

보도자료



보도일시	즉시 보도
	2024. 1. 31.(수)
문의	연구단장/연구책임자 생명과학부 김진홍 교수(02-880-4177) / 교신저자
	연구단/연구진 조용식, 김현경, 육근호 연구원(02-880-4178) / 공동 제1저자

■ 제목/부제

제목	평소 무릎관절 소중히 해야 하는 이유 있다. 국내 연구진 연골보호 단백질 발견
부제	퇴행성관절염이 진행될수록 연골보호 전사인자 점차 사라져...

■ 요약

연구 필요성	<p>○ 퇴행성관절염 연구의 필요성</p> <p>퇴행성관절염은 국내에만 약 600만 명이 앓고 있는 질병으로, 최근 10년 사이 인공 관절 수술 건수는 약 5배 증가한 반면, 인공 관절 치환술은 근본적인 해결책을 제시하지 못하고 높은 확률로 재수술을 동반하여 퇴행성관절염의 병인기전을 바탕으로 한 치료제의 개발이 필요한 시점이다. 그동안 퇴행성관절염의 염증을 일으키는 인자들을 대상으로 한 치료제의 개발이 시도되고 있지만, 성공적인 사례는 아직 없다.</p> <p>○ 연골조직에서 노화연구의 중요성</p> <p>연골조직은 뼈와 뼈 사이에 위치하여, 뼈로 전달되는 하중을 완화하여 뼈를 보호하는 조직이기 때문에 지속적인 물리적인 충격이 가해지고 그에 따른 활성산소와 같은 세포의 노화를 촉진하는 물질들의 생성이 계속된다. 그에 따라 세포의 DNA 손상이 지속적으로 유도되고 있는 조직으로, 다른 조직보다 DNA 손상을 해결하는 DNA 복구의 역할이 중요한 조직이다. 만약 DNA 복구를 담당하는 인자가 줄어들게 되면 결국 세포의 노화를 초래하여 퇴행성관절염을 유발할 수 있다. 그러나 연골세포에서 DNA 복구를 담당하고, 세포 노화를 억제할 수 있는 전사인자의 규명이 아직 이뤄지지 않고 있다.</p>
-----------	---

<p>연구성과/ 기대효과</p>	<p>○ IRF1의 새로운 기능 규명 본 연구진은 IRF1이 연골조직에서 DNA 손상의 복구를 촉진하는 새로운 분자적 기능을 한다는 사실을 밝혔다. 본 연구진은 IRF1 유전자가 결손된 마우스에서 퇴행성관절염을 유도했을 때, 예상과는 다르게 IRF1 유전자 결손 마우스에서 퇴행성관절염이 더 심해지는 것을 확인했다. 이에, 그 이유를 연구해본 결과, IRF1가 연골세포에서 결손되면 DNA 복구를 담당하는 유전자들의 발현이 감소하여, DNA 손상이 축적되고 결국 세포노화로 이어져 퇴행성관절염을 심화시키는 것을 확인했다.</p> <p>○ 세포노화를 억제할 수 있는 전략 제시 세포노화는 생물학적 특성상 노년 인구에서 많이 일어나고 만성적인 조직의 퇴행을 유발하기 때문에 삶의 질을 크게 떨어뜨리고, 최근 노년 인구의 증가로 인한 퇴행성질환의 치료 및 노화억제가 주요한 사회적 문제로 대두되고 있다. 본 연구는 이러한 관점에서 세포노화를 억제하는 핵심인자를 규명함으로써 사회적 삶의 질을 향상시킬 수 있는 주요한 분자생물학적 연구가 될 것으로 기대된다.</p> <p>○ 퇴행성관절염 치료제 개발의 활용 IRF1을 이용한 퇴행성관절염의 치료전략은 기존 염증완화에 초점이 맞춰진 치료제의 전략과는 다르게 연골세포의 DNA 복구를 촉진하여 세포노화를 억제할 수 있는 방안으로 아직까지 개발되고 있지 않은 퇴행성관절염의 치료에 새로운 전략을 제시한다.</p>
<p>Journal Link</p>	<p>https://acrjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.42815</p>

■ **본문**

- 연골에서 염증을 유발할 것으로 예상되었던 인자가 실제로는 연골세포의 노화를 억제하는 기능을 한다는 연구결과가 발표되었다. 서울대학교 생명과학부 김진홍 교수 연구팀과 바이오벤처 기업 라이프렉스 사이언스의 연구팀은 “IRF1 deficiency predisposes cartilage to accumulate DNA damage and promotes osteoarthritis development” 이라는 논문을 통해 연골세포에서 노화를 억제하는 새로운 인자를 찾았다고 전했다.
- 연골조직은 뼈와 뼈 사이에 위치하여 뼈에 전달되는 충격을 흡수하여 뼈를 보호하는 기능을 한다. 따라서 연골은 늘 물리적인 스트레스를 받고, 이로 인해 활성산소에 노출되어 지속적인 DNA 손상이 유발된다. 이러한 DNA 손상은 축적은 결국 세포의 노화로 연결되고 퇴행성관절염이 심화되게 된다. 따라서 연골세포에서는 DNA 손상을 복구하는 DNA 복구 기전이 중요한 의미를 갖는다. 본 연구팀은 이와같이 중요한 역할을 하는 새로운 DNA 복구 기전을 규명하였다.
- 퇴행성관절염은 연골의 손상 및 손실로 발생하는 질병으로, 국내에만 600만 명이 앓고 있는 대표적인 노화성 퇴행질환이다. 최근 10년 사이 인공 관절 수술 건수는 약 5배 증가한 반면, 인공 관절 치환술은 근본적인 해결책을 제시하지 못하고 높은 확률로 재수술을 동반하여 퇴행성관절염의 병인기전을 바탕으로 한 치료제의 개발이 필요한 시점이다. 그동안 퇴행성관절염의 염증을 일으키는 인자들을 대상으로 한 치료제의 개발이 시도되고 있지만, 성공 사례는 없다.
- 서울대학교 생명과학부 김진홍 교수 연구팀과 라이프렉스 사이언스의 연구팀은 그간 풀리지

않았던 연골세포의 DNA 복구기전을 조절하는 전사인자를 규명해 주목을 받고 있다. 특히 연골 조직에서 DNA 복구기전을 조절하는 이 전사인자의 새로운 기능을 밝혀, 연골세포노화를 억제할 수 있는 가능성을 확인하였고, 이를 통한 퇴행성관절염의 치료법 개발을 목적으로 하는 그 후속연구가 더욱 기대되고 있다. 이들은 IRF1 이라는 전사인자가 DNA 복구기전을 담당하는 여러 유전자들의 발현을 조절한다는 것을 밝혀내었고, IRF1이 결손되면 DNA 손상이 연골세포에 축적되어 결국 세포의 노화가 촉진되어 퇴행성관절염이 심화된다는 것을 밝혔다. 서울대학교 생명과학부 김진홍 교수 연구팀이 라이플렉스 사이언스 연구팀과 함께 수행한 이번 연구는 서경배과학재단, 한국연구재단 등의 지원으로 수행되었으며, 본 연구결과는 류마티즘 분야 최상위 권 학회지인 Arthritis&Rheumatology (피인용지수 13.3)에 게재되었다.

□ 본 연구를 통해 규명한 새로운 IRF1을 활용하여 연골세포의 DNA 복구를 촉진하여 세포노화를 억제할 수 있는 새로운 치료전략 수립이 가능하다. 이는 기존의 염증 완화에 초점이 맞춰진 퇴행성관절염 치료제의 개발 전략과는 차별성이 있으며, 퇴행성관절염의 주요 원인인 세포노화를 억제한다는 것에 있어 좀 더 본질적인 질병의 치료가 가능할 것으로 기대된다.

□ 라이플렉스 사이언스의 조용식 박사는 “연골은 DNA 손상까지 연결될 수 있는 물리적인 스트레스에 놓인 조직이기 때문에, 이를 잘 복구시켜주는 것이 다른 조직에 비해서 더욱 중요합니다. 이런 부분에서 연골세포에서의 DNA 복구를 시켜주는 전사인자의 규명은 큰 의미를 갖습니다. 전사인자의 새로운 기능을 활용하여 퇴행성관절염의 치료제가 개발되기를 기대합니다.” 라고 덧붙였다.

□ 연구결과

본 연구팀은 퇴행성관절염의 환자조직과 퇴행성관절염 마우스 모델을 이용해 연골조직에서의 IRF1 양을 확인해 본 결과 퇴행성관절염 연골 조직에서 IRF1의 발현 감소를 확인했다. 이후, 연구팀은 IRF1을 과발현하거나 결손된 마우스를 이용해, IRF1이 퇴행성관절염에 어떠한 영향을 미치는지 확인했다. IRF1 결손 시, 퇴행성관절염이 완화될 것으로 예상했지만 실험 결과는 그 반대였다. IRF1을 과발현했을 때는 퇴행성관절염이 유발되지 않았고, 반대로 IRF1 결손 마우스에서 더 심화된 퇴행성관절염 증상을 확인한 것이다. 또한, IRF1이 염증반응에는 크게 관여하지 않는다는 것을 연골세포 실험을 통해 보여주었다. 추가 분석을 통해 IRF1이 연골세포에서 DNA 복구기전을 담당하는 유전자들을 조절하는 것을 확인했고, 실제로 IRF1이 결손 되었을 시, DNA 손상이 축적되고 세포노화를 유도하는 것을 마우스 연골세포 및 조직에서 규명하였다.

□ 용어설명

1. Arthritis and Rheumatology

- Arthritis and Rheumatology 誌은 류마티즘 분야 전문 저널로, 2022년도 IF는 13.3으로, Rheumatology 분야의 저널 (54개) 중 4위이다.

2. IRF1

- IRF1은 세포 내에 존재하여 다른 유전자의 발현을 유도하는 전사인자로, 기존 알려진 기능과 달리 연골세포에서는 DNA 복구기전을 촉진한다는 것은 본 연구로 처음 규명되었다.