

보도자료



미래를 개척하는 지식 공동체

보도일시	즉시/제한없음
	2022. 4. 27.(수)
문의	담당자: 민혜영(02-880-2233)
	연구단장/연구책임자 약학대학 이호영 교수(02-880-9277) / 교신저자
	연구단/연구진 현승엽 연구원 / 제1저자

폐암 악성화의 생물학적 기전 규명

- 세포접착 단백질의 암줄기세포 신호전달 조절기전 제시-

■ 요약

연구 필요성	<ul style="list-style-type: none"> 진단 및 치료요법의 개발에도 불구하고 폐암은 국내 뿐 아니라 전세계적으로 주요 사망 원인임. 암줄기세포는 정상 줄기세포의 특성을 지니는 종양 세포 내 소수 집단으로 암화, 암 악성화, 암 재발, 항암제 내성을 유발하는 근원으로 알려져 있음. 암줄기세포의 중요성에 따라 암줄기세포를 동정하고 특성을 밝히는 연구가 진행되어 왔으나, 암줄기세포의 조절 및 특성과 관련된 분자적 기전은 여전히 불명확하여 이를 억제하는 치료전략 개발도 미진함. 암줄기세포 조절과 관련된 여러 신호전달 중 Wnt/β-catenin signaling은 줄기세포의 분열 및 유지를 매개하는 필수적인 신호전달 중 하나로, 암세포에서 과활성화되어 있다고 알려짐. Wnt signaling 구성요소의 유전적 변이가 신호전달의 과활성화를 유도한다고 알려져 있지만, 폐암 등 유전적 변이가 알려지지 않은 암종에서 Wnt signaling의 활성화를 매개하는 신호전달기작을 밝히기 위한 연구가 필요함.
연구성과/기대효과	<p><u>연구성과</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 세포접착물질로 알려진 ninjurin1이 폐암에서 과발현되어 있고 폐암 환자의 불량한 예후와 관련됨을 확인하였음. Ninjurin1의 폐암에서의 새로운 역할을 제시하였음 Ninjurin1이 줄기세포의 특성을 매개하는 핵심 신호전달 중 하나인 Wnt/β-catenin signaling을 활성화하여 암줄기세포의 특성획득을 유도함으로써, 폐암의 암화 및 악성화를 촉진함을 확인하였음. <p><u>연구 기대효과</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Wnt signaling 활성화의 새로운 조절기작을 제시하였음 Ninjurin1이 폐암줄기세포 동정을 위한 세포표면 마커 및 Wnt 신호전달 억제를 통한 암 치료법 개발을 위한 바이오마커로 적용될 수 있음을 제시하였음.

■ 본문

- 이호영 교수 연구팀은 스트레스 환경에서 유도되는 세포접착물질인 ninjurin1이 암의 발생 및 악성화를 매개하는 요소인 암줄기세포의 유지에 필수적인 Wnt/ β -catenin signaling의 활성화를 촉진하여 폐암의 암화 및 악성화를 유도한다는 새로운 폐암 발생/악성화 기작을 제시하였음.
- 진단 및 치료기법의 발달에도 불구하고 폐암은 국내 및 세계적으로 높은 발생률 및 사망률을 나타내는 질환임.
 - 최근 도입된 면역항암제도 제한적인 효과를 나타내고 부작용 및 약제내성을 나타내어 폐암의 치료/예방법의 발굴이 필요함
- 암줄기세포는 정상 줄기세포의 특성을 지니는 종양 세포 내 소수 집단으로 암화, 암 악성화, 암 재발, 항암제 내성을 유발하는 근원으로 알려져 있음.
 - 암줄기세포의 중요성에 따라 암줄기세포를 동정하고 특성을 밝히는 연구가 진행되어 왔으나, 암줄기세포의 조절 및 특성과 관련된 분자적 기전은 여전히 불명확하여 이를 억제하는 치료전략 개발도 미진함.
 - 암줄기세포 조절과 관련된 여러 신호전달 중 Wnt/ β -catenin signaling은 줄기세포의 분열 및 유지를 매개하는 필수적인 신호전달 중 하나로, 여러 암종에서 과활성화 되어 있다고 알려짐.
 - Wnt signaling 구성요소의 유전적 변이가 신호전달의 과활성화를 유도한다고 알려져 있지만, 폐암 등 유전적 변이가 알려지지 않은 암종에서 Wnt signaling의 활성화를 매개하는 신호전달 기작을 밝히기 위한 연구가 필요함.
- 세포 접착 물질의 일종인 ninjurin1은 신경 손상 자극에 의해 발현이 유도되어 세포 접착 및 신경 재생을 유도하고, 대식세포에 의한 염증반응 및 혈관의 재형성(remodeling)을 매개한다고 알려짐.
 - 암과 관련하여, 기존 연구에서 ninjurin1은 종양억제 유전자인 p53의 유전적 변이 양상에 따라 폐암에서 상이한 역할을 하는 것으로 보고되었고, 염중에 의한 암 발생을 억제한다고 알려짐.
 - 그러나 ninjurin1은 간암, 혈액암, 방광암, 전립선암의 순환종양세포에서 과발현되어 있다고 알려져, 암에 있어 ninjurin1의 역할 및 작용기전은 불분명함.
- 이러한 배경에 따라 본 연구진은 폐암을 중심으로 in vitro, in vivo, 환자 조직 분석, 공공 데이터베이스 분석을 통해 ninjurin1의 폐암의 발생 및 악성화에서의 역할을 규명하였음.
- 본 연구에서 ninjurin1의 폐암에서의 유의적인 발현 증가 및 폐암 환자의 불량한 예후와의 관련성을 확인하였음.
 - 여러 폐암세포주, 발달원 또는 유전적 변이에 의한 마우스 폐 종양 조직 및 폐암 환자유래 종양 조직에서 정상 세포 및 조직에 비해 ninjurin1의 발현이 유의적으로 증가됨을 확인하였음.
 - 공공 데이터베이스 분석을 통해서 ninjurin1의 발현이 높을수록 폐암 환자의 생존율이 유의적으로 감소됨을 확인하였고, 이는 유방암, 대장암 등 다른 암종에서도 ninjurin1의 암환자의 불량한 예후와의 관련성을 확인하였음.

□ Ninjurin1이 폐암 암화를 촉진함을 확인하였음.

○ 폐암의 근원으로 알려진 폐줄기세포에 ninjurin1을 과발현시킨 유전자변형 마우스 모델에서 발암 원인 urethane 또는 중앙유전자인 Kras의 돌연변이에 의한 폐암 생성이 촉진되고, 마우스의 생존율이 감소됨을 확인하였음.

□ Ninjurin1이 Wnt/ β -catenin signaling의 활성화를 유도하여 암줄기세포의 특성 획득을 매개하여 암 악성화를 유도함을 확인하였음.

○ 내재적으로 ninjurin1 발현이 높은 폐암세포주 및 환자유래 폐암세포에서 암줄기세포의 특성인 sphere 형성능, ALDH 활성 및 암줄기세포 마커(Oct4, Nanog, Sox2)의 발현이 증가되었고, 반대로 sphere를 형성한 암세포나 ALDH 활성이 높은 암줄기세포 특성을 지닌 암세포에서 ninjurin1의 발현이 증가됨을 확인하였음. 이러한 현상은 ninjurin1의 발현을 감소시킬 경우 억제되었음.

○ 화학항암제 처리 후 재발된 마우스 유래 암 조직에서 Ninjurin1의 발현이 증가되고 암줄기세포 마커인 Nanog 발현과 유의적으로 양의 상관성을 나타냄을 확인하였음.

○ Ninjurin1에 의해 β -catenin에 의한 canonical Wnt signaling이 활성화되었고, 이는 활성화된 β -catenin의 증가, β -catenin이 결합하는 전사인자인 Tcf의 전사활성 증가 및 Wnt target gene 발현 증가로 확인하였음. Ninjurin1의 발현이 감소되면 이러한 현상이 모두 억제되었음.

○ 마우스 모델 및 환자 유래 중앙조직에서 Ninjurin1의 발현 수준과 활성화되어 핵내로 이동한 β -catenin의 발현 수준이 유의적인 양의 상관성을 나타냄을 확인하였음.

○ Ninjurin1은 Wnt ligand가 존재하지 않는 상황에서도 LRP6와 FZD2의 복합체 형성을 매개하여 β -catenin의 안정화 및 활성화 유도를 통해 Wnt signaling를 활성화시키고, Wnt ligand가 존재하면 이러한 과정이 촉진되어 Wnt signaling의 활성도가 증폭됨을 확인하였음.

□ 한국연구재단(과학기술정보통신부) 기초연구사업 리더연구자지원사업의 지원을 통해 거둔 본 연구성과는 중앙학 분야의 우수 학술지인 'Journal of Experimental & Clinical Cancer Research(2022년 4월 8일자)에 게재되었음.

□ 연구결과(요약)

Ninjurin1 drives lung tumor formation and progression by potentiating Wnt/ β -Catenin signaling through Frizzled2-LRP6 assembly (Ninjurin1의 Frizzled2와 LRP6의 결합을 통한 Wnt/ β -catenin 신호전달의 활성 촉진을 통한 폐암 암화 및 악성화 유도 작용)

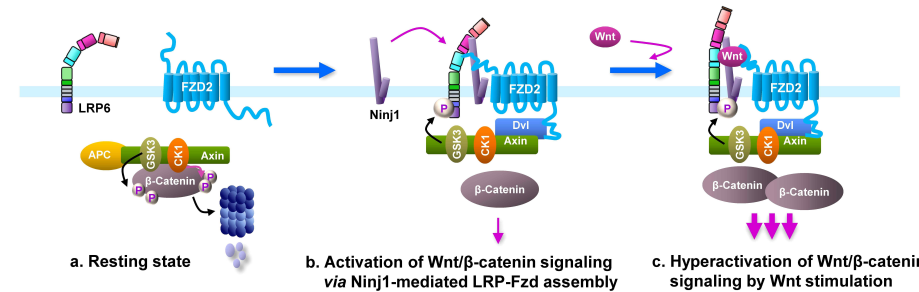
Seung Yeob Hyun, Hye-Young Min, Ho-Jin Lee, Jaebeom Cho, Hye-Jin Boo, Myungkyung Noh, Hyun-Ji Jang, Hyo-Jong Lee, Choon-Sik Park, Jong-Sook Park, Young Kee Shin, Ho-Young Lee [현승엽(제1저자), 민혜영, 이호진, 조재범, 부혜진, 노명경, 장현지, 이효중, 박춘식, 박종숙, 신영기, 이호영(교신저자)]

Journal of Experimental & Clinical Cancer Research 2022;41:133

본 연구에서는 세포접착물질(cell adhesion molecule)의 일종인 닌주린1(ninjurin1)의 폐암의 발생

및 악성화 과정에서의 역할을 규명하고 작용기전을 연구하였음. 본 연구를 통하여 ninjurin1의 발현이 폐암에서 증가되어 폐암 환자의 불량한 예후와 관련되며, 암줄기세포의 조절신호전달인 Wnt/ β -catenin signaling의 활성화를 통한 암줄기세포 특성 획득을 통해 폐암의 암 발생 및 악성화를 촉진함을 확인하였음.

□ 그림설명



Wnt signaling의 상위인자인 LRP6와 FZD2가 불활성화된 상태(a)에서는 β -catenin은 APC-AXIN-GSK3 등으로 구성되는 destruction complex에 의해 분해되어 Wnt signaling의 활성화가 억제됨. Ninjurin1은 Wnt ligand가 존재하지 않는 상황에서도 LRP6와 FZD2의 복합체 형성을 매개하여 β -catenin이 destruction complex에서 분리되어 β -catenin의 안정화 및 활성화를 유도하여 Wnt signaling의 활성화를 유도함(b). Wnt ligand가 존재하면 이러한 활성화 과정이 촉진되어 Wnt signaling의 활성도가 증폭됨(c).

□ 연구자

- 성명 : 이호영
- 소속 : 서울대학교 약학대학 교수
- 연락처 : 02-880-9277, hylee135@snu.ac.kr

