

Inflammation in Obesity

Minhwa Park and So-Youn Woo*

Departments of Microbiology, School of Medicine, Ewha Womans University, Seoul, Korea

Obesity that caused by high-fat diet, heredity, drinking, or lack of exercise is related to metabolic syndrome, insulin resistance, type 2 diabetes and cardiovascular disease and it becomes a serious social problem. Although obesity shows low-grade chronic inflammation which induces from immune response in adipose tissue, relation between inflammation and pathogenesis of obesity has not been incompletely understood. Therefore, study for immune response in obesity is essential to design effective therapeutic strategy.

Key Words: Inflammation, Obesity, Immune cell, Adipose tissue, Immune response

INTRODUCTION

비만은 단순히 체중이 많이 나가는 과체중 상태가 아니라 몸 안의 체지방이 과도하게 축적된 상태를 의미한다. 음식물 섭취로 인해 인슐린의 분비가 증가하면 지방세포의 지질단백지질분해효소(lipoprotein lipase, LPL)의 합성이 증가하여 이것이 지방산을 중성지방으로 재합성시켜 지방세포에 저장함으로써 지방세포가 비대해 지는 과정이 반복되고 그 결과 비만이 유도된다. 체지방이란 지방조직 내의 지방세포를 뜻하며, 체지방을 측정하기 위해 가장 보편적으로 사용되는 방법은 체질량지수(body mass index, BMI)에 의한 평가법이다. 체질량지수는 체중(kg)을 키(미터)의 제곱으로 나누어 구한다. 세계보건기구(World Health Organization, WHO)에서는 체질량지수 정상을 20~25 kg/m², 과체중은 25~30 kg/m², 비만은 30 kg/m² 이상으로 정의한다 (1). 체질량지수의 증가 뿐 아니라 비만 환자의 혈청에서 C-반응 단백질이 증가되는 것으로 나타나 비만 상태 일 때 전신적인 염증반응이 유도되는 것으로 관찰되었다.

즉, 이 결과는 비만 병인에 있어 동반되는 면역반응에 대한 연구가 필요하다는 것을 보여준다 (2). 비만에 의한 염증반응의 기전이 명확히 밝혀지지는 않았지만 이러한 염증반응은 지방조직에서 시작되며 과도한 중성지방 합성의 증가와 지방세포에서 분비되는 염증성 사이토카인인 인터루킨-6(interleukin-6, IL-6)과 종양괴사인자- α (tumor necrosis factor alpha, TNF- α)에 의해 지방조직 내 면역세포를 자극한다 (3). 본 종설에서는 비만으로 인한 염증이 지방조직 내 면역세포에 미치는 영향을 소개하고자 한다.

1. 면역기관으로서의 지방조직

지방조직은 영양소로부터 중성지방을 골라 저장하고 유리지방산을 분해하는 지질대사가 일어나는 기관이다. 지방조직에서 렙틴이 발견된 후 면역기관으로서의 지방조직의 역할에 대한 연구에 초점을 맞추게 되었고, 따라서 지방조직은 다양한 사이토카인 뿐 아니라 다양한 호르몬, 케모카인, 성장인자를 분비하고 내분비 작용을 통해 면역반응과 염증에 관여한다 (4). 즉, 유전적 요인에 의해서나 혹은 비만 등에 의해 지방조직의 대사에 문제가 생기면

Received: October 20, 2016/ Revised: November 13, 2016/ Accepted: November 16, 2016

*Corresponding author: So-Youn Woo. Department of Microbiology, School of Medicine, Ewha Womans University, 1071 Anyangcheon-ro, Yangcheon-gu, Seoul, 07985, Korea.

Phone: +82-2-2650-5737, Fax: +82-2-2653-8891, e-mail: soyounwoo@ewha.ac.kr

**This work was supported by the Basic Science Research Program through the National Research Foundation of Korea (NRF-2016R1A2B4009182).

©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/>).

지방세포가 염증성 사이토카인(IL-6, TNF- α)이나 렙틴 같은 아디포카인과 유리지방산을 과도하게 분비하게 되고 이들은 인산화 효소인 PTP1b (tyrosine-protein phosphatase non-receptor type 1)에 의한 인슐린 수용체의 인산화와 insulin receptor substrate (IRS)1/2를 통한 E3 ubiquitin ligase 활성화를 저해하는 SOCS1/3 (suppressor of cytokine signaling proteins) 경로를 작동시켜 인슐린 저항성을 증가시킨다 (5).

지방세포와 지방전구세포는 다양한 Toll-유사 수용체를 발현하는데 특히 지질다당질(lipopolysaccharide, LPS)과 지방산이 지방전구세포의 Toll-유사 수용체 4(TLR4)를 자극하면 그 결과 IL-6, CCL2, CCL5, CCL11을 발현한다. 이 반응은 성숙한 지방세포보다 지방전구세포에서 더 빠르게 일어난다. TLR4 자극은 NF- κ B 경로를 따라 활성화되어 항미생물단백을 분비하는 방어기전을 작동한다. 지방세포의 분화 정도에 따라 TLR2와 TLR9는 발현 정도의 차이를 보이는데 TLR2는 분화 초기에, TLR9는 분화 후기 과정에 발현하며 TLR9의 발현 증가와 더불어 IFN- γ 의 발현도 같이 증가하여 수지상세포나 대식세포 활성화에 영향을 준다 (6).

조직학적인 관점에서 지방조직은 크게 1) 지방세포(성숙한 지방세포)와 2) 지방세포 외 다양한 면역세포들로 이루어진 두 개의 독립체로 구성된다. 이 독립체는 다양한 상호작용을 통해 지방조직에서 지질대사, 지방조직의 유지 그리고 사멸화된 세포를 제거하는 일을 담당한다 (7). 그러나 지방조직 내에 과도한 지방 축적이 이루어지면서 지방조직의 거대화가 일어나는 비만 상태에서는 감염원이 없는 만성 무균 상태의 염증이 일어나게 되어 그 결과 대식세포, 호중구, T 림프구, B 림프구의 수와 활성이 증가하나, 호산구와 Th2 세포, 조절 T 세포 등의 면역세포는 감소한다 (8).

2. 대식세포

지방조직이란 지방세포 이외에도 지방세포 전구체, 신경말단, 혈관, 백혈구 등 다양한 세포의 집단으로 구성되어 있으며 이를 기질혈관분획(stromal vascular compartment, SVC)라 한다. 같은 지방조직이라고 해도 피하지방과 내장지방을 구성하는 면역세포의 종류와 분획이 다르며 이 중 가장 대표적인 것이 대식세포이다. 즉, 지방조직 내 대식세포(adipose tissue macrophage, ATM) 수의 차이로 서로 다른 지방조직을 구별할 수 있다. 또한, 비만으로 인한 염증은 지방조직 안으로 대식세포(macrophage)가 유입되는 것

으로 시작한다. 제2형 당뇨병이 유발된 마우스나 사람의 경우 피하지방과 내장지방의 대식세포의 수가 차이가 나며 지방조직 안의 대식세포가 유의하게 증가한다 (9). 그 외에도 고지방식을 섭취했을 때 내장지방에서 대식세포의 수가 급격히 증가함으로써 대식세포에서 분비되는 염증성 사이토카인의 생산도 증가되어 제2형 당뇨병이나 심혈관계 질환, 지방간 등 합병증의 발생이 증가한다 (10).

대식세포가 지방조직에 축적될 때 지방대사작용에 의해 유리지방산이 증가한다. 비만 상태에서 기저지방분해가 증가하여 국소적으로 세포 외 유리지방산 농도가 올라가면 대식세포의 유입에 관여하는 화학주성신호가 변한다 (11). 즉, 기저지방분해에 의해 아라키돈산 등의 화학주성신호에 따라 비만 상태의 지방조직으로 유입되는 대식세포의 수가 만성적으로 증가하나, 복부피하지방의 대식세포는 내장지방에 비해 적은 수를 가진다 (11). 비만으로 인한 염증 초기단계에서 지방세포가 CCL2 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1) 등을 분비하면서 단핵구를 끌어들이며 이러한 과정을 통해 ATM를 변형시키는 것으로 생각된다. 일반적으로 CCL2는 대식세포가 발현하는 C-C motif receptor 2 (CCR2)와 결합하여 대식세포를 상처부위로 끌어들이는 (12). 그 외 α 4 인테그린은 대식세포가 내피세포에 부착해 내피장벽을 통과할 수 있도록 하며 지방조직 내로의 대식세포 이동을 돕는다 (13).

화학주성인자인 류코트리엔 4(leukotriene, LTB4)는 원래 백혈구에서 분비되어 호중구 유입에 관여하는 것으로 알려져 있지만 지방세포에서 발현되는 류코트리엔 4는 사람 단핵구의 CCR2 발현을 증가시켜 대식세포 유입에 영향을 준다 (14). 이외에도 아직 밝혀지지 않은 다양한 화학주성인자에 의해 대식세포뿐 아니라 단핵구나 호중구의 지방조직으로의 유입의 결과로 면역세포의 구성에 영향을 줄 것으로 보인다.

ATM에서의 대식세포는 정상 상태와 비만 상태일 때 차이를 보인다. 정상 상태에서 고전적인 활성화 대식세포(classically activated macrophage, CAM), 즉 M1이라 알려진 대식세포는 IFN- γ 와 같은 Th1 림프구가 분비하는 사이토카인과 대식세포가 분비하는 TNF- α 나 B 림프구가 분비하는 항체나 세균 유래 물질에 의해 자극을 받고 CCR2의 존성을 가지며 TNF- α 나 IL-1 β 같은 염증성 사이토카인을 분비하며 포식기능을 가지고 체내를 순환하면서 지방조직으로의 축적이 이루어진다 (15). 반면 Th2 림프구가 분비하는 사이토카인인 IL-4, IL-10, IL-13이나 호산구, 조절 T

림프구에서 분비되는 IL-4는 M2라 불리는 대체 활성화 대식세포(alternatively activated macrophage)의 분화를 유도한다. 이 M2 세포는 IL-10 같은 항 염증 사이토카인을 분비하며 조직 재생에 관여한다. 아직 명확히 증명되지는 않았지만 M2 세포의 유래는 ATM에 존재하는 대식세포이며, 지방조직 내에서 이러한 M2 세포의 증가는 국소적으로 일어난다. 지방조직의 대식세포는 국소환경에 따라 극성이 달라지는데 비만은 면역세포의 이동과 유입뿐 아니라, M1:M2 균형을 바꿔 CD11c를 발현하는 M1 세포의 수가 M2에 비해 4배 이상 증가한다. 그러나 비만이 해결되면 다시 M1:M2 균형을 회복한다 (16).

3. 림프구

숫 CD4 양성 T 림프구는 수지상세포의 항원제시를 통해 다양한 도움 T 림프구로의 분화가 이루어진다. 크게 네 가지로 구별되는 도움 T 림프구 아집단은 각각 T cell-associated transcription factor (T-bet)에 의한 Th1, GATA3에 의한 Th2, retinoic-acid-receptor-related orphan receptor γ T (ROR γ t) 유전자에 의한 Th17, forkhead box protein 3 (Foxp3)에 의한 조절 T 림프구의 네 종류로 분화한다. Th1 림프구는 IFN- γ 를 분비하여 M1 대식세포를 활성화시키거나 B 림프구에 작용해 IgG 항체생산을 자극하고 호중구를 활성화시켜 TNF- α 분비를 촉진하며, Th2 림프구는 IL-4, IL-5, IL-13을 분비해 B 림프구의 IgE 생산을 자극해 비만세포와 결합할 수 있도록 작용하고 호산구나 M2 대식세포를 활성화시킨다. Th17 림프구는 IL-17을 분비하여 호중구를 자극하고 IL-22를 생산해 상피의 장벽기능을 촉진하거나 복구를 도우며 조절 T 림프구는 TGF- β 나 IL-35를 분비하여 면역반응을 억제한다.

반면 숫 CD8 양성 T 림프구는 항원을 발현하는 표적 세포를 인식하고 활성화된다. 활성화 된 세포독성 T 림프구는 표적세포의 제1형 주조직적합복합체와 intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1, CD54)을 견고하게 인식하고 결합하고 분비성 용해효소인 그랜자임 A와 B, C, 퍼포린을 표적세포에게 전달하거나 사멸수용체인 CD95 (APO-1, Fas)와 결합하는 막단백질 CD95 리간드(Fas 리간드)를 발현하여 세포사멸사를 유도한다. 표적세포가 사멸되기 전 세포독성 T 림프구는 탈착하여 죽지 않고 스스로 IFN- γ 를 분비하여 대식세포 활성화를 유도한다.

앞서 기술한 것과 같이 대식세포는 효과 T 림프구에서 생산하는 IFN- γ 에 의해 지방조직으로의 유입이 증가하며

지방조직 팽창과도 관련이 있다. 비만 상태일 때 증가된 지방조직 내 대식세포와 염증성 사이토카인의 분비는 지방조직 내 림프구에게도 영향을 줄 수 있을 것으로 보이나, 비만의 진행에 관여하는 림프구의 역할은 완전히 밝혀지지 않았다. 예를 들어, 체질량지수로 구별한 비만과 정상군의 복부지방에서 CD4 양성, CD8 양성 T 림프구가 모두 증가하였으며 고지방식을 통한 마우스의 내장지방과 피하지방에서도 같은 결과가 나타났다. 비만일 때 비장과 피하지방 내 CD4이나 CD8 양성 숫 T 림프구는 유의하게 증가하고 기억 T 림프구는 감소하였다. 또한 비만은 피하지방조직 내 T 림프구의 T 림프구 수용체의 다양성을 제한하고 피하지방과 내장지방 모두에서 CCL5, granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF), CCL11 (eotaxin), granulocyte macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF), IFN- γ , granzyme B가 유의하게 증가하였다. 이 결과는 비만이 유도되면 흉선에서의 T 림프구 발달이 감소하여 이차림프기관에서 T 림프구 수용체 레파토리가 감소될 수 있다는 것을 보여준다 (17).

효과 T 림프구의 작용을 관찰한 또 다른 논문에서는 비만에서 특징적으로 관찰되는 Th17 림프구의 감소에 대해 보고하였다. 즉, 정상군에서는 아세틸-CoA를 통한 지방산 생합성 과정 중에 바이오틴 결합효소로 작용하는 아세틸-CoA 카르복시효소 1가 IL-17 α 프로모터인 p300과 ROR γ t 유전자와 IL-17A과 결합을 막아 Th17 세포로의 분화가 제한적으로 일어나지만, 고지방식을 섭취해 아세틸-CoA 경로가 과다하게 작용되고 체내 지방산이 증가하면 p300과 ROR γ t 유전자가 IL-17A 전사를 유발해 Th17 림프구로의 분화가 증가한다 (18). 그 외에도 정상마우스의 지방조직에서는 조절 T 림프구가 많이 관찰되지만 고지방식을 먹여 비만을 유도했을 때는 그 수가 급격히 감소한다. 특히, 조절 T 림프구가 없는 마우스의 내장지방에서는 TNF- α 와 IL-6 발현이 급격히 증가하고 근육과 간에서의 인슐린 신호를 억제하는데, 이때 CD8 양성 세포독성 T 림프구는 ATM 축적을 증가시키고 염증성 유전자의 발현을 증가시킨다 (19).

4. 수지상세포

비만 상태일 때의 지방세포 내 면역반응은 대부분 CD11c 양성 M1 대식세포에 치중되어 있었으나 최근 다양한 T 림프구가 대식세포 유입에 있어 관여한다는 사실이 알려지면서 T 림프구의 분화를 매개하는 수지상세포

에 대한 관심이 높아지고 있다. 구조적복합체와 결합하여 항원제시를 전문으로 하는 수지상세포는 다량의 사이토카인을 분비하여 면역반응의 증강이나 억제기능을 갖는다. 수지상세포는 특성에 따라 CD11b나 CD8/CD103을 발현하는 통상 수지상세포(conventional dendritic cell, cDC)와 CD123을 양성 발현하는 형질모양 수지상세포(plasmacytoid dendritic cell, pDC)로 구분된다. 통상 수지상세포는 인터페론조절인자(interferon regulatory factor, IRF)인 IRF4와 IRF8 경로에 따라 두 가지 아집단으로 발달하며 IRF4에 의존적으로 발달하는 통상 수지상세포 1(cDC1)은 CD8/CD103을 발현하며 T 림프구에 대한 항원제시와 Th1 반응을 유도하고, IRF8에 의존적으로 발달하는 통상 수지상세포(cDC2)는 CD11b를 발현하며 Th17과 Th2 림프구의 분화에 관여한다. 통상 수지상세포들은 항상성 상태에서는 미성숙 혹은 반성숙 상태를 유지하나, 다양한 자극원에 의해 통상 수지상세포가 활성화되면 CD11c와 제2형 구조적복합체의 발현이 특이적으로 높아진다 (20).

고지방식이로 비만을 유도한 마우스 모델의 지방조직에서 CD11c 발현 cDC가 증가하며 특히 피하지방에서 cDC의 변화가 두드러졌다. 비만 마우스의 피하지방에서 수지상세포를 분리하여 Th 아집단 분화를 유도하면 특이적으로 IL-17을 발현하는 Th17 세포가 유의하게 증가하고, CD103을 발현하는 cDC1은 조절 T 림프구 감소에 중요하게 작용한다. 이러한 실험으로 인해 조절 T 림프구와 Th17 림프구 사이의 불균형이 유발되고 그 결과 Th1에 의한 M1 극성을 가져온다는 것이 증명되었다 (21).

5. 비만세포

줄기세포인자(stem cell factor, c-Kit ligand)에 의해 분화 유도되는 비만세포는 골수에서 유래해 작은 혈관이나 세정맥 근처의 점막과 상피조직에 존재한다. 비만세포는 특징적으로 세포막과 결합한 과립을 갖는데, 이 과립에는 염기성 물질과 결합할 수 있는 산성 프로테오글리칸(proteoglycan), 히스타민(histamine), 트립신분해효소(tryptase), 세린에스테르분해효소(serine esterase)가 있다. 비만세포 표면에 발현하는 FcεRI은 항원과 결합한 IgE가 결합하면 비만세포가 활성화되어 이들의 탈과립화가 일어난다. 그 결과 여러 염증성 물질들이 방출되고 기질 금속분해효소(matrix metalloprotease)를 활성화시켜 세포간질을 파괴하여 조직을 손상하거나 TNF-α를 분비해 내피세포를 활성화, 부착분자 발현을 증가시킴으로써 호중구와 림프구 유입을

증가시킨다.

비만이 유도됐을 때 피하지방의 비만세포의 수는 크게 변화가 없지만 내장지방에서의 비만세포는 유의하게 증가하며 대식세포와 함께 TNF-α를 분비한다. 또한 활성화된 비만세포는 히스타민, 헤파린, 화학주성인자(PGE2, LTB4), 단백질분해효소(chymase, 트립신분해효소), 염증성/항염증성 사이토카인(IL-1β, IL-6, TGF-β)을 다양하게 분비한다. 대식세포에서 분비되는 IL-6과 IFN-γ, 비만세포에서 분비되는 독특한 세린 단백질분해효소인 chymase, 트립신분해효소, carboxypeptidase A 등이 혈관 평활근세포를 자극하고, 내피세포의 cysteinyl cathepsin 발현 증가, 세포외 기질단백 감소, 신혈관생성 증가, 내피세포, 대식세포의 세포자멸사 유도, T 림프구 활성화 증가를 일으킨다 (22).

비만세포는 지질 합성을 억제하는 호르몬인 렙틴을 분비하며 또한 렙틴수용체를 가지고 있는데 분비된 렙틴은 T 림프구 반응을 증강시키고 TNF-α, IL-2, IL-6 생성을 매개한다. 또한 렙틴은 IgE 수용체를 경유하는 신호전달을 억제하며, 렙틴이 결여된 마우스의 복부 림프절과 지방에서는 비만세포의 수가 증가한다 (23).

6. 호산구

주로 알러지 반응이나 기생충 감염이 일어났을 때 비만세포와 함께 작용해 IgE 증가에 관여하는 호산구는 골수에서 발달하고 성숙하는데 IL-3, IL-5, GM-CSF의 영향을 받는다. 호산구 역시 많은 과립단백을 포함하며 성숙 후에는 말초혈액 내에서 혈관을 따라 순환하며 염증부위와 감염부위로 이동한다. 여기에는 CCL11, CCL24, CCL5, 류코트리엔 4 등이 이동에 관여한다. 감염부위에서 호산구는 Th2 작용을 매개하며 과립 안의 과산화효소(oxidase)나 양이온단백질을 분비해 표적세포를 죽인다. 지방조직 내의 호산구는 Th2 사이토카인인 IL-4와 IL-13을 분비하여 M2 대식세포로의 극성 분화를 유도한다. 정상 식이마우스의 내장지방을 분석했을 때 호산구의 90% 이상이 IL-4를 분비한다. 그리고 고지방식이 마우스에서의 Th2 신호전달은 지방세포 내 호산구의 수 증가에 관여하며 포도당 관용을 향상시키고 지방 부피를 감소시킨다 (24)

7. 호중구

비만으로부터 유도된 염증에서 호중구의 역할은 잘 알려지지 않았다. 그러나 일반적인 선천면역반응에서 호중구의 유입으로 인해 염증반응이 개시되고 그 결과 대식세

포를 비롯한 다른 면역세포들에게 영향을 준다는 것이 잘 알려져 있으므로 비만 상태에서의 호중구에 대한 연구 또한 계속되고 있다. 예를 들어, 단기간 고지방식이 섭취 시 지방조직 내 호중구 증가가 일어나며 지방세포와 호중구의 상호작용은 호중구에서 발현하는 CD11b와 지방세포에서 발현하는 CD54 (ICAM-1)의 상호작용에 의해 일어난다. 또한 비만 마우스 모델에서 염증반응 초기에 대식세포와 호중구가 비정상적인 유입 속도를 보이며 당뇨나 심혈관계 질환에서도 유사한 양상을 보인다. 또한 호중구가 동맥경화로의 진행에 관여하는데 고콜레스테롤 상태일 때 골수 밖으로의 호중구 유출이 증가되며 대식세포의 동맥경화성 혈전 생성 증가를 유도한다 (25).

8. 자연살해세포

세포 내 바이러스나 세균에 대한 선천면역에서 중요하게 작용하는 자연살해세포는 세포독성 T 림프구와는 달리 클론 확장이나 효과기 세포로의 분화 없이 감염원을 제거할 수 있으며 주로 간과 임신자궁조직 등에 분포한다. 자연살해세포는 T 림프구와 달리 CD56을 발현하고 CD3는 발현하지 않는다. 자연살해세포는 살해세포 면역글로불린유사 수용체(killer cell immunoglobulin-like receptor, KIR)나 CD94 같은 억제수용체를 가짐으로써 제1형 주조직적합복합체를 인식하면 자연살해세포의 활성이 억제된다. 즉, 바이러스나 세포 스트레스를 통해 세포 표면에서의 제1형 주조직적합복합체 발현이 감소하는지에 따라 자연살해세포의 활성화가 결정되며, 제1형 주조직적합복합체의 발현이 감소하고 스트레스 리간드가 증가한 비정상인 세포를 발견하면 자연살해세포의 활성수용체(CD16, CD94, NKp46, NKp30, KIR2DS 등)가 억제수용체로부터의 억제신호를 누르고 활성화가 일어난다.

정상 지방조직의 자연살해세포는 CD69를 발현하고 있고 자연세포독성 수용체 1(natural cytotoxicity triggering receptor 1, NCR1)를 자극하면 IFN- γ 를 생산하여 그 결과 M1 대식세포로의 분화를 촉진한다. 그러나 고지방식을 통해 자극 받은 지방세포는 자연살해세포표면의 NCR1을 통해 증식을 유도하고 분비되는 IFN- γ 의 양도 증가한다. 즉, 식이를 통해 비만을 유도하면 급격한 지방세포의 비대가 이루어지면서 세포 기질에서 산화작용과 소포체 자극 증가, 세포 외 기질의 분해가 이루어지면서 염증성 사이토카인들이 분비되면서 자연살해세포를 자극한다. 이로 인해 내장지방 안의 자연살해세포가 증가하고 NCR1 발현

이 증가하면 M2-M1 대식세포 변환에 영향을 주며 인슐린 저항성도 증가한다 (26).

CONCLUSION

다양한 원인에 의해 유도되는 비만은 특히 지방조직에서의 염증반응이 만성적으로 일어난다는 특징을 가지고 있다. 지방조직은 에너지를 축적하는 것뿐만 아니라 다양한 면역세포로 구성되어 있으며 면역세포의 균형 붕괴로 인해 국소 혹은 전신성 염증반응이 나타난다. 지방세포에서 분비되는 CCL2이나 류코트리엔 B4에 의해 단핵구나 호중구, 특히 대식세포의 유입이 이루어지고 M1 대식세포의 수의 증가와 인슐린 저항성의 증가가 나타난다. 지방조직 내에서 일어나는 T 림프구의 Th17 분화 유도 증가 및 B 림프구 수의 증가가 만성적으로 진행되면, 결국 심혈관계 질환이나 당뇨병의 이차 질환을 유발할 수 있기 때문에 비만의 타겟인 지방조직에서의 면역반응을 조절할 수 있는 기전 연구가 중요하다. 또한 면역 기전에 대한 연구는 새로운 비만 치료 타겟을 개발하는데 도움이 될 것으로 기대된다.

REFERENCES

- 1) Lohman TG, Roche AF, Martorell R. Anthropometric standardization reference manual. Champaign, IL: Human Kinetics Books, 1988.
- 2) Skinner AC, Steiner MJ, Henderson FW, Perrin EM. Multiple markers of inflammation and weight status: cross-sectional analyses throughout childhood. *Pediatrics* 2010; 125:e801-9.
- 3) Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature* 2006;444:860-7.
- 4) Schaffler A, Muller-Ladner U, Scholmerich J, Buchler C. Role of adipose tissue as an inflammatory organ in human diseases. *Endocr Rev* 2006;27:449-67.
- 5) Kwon H, Pessin JE. Adipokines mediate inflammation and insulin resistance. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2013;4:71.
- 6) Khazen W, M'Bika JP, Collinet M, Tramon M, Chany C, Achour A, et al. Differentiation-dependent expression of interferon gamma and toll-like receptor 9 in 3T3-F442A adipocytes. *Biochimie* 2007;89:669-75.
- 7) Curat CA, Miranville A, Sengenès C, Diehl M, Tonus C,

- Busse R, *et al.* From blood monocytes to adipose tissue-resident macrophages: induction of diaporesis by human mature adipocytes. *Diabetes* 2004;53:1285-92.
- 8) Hubler MJ, Kennedy AJ. Role of lipids in the metabolism and activation of immune cells. *J Nutr Biochem* 2016;34:1-7.
- 9) Gastaldelli A, Miyazaki Y, Pettiti M, Matsuda M, Mahankali S, Santini E, *et al.* Metabolic effects of visceral fat accumulation in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:5098-103.
- 10) Patel PS, Buras ED, Balasubramanyam A. The role of the immune system in obesity and insulin resistance. *J Obes* 2013;2013:616193.
- 11) Kosteli A, Sogari E, Haemmerle G, Martin JF, Lei J, Zechner R, *et al.* Weight loss and lipolysis promote a dynamic immune response in murine adipose tissue. *J Clin Invest* 2010;120:3466-79.
- 12) Wang P, Mariman E, Renes J, Keijzer J. The secretory function of adipocytes in the physiology of white adipose tissue. *J Cell Physiol* 2008;216:3-13.
- 13) Feral CC, Neels JG, Kummer C, Slepak M, Olefsky JM, Ginsberg MH. Blockade of alpha4 integrin signaling ameliorates the metabolic consequences of high-fat diet-induced obesity. *Diabetes* 2008;57:1842-51.
- 14) Chakrabarti SK, Wen Y, Dobrian AD, Cole BK, Ma Q, Pei H, *et al.* Evidence for activation of inflammatory lipoxygenase pathways in visceral adipose tissue of obese Zucker rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2011;300:E175-87.
- 15) Olefsky JM, Glass CK. Macrophages, inflammation, and insulin resistance. *Annu Rev Physiol* 2010;72:219-46.
- 16) Lumeng CN, Bodzin JL, Saltiel AR. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. *J Clin Invest* 2007;117:175-84.
- 17) Yang H, Youm YH, Vandanmagsar B, Ravussin A, Gimble JM, Greenway F, *et al.* Obesity increases the production of proinflammatory mediators from adipose tissue T cells and compromises TCR repertoire diversity: implications for systemic inflammation and insulin resistance. *J Immunol* 2010;185:1836-45.
- 18) Endo Y, Asou HK, Matsugae N, Hirahara K, Shinoda K, Tumes DJ, *et al.* Obesity Drives Th17 Cell Differentiation by Inducing the Lipid Metabolic Kinase, ACC1. *Cell Rep* 2015;12:1042-55.
- 19) Nishimura S, Manabe I, Nagasaki M, Eto K, Yamashita H, Ohsugi M, *et al.* CD8⁺ effector T cells contribute to macrophage recruitment and adipose tissue inflammation in obesity. *Nat Med* 2009;15:914-20.
- 20) Mildner A, Jung S. Development and function of dendritic cell subsets. *Immunity* 2014;40:642-56.
- 21) Bertola A, Ciucci T, Rousseau D, Bourlier V, Duffaut C, Bonnafous S, *et al.* Identification of adipose tissue dendritic cells correlated with obesity-associated insulin-resistance and inducing Th17 responses in mice and patients. *Diabetes* 2012;61:2238-47.
- 22) Abraham SN, St John AL. Mast cell-orchestrated immunity to pathogens. *Nat Rev Immunol* 2010;10:440-52.
- 23) Liu J, Divoux A, Sun J, Zhang J, Clement K, Glickman JN, *et al.* Genetic deficiency and pharmacological stabilization of mast cells reduce diet-induced obesity and diabetes in mice. *Nat Med* 2009;15:940-5.
- 24) Jung Y. Eosinophils and type 2 cytokine signaling in macrophages support the biogenesis of cold-induced beige fat. *Journal of Bacteriology and Virology* 2016;46:44-6.
- 25) Furuncuoglu Y, Tulgar S, Dogan AN, Cakar S, Tulgar YK, Cakiroglu B. How obesity affects the neutrophil/lymphocyte and platelet/lymphocyte ratio, systemic inflammatory index and platelet indices: a retrospective study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2016;20:1300-6.
- 26) Wensveen FM, Jelencic V, Valentic S, Sestan M, Wensveen TT, Theurich S, *et al.* NK cells link obesity-induced adipose stress to inflammation and insulin resistance. *Nat Immunol* 2015;16:376-85.