



2015. 11. 4.(수) 조간부터 보도해주시기 바랍니다.

문의 : 02-880-7840

주저자: 구자현 박사과정, 한창엽 박사 (지도교수 김상건)

## 간염 및 간경변증에서 ‘소포체 스트레스’ 가 간질환을 악화시키는 핵심원리 규명

약학대학 약물학실 구자현 박사과정, 한창엽 박사  
소화기분야 권위 학술지에 각 연구결과 동시 게재

- 만성 간 질환(간경변증) 환자에서 ‘소포체 스트레스’가 질환을 악화시키는 핵심 원리를 본교 약대 약물학실 구자현 박사과정, 한창엽 박사가 밝혀 간 질환을 치료할 수 있는 새로운 가능성을 찾았다.
- 이번 연구결과는 소화기 연구 분야의 최고 권위 학술지인 ‘게스트로엔테롤로지(Gastroenterology, 임팩트팩터=16.72)’와 ‘것(Gut, 임팩트팩터=14.66)’에 각각 게재되었다. 논문명과 정보는 다음과 같다.
  - 논문명 : Endoplasmic Reticulum Stress in Hepatic Stellate Cells Promotes Liver Fibrosis via PERK-mediated Degradation of HNRNPA1 and Upregulation of SMAD2 (*Gastroenterology* 게재)  
저자: 구자현 박사과정 (제1저자, 서울대 약대)
  - 논문명: PHLDA3 overexpression in hepatocytes by endoplasmic reticulum stress via IRE1-Xbp1s pathway expedites liver injury (*Gut* 게재)  
저자: 한창엽 박사 (제1저자, 서울대 약대)

- 본 연구는 간 조직에서 ‘소포체 스트레스’가 생기면 간질환이 악화되는 점을 찾아냈다. 이 과정에서 간세포는 죽는 반면 주변에 있는 간 정상세포는 과도하게 증식하면서 섬유소를 분비하는 차별적인 원리도 규명하였다.
- 간에는 간세포와 정상세포가 많이 존재한다. 여러 원인에 의하여 간질환이 진행될 때 간세포는 죽는 반면 간 정상세포는 오히려 증식하게 된다. 이때 간 정상세포는 섬유소를 너무 많이 만들어내 간조직을 딱딱하게 만든다. 연구진은 이때 ‘소포체 스트레스’가 깊이 관여하는 사실과 그 핵심 원리를 밝힘으로써 질환을 치료하는 방법을 제시하였다.
- 구자현 박사과정은 ‘소포체 스트레스’에 의한 정상세포 증식이 간 섬유화를 촉진한다는 사실과 이 과정에서 RNA결합 단백질인 hnRNPA1을 도입하면 특정 마이크로RNA (miR-18a)를 늘림으로써 간조직내 섬유소 축적을 막을 수 있다는 것을 보여주었다.
- 같은 실험실의 한창엽 박사는 ‘소포체 스트레스’가 간세포를 사멸시키고, 이때 간세포에서는 PHLDA3라는 단백질이 증가한다는 사실을 발견하였다. 또한 PHLDA3를 억제하는 방법을 쓰면 간세포가 살아나는 것도 증명하였다.
- 이번 연구결과들은 간 조직에서 세포에 따라 다른 차별적 타겟을 발견한 점에서 의의가 있으며 여러 원인으로 생기는 간조직 손상과 섬유화, 간경화를 예방하거나 치료할 수 있는 새로운 가능성을 제시한다.

[붙임] 1. 연구결과      2. 용어설명      3. 그림설명  
 4. 연구진 이력사항

## 연구 결과

- 간 섬유화 또는 간경화는 복부비만, 바이러스 감염, 음주 등 다양한 원인으로 생기는 간세포 손상과 이를 극복하는 재생과정이 반복되면서 생기는 흉터조직이 늘어나는 현상이다. 간세포가 죽을 때는 염증인자, 성장 조절인자가 나오면서 주변의 정상세포를 증식시킨다. 간 정상세포는 섬유소를 축적시키는 원인 세포이다. 그러나 아직까지 간 섬유화를 해소할 수 있는 약물은 없다.
- 소포체(Endoplasmic Reticulum)는 세포 내에서 단백질을 생산하는 공장과 같은 소기관이다. 소포체에서 단백질이 과도하게 만들어지거나 잘못된 단백질이 쌓이면 '소포체 스트레스'라는 현상을 일으킨다. 간 정상세포는 섬유소와 다양한 염증 및 성장인자를 많이 만들고 간세포는 혈장단백질, 물질의 해독, 에너지 대사를 담당하므로, 이들 세포에서 소포체 항상성을 잘 유지하는 것은 매우 중요하다. 그러나 간의 생리 및 병리 연구에서 소포체 스트레스 연구는 거의 없었다.

### Endoplasmic Reticulum Stress in Hepatic Stellate Cells Promotes Liver Fibrosis via PERK-mediated Degradation of HNRNPA1 and Upregulation of SMAD2

Ja Hyun Koo, Hyo Ju Lee, Won Kim, Sang Geon Kim

*(Gastroenterology, 1 Oct 2015)*

- 본 연구에서는 간 섬유화, 경화 환자의 간에서 소포체 스트레스가 생기고, 이 현상이 간 정상세포를 증식시키고 활성화하는 점을 밝혀냈다. 소포체 스트레스는 간 정상세포에서 PERK 신호를 높여 Smad2 단백질을 증가시킨다. 이때 PERK는 RNA결합단백질인 hnRNPA1을 인산화하여 분해하는데 hnRNPA1가 없어지면 특정 마이크로RNA(miR-18a)가 감소하여 Smad2를 상승한다하는 일련의 새로운 사실을 찾아냈다. 본 연구에서는 또한 hnRNPA1을 간 정상세포에 생성시키면 간 섬유화증이 억제되는 것을 증명함으로써 특정 신호를 조절하면 간섬유화, 경변을 예방하거나 치료할 수 있음을 보여주었다.

**PHLDA3 overexpression in hepatocytes by endoplasmic reticulum stress via IRE1-Xbp1s pathway expedites liver injury**

Chang Yeob Han, Sang Woo Lim, Ja Hyun Koo, Won Kim, Sang Geon Kim

*(Gut, 12 May 2015)*

- 본 연구에서는 섬유화 등 여러 환자의 간세포에서 소포체 스트레스가 증가하면서 PHLDA3가 늘어나고, 이를 통하여 간세포가 죽게되는 사실을 밝혔다. 즉, 간세포에 소포체 스트레스가 생기면 PHLDA3가 많이 만들어지는데 이때 IRE1 신호를 통한 Xbp1 활성화가 관여한다. PHLDA3가 높아지면 생존 신호인 Akt가 억제되면서 간세포는 죽게 된다. 본 연구 결과는 소포체 스트레스와 관계되는 단백질을 조절함으로써 간세포를 살려낼 수 있는 원리를 제시하여 신약 후보물질을 찾는 데 활용될 것으로 본다.

# 용 어 설 명

## 1. Gastroenterology / Gut

- 소화기계 질병을 연구하고 치료법을 제시하는 기초 및 임상연구 결과를 게재하는 국제 학술지이다. “Gastroenterology and Hepatology” 분야 전체 SCI 저널 중 각각 1, 2위로 높은 impact factor를 기록하고 있으며, 소화기계 중 세계 최고 권위의 SCI 학술지이다. 최신의 임상정보, 유전자, 치료타겟, 약물치료법에 관한 폭넓은 영역을 주제로 한다 (임팩트팩터: Gastroenterology 16.72, Gut 14.66).

## 2. 간 섬유화 / 간경화증

- 간 섬유화, 간경변증은 높은 치사율의 만성 질환이다. 복부비만, 감염, 음주 등의 다양한 원인에 의해 간 섬유화증이 나타나면서 병이 진행되면 간경변증, 간암으로도 발전된다. 현재까지 간 섬유화 및 간경변증을 치료하는 약물은 없다.

## 3. 간세포 / 간 정상세포

- 간세포는 간 조직에서 고유한 생리 기능을 하는 세포로서 간의 70%에 달한다. 생체 내 물질해독, 에너지 대사에서 중추적 역할을 담당한다.
- 간 정상세포는 간 조직 중 최대 20%에 달하며 평소에는 비타민 A를 저장하는 기능을 하지만, 여러 원인으로 세포의 형질이 바뀌면 섬유소, 염증 인자를 만들어내 섬유화증을 일으킨다.

## 4. 소포체 스트레스 (Endoplasmic reticulum stress)

- ‘소포체(Endoplasmic Reticulum)’는 세포에서 단백질을 생산하는 공장과 같은 기능을 한다. ‘소포체 스트레스’는 소포체의 능력에 비해 잘못된 단백질이 과도하게 만들어져서 생기는 반응을 일컫는다. ‘소포체 스트레스’에 대응하지 못할 경우 질환이 생기고 또한 악화된다고 생각되어 이에 대한 연구가 세계적으로 활발하다.

## 5. 마이크로RNA

- 마이크로RNA는 생명체의 유전자 발현을 조절하는 작은 RNA이다. 보통 mRNA는 수천개의 뉴클레오타이드로 이뤄진 데 반해 마이크로RNA는 20개 정도 뉴클레오타이드로 구성된다. 지금까지 RNA는 DNA의 유전 정보를 전달하거나 아미노산을 운반한다고 알려져 있었으나 마이크로RNA가 mRNA에 결합하여 유전자 발현을 조절하는 사실이 밝혀지면서 주목을 끌게 되었다. 마이크로RNA는 새로운 형태의 생체 조절물질로서 필수적인 여러 기능을 할 것으로 추측하고 있다.

## 6. hnRNPA1

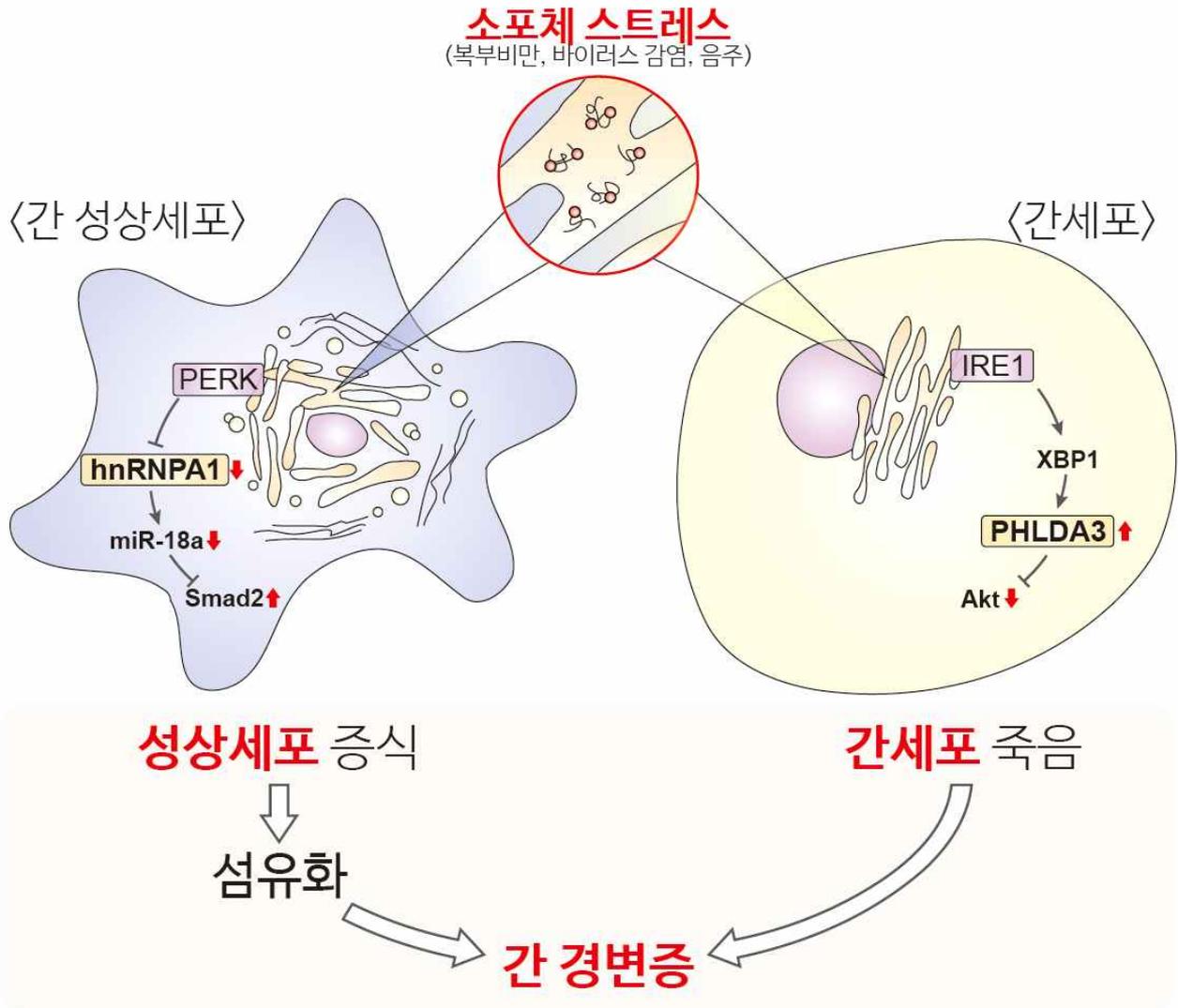
- RNA에 결합하는 단백질로 특정 마이크로RNA(miR-18a, Let-7) 발현을 촉진한다.

## 7. PHLDA3

- PH (Pleckstrin homology) domain을 갖는 단백질로서 Akt 신호를 조절하며, 간의 생리 및 병리에서의 역할에 대해 알려진 바가 없었다.

# 그림 설명

□ 소포체 스트레스에 의한 간 질환의 악화 기작



○ 복부비만, 감염, 음주 등으로 간이 손상될 때는 소포체 스트레스가 생기면서 간 성상세포, 간세포에서 각각 다른 신호가 켜진다. 간 성상세포에서는 hnRNPA1이 감소하여 세포가 증식되는 반면, 간세포에서는 손상 인자인 PHLDA3가 많아져 세포가 죽는다. 이때 성상세포는 섬유소를 축적시키고 간세포는 죽게되면서 간 섬유화, 경화로 진행된다.

## 연구자 이력사항



구자현 박사과정



한창엽 박사