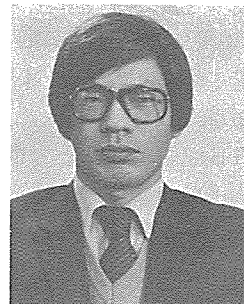


골조직대사와 부갑상선호르몬

서울대학교 치과대학 치과약리학교실 및 치학연구소

조교수 김 관 식



- 서 론 -

골조직대사와 Ca대사에 중요한 역할을 하고 있는 부갑상선호르몬(parathyroid hormone, PTH)의 생물학적 기능은 1925년 Collip와 Clark에 의해 보고된 이래 많은 연구가 진행되어 왔다.

PTH는 84 amino acid로 구성된 peptide hormone으로 그 기능은 amino terminal의 34 amino acid(1~34)에 의해 발현된다. PTH효과는 다른 peptide hormone과 마찬가지로 세포표면의 수용체에 의해 증개되며 수용체와의 결합시 PTH의 3~34 amino acid가 중요한 부위로 작용한다.

1970년대 이미 많이 진행된 바 있는 PTH 자체에 관한 연구와는 달리 이의 생물학적 기능은 골조직의 장기배양(organ culture)방법에 의해 연구되어 왔으나 실험방법의 한계성과 골조직 구성성분의 이질성과 같은 장애요인으로 아직까지 정확히 밝혀지지 않고 있다.

골조직의 구성세포는 매우 다양하며 적어도 4 종류이상 즉 파골세포, 조골세포, 조골세포와 파골세포의 전구세포를 포함한 조섬유양세포(fibroblast-like cell) 및 골세포(osteocyte)로 구성되어 있으며 이들의 형태와 존재부위가 상이함은 각기 특이적인 기능을 가지고 있음을 시사하여 주며 수년전까지 대부분의 학자들은 골형성과 흡수가 각기 조골세포와 파골세포의 독자적인 기능에 의한 것으로 여겨왔다.

그러나 근래 골조직구성세포의 분리 및 배양기술의 진전과 더불어 진행된 골조직에 대한 PTH작용에 관한 inter-and intra-cellular level의 연구결과 파골세포뿐 아니라 조골세포도 골흡수에 관여한다는 가설이 대두되고 있으며 생물학적 기능이 없는

것으로 여겨져 왔던 골기질의 분해산물도 조골세포 및 파골세포와 밀접한 관련성을 갖는 단핵세포에 대해 화학주성인자로 작용한다는 보고등 종래의 개념과 상이한 연구결과가 많이 보고되고 있다. 따라서 골조직대사에 미치는 PTH의 영향은 골조직세포들과 세포의 기질 모두에 대한 작용의 총화로 여겨질 수 있어 tissue 및 cellular level의 PTH작용에 관한 고찰은 전반적인 골조직대사의 이해에 많은 도움이 될 것으로 생각된다.

- Tissue level에서의 PTH작용 -

PTH에 의한 골조직의 생화학적 반응은 크게 두 가지 즉 급속한 이화작용에 의한 골흡수와 완만한 동화작용에 의한 골형성으로 대분될 수 있다.

급속한 골흡수촉진효과는 혈장내 Ca농도 유지기능과 골조직소실을 수반하는 여러질환과 관련하여 많은 연구가 되어 왔으나 골형성촉진효과는 이미 1930년대부터 알려지고 있으나 아직까지 상세히 밝혀지지 않고 있다.

1) 골흡수작용

PTH의 골조직에 대한 영향은 파골세포의 골흡수촉진과 조골세포에 의한 골형성억제작용으로 대표될 수 있다.

생체 또는 배양골조직을 PTH로 처리한 경우 골조직에서 유리된 Ca에 의해 혈장과 배양액의 Ca농도 증가를 관찰할 수 있다. Ca의 유리는 골조직기질의 분해와 연관되어 있으며 기질분해는 파골세포에 주로 존재하는 효소인 acid phosphatase, β -glucuronidase, carbonic anhydrase등 단백질 분해 효소

와 산형성효소의 증가와 비례한다.

이외에도 PTH는 hyaluronic acid 합성을 촉진시키나 골흡수와 어떠한 관련성이 있는지 알려지지 않고 있다.

PTH는 파골세포를 활성화시켜 석회화기질의 파괴를 유발시킬 뿐 아니라 조골세포의 collagen, osteocalcin 등 골형성과 유관한 단백질의 합성을 억제시키며 기질석회화에 관여하는 alkaline phosphatase 도 억제시킨다.

PTH에 의한 골조직세포의 급속한 형태변화는 조골세포와 파골세포 모두에서 관찰된다. 주사전자현미경소견에 의하면 골조직표면에 치밀하게 배열되어 있는 조골세포층은 PTH 처리로 골조직 표면으로부터 후방이동(retraction from bone surface lining)되며 이같은 변화는 골흡수기전과 유관한 것으로 여겨진다. 파골세포의 경우 골조직쪽의 highly ruffled convoluted membrane과 enocytotic vacuole의 출현, 파골세포전구단핵세포의 융합에 의한 파골세포수의 증가등이 관찰된다.

2) 골형성작용

PTH의 골형성촉진작용은 부갑상선기능증대시 관찰되는 osteosclerosis와 같은 임상적 근거, 부갑상선적출 및 low calcium diet로 유발된 부갑상선기능항진시 PTH투여로 골형성이 증가한다는 사실로 증명될 수 있다. PTH의 골형성촉진효과는 혈장의 Ca농도에 변화를 초래하지 않는 낮은 농도에서 나타난다는 점과 효과발현이 매우 완만하다는 점이 특징이다.

그러나 이같은 효과가 PTH의 골 또는 다른 조직에 대한 급속한 작용에 기인하는 이차적인 것인지 아니면 직접적인 작용에 의한 것인지나 실험방법상의 제약으로 상당기간 경과후 비로소 관찰되는 현상인지 불분명하다.

3) PTH작용의 증대물질

PTH와 골조직의 PTH수용체와의 결합에 의한 일련의 생화학적 반응에는 cAMP가 세포내 중간매개체로 작용하는 것으로 여겨지고 있다. PTH는 골조직의 cAMP 농도를 현저히 증가시키며 cAMP 유

사체인 dibutyryl cAMP (dbcAMP)도 배양골조직의 β -glucuronidase, acid phosphatase 등의 용해소체효소, Ca과 P, collagen분해산물인 hydroxyproline의 유리를 촉진시켜 PTH와 유사한 작용을 나타낸다.

그러나 PTH에 의한 골흡수시 cAMP의 증대역할에 대해서는 아직도 의문점이 남아있다. dbcAMP가 PTH와 유사한 골흡수촉진효과를 보이기는 하나 그 작용은 매우 좁은 범위의 농도에서만 관찰되고 고농도에서는 오히려 골흡수를 억제시키며 db cAMP의 최대효과는 PTH와 비교시 훨씬 약하며 PTH에 dbcAMP 또는 aminophylline (cAMP 분해효소 억제약물) 첨가시 골흡수가 억제되며 강력한 세포내 cAMP 증가효과를 갖고 있는 cholera toxin 도 골흡수를 억제시킨다. 또한 근래에는 PTH가 PTH 1-34, PTH 3-34 등을 이용, 이들이 모두 농도에 비례하는 Ca유리를 촉진시키나 PTH 3-34는 cAMP의 농도를 증가시키지 않음이 관찰되었다. 이러한 결과들은 PTH에 의한 골흡수촉진작용과 cAMP형성간의 상호 관련성이 없음을 보여주는 것으로 생각된다.

세포내 중간매개체로의 cAMP역할에 관한 상반된 결과는 골조직의 이질성 그자체와 골조직배양에 의한 실험방법으로는 상이한 세포에 대한 PTH의 직접적인 작용연구가 불가능하다는 연구방법의 한계를 반영하는 것으로 생각된다.

- Cellular level에서의 PTH작용 -

골조직 장기배양에 의한 연구방법의 문제점을 해결하기 위하여 근래 sequential enzyme digestion, density gradient 또는 물리적 방법으로 비교적 순수한 골조직 세포군을 분리하는 방법이 개발되어 cellular level에서의 골조직대사연구가 진행되고 있으며 조골세포의 경우 osteosarcoma cell line도 많이 이용되고 있다.

1) 조골세포에 대한 작용

골형성이 조골세포의 대사결과라는 종전의 개념은 분리된 골세포배양실험에 의해서도 골기질을 구성하는 대부분의 단백질이 조골세포로부터 합성됨이 밝혀져 다시 확인된 바 있다.

조골세포는 type I, collagen, alkaline phosphatase 외에도 최근 collagen, Ca과 결합능을 갖는 γ -carboxyglutamic acid protein(osteocalcin)과 phosphoprotein(osteonection) 등 석회화과정과 밀접한 관련성을 가질 것으로 보여지는 골단백질도 형성하며 PTH처리시 phosphoprotein을 제외한 모든 단백질 합성이 억제된다.

이와는 달리 골형성과 함께 중요한 골조직대사인 골흡수가 파골세포에만 의한다는 부분에 대하여는 많은 의문점이 제기되고 있다. 골흡수시 골조직세포간의 상호작용가능성은 파골세포에 의한 골흡수와 시간적, 위치적으로 이에 후속되는 골형성과 같은 coupling현상, 골흡수촉진호르몬인 PTH가 파골세포뿐만아니라 조골세포의 생화학적, 형태적 변화를 야기시킨다는 사실들과 관련되어 이미 오래전부터 대두되어 왔으나 실험방법상의 제약으로 확실히 규명되지 않고 있었다. 그러나 최근 특정세포군을 이용한 실험결과 조골세포가 골흡수에 직접 또는 간접적인 조절기능을 가지고 있음이 밝혀졌으며 이중 i) PTH수용체가 파골세포 또는 파골세포의 전구세포에는 존재치 않고 조골세포 및 이의 전구세포에만 존재하며 PTH와 마찬가지로 강력한 골흡수 촉진작용을 갖는 vitamin D₃의 수용체도 조골세포에 존재하며, ii) 조골세포가 골흡수촉진물질인 PGE₂를 생성하며 PTH에 의해 그 생성이 촉진되고, iii) 조골세포가 골기질분해효소인 collagenase를 합성, 분비한다는 보고등은 지금까지의 골흡수가 파골세포에 의해서만 나타난다는 종래의 개념과는 달리 조골세포도 골흡수에 관여한다는 명백한 근거를 제시해 주는 것으로 여겨진다. 조골세포의 collagenase는 석회화되지 않은 유골조직(osteoid tissue)를 분해하여 파골세포의 골조직부착을 용이하게 해준다. 대부분의 골조직표면세포층은 조골세포 및 이의 전구세포들로 구성되어 있으며 골표면 세포층과 석회화된 기질사이에는 새로이 형성된 아직 석회화되지 않은 상태의 유골조직이 존재한다.

파골세포는 석회화된 기질에 부착되어 이를 흡수할 수 있으나 골표면세포층이나 유골조직이 존재할 경우 그기능을 나타내지 못하며 따라서 골흡수를 촉진시키는 여러 호르몬이 유골조직을 분해하는 조골세포의 collagenase합성, 분비 및 활성화에 영향을 미치는 PTH 등에 의한 골흡수시 기질분해에 조

골세포가 관여함을 보여주는 것으로 생각된다. 또한 PTH는 조골세포의 형태변화를 초래, 골표면으로부터 retraction되어 일시적인 골표면세포층의 단절로 파골세포가 석회화기질에 접근할 수 있는 공간을 만들어 주는 것으로 보인다.

이러한 점들을 종합하여 보면 PTH에 의한 골흡수시 PTH는 조골세포의 PTH수용체와 결합, 조골세포의 형태적 변화와 생화학적 반응을 야기시킴으로 파골세포에 의한 골흡수를 가능케 한다고 생각된다. 조골세포에 대한 PTH의 작용은 cAMP에 의해 증대되는 것으로 알려지고 있으며 PTH에 의한 골조직cAMP 증가는 주로 조골세포에 기인하는 것으로 밝혀지고 있다. cAMP 외에 Ca과 phosphatidyl inositides도 PTH작용의 증대기능을 가지고 있음을 시사하는 연구도 보고되어 있으나 아직 이들간의 상호관련성은 불분명하다.

PTH는 또한 분리된 조골세포의 증식을 촉진시키는 효과를 보인다. PTH는 저농도에서 골형성을 촉진시키며 이는 조골세포의 기능활성화보다는 조골세포의 증식에 의한 것으로 여겨지며 조골세포로부터 형성된 PGE₂가 조골세포의 전구세포에 미치는 영향인 것으로 생각되고 있다.

2) 파골세포에 대한 작용

파골세포는 그 수효가 적고 fragility가 높아 세포 분리에 매우 어려운 점이 있어 골조직세포 분리시 가장 흔히 사용되는 sequential digestion에 의해 효과적으로 분리되지 않으나 최근 새로운 분리기법으로 비록 적은 수효이기는 하나 형태적 및 생화학적 연구에 충분한 파골세포를 분리할 수 있다. 골조직에 대한 PTH의 영향중 가장 큰 형태적 변화는 파골세포에서 관찰되나 분리된 파골세포를 이용한 연구결과 파골세포에는 PTH수용체가 없으며 PTH처리시 파골세포의 cAMP가 증가되지 않는 등 PTH의 직접적인 작용이 관찰되지 않았다.

또한 단일파골세포를 골편에 인위적으로 부착시킨 후 PTH로 처리한 경우 파골세포의 활성화와 골흡수의 특징적 소견이 관찰되지 않아 파골세포가 PTH의 표적세포(target cell)가 아닐 가능성을 보여 주고 있다. 이같은 결과는 골흡수촉진약물인 db cAMP, PGE₂로 배양파골세포를 처리한 경우 세포

활성화가 일어나지 않은 다른 연구와 일치한다. 그러나 파골세포를 조골세포와 함께 배양시 dbcAMP, PGE₂ 처리로 골조직흡수시에 볼 수 있는 파골세포의 활성화를 볼 수 있었다.

이들 연구결과는 모두 PTH에 의한 골흡수시 파골세포의 기능활성화가 PTH의 직접적인 작용때문 이 아니고 조골세포에 미치는 영향에 의한 이차적인 현상임을 강력히 시사해 주며 실지 조골세포를 배양한 배양액에는 파골세포의 흡수작용을 촉진시키는 물질인 연결인자(coupling factor)가 존재함이 확인된 바 있으나 이의 본태가 무엇인지 밝혀지지 않고 있다.

- 결 론 -

Cellular level에서의 PTH작용에 관한 최근의 연구로 종전의 개념과는 상이한 골조직대사에 관한 가설이 대두되고 있다.

수년전까지 골조직대사에서 골형성은 조골세포, 흡수는 파골세포에 의한 것으로 생각되어 왔으나 조

골세포가 골형성뿐 아니라 골흡수에도 관련됨을 시사하는 많은 결과가 보고되어 있으며 이중 특히 i) PTH수용체가 조골세포에만 존재하며, ii) 파골세포는 PTH에 의해 직접 활성화되지 않고 조골세포와 같이 존재시 활성화되고 조골세포 배양액에는 파골세포를 활성화시키는 연결인자가 존재하며 iii) 조골세포로부터 골기질분해효소인 collagenase가 형성, 분비된다는 보고등은 PTH의 표적세포는 파골세포가 아니라 조골세포이며 조골세포로부터 유리된 연결인자에 의해 파골세포가 활성화되며 또한 골기질분해효소를 유리하므로써 조골세포가 골흡수 직접 또는 간접적으로 관여한다는 가설의 중요한 근거가 되고 있다.

아직 조골세포에 의해 형성된 연결인자의 본태, 전구세포에 대한 작용, 골흡수와 형성어 어느 과정에서 연계되어 있는지 등 PTH에 의해 야기된 초기 반응에서 마지막 골흡수가 일어나기까지 일련의 생화학적 기전은 밝혀지지 않고 있으나 여러가지 연구기법의 발달로 멀지 않은 장래에 많은 진전이 있을 것으로 생각된다.

대한치과 교합학회 회지 제 4 권 발행

대한치과교합학회지

THE JOURNAL OF KOREAN ACADEMY OF GNATHOLOGY AND OCCLUSION



1986년 12월
제 4 권 제 1 호

DECEMBER 1986
VOLUME 4, NUMBER

대한치과교합학회지

< 교합학회지 제 4 권 제 1 호 >

대한치과 교합학회 (회장姜孝植)는 동학회지 제 4권 제 1호를 발행했다.

4·6배판 총 84면에 달하는 동학회지에는 조선대 치대 윤창근 교수의 교합면 결정기구에 의한 교합평면 설정기준에 관한 연구, 및 전남대 치대 양홍서 교수의 연마법의 차이가 Silicate Cement의 표면 조도에 미치는 영향에 관한 연구 등 2편의 연구논문과 단국대 치대의 조인호 교수의 자연치교합 조정에 관한 고찰 등 4편의 증설을 비롯하여 각종 회무에 관한 내용이 수록 되어 있다.

대한치재협회 기관지 「齒材協報」 창간

사단법인 대한치재협회 (회장金幸得)는 기관지 齒材協報 (發行人 金幸得, 編輯人 崔洛哲)가 지난 15일자로 발간, 전국회원은 물론 각 유관단체에 배포했다.

따브로이드판형 12면으로 창간된 齒材協報는 회원사로 하여금 상품유통질서확립을 기하고 기기, 재료의 원활한 수급, 회원 상호간의 이익을 도모함과 아울러 업권신장을 위한 상부상조하는 구심점이 될 것으로 기대된다.