연 구 결 과 개 요

연구내용, 개요, 의의

본 연구는 caspase-8 이라고 불리는 세포내재 효소가 inflammasome라고 불리는 염증조절복합체의 활성제어를 통해 생체내에서 염증발생억제에 공헌하고 있다는 새로운 발견을 한 결과로서, 이스라엘의 와이즈만연구소 David Wallach 교수팀과 공동 연구를 통해 이루어낸 성과이며, Cell press의 Immunity에 1월 24일에 발표될 예정이다.

몸을 구성하고 있는 세포는 늘 일정수가 죽어가고 새로 만들어진 세포로 교체가 이루어지고 있다. 이때 죽어가는 세포들중에는 단지 수명을 다한 세포뿐만이 아니라, 그 역할을 다한 면역세포 혹은 감염, 손상된 세포등 숙주에게 있어서 더 이상 유용하지 않거나 위험할 수 있는 세포들이 포함하는데 이들은 주로 아폽토시스 (Apoptosis)라 불리는 예정세포사를 통해 제거된다.

이러한 세포예정사 과정에서 중추적인 역할을 하는 물질의 하나로서 발견된 것이 caspase-8 이라 불리는 효소이며, 세포를 이용한 초기의 연구결과에서 이 효소는 주로 외부로부터 수용체를 통해 전달되는 죽음의 신호를 매개하여 세포사를 유도하는 역할을 하는 것으로 알려져 왔다.
그러나 이 효소가 결여된 생쥐와 세포의 분석을 통해 얻어낸 후속 연구결과들은 이 효소가 단지 세포사에만 관여하고 있는 것이 아니라, 생체내 다양한 조직들에서 세포괴사를 막아줌으로써 염증발생을 억제하는 기능을 지니고 있음을 시사하였다.

한편, 이번 연구에서는 caspase-8이 세포괴사를 억제하여 세포괴사로 인해 유발되는 염증을 제어하는 간접적인 방법만이 아닌, 염증발생에 중추적 역할을 하는 염증조절복합체의 활성억제를 통한 직접적인 방법으로 염증발생억제에 공헌하고 있음을 실험적으로 밝혔다.

특히 염증조절복합체는 세포내에서 스트레스, 감염 혹은 세포손상과 관련된 분자패턴을 인지하여 반응하는 단백복합체로서 면역과 염증반응에 있어 핵심적인 중재자로 알려져 있는 바, 체내에서 이들의 조절이 실패할 경우, 당뇨, 암, 알러지, 염증성 장질환 등과 같은 다양한 급성, 만성 염증질환의 발생과 심화의 원인이 되는 것으로 알려져 있다.
따라서 본 연구결과는 염증조절 복합체의 활성에 관여하는 새로운 경로 발견이라는 학문적 진보는 물론, 이를 바탕으로 후속연구를 통한 관련신호전달기전이 규명될 경우 인간의 만성, 급성 염증성 면역질환의 진단 혹은 그 질환들의 제어를 위한 새로운 분자 표적 물질 발굴과 이를 이용한 치료제 개발에도 중요한 기초자료가 될 것이다.

연구과정, 실험내용

세포실험을 통해 세포사멸에만 그 중요한 역할이 알려져 있던 caspase-8라는 효소가 동물실험을 통해 다양한 기능을 가지고 있고, 특히 염증발생을 억제하는 기능이 있다는 사실이 확인 되면서 최근에 많은 연구자들이 그 작용기전을 밝히는데 관심을 기울여 왔다.
그 결과, 이 효소가 결손될 경우 그 기질로 알려진 RIPK1((receptor interacting protein kinase 1) 과 RIPK3((receptor interacting protein kinase 3) 라 불리는 분자들이 외부의 신호에 의해 복합체를 형성하면서 세포괴사(Necroptosis)가 진행된다는 사실과 카스파제-8이 RIPK1,RIPK3를 절단하여 하부신호를 차단함으로써 체내에서 세포괴사에 의해 유발되는 염증발생을 억제한다는 사실이 여러 학자들에 의해 밝혀졌다.

한편, 이번 연구에서는 생쥐 실험에서 특정 수지상세포(dendritic cells)라고 불리는 면역담당세포에만 이 카스파제-8 효소가 결핍된 생쥐를 제작하고, 그 생쥐에 세균성 염증유발성분인 지질다당체(LPS: Lipopolysaccharide)를 주사하였을 때 정상적인 생쥐에 비하여 이 효소가 결핍된 생쥐에서는 월등히 높은 치사율을 나타내고, 이러한 생쥐의 치사가 염증성 싸이토카인의 하나인 인터루킨-1의 과다한 생산에 기인된다는 사실을 확인하였다.
따라서 카스파제-8과 인터루킨-1 생산의 연관성을 밝히기 위한 후속실험을 진행한 결과, 카스파제-8이 결핍된 면역세포에서 지질다당체의 자극에 의해 인터류킨-1의 분비에 조절하고 있는 염증조절복합체의 활성이 비정상적으로 높아진다는 사실과 이러한 염증조절복합체의 활성은 놀랍게도 세포괴사유발에도 관여한다고 알려진 RIPK1, RIPK3라 불리는 카스파제-8 기질들을 경유해서 일어난다는 사실을 확인하였다.

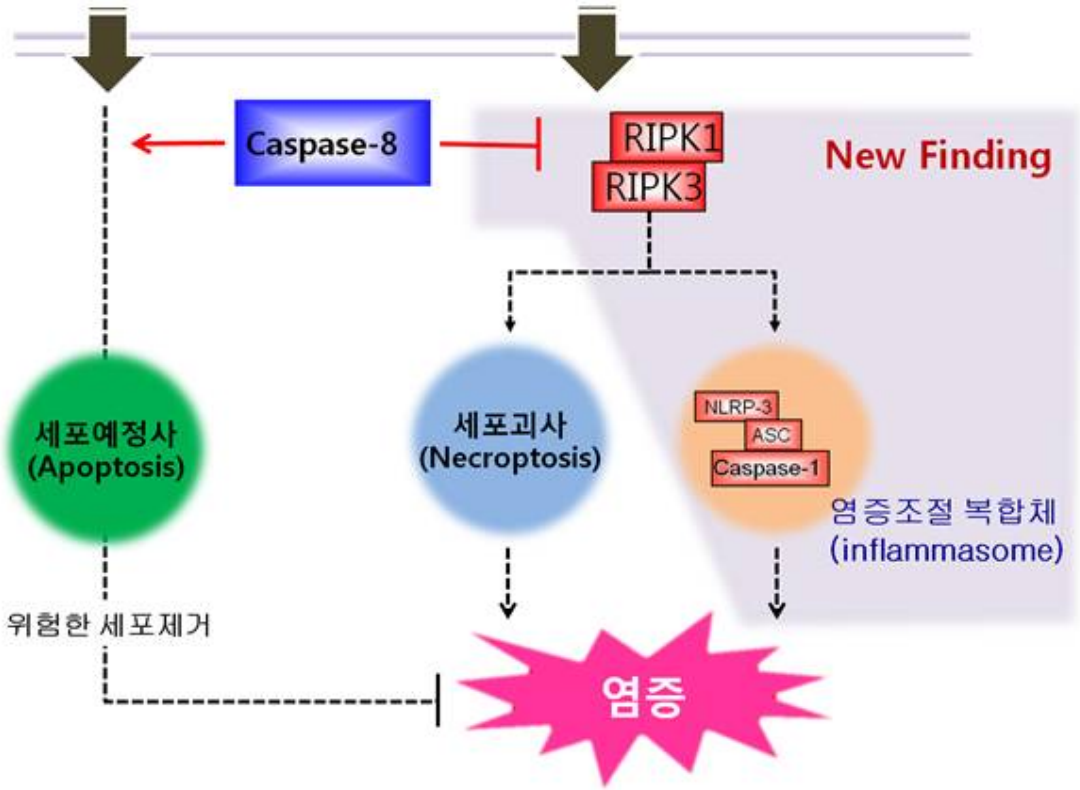
이는 RIPK1-RIPK3복합체가 염증조절 복합체를 활성화 하고 염증을 유발할수 있다는 사실과, 카스파제-8이 그 RIPK1-RIPK3를 절단,억제하여 세포괴사의 진행을 차단하는 동시에 염증조절복합체의 활성조절을 통해 염증 발생을 제어할 수 있음을 시사하는 결과이다. 이와 더불어 카스파제-8가 세포예정사(apoptosis) 유도를 통해 체내에 위험한 세포를 제거함을 고려할때, 카스파제-8은 다양한 경로를 통해 체내 염증억제에 관여하고 있음을 알수 있다.

그 림 설 명 (연구성과)

(그림) caspase-8 에 의한 염증 억제 기전

연구자 소개

- 강태봉(44)
- 건국대 글로컬캠퍼스 의료생명대학 생명과학부 생명공학전공, 부교수
- 세부전공: 염증 면역학
- 경일고
- 건국대 축산가공학과 학사
- 건국대 축산가공학과 농학석사
- 건국대 생명과학과 이학박사



- 이스라엘 와이즈만연구소 박사후연구원

--연구논문 요약--

Caspase-8 Blocks Kinase RIPK3-Mediated Activation of the NLRP3 Inflammasome

► Mice with caspase-8-deficient dendritic cells overproduce IL-1β in response to LPS ► These deficient dendritic cells show enhanced LPS-induced NLRP3 inflammasome assembly ► This caspase-8-deficiency effect depends on RIPK1 kinase activity and on RIPK3 ► RIPK1 and RIPK3 mediate this effect cell autonomously, with no dendritic cell death

Summary

Caspase-8 deficiency in certain cells prompts chronic inflammation. One mechanism suggested to account for this inflammation is enhanced signaling for necrotic cell death, mediated by the protein kinases RIPK1 and RIPK3 that caspase-8 can cleave. We describe an activity of caspase-8 in dendritic cells that controls the initiation of inflammation in another way. Caspase-8 deficiency in these cells facilitated

lipopolysaccharide-induced assembly and function of the NLRP3 inflammasome. This effect depended on the functions of RIPK1 and RIPK3, as well as of MLKL and PGAM5, two signaling proteins recently shown to contribute to RIPK3-mediated induction of necrosis. However, although enhancement of inflammasome assembly in the caspase-8-deficient cells shares proximal signaling events with the induction of necrosis, it occurred independently of cell death. These findings provide new insight into potentially pathological inflammatory processes to which RIPK1- and RIPK3-mediated signaling contributes.