

연구진



김 재 범

서울대학교
생명과학부 교수

02-880-5852

jaebkim@snu.ac.kr

공동연구진



이 재 호



김 종 인



공 진 욱



박 윤 정



이 공



손 지 형



전 용 군



김 예 영

정부지원내용

사업명 ▼
리더연구자지원사업(과학기술정보통신부)

과제명 ▼
지방조직 리모델링에 의한 대사질환 연구

총연구기간 ▼
2011년~2020년

지방조직 리모델링에 의한 대사증후군 발병기전 연구

지방조직 : 비만과 당뇨병 극복을 위한 열쇠

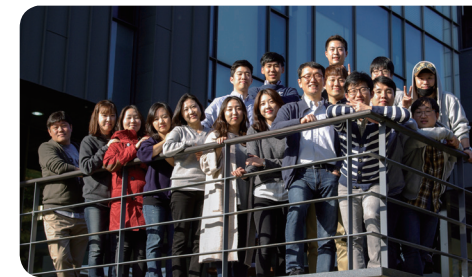
연구배경 및 필요성 _ 세계적으로 심각한 사회문제로 대두되고 있는 대사증후군

비만은 21세기 “신종 전염병”으로 일컬어질 만큼 세계적으로 심각한 사회문제이다. 국제보건기구(WHO) 조사에 따르면 2010년 과체중 및 비만 인구는 약 10억 명이며, 2030년에는 33억 명 이상으로 급증할 것으로 예상된다. 우리나라도 최근 과체중 및 비만 인구 증가와 당뇨병, 고지혈증, 고혈압 등을 포함한 대사증후군 환자가 급증하고 있기 때문에 이에 대한 사회적 대책마련과 함께 전향적 기초 연구투자를 통한 핵심 기반지식 확보가 필요하다. 대사증후군의 발병에 있어 지방조직 기능 이상이 중요하다고 제안되었으나, 지방조직과 에너지대사 제어에 대한 심층 연구가 부족하였다. 본 연구단에서 진행중인 지방조직 리모델링 연구는 기존 대사증후군 개선 및 치료의 한계점을 극복함으로써 차세대 대사증후군 치료제 개발의 새로운 패러다임을 제시할 수 있을 것이다.

기술의 내용 및 성과의 차별성 · 우수성 _ 대사증후군을 유발하는 지방조직 리모델링 기전 규명

본 연구단은 우리 몸의 에너지 항상성을 유지하는 주요 기관인 지방조직 연구를 통해 대사증후군 발병 원인을 규명하고자 한다. 고지방식이 등에 의해 체내 에너지 균형이 깨지면 지방조직 내 지방세포의 크기가 커지고 저산소 스트레스에 직면하며, 면역세포가 지방조직에 침투하는 등 기능과 형태, 구성세포 등에 다양한 변화가 일어나는 ‘리모델링’이 일어난다. 그러나 지방조직 리모델링을 매개하는 다양한 인자와 리모델링에 따른 에너지 항상성 변화에 대한 이해가 부족하다. 본 연구단은 대사증후군 발병원인 규명과 치료를 위한 핵심 기반지식을 구축하기 위하여 지방조직 리모델링을 제어하는 기전을 연구하고 있다.

유전학적 접근을 위해 예쁜꼬마선충 동물모델을 활용하여 지방조직에서 지방대사물을 분해하는 핵심 유전자를 동정하였다. 이를 통해 인슐린이 지방분해를 억제하는 현상에 대한 새로운 조절기전을 제시하였고, 이 기전이 사람을 포함하는 포유류까지 진화적으로 보존되어 있음을 밝혔다. 또한, 지방세포가 ‘지방소체’라는 세포소기관에 지질을 저장하고 이 과정에서 세포 자체의 크기 증가 수반됨을 토대로 지방세포 크기가 거대해지는 형태적 변화만으로도 인슐린 저항성이 야기될 수 있음을 최초로 보고하였다. 이와 함께, 지방세포에서 분비되는 호르몬이자 대사증후군 개선효과를 가지는 아디포넥틴의 발현량이 비만 시 DNA의 화학적 변형(DNA 메틸화)에 의해 감소됨을 밝혔다. 이밖에도 본 연구진은 비만 시 지방조직으로 침투하는 면역세포 중 가장 높은 비율을 차지하는 대식세포의 특성을 규명하였다. 대식세포의 역할과 염증 조절기전을 밝히기 위하여 대식세포에서 특정 유전자를 변형한 생쥐모델을 통해 지방조직 리모델링 제어에 의한 염증반응 및 인슐린 저항성이 개선됨을 증명하였다. 이상의 연구 결과를 통해 지방조직 리모델링의 특성을 규명하고 대사증후군 발병기전을 이해함으로써 대사증후군 개선 및 치료에 필요한 핵심 기반지식을 구축하였다.

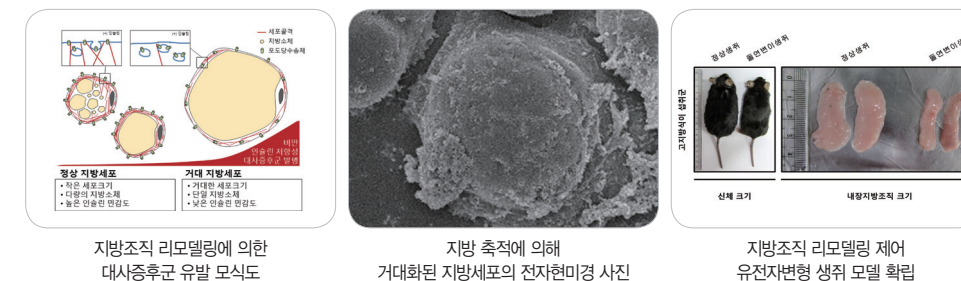


과학기술적 파급효과 _ 비만 및 대사증후군 이해에 대한 원천 기반지식 제공

전 세계적으로 비만, 당뇨병을 포함하는 대사증후군 및 대사성질환의 발병률이 증가함에도 불구하고 이에 대한 기초연구가 부족하다. 따라서 대사증후군 및 대사성질환은 보다 총체적인 분자 수준의 이해가 필요한 분야이다. 본 연구단은 지방조직을 구성하는 세포군의 변화 분석을 통하여 지방조직의 리모델링 과정을 보다 면밀히 규명하였으며 관련 기전을 분자 수준에서 밝혀냄으로써 대사증후군 치료의 새로운 방향을 제시하였다. 또한 다양한 유전자 결손 및 돌연변이 모델을 구축하여 지방조직 리모델링 제어과정의 통합적 접근을 위한 발판을 마련하였다. 본 연구단의 결과는 대사증후군 및 대사성질환의 치료법 개발을 위한 원천 기반지식을 제공할 수 있을 것이다.

경제사회적 파급효과 _ 대사증후군 개선 및 치료의 새로운 패러다임 제시

현대 사회에서 비만과 당뇨병을 포함한 대사증후군 및 대사성질환 환자는 급속도로 증가하고 있으며, 이로 인한 사회경제적 비용 부담도 기하급수적으로 늘어나고 있다. 이와 함께, 대사성질환 치료제 관련 시장 역시 지속적으로 증가하고 있으나, 아직까지 치료법이나 예방책들이 미흡한 실정이다. 본 연구단의 지방조직 리모델링을 통한 대사 조절연구는 대사증후군 및 대사성질환 치료제에 필요한 핵심 기반지식 및 연구법을 제시하며, 이를 통하여 기술 이전 및 지적재산권을 확보할 것으로 기대한다. 대사성질환 관련 치료법 개발은 미래사회에 고부가가치 기술로 이용될 수 있을 것이며, 삶의 질 향상에 기여할 것이다. 궁극적으로 지방조직 리모델링 제어에 따른 대사증후군 개선 및 대사성질환 치료의 새로운 패러다임을 제시함으로써 해당 분야를 선도할 수 있는 국제적인 경쟁력을 확보할 수 있을 것으로 기대된다.



지방조직 리모델링에 의한 대사증후군 유발 모식도

지방 축적에 의해 거대화된 지방세포의 전자현미경 사진

지방조직 리모델링 제어 유전자변형 생쥐 모델 확립

Real Story

대사증후군으로 고통받는 사람들에게 도움을 줄 수 있다는 꿈을 향한 본 연구진의 노력이 결실을 맺게 되어 큰 보람을 느낀다. 새로운 가설들을 증명해가는 매 단계마다 함께 연구하는 동료들을 신뢰하며 서로의 지식을 공유하는 지적 교류를 통해 오랜 시간을 참고 견디며 꾸준히 연구에 몰두 할 수 있었다. 앞으로도 본 연구단은 과학에 대한 열린 마음과 식지 않는 열정으로 비만과 당뇨병에 대한 지속적인 연구를 이어갈 것이다.

주요 연구개발 성과

논문 ▼

- Obesity-induced DNA hypermethylation of the adiponectin gene mediates insulin resistance. Nat Commun.(2015), 6:7585
- SREBP1c-CRY1 signaling represses hepatic glucose production by promoting FOXO1 degradation during refeeding. Nat. Commun. (2016), 7:12180

특허 ▼

- CRY1의 당뇨병 치료제 및 이를 표적으로 하는 당뇨병 치료제 스크리닝 용도 (10-2016-0143025)

용어해설

대사증후군

만성적인 대사 장애로 인하여 인슐린 저항성에 따른 비만 및 당뇨병 등 여러 가지 질환이 동시에 나타나는 증상

인슐린 저항성

인슐린이 있음에도 불구하고 혈당을 낮추는 인슐린의 기능이 떨어져있는 상황