젠 보충 요법을 시작하기 전에 각각의 체중을 측정하고, 2주간 vehicle 또는 에스트로젠 투여 후, 다시 체중을 측정하여 2주간 체중 변화를 살펴보았다. 처음 측정 시 체중은 SHAM, OVX, ER 순으로 각 $211 \pm 9.4\text{ g}$, $211.7 \pm 11.8\text{ g}$, $190.8 \pm 7.1\text{ g}$ 으로 ER군의 체중이 유의하게 적었다. 2주 후 측정된 체중은 SHAM, OVX, ER 순으로 각 $250.2 \pm 13.8\text{ g}$, $299.1 \pm 20.8\text{ g}$, $229.3 \pm 10.6\text{ g}$ 으로

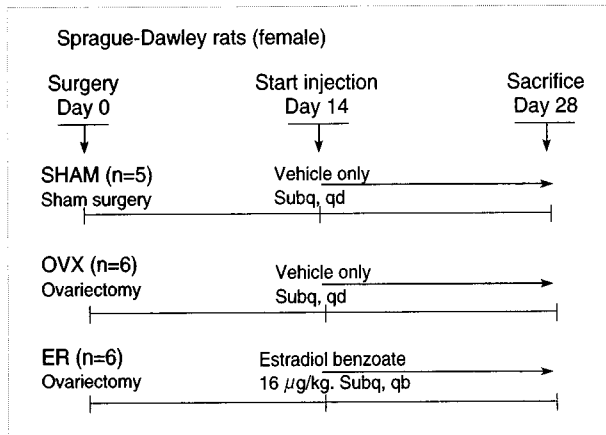


Fig. 1. Animals and Protocol. Sexually mature, female Sprague-Dawley rats were used in all studies.

Table 1. Rat weight parameters

Variables	SHAM (n=5)	OVX (n=6)	ER (n=6)	F	p	Scheffe's test
Pre weight	211 ± 9.4	211.7 ± 11.8	190.8 ± 7.1	8.817	.003	Sham, OVX>ER
Post weight	250.2 ± 13.8	299.1 ± 20.8	229.3 ± 10.6	30.804	.000	Sham, ER<OVX

Each value represents the mean \pm SD.

SHAM: Sham-operated; OVX: Ovariectomized; ER: Estrogen-replaced rats.

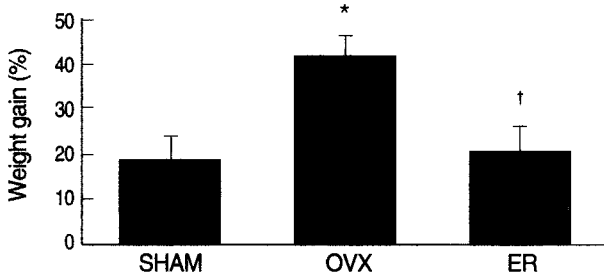


Fig. 2. Effect of ovariectomy and estrogen replacement on rat weight. Values are mean ± SD. *: significantly different from SHAM, $p \leq .05$; †: significantly different from OVX, $p \leq .05$.

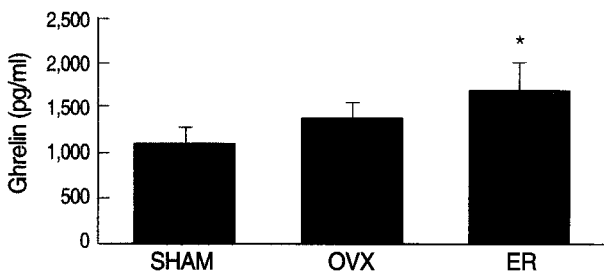


Fig. 4. Effect of ovariectomy and estrogen replacement on level of serum Ghrelin. Values are mean ± SD. *: significantly different from SHAM, $p \leq .05$.

OVX군의 체중이 유의하게 증가하였다(Table 1). 처음 체중 측정 시 ER군의 체중이 유의하게 적었음을 감안하여, 체중의 변화를 증가된 분획(%)으로 보정하여 비교하였다. SHAM은 처음 측정 시에 비하여 18.6±5.3%의 체중이 증가한 반면 OVX은 41.3±5.0%의 체중이 유의하게 증가하였다. 또한 2주간의 ER은 체중 증가가 20.3±5.9%로 OVX군과 유의한 차이를 보였다(Fig. 2).

그러나 혈중 콜레스테롤에의 경우 OVX군이 1.5±0.2 mg/ml로 대조군 1.1±0.1 mg/ml에 비해 유의하게 증가하였지만, ER군의 콜레스테롤 수치가 1.3±0.3 mg/ml로 에스트로젠 보충요법이 증가된 콜레스테롤을 감소시키는 경향은 보였으나 통계적으로 유의하지 않았다(Fig. 3).

2. 혈청 그렐린의 변화

2주간의 에스트로젠 보충 요법 후, 측정된 혈청 그렐린의 경우 SHAM, OVX, ER 순으로 각 1,1±0.18 ng/ml, 1,40±0.19 ng/ml, 1,7±0.33 ng/ml으로 ER군의 그렐린이 SHAM, OVX에 비해 유의하게 높았다(Fig. 4).

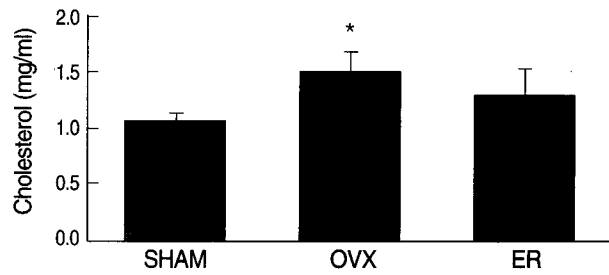


Fig. 3. Effect of ovariectomy and estrogen replacement on level of serum cholesterol. Values are mean ± SD. *: significantly different from SHAM, $p \leq .05$.

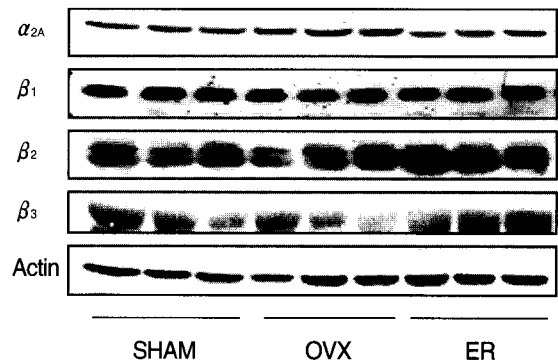


Fig. 5. Effect of ovariectomy and estrogen replacement on expression of α_{2A} , β_1 , β_2 , and β_3 receptors on adipose tissue by Western blotting.

3. 지방 조직에서 아드레너직 수용체 변화

지방 조직에서 아드레너직 수용체의 변화를 측정하기 위해 웨스턴 블롯팅법을 사용하여 아드레너직 α_{2A} , β_1 , β_2 , β_3 수용체 양을 가시화시킨 후(Fig. 5), Image J 프로그램을 이용하여 각 밴드의 진하기 정도를 수량화하여, 지방조직에서 각 수용체 발현량 비율(α_{2A}/β_1 , α_{2A}/β_2 , α_{2A}/β_3)을 측정하였다. 아드레너직 수용체 α_{2A}/β_1 의 경우 SHAM, OVX, ER 순으로 각 1.0±0.1, 1.2±0.2 g, 0.9±0.1으로 그룹 간에 유의한 차이가 있었다. 특히 OVX군과 ER군 사이에 유의한 차이가 나타났다(Fig. 6A). 아드레너직 수용체 α_{2A}/β_3 의 경우 SHAM, OVX, ER 순으로 각 1.0±0.1 g, 1.4±0.58 g, 0.8±0.2로 그룹 간에 유의한 차이가 있었다. 특히 OVX군과 ER군 사이에 유의한 차이가 나타났다(Fig. 6B).

논 의

본 연구의 목적은 난소절제술로 유도된 흰쥐 비만에서 에스트로겐의 작용기전을 탐색하는 것으로 난소절제술로 유도된 흰쥐 비만이 2주간의 에스트로젠 보충요법에 의해 감소하

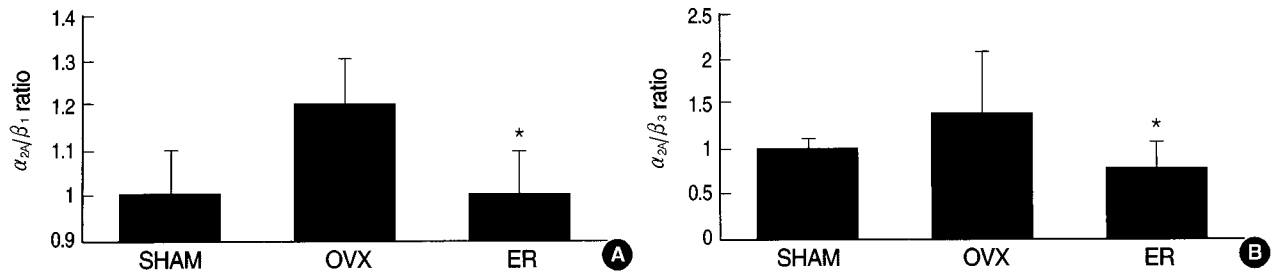


Fig. 6. Effect of ovariectomy and estrogen replacement on the ratio of α_{2n}/β_1 receptors (A) and α_{2n}/β_3 receptors (B) on adipose tissue. Values are mean \pm SD.

*: significant difference from OVX, $p < .05$.

였으며, 식욕조절 호르몬인 그렐린 수치가 에스트로젠 보충 요법에 의해 대조군에 비해 유의하게 증가하고, 지방 세포에서 발현하는 아드레니직 수용체의 발현 비율, 특히 α_{2n}/β_1 , α_{2n}/β_3 가 난소절제군과 에스트로젠 보충 요법군 사이에 유의한 차이가 있음을 확인하였다.

폐경은 흔히 체중 증가, 체지방 증가, 복부로의 지방 재분포를 유발하며 이로 인하여 폐경 후 여성의 심혈관 질환 발병률이 증가한다. 에스트로젠 단독 보충 요법 또는 에스트로젠과 프로জে스테론 병합 보충 요법이 이러한 폐경으로 유도된 비만을 예방한다는 것은 이전의 연구들을 통하여 증명되었다 (Gambacciani et al., 2001; Jensen et al., 2003). 특히 무작위 배정에 의한 전향적 연구인 Women's Health Initiative 연구에서는 에스트로젠 보충 요법군이 대조군에 비해 더 날씬하고, 인슐린 감수성이 높고, 제2형 당뇨병 발병률이 낮은 것으로 나타났다 (Margolis et al., 2004). 이러한 연구결과들은 에스트로젠이 비만 또는 대사조절에 있어서 긍정적인 역할을 하고 있다는 것을 보여주고 있지만 그 구체적인 작용 기전에 대해서는 아직 명확히 밝혀지지 않고 있다.

에스트로젠의 비만에 대한 작용 기전을 밝히기 위해 난소절제술을 하여 인위적으로 폐경을 유도한 동물 모델을 흔히 사용하고 있으며, 이러한 동물모델을 통한 많은 연구 결과들이 난소절제술이 비만을 유발하고, 에스트로젠 보충요법이 이를 억제함을 보여주고 있으며, 또한 난소절제술은 과식을 유발하고, 에스트로젠 보충요법이 증가된 식욕을 감소시키는 것으로 알려져 있다 (Liang et al., 2002). 식욕을 조절하는데는 지방세포에서 분비되는 렙틴(leptin)과 위에서 분비되는 그렐린이 중요한 역할을 한다. 본 연구에서는 혈청 렙틴량을 측정하지 않았지만, 이전의 여러 연구에서 난소절제술이 혈중 렙틴을 증가시키는 것으로 알려져 있다 (Sanchez-Mateos et al., 2007; Shimomura et al., 2002). 증가된 혈중 렙틴은 시상하부 및

지방세포에서 렙틴 수용체를 하향 조정하여 결과적으로 식욕을 억제하고, 에너지 대사를 증진 시키는 렙틴 고유의 역할을 감소시키는 렙틴 저항성을 유발하여 체중을 증가시키는 것으로 알려져 있다 (Meli et al., 2004). 본 연구에서 혈청 그렐린 수준은 OVX군에서는 변화가 없었으나, ER군에서 유의하게 증가한 것으로 나타났다. 여러 연구에서 그렐린이 에스트로젠과 같은 성호르몬의 영향을 받는다는 것은 알려져 있지만, 그렐린에 대한 에스트로젠의 역할은 아직 분명치 않다. Matsubara 등(2004)은 난소절제술로 증가된 그렐린 세포수와 혈중 그렐린 양이 에스트로젠 보충 요법에 의해 감소되었음을 동물 실험을 통해 보고한 바가 있으며, 88명의 폐경 여성을 대상으로 한 Lambrinoudaki 등(2008)의 연구에서는 에스트로젠 보충요법이 혈중 그렐린에 영향을 주지 않는 것으로 나타났다. 그러나 Sakata 등(2006)의 연구에서는 위에서 합성된 에스트로젠이 그렐린 양을 증가시키며 이러한 효과는 에스트로젠 수용체 봉쇄제인 ICI-182 780에 의해 억제됨을 밝혀 위에서 합성된 에스트로젠과 그렐린이 직접적인 관련이 있음을 밝혔다. 이는 최근 자궁적출술을 받은 64명의 여성을 대상으로 한 에스트로젠 보충 요법이 혈중 그렐린 양을 증가시켰으며, 혈중 그렐린과 총 콜레스테롤, LDL, HDL, VLDL, 중성지방이 음의 상관관계를 보인 Kellokoski 등(2005)의 연구에 의해 뒷받침되고 있다. Clegg 등(2007)은 흰쥐 수컷과 난소절제술을 받은 암컷이 정상 암컷에 비해 중추신경계 또는 정맥으로 투여된 그렐린에 대해 식욕 증가 효과가 뚜렷하게 나타났으며, 또한 그렐린 수용체가 결여된 쥐에서는 난소절제술을 실시하더라도 체중증가가 나타나지 않음을 보고하여, 에스트로젠이 그렐린의 식욕증가 효과를 억제하고 있음을 보여주고 있다. 그러나 최근 발표된 Zhao 등(2008)의 연구에서는 굶긴 흰쥐에서 그렐린 mRNA 발현이 에스트로젠보다는 렙틴 양과 관련이 있음을 보고하고 있어,

그렐린 발현 조절에 에스트로젠 뿐만 아니라 렙틴도 상호작용을 하고 있는 것으로 여겨진다. 따라서 에스트로젠과 렙틴, 그렐린의 상호작용 및 작용기전에 관한 후속 연구가 필요하다.

복부 내장 지방과 피하지방은 대사에 미치는 영향이 다르다. 폐경 후 나타나는 지방의 재분포 즉 피하지방의 감소 및 복부 지방의 증가는 에스트로젠 결핍과 밀접한 관계가 있으며 특히, 복부 지방의 증가는 심혈관 질환의 위험을 증가시킨다. 호르몬 보충요법을 받은 여성에서는 에피네프린 자극으로 인한 피하 지방분해가 억제되어 복부로의 지방 재분포가 억제되는 것으로 보고되었다(Lindberg, Crona, Silfverstolpe, Bjorn-torp, & Rebuffe-Scrive, 1990). 에피네프린과 같은 카테콜아민은 지방세포의 아드레너지크 β 수용체를 활성화시켜 cyclic adenosine monophosphate (cAMP)를 증가시키며 호르몬 민감 지방분해효소(hormone-sensitive lipase)를 활성화시켜 지방 분해를 촉진한다. 반면, 아드레너지크 α_2 수용체는 이러한 cAMP의 활성을 억제하여 지방을 저장시킨다(Carey, 1998; Lafontan & Berlan, 1993). 즉 아드레너지크 베타 수용체는 지방을 분해하는데, 알파 수용체는 지방을 저장하는데 기여한다. 그러나 아드레너지크 β 수용체와 α_2 수용체가 같은 지방 세포에 공존하므로, 이들의 비(α_2/β)에 의해 지방의 분해 또는 저장이 결정된다(Lladó et al., 2002). 본 연구에서는 지방 세포에서 발현하는 아드레너지크 수용체의 발현 비율, 특히 α_{2A}/β_1 , α_{2B}/β_3 가 난소절제술과 에스트로젠 보충 요법군 사이에 유의한 차이가 있음을 확인하였다. 이는 지방세포에서의 지방분해와 관련된 아드레너지크 수용체 발현이 성별에 따라 다를 것을 제시한 Lladó 등(2002)의 연구 결과를 보다 구체적으로 증명하였으며, 폐경 후 여성의 복부 지방 증가를 설명해주는 연구 결과로 의의가 있다. D'Eon 등(2005)은 난소절제술 후 에스트로젠 보충요법이 피하지방의 감소에는 영향을 주지 않았으며, 복부 지방만을 유의하게 감소시켰음을 보고하였는데 이는 복부 내장 지방에서 아드레너지크 수용체 mRNA 발현이 피하지방보다 높음과 관련이 있다고 설명하고 있다. 또한 에스트로젠 α 수용체가 β 수용체에 비해 성별이나, 위치에 관계 없이 우세하게 발현되고 있음을 보고하여, 에스트로젠 보충 요법이 에스트로젠 α 수용체를 경유하여 아드레너지크 수용체 발현에 영향을 미쳤을 가능성을 제시하고 있다. Heine, Taylor, Iwamoto, Lubahn과 Cooks (2000)은 에스트로젠 α 수용체가 결핍된 α ERKO 생쥐에서 복부 내장 지방이 증가하였다는 보고를 하여, 에스트로젠 α 수용체가 복부 비만과 밀접한 관련이 있음을 보여 주고 있다. D'Eon 등(2005)의 최근 연

구 결과에 의하면 에스트로젠은 지방의 저장 및 분해뿐만 아니라 근육에서 지방산화를 촉진시켜 에너지원으로서 지방 사용을 촉진하여 비만을 감소시키는 것으로 보고하고 있다.

본 연구에서는 지방조직에서 α_2 및 β 아드레너지크 수용체 발현비를 변동시킴으로써 에스트로젠이 비만을 감소시킴을 증명하였으나, 그 구체적인 신호전달 기전을 밝히지는 못하였다. 따라서 이후 연구에서는 에스트로젠 수용체를 경유한 아드레너지크 수용체 발현 변동과 관련된 구체적인 신호전달 기전을 밝혀야 하며, 또한 이러한 전사조절인자로서 에스트로젠의 역할뿐만 아니라 최근 새롭게 대두되고 있는 세포막 에스트로젠 수용체를 경유한 비유전자 조절 관련 기전의 가능성도 탐색되어야 할 것이다.

결론 및 제언

본 연구는 난소절제술로 유도된 인위적 폐경 동물 모델을 사용하여, 비만에 대한 에스트로젠의 작용기전을 탐색한 것으로, 폐경 후 에스트로젠 보충 요법이 비만을 개선하는데는 지방 조직에서 지방 분해 및 에너지 대사에 영향을 미치는 아드레너지크 수용체의 발현 변동이 기여하는 것임을 확인할 수 있었으나, 그 구체적인 작용기전을 밝히지는 못하였다. 따라서 에스트로젠이 아드레너지크 수용체 발현 변동을 일으키는 구체적인 신호 전달에 관한 연구가 후속 연구로 진행되어야 할 것이다. 또한 폐경 후 운동이나 식이 조절과 같이 행동 또는 생활습관 수정이 이러한 아드레너지크 수용체의 발현 변동에 미치는 효과를 에스트로젠 보충 요법과 비교 연구하는 후속 연구가 진행되어야 동물 모델을 이용한 연구 결과를 인간을 대상으로 하는 임상 현장에서 유용하게 해석하고 사용할 수 있을 것이다.

참고문헌

Anderson, G. L., Limacher, M., Assaf, A. R., Bassford, T., Beresford, S. A., Black, H., Bonds, D., Brunner, R., Brzyski, R., Caan, B., Chlebowski, R., Curb, D., Gass, M., Hays, J., Heiss, G., Hendrix, S., Howard, B. V., Hsia, J., Hubbell, A., Jackson, R., Jonson, K. C., Judd, H., Kotchen, J. M., Kuller, L., LaCroix, A. Z., Lane, D., Langer, R. D., Lasser, N., Lewis, C. E., Manson, J., Margolis, K., Ockene, J., O'Sullivan, M. J., Phillips, L., Prentice, R. L., Ritenbaugh, C., Robbins, J., Rossouw, J. E., Sarto, G., Stefanick, M. L., Van Horn, L., Wactawski-Wende, J., Wallace, R., Wassertheil-Smolter, S., & Women's Health Initiative Steering Committee. (2004). Effects of

- conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*, 291(14), 1701-1712.
- Carey, G. B. (1998). Mechanisms regulating adipocyte lipolysis. *Adv Exp Med Biol*, 441, 157-170.
- Clegg, D. J., Brown, L. M., Zigman, J. M., Kemp, C. J., Strader, A. D., Benoit, S. C., Woods, S. C., Mangiaracina, M., & Geary, N. (2007). Estradiol-dependent decrease in the orexigenic potency of ghrelin in female rats. *Diabetes*, 56(4), 1051-1058.
- D'Eon, T. M., Souza, S. C., Aronovitz, M., Obin, M. S., Fried, S. K., & Greenberg, A. S. (2005). Estrogen regulation of adiposity and fuel partitioning. Evidence of genomic and non-genomic regulation of lipogenic and oxidative pathways. *J Biol Chem*, 280(43), 35983-35991.
- Gambacciani, M., Ciaponi, M., Cappagli, B., De Simone, L., Orlandi, R., & Genazzani, A. R. (2001). Prospective evaluation of body weight and body fat distribution in early postmenopausal women with and without hormonal replacement therapy. *Maturitas*, 39(2), 125-132.
- Grady, D., Herrington, D., Bittner, V., Blumenhal, R., Davidson, M., Hlatky, M., Hsia, J., Hulley, S., Herd, A., Khan, S., Newby, L. K., Waters, D., Vittinghoff, E., Wenger, N., & HERS Research Group. (2002). Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormones therapy: Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA*, 288(1), 49-57.
- Haarbo, J., Marslew, U., Gotfredsen, A., & Christiansen, C. (1991). Postmenopausal hormone replacement therapy prevents central distribution of body fat after menopause. *Metabolism*, 40(12), 1323-1326.
- Heine, P. A., Taylor, J. A., Iwamoto, G. A., Lubahn, D. B., & Cooks, P. S. (2000). Increased adipose tissue in male and female estrogen receptor-alpha knockout mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 97(23), 12729-12734.
- Jensen, L. B., Vestergaard, P., Hermann, A. P., Gram, J., Eiken, P., Abrahamsen, B., Brot, C., Kolthoff, N., Sorensen, O. H., Beck-Nielsen, H., Nielsen, S. P., Charles, P., & Mosekilde, L. (2003). Hormone replacement therapy dissociates fat mass and bone mass, and tends to reduce weight gain in early postmenopausal women: a randomized controlled 5-year clinical trial of the Danish Osteoporosis Prevention Study. *J Bone Miner Res*, 18(2), 333-342.
- Kellokoski, E., Pöykkö, S. M., Karjalainen, A. H., Ukkola, O., Heikkinen, J., Kesäniemi, Y. A., & Hörkko, S. (2005). Estrogen replacement therapy increases plasma ghrelin levels. *J Clin Endocrinol Metab*, 90(5), 2954-2963.
- LaFontan, M., & Berlan, M. (1993). Fat cell adrenergic receptors and the control of white and brown fat cell function. *J Lipid Res*, 34(7), 1057-1091.
- Lambrinoudaki, I. V., Christodoulakos, G. E., Economou, E. V., Vlachou, S. A., Panoulis, C. P., Alexandrou, A. P., Kouskouni, E. E., & Creasas, G. C. (2008). Circulating leptin and ghrelin are differentially influenced by estrogen/progestin therapy and raloxifene. *Maturitas*, 59(1), 62-71.
- Liang, Y. Q., Akishita, M., Kim, S., Aiko, J., Hashimoto, M., Iijima, K., Ohike, Y., Watanabe, T., Sudoh, N., Toba, K., Yoshizumi, M., & Ouchi, Y. (2002). Estrogen receptor beta is involved in the anorectic action of estrogen. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 26(8), 1103-1109.
- Lladó, I., Rodríguez-Cuenca, S., Pujol, E., Monjo, M., Estrany, M. E., Roca, P., & Palou, A. (2002). Gender effects on adrenergic receptor expression and lipolysis in white adipose tissue of rats. *Obes Res*, 10(4), 296-305.
- Lindberg, U. B., Crona, N., Silfverstolpe, G., Björntorp, P., & Rebuffé-Scrive, M. (1990). Regional adipose tissue metabolism in postmenopausal women after treatment with exogenous sex steroids. *Horm Metab Res*, 22(6), 345-351.
- Margolis, K. L., Bonds, D. E., Rodabough, R. J., Tinker, L., Phillips, L. S., Allen, C., Bassford, T., Burke, G., Torrens, J., Howard, B. V., & Women's Health Initiative Investigators. (2004). Effect of estrogen plus progestin on the incidence of diabetes in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative Hormone Trial. *Diabetologia*, 47(7), 1175-1187.
- Matsubara, M., Sakata, I., Wada, R., Yamazaki, M., Inoue, K., & Sakai, T. (2004). Estrogen modulates ghrelin expression in the female rat stomach. *Peptides*, 25(2), 289-297.
- Meli, R., Pacilio, M., Raso, G. M., Esposito, E., Coppola, A., Nasti, A., DiCarlo, C., Nappi, C., & Di Carlo, R. (2004). Estrogen and raloxifene modulate leptin and its receptor in hypothalamus and adipose tissue from ovariectomized rats. *Endocrinology*, 145(7), 3115-3121.
- Ministry of Health and Welfare and Korea Institute for Health and Social Affairs. (2005). *The Third Korea National Health and Nutrition Examination Survey*. Unpublished Report.
- Nakazato, M., Murakami, N., Date, Y., Kojima, M., Matsuo, H., Kangawa, K., & Matsukura, S. (2001). A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature*, 409(6817), 194-198.
- Pedersen, S. B., Bruun, J. M., Hube, F., Kristensen, K., Hauner, H., & Richelsen, B. (2001). Demonstration of estrogen receptor subtype alpha and beta in human adipose tissue: influences of adipose cell differentiation and fat depot localization. *Mol Cell Endocrinol*, 182(1), 27-37.
- Richard, D. (1986). Effects of ovarian hormones on energy balance and brown adipose tissue thermogenesis. *Am J Physiol*, 250(2 Pt 2), R245-249.
- Richelsen, B. (1986). Increased alpha2-but similar beta-adrenergic receptor activities in subcutaneous gluteal adipocytes from females compared with males. *Eur J Clin Invest*, 16(4), 302-309.
- Rodríguez-Cuenca, S., Monjo, M., Proenza, A. M., & Roca, P. (2005). Depot differences in steroid receptor expression in adipose tissue: possible role of the local steroid milieu. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 288(1), E200-E207.
- Sakata, I., Tanaka, T., Yamazaki, M., Tanizaki, T., Zheng, Z., & Sakai, T. (2006). Gastric estrogen directly induces ghrelin expression and production in the rat stomach. *J Endocrinol*, 190(3), 749-757.
- Sanchez-Mateos, S., Alonso-Gonzalez, C., Gonzalez, A., Martínez-Campa,

- C. M., Mediavilla, M. D., Cos, S., & Sanchez-Barcelo, E. J. (2007). Melatonin and estradiol effects on food intake, body weight, and leptin in ovariectomized rats. *Maturitas*, 58(1), 91-101.
- Shimomura, K., Shimizu, H., Tsuchiya, T., Abe, Y., Uehara, Y., & Mori, M. (2002). Is leptin a key factor which develops obesity by ovariectomy? *Endocr J*, 49(4), 417-423.
- Techöp, M., Smiley, D. L., & Heiman, M. L. (2000). Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature*, 407(6806), 908-913.
- Wade, G. N., Gray, J. M., & Bartness, T. J. (1985). Gonadal influences on adiposity. *Int J Obes*, 9 (Suppl 1), 83-92.
- Zhao, Z., Sakata, I., Okubo, Y., Koike, K., Kangawa, K., & Sakai, T. (2008). Gastric leptin, but not estrogen and somatostatin, contributes to the elevation of ghrelin mRNA expression level in fasted rats. *J Endocrinol*, 196(3), 529-538.