

# Peroxisome Proliferator-activated Receptor- $\gamma$ 가 단핵세포의 Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ 생산에 미치는 영향

권은영<sup>1</sup> · 박철민<sup>1</sup> · 권재철<sup>2</sup> · 김시현<sup>2</sup> · 박선희<sup>2</sup> · 최수미<sup>2</sup> · 이동건<sup>2</sup> · 유진홍<sup>2</sup> · 최정현<sup>2</sup>  
가톨릭대학교 의과대학 연구원<sup>1</sup>, 가톨릭대학교 의과대학 감염내과<sup>2</sup>

## Effects of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- $\gamma$ on the Production of Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ in Stimulated Human Monocytes

**Background:** We evaluated the effects of peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  (PPAR- $\gamma$ ) on the production of tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) and expression of nuclear factor- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) in stimulated THP-1 cells, a human monocyte cell line.

**Materials and Methods:** We evaluated the cytotoxic effect of 15-Deoxy- $\Delta^{12,14}$ -prostaglandin J<sub>2</sub> (15d-PGJ<sub>2</sub>), one of natural PPAR- $\gamma$  ligands, using commercial cell proliferation assay. Cells were pretreated with 15d-PGJ<sub>2</sub> and then stimulated with lipopolysaccharide (LPS) or lipoteichoic acid (LTA). The amount of TNF- $\alpha$  was measured by using commercial ELISA method. NF- $\kappa$ B activation was evaluated by Western blot analysis.

**Results:** 15d-PGJ<sub>2</sub> showed dose-dependent cytotoxic effect on the tested cells after 4 hr of treatment. Stimulation of cells by LPS or LTA induced TNF- $\alpha$  production. TNF- $\alpha$  production was markedly decreased in the cells pretreated with 15d-PGJ<sub>2</sub> compared to cells treated only with LPS or LTA in a dose-dependent manner. Pretreatment of 15d-PGJ<sub>2</sub> reduced LPS or LTA induced NF- $\kappa$ B expression in the nuclear extracts of THP-1 cells.

**Conclusion:** 15d-PGJ<sub>2</sub> pretreatment decreased TNF- $\alpha$  production from the THP-1 cells stimulated by LPS or LTA, and this assumed to be associated with inhibition of NF- $\kappa$ B activation.

**Key Words :** Peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  (PPAR- $\gamma$ ), Tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$ , Nuclear factor- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B)

## 서론

중증 패혈증은 항생제를 비롯한 보조 치료 약제 및 치료법의 개발에도 불구하고 여전히 높은 사망률을 보인다. 항생제 치료 이외에 패혈증의 병태생리를 근거로 한 면역 치료는 1990년대 이후 지속적으로 연구되고 있으며 주로 염증을 조장하는 매개물에 대한 억제제나 수용체 길항제가 주류를 이루고 있으나 치료 효과가 입증된 약제는 극

Eun-Young Kwon<sup>1</sup>, Chulmin Park<sup>1</sup>, Jae-Cheol Kwon<sup>2</sup>, Si-Hyun Kim<sup>2</sup>, Sun Hee Park<sup>2</sup>, Su-Mi Choi<sup>2</sup>, Dong-Gun Lee<sup>2</sup>, Jin-Hong Yoo<sup>2</sup>, and Jung-Hyun Choi<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Catholic Research Institutes of Medical Science, <sup>2</sup>Department of Internal Medicine, Division of Infectious Diseases, College of Medicine, Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Copyright © 2010 by The Korean Society of Infectious Diseases | Korean Society for Chemotherapy

Submitted: July 19, 2010

Revised: September 3, 2010

Accepted: September 3, 2010

Correspondence to Jung-Hyun Choi, M.D.

Department of Internal Medicine, Division of Infectious Diseases, Incheon St. Mary's Hospital, Medical College of Medicine, Catholic University of Korea, 665 Bupyeong 6-dong, Bupyeong-gu, Incheon 403-720, Korea

Tel: +82-32-510-5666, Fax: +82-32-510-5683

E-mail: cmcjh@catholic.ac.kr

[www.icjournal.org](http://www.icjournal.org)

히 드물다[1]. 그러나 패혈증과 관련된 면역기능이 지속적으로 규명되고 있고 이를 기본 개념으로 한 새로운 치료 약제가 꾸준히 연구, 개발되고 있으며, 일부 연구에서 이들 약제의 생존률 개선 효과가 증명됨에 따라 면역조절이 패혈증 치료에 있어서 중요한 연구 분야임에는 의심의 여지가 없다.

패혈증에서의 면역조절의 대상으로 peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs)이 부각되고 있다[2]. PPARs는 핵내수용체로 주로 지질 및 당 대사와의 관련이 규명되면서 지질대사 관련 질환 및 당뇨의 주요한 치료 대상으로 자리 매김하였다[3, 4]. 또한 중앙, 염증 질환, 감염 질환 등에서도 PPARs의 역할이 규명됨에 따라 다양한 질환을 대상으로 한 시험관 및 동물 실험 연구가 최근 증가하고 있다[5, 6].

PPARs는 발현되는 세포와 역할에 따라 PPAR- $\alpha$ , PPAR- $\gamma$ , PPAR- $\beta$ / $\delta$ 의 세 가지 아형(subtype)으로 구분된다. PPAR- $\alpha$ 는 간세포, 심근세포, 신장피질세포, 골격근세포, 장세포 등에서 발현되며 지단백과 콜레스테롤 대사 및 지방산 산화에 중요한 역할을 담당한다. PPAR- $\gamma$ 는 주로 지방세포에 분포하나 단핵세포, 대식세포, 장관의 Payer's patch와 같은 면역세포에서도 발현되며 PPAR- $\gamma$ 의 활성화는 시토카인(cytokine) 및 염증 반응과 관련된 매개물의 분비 감소 및 면역세포의 세포자멸사(apoptosis) 등을 유발함으로써 패혈증시 관찰되는 생체 면역 반응과 관련성이 있다[3, 7, 8]. PPARs는 배위자(ligand)와의 결합에 의해 활성화되며 이차 전령물질 없이 특정유전자의 발현을 직접 조절함으로써 면역반응을 조절한다[3]. PPARs의 배위자는 명확하지는 않으나 불포화 지방산 대사물로 알려져 있다. 현재 당뇨의 치료제로 사용하는 thiazolidinedione 계열의 약제(troglitazone)와, 15-Deoxy- $\Delta^{12,14}$ -prostaglandin $_2$  (15d-PGJ $_2$ )는 PPAR- $\gamma$  배위자로 패혈증과 관련된 연구에도 사용되고 있다.

국내에서도 PPAR- $\gamma$ 에 대한 연구가 활발히 이루어지고 있으나 대부분 당뇨, 당뇨관련 신합병증, 지질대사 관련 심혈관질환, 특정 중앙 등 에 대한 연구로 한정되어 있으며 패혈증과 관련되어 보고된 연구는 없다.

저자들은 패혈증에서 PPAR- $\gamma$  활성화가 미치는 생체내 면역반응을 가늠하기 위해 15d-PGJ $_2$ 를 인간 단핵세포주에 전처리하여 활성화된 PPAR- $\gamma$ 가 세포의 생존, 세균의 세포벽 성분 자극으로 인한 tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$  생산 및 nuclear factor- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) 활성화에 미치는 영향을 분석하였다.

## 재료 및 방법

### 1. 시약

15d-PGJ $_2$ 는 Calbiochem (San Diego, CA, USA)로부터 구입하였으며 dimethyl sulfoxide (DMSO)에 희석하여 사용하였다. Lipopolysaccharide (LPS; *Escherichia coli* 0111:B4)와 lipoteichoic acid (LTA; *Streptococcus faecalis*)는 Sigma (St. Louis, MO, USA)에서 구입하여 3차 증류수에 녹여 사용하였다.

### 2. THP-1 세포 주

사람 단핵세포주인 THP-1 세포는 한국세포주은행(KCLB<sup>®</sup>, 서울)에서 구입하여 10% FBS (vol/vol), penicillin (100 U/mL), streptomycin (100  $\mu$ g/mL)이 첨가된 RPMI1640 배지에서 37°C, 5% CO $_2$ 의 조건으로 배양하였다.

### 3. 세포 생존률 측정

15d-PGJ $_2$ 가 시험 세포에 미치는 영향은 Cell Proliferation Reagent WST-1 (Roche, Mannheim, Germany)을 이용하여 측정하였다. THP-1 세포를 1 $\times$ 10 $^4$  cells/100  $\mu$ L/well이 되도록 96 well 배양 접시에 분주하고 15d-PGJ $_2$ 를 농도별(0, 10, 30, 50, 100  $\mu$ M)로 처리한 후 37°C, 5% CO $_2$ 의 조건에서 배양하면서 0, 2, 4, 6, 15시간째 세포 생존률을 측정하였다. 정해진 시간 배양 후 10  $\mu$ L의 Cell Proliferation Reagent WST-1 시약을 첨가하여 4시간 동안 배양한 후 ELISA Reader (SPECTRAMax250, Molecular Devices, Sunnyvale, CA, USA)로 440nm의 흡광도에서 측정하였다.

### 4. TNF- $\alpha$ 생산량 측정

15d-PGJ $_2$ 를 1 $\times$ 10 $^6$  cells/mL THP-1 세포에 전처리한 후 4시간 동안 37°C, 5% CO $_2$ 에서 배양하였다. PBS로 세포를 세척한 후 100 ng/mL의 LPS 또는 1  $\mu$ g/mL의 LTA를 세포에 첨가하여 4시간 동안 자극하였다. 반응 후 얻은 세포 상층액은 실험시까지 -80°C에서 보관하였다. 반응 후 세포 상층액을 얻어 -80°C에서 보관하였고 TNF- $\alpha$  생산량은 ELISA kit (Endogen, Rockford, IL, USA)를 이용하여 측정하였다. 요약하면 50  $\mu$ L의 검체를 96 well 배양 접시에 넣은 후 biotinylated antibody reagent를 첨가하여 실온에서 배양하였고, 세척 후 streptavidin-HRP를 첨가하여 30분 배양하였다. 그 후 100  $\mu$ L의 3,3',5,5'-tetramethylbenzidine (TMB) substrated solution을 첨가하여 반응시키고, 30분 후 stop solution으로 반응을 정지시켰다. ELISA Reader를 이용하여 450 nm의 흡광도에서 측정하였다.

### 5. 핵 및 세포질 추출

7 $\times$ 10 $^6$  cells/mL THP-1 세포에 15d-PGJ $_2$ 를 전처리하여 4시간 동안 37°C, 5% CO $_2$  조건에서 배양 후 PBS로 세척하고 LPS 또는 LTA로 2시간 동안 세포를 자극하였다. 세포 세척 후 1,500 X g 에서 10분 동안 원심 분리한 후 160  $\mu$ L buffer A (10 mM HEPES [N-(2-hydroxyethyl)piperazine-N-(2-ethanesulfonic acid) hemisodium salt], pH 7.9, 10 mM KCl, 0.1 mM EDTA [ethylenediamine tetraacetic acid], 0.1 mM EGTA [ethylene glycol-bis(2-aminoethylether)-N,N,N',N'-tertraacetic acid], 1 mM DTT [dithiothreitol], 0.5 mM PMSF [phenylmethylsulfonyl fluoride]를 첨가하고 얼음에서 15분 동안 배양하여 세포를 용해시켰다. 2.5%의 4-nonylphenolpolyethyleneglycol (Nonidet P-40, Roche Diagnostics, Indianapolis, IN, USA) 40  $\mu$ L를 첨가하고 10초간 섞은 후 12,000 X g로 5분 동안 원심 분리하여 세포질 추출물인 상층액을 수집하여 -80°C에 보관하였다. 남아있는 pellet에 40  $\mu$ L의 buffer

C (20 mM HEPES, pH 7.9, 0.4 M NaCl, 1 mM EDTA, 1 mM DTT, 1 mM PMSF)를 첨가하여 4°C에서 20분간 섞어주고 12,000 X g에서 5분간 원심 분리 후 얻은 핵추출물 상층액을 실험시까지 -80°C에서 보관하였다. 추출된 단백질을 MicroBCA™ protein assay reagent kit (Pierce, Rockford, IL, USA)를 사용하여 측정하였다.

## 6. NF- $\kappa$ B 활성화 측정

정량한 검체들은 같은 양으로 10% SDS-polyacrylamide gel 상에서 전기영동 하였다. Nitrocellulose membrane (Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA)에 검체를 옮긴 후 5% 탈지유가 첨가된 TBST (10 mM Tris-Cl [pH 8.0], 150 mM NaCl, 0.05% Tween 20)로 membrane을 차단하고 세척한 후 1:500으로 희석된 rabbit polyclonal anti-NF- $\kappa$ B p65 antibody (Cell Signaling Technology, Danvers, MA, USA)가 들어있는 TBST에서 4°C에서 15시간 동안 배양하였다. Membrane 세척 후 1:1,000으로 희석된 horseradish peroxidase conjugated anti-rabbit immunoglobulin G (Zymed Laboratories, San Francisco, CA, USA)가 들어있는 TBST에

membrane을 담근 후 90분 동안 실온에서 반응시켜 Supersignal West chemiluminescent substrates (Pierce)를 첨가하고 밴드를 확인하였다.

## 7. 분석

모든 실험은 동일한 조건에서 3회 실험하였다. 각 결과의 유의한 차이는 t-검정으로 통계학적 유의성을 검정하였으며  $P < 0.05$ 를 유의 수준으로 하였다.

## 결과

### 1. 15d-PGJ<sub>2</sub>가 THP-1세포의 생존에 미치는 영향

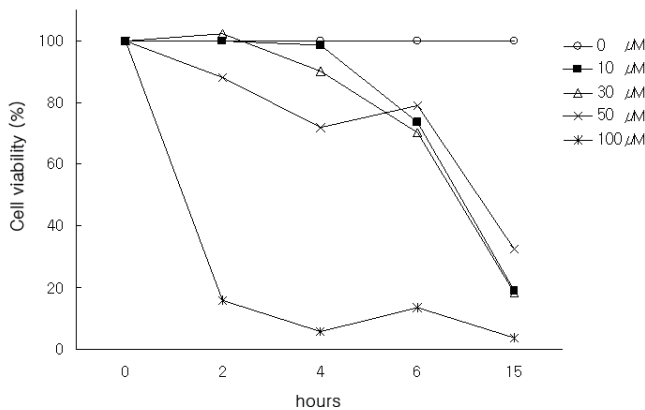
WST-1 assay kit을 이용하여 15d-PGJ<sub>2</sub>가 THP-1 세포의 생존에 미치는 영향을 측정하였다. 10  $\mu$ M 농도의 15d-PGJ<sub>2</sub>를 처리하였을 때 4시간까지는 세포 생존에 영향이 없었으며, 30  $\mu$ M의 농도에서는 4시간부터, 50  $\mu$ M의 농도에서는 2시간부터 세포 생존이 급격히 감소하였다 (Fig. 1). 이를 토대로 이후의 실험은 0.1, 1, 10  $\mu$ M의 농도를 이용하여 진행하였다.

### 2. 15d-PGJ<sub>2</sub>가 THP-1 세포의 TNF- $\alpha$ 생산에 미치는 영향

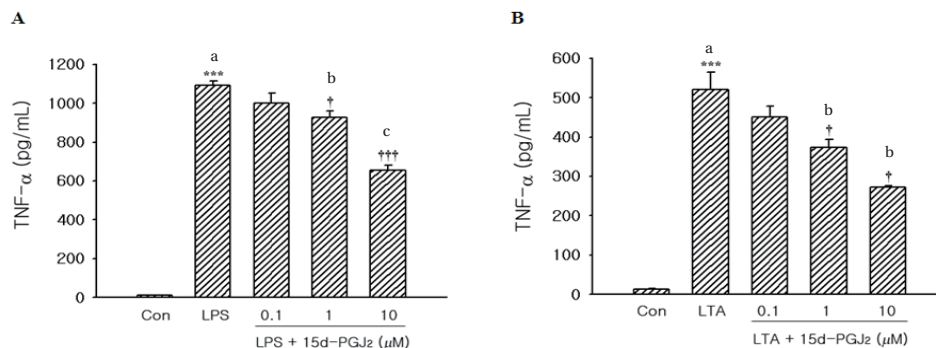
LPS 또는 LTA의 자극에 의해 THP-1 세포에서의 TNF- $\alpha$  생산이 현저히 증가하였다(LPS 대조군 10.2 $\pm$ 1.8 pg/mL, LPS 처치군 1091.7 $\pm$ 22.3 pg/mL; LTA 대조군 13.7 $\pm$ 1.7 pg/mL, LTA 처치군 520.6 $\pm$ 43.6 pg/mL, Fig. 2). 15d-PGJ<sub>2</sub>를 전처리후 TNF- $\alpha$ 의 생산은 15d-PGJ<sub>2</sub>의 농도 의존적으로 감소하였다. 0.1  $\mu$ M, 1  $\mu$ M, 10  $\mu$ M 농도의 15d-PGJ<sub>2</sub>를 각각 전처리하고 LPS로 자극한 경우 TNF- $\alpha$ 는 LPS로만 자극한 세포에서의 TNF- $\alpha$  생산량과 비교해 각각 8%, 15%, 40% 감소하였고(Fig. 2A), LTA로 자극한 경우도 각각 14%, 28%, 48% 감소하였다(Fig. 2B).

### 3. 15d-PGJ<sub>2</sub>가 THP-1 세포의 NF- $\kappa$ B의 활성화에 미치는 영향

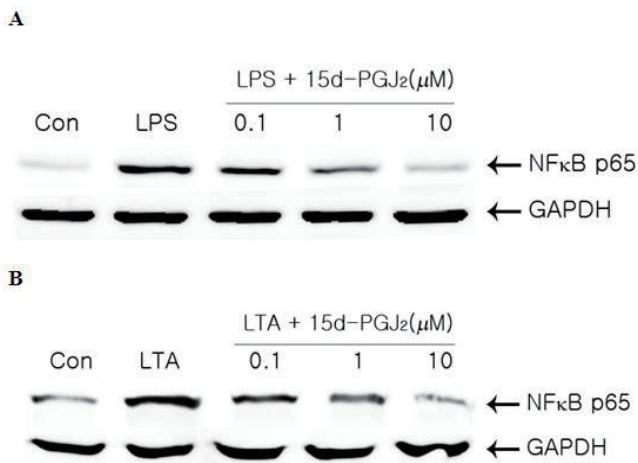
15d-PGJ<sub>2</sub>에 의한 TNF- $\alpha$  생산의 변화가 NF- $\kappa$ B 활성화와 관계가



**Figure 1.** Effects of different concentrations of 15d-PGJ<sub>2</sub> on the cell viability in THP-1 cells ( $1 \times 10^6$ ). Cell viability was assessed by WST-1 assay as described in the Materials and Methods section. Data are expressed as inhibition percentage compared to the untreated cells.



**Figure 2.** Effects of 15d-PGJ<sub>2</sub> on TNF- $\alpha$  production in THP-1 cells. TNF- $\alpha$  production of THP-1 cells were detected by ELISA method. Cells ( $1 \times 10^6$  cells) were stimulated with LPS (100 ng/mL) (A) or LTA (1  $\mu$ g/mL) (B) for 4 hr. 15d-PGJ<sub>2</sub> was added 4 hr before stimulation. Con, control; LPS, lipopolysaccharide; LTA, lipoteichoic acid ( $^a P < 0.001$  compared with control;  $^b P < 0.05$ ,  $^c P < 0.001$  compared with LPS or LTA stimulated cells).



**Figure 3.** Effects of 15d-PGJ<sub>2</sub> on NF- $\kappa$ B activity in THP-1 cells. Activity of NF- $\kappa$ B in nuclear extracts of THP-1 cells were detected by Western blot analysis. Cells ( $7 \times 10^6$  cells) were stimulated with LPS (100 ng/mL) (A) or LTA (1  $\mu$ g/mL) (B) for 2 hr. 15d-PGJ<sub>2</sub> was added 4 hr before stimulation. Con, control; LPS, lipopolysaccharide; LTA; lipoteichoic acid; GAPDH, glyceraldehydes-3-phosphate dehydrogenase.

있는지를 알아보기 위해 NF- $\kappa$ B의 활성도를 측정하였다. LPS 또는 LTA의 자극에 의해 NF- $\kappa$ B의 활성이 증가하였다. 15d-PGJ<sub>2</sub>의 전처리에 의해 NF- $\kappa$ B 활성은 감소하였으며 감소 정도는 15d-PGJ<sub>2</sub>의 농도 증가에 따라 TNF- $\alpha$  생산량은 감소하는 경향을 보였다(Fig. 3).

## 고찰

본 연구는 PPAR- $\gamma$  고유의 항염증성(anti-inflammatory) 작용 기전의 일부를 규명하기 위해 시행한 시험관 연구이다. PPAR- $\gamma$ 의 특이 배위자에 의한 활성화는 사람의 단핵세포에서 LPS 혹은 LTA에 의해 유도되는 염증성 시토카인인 TNF- $\alpha$ 의 분비를 의미있게 감소시키며 이는 세포내에서 NF- $\kappa$ B의 활성화를 억제함으로써 이루어짐을 알 수 있었다. 본 연구의 결과는 2008년 Chima 등에 의해 발표된 연구 결과와 유사하다. Chima 등은 감염 질환보다는 출혈쇼크라는 비염증 상황에서의 역할 규명에 초점을 두기는 하였으나 염증 질환의 주요 매개물인 interleukin (IL)-1 등의 시토카인 분비와 NF- $\kappa$ B 활성화를 분석하였으며 무엇보다 당뇨 치료제로 현재 사용중인 ciglitazone을 이용했다는 점에서는 본 연구보다 한 단계 더 진행한 것으로 판단된다[9].

PPARs는 스테로이드, 갑상샘 호르몬, 레티노이드 호르몬 등에 대한 핵수용체로 형질막(plasma membrane) 수용체와 달리 이차 전령물질 없이 직접적으로 유전자의 발현 조절이 가능하다. PPARs에 대한 연구는 지방 조직에서의 에너지 대사가 주를 이루고 있으나 혈관평활근 세포, 내피세포, 단핵세포, 대식세포 등 다양한 면역세포에서도 발견되어 면역조절기능의 가능성과 그에 대한 연구도 최근 각광을 받고 있다[3, 10].

그 중 PPAR- $\gamma$ 는 지방세포 증식, 혈당의 항상성 유지, leukotriene 대사 촉진, 세포주기 조절, 암 성장 억제, 동맥경화 등과의 관련성 이

외에도 T 림프구의 세포자멸사 등 다양한 면역조절 기능 및 패혈증의 주요 병인으로서의 역할이 점차 규명되고 있다[5, 7, 10-12]. 사람에서 PPAR- $\gamma$  mRNA는 네 가지 isoform이 규명되어 있다. PPAR- $\gamma$ 1, PPAR- $\gamma$ 3, PPAR- $\gamma$ 4 mRNA는 PPAR- $\gamma$ 1과 동일한 최종 산물을 생산하는 반면 PPAR- $\gamma$ 2 mRNA는 구조적으로 다른 단백을 생산한다. 네 개의 isoform이 존재한다는 것은 PPAR- $\gamma$ 의 조직-특이적 발현을 의미하며 PPAR- $\gamma$ 1은 다양한 세포에서 발현되지만 PPAR- $\gamma$ 2는 주로 지방조직에서, PPAR- $\gamma$ 3는 지방조직, 대장 세포, 대식세포, T 림프구에서 주로 발현된다[2, 3, 12].

PPAR- $\gamma$ 는 배위자 결합에 의해 활성화되는데 배위자와 결합한 PPAR- $\gamma$ 는 retinoid acid X receptor  $\alpha$ 와 heterodimer를 형성한 후 특정 유전자의 promoter region에 있는 PPAR response element와 결합함으로써 유전물질의 발현을 조장하거나 억제한다. 염증 유발의 주요 유전자인 activator protein-1, NF- $\kappa$ B, signal transducers and activators of transcription, nuclear factor of activated T cells 등이 이러한 과정을 통해 억제되는데 이는 PPAR- $\gamma$ 의 활성화 과정에 필요한 coactivator가 이들 유전자 발현에도 필요하기 때문이거나 또는 직접적으로 이들 유전자의 발현을 억제하는 것으로 설명되고 있다[2, 3].

PPAR- $\gamma$ 의 배위자로 thiazolidinedione 계열의 약물이 가장 잘 알려져 있으며 당뇨 치료 약제로서의 임상적 사용은 물론 당뇨관련 신증, IgA 신증에 대한 연구에도 이용되고 있다. PPAR- $\gamma$ 의 생체내 배위자는 여전히 불분명하지만 내인성 아라키돈산 대사물질인 PGD<sub>2</sub>, PGJ<sub>2</sub>, 12-PGJ<sub>2</sub>, 15d-PGJ<sub>2</sub> 등이 PPAR- $\gamma$ 의 생체내 배위자로 알려져 있다[2, 3, 5, 13].

패혈증에서 PPAR- $\gamma$  활성화의 임상적 의의를 규명하기 위한 연구도 다수 보고되어 있다. 내독소혈증을 유발한 쥐에서 rosiglitazone 전처리로 대조군에 비해 의미있는 급성 폐손상을 줄일 수 있었다는 보고와 출혈 쇼크를 유발한 쥐에서 ciglitazone 투여는 IL-1, IL-6, monocyte chemoattractant protein (MCP)-1 등의 생산을 억제하였으며 이는 I  $\kappa$ B kinase 억제에 의한 NF- $\kappa$ B 활성화 억제를 통해 이루어진다는 보고가 있다[9, 14]. 패혈증에 민감한 apolipoprotein E 결핍 쥐를 이용하여 패혈증 유도 및 pioglitazone 전처치시 염증성 시토카인 생산 저하 및 생존률 개선도 보고된 바 있다[15]. 또한 임상적으로도 중증이 아닌 *Plasmodium falciparum* 감염자에서 보조적으로 rosiglitazone을 투여한 경우 투여하지 않은 경우에 비해 혈중 열원충 제거가 촉진되고 IL-1, MCP-1의 혈중 농도 감소되었다는 연구가 발표됨으로써 중증 패혈증에서 PPAR- $\gamma$ 의 활성물질의 보조치료로서의 가능성을 입증하였다[16].

패혈증에서의 PPAR- $\gamma$ 의 활성화는 nitric oxide synthase, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  등 염증성 매개물의 생산을 억제할 뿐 아니라, 단핵세포, 대식세포, 호중구, 림프구와 같은 주요 면역세포의 세포자멸사를 유도함으로써 전신 면역반응을 억제할 수 있다[2, 7, 17, 18]. 그러나 패혈증은 초기 염증시기가 지난 후에는 상대적 면역기능 저하의 상태가 뒤따르게 되고 이 시기에 PPAR- $\gamma$ 의 활성화에 의한 후천적 면역을 담당하는 림프구의 세포자멸사는 감염 조절 능력의 저하를 의미하며 이는 패혈쇼크나 다발성 장기부전의 원인이 될 수 있다. 결국 PPAR- $\gamma$  활성화가 갖



는 항염증성 면역효과는 패혈증의 시기에 따라 임상적 의미가 달라질 수 있으며 패혈증의 중증도에 따라서도 다른 효과를 얻을 수 있음을 의미한다.

국내에서 PPAR- $\gamma$ 의 패혈증에서의 연구는 아직 이루어진 바 없다. 2005년 국내 학회에서 당뇨 환자를 대상으로 rosiglitazone 투여가 패혈증 발생에 미치는 영향에 대한 연구 결과가 구술 발표되었는데 Rosiglitazone의 투여가 패혈증의 발생 및 사망에 영향을 미치지 못하였다. 적지 않은 환자를 대상으로 하였으나 후향적으로 이루어진 연구로 제한이 있었으며 연구 결과는 논문으로 발표되지는 않았다[19].

Jiang 등은 사람 단핵세포주에 15d-PGJ<sub>2</sub> 또는 troglitazone과 LPS를 동시에 처리하였을 때 TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$  등의 염증관련 시토카인의 생산이 감소하였는데, 특히 TNF- $\alpha$ 의 감소는 15d-PGJ<sub>2</sub>와 troglitazone에 의한 TNF- $\alpha$  promoter 활성화 저하에 따른 TNF- $\alpha$ 의 RNA 발현 감소에 의한 것으로 보고하였다[8].

본 연구를 통해 PPAR- $\gamma$ 의 활성화는 LPS, 혹은 LTA 자극에 의한 THP-1세포로부터의 TNF- $\alpha$  생산을 농도 의존적으로 저하시키며 이는 NF- $\kappa$ B의 활성 억제제를 통해 이루어진다는 것을 알 수 있었다. 추후 현재 당뇨의 치료 약제로 널리 사용되는 thiazolidinedione의 패혈증에서 관찰되는 면역학적 현상에 미치는 영향에 대한 시험관 연구 및 패혈증 치료에 있어 PPAR- $\gamma$  작용제의 보조적 역할에 대한 연구가 진행되어야 할 것으로 사료된다.

## References

- Choi JH. Recent evidences of sepsis treatment. *Infect Chemother* 2008;40:67-75.
- von Knethen A, Soller M, Brüne B. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR gamma) and sepsis. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2007;55:19-25.
- Ferré P. The biology of peroxisome proliferator-activated receptors: relationship with lipid metabolism and insulin sensitivity. *Diabetes* 2004;53 (Suppl 1):S43-50.
- Semple RK, Chatterjee VK, O'Rahilly S. PPAR gamma and human metabolic disease. *J Clin Invest* 2006;116:581-9.
- Tsubouchi Y, Sano H, Kawahito Y, Mukai S, Yamada R, Kohno M, Inoue K, Hla T, Kondo M. Inhibition of human lung cancer cell growth by the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonists through induction of apoptosis. *Biochem Biophys Res Commun* 2000;270:400-5.
- Balakumar P, Rose M, Singh M. PPAR ligands: are they potential agents for cardiovascular disorders? *Pharmacology* 2007;80:1-10.
- Soller M, Tautenhahn A, Brüne B, Zacharowski K, John S, Link H, von Knethen A. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma contributes to T lymphocyte apoptosis during sepsis. *J Leukoc Biol* 2006;79:235-43.
- Jiang C, Ting AT, Seed B. PPAR-gamma agonists inhibit production of monocyte inflammatory cytokines. *Nature* 1998;391:82-6.
- Chima RS, Hake PW, Piraino G, Mangeshkar P, Denenberg A, Zingarelli B. Ciglitazone ameliorates lung inflammation by modulating the inhibitor kappaB protein kinase/nuclear factor-kappaB pathway after hemorrhagic shock. *Crit Care Med* 2008;36:2849-57.
- Lee CH, Olson P, Evans RM. Minireview: lipid metabolism, metabolic diseases, and peroxisome proliferator-activated receptors. *Endocrinology* 2003;144:2201-7.
- Rosen ED, Walkey CJ, Puigserver P, Spiegelman BM. Transcriptional regulation of adipogenesis. *Genes Dev* 2000;14:1293-307.
- Zingarelli B, Cook JA. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma is a new therapeutic target in sepsis and inflammation. *Shock* 2005;23:393-9.
- Han SY, Kim CH, Han KH, Cha DR, Kim HS. Combination treatment with retinoid and peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR)-gamma agonist on streptozotocin-Induced diabetic nephropathy. *Korean J Nephrol* 2007;26:526-33.
- Liu D, Zeng BX, Zhang SH, Wang YL, Zeng L, Geng ZL, Zhang SF. Rosiglitazone, a peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist, reduces acute lung injury in endotoxemic rats. *Crit Care Med* 2005;33:2309-16.
- Haraguchi G, Kosuge H, Maejima Y, Suzuki J, Imai T, Yoshida M, Isobe M. Pioglitazone reduces systematic inflammation and improves mortality in apolipoprotein E knockout mice with sepsis. *Intensive Care Med* 2008;34:1304-12.
- Boggild AK, Krudsood S, Patel SN, Serghides L, Tangpukdee N, Katz K, Wilairatana P, Liles WC, Looareesuwan S, Kain KC. Use of peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists as adjunctive treatment for Plasmodium falciparum malaria: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis* 2009;49:841-9.
- Reddy RC, Narala VR, Keshamouni VG, Milam JE, Newstead MW, Standiford TJ. Sepsis-induced inhibition of neutrophil chemotaxis is mediated by activation of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma. *Blood* 2008;112:4250-8.
- Chen YC, Shen SC, Tsai SH. Prostaglandin D(2) and J(2) induce apoptosis in human leukemia cells via activation of the caspase 3 cascade and production of reactive oxygen species. *Biochim Biophys Acta* 2005;1743:291-304.
- Kim YA, Kim JH, Jung SJ, Gil JH, Ku NS, Park YS, Kim MS, Kim YK, Shin SY, Yoon HJ, Choi JY, Song YG, Kim JM. Effect of peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonist on the incidence of sepsis in diabetic patients. *Korean J Med* 2005;69(Suppl 1):S168.