



2022. 6. 10.(금) /즉시

문의 : 한지슬 연구원 / 제 1 저자
연구책임자 김재범 교수 (02-880-5852) / 교신저자

지방세포 제어를 통한 체온조절기능 규명

- 서울대 김재범 교수팀, 지방조직 열 발생 조절을 통한 에너지대사 제어기전 밝혀 -

- 생존에 필수적인 체온유지과정은 갈색 및 베이지지방세포를 통해 일어난다. 추위 상황에서 갈색 및 베이지지방세포의 미토콘드리아를 통해 열이 생성되며, 갈색 및 베이지지방세포 활성화는 체내 에너지원의 소비를 증가시키기 때문에 최근 비만을 비롯한 대사질환 치료의 새로운 대안으로 제시되고 있다.
- 서울대학교 자연과학대학 생명과학부 김재범 교수 연구진은 추위 노출 시 갈색 및 베이지지방조직에서 전사인자 HIF α 가 유도됨을 발견하였고, 지방세포의 열생산 제어기능을 HIF α 가 매개함으로써 적정 수준으로의 체온 유지가 가능함을 최초로 규명하였다.
- 김재범 교수 연구진은 지방세포 내 열생산과정의 핵심 인자로 HIF α 가 작용함을 발견하였으며, HIF2 α -PKA C α 축을 통해 지방세포가 일정 수준의 체온유지 기능을 수행함을 최초로 규명하였다. 지방세포에서 HIF α 가 결손된 생쥐의 경우, 추위 노출에 의한 지방조직 열생산능이 증가되며, 베이지지방세포가 활성화되었다. HIF2 α 에 의해 억제되는 PKA C α 는

베이지지방세포의 활성을 증가시키며, 궁극적으로 미토콘드리아를 통한 에너지 소비를 증진한다.

- 본 연구는 추위 노출 시 활성화되는 갈색 및 베이지지방세포 내 HIF α 가 온도변화에 따라 지나친 열생산이 발생하지 않도록 스위치로 작동함을 규명하였다. 나아가 본 연구결과로 에너지소비의 활성화를 통한 대사성질환 치료법 개발의 새로운 가능성이 있음을 암시한다.
- 이번 연구성과는 생물학 분야의 최고 국제 학술지 ‘네이처 (Nature)’의 자매지인 ‘네이처 커뮤니케이션스 (Nature Communications)’ 온라인 판에 2022년 6월 7일자 게재되었다. 본 연구는 과학기술정보통신부의 리더연구자지원사업의 지원을 받아 수행되었다.

※ 논문명: Adipocyte HIF2 α functions as a thermostat via PKA C α regulation in beige adipocytes

※ 주저자: 김재범(교신저자, 서울대), 한지슬(제 1 저자, 서울대)

□ 연구 결과 의의

- 본 연구 결과는 1) 추위 자극 시 지방세포에서 열생산을 적절한 수준으로 조절하는 분자기전을 밝혔다는 것, 2) 지방세포의 에너지소비를 조절하는 분자기전을 규명하여 대사성질환 치료의 새로운 타겟으로 제시했다는 것에 의의가 있다.

[붙임] 1. 연구결과 2. 용어설명 3. 그림설명

연구 결과

Adipocyte HIF2 α functions as a thermostat via PKA C α regulation in beige adipocytes

Ji Seul Han, Yong Geun Jeon, Minsik Oh, Gung Lee, Hahn Nahmgoong, Sang Mun Han, Jeehye Choi, Ye Young Kim, Kyung Cheul Shin, Jiwon Kim, Kyuri Jo, Sung Sik Choe, Eun Jung Park, Sun Kim, and Jae Bum Kim
(*Nature Communications*, 13, Article number: 3268, 2022)

지방조직은 에너지 대사를 관장하는 주요기관으로 지방세포를 통해 전신적 에너지 대사의 항상성을 유지하는 중추적 역할을 관장한다. 지방조직은 외부 환경변화에 민감하게 반응하여 그 구조와 기능이 역동적으로 변화하는 가소성을 지닌다. 전사인자인 HIF α 는 지방조직에서 저산소 환경을 인지하고 하위 표적유전자의 발현을 조절하여 환경변화에 빠르게 반응하는 역할을 수행한다. 하지만 어떻게 HIF α 가 지방대사물의 연소과정을 조절하는지에 대한 연구는 수행된 바 없다. 본 연구진은 지방세포 HIF2 α 가 추위 자극에 의해 갈색 및 베이지 지방세포의 에너지 소비과정을 제어함을 최초로 발견하였다. HIF2 α 가 지방세포 열생산 관련 핵심 신호전달경로인 PKA를 억제하여 베이지지방세포의 생성을 제어함을 관찰하였다. 본 연구를 통하여 HIF2 α 가 과도한 열생산 과정을 미세조정하는 중요 제어인자로 기능함을 새롭게 제안한다. 나아가 HIF α 및 하위 신호전달과정의 제어를 통해 비만을 비롯한 대사질환의 치료법 개발에 핵심 지식을 제공할 것으로 사료된다.

용어 설명

1. 지방세포

- 지방세포는 체내 잉여 에너지를 중성지방대사물의 형태로 저장하는 특화된 세포이다. 또한, 단식 상황에서 저장된 지방대사물을 분해하여 다른 조직에 에너지를 제공하며, 호르몬 분비를 통해 체내 항상성을 유지할 뿐 아니라 열생산에도 관여하는 등 다양한 기능을 가지고있다. 지방세포는 형태적, 기능적 특성에 따라 크게 백색, 갈색, 베이지지방세포로 구분된다. 백색지방세포는 에너지원의 저장 및 분배하는 기능에 특화되어있지만, 갈색 및 베이지지방세포의 경우는 미토콘드리아를 통해 열생산을 관장하여 체온 유지기능을 수행한다.

2. HIF α

- Hypoxia-inducible factor alpha (HIF α)는 세포 내 저산소 환경을 인지하여 활성화되는 단백질이다. HIF α 는 저산소 및 세포 내 스트레스를 극복하기 위해 하위 표적유전자의 발현을 증가시키며, 에너지대사의 중요한 조절자의 역할을 수행한다.

그림 설명



그림 1. HIF2 α 에 의한 베이지지방세포 에너지대사 조절

추위 자극 시, 열생산 기능을 담당하는 지방조직에서 증가하는 HIF2 α 는 미토콘드리아 활성을 미세조절하여 적절한 수준의 열생산 기능이 가능하도록 통제한다. 지방세포 특이적으로 HIF2 α 가 결손된 생쥐는 추위에 대한 내성이 증가하며, 에너지소비가 활성화된다.