

지방조직과 면역체계의 상호작용 및 관련 염증물질에 관한 고찰

한동대학교 생명식품과학부

김유희 · 최봉혁 · 도명술

The Interaction of Adipose Tissue with Immune System and Related Inflammatory Molecules

Yu-hee Kim, Bong-hyuk Choi and Myoung-Sool Do

School of Life and Food Sciences, Handong Global University, Pohang, Korea

ABSTRACT

Background: Adipose tissues were initially introduced as energy storages, but recently they have become famous as an endocrine organ which produces and secretes various kinds of molecules to make physiologic and metabolic changes in human body. It has been studied that these molecules are secreted in abundance as the adipose tissue becomes bigger along with obesity. Furthermore, it has been found that they are mediating systemic inflammation and generation of metabolic diseases such as type 2 diabetes and atherosclerosis. On the basis of these, we studied previous papers which have been researched about the interaction between preadipocytes and macrophages, adipose tissues and lymph nodes, and adipose tissue secreting molecules. **Results:** Firstly, preadipocytes and macrophages are expressing similar transcriptomes and proteins, and preadipocytes can be converted to mature macrophages which have phagocytic activity. Moreover, the monocytes, which initially located in the bone marrow, are filtrated to the adipose tissue by monocyte chemotatic protein-1 and are matured to macrophages by colony stimulating factor-1. Secondly, adipose tissues and their associated lymph nodes are interacting each other in terms of energy efficiency. Lymph nodes promote lipolysis in adipose tissues, and polyunsaturated fatty acids in adipocytes become energy sources for dendritic cells. Lastly, adipose tissues produce and secrete proinflammatory molecules such as leptin, adiponectin, TNF- α , IL-6, and acute phase proteins, which induce the inflammation and potentially generate metabolic diseases. **Conclusion:** According to these, we can link adipose tissues to inflammation, but we need to affirm the actual levels and roles of adipose tissue-derived proinflammatory molecules in human body. (*Immune Network* 2006;6(4):169-178)

Key Words: Adipose tissue, preadipocyte, macrophage, lymph node, inflammatory molecules

서 론

최근 비만과 과체중 인구가 급격히 늘고 있으며 이와 관련된 대사성 질병의 발생이 증가하고 있다. 이로 인하여 비만의 원인이 되는 지방조직에 대한 연구가 급증하면서 지방조직이 체지방의 조절뿐만 아니라 염증반응을

비롯한 인슐린 저항성, 동맥경화 심지어 특정 암의 발생에도 영향을 주는 것으로 알려졌다. 많은 연구들이 수행된 결과 단순한 에너지 저장고로 알려졌던 지방조직이 신체의 생리 대사적인 변화를 일으키는 내분비기관으로 규명되게 되었다(1). 더 나아가 지방세포에서 염증반응의 표지가 되는 물질(inflammatory markers)인 C-reactive protein (CRP)와 interleukin-6 (IL-6)의 생산 및 분비가 비만환자에서 증가되는 것이 보여져 비만을 낮은 수준의 전신성 염증(low-grade systemic inflammation)으로 규정하고 있다(2). 또한 지방조직과 염증반응의 밀접한 관계에 대

책임저자 : 도명술, 한동대학교 생명식품과학부
☎791-708, 경북 포항시 북구 흥해읍 남송리 3번지
Tel: 054-260-1301, Fax: 054-261-1306
E-mail: msdo@handong.edu

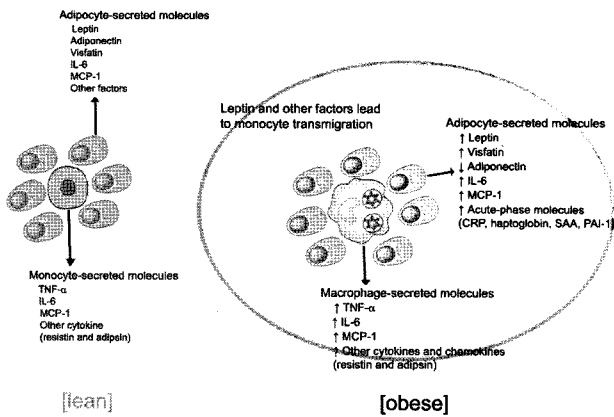


Figure 1. Obesity induces change of adipokine secretion in adipose tissue. Adipose tissue components, especially adipocytes and macrophages undergo changes in adipokine secretion along with obesity.

한 증거들이 여러 방면으로 제시되고 있어 지방조직에 대한 병리학적인 관심들이 고조되고 있다.

지방조직 내부에는 지방세포 외에도 지방전구세포가 존재하며, 면역세포인 대식세포 및 수지상 세포 등이 존재한다고 알려졌다. 그리고 비만의 정도가 증가함에 따라 지방세포의 양과 크기가 증가하는 동시에 성숙한 면역세포의 수가 증가하는 것으로 보고되었다(Fig. 1)(3). 이러한 이유로 지방조직에 존재하는 지방전구세포와 대식세포의 연관성에 관하여 관심을 갖게 되었고, 실제로 지방전구세포와 대식세포의 전사체 분석(transcriptome analysis)으로 지방전구세포와 대식세포가 매우 비슷한 것으로 밝혀냈다. 그리고 지방전구세포가 포식능(phagocytic activity)을 갖는 대식세포로의 전환에 대한 가능성도 제시되었다(4).

지방조직 내에 존재하는 대식세포에 대한 연구에서는 대식세포가 지방전구세포에서 전환된 것이 아니라 골수에서 생성된 단핵세포(monocyte)가 지방조직으로 침투하여 대식세포로 성숙된 것임이 밝혀졌다(3). 이는 지방조직에서 분비되는 monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) 등이 단핵세포(monocyte)를 지방조직으로 유인하여 대식세포로 분화시킨다는 것을 의미한다.

지방조직과 면역반응이 서로 밀접한 관련이 있다는 것에 관한 또 다른 연구가 해부학적 근접성에 기반하여 Pond 등에 의해 제시되고 있다(5-11). 이 연구들은 체내에 전반적으로 분포하고 면역기관 중 중요한 역할을 하는 림프절이 지방조직으로 둘러싸여 있다는 사실에 근거하여 진행되고 있다. 지금까지의 연구 결과, 림프절은 그 주변 지방조직의 지질분해(lipolysis)를 촉진하며, 그 결과 생산된 지방산은 림프절 내 면역세포의 에너지원이 된다고 보고되고 있다.

지방조직은 또한 여러 가지 종류의 염증관련물질(in-

flammatory molecules)과 여러 사이토카인들(cytokines)을 생산하고 분비하는데 이러한 물질들을 아디포카인(adipokine)이라고 부른다(Fig. 1)(12). 이중 렙틴은 지방세포에서 분비하는 대표적인 사이토카인 혹은 호르몬으로서 흥선의 항상성뿐만 아니라 T helper 1 (T_H1) 세포분화와 관련된 사이토카인들의 생산을 촉진시키는 역할을 한다(13). 이러한 아디포카인들은 지방세포와 면역세포의 상호 작용을 유도함으로써, 염증반응을 매개 또는 억제하는 역할을 하는데, 그 대표적인 것들로는 렙틴, 아디포넥틴, tumor necrosis factor- α (TNF- α) 등을 들 수 있고, 그 종류가 계속 늘어나는 추세이다(14-22). 지방조직에서의 아디포카인의 생산이 비만의 정도가 증가함에 따라 증가한다는 사실은 비만에 따른 염증반응과 제2형 당뇨, 그리고 동맥경화증 등의 대사성 질환의 발생을 연결짓는 고리가 된다(23,24).

본 총설에서는 이와 같은 지방세포와 면역세포와의 상호작용 그리고 지방세포에서 분비되는 염증관련 아디포카인들, 그리고 이 아디포카인들에 의한 대사성 질환의 발생 연관성에 대하여 실험적 결과들을 토대로 하여 요약할 것이다.

지방조직과 면역세포의 상호작용

지방전구세포와 대식세포의 연관성. 이미 서론에서 언급한 것처럼 지방조직은 지방세포뿐만 아니라 지방전구세포와 대식세포, 그리고 수지상 세포 등을 포함하고 있다. 이 중에서도 대식세포는 지방조직에서 염증관련물질들을 생산하는 중요한 세포로 인지되고 있으며, 지방조직 내 대식세포의 양은 비만의 정도나 인슐린 저항성과 비례하는 것으로 알려져 있다(3). 이러한 지방조직과 대식세포의 연관성에 대하여 세가지 방향으로 연구가 진행되고 있다.

첫 번째로 지방세포와 대식세포는 그 기원에서 유사점을 많이 갖고 있고, 발현하는 단백질이나 기능 면에서도 많은 공통점을 갖고 있다는 것이다(25-28). 전사체 분석을 통하여 비교해 보았을 때, 성숙한 지방세포보다는 지방전구세포의 전사체가 대식세포와 매우 비슷한 것으로 밝혀졌다(4). 또 다른 문헌에 의하면 지방조직에서 체중의 증가와 관련해서 발현되는 1,304개의 전사체 중 30%가 대식세포를 특징짓는 단백질을 암호화하고 있는 유전자로 확인되었다(3). 이러한 결과들을 종합해 볼 때, 체중 증가와 지방조직 내 대식세포 증가 사이의 분명한 상관관계가 있음을 예상해 볼 수 있다.

두 번째로는 지방전구세포에서 대식세포로의 전환 가능성에 대한 연구이다. 지방전구세포에서 대식세포로의 전환을 확인하기 위해서 지방조직의 초대배양(primary culture)을 통해 기혈관 분획 세포(stroma-vascular fraction)를 얻어서 이로부터 지방전구세포의 핵을 형광으로 표

지하여 쥐의 복강에 주사한 결과 형광으로 표지된 지방전구세포에 대식세포와 같은 포식능이 있음을 확인하였다. 뿐만 아니라 동일한 결과가 지방전구세포주인 3T3-L1을 복강에 주입 할 때도 확인 되었다(4). 이 연구에서 나타난 지방전구세포의 포식능이 지방전구세포에 획득된 것인지, 아니면 지방전구세포가 포식능을 갖는 대식세포로 전환된 것인지에 대한 확인한 결과 포식능을 갖는 세포는 지방전구세포가 대식세포로 전환된 것이라는 결론을 얻었다(4). 이는 성숙한 대식세포에 특징적으로 발현되는 F4/80 항원에 대한 항체를 이용한 실험을 통해 확인하였다(4). 이는 지방전구세포가 대식세포로 전환되며 전환된 대식세포는 포식능을 갖게됨을 보여주는 연구 결과라 할 수 있다.

세 번째로 지방조직에 침투하여 있는 대식세포의 근원에 관한 연구이다. 지방조직 내 대식세포의 기원이 지방전구세포가 대식세포로 전환된 것인지 아니면 외부로부터 단핵세포가 지방조직에 침투하여 지방조직에서 대식세포로 분화된 것인지에 대한 궁금증이 있었다. 위의 질문에 대한 답을 얻기 위하여 먼저 지방조직 내 대식세포의 모여있는 형태를 조사하였고, 성숙한 대식세포에 특징적인 표지인 F4/80 항원에 대한 항체를 사용하여 관찰한 결과 비만 쥐의 지방조직 내 지방세포는 크고 그 주변을 대식세포가 둘러싸고 있는 것을 확인할 수 있었다. 또한 지방조직 내 지방세포의 크기와 대식세포의 비율 사이의 상관 관계를 보면 피하지방조직을 제외하고 생식선 주변, 신장 주변, 장간막 지방조직에서 지방세포의 크기가 커질수록 대식세포의 비율도 증가하는 것으로 확인되었다. 게다가 대식세포의 증가로 인한 염증 매개 물질인 TNF- α , IL-6, iNOS의 생산도 증가하는 것으로 밝혀졌다(3). 그리고 실험군 쥐에 특정 백혈구 표지를 발현시킨 후 방사선 처리를 하고 다른 백혈구 표지를 발현하는 쥐의 골수를 이식한 결과, 지방조직으로 침투한 대식세포는 본래 쥐에 있던 것이 아닌 이식한 골수에서 옮겨온 것으로 밝혀졌다(3). 이는 지방조직에서 분비되는 물질인 MCP-1이 단핵세포를 지방조직으로 유인하고, 지방조직으로 유인된 대식세포는 역시 지방조직에서 생성되는 colony-stimulating factor-1 (CSF-1)에 의해 성숙한 대식세포로 분화되는 것이다(3). 결론적으로 지방조직에 내에서 염증반응에 중요한 역할을 하는 대식세포는 골수로부터 유래한 것이며 지방조직으로부터 염증관련물질의 분비에 중요한 역할을 한다고 볼 수 있다.

지방조직과 면역기관의 상호작용. 지방조직과 면역체계의 밀접한 연관성에 대하여 지방조직과 그것이 둘러싸고 있는 면역기관 사이 해부학적 근접성에 기반한 연구가 진행되고 있다. 이러한 연구는 1997년부터 Pond 등에 의해 진행되고 있는데(5-11), 그 중심에 있는 것이 체내 전반적으로 분포하고 있는 림프절(lymph nodes)과 림

프절을 둘러싸고 있는 지방조직이다.

면역세포의 지방세포에 대한 작용은 첫째로 면역세포에서 분비되는 사이토카인이 지방세포 표면의 사이토카인 수용체(cytokine receptors)의 발현을 증가시킨다는 것이다(29). 실제로 면역 자극이 없거나 림프절로부터 멀리 떨어진 지방세포에서는 TNF receptor I이 발현되지 않지만, 면역 자극이 있는 림프절 근처의 지방세포에서는 TNF receptor I의 발현이 증가함을 보였다(5). 둘째로 림프절의 면역세포는 그 주변 지방세포의 지질분해작용을 촉진시킨다(6). 림프절이 국소적으로 활성화되면 근접한 지방조직에서의 지질분해가 증가하며(7), 면역계의 활성이 지속되면 림프절 근처의 지방세포에서만 보이던 지질분해가 사이토카인의 작용에 의해 같은 지방조직 내 먼 곳의 지방세포로까지 번지게 된다(8).

지방세포의 면역세포에 대한 작용은 림프절의 면역반응으로 인해 지방조직에 생성된 지방산이 관여하는 바가 크다. 연구 결과에 따르면, 림프절 주변의 지방세포는 다른 부위의 지방세포보다 포화 지방산의 양이 적고, 불포화 지방산의 양이 많다(9). 또한 림프절 주변 지방조직에 존재하는 수지상 세포(dendritic cells)에도 프로스타글란딘(prostaglandins)과 류코트리엔(leukotrienes)의 전구체가 되는 아라키돈산(arachidonic acid) 및 도코사헥사에노산(docosahexaenoic acid)이 비교적 높은 비율로 존재함을 알 수 있다(10). 지방세포의 지방산 구성과 수지상 세포의 지방산 구성 사이의 불포화 지수 사이 유의적인 관계가 있는 것으로 미루어 보아 지방조직 내 수지상 세포는 그 작용에 필요한 지질을 인접한 지방세포로부터 얻는다는 결론을 얻을 수 있다(10). 림프절 내의 면역세포 또한 그 활성에 필요한 지방산을 면역 자극을 받아 지방산을 새롭게 생산한 근처의 지방조직으로부터 얻는다는 연구 결과가 있다(11). 이를 토대로 우리는 면역계의 활동에 필요한 에너지는 면역세포와 근접해 있는 지방세포로부터 얻는다는 결론을 얻을 수 있다. 이것은 많은 에너지를 필요로 하는 면역계로서는 다른 조직과의 에너지 경쟁을 최소화하면서 동시에 최상의 에너지를 갖는 효율적인 체계인 것이다.

아디포카인(Adipokines)의 염증 조절 작용과 대사성 질환

아디포카인은 지방조직에서 분비되는 사이토카인을 지칭한다. 아디포카인은 지방세포에서 특징적으로 분비되는 아디포카인들(e.g. 렙틴, 아디포넥틴, 레지스틴, 아딤신, 비스파틴)과 이미 밝혀진 사이토카인 중 지방조직에서 분비되어 염증을 매개하는 사이토카인들(e.g. TNF- α , IL-6 등), 그리고 급성기 반응 물질들(e.g. CRP, haptoglobin, SAA, PAI-1)로 분류할 수 있다. 또한 아디포카인은 혈중 수치가 높을 경우에 염증반응, 인슐린 저항성,

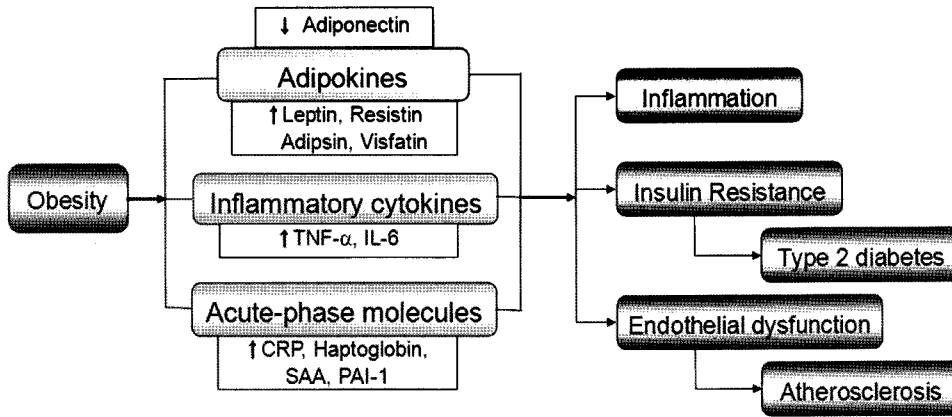


Figure 2. Secretion of inflammatory molecules and generation of metabolic diseases in obese state. As a result of obesity, adipokine secretion levels are changed. Consequently, inflammation, insulin resistance, and endothelial dysfunction are induced by more than normal ranges of adipokine level.

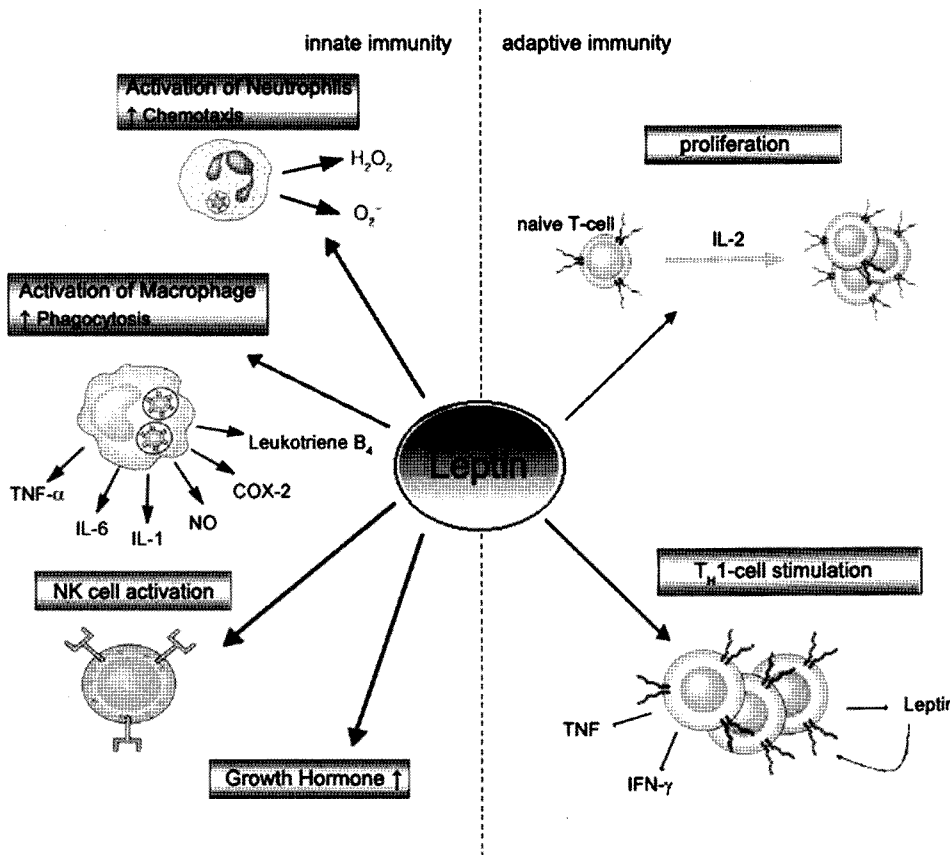


Figure 3. Effects of leptin on innate and adaptive immunity. In innate immunity, leptin stimulates the activities of macrophages, neutrophils, and natural killer cells. In adaptive immunity, leptin mediates proliferation of naive T cells in thymus and secretion of cytokines from T helper 1 cells.

내피 기능의 장애를 유도하며, 이 증상들은 더 나아가 제 2형 당뇨 및 동맥경화로 발전되기도 한다(Fig. 2). **렙틴(Leptin)**. 지방조직을 단순한 에너지 저장고에서 내분비 기관의 개념으로 연구자들의 관심을 옮기는 데 기여한 물질이 바로 렙틴이다. 식욕 억제 호르몬으로 알려진 렙틴은 최근에 염증관련 기능을 하는 사이토카인으로 밝혀지면서 비만과 염증을 연결하는 중심에 놓이게 되었다(30). 또한 렙틴은 면역 조절자(immune mediator)로서 여러 가지 광범위한 기능을 갖는 것으로 알려졌다. 면역 조절자로서의 렙틴은 중추신경계 및 뇌하수체의

신호전달체계에 영향을 준다. 신경내분비계(neuroendocrine system)와 면역계(immune system)의 신호전달은 시상하부, 뇌하수체, 부신으로 연결되는 HPA 축(hypothalamus-pituitary-adrenal axis)을 통해 일어난다. 면역세포에서 분비되는 IL-1, IL-6, TNF, IFN- γ 의 작용이 HPA 축을 통하여 일어나는데 렙틴 역시 이 축을 통해 사이토카인으로서의 역할을 감당한다(31). HPA 축으로 대표되는 중추에서의 역할과 함께 말초에서도 렙틴은 중요한 기능을 담당하는데 T세포 형성 및 T_H1 세포로의 분화, 조절 작용, 혈관형성, 췌장 β 세포의 기능 및 인슐린 분비에도

렙틴이 영향을 미치는 것으로 보고되고 있다(12,32-34).

렙틴은 대식세포, 호중구세포(neutrophils) 및 자연살해세포(natural killer cells)의 기능과 관련해 선천성 면역에 기여한다(Fig. 3). 렙틴은 대식세포를 활성화시켜 대식세포의 식균작용을 촉진한다. 그리고 활성화된 대식세포는 염증관련 사이토카인, 류코트리엔 B₄ (leukotriene B₄), cyclooxygenase-2 (COX-2), 산화질소(nitric oxide)를 생산하여 면역 반응에 큰 영향을 미친다(35-37). 호중구세포 역시 렙틴에 의해 활성화되어 주화성(chemotaxis)이 높아지고 활성산소를 생산하게 된다(38). 렙틴의 호중구세포에 대한 작용은 쥐에서는 직접적으로 일어나는 반면, 사람에서는 단핵세포에서 분비되는 TNF를 통한 간접적인 방법으로 일어난다고 밝혀졌다(39). 렙틴은 자연살해세포의 발생 및 활성화에 관여하며(40), 체내에서 자연살해세포의 적정 수준 유지에 영향을 미칠 가능성을 갖고 있다(41). 렙틴은 성장 호르몬의 생산을 촉진하는데, 이는 면역 세포의 생존 및 증식을 조절하여 면역 항상성의 유지에 중요한 기능을 한다(37).

렙틴의 후천성 면역에 대한 작용은 T세포의 증식 및 성숙과 관련해서 많은 연구가 이루어졌다(Fig. 3). 렙틴은 흉선에서 항원을 만나기 전의 원시 T세포(naive T cell)의 증식을 유도하며, 증식된 T세포에 의해 염증관련 사이토카인 IL-2와 intracellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), very late antigen 2 (VLA2) 같은 유착분자(adhesion molecule)들의 발현이 증가된다. 유착분자의 발현 증가로 인해 염증 부위로의 면역 세포 이동 및 활성이 유도된다(13).

렙틴이 여러 가지 자가면역질환(autoimmune diseases)의 발생에 큰 영향을 미친다는 것이 렙틴 결핍종인 *ob/ob* 쥐를 이용한 실험을 통해 밝혀졌다. 렙틴 결핍인 쥐에 렙틴을 주입했을 때, 면역관련 사이토카인의 분비가 증가하고 이것은 병원성 T세포의 자가작용을 유도해서 다발성 경화증의 모델이 되는 중추신경계의 염증성 질환이 발생하는 것으로 나타났다(42). 그 밖에 렙틴으로 인한 간염, 대장염, 자가면역당뇨, 염증성 장질환(inflammatory bowel disease)의 발생도 확인되었다(43-46).

이와 같이 렙틴은 염증반응뿐만 아니라 면역 조절자로서 선천성 면역, 후천성 면역, 그리고 자가면역질환 등 여러 방면에서 광범위한 역할을 하는 것으로 보인다.

아디포넥틴(Adiponectin). 아디포넥틴은 지방세포에서 많이 발현되는 단백질로서 보체(C1q)이며 Acrp30, AdipoQ, ApM1, GBP28 등의 이름으로 불리기도 한다. 이것은 렙틴과 반대의 역할을 하는데, 비만, 인슐린 저항성, 대동맥 심장질환 상태, 그리고 CRP 수치가 높을 때, 아디포넥틴의 수치는 낮아진다(47). 반대로 아디포넥틴의 수치가 높을 때는 심근경색의 위험이 줄어들고 나아가 심근경색을 치료하는 효과가 있다는 보고가 있는데(48), 이는 TNF- α 에 의해 유도된 VCAM-1 등의 유착분자의 발

현을 억제하여 내피의 염증반응을 줄이고, 혈관 평활근 세포의 증식을 억제하며(49), 대식세포가 지방을 갖는 세포(foam cell)로 변하는 것을 억제함으로써 가능하다고 알려져 있다(50). 또한 아디포넥틴은 대식세포의 TNF- α 생산을 억제하며 포식작용(phagocytosis)을 억제함으로써 항염증 작용도 갖는데(51), 이것이 adenosine monophosphate activated kinase (AMPK)에 의해 증가될 가능성이 제기되고 있다(52). 아디포넥틴은 인슐린 저항성을 역전시켜 인슐린 민감성으로 돌아서도록 한다. 그 경로는 두 가지로 살펴볼 수 있는데, 첫 번째로는 I κ B kinase inhibitor에 의한 NF- κ B 신호전달 억제로 TNF- α 의 수치가 감소하여 아디포넥틴의 수치가 증가함을 통해 전신성 인슐린 민감성을 증진시킨다(53). 두 번째로는 AMPK를 자극하여 acetyl coenzyme A carboxylase 작용을 막아 간에서의 당 생성을 감소시키고 근육에서의 지방산 산화를 증가시킴을 통해 전신성 인슐린 민감성을 증진시킨다(54). 이와 같이 아디포넥틴은 항염증 작용과 인슐린 민감성의 증가와 관련되는 역할을 하는 것으로 알려졌다.

레지스틴(Resistin), 아딤신(adipsin), 비스파틴(visfatin). 레지스틴(resistin)은 지방조직에서 특이적으로 분비되는 호르몬으로서 근육과 간의 인슐린 저항성을 직접적으로 유도하는 작용을 한다(24). 특히 염증상태에서 인슐린 저항성을 매개하는 중요한 물질인 레지스틴은 Endothelin-1 (ET-1)의 mRNA 발현과 분비를 촉진시켜 내피세포의 활성화에 기여한다. 또한 내피세포 활성을 억제하는 간접적인 물질인 TNF receptor-associate factor-3 (TRAF-3)를 낮은 수준으로 발현시키는 역할을 하기도 한다(15). 이는 인슐린 저항성이 있는 환자의 내피세포 기능장애와도 연관이 된다. 그리고 레지스틴은 VCAM-1과 MCP-1의 발현을 크게 증가시키고 대동맥 평활근 세포의 증식을 유도하여 초기 동맥경화 증세를 유발한다(15). 하지만, 이러한 레지스틴의 유전자 및 단백질이 사람에게서는 지방세포보다는 대식세포에서 많이 발견되고 있고(55), 쥐를 이용한 실험과 일치하지 않은 결과를 보여주고 있어 많은 논란이 되고 있다(12).

아딤신(adipsin)은 사람의 complement factor D⁴⁶와 같으며, 보체 구성물질들과 함께 지방세포와 단핵세포 및 대식세포에서 많이 발현된다(56,57). 비만 시 설치류에서는 아딤신의 혈중 수치가 낮아졌는데, 사람에서는 증가하거나 변함이 없는 수치를 나타내는 것으로 보고되었다(58). 그리고 아딤신은 지방세포의 분화 정도를 나타내는 표지 물질로 사용된다.

비스파틴(visfatin)은 내장 지방조직에서 많이 생산되고 분비된다(59). 인슐린 수용체에 붙어서 그것을 활성화 시키는 것을 통해 인슐린과 비슷한 기능을 갖는다(59). 비스파틴은 엔도톡신(endotoxin)에 의해 자극된 호중구세포에서 생산되며 호중구세포의 사멸을 억제한다

(60). 즉, 비스파틴은 지방조직과 염증반응을 연결하는 고리가 된다고 말할 수 있다.

염증관련 사이토카인(Inflammatory cytokines).

Tumor necrosis factor- α (TNF- α): 현재 지방세포에서 발현되고 분비되는 여러 가지 종류의 사이토카인들이 규명되고 있는데, 제일먼저 연구의 대상이 된 물질이 TNF- α 이다(14). 사람의 경우 TNF- α mRNA가 주로 지방세포에서 발현되는 것으로 발견되었다(3). 반면 단백질은 지방세포의 세포막에 붙은 형태로 발견되었고 분비형의 대부분은 대식세포를 주로 포함하는 기혈관 분획에서 발견되었다(61). 지방조직에서 혈중으로 분비되는 정도에 대해서는 아직 밝혀지지 않았지만, 국소적으로 지방세포의 인슐린 저항을 야기시키는 것으로 밝혀진 바 있다(62).

비만 시, 지방조직에서 TNF- α 의 발현이 급격히 증가하는 것을 발견함으로써 인해 TNF- α 가 인슐린 저항성의 발생에 영향을 미칠 가능성이 제기되었다(14). 실제로 TNF- α 는 인슐린 수용체의 세린기(serine group)를 인산화시키거나 인슐린 수용체의 발현 억제제를 통해 인슐린 신호전달을 막는 것으로 나타났다(63).

TNF- α 는 또한 동맥경화증의 발생 및 진행에 크게 관여한다. NF- κ B 활성화, VCAM-1, ICAM-1, selectin, MCP-1의 발현 증가, 대동맥 내피세포 및 혈관 평활근세포의 발현 증가를 통해 동맥경화의 발생을 촉진시킨다(64). 내피세포에서의 산화질소 생산을 줄이고, 혈관 확장기능에 손상을 입힌다. 또한 PKB와 Akt를 탈인산화시킴으로써 내피세포의 사멸을 증가시켜 내피의 손상을 가져온다(65).

또한 TNF- α 는 IL-6, 합토클로빈(66), 신경성장인자(nerve growth factor)(67)의 생합성을 조절하는 등 지방조직의 사이토카인 분비 체계에 중추적인 역할을 담당하고 있다.

Interleukin-6 (IL-6): IL-6 역시 비만과 함께 지방조직에서 발현 및 분비가 증가하는 염증관련 사이토카인으로 관심을 모으고 있다(15). 간에서 생산되는 급성기 물질인 CRP의 발현을 조절하는 것이 지방조직에서 분비된 IL-6라는 것이 밝혀졌다(68). 또한 IL-6 수용체가 뇌하수체에서 발견됨으로써 인해 IL-6의 중추적인 역할이 제기되었으며(69), 이는 지방세포에서 시상하부로 에너지 균형 조절에 대한 정보를 전달하는 물질로 여겨진다(12).

IL-6는 전신의 지질분해를 유도하여 당 대사 억제로 식욕과 체중을 감소시키며, 비만과 관련하여 나타나는 병리를 조절한다(70). 동맥경화 초기 단계에 관여하며(15), 인슐린 수용체(IRS-1)의 활성을 감소시켜 인슐린 저항성을 유도한다(23). IL-6는 당뇨 형성에 독립적으로 존재하는 위험요소가 된다(71).

기타 사이토카인: 이외에도 많은 연구를 통하여 IL-1 β ,

IL-8, IL-10, IL-17D 등 많은 종류의 사이토카인이 지방조직에서 합성된다고 알려져 있다. 사람 지방세포에서의 IL-8 유전자 발현은 IL-1 β 와 TNF- α 에 의해 촉진된다(16). 그래서 IL-8는 비만 시 TNF- α 에 의해 촉진되는 또 다른 사이토카인인 IL-6와 함께 혈중 수치가 높아진다(72). 항염증 작용을 갖는 IL-10의 혈중 수치 또한 비만 시 증가하며(17), 사람의 지방세포 및 기혈관 분획에서 분비되는 것으로 확인되었다(73). IL-17D는 내피세포에서의 IL-6 및 IL-8의 생산을 촉진하는 것으로 밝혀졌는데(74), 지방세포에서 분비되는 것에 대한 연구 결과가 없어 아디포카인으로 추정될 뿐이다. IL-18의 혈중 수치 또한 비만과 함께 증가하며(75) 사람의 피하 지방조직과 내장 지방조직의 성숙한 지방세포 및 기혈관 분획에서 유전자가 발현되고 있는 것으로 나타났지만, 지방세포에서 분비되는 양이 그리 많지는 않다고 알려져 있다(76).

급성기 물질(Acute-phase molecules).

C-reactive protein (CRP): 간에서 주로 합성되는 급성기 반응물질로 알려졌던 CRP가 비만 및 당뇨와 관련하여 증가하는 염증 표지로 밝혀졌다(20). 성숙 과정에 있거나 성숙한 지방세포에서의 CRP 발현이 *in vitro* 상에서 확인되었는데, 사람의 지방조직에서 mRNA 발현이 확인되었지만, 단백질로 발현되는 양은 적은 것으로 나타났다(12). 하지만, 지방조직을 CRP 분비 기관으로 규정하고 있는 이유는 비만 시 증가하는 IL-6 때문인데, 이것이 간에서 생산되는 CRP 및 혈중 CRP 농도를 조절하기 때문이다. 즉, 비만 시 지방세포에서 분비되는 IL-6를 통한 간접적인 방법으로 지방조직이 혈중 CRP 레벨에 중요한 역할을 감당한다(68).

CRP는 여러 종류의 단백질의 발현을 증가 혹은 감소시킴으로써 심근경색의 발생을 야기시킨다. CRP에 의해 내피의 VCAM-1, ICAM-1, selectin, MCP-1 발현이 증가되어 혈관 염증이 발생하게 된다(77). 그리고 CRP는 산화질소 합성효소(nitric oxide synthase)의 발현을 억제시켜 산화질소 생산을 감소시키는데, 이는 궁극적으로는 혈관생성을 억제하게 된다(78). 또한 안지오텐신 제1형 수용체(angiotensin type I receptor)의 세포 표면 발현을 증가시켜 안지오텐신 제2형(angiotensin II)에 의한 활성 산소 생산을 증가시키고 혈관 평활근 세포의 이동과 증식, 혈관 개조에 영향을 미친다(79,80).

합토클로빈(Haptoglobin): 설치류 및 사람의 지방조직에서 합토클로빈 유전자가 발현된다는 보고가 있다(21,81). 그리고 TNF- α 가 지방세포에서의 합토클로빈 발현 촉진에 중요한 요인이 된다고 알려졌다(81). 또한 합토클로빈의 발현이 카테콜아민이나 β 3-adrenoceptor agonist에 의해 촉진되며 이것은 합토클로빈의 교감신경 조절자로서의 역할을 지지한다(81).

Serum amyloid A (SAA): SAA는 간에서 주로 발현되는

급성기 반응물질로 당뇨 시 지방조직에서의 발현이 크게 증가한다(22). 고혈당 상태일 때 활성화되어 지질 대사에 영향을 주어 당뇨와 고지혈증에 기여하는 것으로 생각된다(24). High-density lipoprotein (HDL) 콜레스테롤 내의 아포지단백질(apolipoprotein) A1에 붙어 이것을 아테롬성 거품세포(atheromatous foam cell)로 저장하며, 이로 인해 동맥경화가 발생된다(82). 또한 SAA는 전신성 염증과 관련되는데, TNF- α , IL-6와 같은 염증관련 사이토카인에 의해 그 발현이 증가되어 T cell에서의 사이토카인 생산을 촉진시킨다(83).

Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1): 혈관조혈성 유지(haemostasis)에 중요한 역할을 하는 물질인 PAI-1(83)은 주로 혈소판과 내피세포에서 생산되는데, 비만, 염증 및 TNF- α , TGF- β , ANG II, 유리지방산의 농도가 높을 때, 그리고 고인슐린혈증(hyperinsulinemia), 고혈당증(hyperglycemia) 등의 대사성 질환 상태에서 지방조직의 생산이 증가한다(84). 이는 응고 물질들의 생산을 증가시키고, 혈소판 활성화, 프로스타글란딘 생산 증가로 고응고 상태(hypercoagulable state), 동맥경화 등의 질병을 야기시킨다(15).

기타. 신체 내 기관들은 성인이 되면 최종 크기에 도달하여 더 이상 커지지 않는데, 유독 지방조직만은 체중의 증가와 관련하여 계속 크기가 증가한다. 이것에 관여하는 요인이 지방조직의 분화 시 발현되기 시작하는 혈관생성 성장인자, 즉 vascular endothelial growth factor (VEGF)이다(18). VEGF는 인슐린에 의존적으로 지방세포에서 발현되고 분비되며(85) 이는 고혈압, 대사성 질환, 혈관병증, 혈관 염증 등을 야기시키고 대동맥 내피하에서 대식세포가 모여 내층이 두껍게 된다(15). 혈관생성 인자인 VEGF는 혈관 형성술 후, 카테터 주입 시술 후(postcatheterization) 혈관 재협착이 가능하게 해 주어 임상에서도 활용되고 있다(86). 비만에 의한 전신성 VEGF의 변화, 그리고 비만과 심혈관 질환이 동시에 진행될 때, 항 VEGF 치료가 어떤 기능을 할지에 대한 연구가 요구된다.

일찍이 교감신경의 성장 및 생존에 관련되는 뉴로트로핀(neurotrophin)으로 발견되었던 신경 성장 인자인 nerve growth factor (NGF)가 설치류 및 사람의 지방조직에서 생합성되고 분비되는 것이 밝혀졌다(19). 현재 NGF는 사이토카인은 아니지만, 유전자의 발현과 분비가 TNF- α 에 의해 촉진됨으로 인해 염증반응물질로 제시되게 되었다고(19), 염증 및 면역 반응과 관련되는 것으로 여겨지고 있다(87,88).

고 찰

지금까지 지방조직과 면역체계와의 연관성에 대하여 지방전구세포와 대식세포의 유사성, 지방조직과 면역기관의 상호 작용, 그리고 지방조직에서 분비되는 염증관

련물질과 관련된 대사성 질환의 세 가지 측면에서 살펴 보았다.

첫 번째로 지방전구세포와 대식세포의 유전자와 발현되는 단백질 차원에서의 유사성을 갖고 있으며 지방전구세포에서 대식세포로의 전환 가능성이 있음을 기술하였다. 더 나아가 대식세포로 전환된 지방전구세포의 유래에 대한 연구의 조사를 통하여 골수에 있던 단핵세포가 지방조직에서 분비되는 MCP-1에 의해 지방조직으로 유인되며 CSF-1에 의해 대식세포로 성숙하는 것을 알게 되었다. 이것으로 지방전구세포와 대식세포의 연관성은 물론 지방조직과 대식세포의 상호작용이 밝혀지게 되었다.

두 번째로 지방조직과 면역기관 사이의 상관 관계에 대한 연구는 면역세포의 지방세포에 대한 작용과 역으로 지방세포의 면역세포에 대한 작용들을 Pond 등에 의해 수행된 연구 결과들을 토대로 정리하였다. 림프절 내 면역세포에 의해 촉진된 지방세포의 지질분해작용과 그 결과 생산된 지방산이 림프절 내 수지상 세포의 에너지원이 된다는 흥미로운 연구결과가 있었다. 이를 통해 면역기관이 근접한 지방조직으로부터 필요한 에너지를 얻는 최상의 에너지 체계를 구축하고 있다는 것을 추론해 볼 수 있다.

세 번째로 지방조직에서 체중 증가와 관련하여 분비되는 여러 가지 종류의 염증 관련 물질과 그로 인해 야기되는 염증, 제2형 당뇨, 동맥경화 등의 대사성 질환에 대해 살펴보았다. 염증 관련 물질들의 예로 렙틴, 아디포넥틴으로 대표되는 아디포카인, 면역관련 사이토카인인 TNF- α 와 IL-6, 급성기 물질인 CRP, 합토글로빈, SAA, PAI-1, 성장인자인 VEGF, NGF 등이 지방세포나 지방조직에서 분비됨을 알 수 있었으며, 특히 이러한 염증관련 물질들이 제2형 당뇨와 혈관 질환의 발생에 밀접하게 관여하고 있음을 보여주었다.

하지만, 지금까지 밝혀진 지방조직과 면역기관에 대한 연구 결과들을 토대로 지방조직과 염증을 연결하기에는 그 결과들이 아직 시작의 단계에 불과한 것이 사실이다. 그래서 추가적인 연구들이 많이 요구되는 실정인데, 특히 지방조직에서 분비되는 염증 관련 물질에 대한 몇 가지 심화된 연구가 필요하다. 그 중 하나가 혈액 속에 존재하는 렙틴, 아디포넥틴, TNF- α , IL-6, CRP, 합토글로빈, SAA, PAI-1, VEGF, NGF 등의 사이토카인들이 정말 지방조직에서 분비된 것인지에 대한 연구이다. 또한 이러한 물질들이 지방조직에서 분비된다면 염증, 인슐린 저항성, 제2형 당뇨, 동맥경화 같은 대사성 질환에 어느 정도 기여하는지에 대해서도 더 많은 연구가 요구된다.

참 고 문 헌

1. Mohamed-Ali V, Pinkney JH, Coppack SW: Adipose tissue

- as an endocrine and paracrine organ. *Int J Obes Relat Metab Disord* 22;1145-1158, 1998
2. Fantuzzi G: Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 115;911-919, 2005
 3. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW Jr: Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* 112;1796-1808, 2003
 4. Charriere G, Cousin B, Arnaud E, Andre M, Bacou F, Penicaud L, Casteilla L: Preadipocyte conversion to macrophage. Evidence of plasticity. *J Biol Chem* 278;9850-9855, 2003
 5. MacQueen HA, Pond CM: Immunofluorescent localization of tumour necrosis factor- α receptors on the popliteal lymph node and the surrounding adipose tissue following a simulated immune challenge. *J Anat* 192;223-231, 1998
 6. Pond CM: Physiological specialisation of adipose tissue. *Prog Lipid Res* 38;225-248, 1999
 7. Pond CM, Mattacks CA: In vivo evidence for the involvement of the adipose tissue surrounding lymph nodes in immune responses. *Immunol Lett* 63;159-167, 1998
 8. Pond CM, Mattacks CA: The activation of adipose tissue associated with lymph nodes during the early stages of an immune response. *Cytokine* 17;131-139, 2002
 9. Mattacks CA, Pond CM: The effects of feeding suetenriched chow on site-specific differences in the composition of triacylglycerol fatty acids in adipose tissue and its interactions in vitro with lymphoid cells. *Br J Nutr* 77;621-643, 1997
 10. Pond CM: Adipose tissue and the immune system. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 73;17-30, 2005
 11. Pond CM, Mattacks CA: The source of fatty acids incorporated into proliferating lymphoid cells in immune-stimulated lymph nodes. *Br J Nutr* 89;375-383, 2003
 12. Trayhurn P, Wood IS: Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br J Nutr* 92;347-355, 2004
 13. 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* 394;897-901, 1998
 14. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM: Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 259;87-91, 1993
 15. Berg AH, Scherer PE: Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. *Circ Res* 96;939-949, 2005
 16. Bruun JM, Pedersen SB, Richelsen B: Interleukin-8 production in human adipose tissue. Inhibitory effects of anti-diabetic compounds, the thiazolidinedione ciglitazone and the biguanide metformin. *Horm Metab Res* 32;537-541, 2000
 17. Esposito K, Pontillo A, Giugliano F, Giugliano G, Marfella R, Nicoletti G, Giugliano D: Association of low interleukin-10 levels with the metabolic syndrome in obese women. *J Clin Endocrinol Metab* 88;1055-1058, 2003
 18. Claffey KP, Wilkison WO, Spiegelman BM: Vascular endothelial growth factor. Regulation by cell differentiation and activated second messenger pathways. *J Biol Chem* 267;16317-16322, 1992
 19. Peeraully MR, Jenkins JR, Trayhurn P: NGF gene expression and secretion in white adipose tissue: regulation in 3T3-L1 adipocytes by hormones and inflammatory cytokines. *Am J Physiol* 287;331-339, 2004
 20. Tchernof A, Nolan A, Sites CK, Ades PA, Poehlman ET: Weight loss reduces C-reactive protein levels in obese postmenopausal women. *Circulation* 105;564-569, 2002
 21. Chiellini C, Bertacca A, Novelli SE, Gorgun CZ, Ciccarone A, Giordano A, Xu H, Soukas A, Costa M, Gandini D, Dimitri R, Bottone P, Cecchetti P, Pardini E, Perego L, Navalesi R, Folli F, Benzi L, Cinti S, Friedman JM, Hotamisligil GS, Maffei M: Obesity modulates the expression of haptoglobin in the white adipose tissue via TNF α . *J Cell Physiol* 190;251-258, 2002
 22. Lin Y, Rajala MW, Berger JP, Moller DE, Barzilay N, Scherer PE: Hyperglycemia-induced production of acute phase reactants in adipose tissue. *J Biol Chem* 276;42077-42083, 2001
 23. Arner P: Insulin resistance in type 2 diabetes - role of the adipokines. *Curr Mol Med* 5;333-339, 2005
 24. Lau DC, Dhillon B, Yan H, Szmikto PE, Verma S: Adipokines: molecular links between obesity and atherosclerosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 288;2031-2041, 2005
 25. Ricote M, Li AC, Willson TM, Kelly CJ, Glass CK: The peroxisome proliferator-activated receptor- γ is a negative regulator of macrophage activation. *Nature* 391;79-82, 1998
 26. Pelton PD, Zhou L, Demarest KT, Burriss TP: PPAR γ activation induces the expression of the adipocyte fatty acid binding protein gene in human monocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 261;456-458, 1999
 27. Lin Y, Lee H, Berg AH, Lisanti MP, Shapiro L, Scherer PE: The lipopolysaccharide-activated toll-like receptor (TLR)-4 induces synthesis of the closely related receptor TLR-2 in adipocytes. *J Biol Chem* 275;24255-24263, 2000
 28. Cousin B, Munoz O, Andre M, Fontanilles AM, Dani C, Cousin JL, Laharrague P, Casteilla L, Penicaud L: A role for preadipocytes as macrophage-like cells. *FASEB J* 13;305-312, 1999
 29. Coppack SW: Pro-inflammatory cytokines and adipose tissue. *Proc Nutr Soc* 60;349-356, 2001
 30. Trayhurn P: The biology of obesity. *Proc Nutr Soc* 64;31-38, 2005
 31. Haddad JJ, Saade NE, Safieh-Garabedian B: Cytokines and neuro-immune-endocrine interactions: a role for the hypothalamic-pituitary-adrenal revolving axis. *J Neuroimmunol* 133;1-19, 2002
 32. Bennett BD, Solar GP, Yuan JQ, Mathias J, Thomas GR, Matthews W: A role for leptin and its cognate receptor in hematopoiesis. *Curr Biol* 6;170-1180, 1996
 33. Park HY, Kwon HM, Lim HJ, Hong BK, Lee JY, Park BE, Jang Y, Cho SY, Kim HS: Potential role of leptin in angiogenesis: leptin induces endothelial cell proliferation and expression of matrix metalloproteinases in vivo and in vitro. *Exp Mol Med* 33;95-102, 2001
 34. Friedman JM, Halaas JL: Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature* 395;763-770, 1998
 35. Mancuso P, Gottschalk A, Phare SM, Peters-Golden M, Lukacs NW, Huffnagle GB: Leptin-deficient mice exhibit impaired host defense in Gram-negative pneumonia. *J Immunol* 168;4018-4024, 2002
 36. Zarkesh-Esfahani H, Pockley G, Metcalfe RA, Bidlingmaier M, Wu Z, Ajami A, Weetman AP, Strasburger CJ, Ross RJ: High-dose leptin activates human leukocytes via receptor expression on monocytes. *J Immunol* 167;4593-4599, 2001
 37. Dixit VD, Mielenz M, Taub DD, Parvizi N: Leptin induces growth hormone secretion from peripheral blood mononuclear cells via a protein kinase C- and nitric oxide-dependent mechanism. *Endocrinology* 144;5595-5603, 2003
 38. Caldefie-Chezet F, Poulin A, Vasson MP: Leptin regulates functional capacities of polymorphonuclear neutrophils. *Free Radic Res* 37;809-814, 2003
 39. Zarkesh-Esfahani H, Pockley AG, Wu Z, Hellewell PG, Weetman AP, Ross RJ: Leptin indirectly activates human neutrophils via induction of TNF- α . *J Immunol* 172;1809-1814, 2004
 40. 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* 298;297-302, 2002
41. La Cava A, Matarese G: The weight of leptin in immunity. *Nat Rev Immunol* 4;371-379, 2004
 42. Sanna V, Di Giacomo A, La Cava A, Lechler RI, Fontana S, Zappacosta S, Matarese G: Leptin surge precedes onset of autoimmune encephalomyelitis and correlates with development of pathogenic T cell responses. *J Clin Invest* 111;241-250, 2003
 43. Siegmund B, Lear-Kaul KC, Faggioni R, Fantuzzi G: Leptin deficiency, not obesity, protects mice from Con A-induced hepatitis. *Eur J Immunol* 32;552-560, 2002
 44. Siegmund B, Lehr HA, Fantuzzi G: Leptin: a pivotal mediator of intestinal inflammation in mice. *Gastroenterology* 122; 2011-2025, 2002
 45. Matarese G, Sanna V, Lechler RI, Sarvetnick N, Fontana S, Zappacosta S, La Cava A: Leptin accelerates autoimmune diabetes in female NOD mice. *Diabetes* 51;1356-1361, 2002
 46. Gaetke LM, Oz HS, Frederich RC, McClain CJ: Anti-TNF-alpha antibody normalizes serum leptin in IL-2 deficient mice. *J Am Coll Nutr* 22;415-420, 2003
 47. Higashiura K, Ura N, Ohata J, Togashi N, Takagi S, Saitoh S, Murakami H, Takagawa Y, Shimamoto K: Correlations of adiponectin level with insulin resistance and atherosclerosis in Japanese male populations. *Clin Endocrinol (Oxf)* 61; 753-759, 2004
 48. Okamoto Y, Kihara S, Ouchi N, Nishida M, Arita Y, Kumada M, Ohashi K, Sakai N, Shimomura I, Kobayashi H, Terasaka N, Inaba T, Funahashi T, Matsuzawa Y: Adiponectin reduces atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 106;2767-2770, 2002
 49. Goldstein BJ, Scalia R: Adiponectin: a novel adipokine linking adipocytes and vascular function. *J Clin Endocrinol Metab* 89;2563-2568, 2004
 50. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Nishida M, Matsuyama A, Okamoto Y, Ishigami M, Kuriyama H, Kishida K, Nishizawa H, Hotta K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Yamashita S, Funahashi T, Matsuzawa Y: Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages. *Circulation* 103;1057-1063, 2001
 51. Yokota T, Oritani K, Takahashi I, Ishikawa J, Matsuyama A, Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Tenner AJ, Tomiyama Y, Matsuzawa Y: Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages. *Blood* 96;1723-1732, 2000
 52. Shibata R, Ouchi N, Kihara S, Sato K, Funahashi T, Walsh K: Adiponectin stimulates angiogenesis in response to tissue ischemia through stimulation of amp-activated protein kinase signaling. *J Biol Chem* 279;28670-28674, 2004
 53. Shoelson SE, Lee J, Yuan M: Inflammation and the IKK beta/1 kappa B/NF-kappa B axis in obesity- and diet-induced insulin resistance. *Int J Obes Relat Metab Disord* 27;S49-S52, 2003
 54. Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, Ito Y, Waki H, Uchida S, Yamashita S, Noda M, Kita S, Ueki K, Eto K, Akanuma Y, Froguel P, Foufelle F, Ferre P, Carling D, Kimura S, Nagai R, Kahn B, Kadowaki T: Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat Med* 8;1288-1295, 2002
 55. Nagaev I, Smith U: Insulin resistance and type 2 diabetes are not related to resistin expression in human fat cells or skeletal muscle. *Biochem Biophys Res Commun* 285;561-564, 2001
 56. White RT, Damm D, Hancock N, Rosen BS, Lowell BB, Usher P, Flier JS, Spiegelman BM: Human adiponin is identical to complement factor D and is expressed at high levels in adipose tissue. *J Biol Chem* 267;9210-9213, 1992
 57. Gabrielsson BG, Johansson JM, Lonn M, Jernas M, Olbers T, Peltonen M, Larsson I, Lonn L, Sjostrom L, Carlsson B, Carlsson LM: High expression of complement components in omental adipose tissue in obese men. *Obes Res* 11;699-708, 2003
 58. Cianflone K, Xia Z, Chen LY: Critical review of acylation-stimulating protein physiology in humans and rodents. *Biochim Biophys Acta* 1609;127-143, 2003
 59. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, Segawa K, Tanaka M, Kishimoto K, Matsuki Y, Murakami M, Ichisaka T, Murakami H, Watanabe E, Takagi T, Akiyoshi M, Ohtsubo T, Kihara S, Yamashita S, Makishima M, Funahashi T, Yamanaka S, Hiramatsu R, Matsuzawa Y, Shimomura I: Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science* 307;426-430, 2005
 60. Jia SH, Li Y, Parodo J, Kapus A, Fan L, Rotstein OD, Marshall JC: Pre-B cell colony-enhancing factor inhibits neutrophil apoptosis in experimental inflammation and clinical sepsis. *J Clin Invest* 113;1318-1327, 2004
 61. Fain JN, Bahouth SW, Madan AK: TNFalpha release by the nonfat cells of human adipose tissue. *Int J Obes Relat Metab Disord* 28;616-622, 2004
 62. Bullo M, Garcia-Lorda P, Megias I, Salas-Salvado J: Systemic inflammation, adipose tissue tumor necrosis factor, and leptin expression. *Obes Res* 11;525-531, 2003
 63. Hotamisligil GS, Peraldi P, Budavari A, Ellis R, White MF, Spiegelman BM: IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF-alpha- and obesity-induced insulin resistance. *Science* 271;665-668, 1996
 64. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y, Hotta K, Nishida M, Takahashi M, Nakamura T, Yamashita S, Funahashi T, Matsuzawa Y: Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation* 100;2473-2476, 1999
 65. Wang P, Ba ZF, Chaudry IH: Administration of tumor necrosis factor-alpha in vivo depresses endothelium-dependent relaxation. *Am J Physiol* 266;2535-2541, 1994
 66. Chiellini C, Bertacca A, Novelli SE, Gorgun CZ, Ciccarone A, Giordano A, Xu H, Soukai A, Costa M, Gandini D, Dimitri R, Bottone P, Cecchetti P, Pardini E, Perego L, Navalesi R, Folli F, Benzi L, Cinti S, Friedman JM, Hotamisligil GS, Maffei M: Obesity modulates the expression of haptoglobin in the white adipose tissue via TNFalpha. *J Cell Physiol* 190;251-258, 2002
 67. Peeraully MR, Jenkins JR, Trayhurn P: NGF gene expression and secretion in white adipose tissue: regulation in 3T3-L1 adipocytes by hormones and inflammatory cytokines. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 287;331-339, 2004
 68. Heinrich PC, Castell JV, Andus T: Interleukin-6 and the acute phase response. *Biochem J* 265;621-636, 1990
 69. Wallenius K, Wallenius V, Sunter D, Dickson SL, Jansson JO: Intracerebroventricular interleukin-6 treatment decreases body fat in rats. *Biochem Biophys Res Commun* 293;560-565, 2002
 70. Wernstedt I, Eriksson AL, Berndtsson A, Hoffstedt J, Skrtic S, Hedner T, Hulthen LM, Wiklund O, Ohlsson C, Jansson JO: A common polymorphism in the interleukin-6 gene promoter is associated with overweight. *Int J Obes Relat Metab Disord* 28;1272-1279, 2004
 71. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM: C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 286;327-334, 2001
 72. Straczkowski M, Dzienis-Straczkowska S, Stepien A, Kowalska I, Szelachowska M, Kinalska I: Plasma interleukin-8 con-

- centrations are increased in obese subjects and related to fat mass and tumor necrosis factor- α system. *J Clin Endocrinol Metab* 87;4602-4606, 2002
73. Fain JN, Madan AK, Hiler ML, Cheema P, Bahouth SW: Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissues of obese humans. *Endocrinology* 145;2273-2282, 2004
 74. Starnes T, Broxmeyer HE, Robertson MJ, Hromas R. Cutting edge: IL-17D, a novel member of the IL-17 family, stimulates cytokine production and inhibits hemopoiesis. *J Immunol* 169; 642-646, 2002
 75. Esposito K, Pontillo A, Ciotola M, Di Palo C, Grella E, Nicoletti G, Giugliano D: Weight loss reduces interleukin-18 levels in obese women. *J Clin Endocrinol Metab* 87;3864-3866, 2002
 76. Wood IS, Wang B, Jenkins JR, Trayhurn P: The pro-inflammatory cytokine IL-18 is expressed in human adipose tissue and strongly upregulated by TNF α in human adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 337;422-429, 2005
 77. Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET: Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation* 102;2165-2168, 2000
 78. Verma S, Wang CH, Li SH, Dumont AS, Fedak PW, Badiwala MV, Dhillon B, Weisel RD, Li RK, Mickle DA, Stewart DJ: A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. *Circulation* 106;913-919, 2002
 79. Wang CH, Li SH, Weisel RD, Fedak PW, Dumont AS, Szmitko P, Li RK, Mickle DA, Verma S: C-reactive protein upregulates angiotensin type 1 receptors in vascular smooth muscle. *Circulation* 107;1783-1790, 2003
 80. Wassmann S, Nickenig G: Improvement of Endothelial Function by HMG-CoA Reductase Inhibitors. *Drug News Perspect* 15;85-92, 2002
 81. Oller do Nascimento C, Hunter L, Trayhurn P: Regulation of haptoglobin gene expression in 3T3L1 adipocytes by cytokines, catecholamines, and PPAR γ . *Biochem Biophys Res Commun* 313;702-708, 2004
 82. Uhlir CM, Whitehead AS: Serum amyloid A, the major vertebrate acute-phase reactant. *Eur J Biochem* 265;501-523, 2001
 83. Mutch NJ, Wilson HM, Booth NA: Plasminogen activator inhibitor-1 and haemostasis in obesity. *Proc Nutr Soc* 60; 341-347, 2001
 84. Juhan-Vague I, Alessi MC: PAI-1, obesity, insulin resistance and risk of cardiovascular events. *Thromb Haemost* 78;656-660, 1997
 85. Mick GJ, Wang X, McCormick K: White adipocyte vascular endothelial growth factor: regulation by insulin. *Endocrinology* 143;948-953, 2002
 86. Dulak J, Jozkowicz A, Frick M, Alber HF, Dichtl W, Schwarzbacher SP, Pachinger O, Weidinger F: Vascular endothelial growth factor: angiogenesis, atherogenesis or both? *J Am Coll Cardiol* 38;2137-2138, 2001
 87. Levi-Montalcini R, Skaper SD, Dal Toso R, Petrelli L, Leon A: Nerve growth factor: from neurotrophin to neurokinine. *Trends Neurosci* 19;514-520, 1996
 88. Vega JA, Garcia-Suarez O, Hannestad J, Perez-Perez M, Germana A: Neurotrophins and the immune system. *J Anat* 203; 1-19, 2003