

Review

천연 기능성 물질(Functional Ingredients)을 활용한 LDL 수용체과(科) 조절과 지질항상성 개선

정정호 · 류용선 · 박기범 · 곽광웅*

국민대학교 식품영양학과

Improvement of Lipid Homeostasis Through Modulation of Low-density Lipoprotein Receptor Family by Functional Ingredients

Jeongho Jeong, Yungsun Ryu, Kibeum Park, and Gwang-woong Go*

Department of Foods and Nutrition, Kookmin University

Abstract

Dyslipidemia, defined as elevated triglyceride (TG), total- and LDL-C, and/or decreased HDL-C levels, is considered a principal risk factor for cardiovascular disease. The low-density lipoprotein receptor (LDLR) family has been considered a key player in the prevention of dyslipidemia. The LDLR family consists of cytoplasmic membrane proteins and plays an important role not only in ligand-receptor binding and uptake, but also in various cell signaling pathways. Emerging reports state that various functional ingredients dynamically modulate the function of the LDLR family. For instance, oats stimulated the LDLR function in vivo, resulting in decreased body weight and improved serum lipid profiles. The stimulation of LRP6 by functional ingredients in vitro activated the Wnt/ β -catenin pathway, subsequently suppressing the intracellular TG via inhibition of SREBP1, PPAR γ , and C/EBP α . Furthermore, the extract of *Cistanche tubulosa* enhanced the expression of the mRNA of VLDLR, followed by a reduction in the serum cholesterol level. In addition, fermented soy milk diminished TG and total cholesterol levels while increasing HDL-C levels via activation of LRP1. To summarize, modulating the function of the LDLR family by diverse functional ingredients may be a potent therapeutic remedy for the treatment of dyslipidemia and cardiovascular diseases.

Key words: functional ingredients, lipid homeostasis, dyslipidemia, LDLR family

서 론

지단백질(lipoprotein)을 통한 중성지질 및 콜레스테롤의 운송은 에너지원 전달 및 저장, 세포막 구성, 호르몬 합성 등 필수적인 생리대사 기능을 뒷받침한다. 다양한 체세포는 LDL 수용체(low-density lipoprotein receptor, LDLR)과를 통해 유미입자(chylomicron, CM), 초저밀도 지단백질(very low-density lipoprotein, VLDL), 중간밀도 지단백질(intermediate-density lipoprotein, IDL), 저밀도 지단백질(low-density lipoprotein, LDL) 등과 같은 리간드와 결합하여 콜레스테롤을 세포 내로 흡수시킨다.

이처럼 LDLR 수용체과은 세포 외에 존재하는 단백질 및 지질 복합체 등의 리간드와 결합하여 이들의 유도성 세포내이입(endocytosis)을 조절하는 막수용체들의 집합을 일

컸는다(Willnow et al., 1999). LDLR 수용체과의 여러 구성원들은 기본적으로 LDLR의 작용 원리와 기능을 공유하면서 동시에 각각의 독특한 리간드 결합 능력을 갖고 있다. LDLR 수용체과의 막수용체는 공통적인 구조 단백질들을 공유하는데 1) LDLR type A repeats, 2) 표피성장인자(epidermal growth factor, EGF)-유사 도메인, 3) 막관통 영역(transmembrane domain), 4) 세포질 영역(cytoplasmic domain)이 대표적이다. LDLR과 VLDLR의 경우에는 추가적으로 세포막 바로 위에 O-link 당 도메인을 포함하며, LRP1과 LRP2 (megalin)는 상대적으로 거대한 세포막 외부 도메인을 갖고 있다(Jeon & Blacklow, 2005). LDLR type A repeats는 NH₂-말단에 위치하며 ApoE와 ApoB100을 포함하는 리간드와의 결합을 유도한다. 표피성장인자-유사 도메인은 여러 β -propeller 도메인과 반복된 표피성장인자 단백질 구조를 갖고 있으며, 수소이온 농도 의존성 리간드-복합체 해리를 조절한다. 막관통 영역은 막수용체가 세포막에 결합할 수 있도록 도움을 주는 역할을 한다. 세포질 도메인은 NPxY (Asn-Pro-아미노산(x)-Tyr) 또는 PPPSP 모티프(Pro-Pro-Pro-Ser-Pro)를 포함하며, 인산화를

*Corresponding author: Gwang-woong Go, Department of Foods and Nutrition, Kookmin University, Seoul 02707, Korea
Tel: +82-2-910-5780; Fax: +82-2-910-5249
E-mail: gwgo@kookmin.ac.kr
Received January 17, 2017; revised February 5, 2017; accepted February 8, 2017

통해 막수용체가 신호 기전을 조절할 수 있다(Li et al., 2001). 여러 도메인들의 위치와 구성 단백질의 조성 차이에 따라 LDLR 수용체과의 다양성이 형성되며, 현재까지 매우 다양한 LDLR 수용체과와 그들의 작용 기전 및 기능이 보고되었다(Ye et al., 2012; Go, 2015). 이 중 LDLR, VLDLR, LRP1, LRP2, LRP6 등은 콜레스테롤 항상성 및 지질대사 조절에 핵심적인 역할을 한다(Ishibashi et al., 1993).

LDLR 수용체과를 통한 유도성 세포 내 섭취의 작용 기전 구명은 지단백질 대사의 이해에 결정적인 지식을 제공했으며, 이러한 LDLR의 결함은 이상지질혈증 및 심혈관질환을 일으키는 근본적인 위험 요소임이 밝혀졌다. 전세계 질병에 의한 사망 원인 중 가장 큰 비중을 차지하는 각종 심혈관질환에 대한 대표적 위험인자가 높은 혈중 LDL-C 수치이다(Roger et al., 2011). LDLR과 심혈관질환에 대한 연구는 폭넓게 진행되었지만, 다른 LDLR 수용체과와 심혈관질환 및 지질항상성에 대한 연구는 최근에서야 보고되고 있다(Mani et al., 2007). LDLR 수용체과에 의한 콜레스테롤 항상성과 이상지질혈증의 연관성을 둘러싼 정확한 기전 구명은 여전히 진행 중에 있다. 또한 최근 건강에 대한 중요성이 강조되면서 치료를 목적으로 하는 전문의약품이 아닌 식품에서 유래한 기능성 물질을 이용한 예방 차원에서 건강 관리가 주목받고 있으며, 이로 인해 기능성 물질에 의한 LDLR 수용체과의 조절은 LDLR 수용체과와 관련이 깊은 심혈관질환, 이상지질혈증을 예방할 수 있다는 관점에서 중요시되고 있다. 따라서, 본 논문은 이상지질혈증과 심혈관질환의 병태생리기전에 있어서 LDLR 수용체과의 역할에 대한 종합적인 정보를 제공하고자 한다. 또한 천연 기능성 물질에 의한 LDLR 수용체과 조절에 대해 고찰함으로써 체내에서 지질 항상성 개선 효과에 대한 종합적인 내용을 전달하고자 한다.

본 론

LDLR

LDLR은 세포막에 위치한 당단백질로써 콜레스테롤을 함유한 지단백질들을 인식하고 결합하여 세포 내로 흡수한다. LDLR은 인체 대부분의 조직에서 광범위하게 발현되는 막수용체인데, 특히 LDLR을 매개체로 한 리간드 흡수 작용은 지단백질 및 지질대사의 항상성에 필수적인 역할을 한다(Goldstein & Brown, 1974). 인간의 콜레스테롤 운반은 대부분 LDLR을 통해 이뤄지기 때문에 이와 관련한 LDLR의 기능 연구는 광범위하게 진행되었다(Goldstein & Brown, 1974). 하나의 LDL-C는 한 개의 ApoB100 단백질을 갖고 있으며, 이들이 LDLR과 일대일로 결합하여 흡수된다(Wiklund et al., 1985). 막수용체-리간드 복합체는 세포막 부위 중 클라트린 피복소공(clathrin-coated pit)에 집중적

으로 존재하는데, 함몰된 형태로 세포 내로 흡수되면 LRP6 및 상염색체 열성 고콜레스테롤혈증 단백질(autosomal recessive hypercholesterolemia protein, ARH)와 같은 단백질의 작용에 의해 엔도솜으로 이동한다. 엔도솜이 산성조건에 노출되어 흡수된 막수용체-리간드 복합체를 분리시키면, 막수용체는 세포막으로 되돌아가 재활용되고 리간드는 리소솜으로 이동하여 효소에 의해 분해되어 다양한 영양 성분을 세포에 제공하게 된다. 세포질로 이동한 LDL-C는 다음 세 가지 반응을 촉진시킨다. 1) 3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA reductase (HMGCR)의 유전자 발현을 억제시켜 콜레스테롤의 생합성을 감소시키며, 2) acyl-CoA cholesterol acyl transferase (ACAT)을 활성화시켜 유리 콜레스테롤과 지방산을 에스터화 시킴으로서 세포 독성을 저해한다. 또한, 3) sterol regulatory element binding protein 2 (SREBP2) 억제제를 통해 LDLR의 합성을 줄여 후속 LDL-C의 유입을 저감화시킨다(Brown & Goldstein, 1976).

유전적 결함에 의한 LDLR의 기능 손상은 혈중 LDL-C 농도의 급격한 상승을 초래하고 이는 매우 어린 나이에도 불구하고 심혈관계질환을 앓고 있는 환자들의 발병요인으로 알려져 있다(Hobbs et al., 1992; Goldstein et al., 1974; Brown & Goldstein, 1974). 이는 가족성 고콜레스테롤혈증(familial hypercholesterolemia, FH)이라는 병명으로 널리 알려져 있으며(Brown et al., 1974), 이형접합체는 1:500의 확률로 동형접합체는 1:1,000,000의 확률로 발생할 수 있다(Hobbs et al., 1992). 정상인에게서 얻은 섬유세포에서는 LDL-C와 LDLR과의 결합이 원활하고 정상적으로 흡수되는데 반해, 가족성 고콜레스테롤혈증 환자에서 채취해 배양한 섬유세포에서는 LDL-C의 제거기능이 손상되어 원활한 세포 내 흡수를 진행하지 못했다(Goldstein et al., 1974). 동형접합체 손상을 가진 가족성 고콜레스테롤혈증 환자는 혈중 LDL-C 농도가 800 mg/dL로 치솟아 관상동맥, 대동맥, 경동맥 등에 광범위한 혈전이 축적되었다. 이형접합체가 손상된 가족성 고콜레스테롤혈증 환자는 일반적으로 혈중 LDL-C 농도가 두 배 가량 증가하며 심혈관계질환 유병률도 두 배 가량 높은 것으로 나타났다(Brown & Goldstein, 1974). 대부분의 건강관리 지침서는 관상동맥 위험요소 중 두 가지 이상의 징후를 보이는 사람의 경우 혈중 LDL-C 수치를 100 mg/dL 이하로 유지하도록 제안하고 있으며, 이미 관상동맥이 발생한 사람의 경우에는 70 mg/dL 이하로 관리하도록 권장하고 있다. 이미 이형접합체가 손상된 가족성 고콜레스테롤혈증 환자들 중 50%는 40-50년 이내에 각종 형태의 심혈관계질환이 발병하는 것으로 나타났다(Goldstein & Brown, 1973). LDLR의 기능 손상은 관련 단백질의 기능적 특성에 따라 크게 다섯 가지의 형태로 분류할 수 있는데, 1) LDLR 막수용체 합성 결함; 2) LDLR의 세포막과의 결합능력 결함; 3) LDLR의 리간드 결합능력 결함; 4) 클라트린피복소공과의 상호작용 손

상에 의한 흡수능력 결함; 5) 엔도좀의 산성 수소 이온 조건에서 막수용체-리간드 복합체가 해리되지 않는 재활용 결함 등이 있다(Hobbs et al., 1990).

LDLR이 삭제된(LDLR^{-/-}) 마우스에게 1.5%의 고콜레스테롤 식이를 급여할 경우 고지혈증과 활성산소가 크게 증가함은 물론 심혈관계 지표들이 교란되었으며(Lauzier et al., 2011), LDLR^{-/-} 마우스에게 아데노 바이러스 주입 기술을 통해 LDLR 유전자를 재발현시키면 혈중 LDL-C와 VLDL-C의 농도가 감소하였다(Ishibashi et al., 1993). Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9)는 간세포에서 분비되는 단백질로써 LDLR과 결합하여 LDLR의 분해를 유도하는데, RNAi 기술을 통해 PCSK9를 저감화시키면 동물실험과 세포실험 모두에서 혈중과 배양액 내의 LDL-C의 농도가 감소하였다(Jones et al., 2007). 유사한 결과로 마우스에서 PCSK9를 억제시키면 간의 LDLR 유전자 및 단백질의 합성이 증가하며, 혈중 LDL-C 수치 또한 감소하는 것으로 확인되었다(Jones et al., 2003). 결과적으로 LDLR은 콜레스테롤 항상성 유지에 있어 리간드를 세포 내로 흡수하는 핵심적인 막수용체 단백질이며, LDLR의 기능이 손상될 경우 혈중 LDL-C 농도가 급증하고 각종 심혈관계 질환이 발병된다.

다양한 천연 기능성 물질이 LDLR 조절에 의한 지질항

상성 개선에 기여하였으며, LDLR 조절에 의해 나타나는 구체적인 효과는 Table 1에 정리하였다. 마우스에 황백(Phellodendron amurense)을 30 mg/kg의 농도로 급여한 결과 LDLR의 mRNA 발현량이 증가하였으며 PCSK9의 mRNA 발현량은 감소하였다. 이와 유사하게 황백을 급여한 동물에게서 SREBP2 및 LDLR의 단백질 발현량이 증가하였다. 이에 따라 혈중 중성지질, 콜레스테롤, LDL-C의 농도는 감소하였으며, HDL-C는 증가하였다(Xiao et al., 2012). 마우스에 적포도주(375 mL/day)를 8주간 급여한 결과, SREBP2와 LDLR의 mRNA 발현량은 증가하였고 ACAT2 및 PPAR γ 의 mRNA 발현량은 감소하였으며 이로 인해 혈중 중성지질, 콜레스테롤의 농도가 감소하였다(Lee et al., 2013). 랫드에게 미강유를 15 g을 투여했을 때, 간에 존재하는 LDLR의 mRNA 발현량이 증가했으며 이로 인해 혈중 중성지질, VLDL-C, LDL-C이 감소하였다(Chen et al., 2006). 햄스터에게 7주간 고지방식이와 브로콜리(brassica oleracea var. italica) 줄기 추출물을 10 mg/kg 농도로 투여한 결과, 간 내 LDLR mRNA 발현량이 증가하여 혈중 콜레스테롤과 중성지질의 농도가 감소하였다. 또한 SREBP, HMGCR, FAS, ApoB 등의 mRNA 발현량은 감소하였고, 이에 따라 간의 콜레스테롤 농도는 감소하였다(Rodríguez-Cantú et al., 2011). 랫드에 귀리(avena

Table 1. The beneficial effects of functional ingredients on LDLR^a *in vivo* and *in vitro*

Functional ingredient	Species	Concentration	Effects	Reference
Berberine	C57BL/6 mice	30 mg/kg	Plasma TG, TC, LDL-C \downarrow , HDL-C \uparrow mRNA/protein level of SREBP2, LDLR \uparrow , PCSK9 \downarrow	Xiao et al., 2012
Broccoli sprout	Hamster	10 mg/kg	Plasma TG, TC \downarrow mRNA level of LDLR \uparrow , SREBP, HMGCR, FAS, ApoB100 \downarrow	Cantu et al., 2011
Fuzhuan brick teas	SD rats	300 mg/kg	Body weight and fat mass \downarrow , serum TG, TC, LDL \downarrow mRNA level of C/EBP α , FAS, SREBP1 \downarrow	Li et al., 2013
Guar gum	Pigs	10%	Plasma TC, LDL-C \downarrow Protein level of SREBP2, LDLR \uparrow	Rideout et al., 2007
Oat	SD rats	30%	Body weight \downarrow , serum TG, TC, LDL-C \downarrow Protein level of FAS, GPAT1, HMGCR \downarrow , LDLR \uparrow	Peng et al., 2013
Red wine polyphenol	ICR mice	375 mg/day	Plasma TG, TC, LDL-C \downarrow mRNA level of SREBP2, LDLR \uparrow , HMGCR \downarrow	Lee et al., 2013
Rice bran oil	SD rats	15 g/kg	Plasma TG, VLDL, LDL-C \downarrow mRNA level of hepatic LDLR-	Chen et al., 2006
Taurine	SD rats	1 g/kg	Body weight \downarrow , serum cholesterol, TG \downarrow mRNA of LDLR, PPAR α	Chou et al., 2012
Catechin	HepG2	200 μ M	Intracellular cholesterol \downarrow , LDLR activity \uparrow Protein level of LDLR \uparrow	Bursil et al., 2001
Genistein/Daidzein	HepG2	50, 100 μ M	ApoB \downarrow , cellular FC \downarrow , LDLR activity \uparrow mRNA level of ApoB, LDLR, HMGCR, MTP, ACAT1/2 \downarrow	Borradaile et al., 2002
Lupin peptides	HepG2	2.5 mg/mL	Protein level of SREBP2, LDLR, HMGCR-, HMGCR activity \downarrow LDL-C uptake \uparrow	Lammi et al., 2014
Red wine polyphenol	HepG2	0.4 mg/mL	Intracellular TC, TG \downarrow	Lee et al., 2013

^aLDLR, low density lipoprotein receptor; SREBP1/2, sterol responsive element binding protein 1/2; PCSK9, proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; TG, triglyceride; TC, total cholesterol; LDL-C, low density lipoprotein cholesterol; HDL-C, high density lipoprotein; FC, free cholesterol; ApoB, apolipoproteinB; HMGCR, 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase; MTP, microsomal triglyceride transfer protein; ACAT1/2, acetyl-CoA acetyltransferase 2; VLDL, very low density lipoprotein; FAS, fatty acid synthase; GPAT1, glycerol-3-phosphate acyltransferase 1; C/EBP α , CCAAT/enhancer-binding protein α ; PPAR α , peroxisome proliferator-activated receptor α

sativa)를 사료 총열량의 7.5%, 15%, 30%씩 12주 동안 투여한 결과, 체중, 혈중 콜레스테롤 및 중성지질 농도가 감소하였다. 또한 FAS, GPAT1, HMGCR 등 지질생합성 관련 단백질의 발현량이 감소한 반면, LDLR 단백질의 발현량이 증가하여 혈중 콜레스테롤, 중성지질, LDL-C의 농도는 줄어들고 HDL-C의 농도는 증가하였다(Peng et al., 2013). 랫드에게 fuzhuan brick tea (300 mg/kg b.w.)를 80일 동안 투여한 결과, C/EBP α , FAS, SREBP1의 mRNA 발현량이 감소하였고 LDLR과 PPAR α 의 mRNA 발현량은 증가하였으며, 혈중 중성지질, 콜레스테롤, LDL-C의 농도가 감소하였다. 이로 인해 체중이 20% 감소했고, 체지방량은 10% 감소하였다(Li et al., 2013). 랫드에게 타우린(1 g/kg b.w.)을 6주간 투여하였을 때, LDLR 및 PPAR α 의 mRNA 발현량은 증가하였으며 그로 인해 혈중 중성지질, 콜레스테롤 농도가 감소하였으며, 체중 또한 10% 감소하였다(Chou et al., 2012). 돼지에게 사료의 10%에 해당하는 양의 구아검을 36일 동안 투여하였을 때, SREBP2와 LDLR의 단백질 발현량이 증가하였으며, 이를 통해 혈중 콜레스테롤, LDL-C의 농도가 감소하였다(Rideout et al., 2007).

사람의 간세포주 HepG2에 genistein과 daidzein (100 μ M)을 처리했을 때, ApoB, HMGCR, MTP, ACAT1/2의 mRNA 발현량은 감소하였으며 LDLR 단백질의 활성도는 증가하였다. 이에 따라 HepG2 세포 내의 콜레스테롤이 감소하였다(Borradaile et al., 2002). HepG2 세포주에 카테킨 (200 μ M)을 처리한 결과, LDLR의 활성도는 증가하였으며, 음성되먹임으로 전사인자 SREBP2에 의해 유도되는 세포 내 콜레스테롤 및 LDLR 합성은 감소하였다(Bursill et al., 2001). 적포도주에서 추출해낸 polyphenol (0.1, 0.2, 0.4 mg/mL)을 HepG2 세포주에 24시간 동안 처리하였을 때, 각각의 농도에서 모두 HepG2 세포 내 중성지질과 콜레스테롤이 감소하였다(Lee et al. 2013). Rupin peptide (2.5 mg/mL)를 48시간 동안 HepG2 세포에 처리하였을 때, SREBP2, HMGCR, LDLR의 mRNA 발현량이 증가하였으며 HMGCR 단백질의 활성도는 감소하였고 그로 인해 LDL-C의 흡수량이 마찬가지로 증가하였다(Lammi et al., 2014). 이처럼 LDLR의 mRNA 및 단백질 발현량은 다양한 천연 식품 소재 및 기능성 소재에 의해 조절되며, 기능성 소재를 통한 LDLR의 활성화는 혈중 콜레스테롤 및 중성지질을 개선시키고, 궁극적으로 심혈관계질환 발병 위험을 낮출 수 있다.

LRP6

LRP6는 LDLR 수용체과의 구성원으로 LRP5와 함께 매우 독특한 구조와 기능을 갖고 있으며 Wnt 및 LDLR 작용에 필수적인 막수용체이다(Mi & Johnson, 2005). LRP6의 세포 외 domain은 세가지 유형으로 이뤄져 있는데, 1)

LDLR type A repeats, 2) EGF-like domain, 3) YWTD-type β -propeller이다. LDLR과 VLDLR은 한 개의 리간드 결합 클러스터를 갖고 있어 지단백질과 결합할 뿐이지만, LRP6는 3개의 리간드 결합 클러스터 구조를 가지고 있어 Wnt, DKK1, 지단백질과 각각 결합할 수 있다. Wnt가 세포의 표면수용체 Frizzled (Fzd), 그리고 공동수용체 LRP6와 결합하면, LRP6의 세포질 내 부분이 casein kinase 1 (CK1)과 glycogen synthase kinase 3 β (GSK3 β)에 의해 인산화된다. 이러한 작용은 dishevelled segment polarity protein 1 (Dvl1) 단백질과 AXIN 복합체의 결합을 유도하고 β -catenin을 안정화시킨다. 핵으로 이동한 β -catenin은 전사인자 T cell factor (TCF)/lymphoid enhancer factor (LEF)와 결합하게 되고 결과적으로 성장 및 발달에 관여하는 여러 유전자들의 발현을 자극한다(Niehrs & Shen, 2010).

LRP6의 EGF domain에 유전자 변이에 의한 기능손상이 발생하면 고지혈증, 당뇨병, 골다공증, 고혈압, 심혈관계질환 등의 발병이 촉진된다(Mani et al., 2007). LRP6_{R611C} 돌연변이가 발생한 환자의 경우 혈중 LDL-C 수치가 60% 증가했고 중성지질의 경우 3배 가량 증가했으며, 공복기 혈당수치 등이 크게 증가하여 장기적으로 대사증후군, 동맥경화증, 심근경색 등 각종 질환의 발병률이 또한 증가했다(Tomaszewski et al., 2009). 이처럼 LRP6와 다양한 질병과의 연관성이 보고되는 것은 LRP6가 세포 내에서 상당히 복합적인 역할을 하고 있음을 보여주는 근거이다. LRP6는 LDLR과 함께 혹은 독립적으로 LDL-C의 흡수를 조절하는데, 돌연변이에 의해 LRP6의 기능이 손상될 경우 LRP6와 LDL-C의 결합은 현저하게 저하되며 혈중 LDL-C의 수치는 상승했음을 확인할 수 있다(Liu et al., 2012). 또한 LRP6가 이형접합체로 손실된 대식세포에서도 LDL-C의 흡수가 낮아졌다(Liu et al., 2008). LRP6의 기능이 손상된 마우스의 경우 혈중 중성지질, 총콜레스테롤, LDL-C의 수치가 상승했으며 지방간이 발생했다. 이는 LRP6가 손상됨에 따라 Sp1-AKT-mTOR-SREBP1/2의 기전이 촉진되어 *de novo* lipogenesis가 증가된 결과이다(Go et al., 2014). LRP6가 비알코올성 지방간 질환의 발병과도 연관이 있다는 연구 결과 또한 발표되고 있는데 사람의 간세포인 HepG2 세포주에 LRP6를 shRNA를 이용하여 녹아웃한 결과, 비알코올성 지방간 질환들의 활성인자들인 protein kinase c α/μ (PKC α/μ), transforming growth factor β 1 (TGF β 1), ras homolog gene family member A (RhoA), rho associated coiled-coil containing protein kinase 2 (ROCK2) 단백질 발현량이 증가하였으며, LRP6가 삭제된 LRP6^{-/-} 마우스의 간에서도 마찬가지로 PKC α/μ , TGF β 1, RhoA, ROCK2 단백질 발현량이 증가하여 LRP6가 비알코올성 지방간 질환과도 상관관계가 있음을 확인하였다(Wang et al., 2015). LRP6는 관상동맥질환과도 상관관계

가 존재하는데, LRP6가 손상되면 혈관평활근세포 분화에 관여하는 transcription factor 7-like 2 (TCF7L2)의 발현이 감소하여 동맥벽에 이상이 생기게 되며 이로 인해 관상동맥질환이 발병하게 된다(Srivastava et al., 2015).

다양한 천연 기능성 물질이 체내 지질항상성에 관여하는 LRP6를 조절한다고 보고되었으며, LRP6가 조절됨에 따라 나타나는 효과는 Table 2에 정리하였다. 생강의 뿌리줄기에서 추출한 6-gingerol (15 µg/mL)을 3T3-L1 지방전구세포의 분화과정기간 동안 처리하였을 때, β-catenin을 안정화시키는 Dvl2와 LRP6의 mRNA와 단백질 발현량의 증가를 통해 Wnt/β-catenin 기전이 활성화되는 것을 확인하였고, 이로 인해 지방분화에 관여하는 PPARγ와 C/EBPα의 mRNA와 단백질 발현량이 농도 의존적으로 감소하였다. 또한 지방합성효소인 FAS 및 ACC의 발현량이 농도 의존적으로 감소하여 지방합성이 억제되었다(Li & Zhou, 2015). 황금(scutellaria baicalensis)에 존재하는 천연 플라보노이드인 baicalin (200 µM)을 3T3-L1 지방전구세포의 분화과정동안 처리하였을 때, Dvl2, Dvl3, LRP6의 mRNA 발현량 증가를 통해 Wnt/β-catenin 신호기전이 활성화되는 것을 확인하였고 이로 인해 PPARγ, C/EBPα, fatty acid binding protein 4 (FABP4), lipoprotein lipase (LPL)의 mRNA와 단백질 발현량이 감소되어 지방구 축적량이 감소하였다(Lee et al., 2010). 흑미 추출물(oryza sativa)을 마우스의 골수에서 유래한 C3H10T1/2 간엽줄기세포주에 40 µg/mL 농도로 처리하였을 때 LRP6, Fzd의 mRNA 발현량

이 증가하였으며, 이로 인해 PPARγ, C/EBPδ, C/EBPα의 mRNA 발현량이 감소되었다(Kim et al., 2016). 붉은 토끼풀(trifolium pratense)에 존재하는 coumestrol은 LRP6의 단백질 발현량과 Wnt/β-catenin pathway 신호기전에 관여하는 단백질들의 발현량을 증가시켰으며 이로 인해 PPARγ, C/EBPα, FAS, AP2의 단백질 발현량도 감소되어 결과적으로 지방축적을 억제시켰다(Jang et al., 2016). 과일과 채소에 많이 함유되어 있는 안토시아닌인 delphinidin (100 µM)을 지방전구세포 3T3-L1에 24시간 동안 처리하였을 때, Wnt1, Wnt10b, Fzd2, LRP6의 mRNA 발현량이 증가하였으며, 이로 인해 지방세포의 분화과정 초기에 관여하는 PPARγ, C/EBPα, C/EBPβ의 mRNA 발현량이 감소되어 지방축적을 억제시켰다(Rahman et al., 2016). 해삼에 존재하는 fucosylated chondroitin sulfate (200 µg/mL)를 지방전구세포 3T3-L1에 분화기간 동안 처리하였을 때 Fzd와 LRP6의 mRNA 발현량이 증가하였으며, 그로 인해 지방분화과정에 관여하는 PPARγ와 C/EBPα의 mRNA와 단백질 발현량이 감소하여 지방구의 축적량이 줄어들었다(Xu et al., 2015). 플라보노이드의 한 종류인 isorhamnetin (50 µM)을 지방전구세포 3T3-L1에 24시간 동안 처리하였을 때 LRP6와 Fzd1/4/6/7의 mRNA 발현량이 감소하였고, 마찬가지로 PPARγ 및 C/EBPα의 mRNA 발현량은 감소하였으며, 이로 인해 세포 내 콜레스테롤이 감소하였다(Lee et al., 2010). 천연디테르페노이드인 kirenol (40 µM)을 지방전구세포 3T3-L1에 24시간 동안 처리하였을 때, LRP6,

Table 2. The beneficial effects of functional ingredients on LRP6^a *in vivo* and *in vitro*

Functional ingredients	Species	Concentration	Effects	Reference
6-gingerol	3T3-L1	15 µg/mL	Wnt/β-catenin pathway↑ mRNA level of LRP6, Dvl2↑, PPARγ, C/EBPα↓ Protein level of LRP6, Dvl2↑, PPARγ, C/EBPα, FAS, ACC↓	Li & Zhou., 2015
Baicalin	3T3-L1	200 µM	Wnt/β-catenin pathway↑ mRNA level of LRP6, Dvl2/3↑, PPARγ, C/EBPα, FABP4, LPL↓ Protein level of PPARγ, C/EBPα, FABP4, LPL↓	Lee et al., 2010
Black rice extracts	C3H10T1/2	40 µg/mL	mRNA level of LRP6, Fzd↑, PPARγ, C/EBPδ, C/EBPα, FAS↓	Kim et al., 2016
Coumestrol	3T3-L1	40 µM	Lipid accumulation↓, Wnt/β-catenin pathway↑ Protein level of LRP6↑, PPARγ, C/EBPα, FAS, AP2↓	Jang et al., 2016
Delphinidin	3T3-L1	100 µM	Lipid droplet accumulation↓ mRNA level of Wnt1/10b, Fzd2, LRP6-, PPARγ, C/EBPα/β↓	Rahman et al., 2016
Fucosylated chondroitin sulfate	3T3-L1	200 µg/mL	Lipid droplet accumulation↓, Wnt/β-catenin pathway↑ mRNA level of LRP6, Fzd↑ Protein level of PPARγ, CEBPα, SREBP1, FAS↓	Xu et al., 2015
Isorhamnetin	3T3-L1	50 µM	Intracellular cholesterol↓ mRNA level of LRP6, Fzd1/4/6/7, PPARγ, CEBPα↓	Lee et al., 2010
Kirenol	3T3-L1	40 µM	Lipid accumulation↓ mRNA level of LRP6, Dvl2, β-catenin, Cyclin d1↑, PPARγ, CEBPα, SREBP1, FAS, ACC↓	Kim et al., 2014
Platycodin D	3T3-L1	10 µM	Lipid accumulation↓, Wnt/β-catenin pathway↑ mRNA level of Lrp6↔, Dvl2↑ Protein level of Dvl2↑, AXIN, PPARγ, C/EBPα, FABP4↓	Lee et al., 2011

^aLRP6, low density lipoprotein receptor-related protein 6; Dvl2/3, segment polarity protein dishevelled homolog 2/3; PPARγ, peroxisome proliferator-activated receptor γ; C/EBPα/β, CCAAT/enhancer-binding protein α/β; FAS, fatty acid synthase; ACC, acetyl-CoA carboxylase; FABP4, fatty acid binding protein 4; LPL, lipoprotein lipase; AP2, adipocyte protein 2; Fzd 2, frizzled 2; SREBP1/2, sterol responsive element binding protein 1/2

Dvl2, β -catenin, Cyclin d1의 mRNA 발현량이 농도 의존적으로 증가하였으며, 이로 인해 PPAR γ 및 C/EBP α 의 mRNA 발현량이 농도 의존적으로 감소함으로써 지방축적이 억제되었다(Kim et al., 2014). 도라지(platycodon grandifloras)에서 추출한 platycodin D (10 μ M)를 지방전구세포 3T3-L1에 분화과정기간 동안 처리하였을 때, β -catenin의 분해를 촉진하는 AXIN의 단백질 발현량이 감소한 반면, β -catenin을 안정화시키는 Dvl2의 mRNA와 단백질 발현량이 증가하였다. 따라서 Wnt/ β -catenin 신호기전이 활성화되었으며 이로 인해 PPAR γ , C/EBP α , FABP4의 단백질 발현량이 감소하여 지방축적을 억제시켰다. 그러나 LRP6의 mRNA 발현량은 변화가 없었다(Lee et al., 2011). 이처럼 천연 기능성 물질들이 LRP6의 발현에 관여하며 이를 통해 LRP6가 관장하는 지질항상성 조절에 기여하여 체내 지방축적을 억제하였다.

VLDLR

VLDLR은 LDLR 및 LRP1과 함께 ApoE를 함유한 지단백질을 인식하고 흡수하는 주요 수용체이다. VLDLR은 지방조직, 골격근, 심장, 모세혈관과 작은 동맥의 내피세포 등에서 높게 발현되지만 LDLR 발현량이 높은 간세포에서는 발현되지 않는다(Poirier et al., 2008). 대조적으로, VLDLR과 50%의 상동성을 갖는 LRP8 (ApoER2)는 주로 뇌, 정소, 태반 등에서 발현된다(Frank-Kamenetsky et al., 2008). VLDLR은 주로 간 외의 조직에서 중성지질이 풍부한 지단백의 대사를 조절하며, 그 구조는 LDLR과 매우 흡사하다. VLDLR은 LDLR과는 달리 세포 내로 유입된 VLDL-C에 의한 피드백 작용이 발생하지 않는 특징이 있으며, PPAR γ 에 의해 직접적으로 VLDL-C 유전자 발현이 조절된다(Graham et al., 2007). 따라서, PPAR γ 의 작용제인 pioglitazone을 마우스 섬유세포인 3T3-L1에 처리할 경우 VLDLR mRNA와 단백질의 발현이 모두 증가했다. 또한

마우스에게 pioglitazone을 처리한 경우 혈중 중성지질의 복강내 지방조직으로의 축적이 촉진되었는데, VLDLR을 삭제한 VLDLR^{-/-} 마우스에서는 이러한 지질 축적 현상이 관찰되지 않았다(Takahashi et al., 1992).

VLDLR은 식사 후 상승하는 CM과 VLDL-C의 농도를 조절함에 있어 핵심적인 역할을 수행한다. VLDLR의 분포 패턴은 LPL과 매우 유사해 LPL을 매개체로 하는 중성지질 분해에 직접적으로 관여하며, 혈관 내피세포의 VLDL-C 흡수 또한 조절한다. VLDLR^{-/-} 마우스는 LPL의 발현이 현저히 감소하며 이에 따라 혈중 중성지질의 농도가 크게 증가했다. VLDLR^{-/-} 마우스의 경우 혈중 중성지질의 농도가 정상 마우스에 비해 2.5배 가량 높게 나타나며, CM의 흡수능력은 60% 가량 감소했다(Goudriaan et al., 2004). 이처럼 VLDLR은 중성지질이 풍부한 VLDL-C과 CM의 체내 흡수를 조절하여 말초 조직의 대사에 필요한 에너지를 제공하는 기능을 한다. VLDLR^{-/-} 마우스는 체지방이 감소함에도 불구하고 혈중 지단백질 조성에는 큰 변화가 없는데, 이는 마우스의 경우 사람과 달리 지단백질 중 HDL-C의 비중이 워낙 크기 때문이다(Yagyu et al., 2002). 아데노 바이러스를 통해 VLDLR cDNA를 마우스에게 주입한 경우 ApoE를 함유한 지단백질의 혈중 농도가 감소했다(Takahashi et al., 2004). 공복기에는 FABP와 acetyl CoA synthase (ACS)와 더불어 VLDLR의 발현 또한 증가하는데 이는 심장과 뇌 같은 중요 기관에 충분한 에너지를 안정적으로 제공하기 때문이다(Tao et al., 2010).

식품에서 유래한 다양한 천연 기능성 소재들은 VLDLR을 조절하여 지질항상성을 개선하는 것으로 조사되었으며, VLDLR 조절에 의한 구체적인 개선효과는 Table 3에 정리하였다. 마우스에 13주간 고지방식이와 홍삼뿌리 추출물(panax ginseng)을 13주간 10 g/kg 농도로 투여한 결과 간에서 VLDLR의 mRNA 발현량이 감소하였다. 이로 인해 체중, 체중 증가량, 총 지방량이 유의적으로 감소하였다

Table 3. The beneficial effects of functional ingredients on VLDLR^a *in vivo* and *in vitro*

Functional ingredient	Species	Concentration	Effects	Reference
Alfalfa saponin extract	Hy-line brown hens	120 mg/kg	Cholesterol in egg yolk↓ mRNA level of VLDLR↓	Zhou et al., 2014
Chitosan	SD rats	3%, 5%, 7% chitosan	Body weight↓, epididymal fat↓, plasma TC↓ Protein level of VLDLR, ANGPTL4, ApoB48/100↑	Liu et al., 2012
Cistanche tubulosa extract	DDY mice	400 mg/kg	Serum cholesterol↓ mRNA level of VLDLR, cytochrome P450 SCC, HMGCR↑	Shimoda et al., 2009
Korean red ginseng extract	C57BL/6J mice	10 g/kg	Body weight, weight gain, total fat↓, serum TC, LDL-C↓ mRNA level of VLDLR↓	Song et al., 2012
Soya protein	Zucker rats	6.7%	mRNA level of VLDLR, LPL↓ Plasma TG↑	Gudbrandsen et al., 2006
Cistanche tubulosa extract	HepG2	30 μ g/mL	mRNA level of ApoB, VLDLR, cytochrome P450 SCC↑	Shimoda et al., 2009

^aVLDLR, very low density lipoprotein receptor; TC, total cholesterol; ANGPTL4, angiotensin-like 4; ApoB48/100, apolipoproteinB 48/100; HMGCR, 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase; LDL-C, low density lipoprotein cholesterol; LPL, lipoprotein lipase

(Song et al., 2012). 닭에게 자주개자리(*medicago sativa*)에서 추출한 사포닌(120 mg/kg b.w.)을 77일 동안 투여한 결과 난소에 존재하는 VLDLR의 mRNA 발현량이 감소하였고 이로 인해 난황의 콜레스테롤 축적량이 감소하였다(Zhou et al., 2014). 랫드에게 콩단백질(*fabaceae*)을 사료 총열량의 6.7%씩 12주 동안 투여한 결과, 간에서의 VLDLR의 mRNA 발현량이 줄어들었다. 그 결과 지방간이 감소하였고 혈중 중성지질이 증가하였다(Gudbrandsen et al., 2006). 마우스에 사막인삼 뿌리추출물(400 mg/kg b.w.)을 14일간 투여한 결과 간에서 VLDLR의 mRNA 발현량이 증가했고 이로 인해 혈중 콜레스테롤의 농도는 감소하였다(Shimoda et al., 2009). 새우 껍질의 키틴에서 얻은 키토산을 랫드에게 사료 총열량의 3%, 5%, 7%씩 16주간 급여한 결과 골격근의 VLDLR, ANGPTL4의 단백질 발현량이 증가하였다. 이로 인해 체중이 유의적으로 감소하였으며 혈중 콜레스테롤 농도 또한 감소하였다(Liu et al., 2012). HepG2 세포주에 사막인삼 뿌리추출물(30 µg/mL)을 24시간 투여한 결과 VLDLR, ApoB의 mRNA 발현량이 증가하였다(Shimoda et al., 2009). 이처럼 식품에서 유래한 다양한 기능성 물질이 조직 특이적으로 VLDLR 발현을 조절하여 지질 항상성을 조절하였다. 특히 지방 조직에서 VLDLR이 감소함으로써 체지방 축적을 억제할 수 있으며, 간 및 골격근에서 VLDLR을 증가시켜 혈중 지질을 개선하였다.

LRP1

LRP1 (a2-macroglobulin receptor 또는 CD91으로 알려짐)은 체내에서 광범위하게 발현되는데 그중에서도 간과 뇌에 풍부하게 존재한다. LRP1은 상대적으로 거대한 리간드 결합 구조 단백질을 가지고 있어 40개 이상의 리간드와 결합할 수 있다. LRP1은 간에서 CM 잔유물 제거, 장에서 간으로 식이 지질의 이동을 주관할 뿐만 아니라 간, 혈관, 대식세포 등에서 ApoE를 함유한 지단백질의 흡수를 조절한다(Go & Mani, 2012). LRP1은 또한 배아가 발달하는 기간 동안에 혈관의 발달과 유지 보수를 위해 중요한 역할을

을 수행한다. 성인의 경우 LRP1은 혈관 평활근 세포의 증식을 제어하고 혈관벽의 PDGF 수용체의 발현을 조절함으로써 동맥경화를 억제시키는 데에 중요한 역할을 한다(Boucher et al., 2003). LRP1이 삭제된 LRP1^{-/-} 마우스에서는 ApoE의 과발현, 대식세포에 의한 지단백질 잔여물의 흡수 저하, HDL-C의 농도 감소 등이 발생하여 동맥경화 병변의 발생에 대한 민감성을 증가시켰다(Basford et al., 2011). 다른 동물을 이용한 연구에서도 LRP1을 불활성화시키면 이상지혈증과 동맥경화증의 발병률이 증가하는 것으로 관찰되었다(Gordts et al., 2009). 콜레스테롤 항상성 외에도 LRP1은 지방산 흡수에 관여하는데, LRP1^{-/-} 섬유세포는 지방산의 흡수가 감소함으로 인해 혈중 유리지방산의 농도 및 간에서의 축적이 증가했다(Terrand et al., 2009). 스타틴을 처리한 마우스에서는 SREBP2 활성화를 통해 LRP1과 LDLR의 발현을 촉진시켜 동맥경화에 대한 저항성이 향상되었다(Moon et al., 2011).

식품에서 유래한 천연 기능성 소재가 LRP1을 조절하는 것으로 밝혀졌으며, LRP1이 조절됨에 따라 나타나는 부가적인 효과들은 Table 4에 정리하였다. 랫드에게 6주 간 발효두유를 사료와 혼합하고 콜레스테롤 합성, 흡수 및 에너지 대사와 관한 연구를 진행하였다. 연구 결과 간의 콜레스테롤 흡수를 조절하는 LRP1과 LDLR의 mRNA 발현량이 증가한 반면 지질 생합성을 조절하는 SREBP2, HMGCR, SCD1, FAS는 감소하였다. 이에 따라 혈중 중성지질, 유리지방산은 감소하고 HDL-C는 증가하였다. 뿐만 아니라 ADIPOQ, UCP1, PPAR α , CPT1등이 증가하여 기질 산화력이 증가하였다(Kim et al., 2014). ApoE를 제거한 ApoE^{-/-} 마우스에게 캡사이신을 24주간 급여한 결과 혈중 중성지질, LDL-C의 농도는 감소하나 HDL-C의 농도는 증가하였고, LRP1 유전자의 발현량이 증가하였다. 또한 혈관 평활근 세포에서도 LRP1의 발현량을 증가시켜 세포 내 지질 함량을 감소시켰다(Ma et al., 2011). 은행추출물(*ginkgo biloba*)은 간의 콜레스테롤 합성을 억제하여 간 내 콜레스테롤 수치를 감소시키며 HDL-C의 기능을 개선시켰

Table 4. The beneficial effects of functional ingredients on LRP1^a *in vivo* and *in vitro*

Functional ingredient	Species	Concentration	Effects	Reference
Capsaicin	ApoE ^{-/-} mice	0.01%	Serum TC, TG, LDL-C↓ mRNA level of LRP1↑	Ma et al., 2011
Fermentation of soy milk	SD rats	10%	Serum TG, FFA↓, HDL-C-mRNA level of LDLR, LRP1, ADIPOQ, UCP, PPAR α , CPT1↑ mRNA level of SREBP1/2, HMGCR, FAS, SCD1↓	Kim et al., 2014
Capsaicin	Vascular smooth muscle cell	1 µM/L	Intracellular lipid droplet↓ mRNA level of LRP1↑	Ma et al., 2011
Ginkgo biloba	HepG2	200 g/mL	Intracellular TC↓, cholesterol influx↓ mRNA level of LRP1, HMGCR↓, ABCA1↑	Xie et al., 2009

^a LRP1, low density lipoprotein receptor-related protein 1; TC, total cholesterol; TG, triglyceride; LDL-C, low density lipoprotein cholesterol; FFA, free fatty acid; HDL-C, high density lipoprotein cholesterol; LDLR, low density lipoprotein receptor; ADIPOQ, adiponectin; UCP, uncoupling protein; PPAR α , peroxisome proliferator-activated receptor α ; CPT1, carnitine palmitoyltransferase 1; SREBP1/2, sterol responsive element binding protein 1/2; HMGCR, 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase; FAS, fatty acid synthase; SCD1, stearoyl CoA desaturase 1; ABCA1, ATP-binding cassette transporter

다(Xie et al., 2009). 따라서 천연 기능성 소재에 의한 LRP1 조절이 혈중 콜레스테롤 및 중성지질을 감소시켜 결과적으로는 이상지질혈증을 개선할 수 있다.

LRP5

LRP5의 구조는 LRP6와 매우 흡사하며 Wnt/ β -catenin 신호 기전에 관여하는 점에서도 LRP6와 상당한 유사점을 갖는다. LRP5는 골밀도, 뼈의 무기화와 관련이 있으며, LRP5의 기능이 손상될 경우 골다공증이 발생한다(Narumi et al., 2010). 이와 반대로 LRP5의 과발현이 유도될 경우 골밀도가 상승했다(Cui et al., 2011). 또한 LRP5는 동맥경화 병변의 광물화 및 경화에 기여하는 것으로 알려져 있다(O'Brien et al., 1995). ApoE를 삭제한 ApoE^{-/-} 마우스에게 총 칼로리중 42%가 지방에서 유래되며, 0.2%를 콜레스테롤로 조성한 고지방 식이를 급여했을 시에 LRP5의 발현량이 증가했다. 흥미롭게도 고지방 식이를 급여한 ApoE^{-/-} 마우스에서 석회화된 플라그의 병변이 증가한 반면 ApoE와 LRP5를 동시에 제거시킨 동물에서는 석회화된 병변이 검출되지 않았다(Rajamannan, 2011). 이와 유사하게 LDLR을 제거한 LDLR^{-/-} 마우스의 경우 일반 식이 그룹이나 고지방 식이 그룹 모두에서 LRP5의 발현량이 증가했다(Awan et al., 2011). 또한 LRP5^{-/-} 마우스에서는 간으로 흡수되는 CM 잔여물이 감소했으며, 혈중 콜레스테롤이 감소하고 인슐린 분비에 장애가 생겼다(Fujino et al., 2003). 하지만 LRP5와 플라그 형성시 진행되는 석회화와 지단백질 흡수능력 기전과의 상관성 연구는 아직 미비한 상태이다.

식품에서 유래한 기능성 물질이 LRP5를 조절하여 지질 항상성을 개선시킨다는 연구가 진행되고 있는데, 천연 기능성 물질에 의한 LRP5 조절효과는 Table 5에 구체적으로 정리하였다. 녹차에서 추출한 epigallocatechin (200 μ M)을 지방전구세포인 3T3-L1 세포주에 8일간 처리했을 때, LRP5의 mRNA 발현량이 증가하였으며 이에 따라 β -catenin의 단백질 발현량이 증가하였다. 이러한 결과에 따라 지방세포 분화과정 초기에 관여하는 PPAR γ 및 C/EBP α 의 단백질 발현량이 감소하였고 이에 따라 세포 내 지방구 축적량도 줄어들었다(Lee et al., 2013). 해삼강(acaudina

molpadioides)을 3T3-L1 세포주에 8일간 200 μ g/mL 농도로 처리하였을 때, LRP5의 mRNA 발현량이 증가하였으며 또한 β -catenin의 mRNA와 단백질 발현량이 증가하였다. 이로 인해 분화과정 초기에 관여하는 PPAR γ 와 C/EBP α 의 mRNA 발현량이 감소하였다. 또한 지방생성과정에 관여하는 전사인자인 SREBP1의 mRNA와 단백질 발현량 또한 감소하였으며, GPAT1과 FAS의 mRNA 발현량은 감소하였다. 이에 따라 세포 내 지방구 축적량이 감소하였고 중성지질도 감소하였다. 추가적으로 해삼강을 마우스에 13주간 80 mg/kg 농도로 투여하였을 때 LRP5의 mRNA 발현량이 증가하였으며, 이에 따라 마우스 내에 피하지방 양이 60% 정도 감소하였고 신장 내 지방량이 50% 감소하였으며, 부고환 지방조직의 양도 40% 감소하였다(Xu et al., 2014). 이처럼 천연 기능성 소재에 의해 LRP5가 조절되어 체내 지방의 과도한 축적이 억제된다는 결과가 보고되고 있으므로 기능성 물질에 의한 LRP5 조절이 이상지질혈증을 예방할 수 있다.

결론

콜레스테롤의 세포 내 이동은 대부분 LDL 수용체과 막수용체를 통해 이뤄지기 때문에 이와 관련된 연구가 광범위하게 진행되었다. 그 결과 LDL 수용체과 막수용체들이 대사질환과 심혈관계질환을 예방하고 치료함에 있어 매우 중요한 표적이라는 사실이 밝혀졌다. 전세계적으로 가장 높은 사망률을 차지하고 있는 심혈관계질환에 대한 관심이 높아짐에 따라 천연 기능성 물질에 의한 LDLR 수용체과 조절을 통해 심혈관계질환을 예방하기 위한 연구들이 진행되었다. 특히 LRP6는 콜레스테롤 항상성, 중성지질 생합성, 당뇨병, 고혈압, 지방간, 심혈관계 질환 등 다양한 질병과의 상관성이 보고되어 주요 표적으로 인식되고 있다. 따라서 천연 기능성 물질을 통해 LDLR 수용체과를 조절한다면 LDL-C 저감화 뿐만 아니라 중성지질, 염증반응, HDL-C, 유리지방산 등 심혈관계질환 및 이상지질혈증 위험인자를 제어할 수 있을 것으로 판단된다.

Table 5. The beneficial effects of functional ingredients on LRP5^a *in vivo* and *in vitro*

Functional ingredient	Species	Concentration	Effects	Reference
Acaudina molpadioides	C57BL/6J mice	80 mg/kg	Subcutaneous fat, perirenal fat, epididymal fat \downarrow mRNA level of LRP5 \uparrow	Xu et al., 2014
Acaudina molpadioides	3T3-L1	200 μ g/mL	Intracellular lipid droplet, TG \downarrow mRNA level of LRP5, β -catenin \uparrow , PPAR γ , C/EBP α , SREBP1, GPAT1, FAS \downarrow Protein level of β -catenin \uparrow , SREBP1 \downarrow	Xu et al., 2014
Epigallocatechin	3T3-L1	200 μ M	Intracellular lipid droplet \downarrow mRNA level of LRP5, Dvl2/3-Protein level of β -catenin \uparrow , PPAR γ , C/EBP α \downarrow	Lee et al., 2013

^aLRP5, low density lipoprotein receptor-related protein 5; TG, triglyceride; PPAR γ , peroxisome proliferator-activated receptor γ ; C/EBP α , CCAAT/enhancer-binding protein α ; SREBP1, sterol responsive element binding protein 1; GPAT1, glycerol-3-phosphate acyltransferase 1; FAS, fatty acid synthase; Dvl2/3, segment polarity protein dishevelled homolog 2/3

References

- Awan Z, Denis M, Bailey D, Giaid A, Prat A, Goltzman D, Seidah NG, Genest J. 2011. The LDLR deficient mouse as a model for aortic calcification and quantification by micro-computed tomography. *Atherosclerosis* 219: 455-462.
- Basford JE, Wancata L, Hofmann SM, Silva RA, Davidson WS, Howles PN, Hui DY. 2011. Hepatic deficiency of low density lipoprotein receptor-related protein-1 reduces high density lipoprotein secretion and plasma levels in mice. *J. Biol. Chem.* 286: 13079-13087.
- Borradaile NM, Wilcox LJ, Edwards JY, Murray WH. 2002. Soya phytoestrogens, genistein and daidzein, decrease apolipoprotein B secretion from HepG2 cells through multiple mechanisms. *Biochem. J.* 366: 531-539.
- Boucher P, Gotthardt M, Li WP, Anderson RG, Herz J. 2003. LRP: role in vascular wall integrity and protection from atherosclerosis. *Science* 300: 329-332.
- Brown MS, Dana SE, Goldstein JL. 1974. Regulation of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase activity in cultured human fibroblasts comparison of cells from a normal subject and from a patient with homozygous familial hypercholesterolemia. *J. Biol. Chem.* 249: 789-796.
- Brown MS, Goldstein JL. 1974. Familial hypercholesterolemia: defective binding of lipoproteins to cultured fibroblasts associated with impaired regulation of 3-hydroxy-3-methyl glutaryl coenzyme A reductase activity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 71: 788-792.
- Brown MS, Goldstein JL. 1976. Receptor-mediated control of cholesterol metabolism. *Science* 191: 150-154.
- Bursill C, Roach PD, Bottema CD, Pal S. 2001. Green tea upregulates the low-density lipoprotein receptor through the sterol-regulated element binding protein in HepG2 liver cells. *J. Agric. Food Chem.* 49: 5639-5645.
- Chen CW, Cheng HH. 2006. A rice bran oil diet increases LDL-receptor and HMG-CoA reductase mRNA expressions and insulin sensitivity in rats with streptozotocin/nicotinamide-induced type 2 diabetes. *J. Nutr.* 136: 1472-1476.
- Chou CH, Chang YY, Tzang BS, Hsu CL, Lin YL, Lin HW, Chen YC. 2012. Effects of taurine on hepatic lipid metabolism and anti-inflammation in chronic alcohol-fed rats. *Food Chem.* 135: 24-30.
- Cui Y, Niziolek PJ, MacDonald BT, Zylstra CR, Alenina N, Robinson DR, Zhong Z, Matthes S, Jacobsen CM, Conlon RA. 2011. Lrp5 functions in bone to regulate bone mass. *Nat. Med.* 17: 684-691.
- Frank-Kamenetsky M, Grefhorst A, Anderson NN, Racie TS, Bramlage B, Akinc A, Butler D, Charisse K, Dorkin R, Fan Y. 2008. Therapeutic RNAi targeting PCSK9 acutely lowers plasma cholesterol in rodents and LDL cholesterol in nonhuman primates. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 105: 11915-11920.
- Fujino T, Asaba H, Kang MJ, Ikeda Y, Sone H, Takada S, Kim DH, Ioka RX, Ono M, Tomoyori H. 2003. Low-density lipoprotein receptor-related protein 5 (LRP5) is essential for normal cholesterol metabolism and glucose-induced insulin secretion. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 100: 229-234.
- Go GW, Mani A. 2012. Low-density lipoprotein receptor (LDLR) family orchestrates cholesterol homeostasis. *Yale J. Biol. Med.* 85: 19-28.
- Go GW. 2015. Low-density lipoprotein receptor-related protein 6 (LRP6) is a novel nutritional therapeutic target for hyperlipidemia, non-alcoholic fatty liver disease, and atherosclerosis. *Nutrients* 7: 4453-4464.
- Go GW, Srivastava R, Hernandez-Ono A, Gang G, Smith SB, Booth CJ, Ginsberg HN, Mani A. 2014. The combined hyperlipidemia caused by impaired Wnt-LRP6 signaling is reversed by Wnt3a rescue. *Cell Metab.* 19: 209-220.
- Goldstein JL, Brown MS. 1973. Familial hypercholesterolemia: identification of a defect in the regulation of 3-hydroxy-3-methyl glutaryl coenzyme A reductase activity associated with overproduction of cholesterol. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 70: 2804-2808.
- Goldstein JL, Brown MS. 1974. Binding and degradation of low density lipoproteins by cultured human fibroblasts comparison of cells from a normal subject and from a patient with homozygous familial hypercholesterolemia. *J. Biol. Chem.* 249: 5153-5162.
- Goldstein JL, Dana SE, Brown MS. 1974. Esterification of low density lipoprotein cholesterol in human fibroblasts and its absence in homozygous familial hypercholesterolemia. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 71: 4288-4292.
- Gordts PL, Reekmans S, Lauwers A, VanDongen A, Verbeek L, Roebroek AJM. 2009. Inactivation of the LRP1 intracellular NPxYxxL motif in LDLR-deficient mice enhances postprandial dyslipidemia and atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 29: 1258-1264.
- Goudriaan JR, Santo SM, Voshol PJ, Teusink B, van Dijk KW, van Vlijmen BJ, Romijn JM, Havekes LM, Rensen PC. 2004. The VLDL receptor plays a major role in chylomicron metabolism by enhancing LPL-mediated triglyceride hydrolysis. *J. Lipid Res.* 45: 1475-1481.
- Graham MJ, Lemonidis KM, Whipple CP, Subramaniam A, Monia BP, Crooke ST, Crooke RM. 2007. Antisense inhibition of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 reduces serum LDL in hyperlipidemic mice. *J. Lipid Res.* 48: 763-767.
- Gudbrandsen OA, Wergedahl H, Mørk S, Liaset B, Espe M, Berge RK. 2006. Dietary soya protein concentrate enriched with isoflavones reduced fatty liver, increased hepatic fatty acid oxidation and decreased the hepatic mRNA level of VLDL receptor in obese Zucker rats. *Br. J. Nutr.* 96: 249-257.
- Hobbs HH, Brown MS, Goldstein JL. 1992. Molecular genetics of the LDL receptor gene in familial hypercholesterolemia. *Hum. Mutat.* 1: 445-466.
- Hobbs HH, Russell DW, Brown MS, Goldstein JL. 1990. The LDL receptor locus in familial hypercholesterolemia: mutational analysis of a membrane protein. *Annu. Rev. Genet.* 24: 133-170.
- Ishibashi S, Brown MS, Goldstein JL, Gerard RD, Hammer RE, Herz J. 1993. Hypercholesterolemia in low density lipoprotein receptor knockout mice and its reversal by adenovirus-mediated gene delivery. *J. Clin. Invest.* 92: 883.
- Jang YJ, Son HJ, Ahn J, Jung CH, Ha T. 2016. Coumestrol modulates Akt and Wnt/ β -catenin signaling during the attenuation of adipogenesis. *Food Funct.* 7: 4984-4991.
- Jeon H, Blacklow SC. 2005. Structure and physiologic function of the low-density lipoprotein receptor. *Annu. Rev. Biochem.* 74: 535-562.

- Jones C, Garuti R, Michaely P, Li WP, Maeda N, Cohen JC, Herz J, Hobbs HH. 2007. Disruption of LDL but not VLDL clearance in autosomal recessive hypercholesterolemia. *J. Clin. Invest.* 117: 165-174.
- Jones C, Hammer RE, Li WP, Cohen JC, Hobbs HH, Herz J. 2003. Normal sorting but defective endocytosis of the low density lipoprotein receptor in mice with autosomal recessive hypercholesterolemia. *J. Biol. Chem.* 278: 29024-29030.
- Kim MB, Song Y, Kim C, Hwang JK. 2014. Kirenol inhibits adipogenesis through activation of the Wnt/ β -catenin signaling pathway in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 445: 433-438.
- Kim SY, Kim YJ, An YJ, Lee HJ, Lee SH, Kim JB, Kim HR, Lee SJ. 2016. Black Rice (*Oryza Sativa*, Heukmi) Extracts stimulate osteogenesis but inhibit adipogenesis in mesenchymal C3H10T1/2 cells. *J. Food Biochem.* 40: 235-247.
- Kim YS, Yoon SB, Lee H, Han W, Oh H, Lee WJ, Lee SM. 2014. Fermentation of soy milk via *Lactobacillus plantarum* improves dysregulated lipid metabolism in rats on a high cholesterol diet. *PLoS One* 9: e88231.
- Lammi C, Zanoni C, Scigliuolo GM, D'Amato A, Arnoldi A. 2014. Lupin peptides lower low-density lipoprotein (LDL) cholesterol through an up-regulation of the LDL receptor/sterol regulatory element binding protein 2 (SREBP2) pathway at HepG2 cell line. *J. Agric. Food Chem.* 62: 7151-7159.
- Lauzier B, Delemasure S, Collin B, Duvillard L, Menetrier F, Vergely C, Connat JL, Rochette L. 2011. Effect of a chronic cholesterol-rich diet on vascular structure and oxidative stress in LDLR^{-/-}mice. *Cell. Physiol. Biochem.* 27: 31-36.
- Lee DH, Choi SS, Kim BB, Kim SY, Kang BS, Lee SJ, Park HJ. 2013. Effect of alcohol-free red wine concentrates on cholesterol homeostasis: An in vitro and in vivo study. *Process Biochem.* 48: 1964-1971.
- Lee H, Bae S, Kim K, Kim W, Chung SI, Yoon Y. 2010. β -Catenin mediates the anti-adipogenic effect of baicalin. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 398: 741-746.
- Lee H, Bae Y, Kim S, Yoon Y. 2011. Wnt/ β -catenin pathway mediates the anti-adipogenic effect of platycodin D, a natural compound found in *Platycodon grandiflorum*. *Life Sci.* 89: 388-394.
- Lee H, Bae S, Yoon Y. 2013. The anti-adipogenic effects of (-) epigallocatechin gallate are dependent on the Wnt/ β -catenin pathway. *J. Nutr. Biochem.* 24: 1232-1240.
- Lee J, Lee J, Jung E, Hwang W, Kim YS, Park D. 2010. Isorhamnetin-induced anti-adipogenesis is mediated by stabilization of β -catenin protein. *Life Sci.* 11: 416-423.
- Li C, Zhou L. 2015. Inhibitory effect 6-gingerol on adipogenesis through activation of the Wnt/ β -catenin signaling pathway in 3T3-L1 adipocytes. *Toxicol. Vitro.* 30: 394-401.
- Li Q, Liu Z, Huang J, Luo G, Liang Q, Wang D, Ye X, Wu C, Wang L, Hu J. 2013. Anti-obesity and hypolipidemic effects of Fuzhuan brick tea water extract in high-fat diet-induced obese rats. *J. Sci. Food Agric.* 93: 1310-1316.
- Li Y, Cam J, Bu G. 2001. Low-density lipoprotein receptor family. *Mol. Neurobiol.* 23: 53-67.
- Liu SH, He SP, Chiang MT. 2012. Effects of long-term feeding of chitosan on postprandial lipid responses and lipid metabolism in a high-sucrose-diet-impaired glucose-tolerant rat model. *J. Agric. Food Chem.* 60: 4306-4313.
- Liu W, Mani S, Davis NR, Sarrafzadegan N, Kavathas PB, Mani A. 2008. Mutation in EGFP domain of LDL receptor-related protein 6 impairs cellular LDL clearance. *Circ. Res.* 103: 1280-1288.
- Liu W, Singh R, Choi CS, Lee HY, Keramati AR, Samuel VT, Lifton RP, Shulman GI, Mani A. 2012. Low density lipoprotein (LDL) receptor-related protein 6 (LRP6) regulates body fat and glucose homeostasis by modulating nutrient sensing pathways and mitochondrial energy expenditure. *J. Biol. Chem.* 287: 7213-7223.
- Ma L, Zhong J, Zhao Z, Luo Z, Ma S, Sun J, He H, Zhu T, Liu D, Zhu Z. 2011. Activation of TRPV1 reduces vascular lipid accumulation and attenuates atherosclerosis. *Cardiovasc. Res.* 92: 504-513.
- Mani A, Radhakrishnan J, Wang HE, Nelson-Williams C, Carew KS, Mane S, Najmabadi H, Wu D. 2007. LRP6 mutation in a family with early coronary disease and metabolic risk factors. *Science* 315: 1278-1282.
- Mi K, Johnson GV. 2005. Role of the intracellular domains of LRP5 and LRP6 in activating the Wnt canonical pathway. *J. Cell. Biochem.* 95: 328-338.
- Moon JH, Kang SB, Park JS, Lee BW, Kang ES, Ahn CW, Lee HC, Cha BS. 2011. Up-regulation of hepatic low-density lipoprotein receptor-related protein 1: a possible novel mechanism of anti atherogenic activity of hydroxy methyl glutaryl-coenzyme A reductase inhibitor: Atorvastatin and hepatic LRP1 expression. *Cell Metab.* 60: 930-940.
- Narumi S, Numakura C, Shiihara T, Seiwa C, Nozaki Y, Yamagata T, Momoi MY, Watanabe Y, Yoshino M, Matsuishi T. 2010. Various types of LRP5 mutations in four patients with osteoporosis pseudoglioma syndrome: Identification of a 7.2kb microdeletion using oligonucleotide tiling microarray. *Am. J. Med. Genet. A.* 152: 133-140.
- Niehrs C, Shen J. 2010. Regulation of Lrp6 phosphorylation. *Cell. Mol. Life Sci.* 67: 2551-2562.
- O'Brien KD, Kuusisto J, Reichenbach DD, Ferguson M, Giachelli C, Alpersand CE, Otto CM. 1995. Osteopontin is expressed in human aortic valvular lesions. *Circulation* 92: 2163-2168.
- Peng CH, Chang HC, Yang MY, Huang CN, Wang SJ, Wang CJ. 2013. Oat attenuate non-alcoholic fatty liver and obesity via inhibiting lipogenesis in high fat-fed rat. *J. Funct. Food.* 5: 53-61.
- Poirier S, Mayer G, Benjannet S, Bergeron E, Marcinkiewicz J, Nassoury N, Mayer H, Nimpf J, Prat A, Seidah NG. 2008. The proprotein convertase PCSK9 induces the degradation of low density lipoprotein receptor (LDLR) and its closest family members VLDLR and ApoER2. *J. Biol. Chem.* 283: 2363-2372.
- Rahman N, Jeon M, Kim YS. 2016. Delphinidin, a major anthocyanin, inhibits 3T3L1 pre-adipocyte differentiation through activation of Wnt/ β -catenin signaling. *BioFactors* 42: 49-59.
- Rajamannan NM. 2011. The role of Lrp5/6 in cardiac valve disease: experimental hypercholesterolemia in the ApoE^{-/-}/Lrp5^{-/-} mice. *J. Cell. Biochem.* 112: 2987-2991.
- Rideout TC, Yuan Z, Bakovic M, Liu Q, Li RK, Mine Y, Fan MZ. 2007. Guar gum consumption increases hepatic nuclear SREBP2 and LDL receptor expression in pigs fed an atherogenic diet. *J. Nutr.* 137: 568-572.

- Rodríguez-Cantú LN, Gutiérrez-Urbe JA, Arriola-Vucovich J, Díaz-De La Garza RI, Fahey JW, Serna-Saldivar SO. 2011. Broccoli (Brassica oleraceavar. italica) sprouts and extracts rich in glucosinolates and isothiocyanates affect cholesterol metabolism and genes involved in lipid homeostasis in hamsters. *J. Agric. Food Chem.* 59: 1095-1103.
- Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Adams RJ, Berry JD, Brown TM, Carnethon MR, Dai S, DeSimone G, Ford ES. 2011. Heart disease and stroke statistics-2011 update a report from the American Heart Association. *Circulation* 123: e18-e209.
- Shimoda H, Tanaka J, Takahara Y, Takemoto K, Shan SJ, Su MH. 2009. The hypocholesterolemic effects of cistanche tubulosa extract, a Chinese traditional crude medicine, in mice. *Chin. Med.* 37: 1125-1138.
- Song YB, An YR, Kim SJ, Park HY, Jung JW, Kyung JS, Hwang SY, Kim YS. 2012. Lipid metabolic effect of Korean red ginseng extract in mice fed on a high-fat diet. *J. Sci. Food Agric.* 92: 388-396.
- Srivastava R, Zhang J, Go GW, Narayanan A, Nottoli TP, Mani A. 2015. Impaired LRP6-TCF7L2 activity enhances smooth muscle cell plasticity and causes coronary artery disease. *Cell Reports* 13: 746-759.
- Takahashi S, Kawarabayasi Y, Nakai T, Sakai J, Yamamoto T. 1992. Rabbit very low density lipoprotein receptor: a low density lipoprotein receptor-like protein with distinct ligand specificity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89: 9252-9256.
- Takahashi S, Sakai J, Fujino T, Hattori H, Zenimaru Y, Suzuki J, Miyamori I, Yamamoto TT. 2004. The very low-density lipoprotein (VLDL) receptor: characterization and functions as a peripheral lipoprotein receptor. *J. Atheroscler. Thromb.* 11: 200-208.
- Tao H, Aakula S, Abumrad NN, Hajri T. 2010. Peroxisome proliferator-activated receptor- γ regulates the expression and function of very-low-density lipoprotein receptor. *Am. J. Physiol.-Endocrinol. Metab.* 298: E68-E79.
- Terrand J, Bruban V, Zhou L, Gong W, El Asmar Z, May P, Zurhove K, Haffner P, Philippe C, Woldt E. 2009. LRP1 controls intracellular cholesterol storage and fatty acid synthesis through modulation of Wnt signaling. *J. Biol. Chem.* 284: 381-388.
- Tomaszewski M, Charchar FJ, Barnes T, Gawron-Kiszka M, Sedkowska A, Podolecka E, Kowalczyk J, Rathbone W, Kalarus Z, Grzeszczak W. 2009. A common variant in low-density lipoprotein receptor-related protein 6 gene (LRP6) is associated With LDL-cholesterol. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 29: 1316-1321.
- Wang S, Song K, Srivastava R, Dong C, Go GW, Li N, Iwakiri Y, Mani A. 2015. Non alcoholic fatty liver disease induced by noncanonical Wnt and its rescue by Wnt3a. *The FASEB Journal.* 29: 3436-3445.
- Wiklund O Dyer CA, Tsao BP, Curtiss LK. 1985. Stoichiometric binding of apolipoprotein B-specific monoclonal antibodies to low density lipoproteins. *J. Biol. Chem.* 260: 10956-10960.
- Willnow TE, Nykjaer A, Herz J. 1999. Lipoprotein receptors: new roles for ancient proteins. *Nat. Cell Biol.* 1: E157-E162.
- Xiao HB, Sun ZL, Zhang HB, Zhang DS. 2012. Berberine inhibits dyslipidemia in C57BL/6 mice with lipopolysaccharide induced inflammation. *Pharmacol. Rep.* 64: 889-895.
- Xie ZQ, Liang G, Zhang L, Wang Q, Qu Y, Gao Y, Lin LB, Ye S, Zhangand J, Wang H. 2009. Molecular mechanisms underlying the cholesterol-lowering effect of Ginkgo biloba extract in hepatocytes: a comparative study with lovastatin. *Acta Pharmacol. Sin.* 30: 1262-1275.
- Xu H, Wang J, Chang Y, Xu J, Wang Y, Long T, Xue C. 2014. Fucoidan from the sea cucumber acaudina molpadioides exhibits anti-adipogenic activity by modulating the Wnt/ β -catenin pathway and down-regulating the SREBP-1c expression. *Food Funct.* 5: 1547-1555.
- Xu H, Wang J, Zhang X, Li Z, Wang Y, Xue C. 2015. Inhibitory effect of fucosylated chondroitin sulfate from the sea cucumber acaudina molpadioides on adipogenesis is dependent on Wnt/ β -catenin pathway. *J. Biosci. Bioeng.* 119: 85-91.
- Yagyu H, Lutz EP, Kako Y, Marks S, Hu Y, Choi SY, Bensadoun A, Goldberg IJ. 2002. Very low density lipoprotein (VLDL) receptor-deficient mice have reduced lipoprotein lipase activity possible causes of hypertriglyceridemia and reduced body mass with VLDL receptor deficiency. *J. Biol. Chem.* 277: 10037-10043.
- Ye ZJ, Go GW, Singh R, Liu W, Keramati AR, Mani A. 2012. LRP6 protein regulates low density lipoprotein (LDL) receptor-mediated LDL uptake. *J. Biol. Chem.* 287: 1335-1344.
- Zhou L, Shi Y, Guo R, Liang M, Zhu X, Wang C. 2014. Digital gene-expression profiling analysis of the cholesterol-lowering effects of alfalfa saponin extract on laying hens. *PLoS One* 9: e985