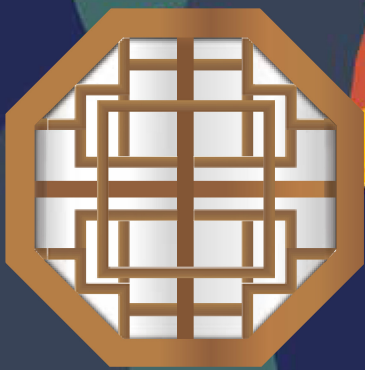




SOMS International Conference on Obesity & Metabolism (SICOM) 2024

주최: 비만대사연구학회 **SOMS** Society for Korean Obesity and Metabolism Studies

공동주최: 아시아-오세아니아 비만학회



Asia Oceania
Association for
the Study of
Obesity

Empowering Health, Inspiring Change: Practical Solutions for Obesity

기간 : 2024년 10월 24일(목)~26일(토)

장소 : aT센터(3층 세계로룸 & 4층 창조룸)

Why SICOM 2024?



- 비만학의 기초부터 임상 응용까지 : 의사 뿐 아니라 모든 비만 직역 종사자 참석 가능
- 해외 석학들의 다양한 강좌와 친교의 기회 제공 : 최신 지견 습득과 국제 네트워크 형성의 기회
- 1일 한국어 연수 강좌 : 내일 바로 적용할 수 있는 임상 지식

총설

세로토닌과 에너지 대사

김경곤

가천대학교 의과대학 가천대 길병원 가정의학과

Serotonin and Energy Metabolism

Kyoung-Kon Kim

Department of Family Medicine, Gachon University Gil Medical Center, Gachon University College of Medicine, Incheon, Korea

Received June 13, 2024

Accepted June 15, 2024

Serotonin, a biogenic amine widely found in many organisms, functions as both a neurotransmitter and hormone. Although serotonin is involved in various physiological processes, this study aimed to review its role in energy metabolism. Given that serotonin cannot cross the blood-brain barrier and is synthesized by two different isoforms of tryptophan hydroxylase in the central nervous system (CNS) and peripheral tissues, it is reasonable to assume that serotonin in the CNS and peripheral tissues functions independently. Recent studies have demonstrated how serotonin influences energy metabolism in metabolic target organs such as the intestines, liver, pancreas, and adipose tissue. In summary, serotonin in the CNS induces satiety and appetite suppression, stimulates thermogenesis, and reduces body weight. Conversely, serotonin in the periphery increases intestinal motility, stimulates gluconeogenesis in the liver, suppresses glucose uptake by hepatocytes, promotes fat uptake by liver cells, stimulates insulin secretion while suppressing glucagon secretion in the pancreatic islets, promotes lipogenesis in white adipose tissue, inhibits lipolysis and browning of white adipose tissue, and suppresses thermogenesis in brown adipose tissue, thereby storing energy and increasing body weight. However, considering that most experimental results were obtained using mice and conducted under specific nutritional conditions, such as high-fat diets, whether serotonin acts in the same way in humans, whether it will act similarly in individuals with normal versus obese weights, and whether its effects vary depending on the type of food consumed, remain unknown.

Corresponding author
Kyoung-Kon Kim

Department of Family Medicine, Gachon University Gil Medical Center, Gachon University College of Medicine, 38-13 Dokjeom-ro 3beon-gil, Namdong-gu, Incheon 21565, Korea

Tel: +82-32-458-2778

E-mail: zaduplum@aim.com

Keywords: Serotonin, Energy metabolism, Intestines, Liver, Pancreas, Adipose tissue

서론

Erspermer¹는 1940년 경에 토끼의 위 점막에서 추출한 물질이 혈압과 장기의 생존에 작용함을 보고하였는데, 이것이 세로토닌(5-hydroxytryptamine, 5-HT)과 관련된 최초의 보고이며, Erspermer는

이 물질을 enteramine이라 명명했고, 여러 동물에서 이 물질이 존재함을 보고했다. 그 후 Rapport 등²은 이 물질이 혈장에 존재하며 혈관 수축을 유발하고 혈소판 응집에 중요한 역할을 한다는 것을 알게 되어, 이 물질을 serum과 tonin 두 단어를 합쳐서 serotonin이라고 명명하였고 이 물질의 화학구조를 밝혔다.

세로토닌은 진화 과정에서 매우 오래 전부터 나타난 생체아민이며, 그 화학구조가 잘 보존된 채로 계통수 안의 많은 생명체들 안에 광범위하게 나타난다. 세로토닌은 진화 과정을 통해 다양한 종의 생물에서 여러 가지 작용을 나타내도록 진화하였으며, 세로토닌의 수용체 역시 아주 오랜 옛날부터 동물의 세포에 존재해 왔다. 세로토닌은 단순한 구조의 하등 생물부터 복잡한 구조의 고등 생물까지 다양하게 존재하지만, 하등 생물과 척추 동물에서의 세로토닌은 다소 다른 특징을 가지고 있다. 무척추동물에서는 세로토닌이 섭식 행동에 작용하며 세로토닌 뉴런이 전신에 널리 퍼져있지만, 포유류를 포함한 척추 동물에서는 세로토닌이 포만감에 작용하며 세로토닌 뉴런이 군집 형태로 존재하는 경향이 있고 뇌하수체와 같은 특정 뇌 영역에 축적을 내보낸다.³

세로토닌은 인지, 기분, 성행위, 섭식 행위 등 다양한 생리 작용에 관계한다. 세로토닌 관련 약제는 임상 현장에서 신경계, 소화기계, 심혈관계 등의 여러 질환에 다양하게 사용되고 있으나, 가장 잘 알려진 적용 분야는 중추신경계에서의 감정과 행동 조절에 관한 것이며, 비만학에서는 중추신경계에서의 식욕억제 효과가 그러하다. 하지만, 최근의 연구결과들에 의하면 세로토닌이 에너지 대사에 깊이 관여하고 있으며, 중추신경계에 존재하는 세로토닌뿐 아니라 말초에 존재하는 세로토닌 역시 에너지 대사에 다양한 방식으로 영향을 준다. 세로토닌의 원료가 되는 트립토판은 뇌혈관장벽을 통과할 수 있는 반면 세로토닌은 뇌혈관장벽을 통과할 수 없으며, 세로토닌 생성에 관여하는 가장 중

요한 효소인 트립토판 가수분해효소(tryptophan hydroxylase, Tph)는 중추신경계와 말초에서 서로 다른 이성체로 존재하기 때문에, 중추신경계와 말초조직의 세로토닌은 별개의 기능을 한다고 이해하는 것이 타당하다. 본고에서는 중추신경계와 말초조직에서 세로토닌의 식욕억제 및 그 외 에너지 대사에 대한 여러가지 기능을 최근의 연구 결과들을 토대로 리뷰하고자 한다.

세로토닌의 생성과 대사⁴

세로토닌은 필수아미노산인 트립토판으로부터 생성되며, 트립토판에서 세로토닌이 만들어지는 과정에서 가장 핵심적인 역할을 하는 효소는 트립토판 가수분해효소(Tph)이다(Figure 1). Tph에는 Tph1 및 Tph2의 2개의 이성체(isoform)가 있다. Tph1은 주로 위장관계 등 말초 조직에 존재하는 반면, Tph2는 중추신경계와 장신경계(enteric nervous system, ENS)를 포함한 신경 세포에 주로 존재한다. 생성된 세로토닌은 세포막에 존재하는 5-HT transporter (SERT)를 통해서 세포 및 분비 소포(secretory vesicle) 내로 흡수된다.

세로토닌은 주로 위장관계, 혈소판, 그리고 중추신경계에 존재한다. 체내 대부분의 세로토닌은 장에 존재하는 장크로민화세포(entero-chromaffine cell, EC 세포)에서 트립토판으로부터 Tph1에 의해 만들어진다. EC 세포에서 만들어진 세로토닌은 인근의 다른 세포나 혈액 내

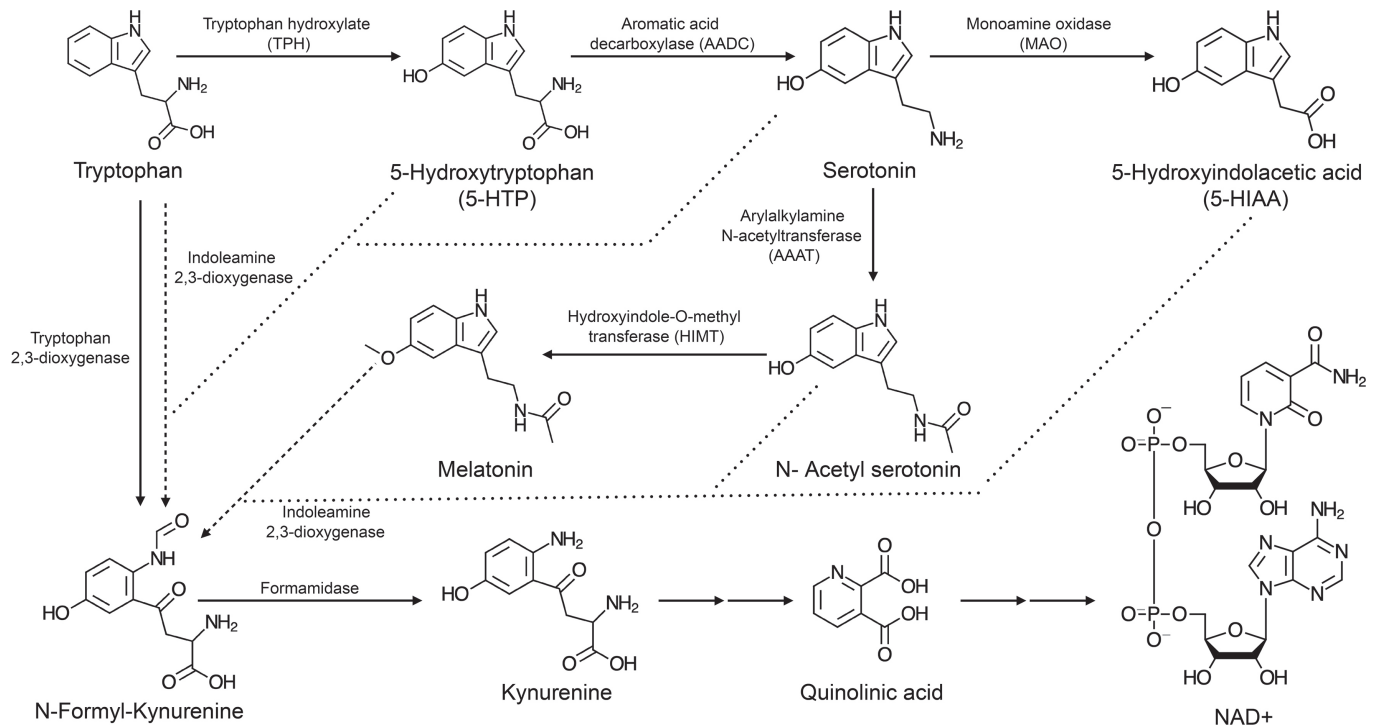


Fig. 1. Tryptophan metabolism pathway. This pathway shows the major metabolic routes starting from tryptophan, leading to production of serotonin, melatonin, and various metabolites in the kynurenine pathway.

의 혈소판의 세포막에 존재하는 세로토닌 수송체(SERT)를 통해 세포 및 혈소판 안으로 들어가며, 혈소판은 체내의 세로토닌 저장고의 역할을 한다. 중추신경계 및 ENS의 신경세포에서는 Tph2에 의해 트립토판으로부터 세로토닌이 생성된다. 생리적 역할을 마친 세로토닌은 SERT를 통해 세포 안으로 흡수되거나 모노아민 산화효소(monoamine oxidase, MAO)에 의해 5-hydroxyindoleacetic acid (5-HIAA)로 대사되어 콩팥을 통해 배설된다(Figure 1). 세로토닌은 n-acetyl serotonin을 거쳐서 melatonin으로 대사되기도 한다(Figure 1).

세로토닌과 연관된 다른 대사 경로는 kynurenine 대사 경로이다(Figure 1). Kynurenine은 면역 조절과 신경 보호 작용이 있으며, kynurenine의 대사 산물인 quinolinic acid는 신경 독성을 가진다. Kynurenine은 트립토판으로부터 tryptophan 2,3-dioxygenase에 의해 n-formyl-kynurenine을 거쳐 생성되며, 그 외에도 세로토닌의 대사 과정에 있는 모든 물질이 indoleamine 2,3-dioxygenase에 의해 kynurenine으로 전환될 수 있다(Figure 1). 따라서 kynurenine 경로는 세로토닌 대사 경로와 경쟁적 관계에 있다고 볼 수 있다.

세로토닌의 대사 과정을 고려하면, 세로토닌의 농도에 영향을 주는 요소로 세로토닌의 기질인 트립토판 농도, 생성 속도를 조절하는 Tph의 발현 정도, 표적 조직으로부터 다른 세포 안으로 세로토닌을 흡수하는 SERT의 활성도, kynurenine 생성 정도, MAO의 활성도를 들 수 있다.

세로토닌의 신호전달

세로토닌은 주로 세로토닌 수용체(5-HT receptor, HTR)와 결합하여 생리적 작용을 나타낸다. 세로토닌 수용체에는 현재 14개 이상의 아형이 존재하는 것이 밝혀졌으며 이들은 7개의 패밀리로 분류되고 있다. 이 중 HTR3은 리간드 개폐 이온 통로인 반면, 그 외 다른 세로토닌 수용체 아형은 G단백 결합 수용체이다(Table 1). 세로토닌이 특정 세포나 조직에서 특정 생리작용을 나타내는 것은 그 세포나 조직에 어떤 세로토닌 수용체가 발현되느냐에 따라 결정된다.

세로토닌은 그 수용체를 통한 작용 외에도 세로토닌화(serotonylation)라는 단백질 변형을 통해서도 생리적 작용을 나타낼 수 있다. 세

Table 1. Metabolic functions of serotonin receptor subtypes

HTRs	Signaling pathway	CNS		Gut			Pancreas islet			BAT	WAT		Liver												
		Food intake	Thermogenesis	Peristalsis	Neuronal development	Mucosal growth	Inflammation	Insulin secretion	β -cell proliferation in pregnancy	Glucagon secretion of α -cell	Thermogenesis	Lipogenesis	Lipolysis	ANS mediated hepatic regeneration	Hepatocyte proliferation	Hepatic stellate cell proliferation	Biliary tree growth	Blood flow	Fat accumulation	Inflammation	Necrosis	Fibrosis	AST/ALT	Gluconeogenesis	Glucose uptake
1A	Gi	↕	↑	↓				↓									↑								
1B	Gi	↓														↑	↑								
1C	Gi																								
1D	Gi								↓																
1E	Gi									↓															
1F	Gi															↑									
1P				↑																					
2A	Gq	↔				↑					↑			↑	↑			↓	↑	↑		↑		↑	
2B	Gq			↑	↑			↑				↑		↑	↑							↑	↑	↑	↓
2C	Gq	↓											↑												
3	Gated ion channel	↔		↑				↑		↓									↑	↑	↑				
4	Gs			↑	↑	↑																			
5	Gq																								
6	Gs																								
7	Gs		↑												↑										

↑, stimulate; ↓, suppress; ↔, inconsistent; CNS, central nervous system; BAT, brown adipose tissue; WAT, white adipose tissue; HTRs, serotonin receptors; ANS, autonomic nervous system; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase.

로토닌화는 글루타민전이효소(transglutaminase)에 의해 암모니아(NH_3)를 방출하며 GTP가수분해효소(GTPase)에 세로토닌이 결합하여 GTPase를 변형시키는 것이다. 세로토닌화가 된 GTPase는 가수분해 되지 않기 때문에, 세로토닌화는 GTPase의 구조적 활성을 유발하여 세포의 분비소포의 과립을 분비하게 한다.⁴ 세로토닌화에 의한 세로토닌의 작용은 혈소판과 췌장 베타세포에서 볼 수 있다.

중추 세로토닌의 식욕과 열생성에 대한 영향

비만학에서 가장 잘 알려진 세로토닌의 효과는 중추신경계에서 식욕을 억제하는 것이다. 이에 관한 자세한 기전은 기존의 리뷰를 참고할 수 있다.³ 몇가지 종류의 세로토닌 수용체가 활성화 됨에 따라 식욕의 변화가 나타나기는 하지만, 중추에서 식욕에 영향을 주는 가장 대표적인 것은 HTR2C이다(Table 1). 중추의 세로토닌이 식욕을 억제하는 기전을 간단히 설명하면, 세로토닌은 시상하부의 공상핵에 존재하는 식욕 억제(anorexigenic) 뉴런인 pro-opiomelanocortin (POMC) 뉴런을 자극하는 반면 식욕 촉진(orexigenic) 뉴런인 neuropeptide Y (NPY)/agouti-related peptide (AgRP) 뉴런을 억제함으로써 식욕 억제 효과를 나타낸다.⁵ 세로토닌의 식욕 억제 효과는 주로 POMC 뉴런에 존재하는 HTR2C를 통해서 POMC 뉴런을 자극하고, NPY/AgRP 뉴런의 HTR2C를 통해서 NPY/AgRP 뉴런을 억제하여 나타난다.^{3,5} 세로토닌 수용체의 식욕억제 효과를 이용한 식욕억제제들이 과거에 널리 사용된 바 있는데, 펜플루라민과 로카세린이 그 예이다. 펜플루라민은 세로토닌 재흡수 억제제로서 1990년대 초중반에 비만 치료를 위해 미국에서 매우 많이 사용되었던 약제인데, 식욕 억제 효과는 POMC 뉴런을 자극하고 NPY 뉴런을 억제하여 나타나지만, 표적으로 하는 식욕 조절 뉴런들과 더불어 다른 광범위한 조직에서 세로토닌 수용체 자극 효과를 나타냄에 따라 심장판막질환과 같은 부작용을 유발하기 때문에 사용하지 않게 되었다.^{6,7} 로카세린은 선택적 HTR2C 수용체 자극제로 개발되어 2010년대에 우리나라를 비롯한 일부 국가에서 사용된 바 있다. 로카세린은 HTR2C 수용체에 대한 선택성이 매우 높았음에도 불구하고, 암 발생을 증가시킨다는 이유로 시장에서 퇴출되었다.

세로토닌이 중추에서 에너지 대사에 관여하는 방식에는 식욕 억제 외에도 열생성 촉진 효과도 있다. 지방세포의 종류에는 에너지를 축적하는 백색지방세포와 열생성을 통해 에너지를 소모하는 갈색지방세포가 있지만, 백색지방조직 안에 갈색지방세포와 유사하게 uncoupling protein 1 (UCP1) 발현이 증가되어 있어서 열생성을 일으키는 지방 세포도 있다.⁸ 이러한 세포는 brown-in-white를 줄여서 brite 지방 세포로 부르기도 하고 beige 지방세포라고 하기도 한다. 갈색지방세포와 beige 지방세포가 활성화되어 열생성이 증가하려면 교감신경 활성화가 필요한데, 이 과정에서 중추신경계의 세로토닌이 중요한 역할

을 한다.⁹ 중추신경계의 세로토닌 뉴런이 파괴되거나 태내에서 세로토닌 뉴런이 제대로 만들어지지 않은 마우스는 갈색지방세포 안의 지질 방울(lipid droplet)이 늘어나고 UCP1 발현이 감소한다.¹⁰ 뿐만 아니라, 가슴척수신경(thoracic spinal nerve)에 세로토닌 수용체 길항제, HTR1A 길항제, 그리고 HTR7 길항제를 투여하면 체온 하강에 따른 갈색지방 활성화가 억제된다.¹¹ 이러한 실험 결과를 미루어 보아 중추신경계의 열생성에는 세로토닌이 관여하며, 특히 HTR1A와 HTR7을 통해 개입하는 것 같다(Table 1).

전반적으로 볼 때 중추신경계의 세로토닌은 식욕을 억제하고 열생성을 증가시켜서 체중을 감소시키는 방향으로 작용한다고 이해할 수 있다. 하지만 세로토닌 생성을 하지 못하는 Tph2-/- 마우스는 세로토닌의 중추에서의 식욕 억제 및 열생성 효과가 없어져서 체중이 늘어날 것 같지만 기대와는 반대로 체중이 적고, 세로토닌 생성이 어느 정도 되는 Tph2+/- 마우스는 체중이 많이 나가는 것을 보면,¹² 중추신경계의 세로토닌의 대사에 대한 작용을 확립적으로 설명하는 것은 다소 무리가 있어 보인다.

장에서의 세로토닌

위장관계는 세로토닌 관련 약제가 임상적으로 널리 사용되는 중요한 계통이다. 위장관계에서 세로토닌을 생성하는 것은 EC 세포들과 ENS가 있다. 체내 대부분의 세로토닌은 위장관계의 EC 세포에서 만들어진 다. EC 세포는 음식물 섭취에 따라 장에 들어온 물질에 의한 장 내강의 영양소, 산성도 및 장내 미생물과 그 대사물질 등의 변화를 감지하여 세로토닌을 분비하는데, EC 세포의 기저 쪽으로 세로토닌을 분비하여 ENS를 자극하여 장의 연동운동을 유발하기도 하고, 반대로 EC 세포의 윗쪽 장 내강으로 세로토닌을 분비하여 장내 미생물에 영향을 주기도 한다.^{4,13} 즉 장에서 EC 세포가 장 내강 안의 변화를 감지하여 다른 조직에 신호를 전달하는 센서 역할을 하는 것이다. ENS에서 만들어지는 세로토닌은 EC 세포에 의해 만들어지는 세로토닌에 비해 양이 매우 적지만 이것 역시 위장관계에 중요한 역할을 한다.

세로토닌은 장내 미생물과 장 점막 및 ENS가 서로 영향을 주고 받는 과정의 중간 매개체 역할을 한다. EC 세포가 장 내강으로 분비하는 세로토닌은 특정 장내 미생물들을 증식시키는데, 이들 장내 미생물은 SERT를 가지고 있어서 세로토닌을 흡수할 수 있는 것 같다.¹⁴ 반대로 장내 미생물이 만들어내는 단쇄지방산(short chain fatty acid)이 EC 세포의 세로토닌 생성을 촉진하기도 하고, HTR3를 통해서 장 연동운동에 영향을 주기도 한다(Table 1).¹⁴

세로토닌은 ENS의 세로토닌 수용체를 통해서 장 연동운동을 조절함으로써 에너지 대사에 관여한다. ENS는 직접적으로 장내 환경을 감지하지 못하기 때문에, EC 세포가 장 내강 상태를 ENS에 전달해주는 역

할을 한다고 볼 수 있다.⁴ 비록 장 연동운동의 개시단계에 EC 세포가 분비하는 장 점막의 세로토닌이 필수적인 것은 아니지만, 효과적인 장 연동운동 조절에 장 점막의 세로토닌이 중요한 역할을 한다.¹⁴ 장 연동운동에 관여하는 수용체는 HTR1, HTR2, HTR3, HTR4이다(Table 1). 장 연동운동을 조절하기 위해 개발된 여러가지 세로토닌 수용체 리간드들이 있지만 카시노이드 증후군 증상 치료도 그 한 예가 될 수 있다. 카시노이드 증후군은 섭취한 트립토판으로부터 과도하게 많은 세로토닌을 만들어내는 것이 주된 병태생리이다. 카시노이드 증후군의 증상 중 장 연동운동의 증가로 인한 심한 설사와 복통이 있는데, 중추신경계로 들어가지 않고 말초에서만 작용하는 경구용 Tph 억제제인 teloristat이 이에 대한 치료제로 사용되고 있다.¹⁵

세로토닌은 ENS 자체의 신경 생성과 장 점막의 증식을 촉진하기도 한다. ENS 신경 생성에 관여하는 세로토닌 수용체는 HTR2B와 HTR4이다(Table 1).¹⁴ HTR4 작용제인 모사프라이드를 경구 투여하면 손상된 ENS의 신경 재생을 촉진할 수 있다.¹⁶ 장 점막의 증식에 관여하는 세로토닌은 ENS에서 분비된 세로토닌이며, EC 세포에서 분비된 세로토닌은 장 점막 증식에 관여하지 않는다.¹⁴ 장 점막 증식에 관여하는 세로토닌 수용체는 HTR2A와 HTR4인 것 같다(Table 1).

EC 세포의 세로토닌 분비가 장 내강의 영양소 상태에 따라 달라지는 것 같지만, 어떤 영양소가 어떤 식으로 EC 세포의 세로토닌 분비에 영향을 주는지는 불확실하다. 여기에는 영양 상태의 변화가 급성인지 만성인지의 여부 및 변화된 영양소의 종류, 영양소가 자극을 일으키는 장의 위치 등 여러가지 요인이 복합적으로 작용하는 것 같다. 음식을 섭취가 EC 세포의 세로토닌 분비를 높이기도 하지만, 공복 상태가 오래 지속되어도 장의 세로토닌 분비가 높아진다.¹⁷ 하지만 세로토닌의 분비가 증가하는 기전은 서로 다른데, 포도당 섭취는 EC 세포에 저장되어 있던 세로토닌 분비를 유발하지만, 공복 상태가 지속되는 경우에는 Tph1 발현이 증가되어 세로토닌 생성이 증가된다.¹⁸

췌장 베타세포에서의 세로토닌 작용

세로토닌은 췌장에서도 에너지 대사와 관련된 효과를 보인다. 췌장의 베타세포에 세로토닌이 존재한다는 것은 꽤 오래 전부터 알려져 있는데, 여러 연구들에 의하면 베타세포의 세로토닌이 인슐린 분비, 베타세포 증식, 알파세포의 글루카곤 분비 억제 효과를 나타낸다.

세로토닌은 베타세포에서 합성되고 인슐린과 함께 분비 과립에 저장되며, 췌장섬(pancreatic islet)이 포도당에 의해 자극받으면 인슐린과 함께 분비된다.¹⁹ Tph1 녹아웃 마우스는 인슐린 분비가 낮으며, 이 마우스에 세로토닌을 투여하면 인슐린 분비가 회복되는 것을 통해, 세로토닌이 베타세포의 인슐린 분비에 중요한 역할을 하는 것을 알 수 있다.¹⁹

세로토닌은 췌장 베타세포의 인슐린 분비 과정에서 자가분비(auto-

crine) 및 주변분비(paracrine)의 형태로 개입한다. 췌장 베타세포에서 세로토닌이 인슐린 분비를 조절하는 기전은 세로토닌 수용체를 통한 신호전달과 세로토닌화를 통한 세포외 분비 두 가지 모두를 포함한다.¹⁹ 세로토닌이 인슐린 분비를 조절하는 과정을 좀 더 자세히 설명하면 다음과 같다. 베타세포 밖에 존재하는 세로토닌은 HTR1A를 통해서 인슐린 분비를 억제한다. 하지만 베타세포 밖 세로토닌은 베타세포의 세포막에 존재하는 SERT를 통해 베타세포 내로 흡수되며, 이에 따라 베타세포 밖 세로토닌의 농도가 감소하면서 세로토닌에 의한 인슐린 분비 억제 효과가 점차 약해진다. 베타세포 내부의 세로토닌은 인슐린과 함께 분비 소포 안으로 들어가기도 하고 분비 소포의 Rab의 GTPase를 세로토닌화해서 분비 소포 내 과립의 세포외 분비를 촉진하여 인슐린과 함께 다시 베타세포 밖으로 배출된다. 베타세포에서, 세포내 세로토닌에 비해 세포외 세로토닌이 많으면 HTR1A에 의해 인슐린 분비가 억제되고, 세포외 세로토닌에 비해 세포내 세로토닌이 많아지면 GTPase에 대한 세로토닌화가 발생하여 포도당 자극에 대한 인슐린 분비가 증가한다.

베타세포에서 분비된 세로토닌은 베타세포 증식과 포도당 자극에 대한 인슐린 분비에 중요하다. 베타세포에서의 Tph1 발현을 못하는 Tph1 β녹아웃 마우스에 고지방 식이를 하면 인슐린 분비가 적절히 증가하지 못해서 내당능 장애가 나타났으며 이는 HTR3 녹아웃 마우스에서도 마찬가지였다(Table 1).²⁰ 따라서, 베타세포에서 세로토닌이 베타세포 증식과 포도당 자극에 대한 인슐린 분비를 증가시키는 작용은 HTR3를 통해서 나타나는 것으로 보이며, 이는 정상 영양상태보다 고지방 식이와 같은 과다 영양상태에서 더욱 중요한 것 같다.

임신은 태아를 성장시키기 위해 많은 영양분을 섭취하고 이를 동화(anabolism)시키는 대사 변화를 필요로 한다. 이러한 변화에 적응하기 위해서 베타세포 증식과 포도당 자극에 대한 인슐린 분비 증가가 필요해진다. 세로토닌은 임신 시의 대사 변화에 따른 베타세포 증식에 중요한 역할을 하는데, 임신 시에는 HTR2B를 통해서 Tph1과 Tph2의 유전자 발현이 증가되어 베타 세포가 증식하고 혈당에 반응하는 인슐린 분비가 향상되었다가, 임신 말기에는 HTR1D를 통해서 베타세포 증식이 억제되어 다시 임신 전 상태로 돌아가게 된다(Table 1).²¹ 임신 상태에서도 HTR3은 포도당 자극 인슐린 분비를 증가시키는 효과를 나타낸다.²²

세로토닌은 주변분비 형태로 알파세포의 글루카곤 분비에도 관여한다. 고혈당 상태가 되면 베타세포에서 인슐린 분비가 증가하면서 세로토닌 분비도 함께 증가하는데, 분비된 세로토닌은 인근의 알파세포의 HTR1F를 통해 글루카곤 분비를 억제한다(Table 1).²³

지방조직에서 세로토닌의 지방 합성 및 열생성에 대한 역할

세로토닌은 백색지방조직과 갈색지방조직의 기능에도 영향을 미치는데, 지방조직의 세로토닌의 역할은 종합적으로 체중을 늘이는 방향성을 보인다.

비 신경조직에서 세로토닌을 생성하지 못하는 Tph1 녹아웃 마우스는 기초대사량이 정상 마우스에 비해 높으며, 이는 갈색지방조직이 활성화되기 때문이다.²⁴ 지방조직에서의 세로토닌은 갈색 및 beige 지방 세포에 직접적으로 작용해서 UCP1 발현을 억제하는 등 베타아드레날린에 의한 열발생 효과를 무디게 한다.²⁴

고지방 식이를 시행할 때, 마우스에 Tph 억제제를 투여하여 세로토닌 생성을 억제하거나, Tph1 녹아웃 마우스를 이용하거나, HTR3 녹아웃 마우스를 이용할 때, 모두 백색지방조직에서 지방생성이 억제되고, 백색지방의 갈색지방화와 갈색지방의 활성화가 일어나서 열생성이 증가하면서 내당능이 좋아지며 체중 증가 정도가 줄어든다.²⁵ 반면, HTR2A 길항제를 투여하면 지방세포의 지질이 축적되는 정도가 줄어든다.²⁵ 이 실험 결과들을 통해 지방 조직에서의 세로토닌은 백색지방 조직에서 HTR2A를 통해서 지방 합성을 높이고, 갈색지방조직에서 HTR3를 통해서 열생성을 억제하여, 체중을 늘이는 방향으로 작용함을 알 수 있다(Table 1). 그러나 이와 같은 세로토닌의 지방조직에서의 작용은 정상 식이 때는 두드러지지 않는다.

Tph1 녹아웃 마우스는 갈색지방조직이 활성화되어있음에도 불구하고 체내 카테콜아민은 증가하지 않는데, 이를 통해 세로토닌에 의해 갈색지방조직의 활성화도가 떨어지는 것은 자율신경계에 직접 영향을 주는 것보다는 갈색지방조직의 베타아드레날린성 자극에 대한 감수성을 떨어뜨림에 의한 것일 가능성이 더 높다.²⁴

사람에서 갈색지방조직의 활성화는 비만과 2형당뇨병에서 감소되어 있다.²⁶ 이것은 비만에서 만성적인 과다 영양상태에 따른 장 점막의 세로토닌 생성이 증가되고, 그에 따라 증가된 말초 세로토닌이 열생성을 억제하며 백색지방조직의 갈색지방화를 억제하기 때문일 수 있다. 따라서 지방 조직에서 세로토닌 신호 전달 또는 합성을 억제하는 것은 비만 및 그 동반 질환의 한 치료법이 될 수 있다.

세로토닌과 간 재생 및 지방간질환

간은 동화작용과 이화(catabolism)작용이 모두 빈번하게 발생하는 장기이며, 문맥을 통해서 장과 직접 연결되어 있어서 에너지 대사에 아주 중요한 장기이다. 또 과다 영양상태가 지속적으로 유지되면 여분의 에너지가 간세포(hepatocyte)에 지방의 형태로 저장되고 이 때문에 지방간질환이 발생하며, 어느 한도를 넘어서면 염증이 발생하고 간 별

세포(hepatic stellate cell, HSC)가 활성화되면서 섬유화가 진행되어 간경화로 이어지기도 한다.

비록 간세포는 세로토닌을 생성하지 못하지만, 간 역시 세로토닌의 영향을 많이 받고, 앞에서 언급한 간의 대사 이상 상태의 발생과 진행에 관여한다.²⁷ 간에서 세로토닌 뉴런과 세로토닌 수용체들이 존재하는 곳은 자율신경계, 간동맥, 간문맥, 담관, portal tract, 간소엽의 섬유격 벽 등이다.²⁸ 세로토닌이 간에 미치는 영향으로는 간 재생과 지방간질환 발생 및 진행이 있다. 이러한 과정들과 가장 연관이 깊은 수용체는 HTR2 패밀리이다(Table 1).

세로토닌은 간에서의 대사 기능과 손상에 대한 간의 반응에 중요한 역할을 한다. 이를 위해 세로토닌은 간에 대한 자율신경계의 신호 전달, 간에서의 혈류 조절, 간에 있는 여러 주요 세포들의 증식에 관여한다(Table 1).²⁸ 세로토닌은 간에서 문맥, 간동맥, 굴혈관(sinusoid)의 저항을 높여서 혈류를 낮춘다.²⁸ 간손상된 간의 재생에는 혈소판이 필요하다는 것이 예전부터 알려져있었는데, 이는 혈소판 안에 저장된 세로토닌이 간 재생에 필수적이기 때문이다. 관련된 여러 실험 결과들에 따르면 간 재생과 간세포 증식에 중요한 수용체는 HTR2A와 HTR2B이다(Table 1).²⁸ 하지만, 간 재생 및 간세포 증식에 대해서 세로토닌의 모든 수용체 아형들에 대해 연구된 것이 아니기 때문에, 추후 다른 수용체들의 작용 기전이 밝혀질 수도 있다. 어쨌든 세로토닌이 간 재생에 중요한 역할을 한다는 것은, 간 손상을 유발한 원인이 제거된 이후의 간 재생을 위한 치료 목표로 세로토닌 수용체를 고려할 수 있음을 의미한다.

공복 상태가 지속될 때에는 EC 세포의 Tph1 발현이 증가되어 세로토닌 분비가 증가하며, 증가된 세로토닌은 간에서 당생성을 촉진하는 반면 간세포의 포도당 흡수를 저해한다.¹⁷ 이때 간세포의 당생성이나 포도당 흡수의 변화는 HTR2B에 의해 발생한다(Table 1).¹⁷ EC 세포에서 분비된 세로토닌에 의한 간의 당생성 증가 및 포도당 흡수 억제 효과가 공복 시에 발생하지 않고 음식을 섭취한 상태에서 발생하는 것이 2형당뇨병에 기여할 수도 있다.¹⁷

세로토닌은 간세포의 지방산 흡수도 촉진하는데, Tph 녹아웃, Tph 억제제 투여, 간 특이 HTR2A 녹아웃, HTR2A 길항제(sarpogrelate) 투여, HTR3 길항제 투여의 경우 간의 지방 축적이 감소하는 것으로 보아, 세로토닌이 지방간질환 발생에 주요한 역할을 하는 것으로 추정되고, 간세포의 지방 축적은 HTR2A와 HTR3에 의해 일어나는 것 같다(Table 1).⁴

HSC는 지방간질환과 그로 인한 간경화 발생에 주요한 역할을 하는데, 세로토닌은 HSC 활성화에도 관여한다. HSC에 의한 간의 염증과 섬유화는 5-HTR2A와 5-HTR2B를 통해서 나타나며, 이들에 대한 길항제는 간에서의 염증, 섬유화를 감소시키고 간기능을 호전시킨다(Table 1).⁴

결론

세로토닌은 중추신경계와 말초에서 에너지 대사에 깊게 관여한다. 최근의 여러 연구들은 세로토닌이 장, 간, 췌장 및 지방 조직 등 중요한 대사 표적 부위에서 어떤 방식으로 에너지 대사에 관여하는지를 보여 준다. 전반적인 경향을 간단하게 요약하자면, 중추신경계의 세로토닌은 포만감 및 식욕억제를 유발하고 열생성을 자극하여 체중을 감소시키는 방향으로 작용하는 반면, 말초의 세로토닌은 장운동의 증가, 간에서의 당생성 증가 및 포도당 흡수 억제, 간세포의 지방 흡수 촉진, 췌장에서의 인슐린 분비 촉진 및 글루카곤 분비 억제, 백색지방에서의 지방 생성 촉진과 지방 분해 억제 및 갈색지방화 억제, 갈색지방에서의 열생성 억제를 통해서 에너지를 저장하고 체중을 증가시키는 방향으로 작용한다. 그러나, 대부분의 실험 결과들은 마우스를 이용하여 얻은 결과들이며, 고지방 식이와 같은 특정 영양 상태 환경에서 진행된 실험에 의한 것임을 감안해야 한다. 사람에서도 같은 방식으로 작용할지, 정상 체중과 비만 체중에서 같은 방식으로 작용할지, 섭취하는 음식 종류에 따라 다르게 작용할지는 아직까지의 결과로는 미지수이다.

이해충돌

이 논문에는 이해관계 충돌의 여지가 없음.

연구비 수혜

본 연구는 한국연구재단(Grant number, NRF-2021R1F1A1057106)과 일동제약(Grant number, Ildong-LCDI-2018-0143)에서 연구비를 지원받았음.

ORCID

Kyoung-Kon Kim <https://orcid.org/0000-0003-0374-2571>

참고문헌

1. Erspamer V. [Presence of enteramine or an enteraminosimilar substance in the gastrointestinal and splenic extracts of fish and in the gastroenteric extracts of ascidians]. *Experientia* 1946;2:369-71. Italian.
2. Rapport MM, Green AA, Page IH. Crystalline serotonin. *Science* 1948;108:329-30.
3. Voigt JP, Fink H. Serotonin controlling feeding and satiety. *Behav Brain Res* 2015;277:14-31.

4. Yabut JM, Crane JD, Green AE, Keating DJ, Khan WI, Steinberg GR. Emerging roles for serotonin in regulating metabolism: new implications for an ancient molecule. *Endocr Rev* 2019;40:1092-107.
5. Kim KK. Understanding the mechanism of action and clinical implications of anti-obesity drugs recently approved in Korea. *Korean J Fam Med* 2019;40:63-71.
6. Rogers P, McKibbin PE, Williams G. Acute fenfluramine administration reduces neuropeptide Y concentrations in specific hypothalamic regions of the rat: possible implications for the anorectic effect of fenfluramine. *Peptides* 1991;12:251-5.
7. Heisler LK, Cowley MA, Tecott LH, et al. Activation of central melanocortin pathways by fenfluramine. *Science* 2002;297:609-11.
8. Rosenwald M, Wolfrum C. The origin and definition of brite versus white and classical brown adipocytes. *Adipocyte* 2014;3:4-9.
9. Morrison SF, Madden CJ, Tupone D. Central neural regulation of brown adipose tissue thermogenesis and energy expenditure. *Cell Metab* 2014;19:741-56.
10. McGlashan JM, Gorecki MC, Kozlowski AE, et al. Central serotonergic neurons activate and recruit thermogenic brown and beige fat and regulate glucose and lipid homeostasis. *Cell Metab* 2015;21:692-705.
11. Madden CJ, Morrison SF. Endogenous activation of spinal 5-hydroxytryptamine (5-HT) receptors contributes to the thermoregulatory activation of brown adipose tissue. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2010;298:R776-83.
12. Gutknecht L, Araragi N, Merker S, et al. Impacts of brain serotonin deficiency following Tph2 inactivation on development and raphe neuron serotonergic specification. *PLoS One* 2012;7:e43157.
13. Jones LA, Sun EW, Martin AM, Keating DJ. The ever-changing roles of serotonin. *Int J Biochem Cell Biol* 2020;125:105776.
14. Najjar SA, Hung LY, Margolis KG. Serotonergic control of gastrointestinal development, motility, and inflammation. *Compr Physiol* 2023;13:4851-68.
15. Kulke MH, Hörsch D, Caplin ME, et al. Telotristat ethyl, a tryptophan hydroxylase inhibitor for the treatment of carcinoid syndrome. *J Clin Oncol* 2017;35:14-23.
16. Takaki M, Goto K, Kawahara I. The 5-hydroxytryptamine 4 receptor agonist-induced actions and enteric neurogenesis in the gut. *J Neurogastroenterol Motil* 2014;20:17-30.
17. Sumara G, Sumara O, Kim JK, Karsenty G. Gut-derived serotonin is a multifunctional determinant to fasting adaptation. *Cell Metab* 2012;16:588-600.

18. Zelkas L, Raghupathi R, Lumsden AL, et al. Serotonin-secreting enteroendocrine cells respond via diverse mechanisms to acute and chronic changes in glucose availability. *Nutr Metab (Lond)* 2015;12:55.
19. Paulmann N, Grohmann M, Voigt JP, et al. Intracellular serotonin modulates insulin secretion from pancreatic beta-cells by protein serotonylation. *PLoS Biol* 2009;7:e1000229.
20. Kim K, Oh CM, Ohara-Imaizumi M, et al. Functional role of serotonin in insulin secretion in a diet-induced insulin-resistant state. *Endocrinology* 2015;156:444–52.
21. Kim H, Toyofuku Y, Lynn FC, et al. Serotonin regulates pancreatic beta cell mass during pregnancy. *Nat Med* 2010;16:804–8.
22. Ohara-Imaizumi M, Kim H, Yoshida M, et al. Serotonin regulates glucose-stimulated insulin secretion from pancreatic β cells during pregnancy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013;110:19420–5.
23. Alმაça J, Molina J, Menegaz D, et al. Human beta cells produce and release serotonin to inhibit glucagon secretion from alpha cells. *Cell Rep* 2016;17:3281–91.
24. Crane JD, Palanivel R, Mottillo EP, et al. Inhibiting peripheral serotonin synthesis reduces obesity and metabolic dysfunction by promoting brown adipose tissue thermogenesis. *Nat Med* 2015;21:166–72.
25. Oh CM, Namkung J, Go Y, et al. Regulation of systemic energy homeostasis by serotonin in adipose tissues. *Nat Commun* 2015;6:6794.
26. Ouellet V, Routhier-Labadie A, Bellemare W, et al. Outdoor temperature, age, sex, body mass index, and diabetic status determine the prevalence, mass, and glucose-uptake activity of 18F-FDG-detected BAT in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:192–9.
27. Choi W, Namkung J, Hwang I, et al. Serotonin signals through a gut–liver axis to regulate hepatic steatosis. *Nat Commun* 2018;9:4824.
28. Ruddell RG, Mann DA, Ramm GA. The function of serotonin within the liver. *J Hepatol* 2008;48:666–75.