

고지방식이 동물모델에서 크리신 섭취와 유산소 운동이 대식세포 침윤과 지방분해 유전자들에 미치는 영향

최도열¹, 이영란^{2*}

¹전북스포츠과학센터 연구원, ²전북스포츠과학센터 선임연구원

Effects of Aerobic Exercise and Chrysin Supplementation on Macrophage Infiltration and Lipolysis Genes of High-Fat Diet Mice

Do-Youl Choi¹, Young-Ran Lee^{2*}

¹Center for Sport Science, Researcher, ²Center for Sport Science, Senior Researcher

요 약 본 연구 목적은 유산소운동과 크리신섭취가 고지방식이동물의 간 조직에서 비만억제 효과를 규명하는데 있다. 집단은 정상식이, 고지방식이, 고지방식이와 크리신섭취, 고지방식이와 유산소운동 4집단으로 하였다. 크리신은 체중당 50mg/kg을 구강투여 하였고, 유산소운동은 트레드밀운동으로 주5회 60분 16주간 실시하였다. SPSS(20.0)프로그램을 이용해 일원변량분석(One-way ANOVA)을 하였고, 사후분석은 LSD로 하였다. 연구결과 간 조직에서 대식세포 마커 F480와 M1대식세포 마커 CD11c는 정상식이 그룹과 비교해 고지방식이, 크리신투여 그룹에서 유의하게 증가했고 운동집단에서는 유의하게 감소하였다. 지방분해 마커 PRDM은 정상식이집단과 비교해 고지방식이, 크리신투여 집단에서 유의하게 감소했으나 운동집단에서만 유의하게 증가하였다. 결론적으로 고지방식이와 중강도 운동은 간 조직에서 발생하는 대사적불균형을 억제하는데 효과적인 것으로 나타났다. 하지만 고지방식이와 크리신 섭취는 비만억제 기능이 미비한 것으로 나타났다. 따라서 향후 기능성식품을 이용한 비만개선 연구는 투여용량, 기간 등을 고려해 다양한 분자적 기전을 살펴보는 연구가 보장되어야 할 것이다.

키워드 : 운동, 벌꿀, 대식세포, 지방분해, 고지방식이

Abstract This study was investigated the effect of aerobic exercise and chrysin supplementation on macrophage infiltration and lipolysis in high-fat diet mice. To accomplish the purpose of this study, C57BL/6 mice were fed high fat diet(60% fat diet) during experimental period. The animals were divided into 4 groups; NC (normal diet control, n=5), HC (high fat diet control, n=5), Hch(high fat diet with chrysin, n=5), and HME (high fat diet with aerobic exercise training, n=5). Exercise training was performed for 16 weeks on a treadmill running. As a result, macrophage marker, F480 and CD11c were significantly decreased in HME comparison with HD and Hch. Also, M2 macrophage marker CD11c, and lipolysis marker PRDM were significantly increased in HME compared with HC and Hch These findings suggest that regular aerobic exercise has beneficial effects to inhibit macrophage infiltration in high fat diet mice.

Key Words : Exercise, Honey, Macrophages, Lipolysis, Diet, High-fat

*Corresponding Author : Young-Ran Lee(rana7022@naver.com)

Received March 25, 2019

Revised April 26, 2019

Accepted May 20, 2019

Published May 28, 2019

1. 서론

비만은 국내 뿐만 아니라 전 세계적으로도 심각한 사회적 보건문제로 부각되고 있다. 그러한 이유는 비만인에서 고혈압, 당뇨, 심장질환 등과 같은 만성질환 증가율이 높기 때문이다[1]. 특히 비만인에서는 비알코올성 지방간(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)으로 유병률이 더욱 빠르게 진전되는데, 그 원인은 고열량 식품의 과다섭취, 신체활동 부족과 같은 에너지 섭취와 소비의 불균형을 원인으로 보고하고 있다[2]. 이에 미국 소화기학회에서는 지방간 환자를 위해 저 열량 식품섭취 방법과 운동방법을 등을 소개하고 현재 체중의 3-10% 감소를 권장하고 있다[3]. 하지만, 우리나라는 비알코올성 지방간 환자 유병률이 20-30%에 달하는데도 불구하고 현재까지 체계적인 예방책이나 치료방법에 대해서는 미비한 상태이다[4].

지방간으로 진전되는 기전을 살펴보면 간 조직에 과도하게 쌓인 중성지방(triglyceride)은 염증성 사이토카인 생성을 촉진한다[5]. 최근 연구에 의하면 비만동물의 조직에서 염증성사이토카인 생성이 증가되는 원인 중 하나는 조직 내 대식세포 침윤이 증가하고 이는 결과적으로 대식세포 분화과정에도 균형이 깨져 대사성 질환을 더욱 심각한 상황으로 진전시킨다 하였다[6].

대식세포는 크게 M1, M2로 구분된다. 조직 내에서 M1, M2대식세포는 환경에 따라 서로 다른 형태(heterogeneity)로 분화하는데, M1대식세포는 염증성 사이토카인을 분비하고, M2대식세포는 항염증사이토카인을 분비하여 조직 내에서 대사조절의 균형을 유지한다[6]. Lumeng [7] 등은 비만동물의 지방조직에서 대식세포 M2 상황이 M1상황으로 변화했음을 규명하고, M1/M2 분화의 불균형은 대사성질환과 깊은 관계가 있음을 제시하였다. 따라서 비만으로 발생하는 간질환을 개선하기 위해 조직 내 대식세포 분화과정을 조절할 수 있는 치료방법을 연구하는 것도 학문적으로 의미 있는 일이라 할 수 있겠다.

현재까지는 비만을 예방하고 치료하기 위해 식이조절과 신체활동이 권장되고 있다. 규칙적인 운동은 비만동물이나 비만인에서 염증성 사이토카인 분비 감소와 항염증성 사이토카인 분비를 증가시켜 비만개선을 위한 치료도구로 잘 알려져 있다[8, 9].

최근에는 기능성 식품을 이용해 비만을 조절하는 연구들도 활발히 진행되고 있는데, 그 중에서도 크리신(chrysin)은

플라보노이드(flavonoids)계로 다양한 식물의 추출물 즉, 꿀이나 프로폴리스 등에 다량 함유되어 있다[10]. 현재까지 크리신의 비만개선 기능을 보고한 선행연구들은 항염증, 항산화기능들이 보고[11]되고 있지만 여전히 기능성 식품이 비만을 억제하는 다양한 분자적 기전을 명확히 밝히지는 못하고 있는 실정이다.

인류의 건강과 수명연장을 위한 생명공학 연구 분야에서는 경우에 따라 부득이 동물을 이용해야하는 한계점을 지니고 있다. 인간 질병을 치료하고 진단, 예방하기 위해 새로운 치료방법을 적용하기 위해서는 사람을 대상으로 하였을 때 그 안전성과 유효성이 사전에 검증되어야 하는 제한이 있기 때문이다[12]. 1943년 홉킨스의 소아과 의사는 심각한 선천성 심장기형아들의 생명을 살리기 위해 똑같은 질환의 동물을 이용해 계속되는 실패와 도전 속에서 결국에는 심장질환을 완화시키는 수술법을 개발하고 보급하였다[13,14]. 이 수술방법은 전 세계 심장외과 의사들이 현재까지도 이용하여 수십만 명의 선천성 심장병을 앓고 있는 생명을 살려내고 있다[15]. 위와 같이 동물을 이용한 과학의 발전은 인간생명을 연장하는데 기여하고 있으나 동물희생에 대한 우려의 목소리가 높아지면서, 최근 식품의약처[16]는 동물실험은 관련 법령 내에서 실험을 진행하며 사전에 동물실험윤리위원회 승인을 반드시 받아야 한다고 하였다.

동물실험관련 주요 내용을 살펴보면 ‘동물실험 3R 원칙’을 준수하도록 하고 있는데 첫째는 동물실험을 대체할 수 있는 방법을 강구(Replacement)하되 실험동물을 이용해야 한다면 사용수를 최대한 축소(Reduction)하고 고통을 최소화(Refinement) 하는 것이다. 따라서 5마리 이하의 동물을 사용하되 그 실험 횟수는 늘리어 휴면에 적용 가능한 안정성과 유효성을 규명하도록 하고 있다.

동물모델을 이용한 선행연구를 살펴보면 Lumeng [7] 등은 고지방식이 마우스(n=3)를 이용하여 대식세포 분화과정의 불균형이 대사질환 유발과 관계가 깊다하였고, 또 다른 연구에서는 비만동물(n=4-5)을 이용하여 지방조직에서 염증 유전자의 변화를 살펴보기도 하였다[8]. 본 연구에서는 고지방식을 이용한 마우스(n=5)를 이용하여 간 조직에서 대식세포 침윤, 분화과정, 그리고 지방분해 유전자들의 변화를 살펴보고자 한다. 다음으로는 이러한 고지방식이로 유도된 대사적 불균형이 운동 또는 크리신 섭취에 따른 비만억제 효과를 비교분석하고자 시도되었다.

2. 연구방법

2.1 연구대상

본 연구는 5주령의 C57BL/6 종으로 총 20마리를 (주) 중앙동물에서 분양 받아 1주일간 적응기간을 두었다. 동물의 사육환경은 평균 온도 22°C, 습도 50%를 유지하였다. 식이조성에서 고지방식은 총 칼로리의 60% 지방 함유(Orient Bio Inc., #D12492), 정상식은 총 칼로리의 18% 지방이 함유(Orient Bio Inc., #2018)된 식이로 16주간 실시하였다. 집단분류는 총 4집단으로 정상식이 통제군(normal diet control: NC, n=5), 고지방식이 통제군(high-fat diet control: HC, n=5), 고지방식이와 크리신투여군(high-fat diet with chrysin: Hch, n=5), 고지방식이와 운동군(high-fat diet with exercise: HME, n=5))으로 하였다. 실험 전 C대학교 동물실험 윤리위원회의 계획서를 제출하고 동물실험 승인을 받은 후 취급 규정에 따라 사육하고 실험하였다(CNU-00494).

2.2 운동 및 크리신 투여방법

운동은 트레드밀을 이용한 유산소운동으로 실시하였다. 준비운동은 8-15 m/min로 5-10분간 실시하고, 본 운동은 10-22 m/min 속도로 하였다. 운동시간은 30-60 분간으로 점증적 과부하 원리를 이용하였다. 이 속도는 쥐과 동물의 최대 산소섭취량 60-76% 해당하는 중강도로 수행하였다[17]. 운동 빈도는 1주일에 5일 간 16주 동안 수행하였으며, 통제집단도 운동집단과 똑같은 환경적 스트레스에 노출시키고, 사료와 물의 공급도 제한하였다.

크리신은 0.1ml의 Dimethyl Sulfoxide 에 충분히 녹인 후 Hch그룹은 체중 당 50 mg/kg의 농도로 경구 투여하였다[9].

2.3 Real-time PCR

Total RNA는 간 조직 20 mg을 Trizol(Invitrogen, CA, USA)방법을 이용하여 추출한 후, cDNA를 합성하였다. Quantitative real-time PCR은 Bio Rad CFX96 (BioRad, USA)시스템을 활용하여 간 조직에서 대식세포침윤 마커 (F480, CD11c, CD206)과 지방분해 관련 마커 (PRDM, PPAR- α) mRNA 발현을 Duplicates를 실시하여 분석하였다.

Table 1. Primer sequences used for RT-PCR

Gene	Sequences	
F480	F	CTTTGGCTATGGGCTTCCAGTC
	R	GCAAGGAGGACAGAGTTTATCGTG
CD11c	F	CTGGATAGCCTTTCTTCTGCTG
	R	GCACACTGTGTCCGAAGCTC
CD206	F	CAGGTGTGGGRCAGGTAGT
	R	TGTGGTGAGCTGAAAGGTGA
PPAR- α	F	GCAGCTCGTACAGGTCATCA
	R	CTCTTACCCCCAAGCGTAG
PRDM	F	TCTCCACGGAAACAGCATCT
	R	CTTACGGAAGCACCCATGAT
β -actin	F	TCACCCACACTGTGCCCATCTACGA
	R	CAGCGGAACCGCTCATTGCCAATGG

2.4 통계처리

모든 자료는 SPSS (20.0)을 이용하여 그룹별 측정항목에 대한 평균 및 표준편차를 산출하였다. 처치에 따른 효과 검증은 일원변량분석(One-way ANOVA)를 이용하였고, 사후분석은 LSD를 사용하였다. 통계적 유의수준은 $\alpha=0.05$ 로 하였다.

3. 연구결과

3.1 대식세포 마커 F480 mRNA 변화

16주간의 고지방식이 간 조직에 지방을 축적시키는 지 확인하기 위해 H&E 염색을 실시하였다. Fig 1B는 정상식이 그룹과 비교해 고지방식이 그룹의 간 조직에서 지방이 증가했음을 확인할 수 있었다.

다음으로는 고지방식이 동물모델의 간 조직에서 운동, 크리신 효과를 증명하기 위해 대식세포 마커 F480 mRNA 를 분석하였다(Fig 1 A 참고). 대식세포 마커 F480 mRNA 발현은 정상식이그룹과 비교해 고지방식이 그리고 고지방식이 크리신투여 그룹에서 유의하게 증가하였다. 이외는 대조적으로 고지방식이 운동그룹에서는 고지방식이 통제그룹과 비교해 F480 mRNA를 효과적으로 감소시켰다.

Table 2. Change of F480 mRNA

Gene	NC(n=5)	HC(n=5)	Hch(n=5)	HME(n=5)	F
F480	0.46 \pm 0.08	0.75 \pm 0.15	0.68 \pm 0.11*	0.48 \pm 0.05#	9.137

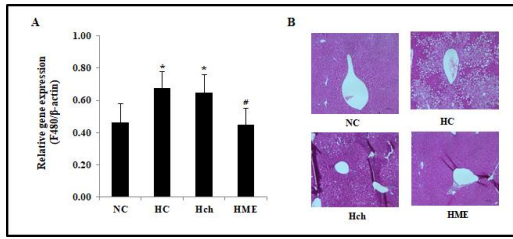


Fig. 1. Effect of aerobic exercise and chrysin supplementation on macrophage marker in liver (A) F480 mRNA (B) Representative microphotograph of hemat oxylin and eosin(H&E) staining from mice on each of the four groups. Data are expressed as means±SD. *p<.05 difference from NC group, #p<.05 difference from HC group.

3.2 M1 대식세포, M2 대식세포 분화의 변화

고지방식이를 이용한 동물모델에서 운동 또는 크리신의 효과를 증명하기 위해 M1대식세포 마커 CD11c mRNA, M2대식세포마커 CD206 mRNA을 분석하였다 (Fig 2 참고).

16주간의 처치 후 M1대식세포 마커 CD11c mRNA는 NC그룹과 비교해 HC, Hch그룹에서 유의하게 증가하였으나, HME그룹에서는 HC그룹과 비교해 CD11c mRNA를 긍정적으로 감소시켰다. M2대식세포 마커 CD206 mRNA는 NC그룹과 비교해 HC, Hch그룹에서 유의하게 감소하였으나, HME그룹에서는 HC그룹과 비교해 CD206 mRNA를 효과적으로 증가시켰다.

Table 3. Change of CD11c, CD206 mRNA

Gene	NC(n=5)	HC(n=5)	Hch(n=5)	HME(n=5)	F
CD11c	0.61±0.12	1.31±0.19*	1.32±0.23*	0.71±0.08#	21.404
CD206	1.15±0.24	0.54±0.08*	0.70±0.15*	0.83±0.09#	11.934

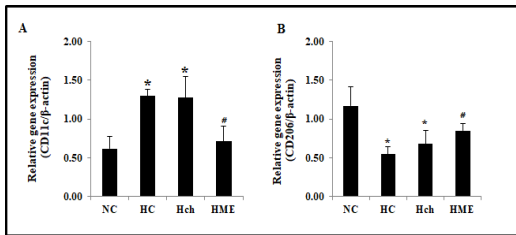


Fig. 2. Effect of aerobic exercise and chrysin supplementation on M1, M2 marker in liver. Data are expressed as means±SD. *p<.05 difference from NC group, #p<.05 difference from HC group.

3.3 지방분해 관련 유전자 PRDM, PPAR-α mRNA 변화

고지방식이를 이용한 동물모델에서 운동 또는 크리신의 효과를 증명하기 위해 지방분해 관련 유전자 PRDM, PPAR-α mRNA 을 분석하였다(Fig 3 참고).

지방분해 관련 유전자 PRDM mRNA 발현은 NC그룹과 비교해 HC, Hch 그룹에서 유의하게 감소하였으나, HME그룹은 HC그룹과 비교해 효과적으로 증가시켰다.

PPAR-α mRNA는 HC그룹과 비교해 Hch, HME그룹에서 증가했으나 통계적 차이는 나타나지 못하였다.

Table 4. Change of PRDM, PPAR-α mRNA

Gene	NC(n=5)	HC(n=5)	Hch(n=5)	HME(n=5)	F
PRDM	1.16±0.34	0.55±0.13*	0.64±0.08*	1.12±0.17#	11.942
PPAR-α	1.04±0.08	0.61±0.09	0.82±0.10	0.88±0.09	18.805

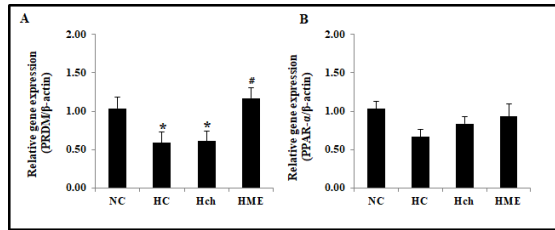


Fig. 3. Effect of aerobic exercise and chrysin supplementation on lipolysis marker in liver. Data are expressed as means±SD. *p<.05 difference from NC group, #p<.05 difference from HC group.

4. 논의

본 연구는 유산소운동과 크리신 처치가 고지방식이 동물의 간 조직에서 대식세포 침윤, 대식세포분화, 그리고 지방분해 유전자들의 변화를 살펴보고자 시도되었다.

16주간의 처치 후 HC그룹은 NC그룹과 비교해 간 조직에서 지방 축적이 증가되는 것을 확인할 수 있었다 (Fig 1B). 이와는 대조적으로 HME, Hch 그룹은 HC 그룹과 비교해 고지방식이임에도 불구하고 간 조직에서 지방축적이 억제되는 것을 알 수 있었다. 규칙적인 운동이 비만을 개선하는 기능은 에너지소비와 지방산 산화의 증가가 체중과 체지방무게 감소에 큰 역할을 하는 것으로 알려져 있다[8,9]. 또한 크리신의 항비만 효과는 비만 인에서 증가된 산화스트레스를 억제하는 유전자 CAT

(catalase), Cu/Zn SOD 등의 발현을 증가시키는 항산화기능들이 보고되고[18] 있어 규칙적인 운동과 크리신의 비만억제 기능의 다양한 분자적 메커니즘을 연구하는 것은 학문적으로도 의미 있는 일이라 사료된다.

생활습관 병으로 알려진 비알코올성 지방간질환은 간 조직에 중성지방 함량이 5%이상 누적된 상태를 의미하는데 이를 초기에 치료하지 않을 경우 결국에는 간암으로 발전하여 사망에 이르기도 한다[19]. 게다가 비알코올성 지방간 환자에서는 당뇨나 고혈압 등과 같은 대사성 질환 유병률 증가와도 관계가 깊어 지방간으로 인한 이차적인 심각성이 부각되고 있는 실정이다[20]. 따라서 최근에는 비만으로 발생하는 대사성질환을 치료하기 위해 단지 체중감량만을 추구하기보다는 다양한 분자적 기전 연구들이 활발히 진행되고 있다[21-25].

간이나 근육 등에 비정상적으로 축적된 지방은 염증성 사이토카인의 생산을 증가시키기 때문에 현대사회에서는 비만을 만성적 염증질환으로(chronic low-grade inflammation diseases) 규정하고 있다 [1]. 선행연구에 의하면 비만동물의 지방, 근육, 간 조직에서 케모카인(chemokine) 생성 증가는 결국 조직 내 대식세포의 분화과정에서도 불균형을 일으켜 염증성 상태를 악화시키는 중요 요인임을 제시 하였다[8]. Kawanishi 등[26]의 보고에서는 비만동물의 지방조직에서 대식세포 마커 F480을 차단하였더니 M1대식세포 상황이 M2대식세포 상황으로 전환되었음을 규명하고 대사질환을 예방하기 위해서는 대식세포 침윤을 억제할 수 있는 방법을 모색하는 것이 중요하다 하였다.

본 연구 결과에서 대식세포 마커 F480 mRNA는 NC 그룹과 비교해 HC, Hch그룹에서 증가하였으나 HME 그룹에서 효과적으로 억제되었고 이는 Kawanishi 등 [26]의 연구결과와도 일치하는 것이다. 하지만 Hch그룹에서는 F480 mRNA 발현을 억제하는데 유의한 효과를 나타내지 못하였다. 이러한 결과는 본 연구자의 이전 연구 기능성식품 퀘르시틴[27], 라스베라트롤 [9]과도 비슷한 결과를 나타냈다.

식품을 이용한 선행연구를 고찰해보면 고지방 식이와 라스베라트롤 병행섭취는 체중과 지방조직 무게를 감소시키는 기능이 보고되고 있으나[28,29] 또 다른 연구에서는 지방간 지수에서만 미미한 개선이 나타났고 체중 변화에는 특별한 효과를 나타내지 못한 것으로 보고하였다[30,31]. 따라서 본 연구결과에서는 비만을 억제하고 개선하기 위해서는 기능성식품들에 의존하기 보다는 식이

조절과 규칙적인 운동의 병행이 효과적임을 알 수 있었다.

기능성 식품들의 선행연구를 정리해보면, 퀘르시틴, 라스베라트롤, 크리신 등과 같은 기능성 식품들은 고지방 식이로 인해 발생하는 대사적 스트레스를 일부 억제하는 항산화 기능이 있는 것으로 생각된다. 하지만 Vieira[32] 등이 비만 쥐를 이용하여 식이제한 그리고 폴리페놀 처치농도에 따른 항비만 효과 비교 연구에서는 식이를 제한한 그룹에서 간 지수 개선효과가 가장 큰 것으로 보고하고, 폴리페놀은 낮은 농도 보다는 높은 농도를 처리하였을 때 식이제한그룹과 비슷한 결과를 나타내어 폴리페놀의 항비만 효과는 dose-response에 의존적이라 하였다. 따라서 비만을 억제하고 개선하기 위해서는 기능성 식품에 의존하기 보다는 식이조절과 규칙적인 운동을 실행하는 것이 긍정적 효과를 도출하는데 도움이 될 것으로 생각된다.

본 연구에서는 크리신 농도를 50 mg/kg로 사용하였다. 이는 본 연구에서 이용된 60% fat의 고지방식이 칼로리가 너무 높아 크리신의 비만억제 기전을 일부 상쇄시켰을 수도 있을 것으로 사료된다. 따라서 향후 폴리페놀의 항비만 효과 연구에서는 용량, 기간에 따른 다양한 분자적 기전을 살펴봄으로서 크리신 기능을 입증하는 연구가 보장되어야 할 것으로 사료된다.

다음으로 본 연구에서는 유산소운동과 크리신 섭취의 비만억제 기능을 살피기 위해 대식세포 M1/M2의 분화 과정을 살펴보았다. 연구결과 간 조직에서 대식세포 M1 마커 CD11 mRNA 발현은 NC그룹과 비교해 HC, Hch 그룹에서 유의하게 증가했고, HME그룹에서 효과적으로 감소되었다. 이와는 대조적으로 항 염증사이토카인을 생성하는 대식세포 M2마커 CD206 mRNA는 NC그룹과 비교해 HC, Hch 그룹에서 유의하게 감소했고, HME그룹에서는 유의하게 증가 하였다. 본 연구는 16주간 60%fat의 고지방식이 간 조직에서 지방 축적을 유도하는지 확인하기 위해 H&E염색법을 이용하였고 정상식이 그룹과 비교해 고지방식이 그룹에서 증가된 지방축적을 확인할 수 있었다. 이는 간 조직에서 대식세포 침윤증가와 대식세포 분화과정에도 영향을 미칠 수 있음을 시사하고 있다. 하지만 트레드밀을 이용한 HME그룹에서는 대식세포 침윤을 억제하고, 대식세포의 분화과정에도 긍정적 결과를 나타냈다. 따라서 중강도 달리기운동은 비만 개선을 위한 치료도구로써 의미가 크다 할 수 있겠다.

에너지 섭취와 소비의 불균형은 장기적으로 근육이나 간 조직에 중성지방 축적을 증가시킨다. 이는 조직 내에서 지방을 합성하는 효소들의 증가와 지방산화 효소들의

감소가 결과적으로는 인슐린 저항성을 유발하는 것으로 알려져 있다[33]. 최근에는 비만 치료를 위한 방법으로 지방산화를 유도하는 메카니즘 연구들이 보고되고 있는데, 그 중에서 PPAR- α , PRDM은 지방산 β -산화 유전자들을 자극하여 지방 합성을 억제하는 인자로 제시되고 있다[34].

본 연구에서는 운동과 크리신의 지방분해 기능을 살펴 보기 위해 PPAR- α 와 PRDM mRNA를 분석하였다. PPAR- α mRNA는 그룹 간 통계적으로 유의한 차이를 나타내지 못하였지만, PRDM mRNA 발현은 NC그룹과 비교해 HC, Hch 그룹에서 유의하게 감소했고, HME그룹에서 효과적으로 증가되었다. Vieira 등[32]의 보고에 의하면 비만 동물을 이용해 트레드밀 운동을 실시한 후 혈중에서 유리지방산 농도가 효과적으로 감소된 것은 신체활동을 통한 에너지 대사 증가에 기인한다하였다. 본 연구에서 이용된 중강도운동 (22 m/min) 역시 에너지 대사를 높이는 유전자 PRDM mRNA 발현 증가로 지방 산화를 활성화시켜 간 조직에서 대사성 질환을 조절하는 기능을 나타낸 것이라 생각된다.

하지만 PPAR- α mRNA는 운동그룹에서 증가하는 경향은 나타내었으나 그룹 간 통계적 차이는 나타내지 못하였다. 비알코올성 지방간에서 증가된 유리지방산(FFA)은 간 조직 내에서 산화스트레스를 유발한다[3]. 하지만 규칙적인 운동은 조직 내에서 미토콘드리아 지방산산화를 증가시키는데, 그 분자적 기전을 살펴보면, 세포 내에서 에너지 대사를 조절하는 SIRT1은 PGC-1 α 와 PPAR- α 활성을 촉진하여 간 조직 지방산 산화 역할을 수행하는 것으로 알려져 있다[4]. 따라서 향후 비만개선을 위한 운동의 기능을 입증하는 연구에서는 운동 강도, 빈도, 기간 등에서도 더욱 면밀한 주의를 기울여야 할 것이다.

5. 결론

본 연구 목적은 16주간의 고지방식을 처치한 동물 모델을 이용하여 중강도 운동과 크리신 투여가 간 조직에서 대식세포 침윤과, 대식세포 M1/M2의 분화 그리고 지방분해 유전자들의 변화를 살펴보고 다음과 같은 결론을 도출하였다.

16주간의 고지방식과 중강도 운동은 간 조직에서 대식세포 침윤과 분화과정 그리고 지방분해 유전자 발현에 긍정적 효과를 나타내었다. 하지만 고지방식과 크리신 투여 그룹에서는 유의미한 차이를 나타내지 못하였다. 결론적으로 규칙적인 신체활동은 비만개선과 동시에 대사성질환을 치료하기 위한 유용한 도구로 활용될 수 있

음을 입증하였다. 하지만 기능성 식품으로 알려진 크리신의 비만억제 기능을 분석하기 위한 향후 연구에서는 다양한 분자적 기전을 살펴보는 것이 필요한 것으로 생각된다.

REFERENCES

- [1] F. B. Hu, W. C. Willett, T. Li, M. J. Stampfer, G. A. Colditz & J. E. Manson. (2004). Adiposity compared with physical activity in predicting mortality among women. *N Engl J Med*, 351, 2694-2703.
- [2] K. D. Kistler. (2011). Physical activity recommendations, exercise intensity, and histological severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol*, 106, 460-468.
- [3] A. J. Sanyal. (2001) Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. *Gastroenterology*, 120, 1183-1192.
- [4] J. Y. Lee et al. (2007). Prevalence and risk factors of non-alcoholic fatty liver disease in potential living liver donors in Korea: a review of 589 consecutive liver biopsies in a single center. *J Hepatol*, 47, 239-244.
- [5] S. P. Weisberg et al. (2003). Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *Journal of Clinical Investigation*, 112(12), 1796-1808.
- [6] C. N. Lumeng, J. B. DelProposto, D. J. Westcott & A. R. Saltiel. (2008). Phenotypic switching of adipose tissue macrophages with obesity is generated by spatiotemporal differences in macrophage subtypes. *Diabetes*, 57(12), 3239- 3246.
- [7] C. N. Lumeng, J. L. Bodzin & A. R. Saltiel. (2007). Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. *Journal of Clinical Investigation*, 117(1), 175-184.
- [8] Y. R. Lee, H. G. Park, H. Y. Jang, S. K. Lee & M. H. Kim. (2014). The Effect of Endurance Exercise Training on Inflammatory Cytokines, Apoptosis, and FOXO Expression in Adipose Tissue of Hypertensive Rats. *Exercise Science*, 23(2), 89-98.
- [9] J. H. Jeong, Y. R. Lee, W. L. Lee & H. G. Park. (2015). Moderate exercise training inhibits lipid metabolism and macrophage infiltration in high fat diet induced obese mice. *Exercise Science* 24(2), 161-167.
- [10] J. E. Juan. (2017). Chrysin Induces Antidiabetic, Antidyslipidemic and Anti-Inflammatory Effects in Athymic Nude Diabetic Mice. *Molecules*, 28, 23(1).
- [11] H. Cho. (2004). Modulation of the activity of pro-inflammatory enzymes, COX-2 and iNOS, by chrysin derivatives. *Pharmacol Res*, 49, 37-43.
- [12] McCarthy, R. Charles & Pdentality. (2016). The Protection of Personal Data in Epidemiological and Clinical Research Trials." *Law, Medicine and Health Care*, 19(3-4), 238-241.

[13] A. Blalock & H. B. Taussig. (1945). The surgical treatment of malformations of the heart. *Journal of the American Medical Association*, 128, 189-202.

[14] A. Blalock. (1946). The surgical treatment of congenital pulmonary stenosis. *Annals of surgery*, 124, 879-888.

[15] J. A. Williams et al. (2007). Two thousand Blalock-Taussig shunts: a six-decade experience. *Ann Thorac Surg*, 84, 2070-5; discussion-5.

[16] Ministry of Food and Drug Safety. (2016). Enforcement Rule of the Animal Protection Act. Ministry of Food and Drug Safety.

[17] V. Schefer & M. I. Talan. (1996). Oxygen consumption in adult and aged C57BL/6J mice during acute treadmill exercise of different intensity. *The Journal of Gerontol*, 31(3), 387-392.

[18] O. Ciftci, I. Ozdemir, M. Aydin, & A. Beytur. (2012). Beneficial effects of chrysin on the reproductive system of adult male rats, *Andrologia*, 44(3), 181-186.

[19] C. A. Matteoni. (1999). Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology*, 116, 1413-1419.

[20] G. Musso & M. Cassader. (2012). Gambino Diagnostic accuracy of adipose insulin resistance index and visceral adiposity index for progressive liver histology and cardiovascular risk in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*, 56, 788-9.

[21] Y. B. Lee. (2013). The Effect of Mulberry Leaf Extract on Blood biochemical parameters in White Rats Exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD). *Journal of Digital Convergence*, 11(1), 299-308.

[22] J. Kim. (2014). Antibacterial and anti-inflammatory effects of *Platycodon grandiflorum* extracts *Journal of Digital Convergence*, 12(3), 359-366.

[23] A. Y. Jang, Y. C. Sueng & J. G. Ji. (2016). The comparative study on physiological activity of White ginseng, Red ginseng and Black ginseng extract. *Journal of Digital Convergence*, 14(5), 459-471.

[24] M. S. Kim, S. H. Park & H. R. Park. (2016). Convergence Studies Vascular Relaxation and Safety Evaluation in *Viscum Coloratum*, *Chrysantheum Morifolium*, *Citri Pericarpium*, and *Ophiopogonis Radix* Mixture. *Journal of Digital Convergence*, 14(9), 479-484.

[25] S. H. Park, B. J. Park & H. R. Park. (2016). Studies on Nutritional Analysis and Antioxidant activity of Oriental Medicines with Bloodstream Improvement. *Journal of Digital Convergence*, 14(10), 563-570.

[26] N. Kawanishi, H. Yano, Y. Yoogawa & K. Suzuki. (2010). Exercise training inhibits inflammation in adipose tissue via both suppression of macrophage infiltration and acceleration of phenotypic switching from M1 to M2 macrophages in high-fat-diet induced obese mice. *Exerc Immunol Rev*, 16, 105-118.

[27] Y. R. Lee, S. M. Kwon, A. R. Yoon, K. E. Min & W. L. Lee. (2013). Effects of either aerobic exercise training or quercetin supplementation with a low-fat diet on lipid

metabolism, mitochondrial biogenesis, and inflammatory cytokine in skeletal muscle of high fat diet-induced obese mice. *Exercise Science*, 22(2), 113-123.

[28] J. A. Baur et al. (2006). Resveratrol improves health and survival of mice on high-calorie diet. *Nature*, 444(7117), 337-342.

[29] I. Erlund. (2004). Review of the flavonoids quercetin, hesperetin, and naringenin. Dietary sources, bioactivities, bioavailability, and epidemiology. *Nutrition Research*, 24(10), 851-874.

[30] A. I. Tamer, M. S. Mohamed, N. Abdo & I. M. Dalla. (2015). Antihypercholesterolemic effects of mushroom, chrysin, curcumin and omega-3 in experimental hypercholesterolemic rats. *Journal of Food and Nutrition Research*, 3(2), 77-87.

[31] M. Lagouge et al. (2006). Resveratrol improves mitochondrial function and protects against metabolic disease by activating SIRT1 and PGC-1alpha. *Cell*, 127, 1109-22

[32] V. J. Vieira, R. J. Valentine, K. R. Wilund, N. Antao, T. Baynard & J. A. Woods. (2009). Effects of exercise and low-fat diet on adipose tissue inflammation and metabolic complications in obese mice. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab*, 296, E1164- E1171.

[33] M. Fortezet et al. (2005). Short-term overexpression of a constitutively active form of AMPK-activated protein kinase in the liver leads to mild hypoglycemia and fatty liver. *Diabetes*, 54, 1331-1339.

최도열(Choi, Do Youl)

[정회원]



- 2008년 2월 : 전북대학교 스포츠과학과(이학사)
- 2010년 2월 : 전북대학교 체육교육과(사범대석사)
- 2015년 2월 : 전북대학교 체육교육과(사범대 박사)
- 관심분야 : 운동생리, 스포츠과학 장비 활용한 경기전술, 기술 분석, EMG를 활용한 근육활성도
- 2016년 5월 ~ 현재 : 전북스포츠과학센터 연구원
- E-Mail : cdy5447@naver.com

이영란(Lee, Young Ran)

[정회원]



- 1992년 2월 : 충남대학교 사회체육학과(이학사)
- 2008년 8월 : 충남대학교 체육학과(이학석사)
- 2012년 8월 : 충남대학교 체육학과(박사)
- 2016년 5월 ~ 현재 : 전북스포츠과학센터 선임연구원
- 관심분야 : 운동생리, 비만, 근 신경발달 훈련프로그램
- E-Mail : rana7022@naver.com