한국인에서 렙틴수용체 유전자 다형성과 체지방분포

계명대학교 의과대학 가정의학교실, 내과학교실[1]

서영성 · 김대현 · 이인규[1]

Association between the Gln223Arg Polymorphism in the Leptin Receptor Gene and Fat Distribution in Koreans

Young Sung Suh, Dae Hyun Kim, and In Kyu Lee[1]

Department of Family Medicine, Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea
Department of Internal Medicine, Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea[1]

ABSTRACT

The leptin receptor has potential role in the development of obesity. Recently, some evidence has been found for the polymorphisms in the leptin receptor gene also being involved in human obesity. We have examined associations between the Gln223Arg polymorphism in the leptin receptor gene and fat distribution in Koreans.

Eighty-three in obese subjects (BMI; $\geq$30 kg/m^2) and eighty-one in normal weight subjects (BMI; 18.5~24.9 kg/m^2) were studied after informed consent. BMI, waist circumference, hip circumference, WHR, subcutaneous fat, and visceral fat amount by abdominal CT at the level of umbilicus were measured in the both groups. Leptin receptor polymorphism was detected by polymerase chain reaction restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) assays.

Twenty-seven (32.5%) subjects were heterozygous and fifty-six (67.5%) subjects were homozygous (Arg223) for the leptin receptor gene in the obese group. The frequency of the Arg223 allele was 0.83. Forty-one (50.6%) subjects were heterozygous and forty (49.4%) subjects were homozygous (Arg223) for the leptin receptor gene in the normal weight group. The frequency of the Arg223 allele was 0.75. There was significant difference in the allele frequency between both group (p=0.026). After adjustment for age, sex and BMI, significant difference was found in visceral fat amount between mutant homozygous and heterozygous of Gln223Arg in the leptin receptor gene from the normal weight subjects ($p<0.05$).

Gln223Arg polymorphism of the Leptin receptor gene appeared to be a genetic risk factor for obesity. This study suggests that the Gln223Ala polymorphism of the Leptin receptor gene has a causative role to body fat distribution in Korean.

Key Words: Leptin receptor gene, Gln223Arg, Fat distribution

교신저자: 서영성, 계명대학교 의과대학 가정의학교실

서 론

비만은 유전적 요인과 환경적 요인의 상호작용으로 발생하며 고혈압, 당뇨병, 고지혈증 등의 질환이 동반될 가능성이 높다[1]. 그러나 비만의 분자생물학적인 병인에 대하여 아는 바가 많지 않았다. 수 년전 obese (ob) gene product인 렙틴의 발견으로 비만의 병인과 비만과 관련된 당뇨병을 설명하는 분자 도구로 많이 이용되어졌다[2～6]. 즉, 렙틴은 지방조직에서 분비되는 호르몬으로 시상하부에 작용하여 식욕과 에너지소비를 조절하는 것으로 알려져 있다[7].

비만의 유전적 원인에 대한 연구 중 동물모델에서 렙틴과 렙틴수용체 유전자의 이상으로 비만이 유발됨을 알았다. *ob/ob* mouse에서는 렙틴유전자의 이상으로 비만이 유발되었고[2], *db/db* mouse *fa/fa* Zucker와 fa^k/fa^k Koletsky rat에서는 렙틴수용체 유전자의 이상으로 비만이 유발됨을 알았다[7～9]. 렙틴수용체(Ob-R)는 *diabetes (db)* gene의 생산물로 class I cytokine receptor의 subfamily에 속하고 몇 가지 형태로 존재하며 Ob-Rb isoform이 생물학적 활성도가 높고 시상하부에서 가장 활동적이다[9,10]. 사람을 대상으로 한 연구에서도 렙틴수용체 유전자의 다형성이 비만과 관련있음이 밝혀졌다[11,12]. 지금까지 알려진 렙틴수용체 유전자의 흔한 다형성은 Lys109Arg, Gln223Arg, Lys656Asn, Tyr986Tyr 및 Pro1019Pro이며[13], 특히 extracellular portion의 Lys109Arg와 Gln223Arg의 다형성에 대한 연구가 더 많았다[14～16].

렙틴수용체 유전자의 다형성이 인종에 따라 다르며 백인 및 피마 인디언에서는 비만을 일으키는 것 같지 않다는 보고도 있었고[14,17], 일본 학동기 학생들을 대상으로 한 연구에서[15] Gln223Arg의 다형성이 비만과의 연관성을 발견하기는 힘들었다고 하였다. 또한 한국인을 대상으로 한 렙틴수용체 유전자 다형성에 대한 연구도 없었다. 따라서 본 저자는 한국인에서 렙틴수용체 유전자 Gln223Arg의 다형성에 대하여 알아보고 비만관련변수 중 체지방 분포와의 관련성에 대하여 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상자의 선정

비만군은 체중 조절을 목적으로 동산의료원 비만클리닉을 방문한 환자로 18세에서 65세 사이 남자 27명 여자 56명이며 체질량지수는 30～39.3 kg/m^2 이었고, 대조군은 건강검진을 목적으로 동산의료원 건강증진센타를 방문한 검진자로서 18～66세 사이 남자 27명 여자 54명으로 체질량지수는 18.5～24.9 kg/m^2 이었다. 대상군에서 제외되는 기준은 갑상선기능장애, 최근 3개월 내 3 kg 이상의 체중감량이 동반된 질환을 가지는 환자(조절되지 않은 당뇨), 조절되지 않는 고혈압, 수술후 장 유착력, 악성 종양력, 만성적인 약물치료를 필요로 하는 신경정신과적 문제, 주정중독, 임신 및 수유부, 호르몬 치료받는 폐경기 여성, 부신피질 호르몬 복용자였다.

2. 신체계측 및 지방분포 측정

신체 계측중 키와 체중은 검진용 가운을 입은 상태에서 신장-체중 자동측정계(FA-94H, Fanics, Korea)를 이용하여 측정하였고, 허리둘레와 엉덩이둘레는 줄자를 이용하여 호기 후 편한 상태에서 기립시 배꼽을 지나는 선을 허리둘레 길이로 하였고, 엉덩이 둘레 중 가장 큰 둘레선을 엉덩이둘레 길이로 하였다. 복부지방량은 CT를 이용하여(Somatom Plus 32, Siemens, Germany) L4-5 level(배꼽부위)에서 촬영한 후 내장된 컴퓨터를 이용하여 복부피하지방량과 복부내장지방량을 계산하였다.

3. 유전자 분석

1) Genomic DNA분리

모든 대상군에서 10 mL 말초 혈액을 채혈하여 페놀-크로르포름 기법을 사용하여 단핵구내의 DNA를 분리하였다. 건조시킨 DNA를 TE 완충용액(10 mM Tris HCL, pH8.0. 1 mMEDTA)에 녹여 분광 광도계로 측정한 후 -70℃에 보관하였다.

2) 중합연쇄반응

렙틴수용체 유전자 코돈 223을 포함하는 DNA의

Table 1. General Characteristics of Study Subjects

	Obese (N=83)	Normal weight (N=81)
Age (yrs)	39.4±15.7	38.7±12.3
Sex (male/female)	27/56	27/54
BMI (kg/m^2)	32.3±2.7	22.1±1.9**
Waist (cm)	99.1±8.9	75.9±6.5**
Hip (cm)	107.2±6.2	90.9±4.5**
Waist-hip ratio (WHR)	0.92±0.006	0.84±0.005**
Subcutaneous fat (cm^2)	298.5±88.7	128.1±42.5**
Visceral fat (cm^2)	161.7±60.7	66.6±33.8**
VSR	0.59±0.31	0.57±0.36

Values are mean±SD, but sex is frequency
**p=0.000.

증폭을 위해 Sense primer 5'-TCCTCTTTAAAAG CCTATCCAGTATTT-3', Antisense primer 5'-AGC TAGCAAATATTTTTGTAAGCAAT-3'로 하였다. 연쇄중합반응용액은 PCR tube에 500 ng의 genomic DNA, 30 pM antisenser promer 30 pM sense primer, 2.5 mM dNTP, 1.5 mM $MgCl_2$, 2 unit의 taq polymerase, PCR완충액 (10 mM Tris-HCL, 50 mM KCL, 0.1% Triton X-100)을 넣고 총 반응액은 50 μL가 되도록 하였다. DNA 증폭을 위한 PCR은 Omni Gene (Hybaid Limited., U.K)을 이용하여 반응혼합액을 94℃ 30초 가열하여 template DNA를 단일체로 변성시키고 (denaturation) 이후부터 변성을 94℃에서 45초, 결합 (annealing)을 55℃에서 45초, 연장 (extension)을 72℃에서 90초 동안 시행하도록 한 주기를 설정하고 35주기 동안 DNA를 증폭한 후 마지막 연장은 72℃에서 10분간 유지하였다.

PCR 생성물 5 μL를 렙틴수용체 Gln223Arg 확인을 위해 Msp I 1 μL를 반응용 완충액 2 μL를 혼합한 후 60℃에서 각각 반응시켰다. 반응이 끝난 용액을 1.5% 한천 겔을 이용하여 100V에서 1시간 동안 전기영동하고 ethidium bromide용액으로 염색하여 자외선 투사기에서 관찰하고 폴라로이드 카메라로 촬영하여 제한효소에 의해 절단된 DNA 분절로 이루어진 띠를 관찰하였다.

증폭된 렙틴수용체 유전자는 정상일 경우 294 bp와 127 bp가 관찰되고 이형접합체일 경우 421 bp, 294 bp 127 bp가 관찰되며 동형접합체일 경우 421 bp가 관찰된다.

4. 통계분석

비만군과 대조군에서 유전자변이의 빈도를 조사하고 카이자승 검사로 유의성을 검증하였으며, 비만관련 변수들을 이형접합군과 변이 동형접합군으로 나누어 ANCOVA를 사용하여 비교 분석하였다. 통계학적인 유의수준은 $p<0.05$로 하였다.

결 과

1. 일반적인 특징

대상군은 모두 164명이었고 정상체중군은 남자 27명 여자 54명으로 81명이었고, 비만군은 남자 27명 여자 56명으로 83명이었다. 평균나이는 비만군에서 39.4±15.7세, 정상체중군에서 38.7±12.3로 두 군간 유의한 차이가 없었다. 신체계측지수는 비만군과 정상체중군에서 BMI가 각각 32.3±2.7 kg/m^{2}와 22.1±1.9 kg/m^{2}였고 허리둘레가 각각 99.1±8.9 cm 75.9±6.5 cm였고, 피하지방량이 각각 298.5±88.7 cm^{2}와 128.1±42.5 cm^{2}였고, 복부내장지방량이 각각 161.7±60.7 cm^{2}와 66.6±33.8 cm^{2}로 모두 두 군간 유의한 차이가 있었다 (p=0.000) (Table 1).

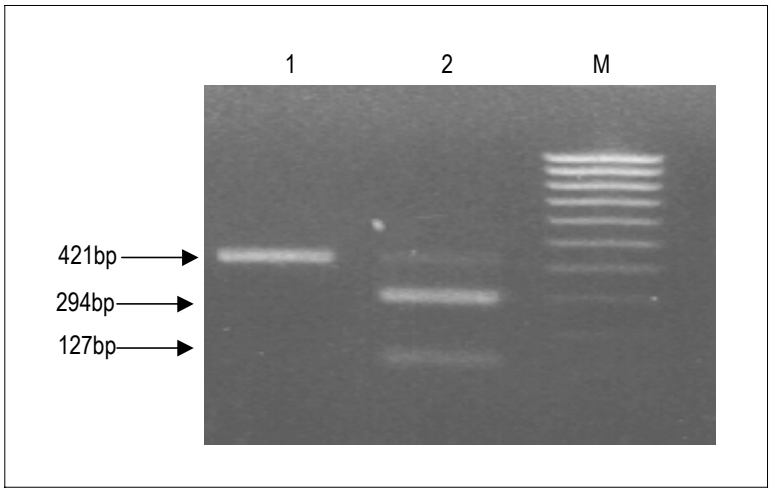

Fig. 1. Genotyping of the polymorphic alleles in the OB-R gene by PCR-RFLP at codons 223. M contains DNA size standard. Lane 1 and 2 contains mutant homozygote (421bp), heterozygotes (421bp, 294bp and 127bp), respectively.

Table 2. Frequency of Gln223Arg Polymorphisms and Allele Frequency in Both Group

	Genotypes			Alleles	
	Gln/Gln	Gln/Arg	Arg/Arg	Gln	Arg
Obese (N=83)	0	27(32.5)	56 (67.5)	0.17	0.83
Normal weight (N=81)	0	41(50.6)	40 (49.4)	0.25	0.75
p values			0.048		0.026

Values are number (%).

2. 유전자 다형성의 확인 및 대립유전자빈도

렙틴수용체 유전자 Gln223Arg 다형성은 이형접합체인 경우 421bp, 294bp 및 127bp가 관찰되었고 변이동형접합체인 경우 421bp만 관찰되었으며 정상 동형접합체는 관찰되지 않았다 (Fig. 1).

비만군과 정상체중군에서 이형접합체인 Gln/Arg는 각각 32.5%, 50.6%였고 변이 동형접합체는 각각 67.5%, 49.4%로 두 군간 유의한 차이가 있었다 (p=0.048). 또한 대립유전자의 빈도(allele frequency)는 비만군에서 Gln223 및 Arg223은 각각 0.17와 0.83였고 정상체중군에서 각각 Gln223 0.25과 Arg223 0.75으로 두 군간 현저한 차이가 있었으며 Hardy-Weinberg 공식에 부합하였다 (p=0.026) (Table 2).

3. 유전자다형성에 따른 체지방 분포차이

정상체중군에서 나이와 성별 (및 BMI)에 따라 보정한 후 유전자 다형성에 따라 이형접합체군과 변이동형접합체군으로 나누어 비교한 결과 BMI, 허리둘레, WHR, 복부피하지방량 및 VSR에서 변이 동형접합체군이 높았으나 유의한 차이는 없었고 복부내장지방량에서 각각 59.5±32.4 cm^2, 73.9±34.1 cm^2로 변이 동형접합체군에서 현저하게 많았다 ($p<0.05$) (Table 3).

비만군에서 나이와 성별 (및 BMI)를 보정한 후 유전자 다형성에 따라 이형접합체군과 변이 동형접합체군으로 나누어 비교한 결과 BMI, 허리둘레, WHR, 복

Table 3. Comparisons of Anthropometric Data According to Polymorphism in Normal Weight Subjects After Adjustment for Age

	Gln/Arg (N=41)	Arg/Arg (N=40)
BMI (kg/m^2)	21.8±1.95	22.2±1.77
Waist (cm)	75.4±6.58	76.5±6.37
Hip (cm)	90.8±4.48	90.9±4.09
Waist-hip ratio (WHR)	0.83±0.005	0.84±0.005
Subcutaneous fat (cm^2)	125.7±43.01	130.6±42.36
Visceral fat (cm^2)	59.5±32.39	73.9±34.10*
VSR	0.51±0.003	0.63±0.003

Values are mean±SD

*p<0.05, Comparisons were performed by using ANCOVA after adjustment for age, sex, and BMI.

Table 4. Comparisons of Anthropometric Data According to Polymorphism in Obese Subjects After Adjustment for Age

	Gln/Arg (N=27)	Arg/Arg (N=56)
BMI (kg/m^2)	32.3±2.16	32.3±2.89
Waist (cm)	99.1±6.83	99.1±2.89
Hip (cm)	107.1±4.06	107.3±7.13
WHR	0.93±0.006	0.92±0.007
Subcutaneous fat (cm^2)	295.2±72.01	300.0±96.31
Visceral fat (cm^2)	160.1±43.28	162.5±67.91
VSR	0.57±0.227	0.60±0.346

Values are mean±SD.

Comparisons were performed by using ANCOVA after adjustment for age, sex, and BMI.

부피하지방량 및 VSR에서 유의한 차이는 없었다 (Table 4).

고 찰

렙틴수용체는 뇌 시상하부의 VMH, Arcuate Nucleus, LH, DMH, PVN에 많으며[18], 렙틴이 렙틴수용체와 결합하여 리간드를 형성한 후 세포내 신호전달에 관여하는 Janus kinase (Jak)와 결합하고 Stat를 인산화로 활성화시켜 핵내의 목표 유전자의 전사를 유도하게 된다[19]. 따라서 렙틴 수용체의 변이는 렙틴과 결합한 렙틴수용체의 신호전달을 활성화시키는 카복실-말단부의 배열에 이상을 일으켜 렙틴 신호전달에 장애가 발생하므로 렙틴관련 유전자 전사를 저해하여 비만을 일으키는 것으로 추정되고 있다[20,21]. 비만과 관련된 것으로 알려진 대부분의 유전자 이상은 고도 비만과의 관련성은 높으나 비만의 원인을 많이 설명하지는 못한다.

비만관련 유전자의 이상 중 Zucker fatty rat (fa/fa)과 Koletsky (fa^k/fa^k) rat의 렙틴수용체 유전자 (OB-R)에서 변이가 발견되었으나[8,22], 사람에서 렙틴수용체 유전자의 변이와 비만과 관련성에 대하여서는 의미있는 연구결과가 드물었다[14,17]. 지금까지 사람의 렙틴수용체 유전자 다형성으로 보고된 Lys109Arg, Gln223Arg, Lys656Asn, Tyr986Tyr 및 Pro1019Pro이 있으나 렙틴수용체 유전자의 다형성과 비만과의 연관성을 보여주기는 힘들었다[13,23]. 소아기부터 비만이었던 덴마

크 성인들을 대상으로 한 연구에서도 렙틴수용체 유전자중 Lys109Arg, Gln223Arg 및 Lys656Asn의 다형성이 흔하였으나 정상체중군과 비만군간의 다형성의 빈도에서 차이는 없었다[24].

Gln223Arg 유전자에서 Arg223 대립유전자의 빈도는 Baltimore Longitudinal Study on Aging 및 Johns Hopkins University Weight Management Center 비만군에서 각각 0.41과 0.47 이었고[23], Heritage 가족연구에서 흑인들의 Arg223 대립유전자의 빈도는 0.51 백인들의 빈도는 0.46[25], Quebec 가족연구에서 0.45로서 0.41에서 0.51사이의 빈도를 보였다[26]. 일본인을 대상으로 한 연구에서 Arg223 대립유전자의 빈도는 0.85였고[27], 한국인을 대상으로 한 본 연구에서는 비만군 및 정상체중군에서 0.83 및 0.75였으므로 동양인과 흑인 및 백인간의 인종적 차이를 발견할 수 있다.

최근 체지방 분포에 대한 Heritage 가족연구 결과 백인 남성인 경우 Lys109Arg와 Gln223Arg의 다형성이 BMI, 체지방률, 체지방량과 관련 있음을 보여주었고[25], 흑인에서는 렙틴수용체 유전자의 다형성이 비만관련 변수들과의 연관성을 발견할 수는 없었다. 폐경기 여성 비만군에서 체지방분포와 렙틴수용체 유전자 다형성과의 연관성에 대한 Wauters 등의 연구결과[28] Lys656Asn 다형성은 엉덩이둘레, 총복부지방 및 피하복부지방량과 유의한 관련성이 있었고 Gln223Arg 다형성은 총복부지방량과 유의한 연관성이 있었다.

본 연구에서도 223번 유전자의 변이는 정상체중군에서 변이 동형 접합체군이 이형접합체군에 비해 복부내장지방량이 현저하게 많았고 비만군에서도 많았으나 유의한 차이는 없었다. 이는 Heritage 가족연구[25] 및 Wauters 등의 연구와[28] 같이 렙틴수용체 유전자 Gln223Arg의 다형성이 체지방 분포에 영향을 주는 것으로 추정할 수 있다.

이상의 연구결과 한국인을 대상으로 한 렙틴수용체 유전자 Gln223Arg의 다형성은 정상체중군보다 비만군에서 대립유전자의 빈도가 높았고 복부지방 분포에도 영향을 미침을 알 수 있다. 향후 대규모적인 추가연구 및 렙틴수용체 유전자 다형성과 체중변화에 대한 전향적 연구를 실시함으로서 좀더 효과적인 체중감량 방법을 찾는 실마리를 제공할 수 있으리라 사료된다.

요약 및 결론

한국인을 대상으로 한 렙틴수용체 유전자 다형성에 대한 연구가 없으므로 한국인 비만자에서 Gln223Arg의 다형성에 대하여 알아보고 비만관련변수 중 체지방분포와의 관련성에 대하여 연구한 결과 다음과 같은 결과를 얻었다.

대상군은 모두 164명이었고 정상체중군 남자 27명 여자 54명으로 81명이었고 비만군은 남자 27명 여자 56명으로 모두 83명이었다. 평균나이는 비만군에서 39.4±15.7세 정상체중군에서 38.7±12.3로 두 군간 유의한 차이가 없었다.

비만군과 정상체중군에서 이형접합체인 Gln/Arg는 각각 32.5% (27/83), 50.6% (41/81)였고 변이 동형접합체는 각각 67.5% (55/83) 49.4% (40/81)로 두 군간 유의한 차이가 있었다. 또한 대립유전자의 빈도(Allele frequency)는 비만군에서 Gln223 및 Arg223은 0.25와 0.75였고 정상체중군에서 Gln223 0.17과 Arg223 0.83으로 두 군간 유의한 차이가 있었으며 Hardy-Weinberg 공식에 부합하였다.

정상체중군내에서 나이를 보정한 후 유전자 다형성에 따라 이형접합체군과 변이동형접합체군으로 나누어 비교한 결과 BMI, 허리둘레, WHR, 복부피하지방량 및 VSR에서 변이 동형접합체군이 높았으나 유의한 차이는 없었고 복부내장 지방량에서 변이 동형접합체군에서 유의하게 많았다. 비만군에서 나이를 보정한 후 유전자 다형성에 따라 이형접합체군과 변이동형접합체군으로 나누어 비교한 결과 BMI, 허리둘레, WHR, 복부피하지방량 및 VSR에서 유의한 차이는 없었다.

참 고 문 헌

1. Bjorntorp P, Brodoff BN: *Obesity. Philadelphia, JB Lippincott Co, 1992*
2. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM: *Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. Nature 372:425-32, 1994*
3. Spiegelman BM, Flier JS: *Adipogenesis and*

obesity: rounding out the big picture. Cell 87:377-89, 1996

4. Caro JF, Sinha MK, Kolaczynski JW, Zhang PL, Considine RV: *Leptin: the tale of an obesity gene. Diabetes 45:1455-62, 1996*
5. Ogawa Y, Masuzaki H, Isse N, Okazaki T, Mori K, Shigemoto M, Satoh N, Tamura N, Hosoda K, Yoshimasa Y: *Molecular cloning of rat obese cDNA and augmented gene expression in genetically obese Zucker fatty (fa/fa) rats. J Clin Invest 96:1647-52, 1995*
6. Taylor SI, Barr V, Reitman M: *Does leptin contribute to diabetes caused by obesity? Science 274:1151-2, 1996*
7. Friedman JM, Halaas JL: *Leptin and the regulation of body weight in mammals. Nature 395: 763-70, 1998*
8. Chua SC Jr, Chung WK, Wu-Peng XS, Zhang Y, Liu SM, Tartaglia L, Leibel RL: *Phenotypes of mouse diabetes and rat fatty due to mutations in the OB (leptin) receptor. Science 271:994-6, 1996*
9. Lee GH, Proenca R, Montez JM, Carroll KM, Darvishzadeh JG, Lee JI, Friedman JM: *Abnormal splicing of the leptin receptor in diabetic mice. Nature 379:632-5, 1996*
10. Tartaglia LA, Dembski M, Weng X, Deng N, Culpepper J, Devos R, Richards GJ, Campfield LA, Clark FT, Deeds J: *Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R. Cell 83:1263-71, 1995*
11. Montague CT, Farooqi IS, Whitehead JP, Soos MA, Rau H, Wareham NJ, Sewter CP, Digby JE, Mohammed SN, Hurst JA, Cheetham CH, Earley AR, Barnett AH, Prins JB, O'Rahilly S: *Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. Nature 387:903-8, 1997*
12. Clement K, Vaisse C, Lahlou N, Cabrol S, Pelloux V, Cassuto D, Gourmelen M, Dina C, Chambaz J, Lacorte JM, Basdevant A, Bougneres P, Lebouc Y, Froguel P, Guy-Grand B: *A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. Nature 392:398-401, 1998*
13. Gotoda T, Manning BS, Goldstone AP, Imrie H, Evans AL, Strosberg AD, McKeigue PM, Scott J, Aitman TJ: *Leptin receptor gene variation and obesity: lack of association in a white British male population. Hum Mol Genet 6: 869-76, 1997*
14. Thompson DB, Ravussin E, Bennett PH, Bogardus C: *Structure and sequence variation at the human leptin receptor gene in lean and obese Pima Indians. Hum Mol Genet 6:675-9, 1997*
15. Endo K, Yanagi H, Hirano C, Hamaguchi H, Tsuchiya S, Tomura S: *Association of Trp64Arg polymorphism of the beta3-adrenergic receptor gene and no association of Gln223Arg polymorphism of the leptin receptor gene in Japanese schoolchildren with obesity. Int J Obes Relat Metab Disord 24:443-9, 2000*
16. Rosmond R, Chagnon YC, Holm G, Chagnon M, Perusse L, Lindell K, Carlsson B, Bouchard C, Bjorntorp P: *Hypertension in obesity and the leptin receptor gene locus. J Clin Endocrinol Metab 85:3126-31, 2000*
17. Considine RV, Considine EL, Williams CJ, Hyde TM, Caro JF: *The hypothalamic leptin receptor in humans: identification of incidental sequence polymorphisms and absence of the db/db mouse and fa/fa rat mutations. Diabetes 45:992-4, 1996*
18. Fei H, Okano HJ, Li C, Lee GH, Zhao C, Darnell R, Friedman JM: *Anatomic localization of alternatively spliced leptin receptors (Ob-R) in mouse brain and other tissues. Proc Natl Acad Sci USA 94:7001-5, 1997*
19. White DW, Kuropatwinski KK, Devos R, Baumann

H, Tartaglia LA: *Leptin receptor (OB-R) signaling. Cytoplasmic domain mutational analysis and evidence for receptor homo-oligomerization. J Biol Chem 272:4065-71, 1997*

20. White DW, Wang DW, Chua SC Jr, Morgenstern JP, Leibel RL, Baumann H, Tartaglia LA: *Constitutive and impaired signaling of leptin receptors containing the Gln --> Pro extra-cellular domain fatty mutation. Proc Natl Acad Sci USA 94:10657-62, 1997*
21. Schwartz MW, Woods SC, Porte D Jr, Seeley RJ, Baskin DG: *Central nervous system control of food intake. Nature 404:661-7, 2000*
22. Takaya K, Ogawa Y, Hiraoka J, Hosoda K, Yamori Y, Nakao K, Koletsky RJ: *Nonsense mutation of leptin receptor in the obese spontaneously hypertensive Koletsky rat. Nat Genet 14:130-1, 1996*
23. Silver K, Walston J, Chung WK, Yao F, Parikh VV, Andersen R, Cheskin LJ, Elahi D, Muller D, Leibel RL, Shuldiner AR: *The Gln223Arg and Lys656Asn polymorphisms in the human leptin receptor do not associate with traits related to obesity. Diabetes 46:1898-900, 1997*
24. Echwald SM, Sorensen TD, Sorensen TI, Tybjaerg-Hansen A, Andersen T, Chung WK, Leibel RL, Pedersen O: *Amino acid variants in the human leptin receptor: lack of association to juvenile onset obesity. Biochem Biophys Res Commun 233:248-52, 1997*
25. Chagnon YC, Wilmore JH, Borecki IB, Gagnon J, Perusse L, Chagnon M, Collier GR, Leon S, Skinner JS, Rao DC, Bouchard C: *Associations between the leptin receptor gene and adiposity in middle-aged Caucasian males from the HERITAGE family study. J Clin Endocrinol Metab 85:29-34, 2000*
26. Chagnon YC, Chung WK, Perusse L, Chagnon M, Leibel RL, Bouchard C: *Linkages and associations between the leptin receptor (LEPR) gene and human body composition in the Quebec Family Study. Int J Obes Relat Metab Disord 23:278-86, 1999*
27. Matsuoka N, Ogawa Y, Hosoda K, Matsuda J, Masuzaki H, Miyawaki T, Azuma N, Natsui K, Nishimura H, Yoshimasa Y, Nishi S, Thompson DB, Nakao K: *Human leptin receptor gene in obese Japanese subjects: evidence against either obesity-causing mutations or association of sequence variants with obesity. Diabetologia 40:1204-10, 1997*
28. Wauters M, Mertens I, Chagnon M, Rankinen T, Considine RV, Chagnon YC, Van Gaal LF, Bouchard C: *Polymorphisms in the leptin receptor gene, body composition and fat distribution in overweight and obese women. Int J Obes Relat Metab Disord 25:714-20, 2001*