

## 백색지방조직에서 peroxisome proliferator-activated receptor $\alpha$ 항염증에 대한 유산소 운동의 영향

정선효<sup>†</sup>

목원대학교 의생명바이오공학부, 교수  
(2023년 1월 25일 접수: 2023년 2월 16일 수정: 2023년 2월 20일 채택)

## Effect of aerobic exercise on peroxisome proliferator-activated receptor $\alpha$ anti-inflammatory in white adipose tissue

Sun-Hyo Jeong<sup>†</sup>

*Division of Biomedical Engineering and Biotechnology, Mokwon University,  
Doanbuk-ro 88, Seo-gu, Daegjeon 35349, Korea  
(Received January 25, 2023; Revised February 16, 2023; Accepted February 12, 2023)*

**요약** : 고지방식을 섭취한 수컷 쥐에서 PPAR $\alpha$  activator fenofibrate 단독처방(H/F)과 수영운동 단독처방(H/S)에 비해 fenofibrate와 수영운동의 조합처방(H/F/S)이 백색지방조직의 염증 개선에 유의한 상승효과를 나타낼 것인지를 조사하였다. 몸무게, 체내 백색지방조직의 무게 및 혈청 총 콜레스테롤 수치는 저지방식을 섭취한 쥐(L)에 비해 고지방식을 섭취한 쥐(H)가 증가하였으며, H에 비해 H/F와 H/S 모두 감소하였으며, fenofibrate에 의해 감소된 수치는 fenofibrate와 수영운동의 조합처방(H/F/S)에 의해 더 효과적으로 감소하였다. 체내 백색지방조직에서 염증성 사이토카인 유전자와 지방산 산화 관련 유전자의 발현을 조사한 결과, L에 비해 H는 증가하였으며, H에 비해 H/F와 H/S 모두 감소하였고, H/F/S는 H/F에 비해 더욱 감소시켰다. 따라서 본 연구는 고지방식을 섭취한 수컷 쥐에서 fenofibrate와 수영운동의 조합처방은 fenofibrate 단독처방에 비해 지방산 산화를 촉진하여 비만으로 발생한 백색지방조직의 염증을 더욱 효과적으로 억제한다는 것을 밝힘으로써, 비만으로 발생하는 지방조직의 염증을 개선하는 실질적인 방법을 제시하였다.

**주제어** : 비만, PPAR $\alpha$ , Fenofibrate, 수영운동, 염증, 백색지방조직

**Abstract** : It was investigated whether a combination of PPAR $\alpha$  activator fenofibrate and swimming exercise (H/F/S) would have a beneficial synergistic effect on improving inflammation of white adipose tissue compared to the single prescription of fenofibrate (H/F) and swimming exercise (H/S) in male mice that fed high fat diet. The body weight, weight of white adipose tissue and total cholesterol levels in the serum increased in mice-fed high fat diets (H) compared to mice-fed low fat diets (L).

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

Compared to H, both H/F and H/S decreased these. These levels reduced by fenofibrate were more effectively reduced by the combination of fenofibrate and swimming exercise (H/F/S). As a result of examining the expression of inflammatory cytokines genes and fatty acid oxidation genes in white adipose tissue, H increased compared to L, both H/F and H/S decreased compared to H, and H/F/S decreased further compared to H/F. Thus, this study revealed that the combination of fenofibrate and swimming exercise in male mice fed high-fat diet suppresses inflammation of white adipose tissue caused by obesity through promoted fatty acid oxidation more effectively than the fenofibrate alone, and suggested a practical way to improve inflammation of adipose tissue caused by obesity.

*Keywords : Obesity, PPAR $\alpha$ , Fenofibrate, Swimming exercise, Inflammation, White adipose tissue*

## 1. 서론

현대사회가 비만을 막으려는 노력에도 불구하고 전 세계적으로 과체중과 비만 인구는 계속 증가하는 추세이다. 지방세포 내에 과도한 지방 저장의 증가로 지방조직무게가 증가하는 지방 과다 또는 비만은 고혈압, 제2형 당뇨병, 심혈관계질환, 암 등 만성 대사성질환의 발병과 매우 밀접한 관련이 있다[1]. 특히 총 지방조직 무게보다 내장 백색지방조직 무게의 증가는 비만과 관련된 만성 대사성질환의 발병과 더 밀접한 관련이 있다. 지방조직은 지방세포와 지방전구세포 이외에도 대식세포, 수지상세포(dendritic cell) 등 면역세포도 존재하며, 지방조직의 무게가 증가하면 지방세포의 양과 수가 증가하는 동시에 면역세포의 수도 증가한다[2].

선행 연구들에 의하면, 백색지방조직은 단순히 여분의 에너지를 저장하는 조직이 아니라 면역 및 염증을 포함한 생리학적 및 병리학적 과정을 조절하는 중요한 내분비기관의 기능을 담당하는 것으로 밝혀졌다[3]. 비만인의 지방조직은 tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukin-6 (IL-6), monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1) 등의 pro-inflammatory protein의 발현이 증가되어, 비만을 낮은 수준의 전신성 염증이라고 한다[4]. 지방조직에서 생성되고 분비되는 염증성 사이토카인은 비만과 관련된 인슐린 저항성, 심혈관질환 등의 위험을 증가시키는데 적극 참여한다[5].

규칙적인 신체활동은 대사증후군의 위험과 신체 염증을 감소시킴으로써 심혈관질환, 제2형 당뇨병 등 만성 대사성 질환의 발병을 감소시킨다고 알려져 있다[6,7]. 1일 60분씩, 18m/min 속도

의 트레드밀 운동은 심실근육과 골격근의 toll-like receptor 2 (TLR2)와 TLR4 염증 유전자 발현과 단백질의 양을 감소시켰고, 1일 60분씩, 12-20m/min 속도의 트레드밀 운동은 지방조직의 TLR4, TNF- $\alpha$  등 염증 유전자의 발현과 단백질 양을 감소시켰다[8,9]. 그러나 급성 운동은 오히려 골격근의 TLR4, TNF- $\alpha$ , IL-6 등 염증 유전자의 발현과 단백질 양을 증가시켜 골격근의 손상을 일으켰고[10], 뿐만 아니라 지방조직에서의 염증성 사이토카인도 증가시켰다[11]. 그리고 중강도의 운동은 질병에 대한 민감성을 감소시키지만, 극한 수준의 고강도 운동은 질병에 대한 민감성을 증가시킨다는 연구결과가 있다[12]. 이러한 선행연구결과들은 운동 조건에 따라 염증, 면역력 등 건강에 미치는 영향이 다르다는 것을 의미한다.

Donatelle (2019)에 의하면, 심폐체력을 향상시키고 비만 조절에 효과적인 운동유형은 유산소 운동이며 운동강도는 중강도 운동으로 수행할 경우 주당 5일, 1회 최소 30분 이상 할 것을 권장한다[13]. 16주 동안 주당 5일, 1일 30분의 수영 운동은 비만 쥐의 몸무게, 체지방량 및 혈청 속 지질 성분을 감소시켰고[14], 8주 동안 주당 5일, 1회 60분의 수영운동은 비만 쥐의 몸무게를 감소시켰다[15]. 이러한 선행연구들은 규칙적인 수영 운동은 비만조절과 건강개선에 유익한 효과를 가져온다는 것을 의미한다.

규칙적인 운동은 에너지 대사작용을 조절하여 에너지 소비를 증가시킴으로써 체지방량을 감소시키고 비만을 조절한다고 알려져 있다[16]. 수영 운동은 비만 쥐의 간과 근육조직에서 지방분해 대사에 관여하는 유전자의 발현을 증가시켰으며 [17,18], 근육조직에서 지방산  $\beta$ -산화를 촉진하

는 peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$  (PPAR  $\alpha$ ) 표적 유전자(target genes)와 열발생 관련 uncoupling protein 3 유전자의 발현을 억제함으로써 몸무게와 백색지방조직무게를 감소시켜 비만개선의 효과를 보였다[19].

PPAR  $\alpha$ 는 리간드(ligand)에 의해 활성화되는 핵 수용체(nuclear receptor)이다. 리간드에 의해 활성화된 PPAR  $\alpha$ 는 표적 유전자의 peroxisome proliferator response elements에 결합하여 표적 유전자의 전사를 조절한다[20]. PPAR  $\alpha$ 는 지방산 산화가 활발히 일어나는 간, 심장, 골격근 등에서 높은 수준으로 발현되며, 혈관내피(vascular endothelium), 단핵구(monocyte), 대식세포(macrophage) 등 기타 조직에서도 낮은 수준으로 발현된다[21]. PPAR  $\alpha$ 는 특히 간에서 지방산  $\beta$ -산화와 관련된 유전자의 전사를 촉진하여 지방을 감소시키는 것과 관련이 있다.

PPAR  $\alpha$  activator인 fenofibrate는 혈청 속 중성지방 수치를 감소시키는 고지혈증 치료제로 널리 알려져 있다[22]. Fenofibrate는 간의 지방산 산화 경로에 관여하는 유전자의 발현을 촉진하여 몸무게, 지방조직무게, 혈청 속 중성지방을 감소시킨다[23]. 그리고 fenofibrate는 간에서 IL-6로 유도된 급성기(acute phase response) 반응물질인 fibrinogen- $\alpha$ , - $\beta$ , - $\gamma$  유전자, serum amyloid A 유전자 등의 발현을 억제하였다[24]. 또 다른 PPAR  $\alpha$  activator인 Wy-14,643은 간에서 fatty acid binding protein과 퍼옥시좀 지방산  $\beta$ -산화 관련 효소들의 mRNA 유전자 발현을 촉진함으로써 간의 지질축적과 지방간염을 개선하였다[25]. 이러한 선행연구결과들은 PPAR  $\alpha$ 는 간에서 지질 이화작용을 촉진하고 간의 염증을 개선하는 효과가 있다는 것을 제시하였다. 이와 같이 염증에 대한 PPAR  $\alpha$ 의 기능은 주로 간 조직에서 연구가 이루어져 왔다.

최근 Hinds 등 (2021)은 지방조직에서 PPAR  $\alpha$  결핍이 백색지방조직의 무게를 증가시키고 백색지방조직에서 대식세포의 유형을 anti-inflammatory M2에서 pro-inflammatory M1으로 변화시킨다는 것을 밝힘으로써 PPAR  $\alpha$ 가 백색지방조직의 염증을 억제한다는 것을 제시한 바 있으나[26], 백색지방조직 염증에 대한 PPAR  $\alpha$ 의 연구는 매우 부족한 상태이다. 그리고 PPAR  $\alpha$ 의 백색지방조직 염증에 대한 수영운동의 영향과 그 조절 기전도 아직 명확히 규명되지 않았다. 따라서 본 연구는 에너지 저장장소이면서 염

증성 사이토카인을 생성하고 분비하는 중요한 내분비기관의 기능을 담당하는 백색지방조직에서 PPAR  $\alpha$ 의 염증 작용을 알아보고, 더 나아가 염증에 대한 PPAR  $\alpha$  기능에 수영운동이 어떠한 상호작용을 하는지를 조사하였다.

## 2. 실험

### 2.1. 실험대상 및 운동방법

7주령의 wild-type 수컷 쥐(C57BL/6J mice)는 (주)대한바이오링크(Chungbuk, Korea)로부터 구입하였으며, 12시간 light/darkness cycle과 항균 상태에서 먹이와 물을 충분히 주면서 사육하였다. 동물실험은 M 대학교의 동물실험윤리위원회 규정에 따라 시행하였다(No. NVRQS AEC-13). 수컷 쥐는 무작위로 저지방식이 섭취 그룹(L; Low fat diet), 고지방식이 섭취 그룹(H; High fat diet), fenofibrate가 처리된 고지방식이 섭취 그룹(H/F; High fat diet + fenofibrate), 고지방식이 섭취하면서 수영 운동한 그룹(H/S; High fat diet + Swimming), 그리고 fenofibrate가 처리된 고지방식이 섭취하면서 수영 운동한 그룹(H/F/S; High fat diet + fenofibrate+ Swimming)으로 분류하였다. 그룹당 사용된 쥐는 8마리이며(n=8/group), 8주간 실험하였고 실험 쥐의 몸무게는 주당 2회 측정하였다.

실험에 사용된 사료는 미국 Research Diets 사 (Research Diet, New Brunswick, NJ)의 저지방식이 사료(Low fat diet: 10% kcal fat) 또는 고지방식이 사료(High fat diet: 45% kcal fat)이며, fenofibrate(Sigma, St. Louis, MO)는 고지방식이 사료에 혼합하여 사용하였다(500mg/kg, 0.05% wt/wt). 수영운동은 35±1°C water bath (1m×1m, Jeitech, Seoul, Korea)에서 1주일에 5일, 하루 60분, 8주 동안 실시하였다. 1회 운동 시간을 10분씩 점진적으로 증가시켜 60분에 도달하는 운동 적응 기간을 실험 시작 1주 동안 가졌다.

### 2.3. 혈청 분석

공복 12시간 후에 혈액을 채취하여 4°C에서 1시간 응고시킨 후 원심분리(4,200 rpm, 20분, 4°C)하여 혈청을 분리하였다. 지질 성분 함량은 녹십자 의료재단(Green Cross Laboratories, Gyeonggi-do, Korea)에 의뢰하여 분석하였다.

## 2.4. 유전자 발현 분석

Total RNA는 지방조직에서 추출하였다. 지방 조직 200mg에 trizol (GeneAll, Seoul, Korea) 1ml를 넣고 homogenizer를 이용하여 조직을 분쇄하였다. 균질화된 용액을 실온에서 5분간 반응시킨다. Chloroform (sigma, U.S.A.) 200  $\mu$ l를 첨가한 후 20초간 위아래로 흔들어 전체적으로 잘 섞이도록 하고 3분 동안 실온에 반응시켰다. 그 후 원심분리(13,000rpm, 4°C, 15분)하여 상층액만을 새로운 튜브에 담고, 여기에 동량의 isopropanol (sigma, U.S.A.)를 첨가하고 실온에서 10분간 반응시킨 다음 원심분리(13,000rpm, 4°C, 15분)하였다. 튜브 바닥에 생긴 RNA pellet을 air dryer를 통해 완전히 건조시킨 후 0.01% diethyl pyrocarbonate가 처리된 water 30  $\mu$ l를 첨가하여 용해시켰다.

Moloney murine leukemia virus reverse transcriptase (MMLV-RT, Korea)와 Oligo-dT (Qiagen, Netherlands)를 사용하여 total RNA 2  $\mu$ g을 역전사시켜 complementary DNA (cDNA)를 합성하였다. 즉 RNA에 MMLV-RT, MMLV-RT buffer, dNTP (deoxynucleotide) 및 oligo-dT mixture를 혼합하고 50°C에서 60분 반응시킨다. 합성된 cDNA는 MJ Research Thermocycler (Waltman, MA, USA)와 MJ Mini™ Gradient Thermal Cycler (PTC-1148, Bio-rad, CA, USA) 기기를 이용하여 증폭시켰

다. 사용된 PCR primers는 table 1에 제시하였다. PCR 조건은 predenaturation(95°C에서 2분간), 증폭반응(95°C에서 30초간 denaturation, 52~58°C에서 30초간 annealing, 그리고 72°C에서 30초간 elongation)으로 구성하였다. PCR 산물은 1~2% agarose gel에서 전기영동으로 분리하여, Syngene GeneGenius Gel Documentation System (Syngene, Cambridge, UK)를 이용하여 분석한다.

## 2.5. 자료통계처리

자료 통계분석은 SigmaPlot 2001 (SPSS Inc., Chicago, IL, U.S.A.)의 unpaired, student's t-test를 이용하여 통계적 유의성을 검증하였다. 모든 값은 mean  $\pm$  standard deviation (M  $\pm$  SD)으로 표시하였고 유의수준은 p<0.05로 설정하였다.

## 3. 결과 및 고찰

### 3.1. Fenofibrate와 수영운동에 의한 몸무게의 변화

8주 동안의 몸무게 증가(body weight gain)는 L은 4.32 $\pm$ 2.62g이며, H는 11.83 $\pm$ 1.27g이며, H/F는 6.28 $\pm$ 1.96g이며, H/S는 5.85 $\pm$ 1.36g이며, 그리고 H/F/S는 3.31 $\pm$ 1.02g이다(Table 2).

Table 1. Sequence of oligonucleotide primers and PCR conditions

Gene	Size(bp)	Primer sequence	Annealing(°C)	Cycle
MCP-1	132	F: 5' -tgatccaatgagtaggctggag-3' R: 5' -atgtctggaccattcctcttg-3'	58	30
IL-6	155	F: 5' -tggagtcacagaaggagtggttaag-3' R: 5' -tctgaccacgtgaggaatgtccac-3'	58	30
TNF- $\alpha$	300	F: 5' -ggcaggtctactttggagtcattgc-3' R: 5' -acattcgaggctccagtgaattcgg-3'	58	34
Thiolase	294	F: 5' -ggataacctcggagaatgtggc-3' R: 5' -cactcacctgactggagttt-3'	52	45
MCAD	321	F: 5' -gacattggaaagctgtagtg-3' R: 5' -tcacgagctatgatcagcctctg-3'	58	40
$\beta$ -actin	348	F: 5' -tggaaacctgtggcatccatgaaac-3' R: 5' -taaaacgcagctcagtaacagtcc-3'	58	28

Table 2. Effects of fenofibrate and exercise on the body weight gain (g)

week	L	H	H/F	H/S	H/F/S
0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0
1	0.70±1.96	2.31±1.02	1.46±0.42	1.88±0.76	1.18±1.06
2	1.55±2.10	3.27±1.24	2.33±0.83	2.30±0.78	1.50±0.97
3	2.33±2.23	4.19±1.35	3.26±1.15	2.85±1.01	1.55±0.93
4	3.10±2.42	6.03±0.80	4.56±1.53	4.25±0.31	2.29±1.02
5	3.68±2.56	7.81±0.62	5.26±1.27	5.06±1.60	2.50±1.15
6	4.01±2.46	9.70±0.93	6.07±1.67	5.44±1.35	2.54±0.97
7	4.26±2.60	11.40±1.08	6.31±1.86	5.83±1.15	3.33±1.10
8	4.32±2.62	11.83±1.27 <sup>#</sup>	6.28±1.96 <sup>*</sup>	5.85±1.36 <sup>*</sup>	3.31±1.01 <sup>**</sup>

All values are expressed as M ± SD. <sup>#</sup>p<0.05 compared with L, <sup>\*</sup>p<0.05. compared with H, <sup>\*\*</sup>p<0.05 compared with H/F.

8주 동안의 몸무게 증가는 L에 비해 H가 173.97% 증가하였고, H에 비해 H/F와 H/S는 각각 46.91%, 50.55%씩 감소하였으며, H/F에 비해 H/F/S는 47.35% 감소되었다.

### 3.2. Fenofibrate와 수영운동에 의한 지방조직 무게의 변화

체내 백색지방조직의 증가는 비만뿐만 아니라 비만과 관련된 만성 대사성질환의 발병과 매우 밀접한 관련이 있다. 따라서 체내 백색지방조직에 해당하는 생식선주위 지방조직(epididymal adipose tissue), 신장주위 지방조직(retroperitoneal adipose tissue) 및 장간막주위 지방조직(mesenteric adipose tissue, M)의 무게를 조사하였다(Fig. 1). 생식선주위 지방조직의 무게의 경우, L에 비해 H는 227.0% 증가하였고, H에 비해 H/F와 H/S는 각각 51.37%, 43.21%씩 감소하였으며, H/F에 비해 H/F/S는 46.38% 감소하였다. 그리고 신장주위 지방조직과 장간막주위 지방조직의 무게도 생식선주위 지방조직의 무게 결과와 유사하게, 고지방식이에 의해 증가된 지방조직 무게가 fenofibrate와 수영운동에 의해 감소되었으며, fenofibrate에 의해 감소된 지방조직 무게는 fenofibrate와 수영운동의 조합처방에 의해 더 감소되었다.

### 3.3. Fenofibrate와 수영운동에 의한 혈중 총 콜레스테롤의 변화

혈청 속 총 콜레스테롤의 변화에 대한 fenofibrate와 수영운동의 영향을 조사하였다(Fig. 2). H의 혈청 속 총 콜레스테롤은 L에 비해 29.66% 증가하였고, H에 비해 H/F는 변화가 없었으며 H/S는 10.64% 감소하였고, H/F에 비해 H/F/S는 19.45% 감소하였다.

### 3.4. Fenofibrate와 수영운동에 의한 염증관련 유전자 발현의 변화

고지방식을 섭취한 수컷 쥐의 체내 백색지방 조직에서 염증성 사이토카인 유전자 발현에 대한 fenofibrate와 수영운동의 영향을 조사하였다(Fig. 3). MCP-1 유전자 발현은 L에 비해 H는 41.54% 증가하였고, H에 비해 H/F와 H/S는 각각 21.74%, 18.48%씩 감소하였으며, H/F에 비해 H/F/S는 20.83% 감소하였다. IL-6 유전자의 발현은 L에 비해 H는 30.0% 증가하였고, H에 비해 H/F와 H/S는 각각 23.08%, 21.79%씩 감소하였으며, H/F에 비해 H/F/S는 21.67% 감소하였다. 그리고 TNF- $\alpha$  유전자의 발현은 L에 비해 H는 39.7% 증가하였고, H에 비해 H/F와 H/S는 각각 23.16%, 15.79%씩 감소하였으며, H/F에 비해 H/F/S는 21.92% 감소하였다.

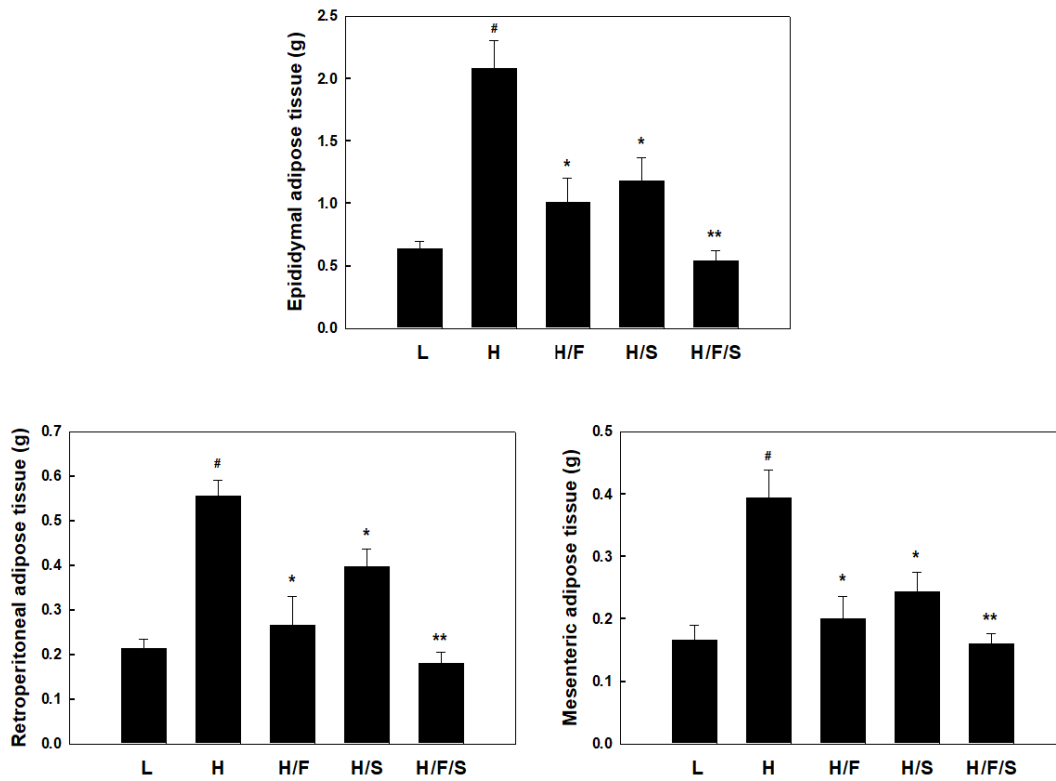


Fig. 1. Effects of fenofibrate and exercise on the adipose tissue weight. All values are expressed as  $M \pm SD$ . <sup>#</sup> $p < 0.05$  compared with L, <sup>\*</sup> $p < 0.05$  compared with H, <sup>\*\*</sup> $p < 0.05$  compared with H/F.

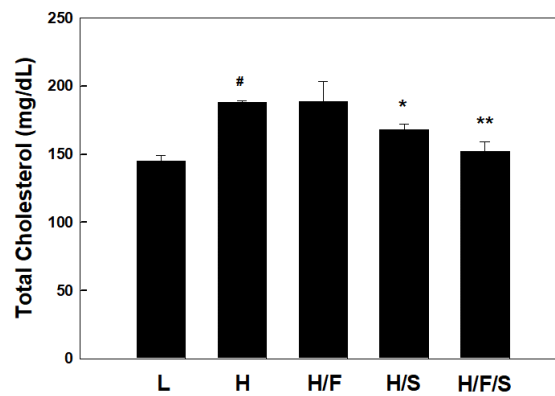


Fig. 2. Effects of fenofibrate and exercise on total cholesterol in serum. All values are expressed as  $M \pm SD$ . <sup>#</sup> $p < 0.05$  compared with L, <sup>\*</sup> $p < 0.05$  compared with H, <sup>\*\*</sup> $p < 0.05$  compared with H/F.

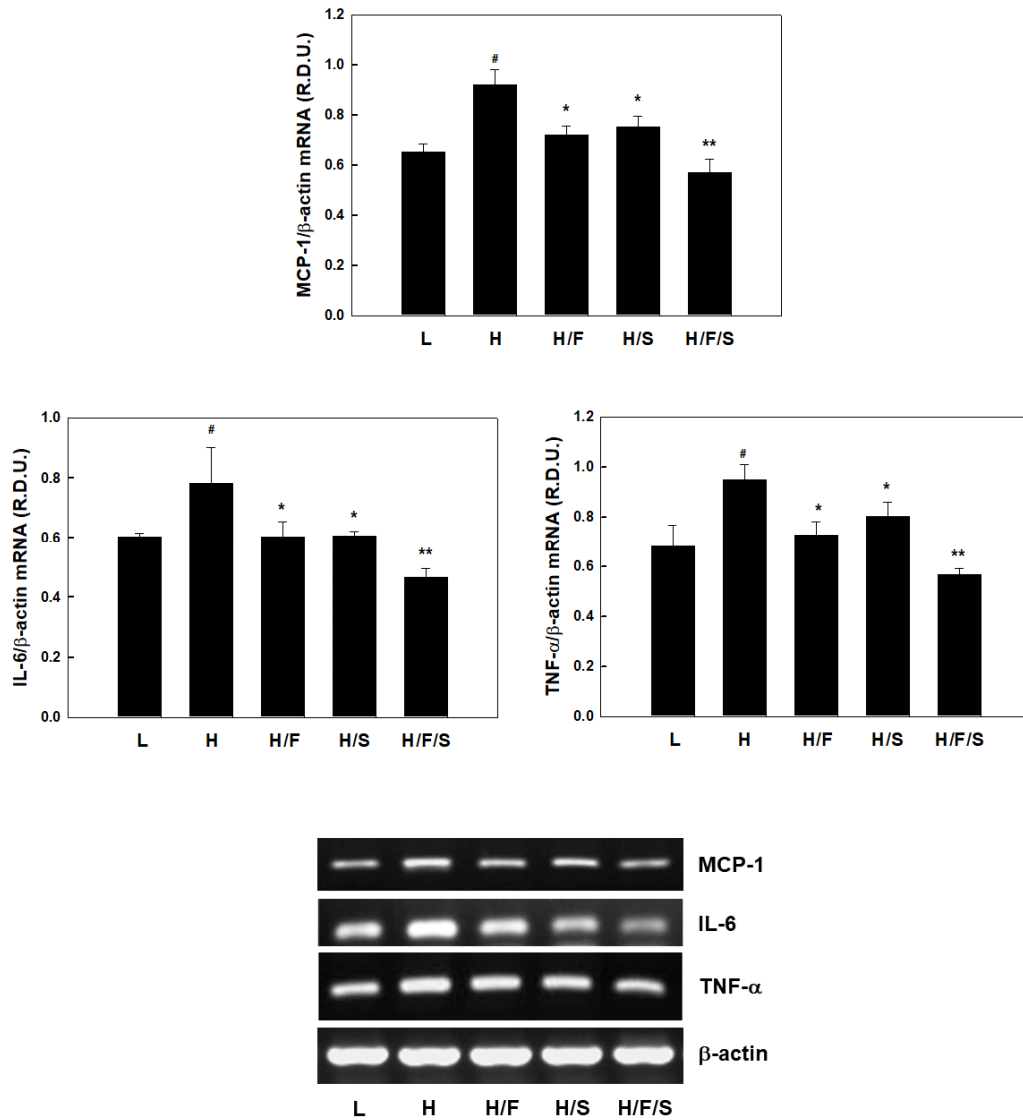


Fig. 3. Effects of fenofibrate and exercise on expression of inflammation genes.

All values are expressed as  $M \pm SD$ . <sup>#</sup> $p < 0.05$  compared with L, <sup>\*</sup> $p < 0.05$  compared with H, <sup>\*\*</sup> $p < 0.05$  compared with H/F.

### 3.5. Fenofibrate와 수영운동에 의한 지방산 산화 관련 유전자 발현의 변화

고지방식을 섭취한 수컷 쥐의 체내 백색지방조직에서 지방산  $\beta$ -산화 관련 유전자 발현에 대한 fenofibrate와 수영운동의 영향을 조사하였다 (Fig. 4). Thiolase 유전자 발현은 L에 비해 H는 37.87% 감소하였고, H에 비해 H/F와 H/S는 각

각 103.91%, 89.68%씩 증가하였으며, H/F에 비해 H/F/S는 10.72% 증가하였다. MCAD 유전자의 발현은 L에 비해 H는 14.41% 감소하였고, H에 비해 H/F와 H/S는 각각 36.37%, 29.30%씩 증가하였으며, H/F에 비해 H/F/S는 12.10% 증가하였다.

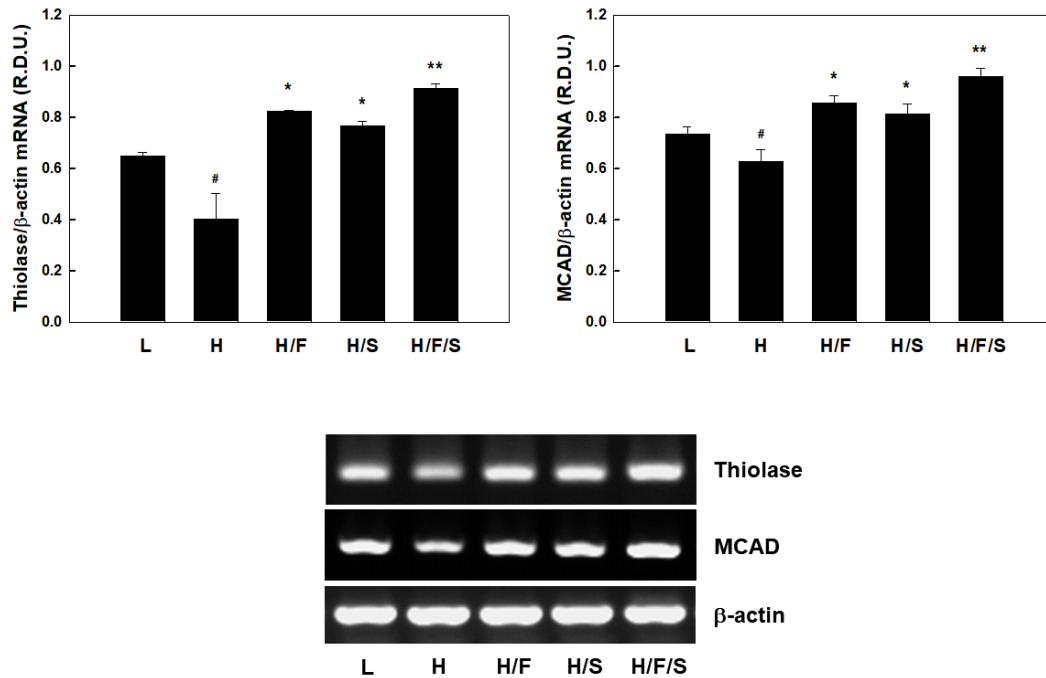


Fig. 4. Effects of fenofibrate and exercise on expression of fatty acid oxidation genes. All values are expressed as  $M \pm SD$ . # $p < 0.05$  compared with L, \* $p < 0.05$  compared with H, \*\* $p < 0.05$  compared with H/F.

### 3.5. 고찰

PPAR $\alpha$  작용에 관한 많은 선행연구들은 혈청 속의 중성지방 수치와 간 속의 지질축적을 감소시키는 PPAR $\alpha$  리간드의 유익한 작용을 보고하였다. 그러나 현재까지 백색지방세포에서 염증에 대한 PPAR $\alpha$ 의 역할은 덜 알려진 상태이며, 특히 백색지방조직에서의 염증에 대한 PPAR $\alpha$  작용에 수영운동이 미치는 영향에 관한 연구는 미비한 상태이다. 따라서 본 연구는 고지방식이 섭취로 비만이 유도된 수컷 쥐의 지방세포에서 PPAR $\alpha$ 는 지방 과다와 염증을 개선하였으며, 이러한 지방세포에서 PPAR $\alpha$  작용은 수영운동에 의해 더욱더 유익한 효과를 나타낸다는 것을 밝혔다.

백색지방조직은 에너지 저장기관뿐만 아니라 여러 가지 adipokine과 cytokine을 분비하는 가장 큰 내분비기관의 역할을 담당함으로써 백색지방조직은 면역과 내분비기관이라 고려할 수 있다. 대사증후군의 위험요소인 복부비만은 감염, 외상, 암 등 없이 낮은 단계의 염증 상태이며, 이것은

지방세포 크기와 수의 증가와 함께 단핵구와 대식세포의 유입 증가로 내장지방조직의 염증으로 발생한다[27]. 지방조직에서 분비되는 MCP-1은 단핵구(monocyte)나 대식세포(macrophage)를 지방조직으로 끌어들이는데 중요한 역할을 담당한다[28]. 그리고 지방세포의 활성화된 대식세포는 TNF- $\alpha$ , MCP-1, IL-6 등 proinflammatory mediators의 중요한 공급원이다[27]. 인슐린 저항성을 가진 비만인의 백색지방조직은 대식세포의 수와 pro-inflammatory mediators의 발현이 증가되었다[29]. 따라서 고지방식이 섭취나 비만으로 기능이 손상된 지방세포는 염증성 사이토카인을 분비하여 면역세포의 침투를 일으키며, 이는 다시 염증성 사이토카인 분비를 증가시켜 결국 염증을 유발하게 되고 포도당 내성, 인슐린 저항성 등 대사 기능장애를 일으킨다[27]. 선행연구와 유사하게, 본 연구에서도 고지방식이로 비만이 유도된 수컷 쥐는 내장 백색지방조직의 무게가 증가하였으며 지방조직의 염증성 사이토카인인 TNF- $\alpha$ , MCP-1 및 IL-6의 유전자 발현이 증



가하였음을 보여 주었다.

만일 비만으로 유도된 백색지방조직의 염증성 사이토카인 유전자 발현이 증가한 상태가 개선되지 않고 지속한다면 결국 지방조직의 염증이 유발하여 만성 대사성 질환이 일어날 것으로 예측할 수 있다. 따라서 비만과 염증을 예방관리하고 치료하기 위한 전략이 필요하다. 이에 본 연구는 고지방식을 섭취한 쥐에게 fenofibrate를 단독 처방한 경우 고지방식을 섭취한 경우에 비해 몸무게, 내장 백색지방조직의 무게 및 지방조직의 염증성 사이토카인의 유전자 발현이 감소하였음을 밝혔다.

Hinds 등 (2021)은 백색지방조직에서 PPAR  $\alpha$  작용은 지방생성과 염증을 억제한다는 것을 밝혔다[26]. 고지방식을 섭취한 adipose-specific PPAR  $\alpha$  knockout mice는 몸무게와 백색지방조직 무게가 증가하였고, 백색지방조직에서 지방생성과 관련된 sterol regulatory element-binding protein-1 (SREBP-1) 신호 경로에 관여하는 유전자의 발현이 증가하였으며, pro-inflammatory marker인 TNF- $\alpha$ , iNOS 유전자의 발현이 증가하였다. 이러한 연구결과는 백색지방조직에서 PPAR  $\alpha$ 는 지방생성을 억제함으로써 지방 과다와 염증을 개선한다는 것을 제시하였다[26]. PPAR  $\alpha$ 는 백색지방조직에서 지방산  $\beta$ -산화와 관련된 PPAR  $\alpha$  target genes의 발현을 감소시킴으로써 몸무게, 백색지방조직의 무게 및 지방세포 크기를 감소시켰고 염증 관련 사이토카인인 leptin과 TNF- $\alpha$  유전자 발현을 감소시켰다[30]. 이러한 선행연구결과들은 백색지방조직에서의 PPAR  $\alpha$ 는 지방생성 SREBP-1 신호경로는 억제하고 지방산  $\beta$ -산화 신호경로는 촉진함으로써 지방조직무게를 감소하고 염증을 개선한다는 것을 시사한다.

대사성 질환을 가진 대상에서 규칙적인 운동은 혈청 속 MCP-1와 IL-8 수치를 감소시켰으며, MCP-1의 감소는 내장 백색지방조직무게의 감소와 밀접한 관련이 있다는 것이 보고되었다[31]. 그리고 고지방식을 섭취한 쥐에서 규칙적인 수영운동은 간 세포 내로의 지방산 유입과 지방산  $\beta$ -산화를 촉진하는 PPAR  $\alpha$  표적 유전자의 발현을 증가시켰으며[14,15], 몸무게, 지방조직의 무게 및 혈청 속 지질 성분을 개선하였다[16,17]. 이러한 선행연구결과들은 수영운동이 간에서 PPAR  $\alpha$ 에 의해 활성화되는 지방산  $\beta$ -산화를 촉진함으로써 혈중 지질 성분을 감소시키고, 그 결과 지방세포로 유입되어 에너지로 저장되는 지

방이 감소하여 결국 백색지방조직의 무게가 감소하고 염증이 개선되었다는 것을 의미한다.

이러한 여러 선행연구는 fenofibrate와 수영운동이 백색지방조직에서 지방산  $\beta$ -산화 관련 유전자의 발현을 증가시켜 항염증 효과가 나타났다는 것을 밝힌 본 연구결과를 지지하고 있다. 본 연구는 고지방식을 섭취한 쥐에게 fenofibrate와 수영운동을 조합처방한 것은 fenofibrate 단독 처방한 것보다 더 효과적으로 비만과 백색지방조직의 염증을 개선한다는 것을 밝혔다. 이것은 PPAR  $\alpha$ 에 의한 지방산  $\beta$ -산화 신호경로에 유산소 운동이 긍정적으로 참여함으로써 지방조직의 무게가 감소하여 비만이 조절되고 백색지방조직의 염증이 개선된 것으로 판단된다. 그리고 비만으로 유도된 백색지방조직의 염증에 대한 PPAR  $\alpha$ 와 수영운동의 상호작용을 밝힌 본 연구결과는 만성 대사성 질환의 예방관리 및 치료법 개발에 기여할 것으로 사료된다.

#### 4. 결론

백색지방조직은 비만으로 발생하는 여분의 에너지를 저장하는 장소인 동시에 염증성 사이토카인들을 생성분비하는 중요한 내분비관으로써의 기능도 가지고 있다. 따라서 본 연구는 에너지 대사에 중요한 조절인자인 PPAR  $\alpha$ 가 백색지방조직에서 비만으로 발생하는 염증을 개선하는지와 유산소 운동이 PPAR  $\alpha$ 의 염증 작용에 어떠한 영향을 미치는지를 조사하였다.

본 연구결과를 종합하면 다음과 같다. 첫째, 고지방식을 섭취한 수컷 쥐에 비해 fenofibrate 단독처방과 수영운동 단독처방은 모두 몸무게와 백색지방조직의 무게를 감소시켰으며, fenofibrate 단독처방에 비해 fenofibrate와 수영운동의 조합처방은 몸무게, 백색지방조직의 무게 및 혈청 속 총 콜레스테롤 수치를 감소시켰다. 둘째, 백색지방조직에서 염증성 사이토카인 유전자 발현과 지방산  $\beta$ -산화 관련 유전자 발현은 고지방식을 섭취한 경우에 비해 fenofibrate 단독처방과 수영운동 단독처방 모두 염증성 사이토카인의 유전자 발현을 감소시켰으며 fenofibrate 단독처방에 의해 감소된 수치는 fenofibrate와 수영운동의 조합처방으로 더욱더 효과적으로 감소되었다.

결론적으로 본 연구결과는 PPAR  $\alpha$ 는 지방산  $\beta$ -산화 신호경로를 촉진하여 백색지방조직에서

의 염증을 개선하며 수영운동과의 상호작용으로 백색지방조직의 염증을 보다 효과적으로 개선한다는 것을 밝혔다. 따라서 본 연구결과는 비만으로 발생하는 지방조직의 염증을 개선하는 실질적인 방법을 제시하였고, 만성 대사성 질환을 유발하는 비만, 고지혈증 등 대사증후군의 위험인자를 예방하고 치료하는데 필요한 기초적 정보를 제공할 것이다.

### References

1. 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).
2. 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. 1796–808, (2003).
3. V. Mohamed-Ali, J. H. Pinkney, S. W. Coppack, "Adipose Tissue as an Endocrine and Paracrine Organ", *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders*, Vol.22, No.12 pp. 1145–58, (1998).
4. G. Fantuzzi, "Adipose Tissue, Adipokines, and Inflammation", *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, Vol.115, No.5 pp. 911–919, (2005).
5. G. Fantuzzi, "Adipose Tissue, Adipokines, and Inflammation", *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, Vol.115, No.5 pp. 911–919, (2005).
6. G. J. Koelwyn, E. Wennerberg, S. Demaria, L. W. Jones, "Exercise in Regulation of Inflammation-Immune Axis Function in Cancer Initiation and Progression", *Oncology (Williston Park)*, Vol.29, No.12 pp. 908–920, (2015).
7. P. Pérez-Martínez, D. P. Mikhailidis, V. G. Athyros, M. Bullo, P. Couture, M. I. Covas, L. de Koning, J. Delgado-Lista, A. Díaz-López, C. A. Drevon, R. Estruch, K. Esposito, M. Fitó, M. Garaulet, D. Giugliano, A. García-Ríos, N. Katsiki, G. Kolovou, B. Lamarche, M. I. Maiorino, G. Mena-Sánchez, A. Muñoz-Garach, D. Nikolic, J. M. Ordovás, F. Pérez-Jiménez, M. Rizzo, J. Salas-Salvadó, H. Schröder, F. J. Tinahones, R. de la Torre, B. van Ommen, S. Wopereis, E. Ros, J. López-Miranda, "Lifestyle Recommendations for the Prevention and Management of Metabolic Syndrome: an International Panel Recommendation", *Nutrition Reviews*, Vol.75, No.5 pp. 307–326, (2017).
8. 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).
9. N. Kawanishi, H. Yano, Y. Yokogawa, K. Suzuki, "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", *Exercise Immunology Review*, Vol.16, pp. 105–118, (2010).
10. R. P. Barcelos, G. Bresciani, M. J. Cuevas, S. Martínez-Flórez, F. A. A. Soares, I. González-Gallego, "Diclofenac Pretreatment Modulates Exercise-induced Inflammation in Skeletal Muscle of Rats through the TLR4/NF- $\kappa$ B Pathway", *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, Vol.42, No.7 pp. 757–764, (2017).
11. 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- $\kappa$ Bp65 Pathway in Rat Adipose Tissue", *Journal of Cellular Physiology*, Vol.226, No.6 pp. 1604-1607, (2011).
12. K. Krüger, F. C. Mooren, C. Pilat, (2011). "The Immunomodulatory Effects of Physical Activity", *Current Pharmaceutical Design*, Vol.22, No.24 pp. 3730-3748, (2016).
  13. Donatelle RJ. *Health: The Basics 13<sup>th</sup> Edition*, pp.282-303, Person Education, Inc., (2019).
  14. Y. Lu, H. Li, S. W. Shen, Z. H. Shen, M. Xu, C. J. Yang, F. Li, Y. B. Feng, J. T. Yun, L. Wang, H. J. Qi, "Swimming Exercise Increases Serum Irisin Level and Reduces Body Fat Mass in High-fat-diet Fed Wistar Rats.", *Lipids in Health and Disease*, Vol.5, pp. 93, (2016).
  15. A. C. Silveira, T. Fernandes, Ú. P. R. Soci, J. L. P. Gomes, D. L. Barretti, G. G. F. Mota, C. E. Negrão, E. M. Oliveira, "Exercise Training Restores Cardiac MicroRNA-1 and MicroRNA-29c to Nonpathological Levels in Obese Rats", *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, Vol.2017, pp. 1549014, (2017).
  16. S. Schenk, J. F. Horowitz, "Acute Exercise Increases Triglyceride Synthesis in Skeletal Muscle and Prevents Fatty Acid-induced Insulin Resistance", *The Journal of Clinical Investigation*, Vol.117, No.6 pp. 1690-1698, (2007).
  17. A. Song, C. Wang, L. Ren, J. Zhao, "Swimming Improves High-fat Induced Insulin Resistance by Regulating Lipid and Energy Metabolism and the Insulin Pathway in Rats", *International Journal of Molecular Medicine*, Vol.33, No.6 pp. 1671-1679, (2014).
  18. F. Zheng, Y. Cai, "Concurrent Exercise Improves Insulin Resistance and Nonalcoholic Fatty Liver Disease by Upregulating PPAR- $\gamma$  and Genes Involved in the Beta-oxidation of Fatty Acids in ApoE-KO Mice Fed a High-fat Diet", *Lipids in Health and Disease* Vol.18, No.1 pp. 6, (2019).
  19. S. Jeong, M. Yoon, "Swimming's Prevention of Ovariectomy-induced Obesity through Activation of Skeletal-muscle PPAR $\alpha$ ", *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism*, Vol.22, No.1 pp. 1-10, (2012).
  20. M. Pawlak, P. Lefebvre, B. Staels, "Molecular Mechanism of PPAR $\alpha$  Action and its Impact on Lipid Metabolism, Inflammation and Fibrosis in Non-alcoholic Fatty Liver Disease", *Journal of Hepatology*, Vol.62, No.3 pp. 720-733, (2015).
  21. P. Lefebvre, G. Chinetti, J. C. Fruchart, B. Staels, "Sorting out the Roles of PPAR $\alpha$  in Energy Metabolism and Vascular Homeostasis", *The Journal of Clinical Investigation*, Vol.116, No.3 pp. 571-580, (2006).
  22. B. Staels, M. Maes, A. Zamboni, "Fibrates and Future PPAR $\alpha$  Agonists in the Treatment of Cardiovascular Disease.", *Nature Clinical Practice. Cardiovascular Medicine*, Vol.5, No.9 pp. 542-553, (2008).
  23. M. Yoon, S. Jeong, C. J. Nicol, H. Lee, M. Han, J. J. Kim, Y. J. Seo, C. Ryu, G. T. Oh, "Fenofibrate Regulates Obesity and Lipid Metabolism with Sexual Dimorphism", *Experimental & Molecular Medicine*, Vol.34, No.6 pp. 481-488, (2002).
  24. P. Gervois, R. Kleemann, A. Pilon, F. Percevault, W. Koenig, B. Staels, T. Kooistra, "Global Suppression of IL-6-induced Acute Phase Response Gene Expression After Chronic in vivo Treatment with the Peroxisome Proliferator-activated Receptor- $\alpha$  Activator Fenofibrate", *The Journal of Biological Chemistry*, Vol.279, No.16 pp. 16154-16160, (2004).
  25. E. Ip, G. C. Farrell, G. Robertson, P. Hall, R. Kirsch, I. Leclercq, "Central Role of PPAR $\alpha$ -dependent Hepatic Lipid Turnover in Dietary Steatohepatitis

- in Mice" , *Hepatology*, Vol.38, No.1 pp. 123-132, (2003).
26. T. D. Hinds Jr, Z. A. Kipp, M. Xu, F. B. Yiannikouris, A. J. Morris, D. F. Stec, W. Wahli, D. E. Stec, " Adipose-Specific PPAR $\alpha$  Knockout Mice Have Increased Lipogenesis by PASK-SREBP1 Signaling and a Polarity Shift to Inflammatory Macrophages in White Adipose Tissue" , *Cells*, Vol.11, No.1 pp. 4, (2021).
  27. T. Kawai, M. V. Autieri, R. Scalia, " Adipose Tissue Inflammation and Metabolic Dysfunction in Obesity" , *American Journal of Physiology. Cell Physiology*, Vol.320, No.3 pp. C375-C391, (2021).
  28. H. Kanda, S. Tateya, Y. Tamori, K. Kotani, K. Hiasa, R. Kitazawa, S. Kitazawa, H. Miyachi, S. Maeda, K. Egashira, M. Kasuga, " MCP-1 Contributes to Macrophage Infiltration into Adipose Tissue, Insulin Resistance, and Hepatic Steatosis in Obesity" , *The Journal of Clinical Investigation*, Vol.116, No.6 pp. 1494-1505, (2006).
  29. O. T. Hardy, R. A. Perugini, S. M. Nicoloro, K. Gallagher-Dorval, V. Puri, J. Straubhaar, M. P. Czech, " Body Mass Index-independent Inflammation in Omental Adipose Tissue Associated with Insulin Resistance in Morbid Obesity" , *Surgery for Obesity and related Diseases*, Vol.7, No.1 pp. 60-67, (2011).
  30. S. Jeong, M. Yoon, " Fenofibrate Inhibits Adipocyte Hypertrophy and Insulin Resistance by Activating Adipose PPARalpha in High Fat Diet-induced Obese Mice" , *Experimental and Molecular Medicine*, Vol.41, No.6 pp. 397-405, (2009).
  31. M. Trøseid, K. T. Lappegård, T. Claudi, J. K. Damås, L. Mørkrid, R. Brendberg, T. E. Mollnes, " Exercise Reduces Plasma Levels of the Chemokines MCP-1 and IL-8 in Subjects with the Metabolic Syndrome" , *European Heart Journal*, Vol.25, No.4 pp. 349-355, (2004).