

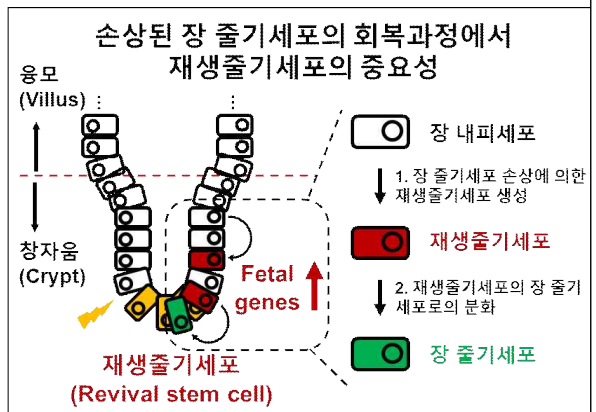
보도일시	즉시 보도(엠바고 해제)
	2024. 12. 26.(목)
문의	연구단장/연구책임자 생명과학부 백성희 교수(02-880-4413) / 교신저자
	연구단/연구진 안준영 연구원(02-880-4413) / 제1저자

■ 제목/부제

제목	장 손상 치료의 열쇠, PHF16: 줄기세포 복구와 재생의 새로운 가능성을 열다
부제	장 건강에서 PHF16의 이중 역할에 대한 연구

■ 요약

연구 필요성	<p>장은 기저 부분에 위치한 장 줄기세포에 의해 항상성이 유지된다. 그러나 방사선 등으로 인해 장 줄기세포가 손상되면 장의 항상성은 쉽게 무너질 수 있다. 다행히, 정상적인 장에서는 손상된 장 줄기세포를 복구하는 재생과정이 자연스럽게 이루어진다.</p> <p>최근 손상된 장 재생 과정에서 “재생 줄기세포(Revival stem cell)” 라는 새로운 줄기세포의 존재가 밝혀지면서 전 세계 연구자들의 큰 관심을 받고 있다. 이 재생줄기세포는 방사선 등으로 손상된 장에서 생성되어, 기존의 손상된 장 줄기세포를 만들어내는 중요한 역할을 수행하는 것으로 알려져 있다(그림 1). 특히, 이러한 재생과정은 단순히 손상 이전 상태로 복구하는 데 그치지 않고, 더욱 건강하고 기능적으로 강화된 장 조직을 재구성할 수 있는 잠재력을 가지고 있다. 이는 만성 장질환 환자들의 회복 가능성을 높이고, 장 손상으로 인한 합병증을 줄이는 새로운 치료법 개발로 이어질 수 있어 재생의학 분야에서 중요한 돌파구로 평가받고 있다.</p>
-----------	--



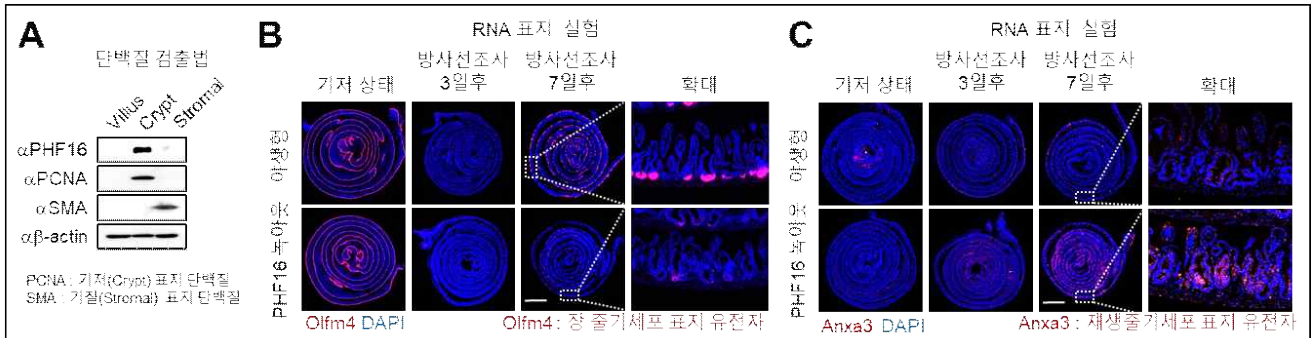
<그림 1> 장의 재생과정 모식도

<p>연구성과/ 기대효과</p>	<p>연구팀은 장의 재생 과정에서 핵심적인 역할을 수행하는 단백질 PHF16의 기능을 규명하며, 재생줄기세포와 장 줄기세포의 상호작용을 심층적으로 밝혀냈다.</p> <p>본 연구는 재생줄기세포가 장 줄기세포를 새롭게 만들어내는 과정의 핵심 기전을 규명했다는 점에서 중요한 의의를 가진다. 이를 통해 재생줄기세포의 작용 원리를 보다 심층적으로 이해할 수 있게 되었으며, 이러한 발견은 재생의학 분야에서 새로운 치료법 개발의 기반을 제공할 수 있다. 특히, 후성유전 인자가 재생줄기세포가 장 줄기세포로 분화하는 과정을 유도하는 데 중요한 역할을 한다는 점을 밝혀, 후성유전 인자를 활용한 표적 치료제 개발의 가능성을 제시하였다.</p> <p>또한, 본 연구에서 밝혀진 재생을 유도하는 분자적 기전은 장조직의 재생에 국한되지 않고, 다양한 조직에서 일어나는 재생 과정의 근본적인 원리를 이해하는 데에도 기여할 수 있을 것으로 기대된다. 이는 향후 재생의학 전반에서 폭넓게 활용될 수 있는 연구적 토대를 마련한 것이다.</p>
<p>Abstract</p>	<p>Professor Sunghee Baek's team at SNU identified PHF16 as key to intestinal homeostasis after injury. PHF16 restores the epithelium by activating RAR/RXR target genes via HBO1 histone acetylation and suppressing YAP/TAZ via CDC73 ubiquitination. Its role offers insights for gut repair therapies.</p> <p>Intestinal stem cells (ISCs) are highly vulnerable to damage, being in a constant state of proliferation. Reserve stem cells repair the intestinal epithelium following damage-induced ablation of ISCs. Here, we report that the epigenetic regulator plant homology domain (PHD) finger protein 16 (PHF16) restores homeostasis of the intestinal epithelium after initial damage-induced repair. In Phf16^{-/-} mice, revival stem cells (revSCs) showed defects in exiting the regenerative state, and intestinal crypt regeneration failed even though revSCs were still induced in response to tissue damage, as observed by single-cell RNA sequencing (scRNA-seq). Analysis of Phf16^{-/-} intestinal organoids by RNA sequencing (RNA-seq) and ATAC sequencing identified that PHF16 restores homeostasis of the intestinal epithelium by inducing retinoic acid receptor (RAR)/retinoic X receptor (RXR) target genes through HBO1-mediated histone H3K14 acetylation, while at the same time counteracting YAP/TAZ activity by ubiquitination of CDC73. Together, our findings demonstrate the importance of timely suppression of regenerative activity by PHF16 for the restoration of gut homeostasis after acute tissue injury.</p>
<p>Journal Link</p>	<p>https://www.cell.com/developmental-cell/fulltext/S1534-5807(24)00492-1</p>

■ 본문

PHF16: 장 손상 회복의 열쇠를 찾다

장 손상 치료와 재생 의학 분야에서 주목할 만한 새로운 발견이 나왔다. 연구에 따르면, PHF16이라는 후성유전인자가 장 손상 후 재생 과정에서 중요한 역할을 한다는 사실이 밝혀졌다. 특히 방사선 손상 등으로 인해 장 줄기세포가 손상되었을 때, PHF16이 줄기세포의 복구를 돕고 장 조직의 재생을 촉진하는 핵심 역할을 한다고 한다(그림 2).



<그림 2> A. PHF16의 단백질 수준을 장 상피세포와 기질 부분에서 확인함. B.C. 야생형 마우스와 PHF16녹아웃 마우스를 이용하여 방사선 조사 후 장 줄기세포와 재생줄기세포의 변화양상을 RNA 표지 실험으로 확인함.

방사선 손상 후 PHF16의 역할

연구팀은 먼저 다양한 마우스 조직에서 PHF16의 단백질 발현 수준을 비교했다. 그 결과, PHF16은 장에서 특히 높은 발현을 보였으며, 장 상피의 용모 보다 줄기세포가 많은 기저 부분에서 더 높은 수준으로 발현되었다. 이를 통해 PHF16이 장 재생 과정에서 중요한 단백질이라는 사실을 확인할 수 있었다.

PHF16이 부족하면 어떤 일이 일어나는지 살펴보기 위해서, 연구팀은 방사선에 의해 손상된 장 조직을 가진 실험쥐의 세포 데이터를 분석했다. 단일세포 RNA 시퀀싱(scRNA-seq)을 통해 PHF16 결핍이 태아 유전자(Ly6a, Anxa1 등)의 과도한 활성화를 초래하고, 이로 인해 장 재생이 제대로 이루어지지 않는다는 사실을 발견했다. 즉, PHF16이 없으면 장의 재생 과정이 손상되고 복구가 지연된다는 것이다.

PHF16의 작용 원리: 후성유전적 조절자와 유비퀴틴 접합효소로서의 역할

PHF16의 작동 메커니즘을 더 자세히 알아보기 위해 연구팀은 PHF16의 결합 단백질을 분석했다. PHF16은 HBO1이라는 히스톤 아세틸전이효소와 결합하며, 이를 통해 장 줄기세포와 전구세포와 관련된 유전자의 활성화를 조절한다. 이러한 후성유전적 조절은 장 조직의 건강과 항상성 유지에 필수적인 역할을 한다.

또한, PHF16은 E3 유비퀴틴 접합효소로서 CDC73이라는 단백질을 유비퀴틴화하여 YAP/TAZ 경로를 억제한다. 이 경로는 장 손상 시 태아 유전자의 과활성화를 유도할 수 있는데, PHF16은 이를 효과적으로 억제하여 손상된 장이 정상적으로 재생되도록 돕는다.

연구의 중요성: 새로운 치료법 개발의 기반

이번 연구는 PHF16이 장 줄기세포의 복구와 재생을 이끄는 핵심 단백질임을 보여주었다. PHF16은 줄기세포의 활성화와 분화를 조절하여 장 재생을 돕는 역할을 하며, 이러한 발견은 장 손상 치료를 위한 새로운 약물 개발의 중요한 기초를 제공한다. 특히, 후성유전적 조절과 YAP/TAZ 신호 경로 억제와 같은 기전을 활용한 표적 치료제 개발 가능성을 열었다는 점에서 의의가 크다.

이번 연구는 장 손상 치료뿐만 아니라 다른 조직에서의 재생 과정에도 응용될 수 있는 잠재력을 지니고 있어 재생 의학 전반에 걸쳐 중요한 전환점을 마련할 것으로 기대된다.

□ 연구결과

이 연구는 과학기술정보통신부한국연구재단 기초연구지원사업(개인집단연구)의 지원으로 수행되었으며, 서울대학교(백성희 교수), 기초과학연구원(IBS, 구본경 단장), POSTECH(김종경 교수), 가천의과대학(김익수 교수) 등 총 4개의 연구팀이 공동으로 참여하여 진행되었다.

연구결과는 세계적인 과학저널 셀(Cell)의 자매지인 디벨롭먼트 셀(Developmental cell)에 12월 2일 [Cover 및 Featured article](#)로 소개되었다(그림 3).

Volume 59, Issue 23 p3089–3105.(e7), December 02, 2024

Dual function of PHF16 in reinstating homeostasis of murine intestinal epithelium after crypt regeneration

Jun-Yeong Ahn^{1,2,9}, Somi Kim^{3,9}, Chang Rok Kim^{1,2}, Ji-Hyun Lee⁴, Jong Min Kim^{1,2}, Thomas M. Klompstra⁴, Yoon Ha Choi⁵, Yoon Jeon⁵, Yongwoo Na², Jong-Seo Kim^{2,6}, Yuki Okada⁷, Ho Lee⁵, Ik Soo Kim^{8,*}, Jong Kyoung Kim^{3,*}, Bon-Kyoung Koo^{3,4,*}, and Sung Hee Baek^{1,2,10,*}

(*Developmental Cell*, 59(), doi:10.1016/j.devcel.2024.08.009.)

장은 장 줄기세포가 손상으로 소멸하더라도 이를 재생하는 능력을 가지고 있다. 이 과정에서 세포의 분화와 역분화가ダイナミック하게 이루어지며, 이러한 분화 과정은 후성유전학적 조절에 의해 정밀하게 조율된다. 따라서 후성유전학적 메커니즘을 정확히 이해하는 것은 재생의학 연구에 있어 매우 중요하다.

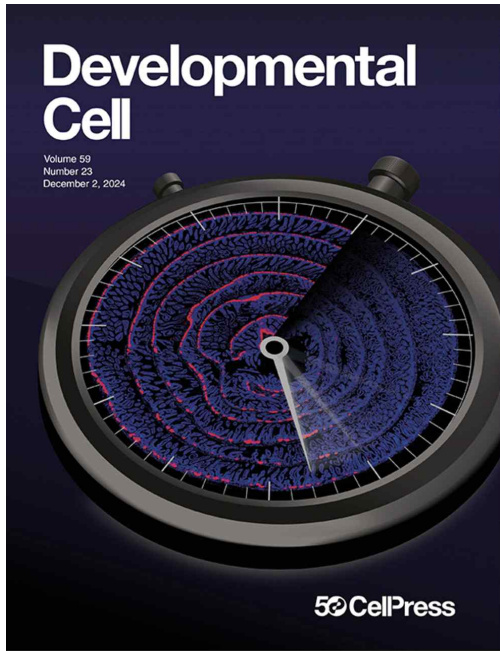
□ 용어설명

장 줄기세포 : 장의 창자음 부분에 위치한 줄기세포로 장의 형태를 유지하게 함.

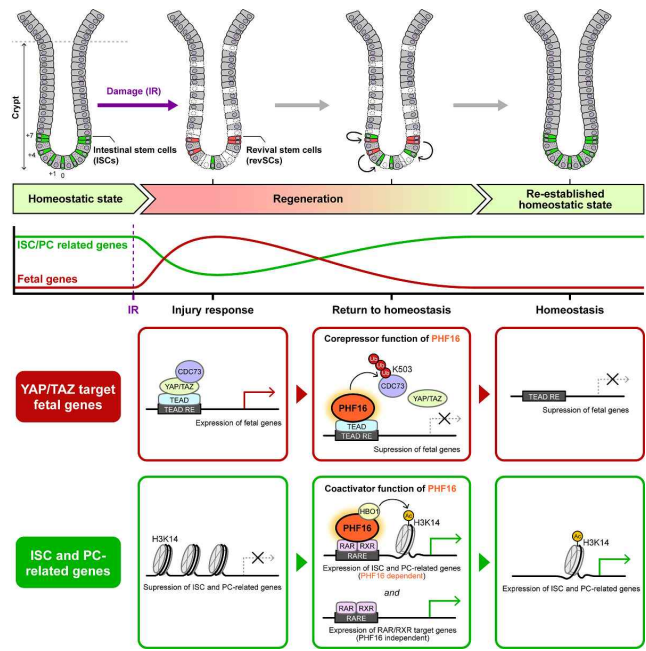
재생 줄기세포 : 장 줄기세포가 손상되어 없어지게 되었을 시 나타나 장 줄기세포를 만들어내는 역할을 함.

전구세포 : 장 줄기세포의 유지에 필요한 영양물질 및 성장호르몬을 분비하는 세포.

□ 그림설명



<그림 3> Developmental cell cover



<그림 4> Graphical abstract

PHF16은 장 손상 반응의 적시 종료와 재생 완료를 조절하는 데 중요한 역할을 합니다. PHF16은 HBO1 복합체와의 상호작용을 통해 분화 유전자의 발현을 촉진하는 동시에, CDC73의 E3 리가제로 작용하여 태아 유전자의 발현을 억제하는 역할을 수행합니다 (그림 4).

□ 연구책임자

- 성 명 : 백성희
- 소 속 : 서울대학교 생명과학부 교수
- 연락처 : 02-880-4413, sbaek@snu.ac.kr

- 성 명 : 구분경
- 소 속 : 기초과학연구원 유전체교정연구단 단장
- 연락처 : 042-878-8310, koobk@ibs.re.kr

- 성 명 : 김종경
- 소 속 : 포항공과대학교 생명과학과 교수
- 연락처 : 054-279-2353, blkimjk@postech.ac.kr

- 성 명 : 김익수
- 소 속 : 가천대학교 의과대학 교수
- 연락처 : 032-899-6586, iksookim@gachon.ac.kr

□ 연구자

- 성 명 : 안준영
- 소 속 : 서울대학교 생명과학부 박사후연구원
- 연락처 : 02-880-4413, ajuny1213@snu.ac.kr

- 성 명 : 김소미
- 소 속 : 포항공과대학교 생명과학과 박사과정
- 연락처 : 02-279-8604 ksomi47@postech.ac.kr