

보도자료



| | |
|------|--|
| 보도일시 | 즉시/제한없음 |
| | 2023. 2. 16.(목) |
| 문의 | 홍보담당자: 김시형(02-740-8607) |
| | 연구단장/연구책임자 치의학대학원 이윤실 교수(02-880-2321) / 교신저자 |
| | 연구단/연구진 서준호, 김나경 박사과정(02-880-2326) / 공동 제1저자 |

골형성 과정에서 미토콘드리아의 역할 규명 - 조골세포 미토콘드리아 추출물을 골형성 촉진제로 -

■ 요약

| | |
|------------|--|
| 연구 필요성 | 골기질에서 미토콘드리아 유래 물질이 대량으로 발견되어 골형성 과정에서 미토콘드리아의 역할을 밝히고자 연구를 진행 |
| 연구성과/ 기대효과 | 본 연구에서는 조골세포가 활성화되면 세포소기관인 미토콘드리아가 세포 밖으로 분비되어 골전구세포가 조골세포로 분화되는 것을 촉진시키고, 이 과정에서 미토콘드리아의 형태가 도넛 모양으로 변한 후 작게 분열하여 세포 밖으로 분비되기 좋은 형태를 갖게 된다는 것을 처음으로 밝혀냈다. 미토콘드리아의 도넛 모양 형태변화를 유도하는 여러 물질들이 조골세포의 미토콘드리아 분비를 촉진시켰고, 분비된 미토콘드리아를 수집하여 골 결손 부위에 이식하면 골재생이 향상된다는 것을 보여줬다. 이러한 연구결과는 조골세포에서 추출한 미토콘드리아가 골질환의 예방 및 치료를 위해 골형성 촉진제로 개발될 수 있음을 시사한다. |

■ 본문

□ 뼈에서는 왜 미토콘드리아 성분이 많이 검출될까?

- 서울대학교 치의학대학원 이윤실 교수 연구진은 뼈에서 미토콘드리아 성분들이 대량으로 검출되는 것에 영감을 받아 세포소기관인 미토콘드리아가 골형성 과정에서 세포 밖으로 활발하게 분비될 수 있다는 가설을 세우고, 조골세포의 미토콘드리아에만 녹색형광단백질이 발현되는 유전자변형 마우스를 제작하여 골형성 과정에서 조골세포 내 미토콘드리아의 역동적인 변화를 관찰하였다. 이 과정에서 연구팀은 유전자변형 마우스에서 추출한 조골세포를 활성화시키면 미토콘드리아의 형태가

도넛 모양으로 변화한 후 작게 분열하여 세포 밖으로 분비되고, 분비된 미토콘드리아는 주변의 골전구세포가 조골세포로 분화하는 것을 촉진시킨다는 것을 처음으로 밝혔다. 연구팀은 미토콘드리아의 도넛모양 형성 및 분열을 증가시키면, 미토콘드리아 분비가 증가되면서 골형성이 촉진되고, 반대로 미토콘드리아의 융합을 증가시켜 분비를 감소시키면 골형성이 억제된다는 것도 확인하였다.

○ 이윤실 교수는 “조골세포에서 분비된 미토콘드리아를 골결손 부위에 이식하면 골재생이 촉진된다는 것을 동물실험으로 확인함으로써 조골세포 유래 미토콘드리아가 골형성 촉진제로 개발될 수 있다는 가능성을 제시했다.”며 “현재 골감소증 치료제의 대부분이 골흡수를 억제하는 기전을 활용하고 있고, 이런 종류의 약물은 부작용을 줄이기 위해 일정기간 약물치료 후 약물을 중단하는 약물 휴지기(Drug Holiday)를 가져야 하는데, 이 기간에 골형성 촉진제가 골절 위험군 환자에게 대안으로 사용될 수 있으며, 조골세포 유래 미토콘드리아가 그 용도의 치료제로 사용될 수 있을 것으로 기대한다”고 덧붙였다.

○ 공동 제1저자인 서준호 박사과정생은 “일반적으로 미토콘드리아는 세포에 필요한 에너지를 생산하는 기관으로 알려져 있지만, 본 연구에서는 이러한 기능 외에도 미토콘드리아가 자체적으로 소포체를 생성하고 이를 세포 밖으로 분비하여 주변세포의 분화를 촉진하는 새로운 생물학적 기전을 규명하여 미토콘드리아의 기능에 대한 이해를 확장시키는데 기여했다”고 전했다.

○ 공동 제1저자인 김나경 박사과정생은 “이번 연구에서 Confocal Airyscan, Lattice SIM, STEM, Bio-HVEM, Holotomography 등 다양한 이미징 기법을 통해 조골세포가 뼈를 형성하는 동안 미토콘드리아가 도넛 모양으로 변하면서 소포체를 분비하는 과정을 직접 보여줌으로써 그동안 밝혀지지 않았던 생명현상을 새롭게 밝혀냈다는 점에서 의미 있는 연구라고 생각한다”고 하였다.

○ 본 연구결과는 이러한 성과를 인정받아 대사생물학 분야 최고 권위학술지인 셀 메타볼리즘(Cell Metabolism) 지에 2023년 2월 7일(한국시간 8일)에 게재되었으며, 저널의 표지로도 선정되었다.

○ 본 연구는 한국연구재단의 지원을 받아 수행되었다.

□ 연구결과

Mitochondrial Fragmentation and Donut Formation Enhance Mitochondrial Secretion to Promote Osteogenesis

Joonho Suh, Na-Kyung Kim, Wonn Shim, Seung-Hoon Lee, Hyo-Jeong Kim, Eunyong Moon,
Hiromi Sesaki, Jae Hyuck Jang, Jung-Eun Kim, Yun-Sil Lee
(Cell Metabolism 게재)

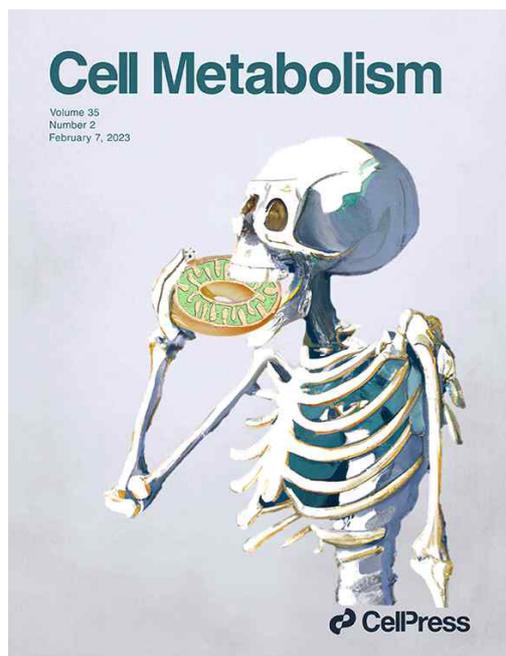
미토콘드리아 성분이 골기질에서 풍부하게 검출되는데, 이는 골형성 과정에서 세포소기관인 미토콘드리아가 세포 밖으로 운반된다는 것을 암시한다. 본 연구에서는 조골세포에서 미토콘드리아

와 미토콘드리아 유래 소포체가 분비되어 골전구세포가 조골세포로 분화되는 것을 촉진하고, 골형성 과정에서 미토콘드리아의 형태가 도넛 모양으로 변화한 후 작게 분열하여 세포 밖으로 분비되기 좋은 형태를 띄게 되며, CD38/cADPR 신호를 통해 세포 밖으로 분비된다는 것을 밝혔다. 또한 Opa1 발현저하 혹은 Fis1 과발현으로 미토콘드리아 도넛모양 형성 및 분열을 증가시키면, 미토콘드리아 분비가 증가되면서 골형성이 촉진되었다. 추가적으로 Opa1 발현을 유도하는 미토콘드리아 융합 촉진제인 M1 을 마우스에 주사하면 골형성이 억제되는 반면, 조골세포 특이적으로 Opa1 유전자가 제거된 유전자변형 마우스에서는 뼈 질량이 증가되는 것을 관찰하였다. 마지막으로 조골세포에서 분비된 미토콘드리아와 미토콘드리아 유래 소포체를 수집하여 마우스의 골 결손 부위에 이식하면 골재생이 향상된다는 것을 입증하였고, 이러한 연구결과는 조골세포에서 추출한 미토콘드리아가 골질환의 예방 및 치료를 위해 골형성 촉진제로 개발될 수 있음을 시사한다.

□ 용어설명

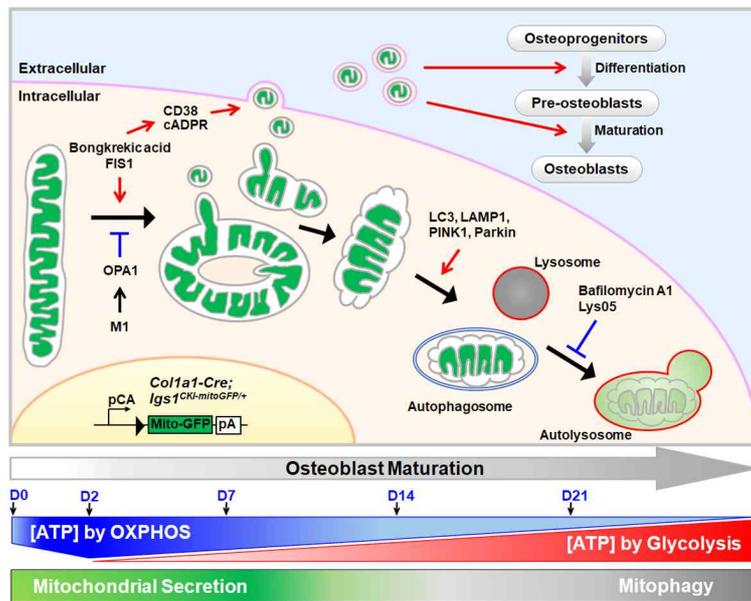
- 조골세포(osteoblast)는 척추동물의 뼈를 만드는 세포로서, 골전구세포(osteoprogenitor)로부터 분화된 후 골기질을 합성 및 분비하여 뼈를 만들고, 뼈에 필요한 칼슘, 마그네슘 등의 무기질을 뼈에 침착시켜 골조직을 석회화하며, 자신이 만든 골조직 속에 묻혀 일반 골세포(osteocyte)가 되기도 하는 세포이다.

□ 그림설명



<Cell Metabolism 2023년 2월호의 표지 사진>

사람의 스켈레톤이 도넛모양의 미토콘드리아를 섭취하는 모습으로 골형성 과정에서 도넛모양 미토콘드리아의 중요성을 나타내었다.



<조골세포 분화 과정에서 미토콘드리아의 역할 및 형태변화>

골형성을 위해 활성화된 조골세포가 분화하는 과정에서 미토콘드리아가 도넛모양을 형성하고 이로부터 생성된 미토콘드리아 유래 소포체 및 작게 분열된 미토콘드리아가 CD38/cADPR 신호를 통해 세포 밖으로 분비되어 주변 골전구세포의 분화를 촉진시키고, 이 과정에서 손상된 미토콘드리아는 미토파지(mitophagy)를 통해 조골세포 분화 후기단계에서 제거된다. 골형성 과정에서 나타나는 조골세포 내 미토콘드리아의 이러한 변화를 촉진하는 물질들(붉은색 화살표)은 골형성을 증가시키고, 억제하는 물질들(푸른색 화살표)은 골형성을 감소시킨다.