

렙틴(leptin)의 신호전달경로 및 암과의 관련성

강원대학교 의과대학 산부인과학교실

이 동 현

서 론

지난 20년간 비만의 유병률은 선진국에서 특히 급격히 증가하는 추세이다. CDC (center for disease control and prevention) 통계에 의하면 미국 성인인구의 66%가 신체비만지수(body mass index; BMI) 25 이상의 과체중이고 그 중 31%는 신체비만지수 30 이상으로 비만에 해당하는 것으로 나타났다.¹ 지난 20년간 역학 자료를 분석해 보면 성인비만은 심혈관계질환, 당뇨, 일부 암 그리고 수많은 다른 질병과 관련이 있음이 명백히 드러난다.² 따라서 체중조절이나 비만과 관련된 병리가 공중보건 전문가나 의학 과학자들에게 중요한 관심사로 급격히 부상하고 있다.

심질환이나 당뇨의 발병과 과체중의 연관성은 잘 알려져 있는 반면, 비만과 발암과정과의 관계에 대한 연구는 이제 시작단계라고 할 수 있다. 지방세포가 암을 유발하는 기전은 잘 알려져 있지 않지만 몇 가지 가능성들이 제기되고 있다. 지방암과 같이 호르몬에 의해 영향을 받는 암에서는 과다한 지방세포에 의한 여성호르몬, 성장인자 또는 혈관형성 자극인자의 생산 및 분비의 증가가 종양의 성장이나 전이에 영향을 미치는 것으로 밝혀진 바 있다.³

렙틴(leptin)은 분자량 16 kDa의 다양한 기능을 가진 펩티드호르몬으로 3차원적 구조는 긴 사슬나선형 구조가 특징인 시토카인(cytokine)계열과 유사하다. 1994년 말 렙틴의 발견은 에너지항상성(homeostasis) 유지에 필요한 지방세포기원 인자의 연구에 새로운 장을 열었다.⁴ 비만(ob) 유전자에 의해 생성되는 렙틴은 주로 지방세포에서 생산, 분비되며 그 양은 체지방에 비례하는 것으로

알려져 있다.^{5,6} 렙틴은 LIF (leukemia inhibitory factor), CNTF (ciliary neurotrophic factor), OSM (oncostatin-M), CT-1 (cardiotrophin-1), 인터루킨(interleukin)-6, 11, 12 등 긴 사슬나선형 구조가 특징인 시토카인계열과 구조적으로 매우 유사하다.^{7,8} 167개의 아미노산으로 구성되는 렙틴의 3차원 구조는 4개의 나선형 축(α -helix)을 근간으로 하며 이는 2개의 긴 연결고리와 1개의 짧은 루프로 서로 결합되어 있다.

혈중 렙틴 농도는 신체비만지수 및 체지방 총량과 밀접한 관련이 있는 것으로 알려져 있다.^{5,6} 렙틴이 주로 지방세포에 의해 생성되어 혈중으로 분비되지만 다른 조직에서도 이 호르몬을 생산한다. 즉, 태반조직, 위 점막, 골수, 유방상피세포, 근 골격세포, 뇌하수체, 시상하부 및 골조직 등에서도 소량의 렙틴을 만들 수 있다.⁹⁻¹² 발견 초기에는 렙틴의 기능이 중추신경계를 통해서만 매개되는 것으로 여겨졌으나 구조적으로 유사한 긴 사슬 나선형 구조의 시토카인계열 인자들과 마찬가지로 매우 복잡한 것으로 밝혀지고 있다. 많은 시토카인들이 발견 초기에는 특정한 생물학적 기능과 관련되어 알려지지만 추가연구를 통하여 보다 광범위한 생물학적 특성이 밝혀지는 것이 일반적이다. 렙틴 역시 체내 대부분 세포에 수용체가 분포하여 중추신경계뿐 아니라 말초신경계에서도 다양한 생리기능을 나타내는 것으로 밝혀지고 있다.^{13,14} 따라서 렙틴의 발견은 식이 및 체지방 조절뿐 아니라 내분비, 대사, 생식, 면역, 심혈관 병태생리, 호흡기능, 상처회복, 성장과 발달 그리고 발암 등을 포함하는 보다 광범위한 분야에서 큰 변화를 야기하고 있는 것이 사실이다.¹⁵⁻²⁰ 이와 같은 맥락에서 렙틴의 복잡한 대사경로를 밝히는 작업은 매우 의미 있는 일이라고 할 수 있다.

렙틴과 암발생 연관성에 대한 연구는 최근 들어서 활발히 진행되고 있지만 많은 연구가 지방암과 대장 및 직장암에 대해 이루어져 부인암과 렙틴에 관한 연구는 거

논문접수일 : 2007년 5월 16일 채택일 : 2007년 5월 30일
교신저자 : 이동현, 200-947 강원도 춘천시 효자3동 17-1
강원대학교병원 산부인과
전화 : 033) 258-2317 · 전송 : 033) 258-2455
E-mail : obyph@kangwon.ac.kr

의 전무(全無)한 실정이다. 비만, 지방세포 그리고 여성 호르몬 간의 일련의 상관관계가 렙틴의 발암과정과 관련되어 연구가 진행되고 있는 만큼 자궁내막암, 난소암 등 부인암과 렙틴의 관련성에 대한 연구도 반드시 필요 하리라 판단된다. 이 논문은 비만한 사람에서 증가하는 시토키인인 렙틴의 신호전달경로 및 암발생과의 연관성에 중점을 두어 고찰하였다. 우선 렙틴의 생물학적기능과 신호경로에 대해 고찰 후 세포나 동물을 이용한 여러 실험에서 밝혀진 다양한 종류의 악성종양에 대한 렙틴의 영향을 요약하였다. 또한 비만과 암의 관련성에 대한 역학 자료를 분석하고 암예방과 치료에 대한 최종목표로서 렙틴의 가치에 대하여 고찰하였다.

본 론

1. 렙틴의 기능

비만 유전자의 산물인 렙틴은 질량 16 kDa의 시토키인으로 시상하부에 작용하는 체중과 에너지균형을 조절하는 인자로 1994년에 처음 발견되었다.⁴ 렙틴을 부호화하는 유전자에 돌연변이가 있는 *Ob/ob* 생쥐는 렙틴을 생산할 수 없으며 식욕을 통제할 수 없어 병적 비만, 불임, 과식증, 저체온증 및 당뇨가 발생할 확률이 매우 높은 것으로 알려져 있다.²¹ 동물에서와 마찬가지로 사람에서도 렙틴은 중요한 에너지균형 조절인자이다. 그러나 생쥐에서와는 달리 인간의 비만은 렙틴 부족 때문이 아니라 렙틴 저항성 때문에 발생하는 것으로 보고된 바 있으며 실제로 인간 비만 유전자의 돌연변이는 매우 드물다.^{22,23} 성장한 동물의 렙틴 mRNA는 주로 백색 및 갈색 지방조직에서 발견된다.²⁴ 또한 위 점막세포, 유선상피세포, 근육세포 그리고 태반과 같은 몇몇 비(非)지방 조직에서도 렙틴을 생산, 분비할 수 있는 것으로 알려져 있다.²⁵ 렙틴의 발현은 고환, 난소, 모낭 조직에서도 나타난다.²⁶ 후속 연구 통하여 렙틴은 음식섭취를 조절할 뿐 아니라 태아발생, 성(性)성숙, 수유, 조혈 그리고 면역반응에도 관여하는 것으로 밝혀졌다.²⁷ 인체에서 혈청 렙틴 농도에 영향을 미치는 주요인자는 지방조직 양으로 혈청 렙틴 치는 체내 총지방량과 관련성이 매우 높으며 이보다는 낮더라도 신체비만지수 역시 관련이 있는 것으로 나타났다.²⁸ 비만한 사람에서 혈청 렙틴 치가 높은 것은 지방조직 양뿐 아니라 개개 지방세포에서 생산하

는 렙틴 양도 정상인보다 많기 때문이다.²⁹ 신체내 총지방량을 보정(補正)하더라도 혈청 렙틴 치는 남자보다 여자가 유의하게 높는데 이 같은 현상은 성호르몬 종류에 따라 렙틴의 발현정도가 영향을 받기 때문인 것으로 판단된다. 여성호르몬은 혈청 렙틴 치를 상승시키는 반면, 남성호르몬은 감소시키는 것으로 알려져 있다.³⁰

지방세포의 렙틴 생산은 여러 체액(humoral)인자에 의해 영향을 받는데 그 중 인슐린, 종양괴사인자- α (tumor necrosis factor- α ; TNF- α), 글루코코르티코이드, 생식호르몬, 그리고 프로스타글란딘 등이 특히 중요하다.³¹ 이들 인자들 중 일부는 발암과정과 연관이 있는 것으로 나타나고 있다. 암의 발생과 관련하여 고형암과 같은 저산소 상태 하에서 렙틴이 발현된다는 점은 주목할 만하다.³² 인체 지방세포나 섬유모세포(fibroblast)에서 저산소 상태나 세포내 저산소 유발촉진자들이 저산소 유발인자(hypoxia induced factor-1; HIF-1)를 통해 렙틴 유전자 발현을 활성화하는 현상을 관찰할 수 있는데 이런 사실들은 혈관 재형성 과정에 렙틴이 관여할 가능성을 시사한다고 할 수 있다.^{32,33} 실제로 렙틴이 단독 또는 혈관내피 성장인자(vascular endothelial growth factor; VEGF)나 섬유모세포 성장인자와 함께 작용하여 혈관신생을 조절하는 것으로 나타났다.³⁴ 렙틴은 혈관신생 기능뿐 아니라 내피세포 성장을 촉진하고 Bcl-2 매개성기전으로 세포자멸사(apoptosis)를 억제할 수도 있다.³⁵ 렙틴이 MMP(matrix metalloproteinase) 2, 9와 같이 혈관신생에 관여하는 효소의 혈중 수치나 활성도를 증가시킬 수 있다는 연구결과도 있어 혈관형성과 렙틴의 관련 가능성을 더욱 높여주고 있다.³⁶ 렙틴은 내피세포 기능에 관여할 뿐 아니라 평활근세포, 정상 및 악성대장세포 그리고 정상 및 악성유방상피세포 등을 비롯한 다양한 세포에서 유사분열촉진물질, 형질전환 및 이동인자로 작용할 수 있음이 보고된 바 있다.³⁷

2. 결합단백 및 대사

대부분의 렙틴은 혈청 내에서 고(高)분자 단백질과 결합된 형태로 존재하는데 단백질과의 결합여부에 따라 목표 조직에서의 생물학적 활성도가 결정된다.³⁸ 마른체형인 경우, 상대적으로 지방조직량이 적어 대부분 렙틴이 혈청내 결합된 형태로 존재하는 반면, 비만체형에서는 혈청내 유리형 렙틴이 증가하게 된다. 유리형 렙틴의 경우

체내 대사속도가 빠르는데 이는 단백질분해효소 등 외부의 자극에 용이하게 반응하기 때문이다. 금식기간동안 마른체형 사람들에서 유리형 렙틴의 농도가 비만체형 사람들에서보다 많이 감소하지만 결합 렙틴의 경우 두 집단 모두 금식 전과 비교해 차이가 없는 것으로 나타났다.³⁹ 혈청내 총 렙틴에 대한 유리형 렙틴의 비가 항상 일정한 것은 아니지만 체내대사 및 영양상태에 따라 혈청 결합단백과 유리형 렙틴 간의 기능적인 균형은 유지된다. 리간드(ligand)의 운반이나 세포내 흡수과정에서 결합단백 역할의 중요성은 다른 시토카인계열 인자의 대사과정에서도 나타나고 있다. 뿐만 아니라 일부 시토카인과 조혈 성장인자는 결합단백과 상호작용함으로써 생화학적 조절을 통해 리간드의 활성을 촉진하는 것으로 알려져 있다.⁴⁰ 이런 사실들은 유리형 렙틴의 농도가 증가한 상태에서 렙틴에 대한 저항성이 커지는 현상을 설명하는 근거가 될 수 있다. 렙틴의 반감기는 주로 신장에서의 대사속도에 의해 결정된다.^{41,42}

3. 렙틴 수용체

렙틴 수용체가 전신에 편재(遍在)하기 때문에 렙틴의 기능이 다양하게 나타날 수 있다. 렙틴은 경막(經膜, transmembrane) 수용체를 통해 작용하는데 이 수용체는 시토카인 I계열인 인터루킨-2, 3, 4, 6, 7, LIF, 과립구 집락자극인자(G-CSF), 성장 호르몬 및 유즙분비 호르몬 등의 수용체와 구조적으로 매우 유사하다.^{43,44} 이 계열 수용체들은 특징적으로 4개의 cysteine기로 구성되는 세포 외 motif와 다양한 수의 WSXWS (Trp-Ser-Xaa-Trp-Ser)를 포함하는 제3형 fibronectin 도메인을 공유한다.^{45,46} 렙틴 수용체는 OB-Ra, OB-Rb, OB-Rc, OB-Rd, OB-Re, 그리고 OB-Rf 등 6개 동형체(isoform)가 있는데 800여개의 아미노산으로 구성되는 세포외 도메인과 34개의 아미노산으로 구성되는 경막 도메인은 동형체에 관계없이 동일하지만 세포내 도메인은 구성 아미노산의 개수나 배열이 동형체에 따라 다르게 나타난다.⁴⁷ 6개의 동형체를 단형(短形), 장형(長形), 분비형(分泌形)의 3가지 형태로 분류할 수 있다. 이 중 단형과 장형은 세포외 도메인과 경막 도메인뿐 아니라 세포내 도메인 중 처음 29개 아미노산 서열이 일치한다. 렙틴 수용체의 세포외 도메인은 시토카인 수용체와 비슷한 2개의 motif와 4개의 fibronectin 3형 도메인을 포함하고 있다.⁴⁸ 돌연변이 수용체를 이용

한 연구결과에 의하면 fibronectin 3형 도메인만이 렙틴과의 결합, 수용체 활성화 등에 관여하는 것으로 나타났다.⁴⁹ 단형 수용체인 OB-Ra, OB-Rc, OB-Rd 및 OB-Rf는 30-40개 정도의 아미노산기(residue)로 세포내 도메인을 구성하는 반면, 장형 수용체인 OB-Rb는 300여개의 아미노산기를 포함하는 세포내 도메인을 가지고 있어 이들이 다른 단백질과의 상호작용이나 세포내 신호전달경로 활성화에 관여하는 것으로 밝혀져 초기에는 장형 수용체가 렙틴의 유일한 기능성수용체로 인식되었다.⁵⁰

쥐를 이용한 동물실험에서 신경세포의 렙틴 수용체를 선택적으로 차단하면 비만이 초래되는 것으로 나타나 신경세포를 통한 렙틴의 작용과 체지방 조절 간의 관련 가능성을 시사하고 있다.⁵¹ 장형 수용체는 주로 시상하부에서 고농도로 발현되는 반면, OB-Ra와 OB-Rc는 맥락막층(choroid plexus)과 뇌내 미세혈관에서 발현되어 혈류-뇌 장벽(blood-brain barrier) 간 렙틴의 이동을 조절하는 것으로 알려져 있다.⁵² 세포내 도메인이 없는 동형체인 OB-Re는 혈행성 렙틴 수용체로 세포막과 결합하는 다른 렙틴 수용체의 분해산물이다. 시토카인 수용체의 일부로서 세포외로 분비된 도메인들은 특이적인 단백질결합 기능이 있는 것으로 알려져 있다.⁴⁰ 쥐를 이용한 실험에서 용해성 동형체인 OB-Re가 혈중 순환 유리형 렙틴에 대해 완충작용을 할 만큼 충분한 양이 생산되는 것으로 나타났으며 인체 혈액에서도 용해성 렙틴 수용체가 주로 렙틴과 결합하는데 그 결합정도는 체지방량, 성별에 의해 결정된다.^{53,54} 위에서 언급한 바와 같이 렙틴 수용체들은 주로 시상하부 및 뇌신경 주위조직에서 발견되는데 이는 식이와 에너지대사를 조절하는 렙틴의 기능을 고려할 때 잘 일치하는 소견이다.⁵⁵ 따라서 발견 초기에는 렙틴의 직접적인 작용이 중추신경계에만 한정되는 것으로 인식되었으나 렙틴 수용체 동형체중 하나인 OB-Ra가 체내 편재(遍在)하고 장형 수용체가 신경외 조직에서도 다양한 생물학적 기능을 나타내는 것으로 밝혀져 렙틴은 매우 복잡하고 다양한 기능을 체내에서 수행하는 것으로 판단된다.

4. 수용체 내면화(Internalization)

시토카인계열 수용체들은 리간드와 결합되면 clathrin으로 둘러싸인 소포(vesicle)상태를 거쳐 초기 endosome으로 내면화하는 것으로 알려져 있는데 이 과정에서 수

용체들은 분해되거나 효과적으로 다시 세포막으로 재배치된다(Fig. 1).⁵⁶

일반적인 환경 하에서는 전체 렙틴 수용체 중 약 5-25%만 세포막에 존재하고 나머지 다수는 세포내에 있다.⁵⁸ OB-Ra와 OB-Rb가 모두 용해소체(lysosome) 내면화나 분해과정에 관여하는데 수용체의 세포내 도메인 중 8-29개의 아미노산 서열에 의해 그 과정이 결정된다고 한다.⁵⁹ 일부 학자들의 보고에 의하면 렙틴 내면화나 분해능은 OB-Rb가 더 크고 OB-Ra는 세포막으로의 재배치가 더 효과적으로 나타나는 것으로 알려져 있다.⁵⁸ 이런 사실을 고려하면 비만환자에서 볼 수 있는 고렙틴혈증과 동반되어 나타나는 선택적인 렙틴 저항성은 세포내에서 우선적으로 OB-Rb가 분해되면서 초래되는 현상이라고 설명할 수 있다. 렙틴 수용체의 진행형질전환(transfection)을 이용한 시험관내 실험에서 대부분 수용체가 세포내에 존재하는 것으로 나타나는 데 이 같은 분포의 기능적인 의미와 정확한 역할은 밝혀지지 않았다.^{58,59} 이런 현상들을 명확히 설명하기 위해서는 세포내 신호전달경로 및 세포막 수용체들의 대기시간조절 등의 기전에 대한 정확한 이해가 필요할 것으로 생각된다. OB-Ra와 OB-Rb는 세포내 도메인간 구조적, 기능적 차이에도 불구하고 유사한 세포내 신호전달경로를 통하여 대사되며 대사속도 또한 빠른 것으로 알려져 있다.⁶⁰ 세포내와 세포막간 렙틴 수용체 수의 상대비가 생리적 자극에 따라 변화하는지 여부도 앞으로 밝혀져야 할 과제이다.

5. 주요 신호전달경로

최근 몇 년간 렙틴과 그 수용체의 결합 시 작동하는 신호전달경로 연구를 통하여 렙틴 기능에 관한 생화학적, 분자역학적 기전이 많이 알려졌다. 렙틴 수용체가 인터루킨-6 수용체의 gp130 (glycoprotein 130) 소단위(subunit)와 같은 시토카인 I계열 수용체와 유사해 렙틴의 결합이 JAK (Janus kinase)나 STAT (signal transducers and activators of transcription) 등을 포함하는 시토카인 수용체와 유사한 신호전달경로에 의해 조절된다는 가설이 제기되었다.⁶¹ 비록 렙틴 및 그 수용체는 비교적 최근에 발견되었지만 시토카인 I계열 수용체의 신호전달경로나 생리적 조절기전에 대해서는 이미 많은 부분 밝혀져 있다. 시토카인 수용체와 렙틴 수용체의 구조적 유사성을

근거로 하여 렙틴의 주요 대사경로 중 하나로서 JAK/STAT 전달경로에 대한 연구가 이루어졌으며 그 연관성이 밝혀졌다.⁶² 이후 연구에서 장형 수용체만이 JAK/STAT 신호전달경로 활성화에 필요한 세포내 도메인을 가지고 있음이 알려졌다.⁶³ OB-Rb 이량체(dimer) 자극에 의해서는 기대했던 바대로 리간드 의존성 JAK 활성화가 나타나지만 OB-Ra와 OB-Rb 이형이량체(heterodimer)의 chimera 수용체로는 JAK/STAT 신호전달경로의 활성화가 나타나지 않았다.⁶⁴ 또한 결여 및 치환 돌연변이를 이용한 장형 수용체의 세포내 도메인 연구에서도 장형 수용체에 의한 리간드 비의존성 homo-oligomerization 과정이 JAK의 활성화 감소에 예민하게 반응하는 것으로 나타나 JAK의 상호작용이나 신호전달경로가 특정 렙틴 수용체 추리기(sorting)에 중요한 역할을 하는 것으로 나타났다.⁶⁵

1) JAK/STAT 신호전달경로

JAK/STAT경로는 4개의 비(非)수용체 tyrosine 활성화소(JAK)와 특정 serine 및 tyrosine기의 인산화에 의해 조절되는 7개의 85-95 kDa 전사인자(STAT)로 구성된다. JAK/STAT 신호전달경로는 인터페론, 인터루킨 또는 기타 자체 활성화소 기능이 없는 시토카인 수용체 등에 의해 활성화된다. 기능성 시토카인 수용체는 JAK의 상호작용이나 활성화에 필요한 proline이 다수 포함된 'box1' motif를 포함한다.⁶⁶ 알려져 있는 4개의 JAK 중 JAK1, JAK2 및 TYK2 (tyrosine kinase 2)는 여러 세포에서 발현되지만 JAK3는 조혈면역계통의 세포에서만 발현되는 것으로 알려져 있다.⁶⁷ 렙틴 수용체는 자체 활성화소 도메인이 없어서 세포질내 활성화소와 결합하는데 주로 JAK와 결합한다.⁶⁸ Box1과 box2 motif 모두 JAK를 모집, 결합하는 기능이 있으나, 렙틴 신호전달에는 box1 motif와 바로 인접한 아미노산만이 JAK 활성화에 필요한 것으로 알려져 있다.⁶⁹

Box1 motif와 세포내 도메인의 31-36번 아미노산은 JAK 활성화에 반드시 필요하나 37-48번 아미노산은 신호증폭 기능이 있지만 반드시 필요하지는 않아 다른 요소로 대체되어도 지장이 없는 것으로 알려져 있다.⁶⁹ 모든 렙틴 수용체의 세포내 도메인에 box 1 motif와 JAK 결합 도메인이 포함되어있는 반면 box 2 motif와 STAT 결합 도메인은 장형 수용체에만 있다. 이를 근거로 초기

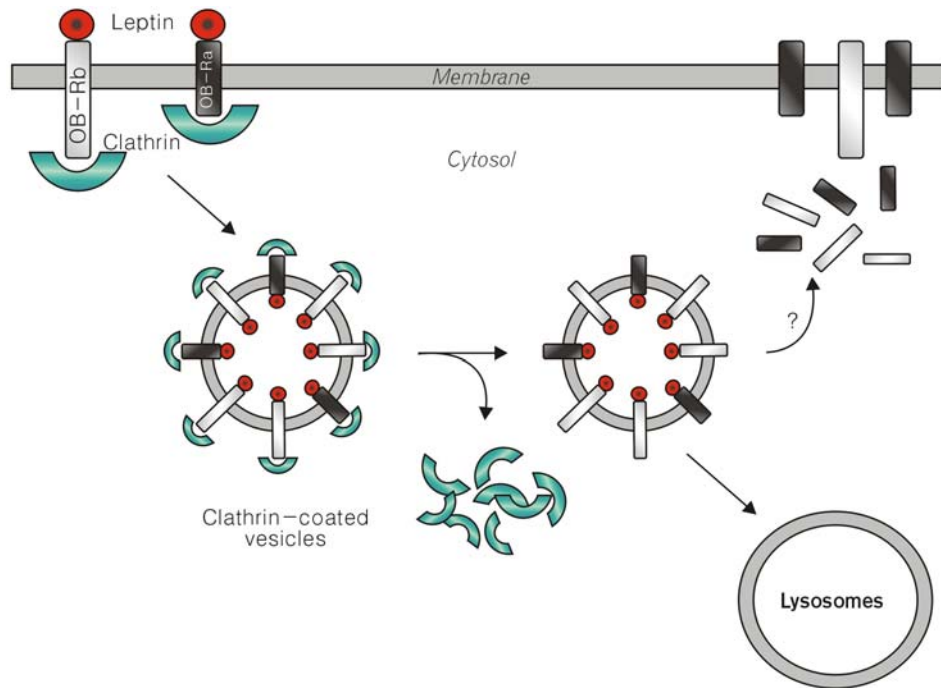


Fig. 1. Schematic representation of lysosomal internalization and degradation of leptin receptors via clathrin-coated vesicles. Adopted from Frühbeck.⁵⁷

에는 장형 수용체만 신호전달경로를 활성화할 수 있는 것으로 여겨졌지만 이후 단형 수용체도 다양한 신호전달경로에 관여하는 것으로 밝혀지고 있다.⁷⁰ 장형과 단형 수용체 모두 리간드 없이 동형이량체(homodimer)를 만들 수 있고 리간드 자극에 따른 특별한 구조적 변화가 없는 것으로 나타나 이량체형성(dimerization) 자체가 수용체 자극에 중요한 역할을 하는 것 같지는 않다.⁷¹ 그렇지만 이량체형성은 수용체 다음단계(post-receptor)의 신호전달에 중요하게 관여하는 것으로 판단된다.⁷² 렙틴 수용체와 렙틴 간의 1 : 1 화학량론적 상호관계에 의해 수용체와 리간드는 사량체(tetrameric)의 복합구조를 형성하는데 이 같이 렙틴과 그 수용체의 결합으로 유발되는 구조적인 변화가 렙틴 신호전달경로 활성화에 주요한 자극으로 작용한다. 리간드 작용 없이는 렙틴 수용체의 이형이량체가 관찰되지 않는 반면 렙틴과 결합하면 이형이량체가 관찰된다.^{73,74} 다른 시토카인 1계열 수용체와는 달리 렙틴은 인터루킨-6, 11, LIF, CT-1, CNTF, OSM 등 구조적으로 유사한 인터루킨 수용체들과 이형이량체를 형성하지 않는다.⁵⁶ 장형 렙틴 수용체의 세포내 및 경막 도메인과 적혈구생성인자(erythropoietin) 수용체 세포의 도메인이 결합된 chimeric 수용체의 발현으

로 세포내 도메인이 JAK1이나 TYK2가 아니라 JAK2를 활성화함을 확인할 수 있었다.⁶⁹ JAK2 활성화를 위해서는 box1 motif뿐 아니라 장형 수용체 세포내 도메인 31-36번 아미노산의 서열도 필요한 것으로 알려져 있다.⁶⁹ 그러나 렙틴 수용체의 일시적 진행형질전환에 의해서도 JAK2 과발현이 가능한 것으로 알려져 JAK2 활성화에 장형 수용체 세포내 도메인 31-36번 아미노산이 필요하다는 주장의 설득력이 줄어든 것이 사실이다.⁶³ 이런 실험결과들은 일시적 진행형질전환 하에서 OB-Rb-JAK1과 OB-Ra-JAK2가 약하지만 신호전달경로를 매개할 수 있다는 관찰과 상통한다.⁷⁵ 즉 box1 motif는 모든 종류의 시토카인 수용체와 JAK의 상호작용에 반드시 필요한 반면 장형 수용체 세포내 도메인 31-36번 아미노산은 특정 수용체와 반응하는 JAK의 특이도를 결정한다고 할 수 있다.⁶³

장형 수용체는 자체 효소능이 없어 비공유결합으로 연결되는 JAK2를 활성화함으로써 신호전달을 매개하게 되는데 JAK2에 의해 렙틴 수용체내 tyrosine기가 인산화되면서 동시에 다수의 다른 tyrosine기도 함께 자동인산화 된다. JAK2 단백질은 수용체 세포내 도메인 중 세포막과 인접한 아미노산들과 결합되어 있고 이들은 리간드

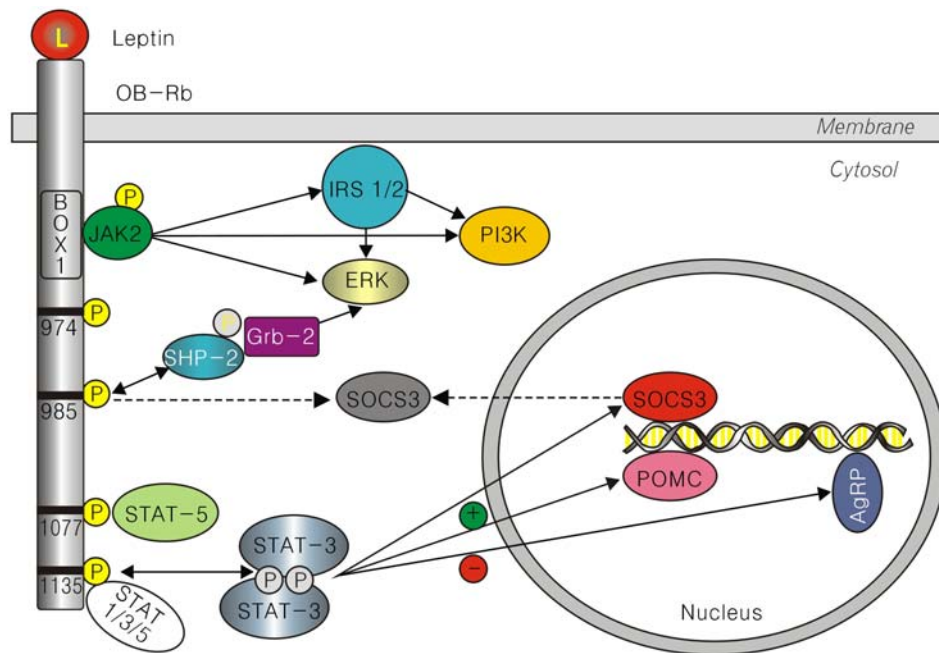


Fig. 2. Role of phosphotyrosines of OB-Rb in leptin signaling. AgRP; agouti-related peptide, ERK; extracellular signal-regulated kinase, Grb-2; growth factor receptor binding 2, IRS1/2; insulin receptor substrate 1/2, JAK2; Janus kinase 2, OB-Rb; leptin receptor long form, PI3K; phosphoinositide 3 kinase, POMC; pro-opiomelanocortin, SHP-2; SH2 (Src-like homology 2) domain-containing protein tyrosine phosphatase, SOCS; suppressor of cytokine signaling, STAT; signal transducer and activator of transcription. Adopted from Frühbeck.⁵⁷

결합이 되는 경우 인산화된다. 인산화된 세포내 도메인은 STAT단백과 결합하게 되고 활성화된 STAT단백은 핵내로 전위되어 전사(transcription)를 자극하게 된다 (Fig. 2, 3).

렙틴 수용체의 경우 리간드와 수용체의 결합으로 STAT3, STAT5, STAT6은 활성화되는 반면 STAT1, STAT2 그리고 STAT4에는 큰 영향이 없다.⁵⁶ SHP-2[SH2 (Src-like homology 2) domain-containing protein tyrosine phosphatase]는 렙틴 수용체의 세포내 도메인 중 인산화된 tyrosine과 결합하여 STAT3과 같은 tyrosine 인산화의 의존성 렙틴 신호경로를 자극한다.

장형 수용체 세포내 3개 tyrosine기(Tyr⁹⁸⁵, Tyr¹⁰⁷⁷, Tyr¹¹³⁸)의 기능을 파악하기 위해 세 개 중 한 개를 치환한 구조물을 이용하여 실험한 결과 세 개 tyrosine기가 신호전달과정에서 각각 독립적인 기능을 하는 것으로 나타났다.⁷⁶ Tyr⁹⁸⁵는 Ras/Raf/ERK (extracellular-signal regulated kinase)의 활성화에 필요한데 인산화를 통해 SHP-2의 C-terminal과 반응 가능한 구조로 변환하여 기왕에 알려져 있는 p21^{Ras}/ERK 신호경로를 활성화하게 된

다. SH-2 도메인을 포함하는 연결단백인 Grb-2 (growth factor receptor binding-2)를 통하여 tyrosine 활성화효소가 ERK를 활성화한다.⁶³ 비록 Tyr⁹⁸⁵가 주로 ERK 자극을 매개하지만 렙틴에 의하여 활성화되는 ERK는 부분적으로 장형 수용체의 인산화와 독립적으로 조절되는데 이 조절기전은 JAK2 내 tyrosine 인산화를 통해 이루어지는 것으로 판단된다.⁷⁷ STAT3 이량체형성 전에 관찰되는 SHP-2 tyrosine의 인산화가 렙틴에 의한 ERK 활성화에 중요한 역할을 하는 것으로 밝혀져 있다.⁷⁸ 하지만 대식세포(macrophage)의 경우 STAT3가 Ser⁷²⁷에서도 인산화될 수 있는 것으로 보고된 바 있다.⁷⁹ 더구나 이 세포에서는 ERK 의존성 serine 인산화가 STAT3와 DNA 결합을 극대화 하는데도 필요한 것으로 나타나 이와 같은 세포내 신호경로가 렙틴의 기능이 번역작용과도 연관되어 있음을 보여주는 경로로 간주되기도 한다.

Tyr¹⁰⁷⁷ 또는 Tyr¹¹³⁸이 렙틴에 의한 STAT5의 tyrosine 인산화에 필요한 반면, Tyr¹¹³⁸은 STAT1과 STAT3의 활성화에 필수적이다.⁸⁰ 세포내 Tyr¹⁰⁷⁷만 있는 경우에도 STAT5의 tyrosine 인산화를 유도하고 STAT5가 촉발하

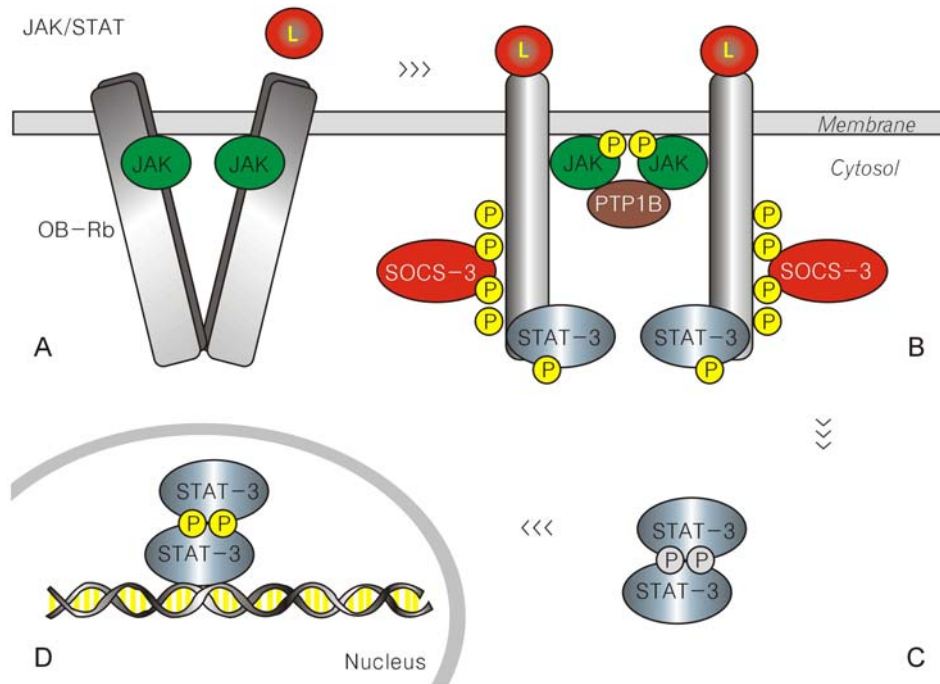


Fig. 3. Mechanisms of JAK/STAT activation through OB-Rb. PTP1B, protein tyrosine phosphatase 1B. Adopted from Frühbeck.⁵⁷

는 수용체 유전자 활성화에는 문제가 없는 것으로 알려져 있다.⁷⁶ 쥐를 이용하여 Tyr¹¹³⁸을 serine기로 대체한 실험을 통하여 Tyr¹¹³⁸의 중요한 기능을 확인할 수 있었다.⁸¹ 이 쥐들(*Lepr^{s1138}*)은 STAT3를 활성화할 능력이 없으므로 각각 STAT의 다양한 생물학적 기능에 대한 상호 영향으로부터 독립적인 연구가 가능하게 되었다. *Lepr^{s1138}* 동종접합체 돌연변이는 *db/db* 쥐들처럼 과식하고 비만하지만 혈당이 *db/db* 쥐만큼 높지 않고 정상적으로 2차 성징이 나타나며 임신력도 유지하고 정상 크기에 도달한다.⁸¹ 시상하부의 melanocortin 발현은 두 돌연변이 모두에서 나타나나 *db/db* 쥐에서 보이는 NPY (neuro-peptide Y)의 과발현은 *Lepr^{s1138}* 동종접합체에서는 나타나지 않았다.⁸¹ 이와 같은 사실들을 종합해 볼때 STAT3 신호경로는 melanocortin/melanocortineric 경로를 통해 에너지 항상성유지에 관여하는 반면 시상하부의 NPY 발현, 성장, 혈당, 생식 등의 조절은 STAT3와 독립적인 경로를 통하여 이루어진다고 볼 수 있다.⁸²

수용체 돌연변이 연구를 통해서 Tyr¹¹³⁸ 결여가 장형 수용체에 의한 STAT3 경로를 무력화시킴을 확인할 수 있다.⁷² 과거 여러 연구결과를 감안할 때 시토카인 신호 경로 중 JAK/STAT경로는 SOCS (suppressors of cytokine

signaling) 단백질에 의한 음성 되먹이기 기전의 통제 하에 있다고 할 수 있다.⁸³ SH2 도메인을 소유하는 SOCS 계열은 여러 종류 시토카인에 의해 유도되어 시토카인 신호 경로를 음성 되먹이기 기전으로 통제한다. 렙틴은 SOCS3의 발현을 유도할 수 있는 것으로 보고되고 있다.⁸⁴ 초기연구에서 인터루킨-6 수용체계열에 의한 신호 전달 과정에서 장형 수용체나 이와 특성이 비슷한 수용체의 Tyr⁹⁸⁵는 SOCS3와 상당히 친화력이 높은 것으로 밝혀져 이것이 SOCS3에 의한 신호전달경로 억제에 중요한 기능을 하는 것으로 나타났다.⁸⁵

그러나 최근 연구에 의하면 장형 수용체의 세포내 도메인을 통한 신호전달과정 중 JAK2와 ERK의 인산화 감소를 위해 Tyr⁹⁸⁵가 필요하지는 않는 것으로 밝혀졌다.⁸⁶ 즉 Tyr⁹⁸⁵가 SOCS3를 매개로 한 tyrosine 인산화에는 필요하지 않아 활성화된 시토카인 수용체 구조내에는 SOCS3 결합을 위한 장소가 여럿 존재하는 것으로 판단된다.⁸⁷ 30분간의 렙틴 치료로 SOCS3의 인산화를 유도할 수 있는데 치료 30-60분 후에 인산화가 정점에 이르며, 4시간이 경과하면 최고치의 80%, 24시간 경과 후에는 최고치의 60% 정도의 활성도를 보이는 것으로 나타났다.⁸⁶ 반면 JAK2의 tyrosine 인산화는 이보다 빨리 나타

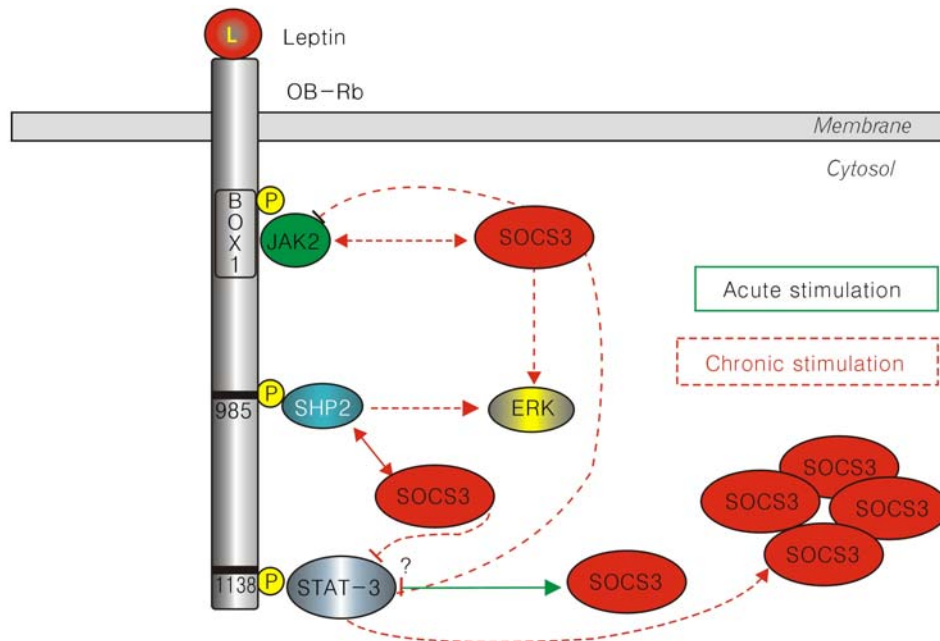


Fig. 4. Proposed model of the participation of SOCS3 in leptin resistance. Adopted from Frühbeck.⁵⁷

나 치료 1-4시간이 경과하면 최고 활성도의 40-50%로 감소하고 8-24시간 후에는 30% 수준으로 감소한다. ERK 인산화의 경우 치료 5-10분 만에 정점에 이르러 10분 정도 최고 활성도가 유지되며 치료 2-4시간이 경과하면 최고 활성도의 20-30%, 4-8시간 후에는 최고치의 0-5%까지 감소하게 된다.⁸⁶ SOCS3 단백질은 렙틴 치료 전에는 발현되지 않고 치료 8시간이 경과해야 세포 용해질(lysate)에서 발현되는 것으로 알려져 있다.

SOCS3가 발현되면 렙틴 수용체의 tyrosine 인산화를 방해하여 신호전달경로 중 전사과정에서 중요한 음성 되먹이기 기전을 형성한다.⁸⁸ 또한 SOCS3 발현의 변화가 렙틴 저항성의 주요원인으로 간주되고 있기도 하다. 비록 SOCS3 과발현이 장형 렙틴 수용체 세포내 도메인 신호전달경로의 여러 단계에서 억제효과를 나타내는 것은 명백하게 밝혀졌지만 SOCS3 자체가 장형 렙틴 수용체 대사 과정을 음성 되먹이기를 매개하는지 여부에 대해서는 보고된 바 없다. RNAi (interference RNA)를 이용하여 SOCS3 발현을 억제한 실험에서 JAK2와 STAT3의 tyrosine 인산화는 증가하는 것으로 나타났다.⁸⁶ SOCS3 발현을 억제하면 ERK의 인산화가 급속히 증가할 뿐 아니라 지속적인 수용체 자극 시 나타나는 대사감소현상도 억제할 수 있는 것으로 밝혀지고 있다. 따라서 Tyr⁹⁸⁵에는 독립적이지만 Tyr¹¹³⁸ 의존성 ERK와 JAK2 전달경

로의 음성 되먹이기는 장형 수용체 세포내 도메인의 지속적인 자극으로 나타나는 SOCS3 발현에 의존한다고 할 수 있다.⁸⁶ 이 같은 소견을 바탕으로 장형 수용체에 의한 STAT3 활성화가 음식섭취와 체중조절의 중요한 역할을 매개하며 동시에 지속적으로 STAT3가 활성화되는 경우 SOCS3 발현을 유도하여 수용체 신호전달경로에 음성 되먹이기를 유발하는 모델을 생각해 볼 수 있다 (Fig. 4). 사실 대부분 비만환자에서 관찰되는 고렙틴혈증에 의한 렙틴 저항성 발생의 배경으로 렙틴 대사과정 중 나타나는 SOCS3에 의한 음성 되먹이기 기전이 제시되고 있다.⁸⁹ 장형 렙틴 수용체 자극에 의해 유도되는 SOCS3 발현이 이 호르몬의 민감도와 관계가 있다는 점은 SOCS3 결핍이 렙틴에 대한 민감도를 증가시키고 과식으로 인한 비만을 억제한다는 사실로도 알 수 있다.⁹⁰

렙틴 대사의 또 다른 억제인자로 PTP1B (protein tyrosine phosphatase 1B)가 거론되고 있는데 이 물질은 생체내 및 시험관내 실험에서 주로 JAK2의 탈인산화를 통하여 렙틴 신호전달을 통제하는 것으로 알려져 있다.⁹¹ PTP1B는 인슐린 신호전달을 억제하는 중요한 인자로도 보고된 바 있다.⁹² PTP1B가 결여된 쥐는 다량의 음식 섭취에도 불구하고 비만이 잘 발생하지 않고 심한 저렙틴혈증에서도 과식증상이 나타나지 않는다. 생리적으로 PTP1B의 효과는 중추 및 말초신경계 모두를 통해서

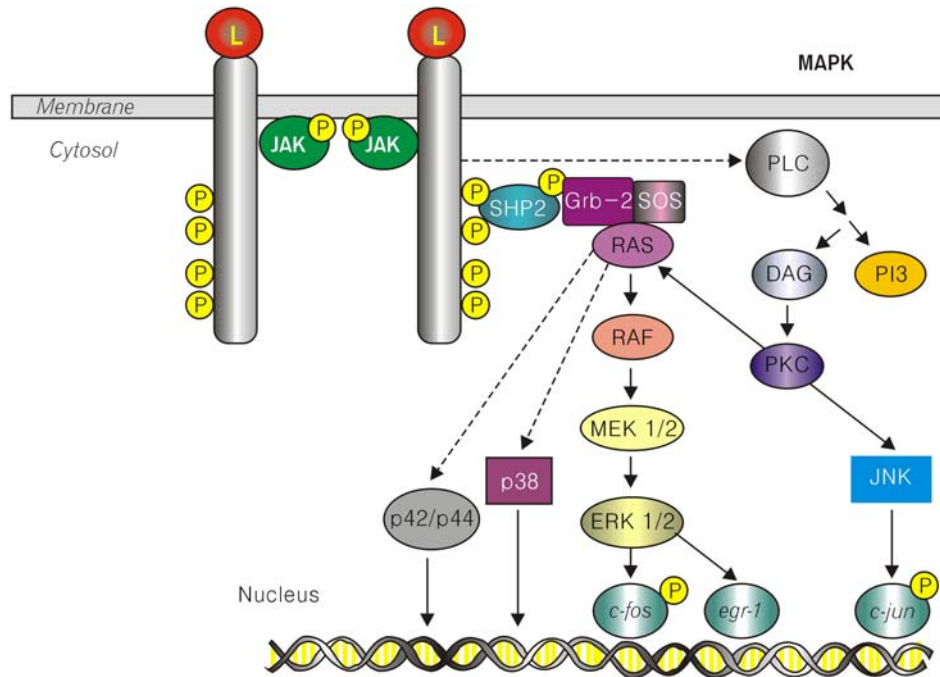


Fig. 5. The MAPK pathway in leptin signaling. DAG; diacylglycerol, JNK; Jun N-terminal kinase, MAPK; mitogen activated protein kinase, MEK 1/2; MAPK/ERK kinase 1/2, PKC; protein kinase C, PLC; phospholipase C, SOS; son of sevenless. Adopted from Frühbeck.⁵⁷

나타난다. 유전자 조작을 통하여 PTP1B 생성을 억제한 쥐에 렙틴을 투여하면 체중 통제효과가 훨씬 민감하게 나타나는 실험결과도 PTP1B가 렙틴 전달경로에 관여한다는 사실을 뒷받침한다고 할 수 있다.⁹²

2) MAPK (mitogen-activated protein kinase) 연쇄반응 (cascade)

MAPK 계열 중 하나인 ERK 신호전달경로는 잘 밝혀져 있는 Ras/Raf/MAPK 신호경로의 일부를 구성하며 렙틴을 포함하는 다양한 종류의 자극에 의해 활성화된다 (Fig. 5). MAPK 경로는 장형과 단형 수용체 양측 모두를 통하여 활성화가 가능하나 장형 수용체에 의한 활성화 효과가 더 광범위하게 나타난다.⁸⁹ 렙틴 수용체의 원위부가 MAPK 신호전달에 필수적인 것은 아니지만 최대 활성화를 위해서는 정상적인 장형 수용체의 세포내 도메인이 필요하다. 이와 같은 사실은 렙틴이 2가지 다른 방법, 즉 JAK2 수용체 tyrosine 인산화를 이용한 경로와 수용체 인산화와는 독립적인 경로로 MAPK를 활성화한다는 점에 기인한다. 그렇지만 양쪽 경로 모두 활성화를 위해서는 SHP-2의 정상적인 촉매 도메인이 필요하다.

인산화 효소활성 감소는 ERK 인산화 부전으로 이어진다. 비록 렙틴 활성화에 어느 물질이 관여하는지 완전히 밝혀지지지는 않았지만 활성화된 MEK (MAPK/ERK kinase)가 ERK를 인산화하여 *c-fos*나 *erg-1*과 같이 세포 증식과 분화에 관여하는 특정 목표유전자의 발현을 최종적으로 유도한다는 점은 알려져 있다.

MAPK 신호경로의 활성화는 생체내나 시험관내 실험을 가릴 것 없이 중추신경계와 말초신경계 모두에서 관찰된다. 골모세포(osteoblast)의 선구세포에서 렙틴은 세포질내 인지질효소 A의 ERK 1/2 활성화를 포함하는 MAPK 연쇄반응을 통하여 세포자멸사를 유도하는 것으로 보고된 바 있으며, ERK 1/2 활성화는 차례로 시토크롬 c의 발현과 caspase 3과 9를 유도하는 것으로 알려져 있다.⁹³ 단구세포에서 렙틴은 p42/44내 MAPK와 NF- κ B/PU.1 복합체 결합 장소를 통하여 촉진자인 인터루킨-1Ra (인터루킨 수용체 길항제)를 활성화한다.⁹⁴ 후속 연구에서 렙틴은 지방세포에서 p42/44 MAPK와 PKA (protein kinase A)를 포함하는 복잡한 기전을 통하여 산화질소(nitric oxide) 합성효소를 활성화하는 것으로 밝혀졌다.⁹⁵

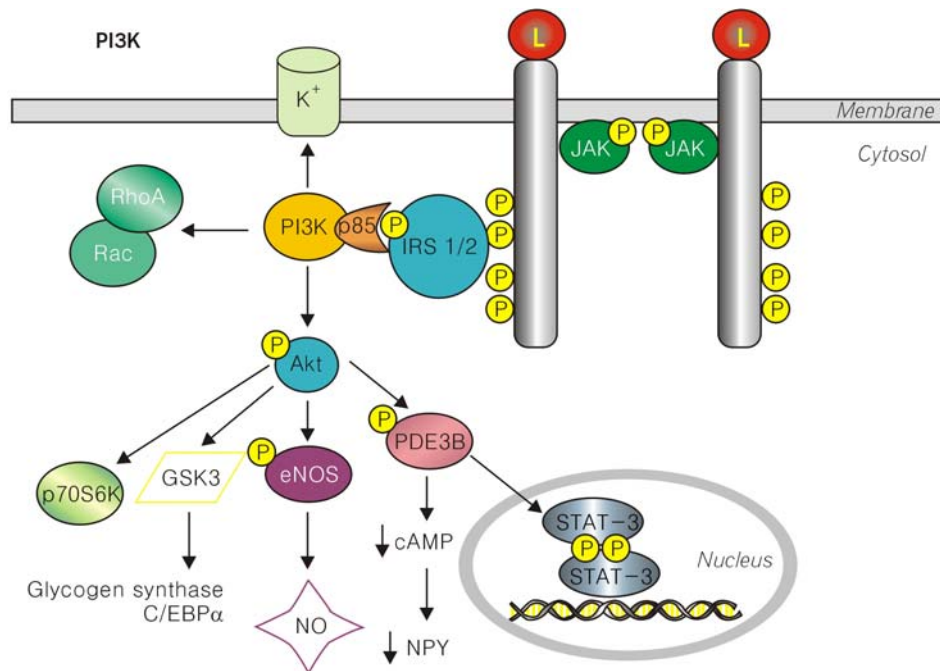


Fig. 6. The PI3K/PDE3B/cAMP cascade. C/EBP; CCAA/enhancer-binding protein, eNOS; endothelial nitric oxide synthase, GSK3; glycogen synthase kinase 3, NO; nitric oxide, PDE3B; phosphodiesterase 3B. Adopted from Frühbeck.⁵⁷

삼투압 차, 열 그리고 시토카인 등을 포함하는 다양한 자극들이 MAPK계열의 다른 경로인 p38 MAPK를 활성화한다.⁵⁶ 렙틴은 L6 근육세포뿐 아니라 단구세포에서도 p38 MAPK의 인산화를 증가시키는 것으로 알려져 있는데 직접적인 경로가 아니라 인슐린에 의한 p38 MAPK의 인산화를 활성화함으로써 그 효과를 나타내는 것으로 알려져 있다.⁹⁶ 렙틴은 성장인자, 스트레스인자 및 다른 시토카인들과 마찬가지로 스트레스 유발성 단백질활성효소인 JNK (c-Jun N-terminal kinase)를 활성화한다. 또 렙틴은 LPS (lipopolysaccharide)에 의해 활성화된 Kupffer 세포에서 p38, JNK, 그리고 기타 MAPK를 통하여 종양 괴사인자- α 의 생산을 촉진시킨다.⁹⁷ 렙틴은 혈관 평활근세포에서도 p38 MAPK를 통하여 세포비대효과를 나타내는데, 이로 미루어 심혈관계 생리와 혈관 리모델링에도 영향을 미칠 것으로 판단된다.⁹⁸ 종합해보면 p38, JNK, 그리고 기타 MAPK 경로를 포함해서 전체적인 렙틴의 신호전달경로는 아직 완전히 규명되지 않은 상태로 아직 많은 연구가 필요하다고 할 수 있다. 렙틴에 의한 NF- κ B의 조절에 관한 연구가 대표적인 예인데 NF- κ B는 전사과정에 필수적인 인자로서 종양괴사인자나 인터루킨-1 β 와 같은 염증 전단계 시토카인의 전사과정

조절에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있기 때문이다.

3) PI3K (phosphoinositide 3 kinase)/PDE3B (phosphodiesterase 3B)/cAMP 경로

PI3K는 여러 종류의 리간드에 의해 조절되는 주요 대사경로로서 인슐린과의 관계는 특히 언급이 필요하다. 사실 대부분 인슐린 의존성 대사는 PI3K 활성화를 통해서 이루어져서 이 물질이 인슐린과 렙틴 대사의 상호작용을 이해하는 데 중요한 역할을 한다.⁹⁹ PI3K 대사물질은 Akt (protein kinase B)나 PKC (protein kinase C) 같은 단백질활성효소를 자극한다.⁵⁶ 렙틴은 인슐린 신호경로 연쇄반응의 일부를 통하여 작용한다(Fig. 6, 7).

인슐린이 수용체와 결합하면 수용체 자체의 활성효소 작용에 의해 tyrosine 인산화된 여러 종류의 IRS (insulin receptor substrates)를 주위로 모은다. IRS의 인산화는 다른 대사경로 물질과의 결합력을 증가시켜 대사경로를 활성화한다. IRS 단백질은 조절 소단위인 p85를 통해 PI3K를 활성화시키고 촉매 도메인의 활성도를 증가시킨다. PI3K를 자극하면 PDK1 (phosphoinositide-dependent kinase 1)과 같은 PtdIns (3,4,5)P₃ 의존성 serine/threonine 활

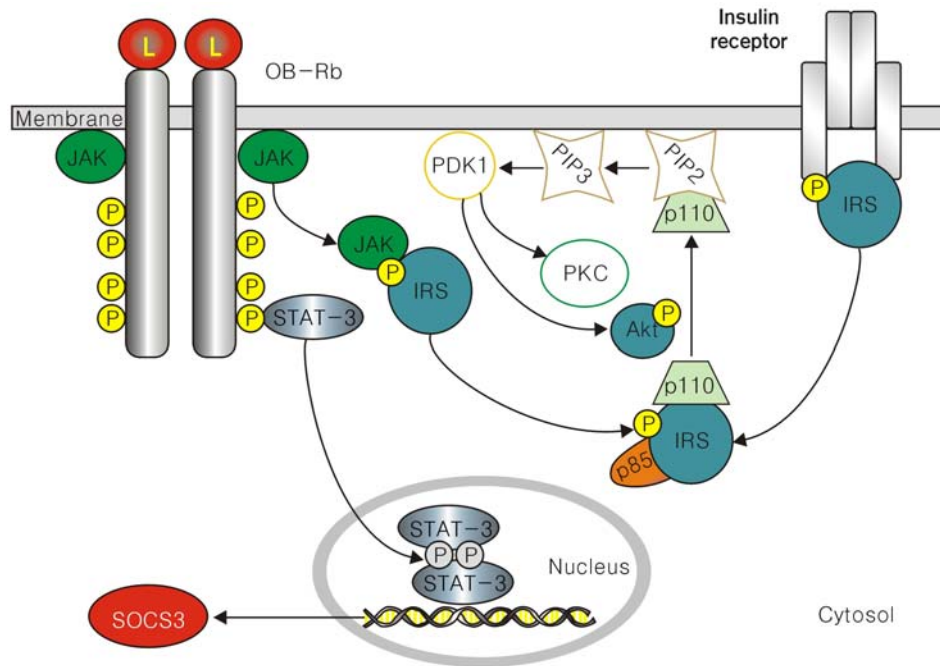


Fig. 7. Cross-talk of leptin signaling with insulin-induced pathways. PDK1; phosphoinositide-dependent kinase 1, PIP2; PtdIns(4,5)P2, PIP3; PtdIns(3,4,5)P3. Adopted from Frühbeck.⁵⁷

성효소가 활성화된 후 Akt를 차례로 자극하게 되어 serine/threonine 활성효소가 그 하부 대사경로의 활성화를 위한 중요한 역할을 담당하게 된다. 중추신경계 뿐만 아니라 지방조직, 췌장, 간 같은 다른 조직에서도 렙틴은 PI3K 의존성 PDE3B 활성화와 cAMP 환원을 포함하는 인슐린과 유사한 대사경로를 유도하는 것으로 알려져 있다.¹⁰⁰ *db/db* 쥐에서만 현저하지는 않지만 IRS-2 유전자 결여 쥐(null mouse)가 지방세포가 증가하고 혈중 렙틴치가 높아짐과 동시에 과식과 저대사 상태를 보여 IRS/PI3K 대사경로가 렙틴의 작용에 영향을 미친다는 주장의 간접적인 근거가 되고 있다. 렙틴은 IRS-2를 매개로 하여 시상하부 PI3K 경로를 자극하는 것으로 알려져 있으며 약물로 PI3K를 억제하는 경우 렙틴에 의한 NPY/AgRP (agouti-related peptide) 신경세포 과다분극현상이 사라져서 렙틴에 의한 식욕억제 효과도 방해를 받는다.¹⁰¹ 그렇지만 melanocortin 자극으로 장형 수용체가 활성화되어 나타나는 식욕 억제효과는 PI3K 억제에 의해 영향을 받지 않는 것으로 나타나 흥미롭다. 또한 PI3K 활성화는 렙틴에 의한 교감신경자극에도 관여하는 것으로 나타나고 있다.¹⁰² PI3K 활성화과정을 인슐린 작용에 의한 것과 렙틴 작용에 의한 것으로 명확하

게 구분하기는 어렵지만 전체적으로는 JAK2/STAT3와 PI3K/PDE3B/cAMP가 상호작용하면서 시상하부 렙틴 신호전달경로의 주요부분을 구성하고 있다.¹⁰³

그러나 세포주에 따라 렙틴과 인슐린 간의 상호작용 기전에 관한 실험결과가 조금씩 다르게 나타날 수 있다. 잘 분화된 간암 세포주에서는 렙틴이 인슐린 대사경로에 직접적 영향을 미치지 않지만 렙틴 전처치에 의해 일시적으로 인슐린 의존성 IRS-1 인산화가 강화된다. 렙틴 투여는 인슐린 의존성 인산화에 영향을 주지 않으면서 Akt를 인산화한다. 또한 인슐린보다는 약하지만 렙틴 단독으로도 GSK3 (glycogen synthase kinase 3)의 serine 인산화에 영향을 미친다.¹⁰⁴ C2C12 근육세포에서는 렙틴이 JAK2와 IRS-2 의존성 경로를 통하여 PI3K를 활성화하는데 이 같은 근육세포에서는 렙틴이 세포막으로 GLUT4를 모아서 당 운반을 촉진하기도 한다.¹⁰⁵ 이 효과는 PI3K와 MAPK 모두에 길항작용을 하는 wortmannin에 의해 차단된다.⁷³ 렙틴에 의한 PI3K의 자극은 대식세포에서 호르몬 민감성 지질효소의 작용에 영향을 미치며 이 효과는 PI3K 길항제로 차단된다. 췌장 β 세포에서는 렙틴이 PDE3B의 조절에 관여하여 cAMP를 감소시키고 glucagon-like peptide I에 의해 촉진되는 인슐린 분비

를 억제한다.¹⁰⁶

활성화된 PI3K로부터 분화되는 다양한 대사경로의 결과로 K^+ /ATP 채널이 유도되며 이는 세포막의 과다분극을 촉진한다. 이 같은 세포내 기전은 췌장에서 분리된 인슐린중 세포나 당에 예민한 시상하부 신경세포에서 관찰된다.⁵⁶ K^+ /ATP 채널 활성화에는 인슐린에 의해 자극되는 Akt, p70S6K 또는 MAPK 등이 랩틴 신호경로의 일부로 관여하지 않는 것이 확실하다. 이 대사과정에 관여할 가능성이 가장 큰 물질이 PtdIns(3,4,5) P_3 인데 이것이 랩틴에 의한 K^+ /ATP 채널 활성화의 마지막 단계로 알려져 있는 actin 미세섬유의 분열을 유도하는 것으로 알려져 있다.¹⁰⁷ 랩틴의 다른 이중작용과 마찬가지로 PKC에 대해서도 자극 및 억제효과가 함께 나타난다. *ob/ob* 쥐에서 PKC 자극에 의해 췌장에서 분비되는 인슐린 반응은 랩틴에 의해 둔화되는 것으로 나타났다.⁵⁶ 랩틴이 당에 의한 인슐린 분비를 감소시키는 정도는 Ca^{2+} 의존성 PKC 활성을 감소시키는 능력과 비례한다. 췌장에서 랩틴은 인지질 효소 C-PKC 대사경로 중 PKC에 의해 조절되는 부분을 억제할 수 있는데 이는 생리적으로 인슐린분비와 관련이 있는 것으로 밝혀져 있다.⁵⁶

4) AMPK (5'-AMP-activated protein kinase)

랩틴이 지방산 산화를 촉진하여 비지방세포에서 지방에 의한 독성작용을 억제하는 데 효과적이라는 사실은 잘 밝혀져 있다.¹⁰⁸ 그러나 랩틴이 관여하는 자세한 대사경로가 밝혀지기 시작한 몇 년 전만해도 지방 독성을 억제하는 물질에 대한 이해가 완전하지 않았다. 랩틴이 골격근세포에 있는 AMPK의 $\alpha 2$ 촉매 소단위를 선택적으로 활성화하는 것으로 밝혀졌는데 이 물질은 ACC (acetyl-CoA- carboxylase)를 차단함으로써 지방산의 산화를 촉진한다. AMPK는 세포내 에너지상태를 가늠하는 '연료눈금' 역할을 하는 이형삼량체(heterotrimeric) 효소이다.¹⁰⁹ AMPK는 시상하부에서 분비되는 호르몬이나 음식과 관련된 대사신호에 반응하여 음식섭취를 조절한다. ATP/AMP 비 감소에 대한 반응으로 AMPK가 활성화되면 대사과정상의 중요한 효소를 인산화하여 합성대사를 억제하고 분해대사를 촉진하게 된다. AMPK 활성화와 함께 랩틴은 ACC의 활성을 억제하게 되는데 결과적으로 CPT1 (carnitine palmitoyl- transferase 1)에 대한 억제를 해지하여 근육세포에서 β 산화를 촉진한다. 랩틴을

투여하면 15분 이내 증가된 AMP가 AMPK를 활성화하게 된다. 수용체 결합 후 활성화과정이 정확히 밝혀지지는 않았지만 이 신속한 반응은 근육세포에서 랩틴이 장형 수용체와 결합함으로써 나타나게 된다. 근육세포에서 랩틴이 AMP 치를 상승시키고 AMPK를 활성화하는 기전은 아직 정확하게 밝혀지지 않은 상태다. 또한 랩틴은 약간의 시간 간격을 두고 시상하부를 자극하여 α 교감계를 활성화함으로써 근육세포에서와 비슷한 기능을 나타낼 수 있다.¹¹⁰ 랩틴에 의한 AMPK의 직접자극은 랩틴이 생체내 실험과 시험관내 실험 양쪽 모두에서 당 흡수와 대사를 증가시키는 현상을 설명하는 근거가 될 수 있다.

5) 기타 랩틴에 의해 활성화되는 신호경로

랩틴은 전신을 통해 다양한 세포기능에 관여하는 다기능 시토키인이라고 할 수 있다. 랩틴이 제대로 기능을 하려면 많은 대사인자와 반응하고 전신에 퍼져있는 수용체를 통해 다른 신호전달경로와 상호작용해야 한다 (Fig. 8). 랩틴에 의해 활성화되는 중요한 연쇄반응들은 이미 기술하였다. 그러나 랩틴이 관여하는 또 다른 대사경로가 있는 것이 사실이다. 그 중 일부는 완전히 규명된 것도 있으나 이제 시작 단계에 있는 것도 있다. 비만과 관련된 심혈관계 합병증과 랩틴과의 연관성을 밝히기 위한 연구가 광범위하게 진행되고 있다.¹¹² 산화질소와 랩틴의 구조적, 생리적 유사성을 고려하여 양자간의 기능적 연관성이 제시되기도 하였다.¹¹³ 랩틴의 투여가 혈청 산화질소 농도를 증가시키는 것으로 알려져 있으며 산화질소는 랩틴에 의한 지방분해를 가속화하는 것으로 보고되고 있다.¹¹⁴ 혈압유지와 관련하여 랩틴은 혈관수축을 자극하는 신경성물질과 산화질소에 의해 매개되는 혈관수축을 방해하는 억제물질을 동시에 생산함으로써 혈관수축력을 조절하는 데 관여하고 있다.¹⁹ 후속 연구에서 안지오텐신 II 유발성 세포내 칼슘유입의 억제와 혈관수축이 랩틴에 의해 산화질소 의존성 대사경로를 통하여 이루어짐이 밝혀져 랩틴의 혈압조절 관여사실이 더욱 명백해졌다.¹¹⁵ 최근에는 지방세포에서 랩틴에 의한 산화질소 생산이 PKA와 MAPK 활성화를 통하여 이루어진다는 사실이 밝혀졌다.⁹⁵

랩틴의 신경외 효과 중 초기에 밝혀진 것 중 하나가 혈관생성에 관한 것으로 혈관 내피세포가 기능성 랩틴

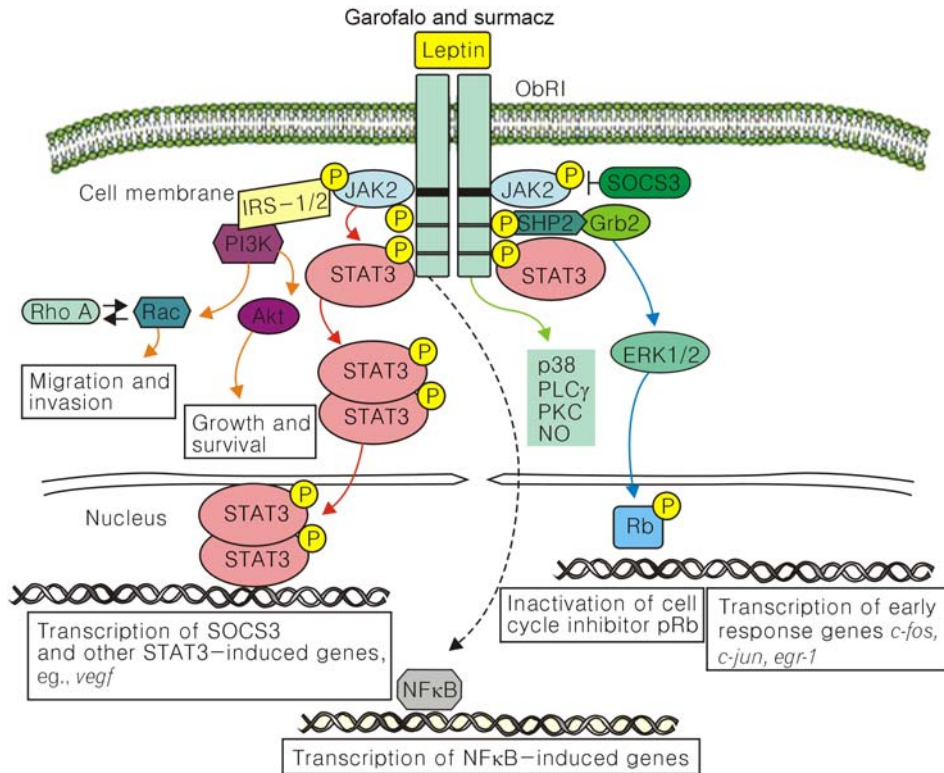


Fig. 8. Leptin receptor signaling. pRb; retinoblastoma protein, PLCγ; phospholipase C gamma, NFκB; nuclear factor kappa B. Adopted from Garofalo and Surmacz.¹¹¹

수용체를 발현하는 사실은 잘 알려져 있다. 렙틴은 배양된 혈관내피세포의 응집을 유도하고 관 형태를 형성하여 최종적으로는 혈관을 연상케 하는 거물형 구조를 만든다. 생체내 실험과 시험관내 실험 모두에서 확인된 이런 효과는 렙틴이 혈관생성에 관여함을 시사한다.¹¹⁶ 렙틴의 혈관 형성기능은 몇 가지 측면에서 관심을 끈다. 그 중 하나는 지방조직의 부피가 커짐에 따라 필요한 신생 혈관형성에 관여한다는 점으로 지방조직 크기에 따른 혈관형성 항상성 유지에 렙틴이 관여하고 있는 셈이다. 지방세포에 의해 분비되는 호르몬은 혈류뿐 아니라 주변분비 형태로 혈관 내피세포에 국소적으로 작용하기도 하는데 이런 작용이 혈류와 세포내 지방 저장량간 적절한 균형을 유지하도록 조절하는 역할을 한다.⁹ 그렇지만 이런 조절작용에 렙틴이 필수적인 것은 아니다. 렙틴이 결여된 돌연변이 쥐에 많은 양의 지방축적을 유도하면 주위로 신생 혈관이 생기기 때문이다. 세포성장, 이동 그리고 혈관형성 등의 정상적 생물학적 과정은 종양이 생기는 경우 그 증식과 침윤을 위해 활동이 위축된다. 렙틴은 혈관 형성기능이 있기 때문에 일부 암에서 혈관

신생기전에 관여할 개연성은 충분히 있다. 원발성 종양의 성장과 전이형성 두 과정 모두에서 신생혈관 형성은 필요하다. 쥐의 인슐린종에서 채취한 췌장 β세포가 증식반응을 매개하는 렙틴 수용체를 발현한다는 점은 흥미롭다.¹¹⁷ 마찬가지로 렙틴 수용체는 인간 대장암 조직뿐 아니라 세포주에서도 발현되며 렙틴으로 대장 상피세포를 자극하면 시험관내 및 체내실험 모두에서 증식 효과가 나타난다.¹¹⁸

저산소 상태에 있는 조직에 산소와 영양분을 공급하기 위해서는 미세혈관의 활발한 재구성이 필수적이다. 몇몇 전사인자는 저산소 상태와 같이 혈관생성을 유발하는 주변의 여건을 감지하여 조절하는 기능이 있다. 대표적인 것 중 하나가 HIF-1α인데 산소 항상성조절을 위한 주요 전사스위치 역할을 한다.¹¹⁹ 일반적인 상태에서는 HIF-1α는 여러 조직에 편재하고 신속히 분해되지만 저산소 상태가 되면 주로 PI3K/Akt와 MAPK/ERK 신호경로를 통하여 활성화된다. 활성화된 HIF-1α는 핵내로 전위되고 VEGF와 같이 혈관생성과 관련된 유전자와 결합하게 된다.¹¹⁹ JAK2/STAT5 경로도 혈관형성을 매개하

는 과정에 연관된 것으로 밝혀지고 있다.¹²⁰ 이 같은 일련의 대사과정에 중요한 역할을 하는 물질이 VEGF인데 이 물질의 tyrosine 활성화소 수용체는 특이적으로 STAT의 활성도를 증가시킬 수 있는 것으로 알려져 있다. VEGF와 STAT5는 혈관형성에 관여할 뿐 아니라 저산소 상태를 포함하는 기타 다양한 세포자극에도 민감하게 반응하는 것으로 나타났다.⁹ 저산소 상태는 랩틴 형성과 분비의 중요한 자극인자로 HIF-1 α 를 자극하여 랩틴과 VEGF 발현을 현저히 증가시킨다.¹²¹ 실제로 HIF-1 α 는 랩틴 유전자 촉진자를 활성화할 뿐 아니라 다른 전사인자를 통하여 인체 랩틴 촉진자를 조절하는 인슐린과 상승작용을 나타낸다.¹²² 종양성장, 당뇨병 망막병증, 지방세포 증대, 동맥경화 및 간 재생 등 혈관신생과 관련된 연구에서 VEGF/랩틴/HIF-1 α 축의 상호연관기전은 밝혀져야 할 중요한 과제 중의 하나이다.

랩틴이 관여하는 여러 신호전달경로 중의 하나가 Rho 계열의 GTPase 대사과정인데 이 물질은 세포자멸사, actin-myosin 세포뼈대의 조절과 같은 다양한 세포대사과정과 관련이 있다.⁵⁶ 랩틴의 효과는 활성화된 RhoA에 의해 강화되고 음성 RhoA, Rac 1 및 PI3K의 p110 촉매소단위에 의해 감소되기 때문에 actin 세포뼈대의 재구성은 랩틴 투여에 대한 반응으로 대장 상피세포 침윤성을 증가시키는 데 중요한 과정이다.⁵⁶ 상기 이외에도 랩틴과 상호반응 하는 다양한 신호전달물질 및 경로가 있으며 이중 반응산소 생성, 프로스타글란딘 자극, diacylglycerol 활성화소와의 결합, p90 리보솜 단백 S60과 p70^{S6K} 활성화, 카테콜라민 분비 등에 관여하는 랩틴의 기전은 앞으로 밝혀져야 할 연구과제이다.

6. 시험관내 실험에서 암세포에 대한 랩틴의 효과

1) 난소암 및 자궁내막암

상피성 난소암은 미국에서 부인암중 첫 번째 사인(死因)이며 우리나라에서도 꾸준히 증가하고 있는 추세이다. 상피성 난소암과 랩틴과의 관련성은 확실하지 않다. 최근 연구에서 장형 및 단형 랩틴 수용체의 mRNA가 상피성 난소세포주와 BG-1, OVCAR-3 및 SKOV-3와 같은 난소암 세포주에서 모두 발현됨이 밝혀진 바 있다.¹²³ 그러나 랩틴 수용체가 여러 세포주에서 발현됨에도 불구하고 BG-1 세포만이 랩틴의 치료에 대해 ERK1/2 MAPK 경로를 통하여 증식효과를 보이는 것으로 나타났다.¹²³

난소암에서와 같이 자궁내막암과 랩틴의 관련성에 대해서도 명확히 밝혀진 바는 없다. Yuan 등이 RT-PCR (reverse transcription-polymerase chain reaction)과 면역블로트(immunoblot) 검사로 70예를 이용하여 장형 및 단형 랩틴 수용체가 자궁내막 정상조직 및 암 조직에 모두 존재함을 증명한 바 있다.¹²⁴ 이 연구결과에 의하면 장형 랩틴 수용체의 밀도는 정상 및 암 조직에서 비슷하였으나 단형 랩틴 수용체의 밀도는 암 세포에서 유의하게 낮았다. 또한 자궁내막암 RL95-2 세포주에서 단형 랩틴 수용체의 발현을 유도하면 세포증식을 억제하는 것으로 나타나 자궁내막암에서 단형 랩틴 수용체의 결여가 암 진행에 기여할 수 있음을 시사하고 있다.¹²⁴

2) 유방암

랩틴은 인간뿐 아니라 쥐에서도 정상적인 유선조직 발달에 필수적이다.¹²⁵ 그러나 랩틴이 유방 암발생과정과도 관련이 있다는 새로운 실험결과들이 발표되고 있다.^{126,127} 정상 및 악성 유방상피세포에서 특이 항체를 이용한 면역조직화학검사로 랩틴과 그 수용체를 확인할 수 있었다.¹²⁸ 흥미롭게도 랩틴과 그 수용체 모두 정상 상피세포에서 보다 악성세포에서 유의하게 발현이 높게 나타났다.¹²⁸

랩틴 수용체 공통 도메인에 대한 항체나 장형 랩틴 수용체에 대한 특이항체를 유방암세포와 함께 배양하면 랩틴 수용체 단백질의 발현을 확인할 수 있는 것으로 알려져 있다.^{124,129,130} 일부 연구에서 여성호르몬 α 수용체 양성 유방암 세포주인 MCF-7과 T47D가 음성세포주인 MDA-MB-231이나 MDA-MB-435보다 장형 랩틴 수용체의 발현이 높다는 점이 확인되었다.¹²⁹ 또 RT-PCR을 이용하여 인간유방암 세포에서 장형 랩틴 수용체를 부호화하는 RNA를 포함, 랩틴 수용체 mRNA 발현을 확인할 수 있었다.¹³¹ 여성호르몬 α 수용체 양성인 T47D, MCF-7 그리고 ZR75-1 유방암 세포주에서 랩틴은 JAK/STAT, ERK1/2, 그리고 PKC- α 등 여러 신호전달경로를 통하여 DNA 합성 및 세포성장을 자극한다.¹³² 또한 랩틴은 전통적인 시토카인 신호경로뿐 아니라 Akt/GSK3 생존경로를 유방암 세포에서 유도할 수 있다.¹²⁹ 흥미로운 점은 Akt/GSK3의 활성화는 랩틴 자극 후 바로 나타나는 것이 아니라 몇 시간이 지나야 나타나는데 이는 랩틴과 이 경로 사이에 중간매개 경로가 존재함을 의미한다.¹²⁹ 랩틴

은 세포의 지속적인 순환을 유도하는데 이때 cyclin D1과 cdk2의 상향조절과 세포순환 억제자인 pRB의 과인산화 및 비활성화가 동반된다.¹²⁶ 여성호르몬 α 수용체 양성인 T47D 유방암 세포에서 렙틴이 세포성장뿐 아니라 형질전환도 유도한다는 사실은 주목할 만하다. 렙틴의 이런 특성은 정상 유방 상피세포에서는 관찰되지 않는다.¹²⁵

또한 흥미로운 점은 렙틴과 여성호르몬 α 수용체간의 상호관계이다. 최근 연구결과에 의하면 여성호르몬 α 수용체와 렙틴 수용체는 악성 유방조직과 유방암 세포주에서 함께 발현되는 것으로 나타났다.³⁷ 렙틴의 유사분열촉진 기능과 렙틴 의존성 STAT3 활성화는 스테로이드 수용체 조절인자 p160계열 중 하나인 SRC-1 (steroid receptor coactivator-1)을 필요로 하는데, 이는 스테로이드 수용체와 렙틴에 의한 전사기전 간에 상호작용이 있음을 암시한다.¹³⁰ 또한 렙틴은 여성호르몬 생성과 여성호르몬 α 수용체 활성도를 조절하는 것으로 알려져 있다. 예를 들면 렙틴은 MCF-7 세포의 방향효소 (aromatase) 유전자발현을 상향조절하고 방향효소의 활성도를 증가시키는데 이런 작용이 여성호르몬의 생성을 증가시킬 것으로 판단된다.¹³²

렙틴이 여성호르몬 α 수용체의 전사후 과정 조절을 통하여 항여성호르몬 작용을 억제할 수 있는 것으로 알려져 있는데 실제로 순수 항여성호르몬인 ICI 182와 780을 처리한 MCF-7 세포에서 렙틴은 여성호르몬 α 수용체의 편재성(ubiquitination)을 감소시켜 반감기를 증가시킨다. 이런 렙틴의 효과는 핵내 여성호르몬 α 수용체 발현증가, 여성호르몬과 반응하는 촉진자에 대한 여성호르몬 α 수용체의 반응증가 및 여성호르몬 반응요소 의존성 전사증가 등의 현상과 맥을 같이한다.¹²⁹ 이 같은 사실들은 비만한 유방암 환자에서 증가한 렙틴 치가 종양의 성장과 항여성호르몬에 대한 저항성의 발생에 기여할 수 있음을 시사한다.

3) 대장암

대장암 발생과 렙틴과의 관련성을 시사하는 증거가 많이 있다. RT-PCR을 이용한 실험으로 대장암 세포주, 인간 대장종양조직, 폴립 및 그 주변점막조직에 장형 및 단형 렙틴 수용체 mRNA가 존재함이 밝혀졌다.¹³³ 대장암조직과 세포주에서 렙틴 수용체 발현여부를 알아보기

위해 렙틴 수용체 세포내 도메인을 면역원으로 만들어진 항체를 이용한 면역반응검사에서도 상기 결과와 동일하게 나타났다.¹¹⁸

몇몇 시험관내 실험에서 대장상피세포를 이용하여 렙틴의 유사분열촉진 기능을 증명한 바 있다. 이 모델에서 렙틴은 *c-fos* 유전자 발현의 상향조절뿐 아니라 NF- κ B와 ERK1/2 의존성 경로의 활성화를 통하여 세포증식을 유도하는 것으로 나타났다.¹³⁴ 렙틴에 의해 유도된 NF- κ B는 HT-29 대장암세포에서 butyrate에 의한 세포자멸사 효과를 감소시키며 렙틴은 PI-3K와 Rho/Rac 의존성 경로를 통하여 PC/AA/C1 초기 대장암세포의 침윤성을 증가시킬 수 있는 것으로 알려졌다.^{133,134}

4) 전립샘암

렙틴이 전립샘암의 발생에 관여함을 시사하는 몇몇 증거가 있다. 정상 췌장상피세포에서 렙틴 수용체가 확인되었으며 렙틴 수용체의 공통 도메인을 인지하는 항체에 악성 전립샘상피세포가 양성반응을 보였다.^{15,135} 또한 RT-PCR을 이용하여 악성 전립샘조직에서 장형 및 단형 렙틴 수용체 mRNA를 모두 확인할 수 있었다.¹³⁶ 최근에는 Somasundar 등이 세포유형에 따라 PI3K/Akt나 ERK1/2 경로를 통하여 렙틴이 전립샘암세포의 성장과 생존을 증가시킬 수 있다고 보고한 바 있다.¹³⁷ 렙틴은 JNK 경로 활성화를 통하여 남성호르몬 비의존성 PC-3 및 DU145 인간 전립샘암세포에 대해서는 증식반응을 유발할 수 있지만 장형 렙틴 수용체를 발현하는 남성호르몬 의존성 LNCaP-FGC 세포에서는 이러한 효과가 나타나지 않는다.¹³⁶ 전립샘암세포를 이용한 시험관내 실험에서 렙틴은 유사분열 촉진효과가 있을뿐 아니라 이 동인자, 혈관내피 성장인자, 그리고 형질전환 성장인자인 TGF- β 1 및 FGF- β 1의 유도인자로도 작용할 수 있음이 밝혀졌다.¹³⁸

5) 췌장암

몇몇 연구에서 비만과 췌장 β 세포암 발생과의 관련성을 제기한 바는 있지만 췌장암과 렙틴과의 관련성에 대해서는 많이 알려진 바 없고 특히 인간 췌장세포를 이용한 연구는 매우 드문 실정이다. Okuya 등은 쥐 인슐린 분비 종양세포주를 이용하여 렙틴이 세포자멸사를 억제하고 증식작용을 자극함을 보고한 바 있다.¹³⁹ *c-fos* 유전

자 발현유도 및 증식반응도 RINm5F 쥐 인슐린종 기원 세포주에서 관찰되었다.¹⁴⁰ 또한 BRIN-BD11 쥐 인슐린종 세포주에서 렙틴은 STAT3와 STAT5b의 인산화를 촉진한다.¹⁴¹ 그러나 Somasundar 등은 Mia-PaCa와 PANC-1 인간 췌장암세포에서는 렙틴이 세포성장을 억제한다고 보고하여 렙틴의 작용이 세포종류에 따라 달라질 수 있음을 시사한 바 있다.¹³⁷ 인간 세포주와 조직에서 렙틴 수용체의 발현에 관한 연구는 거의 이루어지지 않았다. 그러나 장형 및 단형 렙틴 수용체 mRNA가 쥐 인슐린종 RIN m5F세포, 생쥐 인슐린종 β 세포 그리고 쥐 β 세포와 쥐 인슐린종 RIN m5F세포의 혼합물인 BRIN-BD11세포에서 존재함이 보고되었다.^{141,142}

6) 폐암

폐암과 렙틴의 연관성은 거의 알려진 바 없다. 초기 보고서에서 인체 정상 폐조직과 인체 폐 편평세포 암조직에서 유래한 SQ-5세포에 장형 렙틴 수용체가 존재함이 밝혀진 바 있다. 이 세포주에서 렙틴은 ERK1/2 경로를 통하여 세포성장을 활성화하는 것으로 나타났다.¹⁴³

7) 부신암

렙틴과 부신암과의 관련성에 관한 자료는 별로 없다. 면역조직화학검사를 시행한 결과 양성 및 악성 부신종양에서는 장형 렙틴 수용체가 강하게 발현되는 반면 갈색 세포종에서는 약하게 발현되는 것으로 나타났다.¹⁴⁴ 비록 렙틴이 부신의 스테로이드 형성을 억제하는 것으로 알려져 있지만 인간 부신세포와 인간 부신피질암세포주인 NCI-H295에서는 성장에 영향을 미치지 않는 것이 확실하다.¹⁴⁵

8) 뇌하수체종양

초기 연구에서 렙틴과 그 장형 및 단형 수용체 모두 정상 및 종양 뇌하수체세포에서 발현되는 것으로 나타났다.¹⁴⁶ 흥미롭게도 렙틴의 면역반응도는 뇌하수체 정상조직과 비교해 선종조직에서 감소하는 것으로 나타났다. 또한 렙틴은 인간 HP75 및 쥐 뇌하수체 CH3세포주의 증식을 억제하지만 시험관내 실험에서 pancreastatin의 분비는 증가시키는 것으로 나타났다. 즉, 뇌하수체와 관련하여 렙틴은 뇌하수체 세포의 성장과 분화에는 관여하지만 암발생에는 관여하지 않는 것으로 알려져 있

다.¹⁴⁶

9) 백혈병

렙틴의 장형 및 단형 수용체 mRNA는 고형암뿐 아니라 몇몇 림프모양(lymphoid) 및 골수모양(myeloid) 백혈병 세포주에서도 발현된다.¹⁴⁷ 수용체후 대사신호 발현 여부가 렙틴 수용체 밀도의 고저를 반영하는 것은 아니지만 렙틴은 인간 골수모양 백혈병세포주인 OCI/AML2와 MOTE에서 증식을 자극하는 것으로 나타났다.¹⁴⁸ Konopleva 등은 급성 골수모양 백혈병환자로부터 채취한 백혈병세포를 이용하여 실험한 결과 렙틴을 단독으로 투여한 경우 증식반응을 보였으며 렙틴과 IL-3, G-CSF 등 같은 조혈 시토카인을 동시에 투여하는 경우 14예 중 7예에서 부가 및 상승 유사분열촉진 반응을 보이는 것으로 보고한 바 있다.¹⁴⁸

7. 비만, 혈청 렙틴 치 그리고 암

1) 자궁내막암

비만과 자궁내막암 간에는 사례-대조군연구나 코호트 연구 모두에서 높은 연관성이 있는 것으로 보고된 바 있다.¹⁴⁹ 실제로 체중 또는 신체비만지수의 증가와 자궁내막암 발생위험도 간에는 선형 정비례관계가 있음이 대부분의 관련논문에서 밝혀지고 있다.^{150,151} 비만 여성에서 자궁내막암 발생과 관련, 폐경 전 여성에서 황체호르몬에 의한 길항작용의 부적절함이 원인인 폐경 후 여성에서 지방조직에 의해 여성호르몬만 만들어지는 것이 원인인간에 여성호르몬의 과다노출이 중요한 인자이다. 또한 비만과 동반되는 지속적인 고인슐린혈증이 자궁내막암의 위험도를 증가시킨다는 증거도 있다.¹⁵²

다른 비만관련 암과 마찬가지로 혈청 렙틴 치와 자궁내막암과의 상관관계도 확실하지 않다. Petridou 등의 보고에서는 혈청 렙틴 치와 자궁내막암 발생위험과는 비례하는 것으로 나타났다.¹⁵³ Yuan 등은 혈청 렙틴 치가 정상 대조군보다 자궁내막암 환자에서 유의하게 상승하지만 신체비만지수를 보정(補正)하면 상관관계의 유의성은 없어지는 것으로 보고한 바 있다.¹²⁴

2) 난소암

다수의 역학 조사가 신체비만지수와 난소암의 관련성을 연구하였다. Purdie 등이 두 인자 간 상관관계에 대한

광범위한 조사를 시행하여 코호트 및 사례-대조군 연구 결과를 토대로 신체비만지수의 증가와 난소암의 발생 간 약한 상관관계가 있음을 보고한 바 있다.¹⁵⁴ 또한 난소암 발생위험과 고(高) 허리/골반 비간 유의한 연관성이 있음이 'Iowa Women's Health Study Cohort' 연구와 이태리 다기관 사례-대조군 연구에서 밝혀진 바 있다.^{155,156} 더구나 젊은 여성의 높은 신체비만지수가 폐경 전 난소종양, 특히 경계성 장액성 난소종양의 발생위험을 증가시키는 것으로 알려져 있다.¹⁵⁷ 혈청 렙틴 치와 난소암 발생 간 유의한 관련성을 시사하는 대규모 연구결과는 현재 없는 실정이다.

3) 유방암

여러 연구에서 폐경 후 여성의 유방암발생에 비만이 위험요소임이 확인된 바 있다.¹⁵⁸ 폐경 후 비만이 호르몬 의존성 유방암에서는 위험인자이지만 여성호르몬이나 황체호르몬 수용체가 없는 유방암에서는 관련성이 없다는 사실은 여러 연구에서 밝혀졌다.^{21,159} 허리/골반 비 0.8 이상으로 정의되는 상체비만의 경우 여성호르몬 수용체 양성인 폐경 후 종양에 한해서 예후에 나쁜 영향을 미친다는 결과 역시 상기와 일치한다.¹⁶⁰ MMTV-neu 동물모델에서 배양한 유방암 이종이식조직의 경우 여성호르몬 α 수용체가 있는 경우에만 비만이 암발생 가능성을 증가시킨다는 연구결과 역시 상기결과들과 맥을 같이한다.¹⁶¹ 비만이 호르몬 의존성 유방암을 유도하는 기전은 확실하지 않지만 지방조직에 의해 국소적으로 생산되는 여성호르몬에 유방 상피세포가 과다하게 노출되거나 허리/골반 비가 높은 여성에서 나타나는 성호르몬 결합 글로불린의 하향조절이 암발생과 관련되었을 가능성이 높다.¹⁶²

폐경 전 여성에서 과체중이 유방암에 미치는 영향은 확실하지 않다. 몇몇 연구에서 폐경 전 여성의 경우 생리적이전은 확실하지 않지만 신체비만지수로 측정했을 때 비만에 해당하는 여성이 오히려 유방암 발생률이 낮다는 결과를 보고한 바 있다.¹⁶³ 이와는 반대로 보다 최근에는 비록 폐경 전 여성이더라도 상체비만은 유방암 발병위험을 높인다는 결과가 보고된 바 있다.¹⁶⁴ 더구나 높은 신체비만지수는 폐경여부와 상관없이 유방암 중 가장 치명적으로 알려진 염증성 유방암의 발병과 유의하게 관련이 있는 것으로 나타나고 있다.¹⁶⁵ 비만과 일부

유방암과의 확실한 연관성이나 유방암 발병에 렙틴이 관련됨을 시사하는 수많은 시험관내 실험결과에도 불구하고 체내순환 렙틴 치와 유방암 발병과의 관계는 아직 확실하지 않다. 일부 연구에서는 혈청 렙틴 치가 폐경여부와 상관없이 유방암의 발병과 관련이 있음을 보고한 반면, 다른 연구는 폐경 전 여성에서는 렙틴 치와 유방암의 발병률은 반비례하지만 폐경 후 여성에서는 그렇지 않다고 보고한 바 있다.¹⁶⁶⁻¹⁶⁸ 또한 몇몇 연구자들은 폐경여부와 상관없이 혈청순환 렙틴 치와 유방암발생 간에는 유의한 관계가 없다고 보고하고 있는 실정이다.¹⁶⁹⁻¹⁷¹

이와 같이 유방암표지자로서 체내순환 렙틴 치가 여러 연구에서 일치하지 않는 이유 중 적어도 일부는 검사 방법의 차이나 음식섭취나 하루 주기리듬과 같이 결과에 영향을 미칠 수 있는 인자들이 연구간 일치하지 않았기 때문일 것으로 생각된다. 혈청 렙틴 치와 유방암 발병과의 상관관계를 확실히 밝히기 위해서는 보다 세밀하게 계획된 연구가 필요하다. 또한 유방암의 발병이 순환 혈청 렙틴 치가 아니라 국소 렙틴 농도와 연관성이 있을 가능성도 있다. 이런 가능성은 유방종양에서 렙틴 발현여부를 직접 관찰함으로써 제기된 것이다. 예를 들어 최근 한 연구에서 유방암조직과 비유방암 상피세포를 비교했을 때 렙틴과 그 수용체가 유방암 조직에서 과발현됨을 확인한 바 있다. 또한 렙틴 수용체가 없거나 발현이 낮은 종양을 가진 환자들은 예후가 좋은 반면, 원발 유방종양에서 장형 렙틴 수용체가 과발현되는 환자의 경우 혈행성 전이나 원격장기의 암 재발률이 높아지는 것으로 보고되고 있다.¹²⁸

4) 대장 및 직장암

비만은 남녀상관 없이 대장 및 직장암의 발병률을 높이는 것으로 사례-대조군연구나 코호트연구 모두에서 나타났다.¹⁴⁹ 대장 선종에서도 비슷한 관련성이 보고된 바 있는데 선종의 크기가 클수록 관련정도도 높아지는 것으로 나타났다.¹⁷² 대장 및 직장암과 비만의 관련성은 여성보다 남성에서 더 높게 나는데 이와 같이 성별에 따라 관련정도가 차이는 원인은 정확히 밝혀져 있지 않은 상태이다.^{173,174} 이를 설명하기 위한 가설 중 하나는 남성에 많은 중심성 비만이 전신성 비만이나 말초성 비만보다 대장암과 관련성이 높다는 것이다. 실제로 허리

둘레와 허리/골반 비는 남성에서 대장암, 직장암 및 큰 선종과 깊은 관련이 있는 것으로 보고된 바 있다.¹⁷⁵ 그러나 여성에서는 허리/골반 비와 대장 및 직장암과의 관련성이 신체비만지수와 대장암과의 관련성보다 높지 않은 것으로 두 지표를 비교한 여러 조사에서 나타나 체내 지방분포 차이만으로 성별에 따른 관련성의 차이를 설명하기는 어렵다.^{176,177} 다른 해석은 대장 및 직장암 발생과 관련하여 비만이 여성에서는 암 발생위험을 상쇄할 만큼 암억제 효과가 있다는 것이다. 폐경기 여성에서 호르몬대체요법으로 외부에서 여성호르몬을 투여하는 경우 대장 및 직장암의 발생을 감소시킬 수 있다는 연구결과가 상당수 있다.¹⁷⁸ 따라서 폐경기 이후 비만여성에서 고여성호르몬혈증은 비만과 연관된 대장 및 직장암의 위험도를 감소시킬 수 있다.

체내 순환 렙틴 치와 대장 및 직장암의 관련성에 관한 연구는 결론이 나지 않은 상태이다. Stattin 등은 체내 순환 렙틴 치의 증가가 남성에서는 2배 정도 대장 및 직장암의 위험도를 높이지만 여성에서는 그렇지 않다는 보고를 한 반면, Tessitore 등은 암 환자군과 대조군에서 혈청 렙틴 치의 차이가 없다고 보고한 바 있다.^{166,179}

체내 순환 렙틴 치는 고지방식으로 증가하는데 고지방식은 대장세포의 증식과도 연관이 있는 것으로 보고되고 있다.¹⁸⁰ 식이섬유를 섭취하면 혈청 렙틴 치를 낮출 뿐 아니라 대장 세포증식을 감소시켜 대장암의 발생률도 낮추는 것으로 알려져 있다.¹⁸¹ 식이지방, 혈청 렙틴 치 및 대장 상피세포 증식 간의 상호연관성은 동물 실험 모델에서도 보고된 바 있다.¹⁸² 상기한 여러 실험결과들을 고려해볼 때 고지방식이와 연관된 대장암발생은 적어도 부분적으로는 고렙틴혈증과 연관된 기전에 의해 조절된다고 할 수 있을 것이다.

5) 전립샘암

신체비만지수와 전립샘암 위험도 간의 연관성은 정확하지 않다. 비록 몇몇 대규모 연구에서 성인 신체비만지수 증가가 전립샘암의 발병률을 높인다고 보고한 바 있지만 상반된 연구결과도 있는 실정이다.¹⁸³ 최근에는 Giovannucci 등이 'Health Professionals Follow-Up Study 1986-2000'에 참여한 대규모 남성코호트에 대한 분석을 보고한 바 있는데, 이 분석에 의하면 전립샘암과 신체비만지수 사이에 60세 이전의 남성에서는 역상관계가

있지만 60세 이후 남성에서는 상관관계가 없는 것으로 나타났다.¹⁸⁴ 고령 남성군에서는 비만이 전립샘암과 상관없다는 사실은 다른 연구에서도 확인되었다.¹⁸⁵ 흥미롭게도 전이를 동반하는 진행된 전립샘암에서는 환자의 연령에 상관없이 비만에 의한 암발생 억제효과가 나타나지 않았다.¹⁸⁴ 이와는 대조적으로 American Cancer Society에서 시행한 2개의 대규모 전향적 연구에서는 비만과 전립샘암에 의한 사망 간에 관련성이 있는 것으로 나타났다.^{150,186} 상기한 연구 간 왜 다른 결과가 나타났는지 분명치 않지만 자료수집과 분석방법상의 차이가 관련 있을 것으로 생각된다.

비만과 전립샘암간의 관계에 대한 연구에서와 마찬가지로 체내 순환 렙틴 치와 전립샘암 발생 간의 관계에 대한 연구결과도 결론이 확실하지 않다. 여러 연구에서 혈청 렙틴 치와 전립샘암 간 유의한 관련성을 보고하였다.^{135,187} Hsing 등은 전립샘암 발생이 고렙틴혈증 및 허리/골반 비 0.87 이상 증가와 관련 있음을 보고한 바 있는데, 이런 사실들은 전립샘암의 위험을 증가시키는 기전의 일부로 렙틴이 성호르몬, 인슐린, 인슐린 성장인자-1과 같이 복부비만과 관련 있는 체액인자와 상호작용할 수 있음을 시사한다.¹⁸⁸ 흥미롭게도 남성의 혈청 렙틴 치와 전립샘암 간의 상호관계를 연구한 두 보고서에서 렙틴 치가 전립샘암 진행 정도와 관련 있음을 보고한 바 있다.^{187,189} 그러나 여러 다른 연구에서는 혈청 렙틴 치와 전립샘암간 별 관계가 없는 것으로 보고되고 있다.^{188,190}

6) 췌장암

몇몇 최근 연구가 남녀 모두에서 비만과 췌장암 발생과의 관련성을 시사하고 있다.¹⁹¹⁻¹⁹³ 그러나 다른 연구에서는 두 인자 간 유의한 상관관계가 없거나 남성에서만 유의성이 확인된 바 있다.^{56,194-196} 만성적으로 다량의 인슐린을 분비하는 인슐린종이 있는 환자에서 혈청 렙틴 농도가 유의하게 증가하지만 이런 환자를 외과적으로 치료하면 인슐린 치가 정상화되면서 렙틴 치도 같이 정상화되는 것으로 알려져 있다.¹⁹⁷ 체중감소를 동반하는 췌장암환자에서 볼 수 있는 낮은 혈청 렙틴 치는 인슐린 저항성 증가와 관련이 있다.¹⁹⁸ 그러나 고렙틴혈증이 이런 환자의 악액질(cachexia)을 유발하지는 않는 것으로 판단된다.¹⁹⁹

7) 폐암

여러 연구에서 신체비만지수와 폐암 발생위험도는 반비례함이 보고된 바 있다.¹⁴⁹ 이 같은 현상은 신체비만지수와 역시 반비례관계에 있는 흡연 등의 인자에 의한 교란(交亂)효과 때문일 수도 있다.²⁰⁰ 비흡연자에서는 신체비만지수와 폐암 간 아무 연관성이 없음이 보고된 바 있기 때문이다.¹⁵⁰

혈청 렙틴 치가 폐암의 진행에 미치는 영향에 대해 연구된 바는 없다. 폐암환자의 식욕부진 및 악액질 발생에 미치는 렙틴의 역할을 조사한 연구에서 렙틴은 이 같은 일련의 과정의 주 조절인자는 아닌 것으로 보고된 바 있다.²⁰¹

결 론

비만은 역학조사를 통해 여러 종류 암 발생을 증가시키는 것으로 알려져 있다. 인체에서는 신체비만지수 증가가 비만관련 호르몬인 렙틴의 혈중 치 증가와 유의한 관련성이 있으며 렙틴은 신경내분비 기능에 영향을 미칠 뿐 아니라 유사분열을 촉진하고 혈관형성을 촉진하는 기능도 있는 것으로 밝혀지고 있다. 이런 사실을 근거로 최근 여러 연구에서 렙틴과 암발생 및 진행과의 상호관련성이 제시되었으며 이 호르몬이 세포의 성장, 형질변환 및 약물 저항성을 유발할 가능성에 대해서도 여러 암세포나 실험 동물모델을 이용하여 조사가 이루어졌다. 그 결과 다양한 암세포에 대해 렙틴이 유사분열촉진인자 및 생존인자로 기능할 수 있음이 확인되었다.

렙틴은 신체 내 내분비-신경기능과 관련된 세포내 신호전달경로에 대한 이해의 폭을 넓히는 데도 기여를 하였다. 렙틴 수용체는 말초조직을 포함해서 전신에 고루 산재해 있어 앞으로 그 기능에 관한 많은 연구가 이루어질 것으로 예상된다. 단순한 지방조절 기능에 초점을 두었던 발견 초기의 연구가 렙틴의 복잡한 생리적 기능 및 다른 물질과의 상호작용이 속속 밝혀짐에 따라 연구의 영역을 비약적으로 확대시키고 있다. 에너지항상성과 관련하여 렙틴은 중추신경과 별개로 다양하게 대사신호경로를 활성화하는 것으로 밝혀지고 있다.

신체비만지수나 허리/골반 비 등의 비만관련지수와 발암위험과의 상관관계를 밝힌 역학조사에서 과도한 체지방의 축적은 폐경 후 여성의 유방암이나 자궁내막암

의 발암위험을 증가시키는 것으로 나타나고 있다. 대장 및 직장암도 비만과 관련이 있다는 증거가 많이 있다. 그러나 혈청 렙틴 치의 증가와 암발생 및 진행 간 관련성을 시사하는 논문은 암의 종류와 상관없이 드문데 이는 음식섭취와 같이 렙틴의 발현에 영향을 미치는 다른 인자를 적절히 통제하지 못했을 뿐 아니라 표본채취나 측정방법도 달랐기 때문일 것으로 판단된다.

배양세포나 종양표본을 연구하여 얻은 자료를 고려할 때 전신적인 농도가 아니라 국소 렙틴 농도가 발암에 중요한 역할을 할 가능성도 있는 것으로 판단된다. 종양내 렙틴양은 주위를 둘러싸고 있는 지방조직에 의해서 조절될 수 있다. 또한 유방암조직에서 확인할 수 있듯이 종양세포 스스로가 렙틴을 분비할 수도 있다. 이같이 자가분비 및 주변분비로 이루어지는 렙틴 국소분비의 양측은 암치료와 예방을 위한 렙틴 억제약물 개발의 중요한 목표물이 될 수 있다.

현재까지 렙틴이 발암과정에 관여한다는 대부분의 증거는 유방암이나 대장 및 직장암세포를 이용한 연구에서 밝혀졌으며 다른 세포를 이용한 연구결과는 매우 제한적이거나 연구간 결과가 일치하지 않는 것도 있다. 앞서 서론에서 밝혔듯이 자궁내막암과 난소암을 포함한 부인암과 렙틴과의 상관관계에 대한 연구성과가 매우 제한적인 실정이므로 부인암과 관련, 발암과정에 렙틴이 관여하는지의 여부를 밝히는 연구가 시급하다고 판단된다.

렙틴의 생성, 분비의 주기조절, 운반, 세포내 경로 등에 관한 중요한 내용들도 아직 밝혀지지 않은 상태이다. 말초조직에서 렙틴이 관여하는 대사신호경로의 복잡한 망에 대한 이해도 완전히 이루어져야 한다. 렙틴에 의해 조절되는 여러 대사신호경로가 여러 말초조직에서 어떻게 통합되는지에 관한 이해의 폭을 넓히는 것도 흥미로운 것이다. 뿐만 아니라 resistin, ghrelin, adiponectin, peptide YY₃₋₃₆, visfatin, vaspin (visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor), endocannabinoids, aquaporin-7, FAT-ATTAC (fat apoptosis through targeted activation of caspase-8) 등과 같이 말초신경뿐 아니라 중추신경계에도 작용하는 보다 최근에 발견된 호르몬, adipokine, 수용체, 채널, 펩티드 등에 의해 활성화되는 세포내 연쇄반응과 렙틴 대사경로가 어떻게 통합되는지에 관한 연구도 가치가 있을 것이다. 또한 렙틴 저항성

의 배경이 되는 세포기전에 대한 의미 있는 발전도 기대된다. 말초조직뿐 아니라 뇌 내 렙틴의 신호경로를 연결하는 다양한 기전에 대한 이해로 비만을 포함, 이와 연관된 다른 질환의 병인도 규명할 수 있을 것이다. 렙틴 작용에 관한 신호경로망의 완전한 이해는 세포생물학 특유의 복잡한 신호전달형태에 관한 지식을 증가시켜줄 뿐 아니라 치료를 위한 효과적인방법 제시도 가능하게 할 것이다. 현재까지 밝혀진 렙틴의 다양한 기능 및 신호경로와 관련되어 계속해서 밝혀지는 기전을 고려할 때 렙틴의 기능에 관한 추가적인 그리고 의외의 결과들이 앞으로 나오게 될 것이다. 렙틴 연구의 미개척 분야에 대한 연구가 이미 방대해져 있는 렙틴에 관한 지식의 양을 더할 것이며 렙틴과 관련된 생화학적 분자기전에 대한 연구는 앞으로 흥미로운 도전이 될 것이다.

참고문헌

- Hedley AA, Ogden CL, Johnson CL, Carroll MD, Curtin LR, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity among US children, adolescents, and adults, 1999-2002. *JAMA* 2004; 291: 2847-50.
- Kein S, Wadden T, Sugerman HJ. AGA technical review on obesity. *Gastroenterology* 2002; 123: 882-932.
- Miyazawa-Hoshimoto S, Takahashi K, Buho H, Hashimoto N, Yagui K, Saito Y. The roles of degree of fat deposition and its localization on VEGF expression in adipocytes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004; 288: E1128-36.
- Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature (London)* 1994; 372: 425-32.
- Banks WA. The many lives of leptin. *Peptides* 2004; 25: 331-8.
- Frühbeck G, Jebb SA, Prentice AM. Leptin: Physiology and pathophysiology. *Clin Physiol* 1998; 18: 399-419.
- Kline AD, Becker GW, Churgay LM, Landen BE, Martin DK, Muth WL, et al. Leptin is a four-helix bundle: Secondary structure by NMR. *FEBS Lett* 1997; 407: 239-42.
- Prolo P, Wong M, Licinio J. Leptin. *Int J Biochem Cell Biol* 1998; 30: 1285-90.
- Frühbeck G. A heliocentric view of leptin. *Proc Nutr Soc* 2001; 60: 301-18.
- Bado A, Levasseur S, Attoub S, Kermorgant S, Laigneau JP, Bortoluzzi MN, et al. The stomach is a source of leptin. *Nature (London)* 1998; 394: 790-3.
- Morash B, Li A, Murphy PR, Wilkinson M, Ur E. Leptin gene expression in the brain and pituitary gland. *Endocrinology* 1999; 140: 5995-8.
- Ahima RS, Flier JS. Leptin. *Annu Rev Physiol* 2000; 62: 413-37.
- Baratta M. Leptin-from a signal of adiposity to a hormonal mediator in peripheral tissues. *Med Sci Moni* 2002; 8: RA282-92.
- Harvey J, Ashford LJ. Leptin in the CNS: Much more than a satiety signal. *Neuropharmacology* 2003; 44: 845-54.
- Cioffi JA, Shafer AW, Zupancic TJ, Smith-Gbur J, Mikhail A, Platika D, et al. Novel B219/OB receptor isoforms: Possible role of leptin in hematopoiesis and reproduction. *Nat Med* 1996; 2: 585-9.
- Gainsford T, Willson TA, Metcalf D, Handman E, McFarlane C, Ng A, et al. Leptin can induce proliferation, differentiation, and functional activation of hemopoietic cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 14564-8.
- Sierra-Honigsmann MR, Nath AK, Murakami C, Garcia-Cardena G, Papapetropoulos A, Sessa WC, et al. Biological action of leptin as an angiogenic factor. *Science* 1998; 281: 1683-6.
- Holness MJ, Munns MJ, Sugden MC. Current concepts concerning the role of leptin in reproductive function. *Mol Cell Endocrinol* 1999; 157: 11-20.
- Frühbeck G. Pivotal role of nitric oxide in the control of blood pressure following leptin administration. *Diabetes* 1999; 48: 903-8.
- Ducy P, Amling M, Takeda S, Priemel M, Schilling AF, Beil FT, et al. Leptin inhibits bone formation through a hypothalamic relay: A central control of bone mass. *Cell* 2000; 100: 197-207.
- Huang L, Li C. Leptin: A multifunctional hormone. *Cell Res* 2000; 10: 81-92.
- Mark AL, Correia ML, Rahmouni K, Haynes WG. Loss of leptin actions in obesity: Two concepts with cardiovascular implications. *Clin Exp Hypertens* 2004; 26: 629-36.
- Chagnon YC, Rankinen T, Snyder EE, Weisnagel SJ, Perusse L, Bouchard C. The human obesity gene map: The 2002 update. *Obes Res* 2003; 11: 313-67.
- Masuzaki H, Hosoda K, Ogawa Y, Shigemoto M, Satoh N, Mori K, et al. Augmented expression of obese (ob) gene during the process of obesity in genetically obese-hyperglycemic Wistar fatty (fa/fa) rats. *FEBS Lett* 1996; 378: 267-71.
- Senaris R, Garcia-Caballero T, Casabiell X, Gallego R, Castro R, Considine RV, et al. Synthesis of leptin in human placenta. *Endocrinology* 1997; 138: 4501-4.
- Hoggard N, Hunter L, Duncan JS, Williams LM, Trayhurn P, Mercer JG. Leptin and leptin receptor mRNA and protein expression in the murine fetus and placenta. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 11073-8.
- Goumenou AG, Matalliotakis IM, Koumantakis GE, Panidis DK. The role of leptin in fertility. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 106: 118-24.
- Thomas T, Burguera B, Melton LJ 3rd, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Riggs BL, et al. Relationship of serum leptin levels with body composition and sex steroid and insulin levels in men and women. *Metabolism* 2000; 49: 1278-84.

29. Hamilton BS, Paglia D, Kwan AY, Deitel M. Increased obese mRNA expression in omental fat cells from massively obese humans. *Nat Med* 1995; 1: 953-6.
30. Blum WF, Englaro P, Hanitsch S, Juul A, Hertel NT, Muller J, et al. Plasma leptin levels in healthy children and adolescents: Dependence on body mass index, body fat mass, gender, pubertal stage, and testosterone. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2904-10.
31. Fain JN, Leffler CW, Bahouth SW. Eicosanoids as endogenous regulators of leptin release and lipolysis by mouse adipose tissue in primary culture. *J Lipid Res* 2000; 41: 1689-94.
32. Ambrosini G, Nath AK, Sierra-Honigmann MR, Flores-Riveros J. Transcriptional activation of the human leptin gene in response to hypoxia. Involvement of hypoxia-inducible factor 1. *J Biol Chem* 2002; 277: 34601-9.
33. Stenmark KR, Gerasimovskaya E, Nemenoff RA, Das M. Hypoxic activation of adventitial fibroblasts: Role in vascular remodeling. *Chest* 2002; 122: 326S-34S.
34. Cao R, Brakeenhielm E, Wahlestedt C, Thyberg J, Cao Y. Leptin induces vascular permeability and synergistically stimulates angiogenesis with FGF-2 and VEGF. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 6390-5.
35. Artwohl M, Roden M, Holzenbein T, Freudenthaler A, Waldhausl W, Pazer SM. Modulation by leptin of proliferation and apoptosis in vascular endothelial cells. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 26: 577-80.
36. Kume K, Satomura K, Nishisho S, Kitaoka E, Yamanouchi K, Tobiume S, et al. Potential role of leptin in endochondral ossification. *J Histochem Cytochem* 2002; 50: 159-69.
37. Laud K, Gourdou I, Pessemesse L, Peyrat JP, Djiane J. Identification of leptin receptors in human breast cancer: Functional activity in the T47-D breast cancer cell line. *Mol Cell Endocrinol* 2002; 188: 219-26.
38. Houseknecht KL, Mantzoros CS, Kuliawat R, Hadro E, Flier JS, Kahn BB. Evidence for leptin binding proteins in serum of rodents and humans: Modulation with obesity. *Diabetes* 1996; 45: 1638-43.
39. Sinha MK, Opentanova I, Ohannesian JP, Kolaczynski JW, Heiman ML, Hale J, et al. Evidence of free and bound leptin in human circulation. Studies in lean and obese subjects and during short-term fasting. *J Clin Invest* 1996; 98: 1277-82.
40. Heaney ML, Golde DW. Soluble hormone receptors. *Blood* 1993; 82: 1945-8.
41. Cumin F, Baum HP, Levens N. Leptin is cleared from the circulation primarily by the kidney. *Int J Obes* 1996; 20: 1120-6.
42. Cumin F, Baum HP, de Gasparo M, Levens N. Removal of endogenous leptin from the circulation by the kidney. *Int J Obes* 1997; 21: 495-504.
43. Lee GH, Proenca R, Montez JM, Carroll KM, Darvishzadeh JG, Lee JJ, et al. Abnormal splicing of the leptin receptor in diabetic mice. *Nature (London)* 1996; 379: 632-5.
44. Löllmann B, Grüniger S, Stricker-Krongrad A, Chiesi M. Detection and quantification of the leptin receptor splice variants Ob-Ra, b, and e in different mouse tissues. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 238: 648-52.
45. Kishimoto T, Akira S, Narazaki M, Taga T. Interleukin-6 family of cytokines and gp130. *Blood* 1995; 86: 1243-54.
46. Heim MH. The Jak-STAT pathway: Specific signal transduction from the cell membrane to the nucleus. *Eur J Clin Invest* 1996; 26: 1-12.
47. Wang MY, Zhou YT, Newgard CB, Unger RH. A novel leptin receptor isoform in rat. *FEBS Lett* 1998; 392: 87-90.
48. Heshka JT, Jones PJ. A role for dietary fat in leptin receptor, OB-Rb, function. *Life Sci* 2001; 69: 987-1003.
49. Fong TM, Huang RR, Tota MR, Mao C, Smith T, Varnerin J, et al. Localization of leptin binding domain in the leptin receptor. *Mol Pharmacol* 1998; 53: 234-40.
50. Tartaglia LA, Dembski M, Weng X, Deng N, Culpepper J, Devos R, et al. Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R. *Cell* 1995; 83: 1263-71.
51. Cohen P, Zhao C, Cai X, Montez JM, Rohani SC, Feinstein P, et al. Selective deletion of leptin receptor in neurons leads to obesity. *J Clin Invest* 2001; 108: 1113-21.
52. Hileman SM, Pierroz DD, Masuzaki H, Bjorbaek C, El-Haschimi K, Banks WA, et al. Characterization of short isoforms of the leptin receptor in rat cerebral microvessels and of brain uptake of leptin in mouse models of obesity. *Endocrinology* 2002; 143: 775-83.
53. Stricker-Krongrad A, Chiesi M. Detection and quantification of the leptin receptor splice variants Ob-Ra, b, and e in different mouse tissues. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 238: 648-52.
54. Chan JL, Bluher S, Yiannakouris N, Suchard MA, Kratzsch J, Mantzoros CS. Regulation of circulating soluble leptin receptor levels by gender, adiposity, sex steroids, and leptin: Observation and interventional studies in humans. *Diabetes* 2002; 51: 2105-12.
55. Tartaglia LA. The leptin receptor. *J Biol Chem* 1997; 272: 648-52.
56. Sweeney G. Leptin signaling. *Cell Signaling* 2002; 14: 655-63.
57. Frühbeck G. Intracellular signaling pathways activated by leptin. *Biochem J* 2006; 393: 7-20.
58. Barr VA, Lane K, Taylor SI. Subcellular localization and internalization of the four human leptin receptor isoforms. *J Biol Chem* 1999; 274: 21416-24.
59. Lundin A, Rondahl H, Walum E, Wilcke M. Expression and intracellular localization of leptin receptor long isoform-GFP chimera. *Biochem Biophys Acta* 2000; 1499: 130-8.
60. Belouzard S, Delcroix D, Rouille Y. Low levels of expression of leptin receptor at the cell surface result from constitutive endocytosis and intracellular retention in the biosynthetic pathway. *J Biol Chem* 2004; 279: 28499-508.
61. Heinrich PC, Behrmann I, Haan S, Hermanns HM, Müller-Newen G, Schaper F. Principles of interleukin (IL)-6-type cytokine signaling and its regulation. *Biochem J* 2002; 374: 1-20.
62. Ahima RS, Osei SY. Leptin signaling. *Physio Behav* 2004;

- 81: 223-41.
63. Myers MG. Leptin receptor signaling and the regulation of mammalian physiology. *Rec Prog Horm Res* 2004; 59: 287-304.
 64. Bahrenberg G, Behrmann I, Barthel A, Hekerman P, Heinrich PC, Joost HG, et al. Identification of the critical sequence elements in the cytoplasmic domain of leptin receptor isoforms required for Janus kinase/signal transducer and activator of transcription activation by receptor heterodimers. *Mol Endocrinol* 2002; 16: 859-72.
 65. White DW, Tartaglia LA. Evidence for ligand-independent homo-oligomerization of leptin receptor (OB-R) isoforms: a proposed mechanism permitting productive long-form signaling in the presence of excess short-form expression. *J Cell Biochem* 1999; 73: 278-88.
 66. Ihle IN, Kerr IM. JAK and Stats in signaling by the cytokine receptor superfamily. *Trends Genet* 1995; 11: 69-74.
 67. Ihle IN. Cytokine receptor signalling. *Nature (London)* 1995; 377: 591-4.
 68. Ghilardi N, Skoda RC. The leptin receptor activates janus kinase 2 and signals for proliferation in a factor-dependent cell line. *Mol Endocrinol* 1997; 11: 393-9.
 69. Klock C, Haq AK, Dunn SL. Regulation of Jak kinases by intracellular leptin receptor sequences. *J Biol Chem* 2002; 277: 41547-55.
 70. Yumashita T, Lida M, Kuwajima M, Shima K. Leptin receptor of Zucker fatty fat performs signal transduction. *Diabetes* 1997; 46: 1077-80.
 71. Nakashima K, Narazaki M, Taga T. Overlapping and distinct signals through leptin receptor (OB-R) and a closely related cytokine signal transducer, gp 130. *FEBS Lett* 1997; 401: 49-52.
 72. White DW, Kuropatwinski KK, Devos R, Baumann H, Tartaglia LA. Leptin receptor signaling: cytoplasmic domain mutational analysis and evidence for receptor homooligomerization. *J Biol Chem* 1997; 272: 4065-71.
 73. Hegyi K, Fulop K, Kovacs K, Toth S, Falus A. Leptin-induced signal transduction pathways. *Cell Biol Int* 2004; 28: 159-69.
 74. Devos R, Guisez Y, Van der Heyden J, White DW, Kalai M, Fountoulakis M, et al. Ligand-independent dimerization of the extracellular domain of the leptin receptor and determination of the stoichiometry of leptin binding. *J Biol Chem* 1997; 272: 18304-10.
 75. Bjorback C, Uotani S, da Silva B, Flier JS. Divergent signaling capacities of the long and short isoforms of the leptin receptor. *J Biol Chem* 1997; 272: 32686-95.
 76. Hekerman P, Zeidler J, Bamberg-Lemper S, Knobelspies H, Lavens D, Tavernier J. Pleiotropy of leptin receptor signaling is defined by distinct roles of the intracellular tyrosines. *FEBS J* 2000; 272: 109-19.
 77. Banks AS, Davis SM, Bates SH, Myers MG. Leptin receptor action and mechanism of leptin resistance. *Cell Mol Life Sci* 2005; 62: 642-52.
 78. Bjorbaek C, Buchholz RM, Davis SM, Bates SH, Pierroz DD, Gu H, et al. Divergent roles of SHP-2 in ERK activation by leptin receptors. *J Biol Chem* 2001; 276: 4747-55.
 79. O'Rourke L, Shepherd PR. Biphasic regulation of extracellular signal-regulated protein kinase by leptin in macrophages: Role in regulating STAT3 Ser⁷²⁷ phosphorylation and DNA binding. *Biochem J* 2002; 364: 875-9.
 80. Banks AS, Davis SH, Myers MG. Activation of downstream signals by the long form of the leptin receptor. *J Biol Chem* 2005; 275: 14563-72.
 81. Bates SH, Stearns WH, Dundon TA, Schubert M, Tso AW, Wang Y, et al. STAT3 signaling is required for leptin regulation of energy balance but not reproduction. *Nature (London)* 2003; 421: 856-9.
 82. Cui Y, Huang L, Eleftheriou F, Yang G, Shelton JM, Giles JE, et al. Essential role of STAT3 in body weight and glucose homeostasis. *Mol Cell Biol* 2004; 24: 258-69.
 83. Muller P, Kutenkeuler D, Gesellchen V, Zeidler MP, Boultros M. Identification of JAK/STAT signalling components by genome-wide RNA interference. *Nature (London)* 2005; 436: 871-5.
 84. Munzberg H, Myers MG. Molecular and anatomical determinants of central leptin resistance. *Nat Neurosci* 2005; 5: 566-70.
 85. Fairlie WD, De Souza D, Nicola NA, Baca M. Negative regulation of gp130 signaling mediated through tyrosine-757 is not dependent on the recruitment of SHP2. *Biochem J* 2003; 372: 495-502.
 86. Dunn SL, Bjornholm M, Bates SH, Chen Z, Seifert M, Myers MG. Feedback inhibition of leptin receptor/JAK2 signaling via Tyr¹¹³⁸ of the leptin receptor and suppressor of cytokine signaling 3. *Mol Endocrinol* 2005; 19: 925-38.
 87. Sasaki A, Yasukawa H, Suzuki A, Kamizono S, Syoda T, Kinjyo I, et al. Cytokine inducible SH2 protein-3 (CIS3/SOCS3) inhibits Janus tyrosine kinase by binding through the N-terminal kinase inhibitory region as well as SH2 domain. *Genes Cells* 1999; 4: 339-51.
 88. Bjorbak C, Lavery HJ, Bates SH, Olson RK, Davis SM, Flier JS, et al. SOCS3 mediates feedback inhibition of the leptin receptor via Tyr⁹⁸⁵. *J Biol Chem* 2002; 275: 40649-57.
 89. Banks AS, Davis SM, Bates SH, Myers MG. Activation of downstream signals by the long form of the leptin receptor. *J Biol Chem* 2000; 275: 14563-73.
 90. Howard JK, Cave BJ, Oksanen LJ, Tzameli I, Bjorbak C, Flier JS. Enhanced leptin sensitivity and attenuation of diet-induced obesity in mice with haploinsufficiency of SOCS3. *Nat Med* 2004; 10: 734-8.
 91. Cook WS, Unger RH. Protein tyrosine phosphatase 1B: A potential leptin resistance factor of obesity. *Dev Cell* 2002; 2: 385-7.
 92. Bjorback C, Kahn BB. Leptin signaling in the central nervous system and the periphery. *Rec Prog Horm Res* 2004; 59: 305-31.
 93. Kim GS, Hong JS, Kim SW, Koh JM, An CS, Choi JY, et al. Leptin induce apoptosis via ERK/cLPA2/cytochrome c pathway in human bone marrow stromal cells. *J Biol Chem*

- 2003; 278: 21920-9.
94. Dreyer MG, Juge-Aubry CE, Gabay C, Lang U, Rohner-Jeanrenaud F, Dayer JM, et al. Leptin activates the promoter of the interleukin-1 receptor antagonist through p42/44 mitogen activated protein kinase and composite NF- κ B/PU.1 binding site. *Biochem J* 2003; 370: 591-9.
95. Mehebiek N, Jaubert AM, Sabouralt D, Giudicelli Y, Ribiere C. Leptin induced nitric oxide production in white adipocytes is mediated through PKA and MAP kinase activation. *Am J Physiol Cell Physiol* 2005; 289: C379-87.
96. van den Brink GR, O'Toole T, Hardwick JC, van den Boogaardt DE, Versteeg HH, van Deventer SJ, et al. Leptin signaling in human peripheral blood mononuclear cells, activation of p38 and p42/44 mitogen-activated protein (MAP) kinase and p70 S6 kinase. *Mol Cell Biol Res Commun* 2000; 4: 144-50.
97. Shen HJ, Skaida I, Uchida K, Terai S, Okida K. Leptin enhances production via p38 and JNK MAPK in LPS-stimulated kupffer cells. *Life Sci* 2005; 77: 1502-15.
98. Frühbeck G, Salvador J. Is leptin involved in the signaling cascade after myocardial ischemia and reperfusion? *Circulation* 2001; 101: e194.
99. Niswender KD, Schwartz MW. Insulin and leptin revisited; Adiposity signals with overlapping physiological and intracellular signaling capabilities. *Front Neuroendocrinol* 2003; 24: 1-10.
100. Zhao AZ, Bornfeldt KE, Beavo JA. Leptin inhibits insulin secretion by activation of phosphodiesterase 3B. *J Clin Invest* 1998; 102: 869-73.
101. Niswender KD, Morton GJ, Stearns WH. Intracellular signaling: Key enzyme in leptin-induced anorexia. *Nature (London)* 2001; 413: 794-5.
102. Rahmouni K, Haynes WG, Morgan DA. Intracellular mechanisms involved in leptin regulation of sympathetic outflow. *Hypertension* 2003; 41: 763-7.
103. Sahu A. Leptin signaling in the hypothalamus: Emphasis on energy homeostasis and leptin resistance. *Front Neuroendocrinol* 2004; 24: 225-53.
104. Szanto I, Kahn CR. Selective interaction between leptin and insulin signaling pathways in a hepatic cell line. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 2355-60.
105. Kellerer M, Koch M, Metzinger E, Mushack J, Capp E, Haaring HU. Leptin activates PI-3 kinase in C2C12 myotubes via janus kinases-2 (JAK2) and insulin receptor substrate-2 (IRS-2) dependent pathways. *Diabetologia* 1997; 40: 1358-62.
106. Zhao AZ, Shinohara MM, Huang D, Shimizu M, Eldar-Finkelman H, Krebs EG, et al. Leptin induces insulin-like signaling that antagonize c AMP elevation by glucagon in hepatocytes. *J Biol Chem* 2000; 275: 11348-54.
107. Harvey J, McKay NG, Walker KS, van der Kaay J, Downes CP, Ashford ML. Essential role of phosphoinositide 3-kinase in leptin-induced K_{ATP} channel activation in the rat CRI-G1 insulinoma cell line. *J Biol Chem* 2000; 275: 4660-9.
108. Unger RH. The hyperleptinemia of obesity- Regulator of caloric surpluses. *Cell* 2004; 117: 145-51.
109. Ceddia RB. Direct metabolic regulation in skeletal muscle and fat tissue by leptin: Implications for glucose and fatty acid homeostasis. *Int J Obes* 2005; 29: 1175-83.
110. Minokoshi Y, Kahn BB. Role of AMP-activated protein kinase in leptin-induced fatty acid oxidation in muscle. *Biochem Soc Trans* 2003; 31: 196-201.
111. Garofalo C, Surmacz E. Leptin and cancer. *J Cell Physiol* 2006; 207: 12-22.
112. Frühbeck G. The adipose tissue as a source of vasoactive factors. *Curr Med Chem Cardiovasc Hematol Agents* 2004; 2: 197-208.
113. Frühbeck G, Gommez-Ambrosi J, Muruzabai FJ, Burrell MA. The adipocyte: A model of integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001; 280: E827-47.
114. Frühbeck G, Gomez-Ambrosi J. Modulation of the leptin-induced white adipose tissue lipolysis by nitric oxide. *Cell Signaling* 2001; 13: 827-33.
115. Fortuno A, Rodriguez A, Gomez-Ambrosi J, Muniz P, Salvador J. Leptin inhibits angiotensin II-induced intracellular calcium increase and vasoconstriction in the rat aorta. *Endocrinology* 2002; 143: 3555-60.
116. Bouloumie A, Drexler HC, Lafontan M, Busse R. Leptin, the product of Ob gene, promotes angiogenesis. *Circ Res* 1998; 83: 1059-66.
117. Islam MS, Morton NM, Hansson A, Emilsson V. Rat insulinoma-derived pancreatic response. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 238: 851-5.
118. Hardwick JC, Van Den Brink GR, Offerhaus GJ, Van Deventer SJ, Peppelenbosch MP. Leptin is a growth factor for colonic epithelial cells. *Gastroenterology* 2001; 121: 79-90.
119. Strieter RM. Masters of angiogenesis. *Nat Med* 2005; 11: 925-7.
120. Dudley AC, Thoma D, Best J, Jenkins A. A VEGF/JAK2/STAT5 axis may partially mediate endothelial cell tolerance to hypoxia. *Biochem J* 2005; 390: 427-36.
121. Lolmede K, Durand de Saint Front V, Galitzky J, Lafontan M, Bouloumie A. Effects of hypoxia on the expression of proangiogenic factors in differentiated 3T3-F442A adipocytes. *Int J Obes* 2003; 27: 1187-95.
122. Grosfeld A, Andre J, Haguel-de Mouzon S, Berra E, Pouyssegur J, Guerre-Millo M. Hypoxia-inducible factor 1 transactivates the human leptin gene promoter. *J Biol Chem* 2002; 277: 42953-7.
123. Choi JH, Park SH, Leung PC, Choi KC. Expression of leptin receptors and potential effects of leptin on the cell growth and activation of mitogen-activated protein kinases in ovarian cancer cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 90: 207-10.
124. Yuan SS, Tsai KB, Chung YF, Chan TF, Yeh YT, Tsai LY, et al. Aberrant expression and possible involvement of the leptin receptor in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2004; 92: 769-75.

125. Hu X, Juneja SC, Maihle NJ, Cleary MP. Leptin-A growth factor in normal and malignant breast cells and for normal mammary gland development. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1704-11.
126. Okumura M, Yamamoto M, Sakuma H, Kojima T, Maruyama T, Jamali M, et al. Leptin and high glucose stimulate cell proliferation in MCF-7 human breast cancer cells: Reciprocal involvement of PKC- α and PPAR expression. *Biochim Biophys Acta* 2002; 1592: 107-16.
127. Cleary MP, Phillips FC, Getzin SC, Jacobson TL, Jacobson MK, Christensen TA, et al. Genetically obese MMTV-TGF- α /Lep(ob) Lep(ob) female mice do not develop mammary tumors. *Breast Cancer Res Treat* 2003; 77: 205-15.
128. Ishikawa M, Kitayama J, Nagawa H. Enhanced expression of leptin and leptin receptor (OB-R) in human breast cancer. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 4325-31.
129. Garofalo C, Sisci D, Surmacz E. Leptin interferes with the effects of the antiestrogen ICI 182,780 in MCF-7 breast cancer cells. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 6466-75.
130. Yin N, Wang D, Zhang H, Yi X, Sun X, Shi B, et al. Molecular mechanisms involved in the growth stimulation of breast cancer cells by leptin. *Cancer Res* 2004; 64: 5870-5.
131. Dieudonne MN, Machinal-Quelin F, Serazin-Leroy V, Leneveu MC, Pecquery R, Giudicelli Y. Leptin mediates a proliferative response in human MCF7 breast cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 293: 622-8.
132. Catalano S, Marsico S, Giordano C, Mauro L, Rizza P, Panno ML, et al. Leptin enhances, via AP-1, expression of aromatase in the MCF-7 cell line. *J Biol Chem* 2003; 278: 28668-76.
133. Attoub S, Noe V, Pirola L, Bruyneel E, Chastre E, Mareel M, et al. Leptin promotes invasiveness of kidney and colonic epithelial cells via phosphoinositide 3-kinase-, rho-, and rac-dependent signaling pathways. *Faseb J* 2000; 14: 2329-38.
134. Rouet-Benzineb P, Aparicio T, Guilmeau S, Pouzet C, Descatoire V, Buyse M, et al. Leptin counteracts sodium butyrate- induced apoptosis in human colon cancer HT-29 cells via NF- κ B signaling. *J Biol Chem* 2004; 279: 16495-502.
135. Stattin P, Soderberg S, Hallmans G, Bylund A, Kaaks R, Stenman UH, et al. Leptin is associated with increased prostate cancer risk: A nested case-referent study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1341-5.
136. Onuma M, Bub JD, Rummel TL, Iwamoto Y. Prostate cancer cell-adipocyte interaction: Leptin mediates androgen-independent prostate cancer cell proliferation through c-Jun NH2-terminal kinase. *J Biol Chem* 2003; 278: 42660-7.
137. Somasundar P, Yu AK, Vona-Davis L, McFadden DW. Differential effects of leptin on cancer in vitro. *J Surg Res* 2003; 113: 50-5.
138. Frankenberry KA, Somasundar P, McFadden DW, Vona-Davis LC. Leptin induces cell migration and the expression of growth factors in human prostate cancer cells. *Am J Surg* 2004; 188: 560-5.
139. Okuya S, Tanabe K, Tanizawa Y, Oka Y. Leptin increases the viability of isolated rat pancreatic islets by suppressing apoptosis. *Endocrinology* 2001; 142: 4827-30.
140. Islam MS, Morton NM, Hansson A, Emilsson V. Rat insulinoma-derived pancreatic beta-cells express a functional leptin receptor that mediates a proliferative response. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 238: 851-5.
141. Briscoe CP, Hanif S, Arch JR, Tadayyon M. Fatty acids inhibit leptin signaling in BRIN-BD11 insulinoma cells. *J Mol Endocrinol* 2001; 26: 145-54.
142. Kulkarni RN, Wang ZL, Wang RM, Hurley JD, Smith DM, Gbatei MA, et al. Leptin rapidly suppresses insulin release from insulinoma cells, rat and human islets and, in vivo, in mice. *J Clin Invest* 1997; 100: 2729-36.
143. Tsuchiya T, Shimizu H, Horie T, Mori M. Expression of leptin receptor in lung: Leptin as a growth factor. *Eur J Pharmacol* 1999; 365: 273-9.
144. Glasow A, Bornstein SR, Chrousos GP, Brown JW, Scherbaum WA. Detection of Ob-receptor in human adrenal neoplasms and effect of leptin on adrenal cell proliferation. *Horm Metab Res* 1999; 31: 247-51.
145. Pralong FP, Roduit R, Waeber G, Castillo E, Mosimann F, Thorens B, et al. Leptin inhibits directly glucocorticoid secretion by normal human and rat adrenal gland. *Endocrinology* 1998; 139: 4264-8.
146. Jin L, Burguera BG, Couce ME, Scheithauer BW, Lamsan J, Eberhardt NL, et al. Leptin and leptin receptor expression in normal and neoplastic human pituitary: Evidence of a regulatory role for leptin on pituitary cell proliferation. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 2903-11.
147. Nakao T, Hino M, Yamane T, Nishizawa Y, Morii H, Tatsumi N. Expression of the leptin receptor in human leukaemic blast cells. *Br J Haematol* 1998; 102: 740-5.
148. Konopleva M, Mikhail A, Estrov Z, Zhao S, Harris D, Sanchez-Williams G, et al. Expression and function of leptin receptor isoforms in myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes: Proliferative and anti-apoptotic activities. *Blood* 1999; 93: 1668-76.
149. Calle EE, Thun MJ. Obesity and cancer. *Oncogene* 2004; 23: 6365-78.
150. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003; 348: 1625-38.
151. Soliman PT, Oh JC, Schmeler KM, Sun CC, Slomovitz BM, Gershenson DM, et al. Risk factors for young premenopausal women with endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 575-80.
152. Kaaks R, Lukanova A, Kurzer MS. Obesity, endogenous hormones, and endometrial cancer risk: A synthetic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11: 1531-43.
153. Petridou E, Bechri M, Dessypris N, Koukoulomatis P, Diakomanolis E, Spanos E, et al. Leptin and body mass index in relation to endometrial cancer risk. *Ann Nutr Metab*

- 2002; 46: 147-51.
154. Purdie DM, Bain CJ, Webb PM, Whiteman DC, Pirozzo S, Green AC. Body size and ovarian cancer: Case-control study and systematic review (Australia). *Cancer Causes Control* 2001; 12: 855-63.
155. Mink PJ, Folsom AR, Sellers TA, Kushi LH. Physical activity, waist-to-hip ratio, and other risk factors for ovarian cancer: A follow-up study of older women. *Epidemiology* 1996; 7: 38-45.
156. Dal Maso L, Franceschi S, Negri E, Conti E, Montella M, Vaccarella S, et al. Body size indices at different ages and epithelial ovarian cancer risk. *Eur J Cancer* 2002; 38: 1769-74.
157. Kuper H, Cramer DW, Titus-Ernstoff L. Risk of ovarian cancer in the United States in relation to anthropometric measures: Does the association depend on menopausal status? *Cancer Causes Control* 2002; 13: 455-63.
158. Rose DP, Gilhooly EM, Nixon DW. Adverse effects of obesity on breast cancer prognosis, and the biological actions of leptin (review). *Int J Oncol* 2002; 21: 1285-92.
159. Potter JD, Cerhan JR, Sellers TA, McGovern PG, Drinkard C, Kushi LR, et al. Progesterone and estrogen receptors and mammary neoplasia in the Iowa Women's Health Study: How many kinds of breast cancer are there? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1995; 4: 319-26.
160. Borugian MJ, Sheps SB, Kim-Sing C, Olivetto IA, Van Patten C, Dunn BP, et al. Waist-to-hip ratio and breast cancer mortality. *Am J Epidemiol* 2003; 158: 963-8.
161. Cleary MP, Grande JP, Juneja SC, Maihle NJ. Diet-induced obesity and mammary tumor development in MMTV-neu female mice. *Nutr Cancer* 2004; 50: 174-80.
162. Soler JT, Folsom AR, Kaye SA, Prineas RJ. Associations of abdominal adiposity, fasting insulin, sex hormone binding globulin, and estrone with lipids and lipoproteins in postmenopausal women. *Atherosclerosis* 1989; 79: 21-7.
163. Vatten LJ, Kvinnsland S. Prospective study of height, body mass index and risk of breast cancer. *Acta Oncol* 1992; 31: 195-200.
164. Harvie M, Hooper L, Howell AH. Central obesity and breast cancer risk: A systematic review. *Obes Rev* 2003; 4: 157-73.
165. Chang S, Buzdar AU, Hursting SD. Inflammatory breast cancer and body mass index. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3731-5.
166. Tessitore L, Vizio B, Jenkins O, De Stefano I, Ritossa C, Argiles JM, et al. Leptin expression in colorectal and breast cancer patients. *Int J Mol Med* 2000; 5: 421-6.
167. Han C, Zhang HT, Du L, Liu X, Jing J, Zhao X, et al. Serum levels of leptin, insulin, and lipids in relation to breast cancer in China. *Endocrine* 2005; 26: 19-24.
168. Petridou E, Papadiamantis Y, Markopoulos C, Spanos E, Dessypris N, Trichopoulos D. Leptin and insulin growth factor I in relation to breast cancer (Greece). *Cancer Causes Control* 2000; 11: 383-8.
169. Mantzoros CS, Bolhke K, Moschos S, Cramer DW. Leptin in relation to carcinoma in situ of the breast: A study of pre-menopausal cases and controls. *Int J Cancer* 1999; 80: 523-6.
170. Sauter ER, Garofalo C, Hewett J, Hewett JE, Morelli C, Surmacz E. Leptin expression in breast nipple aspirate fluid (NAF) and serum is influenced by body mass index (BMI) but not by the presence of breast cancer. *Horm Metab Res* 2004; 36: 336-40.
171. Stattin P, Soderberg S, Biessy C, Lenner P, Hallmans G, Kaaks R, et al. Plasma leptin and breast cancer risk: A prospective study in northern Sweden. *Breast Cancer Res Treat* 2004; 86: 191-6.
172. Giovannucci E, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC. Physical activity, obesity, and risk of colorectal adenoma in women (United States). *Cancer Causes Control* 1996; 7: 253-63.
173. Terry P, Giovannucci E, Bergkvist L, Holmberg L, Wolk A. Body weight and colorectal cancer risk in a cohort of Swedish women: Relation varies by age and cancer site. *Br J Cancer* 2001; 85: 346-9.
174. Terry PD, Miller AB, Rohan TE. Obesity and colorectal cancer risk in women. *Gut* 2002; 51: 191-4.
175. Giovannucci E, Ascherio A, Rimm EB, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC. Physical activity, obesity, and risk for colon cancer and adenoma in men. *Ann Intern Med* 1995; 122: 327-34.
176. Caan BJ, Coates AO, Slattery ML, Potter JD, Quesenberry CP, Edwards SM. Body size and the risk of colon cancer in a large case-control study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998; 22: 178-84.
177. Giacosa A, Franceschi S, La Vecchia C, Favero A, Andreatta R. Energy intake, overweight, physical exercise and colorectal cancer risk. *Eur J Cancer Prev* 1999; 8: S53-60.
178. Calle EE, Miracle-McMahill HL, Thun MJ, Heath CW Jr. Estrogen replacement therapy and risk of fatal colon cancer in a prospective cohort of postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 517-23.
179. Stattin P, Palmqvist R, Soderberg S, Biessy C, Ardnor B, Hallmans G, et al. Plasma leptin and colorectal cancer risk: A prospective study in Northern Sweden. *Oncol Rep* 2003; 10: 2015-21.
180. Baile CA, Della-Fera MA, Martin RJ. Regulation of metabolism and body fat mass by leptin. *Annu Rev Nutr* 2000; 20: 105-27.
181. Agus MS, Swain JF, Larson CL, Eckert EA, Ludwig DS. Dietary composition and physiologic adaptations to energy restriction. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 901-7.
182. Liu Z, Uesaka T, Watanabe H, Kato N. High fat diet enhances colonic cell proliferation and carcinogenesis in rats by elevating serum leptin. *Int J Oncol* 2001; 19: 1009-14.
183. Freedland SJ, Aronson WJ. Obesity and prostate cancer. *Urology* 2005; 65: 433-9.
184. Giovannucci E, Rimm EB, Liu Y, Leitzmann M, Wu K, Stampfer MJ, et al. Body mass index and risk of prostate cancer in U.S. health professionals. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1240-4.
185. Porter MP, Stanford JL. Obesity and the risk of prostate

- cancer. *Prostate* 2005; 62: 316-21.
186. Moyad MA. Is obesity a risk factor for prostate cancer, and does it even matter? A hypothesis and different perspective. *Urology* 2002; 59: 41-50.
 187. Saglam K, Aydur E, Yilmaz M, Goktas S. Leptin influences cellular differentiation and progression in prostate cancer. *J Urol* 2003; 169: 1308-11.
 188. Hsing AW, Chua S Jr, Gao YT, Gentschev E, Chang L, Deng J, et al. Prostate cancer risk and serum levels of insulin and leptin: A population-based study. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 783-9.
 189. Chang S, Hursting SD, Contois JH, Strom SS, Yamamura Y, Babaian RJ, et al. Leptin and prostate cancer. *Prostate* 2001; 46: 62-7.
 190. Lagiou P, Signorello LB, Trichopoulos D, Tzonou A, Trichopoulou A, Mantzoros CS. Leptin in relation to prostate cancer and benign prostatic hyperplasia. *Int J Cancer* 1998; 76: 25-8.
 191. Moller H, Mellemegaard A, Lindvig K, Olsen JH. Obesity and cancer risk: A Danish record-linkage study. *Eur J Cancer* 1994; 30A: 344-50.
 192. Silverman DT, Swanson CA, Gridley G, Wacholder S, Greenberg RS, Brown LM, et al. Dietary and nutritional factors and pancreatic cancer: A case-control study based on direct interviews. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1710-9.
 193. Michaud DS, Giovannucci E, Willett WC, Colditz GA, Stampfer MJ, Fuchs CS. Physical activity, obesity, height, and the risk of pancreatic cancer. *Jama* 2001; 286: 921-9.
 194. Stolzenberg-Solomon RZ, Pietinen P, Taylor PR, Virtamo J, Albanes D. A prospective study of medical conditions, anthropometry, physical activity, and pancreatic cancer in male smokers (Finland). *Cancer Causes Control* 2002; 13: 417-26.
 195. Lee IM, Sesso HD, Oguma Y, Paffenbarger RS Jr. Physical activity, body weight, and pancreatic cancer mortality. *Br J Cancer* 2003; 88: 679-83.
 196. Gapstur SM, Gann PH, Lowe W, Liu K, Colangelo L, Dyer A. Abnormal glucose metabolism and pancreatic cancer mortality. *Jama* 2000; 283: 2552-8.
 197. Popovic V, Micic D, Danjanovic S, Zoric S, Djurovic M, Obradovic S, et al. Serum leptin and insulin concentrations in patients with insulinoma before and after surgery. *Eur J Endocrinol* 1998; 138: 86-8.
 198. Barber MD, McMillan DC, Wallace AM, Ross JA, Preston T, Fearon KC. The response of leptin, interleukin-6 and fat oxidation to feeding in weight-losing patients with pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2004; 90: 1129-32.
 199. Brown DR, Berkowitz DE, Breslow MJ. Weight loss is not associated with hyperleptinemia in humans with pancreatic cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 162-6.
 200. Henley SJ, Flanders WD, Manatunga A, Thun MJ. Leanness and lung cancer risk: Fact or artifact? *Epidemiology* 2002; 13: 268-76.
 201. Simons JP, Schols AM, Campfield LA, Wouters EF, Saris WH. Plasma concentration of total leptin and human lung-cancer-associated cachexia. *Clin Sci (Lond)* 1997; 93: 273-7.

Leptin-signal transduction pathways and relationship with cancer development

Dong Heon Lee

Department of Obstetrics and Gynecology, College of Medicine, Kangwon National University, Chuncheon, Korea

Leptin is a versatile 16 kDa peptide hormone, with tertiary structure resembling that of members of the long-chain helical cytokine family. It is mainly produced by adipocytes in proportion to fat size stores, and was originally thought to act only as a satiety factor. However, the ubiquitous distribution of leptin receptors in almost all tissues underlies the pleiotropism of leptin. This review will focus on the link between leptin, a cytokine that is elevated in obese individuals, and cancer development through clarifying the intracellular signaling pathways of leptin. First, I discuss the biological functions of leptin and its signaling pathways. Then, I summarize the effects of leptin on different cancer types in experimental cellular and animal models. Next, I analyze the relationship between obesity and the presence of cancer or cancer risk in patients. Finally, leptin as a target for cancer treatment in the future and prevention will be discussed.

Key Words : Obesity, Carcinogenesis, Leptin, Cytokine
