

DPP-IV (CD26)의 면역 및 염증반응에서의 역할에 대한 고찰

이 대 호

제주대학교 의학전문대학원 내과학교실

Abstract

DPP-IV (CD26)-mediated immune and inflammatory responses

Dae Ho Lee

Department of Internal Medicine, Jeju National University School of Medicine, Jeju, Korea

Dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV; also known as CD26) is a 110 kDa surface glycoprotein with dipeptidyl peptidase activity, with its expression on endothelial, epithelial, and T cells. It has a high selectivity for peptides with a proline or alanine at the second position and cleaves off dipeptides at the amino-terminus of such peptides, including GLP-1, GIP, neuropeptides, and cytokines. It also has a multitude of biological functions except for its intrinsic enzymatic activity. Especially, DPP-IV's immune regulation has been studied for several decades about T cell activation before the introduction of DPP-IV inhibitor as an anti-diabetic agent. However, further researches are required to understand the function of the molecule in relation with metabolic syndrome and inflammation. This article describes our current understanding of the biological involvement of DPP-IV enzyme family. (J Med Life Sci 2010;7:4-10)

Key Words : Dipeptidyl peptidase IV, CD26, Diabetes, Inflammation, T Cell, Metabolic syndrome

서 론

당뇨병과 대사증후군은 염증반응(inflammation)의 증가와 밀접한 관계가 있다¹⁾. 염증반응은 췌장베타세포 기능감소와 인슐린저항성과 관련이 있으며 염증반응 표지자인 high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP), IL-6 및 soluble tumor necrosis factor receptor 2 (sTNF α 2) 등의 증가는 당뇨병의 발생과 관련이 있을 뿐만 아니라 심근경색증이나 뇌졸중의 발생과도 관련이 있다²⁻⁵⁾. 최근 들어 CRP는 간 조직 뿐만 아니라 atherosclerotic lesion, 신장, 뉴우런, 국소 macrophage, 지방세포, 혈관내피세포 등에서도 발현이 보고되어 대사증후군에서 염증반응이나 염증반응 관련 표지자에 대한 관심과 연구가 다양한 조직과 세포로 확대되어 왔다⁶⁾. 특히 인간 대동맥 혈관내피세포의 경우 고혈당 혹은 cytokines (IL-1 + IL-6) 자극 시에 유의하게 증가하여 다양한 세포들이 대사적 혹은 면역적 자극이 주어지면 염증반응에 관련됨이 밝혀졌다^{1, 6)}. 하지만 당뇨병 환자에서 혈당조절에도 불구하고 혈당조절에 비례해서 염증표지자들(hsCRP, IL-6, sTNF α 2)이 유의하게 감소되지 않아서 당뇨병 환자에서 염증반응의 발생이나 치료 타겟 설정, 약제의 선택 등에 대하여 추가

연구가 필요하다^{2, 20)}.

최근에 새로운 당뇨병 치료제로서 추가된 약제로서 dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV, CD26) 억제제가 있다⁷⁾. DPP-IV 억제제는 췌장에서 인슐린 분비를 증가시키고 또한 췌장베타세포 보호 효과를 가지고 있는 incretin hormone과 관계가 있는 약제들이다⁸⁾. 대표적인 incretin 호르몬으로서 Glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP)와 glucagon-like peptide-1 (GLP-1)이 있으며 특히 GLP-1은 포도당 경구섭취 시에 인슐린 분비를 증가시키고, 췌장 베타세포의 증식과 세포생존을 증가시키며 글루카곤 분비를 억제하는 작용을 가진다⁸⁾. 하지만 GLP-1과 GIP가 endopeptidase 중의 하나인 DPP-IV에 의해서 매우 빠르게 분해되어 혈중 반감기가 1-2분 이내이다⁹⁾. 따라서 이를 극복하는 방법으로 DPP-IV 억제제가 개발되어 경구 항-당뇨병 약제로서 도입되었다⁹⁾.

현재까지 DPP-IV 억제제는 식후 인슐린 증가, 글루카곤 농도의 감소, 그리고 세포실험과 동물실험을 통하여 입증된 췌장베타세포 보호효과를 통하여 제 2형 당뇨병 환자에서 유의한 혈당저하 효과를 보이는 반면 기존 약제인 설폰요소제, 인슐린, PPAR 작용제와는 대조적으로 체중증가는 일으키지 않는 특징을 가진다⁹⁾. 하지만 DPP-IV의 다양한 기능과 수많은 substrate를 고려할 때 대사증후군과 당뇨병 치료에 있어서 DPP-IV에 대한 더 많은 이해와 연구를 통하여 이상적인 DPP-IV 억제제 개발에 한 발짝 더 나아갈 수 있을 것으로 생각된다.

Address for correspondence : Dae Ho Lee
Department of Internal Medicine, Jeju National University School of Medicine, 66 Jeju-daehakno, 690-756, Jeju, Korea
E-mail : Ldhkso@jejunu.ac.kr

Dipeptidyl peptidase-IV (DPP-IV; CD26)란 어떤 물질인가?

DPP-IV는 당뇨병과 관련된 incretin 연구 이전부터 혈액학 분야에서 이미 CD26 혹은 adenosine deaminase binding protein으로도 불리며 특히 림프구 기능에 대하여 많은 연구가 되어왔고 prolyl oligopeptidase family에 속하는 110-kDa 세포막 ectopeptidase이다^{10, 11}. CD26은 단백질의 아미노말단의 두 번째 아미노산(the penultimate position)이 L-proline 이나 L-alanine인 경우 그 아미노 말단의 dipeptide를 절단하는 dipeptidase 기능을 가진다. 지금까지 알려진 다양한 기능이 있는데 immunology, autoimmunity, diabetes 및 cancer 분야에서 중요한 역할을 한다. 특히 세포막주변에서 다양한 biomolecule과 상호작용을 하는데 DPP-IV활성을 통하여 수용체의 특이성을 조절하거나 다양한 chemokines 및 cytokines의 기능을 조절한다^{10, 12}. 포유동물에서는 내피세포와 상피세포에 전반적으로 발현되어 있고 특히 장, 골수, 신장, 간에 발현된다¹³. 또한 면역기능세포에서는 CD4+, CD8+ T-cell, B cell, NK cell 및 macrophage 등에서 DPP-IV가 발현되고 기저상태에서는 낮으나 림프구 활성이 증가하면 발현이 크게 증가한다^{10, 14}. 또한 세포막에 부착된 DPP-IV 뿐만 아니라 혈중에 존재하는 soluble DPP-IV (sCD26)도 존재하며 DPP-IV 효소활성을 가진다^{14, 15}. DPP-IV 뿐만 아니라 DPP-IV family에 속하는 member들이 있다. 효소활성을 가진 DPP-IV, FAP (fibroblast activation protein), DPP-8과 DPP-9들과 효소활성이 없는 물질인 DPP-4-like protein-6 (DPP-6)과 DPP-10 등이 있다. 이런 member들의 다양한 조직분포와 세포 내 분포 양상을 볼 때 DPP-IV와 관련된 더 많은 기능이 밝혀질 것이다¹⁴. 또한 DPP-IV 억제제의 일부 보고된 부작용에 대해서는 다른 효소에 비해서 DPP-IV에 대한 상대적 특이성이 자주 거론 되어왔으나 부작용이 특이성의 차이인지 아니면 다른 원인인지는 아직 결론이 나지는 않은 상태이다¹⁶.

GIP와 GLP-1 외에도 생리적 활성을 지닌 펩타이드들이

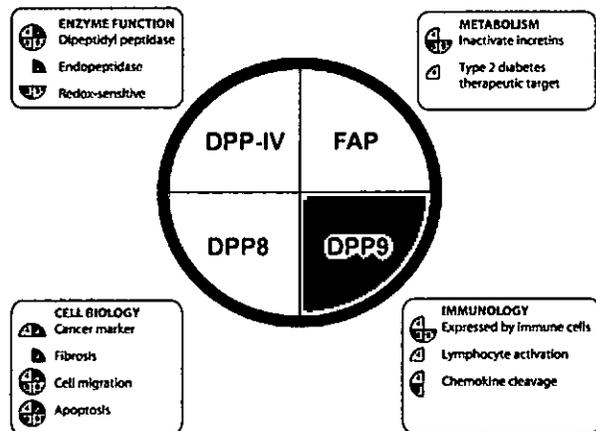
Table 1. Substrates of dipeptidyl peptidase IV: important biologically active peptides of relevance to diabetes therapy

Glucagon Superfamily	Glucagon, GLP-1, GLP-2, GIP, vasoactive intestinal polypeptide (VIP), pituitary adenylate cyclase activating peptide-27 (PACAP-27), PACAP-38, growth hormone releasing hormone (GHRH), peptide histidine methionine (PHM)
Neuropeptides	Neuropeptide Y (NPY), peptide YY (PYY), substance P, endomorphin
Chemokines	Regulated upon activation, normally T-cell expressed and secreted (RANTES), stromal-derived factor (SDF-1), eotaxin, monocyte-derived chemokine (MDC), interferon-inducible T-cell chemoattractant (I-TAC), growth-regulated protein (CXCL2), LD78 (CCL3/L1), granulocyte chemotactic protein 2 (CXCL6), monokine-induced interferon-(CXCL9), interferon--inducible protein (IP-10 / CXCL10)

DPP-IV의 기질이 될 수 있는데(Table 1), glucagon superfamily, neuropeptides, chemokines 및 growth factor들이 그 예이며 면역계의 발달과 기능을 고려할 때 그리고 당뇨병 치료제인 DPP-IV억제제의 효과를 고려할 때 더 추가로 연구가 되어야 할 부분이다¹⁷. 특히 Neuropeptide Y (NPY), substance P, 그리고 림프구와 단핵구 세포에 대해서 chemoattractant로 작용하는 SDF-1 (stromal cell-derived factor-1) 및 SDF-1도 DPP-IV에 의해서 말단이 분해되며, DPP-IV KO mice에서는 그 농도가 증가된다고 보고되었다¹⁸. SDF-1은 백혈구의 chemotaxis를 촉진하는 proinflammatory chemokine이며, 세포실험에서는 DPP-IV에 의해서 SDF-1의 아미노말단이 분해되면 수용체인 CXCR4 signaling과 lymphocyte chemotaxis가 감소된다¹⁹. 이런 다양한 기질들의 농도가 인체에서도 DPP-IV 억제제 투여에 의해서 증가하는지 아직 알려지지 않았다. NPY는 식욕조절, 에너지항상성, 혈압 등의 조절에 관여하며 DPP-IV에 의해서 말단이 대사된 NPY는 Y1수용체에 결합하지 못하고 주로 Y2와 Y5 수용체에 결합하여 angiogenesis와 염증반응에 관여한다고 보고되고 있다^{2, 20}. NPY는 지방조직에서는 주로 Y1 수용체가 존재하여 Gi protein을 통하여 주로 지방분해억제 작용을 가진다.

효소로서의 작용 외에도 DPP-IV는 adenosine deaminase (ADA), gp120 protein, fibronectin, collagen, chemokine receptor CXCR4 그리고 tyrosine phosphatase CD45, IGFII receptor, caveolin-1, CARMA1, fibronectin III, plasminogen 2, Na⁺-H⁺ exchanger isoform 3, glypican-3 등 많은 단백질과도 결합하며 상호작용을 통하여 면역기능조절, 세포 외 기질 결합 및 세포간 신호전달에 관여한다^{12, 14, 21, 22}. DPP-IV family의 다양한 작용과 다양한 기질을 고려하면, 부족하지만 Figure 1과 같이 요약해볼 수 있으며 현재 개발되어 사용 중이거나 개발중인 DPP-IV억제제 대한 다양한 연구가 절실히 필요한 상태이며 당뇨병 치료제로서 사용중인 sitagliptin과 vildagliptin의 경우 놀랍게도 혈당조절, 인슐린 분비 등과 관련된 대사조절 효과외에는 기타 작용에 대해서는 연구보고가 거의 없는 실정이다.

Figure 1. The multiple functions of DPP-IV gene family. The DPIV gene family is associated with a variety of processes in cell biology, immunology, metabolism and disease.



당뇨병에서 염증반응과 T 림프구의 역할

당뇨병과 심혈관 질환의 원인이 되는 비만증에서 지방조직의 염증 반응은 인슐린 저항성과 밀접한 관계가 있다²³⁾. 인슐린 저항성 모델의 지방조직에 macrophage의 침윤이 여러 방법을 통하여 확인되었으며 macrophage로 부터 분비되는 cytokine, 특히 TNF 등이 인슐린 저항성을 일으킨다²³⁾. 최근의 연구에서는 고지방 식사 비만증 모델에서 지방조직으로의 macrophage 침윤에 비해 T 림프구의 침윤이 더 먼저 일어나고 지방조직 T 림프구 침윤의 정도와 복부비만증의 지표인 허리둘레가 밀접한 상관관계를 보이는 것으로 확인되어서 대사증후군과 관련된 염증반응과 인슐린 저항성에서 T 림프구의 역할도 중요하다고 볼 수 있다²⁴⁾. 따라서 T 림프구활성과 밀접한 관계가 있는 DPP-IV는 incretin과 무관하게 염증 반응의 조절과 관련이 있는지 또한 인슐린 저항성과 관련이 있는지 추가연구가 필요하다. 비만증에서 지방조직으로 macrophage와 T 림프구가 침윤하는 기전으로는 지방조직 내에 상시 존재하는 세포(특히 stromal cell, 내피세포)가 chemoattractant SDF1/CXCL12를 분비하는 lymphocyte recruiter cells로 작용하고 이어서 침윤한 림프구는 interferon를 분비하여 preadipocyte로 부터 MCP1분비를 일으켜 결국 혈중 monocyte를 지방조직으로 유도한다²⁴⁾. SDF-1은 DPP-IV의 direct substrate이기 때문에 DPP-IV 억제제 투여시 지방조직에 T 림프구의 침윤과 macrophage의 침윤이 감소되거나 지방조직에서 cytokine의 발현에 변화가 있을 수 있는지 평가해 볼 필요성이 있다.

DPP-IV (=CD26)와 T 림프구는 어떤 관계 인가?

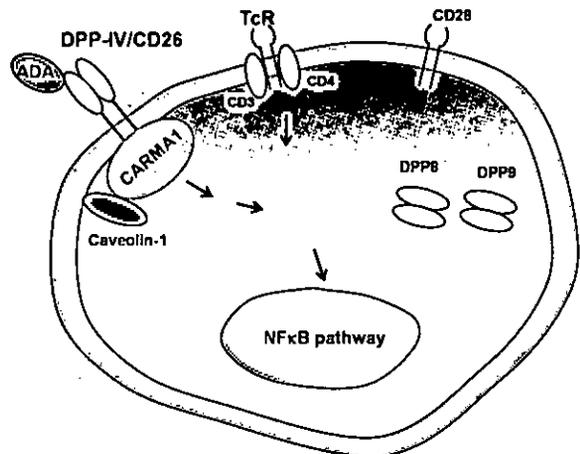
DPP-IV 는 T cell differentiation antigen, CD26 으로서 T 림프구에 발현될 뿐만 아니라 T cell의 활성을 증가시키는 costimulatory molecule로서도 작용한다고 알려져 있다²⁵⁾. 실제 항원이나 mitogen (eg. phytohemagglutinin: PHA) 으로 자극 시 T-cell 표면, 특히 CD4+ T cell에서 DPP-IV의 발현이 5-10배 증가한다¹⁴⁾. 또한 CD26+ T-cell에 대하여 monoclonal antibody를 이용하여 CD3와 cross linking시 T-cell costimulation에 의하여 IL-2 분비가 증가한다¹⁰⁾. DPP-IV가 T cell 활성화에 관여하는 분자생물학적 기전은 Figure 2에 요약하여 보았다.

T cell에서 CD26 발현은 특히 TH1-type cytokines (eg. IFN-) 분비반응과 상관성이 있으며 또한 TH1 반응을 유도하는 자극에 의해서 T cell의 CD26 발현이 증가한다¹⁰⁾. 또한 TH1 cell은 TH2 cell에 비해서 CD26 발현이 3-6배의 더 높지만 DPP-IV 효소활성은 두 세포군 사이에 별로 차이가 없다는 보고가 있다²⁶⁾. 따라서 T cell의 아형에 따라서 CD26/DPP-IV가 다른 signal transduction과 효소활성을 보임을 알 수 있다. CD26+ T-helper cell은 B-cell과 MHC-restricted cytotoxic T-cell의 활성을 증가시킨다¹⁰⁾. CD26 양성인 T cell은 혈관내피세포사이를 뚫고 이동하는 이동성이 크게 증가한다²⁷⁾. T-cell costimulation 반응에서는 DPP-IV 활성이 필요하다는 보고와 그렇지 않다는

보고가 있어서 이에 대한 추가 연구가 필요하며 특히 현재 사용 중인 DPP-IV억제제의 효과를 확인할 필요가 있다²⁸⁾. 하지만 soluble CD26을 이용하여 한 연구결과를 보면 DPP-IV 효소활성을 가진 recombinant soluble CD26 (rsCD26)을 말초 림프구에 항원과 같이 처리하면 림프구의 증식반응이 증가하는데 이런 효과는 DPP-IV효소활성이 없는 rsCD26을 처리시에는 일어나지 않는다²⁹⁾. 또한 활성화된 T cell의 DPP-IV는 Antigen-Presenting cell(APC)의 caveolin-1과 상호작용을 통하여 이 세포에서 CD86의 발현을 증가시켜서 T cell의 CD28과 작용할 수 있도록 하여 두 세포의 상호작용에 중요한 역할을 한다^{10, 30, 31)}.

DPP-IV는 그 외에도 여러 가지 물질과 상호작용을 하는데 대표적인 물질이 adenosine deaminase (ADA)이다¹⁴⁾. ADA는 세포막이나 혈중에 존재하는 DPP-IV와 결합할 수 있는데 TCR/CD3를 통하여 T cell의 활성이 증가하면 ADA와 CD26/DPP-IV를 동시에 발현하는 T cell의 수가 증가하고 또한 각 T cell에서 ADA와 DPP-IV의 발현이 증가한다고 보고되고 있다¹⁴⁾. ADA는 T-림프구의 증식을 억제하는 adenosine을 분해하기 때문에 DPP-IV는 ADA와 결합하여 ADA를 세포막에 배열함으로써 T 림프구의 증식과 cytokine의 합성을 증가시킬 수 있다³²⁾. 임상적으로 ADA가 없으면 심한 면역결핍증(SCID: severe combined Immunodeficiency)이 유발된다. 또한 ADA 억제제인 pentostatin을 T cell lymphoma환자에 투여 시 혈중 CD26+ T-cells가 감소된다¹⁰⁾. 본 저자의 경험에서도 제 2형 당뇨병 환자에서 ADA활성을 측정한 결과 유의하게 증가되어 있음을 확인하였다. 최근에 DPP-IV의 구조와 sitagliptin 작용부위, 그리고 ADA결합 부위 등이 밝혀지면서 sitagliptin 투여에 의해서 DPP-IV와 ADA와 결합이 변할 가능성은 배제되고 있다³³⁾. 하지만 DPP-IV와 ADA의 결합은 고등 포유동물에서 관찰되고 쥐나 생쥐에서는 관찰 되기 어렵기 때문에 이런 모델을 이용

Figure 2. Signalings involved in DPP-IV-mediated T-cell activation. Cell-surface CD26 / DPP-IV interacts with adenosine deaminase(ADA), CARMA-1 and caveolin-1. Stimulation of CD26 also causes the upregulation of CD86 expression, the ligand of which is CD28, CD26 also mediates T-cell receptor-mediated co-stimulation of the cells.



하여 실험을 할 때는 주의를 요하며 당뇨병 환자에서는 그 결과가 중요한 단서를 제공할 것으로 기대가 된다.

그 외에도 DPP-IV와 세포 외 기질(예, 푼라겐 혹은 fibronectin)과 상호작용 시에 T cell과 간세포의 이동성이 증가한다고 보고되었으며¹⁴⁾, CD26+ CD4+ memory T cell은 transendothelial migration을 잘 한다¹²⁾.

현재까지 알려진 DPP-IV 억제제의 면역세포에 대한 효과

DPP-IV 억제제는 T-cell의 증식과 cytokine의 합성을 억제하고 이에 더하여 DPP-IV 억제제는 면역억제 기능이 있는 TGF-1의 발현과 분비는 항진시킨다³⁴⁾. 하지만 이런 연구들은 주로 사용된 DPP-IV 억제제로서 Lys[Z(NO₂)]-thiazolidide 과 Lys[Z(NO₂)]-pyrrolidide를 이용하였고 이런 물질이 현재 당뇨병 환자에서 사용되는 Sitagliptin이나 Vildagliptin에 비해서 DPP-IV에 대한 특이성이 낮기 때문에 Lys[Z(NO₂)]-thiazolidide 과 Lys[Z(NO₂)]-pyrrolidide를 이용한 실험관찰은 DPP8/9 억제나 기타 비특이적 효과일 가능성도 있다^{16, 35)}.

당뇨병 환자에서 투여하는 선택적인 DPP-IV 억제제도 면역기능에 영향을 미쳐서 감염률(eg. nasopharyngitis, urinary tract infection)을 증가시킨다는 보고가 있으며 아직도 논란의 여지가 많다³⁶⁻³⁸⁾. 하지만 최근 연구결과에 의하면 DPP8/9억제에 의한 합병증으로 여겨졌던 부작용이 DPP8/9를 억제할 수 있는 정도의 고용량 Vildagliptin을 투여 시에도 관찰되지 않아서 기타 비특이적 효과인지 더 추가 연구가 필요하다¹⁶⁾. 포도당대사와 관련하여 GLP-1과 GIP 분해억제 외에 주로 T cell 실험에서 얻어진 DPP-IV억제제의 결과를 보면 아래와 같다³⁴⁾.

- 1 Induction of TGF-1 in activated T cells
- 1 T cell cycle arrest at G1/ S phase
- 1 Inhibition of DNA synthesis/proliferation of T cells
- 1 Suppression of production of inflammatory cytokines by T cells

최근에 자가면역성 당뇨병 모델 쥐에서 시행된 연구에서는 DPP-IV 억제제가 자가 면역기전에 의한 insulinitis를 일으키는데 관련이 있는 CD4+ T cell세포의 기능을 억제하였다³⁹⁾. 또한 세포의 이동과 관련된 small GTPase 중의 하나인 Rac1의 활성을 검사한 결과 Rac1 GTP의 결합이 DPP-IV 억제제에 의하여 감소된다고 보고되었다³⁹⁾.

기타 면역질환에서의 CD26과 염증반응과의 관계

류마티스 관절염 환자에서 IL-12, IL-15, soluble CD26, and ADA 혈청 농도를 측정된 결과 흥미롭게도 soluble CD26은 오히려 감소되고 또한 관절염의 정도와 역 상관관계를 보인다고 보고되었다^{18, 40)}. 또한 류마티스 관절염 환자에서 Anti-TNF 치료에 의해서 혈청 DPP-IV 활성이 증가하며⁴¹⁾ 이와는 대조적으로

CD26+ T-cells은 말초혈액과 rheumatoid synovium에서는 증가된다⁴²⁾. DPP-IV 억제제는 류마티스 관절염 동물모델에서 관절염을 억제한다⁴³⁾. 마찬가지로 SLE (systemic lupus erythematosus)와 Inflammatory bowel disease (IBD) 환자에서도 혈청 soluble CD26농도 및 혈청 DPP-IV 활성은 감소되어 있으며 IBD환자의 연구 결과에서는 CD26+ T cell이 증가된다고 보고되었다⁴⁰⁾. 따라서 염증반응의 정도는 국소조직이나 세포 수준의 DPP-IV 활성과 더 밀접한 연관성이 있으며 soluble CD26의 활성을 주로 반영하는 혈청의 DPP-IV 활성도는 오히려 역 상관관계를 보임을 알 수 있다. 당뇨병 환자의 혈청에서도 soluble CD26 농도는 감소된다¹⁴⁾. DPP-IV억제제의 면역억제 효과에 대한 연구가 실험적으로 동물모델에서 일부 자가면역질환에 대한 효과가 입증되었지만 인체에서 면역기능이나 염증반응을 시험한 임상연구는 전혀 없고 또한 비만증, 당뇨병 및 대사증후군 동물모델이나 환자에서 DPP-IV억제제의 작용 중에서 incretin effect와 무관한 효과를 관찰하거나 염증반응에 대한 효과를 관찰한 연구도 없다.

기타 면역세포에서 DPP-IV의 역할

실제는 CD20+ B cell의 약 ~5% 정도까지 DPP-IV가 발현되며⁴⁴⁾ 항원자극 후에는 발현세포는 약 50% 정도까지 증가한다⁴⁴⁾. 하지만 단핵구에서는 발현이 매우 낮다는 보고와 자극 후에 증가한다는 보고 등이 있어 추가연구가 필요하다^{45, 46)}. 쥐의 Rat 복강 삼출액 macrophage 중에서는 CD26 발현 4-5% 정도에 이른다²⁰⁾. 따라서 macrophage에 다양한 자극을 준 후 CD26 발현과 cytokine 분비가 증가하는지 또한 증가한다면 DPP-IV 억제제에 의해서 영향을 받는지 알아보는 것도 매우 의미 있는 일이라 여겨진다.

세포학에서 DPP-IV의 역할

DPP-IV family는 다양한 세포에서 세포의 성장, adhesion, apoptosis 등에 관여하며 조직이나 세포의 종류에 따라서 여러 가지 다른 효과들이 많이 연구 보고되고 있다¹²⁾.

DPP-IV knock-out (KO) 동물 모델

DPP-IV KO mice는 외형상으로는 건강하며 포도당 부하에 대한 내당능(glucose tolerance)이 향상되어 있으며 high fat diet에 대해서 비만증과 인슐린 저항성이 정상생쥐에 비해서 덜 생긴다^{47, 48)}. 특히 비만에 대해서 효과는 PPAR- γ 를 매개로 한 지방산 산화의 증가, SREBP-1c의 발현감소, 식욕억제 효과 등이 관여하는 것으로 보인다⁴⁸⁾. 또한 생쥐를 pokeweed mitogen (PWM)으로 immunization을 했을 때 혈청 total IgG, IgG1, IgG2a and IgE 농도가 정상생쥐에 비해서 DPP-IV KO mice에서 크게 감소된다²⁵⁾. 이에 더하여 DPP-IV KO mice의 혈청에서 IL-4 및 IL-2의 농도가 감소되고 PWM immunization에 대한 interferon- γ 반

응이 지연된다^{10, 25}). DPP-IV deficient Dark Agouti (DA) rats 역시 여러 가지 특징을 보인다 정상 쥐에 비해서 낮은 체중, 내당능 호전, 혈장 GLP-1, bound leptin 증가, aminotransferases 및 triglyceride 감소, stress-hormone level 감소 (eg, ACTH, corticosterone), anxiolytic-like responses, blunted immune functions of NK and T-cells, IL-6 농도 감소, differential leukocyte subset compositions (lymphocyte와 eosinophil 수의 감소)⁴⁹).

하지만 다른 보고에서는 DPP-IV KO mice에서 항원자극에 대한 면역반응이 이상이 없고 또한 추가 DPP-IV 억제제 투여에 의해서도 정상적인 cytotoxic T cell 반응 보인다고 보고되었다⁵⁰).

따라서 DPP-IV가 면역반응이나 염증반응에 중요한 역할을 할 수 있으나 KO mice 모델에서는 DPP-IV에 의한 '특이적' 효과를 알아보는 데는 유리하지만 DPP-IV의 효소적 효과와 비효소적 효과를 구별할 수 없는 단점이 있으므로 선택적 DPP-IV 억제제를 이용한 세포실험, 동물실험, 그리고 임상시험을 통하여 추가로 밝혀야 할 부분이다.

참 고 문 헌

- 1) Devaraj S, Torok N, Dasu MR, Samols D, Jialal I. Adiponectin decreases C-reactive protein synthesis and secretion from endothelial cells: evidence for an adipose tissue-vascular loop. *Endothelial lipase is increased in vivo by inflammation in humans. Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:1368-74.
- 2) Pradhan AD, Everett BM, Cook NR, Rifai N, Ridker PM. Effects of initiating insulin and metformin on glycemic control and inflammatory biomarkers among patients with type 2 diabetes: the LANCET randomized trial. *Jama* 2009;302:1186-94.
- 3) Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest* 2006;116:1793-801.
- 4) Donath MY, Storling J, Maedler K, Mandrup-Poulsen T. Inflammatory mediators and islet beta-cell failure: a link between type 1 and type 2 diabetes. *J Mol Med* 2003;81:455-70.
- 5) Verma S, Devaraj S, Jialal I. Is C-reactive protein an innocent bystander or proatherogenic culprit? C-reactive protein promotes atherothrombosis. *Circulation* 2006;113:2135-50; discussion 50.
- 6) Venugopal SK, Devaraj S, Jialal I. Macrophage conditioned medium induces the expression of C-reactive protein in human aortic endothelial cells: potential for paracrine/autocrine effects. *Am J Pathol* 2005;166:1265-71.
- 7) Kim W, Egan JM. The role of incretins in glucose homeostasis and diabetes treatment. *Pharmacol Rev* 2008;60:470-512.
- 8) Brubaker PL, Drucker DJ. Minireview: Glucagon-like peptides regulate cell proliferation and apoptosis in the pancreas, gut, and central nervous system. *Endocrinology* 2004;145:2653-9.
- 9) Holst JJ, Vilsboll T, Deacon CF. The incretin system and its role in type 2 diabetes mellitus. *Mol Cell Endocrinol* 2009;297:127-36.
- 10) Ohnuma K, Takahashi N, Yamochi T, Hosono O, Dang NH, Morimoto C. Role of CD26/dipeptidyl peptidase IV in human T cell activation and function. *Front Biosci* 2008;13:2299-310.
- 11) Chen T, Ajami K, McCaughan GW, Gorrell MD, Abbott CA. Dipeptidyl peptidase IV gene family. The DPIP family. *Adv Exp Med Biol* 2003;524:79-86.
- 12) Yu DM, Yao TW, Chowdhury S, Nadvi NA, Osborne B, Church WB et al. The dipeptidyl peptidase IV family in cancer and cell biology. *Febs J*;2010:13.
- 13) Lambeir AM, Durinx C, Scharpe S, De Meester I. Dipeptidyl-peptidase IV from bench to bedside: an update on structural properties, functions, and clinical aspects of the enzyme DPP IV. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2003;40:209-94.
- 14) Gorrell MD, Gysbers V, McCaughan GW. CD26: a multifunctional integral membrane and secreted protein of activated lymphocytes. *Scand J Immunol* 2001;54:249-64.
- 15) Gorrell MD. Dipeptidyl peptidase IV and related enzymes in cell biology and liver disorders. *Clin Sci (Lond)* 2005;108:277-92.
- 16) Kirby M, Yu DM, O'Connor S, Gorrell MD. Inhibitor selectivity in the clinical application of dipeptidyl peptidase-4 inhibition. *Clin Sci (Lond)* 2009;118:31-41.
- 17) McIntosh CH, Demuth HU, Pospisilik JA, Pederson R. Dipeptidyl peptidase IV inhibitors: how do they work as new antidiabetic agents? *Regul Pept* 2005;128:159-65.
- 18) Busso N, Wagtmann N, Herling C, Chobaz-Péclat V, Bischof-Delaloye A, So A, et al. Circulating CD26 is negatively associated with inflammation in human and experimental arthritis. *Am J Pathol* 2005;166:433-42.
- 19) Proost P, Struyf S, Schols D, Durinx C, Wuyts A, Lenaerts JP, et al. Processing by CD26/dipeptidyl-peptidase IV reduces the chemotactic and anti-HIV-1 activity of stromal-cell-derived factor-1alpha. *FEBS Lett* 1998;432:73-6.
- 20) Dimitrijevic M, Stanojevic S, Mitic K, Kustrimović N, Vujić V, Miletić T, et al. The anti-inflammatory effect

- of neuropeptide Y (NPY) in rats is dependent on dipeptidyl peptidase 4 (DP4) activity and age. *Peptides* 2008;29:2179-87.
- 21) De Meester I, Scharpe S, Lambeir AM. Dipeptidyl peptidases and related proteins: multifaceted markers and therapeutic targets. *Clin Chem Lab Med* 2009;47:245-7.
 - 22) Ikushima H, Munakata Y, Ishii T, Iwata S, Terashima M, Tanaka H, et al. Internalization of CD26 by mannose 6-phosphate/insulin-like growth factor II receptor contributes to T cell activation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97:8439-44.
 - 23) Arkan MC, Hevener AL, Greten FR, Maeda S, Li ZW, Long JM et al. IKK-beta links inflammation to obesity-induced insulin resistance. *Nat Med* 2005;11:191-8.
 - 24) Kintscher U, Hartge M, Hess K, Forst-Ludwig A, Clemenz M, Wabitsch M et al. T-lymphocyte infiltration in visceral adipose tissue: a primary event in adipose tissue inflammation and the development of obesity-mediated insulin resistance. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:1304-10.
 - 25) Yan S, Marguet D, Dobers J, Reutter W, Fan H. Deficiency of CD26 results in a change of cytokine and immunoglobulin secretion after stimulation by pokeweed mitogen. *Eur J Immunol* 2003;33:1519-27.
 - 26) Boonacker EP, Wierenga EA, Smits HH, Van Noorden CJ. CD26/DPP-IV signal transduction function, but not proteolytic activity, is directly related to its expression level on human Th1 and Th2 cell lines as detected with living cell cytochemistry. *J Histochem Cytochem* 2002;50:1169-77.
 - 27) Iwata S, Yamaguchi N, Munakata Y, et al. CD26/dipeptidyl peptidase IV differentially regulates the chemotaxis of T cells and monocytes toward RANTES: possible mechanism for the switch from innate to acquired immune response. *Int Immunol* 1999;11:417-26.
 - 28) Tanaka T, Kameoka J, Yaron A, Schlossman SF, Morimoto C. The costimulatory activity of the CD26 antigen requires dipeptidyl peptidase IV enzymatic activity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993;90:4586-90.
 - 29) Tanaka T, Duke-Cohan JS, Kameoka J, Yaron A, Lee I, Schlossman SF, et al. Enhancement of antigen-induced T-cell proliferation by soluble CD26/dipeptidyl peptidase IV. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994;91:3082-6.
 - 30) Ohnuma K, Yamochi T, Uchiyama M, Nishibashi K, Yoshikawa N, Shimizu N, et al. CD26 up-regulates expression of CD86 on antigen-presenting cells by means of caveolin-1. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:14186-91.
 - 31) Ohnuma K, Munakata Y, Ishii T, Nishibashi K, Hosono O, Takahashi N, et al. Soluble CD26/dipeptidyl peptidase IV induces T cell proliferation through CD86 up-regulation on APCs. *J Immunol* 2001;167:6745-55.
 - 32) Martin M, Huguet J, Centelles JJ, Franco R. Expression of ecto-adenosine deaminase and CD26 in human T cells triggered by the TCR-CD3 complex. Possible role of adenosine deaminase as costimulatory molecule. *J Immunol* 1995;155:4630-43.
 - 33) Biftu T, Scapin G, Singh S, Feng D, Becker JW, Eiermann G, et al. Rational design of a novel, potent, and orally bioavailable cyclohexylamine DPP-4 inhibitor by application of molecular modeling and X-ray crystallography of sitagliptin. *Bioorg Med Chem Lett* 2007;17:3384-7.
 - 34) Reinhold D, Biton A, Goihl A, Pieper S, Lendeckel U, Faust J, et al. Dual inhibition of dipeptidyl peptidase IV and aminopeptidase N suppresses inflammatory immune responses. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1110:402-9.
 - 35) Lankas GR, Leiting B, Roy RS, Eiermann GJ, Beconi MG, Biftu T, et al. Dipeptidyl peptidase IV inhibition for the treatment of type 2 diabetes: potential importance of selectivity over dipeptidyl peptidases 8 and 9. *Diabetes* 2005;54:2988-94.
 - 36) Amori RE, Lau J, Pittas AG. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *Jama* 2007;298:194-206.
 - 37) Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Lerch CL. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;16:CD006739.
 - 38) Williams-Herman D, Round E, Swern AS, Musser B, Davies MJ, Stein PP, et al. Safety and tolerability of sitagliptin in patients with type 2 diabetes: a pooled analysis. *BMC Endocr Disord* 2008;8:14.
 - 39) Kim SJ, Nian C, Doudet DJ, McIntosh CH. Dipeptidyl peptidase IV inhibition with MK0431 improves islet graft survival in diabetic NOD mice partially via T-cell modulation. *Diabetes* 2009;58:641-51.
 - 40) Cordero OJ, Salgado FJ, Mera-Varela A, Nogueira M. Serum interleukin-12, interleukin-15, soluble CD26, and adenosine deaminase in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2001;21:69-74.
 - 41) Mavropoulos JC, Cuchacovich M, Llanos C, Aguillón JC, Gatica H, Pizzo SV, et al. Anti-tumor necrosis factor-alpha therapy augments dipeptidyl peptidase IV activity and decreases autoantibodies to GRP78/BIP and

- phosphoglucose isomerase in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005;32:2116-24.
- 42) Ohnuma K, Inoue H, Uchiyama M, Yamochi T, Hosono O, Dang NH, et al. T-cell activation via CD26 and caveolin-1 in rheumatoid synovium. *Mod Rheumatol* 2006;16:3-13.
- 43) Tanaka S, Murakami T, Horikawa H, Sugiura M, Kawashima K, Sugita T. Suppression of arthritis by the inhibitors of dipeptidyl peptidase IV. *Int J Immunopharmacol* 1997;19:15-24.
- 44) Buhling F, Junker U, Reinhold D, Neubert K, Jager L, Ansorge S. Functional role of CD26 on human B lymphocytes. *Immunol Lett* 1995;45:47-51.
- 45) Stohlawetz P, Hahn P, Koller M, Hauer J, Resch H, Smolen J, et al. Immunophenotypic characteristics of monocytes in elderly subjects. *Scand J Immunol* 1998;48:324-6.
- 46) Alijagic S, Moller P, Artuc M, Jurgovsky K, Czarnetzki BM, Schadendorf D. Dendritic cells generated from peripheral blood transfected with human tyrosinase induce specific T cell activation. *Eur J Immunol* 1995;25:3100-7.
- 47) Marguet D, Baggio L, Kobayashi T, Bernard AM, Pierres M, Nielsen PF, et al. Enhanced insulin secretion and improved glucose tolerance in mice lacking CD26. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97:6874-9.
- 48) Conarello SL, Li Z, Ronan J, Zhu L, Jiang G, Liu F, et al. Mice lacking dipeptidyl peptidase IV are protected against obesity and insulin resistance. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:6825-30.
- 49) Frerker N, Raber K, Bode F, Skripuletz T, Nave H, Klemann C, et al. Phenotyping of congenic dipeptidyl peptidase 4 (DP4) deficient Dark Agouti (DA) rats suggests involvement of DP4 in neuro-, endocrine, and immune functions. *Clin Chem Lab Med* 2009;47:275-87.
- 50) Vora KA, Porter G, Peng R, Cui Y, Pryor K, Eiermann G, et al. Genetic ablation or pharmacological blockade of dipeptidyl peptidase IV does not impact T cell-dependent immune responses. *BMC Immunol* 2009;10:19.