

도약연구사업 최종보고서

① 부처사업명(대)	기초연구사업		보안등급(보안, 일반)	일반
② 사 업 명(중)	중견연구자지원사업		공개가능여부(공개, 비공개)	공개
③ 세부사업명(소)	도약연구사업			
④ 과제성격(기초, 응용, 개발)	기초	④-1 실용화 대상여부(실용화, 비실용화)		비실용화
⑤ 과 제 명	국 문	파골세포 조절유전자 발굴 및 골질환 제어기술 개발		
	영 문	Cloning of Regulatory Genes in Osteoclastogenesis and Development of Controlling Techniques of Bone Diseases		
⑥ 주관연구기관	전남대학교			
⑦ 협동연구기관				
⑧ 주관연구책임자	성 명	김낙성	직급(직위)	부교수
	소속부서	의과대학 약리학교실	전 공	분자세포생물학

□ 연구개요 및 필요성

가. 연구개발의 최종목표

본 연구의 최종목표는 RANKL에 의해 유도되는 파골세포의 분화 및 활성화 시에 조절되는 새로운 세포신호 전달 체계를 확립하고, 파골세포 특이적 유전자인 OSCAR의 발현 조절경로와 신규 표적유전자를 발굴하여 분자수준에서 골대사 제어를 통한 골질환 진단 및 치료의 새로운 원천기술을 제시하고자 한다.

본 계획서에서 추진하고자 하는 **연구개발목표**는 다음과 같다.

1. RANKL 의해 유도되는 파골세포 분화 시에 OSCAR에 의해 조절되는 신규 파골세포 특이적 조절유전자를 탐색 동정하여 표적유전자 발현과 대사질환과의 상호관계를 분석하고, **표적유전자 발현에 관여하는 세포신호 전달 체계를 분석**하고자 한다.
2. OSCAR 유전자 발현을 조절하는 전사인자의 발굴 및 기전연구와 더불어 OSCAR 발현·기능을 조절하는 생리활성물질들을 탐색·동정하며, 이들에 의한 파골세포 조절유전자 발현을 조절하는 신호전달체계를 분석하여 새로운 **파골세포 조절유전자 발현기전을 제시**하고자 한다.
3. 골질환 동물모델을 이용하여 발굴된 신규 파골세포 특이적 조절유전자의 발현을 조절함으로써 골대사 및 골질환 제어 여부를 분석하여 **골질환 치료제의 개발에 원천기술을 제공**하고자 한다.

나. 연구개발의 필요성

- ◆ 골다공증은 여성 및 남성에서도 발병되는 질병으로 국내 골다공증 환자는 2백만 명 이상으로 이중 5%인 10만 명 이상이 골다공증에 의한 골절을 경험하며, 골다공증에서 흔히 동반되는 대퇴골절의 발병 첫 6 개월 내의 사망률이 12-20%에 이르는 무서운 질병이다.
- ◆ 현재 골다공증 치료제는 “골흡수 억제제”와 “골생성 촉진제”로 구분되는데, 기존의 치료제는 주로 약물처리에 의한 선택적 에스트로젠 조절제, 부갑상선 호르몬 조절제 또는 칼시토닌 제제와 비스포스포네이트 (bisphosphonate) 제제가 사용되고 있다. 그러나 기존의 치료제는 많은 부작용을 가지고 있어 대체 치료제의 개발이 절실한 실정이다.
- ◆ 따라서 파골세포 분화 및 활성화의 조절을 위해서는 OSCAR와 같이 파골세포 특이적으로 발현하는 유전자의 발현 조절기전 및 NFATc1/OSCAR에 의해 발현이 조절되는 표적유전자의 발굴과 작용기전에 대한 연구가 매우 중요하다. 이에 본 연구에서는 NFATc1/OSCAR 유전자의 발현 조절기전과 NFATc1/OSCAR에 의해 유발되는 신호전달계 및 표적유전자의 탐색, 동정, 기전연구 등을 통하여 새로운 패러다임의 골대사질환 치료제를 위한 modality를 창출하고자 하였다.

- ◆ 본 연구자는 파골세포 관련 연구를 약 15년간 진행하여 왔으며 파골세포 특이적 유전자인 OSCAR를 최초로 cloning하여 파골세포에서의 OSCAR 유전자 역할 및 발현 조절에 대한 연구를 꾸준히 수행하여 국제 우수잡지 논문을 계속하여 발표하고 있다.

□ 연구성과의 활용 방안

가. 추가연구의 필요성

- ◆ 현재 본 연구에서 시도된 파골세포 분화 조절기전 연구로부터 발굴된 신규 조절유전자들의 생체 내의 역할 및 기능에 대한 연구가 활발히 진행 중이다. 잘 알려진 바와 같이 골대사는 파골세포와 조골세포가 밀접하게 상호작용하고 있기에, 향후 추가연구에서 파골세포 분화 조절유전자의 생체 내의 기능 연구 시 파골세포뿐만이 아니라 조골세포 및 골대사에 미치는 영향 분석이 필요할 것으로 사료된다.
- ◆ 또한 골대사에 다양한 조직 및 세포들이 관여함이 밝혀져 있기에 추가 연구에서는 골대사에 관여하는 골세포 뿐만 아니라 생체 내에서 작용하는 다른 조직 및 세포 (예, 면역계 및 세포 등)들에 의한 영향 또한 분석되어야 할 필요성이 제시되고 있다.
- ◆ 본 연구에서는 골대사질환 조절 유전자를 새로이 발굴하였으며, 또한 질환 관련 유전자를 제어할 수 있는 새로운 생물소재를 발굴하였다. 향후 심화된 동물모델 및 전 임상연구를 통해 그 효능을 검증하여, 발굴된 치료소재를 이용한 인체 적용화 연구 및 실용화에 초석이 되는 추가연구가 진행되어야 할 것으로 사료된다.

나. 타 연구에의 활용

- ◆ 본 연구에서 발굴된 신규 전사인자 및 조절유전자들의 발현 조절기전 및 신호전달계의 확립은 골대사 뿐만 아니라 면역계 및 심혈관계 등의 타 연구 분야에서도 응용할 수 있을 것이다.
- ◆ 본 연구에서 이용된 골대사질환 동물모델은 다양한 생물소재에 의한 골밀도 및 골대사의 변화 연구에 많이 이용될 것이라 예상된다.
- ◆ 본 연구를 통하여 얻어진 결과는 골대사를 조절하는 유전자 발현에 관련된 신호전달체계 확립을 통하여 인체 약물유전체분야 (pharmacogenetics)에 미래 원천 기술정보를 제공하고 골대사 조절 기전을 확립하는데 기여할 것이다. 아울러 기존의 골다공증 치료제와 다른 새로운 개념의 대체 골질환 치료제 개발에 응용할 수 있는 bone-target controlling system 개념으로서 미래신약개발의 핵심기술로 이용될 것으로 예상된다.

다. 기업화 추진방안

- ◆ 본 연구에서 발굴된 신규 생리활성물질들의 유전자 조절 치료소재로서의 효능을 검증하고 이 결과를 토대로 인체 적용화를 위한 예비 연구를 시행하고자 하며, 향 후 국내 생명공학 벤처기업과의 공동 연구를 통해 이미 이룩한 기초기반을 더욱 굳건히 하고 국제적 경쟁력 구축을 더욱 확고히 하고자 한다.

□ 관련 해외과학기술정보

- ◆ 골대사는 파골세포와 조골세포가 밀접하게 상호작용하고 있으며, 조골세포에서 발현 및 분비되는 RANKL가 파골세포의 분화 및 활성화에 필수적임이 잘 알려져 있다. 최근에 Takayanagi 그룹들에 의해 파골세포를 조절할 수 있는 RANKL의 발현이 조골세포 뿐만이 아니라 osteocyte에서도 발현이 되며 오히려 조골세포보다 osteocyte에서 발현되는 RANKL의 발현양이 많아 골대사의 조절이 osteocyte에 의해 유발될 수 있음이 보고된 바 있다.
- ◆ 골대사의 조절에서 기본이 되는 골세포 즉 조골세포 및 파골세포에 의해 골대사가 주로 이루어지지만 최근에 골대사에 영향을 미치는 다양한 조직 및 세포들에 의한 영향이 보고되었다. 특히 면역계에 작용하는 면역세포들은 직간접적으로 파골세포 및 조골세포의 분화 및 활성화에 영향을 미치고 있음이 보고되었고 또한 energy metabolism과 골대사와 상호작용이 있음이 밝혀졌다. 따라서 향 후 연구에서는 골대사에 관여하는 골세포 뿐만 아니라 생체 내에서 작용하는 다른 조직 및 세포 (예, 면역계 및 세포 등)들에 의한 영향 또한 분석되어야 할 필요성이 제시되고 있다.