

저지방식이를 섭취한 난소절제 암컷 쥐에서 지질대사에 대한 fenofibrate과 17 β -estradiol의 영향

정선효[†]

목원대학교 의생명·보건학부

(2019년 10월 30일 접수: 2019년 12월 23일 수정: 2019년 12월 26일 채택)

The effect of fenofibrate and 17 β -estradiol on lipid metabolism in low-fat diet-fed OVX female mice

Sun-Hyo Jeong[†]

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

(Received October 30, 2019; Revised December 23, 2019; Accepted December 26, 2019)

요약 : 본 연구는 저지방식이를 섭취한 난소절제 암컷 쥐에서 피노피브레이트(fenofibrate) 단독처리 및 피노피브레이트와 17베타-에스트라다이올(17 β -estradiol)과의 동시처리가 혈청 속 지질대사를 조절하는지를 조사하였고, 피노피브레이트와 17베타-에스트라다이올의 동시처리에 의해 혈청 속 지질대사에 대한 피노피브레이트 단독처리의 효과가 어떻게 조절되는지를 연구하였다. 저지방식이만을 섭취한 대조군에 비해 피노피브레이트가 단독처리된 쥐와 피노피브레이트와 17베타-에스트라다이올이 동시처리된 쥐의 8주째 몸무게는 감소되지 않았다. 피노피브레이트 단독처리와 피노피브레이트와 17베타-에스트라다이올 동시처리는 혈청 속 총 콜레스테롤과 HDL-콜레스테롤을 감소시키지 않았다. 피노피브레이트는 대조군에 비해 혈청 속 LDL-콜레스테롤과 중성지방을 감소시켰다. 피노피브레이트 단독처리에 비해 피노피브레이트와 17베타-에스트라다이올 동시처리는 혈청 속 중성지방에 대해 유의한 변화를 나타내었다. 따라서 본 연구는 저지방식이를 섭취한 난소절제 암컷 쥐에서 fenofibtae 단독처리에 의해 감소된 혈청 속 중성지방은 피노피브레이트와 17베타-에스트라다이올의 동시처리에 의해 개선될 수 있음을 발견하였다.

주제어 : 피노피브레이트, 17베타-에스트라다이올, 저지방식이, 몸무게, 지질대사

Abstract : It was studied whether fenofibrate alone or combinational treatments of fenofibrate and 17 β -estradiol regulates serum lipid levels, and whether the effects of fenofibrate on serum lipid metabolism are affected by co-administration of 17 β -estradiol in low-fat diet-fed ovariectomized female mice. Compared with low-fat diet-fed controls, mice treated with fenofibrate alone and mice treated with fenofibrate and 17 β -estradiol didn't decrease body weight at 8 weeks. Fenofibrate alone

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

or combinational treatments of fenofibrate and 17β -estradiol did not regulate serum levels of total cholesterol and HDL-cholesterol. Fenofibrate decreased plasma levels of LDL-cholesterol and triglycerides compared with controls. The combinational treatments of fenofibrate and 17β -estradiol showed more beneficial effects on triglycerides than fenofibrate alone. Therefore, the present study found that serum triglycerides reduced by fenofibtae treatment alone could be more improved by combinational treatments of fenofibrate and 17β -estradiol in low-fat diet-fed ovariectomized female mice.

Keywords : fenofibrate, 17β -estradiol, low fat diet, body weight, lipid metabolism

1. 서론

선진사회에서는 급속한 경제성장과 편리한 생활양식 및 식생활의 서구화로 인해 고혈압, 동맥경화증, 고지혈증 등 지질대사의 이상으로 인한 대사증후군의 유병률이 증가되고 있다.

혈액 내 중성지방과 LDL-콜레스테롤 수치가 상승하여 이상지질혈증(dyslipidemia)이 유발되고 이러한 증상은 동맥경화증, 고혈압 등 심혈관계 질환을 유발하는 원인이 되는 경우가 많다.

이상지질혈증의 발생은 유전적 요인, 호르몬의 변화, 노화 및 환경적 요인인 고열량 식사, 고지방 식사 등의 잘못된 식생활 습관과 운동부족 등 다양한 요인들과 밀접한 관련이 있다.

과도한 열량섭취가 혈중 중성지방의 농도를 증가시키므로 이상지질혈증의 예방 및 치료를 위해서는 우선적으로 적정 에너지를 섭취하여 정상 체중을 유지하도록 하고 총 지방섭취를 줄이는 영양관리가 필요하다. 이상지질혈증은 식단변화, 체중조절, 운동 및 약물요법으로 조절될 수 있다. 따라서 이상지질혈증을 예방하고 치료하는 물질에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다.

피노피브레이트(fenofibrate)는 고지혈증 치료제로써 심혈관 질환(cardiovascular disease)의 치료에 널리 사용되고 있으며, peroxisome proliferator-activated receptor α (PPAR α)의 강력한 리간드(ligand)로 작용하여 지질대사에 관련된 유전자 발현을 조절한다[1,2]. PPAR α 는 핵에 존재하는 호르몬 수용체의 한 종류이며, 리간드에 의해 활성화된 PPAR α 는 표적 유전자(target gene)의 PPAR response elements (PPREs)에 결합함으로써 지질대사에 관여하는 표적 유전자들의 전사 활성을 직접적으로 조절하는 리간드-의존적 전사 인자(ligand-dependent transcription factor)이다 [3].

PPAR α 의 주된 기능은 간조직으로의 지방산 유입과 지방산 β -산화(fatty acid β -oxidation)에 관여하는 유전자의 발현을 증가시키고 지방분해(lipolysis)에 관여하는 유전자의 작용을 증가시켜 지질 이화작용을 촉진하는 반면, 지방생성(lipogenesis)에 관여하는 유전자의 작용은 억제하여 지질 동화작용을 억제함으로써 지질대사를 개선한다 (Table 1) [4-6].

피노피브레이트에 의해 활성화된 PPAR α 에 의한 지질대사 조절은 PPAR α -결핍 마우스에서 혈중 중성지방과 콜레스테롤이 증가할 뿐만 아니라 LDLR-결핍 마우스, fatty Zucker rat 및 고지방식을 섭취한 수컷 C57BL/6J 마우스에서 피노피브레이트가 지질대사를 개선하는 연구결과들에 의해 뒷받침되고 있다[7,8].

난소의 기능부전에 의해 에스트로겐(estrogen)의 생성과 분비가 감소되는 폐경기 여성은 대사증후군의 유병률이 증가된다고 보고되고 있다[9]. 또한 지질대사의 이상으로 인한 이상지질혈증과 죽상동맥경화성 심혈관계질환(atherosclerotic cardiovascular disease)이 폐경기 후 여성에서 급격히 증가된다[10,11].

폐경기 여성은 심혈관계 질환의 개선을 위해 에스트로겐을 처방해 왔다[12]. 폐경기 비만여성의 동물모델인 고지방식을 섭취한 난소절제 암컷 쥐에서 17β -에스트라다이올(17β -estradiol)은 혈청 속 지질성분을 효과적으로 개선하였다[13]. 난소절제 암컷 쥐에서 17β -에스트라다이올의 처리는 근육조직에서 PPAR α 와 지질 산화작용에 관여하는 유전자들의 mRNA 발현을 증가시켰다 [14]. 이러한 연구결과들은 여성 성 스테로이드 호르몬인 에스트로겐이 세포에서의 지질 이화작용을 촉진함으로써 지질대사를 개선하는 작용이 있음을 시사하고 있다.

Table 1. PPARα target genes

Function	PPARα target genes
Fatty acid uptake	Fatty acid transport protein (FATP) Fatty acid translocase (FAT/CD36)
Fatty acid β-oxidation	Acyl-CoA oxidase (ACOX) Enoyl-CoA hydratase/3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase (HD) 3-ketoacyl-CoA thiolase (Thiolase)
Lipolysis	Lipoprotein lipase (LPL) Malonyl-CoA decarboxylase (MCD)
Lipogenesis	Sterol regulatory element binding protein-1c (SREBP-1c) Fatty acid synthase (FAS) Acetyl-CoA carboxylase (ACC)

폐경기 여성들은 지질대사의 이상으로 인한 고지혈증과 심혈관계질환의 개선을 위해서 식사관리, 운동요법 및 약물 처방 등 다양한 방법을 통한 노력을 하고 있다. 그러나 지질대사의 개선을 위한 이러한 여러 방법들을 단독으로 실시하는 것 보다 여러 방법을 병행하여 실시하는 것이 보다 효과적인 것으로 알려져 있다[15].

따라서 본 연구는 폐경여성의 동물모델인 난소절제 암컷 쥐에서 피노피브레이트에 의한 지질대사 조절이 저지방식이 섭취에 의한 식이조절을 하는 조건 하에, 피노피브레이트 단독처리와 피노피브레이트와 17베타-에스트라다이올 동시처리가 난소절제 암컷 쥐의 지질대사를 개선하는지를 조사하고, 피노피브레이트 단독처리에 비해 피노피브레이트와 17베타-에스트라다이올 동시처리가 지질대사 개선에 좀 더 효과적인지를 규명하는데 연구목적이 있다.

2. 실험

2.1. 실험재료 및 실험방법

2.2.1. 실험식이

고지혈증 치료제인 피노피브레이트는 Sigma 사 (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO)로부터 구입하여 사용되었으며, 여성 호르몬인 17베타-에스트라다이올은 Innovative Research 사(Innovative Research of America, Sarasota, FL, USA)로부터 구입하였다. 피노피브레이트(0.05% wt/wt)는 저지방식 사료에 첨가하여 사용하였고, 17베타-에

스트라다이올 (0.05mg/pellet, 60-day release)은 난소절제된 암컷 쥐에 피하주입식으로 처리하였다.

저지방식 사료 (low fat diet; 4.5% fat, w/w)는 제일제당 (CJ Corp., Korea)으로부터 구입하여 사용하였다.

2.2.2. 실험대상

본 연구에서는 7주령 된 C57BL/6J종 암컷 쥐를 (취대한바이오텍(Chungbuk, Korea)로부터 구입하여 1주일간 적응시킨 후 실험에 사용하였다. 모든 실험 쥐는 8주 동안 먹이와 물을 충분히 공급받으며 항균 상태에서 12h light/darkness cycle 조건 하에서 사육되었다.

실험에 사용된 암컷 쥐는 난소절제 수술 1주 후에 실험에 사용하였으며, 실험기간 8주 동안 저지방식이 사료(4.5% kcal fat)를 섭취하였다. 피노피브레이트(0.05% wt/wt)는 총 칼로리가 4.5%가 지방인 저지방식 사료에 첨가하여 난소절제 1주 후에 난소절제 암컷 쥐에게 섭취시켰으며, 17베타-에스트라다이올 펠렛(17β-estradiol pellet)은 난소절제 1주 후에 피하에 투여하였다. 암컷 쥐는 무작위로 3그룹 즉, 저지방식이만 섭취한 대조군 그룹(control group), 피노피브레이트 (0.05%, Sigma)가 단독처리된 그룹 및 피노피브레이트와 17베타-에스트라다이올이 동시처리 된 그룹으로 구분하였다. 모든 연구에 사용된 쥐의 수는 각 그룹 당 8마리이다(n=8/group). 모든 실험군은 일주일에 2회 체중을 측정하였다. 모든 실험동물은 목원대학교의 기관 동물관리(Institutional Animal Care) 및 사용위원회(Use Committee)의

승인을 받았으며 국가 연구위원회 지침(National Research Council Guidelines)에 따라 시행되었다.

2.2.3 혈청 속의 지질 성분 농도 분석

쥐를 죽이기 12시간 전에 사료를 제거하였다. 혈액을 채취하여 4°C에서 1시간 응고시킨 후 원심분리(4,200rpm, 20분, 4°C)하여 혈청을 분리하였고 사용할 때까지 -80°C에서 보관하였다. 혈청 속의 지질성분 농도는 녹십자 의료재단(Green Cross Laboratories, Gyeonggi-do, Korea)에 의뢰하여 분석하였다[16].

2.3. 분석방법

모든 값은 mean \pm standard deviation (SD)으로 표시하였으며, SigmaPlot 2001 (SPSS Inc.)의 unpaired, student's t-test를 이용하여 significant difference를 분석하였다.

3. 결과 및 고찰

선진사회뿐만 아니라 우리나라는 산업화의 발달로 경제 성장과 생활의 편리함이 보급되면서 고지방식이의 섭취와 운동량의 부족 등 생활습관의 변화로 인해 제2형 당뇨병, 고혈압, 고지혈증, 심혈관계 질환 등 여러 대사증후군의 유병률이 증가되고 있다. 특히 여성은 에스트로겐의 생성과 분비가 감소되는 폐경기에는 여성 호르몬의 변화로 이러한 대사증후군의 발생이 증가된다[9].

에너지 불균형으로 인한 체중의 증가는 고혈압, 뇌중풍, 동맥경화증 등 다양한 심혈관계질환

의 발생과 밀접한 관련이 있다. 따라서 본 연구는 저지방식을 8주 동안 섭취한 난소절제 암컷 쥐에서 몸무게 변화에 대한 피노피브레이트 단독처리 및 피노피브레이트와 17베타-에스트라다이올의 동시처리의 영향을 조사하였다(Table 2). 실험에 사용된 3그룹 즉, 대조군, 피노피브레이트 단독처리된 군 및 피노피브레이트와 17베타-에스트라다이올이 동시처리된 군 모두의 8주째 몸무게는 그룹 간 통계적으로 유의한 차이를 나타내지 않았다.

실험 8주 동안 대조군의 몸무게는 4.1 \pm 1.6g 증가되었고, 피노피브레이트 단독처리된 군의 몸무게는 4.2 \pm 1.3g 증가되었고, 피노피브레이트와 17베타-에스트라다이올이 동시처리된 군의 몸무게는 3.3 \pm 1.1g 증가되었다. 실험 8주 동안 몸무게 증가도(body weight gain)를 분석한 결과, 8주 동안의 몸무게 증가도도 그룹 간 통계적으로 유의한 차이를 나타내지 않았다.

따라서 본 연구는 저지방식을 8주 동안 섭취한 난소절제 암컷 쥐에서 피노피브레이트 단독처리 및 피노피브레이트와 17베타-에스트라다이올의 동시처리는 몸무게의 변화에 영향을 미치지 않는다는 것을 발견하였다.

폐경기 여성들의 혈액 속 지질 성분들은 폐경 전보다 건강에 유익하지 않은 결과들이 나타난다[10]. 따라서 본 연구는 고지혈증 치료제로 사용되고 있는 피노피브레이트가 저지방식을 8주 동안 섭취한 난소절제 암컷 쥐에서 혈청 속 지질 성분의 변화에 영향을 미치는지를 조사하고, 피노피브레이트와 17베타-에스트라다이올의 동시처리가 피노피브레이트 단독처리에 비해 혈청 속의 지질 성분 개선에 효과적인지를 연구하기 위해,

Table 2. Effects of fenofibrate or co-administration of fenofibrate and 17 β -estradiol on body weight in low-fat diet-fed female ovariectomized mice

Group	Body weight (g)		Body weight gain for 8 weeks (g)
	0 week	8 week	
Control	21.5 \pm 1.2	25.7 \pm 2.5	4.1 \pm 1.6
FF	21.8 \pm 0.9	26.1 \pm 2.1	4.2 \pm 1.3
FF+E	22.3 \pm 1.4	25.6 \pm 0.7	3.3 \pm 1.1

Female ovariectomized mice received a low-fat diet or the same low-fat diet with FF (0.05% w/w), or FF plus E for 8 weeks. All values are expressed as M \pm SD. FF; fenofibrate, E; 17 β -estradiol.

혈청 속의 총 콜레스테롤(cholesterol), HDL-콜레스테롤(high density lipoprotein-cholesterol), LDL-콜레스테롤(low density lipoprotein-cholesterol) 및 중성지방(triglycerides) 농도를 측정하였다.

피노피브레이트 단독처리된 저지방식이를 섭취한 대조군의 혈청 속 총 콜레스테롤과 HDL-콜레스테롤을 개선시키지 못하였으며, 피노피브레이트가 단독처리된 군과 피노피브레이트와 17β-에스트라다이올이 동시처리된 군 간의 혈청 속 총 콜레스테롤과 HDL-콜레스테롤도 통계적으로 유의한 차이를 나타내지 않았다(Fig. 1, Fig. 2, and Table 3).

피노피브레이트가 단독처리된 군의 혈청 속의 LDL-콜레스테롤은 저지방식이를 섭취한 대조군에 비해 통계적으로 유의하게 27.5% 감소되었다($p < 0.05$) (Fig. 3 and Table 3). 그러나 피노피브레이트가 단독처리된 군과 피노피브레이트와 17β-에스트라다이올이 동시처리된 군 간의 혈청 속 LDL-콜레스테롤은 통계적으로 유의한 차이가 없었다.

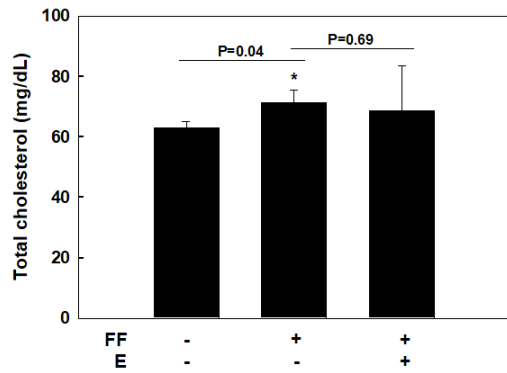


Fig. 1. Changes in circulating total cholesterol by fenofibrate or co-administration of fenofibrate and 17β-estradiol in female ovariectomized mice.

Female ovariectomized mice received a low-fat diet or the same low-fat diet with FF (0.05% w/w), or FF plus E for 8 weeks. Serum lipid levels measured at the end of the study. All values are expressed as the mean ± SD. *Significantly different versus control group, $p < 0.05$. FF; fenofibrate, E; 17β-estradiol.

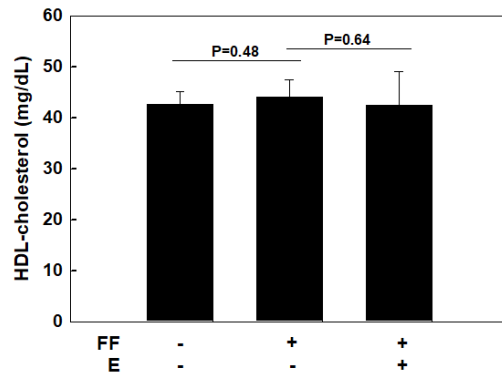


Fig. 2. Changes in circulating HDL-cholesterol by fenofibrate or co-administration of fenofibrate and 17β-estradiol in female ovariectomized mice.

Female ovariectomized mice received a low-fat diet or the same low-fat diet with FF (0.05% w/w), or FF plus E for 8 weeks. Serum lipid levels measured at the end of the study. All values are expressed as the mean ± SD. FF; fenofibrate, E; 17β-estradiol.

저지방식이를 섭취한 대조군에 비해 피노피브레이트가 단독처리된 군의 혈청 속의 중성지방은 통계적으로 유의하게 52.8% 감소되었다($p < 0.05$) (Fig. 4 and Table 3). 그리고 피노피브레이트와 17β-에스트라다이올이 동시처리된 군의 혈청 속의 중성지방은 피노피브레이트가 단독처리된 군에 비해 통계적으로 유의하게 18.8% 감소되었다($p < 0.05$).

선행연구들은 피노피브레이트의 기능이 생리적 상태(physiological status), 섭취하는 식이 영양소(dietary nutrient) 등 여러 요소들에 의해 영향을 받는다고 보고하고 있다.

고지방식이를 14주 동안 섭취한 C57BL/6J 쥐에서 피노피브레이트는 암컷 쥐에 비해 수컷 쥐에서 효과적으로 지질대사를 개선함으로써 지질대사에 대한 피노피브레이트의 작용은 수컷 쥐와 암컷 쥐 간 차이를 나타내었다[17]. 13주 동안 고지방식이를 섭취한 난소절제 암컷 쥐와 8주 동안 고지방식이를 섭취한 수컷 쥐에서도 피노피브레이트는 몸무게와 혈중 지질 성분들을 감소시켰다[13,18]. 이러한 연구결과들은 고지방식이를 섭취한 쥐에서 피노피브레이트가 지질대사를 개선한다는 것을 시사하고 있다.

Table 3. Effects of fenofibrate or co-administration of fenofibrate and 17β -estradiol on circulating lipid levels in low-fat diet-fed female ovariectomized mice

Group	Circulating lipid levels (mg/dL)			
	Total cholesterol	HDL-cholesterol	LDL-cholesterol	Triglycerides
Control	63.0±2.1	42.6±2.5	8.0±1.6	65.2±9.7
FF	71.4±4.2	44.0±3.4	5.8±0.4*	30.8±3.0*
FF+E	68.6±15.0	42.4±6.6	6.4±1.7	25.0±4.3**

Female ovariectomized mice received a low-fat diet or the same low-fat diet with FF (0.05% w/w), or FF plus E for 8 weeks. Serum lipid levels measured at the end of the study. All values are expressed as the mean ± SD. *Significantly different *versus* control group, $p < 0.05$. **Significantly different *versus* FF group, $p < 0.05$. FF; fenofibrate, E; 17β -estradiol.

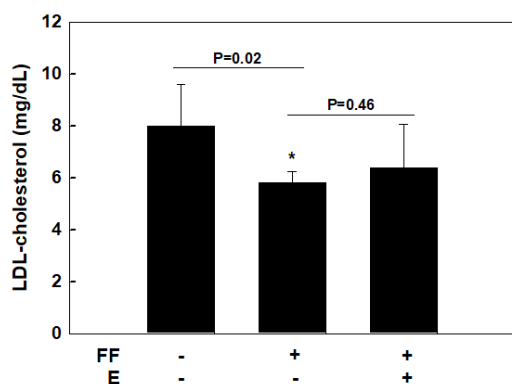


Fig. 3. Changes in circulating LDL-cholesterol by fenofibrate or co-administration of fenofibrate and 17β -estradiol in female ovariectomized mice.

Female ovariectomized mice received a low-fat diet or the same low-fat diet with FF (0.05% w/w), or FF plus E for 8 weeks. Serum lipid levels measured at the end of the study. All values are expressed as the mean ± SD. *Significantly different *versus* control group, $p < 0.05$. FF; fenofibrate, E; 17β -estradiol.

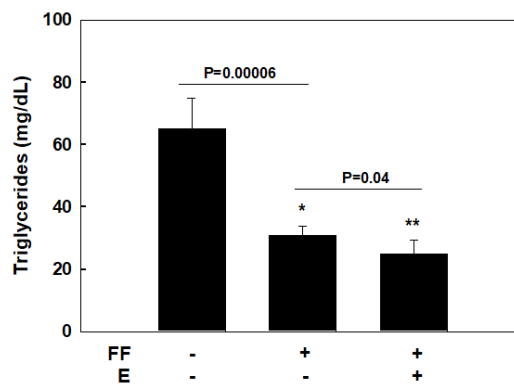


Fig. 4. Changes in circulating triglycerides by fenofibrate or co-administration of fenofibrate and 17β -estradiol in female ovariectomized mice.

Female ovariectomized mice received a low-fat diet or the same low-fat diet with FF (0.05% w/w), or FF plus E for 8 weeks. Serum lipid levels measured at the end of the study. All values are expressed as the mean ± SD. *Significantly different *versus* control group, $p < 0.05$. **Significantly different *versus* FF group, $p < 0.05$. FF; fenofibrate, E; 17β -estradiol.

또한 피노피브레이트는 저농도의 단백질이 함유된 식이를 섭취한 나일 틸라피아(Nile tilapia) 물고기에서 산화 스트레스(oxidative stress)와 몸무게에 대한 간무게 비율(liver/body weight rate)을 증가시킨 반면, 고농도의 단백질이 함유된 식이를 섭취한 나일 틸라피아(Nile tilapia) 물고기에서 피노피브레이트는 간조직의 지질성분을 감소시켰고 지질 이화작용에 관여하는 유전자의 발현을 증가시킴으로써 지질대사를 개선한 것으로 보아, 피노피브레이트의 대사작용은 식이성 단백질 성분에 의존한다는 것을 제시하고 있다[19].

정상적인 기능을 하는 난소가 존재하는 암컷 C57BL/6J 마우스에서 피노피브레이트는 혈청 속의 중성지방을 감소시키지 못했지만, 난소가 제거된 암컷 C57BL/6J 마우스는 fenofibrate에 의해 혈청 속의 중성지방이 감소되었다는 연구결과는 피노피브레이트는 난소의 존재 유무에 영향을 받는다는 것을 시사하였다[20].

지질대사의 이상으로 인한 고지혈증과 심혈관 질환은 폐경기 여성에서 빈번히 나타난다. 폐경 후 여성은 폐경 전 여성과 호르몬 대체요법(Hormone replacement therapy)을 처방받는 폐경 후 여성에 비해 혈청 속 콜레스테롤, LDL-콜레스테롤 및 지단백질(Lipoproteins)의 수준이 높았다[10]. 안드로젠(androgen)의 에스트로젠으로의 전환에 관여하는 효소인 아로마타아제(aromatase)가 결핍된 아로마타아제-결핍 쥐(aromatase-knockout mice)에서 17베타-에스트라다이올은 간세포에서 지방산 베타-산화에 관여하는 유전자의 발현을 증가시켰다[21]. 이러한 연구결과들은 생식선 여성 호르몬이 폐경기 여성의 지질대사 조절에 중요한 요인으로 작용한다는 것을 의미한다.

에스트로젠에 의해 활성화된 에스트로젠 수용체(Estrogen receptors, ER)는 표적 유전자에 존재하는 estrogen response element (ERE)에 결합하여 유전자의 발현을 조절한다[22]. PPRE와 ERE는 ER과 PPAR α 이 모두 인식할 수 있는 공통된 AGGTCA half site를 포함하고 있어서, PPAR α 와 ER간의 signal cross-talk이 발생한다[12]. 선행연구결과들에 의하면, 고지방식이를 13주 동안 섭취한 비만 암컷 C57BL/6J 쥐에서 난소의 존재 유무에 의해 피노피브레이트의 작용이 다르게 나타났으며[20], 고지방식이를 13주 동안 섭취한 난소절제 비만 암컷 C57BL/6J 쥐에서 피노피브레이트 단독처리에 의해 개선된 지질대사

작용이 피노피브레이트와 17베타-에스트라다이올의 동시처리에 의해 억제되었다[13]. 이것은 고지방식이를 13주 동안 섭취한 암컷 쥐에서 에스트로겐의 존재는 피노피브레이트의 작용을 방해한다는 것을 의미한다.

그러나 본 연구결과에 의하면 저지방식이를 8주 동안 섭취한 난소절제 암컷 쥐에서 피노피브레이트가 단독처리된 군과 피노피브레이트와 17베타-에스트라다이올이 동시처리된 군 간의 혈청 속 중성지방에 대해서만 아주 미미한 정도의 통계적으로 유의한 차이를 나타내었으며, 실험에서 측정된 나머지 혈청 속 지질 성분들과 몸무게 변화에 대해서는 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 따라서 본 연구결과들은 저지방식이를 8주 동안 섭취한 난소절제 암컷 쥐에서 지질대사에 대한 피노피브레이트의 작용이 17베타-에스트라다이올에 의해 효과적인 영향은 받지 않는다는 것을 제시하였다. 또한 본 연구는 지질대사에 대한 피노피브레이트의 작용이 섭취하는 식이성 지방 성분의 농도와 실험 기간에 영향을 받을 것이라는 점을 시사하고 있다.

4. 결론

본 연구는 저지방식이를 8주 동안 섭취한 난소절제 암컷 쥐에서 피노피브레이트 단독처리 및 피노피브레이트와 17베타-에스트라다이올의 동시처리가 지질대사 조절에 미치는 영향을 조사하였다.

1. 저지방식이를 8주 동안 섭취한 난소절제 암컷 쥐에서 실험 8주째 몸무게와 8주 동안의 몸무게 증가도는 대조군, 피노피브레이트 단독처리 군 및 피노피브레이트와 17베타-에스트라다이올의 동시처리 군 간 차이가 나타나지 않았다.
2. 저지방식이를 8주 동안 섭취한 난소절제 암컷 쥐에서 피노피브레이트 단독처리는 혈중 총 콜레스테롤과 HDL-콜레스테롤을 감소시키지 않았지만 혈중 중성지방과 LDL-콜레스테롤은 억제하였다.
3. 저지방식이를 8주 동안 섭취한 난소절제 암컷 쥐에서 피노피브레이트와 17베타-에스트라다이올의 동시처리는 피노피브레이트 단독처리

에 의해 억제된 혈중 중성지방 농도를 좀 더 억제시켰다.

결론적으로, 본 연구는 8주 동안 저지방식을 섭취한 난소절제 암컷 쥐에서 혈중 총 콜레스테롤, HDL-콜레스테롤 및 LDL-콜레스테롤에 대한 피노피브레이트의 작용은 에스트로겐의 영향을 받지 않지만, 혈중 중성지방에 대한 피노피브레이트의 영향은 에스트로겐의 영향을 받는다는 것을 제시하였다.

저지방식을 8주 동안 섭취한 난소절제 암컷 쥐에서 피노피브레이트와 17베타-에스트라다이올에 의한 혈중 지질대사 조절에 대한 보다 명확한 조절 기전을 알아보기 위해, 지질대사 조절에 관여하는 유전자의 발현을 조사하는 분자생물학적 연구가 향후 이루어져야 할 것이다. 그리고 본 연구에서 저지방식을 섭취한 폐경여성의 동물모델인 난소절제 암컷 쥐에서 8주 동안의 실험 기간은 저지방식이 섭취에 의한 지질대사 이상을 충분히 유도하지 못하였던 제한점이 있는 것으로 사료된다.

따라서 본 연구는 저지방식을 섭취한 난소절제 암컷 쥐에서 지질대사 개선의 예방과 치료에 관한 연구의 기초자료를 제공할 것이다.

References

1. K. Schoonjans, B. Staels, J. J. Auwerx, "Role of the peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) in mediating the effects of fibrates and fatty acids on gene expression", *Journal of lipid research*, Vol.37, No.5 pp. 907-925, (1996).
2. S. A. Kliewer, J. M. Lehmann, T. M. Wilson, "Orphan nuclear receptors: shifting endocrinology into reverse", *Science*, Vol.284, No.5415 pp. 757-776, (1999).
3. R. Hertz, J. Bishara-Shieban, J. Bar-Tana, "Mode of action of peroxisome proliferators as hypolipidemic drugs. Suppression of apolipoprotein C-III", *The Journal of biological chemistry*, Vol.270, No.22 pp. 13470-13475, (1995).
4. T. Osumi, S. Osada, T. Tsukamoto, "Analysis of peroxisome proliferator-responsive enhancer of the rat acyl-CoA oxidase gene", *Annals of the New York Academy of Sciences*, Vol.804, pp. 202-213, (1996).
5. K. Schoonjans, J. Peinado-Onsurbe, A. M. Lefebvre, R. A. Heyman, M. Briggs, S. Deeb, B. Staels, J. Auwerx, "PPARalpha and PPARgamma activators direct a distinct tissue-specific transcriptional response via a PPRE in the lipoprotein lipase gene", *The EMBO Journal*, Vol.15, No.19 pp. 5336-5348, (1996).
6. M. Pawlak, P. Lefebvre, B. Staels B, "Molecular mechanism of PPAR α action and its impact on lipid metabolism, inflammation and fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease", *Journal of Hepatology*, Vol.62, No.3 pp. 703-712, (2015).
7. M. Yoon, S. Jeong, H. Lee, M. Han, J. H. Kang, E. Y. Kim, M. Kim, G. T. Oh, "Fenofibrate improves lipid metabolism and obesity in ovariectomized LDL receptor-null mice", *Biochemical and biophysical research communications*, Vol.302, No.1 pp. 29-34, (2003).
8. E. Chaput, R. Saladin, M. Silvestre, A. D. Edgar, "Fenofibrate and rosiglitazone lower serum triglycerides with opposing effects on body weight", *Biochemical and biophysical research communications*, Vol.271, No.2 pp. 445-450, (2000).
9. M. Carr, "The Emergence of the Metabolic Syndrome with Menopause", *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, Vol.88, No.6 pp. 2404-2411, (2003).
10. M. Abbey, A. Owen, M. Suzakawa, P. Roach, P. J. Nestel, "Effects of Menopause and Hormone Replacement Therapy on Plasma Lipids, Lipoproteins and LDL-receptor Activity", *Maturitas*, Vol.33, No.3 pp. 259-269, (1999).
11. C. J. McAloon, L. M. Boylan, T. Hamborg, N. Stallard, F. Osman, P. B. Lim, S. A. Hayat, "The changing face of cardiovascular disease 2000-2012: An

- analysis of the world health organisation global health estimates data”, *International Journal of Cardiology*, Vol.224, pp. 256–264, (2016).
12. R. A. Lobo, “Benefits and Risks of estrogen replacement therapy”, *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, Vol.173, No.3 pp. 982–989, (1995).
 13. S. Jeong, M. Yoon, “Inhibition of the actions of peroxisome proliferator-activated receptor α on obesity by estrogen”, *Obesity (Silver Spring)*, Vol.15, No.6 pp. 1430–1440, (2007).
 14. S. E. Campbell, K. A. Mehan, R. J. Tunstall, M. A. Febbraio, D. Cameron-Smith, “17beta-estradiol upregulates the expression of peroxisome proliferator-activated receptor alpha and lipid oxidative genes in skeletal muscle”, *Journal of molecular endocrinology*, Vol.31, No.1 pp. 37–45, (2003).
 15. D. B. Han, W. A. Payne, E. B. Mauer, *Focus on Health (7th ed.)*, pp. 277–288, Mcgraw-Hill Higher Education, (2005).
 16. S. Jeong, “Anti-obesity Effects of Genisterin in Female Ovariectomy-induced Obese Mice”, *Journal of the Korean Applied Science and Technology*, Vol.34, No.3 pp. 34–46, (2017).
 17. 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 and molecular medicine*, Vol.34, No.6 pp. 481–488, (2002).
 18. 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).
 19. L. Ning, Y. Liu, W. Wang, Y. Li, L. Chen, Z. Y. Du, “The metabolic regulation of fenofibrate is dependent on dietary protein content in male juveniles of Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*)”, *The British journal of nutrition*, Vol.122, No.6 pp. 648–656, (2019).
 20. S. Jeong, M. Han, H. Lee, M. Kim, J. Kim, C. J. Nicol, B. H. Kim, J. H. Choi, K-H Nam, G. T. Oh, M. Yoon, “Effects of fenofibrate on high-fat diet-induced body weight gain and adiposity in female C57BL/6J mice”, *Metabolism* Vol.53, No.10 pp. 1284–1289, (2004).
 21. K. Toda, K. Takeda, S. Akira, T. Saibara, T. Okeda, S. Onishi, Y. Shizuta, “Alterations in hepatic expression of fatty-acid metabolizing enzymes in ArKO mice and their reversal by the treatment with 17 beta-estradiol or a peroxisome proliferator”, *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, Vol.79, No.1–5 pp. 11–17, (2001).
 22. R. Okazaki, D. Inoue, M. Shibata, M. Saika, S. Kido, H. Ooka, H. Tomiyama, Y. Sakamoto, T. Matsumoto, “Estrogen promotes early osteoblast differentiation and inhibits adipocyte differentiation in mouse bone marrow stromal cell lines that express estrogen receptor (ER) α or β ”, *Endocrinology*, Vol.143, No.6 pp. 2349–2356, (2002).