

### ‘철분의 장내흡수 기전 및 조절’

한옥희 (하버드대학교 영양학과, 미국)

철분은 필수 성분요소로서 광범위하게 체세포기능에 기여한다. 하지만 철분결핍은 인간에게 있어서 가장 흔한 영양결핍으로 세계의 10억이 넘는 인구가 철분결핍을 안고 있다. 특히 신생아, 취학전의 아동, 임산부, 그리고 임신 가능한 여성들이 철분결핍에 걸리기 쉬운데, 철분결핍은 체내의 여러 기능과정에 악영향을 미치고 있다. 특히, 어린이의 성장과 뇌의 발달, 어린이의 탐구활동, 인체감염에 대한 저항, 그리고 전반적인 체력이나 육체활동에 많은 영향을 주고 있다. 이와는 정반대로 만약 철분이 체내에 과다하게 축적될 경우 이는 세포에 독성을 준다. 역설적으로, 체내의 철분의 과다축적 또한 영양학적으로 심각한 문제가 되고 있는데, 이는 특히 hemochromatosis를 갖고 있는 Caucasian에게 많이 나타나고 있다. 만일 인체에 축적된 철분을 제거하지 않으면 여러 가지 생명을 위협하는 질병들을 유발하게되는데, 그 예로서 뇌의 감퇴에 의한 질병, 당뇨병, 미생물에 의한 감염, 그리고 암을 들 수가 있다.

인체내의 철분의 항상성은 철분의 장내흡수를 조절하면서 이루어지고 있다. 그러나, 수십 년 간의 수많은 학자들의 끊임없는 연구에 불과하고도, 장내흡수조절에 대한 세포분자학적인 기전은 아직 알려져 있지 않다. 하지만 최근에 철분대사에 관여할 것으로 예상되는 몇몇 유전자들이 새로이 발견되어 철분분야에 있는 학자들에게 거대한 관심거리가 되고 있다. 많은 학자들은 새로이 발견된 이들 유전자들이 철분의 장내흡수 조절의 기전을 밝혀내는데 큰 도움이 될 것이라고 생각하고 있다. 그 유전자들중 HFE (high Fe)는 hemochromatosis 유전자로서, 1996년에 발견이 되었는데, 체내의 철분이 증가하였을 때 장내의 철분흡수를 감소하는데 기여할 것으로 예상하고 있지만, 아직 그 단백질이 장내의 철분대사에 관여하는지는 아직 확실치 않다. DMT1 (divalent metal transporter1)은 proton을 동반하는 membrane-bound metal transporter로 알려지고 있는데, 1997년에 하버드 대학교에 있는 두 연구실에 의해서 각각 발표되었다. 또한 Mice에게는 성과 연관된 철분결핍에 의한 빈혈증 (sla: sex-linked anemia)이 있는데 이 병에 대한 유전자가 또한 지난해에 발견이 되어 hephaestin이라고 명명되었다. 마지막으로, ‘Fe exporter’라고 여겨지는 IREG1/Ferroportin1/MTP1 유전자가 또한 서로 다른 세 연구실에 의해서 금년 봄에 발표되었다. 비록 이들 유전자들의 확실한 기능은 아직 알려지지 않고 있지만 이들의 철분대사에 있어 가상적 역할을 토대로 장내 철분흡수 기전이 세포분자학적인 측면에서 새롭게 제시되었다.

무기철분은 독특한 세 단계의 과정을 통해서 소장 내에서 흡수되는데 우선, 첫 단계로 소장세포의 brush border membrane을 통한 철분의 세포 내로의 이전이다. 이 단계에 있어서 Fe(III)은 우선 소장세포의 표면에 있는 ferri reductase나 장내에 있는 ascorbic acid와 같은 exogenous reducing agents에 의해 일단 Fe(II)로 reduce된 다음, DMT1에 의해서 장세포로 수송된다. 그 다음 단계로 철분의 세포내의 배포가 이루어지는데, 이 과정에 대한 기전은 전혀 알려지지 않고 있다. 마지막 단계로, 새로이 세포 내에 들어온 철분은 소장세포

의 basolateral membrane을 통과해서 혈장으로 수송된다. 학자들의 최근의 견해에 의하면 Fe(II)은 새로이 발견된 IREG1, basolateral membrane 철분 exporter에 의하여 일단 basolateral membrane 통과한 다음, 새로이 발견된 basolateral membrane 표면에 있는 hephaestin이나 혈장에 있는 ceruloplasmin 에 의하여 혈장으로 배출되기 전에 Fe(III)로 산화된다고 알려지고 있다.

특히 hephaestin에 대한 최근의 제 연구를 오늘 한국영양학회와 나눌 예정이다.

Hephaestin은 transmembrane-bound 단백질인데, Cu를 binding하는 ceruloplasmin homologue로 oxidase activity 갖고 있는 것으로 추측되고 있다. 특히, *sla* mice 에 있어서 hephaestin의 변형은 철분의 장내흡수를 절대적으로 억제하고 있지만, 아직 hephaestin의 정확한 기능은 알려져 있지 않은 상태이다. 그렇지만 *sla* mice와 Cu 결핍증에 있는 동물들의 철분대사 장애에 대한 여러 논문들을 고찰해보면, hephaestin이 철분이 소장세포에서 혈장으로 배출되는데 절대적 역할을 기인할 것이라는 가설을 명백하게 해준다.

그리하여, hephaestin이 과연 철분의 장내흡수에 절대적으로 기여하는지에 대하여 인간의 장세포 Caco-2 cell을 이용하여 연구를 하였다. 우선적으로 Caco-2 cells이 과연 hephaestin을 express 하는가를 알아보았다. Northern blot analysis에 의하면 Caco-2 cell은 hephaestin mRNA를 express 하지만 HepG2 나 HeLa cell은 hephaestin을 express 하지 않는 것으로 나타나고 있다. Hephaestin mRNA는 Caco-2 cells의 differentiation 나 철분결핍에 의하여 증가하는데 이는 hephaestin이 철분대사에 관여할 것이라는 가설을 뒷받침 해주고 있다. 다음의 문제는 과연 hephaestin의 oxidase activity를 증가시켰을 경우 과연 철분흡수가 촉진될 것인가이다. Oxidase activity를 증가시키기 위하여 Cu가 보충된 상태에서 Caco-2 cell을 배양시켰다. Caco-2 cell을 Cu로 1주일간 treatment 했을 경우 Caco-2 cell의 철분흡수가 거의 50% 증가하였는데, 이는 Cu treatment에 의한 membrane-bound oxidase의 증가에 의한 것으로 보인다. 왜냐하면, Cu treatment는 Caco-2 cell의 membrane-bound oxidase activity를 100% 이상 증가시켰기 때문이다. 이미 위에서 설명한 바와 같이, Fe(II)가 소장세포의 철분 exporter를 통하여 일단 basolateral membrane을 통과한 다음 hephaestin이나 혈장의 ceruloplasmin에 의하여 Fe(III)로 산화되는 것으로 제시되었기에, 과연 혈장의 ceruloplasmin이 장내 철분흡수를 촉진시킬 것인가를 다음에 고찰해 보았다. 뜻밖에도 ceruloplasmin은 Caco-2 cell 철분흡수에 전혀 영향을 주지 않는데, 이와 같은 현상은 세포의 철분의 상태와 전혀 무관하게 나타났다. 이 연구결과를 미루어 볼 때, 이미 제시된 장내 철분흡수 기전 모델과는 다르게 철분은 세포 내에서 일단 Fe(III)로 산화된 다음에 소장세포의 basolateral membrane 철분 exporter를 통하여 혈장으로 배출되는 것으로 보인다. Hephaestin이 과연 이 과정에 있어서 oxidase로 역할을 하는가 대해서는 더 많은 연구가 요구된다.

철분의 장내흡수 조절에 대한 세포분자학적 기전을 더 확실히 알기 위하여 새로이 인간소장세포에서 발견된 hephaestin(Gut Cp)을 토대로 지금 활발하게 연구중이다.