



문의 : 담당자 연락처(02-880-4424)

연구단장/연구책임자 정구홍 교수(02-880-7773) / 교신저자

연구단/연구진 고은경 연구원(02-880-4424) / 제1저자

간암 치료를 위한 새로운 표적(PI3K δ) 발견

PI3K δ is a new therapeutic target in hepatocellular carcinoma

□ 내용

- 간암은 세계적으로 발병률이 급증하는 추세로 세계 암 사망률 2위임. 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 암 치료기술이 증가하면서 모든 암에서 선진국과 비슷한 암 생존률을 보임. 간암의 경우 미국, 캐나다보다 높은 암 생존률을 보이고 있으나 한국인의 호발암들과 비교해서 여전히 생존률이 낮은 암임. 간암 발병은 과거에 아시아나 아프리카 일부 지역에 만연했지만, 현재에는 미국이나 유럽 등지에서 간암 발병률이 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

PI3Kδ is a new therapeutic target in hepatocellular carcinoma

Eunkyong Ko, Hyun-Wook Seo, Eun Sun Jung, Soomi Ju,
Baek-hui Kim, Hyekei Cho, Yoon Jun Kim, Young Min Park,
Jong-Seo Kim, Guhung Jung
(Hepatology (IF 14.079), Accepted)

지질 키나아제인 Class I 타입의 PI3K는 암의 악성화 과정 중 암세포의 성장, 생존, 침윤 등에 중요하게 기여함. 특히 PI3Kδ 단백질은 혈액암에 속하는 림프성 백혈병에서 증가해 있음. 그러나 연구팀은 혈액암이 아닌 고형암에 속하는 간암에서 PI3Kδ가 중요한 역할을 한다는 것을 밝히고 그 기작을 규명함으로써 PI3Kδ가 간암 치료를 위한 새로운 타겟 분자임을 제시함.

논문의 주요 연구내용

1. 연구의 필요성

○ Class I PI3K 신호 전달은 인체의 암 발생 과정에서 중요한 역할을 함. Class I PI3K는 4가지의 이소형인 PI3Kα, PI3Kβ, PI3Kγ, PI3Kδ로 구성되어 있음. 앞의 두 키나아제는 대부분의 세포에서 관찰되는 반면, 뒤의 두 키나아제는 백혈구에서 주로 관찰됨. 따라서 현재까지의 고형암 연구는 PI3Kα와 PI3Kβ에 집중됐음. 다양한 연구들은 Class I PI3K 이소형을 특이적으로 억제하는 약, 예를 들어 PI3Kδ를 특이적으로 억제하는 약들이 유효한 항암제로 기여할 것임을 제시함. PI3K 신호 전달계는 악성 간암발달에서 주요한 신호전달계임.

○ 간암은 세계적으로 암사망률이 높고 치료가 어려운 암으로서 간염 바이러

스 (hepatitis virus), 알콜 섭취 (alcohol consumption), 무알콜성 지방성 간염 (non-alcoholic steatohepatitis) 등의 다양한 원인에 의해 간경변이 간암을 유도함이 알려져 있음. 다양한 원인들은 활성산소를 증가시키는 원인으로 작용함.

○ 지금까지 연구들은 활성산소에 의해 PI3K 신호 전달계가 활성화될 것으로 알려져 있음. 그러나 활성 산소가 매개한 PI3K 신호 전달 활성화이 어느 타입의 PI3K 이소형에 의해 결정되는지 알려진 바 없음. 따라서 특정 PI3K 이소형과 활성산소 사이의 관계에 대한 연구가 필요함.

2. 연구내용

○ 연구팀은 인체간세포암세포주가 타조직 유래 암세포주와 비교해 과산화수소에 대한 낮은 민감성을 보임을 확인함. 그리고 인체간세포암세포주에서 과산화수소에 의해 PI3K δ 의 mRNA 및 단백질 발현량과 PI3K δ 활성도가 증가함을 관찰.

○ PI3K δ mRNA 및 단백질 발현량은 인체 간암 조직에서도 높고, 간암환자의 생존률은 PI3K δ 발현량이 높을수록 낮음을 확인함. 악성 간세포암의 활성산소 레벨은 특정 조건의 과산화수소를 처리한 인체간세포암세포주와 유사한 활성산소 레벨을 보임을 관찰. 이러한 관찰 결과를 토대로 악성 간세포암을 시뮬레이션할 수 있는 인체간세포암세포주를 이용해, PI3K δ 의 상위 조절인자가 SERPINA3 단백질을 동정 후 PI3K δ 의 기능 및 조절 기작을 규명함.

○ 대부분의 악성간암에서는 활성산소에 의해 유도되었다고 예측되는 산화변형된 SERPINA3 (ox-SERPINA3) 단백질, PI3K δ 단백질, TERT 단백질이 증가해 있고, ox-SERPINA3, PI3K, TERT 단백질 사이에 양의 상관관계 (positive correlation)가 있음을 확인함. PI3K δ 활성 억제제를 투여한 마우스는 간암성장이 억제되고 pAKT, TERT 단백질 발현량이 감소되는 동시에 세포사멸 표지자인 cPARP 단백질 발현량이 증가함. 따라서 활성산소에 의한 SERPINA3 단백질의 안정이 PI3K δ 활성을 증가시키고 그 결과 AKT-TERT

신호 활성을 유도해 악성간암진행을 촉진시킨다는 모델을 제시함.

3. 연구성과

○ 이전 연구들은 활성산소 증가에 의해 PI3K 신호 전달계가 활성화한다고 보고해 왔음. 연구팀은 활성산소가 PI3K 이소형 중에 특정 이소형인 PI3K δ 의 활성을 증가시키는 현상을 보고하고 그 현상에 대한 기작을 간암모델을 통해 제시함.

○ 악성 간암에서 활성화돼 있는 주요 (major) 신호 전달계로 PI3K 신호 전달계가 잘 알려져 있기 때문에 연구팀의 결과는 간암의 악성화를 억제하는 치료방법이나 약개발에 중요하게 기여할 수 있음.

○ PI3K δ 활성 억제제를 투여한 마우스 실험결과나 간암환자에서의 PI3K δ 발현 및 활성도와 활성산소의 상관관계에 대한 연구팀의 발견은 효과적인 간암 치료방법과 치료제 개발에 기여할 수 있음.

용 어 설 명

1. 포스파티딜이노시톨 3 키나아제 (Phosphoinositide 3-kinase; PI3K)

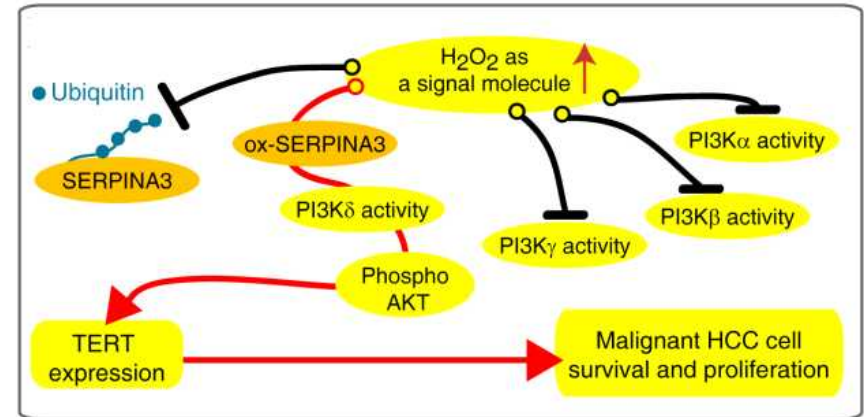
- 세포막 지질인 포스파티딜이노시톨(phosphatidylinositol)을 인산화시키는 인산화효소로서 클래스 I, II, III 형 등이 알려져 있음. 세포의 대사, 신호전달, 세포 생존, 세포 성장 등 다양한 세포반응경로에서 매우 중요한 역할을 함.

2. 텔로머라아제 (telomerase)

- 선형염색체 말단의 텔로미어를 신장시키는 효소.

그 림 설 명

활성산소 증가에 의한 PI3Kδ 활성 증가가 악성간암세포의 생존과 성장을 유도하는 모델



간암 발달 과정에서 증가하는 활성산소는 SERPINA3 단백질의 안정화를 유도해 Class I PI3K 키나아제 (kinase)의 한 종류인 PI3Kδ를 특이적으로 활성화시켜 AKT 분자의 인산화를 증가시킨 후 순차적으로 텔로머라아제 활성도를 증가시킴. 그 결과 악성간암세포의 생존과 생장이 유도됨.

연구자 이력사항

교신저자

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

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)