

Adiponectin의 임상적 의미

서울대학교 의과대학 내과학교실, 분당서울대학교병원

임 수 · 장학철

Clinical Implication of Adiponectin

Soo Lim, Hak Chul Jang

Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul National University Bundang Hospital

Abstract

Adipose tissue is now considered as an active hormone-secreting organ, which secretes a number of biologically active adipokines such as free fatty acids, leptin, tumor necrosis factor alpha (TNF α), interleukin-6, plasminogen activator inhibitor-1, adiponectin and retinol binding protein 4 (RBP4). Among these, adiponectin has attracted considerable attention as an adipokine that has important role in the development of type 2 diabetes, atherosclerosis and cardiovascular diseases. Adiponectin was discovered to be the most abundant adipose-specific transcript. Many epidemiological and clinical studies have demonstrated that serum levels of adiponectin are inversely associated with body weight, especially abdominal visceral fat accumulation. Studies among Japanese and Pima Indians have reported lower concentrations of adiponectin in patients with type 2 diabetes than in those with normal glucose tolerance. A low level of adiponectin was found to be a significant risk factor for the development of cardiovascular events in the Korean patients with type 2 diabetes. We recently published that exercise, having an insulin-sensitizing effect, could be a good therapy to prevent or delay diabetes and cardiovascular diseases in middle-aged women through the modification of adiponectin. These results suggest that the clinical implication of adiponectin. A number of studies have been conducted to clarify the biological role of adiponectin. Recent studies have showed that adiponectin has anti-inflammatory, anti-atherogenic, and glucose-lowering properties. Taken together, it is conceivable that adiponectin plays as a backbone of metabolic syndrome. Finally, pleiotropic functions of adiponectin may possibly serve to prevent and treat atherosclerosis, type 2 diabetes and cardiovascular diseases. Furthermore, enhancement of adiponectin secretion or action may be a good therapeutic target for preventing type 2 diabetes or cardiovascular diseases. (KOREAN DIABETES J 32:85-97, 2008)

Key Words: Adipokine, Adiponectin, Atherosclerosis, Insulin resistance, Metabolic syndrome

서 론

비만, 특히 복부 비만은 고지혈증, 당뇨병, 고혈압, 심혈관계질환의 중요한 위험인자이다. 하지만 비만이 어떻게 이러한 질환을 유발하는지에 대해서는 잘 알려지지 않고 있다. 일본의 오사카 대학의 Matsuzawa 교수 연구진은 지방조직의 특성을 규명하기 위하여 사람의 피하지방과 내장지방에

서 유전자 발현 특성에 대한 연구를 시행하였다¹⁾. 이를 통해 약 1,000개의 지방 특이적인 유전자를 규명하였는데 그 중 약 60%는 이미 잘 알려진 유전자였으며 나머지 40%는 새로운 것들이었다²⁾. 당시만 해도 지방조직은 에너지를 저장하는 수동적인 기관으로 생각되었는데 놀랍게도 매우 많은 유전자들이 혈중으로 유리되는 분비 단백을 표지하고 있었다³⁾. 피하지방에서는 발현되는 유전자의 약 20%가 분비

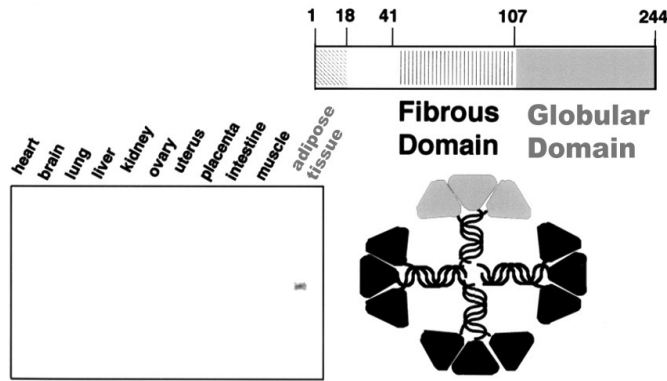


Fig. 1. Structure of adiponectin. This 244-amino-acid protein contains a signal sequence, and a collagen-like domain at the N-terminus and a C1q-like globular domain at the C-terminus. Some units of the trimer of adiponectin are bound in a bouquet-like formation in plasma. [Reproduced with permission from Matsuzawa et al. (2004) *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 24:29-33]

되는 단백질이었으며 내장지방에서는 그 빈도가 약 30%까지 증가하였다^{2,3)}. 이러한 지방조직에서 유래되어 타 기관에서 활성을 갖는 단백질들을 Adipocytokine이라고 명명하였다³⁾. Matsuzawa 교수 연구진이 발견한 이 단백질은 신호단백(signal protein)과 콜라겐 모티프(collagen motif)를 갖고 있었는데 이 단백질이 아디포넥틴(Adiponectin)이라고 명명되었다(Fig. 1). 아디포넥틴은 유사한 시기에 Nakano 등에 의하여 사람 혈중에서 gelatin-binding protein-28이라는 단백질로 분리되기도 하였다⁴⁾. 또한 생쥐에서는 ACRP30과 AdipoQ라는 이름으로 동정되기도 하였다^{5,6)}. 하지만 당시로써는 이 새로운 단백질의 임상적인 중요성에 대해서 별로 알려진 것이 없었다. 이후 ELISA 방법을 이용하여 혈중 아디포넥틴 농도를 측정하는 방법을 개발하였고 이를 통하여 아디포넥틴의 임상적 의의를 규명할 수 있게 되었다⁷⁾.

아디포넥틴의 구조적 특성 (Structure of Adiponectin)

1. 구조

아디포넥틴을 표지하는 유전자는 3번 염색체 장완 27에 위치하며 이 부위는 광범위 유전체 연관성 연구를 통하여 당뇨병의 위험을 증가시키는 곳으로 최근에 보고되고 있다^{8,9)}. 이 단백질은 244개의 아미노산으로 구성되어 있으며 신호서열(signal sequence), N-말단(N-terminal)에 위치한 collagen-like domain과 C-말단(C-terminal)에 위치한 C1q-like globular domain을 포함하고 있다(Fig. 1). Globular domain은 collagen VIII, X, complement factor C1q와 서

열이 유사하다. 두개의 중요한 소중합체(oligomer) 형태는 육합체(hexamer)와 400-kDa의 고분자복합체(HMW complex)이다. 고분자복합체는 저분자복합체(LMW complex) 보다 더 활성이 높은 것으로 알려져 있다¹⁰⁾. 아디포넥틴은 globular domain을 포함하는 더 작은 단위로 분해되기도 한다¹¹⁾. 전체 길이를 갖는 아디포넥틴 보다 globular domain을 갖는 소단위가 더 활성이 높다고 보고되고 있다. 하지만 생리학적 수준에서 어느 소단위가 얼마나 많은 부분을 차지하며 생물학적인 활성이 얼마나 되는지에 대해서는 아직 많은 연구가 필요하다.

2. 위치

아디포넥틴의 mRNA는 지방조직에서만 발현되는 것으로 알려져 왔으나^{1,6)}, 최근 연구에 의하면 골수, 조골세포, 태아 조직, 근육세포, 심근세포, 타액선상피세포에서도 일부 발현되는 것으로 보고되고 있다¹²⁾. 하지만 성인에서 아디포넥틴이 가장 많이 생성되는 곳은 지방세포이다. 성인에서 혈중 아디포넥틴의 농도는 약 3~30 $\mu\text{g/mL}$ 정도이다. 태아의 배꼽정맥에서 측정된 아디포넥틴의 농도는 30 $\mu\text{g/mL}$ 정도이다¹³⁾.

3. 분비

여러 대사 경로에 Adipocytokine이 중요함에도 불구하고 어떻게 이들이 분비되는지에 대하여는 잘 알려지지 않았다. 세포 내에서 아디포넥틴은 주로 골지체(Golgi apparatus) 혹은 골지 간 네트워크(trans-Golgi network, TGN)에 위치한다¹⁴⁾. 3T3-L1 지방세포에 골지체 이후 이동경로(post-Golgi trafficking pathway)를 억제하는 brefeldinA (BFA)를 투여

할 경우 아디포넥틴의 분비가 현저히 감소하였다¹⁵⁾. 아마도 아디포넥틴을 골지체(TGN)으로부터 세포막으로 이동시키는 경로가 존재할 것으로 생각된다. 더군다나 분획분석(fractional analysis) 결과 아디포넥틴의 분획은 transferrin receptor-positive membrane 분획과 중복되는 것으로 나타났고 이는 아디포넥틴의 분비가 transferrin receptor-positive endosomal system을 이용할 가능성을 보여준다¹⁶⁾.

4. 수용체

2003년에 두 개의 아디포넥틴 수용체가 밝혀졌다¹⁷⁾. AdipoR1은 골격근육에서 발현이 많으며 globular 아디포넥틴의 수용체이다. AdipoR2는 주로 간에서 발현되며 전체 길이의 아디포넥틴의 수용체이다. AdipoR1과 AdipoR2는 시상 하부에서도 발현되며 특히 에너지 대사에 관여하는 paraventricular nucleus (PVN)에서는 AdipoR2의 발현이 증가되어 있었다¹⁸⁾. 이 수용체들은 seven-transmembrane-spanning G protein-coupled receptor에 속한다. 이들 수용체의 생리학적인 기능 및 신호전달 체계에 대한 연구는 아직 부족하다. 흥미로운 것은 혈중 아디포넥틴의 농도는 통상의 싸이토키인에 비하여 월등히 높다. 따라서 아디포넥틴의 작용 중 일부는 수용체를 통하지 않고 나타날 수 있을 것이다. 즉 아디포넥틴의 저친화성 거대분자 상호작용(low affinity macromolecular interaction)에 의해 그 기능을 수행할 가능성이 있다.

아디포넥틴의 임상적 중요성 및 역할 (Clinical Meaning and Role of Adiponectin)

1. 비만

현재까지 아디포넥틴의 혈중 농도와 다양한 질병과의 상관 관계에 대한 많은 논문이 보고되었다. 그 중에서 가장 두드러진 것은 혈중 아디포넥틴의 농도가 체질량지수와 음의 상관관계를 갖는다는 것이다⁷⁾. 더욱이 체중 감량은 혈중 아디포넥틴의 농도를 증가시키는 것으로 나타났다¹⁹⁾. 아디포넥틴과 비만이 갖는 음의 상관관계는 피하지방 보다는 내장지방과 더욱 명확하다^{20,21)}. 내장지방이 증가된 사람에서 어떠한 기전으로 아디포넥틴이 감소하는지는 아직 밝혀지지 않았다. 하지만 한 가지 가능한 설명은 아디포넥틴 유전자의 프로모터를 강력히 억제할 수 있는 TNF α 의 발현이 내장지방이 축적할수록 증가한다는 것이다²²⁾.

2. 대사증후군

현재 아디포넥틴은 대사증후군의 가장 중요한 요소로 평가되고 있으며, 대사증후군은 심혈관계질환을 예방하기 위하여 개선해야 할 목표로 인식되고 있다. 중년의 성인에서 저아디포넥틴혈증은 대사질환 유무와 관련이 있는 것으로 나타났다²³⁾. 한국 노인을 대상으로 한 전향적 연구에서는 아디포넥틴이 대사증후군 발병에 미치는 영향이 증명되기도 하였다²⁴⁾. 661명의 일본 성인을 대상으로 한 연구에서는 대사증후군의 구성 요소가 증가할수록 아디포넥틴의 농도가 감소하는 것으로 나타났다²⁵⁾. 유전자 연구를 통하여 아디포넥틴과 관련된 유전자 변이 4종류가 발견되었다. 이러한 변이들 중에 1164T 변이는 현격히 저아디포넥틴혈증을 일으켰다. 특히 1164T 변이가 있는 경우 대부분이 고혈압과 고지혈증을 보였으며 전원이 당뇨병을 포함하는 당대사의 장애를 보였다²⁶⁾. 이러한 결과들은 유전적으로 아디포넥틴의 농도가 감소되어 있는 사람들이 유전적으로 대사증후군을 갖게 될 가능성이 높다는 것을 시사한다.

3. 당뇨병

일본의 Matsuzawa Y. 그룹은 당뇨병환자에서 대조군에 비하여 유의하게 아디포넥틴 농도가 감소되어 있다는 것을 관찰하였다²⁷⁾. 또한 비만과 당뇨병의 유병률이 피마 인디언들을 대상으로 한 연구에 의하면 아디포넥틴 농도가 높았던 사람들은 아디포넥틴 농도가 낮았던 사람들에 비하여 당뇨병으로 진행할 확률이 낮은 것으로 나타났다²⁸⁾. 상기 연구에서 고아디포넥틴혈증은 낮은 복부둘레, 공복시 혈당, 식후 2시간째 혈당, 공복시 인슐린 농도보다 당뇨병 발병의 위험을 낮추는데 중요한 요인인 것으로 나타났다. 인도 및 서양인에서도 저아디포넥틴혈증이 향후 당뇨병 발병을 예측할 수 있는 것으로 보고되고 있다^{29,30)}. 비만과 당뇨병이 동시에 있는 원숭이를 대상으로 한 연구에 따르면 아디포넥틴 농도의 감소는 당뇨병 발병에 선행하였으며 인슐린감수성과 병행하게 감소하였다³¹⁾. 이러한 결과들은 아디포넥틴이 당뇨병 발병에 중요하다는 점을 분명히 해주고 있다.

임상적으로 중요한 점은 아디포넥틴이 인슐린감수성을 증가시키는 역할을 한다는 것이다. 아디포넥틴을 정맥으로 주입하면 간에서 포도당 신생성과 관련된 효소를 억제함으로써 혈당의 상승을 억제하였다³²⁾. 아디포넥틴 중에서도 특히 globular domain이 인슐린감수성을 증가시키는 데 더 효과적이었다^{11,32-35)}. 아디포넥틴은 근육 및 간에서 AMPK를 자극함으로써 혈당의 이용 및 지방산 산화를 증가시키고 궁극적으로 인슐린감수성을 증가시킬 것으로 생각된다^{35,36)}.

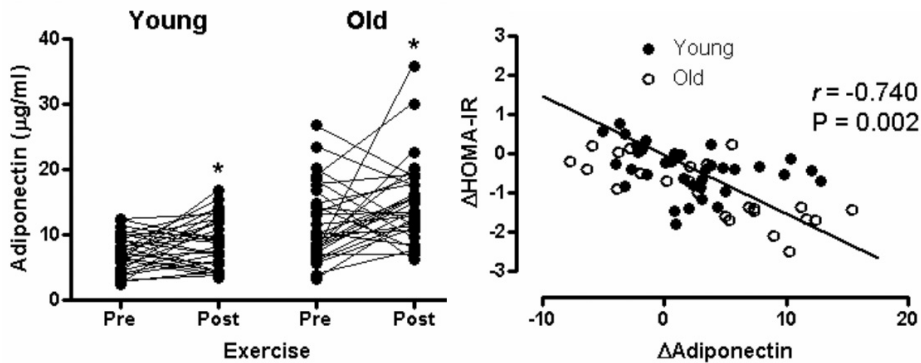


Fig. 2. Effect of exercise on adiponectin concentration and relationship with insulin resistance. [Reproduced with permission from Lim et al. (2008) J Clin Endocrinol Metab. Epub ahead of print]

아디포넥틴 유전자 제거 생쥐(KO mice)에서 정상적인 사료를 먹었을 때는 특이한 형질을 보이지 않았으나 고지방 고슈크로스(sucrose) 사료를 먹었을 때는 혈당 및 인슐린농도가 상승하고 인슐린저항성이 증가하였는데, 이 생쥐들에게 아디포넥틴을 투여하면 다시 인슐린저항성이 호전되는 것을 볼 수 있었다³⁷⁾. 본 연구진은 젊은 여성 30명과, 중년 여성 30명을 대상으로 10주간 유산소 운동을 시행하고 시행 전후의 아디포넥틴 농도의 변화 및 인슐린민감도 지표와의 관련성을 조사하였다. 결과적으로 양 군에서 모두 유의하게 아디포넥틴의 농도가 증가하였으며, 이러한 증가 정도는 인슐린저항성 지표와 유의한 상관성을 보여주었다(Fig. 2)³⁸⁾. 이러한 결과는 운동의 인슐린감수성 개선효과에 있어서 아디포넥틴이 적어도 매개역할을 할 것을 시사한다³⁹⁾.

또한 당뇨병 쥐의 간에 AdipoR1과 AdipoR2를 과발현 시키면 각각 AMPK 활성화와 peroxisome proliferator-activated receptor- α 신호를 증가시키는 것으로 나타났다. AdipoR1 혹은 AdipoR2가 제거된 생쥐들은 인슐린저항성을 보였다. 이러한 결과들은 인슐린저항성이 나타나는 데 아디포넥틴 수용체도 일정 부분 관여한다는 사실을 보여준다⁴⁰⁾. 아디포넥틴은 수용체에 결합하여 AMPK 경로를 활성화하며 이는 IRS의 serine 인산화를 억제하고 tyrosine 인산화를 촉진하여 인슐린감수성을 증가시킨다⁴¹⁾.

4. 심혈관계질환

아디포넥틴이 갖는 임상적 중요성 중의 하나는 허혈성 심장질환을 갖는 사람들에서 감소되어 있다는 점이다⁴²⁾. 말기신부전 환자를 4년간 추적해 본 결과 아디포넥틴의 농도가 감소되어 있었던 사람들은 심혈관계질환으로 사망할 가능성이 유의하게 증가되어 있었다⁴³⁾. 이러한 자료들은 저아디포넥틴혈증이 죽상동맥경화증의 중요한 위험인자임을 시

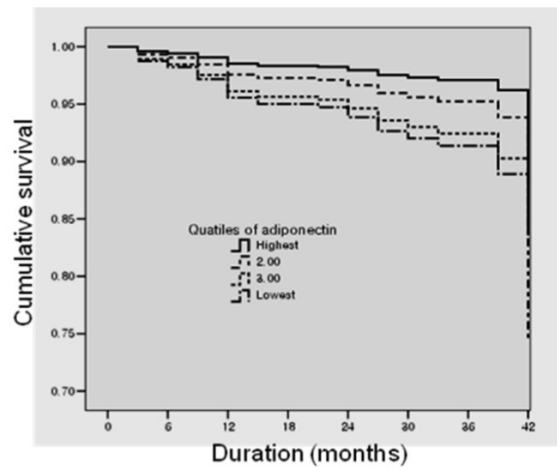


Fig. 3. Cumulative hazard rates for primary outcome (MI, stroke, unstable angina, CABG or PCI) in 42 months follow-up: comparison of quartiles of adiponectin at baseline [Reproduced with permission from Lim et al. (2008) Atherosclerosis 196:398-404]

사한다. 더욱이, 전향적인 연구에서도 혈중 아디포넥틴의 농도가 높았던 사람들은 혈중 아디포넥틴 농도가 중간 혹은 낮았던 사람들에 비하여 유의하게 심혈관계질환의 발생을 경험할 확률이 감소되어 있었다⁴⁴⁾. 본 연구진은 한국인 제2형 당뇨병환자 343명을 대상으로 42개월간 전향적 연구를 진행한 결과, 기저 아디포넥틴 농도가 낮으면 심혈관계질환의 발생이 유의하게 높음을 보고하였다(Fig. 3)⁴⁵⁾. 이러한 상관관계는 전통적인 심혈관 위험인자인 고혈압 혹은 당뇨병의 유무와 독립적이었다^{44,45)}. 또한 여러 단면 연구(cross sectional study)에서도 아디포넥틴의 농도와 심혈관계질환이 관련되어 있다는 것이 보고되었다^{27,46)}. 그리고 이러한 차이는 당뇨병, 고지혈증, 고혈압, 흡연, 비만 등 다른 요인을 보정을 한

후에도 유의한 것으로 나타났다⁴²⁾. 저아디포넥틴혈증은 심혈관계질환 뿐만 아니라 경동맥의 죽상경화증과도 상관관계를 보였다⁴⁷⁾. 관상동맥 죽상반의 취약성은 급성관동맥증후군(acute coronary syndrome)이 발병하는데 중요한 요소이다. 혈중 아디포넥틴의 농도는 급성관동맥증후군 환자에서 안정성협심증(stable angina) 환자에 비하여 유의하게 낮게 측정되었다. 다변량 분석결과 저아디포넥틴 혈증은 급성관동맥증후군이 나타나는데 독립적인 위험요인인 것으로 밝혀졌다⁴⁸⁾. 더우기, 남성에서는 관상동맥질환이 복합적일수록 아디포넥틴 농도가 감소되어 있는 것도 보고되었다⁴⁹⁾. 이러한 자료들은 아디포넥틴이 죽상반의 취약성에 있어서 매우 중요한 역할을 한다는 것을 시사한다.

5. 고혈압

최근의 연구들은 저아디포넥틴혈증이 고혈압에도 중요함을 보여주고 있다. 한 환자대조군 연구에 의하면 고혈압환자에서 혈중 아디포넥틴이 낮게 측정되었으며 아디포넥틴 농도는 평균, 수축기, 이완기 혈압과 유의한 음의 상관관계를 갖고 있었다⁵⁰⁾. 758명의 고혈압과 정상인을 대상으로 한 연구에서 다변량 회귀분석을 시행하였을 때 혈중 아디포넥틴 농도는 고혈압의 독립적인 위험인자였다⁵¹⁾. 특히 남성에서는 혈압 정도와 아디포넥틴 농도 간에 유의한 상관관계를 보였다⁵²⁾. 고혈압에 있어서 아디포넥틴이 중요하다는 사실은 생쥐를 이용한 실험에서도 밝혀진 바 있다. 비만한 생쥐에서 아데노바이러스를 이용하여 아디포넥틴을 과발현시키면 혈압이 감소되었던 것이다. 이러한 기전으로 endothelial NO synthase (eNOS) and prostaglandin I(2) synthase의 감소를 들 수 있으며, 이러한 결과는 저아디포넥틴혈증이 적어도 일부분에서는 직접적으로 고혈압을 일으킬 수 있음을 시사하고 있다⁵³⁾.

6. 고지혈증

아디포넥틴이 고지혈증과 관련이 있다는 사실도 잘 밝혀져 있다^{21,23,54-56)}. 혈중 아디포넥틴 농도는 HDL-C 농도와 양의 상관관계를 보였으며 중성지방 및 apolipoprotein (Apo) B-100과는 음의 상관관계를 보였다. 그리고 이러한 상관관계는 비만과 관련된 변수들을 보정한 이후에도 유의하였다. 최근의 연구는 아디포넥틴이 간세포에 직접 작용함으로써 지질 대사에 영향을 준다는 사실을 밝혀냈다⁵⁶⁾. 고분자복합체(HMW) 아디포넥틴은 간세포에서 ApoB와 ApoE의 유리를 감소시켰으며 ABCA1 및 ApoA-I에는 영향을 미치지 않았다. 더군다나, 고분자복합체(HMW) 아디포넥틴은 hepatic nuclear factor 4-a (HNF4-a) 유전자 및 HNF4-a에

의해 영향을 받는 ApoB 유전자의 발현을 감소시켰다⁵⁷⁾. 이러한 기전은 내장지방 축적 시 간 문맥 정맥에서 고지혈증과 저아디포넥틴혈증이 관찰되는 사실을 설명해 줄 수 있을 것이다.

임상적으로 매우 중요한 점은 아디포넥틴이 고혈압, 고지혈증 및 심혈관계질환에 있어서 보호효과가 있다는 것이 알려지고 있다. Shimomura 그룹에 의해서 혈중 아디포넥틴이 혈관벽으로 침투할 수 있다는 사실을 관찰하였다. 랫드(Rat)의 경동맥을 면역화학염색하였을 때는 아디포넥틴을 검출할 수 없었다. 하지만 풍선에 의한 경동맥 손상(balloon-injured vascular wall)을 유발한 이후에는 아디포넥틴이 검출되었다⁵⁸⁾. 또한 아디포넥틴은 collagen V, VIII, X 같은 내피하 콜라겐에 부착하였다. 혈관 내피의 손상이 발생하면 이를 통하여 아디포넥틴이 침투하고 내피하의 콜라겐에 부착하는 것으로 생각된다. 아디포넥틴은 혈관내피세포, 대식세포, 혈관평활근 세포에 이롭게 작용하여 동맥경화증을 억제할 것이다.

아디포넥틴 농도 감소는 내피세포기능의 저하에도 영향을 미친다⁵⁹⁾. 아디포넥틴 농도는 정상인 및 당뇨병환자에서 내피세포 의존적 혈관확장(endothelium dependent vasodilation)과 음의 상관관계를 가졌다⁶⁰⁾. 강력한 혈관확장 인자인 nitric oxide (NO)가 아디포넥틴의 혈관에 대한 효과를 매개하는 것으로 보인다⁶¹⁾. 아디포넥틴은 산화 LDL(oxLDL)이 endothelial NO synthase (eNOS)의 활성을 억제하는 것을 완화하여 준다. 또한 아디포넥틴은 AMP-activated protein kinase (AMPK)에 의한 eNOS의 인산화 과정에 관여하는 phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) 경로를 통하여 NO 생성을 촉진한다⁶¹⁾. 흥미롭게도 Adiponectin 유전자가 제거된 생쥐(knockout mice)에서는 내피세포 의존적인 혈관확장이 현저히 줄어들었다⁶²⁾. 이외에도 내피세포 표면의 결합분자들(adhesion molecules)은 대식세포가 혈관벽에 부착하는 데 중요하다. TNF- α 에 의해 이러한 결합분자들의 발현이 증가하는 현상은 아디포넥틴에 의해 억제되었으며 이러한 반응은 용량의존적이었다⁶⁶⁾.

대식세포에서 scavenger receptor class A-1 (SR-A)는 oxLDL의 흡수와 foam cell의 형성에 관여하는데 아디포넥틴은 이 SR-A의 발현을 억제한다⁶³⁾. Foam cell은 다양한 matrix metalloproteinases (MMP)를 생성하며 이는 죽상반을 취약하게 만들어서 심혈관계질환의 발생을 촉진한다⁶⁴⁾. 또한 아디포넥틴은 IL-10을 통하여 tissue inhibitor of MMP (TIMP)의 발현과 분비를 촉진하여 MMP의 기능을 억제한다. 궁극적으로 아디포넥틴은 죽상반이 파열되는 것을 막는

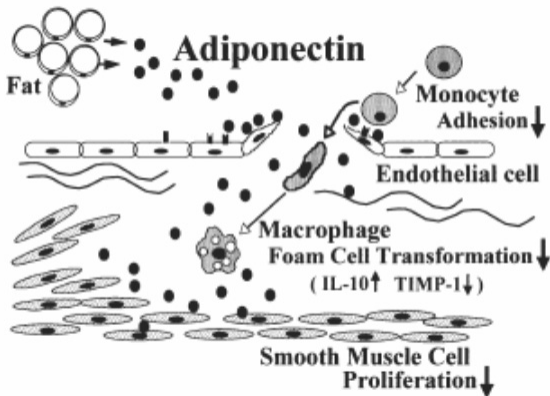


Fig. 4. Antiatherogenic effects of adiponectin. [Reproduced with permission from Matsuzawa et al. (2004) *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 24:29-33]

데 일정 역할을 할 것으로 생각된다.

직접적으로 아디포넥틴은 동맥경화의 진행에 중요한 혈관 평활근세포의 분열과 이동을 억제한다. 이 과정은 아디포넥틴이 경쟁적으로 platelet-derived growth factor (PDGF)-BB 수용체에 결합하여 extracellular signal-related kinase (ERK)를 억제함으로써 나타난다⁶⁵⁾. 아디포넥틴은 또한 heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor (HB-EGF)를 자극함으로써 평활근의 분열과 이동을 억제하였다. 염증반응의 신호, oxLDL, 산화스트레스 등이 내피세포의 손상을 가져올 수 있는데 아디포넥틴은 손상된 내피세포로 이동하여 염증반응의 신호를 억제하고 동맥경화를 예방하는 기능을 한다(Fig. 4)⁶⁶⁾.

7. 염증반응(Inflammation)

염증반응이 심혈관계질환을 예측한다는 사실은 잘 알려져 있다. 염증반응은 심혈관계질환 뿐만 아니라 대사증후군의 중요한 병태생리 기전으로 이해되고 있다. 여러 연구에서 심혈관계질환 및 대사증후군 환자뿐만 아니라 정상인에서도 아디포넥틴 농도가 염증반응의 척도인 TNF- α , interleukin 6, C-reactive protein (CRP)과 음의 상관관계가 있다는 것이 보고되고 있다⁶⁷⁻⁷⁰⁾. 흥미롭게도 지방조직에서 CRP가 발현된다는 사실이 알려졌으며 지방세포 내 아디포넥틴의 양과 CRP는 음의 상관관계가 있음을 관찰하였다⁶⁸⁾.

아디포넥틴이 동맥경화 발생 과정 중에 항염증 효과를 갖는다는 것이 여러 연구들에서 입증되었다. Nuclear transcription factor B (NF- κ B)는 염증반응 과정 중에서 싸이토카인과 부착단백(adhesion molecule)의 발현을 증가시킨다. 아디포넥틴은 TNF- α 에 의한 NF- κ B의 활성화를 억제

하였으며 이것은 TNF- α 에 의한 다른 인산화 신호들과는 독립적으로 발생하였다⁷¹⁾. 동맥경화가 잘 생기는 apolipoprotein E-deficient mice 모델에 아디포넥틴을 투여한 결과 동맥경화를 줄였다³⁸⁾. 또한 아디포넥틴 유전자가 제거된 생쥐에 아데노바이러스를 이용하여 아디포넥틴을 발현시키면 지방조직에서 TNF- α 의 발현이 감소하였으며 혈중 TNF- α 의 농도도 감소하였다³⁷⁾. TNF- α 외에 산화스트레스도 염증반응을 유발한다. 아디포넥틴은 oxLDL에 의한 세포 분열을 억제하며 세포 내 활성산소의 발생을 억제한다⁷²⁾. 최근의 연구에 의하면 아디포넥틴은 calreticulin 관련 경로를 통하여 사멸단계의 초기에 있는 세포들을 제거하는 것으로 나타났다⁷³⁾. 아디포넥틴이 복합체를 형성하는 것이 NF- κ B 경로를 활성화하는데 중요한 것으로 보인다⁷⁴⁾.

아디포넥틴의 임상적 적용 (Clinical Application of Adiponectin)

아디포넥틴이 임상적으로 이용될 가능성은 우선 동물 모델에서 시험되었다. 아디포넥틴 유전자가 제거된 생쥐(KO mice)는 동맥혈관 손상 시 신생 내막(neointima)이 과도하게 증가한다^{75,76)}. 이러한 생쥐에 아데노바이러스를 이용하여 아디포넥틴을 과발현 시키면 혈관 내 평활근의 증식이 억제되고 신생 내막(neointima)의 증식도 감소한다⁷⁶⁾. 이 결과는 아디포넥틴을 증가시키면 혈관 성형술 이후에 동맥의 재협착이 발생하는 것을 억제할 수 있을 가능성을 제시해 준다.

평활근 이외에 foam cell도 동맥경화 병변의 주요 구성 요소이다. Apolipoprotein E 유전자가 제거된 생쥐(KO mice)는 foam cell의 증가를 동반한 동맥경화증의 좋은 동물 모델이다. 이 생쥐들에 아데노바이러스를 이용하여 아디포넥틴을 과발현시킨 결과, 바이러스 주입 2주 후 죽상반의 면적이 대조군에 비하여 감소하였다³⁸⁾. 또한 동맥경화가 발생한 병변에 포함된 지방입자의 크기도 감소하였다. 면역조직화학염색을 시행한 결과 아데노바이러스를 통해 과발현된 아디포넥틴은 fatty streak lesion에 집중되어 있었다. 이러한 결과들은 혈중 아디포넥틴의 농도를 상승시키는 것이 심혈관질환을 예방하는데 좋은 방법이 될 것이라는 가설을 뒷받침해 준다.

PPAR γ 경로는 아디포넥틴 발현을 증가시키는 데 중요하다. 실제로 PPAR γ 작용제인 thiazolidinedione은 혈중 아디포넥틴을 상승시킨다⁷⁶⁻⁷⁸⁾. 트로글리타존(troglitazone)은 정도의 비만을 보이며 당불내성을 보이는 사람들에서 혈중 아

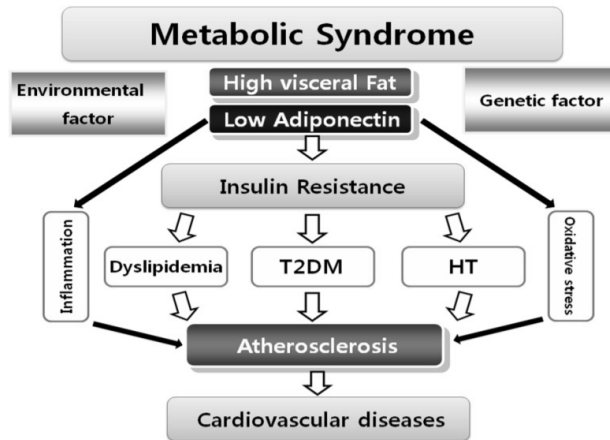


Fig. 5. Status and role of adiponectin in metabolic syndrome and related disorders.

디포넥틴의 농도를 약 3배 증가시켰다²²⁾. 이러한 효과는 당뇨병환자, 마른 정상인 및 비만한 정상인에서도 관찰되었다^{22,77)}. 다른 연구에서 당뇨병환자를 대상으로 한 무작위 위약대조군 연구에서 로지글리타존(rosiglitazone)의 투여는 아디포넥틴의 농도를 약 2배 이상 증가시켰다⁷⁸⁾. 아울러 피오글리타존(pioglitazone)은 고분자복합체(HMW) 대 총 아디포넥틴의 비율을 증가시켰으며 이것은 간에서 인슐린감수성을 증가시키는 것과 관련이 있었다⁷⁹⁾. PPAR γ 작용제는 지방조직에서 아디포넥틴 mRNA의 발현을 증가시켰으며 3T3-L1 지방세포에서는 투여 용량과 시간에 비례하여 아디포넥틴의 발현과 분비를 증가시켰다²²⁾. 사람과 생쥐에서 피오글리타존은 고분자복합체 아디포넥틴의 분비만을 촉진하며 저분자 형태의 아디포넥틴에는 영향이 없었다⁸⁰⁾.

PPAR γ 작용제뿐만 아니라 fibrate들도 아디포넥틴을 상승시키는데 유용하다. 대조군에 비하여 bezafibrate를 투여 받은 사람들에서 아디포넥틴의 농도가 유의하게 증가하였다⁸¹⁾. Bezafibrate와 fenofibrate는 생쥐와 3T3-L1 지방세포에서 아디포넥틴을 증가시켰다. 또한 fibrate에 의한 아디포넥틴 발현의 증가는 PPAR responsive element (PPRE)를 통해서 나타난다는 사실이 밝혀졌다⁸¹⁾. 더군다나, 사람에서는 AdipoR2가 PPAR γ 및 PPAR α agonist에 의하여 발현이 증가하였다⁸²⁾.

아디포넥틴의 발현을 상승시키는 방법으로 아디포넥틴 유전자의 promoter를 활성화시킬 수 있다. 아디포넥틴 유전자의 promoter 영역에는 두 가지의 반응요소(responsive element)가 있는데, 하나는 PPAR responsive element (PPRE)이고 다른 하나는 고아핵수용체(orphan nuclear receptor)인 liver receptor homolog-1 (LRH-1)이었다. LRH-1은 PPAR γ 에 의

한 아디포넥틴의 발현을 증폭시켰다⁸³⁾. 이러한 결과는 PPAR γ 와 LRH-1이 각각 PPRE와 LRH-RE를 통해 아디포넥틴 유전자의 발현을 증가시키는데 매우 중요한 역할을 한다는 것을 시사한다.

결론

지방조직에 특이적인 단백을 찾는 과정에서 발견된 아디포넥틴은 다양한 종류의 질환과 관련되어 있었다. 특히 지방세포에서 분비된다는 점에서 비만과의 연관성에 관심을 가지게 되었으며, 내장지방의 축적은 혈중 아디포넥틴의 농도를 감소시켰다. 또한 아디포넥틴은 비만 관련 질환 및 동맥경화증에 직접적인 영향을 갖는 것으로 밝혀졌다. 따라서 아디포넥틴은 대사증후군의 발병에 핵심적인 역할을 하는 것으로 여겨진다(Fig. 5). 아디포넥틴이 갖는 다양한 기능은 이것이 비만 관련 질환 및 심혈관계질환의 예방 및 치료에 사용될 가능성이 있음을 보여준다. 아디포넥틴의 분비를 촉진하거나 그 활성을 증가시킬 수 있는 방법을 찾는 것은 대사관련 질병을 극복하는 데 중추적인 역할을 할 것으로 기대된다.

참고 문헌

1. Maeda K, Okubo K, Shimomura I, Funahashi T, Matsuzawa Y, Matsubara K: *cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (AdiPose Most abundant Gene transcript 1)*. *Biochem Biophys Res Commun* 221:286-9, 1996

2. Maeda K, Okubo K, Shimomura I, Mizuno K, Matsuzawa Y, Matsubara K: *Analysis of an expression profile of genes in the human adipose tissue. Gene* 190:227-35, 1997
3. Funahashi T, Nakamura T, Shimomura I, Maeda K, Kuriyama H, Takahashi M, Arita Y, Kihara S, Matsuzawa Y: *Role of adipocytokines on the pathogenesis of atherosclerosis in visceral obesity. Intern Med* 38:202-6, 1999
4. Nakano Y, Tobe T, Choi-Miura NH, Mazda T, Tomita M: *Isolation and characterization of GBP28, a novel gelatin-binding protein purified from human plasma. J Biochem* 120:803-12, 1996
5. Hu E, Liang P, Spiegelman BM: *AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. J Biol Chem* 271:10697-703, 1996
6. Scherer PE, Williams S, Fogliano M, Baldini G, Lodish HF: *A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. J Biol Chem* 270:26746-9, 1995
7. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, Hotta K, Shimomura I, Nakamura T, Miyaoka K, Kuriyama H, Nishida M, Yamashita S, Okubo K, Matsubara K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Funahashi T, Matsuzawa Y: *Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. Biochem Biophys Res Commun* 257:79-83, 1999
8. Takahashi M, Arita Y, Yamagata K, Matsukawa Y, Okutomi K, Horie M, Shimomura I, Hotta K, Kuriyama H, Kihara S, Nakamura T, Yamashita S, Funahashi T, Matsuzawa Y: *Genomic structure and mutations in adipose-specific gene, adiponectin. Int J Obes Relat Metab Disord* 24:861-8, 2000
9. Stumvoll M, Tschrutter O, Fritsche A, Staiger H, Renn W, Weisser M, Machicao F, Haring H: *Association of the T-G polymorphism in adiponectin (exon 2) with obesity and insulin sensitivity: interaction with family history of type 2 diabetes. Diabetes* 51:37-41, 2002
10. Pajvani UB, Du X, Combs TP, Berg AH, Rajala MW, Schulthess T, Engel J, Brownlee M, Scherer PE: *Structure-function studies of the adipocyte-secreted hormone Acrp30/adiponectin. Implications for metabolic regulation and bioactivity. J Biol Chem* 278:9073-85, 2003
11. Fruebis J, Tsao TS, Javorschi S, Ebbets-Reed D, Erickson MR, Yen FT, Bihain BE, Lodish HF: *Proteolytic cleavage product of 30-kDa adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice. Proc Natl Acad Sci U S A* 98:2005-10, 2001
12. Pineiro R, Iglesias MJ, Gallego R, Raghay K, Eiras S, Rubio J, Dieguez C, Gualillo O, Gonzalez-Juanatey JR, Lago F: *Adiponectin is synthesized and secreted by human and murine cardiomyocytes. FEBS Lett* 579:5163-9, 2005
13. Corbetta S, Bulfamante G, Cortelazzi D, Barresi V, Cetin I, Mantovani G, Bondioni S, Beck-Peccoz P, Spada A: *Adiponectin expression in human fetal tissues during mid- and late gestation. J Clin Endocrinol Metab* 90:2397-402, 2005
14. Bogan JS, Lodish HF: *Two compartments for insulin-stimulated exocytosis in 3T3-L1 adipocytes defined by endogenous ACRP30 and GLUT4. J Cell Biol* 146: 609-20, 1999
15. Feng L, Arvan P: *The trafficking of alpha 1-antitrypsin, a post-Golgi secretory pathway marker, in INS-1 pancreatic beta cells. J Biol Chem* 278:31486-94, 2003
16. Clarke M, Ewart MA, Santy LC, Prekeris R, Gould GW: *ACRP30 is secreted from 3T3-L1 adipocytes via a Rab11-dependent pathway. Biochem Biophys Res Commun* 342:1361-7, 2006
17. Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Tsuchida A, Yokomizo T, Kita S, Sugiyama T, Miyagishi M, Hara K, Tsunoda M, Murakami K, Ohteki T, Uchida S, Takekawa S, Waki H, Tsuno NH, Shibata Y, Terauchi Y, Froguel P, Tobe K, Koyasu S, Taira K, Kitamura T, Shimizu T, Nagai R, Kadowaki T: *Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. Nature* 423:762-9, 2003
18. Kos K, Harte AL, da Silva NF, Tonchev A, Chaldakov G, James S, Snead DR, Hoggart B, O'Hare JP, McTernan PG, Kumar S: *Adiponectin and resistin in human cerebrospinal fluid and expression of adiponectin*

- receptors in the human hypothalamus. J Clin Endocrinol Metab* 92:1129-36, 2007
19. Yang WS, Lee WJ, Funahashi T, Tanaka S, Matsuzawa Y, Chao CL, Chen CL, Tai TY, Chuang LM: *Weight reduction increases plasma levels of an adipose-derived anti-inflammatory protein, adiponectin. J Clin Endocrinol Metab* 86:3815-9, 2001
 20. Yatagai T, Nagasaka S, Taniguchi A, Fukushima M, Nakamura T, Kuroe A, Nakai Y, Ishibashi S: *Hypoadiponectinemia is associated with visceral fat accumulation and insulin resistance in Japanese men with type 2 diabetes mellitus. Metabolism* 52:1274-8, 2003
 21. Cnop M, Havel PJ, Utzschneider KM, Carr DB, Sinha MK, Boyko EJ, Retzlaff BM, Knopp RH, Brunzell JD, Kahn SE: *Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: evidence for independent roles of age and sex. Diabetologia* 46:459-69, 2003
 22. Maeda N, Takahashi M, Funahashi T, Kihara S, Nishizawa H, Kishida K, Nagaretani H, Matsuda M, Komuro R, Ouchi N, Kuriyama H, Hotta K, Nakamura T, Shimomura I, Matsuzawa Y: *PPARgamma ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectin, an adipose-derived protein. Diabetes* 50:2094-9, 2001
 23. Hulthe J, Hulten LM, Fagerberg B: *Low adipocyte-derived plasma protein adiponectin concentrations are associated with the metabolic syndrome and small dense low-density lipoprotein particles: atherosclerosis and insulin resistance study. Metabolism* 52:1612-4, 2003
 24. Choi KM, Lee J, Lee KW, Seo JA, Oh JH, Kim SG, Kim NH, Choi DS, Baik SH: *Serum adiponectin concentrations predict the developments of type 2 diabetes and the metabolic syndrome in elderly Koreans. Clin Endocrinol (Oxf)* 61:75-80, 2004
 25. Ryo M, Nakamura T, Kihara S, Kumada M, Shibazaki S, Takahashi M, Nagai M, Matsuzawa Y, Funahashi T: *Adiponectin as a biomarker of the metabolic syndrome. Circ J* 68:975-81, 2004
 26. Ohashi K, Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Nakamura T, Sumitsuji S, Kawamoto T, Matsumoto S, Nagaretani H, Kumada M, Okamoto Y, Nishizawa H, Kishida K, Maeda N, Hiraoka H, Iwashima Y, Ishikawa K, Ohishi M, Katsuya T, Rakugi H, Ogihara T, Matsuzawa Y: *Adiponectin I164T mutation is associated with the metabolic syndrome and coronary artery disease. J Am Coll Cardiol* 43:1195-200, 2004
 27. Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y, Iwahashi H, Kuriyama H, Ouchi N, Maeda K, Nishida M, Kihara S, Sakai N, Nakajima T, Hasegawa K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Nakamura T, Yamashita S, Hanafusa T, Matsuzawa Y: *Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. Arterioscler Thromb Vasc Biol* 20:1595-9, 2000
 28. Lindsay RS, Funahashi T, Hanson RL, Matsuzawa Y, Tanaka S, Tataranni PA, Knowler WC, Krakoff J: *Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population. Lancet* 360:57-8, 2002
 29. Snehalatha C, Mukesh B, Simon M, Viswanathan V, Haffner SM, Ramachandran A: *Plasma adiponectin is an independent predictor of type 2 diabetes in Asian Indians. Diabetes Care* 26:3226-9, 2003
 30. Stefan N, Vozarova B, Funahashi T, Matsuzawa Y, Weyer C, Lindsay RS, Youngren JF, Havel PJ, Pratley RE, Bogardus C, Tataranni PA: *Plasma adiponectin concentration is associated with skeletal muscle insulin receptor tyrosine phosphorylation, and low plasma concentration precedes a decrease in whole-body insulin sensitivity in humans. Diabetes* 51:1884-8, 2002
 31. Hotta K, Funahashi T, Bodkin NL, Ortmeier HK, Arita Y, Hansen BC, Matsuzawa Y: *Circulating concentrations of the adipocyte protein adiponectin are decreased in parallel with reduced insulin sensitivity during the progression to type 2 diabetes in rhesus monkeys. Diabetes* 50:1126-33, 2001
 32. Combs TP, Berg AH, Obici S, Scherer PE, Rossetti L: *Endogenous glucose production is inhibited by the adipose-derived protein Acrp30. J Clin Invest* 108:1875-81, 2001
 33. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, Kubota

- N, Hara K, Mori Y, Ide T, Murakami K, Tsuboyama-Kasaoka N, Ezaki O, Akanuma Y, Gavrilova O, Vinson C, Reitman ML, Kagechika H, Shudo K, Yoda M, Nakano Y, Tobe K, Nagai R, Kimura S, Tomita M, Froguel P, Kadowaki T: *The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. Nat Med* 7:941-6, 2001
34. Stefan N, Stumvoll M, Vozarova B, Weyer C, Funahashi T, Matsuzawa Y, Bogardus C, Tataranni PA: *Plasma adiponectin and endogenous glucose production in humans. Diabetes Care* 26:3315-9, 2003
 35. Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, Ito Y, Waki H, Uchida S, Yamashita S, Noda M, Kita S, Ueki K, Eto K, Akanuma Y, Froguel P, Foufelle F, Ferre P, Carling D, Kimura S, Nagai R, Kahn BB, Kadowaki T: *Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. Nat Med* 8:1288-95, 2002
 36. Tomas E, Tsao TS, Saha AK, Murrey HE, Zhang CC, Itani SI, Lodish HF, Ruderman NB: *Enhanced muscle fat oxidation and glucose transport by ACRP30 globular domain: acetyl-CoA carboxylase inhibition and AMP-activated protein kinase activation. Proc Natl Acad Sci U S A* 99:16309-13, 2002
 37. Maeda N, Shimomura I, Kishida K, Nishizawa H, Matsuda M, Nagaretani H, Furuyama N, Kondo H, Takahashi M, Arita Y, Komuro R, Ouchi N, Kihara S, Tochino Y, Okutomi K, Horie M, Takeda S, Aoyama T, Funahashi T, Matsuzawa Y: *Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP30. Nat Med* 8:731-7, 2002
 38. Okamoto Y, Kihara S, Ouchi N, Nishida M, Arita Y, Kumada M, Ohashi K, Sakai N, Shimomura I, Kobayashi H, Terasaka N, Inaba T, Funahashi T, Matsuzawa Y: *Adiponectin reduces atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. Circulation* 106:2767-70, 2002
 39. Lim S, Choi SH, Jeong IK, Kim JH, Moon MK, Park KS, Lee HK, Kim YB, Jang HC: *Insulin-sensitizing Effects of Exercise on Adiponectin and Retinol Binding Protein-4 Concentrations in Young and Middle-aged Women. J Clin Endocrinol Metab*, 2008
 40. Yamauchi T, Nio Y, Maki T, Kobayashi M, Takazawa T, Iwabu M, Okada-Iwabu M, Kawamoto S, Kubota N, Kubota T, Ito Y, Kamon J, Tsuchida A, Kumagai K, Kozono H, Hada Y, Ogata H, Tokuyama K, Tsunoda M, Ide T, Murakami K, Awazawa M, Takamoto I, Froguel P, Hara K, Tobe K, Nagai R, Ueki K, Kadowaki T: *Targeted disruption of AdipoR1 and AdipoR2 causes abrogation of adiponectin binding and metabolic actions. Nat Med* 13:332-9, 2007
 41. Wang C, Mao X, Wang L, Liu M, Wetzel MD, Guan KL, Dong LQ, Liu F: *Adiponectin sensitizes insulin signaling by reducing p70 S6 kinase-mediated serine phosphorylation of IRS-1. J Biol Chem* 282:7991-6, 2007
 42. Kumada M, Kihara S, Sumitsuji S, Kawamoto T, Matsumoto S, Ouchi N, Arita Y, Okamoto Y, Shimomura I, Hiraoka H, Nakamura T, Funahashi T, Matsuzawa Y: *Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men. Arterioscler Thromb Vasc Biol* 23:85-89, 2003
 43. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G, Benedetto FA, Cutrupi S, Parlongo S, Malatino LS, Bonanno G, Seminara G, Rapisarda F, Fatuzzo P, Buemi M, Nicocia G, Tanaka S, Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Matsuzawa Y: *Adiponectin, metabolic risk factors, and cardiovascular events among patients with end-stage renal disease. J Am Soc Nephrol* 13:134-41, 2002
 44. Pischon T, Girman CJ, Hotamisligil GS, Rifai N, Hu FB, Rimm EB: *Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. JAMA* 291:1730-7, 2004
 45. Lim S, Koo BK, Cho SW, Kihara S, Funahashi T, Cho YM, Kim SY, Lee HK, Shimomura I, Park KS: *Association of adiponectin and resistin with cardiovascular events in Korean patients with type 2 diabetes: the Korean atherosclerosis study (KAS): a 42-month prospective study. Atherosclerosis* 196:398-404, 2008
 46. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y, Hotta K, Nishida M, Takahashi M,

- Nakamura T, Yamashita S, Funahashi T, Matsuzawa Y: *Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. Circulation* 100:2473-6, 1999
47. Kojima S, Funahashi T, Maruyoshi H, Honda O, Sugiyama S, Kawano H, Soejima H, Miyamoto S, Hokamaki J, Sakamoto T, Yoshimura M, Kitagawa A, Matsuzawa Y, Ogawa H: *Levels of the adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, have a close relationship with atheroma. Thromb Res* 115:483-90, 2005
 48. Nakamura Y, Shimada K, Fukuda D, Shimada Y, Ehara S, Hirose M, Kataoka T, Kamimori K, Shimodozono S, Kobayashi Y, Yoshiyama M, Takeuchi K, Yoshikawa J: *Implications of plasma concentrations of adiponectin in patients with coronary artery disease. Heart* 90:528-33, 2004
 49. Otsuka F, Sugiyama S, Kojima S, Maruyoshi H, Funahashi T, Matsui K, Sakamoto T, Yoshimura M, Kimura K, Umemura S, Ogawa H: *Plasma adiponectin levels are associated with coronary lesion complexity in men with coronary artery disease. J Am Coll Cardiol* 48:1155-62, 2006
 50. Adamczak M, Wiecek A, Funahashi T, Chudek J, Kokot F, Matsuzawa Y: *Decreased plasma adiponectin concentration in patients with essential hypertension. Am J Hypertens* 16:72-5, 2003
 51. Iwashima Y, Katsuya T, Ishikawa K, Ouchi N, Ohishi M, Sugimoto K, Fu Y, Motone M, Yamamoto K, Matsuo A, Ohashi K, Kihara S, Funahashi T, Rakugi H, Matsuzawa Y, Ogihara T: *Hypoadiponectinemia is an independent risk factor for hypertension. Hypertension* 43:1318-23, 2004
 52. Mallamaci F, Zoccali C, Cuzzola F, Tripepi G, Cutrupi S, Parlongo S, Tanaka S, Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Matsuzawa Y: *Adiponectin in essential hypertension. J Nephrol* 15:507-11, 2002
 53. Ohashi K, Kihara S, Ouchi N, Kumada M, Fujita K, Hiuge A, Hibuse T, Ryo M, Nishizawa H, Maeda N, Maeda K, Shibata R, Walsh K, Funahashi T, Shimomura I: *Adiponectin replenishment ameliorates obesity-related hypertension. Hypertension* 47:1108-16, 2006
 54. Zietz B, Herfarth H, Paul G, Ehling A, Muller-Ladner U, Scholmerich J, Schaffler A: *Adiponectin represents an independent cardiovascular risk factor predicting serum HDL-cholesterol levels in type 2 diabetes. FEBS Lett* 545:103-4, 2003
 55. Schulze MB, Rimm EB, Shai I, Rifai N, Hu FB: *Relationship between adiponectin and glycemic control, blood lipids, and inflammatory markers in men with type 2 diabetes. Diabetes Care* 27:1680-7, 2004
 56. Matsubara M, Maruoka S, Katayose S: *Decreased plasma adiponectin concentrations in women with dyslipidemia. J Clin Endocrinol Metab* 87:2764-9, 2002
 57. Neumeier M, Sigrüener A, Eggenhofer E, Weigert J, Weiss TS, Schaeffler A, Schlitt HJ, Aslanidis C, Piso P, Langmann T, Schmitz G, Scholmerich J, Buechler C: *High molecular weight adiponectin reduces apolipoprotein B and E release in human hepatocytes. Biochem Biophys Res Commun* 352:543-8, 2007
 58. Okamoto Y, Arita Y, Nishida M, Muraguchi M, Ouchi N, Takahashi M, Igura T, Inui Y, Kihara S, Nakamura T, Yamashita S, Miyagawa J, Funahashi T, Matsuzawa Y: *An adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, adheres to injured vascular walls. Horm Metab Res* 32:47-50, 2000
 59. Shimabukuro M, Higa N, Asahi T, Oshiro Y, Takasu N, Tagawa T, Ueda S, Shimomura I, Funahashi T, Matsuzawa Y: *Hypoadiponectinemia is closely linked to endothelial dysfunction in man. J Clin Endocrinol Metab* 88:3236-40, 2003
 60. Tan KC, Xu A, Chow WS, Lam MC, Ai VH, Tam SC, Lam KS: *Hypoadiponectinemia is associated with impaired endothelium-dependent vasodilation. J Clin Endocrinol Metab* 89:765-9, 2004
 61. Chen H, Montagnani M, Funahashi T, Shimomura I, Quon MJ: *Adiponectin stimulates production of nitric oxide in vascular endothelial cells. J Biol Chem* 278:45021-6, 2003
 62. Ouchi N, Ohishi M, Kihara S, Funahashi T, Nakamura T, Nagaretani H, Kumada M, Ohashi K, Okamoto Y, Nishizawa H, Kishida K, Maeda N, Nagasawa A,

- Kobayashi H, Hiraoka H, Komai N, Kaibe M, Rakugi H, Ogihara T, Matsuzawa Y: *Association of hypoadiponectinemia with impaired vasoreactivity. Hypertension* 42:231-4, 2003
63. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Nishida M, Matsuyama A, Okamoto Y, Ishigami M, Kuriyama H, Kishida K, Nishizawa H, Hotta K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Yamashita S, Funahashi T, Matsuzawa Y: *Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages. Circulation* 103:1057-63, 2001
64. Kumada M, Kihara S, Ouchi N, Kobayashi H, Okamoto Y, Ohashi K, Maeda K, Nagaretani H, Kishida K, Maeda N, Nagasawa A, Funahashi T, Matsuzawa Y: *Adiponectin specifically increased tissue inhibitor of metalloproteinase-1 through interleukin-10 expression in human macrophages. Circulation* 109:2046-9, 2004
65. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y, Kumada M, Hotta K, Nishida M, Takahashi M, Nakamura T, Shimomura I, Muraguchi M, Ohmoto Y, Funahashi T, Matsuzawa Y: *Adipocyte-derived plasma protein adiponectin acts as a platelet-derived growth factor-BB-binding protein and regulates growth factor-induced common postreceptor signal in vascular smooth muscle cell. Circulation* 105:2893-8, 2002
66. Matsuzawa Y, Funahashi T, Kihara S, Shimomura I: *Adiponectin and metabolic syndrome. Arterioscler Thromb Vasc Biol* 24:29-33, 2004
67. Engeli S, Feldpausch M, Gorzelniak K, Hartwig F, Heintze U, Janke J, Mohlig M, Pfeiffer AF, Luft FC, Sharma AM: *Association between adiponectin and mediators of inflammation in obese women. Diabetes* 52:942-7, 2003
68. Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Nakamura T, Nishida M, Kumada M, Okamoto Y, Ohashi K, Nagaretani H, Kishida K, Nishizawa H, Maeda N, Kobayashi H, Hiraoka H, Matsuzawa Y: *Reciprocal association of C-reactive protein with adiponectin in blood stream and adipose tissue. Circulation* 107:671-4, 2003
69. Krakoff J, Funahashi T, Stehouwer CD, Schalkwijk CG, Tanaka S, Matsuzawa Y, Kobes S, Tataranni PA, Hanson RL, Knowler WC, Lindsay RS: *Inflammatory markers, adiponectin, and risk of type 2 diabetes in the Pima Indian. Diabetes Care* 26:1745-51, 2003
70. Kern PA, Di Gregorio GB, Lu T, Rassouli N, Ranganathan G: *Adiponectin expression from human adipose tissue: relation to obesity, insulin resistance, and tumor necrosis factor-alpha expression. Diabetes* 52:1779-85, 2003
71. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Okamoto Y, Maeda K, Kuriyama H, Hotta K, Nishida M, Takahashi M, Muraguchi M, Ohmoto Y, Nakamura T, Yamashita S, Funahashi T, Matsuzawa Y: *Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF-kappaB signaling through a cAMP-dependent pathway. Circulation* 102:1296-301, 2000
72. Motoshima H, Wu X, Mahadev K, Goldstein BJ: *Adiponectin suppresses proliferation and superoxide generation and enhances eNOS activity in endothelial cells treated with oxidized LDL. Biochem Biophys Res Commun* 315:264-71, 2004
73. Takemura Y, Ouchi N, Shibata R, Aprahamian T, Kirber MT, Summer RS, Kihara S, Walsh K: *Adiponectin modulates inflammatory reactions via calreticulin receptor-dependent clearance of early apoptotic bodies. J Clin Invest* 117:375-86, 2007
74. Tsao TS, Murrey HE, Hug C, Lee DH, Lodish HF: *Oligomerization state-dependent activation of NF-kappa B signaling pathway by adipocyte complement-related protein of 30 kDa (Acrp30). J Biol Chem* 277:29359-62, 2002
75. Kubota N, Terauchi Y, Yamauchi T, Kubota T, Moroi M, Matsui J, Eto K, Yamashita T, Kamon J, Satoh H, Yano W, Froguel P, Nagai R, Kimura S, Kadowaki T, Noda T: *Disruption of adiponectin causes insulin resistance and neointimal formation. J Biol Chem* 277:25863-6, 2002
76. Matsuda M, Shimomura I, Sata M, Arita Y, Nishida M, Maeda N, Kumada M, Okamoto Y, Nagaretani H, Nishizawa H, Kishida K, Komuro R, Ouchi N, Kihara

- S, Nagai R, Funahashi T, Matsuzawa Y: *Role of adiponectin in preventing vascular stenosis. The missing link of adipo-vascular axis. J Biol Chem* 277:37487-91, 2002
77. Yu JG, Javorschi S, Hevener AL, Kruszynska YT, Norman RA, Sinha M, Olefsky JM: *The effect of thiazolidinediones on plasma adiponectin levels in normal, obese, and type 2 diabetic subjects. Diabetes* 51:2968-74, 2002
78. Yang WS, Jeng CY, Wu TJ, Tanaka S, Funahashi T, Matsuzawa Y, Wang JP, Chen CL, Tai TY, Chuang LM: *Synthetic peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist, rosiglitazone, increases plasma levels of adiponectin in type 2 diabetic patients. Diabetes Care* 25:376-80, 2002
79. Tonelli J, Li W, Kishore P, Pajvani UB, Kwon E, Weaver C, Scherer PE, Hawkins M: *Mechanisms of early insulin-sensitizing effects of thiazolidinediones in type 2 diabetes. Diabetes* 53:1621-9, 2004
80. Bodles AM, Banga A, Rasouli N, Ono F, Kern PA, Owens RJ: *Pioglitazone increases secretion of high-molecular-weight adiponectin from adipocytes. Am J Physiol Endocrinol Metab* 291:E1100-5, 2006
81. Hiuge A, Tenenbaum A, Maeda N, Benderly M, Kumada M, Fisman EZ, Tanne D, Matas Z, Hibuse T, Fujita K, Nishizawa H, Adler Y, Motro M, Kihara S, Shimomura I, Behar S, Funahashi T: *Effects of peroxisome proliferator-activated receptor ligands, bezafibrate and fenofibrate, on adiponectin level. Arterioscler Thromb Vasc Biol* 27:635-41, 2007
82. Chinetti G, Zawadzki C, Fruchart JC, Staels B: *Expression of adiponectin receptors in human macrophages and regulation by agonists of the nuclear receptors PPARalpha, PPARgamma, and LXR. Biochem Biophys Res Commun* 314:151-8, 2004
83. Iwaki M, Matsuda M, Maeda N, Funahashi T, Matsuzawa Y, Makishima M, Shimomura I: *Induction of adiponectin, a fat-derived antidiabetic and antiatherogenic factor, by nuclear receptors. Diabetes* 52:1655-63, 2003