

요농축기전

— 내수질 집합세뇨관 (Inner Medullary Collecting Ducts; IMCD's)의 역할 —

서울대학교 의과대학 내과학교실

한진석

1965년 Burg에 의하여 미세해부한 단일 세뇨관 (microdissected single tubule segment)의 체외 미세 관류법 (isolate microperfused tubule technic)이 개발된 이래로 이의 결과를 이용하여 1972년 Kokko와 Rector, Stephenson은 요농축기전의 수동적 모델을 제시하였다. 그러나, 이 수동적인 모델로는 외수질의 단일 효과 (single effect)는 설명할 수 있었으나 내수질의 단일 효과와 내수질 집합세뇨관의 정확한 역할도 밝히지 못하였다.

이에 연자는 1990년 11월 27일부터 1992년 11월 25일까지 미국 국립보건연구원 (NIH) 산하 Laboratory of Kidney and Electrolyte Metabolism의 신장기전연구 분과에서 체외 미세관류법과 단일세뇨관 대사측정법을 이용하여 최근 주목받고 있는 백서의 내수질 집합세뇨관 (inner medullary collecting duct: IMCD)에서 수분과 요소의 투과성을 측정하고, 호르몬 특히 항이노호르몬의 작용기전을 그 수용체의 자극제와 길항체를 이용한 세포내 칼슘, 신세뇨관의 cAMP 생성물의 반응등 매개물질대사를 측정하여 요농축기전에 미치는 영향을 규명하고자 하였다.

1. 항이노호르몬에 의한 IMCD에서 요소와 수분투과성 활성의 역학 (Kinetics)

IMCD에서 요소와 수분은 수동적인 재흡수가 일어나는 것이 아니라, 항이노호르몬에 의하여 개념상으로 능동적으로 흡수됨이 알려져 있으나, 각기 다른 경로로 활성화 되는 것으로 추정되고 있다. 이에 항이노호르몬 존재하에, 단일 IMCD에 5초 간격으로 2분간, 그 후 5분 간격으로 40분간의 요소 및 수분의 투과율을 측정하여 여러 역학적 지표를 비교한 결과, 초기 활성화 경로는 동일하며 이는 적어도 cAMP 매개까지의 과정은 동일함을 확인하였다. 따라서, 경로의 차이보다는 channel

이나 transporter의 trafficking과 관련된 것으로 추측된다.

2. 요농축기전의 3차원구조 수학적모델의 실험적 평가

수동적모델의 문제점을 보완하여 1991년 Wexler등이 3차원 구조 수학적 모델을 성공적으로 완성하였다. 그러나, 이 모델의 2가지 기본가설인 (1)IMCD 중 기시부의 수분투과율은 항이노호르몬의 존재가 있어도 아주 낮으며, (2)내수질내 헨레 loop의 상행각과 하행각이 충분히 거리가 있어야 한다는 점이 확인된 적이 없어 이를 검증하였다. 그 결과 기저수분투과율은 기시부 IMCD에서 말단부 IMCD의 2배로 높고, 특히 항이노호르몬의 존재하에서는 더욱 증가함을 밝혔고, morphometric analysis에서는 상행각과 하행각의 거리가 불과 6 μ m로 근접되어 있음을 밝혀, Wexler등의 삼차원 구조모델이 성립할 수 없음을 확인하였으며 앞으로 새로운 수학적 모델의 필요한 기본자료를 제시하였다.

3. 내수질 집합세뇨관에서 항이노호르몬과 옥시토신 수용체에 의한 세포내 유리칼슘 조절기전

신세뇨관에서 항이노호르몬의 작용은 cAMP 활성을 통한 수분 및 요소의 투과율 증가와 phosphoinositide 대사활성을 통한 투과율 감소의 상반된 기전이 있음이 알려져 있다. 이러한 phosphoinositide 대사활성은 세포내 유리칼슘의 증가와 관련되며, 이는 항이노호르몬이 V_{1a} 수용체에 결합되어 나타나는 것으로 알려져 있다. 그러나, IMCD에서는 다른 부위의 신세뇨관과 달리 V_{1a} 수용체의 자극에는 반응이 없고, 오히려 V_{1b} , V_2 수용체, 옥시토신 수용체의 활성화에 의해 세포내 유리칼슘의 증가가 관찰되며, 이는 특이적 V_{1a} , V_{1b} , V_2 , 옥시

토신 수용체 자극제나 길항제에 대한 반응의 차이로 확인되었다. 이러한 제제들의 반응차이는 IMCD에 기존의 V_{1a} 수용체와는 다른 phosphoinositide 활성을 관여하는 새로운 수용체가 존재할 것을 시사한다.

4. 항이노호르몬으로서의 옥시토신의 역할

심한 탈수와 같은 최대 요농축시 항이노호르몬의 혈장 농도는 10 pM에 불과하지만, 체외 미세관류법에 의한 최대수분재흡수는 항이노호르몬의 농도가 이의 1,000배에 달하는 10 nM에 일어나는 것으로 밝혀졌다. 이러한 차이는 신장 간질에서 항이노호르몬의 농축이 일어나야 할 것으로 생각되지만, 모든 실험적 증거는 이에 부합되지 않았다. 그리하여 새로운 수분조절기능 인자의 존재를 생각하던 중, 처음으로 옥시토신이 항이노호르몬과 다름이 없는 기능을 가졌음을 직접적으로 밝혔다. 즉, 같은 농도의 옥시토신의 존재하에서 IMCD의 수분투과율은 항이노호르몬의 효과와 같고, 또한 cAMP 생성율도 같았다. 따라서, 기존의 요농축(반류)기전의 모델은 재검토가 필요하며 새로운 수학적모형을 위하여는 항이노호르몬뿐만 아니라 옥시토신에 대한 반응을 반드시 고려하여야 할 것이다.

5. 항이노호르몬 비의존성 IMCD의 수분투과율 조절 기전

항이노호르몬의 존재없이도 수분의 재흡수가 muscarine 수용체나 protein kinase C에 의하여 조절됨을 직접적으로 밝혀, 요농축에 미치는 영향인자임을 확인

하였고, 아울러 요농증에서 보상기전의 하나로 제시하였다.

결론적으로, 요농축기전의 규명은 항이노호르몬과 아울러 옥시토신의 항이노작용기전, 다른 종류의 수용체의 역할규명과 함께 새로운 수학적 모델로 설명될 것으로 기대한다.

REFERENCES

- 1) Wall SM, Han JS, Chou C-L, Knepper MA: *Kinetics of urea and water permeability activation by vasopressin in rat terminal IMCD. Am J Physiol* 262 (Renal Fluid Electrolyte Physiol 31 :F989-F998, 1992
- 2) Han JS, Thompson KA, Chou C-L, Knepper MA: *Experimental tests of three-dimensional model of urinary concentrating mechanism. J Am Soc Nephrol* 2:1677-1688, 1992
- 3) Maeda Y, Han JS, Gibson C, Knepper MA: *Vasopressin and oxytocin receptors coupled to Ca^{2+} mobilization in rat inner medullary collecting duct. Am J Physiol* 265 (Renal Fluid Electrolyte Physiol 34 : F15-F25, 1993
- 4) Han JS, Maeda Y, Knepper MA: *Dual actions of vasopressin and oxytocin in regulation of water permeability in terminal collecting duct. Am J Physiol* 265 (Renal Fluid Electrolyte Physiol 34 :F26-F34, 1993
- 5) Han JS, Maeda Y, Ecelbarger C, Knepper MA: *Vasopressin-independent regulation of collecting duct water permeability; role of phosphoinositide pathway. Am J Physiol (in press)*