1> 관련

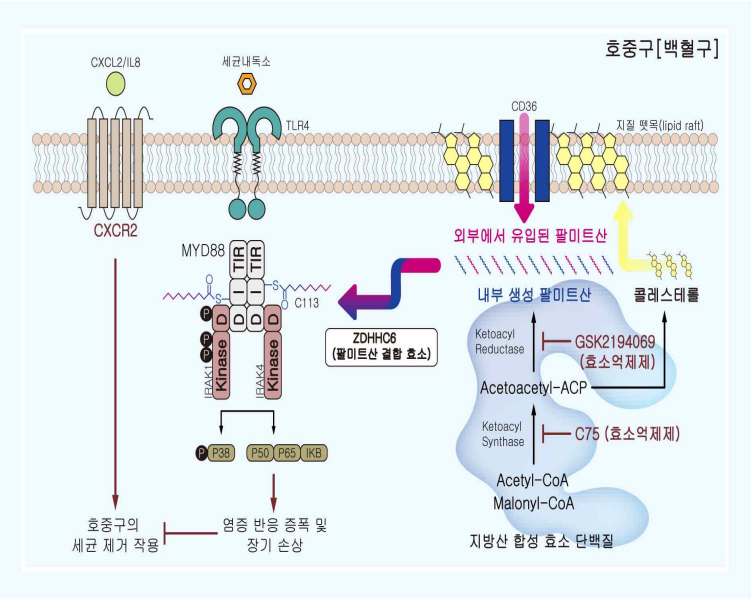

그림 1. 이번 연구결과 모식도1.

패혈증 환자에서 세균의 내독소(endotoxin)에 의해서 호중구의 기능 이상이 초래되어 환자가 손상을 입는 기전과 이를 제어하여 패혈증을 치료할 수 있는 치료 전략 제시.

패혈증 상황에서 호중구(백혈구)가 다량의 사이토카인을 방출하여 인체에 손해를 끼치는 기전은, 세균의 내독소가 호중구의 TLR4 수용체를 자극하여 세포내 MYD88 단백질이 이량체를 구성하면서 팔미토일-화가 되어 염증 신호를 활성화하기 때문임. 여기서 팔미토일-화가 일어나기 위해서는 세포내에 팔미트 지방산이 공급되어야 하는데, 그 공급원으로서 세포내 합성뿐만 아니라 세포 외부로부터 팔미트산 유입이 있다는 것을 증명하였음. 그리고, 세포내외에서 공급된 팔미트산은 ZDHHC6 효소를 통해서 MYD88 단백질에 결합함으로써 백혈구의 사이토카인 방출이 야기되어 인체에 해를 끼침. 동시에, 호중구에서 TLR/MYD88 신호계가 활성화되면 백혈구 표면의 CXCR2 수용체가 감소하여 감염원에서 유리되는 CXCL2를 인지하지 못하게 되어 염증 부위로 이동이 저하되고 세균을 죽이지 못하게 되어 패혈증을 제압하지 못하게 됨.

즉, MYD88의 팔미토일-화를 억제하면 2가지 기전을 모두 차단하여 패혈증을 제압할 수 있음을 동물실험으로 증명하였음. MYD88-특이적 팔미토일 효소를 발견하여 신약 개발의 타겟을 제시하였기에 향후 패혈증 치료제의 기반을 구축하게 됨.

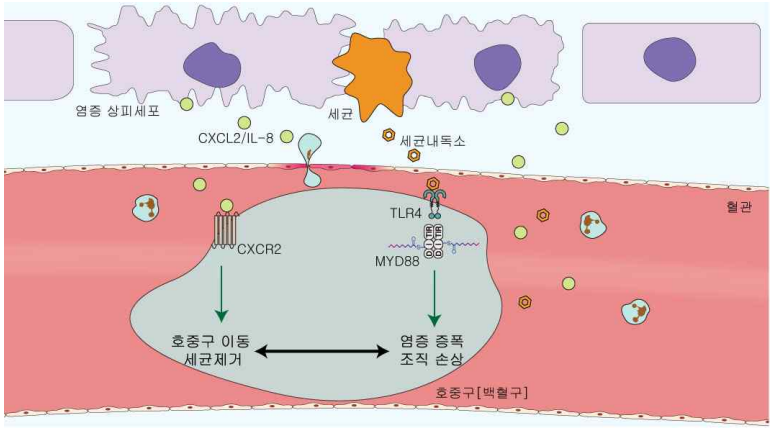

그림 2. 이번 연구결과에 대한 모식도2.

[1] 세균침입부위에서 상피세포가 CXCL2를 분비하고 이를 호중구(백혈구)의 CXCR2가 인지하여 세균을 죽이게 됨. 그러나 동시에, [2]세균에서는 內毒素(ENDOTOXIN, LPS)를 분비하는데, 이것이 호중구의 TLR4 수용체를 자극하여 MYD88 단백질의 팔리토일-화를 거쳐서 염증-사이토카인을 대량 방출하게 하여 오히려 환자에 손상을 입히면서, 호중구 표현의 CXCR2를 감소시켜서 호중구의 이동을 방해하여 세균 제거를 못하게 함. 그 결과 패혈증 환자들이 사망하게 됨.

본 연구에서는 이러한 기전을 규명함과 동시에 MYD88의 팔미토일-화 효소를 규명하여 이를 차단하면 패혈증의 생존율을 대폭 향상시킬 수 있음을 동물실험으로 증명해 보였음. 향후 패혈증 치료 신약 개발을 교두보를 확보하게 되었음.

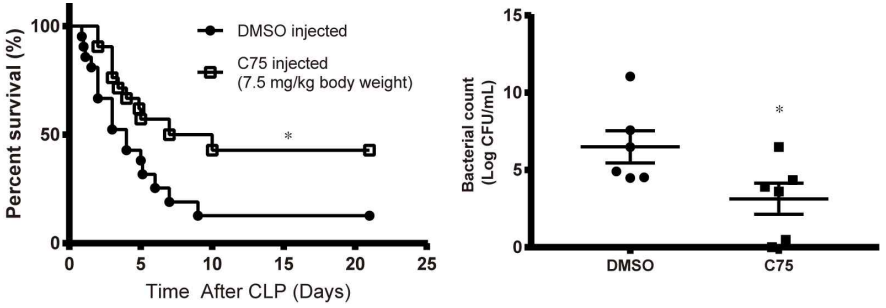

그림 3. 패혈증 동물에 대한 치료제의 생존율 향상 효과.

동물 패혈증 모델에서, 지방산 합성을 억제하여 MYD88 팔미토일-화를 차단하는 C75를 투여하였더니, 복강내 세균이 감소하면서 패혈증 쥐의 생존율이 향상되었음.

<붙임2> 연구자 이력

연구책임자 이력사항

1. 성 명: 김 효 수

2. 학 력:

○ 1987 ~ 1994 서울대학교 대학원 내과학 박사
○ 1985 ~ 1987 서울대학교 대학원 내과학 석사
○ 1978 ~ 1984 서울대학교 의예과~의학과 학사

3. 경 력:

○ 2007 ~ 현재 복지부지원 선도형세포치료연구사업단, 세포치료실용화 단장
○ 1994 ~ 현재 서울대학교 의과대학 내과학교실, 병원 순환기내과 교수
○ 2000 ~ 2002 미국 보스턴 성-엘리자베스 심혈관유전자치료연구소 교환교수
○ 1992 ~ 1994 일본 동경대학 제3내과 심혈관-분자생물학 객원연구원

4. 수 상:

○ 2006. 11. 국가연구개발 우수성과 100선 선정 (과학기술부)
○ 2008. 03.21 제1회 아산의학상 (아산사회복지재단)
○ 2009~2015 서울의대 연구 최고상 지석영상 5회 수상
○ 2009.11.04. 2009년도 한국연구재단 대표우수성과 (교육과학기술부)
○ 2014.11 제 24회 분쉬의학상 본상 (대한의학회)
○ 2016.12 녹조근정훈장 수상(우수연구 훈격-대통령수여)

공동 제 1 저자 김영찬

1. 인적사항

○ 소 속 : 서울대학교병원
○ 전 화 : 02-2072-1867
○ e-mail : kkim0206@gmail.com

2. 학 력:

○ 2019.03 ~ 현재 한국과학기술원 의과학대학원 박사과정
○ 2011.03 ~ 2019.02 서울대학교 의과학과 석사
○ 2007.03 ~ 2011.02 서울대학교 의학과 학사
○ 2003.03 ~ 2007.02 한국과학기술원 생명과학과 학사

3. 경 력:

○ 2015.03 ~ 2019.02 서울대학교병원 내과 전공의
○ 2014.03 ~ 2015.02 서울대학교병원 수련의

공동 제 1 저자 이상언 교수

1. 인적사항

○ 소 속 : 서울아산병원 (울산대학교 의과대학)
○ 전 화 : 02-3010-3148
○ e-mail : sangeunlee.md@gmail.com

2. 학 력:

○ 2010 ~ 2012 서울대학교 대학원 내과학 박사
○ 2007 ~ 2010 경희대학교 대학원 경영학 석사
○ 1996 ~ 2002 서울대학교 의예과~의학과 학사

3. 경 력:

○ 2018.05 ~ 현재 울산대학교 의과대학 순환기내과 부교수
○ 2017.05 ~ 현재 서울아산병원 순환기내과 부교수
○ 2013.07 ~ 2017.02 서울대학교병원 순환기내과 진료조교수
○ 2010.05 ~ 2013.06 서울대학교병원 순환기내과 전임의
○ 2007.05 ~ 2010.04 공중보건의사 근무
○ 2003.03 ~ 2007.02 서울대학교병원 내과 전공의
○ 2002.03 ~ 2003.02 서울대학교병원 수련의

공동 제 1 저자 김솜이

1. 인적사항

○ 소 속 : 서울대학교병원
○ 전 화 : 02-2072-1867
○ e-mail : kim.karen.s@gmail.com

2. 학 력:

○ 2015.08 ~ 2017.06 서울대학교 의과학과 박사 수료
○ 2013.06 ~ 2015.08 서울대학교 융합과학기술대학원 석사
○ 2009.09 ~ 2013.03 University of Washington, Seattle 분자생물학 학사

공동 제 1 저자 장현덕 교수

1. 인적사항

○ 소 속 : 서울대학교병원
○ 전 화 : 02-2072-0218
○ e-mail : wony7458@gmail.com

2. 학 력:

○ 2001.09 ~ 2005.02 이화여자대학교 생명약학부 면역학 박사
○ 1997.09 ~ 1999.08 이화여자대학교 자연과학대학 생물학과 유전학 석사
○ 1993.03 ~ 1997.02 이화여자대학교 과학교육과 생물전공 학사

3. 경 력:

○ 2015.09 ~ 현재 서울대학교병원 의생명연구원 조교수
○ 2012.01 ~ 2015.08 서울대학교병원 의생명연구원 연구교수
○ 2008.01 ~ 2011.12 이화여자대학교 생명약학부 연구교수
○ 2005.03 ~ 2007.09 UCLA Division of Hematology-Oncology 박사후연수과정
○ 2003.09 ~ 2005.02 University of Pennsylvania Immunology 박사과정연수