

도약연구사업(구 창의도약) 최종보고서

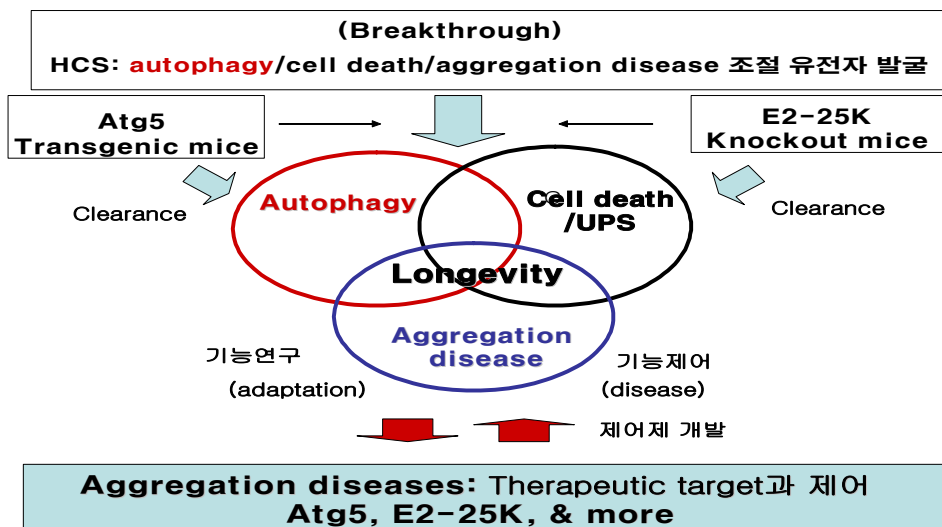
① 부처사업명(대)	기초연구사업		보안등급(보안, 일반)	일반
② 사 업 명(중)	중견연구자지원사업		공개가능여부(공개, 비공개)	비공개
③ 세부사업명(소)	도약연구사업			
④ 과제성격(기초, 응용, 개발)	기초	④-1 실용화 대상여부(실용화, 비실용화)		비실용화
⑤ 과 제 명	국 문	<u>A</u> utophagy와 <u>A</u> poptosis network을 통한 인간 <u>A</u> ggregation disease 제어		
	영 문	Human aggregation disease associated with <u>A</u> utophagy, <u>A</u> poptosis, and <u>A</u> ggregation		
⑥ 주관연구기관	서울대학교 산학협력단			
⑦ 협동연구기관				
⑧ 주관연구책임자	성 명	정 용 근	직급(직위)	교수
	소속부서	생명과학부	전 공	분자생물/세포사멸

□ 연구의 개요 및 필요성

(1.1) 연구의 목적

최종목표

노화(aging)과정에서 autophagy/non-apoptotic autophagic cell death를 통한 biological adaption과 이의 부적절한 조절이 응집질환(aggregation disease), 특히 치매(Alzheimer’s disease), 헌팅턴 병(Huntington disease), 뇌졸중(Ischemic disease), 프리온 병(Prion disease) 등에 기여하는 분자적 과정을 Atg와 E2-25K를 포함하는 유전자 발굴과 in vitro, in vivo mouse 연구를 통해 이해하고자한다. 이를 바탕으로 노화과정에서 발생하는 aggregation disease의 새로운 약물개발을 위한 drug target을 제시하고, 그 활성을 제어하고자 한다. 최종목표를 위한 세부적 연구목표는 다음과 같다.



(연구목표의 도식도)

세부목표

- Autophagy, cell death, 그리고 ageing process의 분자기전 규명을 통한 aggregation disease의 pathogenesis를 이해하고자 한다. 이를 위해 본 연구실에서 성공적으로 set-up하여 활용 중인 high contents screening (cDNA, shRNA)으로 autophagy, cell death, aggregation disease 조절 신규 유전자를 창의적 핵심아이디어로 다수 발굴(>10)하고 그 기능을 규명하고자 한다. 이러한 연구를 통해 각 pathway 매개인자를 발굴하고 pathway network map을 작성한다.

- UPS와 autophagy, cell death에서 key 역할을 하는 주요 유전자 (Atg, E2-25K, 신규유전자 등)의 transgenic mouse와 knockout mouse를 ageing, autophagy, cell death와 aggregation조절 관점에서 분석한다. 또 추가 신규 발굴유전자에 대해 in vivo 기능과 관련 질병모델, 인간 질병에서 발현이상을 조사 하고자 한다. 그리고 치매(APP/dTau), 헌팅턴(Htt-Q), ALS 등 aggregation 질병 동물모델과의 double transgenic/knockout mouse 연구를 통하여 disease modifier로서의 새로운 개념을 확보하고자 한다.

- 이러한 연구를 통하여, aggregation disease에서 신규 druggable target을 도출하고, 이의 활성을 제어할 제어제 (small compound)를 high throughput screening, structure-based drug design으로 발굴하고자 한다.

(1.2) 연구의 필요성

[과학기술적 문제]

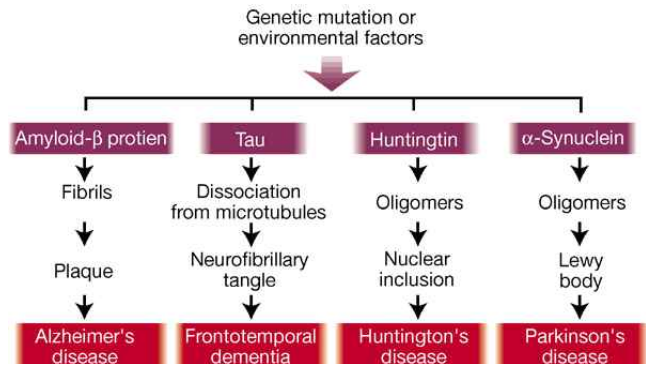
- 노화연계 질환 (aggregation disease의 중요성) 연구의 중요성

1. 새로운 정의(aggregation diseases)로 분류되는 주요 노화성 질환:

(1-1) Aggregation diseases (응집질환)의 정의 및 분류:

이 group에 속하는 대표적 질병은 인간의 노화과정 중에 발생하는 대표적 질병인 치매(Alzheimer's disease AD), 헌팅턴 병(Huntington's disease, HD), 파킨슨 병(Parkinson disease, PD), Prion disease 등이 있으며(그림 1), ALS, ischemic damage도 이 group과 밀접히 연계된 질병으로 분류된다.

이러한 분류는 이 group의 질병들이 보이는 공통된 특징 때문으로, 병의 주요 원인이 되는 단백질들이 세포내에서 aggregation되는 특징이 있기 때문이다. 이러한 aggregation은 아직 그 특징이 잘 알려져 있지 않지만, 이것들이 축적되며 병의 유발을 일으키는 pathogene로 작용하기에 그 중요성이 매우 크다.

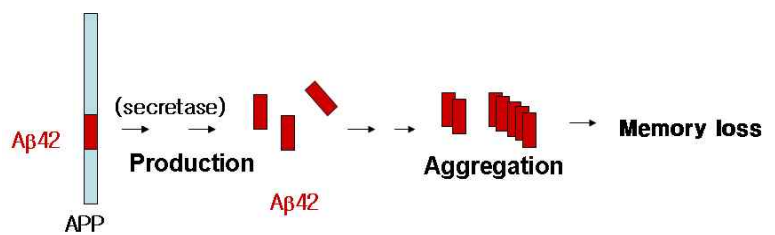


(그림 1) Aggregation disease의 종류와 주요 원인

(1-2) 질병의 원인과 pathogenic aggregation

1-2-1 치매 (AD에서 amyloid hypothesis):

치매의 주요 원인은 amyloid hypothesis에 기인하며, 많은 노력이 아밀로이드(APP) processing product인 amyloid beta42 (Ab42)의 생산억제에 대한 치료제 개발로 연구의 초점이 맞추어져 왔다. 그러나 이 Ab42 생산에 대한 제어는 각각의 특이적 장애물 때문에 치료제 개발측면에서 어려움을 겪고 있다. 반면, Ab42는 생성된 Ab42가 oligomer, fiber를 형성하며 치매의 기억력 상실에서 그 pathogenic role이 중요하고 인식되고 있다(그림 2). 따라서 생산억제 뿐만이 아니라, 생성된 Ab42가 이러한 aggregation(amyloid plaque)을 형성하지 못하게 억제하거나, 생성된 aggregates를 제거하는 과정 또한 치매 치료에 중요한 target으로 자리매김하고 있다. 한 예로, amyloid aggregate를 제거하는 passive immunotherapy, active immunotherapy가 임상 3상에 가 있으며 (2008. 3. Alzheimer's meeting at Keystone), 효과적인 치매 치료제로 각광을 받고 있는 것도 같은 맥락이다.

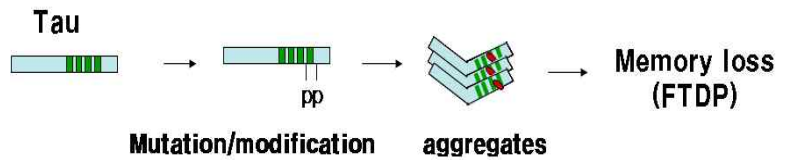


(그림 2) 치매 병에서 Ab42 aggregates(oligomer)의 중요성

1-2-2 치매(AD에서 Tau hypothesis)

Tau는 microtubule-binding protein으로 cargo transport에 중요한 기능을 하고 있다. 그러나 돌연변이나 stress 등에 의한 phosphorylation 등의 modification은 Tau 단백질이 microtubule로부터 분리되게 하고 세포내에서 aggregates(tangle)를 형성하게 된다(그림 3). 이러한 tangle은 치매환자의 뇌에서 발견되는 주요 특징 중의 하나로, gain-of-function 이나

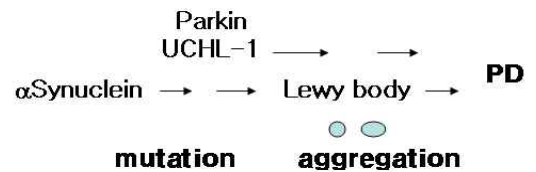
loss-of-function 기작에 대해 아직 논란은 있으나, memory loss 등의 dementia에 critical factor가 되고 있음은 분명하다. 아직 aggregation의 기작의 이해와 제어에 대한 연구는 초기 단계로, 질병 target으로 주목받기 시작하고 있다 (2008. 3. Alzheimer's meeting at Keyston).



(그림 3) Tau 단백질의 modification과 aggregates에 의한 dementia

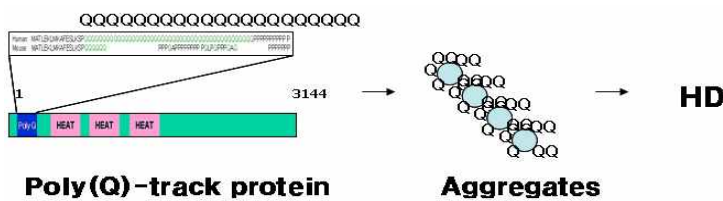
1-2-3 파킨슨 병(PD에서 a-synuclein, Parkin)

파킨슨 병의 주요 특징 중의 하나로, 돌연변이 a-synuclein이 oligomer를 형성하고 신경세포에서 aggregation된 Lewy body를 들 수 있으며, 이는 PD에서 pathogenic hallmark로 간주되고 있다(그림 4). 또한 ubiquitine/proteasome system (UPS)에 관련된 E3 ligase인 Parkin이나 deubiquitination enzyme인 UCHL-1의 돌연변이도 세포내부에서 pathogenic 단백질에 대한 분해를 못하여 세포내부에 protein aggregates를 축적하게 되어 병의 원인 제공을 하고 있다. 그러나 아직 이러한 aggregates에 대한 이해와 조절은 극히 비미하다.

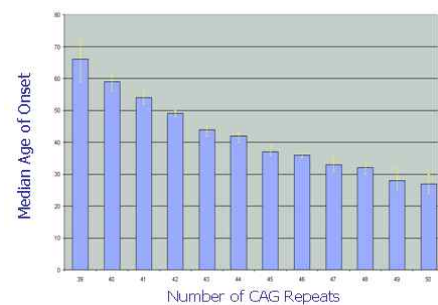


1-2-4 헌팅턴 병(HD)

헌팅턴 병 등 polyQ(CAG repeat)을 포함하고 있는 단백질 (그림 4) 파킨슨병에서 protein aggregates 축적 (Huntingtin: Htt) 등은 Q (glutamic acid)의 길이에 따라 단백질이 세포내에서 aggregates를 형성하는 특성이 있다(그림 5). HD 등의 질병과 pathologic하게 연계된 polyQ 단백질(Q 100개 이상)들은 헌팅턴 병의 주요 원인으로 간주되며, aggregates를 조절하는 연구가 주요 연구의 한축을 형성하고 있다. Htt-polyQ track의 증가와 발병시기가 반비례하고(그림 6), 증가된 돌연변이 polyQ track이 핵 안에서 aggregation됨으로써 신경세포에 toxic하다는 보고가 많이 발표되었으며, Drosophila 모델에서 anti-aggregation peptide를 발현했을 경우 응집에 의한 neurodegeneration을 지연시키고 lethality를 벗어나게 한다. 이러한 연구는 aggregate의 조절이 HD의 제어에 중요함을 제시하고 있다.



(그림 5) 헌팅턴 병에서 PolyQ의 aggregation과 질병



(그림 6) PolyQ의 길이와 HD 발병시기

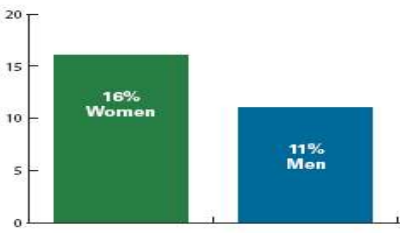
1-2-5 광우병(Prion disease)

PrP 단백질의 돌연변이에 의한 pathogenesis 또한 aggregation disease의 중요한 예가 된다. PrP 단백질의 구조적 변화는 aggregation을 유도하고 그 결과 neuronal disorder가 발생하나, 아직 분자기작은 잘 밝혀지지 않아 치료제 개발에 어려움을 겪고 있다. 이 경우에도 aggregation을 조절하는 signal의 규명은 매우 중요하다.

2. 고령화시대에 급속히 증가하며 질환의 대부분을 차지하는 주요 개념: 질환 극복이 문제

우리는 지금 65세 이상의 노인이 급속히 증가하는 고령화 시대에 살고 있다. 이러한 면 때문에 노화관련 질병은 그 비율 면에서 급속히 증가하고 있다. 미국에서는 5,000,000명이 치매 병을 앓고 있으며, 매 71초당 1명의 치매환자가 발생하고 있다(그림 7). 현재 국내만 하더라도 평균 80세인 여성의 치매 발병율은 30%에 이른다(그림 8). 이외에도 파킨슨 병, 뇌졸중까지 포함하면 그 비율은 매우 높고 가파르게 증가하고 있다. 따라서 이러한 질병은 급히 연구되고 치료제 개발이 되어야 할 것들이다.

Percentage of People Age 71+ with Dementia by Gender, ADAMS, 2002.

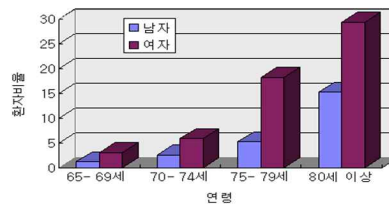


Source: Plassman, BL; Langa, KM; Fisher, GG; Heeringa, SG; Weir, DR; Ofstedal, MB; et al. "Prevalence of Dementia in the United States: The Aging, Demographics, and Memory Study." *Neuroepidemiology* 2007;29:125-132.

(그림 7) 2007년도 미국에서 치매 발병율

65세이상 노인 8.3%가 치매!

한국인의 성별, 연령별 치매 환자 비율



고령화사회로 변화되면서 점차 치매가 사회적인 주요 문제로 제기되고 있으며 치매의 예방 및 치료를 위한 집중적이며 조직적인 연구가 이루어져야 한다.

(그림 8) 한국인 치매 발병 빈도

3. Aggregation 질환의 이해 부족; 새로운 연구의 시작을 필요로 하는 문제점

위에서 언급한 aggregation disease은 고령화 사회에서 환자가 급속히 증가하고 있으며, 주요 노인성질환의 대부분은 차지하고 있지만, 그 예방과 치료에 대해서는 특별한 진전이 이루어지고 있지 못하다.

(3-1) 기존의 접근방법에 의한 치료제 전무: 새로운 패러다임의 연구 window를 필요

위에서 언급한 질환은, 이미 각각 질병 특유의 질병의 원인들이 밝혀지고 있다. 예로 치매의 경우, amyloid 생성을 억제하려는 방향, 그리고 tau의 경우 hyper-phosphorylation을 억제하려는 연구가 진행 중이나 아직 성공적이지 못하며, 헌팅턴, 파킨슨, 그리고 prion disease에서도 상황은 비슷하다. 따라서 이는 급속히 증가하는 이들 질병에 대해 새로운 패러다임의 연구 window를 필요로 한다.

(3-2) 이러한 노인성 응집 질환의 공통적인 특성연구 부족

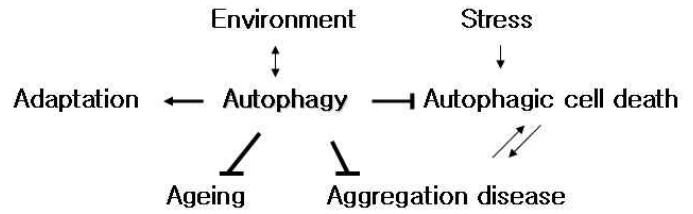
2000년 초반에 들어서며 이러한 질병이 공통적인 특징이 존재하는 것이 보고되기 시작하였다. Amyloid, Tau, synuclein, 헌팅턴 등을 포함하여 이들은 모두 세포내에서 soluble 또는 insoluble oligomer와 aggregates를 형성하는 공통적인 특징이 발견된 것이다.

3-2-1 기존의 ubiquitine/proteasome system(UPS)의 한계

이러한 aggregates는 biochemical definition의 inclusion과는 다른 성격으로 기존의 UPS에 의한 degradation으로는 설명하기에 한계에 이르렀다. UPS에 의한 조절이 아닌 새로운 pathway의 제시가 필요한 시점이다.

3-2-2 새로운 연구분야의 대두 필요: Missing link의 발견

2000년 초에 이러한 aggregation을 조절하는 새로운 분야의 연구가 태동이 시작되었다. 세포내 소기관의 homeostasis, aggregates의 제거(clearance) 등에 관한 autophagy 학문분야는 이러한 연구의 gap을 메워줄 수 있는 missing link로 급속히 자리매김 하고 있다(2007 Keystone symposium on autophagy, 2007 keystone symposium on non-apoptotic cell death, 2008 keystone symposium on Alzheimer's disease). 이 분야는 cell death, adaptation, 노화과정과 밀접히 연계되어 있다(그림 9).



(그림 9) 새로운 disease network window

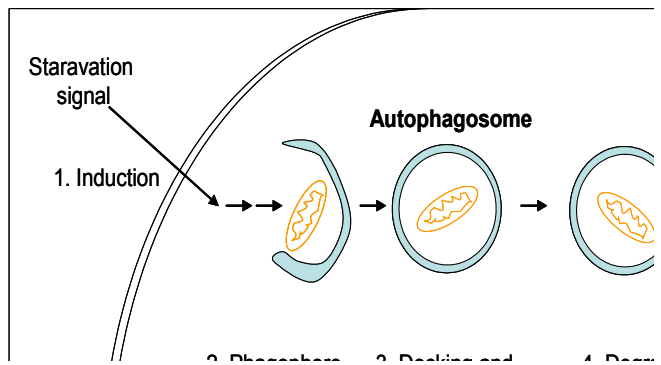
4. Animal model을 통한 aggregation disease 연구의 한계

Autophagy에 중요한 역할을 하는 Atg5의 유전자 knockout(KO) mice는 태어나면서 lethal phenotype을 보인다. 일부 살아남은 KO mouse의 brain에서 일반 aggregation의 증가가 보고되었으나(Nature 2007), 질병모델에서의 연구는 이러한 점 때문에 직접 동물 질병모델의 제작에 의한 연구는 한계에 직면하고 있다. 즉, inducible mouse model이나 transgenic mouse를 통한 in vivo validation의 문제점에 노출되어있다.

[해결코자하는 연구과제]

1. 공통분모 Autophagy 분야 대두: (제안) pathway와 분자기작 밝혀야

위에서 제시한 aggregation disease의 발생과정은 각 각의 disease-specific pathogenic 원인이 존재하나, 각 경우의 특이한 어려움 때문에 그 한계점이 노출되고 있다. 반면, 최근에 이러한 aggregation 산물인 pathologic aggregates의 degradation/clearance 과정에 관련된 새로운 autophagy pathway가 발견되고 그 연구가 매우 활발하게 진행되고 있다 (2007 keystone symposium on autophagy). 이미 논문에서도 관련된 유전자의 발견에 대한 보고가 줄을 잇고 있으며(그림 10), 그 기작과 응용에 대한 개념이 확대되고 있다. 아직 aggregates의 제거에 의한 disease pathologies의 완화에 대해서는 implication에 대한 보고가 시작되고 있지만, 극히 초보상태이다. 관련된 주요 개념적 의미와 disease해결에 대한 개념은 다음과 같다.



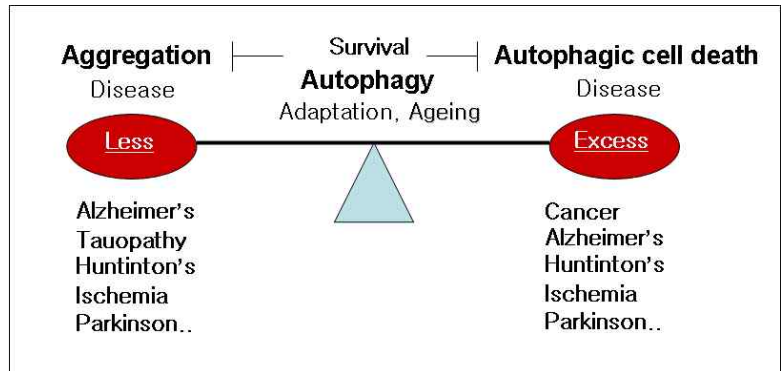
(그림 10) Autophagy의 모식도

(1-1) Autophagy의 이해 필요

1-1-1. Autophagy pathway규명시작: Autophagy는 starvation 조건이나 damage를 받았을 경우 autophagosome을 형성하며 mitochondria 등을 포함한 organel이나 단백질을 제거하는 survival signal이다. 이러한 과정에 관여하는 유전자의 발굴이 현재 활발히 이루어지고 있으며 그 pathway를 규명하는 단계이다 (그림 11).

1-1-2 aggregation 질병 연계성:

현재 치매, 암, ischemia 등에서 autophagosome 형태의 vacuole이 발견되고 있어 질병과의 연계성이 강하게 제시되고 있다. 더욱이, protein/organel clearance에 관여하기 때문에 이러한 작용이 aggregation disease에서 병의 발병에 기여하리라는 주장이 강하게 설득력을 얻고 있다. 특히 Atg5 knockout mice는 출생 후 lethality를 보이지만 aggregation이 증가하는 것으로 미루어 aggregation disease에서 그 역할이 추정된다.



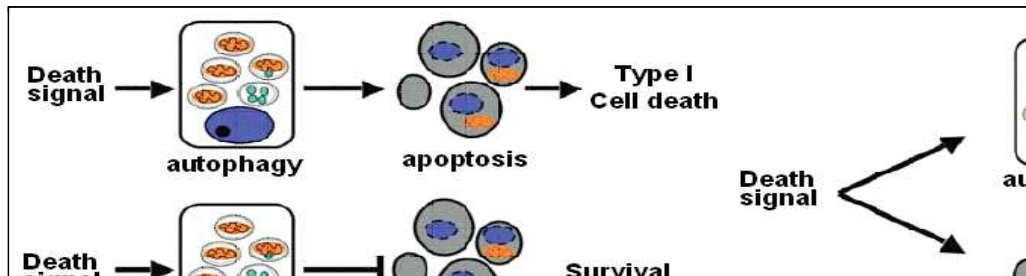
(그림 11) Autophagy, cell death aggregation 질병연계성 모식도

해결제안: 따라서 본 연구에서는 이러한 clearance pathway를 활성화시킬 목적으로 autophagy를 유도하거나 억제하는 유전자를 다수 발굴하고 그 pathway를 규명하고자 한다.

(1-2) Autophagic cell death: autophagic cell death의 제어를 통한 aggregation 질병제어

1-2-1. Autophagic cell death 기작규명

In vivo에서는 실제 non-apoptotic cell death가 많이 발견되며 그 기작이나 역할에 대한 많은 관심이 고조되고 있었다. 그 중, Atg 유전자를 사용하며 non-apoptotic cell death를 보이며 vacuole형성을 동반하는 cell death를 보이는 type II 세포사멸을 autophagic cell death라 하며 그 위치를 확보하기 시작하고 있다 (그림 12).



(그림 12) Autophagic cell death 정의

1-2-2 Aggregation에 의한 세포사멸, autophagic cell death의 제어를 통한 질병제어

Aggregates를 제거하는 과정이 autophagy인 반면, 과도한 aggregates의 축적은 canapes-independent cell death를 유도하며, 아마도 Atg가 역할을 하는 autophagic cell death의 과정을 따르리라 사료된다. 따라서

해결제안: 이러한 type의 cell death 제어는 그 기작과 mechanism 연구를 통하여 aggregates에 의한 neuronal degeneration을 제어하는 새로운 window를 제공할 수 있기에 autophagic cell death를 조절하는 유전자를 발굴하고 그 분자기작을 규명하고자 한다.

(1-3) Genetic control에 의한 ageing process를 연구할 좋은 tool 제공

Autophagy는, 기존에 ageing에 영향을 주는 것으로 잘 알려진 starvation, calory restriction 등과 밀접히 연계되어 작

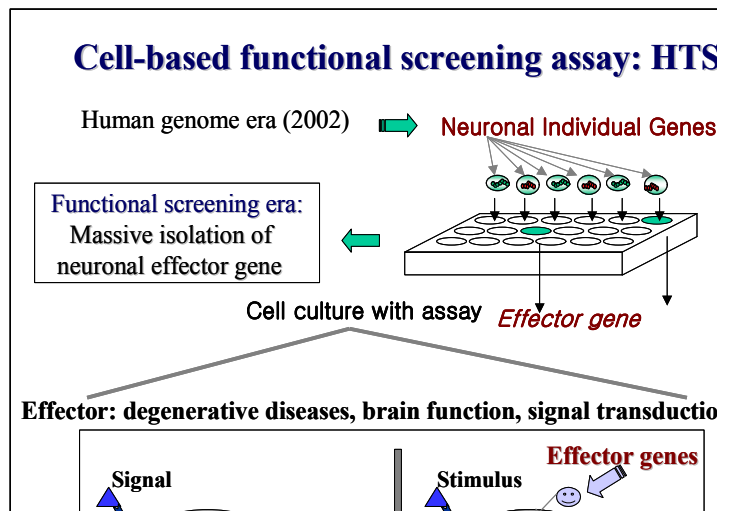
동되는 pathway이다. 최근 C. elegans, 초파리 knockout 모델을 통해 autophagy 유전자가 longevity에 관련되어 있음을 보여주는 논문들이 발표되고 있다.

해결제안: Autophagy는 aggregation 조절과 밀접히 관련되어 있어 autophagy를 통한 ageing process를 연구하기 위하여, cell model (LacZ staining, senescence), transgenic mouse 등을 이용하여 ageing과 aggregation의 상호관계를 규명할 연구를 하고자한다. 또한 위의 aggregation disease 등은 ageing과정과 밀접히 관련되어있어 연구의 그 타당성이 인정된다.

2. Cell-based screening의 breakthrough로 문제해결(제안): High contents screening power

(2-1) High contents screening (HCS) technology를 독자적 확보 :

본 연구실은 지난 7년간 signal pathway, disease pathogenesis에 관련된 유전자를 functional screening으로 발굴하는 high contents screening (HCS) technology를 독보적으로 set-up하고 성공적으로 질병 관련유전자를 발굴하여 왔다 (그림 13). 본 연구에선 Autophagy를 유도하거나 억제하는 유전자를 본 연구실의 성공적 연구경험을 바탕으로 대량으로 발굴하고자 한다. HCS technology는 전 세계적으로 경쟁 가능한 screening method로 aggregates를 제거하는 pathway를 발굴하게 해 줄 것으로 기대된다.



(2-2) HCS의 성공적 운영 확인: 질병관련 유전자 확보

이미 치매 병에서 secretase, Tau aggregation, Huntingtin aggregation, ischemia, 그리고 autophagic cell death에서 functional screening으로 (그림 13) Aggregates clearance pathway 발굴 HCS system pathway 관련유전자를 성공적으로 발굴하고 그 기능을 연구하고 있다. 위에서 발굴한 유전자는 치매와 헌팅턴 병에서 in vivo validation에 의해 탁월한 world-competitive system임을 확신하고 있어 aggregates clearance에 중요한 기여를 하리라 확신한다.

3. Autophagic cell death의 분야에 기여: 축적된 연구력과 citation으로 중요성 인정

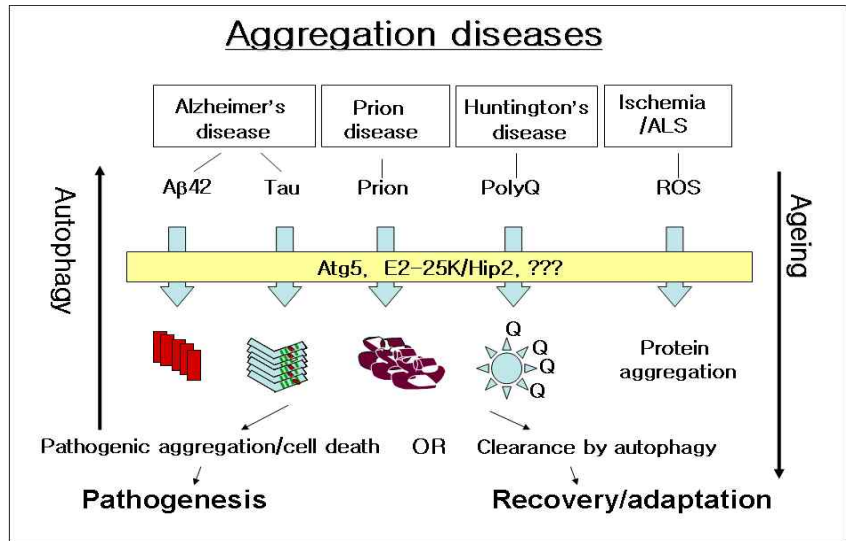
본 연구실의 장기적 세포사멸 pathway에 대한 연구 경험을 바탕으로 autophagic cell death를 규명하고자 한다. Autophagic cell death를 조절하는 유전자를 발굴하고, 그 기능을 제어하므로 aggregation disease를 제어하기 위하여 HCS로 autophagic cell death를 매개하는 신규유전자를 발굴하고, aggregation disease에서 그 역할을 규명하고자 한다. 위에서 언급 하였듯이 이러한 연구는 mechanism 연구를 통해 질병제어를 할 좋은 돌파구를 제공할 수 있다.

4. Animal 모델 구축과 aggregation disease의 in vivo 기능연구의 경쟁력 확보

본 연구실에서는 Atg transgenic mouse를 제조하여 이미 aggregates clearance와 관련된 좋은 선행 연구를 진행하고 있다. 또한 aggregates를 형성하는 신호인 ER stress, 그리고 UPS를 조절하며 Huntingtin aggregation을 조절하는 E2-25K 유전자의 knockout mice를 제조하여 확보하고 있다. 이 외에도 Tau, APP, Huntingtin transgenic mouse와 cross하여 aggregation

disease의 pathogenesis에 미치는 영향을 규명하기 위한 동물모델 system이 구축되어 있다. Autophagic process가 이러한 aggregation disease를 제어할 수 있음을 in vivo에서 validation하기 위한 목표로 이러한 mouse를 이용하여 aggregation disease의 transgenic mouse model과 cross하여 aggregation disease의 제어를 위한 연구를 수행하고자 한다.

해결제안: 종합적으로, next generation technology인 HCS를 이용한 pathway novel 유전자 발굴, 오랜 연구력 축적에 바탕을 둔 유전자 기능연구, 그리고 이미 확보하고 있는 transgenic(Atg5), knockout mouse(E2-25K) 등을 이용한 in vivo 연구를 포함하는 입체적 연구는, 새로운 pathway를 이용하여 aggregates를 제거하고자 하는 유전자를 발굴하고 in vivo validation을 하여 aggregation disease를 제어할 drug target을 도출하고, 관련 질병을 제어하는데 독창적 basis를 제공하리라 사료된다(그림 14). 이는 기존 연구와 더불어 aggregation disease 연구에 새로운 돌파구를 마련하게 될 것으로 자신한다.



(그림 14) 분야의 문제점과 본 과제에서 해결하고자하는 연구의 맥

□ 연구성과의 활용 방안

5.1. 추가연구의 필요성 및 타 연구에의 응용

- 발굴유전자의 심층 연구 지속 필요

본 연구 과제를 통해 20개 정도의 신규유전자가 발굴되고 그 중 여러 개의 유전자 기능연구가 잘 진행되어왔다. 하나의 유전자라 하더라도 여러 기능이 밝혀지고 있어, 발굴유전자의 심층적 기능이해를 위해 지속적인 분자기전 규명이 진행되어야 한다.

- Transgenic mouse, Knockout mice, double transgenic mice의 다양한 기능 분석

Atg5의 transgenic mouse, E2-25K knockout mice, dTau transgenic mouse, PDAPP transgenic mouse PRPP KO mice 등과 이러한 mouse간의 cross를 통한 double transgenic/ko mice 제작 및 기능연구는 도약과제 수행을 통해 제작되고 그 들의 in vivo 기능이 연구되어 왔다. 중요한 기능을 그간의 연구를 통해 발견했지만, 3년의 기간 안에 이들의 기능을 모두 in vivo에서 validation 하기에는 시간적으로 짧아 추가 연구가 필요. 특히 obesity, virus infection 등에 대한 좋은 preliminary data 확보.

- 타 연구에 응용:

1. 본 연구 과제를 통해 도출된 연구성과를 기반, 응용하여 교과부 GRL과제에 선정(2010년)되어 일부 주제의 지속적인 in vitro, in vivo 기능 연구가 가능해짐.
2. Autophagy의 활발한 연구 group 형성을 위해 core 연구단(30-50명 구성) 형성 필요.

5.2. 기업화 추진방안

- Autophagy activation이 ageing을 연장시키거나, obesity 등을 조절하는 연구결과는 생명공학 기업체(아모레 파시픽 연구소)에서 관심이 있어 공동연구 논의 중임.

- dTau mice도 국내 제약회사와 다국적 기업에서 치매 모델(Rundbeck, 네덜란드 CDA 체결)로 논의 중임.

- 일부 autophagy 활성화 compound 등은 추가 연구를 통해 in vivo test를 거쳐 기업에서 필요한 need를 걸쳐 (예, efficacy, PK 등) 기업에 기술이전 가능.

□ 관련 해외과학기술정보

(6-1) 기하급수적으로 증가하는 Autophagy 연구 동향

- Autophagy는 2011년도에 연구 인력, 연구논문이 기하급수(exponentially)적으로 증가하여 전 세계적으로 확산일로에 있음. 국내에서도 연구인력 및 관심 대폭 증가.
- 아직 autophagy에서의 다양한 신호전달에 대한 연구가 초기 단계로 대부분의 기전 연구가 주로 yeast system에서 진행되어 왔음. 아직 mammalian system에서의 다양한 신호와 분자기전에 대한 심층적 연구는 지금 활발히 시작되고 있음.
- Cell death, Cancer, neuronal disease 등 관련 국제학회(Cold Spring Harbor series, Keystone symposium, Gordon conference) 등의 규모, 연구 범위, 참가자 등이 확대되고 있음(학회 참가).
- 2009년 한일 심포지움에서 Dr Y. Osumi (autophagy 개척자) 등과 발표, 한일 autophagy 연구의 동향 논의. 일보니 세계적 강세이지만, 아직 mammalian system에서 초기단계(Personal communication).
- Autophagy의 기초연구에서 응용 개발연구로 연구 다양화

(6-2) Autophagy 관련 질병 치료제 개발 동향

- Autophagy를 통한 aggregation disease therapeutics 시도하는 다국적 기업 증가
- 특히 노화(anti-ageing), 노화 질병(aggregation disease)과 연계된 질병 치료제 개발 분야 각광(2011 Autophagy in Keystone symposium, British Columbia, Canada)
- Harvard University (Dr. Yuan group)등에서 autophagy activator를 위한 small molecule screen.
- 이러한 국제적 연구 및 개발 추세에 비추어 본 연구수행 내용(신규 유전자 발굴, signal 구축, compound 초기 screen) 및 시기는 적절했다고 사료 됨.