 서울대학교 SEOUL NATIONAL UNIVERSITY	보도자료 http://www.snu.ac.kr
문의: 담당자 연락처 (02-880-4437) 연구책임자 자연과학대학 공영운 교수 (02-880-2638) / 교신저자 연구진 자연과학대학 서지운 연구원 (02-880-4437) / 제1저자	

노인성 근감소증 발생기전 규명

- 선택적 빠른 근섬유 감소 원인 규명 -

- 노인성 근감소증 치료제 개발에 기여 기대 -

- 노인은 제 2형 빠른 근섬유(해당성 근섬유)가 퇴화하여 행동이 굼뜨게 된다. 공영운 교수(서울대학교)와 하용찬 교수(중앙대) 연구팀(논문 제1저자: 서지운 연구원)은 노화가 진행되면서 제 2형 해당성 근섬유가 선택적으로 퇴화되는 기작을 규명하였다.
- 근육을 건강하게 유지하기 위해서는 근육 단백질을 만드는 동화작용과 필요없는 단백질을 없애는 이화 작용이 균형을 이뤄야 한다. 노화가 일어나게 되면 이러한 항상성의 불균형이 일어나게 되며, 과도한 단백질의 축적과 이로 인한 세포 독성으로 근위축증이 발생하게 된다. 이 과정에서 유비퀴틴 결합단백질들이 없어져야 할 특정 단백질에 유비퀴틴을 결합시켜 분해되도록 한다.
- 본 연구진은 근육에서 Mib1이라는 유비퀴틴 결합단백질이 Actn3 (액틴 결합 단백질로 제 2형 해당성 근섬유에서 Z 디스크의 주요 구성 단백질)의 양을 조절하는 기작을 규명하였다. 노화가 진행됨에 따라 Mib1 단백질이 줄어들고 이로 인하여 Actn3라는 단백질이 과도하게 축적되게 되어 선택적으로 제 2형 해당성 근섬유가 퇴화되어 가는지를 마우스 모델 및 인체 유래물을 활용하여 생체 내에서 증명하였다. 이를 이용한다면 노인성 근감소증의 예방법 또는 치료법 개발 기술에 응용될 수 있을

것으로 기대된다.

- 이 연구성과는 한국연구재단과 바이오·의료기술개발사업의 지원을 받아 수행되었으며, 세계적인 학술지인 Nature communications (IF 12.121)에 2021년 2월 26일(금)자로 온라인 출판되었다.

[붙임] 1. 연구결과 2. 용어설명 3. 그림설명

연구 결과

Maintenance of type 2 glycolytic myofibers with age by Mib1-Actn3 axis

Ji-Yun Seo, Jong-Seol Kang, Ye Lynne Kim, Young-Woo Jo, Ji-Hoon Kim,
Sang-Hyeon Hann, Jieon Park, Inkuk Park, Hyerim Park, Kyusang Yoo, Joonwoo
Rhee, Jung-Wee Park, Yong Chan Ha & Young-Yun Kong

(Nature communications, <https://doi.org/10.1038/s41467-021-21621-6>)

노인성 근감소증의 대표적인 특징으로 제 2형 해당성 근섬유의 위축증이 있다. 이번 연구는 제 2형 해당성 근섬유의 위축증이 어떻게 일어나는지에 대해 새로운 메커니즘을 제시하였다. Mib1이 제 2형 해당성 근섬유에 존재하는 Actn3과 상호작용하여 유비퀴틴화를 시켜 프로테아좀 단백질 분해 경로를 통해 Actn3를 조절한다는 것을 규명하였고, 노화에 따른 Mib1의 발현 감소가 Actn3의 축적을 야기해 제 2형 해당성 근섬유의 위축증이 일어나게 하는 결정적인 원인이 되는 것을 확인하였다.

이를 통해 Mib1에 의한 Actn3의 조절이 근육을 유지하는데 중요한 역할을 하며 노인성 근감소증이 일어나게 되는 새로운 메커니즘을 규명함으로써, 노인성 근감소증의 예방법 또는 치료법의 새로운 가능성을 제시하였다.

용어 설명

1. 노인성 근감소증 (Sarcopenia)

○ 노화가 진행됨에 따라 근육량 감소, 근육 기능장애, 제 2형 해당성 근섬유의 선택적 손실 또는 단면적의 감소가 일어남. 이로 인해 노령 인구의 운동성이 감소하고, 자율성이 상실되며 심하게는 사망률 또한 증가시킴.

2. E3 접합인자 (E3 ligase)

○ 유전자 단백질에 유비퀴틴 인자를 결합시키는 유전자. 유전자의 기능 및 분해를 조절한다.

3. 프로테아좀 단백질 분해 경로 (proteasome degradation pathway)

○ 세포 내에서 단백질을 분해하는 중요한 장치이다. E3 접합인자가 해당 단백질과 상호작용을 하여 유비퀴틴을 붙여 프로테아좀에 의해 분해되게 한다. 이 기작은 단백질의 항상성을 유지시키는 데 중요한 역할을 한다.

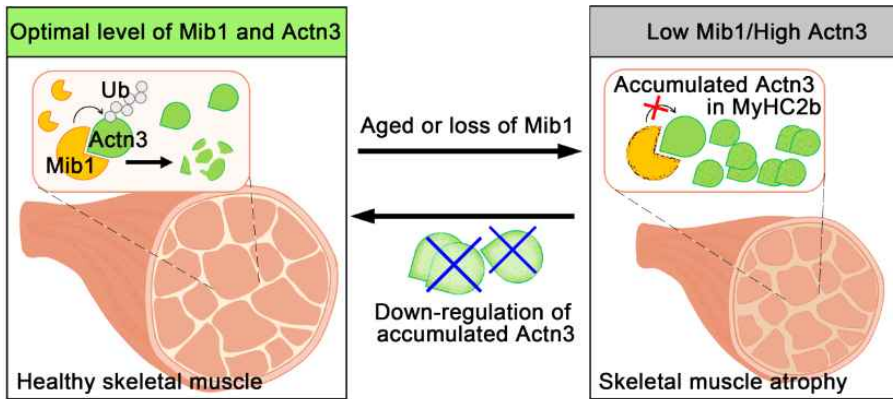
4. Actn3 (alpha-actinin 3)

○ 액틴 결합 단백질로 제 2형 해당성 근육섬유의 Z 디스크를 이루는 중요한 구성 요소이다.

5. Mib1 (Mindbomb1)

○ E3 접합인자로 Notch 신호기작에 중요한 역할을 한다고 알려져 있으나, 근육에서 프로테아좀 단백질 분해 경로를 통한 새로운 기능에 대해서는 아직 자세하게 알려지지 않은 상태이다.

그림 설명



건강한 근섬유에서는 Mib1이 제 2형 해당성 근섬유에 가장 많이 발현되는 Z-디스크를 구성하는 단백질인 Actn3를 프로테아좀 단백질 분해 경로를 이용하여 적정 Actn3의 발현을 조절 및 유지한다. 하지만 노화에 의한 근섬유에서의 Mib1발현 감소 또는 근섬유에서 Mib1의 유전적인 결손이 일어나게 되는 경우, Actn3가 축적이 되고, 그 결과 제 2형 해당성 근섬유의 위축증, 근감소증, 근기능 장애 그리고 노화 관련 근감소증의 가속화가 일어나게 된다. 제 2형 해당성 근섬유에 과도하게 축적되어 있는 Actn3를 근섬유에서 발현을 낮추게 되면 근감소증이 완화된다는 것을 본 연구를 통해 밝혔고, 이를 통해 노인성 근감소증이 일어나는 기전을 새롭게 규명하였다.