pISSN 1229-1153 / eISSN 2465-9223 *J. Food Hyg. Saf.*
Vol. 31, No. 2, pp. 67~73 (2016)
http://dx.doi.org/10.13103/JFHS.2016.31.2.67

Journal of Food Hygiene and Safety
Available online at http://www.foodhygiene.or.kr

레스베라트롤의 지질 대사 효과에 대한 체계적 문헌 고찰

최승국 · 문현석*
고려대학교 생명과학대학 생명공학부 대사공학연구실

The Role of Resveratrol in Lipid Metabolism: A Systematic Review of Current Basic and Translational Evidence

Seung Kug Choi and Hyun-Seuk Moon*
Laboratory of Metabolic Engineering, Department of Biotechnology, College of Life Sciences and Biotechnology, Korea University, Seoul 02841, South Korea
(Received March 2, 2016/Revised March 16, 2016/Accepted March 30, 2016)

ABSTRACT - Resveratrol is a non-flavonoid polyphenol which belongs to the stilbenes group and is naturally generated in several plants in response to damage or fungal invasion. It has been shown in published studies that resveratrol has an anti-adipogenic effect. A good consensus regarding the involvement of a down-regulation of C/EBPα and PPARγ in this effect has been reached. In addition, different metabolic pathways involved in triacylglycerol metabolism in white adipose tissue have been shown to be regulated by resveratrol. Concerning lipolysis, though this compound in itself seems to be unable to cause lipolysis, it increases lipid mobilization stimulated by β-adrenergic agents. The increase in brown adipose tissue thermogenesis, and accordingly the associated energy dissipation, can attribute to accounting for the body-fat reducing effect of resveratrol. Besides its effects on adipose tissue, resveratrol can also acts on other organs and tissues. Therefore, it increases mitochondrial biogenesis and accordingly fatty acid oxidation in skeletal muscle and liver. This effect can also attribute to the body-fat reducing effect of this molecule. The present review purposes to collect the evidence concerning the potential mechanisms of action which underlie the anti-obesity effects of resveratrol, acquired either in cultured cells lines and animal models.

Key words: resveratrol, adipogenesis, lipolysis, thermogenesis, fatty acid oxidation

레스베라트롤(trans-3,4',5-trihydroxystilbene) (Fig. 1)은 스틸벤(stilbene)과에 속해있으며 몇몇 식물에서 상처나 균에 반응하여 자연적으로 생겨나는 비-플라보노이드 폴리페놀이다[1]. 레스베라트롤은 흰색 백합의 뿌리에서 발견되었고 포도, 베리, 레드 와인 및 견과류 같은 다양한 식품에 함유되어 있다[2]. 분자의 형태는 *trans*-레스베라트롤과 *cis*-레스베라트롤의 두 개의 이형체로 존재하는데, 이 2가지 중 *trans*의 형태가 상대적으로 안정하다[3]. 특히, 레스베라트롤은 phase II 효소에 의해 장과 간에서 빠르게 대사된다[4]. 이 대사작용의 최종 산물은 주로 glucuronide와 sulfate derivatives이고, 이 물질들은 결장의 미생물에 의해 대사산물인 dihydroresveratrol로 생성되어 진다[5]. 레스베라트롤은 심혈관 질환 및 암과 같은 다양한 질병을 예방하거나 감소시킬 수 있고 염증과 산화 스트레스를 감소시키고, 수명을 연장 시킨다[6,7]. 최근 연구에서는 레스베라트롤이 인슐린 저항성이 있거나 당뇨병을 앓는 동물 또는 피실험자들의 glycaemic control을 향상시켜 비만을 예방한다고 보고되었다[8-11]. 본 총설에서는 세포주와 동물 모델에서 항비만에 대한 레스베라트롤의 기능과 생리적 작용에 관하여 adipogenesis, lipolysis, thermogenesis, fatty acid oxidation 및 metabolic pathways 수준에서 설명하고자 한다.

*Correspondence to: Hyun-Seuk Moon, Laboratory of Metabolic Engineering, Department of Biotechnology, College of Life Sciences & Biotechnology, Korea University, 145 Anam-ro, Seongbuk-gu, Seoul, 02841, South Korea
Tel: 82-2-3290-3004, Fax: 82-2-3290-3040
E-mail: mhs72@korea.ac.kr

1. 지방생성에 대한 레스베라트롤의 효과

비만은 지방세포의 hyperplasia와 hypertrophy로 인해 발생하며, 지방세포의 life cycle은 stem cell이 분화되는 것부터 시작한다[12,13]. 지방세포의 life cycle은 growth phase로 출발하여, growth arrest와 clonal expansion이 차례로 일어

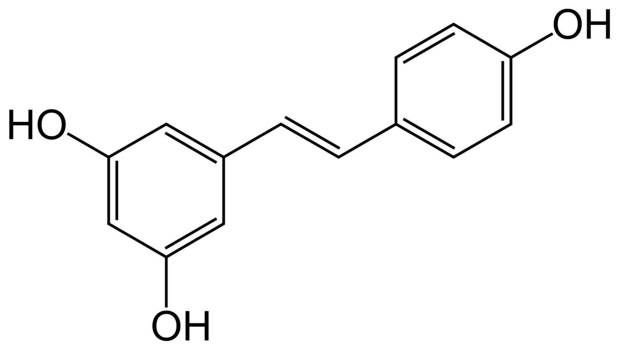

Fig. 1. The chemical structure of resveratrol.

나고 lipid storage를 초래하는 유전자 발현의 변화가 일어난 후 지방구가 형성된다[14]. 지방세포 분화 과정에서는 CCAAT-enhancer-binding proteins α (C/EBPα), sterol regulatory element-binding protein-1c (SREBP1c) 및 Peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARγ)의 발현이 증가함에 따라 지방생성이 일어나는데 특히, PPARγ는 지방생성을 유발하는 중요한 조절자로 여겨진다. CCAAT-enhancer-binding proteins β/δ (C/EBPβ/δ)는 PPARγ와 C/EBPα의 발현을 활성화시키는 초기 조절인자이며, 지방생성의 활성을 촉진시키는 역할을 한다[15]. 지방세포 분화의 마지막 단계에서는 Fatty acid synthase (FAS), Glycerol-3-Phosphate Dehydrogenase (GPDH) 및 Malic enzyme (ME)의 발현 증가와 활성을 통해 새로운 지방생성이 촉진된다. 이 단계에서, 인슐린 수용체 및 인슐린에 의존적인 glucose transporter (GLUT)의 증가로 인해 인슐린 감수성이 향상된다[16].

Chen 등은 3T3-L1 pre-adipocytes에 다양한 농도의 레스베라트롤(10, 20, 40 및 80 μM)을 48시간 동안 처리하였을 때, 10 μM이 아닌 다른 농도에서 농도 의존적으로 지질 축적이 줄어드는 것을 관찰하였고 그 결과, 지방생성 조절에 연관된 세 가지 전사 인자인 PPARγ, C/EBPα 및 SREBP1c의 단백질 발현이 감소되어 지방생성이 억제됨을 관찰하였다. 또한, 레스베라트롤의 항비만 효과에 대한 메커니즘을 알아보기 위해 AMP-activated protein kinase (AMPK)의 인산화를 측정하였는데, 레스베라트롤 처리가 AMPK를 활성화시키지만 지방 생성과 관계된 다양한 전사인자의 발현에는 영향을 주지 못함을 증명하였다[17]. Rayalam 등은 3T3-L1 mature adipocytes에서 레스베라트롤(10, 25 및 50 μM)을 처리하였을 때 세포 독성이 나타나지 않았지만 100 μM 이후의 농도에서는 독성이 나타나는 것을 관찰하였다. 또한, 레스베라트롤이 농도 의존적으로 3T3-L1 mature adipocytes의 지질 축적을 억제함을 관찰하였고, PPARγ, C/EBPα 및 SREBP1c의 유전자 발현이 모두 down-regulation됨을 확인하였다[18]. Lasa 등은 3T3-L1 pre-adipocytes의 분화시기인 day 0부터 day 8까지 레스베라트롤을 처리하였는데, 1 μM 및 10 μM의 농도의 레스베라트롤 처리시 triacylglycerol (TG) 감소에는 효과가 없었지만 더 높은 농도인 25 μM의 레스베라트롤의 첨가한 후에는 TG의 감소가 발생함을 확인하였다[19]. 이러한 효과는 C/EBPα 및 PPARγ의 상위 유전자인 C/EBPβ의 mRNA level이 조절됨으로써 TG의 감소가 일어난 것으로 보인다. Carpéné 등은 3T3-L1 pre-adipocytes가 아닌 3T3 F442A pre-adipocytes를 사용하였는데 이 세포는 adipocytes로 분화할 때 corticoids가 아닌 insulin에만 의존하는 세포이다. 이 연구에서는 3T3 F442A pre-adipocytes에 20 μM의 레스베라트롤을 8일 동안 배양하였을 때 clonal expansion과 지질축적이 줄어든 현상이 관찰되었다[20]. Fisher-Posovszky 등은 Human Simpson-Golabi-Behmel Syndrome (SGBS) pre-adipocytes를 사용하여 레스베라트롤의 항비만 효과를 조사하였다. 이 연구에서는 지방세포가 분화하는 4일 동안 10, 30, 50 및 100 μM의 레스베라트롤을 처리하였는데, 10 μM보다 높은 농도에서 지방세포의 분화 과정이 억제됨을 관찰하였으며 또한, 분화 10일차에 GLUT4, FAS 및 PPARγ와 같은 지방생성 전사인자의 발현이 대조군에 비해 감소됨을 확인하였다[21]. 이러한 다양한 지방세포주에서 레스베라트롤의 중성지방 생성억제 효과는 지방분화 시 발현되는 early regulatory factor인 C/EBPβ의 발현량에 의해 조절된다고 볼 수 있으며 또한, C/EBPβ의 하위 전사인자인 C/EBPα 및 PPARγ의 조절에도 관여한다고 사료된다.

2. 세포사멸에 대한 레스베라트롤의 효과

세포사멸은 대부분의 진핵세포의 특징인 세포 자살 과정인데, 진핵세포에서 필수적인 pro-survival factors가 박탈되면 활성화되고, 심한 세포의 스트레스 또는 죽음을 유발시키는 리간드가 세포사멸을 유발시킬 수 있다[22,23]. 이 과정은 주로 caspase의 활성화로 매개되는데, caspase는 initiator caspases인 caspase8과 caspase9과 executioner 또는 effector caspases인 caspase3와 caspase7으로 구분된다[24]. 포유동물에서 caspases는 두 가지 세포 신호 전달 경로를 통해 활성화 되는데 첫째는 미토콘드리아에서 나오는 caspase를 활성화시키는 factors의 방출을 조절하는 내재성 경로이고[25], 둘째는 세포내부의 caspase 메커니즘을 작동시키기 위해 원형질막으로 세포외부의 death 리간드의 신호를 전달하는 외재성 경로이다[23].

Table 1에서 보여주는 바와 같은 다양한 지방세포에서 레스베라트롤의 세포사멸 효과가 연구 되어지고 있다. 3T3-L1 mature adipoyctes를 이용한 연구에서는 시간 (24시간 및 48시간) 및 농도(50 μM 및 100 μM)에 따른 레스베라트롤의 독성연구를 진행하였는데 시간에 따른 레스베라트롤의 세포사멸 효과는 관찰되지 않았지만 농도에 따른 레스베라트롤의 지방세포 사멸효과가 관찰되었다[18,26-28]. Chen 및 Pang 등은 돼지 등지방의 pre-adipocytes를 이용하여 농

Table 1. Effects of resveratrol on apoptosis

Authors	Sort by target	Effect	References
Yang et al.	*In vitro*	3T3-L1 mature adipocyte (100 μM) Cell viability↓, Apoptosis↑	[26]
Chen et al.	*In vitro*	3T3-L1 pre-adipocyte (20, 40, 80 μM) Apoptosis↑	[29]
Pang et al.	*In vitro*	Porcine pre-adipocyte (50, 100, 200, 400 μM) Apoptosis↑	[30]

도(40 μM 및 50 μM)에 따른 레스베라트롤의 세포독성을 조사하였는데, 레스베라트롤 처리가 대조군과 비교하여 세포사멸을 유의성 있게 증가시킴을 확인하였다[29,30]. 흥미롭게도 3T3-L1 mature adipocytes에서 세포사멸은 SIRT-1/AMPK 경로를 통해 매개된다고 보고되어지고 있지만[29], Pang 등은 돼지 등지방의 pre-adipoyctes에서는 세포사멸이 SIRT-1에 의존하지 않는다고 보고하였다[30]. 따라서, 다양한 지방조직 및 지방세포를 이용한 연구를 진행하여 정확한 레스베라트롤의 독성기전을 밝히는 연구가 필요하다고 사료된다.

3. 지방분해에 대한 레스베라트롤의 효과

지방분해는 지방세포에서 TG가 분해되어 글리세롤과 지방산이 방출되는 것을 말한다. TG의 이화작용을 촉진하는 데에는 adipose triglyceride lipase (ATGL) 및 hormone-sensitive lipase (HSL) 두 효소가 관여 하는데, ATGL은 유리지방산과 diacylglycerols을 생산하는 TG hydrolysis의 첫 번째 단계를 매개하는 HSL에 대한 기질이다[31,32]. 또한, HSL 활성은 protein kinase A (PKA)에 의한 인산화에 의존하는데, 이것은 cAMP의 축적을 통해 매개된다. 이때, Sirtuin 1 (SIRT-1)이 지방분해를 촉진시키고 지방의 mobilization을 일으킨다고 추측되는데, SIRT-1의 활성에는 sympatheitc 신경체계가 기여한다고 보고 되어지고 있다[18,33-35].

지방분해에 대한 레스베라트롤의 효과는 *in vitro, ex vivo* 및 *in vivo*의 다양한 연구에서 보고 되어지고 있다. Shen 등은 생후 5~7일 된 돼지의 피하지방조직으로부터 얻은 돼지 지방조직을 이용하였다. 이 연구에서는 돼지 지방전구세포를 성숙화 시킨 후 25 μM 및 50 μM 농도의 레스베라트롤을 24시간 및 48시간 동안 처리하였는데, 배지에서 글리세롤 방출을 증가시키는데 관련된 SIRT-1과 ATGL 유전자 발현이 조절됨을 확인하였다[36]. Lasa 등은 3T3-L1 adipocytes에서 지질 mobilization의 척도인 유리지방산 방출 실험을 진행하였는데, 이 연구에서는 isoproterenol (10 μM)로 지방분해를 자극시켰을 때 β-adrenergic agonist가 유발되고, 레스베라트롤이 HSL의 유의한 변화 없이 ATGL의 mRNA 및 단백질 발현을 모두 향상시킴을 증명하였다[37]. 흥미롭게도 Human SGBS 지방세포의 basal condition에서 지방분해 및 lipid mobilization에 대한 효과가 없었지만, 10 μM의 isoproterenol로 지방분해를 자극했을 때 레스베라트롤에 의한 유리지방산 방출이 증가됨을 확인하였으며, HSL양은 변화시키지 않고 ATGL의 mRNA 및 단백질 발현만을 증가시킴을 확인하였다[37]. Lasa 등은 3T3-L1 pre-adipocytes에서 AMP kinase와 HSL활성을 각각 compound C와 76-0079 (HSLi)를 사용하여 측정하였다. 기본적으로 compound C가 3T3-L1 pre-adipocytes의 배지에 첨가되었을 때, isoproterenol에 의한 유리지방산 방출이 레스베라트롤에 의해 억제됨을 확인하였다. 또한, 이 연구에서는 Human SGBS 지방세포에서 HSLi에 의한 HSL활성이 억제되었을 때, 레스베라트롤에 의해 발생한 isoproterenol의 지방분해 증가가 유지됨을 관찰하였으며, 이 결과는 레스베라트롤에 의한 유리지방산 방출이 AMPK에 의해 매개되었다는 것을 증명하였다[37]. Lasa 등은 Wild-type C57BL/6, ATGL knockout 및 HSL knockout mice에서 분리한 지방 조직에 레스베라트롤을 처리하여 *ex vivo* 실험을 진행하였는데 *in vitro*와 비슷한 연구결과를 얻었다[37]. 구체적으로 Wild-type과 HSL knockout mice에서 분리된 지방 조직에 레스베라트롤을 12, 24 및 48시간 동안 처리하였을 때 유리지방산 방출이 대조군에 비해 증가되었는데, 이것은 레스베라트롤에 의해 지방조직의 지방 분해가 증가되었다는 것을 의미한다. Rosenow 등은 Human SGBS 지방세포에 다양한 농도(10, 20, 40, 60 및 80 μM)의 레스베라트롤을 처리하여 세포 내 TG양이 감소 됨을 관찰하였으며, 감소된 TG의 양이 세포 내 지방분해의 증가로 연결된다는 것을 증명하였다[38]. Pedersen 등은 총 6일간 금식한 날씬한 여성에게서 지방조직을 채취하여 2시간 동안 에피네프린(0.1 μM)과 레스베라트롤(50 μM)을 처리하였는데, 에피네프린은 지방조직 절편에서 글리세롤 방출을 증가시켰고 에피네프린과 레스베라트롤을 함께 처리한 조직에서는 에피네프린을 단독 처리한 것과 비교하여 28% 이상 지방분해를 증가시켰다는 것을 확인하였다[39]. Gomez-Zorita 등은 재건 수술 중인 과체중 여성의 피하 복부 지방 조직으로부터 얻은 mature adipocytes에서 글루코스 흡수와 지방분해에 대한 레스베라트롤의 효과를 분석하기 위한 연구를 시행하였다[40]. 이 연구에서는 여성의 지방세포에서 4시간 동안 레스베라트롤(0.1 μM 및 10 μM)를 처

리하여 배양하였을 때 글리세롤 방출은 촉진되지 않았지만, 아드레날린 자극 후에 첨가한 10 uM의 레스베라트롤에 의해 글리세롤 방출이 증가됨을 관찰하였다. Alberdi 등은 rat을 사용하여 레스베라트롤의 지질분해 효과를 조사하였다. 이 연구에서는 30 mg으로 처리된 레스베라트롤이 부고환 지방 조직의 크기를 줄여주었으며, ATGL mRNA level의 변화 없이 HSL 유전자 발현을 증가시킴을 관찰하였다[41]. 유전적인 비만 모델인 Zucker rat (fa/fa)을 사용한 또 다른 연구에서는 15 mg의 레스베라트롤을 6주간 처리한 결과 ATGL이나 SIRT-1 유전자 발현 변화 없이 부고환 지방 조직에서 HSL mRNA level의 증가로 인해 지방량의 감소가 일어남이 관찰되었다[42]. 이상의 결과들은 다양한 농도의 레스베라트롤이 지방분해에 매우 효과적이며 향후 비만 환자의 체중 감소에 도움을 줄 수 있을 것이라 사료된다.

4. 열생성에 대한 레스베라트롤의 효과

온도 또는 식이에 반응한 열 생성은 적응적 혹은 조건적 열 발생으로 정의 되는데, 이러한 열 생성은 미토콘드리아 내막에 위치한 uncoupling proteins (UCPs)에 의해 매개된다. 또한, UCPs는 Adenosine triphosphate (ATP) 합성에 관여하기보다는 막 사이에서 proton 경사를 소멸시키고 열을 발생시킴으로써 산화적 인산화의 uncoupler로 행동 한다[43,44]. 이러한 방식으로 UCPs는 과잉된 에너지를 소멸시킬 수 있고, 결과적으로 몸무게에 대한 중요한 조절자로 작용하게 된다.

Alberdi 등은 대사 과정에 대한 레스베라트롤의 효과를 알기 위해 고지방식이를 먹인 mice에 30 mg/kg의 레스베라트롤을 6주간 처리했는데, 열 발생 조직인 interscapular brown adipose tissue (IBAT)에서는 UCP1 발현이 증가되고, 골격근에서는 UCP3 단백질 발현을 증가됨이 관찰하였다[45]. Barger 등은 UCPs에 대한 레스베라트롤의 열발생 효과에 대한 메커니즘을 증명하기 위해 SIRT-1, proliferator-activated receptor-gamma coactivator-1α (PGC-1α) 및 mitochondrial trnascription factor A (TFAM)의 발현을 측정하였다[46]. 이 연구에서는 레스베라트롤이 SIRT-1을 활성화시키고, PGC-1α는 deacetylation되어 SIRT-1의 활성을 조절하며, PGC-1α는 UCP enhancer에 결합하는 PPARγ, retinoic acid receptor (RAR) 및 thyroid receptor (TR)와 같은 전사인자를 활성화시킴으로써 UCP의 발현이 증가된다는 것을 증명하였다[43]. 이 연구에서 골격근의 TFAM 유전자 발현의 뚜렷한 증가는 관찰되지 않았고, SIRT-1 및 PGC-1a의 변화도 없었지만 레스베라트롤을 처리한 쥐에서 acetylated-PGC-1a/total PGC-1a 단백질의 비율이 감소된 것을 관찰할 수 있었는데, 이는 열생성에 관한 co-activator가 활성화 되었다는 것을 의미한다. 비슷한 결과로서 Lagouge 등은 레스베라트롤을 처리한 mice의 골격근에서 미토콘드리아와 UCP3의 유전자 발현이 증감됨을 관찰하였다[47]. 또한, 위와 같은 동물 모델을 사용했지만 고농도의 레스베라트롤(1000 mg/kg)를 사용한 Oliveira 등은 IBAT에서 UCP1 및 SIRT-1 유전자 발현의 증가를 보고하였으며, 이 연구에서 UCP3 유전자 발현에 대한 레스베라트롤의 잠재적인 효과는 관찰이 되지 않았다[48]. 결과적으로 열생성에 관한 레스베라트롤의 효과는 IBAT에서는 UCP1를, 골격근에서는 UCP3를 증가시킬 수 있고, 이 과정에서 SIRT-1이 관여하는 것으로 사료되지만 레스베라트롤의 direct 또는 indirect 효과에 관한 많은 연구를 통해 과학적 증거를 확보할 필요가 있다.

5. 지방산 산화에 대한 레스베라트롤의 효과

체지방 감소는 지방조직에서 지방 생성과 지방분해 경로 사이의 균형뿐만 아니라 산화 조직 기관인 골격근과 간에서의 지질 산화 과정 또한 중요한데, 지방산 산화에 대한 심각한 장애는 비만의 발생과 연관되어 있다[49,50]. 지방산 산화 과정은 미토콘드리아 기질에서 일어나고 4가지 효소(acyl-CoA dehydrogenase, enoyl-CoA hydratase, 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase 및 3-ketoacyl-CoA thilase)들의 활성에 의해 촉진된다[51]. 미토콘드리아의 beta-oxidaiton을 조절하는 중요한 효소인 Carnitine plamitoyltransferase (CTP)는 fatty acyl-CoAs를 미토콘드리아 기질로 들어갈 수 있는 형태인 fatty acyl-carnitine분자로 전환시키는 것을 촉매하는 효소이고, Acyl CoA oxidase (ACO)는 지방산 산화와 연관된 페록시좀 효소이다[52,53].

Lagouge 등은 골격근 또는 간에서의 지방산 산화에 대한 레스베라트롤의 효과를 보기 위해 C57BL/6J mice에 15주 동안 고지방 식이를 먹이고 레스베라트롤(400 mg/kg)를 처리하였는데, 이 연구에서는 레스베라트롤에 의한 체지방 감소가 관찰되었으며, 이 결과는 PGC1α, TFAM 및 UCP3의 유전자 발현에 의해 조절되었음을 증명하였다[47]. 또한, Alberdi 등은 레스베라트롤이 비장근에서 TFAM 또는 Cytochrome c oxidase subunit 2 (COX2) 유전자 발현을 증가시키는 것을 증명하였다. 이 결과는 레스베라트롤이 미토콘드리아의 encode된 단백질인 COX2를 증가시킴으로써 oxidative phosphorylation 경로에서 중요한 역할을 담당한다는 것을 의미한다[54]. Ahn 등은 8주 동안 고지방 식이를 먹인 C57BL/6J mice에 0.0125%의 레스베라트롤을 처리하여 간을 관찰하였는데, 전체 지질과 TG가 감소됨을 증명하였다[55]. Alberdi 등은 6주 동안 고지방 식이를 먹인 C57BL/6J mice에 레스베라트롤 30 mg/kg을 처리하였는데, 백색 지방에서 CPT-1α및 ACO의 활성이 대조군에 비해 감소됨을 관찰하였다[54]. 이러한 연구의 결과들은 레스베라트롤이 지방산 산화를 촉진시켜 anti-adipogenic 효

Table 2. Main sites of action and main effects of activation by resveratrol *in vitro* and *in vivo*

Authors	Sort by target	Effect	References
Kwon et al.	*In vitro*	C/EBPα, PPARγ protein expression↓	[16]
Chen et al.	*In vitro*	PPARγ, C/EBPα, SREBP-1c mRNA expression↓	[17]
Rayalam et al.	*In vitro*	PPARγ, C/EBPα, SREBP-1c, and FAS, LPL mRNA expression↓ Lipid accumulation↓	[18]
Lasa et al.	*In vitro*	Triacylglycerol content by resveratrol, PPARγ, C/EBPα mRNA by *trans*-resveratrol-3-O-sulfate↓	[19]
Fisher-Posovszky et al.	*In vitro*	PPARγ, GLUT4, FAS mRNA expression↓	[21]
Szkudelska et al.	*In vivo*	Basal lipogenesis from glucose↓ Triacylglycerol content↓	[8, 33]
Lasa et al.	*In vivo*	ACC mRNA expression↓ SIRT-1 mRNA expression↑	[37]
Alberdi et al.	*In vivo*	Perirenal, epididymal, mesenteric and subcutaneous fat depots↓	[45], [54]

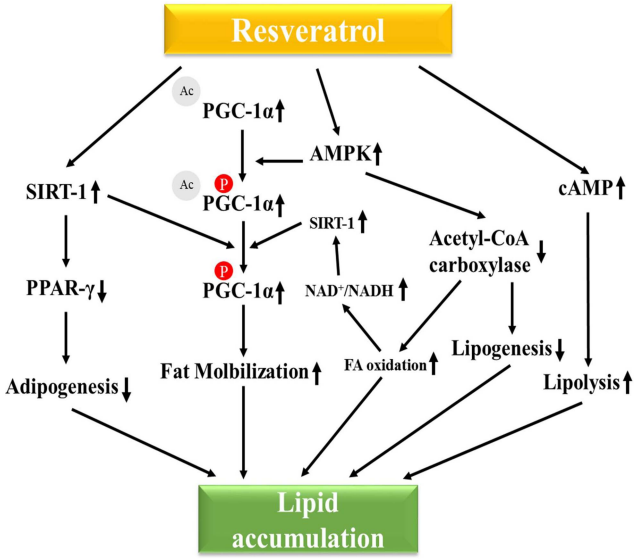

Fig. 2. Signaling pathways regulated by resveratrol resulting in decreased adipocyte number and reduced lipid accumulation. Resveratrol an increase in SIRT1 activation by resveratrol leads to a reduction in adipogenesis by repressing PPAR-gamma. PGC-1α plays a part in the processes of differentiation and fat mobilization in cultured adipocytes. AMPK and SIRT1 promptly affect PGC-1α activity through phosphorylation and deacetylation, respectively resulting in its activation, which in turn increases fat mobilization. Resveratrol phosphorylates AMPK and, once activated, AMPK inhibit acetyl-CoA carboxylase enhancing oxidation of fatty acids and reducing lipid synthesis. Resveratrol increased the lipolytic rate in adipocytes via an enhance in cAMP levels.

과에 기여할 수 있다는 것을 의미하며 또한, 레스베라트롤이 미토콘드리아 발생을 증가시킴으로써 간 및 골격근과 같은 산화성 조직에서 지방산 소비를 증가시킬 수 있음을 의미한다.

Acknowledgement

This work was supported by a Korea University Grant (K142078 and K1515281), a Korea University Guro Hospital Grant (O1500081), and a Korea Institute of Oriental Medicine (R1508541). Also, this research was supported by Basic Research Program through the National Research Foundation of Korea (NRF 2015R1D1A1A01056762) funded by the Ministry of Education and was supported by Bio & Medical Technology Development Program through the National Research Foundation of Korea funded by the Ministry of Education, Science and Technology (NRF 2015M3A9B4071075).

Seung Kug Choi and Hyun-Seuk Moon were supported by School of Life Sciences and Biotechnology for BK21 PLUS, Korea University.

국문 요약

본 총설에서는 비-플라보노이드 폴리페놀인 레스베라트롤이 간, 골격근 및 지방조직에서 지질대사에 관계된 다양한 신호전달체계를 조절하여 지질 대사 효과를 유발시키는 과정에 관해 고찰하였다. 구체적으로 *in vitro* 연구에서 레스베라트롤은 지방생성을 줄여주고 apoptosis를 증가시켜 지방세포의 발달과정에 기인하며, 지방세포의 분화에 있어 중요한 전사인자인 C/EBPβ, C/EBPα, SREBP1c 및 PPARγ의 활성을 감소시켜 항 비만 효과를 유발하는 효과가 있다는 것이 많은 논문들을 통해 증명되었다(Fig. 2). 또한, *in vivo* 연구에서 레스베라트롤은 지방 축적 과정을 억제하고 지질 분해 및 산화 경로를 자극하여 체지방 증가율을 감소시킨다는 것이 증명되었다. 최근 다양한 연구

의 결과물(Table 2)들은 레스베라트롤이 지방생성, 지방분해, 열발생 및 지방산 산화에 관여하며 또한, 백색 지방을 갈색 지방으로 변화시키는 능력이 있다는 것을 증명하였다. 흥미롭게도 레스베라트롤은 비만뿐만이 아닌 심장발작 및 뇌졸중과 같은 다양한 대사질환을 예방하는데 도움이 되고, 결장암 및 간암 세포의 성장을 억제하는 효능이 있다는 사실이 밝혀지기도 하였다. 하지만 인간에 대한 레스베라트롤의 명확한 메커니즘을 알지 못하고 인간에게 나타나는 부작용에 관한 연구가 없기 때문에, 안전성을 확보하기 위해서는 다양한 실험모델을 이용한 레스베라트롤의 단기간 및 장기간에 대한 깊은 연구가 요구된다.

References

1. Leiherer, A. Mündlein, A. Drexel, H.: Phytochemicals and their impact on adipose tissue inflammation and diabetes. *Vascul. Pharmacol.* **58**, 3-20 (2013).
2. Burns, J. Yokota, T. Ashihara, H. Lean, M.E. Crozier, A. Plant foods and herbal sources of resveratrol.: *J. Agric. Food Chem.,* **50**, 3337-3340 (2002).
3. Borriello, A. Cucciolla, V. Della Ragione, F. Galletti, P.: Dietary polyphenols: Focus on resveratrol, a promising agent in the prevention of cardiovascular diseases and control of glucose homeostasis. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.*, **20**, 618-625 (2010).
4. Wenzel, E. Somoza, V.: Metabolism and bioavailability of trans-resveratrol. *Mol. Nutr. Food Res.*, **49**, 472-481 (2005).
5. Walle, T. Hsieh, F. DeLegge, M.H. Oatis, J.E. Walle, U.K.: High absorption but very low bioavailability of oral resveratrol in humans. *Drug Metab. Dispos.*, **32**, 1377-1382 (2004).
6. Baur, J.A. Pearson, K.J. Price, N.L. Jamieson, H.A. Lerin, C. Kalra, A. Prabhu, V.V. Allard, J.S. Lopez-Lluch, G. Lewis, K.: Resveratrol improves health and survival of mice on a high-calorie diet. *Nature*, **444**, 337-342 (2006).
7. Espín, J.C. García-Conesa, M.T. Tomás-Barberán, F.A.: Nutraceuticals: Facts and fiction. *Phytochemistry*, **68**, 2986-3008 (2007).
8. Szkudelska, K. Szkudelski, T.: Resveratrol, obesity and diabetes. *Eur. J. Pharmacol.*, **635**, 1-8 (2010).
9. Szkudelski, T. Szkudelska, K.: Anti-diabetic effects of resveratrol. *Ann. N. Y. Acad. Sci.,* **1215**, 34-39 (2011).
10. Timmers, S. Konings, E. Bilet, L. Houtkooper, R.H. van de Weijer, T. Goossens, G.H. Hoeks, J. van der Krieken, S. Ryu, D. Kersten.: Calorie restriction-like effects of 30 days of resveratrol supplementation on energy metabolism and metabolic profile in obese humans. *Cell Metab.*, **14***,* 612-622 (2011).
11. Meydani, M. Hasan, S.T.: Dietary polyphenols and obesity. *Nutrients*, **2**, 737-751 (2010).
12. Catalán, V. Gómez-Ambrosi, J. Rodríguez, A. Frühbeck, G.: Role of extracellular matrix remodelling in adipose tissue pathophysiology: Relevance in the development of obesity. *Histol. Histopathol.*, **27**, 1515-1522 (2012).
13. Rosen, E.D. MacDougald, O.A.: Adipocyte differentiation from the inside out. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, **7**, 885-896 (2006).
14. Gregoire, F.M. Smas, C.M. Sul, H.S.: Understanding adipocyte differentiation. *Physiol. Rev.*, **78**, 783-809 (1998).
15. Farmer, S.R.: Transcriptional control of adipocyte formation. *Cell Metab.*, **4**, 263-273 (2006).
16. Kwon, J.Y. Seo, S.G. Yue, S Cheng, J.X. Lee, K.W. Kim, K.H.: An inhibitory effect of resveratrol in the mitotic clonal expansion and insulin signaling pathway in the early phase of adipogenesis. *Nutr. Res.*, **32**, 607-616 (2012).
17. Chen, S. Li, Z. Li, W. Shan, Z. Zhu, W. Resveratrol inhibits cell differentiation in 3T3-L1 adipocytes via activation of AMPK. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, **89**, 793-799 (2011)
18. Rayalam, S. Yang, J.Y. Ambati, S. Della-Fera, M.A. Baile, C.A.: Resveratrol induces apoptosis and inhibits adipogenesis in 3T3-L1 adipocytes. *Phytother. Res.*, **22**, 1367-1371 (2008).
19. Lasa, A. Churruca, I. Eseberri, I. Andrés-Lacueva, C. Portillo, M.P.: Delipidating effect of resveratrol metabolites in 3T3-L1 adipocytes. *Mol. Nutr. Food Res.*, **56**, 1559-1568 (2012).
20. Carpéné, C. Gómez-Zorita, S. Deleruyelle, S. Carpéné, M.A.: Novel strategies for preventing diabetes and obesity complications with natural polyphenols. *Curr. Med. Chem.*, **22**, 150-164 (2014).
21. Fisher-Posovszky, P. Kukulus, V. Tews, D. Unterkircher, T. Debatin, K.M. Fulda, S. Wabitsch, M.: Resveratrol regulates human adipocyte number and function in a Sirt1-dependent manner. *Am. J. Clin. Nutr.*, **92**, 5-15 (2010).
22. Thornberry N.A, Lazebnik, Y : Caspases: Enemies within. *Scienc.*, **281**, 1312-1316 (1998).
23. Ashkenazi A., Salvesen, G.: Regulated Cell Death: Signaling and Mechanisms. *Ann. Rev. Cell Dev. Biol*., **30**, 337-356 (2014).
24. Salvesen, G.S. Ashkenazi, A. Snapshot : Caspases. *Cell*., **147**, 476-476.e1, doi:10.1016/j.cell.2011.09.030 (2011).
25. Adams, J.M. Cory, S.: The Bcl-2 protein family: Arbiters of cell survival. *Science.*, **281**, 1322-1326 (1998).
26. Yang, J.Y. Della-Fera, M.A. Rayalam, S. Ambati, S. Hartzell, D.L. Park, H.J. Baile, C.A.: Enhanced inhibition of adipogenesis and induction of apoptosis in 3T3-L1 adipocytes with combinations of resveratrol and quercetin. *Life Sci*., **82**, 1032-1039 (2008).
27. Rayalam, S. Della-Fera, M.A. Yang, J.Y. Park, H.J. Ambati, S. Baile, C.A.: Resveratrol potentiates genistein's antiadipogenic and proapoptotic effects in 3T3-L1 adipocytes. *J. Nutr.*, **137**, 2668-2673 (2007).
28. Park, H.J. Yang, J.Y. Ambati, S. Della-Fera, M.A. Hausman, D.B. Rayalam, S. Baile, C.A.: Combined effects of genistein, quercetin, and resveratrol in human and 3T3-L1 adipocytes. *J. Med Food*., **11**, 773-783 (2008).
29. Chen, S. Xiao, X. Feng, X. Li, W. Zhou, N., Zheng, L. Sun, Y. Zhang, Z. Zhu, W.: Resveratrol induces Sirt1-dependent apoptosis in 3T3-L1 preadipocytes by activating AMPK and suppressing AKT activity and survivin expression. *J. Nutr. Biochem*., **23**, 1100-1112 (2012).
30. Pang, W.J. Xiong, Y. Zhang, Z. Wei, N. Chen, N. Yang, G.S.: Lentivirus-mediated Sirt1 shRNA and resveratrol independently induce porcine preadipocyte apoptosis by canonical

apoptotic pathway. *Mol. Biol. Rep*., **40**, 129-139 (2013).
31. Zimmermann, R. Strauss, J.G. Haemmerle, G. Schoiswohl, G. Birner-Gruenberger, R. Riederer, M. Lass, A. Neuberger, G. Eisenhaber, F. Hermetter, A.: Fat mobilization in adipose tissue is promoted by adipose triglyceride lipase. *Science*, **306**, 1383-1386 (2004).
32. Lafontan, M. Langin, D.: Lipolysis and lipid mobilization in human adipose tissue. *Prog. Lipid Res.*, **48**, 275-297 (2009).
33. Szkudelska, K. Nogowski, L. Szkudelski, T.: Resveratrol, a naturally occurring diphenolic compound, affects lipogenesis, lipolysis and the antilipolytic action of insulin in isolated rat adipocytes. J. Steroid. Biochem. Mol. Biol., **113**, 17-24 (2009).
34. Picard, F. Guarente, L.: Molecular links between aging and adipose tissue. Int. J. Obes. (Lond.), **29**, S36-S39 (2005).
35. Picard, F. Kurtev, M. Chung, N. Topark-Ngarm, A. Senawong, T. Machado de Oliveira, R. Leid, M. McBurney, M.W. Guarente, L.: Sirt1 promotes fat mobilization in white adipocytes by repressing PPAR-gamma. *Nature*, **429**, 771-776 (2004).
36. Shan, T. Ren, Y. Wang, Y.: Sirtuin 1 affects the transcriptional expression of adipose triglyceride lipase in porcine adipocytes. *J. Anim. Sci.*, **91**, 1247-1254 (2013).
37. Lasa, A. Schweiger, M. Kotzbeck, P. Churruca, I. Simón, E. Zechner, R. Portillo, M.P.: Resveratrol regulates lipolysis via adipose triglyceride lipase. *J. Nutr. Biochem.*, **23**, 379-384 (2012).
38. Rosenow, A. Noben, J.P. Jocken, J. Kallendrusch, S. Fischer-Posovszky, P. Mariman, E.C.: Renes, J. Resveratrol-induced changes of the human adipocyte secretion profile. *J. Proteome Res.*, **11**, 4733-4743 (2012).
39. Pedersen, S.B. Ølholm, J. Paulsen, S.K. Bennetzen, M.F. Richelsen, B.: Low Sirt1 expression, which is upregulated by fasting, in human adipose tissue from obese women. Int. J. Obes. (Lond.), **32**, 1250-1255 (2008).
40. Gomez-Zorita, S. Tréguer, K. Mercader, J. Carpéné, C.: Resveratrol directly affects in vitro lipolysis and glucose transport in human fat cells. *J. Physiol Biochem.*, **69**, 585-593 (2013).
41. Alberdi, G. Rodríguez, V.M. Miranda, J. Macarulla, M.T. Arias, N. Andrés-Lacueva, C. Portillo, M.P.: Changes in white adipose tissue metabolism induced by resveratrol in rats. *Nutr. Metab. (Lond.)*., **8**, 29-35 (2011).
42. Gómez-Zorita, S. Fernández-Quintela, A. Lasa, A. Hijona, E. Bujanda, L. Portillo, M.P.: Effects of resveratrol on obesity-related inflammation markers in adipose tissue of genetically obese rats. *Nutrition.*, **29**, 1374-1380 (2013).
43. Lowell, B.B. Spiegelman, B.M.: Towards a molecular understanding of adaptive thermogenesis. *Nature*, **404**, 652-660 (2000).
44. Ricquier, D. Casteilla, L.: Bouillaud, F. Molecular studies of the uncoupling protein. *FASEB J.*, **5**, 2237-2242 (1991).
45. Alberdi, G. Rodríguez, V.M. Miranda, J. Macarulla, M.T. Churruca, I. Portillo, M.P.: Thermogenesis is involved in the body-fat lowering effects of resveratrol in rats. *Food Chem.*, **141**, 1530-1535 (2013).
46. Barger, J.L. Kayo, T. Vann, J.M. Arias, E.B. Wang, J. Hacker, T.A. Wang, Y. Raederstorff, D. Morrow, J.D. Leeuwenburgh, C.: A low dose of dietary resveratrol partially mimics caloric restriction and retards aging parameters in mice. *PLoS One*, **3**, e2264 (2008).
47. Lagouge, M. Argmann, C. Gerhart-Hines, Z. Meziane, H. Lerin, C. Daussin, F. Messadeq, N. Milne, J. Lambert, P. Elliott, P.: Resveratrol improves mitochondrial function and protects against metabolic disease by activating SIRT1 and PGC-1alpha. *Cell*, **127**, 1109-1122 (2006).
48. Oliveira, J.M. Montes, A.C. Bohnen, J. Freitas, K.M. Paz, M.T. Sena, A.L. Batista de Paula, A.M. Coimbra, C.C. Sousa, S.H.: Resveratrol increases brown adipose tissue thermogenesis markers by increasing SIRT1 and energy expenditure and decreasing fat accumulation in adipose tissue of mice fed a standard diet. *Eur. J. Nutr.*, **53**, 1503-1510 (2014).
49. Galgani, J. Ravussin, E.: Energy metabolism, fuel selection and body weight regulation. *Int. J. Obes. (Lond.)*, **32**, S109-S119 (2008).
50. Isken, F. Klaus, S. Petzke, K.J. Loddenkemper, C. Pfeiffer, A.F. Weickert, M.O.: Impairment of fat oxidation under high- *vs.* low-glycemic index diet occurs before the development of an obese phenotype. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, **298**, E287-E295 (2010).
51. Eaton, S. Bartlett, K. Pourfarzam, M.: Mammalian mitochondrial beta-oxidation. *Biochem. J.*, **320**, 345-357 (1996).
52. Kerner, J. Hoppel, C.: Fatty acid import into mitochondria. *Biochim. Biophys. Acta*, **1486**, 1-17 (2000).
53. Duplus, E. Forest, C.: Is there a single mechanism for fatty acid regulation of gene transcription? *Biochem. Pharmacol.*, **64**, 893-901 (2002).
54. Alberdi, G. Rodríguez, V.M. Macarulla, M.T. Miranda, J. Churruca, I. Portillo, M.P.: Hepatic lipid metabolic pathways modified by resveratrol in rats fed an obesogenic diet. *Nutrition*, **29**, 562-567 (2013).
55. Ahn, J. Cho, I. Kim, S. Kwon, D. Ha, T.: Dietary resveratrol alters lipid metabolism-related gene expression of mice on an atherogenic diet. *J. Hepatol.*, **49**, 1019-1028 (2008).