



2019. 10. 28.(월)

문의 : 조용식 (02-880-4178)

연구책임자 김진홍 교수 (02-880-4177) / 교신저자
연구진 김수경, 한상빈 (02-880-4178) / 공동 제1저자

퇴행성관절염, 연골재생을 위한 새로운 길 열려

연골 내 잠재된 재생능력을 깨우는 재생유도 방법 발견

- 퇴행성관절염 환자들의 연골을 재생할 수 있는 실마리가 풀렸다. 퇴행성관절염은 연골이 점차 손상되어 없어지는 질병으로, 관절을 보호하는 연골이 없어지기 때문에 환자로 하여금 극심한 고통을 유발한다. 연골은 한번 손상을 입으면 다시 재생할 수 있는 능력이 거의 없다고 알려져 있다. 그렇기 때문에 퇴행성관절염은 연골을 다시 건강한 상태로 되돌릴 수 없는 비가역적인 질병으로 여겨져 왔다. 하지만 최근 국내연구진이 손상된 연골의 재생을 가능하게 하는 기전을 밝혀내어 퇴행성관절염 치료에 희망을 가져다주었다.
- 국내 연구진으로 구성된 서울대학교 생명과학부와 서울대학교 보라매병원, 분당서울대학교병원 공동연구팀은 그간 불가능하다고 여겨진 연골의 재생에 대한 새로운 기전을 밝혀내 주목을 받고 있다. 이들은 탄키라아제(Tankyrase)라고 불리는 핵심 효소가 연골재생 유도인자인 SOX9의 분해를 가속화하는 기전을 밝혀내었고, 탄키라아제 저해제를 통해 그 기능을 억제하였을 때, SOX9의 활성화가 이루어져 파괴되었던 연골이 재생되는 것을 확인하였다. 특히 재생된 연골은 관절을 보호하는 기능을 완벽하게 회복하여 탄키라아제 저해제가 온전한 연골을 재생시키는 효과를 확인했다. 이와 같은 결과는 질병의 진행도를 늦추거나 통증

을 완화하는 기존의 치료법과는 달리, 건강한 연골을 재생할 수 있는 새로운 치료전략에 대한 희망을 주었다. 서울대학교 생명과학부 김진홍 교수 연구팀이 서울대학교 보라매병원 강승백·장문중 교수 연구팀, 분당서울대병원 장종범 교수 연구팀과 함께 수행한 이번 연구는 서경배과학재단, 한국연구재단 노화제어원천기술개발사업 등의 지원으로 수행되었으며, 연구결과는 네이처 커뮤니케이션誌에 2019년 10월 25일(금)자로 게재되었다.

□ 퇴행성관절염은 관절을 보호하는 연골이 없어지면 나타나는 질병으로, 움직일 때마다 극심한 통증을 유발하여 일상생활에 큰 불편을 초래하고 삶의 질을 떨어뜨린다. 연골은 간, 피부 등과 달리 재생능력이 거의 없다고 알려져 있기 때문에 마모된 연골조직을 회복시키기 어렵다고 생각되어왔다. 본 연구진은 탄키라아제라는 효소를 억제하면 연골세포의 능력이 향상된다는 생물학적 기전을 규명하였다. 연구진은 이러한 사실을 세포수준에서 검증하고, 전임상 연구를 통해 탄키라아제를 표적으로 하는 치료제의 약효를 검증하여 실질적인 퇴행성관절염 치료제 개발의 단초를 제시했다.

□ 본 성과는 그동안 재생이 불가능하다고 여겨진 연골조직의 새로운 재생 기전을 규명한 것에 있어서 그 의의가 있다. 특히 생물학적으로 새로운 발견이라는 점에서 의미가 있을 뿐만 아니라 실질적으로 탄키라아제 억제제를 통한 손상된 연골을 건강한 연골로 재생시킬 수 있는 치료 가능성을 제시한 것에 있어서도 큰 의미가 있다. 또한, 본 연구진은 규명한 신호전달체계를 타겟으로 하여 재생신호를 특이적으로 강화할 수 있는 퇴행성관절염의 차세대 치료제를 스크리닝하는 후속연구를 진행하고 하고 있어, 보다 더 효과적인 치료제의 개발이 가능할 것으로 보인다.

본 연구진들은 질병진행을 늦추거나, 염증을 완화하는 기존의 치료전략과는 다르게, 연골조직재생과 질환의 가역적 치료라는 새로운 패러다임의 치료전략을 해당연구를 통해 제시했다.

□ 서울대학교 생명과학부 김진홍 교수는 “본 연구결과를 바탕으로 재생신호체계를 특이적으로 활성화하는 표적치료 약물을 추가적으로 스크리닝 하고 있으며, 앞으로 퇴행성관절염의 가역적인 치료가 가능한 차세대 치료제 개발에 힘쓸 것” 이라고 설명했다. 또한, 분당 서울대학교 병원의 장종범 교수는 “이번 연구결과는 퇴행된 연골의 재생 가능성을 확인했다는데 큰 의의가 있으며, 이를 임상적으로 활용하기 위한 연구를 계속 진행하겠다.” 라고 설명했다.

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

연구 결과

Tankyrase inhibition preserves osteoarthritic cartilage by coordinating cartilage matrix anabolism via effects on SOX9 PARylation

Sukyeong Kim*, Sangbin Han*, Yeongjae Kim, Hyeon-Seop Kim, Young-Ran Gu, Donghyun Kang, Yongsik Cho, Hyeonkyeong Kim, Jeeyeon Lee, Yeyoung Seo, Moon Jong Chang, Chong Bum Chang, Seung-Baik Kang, and Jin-Hong Kim
(Nature Communications, in press)

1. 연구 배경

퇴행성관절염은 가장 흔히 발생하는 관절염의 한 종류로, 노인에서 주로 발병되는 만성적인 질병이다. 최근 전 세계적으로 그 환자 수가 증가하고 있으며, 지속적인 의료비용의 부담, 통증 유발 등으로 인해 환자들의 삶의 질을 떨어뜨리고 있다.

퇴행성관절염 환자의 연골이 분해되는 이유는 연골의 기질은 분해하는 효소가 증가하고 동시에 연골의 기질의 주요 구성성분인 프로테오글리칸과 2형 콜라겐(Type 2 collagen)의 합성이 감소하는 것으로 알려져 있다. 따라서 단순히 연골의 기질을 분해하는 효소를 억제하는 것이 아니라, 연골 기질의 합성을 증가시키는 것이 근본적인 퇴행성관절염의 치료법이라고 할 수 있다. 하지만 연골을 세포의 대사과정이 매우 낮은 특징을 갖고 있어, 분해된 연골을 재생시키는 능력이 매우 떨어져 있어 아직 근본적인 치료법이 개발되고 있지 않은 상태이다.

2. 연구 내용

연구팀은 연골의 기질을 조절하는 새로운 인자를 찾기 위해 마우스 유전학적인 방법을 이용하여 연골기질특이적 유전자들을 선별하였다. 선별한 유전자들을 조절하는 상위인자를 선별하기 위해 분석을 진행한 결과 탄키라아제가 증가함에 따라 연골기질특이적 유전자들의 발현이 감소하는 관계에 있다는 것을 확인하였다. 또한, 세포수준에서 탄키라아제를 억제하였을 때 연골기질을 구성하는 유전자들의 발현이 증가하고 단백질 수준에서도 증가하는 것을 확인하였다.

탄키라아제와 직접적으로 결합하는 타겟 단백질을 선별하기 위한 실험을 진행하였고 그 결과 SOX9이 탄키라아제와 직접적인 결합을 이루고, 탄키라아제에 의해서 PARylation 이 일어나 분해가 촉진된다는 사실을 규명하였다. 실제로 탄키라아제를 억제하였을 때, SOX9의 단백질 안정성이 증가하여 표적 유전자인 2형 콜라겐과 Aggrecan의 발현이 증가하는 것을 확인하여, 탄키라아제를 억제하는 것이 연골기질 합성을 증가시킨다는 직접적인 연구결과를 얻어내었다. 뿐만 아니라, 탄키라아제를 억제한 줄기세포를 분화시켰을 때에도 연골세포로의 분화능이 크게 증가하는 것을 확인하였다. 퇴행성관절염의 환자에서 얻은 연골조직에서 연골퇴행이 심해질 수록 탄키라아제의 발현이 증가하는 것을 확인하여 실제 질병과의 상관관계도 밝혀내었다. 또한 전임상 실험을 통해 탄키라아제 억제제를 전달하면 퇴행성관절염이 크게 완화되어 손상된 연골이 건강한 연골로 재생되는 결과를 확인하였다.

3. 기대효과

본 연구는 마모되어 없어진 연골의 재생을 유도할 수 있는 새로운 생물학적 기전을 밝혀내었다. 해당 기전을 통한 연골재생은 퇴행성관절염의 치료제 개발에 있어서 새로운 패러다임을 제시하였고, 현재 진행되고 있는 후속 연구를 통해 실질적인 치료제 개발까지 연결될 예정이다. 퇴행성관절염의 실질적인 약물 치료제가 없는 현시점에서 새롭게 개발될 치료제는 퇴행성관절염 치료제의 시장에서 혁신적인 성과를 가져올 것으로 기대된다.

용 어 설 명

1. 네이처 커뮤니케이션 (Nature Communications)

- 네이처 커뮤니케이션誌는 2010년에 Nature Publishing Group에서 주관하는 저널로 세계적 권위의 학술지인 네이처誌의 자연과학 분야의 전문 자매지 이다.
- 2018년도 IF는 11.878이며 Multidisciplinary Sciences 분야의 저널 (69개) 중 5위이다.

2. 퇴행성관절염 (Osteoarthritis)

- 퇴행성관절염은 관절을 보호하는 연골의 감소나 퇴행성 변화로 인해 관절연골이 파괴되고 극심한 통증이 발생하는 질환이다.
- 퇴행성관절염의 병리적 원인은 아직까지 명확하게 밝혀져 있지 않으나, 노화와 같은 생득적 요인 또는 비만 및 외상 등의 기계적 요인에 의해 발생하는 것으로 알려져 있다.

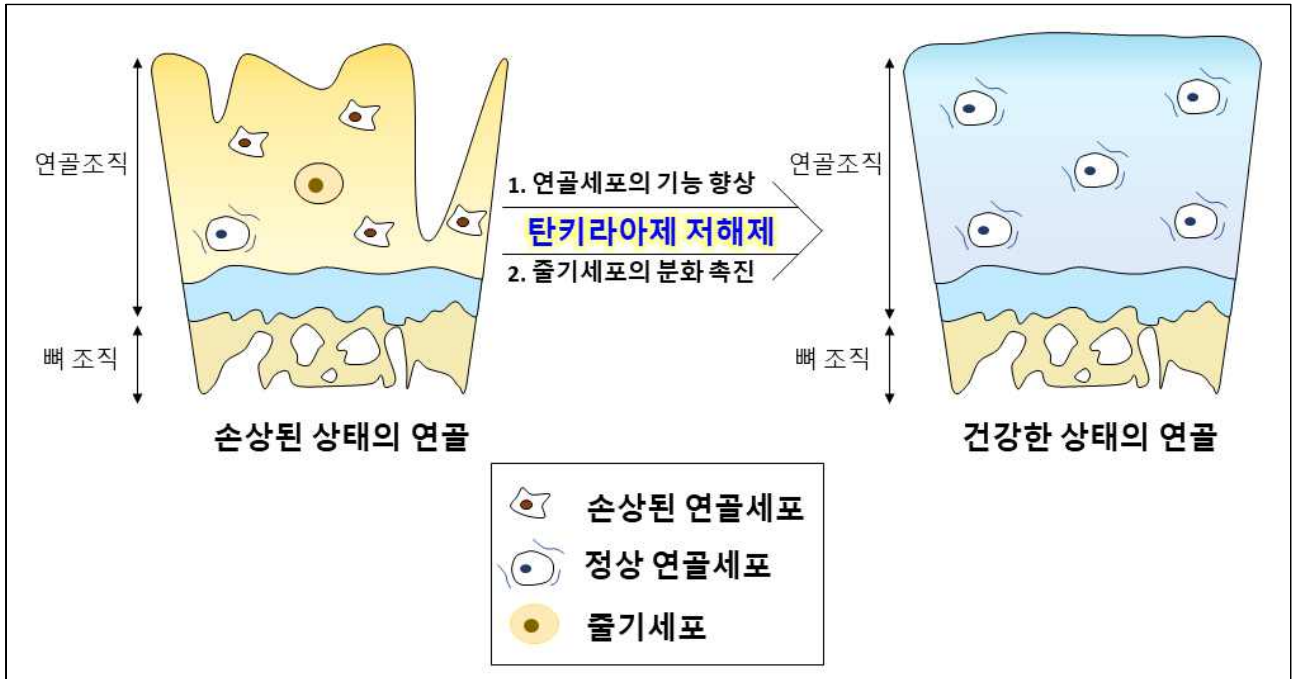
3. SOX9

- 세포내에 존재하는 전사인자로서 연골세포의 분화 및 연골조직의 세포외기질을 합성하는 여러 유전자들을 조절하는 상위인자로 알려져 있다. 연골조직의 항상성을 유지하고 줄기세포에서 연골세포로의 분화를 유도하는 중추적인 역할을 한다고 알려져 있다.

4. PARylation

- PolyADP-ribosylation의 준말로, 단백질의 번역 후 수정 (Post-translational modification)의 한 종류이다. 이는 타겟 단백질에 ADP-ribose를 결합하는 현상을 말하며 해당 번역 후 수정이 일어난 단백질은 주로 분해되는 기전으로 진행되기 때문에 타겟 단백질은 분해가 된다.

그림 설명



퇴행성관절염 환자들의 연골은 연골의 표면이 손상되어 있고 연골조직을 이루고 있는 세포들 역시 손상되어 있다. 본 연구에서는 탄키라이제를 저해하였을 때 손상된 연골세포의 기능을 향상시켜 다시 건강한 연골세포의 기능을 완벽히 수행할 수 있게 하고, 조직 내 위치하고 있는 줄기세포가 연골세포로 분화할 수 있게 하여 연골재생이 가능하다는 기전을 규명하였다.

연구자 이력사항 [교신저자]

1. 인적사항

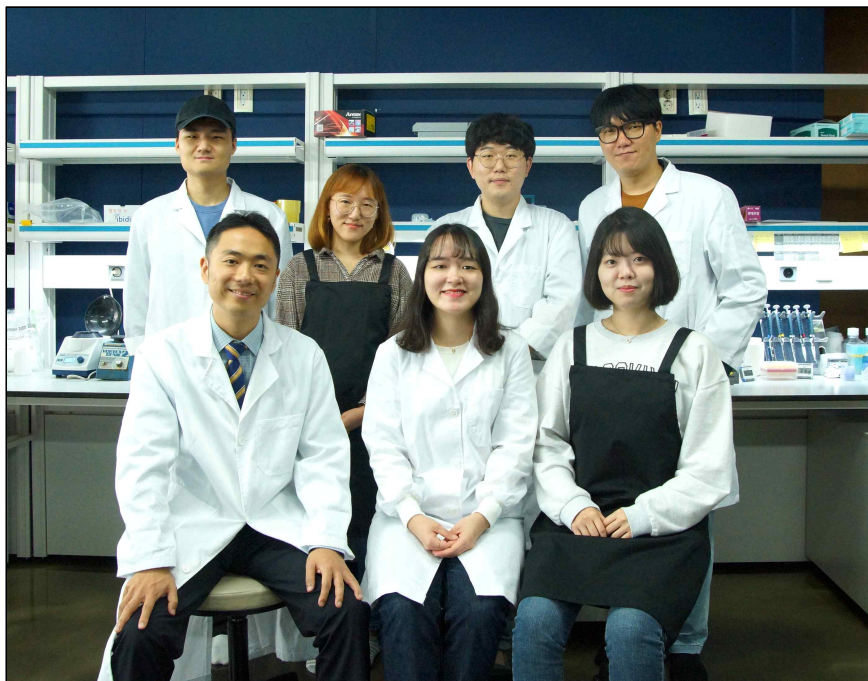
- 소 속 : 서울대학교 생명과학부 김진홍
- 전 화 : 02-880-4177
- E-mail : jinhkim@snu.ac.kr

2. 학력

- 2001 - 2005 미국 University of Minnesota 학사
- 2005 - 2010 미국 Caltech 박사

3. 경력사항

- 2010 - 2010.10 미국 Caltech 박사후 연구원
- 2010 - 2014 광주과학기술원 생명과학부 연구교수
- 2014.9 - 2019.8 서울대학교 생명과학부 조교수
- 2019.9 - 현재 서울대학교 생명과학부 부교수



손상된 연골의 재생기전을 찾아낸 서울대학교 생명과학부 연구진.
앞줄 왼쪽은 김진홍 교수. 2019년 10월 11일 (사진=서울대학교 제공)