

Effects of Long-Term High-Fat Diet Feeding on Gene Expression of Inflammatory Cytokines in Mouse Adipose Tissue

Nu Ri Oh, Ae Rang Hwang, Ja In Jeong, Sung Hyun Park, Jin Seok Yang and Yong-Ho Lee[†]

Department of Biomedical Science, Catholic University of Daegu, Gyeongsan 712-702, Korea

This study was to investigate the effects of high-fat diet feeding for a very long period of time on gene expression of inflammatory cytokines in mouse adipose tissue and to determine whether caloric restriction (CR) or insulin sensitizer treatment changes the cytokine gene expressions even in obese mice fed a high-fat diet for a very long term-period. Gene expression levels of tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6), and monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) were examined by real-time PCR in subcutaneous abdominal adipose tissue (SubQ) from obese and non-obese male C57BL/6 mice at 16, 26, 36, 47, and 77 weeks of age on either normal diet (ND) or high-fat diet (HFD) after starting at 6 weeks of age. In addition, gene expression levels of TNF- α , IL-6 and MCP-1 were determined in SubQ before and after rosiglitazone treatment or CR on 47-week-old obese mice. The results demonstrated that gene expression levels of TNF- α , IL-6 and MCP-1 were significantly increased with aging in SubQ of mice in both groups of diet. MCP-1 gene expression of SubQ in all ages tested was significantly or marginally increased in mice on HFD compared with ND. While TNF- α expression was significantly reduced by rosiglitazone, IL-6 and MCP-1 were significantly decreased by CR. The basic data in this study will be useful for characterizing the C57BL/6 mouse as an animal model of obesity induced by high-fat diet feeding for a very long period of time, and a better understanding of inflammatory cytokine regulation in diet induced obesity which may facilitate the development of new therapeutic strategies to prevent the complications of obesity.

Key Words: Obesity, High-fat diet, TNF- α , IL-6, MCP-1, Adipose tissue, C57BL/6, Caloric restriction, Rosiglitazone

서 론

현대 사회는 비만화, 고령화 사회라고 말할 수 있다. 최근 비율이 급격히 증가하고 있는 비만은 많은 만성질환의 합병증을 야기한다. 현재 많은 사람들이 고지방의 서구음식 소비의 증가로 비만인구의 급격한 증가와 이로 인하여 발생하는 만성질환자가 더욱 증가할 것이라 예측된다. 비만은 인슐린저항, 고혈압, 지질대사 이상 등을 포함하는 대사증후군을 나타내며 제2형 당뇨, 심혈관질환, 암 및 호흡기계질환 등의 합병증 유발 위험성을 높인다

(Pi-Sunyer, 2002).

최근 많은 연구들은 비만과 전신의 저준위 만성적 염증상태와의 연관성을 보여주고 있다. 비만은 혈액에서 염증마커들의 농도 증가와 관련이 있는 것으로 알려져 있다 (Kershaw and Flier, 2004; Rajala and Scherer, 2003). 건강한 남녀에서 비만도와 공복기 혈장의 interleukin-6 (IL-6) 농도의 직접적인 연관성이 밝혀 졌다 (Vozarova et al., 2001). 다른 연구들에서도 IL-6 (Kershaw and Flier, 2004; Rajala and Scherer, 2003)와 tumor necrosis factor (TNF)- α (Hotamisligil and Spiegelman, 1994)가 비만과 연관되어 있음을 보여주었다. 또한 당뇨, 고혈압, 동맥경화증 등의 비만 합병증들도 혈액의 염증성 사이토카인 농도의 증가와 관련이 있음이 알려졌다 (Hotamisligil and Spiegelman, 1994).

한편, 지방조직은 단순한 수동적인 에너지 저장고로서의 역할을 넘어 체중조절과 대사작용에 중요한 역할을 하는 많은 신호물질을 분비하는 조직으로 재조명되고 있다

*Received: 30 December, 2011 / Revised: 30 March, 2012

Accepted: 30 March, 2012

[†]Corresponding author: Yong-Ho Lee. Department of Biomedical Science, Catholic University of Daegu, Gyeongsan-si, Gyeongbuk 712-702, Korea. Tel: 82-53-850-3773, Fax: 82-53-850-3727 e-mail: ylee325@cu.ac.kr

©The Korean Society for Biomedical Laboratory Sciences. All rights reserved.

(Ronti et al., 2006). 지방조직에 대한 지난 주요연구들은 지방에 대한 인식을 변화시켰는데, 특히 지방조직은 에너지 저장고의 역할 뿐만 아니라 대사작용이 왕성한 조직으로써 일종의 내분비기관으로 작용하여 음식섭취, 에너지 소모와 대사작용 및 면역기능을 조절하는 분자 등 다양한 신호분자를 합성, 분비하는 기관으로 알려지게 되었다 (Kershaw and Flier, 2004; Lee et al., 2005; Lee and Pratley, 2005, 2007; Lyon et al., 2003; Rajala and Scherer, 2003).

비만과 비만에 의한 당뇨병 등의 합병증과의 연결 기전에 대해 광범위한 연구가 이루어져 왔으며, 그 중 지방조직이 주요한 역할을 하는 것으로 알려졌다. 지방조직은 TNF- α , IL-6, IL-1, macrophage migration inhibitory factor (MIF), monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1)과 macrophage inflammatory protein (MIP)-1 등 여러 염증성 사이토카인을 분비하는 것으로 알려져 있고 (Kershaw and Flier, 2004; Rajala and Scherer, 2003), 이들 사이토카인은 adipokine으로도 불리며, 비만인에서 이상 발현이 전신의 저준위 염증상태를 동반하며 결국 비만의 합병증 발병의 주요 요인으로 작용한다 (Hotamisligil and Spiegelman, 1994; Shoelson et al., 2006).

실험동물을 이용해 비만에 의한 지방조직 염증성 사이토카인의 합성과 이들의 역할에 관한 연구도 많이 진행되어 왔는데, Hotamisligil과 Spiegelman (Hotamisligil and Spiegelman, 1994), 그리고 Hotamisligil 등 (Hotamisligil et al., 1993)은 지방조직 유래의 염증성 사이토카인 TNF- α 가 비만성 인슐린저항 발병에 기능하고 있음을 처음으로 보고하였다. 그들은 비만 및 당뇨병에 대한 여러 실험 동물들에서 지방조직의 TNF- α mRNA 발현 증가와 혈액의 TNF- α 단백질 농도 증가를 관찰하였으며, TNF- α 농도를 감소시킨 비만 쥐 모델에서 인슐린 민감성이 회복됨을 보고하였다 (Hotamisligil et al., 1993). 또한, Xu 등 (Xu et al., 2003)에 의해 유전적인 비만 생쥐 모델과 고지방식으로 유도된 비만 생쥐 모델에서 지방조직에 존재하는 대식세포가 주요한 역할을 하고 있으며 MIP-1, MCP-1, MAC-1 등의 유전자 발현이 비만에 의한 인슐린저항성 유발에 역시 주요한 역할을 하고 있음이 알려졌다. 이와 유사하게, Weisberg 등 (Weisberg et al., 2003)은 유전적 비만 생쥐 모델 (ob/ob)의 지방조직에서 증가된 대식세포를 관찰하였고 지방조직 유래의 TNF- α 와 IL-6 등의 주요 염증성 사이토카인의 상당량의 발현을 담당하고 있음을 보고하였다.

본 연구에서는 사람의 식습관이 매우 긴 기간 유지되

는 점을 감안하여 장기간의 고지방음식 섭취의 영향을 실험동물 모델을 통해 조사하고자 하였다. 이를 위해 장기간 고지방식이 섭취로 비만을 유도한 비만 생쥐의 지방조직에서 염증성 사이토카인의 유전자 발현량을 조사하였고, 매우 긴 기간 동안의 고지방섭취에 의한 비만화 후에 도입한 식이제한과 인슐린 민감성을 증진시키는 약물에 의한 염증성 사이토카인의 유전자 발현의 변화를 조사하였다.

재료 및 방법

실험동물

수컷 4주령 실험용 생쥐 (C57BL/6)를 구입하여 (Hyochang Science, Daegu, Korea) 2주 동안 적응기간을 거친 후 6주령 때부터 일반식이 (normal diet, ND; fat 4 kcal%, Rodent NIH-31 Open Formula Auto, Zeigler Bros, inc, Gardners, PA, USA)로 사육한 일반 비-비만 생쥐 그룹과 고지방식이 (high-fat diet, HFD; fat 45 kcal%, Feedlab Korea Co, Ltd, Korea)로 비만화를 유도한 생쥐 (DIO mice) 그룹으로 나누어 사육하였다. 각 그룹의 생쥐들을 16주, 26주, 36주, 47주, 또는 77주령까지 장기간 사육하여 실험 대상 조직 적출에 사용하였다.

Rosiglitazone 섭취와 칼로리제한

고지방식으로 비만화를 장기간 유도한 후에 염증성 사이토카인 발현에 대한 insulin sensitizer의 영향을 조사하기 위해, 6주령부터 47주령까지 고지방식으로 비만화를 유도한 DIO mice에 carboxymethyl cellulose 용액을 vehicle로 사용하여 10 mg/kg body weight의 rosiglitazone을 매일 2주간 경구 투여하였다 (Higuchi et al., 2010). 대조군 (control)은 vehicle만 경구 투여한 DIO mice들을 사용하였다.

고지방식으로 비만화를 유도한 후 칼로리제한 (CR)의 영향을 알아보기 위해 47주령까지 고지방식으로 비만을 유도한 생쥐를 사용하였다. 칼로리제한군 (CR)은 대조군 (CC) 섭취 칼로리의 70% 해당하는 일반식으로 6주간 식이 제한하였으며, 대조군 (CC)은 같은 기간 내 고지방식을 자유급식으로 하였다.

cDNA 합성

16주, 26주, 36주, 47주, 77주령까지 일반식이, 고지방식으로 키운 생쥐와 rosiglitazone 또는 vehicle 투여 생쥐

및 칼로리제한 실험에 이용된 실험군 생쥐들을 sodium pentobarbital로 마취시키고 흉강을 열어 심장채혈 후 복부피하지방조직 (subcutaneous abdominal adipose tissue) 등 실험 대상조직을 적출하였다. 적출한 각 생쥐의 지방조직 약 300 mg을 RNeasy Lipid Tissue Mini Kit (Qiagen, Valencia, CA, USA)를 이용하여 total RNA를 추출하였다. RNA 추출 과정 중에 DNase I (RNase-free DNase set, Qiagen)를 처리하여 DNA의 오염이 없는 순수 RNA만 추출하였다. 각 total RNA 시료 500 ng을 High Capacity cDNA Reverse Transcription Kit와 96-well GeneAmp® PCR System 9700 (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA)을 사용하여 cDNA를 합성하였다.

Real-time PCR

TNF- α , IL-6, MCP-1과 normalizing gene으로 사용된 house keeping 유전자의 하나인 GAPDH의 RNA transcript 발현량을 측정하기 위해 quantitative Real-Time PCR을 기존의 표준곡선 방식대로 수행하였다 (Kim and Lee, 2010; Lee et al., 2008). 이를 위해 mouse TaqMan Gene Expression Assays (assay ID: TNF- α Mm00443258_m1, IL-6 Mm00446190_m1, MCP-1 Mm00441242_m1, Applied Biosystems)를 사용하여 Real-Time PCR System 7500 (Applied Biosystems)에서 real-time PCR을 수행하였다. Normalizing gene으로 Mouse GAPDH Endogenous Control (FAM/MGB Probe, Non-Primer Limited, part # 4352932E)을 Applied Biosystems로부터 구입하여 사용하였다. 각각의 plate well에 10 ng의 total RNA에 해당하는 cDNA를 포함하는 반응용액 20 μ l에서 측정하였다. Real-time PCR 조건은 50°C에서 2분, 95°C에서 10분 반응 후 95°C에서 15초와 60°C에서 1분을 40회 반복하는 것으로 증폭하였다. 각각의 사이토카인 mRNA 발현량은 GAPDH mRNA 발현량에 대해 normalization 되었으며, 발현량은 임의적인 상대적 값 (arbitrary values)이며, 평균과 표준편차 (SD) 또는 표준오차 (SEM)로 결과를 나타냈고, student *t*-test로 유의성을 검정하였으며, $P < 0.05$ 인 것을 유의한 결과라 판단하였다.

결과 및 고찰

최근 서구화된 고지방 식이에 따른 영향으로 비만인구의 급증과, 비만화에 따른 고지혈증, 심혈관질환, 제2형 당뇨병의 발병빈도가 증가하고 있다. 비만화에 따른 지방

조직의 증가와 지방조직에서 발현 분비되는 염증성 사이토카인이 전신에 악영향을 미치며 합병증 유발의 매개자 역할을 하는 것으로 연구되어 왔다 (Ronti et al., 2006). 이에 따라, 본 연구에서는 사람의 식습관이 매우 긴 기간 유지되는 점을 감안하여 장기간 고지방식이 섭취로 비만화를 유도한 비만 생쥐의 지방조직에서 염증성 사이토카인의 유전자 발현량을 조사 비교하였으며, 일반적으로 비만의 합병증이나 인슐린저항성의 개선방법으로 알려진 칼로리제한이나 rosiglitazone 섭취에 의한 지방조직의 주요 염증성 사이토카인으로 알려진 TNF- α , IL-6와 MCP-1 유전자들의 변화를 조사하였다.

생쥐 (C57BL/6)를 이용하여 고지방식이 섭취에 의한 비만화와 지방조직에서의 염증화 및 염증성 사이토카인 발현에 대한 연구가 많이 진행되어 왔다. 하지만, 본 연구에서처럼 생쥐 6주령에서 식이를 시작하여 16, 26, 36, 47, 및 77주령 까지 매우 긴 기간 동안 각기 일반식이와 고지방식으로 사육하여 염증성 사이토카인의 유전자 발현의 변화 양상을 비교 조사한 연구는 아직 없었다.

염증성 사이토카인 (TNF- α , IL-6, MCP-1)의 발현 양상

Real-time PCR을 이용하여 각 실험군 생쥐의 지방조직에서의 염증성 사이토카인 mRNA 발현량을 조사한 결과, TNF- α mRNA의 발현량은 주령이 증가함에 따라 증가하는 양상을 보였다 (Fig. 1A). 특히, 47주령과 77주령에서 크게 증가한 TNF- α 의 발현이 관찰되었다. ND로 사육한 77주령 생쥐의 복부피하지방조직 TNF- α mRNA의 발현량 (393 ± 68 ; mean \pm SEM, arbitrary number)은 ND군의 16주령 (54 ± 7), 26주령 (53 ± 21), 36주령 (42 ± 8), 47주령 (158 ± 48) 보다 유의하게 ($P < 0.05$) 증가하였다. ND군의 47주령 TNF- α 발현도 16주령, 26주령, 36주령에 비해 증가하였다 ($P < 0.05$). HFD군의 생쥐들에서의 TNF- α 발현은 16주령 (40 ± 9), 26주령 (34 ± 8), 36주령 (24 ± 7)에 비해 47주령 (208 ± 39)에서 유의하게 증가하였으나 ($P < 0.05$), 47주령과 77주령 (206 ± 21) 사이에서는 변화가 없었다 (Fig. 1A).

IL-6의 발현량 조사의 결과는 TNF- α 의 경우와 매우 유사하게 나타났다 (Fig. 1B). ND군과 HFD군 모두에서 47주령과 77주령에서의 발현량이 16주령, 26주령, 36주령의 발현량보다 크게 증가하는 양상이 관찰되었다 ($P < 0.05$).

TNF- α 와 IL-6의 mRNA 발현 양상에서 공통적으로 특이하게 주목할 점은 통계적으로 유의하지는 않지만 전반적으로 HFD군의 생쥐에 비해 ND군의 생쥐에서 조금

높게 발현되는 것이 관찰되었다. 또한 77주령의 생쥐에서는 ND군의 TNF- α 발현량이 HFD군보다 통계적으로 유의하게 높은 ($P < 0.05$) 발현을 보였다. 기존의 연구결과 (Hotamisligil et al., 1993; Shoelson et al., 2006)를 감안하면 고지방식이에 의해 비만화된 생쥐의 지방조직은 일반식을 섭취한 생쥐의 지방조직보다 높은 TNF- α 와 IL-6의 발현을 예상할 수 있다. 그러나 최근의 연구들에서 장기간의 고지방식 섭취에 의한 비만 생쥐에서 TNF- α 와 IL-6를 포함하는 여러 염증성 사이토카인이 감소되는 것이

관찰 보고되고 있어 (Altintas et al., 2011) 이들 연구들과 같은 결과를 보이고 있다. 이런 점은 단기간 (Alkhoury et al., 2010) 또는 장기간의 고지방식을 섭취한 비만 생쥐가 지방조직 염증성 사이토카인의 발현에 다른 특성을 보인다고 추측되며, 이런 불확실한 발현 특성이 정리되고 그 원인 탐색이 필요하겠다.

MCP-1의 발현도 TNF- α 와 IL-6의 경우처럼, 주령 증가에 따라 발현량이 증가하는 양상을 보였다 (Fig. 1C). 47주령 (ND 118 \pm 27, HFD 241 \pm 61)과 77주령 (ND 275 \pm 77, HFD 357 \pm 31)에서의 발현이 16주령 (ND 19 \pm 5, HFD 59 \pm 6), 26주령 (ND 27 \pm 11, HFD 51 \pm 10)과 36주령 (ND 14 \pm 2, HFD 20 \pm 2)에 비해 크게 증가하였다 ($P < 0.05$). 또한, HFD군의 16주령, 36주령, 47주령의 생쥐에서 MCP-1의 발현량이 ND군에 비하여 통계적으로 높게 나타났다 ($P < 0.001$, $P < 0.05$, and $P < 0.05$, respectively). 또한 통계적으로 유의하지는 않지만 26주령과 77주령의 HFD군 생쥐가 ND군의 생쥐보다 높은 발현을 보였다. 이 MCP-1의 발현 양상은 기존에 알려진 비만화에 따른 지방조직 발현 양상과 일치하는 것으로 비만 쥐의 지방조직으로의 높은 대식세포 침투를 의미한다.

이상의 세 가지 사이토카인의 발현 양상들은 aging에 따라 비교적 비슷한 패턴으로 변화되는 것으로 나타났다. 즉, 식이 따른 변화보다는 주령에 따른 변화 양상이 더욱 크게 나타나는 경향을 보였다. 몇 주 정도의 단기간의 고지방식이 섭취에 따른 지방조직에서의 사이토카인의 발현 양상은 많이 확인되어 왔으나 짧게는 10여주에서 길

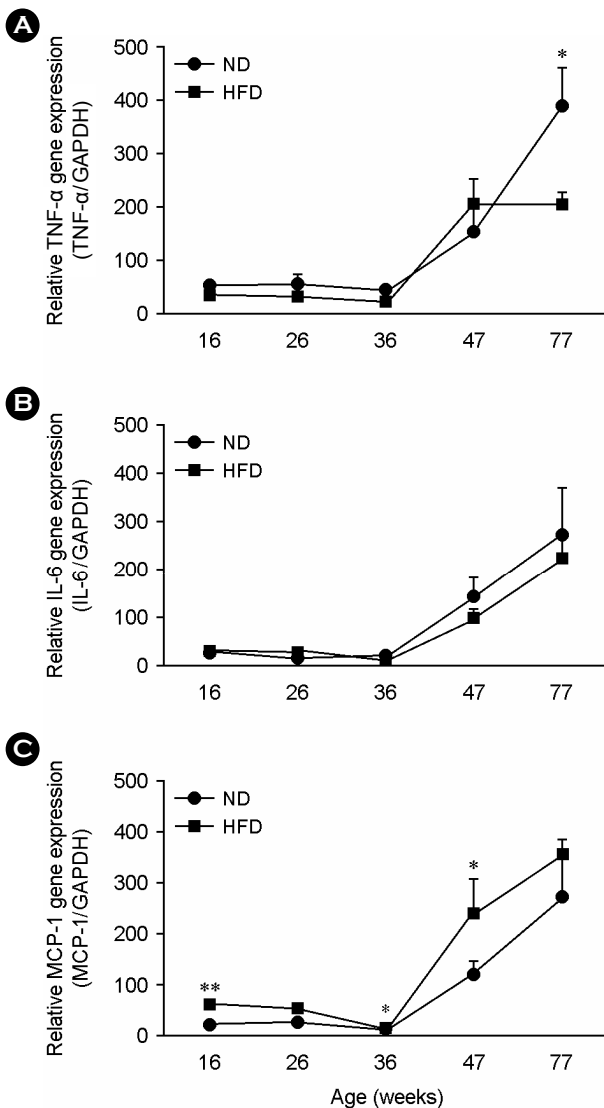


Fig. 1. Gene expression levels of TNF- α (A), IL-6 (B), and MCP-1 (C) in adipose tissue of C57BL/6 mice fed either a normal diet or a high-fat diet for various period of time. Data are given as mean \pm SEM.

ND, mice fed on a normal diet; HFD, mice fed on a high-fat diet.

* $P < 0.05$, ** $P < 0.001$

Table 1. Body weight of C57BL/6 mice at the time of sacrifice and duration of feeding either a normal diet or a high-fat diet.

Age (weeks)	n	Body weight at sacrifice (g)	Diet	Duration of diet (weeks)
16 w	9	29.4 \pm 2.1	ND*	10 w
	8	42.9 \pm 2.9	HFD**	
26 w	5	32.9 \pm 2.1	ND	20 w
	6	47.5 \pm 1.9	HFD	
36 w	10	32.2 \pm 2.3	ND	30 w
	10	50.0 \pm 5.5	HFD	
47 w	9	33.8 \pm 2.4	ND	41 w
	7	48.3 \pm 4.9	HFD	
77 w	6	36.7 \pm 3.4	ND	71 w
	9	56.9 \pm 6.5	HFD	

Data are means \pm SD.

*ND, normal diet; **HFD, high-fat diet.

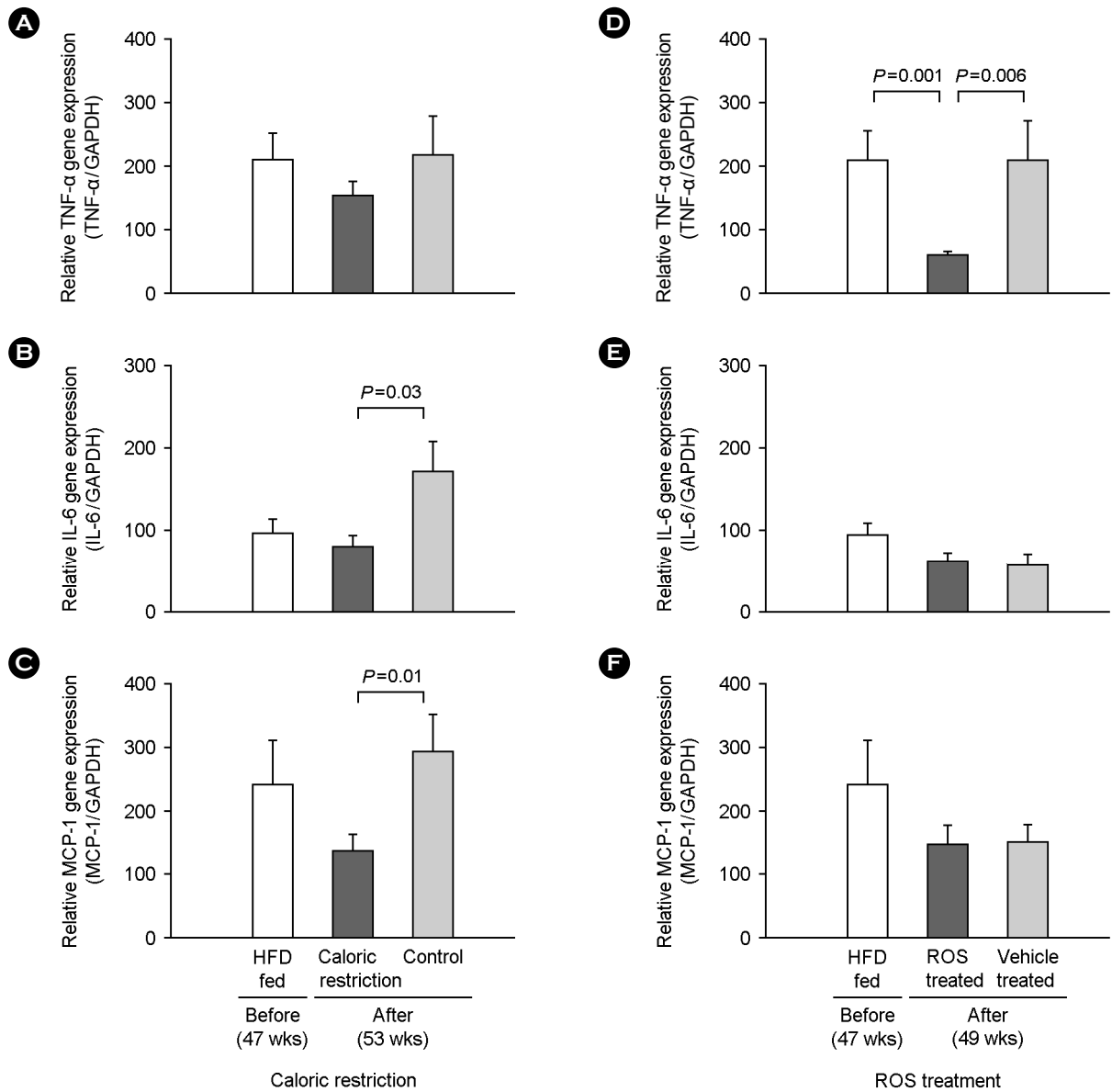


Fig. 2. Effect of caloric restriction (A~C) and rosiglitazone (ROS) treatment (D~F) on gene expression of inflammatory cytokines in subcutaneous abdominal adipose tissue of C57BL/6 mice. CR, mice fed calorically restricted normal diet; CC, control mice fed high-fat diet. Data are given as mean \pm SEM.

계는 71주간의 장 기간 동안의 고지방식이 섭취에 의한 지방조직 사이토카인의 변화 양상은 거의 조사되지 않았다. 따라서 본 연구에서의 변화 양상을 직접 비교하기는 어려우나, HFD군의 생쥐에서 두드러진 사이토카인 발현 증가를 확인하지 못한 이유에 대해서는 추가적인 확인 과정이 필요하겠으나 현 단계에서 저자들은 장기간에 걸친 식이에 의한 대사적 적응에 의한 것이라 추측하고 있다.

식이제한과 rosiglitazone 섭취에 따른 염증성 사이토카인의 발현량 변화

장기간에 걸쳐 이미 비만화가 진행되어 대사특성이 달라진 생쥐에서도 식이제한과 insulin sensitizer에 의해 지방조직의 염증성 사이토카인의 발현 양상 변화가 있는지 관찰하기 위해, 6주령부터 47주령까지 41주 동안 고지방 식이만을 섭취한 비만 생쥐를 식이제한 그룹 (CR)과 대조군 (CC)으로 나누어 식이제한 실험을 6주간 수행하였

으며, 또한 rosiglitazone 섭취 그룹과 vehicle만 섭취한 대조군으로 나누어 rosiglitazone 섭취에 의한 영향 확인 실험을 2주간 수행하였다. 각 실험군과 대조군에 8~9마리의 비만 생쥐 (47주령)를 사용하였고 처리 후의 대조군과 실험군의 사이토카인 발현량을 서로 비교하였으며, 또한 HFD군의 47주령에 희생시킨 생쥐 (Table 1, Fig. 1)들을 처리 전의 대조군으로 삼아 처리 후 발현량의 비교에 사용하였다 (Fig. 2).

칼로리 제한 실험의 결과, 칼로리 제한군 (CR)의 사이토카인 발현량이 통계적 유의성은 약하나 처리 전의 HFD군의 47주령 생쥐에 비해 감소하는 경향을 보였고, 식이제한 후의 실험군 (CR)과 식이제한 대조군 (CC)과의 비교에서는 IL-6 (CR 82 ± 12 vs. CC 171 ± 37 , $P < 0.05$)와 MCP-1 (CR 137 ± 25 vs. CC 292 ± 59 , $P = 0.01$)이 통계적으로 크게 감소하는 결과를 나타냈다 (Fig. 1A~1C). 칼로리 제한군 (CR)의 생쥐에서의 이런 사이토카인의 발현 감소는 칼로리 제한을 통한 체중감량에 크게 기인하는 것으로 사료된다 (CR 전 48.2 ± 2.2 vs. 후 41.6 ± 2.7 g, $P < 0.0001$). 가장 최근의 한 연구에서 Lijne et al. (Lijnen et al., 2012)은 본 연구와 매우 유사한 결과를 보고하였다. 이들도 C57BL/6 생쥐를 50주 동안 HFD로 비만화 시키고 6주 동안 식이제한 결과 복부피하지방조직에서 IL-6는 유의하게 감소하였으나 TNF- α 는 변화되지 않았다 (Lijnen et al., 2012). 이 결과는 매우 유사한 조건에서 수행한 본 연구와 매우 동일한 결과를 나타내는 것으로 보아 이 조건에서 식이제한이 TNF- α 와 IL-6 발현에 미치는 영향으로 재현성 있는 결과라 여길 수 있겠다.

PPAR γ agonist로써 insulin sensitizer 기능을 하는 (Staels and Fruchart, 2005) rosiglitazone를 섭취시킨 결과 (Fig. 2D~2F), IL-6와 MCP-1의 발현량은 처리 전의 HFD군 생쥐에 비해 처리 후의 rosiglitazone 섭취군과 vehicle 섭취군의 발현이 동시에 감소하는 경향을 보였으나 통계적으로 유의한 변화는 아니었으며, TNF- α 의 발현량의 경우는 rosiglitazone 섭취군 (60 ± 6)이 vehicle 섭취군 (208 ± 64)과 처리 전의 47주령 HFD군 (208 ± 39)에 비해 크게 감소하였다 ($P = 0.006$ and $P = 0.001$, respectively).

이상의 식이제한과 rosiglitazone 섭취에 의한 사이토카인 발현 변화는 기존의 연구결과들을 토대로 한 예상과 일치하며, 특히 TNF- α 발현은 rosiglitazone 섭취에 의해 더욱 크게 감소하였으며, IL-6와 MCP-1은 칼로리제한에 더욱 크게 변화하는 경향을 보였다. 이는 TNF- α 가 IL-6나 MCP-1에 비해 인슐린 민감성에 더욱 민감하게 조절

됨을 나타내며, 41주 동안 고지방식으로 비만화가 유도된 47주령의 비만 생쥐에서도 비교적 짧은 기간의 식이제한이나 insulin sensitizer 섭취 방법에 의해 염증성 사이토카인의 발현량 감소로 개선될 수 있음을 나타낸다.

최근에 비만과 염증, 대사이상증후군과의 복잡한 관계를 밝히는 연구들이 진행되고 있다. 현재까지의 연구결과들은 비만은 일종의 염증상태이며 이런 염증상황이 인슐린저항, 제2형당뇨, 고혈압, 동맥경화증 등의 많은 비만 합병증들의 유발과 깊이 연관되어 있음을 보여주고 있다. 그러나, 비만에서의 이런 염증상태의 유발 원인은 복잡하며 지방세포의 사이토카인 뿐만 아니라 지방조직에 침투한 대식세포도 크게 기여하는 것으로 보이나 자세한 사항은 아직 명료하지 않다. 비만에 따른 지방조직의 사이토카인 조절에 대한 이해는 비만 합병증 유발의 예방과 치료방법의 개선 발전에 기여할 것으로 사료된다.

감사의 글

이 연구는 학부교육선진화 선도대학 지원 사업에 의해 지원되었으며 이에 감사 드립니다.

REFERENCES

- Alkhoury N, Gornicka A, Berk MP, Thapaliya S, Dixon LJ, Kashyap S, Schauer PR, Feldstein AE. Adipocyte apoptosis, a link between obesity, insulin resistance, and hepatic steatosis. *J Biol Chem.* 2010. 285: 3428-3438.
- Altintas MM, Rossetti MA, Nayer B, Puig A, Zagallo P, Ortega LM, Johnson KB, McNamara G, Reiser J, Mendez AJ, Nayer A. Apoptosis, mastocytosis, and diminished adipocytokine gene expression accompany reduced epididymal fat mass in long-standing diet-induced obese mice. *Lipids in Health and Disease.* 2011. 10: 198.
- Higuchi A, Ohashi K, Shibata R, Sono-Romanelli S, Walsh K, Ouchi N. Thiazolidinediones reduce pathological neovascularization in ischemic retina via an adiponectin-dependent mechanism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010. 30: 46-53.
- Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science.* 1993. 259: 87-91.
- Hotamisligil GS, Spiegelman BM. Tumor necrosis factor α : a key component of the obesity-diabetes link. *Diabetes.* 1994. 43: 1271-1278.
- Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J*

- Clin Endocrinol Metab. 2004. 89: 2548-2556.
- Kim JW, Lee YH. Effect of obesity and diabetes on Alzheimer's APP gene expression in mouse adipose tissues. *Kor J Life Sci.* 2010. 20: 1012-1018.
- Lee YH, Nair S, Rousseau E, Allison DB, Page GP, Tataranni PA, Bogardus C, Permana PA. Microarray profiling of isolated abdominal subcutaneous adipocytes from obese vs non-obese Pima Indians: increased expression of inflammation-related genes. *Diabetologia.* 2005. 48: 1776-1783.
- Lee YH, Pratley RE. The evolving role of inflammation in obesity and the metabolic syndrome. *Curr Diab Rep.* 2005. 5: 70-75.
- Lee YH, Pratley RE. Abdominal obesity and cardiovascular disease risk: the emerging role of the adipocyte. *J Cardiopulm Rehabil.* 2007. 27: 2-10.
- Lee YH, Tharp WG, Maple RL, Nair S, Permana PA, Pratley RE. Amyloid precursor protein expression is upregulated in adipocytes in obesity. *Obesity (Silver Spring).* 2008. 16: 1493-1500.
- Lijnen HR, Van Hul M, Hemmeryckx B. Caloric restriction improves coagulation and inflammation profile in obese mice. *Thromb Res.* 2012. 129: 74-79.
- Lyon CJ, Law RE, Hsueh WA. Minireview: adiposity, inflammation, and atherogenesis. *Endocrinology.* 2003. 144: 2195-2200.
- Pi-Sunyer FX. The obesity epidemic: pathophysiology and consequences of obesity. *Obes Res.* 2002. 10 Suppl 2: 97S-104S.
- Rajala MW, Scherer PE. Minireview: The adipocyte-at the crossroads of energy homeostasis, inflammation, and atherosclerosis. *Endocrinology.* 2003. 144: 3765-3773.
- Ronti T, Lupattelli G, Mannarino E. The endocrine function of adipose tissue: an update. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006. 64: 355-365.
- Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest.* 2006. 116: 1793-1801.
- Staels B, Fruchart JC. Therapeutic roles of peroxisome proliferator-activated receptor agonists. *Diabetes.* 2005. 54: 2460-2470.
- Vozarova B, Weyer C, Hanson K, Tataranni PA, Bogardus C, Pratley RE. Circulating interleukin-6 in relation to adiposity, insulin action, and insulin secretion. *Obes Res.* 2001. 9: 414-417.
- Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW, Jr. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest.* 2003. 112: 1796-1808.
- Xu H, Barnes GT, Yang Q, Tan G, Yang D, Chou CJ, Sole J, Nichols A, Ross JS, Tartaglia LA, Chen H. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest.* 2003. 112: 1821-1830.