대한내분비학회지: 제 23 권 제 4 호 2008
10.3803/jkes.2008.23.4.219

□ 지상강좌 □

새로운 아디포카인

고려대학교 의과대학

최 경 묵

Novel Adipokines

Kyung Mook Choi

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Korea University College of Medicine

서 론

비만은 전 세계적으로 급격히 증가하여 유행병의 양상을 보이고 있으며 죽상경화증, 제2형 당뇨병, 비알코올성 지방간질환(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) 및 일부 암의 위험을 증가시켜 인류의 건강에 중대한 위협을 주고 있다. 근래 들어 지방조직은 더 이상 잉여 에너지의 단순한 저장소로 간주되지 않으며 아디포카인으로 불리는 물질들을 분비하여 전신적인 대사에 활동적으로 참여하는 내분비기관으로 자리매김하고 있다. 아디포카인은 지방세포에서 주로 분비되고(그러나 지방세포에서만 분비되어야 하는 것은 아님) 자가분비(autocrine), 측분비(paracrine) 또는 내분비(endocrine)적으로 생물학적인 작용을 나타내는 가용성 매개체(soluble mediator)로 정의된다. 최근 새로운 아디포카인들에 대한 발견이 계속 이어지고 있으며 렙틴(leptin), 아디포넥틴(adiponectin), 레지스틴(resistin), 종양괴사인자(TNF, tumor necrosis factor)-α, 인터루킨(interleukin)-6, MCP (monocyte chemoattractant protein)-1, 플라스미노겐활성인자억제제(PAI, plasminogen activator inhibitor)-1, 안지오텐시노겐(angiotensinogen), apelin, eotaxin, omentin, visfatin, 레티놀결합단백 4 (retinol binding protein 4, RBP4), adipocyte fatty acid binding protein (A-FABP), lipocalin-2 등이 이에 포함된다. 특히 이 들 중 아디포넥틴은 비만, 제2형 당뇨병, 대사증후군, 염증반응 및 심혈관계 질환 등과 광범위한 연관관계로 주목을 받고 있으며 본 교실에서도 한국인 노인을 대상으로 3년간의 전향적 연구에서 기저 아디포넥틴 농도의 감소가 제2형 당뇨병 및 대사증후군 발병 위험도 증가에 미치는 영향을 보고한 바 있었다. 최근 당뇨병학회지에 아디포넥틴에 대한 자세한 종설이 게재된 바 있어 본 원고에서는 아디포넥틴 이외에 비교적 최근에 알려진 새로운 아디포카인인 lipocalin-2 family를 중심으로 비만, 제2형 당뇨병 및 대사증후군과의 연관성 및 대사적 작용과 임상적 의미에 대하여 간략하게 정리하여 보고자 한다.

Retinol Binding Protein 4 (RBP4)

지방조직에 특이적으로 포도당수송체(GLUT4) 발현이 감소될 경우 전신적인 인슐린 저항성이 발생하는 점에 착안해서 Khan 등은 지방조직에서 GLUT4 발현이 특이적으로 증가된 형질전환 생쥐(transgenic mice)인 adip-GLUT4-Tg와 GLUT4 발현이 감소된 adip-GLUT4-/-를 제작하였다. 특히 adip-GLUT4-/- 생쥐들은 근육의 GLUT4 발현이 정상으로 유지되는 데에도 불구하고 인슐린 저항성을 나타내었으며 지방조직에서 혈중으로 분비된 물질이 근육의 인슐린 저항성을 유발하는 것으로 추정되었다. 이에 따라 Yang 등은 이들 형질전환 생쥐의 지방조직을 이용하여 oligonucleotide microarray를 실시하여 adip-GLUT4-/- 생쥐에서 발현이 증가하는 유전자들을 발견하였는데 이 중 하나가 레티놀결합단백 4 (retinol binding protein 4, RBP4)로 이전에는 혈액내에서 레티놀의 운반을 담당하는 단백질로만 알려져 있었다. 예상한 바와 같이 adip-GLUT4-/- 생쥐의 지방조직에서의 RBP4 mRNA가 2.3배 증가한 것이 확인되었을 뿐 아니라 혈청 RBP4도 대조군에 비해 2.5배 증가된 것이 발견되었다. 뿐만 아니라 고지방식이를 한 쥐와 유전적으로 비만한 *ob/ob* 쥐에서도 마찬가지로 혈청 RBP4의 증가가 확인되었다. 또한 PPAR-γ 작용제인 rosiglitazone을 투여하였을 경우 adip-GLUT4-/- 생쥐에서 증가되었던 RBP4 mRNA의 발현과 혈청 RBP4의 증가가 모두 정상화되는 것이 관찰되었다. 이와 더불어 recombinant human RBP4(매일 300 μg씩 8~10시간 간격)를 정상쥐에게 투여하였을 때에도 인슐린 저항성과 내당능장애가 나타났다. 이러한 결과들은 RBP4가 제2형 당뇨병의 발병과 연관된 아디포카인이라는 점을 보여

준다. 이와 반대로 RBP4의 발현이 소실된 형질전환 생쥐의 경우에는 인슐린 저항성이 개선되는 효과가 나타났다. 이러한 효과들을 일으키는 기전으로 RBP4가 골격근에서 포도당 흡수를 저해하고 간에서 포도당 생산을 촉진하는 것이 확인되었다. 이 후 이 들은 추가 연구를 통해서 혈청 RBP4 농도가 비만환자와 비만한 당뇨병환자에서 대조군에 비해 유의하게 증가하며 정상혈당 클램프(euglycemic clamp) 연구에서 포도당 이용률(glucose disposal rate)과 역비례하는 것을 관찰하였다. 또한 하루 60분씩 일주일에 3회, 4주간 운동을 실시한 결과 인슐린 저항성이 개선된 그룹에서는 혈청 RBP4 농도가 감소되었으나 인슐린 저항성이 변화가 없는 그룹에서는 RBP4 농도의 변화가 없었다고 보고하였다. 국내에서도 RBP4에 대한 연구가 활발한 편이며 조 등은 혈장 RBP4 농도가 한국인 내당능장애 환자 또는 제2형 당뇨병 환자들에서 유의하게 증가됨을 확인한 바 있었다. 또한 최 등은 이전에 임신성 당뇨병을 가졌던 환자들에서 내당능장애의 정도가 RBP4 농도 증가와 연관됨을 보고하였으며 임 등은 한국인 여성에서 운동으로 인한 인슐린 저항성 개선 효과가 RBP4 감소와 관련되는 것을 관찰하였다. 본 교실의 서 등도 혈청 RBP4 농도가 비알코올성 지방간질환 및 간 효소 수치와 연관됨을 보고한 바 있다.

Adipocyte Fatty Acid Binding Protein (A-FABP)

Adipocyte fatty acid binding protein (A-FABP)은 성숙한 지방세포에서 발현되며 전체 세포 단백질의 약 6%를 차지하는 주요한 단백질이다. 이전의 동물 실험들에서 A-FABP가 결핍된 쥐는 식이 또는 유전적으로 유발되는 비만에도 불구하고 고인슐린혈증, 이상지질혈증, 고혈당 및 지방간 등에 대하여 보호되는 것이 관찰되었다. 또한 아포지단백 E 결핍 생쥐(apo E deficient mice)에서도 A-FABP 유전자를 제거하였을 때 포도당 및 지질 대사에 미치는 영향에 독립적으로 동맥경화를 예방할 수 있었으며 생존율이 뚜렷하게 증가됨이 확인되었다. 이전에 A-FABP는 세포질 단백질(cytoplasmic protein)로만 알려졌으나 최근 이 중 상당부분이 지방세포에서 혈액으로 분비되는 것이 밝혀졌다. 단면적 연구에서 혈청 A-FABP 농도는 대사증후군의 주요 요소들인 복부 비만, 이상지질혈증, 공복 혈당, 인슐린 저항성 및 혈압 등과 유의한 상관관계를 보였으며 대사증후군 요소의 갯수가 증가함에 따라 혈청 농도가 증가하는 양상을 보였다. 나아가 495명의 비당뇨병 대상자를 포함한 5년간의 전향적 연구에서 기저 A-FABP농도는 비만 및 인슐린 저항성에 독립적으로 대사증후군의 발병을 예측할 수 있는 위험인자로 보고되었다. 뿐만 아니라 544명의 비당뇨병 대상자를 포함한 10년간의 전향적 연구에서도 기저 혈청 A-FABP의 농도가 내당능장애(impaired glucose tolerance)나 공복혈당장애(impaired fasting glucose) 환자에서 증가하며 높은 기저 A-FABP 농도가 향후 제2형 당뇨병 발병을 예측할 수 있는 위험인자가 되는 것이 알려졌다. 이외에도 혈청 A-FABP 농도는 중국인 여성에서 경동맥 내중막두께(carotid intima media thickness)와 양의 상관관계가 보이는 것이 관찰되었으며 또 다른 연구에서는 비만한 환자에서 혈청 A-FABP 농도가 증가하는 점과 수술(gastric banding)에 의한 체중 감소 후에 혈중 A-FABP 농도가 유의하게 감소되는 사실도 보고된 바 있다. 본 교실에서는 30명의 비만한 한국인 여성과 15명의 비비만 대조군을 통하여 비만한 여성에서 혈중 A-FABP 농도가 유의하게 높은 점과 체질량지수, 허리둘레, 중성지방, lipocalin-2 및 hsCRP (high sensitivity C-reactive protein) 농도와 유의한 연관관계를 보이는 점을 확인하였다. 더욱이 주당 5회의 유산소운동(45분/회, 300 kcal/일)과 근력 강화 운동(20분/회, 100 kcal/일)을 12주간 실시한 결과 체중, 체질량지수, 허리둘레, 공복혈당 및 총 콜레스테롤 농도의 감소와 함께 유의한 A-FABP의 감소를 관찰하였다. 최근 Furuhashi 등은 A-FABP의 유전자인 aP2를 특이적으로 강력하게 억제할 수 있는 경구용 약제(small-molecule inhibitor)를 개발하여 이를 투여한 결과 고지방식이를 한 ApoE-/- mice에서 동맥경화를 억제하는 효과와 여러 가지 비만과 당뇨 모델 쥐에서 인슐린 저항성을 개선하고 혈당을 감소시키는 효과를 나타냈다고 보고한 바 있어 향후 약제로의 이용 가능성이 기대된다.

Lipocalin-2

Lipocalin family에 속하는 단백질들은 lipocalin folds라고 불리는 공통적인 3차원 구조를 공유한다. Lipocalin family 중에 속하는 레티놀결합단백 4 (RBP4)는 앞에서 기술한 바와 같이 최근 비만과 인슐린 저항성을 연결하는 아디포카인으로 재발견되었으며 또 다른 멤버인 adipocyte fatty acid binding protein (A-FABP) 역시 대사증후군과 밀접한 연관을 가진 아디포카인으로 보고되고 있다. Lipcoalin-2 (neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL)는 과거에 박테리아의 siderophore에 결합함으로써 박테리아의 성장을 제한하는 내인성 면역반응에 관여하는 것으로 알려져 있었다. 최근 Wang 등은 지방조직과 간조직에서의 lipocalin-2 발현 및 혈청 농도가 모두 비만한 당뇨쥐인 *db/db* 생쥐에서 정상쥐에 비해 증가되는 것을 보고하였다. 또한 이들은 사람에 있어서도 혈장 lipocalin-2 농도가 비만인에서 정상인에 비해 증가하며 체질량지수를 비롯한 대사증후군의 요소들과 밀접한 연관을 가지는 것을 관찰하였다. 흥미로운 점은 체질량지수를 보정한 상태에서도 공복혈당이나 HOMA-IR과 같은 인슐린 저항성 지표와의 관련성이 유지되었다는 점이다. 또한 PPAR-γ 작용제인 rosiglitazone을 투여한 설치류와 사람에

서 모두 혈청 lipocalin-2 농도의 유의한 감소를 보였다. 이들의 처음 발표 이후 Yan 등은 3T3-L1 지방세포를 이용한 연구에서 dexamethasone이나 TNF-α와 같은 인슐린 저항성을 증가시키는 약제를 투여할 경우 lipocalin-2의 발현이 증가되고 thiazolidinedione을 투여하였을 때 발현이 감소되는 것을 관찰하였다. 또한 여러 가지 형태의 비만 쥐 모델에서 lipocalin-2의 발현이 증가되는 점과 배양된 간세포에 lipocalin-2를 투여할 경우 인슐린 저항성이 나타나는 것을 볼 수 있었으며 반대로 지방세포에서 lipocalin-2의 발현을 감소시켰을 때에는 인슐린 저항성이 감소하는 것으로 보아 lipocalin-2가 비만과 연관된 인슐린 저항성을 매개하는 아디포카인으로 결론을 내린 바 있다. 한편 Zhang 등은 이전의 연구들과 같이 비만과 인슐린 저항성 쥐 모델에서 lipocalin-2의 발현이 증가되는 것을 확인하였지만 3T3-L1 지방세포에 lipocalin-2를 투여하였을 때 PPAR-γ와 adiponectin의 발현을 증가시키는 점을 새로이 관찰하였다. 더욱이 lipocalin-2와 TNF-α를 동시에 투여하였을 때 TNF-α 투여로 말미암아 나타나는 IL-6와 MCP-1의 발현이 억제되고 TNF-α 투여로 인한 렙틴과 아디포넥틴의 억제가 회복되는 것으로 보아 lipocalin-2를 염증유발인자의 염증과 아디포카인에 대한 효과를 억제하는 대항제(antagonist)로 제시하였다. 비록 이 들의 결론이 다소 상반되지만 lipocalin-2가 비만, 대사증후군 및 염증을 연결할 수 있는 잠재적인 아디포카인이라는 점에서는 일치를 보이며 향후 이에 대한 추가적인 연구들이 기대된다. 본 교실에서도 한국인에서 lipocalin-2 농도가 성별과 체질량지수를 보정한 이후에도 체중, 공복 인슐린, 인슐린 저항성 지표 등과 양의 연관성을 보이고 HDL 콜레스테롤과 음의 연관성을 보이는 점을 확인할 수 있었고 더 나아가 관상동맥질환을 가진 환자에서 대조군에 비해 유의하게 증가된 lipocalin-2 농도를 보이는 점을 발견하여 보고한 바 있다.

결 론

지방조직에서 주로 분비되는 아디포카인들은 비만뿐 아니라 인슐린 저항성, 제2형 당뇨병, 대사증후군 및 심혈관질환 등에 광범위한 영향을 미치며 특히 내인성 면역반응과 관련하여 염증과 비만을 연결시키는 연관인자로 최근 주목을 받고 있다. 이러한 아디포카인들에 대한 심층적인 연구와 새로운 아디포카인의 발견을 통하여 향후 비만관련 대사질환 및 심혈관계 질환의 예방과 치료에 새로운 이정표를 제시할 수 있을 것으로 기대된다.

참 고 문 헌

1. Choi KM, Lee J, Lee KW, Seo JA, Oh JH, Kim SG, Kim NH, Choi DS, Baik SH: Serum adiponectin concentrations predict the developments of type 2 diabetes and the metabolic syndrome in elderly Koreans. Clin Endocrinol (Oxf) 61:75-80, 2004
2. Lim S, Jang HC: Clinical implication of adiponectin. Korean Diabetes J 32:85-97, 2008
3. Choi SH, Kwak SH, Youn BS, Lim S, Park YJ, Lee H, Lee N, Cho YM, Lee HK, Kim, YB, Park KS, Jang HC: High plasma retinol binding protein-4 and low plasma adiponectin concentrations are associated with severity of glucose intolerance in women with previous gestational diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab 2008 May 20 [Epub ahead of print]
4. Lim S, Choi SH, Jeong IK, Kim JH, Moon MK, Park KS, Lee HK, Kim YB, Jang HC:. Insulin-sensitizing effects of exercise on adiponectin and retinol-binding protein-4 concentrations in young and middle-aged women. J Clin Endocrinol Metab 93:2263-2268, 2008
5. Seo JA, Kim NH, Park SY, Kim HY, Ryu OH, Lee KW, Lee J, Kim DL, Choi KM, Baik SH, Choi DS, Kim SG: Serum retinol-binding protein 4 levels are elevated in non-alcoholic fatty liver disease. Clin Endocrinol (Oxf) 68:555-560, 2008
6. Haider DG, Schindler K, Prager G, Bohdjalian A, Luger A, Wolzt M, Ludvik B: Serum retinol-binding protein 4 is reduced after weight loss in morbidly obese subjects. J Clin Endocrinol Metab 92:1168-1171, 2007
7. Cho YM, Youn BS, Lee H, Lee N, Min SS, Kwak SH, Lee HK, Park KS: Plasma retinol-binding protein-4 concentrations are elevated in human subjects with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes. Diabetes Care 29:2457-2461, 2006
8. Graham TE, Yang Q, Blüher M, Hammarstedt A, Ciaraldi TP, Henry RR, Wason CJ, Oberbach A, Jansson PA, Smith U, Kahn BB: Retinol-binding protein 4 and insulin resistance in lean, obese, and diabetic subjects. N Engl J Med 354:2552-2563, 2006
9. Yang Q, Graham TE, Mody N, Preitner F, Peroni OD, Zabolotny JM, Kotani K, Quadro L, Kahn BB: Serum retinol binding protein 4 contributes to insulin resistance in obesity and type 2 diabetes. Nature 436:356-362, 2005
10. Tso AW, Xu A, Sham PC, Wat NM, Wang Y, Fong CH, Cheung BM, Janus ED, Lam KS: Serum

adipocyte fatty acid binding protein as a new biomarker predicting the development of type 2 diabetes: a 10-year prospective study in a Chinese cohort. Diabetes Care 30:2667-2672, 2007

11. Yeung DC, Xu A, Cheung CW, Wat NM, Yau MH, Fong CH, Chau MT, Lam KS: Serum adipocyte fatty acid-binding protein levels were independently associated with carotid atherosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol 27:1796-1802, 2007
12. Xu A, Tso AW, Cheung BM, Wang Y, Wat NM, Fong CH, Yeung DC, Janus ED, Sham PC, Lam KS: Circulating adipocyte-fatty acid binding protein levels predict the development of the metabolic syndrome: a 5-year prospective study. Circulation 115:1537-1543, 2007
13. Stejskal D, Karpisek M: Adipocyte fatty acid binding protein in a Caucasian population: a new marker of metabolic syndrome? Eur J Clin Invest 36:621-625, 2006
14. Xu A, Wang Y, Xu JY, Stejskal D, Tam S, Zhang J, Wat NM, Wong WK, Lam KS: Adipocyte fatty acid-binding protein is a plasma biomarker closely associated with obesity and metabolic syndrome. Clin Chem 52:405-413, 2006
15. Boord JB, Maeda K, Makowski L, Babaev VR, Fazio S, Linton MF, Hotamisligil GS: Adipocyte fatty acid-binding protein, aP2, alters late atherosclerotic lesion formation in severe hypercholesterolemia. Arterioscler Thromb Vasc Biol 22:1686-1691, 2002
16. Hotamisligil GS, Johnson RS, Distel RJ, Ellis R, Papaioannou VE, Spiegelman BM: Uncoupling of obesity from insulin resistance through a targeted mutation in aP2, the adipocyte fatty acid binding protein. Science 274:1377-1379, 1996
17. Furuhashi M, Tuncman G, Görgün CZ, Makowski L, Atsumi G, Vaillancourt E, Kono K, Babaev VR, Fazio S, Linton MF, Sulsky R, Robl JA, Parker RA, Hotamisligil GS: Treatment of diabetes and atherosclerosis by inhibiting fatty-acid-binding protein aP2. Nature 447:959-965, 2007
18. Zhang J, Wu Y, Zhang Y, Leroith D, Bernlohr DA, Chen X: The role of lipocalin 2 in the regulation of inflammation in adipocytes and macrophages. Mol Endocrinol 22:1416-1426, 2008
19. Choi KM, Lee JS, Kim EJ, Baik SH, Seo HS, Choi DS, Oh DJ, Park CG: Implication of lipocalin-2 and visfatin levels in patients with coronary heart disease. Eur J Endocrinol 158:203-207, 2008
20. Yan QW, Yang Q, Mody N, Graham TE, Hsu CH, Xu Z, Houstis NE, Kahn BB, Rosen ED: The adipokine lipocalin 2 is regulated by obesity and promotes insulin resistance. Diabetes 56:2533-2540, 2007
21. van Dam RM, Hu FB: Lipocalins and insulin resistance: etiological role of retinol-binding protein 4 and lipocalin-2? Clin Chem 53:5-7, 2007
22. Wang Y, Lam KS, Kraegen EW, Sweeney G, Zhang J, Tso AW, Chow WS, Wat NM, Xu JY, Hoo RL, Xu A: Lipocalin-2 is an inflammatory marker closely associated with obesity, insulin resistance, and hyperglycemia in humans. Clin Chem 53:34-41, 2007
23. Choi KM, Kim TN, Yoo HJ, Lee KW, Cho GJ, Hwang TG, Baik SH, Choi DS, Kim SM: Effect of exercise training on A-FABP, lipocalin-2, and RBP4 levels in obese women. Clin Endocrinol 2008, In press