유산소 운동과 케르세틴 섭취 및 저지방 식이 복합 처치가 비만 쥐 골격근의 지질대사, 미토콘드리아 생합성 및 염증성 사이토카인에 미치는 효과

이영란 · 권순미 · 윤아람 · 민경은 · 이왕록

충남대학교 자연과학대학 스포츠과학과

Abstract

Lee, Young-Ran., Kwon, Soon-Mi., Yoon, A-Ram., Min, Kyung-Eun., Lee, Wang-Lok. 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, 2013. The aim of this study was to compare the effectiveness of 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. C57BL/6J mice(5 weeks old, $n=28$) were fed high fat diet (45 % fat) for 12 weeks first and then fed low fat diet for 8 weeks later. The mice were divided into 4 groups : low-fat diet control (HLC; $n=7$), low fat diet with quercetin(HLQ; $n=7$), low fat diet with exercise (HLE $n=7$) and low fat diet with exercise plus quercetin (HLEQ; $n=7$). The exercise groups (HLE, HLEQ) performed treadmill running for 30-60 min/day at 10-22 m/min, 0 % grade, 5 times/week for 8 weeks and the quercetin groups (HLQ, HLEQ) received a daily dose of quercetin (10 mg/kg of body weight), 5 days/week for 8 weeks. In the results, the low fat diet with exercise training was significantly reduced in body weight, Lee-index, and blood lipid profile. Also, The low fat diet with exercise training was significant improvements in lipid metabolism (FAS, ACC, LEPTIN, ACOX), mitochondrial biogenesis (PGC-1 α , Tfam) and inflammatory cytokines (TNF- α , IL-6). In conclusion, low fat diet with exercise training has a positive effects to ameliorate the metabolic disturbance in obese mice. However, it seems that the effect of low fat diet with quercetin was limited in lipid metabolism, mitochondria biogenesis and anti-inflammatory cytokines

Key words : Obese, Aerobic exercise, Quercetin, Mitochondrial biogenesis, Inflammatory cytokines

초 록

이영란, 권순미, 윤아람, 민경은, 이왕록. 유산소 운동과 케르세틴 섭취 및 저지방식이 복합 처치가 비만 쥐 골격근의 지질대사, 미토콘드리아 생합성 및 염증성 사이토카인에 미치는 영향, 운동과학, 제22권 제2호, 113-123, 2013. 본 연구의 목적은 중강도 유산소 운동과 케르세틴 섭취 및 저지방식이 병행이 비만 쥐 비복근의 지질대사, 미토콘드리아 생합성, 그리고 염증성 사이토카인의 발현에 미치는 영향을 규명하는데 있다. 5 주령 C57BL/6J 마우스($n=28$)를 이용하여 12주간 고지방식이(45 % 지방)로 비만을 유도한 후 8주간의 처치기간동안 저지방식이(10 % 지방)로 전환하였다. 비만 쥐를 무작위로 4집단으로 나누는 후, 저지방식이 통제집단(HLC; $n=7$), 저지방식이와 케르세틴 섭취(HLQ; $n=7$), 저지방식이와 운동(HLE; $n=7$) 및 저지방식이와 운동 및 케르세틴 복합 처치(HLEQ; $n=7$) 집단으로 분류하였다. 운동집단(HLE, HLEQ)은 트레드밀을 이용한 유산소 운동으로 주 5일, 60분간, 22m/min의 중강도 운동을 실시하였고, 케르세틴 섭취집단(HLQ, HLEQ)은 10mg/kg 농도로 주 5일 8주간 구강투여 하였다. 연구결과 운동과 저지방식이 병행은 체중과 비만지수 및 혈중지질 변인에 독립적인 효과를 나타내었다. 또한 골격근에서 지방합성 효소(FAS, ACC)감소와 지방분해 효소(LEPTIN, ACOX)를 증가시켰다. 아울러 미토콘드리아 β -산화에 관여하는 PGC-1 α 와 Tfam의 발현을 유의하게 증가시키고, 염증성 사이토카인 변화에서 TNF- α 와 IL-6의 발현을 유의하게 감소시켰다. 하지만 케르세틴 섭취와 저지방식이 병행은 혈중지질, 미토콘드리아 생합성 및 염증성 사이토카인의 발현에 있어서 독립적인 효과를 가지지 못하였다. 결론적으로 유산소 운동과 저지방식이의 병행은 비만 쥐의 골격근에서 지방대사, 미토콘드리아 생합성을 개선시키고 염증성 사이토카인의 발현을 억제함으로써 비만으로 발생된 대사적 불균형을 조절하는 효과를 알 수 있었다. 그러나 케르세틴과 저지방식이의 병행은 비만과 관련된 분자적 기전에 그 효과가 제한적임을 알 수 있었다.

주요어 : 비만, 유산소운동, 케르세틴, 미토콘드리아 생합성, 염증성사이토카인

I. 서론

장기간의 고칼로리 섭취로 발생된 비만은 혈중에서 FFA(free fatty acid)의 농도를 증가시켜 조방조직이 아닌 골격근이나 간 조직에서도 비정상적인 지방 축적을 유발하게 된다. 이러한 대사조절 능력의 불균형은 결과적으로 고지혈증, 제 2형 당뇨병 그리고 고혈압 등과 같은 대사성 질환을 발생시키게 되는 것이다(Invitti, 2002).

비만과 관련된 선행연구를 살펴보면 SIRT1(silent mating type information regulation 2 homolog)과 PGC-1 α (peroxisome proliferator activated receptor- γ coactivator-1 α) 및 Tfam(transcription factor A, mitochondrial) 등 지방산화에 관여하는 분자들의 발현량이 정상인과 비교하여 비만인에서 현저히 낮은 것으로 보고하였고(Lopez et al., 2006), 이와는 반대로 TNF- α (tumor necrosis factor- α)나 interleukin-6(IL-6)와 같은 염증 사이토카인의 발현은 비만인에서 높게 분비되는 것으로 보고하였다(Shinkai et al., 1994). 비만으로 야기되는 TNF- α 의 높은 발현은 골격근 내에서 지방의 산화를 억제하는 대신에 지방합성을 증가시키는 SREBP-1c(sterol regulatory element binding protein-c)나 ACC(acetyl-CoA carboxylase) 그리고 FAS(fatty acid synthase) 등과 같은 효소의 활성을 증가시켜 대사성 질환을 유발과 관계가 깊다고 하였다(Borst, 2005).

비만을 개선하고 치료하기 위해 다양한 연구들이 시도되고 있는데 그 중에서 운동과 식이의 복합처치는 체중과 지방무게를 효과적으로 감소시키기 때문에 우선적으로 권장되고 있다(ACSM, 1998). 특히 적절한 강도의 유산소 운동은 에너지원으로 지방산을 이용하기 때문에 혈중에서 중성지방 및 총 콜레스테롤의 수치 감소와 HDL콜레스테롤의 수치를 증가시킴으로써 심혈관계 질환들을 예방하거나 치료하기 위해서도 운동과 식이요법은 적극 권장되고 있는 것이다(Suter & Marti, 1992).

운동과 관련된 선행연구를 고찰해보면, 고지방 식이로 비만을 유도한 동물을 이용하여 저지방식이와 운동의 복합처치는 IL-6와 TNF- α 와 같은 염증성 사이토카인의 발현이 감소된 것으로 보고하였고(Chang et al., 2011), 또 다른 연구에서는 중강도의 유산소 운동이 PGC-1 α 의 활성도를 증가시켜 전사인자인 Tfam등의 활성을 증가시키는 것으로 보고하였다(Benton et al., 2006).

이에 운동과 식이의 복합처치에 관한 다양한 분자적 메커니즘을 규명하는 것은 매우 의미 있는 연구가 될 것이라 판단된다.

최근에는 비만을 개선하기 위한 또 다른 방법으로 폴리페놀(Polyphenol)을 이용한 연구들이 활발하게 시도되고 있다. 그 중에서 케르세틴(Quercetin)은 폴리페놀의 한 종류로서 양파나 채소, 포도껍질, 녹차 등에 다량 함유되어 있는 것으로 알려져 있다(Manach et al., 2004).

현재까지 보고된 케르세틴의 기능을 살펴보면, 산화 스트레스에 대한 항산화작용(Erlund, 2004), 혈중 콜레스테롤 저하작용(Igarashi et al., 1995) 그리고 항염증작용(Rao et al., 2008) 등이 있는 것으로 보고되고 있다.

비만동물을 이용하여 케르세틴의 기능을 살펴본 황의경(2009)은 5주간의 케르세틴의 투여가 혈중지질성분을 긍정적으로 변화시켰다고 하였으며, Stewart 등(2008)도 동물을 대상으로 8주 동안 고지방식이와 케르세틴 섭취의 병행이 에너지대사를 증가시키고, 혈중 염증성 사이토카인 IL-6와 TNF- α 그리고 CRP 등의 발현을 억제하는 것으로 보고하였다. 하지만 또 다른 연구들에서는 케르세틴 섭취가 비만으로 발생되는 대사성 위험요인에 별다른 효과를 미치지 않는다고 하였고(Manach et al., 2004; Erlund, 2004), 싸이클 선수를 대상으로 하여 하루에 1000 mg의 케르세틴을 3주간 복용시켰으나 골격근에서 PGC-1 α 와 Tfam의 발현에는 차이가 없었다(Nieman et al., 2009)는 상반된 결과를 보고하여 케르세틴의 분자적 기능을 분명히 이해하기 위한 후속 연구가 필요한 실정이다.

현재까지 보고된 선행연구를 고찰해보면, 케르세틴 섭취는 지질대사, 미토콘드리아 생합성 및 염증성 사이토카인에 긍정적 영향을 미치는 것으로 기대된다. 그러나 대부분의 연구가 운동 또는 케르세틴 단독처치에 의한 효과만을 보고함으로써 운동과 케르세틴의 복합처치로 인한 시너지 효과의 존재 여부는 알 수 없는 실정이다.

따라서 체중감량에 효과적인 방법으로 알려진 저지방식이와 함께 유산소운동과 케르세틴 섭취를 병행한다면, 운동시 주요 기관인 골격근에서 야기되는 지방대사, 미토콘드리아 생합성 및 염증 사이토카인의 발현에 긍정적인 효과를 나타낼 것이라는 가설을 설정하였다.

이에 본 연구의 목적은 비만 쥐에 있어서 저지방 식이 병행과 유산소 운동 그리고 케르세틴 섭취가 골격근에서 지질대사, 미토콘드리아 생합성 및 염증성 사이토카인에 미치는 효과를 규명하는 것이다.

II. 연구 방법

1. 실험대상 및 식이조성

실험동물은 5 주령의 C57BL/6 종으로 수컷 마우스 총 28 마리를 (주)중앙동물에서 분양 받아 일주일간의 적응기간을 두었다. 실험동물의 사육 환경은 평균 온도 22 ± 2 °C, 습도 50 ± 5 %의 조건으로 주/야 순환은 12 시간(06:00-18:00 주간 시간)주기로 유지하였으며 실험 종료 시점까지 사료와 물은 충분히 공급하였다.

비만의 유도는 선행연구(Shapiro, 2001)에 따라 총 칼로리에 45 %의 지방이 함유된 고지방 식이 사료(HFD, D12451, Research Diets New Brunswick, NJ)를 이용하여 12 주간 고지방 식이를 자유롭게 섭취하도록 하였다. 비만유도 후 모든 마우스는 총 칼로리의 10 %의 지방이 함유된 저지방식이(LFD, D12450B, Research Diets New Brunswick, NJ)로 전환한 후 8주 동안 운동 또는 케르세틴 섭취와 복합처치 하였다.

2. 집단 분류 및 체중 측정

1) 집단 분류

집단의 분류는 총 4 집단으로 분류하여 저지방 식이 통제군(low-fat diet control : HLC)과 저지방식이와 케르세틴 섭취군(low-fat diet + quercetin : HLQ), 저지방 식이와 운동군(low-fat diet + exercise : HLE), 저지방식이와 운동 그리고 케르세틴 섭취군(low-fat diet + exercise + quercetin : HLEQ)으로 분류하였다. 모든 연구에 사용된 마우스의 수는 각 그룹당 7마리로 하였다. 실험동물의 취급은 실험동물 윤리위원회(Institutional Animal Care and Use Committee, No, 2009-3-29)

에 계획서를 제출하고 승인 받았으며, 충남대학교 동물실험 위원회의 취급 규정에 따라 사육하고 실험하였다.

2) 체중 측정 및 조직 적출

모든 비만 동물은 8주간의 실험기간 동안 저지방식이를 유지하였으며, 체중과 식이섭취는 일주일에 1번 같은 시간에 측정하고 기록하였다. 체중의 측정은 미세저울을 이용하여 소수점 2자리까지 기록하였다. 식이 섭취는 매주 1회씩 같은 시간에 30 g을 주고 남은 사료의 무게를 달아 차감하는 방식으로 섭취한 사료의 양을 기록하였다. 마지막 운동이 끝난 후 24시간 후에 모든 동물을 희생시켰으며, 또한 실험동물의 골격근에서 유전자 발현양의 분석을 위해서 실험동물의 오른쪽 다리 비복근(gastrocnemius)을 따로 적출하여 액체질소에 넣어 활성을 정지시킨 후 분석 시까지 -70 °C의 극저온 냉동고에 보관하였다. 백색지방조직(white adipose tissue; WAT)는 해부학적 위치에 따라 부고환지방(epididymal fat), 신장주변 지방(retroperitoneal fat), 장간막 지방(mesenteric fat) 그리고 피하지방(subcutaneous fat)을 적출하여 생리식염수(9 % NaCl)에 세척한 후 여과지로 물기를 제거하여 각각의 지방조직 무게를 합산한 것을 백색지방 조직 무게로 측정하였다.

3) 운동 및 케르세틴 투여 방법

비만 마우스의 운동유형은 트레드밀을 이용한 유산소 운동으로 선택하였다. 일주일의 실험실 적응기간 동안 트레드밀 운동 적응기(8 m/min)를 거쳤다. 운동적응기가 끝난 후 준비운동은 8~15 m/min로 5~10 분간 실시하였고, 본 운동은 10~22 m/min 속도로, 운동시간은 30~60 분간으로 점진적 과부하의 원리를 적용하여 구성하였다. 이 속도는 쥐과 동물

Table 1. Primer sequences used for RT-PCR

Gene	Forward primer	Reverse Primer
SREBP-1c	ATGCTCCAGCTCATCAACAACC	CGGTGAGGGCTGTGGCGCTG
FAS	CCTGGATAGCATTCGGAACCT	AGCACATCTCGAAGGCTACACA
ACC	ATGAGATCCAGCATGTCTGGCT	TGGAACATAGTGGTCTGCCATC
ACOX	CGGCGCCGTCGAGAAATCGAG	ATGCCCTCGGTGCACAGAGTTT
LEPTIN	ACAGTTTCGTGCTCAGCTCTGTCT	ACCCTCAGCTCAGGTTCTTTTACA
PGC-1 α	TGGTGCCACCGCCAACCAAG	TGCCCTGCCAGTCACAGGA
SIRT1	TCCCGGACAGTTCAGCCGT	GGCACCTAGGGCACCGAGGA
Tfam	GGGGTCGCATCCCTCGTCT	TCTGCCGGGCTCCTTCTCC
IL-6	TAGTCCTTCTACCCCAATTTCC	TTGGTCCTTAGCCACTCCTTC
TNF- α	CAAGGGACAAGGCTGCCCGG	TAGACCTGCCGGGACTCCGC
β -ctn	TCACCCACACTGTGCCCATCTACGA	CAGCGGAACCGCTCATTGCCAATGG

의 최대 산소섭취량 60-76 % 정도로 중강도에 해당하는 운동 강도로 이용되었다(Schefer & Talan, 1996).

동물들의 스트레스를 최소화하기 위해 어떠한 외부적 자극이나 전기 충격을 주지 않았고, 매일 매일 실험일지를 작성하여 실험동물의 상태를 점검하였다. 운동 빈도는 1 주일에 5 일간 8주 동안 수행하였으며, 통제집단도 운동집단과 똑같은 환경적 스트레스와 트레드밀 소음 및 진동에 노출시키고, 사료와 물의 공급도 제한하였다.

케르세틴은 일반적으로 사용되는 건조된 케르세틴을 구입한 후(Sigma, St. Louis, MO, USA) 선행연구에서(Nanua et al., 2006, Rogerio et al., 2007) 제시한 방법을 이용하였다. 즉 건조된 케르세틴을 50 %의 propylene glycon에 충분히 녹인 후 HLQ, HLEQ 집단에 체중 당 10 mg/kg의 용량으로 경구 투여하였다. 또한 HLC, HLE 집단에도 propylene glycon 용액을 체중 당 10 mg/kg의 용량으로 경구 투여하였다. 각각의 처치는 운동이 끝난 후 1시간 후에 투여 하였고, 주 5회 8주간 처리하였다.

3. 측정항목 및 방법

1) 비만지수 측정 및 혈액 분석

실험동물을 희생시키고, 비만 지수(Lee index)의 평가는 선행연구(Bernardies & Patterson, 1968))에서 제시한 방법을 이용하여 측정하였다. 간단히 요약하면 쥐의 코에서 항문까지의 체장길이를 체중을 측정하여 $[(\text{체중(g)}/\text{체장길이(cm)}^{2.823}) \times 10^3]$ 식으로 비만을 평가하였다.

또한 혈액분석은 복부 대동맥에서 혈액을 최대한 채취하여, 600 g에서 15분간 원심분리 후 상층액(serum)을 획득한 후 분석 전까지 -70 ℃에서 보관하였다. 혈중지질 분석은 분석용 kit(중외제약, 한국)를 활용하여 중성지방(TG), 고밀도 지단백 콜레스테롤(HDL-C)을 분석하였다.

2) RNA 추출

Total RNA는 Trizol(Invitrogen, Avenue Carlsbad, U.S.A.)을 사용하여 조직으로부터 추출하며, 간단히 설명하면 다음과 같다. Total RNA를 추출하기 위해서 비복근 조직 20 μ g을 Trizol 넣고 상온에서 5분간 방치한다. 여기에 chloroform(Sigma, U.S.A.) 200 μ l를 첨가한 후에 chloroform이 전체적으로 잘 섞이도록 15초 동안 혼합하며, 상온에서 3분간 방치한 후 원심분리(13,000 rpm, 4 ℃, 15분) 한다. 원심분리 된 용액

에서 맑은 상층액 만을 새로운 튜브에 분리하고 여기에 동량의 isopropanol(Sigma, U.S.A.)을 첨가하여 상온에서 10분간 방치한 후 원심분리(13,000 rpm, 4 ℃, 10분) 한다. 원심분리로 튜브 바닥에 형성된 RNA pellet에 70 % ethanol 1 ml을 첨가하여 2회 세척(4,500 rpm, 4 ℃, 5분) 한다. RNA pellet이 완전히 건조되면 .01 % DEPC로 처리된 증류수를 150 μ l 첨가하여 RNA pellet을 용해시킨다. Forward 및 reverse primer의 배열은 <Table 1>에 나타난 바와 같다.

3) RT-PCR 측정

Reverse transcription-polymerase chain reaction(RT-PCR)을 이용하여 mRNA의 양을 측정한다. Complementary DNA는 total RNA 2 μ g과 reverse primer .5 μ g을 혼합하여 최종 약 14 μ l를 준비하여 75 ℃에서 15분 동안 열처리한 후, 5분 동안 얼음 속에 보관한다.

여기에 5X M-MLV reaction buffer, 10 mM dNTP mixture, 200 units M-MLV RT(Promega, Madison, WI, USA)를 첨가하여 최종 양이 25 μ l가 되게 한 후, 42 ℃에서 1시간 동안 반응시킨다. RT reaction 5 μ l에 10X reaction buffer(Mg2+포함), 10 mM dNTP, 5 unites Taq polymerase(Solgent, Taeon, South Korea), 그리고 10 μ M primer를 첨가하여 최종 50 μ l가 되게 한 후, TC-100TM Programmable Thermal Controller(MJ, Research, INC., Waltham, MA, USA)를 이용하여 PCR을 실시한다.

4. 자료처리 방법

모든 자료는 SPSS의 통계 프로그램을 이용하여 각 그룹별 측정항목에 대한 평균 및 표준오차를 산출하였다. 운동과 케르세틴 섭취 효과를 검증하기 위해 two-way ANOVA를 이용하였고, 모든 통계적 유의수준은 $p < .05$ 기준으로 하였다.

III. 연구 결과

1. 체중, 지방조직 무게 및 비만지수의 변화

체중, 식이섭취량, 지방조직무게 그리고 Lee index 결과는 <Table 2>와 같다.

체중의 변화에서는 유산소 운동처치에서 효과를 나타내었고($F=53.93$, $p < .01$), 케르세틴 그리고 처치에 따른 상호작

용은 나타나지 않았다. 식이 섭취량의 변화에서는 모든 처치에 따른 효과가 나타나지 않았다. 지방조직 무게의 변화에서는 유산소 운동($F=51.44$, $p<.01$),과 케르세틴($F=6.19$, $p<.02$), 그리고 처치에 따른 상호작용($F=6.194$, $p<.01$)이 나타났다. 동물의 비만지수를 나타내는 Lee index 변화에서는 유산소 운동처치에서 효과를 나타내었고($F=23.66$, $p<.01$), 케르세틴 그리고 처치에 따른 상호작용은 나타나지 않았다.

2. 혈중 지질의 변화

중성지방(TG)과 고밀도지단백콜레스테롤(HDL-C) 농도의 결과는 <Table 2>와 같다.

중성지방의 농도 변화는 모든 처치에서 효과가 나타나지 않았다. HDL-C 농도 변화에서는 유산소 운동처치에서 효과를 나타내었고($F=7.97$, $p<.01$), 케르세틴 그리고 처치에 따른 상호작용은 나타나지 않았다.

3. 지질 대사의 변화

지질대사에 관여하는 SREBP-1c, FAS, ACC, leptin, ACOX mRNA의 결과는 <Table 3>과 같다.

지방합성에 관여하는 SREBP-1c mRNA 발현은 유산소($F=16.98$, $p<.01$), 케르세틴($F=7.21$, $p<.01$) 그리고 처치에 따

른 상호작용($F=5.70$, $p<.02$)이 있는 것으로 나타났다. FAS와 ACC mRNA 발현은 각각 유산소 운동처치에서 효과를 나타내었고($F=47.59$, $p<.01$, $F=24.47$, $p<.01$), 케르세틴 그리고 처치에 따른 상호작용은 나타나지 않았다.

지질분해에 관여하는 leptin과 ACOX mRNA 발현은 각각 유산소 운동처치에서 효과를 나타내었고($F=6.93$, $p<.01$, $F=5.02$, $p<.03$), 케르세틴 그리고 처치에 따른 상호작용은 나타나지 않았다.

4. 미토콘드리아 생합성 변화

미토콘드리아 생합성에 관여하는 PGC-1 α , SIRT1, Tfam mRNA의 결과는 <Table 4>와 같다.

PGC-1 α mRNA 발현은 유산소 운동처치에서 효과를 나타내었고($F=2.76$, $p<.01$), 케르세틴 그리고 처치에 따른 상호작용은 나타나지 않았다. SIRT1 mRNA 발현량은 모든 처치에서 주효과가 나타나지 않았다. Tfam mRNA 발현량은 유산소 운동처치에서 효과를 나타내었고($F=5.31$, $p<.02$), 케르세틴 그리고 처치에 따른 상호작용은 나타나지 않았다.

5. 염증성 사이토카인 변화

염증성 사이토카인 IL-6와 TNF- α mRNA의 결과는 <Table

Table 2. Effects of exercise and quercetin body composition and blood lipid profile in obese mice.

	HLC	HLQ	HLE	HLEQ	Two-way ANOVA p Value		
					E	Q	E $\times$ Q
Body weight(g)	35.37 $\pm$ 2.50	34.6 $\pm$ 2.60	31.77 $\pm$ 2.16	29.88 $\pm$ 1.85	<0.01*	NS	NS
Food intake(g)	113.35 $\pm$ 5.78	119.07 $\pm$ 11.82	116.55 $\pm$ 5.38	111.91 $\pm$ 0.96	NS	NS	NS
WAT mass(g)	5.45 $\pm$ 0.44	3.64 $\pm$ 0.64	2.08 $\pm$ 0.22	2.24 $\pm$ 0.45	<0.01*	<0.01*	<0.01*
Lee index(g/cm)	336.73 $\pm$ 16.03	339.90 $\pm$ 20.86	302.90 $\pm$ 11.59	311.57 $\pm$ 17.09	<0.01*	NS	NS
TG(mg/dl)	142.58 $\pm$ 11.79	138.46 $\pm$ 24.19	106.11 $\pm$ 10.80	103.78 $\pm$ 11.69	NS	NS	NS
HDL-C(mg/dl)	52.33 $\pm$ 13.61	43.60 $\pm$ 5.25	60.25 $\pm$ 3.63	55.98 $\pm$ 8.42	<0.01*	NS	NS

All values are expressed as means $\pm$ SD. Significantly different at * $P < 0.01$, E = exercise training; Q = quercetin; E $\times$ Q = interaction of exercise training and quercetin; NS = not significant.

Table 3. Effects of exercise and quercetin on lipid metabolism in obese mice.

	HLC	HLQ	HLE	HLEQ	Two-way ANOVA p Value		
					E	Q	E $\times$ Q
SREBP1-c	1.45 $\pm$ 0.24	0.96 $\pm$ 0.15	0.82 $\pm$ 0.27	0.80 $\pm$ 0.37	<0.01*	<0.01*	<0.01*
FAS	1.41 $\pm$ 0.17	1.19 $\pm$ 0.17	0.86 $\pm$ 0.19	0.89 $\pm$ 0.05	<0.01*	NS	NS
ACC	0.77 $\pm$ 0.14	0.68 $\pm$ 0.18	0.49 $\pm$ 0.10	0.44 $\pm$ 0.03	<0.01*	NS	NS
LEPTIN	1.21 $\pm$ 0.18	1.43 $\pm$ 0.26	1.64 $\pm$ 0.36	1.58 $\pm$ 0.38	<0.01*	NS	NS
ACOX	1.31 $\pm$ 0.16	1.37 $\pm$ 0.20	1.50 $\pm$ 0.20	1.48 $\pm$ 0.11	<0.01*	NS	NS

All values are expressed as means $\pm$ SD. Significantly different at * $P < 0.01$, E = exercise training; Q = quercetin; E $\times$ Q = interaction of exercise training and quercetin; NS = not significant.

4)와 같다.

IL-6 mRNA 발현은 유산소 운동처치에서 효과를 나타내었고($F=15.38$, $p<.01$), 케르세틴 그리고 처치에 따른 상호작용은 나타나지 않았다. TNF- α mRNA 발현은 유산소운동($F=37.10$, $p<.01$), 케르세틴($F=5.81$, $p<.01$) 그리고 처치에 따른 상호작용($F=11.53$, $p<.02$) 효과를 나타내었다.

IV. 논의 및 결론

최근 비만 연구의 경향은 체중 감량만을 목적으로 접근하기보다는 대사성 질병과 관련된 지질대사와 연관되어 폭 넓은 관점에서 연구되어지고 있다. 이는 비만을 바라보는 관점이 단순하게 체중의 감량을 목적으로 하는 것이 아니라 보다 근본적인 개선과 치료를 추구하는 경향으로 그 관심이 바뀌고 있기 때문이다.

이에 본 연구에서는 C57BL/6 생쥐를 이용하여 12주간 고지방식이(45 % from fat)로 비만을 유도한 뒤, 8주간의 저지방 식이(10 % from fat)와 유산소운동 그리고 케르세틴의 섭취가 체중과 지방조직 무게에 미치는 영향을 살펴보고, 더 나아가 분자적 메카니즘을 규명하기 위해 골격근에서 지방대사, 미토콘드리아 생합성 그리고 염증성 사이토카인의 변화를 규명하기 위해 시도되었다.

연구의 결과에서 8주간의 규칙적인 유산소 운동은 비만 쥐의 체중과 비만지수(Lee index)를 효과적으로 감소시켰다. 이러한 결과는 운동 또는 식이조절의 단독 처치보다 운동과 식이를 병행한 복합처치가 몸무게와 지방무게를 효과적으로 감소시킨다고 보고한 것과 일치하는 결과를 나타냈다(Gauthier et al., 2003; Aucott et al., Poobalan et al., 2004). 또한 비만지수에서도 유산소 운동에서 효과적인 것으로 나타났다. 동물을 이용하여 비만을 평가할 때는 Lee index(Bernardies & Patterson, 1968)를 주로 사용되는데 그 평가 지

수에 따르면 290-310 사이를 정상으로 310 이상을 비만으로 정의하고 있다.

본 연구 결과에서 흥미로운 것은 그룹 간 식이섭취량에는 차이가 없음에도 불구하고, 비만지수에서는 운동 그룹이 302로 나타나 정상범위로 개선된 반면에 케르세틴 그룹은 339로 나타나 여전히 비만 상태임을 나타냈다. 결과적으로 운동은 에너지 소비를 증가시켜 체중과 지방무게의 감소와 함께 비만지수를 효과적으로 개선한 것이라 사료된다.

중강도의 유산소운동은 혈중 중성지방 및 유리지방산 수준을 감소시키고 고밀도 콜레스테롤 수준은 증가시킴으로써 지질대사를 조절하여 심혈관계 질환을 예방하는 효과가 있는 것으로 보고되고 있다(Andersen & Harald, 1995; Richter & Ruderman, 2009). 본 연구에서 8주간의 유산소운동은 혈중의 고밀도 콜레스테롤 농도를 높임으로써 운동이 혈중의 지질대사를 개선하고 있음을 시사하고 있다. Tanaka 등(2001)은 대사성질환자를 대상으로 12주 동안 60-80 % HRmax에서 유산소운동을 시행하였을 때 혈중 총콜레스테롤이 유의하게 감소되고, HDL-C는 증가하여 유산소운동이 고지혈증을 개선한다는 것을 증명하였다. 따라서 본 연구에서 이용된 운동 강도 60-70 % $\dot{V}O_{2max}$ 의 트레드밀 달리기는 혈중지질 개선에 긍정적인 결과를 나타내어 비만개선을 위한 운동 강도로서 적절하였다고 판단된다.

폴리페놀의 항비만 효과를 보고한 선행연구를 고찰해보면, 황의경(2009)은 고지방식이와 함께 5주간의 케르세틴의 섭취가 비만 쥐의 혈중에서 지질농도를 유의하게 감소시킨 것으로 보고하였고, Stewart 등(2008)도 8주 동안 고지방식이와 케르세틴 섭취의 병행은 에너지대사를 증가시키고, 혈중에서 IL-6 와 TNF- α 그리고 CRP 등의 염증성 사이토카인의 발현을 억제한다고 하였다. 또 다른 연구에서는 폴리페놀의 섭취는 비만 동물의 내장지방 지수와 간 지수를 개선시키는 것으로 보고하였다(Shang et al., 2008).

하지만 본 연구에서 케르세틴 섭취는 체중과 비만지수 그

Table 4. Effects of exercise and quercetin on mitochondrial biogenesis and inflammatory cytokine in obese mice.

	HLC	HLQ	HLE	HLEQ	Two-way ANOVA p Value		
					E	Q	E $\times$ Q
PGC-1 α	1.83 $\pm$ 0.25	1.99 $\pm$ 0.35	2.41 $\pm$ 0.25	2.41 $\pm$ 0.25	<0.01*	NS	NS
SIRT1	0.94 $\pm$ 0.23	1.11 $\pm$ 0.36	1.27 $\pm$ 0.31	1.28 $\pm$ 0.20	NS	NS	NS
Tfam	1.28 $\pm$ 0.27	1.41 $\pm$ 0.42	1.64 $\pm$ 0.33	1.63 $\pm$ 0.08	<0.01*	NS	NS
IL-6	1.83 $\pm$ 0.42	1.66 $\pm$ 0.37	1.23 $\pm$ 0.26	1.20 $\pm$ 0.29	<0.01*	NS	NS
TNF- α	1.48 $\pm$ 0.21	1.14 $\pm$ 0.13	0.92 $\pm$ 0.06	0.98 $\pm$ 0.14	<0.01*	<0.01*	<0.01*

All values are expressed as means $\pm$ SD. Significantly different at *P < 0.01. E = exercise training; Q = quercetin; E $\times$ Q = interaction of exercise training and quercetin; NS = not significant.

리고 혈중 지질 농도에 영향을 미치지 못하였다. 본 연구에서와 마찬가지로 Rivera 등(2009)의 연구에서도 체중 당 10 mg/kg의 폴리페놀을 8주간 투여 하였을 때 비만 쥐의 체중과 지방조직은 미비하게 감소하였으나 혈중 총콜레스테롤과 중성지방의 농도에는 변화가 없는 것으로 보고하였다. 위 선행연구와 본 연구결과가 차이를 가지는 이유는 아마도 폴리페놀의 항비만 효과를 보고한 선행연구 대부분은 고지방 식이와 함께 케르세틴 섭취를 병행했을 때 고지방식으로 발생하는 대사적 불균형을 억제하거나 개선하였다는 점이다 (Shang et al., 2008; Stewart et al., 2008).

Eveliina 등(2011)은 비만 쥐를 이용하여 식이제한과 폴리페놀의 농도에 따른 항비만 효과를 비교 분석하였는데 식이 제한을 한 비만 쥐에서 간 지수의 개선과 SIRT1, SIRT4의 발현이 유의하게 증가하였음을 보고하였고, 폴리페놀의 항비만 효과는 높은 농도를 처리하였을 때 식이제한과 비슷한 결과를 나타낸다고 하였다. 따라서 폴리페놀의 항비만 효과는 dose-response에 의존적이라는 것을 확인할 수 있었다. 따라서 본 연구에서 사용한 저지방식이(10 % fat)가 케르세틴의 항비만 효과를 상쇄시켰을 수도 있을 것 사료된다. 즉, 폴리페놀의 효과가 식이제한과 유사하다는 사실을 주목해보면 케르세틴과 저지방식이 병행은 운동과 비교하여 그 효과가 낮은 것으로 사료된다.

장기간의 에너지 섭취와 소비의 불균형은 결과적으로 골격근이나 간 조직에서도 중성지방의 농도를 증가시키게 된다. 이는 조직 내에서 SREBP-1c나 FAS 그리고 ACC 등과 같은 지방합성 효소들을 증가시키고 지방산화를 억제하여 인슐린 저항성을 유발하는 것으로 알려져 있다(Fortez et al., 2005).

최근에는 비만 치료를 위한 방법으로 지방산화를 유도하는 메카니즘 연구들이 시도되고 있다. 그 중에서 렙틴(leptin)이 골격근에서 지방산 β -산화 유전자들을 자극하여 지방 합성을 억제하는데 중요한 역할을 하는 유전 인자로 보고되고 있다(Minokoshi et al., 2005). 지질대사에 관련된 렙틴(leptin)의 분자적 기전을 살펴보면 핵 수용체인 peroxisome proliferator-activated receptors(PPARs)을 활성화시켜, β -산화에 관여하는 전사인자 즉, acyl-CoA oxidase(ACOX)과 같은 유전자의 활성을 유도하는 것으로 보고하고 있다(Reddy et al., 1986).

본 연구 결과에서 지방합성과 관련된 유전자 SREBP-1c, FAS 그리고 ACC와 지방분해에 관련된 유전자 leptin과 ACOX mRNA 발현은 유산소 운동처치에서 효과가 있는 것으로 나

타났다. 이러한 결과를 해석해보면, 골격근에서 leptin의 활성은 간접적으로 지방합성에 관여하는 ACC 발현을 억제하고 지방분해에 관여하는 유전자인 ACOX의 발현을 증가시켜(Winder & Hardie, 1999), 지방산 β -산화를 촉진시켰을 것으로 사료된다. 그러나 케르세틴 처치에서는 SREBP-1c mRNA에서만 효과를 나타내었다. 이러한 결과는 혈중 지질대사의 결과와 같이 본 연구에서 사용한 저지방식이 케르세틴의 효과를 상쇄시켰을 것으로 사료된다. 따라서 폴리페놀을 이용한 추후 연구에서는 폴리페놀섭취와 식이형태에 따른 직접적 비교 연구가 수행되어야 할 것으로 사료된다.

비만은 세포 내 에너지 결핍을 야기하고 미토콘드리아의 생합성과 수를 감소시켜 산화적 손상을 일으키는 원인이 된다. 미토콘드리아에서의 지방산 산화를 조절하는 인자들로 PPAR α , PGC-1 α 그리고 AMPK 등이 있는데, 이 중 PGC-1 α 는 미토콘드리아 생합성에 관여하는 NRF-1, Tfam의 전사활성을 촉진시키는 것으로 보고되고 있다(Puigserver & Spiegelman, 2003).

본 연구결과에서 PGC-1 α 과 Tfam mRNA 발현은 유산소 운동처치에서 효과를 나타내었고, 케르세틴 처치에서는 PGC-1 α 에서 나타났다. 이것은 8주간의 유산소운동이 미토콘드리아 생합성에 관여하는 유전자들의 발현에 더 큰 영향을 준 것으로 판단된다.

비만인의 혈중에서 TNF- α 나 IL-6와 같은 염증 사이토카인 발현은 정상인과 비교하여 높게 발현된다는 것은 잘 알려져 있다(Fisher, 2006). 또한 정상체중을 유지하는 성인에서도 신체 활동이 적은 사람은 신체 활동이 많은 사람과 비교하여 TNF- α , IL-6 발현이 높게 나타나고 대사질환과도 밀접한 관계를 가지는 것으로 보고되고 있다(Bruun et al., 2006). 특히 비만인에서 높게 발현되는 TNF- α 는 골격근 내에서 지방합성을 증가시키고 지방 산화를 억제하여 인슐린 저항성을 유발하는 주요 인자로 알려져 있기 때문에, 염증성 사이토카인을 조절하는 메카니즘을 규명하는 것은 대사질환의 치료에 유용한 도구로 적용될 수 있을 것으로 판단된다.

본 연구에서 TNF- α 와 IL-6 mRNA 발현은 유산소 운동 처치에서 효과적인 것으로 나타났다. 본 연구 결과와 일치하는 선행연구를 살펴보면, 비만인을 대상으로 15주간 식이 제한과 운동의 복합처치는 골격근에서 뿐만 아니라 혈중에서도 IL-6 발현이 유의하게 감소되는 것으로 보고하여 규칙적인 운동이 비만으로 유발된 염증성 사이토카인 조절하는데 중요한 역할을 한다고 하였다(Bruun et al., 2006). 그러나 케르세틴 처치에서는 TNF- α mRNA 발현에서만 효과를 나타냈다.

Nanua & Zick(2006)는 비만인을 대상으로 하루에 .6 mg/kg 케르세틴을 섭취하였을 때 TNF- α 의 유의한 억제가 관찰된 것으로 보고하였고, 또 다른 연구에서는 케르세틴 농도를 25 mg/kg, 50 mg/kg 그리고 75 mg/kg로 달리하여 염증성 사이토카인의 발현량을 살펴보았는데 단지 75 mg/kg 농도에서만 IL-6, TNF- α 가 감소한 것으로 보고하였다(Comalada et al., 2005; Kempuraj et al., 2006).

지금까지 케르세틴과 관련된 연구들은 일반적으로 체중당 10-100 mg/kg 범위를 이용하고 있으나(Comalada et al., 2005; Kempuraj et al., 2006), 그 농도나 기간에 따라 서로 상반된 결과들이 도출되고 있는 실정이다. 따라서 운동과 관련된 폴리페놀의 기능을 규명하기 위해서는 농도 차이에 따른 폴리페놀의 기능적 차이를 규명해야 할 것으로 사료된다.

결론적으로, 고지방식으로 비만을 유도한 쥐를 대상으로 8주간의 유산소운동과 케르세틴 섭취가 비만 조절 효과를 살펴본 결과, 운동과 저지방 식이의 병행이 비만 마우스의 체중과 비만지수를 효과적으로 개선시켰다. 더욱이 이러한 결과들은 운동과 저지방식이 병행이 에너지 조절의 주요 기관인 골격근에서 지방합성 유전자 SREBP-1c와 포적 유전자 FAS, ACC mRNA 등을 감소시키고, 지방산 산화에 관여하는 leptin과 ACOX mRNA 활성화와 미토콘드리아 β 산화에 관련된 PGC-1 α 그리고 Tfam의 발현을 증가시키기 때문인 것으로 사료된다. 한편 케르세틴 섭취와 저지방식이 병행이 백색지방조직 무게와 지방합성 조절인자 SREBP-1c, 그리고 TNF- α 를 감소시켰으나, 비만을 개선하는 효과는 운동처치와 비교하여 미비한 것으로 나타났다.

따라서 비만으로 인한 대사적 불균형을 개선하고 치료하기 위해서는 저지방식이를 병행한 유산소 운동이 효과적임을 알 수 있다. 향후의 연구에서는 케르세틴의 섭취 농도 그리고 섭취 기간에 따른 기능적 차이를 규명하는 연구도 의미가 있을 것으로 사료된다.

참고문헌

- 김정환, 조금주, 최경목, 한지혜, 윤도경, 김선미(2009). 당뇨병이 없는 성인 여성에서 혈청 Visfatin 농도와 비만 및 대사증후군과의 관련성. 대한비만학회지. 18(1) : 15-23.
- 이진, 심창섭, 심윤택, 유진영, 김종룡, 김원규(2008). 노화 생쥐의 복부에서 수영운동에 의한 AMPK와 GLUT-4 단백질변화. 체육과학연구, 4 : 64-73.
- 황의경(2009). 케르세틴 첨가가 고지방 및 고콜레스테롤 식이 랫드의 혈청 성분 농도의 변화에 미치는 영향. J. Vet. Clin., 26 : 413-418.
- Ahmed, M. H., & Byrne, C. D. (2007). Modulation of sterol regulatory element binding proteins(SREBPs) as potential treatments for non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Drug Discovery Today, 12 : 740-747.
- Amar, S., Zhou, Q., Shaik-Dasthagirisahab, Y., & Leeman, S. (2007). Diet-induced obesity in mice causes changes in immune responses and bone loss manifested by bacterial challenge. PNAS., 10 : 20466-20471.
- American College of Sports Medicine(ACSM)(1983). Position Stand :The recommended quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory and muscular fitness, and flexibility in healthy adults. Med. Sci. Sports Exerc., 30 : 975-991.
- Andersen, L. B., & Haraldsdottir, J. (1995). Coronary heart disease risk factors, physical activity, and fitness in young Danes. Med. Sci. Sports Exerc., 27 : 158-163.
- Aubin, M. C., Lajoie, C., Clement, R., Gosselin, H., Calderone, A., & Perrault, L. P. (2008). Female rats fed high-fat diet were associated with vascular dysfunction and cardiac fibrosis in the absence of overt obesity and hyperlipidemia : therapeutic potential of resveratrol. J. Pharmacol. Exp. Ther., 325 : 961-968.
- Aucott, L., Poobalan, A., Smith, W. C., Avenell, A., Jung, R., & Broom, J. (2004). Weight loss in obese diabetic and non-diabetic individuals and long-term diabetes outcomes a systematic review. Diabetes Obes. Metab., 6 : 85-94.
- Basile, A., Sorbo, S., Giodano, S., Ricciardi, L., Ferrara, S., Montesano, D., Cobiauchi, R. C., Vuotto, M. L., & Ferrara, L. (2000). Antibacterial and allelopathic activity of extract from Castanea sativa leaves. Fitoterapia, 71 : S110-S116.
- Baur, J. A., Pearson, K. J., Price, N. L., Jamieson, N. L., Lerin, C., Kalra, A., Prabhu, V. V., Allard, J. S., Lopez-Lluch, G., Lewis, K., Pistell, P. J., Poosala, S., Becker, K. G., Boss, O., Gwinn, D., Wang, M., Ramaswamy, S.,

- Fishbein, K. W., Spencer, R. G., Lakatta, E. G., Le Couteur, D., Shaw, R. J., Navas, P., Puigserver, P., Ingram, D. K., de Cabo, R., & Sinclair, D. A. (2006). Resveratrol improves health and survival of mice on high-calorie diet. *Nature*, 444 : 337-342.
- Benton, C. R., Han, X. X., Febbraio, M., Graham, T. E., & Bonen, A. (2006). Inverse relationship between PGC-1 α protein expression and triglycerol accumulation in rodent skeletal muscle. *J. Appl. Physiol.*, 100 : 377-383.
- Bernardies, L. L., & Patterson, B. D. (1968). Correlation between 'Lee index' and carcass fat content in weanling and adult female rats with hypothalamic lesions. *J. Endocrinol.*, 60 : 527-528.
- Borst, S. E., & Conover, C. F. (2005). High-fat diet induces increased tissue expression of TNF- α . *Life Sci.*, 77 : 2156-2165.
- Brown, M. S., & Goldstein, J. L. (1997). The SREBP pathway : Regulation of cholesterol metabolism by proteolysis of a membrane-bound transcription factor. *Cell*, 89 : 331-340.
- Bruun, J. M., Helge, J. W., Richelsen, B., & Stallknecht, B. (2006). Diet and exercise reduce low-grade inflammation and macrophage infiltration in adipose tissue but not in skeletal muscle in severely obese subjects. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 290 : E961-967.
- Carlson, C. L., & Winder, W. W. (1999). Liver AMP-activated protein kinase and acetyl-CoA carboxylase during and after exercise. *J. Appl. Physiol.*, 86 : 669-674.
- Chang, H. K., Park, H. G., Jeong, J. H., & Lee, W. L. (2011). Effects of moderate exercise training on splenocyte inflammatory cytokine production in high fat diet induced obese mice. *Korean Journal of Life Science*, 21 : 1176-1182.
- Comalada, M., Ballester, I., Bailón, E., Sierra, S., Xaus, J., Gálvez, J., deMadina, F. S., & Zarzualo, A. (2006). Inhibition of pro-inflammatory markers in primary bone marrow-derived mouse macrophages by naturally occurring flavonoids : Analysis of the structure-activity relationship. *Biochemical Pharmacology*, 72 : 1010-1021.
- Comalada, M., Camuesco, D., Sierra, S., Ballester, I., Xaus, J., Gálvez, J., & Zarzualo, A. (2005). In vivo quercitrin anti-inflammatory effect involves release of quercetin, which inhibits inflammation through down-regulation of the NK- κ B pathway. *European Journal of Immunology*, 35 : 584-592.
- Davis, J. M., Murphy, E. A., Carmichael, M. D., & Davis, B. (2009). Quercetin increases brain and muscle mitochondrial biogenesis and exercise tolerance. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 296 : R1071-1077.
- Erlund, I. (2004). Review of the flavonoids quercetin, hesperetin, and naringenin. Dietary sources, bioactivities, bioavailability, and epidemiology. *Nutr. Res.*, 24 : 851-874.
- Fisher, C. P. (2006). Interleukin-6 in acute exercise and training : what is the biological relevance? *Exercise Immunol. Rev.*, 12 : 6-33.
- Fortez, M., Ancellin, N., Andreelli, F., Saintillan, Y., Grondin, P., Kahn, A., Thorens, B., Vaulont, S., & Viollet, B. (2005). Short-term over expression of a constitutively active form of AMPK-activated protein kinase in the liver leads to mild hypoglycemia and fatty liver. *Diabetes*, 54 : 1331-1339.
- Gauthier, M. S., Couturier, K., Latour, J. G., & Lavoie, J. M. (2003). Concurrent exercise prevents high-fat-diet-induced macrovesicular hepatic steatosis. *J. Appl. Physiol.*, 94 : 2127-2134.
- Hardie, D. G. (2004). Minireview. The AMP-activated protein kinase in the action of ethanol in the liver. *Gastroenterology*, 127 : 1798-1808.
- Igarashi, K., & Ohmuma, M. (1995). Effects of isohamnetin, rhamnetin, and quercetin on the concentration of cholesterol and lipoperoxide in the serum and liver and on the blood and liver antioxidative enzyme activities of rats. *Biosci. Biotech. Bioche.*, 59 : 595-601.
- Invitti, C. (2002). Obesity and low-grade systemic inflammation. *Minerva. Endocrinol.*, 27 : 209-214.
- Kempuraj, D., Castellani, M., Petrarca, C., Conti, P., Theoharides, T., & Vecchiet, J. (2006). Inhibitory effect of quercetin on tryptase and interleukin-6 release, and histamine decarboxylase mRNA transcription by human mast cell-1 cell line. *Clinical and Experimental Medicine*, 6 : 150-156.

- Lee, W. J., Lee, I. K., Kim, H. S., Kim, Y. M., Koh, E. H., Won, J. C., Han, S. M., Kim, M. S., Oh, G.T., Park, I. S., Youn, J. H., Park, S. W., Lee, K. U., & Park, J. Y. (2005). Alpha-lipoic acid prevents endothelial dysfunction in obese rats via activation of AMP-activated protein kinase. *Arterioscle. Thromb. Vasc. Biol.*, 25 : 2488-2494.
- Liesveld, J. L., Abboud, C. N., Lu, C., McNair, C., Menon, A., Smith, A., Rosell, K., & Rapoport, A. P. (2003). Flavonoid effects on normal and leukemic cells. *Leukemia Research*, 27 : 517-527.
- Lopez-Lluch, G., Hunt, N., Jones, B., Zhu, M., Jamieson, H., Hilmer, S., Cascajo, M. V., Allard, J., Ingram, D. K., Navas, P., & de Cabo, R. (2006). Calorie restriction induces mitochondrial biogenesis and bioenergetic efficiency. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 103 : 1768-1773.
- MacRae, H. S., & Mefferd, K. M. (2006). Dietary antioxidant supplementation combined with quercetin improves cycling time trial performance. *Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab.*, 16 : 405-409.
- Manach, C., Scalbert, A., Morand, C., Remesy, C., & Jimenez, L. (2004). Polyphenols : food and bioavailability. *Am. J. Clin. Nutr.*, 79 : 727-747.
- Mayers, J. R., Iliff, B. W., & Swoap, S. J. (2009). Resveratrol treatment in mice does not elicit the bradycardia and hypothermia associated with calorie restriction. *FASEB. J.*, 23 : 1032-1040.
- Minokoshi, Y., Kim, Y. B., Peroni, O. D., Fryer, L. G., Muller, C., Carling, D., & Kahn, B. B. (2002). Leptin stimulates fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nature*, 415 : 339-343.
- Nieman, D. C., Henson, D. A., & Davis, J. M. (2009). Quercetin's influence on exercise-induced changes in plasma cytokines and muscle and leukocyte cytokine mRNA. *J. Appl. Physiol.*, 103 : 1728-1735.
- Pedersen, B. K., & Fisher, C. P. (2007). Beneficial health effects of exercise : the role IL-6 as a myokine. *Trends Pharmacol. Sci.*, 28 : 152-156.
- Poobalan, A., Aucott, L., Smith, W. C., Avenell, A., Jung, R., & Broom, J. (2004). Effects of weight loss in overweight/obese individuals and long-term lipid outcomes a systematic review. *Obes. Rev.*, 5 : 43-50.
- Puigserver, P., & Spiegelman, B. M. (2003). Peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator 1 α (PGC-1 α) : Transcriptional coactivator and metabolic regulator. *Endocr. Rev.*, 24 : 78-90.
- Rao, C. V., & Vijayakumar, M. (2008). Effect of quercetin, flavinoids and α -tocopherol, an antioxidant vitamin on experimental reflux oesophagitis in rats. *Eur. J. Pharmacol.*, 589 : 233-238.
- Reddy, J. K., Goel, S. K., & Nemali, M. R. (1986). Transcriptional regulation of peroxisomal fatty acyl-CoA oxidase and enoyl-CoA hydratase/3-hydroxyl acyl-CoA dehydrogenase in rat liver by peroxisome proliferators. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 83 : 1747-1751.
- Richter, E. A., & Ruderman, N. B. (2009). AMPK and the biochemistry of exercise : implications for human health and disease. *Biochem. J.*, 418 : 261-275.
- Rocha, K. K., Souza, G. A., Ebaid, G. X., Seiva, F. R., Cata neo, A. C., & Novelli, E. L. (2009). Resveratrol toxicity : effects on risk factors for atherosclerosis and hepatic oxidative stress in standard and high-fat diets. *Food Chem. Toxicol.*, 47 : 1362-1367.
- Roth, J. (2004). Obesity research and treatment : where have we been and where are we going? *Obes. Res.*, 12 : 88-101.
- Schefer, V., & Talan, M. I. (1996). Oxygen consumption in adult and aged C57BL/6J mice during acute treadmill exercise of different intensity. *Exp. Gerontol.*, 31 : 387-392.
- Shapiro, M. E. (2001). Effects of treatment of C57BL/6j mice fed high vs. low fat diets with metformin or rosiglitazone on adiposity, food intake, hyperglycemia and insulin resistance. *Endocrine Society Annual Meeting, Poster Session*.
- Shinkai, S., Watanabe, S., Kurokawa, Y., Toril, J., Asai, H., & Shephard, R. J. (1994). Effects of 12 weeks of aerobic exercise plus dietary restriction on body composition, resting energy expenditure and aerobic fitness in mildly obese middle aged women. *Eur. J. Appl. Physiol.*, 68 : 258-265.
- Spindler, S. R. (2010). Caloric restriction : from soup to nuts. *Ageing Research Reviews*, 9(3) : 324-353.

- Stewart, L. K., Soileau, J. L., Ribnicky, D., Wang, Z. Q., Raskin, I., Poulev, A., Majewski, M., Cefalu, W. T., & Gettys, J. W. (2008). Quercetin transiently increases energy expenditure but persistently decreases circulating markers of inflammation in C57BL/6J mice fed a high-fat diet. *Metabolism*, 57 : 539-546
- Suter, E., & Marti, B. (1992). Little effect of long-term, self-monitored exercise on serum lipid levels in middle-aged women. *J. Sports Med. Phys. Fitness*, 32 : 400-411.
- Winder, W. W., & Hardie, D. G. (1999). AMP-activated protein kinase, a metabolic master switch : possible roles in type 2 diabetes. *Am. J. Physiol.*, 277 : E1-E18.
- Yang, J. Y., Della-Fera, M. A., Rayalam, S. J., Ambati, S. S., & Hartzell, D. L. (2008). Enhanced inhibition of adipogenesis and induction of apoptosis in 3T3-L1 adipocytes with combinations of resveratrol and quercetin. *Life Science*, 82 : 1032-1039
- Yang, J., Maika, S., Craddock, L., King, J. A., & Liu, Z. M. (2008). Chronic activation of AMP-activated protein kinase- α 1 in liver leads to decreased adiposity in mice. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 370 : 248-253.
- Yoon, M., Jeong, S., Nicol, C. J., Lee, H., Han, M., Kim, J. J., Seo, Y. J., Ryu, C., & Oh, G. T. (2002). Fenofibrate regulates obesity and lipid metabolism with sexual dimorphism. *Exp. Mol. Med.*, 34 : 481-488
- You, M., Matsumo, M., Pacold, C. M., Cho, W. K., & Crabb, D. W. (2004). The role of AMPK-activated protein kinase in the action of ethanol in the liver. *Gastroenterology*, 127 : 1798-1808.

K C I

논문투고일 : 2013. 02. 26
 심사일 : 2013. 03. 23
 심사완료일 : 2013. 05. 15