

보도자료



서울대학교
SEOUL NATIONAL UNIVERSITY

보도일시	즉시
	2024. 12. 27.(금)
문의	연구단장/연구책임자 약학대학 이병훈 교수(02-880-9182) / 교신저자
	연구단/연구진 최유진 교수 (대구가톨릭대, 053-850-3618) / 공동 제1저자

■ 제목/부제

제목	<i>샤페론 매개 자가포식과 Sort1의 연결고리 규명을 통한 지방간의 다중표적 치료법 가능성 제시</i>
부제	<i>자가포식 활성화를 통한 지방간 치료제 개발 가능성 제시</i>

■ 요약

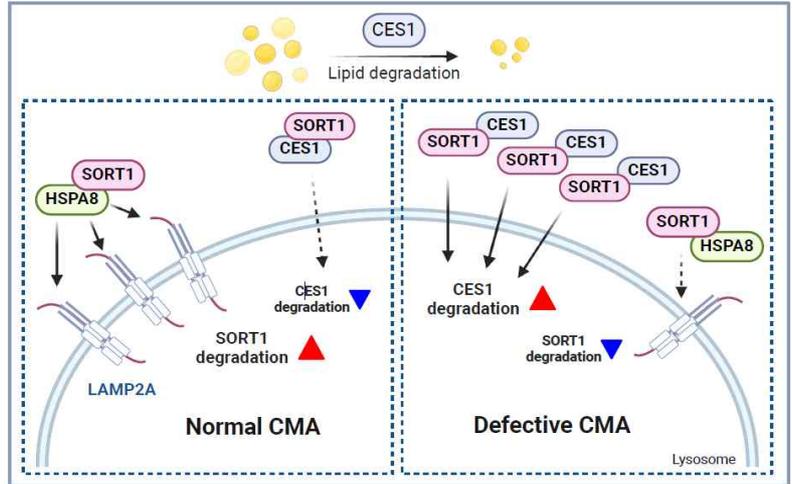
연구 필요성	지방간 질환은 현대인의 건강을 위협하는 주요 질환이나 단일 표적을 통한 치료제 개발은 효과적이지 못해 세계적으로 혁신적 신약개발에 어려움을 겪고 있음. 따라서 본 연구진은 하나의 약물이 여러 개의 표적에 작용할 수 있는 다중표적 약물개발을 위한 연구를 수행해 왔으며 그 결과 샤페론 매개 자가포식(Chaperone-Mediated Autophagy; CMA)의 활성화가 다중 표적을 조절할 수 있고 이를 통해 효과적으로 지방간 치료제를 개발할 수 있는 가능성을 확인하였음. 본 연구의 목적은 CMA의 활성화를 통해 직접 영향받는 단백질과 기능을 밝혀 치료제 개발을 위한 도구로 활용하기 위함임.
연구성과/ 기대효과	SORT1(Sortilin 1)의 주요 기능 중 하나는 간에서 중성지방을 분해하는 효소인 CES1(carboxyesterase 1)을 lysosome에서 분해시키는 것임. 본 연구에서는 SORT1이 CMA의 기질이라는 것을 밝혔으며, 지방간 동물모델에서 CMA가 억제되어 SORT1이 축적되면 CES1이 분해되어 지방이 축적된다는 사실을 확인하였음. 본 연구결과는 지방간의 새로운 병리기전을 제공할 뿐아니라 지방간 치료제 개발의 혁신적 접근법을 제시했다는 의미가 있음 본 연구결과는 세포생물학 분야 최상위 저널인 Autophagy (2024 IF 14.6)에 게재되었음
Journal Link	https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/15548627.2024.2435234

■ 본문

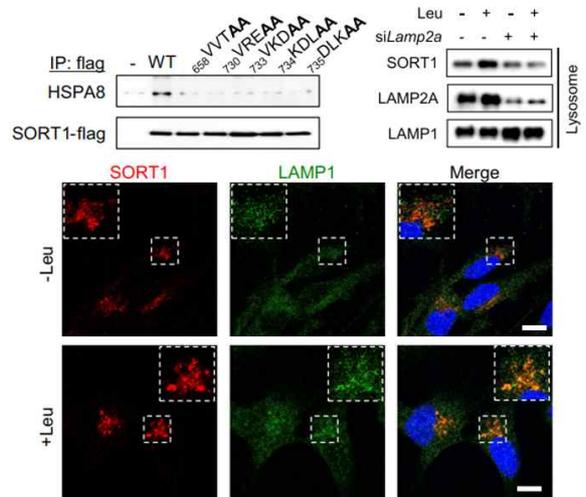
□ 개요

○ 서울대학교 약학대학 이병훈 교수 연구진은 중성지방을 포함한 지질 대사에 중요한 역할을 하는 SORT1(sortilin 1) 단백질이 샤페론 매개 자가포식(Chaperone-Mediated Autophagy, CMA)을 통해 조절되며, 이 과정이 간의 지방 대사에 중요한 영향을 미친다는 사실을 밝혀냈음.

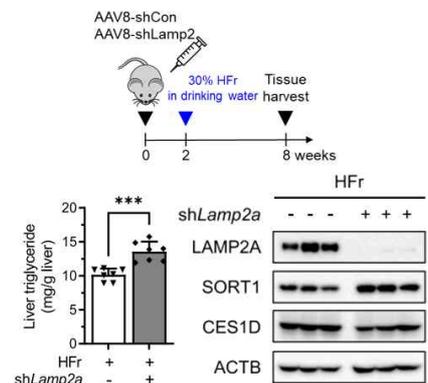
즉, 지방간 질환처럼 CMA 조절기구가 정상적으로 작동하지 않는 경우 간의 지방분해효소인 CES1이 과도하게 분해되어 간에 지질축적이 일어날 수 있음을 실험적으로 확인하였음.



○ CMA는 세포 내 불필요하거나 손상된 단백질을 선택적으로 인식하여 리소좀으로 운반한 뒤 분해하는 시스템임. 연구팀은 CMA의 핵심 요소인 LAMP2A와 HSPA8 단백질을 억제했을 때, SORT1이 간세포 내에 과도하게 축적된다는 사실을 발견하였음. 추가로 SORT1 서열에서 HSPA8에 결합하는 5개의 KFERQ-like motif가 확인되었고, 이 서열의 돌연변이가 HSPA8과의 결합을 방해한다는 결과를 얻음. 연구 결과를 기반으로 CMA가 SORT1 단백질을 분해하는 데 필수적이라는 점이 확인되었음.



○ 또한, SORT1이 과다 축적되면 간에서 중성지방을 분해하는 CES1(carboxylesterase 1) 단백질의 분해를 가속화해 지방 축적을 증가시킨다는 점도 밝혀냈음. 흥미롭게도, CMA의 활성을 높여 SORT1의 분해를 촉진하면 CES1의 기능이 복원되고, 간세포에 지방이 축적되는 것을 방지할 수 있었음. 동물 실험 결과에서도 CMA의 활성 증가가 고과당 식이로 유발된 지방간 증상을 완화하는 데 효과적이었음.



○ 연구진은 이 발견이 지방간 질환의 새로운 치료법 개발에 중요한 단서를 제공한다고 강조했다. 현재 지방간 치료는 주로 식이 조절과 운동에 의존하고 있지만, 이번 연구를 통해 CMA를 활성화하거나 SORT1을 표적으로 삼는 약물을 개발하면 더욱 효과적인 치료법을 마련할 수 있을

것으로 보임. 이번 연구는 지방간 질환의 병리학적 원인을 심층적으로 이해하는 데 기여했을 뿐 아니라, 간 건강을 위한 새로운 접근법을 열어갈 수 있는 가능성을 제시하고 있음.

□ 기타

○ 본 연구는 세종과학펠로우십, 대학중점연구소 지원사업, 중견연구, 선도연구센터, 피부건강·증진 기반기술 개발사업의 지원을 받아 수행되었음.

□ 연구자

- 성 명 : 이병훈 (교신저자)
- 소 속 : 서울대학교 약학대학 약학과 / 종합약학연구소
- 연락처 : 02-880-9182 / lee@snu.ac.kr

- 성 명 : 최유진 (공동 제1저자)
- 소 속 : 종합약학연구소 / (현) 대구가톨릭대학교 약학부 조교수
- 연락처 : 053-850-3618 / youjinchoi@cu.ac.kr

- 성 명 : 남윤아 (공동 제1저자)
- 소 속 : 서울대학교 약학대학 약학과 / (현) LG 화학 연구원
- 연락처 : yoona1013@lgchem.com

