

## 쥐의 成長에 따른 脂質合成速度의 變化\*

啓明大學校 醫科大學 內科學教室

李 廷 圭

啓明大學校 醫科大學 生化學教室

郭 春 植

慶北大學校 醫科大學 生化學教室

曹 準 承

= Abstract =

### Age-related Changes in the Lipogenesis of Adipose Tissue and Liver in Rats

Chung Kyu Lee

*Department of Internal Medicine, Keimyung University  
School of Medicine, Taegu, Korea*

Chun Sik Kwak

*Department of Biochemistry, Keimyung University  
School of Medicine, Taegu, Korea*

Joon Seung Jo

*Department of Biochemistry, Kyungpook National University  
School of Medicine, Taegu, Korea*

To investigate the changes of lipid synthesis in adipose tissue, radioactive acetic acid was administered to weaned rat, fed with 12%-lipid diet or 45% butter of diet.

After 8 weeks of feeding, growth of 12%-normal lipid diet group was slightly more decreased than that of 45% butter fat diet group. Lipid content in abdominal adipose tissue was higher in high lipid diet group than control group.

Rate of lipid biosynthesis in liver was slowly decreased as aging in both group, on the otherhand, in adipose tissue the rate of lipid biosynthesis revealed maximum value at 12th weeks after birth, thereafter decreased significantly.

These findings are compatible with the view that the rate of lipid biosynthesis in both liver and adipose tissue decreases slowly as aging.

\* 본 논문은 1983년도 계명대학교 통상의료원 임상 연구 보조비로 이루어졌음.  
본 논문은 이진규의 석사학위 논문임.

### 緒 論

近來에 와서 老化問題에 關한 많은 關心을 갖게 되어 形態學, 生理學 및 生化學 뿐만 아니라 分子生物學의 領域에서부터 많은 研究가 急速度로 進展되고 있는 實情이다<sup>1)</sup>. 그러나 老化의 本質에 關한 成果의 大部分은 今後의 課題로서 남아있다고 하겠다. 老化現象이란 觀點에서 볼 때 이것을 追求하기 위해서는 生物의 生活現象의 한 重要한 單位가 細胞이니만큼 細胞水準에서 그 形態와 數의 變化를 調査하는 것이 重要하지만 이외 더불어 組織內에서 物質의 生成 및 分解速度의 變遷 등을 追求해 보는 것이 더욱 重要하다고 하겠다. 體內構成物質의 代謝는 環境에 따라 順應하기 위하여 代謝速度를 調節하면서 安定을 위한 動的平衡狀態를 維持하고 있으나 成長 및 老化過程의 一生을 通하여 볼 때 그 代謝速度의 變化가 있으리라고 짐작된다.

動物의 成長過程동안 蛋白質이나 糧質의 代謝變化에 關해서는 적지않은 研究가 이루어지고 있으나<sup>2)</sup> 脂質合成 特別 脂肪組織에서의 脂質合成이 어떻게 變化하는가에 대해 다른 報告는 別로 찾아볼 수 없다. 本來 脂肪組織은 體內脂肪의 貯藏處로서 그 代謝가 아주 不活潑한 것으로 생각되어 왔으나 放射同位元素를 使用할 수 있게된 以後부터 脂肪組織은 脂肪代謝도 活潑하며 生體與件에 따라 動的平衡狀態에 있음을 알게 되었다<sup>3-10)</sup>. 따라서 著者들은 脂肪組織에서의 脂質合成速度가 加齢에 따라 肝에서의 그것과 比較하여 어떻게 變化하는가를 쥐를 使用해서 調査하여 그 結果를 報告하고자 한다.

### 材料 및 方法

**動物 및 處置:** 實驗動物은 Sprague-Dawley 種의 雄性쥐를 使用하였으며 齧齶乳되어 體重이 60~65g 되는 것을 任意로 두 群으로 나누어서 두 種類의 食餌로써 一定한 條件下에서 12週間 飼育하였다. 食餌는 12% 脂肪을 含有한 正常食餌와 45% butter fat를 含有한 高脂肪食餌이며 그 組成은 第1表와 같다. 正常食餌는 不飽和脂肪酸 對 飽和脂肪酸의 比率이 1.2:1이 되도록 옥수수 기름과 butter를 混合하였으며, 食餌는 반죽으로 하여 筒어리로 만들어서 自由로이攝取하도록 하였으며, 朝夕으로 두번 投與하였다.

쥐를 잡을 때는 6時間 絶食시킨 뒤에 失血死시켰으며, 이어 肝과 腹腔의 脂肪組織 또는 副辜丸의 脂

肪組織을 切除하여 實驗에 提供하였다.

**脂質抽出과 이에 編入된 放射性炭素의 測定:** 動物에 放射性 醋酸의 注入은 acetate-1-<sup>14</sup>C (Sodium salt, 61mCi/mmol, The Radiochemical Centre 社製品)을 體重 100g 當 4 $\mu$ Ci 되도록 生理的 食鹽水에 녹여서 腹腔內로 注入하고 3時間 뒤에 動物을 잡아서 脂質속에 編入된 放射性炭素量을 測定하였다. 脂肪의 抽出은 脂肪組織을 1g(肝은 1g)을 秤量하여 20倍量의 chloroform methanol(2:1) 混合液<sup>11)</sup>을 加하고 homogenizer 로써 磨碎하여 冷藏室에 하루밤 放置한 後 遠心分離하여 그 上清液을 모으고 같은 操作을 反復하여 얻은 上清液을 양의 것

Table 1. Composition of experimental fat diets (g/1,000g diet)

| Diet                          | Control (12% Fat) | 45%-Butter (45% Fat) |
|-------------------------------|-------------------|----------------------|
| Corn oil(g) <sup>1</sup>      | 40                | —                    |
| Butter fat(g) <sup>2</sup>    | 12                | 220                  |
| Corn starch(g) <sup>3</sup>   | 678               | 410                  |
| Casein(g) <sup>4</sup>        | 175               | 198                  |
| Salt mix. (g) <sup>5</sup>    | 40                | 40                   |
| Vitamin mix. (g) <sup>6</sup> | 5                 | 5                    |
| D-Threonine(g) <sup>7</sup>   | 1.5               | 1.5                  |
| DL-Methionine(g) <sup>7</sup> | 1.5               | 1.5                  |
| Cellulose(g) <sup>8</sup>     | 42                | 124                  |
| Kcal/g                        | 3.9               | 4.4                  |
| Distribution                  | % of Energy       |                      |
| Fat                           | 12                | 45                   |
| Starch                        | 70                | 37                   |
| Protein                       | 18                | 18                   |

1. Refined corn oil, Seoul Food INC.
2. Berkshire Butter fats, Berkshire Food, U. S. A.
3. Samsung Food INC.
4. Lactic casein, 30 mesh, New Zealand.
5. Salt mixture: per 1kg of diet: CaCO<sub>3</sub>, 30.0g; CaHPO<sub>4</sub> 2H<sub>2</sub>O, 7.5g; NaCl, 16.7g; MgSO<sub>4</sub> 7H<sub>2</sub>O, 10.2g; ferric citrate, 2.75g; MnSO<sub>4</sub>, 0.51g; KI, 70mg; CuCl<sub>2</sub> 5H<sub>2</sub>O, 35mg; ZnCl<sub>2</sub>, 25mg; (NH<sub>4</sub>)<sub>6</sub> Mo<sub>7</sub>O<sub>24</sub> 4H<sub>2</sub>O, 5mg.
6. Vitamin mixture: per 1kg of diet: thiamine-HCl, 20mg; riboflavin, 20mg; nicotinic acid, 90mg; D-calcium pantothenate, 60mg; folic acid, 10mg; biotin, 1mg; menadione, 45mg; vitamin B<sub>12</sub>(0.1% in mannitol), 20mg; retinyl acetate 2,000 IU; cholecalciferol, 1,000 IU; DL- $\alpha$ -tocopheryl-acetate, 0.1g; choline, 1.5g; inositol, 0.1g; vitamin C, 0.9g; p-aminobenzoic acid, 0.1g.
7. Wako pure Chemicals Co.
8. CMC (Sodium carboxyl methyl cellulose, non-nutritive fiber)

에 습진 다음 이것의 一定量을 무게를 아는 planchet 에 옮겨서 30-50°C 에서 고르게 乾燥시켰다. 이것의 무게를 秤量하여 脂質量을 算出하고, 이에 編入된 放射性炭素의 放射性을 gas flow counter (Nuclear Chicago社製 model 480.)로써 測定하였다. 그리고 脂質量에 따른 放射能의 自己吸收曲線을 作成하여 測定한 放射能值을 求하였다.

成 績

成長함에 따라 脂肪組織 또는 肝에서의 脂質合成速度가 어떻게 變化하는가를 알아보기 위하여 生後 4週의 離乳한 쥐를 使用하여 正常食餌인 12%脂肪餌와 高脂肪食餌의 影響을 보기 위해 45% Butter 脂肪食餌로써 12週間 飼育하면서 放射性醋酸의 脂質에의 編入速度를 調査하였다. 쥐의 成長曲線은 第1圖와 같이 正常食餌群은 거의 直線的으로 成長하였으나 生後 12週부터 완만해지는 傾向을 보였다. 그리고 45% Butter 脂肪食餌群의 成長速度는 正常食餌群에 比하여 食餌를 投與한 8週부터 떨어지는 傾向을 보였으나 大體로 큰 差異는 없었다.

腹腔의 脂肪組織量은 第2表와 같이 加給함에 따라 兩食餌群에서 다같이 增加되었으며, 이 增加는 高脂肪食餌群에서 더욱 뚜렷하였다.

肝에서의 脂質合成速度는 第3表 및 第2圖와 같

이 離乳時期에 가장 높았으며 以後 急히 減少되었으나 生後 8週부터는 완만한 減少를 보였다.

그리고 이러한 傾向은 兩食餌群間에 비슷하였으나 脂肪組織에서의 脂質合成速度는 第4表 및 第3圖에서와 같이 兩食餌群이 다 같이 生後 12週頃에 最高值에 達했다가 以後에는 뚜렷하게 減少되는 樣

Table 2. Increase in weight of abdominal adipose tissue by aging in male rats

| Age(weeks)          | 0    | 4   | 8   | 12  | 16  |
|---------------------|------|-----|-----|-----|-----|
| 12%-Fat diet        | 0.7* | 1.2 | 1.7 | 2.6 | 7.4 |
| 45%-Butter fat diet |      |     | 2.5 | 3.9 | 8.3 |

\* (g of abdominal adipose tissue)

Table 3. Incorporation of acetate-1-<sup>14</sup>C into lipid liver of rats fed different levels of fat for 4, 8, and 12 weeks

| Group | Control (12%-Fat diet) | 45%-Butter fat (High-fat diet) |
|-------|------------------------|--------------------------------|
| Weeks |                        |                                |
| 0     | 152.3±8.21*            | —                              |
| 4     | 87.3±3.65              | 53.1...4.12                    |
| 8     | 84.6±3.12              | 45.6±2.73                      |
| 12    | 79.7±2.81              | 41.9±2.82                      |

\* (cpm/mg of lipid)

All values are mean ± SD in ten rats.

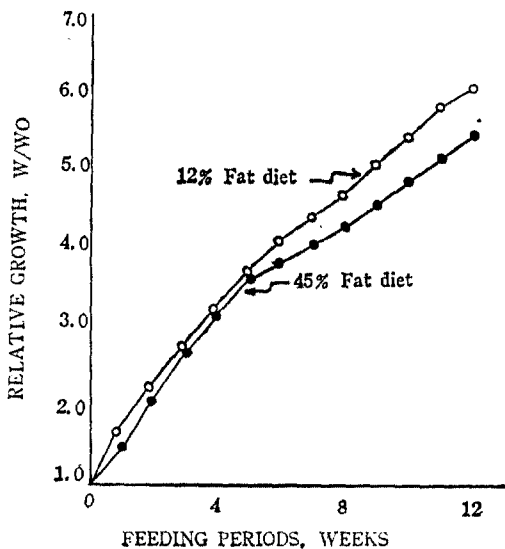


Fig. 1. Relative variation in the body weights of rats fed 12%-fat diet(control) and 45%-butter fat diet W/W<sub>0</sub>, ratio of the body weight(W) to the initial body weight(W<sub>0</sub>)

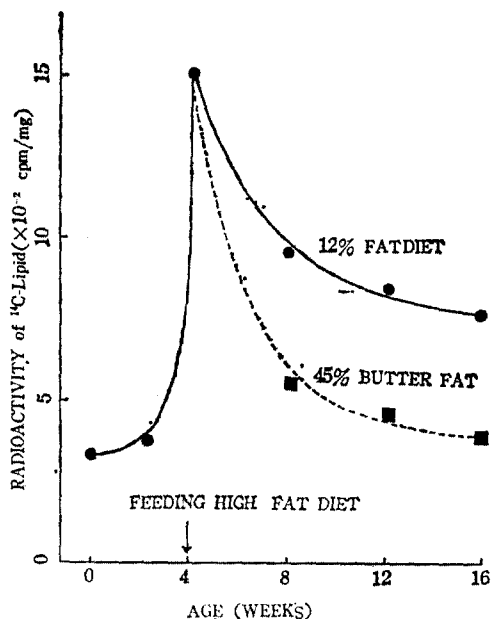


Fig. 2. Incorporation of acetate-1-<sup>14</sup>C into lipid of liver in male rats

Table 4. Incorporation of acetate-1-<sup>14</sup>C into lipid of epididymal and abdominal adipose tissue in rats fed different levels of fat for various periods

| Group                                       | Control (12%-Fat diet) | 45%-Butter fat (High-fat diet) |
|---|------------------------|--------------------------------|
| Epididymal adipose tissue (cpm/mg of lipid) |                        |                                |
| 0   | 21.3±1.41              | —                              |
| 4   | 27.1±1.71              | 45.7±1.41                      |
| 8   | 63.1±2.75              | 72.1±2.92                      |
| 12  | 33.4±1.93              | 24.7±1.52                      |
| abdominal adipose tissue (cpm/mg of lipid)  |                        |                                |
| 0   | 23.2±1.32              | —                              |
| 4   | 31.2±1.88              | 46.8±2.11                      |
| 8   | 65.4±2.72              | 83.7±2.68                      |
| 12  | 31.7±1.54              | 30.6±1.69                      |

All values are mean ± SD in ten rats.

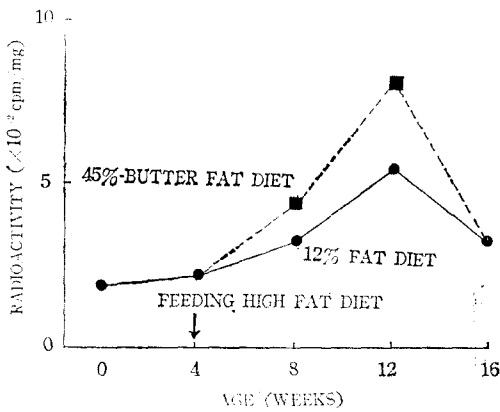


Fig. 3. Incorporation of acetate-1-<sup>14</sup>C into lipid of abdominal adipose tissue in male rats

를 보였다. 脂肪組織에서의 脂質合成速度는 腹腔의 脂肪組織이나 副辜丸의 脂肪組織에서는 거의 같았으며 또한 高脂肪食餌群에서는 正常群보다 더욱 增加되었다.

考 察

本 研究의 結果에 의하면 쥐의 成長過程에서 肝뿐만 아니라 脂肪組織에서 脂質合成速度의 變化가 일어났으며 肝에서는 生後 4週頃에 脂質合成速度가 가장 높았다가 以後 急히 減少되었지만, 生後 8週부

터 急한 減少를 보였다. 脂肪組織에서는 生後 12週頃까지 脂肪合成速度가 增加되었다가 以後 減少되는 現象은 보였다. 이와 같이 加合함에 따라 脂質合成速度는 變化하며 그 變化하는 樣相은 肝에서와 脂肪組織에서 各各 다르다고 하겠다. 그러나 生存日數가 오래될수록 脂質合成速度가 減少되는 傾向은 마찬가지라고 할 수 있다. 쥐 肝에서의 脂質合成速度의 變化는 Taylor 등<sup>12)</sup>에 의하면 出生後 곧 下降하였다가 20日後에 다시 急上昇한 後 35日 부터 다시 低下하기 시작하여 成熟期부터 거의 一定한 水準을 維持한다고 하였다. 本 研究에서도 肝에서의 脂質合成의 變化는 이것과 비슷한 樣相이었다. 이와 같이 쥐에서 成熟期 以前の 肝에서의 脂質合成의 變動은 遺傳的인 原因이라든가 老化로 인한 影響이라기 보다 쥐가 攝取하는 榮養狀態에 關係된다고 사료된다. 왜냐하면 出生前 쥐胎兒는 子宮으로부터 糧質이 많은 榮養供給을 받기 때문에 肝에서 脂質合成이 比較的 높다가 出生과 더불어 脂質이 풍부한 것을 먹기 때문에 相對的으로 肝에서의 脂質合成이 漸次 떨어지는 것으로 보이며, 離乳時期에 脂質이 적은 固體飼料의 攝取로 다시 肝에서의 脂質合成이 上昇되었다가 以後 適應되어 顯著하게 減少되는 것으로 생각된다. 이것은 쥐가 取하는 榮養狀態의 變化와 肝에서의 脂質合成의 變化가 거의 一致되기 때문인 것이다. 그리고 本 研究에서의 같이 高脂肪食餌를 投與하면 正常食餌에 比하여 肝에서의 脂質合成은 低下된다고 하였으며 이와는 反對로 低脂肪食餌群에서는 增加된다고 한다<sup>13-16)</sup>. 이와 같이 肝에서의 脂質合成은 食餌脂肪의 含量에 따라 變動된다고 하였으며 이러한 變動은 脂質合成에 關여하는 調節酵素의 活性變動에 의한다고 보고있다<sup>8,17,18)</sup>. 그러나 食餌脂肪의 含量과는 관계없이 成熟되면서 肝에서의 脂質合成速度의 急한 低下를 보였다는 것은 하나의 老化現象이라고 볼 수 있으며, 여러 가지 因子가 관여한다고 믿어진다. 한편 本 研究에서와 같이 脂肪組織은 體重의 增加에 따라 腸間膜이나 副辜丸에서 그 重量이 增加되는 것을 볼 수 있으며 이 增加의 정도는 高脂肪食餌群이 더 심하였다. 이와 같이 脂肪攝取가 많으면 體 내에서 脂肪이 蓄積된다는 것은 잘 알릴 現象이라고 하겠다. 그러나 脂肪組織은 腹腔이나 副辜丸 등 그 存在하는 곳에 상관없이 放射性醋酸의 單位脂肪에의 編入率이 거의 같았다는 것은 體 내에 있는 여러 脂肪組織은 그 所在가 나르고, 또 組織의 規模에 따라 脂質合成의 总量은 다르기 때문에 單位 脂質의 合成速度 즉 代謝率은 거의 같다

고 할 수 있다. 그리고 高脂肪食餌를 오래 投與하면 脂質合成이 肝에서는 低下되는데 反하여 脂肪組織에서는 오히려 增加되는 現象을 나타낸다고 하였다. 한편 脂肪組織에서 加舍함에 따라 脂質合成速度的 變化 傾向은 食餌脂肪의 含量에는 관계없이 生後 12週頃까지 徐徐히 增加되었다가 以後 減少되었다. 즉 쥐는 生後 12週가 되면 完全히 成熟한 쥐가 되며 이 時期까지 脂肪組織에서의 脂質合成速度는 增加되나 이 以後에 쥐의 老化가 시작될 때 더불어 脂肪組織의 脂質合成速度는 減少되는 것으로 보아진다. Dunlop 등<sup>19)</sup>은 사람이나 動物에 있어 脂肪細胞는 그 크기가 큰 것과 작은 것의 두 種類가 있는데 큰 脂肪細胞는 胎兒때부터 脂肪을 含有하고 있으나 작은 脂肪細胞는 生後成熟해 가면서 脂肪을 含有하게 된다고 한다. 특히 肥滿症에서는 脂肪細胞에 脂肪이 充滿해지게 되어 脂肪細胞가 커지고 또한 그 數도 增加된다고 한다<sup>20)</sup>. 따라서 쥐가 成長하는 過程에서 작은 脂肪細胞속에서 脂肪이 充滿해가는 年齡까지 즉 成長이 完成될 때까지 脂肪組織에서의 脂質合成速度가 漸次로 增加되나 成長이 끝난 뒤에는 減少되어진다고 볼 수 있다.

以上과 같이 쥐의 肝에서나 脂肪組織에서의 脂質合成은 食餌脂肪의 含量에는 관계없이 成熟期 以後에는 漸次 減少되는 現象을 보였으나, 이러한 原因은 아직 알 수 없으며 앞으로 究明한 問題로 생각된다.

### 要 約

加舍에 따른 脂肪組織에서의 脂質合成速度가 어떻게 變化하는가를 알아보기 위하여 雜乳한 直後의 흰쥐를 使用하여 12% 脂肪食餌와 45% 高脂肪食餌로써 12週間 飼育하면서 放射能醋酸으로써 脂質合成速度를 測定, 比較하였다.

쥐의 成長은 12% 脂肪食餌 即 正常食餌群보다 45% 高脂肪食餌群에서 8週 以後에는 若干 높은 傾向을 보였다. 腹腔의 脂肪組織量은 高脂肪食餌群에서 많았다. 肝에서의 脂質合成速度는 兩脂肪食餌群이 다 같이 加舍함에 따라 漸次 減少되는 傾向을 보였으며, 이에 反하여 脂肪組織에서는 兩食餌群이 다 같이 脂質合成速度가 生後 12週에 最高值에 達했다가 以後에는 顯著하게 減少되었다.

以上の 結果로 보아 脂質合成速度는 肝이나 脂肪組織에서 加舍함에 따라 漸次 減少된다고 하였다.

### 參 考 文 獻

1. 田内久, 黒田行昭: 細胞의 老化(日文). 共立出版會社, 東京, pp.3—66, 1981.
2. 大橋望彦: 培養細胞의 老化(日文). 代謝, 13: 13—22, 1976.
3. 大徳勝治: 細胞内小器官과 老化(日文), 代謝, 13: 23—32, 1976.
4. 内田清久: 老化와 cholesterol 代謝의 調節(日文). 代謝, 13: 33—44, 1976.
5. Massoro, E. J.: Lipids and lipid metabolism. Ann. Rev. Physiol., 39: 301—325, 1977.
6. Bloch, K., and Vance, D.: Control mechanisms in the synthesis of saturated fatty acid. Ann. Rev. Biochem., 46: 263—298, 1977.
7. Okeido, M., Sugihara, I., and Ono, M.: Lipid biosynthesis from acetate in normal rat epidermis. Jap. J. Dermatol., 82: 80—88, 1972.
8. Paik, H. S., and Yearick, E. S.: The influence of dietary fat and meal frequency on lipoprotein lipase and hormone sensitive lipase in rat adipose tissue. J. Nutr., 108: 1798—1805, 1978.
9. 郭在濤, 曹準承: 脂質組織에 있어서 glucose-1-<sup>14</sup>C의 脂質에의 編入에 대한 人參成分의 影響. 慶北醫大雜誌, 21: 506—511, 1980.
10. Roughley, P. J., and White, R. J.: Age-related changes in the structure of the proteoglycan subunits from human articular cartilage. J. Biol. Chem., 255: 217—224, 1980.
11. Folch, J., Lees, M., and Sloane-Stanley, G. H.: A simple method for the isolation and purification of total lipid from animal tissues. J. Biol. Chem., 226: 497—509, 1957.
12. Taylor, C. B., Bailey, E., and Bartley, W.: Changes in hepatic lipogenesis during development of the rat. Biochem. J., 10: 717—722, 1967.
13. Carrozza, G., Livrea, G., Caponetti, R., and Manasseri, L.: Response of rat hepatic fatty acid synthesis and activities of related

- enzymes to change in level of dietary fat, *J. Nutr.*, 109: 162-170, 1979.
14. 朴東烈, 曹準承: 醋酸代謝에 대한 食餌의 調節 効果, 慶北醫大雜誌, 23: 73-80, 1982.
  15. 朴淵默, 曹準承: 高脂肪食餌의 種類와 人參投與가 脂質代謝에 미치는 影響, 慶北醫大雜誌, 23: 65-72, 1982.
  16. 李淳宰: 食餌內의 脂質含量과 種類가 投與期間에 따른 鼠의 體內 脂質代謝에 미치는 影響, 韓國營養學會誌에 投稿中.
  17. Lin, H., Romsos, D.R., Tack, P.L. and Leveille, G.A.: Influence of dietary lipid on lipogenic enzyme activities in coho salmon. *J. Nutr.*, 107: 2100-2108, 1977.
  18. Rodwell, V.W., Mayes, R.A., and Martin, D.W.: Regulation of carbohydrate and lipid in Haper's review of biochemistry. 18th ed., Lange Med. Publication, California, 1981, pp.245-261.
  19. Dunlop, M., Court, J.M., Hobbs, J.B., and Boulton, T.J.C.: Identification of small cells in fetal and infant adipose tissue. *Pediatr. Res.*, 12: 905-907, 1978.
  20. Charney, E., Goodman, H.C., McBride, M., Lyon, B., and Pratt, R.: Childhood antecedents of adult obesity. *New. Engl. J. Med.*, 295: 6-9, 1976.
  21. Faust, I.M., Johnson, O.R., Stern, J.S., and Hirsch, J.: Diet-induced adipocyte number increased in adult rats: A new model of obesity. *Am. J. Physiol.* 235: 279-286, 1978.