

보도일	즉시
	2022. 7. 5.(화)
문의	연구책임자 김재범 교수(02-880-5852) / 교신저자
	박제우 연구원 / 제1저자

노화에 의한 피하지방조직 감소과정 규명 - 서울대 김재범 교수팀, 지방세포 생성의 핵심과정 발견 -

■ 요약

연구 필요성	<ul style="list-style-type: none"> - 피하지방조직은 에너지원의 저장, 염증반응 억제, 체온 조절 등 우리 몸이 건강하게 유지되는데 있어서 핵심적인 역할을 담당한다. - 노화에 따라 좋은 역할을 하는 피하지방조직이 감소하는 현상이 관찰됨에도 불구하고, 그 과정에 대해서는 밝혀지지 않았다.
연구성과/ 기대효과	<ul style="list-style-type: none"> - 좋은 기능을 담당하는 피하지방조직이 노화에 따라서 감소하는 기전을 최초로 규명하였다. - 이를 통해, 노화된 개체에서 피하지방조직을 복구시켜 전신적 에너지대사 손상을 제어할 수 있는 새로운 치료법을 제안하였다. - 노화로 인해 야기되는 여러 대사성질환 치료의 새로운 표적으로 활용될 수 있다.

■ 본문

□ 지방조직은 에너지원의 저장, 호르몬 분비 및 열생산 등 우리 몸의 핵심적인 역할을 담당한다. 백색지방조직은 위치에 따라 복강에 존재하는 내장 지방조직과 피부에 존재하는 피하지방조직으로 나뉜다. 좋은 지방조직인 피하지방조직의 증가는 다양한 스트레스로부터 인체를 보호하는 역할을 한다. 반면, 내장지방조직의 증가는 당뇨병, 고지혈증, 심혈관질환 등을 포함

하는 다양한 대사성질환을 유발시키는 원인으로 여겨진다.

- 서울대학교 자연과학대학 생명과학부 김재범 교수 연구진은 노화 시 좋은 기능을 담당하는 피하지방조직의 감소기전을 최초로 규명하였다. 관련하여, 노화된 개체에서 피하지방조직을 복구시켜 전신적 에너지대사 손상을 제어할 수 있는 새로운 치료법을 제안하였다.
- 본 연구진은 지방세포 생성을 조절하는 새로운 매개자로 ‘TET3-C/EBP δ ’ 축을 규명하였다. 지방세포의 생성 시 DNA 메틸레이션의 지우개 역할을 하는 TET3는 C/EBP δ 단백질과 협력하여 지방세포 분화에 관여하는 유전자의 발현을 증가시킨다. 한편, 노화 시 피하지방조직에서 TET3 발현은 감소하여 지방세포의 형성이 감소하지만 TET3을 피하지방조직에서 발현시킨 경우 건강한 피하지방조직이 생성되었다.
- 본 연구는 좋은 역할을 담당하는 피하지방조직이 노화 시 감소되는 원인을 최초로 밝혔다. 아울러, 본 연구에서 발견한 TET3-C/EBP δ 축을 통해 피하지방조직을 선택적으로 제어할 경우 건강한 지방조직의 생성을 유도할 수 있는 가능성을 제시하였다. 이는 노화로 인해 야기되는 여러 대사성질환 치료의 새로운 표적으로 활용될 수 있다.
- 이번 연구성과는 생물학 및 에너지대사 분야의 최고 국제 학술지인 ‘*Nature Metabolism*’ 온라인 판에 최초 공개되었으며, 2022년 7월호에 게재될 예정이다. 본 연구는 과학기술정보통신부의 리더연구자지원사업의 지원을 받아 수행되었다.

※ 논문명: Targeted erasing of DNA methylation by TET3 drives adipogenic reprogramming and differentiation

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

□ 연구 결과 의의

- 본 연구 결과는 1) 노화 시 좋은 기능을 담당하는 피하지방조직의 감소기전을 밝혔다는 것, 2) 지방세포의 생성을 조절하는 후성유전학적 조절기전을 규명하여 대사성질환 치료의 새로운 타겟을 제시했다는 것에 의의가 있다.

□ 연구결과

Targeted erasing of DNA methylation by TET3 drives adipogenic reprogramming and differentiation

Jeu Park, Do Hoon Lee, Seokjin Ham, Jiyoung Oh, Jung-Ran Noh, Yun Kyung Lee, Yoon Jeong Park, Gung Lee, Sang Mun Han, Ji Seul Han, Ye Young Kim, Yong Geun Jeon, Han Nahmgoong, Kyung Cheul Shin, Sung Min Kim, Sung Hee Choi, Chul-Ho Lee, Jiyoung Park, Tae Young Roh, Sun Kim, Jae Bum Kim
(*Nature Metabolism*, 2022)

지방조직은 전신적 에너지대사 항상성을 유지하는 중추적 기관이다. 지방조직은 해부학적 위치에 따라서 피하지방조직과 내장지방조직으로 구분된다. 노화 시 관찰되는 내장지방조직 대비 피하지방조직의 비율 감소는 대사성질환 발병과 높은 연관성을 보이나 노화에 의해 피하지방조직이 선택적으로 감소하는 기전에 대한 이해는 아직 부족한 실정이다. 본 연구진은 노화 시 피하지방조직 특이적으로 지방세포 생성능력이 감소되는 과정을 최초로 규명하였다. 새로운 지방세포의 생성을 관장하는 유전자 발현을 증가시키는 TET3 단백질은 노화 개체의 피하지방조직에서 그

발현이 감소함으로써 새로운 지방세포의 생성을 매개하지 못한다. 노화 생쥐의 피하지방조직에 TET3 단백질을 발현시킨 경우 건강한 피하지방조직이 새롭게 생성됨을 관찰하였다. 이 과정에서 TET3는 C/EBP δ 단백질의 도움을 받아 지방세포 생성관련 유전자들의 발현을 증가시킨다. 상기 연구결과는 노화로 인한 건강한 피하지방조직의 선택적 감소가 발생하는 기전을 규명한 것에 의의가 있으며, 나아가 TET3-C/EBP δ 축 제어를 통해 노화로 인해 유발되는 대사성질환의 치료에 새로운 타겟을 제공할 것으로 사료된다.

□ 용어설명

1. 피하지방조직과 내장지방조직

- 지방조직은 에너지 저장, 호르몬 분비 및 열 생산 등 다양한 기능을 수행하는 중요한 조직이다. 백색지방조직은 위치에 따라 복강에 존재하는 내장지방조직과 피부에 존재하는 피하지방조직으로 나뉜다. 피하지방조직의 증가는 에너지 저장, 호르몬 분비, 열생산 등을 통해 우리 몸을 보호하는 역할을 하는 반면, 내장지방조직의 증가는 염증반응 증가, 인슐린 저항성 유발 등을 통해 대사성질환의 발병과 밀접한 관계를 보인다.

2. TET3

- Tet methylcytosine dioxygenase 3 (TET3)는 DNA에 존재하는 메틸레이션을 제거하는 단백질이다. TET3는 DNA 메틸레이션 제거를 통해 유전자의 발현을 조절하는 단백질로 알려져 있으며, 전사인자와의 상호작용을 통해 세포 특이적인 DNA 메틸레이션 패턴을 형성한다.

□ 그림설명

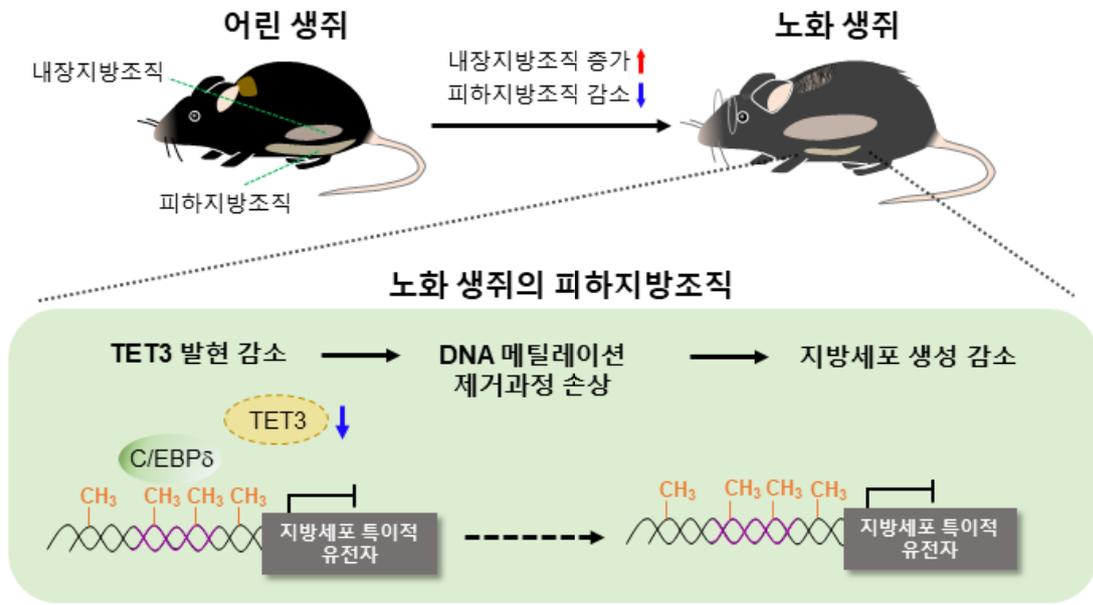


그림 1. 노화에 따른 피하지방조직 생성능력 감소

건강한 피하지방조직은 나이가 들어감에 따라 TET3 단백질이 감소하여 새로운 지방세포 생성과정이 저하되어있다. 이로 인해 노화 개체의 피하지방조직에서는 지방세포 생성과 관련한 유전자의 발현이 낮아져 있어 건강한 피하지방조직이 줄어든다. 이는 궁극적으로 노화로 인한 대사성 질환을 야기한다.