

★ 2018. 7. 12.(목) 조간(온라인 7. 11.(수) 12:00)부터 보도하여 주시기 바랍니다.

| | |
|--|--|
| <h1>보도자료</h1> |  |
| <홍보실> 실장 김한기, 담당 장효정 ☎ 042-869-6116 | |

<자료문의> 광주과학기술원 생명과학부 다룬 윌리엄스 교수(062-715-2509)
광주과학기술원 생명과학부 정다운 연구교수(062-715-3554)

암 전이 촉진하는 세포 간 핵심신호 규명 - 면역세포가 분화해 암 전이 돕게 되는 과정 밝혀져 -

- 우리 몸을 지키는 면역세포가 ‘지킬박사’가 아닌 ‘하이드’처럼 변해 암 전이가 촉진되는 과정이 밝혀졌다. **GIST(지스트, 총장 문승현)** 생명과학부 다룬 윌리엄스 교수와 정다운 연구교수 연구팀이 암세포와 면역세포, 섬유모세포 사이의 신호 교환에 의한 암 전이 촉진 과정을 규명했다고 한국연구재단(이사장 노정혜)은 밝혔다.

- 암세포는 주변의 미세환경을 자신에게 유리하도록 조절하는 능력을 가지고 있다. 암세포를 공격해야 하는 면역세포인 대식세포도 종양 미세환경에서는 암 성장과 전이를 돕게 된다. 암세포가 주변 세포와 대화하듯이 신호를 주고받는 과정은 암의 성장·전이에서 매우 중요하지만, 너무 복잡하기 때문에 아직까지 연구가 미비한 실정이다.

- 연구팀은 암세포, 섬유모세포, 대식세포 사이의 신호 교환을 연구했다. 암세포에 의해 섬유모세포에서 분비되는 특정 신호물질이 급증하고, 그 중에서 인터루킨-6과 과립구 대식세포-콜로니 자극인자(GM-CSF)가 협동적으로 종양 촉진성 대식세포를 증가시킨 것이 밝혀졌다.

1 주요내용 설명

□ 논문명, 저자정보

| | |
|-----|---|
| 논문명 | Cancer-stimulated CAFs enhance monocyte differentiation and pro-tumoral TAM activation via IL-6 and GM-CSF secretion |
| 저자 | 다런 윌리엄스 교수(Darren R. Williams, 교신저자, 광주과학기술원), 정다운 연구교수(교신저자, 광주과학기술원), 조학립(제1저자, 광주과학기술원), 서영하(제1저자, 광주과학기술원) 로크 킨 만(Loke Kin Man, 광주과학기술원), 김선욱(광주과학기술원), 오성민(광주과학기술원), 김준형(광주과학기술원), 서지희(광주과학기술원), 김현식 박사(전남대학교병원), 이현주 교수(광주과학기술원), 김진 교수(연세대학교), 민정준 교수(전남대학교병원) |

□ 연구의 주요내용

1. 연구의 필요성

- 암세포는 자신을 둘러싼 종양 미세환경*을 자신에게 유리하도록 조절하는 능력을 가지고 있다. 또한 암세포가 발생 지점에서 벗어나 다른 기관까지 전이되는 과정에서도 이 미세환경을 이용한다. 심지어 암세포를 공격해야 하는 면역세포인 대식세포(macrophage)도 미세환경 내에서 암세포의 전이를 돕게 된다. 대식세포가 암세포를 돕는 표현형을 가지게 되는 과정에는, 암세포, 대식세포, 또 다른 세포인 섬유모세포 등 세포들 간의 신호 교환(crosstalk) 과정이 개입된다.

* 종양 미세환경 : 암 조직 주변의 다양한 세포들과 세포외기질, 사이토카인, 키모카인, 성장호르몬 등을 총칭함.

- 일종의 대화라고 볼 수 있는 이 과정은 세포끼리 접촉하여 이루어지기도 하고, 접촉하지 않고 사이토카인, 키모카인 등의 수용성 인자를 분비하여 이루어지기도 한다. 특히 후자는 암의 진행과정에 매우 중요한 역할을 한다. 다수의 세포 사이에서 이루어지는 복잡한 신호교환 과정에서 핵심적인 역할을 하는 인자를 규명하면, 신약 개발의 타겟으로서 조명을 받게 될 것이다.

2. 연구내용

- 암세포 주변에 존재하는 활성화된 섬유모세포*와 단핵구를 같이 배양하면 단핵구가 대식세포로 분화되며, M2형 TAM*이라고 불리는 종양 촉진형 대식세포의 표현형을 나타내는 것을 확인하였다. 게다가 단핵구와 암세포, 또는 단핵구와 암 연관 섬유모세포를 같이 배양할 때보다 암세포-섬유모세포-단핵구 간의 삼자간 신호 교환이 이루어지면 M2형 TAM로의 분화가 더욱 촉진된다.

* 암 연관 섬유모세포(cancer-associated fibroblast, CAF) : 종양 미세환경 내의 주요 구성요소로서, 평활근세포와 섬유모세포의 중간적 성격을 띤 myofibroblast로 불림.

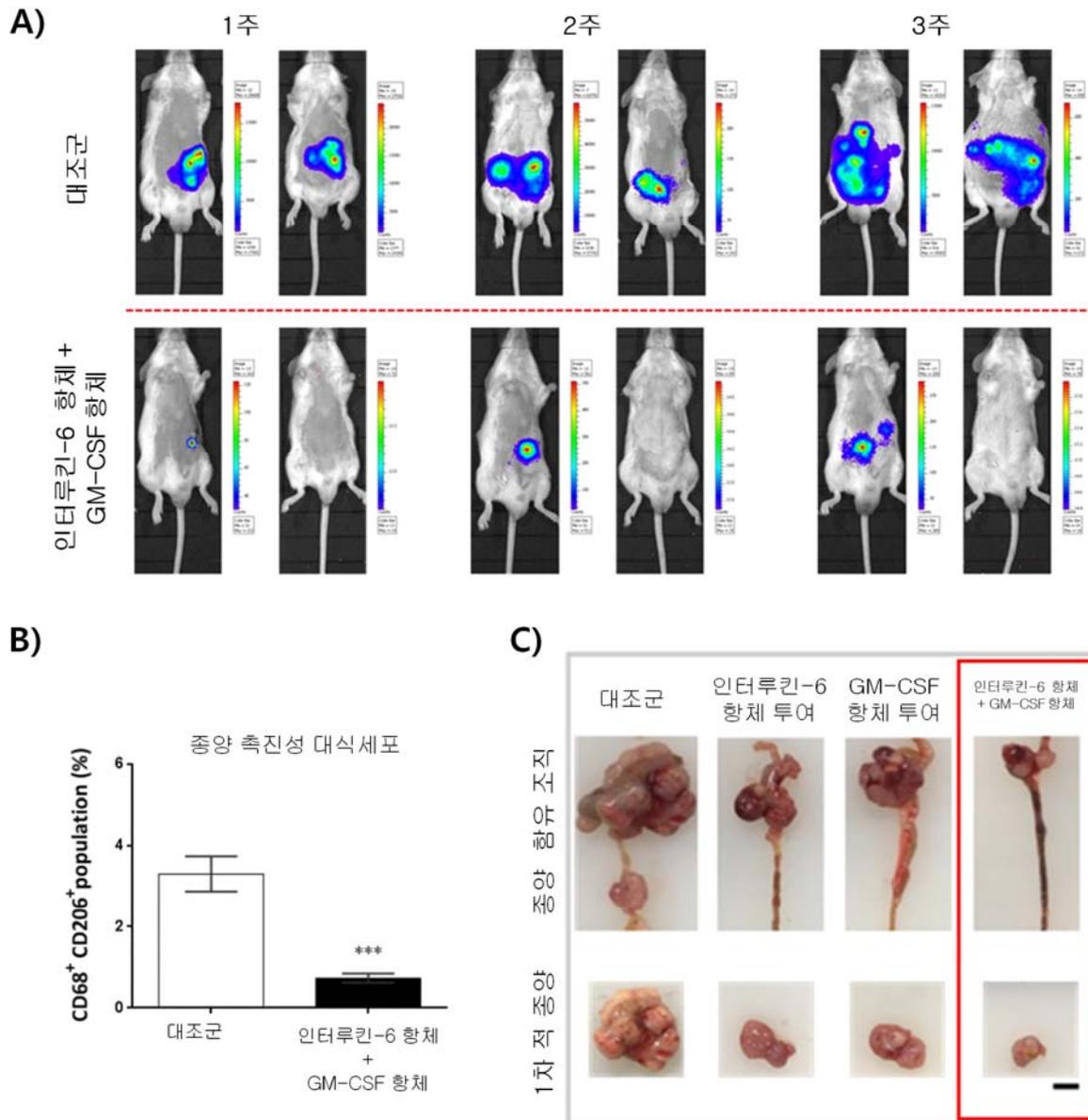
* M2형 TAM : 종양 주변 대식세포(TAM) 중에서도 암세포의 성장과 전이를 촉진하며 다른 면역세포가 암세포를 공격하는 것을 저해하는 작용을 함.

- 암세포의 자극에 의해 주변의 암 연관 섬유모세포에서 분비가 촉진되는 수용성 인자, 그 중 M2형 TAM 분화를 유도하는 인자를 추적한 결과, 인터루킨-6과 GM-CSF로 규명되었다. GM-CSF는 단핵구를 M1형 대식세포로 분화시키는 것으로 알려져 있지만, 인터루킨-6과 협동적으로 작용하여 단핵구를 M2형 대식세포로 분화시키는 것을 확인했다. 동물실험에서 이 두 가지 수용성 인자에 대한 항체를 투여하면, 6주 후 대장암의 크기가 대조군에 비해 1/10 이하의 중량으로 감소되고, 간과 폐로의 전이도 각각 대조군의 31%, 16%로 감소되었다. 또한, 종양 주변으로 침투한 M2형 TAM의 수가 현저히 줄어드는 것이 관찰되었다.

3. 연구성과/기대효과

- 종양 미세환경 내에서 상피암세포와 섬유모세포의 상호 작용에 의해 섬유모세포에서 분비되는 특정 수용성 인자가 급격히 증가되며, 그 중 인터루킨-6과 GM-CSF는 종양의 성장과 전이를 촉진하는 M2형 대식세포를 증가시킨다. 이 연구를 통해 암세포, 섬유모세포, 면역세포의 삼자간의 신호 교환에 의한 암 전이 촉진 메커니즘과 핵심 신호 교환 인자를 규명되었으며, 암 전이 억제 전략의 새로운 비전을 제시했다.

2 그림 설명

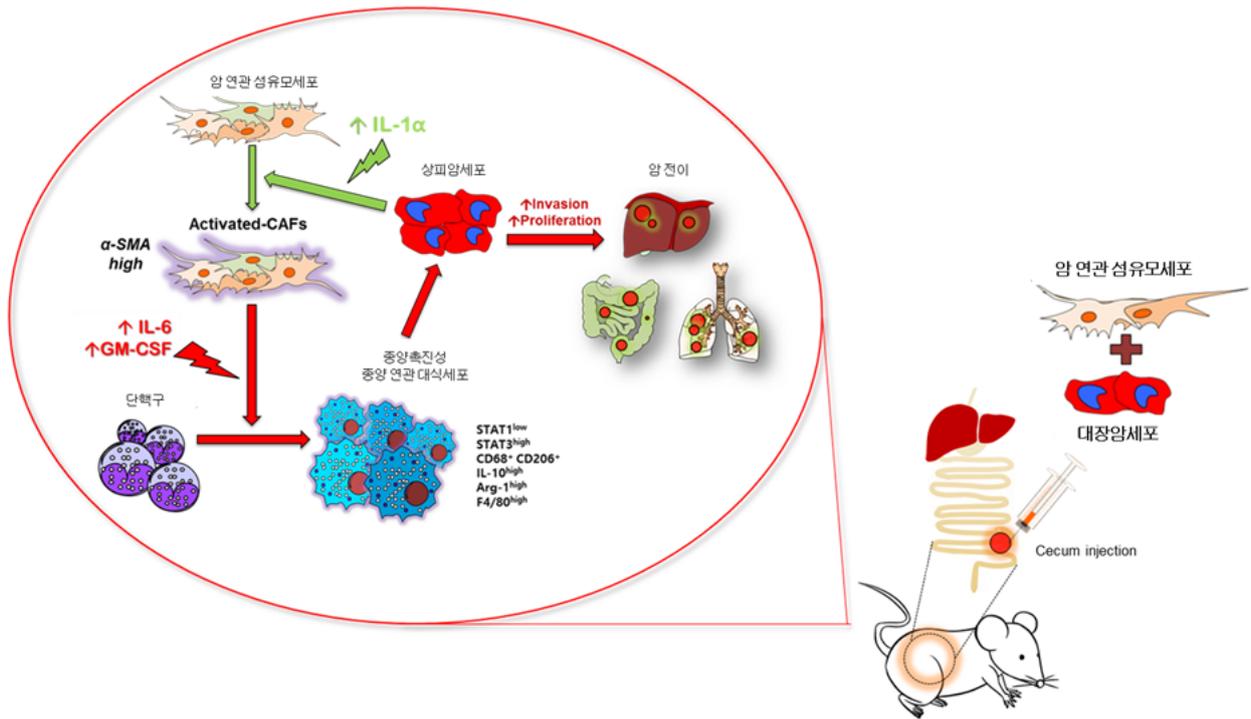


(그림1) 인터루킨-6 항체와 GM-CSF 항체를 투여했을 때 종양 크기 및 전이 감소

A) 암 이식 후 IVIS(생체이미징)로 종양을 추적한 이미지

B) 암 조직에 침투된 종양촉진성 대식세포(CD68+/CD206+)의 수가 감소되었음.

C) 마우스 모델에서 형성된 대장암 덩어리의 크기 비교 결과, 두 항체를 모두 투여했을 때 종양(빨간색 박스)은 1/10 이하로 감소되었음.



(그림2) 암세포, 대식세포, 섬유모세포 사이의 신호교환에 의한 암전이 촉진 과정

암세포 주변에 존재하는 섬유모세포(CAF)는 암세포가 분비하는 IL-1α에 의해 활성화되어, 수용성 인자들의 분비가 촉진됨. 그 중, 인터루킨-6와 GM-CSF는 단핵구가 대식세포로 분화되도록 유도하고, M2형 대식세포로 활성화시킴. M2형 대식세포는 암세포의 성장과 전이를 촉진함.

3 연구 이야기

□ 연구를 시작한 계기나 배경은?

암의 전이 문제는 항암 치료의 심각한 장애요소로서, 암세포만을 표적으로 하는 약물로서는 뛰어넘기 힘든 장벽이다. 따라서 암세포와 암세포를 둘러싼 종양 미세환경과의 상호작용을 제어할 수 있는 새로운 치료법을 개발하는 데에 관심을 갖게 되었다. 영국의 의사인 스테판 파제트(Stephen Paget) 박사는 100여 년 전 종양 미세환경의 중요성을 강조하며 암의 전이를 “seed and soil(씨앗과 토양)”에 비유했다. 암세포가 혈류를 따라 돌아다니다가 성장에 적합한 장기를 토양 삼아 다시 성장한다는 것이다. 이러한 중요성에도 불구하고 암세포와 종양 미세환경의 상호작용은 너무 복잡하기 때문에 최근에 와서야 그 실마리가 풀려가는 형편이다.

우리 연구팀은 종양 미세환경 내에서 암세포와 기질 세포인 섬유모세포의 상호 작용에 대한 논문을 2010년 International Journal of Cancer에 발표한 이래(정다운 제1저자), 종양 미세환경 내에서의 세포들 간의 커뮤니케이션 연구에 집중하게 되었다. 특히, 면역 시스템을 이용한 항암 세포 치료의 효율성을 높이기 위해서도 중요한 종양 미세환경과 면역세포의 상호 작용에 대한 연구에 집중하게 되었다.

□ 연구하면서 어려웠던 점이나 장애요소는 무엇인지? 어떻게 극복(해결)하였는지?

종양 미세환경을 구성하는 인자들은 매우 다양하다. 세포들과 세포가 분비하는 수용성 인자의 종류가 매우 다양한 점이 가장 큰 장벽이었다. 이를 뛰어넘기 위해, 단순하면서도 생체 내의 환경을 모방한 in vitro 시스템을 고안해 내는 데에 주력하였다. 그리고 in vitro 시스템에서 핵심 신호 교환 물질로서 인터루킨-6와 GM-CSF를 규명해 낸 후에는 ex vivo 시스템, in vivo 시스템 순으로 순차적인 validation을 거쳐 세포 간의 상호 작용을 규명하였다.

□ 이번 성과, 무엇이 다른가?

대식세포는 ‘지킬박사와 하이드’와 같다. 원래 암세포처럼 돌연변이를 일으킨 세포를 없애는 면역세포로서, 선천적 면역에 중요한 역할을 담당한다. 그러나 종양 미세환경에서는 암세포를 공격하지 못하고 오히려 암세포의 성장과 전이를 돕는 물질을 분비하며, T세포 등 다른 면역세포마저 방해하는 종양 촉진성 표현형(M2형 TAM) 대식세포가 증가한다. 이번 연구를 통해 암세포와 섬유모세포가 협동적으로 작용하여 대식세포를 종양 촉진형으로 유도하는 메커니즘과 핵심 신호 교환 물질을 규명하였다. 따라서 이 메커니즘을 저해하고 핵심 신호 교환 물질의 작용을 차단하면 암의 전이를 효과적으로 막을 수 있을 것이다.