

<http://dx.doi.org/10.4093/jkd.2013.14.4.174>

# 뼈와 에너지 대사

연세대학교 의과대학 내과학교실  
이수진, 이유미

Bone and Energy Metabolism

Sujin Lee, Yumie Rhee

Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

## Abstract

Bone remodeling requires a large amount of energy, and is regulated by various hormones. Leptin, produced by adipocytes, is a well-known regulator of energy balance and is also involved in controlling bone mass through interaction with the central nervous system. Serotonin, downstream of leptin, is also emerging as a candidate for controlling energy balance and bone metabolism. Currently, bone is also considered to be an endocrine regulator of energy metabolism. Osteocalcin, secreted from osteoblasts, is known to be a key regulator of glucose and fat metabolism. In this review, we describe a novel concept that asserts that there exists a biological link between bone and energy metabolism, and we summarize what is currently known about the relationship between bone and energy metabolism. (J Korean Diabetes 2013;14:174-177)

**Keywords:** Bone, Energy metabolism, Leptin, Serotonin, Neurotransmitter agents, Osteocalcin

## 서론

뼈는 인체의 지지대 및 주요 장기를 보호하는 작용을 하며, 무기질의 저장소로서 칼슘과 인의 농도를 조절하는 역할, 조혈작용을 하는 기관으로 간주되어 왔다. 하지만, 최근 Karsenty 등이 뼈가 단순히 몸을 지탱하는 기둥 및 저장소 역할뿐만 아니라 호르몬을 분비하여 다른 기관과 상호작용을 하는 일종의 내분비계 기관으로서도 역할을 입증해 왔다[1]. 분자 생물학적 실험 기술의 발전과 마우스 유전적 돌연변이를 자유자재로 만들 수 있게 되면서부터 이러한 개념들은 실험적으로 증명이 되었다. 이에 본 내용에서는, 뼈와 에너지 대사 간에 어떤 연결고리를 통하여 영향을 주고 받는지, 뼈가 내분비 기관으로서 에너지 대사에 어떤 역할을 하는지에 대하여 정리해 보고자 한다.

## 본론

### 1. 에너지 대사에 의한 골대사 조절

전통적으로는 비만이 골다공증을 막아주고, 골절 위험을 낮추는 이유로 기계적 하중과 지방조직 내에서 남성호르몬의 여성호르몬으로 방향족화(aromatization) 되는 것에 영향을 준 것으로 설명하려고 했다. 그러나, 기계적 하중이 부하되지 않는 뼈들에서도 골량이 증가하는 점이나, 생식기능 저하중일 때에도 비만인 상태에서는 골량이 증가하는 경우를 확인한 후에는 위에 제시되었던 가설 외에 다른 어떤 요인이 골량에 영향을 미치고 있을 것이라고 생각하게 되었다[2]. 1990년 초반에 지방세포에서 분비되는 비만과 관련된 호르몬으로 렙틴이 알려짐에 따라, 이 호르몬이 식욕 조절, 에너지 대사, 생식 기능을 조절할 뿐만 아니라 골량도 조절함이 밝혀졌고, 렙틴이 교감신경계를 통하여 조골세포를 통해 골량을 조절하는 것을 알게 되었다

[3-5]. 뼈의 재형성은 골흡수(resorption)와 골형성(formation)이 균형을 이루는 것이 중요한데, 모든 뼈 세포에 대량의 일정한 에너지공급을 이루기 위해서는 중추신경을 통한 에너지 대사가 원활해야 하고, 이러한 뼈 대사는 다시 몸의 에너지를 조절하는데 영향을 줄 수 있을 것이라고 생각할 수 있다.

1) 렙틴을 통한 에너지와 뼈의 상호작용

에너지 대사와 뼈 사이의 상호작용에서 중요한 역할을 할 것이라고 예상했던 후보 중 하나인 렙틴은 지방세포에서 분비되며, 식욕을 억제하고, 에너지 소비를 증가시키고, 생식기능에 영향을 끼친다. 실제로, 렙틴수용체가 없는 마우스(*db/db mice*)는 비만하고, 생식능력이 결여되고[6], 정상 쥐에 비해 *ob/ob*, *db/db mice* 에서 해면골 부피가 2배 정도 증가되어 있는 것이 확인되었다[4]. 생식기능의 저하 및 CART(cocaine-amphetamine regulated transcript)의 발현이 감소되어 골흡수가 증가하는 상태에서도, 렙틴이 결핍되면 골흡수를 증가할 정도의 골형성이 증가하는 것은 렙틴이 평소 골량 억제에 강력한 역할을 하고 있다는 것을 보여주는 결과이다[4,7,8].

렙틴수용체는 시상하부에서 궁상핵(arcuate nucleus, ARC)과 배내측핵(ventromedial hypothalamic nucleus, VMH)의 신경세포에서 많이 발현되며, 이 두 핵의 신경을 화학처리하여 손상시켰을 때 식욕이 항진되고 비만해진다[9]. 하지만, 이 두 핵 중 시상하부의 배내측핵을 손상시켰을 때 골량이 증가하는 것은 이곳에서 렙틴이 골형성을 조절하는 중추 역할을 할 것이라는 것을 알 수 있다.

2) 세로토닌(Serotonin, 5-hydroxytryptamine)을 통한 에너지와 뼈의 상호작용

화학물질을 처리해서 배내측핵 신경세포를 손상시켰을 때 골량이 증가하였지만, 유전자 조작 기술이 발달하면서 핵에 있는 렙틴수용체만을 선택적으로 결핍시켰을 때는 예상 외로, 뼈 표현형에도 식욕에도 영향이 없었다[10]. 화학물질을 처리하였을 때와 유전자 조작의 상이한 실험 결과를 종합하면 궁상핵과 배내측핵 신경세포는 렙틴이 작용하는데 필요한 구조이지만, 렙틴이 이 구조에 직접 결합하여 작용하는 것이 아니라, '2차 신호전달물질(secondary messenger)'이 존재하여 두 핵에 대한 작용을 통해 골량과 식욕을 조절한다.' 는 새로운 가설을 세울 수 있는데, 이때 2차 신호전달물질로 대두된 것이 "세로토닌(Serotonin)"이다[11].

1개월령 *ob/ob mice*와 정상 마우스를 비교하였는데, 1개월령 *ob/ob mice*가 비만해지고, 높은 골량을 보여서,

두 생쥐 군의 뇌간 신경전달물질을 비교한 결과 정상 쥐에 비해 세로토닌 농도가 매우 높아져 있었다[11]. 이 결과로 렙틴은 뇌 세로토닌을 2차 신호전달 물질로써 뇌간에 있는 세로토닌성 뉴런(serotonergic neuron)에 있는 수용체에 신호를 전달한다는 것을 알게 되었고, 렙틴이 수용체에 결합하게 되면 세로토닌의 생성은 줄어들게 된다는 것이 밝혀졌다[12].

세로토닌은 중추신경계에서는 신경전달물질로, 말초에서는 호르몬으로 작용하는 물질이다. 세로토닌은 다단계의 대사과정을 거쳐 생성되는데, tryptophan-hydroxylase (Tph)라는 효소에 의해 L-tryptophan이 L-OH-tryptophan으로 바뀌고, 이후 aromatic L-amino acid decarboxylase에 의해 세로토닌이 합성된다[13]. *Tph1* 유전자는 장크롬친화성세포(enterochromaffin cell)에 가장 많이 발현되고, 말초혈액에 대부분 존재하는 세로토닌을 생성하는데 관여하는 반면, *Tph2* 유전자는 뇌간의 세로토닌성 뉴런에만 발현하며, 뇌에서 세로토닌의 생성에 중요한 역할을 한다. 세로토닌은 혈액뇌장벽(blood-brain-barrier)을 통과하지 못하고, 뇌와 말초에 있는 세로토닌은 각각 다른 작용을 한다는 것은 이미 알려져 있다[14].

*Tph2*<sup>-/-</sup> mice에서 정상 마우스에 비해 4, 6, 12주령일 때 척추 및 장골 모두 골량이 줄었고, 이는 골형성의 감소(조골세포 수 및 골형성속도 감소) 및 골흡수의 증가(파골세포 표면 및 혈류의 eoxy-bridinoline 증가)의 결과라는 것을 고려하면, 뇌 세로토닌은 골형성 및 골흡수에 모두 작용하여 골량을 증가시키는 강력한 물질이라는 것을 시사한다[15]. 14개의 세로토닌 수용체 중 하나인 Htr2c는 시상하부에 많이 발현되어 있으며, 배내측핵 신경세포에 위치하고 있는데, Htr2c 가 결핍된 마우스에서 뇌 세로토닌이 없는 마우스에서와 동일하게 낮은 골량 표현형을 보인 결과를 보면, 세로토닌은 Htr2c를 통해 배내측핵 신경세포에 작용을 하여 교감신경 작용을 억제시키고, 골량을 증가하는 방향으로 조절하는 것을 추측할 수 있다. 식욕을 조절하는 것은 궁상핵 신경세포에 있는 Htr1a 및 2b를 통해 작용한다는 것도 Yadav 등이 확인하였다[11]. 하지만 현재까지 에너지 소비를 조절하는 세로토닌 수용체의 위치는 어디에 있는지 밝혀진 바가 없다.

3) 렙틴과 세로토닌의 관계

렙틴 결핍 마우스에서는 골량 증가, 식욕증가, 에너지 소비를 줄이는 방향으로 기능적 결핍이 나타나는데 반하여, 뇌 세로토닌의 결핍 및 세로토닌 신호전달에 이상이 생긴 경우는 렙틴 결핍 마우스와는 정반대인,

골량 및 식욕 감소, 에너지 소비가 증가하는 방향으로 표현형이 나타나게 된다[11]. 이와 같은 결과는, 뇌간에 있는 세로토닌성 뉴런에 발현되어 있는 수용체에 렙틴이 결합하게 되면 세로토닌의 생성은 줄어든다는 사실로 설명될 수 있다[12].

요약하자면, 뇌 세로토닌은 렙틴의 조절하에 결과적으로 시상하부에 있는 배내측핵을 통해 골량을, 공상핵을 통한 식욕 조절을 해서 효율적인 뼈 및 에너지대사에 영향을 주게 되는 것이다.

#### 4) 뼈에 영향을 주는 그 외의 신경전달물질(CART, NPY, NMU)과 렙틴의 관계

시상하부에 존재하는 여러 신경전달물질(CART, NPY, NMU)들은 렙틴의 다음 신호전달 과정에서 작용하는 물질로 렙틴의 직접 혹은 간접적인 조절 하에 뼈에 영향을 미친다[16]. 첫번째로, CART는 렙틴에 의해 발현이 증가되는 신경펩티드이다. CART는 골소실을 막는 중요한 인자 중 하나로, 렙틴 결핍 마우스에서는 발현은 줄어들게 되고, *Cart*<sup>-/-</sup> 마우스에서는 골량이 적은 표현형을 갖는다. 두번째로, NPY (Neuropeptide Y)는 신경계에서 가장 많이 존재하는 펩티드로 렙틴에 의해 발현이 억제된다. NPY는 적어도 다섯 가지 종류의 수용체(Y1, Y2, Y4, Y5, Y6)를 통해 작용하는데 이중 중추신경계에서 Y2 수용체는 높은 비율로 NPY를 발현하는 뉴런과 같이 발현이 되는데 Y2 수용체가 없는 마우스에서는 조골세포 활성이 증가되어 골량이 증가하는 표현형을 갖게 된다. 즉, Y2 수용체는 골형성을 억제하는 작용을 한다는 것이다. 마지막으로, NMU (Neuromedin U)는 뇌에 존재하는 NMU1 및 NMU2 수용체에 작용하여, 식욕을 조절하고 교감신경 활성도를 증가시키는 역할을 하는데, NMU가 결핍된 마우스에서는 골형성의 증가로 인해 골량이 증가하는 표현형을 갖는다. 렙틴결핍 마우스에서 증가된 골량, NMU를 뇌강내 주입으로 골량이 줄어드는 결과로 NMU가 렙틴의 다음단계 신호전달물질로써 작용한다는 것이 최근에 확인되었다[17].

## 2. 뼈의 에너지 대사 조절

내분비 기관의 경우 호르몬과 표적장기 사이의 상호작용이 중요하며, 특히 피드백작용(feedback mechanism)을 해서 정확한 항상성을 유지하는 것이 특징이다. 따라서 뇌의 신경전달물질들에 의해 골재형성 단위에 에너지를 제공하고, 더불어 뼈는 오스테오칼신(Osteocalcin, OCN)을 통해 체내혈당의 항상성을 유지하는 것이 상호작용의 한 경로로 생각된다[18-21].

### 1) 오스테오칼신을 통한 뼈에 의한 에너지 대사조절

오스테오칼신이 에너지대사를 조절할 수 있을 것이라는 이론은 정상 마우스에 비해 *Ocn*<sup>-/-</sup> mice에서 내장 지방이 많아지고, 혈당이 높았으며, 인슐린 농도가 낮은 결과를 보고 세웠다[22]. 이에 *Ocn*<sup>-/-</sup> mice에서 인슐린 분비가 줄어드는 것이 췌장의 베타세포 증식의 감소에 기인하고 동시에 인슐린 감수성이 떨어져 혈당이 조절되지 않는 것과 에너지 소비량이 감소하는 것을 확인하였다[5].

*Esp* 유전자는 조골세포에서 발현되는 유전자 중 하나로, 오스테오칼신의 카르복실화(carboxylation)을 조절하는 osteotesticular protein tyrosine phosphatase (OST-PTP)를 생성한다. *Esp*<sup>-/-</sup> mice에서는 *Ocn*<sup>-/-</sup> mice에서 나타나는 현상과 정반대로 인슐린 증가 및 혈당 감소, 근육 및 간에서의 포도당 흡수의 증가, 지방세포에서의 아디포넥틴(adiponectin)의 분비 증가, 중성지방 감소 및 내장지방이 감소되는데, *Ocn* 유전자 발현 및 혈중 오스테오칼신 농도는 변하지 않지만 카르복실화되어있는 오스테오칼신 농도가 의미있게 줄어드는 것을 확인하였다[19]. Lee 등은 췌장세포와 골세포를 같이 배양했을 때 조골세포에서 생성되는 물질이 인슐린 신호가 증가시키는 것을 확인하였고, 이 물질이 카르복실화 되어있지 않은 오스테오칼신이라는 것을 확인하였다[22,23]. 지방세포와 조골세포를 같이 배양했을 때 아디포넥틴 발현이 증가하는 것은, 오스테오칼신이 에너지 대사를 조절하는데 중요한 역할을 할 수 있다는 가능성을 충분히 제시해준다[16].

## 맺음말

뼈와 에너지 대사는 상호 간에 밀접한 관계가 있다. 지방세포에서 생성되는 렙틴은 세로토닌이 2차 신호전달물질로써 VMH의 Htr2c 및 ARC 의 Htr1a와 2b에 작용하여 각각 골량 및 식욕을 조절하게 되고, 수용체의 위치는 알려지지 않았지만 에너지 소비에도 관여를 하며, CART, NPY, NMU 등의 뇌 신경전달물질을 통해 중추신경계를 통하여 골재형성에 영향을 미치게 된다. 이에 대한 피드백 작용으로 가능한 것은, 조골세포에서 오스테오칼신을 분비하여 췌장에서 인슐린분비를 증가시키고, 지방세포에서 아디포넥틴의 분비를 증가시켜 당 및 에너지 대사를 조절하는 작용이다. 그러나, 오스테오칼신이 “호르몬”으로서 췌장세포 및 지방세포에 직접 작용을 한다는 것을 밝히려면 해당 수용체에 대한 규명이 필요하므로 더 많은 연구가 요구된다.

참고문헌

1. Karsenty G. Bone endocrine regulation of energy metabolism and male reproduction. *C R Biol* 2011;334:720-4.
2. Revilla M, Villa LF, Hernandez ER, Sanchez-Atrio A, Cortes J, Rico H. Influence of weight and gonadal status on total and regional bone mineral content and on weight-bearing and non-weight-bearing bones, measured by dual-energy X-ray absorptiometry. *Maturitas* 1997;28:69-74.
3. Thomas T, Martin A. Bone metabolism and energy balance: role for leptin. *Joint Bone Spine* 2005;72:471-3.
4. Ducy P, Amling M, Takeda S, Priemel M, Schilling AF, Beil FT, Shen J, Vinson C, Rueger JM, Karsenty G. Leptin inhibits bone formation through a hypothalamic relay: a central control of bone mass. *Cell* 2000;100:197-207.
5. Confavreux CB, Levine RL, Karsenty G. A paradigm of integrative physiology, the crosstalk between bone and energy metabolisms. *Mol Cell Endocrinol* 2009;310:21-9.
6. Tartaglia LA, Dembski M, Weng X, Deng N, Culpepper J, Devos R, Richards GJ, Campfield LA, Clark FT, Deeds J, Muir C, Sanker S, Moriarty A, Moore KJ, Smutko JS, Mays GG, Wool EA, Monroe CA, Tepper RI. Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R. *Cell* 1995;83:1263-71.
7. Karsenty G. Convergence between bone and energy homeostases: leptin regulation of bone mass. *Cell Metab* 2006;4:341-8.
8. Eleftheriou F, Takeda S, Liu X, Armstrong D, Karsenty G. Monosodium glutamate-sensitive hypothalamic neurons contribute to the control of bone mass. *Endocrinology* 2003;144:3842-7.
9. Takeda S, Eleftheriou F, Levasseur R, Liu X, Zhao L, Parker KL, Armstrong D, Ducy P, Karsenty G. Leptin regulates bone formation via the sympathetic nervous system. *Cell* 2002;111:305-17.
10. Dhillon H, Zigman JM, Ye C, Lee CE, McGovern RA, Tang V, Kenny CD, Christiansen LM, White RD, Edelstein EA, Coppari R, Balthasar N, Cowley MA, Chua S Jr, Elmquist JK, Lowell BB. Leptin directly activates SF1 neurons in the VMH, and this action by leptin is required for normal body-weight homeostasis. *Neuron* 2006;49:191-203.
11. Yadav VK, Oury F, Suda N, Liu ZW, Gao XB, Confavreux C, Klemenhagen KC, Tanaka KF, Gingrich JA, Guo XE, Tecott LH, Mann JJ, Hen R, Horvath TL, Karsenty G. A serotonin-dependent mechanism explains the leptin regulation of bone mass, appetite, and energy expenditure. *Cell* 2009;138:976-89.
12. Yadav VK, Oury F, Tanaka KF, Thomas T, Wang Y, Cremers S, Hen R, Krust A, Chambon P, Karsenty G. Leptin-dependent serotonin control of appetite: temporal specificity, transcriptional regulation, and therapeutic implications. *J Exp Med* 2011;208:41-52.
13. Walther DJ, Peter JU, Bashammakh S, Hörtnagl H, Voits M, Fink H, Bader M. Synthesis of serotonin by a second tryptophan hydroxylase isoform. *Science* 2003;299:76.
14. Gershon MD, Tack J. The serotonin signaling system: from basic understanding to drug development for functional GI disorders. *Gastroenterology* 2007;132:397-414.
15. Oury F, Yadav VK, Wang Y, Zhou B, Liu XS, Guo XE, Tecott LH, Schutz G, Means AR, Karsenty G. CREB mediates brain serotonin regulation of bone mass through its expression in ventromedial hypothalamic neurons. *Genes Dev* 2010;24:2330-42.
16. Rosen CJ. Bone remodeling, energy metabolism, and the molecular clock. *Cell Metab* 2008;7:7-10.
17. Karsenty G. Translational endocrinology of bone reproduction, metabolism, and the central nervous system [Internet]. Oxford: Academic; 2012 [cited 2013 Oct 25]. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/book/9780124157842>.
18. Wolf G. Energy regulation by the skeleton. *Nutr Rev* 2008;66:229-33.
19. Wei J, Ducy P. Co-dependence of bone and energy metabolisms. *Arch Biochem Biophys* 2010;503:35-40.
20. Chen X, Tian HM, Yu XJ. Bone delivers its energy information to fat and islets through osteocalcin. *Orthop Surg* 2012;4:114-7.
21. Schwetz V, Pieber T, Obermayer-Pietsch B. The endocrine role of the skeleton: background and clinical evidence. *Eur J Endocrinol* 2012;166:959-67.
22. Lee NK, Sowa H, Hinoi E, Ferron M, Ahn JD, Confavreux C, Dacquin R, Mee PJ, McKee MD, Jung DY, Zhang Z, Kim JK, Mauvais-Jarvis F, Ducy P, Karsenty G. Endocrine regulation of energy metabolism by the skeleton. *Cell* 2007;130:456-69.
23. Lee NK, Karsenty G. Reciprocal regulation of bone and energy metabolism. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2008;8:351.