 서울대학교 SEOUL NATIONAL UNIVERSITY	보도자료 http://www.snu.ac.kr
2021. 4. 29.(목) / 즉시	
문의 : 담당자 연락처(02-880-2245) 연구단장/연구책임자 강찬희 교수(02-880-2244) / 교신저자 연구단/연구진 이영현, 김재진, 김미성(02-880-2245) / 공동 제1저자	

노화세포의 좀비화 기전 규명, 수명 연장의 꿈에 다가서나?

선택적 오토파지의 제어, 노화세포의 특성 상실 유도

‘무병장수’는 오랜 인류의 꿈이자 생명과학의 주요 난제 중 하나이다. 최근 국내 연구진이 노화의 원인 뒤에 숨어있는 핵심 기전을 밝혀내, 이러한 난제 해결에 대한 실마리를 마련하였다. 서울대 생명과학부 강찬희 교수 연구진은 **노화세포의 특성을 유지하는 새로운 조절 기전을 규명**함으로써, **노화세포 제어를 통한 노화 치료의 새로운 가능성을 제시**했다.

2018년 세계보건기구(WHO)는 ‘국제질병분류’에 노화를 공식적으로 포함하여 (Code MG2A: Old age) 노화 극복 연구에 박차를 가하고 있다. 현재 이러한 연구의 최전선에 있는 것이 바로 **‘몸속의 좀비세포’라 불리는 노화세포의 제거**이다. **‘세포 노화’란 정상세포가 다양한 스트레스를 받아 분열을 영구히 멈추는 현상**으로, 일반적으로는 면역 시스템이 노화세포를 제거하여 신체의 항상성을 유지한다. 나이가 들어감에 따라 이러한 면역체계의 감시를 벗어난 노화세포가 축적되며, 이는 암, 심혈관계 질환, 퇴행성 질환 등 다양한 노화연관 질환의 원인이 된다.

최근 노화세포 제거 즉 ‘세노라이시스(senolysis)’를 통해, 노화 및 노화연관 질환을 크게 개선할 수 있는 연구 결과가 세계적인 주목을 받은 바 있다. 다만 노화세포는 정상세포와는 달리 여러 스트레스에 대한 강한 저항성을 갖고 있어 잘

죽지 않으며, ‘노화연관 분비표현형’이라 불리는 다양한 인자를 분비하여 주변 정상세포를 노화세포 또는 암세포로 변형시킬 수 있는 특성이 있기에 그동안 효율적인 치료에 어려움이 있었다-마치 영화 속 좀비처럼 말이다.

연구진은 이러한 노화세포의 특성을 유지하는 ‘스트레스 지원 네트워크’ 규명을 위해, 세포 노화 반응 시 특이적으로 안정성이 변화되는 인자에 주목하였다. 연구진은 이를 위해 ‘선택적 오토파지 표적 발굴 플랫폼’을 새롭게 개발하였고, 이를 활용하여 세포 노화 반응 시 오토파지-세포 내 ‘핵심 분해 공장’-에 의해 안정성이 크게 감소하는 인자들을 다수 발굴하였다.

연구진은 추가 연구를 통해 새롭게 발굴된 인자들의 분해가 노화세포의 활성산소 및 단백질 독성에 대한 스트레스 저항성을 크게 증가시킬 뿐만 아니라, 주변 세포에 해로운 영향을 주는 다양한 염증 유발 인자의 분비를 크게 촉진할 수 있다는 것을 발견하였다. 나아가 연구진은 각 인자의 선택적 분해를 인위적으로 저해하였을 때, 노화세포는 특유의 좀비 활성을 잃고 정상세포와 유사한 반응을 보임을 확인하였다. 마지막으로 연구진은 이러한 조절이 대표적 노화연관 질환으로 알려진 퇴행성관절염 환자의 조직에서도 일어난다는 것을 발견하였다.

강찬희 교수는 “이번 연구 결과는 선택적 오토파지 조절을 통해 노화의 주요 원인인 노화세포의 활성을 제어할 수 있음을 보였다”는 점에서 의의가 있으며, 이를 활용하여 효율적인 세노라이시스 전략 수립에 힘쓸 것”이라며 “선택적 오토파지 표적 플랫폼은 암세포의 특성 조절 기전을 찾는 데도 활용할 수 있다”고 밝혔다.

서울대 생명과학부 강찬희 교수 연구진이 서울대학교 김중서·김진홍·김빛내리 교수 연구진과 협업하여 수행한 이번 연구는 서경배과학재단과 한국연구재단 신진연구 사업 및 시스템스 노화기전 연구센터의 지원을 받았으며, 생명과학 분야 최고 권위지 **셀(Cell)**의 자매지인 **‘디벨롭멘탈 셀(Developmental Cell)’** 지에 2021년 4월 29일(목) 게재됐다.

[붙임] 1. 연구결과 2. 용어설명 3. 그림설명

연구 결과

Coordinate Regulation of the Senescent State by Selective Autophagy

Yeonghyeon Lee*, Jaejin Kim*, Mi-Sung Kim*, Yoojin Kwon, Sanghee Shin, Hyerim Yi, Hyeonkyeong Kim, Moon Jong Chang, Chong Bum Chang, Seung-Baik Kang, V. Narry Kim, Jin-Hong Kim, Jong-Seo Kim, Stephen J. Elledge, and Chanhee Kang[#]

(Developmental Cell, *in press*), *공동제1저자, [#]교신저자

1. 연구 배경

세포 노화(cellular senescence)는 암, 심혈관계 질환, 퇴행성 질환 등 다양한 노화연관 질환의 중요 원인이 되는 복합적 스트레스 반응이다. 세포 노화는 손상된 세포의 증식을 억제하여 암 억제기전으로 작용하며, 생성된 노화세포는 일반적으로 면역 시스템에 의해 제거되어 신체 항상성이 유지된다. 다만 노화세포의 축적이 일어나는 경우, 노화세포로부터 분비되는 다양한 염증성 물질인 ‘노화연관 분비표현형’에 의해 주변 정상세포가 노화되며, 이에 따라 노화연관 질환 및 개체노화가 촉진된다. 최근 노화세포의 특이적 제거-세노라이시스(senolysis)-에 의해 모델 동물인 쥐의 노화 현상이 크게 늦춰지는 것이 보고되어, 차세대 항노화 치료 전략으로 크게 주목을 받고 있다.

이러한 차세대 세노라이시스 개발의 가장 큰 장애물은 노화세포가 스트레스 저항성이 정상세포에 비해 강하며, 이에 따라 인위적으로 사멸을 유도하기가 매우 힘들다는 점이다. 현재 유전자 발현 분석을 통해 전사(transcription) 수준에서 스트레스 저항성이 어떻게 조절되는지는 어느 정도 규명되어 있으나, 실제 스트레스 반응을 조절하는 단백질 수준에서의 조절은 알려진 바가 거의 없었다. 최근 본 연구진은 세포 내 대표적 분해 조절 경로인 오토파지에 의한 전사인자 GATA4의 단백질 안정성 조절이 노화연관 분비표현형 발현에 핵심이라는 것을 사이언스 지(2015년)에 보고한 바 있다. 이는 오토파지에 의한 선택적 조절 인자의 분해가 노화세포의 특성을 유지하는데 중요하리라는 것을 암시한다.

2. 연구 결과

본 연구진은 이러한 오토파지에 의한 단백질 안정성의 변화가 세포 노화에 미치는 영향을 시스템적으로 분석하기 위해 ‘선택적 오토파지 표적 발굴 플랫폼’을 새롭게 개발하였다. 이를 활용하여 세포 노화 반응 시 오토파지에 의해 안정성이 크게 감소하는 인자를 총 11종 발굴하였다. 이들 인자는 노화세포의 주요 조절 경로인 세포증식억제 및 노화연관 분비표현형에 영향을 줄 수 있을 뿐만 아니라, ‘스트레스 지원 네트워크(stress support network)’ 조절에 중요하게 관여하였다. 예를 들어 (1) KEAP1 단백질의 선택적 오토파지 분해는 노화세포의 활성 산소에 대한 스트레스 저항성을 촉진하며, (2) eIF3 단백질의 선택적 오토파지 분해는 노화세포의 독성 단백질 스트레스 저항성을 향상하며, (3) TNIP1 단백질의 선택적 오토파지 분해는 노화세포의 염증 반응을 크게 촉진했다.

더 중요하게는 이러한 인자의 선택적 오토파지 분해를 억제하게 되면, 노화세포가 해당 특성을 잃고 스트레스에 민감하게 반응하게 된다는 것을 확인하였다. 마지막으로 이러한 오토파지에 의한 노화세포의 스트레스 지원 네트워크의 조절은 대표적 노화연관 질환으로 알려진 퇴행성관절염 환자의 조직에서도 일어난다는 것을 발견하였다.

3. 기대효과

본 연구는 선택적 오토파지에 의해 노화세포의 스트레스 저항성 및 염증 반응이 조절되는 분자 기전을 밝혀냈다. 이러한 분해 조절의 제어는 노화세포의 특성을 억제하여, 효율적인 노화세포 제거 치료 전략 수립에 실마리를 마련할 것으로 예상된다. 특히 ‘선택적 오토파지 표적 발굴 플랫폼’은 스트레스 저항성 측면에서 노화세포와 매우 유사한 암세포에도 적용이 가능하며, 새로운 암치료 표적 발굴에도 기여할 수 있다. 이를 통해 인류의 건강한 수명 연장의 꿈에 한 걸음 더 다가갈 수 있는 길이 열린 것이다.

용 어 설 명

1. 세포 노화(Cellular Senescence)

- 세포 노화란 다양한 노화 유도 스트레스(예) 텔로미어의 손실, DNA 손상 반응, 활성 산소 스트레스, 중앙 유도 스트레스)에 의해 정상세포가 더 이상 분열을 하지 않는 비가역적 증식 억제 상태로 들어가는 현상을 말한다. 노화세포는 대사 경로의 변화를 통해 다양한 염증유발 인자를 분비하며, 이는 주변 정상세포 및 조직의 노화를 촉진하고 궁극적으로는 노화연관 질환 및 개체노화를 유도할 수 있다는 것이 알려져 있다.

2. 세노라이시스(Senolysis)

- 세노라이시스는 '노화세포의 선택적 제거 방법'을 의미하는 신조어(노쇠를 의미하는 Seno와 세포의 용해를 의미하는 lysis의 결합어)이다. 최근 쥐를 사용한 실험에서 세노라이시스가 다양한 노화연관 질환을 억제하고 수명을 증가시키는 것이 보고되어, 차세대 항노화 치료 전략으로 주목을 받고 있다. 세노라이틱스(Senolytics)란 세노라이시스를 유발하는 약물로, 최근 많은 제약회사들이 지대한 관심을 갖고 개발 중이다.

3. 노화연관 분비표현형(Senescence-associated secretory phenotype or SASP)

- 노화연관 분비표현형이란 노화세포로부터 분비되는 인자의 총칭으로 주로 염증 유발 인자로 구성되어 있다. 현재 노화세포의 개체노화 유발 기전은 주로 노화연관 분비표현형에 의한 주변 세포 및 조직의 노화 유도 현상으로 생각되고 있다.

4. 스트레스 지원 네트워크(Stress support network)

- 스트레스 지원 네트워크란 세포 내·외의 스트레스에 대한 반응 경로의 총칭으로, 세포는 이를 활용하여 주어진 스트레스에 대응하고 생존을 도모한다.

5. 오토파지(Autophagy)

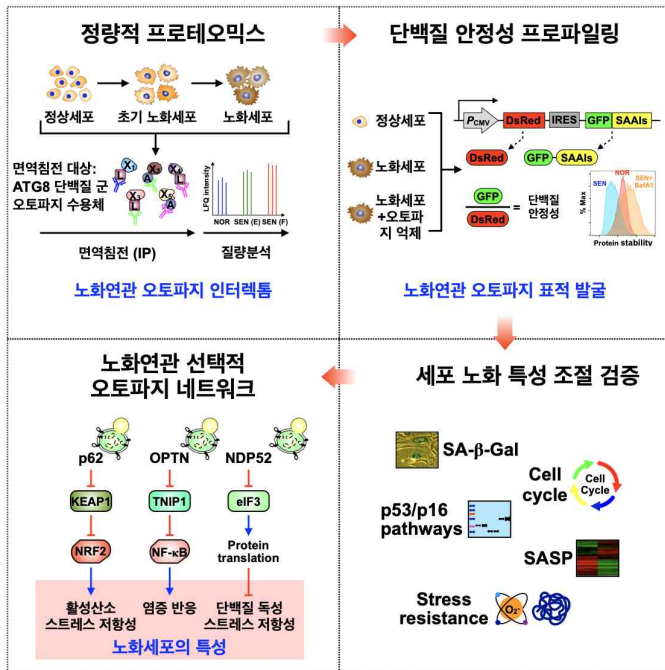
- 오토파지란 리소좀(lysosome) 기반의 세포 내 주요 분해 경로로, 본래는 비특이적 분해 경로로 알려졌다. 2016년 일본의 Yoshinori Ohsumi 박사가 '오토파지 조절 경로 규명'의 공로로 노벨 생리의학상을 수상하였다. 최근 이러한 오토파지가 선택적으로 표적을 분해할 수 있음이 보고되었고, 이를 총칭하여 선택적 오토파지(selective autophagy)라 부른다.

6. 단백질 독성 스트레스(Proteotoxic stress)

- 단백질 독성 스트레스란 세포 내에 잘못 접히거나 손상된 단백질이 축적되는 데에서 오는 스트레스를 말한다. 여러 노화 유도 스트레스 및 암유발 스트레스에 의해 단백질 독성 스트레스가 유발되는 것이 잘 알려져 있다.

그림 설명

선택적 오토파지에 의한 새로운 세포 노화 조절 메커니즘



‘선택적 오토파지 표적 발굴 플랫폼’은 ‘정량적 프로테오믹스’와 ‘단백질 안정성 프로파일링’을 결합하여, 전체 게놈(genome) 수준에서 단백질의 안정성이 오토파지에 의해 변화되는 표적을 발굴할 수 있도록 새롭게 개발된 플랫폼이다. 본 연구진은 이를 활용하여, 세포 노화 반응 시 오토파지에 의해 안정성이 조절되는 다수의 인자를 발굴하였다. 이들 인자의 분해는 다양한 노화세포의 특성을 조절하며, 해당 인자 분해의 제어는, 노화세포의 특성을 억제하여 더욱 효율적인 노화세포의 제거를 가능케 한다.