



**국제엠바고**를 준수하여 주시기 바랍니다  
**2019. 4. 4.(목) 03:00**부터 보도하여 주시기 바랍니다.

문의 : 연구진 연락처 (02-880-4178)  
연구책임자 생명과학부 김진홍 교수 (02-880-4177) / 교신저자  
연구진 강동현 (02-880-4178), 신중권 / 공동 제1저자

## 퇴행성관절염, 활성산소에 의한 마이크로RNA를 막아라

사이언스 증개의학誌 게재, 활성산소에 의한 연골세포의 노화가 결정적 단서

- 국내 연구진이 노화와 퇴행성관절염 간의 직접적인 연결고리를 밝혀내 관절염을 치료할 실마리를 찾았다. 국내 연구진으로 구성된 서울대학교 생명과학부와 보라매병원 공동연구팀 (제1저자 강동현, 신중권 서울대 생명과학부 학생)은 그간 나이가 들면서 발생하는 것으로 알려졌지만 정확한 원인이 밝혀지지 않았던 퇴행성관절염의 원인을 밝혔다. 이들은 활성산소에 의한 연골세포의 노화가 마이크로RNA의 한 종류인 miR-204를 증가시켜 연골이 퇴행된다는 사실을 최초로 밝혀냈다. 서울대학교 생명과학부 김진홍 교수 연구팀이 IBS RNA 연구단 김빛내리 단장, 서울대학교 보라매병원 강승백, 장종범 교수 연구팀과 함께 수행한 이번 연구는 한국연구재단 원천기술개발사업 바이오의료기술개발사업 등의 지원으로 수행되었으며, 연구결과는 세계적 학술지 사이언스誌의 의학전문분야 자매지인 Science Translational Medicine에 4월 3일자로 게재되었다.
- 퇴행성관절염(골관절염)은 오래전부터 노인성 질환으로 인식되어왔지만 노화와 질병간 직접적인 연결고리는 밝혀지지 않고 있다. 따라서 고령화에 따라 환자 수가 증가하고 있음에도 불구하고 수술이나 통증완

화치료 이외에 근본적인 치료방법이 없는 실정이었다. 본 연구팀은 그동안 알려지지 않았던 연골 노화의 원인을 밝혀내었다. 활성산소가 세포의 DNA를 손상시키고 연골세포를 늙게 만든다는 것이다. 더 나아가 노화된 연골세포에서 연골을 파괴하는 마이크로RNA인 miR-204가 만들어져 퇴행성관절염이 일어난다는 사실을 세계 최초로 밝혔다. 또한 전 임상 연구를 통해 관절염이 유도된 생쥐에서 miR-204를 표적으로 하는 치료제의 약효를 검증하여 실질적인 퇴행성관절염 치료제를 개발하기 위한 단초를 제시했다.

- 본 성과는 나이가 들면서 활성산소가 연골세포의 DNA를 손상시켜 세포를 늙게 만들고, 연골퇴행을 유발하는 마이크로RNA를 생성해 퇴행성관절염을 유발하는 새로운 신호전달체계를 규명하였다는 데 그 의의가 있으며, 나이가 들면서 퇴행성관절염이 많이 발생하는 수수께끼를 풀었다고 평가할 수 있다.
  
- 서울대학교 생명과학부 김진홍 교수는 “노인성 관절염을 생물학적으로 제어하고 치료하는 단초가 될 연구라고 생각한다” 며 “활성산소와 마이크로RNA를 표적으로 하여 효율적인 관절염 치료제를 개발하는 데 널리 활용될 것으로 기대한다” 고 설명했다.

[붙임] 1. 연구결과 2. 용어설명 3. 그림설명 4. 연구진 이력사항

# 연구 결과

## Stress-activated miR-204 governs senescent phenotypes of chondrocytes to promote osteoarthritis development

Donghyun Kang\*, Jungkwon Shin\*, Yongsik Cho, Hyeon-Seop Kim, Young-Ran Gu, Haedong Kim, Kwon Tae You, Moon Jong Chang, Chong Bum Chang, Seung-Baik Kang, Jong-Seo Kim, V. Narry Kim, and Jin-Hong Kim  
(Science Translational Medicine, *in press*)

### 1. 연구 배경

퇴행성관절염은 인구의 고령화에 따라 발병률이 급증하고 있는 대표적인 근골격계 퇴행성 질환으로, 연골조직이 점진적이고 비가역적으로 닳아 없어져 걸을 때마다 통증을 유발하고 근골격계의 움직임을 제한하여 삶의 질을 크게 떨어뜨린다.

퇴행성관절염 환자의 연골이 얇아지는 이유는 연골 분해가 증가함과 동시에 연골 기질의 합성이 감소하여 연골 기질의 항상성이 망가지기 때문으로 알려져 있다. 따라서 연골의 분해를 억제하면서도 합성을 유지하여 연골의 양을 유지하는 것이 퇴행성관절염의 진행을 막는 데 있어 매우 중요하다. 하지만 현재까지 연골 기질을 보존하여 퇴행성관절염을 근본적으로 치료하는 방법이 개발되고 있지 않은 실정이다. 실제로, 수술적 방법을 제외하면 통증 완화를 위해 항염증제나 히알루론산, 글루코사민과 같은 연골보호제를 사용하지만 연골의 퇴행이나 연골생성 촉진 및 재생유도 등에는 그 효과가 확립되지 않았다.

### 2. 연구 내용

연구팀은 노화에 따른 연골세포의 변화를 확인하기 위하여 연골세포의 세포노화에 따라 발현이 증가하는 비번역성 small RNA를 선별하였다. 다양한

연골조직을 분석한 결과, 마이크로RNA의 한 종류인 miR-204의 발현이 노화성 연골조직과 퇴행성관절염 환자의 연골조직에서 크게 증가하는 것으로 나타났다. 세포 수준에서 miR-204는 DNA 손상을 유도한 연골세포의 세포노화에 따라 발현이 크게 증가하는 것으로 나타났다. 또한, miR-204는 연골세포에서 연골 기질의 합성체계를 구성하는 다수 유전자의 발현을 동시에 저해해 연골 기질의 합성을 크게 감소시키면서도 세포노화분비표현형(SASP)의 발현에 기여하여 연골퇴행을 촉진하였다.

실제로 전임상 실험을 통해 관절염 유도수술을 수행한 생쥐에 miR-204를 전달하면 퇴행성관절염이 매우 심하게 일어나는 점을 발견하였다. 또한 생쥐의 무릎 관절에 miR-204를 전달하는 것만으로도 자발적으로 연골퇴행이 일어나 퇴행성관절염이 나타남을 확인하였다. 반대로, miR-204의 저해제인 안티미어-204(antimiR-204)라는 oligonucleotide 저해제를 무릎 관절에의 억제여 miR-204의 기능을 저해하였을 때 관절 연골의 양이 증가하고 염증매개인자의 발현이 감소하는 등 퇴행성관절염의 진행이 종합적으로 개선되는 현상을 밝혔다.

### 3. 기대효과

본 연구는 퇴행성관절염의 위험요소로 여겨지던 노화에 의해 연골퇴행이 유도되는 생물학적 기전을 밝혀냈다. 특히 현재까지 밝혀지지 않은 연골세포에서의 새로운 신호전달체계를 규명함으로써 퇴행성관절염의 새로운 표적을 확립하였고 보다 효과적이고 용이한 치료법 개발의 실마리를 제공할 것이 기대된다. 이와 같은 연골퇴행의 분자적 조절 기전의 규명은 연골퇴행을 근본적이고 종합적으로 제어할 새로운 약제의 개발과 치료기술의 상용화로 국민 복지향상에 크게 기여할 것이다.

# 용 어 설 명

## 1. 사이언스 중개의학誌 (Science Translational Medicine)

- 사이언스 중개의학誌는 미국과학진흥회 (AAAS, American Association of the Advancement of Science)에서 주관하는 저널로 세계적 권위의 학술지인 사이언스誌의 중개의학 분야 전문 자매지이다.
- 2017년도 IF는 16.710이며 Medicine, Research & Experimental (의학, 연구 및 실험) 분야 저널(133개) 중 2위, 세포생물학 분야 저널(190개) 중 9위이다.

## 2. 퇴행성관절염 (Osteoarthritis)

- 퇴행성관절염은 관절을 보호하는 연골의 감소나 퇴행성 변화로 인해 관절연골이 파괴되고 극심한 통증이 발생하는 질환이다.
- 퇴행성관절염의 병리적 원인은 아직까지 명확하게 밝혀져 있지 않으나, 노화와 같은 생득적 요인 또는 비만 및 외상 등의 기계적 요인에 의해 발생하는 것으로 알려져 있다.

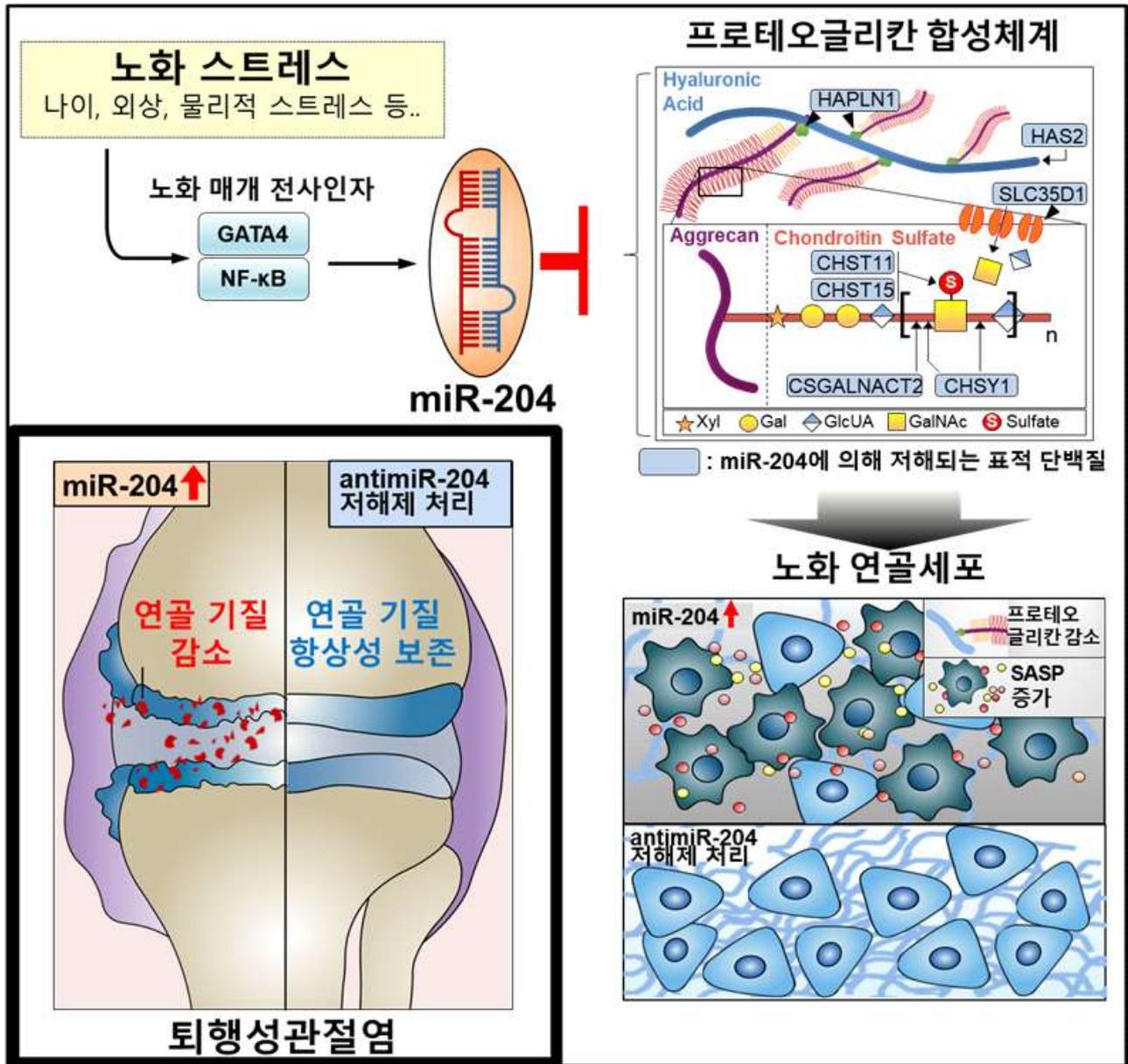
## 3. 마이크로RNA (microRNA)

- 세포 내에서 유전자 발현을 조절하는 약 22개 뉴클레오티드 길이의 짧은 RNA로, 세포의 분화, 성장, 사멸 등 생명현상에 관여한다. 주로 표적 mRNA에 결합하여 분해를 유도하거나 단백질 번역을 저해함으로써 표적인자의 발현을 감소시킨다. 하나의 마이크로RNA는 수백 가지의 다른 표적 mRNA를 조절할 능력이 있으며, 마이크로RNA 생성과 조절에 이상이 생기면 다양한 질병이 발생하는 것으로 알려져 있다.

## 4. 세포의 노화 (Cellular senescence)

- 세포노화란 DNA가 복구되지 못할 정도의 큰 스트레스를 받은 세포가 더 이상 분열하지 않는 상태로 남아있는 비가역적 증식 상태를 의미한다. 개체의 노화에 따른 텔로미어의 결실, DNA 복제 오류, 활성 산소 및 자외선 등 강한 에너지에 의한 DNA 손상 등이 세포노화를 유도하는 원인이다. 인간의 노화에 따라 장기들의 기능이 약화되고 질병이 발생할 확률이 높아지는 이유는 조직을 구성하는 세포들의 세포노화 때문인 것으로 알려져 있다.

# 그림 설명



나이, 외상, 물리적 스트레스와 같은 노화 스트레스를 받은 연골세포는 miR-204를 비정상적으로 높게 발현한다. 이러한 miR-204는 프로테오글리칸 합성을 저해하고 SASP 발현에 기여하여 연골세포가 합성하는 연골의 기능을 감소시킨다. 안티미어-204 (antimiR-204)를 이용하여 miR-204의 기능을 저해한 연골세포에서 프로테오글리칸의 합성이 회복되고 세포노화가 저해된다. 또한 안티미어-204를 무릎에 주입한 퇴행성관절염 마우스는 연골 기질의 항상성이 보존되고 퇴행성관절염의 진행이 현저히 감소한다. 위 그림은 노화 스트레스에 의해 발현되는 miR-204가 퇴행성관절염을 심화하는 메커니즘을 도식화한 것이다.

## 연구자 이력사항 [제1저자]

### 1. 인적사항

- 소 속 : 서울대학교 생명과학부 강동현
- 전 화 : 02-880-4178
- E-mail : kangd@snu.ac.kr



### 2. 학력

- 2011 - 2015 광주과학기술원 학사

### 3. 경력사항

- 2015 - 현재 서울대학교, 박사과정

## 연구자 이력사항 [제1저자]

### 1. 인적사항

- 소 속 : 서울대학교 생명과학부 신중권
- 전 화 : 02-880-4178
- E-mail : sjk0104@snu.ac.kr



### 2. 학력

- 2010 - 2016      충북대학교 학사
- 2016 - 2019      서울대학교 석사

## 연구자 이력사항 [교신저자]

### 1. 인적사항

- 소 속 : 서울대학교 생명과학부 김진홍(조교수)
- 전 화 : 02-880-4177
- E-mail : jinhkim@snu.ac.kr



### 2. 학력

- 2001 - 2005 미국 University of Minnesota 학사
- 2005 - 2010 미국 Caltech 박사

### 3. 경력사항

- 2010 - 2010.10 미국 Caltech 박사후 연구원
- 2010 - 2014 광주과학기술원 생명과학부 연구교수
- 2014.9 - 현재 서울대학교 생명과학부 조교수