

## Insulin-like Growth Factors-I 과 II 는 서로 다른 수용체-매개 작용기전을 통해 돼지 지방전구세포의 증식과 분화를 촉진한다

Phillip Owens\* · 김원영\*\* · 김혜림\*\* · 정정수\*\*

Department of Chemistry, University of Wisconsin-Waukesha, Waukesha, WI53188, USA\*,  
충북대학교 농업생명환경대학 축산학과\*\*

## Insulin-like Growth Factors-I and II Promote Proliferation and Differentiation of Cultured Pig Preadipocytes by Different Receptor-mediated Mechanisms

Phillip Owens\*, Won-Young Kim\*\*, Hye-Rim Kim\*\* and Chung Soo Chung\*\*

Department of Chemistry, University of Wisconsin-Waukesha, Waukesha, WI53188, USA\*,  
Department of Animal Science, Chungbuk National University\*\*

### ABSTRACT

The current study was undertaken to investigate the mechanism of action of insulin-like growth factors (IGFs) on proliferation and differentiation of pig preadipocytes. The preadipocytes were isolated from the backfat of new-born female pigs and cultured in serum-deprived medium in the presence and absence of recombinant native IGFs or recombinant mutant IGFs that have reduced affinity for binding to both type-1 IGF receptors and insulin receptors. Fifty ng/ml of either IGF-I, [Leu<sup>60</sup>]IGF-I, IGF-II or [Leu<sup>27</sup>]IGF-II were included in the media in which preadipocytes were cultured for 4 days. IGF-I, [Leu<sup>60</sup>]IGF-I, IGF-II and [Leu<sup>27</sup>]IGF-II stimulated proliferation of pig preadipocytes by 39%, 8%, 25% and 2% respectively, as measured by increased numbers of cells. This indicates that both IGF-I and -II promote replication of pig preadipocytes by actions mediated either by type-1 IGF receptor or insulin receptor. IGF-I, [Leu<sup>60</sup>]IGF-I, IGF-II and [Leu<sup>27</sup>]IGF-II stimulated differentiation of pig preadipocytes by 50%, 17%, 37% and 30%, respectively, measured as glycerolphosphate dehydrogenase activity. Reducing the affinity of IGF-I for type-1 IGF receptors or insulin receptors significantly reduced the differentiation response. However, the differentiation response to [Leu<sup>27</sup>]IGF-II was not significantly different from the response to IGF-II. This shows that IGF-I and IGF-II promote cell differentiation by different receptor-mediated mechanisms. IGF-II promotes differentiation of pig preadipocytes by actions that do not involve either type-1 IGF receptors or insulin receptors. These actions therefore appear to be mediated by binding of IGF-II to type-2 IGF receptors (also known as cation-independent mannose-6-phosphate receptor [CIM6P/IGF2 receptor]). This is the first study to find evidence that IGF-II promotes differentiation of preadipocytes from any animal species by actions mediated by CIM6P/IGF2 receptors. In summary, this study shows that IGF-I and IGF-II promote differentiation of pig preadipocytes by mechanisms that involve different cellular receptors.

**(Key words :** Pig, Preadipocyte, Proliferation, Differentiation, IGF-I, IGF-II)

---

Corresponding author : Chung Soo Chung, Department of Animal Science, Chungbuk National University, Cheongju 361-763, Korea  
Tel : 82-43-261-2549, Fax : 82-43-276-3146, E-mail : cschung@chungbuk.ac.kr

## I. 서 론

육류의 근내지방은 육질, 특히 연도나 풍미에 좋은 영향을 미치기에 (Savell 등, 1986) 그것의 가축체내 축적이 권장되나, 근내지방 이외의 지방축적은 가급적 줄이려는 연구가 많이 진행되고 있다. 그 이유는 소비자가 동물성지방 과다섭취에 의한 성인병 발생의 우려 때문에 저지방 육류를 원하고, 한편 효율적인 축산물생산 측면에서는 과다지방 축적은 사료 효율을 저하시키기 때문이다 (Basarab 등, 2004). 그러나 지금까지 유전적인 및 비 유전적인 연구를 통해서 효율적으로 지방축적을 감소시키지는 못했다. 유전적인 방법에 의한 감소가 쉽지 않았던 이유 중의 하나는 지방축적(비만)은 여러 유전자가 관여하기 때문 (Korner 등, 2008)일 것이다. 지방세포의 생성, 즉 지방전구세포로부터 성숙지방세포로의 분화가 지방축적에 매우 중요한 것으로 알려져 있으나 (Permana 등, 2004), 지금까지 지방세포 생성에 대한 생리학적 이해는 매우 부족한 편이다 (Hausman과 Hausman, 2006).

3T3-L1 뿐만 아니라 생쥐에서 유래한 다른 cell line에서 지방세포생성과 관련된 전사인자 즉 CCAAT/C/EBP 그리고 PPAR 등이 확인되었다 (Tominaga 등, 2004; Tong 등 2005). 그리고 포유동물에서 유래한 지방전구세포에서도 생쥐의 cell line에서 확인된 위의 전사인자가 확인되었고, 또한 IGF system이 지방세포생성에 관여하는 것이 확인되었다 (Chen 등, 1996; Fernyhough 등, 2007).

IGF system 특히 IGF- I 과 IGF- II 가 지방축적과의 상관관계가 여러 연구에서 확인되었다. IGF- I 의 혈중 농도와 성장률과 양의 상관관계 있음이 여러 동물에서 확인되었고 (Lamberson 등, 1995; Gatford 등, 1998; Owens 등, 1999), 한편 사람의 비만도와 혈중 IGF- I 의 농도는 양의 상관관계가 있음이 보고되었다 (Gleeson 등, 2005). Buonomo와 Klindt (1993)은 돼지의

혈중 IGF- II 농도가 유전적으로 지방축적이 많은 돼지에서 그렇지 않은 돼지보다 높았다고 보고했고, Owens 등 (1999)은 육성돈에서 혈중 IGF- II 농도와 체지방은 양의 상관관계가 있다고 보고했다.

IGF- I 과 IGF- II 는 type-1 IGF receptor에 결합하고, 이 type-1 IGF receptor에의 결합은 세포의 증식을 촉진시킨다 (Le Roith, 1997). 그리고 IGF- II 는 type-2 IGF receptor 또는 cation-independent mannose-6-phosphate receptor (CIM6P/IGF 2 receptor)라고 불리는 것에 결합하고 IGF- I 은 결합하지 못하는데, type-2 IGF receptor의 효소적인 작용에 대해서 확실하게 알려지지 않았다 (Francis 등, 1989; Cohick과 Clemmons, 1993). 한편 IGF- I 과 IGF- II 가 돼지의 지방조직을 포함한 여러 조직에서 확인되었는데, IGF- I 이 돼지의 간, 근육, 허파 뿐만 아니라 지방조직에서 발현이 되었고 (Lee 등, 1993; Coleman 등, 1994), Matteri 등 (2000)은 IGF- II 가 이들 조직에서 발현됨을 확인했다.

본 연구의 주 목적은 갓난돼지에서 분리한 지방전구세포의 증식과 분화에 미치는 IGF- I 과 IGF- II 의 작용을 구명하는 것이다. 이들의 수용체 매개 작용기전을 구명하기 위해서 IGFs 뿐만 아니라 이들의 analogues의 작용도 함께 구명했다.

## II. 재료 및 방법

### 1. 돼지 지방전구세포의 분리 및 배양

지방전구세포 (preadipocytes)는 신생자돈의 등지방 조직에서 분리해서 배양했는데, 세포분리 및 배양은 Suryawan 등 (1997)의 방법을 따르면서 본 연구실에서 변경하여 확립한 방법 (문과정, 2004)을 이용했다. 본 연구에서 사용한 돼지 지방전구세포의 분리 및 배양 방법을 간략히 설명하면 다음과 같다.

생후 1일령의 신생 암돼지를 이산화탄소

(CO<sub>2</sub>) 기체를 주입하여 질식사 시킨 후 등지방 조직을 떼어냈다. 떼어낸 지방조직을 잘게 세절한 후 collagenase와 함께 shaking water bath에서 40분 동안 배양한 후 250  $\mu$ m nylon screen으로 여과해서 소화 안 된 지방조직을 제거했다. 여과 후 원심분리해서 지방전구세포가 들어있는 침전물을 KRB 용액으로 분산해서 다시 원심분리 후 75  $\mu$ m nylon screen으로 여과해서 지방전구세포를 수집했다. 10% FBS를 함유한 DMEM/F-12를 이용하여 6-well plate에 세포를 접종했으며 세포분화에 미치는 영향을 측정하기 위해서는 well 당  $1 \times 10^6$ 의 세포를 접종하였고, 세포증식에 미치는 영향을 측정하기 위해서는 well 당  $0.5 \times 10^6$ 의 세포를 접종했다. 접종한 다음날 적혈구 등을 제거하기 위해 세포를 세척했다.

## 2. 배양 중인 지방세포에 IGFs 처리

6마리의 신생 암돼지의 지방조직에서 분리한 지방전구세포를 본 실험에 사용했는데, 본 실험에 사용한 IGFs는 50 ng/ml의 IGF-I, [Leu<sup>60</sup>]IGF-I, IGF-II, [Leu<sup>27</sup>]IGF-II였다. IGF-I과 [Leu<sup>60</sup>]IGF-I은 Novozyme Gropep (Adelaide, Australia)에서 구입했는데 다른 구조는 동일하나 60번째의 아미노산이 IGF-I은 tyrosine이고, [Leu<sup>60</sup>]IGF-I은 leucine인 점이 다르다. 그리고 IGF-II와 [Leu<sup>27</sup>]IGF-II도 같은 회사에서 구입했는데 다른 구조는 동일하나 27번째의 아미노산이 IGF-II는 tyrosine이고, [Leu<sup>27</sup>]IGF-II는 leucine인 점이 다르다. [Leu<sup>60</sup>]IGF-I와 [Leu<sup>27</sup>]IGF-II는 그것들의 정상적인 IGF에 비해 type-1 IGF receptor에 친화력이 10~20배 낮은 것으로 알려져 있다 (Bayne 등, 1990; Sakano 등, 1991). IGFs가 지방전구세포의 증식에 미치는 영향을 알아보기 위해서 지방전구세포를 세척한 날 (day 0)부터 day 4까지 4일 동안 1% FBS를 함유한 배지에 IGFs를 처리했다. 배지는 2일마다 교체하였고, 세포 수는 day 4에 측정하였다.

IGFs가 지방전구세포의 분화에 미치는 영향을 알아보기 위해서 세포를 세척한 날 (day 0)부터 day 2까지 10% FBS에 insulin (600 ng/ml), transferrin (1ng/ml), hydrocortisone (500 ng/ml) [ITH]이 함유된 배지를 사용했고, day 2부터 세포배양이 끝날 때까지 (day 6) 4일동안 1% FBS를 함유하고 ITH가 없는 배지에 위에서 기술한 IGFs를 처리하였다. 배지는 2일마다 교체하였다. 세포 분화는 처리 종료 시기인 day 6에 측정하였다.

## 3. 지방세포 세포수 및 분화 측정

돼지 지방전구세포의 세포수는 trypsin 처리에 의해 측정했는데 그 방법을 간단히 설명하면 다음과 같다. 세포배양이 끝난 후 6well plate에서 배지를 모두 제거했다. 그리고 plate에 versene 2 ml과 trypsin 400  $\mu$ l을 넣고 골고루 섞은 뒤 5분 동안 incubation 시켜서 세포가 plate 바닥에서 떨어지게 하고 1.5 ml eppendorf tube에 cell을 수집했다. cell suspension 10  $\mu$ l를 사용하여 hemacytometer에 의해 세포수를 측정했다. 돼지 지방전구세포의 성숙세포로의 분화 정도는 배양중인 세포의 glycerol-3-phosphate dehydrogenase (GPDH)의 활성도를 측정함으로써 구명했는데 기본적으로 Wise와 Green (1979)의 방법을 사용했다. GPDH는 dihydroxyacetone phosphate가 glycerol-3-phosphate로 바뀌는데 관여하는 효소이다. 이 glycerol-3-phosphate는 triglyceride 합성의 원료가 되고 triglyceride는 성숙 지방세포에서 만들어지기 때문에 GPDH 활성도를 지방전구세포의 성숙 지방세포로의 분화 정도를 측정하는데 사용하였다.

## 4. 통계처리

본 연구에서 설정한 혼합모형은 PC용 SAS Package (Version 9.1.3)를 이용하여 분석하였으며 (SAS, 1991), 대조구와 처리구간의 유의차 검

정은 Dunnett's T-Test를 통하여 분석하였다.

### III. 결과 및 고찰

본 연구의 주 목적은 IGF-Ⅰ과 IGF-Ⅱ가 돼지 지방전구세포의 증식과 분화에 미치는 영향을 구명하는 것이다. 이를 위해서 갓난돼지의 조직에서 지방전구세포를 분리해서 배양하는 중에, IGF-Ⅰ과 IGF-Ⅱ를 첨가해서 이들의 작용을 조사했는데, 본 연구에서는 이들의 작용을 명확히 구명하기 위해서 이들의 analogue인 [Leu<sup>60</sup>]IGF-Ⅰ과 [Leu<sup>27</sup>]IGF-Ⅱ의 작용도 함께 구명했다.

본 실험실에는 그동안 돼지 지방전구세포의 성숙세포로의 분화를 유도하기 위해서 배양액에 10%의 FBS와 insulin, transferrin 및 hydrocortisone (ITH)을 첨가해 왔는데 이런 조건하에는 IGF-Ⅰ과 IGF-Ⅱ의 작용을 나타낼 수 없기 때문에 이들의 작용을 볼 수 있는 배양조건을 구명하는 것이 필요했다. Fig. 1에서 보듯대로 ITH가 없는 조건에서 FBS의 농도가 0%, 0.1%, 0.2%, 0.5%, 1%, 2%로 높아 질수록 지방전구세포의 분화가 조금씩 증가되었다. 이 사실은 이렇게 FBS 농도가 낮은 상태에서도 세포가 분화과정을 나타냄을 보여준다. FBS가 전혀 없는 조건하에는 IGF 같은 성장촉진 인자의 작용을 나타낼 수 없는 것으로 여겨져서 본 연구에서는 앞으로의 IGF-Ⅰ과 IGF-Ⅱ의 작용을 FBS 1% 그리고 ITH가 없는 조건하에서 구명하였다. Balhoff와 Stephens (1998) 그리고 Schmitz와 Bereiter-Hahn (2002)도 3T3 세포의 배양을 serum-deprived 조건에서 수행하였다.

Fig. 2는 IGF-Ⅰ과 IGF-Ⅱ의 돼지 지방전구세포의 증식에 미치는 영향을 나타냈다. IGF-Ⅰ은 무처리구에 비해서 39%, [Leu<sup>60</sup>]IGF-Ⅰ은 8%, IGF-Ⅱ는 25%, [Leu<sup>27</sup>]IGF-Ⅱ는 2% 세포 증식을 촉진시켰다. 즉 IGF-Ⅰ과 IGF-Ⅱ는 크게 증가시켰고 그것의 analogue는 거의 증가시키지 않았음을 나타낸다. 이 사실은 IGF-Ⅰ과 IGF-Ⅱ의

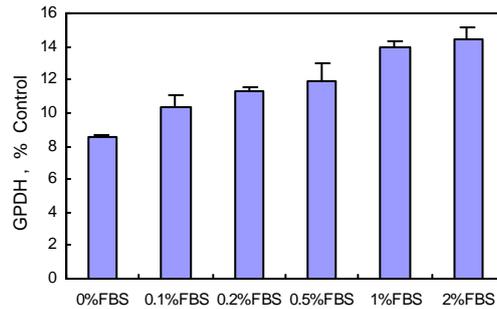


Fig. 1. Effects of FBS concentration on differentiation of pig preadipocytes. The treatment of 10% FBS + ITH (insulin+transferrin+hydrocortisone) was used as Control.

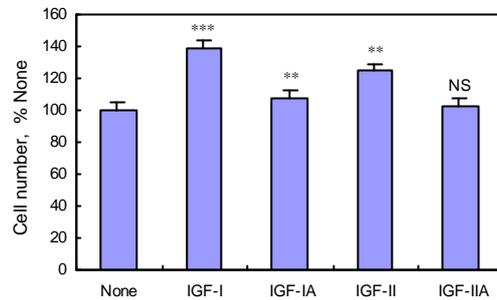


Fig. 2. Effects of IGFs on proliferation of pig preadipocytes. IGF-Ⅰ A=[Leu<sup>60</sup>] IGF-Ⅰ, IGF-Ⅱ A=[Leu<sup>27</sup>]IGF-Ⅱ. Values are means ± SE. The effects of IGFs were compared with None (t-test).

돼지 지방전구세포의 증식 촉진 작용은 type-1 IGF receptor 또는 insulin receptor에 의해 이뤄짐을 나타낸다. 그 이유는 [Leu<sup>60</sup>]IGF-Ⅰ과 [Leu<sup>27</sup>]IGF-Ⅱ의 type-1 receptor와 insulin receptor에 결합하는 친화력이 IGF-Ⅰ과 IGF-Ⅱ에 비해서 각각 10-20배 떨어지기 때문이다 (Bayne 등, 1990; Sakano 등, 1991). 또 다른 이유는 IGF-Ⅰ은 type-2 IGF receptor (또는 CIM69/IGF2 receptor)에 결합하지 않은 것으로 알려졌기에 (Francis 등, 1989), IGF-Ⅰ의 세포의 증식촉진작용을 나타낸 본 연구의 결과는 type-2 IGF receptor가 아닌 type-1 IGF receptor에 의한 것으로 여겨진다. 위의 IGF-Ⅰ과 IGF-Ⅱ의 세포증식촉진작용

은 type-1 IGF receptor의 활성화를 통한 세포의 “mitogenic replication”을 촉진 시킨다는 사실이 Le Roith(1997)에 의해서도 보고되었다.

IGF- I 과 IGF- II 가 돼지 지방전구세포의 분화에 미치는 작용이 Fig. 3에 나타나 있는데 IGF- I 은 무처리구에 비해서 50%, [Leu<sup>60</sup>]IGF-I은 17%, IGF- II 는 37%, [Leu<sup>27</sup>]IGF- II 는 30% 각각 증가시켰다. 즉 IGF- I 과 IGF- II 둘 다 세포의 분화를 촉진시켰다. 그러나 analogue의 억제정도는 달랐다. 즉 [Leu<sup>60</sup>]IGF-I은 IGF- I 에 비해 촉진정도가 매우 낮았고, [Leu<sup>27</sup>]IGF- II 는 IGF- II 와 큰 차이가 없었다.

이 사실은 IGF- I 과 IGF- II 둘 다 지방전구세포의 분화를 촉진시키지만 서로 다른 작용기전에 의한다는 것을 나타낸다. 즉 [Leu<sup>60</sup>]IGF-I은 IGF- I 에 비해서 촉진정도가 매우 낮았다는 것은 IGF- I 의 작용은 type-1 IGF receptor 또는 insulin receptor에의 결합을 통해서 이뤄짐을 나타낸다. 한편 [Leu<sup>27</sup>] IGF- II 의 세포분화 촉진작용이 IGF- II 의 그것과 큰 차이가 없는 사실은 IGF- II 의 분화 촉진작용이 type-2 IGF receptor에의 결합을 통해서 이뤄짐을 나타낸다. 왜냐하면 [Leu<sup>27</sup>] IGF- II 의 type-1 IGF receptor에의 결합은 IGF- II 에 비해 10~20배 떨어지지만, type-2 IGF receptor에의 결합은 차이가 없기 때문이다(Beukers 등, 1991). 이와 같은 IGF- II 의 지방전구세포 분화 촉진작용은 type-2 IGF receptor에 반응하는 thrombolytic pathway를 통해서 이뤄지는 것으로 여겨진다(Godar 등, 1999).

위의 결과를 요약하면 IGF- I 과 IGF- II 의 돼지 지방세포의 증식 촉진작용은 type-1 receptor에의 결합을 통해 이뤄진다. 그러나 분화 촉진작용은 IGF- I 은 type-1 IGF receptor에의 결합에 의하지만, IGF- II 는 type-2 IGF receptor에의 결합을 통해서 이뤄진다.

Fig. 4에는 세포배양이 진행됨에 따라 각 처리에 따른 지방전구세포의 분화정도를 보여주고 있다. day 4보다 day 6에 성숙지방세포가 더 많이 나타났고, 아무 것도 처리하지 않은 대조

구보다 IGF- I 과 IGF- II 를 처리한 구의 세포분화가 day 6에 더 명확하게 나타나 있다. 이 사실은 Fig 3에 나타난 결과를 잘 뒷받침해 줌을 보여주고 있다. 즉 본 연구에서 사용한 GPDH 활성도에 의한 지방전구세포 분화측정이 옳았음을 나타낸다.

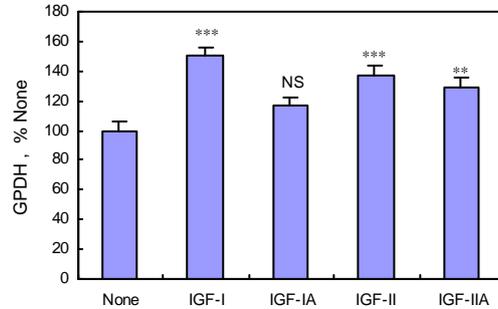


Fig. 3. Effects of IGFs on differentiation of pig preadipocytes. IGF- I A=[Leu<sup>60</sup>] IGF- I , IGF- II A=[Leu<sup>27</sup>]IGF- II . Values are means±SE. The effects of IGFs were compared with None (t-test).

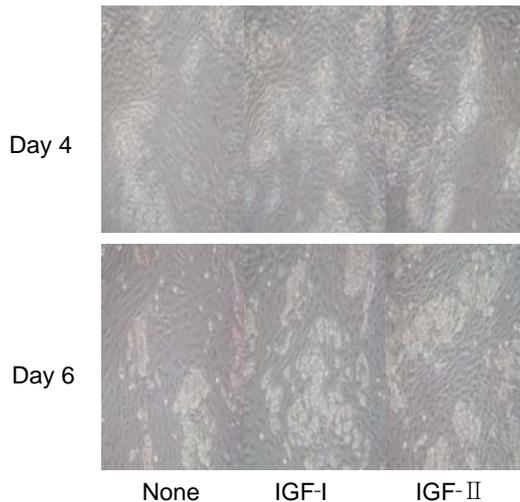


Fig. 4. Micrograph showing differentiation of pig preadipocytes treated with IGF-I and IGF- II .

#### IV. 요약

본 연구는 insulin-like growth factors (IGFs)가 돼지 지방전구세포의 증식과 분화에 미치는 작

용기전을 구명하기 위해서 수행하였다. 지방전구세포는 갓난 암퇘지의 등지방에서 분리하였고, serum-deprived 조건하에서 IGFs와 mutant IGFs를 함유시켜 배양했는데 이 mutant IGFs는 IGF-I에 비해 type-1 IGF receptor와 insulin receptor에 대한 친화력이 낮다. 50 ng/ml의 IGF-I, [Leu<sup>60</sup>]IGF-I, IGF-II 및 [Leu<sup>27</sup>]IGF-II를 배양중인 세포에 4일동안 처리했다. IGF-I, [Leu<sup>60</sup>]IGF-I, IGF-II 및 [Leu<sup>27</sup>]IGF-II는 돼지 지방전구세포의 증식을 각각 39%, 8%, 25% 및 2% 촉진했다(증가된 세포수에 의해 측정). 이 사실은 IGF-I과 IGF-II는 type-1 IGF receptor 또는 insulin receptor에 결합을 통해서 지방세포의 증식 촉진을 가져왔음을 나타낸다. 그리고 IGF-I, [Leu<sup>60</sup>]IGF-I, IGF-II 및 [Leu<sup>27</sup>]IGF-II는 지방전구세포의 분화를 50%, 17%, 37% 및 30% 각각 촉진시켰다(세포 분화는 glycerol-phosphate dehydrogenase 활성도에 의해 측정했다). IGF-I의 type-1 IGF receptor 또는 insulin receptor에의 친화력이 낮아져서 세포 분화 촉진작용을 감소시킨 것이다. 그러나 [Leu<sup>27</sup>]IGF-II의 분화촉진 작용은 IGF-II의 그것에 비해 크게 차이가 나지 않았는데, 이 사실은 IGF-I과 IGF-II는 서로 다른 수용체-매개 작용기전에 의해 세포분화를 촉진시킴을 나타낸다. 즉 IGF-II는 type-1 IGF receptor 또는 insulin receptor가 관여하지 않는 작용을 통해 돼지 지방전구세포의 분화를 촉진시켰다. 이 작용은 IGF-II가 type-2 IGF receptor(또는 cation-independent mannose-6 phosphate receptor [CIM6P/IGF2 receptor])에 결합을 통해서 이뤄지는 것으로 여겨진다. 위의 결과는 IGF-II가 CIM6P/IGF2 receptor에의 결합을 통해 동물 지방전구세포의 분화를 촉진시킨다는 것을 밝혀낸 최초의 연구이다. 요약하면 이 본 연구는 IGF-I과 IGF-II는 서로 다른 세포내 receptor가 관여하는 작용기전을 통해 돼지 지방전구세포의 분화를 촉진함을 보여준다.

## V. 사 사

본 연구는 농촌진흥청 공동연구사업(과제번호: 2007010103315702)의 지원에 의해 이루어진 것임.

## VI. 인용 문헌

- Balhoff, J. P. and Stephens, J. M. 1998. Highly specific and quantitative activation of STATs in 3T3-L1 adipocytes. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 247:894-900.
- Basarab, J. A., Okine, E. K. and Moore, S. S. 2004. Residual feed intake: animal performance, carcass quality and body composition. 2004 Florida Ruminant Nutrition Symposium:40-50.
- Bayne, M. L., Applebaum, J., Chicchi, G. C., Miller, R. E. and Cascieri, M. A. 1990. The roles of tyrosines 24, 31 and 60 in the high affinity binding of insulin-like growth factor-I to the type-1 insulin-like growth factor receptor. *Journal of Biological Chemistry* 265:15648-15652.
- Beukers, M. W., Oh, Y., Zhang, H., Ling, N. and Rosenfeld, R. G. 1991. Insulin-like growth factor-II is highly selective for the type-II IGF receptor in binding, cross-linking and thymidine incorporation experiments. *Endocrinology* 128:1201-3.
- Buonomo, F. C. and Klindt, J. 1993. Insulin-like growth factors (IGF-I and IGF-II) and IGF-binding protein-2 (IGFBP-2) in genetically lean and obese pigs. *Domestic Animal Endocrinology* 10:257-265.
- Chen, N. X., Hausman, G. J. and Wright, J. T. 1996. Hormonal regulation of insulin-like growth factor binding proteins and insulin-like growth factor-I (IGF-I) secretion in porcine stromal-vascular cultures. *Journal of Animal Science* 74: 2369-2375.

7. Cohick, W. S. and Clemmons, D. R. 1993. The Insulin-Like Growth Factors. *Animal Review of Physiology* 55:131-153.
8. Coleman, M. E., Russell, L. and Etherton, T. D. 1994. Porcine somatotropin (pST) increases IGF- I mRNA in liver and adipose tissue but not in skeletal muscle of growing pigs. *Journal of Animal Science* 72:918-924.
9. Fernyhough, Me., Okine, E., Hausman, G., Vierck, J. L. and Dodson. M. V. 2007. PPARgamma and GLUT-4 expression as developmental regulators/ markers for preadipocyte differentiation into an adipocyte. *Domest. Anim. Endocrinol.* 33:367-78.
10. Francis, G. L., Owens, P. C., McNeil, K. A., Wallace, J. C. and Ballard, F. J. 1989. Purification, amino acid sequences and assay cross-reactivities of porcine insulin-like growth factor- I and -II. *J Endocrinol* 122:681-687.
11. Gatford, K. L., Egan, A. R., Clarke, I. J. and Owens, P. D. 1998. Sexual dimorphism of the somatotropic axis. *Journal of Endocrinology* 157: 373-389.
12. Gleeson, H. K., Lissett, C. A. and Shalet, S. M. 2005. Insulin-like growth factor- I response to a single bolus of growth hormone is increased in obesity. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 90:1061-1067.
13. Godar, S., Horejsi, U. H., Binder, B. R., Hansmann, C. and Stockinger, H. 1999. M6P/IGF II-receptor complexes urokinase receptor and plasminogen for activation of transforming growth factor- $\beta$ 1. *European Journal of Immunology* 29: 1004-1013.
14. Hausman, G. J. and Hausman, D. B. 2006. Search for the preadipocyte progenitor cell. *J. Clin. Invest.* 116:3103-6.
15. Korner, A., Keiss, W., Stumvoll, M. and Kovacs, P. 2008. polygenic contribution to obesity: genome-wide strategies reveal new targets. *Frontiers in Hormone Research* 36:12-36.
16. Lamberson, W. R., Safranski, T. J., Bates, R. O., Keisler, D. H. and Matteri, R. L. 1995. Relationships of serum insulin-like growth factor I concentrations to growth, composition and reproductive traits of swine. *Journal of Animal Science* 73:3241-3245.
17. Lee, C. Y., Chung, C. S. and Simmen, F. A. 1993. Ontogeny of the porcine insulin-growth factor system. *Molecular and Cellular Endocrinology* 93:71-80.
18. Le Roith, D. 1997. Insulin-like growth factors. *Seminars in Medicine of the Beth Israel Deaconess Medical Center* 336:663-640.
19. Matteri, R. L., Dyer, C. J., Touchette, K. J., Carroll, J. A. and Allee, G. L. 2000. Effects of weaning on somatotrophic gene expression and circulating levels of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and IGF-2 in pigs. *Domestic Animal Endocrinology* 19:247-259.
20. Owens, P. C., Gatford, K. L., Walton, P. E., Morley, E. and Campbell, R. G. 1999. The relationship between endogenous insulin-like growth factors and growth in pigs. *Journal of Animal Science* 77:2098-2103.
21. Permana, P. A., Nair, S., Lee Y.- H., Luczy-Bachman, De courten, B. V. and Tataranni, P. A. 2004. Subcutaneous abdominal preadipocyte differentiation *in vitro* inversely correlates with central obesity. *American Journal of Physiology- Endocrinology & Metabolism* 286:E958-E962.
22. Sakano, K., Enjoh, T., Numata, F., Fujiwara, H., Marumoto, Y., Higashihashi, H., Sata, Y., Perdue, J. F. and Fujita-Yamaguchi, Y. 1991. The design, expression, and characterization of human insulin-like growth factor-II (IGF-II) mutants specific for either the IGF-II/cation-independent mannose 6-phosphate receptor or IGF- I receptor. *Journal of Biological Chemistry* 266:20626-20635.
23. SAS. 1991. User's Guide Statistical Analysis System Institute, Cary N.C.

24. Savell, J. W., Cross, H. R. and Smith, G. C. 1986. Percentage of ether extractable fat and moisture content of beef longissimus muscle is related to USDA marbling score. *Journal of Food Science* 51:858.
25. Schmitz, H.-D. and Bereiter-Hahn, J. 2002. Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase associates with actin filaments in serum deprived NIH 3T3 cells only. *Cell Biology International* 26:155-164.
26. Suryawan, A., Swanson, L. V. and Hu, C. Y. 1997. Insulin and hydrocortisone, but not triiodothyronine, are required for the differentiation of pig preadipocytes in primary culture. *Journal of Animal Science* 75:105-111.
27. Tominaga, K., Johmura, Y., Nishizuka, M. and Imagawa, M. 2004. Fad24, a mammalian homolog of Noc3p, is a positive regulator in adipocyte differentiation. *Journal of Cell Science* 117:6217-6226.
28. Tong, Q., Tsai, J., Tan, G., Dalgin, G. and Hotamisligil, G. S. 2005. Interaction between GATA and the C/EBP family of transcription factors is critical in GATA-mediated suppression of adipocyte differentiation. *Molecular & Cellular Biology* 25:706-715.
29. Wise, L. S. and Green, H. 1979. Participation of one isozyme of cytosolic glycerophosphate in adipose conversion of 3T3 cell. *Journal of Biological Chemistry* 254:273-275.
30. 문현석, 정정수. 2004. Conjugated Linoleic Acid (CLA) 이성체가 돼지 지방전구세포의 분화에 미치는 영향. *한국동물자원과학회지*. 46:967-974. (접수일자 : 2008. 8. 1. / 수정일자 : 2008. 10. 13. / 채택일자 : 2008. 10. 20.)