

에너지 항상성 조절 및 비만의 병태생리에 관한 최신지견

인제대학교 의과대학 상계백병원 소아과

박 미 정

Recent Advances in Regulating Energy Homeostasis and Obesity

Mi Jung Park, M.D.

Department of Pediatrics, Sanggye Paik Hospital,
Inje University College of Medicine, Seoul, Korea

New insights in the complex metabolic pathways and its control mechanism for energy homeostasis have refined our understanding of the pathophysiology of obesity. It is now recognized that there are several additional regulatory mechanism such as peripheral signals including leptin, ghrelin, GLP-1 and PYY and cellular signals including uncoupling proteins and β Adrenergic receptors, which contribute to the regulation of food intake and energy expenditure, respectively. In addition, the function of adipocyte as an endocrine organ in energy homeostasis has been recently emphasized. Recent findings suggest that elevated levels of adipokines, such as leptin, adiponectin, resistin and TNF- α , in addition to increased free fatty acid level could be related to the pathophysiology of insulin resistance in obesity. For effective treatments and prevention of obesity, further studies on the circuits of neural and endocrine interactions in the regulation of energy homeostasis are needed. (**Korean J Pediatr 2005;48:126-137**)

Key Words : Energy homeostasis, Adipocyte, Adipokines, Obesity

서 론

인간이 환경에 적응하여 살아가기 위해서는 에너지가 필요하며 에너지 소모를 유지할 수 있는 이상의 에너지가 섭취되면 지방의 형태로 저장된다. 비만은 에너지 소모량에 비해 에너지 섭취량이 많아 체내에 지방이 과도하게 축적된 상태로 정의할 수 있으며 한 가지 원인으로 발생하는 질병이 아니라 유전적, 환경적, 정신적 여러 요인이 복합적으로 작용하여 발생한다. 현대사회에서 비만은 빠른 속도로 확산되고 있으며 단순한 외형적인 문제가 아니라 인슐린 저항성 및 2형 당뇨병, 고혈압, 고지혈증, 동맥경화증 등 각종 질병을 야기하게 되므로 임상적 중요성이 매우 크다. 최근 에너지섭취를 조절하는 중추신경계의 역할 및 에너지 소모의 기전에 있어서 많은 연구가 이루어지고 있다. 또한, 지방조직이 과거에는 단순히 영양이 충분한 상태에서 중성지방의 형태로 에너지를 저장하고 영양이 부족할 때 유리지방산으

로 분해되어 연료로 사용되는 “에너지 저장고”의 개념이었으나 최근에는 지방조직이 다양한 신호 전달물질과 호르몬, 혈관조절물질(vasoactive substance)을 생산하고 분비하여 체내 에너지 대사를 능동적으로 조절하는 “내분비 기관”으로서 다양한 병태생리학적 역할에 관해 활발한 연구가 진행되고 있다.

이에 본 논고에서, 에너지 밸런스를 유지하기 위한 에너지 소모와 에너지 섭취(섭식)의 기전을 알아보고, 현재 개발중인 새로운 비만치료제를 정리해보며, 에너지 저장이 일어나는 지방세포의 기능 및 비만으로 인해 야기되는 인슐린 저항성의 기전을 리뷰해 보고자 한다.

에너지 소모

1. 에너지 균형과 열 발생

우리 몸은 에너지 섭취와 에너지 소모가 정교하게 균형을 이루어 밸런스가 유지되고 있다. 에너지 섭취와 관련된 가장 중요한 요소는 식욕이며, 에너지를 소모하는 과정은 안정시 대사율(basal metabolism)이 총 에너지 소모의 60-70%, 음식을 소화하고 흡수할 때 사용되는 에너지(adaptive thermogenesis)가 5-10%, 걷고 운동하는 등 육체적 활동(physical activity)에 소

이 논문은 2002년도 인제연구장학재단 국외연수지원에 의한 결과임.

접수 : 2005년 1월 24일, 승인 : 2004년 1월 25일

책임저자 : 박미정, 인제대 상계백병원 소아과

Correspondence : Mi Jung Park, M.D.

Tel : 02)950-1075 Fax : 02)951-1246

E-mail : PMJ@sanggyepaik.ac.kr

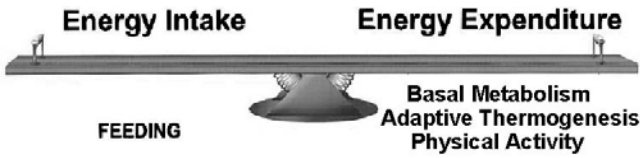


Fig. 1. Key component of the energy balance system.

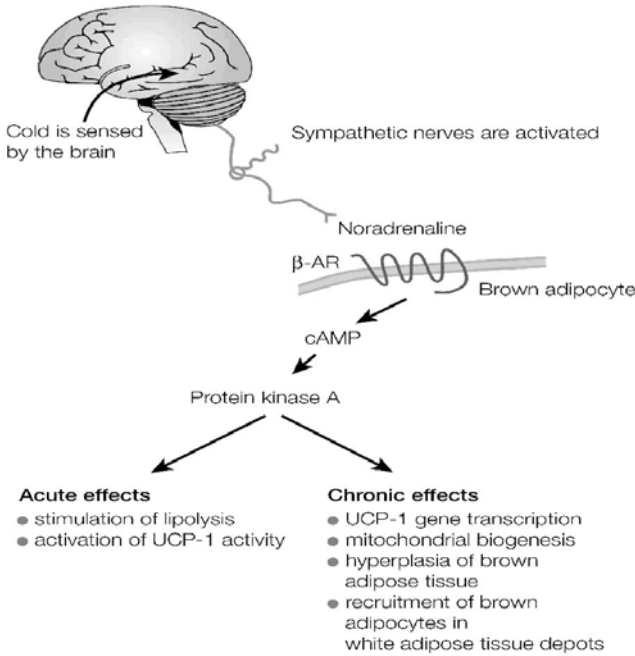


Fig. 2. Mechanism of cold induced adaptive thermogenesis (Adaped from Ref. 7).

비하는 에너지가 20-30%를 차지한다(Fig. 1). 각 개체는 매일 불규칙한 양의 에너지를 섭취하지만 비교적 일정한 체중을 유지하는 것은 우리 몸이 지방에 대한 set point가 정해져 있어서 에너지 섭취가 많아져 지방량이 증가하면 에너지 소모를 증가시켜 체지방량을 다시 감소시키고 에너지 섭취가 적어져 체지방량이 감소하면 에너지 소모를 감소시켜 체지방량을 원상태로 회복시켜 일정하게 체중을 유지하는 에너지 항상성이 존재하기 때문이다. 에너지 소모의 중요한 부분인 열 발생(thermogenesis)의 기전은 크게 두 가지로 구분되는데 추위에 대해 개체를 보호하거나 식이 변화에 의한 에너지 균형을 목적으로 일어난다. 추위에 노출된 경우 정보가 뇌에 전달된 후 교감신경계(sympathetic nervous system)를 통해 갈색 지방조직에 있는 베타 3 아드레날린 시스템이 활성화되면 세포내 cAMP가 증가하며 uncoupling protein 유전자의 발현이 증가하고 체온증가 및 에너지 소모가 증가된다. 만성적으로 자극되면 백색지방조직이 갈색지방조직으로 되면서 에너지 소비를 활성화시키기 때문에 지방분해가 일어난다(Fig. 2). 한편, 식사 후 혹은 지방세포의 램턴으로부터 신호를 받은 뇌는 neuropeptide Y(NPY), agouti related protein(AgRP), melanocortin stimulating hormone(MSH), melanin-concentrating hormone(MCH)을 경유해 교감신경계를 활성화하며, 갈색 지방조직이나 근육의 베타 3 아드레날린 시스템을 활성화시켜 에너지소모를 증가시켜 백색지방에서 체지방량 및 램턴 분비를 조절하는 회로를 형성한다(Fig. 3).

2. 백색지방조직과 갈색지방조직

지방조직은 에너지를 저장하는 백색지방조직(white adipose tissue)과 에너지를 소비하는 갈색지방조직(brown adipose tis-

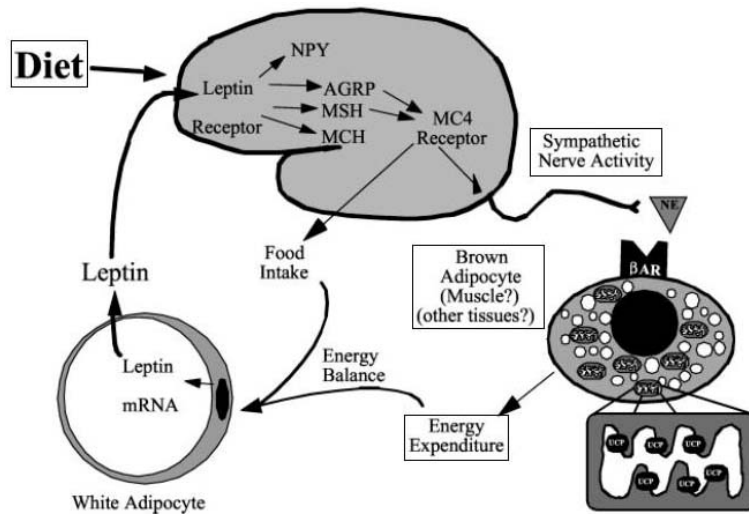


Fig. 3. Pathway for diet-induced thermogenesis. The brain receives signals from diet and adipose tissue. Neural circuits controlling energy expenditure are activated, which, in turn, increase sympathetic nerve activity. Brown adipose tissue and skeletal muscle are effector of sympathetically driven thermogenesis(Adaped from Ref. 8).

sue) 두 가지가 있다. 백색지방조직은 중성지방의 형태로 에너지를 저장하는 역할을 한다. 갈색지방조직은 크기가 작은 포유류에 풍부하며, 인간을 포함한 대부분의 포유류의 유년기에 일시적으로 존재한다. 백색지방조직에 비해 적은 양의 지방을 저장하므로 크기가 작고 많은 양의 미토콘드리아를 보유하여 갈색을 띤다. 갈색지방조직이 제거된 실험 쥐에서 고 지방식이섭취를 지속하면 비만이 유도되고 인슐린저항성이 생긴다. 따라서 갈색지방조직은 지방대사조절 기능 이외에도 체내 에너지 대사 조절을 통한 체중조절과 당 대사 조절에 중요한 기능을 하는 것으로 생각된다.

3. 언커플링 단백질(uncoupling protein, UCP)

우리가 먹는 음식은 탄수화물, 단백질, 지방으로 구성되어 있고 이 3가지는 섭취된 후 당 분해(glycolysis)가 일어나고 크렙스 회로를 거쳐 결국은 미토콘드리아에서 에너지를 생성하는데 이 크렙스 회로에서 주어진 분자의 연료에 일정한 양의 NADH와 FADH가 만들어지며 전자 전달 사슬에 의해 미토콘드리아 간질 밖으로 일정한 수의 전자가 방출된다. 이 전자들은 ATP 분자를 만들어 내는 ATP synthase를 통해 미토콘드리아 간질 안으로 다시 들어온다. 결과적으로 일정한 수의 ATP 분자가 일

정한 양의 생물학적인 일을 수행하기 위해 사용된다. 수소 이온이 ATP 생성에 관여하는 과정을 커플링이라 하며 항상 균형을 이루고 있다. UCP는 갈색지방조직의 미토콘드리아 내막에 있는 단백질인데 ATP 생성과 상관없이 수소이온펌프가 세포 내 미토콘드리아에 들어 와서 ATP를 합성하지 않고 열의 형태로 방출하여 에너지를 소모하며, 미토콘드리아 간질로 들어가는 전자와 ATP 합성과는 언커플링 관계에 있다(Fig. 4). UCP1은 주로 갈색 지방세포에 분포하며 UCP2는 거의 모든 조직 특히 에너지 대사의 주요 기관인 근육과 간 및 췌장의 베타 세포에 존재하며 UCP3는 갈색 지방세포와 골격근에서 발현된다.

UCP가 막 전위를 감소시키고 열 발생을 증가시키므로 UCP의 돌연변이가 비만 및 제2형 당뇨병의 중요한 한 원인으로 연구되고 있다.

에너지 섭취

식욕을 증가시키는 신호전달인자 및 포만을 유발하는 인자들이 말초기관에서 분비되어 중추신경계와의 상호작용으로 식욕이 조절되며 에너지 항상성이 유지된다(Fig. 5). 식이 행동과 에너지 균형의 조절은 단기간과 장기간에 걸쳐 일어나는 두 가지 조

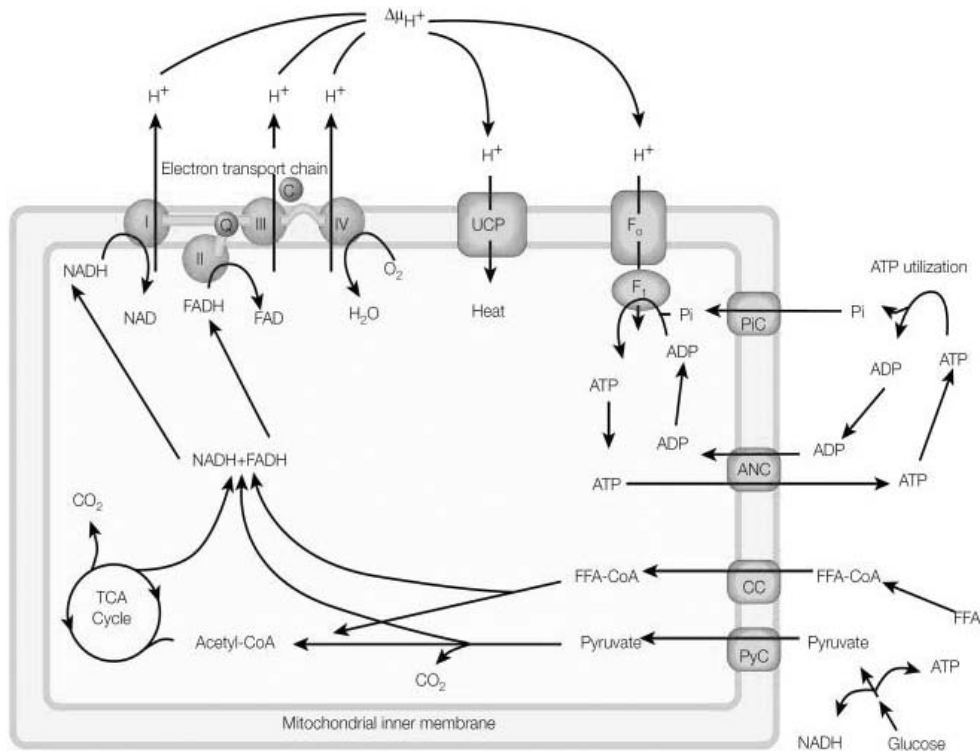


Fig. 4. Mitochondrial energy metabolism. Free fatty acids and glucose are oxidized to generate NADH and FADH₂ which donate electrons to the electron transport chain. Protons are pumped out by complexes I, III and IV of the electron transport chain, which creates a proton electrochemical potential gradient ($\Delta\mu_{H^+}$). Protons may re-enter the mitochondrial matrix with energy being used to generate ATP from ADP and Pi. Protons may also re-enter through an uncoupling protein (UCP), with energy being released in the form of heat(Adaped from Ref. 8).

절기전이 있다. 단기간 조절시스템은 혈장내의 포도당 농도, 혈장 아미노산, 위와 소장에서 영양소에 의해 활성화된 stretch receptor와 chemo receptor로부터 미주신경이 구심성 신호를 전달하여 이루어진다. 영양소의 자극에 의해 소장 근위부에서 콜레시스토키닌(cholecystokinin, CCK)을 분비하면 portal vein을 통해 간으로 가거나 전신혈류를 통해 중추신경계로 전달되고, ileum에 있는 endocrine L cell에서 분비되는 glucagons-like peptide-1(GLP-1)은 식욕을 억제하고 식사를 끝내도록 유도한다. 장기간 조절시스템은 주로 지방세포에서 유도된 렙틴 및 인슐린이 중추신경계로 전해져서 음식 섭취량 결정에 영향을 준다. 렙틴과 인슐린은 중추신경계에 작용하여 식욕을 억제하고 교감신경계를 자극하여 에너지 소모를 증가시킨다. 음식물 섭취 후 glucose-dependent insulinotropic polypeptide(GIP)나 GLP-1이 분비되고 당이나 아미노산 같은 영양소에 반응하여 췌장의 β 세포에서 인슐린이 분비된다. 인슐린은 직접 지방세포에서 렙틴 분비를 자극하고 렙틴은 췌장에서 인슐린 분비를 억제한다.

1. 섭취의 구심성 신호전달 인자(Afferent system of food intake signaling)

1) 렙틴

지방조직에서 축적된 지방의 양에 따라 렙틴의 발현이 조절된다. 지방세포에서 분비되어 혈액-뇌 장벽(blood brain barrier)을 통과하여 직접적으로 arcuate nucleus 내에 있는 식욕자극 펩타이드인 NPY와 AgRP의 발현을 억제하고, 식욕억제 neuropeptide인 pro-opiomelanocortin(POMC)와 cocaine amphetamine-regulated transcript(CART)의 발현을 증가시킨다. Leptin은 MC4 수용체의 agonist인 MSH의 생성을 자극하고 MC4 수용체의 길항제인 AgRP 생성을 억제한다(Fig. 5).

비만을 보이는 ob/ob 쥐에서는 유전자의 돌연변이로 렙틴이 만들어지지 않아 비만이 발생하며 재조합된 렙틴을 ob/ob 쥐에 투여하였을 때 음식섭취가 감소하고 체지방량이 감소하며, 당뇨병 모델인 db/db 쥐에서는 렙틴 수용체인 ObRb로부터 신호전달이 되지 않아 렙틴 저항성이 발생한다.

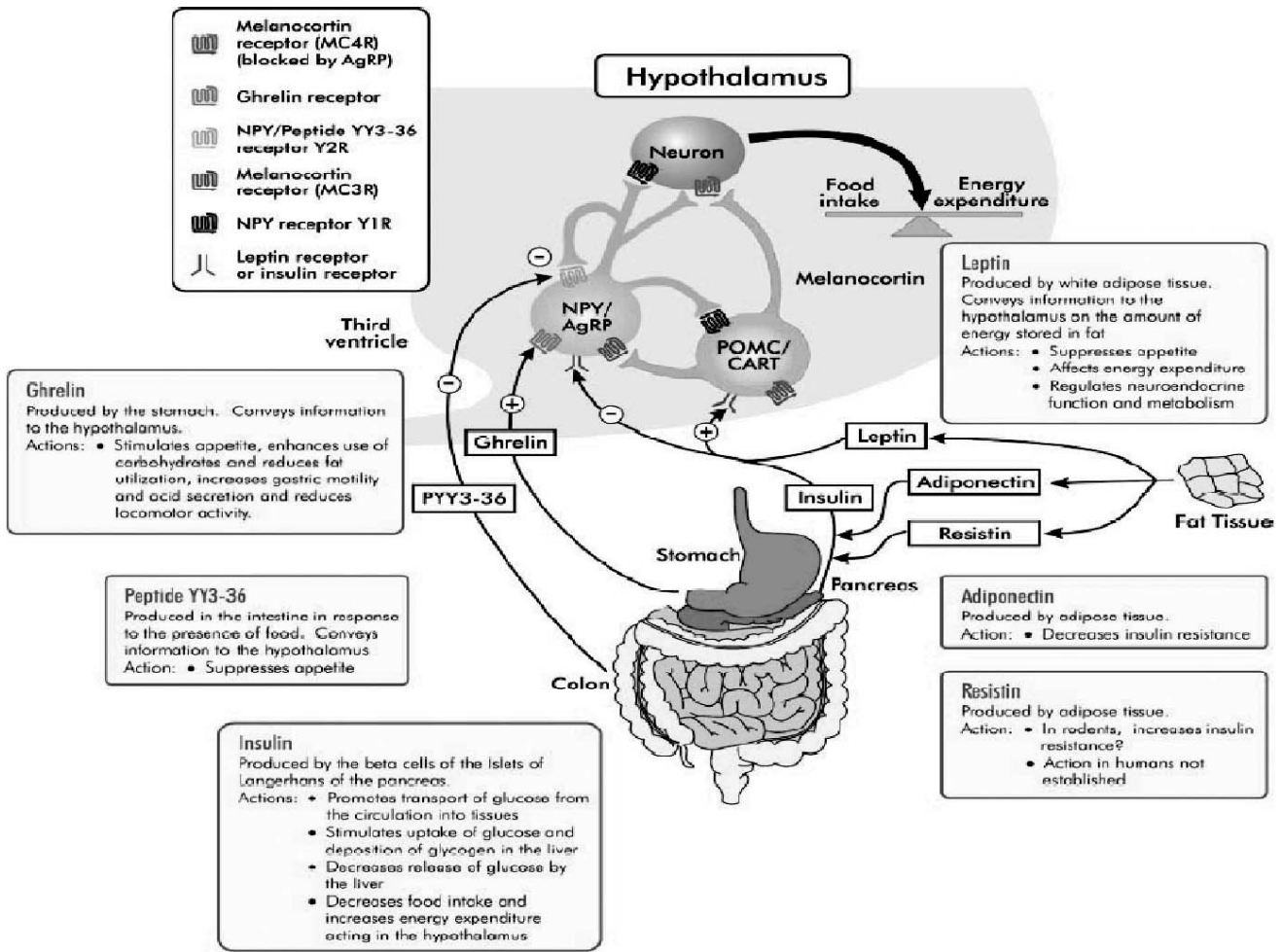


Fig. 5. The link between the periphery and the brain : endocrine and neuronal interaction in the regulation of energy homeostasis and appetite(Adaped from Ref. 9).

그러나 비만인의 경우 대부분 식욕억제인자인 렙틴의 부족증보다는 렙틴에 대한 민감도가 감소하는 렙틴 저항성에 기인함이 밝혀졌다.

2) ghrelin

생리적인 growth hormone secretagogue를 찾던 중 위(stomach)에서 분리해 낸 28개의 아미노산으로 구성된 펩타이드성 호르몬이다. Ghrelin은 성장호르몬의 분비 촉진 작용이 있으며 NPY/AgRP를 증가시켜 식욕을 증가시킨다(Fig. 5, 6). 식사 직전이나 저혈당 때 증가하고 식사 직후나 고지방식이 때 감소한다. 그러나, 비만인에서 혈중농도는 감소되어 있어 ghrelin이 비만의 원인 인자라기보다 에너지 과잉에 대한 더 이상 먹지 않게 하려는 보상기전으로 보이며, 프라더 윌리 증후군에서는 ghrelin 농도가 증가되어 있어 ghrelin이 식욕을 항진시켜 비만을 유발하는 원인의 가능성이 있다. Anorexia Nervosa에서 식욕증가인자인 ghrelin 농도가 오히려 증가되어 있어 ghrelin 저항성을 시사하며 위우회로(gastric bypass) 수술 후 ghrelin 농도가 감소되어, 위 절제술 후 심한 식욕저하를 일으키는 가능성이 있는 한 원인이 될 수 있음을 시사한다.

3) 인슐린

인슐린은 렙틴과 상호작용으로 에너지 밸런스를 유지한다. 지방량이 감소되면 인슐린이 감소되어 시상하부로 전달되어 NPY/AgRP를 자극하고 POMC를 억제시켜 음식섭취를 증가시켜 체중이 증가되도록 하며, 지방량이 증가되면 인슐린이 증가되어 시상하부로 전달되어 NPY/AgRP를 억제하고 POMC를 자극시켜 음식섭취를 감소시켜 체중감소를 유도한다(Fig. 5). 인슐린을 쥐의 뇌실이나 시상하부에 직접 주입하면 식욕이 감소되며 지속적

인 체중감소를 보이다.

4) glucagon like peptide-1(GLP-1)

장관의 L 세포에서 분비되는 펩티드 호르몬으로서 췌장에서 인슐린 분비를 강력하게 자극하며 식사 5-30분 후 분비가 증가되어 포만감을 유발하고 식욕을 억제하며 위장음식물 배출을 지연시킨다. 사람에게 정맥주사하거나 설치류의 뇌실내에 주사하면 포만감이 유발되고 체중이 감소된다.

5) colecystokinin(CCK)

십이지장(duodenum)과 공장(jejunum)에 고농도 존재하며 장관운동, 췌장분비, 담낭수축을 증가시키며 CCK 투여시 음식섭취가 억제된다.

6) peptide YY 3-36(PYY)

소장원위부 및 대장(직장)의 endocrine L cell에 존재하며 섭취한 음식의 열량에 비례해 식후에 분비되는 호르몬으로서 금식하면 농도가 감소되고 섭식 후 농도가 증가하여 시상하부의 NPY Y2 수용체를 통해 식욕을 감소시킨다(Fig. 5). 비만인에서 농도가 감소되어 있으므로 사람의 비만 발병원인에 PYY 부족도 일정부분 역할을 할 것으로 간주된다.

2. 에너지 균형신호의 중추신경계 처리(Central Processing of Energy Balance Signal)

1) 뉴로펩타이드 Y(NPY)와 AgRP

시상하부에 존재하며 음식물 섭취를 자극하는 여러 신경전달물질 중 가장 강력한 식욕자극제로 알려져 있다. 굶긴 동물에서 시상하부내 NPY의 발현이 증가하며, 만성적으로 cerebral ventricle이나 시상하부에 주사하면 음식섭취가 증가되어 비만이 야기된다. NPY를 중추신경계로 투여하면, 중추신경계에 작용하여

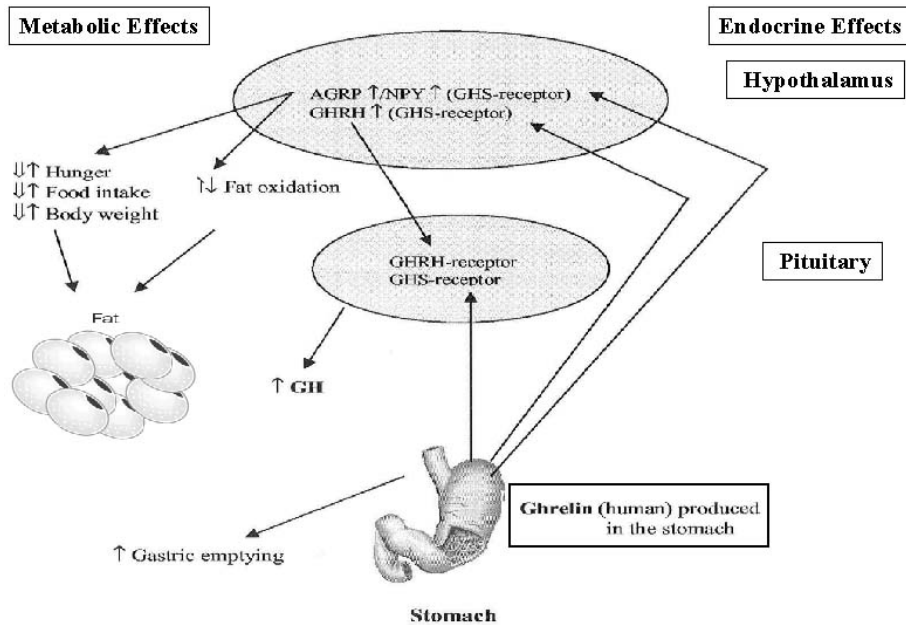


Fig. 6. Actions of ghrelin on adipose tissue and the brain. Leptin($\uparrow\downarrow$) has effects opposite to those of ghrelin($\uparrow\downarrow$)(Adaped from Ref. 17).

렙틴처럼 식욕을 변경시킬 뿐만 아니라 말초신경계의 대사에도 관여하는데, 간과 지방조직에서 lipoprotein lipase가 활성화 되면서 지방저장이 증가하며 에너지 소모가 감소된다. AgRP는 melanocortin 수용체에 대한 내인성 경쟁적 길항물질로서 AgRP가 다량 존재하면 α -MSH가 MC4R에 결합하지 못해 포만을 유발할 수 없고 계속 먹게 된다.

2) POMC/CART

POMC에서 분해된 산물인 α -melanocyte stimulating hormone(MSH)는 melanocortin(MC) 수용체에 작용해 식욕을 억제한다. CART도 식욕억제 작용이 있다. 극심한 비만과 MSH 결핍에 의한 적색 머리카락, ACTH 결핍증을 보인 사람에서 POMC 돌연변이가 보고된 바 있다.

3) melanocortin 수용체

Melanocortin은 POMC에서 분해된 펩타이드로써 agouti protein, MSH, AgRP를 포함하며 melanocortin 수용체에 결합하여 음식섭취를 감소시킨다. 현재까지 5개의 melanocortin(MC) 수용체가 규명되었으며 특히 MC4 수용체에 돌연변이가 있는 쥐에서 과식증 및 과도한 비만이 발생하였으며, MSH 결핍에 의한 적색 머리카락이 있으면서 극심한 비만환자에서 MC4 수용체에 돌연변이가 보고된 바 있다.

4) 노르에피네프린

α 2 자극제를 중추신경계로 주입하면 식이 섭취가 감소된다.

5) 세로토닌(5-HT)

포만을 감지한다.

3. 섭취의 원심성 조절체계(Efferent system of food intake)

1) Nucleus tractus solitarius(NTS)

말초의 미주신경과 경부 교감신경계로부터 전달되는 원심성 신호와 paraventricular nucleus(PVN)와 lateral hypothalamus (LHA)로부터 원심성 신호가 모두 medulla의 NTS에서 만나서 포만과 식욕을 결정하는 중추적 통합 역할을 한다.

2) 자율신경계

항비만 제제

식이 섭취의 기전 및 에너지 소비 기전이 많이 연구됨에 따라 수많은 약제들이 연구되고 있다. 현재 시중에서 비만치료를 위해 사용되는 약물들이 많지만 미국 FDA에서 성인들에게 장기적 사용을 승인한 약물은 2가지로 sibutramine(Reductil[®])과 orlistat(Xenical[®]) 뿐이다(Table 1). 특히 소아비만의 경우에는 약물은 원칙적으로 사용하지 않으며 필수 불가결한 경우 orlistat 만이 12세 이상의 소아에서 허가를 받은 상태이지만 orlistat의 경우 설사, 지방변, 분실금의 부작용이 흔하고, 한국인은 서양인에 비해 지방섭취가 많지 않으므로 약물의 효과가 뚜렷하지 않아 사용이 제한되고 있다.

1. 임상시험 중인 약

1) bupropion

Norepinephrine(NE) 활성을 증가시키고 dopamine의 재흡수를 억제하는 작용과 관련이 있다. 현재 우울증과 금연보조제로 미국 FDA에서 공인받은 약물이나 비만치료제로는 아직 공인되

Table 1. Antiobesity Agents

	Classification	Mechanism	Drug	Approval	
Appetite ↓	Noradrenergic	α 1 agonist	Phenylpropanolamin	FDA disapproved	
		α 2 antagonist	Yohimbin		
		β 2 agonist	Clebuterol		
		NE stimulating	Phendimetrazine(Furing)*		
		NE uptake block	Mazindol, Sibutramine(Reductil)*	FDA approved for short term Tx FDA approved for Sibutramine	
		Serotonergic	5HT agonist	Metagline	FDA disapproved Approved for depression
			5HT stimulating	Fenfluramine	
5HT reuptake block	Fluxetine(Prozac)*				
Energy expenditure ↑	Dopaminergic	D reuptake block	Apomorphine, Bupropion*	FDA approved	
	Noradrenergic	α , β agonist	Effedrine*, Caffeine*		
		β 3 agonist	BRL26830A		
		NE uptake block	Sibutramine(Reductil)*		
Absorption of nutrient ↓	Lipase inhibitor	Pancreatic lipase inhibit	Orlistat(Xenical)*	FDA approved FDA approved (for >12 yrs old)	
		glucosidase inhinit	α -glucosidase inhinit α -amylase inhibit	Acarbose* Phazeolamin	Approved for DM

*Currently available drugs in Korean market

지 않았다.

2) ciliary neurotrophic factor(CNTF, Axokine)

CNTF는 신경세포의 변성을 방지하기 위해 손상된 아교세포 (glial cell)에서 유리되는 병변인자이다. CNTF는 leptin과 유사한 경로를 통하여 식욕촉진 전달물질인 NPY, AgRP를 억제하여 식욕을 억제하며 주사제가 임상 3상 연구 중에 있다.

3) SR141716(rimonabant, acomplia)

Cannabinoid(CB)- α 수용체를 억제하는 약물로서 식욕억제 수용체인 orexin 1 receptor의 작용을 강화하며 경구제가 임상 3상 연구 중에 있다.

4) topiramate

간질치료제로 FDA에서 승인된 약물로서 kainite/ α -amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionicacid glutamate receptor에 대한 길항효과로 식욕을 억제한다. 동물실험에서 에너지소비를 증가시키고 체중감량을 일으켰으며 사람에서 섭식장애, 신경성 대식증 등에서 체중이 감량되었다는 보고가 있으며 비만환자를 대상으로 한 체중감량에 관한 연구 중에 있으나 신경계 부작용으로 임상 3상이 중단된 상태이다.

2. 약물개발 초기단계에 있는 후보물질

1) selective 5-HT 2c receptor antagonist

2) CCK/CCK-A receptor agonist(GI-181771) : 임상 2상 중

3) leptin

비만인에서 대부분 이미 렙틴 농도가 증가되어 있어 렙틴 자체의 투여는 결과가 만족스럽지 못하나 렙틴 저항성을 유발하는 기전으로 알려진 cytokine signaling-3 억제제가 연구 중에 있다.

4) melanocortin 4 receptor(MC4R) agonist

5) AgRP antagonist

6) NPY antagonist

7) ghrelin antagonist

8) GLP-1/exendin-4 : 위장운동을 감소시키고 포만감 증가

9) PYY : 임상 1상 중

10) β -3 adrenergic receptor agonist(AZ40140/SB418790/N5984)

11) human growth hormone fragment(AOD9604) : 체중 및 지방량을 감소시키는 경구용 제제가 임상 2상 중

12) lipase inhibitor(ATL962) : 임상 2상 중

13) physostanol(FM-VP4) : 임상 2상 중

14) PPAR- δ (GW501516) : β -oxidation 증가 및 에너지소모 촉진물질인 UCP 과다 발현을 통해 에너지소비를 촉진시켜 임상 3상 연구 중에 있다.

지방세포의 분화 및 기능

과거에는 지방세포가 영양상태가 충분한 경우에 여분의 에너지를 중성지방(triglycerides) 형태로 저장하고, 기아(starvation) 등 에너지가 필요한 경우에 유리지방산의 형태로 배출하는 에너지의 저장 장소로만 여겨져 왔으나 최근에는 뇌, 간, 근육조직 등 여러 원근 조직으로 내분비 신호를 보내어 지방대사 항상성, 혈관 긴장도, 에너지 균형 및 인슐린 민감도에 중요한 조절 역할을 하는 ‘내분비 기관’으로 밝혀지고 있다(Fig. 7).

1. 지방세포의 분화

지방세포의 분화조절은 C/EBP, ADD1/SREBP1c, PPAR γ 라고 불리는 세 전사인자가 중요한 역할을 담당한다.

1) C/EBP family

C/EBP(CCAAT/enhancer binding protein)은 백색지방조직과 갈색지방조직에서 발현된다. C/EBP β 와 C/EBP δ 는 지방세포 분화과정의 초기단계에 발현이 증가되어 PPAR γ 의 발현을 유도하며 PPAR γ 의 발현증가는 C/EBP α 의 지방세포 분화후기의 발현을 유도하여 지방세포의 증식과 인슐린 민감도 향진에 관여한다(Fig. 8).

2) ADD1/SREBP1c

콜레스테롤 대사를 연구하던 중, 콜레스테롤 농도에 따라 발현이 조절되는 sterol regulatory element(SRE)를 발견하였고 여기에 결합하는 단백질들을 분리, 동정하여 sterol regulatory element binding protein(SREBP)으로 명명하였다. SREBP family는 SREBP-1 α , 1c, 2로 구성되며 SREBP1c가 ADD1(adipocyte determination and differentiation dependent factor

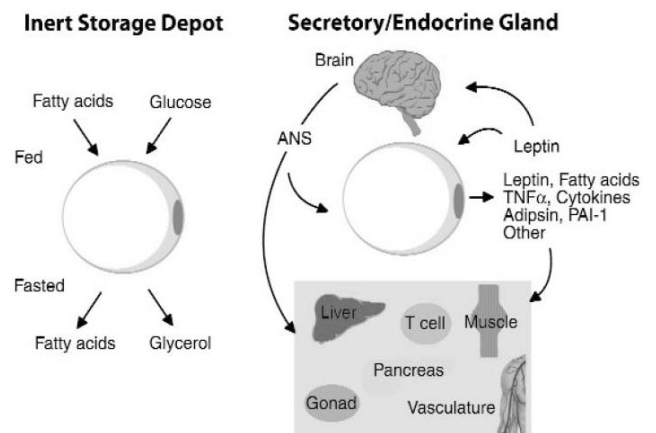


Fig. 7. Evolving view of the biological functions of the adipocyte. Previously, adipocytes were considered to be inert storage depots releasing fuel as fatty acids and glycerol in time of fasting or starvation. More recently it has become clear that adipocytes are endocrine glands that secrete important hormones, cytokines, vasoactive substances, and other peptides(Adaped from Ref. 21).

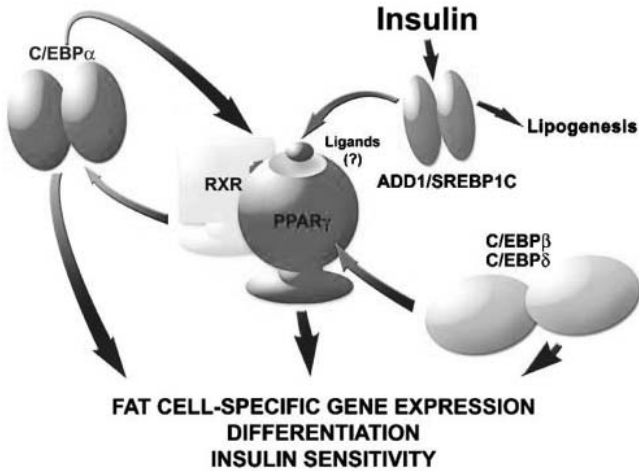


Fig. 8. The adipogenesis involves the activation of several families of transcription factors. C/EBP β and C/EBP δ are detected first, followed by PPAR γ , which in turn activates C/EBP α and a broad program of adipogenesis. C/EBP α exerts positive feedback on PPAR γ to maintain the differentiated state. ADD1/SREBP1c is regulated by insulin in fat and can activate PPAR γ by inducing its expression as well as by promoting the production of an endogenous PPAR γ ligand (Adaped from Ref. 24).

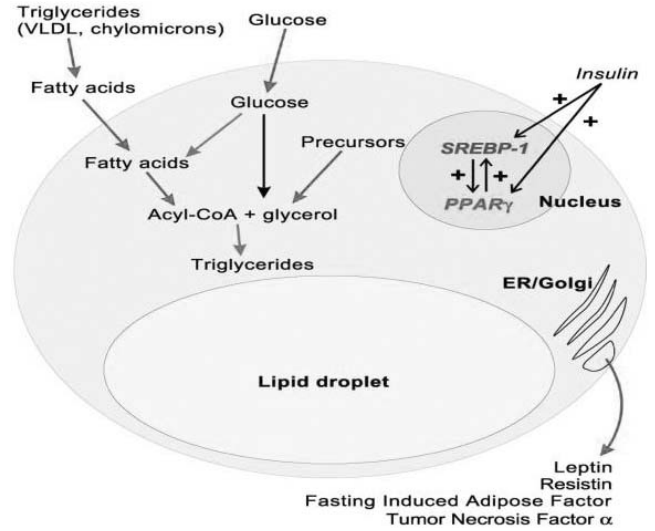


Fig. 9. Regulation of lipid metabolism in white adipose tissue by PPAR γ and SREBP-1. The major steps of fat storage from plasma triglycerides and glucose are illustrated. Insulin induces both PPAR γ and SREBP-1 expression. SREBP-1 stimulates the expression of PPAR γ and vice versa (Adaped from Ref. 25).

1)의 인간 동종체(homolog)이다.

ADD1/SREBP1c는 지방조직과 간에서 다량으로 발현되고 있으며 지방세포의 분화과정 초기에 발현이 유도되며 PPAR γ 의 전사활성을 증가시킨다. ADD1/SREBP1c는 인슐린에 의해 조절을 받으며 지방산 대사와 지방 생합성에 주로 관여하며 SREBP2는 콜레스테롤 합성에 관여한다.

3) peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR γ)

진핵생물의 세포속에는 퍼옥시좀(peroxisome)이라는 공포모양의 미세기관이 있고 이곳에서 지방산을 산화시켜 과산화수소를 만들어 독성 물질을 중화한다. 퍼옥시좀 증식제를 연결(ligand)하는 핵내 수용체가 발견되었고 이를 총칭하여 PPARs라 한다. PPAR α 는 간에서 지방산 분해를 통해 에너지 저장을 줄이는 기능이 있고, PPAR γ 수용체는 지방조직, 간, 골격근 등 인슐린 표적장기에 분포하고 adipogenesis와 lipogenesis를 자극하며 지방전구세포(pre-adipocyte)에서 지방세포로 분화에 중요한 역할을 하는 속하는 전사인자이다. 식후 당질과 지질 등은 소화효소에 의해 분해되며, 특히 포도당은 간으로 이동되어 글리코겐의 형태로 저장되고 잉여분은 중성지방으로 전환된다. 이 과정에서 식후에 가장 빨리 분비되는 호르몬인 인슐린이 지방과 간조직의 lipogenesis에 관여하는 SREBP1/ADD1의 발현을 조절하고 SREBP1/ADD1은 인슐린 의존적인 지방산 합성을 유도한다(Fig. 9). 한편, 지방조직에서 발현하는 SREBP1/ADD1은 PPAR γ 의 프로모터에 결합하여 PPAR γ 발현을 조절하며 PPAR γ 의 생체내 리간드로 작용할 수 있는 지방산 대사물을 생성함으로써 PPAR γ 와 함께 지방세포 분화를 유도해 나간다.

Thiazolidinedione(TZD) 계열의 약물들은 지방조직에서 PPAR γ 의 활성을 유도하여 당의 흡수를 증가시키고 지방세포의 분화를 유발함으로써 잉여 지방 대사물의 축적을 증가시키며 골격근에서 과다한 지방산의 축적을 줄여 과잉 지방산에 의한 골격근의 인슐린 저항성을 개선하므로 비만이나 2형 당뇨병에서 인슐린 저항성을 개선시키는 탁월한 효과가 있어 활발히 연구되고 있다.

2. 지방세포에서 분비되는 물질(adipokines)

지방세포는 adipokine이라는 신호전달물질을 분비하여 지방산 산화와 당대사, 식욕조절을 포함한 체내 에너지 대사를 총체적으로 조절한다. 대표적인 adipokine으로는 렙틴, 아디포넥틴, 레지스틴, tumor necrosis factor-(TNF) α , interleukin-6, plasminogen activator inhibitor-1 등이 있다. 최근 연구결과 adipokine의 분비 이상이 2형 당뇨병, 심장질환, 동맥경화증과 같은 대사성 질환의 중요한 원인이 됨이 밝혀지고 있다.

1) 렙틴(leptin)

렙틴은 식욕조절과 지방대사를 총체적으로 조절한다(Fig. 10).

2) 아디포넥틴(adiponectin, adipocyte complement related protein : Acrp30)

지방세포에서 특이적으로 발현되며 근육과 간 조직에서 인슐린 민감도를 높이고 지방산 산화를 증가시켜 체중을 감소시키는 역할을 한다(Fig. 11). 골격근에서 당의 인슐린 비의존적 흡수와 signaling kinase인 AMP activated protein kinase를 증가시킨다. 비만인에서 농도가 감소되어 있으며 혈장 아디포넥틴 농도는 전신 인슐린 저항성, 인슐린 농도, 체질량 지수, 혈장 포도당 농도, 중성지방 농도 등과 음의 상관관계가 있으며, 체중을 감량하

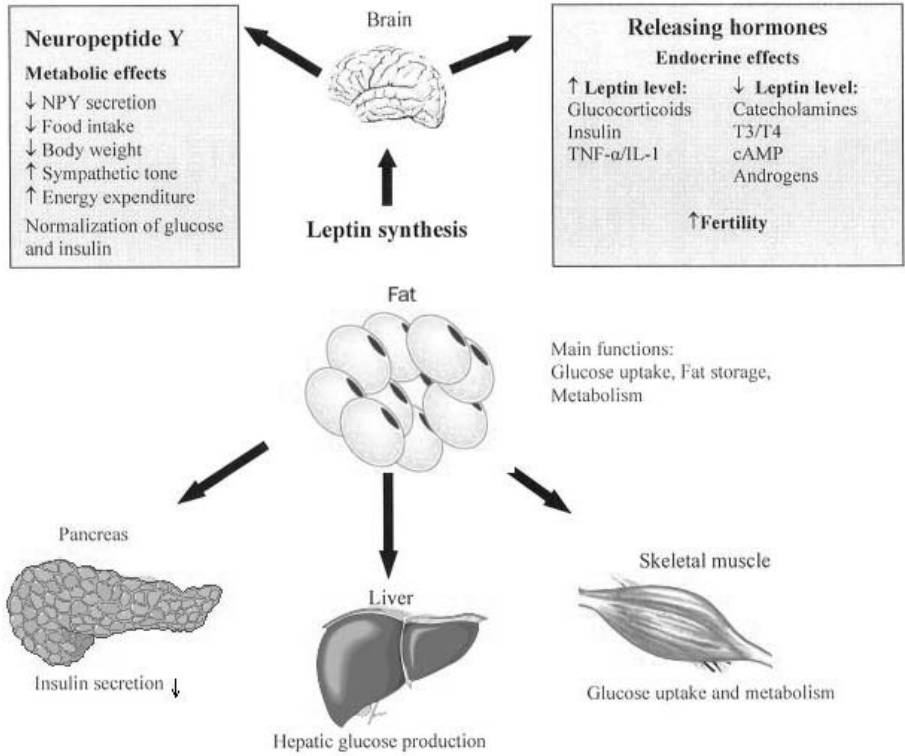


Fig. 10. Actions of leptin on the hypothalamus and peripheral organs(Adaped from Ref. 17).

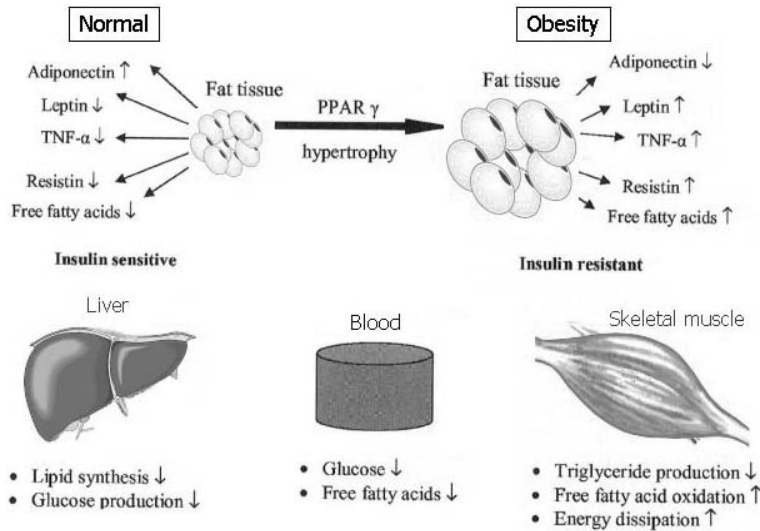


Fig. 11. Actions of adiponectin on adipose tissue and peripheral organs (Adaped from Ref. 17).

거나 thiazolidinediones(TZD) 제제를 투여하여 인슐린 감수성을 증가시키면 아디포넥틴의 농도가 증가한다.

3) 레지스틴(resistin)

분화된 지방세포에서 특이적으로 발현하는 단백질로서 지방세포에서 분비되어 체내의 혈액을 따라 이동하며, 비만(ob)과 당뇨

병(db) 모델 쥐에서 발현이 증가되어 있다. 레지스틴이 다른 adipokine과 같이 다른 조직에 작용하여 인슐린 저항성을 유도할 것으로 여겨지며 TZD에 의해 레지스틴의 발현이 감소된다. 비만과 제 2형 당뇨병 및 성인병 질환의 중요한 연결고리를 제시하는 물질로 간주되나, 비만한 환자나 제2형 당뇨병 환자의 지

방 조직에서 레지스틴이 거의 발현되지 않고, 발현되더라도 인슐린 저항성을 나타내는 임상 지표들과 연관이 관찰되지 않아 레지스틴과 인슐린 저항성과의 관계는 아직 확립되어 있지는 않다.

3) TNF α

TNF α 는 26 kDa 크기의 막 관통 단백질로 있다가 감염을 포함한 신호를 전달받으면 17 kDa 활성 형태로 분해된 후 TNF α 수용체에 결합한다. 비만인의 지방세포에서 TNF α 의 발현과 분비가 매우 향진되어 있다.

TNF α 는 지방세포에서 지방분해를 촉진하고 인슐린 수용체의 autophosphorylation을 저해하여 인슐린 저항성을 유도하며, 렙틴을 비롯한 몇몇 지방세포 유전자의 발현을 저하시킨다.

비만과 인슐린 저항성

인슐린은 간에서 포도당 신생(gluconeogenesis)과 당원 분해(glycogenolysis)를 억제하여 포도당 생성을 억제하며, 근육이나 지방세포 등 말초조직에서 포도당 이용을 증가시켜 혈당을 감소시키는 역할이 있다.

인슐린 저항성은 간에서 포도당 생성억제 장애와 말초조직의 포도당 이용 감소로 혈당이 증가된 상태로 제 2형 당뇨병의 발생에 중요한 역할을 한다는 것이 확인되었다.

그런데 인슐린 저항성을 에너지 대사의 측면으로 보면, 개체가 환경에 적응할 수 있는 필요한 양 이상의 에너지를 섭취하면 우리 몸의 말초조직에서 필요로 하는 에너지 원료인 포도당을 이동시키지 못하도록 인슐린의 작용이 억제되는 즉, 세포자신을 방어하는 기능으로 볼 수 있다.

1. 당과 지방 항상성에 있어 조직간의 상호연관성

세포내에 유리지방산이 증가하면 reesterification되어 다시 중성지방이 되거나 oxidation되는 두 경로를 거치게 된다. 비만인의 경우, 지방세포에서 기초 지방분해율(basal lipolysis)이 정상인에 비해 매우 증가되어 많은 양의 유리지방산을 만들고 증가된 유리지방산이 reesterification 경로를 통해 중성지방 합성이 증가되면 고지질증(hypertriglycemia)이 나타나고, oxidation 과정을 거치게 되면 인슐린 저항성과 함께 고인슐린 혈증이 나타난다. 비만인 경우 중성지방에서 분해된 유리지방산이 증가되어 간에서 당신생과정을 억제하지 못해 혈당이 증가하고 골격근에서도 인슐린 감수성 감소로 고혈당이 생기며 인슐린 저항성이 유발된다. 복부비만이 대사 증후군(metabolic syndrome)을 더 잘 유발하는데 그 이유는 내장지방은 피하지방에 비해 α 수용체보다 γ 수용체가 많아 지방분해 신호에 민감하고 분해가 잘 되는 특성이 있기 때문이다. 내장지방에서 유리된 지방산은 문맥을 타고 바로 간으로 유입된 후 인슐린 수용체와 인슐린과의 결합을 저해하여 인슐린의 간 내 제거를 감소시켜 말초에 고인슐린 혈증을 유발하고, 간에서 인슐린에 의해 매개되는 당신생(gluconeogenesis)의 억제기전이 지장을 받아 혈당이 증가하며, 골격근에

서 유리지방산의 산화가 촉진되어 인슐린 매개 당흡수(insulin mediated glucose uptake)가 억제되는 기전(glucose-fatty acid cycle; Randle cycle)으로 인슐린 저항성을 유발한다. 비만인에서 나타나는 많은 대사성 질환은 지방조직에서 증가된 유리지방산이 매우 중요한 역할을 하며 adipokine(렙틴, 레지스틴, TNF α) 등도 증가해 체장세포에 대한 lipotoxicity로 인슐린 저항성 및 혈관 내피세포의 기능 부전을 야기하여 대사 증후군을 유발한다 (Fig. 12).

2. 비만으로 인한 산화스트레스, 전염증 단계 및 인슐린 저항성

정상적인 인슐린의 신호전달과정은, 인슐린이 수용체에 결합하면 활성화된 수용체의 kinase는 tyrosine residue에 인산화(phosphorylation)를 일으키고 tyrosine phosphorylated insulin receptor substrate(IRS) 단백질은 다른 세포내 신호전달 단백질의 복합체 형성에서 adaptor 역할을 하며 docking site로 작용하여 MAP kinase 경로를 통해 세포성장과 분화에 관여하며 PI3K 경로를 통해 포도당과 지질대사에 관여하게 된다.

비만인에서는 지방세포에서 분비되는 TNF α , 유리지방산, IL-6 등의 증가로 인해 인슐린 신호전달과정에서 IRS나 GLUT-4의 발현이 감소하고, 정상적인 인슐린 수용체의 타이로신 인산화가 아니라 serine kinase로 불리는 신호전달의 활성을 증가시켜 인슐린 저항성이 유발된다(Fig. 13). 한편, 비만으로 인한 렙틴 증가가 NF- κ B를 활성화시켜 염증성 cytokine(TNF α , IL-6, CRP) 분비를 증가시키며, 비만으로 인한 유리지방산 증가가 ROS(O₂⁻) 생산을 증가시켜 인슐린 신호전달을 억제하며 ROS가 2차 전령인자로 작용하여 세포의 신호를 세포 내로 연결하여

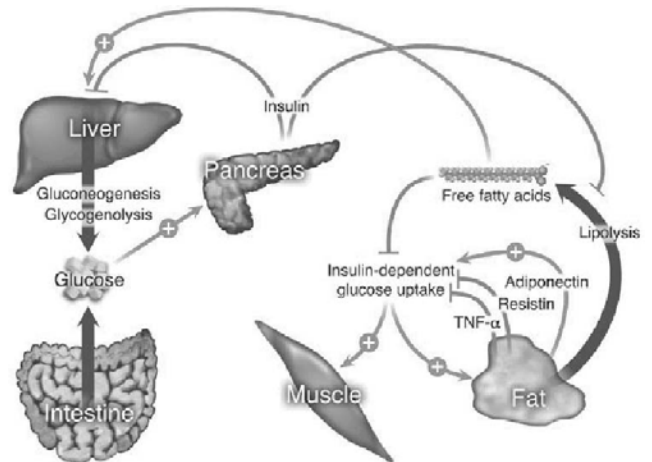


Fig. 12. Tissue-tissue cross-talk in glucose and lipid homeostasis. Glucose from diet or endogenous sources stimulate insulin secretion. Insulin promotes glucose uptake by skeletal muscle and fat opposes hepatic glycogenolysis. Free fatty acids liberated from adipose tissue contribute to insulin resistance in skeletal muscle and liver. TNF- α , resistin and adiponectin modulate insulin sensitivity and fatty acid metabolism in muscle and liver(Adaped from Ref. 27).

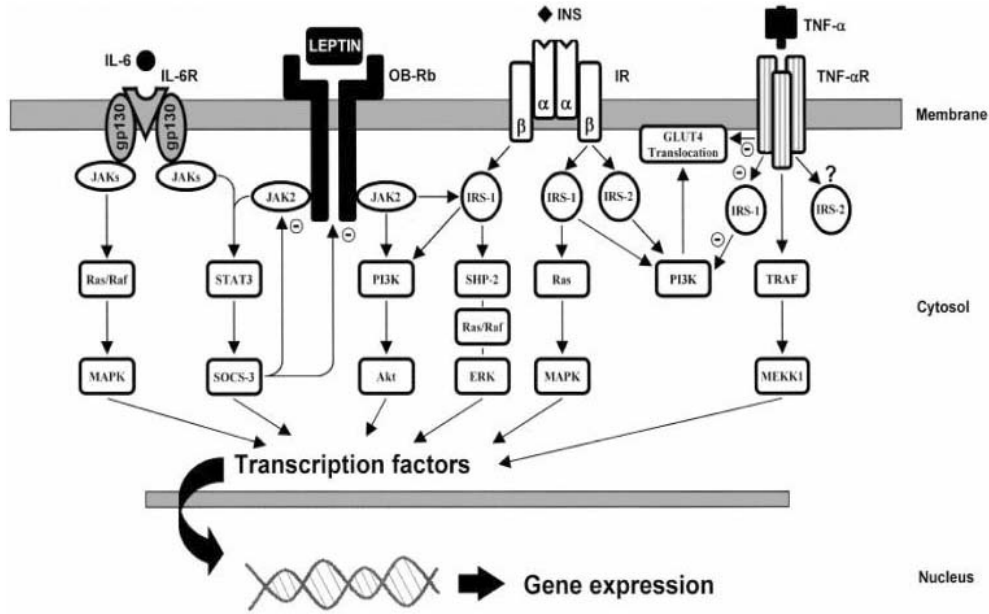


Fig. 13. The signaling pathways of IL-6, leptin, and TNF- α and their interaction with insulin signaling. Abbreviations : JAK, Janus kinases; STAT, signal transducers and activators of transcription; SOCS-3, suppressor of cytokine signaling-3; MAPK, mitogen-activated protein kinases; IR, insulin receptor; IRS, insulin receptor substrates; PI3K, phosphatidylinositol 3-kinase; Akt, protein kinase B; ERK, extracellular factorregulated kinases; TRAF, TNF receptor-associated factor; MEKK1, MAP/ERK kinase kinase-1(Adaped from Ref. 36).

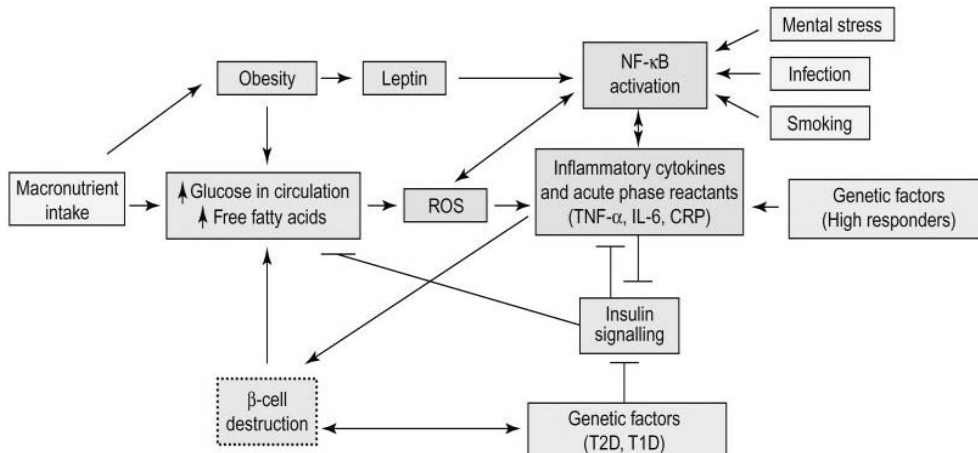


Fig. 14. The induction of reactive oxygen species(ROS) generation and inflammation(NF- κ B activation) by macronutrient intake, obesity, free fatty acids and leptin. Interference with insulin signaling leads to hyperglycemia and proinflammatory changes. Increased TNF- α and IL-6 also lead to the inhibition of insulin signaling and insulin resistance. Inflammation in β -cells leads to β -cell dysfunction, which in combination with insulin resistance leads to type 2 diabetes (Adaped from Ref. 38).

동맥 경화증에 연관된 유전자나 혈관의 염증성 유전자의 발현을 증가시키기도 한다(Fig. 14).

결론

에너지 섭취 및 소모와 관련된 중추신경계와 말초기관간의 균

형적인 상호작용의 기전으로 에너지 항상성이 유지된다. 최근, 식욕조절에 있어 렙틴 뿐 아니라 ghrelin이나 GLP-1, PYY 등 위장관에서 체중을 조절하기 위해 분비되는 호르몬 및 중추에서의 통합과정에 대해 많은 연구가 이루어지고 있으며 UCP 등 에너지 소모기전에 관해서도 활발한 연구가 이루어지면서 다양한 측면에서 비만치료제가 개발 중에 있다. 특히, 지방세포가 단순

히 잉여 에너지를 저장하는 장소가 아니며, 렙틴, 아디포넥틴, 레지스틴, TNF α 등의 다양한 신호전달 물질과 호르몬을 생산하고 분비하는 내분비 기관으로서 체내 에너지 대사를 능동적으로 조절해 나간다는 획기적인 개념의 전환이 있었고, 비만인에서 증가된 유리지방산과 증가된 adipokine들이 인슐린 수용체의 신호전달 과정을 저해함으로써 인슐린 저항성을 유발하는 기전에 관해서도 많은 연구가 이루어지고 있다.

세계적으로 가장 큰 건강상의 문제로 급속히 대두되고 있는 비만을 효과적으로 치료하고, 그 합병증을 예방하기 위해서는 에너지 항상성에 관여하는 각 단계의 신호전달인자 및 상호통합적 역할에 관한 더욱 지속적인 연구가 이루어져야 하리라 생각된다.

References

- Friedman JM. Modern science versus the stigma of obesity. *Nat Med* 2004;10:563-9.
- Webber J. Energy balance in obesity. *Proc Nutr Soc* 2003; 62:539-43.
- Miller J, Rosenbloom A, Silverstein J. Childhood obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:4211-8.
- Flier JS. Obesity wars: molecular progress confronts an expanding epidemic. *Cell* 2004;23:116:337-50.
- Yanovski SZ, Yanovski JA. Obesity. *N Engl J Med* 2002; 346:591-602.
- Hofbauer KG. Molecular pathways to obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002;26(2 Suppl):18S-27S.
- Lowell BB, Spiegelman BM. Towards a molecular understanding of adaptive thermogenesis. *Nature* 2000;404:652-60.
- Lowell BB, Bachman ES. Beta-Adrenergic receptors, diet-induced thermogenesis, and obesity. *J Biol Chem* 2003;278: 29385-8.
- Gale SM, Castracane VD, Mantzoros CS. Energy homeostasis, obesity and eating disorders: recent advances in endocrinology. *J Nutr* 2004;134:295-8.
- Korner J, Leibel RL. To eat or not to eat - how the gut talks to the brain. *N Engl J Med* 2004;349:926-8.
- Havel PJ. Peripheral signals conveying metabolic information to the brain: short-term and long-term regulation of food intake and energy homeostasis. *Exp Biol Med* 2001; 226:963-77.
- Neary NM, Goldstone AP, Bloom SR. Appetite regulation: from the gut to the hypothalamus. *Clin Endocrinol* 2004; 60:153-60.
- Schwartz MW, Woods SC, Porte D, Seeley RJ, Baskin DG. Central nervous system control of food intake. *Nature* 2001;404:661-71.
- Lubrano-Berthelie C, Cavazos M, Dubern B, Shapiro A, Stunff CL, Zhang S, et al. Molecular genetics of human obesity-associated MC4R mutations. *Ann N Y Acad Sci* 2003;994:49-57.
- Park MJ. Neuroendocrine control of food intake. *J Korean Pediatr Endocrinol* 2002;7:51-60.
- Jequier E. Leptin signaling, adiposity, and energy balance. *Ann N Y Acad Sci* 2002;967:379-88.
- Meier U, Gressner AM. Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin, and resistin. *Clin Chem* 2004;50:1511-25.
- Korner J, Aronne LJ. Pharmacological approaches to weight reduction: therapeutic targets. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2616-21.
- Jandacek RJ, Woods SC. Pharmaceutical approaches to the treatment of obesity. *Drug Discov Today* 2004;9:874-80.
- Halford JC. Clinical pharmacotherapy for obesity: current drugs and those in advanced development. *Curr Drug Targets* 2004;5:637-46.
- Kahn BB, Flier JS. Obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 2000;106:473-81.
- Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2548-56.
- Havel PJ. Update on adipocyte hormones: regulation of energy balance and carbohydrate/lipid metabolism. *Diabetes* 2004;53(1 Suppl):143S-151S.
- Spiegelman BM, Flier JS. Obesity and the regulation of energy balance. *Cell* 2001;104:531-43.
- Kersten S. Peroxisome proliferator activated receptors and obesity. *European Journal of Pharmacology* 2002;440:223-4.
- Kim JB, Park JY. Molecular insights into fat cell differentiation and functional roles of adipocytokines. *J Korean Society of Endocrinol* 2002;17:1-7.
- Evans RM, Barish GD, Wang YX. PPARs and the complex journey to obesity. *Nat Med* 2004;10:355-61.
- Haluzik M, Parizkova J, Haluzik MM. Adiponectin and its role in the obesity-induced insulin resistance and related complications. *Physiol Res* 2004;53:123-9.
- Goldfine AB, Kahn CR. Adiponectin: linking the fat cell to insulin sensitivity. *Lancet* 2003;362:1431-2.
- Shuldiner AR, Yang R, Gong DW. Resistin, obesity and insulin resistance—the emerging role of the adipocyte as an endocrine organ. *N Engl J Med* 2001;345:1345-6.
- Wolf G. Insulin resistance and obesity: resistin, a hormone secreted by adipose tissue. *Nutr Rev* 2004;62:389-94.
- Kadowaki T, Hara K, Yamauchi T, Terauchi Y, Tobe K, Nagai R. Molecular mechanism of insulin resistance and obesity. *Exp Biol Med* 2003;228:1111-7.
- Saltiel AR, Kahn CR. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature* 2001;414:799-806.
- Flier JS. Diabetes. The missing link with obesity? *Nature* 2001;409:292-3.
- Grundy SM. Obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2595-600.
- Fruhbeck G, Gomez-Ambrosi J, Muruzabal FJ, Burrell MA. The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001;280:E827-47.
- Marette A. Molecular mechanisms of inflammation in obesity-linked insulin resistance. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003;27(3 Suppl):46S-48S.
- Dandona P, Aljada A, Bandyopadhyay A. Inflammation: the link between insulin resistance, obesity and diabetes. *Trends Immunol* 2004;25:4-7.