

## 수영 운동이 난소절제 후 비만 쥐의 지방조직에서 염증에 미치는 억제 효과

정선효<sup>†</sup>

목원대학교 테크노과학대학 의생명·보건학부, 교수  
(2020년 9월 11일 접수: 2020년 10월 15일 수정: 2020년 10월 28일 채택)

### The inhibitory effect of swimming exercise on inflammation in adipose tissue of obese mice after ovariectomy

Sun-Hyo Jeong<sup>†</sup>

*Division of Biomedical Engineering & Health, Science Management, Mokwon University,  
Doanbuk-ro 88, Seo-gu, Daejeon 302-729, Korea*

*(Received September 11, 2020; Revised October 15, 2020; Accepted October 28, 2020)*

**요약** : 본 연구는 암컷 쥐의 난소절제 후 고지방식으로 비만이 유도된 비만 쥐에서 수영운동이 지방조직에서 염증반응을 억제하는지를 조사하였다. 실험군과 대조군은 모의수술군(Sham), 난소절제 수술군(OVX) 및 수영운동을 실시한 난소절제 수술군(OVX/Ex)으로 구분되어 8주 동안 고지방식이(45% fat) 사료를 섭취하면서 사육되었다. 생식기 주변 지방조직, 복막 신장주변 지방조직, 및 장간막 지방조직을 포함한 내장지방조직의 무게는 Sham에 비해 OVX에서 증가하였으나, OVX에 비해 OVX/Ex에서는 감소하였다. Sham에 비해 OVX는 지방조직에서의  $I\kappa B\alpha$ 의 유전자 발현이 감소하였고 염증성 사이토카인(IL-6, MCP-1, TNF- $\alpha$  및 leptin)의 유전자 발현은 증가하였다. OVX에 비해 OVX/Ex는 지방조직에서의  $I\kappa B\alpha$ 이 증가하였고 염증성 사이토카인의 유전자 발현은 감소하였다. 결론적으로 본 연구는 난소절제 후 고지방식으로 비만이 유도된 비만 쥐에서 수영 운동은 지방조직에서 염증반응을 억제함으로써 비만의 예방과 치료에 효과적이라는 것을 제시하였다.

**주제어** : 염증, 지방조직, 수영운동, 난소절제, 비만

**Abstract** : This study investigated whether swimming exercise suppresses(= inhibites) the inflammatory response in adipose tissue in obese mice induced by a high fat diet after ovariectomy in female mice. Experimental group and control group were divided into sham-operated group (Sham), ovariectomized group (OVX), and ovariectomized group with swimming exercise (OVX/Ex). All female mice fed high fat diet (45% fat) for 8 weeks. Compared with the Sham, the OVX increased the weight of visceral adipose tissue including parametrial, retroperitoneal, and mesenteric adipose tissue.

<sup>†</sup>Corresponding author  
(E-mail: [jsh0227@mokwon.ac.kr](mailto:jsh0227@mokwon.ac.kr))

Compared to the OVX, the OVX/Ex demonstrated reductions the weight of visceral adipose tissue. Compared to the Sham, the OVX decreased the mRNA expression of  $I\kappa B\alpha$  and increased the mRNA expression of inflammatory cytokines (IL-6, MCP-1, TNF- $\alpha$  and leptin) in adipose tissue. But the OVX/Ex appeared to increase the mRNA expression of  $I\kappa B\alpha$  and decrease the mRNA expression of inflammatory cytokines in adipose tissue, compared with the OVX. This findings suggested that swimming exercise is useful for preventing adipose tissue inflammation, which will be effective in the prevention and treatment of obesity in obese mice induced obesity by a high fat diet after ovariectomy.

*Keywords : Inflammation, Adipose tissue, Swimming exercise, Ovariectomy, Obesity*

## 1. 서론

최근 현대인들은 고열량의 식습관과 신체활동의 부족으로 인한 에너지 불균형으로 과체중과 비만 현상을 많이 경험하고 있다. 비만은 단순히 체중이 증가하는 것뿐만 아니라 과도한 체지방량의 증가로 신체적 기능 저하를 비롯하여 제2형 당뇨병, 고지혈증, 심혈관계질환 등 각종 만성질환과 밀접한 관련이 있으므로 세계보건기구에서 건강위험인자로 분류하고 있다[1].

체지방의 증가는 잘못된 생활습관이 중요한 요인으로 작용하지만 노화과정의 대표적인 증상이기도 하다. 특히 폐경기 여성들은 난소기능의 저하로 여성 호르몬인 에스트로겐의 분비 저하로 인해 복부비만의 발생과 함께 심혈관계질환, 고혈압 등 여러 만성질환이 나타나고 있다[2]. 따라서 폐경기 여성의 복부비만을 예방하고 치료하는 것은 여성의 건강개선과 의료비 지출에 대한 경제적 부담을 줄일 수 있는 측면에서 볼 때 매우 중요하다.

많은 연구들은 전체적인 지방조직의 축적보다는 부위별 지방조직의 축적에 대한 중요성을 보고하였다[3,4]. 내장지방조직은 복강 내, 내장 주변에 존재하는 백색지방조직으로써 생식기 주변의 지방(parametrial adipose tissue), 복막 신장주변 지방조직(retroperitoneal adipose tissue), 및 장간막 지방조직(mesenteric adipose tissue)이 이에 해당된다. 내장 지방조직은 대사증후군과 염증반응과 매우 강한 관련성을 가지고 있으므로 대사적으로 중요한 역할을 담당하는 조직이다[5,6].

지방조직은 단순히 에너지 저장장소로 인식되어 있었지만 염증성 사이토카인(inflammatory cytokines)을 분비하는 내분비기관으로의 기능을 담당하고 있다는 연구 결과들이 보고되고 있다

[7]. 비만에 의한 지방조직의 염증은 지방조직 안으로 대식세포(macrophage)의 유입이 증가하여 대식세포의 수가 급격히 증가하는 것과 함께 염증성 사이토카인(inflammatory cytokines)인 tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), interleukin-6 (IL-6), monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1) 및 leptin의 생산이 증가되는 특징을 가지고 있으며, 이들 염증성 사이토카인은 인슐린 저항성, 제2형 당뇨병, 심혈관계질환, 지방간 등 비만성 대사질환의 발생에 기여하게 된다[8-11]. 이러한 염증성 사이토카인(TNF $\alpha$ , IL-6)의 작용은 염증반응 조절에 있어 유전자의 전사를 담당하고 있는 핵 전사인자인 nuclear factor-kappa B (NF- $\kappa$ B)가 활성화되어 핵 내로 이동하여 염증성 사이토카인 유전자에 결합함으로써 이루어진다[12]. 전사 인자 NF- $\kappa$ B는 신호 전달 경로, 염증 및 면역 반응에서 필수 성분이다. NF- $\kappa$ B는 inhibitor of nuclear factor- $\kappa$ B  $\alpha$  ( $I\kappa B\alpha$ )와의 상호 작용에 의해 세포질에서 비활성 상태로 유지되지만,  $I\kappa B\alpha$ 의 빠른 분해는 NF- $\kappa$ B의 핵 속으로의 유입을 허용하여 표적 유전자의 전사를 조절한다[9,13,14].

따라서 현대인들은 비만으로 초래되는 대사성 질환들을 예방하기 위해 비만 예방과 치료에 많은 시간과 비용을 투자하고 있다. 일반적으로 비만 조절 방법에는 식이요법, 운동요법 및 약물요법 등을 있으며, 이중 비만인에게 운동요법은 체지방량의 감소와 함께 체지방량(근육조직 등)을 증가시켜 안정시 대사량을 증가시킴으로써 에너지 소비를 증가시키는데 목적이 있다[15,16]. 안정시 대사량은 하루 중 소모되는 전체 에너지 소모의 60-75%를 차지하므로 비만을 해결하기 위해서는 안정시 대사량을 증가시켜야 하며, 이를 위해 운동이 필수적이다.

유산소 운동은 신체의 심폐지구력을 향상시키며 세포 내의 미토콘드리아의 수와 기능 향상을 통해 지질대사 작용을 촉진한다[17]. 규칙적인 유산소 운동은 신체의 지방조직과 제지방조직의 신체 조성 비율을 긍정적인 방향으로 개선하며, 신체의 심폐지구력의 향상으로 면역기능 향상, 각종 만성질환의 발생률 감소, 건강수명 연장 등 건강증진에 도움을 준다[15].

수영운동은 물속에서는 부력에 의해 체중감소 현상이 있으므로 비만인의 경우 운동 중에 발생할 수 있는 체중 부하로 인한 관절, 인대 등의 외과적 손상을 막을 수 있는 전신 유산소 형태의 운동이다[18]. 수영운동은 고지방식이 섭취로 비만이 유도된 수컷 쥐에서 수영운동을 하지 않은 비만 쥐에 비해 내장지방조직의 무게와 지방세포의 크기를 감소시켰으며 혈중 포도당 농도도 개선하였다[19]. 폐경기 비만 여성의 동물모델인 난소절제 후 고지방식을 섭취시킨 비만 암컷 쥐에서 수영운동은 운동을 하지 않은 대조군에 비해 몸무게와 총 지방조직의 무게를 감소시켰으며 혈중 총 콜레스테롤과 중성지방의 수준도 개선시켰다[20]. 또한 수영운동은 난소절제 후 비만 쥐에서 백색지방조직에서의 혈관신생에 관여하는 혈관신생 촉진인자의 유전자 발현을 감소시키고 항혈관신생 인자의 유전자 발현을 증가시킴으로써 비만을 개선한다는 연구 결과도 보고된 바 있다[21]. 이러한 연구결과들은 수영운동이 비만모델에서 비만을 개선하는 효과가 있다는 것을 시사하고 있다.

최근 염증반응에 대한 운동의 효과가 연구되고 있으나 운동프로그램에 따라 염증반응에 대한 운동의 효과가 다르게 나타난다. 보고된 선행연구 결과들을 살펴보면 수컷 쥐를 대상으로 70%VO<sub>2max</sub> 강도의 급성 트레드밀 운동은 지방조직에서 염증성 사이토카인을 증가시켰다[22]. 그리고 고강도 운동은 혈액 속의 염증성 사이토카인 IL-6 수준을 증가시켰다[23]. 그러나 보고된 다른 선행연구 결과들에 의하면 60% 지방 성분이 함유된 고지방식을 섭취로 비만이 유도된 수컷 쥐에서 하루 2번, 1회 90분의 수영운동은 몸무게와 지방무게를 감소시켰고 비만으로 유도된 대동맥에서의 산화 스트레스(oxidative stress)와 염증성 사이토카인의 수준을 감소시킴으로써 비만에 의해 손상된 혈관 기능을 개선하였다[24]. 실험 기간 16주 동안의 고지방식이(45% fat) 섭취로 비만이 유도된 수컷 쥐 (male Swiss mice)

는 시상하부에서의 시냅스가 감소되었고 시상하부 핵의 손상과 염증반응에 관여하는 TLR4 (total like receptor 4)의 증가로 염증이 유발되면서 시상하부 핵의 랩틴과 인슐린에 대한 반응도가 감소되어 비만 발생에 기여하였지만, 전체 실험 기간 16주 중 후반부 기간 8주 동안의 수영운동에 의해 몸무게가 감소되었고 시상하부에서의 TLR4를 감소시켜 시냅스 생존력을 보존함으로써, 수영운동은 고지방식에 의해 손상된 시상하부에 긍정적인 영향을 미쳤다[25]. 그리고 고지방식이의 섭취로 비만이 유도된 수컷 쥐가 8주 동안의 저강도 트레드밀 운동을 실시한 결과 근육에서의 TLR(total like receptor)-2와 TLR-4의 유전자 발현이 감소되었다[26]. 따라서 이러한 선행연구 결과들은 실험모델에 적합한 운동은 대동맥, 시상하부, 근육 등 여러 조직에서 비만으로 유도된 염증반응을 감소시킴으로써 건강을 개선시킬 수 있다는 것을 시사하고 있다.

최근 보고된 Jeong[20,21]의 선행연구에 따르면, 난소절제 후 고지방식이로 비만이 유도된 비만 쥐에서 8주 동안 1일 1회, 1회 60분의 수영운동은 몸무게, 지방무게 및 혈청 지질 성분을 아주 효과적으로 개선하였을 뿐만 아니라 내장지방조직에서의 항혈관신생 작용을 통해 비만을 개선하였다. 그러나 폐경기 비만 여성의 동물모델에서 8주 동안 1일 1회, 1회 60분의 수영운동이 내장지방조직에서 비만으로 유도된 염증반응에 미치는 영향을 조사한 연구는 아직 미미한 상태이다.

따라서 본 연구는 8주 동안 1일 1회, 1회 60분의 수영운동이 난소절제 후 고지방식이 섭취로 비만이 유도된 쥐의 내장지방조직에서 염증반응에 관련된 사이토카인 유전자들의 발현을 조절하는지를 조사함으로써, 폐경기 비만 여성의 비만을 개선하고 비만으로 인해 유발되는 만성 대사성 질환의 예방과 치료를 위한 운동 효과의 분자생물학적 기초자료를 제공하고자 한다. 그리고 폐경기 비만 여성에서 비만으로 유도되는 염증반응의 개선과 만성질환의 예방 및 치료를 위한 올바른 운동프로그램의 제시는 임상적으로 중요한 의의가 있다고 사료된다.

## 2. 실험

### 2.1. 실험재료

### 2.1.1. 실험대상

실험동물은 7주령 된 C57BL/6J종 암컷 쥐를 (주)대한바이오링크(Chungbuk, Korea)로부터 구입하여 사용하였다. 집단은 모의 수술 군(Sham: sham-operated group), 난소절제 수술 군(OVX: ovariectomized group) 및 수영운동을 실시한 난소절제 수술 군(OVX/Ex: ovariectomized group with swimming)으로 구분하였고, 각 그룹당 쥐의 수는 8마리씩 사용하였다(n=8/group). 실험동물은 실험 기간 8주 동안(2015년 7월 27일 ~ 2015년 9월 21일) 모두 고지방식이 사료(High fat diet: 45% kcal fat, Reseach Diets, New Brunswick, NJ)를 섭취하였으며, 목원대학교 동물사육실(명암주기 12시간, 항균상태, 온도 22±2°C, 습도 50±5%)에서 충분한 사료와 물을 자유 공급하면서 사육하였다. 난소가 절제된 암컷 쥐는 난소절제 1주 후에 실험에 이용하였다. 모든 실험 쥐는 일주일에 2회 체중을 측정하였고 쥐를 죽이기 12시간 전에 사료를 중단하였다. 채취한 각 조직은 무게를 측정한 후 사용할 때까지 -80°C에 보관하였다. 본 연구는 동물실험윤리위원회 승인을 받은 후 규정에 따라 실행하였다(No. NVRQS AEC-16).

### 2.1.2. 수영운동 프로그램

운동을 실시하는 OVX/Ex 집단은 35±1°C의 물이 담긴 실험동물용 수조(1m×1m, Jeiotech, Seoul, Korea)를 이용하여 수영 운동을 실시하였다. 사전 적응훈련은 1회 수영 운동 시간을 10분에서 60분으로 점차 증가시키면서 1일 1회로 1주간 실시하였다. 사전 적응훈련을 마친 후 본 수영 운동은 주당 5일, 1일 1회, 1회 60분, 동일한 시간대(오후 2시~3시경)에 8주 동안 실시하였다.

## 2.2. 실험방법

### 2.2.1. Total RNA 추출

지방조직 100mg에 trizol (Invitrogen, Avenue Carlsbad, U.S.A.) 1ml를 첨가하여 homogenizer를 이용하여 20초간 조직을 균질화한 후 5분간 상온에 두었다. 여기에 chloroform (Sigma, U.S.A.) 200 $\mu$ l를 첨가하여 15초간 가볍게 흔들어 chloroform이 잘 섞이도록 혼합한 후 상온에 3분

간 반응시킨 후 4°C에서 15분간 원심분리(13,000 rpm) 하였다. 원심분리 된 용액의 맑은 상층액을 새로운 튜브에 분리한 후 동량의 isopropanol (Sigma, U.S.A.)을 첨가하여 10분간 상온에서 반응시킨 후 4°C에서 10분간 원심분리(13,000 rpm) 하였다. 용액을 제거한 후 원심분리로 형성된 RNA pellet은 70% ethanol 1ml를 첨가하여 2회 세척 하였다. RNA pellet이 상온에서 완전히 건조되면 0.01% diethyl pyrocarbonate (Sigma, U.S.A.)가 처리된 증류수를 30 $\mu$ l 첨가하여 튜브를 가볍게 두드리면서 RNA pellet을 용해시켰다.

### 2.2.2. 표적 유전자 발현분석

표적 유전자의 발현은 역전사-중합효소 연쇄반응(RT-PCR : reverse transcription-polymerase chain reaction)을 이용하여 분석하였다. 분리된 total RNA 2 $\mu$ g에 reverse primer 0.5 $\mu$ g을 첨가하고 0.01% DEPC water을 혼합하여 최종 14 $\mu$ l용액을 준비하여 75°C에서 15분간 반응시킨 후, 얼음 속에 5분간 보관하였다. 여기에 5X M-MLV reaction buffer, 10 mM dNTP mixture, 200 units M-MLV RT (Promega, Madison, WI, USA)를 넣고 0.01% DEPC water을 첨가하여 최종 25 $\mu$ l가 되게 한 후, 42°C에서 1시간 동안 반응시켜 complementary DNA (cDNA)를 합성하였다. 이 cDNA 5 $\mu$ l에 10X reaction buffer (Mg<sup>2+</sup>포함), 10 mM dNTP, 5 unites Taq polymerase (Solgent, Taeon, South Korea), 10 $\mu$ M primer 및 0.01% DEPC water를 첨가하여 최종 50 $\mu$ l가 되게 한 후, RTC-100TM Programmable Thermal Controller (MJ Research, INC., Waltham, MA, USA)를 이용하여 증폭시켰다. Table 1은 역전사-중합효소 연쇄반응에 이용된 primer sequences와 PCR 조건이다.

## 2.3. 분석방법

본 연구의 자료처리는 SigmaPlot 2001 (SPSS Inc.) 통계프로그램을 이용하여 각 항목별 평균(mean; M)과 표준편차(standard deviation; SD)를 산출하였고, 항목별 집단 간의 유의성에 대한 검증은 unpaired, student's t-test를 이용하여 분석하였다.

Table 1. Sequences of oligonucleotide primers and PCR conditions

Gene	Size (bp)	Primer sequences	Annealing (°C)	Cycle
<i>IκBα</i>	123	F: 5' -tggaagtcattggcaggtgaa-3' R: 5' -cagaagtgctcagcaattcct-3'	54	30
TNF- $\alpha$	300	F: 5' -ggcaggtctactttggagtcattgc-3' R: 5' -acattcgaggctccagtaattcgg-3'	58	34
IL-6	155	F: 5' -tggaagtcacagaaggagtggaag-3' R: 5' -tctgaccacgtgaggaaatgtccac-3'	58	30
MCP-1	132	F: 5' -tgatccaatgagtaggctggag-3' R: 5' -atgtctggaccattccttctg-3'	58	30
leptin	275	F: 5' -ccaagaagaggatccctgctccagcagc-3' R: 5' -agaatgggtgaagcccagga-3'	58	26
$\beta$ -actin	348	F: 5' -tggaatcctgtggcatccatgaaac-3' R: 5' -taaacgcagctcagtaacagtcgcg-3'	58	28

### 3. 결과 및 고찰

#### 3.1. 내장지방조직 무게의 변화

난소절제 후 비만 쥐에서 수영운동이 몸무게에 대한 총 내장지방조직무게에 영향을 미치는지를 조사하기 위해 생식기 주변 지방조직, 복막 신장 주변 지방조직 및 장간막 지방조직의 무게를 측정하였다(Fig. 1). Sham에 비해 OVX는 생식기 주변 지방조직 무게, 복막 신장주변 지방조직 무게 및 장간막 지방조직 무게가 각각 241.2%, 598.0% 및 184.4%씩 통계적으로 유의하게 증가하였다( $p < 0.05$ ). 그리고 OVX에 비해 OVX/Ex는 생식기 주변 지방조직 무게, 복막 신장주변 지방조직 무게 및 장간막 지방조직 무게가 각각 47.8%, 59.9% 및 55.2%씩 통계적으로 유의하게 감소하였다( $p < 0.05$ ).

#### 3.2. 염증성 사이토카인 유전자 발현의 변화

난소절제 후 고지방식으로 비만이 유도된 비만 쥐에서 수영운동에 의한 내장 지방조직 무게의 감소에 대한 분자생물학적 메커니즘을 알아보기 위해 생식기 주변 지방조직에서의 염증반응과 관련된 유전자의 발현을 조사하였다.

수영운동에 의한 지방조직에서의 *IκBα*의 mRNA 발현을 조사한 결과(Fig. 2), OVX의 *IκBα* 유전자의 mRNA 발현은 Sham에 비해 14.82% 감소하였으나( $p < 0.05$ ), OVX에 비해 OVX/Ex의 *IκBα* 유전자의 mRNA 발현은

27.17% 증가하였다( $p < 0.05$ ). 또한 수영운동에 의한 지방조직에서의 염증성 사이토카인의 유전자 발현을 조사하였다(Fig. 3 and Fig. 4). 지방조직의 지방세포와 대식세포에서 생성·분비되는 TNF- $\alpha$ , IL-6 및 MCP-1 유전자의 mRNA 발현에 미치는 수영운동의 영향을 조사한 결과(Fig. 3), Sham에 비해 OVX는 TNF- $\alpha$ , IL-6 및 MCP-1 유전자의 mRNA 발현이 각각 34.8%, 69.3% 및 23.5%씩 증가하였다( $p < 0.05$ ). 그러나 OVX에서 증가된 TNF- $\alpha$ , IL-6 및 MCP-1 유전자의 mRNA 발현은 수영운동에 의해 각각 10.6%, 63.2% 및 26.8%씩 감소되었다( $p < 0.05$ ). 그리고 지방조직의 지방세포에서 특징적으로 생성·분비되는 leptin 유전자의 mRNA 발현은 Sham에 비해 OVX에서 26.5% 증가하였으나 OVX에 비해 OVX/Ex에서 42.7% 감소하였다( $p < 0.05$ ) (Fig. 4).

#### 3.3. 고찰

본 연구는 수영운동이 난소절제 후 고지방식에 의해 비만이 유도된 비만 쥐의 지방조직에서 염증반응과 관련된 유전자 발현에 어떠한 영향을 미치는지를 확인하였다. 본 연구결과에서 난소절제 후 고지방식에 의해 비만이 유도된 비만 쥐는 내장지방조직의 무게가 증가하였을 뿐만 아니라 내장지방조직에서 염증성 사이토카인인 IL-6, TNF- $\alpha$ , MCP-1 및 leptin 유전자의 발현이 증가하였고 *IκBα* 유전자의 발현은 감소하였다.

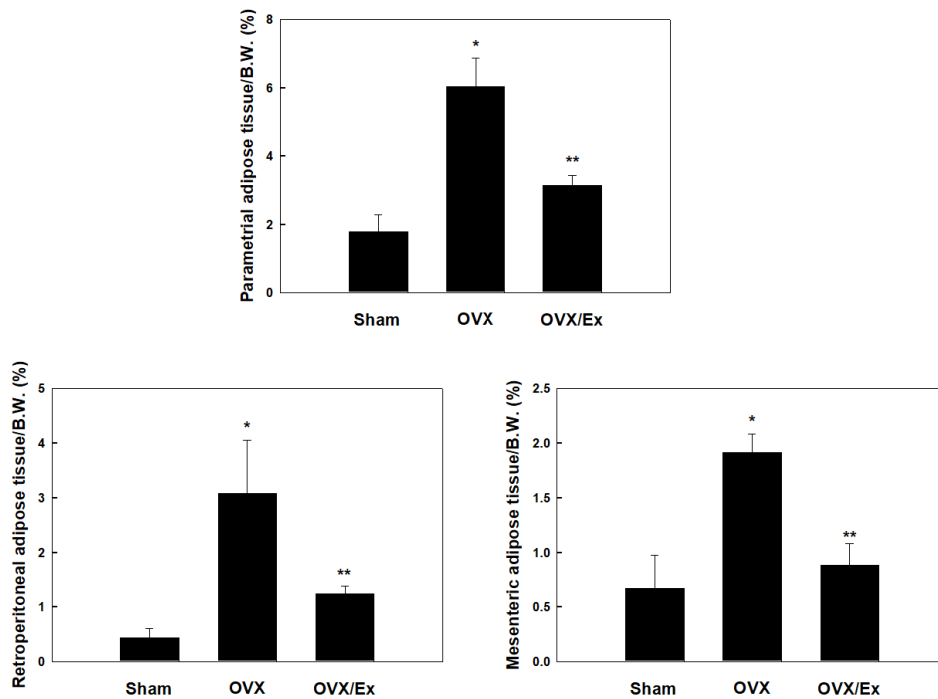


Fig. 1. Effects of exercise on adipose tissue mass in high-fat diet-fed female ovariectomized mice. All values are expressed as  $M \pm SD$ . \*Significantly different *versus* Sham,  $p < 0.05$ . \*\*Significantly different *versus* OVX,  $p < 0.05$ . Sham; sham-operated group, OVX; ovariectomized group, OVX/Ex; ovariectomize + swimming exercise group.

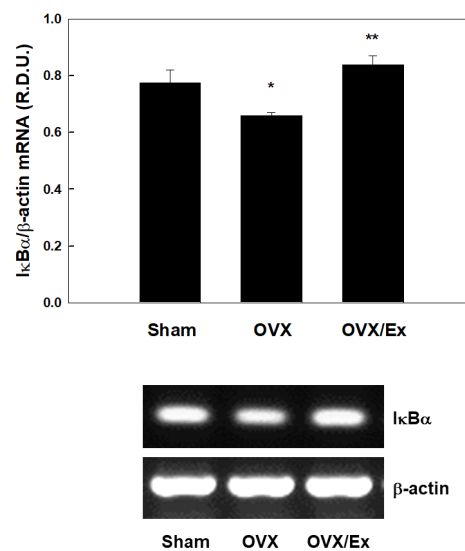


Fig. 2. Effects of exercise on  $I\kappa B\alpha$  in adipose tissue. All values are expressed as  $M \pm SD$ . \*Significantly different *versus* Sham,  $p < 0.05$ . \*\*Significantly different *versus* OVX,  $p < 0.05$ . Sham; sham-operated group, OVX; ovariectomized group, OVX/Ex; ovariectomize + swimming exercise group.

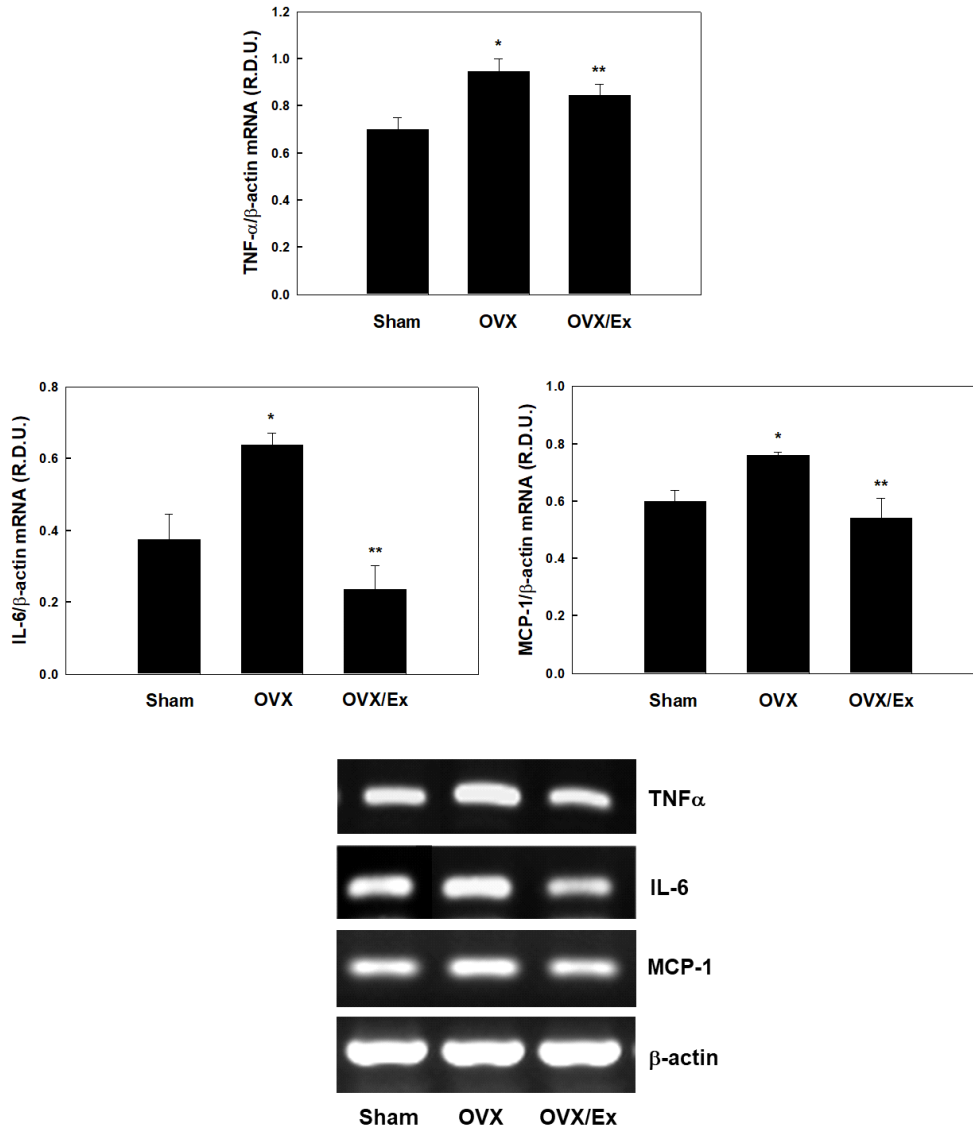


Fig. 3. Effects of exercise on TNF $\alpha$ , IL-6, MCP-1 in adipose tissue. All values are expressed as M  $\pm$  SD. \*Significantly different *versus* Sham, p<0.05. \*\*Significantly different *versus* OVX, p<0.05. Sham; sham-operated group, OVX; ovariectomized group, OVX/Ex; ovariectomize + swimming exercise group.

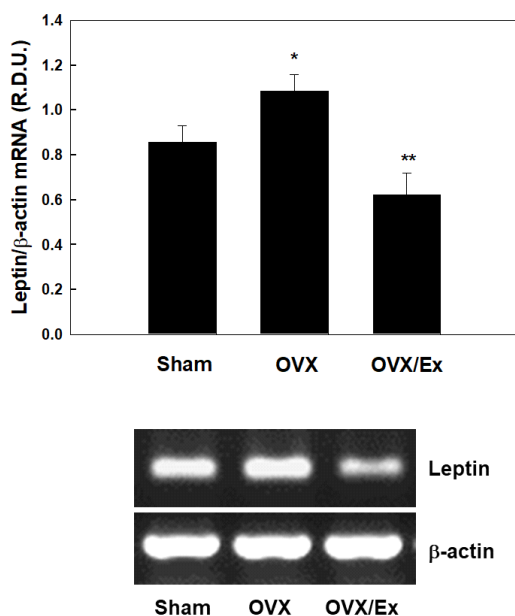


Fig. 4. Effects of exercise on leptin in adipose tissue.

All values are expressed as  $M \pm SD$ . \*Significantly different *versus* Sham,  $p < 0.05$ . \*\*Significantly different *versus* OVX,  $p < 0.05$ . Sham; sham-operated group, OVX; ovariectomized group, OVX/Ex; ovariectomize + swimming exercise group.

그러나 8주 동안의 규칙적인 수영운동은 난소절제 후 고지방식이에 의해 비만이 유도된 비만 쥐에서 내장지방조직의 무게를 감소시켰고 내장지방조직에서 IL-6, TNF- $\alpha$ , MCP-1 및 leptin의 유전자 발현을 감소시켰으며, I $\kappa$ B $\alpha$  유전자의 발현을 증가시켰다.

비만은 단순히 체중이 증가하는 것이 아니라 에너지 불균형으로 발생하는 과잉의 에너지가 신체의 체지방으로 과도하게 축적되는 것을 의미한다. 비만의 발생과 함께 제2형 당뇨병, 비알콜성 지방간(non-alcoholic fatty liver disease), 고혈압, 심혈관계질환 등 만성질환을 일으킨다[27].

비만 상태에서 지방조직은 여러 종류의 염증성 사이토카인을 생성하고 분비하여 비만성 염증반응을 유발시키는 것으로 알려져 있다. 비만인의 경우 허리-엉덩이 둘레비율이 높을수록, 체질량 지수가 높을수록 IL-6 분비가 증가한다고 보고되었다[28]. 비만 쥐에서 지방세포의 크기와 지방조직의 무게가 증가할수록 지방조직의 대식세포의 수가 증가하였고 대식세포에서 분비되는 염증반응 관련 유전자의 발현이 증가되었다[29].

고지방식을 섭취한 비만 쥐뿐만 아니라 비만인과 제2형 당뇨병이 발생한 사람의 경우 지방조직의 대식세포의 수가 증가하였으며 피하지방조직에 비해 내장지방조직에 많은 양의 대식세포가 존재하였다[19,30,31]. 비만 쥐는 지방조직의 무게 증가와 함께 내장지방조직의 지방세포의 크기도 증가하였다[19]. 그리고 고지방식이의 섭취로 비만이 유도된 쥐에서 지방세포 주변을 대식세포가 둘러싸고 있으며 생식기 주변의 지방조직, 복막 신장주변 지방조직, 및 장간막 지방조직에서 지방세포의 크기가 커질수록 대식세포의 비율이 증가하였고 대식세포에서 생성되고 분비되는 염증성 사이토카인인 IL-6와 TNF $\alpha$ 의 발현도 증가하였다[32]. 또한 지방조직에 존재하는 대식세포는 골수에서 생성된 단핵세포가 지방조직으로 유입하여 대식세포로 성숙하는데, 지방조직에서 분비되는 MCP-1이 단핵세포를 지방조직으로 유인하며, 지방조직에서의 MCP-1 생성은 비만으로 유도된 염증반응에서 증가하였다[32,33]. 이러한 선행연구 결과들은 비만은 내장지방조직무게의 증가와 함께 내장지방조직의 대식세포가 증가



되어 내장지방조직에서 염증성 사이토카인의 분비가 증가된다는 것을 의미한다. 그리고 비만 쥐의 내장지방조직에서 IL-6와 TNF $\alpha$ 의 발현이 증가된 선행연구 결과[32]는 난소절제 후 고지방식이 섭취로 비만이 유도된 비만 쥐의 내장지방조직에서 염증성 사이토카인 유전자들의 발현이 증가되었는 것을 확인한 본 연구결과와 일치한다.

최근 선행연구들에 의하면 TNF- $\alpha$ 가 비만 시 지방조직에서 급격히 증가하며 인슐린 수용체를 인산화시키거나 발현을 억제시킴으로써 지방세포의 인슐린 작용을 억제하고 인슐린 저항성의 발생에 관여하는 것으로 보고되고 있다[34,35]. 제2형 당뇨병 비만환자는 정상 비만인에 비해 혈액 속의 IL-6 수치가 높았으며, 특히 BMI>30kg/m<sup>2</sup>인 제2형 당뇨병 비만환자의 혈액 속 IL-6 수치가 가장 높았다[36]. 건강인에 비해 대사증후군 환자는 혈청 IL-6와 TNF- $\alpha$  수치가 유의하게 높았는데, 이러한 선행연구 결과는 염증반응이 질병의 발생에 중요한 역할을 한다는 것을 지지하며 IL-6와 TNF- $\alpha$  혈청 수준은 대사증후군을 예측할 수 있는 중요한 인자임을 제시하였다[37].

지방세포에서 분비되는 대표적 사이토카인인 leptin은 식욕 억제 호르몬으로써 음식 섭취와 몸무게를 조절한다. 그러나 Leptin은 비만과 관련된 대사성 질환과 인슐린 저항성을 증가시키는 역할을 한다고 보고되고 있다[11]. 비만인의 경우 혈액 속의 leptin 수치가 높고 leptin의 기능이 상실된 상태인 렙틴 저항성(leptin resistance)이 발생하게 되는데, 이러한 렙틴 저항성의 상태는 식욕이 조절되지 않아 비만이 더욱더 진행된다[38]. 또한 비만 시 혈액 속의 높은 수준의 leptin은 경동맥의 Trpm7 (transient receptor potential melastatin 7 channel)에 작용하여 비만과 관련된 고혈압을 유도하며, 비만으로 인한 지방세포에서의 leptin 분비의 증가는 알도스테론의 분비를 촉진시켜 고혈압을 발생시킨다고 보고되고 있다[39,40]. 따라서 이러한 선행연구 결과들은 내장지방조직에서의 염증성 사이토카인은 비만 상태에서 많이 생산되어 제2형 당뇨병, 심혈관계질환 등 비만과 관련된 만성 대사성 질환의 유발인자로 작용한다는 것을 시사하고 있다. 그리고 이러한 선행연구들을 바탕으로 볼 때, ‘폐경기 비만 여성의 동물모델인 난소절제 후 비만 쥐의 내장지방조직에서 염증성 사이토카인 IL-6, TNF $\alpha$ , MCP-1 및 leptin 유전자들의 발현이 증가하였음’을 확인한 본 연구결과는 ‘폐경기 비만 여성의

내장지방조직에서 염증성 사이토카인의 증가는 폐경기 비만 여성의 만성 대사성 질환을 유발하는 중요한 적신호임’을 시사하고 있다.

염증성 사이토카인 분비의 중요한 조절자는 염증 신호 전달인자인 NF- $\kappa$ B이다[12]. 규칙적인 트레드밀 운동은 뇌조직에서 NF- $\kappa$ B가 IL-6에 결합하는 것을 억제시킴으로써 IL-6 유전자의 발현을 억제시켰다[41]. 규칙적인 트레드밀 운동(경사도 0, 30m/min, 30min/1day)을 실시한 수컷 쥐는 운동을 하지 않은 수컷 쥐에 비해 간 조직과 근육조직에서 NF- $\kappa$ B 단백질의 발현이 감소하였다[42]. 육체적인 운동은 NF- $\kappa$ B 시스템에 의해 유도된 염증성 사이토카인 IL-4, IL-6, IL-10을 감소시켜 비만으로 손상된 간 기능을 개선하였다[43]. 동맥경화증이 있는 ApoE-결핍 수컷 쥐에서 유산소 운동은 내장지방조직의 무게를 감소시켰고 동맥혈관 벽의 두께를 개선하였으며 지방조직과 혈액 속의 NF- $\kappa$ B 단백질 발현을 감소시켰는데, 이러한 연구결과는 유산소 운동이 NF- $\kappa$ B pathway를 통해 동맥경화증을 개선하였다고 보고하고 있다[44]. 이러한 선행연구 결과들은 규칙적인 운동이 NF- $\kappa$ B 경로를 억제함으로써 비만으로 유도되는 염증반응과 만성 대사성 질환을 개선시킨다는 것을 시사하고 있다.

염증에 대한 NF- $\kappa$ B의 작용은 I $\kappa$ B $\alpha$ 와의 상호작용에 의해 세포질에서 NF- $\kappa$ B의 불활성 상태가 유지되어 NF- $\kappa$ B의 핵 속으로의 유입이 차단됨으로써, 염증반응과 관련 NF- $\kappa$ B의 표적 유전자의 전사가 억제된다[9,13,14]. Kim 등(2014)의 연구에 의하면 고지방식이의 섭취로 비만이 유도된 수컷 쥐는 일반식이를 섭취한 쥐에 비해 지방조직에서의 I $\kappa$ B $\alpha$ 의 단백질 함량이 감소되었고 염증성 사이토카인(IL-6, TNF- $\alpha$ , MCP-1)의 단백질 함량이 증가되었다[33]. 이러한 선행연구 결과들은 비만으로 감소된 I $\kappa$ B $\alpha$ 의 작용이 NF- $\kappa$ B에 의해 조절되는 염증반응을 증가시킨다는 것을 시사하고 있다.

본 연구 결과에서 난소절제 후 고지방식이의 섭취로 비만이 유도된 비만 쥐는 내장지방조직에서 I $\kappa$ B $\alpha$ 의 유전자 발현이 감소하였으나, 8주 동안의 규칙적인 수영운동에 의해 내장지방조직에서 I $\kappa$ B $\alpha$ 의 유전자 발현이 증가되었다는 것을 확인하였다. 따라서 본 연구는 수영운동이 고지방식이의 섭취로 비만이 유도된 쥐의 내장지방조직에서 I $\kappa$ B $\alpha$  유전자의 발현을 증가시킴으로써 염증성 신호경로의 활성화를 차단한 것임을 제시하

고 있다.

‘규칙적인 수영운동에 의한 지방조직에서의 염증성 사이토카인 유전자 발현의 억제’는 수영운동이  $I\kappa B\alpha$  유전자 발현을 증가시켜 일어난 것임을 확인한 본 연구는 규칙적인 수영운동이 내장 지방조직에서 염증성 사이토카인 유전자의 발현을 감소시켜 비만으로 유도되는 만성 대사질환을 예방하고 치료하는데 도움이 될 것임을 시사하고 있다.

#### 4. 결 론

비만상태에서 내장지방조직의 증가에 따른 염증반응이 만성 대사성질환의 발생에 중요한 원인이며 촉진적 역할을 하는 것으로 알려져 있으므로, 본 연구는 폐경기 비만 여성의 동물모델인 난소절제 후 고지방식이 섭취로 비만이 유도된 비만 쥐에서 수영운동이 내장지방조직의 무게를 감소시키고 내장지방조직의 염증반응을 억제하는지를 연구하였다.

본 연구결과를 종합해보면 다음과 같다.

첫째, 난소절제를 한 비만 쥐는 난소절제를 하지 않은 암컷 쥐에 비해 내장지방조직에 해당되는 생식기 주변의 지방조직, 복막 신장주변 지방조직, 및 장간막 지방조직의 무게가 증가되었고, 내장지방조직에서 MCP-1, IL-6,  $TNF\alpha$  및 leptin의 유전자 발현이 증가되었다.

둘째, 난소절제를 한 비만 쥐에서 수영운동은 생식기 주변의 지방조직, 복막 신장주변 지방조직, 및 장간막 지방조직의 무게를 감소시켰고, 내장지방조직에서 MCP-1, IL-6,  $TNF\alpha$  및 leptin의 유전자 발현을 감소시켰다.

셋째, 난소절제를 한 비만 쥐에서 내장지방조직에서의  $I\kappa B\alpha$  유전자 발현은 난소절제를 하지 않은 암컷 쥐에 비해 감소되었으나, 수영운동에 의해 증가되었다.

결론적으로 폐경기 비만 여성의 동물모델에서 수영운동에 의한 지방조직 염증반응의 억제 효과를 제시한 본 연구 결과는 ‘수영운동이 폐경기 비만 여성의 지방조직에서의 염증반응을 억제시킴으로써 비만을 관리하고 만성 대사성 질환을 예방하고 치료하기 위한 실천적 방법임’을 시사하고 있다.

#### References

1. T. Kelly, W. Yang, C. S. Chen, K. Reynolds, J. He, “Global Burden of Obesity in 2005 and Projections to 2030”, *International Journal of Obesity*, Vol.32, No.9 pp. 1431–1437, (2008).
2. M. C. Carr, “The Emergence of the Metabolic Syndrome with Menopause”, *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, Vol.88, No.6 pp. 2404–2411, (2003).
3. J. P. Després, I. Lemieux, “Abdominal obesity and metabolic syndrome”, *Nature*, Vol.444, No.7121 pp. 881–887, (2006).
4. J. P. Després, “Is visceral obesity the cause of the metabolic syndrome?”, *Annals of Medicine*, Vol.38, No.1 pp. 52–63, (2006).
5. C. S. Fox, J. M. Massaro, U. Hoffmann, K. M. Pou, P. Maurovich-Horvat, C. Y. Liu, R. S. Vasan, J. M. Murabito, J. B. Meigs, L. A. Cupples, R. B. D’Agostino Sr, C. J. O’Donnell, “Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: association with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study”, *Circulation*, Vol.116, No.1 pp. 39–48, (2007).
6. K. M. Pou, J. M. Massaro, U. Hoffmann, R. S. Vasan, P. Maurovich-Horvat, M. G. Larson, J. F. Jr Keane, J. B. Meigs, I. Lipinska, S. Kathiresan, J. M. Murabito, C. J. O’Donnell, E. J. Benjamin, C. S. Fox, “Visceral and subcutaneous adipose tissue volumes are cross-sectionally related to markers of inflammation and oxidative stress: the Framingham Heart Study”, *Circulation*, Vol.116, No.11 pp. 1234–1241, (2007).
7. A. Schäffler, U. Müller-Ladner, J. Schölmerich, C. Büchler, “Role of adipose tissue as an inflammatory organ in human diseases”, *Endocrine Reviews*, Vol.27, No.5 pp. 449–467, (2006).

8. A. Gastaldelli, Y. Miyazaki, M. Pettiti, M. Matsuda, S. Mahankali, E. Santini, R. A. DeFronzo, E. Ferrannini, "Metabolic effects of visceral fat accumulation in type 2 diabetes", *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, Vol.87, No.11 pp. 5098-5103, (2002).
9. P. S. Patel, E. D. Buras, A. Balasubramanyam, "The role of the immune system in obesity and insulin resistance", *Journal of Obesity*, Vol.2013, No.616193 pp. 1-9, (2013).
10. M. Satish, S. K. Saxena, D. K. Agrawal, "Adipokine Dysregulation and Insulin Resistance with Atherosclerotic Vascular Disease: Metabolic Syndrome or Independent Sequelae?", *Journal of Cardiovascular Translational Research*, Vol.12, No.5 pp. 415-424, (2019).
11. J. H. Stern, J. M. Rutkowski, P. E. Scherer, "Adiponectin, Leptin, and Fatty Acids in the Maintenance of Metabolic Homeostasis through Adipose Tissue Crosstalk", *Cell Metabolism*, Vol.23, No.5 pp. 770-784, (2016).
12. R. J. Carmody, Y. H. Chen, "Nuclear factor-kappaB: activation and regulation during toll-like receptor signaling", *Cellular and Molecular Immunology*, Vol.4, No.1 pp. 31-41, (2007).
13. J. F. Klement, N. R. Rice, B. D. Car, S. J. Abbondanzo, G. D. Powers, P. H. Bhatt, C. H. Chen, C. A. Rosen, C. L. Stewart, "IkappaBalpha deficiency results in a sustained NF-kappaB response and severe widespread dermatitis in mice", *Molecular and Cellular Biology*, Vol.16, No.5 pp. 2341-2349, (1996).
14. S. Vallabhapurapu, M. Karin, "Regulation and function of NF-kappaB transcription factors in the immune system", *Annual Review of Immunology*, Vol.2009, No.27 pp. 693-733, (2009).
15. Lynch A, Vail-Smith K, Kotecki J, Bonazzoli L. *Choosing Health (3rd Edition)*. p. 126-153, Pearson, (2017).
16. Thygeson Alton L, Thygeson Steven M. *Fit to Be Well (3th ed)*. p. 172-173, Jones & Bartlett, (2007).
17. Han DB, Payne WA, Mauer EB. *Focus on Health (7th ed.)*. p. 82-94, Mcgraw-Hill Higher Education, (2005).
18. G. Tuuri, M. Loftin, J. Oescher, "Association of Swim Distance and Age with Body Composition in Adult Female Swimmers", *Medicine and Science in Sports and Exercise*, Vol.34, No.12 pp. 2110-2114, (2002).
19. S. Jeong, "The Effect of Swimming plus Hypolipidemic Agent on Obesity", *Journal of the Korean Applied Science and Technology*, Vol.36, No.1 pp. 34-46, (2019).
20. S. Jeong, "Dose-dependent effects of geneistein on the improvement of obesity in a mouse model of postmenopausal women", *Journal of the Korean Applied Science and Technology*, Vol.36, No.4 pp. 1153-1163, (2019).
21. S. Jeong, "Effect of swimming exercise on anti-angiogenesis of white adipose tissue in high-fat diet-fed female ovariectomized mice", *Journal of the Korean Applied Science and Technology*, Vol.37, No.3 pp. 385-397, (2020).
22. J. C. Rosa, F. S. Lira, R. Eguchi, G. D. Pimentel, D. P. Venâncio, C. A. Cunha, L. M. Oyama, M. T. De Mello, M. Seelaender, C. M. do Nascimento, "Exhaustive exercise increases inflammatory response via Toll like receptor-4 and NF-kappaB65 pathway in rat adipose tissue", *Journal of Cellular Physiology*, Vol.226, No.6 pp. 1604-1607, (2011).
23. C. P. Fischer, "Interleukin-6 in acute exercise and training: what is the biological relevance?", *Exercise Immunology Review*, Vol.12, pp. 6-33, (2006).
24. J. Fang, M. Tang, "Exercise improves high fat diet-impaired vascular function", *Biomedical Reports*, Vol.7, No.4 pp. 337-342, (2017).

25. P. A. S. Nogueira, M. P. Pereira, J. J. G. Soares, J. de Assis Silva Gomes, D. L. Ribeiro, D. S. Razolli, L. A. Velloso, M. B. Neto, R. G. Zanon, "Swimming reduces fatty acids-associated hypothalamic damage in mice", *Journal of Chemical Neuroanatomy*, Vol.103, No.101713 pp. 1-10, (2020).
26. G. Li, J. Y. Liu, H. X. Zhang, Q. Li, S. W. Zhang, "Exercise training attenuates sympathetic activation and oxidative stress in diet-induced obesity", *Physiological research / Academia Scientiarum Bohemoslovaca*, Vol.64, No.3 pp. 355-367, (2015).
27. S. L. Faria, O. P. Faria, C. S. Menezes, H. R. de Gouvêa, M. de Almeida Cardeal, "Metabolic profile of clinically severe obese patients", *Obesity Surgery*, Vol.22, No.8 pp. 1257-1262, (2012).
28. Y. H. Hamid, C. S. Rose, S. A. Urhammer, C. Glümer, R. Nolsøe, O. P. Kristiansen, T. Mandrup-Poulsen, K. Borch-Johnsen, T. Jorgensen, T. Hansen, O. Pedersen, "Variations of the interleukin-6 promoter are associated with features of the metabolic syndrome in Caucasian Danes", *Diabetologia*, Vol.48, No.2 pp. 251-260, (2005).
29. C. A. Aguilar-Salinas, E. G. García, L. Robles, D. Riaño, D. G. Ruiz-Gomez, A. C. García-Ulloa, M. A. Melgarejo, M. Zamora, L. E. Guillen-Pineda, R. Mehta, S. Canizales-Quinteros, M. T. Tusie Luna, F. J. Gómez-Pérez, "High adiponectin concentrations are associated with the metabolically healthy obese phenotype", *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, Vol.93, No.10 pp. 4075-4079, (2008).
30. R. Canello, J. Tordjman, C. Poitou, G. Guilhem, J. L. Bouillot, D. Hugol, C. Coussieu, A. Basdevant, A. Bar Hen, P. Bedossa, M. Guerre-Millo, K. Clément, "Increased infiltration of macrophages in omental adipose tissue is associated with marked hepatic lesions in morbid human obesity", *Diabetes*, Vol.55, No.6 pp. 1554-1561, (2006).
31. M. Kolak, J. Westerbacka, V. R. Velagapudi, D. Wågsäter, L. Yetukuri, J. Makkonen, A. Rissanen, A. M. Häkkinen, M. Lindell, R. Bergholm, A. Hamsten, P. Eriksson, R. M. Fisher, M. Oresic, H. Yki-Järvinen, "Adipose tissue inflammation and increased ceramide content characterize subjects with high liver fat content independent of obesity", *Diabetes*, Vol.56, No.8 pp. 1960-1968, (2007).
32. S. P. Weisberg, D. McCann, M. Desai, M. Rosenbaum, R. L. Leibel, A. W. Jr Ferrante, "Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue", *The Journal of Clinical Investigation*, Vol.112, No.12 pp. 1796-1808, (2003).
33. C. S. Kim, R. Yu, "The Inhibitory Effect of Quercetin on Adipose Tissue Inflammation in Mice Fed on a High-fat Diet", *The Korean Journal Obesity*, Vol.23, No.3 pp. 170-178, (2014).
34. G. S. Hotamisligil, P. Peraldi, A. Budavari, R. Ellis, M. F. White, B. M. Spiegelman, "IRS-1-mediated inhibition of insulinreceptor tyrosine kinase activity in TNF-alpha- and obesity-induced insulin resistance", *Science*, Vol.271, No.5249 pp. 665-668, (1996).
35. R. Jaganathan, R. Ravindran, S. Dhanasekaran, "Emerging Role of Adipocytokines in Type 2 Diabetes as Mediators of Insulin Resistance and Cardiovascular Disease", *Canadian Journal of Diabetes*, Vol.42, No.4 pp. 446-456, (2018).
36. K. F. Rodrigues, N. T. Pietrani, A. A. Bosco, F. M. F. Campos, V. C. Sandrim, K. B. Gomes, "L-6, TNF- $\alpha$ , and IL-10 levels/polymorphisms and their association with type 2 diabetesmellitus and obesity in Brazilian individuals", *Archives of Endocrinology and Metabolism*, Vol.61, No.5 pp. 438-446, (2017).

37. M. Mohammadi, M. H. Gozashti, M. Aghadavood, M. R. Mehdizadeh, M. M. Hayatbakhsh, "Clinical Significance of Serum IL-6 and TNF- $\alpha$  Levels in Patients with Metabolic Syndrome", *Reports of Biochemistry & Molecular Biology*, Vol.6, No.1 pp. 74-79, (2017).
38. A. G. Izquierdo, A. B. Crujeiras, F. F. Casanueva, M. C. Carreira, "Leptin, Obesity, and Leptin Resistance: Where Are We 25 Years Later?", *Nutrients*, Vol.11, No.11 pp. 2704, (2019).
39. M. K. Shin, C. C. Eraso, Y. P. Mu, C. Gu, B. H. Y. Yeung, L. J. Kim, X. R. Liu, Z. J. Wu, O. Paudel, L. E. Pichard, M. Shirahata, W. Y. Tang, J. S. K. Sham, V. Y. Polotsky, "Leptin Induces Hypertension Acting on Transient Receptor Potential Melastatin 7 Channel in the Carotid Body", *Circulation Research*, Vol.125, No.11 pp. 989-1002, (2019).
40. D. Xie, W. B. Bollag, "Obesity, hypertension and aldosterone: is leptin the link?", *The Journal of Endocrinology*, Vol.230, No.1 pp. F7-F11, (2016).
41. C. C. Chio, H. J. Lin, Y. F. Tian, Y. C. Chen, M. T. Lin, C. H. Lin, C. P. Chang, C. C. Hsu, "Exercise attenuates neurological deficits by stimulating a critical HSP70/NF- $\kappa$ B/IL-6/synapsin I axis in traumatic brain injury rats", *Journal of neuroinflammation*, Vol.14, No.1 pp. 90, (2017).
42. M. Turgut, V. Cinar, R. Pala, M. Tuzcu, C. Orhan, H. Telceken, N. Sahin, P. B. D. Deeh, J. R. Komorowski, K. Sahin, "Biotin and chromium histidinate improve glucose metabolism and proteins expression levels of IRS-1, PPAR- $\gamma$ , and NF- $\kappa$ B in exercise-trained rats", *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, Vol.15, No.1 pp. 45, (2018).
43. P. A. Monteiro, W. L. do Prado, T. R. Dos Santos Tenório, L. M. Tomaz, D. H. St-Pierre, F. S. Lira, "Immunometabolic Changes in Hepatocytes Arising from Obesity and the Practice of Physical Exercise", *Current Pharmaceutical Design*, Vol.24, No.27 pp. 3200-3209, (2018).
44. W. Wu, H. Wang, G. Jiao, J. Yue, G. Wang, "Aerobic Exercise Suppresses Atherosclerosis Through Adiponectin-Nuclear Transcription Factor  $\kappa$ B Pathway in Apolipoprotein E-deficient Mice", *The American Journal of the Medical Sciences*, Vol.353, No.3 pp. 275-281, (2017).