M-L-9

원위세관에서의 칼슘 재흡수

서울대학교 의과대학 내과학교실

주 권 욱

Regulation of Calcium Reabsorption in the Distal Tubule

Kwon Wook Joo

Department of Internal Medicine Seoul National University College of Medicine

전체적인 칼슘 균형은 장을 통한 흡수, 신장에서의 재흡수, 골에서의 교환이 서로 유기적으로 연관되어 일어남으로써 유지된다. 신장은 인체의 필요에 따라 매 순간 칼슘의 재흡수를 조절함으로써 혈중 농도를 일정하게 유지한다. 사구체에서 여과되는 칼슘의 대부분은 신세관에서 거의 대부분이 재흡수되며, 약 2% 미만이 요를 통해 배설된다. 근위세관에서는 대부분의 칼슘이 소디움과 수분 재흡수와 함께 대류성으로 일어나며 여과된 칼슘의 약 70% 가량이 재흡수된다. 헨리고리 상행각에서는 약 20%의 칼슘이 재흡수되며 부갑상선 호르몬 (PTH)과 세포외액의 칼슘 농도에 영향을 받아 전위차에 의하여 세포주위통로 (paracellular pathway)를 통해 칼슘의 재흡수가 이루어지는 것으로 보인다. 칼슘 재흡수가 정밀하게 조절되는 원위곡세관과 연결세관에서는 주로 세포횡단경로 (transcellular pathway)를 통하여 재흡수되며, transient receptor protein-vallinoid 5 (TRPV5), calbindin-D28K, Na^+/Ca^{2+} exchanger (NCX1), Ca^{2+}-ATPase (PMCA1b) 등과 같은 칼슘 운반체 단백들이 관여한다.

Epithelial Ca^{2+} channel family의 하나인 TRPV5/6의 발견은 원위세관에서의 칼슘 재흡수 과정을 이해하는데 중요한 역할을 했으며, 최근 원위세관에서의 세포횡단경로를 통한 칼슘의 재흡수 과정이 밝혀지고 있다. 즉, 내강면막의 TRPV5를 통하여 칼슘이 유입되면 세포내에서 calbindin-D28K에 의하여 완충되고 세포질을 통하여 촉진확산 (facilitated diffusion)된다. 이렇게 운반된 칼슘은 전기화학적 경사에 반하여 기저외측막의 NCX1과 PMCA1b를 통하여 세포외로 배출됨으로써 원위세관을 통한 칼슘의 능동적 재흡수 과정이 이루어지는 것으로 보고 있다. 이러한 능동적 재흡수 과정은 $1,25(OH)_2D_3$, 부갑상선호르몬 (PTH), 에스트로겐, 식이 칼슘 등이 서로 연관되어 영향을 미치지만, 그 분자 기전은 아직 확실하지 않다. $1,25(OH)_2D_3$는 비타민 D 수용체 (VDR)와 반응하여 칼슘의 재흡수를 증가시키며 이 과정에서 칼슘 운반체 단백들의 변화가 동반된다. 비타민 D 결핍 동물 모델 및 세포 실험에서 TRPV5/6, Calbindin-D28K은 $1,25(OH)_2D_3$에 의하여 발현이 증가하지만, NCX1과 PMCA1b와 같은 배출에 관련된 단백의 발현은 큰 영향을 받지 않는 것으로 보인다. 부갑상선 호르몬은 두 가지 기전으로 원위세관에서의 칼슘 재흡수를 증가시킨다. protein kinase A와 protein kinase C를 통한 기전을 통하여 PTH는 칼슘의 재흡수를 즉각적으로 조절한다. 부갑상선 절제술을 시행하면 TRPV5, calbindin-D28K, NCX1의 발현이 감소하고 부갑상선 호르몬을 보충하면 다시 발현이 증가하는 동시에 칼슘 농도도 정상으로 돌아온다. 따라서 PTH는 칼슘 운반체 단백의 발현을 조절함으로써 칼슘의 재흡수에 영향을 미치는 것으로 보이며 이 과정은 단백 발현의 조절이 필요한 과정으로 다소 느린 과정이다. 폐경기 여성에서 혈중 및 요 칼슘이 증가하는 것은 골흡수 증가에 따른 이차적인 것으로 알려져 왔으나, 최근 난소를 제거한 1α-OHase knockout mouse에서 TRPV5가 감소되어 있으며 17β-estradiol을 보충하면 다시 발현이 증가된다는 것이 보고되었다. 이 결과는 에스트로겐이 비타민 D의 변화에 영향을 받지 않고 직접 칼슘 통로의 발현에 영향을 미칠 수 있다는 뜻이지만 이러한 변화가 칼슘 재흡수에 어떤 기능적 의미를 갖는 지는 아직 확실하지 않다. 식이 칼슘은 생리적 상태에서는 음성 되먹임기전으로 작용하여 1α-OHase 활성도를 낮추고 $1,25(OH)_2D_3$의 농도를 낮춰 결국 칼슘 재흡수와 칼슘운반체 단백들의 발현을 낮추는 것으로 알려져 있다. 그러나 1α-$OHase^{-/-}$ 생쥐에서 고칼슘 식이를 공급하면 낮아져 있던 TRPV5, calbindin-D28K, NCX1의 발현이 증가하는 것으로 보아 칼슘 자체가 비타민 D와 관련이 없는 기전에 의해 운반 단백들을 조절할 것으로 보인다.

신세관에서 칼슘의 재흡수에 영향을 미치는 것으로 알려진 인자들은 TRPV5를 비롯한 칼슘 운반체 단백의 발현 및 활성도에 영향을 주어 전체적인 칼슘 운반기전에 영향을 주는 것으로 보이지만 그 분자 신호전달 기전에 아직 자세히 알려져 있지 않다.