

HMG-CoA reductase inhibitor가 사람의 조골양세포의 증식과 활성화에 미치는 영향

아주대학교 의과대학 내분비대사내과학교실
이미덕*, 이성규, 채봉남, 홍은경, 노혜림, 정윤석, 이관우, 김현만

서론: Bisphosphonate와 HMG-CoA reductase inhibitor가 cholesterol 합성과정의 중간산물을 억제함으로써 파골세포의 apoptosis를 유발하고 골흡수를 억제한다고 보고되고 있다. 또한 HMG-CoA reductase inhibitor는 쥐를 이용한 in vivo 실험에서 calvarial 신생골 형성이 증가되고, 조골양세포에서 그 분화와 증식을 유도하는 BMP-2의 발현을 증가시킨다고 보고되고 있다. 이에 연구자들은 사람의 조골양세포를 분리하여 HMG-CoA reductase inhibitor를 투여하여 사람 조골양세포의 증식 및 분화에 미치는 영향을 약제 종류 및 농도에 따라 비교해 보고자 하였다.

방법: 대사성 골질환이 없는 건강한 34세 남자의 대퇴골에서 골편을 채취하여 조골양세포를 분리하여 배양하였다. 계대배양 2회 또는 3회의 세포를 이용하여 배양세포가 조골세포의 특성을 갖는지 Alkaline phosphatase 염색을 시행하고 1,25-(OH)₂-Vitamin D₃를 투여한후 ALP activity를 측정하였다. 24well plate에 well당 1X10⁴개씩 세포를 분주하고 HMG-CoA reductase inhibitor(mevastatin, simvastatin, lovastatin, pravastatin)를 10⁻⁸mol/L~10⁻⁴mol/L농도로 희석하여 처리하고, 24시간 배양후 (³H)thymidine을 1μCi/ml씩 well에 가하고 4-6시간 부양후 활성도를 측정하였다. 약제 처리 72시간후 ALP 활성도를 p-nitrophenyl phosphate 용액을 이용하여 405nm파장에서 흡광도를 측정하고 실온에서 30분 방치 후 다시 흡광도를 측정하였다. 세포용해액의 단백질 농도는 Bradford법을 이용하여 595nm에서 흡광도를 측정하였다. 각 실험에서 얻은 ALP 활성도는 mU/rng protein/30min으로 보정하여 표시하였다.

결과: 1. 성인 남자의 대퇴골에서 채취한 조골양세포에 활성화형 비타민D를 처리하였을 때 대조군에 비해 ALP 활성도가 184%수준으로 증가 하였다

2. 조골양세포의 증식을 보기위한 thymidine 결합 능력을 측정하였을 때, Mevastatin은 10⁻⁸, 10⁻⁷ 및 10⁻⁶mol/L에서 대조군에 비해 유의하게 증가하였으나(p < 0.05), 10⁻⁵ 및 10⁻⁴mol/L에서는 그 활성도가 감소하는 양상을 보였으며, Simvastatin은 10⁻⁸ 및 10⁻⁷ mol/L 농도에서 thymidine 결합능이 대조군에 비해 의미있게 증가하였다(p < 0.05).

3. ALP 활성도는 Mevastatin 10⁻⁸, 10⁻⁷, 10⁻⁶mol/L 및 Simvastatin 10⁻⁸, 10⁻⁷mol/L에서 대조군에 비해 의미있게 증가하였으나(p < 0.05), 그 이상의 고농도에서는 대조군에 비해 감소하는 양상을 보였다.

4. 예비실험이기는 하나, Lovastatin과 Pravastatin은 세포 증식 및 분화에 미치는 영향이 대조군과 비교하여 통계학적으로 유의한 차이가 없었다.

결론: HMG-CoA reductase inhibitor의 한 종류인 Mevastatin과 Simvastatin은 농도에 따라 조골양세포의 증식 및 분화를 향상시켜 골형성에 기여하리라 생각되며, 향후 이들이 조골양세포의 활성화에 미치는 작용기전에 대한 연구가 필요하리라 생각된다.

Primary idiopathic hypothalamic hypothyroidism

Bong-Nam Chae, Jee-Won Park, Mi Deok Lee, Eun-Gyoung Hong, Yoon-Sok Chung, and Hyeon-Man Kim
Department of Endocrinology and Metabolism, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

Idiopathic hypothalamic hypothyroidism is a rare disease, and has not been reported in Korea yet. The diagnosis is made on the basis of the follow criteria: clinical feature of hypothyroidism, low levels of circulating thyroid hormone, low or normal basal serum TSH level and a rise of TSH in response to TRH, otherwise normal pituitary function, no history an injury or disease, and no space-occupying lesion of the pituitary or brain.

Recently we experienced a case of hypothalamic hypothyroidism. The patient was a 31-year-old man who was referred for further evaluation of a low thyroxine level. He complained of easy fatigue and general weakness. He had no other symptom. He was not taking any drug. He had no history of trauma, radiation or infection. he had not a palpable goiter, and results of a physical examination were normal. Blood pressure was 112/64 mmHg and the pulse was 55beat/min with sinus rhythm. T₃ was 60ng/dl, T₄ was 2.7ug/dl, TSH was 1.5uU/ml. Anti-thyroglobulin antibody and anti-microsomal antibody were negative. Repeated thyroid function test was similar results after three months. ¹³¹I uptake of thyroid gland was decreased (6% at 2hour, 14% at 24hour). Combined pituitary function test was normal with prolonged and normal amplitude response of TSH to TRH injection(increased serum TSH to 8.19uU/ml at 30min, 5.86uU/ml at 60min). Sellar X-ray and sellar MRI did not demonstrate any anatomical abnormality. Now the patient is treated with thyroxine.