

마우스를 이용한 비만연구에서 활용되는 물리적 표현형 분석 기술

Physical Phenotype Analysis in Obesity Study *in vivo*

김현경 · 고광웅*

Hyunkyung Kim and Gwang-woong Go*

한양대학교 식품영양학과

Department of Food and Nutrition, Hanyang University

Abstract

The prevalence of obesity is continually increasing in South Korea; about 1/3 of adults are diagnosed with obesity and 1/2 of adults are overweight in 2016. Abnormal body fat mass increased the risk factors of metabolic syndrome (including hypertension, type II diabetes, dyslipidemia), chronic kidney failure, osteoarthritis, and cardiovascular disease. Ministry of Food and Drug Safety (MFDS) in Korea established the validation and approval system for “functional food” based on related laws and regulations. According to the guideline of MFDS, the biomarkers for obesity study *in vitro*, *in vivo*, and clinical trial are well summa-

rized. The analysis of physical phenotypes is necessary condition to study further molecular phenotypes and pathway analysis *in vivo* study. Thus, we will review currently available physical phenotype analysis; dual energy X-ray absorptiometry (DEXA) and Oxylet gas analysis will be examined in-depth.

Keyword: body fat mass, DEXA, gas analyzer, obesity, physical phenotypes

서론

대한비만학회(2018)의 2015년 보고서에 따르면 2013년 기준 대한민국 19세 이상 성인의 1/3이 체

* Corresponding Author: Gwang-woong Go
Department of Food and Nutrition, Hanyang University
222 Wangsimni-ro, Seongdong-gu, Seoul, 04763, Korea
Tel: +82-2-2220-1206
Fax: +82-2-2292-1226
E-mail: gwgo1015@hanyang.ac.kr
Received March 9, 2018; revised March 21, 2018; accepted March 22, 2018

질량지수가 25 이상인 비만으로 조사되었으며, 체질량지수가 23 이상인 과체중의 경우는 1/2에 달하는 것으로 나타났다. 이는 대한민국 국민 중 약 1천 3백만명에 달하는 숫자이며 성인의 약 5%는 체질량지수가 30 이상인 고도비만인 것이다. 특히 심각하게 나타나는 지표 중 하나는 소아비만으로 6~18세 소아 청소년 중 약 10%에 해당하는 70만명이 비만으로 나타났다(Ha와 Kim, 2016). Taxtsoglou와 Iliadis (2015)는 이러한 비만은 생활습관성 질환으로 음주, 흡연, 적은 운동량, 경제적인 여건 등에 의해 악화된다고 보고하였다. 대한비만학회(2018)는 체지방의 증가는 제2형 당뇨병, 고혈압, 심혈관계질환, 골관절염, 신부전증 등 대사질환 위험성을 4배 이상 증가시켰다고 발표했다. 2013년에는 이상지질혈증 치료를 목적으로 하는 약제 복용 비율이 2003년 대비 5배 이상 증가하였다(The Korean Society of Lipid and Atherosclerosis, 2015). 또한 식품산업통계정보시스템(2017)의 통계자료를 보면 비만 관련 상품 시장도 꾸준히 상승하며 건강기능성 식품 시장 주도를 견인하고 있는 것을 알 수 있다.

Kleinert 등(2018)은 비만이 지방의 소화 및 흡수, 간의 지방 합성, 체지방 축적, 내분비계 조절, 식욕 증추 조절, 기질 산화력 등 다양한 생리학적 작용에 의해 조절되며 인체에서 발생하는 질병의 표현형과 유사한 실험 동물 모델을 이용한 비임상 실험이 필수적으로 여겨진다고 보고하였다. 널리 이용되는 동물 모델인 C57BL/6 마우스에게 총열량의 45~60%를 지방에서 섭취하게 하는 고지방식으로 비만을 유도하여 이상지질혈증, 비알코올성 지방간, 체지방 증가와 같은 표현형을 확보할 수 있다(Hariri와 Thibault, 2010). 또한 Coleman과 Hummel은 식욕을 조절하는 렙틴이나 그 수용체에 문제가 있는 C57BL/6 KS ob/ob 또는 db/db 마우스를 이용하여 보다 강한 질병 표현형을 유도하여 실험에 이용할 수 있다고 보고하였다.

2018년 현재 한국 식품의약품안전처(2012)에서는 건강기능식품법률 제 3조에 따라 기능성 정의하고 생리 활성 기능, 질병 발생 위험 감소 기능을 갖는 원료 또는 성분을 기능성 원료로 구분하여 기능성 등급 및 내용을 인정 관리하고 있다. 이 중 생리 활성 기능은 건강 상의 긍정적 기여 또는 항상 정도를 심사하여 1등급 ‘**에 도움을 줌’, 2등급 ‘**에 도움을 줄 수 있음’, 3등급 ‘**에 도움을 줄 수 있으나 관련 인체적용시험이 미흡함’으로 등급을 관리하고 있다. 대표적으로 ‘체중 감소에 도움’에 대한 가이드라인을 제시하여 일반적 개요와 중요성, 바이오마커의 선정 및 측정, 실험 설계 주의사항, 인정 원칙, 심사 사례, 원료 현황 등을 자세히 설명하고 있다.

체지방 감소 연구에서는 물리적 표현형의 개선과 분자생물학적인 세부 기전 설명이 필수적이며, 매우 다양한 바이오마커가 제시되어 있다. 하지만 일부 사례에서 확인할 수 있듯이 엄밀한 물리적 표현형 개선 검증 없이 세부기전에만 매몰되는 위험성이 남아 있다. 따라서 본 논문에서는 체지방 감소 연구에 필수적인 물리적 표현형 바이오마커와 관련한 최신 측정 장비 원리 및 중요성을 설명하고 과학적 정확도와 정밀도를 제고하는 연구에 대해 논의하고자 한다.

본론

비만연구에서 인정되는 물리적 표현형

일반적으로 비만 연구에서 의미하는 물리적 표현형이란 겉으로 드러나는 생리학적 특성과 행동 변화를 말한다. 설치류를 이용한 비만 연구의 표현형은 지방 소화 및 흡수, 체지방 축적, 에너지 소비, 에너지대사 조절, 체지방 수준 분석으로 구분할 수 있으며, 식품의약품안전처에서 발간한 ‘건강기능성



표 1. 체지방 감소 확인을 위한 생체지표 (식품의약품안전처 건강기능성 식품 기능성 평가 가이드 라인, 체지방 감소에 도움편)

구분	바이오마커
지방 소화·흡수	중성지방 흡수율 (triglyceride absorption rate)
	암죽미립내 중성지질 (chylomicron-triglyceride)
	분변 지방(fecal lipids)
체지방 축적	지방 축적 Lipoprotein lipase (LPL)
	지방 합성 관련 효소 (활성, 단백질, mRNA) 지방합성율(lipogenesis rate)
	지방 세포 지방세포 크기/수 지방세포 내 지질 축적(oil-red-O)
에너지 소비	지방 분해 글리세롤(glycerol release), 유리지방산(free fatty acid) 관련 효소(활성, 단백질, mRNA) 지방산화율(fat oxidation rate) 지방산화 대사체 분석
	열생성 Uncoupling protein (UCP)
	에너지 소비량 에너지 소모량(energy expenditure) 호흡계수(respiratory quotient) 기초대사량(basal metabolic rate)
	에너지 대사 조절 분비 호르몬 렙틴(leptin) Adiponectin 전사 인자 PPARs ¹⁾ , C/EBPs ²⁾
체지방 수준	체중(증가량)
	체지방량, 체지방 분포

¹⁾PPARs, peroxisome proliferator-activated receptors;

²⁾C/EBPs, CCAAT enhancer-binding proteins

품 기능성 평가 가이드 - 체지방 감소에 도움 편' (2016)에 일목요연하게 정리되어 있다(표 1). 체지방 감소의 방법 중 하나로 식이지방 흡수를 억제하는 방법이 있다. 지방은 소장에서 대부분의 소화와 흡수가 이뤄지는데 이 과정을 정밀하게 측정하

기 위해서는 방사선 동위원소가 널리 사용되었다. Coniglio와 Cate (1958), Morehous 등 (1967)에 의하면 동위원소를 붙인 콜레스테롤이나 중성지방 유화액을 경구투여한 후 지방 소화 기관인 림프관을 적출하여 측정하거나 동위원소를 붙인 지방 유화액을 공장에 주입하여 일정 시간이 경과한 후 소장벽과 소장점막세포를 적출하여 지방대사산물(지방산, 글리세롤)을 측정하는 방법이 사용되었다고 보고하였다. 하지만 방사성 동위원소 이용에 따른 실험자의 안전 문제와 동물연구윤리 문제의 대두로 그 사용이 차츰 제한되고 있다. 암죽미립(chylomicron)은 지방이 소장에서 흡수된 후 대사나 저장을 위해 다른 기관으로 이동할 수 있도록 하는 지단백질이다. 암죽미립 함량은 림프액이나 혈액에서 측정 가능하며 수준이 저하되면 지방 흡수 및 운반이 저해되었다고 판단 가능하다(Black, 2007). 변 내 지방은 체내로 흡수되지 못하고 대변을 통해 지방이 배설되어 지방 흡수 저하 기전의 근거로 이용된다(Li 등, 2013).

체지방 축적은 과잉의 탄수화물 및 단백질이 지방으로 축적되거나 새로운 지방 합성, 지방 세포의 발달에 의해 진행된다. 체내 지방은 지단백질 형태로 혈액을 통해 운반된 후 지방산 및 글리세롤로 분해되어 다른 기관으로 운반되어진다. 지단백질 암죽미립과 초저밀도지단백(VLDL)을 분해하는 효소는 lipoprotein lipase이며 체조직에 지방을 축적한다. 지방 합성은 관련 효소와 호르몬들의 상호작용을 통해 새롭게 합성되어 간이나 지방조직 등에 축적된다. 이밖에도 Bates 등 (1955)에 의하면 미토콘드리아 내로 지방산 유입을 저해하는 malonyl CoA와 지방합성을 촉진하는 TCA cycle 대사산물, 기질로부터 중성지방 또는 지방산의 생성양을 측정하는 지방합성율(lipogenesis rate)를 통해 체지방 축적을 측정할 수 있다고 설명하였다. Go 등 (2014)에 따르면 과도한 지방세포의 분화, 크기와 수의 증가

는 체지방 축적을 야기시키므로 oil-red O 및 Sudan black염색 등을 이용한 조직학적 분석이 널리 사용된다고 보고하였다.

체지방의 분해 및 에너지 소비의 결과 산물로 증가하는 글리세롤 및 유리지방산 측정과 지방분해효소인 호르몬 민감성 지방분해 효소(hormone sensitive lipase)을 활성화시키는 cAMP와 지방 분해관련 효소 측정을 통해 에너지 소비 관련 지표를 측정할 수 있다(Kim 등, 2017). 또한 소변에서 측정 가능한 지표로는 지방산화율과 지방대사물이 있다. Uncoupling proteins (UCP)는 미토콘드리아 내막에 존재하는 단백질로 세포에서 ATP 대신 열을 생성함으로써 에너지를 소비를 증가시킨다(Kim 등, 2017). 갈색지방조직(UCP1), 백색지방조직(UCP2), 근육세포(UCP3)에 존재하며 갈색지방에서는 열 발생, 지방과 근육세포에서는 지방 연소 기능을 한다. 조직에서 UCP발현을 측정하여 에너지 소비 지표로 이용 가능하다. 에너지 소비량(energy expenditure)은 24시간 동안 실험동물의 기초 대사량, 식이로 인한 열생성, 신체활동으로 인한 에너지 소비량 등을 근거로 추정된 값이며 호흡계수(respiratory quotient, RQ)는 동일한 시간동안 외부 자극 없이 측정하여 산소 소비율과 이산화탄소 생성율을 측정하여 비율을 구한다. 이 비율값이 1.0에 가까울 경우 대사기질이 탄수화물인 경우이며 0.71에 가까운 경우 지방 산화가 증가하였음을 나타낸다(Arbonés-Mainar 등, 2016). 이밖에도 생명을 유지하는데 필요한 최소한의 에너지 대사량과 섭취한 식품의 소화, 흡수, 대사, 저장 등을 위해 필요한 에너지로 인한 열 생성이 지표로 이용 가능하다.

에너지 대사 조절은 여러 호르몬과 효소들의 상호작용에 의해 이루어진다. 렙틴(Leptin)은 지방세포에서 분비되는 호르몬으로 체지방 축적 증가 시 식욕을 감소시키는 호르몬이다(Facey 등, 2017). 아디포넥틴(adiponectin)은 지방세포에서 분비되며 지

방산의 β -산화를 촉진시켜 지방조직에서 지방 합성을 억제한다(Yoon 등, 2006). AMPK (AMP-activated protein kinase)는 전반적인 ATP 생성을 촉매하는 효소로 간에서 지방산 산화 증가 및 합성 감소시키며 지방조직에서 지방분해, 근육조직에서 지방산 산화를 증가시킨다(Kim 등, 2016). Shirai와 Suzuki (2001)는 에너지대사 조절 전사인자인 CCAAT enhancer-binding proteins (C/EBP)와 핵수용체 peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs)가 지방세포의 분화에 관련하며 UCP를 통한 지방산화 촉진, AMPK 활성화 등 조절에 관여한다고 말했다.

체지방 수준에서 측정 가능한 지표는 체중의 증가량, 체지방량, 체지방 분포 등이 있다(Shi 등, 2017). 체지방 측정을 위해 사용되는 방법 중 수중계체법(수중밀도법)은 숨을 다 내쉬 상태에서 물 속에 들어가 체중을 재고 물 밖에서 체중을 측정하여 체비중을 구한 후 공식에 의해 산출한다. 이 방법은 가격이 비싸고 여러 설비가 마련되어야 하는 단점이 있다. 특정 캘리퍼를 사용하는 피부주름두께 측정법은 비용이 저렴하고 측정이 쉽다는 장점이 있으나 측정자에 따라 오차가 발생하며 내장 지방을 정확히 반영하지 못한다. 생체 전기저항분석법은 신체에 전극을 붙여 지방조직에 전류가 흐르지 않는다는 원리를 이용하여 측정하는데, 비만 정도가 심한 사람의 경우 정확도가 떨어지며 재현성이 낮다는 단점이 있다. DEXA (dual-energy X-ray absorptiometry)는 내장지방면적, 피하지방면적, 총 지방면적을 측정하기에 용이하며 체지방량 측정이 가능하다. 하지만 기기 비용이 많이 들고 인체가 방사선에 일부 노출된다는 단점이 있다. 단층촬영법(computer tomography, CT)은 X선이 체조직을 통과하면서 횡단 영상을 측정하는 방법으로 지방 분포를 정확히 보여주는 장점이 있으나 비용이 비싸고 방사선에 노출되어 신체에 영향을 주는 단점이 있다.

체성분 분석: 체중, 체지방, 제지방, 수분, 골밀도 측정 (DEXA)

비만 연구에 있어서 실험동물의 체중과 정확한 체성분 분석은 핵심적인 물리적 표현형으로 이용된다. 체중의 감소가 제지방, 골밀도, 수분 등 다른 성분 감소에 의하지 않고 체지방의 감소에 의한 것이 확인되어야만 한다. 현재 이노작용 촉진을 통한 체중 감소나 근육손상 및 골밀도에 부정적인 영향을 주었던 일부 건강기능성 원료는 그 사용이 제한되고 있다. 전통적으로 실험동물의 체지방을 측정하기 위해서는 동물의 희생 후 조직을 적출하여 그 무게를 측정하였는데, 이는 실험의 정밀성과 정확도 측면에서 많은 문제점을 내포하고 있으며 동물의 사후 분석이 이뤄지는 단점이 있다. 또한 전류를 흘려보낸 후 저항값 측정을 통해 체성분 분석을 하는 임피던스 기계가 헬스클럽 및 보건소를 중심으로 최근 널리 보급되고 있으나 측정값의 정확도 및 재현성이 떨어져 엄밀한 실험 연구에서는 사용되지 않고 있다.

이러한 한계점을 극복한 장비들로 CT, NMR (nuclear magnetic resonance) 등이 개발되었다. CT는 실험동물의 신체에 횡단으로 가로지르는 X선을 노출시킨 후, 각 조직에서 흡수하는 계수를 계산하여 그 정도에 따라 음영으로 표현한다(Brenner와 Hall, 2007). 음영의 뚜렷한 차이를 나타내기 위해 Iodine 성분의 조영제를 정맥주사하기도 한다. 위 기법은 측정 시간이 짧다는 장점을 가지고 있다. 그러나 미량이지만 신체에 영향을 미칠 수 있는 방사선량에 노출되기도 하며 사용하는 조영제로 인한 부작용이 증가하고 있다. 이에 따라 마우스와 같은 소동물 실험에는 조영제 투여의 어려움으로 널리 사용되지 않는다.

NMR은 MRI (magnetic resonance imaging)이라는 용어로 의학적으로 사용되는 생체 측정 장비이다(Brennan 등, 2005). 원자핵은 무질서하게 회전운동을 하다 강한 자기장과 반응하여 일정한 방향으로

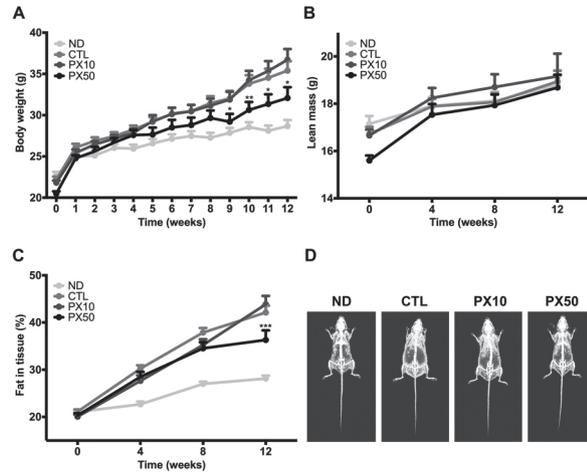


그림 1. 양방사선 조사장치(DEXA)를 이용한 실험동물의 체성분 분석

운동하는 세차운동을 하며 원자핵만의 고유한 고주파를 방출한다. NMR은 위 원리를 이용하며 방출한 고주파를 측정 및 수집하여 컴퓨터를 통해 영상화한다. 인체에 무해한 방법으로 정밀한 측정이 가능하다는 장점이 있으나 장비 유지와 측정 비용이 매우 비싸고 측정 시간이 오래 걸린다는 단점을 가지고 있다. 이에 따라 실험동물용 NMR 장비는 일반적으로 사용되지 않는다.

Kim과 Lee (2015)에 따르면 이중에너지방사선 흡수법(DEXA) 기기는 두 개의 에너지 수준이 다른 X선을 이용하여 각각의 방사선 투과 정도 차이를 통해 지방과 연조직을 구분할 수 있다고 설명했다. DEXA는 다른 방법들에 비해 방사선 노출이 매우 적고 검사에 소요되는 시간이 짧으며 정확한 측정이 가능하다는 장점이 있어 기존의 방법들의 단점을 보완할 수 있는 장비이다(Erselcan 등, 2000; Nagy와 Clair, 2000; Brommage, 2003). 과거 DEXA는 인체 분석용 장비로 병원 등에 널리 보급되었으나 최근 실험동물용 소형 장비가 개발되면서 실험동물 체성분 분석기로 이용되고 있다.

한 예로, Ahn과 Go (2017)의 연구에서 고지방식으로 비만을 유도한 C57/BL6 마우스에 식물 유래 추

출물(PineXol)을 12주간 경구투여하고, 4주 간격으로 DEXA를 이용하여 체성분을 측정하였다(그림 1). 측정 결과, 경구투여 9주차부터 12주차까지 고농도 투여군에서 음성대조군(CTL) 대비 낮은 체중을 보였다. 또한, 고농도 투여군에서 12주차에 낮은 체지방률을 나타내었으며 제지방량은 차이를 나타내지 않았다. 이는 고농도 투여군의 낮은 체중이 제지방이 아닌 체지방의 감소로 인한 것이라는 판단을 할 수 있었다. 물리적 표현형을 근거로 관련 전사인자와 핵심 단백질을 선별하고 이들의 단백질 및 mRNA 발현량을 정량분석하여 분자생물학적 세부 작용 기전을 구명하였다. 그 결과, 간 조직의 지질생합성(de novo lipogenesis) 저해와 백색지방 조직의 지방 분화의 억제제를 통한 체중 감소로 밝혀졌다.

이와 유사하게 Kim 등 (2017)의 연구에서 중쇄 지방산 기능성 유지를 20주간 급여한 마우스에 동일한 방법으로 매주 체중을 측정하고 4주 간격으로 DEXA 체성분을 측정하였다. 그 결과 18주부터 20주까지 음성대조군 대비 고농도 급여군에서 유의적으로 낮은 체중을 보였다. 체지방은 12주부터 20주까지 낮은 체지방을 보였으며 제지방은 차이를 보이지 않았다. 이 결과에 따라 체지방의 감소가 낮은 체중의 근거임을 확인할 수 있었다. 또한 혈액 분석에서 혈중 중성지방과 콜레스테롤이 감소하였음을 확인하였다. 이후 단백질 정량분석을 통해 백색지방에서 지방 분해 기전과 갈색지방에서 열발생 증가로 인한 체중 감소였음을 확인하였다. 이처럼 최근 여러 연구자들이 DEXA를 통한 체성분 분석 결과를 근거로 하여 추후 확장된 신호전달체계를 세부적으로 밝히는 연구를 진행하고 있다.

에너지소비량 및 호흡계수 측정(Oxylet)

Oxylet은 실험동물의 산소 소비량과 이산화탄소 배출량을 측정하여 에너지 소비량 및 호흡계수

를 측정하는 장비이다(Cordero 등, 2008). 실험 동물에게 밀폐된 케이지에서 24시간동안 자유식이와 음수를 공급하며 호흡을 실시간으로 측정한다(Dominguez 등, 2009). 24시간동안 빛을 조절해 실험동물의 밤과 낮 시간설정이 가능하다. 마우스의 경우 밤 시간은 식이 활동과 움직임이 활발한 활동 시간, 낮 시간은 상대적으로 식이 활동과 움직임이 적은 휴지기로 나누어 측정할 수 있다. 측정값은 소프트웨어를 통해 계산되어 나타난다. 외부 자극에 영향을 받을 수 있어 자극이 제한된 공간에서 진행이 되어야한다.

측정된 이산화탄소 배출량을 산소 소비량으로 나눠주어 호흡계수(respiratory quotient, RQ)를 계산한다. Livesey와 Elia (1988)에 따르면 호흡계수는 1.0에 가까울수록 탄수화물을 이용한 에너지대사가 많이 일어났음을 말하고 0.71에 가까울수록 지방을 이용한 에너지대사가 일어났음을 알 수 있다. 에너지소비량(energy expenditure, EE)은 기초대사량, 식이로 인한 열생성, 신체활동을 통해 나타나는 소비량으로 $EE \text{ (kcal/day)} = O_2 \text{ volume} \times 1.44 \times [3.815 + (1.232 \times RQ)]$ 계산식을 통해 산출 가능하다. 이러한 호흡계수와 에너지소비량은 근육 조직의 β -산화와 갈색지방 조직의 열발생 기전의 근거로 이용된다.

예를 들어 Choi 등 (2017)은 고지방식으로 비만을 유도한 마우스에게 한방 소재(태음조위탕)를 급여한 후 항비만 효과를 연구한 논문은 가스분석기를 이용하여 산소 소비량과 이산화탄소 배출량을 측정하였다. 그 결과, 선행 측정된 체중 감소가 에너지 소비량 증가에 의한 것이라는 가설을 제시할 수 있었으며, 이후 대사적 표현형과 분자생물학적 기전 분석을 종합하여 실험물질의 항비만 기능을 검증하였다. 이와 유사하게 진행된 Choi 등 (2017)의 연구에서는 차로 널리 알려진 마테를 이용하여 지질 대사를 중심으로 하는 대사증후군에 미치는 영향

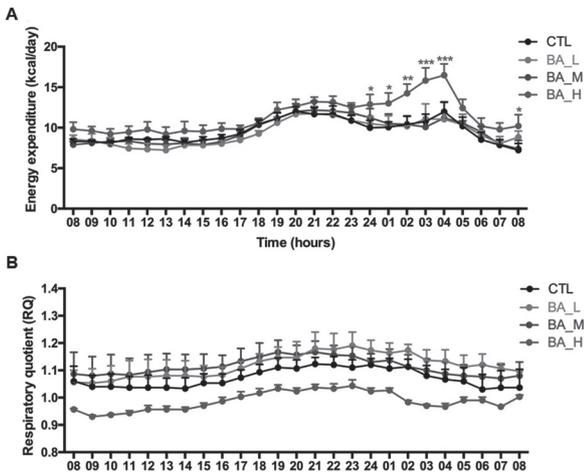


그림 2. 호흡대사측정기(Oxylet)를 이용한 실험동물의 에너지 소비량 분석

을 분석하였다. 저자는 고지방 식이로 비만이 유도된 C57BL/6J마우스에서 마테에 의해 에너지 소비량이 증가하며, 추가로 제시된 혈중 지질분석, 조직학, 효소활성 결과를 종합하여 마테의 지질항상성 개선 효과를 검증하였다.

또 다른 연구에서는 고지방/고콜레스테롤 식이를 급여한 마우스에 자작나무 추출물을 12주간 농도별로 경구투여하였다(그림 2; unpublished). 11주차에 Oxylet 기기를 통해 실험동물의 호흡량을 측정하였다. 외부 자극이 없는 장소에서 24시간 동안 이루어졌으며 아침 8시부터 저녁 8시까지 낮 시간, 저녁 8시부터 다음날 아침 8시까지 밤 시간으로 설정하였다. 그 결과 음성대조군 대비 추출물 고농도 투여군에서 활동시간인 밤 시간에 에너지 소비량이 증가하였으며, 호흡계수는 0.71에 가깝게 나타났다. 이를 근거로 실험군에서 추출물에 의한 에너지 대사가 증가했음을 확인할 수 있다. 추후 근육에서 β -산화 관련 기전이 증가하였음을 단백질 정량분석을 통해 확인하였다. 이처럼 가스분석기에 의해 도출되는 질적/양적 물리적 표현형 검증은 추후 세부 기전 검증 및 대사 표현형 확정에 아주 중요한 토대를 제시할 수 있다.

결론

본 논문에서는 실험 동물에서 검증 가능한 다양한 물리적 표현형과 이를 측정하는 최신 장비에 대한 원리와 중요성에 대해 설명하였다. 체지방 및 체성분 분석을 위해 임피던스 기계, CT, NMR 등 여러 장비들이 개발되었지만 안전성과 정확성 등의 여러 가지 단점을 내포하고 있다. 이 단점들을 극복한 장비로 DEXA가 있는데, 두 개의 에너지가 다른 X선 투과로 측정하며 정확한 체지방량과 분포를 알 수 있다. 또한 체지방, 수분, 골밀도와 같은 체성분 등이 동시 측정 가능하다. 에너지 소비 지표를 측정할 수 있는 장비 Oxylet은 24시간 동안 실험동물의 호흡량을 실시간으로 측정하는 기기로 체지방 감소의 세부 기전을 특정할 근거를 제시해준다. 이 결과를 통해 실험동물의 에너지 소비에 대한 질적/양적 분석이 가능하며, 보다 구체적으로 근육 조직의 β -산화와 갈색지방조직의 열발생 기전의 근거를 확보할 수 있다. 두 가지 장비는 모두 정확하게 측정할 수 있는 물리적 지표로 사용 이점이 더 많지만 가격이 비싸고 측정자나 장비 교정(calibration)에 따라 수치 차이가 발생할 수 있다는 점이 더 해결되어야 할 문제로 남아있다.

참고문헌

- Arbones-Mainar JM, Johnson LA, Torres-Perez E, Garcia AE, Perez-Diaz S, Raber J, Maeda N. Metabolic shifts toward fatty-acid usage and increased thermogenesis are associated with impaired adipogenesis in mice expressing human APOE4. *Int. J. Obes.* 40: 1574-1581 (2016)
- Ahn HM, Go GW. Pinus densiflora bark extract (PineXol) decreases adiposity in mice by down-regulation of hepatic de novo lipogenesis and adipogenesis in white adipose tissue. *J. Microbiol. Biotechnol.* 27: 660-667 (2017)
- Bates MW, Zomzely C, Mayer J. Fat metabolism in 3 forms of experimental obesity. 4. instantaneous rates of lipogenesis in vivo. *Am. J. Physiol.* 181: 187-190 (1955)
- Black DD. Development and physiological regulation of intestinal lipid absorption. I. development of intestinal lipid absorption: cellular

- events in chylomicron assembly and secretion. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 293: G519-G524 (2007)
- Brennan DD, Whelan PF, Robinson K, Ghita O, MO'Brien J, Sadleir R, Eustace SJ. Rapid automated measurement of body fat distribution from whole-body MRI. *Am. J. Roentgenol.* 185: 418-423 (2005)
- Brenner DJ, Eric JH. Computed tomography-an increasing source of radiation exposure. *N. Engl. J. Med.* 357: 2277-2284 (2007)
- Brommage R. Validation and calibration of DEXA body composition in mice. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 285: E454-459 (2003)
- Choi JY, Kim YJ, Cho SJ, Kwon EY, Ryu R, Choi MS. Metabolic effect of an oriental herbal medicine on obesity and Its comorbidities with transcriptional responses in diet-induced obese mice. *Int. J. Mol. Sci.* 18: 747 (2017)
- Choi MS, Park HJ, Kim SR, Kim DY, Jung UJ. Long-term dietary supplementation with Yerba Mate ameliorates diet-induced obesity and metabolic disorders in mice by regulating energy expenditure and lipid metabolism. *J. Med. Food* 20: 1168-1175 (2017)
- Coleman DL, Hummel KP. Comparison of obesity syndromes of obese (ob/ob) and diabetic (db/db) mice. *Diabetologia* 8: 49 (1972)
- Coniglio JG, Cate DL. Absorption of C14-lipids in the rat. *FASEB. J.* 17: 205-205 (1958)
- Cordero P, Campion J, Milagro FI, Marzo F, Martinez JA. Fat-to-glucose interconversion by hydrodynamic transfer of two glyoxylate cycle enzyme genes. *Lipids Health Dis.* 7: 49 (2008)
- Dominguez JF, Guo L, Carrasco Molnar MA, Escobedo AB, Dunphy T, Lund TD, Turman JE. Novel indirect calorimetry technology to analyze metabolism in individual neonatal rodent pups. *PLoS One* 4: e6790 (2009)
- Dyslipidemia fact sheet in Korea 2015. The Korean Society of Lipid and Atherosclerosis (2015)
- Erselcan T, Candan F, Saruhan S, Ayca T. Comparison of body composition analysis methods in clinical routine. *Ann. Nutr. Metab.* 44: 243-248 (2000)
- Facey A, Dilworth L, Irving R. A review of the leptin hormone and the association with obesity and diabetes mellitus. *J. Diabetes Metab.* 8: 727 (2017)
- Go GW, Srivastava R, Hernandez-Ono A, Gang G, Smith SB, Booth CJ, Ginsberg HN, Arya M. The combined hyperlipidemia caused by impaired Wnt-LRP6 signaling is reversed by Wnt3a rescue. *Cell Metab.* 19: 209-220 (2014)
- Hariri N, Thibault L. High-fat diet-induced obesity in animal models. *Nutr. Res. Rev.* 23: 270-299 (2010)
- Ha KH, Kim DJ. Epidemiology of childhood obesity in Korea. *Endocrinol Metab.* 31: 510-518 (2016)
- Kim HE, Choe JH, Choi JH, Kim HJ, Park SH, Lee MW, Kim W, Go GW. Medium-chain enriched diacylglycerol (MCE-DAG) oil decreases body fat mass in mice by increasing lipolysis and thermogenesis in adipose tissue. *Lipids* 52: 665-673 (2017)
- Kim JW, Lee SY. Current methods of human body composition assessment. *Korean J. Obes.* 24: 184-189 (2015)
- Kim SJ, Tang T, Abbott M, Viscarra JA, Wang Y, Sul HS. AMPK Phosphorylates desnutrin/ATGL and hormone-sensitive lipase to regulate lipolysis and fatty acid oxidation within adipose tissue. *Mol. Cell. Biol.* 36: 1961-1976 (2016)
- Kleinert M, Clemmensen C, Hofmann SM, Moore MC, Renner S, Woods SC, Huypens P, Beckers J, Angelis MHD, Schurmann A, Bakhti M, Klingenspor M, Heiman M, Cherrington AD, Ristow M, Lickert H, Wolf E, Havel PJ, Muller TD, Tschop MH. Animal models of obesity and diabetes mellitus. *Nat. Rev. Endocrinol.* 14: 140-162 (2018)
- Lee HS. Functional Food Guideline (1) Body Fat Reducing. Ministry of Food and Drug Safety (2012)
- Lee WY. Obesity fact sheet in Korea 2017. Korea Society for the Study of Obesity (2018)
- Livesey G, Elia M. Estimation of energy expenditure, net carbohydrate utilization, and net fat oxidation and synthesis by indirect calorimetry: evaluation of errors with special reference to the detailed composition of fuels. *Am. J. Clin. Nutr.* 47: 608-628 (1988)
- Li TG, Francl JM, Boehme S, Chiang JYL. Regulation of cholesterol and bile acid homeostasis by the cholesterol 7 alpha-hydroxylase/steroid response element-binding protein 2/microRNA-33a Axis in mice. *Hepatology* 58: 1111-1121 (2013)
- Morehous Mg, Haines PC, Tung R. Fatty acid changes in rat mucosal lipids during absorption of C14 palmitic acid and monopalmitin-C14. *FASEB. J.* 26: 472 (1967)
- Nagy TR, Clair AL. Precision and accuracy of dual-energy X-ray absorptiometry for determining in vivo body composition of mice. *Obes. Res.* 8: 392-398 (2000)
- Processed food subdivision market status (health functional food market). Korea Agro-Fisheries & Food Trade Corporation (2017)
- Shirai Y, Suzuki M. Regulation of PPAR-gamma and UCP-2 mRNA expression by high-fat diet and high-sucrose diet in rats. *FASEB. J.* 15: A258-A258 (2001)
- Shi WD, Neubeck L, Gallagher R. Measurement matters: a systematic review of waist measurement sites for determining central adiposity. *Collegian* 24: 513-523 (2017)
- Taxtsoglou K, Iliadis C. Causes leading to the development of obesity. *Scientific chronicles* 20: 54-63 (2015)
- Yoon MJ, Lee GY, Chung JJ, Ahn YH, Hong SH, Kim JB. Adiponectin increases fatty acid oxidation in skeletal muscle cells by sequential activation of AMP-activated protein kinase, p38 mitogen-activated protein kinase, and peroxisome proliferator-activated receptor alpha. *Diabetes* 55: 2562-2570 (2006)