



2021. 1. 18.(월)

문의: 담당자 연락처(02-880-9277)

연구단장/연구책임자 이호영 교수(02-880-9277) / 교신저자

연구단/연구진 조재범 연구원(02-880-9278) / 제1저자

폐암의 재발을 매개하는 생물학적 기전 규명

- 암 재발 관련 분자지표 및 재발을 억제할 수 있는 치료전략 제시 -

- 약학대학 이호영 교수 연구팀은 폐암의 재발 및 악성화를 매개하는 분자생물학적 기전을 규명하고 이를 억제할 수 있는 치료전략을 제시하였다.
- 폐암은 최근 도입된 면역항암요법에도 불구하고 국내 및 전 세계적으로 주요 사망 원인 질환이다. 암의 재발은 암환자의 불량한 예후를 초래하는 주요 원인인데, 항암 치료 후 진단이 불가능한 수준으로 잔존하는 암세포가 수개월~수년간 잠복해 있다가 재발암을 생성하는 것으로 여겨지고 있다. 그러나 항암 치료 후 잔존하는 암세포의 생존 및 재발을 매개하는 기작은 불명확하다.
- 암세포와 종양미세환경 내 다양한 세포들과의 상호작용이 암 발생 및 악성화 과정에서 가지는 다양한 역할들이 보고되어 왔으나, 잠복기에 있는 잔존암 (residual tumor)과 종양미세환경 (tumor microenvironment)과의 상호작용, 그리고 그로 인한 암재발을 설명할 수 있는 기전에 대해서는 연구가 미흡하다.
- 잔존 암세포를 사멸시키거나 재발암 생성을 매개하는 종양미세환경을 조절하여 암재발을 차단할 수 있는 치료전략의 개발이 필요한 실정이다.

- 이에 본 연구진은 폐암 세포주 및 환자 유래 폐암 조직 중 항암제 처리 후에도 생존하는 암세포 아집단을 분리하고 이들 잔존 아집단 내 암세포의 특성 및 생존 기작 나아가 종양미세환경과의 상호작용을 통한 재발암 생성 과정을 규명하여 암 재발을 차단할 수 있는 새로운 치료전략을 제시하였다.
- 먼저, 연구진은 이들 잔존아집단 내 암세포는 종양 내 일반 암세포에 비해 매우 느리게 분열하나 에너지원/산소 결핍과 같은 척박한 환경에서의 생존능력은 극대화되어 있음을 확인하였다.
 - 암세포는 혈관생성이 불충분해 산소나 영양공급이 저하되거나 항암제가 존재하는 척박한 환경 하에서 스트레스를 받게 된다. 이를 극복하기 위해 보통의 세포는 세포 내 소기관인 소포체 (小胞体; endoplasmic reticulum, ER)은 다양한 소포체 반응 (ER response)을 하게 된다. 대표적으로, 일반 단백질의 발현은 억제하고 특이적으로 activating transcription factor 4 (ATF4)의 발현을 유도하게 되며, ATF4는 미성숙한 단백질의 성숙 (maturation)이나 분해를 유도함으로써 소포체 스트레스 (ER stress)를 조절한다.
또한, ATF4는 스트레스 해소 후 단백질 발현을 매개하여 정상적 세포 대사 및 분열을 회복하게 한다. 하지만, ATF4 과발현은 단백질 과합성으로 인한 세포 사멸을 유도하는 것으로도 알려져 있다.
 - 연구진은 저성장 암세포 (slow-cycling cancer cell)이 G 단백질 신호전달 조절자 2 (RGS2)을 과발현을 통해 척박한 종양미세환경에서 생존을 유지한다는 사실을 밝혔다. RGS2가 ATF4 단백질의 분해를 매개, 저성장 암세포 내 단백질 발현정도가 지속적으로 억제 되도록 유도하여 저성장 암세포의 낮은 세포 분열 및 극대화된 생존능력을 유지하게 하는 핵심인자임을 규명하였다.
 - 또한, 연구진은 저성장 암세포가 사이토카인(cytokine), 성장 인자 (growth factor), 혈관신생인자 등 다양한 수용성 인자(soluble factor)를 분비해 섬유아세포 (fibroblast), 혈관내피세포(vascular

endothelial cells) 등을 종양미세환경으로 유입하며, 섬유아세포는 COX2/prostaglandin E₂ (PGE₂) 및 type I collagen/Src 등 신호 활성을 통해, 그리고 혈관내피세포는 혈관 신생을 통해 암세포 분열을 위한 성장인자, 산소 및 에너지를 공급하여, 결과적으로 저성장암세포의 세포 분열을 촉진하고 암 재발/악성화를 유도함을 밝혔다.

- 이러한 작용기전 연구를 바탕으로 연구진은 암 재발을 차단할 수 있는 새로운 치료전략을 제시하였다. 먼저 화학항암제를 RGS2 발현을 소실시키는 짧은 RNA 간섭 [small (or short) interfering RNA, siRNA] 혹은 발기부전 치료제로 단백질합성촉진 효능이 있는 sildenafil (Viagra)과 병용투여하여 저성장암세포의 분열재개 후 세포사를 유도하는 방법을 제시하였다. 두 번째는 종양미세환경에 의한 암 재발을 차단하는 전략으로, 임상적용이 가능한 COX2, Src, EGFR 표적항암제를 이용해 섬유아세포나 혈관내피세포 자극에 의한 저성장암세포의 성장/분열을 차단하는 방안이다.
- 추후 전임상/임상 연구를 통해 본 연구에서 제안한 치료전략의 유효성이 입증될 경우, 본 연구는 암 재발을 억제함으로써 암환자의 생존율을 높일 수 있는 새로운 치료법으로 활용될 수 있을 것으로 기대된다.
- 한국연구재단(과학기술정보통신부) 기초연구사업 리더연구자지원사업의 지원을 통해 거둔 본 연구 성과는 연구실험의학(Medicine, Research & Experimental) 분야의 권위 있는 학술지인 'Journal of Clinical Investigation'(2021년 1월 4일자)와 종양학 분야 권위있는 학술지인 'Cancer Research' (2020년 6월 1일자)와 'Cancers'(2020년 7월 2일자)에 게재되었다.

[붙임] 1. 연구결과 2. 용어설명 3. 그림설명

연구결과

1. Jaebeom Cho, Hye-Young Min, Ho Jin Lee, Seung Yeob Hyun, Jeong Yeon Sim, Myungkyung Noh, Su Jung Hwang, Shin-Hyung Park, Hye-Jin Boo, Hyo-Jong Lee, Sungyoul Hong, Rang-Woon Park, Young Kee Shin, Mien-Chie Hung, Ho-Young Lee. **RGS2-mediated translational control mediates cancer cell dormancy and tumor relapse.** Journal of Clinical Investigation 2020;131(1):136779.

항암제 처리 후 살아남은 항암제 내성을 지니는 잔존 암세포에서는 ATF6 및 IRE6 신호전달을 활성화시켜 단백질의 삼차구조를 유지하는 chaperone 단백질의 발현을 유도하고 삼차구조가 변형된 단백질을 분해하는 기전이 활성화되어 있으며, G 단백질 신호전달 조절자 2(RGS2)의 발현 증가를 통한 ATF4의 분해로 새로운 단백질의 번역(translation)이 억제되어 단백질 번역 증가가 초래할 수 있는 세포 내 스트레스 증가를 차단한다. 이를 통하여 잔존 암세포는 느리게 분열하지만 척박한 미세환경이 유도하는 ER 스트레스에 저항하여 세포 생존을 유지할 수 있다. RGS2의 발현을 소실시키거나 PDE5 억제제를 처리하여 단백질 합성을 증가시키게 되면 잔존 암세포의 생존 기작이 억제되면서 ER 스트레스에 대한 감수성이 증가되면서 세포 사멸이 유도되게 된다. 이는 잔존 암세포를 제거하여 암 재발을 근본적으로 막는 새로운 암 치료 전략이 될 수 있다.

2. Jaebeom Cho, Hyo-Jong Lee, Su Jung Hwang, Hye-Young Min, Han-Na Kang, A-Young Park, Seung Yeob Hyun, Jeong Yeon Sim, Ho Jin Lee, Hyun-Ji Jang, Young-Ah Suh, Sungyoul Hong, Young Kee Shin, Hye Ryun Kim, Ho-Young Lee. **The interplay between slow-cycling, chemoresistant cancer cells and fibroblasts creates a proinflammatory niche for tumor progression.** Cancer Research 2020;80:2257-72.

항암치료 후 잔존해 있는, 느리게 자라면서 항암제 내성을 지니는 잔존 암세포에서 분비되는 성장 인자 및 사이토카인에 의해 섬유아세포가 유입되고, 유입된 섬유아세포로부터 분비된 PGE₂ 및 type I collagen에 의해 잔존 암세포에서 EP

receptor 신호전달 및 integrin/Src 신호전달이 활성화되어, 잔존 암세포가 세포 분열을 재개하여 재발암이 생성된다. PGE₂를 생성하는 효소인 COX2 및 Src을 억제하면 섬유아세포의 유입 및 암 성장이 억제되고 암세포 사멸이 촉진됨을 폐암세포 및 환자 유래 종양을 활용한 in vitro/in vivo 모델로 확인하여 COX2 및 Src의 억제가 섬유아세포와의 상호작용이 매개하는 암 재발을 억제할 수 있는 새로운 치료전략임을 제시하였다.

3. Jaebeom Cho, Hye-Young Min, Honglan Pei, Xuan Wei, Jeong Yeon Sim, Shin-Hyung Park, Su Jung Hwang, Hyo-Jong Lee, Sungyoul Hong, Young Kee Shin, Ho-Young Lee. **The ATF6-EGF pathway mediates the awakening of slow-cycling chemoresistant cells and tumor recurrence by stimulating tumor angiogenesis.** *Cancers* 2020;12:1772.

항암치료 후 잔존해 있는, 느리게 자라면서 항암제 내성을 지니는 잔존 암세포가 ATF6의 활성화를 통해 EGF의 발현을 증가시킨다. 잔존 암세포에서 분비된 EGF는 미세환경의 혈관내피세포에서 EGF 수용체 (EGFR)의 활성화를 유도하여 혈관내피세포의 증식, 이동을 유도하여 혈관신생을 일으키고, 이에 따라 잔존 암세포가 분열을 개시면서 암 재발이 유도된다. ATF6를 억제할 경우 EGF 발현 및 혈관내피세포에서의 EGFR의 활성화가 차단되고 혈관신생이 억제되어 암세포의 성장이 억제됨을 확인하여, ATF6가 혈관신생에 의한 암 재발을 억제할 수 있는 새로운 분자표적임을 제안하였다.

용 어 설 명

1. 신호전달 (Signal transduction)

- 외부의 자극에 대한 반응을 나타내기 위하여 세포 내부에서 활성화되는 일련의 신호 체계이다.

2. 종양미세환경 (Tumor microenvironment)

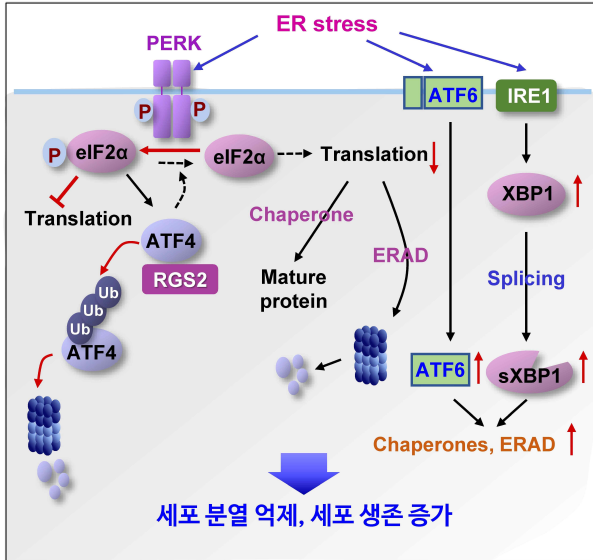
- 종양이 존재하는 주변 환경으로서, 세포 외 기질 (extracellular matrix), 혈관 및 여러 세포들이 존재하며, 대표적으로 면역을 담당하는 대식세포 (macrophage), 단핵세포 (monocyte), 림프구 (lymphocyte)와 세포외 기질 (extracellular matrix)를 합성하는 섬유아세포 (fibroblast), 혈관내피세포 (vascular endothelial cells) 등으로 구성된다.

3. 사이토카인 (Cytokine)

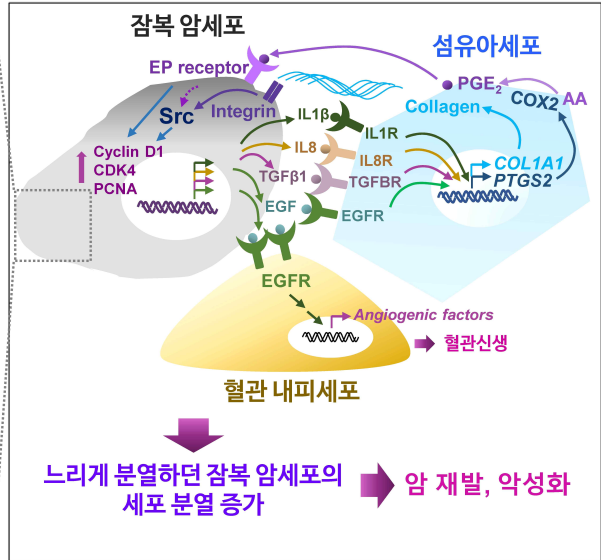
- 면역 세포가 분비하는 단백질을 통칭하는 것으로, 세포에서 분비된 후 다른 세포 또는 분비한 세포 자신에 영향을 주어 세포 증식, 이동, 분화 등을 조절하는 역할을 한다.

그림 설명

항암치료 후 잔존한 느리게 자라는 잠복 암세포의 유지 및 생존기전



잠복 암세포와 미세환경 세포와의 상호작용에 의한 암 재발 기전



항암 치료 후 잔존해 있는 잠복 암세포에서는 암세포 주변 척박한 미세환경이 유도하는 ER stress에 저항하여 단백질의 구조를 유지하는 시스템의 활성화됨과 동시에 RGS2에 의한 ATF4의 억제를 통해 새로운 단백질 번역이 차단되면서 세포 분열이 억제 되고 스트레스 상황에서의 생존력이 증가되는 특징을 지닌다. 잔존 암세포에서 분비되는 성장 인자 및 사이토카인은 미세환경을 구성하는 섬유아세포 및 혈관 내피세포의 유입 및 활성화를 유도하여, 섬유아세포로부터 유래된 PGE₂ 및 type I collagen에 의해 세포 분열을 촉진하는 EP receptor 신호 전달 및 integrin/Src 신호전달이 활성화되고 혈관 신생을 통해 산소 및 에너지를 공급받으면서 세포 분열이 촉진되고, 이를 통하여 재발암 생성/암 악성화가 유도된다.