

특집 : 비만 · 당뇨 조절과 건강기능식품

제2형 당뇨병 병인: 인슐린/IGF-1 신호전달 장애

박 선 민

호서대학교 식품영양학과

Type 2 Diabetes Pathogenesis: Impairment of Insulin/IGF-1 Signaling

Sunmin Park

Dept. of Food & Nutrition, Hoseo University, Chungnam 336-795, Korea

제2형 당뇨병의 병인

제2형 당뇨병은 간, 근육, 지방세포 등의 말초조직에서 인슐린 작용이 저하하여 포도당의 이용이 감소하고 특히 간에서는 포도당의 생성이 증가하여 혈당이 상승할 때 췌장의 베타세포에서 혈당이 상승하는 것을 억제할 수 있을 정도로 인슐린 분비가 충분하지 못할 때 나타나는 질병이다(1). 즉 제2형 당뇨병은 인슐린 작용이 저하한 인슐린 저항성을 인슐린 분비가 따르지 못해서 발병한다. 인슐린 저항성은 당뇨병을 비롯한 비만, 고지혈증, 고혈압, Alzheimer disease(치매)에 공통적으로 나타나는 증세로 이러한 질병을 통틀어 대사성 증후군이라고 한다(2). 다만 차이점은 어느 조직에서 인슐린 저항성을 나타내느냐와 이러한 인슐린 저항성을 극복할 수 있는 기전이 있느냐에 따라 특정 질환으로 진단되고 궁극적으로는 거의 모든 대사성 증후군이 나타나게 된다.

인슐린 작용의 감소는 인슐린 여러 기전이 관여하겠지만 그중 여러 조직에서 인슐린 신호 전달의 약화와 밀접한 관련이 있다. 즉, 대사성 질환들의 공통점은 특정한 장기에서 인슐린/IGF-1 신호전달의 장애를 나타내는 것입니다. 최근에 비만은 말초조직인 지방 세포에서의 인슐린 작용과도 연관이 있지만 그보다도 식욕 조절을 담당하는 시상하부에서 인슐린/insulin growth factor-1(IGF-1) 신호 전달의 저하와 관련이 깊다는 것이 보고되고 있다(3-6). 또한 당뇨병도 시상하부에서의 insulin/IGF-1 신호 전달의 저하가 비만을 일으켜 이차적으로 인슐린 저항성을 일으키는 것 뿐만 아니라 간에서 포도당 생성에 직접 관여하여 혈당이 높거나 고 농도의 인슐린이 존재하더라도 포도당 합성을 증가시키는 것과 직접적인 관련이 있다는 것이 알려지고 있다(3,4). 또한 치매는 뇌의 한 부분인 hippocampus에서 인슐린/IGF-1 신호전달의 이상이 Alz-

heimer 질환의 발생과 밀접한 관련이 있는 tau protein의 인산화와 관련이 있다는 것이 보고되었다(7). 그러므로 대사성 증후군의 공통적인 문제인 인슐린 저항성은 간, 근육, 지방조직과 같은 말초조직 뿐 아니라 뇌의 여러 부분에서 인슐린/IGF-1 신호 전달의 장애에 밀접한 관련이 있다.

한편, 대사성 증후군 중 당뇨병은 특히 인슐린 저항성이 증가하여 간, 근육 및 지방 조직에서 인슐린 작용이 감소하여 포도당의 이용이 저하하여 혈당이 증가할 때 췌장의 베타세포에서 인슐린이 충분히 분비되면 혈당을 정상으로 유지되어 발병되지 않는다(5,6). 그러나 인슐린이 충분히 분비되지 않으면 당뇨병으로 진단된다. 췌장의 베타세포에서의 인슐린 분비는 직접적으로는 인슐린/IGF-1 신호전달이 관여하지는 않지만, 간접적으로 관련이 있다. 췌장의 베타세포에서 인슐린/IGF-1 신호 전달의 저하는 베타세포의 생성을 저하시키고 apoptosis를 증가시켜 결과적으로 베타세포의 양을 감소시킨다. 이러한 베타세포의 양의 감소는 인슐린 분비의 필요가 증가할 때 이를 충당할 수 있을 만큼 충분히 분비시키지 못하고 당뇨병으로 진단된다(5,6,8). 그러므로 제2형 당뇨병은 간, 근육 및 지방 조직에서의 인슐린 신호전달의 저하와 함께 췌장의 베타세포에서 인슐린/IGF-1의 신호장애로 인한 것입니다. 우리나라를 비롯한 아시아의 여러 나라에서 식생활 및 생활 습관의 서구화로 인해 인슐린 저항성이 증가할 때 제2형 당뇨병의 발병이 급증하는 것은 인슐린 저항성을 극복할 수 있을 만큼 인슐린 분비를 촉진시키지 못하기 때문이다.

인슐린/IGF-1 신호전달

1985년부터 인슐린/IGF-1 신호전달에 대한 연구가 시작되었고, 1985년 이전에는 세포내에서 일어나는 신호전

달 기전에 대해서 전혀 밝혀진 바가 없었습니다. 2005년 현재에는 Fig. 1에서 볼 수 있는 것처럼 다양한 기전이 밝혀졌습니다. 간단히 살펴보면, 인슐린이나 IGF-1이 세포막의 receptor와 결합하면 receptor에 autophosphorylation이 일어나고 여기에 insulin receptor substrate(IRS)의 PH 또는 PTB domain이 결합한다. 이러한 결합은 IRS protein에 tyrosine phosphorylation을 일으킨다. 이 단계는 인슐린 신호전달에 첫번째 단계로 인슐린 신호전달에 중요한 역할을 한다. 이렇게 phosphorylation된 IRS 단백질은 phosphatidylinositol 3,4,5 triphosphate(PI3kinase)를 활성화시켜 Akt를 인산화시켜 신호 전달을 향상시킨다. Akt의 인산화는 1) glucose transporter-4(GLUT4)의 세포막으로의 translocation 증가시켜 포도당의 uptake를 증가시키고 2) glycogen synthase kinase(GSK)-3b를 인산화시켜 활성을 억제시키고 이는 glycogen synthase 활성을 향상시켜 glycogen의 축적을 증가시킨다. 또한 Akt는 3) apoptosis를 향상시키는 FOXO 인산화를 촉진시켜 FOXO 분해를 증가시키고, 이는 세포의 apoptosis를 방지한다. 이외에도 PI3kinase는 4) mammalian target of rapamycin(mTOR)을 인산화시켜 S6kinase의 활성을 증가시켜 단백질의 합성을 증가시킨다. 그러므로 IRS protein은 인슐린/IGF-1 신호전달에서 중요한 역할을 하고 대사성 질환의 발병과 밀접한 관련이 있을 것으로 사료된다. 즉, 인슐린이나 IGF-1은 다양한 조직에서 이러한 신호전달을 활성화함으로써 인슐린 작용인 혈당 조절, 단백질 합성, 세포 성장 등의 기능을 수행한다(3,4).

IRS protein

앞에서 언급하였듯이 IRS 단백질은 인슐린 신호전달에

서 첫번째 단계로 인슐린 신호전달에 key step이다. IRS 단백질에는 IRS1, 2, 3과 4의 4가지가 있는데 그 중 IRS3는 rodent에만 존재하고 나머지 3가지는 모두 사람에게 존재한다. IRS 단백질의 구조를 살펴보면 이들에게는 PI3K, Grab2 그리고 SHP2 domain을 가지고 있어, 인슐린이 존재하여 이 domain들이 인산화되면 이러한 domain을 가진 단백질과 결합하여 인슐린 신호를 전달한다(9). 이 IRS 단백질 중 특히 IRS1과 2는 그 구조가 매우 유사하고 그 작용도 유사하지만 체내에 존재하는 organ에는 차이가 있으며 독특한 생리적 기능을 나타낸다(4,10). IRS1은 주로 인슐린 sensitive 조직인 근육과 지방세포에 존재하며 인슐린 신호전달에 관여한다. IRS2는 insulin insensitive tissues에 주로 존재하는데 뇌, 혈관세포, 췌장의 베타세포, 난소, 망막 등에 주로 존재한다. IRS1은 근육과 지방세포에서 포도당 이용에 관여하여 포도당의 세포내로의 유입 및 이용에 중요한 역할을 담당한다(4,9). 반면에 IRS2는 hypothalamus에서 insulin 신호전달에 관여하여 식이 섭취를 조절하는데 관여하고, epithelial tissues, pancreatic β -cells, 난소 그리고 망막에서 IGF-1 신호 전달에 관여하여 각 조직의 세포 성장 및 apoptosis를 조절하여 IRS2 신호전달이 약화될 때 혈관계질환, 제2형 당뇨병, 불임증 그리고 시각 장애를 각각 나타낸다(10-12). 물론 각 조직에는 IRS1과 2가 주로 존재하는 형태가 있지만 소량이지만 나머지 형태도 존재하여 한 형태가 부족하거나 신호전달이 있을 때는 서로 상호 보완 작용을 나타낸다. 종합해 볼 때 IRS1보다는 IRS2가 관여하는 조직에서의 인슐린/IGF-1 신호전달의 장애가 대사성 증후군을 일으킨다는 것을 알 수 있다.

IRS1과 IRS2의 생리적 기능을 조사하기 위해서 IRS1과 IRS2를 제거한 mice를 제작하여 다양한 기능 중 혈당 변

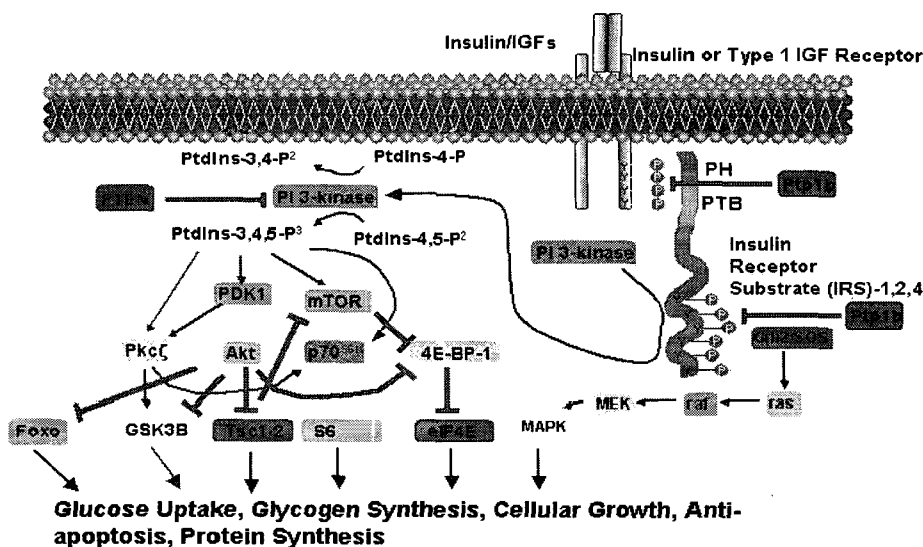


Fig. 1. Insulin/IGF-1 signaling cascade.

화에 관한 연구를 하였다. IRS1 knockout mice와 IRS2 knockout mice는 모두 인슐린 저항성을 나타내었지만, IRS1 knockout mice는 일생동안 제2형 당뇨병을 유발하지 않았다(13). 반면에 IRS2 knockout mice는 놀랍게도 생후 5~6 주부터 고혈당을 나타내어 급격히 당뇨병이 악화되어 생후 10주가 되면 제2형 당뇨병으로 사망하였다(14). IRS1과 IRS2 knockout mice의 혈당 조절에 이러한 차이는 인슐린 분비에 기인하였다. IRS1 knockout mice는 근육 및 지방 조직에서 인슐린 작용의 감소로 포도당 이용이 저하되어 인슐린 저항성이 나타나지만 췌장의 베타세포에서 인슐린 저항성을 극복할 수 있을 만큼 충분히 분비되어 인슐린 저항성이 당뇨병으로 진전되지 않았다(Fig. 2). 그러나 IRS2 knockout mice에서는 hypothalamus에서 인슐린 신호전달로 인한 식이섭취 증가로 비만하고, 간에서 인슐린 작용감소로 포도당 이용이 감소하여 포도당 저장에 감소하고 혈당이 높아도 지속적으로 포도당 신생합성을 일으켜 혈당을 증가시킨다(6). 이때 IRS1 knockout

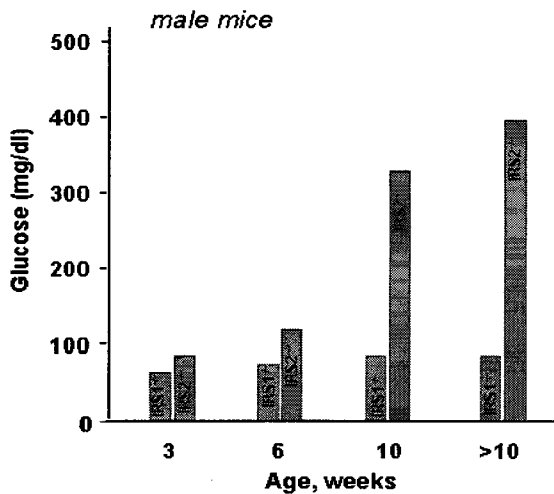


Fig. 2. Serum glucose levels in IRS1 and IRS2 knockout mice.

mice처럼 췌장의 베타세포에서 인슐린이 인슐린 저항성을 극복할 수 있을 만큼 충분히 분비되면 당뇨병으로 진전되지 않을 것이다. 그러나 제2형 당뇨병에서는 췌장의 베타세포에서 인슐린을 증가시키지 못하여 심한 당뇨병을 유발시킨다(Fig. 3). IRS2 knockout mice에서 당뇨병이 유발되는 것은 결국 인슐린 분비가 충분하지 못해서 나타나는 것으로 IRS2 knockout mice에서 insulin 분비는 6주까지는 증가하다가 그후 인슐린 분비가 감소하고 생후 10주 정도가 되면 인슐린 농도가 2 pg/dL이하가 되어 혈당이 600 mg/dL이상을 나타내고 당뇨병으로 사망한다(14) (Fig. 3). 결국 인슐린 분비가 인슐린 저항성을 극복하지 못하면 인슐린 부족으로 고혈당을 나타내어 당뇨병을 악화시킨다는 것을 알 수 있다. 이러한 인슐린 분비는 췌장의 베타세포의 양과 밀접한 관련이 있어 인슐린 저항성이 증가할 때 IRS1 knockout mice는 베타세포의 양도 증가하였지만, IRS2 knockout mice에서는 베타세포의 양이 증가하지 않고 오히려 감소하여 생후 10주에는 베타세포의 양이 매우 낮았다. 이러한 베타세포의 양의 변화는 insulin/IGF-1 신호전달의 변화와 밀접한 관련이 있다(13,14). 그러므로 당뇨병은 지방조직, 근육, 간, 췌장 베타세포에서의 인슐린 신호전달을 향상시킴으로 예방하거나 진전을 지연시킬 수 있다. 그러므로 insulin/IGF-1 신호전달을 향상시키는 것은 당뇨병뿐만 아니라 대사성 증후군의 발병 및 진전을 예방할 수 있을 것이다.

췌장 베타세포에서의 IRS2 기능 확인

IRS2 whole body knockout mice에서 베타세포에만 IRS2가 발현될 수 있도록 하기 위해서 IRS2 유전자의 3' end에 flag sequence를 삽입하고 이것을 rat insulin promoter(Rip) vector에 삽입하였다. 이렇게 만들어진 Rip-Irs2 vector를 mice의 blastocyte에 injection하여 germ

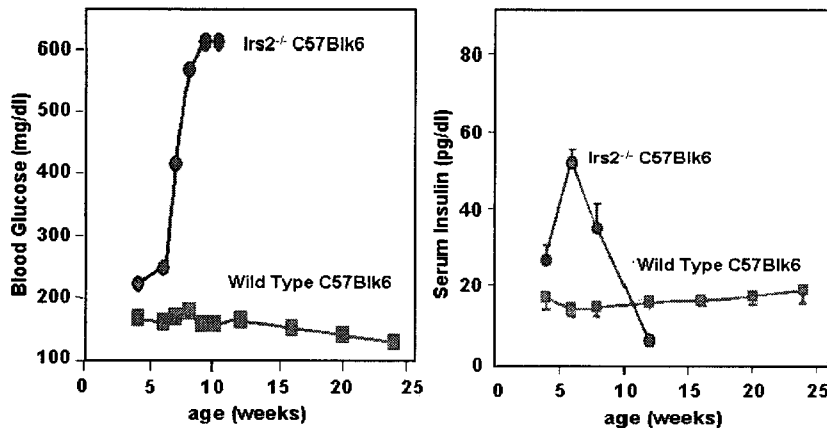


Fig. 3. IRS2^{-/-} mice fail to compensate for peripheral insulin resistance.

transmission을 시켰다. 이 마이스는 IRS2 whole body knockout mice와 교배하여 베타세포에만 IRS2를 overexpression된 마이스를 만들었고, 이 마이스는 베타세포에서 IRS2의 overexpression이 islet 기능과 양을 회복시킬 수 있는지 여부를 조사하는데 사용하였다(15).

Islet에서 IRS2 expression의 정도에 따라 발현이 낮은 Rip9과 발현이 높은 Rip13을 사용하였다. Fig. 4는 pancreas section을 anti-insulin과 anti-flag antibody로 staining한 것으로 flag staining은 IRS2의 overexpression을 의미하므로 IRS2 베타세포 specific overexpression시켰을 때 인슐린으로 staining된 β -cell 양이 증가한 것을 볼 수 있었다. 한편 이 연구에서 이용한 RIP의 경우는 hypothalamus에서 IRS2발현을 증가시키지는 않았다. IRS2를 베타세포에 overexpression 시켰을 때 Rip13의 경우는 완전하게 당뇨병 증세가 사라졌다. 그러나 rip9은 IRS2의 expression이 충분하지 않아 당뇨병의 발병은 지연되었지만 10주 이후에 당뇨병 증세를 나타내었다(15) (Fig. 5). 이러한 혈당의 변화는 인슐린 분비와 직접적인

연관이 있었다. Fig. 6에서 보여주듯이 RIP13의 경우 인슐린 저항성을 극복할 수 있을 만큼 인슐린 분비가 증가하여 인슐린 저항성을 극복하고 혈당을 정상으로 유지하기에 충분하였다. 그러나 RIP9은 인슐린 분비가 어느정도 증가하다가 더 이상 증가하지 못하여 인슐린 분비가 인슐린 저항성을 완전히 극복하지는 못하였다(15) (Fig. 6). Fig. 7은 베타세포에서 인슐린 분비가 증가한 것은 베타세포에서 IRS2의 양이 증가한 것이 베타세포의 양을 충분히 증가시킨 것에 기인하는 것이라는 것을 보여주었다. 녹색은 인슐린이 staining 된 것으로 Rip13으로 IRS2의 양을 증가시킨 경우에 베타세포의 양이 충분히 증가하였다.

생리적 수준에서 IRS2 발현 증가 유도

인슐린 저항성이 증가하면 인슐린 분비를 촉진시켜 혈당을 정상화해야 하는데 여기에는 베타세포의 양의 증가가 필수적이다. 위에서 보여주었듯이 베타세포에 IRS2의 존재 여부에 따라 베타세포의 성장이 결정되므로 IRS2

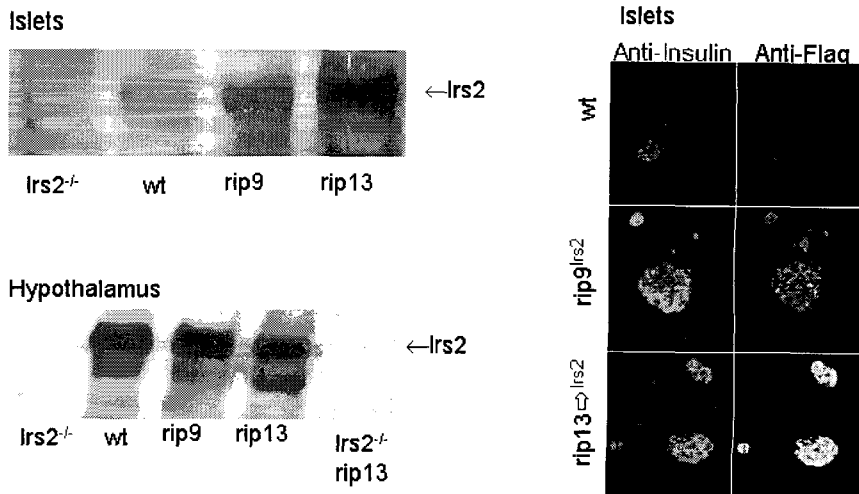


Fig. 4. Expression of *Lrs2* in β -cells under control of the rat insulin promoter.

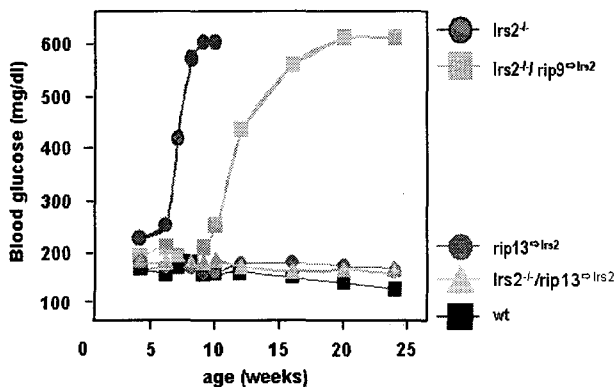


Fig. 5. Expression of IRS2 in β -cells prevents diabetes.

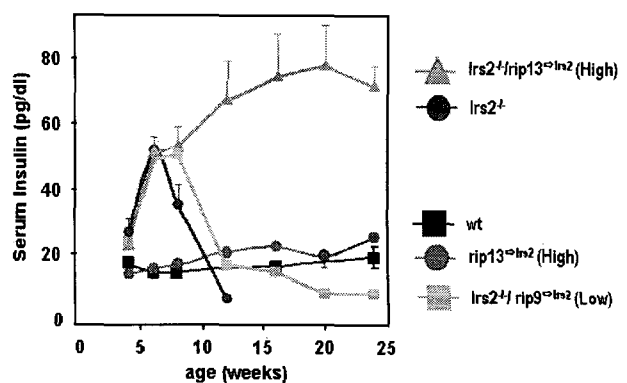


Fig. 6. Expression of IRS2 in β -cells promotes compensatory insulin secretion.

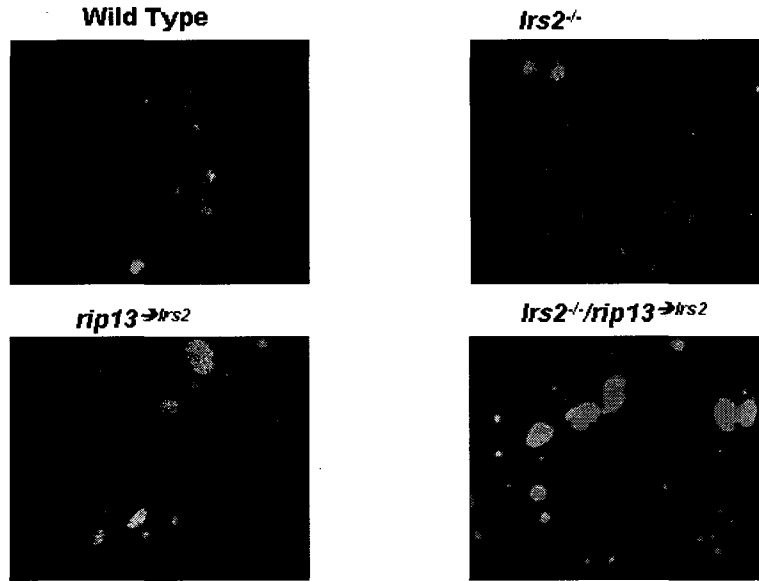


Fig. 7. *Irs2* promotes compensatory β -cell growth.

발현은 베타세포의 성장 및 생존에 필수적이다. 그러므로 궁극적으로 IRS2 발현을 증가시키는 것이 당뇨병의 예방 및 진전을 방지하는데 중요하다는 것을 알 수 있다. 그런데 유전자를 조작하지 않고 생리적인 상태에서 IRS2의 발현이 증가할 수 있다는 증거가 없어서 IRS2의 증가 유도가 당뇨병의 예방과 치료에 큰 의미가 있는 지에 의문이 있었다. 그런데 2002년도에 생리적인 조건하에서 IRS2 유전자가 induction을 할 수 있다는 것을 발견하였다. IRS2 유전자의 upstream에 cAMP binding element(CRE) 사이트가 존재한다는 것을 발견하였고(Dr. Morris White 발견), cAMP binding element binding protein(CREB)을 activation 시키는 경우에 IRS2 발현이 증가한다는 것을 발견하였다(16).

과거의 sulfonylurea 계통의 약물과는 달리 포도당 자극에 의해 인슐린 분비를 증가시키고 베타세포의 양도 증가시키는 insulinotropic agent인 glucagons-like peptide-1 receptor agonist인 exendin-4는 cAMP가 관여하는 기전을 통해 포도당 자극에 의한 인슐린 분비를 증가시키고, β -cell의 성장에 관여하는 transcription factor인 PDX-1의 발현을 증가시켜 베타세포의 성장과 생존을 촉진시키는 것으로 알려졌다. Exendin-4는 Gila monster(*Heloderma suspectum*)라는 독성이 강한 도마뱀의 독침에서 분리한 물질로 포유류 소장의 L 세포에서 분비되는 glucagons like peptide-1(GLP-1)과 유사한 구조를 가진 단백질이다(17). GLP-1은 식욕과 혈당을 조절하는데 반감기가 짧아 1시간 이내이고 단백질이라서 1일에 여러 번 주사로 주입해 주어야 하는 단점이 있다. 그런데 exendin-4는 GLP-1과 유사한 구조와 기능을 가지면서 반감기가 12시

간 이상이어서 하루에 1~2번만 주입하면 되는 장점이 있어 2임상시험을 거쳐 2005년에 exenatide의 이름으로 미국의 FDA 승인을 받았다(18,19). Exendin-4는 포도당 자극에 의해서 인슐린 분비를 촉진시키고 베타세포의 성장과 생존을 향상시키는 기능이 있을 뿐 아니라 시상하부에 작용하여 식욕을 억제하는 기능도 있고, 간, 근육 등에서 인슐린 작용을 향상시키는 기능도 있다는 연구 보고들이 있다(20-22). 본 연구팀에서는 생리적인 수준에서 exendin-4가 IRS2 발현을 induction되는 지 여부와 생리적인 IRS2 induction이 베타세포의 기능을 촉진시키기에 충분한 지 여부를 조사하였다(23).

췌장 베타세포의 성장과 발달에 있어서 exendin-4의 역할

Human islet에 exendin-4, protein kinase A(PKA) activator, forskolin, dibutyryc cAMP를 처리하여 세포내에 cAMP 양을 증가시켰을 때 western blotting으로 IRS2 발현을 측정하였을 때 IRS2 발현이 induction되었고, 이것은 tyrosine phosphorylation도 증가하였다(Fig. 8). 또한, IRS2 induction과 유사하게 세포내에 cAMP양이 증가할 때 PDX-1이 증가하였다(Fig. 8). PKA inhibitor인 H89를 처리하여 exendin-4에 의해서 상승하는 cAMP의 양을 억제하였을 때 PDX-1의 발현이 감소하였다. Human islet에 exendin-4와 dibutyryc cAMP를 4시간과 8시간 처리한 후 real time PCR로 IRS2, PDX-1, glucokinase 그리고 GLUT2의 mRNA의 양의 변화를 측정하였을 때 exendin-4의 경우 4~8배 증가하였고, cAMP의 경우 4시간에 최대

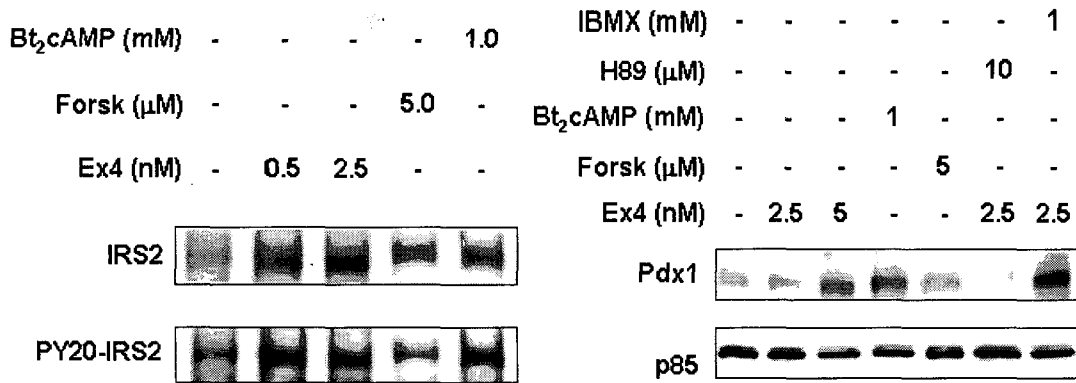


Fig. 8. Exendin-4 induces IRS2 expression through elevated intracellular cAMP in human islets. Drug treatment for 8 hrs and 10 nM IGF-1 treatment for 10 mins.

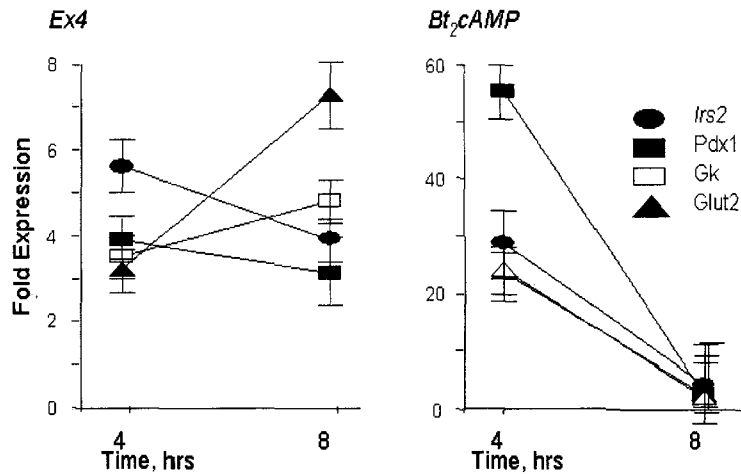


Fig. 9. Exendin-4 increase mRNA levels of IRS2, PDX1, glucokinase and GLUT2 in human Islets.

20~60배까지 증가하였다(23) (Fig. 9). 즉, 베타세포에서 생리적인 조건에서 IRS2발현을 증가시킬 수 있다는 것을 발견하였다. Min6세포에 SiRNA^{IRS2}와 SiRNA^{sacramble}을 제작하여 transient transfection시킨 후 Exendin-4와 dibutyric cAMP를 처리하였을 때 IRS2 expression이 SiRNA^{sacramble} 처리한 경우에 증가하였고, 이에 따라 Akt의 phosphorylation도 증가하였으며 SiRNA로 IRS2를 제거한 경우에 Akt의 phosphorylation은 억제되었다. 다만 cAMP는 Fig. 9에서도 보여주었듯이 IRS2 발현을 60배 정도 증가시켜 SiRNA^{IRS2}에 의해서 발현이 감소하지 않았다. 결과적으로 Exendin-4는 IRS2가 존재하는 경우에 작용이 효과적일 것이라는 것을 있었다(Fig. 10).

IRS2 whole body knockout와 wild type mice에 osmotic pump를 이용하여 exendin-4를 공급하였을 때 exendin-4는 IRS2 knockout mice에서 일시적으로 포도당 이용을 향상시켜 혈당이 상승하는 속도를 지연시킴으로써 생명을 2주 정도 연장시켰다(23) (Fig. 11). 이것은

exendin-4가 일시적으로 인슐린 분비를 증가시켜 혈청 인슐린 농도를 증가시키나 지속적으로 인슐린 분비를 촉진시키지 못하는 것에 기인한 것이라고 여겨진다(23) (Fig. 12). 이러한 인슐린 분비의 exendin-4 효과를 확실하게 조사하기 위해서 jugular vein에 catheter를 삽입한 후 포도당을 주입하여 혈당을 상승시킬 때 인슐린 분비를 측정하는 hyperglycemic clamp를 하였을 때 인슐린 분비는 exendin-4를 투여한 mice에서 증가하였다(Fig. 13). 그런데 IRS2 knockout mice에서는 exendin-4의 효과가 wild type에 비해 낮았다. 베타세포의 양을 측정하기 위해서 췌장의 section을 insulin과 glucagon으로 immunostaining했을 때 wild type에서는 exendin-4는 베타세포의 양을 증가시켰지만, IRS2 knockout mice에서는 베타세포의 양을 증가시키지 못했고, 다만 glucagon이 함유되어 있는 α -세포의 islet이 중앙으로 infiltration 되는 것은 방지하였다. 또한 exendin-4는 IRS2 knock out mice에서도 β : α 세포의 비를 유지시켜주었다(Table 1). 사망할 나이가 되었을 때 베

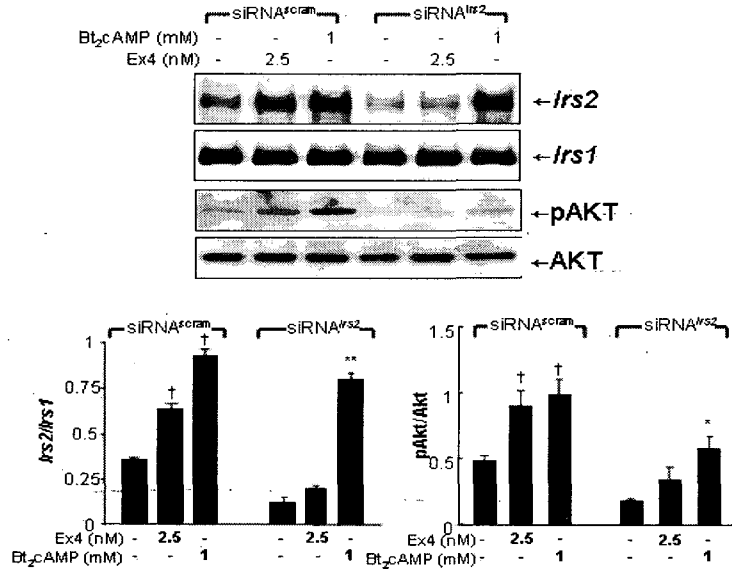


Fig. 10. Exendin-4 fails to enhance insulin/IGF-1 signaling without IRS2 in Min6 cells.
 †Significantly different from the DMSO treatment (control) at $p < 0.05$ in siRNA^{Irs2} transfected cells.
 *Significantly different from the DMSO treatment (control) at $p < 0.05$ in siRNA^{scram} transfected cells. ** $p < 0.01$.

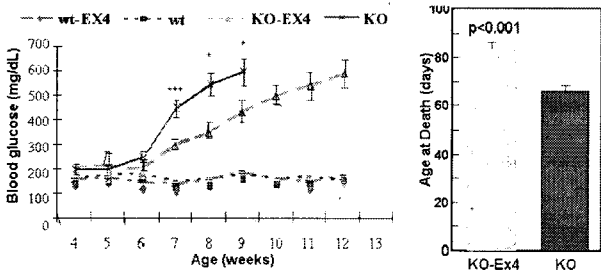


Fig. 11. Exendin-4 transiently promotes glucose tolerance in IRS2^{-/-} mice.
 *Significantly different from control group at IRS2 KO mice at $p < 0.05$; *** $p < 0.001$.

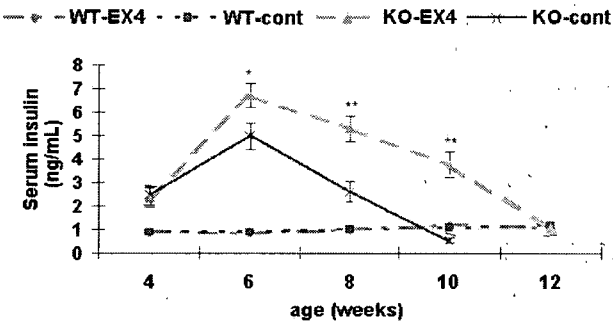


Fig. 12. Exendin-4 transiently promotes insulin secretion in IRS2^{-/-} mice.
 *Significantly different from control group at IRS2 KO mice at $p < 0.05$; ** $p < 0.01$.

타세포에 인슐린이 거의 없어 인슐린 분비가 매우 낮았던 것으로 사료된다. 그러므로 exendin-4는 IRS2를 통해 베타

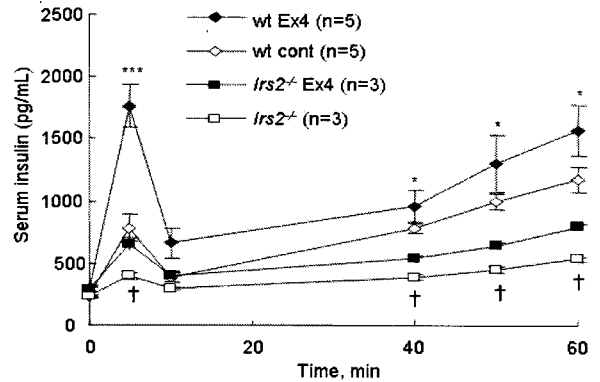


Fig. 13. Insulin secretion enhances with exendin-4 in both wild type and IRS2^{-/-} mice at hyperglycemic clamp.
 †Ex-4 treated group was significantly different from the control groups in wt mice at $p < 0.05$.
 *Ex-4 treated group was significantly different from the control groups in IRS2^{-/-} mice at $p < 0.05$; *** $p < 0.001$.

타세포의 성장과 생존을 향상시켜 필요시 인슐린 분비를 충분히 할 수 있도록 도와주는 역할을 한다는 것을 알 수 있었다. Table 1에서 보여주듯이 wild type mice에서는 exendin-4는 베타세포의 proliferation을 증가시켜 베타세포의 양을 증가시켰지만 IRS2 knockout mice에서는 exendin-4가 베타세포의 양을 증가시키지 못했다. Exendin-4가 IRS2 신호전달을 증가시키는 것은 CREB를 통해 IRS2 발현이 증가하여 인슐린 신호전달을 활성화시키는 것에 기인하는 것으로 사료된다.

Table 1. Islet morphometry

	β -cell area 8~10 wks (n=7)	BrdU+ cells 5~6 wks (n=7)	β/α -cell 8~10 wks (n=7)
	%total	%BrdU+ cells	
wt/control	1.8±0.4	0.9±0.2	3.4±0.9
wt/E×4	3.6±0.6 [†]	1.5±0.2 [†]	8.2±0.6 ^{††}
Irs2 ^{-/-} /control	0.21±0.07	0.11±0.04	0.41±0.09
Irs2 ^{-/-} /E×4	0.20±0.04	0.12±0.05	1.1±0.2*

[†]Ex-4 treated group was significantly different from control group in wt mice at p<0.05; ^{††}p<0.01.

*Ex-4 treated group was significantly different from the control groups in IRS2^{-/-} mice at p<0.05.

결론적으로 exendin-4는 GLP-1 receptor agonist로 췌장 베타세포에서 포도당 자극에 의해서 인슐린 분비를 증가시키고, 베타세포의 성장과 생존을 촉진시킨다. exendin-4의 작용은 IRS2의 발현을 증가시켜 insulin/IGF-1 신호전달을 향상시킴으로 나타나는 것이다. 그러므로 IRS2는 췌장 베타세포의 기능, 성장과 생존에 필수적이며 IRS2 발현을 증가시키는 것은 제2형 당뇨병의 유발을 억제하고 진전을 지연시키므로 당뇨병의 예방과 치료에 필수적이다.

요 약

제2형 당뇨병은 인슐린 저항성과 인슐린 분비능의 장애에 의해서 복합적으로 나타나는 대사성 증후군 중 하나이다. 인슐린 저항성은 용어에서도 알 수 있듯이 인슐린 신호전달의 저하로 인한 인슐린 작용 감소가 나타나고 이는 인슐린 분비가 증가하더라도 포도당 이용은 감소된 상태이다. 인슐린 분비능은 직접적으로 인슐린 작용과는 무관한 것처럼 보이지만 자세히 살펴보면 인슐린 분비능의 중요한 역할을 하는 췌장 베타세포의 성장과 생존은 인슐린/IGF-1 신호 전달과 밀접한 관계가 있으므로 인슐린 분비능도 인슐린/IGF-1 신호전달과 관련이 있다. 그러므로 인슐린/IGF-1 신호전달의 장애는 제2형 당뇨병의 병인에 매우 중요한 요인이다. 그러므로 제2형 당뇨병을 효과적으로 예방 또는 치료하기 위해서는 근육, 지방세포와 간 등에서 인슐린 신호전달을 향상시켜 포도당 이용을 증가시키고, 시상하부에서 인슐린 신호전달을 향상시켜 식욕을 적절하게 조절할 수 있도록 하여 과체중이나 비만의 발생을 방지하고 췌장의 베타세포에서 인슐린/IGF-1 신호전달을 향상시켜 베타세포의 성장과 생존을 향상시켜 포도당에 대한 인슐린 분비능을 촉진시키는 것이다. 최근에 FDA에서 승인받은 Exenatide는 glucagons like peptide-1 receptor agonist로 시상하부에 작용하여 식욕 조절도 하고 췌장의 베타세포에서 IRS2의 발현을 증가시

켜 인슐린/IGF-1 신호전달을 향상시켜 insulinotropic 작용을 가지는 것으로 알려졌다. 이 Exenatide는 도마뱀의 독침에서 분리한 peptide로 천연물로부터 유래된 약물이므로 천연물로부터 제2형 당뇨병을 치료할 수 있는 약물을 발견할 가능성은 매우 높으므로 이에 대한 연구는 체계적으로 이루어져야 하겠다.

감사의 글

본 발표는 본인이 Harvard Medical School의 Children's Hospital의 Endocrinology Division에 교수인 Dr. Morris white 연구실(Howard Huges Medical Institutes)에서 연구한 논문의 내용을 종합하여 작성한 것입니다.

참 고 문 헌

- Miyazaki Y, Glass L, Triplitt C, Wajsborg E, Mandarino LJ, DeFronzo RA. 2002. Abdominal fat distribution and peripheral and hepatic insulin resistance in type 2 diabetes mellitus. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 283: E1135-1143.
- Ford ES. 2005. Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease, and diabetes associated with the metabolic syndrome: a summary of the evidence. *Diabetes Care* 28: 1769-1778.
- White MF. 2003. Insulin signaling in health and disease. *Science* 302: 1710-1711.
- Rhodes CJ, White MF. 2002. Molecular insights into insulin action and secretion. *Eur J Clin Invest* 32 (Suppl 3): 3-13.
- White MF. 2002. IRS proteins and the common path to diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 283: E413-422.
- Lin X, Taguchi A, Park S, Kushner JA, Li F, Li Y, White MF. 2004. Dysregulation of insulin receptor substrate 2 in beta cells and brain causes obesity and diabetes. *J Clin Invest* 114: 908-916.
- Schubert M, Brazil DP, Burks DJ, Kushner JA, Ye J, Flint CL, Farhang-Fallah J, Dikkes P, Warot XM, Rio C, Corfas G, White MF. 2003. Insulin receptor substrate-2 deficiency impairs brain growth and promotes tau phosphorylation. *J Neurosci* 23: 7084-7092.
- Kitamura T, Nakae J, Kitamura Y, Kido Y, Biggs WH 3rd, Wright CV, White MF, Arden KC, Accili D. 2002. The forkhead transcription factor Foxo1 links insulin signaling to Pdx1 regulation of pancreatic beta cell growth. *J Clin Invest* 110: 1839-1847.
- Burks DJ, Wang J, Towery H, Ishibashi O, Lowe D, Riedel H, White MF. 1998. IRS pleckstrin homology domains bind to acidic motifs in proteins. *J Biol Chem* 273: 31061-31067.
- White MF. 1998. The IRS-signaling system: a network of docking proteins that mediate insulin and cytokine action. *Recent Prog Horm Res* 53: 119-138.
- Burks DJ, Font de Mora J, Schubert M, Withers DJ,

- Myers MG, Towery HH, Altamuro SL, Flint CL, White MF. 2000. IRS-2 pathways integrate female reproduction and energy homeostasis. *Nature* 407: 377-382.
12. Yi X, Schubert M, Peachey NS, Suzumà K, Burks DJ, Kushner JA, Suzumia I, Cahill C, Flint CL, Dow MA, Leshan RL, King GL, White MF. 2005. Insulin receptor substrate 2 is essential for maturation and survival of photoreceptor cells. *J Neurosci* 25: 1240-1248.
 13. Tamemoto H, Kadowaki T, Tobe K, Yagi T, Sakura H, Hayakawa T, Terauchi Y, Ueki K, Kaburagi Y, Satoh S. 1994. Insulin resistance and growth retardation in mice lacking insulin receptor substrate-1. *Nature* 372: 182-186.
 14. Withers DJ, Burks DJ, Towery HH, Altamuro SL, Flint CL, White MF. 1999. Irs-2 coordinates Igf-1 receptor-mediated beta-cell development and peripheral insulin signalling. *Nat Genet* 23: 32-40.
 15. Hennige AM, Burks DJ, Ozcan U, Kulkarni RN, Ye J, Park S, Schubert M, Fisher TL, Dow MA, Leshan R, Zakaria M, Mossa-Basha M, White MF. 2003. Upregulation of insulin receptor substrate-2 in pancreatic beta cells prevents diabetes. *J Clin Invest* 112: 1521-1532.
 16. Jhala US, Canettièri G, Sreaton RA, Kulkarni RN, Krajewski S, Reed J, Walker J, Lin X, White M, Montminy M. 2003. cAMP promotes pancreatic beta-cell survival via CREB-mediated induction of IRS2. *Genes Dev* 17: 1575-1580.
 17. Giannoukakis N. 2003. Exenatide. Amylin/Eli Lilly. *Curr Opin Investig Drugs* 4: 459-465.
 18. Davidson MB, Bate G, Kirkpatrick P. 2005. Exenatide. *Nat Rev Drug Discov* 4: 713-714.
 19. Keating GM. 2005. Exenatide. *Drugs* 65: 1681-1692.
 20. Aziz A, Anderson GH. 2003. Exendin-4, a GLP-1 receptor agonist, interacts with proteins and their products of digestion to suppress food intake in rats. *J Nutr* 133: 2326-2330.
 21. Knauf C, Cani PD, Perrin C, Iglesias MA, Maury JF, Bernard E, Benhamed F, Gremeaux T, Drucker DJ, Kahn CR, Girard J, Tanti JF, Delzenne NM, Postic C, Burcelin R. 2005. Brain glucagon-like peptide-1 increases insulin secretion and muscle insulin resistance to favor hepatic glycogen storage. *J Clin Invest* 115: 3554-3563.
 22. Gedulin BR, Nikoulina SE, Smith PA, Gedulin G, Nielsen LL, Baron AD, Parkes DG, Young AA. 2005. Exenatide (exendin-4) improves insulin sensitivity and beta-cell mass in insulin-resistant obese fa/fa Zucker rats independent of glycemia and body weight. *Endocrinology* 146: 2069-2076.
 23. Park S, Dong X, Fisher TL, Dunn SL, Omer AK, Weir G, White MF. 2005. Exendin-4 promotes IRS2 signaling to mediate pancreatic beta-cell growth and function. *J Biol Chem* Nov 4; [Epub ahead of print].