

Leptin의 신경생물학 : 섭식의 신경내분비 조절

김 승 현*† · 조 숙 행*

Neurobiology of Leptin : Neuroendocrine Regulation of Food Intake

Seung-Hyun Kim, M.D.,*† Sook-Haeng Joe, M.D.*

국문초록

인간은 에너지 섭취와 소모에 있어 변동이 심한 편이지만 비교적 일정한 체중을 유지하고 적절하게 섭식행동을 조절한다. 그러나 이러한 조절기전에 문제가 발생하면 비만이나 그 이외의 다른 섭식장애를 일으키게 되며 다양한 후유증을 야기한다. 본 논문에서는 최근에 소개되기 시작한 호르몬인 leptin이 섭식의 조절과 에너지의 항상성을 조절하는데 있어 어떻게 중요한 작용을 하게되는지 조사하여 주로 정신과 영역에서 관심을 기울일 만한 부분에 대해 고찰하고자 한다. Leptin이 처음 발견되었을 때 그 역할은 주로 음식의 섭취를 제한하고 에너지의 소모를 증가시키는 호르몬으로 소개되었지만, 점차 그 이외의 다른 신체 기능 즉, 생식주기나 신경내분비계에도 영향을 미치는 것으로 보고되면서 정신과 영역에서 차지하는 비중도 확대되고 있다. 그러나 leptin의 작용기전은 매우 복잡하며 많은 부분이 아직도 불분명한 상태에 있다. 이에 저자들은 중추신경계에서 현재까지 알려진 leptin의 작용기전에 대해 살펴보고 섭식과 관련된 그 밖의 다른 신경전달물질들과의 상호작용 그리고 섭식장애와의 관련성에 대해서 최근 문헌들을 조사하여 함께 고찰하고자 한다.

중심 단어 : 렙틴 · 시상하부 · 비만 · 섭식장애.

서 론

비만, 대식증 그리고 신경성 식욕부진증은 서구사회에서 높은 이환률과 사망률을 보이는 질환들로 이 질환의 예방 및 치료는 공중보건의 측면에서 중요한 의미를 지니고 있다¹⁾. 최근의 통계자료에 의하면 1980년대 초반에 14.5%이던 비만증이 1990년도 중반에는 전체 미국인구의 22.5%에 달한다고 하고²⁾ 이러한 증가 추세는

남미, 유럽 그리고 아시아에서도 주목할 정도라고 세계보건기구에서 경고한 바 있다³⁾. 최근 국내에서도 식사 습관과 생활양식이 급격히 서구화되면서 이 질환들의 유병률이 점차 증가하는 추세에 있으며 의학적인 측면에서 뿐 아니라 일반 대중들 사이에서도 새롭게 주목받고 있다.

이들 섭식장애(eating disorder) 환자들이 지니고 있는 공통점은 에너지의 항상성(homeostasis)과 적정 수준의 체중을 유지하는 생체기능에 장애가 발생한다는 것이다. 따라서 이 질환에 대한 올바른 예방과 치료를 위해서는 이와 관련된 신경생물학적 기전에 대해 주의를 환기시킬 필요가 있다(Table 1).

*고려대학교 의과대학 정신과학교실
 Department of Psychiatry, Korea University College of Medicine, Seoul, Korea
 †Corresponding author

Table 1. Newly identified molecules with important roles in energy balance

Molecule	Year	Notes
Leptin	1994	Subject of this review
GLP-1	1996	Glucagon-like peptide 1
MCH	1996	Melanin-concentrating hormone
M-4-R	1997	Melanocortin-4 receptor
MSH, Agouti	1992	Melanocyte-stimulating hormone
PPAR γ	1994	Peroxisome proliferator-activated receptor γ
CRF, Urocortin	1990s	Corticotropin-releasing factor
UCP-1-3	1997	Uncoupling protein 1-3
Agpr	1997	Agouti-related peptide

인간의 에너지 섭취와 소모 과정은 변동이 잦고 때로 매우 불규칙적인 반면, 인간의 체중과 체지방(body adiposity)은 긴 기간에 걸쳐 매우 안정적으로 유지되는 편이다. 이러한 현상은 정교한 되먹임 기전(feed-back mechanism)에 의해 조절되는 것으로 추측되는데, 체중조절과 관련하여 특히 시상하부(hypothalamus)가 가장 핵심적인 역할을 담당하는 것으로 알려져 있다. 이는 여러 동물실험에서 시상하부의 특정 부위를 파괴하거나, 식욕증진성(orexogenic) 혹은 식욕억제성(anorexigenic) 물질들을 뇌실내로 투입했을 때 체중 및 에너지의 항상성에 변화가 초래되었다는 결과들로부터 입증되고 있다⁴⁾. 최근 들어 분자생물학을 비롯한 새로운 연구 기술들이 개발되면서 섭식과 관련된 신경생물학적 기전들이 더욱 자세하게 밝혀지고 있다. 그 중에서 가장 주목을 받고 있는 것은 ob gene의 생성물인 leptin⁵⁾이다. Leptin의 어원은 그리스어의 'leptos' (thin, 날씬한)에서부터 유래되었고, 1994년에 처음 발견된 이후, 비만치료에 새 지평을 열 것이라는 기대감을 불러일으키고 있다. Leptin의 주요 역할은 주로 음식의 섭취를 제한하고 에너지의 소모를 증가시키는 adipocyte-derived signaling molecule로 알려져 있다⁵⁾. 실제로 식이로 유발된(diet-induced) 비만이나 유전적인 장애로 초래된 비만증의 실험동물들에게 leptin을 투여하게 되면, 체중이 감소하고 당(glucose)의 대사를 개선시키는 효과를 보였다⁶⁾. 이러한 leptin의 에너지 대사에 미치는 효과는 대부분 중추신경계 혹은 말초에 분포하고 있는 특이한 수용체^{7,8)}에 작용하여 일어나는 것으로 알려져 있다. 초창기 연구에서 leptin이 체중 조절과 에너지 대사에 중요한 역할을 담당하는 일종의 신경호

르몬으로서만 알려져 오다가, 점차 그 이외의 다른 신체 기능-생식주기와 신경내분기계-에도 영향을 미치는 것으로 밝혀지면서 정신과 영역에서도 leptin이 차지하는 비중이 확대되고 있다.

이에 저자들은 최근까지 보고된 leptin의 주요 작용과 그 기전에 관한 문헌들을 조사하고, 더불어 정신과 영역과 관련이 있는 부분에 초점을 맞추어 고찰하고자 한다.

Leptin의 분비 및 작용

Leptin은 ob gene으로부터 전사(transcription)되고 167개의 아미노산으로 구성되어 있다. Leptin 유전자는 인간에서 chromosome 7q31에 위치하고 있고 약 15,000 base pair로 이루어져 있다. Leptin은 주로 백색지방 조직(white adipose tissue)에서 생성되지만, 적은 양은 갈색지방 조직(brown adipose tissue)과 태반에서도 만들어진다. Leptin의 작용은 대부분 중추신경계 혹은 말초에 분포하고 있는 leptin 수용체를 통해 일어나는데, 이는 class 1 cytokine 수용체 계열에 속한다. 이 계열에 해당되는 다른 수용체로는 interleukin-2 수용체, interferon 수용체 그리고 성장호르몬 수용체들이 있다⁹⁾. Leptin 수용체는 complex gene에 의해 encoding되는데, diabetes-prone db/db mouse¹⁰⁾, Zuker fatty rat(fa/fa)¹¹⁾, 그리고 spontaneously hypertensive obese Koletsky rat¹²⁾에서는 변이가 일어나는 반면, ob/ob mouse와 obese mouse에서는 정상인 것으로 보고되었다. Leptin 분비는 일주기(circadian) 및 극단주기(ultradian)의 규칙적인 변동을 보이며¹³⁾ 특정 단백질에 결합되어 체내에서 순환된다¹⁴⁾. 그리고 혈중 leptin의 농도 및 mRNA의 발현은 CEBP(CCAAT/enhancer binding protein), 인슐린, glucocorticoid와 몇몇 cytokines(IL-1, TNF α) 등에 의해 상향 조절되며, beta-adrenergic agents와 cAMP에 의해 하향 조절되는 것으로 보고되고 있다(Table 2). Leptin은 지질(fat)로서 체내에 저장되어 있는 에너지 양에 관한 정보 뿐 아니라, 현재 섭취하고 있는 칼로리의 정도, 예를 들어서 금식상태인지 또는 과식(overfeeding)을 하는지 여부에 대한 정보를 뇌로 전달하며¹⁵⁾, 시상하부에 있는 수용체와 결합하여 JAK-STAT 신호전달 경로를 활성화시키는 역할을 한다. 특

Table 2. Inducers and suppressors of leptin expression

Inducer	Effect	Species
Feeding	+	Rodent+man
Fasting	-	Rodent+man
Glucocorticoids	+	Rodent+man
Insulin	+	Rodent
	c or +	Man
Pertussis toxin	-	Rodent
cAMP	-	Rodent
β-receptor agonists	-	Rodent
Thiazolidinediones	-	Rodent
Cytokines	+	Rodent
Obesity	+	Rodent+man

+ : induction - : suppression c : no change.

히 음식 섭취나 신경내분비 기능, 활동성 그리고 체열 발생(thermogenesis)을 포함하는 전반적인 에너지 축적 및 소모 정도가 시상하부에서 leptin과 그 수용체의 결합에 의해 변화될 수 있다¹⁶⁾. 따라서 leptin은 에너지 저장량을 안정적으로 유지시킴으로써 에너지 균형에 있어서 가장 중요한 조절자로 간주되고 있다. 예를 들어, 금식에 대한 반응으로 leptin이 저하되면, 갑상선 호르몬의 분비를 저하시켜 에너지를 보존하고, corticosteroid의 분비를 증가시켜 지방으로부터 저장된 에너지를 이동시키며, 생식능력을 저하시키는 등 신경내분비 및 대사과정의 적응적인 반응을 유도하게 된다. 이와 같은 신경내분비계의 변화는 금식 기간동안 생존 가능성을 증가시키고 생식활동을 제한하는 효과가 있어 합목적적인 관점에서 적절한 반응으로 여겨진다¹⁷⁾. 그러나 대부분의 비만 환자에서는 leptin이 오히려 증가되어 있어¹⁵⁾, leptin의 기저의 저항성(resistance)이 존재할 가능성이 시사되고 있다. Leptin 저항성 모델의 가장 유력한 두 가지 가설에는 첫째, 혈관-뇌-관문(blood-brain-barrier) 운송체계(transporter system)의 결합¹⁸⁾과, 둘째, 중추신경계의 leptin 수용체 부위에서의 결합^{4,19)}이 있다. Leptin이나 leptin 수용체의 유전자 변이는 설치류 뿐 아니라, 인간에서도 심각한 비만 및 신경내분비 기능장애를 초래한다는 사실들로 입증되고 있다^{19,20)}. 이처럼 leptin은 금식과 비만이라는 전혀 상반된 생리적 상태 모두에서 중요한 역할을 담당하고 있어, 현재 연구 추이는 leptin의 뇌내 분자학적 표적(molecular target)과, leptin의 다른 신경내분비계와의 상호작용에 대한 연구들로 이루어지고 있다.

현재까지는 시상하부가 leptin의 주요 작용부위로 알려져 있는데, 동물실험에서 leptin 수용체가 밀집해 있는 복내측(ventromedial) 시상하부를 파괴했을 때, 비만이 초래되었고, 말초보다는 중추에 leptin을 직접 투여했을 때, 더욱 강력한 식욕억제 효과가 초래되었다고 한다^{6,21)}. 지방세포(adipocyte)에서 분비된 leptin이 혈관-뇌-관문을 통과하여 시상하부의 leptin 수용체와 결합한 후, leptin 수용체가 활성화되고, 그 결과 체내 에너지 대사에 미치게 되는 자세한 경로에 대해서는 아직 확실하게 밝혀지지 않았지만, 여러 다른 신경전달물질들과의 상호작용을 거쳐 일어나는 것으로 추측되고 있다. 특히 leptin은 강력한 식이 섭취 자극제인 neuropeptide Y(이하 NPY)의 합성을 억제하는 것으로 알려져 있고²¹⁾, 그 밖의 여러 다른 신경호르몬들의 분비에도 영향을 미친다고 한다.

여러 연구들에서 leptin이 체지방을 일정하게 유지시키고, 비만증에서 체중의 감소를 유도한다고 제시하고 있지만, 체중의 조절 혹은 비만의 예방이 leptin의 주요 작용 혹은 유일한 기능인가에 대해서는 연구자들마다 의견이 상이하다. 또한 functional leptin receptor가 결여되어 있어 leptin 저항성을 보이는 db/db mouse⁸⁾에서는 leptin의 농도가 단순히 지방조직의 양(size of adipose-tissue)만을 반영할 뿐, 원래의 기능, 즉 'signal of plenty' 역할을 다하지 못하여 비만이 초래된다고 한다²²⁾. 또한 leptin 유전자 변이가 인간의 비만에 미치는 영향에 대한 대부분의 연구들에서 아직까지 뚜렷한 결과가 보고되지 않고 있으며, 다만 비만에 있어 다원 유전적(polygenic) 특성의 가능성이 제시되고 있다.

Leptin과 시상하부의 신경펩타이드 (Hypothalamic Neuropeptides)

Leptin 수용체는 뇌의 여러 부위에서 발견되고 있다. 여기에는 시상하부와 더불어 소뇌, 피질, 해마, 시상, 맥락총(choroid plexus) 및 brain capillary endothelium 등이 포함된다^{4,19)}. 그러나 활성이 큰 receptor isoform은 주로 시상하부의 궁상핵(arcuate nucleus), 배내측핵(dorsomedial nucleus), 복내측핵(ventromedial nucleus) 그리고 실방핵(paraventricular nucleus)에서 발견되며 이곳에서 주로 leptin의

작용이 가장 빠르고 강력하게 나타난다⁴⁾. 이 부위의 시상하부 핵에서 leptin은 NPY, thyrotropin releasing hormone(이하 TRH), corticotropin-releasing hormone(이하 CRH)과 같이 비교적 잘 알려진 신경펩타이드들, 그리고 urocortin, agouti-related peptide(이하 AGRP), melanin concentrating hormone(이하 MCH) 같이 새로이 발견된 신경펩타이드들의 발현성에 중요한 영향을 미치게 된다. 이 중 가장 잘 알려진 것은 공상핵에서의 NPY^{20, 23)}와 실방핵에서의 TRH 및 CRH의 발현성에 미치는 영향이다^{24, 25)}.

식욕증진성 신경펩타이드인 NPY는 음식 섭취와 에너지 소모, 심혈관 기능과 신경심리학적 기능, 그리고 몇몇 신경내분비 축의 활성화 등을 포함하는 다양한 작용을 가지고 있으며 공상핵에서 leptin 작용의 주요 매개자로 생각된다²³⁾. 최근 보고에 의하면, 금식으로 유발되는 leptin의 저하상태에서 NPY가 증가되었다고 한다¹⁷⁾. 반면, 실험동물에게 leptin을 투여했을 때, 공상핵에서 NPY의 분비가 저하되고(down-regulate), 이러한 변화는 결과적으로 음식섭취를 줄이고 교감신경계의 활성을 증가시키며 에너지 소모를 늘리는 효과를 가져오게 된다¹⁷⁾. 반면에 중추신경계에 NPY를 직접 주입하면 과식, 체열 발생의 저하 및 인슐린 저항과 같은 leptin 결핍 상태와 유사한 효과를 보이게 된다²⁶⁾. 또한 leptin 결핍으로 인해 비만증을 보이는 실험 동물(ob/ob mice)에서 NPY 결핍에 의해 비만정도가 완전하게 교정되지는 않았지만, 다소 약화된다는 보고도 있다²⁶⁾. NPY 수용체 Y1과 Y5가 결핍되어 있거나 혹은 NPY knockout mice에서도 일일 음식 섭취와 체중조절에서 의미 있는 장애가 발생되지 않았다는 연구 결과들도 있었는데, 이는 시상하부의 섭식 조절에 있어서 그 밖의 다른 기전도 관여하고 있다는 사실을 암시한다. 그러므로 NPY가 뇌에서 작용하는 leptin의 유일한 매개자는 아닌 것으로 추측되고 있어, leptin의 시상하부에서 작용하는 또 다른 표적을 찾고자 하는 노력들이 이루어지고 있다.

최근 자료에 의하면, NPY 이외에 pro-opiomelanocortin(이하 POMC)이 에너지 항상성 조절에 있어 leptin과 관련이 있다고 한다²⁷⁾. POMC를 함유하고 있는 공상핵의 신경원 세포는 Y1 NPY 수용체를 발현시키며 실방핵으로 연결되어 있는데, 이곳에서 음식 섭취에 대해 억제 효과를 나타낸다. Leptin은 공상핵에서

POMC mRNA 발현을 증가시키고, POMC의 up-regulation은 alpha-melanocyte-stimulating hormone(이하 α -MSH)의 생성을 증가시킨다. α -MSH는 식욕억제효과를 지닌 신경펩타이드로서 melanocortin 4 수용체에 촉진제로 작용한다⁴⁾.

반면에 leptin은 공상핵에서 또 다른 신경펩타이드인 AGRP의 발현을 억제하는 역할이 있다²⁸⁾. AGRP는 MC3, MC4 melanocortin 수용체에서 α -MSH에 대한 길항제로 작용하여 비만을 유발하는 작용을 지니고 있다²⁸⁾. Leptin-결핍 ob/ob mice는 시상하부에서 NPY 및 AGRP 농도의 저하를 보이는데, 이러한 소견은 금식에 의해 유발된 leptin 농도의 저하시 나타나는 시상하부에서의 신경펩타이드 변화와 유사하고, leptin을 외부에서 투입하게 되면 이러한 변화가 역전된다고 한다^{28, 29)}. 이러한 동물 실험 결과들은 POMC의 분자구조에 변이를 지닌 인간을 대상으로 한 연구에서 재확인되었다. POMC의 변이는 비만, 부신기능 부전(adrenal insufficiency) 그리고 red hair pigmentation 등을 초래하며 이는 leptin과 POMC- α -MSH/AGRP system이 체중 및 에너지 항상성에 중요한 역할을 담당하고 있다는 사실을 시사한다³⁰⁾.

그러므로 leptin은 에너지 균형 혹은 지방 저장 상태의 변화에 대해 시상하부의 신경펩타이드 발현을 조절함으로써 시상하부에서 적절한 반응이 일어나도록 유도하는 역할을 담당한다. 실제로 leptin 수용체는 공상핵의 POMC와 NPY 신경원 모두에서 발현된다³¹⁾. 최근 연구보고에 의하면 NPY와 POMC는 공상핵에 인접하지만 구분이 되는 별개의 부위에서 발현되며 일부의 NPY 신경원 세포는 내인성 melanocortin 길항제인 AGRP와 함께 발현된다고 한다³¹⁾. 그러므로 시상하부의 특정 세포들은 저하된 leptin 농도에 반응하여 NPY와 AGRP를 동시에 분비시키는 것으로 보인다. 이는 식욕 억제성 신경펩타이드 분비의 저하와 함께 금식에 대한 강력한 보상반응을 일으켜 결과적으로 음식섭취를 늘리고 에너지 항상성을 유지하며 지방 저장을 안정화시킨다.

α -MSH와 이의 경쟁적 길항제인 AGRP 그리고 POMC 이외에 시상하부에서 leptin이 작용하는 또 다른 표적으로는 최근에 발견된 식욕 억제성 신경펩타이드인 codeine and amphetamine-related peptide(이하 CART)와 MCH가 있다³²⁾. CART는 음식 섭취

를 억제하는 leptin-dependent 신경펩타이드로서 마약 중독자에서 보이는 심리적 보상과 심한 식욕 저하의 한 원인으로 작용할 수 있다³²⁾. MCH는 melanosome에 작용하여 피부색을 조절하며 α -MSH의 피부 색소화 작용에 길항적으로 반응한다. 피부에서처럼 MCH와 α -MSH는 시상하부에서도 길항적으로 작용하지만, 동일 수용체에 길항작용을 하는 α -MSH와 AGRP와는 대조적으로 MCH는 아직 밝혀지지 않은 수용체를 통해 음식 섭취를 증가시킨다⁴⁾. Leptin이 CART와 MCH의 발현을 조절하는 것으로 보이나, 이러한 작용의 생리학적 의미는 아직 명확하지 않으며 CART와 MCH의 역할, 그리고 다른 신경펩타이드들과의 상호작용을 이해할 수 있기 위해서는 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다. 예를 들자면 CART와 MCH를 과다 발현하는 유전자 조작 실험동물의 생리학적 특성이 중요한 단서를 제공해 줄 수 있으며 많은 흥미를 끌 것으로 기대된다.

최근에 leptin과 관련하여 관심이 모아지고 있는 또 다른 신경펩타이드는 CRH이다. CRH와 CRH-like 신경펩타이드인 urocortin은 음식 섭취를 억제하며 CRH는 에너지 소모와 교감신경계 활성을 자극하는 것으로 보인다³³⁾. Leptin 수용체는 CRH-containing neuron에서 발현되며 leptin은 실험실에서 CRH의 발현을 유도한다³⁴⁾. 또한 최근 자료에 의하면 leptin은 CRH 수용체가 중재하는 경로를 통하여 음식 섭취에 영향을 미친다고 한다³⁴⁾. CRH와 urocortin이 leptin의 음식섭취에 대한 작용에 중요한 역할을 담당하고 있기는 하나, 이들은 식욕 조절과 관련된 그 밖의 다른 신경펩타이드들과 동시 다발적으로 함께 작용하는 것으로 보인다³⁴⁾. 앞에서 언급한 신경펩타이드들은 주로 공상핵, 배내측핵 그리고 실험실에서 발현되지만, 최근에 발견된 신경펩타이드인 orexin은 이와는 대조적으로 예전부터 식욕 조절에 있어서 중요한 역할을 할 것으로 추측되어 왔던 배측방 시상하부(dorsolateral hypothalamus)에서 발현되고 있다²⁸⁾. 시상하부의 NPY처럼 orexin mRNA 농도는 금식 때에 증가되며, orexin의 투여는 음식 섭취를 강하게 자극하는 것으로 여겨지지만, orexin의 자세한 생리작용은 아직 불확실하다. Orexin 장기 투여의 영향은 아직 조사되지 않았으며 다른 신경펩타이드들과의 상호작용도 더 자세히 연구되어야 하지만, 섭식 조절 신경펩타이드군에서 좀 더

중요한 역할을 담당하는 것으로 추측된다. 또한 leptin과 tubby transcript, neurotensin 등의 다른 시상하부 신경펩타이드들 간의 연관성에 대해서도 이전보다 점차 상세히 밝혀지고 있으며, 이들의 발현 지점, 발현시키는 세포의 뇌내 경로, 그리고 이들 물질간의 기능적 상호작용에 많은 관심들이 모아지고 있다. 지금까지의 연구성과에 의하면, leptin-결핍 ob/ob mice와 leptin-저항 db/db mice의 비만은 NPY와 AGRP의 증가 그리고 POMC와 melanocortin 신호체계의 저하 때문인 것으로 추측된다. 대조적으로 yellow obese mice나 agouti mice의 비만은 leptin system에는 아무런 문제가 없지만, agouti protein의 ectopic production이 melanocortin 수용체에 대해 길항적으로 작용하여 비만을 초래하는 것으로 보인다³⁵⁾. Melanocortin 수용체의 knock out은 agouti-related protein의 과다 발현을 보이는 transgenic mice나 agouti mice와 유사한 표현형을 보이게 된다.

이와 같은 여러 신경펩타이드들간의 복잡한 상호작용들이 앞으로 좀 더 분명하게 규명되어질 때에 에너지 항상성을 조절하는 신경생물학적 기전 뿐 아니라 비만의 유전학적 모델도 더욱 자세히 밝혀질 수 있을 것으로 기대되며 현재도 계속 활발하게 연구가 진행되고 있다.

Leptin과 신경내분비 기능

1. Leptin과 CRH-ACTH-adrenal 축

앞에서 언급한 바와 같이 leptin은 식욕억제 또는 식욕증진 신경펩타이드들의 발현에 직접적인 영향을 미치지만 그 이외에도 신경내분비 기능을 조절함으로써 에너지 대사에 영향을 미친다는 연구자료들이 있다. 가장 특징적인 것으로는 leptin이 실험실에서 TRH 및 CRH 발현을 조절하며 따라서 시상하부-뇌하수체-갑상선/부신 축에 영향을 미치게 된다는 것이다. 동물 실험에서 leptin은 금식으로 유발되는 ACTH-부신 축의 활성화를 억제하는 것으로 나타났으며¹⁷⁾ in vitro 연구에서도 leptin이 저혈당으로 유발된 CRH의 분비를 억제하였다³⁷⁾. 이러한 동물 실험 결과는 leptin과 CRH-ACTH-부신 축과의 관련성을 관찰할 수 있는 기회를 제공하였고 인간에서도 유사한 연관성을 발견할 수 있었다. 건강한 성인에서 보이는 leptin의 일중주기 및 극단주기성은 코티졸(cortisol) 및 ACTH의 주기성과 유

의한 역상관 관계가 있었고¹³⁾ leptin 수용체의 변이로 초래된 비만 환자들에서 부신기능 부전도 나타낸다는 보고가 있었다²⁰⁾. 이러한 일련의 연구결과를 종합하면 leptin은 식욕, 각성상태 그리고 시상하부-뇌하수체-부신 축을 조절하는 기능을 지닌 CRH의 발현을 변화 시킴으로써 에너지 항상성 뿐 아니라 신경내분비 기능에도 영향을 주는 것으로 여겨진다.

2. Leptin과 TRH-thyroid 축

CRH에 미치는 효과와 비슷하게 leptin은 실험에서 TRH 농도를 조절하는 것으로 보인다. 음식에 의한 leptin 농도의 저하는 TSH와 triiodothyronine 농도 저하와 관련이 있으며 음식 중인 쥐에게 leptin을 투여하게 되면 저하된 leptin 농도와 연관된 갑상선 축의 이상이 둔화된다¹⁷⁾. 설치류의 시상하부에서 음식으로 유발되는 TRH의 발현 억제를 leptin 투여가 방해하기 때문에 leptin의 이러한 작용은 아마도 시상하부 수준에서 이루어지는 것으로 추측된다³⁸⁾. 그리고 leptin 수용체의 동형접합체 변이(homozygous mutation)로 인해 초래된 leptin 결핍 환자에서는 TRH의 분비가 유의하게 감소되어 있다²⁰⁾. 그러므로 leptin은 에너지의 저장 상태를 뇌로 전달함으로써 음식에 대한 갑상선 축의 반응을 유도하는 주요 매개자로서 작용하며 이는 갑상선 호르몬의 분비 저하가 대사 요구량(metabolic requirement)을 떨어뜨린다는 점에서 매우 합목적인 기능을 수행한다고 볼 수 있다.

3. Leptin과 생식기계 축(reproductive axis)

CRH와 TRH에 대한 작용 이외에 leptin은 gonadotropin releasing hormone(이하 GnRH)-gonadal 축에 영향을 주는 것으로 보인다. 보다 특징적으로 leptin은 시상하부 explants의 기능을 변화시키며 luteinizing hormone(이하 LH) 분비에 영향을 주는 것으로 보인다²⁴⁾. 동물실험에서도 leptin은 음식으로 인해 초래되는 LH-gonadal 축의 변화를 매개하며¹⁷⁾ leptin의 투여는 설치류에서 사춘기의 시작을 촉진시키고 infertile leptin-deficient ob/ob mice의 생식능력을 회복시킨다고 보고되고 있다³⁹⁾. 이러한 자료는 지방의 축적이 생식기관의 성숙을 촉진시킨다는 이전의 가설과도 잘 부합된다. 인간에서도 leptin 농도의 증가가 사춘기가 시작되도록 하는 요인으로 작용하며⁴⁰⁾ leptin 수용체의 동형접합체 변이로 인해 초래된 leptin 결핍

환자는 사춘기 발달이 없어진다고 한다²⁰⁾. 또한 leptin은 LH와 estradiol 농도의 분 사이 변동(minute to minute oscillation)을 조절하며 leptin 분비의 야간 증가(nocturnal rise)는 정상 여성에서의 야간 LH 분비 변화를 결정짓는 주요 결정인자로 작용할 수 있다⁴¹⁾. 이는 악액질 상태(cachexia)나 신경성 식욕 부진증 같은 leptin 농도의 저하 때 보이는 hypothalamic-pituitary-gonadal function의 붕괴를 설명해 준다⁴¹⁾. 실제로 신경성 식욕부진증 환자에서 관찰되는 낮은 leptin 농도는 비정상 월경 주기의 원인으로 작용하며 치료에 의한 leptin 농도의 회복은 gonadotropin 농도의 증가와 관련되어 있다. 그러므로 지나치게 낮은 leptin 농도는 체내의 에너지 저장이 부족하다는 정보를 뇌로 전달하는 역할을 하여 합목적으로 출산을 제한하는 LH-gonadal 축의 억제를 유도하게 된다.

4. Leptin과 성장호르몬 축

실험 자료들에 의하면 leptin은 성장호르몬의 분비를 조절하는 대사신호(metabolic signal)로서 작용한다. 음식을 섭취하고 있는 설치류에게 leptin을 투여하면 성장호르몬 분비에 아무런 변화도 일어나지 않지만, 금식시킨 설치류에게 투여하면 음식으로 인해 유발된 비정상적인 성장호르몬의 분비가 둔화된다⁴³⁾. 성장호르몬 분비를 조절하는 leptin의 기능은 최근 인간에서도 다시 확인되었는데, leptin 수용체의 동형접합체 변이로 인해 초래된 leptin 결핍 환자들은 유년기부터 비만증을 보일 뿐 아니라, 성장호르몬의 분비도 저하되어 있었다²⁰⁾. 그러나 인간에서 leptin과 성장호르몬 사이의 관련성은 매우 복잡하며 더 많은 연구가 필요하다.

결론

현재까지 진행된 leptin의 작용에 대한 연구들은 에너지 항상성의 조절 기전과 섭식장애의 병인과 관련된 중요 단서들을 제공해 주고 있다. 물론 leptin과 앞에서 언급한 신경펩타이드들이 에너지 항상성의 유일한 조절인자는 아니다. 최근 연구에 의하면, 에너지 항상성 조절에 대한 serotonin 경로는 leptin계와는 무관한 것으로 보인다⁴⁴⁾. 따라서 현재는 leptin의 downstream effector인 uncoupling protein⁴⁵⁾ 및 leptin계와 상호 작용하는 새로운 물질들 혹은 leptin계와는 별도로 에

너지 항상성을 조절하는 새로운 물질들에 대한 탐구와 조사들이 계속 진행되고 있다. 또한 leptin analogue 및 섭식조절과 관련된 신경펩타이드들의 증진제 혹은 길항제가 개발되면 에너지 항상성 조절에 대한 중요한 생리학적 정보를 얻을 수 있음은 물론, 섭식장애 및 비만의 치료와 예방에 큰 진전이 있을 것으로 예상된다. 전술한 바와 같이 섭식장애는 단일 유전자의 변이로 초래되는 질환에 비해서 훨씬 복잡한 요소들에 의해 좌우된다. 그러나 새로이 발견되고 있는 신경펩타이드들을 포함하는 좀 더 세련된 유전학적 모델들이 개발되어지면 식이, 기아 그리고 스트레스 등의 다양한 조건에서 섭식 조절과 관련된 여러 신경펩타이드들의 상호작용에 관해, 그리고 에너지 항상성 조절에서의 유전적 요소와 환경과의 상호작용에 관해 새로운 통찰을 제공할 것으로 기대된다.

REFERENCES

- 1) Manson JA, Faich GA(1996) : Pharmacotherapy for obesity-do the benefits outweigh the risks? *New Engl J Med* 29 : 659-660
- 2) Taubes G(1998) : As obesity rates rise, experts struggle to explain why? *Science* 280 : 1367-1368
- 3) Taubes G(1998) : Weight increases worldwide? *Science* 280 : 1368
- 4) Flier JS, Maratos-Flier E(1998) : Obesity and the hypothalamus : novel peptides for new pathways. *Cell* 92 : 437-440
- 5) Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM(1994) : Positional cloning of the obese gene and its human homologue. *Nature(Lond)* 372 : 425-432
- 6) Campfield LA, Smith FJ, Guisez Y, Devos R, Burn P(1995) : Recombinant mouse OB protein : evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks [see comments]. *Science* 269(5223) : 546-549
- 7) Schwartz MW, Seeley RJ, Campfield LA, Burn P, Baskin DG(1996) : Identification of targets of leptin action in rat hypothalamus. *J Clin Invest* 98(5) : 1101-1106
- 8) Tartaglia LA, Dembski M, Weng X, Deng N, Culpepper J, Devos R, Richards GJ, Campfield LA, Clark FT, Deeds J(1995) : Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R. *Cell* 83 : 1263-1271
- 9) Ihle J(1996) : STATs : signal transducers and activators of transcription. *Cell* 84 : 331-334
- 10) Chen H, Charlat O, Tartaglia LA, Woolf EA, Weng X, Ellis SJ, Lakey ND, Culpepper J, Moore KJ, Breitbart RE, Duyk GM, Tepper RI, Morgenstern JP(1996) : Evidence that the diabetes gene encodes the leptin receptor : identification of a mutation in the leptin receptor gene in db/db mice. *Cell* 84(3) : 491-495
- 11) Iida M, Murakami T, Ishida K, Mizuno A, Kuwajima M, Shima K(1996) : Phenotype-linked amino acid alteration in leptin receptor cDNA from Zucker fatty(fa/fa) rat. *Biochem Biophys Res Commun* 222(1) : 19-26
- 12) Takaya K, Ogawa Y, Hiraoka J, Hosoda K, Yamori Y, Nakao K, Koletsky RJ(1996) : Nonsense mutation of leptin receptor in the obese spontaneously hypertensive Koletsky rat [letter]. *Nat Genet* 14(2) : 130-131
- 13) Licinio J, Mantzors C, Negrao AB, Cizza G, Wong ML, Bongiorno PB(1997) : Human leptin levels are pulsatile and inversely related to pituitary-adrenal function. *Nat Med* 3 : 575-579
- 14) Houseknecht KL, Mantaors CS, Kuliawat R, Hadro E, Filer JS, Kahn BB(1996) : Evidence for leptin binding proteins in serum of rodents and humans : modulation with obesity. *Diabetes* 45 : 1638-1643
- 15) Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR(1996) : Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 334 : 292-295
- 16) Mantzoros CS(1997) : Obesity, eating disorders and restrained eating. Is leptin the missing link? *Mol Psychiatry* 2 : 377-380
- 17) Ahima R, Prabakaran D, Mantzoros CS, Qu D, Lowell B, Maratos Filer E(1996) : Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. *Nature* 382 : 250-252
- 18) Caro JF, Kolaczynski JW, Nyce MR, Ohannesian JP, Opentanova I, Goldman WH, et al(1996) : Decreased cerebrospinal-fluid/serum leptin ratio in obesity : a possible mechanism for leptin resis-

tance. *Lancet* 348 : 159-161

- 19) Tritos N, Mantzors CS(1997) : Leptin : its role in obesity and beyond. *Diabetologia* 40 : 1371-1379
- 20) Clement K, Vaisse G, Lahlou N, Cabrol S, Pelloux V, Cassuto D, et al(1998) : A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature* 392 : 398-401
- 21) Stephens TW, Basinski M, Bristow PK, et al(1995) : The role of neuropeptide Y in the antiobesity action of the obese gene product. *Nature* 377 : 530-532
- 22) Caro J, Sinha MK, Kolaczynski LW, Zhang PL, Considine RV(1996) : Leptin : the tale of an obesity gene. *Diabetes* 45 : 1455-1462
- 23) Wolbye DPD, Larsen PJ(1998) : The how and Y of eating. *Nat Med* 6 : 671-672
- 24) Yu WH, Kimura M, Walczewska A, Karanth S, McCann SM(1997) : Role of leptin in hypothalamic-pituitary function. *Proc Natl Acad Sci USA* 94 : 1023-1028
- 25) Rohner-Jeanrenaud B(1996) : Obesity, leptin and the brain. *N Engl J Med* 334 : 324-325
- 26) Marsh DJ, Holoopeter G, Kafer KE, Palmiter RD (1998) : Role of the Y5 neuropeptide Y receptor in feeding and obesity. *Nat Med* 4 : 718-721
- 27) Kleyn PW, Fan W, Kovats SG, Lee JJ, Pulido JC, Wu Y, et al(1996) : Identification and characterization of the mouse obesity gene *tubby* : a member of a novel gene family. *Cell* 85 : 281-290
- 28) Ollmann MM, Wilson BD, Yang YK, Kerns JA, Chen Y, Ganta I, et al(1997) : Antagonism of central melanocortin receptors in vitro and in vivo by agouti-related protein. *Science* 278 : 135-138
- 29) Frideman JM(1997) : The alphabet of weight control. *Nature* 385 : 119-120
- 30) Krude H, Bieberman H, Luck W, Horn R, Brahan G, Gruters A(1998) : Severe early onset obesity, adrenal insufficiency and red hair pigmentation caused by POMC mutations in humans. *Nat Genet* 19 : 155-157
- 31) Hahn TM, Breininger JF, Baskin DG, Schwartz MW(1998) : Coexpression of AGRP and NPY in fasting-activating hypothalamic neurons. *Nat Neurosci* 1 : 271-272
- 32) Kristensen P, Judge ME, Thim L, Ribel U, Christjansen KN, Wulff BS, et al(1998) : Hypothalamic CART is a new anorectic peptide regulated by leptin. *Nature* 393 : 72-76
- 33) Rothwell NJ(1990) : Central effects of CRF on metabolism and energy balance. *Neurosci Biobehav Rev* 14 : 263-271
- 34) Gardner JD, Rothwell NJ, Luheshi GN(1998) : Leptin affects food intake via CR-receptor-mediated pathways. *Nat Neurosci* 1 : 103
- 35) Mantzoros CS(1999) : Leptin and the hypothalamus : neuroendocrine regulation of food intake. *Mol Psychiatry* 4 : 8-12
- 36) Huzbar D, Lynch CA, Fairchild-Huntress V, et al (1997) : Targeted disruption of the melanocortin-4 receptor results in obesity in mice. *Cell* 88 : 131-141
- 37) Heiman ML, Ahima RS, Craft LS, Schoner B, Stephens TW, Flier JS(1997) : Leptin inhibition of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in response to stress. *Endocrinology* 138 : 3859-3863
- 38) Legradi G, Emerson CH, Ahima RS et al(1997) : Leptin prevents fasting induced suppression of prothyrotropin-releasing hormone mRNA in neurons of the hypothalamic paraventricular nucleus. *Endocrinology* 138 : 2569-2576
- 39) Chehab FF, Lim ME, Lu R(1996) : Correction of the sterility defect in homozygous obese female mice by treatment with the human recombinant leptin. *Nat Genet* 12 : 318-320
- 40) Mantzoros CS, Flier JS, Rogol AD(1997) : A longitudinal assessment of hormonal and physical alterations during normal puberty in boys. V) Rising leptin levels may signal the onset of puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 82 : 1066-1070
- 41) Licinio J, Negrao AB, Mantzoros CS, Kaklamani V, Wong ML, Bongiorno PB, et al(1998) : Synchronicity of frequently sampled, 24 hour concentrations of circulating leptin, luteinizing hormone and estradiol in healthy women. *Proc Natl Acad Sci* 95 : 2541-2546
- 42) Ballauff A, Ziegler A, Emons G, Sturm G, Blum WF, Remschmidt H, et al(1999) : Serum leptin and gonadotropin levels in patients with anorexia nervosa during weight gain. *Mol Psychiatry* 4 : 71-75
- 43) Carro E, Senaris R, Considine RV, Casanueva FF, Dieguez C(1997) : Regulation of in vivo growth hormone secretion by leptin. *Endocrinology* 138 :

2203-2206

- 44) Nonogaki K, Strack AM, Dallmann MF, Tecott LH (1998) : Leptin-independent hyperphagia and type II diabetes in serotonin 5-HT_{2c} receptor mutant mice. *Nat Med* 4 : 1152-1156
- 45) Mantzoros CS, Frederich RC, Qu D, Lowell BB,

Maratos-Flier E, Flier JS(1998) : Severe leptin resistance in brown fat deficient uncoupling protein promoter-driven diphtheria toxin A mice despite suppression of hypothalamic neuropeptide Y and circulating corticosterone concentrations. *Diabetes* 47 : 230-238

— ABSTRACT ————— *Korean J Psychosomatic Medicine* 7(2) : 149-157, 1999 —

Neurobiology of Leptin : Neuroendocrine Regulation of Food Intake

Seung-Hyun Kim, M.D., Sook-Haeng Joe, M.D.

Department of Psychiatry, College of Medicine, Korea University, Seoul

Food intake and body weight are determined by a complex interaction of regulatory pathways. Leptin, the product of the *ob* gene, is a recently discovered hormone secreted by adipocytes, that signals the amount of adipose tissue energy stores to the brain and exerts major effects on energy homeostasis and neuroendocrine function. In addition, leptin has recently been shown to affect reproductive function in rodents and humans. The study of leptin and its effectors in the hypothalamus may provide important insights with respect to the interplay of several hypothalamic neuropeptides in regulating feeding as well as the interaction of genetics and environment in the regulation of energy homeostasis. In this review we summarise the action of leptin in the regulation of food intake and highlight a working model of the effects of environmental factors on the leptin system.

KEY WORDS : Leptin · Hypothalamus · Obesity · Eating disorder.
