

골수지방조직의 건강과 질병에서의 역할

김유희^{ID}

이대서울병원 첨단의학생명연구원

The Role of Bone Marrow Adipose Tissue in Health and Disease

Yu-Hee Kim

Advanced Biomedical Research Institute, Ewha Womans University Seoul Hospital, Seoul, Korea

Bone marrow adipose tissue (BMAT) increases with aging and once disregarded as a passive marrow space filler. However, accumulating evidence suggests that BMAT is an active modulator of bone, hematopoiesis, and metabolism. Characterization of BMAT in molecular and cellular levels identified that it is distinct from white or brown adipose tissue. This review summarizes current knowledge on changes of BMAT under physiological and pathophysiological conditions of bone and marrow. Expansion of BMAT is closely linked with increased fracture risk, therefore regulation of BMAT can be considered as a novel therapeutic approach to enhance bone strength. Regarding hematopoiesis, increase in BMAT is negatively associated with the marrow function, but it is indispensable for maintaining myelopoiesis in acute myeloid leukemia. In addition, BMAT expansion is paradoxically identified in obesity as well as anorexia nervosa. It is considered that BMAT performs a different function in different nutritional states. Future studies would involve more detailed research about regulatory factors of BMAT and its functions in health and diseases. Enhancing our understanding about BMAT would open a new avenue for combating BMAT-related diseases. (**Ewha Med J 2022;45(1):11-16**)

Received September 27, 2021

Revised October 14, 2021

Accepted December 20, 2021

Corresponding author

Yu-Hee Kim

Advanced Biomedical Research Institute,
Ewha Womans University Seoul Hospital, 260
Gonghang-daero, Gangseo-gu, Seoul 07804,
Korea

Tel: 82-2-6986-2701, Fax: 82-2-6986-2603

E-mail: kimyuhee@ewha.ac.kr

Key Words

Anorexia nervosa; Bone marrow;
Hematopoiesis; Obesity; Osteoporosis

서론

인체의 주요한 조혈기관인 골수는 포함하는 지방세포 양에 따라 보이는 색의 차이로 인해 적색골수와 황색골수로 나누어진다. 적색골수는 활발한 조혈작용이 일어나는 조직으로 혈액세포의 양이 많아 그 단면이 붉은색으로 보이는 반면, 황색골수는 지방세포가 골수 면적의 대부분을 차지하여 황색을 나타낸다. 적색골수는 주로 신체 중심부 골격인 가슴뼈, 척추, 골반, 대퇴골, 상완골에서 발견되고, 골격의 말단으로 갈수록 황색골수가 차지하는 비중이 높아진다. 또한 연령의 증가와 함께 황

색골수의 비중이 높아지는 것으로 알려져 있다[1,2].

황색골수 양의 증가는 골수지방세포(bone marrow adipocytes)의 증가와 관련된다. 골수지방세포는 출생 후 발달하기 시작하는데 점차적으로 증가하여 건강한 성인 골수 용량의 50-70% 가량을 차지하게 된다[1]. 즉, 골수지방세포의 증가는 생리학적 노화의 한 과정이라고 할 수 있다. 하지만 골수지방세포의 증가가 골 질량의 감소와 동시에 일어나고, 골다공증 및 척추 골절 발생에 유의미한 상관관계가 있는 것으로 보고되면서[2,3], 골수지방세포의 질병에서의 역할에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다. 다양한 분야에서 진행된 연구는 골수지방

세포가 건강과 질병에서 골, 조혈 및 대사 기능에 여러 가지 능동적인 역할을 수행하는 것을 규명하였다[4-6]. 이러한 결과들을 토대로 골수를 적색골수와 황색골수로 구분하는 것이 아닌, 골수지방조직(bone marrow adipose tissue)으로 구별하고 그 증감이 골수 기능에 미치는 영향에 대해 연구하는 것이 현재의 연구동향이다. 본 종설에서는 골수지방의 특성에 대한 이해와 함께 건강과 질병에서 확인된 골수지방의 변화와 기능에 대해 살펴보고자 한다.

본 론

1. 골수지방조직의 특징

지방조직은 잉여의 에너지를 저장하고 필요 시 공급하여 체내의 영양 항상성 유지에 중요한 역할을 하는 기관이며, 동시에 다양한 종류의 호르몬과 사이토카인(cytokine)을 분비하는 내분비 기관이다. 에너지를 지방의 형태로 저장 또는 분비하는 백색지방조직과 화학 에너지로 저장하고 열로 배출하는 갈색지방조직이 지금까지 대표적으로 알려진 지방조직이다. 이 둘에 더하여 골수지방조직은 처음 보고된 것이 1898년이였음에도 불구하고[7], 그 중요성이나 기능에 대한 연구 보고가 없다가, 100여 년이 지난 2000년대에 들어서야 활발히 연구가 진행되고 있는 분야라고 할 수 있다. 특히 골밀도의 저하가 나타나는 여러 질환, 예를 들어 노화[4], 폐경 후 골다공증[2,8], 신경성 식욕부진[9], 당뇨병[10], 비만[11] 등에서 골수지방의 증가가 관찰되었다. 더 나아가 항암 화학요법[12], 방사선요법[13], 당질부신피질호르몬(glucocorticoid) 투여[14] 등의 치료법 적용 후에도 골수지방의 급격한 증가가 관찰되는 것을 통해 골수지방의 특성 및 기능을 이해하는 것에 대한 중요성이 높아지게 되었다.

골수지방조직은 형태와 세포 내 지방산 구성 및 전사체 발현에서 다른 지방조직과 구별되는 성격을 가지고 있다. 세포의 크기 면에서 골수지방세포는 백색지방세포에 비해 그 크기가 작다. 하지만 방사성동위원소 표지된 지방산을 혈관에 주입하였을 때, 골수지방에 피하지방보다 더 많은 양의 지방산이 집적되는 것이 관찰되었다[15]. 이로 미루어볼 때 골수지방세포에서 백색지방세포보다 더욱 활발한 지방산 대사가 이루어지는 것을 알 수 있다. 골수지방과 피하지방의 지방산 구성을 사람 검체에서 비교해 보았을 때, 골수지방은 피하지방보다 포화지방산의 비율은 높은 반면, 단일불포화지방산의 비율은 낮은 것으로 나타났다[16]. 지방산 구성은 골밀도의 높고 낮음에 관계없이 유지되는 것으로 미루어 보아 백색지방과 구별되는 골수지방의 특징이라고 할 수 있다. 나아가 유전자의 전사체 발현 양상에 있어서도 골수지방과 피하지방의 차이가 있음이 최

근 동물모델과 사람 조직에서 보고되었다[17]. 연구에 따르면 골수지방은 포도당 대사 및 인슐린 반응성과 관련된 유전자의 발현이 피하지방에 비해 크게 낮고, 갈색지방 특이적 유전자의 발현은 거의 검출되지 않는 것으로 보아 분자적 수준에서도 다른 지방조직과 구별되며, 이를 토대로 골수지방이 다른 지방조직과 구별되는 기능을 수행할 것으로 예상해볼 수 있다.

2. 골수지방조직과 골 건강

골수지방의 증가와 뼈 강도 사이의 상관관계가 여러 임상 관찰 연구를 통하여 보고되었다. 저강도 척추 골절상 경험이 있는 골다공증 환자의 장골능선 뼈(iliac crest bone) 절편에서 골수지방조직 또는 해면골이 차지하는 용적을 정상인의 뼈와 비교해 보았을 때, 골다공증 환자에서 뼈 용적은 감소하고 골수지방 용적은 증가한 것이 확인되었다[2]. 같은 해, 다른 연구팀에서는 양성자 자기공명분광법(proton magnetic resonance spectroscopy) 촬영에서 뼈가 약해진 소견을 보이는 사람들과 정상인의 L2 요추 지방 비율을 확인한 결과, 뼈 약화와 지방 비율 증가 사이 유의미한 상관관계가 있음을 확인하였다[18]. 이러한 골수지방과 뼈 강도 사이 음의 상관관계는 지방세포와 조골세포가 모두 골수중간엽줄기세포(bone marrow mesenchymal stem cell)로부터 분화되며, 한쪽 계통으로 분화가 유도되면 다른 쪽 계통의 분화는 제한되기 때문이라고 할 수 있다.

골수중간엽줄기세포의 분화는 호르몬과 세포에서 분비되는 자가/주변인자(autocrine/paracrine factors) 및 전사인자에 의해 골 항상성을 유지하는 방향으로 정교하게 조절된다[19]. 조골세포 분화를 촉진하는 것으로 알려진 bone morphogenetic protein 2 (BMP2)와 Wnt 신호는 지방세포 분화를 억제한다. BMP2에 의해 유도된 조골분화에서 canonical Wnt 신호전달은 지방세포분화 전사인자인 CCAAT-enhancer-binding protein alpha (C/EBP α) 프로모터 부분에 DNA 메틸화를 유도함으로써 지방세포 분화를 억제하고[20], non-canonical Wnt 신호전달은 또 다른 지방세포분화 전사인자인 peroxisome proliferator-activator receptor gamma (PPAR γ)의 활성화를 억제한다[21]. 반면, 덱사메타손(dexamethasone)에 의한 C/EBP α 프로모터의 DNA 메틸화 억제는 조골세포가 지방세포로 전환 분화(transdifferentiation) 되도록 하는데, 이는 스테로이드 유발성 골다공증에서 골수지방이 증가하게 되는 기전이다[22].

골수 내 지방세포 분화를 억제하여 그 반작용으로 조골세포 분화를 촉진하는 결과를 얻고, 이를 통해 노화와 골다공증을 제어하기 위한 연구가 진행되고 있다. 특히 Wnt 신호전달의 저해 단백질 sclerostin의 기능을 억제하는 연구가 보고되었다. Sclerostin은 골세포 특이적으로 분비되며, 조골세포 증식과 기능을 억제하는 당단백이다[23]. Sclerostin 중화항체를 폐경 후

골다공증 동물모델에 투여하였을 때, 골밀도와 강도의 증진이 보고되었고[24], 항-sclerostin 인간화 단일항체인 로모소주맙(romosozumab)의 임상시험에서 골다공증 환자의 골밀도 증진에 유의미한 결과가 보고되었다[25]. 로모소주맙은 2019년 미국식품의약국의 승인을 받아 다른 골다공증 치료제를 사용할 수 없거나, 치료효과가 없는 골절 고위험군의 치료에 사용되고 있다.

골수지방 조절로 골량 증진이 가능한지를 확인한 또 다른 예로는 노인성 골다공증 마우스 모델에 PPAR γ 의 길항제를 투여한 연구이다[26]. 본 연구자는 senescence-accelerated mouse prone 6에 bisphenol A diglycidyl ether (BADGE)를 투여한 후, 골수지방과 골량의 변화를 확인하였다. 하지만 기대와는 다르게 유의미한 결과를 확인하지 못하였다. 이는 Botolin과 McCabe [27]가 streptozotocin 유발 당뇨 쥐에서 확인한 결과와 어느 정도 일치한다. 연구에 따르면 BADGE 투여가 당뇨 쥐의 골수지방에는 억제 효과가 있었지만, 골 증진은 확인되지 않았다고 보고한 바 있다. 하지만 위의 두 결과만으로 골수지방 억제와 골량 증진의 상관관계가 없다고 결론을 내리기 전 확인해 보아야 할 사항이 있다. 앞의 두 연구에서 사용한 화합물은 PPAR γ 의 길항제인데, PPAR γ 가 백색지방세포 분화의 핵심 조절 유전자(master regulator)이지만, 골수지방세포 분화에 있어서는 그 기능이 제한적이라는 것이다. 실제로 골수지방세포에서는 백색지방세포보다 현저히 낮은 수준의 PPAR γ 발현이 확인된 바 있다[28]. 앞으로의 연구에서는 골수지방세포 분화의 핵심 조절 유전자를 규명하고, 그것의 길항작용이 골량 증진에 미치는 효과를 확인하는 것이 필요할 것이다.

골수지방세포의 분화단계를 조절하는 것이 아닌 이미 형성된 골수지방의 기능을 제어하여 골 기능을 회복시키는 것을 또 다른 전략으로 생각해 볼 수 있다. Ambrosi 등[11]은 골수에서 지방, 조골, 연골세포 모두 분화 가능한 CD45⁺CD31⁻Scal⁺CD24⁺ 세포 그룹과 지방세포 계통으로 분화에 특화된 CD45⁺CD31⁻Scal⁺CD24⁻ 세포 그룹을 분리하였다. 이 두 그룹 세포들의 RNA 염기서열분석을 수행하였을 때, dipeptidyl peptidase-4 (DPP4) 발현이 지방전구세포 그룹에서 높은 것을 확인하였다. DPP4 억제제인 시타글립틴(sitagliptin)은 당뇨 치료제로 골절 마우스 모델에 DPP4 억제제를 주사하였을 때, 대조군에 비해 골 재생이 빠르게 되는 효과가 있는 것으로 나타났다. 제2형 당뇨 환자에게서 DPP-4 억제제 투여 유무에 따른 골절 발생 위험도를 메타분석으로 28개 임상시험에서 확인해 보았을 때, DPP-4 억제제를 이용한 치료로 골절 위험도를 낮출 수 있다는 연구결과가 보고되기도 하였다[29]. 앞으로의 연구에서는 골수지방의 핵심 조절인자를 규명하고, 골다공증 치료 및 골절 예방을 위한 새로운 치료 전략 수립에 응용 가능성

을 확인해 보는 것이 필요할 것으로 생각된다.

3. 골수지방조직과 조혈

조혈기관인 골수는 출생 시 전체가 혈액세포로 구성되어 있는 반면, 점차 골수지방세포의 양이 늘어 성인의 경우 혈액세포의 비율은 약 30% 정도로 감소한다. 골수지방과 조혈의 상관관계에 대해서는 폐경 전 여성을 대상으로 한 단면연구에서, 골수지방 양이 많을수록 혈중 적혈구와 백혈구 수치는 낮은 것이 보고되었다[30]. 같은 연구에서 신경성 식욕부진이며, 무월경인 여성에게 6개월 동안 에스트로겐 패치를 사용하게 한 결과, 골수지방의 감소와 함께 적혈구 수와 용적이 증가한 결과를 확인하였다. 또한 granulocyte-colony stimulating factor 투여에 의해 골수구형성이 증가한 쥐에서 골수지방이 감소하는 것과[31], 방사선요법 또는 항암 화학요법 시행으로 혈액세포 수가 감소하였을 때 골수지방세포의 급격한 증가가 관찰되는 연구결과들이 보고된 바 있다[12,32]. 골수지방세포 크기 변화의 유연성과 이에 따른 조혈기능 변화의 밀접한 연관성은 골수지방세포가 혈액세포가 사멸한 자리를 단순히 채우는 수동적인 세포가 아닌 조혈을 조절하는 주체로 기능할 것을 예상할 수 있게 한다.

골수지방세포에 의한 조혈 미세환경 억제를 Naveiras 등[33]이 보고한 바 있다. 골수지방의 비율이 적은 흉곽 뼈와 골수지방이 많은 꼬리 뼈의 CD45⁺ 세포를 분리하여 그 구성과 분화능을 비교하여 보았다. 그 결과, 골수지방의 비율이 높을 때 조혈전구세포의 비율이 낮고, 집락형성능(colony-forming unit)도 감소한 것을 확인하였다. 또한 지방세포가 없는 형질전환 쥐 A-ZIP/F-1에서 동종 골수이식 후 조혈세포의 회복이 촉진되는 것을 통하여, 골수지방이 조혈을 억제하는 것을 보고한 바 있다. 그 후 Ambrosi 등[11]은 이 연구를 더욱 발전시켜 마우스 골수이식 모델에 지방전구세포 또는 조골전구세포를 동시 이식하여 보았을 때, 지방전구세포를 동시 이식한 그룹에서는 조혈모세포 생착이 지연되는 결과를 확인하였다. 골수지방은 monocyte chemoattractant protein-1을 분비하여 골수지방 증가와 조혈모세포 감소를 유도한다[34]. 하지만 다른 연구들에서는 골수지방 전구세포가 조혈에 필요한 인자들을 분비하며 조혈모세포의 유지 및 증식에 긍정적인 역할을 하는 것이 보고되기도 하였다[35,36]. 이는 골수지방은 조혈기능 유지를 위해 필요한 골수 미세환경을 구성하지만, 비만과 같은 병태생리학적 환경에서는 조혈 억제자로 기능함을 나타낸다. 따라서 골수지방의 분화단계에 따라 조혈에 미치는 영향을 구분하여 이해하고, 조혈을 증진시키는 방향으로 골수지방을 조절하는 연구가 수행되어야 할 것이다.

다음으로 골수암에서 골수지방의 변화와 역할을 확인해보

고자 한다. 급성 골수성 백혈병은 골수 내 백혈병 모세포가 급속하게 증가하여 골수구-적혈구 형성(myelo-erythropoiesis)에 장애가 발생하는데, Boyd 등[37]은 이것이 백혈병 모세포에 의한 골수지방 억제에 의해 매개됨을 규명하였다. 연구팀은 PPAR γ 작용제인 GW1929 투여로 골수지방 분화를 유도하였을 때, 백혈병세포의 증식 및 분화가 억제되고 골수구-적혈구 형성이 회복됨을 확인하였다. 반면, 골수지방의 조절이 질환의 악화에 영향을 미친 결과도 보고되었는데, 백혈병 모세포가 골수지방의 hormone sensitive lipase의 인산화를 유도하여 지방 분해를 촉진하고, 지방 분해의 산물인 유리지방산은 fatty acid binding protein 4에 의해 백혈병 모세포로 전달되어 백혈병세포의 증식을 유도하는 것이 보고되었다[38]. 이러한 기전은 전립선암의 골전이에서도 확인되었는데[39], 이는 골수암 또는 암의 골전이에서 골수지방 조절을 응용한 새로운 치료법 개발을 가능하게 할 것으로 기대된다.

4. 골수지방조직과 영양

에너지 저장고로서 역할을 하는 지방세포의 특성으로 인해 비만에서 골수지방조직 연구가 자연스럽게 진행되었고, 예상과 같이 비만에서 골수지방조직의 증가가 관찰되었다. 하지만 연령, 성별 및 질병의 유무에 따라 다른 결과가 도출되었다. 비만인 가입기 여성(32.8 ± 7.1 세)의 골수지방을 측정할 결과, 복부지방과 골수지방 사이 양의 상관관계를 확인할 수 있었다. 특히 척추 골수지방이 많을수록 골수지방이 많고, 골밀도가 낮은 것이 보고되었다[40]. 사춘기 이전 4-10세 여자 아이들을 대상으로 한 연구에서도 체중과 골수지방 양이 비례하는 것으로 나타났다[41]. 반면, 40-60대 남녀 모두를 포함한 다른 연구에서는 체질량지수보다는 제2형 당뇨병 질환의 유무에 따라 비만과 골수지방 사이 유의미한 상관관계가 있는 것으로 나타났다[42]. 혈액 내 지표로는 포도당과 당화혈색소가 골수지방 증가와 비례하여 증가하였지만, 인슐린이나 인슐린 저항성 수치(insulin resistance index)는 관계가 없는 것으로 보고되었다[43]. 또한 골수지방 양은 체질량지수, 나이 또는 인슐린 저항성과 관계없이 혈중 중성지방, 근육 세포 내 지질(intramyocellular lipid) 및 간 내 지질(intrahepatic lipid)로 확인되는 이소성 지질 축적과 함께 증가하는 것이 확인되었다[44]. 종합하면, 폐경 전 여성의 경우 비만도와 골수지방 양이 비례하지만, 40대 이상 남녀 모두에서는 비만도보다는 혈당 및 이소성 지방축적에 따라 골수지방이 증가하는 것을 알 수 있다.

비만일 경우 골수중간엽줄기세포는 조골전구세포보다 지방전구세포에 가까운 유전체 발현 양상을 보이는 것이 인간과 실험동물에서 동일하게 나타났다[45,46]. 골수중간엽줄기세포의 지방세포 계통으로 분화는 조골세포 분화의 감소 및 이에 따른

골 형성의 감소를 가져온다. 이는 비만에서 골절 발생이 증가하는 것의 작용기전이라 할 수 있다. 골수지방조직은 비만에서 지방세포의 크기와 수가 증가한다는 점에서 백색지방조직과 같지만, 염증이나 인슐린 반응성에서는 백색지방조직과 다른 기능을 하는 것으로 보인다. 즉, 비만에서 백색지방조직은 염증 촉진 및 인슐린 저항성을 유도하지만, 골수지방조직은 염증 관련 유전자인 TNF- α , IL-1 β , lipocalin 2의 발현이 오히려 감소하고[45], 인슐린 신호전달에서 Akt 인산화가 정상 수준인 것으로 나타났다[46]. 이를 통해 골수지방은 감염과 같은 상황에서 골수 기능 유지에 중요한 역할을 할 수 있을 것으로 생각된다. 반면, 정상인에서 골수지방은 기초 포도당 흡수(basal glucose uptake)가 높아 인슐린에 의한 포도당 흡수는 오히려 백색지방에 비해 낮은 수준을 보였다[17]. 근육에 흡수되는 포도당 중 30% 가량은 골수에 흡수되며, 이는 골수 내 지방신생 과정을 통해 저장되는데, 이는 조혈 등 골수 기능 유지를 위한 국소적 에너지원으로 사용되는 것으로 생각된다.

골수지방의 증가는 비만과 영양학적으로 상반된 질환인 거식증에서도 관찰된다. 연구가 거듭될수록 종과 계통, 성별 및 연령 등 여러 가지 인자들에 따라 다양한 결과들이 도출되고 있지만, 사람을 대상으로 한 연구의 내용을 정리하면 다음과 같다. 신경성 거식증 환자는 골밀도가 낮고 골수지방이 전체 지방조직 양의 31%까지 증가하는 것이 보고된 바 있다[9,47]. 또 다른 연구에서는 골수 조직 단면검사를 통해 확인해보았을 때, 질환의 경중에 따라 다른 결과가 관찰되었다. 거식증 환자에게서 정상인에 비해 증가한 골수지방 양과 세포 크기의 증가가 관찰되었지만, 질환의 상태가 심각할수록 골수가 젤라틴화되며, 골수지방 양이 감소하고 크기 또한 감소하는 것으로 확인되었다[48]. 하지만 젤라틴화된 골수는 거식증의 상태가 호전되면서 다시 정상화되고, 골수지방세포 크기가 증가하였으며, 거식증에서 회복된 경우 골수지방이 감소하는 것으로 나타났다[49]. 다른 연구에서는 거식증의 상태가 가벼운 청소년기 여자 아이들에서는 골수지방의 증가가 환자의 연령대에 따라 다르게 나타나는 것이 보고되었다. 17세 이상에서는 성인과 같이 체질량지수가 낮을수록 골수지방 양도 적은 것으로 나타났다[50]. 거식증에서 골수지방의 증가는 영양 결핍 상황에서 특정 기능을 수행할 것으로 생각되며, 이에 대한 추가 연구가 요구된다.

결론

지금까지 골수지방의 증가가 관찰되는 여러 가지 생리학적, 병태생리학적 환경에 관하여 살펴보았다. 우리 몸의 전체적인

골격을 이루는 뼈와 그 내부를 채우고 있는 골수는 인체에서 차지하는 부피를 생각해 볼 때 그 중요성이 큰 기관이라고 할 수 있다. 골수지방조직은 백색지방이나 갈색지방과 다른 특성을 나타내고 그 기능 또한 구별되므로, 골수지방의 기능 및 조절인자에 대한 심도 깊은 이해가 요구된다. 또한 노화와 함께 증가하는 특성이 있으므로 골수지방에 대한 이해는 건강한 노화를 이루는 데 도움이 될 것이다. 나아가 골수지방 조절을 통하여 골, 조혈 및 대사 기능의 증진을 이루고 관련 질환의 새로운 치료 전략을 제시할 수 있을 것으로 기대된다.

감사의 글

이 성과는 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임(No. 2020R1C1C1014665).

References

- Kricun ME. Red-yellow marrow conversion: its effect on the location of some solitary bone lesions. *Skeletal Radiol* 1985;14:10-19.
- Justesen J, Stenderup K, Ebbesen EN, Mosekilde L, Steiniche T, Kassem M. Adipocyte tissue volume in bone marrow is increased with aging and in patients with osteoporosis. *Biogerontology* 2001;2:165-171.
- Schwartz AV, Sigurdsson S, Hue TF, Lang TF, Harris TB, Rosen CJ, et al. Vertebral bone marrow fat associated with lower trabecular BMD and prevalent vertebral fracture in older adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:2294-2300.
- Fazeli PK, Horowitz MC, MacDougald OA, Scheller EL, Rodeheffer MS, Rosen CJ, et al. Marrow fat and bone: new perspectives. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:935-945.
- Piotrowska K, Tarnowski M. Bone marrow adipocytes: role in physiology and various nutritional conditions in human and animal models. *Nutrients* 2021;13:1412.
- Tratwal J, Rojas-Sutterlin S, Bataclan C, Blum S, Naveiras O. Bone marrow adiposity and the hematopoietic niche: a historical perspective of reciprocity, heterogeneity, and lineage commitment. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2021;35:101564.
- Stockman R. The action of arsenic on the bone-marrow and blood. *J Physiol* 1898;23:376-382.
- Yeung DK, Griffith JF, Antonio GE, Lee FK, Woo J, Leung PC. Osteoporosis is associated with increased marrow fat content and decreased marrow fat unsaturation: a proton MR spectroscopy study. *J Magn Reson Imaging* 2005;22:279-285.
- Cawthorn WP, Scheller EL, Learman BS, Parlee SD, Simon BR, Mori H, et al. Bone marrow adipose tissue is an endocrine organ that contributes to increased circulating adiponectin during caloric restriction. *Cell Metab* 2014;20:368-375.
- Botolin S, McCabe LR. Bone loss and increased bone adiposity in spontaneous and pharmacologically induced diabetic mice. *Endocrinology* 2007;148:198-205.
- Ambrosi TH, Scialdone A, Graja A, Gohlke S, Jank AM, Bocian C, et al. Adipocyte accumulation in the bone marrow during obesity and aging impairs stem cell-based hematopoietic and bone regeneration. *Cell Stem Cell* 2017;20:771-784.
- Kim YH, Cho KA, Lee HJ, Park M, Shin SJ, Park JW, et al. Conditioned medium from human tonsil-derived mesenchymal stem cells enhances bone marrow engraftment via endothelial cell restoration by pleiotrophin. *Cells* 2020;9:221.
- Hui SK, Sharkey L, Kidder LS, Zhang Y, Fairchild G, Coghill K, et al. The influence of therapeutic radiation on the patterns of bone marrow in ovary-intact and ovariectomized mice. *PLoS One* 2012;7:e42668.
- Cawthorn WP, Scheller EL, Parlee SD, Pham HA, Learman BS, Redshaw CM, et al. Expansion of bone marrow adipose tissue during caloric restriction is associated with increased circulating glucocorticoids and not with hypoleptinemia. *Endocrinology* 2016;157:508-521.
- Trubowitz S, Bathija A. Cell size and plamitate-1-14c turnover of rabbit marrow fat. *Blood* 1977;49:599-605.
- Griffith JF, Yeung DK, Ahuja AT, Choy CW, Mei WY, Lam SS, et al. A study of bone marrow and subcutaneous fatty acid composition in subjects of varying bone mineral density. *Bone* 2009;44:1092-1096.
- Suchacki KJ, Tavares AA, Mattiucci D, Scheller EL, Papanastasiou G, Gray C, et al. Bone marrow adipose tissue is a unique adipose subtype with distinct roles in glucose homeostasis. *Nat Commun* 2020;11:3097.
- Schellinger D, Lin CS, Hatipoglu HG, Fertikh D. Potential value of vertebral proton MR spectroscopy in determining bone weakness. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001;22:1620-1627.
- Tencerova M, Kassem M. The bone marrow-derived stromal cells: commitment and regulation of adipogenesis. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2016;7:127.
- Fan Q, Tang T, Zhang X, Dai K. The role of CCAAT/enhancer binding protein (C/EBP)-alpha in osteogenesis of C3H10T1/2 cells induced by BMP-2. *J Cell Mol Med* 2009;13(8B):2489-2505.
- Li Y, Jin D, Xie W, Wen L, Chen W, Xu J, et al. PPAR- γ and Wnt regulate the differentiation of MSCs into adipocytes and osteoblasts respectively. *Curr Stem Cell Res Ther* 2018;13:185-192.
- Li J, Zhang N, Huang X, Xu J, Fernandes JC, Dai K, et al. Dexamethasone shifts bone marrow stromal cells from osteoblasts to adipocytes by C/EBPalpha promoter methylation. *Cell Death Dis* 2013;4:e832.
- van Bezooijen RL, Roelen BA, Visser A, van der Wee-Pals L, de Wilt E, Karperien M, et al. Sclerostin is an osteocyte-expressed negative regulator of bone formation, but not a classical BMP antagonist. *J Exp Med* 2004;199:805-814.
- Ominsky MS, Vlasseros F, Jolette J, Smith SY, Stouch B, Doellgast G, et al. Two doses of sclerostin antibody in cynomolgus monkeys increases bone formation, bone mineral density, and bone strength. *J Bone Miner Res* 2010;25:948-959.

25. McClung MR, Grauer A, Boonen S, Bolognese MA, Brown JP, Diez-Perez A, et al. Romosozumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2014;370:412-420.
26. Kim YH, Park M, Cho KA, Kim BK, Ryu JH, Woo SY, et al. Tonsil-derived mesenchymal stem cells promote bone mineralization and reduce marrow and visceral adiposity in a mouse model of senile osteoporosis. *Stem Cells Dev* 2016;25:1161-1171.
27. Botolin S, McCabe LR. Inhibition of PPARgamma prevents type I diabetic bone marrow adiposity but not bone loss. *J Cell Physiol* 2006;209:967-976.
28. Liu LF, Shen WJ, Ueno M, Patel S, Kraemer FB. Characterization of age-related gene expression profiling in bone marrow and epididymal adipocytes. *BMC Genomics* 2011;12:212.
29. Monami M, Dicembrini I, Antenore A, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and bone fractures: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Care* 2011;34:2474-2476.
30. Polineni S, Resulaj M, Faje AT, Meenaghan E, Bredella MA, Bouxsein M, et al. Red and white blood cell counts are associated with bone marrow adipose tissue, bone mineral density, and bone microarchitecture in premenopausal women. *J Bone Miner Res* 2020;35:1031-1039.
31. Li Z, Hardij J, Evers SS, Hutch CR, Choi SM, Shao Y, et al. G-CSF partially mediates effects of sleeve gastrectomy on the bone marrow niche. *J Clin Invest* 2019;129:2404-2416.
32. Yamazaki K, Allen TD. Ultrastructural and morphometric alterations in bone marrow stromal tissue after 7 Gy irradiation. *Blood Cells* 1991;17:527-549.
33. Naveiras O, Nardi V, Wenzel PL, Hauschka PV, Fahey F, Daley GQ. Bone-marrow adipocytes as negative regulators of the haematopoietic microenvironment. *Nature* 2009;460:259-263.
34. Ferland-McCollough D, Maselli D, Spinetti G, Sambataro M, Sullivan N, Blom A, et al. MCP-1 feedback loop between adipocytes and mesenchymal stromal cells causes fat accumulation and contributes to hematopoietic stem cell rarefaction in the bone marrow of patients with diabetes. *Diabetes* 2018;67:1380-1394.
35. Tikhonova AN, Dolgalev I, Hu H, Sivaraj KK, Hoxha E, Cuesta-Dominguez A, et al. The bone marrow microenvironment at single-cell resolution. *Nature* 2019;569:222-228.
36. Baccin C, Al-Sabah J, Velten L, Helbling PM, Grunschlager F, Hernandez-Malmierca P, et al. Combined single-cell and spatial transcriptomics reveal the molecular, cellular and spatial bone marrow niche organization. *Nat Cell Biol* 2020;22:38-48.
37. Boyd AL, Reid JC, Salci KR, Aslostovar L, Benoit YD, Shapovalova Z, et al. Acute myeloid leukaemia disrupts endogenous myelo-erythropoiesis by compromising the adipocyte bone marrow niche. *Nat Cell Biol* 2017;19:1336-1347.
38. Shafat MS, Oellerich T, Mohr S, Robinson SD, Edwards DR, Marlein CR, et al. Leukemic blasts program bone marrow adipocytes to generate a protumoral microenvironment. *Blood* 2017;129:1320-1332.
39. Herroon MK, Rajagurubandara E, Hardaway AL, Powell K, Turchick A, Feldmann D, et al. Bone marrow adipocytes promote tumor growth in bone via FABP4-dependent mechanisms. *Oncotarget* 2013;4:2108-2123.
40. Bredella MA, Torriani M, Ghomi RH, Thomas BJ, Brick DJ, Gerweck AV, et al. Vertebral bone marrow fat is positively associated with visceral fat and inversely associated with IGF-1 in obese women. *Obesity (Silver Spring)* 2011;19:49-53.
41. L Newton A, J Hanks L, Davis M, Casazza K. The relationships among total body fat, bone mineral content and bone marrow adipose tissue in early-pubertal girls. *Bonekey Rep* 2013;2:315.
42. de Araujo IM, Salmon CE, Nahas AK, Nogueira-Barbosa MH, Elias J Jr, de Paula FJ. Marrow adipose tissue spectrum in obesity and type 2 diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol* 2017;176:21-30.
43. de Paula FJ, de Araujo IM, Carvalho AL, Elias J Jr, Salmon CE, Nogueira-Barbosa MH. The relationship of fat distribution and insulin resistance with lumbar spine bone mass in women. *PLoS One* 2015;10:e0129764.
44. Bredella MA, Gill CM, Gerweck AV, Landa MG, Kumar V, Daley SM, et al. Ectopic and serum lipid levels are positively associated with bone marrow fat in obesity. *Radiology* 2013;269:534-541.
45. Tencerova M, Figeac F, Ditzel N, Taipaleenmaki H, Nielsen TK, Kassem M. High-fat diet-induced obesity promotes expansion of bone marrow adipose tissue and impairs skeletal stem cell functions in mice. *J Bone Miner Res* 2018;33:1154-1165.
46. Tencerova M, Frost M, Figeac F, Nielsen TK, Ali D, Lauterlein JL, et al. Obesity-associated hypermetabolism and accelerated senescence of bone marrow stromal stem cells suggest a potential mechanism for bone fragility. *Cell Rep* 2019;27:2050-2062.
47. Bredella MA, Fazeli PK, Daley SM, Miller KK, Rosen CJ, Klbaniski A, et al. Marrow fat composition in anorexia nervosa. *Bone* 2014;66:199-204.
48. Abella E, Feliu E, Granada I, Milla F, Oriol A, Ribera JM, et al. Bone marrow changes in anorexia nervosa are correlated with the amount of weight loss and not with other clinical findings. *Am J Clin Pathol* 2002;118:582-588.
49. Fazeli PK, Bredella MA, Freedman L, Thomas BJ, Breggia A, Meenaghan E, et al. Marrow fat and preadipocyte factor-1 levels decrease with recovery in women with anorexia nervosa. *J Bone Miner Res* 2012;27:1864-1871.
50. Ecklund K, Vajapeyam S, Mulkern RV, Feldman HA, O'Donnell JM, DiVasta AD, et al. Bone marrow fat content in 70 adolescent girls with anorexia nervosa: magnetic resonance imaging and magnetic resonance spectroscopy assessment. *Pediatr Radiol* 2017;47:952-962.