

Recent Studies on Natural Products that Improve Browning

Eunbi Lee¹ and Ju-Ock Nam^{1,2*}

¹Department of Food Science and Biotechnology, Kyungpook National University 80 Daehakro, Bukgu, Daegu 702-701, Korea

²Institute of Agricultural Science & Technology, Kyungpook National University, Daegu 41556, Korea

Received August 17, 2021 / Revised September 24, 2021 / Accepted October 6, 2021

The prevalence of obesity is increasing worldwide, and since obesity is associated with dietary factors and sedentary lifestyles, it is a disease that is readily developing in the modern population. Because obesity is accompanied by serious complications such as diabetes and cardiovascular disease, prevention and treatment are important. Currently, drugs such as liraglutide and phentermine are used to treat obesity by suppressing appetite and inducing gastrointestinal motility delay. However, various side effects may occur, including thyroid cancer, cardiovascular problems, and central nervous system disorders. Therefore, to explore an obesity treatment method with relatively few side effects, a method known as "fat browning" was introduced to change white adipose tissue into brown adipose tissue to increase energy consumption. Ongoing studies are attempting to find effective natural substances to safely induce browning. Many natural substances have been identified. The induction of browning by treatment with natural substances generally involves three mechanisms: positive control of browning-inducing factors, inhibition of differentiation into white adipose tissue, and the activation of mechanisms related to browning. In this study, we describe plant extracts with known browning-inducing effects, such as strawberry, black raspberry, *cinnamomum cassia*, and *Ecklonia stolonifera* extracts. We also summarize the underlying mechanisms of action identified thus far, including the signaling pathway mediated by these extracts to induce browning. Furthermore, the effects of brown adipose tissue generated through browning on heart disease as an endocrine organ disruptor are discussed.

Key words : Adipose tissue, Batokine, fat browning, obesity, UCP-1

서 론

비만은 독립적이거나 다른 질병과 관련하여 많은 건강문제를 유발하거나 악화시킨다. 특히 제2형 당뇨병, 관상동맥 심장병, 특정 형태의 암 발병률 증가, 호흡기 합병증(폐색성 수면무호흡증) 및 크고 작은 관절의 골관절염의 발병과 관련이 어 현대인의 심각한 건강 문제 중 하나이다[20]. 현재 임상에서는 비만 치료제로 Liraglutide나 Phentermine과 같은 의약품을 사용하고 있지만, 이들은 각각 심각한 부작용 위험을 갖고 있다. Liraglutide는 인체에서 분비되는 GLP-1 호르몬의 유사체로서 뇌에서 식욕을 감퇴시켜 음식 섭취를 줄어든게 하며 위장관 운동의 지연으로 포만감을 오래 유지되게 한다[40]. 하지만, 이 약물로 인한 체중 감량이 영구적인지는 알 수 없으며 장기간 사용할 경우 식욕이 돌아올 수도 있다. 또한, 갑상선암의 발병률이 1.3배 가량 증가되며[12] Incretin 모방 약물로써 췌장염, 췌장암 발병을 유도할 수 있다[11]. Phentermine은

TAAR1 agonist라는 점에서 Amphetamine과 유사하며[32] 시상하부 내의 여러 핵을 통해 매개되어 배고픔 인식을 감소시키고, 뇌 외부에서 Phentermine은 노르에피네프린과 에피네프린을 방출하여 지방 세포가 저장된 지방도 분해하도록 유도한다[15]. 하지만 심계항진, 빈맥, 심장 마비 등의 심혈관계 부작용 위험을 갖고 있으며[7] 과자극, 불안, 신경질, 떨림, 불면증, 현기증, 두통과 같은 중추 신경계 부작용도 보고되어진다[8]. 이러한 부작용을 극복하고자 비만 치료 방법으로써 최근에 등장한 백색 지방세포를 갈색지방화시키는 'Browning'이 주목받고 있다. 비만은 백색 지방 조직이 과잉되는 것이 특징이므로 백색 지방 조직을 갈색지방화하여 열발생 능력을 증가시키면 에너지 소모를 유도하므로 비만 치료의 잠재적인 새로운 표적이 될 수 있다. 최근에 천연물의 생리 활성 화합물들이 Browning을 유도할 수 있다는 연구 결과가 밝혀져 Browning을 통한 비만 치료의 실현이 가까워지고 있다[36]. 또한, Browning이 비만 치료를 넘어 심장병을 예방할 수 있다는 연구결과도 발표되어 Browning 연구의 중요성이 더욱 강조되고 있다. 이러한 Browning을 유도하는 천연물 소재를 탐색하고 그에 대한 기전을 밝히는 여러 연구가 수년간 진행되어왔고, 이번 논문에서 최근까지 세포 수준 및 동물 실험 수준에서 밝혀진 Browning에 도움을 줄 수 있는 소재와 지금까지 밝혀진 기전에 대해 정리한 후 Browning 심장 질환에 미치는 영향을 함께 정리하였다.

*Corresponding author

Tel : +82-53-950-7760, Fax : +82-54-530-1369

E-mail : namjo@knu.ac.kr

This is an Open-Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

본 론

백색지방세포와 갈색지방세포

백색지방조직(White adipose tissue, WAT)은 피하 조직이나 복부, 무릎 위의 부분인 넓적다리, 허리 부분에 존재하는 흰색을 띠는 지방으로서 큰 지방 방울이 세포를 채우고 있고 미토콘드리아 수가 적은 것이 특징이다. 갈색지방조직(Brown adipose tissue, BAT)은 혈관 주위, 심외막 등에 존재하는 갈색을 띠는 지방으로서 작은 지방방울이 여러 개 존재하고 미토콘드리아 수가 많은 것이 특징이다. 지방조직(Adipose Tissue, AT)는 호르몬, 사이토카인(Cytokine)을 분비하는데 이들은 포도당 대사, 염증, 응집반응에 관여하여 근육, 간, 혈관, 뇌 등의 많은 조직과 기관에 있는 세포의 대사를 조절한다[17]. 지방세포에서 분비되는 물질들을 아디포카인(Adipokin)이라고 하며 대표적인 아디포카인으로는 렙틴, Tumor necrosis factor (TNF)- α , Interleukin-6, Plasminogen activator inhibitor-1, 아디포넥틴 등이 있다. 최근까지 Visfatin, Retinol binding protein 4 (RBP4) 등 새로운 아디포카인들이 계속 알려지고 있다. 아디포카인은 인슐린 감수성에 영향을 미치며, 지질대사, 면역기능, 염증반응, 혈관벽에서의 작용 등 대사질환과 밀접한 관련이 있다. 또한, 아디포넥틴(Adiponectin)을 분비하는데, 이는 지방세포에서만 분비되며 혈중에 매우 높은 농도로 존재한다[28]. 아디포넥틴은 염증 과정을 증가시키며 지방산 산화와 간에서의 포도당 억제제를 통해 미토콘드리아에서 ATP 생성을 증가시킨다. 혈중 아디포넥틴 농도가 낮은 사람은 제2형 당뇨병의 위험이 높고 인슐린저항성과 비만이 있는 사람에서도 지방과 혈장에서의 아디포넥틴이 감소되어 있다. 반면 전신홍반성루프스, 낭포성섬유증, 염증성 장 질환 환자들에게는 수치가 높으며 이와 관련된 메커니즘은 아직 발견되지 않았다. 그 밖에 면역 매개 물질인 Interleukin 6, 심장을 보호하는 신경성장인자, 유리지방산 등을 분비한다.

갈색지방조직은 에너지 소비에 특화되어 UCP-1 (Uncoupling Protein 1)을 사용해 ATP 합성으로부터 전자전달계를 Uncoupling함으로써 비열립열을 생산한다. 이는 포유류의 저체온증 예방에 중요한 기능을 하므로 신생아와 성인이 추위에 잘 대응할 수 있게 해준다. 또한, 혈관 주위의 지방으로써 존재하므로 혈관 수축 인자를 분비하거나 혈관 긴장도를 유지하기도 하며 양성자 농도 기울기 조절에도 관여한다. 지방방울(Lipid droplets, LD)에 중성지방 형태로 에너지 저장을 많이 하여 지방을 가수분해하고 지방산 산화를 가능하게 하는 기능도 수행한다. 갈색지방조직은 골격근 세포와 동일한 혈통이지만 성장 중 PRDM16, BMP7의 표현을 개시한다는 점에서 차이가 있고 갈색지방세포가 성숙하는 것을 도와준다. Browning된 지방 조직은 UCP-1 발현으로 인한 열 발생 현상이 특징이며 미토콘드리아에서 유리지방산을 산화해 에너지를 소비한다.

백색지방조직은 크게 내장에 존재하는 백색지방조직(Vis-

ceral White Adipose Tissue, vWAT)과 피하에 존재하는 백색지방조직(Subcutaneous white adipose tissue, scWAT)으로 나누어지며 중성지방을 저장하고 유리지방산을 방출함으로써 대사작용의 연료를 제공하는 역할을 하며 호르몬을 생산하고 면역 기능을 한다. 제대로 기능을 하지 않는 과도한 백색지방세포의 축적은 제2형 당뇨병, 심장병, 인슐린 저항, 고혈당증, 이상지질혈증, 고혈압, 암을 유발한다[17]. 베이지색 지방이란 백색지방 가운데 특정 호르몬의 자극을 받아 활성화되면 갈색지방처럼 작용하는 지방이다. Interleukin-4와 Interleukin-13 및 M2 대식세포는 기능성 베이지 지방의 발달에 필수적이다[5]. Browning을 통한 활성화 후 베이지색 지방과 갈색지방의 UCP-1양이 매우 유사하다는 점을 바탕으로 베이지색 지방과 갈색 지방은 한 가지 이상의 유사한 기능을 한다는 것을 알 수 있다[17].

대사장애에서 백색지방세포와 갈색지방세포의 역할

지방세포와 대사장애와의 관계에 대한 정립이 되지 않았을 때는, 대사장애를 치료하기 위해 기존의 생활 방식을 수정하는 방법을 사용하였다. 하지만 현대인의 바쁜 생활에 이를 적용하기에는 한계가 따른다. 그에 따라 대사장애에서 백색지방세포와 갈색지방세포의 역할에 관한 연구가 대두되었다. 인슐린은 에너지 저장과 이화작용을 매개하기 위하여 식후에는 그 생성량이 증가하고 공복 시에는 지방세포에서 에너지를 방출시키고 포도당 분해를 유도하기 위해 감소한다. 인슐린에 관련된 활동은 주로 지방조직, 근육, 간에서 일어나는데 이러한 조직들은 인슐린 수용체를 통해 신호를 받아 탄수화물, 지질, 단백질의 물질대사와 관련하여 조직 특이적으로 영향을 미친다[27]. 인슐린은 갈색지방, 백색지방세포의 대사를 모두 조절하는데 에너지 저장이나 이용 면에서 두 조직의 역할이 달라지게 된다. 갈색지방세포는 UCN1 유전자를 강하게 발현시키는데 이는 UCP-1를 암호화한다. UCP-1가 추운 환경에서 활성화되면 갈색지방세포의 지방방울에 저장되어 있는 유리지방산이 유리되어 미토콘드리아 안으로 들어가 β -산화, TCA 회로 과정을 거쳐 FADH₂, NADH를 생성하고 이 과정에서 생성된 양성자의 이동경로를 조절하게 된다. 백색지방조직의 경우 양성자가 미토콘드리아 외부로 나간 후 ATP 생성효소가 결합된 통로(F₀F₁복합체)를 통해 다시 안으로 들어오면서 다음 산화를 위한 ATP를 비축해주는 반면 갈색지방조직은 양성자가 미토콘드리아 외부로 나간 후 FOF1 복합체를 통해 다시 들어가지 않고 UCP-1을 통해 우회하여 ATP를 보존하지 않고 열로 분산되어 체온 유지에 사용할 수 있다. 비만 치료의 관점에서 바라볼 때, 비만 환자를 추운 곳에서 14~15°C에서 10일 정도 노출시키면 갈색지방세포의 활성으로 인슐린이 증가하고 BMI 수치를 감소시킬 수 있다는 연구결과가 있다. 실제로 비만 대사 수술로 살 빼는 것을 유도한 환자와 비만 환자의 갈색 지방 조직 분포도를 비교해보면 비만 대사 수술을 한 환

자의 갈색지방세포의 활성이 더 증가한다. 열 발생 조절을 제한하는 또 다른 인자는 FGF21가 있다. 이는 열 발생 유전자를 전사, 증가시켜 Browning을 통해 생물체의 열 떨림 능력을 증가시킨다. 한편 화학적 Uncoupler 2, 4-dinitrophenol (DNP)를 이용하여 UCP-1을 인공적으로 흉내내고자 하는 시도도 있었다. DNP는 1930년대 초반에 효과적으로 널리 사용된 체중 감량 약물이며 DNP 매개 열 생성이 갈색 지방 조직 열 발생을 대체하여 포도당 내성과 간 지방증 발병을 감소시킨다[17]. 이 약물로 인위적 Browning을 유도한 결과 세포에서 호흡 과정에서 Uncoupling 이상으로 인한 고열 부작용 때문에 임상 사용에 대한 관심이 감소하였고 자세히 연구되지 않았다[13].

Browning을 조절하는 인자

갈색지방세포 형성의 전사 조절은 매우 자세하고 광범위하다. Proliferator-activated receptor gamma (PPAR γ) 및 CCAAT/enhancer 결합 단백질(C/EBP $\alpha/\beta/\gamma$) 전사 인자는 완전히 분화된 성숙 지방 세포의 형성에 선행하는 캐스케이드(cascade)의 필수요소로 지방 세포 분화에 관여한다. 갈색 지방세포 분화 단계에서는 PPAR γ coactivator 1 α (PGC-1 α), Mitogen-activated protein kinase (MAPK), Activating transcription 2 (ATF2) 및 C/EBP β 과 상호작용하는 PRDM16 전사 인자가 필요하다. PPAR γ 의 경우 섬유아세포에서 지방세포로 분화할 때 지방세포의 지질 합성 및 저장에 필요한 단백질을 암호화하는 유전자 발현에 관여한다. PPAR γ 에 의해 활성화된 유전자는 지방 세포에 의한 지질 섭취와 Adipogenesis를 자극하여 지방조직에서 지방을 합성, 저장하고 아디포카인을 생성하도록 유도한다[2]. PRDM16은 베이지색 지방세포 표현형을 유지하는데 중요한 역할을 하며 발현 양이 적으면 베이지색 지방세포가 다시 백색지방세포로 변할 수 있다. PPAR γ 결합 합성의 여러 조절자는 갈색 지방세포로의 분화를 결정할 수 있다. 제2형 당뇨병의 치료제로 쓰이는 약물 중 하나인 로시글리타존(Rosiglitazone)은 혈당강하제로 PPAR γ 의 리간드 결합 영역(Ligand binding domain, LBD)에 결합한 후 안정화시켜 PRDM16을 연장 축적시키고, 이 PRDM16은 scWAT에서 베이지색 세포를 개발하는데 중추적인 역할을 한다[17].

AMP-활성 단백질 인산화효소(AMP-activated protein kinase, AMPK)도 백색 지방 조직 Browning 및 갈색 지방 조직 열 생성의 교감 신경 자극을 조절하는데 필수적인 역할을 한다. AMPK는 아세틸-CoA 카복실라제(ACC1) 또는 스테롤 조절 원소 결합 단백질(SREBP1c)를 억제하여 콜레스테롤 및 트리글리세라이드의 합성을 억제하고 지방산 섭취 및 β 산화를 활성화한다. 또한, 미토콘드리아에서 PGC-1 α 를 조절함으로써 Browning에 관여한다[16]. 음성 에너지 균형에 대한 반응으로 AMPK는 ATP 생산을 목표로 하기 때문에 AMPK가 시상하부를 비활성화하면 백색 지방 세포 Browning 및 갈색 지방 세포 열 발생 향상을 유도한다. 따라서 AMPK는 비만 치료의 잠재

적 표적이 될 수 있다. Foxhead P1 (FOXP1)은 ADRB3의 전사를 직접 억제하여 갈색, 베이지 지방 생성 분화의 음성 조절자 역할을 한다. FOXP1의 지방 특이적 결실은 갈색 지방 조직 활성화와 백색 지방 조직의 Browning을 증가시킨다. 반대로 지방 세포에서 FOXP1의 과발현은 열발생을 손상시키고 식이 유발 비만을 촉진한다[17]. Sirtuin 1 (NAD-dependent deacetylase sirtuin-1)은 PPAR γ 를 탈아세틸화하여 PRDM16을 집합시키고 Browning을 위한 준비를 한다. PPAR γ 는 갈색 지방 세포 분화 동안 UCP-1 전사에 중요하지만, 성숙한 갈색 지방 세포에서 UCP-1 전사 활성 조절은 PPAR 계열의 또 다른 구성원인 PPAR α 가 억제되어 지질 산화에 관여하는 유전자의 활성을 조절하기도 한다[21]. SIRT1는 열량 제한, 레스베라트롤, 운동 등에 의해 활성화될 경우 PPAR γ 의 활동을 억제하며[31] PGC-1 α 를 활성화시켜[26] 에너지 효율성과 미토콘드리아의 생체 내 합성에 관여한다. 레스베라트롤의 경우 AMPK의 활성화에 의해 SIRT1을 간접적으로 활성화시키며 NAD $^{+}$ 는 SIRT1 활동에 필요한 보조인자로 알려져 있다[19].

아드레날린 자극 또한 열 발생 경로의 시작에 중요하며 교감신경은 백색 지방 조직과 갈색 지방 조직을 모두 자극한다. 예를 들어 추위에 대한 노출은 노르아드레날린 방출을 증가시키고 다양한 하위 유형의 β -아드레날린 수용체(β -Adrenergic receptor, ADRB)를 자극하여 갈색 지방 세포의 증식 및 지방 분해와 열 발생을 유도한다. ADRB3은 갈색 또는 베이지색 지방세포에서 열 생성과 관련된 경로에 관여하는 1차 수용체로 알려져 있다. ADRB3은 주로 지방 조직에 위치하며 Gs 유형의 G protein의 작용으로 에피네프린 또는 노르에피네프린에 의하여 유도되는 아데닐레이트 사이클라아제(Adenylate cyclase)의 활성화와 관련이 있으며, 지방조직에서의 지질 분해와[9] 골격근에서의 열발생을 조절한다고 알려져 있다[25]. 트라이요오드타이로닌(Triiodothyronine, T3)도 열 발생 조절에 필수적인 역할을 한다. 추위로 유도되는 자극이나 아드레날린성 자극은 갈색 지방 조직에서 2,5-Iodothyronine deiodinase (DIO2)를 활성화하여 티록신(T4)을 T3으로 전환하는 것을 촉매한다. α , β 핵 수용체(각각 TR α 및 TR β)에 의해 작용하는 T3은 UCP-1를 코딩하는 유전자의 발현을 증가시킨다. 비만은 백색 지방 조직에서의 열 생성 관련 유전자 발현 감소와 관련이 있으며, 이는 열 생성 활성화에 관여하는 호르몬 및 아드레날린 자극 모두에 대한 반응성을 감소시킬 수 있어 문제가 된다[39].

Irisin은 운동 시 방출 양이 상승하는 물질 중 하나이며 Fndc5 유전자의 절단 산물로 최근 몇 년 간 지방의 Browning을 도울 수 있는 요인으로 지목되었다. 운동을 통해 PGC-1 α 의 근육 발현이 상승되면 FNDC5의 생산이 증가되어 Irisin을 골격근에서 혈류로 방출되게 한다. 그 후 백색 지방 조직 내에 존재하는 전구세포를 UCP-1가 풍부하게 하고 지방 방출을 여러 개로 분할시키며 미토콘드리아의 수도 늘려주어 갈색 지방

세포 특성을 갖는 세포로 분화하도록 촉진한다[37]. 세포 배양을 통한 T2D 환자 임상 연구 결과 Fndc5/Irisin이 생체 내에서 감소했지만 시험관 내 근육 세포에서는 감소하지 않았으며, 이는 당뇨병과 관련된 인자들은 생체 내에서 Fndc5/Irisin을 조절한다는 것을 시사한다. 또한 Irisin은 근육량, 근력 및 신진대사와 긍정적으로 연결되어 공통 조절 요인이 되거나 근육 표현형을 수정할 가능성도 있다고 알려져 있다.

β-아미노아이소뷰티르산(β-Aminoisobutyric acid, BAIBA)는 갈색 지방 세포의 특이적 유전자의 발현을 증가시킨다. 이는 BAIBA가 Browning 관련 유전자를 활성화하고 인간 유도만능 줄기세포(Induced pluripotent stem cell, iPSC)의 미토콘드리아 활성을 증가시키기 때문이다. 이는 BAIBA 처리된 백색지방세포와 처리되지 않은 세포를 비교할 때 UCP-1 염색 정도가 더 높게 나타난 것을 통하여 증명되었다. Real-Time PCR을 사용한 iWAT (Inguinal WAT)의 발현 분석을 통해 UCP-1의 상당한 증가를 확인할 수 있으며 PGC-1α 및 Cytochrome C의 발현도 증가하기 때문에 BAIBA가 생체 내에서 갈색, 베이지 지방 세포의 특이적 유전자의 발현 증가를 유도시킨다는 것을 증명했다[17].

심방 나트륨이뇨 펩티드(Atrial natriuretic peptide, ANP)는 나트륨이뇨펩티드 수용체(Natriuretic peptide receptors, NPRs)를 활성화하며, 백색 지방세포에서 지방분해를 유도하고 갈색지방조직에서 열발생을 유도한다. 또한, cGMP-PKG-mTORC1 경로를 통해 지방세포에서 UCP-1 발현과 미토콘드리아 함량을 증가시켜 백색지방조직 Browning을 일으킬 수 있다. 따라서 NPRs KO 마우스는 심장비대 질환을 갖고 있으며 야생형 동물보다 지방조직 함량이 상당히 높다[21].

비만 치료와 관련하여 아피제닌(Apigenin, AP)이 Browning을 유발한다는 연구도 있다. 아피제닌은 각종 과일과 채소류에 함유되어있는 플라보노이드 성분의 일종으로 항산화, 항염증, 항암 특성을 갖는 물질이다. C57BL/6 마우스에서 HFD (High fat diet) 유발 비만 모델을 사용하여 식이 아피제닌이 에너지 섭취 및 소비에 미치는 영향을 평가한 결과 HFD로

인한 체중 증가 및 관련 인슐린 저항성을 억제하고 음식 섭취에 영향을 미치지 않고 에너지 소비를 증가시킨다는 것을 알 수 있다. 메커니즘을 분석해본 결과 아피제닌이 지방 조직에서 지질 축적을 유의하게 감소시키며 Subdermal adipose tissue (SAT) 및 Epididymal adipose tissue (EAT)에서 지방 생성을 억제하고 지방 분해 진행을 향상시킨다는 것을 알 수 있다. 또한, 지방산 산화 및 열 생성 정도도 개선되었다[34].

Browning 증가 효능을 가지는 천연물질

백색지방조직에서 나타나는 베이지색 지방으로 Browning을 유도하는 것은 비만에 대한 획기적인 치료 전략이 될 수 있다. 갈색 지방 조직 열 생성 및 Browning을 촉진하는 의학적 임상 시험은 효능이 부족하거나 심각한 부작용으로 인해 인간 수준에서 성공하지 못했으므로 더욱 안전하고 구체적인 수단이 필요하다. 최근 천연 추출물에 대한 연구가 활발해짐에 따라 식물 유래의 천연물 중에서 Browning에 효과가 있는 천연물이 발견되어 현재 활발한 연구가 진행되고 있다. 천연물은 중요한 약물 공급원이며 Browning으로 유도되는 특성은 비만 치료뿐만 아니라 제2형 당뇨병 개선에도 중요한 역할을 하므로 대사 장애와 관련 있는 질병에 대한 대체 불가능한 신약 개발 방향이 될 수 있다[30]. 본 논문에서는 비만과 합병증으로 인한 대사장애를 개선하기 위한 백색지방조직의 Browning을 촉진하는 천연 추출물 11종을 정리했다. 연구의 현황을 살펴보면 Table 1에서 보는 바와 같이 여러 식물의 추출물이 다양한 수준의 연구에서 Browning을 촉진한다는 연구결과가 보고되었다. 대부분의 추출물들이 공통적으로 3T3-L1에 처리한 결과 UCP-1, PGC-1α의 발현을 증가시키는 것으로 밝혀졌다.

Browning을 촉진하는 효과가 보고된 식물 유래 추출물로는 Strawberry (딸기), Black raspberry (검은나무딸기), Cinnamonum cassia (계피), Ecklonia stolonifera (곰피), Green tea leaves (녹차잎), Ganoderma tsugae (영지 버섯), Grape pomace (포도주박), Immature citrus reticulata (미숙 감귤류), Purple sweet potato (자색고구마), Spirulina maxima (스피룰리나) 추출물 등이 보고되었다. Strawberry 추출물의 3T3-L1 관련 분화 억제에 대한 연구에서는 추출물의 처리가 농도 의존적으로 3T3-L1의 전구지방세포의 분화를 억제한다는 것을 지질 함량의 감소를 통해 입증하였다. 추출물을 50, 100 μg ml⁻¹으로 적용할 경우 지방 생성 관련 주요 전사 인자 중 C/EBPα와 PPARγ의 mRNA 표현을 감소시킨다. 또한, 지방세포에서 PDK4의 상향 조절이 일어나 글리세롤 신생합성을 조절함으로써 티아졸리딘디온의 고지혈증 효과에 기여한다. 이는 포도당을 산화에서 트리글리세라이드 합성 과정으로 역행시키는데 중요한 매개체로 인식되어 미토콘드리아를 분리하기 위한 에너지 기질로서 지방산을 사용하게 하는 효과가 있다. 마찬가지로 추출물 처리 후 UCP-1 발현이 촉진되어 호흡 짝풀림 현상(Respiratory uncoupling)도 증가하였다[10].

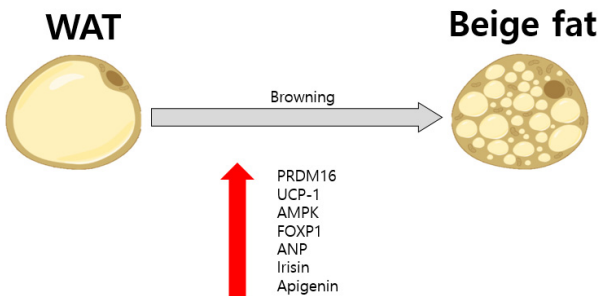


Fig. 1. Factors to upregulate “Browning”. PRDM16, PR domain containing 16; UCP-1, Uncoupling protein 1; AMPK, AMP-activated protein kinase; FOXP1, Forkhead box protein P1; ANP, Atrial natriuretic peptide; Irisin; Apigenin.

Table 1. Positive effect of natural products on fat browning in cultured cells

Scientific name	Solvent	Cultured cell	Activity	Ref.
Strawberry (<i>Fragaria × ananassa</i> cv. Romina)	Methanol/MilliQ water/Formic acid (80:20:0.1 v/v)	3T3-L1	AMPK/SIRT1 pathway - Increased expression of PDK4, UCP-1 - Decreased expression of PPAR γ , C/CBP α	[10]
Black raspberry	water	Human mesenchymal stemcells (hMSC)	Inhibition of fat droplet accumulation during white adipocyte differentiation	[29]
		3T3-L1	β 3-AR pathway, AMPK signaling - Increased expression of UCP-1 - Decreased expression of PPAR γ , C/CBP α	[29]
Cinnamomum cassia	Ethanol	3T3-L1	AMPK/SIRT1 pathway - Increased expression of PGC-1 α , PRDM16 - Increased expression of AMPK, SIRT1	[24]
Ecklonia stolonifera	Ethanol	3T3-L1	PPAR γ mediated pathway - Increased expression of CPT1, PRDM16, UCP-1	[18]
Green tea	water	Primary cell (sWAT)	AMPK pathway - Increased expression of BMP7, FGF21, PGC-1 α , CIDEA - Decreased expression of TLE3	[3]
Ganoderma tsugae	Ethanol	3T3-L1	Enhance mitochondrial remodeling, oxidative metabolism, redox modification - Increased intracellular NADH/NAD $^+$ ratio	[35]
Grape pomace	Ethanol	3T3-L1	FNDC5/irisin pathway, AMPK pathway - Increased expression of PGC-1 α , PRDM16, UCP-1 - Enhance Irisin plasma level	[22]
Immature Citrus reticulata	Water	Primary cell (iWAT)	β 3-AR, PKA, p38 MAPK - Increased expression of PRDM16, Tmem26, CD137, CIDEA	[6]
Purple sweet potato	Ethanol	3T3-L1	PPAR γ mediated pathway - Increased expression of UCP-1, PGC-1 α	[23]
Spirulina maxima	Ethanol	3T3-L1 C3H10T1/2	AMPK pathway - Increased expression of PRDM16, PGC-1 α , UCP-1 - Decreased expression of C/EBP α , PPAR γ	[33]

Black raspberry 추출물 처리 역시 3T3-L1에 처리한 결과 지방 생성 관련 전사 인자인 PPAR γ 와 C/EBP α 표현을 억제하며 백색 지방 세포의 Browning을 유도하여 UCP-1 매개 열 발생을 활성화시킨다. Human mesenchymal stemcells (hMSC)에 처리한 후 전구 지방세포의 분화 동안 세포 내의 지질 축적을 평가한 결과 백색 지방세포의 분화 동안 농도 의존적으로 지방방울의 성장을 약화시킨다. 종합하면 이 추출물이 시험관 내 및 생체 내에서 Browning 분화를 촉진한다는 것을 나타낸다[29].

다음으로 Cinnamomum cassia 추출물의 경우 3T3-L1에 처리한 결과 특정 열 떨림 유전자인 UCP-1와 PGC-1 α 를 암호화하는 유전자인 PPAR γ 1 α 와 PRDM16을 상향 조절시킨다. 또

한, 지방 분해와 관련된 단백질인 pAMPK, SIRT1의 발현을 자극하여 Browning을 유도시킨다. 하지만 추출물 200 μ g/ml을 투여하고 48시간 후 미토콘드리아 막 전위가 감소하고 세포 내 ATP 함량도 감소되었다. 이는 갈색 지방세포에서 산화 호흡이 양성자 수송 및 ATP 생산과는 연결되지 않음을 시사한다[24].

Ecklonia stolonifera의 경우 마찬가지로 열 떨림 유전자인 Carnitine palmitoyltransferase 1 (CPT), PR domain-containing 16 (PRDM16), UCP-1의 발현을 촉진한다. 갈색 지방조직이 지방분해에 의해 방출되는 유리지방산을 사용하면 CPT1은 탄소수가 12개 이상인 유리지방산을 미토콘드리아로 전달한다. 이때 지방산 아실 CoA의 하이드록실기에 카니틴을 결합

시켜주는 과정을 촉진하여 지방산의 산화에 중요한 역할을 한다. 열 발생 단백질 CPT1, PRDM16, UCP-1의 발현을 측정하고자 Western blot 분석을 수행한 결과 해당 추출물은 모든 인자의 발현 수준을 증가시켰다. 마찬가지로 CPT1, UCP-1의 면역 반응력도 추출물 처리군에서 더 높았다. 이러한 결과는 해당 추출물이 미토콘드리아에서 CPT1 및 UCP-1의 발현을 증가시켜 Browning을 유도했으며 열로서 더 큰 에너지 손실을 초래했음을 시사한다[18].

Green tea 추출물은 배이지 세포의 성장에 영향을 미치는 FGF21, PGC-1α과 UCP-1을 Upregulate시키고 TCF21를 Downregulate시키는 BMP7의 발현을 증가시킨다. PGC-1α의 발현이 증가하면 핵수용체인 PPARγ와 상호작용하게 되고, Browning 촉진과 관련 있는 UCP-1, CPT1, CIDEA의 발현을 증가시킨다. 또한, 갈색 지방 특성을 좌우하는 PRDM16의 억제제인 TLE-3의 발현을 Downregulate함으로써 Browning에 기여한다. 하지만 농도 차이에 의한 UCP-1 단백질의 발현량 차이는 없는 것으로 알려져 효과가 농도에 의존적이지 않은 것을 알 수 있으며 이에 대한 연구는 진행되지 않았다[3].

Ganoderma tsugae를 3T3-L1에 처리한 결과 UCP-1, CIDEA의 발현양을 증가시킬 뿐만 아니라 NADH/NAD⁺ 비율도 상승시키는 효과가 있다. 세포 내에서 추출물이 NADH/NAD⁺ 상태의 증가를 자극하면 UCP-1 발현을 특징으로 하는 백색 지방 조직의 Browning 유도가 촉진된다. 즉, 추출물로 매개된 더 높은 수준의 산화, 환원 환경이 갈색 지방세포로의 분화를

유도하는 것이다[35].

Grape pomace를 처리할 경우 HFD mouse에서 PGC-1α의 발현이 자극되고, 이를 통해 FNDC5/irisin pathway가 활성화된다. 그 후 골격근에서 AMPK의 인산화가 증가되어 혈장 내 Irisin의 수준이 향상되고 Browning을 촉진하게 된다. 또한, PGC-1α, PPARγ, PRDM16, UCP-1과 같이 Browning에 관련된 인자의 발현 수준도 증가한다. 특히, PGC-1α의 경우 HFD mouse에서 추출물을 처리하지 않은 것과 처리한 것의 발현 수준 차이는 약 5.1배, UCP-1의 발현 수준 차이는 5.2배로 유의적인 차이가 있다. 또한, 지방세포 크기가 32% 감소되는 효과가 있다고 시사한다[22].

Immature Citrus reticulata의 경우 마찬가지로 HFD mouse를 대상으로 추출물을 처리한 그룹에서 UCP-1의 발현양이 증가하였다. 또한, iWAT에서 PRDM16, Tmem26 (Transmembrane protein 26), Cluster of differentiation 137 (CD137), Cell death-inducing DFFA-like effector A (CIDEA)와 같은 열 떨림 유전자, 베이지색 지방 세포 선택적 마커의 발현도 증가한다[6].

Purple sweet potato의 경우 HFD mouse에서 Browning 유도 후 관찰한 결과 다른 추출물과 마찬가지로 UCP-1, PGC-1α의 발현 수준을 상승시켜 Browning에 도움을 준다. 특히, LF (Lactobacillus fermentation) 추출물에서 효과가 가장 좋았는데 처리 후 지방 방울의 크기가 줄어든 것을 확인할 수 있다. 하지만 LF 추출물 처리 후 PPARγ의 발현 양도 상승하였기

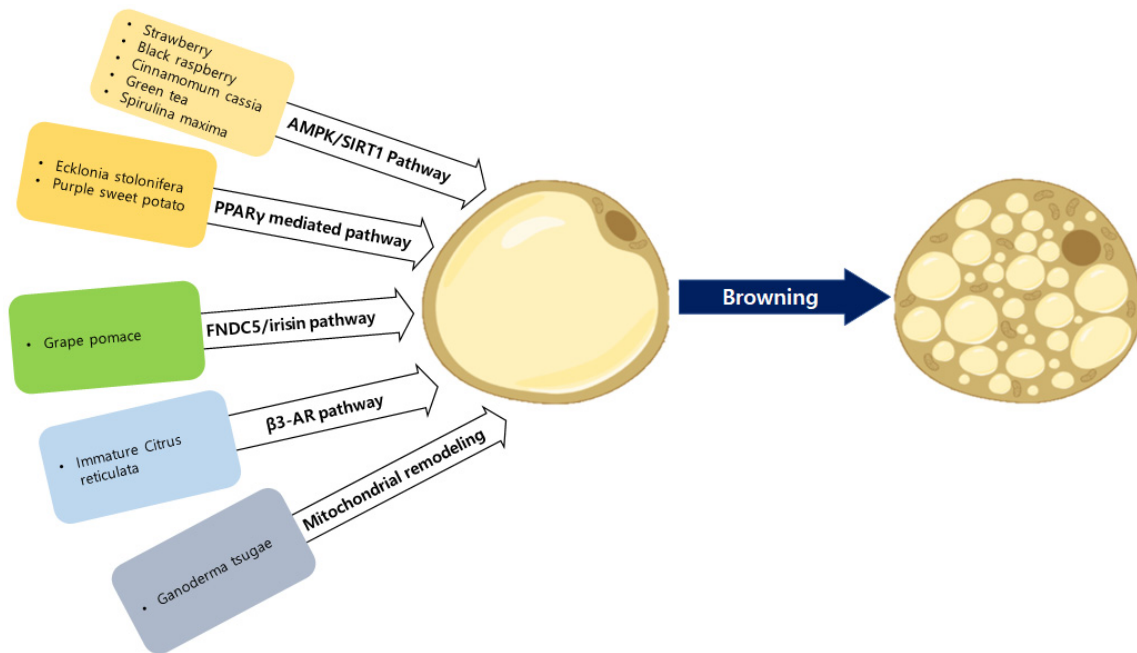


Fig. 2. Pathway activated by extracts that increase “WAT browning”. AMPK/SIRT1 Pathway, AMP-activated protein kinase/SIRT1 pathway; PPARγ mediated pathway, Peroxisome proliferator-activated receptor gamma mediated pathway; FNDC5/irisin pathway, Fibronectin type III domain-containing protein 5/irisin pathway; β3-AR pathway, beta3-adrenoceptor pathway; Mitochondrial remodeling.

때문에 해당 추출물이 성숙한 지방 세포의 수를 감소시키진 못한다는 것을 시사한다. 또한, 아디포넥틴, 렙틴과 같은 아디포카인 분비도 증가하였다. 이를 통해 LF purple sweet potato의 추출물은 Adipogenesis 자체를 억제하는 것이 아닌 초기 단계의 Adipogenesis에만 영향을 미친다고 시사한다[23].

*Spirulina maxima*도 마찬가지로 C/EBP α , PPAR γ 의 발현을 억제하여 지방세포의 분화를 억제하고, PGC-1 α 의 활성화로 PRDM16, UCP-1의 발현이 유도되어 열발생이 일어나게 한다. 따라서 추출물이 Browning을 촉진한다고 할 수 있다. 또한, HFD mouse의 무게 증가, 지방량, TG 함량, 혈청 콜레스테롤 함량을 감소시켜주어 항비만 효과를 나타낸다[33].

Browning이 심장 질환에 미치는 영향

갈색지방조직이 심장 질환에 미치는 영향을 알아보기 위해 UCP-1 Knock out mouse를 Isopropanol 처리하여 심장근육 병증(Cardiomypathy)을 유도한 후 실험한 연구 결과가 있다. Isopropanol을 처리했을 때 UCP-1 Knock out mouse는 심근의 손상이 증가하고 섬유증이 생성되고 생존율이 감소한 것을 확인했다. 그 후 WT (Wild type)의 갈색지방조직을 이식시킨 결과 심장병 관련 인자의 수치가 개선되고 생존율이 향상되었다. 이를 통해 갈색지방조직은 심장 보호 기능이 있으며 허혈성 상태에서 심장 손상을 최소화할 수 있다는 것을 알 수 있다. 또한, 이식 후 아디포넥틴, 렙틴과 같은 내분비 인자가 상승한 것을 통해 갈색 지방 조직도 내분비계로 작용할 수 있으며, 갈색지방이 생성하는 내분비물질인 Batokine을 분비한다는 것을 알 수 있다. Batokine 중 심장 보호 역할을 하는 물질으로는 섬유아세포 성장인자 21(Fibroblast growth factor 21, FGF21), 유리지방산, 신경 성장 인자(Nerve growth factor, NGF)가 있다[17]. FGF21는 Batokine으로 작용하는 최초의 내분비 신호 중 하나이며 심장은 FGF21에 의해 강력한 심장 보호 효과를 나타내는 표적 조직으로 알려져있다[38]. 심장 지방의 독성과 이와 관련된 스트레스, 염증을 감소시키고 세포 사멸을 방지하여 심장 질환 예방에 도움을 준다[4]. 유리 지방산의 종류인 단일 불포화 지방산과 다가 불포화 지방산은 지단백질의 지질을 풍부하게 해주어 산화에 대한 저항성을 증가시켜주는 기능을 한다[4]. NGF의 경우 신경돌기의 성장을 촉진시키는 효과가 있다. Calsyntenin 3B (CLSTN 3B)가 갈색지방세포에서 S100b의 분비를 촉진하여 교감신경 분포를 강화시키고[1], 교감신경을 돌아나게 하여 부정맥 치유 과정을 도와준다[14]. 위 연구는 Browning으로 활성화된 갈색 지방 조직으로부터 유도된 Batokine이 심장 보호에 기여하고 대사 장애를 개선하여 심장 질환 예방 및 치료에 도움을 줄 수 있다는 것을 시사한다. 하지만 추출물로 유도된 Browning과 UCP-1, 심장 질환 사이에 명확한 연결이 밝혀지지 않아 이에 대한 추가적인 연구가 필요하다.

결론

본 논문에서는 에너지 소비량 증가를 통한 안전한 비만 치료를 위해 Browning 과정을 유도하는 천연물 소재에 대한 최근까지의 연구와 천연물들이 경유하는 밝혀진 기전을 정리한 후 내분비 기관으로써 갈색 지방 조직이 심장 질환에 미치는 영향을 함께 정리하였다. 이러한 연구를 통해 Browning에 긍정적인 효과를 나타내는 천연물 소재는 기존에 사용되었던 Liraglutide나 Phentermine과 같은 비만 치료 의약품의 심각한 부작용을 극복할 수 있으며, 부작용 위험 없이 Browning을 유도할 수 있는 물질의 가능성을 제시한다. 위와 같이 비만을 치료하는 방법이 실용화되어 건강기능식품으로 개발된다면, 각종 성인병 및 대사 질환에 취약한 노년층과 거동이 불편한 사람들도 운동 없이 의약품으로 인한 부작용을 감수하지 않고 비만을 치료할 수 있어 상당한 임상적 효과를 얻게 될 것으로 기대된다.

The Conflict of Interest Statement

The authors declare that they have no conflicts of interest with the contents of this article.

References

- Ahmad, B., Vohra, M. S., Saleemi, M. A., Serpell, C. J., Fong, I. L. and Wong, E. H. 2021. Brown/beige adipocytes originate from distinct precursor cells and secrete various factors known as batokines. The batokines then target distant organs and tissues and perform various functions in an autocrine, paracrine, and endocrine manner Brown/Beige adipose tissues and the emerging role of their secretory factors in improving metabolic health: The batokines. *Biochimie* **184**, 26-39.
- Ahmadian, M., Suh, J. M., Hah, N., Liddle, C., Atkins, A. R., Downes, M. and Evans, R. M. 2013. PPAR γ signaling and metabolism: the good, the bad and the future. *Nat. Med.* **19**, 557-566.
- Chen, L. H., Chien, Y. W., Liang, C. T., Chan, C. H., Fan, M. H. and Huang, H. Y. 2017. Green tea extract induces genes related to browning of white adipose tissue and limits weight-gain in high energy diet-fed rat. *Mol. Nutr. Food Res.* **61**, 1347480.
- Cheng, P., Zhang, F. and Yu, L. 2016. Physiological and pharmacological roles of FGF21 in cardiovascular diseases. *J. Diabetes Res.* **2016**, 1540267.
- Choi, E. W. and Lee, M. 2020. Fas mutation reduces obesity by increasing IL-4 and IL-10 expression and promoting white adipose tissue browning. *Sci. Rep.* **10**, 1-14.
- Chou, Y. C., Ho, C. T. and Pan, M. H. 2018. Immature Citrus reticulata extract promotes browning of beige adipocytes in high-fat diet-induced C57BL/6 mice. *J. Agric. Food Chem.* **66**,

- 9697-9703.
7. Connolly, H. M., Crary, J. L., McGoon, M. D., Hensrud, D. D., Edwards, B. S., Edwards, W. D. and Schaff, H. V. 1997. Valvular heart disease associated with fenfluramine - phentermine. *N. Engl. J. Med.* **337**, 581-588.
 8. Douglas, A., Douglas, J., Robertson, C. and Munro, J. 1983. Plasma phentermine levels, weight loss and side-effects. *Int. J. Obes.* **7**, 591-595.
 9. Ferrer Lorente, R., Cabot, C., Fernández López, J. A. and Alemany, M. 2005. Combined effects of oleoyl-estrone and a β 3-adrenergic agonist (CL316, 243) on lipid stores of diet-induced overweight male Wistar rats. *Life Sci.* **77**, 2051-2058.
 10. Forbes Hernández, T. Y., et al. 2020. Strawberry (*Fragaria* × *ananassa* cv. Romina) methanolic extract promotes browning in 3T3-L1 cells. *Food Funct.* **11**, 297-304.
 11. Funch, D., Gydesen, H., Tormøe, K., Major Pedersen, A. and Chan, K. 2014. A prospective, claims-based assessment of the risk of pancreatitis and pancreatic cancer with liraglutide compared to other antidiabetic drugs. *Diabetes Obes. Metab.* **16**, 273-275.
 12. Gallo, M. 2013. Thyroid safety in patients treated with liraglutide. *J. Endocrinol. Invest.* **36**, 140-145.
 13. Goldgof, M., Xiao, C., Chanturiya, T., Jou, W., Gavriloiva, O. and Reitman, M. L. 2014. The chemical uncoupler 2, 4-dinitrophenol (DNP) protects against diet-induced obesity and improves energy homeostasis in mice at thermoneutrality. *J. Biol. Chem.* **289**, 19341-19350.
 14. Govoni, S. and Pascale, A. 2011. NGF and heart: Is there a role in heart disease? *Pharmacol. Res.* **63**, 266-277.
 15. Haslam, D. 2016. Weight management in obesity - past and present. *Int. J. Clin. Pract.* **70**, 206-217.
 16. Jeon, S. M. 2016. Regulation and function of AMPK in physiology and diseases. *Exp. Mol. Med.* **48**, e245-e245.
 17. Jeremic, N., Chaturvedi, P. and Tyagi, S. C. 2017. Browning of white fat: novel insight into factors, mechanisms, and therapeutics. *J. Cell. Physiol.* **232**, 61-68.
 18. Jin, H., Lee, K., Chei, S., Oh, H. J., Lee, K. P. and Lee, B. Y. 2020. *Ecklonia stolonifera* extract suppresses lipid accumulation by promoting lipolysis and adipose browning in high-fat diet-induced obese male mice. *Cells* **9**, 871.
 19. Joshi, T., Singh, A. K. and Haratipour, P. 2019. Targeting AMPK signaling pathway by natural products for treatment of diabetes mellitus and its complications. *J. Cell. Physiol.* **234**, 17212-17231.
 20. Kopelman, P. G. 2000. Obesity as a medical problem. *Nature* **404**, 635-643.
 21. Kuryłowicz, A. and Puzianowska Kuźnicka, M. 2020. Induction of adipose tissue browning as a strategy to combat obesity. *Int. J. Cell Sci. Mol. Biol.* **21**, 6241.
 22. Lanzi, C. R., Perdicaro, D. J., Tudela, J. G., Muscia, V., Fontana, A. R., Oteiza, P. I. and Prieto, M. A. V. 2020. Grape pomace extract supplementation activates FNDC5/irisin in muscle and promotes white adipose browning in rats fed a high-fat diet. *Food Funct.* **11**, 1537-1546.
 23. Lee, S. G., Chae, J. and Kim, D. S. 2021. Enhancement of the Antiobesity and antioxidant effect of purple sweet potato extracts and enhancement of the effects by fermentation. *Antioxidants* **10**, 888.
 24. Li, X., Lu, H. Y. and Jiang, X. W. 2021. Cinnamomum cassia extract promotes thermogenesis during exposure to cold via activation of brown adipose tissue. *J. Ethnopharmacol.* **266**, 113413.
 25. Nagase, I., Yoshida, T. and Kumamoto, K. 1996. Expression of uncoupling protein in skeletal muscle and white fat of obese mice treated with thermogenic beta 3-adrenergic agonist. *J. Clin. Investig.* **97**, 2898-2904.
 26. Nemoto, S., Fergusson, M. M. and Finkel, T. 2005. SIRT1 functionally interacts with the metabolic regulator and transcriptional coactivator PGC-1 α . *J. Biol. Chem.* **280**, 16456-16460.
 27. Park, J. Y. and Kim, J. B. 2002. Molecular insights into fat cell differentiation and functional roles of adipocytokines. *Endocrinol. Metab.* **17**, 1-9.
 28. Park, K. S. 2005. Relation between adiponectin and metabolic risk factors. *Endocrinol. Metab.* **20**, 441-443.
 29. Park, W. Y., Choe, S. K., Park, J. and Um, J. Y. 2019. Black Raspberry (*Rubus coreanus* miquel) Promotes browning of preadipocytes and inguinal white adipose tissue in cold-induced mice. *Nutrients* **11**, 2164.
 30. Peng, Ma., Ping, He., Chun-Yang, Xu., Bi-Yu, Hou., Gui-Fen, Qiang. and Guan-Hua, D. U. 2020. Recent developments in natural products for white adipose tissue browning. *Chin. J. Nat. Med.* **18**, 803-817.
 31. Picard, F., et al. 2004. Sirt1 promotes fat mobilization in white adipocytes by repressing PPAR- γ . *Nature* **429**, 771-776.
 32. Rothman, R. B., Baumann, M. H., Dersch, C. M., Romero, D. V., Rice, K. C., Carroll, F. I. and Partilla, J. S. 2001. Amphetamine-type central nervous system stimulants release norepinephrine more potently than they release dopamine and serotonin. *Synapse* **39**, 32-41.
 33. Seo, Y. J., Kim, K. J., Choi, J., Koh, E. J. and Lee, B. Y. 2018. *Spirulina maxima* extract reduces obesity through suppression of adipogenesis and activation of browning in 3T3-L1 cells and high-fat diet-induced obese mice. *Nutrients* **10**, 712.
 34. Sun, Y. S. and Qu, W. 2019. Dietary Apigenin promotes lipid catabolism, thermogenesis, and browning in adipose tissues of HFD-Fed mice. *Food Chem. Toxicol.* **133**, 110780.
 35. Tseng, H. H. and Yeh, W. C. 2018. Proteomic profiling of *Ganoderma tsugae* ethanol extract-induced adipogenesis displaying browning features. *FEBS. Lett.* **592**, 1643-1666.
 36. Vargas Castillo, A., Fuentes Romero, R., Rodriguez Lopez, L. A., Torres, N. and Tovar, A. R. 2017. Understanding the biology of thermogenic fat: is browning a new approach to the treatment of obesity? *Arch. Med. Res.* **48**, 401-413.
 37. Villarroya, F. 2012. Irisin, turning up the heat. *Cell Metab.* **15**, 277-278.
 38. Villarroya, J., Cereijo, R., Gavaldà Navarro, A., Peyrou, M., Giral, M. and Villarroya, F. 2019. New insights into the secretory functions of brown adipose tissue. *J. Endocrinol.* **243**, R19-R27.
 39. Watanabe, M., Maemura, K., Kanbara, K., Tamayama, T.

and Hayasaki, H. 2002. GABA and GABA receptors in the central nervous system and other organs. *Int. Rev. Cyt.* **213**, 1-47.

40. Whitten, J. S. 2015. Liraglutide (Saxenda) for weight loss. *Am. Fam. Physician.* **94**, 161-166.

초록 : Browning 촉진에 관여하는 최근 천연물의 동향

이은비¹ · 남주옥^{1,2*}

(¹경북대학교 식품공학부 식품응용공학전공, ²경북대학교 농업과학기술연구소)

전세계적으로 비만의 유병률은 증가하고 있으며 비만 유행은 식이요인과 좌식 생활 방식과 관련이 있기 때문에 현대인에게 발병하기 쉬운 질병이다. 또한 비만은 당뇨병, 심혈관계 질환과 같이 심각한 합병증을 동반하기 때문에 비만을 예방하고 치료하는 것이 중요해지고 있다. 현재 Liraglutide와 phentermine과 같은 의약품이 식욕 억제 및 위장관 운동 지연을 유도해 비만 치료를 하고자 사용되고 있지만 갑상선암, 심혈관계 부작용, 중추 신경계 부작용 등 다양한 부작용이 발생하는 것으로 알려져있다. 따라서 상대적으로 부작용이 적은 비만 치료 방법을 탐색하기 위해 백색 지방조직을 갈색조직지방으로 바꾸어 에너지 소비를 증가시켜 비만을 치료하는 “Fat browning”이라는 방법이 도입되었다. 임상적으로 안전하게 “browning”을 유도하기 위해 효과 있는 천연 물질을 탐색하기 위한 연구가 진행중이며 현재 많은 천연물 소재가 연구되었다. 천연 물질 치료를 통한 “Browning” 유도는 일반적으로 “Browning” 유도 인자의 긍정적인 제어, 백색지방조직으로의 분화 억제, “Browning”과 관련된 메커니즘의 활성화의 세 가지를 포함한다. 따라서 Strawberry, Black raspberry, Cinnamomum cassia, Ecklonia stolonifera와 같은 “Browning” 유도 효과가 알려진 식물 추출물에 대한 연구를 설명한다. 우리는 또한 이러한 추출물이 “Browning”을 유도하고 그들이 매개하는 신호 경로를 통해 지금까지 확인된 메커니즘을 요약한다. 나아가 Browning을 통해 생성된 갈색지방조직이 내분비 기관으로써 심장 질환에 미치는 영향까지 확인해본 후 정리했다.