

# 비만에 의한 대사성 증후군과 염증

## Inflammation in Obesity-induced Metabolic Disease

김명선 | 바이오제론연구단

Myung-Sunny Kim | Biogeron Food Technology Research Group

과체중과 비만은 인슐린 저항성, 제2형 당뇨, 동맥경화와 비알콜성 지방간, 그리고 여러 형태의 암을 포함한 다양한 만성질환의 주요 위험인자이다.

WHO(world health organization)에서는 2005년 발표시 세계적으로 16억 이상의 15세 이상 성인이 과체중이며, 4억 이상 성인인구가 비만이라고 보고한

THE GLOBAL OBESITY PROBLEM



An obese adult is classified as having a Body Mass Index equal to or greater than 30 SOURCE: World Health Organization, 2005

Fig. 1. The global obesity problem, WHO, 2005, Accessed March, 2010

바 있다(Fig. 1). 1980년 이래로 북미, 영국, 동유럽, 중동, 태평양 제도, 오스트레일리아, 중국 등 아시아지역에서도 비만이 3배 이상 증가하였으며 이 지역에서 제2형 당뇨, 심혈관질환, 고혈압, 비알콜성 지방간, 관절염, 천식과 여러 형태의 암 발병율이 비만 증가율과 유사하게 같이 증가하고 있음은 좀 더 우려할 만한 사항이다.

최근 연구에서 밝혀지고 있는 비만관련 연구에서는 비만이 염증유전자 네트워크를 활성화시켜 그 위험성을 증가시키고 있으며 염증이 대사성증후군을 유발하는 원인인자로서 지목되고 있다. 하버드의 Hotamisligil 박사가 비만 쥐의 지방조직에서 TNF $\alpha$ 와 같은 염증 사이토카인이 과하게 증가하고 있음을 보고한 1993년 이래로 비만과 염증반응 그리고 대상성 질환에 관한 연구는 폭발적으로 증가하였으며 최근 4년간 1,400여 편 이상의 논문이 발표되었다. 최근에는 비만에 의한 당뇨에서 조혈모세포계(hemato-poietic system), toll-like receptor (TLR) 활성화, endoplasmic reticulum(ER) 스트레스 그리고 최근 T 세포가 관여하고 있다는 새로운 연구결과들이 밝혀지고 있다. 이렇게 활발하게 밝혀지는 새로운 바이오마커 연구결과를 대사성 증후군과의 생리학적 연결고리를 풀기 위한 새로운 연구로 진행이 되고 있다.

만성적인 염증은 지방조직과 간에 과다하게 축적된 지질과 깊은 상관관계가 있다. 실제 염증에 관한 생화학 지표물질과 염증세포가 과하게 발견되고 있다. 이러한 조직과 순환계에서 보이는 염증마커의 증가현상은 비만에 의한 염증반응이 대사성증후군의 전개와 발달과정에 주요한 원인이 되고 있음을 보여주고 있으며 큰 관심 연구분야로 부각되고 있다.

본 총설에서는 최근 진행되어지는 인슐린 저항성과 제2형 당뇨에서 만성 염증반응에 관한 병리학적 현상과 밝혀지고 있는 새로운 기전에 관하여 기술하고자 한다.

## 지방조직(Adipose Tissue)

지방조직은 많은 지방세포 뿐만 아니라 혈관이 잘 형성되어 있고 결합조직과 대식세포를 포함한 상당수의 면역세포가 존재한다. 백색 지방조직(white adipose tissue)은 중성지방 형태의 지방과 다른 조직에서 에너지가 필요할 때 언제든지 사용할 수 있게 변형된 지질 형태의 지방으로 구성되어 있다.

갈색지방(brown adipose tissue)의 주요 기능은 산화적 인산화의 uncoupling을 통한 열생산의 과정인 비떨림 열생산(nonshivering thermogenesis) 과정으로 알려지고 있다. 막 단백질인 uncoupling protein-1(UCP-1)은 미토콘드리아의 내부막에 존재하며 지방조직의 열 생산시 양성자 누출 현상(thermogenic proton leak)을 조절한다.

에너지 저장을 위한 수동적인 저장장소로만 생각되던 백색지방에서 염증반응 사이토카인 TNF $\alpha$ 가 인슐린 저항성을 유도할 수 있다는 사실은 당시 과히 놀랄만한 실험적 증거였다. 이 후 TNF $\alpha$  연구와 더불어 대사 항상성을 조절하는 렙틴, adiponectin, resistin, TNF $\alpha$ , IL-6, MCP-1(CCL2), plasminogen activator inhibitor 1(PAI-1), angiotensinogen, visfatin, retinol-binding protein-4(RBP-4), serum amyloid A(SAA) 같은 다양한 물질이 지방조직에서 분비되고 있다고 밝혀지고 있다. 렙틴과

adiponectin은 지방세포에서 일차적으로 생성되기 때문에 일차 adipocytokine으로 구분되어지고, resistin은 사람에서는 대식세포 같은 단핵구에 의하여 생성되어지고 동물에서는 지방세포와 대식세포 모두에서 생성되어진다. 따라서 지방조직은 에너지 요구량, 식욕, 인슐린 감수성, 내분비, 생식기능, 골대사, 염증, 면역 등을 조절하는 신호를 주고 받는 아주 활성화된 분비 기관이다.

백색지방은 피하지방과 복부지방의 형태로 나뉘는데 세포크기, 대사활성, 인슐린 저항성에서 두 조직의 생리학적 혹은 병인학적인 역할은 다르다. 생리학적으로 아직까지도 명확하게 설명되고 있지 않지만 body mass index (BMI)에 의한 단순 비교보다는 과다한 복부지방이 심혈관계 질환과 당뇨 발생의 위험도와 큰 상관관계가 있음이 보고되고 있다. 타당성 있는 해석으로는 피하지방이 아닌 복강 백색지방은 복강내 지방에 의하여 생성되는 물질들이 거리적으로 가까운 간으로 직접 순환하여 간에 영향을 줄 수도 있다는 것이다. 직접적인 증거로서는 복부지방이 피하지방보다 IL-6를 더 많이 생성한다는 것이다. IL-6는 지방세포와 대식세포 모두가 생산할 수 있다.

### 지방조직과 면역반응

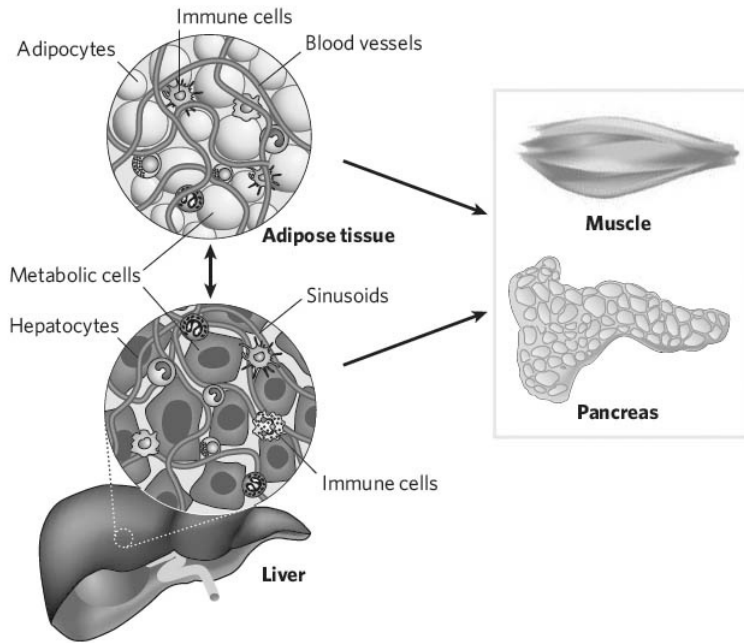
비만시 염증반응은 주로 지방조직과 간에 의하여 발생하는 것으로 보여진다. 대사활성에서 주요 장기인 간의 경우에는 질병의 시작이 아닌 진행 과정 중에 발생하는 것으로 예상되고 있다. 최근 연구에서는 지방세포의 독특한 기능과 염증반응에 주요하게 필요한 반응과 매개체를 형성하는 장소로서 지방조직이 그 중심에 있다. 에너지 조절과 대사 항상성 조

절에 관한 지방세포의 기능과 더불어 지방조직은 지방세포와 면역계가 만나는 주요한 장소이다.

거기에는 지방세포와 T, 대식세포, 수지상세포(dendritic cell) 등의 다양한 면역세포가 공존하는 놀라운 장소이다. 지방조직 내에서는 보체활성에서부터 병원균 인식과 식균기능, 염증매개체 생산 등 다양한 범위로 이루어지고 있다. 따라서 지방조직은 대사와 염증반응의 연결고리를 탐색하는데 있어서 지방세포와 대식세포가 공존하는 기능적 공간으로 보여진다. 또한 지방조직 뿐만 아니라 간의 경우에도 대사기능과 면역기능이 공존하는 것으로 밝혀지고 있다(Fig. 2).

주요 염증반응의 특징은 호중구(neutrophil), 호산구(eosinophil), 대식세포(macrophage) 같은 면역세포가 염증조직내로 침투하는 것이다. 지방세포내로 대식세포의 침투는 비만인과 비만 동물모델에서 모두 보여지는 현상이다. 비만에 의하여 과하게 증가한 지방세포 혹은 이웃하는 지방전구세포는 대식세포를 끌어들이기 위한 신호를 만들어낸다고 주장되고 있다. 비만시 지방조직을 살펴보면, 피사한 지방세포 주변에 대식세포가 모여있는 것이 관찰되는데 비만에 의하여 일어나는 일차적으로 세포의 괴사가 일어나고 이는 대식세포를 끌어들이게 되고 이 세포들은 염증반응과 더불어 괴사조직을 말끔히 제거한다는 가설이 그것이다.

지방조직내로 침투한 대식세포는 비만에 의한 염증반응을 매개하는 주요 세포로 보여지고 있다. IKK $\beta$ 를 myeloid cell에서 없앤 형질전환동물에서 인슐린 저항성이 개선된다고 보고된 바 있다. 이는 대식세포 혹은 호중구가 인슐린 저항성 같은 대사 조절에 주요하게 관여하고 있음을 보여주는 연구결과이다.

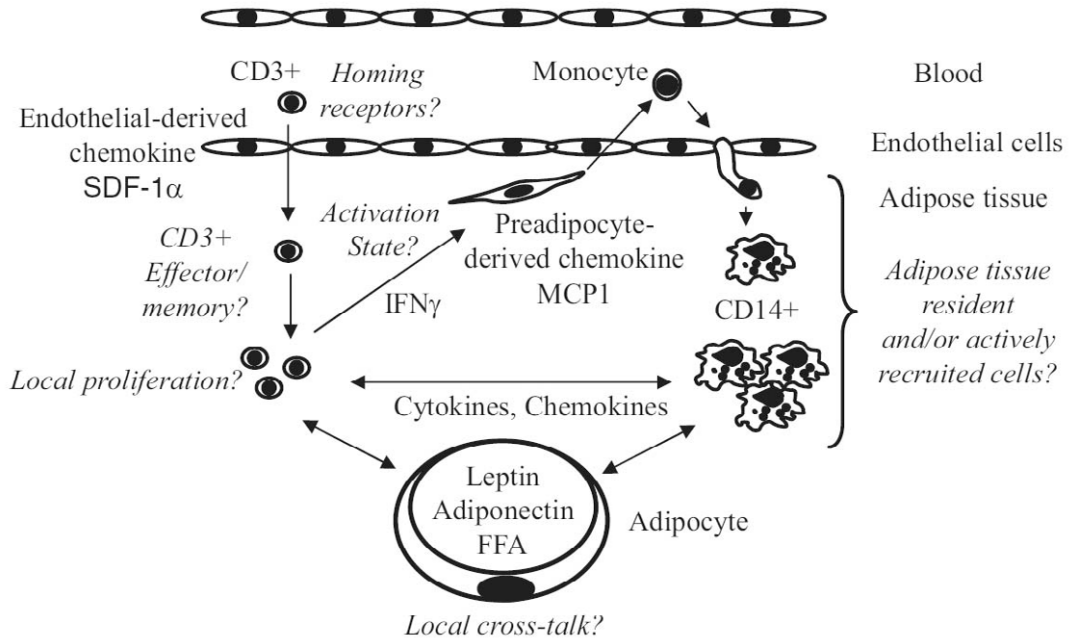


**Fig. 2.** Architectural organization and proximity of principal metabolic(adipocyte and hepatocyte) and immune cells(macrophages, Kupffer cells, lymphocytes and dendritic cells) in adipose tissue and liver, Hotamisligil, Nature, 444, 860–867, 2006. This configuration allow close interaction between these important cell groups and access to blood vessels for soluble mediators that communicate with other organs, including, but not limited to, skeletal muscle and the pancreas.

최근 2~3년의 연구에서는 지방조직내 T 림프구가 비만에 의한 인슐린 저항성을 매개하고 있음이 보고되었는데 비만에 의한 복부 지방내에는 IFN $\gamma$ 을 방출하는 T helper type 1(TH<sub>1</sub>)세포가 과량 축적되어 있고 이 세포는 TH<sub>2</sub>(CD4<sup>+</sup> GATA-binding protein 3)와 regulatory forkhead box P3(Foxp3)+ T 세포(Treg)의 염증억제 기능을 넘어서서 과도한 염증반응과 인슐린 저항성 같은 대사이상을 유도하는 것으로 보고되었다. CD8<sup>+</sup> T 세포 또한 비만 쥐의 지방조직내에서 과하게 축적되어 있는데 이 세포는 대식세포의 침투를 유도하고 있음이 일본 연구자에 의하여 최근 보고되었다.

비정상적인 T 세포의 과다 활성을 억제하는 subset인 Treg의 경우 일반적으로 CD4<sup>+</sup>의 5~20%를 차지하나 정상쥐의 지방조직에는 Treg이 전체 CD4<sup>+</sup> T 세포의 50% 이상 존재하는 것으로 관찰된다. 그러나 비만에 의하여 Treg이 현저하게 줄어드는데 이미 비만에 의하여 면역시스템이 붕괴되고 있음을 보여주는 또 하나의 증거이다.

이처럼 비만에 의하여 팽창되어진 지방조직은 과도한 면역세포를 활성화시키고 끌어들이므로서 전체 대사를 조절하는 기능을 가지고 있음이 속속들이 보고되어지고 있으며 대사조절의 일차적인 장기로서 부각되고 있어 아주 활발히 연구가 진행되



**Fig. 3.** Putative processes involved the accumulation of immune cells within adipose tissue and their pathogenic roles in obesity and associated pathologies. *Arterocler. Thromb. Vasc. Biol.*, 28, 1211–1213, 2008  
 Blood circulating lymphocytes might be attracted through the production of the SDF-1 produced by endothelial cells. Extravasation of T-lymphocytes and their accumulation within the fat mass might be the primary event involved in the further accumulation of macrophages through the IFN $\gamma$ -stimulated production of MCP-1 by the stromal preadipocytes. In italics are the open questions that remain to be answered.

고 있다(Fig. 3). 이렇게 지방조직으로 몰려든 면역 세포간의 관계와 역할에 관한 연구는 좀 더 명확히 할 필요가 있으나 흥미로운 것은 대식세포와 수지상세포가 관여하는 선천성면역(innate immunity)뿐만 아니라 T 세포 등이 참여하는 적응면역(adaptive immunity)까지도 지방조직내에서 일어나고 있다는 것이다. 이는 비만에 의한 대사성증후군 연구에 면역학적 관심을 더 한 것이다.

앞에서 밝혀진 사실을 기반으로 여러 가지 가설

이 존재하나 일반적인 기전을 설명하면 다음과 같다(Fig. 4). 지방조직내 축적된 지질과 팽창한 지방 조직은 염증과정을 개시하고 지방세포에 의하여 염증 사이토카인과 chemokine들 즉, TNF  $\alpha$ , IL-6, leptin, resistin, MCP-1, PAI-1 생성이 증가하게 된다. 내피세포는 표면에 adhesion molecule을 발현시켜 monocyte-derived macrophage를 포함하는 면역세포를 끌어들이게 되고 지방세포, 면역세포, 그리고 내피세포에 의한 물질들은 염증 부위를 생

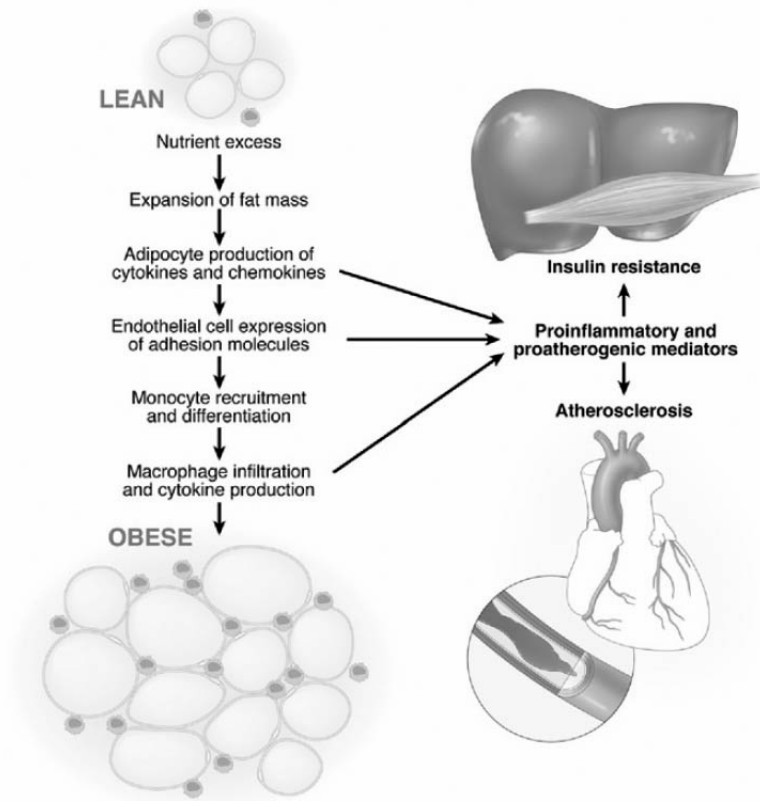


Fig. 4. Potential mechanism for obesity-induced inflammation. Shoelson, Gastroenterology, 132, 2169-2180, 2007

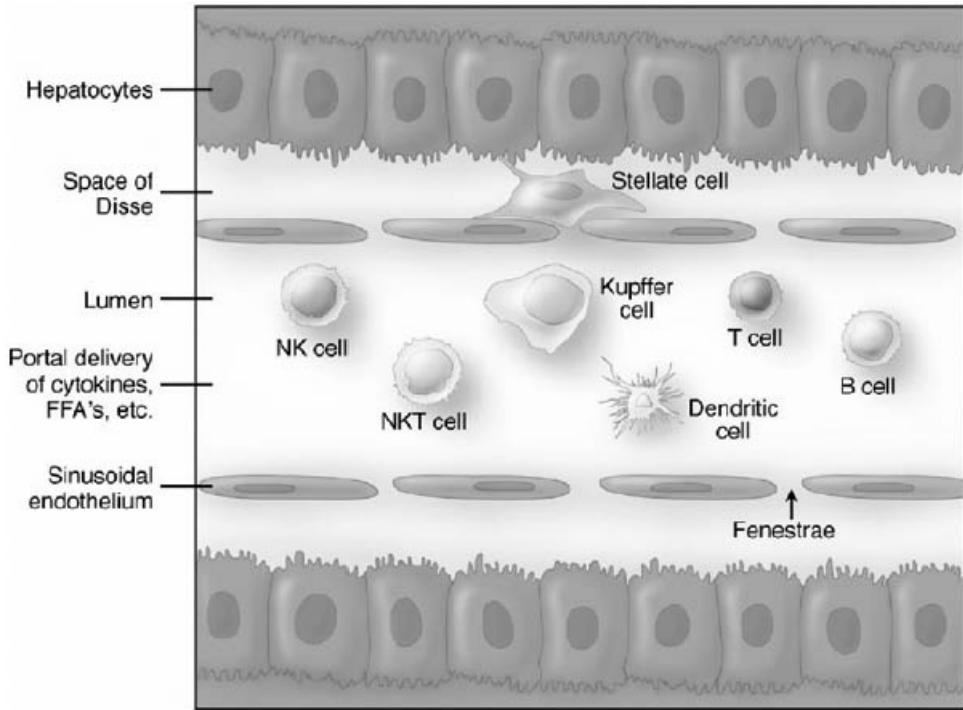
성하게 되고 지협적인 인슐린 저항성을 유도하게 된다. 유사한 염증과 동맥경화 매개체들은 혈액내로 들어가서 인슐린 저항성을 증가시키고 동맥경화의 위험을 높이게 된다.

## 간(Liver)

문정맥(portal)과 대동맥(arterial)이 통과하는 간의 해부학적 특징은 간 내 존재하는 많은 면역세포

와 간세포의 기능을 설명할 수 있다. 간세포(hepatocyte)는 총 세포의 2/3를 차지한다. 나머지는 담즙 상피세포(biliary epithelial cell), 간문맥동내피세포(sinusoidal endothelial cells), 쿠퍼세포(kupffer cells), stellate cells(Ito 세포 혹은 지방 저장 세포), 수지상세포(dendritic cells), 각종 림프구 등 다양하다(Fig. 5).

위장관으로 부터의 혈액은 간 sinusoid로 나가는 정맥(efferent central vein)으로 가는 간문맥동내피세포와 간 면역세포와 결합하는 구심성 문정맥



**Fig. 5.** Multiple cell types within the hepatic sinusoid, including hepatocytes, endothelial cells, hepatic stellate cells (HSC), resident macrophages (Kupffer cells), B and T lymphocytes, NK cells, NKT cells and dendritic cells (DCs). *Gastroenterology*, 132, 2169–2180, 2007

(afferent portal vein)을 경유해서 여행을 한다. 많은 기관에서의 내피세포와는 같지 않게 sinusoidal 내피세포는 체 모양의 fenestrated epithelium을 형성하고 항원표지기능(antigen presentation)을 한다.

쿠퍼세포와 림프구는 간에서 면역기능을 담당한다. 쿠퍼세포는 미생물과 다른 이물질 탐식작용을 하면서 간 내 혈관 안에 존재한다. 림프구는 크게 T 세포 그리고 NK, B 등이 존재하며 이 중 NKT 세포의 경우, 타 장기에서는 소량인 반면 간에서는 림프구의 30% 가량을 차지한다.

과체중과 비만은 간 내에 지질을 축적하게 되어 지방간이 되고 정상적인 간기능을 저해한다. 예를

들어 IL-6, TNF  $\alpha$ , IL-1 $\beta$ 를 포함하는 염증 사이토카인의 mRNA 발현을 증가시킨다. 이는 지방간이 지방조직과 유사하게 간의 만성적 염증반응을 유도할 수 있음을 보여주는 결과이다. 또 다른 가능성으로는 지방에서 생성되어진 염증 사이토카인과 지질 그리고 그 밖의 물질들이 간문맥을 통하여 간으로 이동되어진다고 볼 수도 있다.

염증 물질은 간 조직내 5%를 차지하는 대식세포적인 쿠퍼세포를 활성화시킬 수 있다. 쿠퍼세포의 경우에는 그 활성이 증가하기는 하나 숫자자체가 증가하는 것으로 보이진 않고 있다. 간에 있는 많은 면역세포는 염증에 의한 인슐린 저항성을 돕거나

유도할 수 있다. 예를 들면 NKT 세포의 숫자는 비만쥐, 렙틴이 결여된 ob/ob 쥐, 고지방식이 쥐의 지방간에서 선택적으로 감소한다. 면역기능에서 NKT 세포가 조절작용이 있다는 사실을 바탕으로 볼 때, NKT 숫자의 변화는 생리학적이고 병리학적인 면에서 의미가 있을 것으로 연구가 진행되고 있으며 흥미로운 것은 ob/ob 쥐에게 NKT 세포를 주입시 간 지방함량, 지방간을 감소시키고 당내성 개선효과가 있다는 것이었다. 이렇듯 간에서 발생하는 염증반응에도 면역세포가 참여하고 있으며 최근 NKT 세포를 비롯한 림프구가 그 과정에 참여하고 있음이 보고되고 있다.

## 염증과 인슐린 저항성을 연결하는 분자경로

앞서 언급되었던 지방조직에서 방출되는 염증반응 사이토카인 TNF- $\alpha$ , IL-6, resistin 등은 의심할 여지없이 비만에 의한 만성염증을 유도하거나 유지시키는 데 관여하는 것으로 보인다. MCP-1과 그 외 chemokine 들은 지방조직내로 대식세포를 모으는데 필수적인 역할을 한다. 비만에 의하여 증가한 이들 사이토카인과 chemokine 들은 인슐린 저항성과 제2형 당뇨의 전개를 유도할 수 있는 세포내 신호전달경로를 활성화시키게 된다.

비만과 인슐린 저항성에서 염증반응에 관여하는 두 개의 전사인자 활성분자는 대표적으로 JNK(c-Jun NH2-terminal kinase)와 IKK $\beta$ (inhibitor of NF $\kappa$ B kinase  $\beta$ )이다. 전형적인 염증 자극의 대부분은 동시에 사이토카인과 TLRs을 포함하는 JNK와 IKK $\beta$  경로를 활성화시킨다. JNK와 IKK $\beta$ /NF $\kappa$ B 경로를

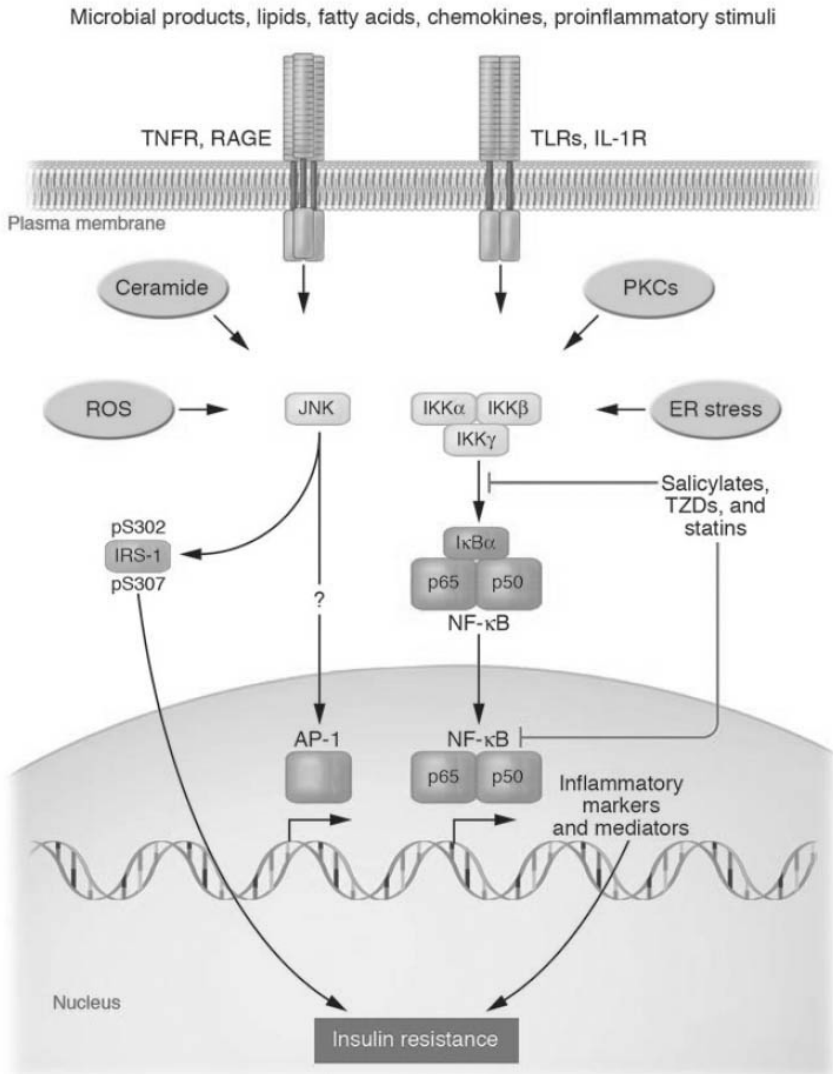
유전적으로 저해하거나 또는 인공적 화학 저해제 처리시 인슐린 저항성을 개선시키게 되므로 비만에 의한 인슐린저항성의 주요 기전으로 설명되고 있다. 비만이 JNK와 NF $\kappa$ B를 활성화시키는 경로에 대해서는 몇 가지 가설로 설명되어지고 있다(Fig. 6).

TNF $\alpha$ 와 IL-1 $\beta$ 같은 염증 사이토카인은 고전적인 수용체를 매개하는 기전에 의하여 JNK와 IKK $\beta$ /NF $\kappa$ B를 활성화시킴이 잘 알려져 있다. JNK와 IKK $\beta$ /NF $\kappa$ B는 외부물질을 인식하는 세포막 단백질인 pattern recognition receptor에 의하여 활성화된다. 예로는 TLRs(toll-like receptor) 그리고 RAGE(receptor for advanced glycation end products)가 있다. TLR을 자극하는 리간드로는 대부분 박테리아 유래 LPS와 lipopeptide 들이 있다. TLR이 미생물 지질 conjugates를 인식한다는 사실은 endogenous lipid 혹은 lipid conjugates가 비만에서 TLRs 중 하나 혹은 여러 개를 활성화시킬 수 있음을 추정하게 가능하며 실제 포화지방산(saturated fatty acid)은 TLRs에 결합하고 활성화시킴이 증명된 바 있다.

이와 마찬가지로 RAGE는 AGE(advanced glycation end products)와 독특한 미생물 생산물질 같은 다양한 리간드에 결합한다. AGE는 당과 타겟 단백질 사이에 형성되는 비효율적 생성물이다. 특히 장기간의 고혈당과 이에 수반되는 과량의 AGE의 생성은 NF $\kappa$ B를 활성화시킬 수 있다.

염증 사이토카인과 pattern recognition receptor에 더해서 ROS와 ER stress 같은 세포스트레스는 JNK와 NF $\kappa$ B를 활성화시킬 수 있다. 산화스트레스의 전체 마커는 비만과 함께 증가하고 비만에 의한 인슐린 저항성의 전개에 관여한다. 지질의 축적과 NADPH oxidase의 활성을 통한 ROS의 생성기전은 가능성 있는 가설이다. 이는 TNF $\alpha$ , IL-6, MCP-1 생





**Fig. 6.** Potential cellular mechanisms for activating inflammatory signaling. Obesity and high-fat diet activate IKK $\beta$ /NF- $\kappa$ B and JNK pathways in adipocytes, hepatocytes, and associated macrophages. Shoelson, JCI, 110(7), 1793, 2006

성을 증가시키고 adiponectin을 억제하는 결과를 초래할 수도 있다. 이와 유사하게 항산화제인 N-acetyl cysteine은 ROS를 억제하고 인슐린 저항성을 개선한다는 보고가 있었다.

축적된 지질은 또한 지방과 간의 ER 스트레스를 증가시키는 unfolded protein을 활성화시키기도 한다. ER 스트레스는 JNK를 활성화시켜 insulin receptor substrate-1(IRS-1)의 serine을 인산화시켜

인슐린 신호전달을 방해하고 앞에서의 자극제와 유사하게 NFκB를 활성화시킬 수 있다.

Ceramide는 세포 스트레스 상황에서 형성되어 apoptosis 같은 세포 신호전달을 유도한다. 포화지방산의 경우는 ceramide 생성을 촉진시키고 근육같은 조직에 축적시켜 인슐린 저항성에 관여할 수 있다. Ceramide는 JNK와 NFκB 등을 활성화시킬 수 있으며 과도한 지질은 다양한 PKC isoform을 활성화시키는데 과량의 lipid를 생체내 주입시 쥐에서는 PKC- $\theta$ 를 활성화시키고 사람조직에서 PKC- $\beta$ II 와 PKC- $\delta$ 를 활성화시키기도 한다. 이들은 모두 NFκB를 경유하여 염증반응에 관여할 수 있다.

## 염증반응을 타겟으로 하는 소재개발

앞에서 기술되어진 타겟과 기전은 곧 비만에 의한 대사성증후군을 개선시킬 수 있는 타겟으로 접근이 가능하다. 따라서 많은 연구자들이 이를 제어할 수 있는 연구를 시도하고 있다.

### TNF $\alpha$ blockade

TNF $\alpha$ 가 인슐린 저항성에 관여한다는 증거에 따라 TNF $\alpha$ 를 제어하려는 시도가 이루어지고 있다. TNF 수용체 IgG fusion 단백질을 주입시 마우스에서 인슐린 감수성을 향상시키는 것으로 보여지기도 하였다. TNF $\alpha$ 를 타겟으로 하는 생물학적 소재는 류마티스 관절염을 포함하는 다양한 염증소견을 가지는 질환 환자들에게 임상적으로 사용되고 있기 때문에 TNF $\alpha$ 를 막을 경우 인슐린 저항성을 개선시킬 수도 있을 것으로 생각되어졌다. 그러나 그 유효

성에 대해서는 아직 확실하지 않다. 임상시험에서 4주간의 TNF 수용체 길항제 처리시 당뇨와 비만한 자에서 인슐린 저항성 개선효과는 나타나지 않았다. 따라서 TNF $\alpha$ blockade는 인슐린 저항성을 가지는 사람의 경우 잠재적 치료제로서 혹은 병인생리학적 기전을 설명하는 톨로서 사용되는 등 제한적일 수밖에 없다.

### Thiazolidinedione(TZD) 계열 소재

인슐린 감수성 개선제 TZD는 당의 항상성 조절 뿐만 아니라 항염증 활성이 있는 것으로 보고되고 있다. TZD는 핵 호르몬 수용체인 peroxisome proliferator activated receptor- $\gamma$ (PPAR- $\gamma$ )에 결합하여 이를 활성화시킴으로서 그 효과를 보인다. TZD 결합은 지방세포 분화, 지질, 당흡수(glucose uptake), 지방산 저장에 관여하는 여러 유전자의 발현을 유도한다. 인슐린 감수성개선제로서의 TZD의 유익한 효과는 일차적으로 순환하는 유리 지방산을 지방조직내로 저장시키게 하고 근육이나 간 같은 조직으로부터 지방성분을 지방조직으로 재분배하여 이루어짐을 알 수 있다. 근육과 간에 쌓인 세포내 지질은 인슐린 저항성을 유발할 수 있으므로 TZD에 의한 지방의 재분배는 TZD 계열 약물의 인슐린 감수성 개선효과의 주요기전으로 해석되고 있다.

최근 제안되고 있는 TZD의 항염증 기전은 glucocorticoid 수용체의 PPAR- $\gamma$ 와는 무관하게 또 다른 기전으로 해석되고 있다. TZD에 결합한 PPAR- $\gamma$ 에 의하여 유도되는 NFκB와 JNK/AP-1의 상호억제작용은 항염증기능을 설명할 수 있는 기전으로 제시되고 있는데 이것은 리간드에 의하여 PPAR- $\gamma$ 에 small ubiquitin-related modifier(SUMO)

가 더해져서 발생하는 것으로 생각된다. SUMO가 결합된 PPAR- $\gamma$ 는 염증관련 유전자의 프로모터에 결합하는 NF $\kappa$ B와 AP-1가 결합되는데 필요한 corepressor complex를 안정화시키고 억제상태로 유지시켜 그 활성을 억제하는 것으로 설명되고 있다. 그러나 현재까지는 배양한 대식세포에서만 보이는 현상이고 생체내에서는 아직 알 수 없으나 만약 그렇다면 PPAR- $\gamma$ 를 발현하는 지방세포, 간세포 내피세포, 대식세포 그리고 다른 면역세포를 포함한 세포 중 어느 세포에서 발생하는지가 주요 관심사가 될 것이다.

## Statin 계열 소재

스타틴(statin)은 또한 항염증기능이 있음이 보고되고 있다. 이들 소재는 콜레스테롤 생합성과정의 주요 효소인 HMG-CoA reductase를 저해하여 순환 콜레스테롤 수치를 낮춘다. 스타틴을 먹은 환자의 경우 c-reactive protein(CRP)와 몇몇 염증반응 사이토카인같은 순환 염증마커와 매개체들이 감소하는 것으로 나타나고 있다. 이들은 모두 NF $\kappa$ B에 의하여 발현되는 유전자의 산물이다. 이는 스타틴이 anti-NF $\kappa$ B 활성을 가질 수 있음을 보여준다.

스타틴의 항염증기능은 일부 세포에서 NF $\kappa$ B를 활성화시킬 수 있는 산화된 LDL(oxidized low density lipoprotein)이 낮아짐으로서 설명되어질 수 있다. 스타틴 치료법을 쓴 경우 T2D가 줄어드는 것은 아마도 항염증활성에 의한 것이 아닌가 싶다.

T2D와 스타틴의 항염증 기능은 일차적인 타겟하고는 구별되어지는 접근법이고 off-target으로 여겨진다. 따라서 염증을 타겟으로 하는 좀 더 직접적인 접근법이 필요할 것이다.

## Salicylate

아스피린의 기본 화학물질인 살리실산은 오래전에 당뇨를 가진 환자의 혈당이 감소되어짐이 오래전부터 알려져 있었으나 인슐린 저항성과 염증에 관한 연구가 이루어지기전까지는 그 상관관계를 알지 못하였다. Shoelson 등은 살리실산의 항염증효과는 IKK $\beta$ 와 NF $\kappa$ B의 저해 효과를 증명하였고 혈당억제와 인슐린 감수성은 NF $\kappa$ B 저해에 의한 것이라고 보고한 바 있으며 임상시험을 통하여 그 결과를 공개하고 있다.

## 결론

염증에 의해 매개되는 인슐린 저항성은 의심할 여지없이 비만과 관계가 깊다. 그러나 이들과 유사하지만 관계되지 않은 기전으로는 인슐린 신호전달 경로에 해당하는 단백질을 코딩하는 유전자상의 polymorphism 이상과 지방조직이 감소한 lipodystrophy 같은 인슐린 저항성 환자의 경우는 전형적인 비만에 의한 염증과는 다르다는 것을 놓쳐서는 안 될 것이다.

결론적으로 비만, 제2형 당뇨, 심혈관계 질환은 인슐린 저항성과 만성적 염증반응 같은 특징을 공유한다. 2차적 효과에 의하여 염증을 제어할 수 있는 2차적 약물의 사용이 임상적으로도 중요하나 염증을 직접적으로 저해하여 인슐린 저항성과 제2형 당뇨와 심혈관계질환의 위험성을 예방할 수 있다면 더 좋은 접근법이 될 것이다. 또한 이들 만성질환은 생활습관과 식품에 의하여 조절이 가능하므로 염증타겟 식품소재개발과 일반 식품연구에서도 좋은 모델이 될 것이다.

## ● 참고문헌 ●

1. Bouloumié A, Casteilla L, Lafontan M, Adipose tissue lymphocytes and macrophages in obesity and insulin resistance: makers or markers, and which comes first?, *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **28**(7), 1211-3, 2008
2. Feuerer M, Herrero L, Cipolletta, Naaz A, Wong A, Wong J, Nayer A, Lee J, Goldfine AB, Benoist C, Shoelson S, Mathis D, Lean, but not obese, fat is enriched for a unique population of regulatory T cells that affect metabolic parameters, *Nature*, **15**(8), 930-9, 2009
3. Hevener AL, Febbraio MA, the stock conference working group, The 2009 stock conference report: Inflammation, obesity and metabolic disease, *Obesity Reviews*, 1-10, 2009
4. Hotamisligil GS, Inflammation and metabolic disorders, *Nature*, **444**, 860-867, 2006
5. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM, Adipose expression of tumor necrosis factor- $\alpha$ : direct role in obesity-linked insulin resistance, *Science*, **259**, 87-91, 1993
6. Iozzo P, Viewpoints on the way to the consensus session. Where does insulin resistance start?, The adipose tissue, *Diabetes Care*, **32**(Suppl 2), S168-S173, 2009
7. Nishimura S, Manabe I, Nagasaki M, Eto K, Yamashita H, Ohsugi M, Otsu M, Hara K, Ueki K, Sugiura S, Yoshimura K, Kadowaki T, Nagai R, CD8+ effector T cells contribute to macrophage recruitment and adipose tissue inflammatoion in obesity, *Nature*, **15**(8), 914-20, 2009
8. Shoelson SE, Herrero L, Naaz A, Obestiy, inflammation, and insulin resistance, *Gastroenterology*, **132**, 2169-2180, 2007
9. Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. Inflammation and insulin resistance, *Journal of Clinical Investigation*, **110**(7), 1793-1801, 2006
10. Wellen K and Hotamisligil GS, inflammation, stress, and diabetes, *Journal of Clinical Investigation*, **115**(5), 1111-1119, 2005
11. Winer S, Chan Y, Paltser G, Truong D, Tsui H, Bahrami J, Dorfman R, Wang Y, Zielenski J, Mastronardi F, Maezawa Y, Deucker DJ, Engleman E, Winer D and Dosch HM, Normalization of obesity-associated insulin resistance through immunotherapy, *Nature*, **15**(8), 1-9, 2009
12. World Health Organization, 2006, Fact Sheet No311: Obesity and Overweight, 2010.03
13. WWW.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html

**김명선** 이학박사

소 속 : 한국식품연구원 바이오제론연구단

전문분야 : 기능성식품소재의 세포신호전달,  
인슐린저항성 신호전달 및 생리학적  
연구

E-mail : truka@kfri.re.kr

T E L : 031-780-9229