



문의 : 담당자 연락처 (02-880-4409)
연구책임자 김재범 교수 (02-880-5852) / 교신저자
연구원 이재호 박사 (hisa0328@gmail.com) / 제1저자

지방 합성 막아 암 억제...

암 진단 및 치료제 개발에 새로운 단서

- 서울대 김재범 교수팀, 지방 합성에 따른 신장암 발병 메커니즘 규명 -

□ 신장암을 유발하는 새로운 조절 메커니즘을 발견함

○ 본 연구팀 서울대학교 생명과학부 김재범 교수팀과 서울대병원 곽철 교수팀, 삼성서울병원 남도현 교수팀은 공동연구를 통하여 지방대사와 세포주기 이상 조절에 따른 신장암 발병의 새로운 경로를 규명함.

○ 이에 따라 신장암 바이오마커 및 항암 치료제 개발에 새로운 단서를 제공할 수 있을 것으로 기대됨.

□ 신장암의 발병 원인 규명을 통한 신장암 진단 및 치료제 개발에 새로운 단서를 제공

○ 신장암은 전체 암 발생의 약 2~3%를 차지하며 우리나라에서도 지속적으로 발병률이 증가하는 추세임. 현재까지 신장암은 적합한 바이오마커가 없어 조기 진단이 어렵고, 재발할 경우 생존 예후가 매우 나쁜 암으로 알려져 있음.

- 암세포는 무제한적 세포분열에 필요한 에너지와 세포막을 공급하기 위해 지방대사가 활성화되어 있음. 특히, 신장암은 과도한 지방대사물의 합성과 축적을 동반하는데, 본 연구팀은 그 원인과 조절 메커니즘을 최초로 규명함.
- 본 연구진은 SREBP-1c 전사인자가 지방대사물 합성과 더불어 세포주기 진행을 촉진함으로써 신장암세포의 증식을 유도한다는 사실을 발견함. 반면에 RNF20 효소는 SREBP-1c 단백질의 분해를 촉진함으로써 신장암 증식을 억제함을 확인함. 또한, 신장암 생쥐 모델에서 RNF20의 항암 효능을 증명함.
- 본 연구진은 신장암 환자의 종양조직에서 RNF20 발현양은 현저히 적은 반면 SREBP-1c는 증가되어 있음을 발견함. RNF20/SREBP-1c 하위 신호 전달 경로를 규명함으로써 신장암 진단 및 치료가 가능해질 것으로 기대됨.

□ 연구 결과의 의의

- 본 연구결과의 의의는 1) 지방대사 리프로그래밍에 의한 암 발생 메커니즘 규명과 2) 신장암을 포함하여 다양한 고형암에서 진단 및 치료의 새로운 패러다임 제시에 있음.
- 본 연구는 과학기술정보통신부의 리더연구자지원사업 지원을 받아 수행되었음.
- 본 연구진은 2014년 RNF20에 의한 지방간 억제 기능을 최초 규명하여 관련 연구분야 세계적 권위지 ‘Hepatology’에 발표하였으며, 이번 연구 성과는 국제 학술지 ‘Molecular and Cellular Biology’ 온라인 판에 공개됨. 특히, 본 연구결과에 대하여 ‘Molecular and Cellular Biology’ 학술지의 Editor-in-chief가 11월호(Vol. 37, Issue 22)에 “Spotlight” 논문으로 선정

하였으며 동시에 표지논문으로 발표될 예정입니다. 또한, 이번 연구업적에 대해 세계적인 생물학 학술지인 ‘Bioscience Reports’ 에서 논평이 게재될 예정입니다.

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

연구결과

RNF20 suppresses tumorigenesis by inhibiting SREBP-1c/PTTG1 axis in kidney cancer

Jae Ho Lee*, Yong Geun Jeon, Kyoung-Hwa Lee, Hye Won Lee,
Hagoon Jang, Minyong Kang, Hye Sun Lee, Hee Jin Cho,
Do-Hyun Nam, Cheol Kwak, and Jae Bum Kim

(Molecular and Cellular Biology, *in press*)

지방대사 활성화는 암세포 특이적인 대사과정 중 하나로 제시되고 있다. 특히, 신장암은 과도한 지방대사물 축적이 관찰되며 지방대사의 이상 조절을 동반하는 종양으로 알려져 있다. 그럼에도 불구하고 신장암 내 지방대사와 종양 발생을 유도하는 기전에 대한 연구는 큰 진척을 이루지 못하였다. 본 연구진은 과도한 지방대사물 축적이 관찰되는 신장암에서 RNF20 발현양은 억제되는 반면 SREBP-1c 발현양은 증가함을 발견하였으며, 흥미롭게도 SREBP-1c와는 반대로 RNF20 발현양이 낮게 관찰되는 신장암 환자의 경우 낮은 생존 예후를 보였다. 신장암세포와 이종이식 실험 결과를 통하여 RNF20 과발현에 의해 SREBP-1c가 억제됨으로써 지방대사물 생합성과 종양 증식이 감소함을 관찰하였다. 본 연구를 통하여 RNF20가 SREBP-1c를 억제함으로써 지방대사 및 세포주기를 적절하게 제어함을 규명하였다. 궁극적으로 대사성 질환 및 항암 치료제 발굴을 위한 새로운 표적을 제안할 수 있다.

용 어 설 명

1. 신장암

- 2016년 발표된 중앙암등록본부 자료에 의하면 신장암은 비뇨기계 암 중에서 5년 생존율이 약 20% 미만으로 생존 예후가 매우 나쁜 암이다. 신장암은 수술 외의 다른 치료법 (방사선 치료, 항암 화학요법 등) 에도 반응률이 낮기 때문에 조기 진단이 매우 중요하다. 그러나 신장암은 바이오마커의 부재로 스크리닝을 통한 조기 진단이 어렵고, 초음파 및 CT 등의 영상진단에만 의존하고 있으므로 각종 영상 검사에 따른 의료비 부담이 큰 상황이다.

2. SREBP-1c 전사인자

- Sterol Regulatory Element-Binding Protein-1c (SREBP-1c) 전사인자는 표적유전자로 지방산 생합성 효소들을 가지고 있으며 이들의 발현을 조절하여 체내 지방대사를 제어한다. SREBP-1c는 식후 증가하는 인슐린 호르몬에 의해 활성화되어 지방, 간, 신장조직 등에서 지방대사물의 축적을 유도한다. 뿐만 아니라 비만, 지방간 및 특정 암에서 SREBP-1c 활성화가 연관되어 있다.

그림 설명

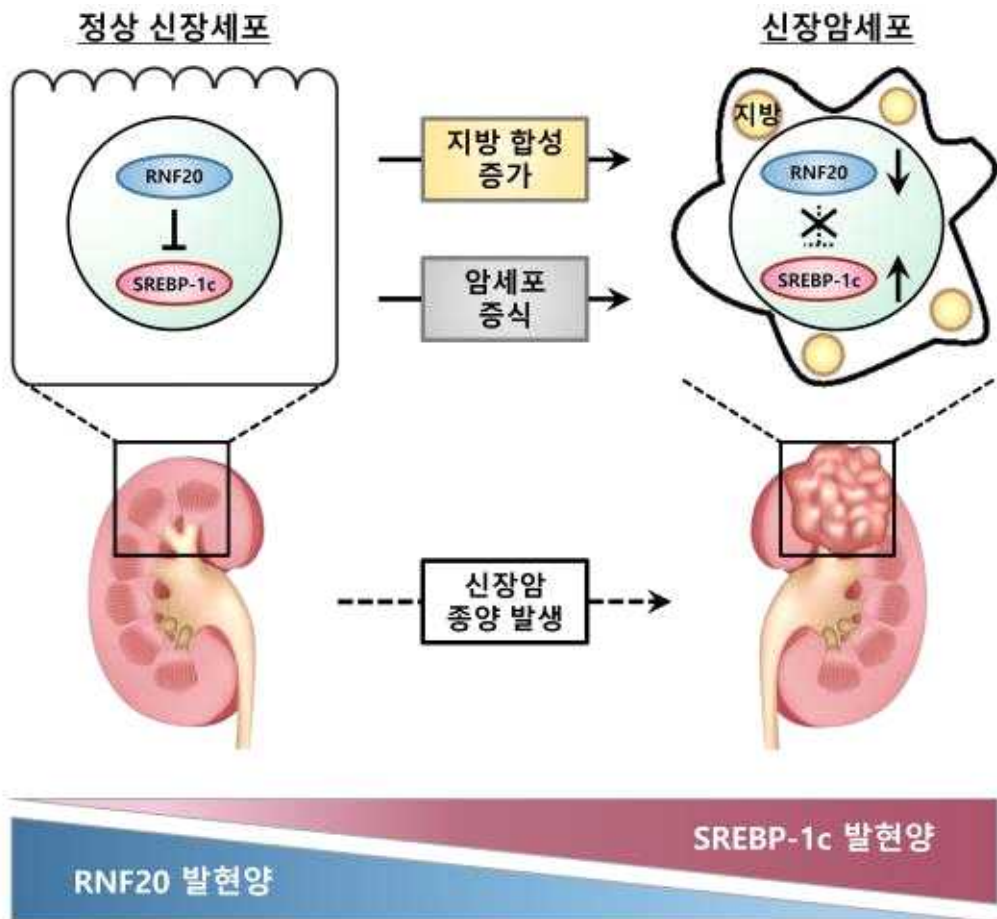


그림. 지방 합성에 따른 신장암 종양 발생 메커니즘

정상 신장에 비해 신장암 종양조직에서 지방 합성 핵심 전사인자인 SREBP-1c 활성화에 따라 지방대사물 생합성 경로가 증가되어 있다는 결과를 관찰함. 신장암세포에서 RNF20 억제에 의해 SREBP-1c 활성화가 유도됨을 규명하였으며, RNF20 발현양이 낮을 경우 암세포 증식이 촉진되며 신장암 환자의 생존 예후가 나쁘다는 것을 발견함. 위 그림은 SREBP-1c 활성화 및 지방 합성에 따른 신장암 종양 발생 메커니즘을 도식화한 것임.

연구자 이력사항[김재범]

1. 인적사항

- 소 속 : 지방조직 리모델링 창의연구단 단장
서울대학교 생명과학부 교수
- 전 화 : 02-880-5852
- E-mail : jaebkim@snu.ac.kr



2. 학력

- 1984 - 1988 서울대학교 학사
- 1988 - 1990 서울대학교 석사
- 1991 - 1996 하버드대학교 박사
- 1996 - 1997 하버드 의과대학 Dana-Farber 암연구소 박사 후 연구원
- 1997 - 1999 MIT 암 연구센터 박사 후 연구원

3. 경력사항

- 2000 - 현재 서울대학교 생명과학부 조교수, 부교수, 정교수
- 2004 - 현재 한국과학기술 한림원 준회원, 정회원
- 2004 - 2009 국가지정연구실(NRL) 연구책임자
- 2005 - 2008 보건복지부 국가생명윤리심의위원회 전문위원
- 2008 - 2011 서울대학교 실험동물자원관리원 원장
- 2011 - 2012 서울대학교 유전공학연구소 소장
- 2011 - 현재 지방조직 리모델링 창의연구단 단장
- 2013 - 2014 국가과학기술자문위원회 전문위원
- 2017 - 현재 한국분자세포생물학회 사무총장/운영위원장

4. 기타 정보

- 2008 LG 연암 해외연구교수 펠로우십
- 2017 서울대학교 자연과학대학 우수강의상