



국제엠바고를 준수하여 주시기 바랍니다
2019. 7. 23.(화) 17:00(한국시간)부터 보도하여 주시기 바랍니다.

문의 : 담당자 이승은(02-885-8394)

연구책임자 서울대 성제경 교수(010-5411-8395) / 교신저자

연구책임자 연세대 서준영 교수(010-5621-9821) / 교신저자

연구책임자 예일대 Peter Cresswell 교수(1-203-785-5176) / 교신저자

대사질환 관련 새로운 기전 규명

- 지방세포의 에너지 소비 조절 기전 규명- -마우스 모델 활용 대사질환 치료 가능성 제시-

국내외 연구진이 공동연구로 지방세포(Adipocyte)의 에너지 소비를 조절하는 새로운 기전을 규명하였다.

서울대학교 성제경 교수, 연세대학교 서준영 교수, 예일대학교 Peter Cresswell 교수 연구팀이 바이페린(Viperin) 단백질이 지방세포의 에너지 소비를 조절하는 기작을 규명하고, 지방함량을 조절할 수 있음을 확인했다.

○ 이번 연구결과는 학계에서 우수성이 인정되어 생명과학 분야의 권위있는 학술지인 Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (PNAS) 온라인판에 이번주 최신 논문으로 게재되었다.

※ 논문명 : Intrinsic expression of viperin regulates thermogenesis in adipose tissues

※ 저자정보 : 성제경(교신저자, 서울대 교수), 서준영(교신저자, 연세대 교수), Peter Cresswell(교신저자, 예일대 교수), 엄요한(제1저자, 연세대 박사과정), 김정진(제1저자, 연세대 박사과정)

대사질환은 서구화된 식습관의 증가로 그 위험성과 발병률이 급증하는 추세이며, 비만 고혈압 및 당뇨병이 이에 해당 된다.

- 최근 지방세포의 에너지 소비 조절이 이러한 대사질환에 관여한다는 연구결과들이 보고되었으나 명확한 기작은 밝혀지지 않은 상황이었다.

- 연구팀은 바이페린 단백질이 지방세포에서 지방산 산화(Fatty acid-beta-oxidation)과정을 저해함으로써 에너지 소비 조절에 관여할 수 있다는 사실을 처음으로 밝혀냈다.
 - 바이페린 단백질이 백색, 갈색지방을 포함한 여러 조직에서 발현하고 있음을 확인하였고, 바이페린 유전자가 제거된 마우스(Viperin knockout mouse)의 체중과 지방조직이 정상 마우스에 비하여 현저하게 줄었음을 확인하였다.
 - 바이페린 유전자가 제거된 마우스는 지방조직에서의 열발생이 활성화되어 에너지가 소비되고, 이러한 이유로 지방조직의 크기가 줄고, 내당력(Glucose tolerance) 및 지방간(Fatty liver)과 같은 대사질환의 개선을 확인하였다.
 - 한편, 고지방식을 과도하게 섭취하거나 저온 상태에서는 바이페린 단백질의 발현이 증가되고, 열발생 작용을 억제한다는 것을 확인하였다.
 - 바이페린 유전자가 제거된 지방세포에 지방산 산화 저해제를 투여하였을 때, 정상 지방세포에서와 유사한 열발생 작용을 관측함으로써 바이페린에 의한 열발생 조절기전을 검증하였다.

- 이번 연구결과는 바이페린 단백질이 열발생을 제어하고 결과적으로 지방세포의 지방 함량을 유지하는 기전을 밝혔다. 바이페린 유전자 제거된 마우스에서 지방 함량 감소 및 내당력의 개선 효과는

향후 비만 및 당뇨병을 치료하는 약물 개발에 중요한 단서를 제공할 것으로 평가된다.

- 성제경 교수는 “유전자변형마우스 모델을 활용하여 질환 관련 유전자의 생체 내 기능을 밝히는 연구를 통하여 새로운 비만 및 당뇨병 치료제의 발전 가능성을 열게 된 연구로서 그동안 과기정통부의 지원에 따른 ‘국가마우스표현형분석사업단의 마우스 연구 인프라’를 기반으로 세계 수준의 연구성과를 배출하는 연구지원을 하게 된 의의 또한 크다고 볼 수 있다” 라고 하였다.
- 서준영 교수는 “이번 연구를 통하여 바이페린 단백질에 의한 열발생 제어의 새로운 기전은 대사질환의 새로운 연구 방향과 치료제 개발에 공헌할 수 있는 토대를 마련하였을 뿐만 아니라 바이페린 단백질의 선천면역 기능을 고려할 때 에블라, 황열 바이러스와 같은 고열을 유발하는 병원균 감염에 대한 인체 방어 전략의 새로운 개념을 제시하였다” 라고 연구의 의의를 밝혔다.

□ 본 연구는 과학기술정보통신부가 지원하는 국가마우스표현형분석사업 및 중견연구자지원사업, 기초연구실지원사업 을 통하여 수행되었다.

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

연구 결과

- 바이페린은 바이러스 감염이나 인터페론 반응에 의해 발현되는 단백질로 알려져 있다. 항바이러스, 면역신호전달, 대사조절을 포함한 다양한 기능을 수행한다. 본 연구에서는 아무런 감염이나 자극 없이도 바이페린 단백질이 간, 심장, 지방 등 다양한 조직에서 기본적으로 발현하고 있음을 특이병원무균 쥐(Specific pathogen-free mouse)와 무균 쥐(Germ-free mouse)에서 확인하였다.
- 조직에서 기본적으로 발현하는 바이페린의 기능을 조사하기 위해 바이페린 유전자변형마우스를 사용하였다. 바이페린 유전자변형마우스가 정상 마우스에 비해 지방조직의 크기와 무게가 감소되어 있음을 확인하였다.
- 또한 본 연구진은 정상 마우스에 비해 바이페린 유전자변형마우스는 열발생이 증가하여 지방량을 감소시키고 지방간과 내당력을 개선하는 것을 발견하였다.
- 바이페린의 열발생 조절 기능은 지방조직에서의 면역세포에 의한 염증 면역 반응으로 인한 것보다는 지방세포 내에서의 지방산 산화 과정을 제어하는 기능에 의한 것으로 확인되었다.
- 고지방식이 또는 저온에서 바이페린 단백질의 발현은 더욱 증가되고 바이페린 유전자변형마우스의 열발생 차이가 더 커지는 것을 확인하였다.
- 이러한 결과들을 종합하였을 때, 바이페린 단백질의 발현은 지방조직의 열발생 기전의 제어장치로서 기능을 수행하며, 지방 함량을 조절하기 위한 대사조절 연구에 중요한 역할을 한다는 것을 알 수 있었다.

용 어 설 명

1. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (PNAS 저널)

※ IF 9.58

2. 지방산 산화 (Fatty acid beta-oxidation)

- 세포 내 미토콘드리아에서 지방산(Fatty acid)이 분해되어 에너지원으로 사용되는 과정이다. 분해된 지방산은 아세틸 조효소 A(아세틸-CoA)와 NADH, FADH₂를 생산한다. 아세틸 조효소 A는 시트르산 회로에 들어가서 산화하고 이산화탄소가 부산물로 생산되며, NADH와 FADH₂는 전자전달계에서 사용된다.

3. 열발생 (Thermogenesis)

- 미토콘드리아에서 전자전달계를 통해 산화적 인산화에 의해 ATP 에너지를 생성하는 과정에서 양성자(Proton)가 화학 삼투적인 방법으로 미토콘드리아 막간을 이동하지 않고 연합해체(Uncoupling) 반응으로 양성자가 유출(Proton leak)될 때 열이 발생하는 현상이다. 주로 설치류와 신생아의 갈색 지방조직(brown adipose tissue)에서 열발생 작용이 일어나며 체온 유지에 관여하는 것으로 알려져 있다. 최근, 성인에서도 갈색지방이 존재하여 열발생을 통한 에너지 소모가 비만 등의 대사질환 예방과도 관련이 있다고 보고된다.

4. 내당력 (Glucose tolerance)

- 인체에서 당(Glucose)을 흡수하고 사용하는 능력이다. 내당력 검사에서는 한 시점에 과량의 당을 주입한 후 시간대별로 혈액에 잔존하는 당의 농도를 측정한다. 정상적인 혈당량을 기준으로 혈당량이 높을수록 내당력이 낮은 것으로 결정한다. 내당력 검사는 인슐린 저항증에 대한 지표로 사용된다.

5. 유전자변형마우스 (Genetically Engineered Mouse: GEM)

- 사람과 유전자가 99% 흡사한 실험용 마우스의 유전자를 유전자 가위 등을 활용하여 제거하거나 과발현시켜서 유전자의 생체 내 기능을 확인하는 연구 방법이다.

그림 설명

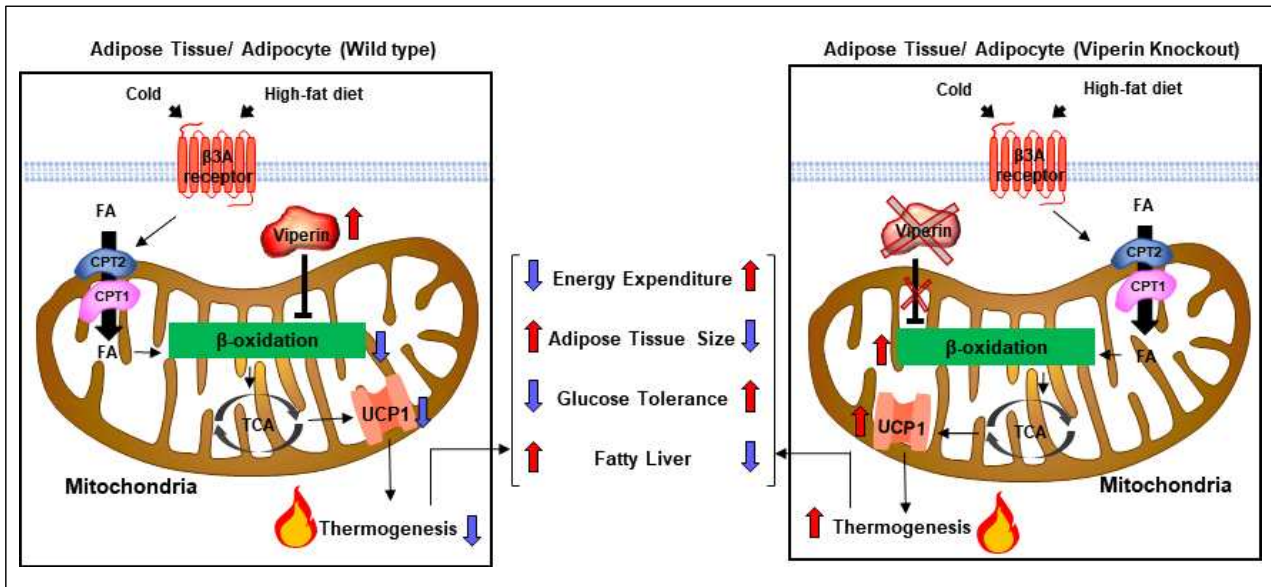


그림 1. 바이페린 단백질은 지방조직의 지방세포에서 미토콘드리아 지방산 산화 과정을 제어함으로써 열발생을 조절하여 대사표현형에 영향을 준다.

(왼쪽) 바이페린 단백질이 발현하는 경우 지방조직(Adipose tissue)의 지방세포(Adipocyte)에서 지방산 산화(Fatty acid- β -oxidation) 기능을 저해함으로써 미토콘드리아 UCP1(Uncoupling protein 1) 단백질의 발현을 감소시켜 열발생을 줄여들게 한다. 감소된 열발생은 에너지 소모를 줄이고 지방조직의 크기를 증가시키면서 내당력 감소와 지방간 축적을 일으킨다.

(오른쪽) 바이페린 단백질 발현을 없앤 경우 지방조직의 지방세포는 지방산 산화가 증가되어 UCP1 단백질 발현이 증가되고 열발생을 촉진하게 된다. 열발생의 활성화는 에너지 소모를 증가시켜 지방조직의 크기를 줄이고 내당력 증가와 지방간 축적을 감소시켜 간 기능을 향상시킨다.

연구자 이력사항 (서준영)

1. 인적사항

- 소 속 : 연세대학교 의과대학 의생명과학부
- 전 화 : 010-5621-9821
- E-mail : jyseo0724@yuhs.ac



2. 학력

- 1991-1996 경북대학교 이학사(유전공학과)
- 1997-1999 고려대학교 이학석사(생명공학원)
- 2001-2007 University of Alabama at Birmingham School of Medicine 이학박사(Department of Microbiology)

3. 경력사항

- 1999-2001 : 한국과학기술연구원 의과학연구센터 연구원
- 2008-2013 : Yale University School of Medicine 박사후 연구원
(Department of Immunobiology,
Howard Hughes Medical Institute)
- 2013-현재 : 연세대학교 의과대학 의생명과학부 조교수

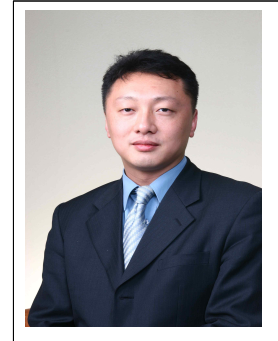
4. 기타 정보 [전문연구분야]

- 면역대사 연구(바이페린 단백질의 면역대사 조절 기능 및 기전 연구)
- 바이러스와 숙주 상호작용 연구(바이러스 감염과 선천면역 작용 연구)

연구자 이력사항 [성제경]

1. 인적사항

- 소 속 : 국가마우스표현형분석사업단 단장
서울대학교 수의과대학 교수
- 전 화 : 010-5411-8395
- E-mail : snumouse@snu.ac.kr



2. 학력

- 1988 - 1992 서울대학교 수의학 학사
- 1992 - 1994 서울대학교 대학원 수의학 박사
- 1994 - 1998 Nagoya University 동물유전연구실 객원연구원

3. 경력사항

- 1996-2002 : 연세대학교 의과대학 조교수
- 2002-2019 현재 : 서울대학교 수의과대학 교수
- 2014-2019 현재 : 국가마우스표현형분석사업단 단장

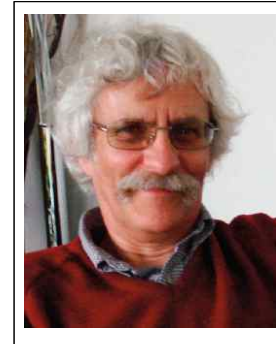
4. 기타 정보 [전문연구분야]

- 마우스 유전체 연구 (마우스 표현형분석)
- 비만과 대사질환 연구 (유전체, Inter-Organ interaction)

연구자 이력사항 (Peter Cresswell)

1. 인적사항

- 소속 : Yale University School of Medicine
- 전화 : 1-203-785-5176
- E-mail : peter.cresswell@yale.edu



2. 학력

- 1966 University of Newcastle Upon Tyne 이학사(화학)
- 1967 University of Newcastle Upon Tyne 이학석사(미생물학)
- 1971 London University 이학박사(생화학, 면역학)

3. 경력사항

- 1971-1973 : Harvard University 박사후 연구원
- 1974-1991 : Duke University Medical Center 조교수/부교수/교수
- 1989-1991 : Duke University Medical Center Chief
- 1991-현재 : Yale University School of Medicine 교수
- 2008-현재 : Yale University School of Medicine
Eugene Higgins Professor of Immunobiology
- 2000-현재 : Fellow, The Royal Society
- 2001-현재 : Member, National Academy of Sciences

4. 기타 정보

- Major Histocompatibility Complex (MHC) molecules 기능 연구
- 감염 및 면역 작용 연구 (인터페론 반응성 단백질 기능 연구)