



문의 : 담당자 연락처(02-880-2495)
 연구책임자 약학대학 이정원 교수(02-880-2495) / 교신저자
 연구진 남서희 박사 (현재 재미) /공동 제1저자

대장암-면역 세포 상호작용에 의한 암 전이 기전 및 표적 규명

□ 내용 1

- 서울대학교 약학대학 이정원 교수 연구팀(세포기능제어연구실)은 과학기술정보통신부 한국연구재단을 통한 의약바이오컨버전스연구단 (Biocon 사업단장, 김성훈 교수), 중앙미세환경글로벌핵심연구센터 (센터장, 서영준 교수) 및 중견연구자지원사업-도약연구 [책임연구자, 이정원 교수 (그림 1)] 지원을 통하여, 대장암세포에서 발현이 높은 lysyl-tRNA synthetase (라이실-tRNA 합성효소, KRS)가 단백질합성을 위한 전형적인 기능과는 별개로, 암세포 주변 환경을 적극적으로 활용하는 기전을 통하여 암전이를 일으킨다는 현상을 규명하였다. 이러한 연구결과는 2018년 10월 8일(월, 미국시간) Journal of Clinical Investigation (2017년 impactor factor; 13.251)의 온라인판에 게재(제1저자: 남서희 박사, 교신저자: 이정원 교수)되었다.
- 대장암세포는 전이가 잘되는 것으로 알려져 있고, 특히 라이실-tRNA 합성효소가 많이 발현하는 대장암세포는 전이 기능이 월등히 높아지는 것이 본 연구팀의 기존 연구에 의해 확인된 바 있다. 하지만, 이제껏, 암세포주변의 미세환경에 존재하는 다양한 세포나 사이토카인, 케모카인, 성장인자, 및 세포외기질 등의 여러 인자들이 대장암세포의 전이 기능에 어떠한 영향을 미치는지, 그리고 그러한 기능의 조절에 있어 라이실-tRNA 합성효소의 역할은 어떤 것인지에 대해 연구된 바가 없었다. 특히 3차원적 배양환경에서의 연구는 수행되지 않아왔다.
- 본 연구팀은 우선, 대장암세포에 발현되는 라이실-tRNA 합성효소 (KRS) 단

백질은 세포질에서 인산화된 후, 핵이나 세포막으로 이동하게 되며, 핵 안으로 이동한 KRS는 Gas6(Growth Arrest Specific 6) 단백질이 만들어지고 세포 외부로 분비되도록 하고, Gas6는 다시 암세포 주변의 면역관련 대식세포(Cancer-associated macrophage)에게 M2 형태로 바뀌도록 영향을 미친다는 것을, 세포외기질로 둘러싸인 3차원적 환경에서 암세포와 면역세포를 공동배양하는 실험기법을 적용하여 확인하였다.

- 활성화된 M2 형태의 대식세포는 이웃에 존재하는 암세포-관련 섬유아세포(Cancer-associated fibroblasts, CAFs)를 활성화시켜 라미닌(laminin)과 같은 세포외기질(extracellular matrix)을 생합성되어 암세포 주변에 많이 축적되도록 하고, FGF2 및 GRO α 와 같은 인자들을 합성·분비되도록 하여 ‘암세포 주변의 조직재구성(tumor-associated tissue remodeling)’ 이 가능해지도록 하고 암세포에게도 직접적으로 영향을 미친다는 것을 3차원적 세포배양기법을 통해 확인하였다.

- 본 연구팀은 추가적으로, 암세포 주변에 많이 축적된 라미닌이 대장암세포의 세포막에 존재하는 KRS와 라미닌결합단백질(p67LR)과의 결합을 유발하고, FGF2 및 GRO α 와 같은 인자들은 세포 내부의 이동성 및 침윤성을 높이는 STAT3등의 신호전달경로의 활성화를 유발한다는 것을 3차원적 세포공동배양기법뿐만 아니라, 유전자변형동물모델 및 임상 대장암환자조직을 분석함으로써 밝혔다. 결국, 대장암세포, 암-관련 대식세포, 및 섬유아세포를 포함하는 3자간의 상호작용에 따른 KRS-의존적인 암전이의 기전을 확인하였다 (그림).

□ 내용 2

- 뿐만 아니라, 본 연구팀은 의약바이오컨버전스연구단이 항섬유화 및 항암전이 억제제 개발의 목적을 위해 열정을 기울이고 있는 KRS의 기능을 억제하는 후보약물을 처리하였을 경우, KRS를 발현하는 대장암세포와 주변 미세환경 내에 존재하는 면역/섬유아세포와의 상호작용을 억제할 수 있게 되어, 궁극적으로 대장동소이식(orthotopic colon transplantation) 동물모델에서 KRS에 의존적인 대장암전이를 억제할 수 있음을 확인함으로써, 대장암전이 억제제 개발의 의미를 한층 높였다.

- 본 연구는 제1저자인 남서희 박사의 약 3-4년에 걸친 집요한 노력의 결과 이었다. 특히, 본인이 박사학위를 수여받은 후, 남편이 학업을 위해 미국으로 유학갈 경우에도 같이 도미하지 않고, 홀로 본 연구실에 1년 동안 남아 논문 투고 및 게재승인을 받으려고 추가실험(revision)을 꼼꼼하게 수행하여, 결국 우수한 논문 게재의 결과를 얻을 수 있었다.

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

연구결과

Lysyl-tRNA synthetase-expressing colon spheroids induce M2 macrophage polarization to promote metastasis

Seo Hee Nam, Doyeun Kim, Doohyung Lee, Hye-Mi Lee, Dae-Geun Song, Jae Woo Jung, Ji Eon Kim, Hye-Jin Kim, Nam Hoon Kwon, Eun-Kyeong Jo, Sunghoon Kim and Jung Weon Lee.
(Journal of Clinical Investigation, *in press*)

대장암세포에 과다하게 발현하는 lysyl-tRNA synthetase (라이실-tRNA 합성효소)는 전형적인 단백질합성 관련 기능 외에 대장암 세포의 전이에도 역할 함을 기존 연구에서 알아낸 바 있다. 본 연구에서는 대장암 세포만의 아니라, 암세포 주변에 존재하는 면역관련 대식세포 및 섬유아세포와의 상호작용을 효과적으로 이룸으로써, 대장암세포의 세포막 혹은 핵 안에 다양하게 위치할 수 있는 라이실-tRNA 합성효소의 암미세환경을 재구성함으로써 효율적인 암세포의 전이 기능을 이룰 수 있음을 확인한 연구이다. 따라서 라이실-tRNA 합성효소의 기능을 암미세환경 내 주변세포와의 상호작용을 표적함으로써, 대장암의 전이를 억제할 수 있는 가능성을 확인한 연구이다.

용 어 설 명

1. 라이실-tRNA 합성효소 (lysyl tRNA synthetase, KRS)

- 라이실-tRNA 합성효소는 유전자 DNA가 전사되어 mRNA가 된 후 다시 아미노산의 사슬이라고 할 수 있는 단백질로 번역될 경우, mRNA에 존재하는 염기 서열의 정보를 각 정보 [세 개의 염기가 코돈(codon)으로서 하나의 아미노산을 지정함]를 아미노산의 서열로 번역할 경우, 그 코돈마다 해당하는 아미노산을 지정하여 아미노산 사슬로 연결하며 이어줄 때, 라이신 아미노산을 위한 코돈에 따라 라이신을 아미노산 서열에 전달해주는 효소.
- 본 연구에서는, 상기한 전형적인 단백질 합성관련 기능이 아니라, 다양하게 세포막이나 핵 안으로 이동하여 그 곳에서 새로운 비전형적인 기능을 발휘하여 궁극적으로 세포 이동 및 침윤을 위한 기능에 의해 대장암세포의 전이가 가능할 수 있음을 확인한 것이다,

2. Cancer-associated macrophage (암관련 대식세포, macrophage)

- 암관련 대식세포는 암세포 및 암덩어리 주변에 존재하는 면역 대식세포로, M1 형태는 염증을 야기하거나 암세포를 공격하여 사멸을 유도할 수도 있으나, M2 형태는 오히려 암세포를 공격하기보다는 암세포에게 긍정적인 영향을 미쳐 암세포의 이동 및 침윤 등의 기능을 활발하게 유발할 수 있다.

3. Cancer-associated fibroblasts (암관련 섬유아세포, CAF)

- 암관련 섬유아세포는 암세포 및 암덩어리 주변에 존재하는 섬유아세포로, 활성화될 경우, 콜라젠, 파이브로넥틴, 혹은 라미닌과 같은 세포외기질 (extracellular matrix)을 생합성하여 세포외부에 분비 축적되게 함으로써, 그들로 인한 암세포의 증식, 생존, 이동, 및 침윤 등의 기능이 더욱 더 좋아지게 할 수 있다.

4. 3차원적 세포배양 (3 dimensional cell culture)

- X 및 Y축으로만 구성되는 평범하고 일반적인 세포 배양 용기 (dish 혹은 plate)에서가 아니라, 높이 (Z축)로도 의미 있게 세포가 3차원적으로 세포 외기질로 둘러싸인 환경에서 세포배양을 하거나 서로 다른 종류의 세포를 공동 배양함으로써, 3차원적인 우리 인체 조직을 흉내 낸 환경에서 특정 단백질에 의한 세포의 기능 변화를 확인할 수 있는 실험 기법으로, 신약 개발을 위한 노력이 헛되지 않도록 미리 약물 개발의 단계에서 인체와 유사한 환경에서 연구를 수행하는 경우라 할 수 있다. 물론 생쥐와 같은 동물을 활용하면 좀 더 인체 조직에 가까운 경우라 생각할 수 있으나, 세포 주변 환경을 쉽사리 변경 조작이 어렵고 고비용 장기간의 연구가 된다는 불편한 점이 있다.

5. 대장동소이식(orthotopic colon transplantation) 동물모델

- 대장동소이식 실험기법은 인위적으로 특정 유전자를 과다발현하게 하거나 발현 안 되도록 조작한 생쥐 유래의 대장암세포를, 수술을 통하여 생쥐의 대장에 이식한 후 시간이 지나면서 그들의 증식, 생존 전이 기능을 확인할 수 있는 첨단 실험 기법이다. 본 연구에서는 라이실-tRNA 합성효소 유전자 *KRS*를 발현이 되는 대조군세포나 발현이 안 되도록 조작한 CT26이라는 생쥐대장암세포를 생쥐의 대장에 이식하고 이들이 다른 장기로의 전이하는 것을 추적하거나, 라이실-tRNA 합성효소 억제제를 동시에 처리하였을 경우에는 라이실-tRNA 합성효소에 의한 암전이 효과를 이룰 수 있는 것이 억제됨을 확인하는 실험에 이용되었다.

6. GAS6 (Growth Arrest Specific 6)

- GAS6은 세포외부에 분비될 수 있는 단백질로, 면역 대식세포에 작용하여 대식세포의 활성화를 유발할 수 있다. 본 연구에서는 라이실-tRNA 합성효소를 과다 발현하는 대장암세포가 GAS6를 많이 생합성 분비하여, 이들은 다시 주변에 존재하는 대식세포를 M2 형태로 바꿀 수 있음을 확인하였다.

7. FGF2 (basic fibroblast growth factor)

- FGF2는 세포막에 존재하는 FGF 수용체 (fibroblast growth factor

receptor)에 작용하여, 세포 내부의 신호전달을 활성화시킬 수 있는 세포성장인자 단백질이다. 본 연구에서는 M2 형태의 대식세포가 생합성하여 세포외부로 분비함으로써, M2 대식세포가 대장암세포의 FGFR-의조적인 신호전달과정을 활성화시켜 세포의 이동 및 침윤 기능을 향상시킬 수 있음을 확인하였다.

8. GRO α (Growth-regulated oncogene α)

- GRO α 는 케모카인 (chemokine)의 한 종류로서, 대식세포 등에 의해 합성 분비되어 주변 세포들에 작용하여, 세포 내부의 신호전달을 활성화시킬 수 있는 인자이다. 본 연구에서는 M2 형태의 대식세포가 생합성하여 세포외부로 분비함으로써, M2 대식세포가 대장암세포의 이동 및 침윤 기능을 향상시킬 수 있음을 확인하였다.

9. p67LR (67 킬로달톤 라미닌수용체)

- p67LR는 세포막에 존재하며, 세포 밖에 축적되어 있는 세포외기질 라미닌 (laminin)hk 결합하여 세포 내부로의 신호전달 경로의 활성화를 통해 세포의 이동 등의 기능을 변화시킬 수 있다. 본 연구팀의 기존 연구를 통하여 라이실-tRNA 합성효소가 세포막에서 p67LR과 결합하여 세포 내부로 신호활성과 더불어 세포 이동 침윤 기능을 향상시킬 수 있음을 확인한 바 있다. 본 연구에서는 암관련 대식세포에 의해 활성화된 섬유아세포가 라미닌을 생합성 세포외부에 축적시킴으로써, 대장암세포의 세포막에 존재하는 p67LR에게 결합하여 p67LR과 라이실-tRNA 합성효소의 암전이적 기능을 향상시킬 수 있음을 확인하였다.

그림 설명

라이실-tRNA 합성효소의 발현 및 세포 내 (핵 안 및 세포막) 위치와 활성화에 의존적인 대장암세포 및 대식세포/섬유아세포와의 상호작용에 따른 대장암세포 미세환경의 재구성 및 전이 메커니즘

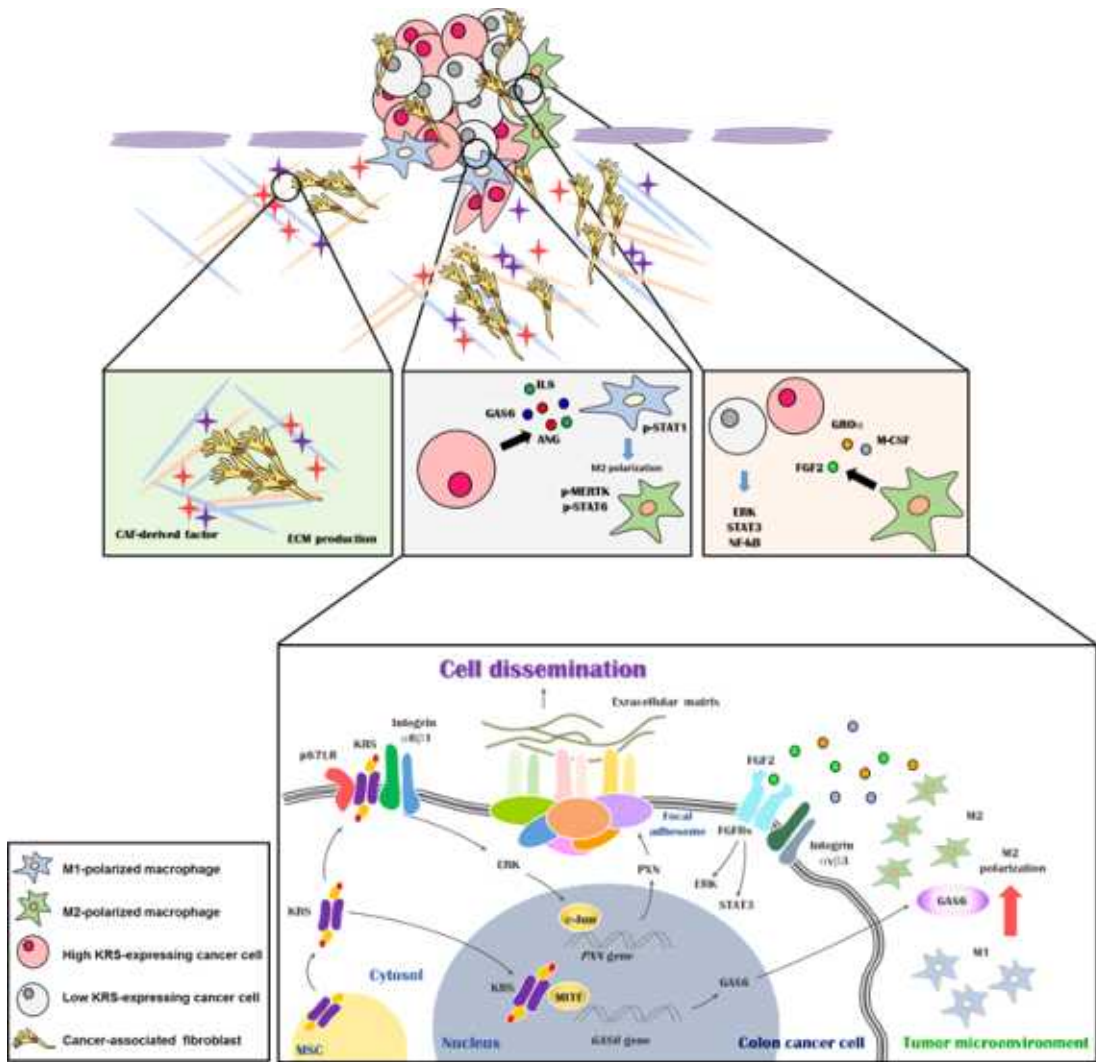


그림. 대장암세포의 라이실-tRNA 합성효소가 핵 안과 세포막으로의 이동을 통하여, 세포외부 미세환경에 존재하는 암관련 대식세포 및 섬유아세포에 영향을 미침으로써, 그들의 활동을 통한 암조직재구성을 이루고, 궁극적으로 효과적인 전이 기능을 유발할 수 있음을 보여주는 모델.

연구자 이력사항

1. 인적사항

- 소 속 : 세포기능제어연구실
서울대학교 약학과 교수
- 전 화 : 02-880-2495
- E-mail : jw1@snu.ac.kr



2. 학력

- 1982 - 1986 서울대학교 학사
- 1986 - 1988 서울대학교 석사
- 1992 - 1995 University of Tennessee at Knoxville(미국, 테네시대 석사)
- 1996 - 2000 University of North Carolina at Chapel Hill (미국, 노스캐롤라이나대, 박사)

3. 경력사항

- 2001 - 2001 미국 뉴욕 슬로안캐터링 암센터 박사후과정
- 2001 - 2009 서울대학교 의과대학 의학과 조교수/부교수
- 2009 - 현재 서울대학교 약학대학 약학과 부교수/정교수

4. 기타 정보

- 제3회 김진복암연구상 (2008)
- 서울대학교 학술연구상 (2017)