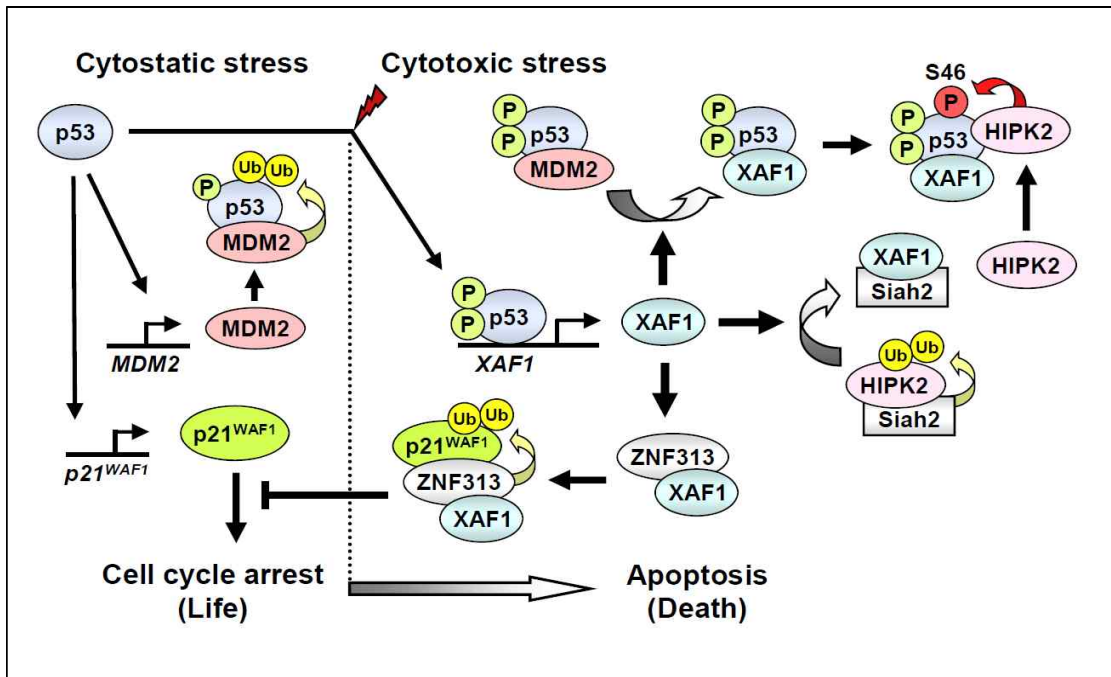


① 부처사업명(대)	기초연구사업		보안등급(보안, 일반)	일반
② 사업명(중)	중견연구자지원사업		공개가능여부(공개, 비공개)	공개
③ 세부사업명(소)	도약연구			
④ 과제성격(기초, 응용, 개발)	기초	④-1 실용화 대상여부(실용화, 비실용화)		
⑤ 과제명	국문	p53 cell fate decision 기능 조절자로서의 XAF1-ZNF313 신호전달계의 특성 규명과 이의 임상적 응용가능성에 대한 연구		
	영문	Molecular characterization of XAF1-ZNF313 signaling as a modulator of p53's cell fate decision function and its clinical application		
⑥ 주관연구기관	고려대학교			
⑦ 협동연구기관				
⑧ 주관연구책임자	성명	지성길	직급(직위)	교수
	소속부서	고려대학교 생명과학대학	전공	분자유전학

연구결과 종합	
<p>XAF1은 p53과 positive feedback loop를 형성하며, 이를 통해 XAF1은 p53의 작용을 세포분열 억제(cell cycle arrest)에서 세포사멸(apoptosis) 촉진 방향으로 전환시킨다. 따라서 XAF1은 세트레스에 노출된 세포에서 p53에 의한 cell fate decision을 제어하는 핵심적인 종양억제인자이다.</p>	

- (1) XAF1은 p53의 전사적 타겟으로서 p53에 의해 증가한다.
- (2) 증가된 XAF1은 p53과 결합하여 MDM2-p53 결합을 억제한다.
- (3) XAF1에 의한 MDM2-p53 결합 억제는 MDM2에 의한 p53 ubiquitination 차단한다.
- (4) XAF1은 Siah2와 결합하여 Siah2-HIPK2 결합을 차단하여 HIPK2 ubiquitination을 억제한다.
- (5) XAF1에 의한 Siah2-HIPK2 결합 차단은 HIPK2-p53 결합을 증가시킨다.
- (6) XAF1에 의한 p53-HIPK2 결합 증가는 HIPK2-mediated p53 Ser46 인산화를 촉진한다.
- (7) XAF1은 ZNF313과 결합하여 ZNF313 stability를 증가시킨다.
- (8) XAF1-ZNF313 결합은 ZNF313-mediated p21^{WAF1} ubiquitination을 촉진한다.
- (9) XAF1에 의한 p21^{WAF1} ubiquitination 촉진은 p53-induced cell cycle arrest를 종료시킨다.
- (10) 따라서 p53-XAF1 positive feedback loop의 활성화는 스트레스에 대한 세포의 반응 또는 운명을 cell cycle arrest(생존)에서 apoptosis(사멸)로 전환시키는 매우 중요한 종양 억제 기능을 발휘한다.



○ 연구결과의 활용계획

(1) 학문적 파급효과

● 2001년 세포사멸 억제 기능을 가진 XIAP의 새로운 antagonist로 처음 발견된 이후 XAF1은 지난 10여년간 악성종양의 분자적 마커 및 치료 타겟으로서 꾸준한 학술적 관심의 대상이 되어왔다. 그러나 XAF1이 XIAP의 anti-caspase activity를 차단하는 XIAP의 강력한 antagonist일 것이라는 당초의 기대와 달리 XAF1의 XIAP 억제 작용은 다른 XIAP antagonist에 비해 뚜렷하게 관찰되지 않았다. 그럼에도 불구하고 XAF1의 발현은 세포사멸을 촉진하는 다양한 스트레스에 크게 증가하며, 특히 Interferon, TNF α , TRAIL 등이 유도하는 세포사멸의 중요한 매개자임이 지속적으로 보고되고 있다. 또한 본 연구팀은 XAF1 유전자 발현이 대장암, 위암, 전립선암을 포함한 다양한 인체 종양의 발생 및 악성화 과정에서 promoter hypermethylation 등에 소실 또는 현저히 감소함을 최초로 보고하여, XAF1이 인체 종양발생과정에서 종양억제인자로 기능한다는 사실을 확증한 바 있다(Cancer Research 2003; Oncogene 2006; Gastroenterology 2007).

● 그러나 종양억제유전자로서의 XAF1의 역할이 분명하게 인식되고 있음에도 불구하고 현재까지 XAF1의 종양억제 기능의 작용 기전에 대한 분자생물학적 이해는 매우 미비한 상태이다. 최근 세포내 일부 XAF1 단백질이 미토콘드리아에 존재한다는 사실이 확인되었으며, XAF1이 BAX, PUMA 등과 결합하여 세포사멸을 촉진할 것이라는 보고가 있었으나 XAF1의 proapoptotic pathway를 포괄적으로 설명하기에는 미흡한 상태이다. 최근 본 연구자는 XAF1이 p53과 positive feedback loop를 형성하며, p53-MDM2 결합 차단, Siah2-HIPK2 결합 차단, ZNF313에 의한 p21^{WAF1} ubiquitination 촉진 등의 작용을 통해 p53의 cell

cycle arrest 기능을 apoptotic 기능으로 전환시키는 p53 cell fate decision 작용의 핵심적 조절자임을 최초로 보고하였다 (Cell Death & Differentiation 2013; Journal of Clinical Investigation 2014).

● XAF1의 생물학적 기능에 대한 연구자들의 많은 관심에도 불구하고 현재까지 XAF1에 대한 이해는 proapoptotic function을 종양억제유전자의 하나로 인식되고 있는 실정이다. 본 연구자는 XAF1-p53 feedback loop의 발견과 함께 XAF1이 다양한 스트레스 신호전달계의 핵심 매개인자들과 결합하는 특성을 가지고 있으며, 특히 여러 ubiquitin E3 ligase와의 결합을 통해 다양한 신호전달 매개자의 protein stability를 조절함으로써 스트레스에 대한 세포의 반응을 전환시키는, 즉 cell fate decision에 대한 조절자 역할을 한다는 사실을 추론할 수 있었다. 또한 최근 본 연구자는 XAF1-NFκB feedback loop, XAF1-AMPK 및 XAF1-Clusterin 신호전달계 존재 및 기능에 대한 의미있는 선행연구 결과를 도출하였다. 이상의 결과들은 XAF1의 종양 억제 기능에 대한 이해 증진과 더불어 chronic inflammation, Alzheimer's diseases 발생과 관련된 XAF1의 새로운 기능과 분자생물학적 작용 기전에 대한 이해가 크게 확대되리라 기대된다.

● 따라서 본 결과와 향후 연구를 통해 XAF1이 스트레스에 대한 세포 반응을 매개하는 여러 신호전달계의 분자적 스위치로서 cell fate decision 과정에서 중요한 역할을 한다는 사실이 규명된다면 XAF1의 apoptosis-autophagy-senescence-EMT-differentiation 조절 작용에 매우 체계적이고 심도있는 학술적 이해가 가능하리라 예상된다. 따라서 XAF1과 종양발생, 항암제내성, 만성염증, 바이러스 감염, 퇴행성 뇌질환 등과의 병리적 연계성에 대한 활발한 연구가 촉발되리라 기대되며, XAF1 네트워크에 대한 선택적 제어 기술 개발을 토대로 한 새로운 종양 및 뇌질환 치료 전략 개발이 모색되어질 것으로 기대된다.

(2) 기술적 파급효과

● 본 연구 결과를 기반으로 XAF1의 cell fate decision 제어 기능에 기초한 새로운 차원의 악성종양 치료기술과 mechanism-based drug 개발이 추진될 수 있으리라 예측된다. 따라서 바이오 벤처, 제약 분야와의 교류 및 기술 이전 등을 통해 새로운 항암 신약 개발이 모색될 수 있을 것이며 이를 토대로 보건의료 및 산업적 파급효과를 기대할 수 있을 것이다.

● 특히, XAF1 기능을 매개하는 핵심 도메인에 분석은 XAF1 활성화/억제 물질의 발굴, small molecule drug의 개발 등 새로운 질병 치료제 개발을 위한 중요한 단서를 제공할 것이다. 따라서 XAF1-RIP1, XAF1-AMPK, XAF1-Clusterin 결합체의 작용기전 규명 및 구조생물학적 이해는 XAF1의 cell fate decision 제어 작용에 기초한 타겟 세포의 선택적 사멸/생존을 유도하는 치료법 개발을 가능케 할 것이다.

● XAF1의 cell fate decision 제어 기능이 hypoxia, ischemia, infection 등과 관련된 다양한 질병의 발생과 밀접한 연관을 가지고 있음을 고려할 때 XAF1 네트워크의 작용기전분석은 종양의 여러 주요 인체질환의 치료법 개발을 위한 새로운 기술적 시각을 제공할 것이다. 따라서 XAF1 기능에 대한 이해는 궁극적으로 난치성 질환에 대한 치료 효율을 증진시킴으로서 질환 관련 사회, 경제적 비용을 절감하는 효과를 유도할 것이다. 또한 XAF1 네트워크에 대한 체계적 이해는 보다 효율적이고 특이성이 뛰어난 치료기술개발은 물론 질환 진단

및 예방을 목적으로 한 보건의료기술의 상업적 개발을 촉진할 것이다. 따라서 임상적으로 활용 가능한 보다 효율적인 진단 및 치료기술개발에 공헌함으로써 궁극적으로 국민보건향상과 국가경쟁력 강화에 기여할 것으로 기대된다.