

Phenotype Changes in Immune Cell Activation in Obesity

Ju-Hwi Park¹ and Ju-Ock Nam^{1,2*}

¹Department of Food Science and Biotechnology, Kyungpook National University 80 Daehakro, Bukgu, Daegu 702-701, Korea

²Research Institute of Tailored Food Technology, Kyungpook National University, Daegu 41556, Korea

Received March 1, 2023 / Revised March 27, 2023 / Accepted March 28, 2023

Immune and metabolic systems are important factors in maintaining homeostasis. Immune response and metabolic regulation are highly associated, so, when the normal metabolism is disturbed, the immune response changed followed the metabolic diseases occur. Likewise, obesity is highly related to immune response. Obesity, which is caused by an imbalance in energy metabolism, is associated with metabolic diseases, such as insulin resistance, type 2 diabetes, fatty liver diseases, atherosclerosis and hypertension. As known, obesity is characterized in chronic low-grade inflammation. In obesity, the microenvironment of immune cells became inflammatory by the unique activation phenotypes of immune cells such as macrophage, natural killer cell, T cell. Also, the immune cells interact each other in cellular or cytokine mechanisms, which intensify the obesity-induced inflammatory response. This phenomenon suggests the possibility of regulating the activation of immune cells as a pharmacological therapeutic strategy for obesity in addition to the common pharmacological treatment of obesity which is aimed at inhibiting enzymes such as pancreatic lipase and α -amylase or inhibiting differentiation of preadipocytes. In this review, we summarize the activation phenotypes of macrophage, natural killer cell and T cell, and their aspects in obesity. We also summarize the pharmacological substances that alleviates obesity by regulating the activation of immune cells.

Key words : Inflammation, macrophage, natural killer cell, obesity, T cell

서 론

면역은 면역세포와 체내 화학물질이 상호작용하는 네트워크로, 체내의 항상성을 유지하는 중요한 체계이다 [51, 66]. 면역은 이분법적으로 선천면역과 후천면역으로 구분할 수 있다[25]. 선천면역은 숙주의 생식세포 유전자에 의해 성숙한 형태로 암호화되어 있는 면역으로, 항원에 대항하는 방어기제의 최전선으로서 즉각적으로 감염을 방어하며, 후천 면역을 활성화 및 조절에 중요한 역할을 수행한다[12, 14, 21, 54]. 후천면역은 숙주의 체세포에서 생식세포 유전자의 재배열에 조립된 유전자로 암호화된 항원 특이적인 수용체의 반응으로, 특정 항원에 대한 면역 반응을 생성하고, 항원과 마주할 때마다 더 강한 공격을 가하는 특징을 가지고 있다[14, 21].

대사는 체내 모든 세포의 기능에 영향을 미치며, 세포가 구성하는 조직의 기능과 환경에 따라 고유한 대사 조

절 회로가 존재하며, 정상적인 대사에 지장이 생기면 대사 질환이 발병하게 된다[40, 65]. 체내 대사를 조절하는 것은 내분비계로, 내분비계는 호르몬을 통해 지방 세포의 수와 함량을 조절하며 지방 조직, 간, 면역계 등 체내 다양한 기관에서의 작용을 통해 대사에 영향을 미친다[24]. 대사와 면역은 생존을 위한 가장 기본적인 사항으로, 면역 반응과 대사 조절은 고도로 통합되어 있으며 각 기능은 서로 의존적이다[28].

비만은 비정상적이거나 과도한 지방의 축적으로 정의되며, 에너지 흡수와 소모의 불균형으로부터 야기된다 [16, 39]. 지방 전구세포의 응집과 분화는 피하지방조직 내부에서 발생하여 저장되지만, 과량의 칼로리 섭취에 의한 피하지방조직의 저장 한계는 간, 골격근, 심장 등 이소성 조직의 지방 축적으로 이어지며, 이는 국소 지역에 염증을 유도한다[34]. 비만은 인슐린 저항성, 2형 당뇨병, 지방간 질환, 동맥경화, 고혈압 등 여러 건강 문제와 연관되어 있으며, 이들의 발병률을 높임으로써 전세계 국민들의 건강과 복지에 위협을 가하고 있다[28].

비만과 면역 반응이 연관되어 있다는 점은 익히 알려진 사실로, 비만은 낮은 수준의 염증이 만성화된 상태로 특징지어진다[7, 73]. 이에, 본 논문에서는 비만 환경에서 면역세포의 활성화 양상에 초점을 맞추어, 면역세포의 활성화 조절을 통해 비만 질환의 완화에 도움을 줄 수 있는

*Corresponding author

Tel : +82-53-950-7760, Fax : +82-53-950-7769

E-mail : namjo@knu.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.

소재에 대해 정리하였다.

본 론

면역세포

면역세포는 혈액 세포의 구성 요소를 형성하는 작용인 조혈(hematopoiesis)로 생성된다[20]. 조혈은 골수에 존재하는 조혈모세포(hematopoietic stem cell)에서 시작된다. 조혈모세포는 자기 재생 능력을 통해 스스로를 복제하며, 다능성 분화 능력을 통해 여러 계통의 면역세포를 형성한다[26]. 조혈 모세포는 골수계 조상세포(common myeloid progenitor)와 림프구계 조상세포(common lymphoid progenitor)의 두 가지 형태로 분화가 일어난다. 골수계 조상세포는 거핵세포, 적혈구, 비만세포, 골수 모세포로 분화가 일어나며, 골수 모세포에서 호산구, 호중구, 호염구와 단핵구로 분화가 일어나고, 단핵구에서 대식세포로 분화가 일어난다[20, 75]. 림프구계 조상세포는 자연살해세포와 T세포, B세포로 분화가 일어나고, B세포는 형질세포로 분화한다[12, 61].

면역세포는 사이토카인(cytokine)을 생산하며, 사이토카인은 세포 조절 인자로서 다양한 생리적 반응에 중요한 역할을 하는 일련의 단백질을 지칭한다[6]. 사이토카인은 일반적으로 일시적이고 국소적으로 생산되며, paracrine 또는 autocrine 기전으로 작용하며, 매우 적은 농도에서 특정 수용체와 결합한다[6, 41]. 사이토카인은 면역세포의 상호작용을 매개하고 세포 성장과 분화, 기능 활성화를 촉진하는 인터루킨(interleukins, IL), 바이러스 침입 시 활성화되어 바이러스 복제를 막는 항바이러스 작용을 하는 인터페론(interferons, IFN), 면역세포의 이동과 혈관 신생, 조혈 전구체 증식에 영향을 주는 케모카인(chemokines), 전신의 염증, 종양 용해 및 세포자살 유도, 급성 반응의 시작에 관여하는 종양괴사인자(tumor necrosis factors, TNF) 등으로 분류된다[36, 41, 42, 59].

대식세포

대식세포(macrophage)는 혈액을 순환하는 단핵구(monocyte)가 분화되어 형성되며, 체내 모든 조직과 장기에 존재하여 체내 항원과 가장 먼저 상호작용하는 면역세포이다[22, 48]. 대식세포는 항원에 의한 감염이나 손상의 초기 징후에 대해 조직 주변 환경을 조용히 감시하는 역할을 하며, 항원을 탐식하는 식세포 작용과 사이토카인 발현에 기인하는 면역 세포와 상호작용을 통해 항원을 제거한다[38, 47]. 대식세포의 분극화는 주어진 공간과 시간에서 대식세포 활성화의 추정치를 나타내는 것으로, 크게 M1 대식세포와 M2 대식세포로 구분할 수 있으나, 대식세포는 체내 여러 신호에 의해 쉽게 영향을 받아, 분극화는 하나의 형태로 고정되지는 않는다[43].

M1 대식세포, 혹은 고전적으로 활성화된(classically activated) 대식세포는 T세포나 자연살해세포에서 분비되는 인터페론 감마(interferon-gamma, IFN- γ)와 그람음성균의 외막에 존재하는 LPS에 의해 활성화된다[38, 47]. M1 대식세포는 세포 표면에 막단백질 구조적 적합성 복합체 2형(major histocompatibility complex class II, MHC class II)과 CD80 (cluster of differentiation 80), CD86을 발현하며, TNF- α , IL-6, IL-1 β , IL-12 등의 전염증성 사이토카인을 분비하여 염증 반응을 촉진하고, MCP-1 (monocyte chemoattracted protein-1) 등의 케모카인 등을 분비하여 면역세포의 모임을 조정한다[11, 37, 38]. 또한, iNOS (inducible nitric oxide synthase)를 발현하여 아르기닌을 시트룰린과 산화질소로 분해하며, 생성된 산화질소(nitric oxide, NO)는 사이토카인의 생산을 조절하는 면역 반응 조절 인자로 작용한다[27]. 즉, M1 대식세포는 염증성 사이토카인을 분비 및 NO 생성을 통해 효과적인 항원 제거 기전을 가지고 있다[56].

M2 대식세포, 혹은 대체 경로로 활성화된(alternatively activated) 대식세포는 Th2세포, 비만세포, 호염구에서 생성된 IL-4, IL-13, 당질 코르티코이드(glucocorticoid), 면역 복합체(immune complex)에 반응하여 활성화된다[38, 47]. M2 대식세포는 세포 표면에 막단백질 CD206 (c-type mannose receptor 1)을 발현하며, arginase 1을 발현하여 아르기닌을 ornithine과 urea를 형성한다[56]. M2 대식세포는 항염증성 사이토카인 IL-10과 TGF- β (transforming growth factor-beta)를 발현하여 면역 기능 조절과 과도한 염증 반응의 완화 및 손상된 조직 복구 기능을 하며, 다양한 기질 금속단백질분해효소(matrix metalloproteinases, MMPs)를 분비하여 사멸세포와 세포 잔해를 탐식하여 제거하는 기능을 한다[2, 69]. Fig. 1A에는 대식세포의 활성화 표현형에 대하여 정리하였다.

자연살해세포

자연살해세포(natural killer cell)는 표적 세포에 대한 사전 감각 없이 빠르게 반응한다는 점에서 선천면역에 관여하는 세포로서 잘 알려져 있다[64]. 사람과 마우스의 자연살해세포는 표면에 CD3의 발현 부재라는 공통점이 있으나, 사람의 자연살해세포는 표면에 CD56과 CD16을 발현하고, 마우스의 자연살해세포는 표면에 CD27과 CD11b를 발현하며, 이러한 접착 분자의 발현에 따라 다른 하위 집단으로 세분화된다[4].

자연살해세포는 종양과 미생물 감염의 확산과 조직 손상을 제한하고 종양 세포 또는 감염된 세포를 직접 죽이며, 다른 면역세포와의 상호작용을 통한 면역 기능을 조절한다[62, 68, 81]. 자연살해세포는 표적 세포에 존재하는 리간드와 결합하는 억제 수용체와 활성화 수용체의 신호 전달에 의해 활성화가 조절된다[29]. 자연살해세포의 억

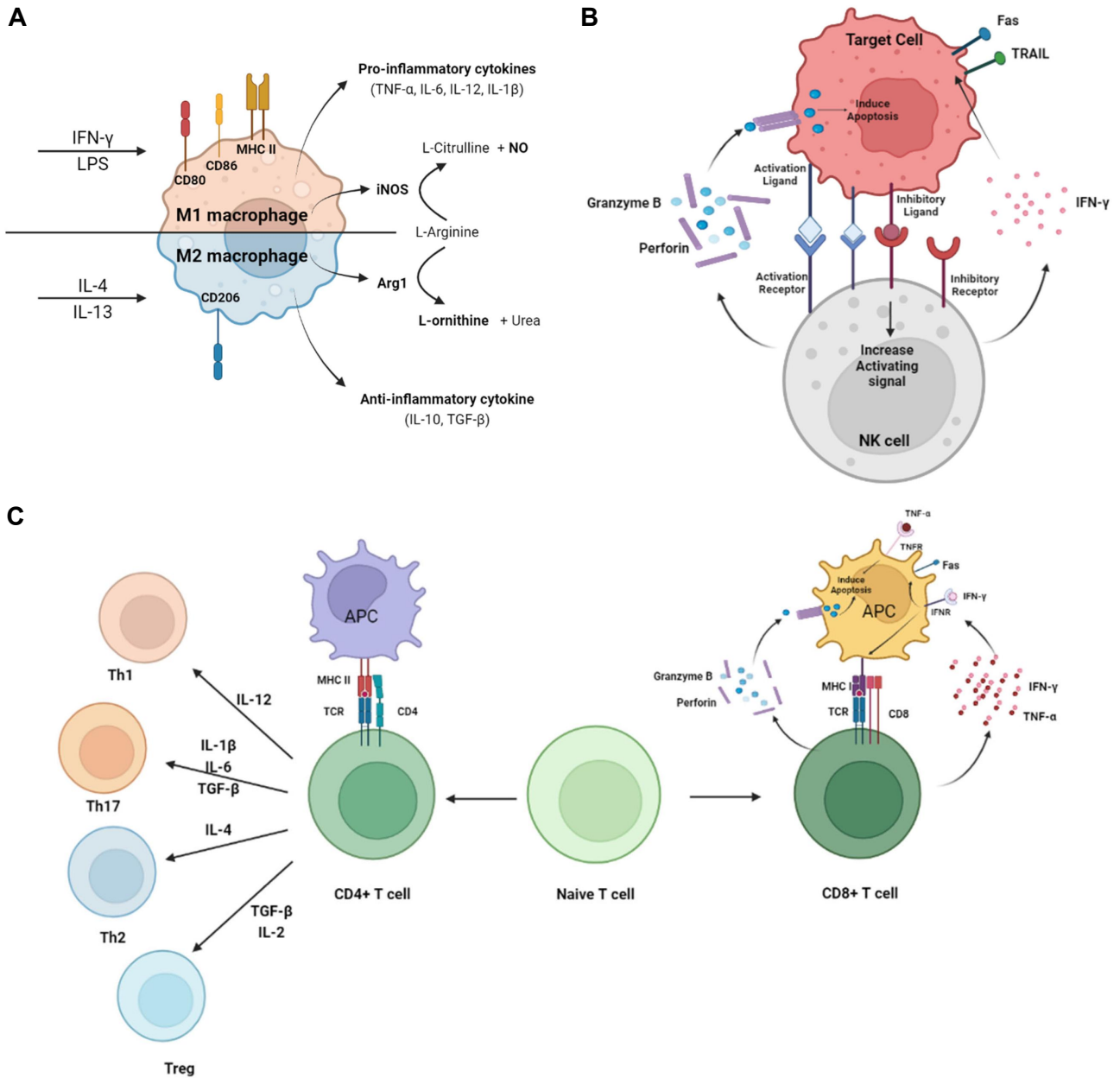


Fig. 1. Activation mechanisms and phenotypes of macrophage (A), natural killer cell (B), T cell (C). IFN- γ , Interferon-gamma; LPS, Lipopolysaccharide; CD, Cluster of differentiation; MHC, Major histocompatibility complex; TNF, Tumor necrosis factor; IL, Interleukin; iNOS, Inducible nitric oxide synthase; NO, Nitric oxide; Arg1, Arginase-1; TGF, Transforming growth factor; TRAIL, TNF-related apoptosis-inducing ligand; TCR, T cell receptor; TNFR, Tumor necrosis factor-alpha receptor; IFNR, Interferon-gamma receptor; APC, Antigen-presenting cell

제 수용체로는 대표적으로 마우스에서만 발현하는 Ly49 family와 인간에게서만 발현하는 킬러 세포 면역글로불린 유사 수용체(killer cell immunoglobulin-like receptor, KIR) family, 마우스와 인간 양쪽에서 발현하는 NKG2A (natural-killer group 2, member A) 등이 있으며, 활성화 수용체로는 대표적으로 NKG2D와 자연 세포독성 수용체(natural cytotoxicity receptors, NCRs, NKp46, NKp44, NKp30), DNAM-1(DNAX accessory molecule, CD226) 등이 있다[52].

자연살해세포의 활성화 억제는 억제 수용체의 억제 신호에 의해 활성이 억제되거나, 활성 신호가 활성을 시작하기에 불충분하다는 점에서 기인한다[62]. 자연살해세포의 억제 수용체는 표적 세포의 MHC class I과 결합하여 활성화 수용체를 통한 활성화 신호 전달을 감시하며, 활성화 수용체에 충분한 자극이 가해진다면 자연살해세포는 효과적으로 표적 세포를 제거할 수 있는 능력을 갖추게 된다[29]. 즉, MHC class I을 적게 발현하는 세포에서

반드시 자연살해세포의 활성화가 발생하는 것은 아니며, 정상 수준의 MHC class I을 발현하는 감염 세포 및 암세포에서도 자연살해세포는 활성화될 수 있다[62].

자연살해세포가 활성화되면 탈과립(degranulation)에 의한 표적 세포 자살 유도과 다양한 사이토카인이 분비된다[52]. 탈과립이란, 표적 세포에 퍼포린(perforin)과 그랜자임(granzyme) 같은 세포독성 분자를 방출하는 과정으로, 퍼포린은 중합되어 기공을 형성하고, 표적세포로 그랜자임의 유입을 용이하게 하며, 그랜자임은 세린 프로테아제(serine proteases)로, 표적 세포 내부의 카스파제(caspase) 분자들의 신호 전달을 활성화하여 세포 자살을 유도한다[52]. 자연살해세포가 분비하는 가장 대표적인 사이토카인은 IFN- γ 이고, IFN- γ 는 항바이러스, 항균 활성을 보이며, 종양의 혈관 신생 작용을 막으며, 종양의 사멸 수용체 리간드(death receptor ligand)로 작용하는 TRAIL (TNF-related apoptosis-inducing ligand)과 사멸 수용체(death receptor)인 Fas의 발현을 유도하여 종양의 세포자살을 유도한다[62]. Fig. 1B에는 자연살해세포의 활성화 표현형에 대하여 정리하였다.

T세포

항원과 접촉하지 않은 미접촉 T세포(naïve T cell)는 비장과 림프절 같은 2차 림프조직에 모여 혈액과 림프를 통해 골수와 흉선 등 다른 림프기관으로 이동하며, 이 과정은 항원과 T세포가 신속하게 접촉할 수 있도록 한다[63]. T세포에 의한 항원 제시는 MHC 분자에 결합한 항원 펩타이드 단편의 형태(MHC-peptide 복합체)로 수지상세포 같은 항원 제시 세포(antigen-presenting cells, APC)에 의해 발생하며, T세포 표면에 존재하는 T세포 수용체(T cell receptor, TCR)는 APC에 제시된 MHC-peptide를 인식한다[63]. 표면에 발현하는 T세포 공수용체(co-receptor)에 따라, T세포는 도움 T세포(helper T cell, Th cell)와 세포독성 T세포(cytotoxic T cell, Tc cell)로 구분할 수 있다[35].

도움 T세포는 CD4를 발현하는 T세포로(CD4⁺T세포), MHC class II에 의한 항원 펩타이드 제시를 인식한다[35]. Th 세포는 B세포의 항체 생산을 돕고, 대식세포의 활성화를 유도하며, 호산구와 호중구, 호염구를 감염 부위로 응집하며, 사이토카인 생성을 통한 전반적인 면역 반응에 관여한다[78]. CD4⁺T세포는 주변 사이토카인 환경에 따라 Th1, Th2, Th17, 조절 T세포(regulatory T cell, Treg)의 표현형으로 분화하도록 유도된다[1]. Th1 세포는 IL-12에 의해 유도되어 IFN- γ , IL-2, TNF- α 를 발현하며, 박테리아나 바이러스 같은 세포 내 항원을 제거하는 과정에서 대식세포, CD8⁺T세포 등 면역세포를 활성화한다[58, 79]. Th2세포는 IL-4에 의해 유도되어 IL-4, IL-5, IL-13을 발현하며[58], 기생충 등에 의한 감염에 반응하여 호산구, 호염구, 비만세포를 감염 부위로 모이게 하여 항원 제거를 유

도하거나, B세포 활성화를 통한 항체 생성을 유도한다[79]. Th17 세포는 IL-1 β , IL-6, TGF- β 에 의해 유도되어 IL-17를 발현하며, 지속적으로 호중구를 박테리아나 곰팡이 등 세포 외부 항원의 퇴치에 주 역할을 한다[58]. 이 세포는 호중구 등의 면역세포를 모으고 피부, 장, 폐 등 장벽 조직의 상피세포에 의한 항균 펩타이드 생성을 유도하여 곰팡이 같은 세포 외 항원을 제거한다[79]. Treg 세포는 TGF- β 과 IL-2에 의해 유도되어 IL-10, TGF- β 를 발현하며, T세포가 자기 세포에서는 반응이 일어나지 않게 하도록 조절하고, 항원의 제거가 완료되었을 때 반응을 차단하는 신호를 전달하는 등 T세포의 활성을 조절한다[79].

세포독성 T세포는 CD8을 발현하는 T세포로(CD8⁺T세포), MHC class I에 의한 항원 펩타이드 제시를 인식한다[35]. CD8⁺T세포의 활성화는 T세포의 TCR이 항원과 결합하고, T세포의 다양한 공자극(co-stimulatory) 분자를 통한 신호전달에 의해 야기된다[35]. 기존 보고에 따르면, CD8⁺T세포의 활성화는 증식과 함께 활성화된 세포의 분화를 초래하며, CD8⁺T세포는 항원에 반응하여 미접촉 상태에서 기억 T세포(memory T cell)로 전환된 후, 점진적으로 이펙터 T세포(effector T cell)로 변형된다고 알려져 있다[3]. 기억 T세포는 특정 항원과 이전에 마주하고 반응한 T세포로, 특정 항원에 의한 재감염 시 빠른 면역 반응을 일으키며, 효과기 T세포는 감염된 세포나 종양 세포, 비자기 세포로 확인된 세포의 제거에 도움을 준다[35].

CD8⁺T세포는 세포 간 접촉에 의한 기전과 사이토카인에 매개되는 기전을 이용하여 표적 세포를 제거한다[3]. 세포 간 접촉에 의한 기전으로는 퍼포린과 그랜자임을 이용하는 탈과립에 의한 세포 자살 유도 기전과, 표적 세포의 Fas 수용체에 결합하는 Fas 리간드(Fas ligand, FasL)를 CD8⁺T세포 표면에 발현하여 세포 자살을 유도하는 기전이 알려져 있다[9]. 사이토카인에 매개되는 기전은 TCR의 자극이 지속되어 분비되는 TNF- α 와 IFN- γ 에 의한 기전으로, TNF- α 는 표적 세포의 TNFR (TNF receptor)로 유입되어 카스파제 신호전달 경로를 통한 세포자살을 유도하며, IFN- γ 는 IFNR (IFN receptor)로 유입되어 MHC class I 항원 제시 경로와 Fas 수용체의 전사 활성화를 유도하여 MHC class I에 의한 항원 펩타이드 제시를 강화하고, Fas-FasL 매개 표적 세포 제거를 증가시킨다[3, 9]. Fig. 1C에는 T세포의 활성화 표현형에 대하여 정리하였다.

비만 환경 내 면역세포 활성화 양상

대식세포

비만이 발생하면, 지방 조직 내 대식세포는 정상 환경에 비해 그 비율이 증가한다[30]. 정상 환경의 지방 조직 내 대식세포는 M2 대식세포의 존재로 기인하여 조직 항상성을 유지한다[13]. 그러나, 비만 환경에서 비대해진 지

방 세포는 염증성 혹은 괴사성 형태가 되어 혈류에 존재하는 M1 대식세포를 끌어들여 지방 세포 주변에 대식세포가 왕관-유사 구조(crown-like structure)를 형성한다[13]. 이 때문에, M1 대식세포의 분포가 M2 대식세포를 크게 초과하게 되어 M1 대식세포와 M2 대식세포의 불균형이 발생하며, 만성화된 낮은 수준의 염증 상태에 기여한다[5, 13].

지방 조직에 중성 지질의 형태로 저장되는 지방산은 지방 조직의 염증 반응에 중요한 조절 인자로 작용한다[5]. 비만에 의한 과도한 중성 지질 축적과 그에 기인하는 과도한 지질 분해로 생성된 미리스트산, 팔미트산, 스테아르산 등 포화지방산에 의하여 지방 조직 내 대식세포의 TLR4 수용체를 통한 염증 신호 전달 경로가 활성화된다[47, 53]. 이 과정에서, M2 대식세포에서 M1 대식세포로 분극화 되며, 이에 비만 환경의 지방 조직에서 TNF- α , IL-6같은 전염증성 사이토카인의 발현이 증가하며, 이는 비만 환경에서 염증의 지속성을 야기하며, 지방 세포의 인슐린 저항성을 유도한다[46, 47, 57].

비만 환경에서 지방 조직의 발달과 성장에 혈관 신생 작용이 필요하며, 지방 조직의 확장을 위해 혈관 신생 작용이 증가하는 것으로 알려져 있다[49]. Pang 등[49]은, 비만으로 유도된 마우스 모델의 지방 조직에서 대식세포의 침투로 인해 내피세포 밀도가 감소하였으며, 비만 환경에서 대식세포는 혈소판 유래 성장 인자(platelet-derived growth factor, PDGF)를 발현하여 지방 조직의 혈관 신생과 함께 지방 조직 재구성을 촉진한다는 것을 확인하였다. 마찬가지로, Heidi 등[23]의 연구에서, 대식세포가 고갈된 마우스 모델에서 혈관 신생과 지방 조직 발달의 감소를 확인하였으며, 이는 대식세포는 지방 조직의 혈관 신생과 지방 조직의 발달에 중요한 역할을 수행함을 시사한다.

자연살해세포

비만으로 인한 과도한 영양 부하는 세포 스트레스를 야기하며, 이는 지방 세포의 MCP-1 분비를 촉진하여 말초 혈액의 자연살해세포를 지방 조직으로 모이게 한다[33]. Wensveen 등[71]의 연구에 의하면, 비만 환경은 마우스 내 내장지방 조직의 지방 세포에 NKp46 리간드의 발현을 상향 조절하여 자연살해세포의 활성화를 유도하여 IFN- γ 를 발현하며, 이는 M1 대식세포로의 분극화를 촉진하였다. 마찬가지로, Lee 등[31]의 연구에 의하면, 비만은 마우스 내 부고환 지방 조직(epididymal white adipose tissue)의 자연살해세포 분포의 증가와 활성화를 유도하여 IFN- γ 와 TNF- α 를 생산하고 M1 대식세포의 분극화를 촉진하였으며, 이는 M1 대식세포의 전염증성 사이토카인의 발현과 그로 야기되는 지방 조직의 염증 상태와 인슐린 저항성을 유도하였으며, 자연살해세포가 고갈된 비만 마우스에 IL-15 투여 및 자연살해세포 재구성을 통한 자연살해세포

확장은 지방조직 내 대식세포의 침투와 염증이 증가하였다. 그럼에도 불구하고, 이러한 비만에 의한 자연살해세포 활성화는 피하 지방조직에서는 발생하지 않았는데, 이는 지방 조직의 종류에 따라 지방 조직을 구성하는 요소와 미세환경에 차이가 있으며, 그에 따라 자연살해세포가 선택적으로 활성을 보이는 것으로 생각할 수 있다[31, 33].

Boulenouar 등[10]의 연구에 의하면, 정상 마우스의 지방 조직 내 대식세포는 Rae-1를 주로 발현하며, 이는 NKG2D 리간드로 작용하여 자연살해세포의 NKG2D 매개 세포 제거 기전에 의해 지방조직 내 대식세포를 제거하고 항상성을 유지하지만, 비만 환경에서는 이러한 세포 제거 기전이 감소하게 되며, 이는 대식세포의 증가를 유도하여 비만을 촉진한다.

T세포

대식세포와 비슷하게, 비만이 발생하면 지방 조직 내 T세포의 수는 증가한다[69]. 정상 지방 조직에서는 Th2세포와 조절 T세포의 분포가 우세하며, Th2세포에 의해 분비되는 IL-4과 IL-13, 조절 T세포에 의해 분비되는 IL-10에 의하여 대식세포는 M2 대식세포로의 분극화가 유도되어 염증 완화와 대사 항상성을 유지하는데 기여한다[18, 70]. 반면, 비만 환경의 지방 조직에서는 Th2세포와 조절 T세포의 수가 감소하며, CD8⁺T세포와 Th1세포의 분포가 우세를 띠며, Th1세포에 의해 분비되는 IFN- γ 는 M1 대식세포로의 분극화를 유도하여 염증 작용을 향상시킨다[50, 72]. Rocha 등[55]의 연구에 의하면, 비만 마우스의 지방 조직에서 IFN- γ 의 발현이 증가하였으며, IFN- γ 가 결핍된 비만 마우스에서 정상 비만 마우스와 비교하여 염증성 인자인 TNF- α , MCP-1의 발현과 지방조직 내 대식세포의 축적이 감소하였다는 것을 확인하며, IFN- γ 가 지방 조직 내 염증을 조절한다는 것을 확인할 수 있다.

IFN- γ 와 지방세포 내 MHC class II는 양성 피드백 고리(positive loop)를 형성하여 지방조직 내 Th1 세포 매개 염증을 증폭시키며, 비만과 동반되는 염증 반응 조절에 중요한 역할을 수행한다[70]. Deng 등[15]의 연구에 의하면, 비만 마우스의 지방세포에서 MHC class II의 발현이 증가하였으며, 지방세포의 MHC class II는 CD4⁺T세포에 항원을 제시하여 지방 조직 내 CD4⁺T세포의 활성화를 유도하였고, IFN- γ 는 지방세포와 대식세포의 MHC class II 발현을 상향 조절하였다. 이 현상에 뒤이어, 대식세포의 M1 대식세포로의 분극화가 발생하였다. 한편, MHC class II가 결핍된 비만 마우스에서 지방 염증과 인슐린 저항성이 개선되었다고 보고하였으며, MHC class II은 비만으로 유도된 염증에 필수적인 역할을 하는 것으로 시사하였다[15].

지방조직 내 CD8⁺T세포의 증가는 지방 조직 내 대식세포의 침투에 기여하며, 비만의 대사 기능 장애를 유도한

다[70]. Nishimura 등[45]의 연구에 의하면, CD8⁺T세포의 지방 조직 침투는 대식세포의 지방 조직 내 축적에 선행하는 단계로, 지방 조직 내 CD8⁺T세포는 지방 조직 내 대식세포 집합과 활성화를 촉진하는 역할을 하며, CD8⁺T세포가 결핍된 비만 마우스에서 지방 조직 내 대식세포 모집 및 염증, 전신 인슐린 저항성이 완화되었으며, 동일 마우스에 CD8⁺T세포를 이식하였을 때 지방 염증이 악화되었다. Fig. 2에는 비만이 유도된 지방조직 내 대식세포, 자연살해세포, T세포의 활성화와 상호작용에 대해서 정리하였다.

면역세포 활성화 조절을 통한 비만의 약리학적 치료

비만의 약리학적인 치료는 주로 췌장의 지질분해효소 (pancreatic lipase)나 알파-아밀라아제(α -amylase)의 기능을 억제하거나, 지방 전구 세포의 분화를 억제하는 방법을 통해 이루어진다[67]. 여기에 추가하여, 지방 조직을 포함한 여러 조직에서 염증성 면역세포 축적에 의한 염증 반응을 표적으로 비만과 비만 관련 질환의 치료 방안이 제시되어 많은 연구가 이루어졌다[74].

Linagliptin은 T세포의 활성화에 관여하는 프로테아제인 DPP-4의 활성을 억제함으로써 비만 마우스의 지방 조직 내 M1 대식세포로의 분극화를 감소시키고 M2 대식세포로의 분극화를 유도하여 비만과 연관된 염증과 인슐린 저항성을 완화하였다[80]. 팥(Adzuki Bean)의 열수추출물은 비만 마우스의 지방 조직에서 M1 대식세포로의 분극

화 감소와 M2 분극화의 증가를 유도하여 비만을 완화하였다[32]. γ -Tocotrienol은 비만 마우스에서 MCP-1의 발현을 감소시켰으며, 지방 조직으로의 대식세포 모집을 감소시켰으며, 지방 조직으로의 대식세포 침투를 감소시켜 비만으로 야기되는 염증을 완화하였다. LPS로 유도된 M1 대식세포로의 분극화 감소를 유도하였다[77]. Resveratrol은 M1 대식세포로의 분극화를 감소시켰고 M2로의 분극화를 유도하였으며, 조절 T세포의 골격근 침투를 증가시켜 비만과 비만으로 유도된 골격근 내 염증을 완화하였다[60]. Empagliflozin은 비만 마우스의 지방 조직과 간에서 M1 대식세포의 축적을 감소시켰고, M2 대식세포의 분극화를 유도하여 비만으로 유도된 염증과 인슐린 저항성을 완화하였다[75]. Chrysin은 비만 마우스에서 지방조직 내로 대식세포 침투를 감소시켰고, 대식세포의 M1 분극화가 감소하였으며, M2 분극화가 증가하였다[17]. Lipoxin A₄는 비만 마우스에서 M1 대식세포의 분극화 감소와 M2 대식세포의 분극화 증가를 유도하여 비만으로 유도된 염증과 간 및 신장 질환을 완화하였다[8]. 야생 블루베리 추출물은 비만 마우스에서 전염증성 사이토카인 TNF- α , IL-1 β , MCP-1 발현의 감소를 유도하였으며, 세포독성 T세포와 Th1세포의 수를 감소시켜 비만으로 유도되는 염증과 고혈압을 완화하였다[44].

현재 비만과 관련된 여러 질환에서 무질서한 면역 체계와 관련된 많은 연구가 보고되고 있으나, 이러한 질병의 예방과 치료를 위한 새로운 전략을 수립하기 위해서는

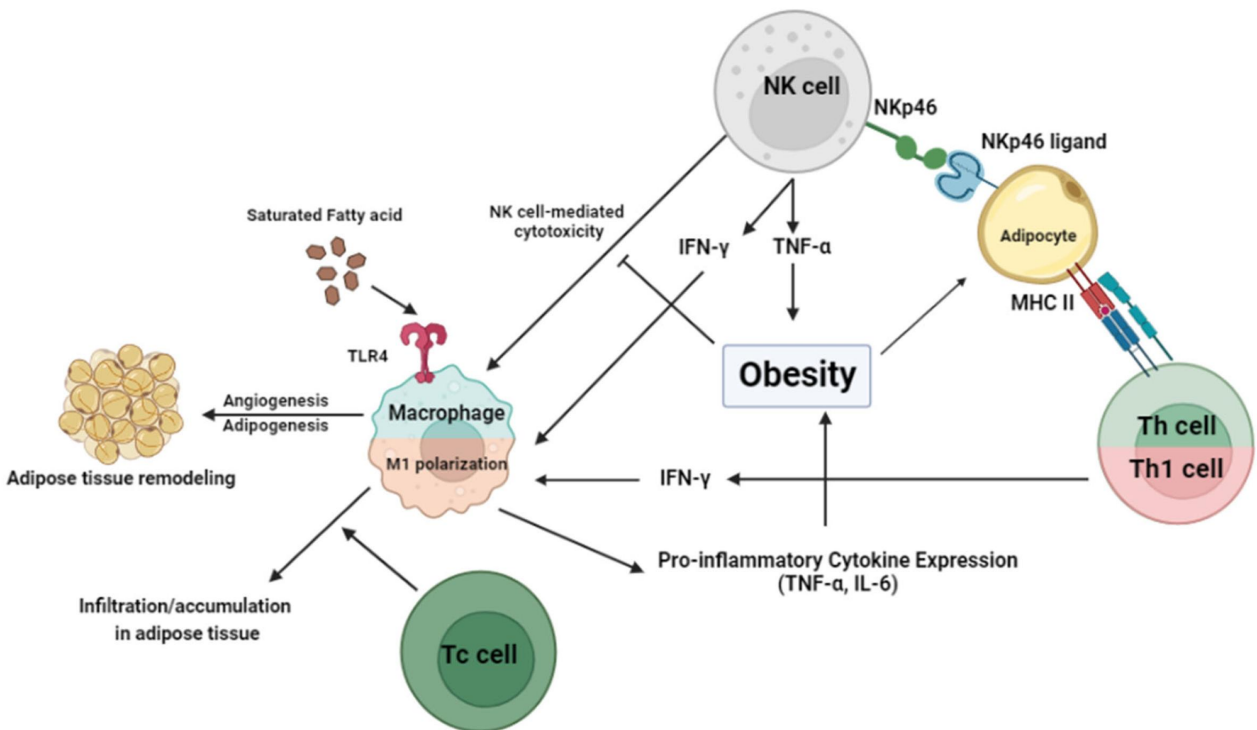


Fig. 2. The activation and interaction of macrophage, natural killer cell, T cell in obesity induced-adipose tissue.

보다 많은 연구가 요구될 것이다[19].

결론

본 리뷰 논문에서는 비만 환경의 체내에서 대식세포, 자연살해세포, T세포를 포함하는 면역세포의 표현형 변화가 두드러지며, 활성화된 면역세포는 다양한 종류의 사이토카인 등의 인자를 분비하여 지방조직의 특성이 변화되는 연구 결과를 정리하였다. 이러한 사이토카인에 의한 지방 조직의 변화는 조직 내 미세 환경 변화와 밀접한 관계가 있으며, 전반적으로 염증성 환경을 동반한다는 공통점이 있다. 대표적으로 인슐린, 렙틴 등 내분비계 인자에 대한 감수성 저하를 유도하여 대사 항상성에 장애가 생기며, 최근 연구 결과로는 M2 대식세포, 조절 T세포, 도움 T세포와 같은 항염증성 면역 세포의 역할이 비만으로 야기되는 대사 장애를 개선 및 완화하는 것에 중요하다고 보고되고 있다. 따라서, 염증성 및 항염증성 면역세포의 활성화 비율 조절은 비만과 함께 발병할 수 있는 대사 질환의 치료 전략으로 활용할 수 있는 새로운 방향성을 제시한다. 현재까지 보고된 면역세포 활성화 조절을 통해 비만 및 인슐린 저항성, 제2형 당뇨, 간 질환 등 다양한 대사 질환을 완화하는 약리학적 제제에 대하여 정리하였다. 하지만, 현재까지 비만 치료 및 개선을 목적으로 하는 소재 개발에서 면역세포의 표현형을 분석하는 연구는 미흡한 실정이다. 따라서, 향후 항비만 소재 연구 및 개발 과정에서 체내 면역세포의 표현형 비율 조절을 분석하는 것은 항비만 생리활성의 생리학적 지표로써 중요성과 필요성을 제시한다.

References

- Afzali, B., Lombardi, G., Lechler, R. and Lord, G. 2007. The role of T helper 17 (Th17) and regulatory T cells (Treg) in human organ transplantation and autoimmune disease. *Clin. Exp. Immunol.* **148**, 32-46.
- Alisi, A., Carpino, G., Oliveira, F. L., Panera, N., Nobili, V. and Gaudio, E. 2017. The role of tissue macrophage-mediated inflammation on NAFLD pathogenesis and its clinical implications. *Mediators Inflamm.* **2017**,
- Andersen, M. H., Schrama, D., Thor Straten, P. and Becker, J. C. 2006. Cytotoxic T cells. *J. Invest. Dermatol.* **126**, 32-41.
- Bähr, I., Spielmann, J., Quandt, D. and Kielstein, H. 2020. Obesity-associated alterations of natural killer cells and immunosurveillance of cancer. *Front. Immunol.* **11**, 245.
- Bai, Y. and Sun, Q. 2015. Macrophage recruitment in obese adipose tissue. *Obes. Rev.* **16**, 127-136.
- Balkwill, F. and Burke, F. 1989. The cytokine network. *Immunol. Today* **10**, 299-304.
- Booth, A., Magnuson, A., Fouts, J. and Foster, M. T. 2016. Adipose tissue: an endocrine organ playing a role in metabolic regulation. *Horm. Mol. Biol. Clin. Investig.* **26**, 25-42.
- Börgeson, E., et al. 2015. Lipoxin A4 attenuates obesity-induced adipose inflammation and associated liver and kidney disease. *Cell Metab.* **22**, 125-137.
- Bossi, G. and Griffiths, G. 1999. Degranulation plays an essential part in regulating cell surface expression of Fas ligand in T cells and natural killer cells. *Nat. Med.* **5**, 90-96.
- Boulenouar, S. and Michelet, X., et al. 2017. Adipose type one innate lymphoid cells regulate macrophage homeostasis through targeted cytotoxicity. *Immunity* **46**, 273-286.
- Castoldi, A., Naffah de Souza, C., Câmara, N. O. S. and Moraes-Vieira, P. M. 2016. The macrophage switch in obesity development. *Front. Immunol.* **6**, 637.
- Chaplin, D. D. 2010. Overview of the immune response. *J. Allergy Clin. Immunol.* **125**, S3-S23.
- Chylikova, J., Dvorackova, J., Tauber, Z. and Kamarad, V. 2018. M1/M2 macrophage polarization in human obese adipose tissue. *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc Czech Repub.* **162**, 79-82.
- Delves, P. J. and Roitt, I. M. 2000. The immune system. *N. Engl. J. Med.* **343**, 37-49.
- Deng, T. and Lyon, C. J., et al. 2013. Class II major histocompatibility complex plays an essential role in obesity-induced adipose inflammation. *Cell Metab.* **17**, 411-422.
- Fan, J.-G., Kim, S.-U. and Wong, V. W.-S. 2017. New trends on obesity and NAFLD in Asia. *J. Hepatol.* **67**, 862-873.
- Feng, X., Qin, H. and Shi, Q., et al. 2014. Chrysin attenuates inflammation by regulating M1/M2 status via activating PPAR γ . *Biochem. Pharmacol.* **89**, 503-514.
- Feuerer, M. and Herrero, L., et al. 2009. Lean, but not obese, fat is enriched for a unique population of regulatory T cells that affect metabolic parameters. *Nat. Med.* **15**, 930-939.
- Finelli, C. 2020. Obesity and immunotherapy: the surprisingly positive association! *Immunotherapy* **12**, 541-544.
- Fisher, A. G. 2002. Cellular identity and lineage choice. *Nat. Rev. Immunol.* **2**, 977-982.
- Gonzalez, S., González-Rodríguez, A. P., López-Soto, A., Huergo-Zapico, L., López-Larrea, C. and Suárez-Álvarez, B. 2011. Conceptual aspects of self and nonself discrimination. *Self Nonself* **2**, 19-25.
- Gordon, S. 1998. The role of the macrophage in immune regulation. *Res. Immunol.* **149**, 685-688.
- Heidi, D., Laurence, G., Xiao-Lian, H., Jason, P., Nico, van R., Wayne, M. and Keren, A. 2013. Macrophages play a key role in angiogenesis and adipogenesis in a mouse tissue engineering model. *Tissue Eng. Part A* **19**, 2615-2625.
- Heindel, J. J., et al. 2017. Metabolism disrupting chemicals and metabolic disorders. *Reprod. Toxicol.* **68**, 3-33.
- Hoebel, K., Janssen, E. and Beutler, B. 2004. The interface between innate and adaptive immunity. *Nat. Immunol.* **5**, 971-974.
- Hoggatt, J. and Pelus, L. 2013. Hematopoiesis. *Develop-*

- met* **140**, 2463-2467.
27. Holáň, V., Krulová, M., Zajícová, A. and Pindjácová, J. 2002. Nitric oxide as a regulatory and effector molecule in the immune system. *Mol. Immunol.* **38**, 989-995.
 28. Hotamisligil, G. S. 2006. Inflammation and metabolic disorders. *Nature* **444**, 860-867.
 29. Lanier, L. L. 2005. NK cell recognition. *Annu. Rev. Immunol.* **23**, 225-274.
 30. Lanthier, N. and Leclercq, I. A. 2014. Adipose tissues as endocrine target organs. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* **28**, 545-558.
 31. Lee, B.-C. and Kim, M.-S., et al. 2016. Adipose natural killer cells regulate adipose tissue macrophages to promote insulin resistance in obesity. *Cell Metab.* **23**, 685-698.
 32. Lee, P.-S., Teng, C.-Y., Hsieh, K.-F., Chiou, Y.-S., Wu, J.-C., Lu, T.-J. and Pan, M.-H. 2019. Adzuki bean water extract attenuates obesity by modulating M2/M1 macrophage polarization and gut microbiota composition. *Mol. Nutr. Food Res.* **63**, 1900626.
 33. Li, Y., Wang, F., Imani, S., Tao, L., Deng, Y. and Cai, Y. 2021. Natural killer cells: friend or foe in metabolic diseases? *Front. Immunol.* **12**, 614429.
 34. Longo, M. and Zatterale, F., et al. 2019. Adipose tissue dysfunction as determinant of obesity-associated metabolic complications. *Int. J. Mol. Sci.* **20**, 2358.
 35. Majumdar, S., Pathak, S. and Nandi, D. 2018. Thymus: the site for development of cellular immunity. *Resonance* **23**, 197-217.
 36. Mantovani, A. 1999. The chemokine system: redundancy for robust outputs. *Immunol. Today* **20**, 254-257.
 37. Martinez, F. O. and Gordon, S. 2014. The M1 and M2 paradigm of macrophage activation: time for reassessment. *F1000prime Rep.* **6**, 13.
 38. Martinez, F. O., Sica, A., Mantovani, A. and Locati, M. 2008. Macrophage activation and polarization. *Front. Biosci.* **13**, 453-461.
 39. Matarese, G., Procaccini, C., De Rosa, V., Horvath, T. L. and La Cava, A. 2010. Regulatory T cells in obesity: the leptin connection. *Trends Mol. Med.* **16**, 247-256.
 40. Metallo, C. M. and Vander Heiden, M. G. 2013. Understanding metabolic regulation and its influence on cell physiology. *Mol. Cell* **49**, 388-398.
 41. Mizel, S. B. 1989. The interleukins 1. *FASEB J.* **3**, 2379-2388.
 42. Morris, A. 1988. Interferons. *Immunology* **64**, 43.
 43. Murray, P. J. 2017. Macrophage polarization. *Annu. Rev. Physiol.* **79**, 541-566.
 44. Mykkänen, O. T., Huotari, A., Herzig, K.-H., Dunlop, T. W., Mykkänen, H. and Kirjavainen, P. V. 2014. Wild Blueberries (*Vaccinium myrtillus*) alleviate inflammation and hypertension associated with developing obesity in mice fed with a high-fat diet. *PLoS One* **9**, e114790.
 45. Nishimura, S. and Manabe, I., et al. 2009. CD8⁺ effector T cells contribute to macrophage recruitment and adipose tissue inflammation in obesity. *Nat. Med.* **15**, 914-920.
 46. O'Shea, D. and Hogan, A. E. 2019. Dysregulation of Natural killer cells in obesity. *Cancers (Basel)* **11**, 573.
 47. Odegaard, J. I. and Chawla, A. 2008. Mechanisms of macrophage activation in obesity-induced insulin resistance. *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.* **4**, 619-626.
 48. Onoprienko, L. 2011. Molecular mechanisms of regulation of the macrophage activity. *Russ. J. Bioorg. Chem.* **37**, 387-399.
 49. Pang, C., Gao, Z., Yin, J., Zhang, J., Jia, W. and Ye, J. 2008. Macrophage infiltration into adipose tissue may promote angiogenesis for adipose tissue remodeling in obesity. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* **295**, E313-E322.
 50. Park, C. S. and Shastri, N. 2022. The role of T cells in obesity-associated inflammation and metabolic disease. *Immune Netw.* **22**, e13.
 51. Parkin, J. and Cohen, B. 2001. An overview of the immune system. *Lancet* **357**, 1777-1789.
 52. Paul, S. and Lal, G. 2017. The molecular mechanism of natural killer cells function and its importance in cancer immunotherapy. *Front. Immunol.* **8**, 1124.
 53. Ravaut, G., Légiot, A., Bergeron, K.-F. and Mounier, C. 2021. Monounsaturated fatty acids in obesity-related inflammation. *Int. J. Mol. Sci.* **22**, 330.
 54. Riera Romo, M., Pérez-Martínez, D. and Castillo Ferrer, C. 2016. Innate immunity in vertebrates: an overview. *Immunology* **148**, 125-139.
 55. Rocha, V. Z., Folco, E. J., Sukhova, G., Shimizu, K., Gotsman, I., Vernon, A. H. and Libby, P. 2008. Interferon- γ , a Th1 cytokine, regulates fat inflammation. *Circ. Res.* **103**, 467-476.
 56. Röszer, T. 2015. Understanding the mysterious M2 macrophage through activation markers and effector mechanisms. *Mediators Inflamm.* **2015**, 816460.
 57. Rotter, V., Nagaev, I. and Smith, U. 2003. Interleukin-6 (IL-6) induces insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes and is, like IL-8 and tumor necrosis factor- α , overexpressed in human fat cells from insulin-resistant subjects. *J. Biol. Chem.* **278**, 45777-45784.
 58. Saravia, J., Chapman, N. M. and Chi, H. 2019. Helper T cell differentiation. *Cell. Mol. Immunol.* **16**, 634-643.
 59. Sarma, J. V. and Ward, P. A. 2011. The complement system. *Cell Tissue Res.* **343**, 227-235.
 60. Shabani, M., Sadeghi, A., Hosseini, H., Teimouri, M., Babaei Khorzoughi, R., Pasalar, P. and Meshkani, R. 2020. Resveratrol alleviates obesity-induced skeletal muscle inflammation via decreasing M1 macrophage polarization and increasing the regulatory T cell population. *Sci. Rep.* **10**, 3791.
 61. Shapiro-Shelef, M. and Calame, K. 2005. Regulation of plasma-cell development. *Nat. Rev. Immunol.* **5**, 230-242.
 62. Smyth, M. J. and Cretney, E., et al. 2005. Activation of NK cell cytotoxicity. *Mol. Immunol.* **42**, 501-510.
 63. Sprent, J. and Surh, C. D. 2002. T cell memory. *Annu. Rev. Immunol.* **20**, 551-579.
 64. Sun, J. C. and Lanier, L. L. 2011. NK cell development, homeostasis and function: parallels with CD8⁺ T cells. *Nat. Rev. Immunol.* **11**, 645-657.

65. Tabatabaei-Malazy, O., Larijani, B. and Abdollahi, M. 2015. Targeting metabolic disorders by natural products. *J. Diabetes Metab. Disord.* **14**, 1-21.
66. Taniguchi, Y., Yoshioka, N., Nakata, K., Nishizawa, T., Inagawa, H., Kohchi, C. and Soma, G.-I. 2009. Mechanism for maintaining homeostasis in the immune system of the intestine. *Anticancer Res.* **29**, 4855-4860.
67. Vermaak, I., Viljoen, A. M. and Hamman, J. H. 2011. Natural products in anti-obesity therapy. *Nat. Prod. Rep.* **28**, 1493-1533.
68. Vivier, E., Tomasello, E., Baratin, M., Walzer, T. and Ugolini, S. 2008. Functions of natural killer cells. *Nat. Immunol.* **9**, 503-510.
69. Wang, L.-X., Zhang, S.-X., Wu, H.-J., Rong, X.-L. and Guo, J. 2019. M2b macrophage polarization and its roles in diseases. *J. Leukoc. Biol.* **106**, 345-358.
70. Wang, Q. and Wu, H. 2018. T Cells in adipose tissue: critical layers in immunometabolism. *Front. Immunol.* **9**, 2509.
71. Wensveen, F. M. and Jelenčić, V., et al. 2015. NK cells link obesity-induced adipose stress to inflammation and insulin resistance. *Nat. Immunol.* **16**, 376-385.
72. Winer, S., Chan, Y., Paltser, G. and Truong, D., et al. 2009. Normalization of obesity-associated insulin resistance through immunotherapy. *Nat. Med.* **15**, 921-929.
73. Wolowczuk, I., Verwaerde, C., Viltart, O., Delanoye, A., Delacre, M., Pot, B. and Grangette, C. 2008. Feeding our immune system: impact on metabolism. *Clin. Dev. Immunol.* **2008**, 639803.
74. Wu, H. and Ballantyne, C. M. 2020. Metabolic inflammation and insulin resistance in obesity. *Circ. Res.* **126**, 1549-1564.
75. Xu, L., et al. 2017. SGLT2 Inhibition by empagliflozin promotes fat utilization and browning and attenuates inflammation and insulin resistance by polarizing M2 macrophages in diet-induced obese mice. *EBioMedicine* **20**, 137-149.
76. Yang, J., Zhang, L., Yu, C., Yang, X.-F. and Wang, H. 2014. Monocyte and macrophage differentiation: circulation inflammatory monocyte as biomarker for inflammatory diseases. *Biomark. Res.* **2**, 1-9.
77. Zhao, L., Kang, I., Fang, X. and Lee, M. A., et al. 2015. Gamma-tocotrienol attenuates high-fat diet-induced obesity and insulin resistance by inhibiting adipose inflammation and M1 macrophage recruitment. *Int. J. Obes.* **39**, 438-446.
78. Zhu, J. and Paul, W. E. 2008. CD4 T cells: fates, functions, and faults. *Blood* **112**, 1557-1569.
79. Zhu, X. and Zhu, J. 2020. CD4 T helper cell subsets and related human immunological disorders. *Int. J. Mol. Sci.* **21**, 8011.
80. Zhuge, F. and Ni, Y., et al. 2016. DPP-4 inhibition by linagliptin attenuates obesity-related inflammation and insulin resistance by regulating M1/M2 macrophage polarization. *Diabetes* **65**, 2966-2979.
81. Zitti, B. and Bryceson, Y. T. 2018. Natural killer cells in inflammation and autoimmunity. *Cytokine Growth Factor Rev.* **42**, 37-46.

초록 : 비만 환경 내 면역세포 활성화 표현형의 변화

박주휘¹ · 남주옥^{1,2*}

(¹경북대학교 식품공학부 식품응용공학전공, ²경북대학교 특수식품연구소)

면역 체계와 대사 체계는 항상성을 유지하는데 중요한 요소이다. 면역 반응과 대사 조절은 연관성이 높아, 정상적인 대사가 교란되면 대사 질환이 발생하며, 면역 반응에도 변화가 발생하였다. 마찬가지로, 비만은 면역 반응과 높은 관련이 있다. 에너지 대사의 불균형으로 발생하는 비만은 인슐린 저항성, 제2형 당뇨병, 지방간 질환, 동맥경화증, 고혈압 등의 대사 질환과 관련이 있다. 알려진 바로는, 비만은 낮은 수준의 염증이 만성화된 상태가 특징이다. 비만 환경에서, 면역세포의 미세 환경은 대식세포, 자연살해세포, T세포 같은 면역세포의 독특한 활성화 표현형에 의해 염증성이 되었다. 또한, 면역 세포는 세포 간의 기전, 사이토카인을 매개하는 기전을 통해 상호작용하여 비만으로 인한 염증 반응을 강화한다. 이러한 현상은 기존의 췌장 리파아제나 알파-아밀라아제 같은 체내 효소의 억제나 지방전구세포의 분화를 억제를 표적으로 하는 일반적인 비만의 약리학적 치료 외에 면역세포 활성화 조절을 표적으로 하는 비만의 약리학적 치료 전략을 시사한다. 본 논문에서는 대식세포, 자연살해세포, T세포의 활성화 표현형과 비만 환경 내 이들의 양상에 대해 정리하였다. 또한, 본 논문에서는 현재까지 확인된 면역세포의 활성화 조절을 통한 비만을 완화하는 약리학적 물질에 대해서 정리하였다.