



문의 : 담당자 연락처(02-880-4424)

연구책임자 정구홍 교수(02-880-7773) / 교신저자

연구진 고은경 연구원(02-880-4424) / 제1저자

Oxidatively modified PDIA3 promotes DKC1-mediated malignancy and survival of hepatocellular carcinoma cells (PDIA3 산화변형은 DKC1이 매개하는 간암세포의 악성화 및 생존을 촉진함)

□ 내용

- 간암은 세계적으로 발병률이 급증하는 추세로 세계 암사망률 2위임. 또한 앞으로도 신규 간암환자와 발병률 및 사망률이 전세계적으로 증가할 것으로 추측됨. 초기 간암은 수술 (Surgical therapies), 국소영역치료 (Locoregional therapy) 등의 치료방법이 효과적으로 적용되지만, 악성 간암 (Advanced hepatocellular carcinoma; malignant HCC)을 타겟하는 효과적인 치료 방법은 부족함.
- 한국은 암치료기술이 증가하면서 모든 암에서 선진국과 비슷한 암생존률을 보임. 간암의 경우 미국, 캐나다보다 높은 암생존률을 보이고 있으나 한국인의 호발암들과 비교해서 여전히 생존률이 낮은 암임. 간암 발병은 과거에 아시아나 아프리카 일부 지역에 만연했지만, 현재에는 미국이나 유럽 등지에서 간암 발병률 및 사망률이 증가하는 추세임. 그러나 간암 생존률이 낮기 때문에, 간암 기작 연구 및 치료 개발에 대한 관심이 세계적으로 높아지고 있음.

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

연구결과

Oxidatively modified PDIA3 promotes DKC1-mediated malignancy and survival of hepatocellular carcinoma cells

Eunkyong Ko, Jong-Seo Kim, Soomi Ju, Hyun-Wook Seo, Yeonji Chang, Jung-Ah Kang, Sung-Gyoo Park*, and Guhung Jung*
(Hepatology (IF 13.246, accepted))

대부분의 악성 종양 (암)은 DKC1 발현량이 증가해 있음. 본 연구논문은 DKC1의 전사조절 기작에 대해 규명하고 DKC1 발현을 억제할 수 있는 방법을 제시.

논문의 주요 연구내용

1. 연구의 필요성

- 간암은 세계적으로 암사망률이 높고 치료가 어려운 암으로 간염 바이러스 (hepatitis virus), 알콜 섭취 (alcohol consumption), 무알콜성 지방성 간염 (non-alcoholic steatohepatitis), 비만 (obesity) 등의 다양한 원인에 의해 간경변이 간암을 유도함이 알려져 있음. 다양한 원인들은 활성산소를 증가시키는 원인으로 작용함.
- 지금까지 간암을 포함한 다양한 악성암들에서 DKC1의 발현 증가가 알려져 있음. 그러나 DKC1의 전사 조절과 관련된 연구보고서는 거의 없음. 따라서 DKC1의 전사조절 기작을 규명하는 연구가 필요함.

2. 연구내용

- 연구팀은 활성산소가 PDIA3 산화변형 및 DKC1의 전사를 증가시켜 악성간암세포 생존을 촉진시킴을 발견. 활성산소의 유도원인 과산화수소를 처리한 간암세포주들은 PDIA3 특정 잔기의 변형이 유도되고 DKC1 발현이 증가함. 활성산소에 의해 DKC1 발현이 증가된 간암세포주에서 악성화의 대표적인 특징인 악성 암세포 생존력 증가 및 암세포 투과능력 향상이 관찰됨.
- 활성산소에 의한 PDIA3 단백질 변형유도, DKC1 발현 증가, 간암세포 투과능력 증가 및 생존력 증가는 PDIA3 단백질 산화변형 억제에 의해 감소됨. 즉 PDIA3 산화변형을 억제하는 것이 간암 악성화를 감소시키는 주된 이유 중에 하나임을 연구팀이 밝힘.
- 대부분의 악성간암은 활성산소량이 높을수록 세포질의 PDIA3 발현량과 핵내 DKC1 발현량이 증가해 있고 이러한 현상이 관찰되는 간암환자는 재발률이 높음을 확인함. 산화변형된 PDIA3 단백질을 이용한 마우스는 암성장이 억제되고 DKC1 발현이 감소되어 있음. 따라서 활성산소에 의한 PDIA3 단백질 변형이 DKC1 전사를 유도해 악성간암진행을 촉진시킨다는 모델을 제시함.

3. 연구성과

- 이전 연구들은 DKC1이 다양한 악성암에서 증가해 있다고 보고해 왔음. 그러나 DKC1의 발현 조절 기작에 대한 연구는 거의 없음. 본 연구팀은 활성산소가 DKC1 발현을 증가시키는 현상과 그 현상에 대한 기작을 간암모델을 통해 제시함.
- 대부분의 간암에서는 DKC1 발현이 증가해 있기 때문에 연구팀의 결과는 간암의 악성화를 억제하는 치료방법이나 약개발에 중요하게 기여할 수 있음.
- PDIA3 돌연변이를 이용한 마우스 실험결과나 간암환자에서의 ROS 생성량 및 PDIA3와 DKC1의 상관관계에 대한 연구팀의 발견 또한 효과적인 간암 치료방법이나 치료제를 위한 초석으로 기여할 수 있음.

용 어 설 명

1. DKC1

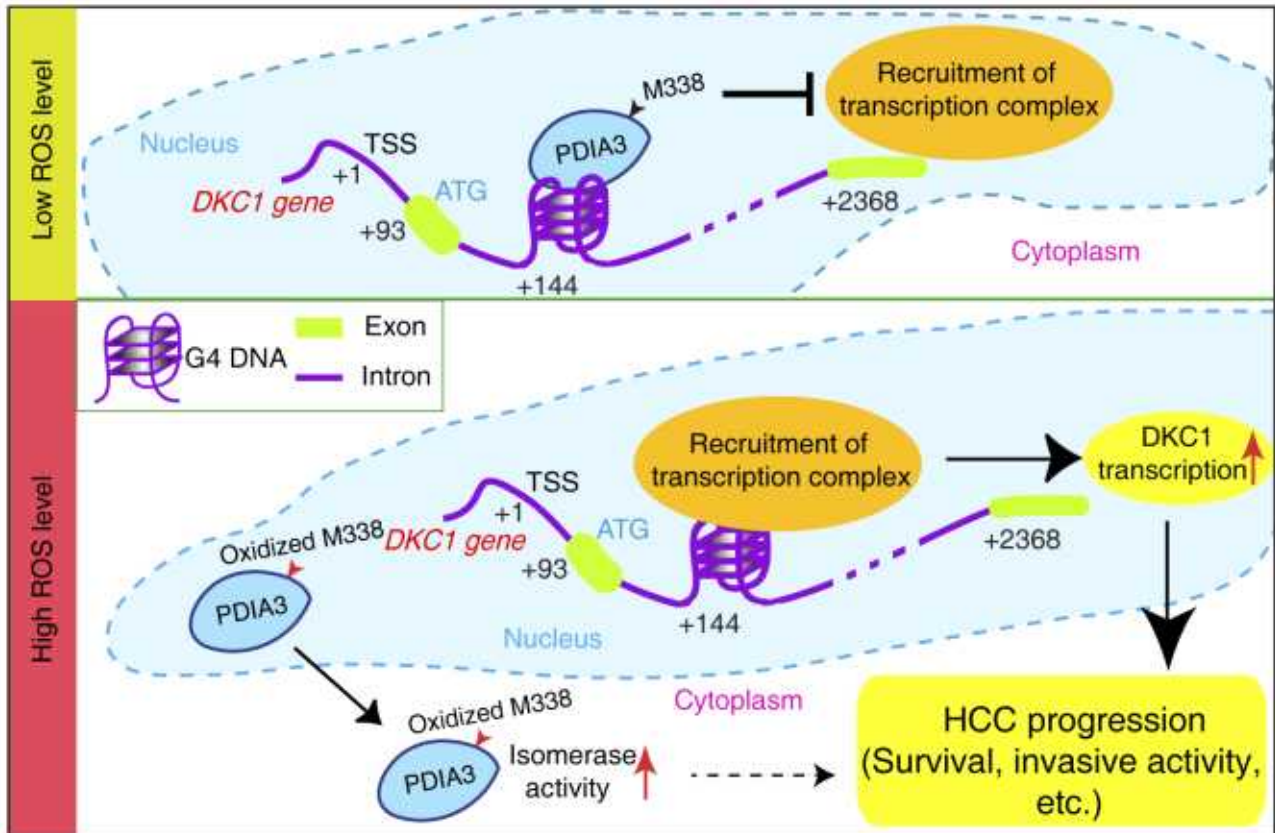
- Telomerase holoenzyme의 필수 구성 요소인 RNA 결합 단백질인 dyskerin 유전자. DKC1의 손상은 dyskeratosis congenita (DC) 및 악성 종양을 비롯한 다양한 인간 질병을 유도한다고 알려짐.

2. PDIA3

- 단백질의 산화, 환원, 이성화를 조절하는 단백질 이황화결합 이성화 효소임.

그림 설명

활성산소 증가에 의한 DKC1 발현증가가 악성간암을 유도하는 모델



간암 발달 과정에서 증가하는 활성산소는 PDIA3 분자의 특정 잔기에 대해 산화를 유도하고 그 결과 DKC1 발현을 증가시켜 악성간암이 유도될 수 있음. 즉 활성산소가 간암악성화에 중요하게 작용한다는 것을 밝힘.

연구자 이력사항

교신저자 (정구홍 교수)

1. 인적사항

- 소 속 : 서울대학교 생명과학부 교수
- 전 화 : 02-880-7773
- E-mail : drjung@snu.ac.kr



2. 학력

- 1972 - 1976 서울대학교 학사
- 1984 - 1988 University of ARIZONA (박사)
- 1988 - 1989 Harvard Medical School (박사 후 연구원)

3. 경력사항

- 1989 - 현재 : 서울대학교 교수

제1저자 (고은경 연구원)

1. 인적사항

- 소 속 : 서울대학교 생명과학부 연구원
- 전 화 : 02-880-4424
- E-mail : heego81@snu.ac.kr



2. 학력

- 2002 - 2006 서울대학교 학사
- 2006 - 2014 서울대학교 (박사)
- 2014 - 현재 서울대학교 (박사 후 연구원)