Journal of the Korean Applied Science and Technology
Vol. 36, No. 4. December, 2019. 1153~1163
ISSN 1225-9098 (Print)
ISSN 2288-1069 (Online)
http://dx.doi.org/10.12925/jkocs.2019.36.4.1153

폐경여성의 동물모델에서 비만개선에 대한 제니스테인의 농도 의존적인 영향

정선효†

목원대학교 의생명·보건학부
(2019년 10월 7일 접수: 2019년 12월 18일 수정: 2019년 12월 20일 채택)

Dose-dependent effects of genistein on the improvement of obesity in a mouse model of postmenopausal women

Sun-Hyo Jeong†

Division of Biomedical Engineering & Health, Science Management, Mokwon University, Doanbuk-ro 88, Seo-gu, Daejeon 302-729, Korea
(Received October 7, 2019; Revised December 18, 2019; Accepted December 20, 2019)

요 약 : 폐경은 여성비만의 중요한 원인이다. 본 연구는 폐경여성의 동물모델인 난소절제 암컷 쥐에서 몸무게와 혈청 속 지질 성분의 조절에 대한 제니스테인의 농도 의존적 영향을 수영운동과 비교함으로써, 비만 조절에 대한 제니스테인의 효과적인 농도를 조사하였다. 난소절제 암컷 쥐는 대조군, 수영 운동군, 제니스테인 농도별(0.005%, 0.05%, 0.1% wt/wt) 처리군으로 나누고, 모든 쥐는 고지방식 사료를 8주 동안 섭취하였다. 고지방식 사료를 섭취한 대조군에 비해 수영운동을 실시한 군과 제니스테인이 농도별로 처리된 군 모두 몸무게, 백색지방조직의 무게, 혈청 속 지질 성분 농도 및 간조직의 지질 성분 축적이 감소되었다. 이러한 몸무게, 백색지방조직의 무게, 혈청 속 지질 성분 농도 및 간조직의 지질 성분 축적에 대한 제니스테인의 감소효과는 제니스테인 처리농도에 의존적이었고 제니스테인 농도 0.1%에서 가장 효과적이었으며 1시간 수영운동을 실시한 경우와 유사한 효과를 나타내었다. 본 연구결과들은 난소가 절제된 암컷 쥐에서 적정농도의 제니스테인 처리는 비만개선에 대해 수영운동과 유사한 효과를 나타낸다는 것을 제시한다. 제니스테인 보충제 식이의 섭취는 폐경기 여성의 비만예방에 도움을 줄 것이다.

주제어 : 제니스테인, 비만, 백색지방조직무게, 지질 성분, 수영운동

Abstract : In women, obesity rises with menopause. By comparing the dose-dependent effects of genistein on regulation of body weight and lipid levels with swimming exercise in female ovariectomized (OVX) mice, an animal model of postmenopausal women, the effective dose of genistein on obesity control was investigated. Ovariectomized female mice were divided into control group, swimming exercise group and genistein concentration (0.005%, 0.05%, 0.1% wt/wt) treatment group and all mice fed

†Corresponding author
(E-mail: jsh0227@mokwon.ac.kr)

high-fat diet for 8 weeks. The three different genistein doses as well as swimming decreased body weight, white adipose tissue mass, plasma lipid levels and lipid accumulation in liver, compared with control OVX mice. These decrease effectiveness of genistein showed dose-dependent manner, and is most effective at 0.1% genistein concentration, and paralleled effects of swimming on body weight, white adipose tissue, plasma lipid levels and lipid accumulation in liver. This present findings indicate that optimal dose of genistein in feamle OVX mice have a similar effect to swimming exercise on improvement of obesity. Intake of dietary genistein supplements will help obesity prevention in postmenopausal women.

Keywords : genistein, obesity, white adipose tissue mass, lipid levels, swimming

1. 서 론

신체는 에너지 소비보다 에너지 공급이 많을 때 발생하는 과잉의 에너지를 지방의 형태로 저장한다. 이러한 지방의 지속적인 체내 축적은 몸무게와 지방조직 무게의 증가로 인한 비만을 초래한다. 비만은 고혈압, 뇌중풍, 동맥경화증, 제2형 당뇨병 등 다양한 만성질환의 발생과 밀접한 관련이 있으므로 반드시 예방하고 치료해야 할 과제이다.

비만은 유전적인 요인, 호르몬의 불균형 및 잘못된 식사행동, 운동부족 등의 환경적인 요인에 의해 발생된다. 특히 갱년기 여성의 경우, 난소기능의 저하로 여성 성호르몬인 에스트로겐(estrogen)의 생성과 분비가 저하되는 폐경현상은 폐경기 여성의 몸무게 증가와 체지방량 증가로 인한 비만 발생의 중요한 요인으로 작용한다[1]. 폐경 후 여성의 체질량지수(Body mass index, BMI)는 폐경전 여성에 비해 상당히 증가되었으며, 복부비만의 지표로 사용되고 있는 허리-엉덩이 둘레비율(Waist-to-hip ratios, WHR) 또한 폐경 후 여성이 폐경전 여성에 비해 통계적으로 유의하게 증가되었다[2]. 또한 폐경기 여성의 비만은 관상동맥, 심장질환, 뇌졸중, 제2형 당뇨병 및 고혈압의 발생률 증가와 밀접한 상관관계가 있다고 보고되고 있다[3]. 이러한 연구들은 갱년기 여성은 폐경으로 인한 비만으로 만성질환에 노출될 위험이 매우 높다는 것을 시사하고 있다. 따라서 폐경기 여성은 미용적인 측면의 체중감량이 아니라 건강한 삶을 위하여 비만관련 만성질환의 예방과 치료를 목적으로 한 적극적인 비만관리가 요구된다.

폐경기 여성은 비만을 조절하기 위해 운동요법, 식이요법, 여성호르몬 대체요법, 약물요법 등을 이용한다. 육체적인 운동은 체지방량의 감소뿐만 아니라 제지방량을 유지하거나 증가시킴으로써 바람직한 체구성을 만드는데 핵심적인 역할을 한다[4,5].

육체적인 운동은 체내에 축적된 지방의 이용과 지질대사를 촉진한다. 운동은 지방세포의 지방분해작용(lipolytic activity)을 촉진시켜 체내 저장된 중성지방을 유리 지방산으로 분해시키고, 유리 지방산을 근육에서 에너지원으로 사용하는 지방산 산화작용를 촉진함으로써 체내 지방량을 감소시킨다[6]. 규칙적이고 지속적인 유산소 운동은 혈중 지질대사를 개선하여 심혈관계 질환들을 예방하고 치료하는데 효과적이다[7].

비만인들의 경우, 저충격의 관절에 무리를 가하지 않는 걷기, 산책, 고정식 자건거 타기, 수영 등의 유산소 운동을 처방받는다. 수영운동은 뼈와 체관절에 무리를 가하지 않으면서 체중감량과 지질개선에 효과적인 유산소 운동이므로[8], 체중증가, 골다공증, 골관절염 및 심혈관계 질환 등 신체적 변화를 동반하는 폐경기 비만여성에게 유익한 운동이다. 폐경기 비만여성의 동물모델인 난소절제 암컷 쥐에게 수영운동의 처방은 몸무게, 지방무게 및 혈중 지질 성분들을 효과적으로 감소시켰다[9]. 또한 고혈압을 지닌 폐경기 여성에서의 수영운동은 혈압을 낮추고 심혈관계 기능을 증진시켰다[10].

폐경기 여성의 비만은 여성 호르몬 estrogen의 불균형이 주요 원인이므로 에스트로겐 호르몬 대체요법(Hormone replacement therapy, HRT)으로 비만의 개선이 가능하다고 보고되고 있다. 몇몇 연구에 의하면 에스트로겐이 처방된 군은 에스트로겐이 처방되지 않은 군에 비해 몸무게 증가도(body weight gain)가 적었으며, 에스트로겐 처방이 신체 중심부위 체지방(central android fat distribution) 축적과 허리-엉덩이 둘레비율을 감소시킴으로써 복부비만을 감소시켰다[11,12]. 그러나 호르몬 대체요

법은 유방암과 심혈관계 질환의 발생과도 관련이 있다고 보고되고 있으므로 호르몬 대체요법의 사용에 대해서는 논란의 여지가 있으며 신중한 결정이 요구된다[13,14].

따라서 최근 폐경기 여성의 비만을 개선하기 위해 에스트로겐 유사효과를 나타내는 안전하고 효과적인 식물성 에스트로겐(phytoestrogen)의 필요성이 대두되고 있다. 식물성 에스트로겐인 이소플리본(isoflavone)은 콩과식물에서 유래하는 천연화합물로써 human 17β-estradiol과 구조적으로, 기능적으로 유사한 특성을 가지고 있다[15]. 이소플라본은 폐경여성의 폐경증상을 완화시키고 혈중 지질 성분의 수치를 감소시키고 골손실을 억제하는 효과가 보고되고 있어 여성호르몬의 대체제로써 관심이 높아지고 있다[16,17]. 이소플라본의 한 종류인 제니스테인(genistein)은 대두(soybean)에 높은 농도로 존재하며[18], 항암작용, 골밀도 개선, 심혈관계 질환의 개선, 대사증후군의 조절 등의 작용이 있다[19,20].

식물성 에스트로겐이 여성의 건강개선에 유익하다는 것이 제시되면서 폐경기 여성의 다양한 질환 개선에 대한 제니스테인의 연구가 진행되고 있다. 그러나 실험목적, 실험대상, 투여방법, 실험기간 등 다양한 실험조건에 따라 제니스테인의 처리농도가 다르게 보고되고 있고[21-23], 특히 비만조절에 대한 제니스테인의 효과를 유산소 운동의 효과와 비교분석한 연구결과는 없는 상태이다.

따라서 본 연구는 폐경기 비만여성의 동물모델에서 제니스테인을 농도별 처리하여 비만 개선에 대한 제니스테인의 농도 의존적 작용을 조사하였고, 항비만 작용이 있는 것으로 알려진 수영운동과 비교 분석하여 수영운동을 실시한 경우와 유사한 비만 개선 효과를 나타내는 제니스테인의 농도를 조사함으로써, 폐경기 여성의 비만조절에 대한 제니스테인의 실험적 기초자료를 마련하고자 하였다.

2. 실 험

2.1. 실험재료

2.2.1. 실험식이

실험에 사용된 사료는 45 kcal%의 지방이 함유된 고지방식이 사료이며 Research diets사(New Brunswick, NJ, USA)의 D12451을 사용하였다. 제니스테인은 Aladdin사(City of Industry, CA, USA)로부터 구입하여 총 칼로리의 45%가 지방인 고지방식이 사료에 농도별로 첨가하여 사용하였다(0.005%, 0.05%, 0.1% wt/wt).

2.2.2. 실험대상

모든 실험에서 7주령의 wild-type 암컷 쥐(C57BL/6J mice)를 ㈜대한바이오링크(Chungbuk, Korea)로부터 구입하여 사용하였으며, 항균 상태에서 12h light/darkness cycle 조건하에서 먹이와 물을 충분히 주면서 사육하였다.

실험에 사용된 모든 암컷 쥐는 난소절제수술 1주 후 실험에 사용하였으며, 실험기간 8주 동안 고지방식이 사료(High fat diet: 45% kcal fat, Reseatch Diets, New Brunswick, NJ)를 섭취하였다. 난소 절제 암컷 쥐는 무작위로 5그룹 즉, 고지방식이만 한 대조군 그룹(O/H), 고지방식이에 수영운동을 실시한 그룹(O/H/S) 및 제니스테인을 농도별(0.005%, 0.05%, 0.1% wt/wt)로 고지방식이 사료에 섞어서 섭취한 그룹으로써 0.005% 제니스테인 그룹(O/H/G1), 0.05% 제니스테인 그룹(O/H/G2), 그리고 0.1% 제니스테인 그룹(O/H/G3)으로 분류하였다. 모든 연구에 사용된 쥐의 수는 각 그룹 당 8마리이다(n=8/group).

모든 실험군은 일주일에 2회 체중을 측정하였고 쥐를 죽이기 12시간 전에 사료를 제거하였다. 혈액은 채취하여 4℃에서 1시간 응고시킨 후 원심분리(4,200rpm, 20분, 4℃)하여 혈청을 얻었으며 조직은 무게 측정 후 사용할 때까지 −80℃에서 보관하였다. 본 연구는 동물실험윤리위원회 승인(No. NVRQS AEC-16)을 얻어 시행하였다.

2.2 실험방법

2.2.1. 수영운동 프로그램

수영운동을 실시하는 암컷 쥐는 35±1℃ water bath (1m×1m, Jeiotech, Seoul, Korea)에서 1주일에 5일씩, 하루 1시간씩 8주 동안 수영운동을 실시하였다. 실험 시작 후 2주 동안의 적응 기간에는 수영운동 1회시 수영운동 시간을 10분에서 1시간으로 점진적으로 증가시켰다.

2.2.2. 조직형태학적 분석

간 조직은 10% phosphate-buffered formalin에서 하루 동안 고정하였다. Paraffin section (5 ㎛)은 탈수와 세척과정을 실시한 후, hematoxyin

과 eosin으로 염색하였다. 염색한 조직은 현미경하에서 관찰하였고 Image Analysis System (Image pro-plus, MD, USA)을 이용하여 형태학적 변화를 분석하였다.

2.2.3 혈청 속의 지질 성분 농도 분석

혈청 속의 지질 성분 농도는 녹십자 의료재단(Green Cross Laboratories, Gyeonggi-do, Korea)에 의뢰하여 분석하였다.

2.3. 분석방법

모든 값은 mean ± standard deviation (SD)으로 표시하였다. 통계분석은 SigmaPlot 2001 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA)를 이용하여 unpaired Student's t-test에 의해 그룹 간 통계적으로 유의한 차이를 분석하였다. 유의수준은 $p<0.05$로 설정하였다.

3. 결과 및 고찰

3.1. 몸무게의 변화

고지방식이를 한 난소절제 암컷 쥐에서 몸무게 조절에 대한 제니스테인의 가장 효과적인 농도를 찾기 위해, 제니스테인을 농도별로 처리하여 8주 동안 몸무게의 변화를 측정하였다(Fig. 1).

실험에 사용된 5그룹, 즉 난소절제 암컷 대조군 쥐(O/H), 수영운동을 실시한 쥐(O/H/S), 0.005% 제니스테인이 처리된 그룹(O/H/G1), 0.05% 제니스테인이 처리된 그룹(O/H/G2), 및 0.1% 제니스테인이 처리된 그룹(O/H/G3)의 실험시작 전 0주째 몸무게는 통계적으로 유의한 차이가 없었다.

그러나 8주 동안의 실험 후, 그룹 간 8주째 몸무게를 비교 분석한 결과, O/H/S 쥐는 O/H 쥐에 비해 23.7% 감소되었고, 제니스테인이 처리된 고지방식이를 섭취한 3 그룹 쥐, 즉 O/H/G1, O/H/G2, O/H/G3는 O/H 쥐에 비해 각각 10.3%, 14.9% 및 21.8%씩 감소되었다. 그리고 고지방식이를 섭취한 난소절제 암컷 마우스의 몸무게는 제니스테인의 처리농도에 의존적으로 감소되었으며, 0.1% 제니스테인(O/H/G3)이 처리되었을 때 가장 효과적으로 감소되었다.

또한 O/H/G3의 8주째 몸무게(25.8±0.52g)는 O/H/S의 8주째 몸무게(25.19±0.82g)와 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 따라서 고지방식이를 한 난소절제 마우스에서의 몸무게 감소에 대한 0.1% 제니스테인(O/H/G3)의 효과는 수영운동의 몸무게 감소 효과와 유사하는 것을 발견하였다.

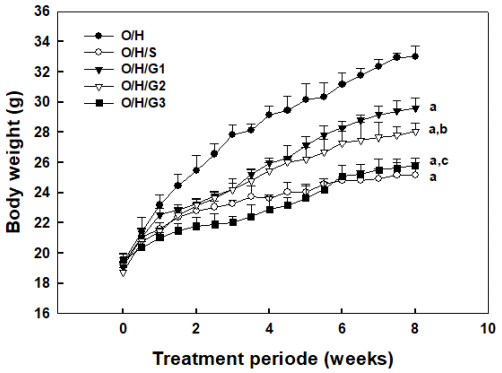

Fig. 1. Effects of genistein and swimming on the body weight in high-fat diet-fed female ovariectomized mice.
All values are expressed as M ± SD. [a]Significantly different from O/H at 8 weeks, $p<0.05$. [b]Significantly different from O/H/G1 at 8 weeks, $p<0.05$. [c]Significantly different from O/H/G2 at 8 weeks, $p<0.05$.
O/H: control mice, O/H/S: swimming mice, O/H/G1: 0.005% genistein treated mice, O/H/G2: 0.05% genistein treated mice, O/H/G2: 0.1% genistein treated mice.

3.2. 지방조직무게의 변화

에너지 불균형으로 인한 과잉의 에너지는 지방조직에 축적되어 지방조직의 무게를 증가시킴으로써 몸무게가 증가되고 비만을 유발하게 된다. 따라서 본 연구는 지방조직무게의 조절에 대한 제니스테인의 가장 효과적인 농도를 찾기 위해, 8주 동안의 실험 후 지방조직의 무게를 측정하였다(Fig. 2). O/H/S 쥐와 제니스테인이 농도별 처리된 쥐(O/H/G1, O/H/G2 및 O/H/G3)의 총 지방조직무게, 백색 내장지방조직무게 및 피하 백색지방조직무게는 O/H 쥐에 비해 통계적으로 유의하게 감소되었다($p<0.05$). 또한 총 지방조직무게, 백색 내장지방조직무게 및 피하 백색지방조직무게는 제니스테인의 처리농도에 의존적으로 감소되었고 0.1% 제니스테인 처리 시에 가장 효과적으로 감소되었다($p<0.05$).

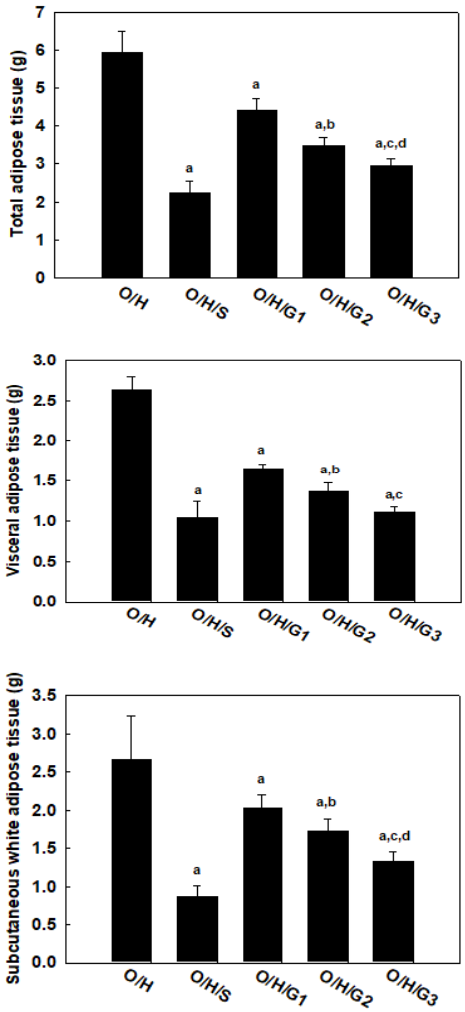

Fig. 2. Effects of genistein and swimming on the adipose tissue mass in high-fat diet-fed female ovariectomized mice.
All values are expressed as M ± SD. [a]Significantly different from O/H, $p<0.05$. [b]Significantly different from O/H/G1, $p<0.05$. [c]Significantly different from O/H/G2, $p<0.05$, [d]Significantly different from O/H/S, $p<0.05$.
O/H: control mice, O/H/S: swimming mice, O/H/G1: 0.005% genistein treated mice, O/H/G2: 0.05% genistein treated mice, O/H/G2: 0.1% genistein treated mice.

O/H/G3 쥐의 총 지방조직무게(2.96±0.18g), 백색 내장지방조직무게(1.10±0.07g) 및 피하 지방조직무게(1.33±0.12g)는 O/H 쥐의 총 지방조직무게(5.94±0.55g), 백색지방조직무게(2.63±0.16g) 및 피하 지방조직무게(2.66±0.57g)에 비해 각각 50.2%, 58.2% 및 50.0% 씩 감소되었다. 8주 실험 후 O/H/G3 쥐의 총 지방조직무게와 피하 백색지방조직무게의 감소수준이 O/H/S 쥐의 총 지방조직무게와 피하 지방조직무게와 유사한 수준으로 감소되지는 못하였다. 그러나 O/H/G3 쥐의 백색 내장지방조직무게(1.10±0.07g)는 O/H/S 쥐의 백색 내장지방조직무게(1.04±0.21g)와 유사한 수준으로 감소되었다.

따라서 본 연구결과는 제니스테인이 고지방식이를 섭취한 난소절제 암컷 쥐에서 지방무게를 제니스테인의 처리농도에 의존적으로 감소시키는 효과가 있으며, 특히 0.1% 제니스테인 처리에 의한 백색 내장지방무게 감소효과는 1시간 수영운동의 감소효과와 유사하다는 것을 보여줌으로써 0.1% 제니스테인이 복부비만 개선에 효과적임을 시사하고 있다.

3.3. 혈청 속의 지질 성분의 변화

고지방식이를 섭취한 난소절제 암컷 쥐는 몸무게와 지방무게 증가뿐만 아니라 혈청 속 지질 성분의 변화도 초래한다고 보고되고 있다[24]. 따라서 본 연구는 고지방식이를 섭취한 난소절제 암컷 쥐에서 혈청 속 지질 성분인 총 콜레스테롤과 중성지방이 제니스테인의 농도별 처리에 의해 어떠한 변화를 나타내는지를 조사하고 수영운동을 실시한 경우와 유사한 효과를 나타내는지를 분석하였다(Fig. 3).

8주 동안의 실험 후, 수영운동을 실시한 쥐와 제니스테인이 처리된 쥐의 혈청 속 총 콜레스테롤과 중성지방은 O/H 쥐에 비해 통계적으로 유의하게 감소되었다($p<0.05$).

O/H 쥐에 비해 O/H/S 쥐의 혈청 속 총 콜레스테롤은 19.7% 감소되었다. 그리고 O/H/G1, O/H/G2 및 O/H/G3 쥐의 혈청 속 총 콜레스테롤은 O/H 쥐에 비해 각각 16.9%, 22.3% 및 27.4% 씩 감소되었고, 0.1% 제니스테인 처리 시에 가장 효과적으로 감소되었다($p<0.05$). O/H/G3 쥐의 총 콜레스테롤(114.0±6.93g)은 O/H/S 쥐의 총 콜레스테롤(126.0±10.39g)과 통계적으로 유의한 차이를 나타내지 않았다.

O/H/S 쥐의 혈청 속 중성지방은 O/H 쥐에 비해 14.6% 감소되었다. 그리고 O/H/G2와 O/H/G3 쥐의 혈청 속 중성지방은 O/H 쥐에 비해 각각 8.5%와 26.0% 씩 감소되었고, 0.1% 제니스테인 처리 시에 가장 효과적으로 감소되었다($p<0.05$). 특히 O/H/G3 쥐의 혈청 속 중성지방(60.7±0.66g)은 O/H/S 쥐의 혈청 속 중성지방(70.0±1.73g)에 비해 13.3% 통계적으로 유의하게 감소되었다($p<0.05$).

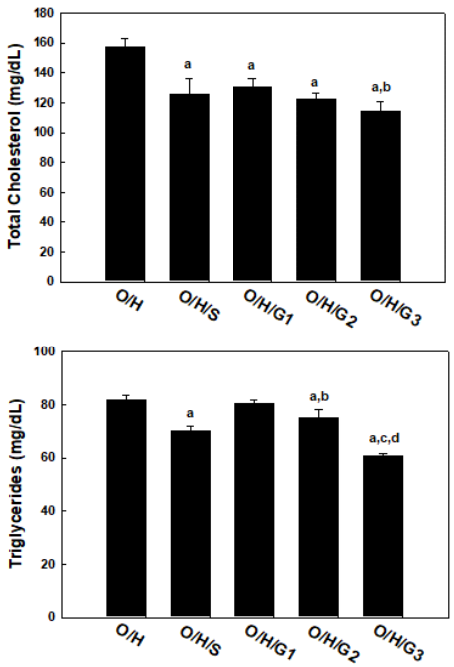

Fig. 3. Effects of genistein and swimming on serum lipid levels in high-fat diet-fed female ovariectomized mice.
All values are expressed as M ± SD. [a]Significantly different from O/H, $p<0.05$. [b]Significantly different from O/H/G1, $p<0.05$. [c]Significantly different from O/H/G2, $p<0.05$, [d]Significantly different from O/H/S, $p<0.05$.
O/H: control mice, O/H/S: swimming mice, O/H/G1: 0.005% genistein treated mice, O/H/G2: 0.05% genistein treated mice, O/H/G2: 0.1% genistein treated mice.

3.4. 간조직의 지질 축적의 변화

과도한 지방섭취로 발생된 과잉의 에너지는 지방조직뿐만 아니라 간조직 등 여러 조직으로 지방을 축적시켜 대사증후군을 유발시킨다. 따라서 본 연구는 고지방식이를 섭취한 난소절제 암컷 쥐에서 간조직의 지질 성분 축적(hepatic lipid accumulation) 조절에 대한 제니스테인의 가장 효과적인 농도를 찾기 위해 제니스테인을 농도별 처리하여 수영운동을 실시한 결과와 비교·분석하였다(Fig. 4).

그룹 간 8주째 간조직의 지질 성분 축적을 비교 분석한 결과, O/H/S 쥐는 O/H 쥐에 비해 간조직의 지질성분 축적이 감소되었고, 제니스테인이 처리된 고지방식이를 섭취한 3 그룹 쥐, 즉 O/H/G1, O/H/G2 및 O/H/G3도 O/H 쥐에 비해 간조직의 지질 성분 축적이 감소되었다. 특히 0.1% 제니스테인이 처리된 쥐(O/H/G3)가 가장 효과적으로 간조직의 지질 성분을 감소시켰다. 그리고 간조직의 지질 성분 축적에 대한 0.1% 제니스테인(O/H/G3)의 감소효과는 수영운동(O/H/S)에 의한 간조직의 지질 성분 축적의 감소효과와 유사한 수준으로 감소되었다.

3.5. 고찰

폐경 후 갱년기 여성의 비만 현상은 심혈관계 질환, 제2형 당뇨병, 고혈압 등 만성질환의 발생과 매우 깊은 상관관계를 가지고 있으므로[1-3], 폐경기 여성은 비만조절에 의한 건강증진을 통해 삶의 질을 향상시키고자 적극적인 노력을 기울이고 있다.

본 연구는 고지방식이를 한 난소절제 암컷 쥐에서 제니스테인이 몸무게, 지방무게, 혈중 지질 성분 및 간조직에서의 지질 축적을 제니스테인의 처리농도에 의존적으로 감소시켰고, 특히 제니스테인의 이러한 비만개선 효과는 0.1% 제니스테인 처리농도에서 가장 효과적이었으며 1시간 수영운동을 실시한 경우와 유사한 수준의 비만개선 효과를 나타내었다.

수영운동은 지질대사와 에너지 대사의 조절에 관여하여 비만조절에 영향을 미친다고 보고되고 있다. 난소가 절제된 비만 암컷 쥐에서 수영운동은 간세포에서 지방산 β-산화(fatty acid β-oxidation)와 관련된 유전자인 acly-CoA oxidase (ACOX), enoly-CoA hydratase/3-hydrooxyacyl-coA dehydrogenase (HD) 및 thiolase mRNA의 발현을 증가시켰고, 에너지 소비와 관련된 uncoupling protein 2 (UCP2)의 발현을 증가시킴으로써 몸무게

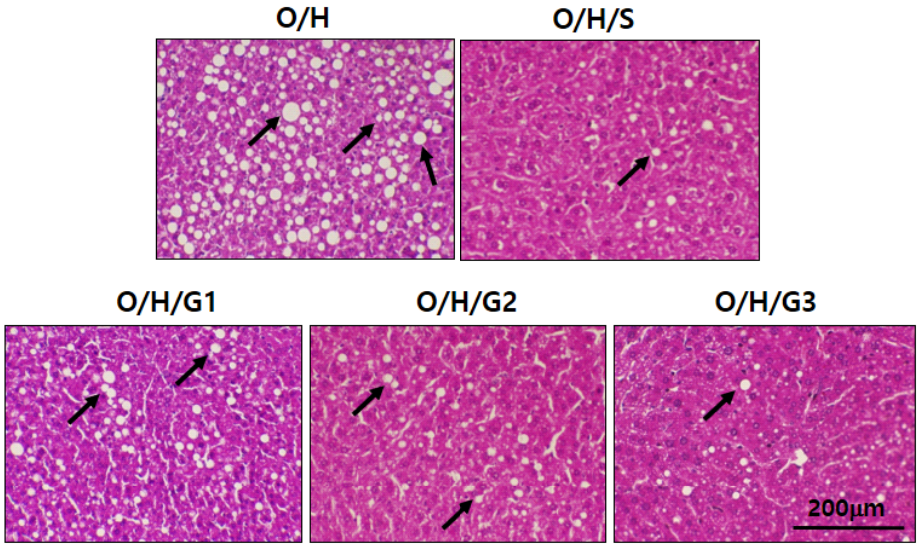

Fig. 4. Effects of genistein and swimming on morphological changes in hepatic lipid accumulation in high-fat diet-fed female ovariectomized mice.
Arrows indicate the lipid droplets in hepatocytes. O/H: control mice, O/H/S: swimming mice, O/H/G1: 0.005% genistein treated mice, O/H/G2: 0.05% genistein treated mice, O/H/G3: 0.1% genistein treated mice.

와 지방무게를 개선하였다[25]. 또한 수영운동은 지방세포에서 지질생성 유전자(lipogenic gene)인 sterol regulatory element-binding protein-1C (SREBP-1C)와 ftty acid syntase (FAS)의 mRNA 발현을 감소시켰고, 지방세포생성(adipogenesis)에 관여하는 PPARγ 표적 유전자들의 발현을 감소시킴으로써 몸무게와 백색지방무게를 감소시켰다[26]. 이러한 연구결과들은 난소절제 암컷 쥐에서 수영운동에 의한 몸무게, 지방무게 및 혈중 지질성분 개선의 효과가 있음을 보여준 본 연구결과들을 뒷받침해 주고 있다.

여성호르몬 부족으로 나타나는 폐경여성의 비만과 갱년기 현상은 에스트로겐 호르몬 대체요법으로 개선 가능하다고 보고되고 있다[11,12,27]. 그러나 여러 연구결과, 폐경 후 호르몬 대체요법 시 유방암, 관상동맥질환 등의 위험성이 증가한다는 결과가 보고되면서 호르몬 대체요법에 대한 인식의 변화가 일어났고[13,14], 이에 따라 여성호르몬의 대체제로서 식물성 에스트로겐에 대한 관심이 높아지게 되었다.

이소플라본이 많이 함유된 대두 추출물을 섭취한 그룹은 대조군에 비해 폐경으로 인한 증상이 많이 호전되었으며 호르몬 대체 그룹에서 나타날 수 있는 부작용이 전혀 나타나지 않았다[28]. 이소플라본은 폐경증상을 호전시키고, 혈중 저밀도 지단백질(Low density lipoprotein, LDL)을 낮추고, 심혈관질환 예방에 효과를 나타내었다[16,17]. 그리고 제니스테인을 매일 섭취한 폐경여성은 body mass index (BMI), 허리둘레 및 총 지방무게가 유의적으로 감소되었다[29]. 따라서 호르몬 대체 요법을 할 수 없거나 거부하는 폐경여성에게 폐경증상으로 발생되는 여러 현상을 개선하기 위한 방법으로 식물성 에스트로겐 이소플라본의 이용은 효과적이며 안전하다고 여겨진다.

본 연구결과에 의하면 폐경기 비만여성의 동물모델에서 난소절제로 증가된 몸무게와 지방조직 무게는 0.1% 제니스테인 처리에 의해 1시간 수영운동을 실시한 경우와 유사한 수준으로 감소되었다. 이러한 본 연구결과는 제니스테인이 폐경여성의 비만조절에 효과적이며 적정농도의 제니스테인 섭취만으로도 유산소 운동과 유사한 수준으로의 비만개선 효과가 있다는 것을 제시하고 있

다. 또한 본 연구는 운동으로 비만치료에 어려움이 있는 폐경기 여성의 비만조절에 대한 제니스테인의 실험적 기초자료를 제공한다는 것에 본 연구의 의의가 있다고 볼 수 있으며, 비만조절에 대한 제니스테인의 효과를 1시간 수영운동의 효과와 비교하였다는 것이 의미있는 연구결과로 여겨진다.

제니스테인은 간세포 HepG2 cells에서 carnitine palmitoyltransferase 1, liver form (CPT1L)과 같은 지질 이화작용(lipid catabolism)에 관여하는 유전자의 발현을 증가시켰으며 지방산 이화작용(fatty acid catabolism)과 관련된 peroxisome proliferator activated receptor α (PPARα)의 mRNA와 단백질(protein) 모두의 발현을 증가시켰다[30]. 이러한 보고된 연구결과를 볼 때, 본 연구에서 난소절제 암컷 쥐에서 제니스테인이 간조직에서의 지질성분 축적과 혈중 지질성분을 감소시킨 것은 제니스테인이 간세포에서의 PPARα와 관련된 지질 이화작용을 촉진한 것에 기인한 것으로 사료된다. 그리고 지방무게의 증가는 혈중 지질 성분이 지방세포로 유입되어 중성지방으로 저장됨으로써 지방세포의 크기가 비대해지는 지방세포의 비대성장에 의해 일어나므로[31,32], 제니스테인에 의한 혈중 지질 성분의 감소가 지방조직무게의 감소를 일으킨 것으로 사료된다.

제니스테인은 지방세포에서도 지질대사에 관여한다. 지방세포에서 제니스테인은 지방세포로 지질성분 유입을 촉진시키는 지질생성 효소(lipogenic enzyme)인 lipoprotein lipase (LPL)의 활성을 억제시켰다[33]. 제니스테인은 지방세포에서 지방세포 증식(adipocyte proliferation)을 억제시키고 지질생성(lipolysis)을 증가시킨다[34]. 또한 제니스테인은 지방세포생성(adipogenesis)의 전사조절자인 CCAT/enchancerbinding protein 1 (C/EBP1)과 peroxisome proliferator activated receptor γ2 (PPARγ2)의 발현을 억제시킨다고 보고되고 있다[35,36]. 이러한 보고된 연구결과들에 의하면, 본 연구에서 제니스테인에 의한 지방무게의 감소는 제니스테인이 지방세포에서의 지질생성(lipolysis)과 지방세포생성(adipogenesis)에 관여하는 유전자의 작용을 억제한 것에 기인된 것으로 사료하고 있다.

따라서 여러 보고된 연구결과들에 의해 제니스테인은 난소가 절제된 암컷 쥐에서 지질 이화작용의 촉진뿐만 아니라 지질생성과 지방세포생성의 억제에 관여함으로써 몸무게와 지방무게를 감소시키고 혈중 지질 성분을 개선시키는 것으로 사료된다.

4. 결 론

결론적으로 본 연구는 제니스테인이 고지방식이를 섭취한 난소절제 암컷 쥐에서 몸무게, 지방무게, 혈중 지질 성분 및 간조직에서의 지질 축적을 제니스테인의 처리농도에 의존적으로 감소시켰다. 그리고 이러한 제니스테인의 비만 개선 효과는 0.1% 제니스테인 처리농도에서 가장 효과적이었으며 1시간 수영운동을 실시한 경우와 유사한 수준의 비만 개선 효과를 나타내었다.

따라서 본 연구는 고지방식이를 섭취한 난소절제 암컷 쥐에서 비만 개선에 대한 제니스테인의 농도 의존적 효과를 수영운동과 비교 분석하여, 폐경여성의 동물모델에서 비만조절에 대한 수영운동의 작용과 유사한 효과를 나타내는 제니스테인의 적정농도를 발견하였다는 것에 의의가 크다고 할 수 있다. 또한 본 연구는 고지방식이를 섭취한 난소절제 암컷 쥐를 사용한 비만조절에 대한 제니스테인의 작용에 관한 연구를 위해 실험적 기본자료를 제공함으로써, 향후 보다 많은 연구들의 선행연구로 기반이 될 것이며 폐경기 여성의 비만 예방과 치료에 크게 기여할 것으로 사료된다.

References

1. L R. Simkin-Silverman, R. R. Wing, “Weight gain during menopause. Is it inevitable or can it be prevented?”, *Postgraduate Medicine*, Vol.108, No.3 pp. 47-56, (2000).
2. R. 1. Pasquali, F. Casimirri, A. M. Labate, O. Tortelli, G. Pascal, B. Anconetani, M. R. Gatto, R. Flamia, M. Capelli, L. Barbara, “Body weight, fat distribution and the menopausal status in women. The VMH Collaborative Group”, *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders*. Vol.18, No.9 pp. 614-621, (1994).
3. M. C. Carr, “The emergence of the metabolic syndrome with menopause”, *The Journal of Clinical Endocrinology &*

Metabolism, Vol.88, No.6 pp. 2404-2411, (2003).
4. D. L. Ballor, R. E. Keesey, "A meta-analysis of the factors affecting exercise-induced changes in body mass, fat mass and fat-free mass in males and females", *International Journal of Obesity,* Vol.15, No.11 pp. 717-26, (1991).
5. American College of Sports Medicine (ACSM), "Position Stand: The recommended quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory and muscular fitness, and flexibility in healthy adults", *Medicine and Science in Sports and Exercise,* Vol.30, No.6 pp. 975-991, (1998).
6. D. Riviere, F. Crampes, M. Beauville, M. Garrigues, "Lipolytic response of fat cells to catecholamines in sedentary and exercise-trained women", *Journal of Applied Physiology (1985)*, Vol.66, No.1 pp. 330-335, (1989).
7. E. A. Richter, N. B. Ruderman, "AMPK and the biochemistry of exercise: implications for human health and disease", *Biochemical Journal*, Vol.418, No.2 pp. 261-275, (2009).
8. M. Juhl, M. Kogevinas, P. K. Andersen, A. M. Andersen, J. Olsen, "Is swimming during pregnancy a safe exercise?", *Epidemiology*, Vol.21, No.2 pp. 253-258, (2010).
9. S. Jeong, M. Yoon, "Swimming's prevention of ovariectomy-induced obesity through activation of skeletal-muscle PPARα", *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism,* Vol.22, No.1 pp. 1-10, (2012).
10. A. Wong, Y. S. Kwak, S. D. Scott, E. J. Pekas, W. M. Son, J. S. Kim, s. Y. Park, "The effects of swimming training on arterial function, muscular strength, and cardiorespiratory capacity in postmenopausal women with stage 2 hypertension", *Menopause*, Vol.26, No.6 pp. 653-658, (2018).
11. C. Björkelund, L. Lissner, S. Andersson, L. Lapidus, C. Bengtsson, "Reproductive history in relation to relative weight and fat distribution", *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders,* Vol.20, No.3 pp. 213-219, (1996).
12. M. Gambacciani, M. Ciaponi, B. Cappagli, L. Piaggesi, L. De Simone, R. Orlandi, A. R. Genazzani, "Body weight, body fat distribution, and hormonal replacement therapy in early postmenopausal women", *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, Vol.82, No.2 pp. 414-417, (1997).
13. J. Z. Cerne, S. Novakovic, S. Frkovic-Grazio, M. Pohar-Perme, V. Stegel, K. Gersak, "Estrogen metabolism genotypes, use of long-term hormone replacement therapy and risk of postmenopausal breast cancer", *Oncology Reports,* Vol.26, No.2 pp. 479-485, (2011).
14. R. C. Speth, M. D'Ambra, H. Ji, K. Sandberg, "A heartfelt message, estrogen replacement therapy: use it or lose it", *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*, Vol.315, No.6 pp. H1765-H1778, (2018).
15. M. Messina, L. Hilakivi-Clarke, "Early intake appears to be the key to the proposed protective effects of soy intake against breast cancer", *Nutrition and Cancer*. Vol.61, No.6 pp. 792-798, (2009).
16. A. A. Ewies, "Hytoestrogens in the management of the menopause: up-to -date", *Obstetrical and Gynecological Survey,* Vol.57. No.5 pp. 306-313, (2002).
17. S. Levis, N. Strickman-Stein, D. R. Doerge, J. Krischer, "Design and baseline characteristics of the soy phytoestrogens as replacement estrogen (SPARE) study--a clinical trial of the effects of soy isoflavones in menopausal women", *Contemporary Clinical Trials*, Vol.31, No.4 pp. 293-302, (2010).
18. K. Reinli, G. Block G, "Phytoestrogen content of foods--a compendium of literature values", *Nutrition and Cancer*, Vol.26, No.2 pp. 123-148, (1996).
19. T. Cornwell, W. Cohick, I. Raskin, "Dietary

phytoestrogens and health.", *Phytochemistry,* Vol.65, No.8 pp. 995-1016, (2004).
20. D. Park, T. Huang, W. H. Frishman, "Phytoestrogens as cardioprotective agents", *Cardiology in Review*, Vol.13, No.1 pp. 13-17, (2005).
21. Y. Takahashi, T. O. Odbayar, T. Ide, "A comparative analysis of genistein and daidzein in affecting lipid metabolism in rat liver", *Journal of Cinical Biochemistry and Nutrition,* Vol.4, No.3 pp. 223-230, (2009).
22. S. Jeon, Y. J. Park, Y. H. Kwon, "Genistein alleviates the development of nonalcoholic steatohepatitis in ApoE(-/-) mice fed a high-fat diet", *Molecular Nutrition & Food Research,* Vol.58, No.4 pp. 830-841, (2014).
23. N. Y. Yoo, S. Jeon, Y. Nam, Y. J. Park, S. B. Won, Y. H. Kwon, "Dietary Supplementation of Genistein Alleviates Liver Inflammation and Fibrosis Mediated by a Methionine-Choline-Deficient Diet in db/db Mice", *Journal of Agricultural and Food Chemistry,* Vol.63, No.17 pp. 4305-4311, (2015).
24. S. Jeong, M. Yoon, "Inhibiton of the actions of peroxisome proliferator-activated receptor α on obesity by estrogen", *Obesity*, Vol.15, No.6 pp. 1430-1440, (2007).
25. S. Jeong, M. Yoon, "Liver PPARα and UCP2 are involved in the regulation of ovariectomy-induced adiposity and steatosis by swim training", *Journal of Experimental & Biomedical Sciences*, Vol.16, No.4 pp. 239-246, (2010).
26. S. Jeong, "The study of mechanism on the regulation of obesity and health promotion by swimming in postmenopausal women", *Koren Public Health Research*, Vol.37, No.2 pp. 17-30, (2011).
27. P. Polo-Kantola, R. Erkkola, H. Helenius, K. Irjala, O. Polo, "When does estrogen replacement therapy improve sleep quality?", *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, Vol.178, No.5 pp. 1002-1009, (1998).
28. G. Scambia, D. Mango, P. G. Signorile, R. A. Anselmi Angeli, C. Palena, D. Gallo, E. Bombardelli, P. Morazzoni, A. Riva, S. Mancuso, "Clinical effects of a standardized soy extract in postmenopausal women: a pilot study", *Menopause*, Vol.7, No.2 pp. 105-11, (2000).
29. D. Goodman-Gruen, D. Kritz-Silverstein, "Usual dietary isoflavone intake and body composition in postmenopausal women", *Menopause*, Vol.10, No.5 pp. 427-432, (2003).
30. S. Kim, H. J. Shin, S. Y. Kim, J. H. Kim, Y. S. Lee, D. H. Kim, M. O. Lee, "Genistein enhances expression of genes involved in fatty acid catabolism through activation of PPARalpha", *Molecular and Cellular Endocrinology*, Vol.220, No.1-2 pp. 51-58, (2004).
31. K. N. Frayn, "Insulin resistance and lipid metabolism", *Current Opinion in Lipidology*, Vol.4, No.3, pp. 197-204, (1993).
32. K. Yagi, D. Kondo, Y. Okazaki, K. Kano, "A novel preadipocyte cell line established from mouse adult mature adipocytes", *Biochemica and Biophysical Research Communications*, Vol.321, No.4 pp. 967-974, (2004).
33. A. Naaz, S. Yellayi, M. A. Zakroczymski, D. Bunick, D. R. Doerge, D. B. Lubahn, W. G. Helferich, P. S. Cooke, "The soy isoflavone genistein decreases adipose deposition in mice", *Endocrinology*, Vol.144, No.8 pp. 3315-3320, (2003).
34. K. Szkudelska, L. Nogowski, T. Szkudelski, "Genistein affects lipogenesis and lipolysis in isolated rat adipocytes", *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology,* Vol.75, No.4-5 pp. 265-271, (2000).
35. A. W. Harmon, Y. M. Patel, J. B. Harp, "Genistein inhibits CCAAT/enhancer-binding protein beta (C/EBPbeta) activity and 3T3-L1 adipogenesis by increasing C/EBP homologous protein expression", *The Biochemical Journal,* Vol.367, No.Pt 1 pp.

203-208, (2002).
36. M. Heim, O. Frank, G. Kampmann, N. Sochocky, T. Pennimpede, P. Fuchs, W. Hunziker, P. Weber, I. Martin, I. Bendik, "The phytoestrogen genistein enhances osteogenesis and represses adipogenic differentiation of human primary bone marrow stromal cells", *Endocrinology,* Vol.145, No.2 pp. 848-859, (2004).