

보도일시	2019. 2. 7.(목) 배포시점 부터 보도하여 주시기 바랍니다.		
배포일시	2019. 2. 7.(목)	담당부서	기초연구진흥과
담당과장	이주원(02-2110-2370)	담당자	박만석 사무관(02-2110-2373)
문의	광주과학기술원(GIST) 생명과학부 전장수 교수(062-715-2497) 전남대학교 치의학전문대학원 류제황 교수(062-530-4863)		

퇴행성관절염의 원인은 콜레스테롤!

Nature지 게재, 관절연골 콜레스테롤이 퇴행성관절염의 원인임을 밝혀

□ 전장수 교수(GIST, 총장 문승현)와 류제황 교수(전남대학교, GIST 생명과학부 석사 및 박사卒) 공동연구팀이 관절연골 콜레스테롤*이 퇴행성관절염*을 일으키는 원인임을 세계 최초로 증명했다고 과학기술정보통신부(장관 유영민)는 밝혔다.

* 콜레스테롤(cholesterol) : 지방성분의 일종으로 생명현상 유지에 필수적인 성분이지만 동맥경화나 치매 등 다양한 질병을 일으키기도 함

* 퇴행성관절염(osteoarthritis) : 관절을 보호하고 있는 연골의 손상이나 퇴행성 변화로 인해 관절연골이 파괴되고 염증과 통증이 발생하는 질환

□ 이 연구 성과는 세계 최고 수준의 국제학술지 네이처(Nature) 2월 7일자 게재되었다.

※ 논문명 : The CH25H-CYP7B1-ROR α axis of cholesterol metabolism regulates osteoarthritis

※ 주저자 : 전장수 교수 (공동교신저자, 광주과학기술원), 류제황 교수 (공동교신저자, 전남대학교), 최완수 박사 및 이규석 (공동제1저자, 광주과학기술원)

□ 관절 연골이 점진적이고 비가역적으로 닳아 없어져 유발되는 퇴행성관절염은 삶의 질을 떨어뜨리는 대표적인 퇴행성질환이지만 현재까지 명확한 발병원인이 밝혀지지 않아 근본적인 예방 및 치료방법이 개발되지 않고 있다.

- 연구팀은 정상연골에 비해 퇴행연골에서 콜레스테롤이 비정상적으로 많이 유입되어 증가하고, 그에 따라 증가된 콜레스테롤 대사산물이 일련의 과정을 거쳐 퇴행성관절염을 유발함을 밝혀냈다.
- 전장수 및 류제황 교수는 “이 연구는 퇴행성관절염이 단순히 노화에 따른 부수적인 질병이 아니라 동맥경화처럼 콜레스테롤 대사에 의해 능동적으로 유발되는 대사성 질환임을 밝혀낸 것”이라며 “퇴행성관절염의 예방 및 치료법 개발에 새로운 실마리를 제공할 것으로 기대된다”라고 연구의 의의를 설명했다.
- 이 연구 성과는 과학기술정보통신부 기초연구지원사업(개인연구·집단연구)의 지원으로 수행되었다.

- <참고자료> :
- | | |
|-------------|-------------|
| 1. 논문의 주요내용 | 2. 연구결과 개요 |
| 3. 연구이야기 | 4. 용어설명 |
| 5. 그림설명 | 6. 연구자 이력사항 |

논문의 주요 내용

□ 논문명, 저자정보

- 논문명 : The CH25H-CYP7B1-ROR α axis of cholesterol metabolism regulates osteoarthritis
- 저자정보 : 전장수 교수(교신저자, GIST), 류제황 교수(교신저자, 전남대), 최완수 박사(제1저자, GIST), 이규석(제1저자, GIST), 송원현(전남대), 고정태(전남대), 양지예(GIST), 곽지선(GIST), 김효은(GIST), 김슬기(GIST), 손영옥(GIST), 남호정(GIST), 진일정(GIST), 박지용(GIST), 김지연(GIST), 박인영(한림대), 홍정임(한림대), 김현아(한림대), 전철홍(원광대)

□ 논문의 주요 내용

1. 연구의 필요성

- 관절연골이 점진적이고 비가역적으로 닳아 없어짐으로서 유발되는 퇴행성관절염은 삶의 질을 떨어뜨리는 대표적인 퇴행성질환이다.
- 그러나 현재까지 퇴행성관절염의 명확한 발병원인이 밝혀지지 않아 근본적인 치료방법이 개발되지 않고 있는 실정이다.

2. 연구 내용

- 연구팀은 생쥐를 통한 실험에서 고농도 콜레스테롤 식이요법이 퇴행성관절염의 진행을 촉진하고 정상연골에 비해 퇴행연골에서 콜레스테롤이 비정상적으로 많이 유입되어 증가됨을 확인하였다.
- 퇴행 연골세포에서 증가된 콜레스테롤은 CH25H 및 CYP7B1 이라는 콜레스테롤 수산화 효소*에 의해 옥시스테롤*로 변환되고, 생성된 25-HC 및 7 α 25-HC라는 옥시스테롤은 전사인자*인 ROR α 를 활성화시켜 연골기질을 분해하는 다양한 효소들의 발현을 유도하여 연골조직을 파괴함을 밝혀냈다.

* 콜레스테롤 수산화 효소(cholesterol hydroxylase): 콜레스테롤을 옥시스테롤로 전환시키는 효소 단백질

- * 옥시스테롤(oxysterol) : 콜레스테롤 수산화 효소에 의해 생성되는 다양한 종류의 콜레스테롤 대사산물
- * 전사인자(transcription factor) : 세포내에서 유전자의 발현을 조절하는 단백질

3. 연구 성과

- 지금까지 발병원인이 불명확하던 퇴행성관절염이 콜레스테롤에 의해 유발됨을 세계 최초로 밝혔다
- 이 연구는 퇴행성관절염이 단순히 노화에 따른 부수적인 질병이 아니라 동맥경화처럼 콜레스테롤 대사에 의해 유발되는 대사성 질환임을 밝혀낸 것이며, 본 연구 결과는 퇴행성관절염의 예방 및 치료법 개발에 새로운 실마리를 제공할 것이다.

연구 결과 개요

1. 연구배경

- 관절 연골조직이 점진적이고 비가역적으로 닳아 없어짐으로서 유발되는 퇴행성관절염은 삶의 질을 떨어뜨리는 대표적인 퇴행성질환으로서 노령화 사회에서 큰 사회적 경제적 문제를 야기하고 있다.
- 그러나 퇴행성관절염이 단순히 노화에 의해 연골조직이 닳아 없어지는 질병이라는 인식으로 인해, 현재까지 명확한 발병원인이 밝혀지지 않아 근본적인 치료방법이 개발되지 않고 있다.
- 최근 들어서는 다양한 관점에서 퇴행성관절염의 발병원인을 규명하고자 하는 노력이 시도되고 있다. 그 중 하나가 콜레스테롤과 퇴행성관절염 발병이 상관관계가 있을 것이라는 가설이지만, 아직까지 이 가설은 증명되지 않고 있는 실정이다.

2. 연구내용

- 연구팀은 생쥐에서 고농도의 콜레스테롤 식이요법이 퇴행성관절염의 진행을 촉진시키고, 사람 및 동물의 정상연골에 비해 퇴행연골에서 콜레스테롤의 양이 비정상적으로 증가해 있는 것을 확인하여, 콜레스테롤과 퇴행성관절염 발병 간의 높은 상관성을 확인하였다.
- 세포 내 콜레스테롤의 양은 세포 내로의 유입, 세포 밖으로의 유출, 그리고 합성 등에 의해 일정하게 유지 된다. 연구팀은 사람 및 생쥐의 정상 연골세포에 비해 퇴행 연골세포에서 콜레스테롤이 비정상적으로 많이 유입되어 증가함을 확인하였다. 퇴행 연골세포에서 증가된 콜레스테롤은 CH25H 및 CYP7B1이라는 콜레스테롤 수산화효소(cholesterol hydroxylase)에 의해 옥시스테롤(oxysterol)로 변환되고, 생성된 옥시스테롤(oxysterol)은 전사인자(transcription factor)인 ROR α 을 활성화시켜 연골기질을 분해하는 다양한 효소들의 발현을 유도하여 연골조직을 파괴함을 밝혀냈다.

- 연구팀은 콜레스테롤 수산화 효소(cholesterol hydroxylase)인 CH25H 및 CYP7B1 또는 ROR α 전사인자(transcription factor)가 결핍된 유전자 조작 생쥐에서는 퇴행성관절염의 발병이 현저히 억제되고 반대로 이들 유전자를 관절연골에 과발현하거나 이들 유전자가 과발현된 유전자조작 생쥐에서는 퇴행성관절염이 현저히 증가함을 규명하였으며, 사람에서도 CH25H-CYP7B1-ROR α 축에 의한 퇴행성 관절염 발병 기전이 작동할 개연성을 증명하였다.
- 결론 : 이 연구를 통해 퇴행성관절염이 단순히 노화에 따른 부수적인 질병이 아니라 동맥경화처럼 콜레스테롤 대사에 의해 유발되는 대사성 질환임을 세계 최초로 규명

3. 기대효과

- 퇴행성관절염은 가장 흔한 퇴행성질환(관절질환)으로서 발생빈도는 60세 이상 세계인구의 약 30%로 추정되고 우리나라의 경우 급속한 인구의 고령화로 인해 사회적·경제적으로 큰 문제를 야기할 것으로 예측되고 있다. 그러나 현재까지 인공관절 수술과 같은 수술적 방법이나 소염진통제에 의한 통증완화 등에 그치고 있고, 근본적인 예방이나 치료방법은 개발되지 않고 있다.
- 퇴행성관절염은 세계인구의 10~15%, 국내에만 약 441만명의 환자가 있으며 고령화 사회에서 연평균 4%의 증가 추세이다. 또한 국내외 관절염 시장은 지속적으로 성장하여 세계적으로 406억 달러 규모의 막대한 시장가치를 형성할 것으로 예측된다.
- 본 연구의 결과에 의하면 관절연골에서 콜레스테롤의 유입을 차단하거나, CH25H 및 CYP7B1에 의한 콜레스테롤 대사의 억제, 또는 전사인자(transcription factor)인 ROR α 의 활성억제 등은 모두 퇴행성관절염을 억제함이 증명되었다. 따라서 본 연구의 결과, 즉 CH25H-CYP7B1-ROR α 를 축으로 하는 콜레스테롤 대사에 의한 퇴행성관절염의 발병이라는 결과는 퇴행성관절염의 예방 및 치료법 개발에 새로운 실마리를 제공할 것이다.

★ 연구 이야기 ★

□ 연구를 시작한 계기나 배경은?

퇴행성관절염이 단순히 노화에 의해서 연골조직이 닳아 없어지는 질병이 아니라, 비정상적 생명현상에 의해 능동적으로 유발되는 과정이라는 것을 증명하고 싶었다. 그 중에서도 생명유지에 필수적이지만 다른 한편으로는 동맥경화나 치매 등의 퇴행성 질환을 유발하는 것으로 잘 알려진 콜레스테롤과 퇴행성관절염과 상관관계를 밝히고 싶었다.

□ 연구 전개 과정에 대한 소개

콜레스테롤이 퇴행성관절염과 연관이 있을 것이라는 가설은 있었지만 이에 대한 증거는 없었다. 연구팀은 먼저 콜레스테롤과의 관계를 밝히기 위해 생쥐에서 고농도 콜레스테롤 식이요법이 퇴행성관절염을 심화시키며, 퇴행연골에서 콜레스테롤이 비정상적으로 증가해 있음을 확인하였다. 둘 간의 밀접한 연관성을 확인한 후 본격적으로 연구를 시작하게 되었다. 특히 콜레스테롤이 퇴행성관절염을 일으키는지, 그렇다면 어떠한 기전으로 퇴행성관절염을 일으키는지를 밝히게 되었다.

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

비록 선행 가설들은 있었지만 콜레스테롤이 퇴행성관절염을 유발할 것이라는 생각 그 자체가 쉽지 않은 결정이었다. 그러나 위에서 밝힌 바와 같이 콜레스테롤과 관절염과 상관성을 확인한 후에는 모든 에너지를 쏟아 부을 수 있었다.

콜레스테롤에 의한 퇴행성관절염 조절기전을 규명하기 위해서는 다양한 종류의 유전자 조작 생쥐가 필요하여 엄청난 연구비가 소요되는 매우 힘든 연구기간이었지만 다행히 과학기술정보통신부의 개인 기초연구사업 등의 지원이 있어 가능하였다.

무엇보다 실험동물을 이용한 퇴행성관절염 실험은 한번 수행에 4개월 정도 소요되는 매우 긴 인고의 기간이지만 이를 슬기롭게 극복한 참여연구자에게 감사함을 잊을 수는 없다.

□ 이번 성과, 무엇이 다른가?

퇴행성관절염이 단순히 노화에 따른 부수적인 질병이 아니라 동맥경화처럼 콜레스테롤 대사에 의해 능동적으로 유발되는 대사성 질환임을 증명한 세계 최초의 연구결과이다. 따라서 우리 연구팀에서 밝힌 CH25H-CYP7B1-ROR α 를 축으로 하는 콜레스테롤 대사에 의한 퇴행성관절염의 발병이라는 결과는 향후 퇴행성관절염의 예방 및 치료법 개발에 새로운 실마리를 제공할 것으로 기대한다.

□ 꼭 이루고 싶은 목표와, 향후 연구계획은?

기회가 된다면 우리 연구팀에서 밝힌 CH25H-CYP7B1-ROR α 를 축을 표적으로 하는 치료제를 개발해서 보다 용이하고 효과적인 퇴행성관절염 치료법을 제시함으로써, 건강한 고령화 사회가 되는데 이바지 하고 싶다.

용 어 설 명

1. 네이처誌 (Nature)

- 네이처(Nature)誌는 이공학 분야 최고의 학술지로서 학술지표 평가 기관인 Thomson JCR 기준 영향지수 (impact factor 41.577)를 가지고 있다.

2. 관절연골

- 관절조직에서 뼈의 말단을 둘러싸므로써 기계적 힘에 대해 완충작용을 하고 뼈 사이의 마찰을 줄여줌으로써 관절의 움직임을 용이하게 해주는 역할을 한다.

3. 퇴행성관절염

- 관절연골 조직의 퇴행과 연골아래 뼈의 구조적 변화를 동반하는 질병

4. 연골퇴행

- 퇴행성관절염에서 연골퇴행은 가장 특징적인 병리현상으로서, 연골세포에 의해 발현되는 MMP와 ADAMTS와 같은 연골기질 분해효소에 의해 일어난다. 이와 같은 기질 분해효소는 연골기질 (extracellular matrix)을 직접적으로 분해하여 연골을 파괴하게 된다.

5. 연골기질분해효소

- 연골을 이루는 콜라겐 등을 직접적으로 분해하는 효소로써 MMP와 ADAMTS등이 대표적이다.

6. 콜레스테롤 수산화효소(CH25H와 CYP7B1)

- CH25H는 산화·환원 효소의 일종으로 콜레스테롤을 기질로 사용하며, 콜레스테롤을 25-hydroxycholesterol(25-HC)이라는 옥시스테롤(oxysterol) 형태로 산화시키는 역할을 한다.
- CYP7B1은 산화·환원 효소의 일종으로 25-HC을 기질로 사용하며, 25-HC을 7α 25-hydroxycholesterol(7α 25-HC)이라는 옥시스테롤(oxysterol) 형태로 산화시키는 역할을 한다.

7. 옥시스테롤(Oxysterol)

- 콜레스테롤의 대사과정 중 산화효소나 친산화물질에 의해서 생성되는 산화성 대사물질로서 콜레스테롤 항상성 조절, 지질대사 조절, 자가탐식작용, 그리고 세포사멸과 같은 다양한 생물학적 과정에서 중요한 역할을 한다고 알려져 있음

8. 전사인자 ROR α

- 콜레스테롤 및 콜레스테롤 대사산물인 옥시스테롤(oxysterol)과 결합하여 활성화되는 전사인자(유전자의 발현을 조절하는 단백질)로 콜레스테롤 대사 및 일주기리듬 관련 유전자들의 발현을 조절함이 알려져 있다.

그림 설명

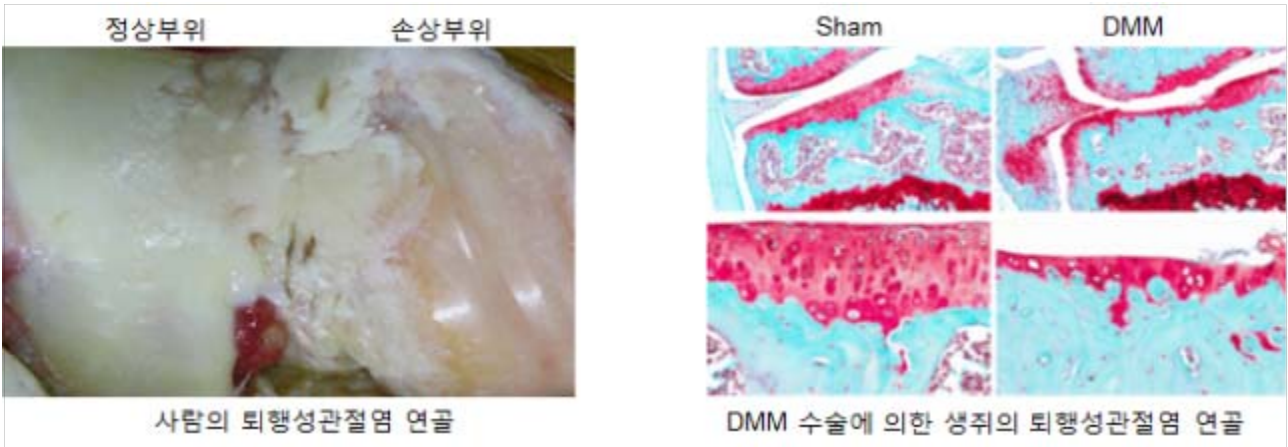


그림 1. 퇴행성관절염의 퇴행연골 이미지

(왼쪽) 사람의 퇴행성관절염 연골. 사진의 왼쪽부위는 정상연골이 남아 있고 오른쪽 부위는 연골이 완전히 마모되어 아래쪽 뼈가 노출되어 있다.

(오른쪽) 생쥐모델의 퇴행성관절염. 생쥐에서는 DMM 수술로 사람의 경우와 유사한 퇴행성관절염을 유도할 수 있다. 대조군(Sham)에서는 적색으로 나타난 온전한 연골조직이 보이나 DMM 수술을 한 경우 연골조직이 파괴되어 있음을 볼 수 있다.

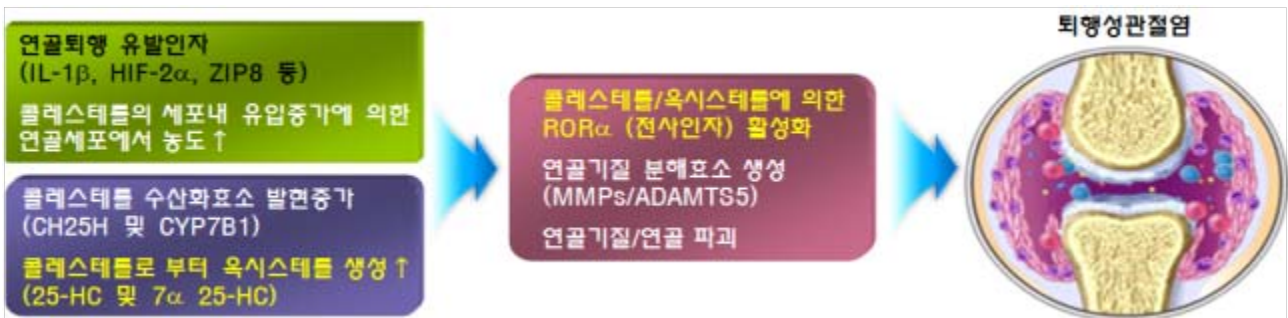


그림 2. 콜레스테롤에 의한 퇴행성관절염 유발 모식도

- ① 관절 연골세포에서 연골퇴행 유발인자인 IL-1 β 등의 염증성 사이토카인이나 HIF-2 α 및 ZIP8 등의 세포내 인자는 콜레스테롤의 세포내 유입을 증가시키고, 동시에 콜레스테롤 수산화효소(CH25H 및 CYP7B1)의 발현을 증가시킨다.
- ② 증가된 콜레스테롤은 콜레스테롤 수산화효소(CH25H 및 CYP7B1)에 의해 옥시스테롤(oxysterol)로 변환된다.
- ③ 생성된 옥시스테롤은 전사인자(transcription factor)인 ROR α 를 통해 연골기질 분해효소의 발현을 유도하여 연골을 파괴한다.