



문의 : 김형우 연구원(제2저자, 02-740-8728)
 연구책임자 : 오석배 교수(02-740-8656) / 교신저자
 연구진 : Alexander James Davies / 제1저자 (박사후연구원)

치의학대학원 오석배 교수 연구팀, 자연살해세포 (NK세포)에 의한 손상된 신경 제거 및 재생 매커니즘 규명

-난치성 만성 통증을 치료할 수 있는 길 열려-

- 당뇨, 외상, 항암제 등으로 인해 말초신경이 손상되면 만성적 통증이 수반된다. NK세포(Natural Killer cell, 자연살해세포)를 활성화함으로써 손상된 신경을 재건하고, 이를 통해 만성 통증을 근본적으로 치료할 수 있는 가능성이 서울대학교 치의학대학원 오석배 교수 연구팀에 의해 새롭게 규명되었다.
- NK세포(Natural Killer cell, 자연살해세포)는 바이러스에 감염된 세포나 암세포를 직접 공격해 제거하는 선천성 면역 세포로 알려져 있다. 따라서 NK세포에 관한 연구는 주로 암세포나 바이러스의 살해 효과에 집중되어왔으며, 실제 NK세포를 이용한 면역세포치료법이 상용화되는 단계에 와 있다. 그런데 NK세포가 신경계에도 작용하여 손상된 신경을 재건할 수 있음을 새롭게 밝힌 것이다.
- 말초신경이 손상되면 손상된 신경에서만 선택적으로 RAE-1 단백질이 높게 발현된다. 이로 인해 NK세포와 손상된 신경세포 간에 선택적 신경면역시냅스(neuro-immune synapse)가 형성되고(그림 1), 이를 통해 NK세포가 독성물질을 분비함으로써 손상된 신경들이 제거됨을 확인하였다.



그림 1 (가) NK세포는 손상된 신경세포들기만 선택적으로 제거함. 이것은 (나) NK세포와 신경세포의 직접 접촉에 의한 신경면역시냅스에 기인함.

- 또한 주로 내인성(intrinsic) 요인에 의해 매개되는 것으로 여겨져 왔던 신경의 퇴화가 NK세포라는 외인성(extrinsic) 요인에 의해서도 매개되며, 이에 따라 NK세포를 인위적으로 활성화시키면 손상된 신경이 완전히 제거되어서 신경 손상으로 인한 만성적 통증이 완화됨을 밝혀냈다.
- 결과적으로 난치성 만성통증은 제거 되지 않고 남아있는 손상된 신경에 의해서 유발되는 것이며, NK세포를 이용한 면역치료법이 만성 통증의 근본적 치료법이 될 수 있음을 제시한다.
- 이와 같은 연구 성과는 생물학 분야 세계 최고 학술지인 셀(Cell)지에 1월 31일 온라인 발표되었고, 2월 7일 호에 게재될 예정이다.
- 오석배 교수는 서울대 치과대학을 졸업하고 서울대에서 석사와 박사학위를 취득했다. 현재는 서울대 치의학대학원 생리학교실과 자연과학대학 뇌인지과학과 교수로 재직하고 있다. 오석배 교수는 교수 임용 이래 통증에 관해 탁월한 연구를 해온 국내 통증 연구 분야의 석학이다.
- 이번 연구는 과학기술정보통신부와 교육부, 한국연구재단이 추진하는 선도연구센터지원사업과 BK21 플러스 사업 「뇌인지과학 사업단」, 바이오의료기술개발 사업의 지원으로 수행되었다.

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

연구결과

Natural Killer Cells Degenerate Intact Sensory Afferents Following Nerve Injury

Alexander J. Davies, Hyoung Woo Kim, Rafael Gonzalez-Cano, Jahyang Choi, Seung Keun Back, Seung Eon Roh, Errin Johnson, Melanie Gabriac, Mi-Sun Kim, Jaehee Lee, Jeong Eun Lee, Yun Sook Kim, Yong Chul Bae, Sang Jeong Kim, Kyung-Mi Lee, Heung Sik Na, Priscilla Riva, Alban Latremoliere, Simon Rinaldi, Sophie Ugolini, Michael Costigan and Seog Bae Oh

(Cell, *in press*)

NK세포는 손상된 신경세포만을 선택적으로 제거한다. 이는 손상된 신경에 NK세포 활성화 리간드인 RAE-1이 높게 발현되기 때문이다. 손상된 채로 남아있는 비정상적 말초신경은 만성 통증 등의 부작용을 일으키는데, NK세포의 활성을 조절하여 손상되었지만 미쳐 퇴화되지 않은 신경을 제거하여 신경의 재생을 유도함으로써 만성 통증 등의 부작용을 완화 시킬 수 있다.

용 어 설 명

1. 자연살해세포 (Natural killer cell, NK cell)

- 자연살해세포(NK세포)는 선천면역을 담당하는 중요한 세포이다. 바이러스에 감염된 세포나 암세포를 직접 공격해 없앤다. 그 방법은, 먼저 비정상세포를 인지하면 퍼포린(perforin)을 세포막에 뿌려 세포막을 녹임으로써 세포막에 구멍을 내고, 그랜자임(granzyme)을 세포막 내에 뿌려서 세포질을 해체함으로써 세포사멸(apoptosis)을 일으키거나, 세포 내부에 물과 염분을 주입해서 괴사(necrosis)를 일으킨다.

2. RAE-1 (retinoic acid early transcripts-1)

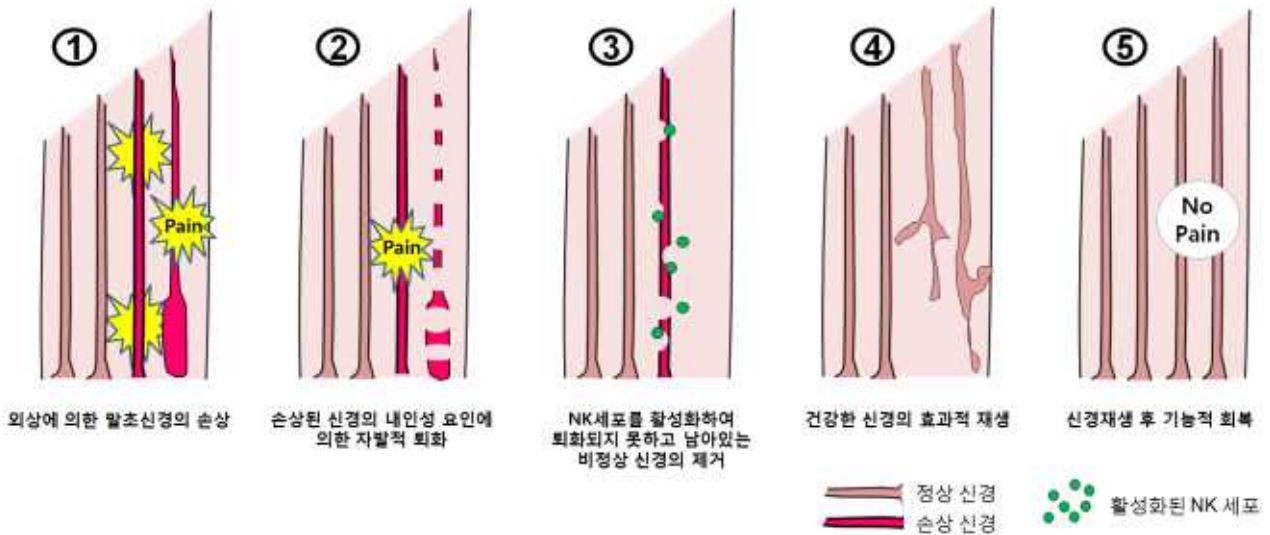
- NK세포의 면역 활성화에 중요한 활성화 수용체(receptor)인 NKG2D와 결합하는 리간드(ligand). 표적세포에 높게 발현되어 NK세포와 강하게 결합할 경우 NK세포가 활성화 되어 표적세포를 공격한다.

3. 신경면역시냅스 (Neuro-immune synapse)

- 신경세포와 NK세포 사이의 연결부위. NK세포 수용체와 신경세포에 발현된 NK세포 리간드의 직접 접촉에 의해 NK세포가 활성화 되고 NK세포에서 신경세포로 독성물질을 분비한다. 이를 통하여 신경세포의 퇴화를 유도한다.

그림 설명

NK세포에 의한 손상된 신경 제거 및 재생 메커니즘



① 당뇨, 외상, 항암제 등으로 인해 말초신경이 손상되면 ② 손상된 신경은 기존에 알려진 내인성 요인에 의해 퇴화되지만, ③ 미쳐 퇴화되지 않고 남아있는 손상된 신경의 경우 자연살해세포의 활성화를 통해 완벽한 제거가 이루어진다. ④ 이를 통해 신경의 효과적인 재생이 일어나며, ⑤ 결과적으로는 신경 재생 이후에도 지속되는 만성적 통증으로부터의 기능적 회복이 가능하다.

연구자 이력사항 - 오석배 교수

1. 인적사항

- 소 속 : 서울대학교 치의학대학원 생리학교실 교수
서울대학교 자연과학대학 뇌인지과학과 교수
- 전 화 : 02-740-8656
- E-mail : odolbae@snu.ac.kr



2. 학력

- 1984 - 1990 서울대학교 치과대학 학사
- 1990 - 1992 서울대학교 석사
- 1992 - 1997 서울대학교 박사

3. 경력사항

- 1998 - 1999 미 시카고대학교 postdoctoral fellow
- 1999 - 2000 미 시카고대학교 research associate
- 2001 - 2002 미 노스웨스턴대학교 postdoctoral fellow
- 2002 - 2006 서울대학교 조교수
- 2008 - 2009 미국 하버드대학교 visiting professor
- 2007 - 2010 영국 맨체스터대학교 honorary visiting professor
- 2006 - 2011 서울대학교 부교수
- 2011 - 현재 서울대학교 교수

4. 기타 정보

- 과학기술정보통신부 지정 선도연구센터(MRC) 연구책임자 (2018)
- 한국연구재단 기초연구 우수성과 50선 선정 (2013)
- 대한생리학회 유당 학술상 (2012)
- LG 연암해외연구교수 (2008)