

# 날룩손의 Melanocortin II에 의한 식욕억제 증가효과

경희대학교 의과대학 약리학교실

박 승 준

## Naloxone Increases the Anorexic Effect of Melanocortin II

Seungjoon Park

Department of Pharmacology, Kyunghee University School of Medicine

비만 및 그와 관련된 여러 합병증이 많은 건강상의 문제 점을 야기한다는 것은 주지의 사실이라 할 수 있다. 따라서 식욕 및 체중조절에 관한 체내 항상성 조절기전에 대한 이해는 매우 중요하다. 비만인구의 폭발적인 증가에도 불구하고 개개인의 에너지 균형은 매우 세밀하게 조절되고 있는 것을 볼 수 있다. 대개의 사람들은 식사 양이나 구성이 매일 매일 달라지기 마련이지만, 장기간의 관점에서 보면 에너지 섭취는 소비에 맞추어지며, 따라서 체중은 세밀하게 조절되고 있다는 것을 알 수 있다. 그러므로 음식섭취 또한 매우 세밀한 조절을 받고 있다고 생각할 수 있다. 식욕 및 음식섭취에 관여하는 신경내분비적 조절기전 중의 하나는 장기적인 에너지 조절에 관여하는 시스템, 즉 체내 에너지 비축에 관한 신호를 담당하는 인슐린 및 렙틴이 있다. 체내 지방량에 비례하여 혈액 내로 분비되는 인슐린과 렙틴은 음식섭취를 억제하는 작용을 나타낸다. 또 다른 기전은 주로 단기적인 식욕 조절에 관여하는 소화관 호르몬에 의한 음식섭취 조절기전이다[1~3].

말초로부터의 장기 및 단기 음식섭취 조절에 관한 신호는 중추신경계에 작용하여 섭식행동을 조절하게 된다. 이와 관련된 주된 부위는 시상하부, 특히 궁상핵(arcuate nucleus), 및 뇌간의 dorsal vagal complex이다[4]. 시상하부는 불완전한 혈액-뇌 장벽(blood-brain barrier, BBB) 때문에 혈액 인자와의 접촉이 비교적 자유로운 부위이며 뇌의 다른 부위로부터의 신호 또한 받고 있다. 시상하부는 말초 신호 및 중추 신호를 통합하여 음식 섭취, 육체적 활동의 정도, 기본적인 에너지 소비 등에 관한 항상성을 조절하는 역할을 담당한다. 궁상핵에는 음식 섭취를 조절하는 성격이 전혀 다른 두 종류의 뉴런이 존재한다. 그 하나는 음식 섭취 촉진 작용을 나타내는 뉴런으로 neuropeptide Y (NPY) 및 agouti-related peptide (AgRP)를 발현하며, 또 다른 하나는 음식 섭취 억제 작용을 나타내는 뉴런으로 pro-opiomelanocortin (POMC) 및 cocaine- and amphetamine-regulated transcript (CART)

를 발현한다. 장관 호르몬에 대한 수용체가 이들 뉴런에 발현하고 있다. 궁상핵의 뉴런은 뇌실결핵(paraventricular nuclei, PVN) 및 외측 시상하부 등으로 전사하여 다른 부위의 뉴런과 상호작용을 나타낸다[1~3].

렙틴은 지방세포에서 유래한 호르몬으로서, 지방세포의 에너지 저장상태에 관한 정보를 뇌로 전달하는 장기적인 신호로서의 역할을 담당한다[5]. 인슐린과 마찬가지로 렙틴은 BBB를 통과하여 뇌로 전달되어 식욕 조절 뉴런(주로 궁상핵)에 존재하는 특정 수용체와 결합하여 그 작용을 나타낸다[6]. 렙틴의 식욕 억제 작용은 시상하부 NPY/AgRP 뉴런의 억제 및 POMC 뉴런 활성의 증가에 기인하는 것으로 여겨진다[7]. 그 결과 만들어진  $\alpha$ -melanocyte stimulating hormone ( $\alpha$ -MSH)이 PVN에서 3,4형 melanocortin 수용체(MC3/4 receptor, MC3/4R)에 작용하여 melanocortin 계를 활성화시킴으로서 식욕의 감소 및 에너지 소비의 증가가 나타난다[8]. 렙틴이 결핍된 ob/ob 마우스 그리고 렙틴 수용체의 이상이 초래된 db/db 마우스 및 Zucker fa/fa 쥐는 왕성한 음식섭취를 보이며 비만 형질을 나타낸다. 그 외에 렙틴 결핍은 에너지 소모 및 생식 능력을 저하시킨다[9]. 렙틴 결핍에 의한 비만은 렙틴의 외부 주입으로 치료될 수 있으나[10], 순수한 렙틴 결핍으로 인한 비만은 사람에서는 매우 드물다. 그러나 대신 렙틴의 BBB 통과에 이상이 생기거나 세포 내 신호전달 기전에 이상이 생긴 경우에는 렙틴 저항성이 초래될 수 있다. 이러한 렙틴 저항성은 비만 환자에서 흔히 발견되는데 이는 렙틴의 임상적용을 극히 제한하는 원인이 된다[11,12]. Suppressor of cytokine signaling 3 (SOCS3)는 렙틴의 세포 내 신호전달을 억제하는 단백질로서 렙틴 저항성에 있어서 중요한 매개 역할을 담당하고 있다. 뿐만 아니라 SOCS3는 인슐린의 세포 내 신호전달 기전도 억제하므로 SOCS3의 발현은 대사 증후군의 병태생리에 있어서 중요한 역할을 담당할 가능성이 있다[13]. 렙틴 저항성은 렙틴이 BBB를 통과하는 과정 및 시상하부 궁상핵에서의 수용체 결합과정 그

리고 신호전달과정을 거쳐서 melanocortin 계를 활성화시키기까지의 각 단계에서 결함이 있으면 발생하는데 공상핵에서의 랩틴 신호전달과정의 결함이 가장 중요한 원인인 것으로 여겨진다[14,15]. 따라서 랩틴 저항성이 발생한 공상핵을 우회하여 PVN의 제 3/4형 melanocortin 수용체(MC3/4R)을 MC3/4R 작동제인 melanocortin II (MTII)를 이용하여 직접 자극하여 랩틴 유사효과를 유도하는 연구들이 이루어졌다[16,17]. 그러나 MC3/4R에 작용하는 MTII를 뇌실로 장기간 주입하면 랩틴 유사 효과가 시간이 지나면서 감소하는 빠른 내성이 나타나게 된다.

배 등의 “OLETF 쥐에서 날록손의 MTII에 의한 식욕억제 증가효과” 논문은 랩틴의 효과를 증가시키는 방법으로 AgRP에 대한 길항작용을 보이는 naloxone을 함께 투여하여 비만치료를 있어서의 병용치료의 효용성을 알아보고자 한 연구이다. 본 논문에서는 MTII에 의한 빠른 내성의 한 원인이 melanocortin 계의 과도한 자극에 따른 보상적인 AgRP증가에 있기 때문에 AgRP를 억제하면 MTII의 효과를 증가시킬 수 있을 것이라는 가설을 만들고 이를 증명하기 위하여 Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty (OLETF)쥐를 사용하여 AgRP의 비특이적 차단제인 날록손(naloxone)[18]을 MTII와 함께 뇌실로 투여하면서 MTII의 랩틴 유사효과를 증가시킬 수 있는지 규명하고자 하였다. OLETF 비만쥐에 MTII를 주입한 결과 초기에는 식욕억제가 나타났으나 시간이 지남에 따라 그 효과가 감소하는 빠른 내성이 나타났다. 그러나 OLETF 비만쥐에서 MTII와 날록손을 함께 투여한 경우에는 MTII의 식욕억제, 체중감소 및 복강 내 지방 감소효과가 증가되었다. 정상 대조쥐에서는 날록손의 식욕억제 효과가 나타나지 않았을 뿐 아니라 MTII의 효과도 증가시키지 못하였다. OLETF 쥐에서 시상하부 POMC 발현은 날록손 처치군에서 유의하게 증가하였다. AgRP의 발현은 MTII, 날록손, 및 혼합 투여군에서 증가하는 경향을 나타내었다. NPY의 발현은 AgRP와 유사한 경향을 나타내었다. 제4형 melanocortin 수용체 발현은 정상대조쥐에서 MTII 처치에 의하여 감소하는 경향을 보였으나 OLETF 비만쥐에서는 차이가 없었다. 이상의 결과를 바탕으로 하여 저자 등은 melanocortin 계를 목표로 하는 비만 약물을 사용할 때 날록손을 함께 사용하는 것이 효과적인 치료법이 될 수 있음을 주장하였다<sup>19)</sup>.

현재 사용하고 있는 비만 치료법에는 식이요법, 행동요법, 수술적인 방법 및 약물요법 등 여러 방법이 시도되고 있으나 아직 효과적인 방법은 없다. 특히 약물적인 접근은 그 효용성면에서 문제가 있는 것으로 여겨진다[20~22]. 식욕억제 물질의 체내 투여는 이에 대한 counter-regulatory 식욕유발 경로가 활성화되어 식욕억제 작용이 완화될 가능성이 있음[22]을 고려할 때, 이러한 counter-regulatory 식욕유발 경로의 차단은 더 효과적인 약물 투여 방법이 될 수 있다. 고혈압 치료

의 예에서와 같이 한 가지 기전에 작용하는 단일 약물에 의한 치료보다 서로 다른 기전을 가진 두 가지 이상의 약물을 함께 투여하는 병용요법이 더 효과적인 것으로 여겨진다. 이러한 관점에서 볼 때 본 논문은 비만 치료에 대한 약물 병용요법의 효용성에 대한 의미있는 기초적인 연구자료를 제시하고 있다. 앞으로 OLETF 비만쥐의 야생형인 LETO 쥐를 이용한 연구가 시행되어야 할 것으로 여겨지며 또한 AgRP의 특이적인 길항제가 개발되어 이를 이용한 연구가 행해지기를 기대해 본다.

## 참 고 문 헌

1. Drazen DL, Woods SC: Peripheral signals in the control of satiety and hunger. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 6:621-629, 2003
2. Druce MR, Small CJ, Bloom SR: Minireview: Gut peptides regulating satiety. *Endocrinology* 145:2660-2665, 2004
3. Badman MK, Flier JS: The gut and energy balance: visceral allies in the obesity wars. *Science* 307:1909-1914, 2005
4. Schwartz MW, Woods SC, Porte D, Jr., Seeley RJ, Baskin DG: Central nervous system control of food intake. *Nature* 404:661-671, 2000
5. Flier JS: Obesity wars: molecular progress confronts an expanding epidemic. *Cell* 116:337-350, 2004
6. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM: Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 372:425-432, 1994
7. Porte D, Jr., Baskin DG, Schwartz MW: Leptin and insulin action in the central nervous system. *Nutr Rev* 60:S20-S29, 2002
8. Shek EW, Scarpace PJ: Resistance to the anorexic and thermogenic effects of centrally administered leptin in obese aged rats. *Regul Pept* 92:65-71, 2000
9. Ahima RS, Prabakaran D, Mantzoros C, Qu D, Lowell B, Maratos-Flier E, Flier JS: Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. *Nature* 382:250-252, 1996
10. Halaas JL, Gajiwala KS, Maffei M, Cohen SL, Chait BT, Rabinowitz D, Lallone RL, Burley SK, Friedman JM: Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. *Science* 269:543-546, 1995
11. Van HM, Compton DS, France CF, Tedesco RP,

- Fawzi AB, Graziano MP, Sybertz EJ, Strader CD, Davis HR, Jr: Diet-induced obese mice develop peripheral, but not central, resistance to leptin. *J Clin Invest* 99:385-390, 1997
12. Widdowson PS, Upton R, Buckingham R, Arch J, Williams G: Inhibition of food response to intracerebroventricular injection of leptin is attenuated in rats with diet-induced obesity. *Diabetes* 46:1782-1785, 1997
13. Shi H, Tzameli I, Bjorbaek C, Flier JS: Suppressor of cytokine signaling 3 is a physiological regulator of adipocyte insulin signaling. *J Biol Chem* 279:34733-34740, 2004
14. Caro JF, Kolaczynski JW, Nyce MR, Ohannesian JP, Opentanova I, Goldman WH, Lynn RB, Zhang PL, Sinha MK, Considine RV: Decreased cerebrospinal-fluid/serum leptin ratio in obesity: a possible mechanism for leptin resistance. *Lancet* 348:159-161, 1996
15. Halaas JL, Boozer C, Blair-West J, Fidahusein N, Denton DA, Friedman JM: Physiological response to long-term peripheral and central leptin infusion in lean and obese mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 94:8878-8883, 1997
16. Jonsson L, Skarphedinsson JO, Skuladottir GV, Atlason PT, Eiriksdottir VH, Franzson L, Schioth HB: Melanocortin receptor agonist transiently increases oxygen consumption in rats. *Neuroreport* 12:3703-3708, 2001
17. Kim YW, Choi DW, Park YH, Huh JY, Won KC, Choi KH, Park SY, Kim JY, Lee SK: Leptin-like effects of MTII are augmented in MSG-obese rats. *Regul Pept* 127:63-70, 2005
18. Brugman S, Clegg DJ, Woods SC, Seeley RJ: Combined blockade of both micro - and kappa-opioid receptors prevents the acute orexigenic action of Agouti-related protein. *Endocrinology* 143:4265-4270, 2002
19. Bae JH, Park YH, Kim SH, Park SY, Kim JY, Son JY, Huh JY, Won KC, Kim YW: Naloxone Increases the Anorexic Effect of MT II in OLETF Rats. *J Kor Endocr Soc* 23:18~26, 2008
20. Finan N: Sibutramine: its mode of action and efficacy. *Int J Obes Relat Metab Disord* 26(Suppl 4):S29-S33, 2002
21. Finan N: Pharmacotherapy of obesity. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 16:717-742, 2002
22. Bray GA, Tartaglia LA: Medicinal strategies in the treatment of obesity. *Nature* 404:672-677, 2000