

비만증에서 체중감소가 뇌척수액 및 혈중 Neuropeptide-Y, α -Melanocyte Stimulating Hormone과 Leptin 농도에 미치는 영향

연세대학교 의과대학 내과학교실 내분비내과

남수연 · 김경욱 · 이준희 · 윤수지 · 김경래 · 차봉수 · 임승길 · 이현철 · 허갑범

Effect of weight loss on cerebrospinal Fluid and Plasma Concentrations of NPY, α -MSH and leptin in Obese Women

Su Youn Nam, Kyung Wook Kim, Jun Hee Lee, Soo Jee Lee, Kyung Rae Kim, Young Duck Song, Sung Kil Lim, Hyun Chul Lee, Kap Bum Huh

Division of Endocrinology, Department of Internal Medicine, Yonsei University, College of Medicine, Seoul, Korea

ABSTRACT

Background: Although leptin and its principal mediators, neuropeptide Y (NPY) and α -melanocyte stimulating hormone (MSH) are postulated to play a pivotal role in the energy balance in experimental animals, the physiologic roles of leptin and its molecular targets are not fully identified in cases of human obesity.

Methods: The subjects consisted of 16 obese women (mean BMI 35.6 kg/m²) before and after weight loss that was induced by a 2 week-very low caloric diet (800 kcal/day) and 14 normal weight women (who had a mean BMI of 20.4 kg/m²). We evaluated the plasma and cerebrospinal fluid (CSF) leptin, NPY and α -MSH levels and their relationship in normal weight and obese women. Additionally, changes of these peptides during a negative energy balance (800 kcal/day) were assessed in causes of human obesity.

Results: Obese subjects exhibited a 6.3-fold higher plasma leptin level (21.9±1.2 vs 3.5±0.4 ng/mL, p<0.05) and a 2.8-fold higher CSF leptin level (0.29±0.02 vs 0.10±0.01 ng/mL, p<0.05) compared to control subjects. The CSF/plasma leptin ratio in normal weight subjects was 2.3-fold higher than that in obese subjects. After a weight loss in obese subjects, the plasma leptin level decreased by 40% and the CSF level decreased by 51%. The CSF/plasma leptin ratio was slightly lower than the baseline level. There was a positive linear correlation between CSF and plasma leptin level at the baseline in obese subjects (r= 0.74, p<0.05) and a positive logarithmic correlation in normal

접수일자: 2000년 12월 11일

통과일자: 2001년 5월 9일

책임저자: 남수연, 연세대학교 의과대학 내과학교실 내분비내과

* 본 논문은 2000년도 연세대학교 신진교수 연구비로 이루어 졌음.

weight subjects and in obese subjects after a weight loss ($r=0.66$, $p<0.05$). The BMI negatively correlated with the CSF/plasma leptin ratio ($r=-0.86$, $p<0.05$) in any subjects. Neither the baseline plasma levels nor the baseline CSF levels of NPY were different between the normal weight subjects and obese subjects. After a weight loss the CSF NPY level decreased significantly compared to the baseline values in obese subjects. The α -MSH levels in plasma and CSF did not differ significantly from controls in obese subjects at the baseline or after a weight loss. The baseline CSF leptin level neither correlated with the baseline CSF NPY level nor the baseline CSF α -MSH level.

Conclusion: These results demonstrated that the efficiency of leptin delivery to the CNS is reduced in human obesity and that the CNS leptin uptake involves the combination of saturable and unsaturable mechanisms. A marked reduction in the CSF leptin levels compared to the plasma level after a weight loss in obese subjects can be a potent stimulus for the body to regain weight. In contrast to the results that were observed in experimental animals, the CSF NPY and α -MSH did not differ from the controls in human obesity and there was no significant correlation between the CSF leptin and CSF of these neuropeptides. This could have resulted from leptin resistance in cases of human obesity although the mechanisms for this resistance remain to be determined (J Kor Soc Endocrinol 16:199-209, 2001).

Key Words: CSF, Leptin, NPY, α -MSH, Human, Obesity

서 론

렙틴은 비만 (ob) 유전자에 의해 생성되는 167개의 아미노산 단백질로 주로 지방세포에서 생성되어 분비되며[1], 혈중 렙틴은 혈액-뇌 장막을 통과하여 중추신경계에 작용한다[2]. 시상하부에 렙틴에 대한 수용체가 존재하여 렙틴이 결합하면 식욕 감소와 에너지 소모의 증가가 일어난다[3]. 비만 유전자의 변이에 의해 렙틴이 결핍된 ob/ob mice에 소량의 렙틴을 직접 뇌실내로 주입하면 비만 및 동반된 여러 대사성 결함이 교정된다[3,4]. 그러나 대부분의 비만한 사람에서는 혈중 렙틴 농도가 증가되어 있어 사람의 비만증에서는 렙틴 저항성이 있다고 알려져 있다[5]. 렙틴 저항성에 대한 두 가지 기전이 제시되어 왔다. 첫째는 말초의 지방세포에서 생성된 렙틴이 그 작용 부위인 시상하부의 전달에 장애가 있다는 것이다. 이 가설은 정상 체중인에 비해 비만인에서 혈중 렙틴 농도에 대한 뇌척수액의 렙틴 농도의 비가 현저히 감소되어 있다는 연구 결과에 의해 제시되어 왔다[6]. 다른 기전으로는 렙틴 수

용체가 고농도로 발현되는 시상하부에서의 장애를 생각해 볼 수 있겠다[7]. 최근 시상하부에서 렙틴의 작용의 경로와 이에 대한 표적 분자들이 규명되어 왔다. 그중 neuropeptide-Y (이하 NPY)는 렙틴 신호 전달에 중요한 매개인자로 알려져 왔다[8]. 렙틴은 시상하부의 궁상핵에서 NPY mRNA 발현을 직접 억제하여 NPY의 강력한 식욕촉진작용을 억제한다[8~10]. 그러나 NPY-knockout mice는 비만 하지 않고 또한 렙틴 투여시 정상적인 반응을 보여[11] 렙틴에 대한 다른 매개인자가 존재함이 제시되었다. NPY에 대응되는 렙틴의 경로로 melanocortin-4 receptor (이하 MC4R) 이 규명되었다. Proopiomelanocortin (POMC)에서 분리된 α -melanocyte stimulating hormone (이하 α -MSH)가 MC4R에 결합하면 렙틴의 신호인 식욕억제 작용을 나타낸다[12]. 시상하부 궁상핵의 POMC 신경세포는 렙틴 수용체를 가지고 있으며 렙틴이 작용하면 POMC mRNA 발현이 증가된다[13]. 따라서 비만에서 체지방 증가에 따른 렙틴 농도의 증가는 궁상핵에서 POMC 발현을 증가시켜 결국 α -MSH의 분비증가를 유도하여

Table 1. Characteristics of All Subjects and Those of Obese Subjects After Weight Loss

	Controls	Obese	
		Before	After
Body mass index (kg/m ²)	20.4±0.6	35.6±1.3*	33.6±1.2†
Total body fat (%)	22.9±1.7	49.3±1.2*	46.4±1.8†
Total body fat (kg)	15.5±3.3	44.6±2.9*	40.4±2.7†
Lean body mass (kg)	39.9±2.9	41.8±1.4	40.3±1.4

*p<0.05 normal weight controls vs. obese subjects at baseline.

†p<0.05 before vs. after treatment in obese subjects. Values are means ±SEM

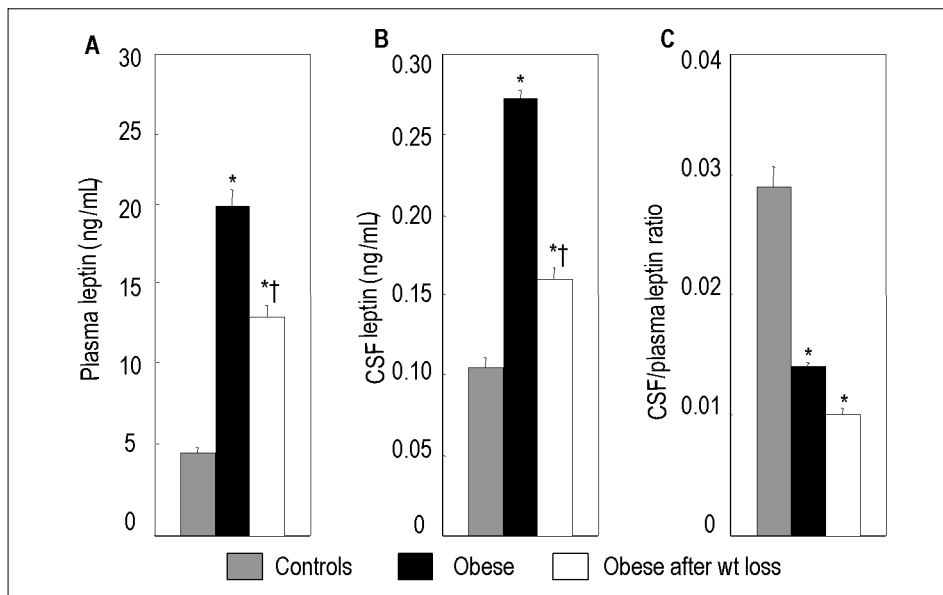


Fig. 1. Compared to controls, obese subjects had significantly higher leptin levels in plasma (p<0.05; A) and in CSF (p<0.05; B) whereas they have significantly lower CSF/plasma leptin ratios (p<0.05; C). After weight loss in obese subjects, leptin levels were significantly decreased (p<0.05) and the CSF/plasma leptin ratio was slightly lower compared to the baseline. Values are means SEM. *p<0.05 normal weight controls vs. obese subjects at baseline. †p<0.05 before vs. after treatment in obese subjects.

식욕을 감소시키는 방향으로 작용한다는 것이다.

그러나 이와 같이 렙틴의 주요한 매개인자인 NPY와 α -MSH의 에너지 대사에 대한 작용기전은 주로 실험동물에서 규명된 것으로 사람의 비만증에서 렙틴과 이 두 인자들에 대한 생리적인 기능은 아직 밝혀져 있지 않다.

이에 본 연구에서는 정상 체중인과 비만인에서 혈중 및 뇌척수액에서 렙틴, NPY 및 α -MSH의 농도를 측정하고 비만인에서 체중 감소 후 이들 농도에 어떠한 변화가 일어나는지 조사함으로써 사람의 비만증에서 이들의 역할을 규명해보고자 하였다.

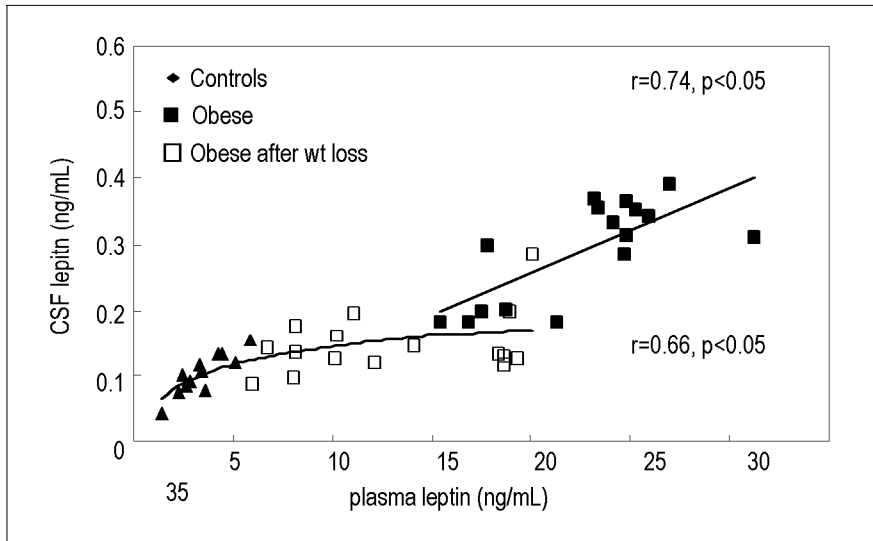


Fig. 2. There was a positive linear correlation between CSF and plasma leptin level at baseline in obese subjects ($r= 0.74, p<0.05$) and a positive logarithmic correlation in normal weight subjects and in obese subjects after weight loss ($r= 0.66, p<0.05$).

대상 및 방법

1. 대상

홍보를 통해 모집한 16명의 비만한 여자 16명 (m.m., age 40.6 ± 2.7 yr, mean body mass index [BMI] $35.6 \pm 1.3 \text{ kg/m}^2$)과 정상체중 여자 14명 (age 38.8 ± 4.4 yr, BMI $20.4 \pm 2.0 \text{ kg/m}^2$)을 대상으로 하였다. 모든 대상들은 약물 복용 및 대사성 질환의 기왕력은 없었으며, 이 연구에 참가하기 전 2개월 이상 체중의 변화가 없었다.

체 조성은 이중 에너지 X-선 흡수법 (dual-energy x-ray absorptiometer : Lunar DPX, Lunar, Madison, Wisconsin, USA)으로 체지방량과 체지방량을 측정하였다.

체중감소를 위해 모든 비만인들은 입원하여 초저열량 (800 kcal/day ; 35% 단백질, 55% 탄수화물, 10% 지방) 식사를 2주간 시행 받았다. 내원 당일과 입원 15일째 10시간 이상 공복한 상태에서 혈액 및 뇌척수액 채취를 오전 8시에서 9시 사이에 시행하였다. 생화학적 분석을 위해 뇌척수액 및 혈장을 분리한 후 -70°C

냉동고에 보관하였다.

2. 방법

뇌척수액내 여러 펩타이드들의 농도가 낮을 것으로 기대되어 뇌척수액은 냉동 건조후 각각 측정에 이용된 방사능면역측정 (radioimmunoassay) kit의 용매를 이용하여 재구성한 후 측정하였다. 렙틴의 농도는 이전에 Scholz 등[14]이 사용한 방법과 같은 방사능면역측정법을 이용하여 측정하였다. 이 방법의 민감도는 0.2 ng/mL 이었고, 측정간 및 측정내 변이계수는 $1 \sim 8 \text{ ng/mL}$ 의 농도 범위에서 12.5% 이하 였다. NPY 및 -MSH의 측정은 Brunci 등[15]의 방법과 동일한 방법으로 방사능면역측정 kit (Peninsula Lab., Inc., Belmont, CA, USA)를 이용하여 측정하였다. 측정시 민감도는 NPY 20 pg/tube , α -MSH 19 ng/tube 였으며, 측정간 변이계수는 각각 1.7%과 2.0% 였다.

3. 통계

결과는 평균 \pm 표준차도 표시하였으며 정상 체중군과 비만군과의 비교는 Students unpaired t-test를 시행하였

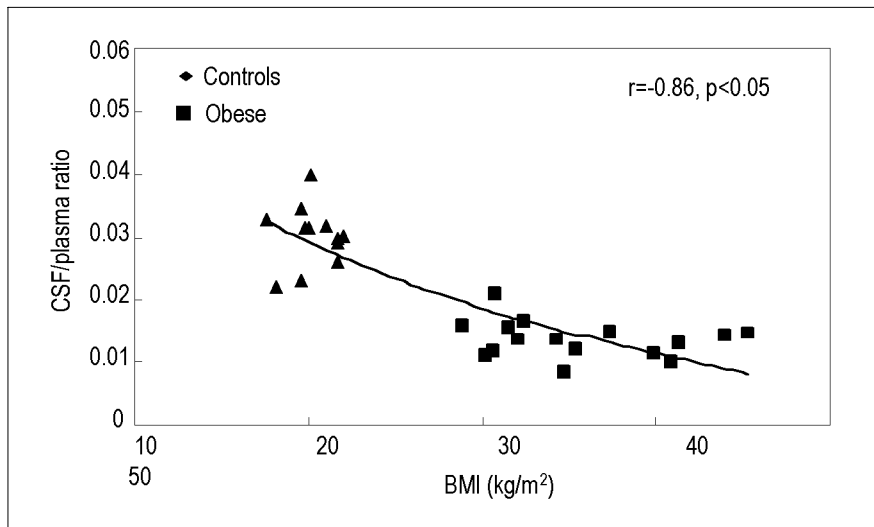


Fig. 3. The BMI was negatively correlated with the CSF/plasma leptin ratio ($r=-0.86$, $p<0.05$) in all subjects.

고, 비만군에서 체중감소 전후의 비교는 Students paired t-test를 이용하였다. 펩타이드들간의 상호 연관성은 Pearson 선형 연관관계를 사용하여 구하였다. 혈청과 뇌척수액 렙틴의 농도의 연관성 (Fig. 2)과 혈장에 대한 뇌척수액 렙틴농도의 비(CSF/plasma leptin ratio)와 체질량지수 (BMI)와의 연관성 (Fig. 3)은 선형 또는 로그형 회귀분석을 사용하였다. $p<0.05$ 를 통계적 유의수준으로 하였다.

결 과

모든 대상군의 임상적 양상은 Table 1에 나타내었다. 비만군에서 2주간의 초저열량 식사후 초기체중의 $5.3 \pm 0.2\%$ (4.79 ± 0.34 kg)의 체중감소가 있었다.

평균 혈장 렙틴 농도는 비만군 (21.9 ± 1.2 ng/mL)에서 정상 체중군 (3.5 ± 0.4 ng/mL, Fig. 1A)에 비해 6.3배 증가된 반면 뇌척수액에서 렙틴의 농도는 비만군 (0.29 ± 0.02 ng/ml)에서 정상 체중군 (0.10 ± 0.01 ng/mL, Fig. 1B)에 비해 2.8배 증가되었다. 따라서 뇌척수액/혈장 렙틴농도의 비는 정상 체중군 (평균 0.03)에서 비만군 (평균 0.013, Fig. 1C)에 비해 2.3배 증가되었다. 2주간의 식사제한 후 비만군에서 치료 전에

비해 $6.3 \pm 0.5\%$ 의 체지방 감소가 있었는데 체지방 감소정도는 치료 전 혈장 및 뇌척수액의 렙틴 농도와 유의한 상관관계를 보이지 않았다. 비만군에서 체중 감소후 혈장 렙틴 농도 (13.0 ± 1.3 ng/mL)는 치료 전 농도에 비해 40% 감소하였고, 뇌척수액 렙틴 농도는 (0.15 ± 0.01 ng/mL, Fig. 1A, B) 치료전에 비하여 51% 감소하였다. 따라서 뇌척수액/혈장 렙틴 농도의 비는 치료 전에 비해 약간 감소하였다 (Fig. 1C). 치료 전 뇌척수액과 혈장 렙틴 농도사이에는 치료 전 비만군에서는 유의한 양의 선형 연관관계를 보였고 ($r=0.74$, $p<0.05$), 정상 체중인과 치료 후 비만군에서는 유의한 양의 로그형 연관관계를 보였다 ($r=0.66$, $p<0.05$, Fig. 2). 모든 대상에서 체질량 지수는 뇌척수액 ($r=0.47$, $p<0.05$) 및 혈장 ($r=0.84$, $p<0.001$)의 렙틴 농도와 양의 상관관계를 보인 반면, 뇌척수액/혈장 렙틴 농도의 비와는 음의 상관 관계를 보였다 ($r=-0.86$, $p<0.05$, Fig. 3).

정상 체중군과 비만군에서 치료 전 뇌척수액 및 혈중 NPY 농도에는 유의한 차이가 관찰되지 않았다 (Fig. 4A). 비만군에서 체중 감소 후 뇌척수액 NPY 농도는 치료 전 농도에 비해 유의한 감소를 보였다 (Fig. 4).

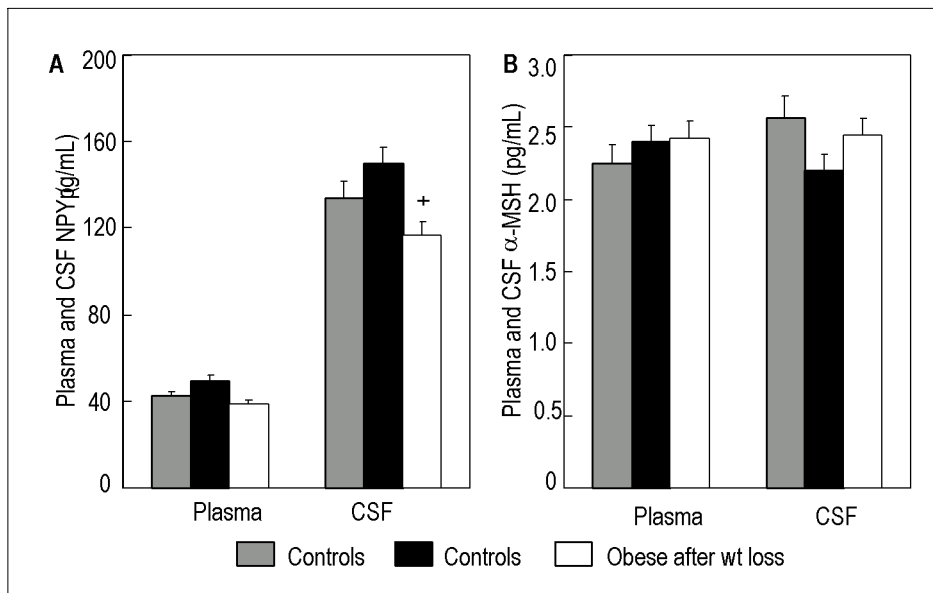


Fig. 4. Neither the baseline plasma levels nor the baseline CSF levels of NPY were different between normal weight subjects and obese subjects (A). After weight loss in obese subjects, CSF NPY level decreased significantly compared to baseline values (A). The α -MSH levels in plasma and CSF did not differ significantly from controls in obese subjects at baseline states or after weight loss (B). +p<0.05 before vs. after treatment in obese subjects.

비만군에서 치료 전 및 후 뇌척수액과 혈중 α -MSH의 농도는 정상체중군의 농도와 비교하여 유의한 차이가 관찰되지 않았다 (Fig. 4B). 치료전 뇌척수액 렙틴 농도는 치료전 뇌척수액 NPY 및 α -MSH와 유의한 상관관계를 보이지 않았다.

고 찰

렙틴과 그의 주요한 매개인자로 알려진 NPY와 α -MSH는 실험 동물에서 에너지 균형에 중요한 역할을 한다고 제시되어 왔다. 본 연구에서는 사람의 비만증에서 이들의 역할에 대해 규명해 보고자 하였다. 비만군에서는 혈중 및 뇌척수액의 렙틴 농도가 정상 체중군에 비해 현저히 증가되어 있음에도 불구하고 뇌척수액/혈장 렙틴 농도의 비는 감소되어 있었으며 체질량 지수와 역 상관관계를 보였다. 이는 비만인에서 렙틴의 중추신경계로의 전달에 장애가 있다는 이전의 다른

보고[6]와 일치한다고 하겠다. 또한, 본 연구 결과는 렙틴의 중추신경계로의 전달 기전에는 포화 및 불포화 운반 기전이 모두 작용한다는 가설을 뒷받침한다[16]. 정상 체중인군과 비만군에서 체중 감소후 뇌척수액과 혈중 렙틴 농도는 로그형의 연관관계를 보였다. 이는 렙틴 농도가 정상이거나 약간 증가된 상태에서 혈중 렙틴 농도가 증가해도 뇌척수액의 렙틴 농도가 선형으로 비례하여 증가하지 않았으므로 렙틴 운반은 주로 뇌-혈관 장벽에 위치한 포화될 수 있는 운반체에 의해 운반됨을 시사하는 결과이다. 이에 비해 비만군에서 치료전 뇌척수액과 혈중 렙틴 농도는 선형의 연관관계를 보였는데 이는 비만인에서 혈중 렙틴 농도가 증가함에 따라 중추신경계로의 렙틴 운반도 이에 비례하여 직선적으로 증가함을 시사하여 혈중 렙틴 농도가 현저히 증가된 상태에서는 단순 확산 등에 의한 불포화기전에 의해서도 어느 정도의 렙틴이 운반됨을 의미한다. 비만인에서 체중 감소후 혈중 렙틴 농도의 감소정

도보다 뇌척수액 렙틴 농도의 감소가 현저하였는데, 이는 비만인에서의 렙틴 운반체는 이미 완전히 포화되어 있음을 시사한다고 하였다. 한편, 뇌척수액 렙틴 농도의 현저한 감소는 비만인이 체중 감소후 체중의 재증가의 강력한 자극이 될 수 있으며, 이는 비만인이 감소된 체중을 유지하거나 정상체중까지 체중을 줄이는데 장애가 될 것으로 생각된다.

시상하부에서 공상핵은 렙틴에 반응하는 신경세포로 렙틴의 에너지 항상성 조절 작용을 매개하는 여러 신경 펩타이드들이 동시에 생성되는 것으로 알려져 있다[17,18]. 공상핵에서 NPY를 생성하는 신경세포들은 방실핵으로 전사되어 있고[10,19], 이 부위에서 강력한 식욕 촉진효과를 나타낸다[20,21]. 본 연구에서 비만군에서 치료전 뇌척수액의 NPY 농도는 정상 체중군과 유사하였는데, 이는 이전의 다른 보고들과 일치하는 결과이다[15,22]. 이전의 실험동물에서도 유사한 결과들이 보고된 바 있는데, 비만이 되기 쉬운 rats의 공상핵에서 NPY mRNA의 발현은 비만이 발현되기 전에는 비만에 저항을 보이는 rats 보다 현저히 증가되어 있지만, 고열량 식이에 의해 일단 비만하게 되면 NPY mRNA의 발현은 비만에 저항을 보이는 rats과 유사하거나 더 감소한다고 알려져 있다[23,24]. 또한 실험 동물에서의 연구에서[7,8] 금식시 렙틴농도의 감소가 공상핵에서 NPY mRNA 발현을 증가시킴을 고려해 볼 때, 본 연구결과 비만군에서 치료 전 뇌척수액 렙틴 농도와 NPY 농도간에 유의한 연관관계를 관찰할 수 없었으며, 비만군에서 초저열량식사후 현저한 뇌척수액 렙틴농도의 감소에도 불구하고, 뇌척수액의 NPY농도 감소는 예상외의 결과였다. 이에 대한 가능한 기전으로 첫째, 사람의 비만증에서 렙틴의 저항성을 고려해 볼 수 있겠다. 비만인에서는 뇌척수액 렙틴 농도가 만성적으로 증가되어 있기 때문에 NPY생성-신경세포의 렙틴 수용체에 렙틴의 결합이 감소하거나 민감도가 감소할 수 있다는 것이다. 둘째로 영양상태에 따른 NPY 유전자 발현의 조절은 종(species)에 따라 상당히 다르다는 것인데[24~26], 일 예로 시상하부에서 NPY 유전자 발현은 hamster 에서는 다른 설치류에 비해 식사제한에 비교적 민감하지 않다. 성인 또는 성장기에 있는 Syrian hamsters는 48시간 금식후에 NPY mRNA

의 증가를 보이지 않았으나[25], rats에서는 현저한 증가를 보였다[24]. 또한 Djungarian hamster에서는 식이 제한시 공상핵에서 NPY 유전자 발현은 체중에 의존적이다[26]. 긴 광주기동안 Djungarian hamster는 비교적 체중이 증가하게 되는데, 이때 식이제한을 할 경우 NPY 활성도의 보상적 증가는 관찰되지 않는다. 이에 반해 짧은 광주기에 hamster를 사육하게 되면 체중감소가 오게 되는데 이때 식이제한을 하게 되면 NPY mRNA는 현저한 증가를 보인다 [26]. 이와 같은 결과를 고려해 볼 때 비만인에서의 NPY mRNA의 발현은 정상 체중인이나 저체중인들에 비해서 비교적 식이 제한에 민감하지 않다고 생각 할 수 있겠다. 체지방 저장량이 적은 사람에서 식사제한은 좀더 즉각적인 생존의 위협이 될 수 있기 때문에 식이에 따른 NPY의 변화가 현저히 나타날 것으로 기대되지만, 이에 대해서는 더 규명되어야 할 것이다.

한편, NPY-knockout mice가 정상적인 식이 섭취와 체중을 보임에 따라[11] 시상하부에서 NPY 분비가 렙틴의 식이섭취 억제에 필수적이지 않으며 따라서 다른 인자들이 관여 할 수 있다는 연구 결과들이 보고되었다. 이중 α -MSH가 중요한자로 여겨지는데 이는 POMC의 멜라노코르틴 분리 산물이며 이의 수용체인 시상하부 MC4R은 렙틴의 에너지 균형 조절의 중요한 신호전달 경로로 여겨지고 있다[17]. α -MSH와 길항물질인 Agouti-related protein (이하 AGRP)는 MC4R에 상호 경쟁적으로 결합한다[27]. 본 연구에서 뇌척수액 α -MSH 농도는 정상 체중군과 비만 군에서 치료 전후에 유의한 차이는 없었다. 흥미롭게도 rats에서 식이조절에 따른 시상하부 -MSH와 POMC 농도는 변화가 없었으나, AGRP는 의미 있게 증가하였다. 즉, MC4R의 활성도는 작용 물질인 α -MSH보다 길항제인 AGRP의 농도에 따라 주로 영향을 받는다는 것이다. 사람에서 POMC와 MC-4R 유전자의 돌연변이가 고도 비만을 유발한다고 알려져 있지만, 설치류에서 관찰되는 것처럼 실제로 사람에서도 α -MSH와 AGRP의 역동적 분비의 차이에 의해서 MC4R 활성도가 변화되면서 전체적인 에너지 항상성에 기여할 지에 대해서는 더 연구가 필요하겠다. 또는 렙틴이 시상하부의 POMC 유전자 발현에 어떠한 영향을 주는지에 대해

서도 아직 정립되어 있지 않다. 렙틴 생성이 되지 않는 *ob/ob* mice와 렙틴 수용체의 변이에 의해 렙틴의 작용이 나타나지 않는 *db/db* mice에서 POMC mRNA가 감소되어 있으며[32], *ob/ob* mice에서 중추신경계로 렙틴 투여시 POMC mRNA 발현이 증가한다는 보고가 있다[33]. 이에 반해 *agouti* 단백질이 과발현된 황색 (*Ay*) mice, MC4-receptor knockout mice와 *ob/ob* mice에서 POMC 유전자 발현의 차이가 없다는 보고도 있다[34]. 본 연구에서 뇌척수액 α -MSH와 렙틴 사이에 유의한 연관관계를 관찰할 수 없었다. 이는 렙틴의 신호 전달에 α -MSH 이외의 여러 다른 인자들이 관여함을 배제할 수 없겠다. 또한, 뇌척수액이 중요한 신경학적 기능을 가진 여러 물질의 전달체 역할을 한다고 알려져 있지만[35], 시상하부에서 생성되고 에너지 대사 조절에 관여하는 여러 신경 펩타이드들의 뇌척수액에서의 농도가 실제로 작용물이 나타나는 시상하부 조절중추에서 이들의 농도를 정확하게 반영할 수 있는지는 의문이다.

결론적으로 본 연구를 통해 사람의 비만증에서는 정상 체중인에 비해 렙틴의 중추신경계 전달의 효율이 감소되어 있으며, 중추신경계로의 렙틴의 운반은 포화될 수 있는 운반체에 의한 포화기전 뿐 아니라, 혈중 렙틴이 현저히 증가된 상태에서는 농도차에 의한 단순 확산의 불포화 기전에 의해서도 어느 정도 렙틴이 운반될 수 있음을 알 수 있었다. 또한 비만인에서 체중 감소 후 혈중 렙틴 감소보다 뇌척수액의 렙틴 감소가 현저한 것은 에너지 섭취 감소에 대한 강력한 자극으로 작용하여 비만인에서 체중 감소 후 다시 체중이 증가하는 기전의 하나로 생각할 수 있겠다. 또한 본 연구에서는 현재까지의 실험 동물에서 관찰된 결과와 대조적으로 비만한 사람에서 뇌척수액 NPY와 α -MSH는 정상 체중인과 유사하였으며, 비만인에서 체중 감소 후 뇌척수액 NPY는 오히려 현저한 감소를 보였다. 또한 동물실험에서 NPY와 α -MSH가 렙틴 신호 전달의 중요한 매개 인자로 렙틴에 의해 그 생성과 분비가 조절된다는 가설과 달리 사람에서는 뇌척수액 렙틴과 NPY 및 α -MSH 사이에 유의한 연관관계를 관찰할 수 없었다. 이는 사람에서 시상하부에서 렙틴 저항성이 존재하기 때문일 수도 있겠으나 정확한 기전은 향후

더 규명되어야 하겠다. 또한, 동물들이 단순히 배고픔에 반응하는 생리적 혹은 대사적 욕구에 의하여 에너지 섭취가 일어나는 반면, 사람에서는 좀더 복잡하고 여러 가지 사회적 및 심리적 욕구에 의해 에너지 섭취가 일어나기 때문에, 사람의 비만은 렙틴과 그 매개인자들간의 반응만으로 설명될 수 없을 지도 모른다.

요 약

연구배경: 렙틴과 그의 주요한 매개인자로 알려진 NPY와 α -MSH는 실험 동물에서 에너지 균형에 중요한 역할을 한다고 제시되어 왔다. 본 연구에서는 사람의 비만증에서 이들의 역할에 대해 규명해 보고자 하였다

방법: 16명의 비만한 여자 16명과 정상체중 여자 14명을 대상으로하여 이중 에너지 X-선 흡수법 (dual-energy x-ray absorptiometer : Lunar DPX, Lunar, Madison, Wisconsin, USA)으로 체지방량과 체지방량을 측정하였다. 체중감소를 위해 모든 비만인들은 입원하여 초저열량 (800 kcal/day : 35% 단백질, 55% 탄수화물 및 10% 지방) 식사를 2주간 시행 받았으며 내원 당일과 입원 15일째 혈액 및 뇌척수액 채취를 10시간 이상 공복한 상태에서 시행하였다.

결과: 비만군에서 2주간의 초저열량 식사후 초기체중의 $5.3 \pm 0.2\%$ (4.79 ± 0.34 kg)의 체중감소가 있었다. 평균 혈장 렙틴 농도는 비만군에서 정상 체중군에 비해 6.3배 증가된 반면 뇌척수액에서 렙틴의 농도는 비만군에서 정상 체중군에 비해 2.8배 증가되었다. 따라서 뇌척수액/혈장 렙틴농도의 비는 정상 체중군에서 비만군에 비해 2.3배 증가되었다. 2주간의 식사제한 후 비만군에서 치료 전에 비해 $6.3 \pm 0.5\%$ 의 체지방 감소가 있었는데 체지방 감소정도는 치료 전 혈장 및 뇌척수액의 렙틴 농도와 유의한 상관관계를 보이지 않았다. 치료 전 뇌척수액과 혈장 렙틴 농도사이에는 치료 전 비만군에서는 유의한 양의 선형 연관관계를 보였고, 정상 체중인과 치료 후 비만군에서는 유의한 양의 로그형 연관관계를 보였다. 모든 대상에서 체질량 지수는 뇌척수액 및 혈장 렙틴 농도와 양의 상관관계를 보인 반면, 뇌척수액/혈장 렙틴 농도의 비와는 음의 상

관 관계를 보였다. 정상 체중군과 비만군에서 치료 전 뇌척수액 및 혈중 NPY 농도에는 유의한 차이가 관찰되지 않았다. 비만군에서 체중 감소 후 뇌척수액 NPY 농도는 치료 전 농도에 비해 유의한 감소를 보였다. 비만군에서 치료 전 및 후 뇌척수액과 혈중 α -MSH의 농도는 정상체중군의 농도와 비교하여 유의한 차이가 관찰되지 않았다. 치료전 뇌척수액 렙틴 농도는 치료전 뇌척수액 NPY 및 α -MSH와 유의한 상관관계를 보이지 않았다.

결론: 결론적으로 본 연구를 통해 사람의 비만증에서는 정상 체중인에 비해 렙틴의 중추신경계 전달의 효율이 감소되어 있으며, 중추신경계의 렙틴의 운반은 포화될 수 있는 운반체에 의한 포화기전 뿐 아니라, 혈중 렙틴이 현저히 증가된 상태에서는 농도차에 의한 단순 확산등의 불포화 기전에 의해서도 어느 정도 렙틴이 운반될 수 있음을 증명하였다. 또한 비만인에서 체중 감소 후 혈중 렙틴 감소보다 뇌척수액의 렙틴 감소가 현저한 것은 에너지 섭취 감소에 대한 강력한 자극으로 작용하여 비만인에서 체중 감소후 다시 체중이 증가할 수 있는 원인이 된다고 생각할 수 있겠다. 현재까지의 실험 동물에서 관찰한 결과와 대조적으로 비만인 사람에서 뇌척수액 NPY와 α -MSH는 정상 체중인과 유사하였으며, 비만인에서 체중 감소 후 뇌척수액 NPY는 오히려 현저한 감소를 보였다. 또한 동물실험에서 NPY와 α -MSH가 렙틴 신호 전달의 중요한 매개인자로 렙틴에 의해 그 생성과 분비가 조절된다는 사실과 달리 사람에서는 뇌척수액 렙틴과 NPY 및 α -MSH 사이에 유의한 연관관계를 관찰 할 수 없었다. 이는 사람에서 시상하부에서 렙틴 저항성이 존재하기 때문일 수도 있겠으나 정확한 기전은 향후 더 규명되어야 하겠다. 또한, 동물들이 단순히 배고픔에 반응하는 생리적 혹은 대사적 욕구에 에너지 섭취가 일어나는 반면, 사람에서는 좀더 복잡하고 여러 가지 사회적 및 심리적 욕구에 의해 에너지 섭취가 일어나기 때문에 사람의 비만은 렙틴과 그 매개 인자들간의 반응만으로 설명될 수 없을 지도 모른다.

참 고 문 헌

1. 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
2. Golden PL, Maccagnan TJ, Pardridge WM: *Human blood-brain barrier leptin receptor. Binding and endocytosis in isolated human brain microvessels.* J Clin Invest 99:14-18, 1997
3. 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
4. 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
5. Maffei M, Halaas J, Ravussin E, Pratley RE, Lee GH, Zhang Y, Fei H, Kim S, Lallone R, Ranganathan S: *Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects.* Nat Med 1:1155-61, 1995
6. Caro JF, Sinha MK, Kolaczynski JW, Zhang PL, Considine RV: *Leptin: the tale of an obesity gene.* Diabetes 45:1455-1462, 1996
7. Fei H, Okano HJ, Li C, Lee GH, Zhao C, Darnell R, Friedman JM, *Anatomic localization of alternatively spliced leptin receptors (Ob-R) in mouse brain and other tissues.* Proc Natl Acad Sci USA 94:7001-7005, 1997
8. Stephens TW, Basinski M, Bristow PK, Bue-Valleskey JM, Burgett SG, Craft L, Hale J, Hoffman J, Halung HM, Kriaucunas A, MacKeller W, Rostack PR jr, Schoner B, Smith D, Tinsley FC, Zang X, Helman M: *The role of*

- neuropeptide Y in the antiobesity action of obese gene product. *Nature* 377:530-532, 1995
9. Smith FJ, Campfield LA, Moschera JA, Bailon PS, Burn P: *Feeding inhibition by neuropeptide Y* *Nature* 382:307, 1996
 10. Schwartz MW, Seeley RJ, Campfield LA, Burn P, Baskin DB: *Identification of targets of leptin action in the rat hypothalamus.* *J Clin Invest* 98:1101-1106, 1996
 11. Erickson JC, Clegg KE, Palmiter RD, *Sensitivity to leptin and susceptibility to seizures of mice lacking neuropeptide Y* *Nature* 381:415-21, 1996
 12. Schwartz MW, Seeley RJ, Woods SC, Weigle DS, Campfield LA, Burn P, Baskin DG, *Leptin increases hypothalamic pro-opiomelanocortin mRNA expression in the rostral arcuate nucleus.* *Diabetes* 46:2119-2123, 1997
 13. Thornton JE, Cheung CC, Clifton DK, Steiner RA: *Regulation of hypothalamic proopiomelanocortin mRNA by leptin in ob/ob mice.* *Endocrinology* 138:5063-5066, 1997
 14. Scholz GH, Englaro P, Thiele I, Scholz M, Klusmann T, Kellner K, Rascher W, Blum WF: *Dissociation of serum leptin concentration and body fat content during long term dietary interventions.* *Horm Metab Res* 28:718-723, 1996
 15. Brunei A, Invitti C, Dubini A, Piccioletti R, Bendinelli P, Maroni P, Pezzoli G, Ramella G, Calogero A, Cavagnini F: *Cerebrospinal fluid and plasma concentrations of SRIH, beta-endorphin, CRH, NPY and GHRH in obese and normal weight subjects.* *Int J Obes* 19:17-21, 1995
 16. Schwartz MW, Peskind E, Raskind M, Boyko EJ, Porte D: *Cerebrospinal fluid leptin levels: relationship to plasma levels and to adiposity in humans.* *Nature Med* 2:589-593, 1996
 17. Flier JS, Maratos-Flier E: *Obesity and the hypothalamus: Novel peptides for new pathways.* *Cell* 92:437-440, 1998
 18. Baskin DG, Hahn TM, Schwartz MW: *Leptin sensitive neurons in the hypothalamus.* *Horm Metab Res* 31:345-350, 1999
 19. Levin BE, Dunn-Meynell AA: *Dysregulation of arcuate nucleus preproneuropeptide Y mRNA in diet-induced obese rats.* *Am J Physiol* 272:R1365-70, 1997
 20. Billington CJ, Briggs JE, Harker S, Grace M, Levine AS: *Neuropeptide Y in hypothalamic paraventricular nucleus: a center coordinating energy metabolism.* *Am J Physiol* 266:R1765-70, 1994
 21. Van Dijk G, Bottone AE, Strubbe JH, Steffens AB: *Hormonal and metabolic effects of paraventricular hypothalamic administration of neuropeptide Y during rest and feeding.* *Brain Res* 660:96-103, 1994
 22. Dotsch J, Adelman M, Englaro P, Dotsch A, Hanze J, Blum WF, Keiss W, Rascher W: *Relation of leptin and neuropeptide Y in human blood and cerebrospinal fluid.* *J Neuro Sci* 151:185-188, 1997
 23. Stanley BG, Anderson KC, Grayson MH, Leibowitz SF: *Repeated hypothalamic stimulation with neuropeptide Y increases daily carbohydrate and fat intake and body weight gain in female rats.* *Physiol Behav* 46:173-177, 1989
 24. Levin BE: *Arcuate NPY neurons and energy homeostasis in diet-induced obese and resistant rats.* *Am J Physiol* 276:R382-7, 1999
 25. Mercer JG, Lawrence CB, Atkinson T: *Hypothalamic NPY and CRF gene expression in the food-deprived Syrian hamster.* *Physiol Behav* 60:12-127, 1999
 26. Mercer JG, Lawrence CB, Moar KM, Atkinson T, Barrett P: *Short-day weight loss and effect of food deprivation on hypothalamic NPY and CRF*

- mRNA in Djungarian hamsters. Am J Physiol* 273:R768-76, 1997
27. Ollmann MM, Wilson BD, Yang YK, Kerns JA, Chen Y, Gantz I, Barsh GS: *Antagonism of central melanocortin receptors in vitro and in vivo by agouti-related protein Science* 278:135-138, 1997
28. Harrold JA, Williams G, Widdowson PS: *Changes in hypothalamic agouti-related protein (AGRP), but not alpha-MSH or pro-opiomelanocortin concentrations in dietary-obese and food-restricted rats. Biochem Biophys Res Commun* 258:574-577, 1999
29. Krude H, Biebermann H, Luck W, Horn R, Brabant G, Gruters A: *Severe early-onset obesity, adrenal insufficiency and red hair pigmentation caused by POMC mutations in humans. Nat Genet* 19:155-157, 1998
30. Vaisse C, Clement K, Guy-Grand B, Froguel P: *A frameshift mutation in human MC4R is associated with a dominant form of obesity. Nat Genet* 20:113-4, 1998
31. Yeo GS, Farooqi IS, Aminian S, Halsall DJ, Stanhope RG, O'Rahilly S: *A frameshift mutation in MC4R associated with dominantly inherited human obesity. Nat Genet* 20:111-2, 1998
32. Mizuno TM, Kleopoulos SP, Bergen HT, Roberts JL, Priest CA, Mobbs CV: *Hypothalamic pro-opiomelanocortin mRNA is reduced by fasting and in ob/ob and db/db mice, but is stimulated by leptin. Diabetes* 47:294-7, 1998
33. Kesterson RA, Huszar D, Lynch CA, Simerly RB, Cone RD: *Induction of neuropeptide Y gene expression in the dorsal medial hypothalamic nucleus in two models of the agouti obesity syndrome. Mol Endocrinol* 11:630-7, 1997
35. Black PL: *Neuropeptides in cerebrospinal fluid. Neurosurgery* 11:550-555, 1982