

# 17-베타 에스트라디올이 OLETF 쥐의 지방세포 Lipin-1 발현에 미치는 영향

이성규

을지대학교 의과대학 생화학-분자생물학교실 및 을지대학병원 내분비내과

## Effect of 17-beta Estradiol on Adipocyte Lipin-1 Expression in OLETF Rat

Seong-Kyu Lee

Department of Biochemistry-Molecular Biology, School of Medicine, Eulji University and Department of Internal Medicine, Eulji University Hospital, Daejeon, Korea

폐경 후 호르몬 보충요법은 The Heart Estrogen Progestin Replacement Study (HERS) [1] 및 The Women's Health Initiative (WHI) 연구[2,3]에서 당뇨병에 유익한 효과가 있는 것으로 보고되었다. Manson 등[4]과 Pentti 등[5]의 연구에서도 폐경 후 호르몬 보충요법은 당뇨병 발생률을 낮추었다. 폐경 후 호르몬 보충요법의 당뇨병 예방효과는 장기간 호르몬 사용에 의한 효과로 추정하고 있으며, 폐경기 동안 복부에 축적된 지방의 분포가 호르몬 치료에 의하여 변하므로 인슐린 저항성이 개선되어 당뇨병 예방효과가 나타나는 것으로 추론하고 있지만[6], 그 이외의 여러 가지 다양한 작용기전들도 보고되고 있다. 그러나 여성호르몬 중 17-베타 에스트라디올이 당대사 이상을 어떻게 호전시키는지 그 분자생물학적 기전은 아직도 명확하게 다 밝혀지지 않았다.

17-베타 에스트라디올은 스테로이드 호르몬으로서 세포내 수용체 혹은 핵수용체인 에스트로겐 수용체 알파 및 베타를 통하여 유전자 발현을 조절한다(genomic action). 뿐만 아니라 17-베타 에스트라디올은 비유전자 수준 작용(non-genomic action)을 통하여도 그 효과를 발휘한다[7]. 현재까지 밝혀진 바로는 이러한 기전을 통하여 17-베타 에스트라디올은 에너지 대사에 관여하며 포도당 항상성에도 관여한다. 에스트로겐 합성 효소인 Aromatase (Ar)의 유전자 제거(knockout, KO) 마우스는 에스트로겐을 만들지 못 하는데, 수컷 및 암컷 ArKO 마우스 모두에서 글루코스 산화가 감소되어 있고, 지방량과 인슐린 수치가 증가되어 있다[8]. 수컷 ArKO 마우스에서 포도당불내인성 및 인슐린 저항성이 생기는데, 에스트로겐을 투여하면 이것이 역전된다[9]. 인간에서도 Aromatase가 부족한 남성에서 높은 인슐린 수치를 가지고 있음이 보고되어[10], 남성에서도 에스트로겐이 당대사에 관여하고 있다는 것을 추정할 수 있다. 에스트로겐 수용체 알파 유전자제거 마우스에서는 지방량이 증가하고,

간에서 인슐린 저항성이 발생하며, 근육조직에서 포도당 흡수가 저하되는 것으로 보고 되었고, 17-베타 에스트라디올의 포도당 항상성에서의 작용은 에스트로겐 수용체 알파를 통하는 것으로 알려져 있다[11,12]. 그러나, 유전자제거 마우스는 인간의 폐경 모델도 아니고, 인체에서의 에스트로겐 작용기전을 연구하기 위한 아주 적절한 모델도 아니므로 유전자제거 마우스 이외의 더 많은 연구가 이루어져야 한다.

인간의 폐경 모델인 난소적출 설치류에서, 난소적출 후 장기간 경과하면 비만이 발생하고, 인슐린 감수성이 저하되어, 당대사 이상이 발생하는데, 이러한 결과는 에스트로겐 결핍에 의한 식욕증진[13,14] 효과 및 지방의 축적에 관련된 유전자 발현의 증가[15]에 의한 비만의 2차적인 효과, 그리고 에스트로겐 결핍에 의한 아직 밝혀지지 않은 여러 가지 대사적 효과로 현재 생각하고 있다. 이러한 장기간 난소적출 상태에 있는 설치류 모델에 그 기간 동안 에스트로겐을 투여하면 비만, 인슐린 저항성, 포도당불내인성을 예방할 수 있다[16,17]. 그러나, 난소적출 후 비만이 발생하기 전인 단기간 난소적출 상태의 설치류에는 당대사 이상에 큰 변화는 없다. 본 연구자의 연구[18]에 의하면 마우스에서 난소적출 후 1-2주 이내는 체중증가도 없었고 지방량도 증가하지 않았으며 당대사 이상에도 큰 변화는 없었는데, 이 마우스에 에스트로겐을 단기간 투여하였을 때는, 공복혈당이 감소하였고 포도당 항상성에 관련된 분자들의 변화가 있었다. 그러므로, 단기간 에스트로겐 결핍 시 비만이 발생하지 않은 상태에서 에스트로겐이 포도당 항상성에서 분자생물학적으로 어떻게 영향을 미치는지는 더 연구가 필요한 것으로 생각된다.

Kang 등[19]의 이번 연구는 자연적으로 제2형 당뇨병이 발생하는 당뇨병 동물모델인 Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty (OLETF) 쥐를 가지고 한 연구이다. 이 쥐는 특징적으로 수컷에서만 당뇨병이

발병하는데, 이러한 이유 중의 하나로 추정되는 것은 에스트로겐의 효과이다. Kang 등[19]은 수컷 OLETF 쥐를 거세(castration) 하였으며, 거세 후 에스트로겐을 한 달에 한 번 생후 6주부터 42주까지 장기 투여하였다. 에스트로겐 투여 시 거세 수컷 쥐에서 체중증가 속도가 둔화되었고, 당내성도 호전되었다. 이러한 효과는 수컷 OLETF 쥐에서 거세의 결과는 아니었다. 이 연구 결과는 에스트로겐은 장기 투여 시에 수컷 OLETF 쥐에서도 당대사에 영향을 준다는 것을 제시하는 소견이다. 그러나 Kang 등[19]의 저자들이 지적한 바와 같이 이번 연구에서 에스트로겐 투여에 의해 식이섭취량이 감소되었으며 이로 인한 체중감소가 있어, 체중감소로 인해 혈당 강하가 일어났을 가능성을 배제할 수 없다.

Lipin-1은 세포질과 핵 내에 존재하는데, 서로 다른 기능을 하며, 지방세포에서의 lipin의 결핍은 지방이상증(lipodystrophy)을 유발해 인슐린 저항성을 일으킨다고 보고되었다[20]. 인슐린 감수성이 있는 사람들은 지방조직에서 lipin의 발현이 증가되어 있으나, 당대사 이상이 있고 인슐린 저항성이 있는 사람들은 지방조직에서 lipin의 발현이 감소되어 있으며 근육에서는 지방량이 증가되어 있고, 지방조직의 lipin 발현과 근육의 지방량과는 역비례관계가 있다는 연구 결과가 보고되어 있다[21]. 이러한 연구 결과를 근거로, 강 등[19]은 이번 연구에서 에스트로겐이 OLETF 쥐의 지방세포에서 lipin-1의 발현에 미치는 영향을 분석하였다. Kang 등[19]의 저자들은 에스트로겐의 포도당 항상성에서의 작용에서 지금까지 보고된 것 이외의 새로운 내용을 연구하고자 lipin-1을 연구하였지만, OLETF 수컷 쥐에서의 혈당 강하 효과를 설명할 직접적인 연구결과가 이번 Kang 등[19]의 연구에서는 부족한 것으로 생각된다. 분자생물학적 변화로는 유일하게 lipin-1의 단백질 발현만이 이번 연구에서 제시되었다. Lipin-1의 mRNA 발현도 보지 않았고, 또한 lipin-1의 단백질 발현도 핵 내에 위치한 lipin-1과 세포질 내에 위치한 lipin-1을 구별하여 보지 않아서 정확한 해석에 어려움이 있는 것으로 생각된다. 그리고 에스트로겐과 lipin-1의 단백질 발현이 어떻게 관련이 되는지, 혈당과는 또 어떻게 관련이 있는지 직접적인 증거를 제시하지 못하여서 많은 아쉬움이 남는 연구로 사료된다. Kang 등[19]의 이번 연구의 지방세포주 실험에서 에스트로겐 용량에 따라 lipin-1의 단백질 발현이 달라지므로, 쥐에서도 에스트로겐의 용량에 따라 그 발현이 달라질 수 있음을 추정할 수 있다. 그럼에도 이번 Kang 등[19]의 연구에서 쥐의 혈중 에스트로겐 농도를 측정하지 않은 것은 이 연구의 큰 제한점으로 사료된다. 한 달에 한 번의 에스트로겐의 투여가 얼마나 효과적으로 혈중 에스트로겐 농도를 유지하는지, 그리고 얼마나 일정하게 혈중 에스트로겐 농도를 유지하는지 등은 향후 연구에서 꼭 이루어져야 할 것으로 사료된다. Kang 등[19]의 저자들이 지적한 것처럼 이번 연구가 에스트로겐의 지방세포 분화 및 이소성 지방 침착에 대한 연구를 위한 자료로 활용되기 위하여는 에스트로겐이 lipin-1의 발현을 직접 조절하는지, 에스트로겐이 지방세포 분화를

직접 조절하고 그 결과로 lipin-1 발현이 변하는지 등에 대한 연구결과를 확인해 보아야 할 것으로 생각된다.

수컷 설치류 혹은 인간 남성에서의 포도당 항상성에서 에스트로겐의 역할에 대한 규명은 남성에서의 포도당 항상성을 이해하고 포도당 항상성 이상을 치료하는데 큰 기여를 할 것으로 사료된다. Kang 등[19]의 이번 연구를 토대로 향후 수컷 설치류 혹은 인간 남성에서의 포도당 항상성에서 에스트로겐의 역할에 대한 후속 연구들이 많이 이루어질 것으로 기대된다.

## 참고문헌

1. Kanaya AM, Herrington D, Vittinghoff E, Lin F, Grady D, Bittner V, Cauceley JA, Barrett-Connor E; Heart and Estrogen/progestin Replacement Study: Glycemic effects of postmenopausal hormone therapy: the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 138:1-9, 2003
2. Margolis KL, Bonds DE, Rodabough RJ, Tinker L, Phillips LS, Allen C, Bassford T, Burke G, Torrens J, Howard BV; Women's Health Initiative Investigators: Effect of oestrogen plus progestin on the incidence of diabetes in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative Hormone Trial. *Diabetologia* 47:1175-1187, 2004
3. Bonds DE, Lasser N, Qi L, Brzyski R, Caan B, Heiss G, Limacher MC, Liu JH, Mason E, Oberman A, O'Sullivan MJ, Phillips LS, Prineas RJ, Tinker L: The effect of conjugated equine oestrogen on diabetes incidence: the Women's Health Initiative randomised trial. *Diabetologia* 49:459-468, 2006
4. Manson JE, Rimm EB, Colditz GA, Willett WC, Nathan DM, Arky RA, Rosner B, Hennekens CH, Speizer FE, Stampfer MJ: A prospective study of postmenopausal estrogen therapy and subsequent incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Epidemiol* 2:665-673, 1992
5. Pentti K, Tuppurainen MT, Honkanen R, Sandini L, Kröger H, Alhava E, Saarikoski S: Hormone therapy protects from diabetes: the Kuopio osteoporosis risk factor and prevention study. *Eur J Endocrinol* 160:979-983, 2009
6. Richards L: Diabetes: postmenopausal hormone therapy prevents diabetes. *Nat Rev Endocrinol* 5:352, 2009
7. Björnström L, Sjöberg M: Mechanisms of estrogen receptor signaling: convergence of genomic and nongenomic actions on target genes. *Mol Endocrinol* 19:833-842, 2005
8. Jones ME, Thorburn AW, Britt KL, Hewitt KN, Wreford NG, Proietto J, Oz OK, Leury BJ, Robertson KM, Yao S, Simpson ER: Aromatase-deficient (ArKO) mice have a phenotype of increased adiposity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 97:12735-12740, 2000
9. Takeda K, Toda K, Saibara T, Nakagawa M, Saika K, Onishi T, Sugiura T, Shizuta Y: Progressive development of insulin resistance phenotype in male mice with complete aromatase (CYP19) deficiency. *J Endocrinol* 176:237-246, 2003
10. Faustini-Fustini M, Rochira V, Carani C: Oestrogen deficiency in men: where are we today? *Eur J Endocrinol* 140:111-129, 1999
11. Heine PA, Taylor JA, Iwamoto GA, Lubahn DB, Cooke PS: Increased adipose tissue in male and female estrogen receptor-alpha knockout mice. *Proc*

- Natl Acad Sci U S A 97:12729–12734, 2000
12. Bryzgalova G, Gao H, Ahren B, Zierath JR, Galuska D, Steiler TL, Dahlman-Wright K, Nilsson S, Gustafsson JA, Efendic S, Khan A: Evidence that oestrogen receptor-alpha plays an important role in the regulation of glucose homeostasis in mice: insulin sensitivity in the liver. *Diabetologia* 49:588-597, 2006
  13. Liang YQ, Akishita M, Kim S, Ako J, Hashimoto M, Iijima K, Ohike Y, Watanabe T, Sudoh N, Toba K, Yoshizumi M, Ouchi Y: Estrogen receptor beta is involved in the anorectic action of estrogen. *Int J Obes Relat Metab Disord* 26:1103-1109, 2002
  14. Dubuc PU: Effects of estrogen on food intake, body weight, and temperature of male and female obese mice. *Proc Soc Exp Biol Med* 180:468-473, 1985
  15. D'Eon TM, Souza SC, Aronovitz M, Obin MS, Fried SK, Greenberg AS: Estrogen regulation of adiposity and fuel partitioning. Evidence of genomic and non-genomic regulation of lipogenic and oxidative pathways. *J Biol Chem* 280:35983-35991, 2005
  16. Riant E, Waget A, Cogo H, Arnal JF, Burcelin R, Gourdy P: Estrogens protect against high-fat diet-induced insulin resistance and glucose intolerance in mice. *Endocrinology* 150:2109-2117, 2009
  17. Saengsirisuwan V, Pongseeda S, Prasannarong M, Vichaiwong K, Toskulkao C: Modulation of insulin resistance in ovariectomized rats by endurance exercise training and estrogen replacement. *Metabolism* 58:38-47, 2009
  18. Kim JY, Jo KJ, Kim OS, Kim BJ, Kang DW, Lee KH, Baik HW, Han MS, Lee SK: Parenteral 17beta-estradiol decreases fasting blood glucose levels in non-obese mice with short-term ovariectomy. *Life Sci* 87:358-366, 2010
  19. Kang ES, Kim IS, Ko SJ, Kim CH, Chun SW, Ahn CW, Cha BS, Lee HC: Effect of 17-beta estradiol on adipocyte lipin-1 expression in OLETF rat. *Endocrinol Metab* 25: 199-205, 2010
  20. Péterfy M, Phan J, Xu P, Reue K: Lipodystrophy in the fld mouse results from mutation of a new gene encoding a nuclear protein, lipin. *Nat Genet* 27:121-124, 2001
  21. Yao-Borengasser A, Rasouli N, Varma V, Miles LM, Phanavanh B, Starks TN, Phan J, Spencer HJ 3rd, McGehee RE Jr, Reue K, Kern PA: Lipin expression is attenuated in adipose tissue of insulin-resistant human subjects and increases with peroxisome proliferator-activated receptor gamma activation. *Diabetes* 55:2811-2818, 2006