

반복적인 금식으로 인한 렙틴 농도의 변동이 렙틴 감수성에 미치는 영향

울산대학교 의과대학 내과학교실

김 민 선

The Effect of Leptin Level Fluctuations by a Repeated Fasting/Refeeding on the Leptin Sensitivity in OLETF Rats

Min Seon Kim

Department of Internal Medicine, University of Ulsan College of Medicine

렙틴(leptin)은 흰색 지방세포에서 주로 생산되고 혈액으로 분비되는 호르몬으로, 1995년 ob 유전자가 클로닝된 이래로[1,2], 수많은 연구자들의 관심을 끌어 왔다. 렙틴이 식욕 조절 인자 중 가장 중요한 인자로 생각되는 이유는 섭식 및 체중 조절에 관여하는 여러 호르몬(ghrelin, peptide YY, glucagon like-peptide-1, cholecystokinin, neurotensin, amylin 등) 중에서 렙틴만큼 결핍되거나 수용체의 이상의 있을 경우 사람에게서 심한 비만증을 초래한 경우[3,4]가 아직 보고된 바 없기 때문이다.

혈액 내의 렙틴 농도는 체지방량에 비례하여 증가하며, 뇌척수액에서의 렙틴 농도 역시 체지방량이 증가하면 따라서 증가한다[5,6]. 또한 동물 실험에서 시상하부에 인접한 뇌실에 소량의 렙틴을 투여할 경우 복강으로 투여하는 것보다 강력한 식욕 및 체중 감소를 유발할 수 있다[7]. 따라서 렙틴은 체지방량의 정보를 체중 조절 중추인 시상하부(hypothalamus)에 전달하여 주는 대표적인 전령(messenger)으로 생각된다. 즉 체지방량이 증가하면 혈액과 뇌척수액의 렙틴 농도가 증가하고, 증가한 렙틴은 시상하부에 작용하여 식욕을 억제하고, 에너지 대사를 촉진시킴으로써 증가한 체지방량을 정상으로 되돌리는 작용을 한다. 만일 이러한 렙틴 작용이 적절하게 일어난다면 비만증은 결코 발생할 수 없을 것이다. 그렇다면 사람의 비만증에서는 렙틴 생산 과정과 렙틴 작용 과정 중 어느 단계에서 이상이 발생하는가?

앞서 언급한 바와 같이 유전자의 결함으로 렙틴을 생산할 수 없거나, 렙틴 수용체의 이상이 있는 사람에서는 심한 비만증이 발생하였다[3,4]. 그러나 이러한 유전자 이상이 증명된 비만 환자는 전 세계적으로 단 몇 명에 불과하다. 반면 대부분의 비만한 사람에서는 혈액의 렙틴 농도가 비만하지 않은 사람에 비하여 현저하게 증가되어 있다[5,6]. 따라서 사람의 비만증은 렙틴의 결핍 보다는 렙틴이 적절하게 작용을 하지 못하는 ‘렙틴저항성’과 더 밀접하게 연관되어 있음

을 알 수 있다. 렙틴 농도가 상승되어 있는 비만 환자에게 렙틴을 치료 목적으로 외부에서 투여하였을 때 제한적인 체중 감소만을 유발할 수 있었다는 연구 결과 역시 이러한 사실을 뒷받침해 준다[8]. 따라서 오늘날 비만 연구는 렙틴저항성의 분자생물학적 기전을 밝히고, 이를 극복하기 위한 방안을 모색하는데 초점이 맞추어지고 있다.

지금까지 밝혀진 렙틴저항성의 발생 기전은 크게 두 단계로 나누어 생각해 볼 수 있는데, 첫 번째 단계는 중추신경계 내로 렙틴 수송 단계이고, 두 번째 단계는 렙틴이 작용하는 신경세포에서의 렙틴 신호 전달과정에서 발생하는 것으로 생각된다[9].

렙틴이 중추신경계에서 작용을 하기 위해서는 혈액 내의 렙틴이 뇌혈관장벽(blood-brain barrier) 혹은 뇌척수액장벽(blood-CSF barrier)을 통과하여 중추신경계 내로 원활한 수송이 이루어져야 한다. 중추신경계 내로의 렙틴 수송은 수용체 매개성(receptor-mediated) 기전에 의하여 이루어지며[10], 단형(short form)의 렙틴수용체인 ob-Ra가 뇌혈관장벽 혹은 뇌척수액장벽에 풍부하게 발현이 되기 때문에 렙틴 수송체(leptin transporter)로 작용할 것으로 추정한다[11]. 수용체 매개성 수송의 경우, 수송되는 물질의 농도 차 보다는 수송체의 수송 용량에 따라 수송양이 결정된다. 따라서 혈중 렙틴 농도가 증가하면 따라서 렙틴 수송양이 증가하지만, 어느 농도 이상에서는 렙틴수송체가 포화 상태에 이르면 혈중 렙틴 농도의 추가 상승에도 불구하고 렙틴 수송양은 더 이상 증가하지 않게 된다[10]. 실제로 비만 환자에서 혈액과 뇌척수액의 렙틴 농도를 측정하여 보면, 뇌척수액의 렙틴 농도 대 혈액의 렙틴 농도의 비가 체지방지수가 증가할수록 감소하는 양상을 보인다[6]. 동물 실험에서 중성 지방이 렙틴 수송을 억제하는 것으로 알려져 있으며[12], α 1-아드레날린 수용체의 자극제(agonist)를 투여하거나 megalin 유전자를 뇌척수액장벽인 choroid plexus에 과발현시키면 렙틴 수송이

증가하였다는 보고가 있다[13,14]. 하지만 뇌혈관장벽 혹은 뇌척수액장벽을 통한 렙틴 수송의 조절 기전에 대해서는 아직 많은 연구가 되어 있지 않다.

섭식 조절 중추인 시상하부의 신경세포에는 신호 전달 기능을 가진 장형(long form)의 렙틴수용체인 ob-Rb가 풍부하게 발현된다[15]. 렙틴은 특히 궁상핵(arcuate nucleus)에 존재하는 섭식 조절 뉴로펩타이드를 생산하는 뉴우런에 작용하여 식욕 촉진 작용을 가진 neuropeptide Y(NPY)/Agouti related peptide (AGRP)의 생산을 억제하고, 식욕 억제 작용을 가진 proopiomelanocortin (POMC)/coccaïn amphetamine regulated transcript (CART)의 생산을 증가시키는 것으로 알려져 있다[16]. 렙틴 신호전달계로 일찍부터 가장 잘 알려져 있는 것은 janus kinase-2 (JAK2)/signal transduction activated transcript-3 (STAT3) 신호전달계다. 렙틴이 ob-Rb에 결합하면 인산화된 JAK2가 ob-Rb에 결합하고, 연이어 STAT3가 인산화되고, 인산화된 STAT3는 핵으로 이동하여 전사 조절 작용을 한다[17]. STAT3 활성화에 중요한 부위로 알려진 ob-Rb의 1138번째 tyrosine을 serine으로 치환시킨 생쥐에서 심한 비만증과 과식증이 발생하였다는 사실은 STAT3 활성화가 렙틴의 식욕 및 체중 감소 효과를 매개하는 중요한 신호전달 과정임을 강력하게 시사한다[18]. 한편 렙틴저항성을 가진 비만 생쥐의 뇌실로 렙틴을 투여하면 시상하부 궁상핵에 선택적으로 STAT3 인산화가 감소됨이 보고되었다[19]. 따라서 시상하부 신경세포 특히 궁상핵의 신경세포에서 렙틴에 의한 STAT3 활성화의 장애가 렙틴저항성의 중요한 기전으로 생각된다.

흥미롭게도 비만증을 가진 설치류의 시상하부에서 JAK2/STAT3 신호전달계의 억제인자로 알려진 suppressor of cytokine signaling-3 (SOCS-3)의 발현이 상승되어 있다[20]. 또한 시상하부에 SOCS-3 발현을 억제시킨 생쥐에서 렙틴감수성이 증가하고, 비만증 발생이 억제되었다[21,22]. 이러한 연구 결과는 SOCS3의 증가가 렙틴저항성 발생의 중요한 기전임을 제시한다. 한편 대표적인 인슐린 신호전달계인 insulin receptor substrate-2 (IRS2)/phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K) 신호전달계의 억제 인자로 알려진 protein tyrosine phosphatase-1B(PTP1B)가 렙틴에 의한 JAK2 활성화를 방해하는 것으로 알려져 있으며, 시상하부에 증가한 PTP1B가 렙틴저항성 발생에 기여한다는 보고가 있다[23,24].

본 지에 게재된 박 등[25]의 연구에서는 시상하부 렙틴저항성의 한 기전으로 고렙틴혈증을 제시하였고, 고렙틴혈증을 극복할 방안으로 Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty (OLETF) 쥐에서 24시간 금식과 24시간 먹이섭취를 14회 반복적으로 시행하였다. 먹이를 자유롭게 섭취하게 한 군(Control군)과 금식-재식이군(repeated fasting and refeeding: RFR군)의 2일 동안 평균먹이섭취량을 투여한 paired군(PF군)과 두어 RFR군과 비교를 하였다. 그리고 렙틴저항성을

평가하기 위하여 식이 조절 기간의 마지막 1주일 동안 두 군으로 나누어서 osmotic mini pump를 사용하여 뇌실 내로 vehicle 혹은 렙틴을 지속적으로 투여하고, 투여 기간 전후 체중 변화와 누적먹이섭취량 측정하였다. 그 결과 RFR군은 PF군과 비교할 때 비슷한 정도의 체중 감소를 유발하였다. 그러나 RFR군에 렙틴을 투여 시 vehicle 투여에 비하여 누적먹이섭취량이 45% 감소한 반면, PF군에 렙틴 투여 시 vehicle 투여에 비하여 누적 먹이섭취량이 22% 감소하여, RFR군에서 PF군에 비하여 렙틴의 먹이 섭취 억제 효과가 증가함을 보여 주었다. 또한 RFR군에서 다른 두 군에 비하여 렙틴 투여 시 더욱 현저한 복강 내 체지방량 감소와 혈액 내 렙틴 농도의 감소를 관찰할 수 있었다. 이러한 결과를 근거로 하여 저자들은 금식-재식이 과정이 지속적인 먹이섭취 제한 보다 렙틴저항성을 극복하는데 더욱 효과적인 방법이라고 주장하였다.

저자들은 이러한 현상의 분자생물학적인 기전을 연구하기 위하여 시상하부 렙틴수용체의 양을 Western blot을 사용하여 측정하였다. 비만한 OLETF 쥐의 시상하부에서는 비만증이 없는 LETO (Long Evans Tokushima) 쥐에 비하여 렙틴수용체의 양이 감소되어 있었고, OLETF 쥐와 LETO 쥐에서 자유식이 대조군에 비하여 RFR 및 PF군에서 렙틴수용체의 양이 유의하게 증가하였음을 보여 주었으나, RFR군과 PF군 간의 유의한 차이는 보여 주지 못하였다. 따라서 금식과 재식이의 반복이 어떠한 기전을 통하여 렙틴저항성을 개선시켰는지 현재로서는 명확하지 않다.

박 등[25]의 논문은 현재 비만 연구 분야의 주요한 연구 주제인 렙틴저항성의 기전을 밝히고, 이를 극복할 방안을 탐구하였다는 점에서 의의가 크다고 할 수 있다. 하지만 저자들이 주장한 바와 같이 시상하부에서의 높은 렙틴 농도가 렙틴저항성을 일으킨다는 가설이 얼마나 설득력을 얻을 수 있을지는 아직 미지수이다. 설치류에서 고지방식을 투여하여 비만증을 유발시킬 경우 중추신경계로 렙틴 수송의 저하가 시상하부의 렙틴저항성에 선행하여 발생하였다[9]. 따라서 혈액 렙틴 농도가 상승하면 중추신경계 내로 렙틴 수송이 감소하기 때문에 시상하부 신경세포가 지속적인 고농도의 렙틴에 노출되기 어려울지도 모른다. 한편 말초 조직에서 인슐린저항성의 발생 기전과 유사하게 중추신경계의 렙틴저항성 발생이 고렙틴혈증에 따른 렙틴수용체 감소 보다는 렙틴이 렙틴수용체와 결합한 이후 신호전달 단계에서 발생한다는 사실이 여러 선행 연구에서 증명된 바 있다[21~24].

마지막으로 사람에서 본 연구에서와 같이 24시간 주기의 금식과 자유로운 식이 섭취의 반복이 지속적이고 일정한 식이 제한에 비하여 효과적으로 렙틴저항성을 개선시키고, 궁극적으로 체중 감소를 유도하는데 더욱 유리할 것인지는 추후 연구해야 할 과제로 남아 있다. 저자들이 토론에서도 잠

간 언급하였듯이 반복적인 금식이 생체 에너지 소모를 절약 모드로 전환시켜, 식이 기간 동안 섭취한 에너지를 금식에 대비하여 더욱 효과적으로 저장하려는 반작용이 일어날 가능성을 배제할 수 없기 때문이다.

참 고 문 헌

1. 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
2. Pellemounter MA, Cullen MJ, Baker MB, Hecht R, Winters D, Boone T, Collins F: Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. *Science* 269:540-543, 1995
3. Montague CT, Farooqi IS, Whitehead JP, Soos MA, Rau H, Wareham NJ, Sewter CP, Digby JE, Mohammed SN, Hurst JA, Cheetham CH, Earley AR, Barnett AH, Prins JB, O'Rahilly S: Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature* 387:903-908, 1997
4. Clément K, Vaisse C, Lahlou N, Cabrol S, Pelloux V, Cassuto D, Gormelen M, Dina C, Chambaz J, Lacorte JM, Basdevant A, Bougnères P, Lebouc Y, Froguel P, Guy-Grand B: A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature* 392:398-401, 1998
5. Maffei M, Halaas J, Ravussin E, Pratley RE, Lee GH, Zhang Y, Fei H, Kim S, Lallone R, Ranganathan S, Kern PA, Friedman JM: Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nat Med* 1:1155-1161, 1995
6. Schwartz MW, Peskind E, Raskind M, Boyko EJ, Porte D Jr.: Cerebrospinal fluid leptin levels: relationship to plasma levels and to adiposity in humans. *Nat Med* 2:589-593, 1996
7. Campfield LA, Smith FJ, Guisez Y, Devos R, Burn P: Recombinant mouse OB protein: evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks. *Science* 269:546-549, 1995
8. Veniant MM, LeBel CP: Leptin: from animals to humans. *Curr Pharm Des* 9:811-818, 2003
9. El-Haschimi K, Pierroz DD, Hileman SM, Bjørbaek C, Flier JS: Two defects contribute to hypothalamic leptin resistance in mice with diet-induced obesity. *J Clin Invest* 105:1827-1832, 2000
10. Banks WA, Kastin AJ, Huang W, Jaspan JB, Maness LM: Leptin enters the brain by a saturable system independent of insulin. *Peptides* 17:305-311, 1996
11. Boado RJ, Golden PL, Levin N, Pardridge WM: Up-regulation of blood-brain barrier short-form leptin receptor gene products in rats fed a high fat diet. *J Neurochem* 71:1761-1764, 1998
12. Banks WA, Coon AB, Robinson SM, Moinuddin A, Shultz JM, Nakaoke R, Morley JE: Triglycerides induce leptin resistance at the blood-brain barrier. *Diabetes* 53:1253-1260, 2004
13. Banks WA: Enhanced leptin transport across the blood-brain barrier by alpha 1-adrenergic agents. *Brain Res* 899:209-217, 2001
14. Dietrich MO, Spuch C, Antequera D, Rodal I, de Yébenes JG, Molina JA, Bermejo F, Carro E: Megalin mediates the transport of leptin across the blood-CSF barrier. *Neurobiol Aging* 29:902-912, 2008
15. Baskin DG, Seeley RJ, Kuijper JL, Lok S, Weigle DS, Erickson JC, Palmiter RD, Schwartz MW: Increased expression of mRNA for the long form of the leptin receptor in the hypothalamus is associated with leptin hypersensitivity and fasting. *Diabetes* 47:538-543, 1998
16. Schwartz MW, Woods SC, Porte D Jr, Seeley RJ, Baskin DG: Central nervous system control of food intake. *Nature* 404:661-671, 2000
17. Banks AS, Davis SM, Bates SH, Myers MG Jr.: Activation of downstream signals by the long form of the leptin receptor. *J Biol Chem* 275: 14563 - 14572, 2000
18. Bates SH, Stearns WH, Dundon TA, Schubert M, Tso AW, Wang Y, Banks AS, Lavery HJ, Haq AK, Maratos-Flier E, Neel BG, Schwartz MW, Myers MG Jr.: STAT3 signalling is required for leptin regulation of energy balance but not reproduction. *Nature* 421:856-859, 2003
19. Münzberg H, Flier JS, Bjørbaek C: Region-specific leptin resistance within the hypothalamus of diet-induced obese mice. *Endocrinology* 145:4880-4889, 2004
20. Bjørbaek C, Elmquist JK, Frantz JD, Shoelson SE, Flier JS: Identification of SOCS-3 as a potential mediator of central leptin resistance. *Mol Cell*

- 1:619-625, 1998
21. Howard JK, Cave BJ, Oksanen LJ, Tzameli I, Bjørbaek C, Flier JS: Enhanced leptin sensitivity and attenuation of diet-induced obesity in mice with haploinsufficiency of Socs3. *Nat Med* 10:734-738, 2004
 22. Kievit P, Howard JK, Badman MK, Balthasar N, Coppari R, Mori H, Lee CE, Elmquist JK, Yoshimura A, Flier JS: Enhanced leptin sensitivity and improved glucose homeostasis in mice lacking suppressor of cytokine signaling-3 in POMC-expressing cells. *Cell Metab* 4:123-132, 2006
 23. Lund IK, Hansen JA, Andersen HS, Møller NP, Billestrup N: Mechanism of protein tyrosine phosphatase 1B-mediated inhibition of leptin signalling. *J Mol Endocrinol* 34:339-351, 2005
 24. Bence KK, Delibegovic M, Xue B, Gorgun CZ, Hotamisligil GS, Neel BG, Kahn BB: Neuronal PTP1B regulates body weight, adiposity and leptin action. *Nat Med* 12:917-924, 2006
 25. Park SC, Park YH, Park SY, Kim JY, Park YK, Lee TH, Won KC, Kim YW: The effect of leptin level fluctuations by a repeated fasting/refeeding on the leptin sensitivity in OLETF rats. *J Korean Endocr Soc* 23:310-318, 2008