

Leptin: A Multifunctional Role as an Immunomodulator in Mycobacterial Lung Disease

JuHyun Song, Sung Jae Shin and Jong-Seok Kim *

Department of Microbiology and Institute of Immunology and Immunological Diseases, Yon-sei University College of Medicine, Seoul, Korea

Leptin is a 16 kDa protein which consists of 167 amino acids. Leptin is considered as one of the adipokines, secreted by white adipocytes, and is the product of the obese (ob) gene. Recently, leptin is recognized as the immuno-stimulator which belongs to the same class of long chain helical cytokines such as interleukin (IL)-6. Leptin is related to the immune responses evoked by *Mycobacterium tuberculosis* infection. Thus, studies of association between immunomolecules including leptin and tuberculosis may contribute to provide an essential solution regulating adverse immune responses in several mycobacterial diseases. Leptin has a multifunctional role in the secretion of acute-phase cytokines including IL-1 β and tumor-necrosis factor-alpha (TNF- α), and links to T helper 1 (Th1) immune response. Moreover, the binding of leptin to leptin receptor (LepR) is important in that this binding involves janus kinase/signal transducer and activator of transcription (JAK/STAT) pathway. In addition, the activation of LepR mediates extra-cellular signal-regulated kinase (ERK) and phosphoinositide 3 kinase (PI3K) pathways. Furthermore, many studies suggest that leptin may play a critical role in respiratory diseases including chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma as well as tuberculosis. These findings indicate that leptin is one of the important regulators for immune responses in respiratory diseases. We herein discuss the multifunctional role of leptin in mycobacterial lung disease, especially focusing on the related pathway to immune responses.

Key Words: Leptin, *Mycobacterium tuberculosis*, Lung disease, Immune response, Signal pathway

서 론

렙틴(leptin)은 백색지방세포에서 분비되는 167개 아미노산 잔기로 구성된 단백질로서 고전적으로는 시상하부에 작용하여 섭식억제, 열 생성을 촉진하는 물질로 알려져 있다. 그러나, 최근까지 다양한 연구가 진행되어 오면서, 렙틴의 새로운 역할이 밝혀지고 있다. 특히, 면역세포의 분화와 활성화에 영향을 미치며, 선천면역과 후천면역에 중요한 역할을 하고 있고 당뇨, 고혈압, 비만 등

의 질환과 연관성이 밝혀지면서 대사증후군에 중요한 지표로서 자리매김 하고 있다. 또한, 감염성질환 중 전 세계적으로 사망률과 치사율이 높은 결핵(Tuberculosis, TB)과 최근 감염자가 급격하게 증가하고 있는 비결핵항산균(nontuberculous mycobacteria, NTM)이 렙틴과 면역학적인 연관성이 있다는 결과들이 알려지면서 이를 이용한 새로운 치료 가능성이 제시되고 있다. 그 밖에 만성 폐질환자나 천식환자 등에게서 렙틴과 연관성을 발표한 논문들이 이어지고 있으나, 이에 대한 명확한 메커니즘을 규명되지는 못하고 있다. 본 논문에서는 다양한 폐질환에 있어 렙

Received: October 15, 2012/ Revised: November 15, 2012/ Accepted: November 20, 2012

*Corresponding author: Jong-Seok Kim. Department of Microbiology, Yonsei University College of Medicine, 50 Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 120-752, Korea.

Phone: +82-2-2228-1813, Fax: +82-2-392-9310, e-mail: jskim7488@yuhs.ac

©This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>).

틴의 다면적 역할을 살펴보고, 렙틴과 그 신호전달의 조절을 통한 새로운 치료기법의 가능성을 제시하고자 한다.

본 론

1. 렙틴의 생성과 신호전달 기작

렙틴은 주로 지방세포에서 생산, 분비되며 그 양은 체 지방에 비례하는 것으로 알려져 있다. 또한, 태반조직, 위 점막, 골수, 유방상피세포, 근골격세포, 뇌하수체, 시상하부 및 골조직 등에서 약간의 렙틴이 분비된다 (1, 2). 지방세포의 렙틴 생산에는 주로 humoral 인자에 의해 영향을 받는데 그 중 인슐린, Tumor necrosis factor- α (TNF- α), 글루코코르티코이드, 생식호르몬, 프로스타글란딘 등이 중요하나 아직 렙틴의 생성, 분비의 주기 조절, 운반, 세포 내 경로 등에 관한 중요한 내용들은 밝혀지지 않은 상태이다 (3). 렙틴은 16 kDa의 다양한 기능을 가진 펩티드호르몬으로 3차원적 구조는 long chain helical cytokine family인 interleukin (IL)-2, IL-4, granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) 등과 유사한 구조를 이루고 있다. 이러한 렙틴은 세포표면에 특이적으로 결합하는 렙틴 수용체(LepR)가 있으며, LepR의 gp130 부분은 IL-6 수용체의 gp130과 동형이다 (4). LepR에는 alternatively splicing에 의해 생성되는 6개의 isoform (LepRa, LepRb, LepRc, LepRd, LepRe, LepRf)이 존재하며, 이들 isoform들은 공통적인 세포외 도메인(extra-cellular domain)과 transmembrane 도메인을 가지고 있으나, 세포내 도메인(intra-cellular domain)의 C-terminal sequence는 서로 다르다 (5). 이 중 LepRa, LepRc, LepRd와 LepRf의 세포내 도메인은 30~40개 정도의 아미노산 잔기로 구성되어 있는 단형(short-form)인 반면, LepRb는 약 300개 정도의 아미노산 잔기를 포함하는 세포내 도메인을 가지고 있는 장형(long-form 또는 full-length form)으로 주로 이들이 다른 단백질과의 상호작용이나 세포 내 신호전달경로를 활성화 하는데 관여하는 것으로 알려졌다 (5). 모든 LepR에는 janus kinase (JAK)가 결합할 수 있는 Box1 도메인이 존재하지만, 유일하게 LepRb만이 Box2 motif와 signal transducer and activator (STAT) 결합 site를 가지고 있어 LepRb가 주로 렙틴의 세포 내 신호전달에 관여한다고 알려져 있다(Fig. 1). 최근에는 몇몇 보고에 의하면 LepRb를 제외한 다른 LepR isoform들의 신호전달기전이 밝혀지고 있으나, 아직까지 각각의 isoform에 대한 기능적인

의미와 정확한 역할은 규명되지 않았다 (5, 6).

JAK/STAT 경로는 4개의 비수용체 tyrosine 활성화소(JAK)와 특정 serine 및 tyrosine기의 인산화에 의해 조절되는 7개의 85~95 kDa 전사인자(STAT)로 구성된다. 이 중 렙틴 신호전달에는 JAK2와 LepRb Box1 도메인 결합과, STAT3의 활성화가 중요하다 알려져 있다. 렙틴 신호전달에는 JAK/STAT signaling 뿐 아니라, extra-cellular signal-regulated kinase (ERK)와 phosphoinositide 3 kinase (PI3K) pathway도 연관되어 있다 (5). 이러한 렙틴 신호전달에 있어 suppressors of cytokine signaling (SOCS) 단백질들, 특히 SOCS3는 렙틴 신호전달 과정을 negative feedback 기전으로 조절한다고 알려져 있으며 (7), LepRb의 Tyr985와 Tyr1077 잔기들은 SOCS3에 의한 렙틴 신호전달의 negative feedback 작용을 하는데 중요한 부분으로 알려져 있다 (Fig. 1) (6, 7).

2. 면역세포와의 연관성

면역반응에 렙틴이 미치는 영향은 주로 적응면역을 담당하는 T 세포에서 연구가 활발히 진행되고 있으며, T helper 1 (Th1) 타입의 T 세포(T lymphocyte)의 면역반응을 유지, 조절하는데 매우 중요한 역할을 한다 (6). 또한, LepRb는 신경세포, 혈관내피세포, T 세포, 자연살해세포(NK cell), 큰대식세포 등 다양한 면역세포에서 높은 발현을 보이며, 이를 통한 세포 기능에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다 (6, 8, 9).

먼저 선천면역을 담당하는 세포들과 렙틴과의 연관성을 살펴보면, 큰대식세포의 탐식능과, phospholipase의 활성, 염증매개 사이토카인의 활성, 특히, 초기 면역반응에서는 TNF- α 후기에는 IL-6와 IL-12의 분비를 조절한다고 알려졌다 (10). 또한, cluster of differentiation (CD)25, CD71, CD69, CD38같은 CD 분자의 발현을 촉진시킴으로써 혈액 내 순환하고 있는 monocyte들의 분화를 조절한다 (11).

T 세포의 주요 항원전달제세포인 수지상세포(dendritic cells)는 렙틴 신호전달에 의해 미성숙 수지상세포의 이주능력의 향상되며, allogenic T 세포의 proliferation 능력이 증가된다 (12). Mattioli 등 (13)에 따르면, 렙틴은 수지상세포의 형태와 기능의 변화를 유도할 수 있고, 수지상세포의 생존력을 증가시키거나, 수지상세포와 Th1 세포의 상호작용을 촉진시킬 수 있다(Fig. 2). 렙틴은 호중구의 케모카인 방출을 촉진하며, 자연살해세포의 분화, 증식과

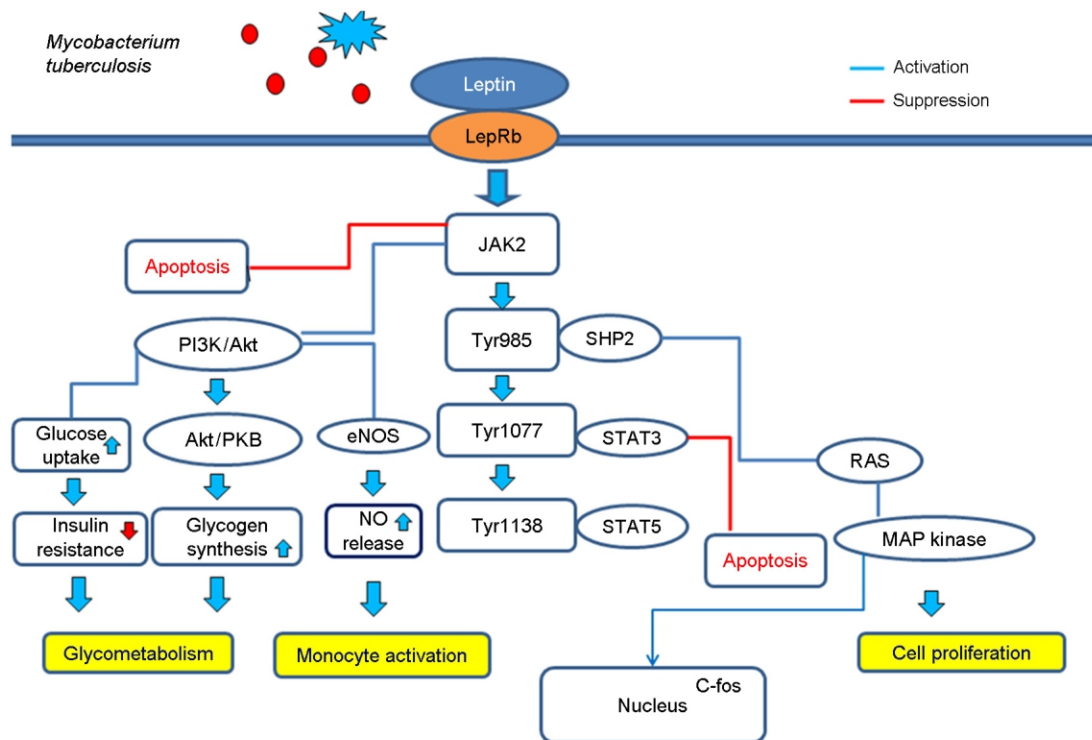


Figure 1. Leptin and Leptin receptor (LepR) pathway. JAK2 associates with the receptor via the box1 motif. The long isoform leptin (L) receptor (LepRb) contains four important tyrosine residues (Tyr974, Tyr985, Tyr1077 and Tyr1138). These phosphorylated tyrosine residues provide docking sites for signalling proteins with SH2 domains. Most importantly, Tyr1138 recruits the transcription factor STAT3, which is subsequently phosphorylated by JAK2, dimerizes and translocates to the nucleus. The ERK members of the MAPK family are components of the well-defined Ras/Raf/MAPK signalling cascade and have become activated by leptin. Stimulation of the PI3K pathway by leptin represents a key cascade to exert several different effects of the hormone at multiple sites. JAK, Janus kinase; PI3K, Phosphatidylinositol 3-kinase; AKT/PKB, protein kinase B; eNOS, endothelial nitric oxide synthase; STAT, Signal Transducer and Activator of Transcription; NO, nitric oxide; MAP, Mitogen-activated protein.

활성화 과정에도 관여한다 (14). 뿐만 아니라, Rat에 렙틴을 투여하였을 경우나, 렙틴이 결핍된 *ob/ob* 마우스에 nor-epinephrine을 투여하게 되면 자연살해세포의 수가 증가한다고 알려져 있다 (15).

적응면역과 렙틴과의 연관성에 대한 연구는 처음 *ob/ob* 마우스를 이용하여 수행되었다. 이 보고에 따르면, *ob/ob* 마우스의 폐는 대조군에 비하여 interferon-gamma (IFN- γ)의 농도가 줄어들었으나 렙틴을 투여하면 폐에서 IFN- γ 의 농도가 대조군의 수치만큼 다시 회복되었다 (16, 17). 혈액 내 렙틴의 수치가 낮으면 Th1 세포의 활성을 촉진하기보다, 상대적으로 regulatory T 세포의 활성을 더욱 촉진하며, 렙틴의 수치가 높으면, Th1 세포의 면역반응을 활성화시킨다는 연구결과도 있었다 (18). 그 밖의 연구에서 렙틴은 영양부족상태로 인한 면역억제상태를 회복시켜 주며, 이는 Th1 반응 촉진 및 Th2 반응억제에 의한

것임이 확인되었다 (19, 20).

또한, LepR가 다양한 면역세포에 특이적으로 발현되어 면역을 조절하기도 한다. 단형의 LepR은 호중구에서만 발현되며, 호중구의 CD11b의 발현 증가와 세포사멸을 막는다고 알려졌다. 자연살해세포에서는 단형과 장형 LepR가 모두 발현되며 신호전달에 관여한다고 알려졌다. 뿐만 아니라, T 세포와 수지상세포에서는 주로 LepRb가 발현되며 T 세포 활성화 시 발현이 더욱 증가된다 (6). 이와 같이 렙틴과 LepR는 다양한 면역세포와 관련 면역반응의 각 단계에서 특이적 조절 기능을 가지고 있으며, 혈액 내의 농도에 따라 서로 다른 기능을 나타내기도 한다.

3. 결핵균과 렙틴의 연관성

결핵이란 *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*)의 감염에 의하여 발병하며 특히, 아시아와 아프리카를 중심

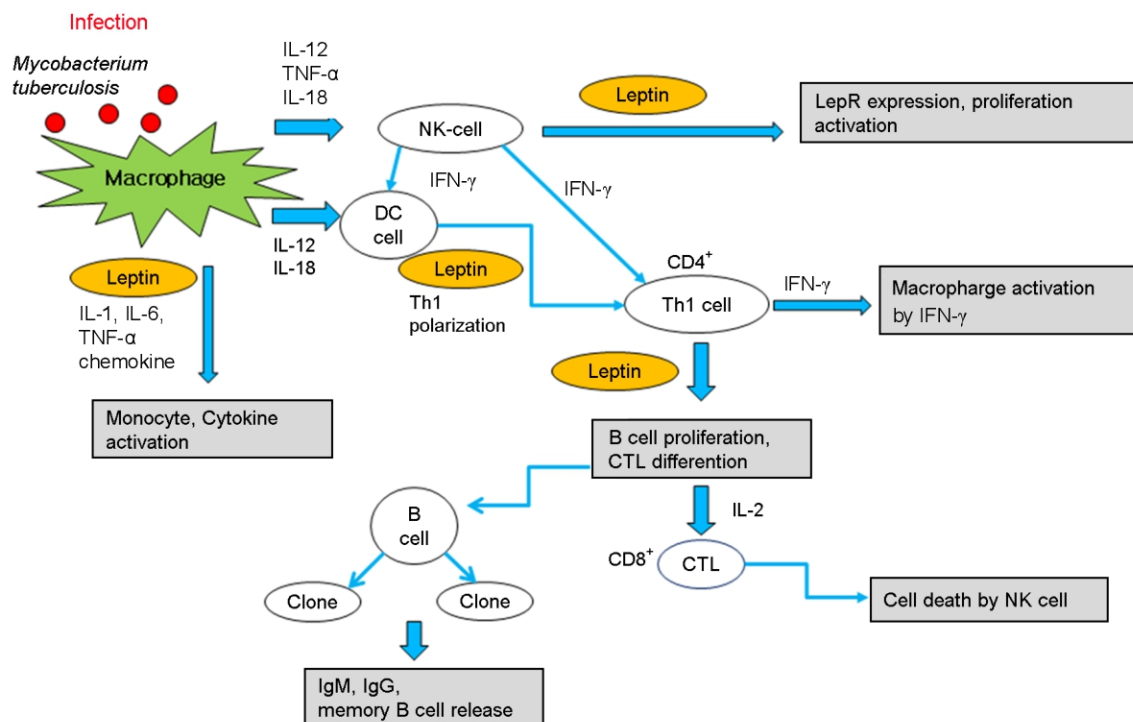


Figure 2. Effect of leptin on immune cell differentiation and immune responses. Leptin affects both innate and adaptive immunity. In innate immunity, leptin modulates the activity and function of neutrophils by increasing chemotaxis and the secretion of oxygen radicals through direct and indirect mechanisms. In mice, leptin seems to activate neutrophils directly. In humans, the action of leptin seems to be mediated by TNF- α secreted by monocytes. Leptin increases phagocytosis by monocytes/macrophages and enhances the secretion of pro-inflammatory mediators of the acute-phase response and the expression of adhesion molecules. On NK cells, leptin increases cytotoxic ability and the secretion of perforin and IL-2. In adaptive immunity, leptin affects the generation, maturation and survival of thymic T cells by reducing their rate of apoptosis. On naive T-cell responses, leptin increases proliferation and IL-2 secretion through the activation of MAPK and PI3K pathways. On memory T cells, leptin promotes the switch towards Th1-cell immune responses by increasing IFN- γ and TNF- α secretion, the production of IgG2a by B cells and delayed-type hypersensitivity (DTH) responses. This process is then sustained by an autocrine loop of leptin secretion by Th1 cells. Finally, leptin has anti-apoptotic effects on mature T cells and on haematopoietic precursors.

으로 매우 높은 사망률을 나타낸다. 최근 보고에 따르면 *M. tuberculosis*에 감염된 인구는 20억 명으로 추정되며, 매년 약 8백만 명이 새로운 신환자가 발생하고 있고, 이로 인한 사망인구는 매년 2~3백만 명에 이른다 (21). 이러한 측면에서 결핵은 과거부터 현재까지 단일 병원체로서 인류 보건에 가장 치명적인 위험을 주는 감염질환이다.

결핵은 개인의 나이, 당뇨 여부, 알코올 중독 여부, 영양불량 등 다양한 원인과 동반하여 면역 기능의 감소를 초래하며, 감염을 초기에 제어하지 못하면 예후가 좋지 않은 질환이다 (22). 이러한 결핵과 렙틴의 연관성은 처음 Catharina 등 (23)에 의해 연구되었다. *M. tuberculosis* 감염 시 면역반응과 영양상태에 관여하는 렙틴의 기능을 알아 보기 위하여 대조군과 렙틴의 생성이 결핍된 *ob/ob* 마우

스에 *M. tuberculosis*를 감염시켰다. 그 결과, 렙틴의 농도는 *M. tuberculosis* 감염에 의해 국소적으로 증가하며, 2주 후 폐의 렙틴의 수치는 가장 높은 농도를 나타내었다. 또한 *ob/ob* 마우스에서는 *M. tuberculosis* 감염 시 대조군보다 균양이 유의하게 증가되었으며 마우스의 폐사가 매우 빠르게 나타났다. 이러한 조건하에서 *ob/ob* 마우스에 렙틴을 투여한 결과 폐에서 IFN- γ 의 수치가 대조군의 수치와 비슷하게 회복되었다. *M. tuberculosis*에 대한 LepR의 감수성은 폐 내의 케모카인 조절과 호중구의 증가, MHC class II 발현의 감소, IFN- γ 분비 등과 밀접한 연관성을 보였다 (23). 이는 렙틴이 IFN- γ 의 분비를 촉진함으로써 결핵 방어에 중요한 Th1 타입의 T 세포 면역반응을 활성화하고 육아종(granuloma) 형성과 같은 초기 방어면역반응을 유도하는데 매우 중요하다는 것을 의미한다.

Table 1. Effect of leptin on immune system

Innate immunity	Adaptive immunity
TNF- α \uparrow	Lymphopoiesis \uparrow
IL-6, IL-12 \uparrow	Thymocyte survival \uparrow
Maturation DC \uparrow	T-cell proliferation \uparrow
Neutrophil activation \uparrow	Th1 response (IL-2, IFN- γ) \uparrow
Reactive oxygen species (ROS) \uparrow	Th2 response (IL-4) \downarrow
Chemokines \uparrow	
NK cell activation \uparrow	

임상 연구에 의하면 폐결핵(pulmonary tuberculosis) 환자의 렙틴 농도와 TNF- α 의 농도는 양적 상관관계를 나타내며, 결핵에 대한 초기 발열반응에 렙틴과 TNF- α 가 관여한다고 보고되었다 (24). TNF- α 의 투여는 혈청 내에서 렙틴의 농도를 빠르게 증가시키며, 마우스에서도 지방세포에서 발현되는 렙틴의 mRNA를 증가시켰다 (25~27). 또한 LepR이 결핍된 마우스에서 *M. tuberculosis* 감염이 더 쉽게 일어난다는 연구 (28, 29)에서 알 수 있듯이 *M. tuberculosis* 감염에서 렙틴은 렙틴 자체의 분비와 혈액 내 유지되는 농도도 중요하지만, 수용체와의 감수성이 특히 중요하다는 것을 알 수 있다. 그리고 Van 등 (30)에 의하면, HIV와 TB는 상당히 밀접한 세포대사에 관여하고 있는데, 특히 BMI (body mass index)와 렙틴의 수치가 낮으면, HIV (human immunodeficiency virus)와 *M. tuberculosis*의 세포매개면역반응을 현저하게 저하시키는 것을 확인하였다. 이는 렙틴의 혈액 내 수치도 감염에 대응하는 면역반응의 활성화와 감염에 대한 감수성에 영향을 미친다는 것을 의미한다.

이와 같이 렙틴은 결핵을 포함하며 다양한 호흡기 감염증에서 선천면역과 후천면역을 조절하는 중요한 인자로 인식되고 있다(Table 1). 한편 호흡기 감염에서도 렙틴은 원인체의 주요 타겟 세포인 큰대식세포와 수지상세포의 면역반응 조절에 관여함으로써 숙주측에 유리한 면역반응을 유도한다고 알려져 있다. 따라서 호흡기 감염질환의 효율적 치료를 위해서는 렙틴과 이 세포들의 상관관계를 명확히 규명하는 근본적인 연구가 필요하다.

4. 비결핵항산균과 렙틴의 연관성

비결핵항산균(nontuberculous mycobacteria, NTM)이란

결핵균과 나병균을 제외한 항산균을 의미하며 그 중 slowly growing mycobacteria (SGM)에서는 *Mycobacterium avium* complex와 rapidly growing mycobacteria (RGM)에서는 *Mycobacterium abscessus* group이 가장 흔하게 사람에게서 감염을 유발한다. NTM은 결핵균과 다르게 주로 물이나 토양 등 자연계에 존재한다고 알려져 있다. NTM 감염증은 결핵보다 치료제가 한정되어 있고 치료기간이 길다. 그 중 *M. abscessus*는 1차 항결핵제를 포함한 대부분의 항생제에 내성을 가지고 있어 초기 대응이 어려운 경우가 많다 (31, 32).

기존 연구들에 따르면, 혈액 내 렙틴의 수치가 상대적으로 낮은 경우, 정상 대조군에 비하여 NTM에 감염될 확률이 높았다 (33). 또한, 지방세포가 적을수록 TNF- α , IL-6 사이토카인의 저하와 Th17 세포의 면역기능저하를 보이며, 항산균 감염에 대한 감수성이 높다고 알려져 있다. 특히, 렙틴의 저하는 결핵과 몇몇 NTM 감염의 감수성을 증가시킨다 (33~35). NTM 환자를 대상으로 렙틴의 수치를 비교한 결과, 혈액 내 렙틴의 수치는 염증성 사이토카인의 증가와 비례하였다 (36). 한편 Chan 등 (37)은 BMI가 낮은 폐경 후 여성에게서 NTM 감염율이 증가한다고 보고하였다. 이 임상 연구에서는, 지방세포의 수와 혈액 내의 렙틴의 수치는 양적 상관관계를 가지며, 이는 지방세포가 적어 렙틴의 분비가 적을 때 *M. tuberculosis*는 물론 NTM 감염에 대한 감수성이 높아진다는 것을 제시하였다. 그러나 Sadatomo 등 (38)은 *M. avium* complex 환자의 혈청에서 TNF- α 와 IL-6의 수치가 높으며, 혈액 내 렙틴 수치는 *M. avium* complex 환자가 대조군에 비하여 낮은 경향을 보였으나, 통계적으로 유의한 차이를 나타내지 않았고, *M. avium* complex 환자의 BMI와 렙틴과의 유의적 상관관계는 없다고 보고하였다. 현재 전 세계적으로 NTM 폐질환 환자가 꾸준히 증가하고 있는 가운데 결핵과는 다른 NTM 폐질환의 면역학적, 병리학적 차이에 대한 연구가 활발히 진행 중에 있다. 그 중에서도 NTM 감염에 대한 감수성 인자와 면역을 이용한 치료에 관심이 모아지고 있는 가운데, 렙틴과 NTM의 상관성에 대한 기존의 연구결과들은 앞으로 NTM 감염에 대한 감수성을 결정하고 질병의 진행방향에 대한 중요한 단서를 제공할 것이다. 또한 NTM 감염환자들의 효율적인 면역학적 치료 연구를 위해서도 렙틴 또는 렙틴과 관련된 면역기전을 활용한 면역치료 기법에 대한 연구도 수행되어야 할 것이다.

Table 2. Effect of leptin on respiratory disease

Respiratory control	COPD (chronic obstructive pulmonary disease)	Asthma	Infection disease
It increased pulmonary ventilation and respiratory volume	It related to sTNF-R55 in emphysema.	It is a predictive factor for childhood asthma.	Its deficiency is associated with an increased frequency of infection.
It enhanced bioelectrical activity of the inspiratory muscles	It positively correlated with sTNF-R55, TNF- α .	<i>In vitro</i> studies have documented that it can up-regulate ICAM-1, CD18.	<i>Klebsiella pneumonia</i> administration results in increased leptin in W/T.
Clinical, mouse-model studies indicate the critical role of leptin function in ventilatory control	It involved in the impaired energy balance, cachexic status and muscle wasting in COPD patients.	It and receptor expression in bronchial epithelial cells is reduced in mild uncontrolled and severe asthma	Its administration to ob/ob mice in vivo improved pulmonary bacterial clearance and survival.
It inhibits PDGF-airway smooth muscle migration and proliferation and IL-13-induced eotaxin production	It is overexpressed in submucosa of proximal airway of COPD patients	It can suppress ICAM-3, L-selectin in eosinophils.	It plays a role in the early immune response to pulmonary infection with <i>Mycobacterium tuberculosis</i>

5. 호흡기질환과 렙틴의 연관성

결핵과 비결핵항산균 뿐만 아니라, 렙틴은 다양한 호흡기질환과 연관되어 있다(Table 2). 그 중 chronic obstructive pulmonary disease (COPD)와 렙틴에 대한 상관관계를 살펴보면, COPD 상태에서 흔하게 동반되는 cachexia나 근육손실에 렙틴이 관여하고 있으며, 에너지대사에도 렙틴의 기능이 중요하다고 보고되어 있다 (39).

COPD 환자에서 낮은 렙틴의 수치는 폐 감염 질환에 대한 감수성을 증가시키며 (39, 40), 또한 렙틴의 수치는 COPD 환자의 병리학적 소견에도 중요한 임상지표임이 밝혀졌다 (41, 42). 이에 추가적으로 COPD 환자를 대상으로 만성염증에서 렙틴이 어떠한 면역학적 기능을 나타내는지와 그 관련 면역세포와 신호전달체계에 대한 기전 연구도 중요할 것이다.

천식과 렙틴의 상호관계에 대한 연구에 따르면, BMI가 높을수록 천식의 유발율이 높으며, BMI의 증가와 함께 렙틴의 농도도 증가하기에 천식의 유병율은 렙틴과 밀접한 관련이 있을 것이라 제시되고 있다 (43). 특히 렙틴은 소아천식과 관련성이 있다. 소아천식환자에서 혈중 렙틴의 부족은 체중감소를 가져오며, 이미 비만인 소아천식환자에서 렙틴의 부족은 천식의 발병과 연관성이 있으나 정확한 기작은 규명하지 못하였다 (44). 또한 렙틴에 의해 감소된 regulatory T 세포는 IFN- γ , IL-6, TNF- α 의 증가를 가져오고 이는 천식의 발병과 관계가 있

다는 연구도 발표되었다 (45). 이에 천식환자 중에서도 BMI가 낮은 집단, 즉, 백색지방세포가 적은 집단에 속한 환자의 혈액 내 렙틴의 농도와 LepR, 신호전달에 대한 비교 연구도 중요할 것이며, 렙틴이 천식에 대한 감수성 또는 발병에 어떠한 기능을 나타내는지에 대한 직접적인 메커니즘을 연구하는 것도 추가적으로 필요하다.

결론

렙틴은 식욕억제인자이자 면역 기능에 관여하는 인자로서 결핵과 관련하여 많은 연구가 진행되어 오고 있다. 기존 연구들에 의하면 렙틴의 혈액 내 농도에 따라서 다양한 면역세포의 분화와 관련된 면역반응이 조절되며, 특히, 렙틴은 염증반응의 주요 조절자 중 한 인자로서 중요한 역할을 수행하고 있다. 또한 렙틴의 혈액 내 농도만큼이나 LepR와 렙틴의 결합 정도는 세포 내 신호전달에 중요하며, LepR의 다양성을 고려하여 이에 관련된 세포신호전달의 연구가 이루어져야 한다. 렙틴은 선천면역과 후천면역에 모두 관여하며 혈액 내의 수치에 따라 각기 다른 형태의 면역반응을 유도하고 있으므로, 다양한 방면에서 이를 응용할 수 있는 연구가 진행되어야 할 것이다. 특히, 질병의 단계에 따라 렙틴과 감염에 대한 선천면역의 중심에 있는 큰대식세포, 선천면역과 후천면역의 매개자인 수지상세포와의 상호작용 연구는 감염질환의 감수성부터 방어면역의 활성화까지 다양한 측면의 해결책을

제시해줄 것이다. 기존 연구에서 언급한 바와 같이 결핵과 NTM 폐질환 환자의 서로 다른 렙틴 농도는 결핵과 NTM 환자를 구별할 수 있는 지표로도 활용될 수 있다.

렙틴의 Th1 세포면역반응 활성화에 대한 연구와 더불어 regulatory T 세포의 분화조절 연구는 렙틴의 다양한 응용과 임상적 활용에 대한 가능성을 제시하고 있으며, 각 감염질환과 단계에 따라 필요한 면역반응을 유도하는데 응용될 수 있다. 또한 렙틴 생성은 섭식 항진제와 섭식 억제제의 또 다른 물질들인 히스타민이나 인슐린 등의 인자에 의해서도 영향을 받으므로, 렙틴의 항상성과 대사에 관여하는 인자를 결핵환자와 NTM 폐질환 환자에서 새롭게 규명한다면, mycobacterial lung disease의 치료기법 개발에 실마리를 제공할 것이며, 유사한 다른 호흡기 감염질환에도 활용할 수 있을 것이다.

참 고 문 헌

- 1) Frühbeck G, Jebb SA, Prentice AM. Leptin: physiology and pathophysiology. *Clin Physiol* 1998;18:399-419.
- 2) Banks WA. The many lives of leptin. *Peptides* 2004;25:331-8.
- 3) 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.
- 4) Babon JJ, Nicola NA. The biology and mechanism of action of suppressor of cytokine signaling 3. *Growth Factors* 2012;30:207-19.
- 5) Frühbeck G. Intracellular signalling pathways activated by leptin. *Biochem J* 2006;393:7-20.
- 6) Fernández-Riejos P, Najib S, Santos-Alvarez J, Martín-Romero C, Pérez-Pérez A, González-Yanes C, *et al.* Role of leptin in the activation of immune cells. *Mediators Inflamm* 2010;2010:568343.
- 7) Eyckerman S, Broekaert D, Verhee A, Vandekerckhove J, Tavernier J. Identification of the Y985 and Y1077 motifs as SOCS3 recruitment sites in the murine leptin receptor. *FEBS Lett* 2000;486:33-7.
- 8) Fantuzzi G, Faggioni R. Leptin in the regulation of immunity, inflammation, and hematopoiesis. *J Leukoc Biol* 2000;68:437-46.
- 9) Hansen GH, Niels-Christiansen LL, Danielsen EM. Leptin and the obesity receptor (OB-R) in the small intestine and colon: a colocalization study. *J Histochem Cytochem* 2008;56:677-85.
- 10) Loffreda S, Yang SQ, Lin HZ, Karp CL, Brengman ML, Wang DJ, *et al.* Leptin regulates proinflammatory immune responses. *FASEB J* 1998;12:57-65.
- 11) Zarkesh-Esfahani H, Pockley G, Metcalfe RA, Bidlingmaier M, Wu Z, Ajami A, *et al.* High-dose leptin activates human leukocytes via receptor expression on monocytes. *J Immunol* 2001;167:4593-9.
- 12) Gruen ML, Hao M, Piston DW, Hasty AH. Leptin requires canonical migratory signaling pathways for induction of monocyte and macrophage chemotaxis. *Am J Physiol Cell Physiol* 2007;293:C1481-8.
- 13) Mattioli B, Straface E, Matarrese P, Quaranta MG, Giordani L, Malorni W, *et al.* Leptin as an immunological adjuvant: enhanced migratory and CD8+ T cell stimulatory capacity of human dendritic cells exposed to leptin. *FASEB J* 2008;22:2012-22.
- 14) Tian Z, Sun R, Wei H, Gao B. Impaired natural killer (NK) cell activity in leptin receptor deficient mice: leptin as a critical regulator in NK cell development and activation. *Biochem Biophys Res Commun* 2002;298:297-302.
- 15) Feng CG, Kaviratne M, Rothfuchs AG, Cheever A, Hieny S, Young HA, *et al.* NK cell-derived IFN-gamma differentially regulates innate resistance and neutrophil response in T cell-deficient hosts infected with *Mycobacterium tuberculosis*. *J Immunol* 2006;177:7086-93.
- 16) Lemos MP, Rhee KY, McKinney JD. Expression of the leptin receptor outside of bone marrow-derived cells regulates tuberculosis control and lung macrophage MHC expression. *J Immunol* 2011;187:3776-84.
- 17) Sanna V, Di Giacomo A, La Cava A, Lechler RI, Fontana S, Zappacosta S, *et al.* Leptin surge precedes onset of autoimmune encephalomyelitis and correlates with development of pathogenic T cell responses. *J Clin Invest* 2003;111:241-50.
- 18) Procaccini C, De Rosa V, Galgani M, Abanni L, Cali G, Porcellini A, *et al.* An oscillatory switch in mTOR kinase activity sets regulatory T cell responsiveness. *Immunity* 2010;33:929-41.
- 19) Faggioni R, Feingold KR, Grunfeld C. Leptin regulation of the immune response and the immunodeficiency of malnutrition. *FASEB J* 2001;15:2565-71.
- 20) Lord GM, Matarese G, Howard JK, Baker RJ, Bloom SR, Lechler RI. Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression. *Nature* 1998;394:897-901.

- 21) Dye C, Williams BG. The population dynamics and control of tuberculosis. *Science* 2010;328:856-61.
- 22) Santucci N, D'Attilio L, Kovalevski L, Bozza V, Besedovsky H, del Rey A, *et al.* A multifaceted analysis of immune-endocrine-metabolic alterations in patients with pulmonary tuberculosis. *PLoS One* 2011;6:e26363.
- 23) Wieland CW, Florquin S, Chan ED, Leemans JC, Weijer S, Verbon A, *et al.* Pulmonary *Mycobacterium tuberculosis* infection in leptin-deficient ob/ob mice. *Int Immunol* 2005; 17:1399-408.
- 24) Bruno A, Alessi M, Soresi S, Bonanno A, Riccobono L, Montalbano AM, *et al.* Increased leptin/leptin receptor pathway affects systemic and airway inflammation in COPD former smokers. *J Inflamm Res* 2011;4:51-9.
- 25) Sarraf P, Frederich RC, Turner EM, Ma G, Jaskowiak NT, Rivet DJ 3rd, *et al.* Multiple cytokines and acute inflammation raise mouse leptin levels: potential role in inflammatory anorexia. *J Exp Med* 1997;185:171-5.
- 26) Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol* 2006;6:772-83.
- 27) Buyukoglan H, Gulmez I, Kelestimur F, Kart L, Oymak FS, Demir R, *et al.* Leptin levels in various manifestations of pulmonary tuberculosis. *Mediators Inflamm* 2007;2007:64859.
- 28) Myers MG, Jr. Leptin receptor signaling and the regulation of mammalian physiology. *Recent Prog Horm Res* 2004;59:287-304.
- 29) Farooqi IS, Wangenstein T, Collins S, Kimber W, Matarese G, Keogh JM, *et al.* Clinical and molecular genetic spectrum of congenital deficiency of the leptin receptor. *N Engl J Med* 2007;356:237-47.
- 30) van Crevel R, Karyadi E, Netea MG, Verhoef H, Nelwan RH, West CE, *et al.* Decreased plasma leptin concentrations in tuberculosis patients are associated with wasting and inflammation. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:758-63.
- 31) Choi GE, Jo Y, Shin SJ. Current understanding of *Mycobacterium abscessus* infection. *J Bacteriol Virol* 2012;42:17-28.
- 32) Ordway D, Henao-Tamayo M, Smith E, Shanley C, Harton M, Troudt J, *et al.* Animal model of *Mycobacterium abscessus* lung infection. *J Leukoc Biol* 2008;83:1502-11.
- 33) Mustafa T. Does leptin have a role in immunity to tuberculosis? *Indian J Med Res* 2008;128:691-3.
- 34) Yüksel I, Sencan M, Dökmetaş HS, Dökmetaş I, Ataseven H, Yönm O. The relation between serum leptin levels and body fat mass in patients with active lung tuberculosis. *Endocr Res* 2003;29:257-64.
- 35) Kim JH, Lee CT, Yoon HI, Song J, Shin WG, Lee JH. Relation of ghrelin, leptin and inflammatory markers to nutritional status in active pulmonary tuberculosis. *Clin Nutr* 2010;29: 512-8.
- 36) Chan ED, Iseman MD. Slender, older women appear to be more susceptible to nontuberculous mycobacterial lung disease. *Gend Med* 2010;7:5-18.
- 37) Tasaka S, Hasegawa N, Nishimura T, Yamasawa W, Kamata H, Shinoda H, *et al.* Elevated serum adiponectin level in patients with *Mycobacterium avium*-intracellulare complex pulmonary disease. *Respiration* 2010;79:383-7.
- 38) Andreas S, Anker SD, Scanlon PD, Somers VK. Neurohumoral activation as a link to systemic manifestations of chronic lung disease. *Chest* 2005;128:3618-24.
- 39) Takabatake N, Nakamura H, Abe S, Hino T, Saito H, Yuki H, *et al.* Circulating leptin in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159: 1215-9.
- 40) Lam QL, Lu L. Role of leptin in immunity. *Cell Mol Immunol* 2007;4:1-13.
- 41) Bruno A, Chanez P, Chiappara G, Siena L, Giammanco S, Gjomarkaj M, *et al.* Does leptin play a cytokine-like role within the airways of COPD patients? *Eur Respir J* 2005;26: 398-405.
- 42) Baranova A, Randhawa M, Jarrar M, Younossi ZM. Adipokines and melanocortins in the hepatic manifestation of metabolic syndrome: nonalcoholic fatty liver disease. *Expert Rev Mol Diagn* 2007;7:195-205.
- 43) Bruno A, Pace E, Chanez P, Gras D, Vachier I, Chiappara G, *et al.* Leptin and leptin receptor expression in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:230-7, 237 e1-444.
- 44) Guler N, Kırerler E, Ones U, Tamay Z, Salmayenli N, Darendeliler F. Leptin: does it have any role in childhood asthma? *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:254-9.
- 45) Mai XM, Chen Y, Krewski D. Does leptin play a role in obesity-asthma relationship? *Pediatr Allergy Immunol* 2009; 20:207-12.