

보도자료



보도일시	즉시/제한없음
	2023. 5. 9.(화)
문의	연구단장/연구책임자 신현우 교수(02-740-8285) / 교신저자
	연구단/연구진 이민규, 김이숙 연구원(02-3668-7422) / 공동 제1저자

염증성 대장암의 발병 과정을 새로이 밝혀

- 의과대학 연구팀, 염증성 대장암의 치료 타겟으로 ITF2를 발굴
- 암 발생의 원인인 돌연변이와 염증에 대한 새로운 시각 제시

■ 요약

연구 필요성	<p>암은 돌연변이(mutation) 때문일까? 과도한 염증(inflammation) 때문일까? 돌연변이와 염증은 암 발생 과정에서 중요한 원인으로 알려져 있음. 하지만 돌연변이에 의한 암발생에 비해 염증에 의한 암 발생은 상대적으로 발병빈도가 낮고 원인이 혼재되어 있어 연구가 쉽지 않음. 염증성 대장암은 발병원인이 불명확한 염증성 장 질환이 선형되며 대표적으로 크론병(Crohn's Disease; CD)과 궤양성 대장염(Ulcerative Colitis; UC)이 알려져 있음. 만성 염증성 장 질환은 대장암으로의 발전 가능성을 높이며, 궤양성 대장염은 18-20%, 크론병은 8% 정도의 확률로 대장암으로 진행될 수 있음. 하지만 산발적 대장암 (Sporadic colon cancer)에 비하여 염증성 대장암은 발병 원인이 아직까지 불명확하며 완치가 불가능한 질환임. 따라서 염증성 대장암의 발병 기전에 기초한 새로운 단백질을 규명하고, 암 발생에서 근본적인 문제인 유전적 변이와 염증에 대한 새로운 패러다임을 제시하고 함.</p>
연구성과/기대효과	<p>지속적인 염증은 암의 특징이며 종양 형성과 강하게 연관되어 있지만, 근본적인 분자 메커니즘은 잘 알려져 있지 않았음. 본 연구를 통해 대장염에 의한 암 발생을 억제시키는 데에 ITF2가 중요한 역할을 한다는 것을 밝혔고, 나아가 ITF2는 염증성 대장암을 포함한 다른 염증성 질환 유래 암 질환 치료에 새로운 타겟으로 사용될 수 있음을 제시함.</p>

■ 본문

- 서울대학교 의과대학 신현우 교수 연구팀은 대장염에 의해 유발된 대장암의 발병 과정에서 ITF2의 역할을 규명하였음.
 - 장기적인 염증반응은 조직 손상과 리모델링을 촉진하고 유전자 돌연변이를 유발함으로써 암 발생 위험을 증가시킬 수 있으며, 종양 억제 유전자의 발현을 막는 후생유전학적 메커니즘을 통해 암 발병과 관련된 유전자에 영향을 미친다고 알려져 있다.
 - 특히 대장암은 염증 질환인 크론병, 궤양성 대장염과 종양과의 연관성이 뚜렷하다. 대장암 환자의 약 5%만이 명백히 염증에 의해 암이 발생하지만 장 점막이 지속적인 염증반응에 노출되면 결국 사망에 이르게 된다. 실제로 대장염에 의해 발병된 대장암 환자는 일반적인 대장암에 비해 생존율이 낮다. 그럼에도 불구하고 현재까지 어떠한 기전으로 만성 염증이 암을 발생시키는지에 대해 명확히 밝혀지지 않았다.
 - 기존 여러 연구에서 ITF2가 여러 유형의 암에서 발암 유전자 혹은 종양 억제 인자로서 복잡한 역할을 한다는 증거들이 존재하였다. 또한, 상피세포 기원 종양인 비소세포폐암, 대장암, 난소암 등에서 ITF2의 발현이 억제되어 있다는 보고가 있어 왔다. 특히 비소세포폐암에서 염증 반응인 NF- κ B와 TNF에 장기간 노출되면 ITF2의 결실이 유도된다는 연구를 통해 ITF2와 염증 반응 사이에 연관성이 있음을 예상할 수 있었다. 하지만 염증에 의해 발병되는 암에서는 ITF2의 기능이 밝혀진 바가 없었기에 연구진은 ITF2가 대장염에 의한 대장암과 같이 염증에 의해 유발된 암에서 종양을 억제할 수 있을 것이라는 가설을 세우고 본 연구를 시작하게 되었다.
- 이 연구의 의의는 염증성 대장암의 발병 기전에서 ITF2의 역할 규명 및 새로운 치료 타겟으로서의 가능성을 시사하며, 더 나아가 암 발생에서 근본적인 문제인 유전적 변이와 염증에 대한 새로운 이해를 제시하고 있음.
 - 동물 실험을 통해 염증 반응이 ITF2와 p65의 발현을 증가시키는 것을 확인하였고 두 단백질의 발현 양상이 양의 상관관계를 보임을 밝혔다. 실험을 통해 두 단백질은 서로 결합을 한다는 사실을 확인하였고 구체적으로 ITF2의 N 말단과 p65의 C 말단이 결합하였다. 두 단백질의 결합으로 ITF2는 E3 ligase인 Parkin과 결합하지 못하여 단백질 수준에서 안정화되고 p65가 핵 내로 들어가는 것을 막아 염증 반응이 진행되지 못하였다.
 - 장 상피세포에서 특이적으로 ITF2를 없앤 쥐에게 대장염에 의한 대장암을 유발시킨 결과, p65가 세포 핵 내로 이동하는 것이 촉진되어 종양 형성이 증가되었음. 대장염에 의해 유발된 대장암 환자의 장 조직에서 종양 조직에서 정상 조직에 비해 ITF2는 소실되어 있던 반면 p65의 발현은 확연히 증가되어 있었다.
 - 따라서, 이 연구를 통해 대장염에 의한 대장암의 발병을 억제하는데 ITF2가 중요한 역할을 할 것

임을 밝혔다. 나아가 ITF2는 대장암 이외에도 염증성 질환에 대한 치료 타겟이 될 수 있음을 보여주었다.

- 연구 결과는 Nature communications 저널에 출판되었다. 교신저자 신현우 교수 (의대 의과학과), 공동 제1저자 이민규 박사, 김이숙 학생, 참여저자 임수하 학생, 신승현 박사, 김일진 박사, 김지영 박사, 최민 학생, 김정호 교수 (의대 병리학), 고성준 교수 (의대 소화기내과), 박종완 교수 (의대 의과학과)

□ 연구결과

Protein stabilization of ITF2 by NF- κ B prevents colitis-associated cancer development

Mingyu Lee, Yi-Sook Kim, Suha Lim, Seung-Hyun Shin,
Iljin Kim, Jiyoung Kim, Min Choi, Jung Ho Kim, Seong-Joon Koh,
Jong-Wan Park & Hyun-Woo Shin

지속적인 염증은 암의 특징이며 종양 형성과 강하게 연관되어 있지만 근본적인 분자 메커니즘은 잘 알려져있지 않다. 염증 상태는 Ex vivo와 in vitro 모두에서 ITF2 및 p65 발현을 증가시켰고, ITF2와 p65의 발현은 양의 상관관계를 보였다. p65 과발현은 E3 ligase인 Parkin과 ITF2의 결합을 방해함으로써 ITF2 단백질 수준을 안정화시켰다. 구체적으로, p65의 C말단은 ITF2의 N말단에 결합하여 유비퀴틴화를 억제함으로써 ITF2 안정화를 촉진하였다. ITF2가 장 상피세포 특이적으로 결실된 쥐에서는 p65의 핵 전좌를 촉진하여 Azoxymethane (AOM)/Dextran sulfate sodium (DSS) 또는 DSS에 의해 매개되는 대장염 관련 암 종양 형성이 증가되어 있었다. ITF2 발현은 대장염 관련 암 환자의 종양 조직에서 소실된 반면, p65 발현은 이형성 및 종양 조직 모두에서 훨씬 더 증가되어 있었다. 따라서 이러한 발견은 대장염 관련 암 진행의 억제에서 ITF2의 중요한 역할을 나타내며 ITF2는 대장염 관련 암을 포함한 염증성 질환에 대한 중요한 치료 타겟이 될 수 있음을 보여준다.

□ 용어설명

염증성 장질환 : 장에 염증이 생기는 원인불명의 만성 질환을 말하며 복통, 설사, 혈변, 체중 감소 등의 증상이 보통 수개월 간 나타난다. 염증성 장질환은 대장암 발생의 위험인자로, 특히 궤양성 대장암은 일반인에 비해 10-20배까지 대장암의 발생 위험도가 증가한다.

염증성 대장암 : 한국인의 주요 사망 원인 중 하나인 대장암은 대부분 대장 점막에서 발생하는 암으로 상당기간 진행 시까지 별다른 증상이 일어나지 않는 경우가 많다. 대장 내시경 등 건강검진을 통해 조기에 발견해내는 것이 가장 중요한 치료 대책이다.

□ 연구자 (교신저자)

- 성 명 : 신현우
- 소 속 : 서울대학교 의과대학 교수
- 연락처 : 02-740-8285, charlie@snu.ac.kr

□ 연구자 (공동 제1저자)

- 성 명 : 이민규
- 소 속 : 서울대학교 의과대학 의과학과 박사
현) 미국 하버드대학교

- 성 명 : 김이숙
- 소 속 : 서울대학교 의과대학 의과학과 박사과정
- 연락처 : 02-3668-7422, yisookk0901@snu.ac.kr