

# Metabolic Signaling by Adipose Tissue Hormones in Obesity

Younghoon Jang\*

Department of Biology and Chemistry, Changwon National University, Changwon 51140, Korea

Received February 27, 2023 / Revised March 17, 2023 / Accepted March 17, 2023

Healthy adipose tissue is critical for preventing obesity by maintaining metabolic homeostasis. Adipose tissue plays an important role in energy homeostasis through glucose and lipid metabolism. Depending on nutritional status, adipose tissue expands to store lipids or can be consumed by lipolysis. The role of adipose tissue as an endocrine organ is emerging, and many studies have reported that there are various adipose tissue hormones that communicate with other organs and tissues through metabolic signaling. For example, leptin, a representative peptide hormone secreted from adipose tissues (adipokine), circulates and targets the central nervous system of the brain for appetite regression. Furthermore, adipocytes secrete inflammatory cytokines to target immune cells in adipose tissues. Not surprisingly, adipocytes can secrete fatty acid-derived hormones (lipokine) that bind to their specific receptors for paracrine and endocrine action. To understand organ crosstalk by adipose tissue hormones, specific metabolic signaling in adipocytes and other communicating cells should be defined. The dysfunction of metabolic signaling in adipocytes occurs in unhealthy adipose tissue in overweight and obese conditions. Therapy targeting novel adipose metabolic signaling could potentially lead to the development of an effective anti-obesity drug. This review summarizes the latest updates on adipose tissue hormone and metabolic signaling in terms of obesity and metabolic diseases.

**Key words :** Adipocytes, adipokines, adipose tissue hormones, metabolic signaling, obesity

## 서 론

전세계적으로 비만(obesity)은 1970년대 이후로 꾸준히 증가하여 1970년대 대비 현재 3배 가까이 되었으며, 특히 미국에서는 인구의 2/3가 과체중(overweight)이고 20~40%는 비만으로 집계되고 있다[10]. 과거에는 비만이 질병으로 분류되지 않았지만, 많은 임상연구 결과로 현재는 제2형 당뇨병(type 2 diabetes), 심혈관 질환, 각종 암 등의 심각한 합병증을 얻어 사망에 이르게 하는 질병으로 공식화하기 시작했다. 특히 최근 코로나 팬데믹(Covid-19 pandemic)으로 인해 전세계적으로 비만 유병율이 빠른 속도로 증가하고 있고, 청소년기 발달과정에서도 소아비만이 심각한 사회적 문제로 대두되고 있다[3]. 이러한 비만의 직접적인 원인으로 adipose tissue (지방조직)는 명백한데, 인간을 포함한 포유류의 adipose tissue는 크게 3가지 형태로 나눈다. Brown adipose tissue (BAT; 갈색지방조직),

white adipose tissue (WAT; 흰색지방조직), 그리고 beige adipose tissue (베이지지방조직)으로 구분하며, 인간의 경우 유아기에 BAT가 분포하다가 성인이 되면서 beige adipose tissue 형태로 전환되고 목과 어깨 및 등 부위의 척추를 따라 분포한다[11]. 복부, 골수, 근육, 피부 안쪽이나 표피내부 등 몸 전반적으로 다양하게 존재하는 WAT는 상대적으로 큰 lipid droplets (지질방울)을 가지며 기본적으로 에너지 저장소의 역할을 한다[29]. 최근 많은 연구로 인해, WAT는 autocrine, paracrine, endocrine 호르몬(hormones)을 분비하는 내분비 기관으로의 역할을 하고, 각종 면역세포와 함께 조직을 이루기 때문에 면역기관으로 작용할 수 있는 것이 알려져 있다[17]. BAT는 비교적 작은 크기의 lipid droplets과 많은 수의 미토콘드리아를 가지며, 미토콘드리아 단백질인 uncoupling protein 1 (UCP1)을 통해 열을 발생하여 체온을 조절하는 것으로 알려졌다[16]. 인간의 경우 성인에서 beige adipose tissue 형태의 BAT 성격의 adipose tissue가 대사질환과 비만에 중요한 역할을 할 것으로 여겨지고 있다[30].

Adipocyte (지방세포)와 adipose tissue의 에너지 저장과 소비의 역할에 대한 생리·의학적인 이해를 위해, 최근 metabolic signaling (대사 신호), 호르몬 작용과 분자기전에 대한 연구가 활발히 이루어지고 있다. 특히 adipose metabolic signaling은 다양한 adipose tissue에서 분비되고 작용하는 호르몬과 다양한 조직과의 상호작용으로 대사 생리

### \*Corresponding author

Tel : +82-55-213-3458, Fax : +82-55-213-3459

E-mail : [yhjang@changwon.ac.kr](mailto:yhjang@changwon.ac.kr)

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>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

항상성을 조절하는 결정적인 역할을 한다. 건강한 지방조직팽창(healthy adipose expansion)과 비만과 같은 건강하지 못한 지방조직팽창(unhealthy adipose expansion)에 대한 특성에 대한 연구가 중요하게 대두된다[17]. Healthy adipose expansion에서는 영양분 섭취와 에너지 소비가 적절히 균형을 이루고, multipotent (다분화성) mesenchymal precursor stem cell (간충직 전구체 줄기세포)로부터 pre-adipocyte (지방전구세포)가 peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR $\gamma$ )와 CCAAT/enhancer-binding protein alpha (CEBP $\alpha$ ) 전사인자에 의해 adipocyte (지방세포)로 adipogenesis (지방세포분화)가 일어난다[29]. 이 과정에서 insulin이나, adipose tissue가 분비하는 leptin, adiponectin 등의 필수적인 adipokine을 통해 대사적으로 healthy adipose expansion이 이루어지고 우리 몸의 에너지 항상성을 유지한다. 현대인의 운동부족, 영양분의 과잉섭취에 따른 adipogenesis는 adipocyte의 lipid droplets이 비정상적으로 커지는 hypertrophy (비대증) 현상과 collagen (콜라겐)과 같은 extracellular matrix (ECM) 단백질의 증가, hypoxia (저산소증)나 necrosis (괴사)로 인해 염증과 섬유화(fibrosis)가 adipose tissue에서 진행된다[17]. 이러한 unhealthy adipose expansion 과정이 지속되면 과체중이나 비만이 되는 것이다. 비만 치료제 개발을 위해, 다양한 autocrine, paracrine, endocrine 호르몬의 역할에 대한 이해와 metabolic signaling의 생물학적인 작용기전에 대한 이해가 필요한 실정이다. Adipogenesis를 촉진하는 기본적인 호르몬으로 insulin/AKT/mammalian target of rapamycin (mTOR) 및 glucocorticoid receptor (GR) metabolic signaling을 통한 PPAR $\gamma$ 와 CEBP $\alpha$  전사인자를 매개한 adipose biology에서 최근에는 systemic environment에 의한 metabolic signaling의 세포생물학적, 임상학적인 중요성이 보고되고 있다[11]. Systemic environment에는 adipokine을 비롯한 여러가지 호르몬, 포도당 대사를 세포내 비롯한 metabolites (대사산물), cold exposure (추위노출), circadian rhythms (일주기), inflammation (염증)을 예로 들 수 있으며, adipose metabolic signaling에 결정적인 역할을 하는 것으로 보고되고 있다. 본 리뷰논문에서는 adipocyte에서 metabolic signaling이 다양한 호르몬에 의해 조절되는 분자기전이 무엇이며, 비만에서 중요한 호르몬과 metabolic signaling에 대해 논의하고자 한다(Table 1).

## 본 론

### Adipocyte에서 insulin과 cAMP 매개 metabolic signaling

Adipose tissues의 adipocyte에서도 다른 여러 종류의 세포와 마찬가지로 receptor tyrosine kinase (RTK)와 G-protein coupled receptor (GPCR) metabolic signaling이 핵심 분

자기전으로 작용한다. Insulin을 중심으로 insulin receptor (IR) RTK를 통한 AKT, mTOR metabolic signaling은 adipocyte의 5가지 주요 생리현상인 adipogenesis (지방세포분화), lipogenesis (지방합성), lipolysis (지방분해), fatty acid oxidation (지방산 산화), thermogenesis (열발생)에 핵심적인 역할을 한다[5]. mTOR kinase는 insulin과 amino acids에 따라 활성화되며, 2가지 종류의 복합체인 mTORC1, mTORC2로 작용한다. 흥미롭게도 adipose tissue 특이적인 유전자 결핍 마우스 모델(adipose specific KO of Raptor or Rictor gene; mTORC1/Raptor, mTORC2/Rictor)을 이용한 연구를 통해, 지방조직 변화, 지방간, 인슐린 저항성 등에서 mTORC1과 mTORC2는 서로 다른 역할을 하는 것으로 보고되었다[23]. 이것은 adipose tissue에서 mTORC1과 mTORC2의 각기 다른 기질을 통해 작용하며, mTORC1은 주로 adipogenesis와 lipogenesis를 촉진하며, mTORC2는 lipolysis와 thermogenesis를 억제하는 것으로 여겨진다[5]. 한편, insulin metabolic signaling과 함께 adipocyte에서 중요한 GPCR는  $\beta$ -adrenergic receptors ( $\beta$ -AR) 매개하는 cyclic adenosine monophosphate (cAMP) metabolic signaling이 대표적이다. 특히 BAT를 중심으로 norepinephrine (NE)이  $\beta$ -AR에 결합하여 adenylate cyclase를 통해 cAMP가 만들어지고 protein kinase A (PKA)를 통해 lipolysis와 thermogenesis 등의 다양한 생리현상이 유발된다[18]. 흥미롭게도 insulin signaling과 cAMP signaling은 mTORC1과 mTORC2를 매개한 서로 간의 crosstalk을 통해, lipolysis와 lipogenesis의 균형을 조절하고, 포도당 대사를 관장하는 것으로 여겨진다[18]. Insulin-RTK, GPCR-cAMP metabolic signaling외에도 최근 포도당에서 매개되는 알려지지 않은 대사체 산물을 통해 활성화되는 전사인자인 carbohydrate response element binding protein (ChREBP)도 중요하게 대두되고 있다. ChREBP는 adipose tissue에서 탄수화물 섭취에 따른 포도당 대사에 의해 활성화되어 *de novo* lipogenesis (DNL)의 핵심 효소의 유전자 발현을 촉진하는 것으로 알려졌다[19].

### Adipocyte에서 metabolic signaling을 매개하는 호르몬

Adipocyte에서 주로 분비되고 작용하는 호르몬에는 단백질 형태의 adipokines과 지질형태의 lipokines이 있고 각각의 receptor를 통해 metabolic signaling으로 작용한다. Adipocyte에서 white adipocyte뿐 아니라, brown adipocyte에서도 분비하는 호르몬을 batokine이라고 한다. 최근 비만의 임상연구와 thermogenesis의 활발한 연구로 인해 adipokine, batokine 및 lipokine을 인간에서 찾기 위한 연구가 활발하다. 이에 adipocyte에서 metabolic signaling을 매개하는 호르몬에 대해 세부적으로 종류와 기능을 알아보고자 한다(Fig. 1).

Table 1. Summary of metabolic signaling by adipose tissue hormones in obesity

Adipose tissue hormones	Receptor	Metabolic signaling	Transcription factor	Secreted cell types	Target tissues/organs	Metabolic effect in obesity	Reference
Insulin	Insulin-R (RTK)	AKT mTOR GLUT4	PPARs SREBPs	Pancreatic $\beta$ cells	Various tissues including fat	Insulin, glucose uptake $\uparrow$ mTORC1 : adipogenesis, lipogenesis $\uparrow$ mTORC2 : lipolysis, thermogenesis $\downarrow$	[5, 23]
Norepinephrine	$\beta$ -AR (GPCR)	cAMP PKA mTOR HSL	CREB ATF2 PPARs	Sympathetic ganglia nerve cells	Various tissues including BAT	Lipolysis, thermogenesis $\uparrow$ Energy expenditure $\uparrow$	[18]
Adiponectin	AdipoR1/2	APPL1/2 AMPK IRS1/2 p38MAPK	PPAR $\alpha$	White/brown adipocytes	Various tissues including fat	Adipogenesis, lipogenesis $\uparrow$ Insulin resistance $\downarrow$ Inflammation $\downarrow$	[1, 14]
FABP4	Fatty acid	Unknown	Unknown	White/brown adipocytes, Macrophages	Various tissues including fat	Lipolysis $\downarrow$ Lipogenesis $\uparrow$	[21]
Leptin	LepR	JAK mTOR	STAT3/5	White/brown adipocytes	Various tissues including fat	Appetite $\downarrow$ Insulin resistance $\downarrow$ Energy expenditure $\uparrow$	[12, 15]
NRG4	ErbB3/4 (RTK)	JAK	STAT5	Brown adipocytes	Liver	De novo lipogenesis $\downarrow$	[16, 34]
12,13-dihOME	Unknown	Unknown	Unknown	Brown adipocytes	Liver, Muscle	BAT activation $\uparrow$ Fatty acid oxidation $\uparrow$	[25, 31]
FAHFAs	GPR120/40	GLUT4	Unknown	White adipocytes	Various tissues including fat	Insulin sensitivity $\uparrow$ GLP-1 $\uparrow$	[36]
GDF15	GFRAL (RTK)	ERK AKT PLC	Unknown	Various cells including adipocytes	Various tissues including tumor cells	Inflammation $\downarrow$ Cancer cachexia $\uparrow$	[9, 13]
FGF21	$\beta$ -Klotho	AMPK mTOR UCP1	PPARs CREB	White/brown adipocytes, Hepatocytes	Various metabolic tissues including fat and liver	AMPK signaling $\uparrow$ mTOR signaling $\downarrow$ Insulin resistance $\downarrow$	[4, 22, 24]
GLP-1	GLP-1R (GPCR)	cAMP PKA PI3K	CREB NF $\kappa$ B FOXO1	Intestinal L-cells	Various tissues including fat and brain	Appetite $\downarrow$ Glucose uptake $\uparrow$	[2, 20, 26]
CXCL14	Unknown	Unknown	Unknown	Various cells including adipocytes	Various metabolic tissues including fat and immune cells	Inflammation $\downarrow$	[7]
IL-6	IL-6 R	JAK	STATs NF $\kappa$ B	Various cells including adipocytes	Various metabolic tissues including fat and immune cells	Inflammation $\downarrow$	[27]
Resistin	TLR4	Unknown	Unknown	White/brown adipocytes, Macrophages	Various metabolic tissues including fat and immune cells	Insulin resistance $\uparrow$ Inflammation $\uparrow$	[28]

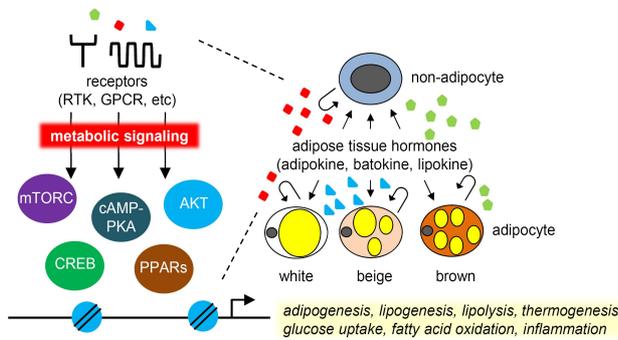


Fig. 1. Metabolic signaling and effect by adipose tissue hormones.

**Adipokines**

Adipose tissue에서 분비되는 단백질 형태의 호르몬을 일괄적으로 adipokine이라고 하며, 대표적으로 adiponectin, fatty acid-binding protein 4 (FABP4), leptin (렙틴)이 잘 알려져 있다. Adipocyte 특이적인 마커로 잘 알려진 adiponectin은 대부분의 adipose tissues에서 분비가 되며, insulin resistance (인슐린 저항성)과 inflammation (염증)을 억제하는 대사 항상성에 필수적인 호르몬이다. Adiponectin은 autocrine, paracrine 및 endocrine으로 adipocytes와 여러 조직과 장기에 작용하여 포도당 및 지방대사에서 다양한 작용을 하는데, 2개의 adiponectin receptor (AdipoR1, AdipoR2)를 매개하여 metabolic signaling을 전달한다[14]. Adiponectin은 APPL1과 APPL2를 adaptor 단백질로 하여 AMP-activated protein kinase (AMPK), Insulin receptor substrate 1/2 (IRS1/2), p38 mitogen-activated protein kinase (p38MAPK), PPARα 등 다양한 metabolic signaling을 통해 대사 항상성을 조절한다[1]. FABP4 역시 adipocyte 특이적인 마커로 세포내에서 지질과 결합하여 lipolysis를 억제하고 반대로 lipogenesis를 촉진하는 작용을 한다. 흥미롭게도 비만과 대사질환 환자에서 증가되어 있는 것으로 알려져 있으나, 자세한 분자기전은 아직 잘 알려지지 않았다[21]. Leptin은 가장 잘 알려진 adipokine으로 거의 대부분의 adipose tissues에서 분비되고, leptin 단백질을 코딩하는 obesity 유전자 (*ob*)에서 유래되었다. Leptin이 돌연변이가 된 *ob/ob* 마우스는 중추신경의 문제로 인해 섭식문제가 발생하여 비만 모델로 널리 쓰인다[15]. Leptin은 leptin receptor (LepR)을 통해 janus kinase (JAK)/signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) 매개 metabolic signaling이 이루어지고, 비만에서 leptin 분비량이 증가하지만 잘 작용하지 않는 leptin resistance (렙틴 저항성)이 나타나면 섭식중추(CNS appetite), 열발생(thermogenesis), 인슐린 민감도(insulin sensitivity), 간의 당신생합성(hepatic gluconeogenesis) 등에 다양한 장애가 일어난다[12].

**Batokines**

앞서 언급한 adipokines들은 WAT와 BAT 모두 발현되어 분비되는 것으로 알려져 있기 때문에 adipokine은 batokine (brown adipokine)이기도 하다. 일부 batokines는 brown adipocyte에서만 분비되는 것으로 알려져 있는데 대표적으로 neuregulin 4 (NRG4)를 예로 들 수 있다. NRG4는 endocrine 호르몬으로 작용하여, 간세포의 ERBB3와 ERBB4 receptor를 통해 STAT5 매개한 lipogenesis 유전자 발현을 조절하는 것으로 알려졌다[34]. RNA-seq 전사체 분석을 통해 인간의 beige adipose tissue에서도 높은 발현이 확인되어, 향후 추가적인 임상연구가 필요하다[16]. 그 외에도 TGFβ 유전자 그룹에 포함되는 batokine으로 bone morphogenetic proteins 8b (BMP8b), BMP9, GDF5이 보고되었는데[32], 특히 BMP8b는 BAT에서 분비되고 suppressor of mothers against decapentaplegic 1/3/8 (SMAD1/3/8)과 p38MAPK metabolic signaling을 통해 작용하는 것으로 알려졌다[35].

**Lipokines**

Adipose tissue에서 분비되는 지질 형태의 호르몬을 일괄적으로 lipokines이라고 하며, 대표적으로 12,13-dihydroxy-(9Z)-octadecenoic acid (12,13-diHOME), fatty acid esters of hydroxy fatty acids (FAHFAs), palmitoleate 3가지가 알려져 있다. Lipokines 역시 마찬가지로 adipokines 작용과 같이 autocrine, paracrine 및 endocrine으로 다양한 조직과 장기에 작용한다. 최근 12,13-diHOME는 마우스와 인간이 추위에 노출되거나 운동을 하게 되면, WAT가 아닌 BAT나 beige adipocytes에서 분비되는 것으로 알려졌으며, BAT 활성을 증가시키고 근육의 지방산 산화 및 지방 전달을 촉진하는 것으로 보고되었다[25, 31]. 그러나 12,13-diHOME의 metabolic signaling에 대한 분자기전에 대해서는 아직 알려진 바가 없다. FAHFAs는 adipose tissue의 포도당에 의한 DNL을 통해 WAT에서 분비되는 lipokine이다. FAHFAs의 receptor는 GPR120이 알려져 있으며 adipose tissue의 DNL이 증가하면서 insulin sensitivity 및 분비가 증가하며 흥미롭게도 장에서 분비되는 호르몬인 glucagon like peptide-1 (GLP-1)도 증가한다[36]. 한편 아직 metabolic signaling 분자기전이 알려지지 않았지만, WAT의 DNL로 증가되는 lipokine으로 palmitoleate가 보고되었다[6]. 흥미롭게도 palmitoleate는 마우스 모델에서 항염증 작용을 통해 동맥경화증(Atherosclerosis)을 완화시키는 것으로 보고되었다[8].

**비만에서 metabolic signaling을 매개하는 호르몬**

Adipocyte에서 주로 분비되고 작용하는 호르몬 adipokines과 lipokines은 단순히 autocrine 및 paracrine으로 adipocyte와 가까운 주변의 세포에만 작용하는 것이 아니다.

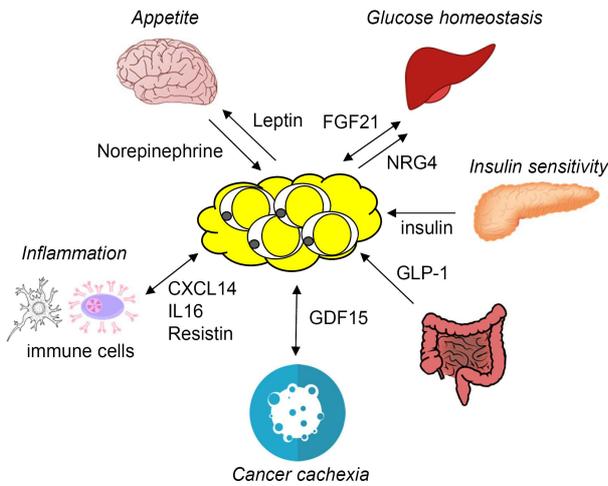


Fig. 2. Organ crosstalk by adipose tissue hormones in obesity.

Endocrine 호르몬을 adipose tissue가 분비하기도 하며, adipocyte가 반대로 작용을 받기도 한다. Adipose tissue와 뇌, 심장, 근육, 간, 췌장, 면역세포 등 다양한 조직과 세포와 상호작용을 하는데 호르몬에 의한 metabolic signaling이 특징적으로 알려져 있으며, 일부는 비만 치료제로 각광을 받고 있다. 비만에서 metabolic signaling을 매개하는 호르몬을 세부적으로 종류와 기능에 대해 알아보하고자 한다 (Fig. 2).

**GDF15**

TGFβ 유전자 그룹에 속하는 Growth differentiation factor 15 (GDF15)는 adipose tissue뿐 아니라 다양한 조직에서 발견되고, 최근 가장 널리 쓰이는 당뇨병 치료제이자 혈당강화제인 metformin에 의해 분비가 증가되는 것으로 알려졌다[13]. 세포 스트레스, hypoxia, 미토콘드리아 기능이상 등을 통해 activating transcription factor 4 (ATF4) 및 AMPK 매개 metabolic signaling에 의해 GDF15 유전자 발현이 증가하고, glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) family receptor alpha Like (GFRAL) receptor를 통해 extracellular signal-regulated kinase (ERK), AKT, phospholipase C (PLC) 등의 metabolic signaling을 매개하는 것으로 보고되었다[9]. GDF15는 현재 전임상 및 임상에서 중요한 대사질환의 신약개발에 관심이 집중되고 있으며, 섭식중추 작용, 심장비대(cardiac hypertrophy), 죽상동맥경화(atherosclerosis), 지방조직 염증반응, 지방간증(NAFLD, NASH)이나 암 악액질(cancer cachexia) 등에 다양한 영향을 미치는 것으로 예상하고 있다. 이러한 가능성을 바탕으로 Amgen (암젠), Eli Lilly (일라이 릴리), NovoNordisk (노보노디스크), NGM bio (엔지엠 바이오), Janssen (얀센) 등의 글로벌 제약사에서 임상신약개발을 진행중이다[33].

**FGF-21**

FGF 유전자 그룹에 속하는 fibroblast growth factor 21 (FGF21)은 주로 WAT, BAT를 포함한 adipose tissues와 간에서 주로 분비가 되는 endocrine 호르몬이다. β-klotho receptor를 매개로 하여 AMPK metabolic signaling은 증가시키는 반면, mTOR metabolic signaling은 억제하는 영향을 미친다[22]. FGF21은 시상하부(hypothalamus)에 작용하여 corticotropin-releasing hormone (CRH) 분비와 교감신경(sympathetic nerve system)을 통해 혈당강하, 체중감소, thermogenesis, 탈수 등의 다양한 대사 생리적 반응을 이끌어내기 때문에 신약개발에 많은 관심을 받은 호르몬이다[24]. 그러나 FGF21의 연구결과가 축적될수록 복잡하고 상반된 결과로 인해 임상에서 신약개발에 있어 제약이 따르고 있다. 이를테면, 간에서 분비되는지 BAT에서 분비되는지에 따라 FGF21의 역할이 다르고, 인간과 마우스와의 차이, 그리고 운동, 탄수화물 식이, 과체중이나 비만에서 나타나는 기능변화 등으로 인해 FGF21 분비와 역할이 다르게 작용하는 등, 향후 세부적인 조건에서 임상신약 개발이 필수적이다[4].

**GLP-1**

Incretin hormone glucagon-like peptide 1 (GLP-1)은 기본적으로 장내 영양분 흡수에 따라 췌장의 인슐린(insulin) 분비를 촉진하고 글루카곤(glucagon) 분비는 억제하는 endocrine 호르몬이다. 주로 십이지장(duodenum)과 결장(colon) 사이의 L타입 장세포(intestinal L cell)에서 분비가 되어 췌장뿐 아니라, 뇌에서 섭식중추와 포만감을 자극하고, 지방조직의 glucose uptake, 심장 기능 및 혈압조절 등 다양한 작용을 하는 것으로 알려져 있다[26]. GLP-1은 dipeptidyl peptidase 4 (DPP4)에 의해 빠른 시간에 분해가 되는 호르몬으로 이에 착안하여 현재 널리 쓰이는 비만 치료제로 GLP1 receptor agonists (GLP1RAs)가 개발되었다. FDA (United States Food and Drug Administration)와 EMA (European Medicines Agency)에서 승인이 되어 노보노디스크의 Semaglutide가 현재 가장 널리 사용되는 GLP1RA 비만 치료제이다. GLP1RA는 현재 비만 치료제 분야의 game changer로 불리고, GLP-1 펩타이드 변형에 따른 장단기 작용 변화(short-acting/long-acting)와 주사용 및 경구용 개발 등 임상이 매우 활발히 진행중이다[2]. 췌장에서 GLP-1은 GPCR (G-protein coupled receptor) 매개 cAMP이나 Ca<sup>2+</sup>를 통한 metabolic signaling을 전달하여 세포생리활성을 나타내는 것으로 알려졌지만[20], adipose tissue에서의 세부적인 분자기전에 대한 연구가 필요하다.

**Inflammatory cytokines**

Adipose tissue는 발생, 발달과 같은 성인으로서의 성장과정에서 팽창하며, 또한 비만이라는 과잉영양에 따른 질병

상황에서도 팽창한다. 이에 따라 healthy adipose expansion과 unhealthy adipose expansion에 대한 metabolic signaling과 inflammation과의 상관관계에 면역세포의 중요한 특성에 대한 연구가 중요하게 대두된다. 특히 WAT 중심으로 adipose expansion 과정에서, 다양한 면역세포가 함께 adipokines와 cytokines를 분비하여 metabolic signaling을 매개하게 된다[17]. 대표적인 anti-inflammatory cytokines으로 C-X-C motif chemokine ligand 14 (CXCL14)은 면역세포와 WAT에서 분비되는 autocrine, paracrine 호르몬이다. WAT의 browning을 통해 healthy expansion을 매개하고 염증을 억제하는 영향이 있지만, 아직 metabolic signaling은 잘 알려져 있지 않다[7]. Pro-inflammatory cytokine으로 잘 알려진 interleukin-6 (IL-6) 역시 면역세포와 WAT, BAT 모두 분비되는 것으로 알려져 있다. IL-6 receptor를 통해 metabolic signaling을 매개하고, adipose tissues와 간에서 작용이 염증의 촉진인지 억제인지 다소 논란이 있는 상황이다[27]. 또다른 pro-inflammatory cytokine으로 resistin은 TLR4 (Toll like receptor 4)를 매개하는 metabolic signaling을 통해 주로 adipocytes와 macrophage에서 작용한다. 특히 인간의 resistin은 인슐린 저항성과 염증반응을 일으키는 것으로 보고되었다[28].

### 향후 연구 방향

Adipose tissue는 지방을 저장하는 에너지 창고나 thermogenesis을 통해 에너지를 소비하는 고전적인 생리 역할에서 보다 복잡한 기능과 다양한 조직 및 장기와 상호작용하는 것으로 연구 방향이 옮겨지고 있다. 면역기관, 호르몬 endocrine 기관, 대사 항상성 기관으로 adipose tissue에 문제가 발생하면, unhealthy adipose expansion 통해 현재 인류의 심각한 질병인 비만 질병이 생기게 된다. Adipose tissue의 생리기능과 비만의 발병과 치료제 개발을 위해 호르몬을 통한 metabolic signaling을 분자기전 수준에서 이해하는 것이 매우 중요하다고 할 수 있다. 덴마크 제약사 노보노디스크는 GLP1RAs 비만 치료제 위고비가 2021년 6월 FDA 승인을 받아 글로벌 제약 바이오 회사에서 안센과 일라이릴리와 함께 시가총액 3위를 기록할 만큼 성장세가 무섭다[2]. 그만큼 비만의 사회적 의료적인 문제가 심각하다는 반증이며, 제2의 비만 치료제 개발을 위해 새로운 adipokine 발굴과 adipose metabolic signaling의 생물학적인 연구가 시급하다고 볼 수 있다. 전임상에서 학문적인 의생명연구를 위해 CRISPR-Cas9을 이용한 유전자 적중 마우스 모델과 복잡한 세포의 집합체인 조직/장기의 세부적인 특성 규명을 위한 단일세포 전사체 분석(scRNA-seq; single cell RNA-seq)이 필수적이라고 할 수 있다. 비만 인구가 빠르게 증가하고 있는 만큼, 비만 환자

샘플을 이용하여, genomics, proteomics, lipidomics를 통해 비만의 새로운 metabolic signaling의 분자기전의 규명을 하는 중개의학적인 연구가 활발히 진행될 것으로 기대된다.

### 감사의 글

이 논문은 2023~2024년도 창원대학교 자율연구과제 연구비 지원으로 수행된 연구결과임.

### The Conflict of Interest Statement

The authors declare that they have no conflicts of interest with the contents of this article.

### References

1. Achari, A. E. and Jain, S. K. 2017. Adiponectin, a therapeutic target for obesity, diabetes, and endothelial dysfunction. *Int. J. Mol. Sci.* **18**, 1321.
2. Andersen, A., Lund, A., Knop, F. K. and Vilsboll, T. 2018. Glucagon-like peptide 1 in health and disease. *Nat. Rev. Endocrinol.* **14**, 390-403.
3. Bauer, U. E., Briss, P. A., Goodman, R. A. and Bowman, B. A. 2014. Prevention of chronic disease in the 21st century: elimination of the leading preventable causes of premature death and disability in the USA. *Lancet* **384**, 45-52.
4. BonDurant, L. D. and Potthoff, M. J. 2018. Fibroblast Growth Factor 21: A Versatile Regulator of Metabolic Homeostasis. *Annu. Rev. Nutr.* **38**, 173-196.
5. Cai, H., Dong, L. Q. and Liu, F. 2016. Recent advances in adipose mTOR signaling and function: therapeutic prospects. *Trends Pharmacol. Sci.* **37**, 303-317.
6. Cao, H., Gerhold, K., Mayers, J. R., Wiest, M. M., Watkins, S. M. and Hotamisligil, G. S. 2008. Identification of a lipokine, a lipid hormone linking adipose tissue to systemic metabolism. *Cell* **134**, 933-944.
7. Cereijo, R., Gavalda-Navarro, A., Cairo, M., Quesada-Lopez, T., Villarroya, J., Moron-Ros, S., Sanchez-Infantes, D., Peyrou, M., Iglesias, R., Mampel, T., Turatsinze, J. V., Eizirik, D. L., Giral, M. and Villarroya, F. 2018. CXCL14, a brown adipokine that mediates brown-fat-to-macrophage communication in thermogenic adaptation. *Cell Metab.* **28**, 750-763 e756.
8. Cimen, I., Kocaturk, B., Koyuncu, S., Tufanli, O., Onat, U. I., Yildirim, A. D., Apaydin, O., Demirsoy, S., Aykut, Z. G., Nguyen, U. T., Watkins, S. M., Hotamisligil, G. S. and Erbay, E. 2016. Prevention of atherosclerosis by bioactive palmitoleate through suppression of organelle stress and inflammasome activation. *Sci. Transl. Med.* **8**, 358ra126.
9. Coll, A. P., Chen, M., Taskar, P., Rimmington, D., Patel, S., Tadross, J. A., Cimino, I., Yang, M., Welsh, P., Virtue, S., Goldspink, D. A., Miedzybrodzka, E. L., Konopka, A. R., Esponda, R. R., Huang, J. T., Tung, Y. C. L., Rodri-

- guez-Cuenca, S., Tomaz, R. A., Harding, H. P., Melvin, A., Yeo, G. S. H., Preiss, D., Vidal-Puig, A., Vallier, L., Nair, K. S., Wareham, N. J., Ron, D., Gribble, F. M., Reimann, F., Sattar, N., Savage, D. B., Allan, B. B. and O'Rahilly, S. 2020. GDF15 mediates the effects of metformin on body weight and energy balance. *Nature* **578**, 444-448.
10. Collaborators, G. B. D. O., Afshin, A., Forouzanfar, M. H., Reitsma, M. B., Sur, P., Estep, K., Lee, A., Marczak, L., Mokdad, A. H., Moradi-Lakeh, M., Naghavi, M., Salama, J. S., Vos, T. and Abate, K. H., et al. 2017. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. *N Engl. J. Med.* **377**, 13-27.
  11. Cristancho, A. G. and Lazar, M. A. 2011. Forming functional fat: a growing understanding of adipocyte differentiation. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **12**, 722-734.
  12. Cui, H., Lopez, M. and Rahmouni, K. 2017. The cellular and molecular bases of leptin and ghrelin resistance in obesity. *Nat. Rev. Endocrinol.* **13**, 338-351.
  13. Day, E. A., Ford, R. J., Smith, B. K., Mohammadi-Shemirani, P., Morrow, M. R., Gutgesell, R. M., Lu, R., Rappenhya, A. R., Kabiri, M., McArthur, A. G., McInnes, N., Hess, S., Pare, G., Gerstein, H. C. and Steinberg, G. R. 2019. Metformin-induced increases in GDF15 are important for suppressing appetite and promoting weight loss. *Nat. Metab.* **1**, 1202-1208.
  14. Fang, H. and Judd, R. L. 2018. Adiponectin regulation and function. *Compr. Physiol.* **8**, 1031-1063.
  15. Friedman, J. 2016. The long road to leptin. *J. Clin. Invest.* **126**, 4727-4734.
  16. Gavaldà-Navarro, A., Villarroya, J., Cereijo, R., Giralt, M. and Villarroya, F. 2022. The endocrine role of brown adipose tissue: An update on actors and actions. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* **23**, 31-41.
  17. Ghaben, A. L. and Scherer, P. E. 2019. Adipogenesis and metabolic health. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **20**, 242-258.
  18. Guilherme, A., Rowland, L. A., Wang, H. and Czech, M. P. 2022. The adipocyte supersystem of insulin and cAMP signaling. *Trends Cell Biol.* doi:10.1016/j.tcb.2022.07.009.
  19. Herman, M. A., Peroni, O. D., Villoria, J., Schon, M. R., Abumrad, N. A., Bluher, M., Klein, S. and Kahn, B. B. 2012. A novel ChREBP isoform in adipose tissue regulates systemic glucose metabolism. *Nature* **484**, 333-338.
  20. Holz 4th, G. G., Leech, C. A. and Habener, J. F. 1995. Activation of a cAMP-regulated Ca(2+)-signaling pathway in pancreatic beta-cells by the insulinotropic hormone glucagon-like peptide-1. *J. Biol. Chem.* **270**, 17749-17757.
  21. Hotamisligil, G. S. and Bernlohr, D. A. 2015. Metabolic functions of FABPs--mechanisms and therapeutic implications. *Nat. Rev. Endocrinol.* **11**, 592-605.
  22. Kliewer, S. A. and Mangelsdorf, D. J. 2019. A dozen years of discovery: insights into the *physiology and pharmacology* of FGF21. *Cell Metab.* **29**, 246-253.
  23. Lee, P. L., Jung, S. M. and Guertin, D. A. 2017. The Complex roles of mechanistic target of rapamycin in adipocytes and beyond. *Trends Endocrinol. Metab.* **28**, 319-339.
  24. Lewis, J. E., Ebling, F. J. P., Samms, R. J. and Tsintzas, K. 2019. Going back to the *biology* of FGF21: new insights. *Trends Endocrinol. Metab.* **30**, 491-504.
  25. Lynes, M. D., Leiria, L. O., Lundh, M., Bartelt, A., Shamsi, F., Huang, T. L., Takahashi, H., Hirshman, M. F., Schlein, C., Lee, A., Baer, L. A., May, F. J., Gao, F., Narain, N. R., Chen, E. Y., Kiebish, M. A., Cypess, A. M., Bluher, M., Goodyear, L. J., Hotamisligil, G. S., Stanford, K. I. and Tseng, Y. H. 2017. The cold-induced lipokine 12,13-diHOME promotes fatty acid transport into brown adipose tissue. *Nat. Med.* **23**, 631-637.
  26. Nauck, M. A. and Meier, J. J. 2018. Incretin hormones: Their role in health and disease. *Diabetes Obes Metab.* **20 Suppl 1**, 5-21.
  27. Pedersen, B. K. and Febbraio, M. A. 2007. Point: Interleukin-6 does have a beneficial role in insulin sensitivity and glucose homeostasis. *J. Appl. Physiol. (1985).* **102**, 814-816.
  28. Qatanani, M., Szwegold, N. R., Greaves, D. R., Ahima, R. S. and Lazar, M. A. 2009. Macrophage-derived human resistin exacerbates adipose tissue inflammation and insulin resistance in mice. *J. Clin. Invest.* **119**, 531-539.
  29. Rosen, E. D. and Spiegelman, B. M. 2014. What we talk about when we talk about fat. *Cell* **156**, 20-44.
  30. Spalding, K. L., Arner, E., Westermark, P. O., Bernard, S., Buchholz, B. A., Bergmann, O., Blomqvist, L., Hoffstedt, J., Naslund, E., Britton, T., Concha, H., Hassan, M., Ryden, M., Frisen, J. and Arner, P. 2008. Dynamics of fat cell turnover in humans. *Nature* **453**, 783-787.
  31. Stanford, K. I., Lynes, M. D., Takahashi, H., Baer, L. A., Arts, P. J., May, F. J., Lehnig, A. C., Middelbeek, R. J. W., Richard, J. J., So, K., Chen, E. Y., Gao, F., Narain, N. R., Distefano, G., Shettigar, V. K., Hirshman, M. F., Ziolo, M. T., Kiebish, M. A., Tseng, Y. H., Coen, P. M. and Goodyear, L. J. 2018. 12,13-diHOME: an exercise-induced lipokine that increases skeletal muscle fatty acid uptake. *Cell Metab.* **27**, 1111-1120. e1113.
  32. Villarroya, F., Cereijo, R., Villarroya, J. and Giralt, M. 2017. Brown adipose tissue as a secretory organ. *Nat. Rev. Endocrinol.* **13**, 26-35.
  33. Wang, D., Day, E. A., Townsend, L. K., Djordjevic, D., Jorgensen, S. B. and Steinberg, G. R. 2021. GDF15: emerging biology and therapeutic applications for obesity and cardiometabolic disease. *Nat. Rev. Endocrinol.* **17**, 592-607.
  34. Wang, G. X., Zhao, X. Y., Meng, Z. X., Kern, M., Dietrich, A., Chen, Z., Cozacov, Z., Zhou, D., Okunade, A. L., Su, X., Li, S., Bluher, M. and Lin, J. D. 2014. The brown fat-enriched secreted factor Nrg4 preserves metabolic homeostasis through attenuation of hepatic lipogenesis. *Nat. Med.* **20**, 1436-1443.
  35. Whittle, A. J., Carobbio, S., Martins, L., Slawik, M., Hondares, E., Vazquez, M. J., Morgan, D., Csikasz, R. I., Gallego, R., Rodriguez-Cuenca, S., Dale, M., Virtue, S., Villarroya, F., Cannon, B., Rahmouni, K., Lopez, M. and

- Vidal-Puig, A. 2012. BMP8B increases brown adipose tissue thermogenesis through both central and peripheral actions. *Cell* **149**, 871-885.
36. Yore, M. M., Syed, I., Moraes-Vieira, P. M., Zhang, T., Herman, M. A., Homan, E. A., Patel, R. T., Lee, J., Chen, S., Peroni, O. D., Dhaneshwar, A. S., Hammarstedt, A., Smith, U., McGraw, T. E., Saghatelian, A. and Kahn, B. B. 2014. Discovery of a class of endogenous mammalian lipids with anti-diabetic and anti-inflammatory effects. *Cell* **159**, 318-332.

---

## 초록 : 비만에서 adipose tissue 호르몬에 의한 metabolic signaling

장영훈\*

(창원대학교 자연과학대학 생물화학융합학부)

건강한 adipose tissue는 대사 항상성 통해 비만을 막는데 중요하다고 할 수 있다. Adipose tissue는 포도당과 지질 대사를 통해 에너지 균형에 중요한 역할을 한다. 영양분 상태에 따라, adipose tissue는 지질을 저장하여 커지기도 하고, 지질 분해를 통해 에너지를 소비하기도 한다. 게다가, adipose tissue는 호르몬 분비기관으로 작용이 부각되고 있다. 다양한 adipose tissue 호르몬이 존재하며, metabolic signaling을 통해 다른 장기와 조직에 영향을 준다. 예를 들면, adipose tissue에서 분비하는 대표적인 펩타이드 호르몬(adipokine)은 섭식조절을 위해 뇌의 중추신경을 자극한다. 또한 adipocytes도 염증성 cytokines을 분비하여 adipose tissue의 immune cells을 표적으로 한다. 당연하게도, adipocytes는 지질에서 만들어지는 호르몬(lipokine)이 분비되어 특정 수용체와 결합하여 paracrine 및 endocrine으로 영향을 준다. 이러한 adipose tissue 호르몬에 의한 장기 조직 간의 상호작용을 이해하기 위해서는, 세부적인 adipocytes 및 다른 표적 세포에서 metabolic signaling이 규명되어야 한다. 그러므로, 과체중이나 비만의 건강하지 못한 adipose tissue에서는 metabolic signaling의 비정상적인 조절이 일어난다고 할 수 있다. 새로운 adipose metabolic signaling을 표적으로 하는 치료제는 항 비만 약물개발을 이끌어 낼 수 있다. 본 총설논문은 비만과 대사질환 관점에서 adipose tissue 호르몬과 metabolic signaling의 최신 연구결과를 요약 정리한다.