대사 및 심혈관계 질환에 대한 아디포넥틴 수용체 활성화제, 아디포론의 잠재적 역할

조은희¹, 이세원²

¹인천대학교 일반대학원 체육학과, ²인천대학교 체육학부 및 스포츠 과학연구소

Potential Role of Adiponectin Receptor Agonist, AdipoRon in Cardiometabolic Disease

Eunhee Cho¹, Sewon Lee²

¹Department of Human Movement Science, ²Division of Sport Science & Sport Science Institute, Incheon National University, Incheon, Korea

PURPOSE: Adiponectin has beneficial effects on metabolic and cardiovascular disease. Adiponectin receptor agonist, AdipoRon was discovered in 2013 and it may play an important role in preventing and ameliorating cardiometabolic disease. However, the physiological function and signal transduction of AdipoRon are still under way, and the potential role of AdipoRon in metabolic and cardiovascular diseases has not been clearly elucidated. The purpose of this review is to provide basic knowledge for the potential role of AdipoRon in cardiometabolic disease.

METHODS: In this review, we summarized the previous studies (published between 2013 and 2019) investigating the effect of AdipoRon on metabolic and cardiovascular disease.

RESULTS: The previous evidences have shown that AdipoRon treatment exerted its pleiotropic actions on metabolism related tissue and organs including adipose tissue, skeletal and cardiac muscles, liver, kidney, and vascular beds. Activation of adiponectin receptors may be effective for the treatment of metabolic and cardiovascular diseases due in part to activation of AMPK and PPAR α signaling pathway as adiponectin does.

CONCLUSIONS: In conclusion, AdipoRon can be a novel therapeutic agent for the cardiometabolic disease. However, all of previous studies were conducted using experimental animal models and it is needed to investigate the role of AdipoRon in metabolic and cardiovascular disease in human.

Key words: AdipoRon, AdipoR, Adiponectin, Cardiometabolic disease, Vasorelaxation

서론

지방 조직의 경우 과거에는 지방 분자를 저장하는 주요한 저장고로 인식되었지만, 현재에는 수많은 분비 물질을 방출하는 내분비 기관으로 여겨지고 있다[1]. 아디포카인(adipokine)으로 알려진 지방에서 분비되는 인자들은 표적 조직(target tissue)에서 다양한 신호전달 기전에 기여한다[1,2]. 주요 아디포카인으로는 렙틴(leptin), Tumor necrosis fac-

tor- α (TNF- α), Interleukin-6 (IL-6), 아디포넥틴(adiponectin) 등이 있으며 비만, 제2형 당뇨병, 고혈압 및 심혈관계 질환이 있는 경우 이러한 아디포카인의 분비 기능에 변화가 나타난다고 보고되고 있다[2,3]. 예를 들어, 비만 및 제2형 당뇨병 상태에서는 TNF- α 및 IL-6의 분비가 증가하며 인슐린 저항성 및 만성 염증에 영향을 미치는 반면, 아디포넥틴의 경우 이러한 질병에 노출될 경우 감소하여 부정적인 결과를 초래한다[3-6]. 이 중 아디포넥틴은 항 염증 작용, 항 세포사멸 등 세포를 보

Corresponding author: Sewon Lee Tel +82-32-835-8572 Fax +82-32-835-0788 E-mail leesew@inu.ac.kr

*이 연구는 2017년도 인천대학교 자체연구비로 수행되었음. *This work was supported by Incheon National University Research Grant in 2017.

Keywords 아디포론, 아디포넥틴 수용체, 아디포넥틴, 대사 및 심혈관계 질환, 혈관확장

Received 18 Apr 2019 Revised 13 May 2019 Accepted 21 May 2019

© This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

호하는 다양한 기전에 영향을 미칠 수 있다고 제시되고 있다. 실제로 순환계에서 감소한 아디포넥틴 수치가 대사 및 혈관질환자에게 전조 증상으로 나타나는 내피세포 기능부전(endothelial dysfunction)과 연관성이 있다고 여러 연구들이 제시하고 있다[3,6]. 이처럼 아디포넥틴의 긍정적인 효과에 대한 연구들이 많이 제시되고 있지만, 실제로 아디포넥틴의 임상 사용 가능성은 굉장히 제한적인 것으로 알려져 있다[7,8]. 이런 이유로 아디포넥틴 수용체를 활성화하는 물질을 발견하려는 많은 노력들이 이루어져 왔으며, 2013년 일본의 Okada-Iwabu 연구팀에 의해 아디포넥틴 수용체를 자극하는 것으로 알려진 물질이 발표되었고 이후 아디포론(AdipoRon)이라고 명명되었다[9]. 아디포넥틴이 당뇨병, 비알코올성 지방간질환(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD), 심혈관계 질환 등에 긍정적인 효과를 보인 연구들이 많이 있었기 때문에 약물을 통한 아디포넥틴 수용체 활성화는 이러한 질병들에 대한 유망한 잠재 치료제로 많은 주목을 받게 되었다. 이후 아디포넥틴 수용체 활성화를 통한 신호전달기전에 대한 아디포론의 역할에 관심이 주목되었지만, 아디포론의 생리학적 기능 및 신호전달 체계에 대한 연구는 아직 계속 진행중이며, 특히 대사 및 심혈관계 질환에 대한 아디포론의 역할은 명확하게 규명되지 않은 실정이다.

이에 본 논문에서는 지금까지 연구된 대사 및 심혈관계 질환에 대한 아디포론의 작용 기전 연구들을 살펴봄으로써 아디포론이 대사성 질환 및 심혈관계 질환에 미치는 영향을 요약하여 추후 아디포론의 관련연구를 위한 기초자료를 제공하고자 한다.

본 론

1. 아디포론 작용 기전

불균형한 영양섭취와 부족한 신체활동으로 인해 비만이 전 세계적으로 급격하게 증가하고 있으며, 인체 내 체지방이 과도하게 축적되면서 인슐린 저항성, 제2형 당뇨병, 고혈압, 대사증후군과 같은 대사성 합병증을 유발할 뿐만 아니라 심혈관계 질환으로 진행되기도 한다[10,11]. 이전 연구들에 따르면 지방 세포는 중성지방의 저장고로 인식되어 왔지만 최근의 연구에 의하면 지방 세포 자체에서 생리학적 활성을 가진 수많은 아디포카인을 분비하여 신체 내 항상성(homeostasis)을 유지하는 데 역할을 하는 것으로 보고되고 있다[2,12]. 지방에서 분비되는 유익한 아디포카인으로 알려진 아디포넥틴은 아디포넥틴 수용체로 알려진 AdipoR1과 AdipoR2와 결합하여 각각 5'-adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK)와 Peroxisome proliferator-activated receptor-alpha (PPARα) 신호전달기전을 통해 항 당뇨효과(anti-diabetic effect) 및 항 죽종형성 효과(anti-atherogenic effect)를 나타내는 것으로 알려져 왔다[6,13-15]. 비만, 인슐린 저항성, 제2형 당뇨병이 있는 사람의 경우 혈장 아디포넥틴의 농도가 유의미하게 감소하는 것

으로 보고되었으며[3,16], 마우스 모델에서 아디포넥틴을 복강 또는 꼬리 정맥(tail vein)을 통해 주입하였을 때 인슐린 저항성을 감소시키는 것으로 제시하였다[6,17,18]. 이는 아디포넥틴이 AMPK와 PPARα기전을 통해 지방산 산화(fatty acid oxidation) 증가를 유발하여 인슐린 민감성(insulin sensitivity)을 증가시키는 것으로 제시되고 있다[19]. 특히 골격근에서는 아디포넥틴 수용체 중 AdipoR1이 많이 발현되는 것으로 알려져 있으며 운동을 통해 자극되는 Ca^{2+} , AMPK 그리고 Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-α (PGC-1α) 신호전달기전이 아디포넥틴 신호전달 기전과 연관되어 있는 것으로 사료된다. 또한 약학적 처치(pharmacological treatment)와 식이 중재(dietary intervention)도 순환계의 아디포넥틴 농도를 증가시킨다고 보고하고 있다. 예를 들어, rosiglitazone과 pioglitazone과 같은 thiazolidinediones (TZDs) 계열의 당뇨 약품들이 PPARγ 신호전달기전을 통해 순환계의 아디포넥틴 농도를 높인다고 인간 및 실험 설치류 모델에서 제시되고 있다[20-23]. 이러한 약학적 처치뿐만 아니라 규칙적인 운동도 순환계의 아디포넥틴 농도와 지방, 간 및 골격근과 같은 인슐린에 민감한 조직들의 아디포넥틴 수용체 상향 조절(Up-regulation)을 유발한다고 제시하고 있다[24-26]. 선행연구에 따르면 운동한 사람의 골격근과 지방조직에서 아디포넥틴 수용체 발현이 증가된다고 보고하였으며, 운동에 의해 마우스의 골격근에서 AdipoR1이 활성화되는 것으로 제시하여 이는 운동으로 인한 아디포넥틴 수용체 상향 조절이 다른 조직에서 인슐린 신호 전달을 개선할 수 있음을 제시하였다[27-29]. 설치류 및 인간을 대상으로 한 선행연구들을 종합해 보면, 운동에 의해 증가된 아디포넥틴 수용체 발현은 아디포넥틴의 작용을 촉진시켜 인슐린 민감성을 향상시킬 수 있다. 따라서 아디포넥틴 경구 활성 작용제인 아디포론도 인슐린 저항성 개선 및 비만 치료에 도움이 될 것으로 사료된다. 이처럼 아디포넥틴의 긍정적인 효과에 대한 연구들이 많이 제시되고 있지만, 실제로 복잡한 구조와 빠른 반감기의 특징을 가진 아디포넥틴의 특징 때문에 합성이 어려워 임상에서의 아디포넥틴 사용 가능성은 굉장히 제한적으로 활용되고 있다[7,8]. 이는 전체 길이 형태(full-length form)의 아디포넥틴을 박테리아에서 합성하는 것이 어려워 합성에 많은 비용이 필요하고 또한 인체 순환계에서 아디포넥틴이 효과적으로 작용하기 위해서 10 μg/mL 이상의 고농도를 유지해야 하기 때문이다[7,8]. 이러한 이유로 아디포넥틴 수용체를 활성화하는 물질을 발견하려는 많은 노력들이 이루어져 왔으며, 일본의 Okada-Iwabu 연구팀에 의해 아디포넥틴 수용체를 자극하는 것으로 알려진 물질인 아디포론이 발표되었다[9].

아디포넥틴 수용체 활성제, 아디포론은 2013년에 발견되어 골격근에서 주로 발현되는 AdipoR1과 간에서 주로 발현되는 AdipoR2를 통해 작용하는 것으로 알려졌다. 아디포넥틴과 아디포넥틴 수용체 활성제인 아디포론은 비만, 제2형 당뇨병, 심혈관 질환, 비알코올성 지방간

질환, 심지아 압과 우울증 및 불안장애에 대한 잠재적 치료법으로서 크게 주목받고 있고 다양한 질병에 대한 치료제로 기대되므로 특성의 조직에 아디포론의 작용 기전을 명확히 파악할 필요성이 있다.

아디포넥틴 신호전달과정과 마찬가지로 아디포론의 경우에도 AdipoR1 및 AdipoR2와 상호 작용을 통해 AMPK, p38, Mitogen-activated protein kinase (MAPK) 및 PPAR α 를 포함하는 다중 신호 전달 경로의 활성화를 초래하는 것으로 보고되었다[30]. AMPK의 활성화는 에너지 대사를 조절하는 조직인 간, 근육, 지방, 췌장과 연관되어 있으며, AMPK가 활성화가 되면 간에서 지방산과 콜레스테롤의 합성을 억제할 뿐만 아니라 지방 산화를 촉진하고, 골격근에서는 지방 산화와 포도당 흡수를 촉진하며, 지방세포에서는 지방을 분해하고 지방 합성을 억제한다[31]. 또한 췌장의 β 세포에서 AMPK의 활성화는 인슐린 분비를 촉진시키고, mammalian target of rapamycin (mTOR) 신호전달을 억제하여 혈관 평활근 세포 및 암세포의 증식을 억제하는 것으로 알려졌다[31]. 아디포론은 구강으로 섭취 및 활성화되어 AdipoR1과 AdipoR2를 통해 골격근과 간에서 AMPK를 활성화시키는 것으로 알려졌다[32]. AdipoR1-AMPK 경로가 활성화되면 골격근의 NAD $^{+}$ /NADH 비율을 증가시킴으로써 sirtuin1 (SIRT1)이 활성화되고 이는 PGC-1 α 활성을 증가시키며, PGC-1 α 의 발현 및 활성화는 미토콘드리아 생합성, 유산소 대사능력, 운동 지구력, 인슐린 민감성을 증가시킨다[33]. 이에 비해 AdipoR2의 활성화는 PPAR α 의 수준을 증가시키는 것으로 알려졌다[32]. PPAR α 가 활성화되면 염증 인자인 TNF- α 가 억제되어 항염증 작용을 할 수 있고 acyl CoA oxidase (ACO)와 uncoupling protein2가 활성화되어 지방산 산화가 촉진되고 에너지 소비가 증가한다[34]. 선행 연구들을 종합해 보면, 아디포론은 아디포넥틴의 작용의 대부분을 발휘할 것으로 기대할 수 있다.

2. 대사성 질환에 대한 아디포론의 효과

선행연구들에서 아디포넥틴이 AdipoR1과 AdipoR2와 결합하여 AMPK 및 PPAR α 신호전달의 활성화를 통해 항 당뇨 효과를 나타내는 것으로 보고되었기 때문에 아디포론이 같은 신호전달기전을 활성화하는지에 대한 의문이 제시되었으며, 몇몇 연구들에 의해 아디포론이 AdipoRs를 통해 효과를 나타내는 것으로 제안되었다[9]. Wang et al. [35]은 마우스의 줄기세포(C3H10T1/2 cell)를 대상으로 아디포론의 처리는 AMPK 및 acetyl-CoA carboxylase (ACC)를 통해서 지방 생성의 핵심 조절 인자의 발현을 하향 조절(down-regulation)하고 지방 세포 분화를 억제함으로써 비만을 예방하고 치료하는 데 도움이 될 수 있다고 제시하였다. 비만뿐만 아니라 당뇨가 유발된 설치류 모델에게 아디포넥틴 수용체 활성화제는 혈당 강하 및 지방 억제 작용이 있는 것으로 제시되었다[36]. 이는 아디포론의 섭취가 아디포넥틴의 작용을 유도할 수 있음을 시사한다. 또한 제2형 당뇨 마우스 모델에게 아디포론 경

구 투여 후 골격근에서 미토콘드리아 생합성과 DNA 함량과 관련된 유전자의 발현 수준이 유의하게 증가되고 간에서 PPAR α 및 그 표적 유전자의 발현을 증가시켰다[9,30]. 이는 아디포론이 글루코스 내성, 인슐린 저항성 및 이상지질혈증을 유의하게 개선시키고 중성지방 함량, 산화 스트레스, 염증성 사이토카인 유전자의 발현 수준을 감소시킨다는 것을 나타내며 간, 골격근 및 지방 조직의 대사 기능을 향상시킨다는 것을 의미한다[30]. 또한 고지방식으로 단축된 db/db 제2형 당뇨병 마우스의 수명이 아디포론의 구강 투여를 통해 증가되었으며 일반 식이를 먹인 wild-type (WT) 마우스에서는 아디포론 투여를 통해 유산소성 지구력이 증가하였다[9,30].

공복 시에도 높은 혈당의 강하는 당뇨병에 동반되는 합병증 중의 하나인 신장병의 진행 억제 및 치료에 도움이 된다. Kim et al. [37]은 당뇨병성 신장병증(Diabetic nephropathy)을 가지고 있는 환자의 경우 비당뇨(Non-diabetic) 대조군에 비해 신장 AdipoR1과 AdipoR2의 발현이 저하되는 것을 확인하였으며 이는 Ca $^{2+}$ /calmodulin-dependent protein kinase- β (CaMKK β), liver kinase B1 (LKB1) 및 AMPK 신호전달 기전의 하향 조절과 관계가 있다고 제시하였다. 이는 당뇨병이 아디포넥틴 수용체를 매개로 하는 신호전달 장애를 통해 당뇨병성 신장병증을 유발할 가능성을 제시한다. 이후 같은 연구진은 당뇨 마우스 모델을 이용하여 아디포론 처리 후에 신장세포에서 신장 기능을 개선하고, 세라마이드(ceramide), 산화 스트레스(oxidative stress) 및 세포 자멸사(apoptosis)를 감소시켜 신장 기능 장애 및 지방 독성을 개선할 수 있음을 제시하였고, 이러한 당뇨병성 신장병증의 발생에 대한 아디포론의 보호 역할은 혈중 아디포넥틴의 농도와 무관하게 신장, 특히 사구체 내피세포(glomerular endothelial cells) 및 신장 족세포(podocytes)에서의 직접 작용을 통해 일어나는 것으로 보고하였다[38].

이전 선행연구에서 당뇨병은 세포의 정상적 자가 포식(autophagy) 기능을 손상시킨다고 보고하고 있으며, 이러한 손상된 자가 포식은 당뇨병성 심장질환을 유발할 수 있다고 제시하고 있다[39-41]. 하지만 아디포론으로 인한 아디포넥틴 수용체의 활성화는 자가 포식 세포 형성 및 자가 포식 단계를 회복시켜, 허혈성 심장질환에 효과적인 중재임을 확인했다[42]. 또한 아디포론은 염증 반응의 감소와 자유 라디칼 반응의 억제를 통해 세포 보호기능을 하여 간보호 효과 및 과도한 파골 세포 형성으로 유도된 뼈 손실을 억제하고, 재생 능력을 향상시킴으로써 당뇨병성 치주염에서의 효과를 입증했다[43,44]. 또한, 아디포론은 세라마이드 분해효소인 세라마데이즈(ceramidase)를 활성화시켜 세포사멸 저해물질인 sphingosine-1-phosphate (S1P)의 생성을 활성화하므로 비알코올성 지방간질환, 당뇨병 및 대사 증후군의 합병증 환자에게 중요한 치료제로의 가능성이 제시되고 있다[38,45]. 선행연구들을 분석한 결과 실험동물 모델에서 아디포론 처리는 대부분 유의하게 아디포넥틴 수용체를 활성화시키는 효과를 보였으며, 이는 공통적으로

Table 1. The effects of AdipoRon on metabolic disease

Animal model or cell line	Gender	Age or body weight	Disease	AdipoRon treatment	Mechanism involved	Result	Reference
- <i>db/db</i> mice, - AdipoRs knock out mice	Male	6-10 weeks	Diabetes	Oral administration 50 mg/kg for 10 days	- AdipoR1-AMPK-PGC-1 α signaling pathways, - AdipoR2-PPAR α signaling pathways	- Anti-diabetic effects - $\uparrow$ Lifespan in <i>db/db</i>	[9]
C57BL/6 mice	Male	18-22 g	Liver injury by D-galactosamine	Oral administration twice a day (0.02 mg/kg, 0.1 mg/kg, 0.5 mg/kg) for 3 days	AMPK signaling pathway	- Inhibit macrophage - $\downarrow$ Oxidative stress - $\downarrow$ Pro-inflammatory response	[43]
- C57BL/6 mice - AdipoRs over-expression mice	Male	6-12 weeks	- Non-alcoholic fatty liver disease - Diabetes, - Metabolic syndrome	IP injection with 5 mg/kg	AMPK signaling pathway	Hepatoprotective effects	[45]
C3H10T1/2 mouse embryonic mesenchymal stem cell line	-	-	-	5, 10, 20 μ M	AMPK signaling pathway	$\downarrow$ adipogenesis	[35]
<i>db/db</i> mice	Male	17 weeks	Type 2 diabetic nephropathy	Mixed with standard chow (30 mg/kg) for 4 weeks	- AdipoR1-AMPK pathway - AdipoR2-PPAR α pathway	- $\downarrow$ Ceramide and lipotoxicity - $\downarrow$ Diabetic nephropathy	[38]
C57BL/6 mice	Male	-	Diabetes by STZ injection	Oral administration 50 mg/kg for 10 days	AMPK /PPAR- α pathway	- Compare AdipoRon with Adipor agonists (13e and 19f)	[36]
- C57BL/6J mice - DIO mice - APN-/- mice	-	20 weeks	Type 2 diabetic periodontitis	Oral administration 50 mg/kg for 2 weeks	Adiponectin signaling	- $\downarrow$ Type 2 diabetic periodontitis	[44]
- <i>db/db</i> mice	Male	16 weeks	Type 2 diabetic nephropathy	Mixed with standard chow (30 mg/kg) for 4 weeks	Ca ²⁺ /LKB1-AMPK/PPAR α pathway	- $\downarrow$ Glomerular endothelial cell and podocyte injury	[37]

AdipoR, Adiponectin receptor; AMPK, 5'-adenosine monophosphate-activated protein kinase; APN, adiponectin; DIO, Diet-induced obesity; IP, Intraperitoneal; PGC-1 α , Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha; PPAR α , Peroxisome proliferator-activated receptor alpha; STZ, Streptozotocin; $\uparrow$, increased; $\downarrow$, decreased.

AMPK 신호전달경로를 자극시키는 것으로 사료된다. 선행연구 결과를 참고하여 동물 모델, 나이, 성별, 질환, 용량에 따른 대사성 질환에 대한 아디포론의 효과를 Table 1에 요약 제시하였다.

3. 심혈관계 질환에 대한 아디포론의 효과

아디포론은 대사성 질환뿐만 아니라 심혈관계 질환에서도 긍정적인 효과를 나타내는 것으로 알려져 있다. 선행연구들에 따르면 설치류 모델에서 아디포론을 투여한 경우에 투여하지 않은 집단과 비교하여 관상동맥 폐색 후 심장 손상이 감소하였으며, 자가 포식 세포의 형성을 증가시키고 자가 포식 단계를 회복시켜, 허혈성 심장질환에 효과적인 중재임을 확인했다[32,42] 또한, 심장 비대가 예방되고, 압력 과부하에 의해 유도된 심장 비대 및 섬유화를 완화하며 심장 섬유 아세포 분화를 유의하게 억제하여 심장 리모델링 및 보호에 대한 효과적인 치료 목표(therapeutic target)임을 보고하였다[46,47].

아디포론의 혈관 확장 기능을 연구한 연구에서는 기존 선행연구에서 제시한 아디포넥틴이 내피세포-의존적인 혈관확장(endothelium-dependent vasorelaxation) 기능을 향상시킨 연구결과와는 달리, 아디포론이 혈관의 평활근 세포에 직접적으로 작용하여 혈관확장을 유발한다고 보고되었다[48]. 이는 아디포론이 아디포넥틴과는 다른 기전을 통해 혈관확장을 유발할 가능성을 제시한 것으로 보다 구체적인 추후 연구가 필요한 것으로 사료된다. 더불어 아디포론이 혈관 평활근 세포 증식(vascular smooth muscle cell proliferation)을 억제하여 혈관 협착을 감소시키고, 줄기세포의 생존, 혈관 신생 및 이동 가능성을 현저하게 증가시켜 세포 보호 효과의 주요 중재자로서 작용할 수 있음을 제시하고 있다[49,50].

또한 아디포론은 안지오텐신 II (Ang II)로 유도된 혈관 평활근 세포의 이동 및 p38 인산화를 감소시키고, 고혈압으로 인한 혈관 재형성을 약화시켰으며, 이러한 결과는 아디포론을 통한 아디포넥틴 수용체 자

Table 2. The effects of AdipoRon on cardiovascular disease

Animal model	Gender	Age or body weight	Disease	AdipoRon treatment	Mechanism involved	Result	Reference
- WT - APN-/- -AMPK-DN mice	Male	Adult	Postischemic cardiac injury by coronary occlusion	- Oral gavage 50 mg/kg Single oral dose	AMPK pathways	↓ post-ischemic myocardial apoptosis	[32]
Sprague Dawley rats	Male	6-8 weeks; 150-250 g		1-50 μ M in vitro	- AMPK-independent - VSMC-dependent vasorelaxation	- Induce vasorelaxation by VSMC activation in dose-dependent manner	[48]
C57BLKS/J mice	Male Female	18-22 weeks					
Bone marrow cells from Wistar rats	Male	180-200 g		5-25 μ M	COX-2/PGE2/HIF-1 pathway	Promigratory and proangiogenic effects	[50]
C57BL/6J mice	Male	12 weeks	Femoral artery injury	Oral administration 50 mg/kg for 3 weeks	AMPK-independent inhibition of mTOR/p70S6K/S6 signaling	↓ PDGF-induced vascular smooth muscle cell proliferation	[49]
- C57BL/6 mice - DIO mice - APN-/- mice	Male	Adult	Postischemic cardiac injury by coronary occlusion	- IV - 50 mg/kg	AMPK signaling pathway	Restores autophagosome formation and autophagosome clearance	[42]
C57BL/6J mice	Male	8-12 week-old	Hypertensive vascular injury by AngII infusion	- Oral gavage - 30 mg/kg/day	p38 MAPK pathway	- ↓ Vascular smooth muscle cells migration - ↓ Hypertensive vascular hypertrophy and fibrosis.	[51]
C57BL/6 mice	Female	-	systemic sclerosis by bleomycin	Oral administration 50 mg/kg	AMPK signaling pathway	- ↓ Cutaneous fibrosis - ↓ Inflammation - ↓ Microvascular pathology.	[52]
- C57BL/6 mice - Sprague-Dawley rats	Male	Adult	Cardiac hypertrophy and fibrosis	Oral administration 50 mg/kg for 4 weeks	AMPK α signaling pathways	- ↓ Cardiac hypertrophy and fibrosis - ↓ TGF- β 1 expression and cardiac fibroblast differentiation	[46]
Sprague-Dawley rats	Male	250-300g	Cardiac hypertrophy	50 mg/kg for 30 days	AMPK-related pathway, ERR α and PGC-1 α	- ↓ Cardiac hypertrophy	[47]

AMPK, 5'-adenosine monophosphate-activated protein kinase; AngII, Angiotensin II; APN, adiponectin; COX-2, Cyclooxygenase-2; DIO, Diet-induced obesity; ERR α , estrogen-related orphan nuclear receptors alpha; HIF-1, hypoxia-inducible factor-1; IV, intravenous; mTOR, mammalian target of rapamycin; p38 MAPK, p38 mitogen-activated protein kinases; p70S6K, P70-S6 Kinase; PDGF, Platelet-derived growth factor; PGE2, Prostaglandin E2; PGC-1 α , Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha; TGF- β 1, Transforming growth factor beta1; VSMC, Vascular smooth muscle cell; WT, wild type; ↑, increased; ↓, decreased.

극이 Ang II로 유도되는 고혈압 혈관 손상을 완화한다는 것을 보여준 다[51]. 다른 연구에서는 아디포론을 이용한 치료가 피부 섬유화를 유의하게 완화시켰고, 마우스에서 아디포론의 섬유화 억제 효과를 최초로 입증해 피부 섬유증을 포함한 전신 경화증의 잠재적인 치료 요법이라고 보고되었다[52].

선행연구 결과를 참고하여 동물 모델, 나이, 성별, 질환, 용량에 따른 심혈관계 질환에 대한 아디포론의 효과를 Table 2에 요약 제시하였다. 이러한 결과들은 심혈관계 질환, 특히 대사 질환으로 인한 심혈 관계 합병증 치료에 있어 아디포론이 아디포넥틴 수용체 활성을 통한 유망한 새로운 치료 목표가 될 수 있음을 암시한다.

결론

이 연구에서는 아디포넥틴 수용체 활성제인 아디포론의 작용이 대사 및 심혈관 질환에 미치는 영향을 선행연구들을 정리해 알아보았다. 대사질환에서는 비만으로 인한 수명 감소를 완화하고, 항 당뇨 효과 뿐만 아니라 항 염증 작용을 통해 당뇨병성 합병증진행을 억제하였으며, 심혈관 질환에서는 심장 비대 및 손상을 완화하고, 혈관 이완작용으로 혈관 손상을 감소시키며, 섬유화를 완화하여 심혈관 보호 효과를 나타냈다. 결론적으로, 아디포론은 아디포넥틴과 유사한 신호전달 경로의 활성화를 통해 비만, 당뇨, 당뇨 합병증과 같은 대사 질환과 고혈압, 섬유증, 관상동맥질환과 같은 심혈관계 질환에 다양한 효과를 보여 유망한 잠재적 치료제로의 가능성을 제시하였다. 하지만 현재까

지 이루어진 선행연구들은 대부분 설치류를 이용한 동물 실험의 결과이고 아직까지 인간을 대상으로 아디포론의 효과를 검증한 연구는 전무하다. 따라서 인간을 대상으로 한 아디포론의 대사 및 심혈관계 질환에 대한 효과가 추후 연구되어야 할 필요성이 있다. 또한 선행연구들 중 기존의 아디포넥틴 효과와 다른 신호전달기전을 통해 아디포론의 역할이 제시된 연구도 있다. 예를 들어 마우스 관상동맥 및 뇌동맥에서 아디포론이 혈관 내피세포 의존적인 기전이 아니라 혈관 평활근 세포를 직접적인 자극을 통해 혈관확장을 유발한다는 연구 결과를 볼 때[48], 추후 연구를 통해 혈관에서의 아디포론과 아디포넥틴의 작용 기전이 어떻게 다른지에 대한 연구가 필요한 것으로 사료된다.

운동은 혈중 아디포넥틴 농도와 아디포넥틴 수용체의 상향 조절을 유발하여 골격근에서 인슐린 민감성을 향상시킬 수 있다고 보고하고 있고, WT 마우스에 아디포론의 구강 섭취가 유산소 지구력을 향상시킨다고 제시하고 있다[9]. 이는 신체 운동과 아디포넥틴 수용체 작용제인 아디포론이 대사질환 및 심혈관계 치료법으로 작용될 수 있음을 시사한다. 그뿐만 아니라 건강한 성인에게 아디포론을 투여하였을 경우, 유산소성 지구력이 향상되는지, 향상되었다면 어떠한 기전을 통해 이루어지는지에 대한 구체적인 기전 연구가 필요한 것으로 판단된다. 따라서 아디포넥틴 수용체 활성제인 아디포론의 섭취와 운동의 효과 기전을 명확히 하기 위해서는 더 많은 추후 연구가 필요할 것이다. 향후 연구에서는 운동과 아디포론을 동시 처치했을 때 부가적인 효과가 있는지의 여부와, 비만인 환자에게 아디포넥틴 경구 활성 작용제인 아디포론의 효과, 아디포론을 경구 섭취 후 운동을 하였을 때의 신호전달 경로의 변화 등에 대한 연구도 필요하다고 사료된다.

CONFLICT OF INTEREST

이 논문 작성에 있어서 어떠한 조직으로부터 재정을 포함한 일체의 지원을 받지 않았으며, 논문에 영향을 미칠 수 있는 어떠한 관계도 없음을 밝힌다.

REFERENCES

1. Stern JH, Rutkowski JM, Scherer PE. Adiponectin, leptin, and fatty acids in the maintenance of metabolic homeostasis through adipose tissue crosstalk. *Cell Metab*. 2016;23(5):770-84.
2. Deng Y, Scherer PE. Adipokines as novel biomarkers and regulators of the metabolic syndrome. *Ann N Y Acad Sci*. 2010;1212:E1-E19.
3. Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, et al. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20(6):1595-9.
4. Fontana L, Eagon JC, Trujillo ME, Scherer PE, Klein S. Visceral fat adipokine secretion is associated with systemic inflammation in obese humans. *Diabetes*. 2007;56(4):1010-3.
5. Picchi A, Gao X, Belmadani S, Potter BJ, Focardi M, et al. Tumor necrosis factor-alpha induces endothelial dysfunction in the prediabetic metabolic syndrome. *Circ Res*. 2006;99(1):69-77.
6. Lee S, Zhang H, Chen J, Dellsperger KC, Hill MA, et al. Adiponectin abates diabetes-induced endothelial dysfunction by suppressing oxidative stress, adhesion molecules, and inflammation in type 2 diabetic mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2012;303(1):H106-15.
7. Halberg N, Schraw TD, Wang ZV, Kim JY, Yi J, et al. Systemic fate of the adipocyte-derived factor adiponectin. *Diabetes*. 2009;58(9):1961-70.
8. Holland WL, Scherer PE. Cell Biology. Ronning after the adiponectin receptors. *Science*. 2013;342(6165):1460-1.
9. Okada-Iwabu M, Yamauchi T, Iwabu M, Honma T, Hamagami K, et al. A small-molecule AdipoR agonist for type 2 diabetes and short life in obesity. *Nature*. 2013;503(7477):493-9.
10. Booth FW, Roberts CK, Thyfault JP, Rueggsegger GN, Toedebusch RG. Role of inactivity in chronic diseases: evolutionary insight and pathophysiological mechanisms. *Physiol Rev*. 2017;97(4):1351-402.
11. Booth FW, Hawley JA. The erosion of physical activity in Western societies: an economic death march. *Diabetologia*. 2015;58(8):1730-4.
12. Kusminski CM, Bickel PE, Scherer PE. Targeting adipose tissue in the treatment of obesity-associated diabetes. *Nat Rev Drug Discov*. 2016;15(9):639-60.
13. Okamoto Y, Kihara S, Ouchi N, Nishida M, Arita Y, et al. Adiponectin reduces atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation*. 2002;106(22):2767-70.
14. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Nishida M, Matsuyama A, et al. Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages. *Circulation*. 2001;103(8):1057-63.
15. Tsubakio-Yamamoto K, Matsuura F, Koseki M, Oku H, Sandoval JC, et al. Adiponectin prevents atherosclerosis by increasing cholesterol efflux from macrophages. *Biochem Biophys Res Commun*. 2008;375(3):390-4.
16. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(5):1930-5.

17. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, Kubota N, et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. *Nat Med.* 2001;7(8):941-6.
18. Berg AH, Combs TP, Du X, Brownlee M, Scherer PE. The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. *Nat Med.* 2001;7(8):947-53.
19. Fruebis J, Tsao TS, Javorschi S, Ebbets-Reed D, Erickson MR, et al. 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.* 2001;98(4):2005-10.
20. Choi KC, Ryu OH, Lee KW, Kim HY, Seo JA, et al. Effect of PPAR- α and - γ agonist on the expression of visfatin, adiponectin, and TNF- α in visceral fat of OLETF rats. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005;336(3):747-53.
21. Iwaki M, Matsuda M, Maeda N, Funahashi T, Matsuzawa Y, et al. Induction of adiponectin, a fat-derived antidiabetic and antiatherogenic factor, by nuclear receptors. *Diabetes.* 2003;52(7):1655-63.
22. Kubota N, Terauchi Y, Kubota T, Kumagai H, Itoh S, et al. Pioglitazone ameliorates insulin resistance and diabetes by both adiponectin-dependent and -independent pathways. *J Biol Chem.* 2006;281(13):8748-55.
23. Pajvani UB, Hawkins M, Combs TP, Rajala MW, Doebber T, et al. Complex distribution, not absolute amount of adiponectin, correlates with thiazolidinedione-mediated improvement in insulin sensitivity. *J Biol Chem.* 2004;279(13):12152-62.
24. Lee S, Kwak HB. Effects of interventions on adiponectin and adiponectin receptors. *J Exerc Rehabil.* 2014;10(2):60-8.
25. Bluher M, Bullen JW Jr, Lee JH, Kralisch S, Fasshauer M, et al. Circulating adiponectin and expression of adiponectin receptors in human skeletal muscle: associations with metabolic parameters and insulin resistance and regulation by physical training. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(6):2310-6.
26. Huang H, Iida KT, Sone H, Yokoo T, Yamada N, et al. The effect of exercise training on adiponectin receptor expression in KKAY obese/diabetic mice. *J Endocrinol.* 2006;189(3):643-53.
27. Christiansen T, Paulsen SK, Bruun JM, Ploug T, Pedersen SB, et al. Diet-induced weight loss and exercise alone and in combination enhance the expression of adiponectin receptors in adipose tissue and skeletal muscle, but only diet-induced weight loss enhanced circulating adiponectin. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(2):911-9.
28. Farias JM, Maggi RM, Tromm CB, Silva LA, Luciano TF, et al. Exercise training performed simultaneously to a high-fat diet reduces the degree of insulin resistance and improves AdipoR1-2/APPL1 protein levels in mice. *Lipids Health Dis.* 2012;11:134.
29. Marinho R, Ropelle ER, Cintra DE, De Souza CT, Da Silva AS, et al. Endurance exercise training increases APPL1 expression and improves insulin signaling in the hepatic tissue of diet-induced obese mice, independently of weight loss. *J Cell Physiol.* 2012;227(7):2917-26.
30. Okada-Iwabu M, Iwabu M, Ueki K, Yamauchi T, Kadowaki T. Perspective of small-molecule AdipoR agonist for type 2 diabetes and short life in obesity. *Diabetes Metab J.* 2015;39(5):363-72.
31. Zhang BB, Zhou G, Li C. AMPK: an emerging drug target for diabetes and the metabolic syndrome. *Cell Metab.* 2009;9(5):407-16.
32. Zhang Y, Zhao J, Li R, Lau WB, Yuan YX, et al. AdipoRon, the first orally active adiponectin receptor activator, attenuates postischemic myocardial apoptosis through both AMPK-mediated and AMPK-independent signalings. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2015;309(3):E275-82.
33. Viollet B, Lantier L, Devin-Leclerc J, Hebrard S, Amouyal C, et al. Targeting the AMPK pathway for the treatment of type 2 diabetes. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2009;14:3380-400.
34. Lefebvre P, Chinetti G, Fruchart JC, Staels B. Sorting out the roles of PPAR α in energy metabolism and vascular homeostasis. *J Clin Invest.* 2006;116(3):571-80.
35. Wang SJ, Lu WY, Liu KY. Adiponectin receptor agonist AdipoRon suppresses adipogenesis in C3H10T1/2 cells through the adenosine monophosphate-activated protein kinase signaling pathway. *Mol Med Rep.* 2017;16(5):7163-9.
36. Zhu P, Huang W, Li J, Ma X, Hu M, et al. Design, synthesis chalcone derivatives as AdipoR agonist for type 2 diabetes. *Chem Biol Drug Des.* 2018;92(2):1525-36.
37. Kim Y, Lim JH, Kim MY, Kim EN, Yoon HE, et al. The adiponectin receptor agonist AdipoRon ameliorates diabetic nephropathy in a model of type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol.* 2018;29(4):1108-27.
38. Choi SR, Lim JH, Kim MY, Kim EN, Kim Y, et al. Adiponectin receptor agonist AdipoRon decreased ceramide, and lipotoxicity, and ameliorated diabetic nephropathy. *Metabolism.* 2018;85:348-60.
39. Sciarretta S, Boppana VS, Umapathi M, Frati G, Sadoshima J. Boosting autophagy in the diabetic heart: a translational perspective. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2015;5(5):394-402.
40. Munasinghe PE, Riu F, Dixit P, Edamatsu M, Saxena P, et al. Type-2 diabetes increases autophagy in the human heart through promotion

- of Beclin-1 mediated pathway. *Int J Cardiol.* 2016;202:13-20.
41. Goldstein BJ, Scalia RG, Ma XL. Protective vascular and myocardial effects of adiponectin. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2009;6(1):27-35.
42. Wang Y, Liang B, Lau WB, Du Y, Guo R, et al. Restoring diabetes-induced autophagic flux arrest in ischemic/reperfused heart by ADIPOR (adiponectin receptor) activation involves both AMPK-dependent and AMPK-independent signaling. *Autophagy.* 2017;13(11):1855-69.
43. Wang Y, Wan Y, Ye G, Wang P, Xue X, et al. Hepatoprotective effects of AdipoRon against d-galactosamine-induced liver injury in mice. *Eur J Pharm Sci.* 2016;93:123-31.
44. Wu X, Qiu W, Hu Z, Lian J, Liu Y, et al. An adiponectin receptor agonist reduces type 2 diabetic periodontitis. *J Dent Res.* 2019;98:313-21.
45. Holland WL, Xia JY, Johnson JA, Sun K, Pearson MJ, et al. Inducible overexpression of adiponectin receptors highlight the roles of adiponectin-induced ceramidase signaling in lipid and glucose homeostasis. *Mol Metab.* 2017;6(3):267-75.
46. Zhang N, Wei WY, Liao HH, Yang Z, Hu C, et al. AdipoRon, an adiponectin receptor agonist, attenuates cardiac remodeling induced by pressure overload. *J Mol Med (Berl).* 2018;96(12):1345-57.
47. Hu X, Ou-Yang Q, Wang L, Li T, Xie X, et al. AdipoRon prevents l-thyroxine or isoproterenol-induced cardiac hypertrophy through regulating the AMPK-related pathway. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)* 2019;51:20-30.
48. Hong K, Lee S, Li R, Yang Y, Tanner MA, et al. Adiponectin receptor agonist, AdipoRon, causes vasorelaxation predominantly via a direct smooth muscle action. *Microcirculation.* 2016;23(3):207-20.
49. Fairaq A, Shawky NM, Osman I, Pichavaram P, Segar L. AdipoRon, an adiponectin receptor agonist, attenuates PDGF-induced VSMC proliferation through inhibition of mTOR signaling independent of AMPK: Implications toward suppression of neointimal hyperplasia. *Pharmacol Res.* 2017;119:289-302.
50. Malih S, Saidijam M, Mansouri K, Pourjafar M, Tafakh MS, et al. Pro-migratory and proangiogenic effects of AdipoRon on bone marrow-derived mesenchymal stem cells: an in vitro study. *Biotechnol Lett.* 2017;39(1):39-44.
51. Guo R, Han M, Song J, Liu J, Sun Y. Adiponectin and its receptors are involved in hypertensive vascular injury. *Mol Med Rep.* 2018;17(1):209-15.
52. Yamashita T, Lakota K, Taniguchi T, Yoshizaki A, Sato S, et al. An orally-active adiponectin receptor agonist mitigates cutaneous fibrosis, inflammation and microvascular pathology in a murine model of systemic sclerosis. *Sci Rep.* 2018;8(1):11843.