

부갑상선 기능저하증의 분자적 이해와 접근

이현승 · 최병호 · 이시훈

가천의과대학교 의학전문대학원 내과학교실, 분자내분비연구실

Molecular Understanding and Assessment of Hypoparathyroidism

Hyon-Seung Yi, Byoungcho Choi, Sihoon Lee

Department of Internal Medicine and Laboratory of Molecular Endocrinology, Gachon University School of Medicine, Incheon, Korea

서론

혈중 칼슘은 8.5-10.5 mg/dL의 매우 좁은 범위 내에서 조절되고 있는데, 이와 같은 칼슘의 항상성에는 부갑상선에서 분비되는 부갑상선호르몬과 갑상선의 C 세포에서 분비되는 칼시토닌, 그리고 비타민 D 등이 중요한 역할을 담당하고 있다[1] (Fig. 1). 특히 칼슘은 부갑상선의 기능과 매우 밀접한 관련을 보이는 전해질이며 부갑상선 기능저하증은 부갑상선호르몬 결핍으로 인한 저칼슘혈증과 고인산혈증을 특징으로 하는 내분비 질환이다[2]. 따라서 부갑상선 기능저하증에 이환되어 있는 환자는 테타니, 기관지 연축, 근육 경련, 의식저하 등과 같은 저칼슘혈증과 관련된 증상이 나타날 수 있고, 만성적인 부갑상선 기능저하증은 뇌 기저핵 부위의 석회화, 미성숙 뼈내장 및 치아의 에나멜 저형성 등을 유발할 수도 있다[3].

부갑상선 기능저하증은 일반적으로 갑상선 절제술, 부갑상선 절제술, 근치적 경부절제 등의 경부수술 후에 많이 발생한다. 하지만 최근 수술 기법의 발달과 술자의 경험 축적으로 그 발생률은 줄어드는 추세이다. 부갑상선 기능저하증은 장기간 저마그네슘혈증이 존재할 때도 발병할 수 있고 자가면역과 연관되어 부갑상선의 기질적 혹은 기능적 손상이 있을 때도 발생할 수 있다. 또한 부갑상선 기능저하증은 철이나 구리 등의 중금속이 부갑상선에 침착되어 발생할 수도 있고 방사성 요오드 치료 후에도 나타날 수 있다[4-6].

반면, 경부 수술 등에 의한 것이 아닌 특별히 원인을 알 수 없는 특발성 부갑상선 기능저하증은 이웃나라 일본의 경우 약 900명 정도의 이환율이 보고되고 있는데[7], 총인구 대비로 보면 우리나라에

는 400명 가량 될 것으로 추정할 수 있다. 이러한 특발성 부갑상선 기능저하증은 유전적인 결함과 연관이 될 수 있는데, 그중 디조지증후군(DiGeorge syndrome)은 염색체 22q11.2의 미세소실에 의한 것으로 약 1/4000-5000의 발생률을 보인다[8]. 또한, *pre-pro-PTH*, *CaSR*, *Glial cell missing B (GCMB)*, 그리고 *GATA3* 유전자의 돌연변이도 부갑상선 기능저하증을 유발한다고 지속적으로 보고되고 있으며, 이런 유전자의 돌연변이가 알려짐에 따라 원인이 밝혀지지 않은 특발성 부갑상선 기능저하증의 분자적 기전이 서서히 규명되고 있다. 이러한 관점에서 볼 때, 이와 같은 유전자들이 칼슘의 항상성에 중추적인 역할을 담당하고 있을 가능성을 생각해 볼 수 있다. 따라서 본 지상강좌에서는 최근까지 밝혀진 특발성 부갑상선 기능저하증의 분자유전학적 원인과 기전에 대하여 심층적으로 살펴보고자 한다.

본론

1. 후천성 부갑상선 기능저하증

만성적인 부갑상선 기능저하증의 가장 흔한 원인은 수술로 인해 부갑상선이 제거되는 경우이다. 수술 후 발생한 부갑상선 기능저하증은 수술 후 6개월에도 정상적인 부갑상선 호르몬 분비가 되지 않는 상태로 정의한다. 이것은 갑상선 절제술, 광범위 경부 절제술 등으로 부갑상선이 제거되거나 부갑상선을 공급하는 혈류의 저해로 발생하게 된다. 하지만 최근에는 외과 수술 기법의 발달로 발생률이 떨어지고 있는 실정으로 경험이 충분한 내분비외과과의 의해 수술이 시행되면 약 0.9-1.6% 정도로 발생률을 낮출 수 있다[9-11]. 또한 그레이브스병에 대하여 방사성 요오드 치료 후에도 부갑상선 기능저하증이 발생할 수 있다[12].

부갑상선 기능저하증은 부갑상선에 비정상적으로 물질이 많이 침착되어 발생하기도 한다. 여러 장기에 철이 과다 침착되는 질병인

Corresponding author: Sihoon Lee

Division of Endocrinology and Metabolism, Gachon University Gil Hospital, 1198 Guwol-dong, Namdong-gu, Incheon 405-760, Korea

Tel: +82-32-460-8207, Fax: +82-32-460-3009, E-mail: shleemd@gachon.ac.kr

※ 본 논문은 2010년도 정부(교육과학기술부)의 재원으로 한국연구재단의 기초연구사업 지원(2010-0005854)과 대한내분비학회 젊은 연구자상의 지원으로 작성되었음.

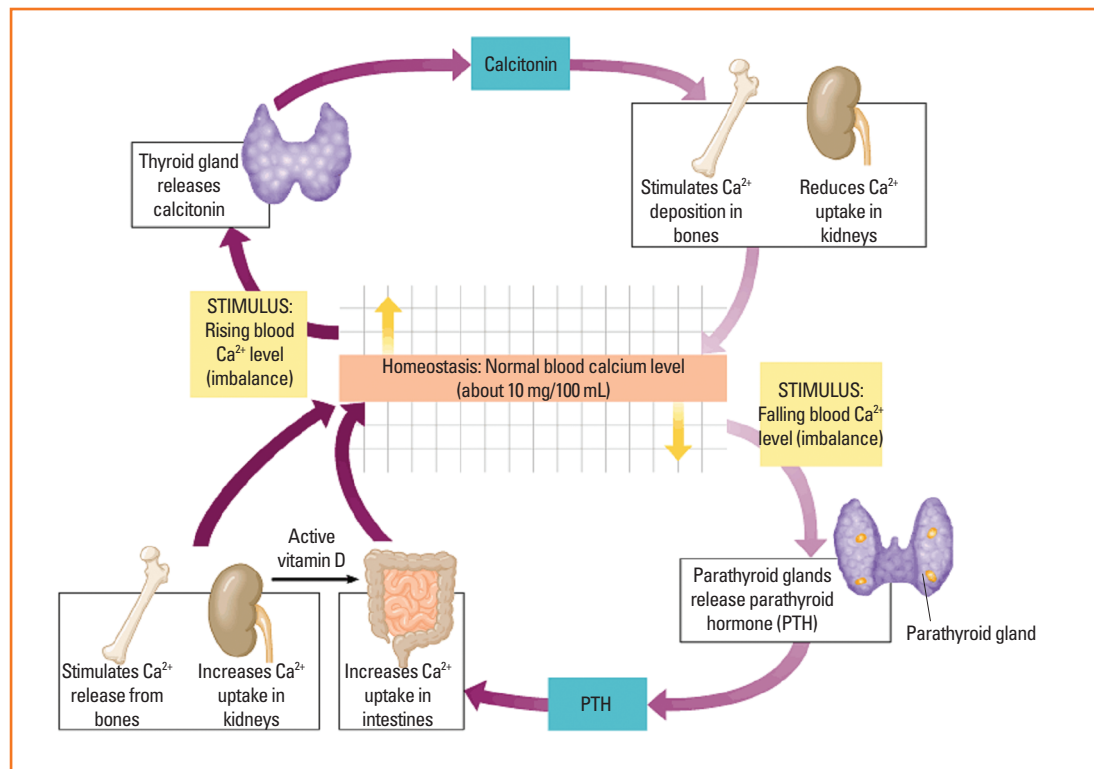


Fig. 1. Calcium Homeostasis. In response to declines in serum calcium, the parathyroid glands secrete parathyroid hormone (PTH). PTH stimulates the release of Ca²⁺ from bone, increasing bone resorption. In the kidney, PTH stimulates tubular reabsorption of Ca²⁺ and synthesis of calcitriol (1,25[OH]2D3, the biologically active form of vitamin D) in the kidney. The main physiological function of calcitriol is to increase intestinal Ca²⁺ absorption. Therefore, all effects of PTH act to directly or indirectly increase the calcium concentration in the extracellular fluids.

철색소침착증으로 인하여 부갑상선에 철이 침착될 수 있고, 탈라세미아 환자에서 과다 수혈받은 경우에도 발생할 수 있다[13]. 월경병에서도 부갑상선에 구리가 침착되어 기능 부전을 보일 수 있고[4], 암환자에서 부갑상선에 전이가 발생한 경우에도 부갑상선 기능저하증이 나타날 수 있다.

2. 선천성 혹은 유전성 부갑상선 기능저하증

1) 구개심장안면증후군, 디조지증후군: 염색체 22q11.2 결실 증후군

본 증후군은 염색체 22q11.2의 반접합성 소실과 연관되어 있다고 알려져 있고 디조지증후군(심장 기형, 부갑상선 기능저하증, 면역결핍증)의 35-90%, 구개심장안면증후군(인두 기능부전, 심장 기형, 이형성 안면)의 80-100%에서 돌연변이가 발견된다[8]. 이런 표현형이 동반된 환자를 통칭하여 염색체 22q11.2 결실 증후군이라고 부르며 이 증후군은 약 1/4000의 발생률을 보이고, 심장질환이 있는 소아의 5% 정도에서 발견된다[8,14].

이 증후군의 진단을 위해서는 형광제자리부합법(fluorescence in situ hybridization, FISH)을 이용할 수 있는데, 이 검사는 정확한 반면에 약 2-3일의 시간이 소요되는 단점이 있다. 환자의 표현형이 증후군의 진단에 부합하지만 FISH에서 염색체의 결실을 발견하지 못

했다면, 염색체 22q11.2 부위를 구성하는 유전자 중 하나인 T-box 1 (TBX1)의 점 돌연변이를 생각해 볼 수 있다. 이 돌연변이는 너무 작아서 FISH로는 판단할 수 없기 때문이다.

2) Pre-pro-PTH 유전자 이상

특발성 부갑상선 기능저하증은 대부분 산발적으로 발생하지만 가족성으로 발생하는 경우도 드물게 경험하게 된다. 가족성 부갑상선 기능저하증은 자가면역 질환과 연관되어 여러 내분비 기관을 침범하는 형태로 나타날 수도 있지만 다른 유전학적 이상 없이 부갑상선의 기능만 손상되는 경우도 있다. 부갑상선에 국한된 기능 손상과 연관된 유전자 중에 *pre-pro-PTH*가 있다.

Pre-pro-PTH 유전자는 11번 염색체의 단완에 위치하고 3개의 엑손으로 구성되어 있는데, 이 유전자는 전사 및 번역을 거쳐 각각 아미노산 1-25 (전구 부위), 26-31 (프로 부위), 32-115 (성숙 부위)로 발현된다(Fig. 2). 이후에 단백질은 소포체와 골지체를 거치면서 단백질 분해 절단에 의하여 5'-말단의 전구 및 프로 부위가 각각 절단되어 총 84개의 아미노산으로 구성된 성숙한 부갑상선호르몬이 생산된다[15].

현재까지 부갑상선 기능저하증과 연관된 *pre-pro-PTH* 유전자의

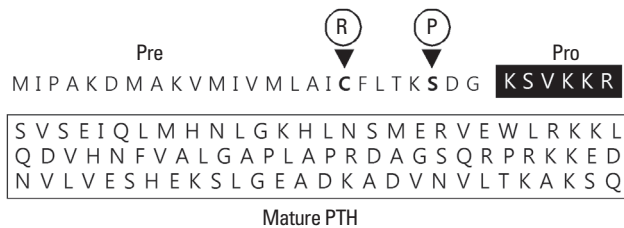


Fig. 2. Primary sequence of human PTH and organization of its domain. The pre (signal sequence), pro (black box), and mature regions (boxed) of PTH are labeled. The arrowheads point toward the Cys residue (C18) that is replaced by Arg (R) and Ser residue (S23) that is replaced by Pro (P).

돌연변이가 몇 차례 보고되었다. 1990년 Arnold 등[16]이 상염색체 우성 유전을 보이는 가족성 부갑상선 기능저하증 환자에서 전구프로부갑상선호르몬의 신호 펩티드를 부호화하는 유전자의 두 번째 엑손에서 발생한 점돌연변이에 의해 전구프로부갑상선호르몬의 아미노산 서열 18번째 부위가 시스테인에서 아르지닌으로 치환됨으로써, 신호 펩타이드의 소수성 core를 변형시키는 것을 발견하였다 (Fig. 2). 소수성 core는 분비되는 호르몬이 효율적으로 소포체를 통과하여 이동하는데 매우 중요하기 때문에, 변이가 발생한 단백질은 소포체에서 전구프로부갑상선호르몬이 프로부갑상선호르몬으로 진행되는 과정이 저하됨을 증명하였다. 이어서, 1992년 Parkinson 등[17]은 *pre-pro-PTH* 유전자의 두 번째 엑손과 세 번째 엑손의 사이에 위치하는 인트론의 첫번째 뉴클레오타이드가 G에서 C로 치환되면서 두 번째 엑손의 건너뛰기 현상을 유발한 돌연변이를 가족성 부갑상선 기능저하증에서 보고하였다. 또한, 1999년 Sunthornthevarakul 등[18]은 전구프로부갑상선호르몬의 아미노산 서열 23번째 부위에서 발생한 돌연변이에 의해 세린이 프롤린으로 바뀌면서 상염색체 열성으로 유전된 가족성 부갑상선 기능저하증을 발견하였다 (Fig. 2).

3) CaSR 유전자 이상

칼슘인수용체(Calcium sensing receptor, CaSR)는 7개의 세포막 통과 도메인을 가지는 G단백질결합수용체의 일종이다. 이 수용체는 부갑상선의 주세포에서 주로 발현되어 부갑상선호르몬의 분비를 조절하여 칼슘의 항상성에 중요한 역할을 한다[19]. 또한 CaSR는 부갑상선 외에도 갑상선에서 칼시토닌을 분비하는 C 세포나 신장의 세뇨관 등에도 발현되어 칼슘 농도 조절에 관여하게 된다[20,21].

CaSR 유전자는 3번 염색체에 위치하고 총 7개의 엑손으로 구성되어 있으며 부호화되는 단백질은 1078개의 아미노산으로 이루어져 있다[22]. CaSR은 크게 세 가지의 구조로 이루어졌는데 세포막을 관통하는 7개의 세포막통과 도메인과 이를 이어주는 세포 외 도메인, 세포 내 미부가 있다. 근래에 CaSR와 그 구조가 유사한 글루타메이트 수용체의 세포 외 도메인의 구조가 밝혀짐으로써 CaSR를 이해하는데도 크게 도움이 되었다[23]. CaSR의 세포 외 도메인은 두 개의 엽

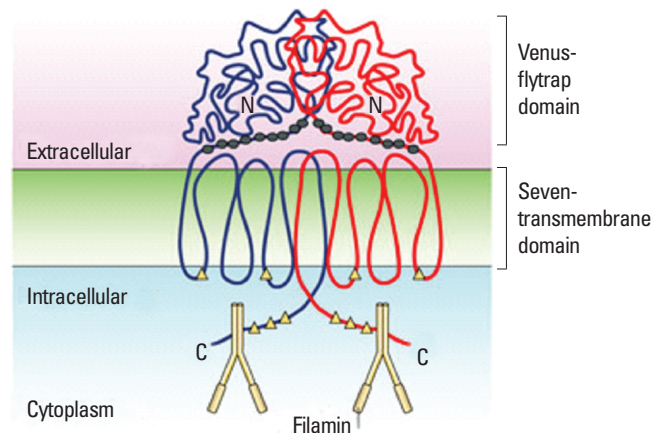


Fig. 3. The structure of the CaSR. A model of the dimeric form of the extracellular calcium-sensing receptor (CaSR), with each of the two individual receptor molecules of the dimer pair shown in red and blue. The bi-lobed, venus-flytrap domain of the CaSR is modeled on the known crystal structure of the metabotropic glutamate receptor type 1. The approximate locations of the five putative protein kinase C phosphorylation sites are indicated by yellow triangles. The grey circles indicate individual cysteine residues that comprise the cysteine-rich domain (From Hofer et al. Nat Rev Molec Cell Biol 4:530-538, 2003[25]).

으로 이루어진 venus-flytrap 도메인이 있어 칼슘 이온과 같은 리간드가 붙을 수 있게 되어 있고, 이어지는 시스테인이 풍부한 영역(cysteine-rich domain)을 통하여 세포막통과 도메인에 신호전달이 이루어진다[24] (Fig. 3). CaSR의 분자적 기전은 세포 외 칼슘변화가 CaSR와 Phospholipase C (PLC)의 상호작용을 일으켜 세포 내 칼슘 신호전달을 발생시키는 것으로 알려져 있다(Fig. 4). 이러한 상호작용은 G단백질의 한 종류인 Gqα 또는 G11α에 의해서 이루어지는데, PLC에 의하여 phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate (PtdIns[4,5]P₂)는 가수분해되어 inositol-1,4,5-trisphosphate (Ins[1,4,5]P₃)과 diacylglycerol을 형성하게 된다[25]. Ins(1,4,5)P₃는 소포체 내에 저장되어 있던 칼슘을 배출시키는 데 관여하며 diacylglycerol은 PKC (Protein kinase C)를 활성화시키게 된다[26]. 또한 Gqα는 세포질의 phospholipase A2를 자극하여 아라키돈산과 기타 대사산물을 만든다[27]. 동시에 CaSR는 phosphatidylinositol 4-kinase를 활성화시키는데 이는 PtdIns(4,5)P₂를 생합성될 수 있게 하는 효소이다[28].

CaSR은 다른 종류의 G단백질인 Giα과도 작용하는데, adenylate cyclase를 억제하여 세포 내 cyclic adenosine monophosphate (AMP)를 감소시키고 이는 신장 피질의 상행지에서 칼슘 재흡수를 억제한다[29,30]. 그 밖에도 CaSR은 MAPK 신호전달경로와 연결되어 있는데 extracellular-signal-regulated kinases (ERKs) 1/2과 Jun amino-terminal kinase (JNK)가 Gqα와 CaSR의 상호작용에 의해 하부경로로 활성화된다[31-33].

최근의 연구에 의하면 앞에서 언급한 것과 같은 CaSR의 신호전달은 세포 내 칼슘의 증가를 일으키고 이는 부갑상선 세포에서 만들어지는 PTH mRNA를 감소시키는 것으로 알려져 있다[34,35]. 이러

상을 보였다[55] (Fig. 5).

GCMB는 DNA 결합 도메인을 보유하는 전사 인자이지만 아직까지 정확한 하위표적유전자에 대해서는 밝혀지지 않았고, 부갑상선 발생 과정의 필수적인 역할 이외에도 성체의 부갑상선에 지속적으로 발현되는 사실을 미루어보아 부갑상선 및 관련된 칼슘 대사에 중요한 역할을 담당할 것으로 예측은 되지만 정확한 생물학적 역할에 대해서는 아직 알려진 바가 많지 않다. Canaff 등[56]은 최근 연구에서 *CaSR*의 프로모터 부위에 GCMB에 대한 결합 부위가 존재하고, 이 프로모터를 포함하는 루시퍼라제 리포터를 이용한 기능 검사상 *CaSR*가 GCMB의 하위표적유전자일 가능성을 제시하였다. GCMB에 대한 shRNA를 이용한 GCMB 유전자 발현 억제 연구에서 *CaSR*의 발현이 유의하게 감소함을 보여 이 연구 역시 *CaSR*가 GCMB의 하부표적유전자일 가능성을 뒷받침하고 있다. 이와 유사하게 Kawahara 등[57]은 *PTH*의 프로모터 부위에 GCMB의 결합 부위가 존재하고, GCMB가 *PTH* 발현을 조절하는 사실을 보고하여, *PTH*가 GCMB의 하부표적유전자일 가능성을 제시하였다. 한편, GATA3 이형접합소실(*gata3+/-*) 쥐를 관찰한 연구를 살펴보면 GCM2의 발현이 감소하고, 부갑상선의 발달이 저해됨을 보여 GCMB가 GATA3의 하부신호전달체계에 관련됨을 시사하고 있다[58].

5) GATA3 유전자 이상

GATA3는 10번 염색체 단완에 위치하고 척추 배아 발생에 관여하는 이중 zinc-finger 전사 인자로서 GATA3 이형접합 기능소실은 부갑상선기능저하증-감각신경성 난청-신장 이형성 증후군(hypoparathyroidism, deafness, renal dysplasia syndrome, HDR 증후군)과 연관되어 있다고 알려져 있다[59]. 임상적으로 HDR 증후군은 부갑상선호르몬의 분비 결핍으로 저칼슘혈증을 유발하고, 고주파수에서 양쪽 귀의 저명한 감각신경성 청력 소실을 발생시킨다. 또한 신장의 무형성, 저형성 또는 방광·요관 역류와 같은 질환도 동반된다[59-61]. GATA3는 특히 부갑상선, 내이, 신장, 가슴샘, 그리고 중추신경계에 서만 표현되는데 이런 사실과 HDR 증후군의 특성은 잘 부합한다고 볼 수 있다[62].

GATA3 유전자는 두 개의 zinc finger DNA 결합 도메인(ZnF1, ZnF2)과 두 개의 트랜스활성화 도메인으로 구성되고 444개의 아미노산을 부호화하게 된다. ZnF2는 다섯 번째 엑손에 위치하고 DNA 결합에 필수적인 역할을 하고 ZnF1는 결합을 안정화시키는 역할을 한다[63]. 현재까지 약 20여 가지의 HDR 증후군과 연관된 GATA3 돌연변이가 보고되었는데 대부분 ZnF2의 DNA 결합 손실을 보고하였거나 ZnF1의 돌연변이로 인하여 GATA3와 다른 zinc finger 전사 인자와의 상호작용에 문제가 있는 경우였다[59,63-68]. 일련의 연구들을 종합해 보면, GATA3, GCMB, PTH, CaSR 유전자 간의 상호작용이 부갑상선의 기능 및 칼슘 항상성에 큰 역할을 담당하고 있음을 유추해 볼 수 있는데, 여러 가지 후속 연구를 통해 이들의 상호 작용

에 대한 광범위하고 자세한 기전이 밝혀질 것으로 예견된다.

6) 제1형 자가면역성 다발성내분비결함 증후군

제1형 자가면역 다발성내분비결함 증후군(autoimmune polyendocrine syndrome type 1, APS1)은 드물게 발생하는 상염색체 열성 유전 질환으로 autoimmune regulator (*AIRE*) 유전자의 돌연변이와 연관되어 있다[69,70]. *AIRE* 유전자는 21번 염색체 장완에 위치하고 림프절, 가슴샘 등 여러 기관에서 발현되며 전사 인자로 추정되고 있다[70,71]. *AIRE* 유전자는 가슴샘의 조직 특이 단백질의 발현을 조절하는데, 이 단백질은 자기반응성 T세포가 제거되는 데 중요한 역할을 한다. 따라서 *AIRE* 유전자의 돌연변이가 발생하면 여러 장기에서 자가면역성 염증이 나타나게 되는 것이다[72].

APS1은 자가면역성 다발성내분비결함 칸디다증 외배엽이형성증(autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy)으로 명명되기도 하는데, 임상적으로 만성 점막피부칸디다증, 일차성 부갑상선 기능저하증, 일차성 부신 기능저하증 중에서 둘 이상이 발견되면 진단할 수 있다[73,74]. APS1에 이환된 환자는 위에 언급된 질병 이외에도 제1형 당뇨병, 백반증, 자가면역성 간염 및 갑상선염, 난소 부전 등이 발생하기도 한다[69,73].

부갑상선 기능저하증은 APS1 환자들의 약 80%에서 발생하고, 만성 점막피부칸디다증에 이어 두 번째로 흔하게 나타난다[69]. 부갑상선 기능저하증이 발생하는 기전에 대하여 초기에는 부갑상선 세포에 대한 체액성 면역 반응으로 생각하였으나 최근에는 APS1 환자에서 NACHT leucine-rich-repeat protein 5 (NALP5)와 CaSR 등이 환자의 자가항체에 대한 표적 항원이 된다는 사실도 밝혀져 있다[75-77].

3. 부갑상선 기능저하증의 치료

부갑상선 기능저하증 치료의 목표는 증상을 조절하고, 합병증을 최소화하는 것이다. 부갑상선 기능저하증은 원인이 되는 부족한 호르몬에 대한 정보가 확실하지만, 직접적인 보충 대신 다른 치료로 대신하고 있는 몇 되지 않은 질환이다. 그 이유는 부갑상선 호르몬 제제가 비교적 최근에 개발이 되었고, 고가이며, 매일 주사해야 하는 번거로움 때문이다. 그리고, 칼슘과 비타민 D 제제의 투여만으로도 적절한 치료 효과를 기대할 수 있는 것도 한 가지의 이유가 될 것이다. 하지만 좀 더 이상적인 치료로서 부갑상선 호르몬 보충 요법이 신장 결석 및 신기능 장애의 발생률을 감소시키고, 뼈에 대한 긍정적인 효과를 기대하며, 전반적인 삶의 질의 향상에 도움을 줄 것이라는 주장이 이어지고 있고, 실제로 부갑상선 기능저하증 환자를 대상으로 부갑상선 호르몬 보충 요법을 시행하는 임상 시험이 진행 중이다. 칼슘인자수용체의 기능획득 돌연변이에 의한 부갑상선 기능저하증의 경우 경한 저칼슘혈증을 보이는 경우가 많은데, 이 경우는 특별한 치료가 필요 없다고 권고되고 있으나, 때에 따라서 저칼

숨혈증이 심하거나 증상이 있어, 칼슘 및 비타민 D 제제를 사용해야 하는 경우도 있다. 이 경우는 소변 중 칼슘의 배출이 증가되고, 신장 결석 및 신기능 저하가 잘 동반되기 때문에 부갑상선호르몬 제제를 사용하여 좋은 효과를 기대할 수 있는 임상 시험 결과들이 축적되어 가고 있으나 실제 치료에 적용하기 위해서는 조금 더 결과가 모여야 할 것으로 보인다. 부갑상선호르몬 주사 제제 투여의 번거로움을 피하기 위하여 실험적이고 제한적으로 부갑상선 호르몬의 유전자 치료에 대한 시도도 계속 진행되고 있다[78,79]. 추후에는 CaSR의 길항작용을 통해 내재성 부갑상선호르몬의 분비를 자극하는 약제가 개발되어 사용될 수 있을 전망이다[80].

결론

부갑상선 기능저하증은 저칼슘혈증과 고인산혈증 등을 특징으로 하는 대사성 질환으로 만성화되면 뇌압상승, 손톱과 머리카락의 변화, 미성숙백내장 등의 여러 가지 합병증이 동반될 수 있다. 따라서 이런 합병증과 손발의 저림감, 근육 경련 등의 급성 저칼슘혈증의 증상으로 외래나 응급실에 내원하거나 입, 퇴원을 반복하게 되는 환자를 드물지 않게 볼 수 있고 이런 환자의 삶의 질 저하는 자명할 것이다. 현재까지 부갑상선 기능저하증에 대한 치료는 칼슘과 비타민 D 처방이 대부분이고, 수술이나 방사선 치료에 의한 것이 아닌 경우 발병기전도 명확히 밝혀져 있지 않다. 하지만 최근 분자 생물학의 발전으로 과거에 특발성 부갑상선 기능저하증으로 진단된 환자들에 대한 발병 기전이 서서히 규명되고 있는데, 이러한 발병기전에 대한 연구는 병태생리에 대한 이해뿐만 아니라 신약개발에 있어서도 큰 도움을 주고 있다. 특히, CaSR의 기전에 대한 이해를 통해 칼슘 유사작용제(calcimimetic compound), CaSR 길항제(calcilytic agents)를 개발하여 여러 질병의 치료에 진전을 이룰 수 있었다. 앞으로 관련된 유전자에 대한 분석 및 연구를 통해 부갑상선 기능저하증의 분자적 원인을 밝힐 수 있고, 나아가 그에 따른 맞춤 치료의 방법도 모색해 볼 수 있을 것이다. 따라서 임상적으로 원인이 명확하지 않은 부갑상선 기능저하증 환자의 진단과 치료에 있어서 관련 유전자에 대한 분석을 반드시 고려해야 한다.

참고문헌

1. Brown EM, MacLeod RJ: Extracellular calcium sensing and extracellular calcium signaling. *Physiol Rev* 81:239-297, 2001
2. Thakker RV: Genetic developments in hypoparathyroidism. *Lancet* 357: 974-976, 2001
3. Cooper MS, Gittoes NJ: Diagnosis and management of hypocalcaemia. *BMJ* 336:1298-1302, 2008
4. Carpenter TO, Carnes DL Jr, Anast CS: Hypoparathyroidism in Wilson's disease. *N Engl J Med* 309:873-877, 1983
5. de Seze S, Solnica J, Mitrovic D, Miravet L, Dorfmann H: Joint and bone disorders and hypoparathyroidism in hemochromatosis. *Semin Arthritis Rheum* 2:71-94, 1972
6. Winslow CP, Meyers AD: Hypocalcemia as a complication of radioiodine therapy. *Am J Otolaryngol* 19:401-403, 1998
7. Nakamura Y, Matsumoto T, Tamakoshi A, Kawamura T, Seino Y, Kasuga M, Yanagawa H, Ohno Y: Prevalence of idiopathic hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism in Japan. *J Epidemiol* 10:29-33, 2000
8. Kobrynski LJ, Sullivan KE: Velocardiofacial syndrome, DiGeorge syndrome: the chromosome 22q11.2 deletion syndromes. *Lancet* 370:1443-1452, 2007
9. Asari R, Passler C, Kaczirek K, Scheuba C, Niederle B: Hypoparathyroidism after total thyroidectomy: a prospective study. *Arch Surg* 143:132-137; discussion 138, 2008
10. Thomusch O, Machens A, Sekulla C, Ukkat J, Brauckhoff M, Dralle H: The impact of surgical technique on postoperative hypoparathyroidism in bilateral thyroid surgery: a multivariate analysis of 5846 consecutive patients. *Surgery* 133:180-185, 2003
11. Zarnegar R, Brunaud L, Clark OH: Prevention, evaluation, and management of complications following thyroidectomy for thyroid carcinoma. *Endocrinol Metab Clin North Am* 32:483-502, 2003
12. Burch WM, Posillico JT: Hypoparathyroidism after I-131 therapy with subsequent return of parathyroid function. *J Clin Endocrinol Metab* 57: 398-401, 1983
13. Gertner JM, Broadus AE, Anast CS, Grey M, Pearson H, Genel M: Impaired parathyroid response to induced hypocalcemia in thalassemia major. *J Pediatr* 95:210-213, 1979
14. Wilson DI, Burn J, Scambler P, Goodship J: DiGeorge syndrome: part of CATCH 22. *J Med Genet* 30:852-856, 1993
15. Habener JF, Rosenblatt M, Potts JT Jr: Parathyroid hormone: biochemical aspects of biosynthesis, secretion, action, and metabolism. *Physiol Rev* 64: 985-1053, 1984
16. Arnold A, Horst SA, Gardella TJ, Baba H, Levine MA, Kronenberg HM: Mutation of the signal peptide-encoding region of the preproparathyroid hormone gene in familial isolated hypoparathyroidism. *J Clin Invest* 86: 1084-1087, 1990
17. Parkinson DB, Thakker RV: A donor splice site mutation in the parathyroid hormone gene is associated with autosomal recessive hypoparathyroidism. *Nat Genet* 1:149-152, 1992
18. Sunthornthepvarakul T, Churesigaew S, Ngowngarmratana S: A novel mutation of the signal peptide of the preproparathyroid hormone gene associated with autosomal recessive familial isolated hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 84:3792-3796, 1999
19. Brown EM, Gamba G, Riccardi D, Lombardi M, Butters R, Kifor O, Sun A, Hediger MA, Lytton J, Hebert SC: Cloning and characterization of an extracellular Ca(2+)-sensing receptor from bovine parathyroid. *Nature* 366: 575-580, 1993
20. Riccardi D, Hall AE, Chattopadhyay N, Xu JZ, Brown EM, Hebert SC: Localization of the extracellular Ca2+/polyvalent cation-sensing protein in rat kidney. *Am J Physiol* 274:F611-622, 1998
21. Freichel M, Zink-Lorenz A, Holloschi A, Hafner M, Flockerzi V, Raue F: Expression of a calcium-sensing receptor in a human medullary thyroid carcinoma cell line and its contribution to calcitonin secretion. *Endocrinology* 137:3842-3848, 1996
22. Garrett JE, Capuano IV, Hammerland LG, Hung BC, Brown EM, Hebert

- SC, Nemeth EF, Fuller F: Molecular cloning and functional expression of human parathyroid calcium receptor cDNAs. *J Biol Chem* 270:12919-12925, 1995
23. Kunishima N, Shimada Y, Tsuji Y, Sato T, Yamamoto M, Kumasaka T, Nakanishi S, Jingami H, Morikawa K: Structural basis of glutamate recognition by a dimeric metabotropic glutamate receptor. *Nature* 407:971-977, 2000
 24. Hu J, Hauache O, Spiegel AM: Human Ca^{2+} receptor cysteine-rich domain. Analysis of function of mutant and chimeric receptors. *J Biol Chem* 275:16382-16389, 2000
 25. Hofer AM, Brown EM: Extracellular calcium sensing and signalling. *Nat Rev Mol Cell Biol* 4:530-538, 2003
 26. Clapham DE: Calcium signaling. *Cell* 131:1047-1058, 2007
 27. Handlogten ME, Huang C, Shiraishi N, Awata H, Miller RT: The Ca^{2+} -sensing receptor activates cytosolic phospholipase A2 via a Gqalpha-dependent ERK-independent pathway. *J Biol Chem* 276:13941-13948, 2001
 28. Huang C, Handlogten ME, Miller RT: Parallel activation of phosphatidylinositol 4-kinase and phospholipase C by the extracellular calcium-sensing receptor. *J Biol Chem* 277:20293-20300, 2002
 29. de Jesus Ferreira MC, Helies-Toussaint C, Imbert-Teboul M, Bailly C, Verbavatz JM, Bellanger AC, Chabardes D: Co-expression of a Ca^{2+} -inhibitable adenylyl cyclase and of a Ca^{2+} -sensing receptor in the cortical thick ascending limb cell of the rat kidney. Inhibition of hormone-dependent cAMP accumulation by extracellular Ca^{2+} . *J Biol Chem* 273:15192-15202, 1998
 30. Motoyama HI, Friedman PA: Calcium-sensing receptor regulation of PTH-dependent calcium absorption by mouse cortical ascending limbs. *Am J Physiol Renal Physiol* 283:F399-406, 2002
 31. Kifor O, MacLeod RJ, Diaz R, Bai M, Yamaguchi T, Yao T, Kifor I, Brown EM: Regulation of MAP kinase by calcium-sensing receptor in bovine parathyroid and CaR-transfected HEK293 cells. *Am J Physiol Renal Physiol* 280:F291-302, 2001
 32. Corbetta S, Lania A, Filipanti M, Vicentini L, Ballare E, Spada A: Mitogen-activated protein kinase cascade in human normal and tumoral parathyroid cells. *J Clin Endocrinol Metab* 87:2201-2205, 2002
 33. Arthur JM, Lawrence MS, Payne CR, Rane MJ, McLeish KR: The calcium-sensing receptor stimulates JNK in MDCK cells. *Biochem Biophys Res Commun* 275:538-541, 2000
 34. Carrillo-Lopez N, Alvarez-Hernandez D, Gonzalez-Suarez I, Roman-Garcia P, Valdivielso JM, Fernandez-Martin JL, Cannata-Andia JB: Simultaneous changes in the calcium-sensing receptor and the vitamin D receptor under the influence of calcium and calcitriol. *Nephrol Dial Transplant* 23:3479-3484, 2008
 35. Ritter CS, Pande S, Krits I, Slatopolsky E, Brown AJ: Destabilization of parathyroid hormone mRNA by extracellular Ca^{2+} and the calcimimetic R-568 in parathyroid cells: role of cytosolic Ca and requirement for gene transcription. *J Mol Endocrinol* 40:13-21, 2008
 36. Heath H 3rd, Odelberg S, Jackson CE, Teh BT, Hayward N, Larsson C, Buist NR, Krapcho KJ, Hung BC, Capuano IV, Garrett JE, Leppert MF: Clustered inactivating mutations and benign polymorphisms of the calcium receptor gene in familial benign hypocalciuric hypercalcemia suggest receptor functional domains. *J Clin Endocrinol Metab* 81:1312-1317, 1996
 37. Hirai H, Nakajima S, Miyauchi A, Nishimura K, Shimizu N, Shima M, Michigami T, Ozono K, Okada S: A novel activating mutation (C129S) in the calcium-sensing receptor gene in a Japanese family with autosomal dominant hypocalcemia. *J Hum Genet* 46:41-44, 2001
 38. Pearce SH, Trump D, Wooding C, Besser GM, Chew SL, Grant DB, Heath DA, Hughes IA, Paterson CR, Whyte MP, Thakker RV: Calcium-sensing receptor mutations in familial benign hypercalcemia and neonatal hyperparathyroidism. *J Clin Invest* 96:2683-2692, 1995
 39. Pollak MR, Brown EM, Chou YH, Hebert SC, Marx SJ, Steinmann B, Levi T, Seidman CE, Seidman JG: Mutations in the human Ca^{2+} -sensing receptor gene cause familial hypocalciuric hypercalcemia and neonatal severe hyperparathyroidism. *Cell* 75:1297-1303, 1993
 40. Hendy GN, Guarnieri V, Canaff L: Chapter 3 calcium-sensing receptor and associated diseases. *Prog Mol Biol Transl Sci* 89:31-95, 2009
 41. Moe SM, Cunningham J, Bommer J, Adler S, Rosansky SJ, Urena-Torres P, Albizem MB, Guo MD, Zani VJ, Goodman WG, Sprague SM: Long-term treatment of secondary hyperparathyroidism with the calcimimetic cinacalcet HCl. *Nephrol Dial Transplant* 20:2186-2193, 2005
 42. Jones BW, Fetter RD, Tear G, Goodman CS: Glial cells missing: a genetic switch that controls glial versus neuronal fate. *Cell* 82:1013-1023, 1995
 43. Hosoya T, Takizawa K, Nitta K, Hotta Y: Glial cells missing: a binary switch between neuronal and glial determination in *Drosophila*. *Cell* 82:1025-1036, 1995
 44. Kim J, Jones BW, Zock C, Chen Z, Wang H, Goodman CS, Anderson DJ: Isolation and characterization of mammalian homologs of the *Drosophila* gene glial cells missing. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95:12364-12369, 1998
 45. Kanemura Y, Hiraga S, Arita N, Ohnishi T, Izumoto S, Mori K, Matsumura H, Yamasaki M, Fushiki S, Yoshimine T: Isolation and expression analysis of a novel human homologue of the *Drosophila* glial cells missing (gcm) gene. *FEBS Lett* 442:151-156, 1999
 46. Gunther T, Chen ZF, Kim J, Priemel M, Rueger JM, Amling M, Moseley JM, Martin TJ, Anderson DJ, Karsenty G: Genetic ablation of parathyroid glands reveals another source of parathyroid hormone. *Nature* 406:199-203, 2000
 47. Akiyama Y, Hosoya T, Poole AM, Hotta Y: The gcm-motif: a novel DNA-binding motif conserved in *Drosophila* and mammals. *Proc Natl Acad Sci U S A* 93:14912-14916, 1996
 48. Wegner M, Riethmacher D: Chronicles of a switch hunt: gcm genes in development. *Trends Genet* 17:286-290, 2001
 49. Schreiber J, Enderich J, Wegner M: Structural requirements for DNA binding of GCM proteins. *Nucleic Acids Res* 26:2337-2343, 1998
 50. Schreiber J, Sock E, Wegner M: The regulator of early gliogenesis glial cells missing is a transcription factor with a novel type of DNA-binding domain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 94:4739-4744, 1997
 51. Baumber L, Tufarelli C, Patel S, King P, Johnson CA, Maher ER, Trembath RC: Identification of a novel mutation disrupting the DNA binding activity of GCM2 in autosomal recessive familial isolated hypoparathyroidism. *J Med Genet* 42:443-448, 2005
 52. Thomee C, Schubert SW, Parma J, Le PQ, Hashemolhosseini S, Wegner M, Abramowicz MJ: GCMB mutation in familial isolated hypoparathyroidism with residual secretion of parathyroid hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 90:2487-2492, 2005
 53. Mannstadt M, Bertrand G, Muresan M, Weryha G, Leheup B, Pulusani SR, Grandchamp B, Juppner H, Silve C: Dominant-negative GCMB mutations cause an autosomal dominant form of hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 93:3568-3576, 2008

54. Mirczuk SM, Bowl MR, Nesbit MA, Cranston T, Fratter C, Allgrove J, Brain C, Thakker RV: A missense glial cells missing homolog B (GCMB) mutation, Asn502His, causes autosomal dominant hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 95:3512-3516, 2010
55. Lee S, Yi H-S, Eom Y, Lee S, Hong S, Jueppner H, Mannstadt M: Identification and characterization of a novel C106R mutation in the DNA binding domain of the GCMB gene in a family with autosomal dominant hypoparathyroidism. *J Bone Miner Res* 25 (Suppl 1):S492, 2010
56. Canaff L, Zhou X, Mosesova I, Cole DE, Hendy GN: Glial cells missing-2 (GCM2) transactivates the calcium-sensing receptor gene: effect of a dominant-negative GCM2 mutant associated with autosomal dominant hypoparathyroidism. *Hum Mutat* 30:85-92, 2009
57. Kawahara M, Iwasaki Y, Sakaguchi K, Taguchi T, Nishiyama M, Nigawara T, Kambayashi M, Sawada T, Jing X, Miyajima M, Terada Y, Hashimoto K, Suda T: Involvement of GCMB in the transcriptional regulation of the human parathyroid hormone gene in a parathyroid-derived cell line PT-r: effects of calcium and 1,25(OH)₂D₃. *Bone* 47:534-541, 2010
58. Grigorieva IV, Mirczuk SM, Gaynor KU, Nesbit MA, Grigorieva EF, Wei Q, Ali A, Fairclough RJ, Stacey JM, Stechman MJ, Mihai R, Kurek D, Fraser WD, Hough T, Condie BG, Manley N, Grosfeld F, Thakker RV: Gata3-deficient mice develop parathyroid abnormalities due to dysregulation of the parathyroid-specific transcription factor Gcm2. *J Clin Invest* 120:2144-2155, 2010
59. Van Esch H, Groenen P, Nesbit MA, Schuffenhauer S, Lichtner P, Vanderlinden G, Harding B, Beetz R, Bilous RW, Holdaway I, Shaw NJ, Fryns JP, Van de Ven W, Thakker RV, Devriendt K: GATA3 haplo-insufficiency causes human HDR syndrome. *Nature* 406:419-422, 2000
60. Bilous RW, Murty G, Parkinson DB, Thakker RV, Coulthard MG, Burn J, Mathias D, Kendall-Taylor P: Brief report: autosomal dominant familial hypoparathyroidism, sensorineural deafness, and renal dysplasia. *N Engl J Med* 327:1069-1074, 1992
61. Hasegawa T, Hasegawa Y, Aso T, Koto S, Nagai T, Tsuchiya Y, Kim KC, Ohashi H, Wakui K, Fukushima Y: HDR syndrome (hypoparathyroidism, sensorineural deafness, renal dysplasia) associated with del(10)(p13). *Am J Med Genet* 73:416-418, 1997
62. George KM, Leonard MW, Roth ME, Lieuw KH, Kiousis D, Grosfeld F, Engel JD: Embryonic expression and cloning of the murine GATA-3 gene. *Development* 120:2673-2686, 1994
63. Nesbit MA, Bowl MR, Harding B, Ali A, Ayala A, Crowe C, Dobbie A, Hampson G, Holdaway I, Levine MA, McWilliams R, Rigden S, Sampson J, Williams AJ, Thakker RV: Characterization of GATA3 mutations in the hypoparathyroidism, deafness, and renal dysplasia (HDR) syndrome. *J Biol Chem* 279:22624-22634, 2004
64. Adachi M, Tachibana K, Asakura Y, Tsuchiya T: A novel mutation in the GATA3 gene in a family with HDR syndrome (Hypoparathyroidism, sensorineural Deafness and Renal anomaly syndrome). *J Pediatr Endocrinol Metab* 19:87-92, 2006
65. Chiu WY, Chen HW, Chao HW, Yann LT, Tsai KS: Identification of three novel mutations in the GATA3 gene responsible for familial hypoparathyroidism and deafness in the Chinese population. *J Clin Endocrinol Metab* 91:4587-4592, 2006
66. Mino Y, Kuwahara T, Mannami T, Shioji K, Ono K, Iwai N: Identification of a novel insertion mutation in GATA3 with HDR syndrome. *Clin Exp Nephrol* 9:58-61, 2005
67. Muroya K, Hasegawa T, Ito Y, Nagai T, Isotani H, Iwata Y, Yamamoto K, Fujimoto S, Seishu S, Fukushima Y, Hasegawa Y, Ogata T: GATA3 abnormalities and the phenotypic spectrum of HDR syndrome. *J Med Genet* 38:374-380, 2001
68. Zahirieh A, Nesbit MA, Ali A, Wang K, He N, Stangou M, Bamichas G, Sombolos K, Thakker RV, Pei Y: Functional analysis of a novel GATA3 mutation in a family with the hypoparathyroidism, deafness, and renal dysplasia syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 90:2445-2450, 2005
69. Perheentupa J: Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 91:2843-2850, 2006
70. Nagamine K, Peterson P, Scott HS, Kudoh J, Minoshima S, Heino M, Krohn KJ, Lalioti MD, Mullis PE, Antonarakis SE, Kawasaki K, Asakawa S, Ito F, Shimizu N: Positional cloning of the APECED gene. *Nat Genet* 17:393-398, 1997
71. Gibson TJ, Ramu C, Gemund C, Aasland R: The APECED polyglandular autoimmune syndrome protein, AIRE-1, contains the SAND domain and is probably a transcription factor. *Trends Biochem Sci* 23:242-244, 1998
72. Anderson MS, Venanzi ES, Klein L, Chen Z, Berzins SP, Turley SJ, von Boehmer H, Bronson R, Dierich A, Benoist C, Mathis D: Projection of an immunological self shadow within the thymus by the aire protein. *Science* 298:1395-1401, 2002
73. Betterle C, Greggio NA, Volpato M: Clinical review 93: Autoimmune polyglandular syndrome type 1. *J Clin Endocrinol Metab* 83:1049-1055, 1998
74. Husebye ES, Perheentupa J, Rautemaa R, Kampe O: Clinical manifestations and management of patients with autoimmune polyendocrine syndrome type I. *J Intern Med* 265:514-529, 2009
75. Alimohammadi M, Bjorklund P, Hallgren A, Pontynen N, Szinnai G, Shikama N, Keller MP, Ekwall O, Kinkel SA, Husebye ES, Gustafsson J, Rorsman F, Peltonen L, Betterle C, Perheentupa J, Akerstrom G, Westin G, Scott HS, Hollander GA, Kampe O: Autoimmune polyendocrine syndrome type 1 and NALP5, a parathyroid autoantigen. *N Engl J Med* 358:1018-1028, 2008
76. Brandi ML, Aurbach GD, Fattorossi A, Quarto R, Marx SJ, Fitzpatrick LA: Antibodies cytotoxic to bovine parathyroid cells in autoimmune hypoparathyroidism. *Proc Natl Acad Sci U S A* 83:8366-8369, 1986
77. Kemp EH, Gavalas NG, Krohn KJ, Brown EM, Watson PF, Weetman AP: Activating autoantibodies against the calcium-sensing receptor detected in two patients with autoimmune polyendocrine syndrome type 1. *J Clin Endocrinol Metab* 94:4749-4756, 2009
78. Lee S, Hong SW, Choi HS, Lee IY, Nam C, Rhee Y, Chung UI, Lim SK: Experimental parathyroid hormone gene therapy using OC31 integrase. *Endocr J* 55:1033-1041, 2008
79. Chou FF, Huang SC, Chang SF, Liaw J, Hung PH: Oral gene therapy for hypoparathyroidism: a rat model. *Hum Gene Ther* 20:1344-1350, 2009
80. Shoback D: Clinical practice. Hypoparathyroidism. *N Engl J Med* 359:391-403, 2008