



저작자표시-비영리-동일조건변경허락 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.
- 이차적 저작물을 작성할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



동일조건변경허락. 귀하가 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공했을 경우에는, 이 저작물과 동일한 이용허락조건하에서만 배포할 수 있습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

저항성 운동이 제2형 당뇨병 쥐 골격근의
IL-15발현에 미치는 영향

저항성 운동이 제2형 당뇨병 쥐 골격근의
IL-15발현에 미치는 영향

김 동 석
서울대학교 대학원
체 육 교 육 과

Effect of Resistance Exercise on IL-15 expression
in type 2 diabetic rats skeletal muscle

2012년 6월

서울대학교 대학원
체육교육과
김 동 석

골격근에서 만들어지는 사이토카인으로 알려진 마이오카인은 지방조직에 직접적으로 미치는 영향에 관한 관심도 증가되었으며, 특히 현대사회에서 문제가 되는 비만, 더 나아가서 대사증후군과 연관된 마이오카인의 역할이 더욱 중요시 되고 있다. 특히 최근에는 마이오카인 중 IL-15가 중요하게 부각되고 있으며, IL-15는 근육세포의 분화를 촉진하고 근 수축과 관련된 단백질의 양을 근육세포 내에 축적하는 작용을 가진 것으로 알려져 있다. 또한 IL-15는 분화된 근육세포와 근육섬유에서 근육 특이적 마이오신 heavy chain의 축적을 촉진시키고, 생쥐의 C2C12 세포에서 과발현된 IL-15는 근육의 비대(hypertrophy)를 유발시키는 것으로 알려져 있다. 이러한 결과들을 통해 IL-15가 골격근 섬유질의 성장에 중요한 역할을 할 것으로 여겨진다. 또한 운동의 종류와 강도에 따른 IL-15 변화의 경향성이 명확하지 않다고 판단되며, 골격근 섬유의 성장에 중요한 역할을 하며, 지방조직의 크기를 조절하는 중요한 매개자 역할을 하는 것으로 최근 밝혀지고 있는 IL-15의 발현과 근육량을 늘리면서 지방분해를 촉진시키는 저항성 운동에 초점을 둔 연구가 필요한 실정이다. 따라서 본 연구의 목적은 제2형 당뇨병 모델동물(Zucker rat)을 대상으로 8주간의 저항성 사다리 운동을 시행함으로써, 저항성 운동이 인터류킨-15 발현에 어떠한 영향을 미치는지 규명하는데 있다.

본 연구의 실험동물은 제2형 당뇨병 모델 동물인 초기체중 100g~125g의 5주령 ZDF rat (ZDF/Gmi-fa/fa) 23마리를 분양받아 각각 4그룹 : (1) 정상대조군 (Con-ZLC, sedentary ZLC group), (2) 당뇨병대조군 ((Con-ZDF, sedentary ZDF group), (3) 정상운동군 (Ex-ZLC, exercised ZLC group), (4) 당뇨병운동군 (Ex-ZDF, exercised ZDF group)으로 배정 후 일주일간의 저항성사다리 운동에 대한 적응기를 가진 후 본 운동에 참여하였다.

목 차

저항성 사다리 운동은 자체 제작한 쥐 전용 사다리(100×12 cm, 2 cm grid, 85° incline)를 이용하여 실시하였다. 6주령이 되었을 때부터, 8주간 부하를 달고 높이 100cm와 경사도 85°의 자체 제작된 사다리를 오르는 운동을 실시하였다. 주당 3일, 1일 10회씩 저항성 사다리 운동을 실시할 것이며, 초기무게는 전날 들었던 최고중량의 50%, 70% 무게로 시작하여 10회를 실시하였다.

근력측정(Grip-strength test)의 경우 매주 측정할 것이며, 복강내 당부하검사 (IPGTT, Intraperitoneal glucose tolerance test)는 운동시작과, 운동종료시점에 측정하여 비교하였으며, 골격근 부피측정 (Pet-CT)은 운동종료후 촬영할 것이며 정상군과 당뇨군에서의 차이를 비교 하였다. 운동이 종료되면 근육조직 및 혈액을 채취할 것이며, 근육조직 및 혈액샘플은 ELISA (Enzyme-Linked Immu -mosorbent Assay)법을 통하여 IL-15의 Protein 농도를 측정 하였다. 자료처리는 (독립표본 t-검증, independent t-test)으로 하였다.

본 연구를 통하여 얻은 결과는 다음과 같다.

신체 조성적 측면의 변화를 살펴보면 근육량을 늘리면서 지방분해를 촉진시키는 저항성 운동은 ZDF group에서 체중이 통제집단에 비해 운동집단에서 통계적으로 유의하게 감소하는 것으로 나타났으며 muscle volume역시 운동집단에서 통계적으로 유의하게 증가하는 것으로 나타났다. 악력의 경우는 통제집단에 비해 운동집단에서 증가하는 경향성을 나타내었다. 글루코스 수준의 변화에 있어서는 ZDF group간 통제집단에서 공복시 혈당이 운동집단에 비해 높게 유지 되었으며 Glucose-AUC역시 높은 수준을 나타내었다. 마지막으로 IL-15의 발현량에 있어서는 근육별 차이는 있었으나 운동을 처치하였을 경우 IL-15의 발현량이 정상군 까지는 아니지만 향상된 간접적인 결과를 나타내었다.

결론적으로 근육량을 늘리면서 지방분해를 촉진시키는 저항성 운동은 글루코스 수준에 있어서는 저항성 운동이 안정시 혈당의 수준을 낮추는데 영향을 미칠수 있으며 글루코스 투여 후 즉각적으로 증가된 혈당 수준을 정상수준으로 낮추는데 긍정적인 역할을 하며, muscle volume과 악력에도 긍정적인 역할을 하는 것으로 판단되며 보다 많은 운동의 종류 및 강도와 관련된 연구는 당뇨의 치료와 그로인해 발생되어지는 합병증에 대한 처치 및 예방에 도움이 될 것이라 사료된다.

주요어 : 제2형 당뇨병 모델동물(Zucker rat), 마이오카인, 인터류킨-15, 저항성 운동

학 번 : 2010-21553

I. 서론 1

- 1. 연구의 필요성 1
- 2. 연구의 목적 4
- 3. 연구 가설 4
- 4. 연구의 제한점 4

II. 이론적 배경 5

- 1. 제2형 당뇨병 모델동물(Zucker rat) 5
- 2. 마이오카인(Myokine) 5
- 3. 인터류킨-15(Interleukin-15) 6
 - 1) 인터류킨-15의 근육조직에서의 역할 7
 - 2) 인터류킨-15의 지방조직에서의 역할 7
 - 3) 인터류킨-15의 운동에 관한 연구 7
- 4. 저항성 사다리 운동(Resistance Ladder Exercise) 8

III. 연구 방법 9

- 1. 실험 대상 9
- 2. 저항성운동 프로그램 9
- 3. 연구 설계 11
- 4. 조직적출 및 혈액 채취 12
- 5. 분석 방법 13
 - 1) 분자생물학적 분석 13
 - 2) 혈액학적 분석 13
 - 3) 신체적 특성 분석 14
- 6. 자료 처리 14

표 목차

IV. 연구 결과	15
1. 8주간의 저항성사다리운동 후 체중의 변화	15
2. 8주간의 저항성사다리운동 후 Muscle volume의 변화	19
3. 8주간의 저항성사다리운동 후 Grip strength의 변화	21
4. 8주간의 저항성사다리운동 전.후 글루코스 수준의 변화	23
5. 8주간의 저항성사다리운동 후 IL-15 발현량의 변화	30
1) Soleus muscle	30
2) Extensor Digitorum Longus muscle	32
V. 논의	34
1. 8주간의 저항성사다리운동 후 체중의 변화	35
2. 8주간의 저항성사다리운동 후 Muscle volume의 변화	35
3. 8주간의 저항성사다리운동 후 Grip strength의 변화	36
4. 8주간의 저항성사다리운동 전.후 글루코스 수준의 변화	36
5. 8주간의 저항성사다리운동 후 IL-15 발현량의 변화	37
VI. 결론	40
참고문헌	41
Abstract	45

표 1. 저항성 사다리 운동 프로그램	10
표 2. 연구 설계	12
표 3. Con group의 체중의 변화 t-검증	15
표 4. ZDF group의 체중의 변화 t-검증	17
표 5. Con group의 muscle volume t-검증	19
표 6. ZDF group의 muscle volume t-검증	19
표 7. 운동 후 ZLC group의 Grip strength t-검증	21
표 8. 운동 후 ZDF group의 Grip strength t-검증	22
표 9. 운동 전 Con group의 글루코스 수준의 변화 t-검증	23
표 10. 운동 후 Con group의 글루코스 수준의 변화 t-검증	25
표 11. 운동 후 ZDF group의 글루코스 수준의 변화 t-검증	27
표 12. Con group의 Glucose-AUC 수준의 변화	29
표 13. ZDF group의 Glucose-AUC 수준의 변화	29
표 14. Sol.m에서 Con group의 IL-15 발현량 t-검증	30
표 15. Sol.m에서 ZDF group의 IL-15 발현량 t-검증	30
표 16. Edl.m에서 Con group의 IL-15 발현량 t-검증	32
표 17. Edl.m에서 ZDF group의 IL-15 발현량 t-검증	32

그림 목차

그림 1. Zucker rat의 대사증후군 발달단계	5
그림 2. 저항성사다리운동 프로그램 일정표	10
그림 3. Con group의 체중 변화	16
그림 4. ZDF group의 체중 변화	18
그림 5. 운동 후 muscle volume의 차이	20
그림 6. 운동 후 ZLC group의 Grip strength의 변화율(%)	21
그림 7. 운동 후 ZDF group의 Grip strength의 변화율(%)	22
그림 8. 운동 전 Con group의 글루코스 수준의 변화	24
그림 9. 운동 후 Con group의 글루코스 수준의 변화	26
그림 10. 운동 후 ZDF group의 글루코스 수준의 변화	28
그림 11. 운동 후 Sol.m에서의 IL-15 발현량	31
그림 12. 운동 후 Edl.m에서의 IL-15 발현량	33

I. 서론

1. 연구의 필요성

선진국과 개발도상국에서 비만의 발병률 증가는 중요한 공중보건적 문제이다(J. O. Hill. et al. 2003). 비만을 초래하는 에너지 균형의 변화는 대사성 질환과 type 2 당뇨병을 일으키는 것으로 알려져 있으며, 이들의 발병률은 놀라운 속도로 증가되어지고 있다(S. E. Kahn. et al., 2006; M. I. Harris et al., 1998). 현재 미국에서 당뇨와 비만의 경제적 부담은 2000억 달러를 초과하고 있고, 이는 더욱 증가될 것으로 예상이 되어진다(J. O. Hill. et al. 2003). 과거 한국에서는 당뇨병 환자의 발병률이 드물었지만, 경제적 발전 및 이에 따른 생활 수준의 향상과 더불어 당뇨병 환자의 발병률이 급격히 증가하고 있다. 1970년대 1% 미만이라고 추정되었던 당뇨병 발병률이 1980년대에는 약 3%로 증가되었으며, 2000년대에 들어오면서, 7%-12%이상으로 선진국형의 발병률을 보이고 있다(조남환, 2005). 특히 비만의 경우는 단순히 잉여 에너지원으로써 지방이 축적된다는 과거의 개념을 깨고, 축적된 지방이 우리 몸에 악영향을 주는 호르몬을 분비하는 하나의 내분비기관으로 여겨지고 있다. 이후 많은 연구를 통해 지방조직에서 생성되어 분비되는 호르몬들을 아디포카인(adipokine) 혹은 아디포사이토카인(adipocytokine)이라 명명하였다. 아디포넥틴(adiponctin)은 대표적인 아디포카인으로 비만, 제2형 당뇨병, 대사증후군 및 심혈관질환을 가진 환자에게서 감소된 것으로 보고되었다(Arita Y. et al., 1999; Shapiro L. et al., 1998; Cnop, M. et al., 2003; Weyer C. et al., 1998). 뿐만 아니라, 혈중 아디포카인의 농도는 C - reactive protein (CRP)나 Interleukin-6 (IL-6)와 같은 염증표지자들과 역비례 관계를 보여주며, 지방조직과 전신적 염증상태가 밀접한 상관관계를 가지고 있다고 알려져 있다(Ouchi N. et al., 2003; Engeli S. et al., 2003; Krakoff J. et al., 2003; Esposito K. et al., 1998). 비만환자의 과도한 지방조직은 유해한 아디포카인(adipokine) 분비를 증가시키고, 유익한 아디포카인(adipokine)인 아디포넥틴(adiponctin)의 분비를 감소시킨다. 이때, 적절한 운동을 하게되면, 대사질환 및 심혈관질환의 위험율을 감소시키는 것으로 알려져있다. 운동을 통해 강화되는 근육 조직이 이러한 질환에 보호 작용을 보이는 유익한 단백질을 분비한다는 가정에서, 염증유발 아디포카인(adipokine)의 유해한 효과를 상쇄시키는 근육 조직에서 유래한 마이오카인

(myokine)의 개념이 탄생하게 되었다(Walsh et al., 2009). 현재까지 밝혀진 대표적인 마이오카인에는 인터류킨-6(IL-6)와 TNF-alpha, IL-2, IL-15, myostatin 등이 있다.

골격근에서 만들어지는 마이오카인의 연구가 진행이 되면서, 마이오카인이 지방조직에 직접적으로 미치는 영향에 관한 관심도 증가되었으며, 특히 현대사회에서 문제가 되는 비만, 더 나아가서 대사증후군과 연관된 마이오카인의 역할이 더욱 중요시 되고 있다. 특히 최근에는 마이오카인 중 IL-15가 중요하게 부각되고 있으며, IL-15의 특성에 관심을 가지고 연구를 진행하는 연구팀이 많이 생겨나고 있다. IL-15는 근육세포의 분화를 촉진하고 근 수축과 관련된 단백질의 양을 근육세포 내에 축적하는 작용을 가진 것으로 알려져 있다(Quinn, L.S. et al., 1995). 또한 IL-15는 분화된 근육세포와 근육섬유에서 근육 특이적 마이오신 heavy chain의 축적을 촉진시키고(Quinn, L.S. et al., 1997), 생쥐의 C2C12 세포에서 과발현된 IL-15는 근육의 비대(hypertrophy)를 유발시키는 것으로 알려져 있다(Quinn, L.S. et al., 2002). 이러한 결과들을 통해 IL-15가 골격근 섬유의 성장에 중요한 역할을 할 것으로 여겨진다.

또한 전사인자인 PPAR - δ가 C2C12 세포에서 IL-15의 단백질 합성 작용에 연관된 것으로 알려졌으며, 실험동물에서 장기적인 IL-15의 투여는 근육과 간 조직에서 PPAR - δ mRNA의 유의한 증가를 보이는 것으로 알려져 있다 (Fuster, G. 2007). 이러한 결과들을 통해 IL-15가 단백질 및 지질 대사와 관련된 여러 유전자의 발현을 매개하는 것으로 보인다(Almendro, V. et al., 2006). IL-15는 아미노산의 섭취 (uptake)는 조절하지 못하지만, 골격근과 근육세포 배양 검사에서 포도당 섭취를 조절하는 것으로 보이며 이러한 점은 IL-15가 제2형 당뇨병의 발병을 예방하는데 중요한 역할을 할 수 있을 것으로 기대된다. 실제로 실험동물에 IL-15를 투여 했을 때 골격근에서 2 - deoxyglucose의 섭취가 증가되고, 근육세포 배양 실험에서 IL-15는 GLUT - 4의 양을 증가시킨다고 알려져 있다(Busquets, S. et al., 2006). IL-15는 골격근 내의 지방산의 산화에 영향을 주는 것으로 보고되고 있으며(Almendro, V. et al., 2006), 근육세포의 사멸 (apoptosis)을 감소시키는 것으로 알려져 있다. 이러한 사실들을 종합해 보면 IL-15가 근육의 손실을 줄이고 일정한 근육량을 유지 시키는 역할을 할 것으로 예측되어 진다(Figueras, M. et al., 2004).

IL-15는 근육조직뿐 아니라 지방조직에도 크게 영향을 주는 것으로 보고되어져 있다. IL-15를 처리한 동물에서 백색지방조직의 양을 33%정도 줄이는 것으로 보고되었고, 동시에 지방생성작용을 크게 감소시키고 LPL(lipoprotein lipase)를 통한 VLDL triacylglycerol의 섭취를 감소시켰다(Carbo, N. et al., 2001). 근육조직에서 apoptosis를

감소시키는 것과는 달리 백색지방 세포에서는 apoptosis가 증가하는 것으로 보고되었다(Almendro, V. et al., 2008). IL-15는 지방조직의 크기를 조절하는 중요한 매개자 역할을 하는 것으로 생각되어진다(Almendro, V. et al., 2005).

Nature 저널에서 2008년 발표된 논문에 의하면, 체지방의 비율이 높은 비활동적인 사람이나 비만인 사람은 잠복기가 상대적으로 길고, 낮은 단계의 염증반응이 일어나게 된다. 이러한 염증반응에 관련된 조직은 만성질환으로 발달하게 되며, 특히 지방세포에서 분비되는 싸이토카인은 인슐린저항성과 제2형 당뇨병에 직접적인 영향을 주는 것으로 알려졌다. 또한 비활동적이고 비만인 사람이 일반 사람에 비해 만성질환에 걸릴 확률이 높지만, 꾸준한 운동을 하면 이러한 질병에 걸릴 위험성을 크게 감소시키는 것으로 발표되었다(Christoph Handschin. et al., 2008).

Myokine이 주로 골격근에서 생성이 되어 분비되기 때문에, 운동의 종류와 강도에 따른 myokine의 변화 연구가 중요하다. 하지만 아직 운동의 효과에 의한 IL-15의 변화에 관한 연구는 많이 진행되지는 않았다. Nieman 등(2003)은 3시간의 달리기 직 후 IL-15 mRNA의 양이 변하지 않은 것을 확인하였으며, Ostrowski 등(1998)역시 2.5시간의 트레드밀 (treadmill) 운동에 의한 plasma IL-15의 변화가 없음을 확인하였다. 그러나 유산소성 운동보다는 저항성운동에 의한 변화는 보고되어지고 있다. Riechman 등(2004)은 저항성 운동 직후에 plasma IL-15의 양이 증가됨이 밝혀졌고, Nielsen 등(2007)은 strength training 이후에 사람의 골격근에서 IL-15 mRNA의 양이 증가되었음을 보고 하였다.

지금까지의 선행연구의 결과 운동의 종류와 강도에 따른 IL-15 변화의 경향성이 명확하지 않다고 판단되었으며, 골격근 섬유의 성장에 중요한 역할을 하며, 지방조직의 크기를 조절하는 중요한 매개자 역할을 하는 것으로 최근 밝혀지고 있는 IL-15의 발현과 근육량을 늘리면서 지방분해를 촉진시키는 저항성 운동에 초점을 둔 연구가 필요한 실정이다. 따라서 저항성 운동 중재 후 신체조성의 변화와 myokine 발현과의 관련성을 연구하는 것은 myokine의 역할을 규명하는데 매우 필수적인 연구가 될 것으로 예상된다.

따라서 본 연구의 목적은 제2형 당뇨병 모델동물(Zucker rat)을 대상으로 8주간의 저항성 사다리 운동을 시행함으로써, 저항성 운동이 인터류킨-15 발현에 어떠한 영향을 미치는지 규명하는데 있다.

2. 연구의 목적

본 연구의 목적은 제2형 당뇨병 모델동물(Zucker rat)을 대상으로 8주간의 저항성 사다리 운동을 시행함으로써, 저항성 운동이 인터류킨-15 발현에 어떠한 영향을 미치는지 규명하는데 있다.

3. 연구 가설

본 연구의 목적을 달성하기 위하여 다음과 같은 연구가설을 설정하였다.

첫째, 인터류킨-15(IL-15)가 신체조성의 변화를 가져 올 것이며, 지방의 양은 감소하고 근육의 손실을 줄이며, 일정한 근육량을 유지 시키는데 영향을 줄 것이다.

둘째, 저항성 사다리운동 여부에 따라 인터류킨-15 mRNA의 발현에 유의한 차이가 있을 것이다.

4. 연구의 제한점

본 연구는 다음과 같은 제한점을 갖는다.

첫째, 실험대상은 수컷 Zucker Rat으로 제한한다.

둘째, 여러 종류의 저항성 운동이 있지만 본 연구에서의 운동 처치는 자체 제작한 쥐 전용 사다리(100×12 cm, 2 cm grid, 85°incline)를 이용하여 실시한다.

II. 이론적 배경

본 연구의 목적은 제2형 당뇨병 모델동물(Zucker rat)을 대상으로 8주간의 저항성 사다리 운동을 시행함으로써, 저항성 운동이 인터류킨-15 발현에 어떠한 영향을 미치는지 규명하는데 있다. 이와 관련하여 제2형 당뇨병 모델동물(Zucker rat)에 관한 이해, 마이오카인에 대한 이해, 인터류킨-15(Interleukin-15)에 대한 이해, 그리고 저항성 사다리운동에 대한 개념을 정리 하고자 한다.

1. 제2형 당뇨병 모델동물(Zucker rat)

Leptin signaling을 억제한 Zucker 쥐는 과식을 유발시켜 비만으로 유도하고 고인슐린혈증(Hyperinsulinemia)과 고혈당증(Hyperglycemia)을 일으키고 결국 시간이 지남에 따라 제2형 당뇨병으로 진행된다. 이 동물 모델은 비만을 통해 제2형 당뇨병을 유도하기 때문에 시간이 지남에 따라서 지방조직과 근육의 신체조성의 변화가 동반된다. 대사중후군과 당뇨병으로 진행하면서 근육량은 감소하지만, 상대적으로 지방조직의 양은 급격하게 증가하게 된다.

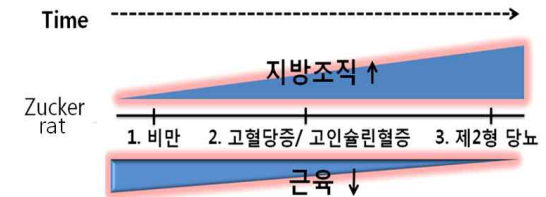


그림 1. Zucker rat의 대사중후군 발달단계

2. 마이오카인(myokine)

운동을 통해 강화되는 근육 조직이 비만이나 당뇨병과 같은 질환에 보호 작용을 보이는 유익한 단백질을 분비한다는 가정에서, 염증유발 아디포카인(adipokine)의 유해한 효

과를 상쇄시키는 근육 조직에서 유래한 마이오카인(myokine)의 개념이 탄생하게 되었다(Walsh et al., 2009). 신체 활동에 따라 골격근으로부터 발견되거나 합성되어지는 활성 물질을 총칭하여 마이오카인(myokine)이라 부르며, 이러한 마이오카인은 근육 주변에 영향을 미치기도 하지만, 혈중 내로 분비되어 다른 여러 장기나 조직의 기능을 조절하는 것으로 알려져 있다. 현재까지 밝혀진 대표적인 마이오카인에는 인터류킨-6(IL-6)와 TNF-alpha, IL-2, IL-15, myostatin 등이 있다.

3. 인터류킨-15(Interleukin-15)

1) 인터류킨-15의 근육조직에서의 역할

IL-15는 근육세포의 분화를 촉진하고 근 수축과 관련된 단백질의 양을 근육세포 내에 축적하는 작용을 가진 것으로 알려져 있다(Quinn, L.S. et al., 1995). 또한 IL-15는 분화된 근육세포와 근육섬유에서 근육 특이적 마이오신 heavy chain의 축적을 촉진시키고(Quinn, L.S. et al., 1997), 생쥐의 C2C12 세포에서 과발현된 IL-15는 근육의 비대(hypertrophy)를 유발시키는 것으로 알려져 있다(Quinn, L.S. et al., 2002). 이러한 결과들을 통해 IL-15가 골격근 섬유 성장에 중요한 역할을 할 것으로 여겨진다.

또한 전사인자인 PPAR - δ 가 C2C12 세포에서 IL-15의 단백질 합성 작용에 연관된 것으로 알려졌으며, 실험동물에서 장기적인 IL-15의 투여는 근육과 간 조직에서 PPAR - δ mRNA의 유의한 증가를 보이는 것으로 알려져 있다 (Fuster, G. 2007). 이러한 결과들을 통해 IL-15가 단백질 및 지질 대사와 관련된 여러 유전자의 발현을 매개하는 것으로 보인다(Almendro, V. et al., 2006). IL-15는 아미노산의 섭취 (uptake)는 조절하지 못하지만, 골격근과 근육세포 배양 검사에서 포도당 섭취를 조절하는 것으로 보이며 이러한 점은 IL-15가 제2형 당뇨병의 발병을 예방하는데 중요한 역할을 할 수 있을 것으로 기대된다. 실제로 실험동물에 IL-15를 투여 했을 때 골격근에서 2 - deoxyglucose의 섭취가 증가되고, 근육세포 배양 실험에서 IL-15는 GLUT - 4의 양을 증가시킨다고 알려져 있다(Busquets, S. et al., 2006). IL-15는 골격근 내의 지방산의 산화에 영향을 주는 것으로 보고되고 있으며(Almendro, V. et al., 2006), 근육세포의 사멸 (apoptosis)을 감소시키는 것으로 알려져 있다. 이러한 사실들을 종합해 보면 IL-15가 근육의 손실을 줄이고

일정한 근육량을 유지 시키는 역할을 할 것으로 예측되어 진다(Figueras, M. et al., 2004).

2) 인터류킨-15의 지방조직에서의 역할

IL-15는 근육조직뿐 아니라 지방조직에도 크게 영향을 주는 것으로 보고되어져 있다. IL-15를 처리한 동물에서 백색지방조직의 양을 33%정도 줄이는 것으로 보고되었고, 동시에 지방생성작용을 크게 감소시키고 LPL(lipoprotein lipase)를 통한 VLDL triacylglycerol의 섭취를 감소시켰다(Carbo, N. et al., 2001). 근육조직에서 apoptosis를 감소시키는 것과는 달리 백색지방 세포에서는 apoptosis가 증가하는 것으로 보고되었다(Almendro, V. et al., 2008). IL-15는 지방조직의 크기를 조절하는 중요한 매개자 역할을 하는 것으로 생각되어진다(Almendro, V. et al., 2005).

3) 인터류킨-15와 운동에 관한 연구

Myokine이 주로 골격근에서 생성이 되어 분비되기 때문에, 운동의 종류와 강도에 따른 myokine의 변화 연구가 중요하다. 하지만 아직 운동의 효과에 의한 IL-15의 변화에 관한 연구는 많이 진행되지는 않았다. Nieman 등(2003)은 3시간의 달리기 직 후 IL-15 mRNA의 양이 변하지 않은 것을 확인하였으며, Ostrowski 등(1998)역시 2.5시간의 트레드밀 (treadmill) 운동에 의한 plasma IL-15의 변화가 없음을 확인하였다. 그러나 유산소성 운동보다는 저항성운동에 의한 변화는 보고되어지고 있다. Riechman 등(2004)은 저항성 운동 직후에 plasma IL-15의 양이 증가됨이 밝혀졌고, Nielsen 등(2007)은 strength training 이후에 사람의 골격근에서 IL-15 mRNA의 양이 증가되었음을 보고 하였다.

4. 저항성 사다리 운동(Resistance Ladder Exercise)

골격근 섬유질의 성장에 중요한 역할을 하며, 지방조직의 크기를 조절하는 중요한 매개자 역할을 하는 것으로 최근 밝혀지고 있는 IL-15의 발현과 근육량을 늘리면서 지방분해를 촉진시키는 저항성 운동에 초점을 둔 연구가 필요. 따라서 쥐에게 있어 저항성 운동은 꼬리에 추를 매달고 경사진 사다리를 올라가는 형태의 저항성 사다리 운동을 뜻한다. 또한 저항성 운동수행능력은 자체 제작된 쥐 전용 사다리를 이용하여 사다리 운동시, 주차별로 들어 올린 최대중량 무게(절대적 운동수행능력 검사)와 이를 체중으로 나눈 값인 최대중량의 비(상대적 운동수행능력 검사)를 말한다.

III. 연구 방법

본 연구는 제 2형 당뇨병 모델동물에서 저항성 운동이 인터류킨-15에 미치는 영향에 대하여 알아보려고 실시되었다. 이를 위한 실험은 서울대학교 수의과대학 내 실험동물식과 서울대학교 건강운동과학실험실에서 실시하였고, 연구를 위한 대상, 실험 도구, 실험 절차, 자료 분석, 그리고 통계처리는 다음과 같다.

1. 실험 대상

본 연구의 실험동물은 제2형 당뇨병 모델 동물인 초기체중 100g~125g의 5주령 ZDF rat (ZDF/Gmi-*fa/fa*) 23마리를 분양받아 각각 4그룹으로 배정 후, 모든 저항성 운동 집단은 동일한 시간대에 일주일간의 저항성사다리 운동에 대한 적응기를 가진 후 본 운동에 참여하였다. 선정된 실험동물은 실험기간 동안 고압 증기로 멸균된 고형사료와 음수를 충분히 공급하였다. 선정된 실험동물은 S대학교 수의과대학 내 실험동물실에서 온도 22-24℃, 습도 50±10%가 유지되며, 밤낮주기(12시간 light/12시간 dark)가 조절되는 동일한 환경에서 사육하였다.

2. 저항성운동 프로그램

저항성 사다리 운동은 자체 제작한 쥐 전용 사다리(100×12 cm, 2 cm grid, 85° incline)를 이용하여 실시하였다. 본 실험의 저항성 사다리 운동은 기존의 사다리 운동 방법(정대모, 2006; Hornberger & Farrar, 2004; Kwon et al., 2004; Lee et al., 2004; Troy, 2004; Yang et al., 2006)을 변형하여 실시하였다. 출생 후 5주령이 되었을 때, 본격적인 저항성 사다리 운동이 시작하기 전에 일주일간 동일 시간대에 운동 적응 기간을 가졌으며, 이 운동 적응 기간 동안에는 특별한 저항 없이 사다리를 오르는 훈련을 실시하였다. 다음 6주령이 되었을 때부터, 8주간 부하를 달고 높이 100cm와 경사도 85°

의 자체 제작된 사다리를 오르는 운동을 실시하였다.



그림 2. 저항성 사다리 운동 프로그램 일경표

처음 출생 후 6-9주령(4주)동안은 주당 3일, 1일 10회씩 저항성 사다리 운동을 실시하였으며, 초기무게는 전날 들었던 최고중량의 50% 무게로 시작하여 10회를 실시했다. 그 후 10-13주령(4주)동안은 앞의 방법과 동일하게 주당 3일, 1일 10회씩 저항성 사다리 운동을 실시하였으며, 초기무게는 전날 들었던 최고중량의 70% 무게로 시작하여 10회를 실시하였다.

표 1. 저항성 사다리 운동 프로그램

Condition	Reps	Set	Load	Rest	Frequency	Period
Adaption period	Max. 3	1	Weight Bearing	1 min	5 days/week	1 week
Exercise period (1)	Max. 10	1	50% / M.W Every trial + 20 g	2 min	5 days/week	4 week
Exercise period (2)	Max. 10	1	70% / M.W Every trial + 20 g	2 min	5 days/week	4 week

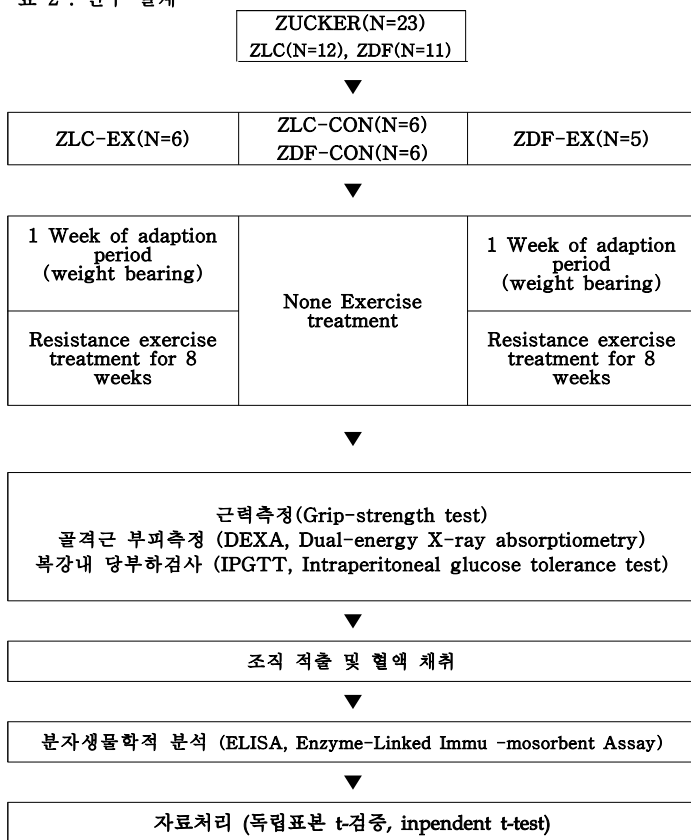
최고중량 (M.W, maximal weight at the end of the tail)

6주령이 되면 쥐의 체중을 측정한 다음 체중의 50%값을 최초 중량의 무게로 설정하며, 다음번 운동의 시작은 바로 전회 운동에 들었던 최대중량의 50%, 70%무게의 중량을 달고 운동을 시작하였다. 운동시 중량의 증가는 해당 무게의 중량을 달고 성공시에 20g씩 추가시켜 운동을 실시하였다. 그러나 세트가 끝나기 전에 운동 수행이 불가능하게 된다면, 바로 전 시점의 중량에서 중량을 감소시키며 주차별 운동계획에 따른 운동 횟수는 모두 채우게 하였다. 저항성 사다리 운동 수행 능력은 일일 운동의 전체 세트가 끝나는 시점인 10번째 중에서의 최대중량으로 기록하여 평가하였다.

3. 연구 설계

본 연구의 연구 설계는 표 2 에 나타내었다. 대상동물들을 무작위로 운동군과 통제군 4그룹으로 나누었다. (1) 정상대조군 (Con-ZLC, sedentary ZLC group), (2) 당뇨대조군 ((Con-ZDF, sedentary ZDF group), (3) 정상운동군 (Ex-ZLC, exercised ZLC group), (4) 당뇨운동군 (Ex-ZDF, exercised ZDF group). 운동그룹은 1주간의 적응운동기간을 거친 후 주당3회의 저항성 사다리운동을 8주간 실시하였다. 근력측정(Grip-strength test)의 경우 매주 측정 하였으며, 복강내 당부하검사 (IPGTT, Intraperitoneal glucose tolerance test)는 운동시작과, 운동종료시점에 측정하여 비교하였다. 또한 골격근 부피측정 (DEXA, Dual-energy X-ray absorptiometry)은 운동종료후 촬영하였으며 정상군과 당뇨군에서의 차이를 비교 하였다. 운동이 종료되면 근육조직 및 혈액을 채취하였으며, 근육조직 및 혈액샘플은 ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay)법을 통하여 IL-15의 Protein 농도를 측정하였다. 자료처리는 (독립표본 t-검증, independent t-test)으로 실시하였다.

표 2 . 연구 설계



4. 조직 적출 및 혈액 채취

8주간의 저항성 사다리운동을 종료 후, 12시간이상의 공복 후 20분간 안정을 취한 후, 각 그룹의 마취는 동물용 마취제인 Zoletil (50 mg/kg)과 Rompun (5~10 mg/kg)을 5:1의 비율로 혼합하여 복강 내 주입시켜 마취시킨 후 적출 마취된 동물은 체중을 측정하고, 주

정중피정맥에서 혈액을 채취하였다. 골격근은 가자미근(soleus)과 전경골근(arterial tibialis) 비복근(Gastroc nemius) 및 장족지신전근(EDL, Extensor Digitorum Longus Muscle)을 최대한 기시점(origin)과 부착점(insertion)에 가깝게 절단한 후, 무게를 측정하고 이들 표본은 분자생물학적 분석이 시행하기 전까지 -80℃에서 보관하였다.

5. 분석 방법

본 연구에서 사용할 측정 도구 및 용도는 다음과 같다.

1) 분자생물학적 분석

① 단백질 분리

절취한 골격근은 0.9% NaCl에 0.16 mg/ml의 헤파린(heparin)이 첨가된 용매에 담겨 적혈구를 제거한 후 homogenizer를 이용하여 4℃에서 균질화(homogenization) 한 후 원심분리 하여 상층액을 제거하였다(3000×g, 4℃, 10분). 모든 조직 샘플은 Tissue-tek으로 마운팅(mounting)을 한 후 liquid nitrogen에 넣어 급속 냉동시킨 후 분석할 때 까지 deep-freezer를 이용하여 -70℃에서 보관하였다.

② 혈액샘플

혈액 샘플을 채취하여 IL-15과 당뇨 관련 parameter들을 측정하였다. 채혈한 혈액은 항응고 처리된 tube에 넣어 즉시 원심분리 하여 혈청과 혈장을 분리하여 분석에 이용하였다.

2) 혈액학적 분석

① 복강내 당부하검사(IPGTT)

복강내 당부하검사는 출생 6주-13주에 주1회 6시간 금식시킨 후 복강내로 50% Dextrose용액을 체중(kg)당 Dextrose 2g에 해당하는 양을 주입하고, Dextrose 주입전, 주입 후 15분, 30분, 60분, 90분, 120분이 경과한 후에 꼬리정맥에서 혈액을 채취하였다.

② 혈당측정

복강 내 당부하 검사 시 Dextrose용액 주입 전과 주입 후 15분, 30분, 60분, 90분, 120분이 경과한 후에 꼬리정맥에서 혈액을 채취하여 전혈 혈당농도를(Accu-Ch ek GO, Germany)를 이용하여 전혈 혈당농도를 측정하였다.

3) 신체적 특성 분석

① 체중 및 골격근의 무게

동물 집단별 체중의 변화는 전자저울(mettler instrument AG CH-8606, Switzerland)을 이용하여 측정한다. 또 골격근 중 가자미근(soleus)과 전경골근(arterial tibialis), 비복근(Gastroc nem -ius) 및 장족지신전근(EDL, Extensor Digitorum Longus Muscle)을 최종 샘플 채취 시 최대한 기시점(origin)과 부착점(insertion)에 가깝게 절단하여 정밀계량기(Sartorius BP61S, Germany)를 이용하여 측정하였다.

② Grip strength측정

6주령이 되는 시점부터 주당1회 근력측정기(BIO-GS3 Grip strength test. FRANCE)를 이용하여 Zucker rat의 악력을 측정한다. 측정방법은 실험자가 rat의 몸통을 부드럽게 잡은 상태에서 꼬리를 잡고 바닥에서 10cm 위에 설치된 근력측정기의 bar를 잡도록 유도한 후, 일정한 속도로 꼬리를 뒤로 잡아당겨서rat의 양쪽 앞발을 모두 놓을 때까지 수행한다. 이때 근력 측정기에 기록된 최고 근력(g)을 기록할 것이며, 3회 측정하여 그중 가장 강한 장력을 grip strength로 하였다.

③ 신체조성

근육량을 포함한 신체조성 검사는 Pet-ct로 측정하였다.

6. 자료 처리

본 연구의 자료처리는 SPSS(17.0) 통계프로그램을 이용하여 각 항목별 평균(mean)과 표준편차(standard deviation; SD)를 구할 것 이고, 항목별 두 집단의 차이검정은 독립표본 t-검증(inpendent t-test)을 통하여 시행하였다. 모든 통계 검증의 유의수준은 p<.05로 설정하였다.

IV. 결과

본 연구는 Leptin signaling을 억제한 Zucker 쥐를 이용하여 정상 쥐에 가까운 6주령의 ZLC (zucker lean control)와 ZDF (zucker diabetes fat)를 8주간의 저항성 사다리 운동에 따른 신체조성, 글루코스 수준, 악력, IL-15의 발현량에 어떠한 영향을 미치는지 알아보았으며, 그 연구 결과는 다음과 같다.

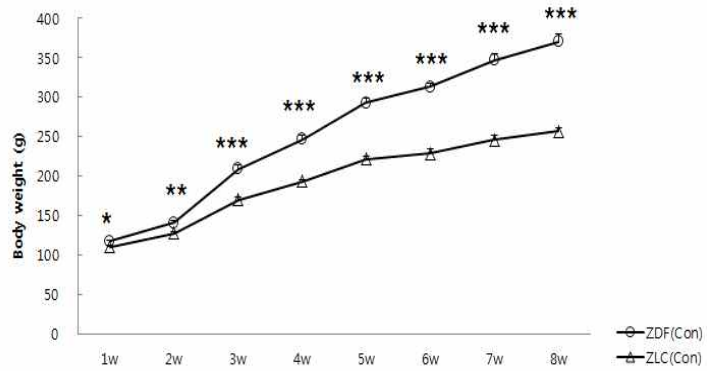
1. 8주간의 저항성 사다리 운동 후 체중의 변화

본 연구에서 8주간의 저항성 사다리 운동 후 Con group간의 체중 변화는 <표3>에 제시한 바와 같다. ZLC(Con) group과 ZDF(Con) group간의 체중변화는 8주 모두에서 유의한 변화를 보였다.

	표3 . Con group의 체중 변화 t-검증			(단위:g)	
	ZLC(Con)	ZDF(Con)	t	p	
운동 1주차	110.16±4.99	116.68±5.60	-2.119	.03*	
운동 2주차	127.00±4.82	140.51±8.04	-3.527	.002**	
운동 3주차	169.33±8.89	208.83±13.76	-5.905	.000***	
운동 4주차	192.83±4.50	245.83±13.88	-8.901	.000***	
운동 5주차	221.33±9.58	292.50±14.86	-9.860	.000***	
운동 6주차	228.50±15.29	312.50±12.99	-10.255	.000***	
운동 7주차	245.67±14.09	346.67±17.68	-10.941	.000***	
운동 8주차	256.33±12.42	370.00±24.17	-10.244	.000***	

Values are given as mean±SD

*: P<.05 , **: P<.01 , ***: P<.001



Values are given as mean±SD

*, P<.05 , **, P<.01 , ***, P<.001

그림 3. Con group의 체중 변화

본 연구에서 8주간의 저항성 사다리 운동 후 ZDF group간 체중의 변화는 <표4>에 제시한 바와 같다. ZDF(Con) group과 ZDF(Ex) group간의 체중변화는 2주, 7주, 8주차서 유의한 변화를 보였다.

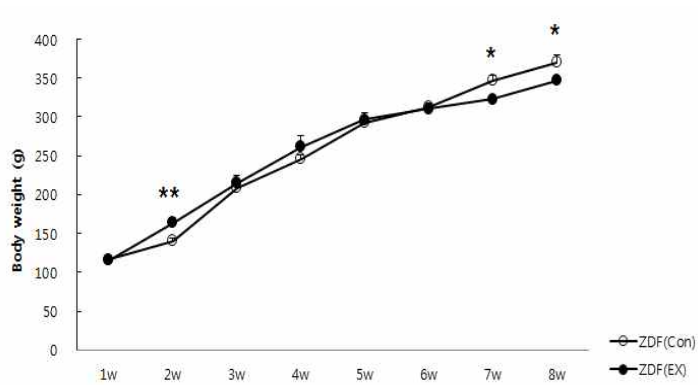
특히 운동 7주차에서 ZDF(Con)이 346.67±17.68, ZDF(Ex)이 323.20±5.40으로 운동을 한 그룹에서 유의하게 감소하였으며(P<.05), ZDF(Con)이 370.00±24.17 ZDF(Ex)이 247.00±6.04로 운동을 한 그룹에서 유의하게 감소하였다(P<.05).

표4 . ZDF group의 체중 변화 t-검증 (단위:g)

	ZDF(Con)	ZDF(Ex)	t	p
운동 1주차	116.68±5.60	116.00±4.95	.207	.420
운동 2주차	140.51±8.04	163.60±14.29	-3.389	.004**
운동 3주차	208.83±13.76	214.80±20.67	-.574	.290
운동 4주차	245.83±13.88	261.40±30.89	-1.043	.147
운동 5주차	292.50±14.86	296.40±20.90	-.362	.363
운동 6주차	312.50±12.99	310.80±13.18	.215	.418
운동 7주차	346.67±17.68	323.20±5.40	3.083	.01*
운동 8주차	370.00±24.17	247.00±6.04	2.057	.034*

Values are given as mean±SD

*, P<.05 , **, P<.01 , ***, P<.001



Values are given as mean±SD

*: P<.05 , **: P<.01 , ***: P<.001

그림 4. ZDF group의 체중 변화

2. 8주간의 저항성 사다리 운동 후 muscle volume의 변화

본 연구에서 8주간의 저항성 사다리 운동 후 muscle volume의 Con group간 변화는 <표 5>에 제시한 바와 같다. ZLC CON과 ZDF CON의 muscle volume 차이가 ZLC(Con)이 1.24±0.136, ZDF(Con)이 0.62±0.93로 통계적으로 유의한 차이가 나타났다(P<.001).

표5 . Con group의 muscle volume t-검증 (단위:g/g)

	ZLC(Con)	ZDF(Con)	t	p
Muscle volume /Body weight	1.24±0.136	0.62±0.93	11.037	.000***

Values are given as mean±SD

*: P<.05 , **: P<.01 , ***: P<.001

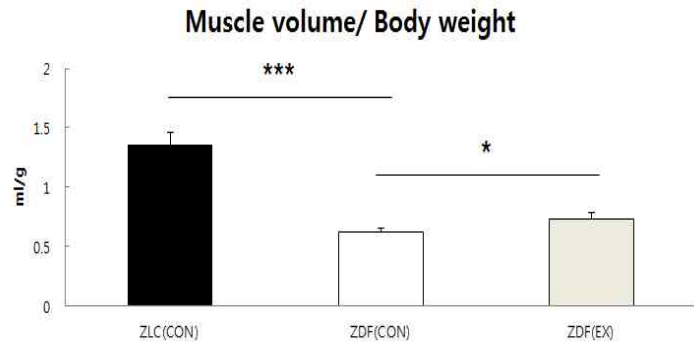
8주간의 저항성 사다리 운동 후 muscle volume의 ZDF group간 변화는 <표6>에 제시한 바와 같다. ZDF CON과 ZDF EX의 muscle volume 차이가 ZDF(Con)이 0.62±0.93, ZDF(Ex)가 0.73±1.22로 통계적으로 유의한 차이가 나타났다(P<.05).

표6 ZDF group의 muscle volume t-검증 (단위:g/g)

	ZDF(Con)	ZDF(Ex)	t	p
Muscle volume /Body weight	0.62±0.93	0.73±1.22	-2.20	.02*

Values are given as mean±SD

*: P<.05 , **: P<.01 , ***: P<.001



Values are given as mean±SD

*: P<.05 , **: P<.01 , ***: P<.001

그림 5. 운동 후 muscle volume의 차이

3. 8주간의 저항성 사다리 운동 후 Grip strength의 변화

본 연구에서 8주간의 저항성 사다리 운동 후 Grip strength의 ZLC group간 변화는 <표 7>에 제시한 바와 같다. ZLC CON과 ZLC EX의 Grip strength의 차이가 통계적으로 유의하게 나타났다.

표 7 . 운동 후 ZLC group의 Grip strength t-검증 (단위:g)

	ZLC(Con)	ZLC(Ex)	t	p
Grip strength 증가율	324.17±75.65	430.20±96.84	-2.403	.035*

Values are given as mean±SD

*: P<.05 , **: P<.01 , ***: P<.001

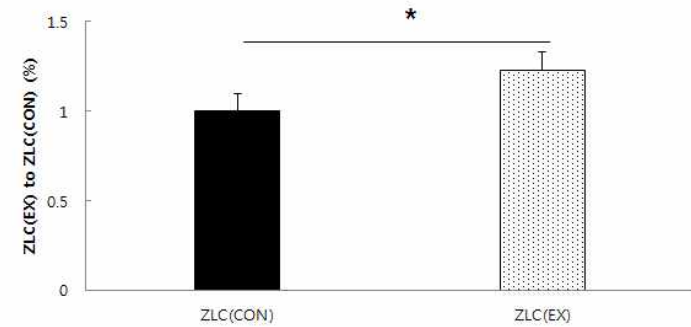


그림 6. 운동 후 ZLC group의 Grip strength의 변화율(%)

8주간의 저항성 사다리 운동 후 Grip strength의 ZDF group간 변화는 <표8>에 제시한 바와 같다. ZDF CON과 ZDF EX의 Grip strength의 차이가 통계적으로 유의한 변화를 보이지 않았다.

표8 . 운동 후 ZDF group의 Grip strength t-검증 (단위:g)

	ZDF(Con)	ZDF(Ex)	t	p
Grip strength 증가율	468.40±93.74	511.00±67.90	-.759	.24

Values are given as mean±SD

*: P<.05 , **: P<.01 , ***: P<.001

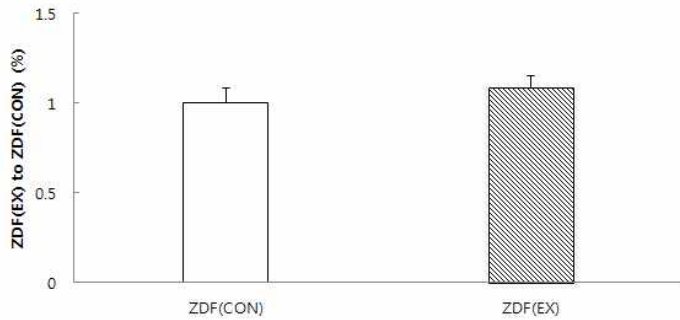


그림 7. 운동 후 ZDF group의 Grip strength의 변화율(%)

4. 8주간의 저항성 사다리 운동 후 글루코스 수준의 변화

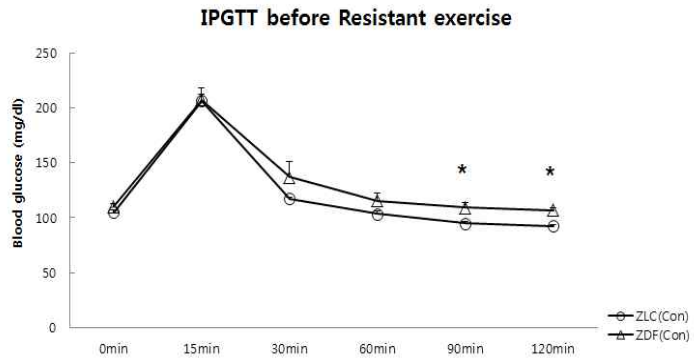
본 연구에서 8주간의 저항성 사다리 운동 후 글루코스 수준의 변화는 다음에 제시한 바와 같다. Leptin signaling을 억제한 Zucker 쥐의 출생 6주가 되면서 운동을 시작하게 되는데 운동전 Con group의 글루코스 수준은 <표9>에 제시한바와 같다. 15분에 최고 수치를 나타내며 30분, 60분, 90분 점차 시간이 경과 할수록 안정시 혈당으로 떨어지게 되며, 120분에는 정상수준의 안정시 혈당수준을 나타내었으며, 90분과 120분에서 유의한 차이가 나타났다.

표9 . 운동 전 Con group의 글루코스 수준의 변화 t-검증 (단위:g)

	ZLC(Con)	ZDF(Con)	t	p
0min	105.00±6.54	110.33±7.31	-1.331	.10
15min	206.50±13.95	207.33±26.21	-.069	.47
30min	117.50±3.78	136.83±35.95	-1.310	.11
60min	103.67±4.93	111.67±17.85	-1.058	.16
90min	95.00±3.22	104.00±11.45	-1.853	.047*
120min	95.00±3.22	100.33±6.35	-1.835	.048*

Values are given as mean±SD

*: P<.05 , **: P<.01 , ***: P<.001



Values are given as mean±SD

*: P<.05 , **: P<.01 , ***: P<.001

그림 8. 운동 전 Con group의 글루코스 수준의 변화

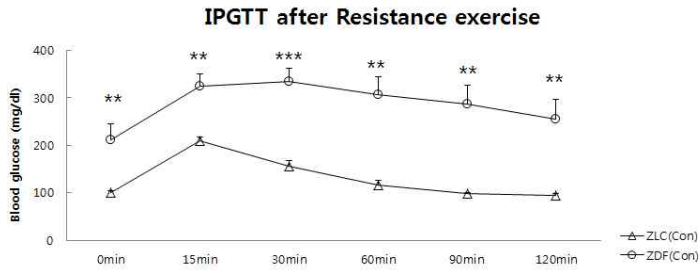
운동 후 Con group의 글루코스 수준은 <표10>에 제시한바와 같다. 15분에 최고 수치를 나타내며 30분, 60분, 90분 점차 시간이 경과 할수록 안정시 혈당으로 떨어지게 되며, ZLC Con의 경우 120분에는 정상수준의 안정시 혈당수준을 나타내지만, ZDF Con의 경우 120분이 되어도 고혈당을 유지하고 있다. 두 그룹간 모든 시간대에서 유의한 차이가 나타났다.

표10 . 운동 후 Con group의 글루코스 수준의 변화 t-검증 (단위:g)

	ZLC(Con)	ZDF(Con)	t	p
0min	100.33±6.77	210.33±85.36	-3.147	.005**
15min	209.83±15.04	324.67±60.24	-4.530	.001**
30min	156.33±27.18	333.83±66.27	-6.070	.000***
60min	115.33±23.34	306.17±91.25	-4.963	.001**
90min	98.17±4.26	285.83±96.93	-4.738	.001**
120min	98.83±4.45	254.17±102.79	-3.722	.002**

Values are given as mean±SD

*: P<.05 , **: P<.01 , ***: P<.001



Values are given as mean±SD

*: P<.05 , **: P<.01 , ***: P<.001

그림 9. 운동 후 Con group의 글루코스 수준의 변화

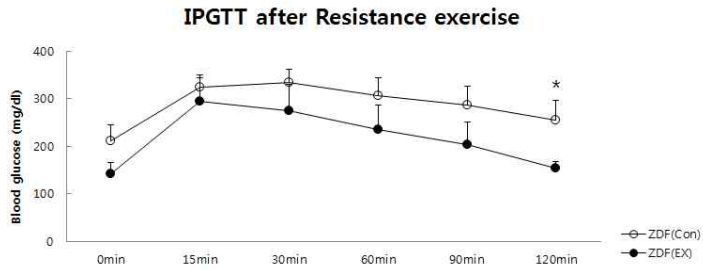
운동 후 ZDF group의 글루코스 수준은 <표11>에 제시한바와 같다. ZDF Ex -group의 경우 15분에 최고 수치를 나타내며 30분, 60분, 90, 120분 점차 시간이 경과 할수록 안정시 혈당으로 떨어지게 되지만, ZDF Con group의 경우 120분이 경과되어도 계속해서 고혈당을 유지하고 있다. 또한 120분에 두 그룹간의 유의한 차이가 나타났다.

표11 . 운동 후 ZDF group의 글루코스 수준의 변화 t-검증 (단위:g)

	ZDF(Con)	ZDF(Ex)	t	p
0min	210.33±85.36	141.60±54.08	1.552	.07
15min	324.67±60.24	295.00±109.85	.570	.29
30min	333.83±66.27	275.20±123.59	1.008	.17
60min	306.17±91.25	235.60±111.66	1.156	.13
90min	285.83±96.93	202.40±107.34	1.355	.10
120min	254.17±102.79	142.40±31.82	2.322	.02*

Values are given as mean±SD

*: P<.05 , **: P<.01 , ***: P<.001



Values are given as mean±SD

*, P<.05 , **, P<.01 , ***: P<.001

그림 10. 운동 후 ZDF group의 글루코스 수준의 변화

시간 경과에 따른 글루코스 곡선 아래 면적을 계산한 Glucose-AUC에서 <표12>에서 나타난 바와같이 Con group간에 ZLC(Con)이 17878.93±7025.61, ZDF(Con)이 35531.25±10169.92로 집단간 유의한 차이가 나타났으며(<.001), <표13>에서 제시한바와 같이 ZDF(Con)이 35531.25±10169.92, ZDF(Ex)가 21918.75±4116.01로 역시 집단간 유의한 차이가 나타났다(<.05).

표12 . 시간 경과에 따른 Con group Glucose-AUC 수준의 변화 (mg·dL·min⁻¹)

	ZLC(Con)	ZDF(Con)	p
AUC	17878.93±7025.61	35531.25±10169.92	.000***

*, P<.05 , **, P<.01 , ***: P<.001

표13 . 시간 경과에 따른 ZDF group Glucose-AUC 수준의 변화 (mg·dL·min⁻¹)

	ZDF(Con)	ZDF(Ex)	p
AUC	35531.25±10169.92	21918.75±4116.01	.03*

*, P<.05 , **, P<.01 , ***: P<.001

5. 8주간의 저항성 사다리 운동 후 IL-15 발현량의 변화

1) Soleus muscle : Sol

본 연구에서 8주간의 저항성 사다리 운동 후 가자미근(soleus)에서 IL-15 발현량의 변화는 <표12>, <표13>에 제시한 바와 같다. 가자미근(soleus)에서의 ZLC CON과 ZDF CON의 IL-15 발현량은 통계적으로 유의한 차이가 나타나지 않았다. 그러나 ZDF CON과 ZDF EX의 IL-15 발현량은 통계적으로 유의한 차이가 나타났다.

표14 . Sol.m에서 Con group의 IL-15 발현량 t-검증 (단위:pg/ml)

	ZLC(Con)	ZDF(Con)	t	p
IL-15 발현량 (Sol.m)	49.34±16.32	45.81±10.27	.366	.36

Values are given as mean±SD

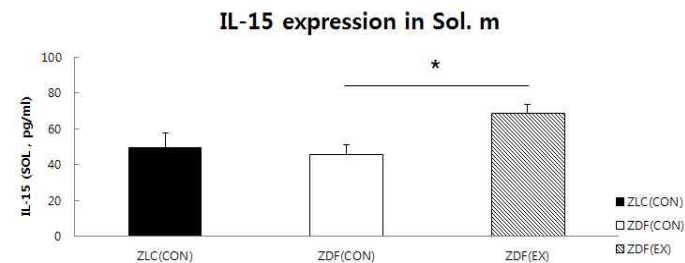
*: P<.05 , **: P<.01 , ***: P<.001

표15 . Sol.m에서 ZDF group의 IL-15 발현량 t-검증 (단위:pg/ml)

	ZDF(Con)	ZDF(Ex)	t	p
IL-15 발현량 (Sol.m)	45.81±10.27	68.61±11.15	-3.155	.008*

Values are given as mean±SD

*: P<.05 , **: P<.01 , ***: P<.001



Values are given as mean±SD

*: P<.05 , **: P<.01 , ***: P<.001

그림 11. 운동 후 Sol.m에서의 IL-15 발현량

가자미근(soleus)에서 Con group의 IL-15 발현량의 변화는 ZLC(Con)이 49.34±16.32, ZDF(Con)이 45.81±10.27로 유의한 차이는 나타나지 않았지만 ZDF group의 IL-15 발현량에서는 ZDF(Con)이 45.81±10.27, ZDF(Ex)가 68.61±11.15로 유의하게 증가하는 것으로 나타났다(<.05).

2) Extensor Digitorum Longus Muscle : EDL

본 연구에서 8주간의 저항성 사다리 운동 후 장족지신전근(EDL, Extensor Digitorum Longus Muscle)에서 IL-15 발현량의 변화는 <표14>, <표15>에 제시한 바와 같다. 장족지신전근(EDL, Extensor Digitorum Longus Muscle)에서의 ZLC CON과 ZDF CON의 IL-15 발현량은 통계적으로 유의한 차이가 나타나지 않았으며, ZDF CON과 ZDF EX의 IL-15 발현량 역시 통계적으로 유의한 차이가 나타나지 않았다.

표 16 . Edl.m에서 Con group의 IL-15 발현량 t-검증 (단위:pg/ml)

	ZLC(Con)	ZDF(Con)	t	p
IL-15 발현량 (Edl.m)	90.66±17.22	82.22±19.58	.761	.233

Values are given as mean±SD

*: P<.05 , **: P<.01 , ***: P<.001

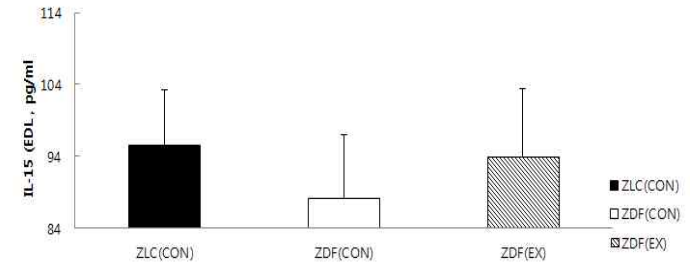
표 17. Edl.m에서 ZDF group의 IL-15 발현량 t-검증 (단위:pg/ml)

	ZDF(Con)	ZDF(Ex)	t	p
IL-15 발현량 (Edl.m)	82.22±19.58	93.95±18.77	-.909	.197

Values are given as mean±SD

*: P<.05 , **: P<.01 , ***: P<.001

IL-15 expression in EDL. m



Values are given as mean±SD

*: P<.05 , **: P<.01 , ***: P<.001

그림 12. 운동 후 Edl.m에서의 IL-15 발현량

장족지신전근(EDL, Extensor Digitorum Longus Muscle)에서 Con group의 IL-15 발현량의 변화는 ZLC(Con)이 90.66±17.22, ZDF(Con)이 82.22±19.58로 집단간 유의한 차이는 나타나지 않았으며, ZDF group의 IL-15 발현량에서도 ZDF(Con)이 82.22±19.58, ZDF(Ex)가 93.95±18.77로 역시 집단간 유의한 차이는 나타나지 않았다.

V. 논의

선진국과 개발도상국에서 비만의 발병률 증가는 중요한 공중보건적 문제이다(J. O. Hill. et al. 2003). 비만을 초래하는 에너지 균형의 변화는 대사성 질환과 type 2 당뇨병을 일으키는 것으로 알려져 있으며, 이들의 발병률은 놀라운 속도로 증가되어지고 있다(S. E. Kahn. et al., 2006; M. I. Harris et al., 1998). 현재 미국에서 당뇨와 비만의 경제적 부담은 2000억 달러를 초과하고 있고, 이는 더욱 증가될 것으로 예상이 되어진다(J. O. Hill. et al. 2003).

Nature 저널에서 2008년 발표된 논문에 의하면, 체지방의 비율이 높은 비활동적인 사람이나 비만인 사람은 잠복기가 상대적으로 길고, 낮은 단계의 염증반응이 일어나게 된다. 이러한 염증반응에 관련된 조직은 만성질환으로 발달하게 되며, 특히 지방세포에서 분비되는 사이토카인은 인슐린저항성과 제2형 당뇨병에 직접적인 영향을 주는 것으로 알려졌다. 또한 비활동적이고 비만인 사람이 일반 사람에 비해 만성질환에 걸릴 확률이 높지만, 꾸준한 운동을 하면 이러한 질병에 걸릴 위험성을 크게 감소시키는 것으로 발표되었다(Christoph Handschin. et al., 2008).

Myokine이 주로 골격근에서 생성이 되어 분비되기 때문에, 운동의 종류와 강도에 따른 myokine의 변화 연구가 중요하다. 하지만 아직 운동의 효과에 의한 IL-15의 변화에 관한 연구는 많이 진행되지는 않았다.

지금까지의 선행연구의 결과 운동의 종류와 강도에 따른 IL-15 변화의 경향성이 명확하지 않다고 판단되며, 골격근 섬유질의 성장에 중요한 역할을 하며, 지방조직의 크기를 조절하는 중요한 매개자 역할을 하는 것으로 최근 밝혀지고 있는 IL-15의 발현과 근육량을 늘리면서 지방분해를 촉진시키는 저항성 운동에 초점을 둔 연구가 필요하다.

본 연구는 Leptin signaling을 억제한 Zucker 쥐를 이용하여 정상 쥐에 가까운 6주령의 ZLC (zucker lean control)와 ZDF (zucker diabetes fat)를 8주간의 저항성 사다리 운동에 따른 신체조성, 글루코스 수준, 악력, IL-15의 발현량에 어떠한 영향을 미치는지 알아보기 위해 수행되었다. 본 장에서는 이러한 목적에 따른 연구 결과가 지니는 의미에 대해서 논의하고자 한다.

1. 8주간의 저항성 사다리 운동 후 체중의 변화

본 연구에서 8주간의 저항성 사다리 운동을 진행하는 동안 주차별 체중의 변화를 측정하였다. <표3>, <표4>, <그림3>, <그림4>에서 보는 바와 같이 Con group 간에는 체중을 측정할 8주간의 모든 주차에서 유의한 차이가 나타났으며, ZDF group 간에는 2주차, 7주차, 8주차에서 유의한 차이가 나타났다.

본 연구에 사용된 동물모델인 Zucker rat은 과식을 유발시켜 비만으로 유도하고 고인슐린혈증과 고혈당증을 일으키고 결국 시간이 지남에 따라 제2형 당뇨병으로 진행되는 동물모델이다. 실험에 사용된 동물은 성장기인 쥐를 사용하였기 때문에 자연스러운 성장의 결과로 주차를 거듭할수록 체중이 급격히 증가하는 경향을 체중이 증가한 것으로 보인다. 그러나 본 연구의 결과 ZDF group에서 체중이 통제집단에 비해 운동집단이 통계적으로 유의하게 감소하였음은 운동의 효과를 보여주는 것으로 생각된다.

2. 8주간의 저항성 사다리 운동 후 muscle volume의 변화

본 연구에서 8주간의 저항성 사다리 운동 후 muscle volume의 변화를 살펴본 결과는 <표5>, <표6>, <그림5>에 나타난 바와 같다.

당뇨병이 문제가 되는 이유 중에는 여러 종류의 합병증과 연관되어 지기 때문이며, 근육에 대한 합병증으로는 당뇨병성 근경색증과 근위축증등이 알려져 있다(James et al., 1999; Lydia et al., 2000).

일반적으로 근육량의 증가를 유도하는 가장 효과적인 방법으로 저항성 운동이 권장되어지고 있다. 저항성 운동은 보다 더 많은 운동단위의 동원을 유도함으로써 근세포의 성장 및 근육의 발달을 촉진시키며, 세포막을 통한 아미노산의 수송을 촉진하며 핵내 전사작용(transcription)에 영향을 주어 RNA의 양을 증가시킴으로써 단백질의 합성을 촉진한다.(Guyton, 1981; Kraemer, 1988; Fry et al., 1994). 또한, 저항성 운동이 근력 및 심폐지구력의 증가, 비만, 고지혈증, 당뇨병 등과 같은 질환에도 효과가 있다고 보고되어지고 있다((Stone et al., 1991; Berman et al., 1999). 따라서 본 연구결과 ZDF group 간의 muscle volume의 차이는 통제집단에 비해 운동집단이 통계적으로 유의하게 증가하였음은 저항성 운동의 효과를 보여주는 것으로 생각된다.

3. 8주간의 저항성 사다리 운동 후 Grip strength의 변화

본 연구에서 8주간의 저항성 사다리 운동 후 Grip strength의 변화를 살펴본 결과는 <표 7>, <표8>, <그림6>, <그림7>에 나타난 바와 같다.

당뇨병이 문제가 되는 이유 중에는 여러 종류의 합병들과 연관되어 지기 때문이며, 근육에 대한 합병증으로는 당뇨병성 근경색증과 근위축증등이 알려져 있다(James *et al.*, 1999; Lydia *et al.*, 2000). 당뇨병과 관련된 연구들중 특히 근육계에 대한 연구는 주로 근력의 변화에 대한 보고가 대부분이었으며, 한 연구에 따르면 당뇨병환자에서 특히 가자미근, 태퇴사두근, 전경골근등의 근에서 근력이 감소되어 지는 것으로 보고되어지고 있다(Dyck,1998).

ZDF group에서 집단간의 유의한 차이는 나타나지 않았지만 운동처치 그룹에서 Grip strength의 값이 증가하는 경향성을 나타내고 있으므로, 근력이 감소되어지는 특징을 가지고 있는 당뇨병환자에게 있어 저항성 운동이 근력감소를 예방하는데 긍정적인 영향을 줄 것으로 예상된다.

4. 8주간의 저항성 사다리 운동 후 글루코스 수준의 변화

본 연구에서 8주간의 저항성 사다리 운동 후 글루코스 수준의 변화를 살펴본 결과는 <표 9>, <표10>, <표11>, <그림8>, <그림9>, <그림10>, <표12>, <표13>에 나타난 바와 같다.

인슐린은 췌장의 베타세포에서 분비되어지는 호르몬으로서 골격근 등의 말초 조직에서의 혈당 흡수를 위한 신호 및 전달 경로의 출발점이다. 이 경로를 통하여 혈당의 상승 시 골격근의 글루코스 흡수를 촉진시키며, 이렇게 흡수된 글루코스는 근육조직 내에서 에너지 공급에 이용되어지거나 글리코겐의 형태로 근육 내에 저장되어진다. 인슐린 저항은 조직으로 가는 글루코스의 이동을 떨어뜨려서 고혈당을 유발하며 또한 간의 글루코스 생성을 적절하게 조절하지 못하게 한다. 또한 혈당조절에 있어 골격근에 의한 글루코스 흡수 효과가 더욱 중요한데, 섭취된 탄수화물은 글루코스로 분해되어 혈액을 통하여 대부분은 골격근에 저장되어지므로 골격근의 인슐린 저항의 정도는 혈당조절에 있어서 매우 중요한 요소로 작용 하는 것

으로 알려져 있다. 인슐린 저항의 초기 증상은 혈중 인슐린 수준의 증가와 고혈당증 현상이 나타난다(Reitman *et al.*, 1984; Peirce, 1999).

이 연구결과에서는 8주간의 저항성 사다리 운동후 Con group간의 혈당 수준이 90분과 120분에 유의한 차이가 나타났으며, ZDF group간의 혈당수준 역시 120분에 유의한 차이가 나는 것으로 나타났다. 특히 ZDF group의 경우 운동을 처치하지 않은 그룹에서 공복시 혈당이 운동처치 그룹에 비해 높게 유지되었으며 글루코스 투여 후 2시간이 경과될 때까지도 계속해서 고혈당을 유지 하였다. 또한 본 연구에서는 당내성을 알아보기 위한 간접적인 방법으로 복강내 당부하검사(IPGTT)를 실시한 결과 운동군에 비해 운동을 처치하지 않은 그룹에서 글루코스 투여 후 높은 혈당 수준을 유지하였으며, Glucose-AUC역시 높은 수준을 보였다.

이로인해 저항성 운동이 안정시 혈당의 수준을 낮추는데 영향을 미칠수 있으며, 글루코스 투여 후 즉각적으로 증가된 혈당 수준을 정상수준으로 낮추는데 긍정적인 역할을 할 것으로 예상된다.

5. 8주간의 저항성 사다리 운동 후 IL-15 발현량의 변화

본 연구에서 8주간의 저항성 사다리 운동 후 IL-15 발현량의 변화는 <표14>, <표15>, <표 16>, <표17>, <그림11>, <그림12>에 제시한 바와 같다.

가자미근(soleus)에서 Con group의 IL-15 발현량의 변화는 ZLC(Con)이 49.34±16.32, ZDF(Con)이 45.81±10.27로 유의한 차이는 나타나지 않았지만 ZDF group의 IL-15 발현량에서는 ZDF(Con)이 45.81±10.27, ZDF(Ex)가 68.61±11.15로 유의하게 증가하는 것으로 나타났다(<.05).

장족지신전근(EDL, Extensor Digitorum Longus Muscle)에서 Con group의 IL-15 발현량의 변화는 ZLC(Con)이 90.66±17.22, ZDF(Con)이 82.22±19.58로 집단간 유의한 차이는 나타나지 않았으며, ZDF group의 IL-15 발현량에서도 ZDF(Con)이 82.22±19.58, ZDF(Ex)가 93.95±18.77로 역시 집단간 유의한 차이는 나타나지 않았다.

Nielsen 등(2007)은 3시간의 달리기 직 후 IL-15 mRNA의 양이 변하지 않은 것을 확인 하였고, Ostrowski 등(1998)역시 2.5시간의 트레드밀 (treadmill) 운동에 의한 plasma

IL-15의 변화가 없다고 보고 하였다. 하지만 유산소성 운동보다는 저항성 운동에 의한 변화는 보고 되었는데, Riechman 등(2004)은 저항성 운동 직후에 plasma IL-15의 양이 증가하였다고 보고하였다. 최근 Nielsen 등(2007)은 strength training 이후에 사람의 골격근에서 IL-15 mRNA의 양이 증가하였다고 보고하였다.

지금까지의 선행연구들을 종합해 본 결과 운동의 종류와 강도에 따른 IL-15 변화의 경향성이 명확하지는 않은 것으로 사료된다. 따라서 이 연구에서는 골격근 섬유의 성장에 중요한 역할을 하며, 지방조직의 크기를 조절하는 중요한 매개자 역할을 하는 것으로 최근 밝혀지고 있는 IL-15의 발현과 근육량을 늘리면서 지방분해를 촉진시키는 저항성 운동에 초점을 두었다.

본 연구에서는 가자미근(soleus)에서 IL-15의 발현량을 비교해 보면 정상군인 ZLC(Con)군에 비해 당뇨로 진행된 ZDF(Con)군에서 집단간 유의한 차이는 없었으나 더 낮은 경향을 보였으나 당뇨로 진행된 ZDF에 운동을 처치한 ZDF(Ex)군의 경우 발현량이 증가하는 경향을 보였으며 ZDF group간 유의한 차이를 보였다. 또한 장족지신전근(EDL, Extensor Digitorum Longus Muscle)에서 IL-15의 발현량을 비교해 보면 정상군인 ZLC(Con)군에 비해 당뇨로 진행된 ZDF(Con)군에서 집단간 유의한 차이는 없었으나 더 낮은 경향을 보였으나 당뇨로 진행된 ZDF에 운동을 처치한 ZDF(Ex)군의 경우 발현량이 증가하는 경향을 보였으나 집단간 유의한 차이는 나타나지 않았다. 비록 이 연구에서 운동을 처치한 모든 group에서 대조군과 유의한 차이는 나타나지 않았지만 당뇨로 진행됨에 따라 정상인 ZLC(Con)군에 비해 IL-15의 발현량이 감소하는 경향성을 나타냈지만, 운동을 처치 하였을 경우 IL-15의 발현량이 정상군 까지는 아니지만 향상된 간접적인 결과를 나타낼 수 있었다.

이상의 결과를 종합해 보면, 근육량을 늘리면서 지방분해를 촉진시키는 저항성 운동은 ZDF group에서 체중이 통제집단에 비해 운동집단에서 통계적으로 유의하게 감소하는 것으로 나타났으며 muscle volume역시 운동집단에서 통계적으로 유의하게 증가하는 것으로 나타났다. 악력의 경우는 통제집단에 비해 운동집단에서 증가하는 경향성을 나타내었다. 글루코스 수준의 변화에 있어서는 ZDF group간 통제집단에서 공복시 혈당이 운동집단에 비해 높게 유지 되었으며 Glucose-AUC역시 높은 수준을 나타내었다. 마지막으로 IL-15의 발현량에 있어서는 근육별 차이는 있었으나 운동을 처치 하였을 경우 IL-15의 발현량이 정상군 까지는 아니지만 향상된 간접적인 결과를 나타내었다.

결론적으로 근육량을 늘리면서 지방분해를 촉진시키는 저항성 운동은 글루코스 수준에 있어서는 저항성 운동이 안정시 혈당의 수준을 낮추는데 영향을 미칠수 있으며 글루

코스 투여 후 즉각적으로 증가된 혈당 수준을 정상수준으로 낮추는데 긍정적인 역할을 하며, muscle volume과 악력에도 긍정적인 역할을 하는 것으로 판단되며 보다 많은 운동의 종류 및 강도와 관련된 연구는 당뇨의 치료와 그로인해 발생되어지는 합병증에 대한 처치 및 예방에 도움이 될 것이라 사료된다.

VI. 결 론

본 연구는 Leptin signaling을 억제한 Zucker 쥐를 이용하여 정상 쥐에 가까운 6주령의 ZLC (zucker lean control)와 ZDF (zucker diabetes fat)를 8주간의 저항성 사다리 운동에 따른 신체조성, 글루코스 수준, 악력, IL-15의 발현량에 어떠한 영향을 미치는지 알아보는데 그 목적이 있다.

본 연구의 결론은 다음과 같다.

신체 조성적 측면의 변화를 살펴보면 근육량을 늘리면서 지방분해를 촉진시키는 저항성 운동은 ZDF group에서 체중이 통제집단에 비해 운동집단에서 통계적으로 유의하게 감소하는 것으로 나타났으며 muscle volume역시 운동집단에서 통계적으로 유의하게 증가하는 것으로 나타났다.

악력의 경우는 통제집단에 비해 운동집단에서 증가하는 경향성을 나타내었다. 글루코스 수준의 변화에 있어서는 ZDF group간 통제집단에서 공복시 혈당이 운동집단에 비해 높게 유지 되었으며 Glucose-AUC역시 높은 수준을 나타내었다.

마지막으로 IL-15의 발현량에 있어서는 근육별 차이는 있었으나 운동을 처치 하였을 경우 IL-15의 발현량이 정상군 까지는 아니지만 향상된 간접적인 결과를 나타내었다.

결론적으로 근육량을 늘리면서 지방분해를 촉진시키는 저항성 운동은 글루코스 수준에 있어서는 저항성 운동이 안정시 혈당의 수준을 낮추는데 영향을 미칠수 있으며 글루코스 투여 후 즉각적으로 증가된 혈당 수준을 정상수준으로 낮추는데 긍정적인 역할을 하며, muscle volume과 악력에도 긍정적인 역할을 하는 것으로 판단되며 보다 많은 운동의 종류 및 강도와 관련된 연구는 당뇨의 치료와 그로인해 발생되어지는 합병증에 대한 처치 및 예방에 도움이 될 것이라 사료된다.

참고 문헌

- 정대모 (2006). 8주간의 저항성 운동과 hGH 투여가 고령 쥐의 근육 기능 및 관련 유전자 발현에 미치는 영향 경희대학교대학원 미간행박사학위논문.
- Argilés JM, López-Soriano J, Busquets S. (2009). Therapeutic potential of interleukin-15: a myokine involved in muscle wasting and adiposity. *Drug Discovery Today*, 14(3/4):208-231.
- Ajuwon KM, & Scurlock ME. (2004). Direct regulation of lipolysis by interleukin-15 in primary pig adipocytes. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 287:R608-611.
- Almendro V. (2008). Interleukin-15 inhibits 3T3-L1 adipocyte differentiation by increasing calcineurin expression. *Eur Cytokine Network*.
- Almendro V, Busquets S, Ametller E, Carbó N, Figueras M, Fuster G, Argilés JM, López-Soriano FJ. Effects of interleukin-15 on lipid oxidation. Disposal of an oral [14C]-triolein load. *Biochem Biophys Acta* 1761: 37 - 42, 2006.
- Alvarez B, Carbó N, López-Soriano J, Drivdahl RH, Busquets S, López-Soriano FJ, Argilés JM, Quinn LS. (2002). Effects of interleukin-15 (IL-15) on adipose tissue mass in rodent obesity models: evidence for direct IL-15 action on adipose tissue. *Biochem Biophys Acta*, 1570:33 - 37.
- Argilés JM, López-Soriano J, Busquets S. (2009). Therapeutic potential of interleukin-15: a myokine involved in muscle wasting and adiposity. *Drug Discovery Today*, 14(3/4):208-231.
- Busquets S, Figueras MT, Meijnsing S, Carbó N, Quinn LS, Almendro V, Argilés JM, López-Soriano FJ. (2005). Interleukin-15 decreases proteolysis in skeletal muscle: A direct effect. *Int J Mol Med*, 16:471 - 476.
- Busquets S, Figueras M, Almendro V, López-Soriano FJ, Argilés JM. (2006). Interleukin-15 increases glucose uptake in skeletal muscle. An antidiabetogenic effect of the cytokine. *Biochem Biophys Acta*, 1760:1613 - 1617.
- Berman, D.M., Rogus, E.M., Busby-Whitehead, M.J., Katznel, L.I., & Goldberg, A.P.(1999). Predictors of adipose tissue lipoprotein lipase in middle-aged and older men : relationship to leptin and obesity, but not cardiovascular

- fitness. *Metabolism*, 48(2): 183-189.
- Carbo N, Lopez-Soriano J, Costelli P, Alvarez B, Busquets S, Baccino FM, Quinn LS, Lopez-Soriano FJ and Argiles JM (2001). : Interleukin-15 mediates reciprocal regulation of adipose and muscle mass: a potential role in body weight control. *Biochim Biophys Acta* 1526: 17-24.
- Chen, Y.W., Nader, G.A., Baar, K.R., Fedele, M.J., Hoffman, E.P., & Esser, K.A. (2002). Response of rat muscle to acute resistance exercise defined by transcriptional and translational profiling. *Journal of Physiology*, 545(1):27-41.
- Christoph Handschin & Bruce M. Spiegelman. (2008). The role of exercise and PGC1 α in inflammation and chronic disease. *Nature*, 454:463-469.
- Dusterhoft, S., Putman, C.T., & Pette, D. (1999). Changes in FGF and FGF receptor expression in low-frequency-stimulated rat muscles and rat satellite cell cultures. *Differentiation*, 65:203-208.
- Dyck P.J. : Detection, characterization, and staging of polyneuropathy : assessed in diabetes. *Muscle & Nerve*, 11:21-32, 1998.
- Fluckey JD, Kraemer WJ, Farrell PA. (1995). Pancreatic islet insulin secretion is increased after resistance exercise in rats. *J Appl Physiol*. 79:1100-1105.
- Figueras M, Busquets S, Carbó N, Barreiro E, Almendro V, Argilés JM, López-Soriano FJ. (2004). Interleukin-15 is able to suppress the increased DNA fragmentation associated with muscle wasting in tumour-bearing rats. *FEBS Lett*, 569:201 - 206.
- Fry, A.C., Allemeier, C.A., & Staron, R.S. (1994). Correlation between percentage fiber type area and myosin heavy chain content in human skeletal muscle. *Eur J of Appl Physiol*, 68:246-251.
- Fry, A.C., Kraemer, W.J., Stone, B.J., Warren, S.J., Fleck, J.T., Keamey, S.E., & Gordon.(1994). Endocrine response to overreaching before and after year of weightlifting. *Can J. Appl. Physiol.*, 19: 400-410
- Furmanczyk PS, Quinn LS (2003). Interleukin-15 increases myosin accretion in human skeletal myogenic cultures. *Cell Biol Int* 27: 845 - 51.
- Fuster,G.(2007) PPAR-delta mediates IL-15 action in myotubes: effects of hyperthermia. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* (submitted for publication)
- Guyton, A.C.(1981). *Textbook of medicine physiology*. 6th ED. Philadelphia : W. B. Saunders.
- Harcourt LJ, Holmes AG, Gregorevic P, Schertzer JD, Stupka N, Plant DR, Lynch GS. (2005). Interleukin-15 administration improves diaphragm muscle pathology and function in dystrophic mdx mice. *Am J Pathol* 166: 1131 - 1141.
- Hornberger Jr.TA, & Farrar RP. (2004). Physiological hypertrophy of the FHL muscle following 8 weeks of progressive resistance exercise in the rat. *Canadian J Appl Physiol*, 29:16-31.
- James S. Jelinek, Mark D. Murphey, Albert J. Abouafia *et al.* : Muscle infarction in patients With diabetes mellitus: MR imaging findings. *J. Radiology*, 211:241-247, 1999.
- Kraemer, W.J. (1998). Endocrine responses to resistance exercise. *Med Sci Sports Exerc*, 20:S152-S157.
- Kwon YE, Chung DM, Park H. (2004). Effects of the chronic application of hGH and climbing to the aged female SD rats on their morphological and enzymological properties especially in FHL. *The Korean Journal of Exercise Nutrition*, 8:37-42.
- Lee, S.H., Barton, E.R., Lee, H.S., & Farrar, R.P. (2004). Viral expression of insulin-like growth factor-I enhances muscle hypertrophy in resistance-trained rats. *J Appl Physiol*, 96:1097-1104.
- Lydia O. Delaney-Sathy., David P. Fessell., Jon A. Jacobson *et al.* :Sonography of Diabetic Muscle Infarction with MR Imaging, CT, and Pathologic Correlation. *AJR*, 174:165-169,2000.
- Melanson EL, & Sharp TA. (2002). Resistance and aerobic exercise have similar effects on 24-h nutrient oxidation. *Med Sci Sports Exerc*. 34(11):1793-1800.
- Nielsen AR, Mounier R, Plomgaard P, Mortensen OH, Penkowa M, Speerschneider T, Pilegaard H, Pedersen BK. Expression of interleukin-15

- in human skeletal muscle: effect of exercise and muscle fibre type composition. *J Physiol* 584: 305 - 312, 2007.
- Osterberg KL, & Melby CL. (2000). Effect of acute resistance exercise on postexercise oxygen consumption and resting metabolic rate in young women. *International Journal of Sports Nutrition and Exercise Metabolism*, 10(1);71-81.
- Ostrowski K, Hermann C, Bangash A, Schjerling P, Nielsen JN, Pedersen BK. A trauma-like elevation of plasma cytokines in humans in response to treadmill running. *J Physiol* 513: 889 - 894, 1998.
- Pedersen BK, Akerstrom TC, Nielsen AR, Fischer CP. (2007). Role of myokines in exercise and metabolism. *J Appl Physiol*, 103;1093 - 1098.
- Pedersen BK, Fischer CP. (2007). Physiological roles of muscle-derived interleukin-6 in response to exercise. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 10:265 - 271.
- Pilegaard, H., Ordway, G.A., Saltin, B., & Neufer, P.D. (2000). Transcriptional regulation of gene expression in human skeletal muscle during recovery from exercise. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 279:E806-E8
- Quinn LS, Anderson BG, Drivdahl RH, Alvarez B, Argilés JM. (2002). Overexpression of interleukin-15 induces skeletal muscle hypertrophy in vitro: implications for treatment of muscle wasting disorders. *Exp Cell Res*, 280;55 - 63.
- Quinn LS, Strait-Bodey L, Anderson BG, Argilés JM, Havel PJ. (2005). Interleukin-15 stimulates adiponectin secretion by 3T3-L1 adipocytes: evidence for a skeletal muscle-to-fat signaling pathway. *Cell Biol Intl*, 29;449 - 457.
- Quinn LS. (2008). Interleukin-15: a muscle-derived cytokine regulating fat-to-lean body composition. *J Anim Sci*, 86:E75 - E83.
- Riechman SE, Balasekaran G, Roth SM, Ferrell RE. (2004). Association of interleukin-15 protein and interleukin-15 receptor genetic variation with resistance exercise training responses. *J Appl Physiol*, 97;2214 - 2219.
- Richardson, R.S., Wagner, H., Mudaliar, S.R., Saucedo, E., Henry, R., & Wagner, P.D. (2000). Exercise adaptation attenuates VEGF gene expression in human skeletal muscle. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 279:H772-H778.
- Riechman SE, Balasekaran G, Roth SM, Ferrell RE. (2004). Association of interleukin-15 protein and interleukin-15 receptor genetic variation with resistance exercise training responses. *J Appl Physiol*, 97;2214 - 2219.
- Stone, M.H., Fleck, S.J., Triplett, N.T., & Kreamer W.J.(1991). Health and performance related potential of resistance training. *Sports Med.*, 11: 210-31
- Troy, A., Hornberger, J., & Roger, P.F. (2004). Physiological hypertrophy of the FHL muscle following 8 weeks of progressive resistance exercise in the rat. *Appl Physiol Nutr Metab*, 29;16-31.
- Walsh K. (2009). Adipokines, myokines and cardiovascular disease. *Circ J*, 73:13-18.
- Yang, J.Y., Nam, J.H., Park, H. & Cha, Y.S. (2006). Effects of resistance exercise and growth hormone administration at low doses on lipid metabolism in middle-aged female rats. *Eur J of Pharmacol*, 539:99-107.

Abstract

Effect of Resistance Exercise on IL-15 expression in type 2 diabetic rats skeletal muscle

Dong-Seok Kim

Department of Physical Education

The Graduate School

Seoul National University

Interleukin-15 (IL-15) which is highly expressed in skeletal muscle is well known as myokine that decreases adipose tissue and functions glucose regulation and also skeletal muscle glucose transport.

There is no study about the investigating changing of IL-15 with the effect of exercise in ZDF rats. So, we study the effects of resistance exercise on the change of IL-15 level and glucose tolerance in ZDF rats.

6 week-old Male ZDF and ZLC (ZDF Lean Control) was randomly divided into 4 groups: sedentary ZLC (Con-ZLC), sedentary ZDF (Con-ZDF), exercised ZLC (Ex-ZLC) and exercised ZDF (Ex-ZDF). Ex-ZLC and Ex-ZDF rats were trained to climb a 1.1-m vertical (80° incline) ladder with weights secured to their tail for Progressive workload resistance exercise(the training was started at 50% or 70% of MW(maximal weight of the last trail) and the tail weight was added progressively 10 g at every trials). And the animals were trained once every 3

days for 8 weeks. Grip strength and intraperitoneal glucose tolerance test (IPGTT) were performed at onset and after resistant exercise session. Also expression of IL-15 was measured using ELISA(Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) in extracted soleus muscle and anterior tibialis muscles..

After 8 weeks resistance training, reduction of the body weight was observed in the Ex-ZDF group, compared to Con-ZDF group. And grip strength of trained rats was increased compared with sedentary rats after 8 weeks exercise. Glucose tolerance using IPGTT in diabetes rats was significantly improved in resistance exercised rats(Ex-ZDF) Also, the expression of IL-15 was significantly increased ($p < 0.01$) especially in the soleus muscles of Ex-ZDF group.

In the case of the change of body composition, the exercise group of the ZDF group in resistance exercise to increase muscle mass and to promote breakdown of fat showed a statistically significant decrease in weight, and a significant increase in muscle volume, compared with the control group. A significant increase in grip strength was observed in the exercise group. In the case of glucose level, in the ZDF group, the control group had a higher fasting blood sugar and glucose-AUC than the exercise group.

In the case of the expression of IL-15, although it was different according to the type of muscles, there was a slight but non-significant increase in IL-15 after the exercise intervention. In conclusion, resistance exercise to increase muscle mass and to promote breakdown of fat, can decrease the level of blood sugar, had a positive effect on decreasing the increased level of blood sugar after supplementation of glucose, on muscle volume and on grip strength.

Therefore, the research regarding to types of exercise and exercise intensity would help to treat diabetes and to prevent its complications.

keywords : Zucker rat, Myokine, Inter leukin-15, Resistance exercise
Student Number : 2010-21553