



2020. 10. 12.(월)

문의 : 담당자 연락처 (02-880-4178)  
연구책임자 생명과학부 김진홍 교수 (02-880-4177) / 교신저자  
연구진 김현경, 조용식 (02-880-4178) / 공동 제1저자

## 난치성 육종암의 표적 항암치료 길, 국내연구진이 열었다

항암제 내성 극복하는 표적물질 찾아내

- 생존율의 뚜렷한 향상 없이 몇십 년간 담보상태에 머무르고 있는 연골육종의 새로운 치료방법에 대한 근거가 제시됐다. 서울대학교 생명과학부 김진홍 교수 연구진과 국립암센터의 강현귀 교수 연구진은 “A system-level approach identifies HIF-2 $\alpha$  as a critical regulator of chondrosarcoma progression” 논문을 통해 연골육종의 표적 항암치료에 관한 연구를 발표했다고 전했다.
- 연골육종은 골격계나 비골격계에서 모두 발생 가능한 연골조직의 성질을 갖는 희귀난치성 악성 종양이다. 연골육종은 화학요법 및 방사선 항암치료의 효과가 크지 않기 때문에 외과적 수술을 통한 종양 주변의 넓은 범위를 절제하는 것이 최우선적인 치료방법이다. 만약 종양을 절제할 범위가 불분명할 경우 전이의 위험성을 줄이고자 팔, 다리를 절단하는 경우도 있다. 연골육종은 다른 암들에 비해 연구가 활발하지 않아 표적 치료법이 전무한 실정으로, 수십년간 환자의 생존율 향상이 거의 이뤄지지 않고 있다. 따라서 연골육종의 치료에 있어 기존의 항암제의 한계를 극복할 수 있는 표적항암제를 개발하는 것이 생존율을 높이기 위한 돌파구이다. 최근 국내 연구진이 연골육종의 진행과 전이에 중요한 핵심 인자를 규명하여 연골육종의 표적 항암치료제를 위한 타겟 물질을 세계 최초로 제시하였다.

□ 연구진은 ‘히프투알파 (HIF-2 $\alpha$ )’ 라고 불리는 전사인자가 연골육종의 악성화를 조절하는 핵심 인자라는 사실을 규명하였다. 히프투알파는 연골육종세포의 성장을 촉진하고 세포를 둘러싸고 있는 두꺼운 기질층을 분해하여 주변 조직으로의 침투 능력을 증가시켜 멀리 떨어진 조직으로의 전이를 유도하였다. 특히 이 연구는 히프투알파가 연골육종 환자의 절반 이상에서 발견되는 IDH 유전자의 돌연변이와 높은 연관성이 있음을 규명하였다. 연구진들은 히프투알파 저해제와 함께 독소루비신(아드리아마이신)이나 시스플라틴과 같은 항암제를 투여하였을 때, 항암제에 대한 민감도를 높여 연골육종 세포의 사멸을 더 잘 유도한다는 것을 확인하였다. 특히 히프투알파 저해제와 함께 투여한 항암제는 서로 시너지 효과를 일으켜 연골육종의 성장과 폐로의 전이를 감소시켜 극대화된 항암효과를 가져오는 것을 확인하여 기존의 항암제의 한계를 극복할 수 있는 전략을 제시하였다.

서울대학교 생명과학부 김진홍 교수 연구진이 국립암센터의 강현귀 교수 연구진과 함께 시행한 이번 연구는 서경배과학재단, 보건복지부 암정복추진연구개발사업 등의 지원으로 수행되었으며, 연구결과는 네이처 커뮤니케이션誌에 2020년 10월 6일 자로 게재되었다.

□ 본 성과는 그동안 존재하지 않았던 연골육종에 새로운 치료법을 제시한 것에 있어 의의가 있다. 특히 기초생물학적 기전에 기반한 새로운 발견이라는 점에서 의미가 있을 뿐만 아니라, 실질적인 연골육종의 치료 가능성을 제시한 것에 있어서도 큰 의미가 있다. 또한, 본 연구진은 실제 임상에 적용할 수 있는 치료법으로 발전시키고자 히프투알파를 조절하는 상위 인자에 관한 후속연구를 진행하고 있어, 더 폭넓은 치료 표적 인자에 대한 규명이 가능할 것으로 보인다.

□ 서울대학교 생명과학부 김진홍 교수는 “연골육종 환자의 유전체와 전사체 분석을 통해 연골육종의 진행에 특이적으로 관여하는 표적 인자를 찾아 전임상 단계까지 진행한 연구” 라고 의의를 표했다. 또한, 국립암센터 강

현귀 교수는 “연골육종의 재발과 전이 억제를 위한 표적 항암치료제가 개발되면 환자들의 생존율을 크게 높이는데 기여할 수 있을 것이다” 라며 기대했다.

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

# 연구 결과

A system-level approach identifies HIF-2  $\alpha$  as a critical regulator of chondrosarcoma progression

Hyeonkyeong Kim\*, Yongsik Cho\*, Hyeon-Seop Kim, Donghyun Kang, Donghyeon Cheon, Yi-Jun Kim, Moon Jong Chang, Kyoung Min Lee, Chong Bum Chang, Seung-Baik Kang, Hyun Guy Kang, Jin-Hong Kim  
(Nature Communications, in press)

## 1. 연구 배경

연골육종은 희귀암에 속하지만, 미국의 경우 1년에 약 15,000명의 사람들이 연골육종으로 진단받고, 우리나라 같은 경우 5년간 유병자 수가 약 6,000명에 달한다. 연골육종은 연골의 기질을 만들어 내는 암으로써, 두꺼운 기질이 세포를 감싸고 있기 때문에 항암제나 방사선 치료에 저항성 있다. 그러므로 현재로서는 수술적 제거가 최선의 방법으로 알려져 있다.

특히 연골육종은 악성도가 높아짐에 따라 폐로의 전이가 흔히 일어나게 되는데, 연골육종의 악성화와 전이에 대한 분자적 수준의 연구는 활발하게 이루어지지 않고 있다. 특히 연골육종의 폐 전이는 환자의 생존율을 낮추는 요인이 되기 때문에 이에 대한 분자적 기전의 이해와 이를 바탕으로 표적항암치료제를 개발하는 것이 환자의 생존율을 증가시킬 수 있는 돌파구이다.

## 2. 연구 내용

연구진은 연골육종의 악성도 진행을 조절하는 새로운 인자를 찾기 위해 연골육종 환자의 전사체를 이용해 유전자 발현 연관 네트워크 분석을 통해 연골육종 악성도의 진행과 관련되는 유전자 군을 찾았다. 또한, 선별한 유전자들을 조절하는 상위인자를 선별하기 위해 분석을 진행한 결과 히프투알파가 상위 조절인자로 선별되었고, 연골육종의 악성도가 높은 환자들에서 히프투알파의 발현 또한 높게 나타남을 확인하였다. 또한, 히프투알파 유전자가 증폭되었을 때, 환자의 생존율이 감소하고 폐 전이 및 재발이 더 잘 일어남을 확

인했다. 연구진은 연골육종 환자에서 흔하게 발견되는 IDH 유전자 돌연변이가 있을 때 특히나 히프투알과 단백질의 안정화된다는 사실을 밝혀 연골육종 환자에서의 히프투알과 단백질의 발현이 일어나는 이유에 대한 실마리를 제시하였다. 연구진은 이러한 사실을 바탕으로 마우스에 연골육종 세포를 이식한 뒤, 히프투알과의 발현 양상을 분석하였을 때, 폐 전이 조직에서 히프투알과의 발현이 높게 나타남을 확인하였다.

히프투알과의 이러한 악성도 조절 및 폐 전이를 일으키는 분자적 기전은 연골육종 세포의 침투 및 암 줄기세포 특성과 관련됨을 규명하였다. 연골세포에 히프투알과의 발현량을 조절하였을 때, 연골육종 세포의 침투 및 줄기세포 특성이 히프투알과에 의존적으로 변함을 확인하였다. 또한, 크리스퍼 카스 유전자 가위 기술을 통한 히프투알과의 발현 억제 시, 연골육종 세포의 침투 및 암 줄기세포 특성이 크게 감소함을 확인하였다. 이러한 특성들은 연골육종 세포를 이식한 마우스에서 히프투알과의 발현 정도와 세포의 성장 및 폐 전이가 서로 직접적인 관련이 있음을 확인하였다. 또한, 전임상 실험을 통해 히프투알과 저해제와 독소루비신(아드리아마이신)이나 시스플라틴과 같은 항암제를 함께 투여한 경우, 각각을 투여한 경우보다 육종세포의 성장이 감소하고, 폐 전이 또한 크게 억제되는 것을 밝혀냈다. 또한, 히프투알과 저해제와 항암제는 서로 시너지 효과를 일으켜 세포의 사멸을 유도하여 항암효과를 극대화하는 것으로 밝혀졌다.

### 3. 기대효과

본 연구는 표적항암치료제가 전무한 연골육종에서 히프투알과 저해제를 통한 연골육종의 악성화 및 전이를 억제할 수 있는 새로운 생물학적 기전을 밝혀냈다. 해당 기전을 통한 치료제 개발은 외과적 수술 외에 큰 기대를 할 수 없었던 기존의 항암제에 대한 연골육종의 반응성을 높임으로써 연골육종의 치료제 개발에 있어서 새로운 패러다임을 제시하였고, 현재 국내 특허등록까지 마무리가 된 상태이다. 특히 지난 수십년간 환자들의 생존율에 큰 변화가 없던 연골육종 치료제 시장에서 새로운 표적 치료제의 개발은 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 자매지이다.
- 2019년도 IF는 12.121이며 Multidisciplinary Sciences 분야의 저널 (71개) 중 6위이다.

## 2. 연골육종 (chondrosarcoma)

- 연골육종은 발병 원인이 알려지지 않은 골육종 중 하나로, 골육종 중에서는 두 번째로 발병률이 높은 희귀암에 속한다. 연골육종의 진행도가 낮은 경우에는 큰 증세가 없어 자각하기 쉽지 않지만, 암의 중증도가 심해짐에 따라 예후가 급격히 나빠지며, 폐로의 전이 빈도가 높아진다.
- 연골육종은 항암제나 방사선 치료에 대한 효과가 떨어짐에도 수십 년 동안 기초연구의 부재로 연골육종 특이적인 항암제가 없는 실정이다. 따라서 연골육종은 일반적으로 광범위한 수술적 절제와 함께 항암제를 사용하는데, 큰 효과를 기대하기 어렵다.

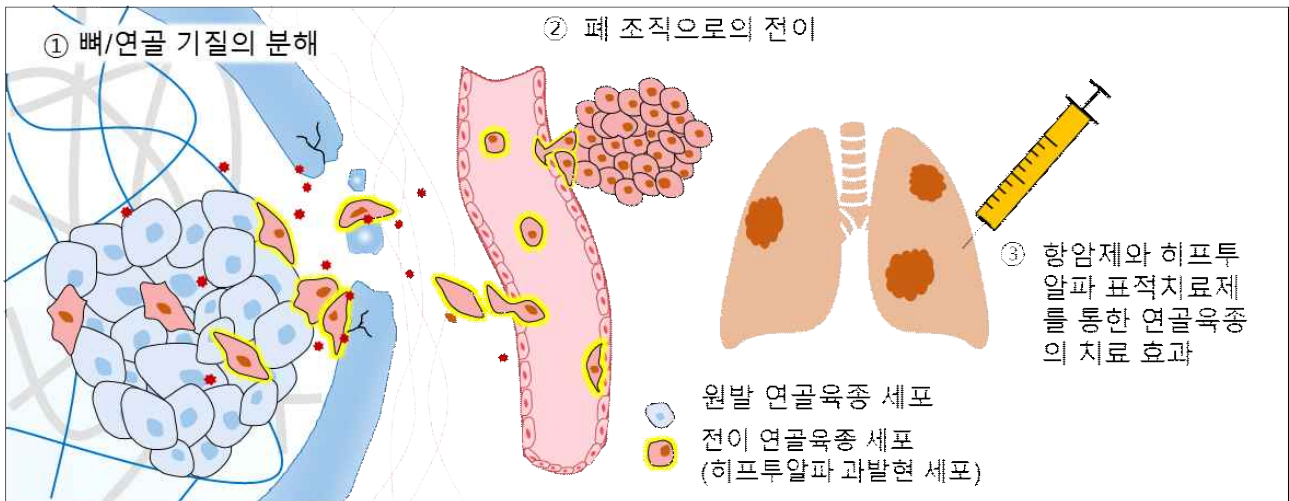
## 3. HIF-2 $\alpha$

- 세포 내에 존재하는 전사인자로서 세포 내 산소량을 감지하여 활성도가 바뀐다. 저산소 상태에서 활성이 높아지며, 2019년 노벨생리의학상의 주인공이기도 하다. 특히나 저산소 상태인 종양 내에서의 기능이 주목받고 있다.

## 3. IDH

- 연골육종 환자 중 약 75%의 환자에서 돌연변이가 있다고 알려진 유전자이다. 평소 일반적인 물질대사를 진행하는 효소로 알려져 있지만, 돌연변이가 생기면 세포 내에 거의 존재하지 않는 발암 대사체인 2-hydroxyglutarate를 만들어 낸다.

# 그림 설명



연골육종암 환자들의 원발암 세포는 주변의 조직인 뼈와 연골의 기질을 분해하여 혈관을 타고 이동한다. 특히 히프투알파를 발현하고 있는 원발암 세포에서 내보내는 기질 분해 효소는 뼈와 연골 분해에 특이적이어서 원발 세포의 침윤이 더 쉽게 이루어진다. 히프투알파의 발현이 높은 연골육종 세포는 암 줄기세포의 특성을 띠기 때문에 폐로 이동하여 원발암으로부터 멀리 떨어진 조직에서 새로운 암을 형성하여 전이를 일으킬 수 있다. 서울대학교와 국립암센터 연구진은 해당 기전을 규명하여 이를 이용한 표적항암치료전략을 제시하였다.

# 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



연골육종의 새로운 치료법을 찾아낸 서울대학교 생명과학부 연구진. 왼쪽부터 김진홍 교수, 1저자 조용식 박사과정생, 1저자 김현경 박사과정생, 공저자 강동현 박사과정생. 2020년 10월 6일 (사진=서울대학교 제공)



함께 연구를 진행한 국립암센터, 공저자 강현귀 교수  
(사진=국립암센터 제공)