

# Cholecalciferol 代謝研究에 關한 一整理

서울대학교 가정대학 식품영양학과

尹 珍 淑

## Cholecalciferol Metabolism Metabolic Conversion and Mode of Action

Jin Sook Yoon

Dept. of Food and Nutrition, College of Home Economics, Seoul National University

### I. Introduction

Vitamin D가 소장에서의 Ca 흡수와 bone mineralization에 관여한다는 것은 오래전부터 알려진 사실이나 최근에 와서 Cholecalciferol의 대사적 기능에 관해 활발한 연구가 진행됨에 따라 새로운 사실들이 많이 밝혀지고 있다.

Cholecalciferol이 Ca homeostasis에 관여하기 위해서는 2단계 대사반응을 거쳐 보다 활성을 가진 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>로 되는데 이 물질은 표적세포(target cell)의 핵에 존재하고 소장에서 RNA나 단백질 합성에 관여하기 때문에 Steroid Hormone으로 간주되는 경향이 있다.

Calciferol이 활성화되는 처음 단계는 측쇄 25위치에 hydroxylation이 일어나는 것으로 주로 간에서 일어나며 그밖에 소장, 신장에서도 간혹 일어나기 때문에 신장을 절제하였을 경우 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>는 생성되지 않는다. 이러한 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>의 생성에는 feed back mechanism이 관여하기 때문에 식이나 혈액내의 Ca 혈액조직 중의 P. Parathyroid Hormone(PTH), Calcitonin 등의 변화에 따라 달라지는데 이상의 여러 조건 변화로 24,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>가 생성되기도 하며 더 나아가 1,24,25-(OH)<sub>3</sub>P<sub>3</sub>가 되는 경우도 있다.

다시 말해서 Ca homeostasis에 관여하는 주요한 표적기관으로 소장, 신장, 뼈를 생각할 수 있으며 Vit. D는 여러가지 형태의 active compound로 변화하는 것이다. 이 방면의 새로운 지식들에 대해서는 상세하고도 광범위한 보고가 있어 왔으나<sup>1~7)</sup>, 본고에서는 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>가 Steroid Hormone이라는 관점을 증시하여 Cholecalciferol이 피하에서 합성되어 active form으

로 변화한 후 배설되기까지 체내 각 기관을 거치면서 전환하는 과정과 그 생물학적 기능에 대해 중점적으로 다루고자 한다.

### II. Metabolic Conversion and Mode of Action

#### 1) Metabolism in epidermis

일반적으로 290~300 mμ 광선은 epidermis의 stratum corneum을 30%가량 통과하고 epidermis에서 dermis로는 8%가량이 침투한다고 한다<sup>8)</sup>. 이러한 자외선의 침투로 인하여 epidermis에 존재하는 7-dehydrocholesterol이 D<sub>3</sub>로 변한다는 것은 이미 오래전에 알려졌으나 그 생물학적 과정이나 이것이 조절되는 기전에 관해서는 별로 연구된 바가 없었다. 최근 연구된 바에 의하면 Fig. 1에서 보는 바와 같이 7-dehydrocholesterol은 자외선에 의해 중간물질인 Previtamin D<sub>3</sub>로 일단 전환되며 그후 체온에 의한 thermal action을 받아 Cholecalciferol로 변한다고 한다<sup>9)</sup>.

#### 2) Hepatic Metabolism of Cholecalciferol

Cholecalciferol(CC)는 일단 생성되면 간에 신속히 축적되며 혈액을 순환하는 주형태인 25-(OH) CC로 변한다.

간을 절제한 동물에서 25-(OH)D<sub>3</sub>가 거의 생성되지 않는 것으로 보아 포유동물에 있어서 25-Hydroxylation이 일어나는 주된 장소는 간이다. 그러나 이러한 변화는 반드시 간에서만 일어나는 것은 아니며, 신장, 장에서도 간혹 볼 수 있다.

세포 성분 중에서 microsomal fraction과 cytosolic fraction이 25-hydroxylation에 관여한다고 알려졌다. cytosol은 microsomal 25-hydroxylation에 중요

한 역할을 하는 heat-labile fraction을 함유하고 있는데 이것은 substrate를 보호하여 25-(OH)D<sub>3</sub>로 변화하는 것을 촉진한다<sup>10)</sup>.

간의 majorcalciferol-25-hydroxylase는 microsomal fraction에 존재하며 D<sub>3</sub>를 투여하던 그 활성은 크게 감소한다<sup>11)</sup>. 이 감소 정도는 D<sub>3</sub>를 투여한 양이나 간의 25-(OH)D<sub>3</sub>농도에 따라 좌우되며 25-(OH)D<sub>3</sub>의 투여는 영향을 미치지 않는다. 이러한 억제현상이 25-(OH)D<sub>3</sub>의 생성에 따른 production inhibition 결과인지 혹은 25-hydroxylase의 변화에 의한 것인지는 아직까지 확실히 규명되지 않고 있다. 그러나 최근 Ingemar 등의 연구결과에 의하면 생리적인 양 이상의 Vit. D가 존재할 때는 mitochondria에서도 25-hydroxylation이 일어난다고 한다<sup>12)</sup>.

Mitochondria 부분과 microsome 부분의 효소활성이 모두 NADPH에 의존하는데 그 중 mitochondria 부분의 25-hydroxylase는 mixed function oxidase type으로서 cytochrome p450이 terminal oxidase로 관여하며 체내의 Vit. D상태에 무관하다고 한다.

한편 Masafuni 등은 rat를 대상으로 한 실험에서 Cholecalciferol의 hepatic 25-hydroxylation은 2가

지 방식으로 진행됨을 제시하였다<sup>13)</sup>. 그 하나는 Cholecalciferol이 생리적 양일 경우로(cc 2.5 n mole/6g of liver) Km이 매우 작고 사용하는 효소의 양이 매우 제한되어 있어 CC의 농도가 증가하면 포화현상을 보인다. 그러나 2번째 방식의 반응은 좀 더 많은 양의 기질이 있을 때 일어나는 것으로서 비교적 효율이 적은 하나 사용될 수 있는 효소의 양이 많기 때문에 기질과 생성물 사이에 linear relation이 나타난다. 즉 생리적인 양의 D<sub>3</sub>가 존재할 때는 high affinity low capacity reaction이 일어나다가 그 이상일 때는 low affinity high capacity reaction으로 진행된다는 것이다. 최근의 2가지 결과를 종합해 볼 때 D<sub>3</sub>가 생리적 양일 때는 microsomal fraction이 관여하며 그 이상의 양으로 D<sub>3</sub>가 존재할 때는 mitochondria 부위가 관여하는 듯 하나 여기에 대해서는 앞으로 더욱 연구되어야 하리라고 본다.

### 3) Renal Metabolism of 25-(OH)cc

(1) 1-hydroxylation: 신장은 CC의 대사에 있어서 가장 중추적인 역할을 하는 기관으로서 25-(OH)CC에서 1, 25-(OH)<sub>2</sub>CC로의 전환이 일어나는 유일한 장소

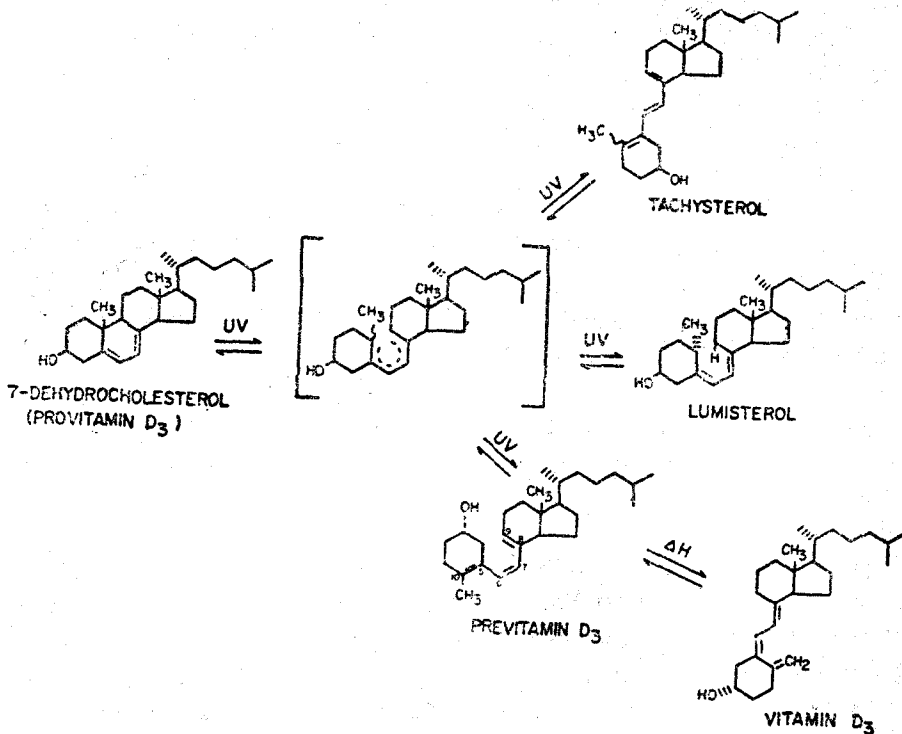


Fig. 1. Photometabolism of 7-dehydrocholesterol to lumisterol, tachysterol, and previtamin D<sub>3</sub>, which is converted to vitamin D<sub>3</sub> by thermal energy.

이다. 1, 25-(OH)<sub>2</sub>CC는 소장에서의 Ca 흡수와 bone-mineral mobilization에 관련함에 있어서 Vit. D metabolite 중 가장 활성이 강한 형태이다. 1, 25-(OH)<sub>2</sub>CC로의 전환은 mitochondria에서 일어나며 산소분자와 Krebs cycle substrate들의 도움을 받는다.

NADPH는 mitochondria로 침투할 수 없기 때문에 사용될 수 없으나 mitochondria가 일단 평창하면 NADPH의 출입이 가능해져서 Hydroxylation 반응의 reductant로 사용될 수 있다. 25-(OH)D<sub>3</sub>-1-hydroxylase는 mixed function oxidase로서 system은 renal ferredoxin reductase, renal ferredoxin, cytochrome p450의 3가지로 구성되어 있으며 Fig. 2에서 보여주는 hydroxylation mechanism과 일치한다.

(2) 24-hydroxylation: 신장에서 일어나는 또 다른 hydroxylation 반응으로서 24-hydroxylation을 들 수 있는데 이것은 1-hydroxylation을 조절하는 결과로 나타난다. 신장은 24-hydroxylation이 일어나는 유일한 장소는 아니다. 신장을 절제한 동물에 많은 양의 25-(OH)CC를 주면 24, 25-(OH)CC가 생기나 그 생성 위치에 대해서는 잘 알려져 있지 않다<sup>14)</sup>. 즉 정상적인 동물에서 1-hydroxylase의 활성이 억제되면 24-hydroxylation 반응이 일어난다. 25-(OH)-D<sub>3</sub>-24 hydroxylase도 mitochondria에 있으며 Krebs cycle substrate와 산소분자의 도움을 받으나 일산화탄소에는 무관하며 cytochrome p450 저해제의 영향을 받지않는 점이 1-hydroxylase와 다르다<sup>15)</sup>.

이와같이 24-hydroxylase는 1 hydroxylase system 어떤 점에서 유사하나 이 반응에 관여하는 electron transport chain의 본체가 그 작용을 규명하는 데는 많은 연구가 필요하리라 생각된다.

24, 25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>에는 2개의 stereo isomer가 있다. 즉 C 24 위치에 S, R configuration이 있는데 자연에 존재하는 것은 R isomer임이 알려졌다. 포유동물이나

rat에서 24 R, 24, 25-(OH)<sub>2</sub>CC는 24S, 24, 25-(OH)<sub>2</sub>CC와 biological activity가 유사하나 소장에서의 Ca 운반, 혈중 P의 상승, 뼈의 Calcification 등을 비교해 보면 S isomer는 소장내의 Ca 운반에만 약간의 activity가 있고 뼈의 Ca mobilizing system에는 아주 낮은 활성을 나타낸다<sup>16)</sup>. 그러나 조류에서는 24 R, 24, 25-(OH)<sub>2</sub>CC도 24 S, 24, 25-(OH)<sub>2</sub>CC와 마찬가지로 매우 낮은 biological activity를 나타낸다. 이것은 Vit. D가 결핍된 쥐에서는 24, 25-(OH)<sub>2</sub>CC가 오랜기간 존재하나 반면 병아리에서는 빨리 대사되어 배설되기 때문이라고 본다<sup>17)</sup>.

24 R, 24, 25-(OH)<sub>2</sub>CC는 CC로 작용을 하기 위해서 신장에서 보다 활성을 가진 1, 24, 25-(OH)<sub>3</sub>CC로 다시 변하는데 이것은 1, 25-(OH)<sub>2</sub>CC보다는 활성이 적다.

한편 1, 25-(OH)<sub>2</sub>CC가 24-hydroxylase를 유도하기 때문에 24 hydroxylation을 거쳐 1, 25-(OH)<sub>2</sub>CC로부터 1, 24, 25-(OH)<sub>3</sub>CC가 생성되기도 한다. 1, 24, 25-(OH)<sub>3</sub>CC는 특히 소장에서 active하기 때문에 장에서의 Ca 유입이 bone mobilization에 의한 Ca 유입보다 우세한 신장병의 치료에 효과적이다<sup>18)</sup>.

1, 24, 25-(OH)<sub>3</sub>CC도 S, R isomer가 있으며 자연 형태는 24 R, 1, 24, 25-(OH)<sub>3</sub>CC이나 S isomer도 R isomer와 활성은 같다.

현 단계에서 24-hydroxylation 반응의 역할이 무엇 인가는 가장 중요한 의문점이다. 즉 이것이 excretion에 대한 신호인가 혹은 functional pathway를 대표하는가는 문제가 된다.

Vitamin D가 결핍된 동물에 24, 25-(OH)<sub>2</sub>CC가 존재하고 rat의 경우 1, 24, 25-(OH)<sub>3</sub>CC가 상당한 생물학적 활성을 나타내는 것으로 보아서는 functional importance가 있다고 보겠다. 반면 조류에서는 생물학적 활성이 낮은 뿐 아니라 빨리 전환이 일어나는 것으로 보아 배설물질로 생각할 수도 있다.

(3) Regulation of the renal hydroxylase: 신장에

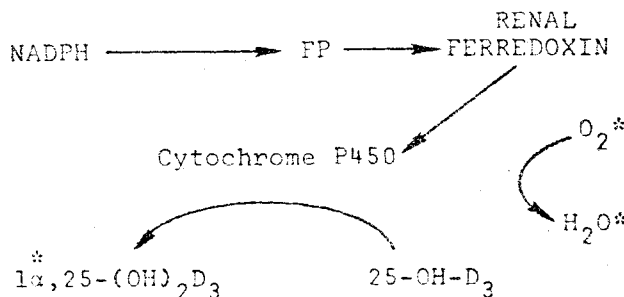


Fig. 2. Components of 25-OH-D<sub>3</sub>-1 $\alpha$ -hydroxylase of chick kidney.

서 25-(OH)CC로부터 1, 25-(OH)<sub>2</sub>CC 나 24, 25-(OH)<sub>2</sub>CC 로 전환되는 때는 여러가지 조절인자가 있다. Fig. 3은 현재 알려진 Vit. D<sub>3</sub>의 대사 경로를 표시한 것이다.

Ca, P, PTH, Calcitonin, 체내의 Vitamin 상태 등은 Vit. D metabolite의 형성에 관여하는 중요한 조절인자이다.

Ca 과 PTH

식이나 혈액의 Ca 농도는 1, 25-(OH)<sub>2</sub>CC 생성을 조절하는데 아주 중요한 역할을 한다. Vitamin D를 급여한 동물에서 저 Ca 식이를 줌으로써 혈액 중 Ca 치가 낮아지면 1, 25-(OH)<sub>2</sub>CC의 생성은 증가하여 조직이나 혈액내에 축적된다.

반면 고 Ca 식이는 혈중 Ca 농도의 증가를 가져오게 되고 1-hydroxylation을 차단하는 대신 24, 25-(OH)<sub>2</sub>cc의 생성을 증가시킨다. 이런 상관관계를 조사한 결과 혈액의 Ca 농도가 정상일 때 동물은 1, 25-(OH)<sub>2</sub>CC와 24, 25-(OH)<sub>2</sub>CC를 모두 생성함을 알 수 있었다. 즉 hypocalcemia에서는 1, 25-(OH)<sub>2</sub>CC의 합성이 우세하나 hypercalcemia에서는 24, 25(OH)<sub>2</sub>CC의 합성이 우세하다<sup>19)</sup>. 이것은 PTH의 증대역활에 기인하는 것으로 혈중의 Ca 농도가 낮으면 PTH 분비를 자극하고 PTH는 다시 1-hydroxylation을 자극하는 한편 24-hydroxylation은 억제하기 때문이다. 그러나 1, 25-

(OH)<sub>2</sub>CC가 소장에서 PTH의 도움이 없이도 작용함은 매우 중요한 점으로서 사실상 PTH는 소장의 Ca 운반에 거의 영향을 미치지 않는다. 반면 PTH가 있으면 생리적인 양으로 1, 25-(OH)<sub>2</sub>CC가 존재할 때 뼈로부터 Ca이 이용되는데 작용할 수 없다. 즉 1, 25-(OH)<sub>2</sub>CC는 소장의 Ca 흡수는 촉진시키나 뼈로부터 Ca의 이동은 촉진하지 못한다. 따라서 hypoparathyroid 환자는 식이에 Ca을 주고 1, 25-(OH)<sub>2</sub>CC를 충분히 첨가함으로써 가장 높은 치료 효과를 얻을 수 있다.

P이 없을 때도 1, 25-(OH)<sub>2</sub>CC가 생성된다. 혈중 Ca 농도가 정상이상이라 하더라도 저 P 식이를 계속하면 많은 양의 1, 25-(OH)<sub>2</sub>cc가 생성된다. 이런 경우 아마도 PTH의 분비는 억제되었을 것이다.

혈액과 renal tubule의 무기인은 1, 25-(OH)<sub>2</sub>CO 합성을 조절하는 Key substance로 간주되고 있으며 PTH는 tubular cell의 무기인을 변화시킴으로써 1, 25-(OH)<sub>2</sub>CC 합성을 자극한다<sup>20)</sup>. 무기인의 양은 식이의 제한, glucose loading, renal tubule에서 phosphate reabsorption을 PTH가 저해함으로써 감소할 수 있다. 따라서 세포의 무기인 양이 가장 중요한 조절인자인 것이다. 세포의 인 농도가 높으면 24, 25-(OH)<sub>2</sub>CC 생성이 증가하나 세포의 인 농도가 낮으면 1, 25-(OH)<sub>2</sub>CC 생성이 유리하다. 이러한 renal hydroxylase를 조

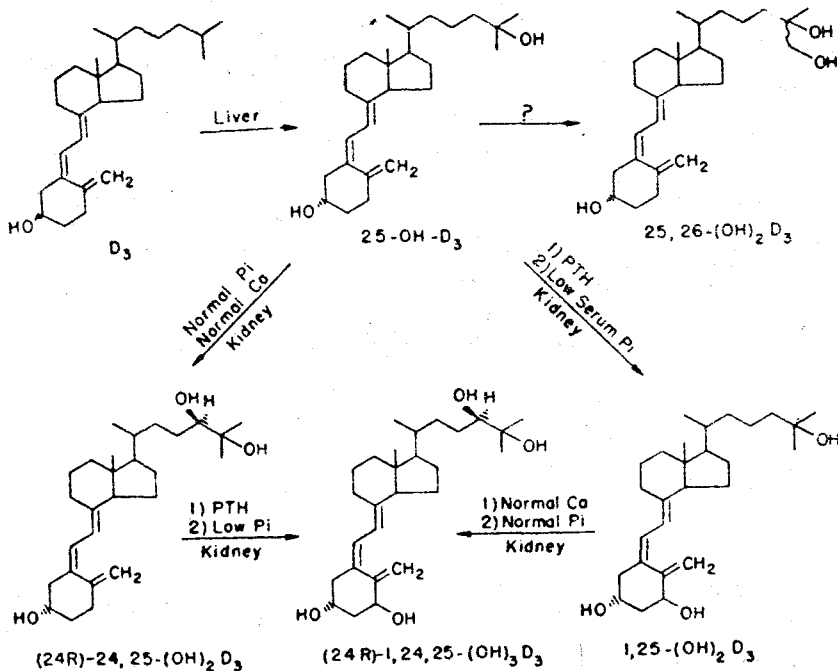


Fig. 3. Diagrammatic representation of vitamin D metabolism and its regulatory features.

결하는 mechanism은 아직 알려지지 않았다. renal hydroxylase가 체내에서 작용하는 데는 상당한 시간이 걸리기 때문에 단순한 ionic regulation에 의해 조절되는지 또는 enzyme을 활성화함에 의한 것인지가 확실치 않다. 세포의 ion level이 24-hydroxylase나 1-hydroxylase의 합성과 분해를 결정할 것이라고 추측되고 있다.

#### Vit. D 상태

Vit. D가 결핍되었을 때는 25-(OH)-D<sub>3</sub>-1-hydroxylase가 식이 중의 Ca이나 P의 변화에 따라 크게 달라지지 않는다고 한다. 이와같은 Vit. D의 역할은 1,25-(OH)<sub>2</sub>CC에 기인한다. 1,25-(OH)<sub>2</sub>CC는 신장에서 1-hydroxylase를 억제하며 24-hydroxylase를 자극한다. 그러나 PTH는 24-hydroxylase를 억제한다<sup>21)</sup>. PTH나 1,25-(OH)<sub>2</sub>CC를 투여함으로써 일어나는 hydroxylase 변화는 serum Ca, P의 변화와 관련되는 것이 아니며 이런 ion들의 세포내 변화와 관련된다. 어떤 경우이나 1,25-(OH)<sub>2</sub>CC는 renal cell에서의 변화를 유도하여 PTH나 무기인으로 하여금 hydroxylase 조절을 하도록 한다. Calcitonin은 1,25-(OH)<sub>2</sub>CC의 생성을 저해한다. Calcitonin은 serum Ca level보다 serum P level에 더 큰 영향을 미치므로 Ca 대사보다는 무기인 대사에 실제로 작용하는 것이다<sup>20)</sup>.

(4) **Intestinal metabolism:** 1,25-(OH)<sub>2</sub>CC가 소장에서의 Ca 흡수를 촉진하는데 관한 mechanism에 관해 근래에 활발한 연구가 행해졌다. Vit. D의 metabolite 즉 25-(OH)CC와 1,25-(OH)<sub>2</sub>CC가 소장에서 Calcium binding protein(Ca BP)을 유도함으로써 Ca 흡수에 관여한다고 알려져 있다<sup>22)</sup>. Haussler 등은 병아리 소장 Cytosol에 3.0~3.7 S receptor protein이 존재하며 receptor mechanism은 다른 Steroid H과 매우 유사함을 제시하였다<sup>23~25)</sup>. 그러나 이러한 가설에서의 문제점은 1,25-(OH)<sub>2</sub>CC가 반응할 수 있는 rat에 있어서는 3.0~3.7 S protein이 발견되지 않았으며 그 대신에 25-(OH)CC와 결합이 더 우세한 6 S protein이 유일한 binder였다는 것이다. 더우기 6 S protein은 여러 조직에 많은 양이 널리 존재하는 것으로 보아 전형적인 의미의 receptor protein은 아니다. 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>가 다른 일반적인 Steroid H.과 유사하게 작용한다고 결론짓기에는 아직 많은 의문점이 남아 있다. Ulmann 등은 rat의 duodenal mucosa cytosol에서 Cholecalciferol의 2가지 metabolite에 대해 실험한 결과 25-(OH)CC와 1,25-(OH)<sub>2</sub>CC가 이 cytosol에 결합하는 부위가 다르다는 것을 알아 내었다<sup>26)</sup>. Actino-

mycin D는 rat의 소장에서 1,25-(OH)<sub>2</sub>CC로 인한 Ca 운반이나 RNA 합성을 차단한다<sup>27~29)</sup>므로 1,25-(OH)<sub>2</sub>CC는 Ca을 운반하는 단백질을 유도하기 보다 다른 mechanism으로 장의 Ca 운반을 시작케 한다고 보겠다. 장점막이 1,25-(OH)<sub>2</sub>CC와 생화학적으로 반응하는 것은 아마도 RNA와 단백질 합성에서 부터 시작되는 듯하다. RNA 합성이 촉진되면 다음 단계에서 1,25-(OH)<sub>2</sub>CC는 temperature dependent process를 거쳐 소장 핵이나 chromatin에 위치하게 된다. chromatin과의 결합은 다른 Vit. D<sub>3</sub> metabolite나 analogs와 비교할 때 1,25-(OH)<sub>2</sub>CC에 있어서 매우 specific하다. Ca 운반 단백질이 생합성되는 mechanism을 뒷받침하기 위해서는 Ca BP이 병아리 조직에서 de novo synthesis에 의해 생김을 주목해야 한다. 그러나 1,25-(OH)<sub>2</sub>CC가 이러한 Ca BP을 어떻게 생합성되도록 하였는지에 대해서는 확실히 알려지지 않았으며 또한 Ca BP이 Ca 운반과정에서 어떻게 작용하는지도 분명치 않았다. Ronal 등은 소장에서 Ca 운반이 유도되는 것과 Ca BP의 출현이 함께 일어나는 것으로 보아 Ca BP이 Ca 운반에 일차적인 역할을 한다고 주장하였다<sup>30)</sup>. 그러나 최근의 보고에 의하면 소장에서의 Ca 운반은 복잡한 과정으로서 Vit. D를 투여한 후 초기에는 Ca 운반이 Ca BP 없이 일어나며 장점막의 alkaline phosphatase가 자극을 받는 반면 후기에는 Ca BP이 관여한다고 한다<sup>31)</sup>. 소장에서 1,25-(OH)<sub>2</sub>CC가 작용하는 molecular mechanism을 규명하기 위해서는 많은 노력이 요구되는 바이다.

소장에서 P이 운반되는 것은 Ca의 운반과는 독립적인 것으로서 P대사에 Vit. D가 미치는 역할에 대해서는 별로 연구가 없었으나 최근 연구 결과 Vit. D는 소장에서 P 운반에도 관여함이 알려졌다<sup>32)</sup>. P 운반은 십이지장 상부에서는 Ca이 존재할 때 가장 활발하나 공장에서는 Ca의 영향을 받지 않는다. 공장에서 P의 운반은 Vit. D<sub>3</sub>, 25-(OH)CC, 1,25-(OH)<sub>2</sub>CC의 투여로서 촉진되나 24, 25-(OH)<sub>2</sub>CC는 관여하지 않으며 25-(OH)D<sub>3</sub>나 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>가 반응을 나타내는데 걸리는 시간은 유사하나 신장을 절제했을 때는 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>만이 효력이 있다. 24, 25-(OH)<sub>2</sub>CC는 P 운반에 관여하지 않으나 1,24, 25-(OH)<sub>3</sub>CC로 전환함으로써 Ca 운반에는 관여한다. 1,24, 25-(OH)<sub>3</sub>CC는 bone Ca mobilization(뼈의 Ca 이동)이나 P 운반에는 영향을 미치지 않고 소장의 Ca 운반만을 활성화시키는 Vit. 으로서 간주된다. Vit. D는 소장의 Pb 흡수에도 관여하는데 Pb는 Ca와 유사한 과정으로 흡수된다. 소장 하부

는 Ca의 흡수에 Vit. D가 가장 적게 작용되는 장소이나 Pb이 흡수되는 주 장소이며 이에 대한 Vit. D의 작용도 활발하다. Ca은 소장 상부에서 흡수가 가장 잘 일어나므로 Ca과 Pb은 서로 공통된 mechanism을 갖고 있지 않다. 그러나 P은 소장하부에서 가장 흡수가 잘 되므로 P와 Pb흡수는 서로 관련성이 있다고 보겠다. 소장은 bone resorption system과는 대조적으로 적은 양의 Vit. D로도 포화가 되므로 많은 양의 Vit. D를 주었다고 해서 생리적양으로 주었을 때보다 현저한 효과를 보는 것은 아니다. 한편 생리적인 농도로 Vit. D가 존재할 때 CC 자체가 소장으로 흡수되는 것은 passive diffusion에 의하며 perfusate 조성의 영향을 받는다<sup>33</sup>.

(5) **Skeletal Metabolism:** 뼈에서 Ca이동, 관여하는 metabolite들의 활성을 비교하면 1, 25-(OH)<sub>2</sub>CC가 가장 강력하다. 1, 25-(OH)<sub>2</sub>CC는 CC나 25-(OH)CC보다 더욱 빠른 시간에 최대 활성에 도달하며 효력도 강하다. 그러나 생물학적인 반응을 나타내기 전에 신장에서 반드시 1-hydroxylation이 일어나야 한다는 것이 증명되었다. Vit. D가 결핍된 신장이 있는 쥐에서 동일한 양(3.25 moles)의 CC, 25-(OH)CC, dihydrota-chysterol, 0.26 nmole의 1, 25-(OH)<sub>2</sub>CC가 모두 bone mobilization을 일으켰으나 신장이 없을 때는 1, 25-(OH)<sub>2</sub>CC만이 유일하게 뼈의 Ca이동에 관여했다<sup>34</sup>. Vitamin D metabolite들이 골격형성에 관여하는 효과에 대해 여러가지 상반된 연구결과가 나타났다. 현재로서는 Cholecalciferol이 골격형성과 resorption에 같은 역할을 하고 있는지 아직 알려지지 않고 있다.

(6) **그 밖의 다른 조직들:** 뇌는 신체 다른 부위와 비교했을 때 Vitamin D가 비교적 침투하기 어려운 조직이며 25-(OH)CC, 1, 25-(OH)<sub>2</sub>CC, CC가 발견되기는 하나 매우 적은 양이다. Vit. D가 결핍된 병아리에 계속적으로 CC를 투여하면 Ca BP이 증가하는데 소장의 Ca BP과 매우 비슷하다<sup>35</sup>.

#### Parotid Gland

Plasma Ca homeostasis는 소장, 신장, 뼈의 상호 작용에 의해 조절되며 이 3가지 기관이 Vit. D의 작용을 받는 target organ으로 알려져 왔다. 그러나 parotid gland가 새로운 또 하나의 표적기관임이 밝혀졌다. 타액선에서 Ca, P, Na, K 등의 무기질이 처리되는 과정은 신장에서와 매우 유사하다. CC metabolite들의 양상을 소장점막, 신장근육등과 비교했을 때 신장과 유사하며 Ca BP의 존재도 확인할 수 있었다. 인간에 있어서 타액선은 물과 전해질 평형에 중요한

역활을 하지는 않으나 땀샘이 널리 분포되어 있지 않은 동물에서는 중요한 역할을 하고 있다. 고로 무기질 제한 식이에 따라 신장과 타액선의 CC metabolite나 Ca BP 분포가 달라지는 것을 비교함으로써 Vit. D가 차지하는 생리적 의의를 밝히는 데 도움이 될 것이다<sup>36</sup>.

(7) **Excretion of Vit. D:** Vit. D의 배설이 담즙을 통해 우선적으로 이루어진다는 사실을 제외하면 이 분야에 관해 알려진 바가 거의 없다. Vitamin D<sub>3</sub>의 radioactivity 중 4% 미만이 Urine에 나타났다. 담즙을 통해 배설되는 Vit. D의 정확한 본체에 대해서는 현재로는 알려지지 않았다. Vit. D sulfate가 확인된 바 있으나 많은 양의 Vitamin D를 주었을 경우에 한한다. 따라서 Vit. D와 그 metabolite의 배설경로는 아직 규명되어야 할 과제이다.

(8) **SideChain Oxidation in Kidney and Intestine:** 25-(OH)CC와 1, 25-(OH)<sub>2</sub>CC가 side chain oxidation을 거쳐 CO<sub>2</sub>와 미지의 생성물을 형성한다는 것은 확증된 사실이다. 신장을 절제하고 적절한 양의 Vit. D를 식이로 섭취했을 때 25-(OH)CC를 준 후에는 CO<sub>2</sub>생성이 감소했으나 1, 25-(OH)<sub>2</sub>CC를 주었을 때는 감소하지 않는 것으로 보아 1-hydroxylation이 일어난 화합물(1, 25-(OH)<sub>2</sub>CC)만이 이 경로를 통하는 precursor임을 알 수 있다. 소장을 절제한 동물에서 1, 25-(OH)<sub>2</sub>CC로부터 CO<sub>2</sub>생성이 감소되는 것으로 부터 소장이 side chain oxidation이 일어나는 장소임을 추측할 수 있다<sup>37, 38</sup>.

## II. Summary

Cholecalciferol은 피하에서 자외선과 체온의 작용을 받아 7-dehydrocholesterol로부터 Previtamin D를 거쳐 합성이 되며 이어서 간에 빨리 축적, 25-hydroxylation을 거치게 되고 신장에서 가장 활성을 띤 형태인 1, 25-(OH)<sub>2</sub>CC로 변하게 된다. 한편 신장에서는 체내의 Ca, P이 정상으로 존재하게 되면 1-hydroxylation이 억제되는 대신 24-hydroxylation이 일어나 또 다른 active form인 24, 25-(OH)<sub>2</sub>CC가 되는데 24-hydroxylation의 역할이 무엇인가에 대해서는 아직 구체적으로 밝혀지지 않았다. 24, 25-(OH)<sub>2</sub>CC나 1, 25-(OH)<sub>2</sub>CC는 모두 공통적으로 또 다른 active form인 1, 24, 25-(OH)<sub>3</sub>CC를 형성할 수도 있다. 그중 1, 25-(OH)<sub>2</sub>CC는 Steroid H.으로 일컬어지기도 하는 Vit. D metabolite 중에서 가장 활성을 가진 형태이며 표적기관으로 크게 소장, 뼈, 신장을 들 수 있다. 소

장에서 역활은 무엇보다도 Ca 흡수에 관련되는 것으로 소장에서의 Ca 흡수와 Ca BP 합성에 관여한다. 골격 형성과 뼈의 mineralization에 관여하는 Vit. D metabolite들의 효과에 관해서는 아직까지 일관성있는 보고가 없다. 한편 1,25-(OH)<sub>2</sub>CC는 side chain oxidation을 거쳐 CO<sub>2</sub>와 미지의 물질을 생성하는데 이 mechanism이 어떤 의미를 갖는지는 분명치 않다. 그밖에 또 다른 표적기관으로서 최근 타액선의 존재가 알려졌으며 Vit. D가 배설되는 경로에 대해서는 새로운 바가 없다. Vit. D가 담즙을 통해서 우선적으로 배설되고 소량이 노를 통해 배설되는데 metabolite들의 배설경로는 더욱 규명되어야 할 과제이다.

### 參 考 文 獻

- 1) Wasserman, R.H. and A.N. Taylor: *Metabolic Roles of fat-soluble Vitamin D.E. and K. Ann. Rev. Biochem.*, 41:179, 1972.
- 2) Anthony W. Norman: *1,25 Dihydroxy Vitamin D<sub>3</sub>: A Kidney Produced Steroid Hormone Essential to Calcium Homeostasis. Am. J. Med.*, 57:21-27, 1974.
- 3) J.L. OMDAHL and H.F. Deluca: *Regulation of Vitamin D metabolism and Function. Physio. Review*, 53:327-372, 1973.
- 4) H.F. Deluca: *Vitamin D; the Vitamin and the Hormone. Federation Proc.*, 33:2211-2219, 1974.
- 5) H. Deluca & H.K. Schnoes: *Metabolism and Mechanism of Action of Vitamin D. Ann. Rev. Biochem.*, 45:631-665, 1976.
- 6) H.F. Deluca: *Metabolism of Vitamin D. Am. J. Clin. Nutr.*, 29:1258-1270, 1976.
- 7) M.R. Haussler: *Vitamin D: Mode of Action and Biomedical Application. Nutr. Review*, 32: 257-266, 1974.
- 8) Sebrell: *Harris in "The Vitamins" p. 226, Academic Press, 1971.*
- 9) M.F. Holick J.E. Frommer S.C. McNeill, N.M. Richtand: *Photometabolism of 7-dehydrocholesterol to Previtamin D<sub>3</sub> in Skin Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 76:107-114, 1977.
- 10) Maryka. H. Bhattacharyya and H.F. Deluca: *Subcellular Location of Rat Liver Calciferol 25-hydroxylase Archives of Biochem. Biophysics*, 160:58-62, 1974.
- 11) M.H. Bhattacharyya and H.F. Deluca: *The Regulation of calciferol 25-hydroxylase in the chick Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 59:734-741, 1974.
- 12) Ingemar. Bgörkem and Inger Holmberg: *Assay and Properties of a Mitochondrial 25-hydroxylase Active on Vitamin D<sub>3</sub>. J.B.C.* 253:842-849, 1978.
- 13) Masafumi Fukushima, Yasuho Nishii, Michiko Suzuki and Tatsuo suda: *Comparative Studies on the 25-hydroxylation of cholecalciferol and 1-α-hydroxycholecalciferol in Perfused Rat Liver. Biochem. J.*, 170:495-502, 1978.
- 14) M. Garabedian, H. Pavbitch, C Fellot and S. Balsan: *Metabolism of 25-hydroxy Vitamin D<sub>3</sub> in Anephric Rat; A New Active metabolite. Proc. Nat. Acad.Sci.*, 71:554-557, 1974.
- 15) Ghazarian. J.G., C.R. Jefcoate, J.C. Knutson, W.H: Orme-Johnson and H.F. Deluca. *Mitochondrial cytochrome p450: a component of chick Kidney 25-hydroxycholecalciferol-1-α-hydroxylase. J. Biol. Chem.*, 249:3026, 1974.
- 16) Yoko Tanaka, H.F. Deluca, Nobuo Ikekawa, Masuo Morisaki and Naoyuki Koizumi: *Determination of Stereochemical Configuration of the 24-hydroxyl group of 24, 25-Dihydroxy Vitamin D<sub>3</sub> and its Biological Importance Archiv. Biochem. Biophys.*, 170:620-626, 1975.
- 17) Holick M.F, L.A. Baxter, PK Schraufrogel, T.E. Tavela. and H.F. Deluca: *Metabolism and Biological activity of 24, 25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> in the chick. J. Biol. Chem.*, 251:397, 1976.
- 18) Holick M.F, A Kleiner-Bossaller, H.K. Schnoes, P.M. Kasten, I.T. Boyle and H.F. Deluca: *1, 24, 25 Trihydroxy Vitamin D<sub>3</sub>: a metabolite of Vit D<sub>3</sub> effective on intestine. J. Biol. Chem.*, 248:6691, 1973.
- 19) Tanaka, Y and H.F. Deluca: *The control of 25-hydroxy Vitamin D metabolism by inorganic phosphorus. Arch. Biochem. Biophys.*, 154: 566-574, 1973.
- 20) Y. Tanaka & H.F. Deluca: *The control of 25-*

- Hydroxy Vitamin D Metabolism by Inorganic Phosphorus. Archiev. Biochem. Biophys.*, 154: 566-574, 1973.
- 21) Tanaka Y.R. S Lorenc and H.F. Deluca: *The role of 1, 25-dihydroxyvitmin D<sub>3</sub> and Parathyroid Hormone in the regulation of Chick renal 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> 24-hydroxylase.* Arch. Biochem. Biophys., 171:521, 1975.
  - 22) R.A. Corradino, C.S. Fullmer and R.H. Wasserman: *Embryonic Chick Intestine in organ culture; Stimulation of Ca transport by Exogenous Vit. D-induced Ca BP.* Arch. Biochem. Biophys., 174:738-743, 1976.
  - 23) Brumbaugh P.F. and M.R. Haussler: *I α 25-dihydroxy cholecalciferol receptors in intestine I. Association of I α 25 Dihydroxy cholecalciferol with intestinal mucosa chromatin.* J. Biol. Chem., 249:1251, 1974.
  - 24) Brumbaugh P.F. and M.R. Haussler: *I α 25 Dihydroxy cholecalciferol receptors in intestine II Temperature dependent transfer of the hormone to chromatin via a specific cytosol receptor.* J. Biol. Chem., 249:1258, 1974.
  - 25) Brumbaugh P.F. and M.R. Haussler: *Specific binding of 1,25-dihydroxycholecalciferol to nuclear components of chick intestine.* J. Biol. Chem., 250:1588, 1975.
  - 26) A. Ulmann, M. Brami, E. Pezant, M. Garabedian and J.L. Funck-Brentano: *Binding of cholecalciferol Metabolites to Rat Duodenal Mucosa cytosol.* Acta. Endocrinologica, 84:439-448, 1977.
  - 27) Huan C. Tsai and Anthony W. Norman: *Studies on the Mode of Action of Calciferol VI Effect of 1, 25-Dihydroxy-Vitmin D<sub>3</sub> on RNA synthesis in the intestinal mucosa.* Biochem. Biophys. Res. Comm., 54:622-626, 1973.
  - 28) J.E. Zull and E.C. Misztal and H.F. Deluca: *Actinomycin D-inhibition of Vitamin D Action. Science*, 149:182-184, 1965.
  - 29) A.W. Norman: *Actinomycin D and the Response to Vitamin D.* Science, 149:184-186, 1965.
  - 30) Ronal R. MacGregor, J.W. Hamilton and D.V. Cohn: *The Induction of Calcium-binding Protein Biosynthesis in Intestine by Vitamin D<sub>3</sub>.* Biochim Biophys. Acta., 222:482-490, 1970.
  - 31) Vitamin D: *Calcium binding protein and the intestinal Transport of Calcium.* Nutrition Review, 36:90-93, 1978.
  - 32) Tai C. Chen, Lou, Castillo, Margaret Korycka-Dahl and Hector F. Deluca: *Role of Vitamin D Metabolites in Phosphate Transport of Rat Intestine.* J. Nutr., 104:1056-1060, 1974.
  - 33) D. Hollander K.S. Muralidhara and A. Zimmerman: *Vitamin D-3 intestinal absorption in vivo; influence of fatty acids, bile salts, and Perfusate pH on absorption.* Gut., 19:267-272, 1978.
  - 34) J.F. Maytle and A.W. Norman: *Vitamin D: A Cholecalciferol Metabolite Highly Active in Promoting Intestinal Calcium Transport.* Science, Vol. 171, No. 3966, 79-82, 1971.
  - 35) A.N. Taylor: *Chick Brain Calcium Binding Protein Response to Cholecalciferol and Some Developmental Aspects.* J. Nutr., 107:480-486, 1977.
  - 36) D. Goodwin, D. Noff and S. Edelstein: *The Parotid Gland; A New Target organ for Vitamin Action.* Biochim. Biochim. Biophys. Acta., 539:249-252, 1998.
  - 37) R. Kumer, H.F. Deluca: *Side Chain Oxidation of 1, 25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> in the Rat; Effect of Removal of the Intestine* Biochem. Biophys. Resear. Comm., 76:253-258, 1977.
  - 38) J. G. Ghazarian and H.F. Deluca: *Kidney Mitochondrial Metabolism of 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub>* Biochem. Biophys. Resear. Comm., 75:550-555, 1977.