



문의 : 담당자 연락처(02-880-4424)

연구책임자 생명과학부 정구홍 교수(02-880-7773) / 교신저자

연구진 고은경 연구원(02-880-4424) / 제1저자

Telomere length and ROS levels are positively associated with a high risk of mortality and recurrence in hepatocellular carcinoma

[텔로미어 길이 및 활성산소 레벨 증가는 간암환자에서의 높은 사망률 및 재발 위험도와 관련 있음]

□ 내용

- 간암은 세계적으로 발병률이 급증하는 추세로 세계 암사망률 2위임. 초기 간암은 수술 (Surgical therapies), 국소영역치료 (Locoregional therapy) 등의 치료방법이 효과적으로 적용되지만, 악성 간암 (Advanced hepatocellular carcinoma; malignant HCC)을 타겟하는 효과적인 치료 방법은 부족함.
- 한국은 암치료기술이 증가하면서 모든 암에서 선진국과 비슷한 암생존률을 보임. 간암의 경우 미국, 캐나다보다 높은 암생존률을 보이고 있으나 한국인의 호발암들과 비교해서 여전히 생존률이 낮은 암임. 간암 발병은 과거에 아시아나 아프리카 일부 지역에 만연했지만, 현재에는 미국이나 유럽 등지에서 간암 발병률이 증가하는 추세임. 그러나 간암 생존률이 낮기 때문에, 간암 기작 연구 및 치료 개발에 대한 관심이 세계적으로 높아지고 있음.

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

연구결과

Telomere length and ROS levels are positively associated with a high risk of mortality and recurrence in hepatocellular carcinoma

Eunkyong Ko ,Hyun-Wook Seo, and Guhung Jung
(Hepatology (IF 13.246, *in press*))

대부분의 악성 종양 (암)은 텔로머라아제가 활성화되어 있음. 텔로머라아제가 주로 하는 일은 텔로미어 길이 신장임. 암세포 생존을 위해 텔로미어 길이 유지 필수임. 본 연구는 악성 간암에서 관찰되는 텔로미어 유지 기작 및 텔로미어 신장을 억제할 수 있는 방법을 제시.

논문의 주요 연구내용

1. 연구의 필요성

- 텔로미어는 염색체 말단에 존재하는 구조로 활성산소에 의한 텔로미어 손상은 텔로미어 단축의 원인으로 알려짐. 간암 악성화 진행과정에서 활성산소가 증가하고 텔로미어가 신장한다는 각각의 독립적인 관찰이 보고되어 있으나 두 사건의 관련성에 대한 연구는 없음.
- 간암은 세계적으로 암사망률이 높고 치료가 어려운 암으로서 간염 바이러스 (hepatitis virus), 알콜 섭취 (alcohol consumption), 무알콜성 지방성 간염 (non-alcoholic steatohepatitis) 등의 다양한 원인에 의해 간경변이 간암을 유도함이 알려져 있음. 다양한 원인들은 활성산소를 증가시키는 원인으로 작용함.

- 지금까지 간암을 비롯한 다양한 암과 활성산소간 관계에 대한 연구는 활성산소에 의한 텔로미어 단축에 초점을 맞췄음. 텔로머라아제 활성에 의한 텔로미어 신장은 간암을 포함한 다양한 암들에서 관찰되는 현상임. 따라서 텔로미어 신장과 활성산소 사이의 관계에 대한 연구가 필요함.

2. 연구내용

- 연구팀은 활성산소가 AKT 인산화 및 텔로머라아제 카탈리틱 서브유닛인 TERT의 전사를 증가시켜 텔로미어 신장을 유도함을 발견. 활성산소의 유도원인 과산화수소나 과라퀏을 처리한 간암세포주들은 TERT의 발현이 증가하고 텔로미어가 신장됨. 활성산소에 의해 신장된 텔로미어를 가지는 간암세포주에서 악성화의 대표적인 특징인 암세포 이동 능력 및 투과능력 향상이 관찰됨.
- 활성산소에 의한 TERT 전사 증가, 텔로미어 길이 신장, 간암세포 이동속도 및 투과 능력 증가는 AKT 활성을 억제하는 약 (AKT inhibitor drug)들에 의해 억제됨. 즉 텔로미어 단축 현상이 AKT 활성 억제제가 간암 악성화를 감소시키는 주된 이유 중에 하나임을 연구팀이 밝힘.
- 대부분의 악성간암은 텔로미어가 신장되어 있고 신장된 텔로미어가 관찰되는 간암환자는 사망률과 재발률이 높음을 확인함. AKT 활성 억제제를 투여한 마우스는 암성장이 억제되고 텔로미어가 단축되어 있음. 따라서 활성산소에 의한 AKT 활성이 TERT 전사 증가 및 텔로미어 신장을 유도해 악성간암진행을 촉진시킨다는 모델을 제시함.

3. 연구성과

- 이전 연구들은 활성산소 증가에 의한 텔로미어 단축에 대해 보고해 왔음. 이와 달리, 연구팀은 활성산소가 텔로미어 신장을 유도하는 현상과 그 현상에 대한 기작을 간암모델을 통해 제시함.

- 대부분의 간암에서는 텔로머라아제 활성화에 의해 텔로미어가 신장되기 때문에 연구팀의 결과는 간암의 악성화를 억제하는 치료방법이나 약개발에 중요하게 기여할 수 있음.
- AKT활성 억제제를 투여한 마우스 실험결과나 간암환자에서의 텔로미어와 활성산소의 상관관계에 대한 연구팀의 발견 또한 효과적인 간암 치료방법이나 치료제를 위한 초석으로 기여할 수 있음.

용 어 설 명

1. 텔로미어 (telomere)

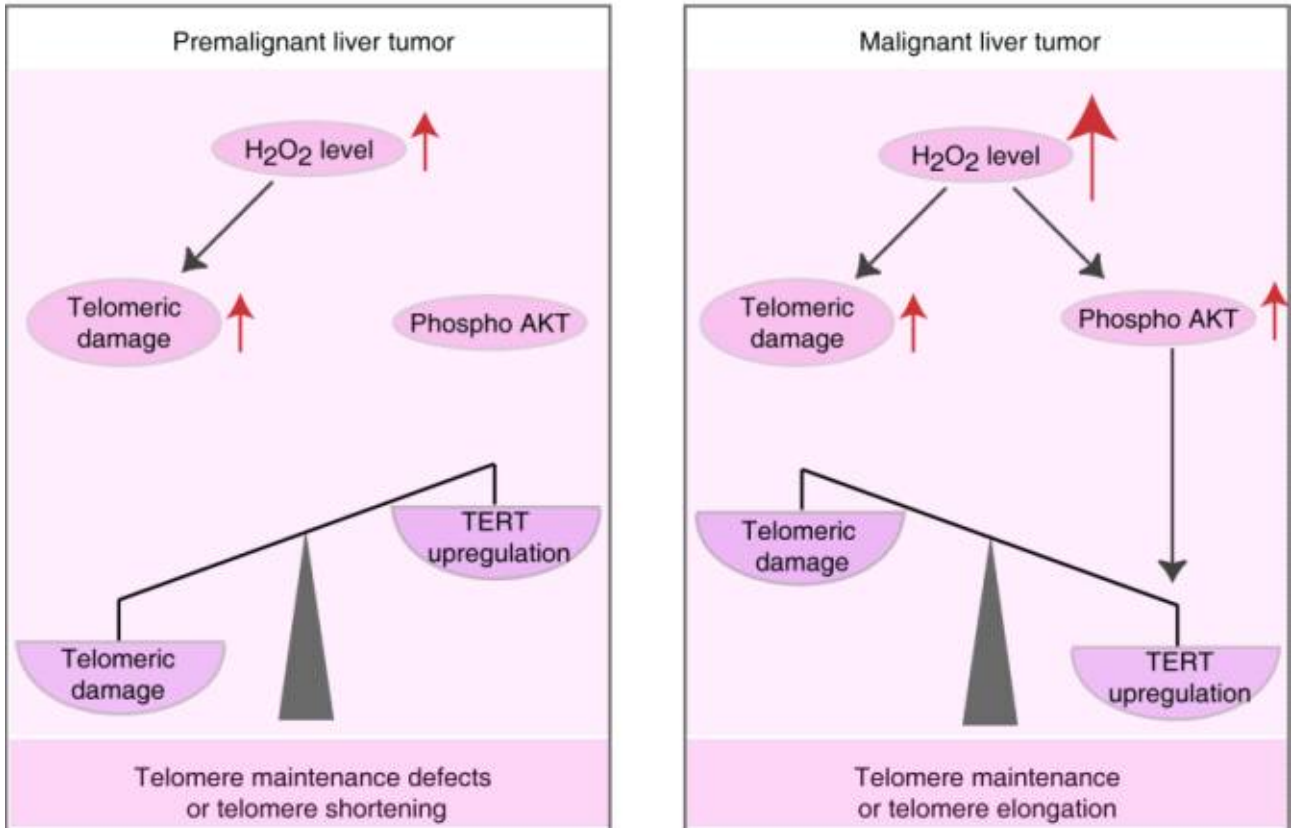
- 염색체 말단에 존재하는 구조로 티민 (thymine) 및 구아닌 (guanine) 염기의 반복서열로 구성.

2. 텔로머라아제 (telomerase)

- 텔로미어를 신장시키는 효소.

그림 설명

활성산소 증가에 의한 텔로미어 신장이 악성간암을 유도하는 모델



간암 발달 과정에서 증가하는 활성산소는 AKT 분자의 인산화를 증가시켜 순차적으로 텔로머라아제 활성도를 증가시킴. 그 결과 텔로미어를 신장시켜 악성간암이 유도될 수 있음.

연구자 이력사항

1. 인적사항

- 소 속 : 서울대학교 생명과학부 교수
- 전 화 : 02-880-7773
- E-mail : drjung@snu.ac.kr



2. 학력

- 1972 - 1976 서울대학교 학사
- 1984 - 1988 University of ARIZONA (박사)
- 1988 - 1989 Harvard Medical School (박사 후 연구원)

3. 경력사항

- 1989 - 현재 : 서울대학교 교수