

Epinephrine, Cortisone 및 Insulin이 마우스 肝臟의 脂肪蓄積에 미치는 影響

金 順 福
農村振興廳 家畜衛生研究所

李 且 秀
慶北大學校 農科大學

緒 論

正常肝은 약 4%의 脂質을 含有하며 이것의 1/5 정도가 triglyceride로 構成된다. 이와 같은 生理的인 한계를 초월해서 肝臟에 脂肪蓄積이 일어나는 경우를 脂肪肝이라 하며, 이 變化는 여러 가지 原因에 의해서 일어날 수 있다.

脂肪肝의 경우, 肝細胞內에 蓄積되는 脂肪은 原因에 關係 없이 대부분이 triglyceride로 構成되며¹⁾ 肝臟의 triglyceride의 蓄積은 體內 貯藏脂肪이 過多하게 分解될 때 일어날 수 있으며²⁾ hormone sensitive lipase의 脂肪分解作用에 의해 貯藏脂肪이 動員된다. 그리고 이 酵素는 epinephrine, ACTH, glucagon 및 성장 호르몬 등에 의해 活性化된다.³⁾

epinephrine, cortisone 및 insulin의 作用機轉으로 볼 때, 이들 藥劑投與에 의한 肝臟의 脂肪化는 理解될 수 있으나 지금까지의 報告는 生化學的인 側面에서 研究된 것이고 形態學的으로 肝臟의 脂肪變化像을 觀察한 것은 찾아볼 수 없다.

著者들은 脂肪肝을 일으키는 生化學的 研究結果를 근거로, 貯藏脂肪의 分解를 促進시키는 epinephrine과 cortisone^{3,4,5,6,7,8)}을, 그리고 脂肪合成을 促進시키는 insulin⁹⁾을 마우스에 注射하여 이들 藥劑에 의해 惹起되는 肝臟의 脂肪蓄積像을 病理組織學的 및 組織化學的으로 比較觀察하였다.

材料 및 方法

試驗動物: 家畜衛生研究所에서 繁殖飼育한 40g 정도의 ICR mouse를 供試하였으며, 조단백질 19.22, 조지방 3.81, 조섬유 3.97, 조회분 8.61, 칼슘 1.69를 함유하는 펠렛 사료와 飲水를 自由攝食케 했다.

實驗方法: 32마리의 마우스를 8마리씩 4群으로 나누어 I群에는 epinephrine(대원제약; 염산에프네프린

주사액)을 每日 마리 당 0.001ml씩을, II群에는 cortisone(한국동물; S.P-Solon 주사액)을 每日 마리 당 0.005ml씩을, III群에는 insulin(동신제약; N.P.H. insulin 40 I.U.)을 每日 마리 당 0.01 I.U.씩을, 그리고 IV群은 對照로서 증류수 0.1 ml씩을 각각 兩側 膝蓋部에 交代로 30日間 皮下注射하였다. 이때 각 藥劑의 注射用量을 一定하게 하기 위하여 증류수에다 희석하여 最終 注射溶液量을 0.1 ml가 되게 調節하였다.

調査方法: 注射後 30일에 打撃解剖하여 肝臟組織을 채취한 뒤 10% 중성 포르말린에 固定하였다. 病理組織檢査를 위하여는 通常方法에 의한 hematoxylin-eosin 染色을 실시하였으며, 脂質確認을 위해서는 凍結切片을 만들어 oil red O, Sudan III 및 IV, 그리고 Sudan black B 染色 등을 하여 組織化學的으로 觀察하였다.

結 果

표 1에서 보는 바와 같이 epinephrine 注射群에서 8마리 모두 高度의 肝小葉中心性脂肪蓄積(제1도)을 일으켰으며, oil red O와 Sudan III 및 IV 染色에서 赤色 내지 오렌지색으로, Sudan black B 染色(제2도)에서는 黑青色으로 染色된 大小不同한 脂肪球들이 中心靜脈周圍에 多數 出現하였다.

cortisone 注射群에서는 hematoxylin-eosin 染色上에서 3마리만이 輕微한 脂肪變化가 確認되었을뿐 나머지 5

Table 1. Effects of Epinephrine, Cortisone or Insulin on Induction of Fatty Liver in Mice

Group	Drug Injected	Dose/Day	Fatty Liver	Remark
I	Epinephrine	0.001ml	8/8*	Severe
II	Cortisone	0.005ml	9/8	Mild
III	Insulin	0.01 I.U.	8/8	Moderate
IV	Placebo	0.1ml	0/8	

*No. of mice showing fatty liver/No. of mice tested

마리는 특별히 脂肪蓄積像의 認定이 곤란하였으나, 脂肪染色 특히 oil red O 染色(제3도)에서 輕度の 限局性 小葉中心性脂肪蓄積이 6마리에서 觀察되었다.

insulin 注射群에서는 8마리 모두 肝小葉 全般에 걸쳐 中等度の 脂肪蓄積(제4도)이 일어나 있었고, 이때 出現하는 脂肪球들은 매우 微細하였으며 I, II 群에 비해 蓄積像이 相異하였다. 그리고 對照群에서는 特異變化를 볼 수 없었다.

考 察

體內 貯藏脂肪의 蓄積 및 動員은 糖代謝와 매우 밀접한 關係를 가지고 있으며,¹⁾ 貯藏脂肪을 直接分解하는 酵素인 hormone sensitive lipase를 活性化시키는 호르몬으로서 epinephrine과 성장 호르몬 등이 알려져 있다.^{2,3,5)} 즉 이들 호르몬은 hormone sensitive lipase를 자극하여 貯藏脂肪으로부터 遊離脂肪酸을 遊離시키며, 生化學的으로 測定한 결과, 이것에 의해 肝臟에 脂肪蓄積이 일어나는 것으로 알려져 있다.^{4,5)} 그리고 epinephrine에 의한 肝臟의 脂肪蓄積은 貯藏脂肪의 動員에 起因하는 것 외에 肝臟脂肪을 血漿內로 遊離시키는 과정을 차단시킴으로써 더욱 促進된다는 報告도 있다.⁶⁾

cortisone 또한 貯藏脂肪을 動員하는 作用을 가지며,⁷⁾ epinephrine의 貯藏脂肪 分解機能을 더욱 促進시키기⁸⁾ 때문에 cortisone의 過量分泌는 脂肪肝을 일으킬 수 있다는 것을 生化學的研究結果에서 찾아볼 수 있다.^{4,7)}

血糖量이 增加될 때 分泌되는 insulin은 脂肪合成을 促進시키고 脂肪動員을 억제하는 作用을 가진다. 그러나 insulin의 異常過量分泌時 일어나는 低血糖症은 2차적으로 epinephrine, glucagon 및 ACTH 등의 分泌를

유도하며 나아가서는 이들 호르몬의 作用으로 血糖量이 增加되는 한편 貯藏脂肪의 分解가 促進된다.⁹⁾ 따라서 이 實驗의 insulin 注射群에서 觀察된 肝臟의 脂肪蓄積은 脂肪合成과 動員增加의 複合作用에 起因하는 것이라고 생각된다.

貯藏脂肪을 分解하는 hormone sensitive lipase를 活性化시키는 epinephrine과 cortisone을 長期間 注射한 결과, epinephrine 注射群에서는 小葉中心性脂肪蓄積像이 현저하였고 cortisone에서는 輕微하였다. 따라서 貯藏脂肪의 過量動員에 起因하는 脂肪肝은, 小葉全般에 걸쳐 微細한 脂肪球들의 蓄積을 惹起시켰던 insulin 注射群에 비교할 때, 小葉中心性脂肪蓄積의 傾向을 나타내는 것이 특징이라고 할 수 있으며, 이 現象은 肥育牛에 多發하는 fat necrosis의 自然發生例에서 본 肝臟의 脂肪蓄積像¹²⁾과 매우 類似하였다.

肝臟에 蓄積된 脂質의 脂肪染色에서 일반적으로 oil red O 染色에는 淡赤色으로 染色성이 良好한 反面에, 注射藥劑에 關係없이 Sudan 染色에서는 不良한 편이었다.

結 論

epinephrine, cortisone 및 insulin을 마우스에 더 30일간 皮下注射하여 肝臟의 脂肪蓄積을 일으키고 이들의 特徵을 形態學的으로 比較觀察하였다.

1. cortisone과 epinephrine 注射群에서는 小葉中心性脂肪蓄積이 特異적이었으며, epinephrine 注射群은 cortisone群에 비해 훨씬 심한 蓄積像을 나타내었다.

2. insulin 注射에 起因한 脂肪肝은 微細한 脂肪球들이 肝小葉 全般에 蓄積되어 있는 것이 특징이었다.

Legends for Figures

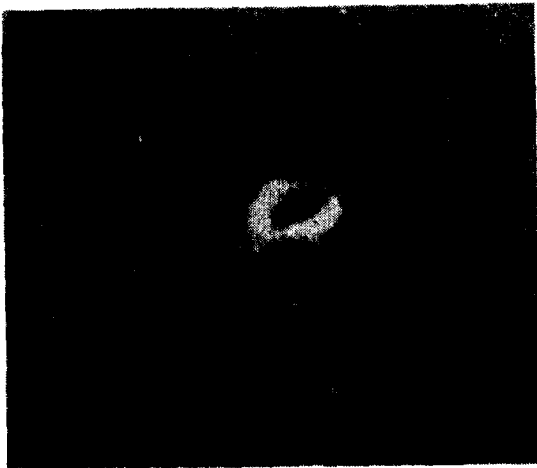
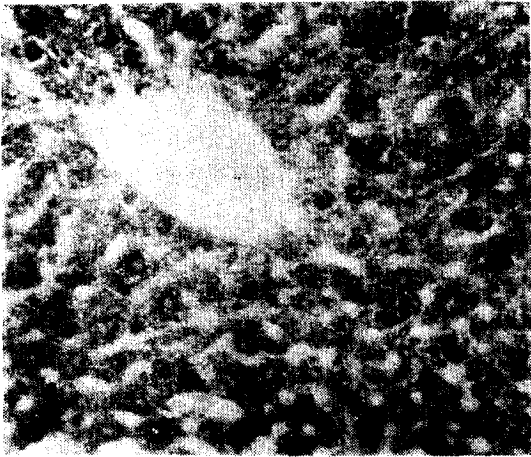
Fatty changes of the liver in mice injected epinephrine(Fig. 1, 2), cortisone(Fig. 3), or insulin(Fig. 4.).

Fig. 1. Centrilobular fatty change. H-E stain, $\times 100$

Fig. 2. Centrilobular triglyceride accumulation. Sudan black B. $\times 100$

Fig. 3. Slight centrilobular triglyceride accumulation. Oil red O. $\times 100$

Fig. 4. Diffuse fatty infiltration. Oil red O. $\times 100$



参 考 文 献

1. Best, C.H. and Campbell, J.: Anterior pituitary extracts and liver fat. *J. Physiol.* (1936) 86:190.
2. Bjorntorp, B.: Inhibition of lipase activation in rat epididymal fat pads *in vitro*. *Am. J. Physiol.* (1966) 210:733.
3. Bondy, P.K. and Rosenberg, L.E.: *Duncan's disease of metabolism*. 7th ed., W.B. Saunders Co. Philadelphia (1974)
4. Friedman, M., Van den Bosch, J., Byers, S.C. and St. George, S.: Effects of cortisone on lipid and cholesterol metabolism in the rabbit and rat. *Am. J. Physiol.* (1965) 208:94.
5. Feigelson, E.B., Pfaff, W.W., Karmen, A. and Steinberg, D.: The role of plasma free fatty acids in development of fatty liver. *J. Clin. Invest.* (1961) 40:2171.
6. Heimberg, M., Fizette, N.B. and Klausner, H.: The action of adrenal hormones on hepatic transport of triglycerides and fatty acids. *J. Am. Oil Chem. Soc.* (1963) 41:774.
7. Hill, R.B. Jr. and Droke, W.A.: Production of fatty liver in the rat by cortisone. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* (1963) 114:776.
8. Houssay, B.A., Rietti, C.T., Ashkar, E., Del Castillo, E.J., Galli, M.E., Roldan, A. and Urgoiti,

- E.J.: Fatty metabolism and ketogenesis after liver denervation or bilateral thoracolumbar sympathectomy in pancreatized dogs. *Diabetes* (1967) 16:259.
9. Reilly, P.E.B.: Acute effects of glucocorticosteroids on carbohydrate metabolism. A symposium about the action of corticosteroids and their application in Veterinary medicine. (1971) p. 11.
10. Ridout, J.H., Lucas, C.C., Patterson, J.M. and Best, C.H.: Changes in chemical composition during the development of "cholesterol fatty livers." *Biochem. J.* (1954) 58:297.
11. Rodbell, M.: Metabolism of isolated fat cells. I. Effects of hormones on glucose metabolism and lipolysis. *J. Biol. Chem.* (1964) 239:375.
12. 金順福, 鄭雲翼, 林昌亨: 韓牛의 脂肪壞死에 關한 病理學的研究. *농사시험연구보고* (1978) 20:35.

Effects of Epinephrine, Cortisone or Insulin on Hepatic Triglyceride Accumulation in Mice

Soon Bok Kim, D.V.M., M.S.

Institute of Veterinary Research, Office of Rural Development

Cha Soo Lee, D.V.M., M.S., Ph.D.

Department of Veterinary Medicine, College of Agriculture, Gyeongbuk National University

Abstract

In order to compare the effects of epinephrine, cortisone or insulin on the hepatic storage of triglycerides, the fatty liver was induced in mice by the subcutaneous injection for 30 days of either epinephrine, cortisone or insulin. The morphological characteristics of fatty liver in relation to the inducing agents was observed with the following results.

1. The fatty liver induced by epinephrine or cortisone was characterized by the centrilobular accumulation of triglycerides although the degree of accumulation by epinephrine appeared to be much higher than that by cortisone.

2. The fatty liver produced by insulin, however, was characterized by the infiltration of small-sized lipid droplets scattering all over the hepatic lobules.