

■ 연구회 모임

## 비만과 관련된 후보유전자(Candidate genes and obesity)

김 상 만

삼성제일병원 비만센터

### 초 록

과정은 느리지만 비만 유전자를 찾고 있는 작업이 계속 진행되고 있다. 이러한 대부분의 유전변이는 비만의 표현(phenotypic expression)을 변화시키는 것으로 확인되고 있다. 비만의 유전적인 토대를 이해하기 위해서는 병인을 좀더 이해하고 있어야 한다. 이러한 것을 이해하고 이러한 과정에 관여하는 유전자를 찾아내는 것은 밤하늘에서 자기의 별을 찾는 작업일 수도 있다. 그러나 이러한 작업은 세계적으로 유병률이 10% 이상이 되는 비만을 근본적으로 치료하는 데 가치 있는 작업일 것이다.

비만과 연관(association) 또는 연결(linkage) 될 수 있는 후보 유전자(candidate gene)에 대하여 많은 연구가 되어지고 있다. 이중에 어느 정도 밝혀진 것에 대하여 표 1.1에 기술하였다. 그러나, 이러한 연구의 대부분은 연구계획이 잘못되었고, 거기에서 비논리적인 연관성이 증가되고 있다. 이상적으로는 비만의 병인에 관련된 생화학적인 경로에서 단계별(rate limiting)로 선택되어지는 후보유전자(candidate gene)인 것이 좋다.

후보유전자는 체지방의 구성(body composition), 체지방의 분포, 저장 영양소의 분포(partitioning of nutrient storage), 음식 섭취와 구성(food intake and composition), 에너지 소비량(energy expenditure)에 영향을 줄 수 있는 후보 유전자를 선택할 수 있다(Warden et al). 또 하나의 실마리가 될 수 있는 것은 비만과 관련된 유전질환(monogenic disease)에서 후보 유전자를 찾는 것이고, 비만과 관련된 동물모델(monogenic & polygenic animal model)에서 유전변이(gene mutation)를 찾는 것이다. 이러한 실험을 통

해 비만과 관련된 염색체 구역(chromosomal region)을 찾는다면 이곳에 추정되는 유전자가 있을 것이다. 이러한 과정을 통하여 최근에 연구되는 후보유전자는 *ob* 유전자, leptin 유전자,  $\beta_3$ -adrenergic 수용체, uncoupling protein, insulin receptor substrate-1 (IRS-1)이 있다.

#### 1) *ob* 유전자, leptin 유전자

*ob mouse*에서 비만의 원인인자로 *ob* 유전자의 변이 때문이라는 것이 이미 알려졌으며, *fat rat*에서는 leptin 수용체의 변이 때문이라는 것이 알려져 있다.(Zhang et al., 1994, Chen et al., 1996, Lee et al., 1996) 이러한 비만 동물모델을 이해하기 위하여 비만에 대한 병태 생리학적인 시점에서 가치가 있어야 한다. 특히 지방세포의 신호화(signalling)에 관련되어야 한다. 지금까지 알려진 것으로는 *ob* 유전자는 지방세포에서 생산하는 단백질인 leptin으로 표현된다. *ob* 유전자의 표현은 지방세포(fat cell mass), 인슐린,

표 1.1 Candidate genes and obesity: peer reviewed publications

Locus	Asso/Link	Phenotype studied	증명
$\beta_3$ -adrenergic receptor	A	Insulin resistance, visceral fat, weight gain	Yes
Lipoprotein lipase	A	Hypertriglyceridemia in obesity	No
Apolipoprotein D	A	Obesity, hyperinsulinemia, NIDDM	Yes
Apolipoprotein B	A	Visceral fat, BMI	Yes
LDL receptor	A	Obesity in hypertensive	No
Dopamine receptor D2	A	Obesity	Yes
Insulin gene hvr	A	Hyperinsulinemia, visceral fat	Yes
Tumor necrosis factor	A	Obesity	No
Glucocorticoid receptor	A	Hyperinsulinemia	No
Uncoupling protein 1	A	Weight gain	No
Uncoupling protein 2	L	Resting metabolic rate	No
Acyl carrier protein - 1	L	Obesity	No
Ob, leptin receptor gene	L	Extreme obesity	Yes
Insulin receptor substrate - 1	A	Insulin resistance in obesity	No
PPAR - $\gamma$	A	Leptin in obese subjects	Yes

glucocorticoid와 다른 신호(signal)의 변화에 영향을 받는다. Leptin은 Leptin 수용체와 결합하며 맥락층(choroid plexus)과 시상하부에서 발견된다. Post-leptin 수용체 signalling은 아직 잘 알려져 있지 않았으나 아마 두가지 경로로 이루어 질 것으로 생각하고 있다. 하나는 공복시(neuropeptide Y/Y5)와 다른 하나는 과잉영양상태(melanocyte stimulating hormone/melanocortin-4 receptor)이다. 이러한 것은 적절하게 식욕과 에너지 소비의 변화를 가져온다(Erickson et al., 1996) 그러므로, *ob* 유전자, leptin 유전자는 적절한 후보 유전자이다.

인간에서 *ob* 유전자의 조절 구역(regulatory region)과 유전염기서열(genomic sequence)은 알려져 있다(Gong et al., 1996). 서열분석 연구에서 인간 *ob* 유전자중 단지 한 개의 변이가 비만환자에서 발견되었다(Considine et al., 1996, Niki 1996, Montague 1997) 같은 동족 계보에서 2명의 심한 소아 비만환자에서 codon 133, guanine nucleotide 단일 결핍(dele-

tion)이 발견되었다(Montague 1997). 이러한 소아비만환자는 leptin이 결핍되어 있었고, 현저하게 지방조직이 증가해 있었다. 만일 leptin을 투여하면 체중이 감소할 가능성이 있을 것이다. 그러나, *ob* 유전자와는 연관이 없다는 이와는 상반된 보고도 있다(Clement et al. 1996, Reed et al. 1996) 이러한 결과에서 비만환자에서 *ob* 유전자의 변이는 아주 적은 비율로 일어난다는 것을 알 수 있다. 또다른 해석으로는 *ob* 유전자가 연관된 locus가 아니라 *ob* 유전자와 같은 염색체에 있는 비만이 될 소지가 있는 다른 유전자가 관계할 수 있다는 것이다. leptin 수용체에 관한 연구는 진행이 늦지만 1997년에 출간된 보고에 의하면 비만과 leptin 수용체의 연관성은 없다고 보고하고 있다. 비만한 사람에서는 오히려 leptin의 농도가 증가되어 있어 *ob* 유전자의 변이가 비만의 흔한 원인으로 작용하지는 않는 것 같고, post-leptin 수용체 경로에 관여하는 다른 유전자들이 밝혀지게 될 것이다.

## 2) $\beta_3$ -adrenergic 수용체

$\beta_3$ -adrenergic 수용체는 갈색지방조직에서 카테콜라민 유도성 발열작용에 기본 수용체로 알려져 있다 (Arner, 1995). 갈색지방조직은 주로 내장지방에 분포하며 인슐린 저항성 증후군과 강력하게 연관되어 있다. 또한,  $\beta_3$ -adrenergic 수용체는 흰색지방조직 (white adipose tissue) 에도 표현되어 지방분해 (lipolysis) 에 관여하며 지방세포의 크기와 leptin의 분비를 조절하는 요소 (factor) 이다. 그러므로,  $\beta_3$ -adrenergic 수용체는 비만의 후보유전자로 아주 매력적이다.

$\beta_3$ -adrenergic 수용체 Trp64Arg 변이 (variant) 는 인슐린 저항성 증후군의 다양한 요소와 연관된 것으로 최근에 보고되고 있다 (Clement et al., 1995, Kadowaki et al., 1995, Walston et al., 1995, Widen et al., 1995, Fujisawa et al., 1996).  $\beta_3$ -adrenergic 수용체 Trp64Arg 변이는 심한 비만환자와 인슐린 저항성 증후군, Type 2 당뇨병의 조기발현에서 발견되었다. 그러므로 이러한 변이는 비만 자체와 관련되었다기 보다는 비만이나 type 2 당뇨병의 소지가 있는 경우 표현시키는데 관계되는 것으로 생각되어 진다.

## 3) Uncoupling protein 유전자

UCPs (uncoupling protein) 는 미토콘드리아 내막에 있는 전달체 (transporters) 로 proton 차이도 (gradient) 를 방사하여 (dissipate), 열로 저장된 에너지를 발산하는 역할을 한다. 몇 개의 UCPs가 밝혀졌다. UCP1 (expressed in brown fat), UCP2 (widely expressed), UCP3 (mainly skeletal muscle) 등이 있다. UCP 유전자의 변이는 발열작용 (에너지소비) 의 효과를 통하여 비만의 원인에 관련되어 있다.

UCP1 (expressed in brown fat)

이것은 1995년 Kopecky 등이 transgenic 실험에서 유전적으로 비만한 쥐 (rat) 를 UCP를 overexpression 체중감량과 피하지방을 감량시킨 것에서 처음 인정되었다. UCP1의 측면 (5'-flanking region) 에 위치하는 Bcl I RELP (restriction fragment length polymorphism) 는 64가족의 12년 전향적 연구에서 체지방을 축

적시키는 것과 연관되어 있다고 보고하고 있다 (Cassard-Doucier et al., 1996 from Quebec). 그러나 다른 연구에서는 연관성이 없다고 보고한 경우도 있다. 그러므로 아직 원인 적인변이가 아직 명확하지 않고 결과가 expression study에서 검증되어야 할 것이다. 이 유전적 조절위치 (regulatory region) 에 PPAR- $\gamma$  (peroxisome proliferator-activated receptor gamma) 를 포함한 몇 개의 중요한 전사 조절요소 (transcriptional regulation factors) 가 있어 이를 규명하기 위한 연구 (Sears et al., 1996) 가 시행되고 있다.

UCP2 (widely expressed)

UCP2는 UCP1과 59%는 동일하다 (Fleury et al., 1997) UCP2는 인체에 널리 분포되어 있으며, 대식세포 (macrophages) 에서 특히 풍부하다. 최근 Bouchard 등은 RMR (resting metabolic rate) 과 UCP2와 밀접한 연관관계가 있다고 보고하였다.

UCP3

주로 skeletal muscle에서 표현된다 (Boss et al., 1997) UCP2와는 71%가 동일 (homology) 하고, UCP1과는 57%가 동일하다. 아직 많은 연구 중에 있다.

## 4) 인슐린 수용체 substrate-1 gene

비만은 자체적으로 발생한다기 보다는 오히려 type 2 당뇨병을 포함한 인슐린 저항성, 이상지질혈증 (dyslipidemia), 고혈압 (hypertension) 그리고, 허혈성 심질환 (ischemic heart disease) 과 흔하게 관련되어 있다. 그러므로, 인슐린저항성과 관련된 유전자 변이는 비만이 될 소지가 있거나 표현형 (phenotypic expression) 을 변화시킨다. 이러한 장애의 복합적인 상호관계에 대하여 최근 IRS-1 유전자에 대한 연구에서 Sun 등이 보고하였다. IRS-1은 인슐린 신호발생 (generation of insulin signal) 의 중심적 역할을 한다. IRS-1은 인슐린수용체 tyrosine kinase의 주요 기질 (substrate) 이다. 비록 이것이 내인성 효소 작용 (in-

trinsic enzyme activity) 을 나타내지는 않지만, 다른 신호전달 분자(signal transduction molecule) 와 결합하기 위한 다변적 결합 단백질(multisite docking protein) 로 역할을 한다. IRS-1에 대하여 기술된 7개의 변이가 가장 흔하게 발생하는 곳은 codon 972 (glycine to arginine) 에서 발생한다(Almind et al., 1993). 전부는 아니지만 몇 개의 연구에서 type 2 당뇨병환자에서 Gly972Arg변이의 빈도가 증가되었다고 보고하고 있다. 그러나, 당뇨가 아닌 사람에서도 나타나는 경우도 있다고 하며, 변이가 있는 비만이 아닌 자는 인슐린 감수성의 감소가 없다고 보고하였다. 1995년 Clausen 등의 보고에 의하면 IRS-1 변이가 없는 비만자에서 인슐린감수성이 감소되는 것을 기대할 수 있으며, IRS-1의 변이를 갖는 비만자는 더욱 인슐린의 감수성이 저하된다는 보고를 하였다. 이로 볼 때, IRS-1 변이(Gly972Arg) 는 자체적으로 인슐린 저항성을 나타내는 것이 아니라 비만을 있는 경우에만 표현된다고 할 수 있다.

### 5) Resistin

#### 참 고 문 헌

1. Almond, K., et al. Aminoacid polymorphisms of insulin receptor substrate-1 in NIDDM. *Lancet* 1993;342:828-32.
2. Peter G. Kopelman & Michael J. stock, Graham A. Hitman., *Molecular Genetics of Obesity Clinical obesity*, Blackwell Science 1998:73-85.
3. Arner, P. The  $\beta_3$ -adrenergic receptor-a cause and cure of obesity. *New England Journal of Medicine* 1995;333:382-3.
4. Beales, P., Hitman G.A. The molecular genetics of obesity. *Pennington center Nutrition Series*, 1996:534-45.
5. Candelore, M.R., Deng, L. et al. Pharmacological characterisation of recently described human  $\beta_3$ -adrenergic receptor mutant. *Endocrinology* 1996;137:2638-41.
6. Clement, K. et al. Genetic variation in the  $\beta_3$ -adrenergic receptor and an increased capacity to gain weight in patients with morbid obesity. *New England Journal of Medicine* 1995;333:352-4.
7. Clement, K. et al. Indication for linkage of the human ob gene region with extreme obesity. *Diabetes* 1996;45:687-90.
8. Fleury, C. et al. Uncoupling protein-2:a novel gene linked to obesity and hyperinsulinemia. *Nature Genetics* 1997;15:269-72.
9. Fujisawa, T. et al. Association of Trp64Arg mutation of the  $\beta_3$ -adrenergic receptor with NIDDM and body weight gain. *Diabetologia* 39, 349-52.
10. Kopecky, J. et al. Expression of the mitochondrial uncoupling protein gene from the aP2 gene promoter prevents genetic obesity. *Journal of Clinical investigation* 1995;96:2914-23.
11. Sears, I.B. et al. Differentiation-dependent expression of the brown adipose tissue uncoupling protein gene: regulation by peroxisome proliferator activated receptor gamma. *Molecular and Cellular Biology* 1996;16:3410-9.
12. Widen, E. et al. Association of a polymorphism in the  $\beta_3$ -adrenergic receptor gene with features of the insulin resistance syndrome in Finns. *New England Journal of medicine* 1995; 333:348-51.