

Effects of High-fat Diet on Type-I Muscle Loss in Rats

Kyung-Wan Baek¹, Hee-Jae Cha² and Jung-Jun Park^{1*}

¹Division of Sports Science, Pusan National University, Busan 609-735, Korea

²Genetic Laboratory, Kosin University College of Medicine, Busan 602-702, Korea

Received November 31, 2013 / Revised December 20, 2013 / Accepted December 23, 2013

The term lipotoxicity has been used to describe how excess lipid accumulation leads to cellular dysfunction and death in non-adipose tissues, including skeletal muscle. While lipotoxicity has been found in cultured skeletal muscle cells with high-fat feeding, the consequences of lipotoxicity *in vivo* are still unknown, particularly in Type-I muscle, which is metabolically affected by lipotoxicity. The aim of this study was to investigate the effects of a high-fat diet on changes in the morphology and apoptotic protein expression of Type-I muscle loss in rats. The rats were fed either a high-fat diet or a normal diet for six weeks, and then lipid accumulation, inflammation response, and nucleus infiltration were measured, and PARP protein expression was cleaved by Oil Red O staining, H & E staining, and Western blot, respectively. Lipid accumulation, inflammation response, nucleus infiltration, and cleaved PARP protein expression were significantly ($p < 0.05$) higher in the high-fat diet group than they were in the normal diet group. The weight of Type-I muscle tended to be lower in the high-fat diet group compared to the normal diet group, but the difference was not statistically significant. These results indicate that a high-fat diet triggers cell death in Type-I muscle via lipotoxicity, which suggests that a high-fat diet may be associated with sarcopenia.

Key words : High-fat diet, cleaved PARP, muscle loss, sarcopenia, Type-I muscle

서 론

근 감소증(Sarcopenia)은 원래 나이가 들어감에 따라 근육량이 감소하는 현상으로 여겨져 왔으나[11], 근래에는 근육량 감소뿐만 아니라 근력과 근 기능 감소까지 모두 내포하는 것으로 정의되고 있다[2]. 이에 대한 기전(mechanism)으로는 노화, 동화 호르몬 감소, 염증성 사이토카인 증가, 단백질 합성과 분해 조절 장애, 근 신경 퇴화 증가, 부적절한 영양섭취, 운동 부족 등이 알려져 있다[2]. 최근에는 근육량 보다는 근육의 질이 근 기능과 밀접한 관련이 있다고 보고되면서 근육 내 지방 축적이 근 감소증의 새로운 기전으로 주목 받고 있다[15]. 특히, 비만과 근 감소증이 동시에 나타나는 근 감소형 비만(Sarcopenic obesity)이 점차 증가하고 있기 때문에 근육 내 지방 축적이 비만환자의 근 감소증과 관련이 있을 것으로 예측되고 있다[2].

과다한 지방이 근육 조직 내로 유입되면 중성지방 및 산화되지 않은 지방산 대사산물인 long chain fatty acyl CoA

(LCAC)가 근육 내에 축적된다[7]. 이는 세포 내 활성산소(oxygen free radical)의 증가와 신호 전달 체계의 이상을 가져와 근 기능을 저해시킨다[1]. *In vitro* 실험에서 과다한 지방 공급은 근 세포의 세포사멸(apoptosis)을 증가시키는 것으로 확인되었다[13]. 또한, 근육 내 지방 유입의 증가를 촉진하도록 유전자를 이식한 동물(transgenic animal)에서는 근섬유 위축과 근 질환이 증가되는 것으로 나타났다[8]. 이러한 결과는 지질독성(lipotoxicity)이 근 감소증을 유발할 수 있음을 의미한다. 그러나 비만과 같이 과다한 지방 섭취로 인한 생물학적 범위 내에서 나타나는 지질독성에 의한 근 감소 현상은 아직까지 확인된 바 없다.

한편, 현재까지 근 감소증에 관련된 선행연구의 대부분은 Type II 근섬유를 이용하여 이루어졌다. 이는 아마도 노화가 근 감소증의 주요 원인으로 알려져 있고 이로 인한 근력 감소가 Type II 근섬유에서 가장 두드러지게 나타나기 때문일 것이다. 그러나 최근의 동물실험결과에 의하면 고지방식이에 의한 근육 세포 내 중성지방(intramyocellular triacylglycerol) 함량이 Type I 근섬유에서는 증가하였으나 Type II 근섬유에서는 변화가 없는 것으로 나타났다[5]. 이러한 연구결과는 지질독성에 의한 근 감소 현상은 Type I 근섬유에서도 일어날 수 있다는 가능성을 시사한다.

따라서 본 연구에서는 고지방식이 쥐의 Type I 근섬유의 지질 축적과 그에 따른 근 조직의 형태학적 변화, 그리고 세포사멸에 미치는 영향에 대해서 알아보려고 한다.

*Corresponding author

Tel : +82-51-510-2713 , Fax : +82-51-510-3746

E-mail : jjparkpnu@pusan.ac.kr

This is an Open-Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

재료 및 방법

실험동물 및 식이

실험동물은 체중 35~75 g 범위 내에 있는 Sprague-Dawley 중 수컷 14마리를 (주)대한바이오링크(충청도, 한국)에서 분양 받아 부산대학교 동물실험실에서 사육하였다. 실험식이 시작 전 일반배합사료(Purina Co., Seoul, Korea)로 예비 사육한 후 평균체중이 유사하도록 무선배정방식(randomized complete block design)에 의해 일반식이군(ND group) 7마리와 고지방식이군(HFD group) 7마리로 나눈 후 Table 1과 같이 6주간 사육하였다. 실험기간 중 식이는 4°C에서 보관하였으며, 매일 일정 시간에 공급하여 자유로이 섭취하게 하였다. 사육실의 온도는 22±1°C, 상대습도는 50±10%를 유지하였다. 식이섭취량과 체중은 6주간의 실험기간 동안 매주 일정한 시간에 반복 측정하였다. 식이효율(food efficiency ratio, FER)은 체중증가량을 같은 기간 동안의 식이섭취량으로 나누어 계산하였다

혈액 및 장기의 적출

사육기간 완료 후 실험동물을 12시간 절식시키고 에틸에테르(ethyl ether)로 마취시킨 다음 쥐의 하복부에서 경추부 이하까지 피막을 벗겨낸 후에 심장대동맥에서 혈액을 채취하였으며, 다시 하복부부터 횡격막까지를 절개한 후에 심장대동맥에서 혈액을 채취하고 복부에서 지방조직을 적출한 다음 그 중량을 측정하였다. 그 후 쥐의 양측 뒷다리에 있는 Type-I 근육인 가자미근을 각각 채취하여 중량을 측정한 후에 하나는 4% formaldehyde에 담가 보관하였으며, 또 다른 하나는 액체 질소에 급속 냉각하여 -70°C에 냉동 보관하였다.

H&E 염색

핵의 침윤현상(nucleus infiltration)과 염증반응을 관찰하기 위하여 H&E염색을 실시하였다. 포르말린으로 고정된 가자미근 조직을 흐르는 물에 충분히 수세한 후 저농도에서 고농도의 에탄올로 탈수시켰다. 자일렌으로 투명화 과정을 거친 후 파라핀으로 조직을 고정시키고 조직 절편기를 이용하여 4 µm 두께로 절편을 제작하였다. 이를 슬라이드에 부착한 후 자일렌과 에탄올을 이용하여 파라핀을 제거하였다. Hematoxylin으로 핵염색을 한 후 증류수 등을 이용하여 수세하였으며, eosin을 이용하여 세포질을 염색하였다. 이후 슬라이드를 봉

Table 1. Composition of normal and high-fat diet

Nutrition	Groups	
	ND	HFD
Protein (kcal %)	19.3	25
Carbohydrate (kcal %)	64.0	35
Fat (kcal %)	16.7	45

ND: Normal diet, containing 3.97 kcal/gm
 HFD: High-fat diet containing 4.73 kcal/gm

입(mounting)하여 광학현미경을 이용하여 400X 배율에서 관찰하였다.

Oil Red O 염색

가자미근의 세포 내의 지방 함량은 Oil Red O staining을 이용하여 측정하였다. 냉동 보관되었던 가자미근 조직을 이용하여 슬라이드를 제작하였다. 실험에 쓰일 용액을 준비하기 위하여 100%의 propylene glycol (Sigma-aldrich, St. Louis, USA) 500 ml에 Oil Red를 잘 섞은 다음 95~100°C까지 가열하여 가루가 완전히 녹도록 한 후 25 µm의 여과지에 걸러 Oil Red O 용액을 만들었고, propylene glycol을 증류수를 희석하여 85%의 농도로 만들었다. 마지막으로 hematoxylin과 증류수를 1 g/50 ml의 비율로 섞어 hematoxylin 용액을 만들었다.

슬라이드를 60분 동안 실온에서 건조시키고, 그때 10분간 얼음에 넣어뒀던 10% formaldehyde를 슬라이드의 조직 위에 떨어뜨려 고정시켰다. 고정이 끝난 후에는 즉시 증류수로 씻어내고 다시 실온에서 건조시켰다. 100%의 propylene glycol에 슬라이드를 2~5 분간 담가두어 Oil Red O 염색 시에 수분이 함유되는 것을 피하도록 하였다. 60°C의 incubator에서 미리 데워진 Oil Red O 용액에 1시간 동안 염색을 하였으며, 염색이 끝난 후 85% propylene glycol 용액에 5분간 담가두고 5분후 증류수로 슬라이드를 씻어낸 뒤 30초간 hematoxylin 용액으로 염색을 하였다. 바로 흐르는 수돗물에 1분간 hematoxylin 용액을 세척한 후 슬라이드를 증류수에 담가 두었다. 마지막으로 aqueous mounting medium (Dako, Carpinteria, CA, USA)로 슬라이드에 cover glass를 고정시킨 후 현미경으로 관찰하였다. 지질은 붉은색으로 염색되어 관찰되었으며, 붉은색으로 염색된 부분을 전체의 관찰 면적으로 나누어 정량화 하였다.

단백질 추출 및 western blot

세포사멸이 얼마나 일어났는지 알아보기 위하여 쥐의 가자미근에서 단백질을 추출하여 cleaved PARP (poly-ADP-ribose polymerase)를 측정하였으며 이를 위하여 western blot을 실시하였다.

실험에 쓰일 단백질은 PRO-PREPTM Protein Extraction Solution (iNtRON Biotech, Seongnam, Gyeonggi-do, Korea)를 이용하여 잘게 분쇄한 쥐의 가자미근 조직을 용해시킨 후 4°C에서 13,000 rpm으로 5분간 원심분리하여 상층액만 얻어낸다. 상층액의 총 단백질량은 Bio-Rad Protein assay (Bio-rad, Hercules, CA, USA)를 사용하여 정량화 하였다. 동량의 단백질을 12% SDS-poly acrylamide gel에서 전기영동 하였으며, 전기 영동 후 gel의 단백질을 Nitrocellulose membrane (PALL, Washington, NY, USA)으로 100 V에서 1시간 동안 전사시켰다. 전사시킨 membrane은 Tris-buffered saline with 0.05 Tween 20 (TBS-T)에 녹인 5%의 skim milk를 이용하여 blocking 시키고 1차항체인 anti-PARP rabbit polyclonal anti-

Table 2. Body weight gain, food intake and FER in normal diet and high-fat diet group for 6 weeks

Variables	Groups	
	ND	HFD
Initial weight (g)	109.47±34.56	118.50±6.15
Final weight (g)	385.20±122.20	458.67±87.16***
Total weight gain (g)	275.75±88.19	341.45±66.44***
Average weight gain (g/wk)	45.96±14.69	57.18±3.00***
Food intake (g/wk)	167.00±6.57	141.14±6.50***
FER	0.27	0.40***

ND: normal diet

HFD: high-fat diet

Values are mean ± standard deviation

FER (food efficiency ratio) = body weight gain/food intake

*** Significantly different compared to ND at $p < 0.001$

body (1:1,000 dilution, 9542, cell signaling Technology)를 membrane에 적시고 4°C에서 10시간(overnight) 반응시켰다. 1차 항체의 반응이 끝난 후 TBS-T에 membrane을 10분간 3회 세척한 후 2차 항체인 anti-rabbit IgG antibody를 1시간 동안 반응시켰다. 2차 항체의 반응이 끝난 후에는 10분간 4회 세척하였고, 암실에서 ECL 용액을 이용하여 감광하였다.

자료처리

자료처리는 PASW version 18.0 통계 package를 이용하였다. 그룹 간의 항목별 차이를 비교하기 위해 일원분산분석(One-way ANOVA)를 실시하였으며, 사후검정은 Duncan test를 실시하였다. 각 항목별 통계적 유의 수준은 $\alpha=0.05$ 로 설정하였다.

결과 및 고찰

체중증가량, 식이섭취량 및 식이효율

6주간의 실험기간 동안의 총 체중증가량, 주당 평균체중증가량, 식이섭취량 및 식이효율은 Table 2와 같다. 실험기간 동

안 고지방식이군은 일반식이군에 비해 총 체중 증가량, 주당 평균 체중 증가량, 주당 평균 체중 증가량이 유의하게 높았다. 그리고 주당 섭취한 식이량은 고지방식이군이 유의하게 낮았으나, 식이효율은 고지방식이군이 일반식이군에 비해 유의하게 높은 것으로 나타났다. 이러한 결과는 본 연구에서 사용된 고지방식이가 지방함량이 45%로 정상적인 식이에 비하여 높기 때문에 정상식이와 같은 양을 섭취하더라도 열량이 높고, 과도한 지방의 섭취는 체중의 증가와 함께 중성지방의 형태로 지방조직에 과잉 축적되어 비만을 초래되었음을 의미한다[3, 9]. 또한, 이러한 결과는 고지방식이를 통하여 비만이 성공적으로 유도되었다는 선행연구와 일치하며 본 연구에서 체중의 증가량과 식이효율이 모두 고지방식이군에서 높게 나타난 것은 실험이 성공적으로 종료되었음을 의미한다[4].

고지방식이가 근 조직 내의 지질축적에 미치는 영향

지질은 Oil Red O staining을 이용하여 붉은색으로 염색하였다. 광학현미경을 통해 관찰한 사진을 Fig. 1에 나타내었다. Fig. 1에서 보는 바와 같이 지질은 Oil Red O staining에 의하여 붉은색으로 염색된 것을 관찰할 수 있었으며, 고지방식이군이 일반식이군에 비하여 유의하게 많은 분포로 나타났다. 이를 정량 분석한 결과 지질축적은 고지방식이군이 0.97 ± 0.3 count/field로 일반식이군 0.29 ± 0.09 count/field 보다 유의하게 ($p < 0.001$) 높게 나타났다(Fig. 2).

이러한 결과는 고지방식으로 인하여 비만이 유도되었으며, 이에 따라 근세포 내의 지질함량 또한 증가하여 가자미근 조직 내의 지질축적이 일어났음을 의미한다.

고지방 식이에 의한 근 조직 내 지질축적을 알아보기 위해 본 연구의 조직은 Type-I 근육인 가자미근 조직을 사용하였다. 현재까지 비만과 관련된 근육에 관한 연구는 대부분 속근인 Type-II 근섬유를 이용하여 이루어져왔다. 이는 아마도 비만과 관련된 근 감소증 환자들에게서 주로 Type-II 근섬유와 관련된 근력 감소가 나타내기 때문일 것이다[2]. 그러나 서근인 Type-I 근섬유는 대체적으로 혈액을 많이 포함하고 있고 신진

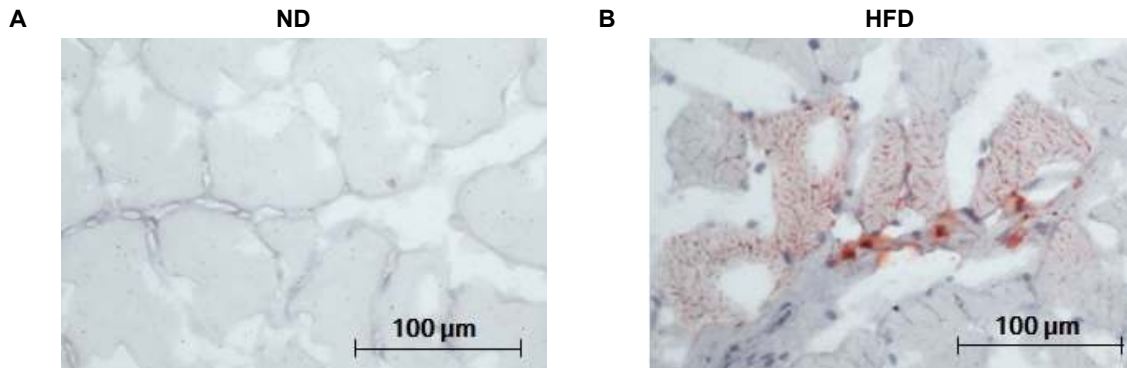


Fig. 1. Microscope pictures of lipid accumulation in soleus muscles of rat with normal diet (ND, A) and high-fat diet (HFD, B) detected by Oil Red O staining. Lipid accumulation is indicated by red spots, which was larger in HFD group.

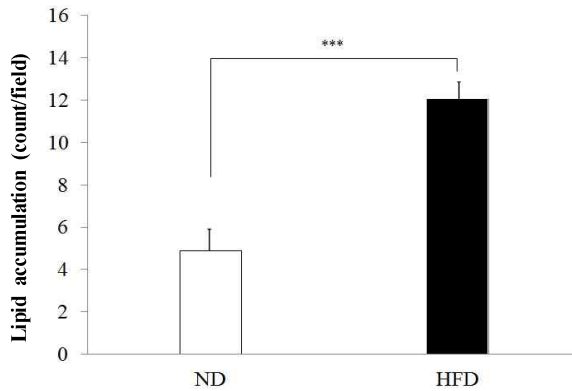


Fig. 2. Quantitative analysis of lipid accumulation in soleus muscle of rat with normal diet (ND) and high-fat diet (HFD). For quantitative analysis, red-stained area was divided by whole area. HFD group shows significantly higher lipid accumulation than ND. *** $p < 0.001$, HFD vs. ND.

대사가 활발한 근육이므로 지방 축적이 더 많이 일어날 수 있다. 실제로 최근에 발표된 연구에 의하면 쥐를 이용한 Type I 근섬유와 Type II 근섬유에서의 지질축적을 비교해본 결과 근세포 내로의 IMTG (intramyocellular triacylglycerol) 함량이 고지방식이에 의하여 Type I 근섬유에서는 증가가 일어났으나, Type II 근섬유에서는 그러한 변화가 나타나지 않았다 [5]. 이러한 결과는 Type-I 근육인 가자미근에서 고지방 식이에 의한 지질 축적을 확인한 본 연구의 결과를 뒷받침하고 있다.

지질축적이 염증반응과 핵의 침윤현상에 미치는 영향

H&E staining을 통하여 가자미근 세포에서 염증반응과 핵의 침윤현상을 관찰하였다. 염증반응은 Fig. 3B와 같이 형태학적으로 일정한 형태가 없이 근섬유 다발 사이에 핵들이 많이 모여 있는 특징을 나타낸다. 이를 정량분석 한 결과 염증반응은 고지방식이군이 0.24 ± 0.15 count/field로 일반식이군 0.05 ± 0.05 count/field 보다 유의하게 ($p < 0.05$) 높게 나타났다(Fig. 4).

핵의 침윤현상은 근섬유다발 속에 죽은 세포 또는 감염된

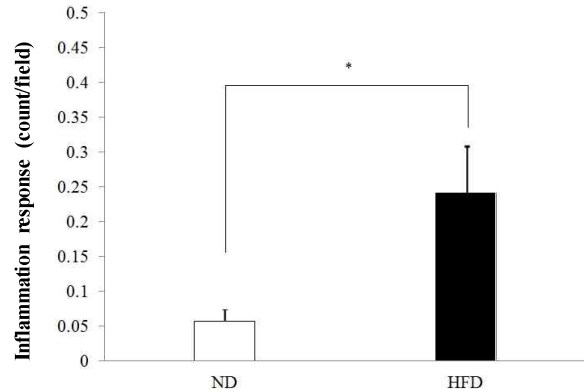


Fig. 4. Quantitative analysis of inflammation response in soleus muscle of rat with normal diet (ND) and high-fat diet (HFD). HFD group shows significantly higher inflammation responses than ND. * $p < 0.05$, HFD vs. ND.

세포를 처리하기 위해 대식세포(macrophage)가 침입하여 이를 처리하기 위한 현상으로 Fig. 5B와 같이 형태학적으로 근 다발 사이에 하나의 점으로 관찰된다. Fig. 6에 나타난 바와 같이 핵의 침윤현상에 대한 정량분석 결과, 고지방식이군 (0.30 ± 0.12 count/field)이 일반식이군 (0.18 ± 0.06 count/field) 보다 유의하게 ($p < 0.001$) 높게 나타났다.

이와 같이 염증반응과 핵의 침윤현상 모두 고지방식이군이 일반식이군에 비하여 높게 나타났다는 사실은 고지방식이로 인해 세포사멸과 관련된 염증반응과 핵의 침윤현상이 증가되어 세포사멸이 증가 되었다는 것을 보여준다. 이러한 염증반응의 증가는 고지방식이가 근육조직에서 염증반응을 유도한다는 사실을 의미하며, 핵의 침윤 현상의 증가는 비만에 의하여 근세포에서 세포사멸 또는 세포의 괴사가 활발하게 일어나 이를 처리하기 위하여 동시에 증가된 것으로 사료된다.

지질축적이 세포사멸 관련 단백질 발현에 미치는 영향

세포사멸을 관찰하기 위하여 Western blot을 통하여 세포사멸이 증가되었다는 것을 나타내는 지표인 cleaved PARP

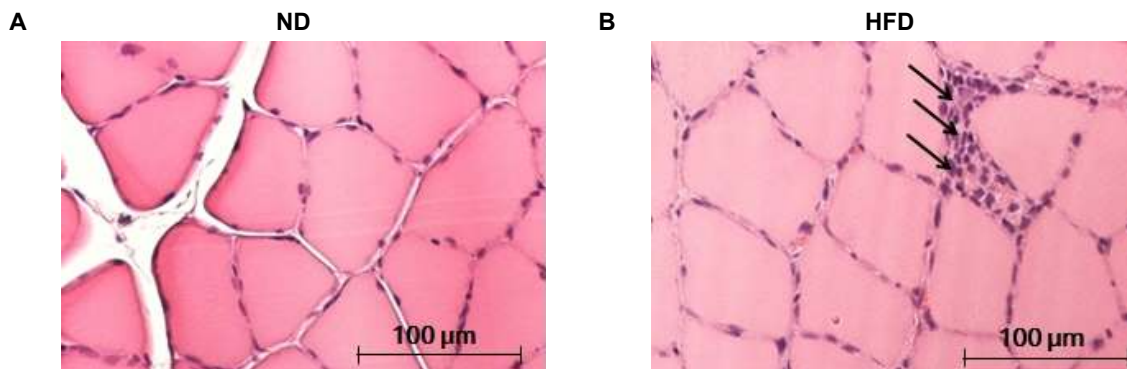


Fig. 3. Microscope picture of inflammation response in soleus muscle of rat with normal diet (ND, A) and high-fat diet (HFD, B) detected by H&E staining. Inflammation responses are indicated by arrows, which were higher in HFD group.

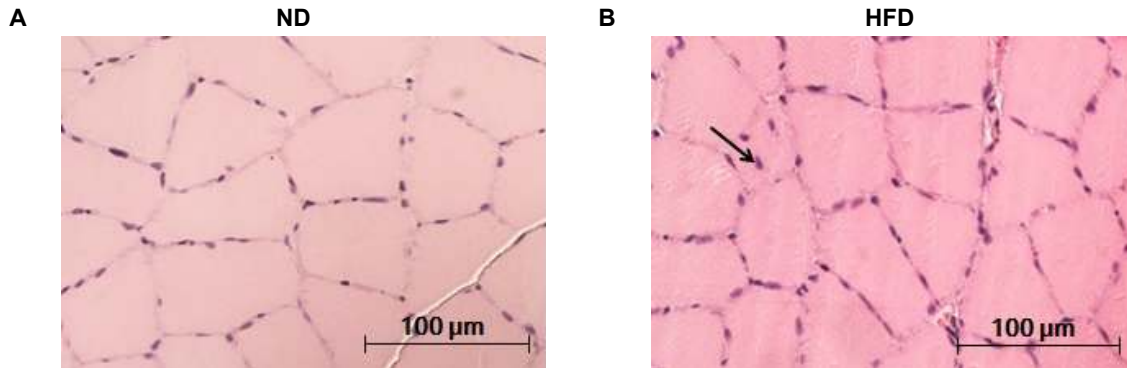


Fig. 5. Microscope picture of nucleus infiltration in soleus muscle of rat with normal diet (ND, A) and high-fat diet (HFD, B) detected by H&E staining. Nucleus infiltration is indicated by arrow, which is higher in HFD group.

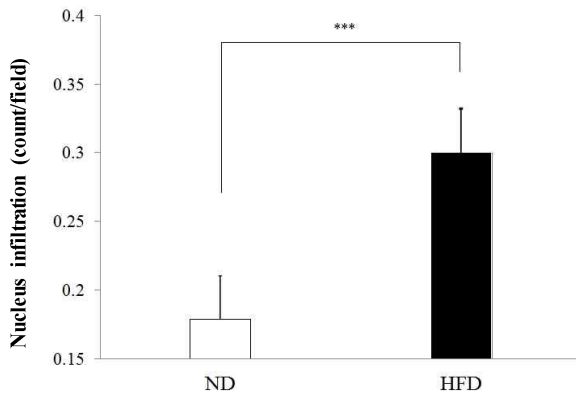


Fig. 6. Quantitative analysis of nucleus infiltration in soleus muscle of rat with normal diet (ND) and high-fat diet (HFD). HFD group shows significantly higher nucleus infiltration than ND. *** $p < 0.001$, HFD vs. ND.

단백질의 발현량을 측정하여 어떠한 변화가 나타났는지 알아보려고 하였다.

Fig. 7에 Western blot 이미지를 나타내었으며, 이미지를 정량 분석한 결과 고지방식이군(133.33±18.58 density value AVG%)이 일반식이군(70.00±7.07 density value AVG%)에 비해 유의하게($p < 0.05$) 높게 나타나는 것을 알 수 있었다(Fig. 8). Cleaved PARP의 발현은 세포의 괴사를 일으키고 세포사

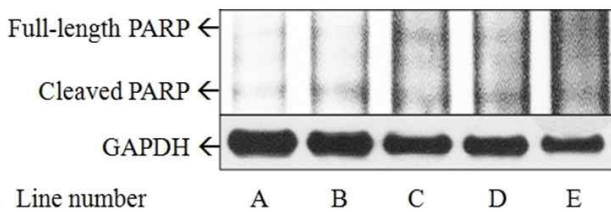


Fig. 7. The results of western blot for cleaved PARP in soleus muscle of rat with normal diet (ND) and high-fat diet (HFD). A and B indicate ND group. C, D, and E indicate HFD group.

멸 과정이 진행되고 있다는 직접적인 지표로 알려져 있기 때문에[12], 이러한 결과는 지질축적이 염증반응, 핵의 침윤현상과 더불어 세포사멸 관련 단백질 발현을 자극하여 근세포 사멸을 가져올 수 있다는 가능성을 제시한다고 볼 수 있다.

상대 근무게의 변화

근세포 중 Type I 섬유들은 Type II 섬유들에 비해 비교적 높은 유산소적 능력을 가진 반면 낮은 무산소 능력을 가지고 있으므로, 에너지 기질 측면에서 중성지방(TG)의 저장량이 Type II 섬유들에 비해 높으며 또한 산화작용 효소들의 활성도도 Type II 섬유들에 비해 높다[14]. 이는 비만으로 인한 지방의 증가는 Type II 섬유에 비해 Type I 섬유에 축적이 잘 일어난다는 것을 의미한다. 이러한 이유로 노화과정 중에서 섬유들의 위축(atrophy) 정도가 비교적 크고, 동시에 산화능력 감소 역시 큰 것으로 알려진 Type II 섬유와는 기질적으로 차이를 나타내는 Type I 섬유 조직인 쥐의 가자미근이 지방 축적에 따른 세포사멸과 근 감소의 변화를 알아보는데 더욱 적합할 수 있다[10]. 따라서, 본 연구에서는 비만에 의한 가자미근 세

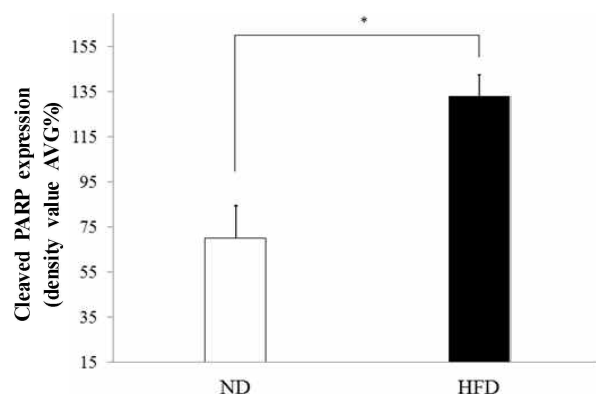


Fig. 8. Quantitative analysis of cleaved PARP expression in soleus muscle of rat with normal diet (ND) and high-fat diet (HFD). HFD group shows significantly higher cleaved PARP expression than ND. *** $p < 0.001$, HFD vs. ND.

포 내 지질의 축적이 근육의 세포사멸을 통하여 근 감소가 일어나는가를 알아보았다. 그러나 비만유도 후 고지방식이군(0.35±0.01 mg/g)의 상대 근 무게는 일반식이군(0.42±0.06 mg/g)에 비해서 다소 낮게 나타났지만 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 이러한 결과는 고지방식이에 의해 체중이 증가하고 비만이 유발되어 지방조직이 증가된다 할지라도 근육조직의 감소와 같은 극적인 상황까지는 일어나지 않는다는 것을 의미한다. 그러나 본 연구에서 고지방식이에 의한 가자미근 세포 내 지질축적과 근육의 세포사멸 기전의 활성화가 확인되었기 때문에 비만의 정도가 심하고 비만이 장기화 된다면 근 감소가 일어날 수 있는 가능성은 여전히 존재한다고 생각한다. 이와 관련하여 지속적인 고지방식이에 따른 근 섬유 특이적 근 감소뿐만 아니라 근 기능 변화에 대한 추가적인 연구가 진행 중에 있다.

감사의 글

이 논문은 2009년도 정부재원(교육과학기술부 인문사회연구역량강화사업비)으로 한국학술진흥재단의 지원을 받아 연구되었음(KRF - 2009 - 332 - G00071).

References

- Bakker, S. J., Ilzerman, R. G., Teerlink, T., Westerhoff, H. V., Gans, R. O. and Heine, R. J. 2000. Cytosolic triglycerides and oxidative stress in central obesity: the missing link between excessive atherosclerosis, endothelial dysfunction, and beta-cell failure?. *Atherosclerosis* **148**, 17-21.
- Cruz-Jentoft, A. J., Baeyens, J. P., Bauer, J. M., Boirie, Y., Cederholm, T., Landi, F., Martin, F. C., Michel, J. P., Rolland, Y., Schneider, S. M., Topinková, E., Vandewoude, M., Zamboni, M. and European Working Group on Sarcopenia in Older People. 2010. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing* **39**, 412-423.
- Ionova-Martin, S. S., Wade, J. M., Tang, S., Shahnazari, M., Ager, J. W., Lane, N. E., Yao, W., Alliston, T., Vaisse, C. and Ritchie, R. O. 2011. Changes in cortical bone response to high-fat diet from adolescence to adulthood in mice. *Osteoporos Int* **22**, 2283-2293.
- Cnop, M., Hannaert, J. C., Hoorens, A., Eizirik, D. L. and Piperleers, D. G. 2001. Inverse relationship between cytotoxicity of free fatty acids in pancreatic islet cells and cellular triglyceride triglyceride accumulation. *Diabetes* **50**, 1771-1777.
- Jobgen, W., Fu, W. J., Gao, H., Li, P., Meininger, C. J., Smith, S. B., Spencer, T. E. and Wu, G. 2009. High fat feeding and dietary L-arginine supplementation differentially regulate gene expression in rat white adipose tissue. *Amino Acids* **37**, 187-198.
- Kaneko, S., Iida, R. H., Suga, T., Fukui, T., Morito, M. and Yamane, A. 2011. Changes in triacylglycerol accumulated fiber type, fiber type composition, and biogenesis in the mitochondria of the soleus muscle in obese rats. *Anat Rec (Hoboken)* **294**, 1904-1912.
- Kim, T. N., Yang, S. J., Yoo, H. J., Lim, K. I., Kang, H. J., Song, W., Seo, J. A., Kim, S. G., Kim, N. H., Baik, S. H., Choi, D. S. and Choi, K. M. 2009. Prevalence of sarcopenia and sarcopenic obesity in Korean adults: the Korean sarcopenic obesity study. *Int J Obes (Lond)* **33**, 885-892.
- Kopelman, P. G. 2000. Obesity as a medical problem. *Nature* **404**, 635-643.
- Levak-Frank, S., Radner, H., Walsh, A., Stollberger, R., Knipping, G. and Hoeffler, G. 1995. Muscle-specific overexpression of lipoprotein lipase causes a severe myopathy characterized by proliferation of mitochondria and peroxisomes in transgenic mice. *J Clin Invest* **96**, 976-986.
- Luvizotto, R. A., Conde, S. J., Sibiom, M. T., Nascimento, A. F., Lima-Leopoldo, A. P., Leopoldo, A. S., Padovani, C. R., Cicogna, A. C. and Nogueira, C. R. 2010. Administration of physiologic levels of triiodothyronine increases leptin expression in calorie-restricted obese rats, but does not influence weight loss. *Metabolism* **59**, 1-6.
- Rosenberg, I. H. 1997. Sarcopenia: origins and clinical relevance. *J Nutr* **127**, 990S-991S.
- Satoh, M. S. and Lindahl, T. 1992. Role of poly(ADP-ribose) formation in DNA repair. *Nature* **356**, 356-358.
- Staron, R. S., Hikida, R. S., Hagerman, F. C., Dudley, G. A. and Murray, T. F. 1984. Human skeletal muscle fiber type adaptability to various workloads. *J Histochem Cytochem* **32**, 146-152.
- Visser, M. and Schaap, L. A. 2011. Consequences of sarcopenia. *Clin Geriatr Med* **27**, 387-399.

초록 : 고지방식이 쥐의 Type-I 근육손실에 미치는 영향백경원¹ · 차희재² · 박정준^{1*}(¹부산대학교 스포츠과학부, ²고신대학교 의과대학 유전학교실)

‘지질독성’이라는 용어는 근육과 같은 지방세포가 아닌 조직에서 여분의 지질 축적이 어떻게 세포의 기능저하와 피사를 유도하는지를 설명하는데 사용되어 왔다. 고지방을 투여한 근세포 배양에서 지질독성이 확인된 바는 있지만, 생체 내 시험에서, 특히 지질독성에 의해 대사적으로 영향을 받는 Type-I 근육에서 이러한 결과가 확인된 바는 없다. 이 연구의 목적은 고지방식이 쥐의 Type-I 근육의 형태학적 변화와 세포사멸 단백질 발현에 어떠한 영향을 미치는지를 밝히는 것이다. 이를 위해 6주간 고지방식이와 일반식을 섭취한 쥐의 Type-I 근육 내 지질축적, 염증반응, 핵 침윤현상, cleaved PARP 단백질 발현을 각각 Oil Red O staining, H & E staining, Western blot을 이용하여 비교 분석하였다. 6주 후 고지방식이 집단에서 지질축적, 염증반응, 핵 침윤현상, cleaved PARP 단백질 발현이 일반식이 집단에서 유의하게 증가하였다. Type-I 근육량은 일반식이 집단에 비해서 고지방식이 집단에서 낮은 경향을 보였으나 통계적으로 유의하지는 않았다. 이러한 결과는 고지방 식이가 지질독성에 의해 Type-I 근육의 세포피사를 유도한다는 것을 의미하며, 이는 고지방 섭취가 직접적으로 근 감소증과 관련이 있음을 시사한다.