

Bio Discovery

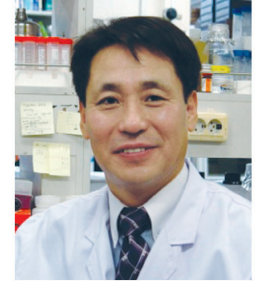
New Drug Target

mARD1A225 유전자의 암 성장 및 전이 억제 역할 규명

Roles of arrest-defective protein 1(225) and hypoxia-inducible factor 1alpha in tumor growth and metastasis

J Natl Cancer Inst (SCI IF 14.9) 2010년 3월 게재

암세포가 증식하여 커다란 암 조직이 형성 되게 되면 암 조직내부까지 혈관을 통한 산소공급이 원활하게 일어나지 않아 산소가 부족하게 되는 저산소 상태(hypoxia)가 되는데, 암 세포는 이를 극복하기 위해서 새로운 혈관을 생성하는 혈관 내피세포 성장인자(VEGF, vascular endothelial growth factor)를 만드는 HIF-1 α (hypoxia-induced factor-1 α) 단백질을 안정화시킨다. 산소 공급이 잘되는 상태에서는 mARD1A²²⁵가 HIF-1 α 단백질을 아세틸화 시켜 분해시킨다. 본 연구는 mARD1A²²⁵를 많이 생산하는 유전자 변형 쥐를 만들어 생체의 암 조직에서 저산소증이 발생하여도 HIF-1 α 단백질의 분해가 촉진됨으로써 혈관 내피세포 성장인자(VEGF) 생성이 줄어들어 암 세포의 성장 및 전이가 억제 된다는 새로운 작동 원리를 밝힌 것이다.



오구택 교수
(이화여대)

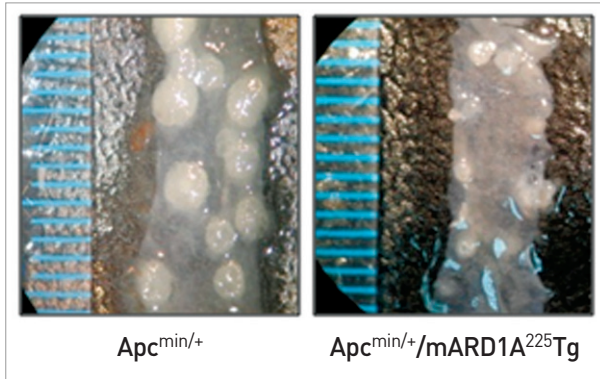
직장암을 일으키는 유전자변형 모델 쥐(Apc^{Min/+}; 유전자 적중 쥐)에 mARD1A²²⁵ 유전자를 많이 발현 시키면, 종양의 발생이 억제된다는 것을 알아냈다(그림 1). 또한, 연구팀은 사람의 위암 세포주와 쥐 흑색종(melanoma) 세포주에 mARD1A²²⁵를 많이 발현 시킨 후 쥐에 이식하면 저산소 상태에서도 HIF-1 α 의 분해가 촉진되어 혈관 내피세포 성장인자의 생산이 감소함으로써 혈관 생성이 되지 않아 종양의 성장과 전이가 억제된다는 사실도 발견하였다(그림 2).

mARD1A²²⁵는 HIF-1 α 단백질의 532번째 아미노산인 라이신(K)을 아세틸화하여 분해를 촉진하는데 라이신을 아르기닌(R)으로 바꾸면 아세틸화가 일어나지 않아 분해되지 않고 HIF-1 α 단백질이 안정화 된다고 알려져 있다. 따라서 본 연구에서는 HIF-1 α 단백질의 532번째 아미노산 라이신을 아르기닌으로 바꾼 HIF-1 α ^{K532R} 단백질이 발현되는 암 세포주를 만든 후 mARD1A²²⁵를 많이 발현하도록 하여 보았다. 그 결과 HIF-1 α ^{K532R} 단백질이 분해되지 않아 mARD1A²²⁵에 의해 억제되었던 암세포의 전이가 다시 촉진 되는 것을 관찰하였다. 본 연구의 성과는 mARD1A²²⁵ 유전자가 암의 성장 및 전이를 억제한다는 작동 원리를 생체 모델인 유전자 변형 쥐를 이용하여 규명한 것으로, mARD1A²²⁵ 유전자의 새로운 기능을 발견함으로써 암 치료기술 개발에 중요한 원천지식을 제공하였다는 점에 그 의미가 있다.





그림 1.



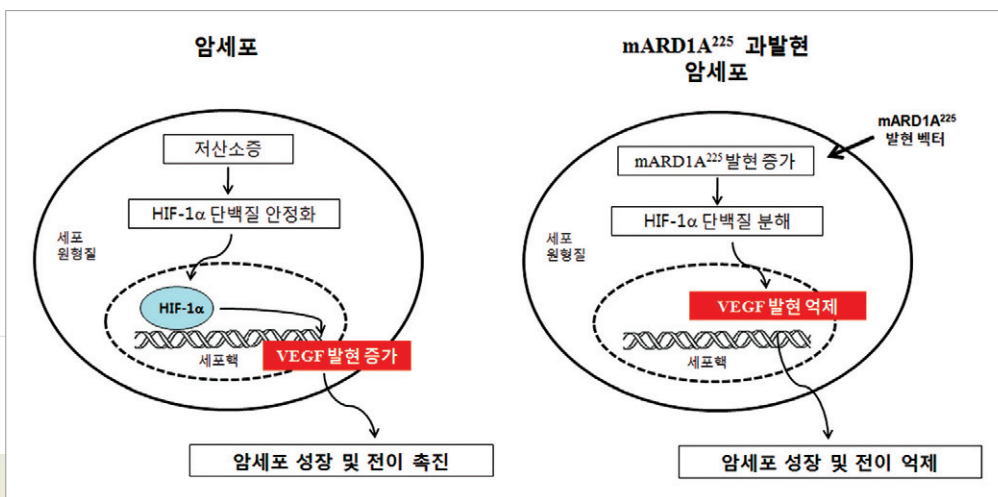
직장암을 유발하는 유전자 변형 쥐 [Apc^{Min/+} (왼쪽)]와 Apc^{Min/+}에 mARD1A²²⁵를 많이 발현 시킨 이중유전자변형 쥐 [Apc^{Min/+}/mARD1A²²⁵ (오른쪽)]의 장에 생긴 종양을 비교한 사진이다. mARD1A²²⁵ 유전자가 많아지면 직장암에 생긴 종양의 수와 크기가 줄어드는 것을 볼 수 있다.

그림 2.



마우스 흑색종 세포주(왼쪽)와 사람 위암 세포주(오른쪽)에 mARD1A²²⁵를 많이 발현시키면 암 성장이 억제되는 것을 관찰할 수 있다.

그림 3.



mARD1A²²⁵에 의한 암 성장 및 전이 억제 메커니즘 모식도이다. mARD1A²²⁵를 암세포에 많이 발현 시켰을 때 저산소증 상태에서도 HIF-1 α 의 분해가 촉진되어 혈관세포 성장인자 (VEGF) 생성이 줄어들어 암 세포의 성장 및 전이가 억제 된다.





성명 (소속)	잡지명	SCI IF	논문제목
오구택 (이화여대)	J Natl Cancer Inst	14.9	Roles of arrest-defective protein 1(225) and hypoxia-inducible factor 1alpha in tumor growth and metastasis 102(6) : 426-42 (2010. 3)
오구택 (이화여대)	Circulation	14.6	CD137(4-1BB) Deficiency Reduces Atherosclerosis in Hyperlipidemic Mice 121(9) : 1124-33 (2010. 3)
권종범 (이화여대)	EMBO J	8.3	A cooperative activation loop among SWI/SNF, g-H2AX and H3 acetylation for DNA double strand break repair <i>in press</i>
채한정 (전북대)	Mol Cell Biol	5.9	Bax Inhibitor-1 increases cell adhesion through actin polymerization: The involvement of calcium and actin binding 30(7) : 1800-13 (2010. 4)
권종범 (이화여대)	Mol Cell Life Sci	5.5	Roles of human INO80 chromatin remodeling enzyme in DNA replication and chromosome segregation suppress genome instability <i>in press</i>



공지사항

연구자 동정

■ 언론보도

오구택 (이화여대)

생리활성 유전자 'mARD1A²²⁵' 가 암세포 증식과 전이를 억제한다는 사실을 유전자 변형 쥐(GEM)를 이용해 세계 최초로 규명한 연구성과(J Natl Cancer Inst 2010. 3. 2)로 2010년 3월 3일 매일경제, 디지털타임즈, 아시아경제, mbn, YTN 등에 보도됨.

도움이 되는 정보, 힘이 되는 정보!

■ 교육과학기술부 2010년도 미래기반기술개발사업 신규 사업 추진계획 공고

1. 질환중심 글로벌 신약 후보 물질 개발 연구 사업

세부사업명	총사업기간 (단계 연구기간)	당해년도('10년)	
		연구기간	연구비(총 30억 원)
질환중심 글로벌 신약후 보물질 개발연구	2010 ~ 2014(5년) (2010 ~ 2012, 3년)	2010. 6 ~ 2011. 5	30억 내외

* 공고 및 신청기간 : 2010. 4. 2 ~ 2010. 5. 3(32일간), 18:00까지

2. 의학-첨단과학기술 융합원천기술개발 사업

분야(RFP)	총사업기간(3+2) (단계 연구기간)	당해년도('10년)	
		연구기간	연구비(총 30억 원)
의학-첨단과학기술 융합원천기술개발	2010 ~ 2014(5년) (2010 ~ 2012, 3년)	2010. 6 ~ 2011. 5	핵심중점형 : 5억 원 내외

* 공고 및 신청기간 : 2010. 4. 2 ~ 2010. 5. 3(32일간), 18:00까지

신청 자격, 신청서류, RFP 등 자세한 사항은 한국연구재단 홈페이지 (www.nrf.go.kr)를 참고 하시기 바랍니다.

연구자 여러분의 소식을 기다립니다!

사업단에 연구자 여러분의 소식을 알려 주세요. 소식지를 통해 더 많은 분들께 전해집니다.

논문, 특허 등 연구관련 실적이나 소식지에 대한 아이디어, 사업단에 대한 건의 사항이 있으면 언제든지 알려 주시기 바랍니다.

• 이나은 Tel : 042-350-8153, E-mail : nany@kaist.ac.kr