

타우린의 뼈 형성 작용과 관련질환의 경감

김미향 · Ramesh C. Gupta · 김성진*
경희대학교 치과대학 약리학교실

Taurine in Bone Formation and Alleviation of Its Diseases

Mi Hyang Kim, Ramesh C. Gupta and Sung-Jin Kim*

Department of Pharmacology, School of Dentistry, Kyung Hee University, Seoul, Korea 130-701

(Received September 9, 2002 ; accepted September 26, 2002)

Abstract – Taurine, amino acid, chemically known as 2-amino ethane sulphonic acid was discovered more than two hundred years ago from ox bile. It is widely distributed in both mammals and nonmammals. It is found in considerably high amount in human: a normal adult of 70 kgs contains about 70 grams of taurine. Taurine with this much concentration, is involved in almost all life processes. Its deficiency causes several abnormalities in major organs like brain, eye and heart. Taurine-bone interaction is latest addition to its long list of actions. In bone cells, taurine is also found in high concentration. Taurine is found to help in enhancing the bone tissue formation which is evidenced by increased matrix formation and collagen synthesis. Besides stimulating the bone tissue formation, it also inhibits the bone loss through inhibiting the bone resorption and osteoclast formation. Thus, taurine acts as a double agent. In addition to these two major actions of taurine in bone, it also has beneficial effect in wound healing and bone repair. Taurine possess radioprotective properties, too. As it is a naturally available molecule, it can be used as a preventive agent. Taurine has a potential to replace bisphosphonates which are currently in use for the inhibition of bone loss but this needs in depth study. As taurine is involved in bone formation and inhibition of bone loss, a detailed study can make it a single marker of bone metabolism. All these taurine-bone interaction is a symbol of their deep involvement but still require further extension to make taurine as a choice for the sound bone health.

Key words □ taurine, bone - stimulating, inhibition of bone loss, wound healing, bone repair

최근 연구 결과, 뼈 조직에서 상당히 많은 양의 타우린이 발견되면서 뼈와 타우린간의 상관관계를 연구하려는 움직임이 더욱 일고 있다 (Lubec B. *et al.*, 1997). 그 결과 문헌에서 그러한 내용을 실은 논문이 쇄도하고 있다. 많은 연구 결과 밝혀진 두 가지 사실은 타우린이 뼈 형성 자극 작용과 뼈 흡수 저해 작용을 한다는 것인데, 이러한 작용으로 치조골(齒槽骨)의 손실을 막을 수 있다. 또한 타우린은 천공술의 결점 보완, 상처 치유, 발치(拔牙) 후 치유 등에도 긍정적인 효과가 있는 것으로 밝혀졌다 (Ito 등, 1982). Wyhn (2000)은 골다공증과 치조골의 손실, 그리고 약품 개발을 주제로 한 그의 논문에서, 현재 치조골의 흡수를 막기 위해 이용되는 치료제가 Bisphosphonate뿐인데 너무 오랫동안 사용돼왔으므로 그의 새로운 대체 약품의 개발이 시급하다고 했다. 그러한 대체 약품이 되기 위해서는 염증 유발을 억제하고,

골다공증 원인 요소를 제거하는 기능을 갖추어야 한다. 최근 뼈 흡수 저해 작용을 하는 것으로 밝혀진 타우린은 떠오르는 대체 약품으로 주목 받고 있는데, 이러한 타우린에 대한 보다 큰 관심을 가지고 연구를 진행하여 그 기능을 알아내고, 1유사물질 개발에 대한 연구도 활발히 해나가야 한다. 이 논문에서는 타우린과 뼈의 상관관계와 그에 관한 흥미로운 연구 결과를 토대로, 타우린의 뼈 형성 자극 작용과 뼈 흡수 저해 작용, 그리고 그 밖의 여러 작용에 대해 고찰해보고, 끝으로 타우린과 그 유사물질 개발을 통해 Bisphosphonate를 대체할 신 약품으로서의 기능을 할 수 있기를 희망한다.

타우린의 뼈 조직 형성 작용

타우린은 조직화학적 연구를 위시한 다양한 탐색을 통하여 골세포에 분포하는 것이 발견되었으며, 따라서 작용이 있을 가능성을 제시하고 있다 (Yaffer *et al.*, 1997; Hausmann *et al.*, 1970; Ino and Hopps 1984; Ishihara *et*

*To whom correspondence should be addressed.

al., 1991). 뼈는 생체 기관을 물리적으로 지탱하고, 골수를 보호하는 역할을 한다. 또한 뼈는 생명 현상인 혈청 항상성 유지 기능을 하는 칼슘과 인 이온의 저장고이기도 하다. 뼈 조직은 골기질로 이루어진 부분이 많은데, 이는 콜라겐 섬유와 비콜라겐 단백질로 구성되어 있다. 뼈 조직은 세 종류의 세포로 구성되어 있는데, 그 하나는 뼈를 형성하는 조골 세포이고, 다른 하나는 뼈를 흡수하는 파골 (破骨) 세포이다. 골아 세포의 세포막에는 뼈 형성에 필수적이며, 뼈 형성의 마커 역할을 하는 포스포타제 효소가 풍부하게 들어 있다. 뿐만 아니라 조골 세포의 핵에는 에스트로겐이나 비타민 D3와 같은 호르몬의 수용체가 여럿 있다. 조골 세포에는 부갑상선 호르몬이나 Prostaglandin, interleukin 등의 호르몬의 수용체도 있어서 이들 수용체가 활성화되면, 현재까지 밝혀지지 않은 기전에 의하여 파골 세포의 작용을 조절하는 역할을 한다. 요약하면, 뼈 형성 과정은 골기질 성숙과 무기화 과정, 그리고 뼈 형성 측정 과정으로 구성된다. 조골 세포는 다음의 세 가지 기능을 한다. 첫째, 내분비 조절 기능으로서, 이는 부갑상선 호르몬 등의 호르몬의 작용으로 이루어지는데, 골아 세포에 있는 부갑상선 호르몬은 이온과 아미노산 운반을 중재하고, 콜라겐 합성을 조절하며, 골기질과 알칼리 인의 합성을 자극한다. 둘째, 뼈 형성 과정에서 골아 세포의 파라크린 (Paracrine) 조절 작용으로 배아의 초기 발달 단계가 유도되고, 긴뼈가 형성되며, 골절이 치유된다. 셋째, Autocrine 작용으로서 뼈의 재형성을 조절한다.

골기질의 소포체 형성 과정에서 아미노산의 작용은 다음과 같이 소개되고있다 (Ishikawa YL *et al.*, 1986). 배지에서 유리 아미노산의 농도가 감소하면 골기질 소포체 형성 과정이 활발하지 않은 것이며, 유리 아미노산의 농도가 증가하면 그 반대이다. 이 실험에서는 다섯 종류의 아미노산을 한 군으로 묶었는데, 모든 군에 타우린을 포함시켰다. 타우린을 포함한 모든 군에서 alkaline phosphatase의 활성 정도가 일정하게 증가되었는데, 그 중 활성을 가장 크게 하는 것은 glutamate, alanine, serine, asparagin과 타우린의 배합이었다.

뼈 형성 과정에서 아미노산이 하는 작용에 대한 연구가 계속되는 가운데, 박 (2001) 등은 실험을 통해, 타우린이 UMR-106과 같은 조골 세포에서 알칼리 포스포타아제의 활성이나 콜라겐 합성을 자극한다는 것을 알아냈다. 타우린은 수많은 세포 단백질의 타이로신 인산화를 촉진했다. 타우린은 농도 범위 0.01에서 10 mM에서 매우 낮은 세포 독성을 나타낸다. 그리고 1-20 mM의 농도에서 32-87%까지 알칼리 포스포타아제의 활성을 촉진했다. 하이드록시프로린 (hydroxyproline)이 형성된 정도를 이용해 콜라겐 합성을 측정했을 때, 20 mM의 타우린으로 최

대 56%까지 증가하는 것으로 나타났으나 1 mM 이하일 경우에는 효과가 거의 없었다. 조골 세포 내에서 일어나는 작용에 대한 타우린의 관여 정도를 확인하기 위해서 몇 가지 실험이 행해졌는데, 0.1 mM의 타우린이 1분도 채 되지 않아 65, 53, 42, 그리고 38 KDa 등의 수많은 단백질의 타이로신 인산화를 촉진했다. 이와 같은 타우린의 자극 작용은 MEK 저해제로 방해받는데, 이는 타우린이 ERK2에 의해 활성화된다는 사실을 증명한다.

타우린과 골다공증

대사성 뼈 질환은 크게 골다공증과 골연화증으로 나뉜다. 골다공증에 걸리면 뼈의 부피와 골격의 미세구조가 감소하게 된다. 또 골다공증은 치조골 손실과도 관련이 있다. 치주염에 있어서 발치 후 치조골의 흡수는 의학적으로 가장 중요한 문제가 되고 있다. actinomycetemcomitans과 porphyromonus gingivalis와 같은 그람 음성 박테리아는 이러한 두 질병의 발병과 관련이 있다 (Ishihara Y *et al.*, 1991). 왜냐하면, 이러한 박테리아의 세포외막을 구성하는 lipopolysaccharide에 IL-1와 PGE2의 작용이 더해지면, Lipopolysaccharide는 뼈 흡수 자극제로서의 역할을 하게 되기 때문이다. Koide (1999) 외 다수에 의해서도 타우린의 뼈 흡수 저해 작용과 파골 세포 형성 저해 작용이 밝혀진 바 있다. 100 µg/ml의 타우린으로도 뼈 흡수를 유도하는 Lipopolysaccharide의 작용을 저해할 수 있다. 이러한 연구는 햄스터를 이용한 실험을 통해서도 성공적으로 증명되었다. 앞으로 타우린이 치주질환의 염증성 뼈 흡수를 예방하는 효과적인 약품으로 이용되고, bisphosphonate의 대체 약품이 될 수 있길 기대해 본다.

타우린 - 뼈 간의 또 다른 상관관계; 앞으로의 전망

타우린은 앞서 소개한 두 가지 팔목할 만한 작용 이외에도 뼈에 다양한 작용을 하는데, 그러한 작용은 보다 많은 실험을 통해서 입증되어야 한다. 타우린이 보충되면 치주염과 같은 파괴성 질병으로 손상된 조직을 치유하는데 효과적이다. 타우린은 또한 자연 치료제인 키토산 (Ozmeri C *et al.*, 2000)과 같이 뼈 형성 활동을 활성화시켜 상처 치유를 돕고, 초기 단계에서도 상처 치유를 빠르게 진행시키는 특징이 있다. 그러므로 이러한 상황에서 타우린을 보충하면 긍정적인 효과를 볼 수 있을 것이다. 타우린과 그 전구체인 (Ito R *et al.*, 1985) cysteine이나 methionine이 함께 작용하면, 발치 후 상처 치유 및 보호에 효과적일 수 있다. 이것으로 보아 타우린을 보충하면 빠른 회복이 가능하지만, 부족할 경우 상처 치유가 지연될 수 있음을 알 수 있다. 타우린의 부족으로 망막, 심장, 또는 다른 기관에 이상 증세가 나타나는 것이 관찰되었고, 대사성 뼈 질환을 유발할 가능성도 배제할 수

없다. 더 많은 실험을 통해 타우린 부족과 뼈 조직 발달 시 나타나는 이상 증세가 어떤 연관성을 갖는지 분명히 증명해야 한다. 놀랍게도 타우린에 방사선 방어 특징이 있는 것도 밝혀졌다. 화학 치료제나 방사선은 세포막의 타우린 농도를 저하시키지만, 전신 방사를 한 쥐에 타우린을 보충하자 생존율이 증가되었다 (Desal T.K *et al.*, 1992).

타우린으로 뼈의 건강 증진

춘기 후기나 성인기 초기의 골격 발달은 규칙적인 신체 활동과 밀접하게 연관된다. 미네랄이나 아미노산, 비타민을 보충하는 식이와 더불어 운동을 하면 보다 긍정적인 효과를 얻을 수 있다. 타우린 함유 음료를 마시면 인지 능력과 건강 증진의 효과가 있을 뿐 아니라, 신체적 활성화의 여러 단계에서 잠재적 적응력 (Barthel T. *et al.*, 2001)을 키워준다는 것이 증명되었다. 운동을 통해

체내 타우린 농도가 증가하는 것으로 보아, 타우린이 운동과 뼈 발달에 관련할 가능성이 크다.

타우린; 대사성 뼈 질환 자연 예방 물질

타우린은 심장이나 간, 또는 기타 질병을 예방하는 치료제로 알려져 왔다 (Birdsall T.C 1998). 타우린의 이러한 작용은 free radical을 제거하는 항산화 작용이나 숙주 방어 작용에 있어 삼투조절을 통한 중재 역할을 할 수 있을 것으로 보인다. 타우린이 뼈 형성을 자극하고, 뼈 손실을 저해하는 역할을 하기 때문에 타우린의 저장고는 가령화에 따라 급진전되는 대사성 뼈 질환을 치유하고 예방하는 역할을 할 수 있을 것이다.

타우린: 뼈 대사 마커 (marker)

뼈 형성이나 흡수를 나타내는 marker에는 여럿이 있지만, 두 가지 작용을 동시에 나타낼 수 있는 마커는 없다. 그러나 타우린이 두 가지 작용을 동시에 나타낼 수 있다

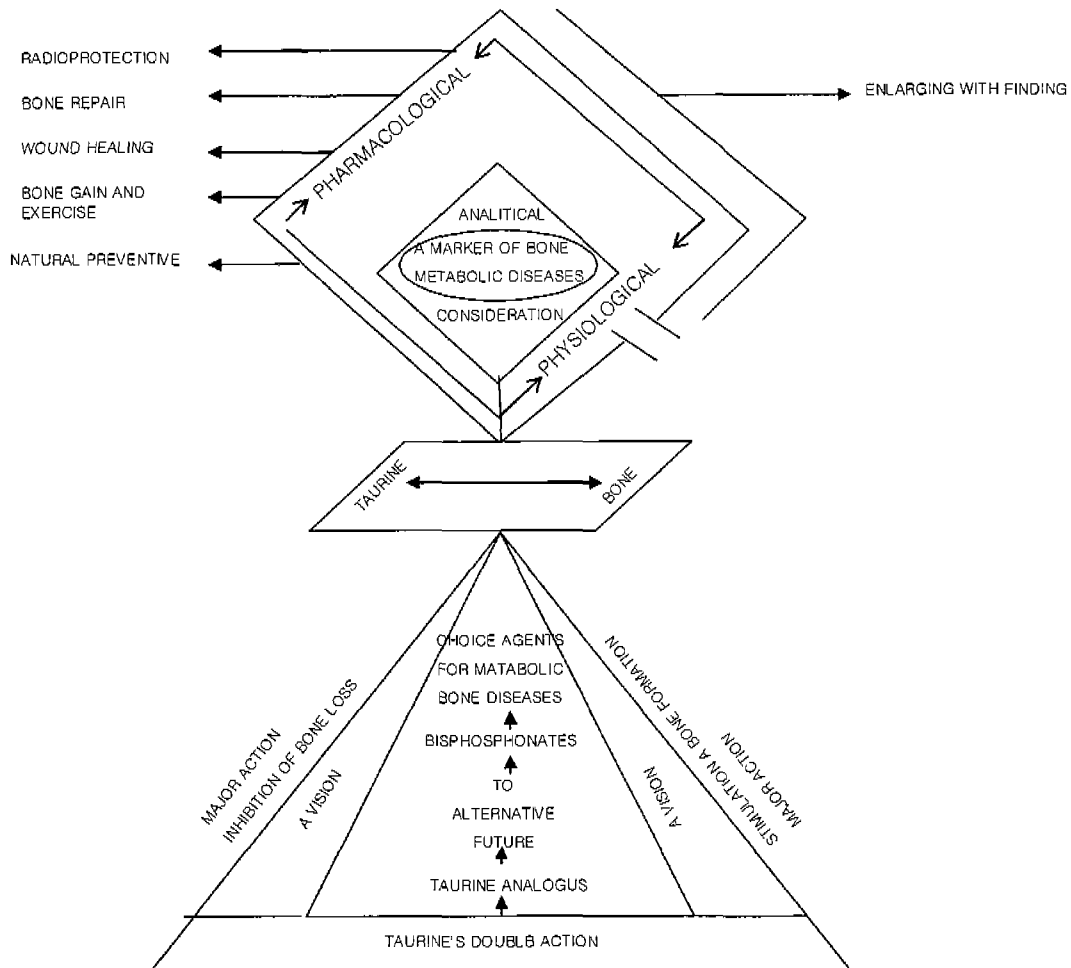


FIG. 1 TAURINE AND BONE
A HAPPY HEALTHY INTERACTION
A 21ST CENTURY VISION

는 것이 밝혀지면서, 정상, 성장, 그리고 질병 시를 구분해 타우린 농도를 측정하는 광범위한 연구를 통해 타우린을 뼈 대사의 유일한 마커로서 공식화하려는 움직임이 보인다.

그 외; BISPSPHONATES를 능가하는 타우린 유사 물질: 대체 약품으로서의 가능성

골다공증은 대사성 뼈 질환 중에서도 매우 위험한 질병이므로 예방을 할 수 있는 약품을 복용해 발병 원인부터 차단할 수 있어야 한다. 그런 약품으로 현재 사용하고 있는 것이 비스포스포네이트인데, 이는 매우 오랫동안 사용돼왔다. 후에 아미노 비스포스포네이트가 치조골 손실을 막는 역할을 한다는 것이 밝혀졌다. 그런 관점에서 아미노 sulphonate인 타우린은 이미 같은 아미노산으로 밝혀졌기 때문에, 그와 같은 작용을 할 가능성이 크다고 여겨진다. 또한 타우린 유사물질이 anti-alcohol (Huxtable R.J. and Nakagawa K. 1985)에 대한 anti-convulsant (Wilde M.I. and Wagstaff A.J. 1997) 유인제로 사용되고 있다. 자연계에서 손상되지 않은 타우린보다 중심 분자에 친유성을 더 많이 함유한 타우린 유사물질은 새로운 대사성 뼈 질환 치료제가 될 수 있을 것으로 보인다. 현재 이를 밝히기 위한 실험이 성공적으로 진행되고 있으며, 초기 연구 결과 타우린 유사 물질 중 뼈 형성 작용에 있어 타우린과 비슷하거나 또는 훨씬 탁월한 효과를 내는 것들을 찾아냈다.

결 론

타우린은 자연계에서 뼈와의 상관관계를 갖는 유일한 효과적 물질로 생각된다. 뼈 조직에서 타우린의 양을 측정한다거나 특히 운동 시 어떤 조절 작용을 하는지에 대한 연구가 아직 미흡하지만, 타우린 섭취의 중요성이 밝혀지고 있으므로 뼈 형성이 활발하게 이루어지는 성장 단계에 어떻게 타우린을 섭취해야 하는지에 대한 연구가 시급히 진행돼야 한다. 그런 과정을 통해 타우린 결핍의 원인이나 치료법, 그리고 대사성 뼈 질환과의 관련성을 구명할 수 있게 될 것이다. 타우린의 뼈 형성 자극 작용이나 흡수 저해 작용은 실험을 통해 밝혀졌지만, 타우린이 확실한 약물로 굳게 자리매김하기 위해서는 여러 변수를 고려해서 보다 많은 약리학적 연구를 거쳐야 한다. 신체 활동을 통해 성년기 초기에 뼈 형성이 자극 받게 되는 것은 당연하다고 생각되지만, 운동이 타우린 농도를 증가시킨다는 사실은 팔목할만하다. 타우린의 이러한 특징을 확실히 증명하기 위해 더 많은 노력이 요구된다. 타우린의 뼈 형성 자극 작용과 손실 저해 작용은 분석적 실험을 거쳐야 하며, 이러한 과정을 통해 타우린은 유일한 뼈 대사 마커로서 공식화될 수 있다. 마지막으로,

치료 목적으로 여러 타우린 유사물질이 개발되었는데, 이들 물질에 대한 보다 심도 있는 연구를 통해 비스포스포네이트를 대체할 수 있는 신약품이 개발될 수 있길 기대한다. 아직 타우린과 뼈의 상관관계에 대한 연구가 완성 단계는 아니지만, 어떤 실험을 하던 뼈에 대한 타우린의 효과는 긍정적일 것으로 생각된다. 완전하게 알기 위해서는 모든 것을 밝혀야 하겠지만, 타우린과 뼈와의 상관관계 연구는 그 끝이 없을 것으로 보인다.

감사의 말씀

김성진 교수는 2000 Brain Pool Program을 지원해준 KOSEF와 KOFST에 감사의 뜻을 전한다. R. C. GUPTA 박사는 Brain Pool Award에 대해 KOSEF에 감사하며, 이 논문 작업에 착수할 수 있도록 연구년을 허락해준 인도 Nagaland 대학에 감사의 뜻을 전한다.

참고문헌

- Barthel T., Mechau D., Wehr T., Schnittker R., Liesen H. and Weiss M. (2001). Readiness potential in different states of physical activation and after ingestion of taurine and or cafferine containing drinks. *Amino acids*, **20**, 63-73.
- Birdsall T.C. (1998). Therapeutic Application of Taurine. *Alt. Med. Rev.*, **3**, 128-136.
- Desal T.K., Maliakkol J., Kinzie J.L., Ehrinpreis M.N., Luk G.D. and Cejka J. (1992). Taurine deficiency after intensive chemotherapy and or radiaion. *Am. J. Clin. Nutr.*, **55**, 708-711.
- Hausmann E., Raisz L.G. and Miller W.A. (1990). Endotoxin; Stimulation of bone resorption in tissue culture. *Science*, **168**, 862-864.
- Huxtable R.J., and Nakagawa K. (1985). The Anticonvulsant actions of two Taurine derivatives in genetic and chemically induced seizures; *Prog. in clinical and Biol. Res.*, **179**, 435-448.
- Iino Y., and Hopps R.M. (1984). The bone resorbing activities in tissue culture of lipopolysaccharides from the bacteria *Actinobacillus actinomycetemcetem* computations, *Bacteroides*, *ainaval* is and *capnocytophage ochracea* isolated from human month. *Arch. Oral. Biol.*, **29**, 59-63.
- Ishihara Y, Nishihara T, Maki E, Noguchi T, and Koga T (1991). Role of interleukin-1 and prostaglandin in *in vitro* bone resorption induced by *Actinobacillus actinomycetem-comitans* lipopolysaccharid. *J. Periodont Res.*, **26**, 155-160.
- Ishikawa YL, Chin JE, Schalk EM and Wuthier RE, 1986. Effect of amino acid levels on matrix vesicle formation by epiphyseal growth plate chondrocytes in primary culture. *J. Cellular physiology*, **126**, 391-406.
- Ito R., Henomatsu H., Uchiyama T. (1982). Difference between pre- and post-synaptic actions of sodium succinate and taurine in intracardiac sympathetic nerves (II). Changes after

- tooth-extraction-induced injuries in guinea pigs. *Sulfur Amino Acids*, **5**, 113-121.
- Ito R., Uchiyama T., Ohno H. and Kohda T. (1985). Proposal of cascade action of taurine related sulphur amino acids, on cardiac and vascular sympathetic Nerves; protection and Therapy of injuries after tooth extraction in Guinea pigs. *Prog. Desal in Clinical and Biological Res.*, **179**, 2155-224.
- Koide M., Okahashi N., Tanaka R., Ka zuno K., Shibasaki K., Yamazaki Y., Kaneko K., Veda N., Ohguchi M., Ishihara Y., Noguchi T., and Nishihara T. (1999). Inhibition of experimental bone resorption and osteoclast formation and survival by 2-aminoethane sulphonic acid. *Arch. Oral Biol.*, **44**, 711-719
- Lubec B., Ya-hua Z., Pertt S., Pentti T., Kitzmuller E. and G. Lubec G. (1997). Distribution and disappearance of the radio labeled carbon derived from arginine and taurine in mouse. *Lifesci*, **60**, 2378-2381.
- Ozmeri C., Ozcan G., Haytacc. M., Alaaddinoglu E.E., Sargon M.F. and Senel S. (2000). Chitosan film enriched with an antioxidant agent, taurine in fenestration defects. *J. Biomed Mater. Res.*, **51**, 500-503.
- Park S., Kim H. and Kim S.J. (2001). Stimulation of ERK2 by taurine with enhanced alkaline phosphatase activity and collagen synthesis in osteoblast like UMR-106 cells. *Biochem. Phamacol.*, **62**, 1107-1111.
- Terauchi A., Nakazaw A., Johkura K., Yan L. and Usuda N. (1998). Immunohistochemical localization of taurine in various tissues of the mouse. *Amino acids* **15**, 151-160.
- Wilde M.I. and Wagstaff A.J. (1997). Acamprosate. A review of its pharmacology and clinical potential in the management of alcohol dependence after detoxification. *Drugs*, **53**, 1038-1053.
- Wyhn R.L. (2000). Osteoporosis, alveolar bone loss and drug development *General Dentistry* **218-225**.