

# TonEBP (NFAT5) 전사조절인자의 염증에서의 역할



권혁무  
UNIST 나노생명화학공학과

E-mail: hmkwon@unist.ac.kr

TonEBP (tonicity-responsive enhancer binding protein) 는 원래 고장성에 의해 촉진되는 전사를 매개하는 전사조절인자로 발견되었다 (PNAS 96: 2538, 1999). DNA binding domain 이 NFAT 와 50% 가까운 아미노산 일치가 있어서 일명 NFAT5 라고도 한다. 그러나, NFAT와는 달리 갈슘에 의한 조절을 받지 않으므로 엄밀히 따지면 TonEBP 를 NFAT 라고 할 수는 없다. 아미노산 일치는 20% 를 넘지 못하지만 DNA binding domain 의 결정 구조가 의외로 NFkB 와 닮은 점으로 보아 (Nature Struct Biol 9:90, 2002) TonEBP 는 NFAT, NFkB 와 같이 Rel family 에 속한다고 본다.

TonEBP 는 고장성 환경 (hypertonicity) 에서 세포의 생존에 중요한 역할을 한다 (Physiology 24: 186, 2009). TonEBP 는 고장성에 의하여 활성이 촉진되어 100 개 이상의 유전자 발현을 증진 시켜서 고장성 환경에 저항성을 부여함으로써 신장 수질을 보호 하는데 결정적 기여를 한다 (American J Physiol Renal Physiol 300: F707, 2011). 예상대로 TonEBP KO 마우스에서는 신장 수질세포들이 고장성 환경에 적응을 못하고 사멸하면서 신장 수질 수축이 일어

나고 이에 따라 요농축 기능의 극심한 저하로 인한 탈수 때문에 사망률이 90% 이상을 상회 한다 (PNAS 101: 2392, 2004).

TonEBP 가 염증에 (inflammation) 관여 할 것이라는 힌트는 TonEBP 가 NFkB 의 중요한 modulator 임이 밝혀지면서 부상하였다. NFkB 가 표적 유전자의 promoter 에 착지한 후에 TonEBP 를 protein-protein interaction 을 통하여 끌어 들여 NFkB 의 활성이 크게 증가 함이 밝혀졌다 (Mol Biol Cell 21: 3459, 2010). 따라서, TonEBP 발현/활성 정도가 비례적으로 NFkB 의 활성을 결정한다. 염증에서 TonEBP 의 역할을 규명하기 위하여 세 가지의 염증 질환에서 연구 되었다 (그림 1) - 류마티스 관절염 (rheumatoid arthritis), 죽상경화증 (atherosclerosis), 그리고 당뇨병신장병증 (diabetic nephropathy). 이 세가지 질환에서 공통적으로 발견되는 점은 다음 두 가지로 요약 된다 (그림 2). 첫째, 염증이 시작 되면 TonEBP 의 발현과 활성이 증가 한다. 즉, TonEBP 는 NFkB 처럼 염증 신호에 의해 활성화 된다. 두번째, TonEBP 활성을 반 정도만 (~50%) 줄여도 염증 병의 진전이 급격히 저하된다. 항염증제 연구에 TonEBP 가 좋은 표

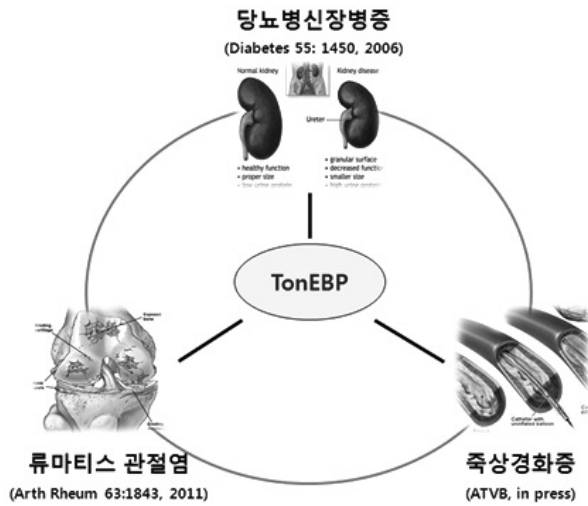


그림 1. TonEBP가 관여된 여러 염증 질환들

적이 될 것으로 사료 된다.

류마티스 관절염은 synovial joint 에 일어나는 자가면역 질환이다. 환자의 관절염 조직에서 (inflamed synovium) synoviocyte 와 endothelial cell 에 TonEBP 발현이 아주 높게 관찰된다 (Arth Rheum 63:1843, 2011). 관절염 조직의 삼투압은 정상이므로 고장성 때문에 TonEBP 발현/활성이 높아진 것이 아니다. 환자에서 분리된 synoviocyte 에서 보면 TonEBP 발현과 활성이 TNF- $\alpha$  와 IL-1 $\beta$  에 의해서 올라가는 것으로 보아 염증 자체가 신호인 것이다 (그림 2). 일련의 체외 세포 실험결과를 종합하여 보면, TonEBP 는 synoviocyte 증식 과 angiogenesis 에 중요한 인자임이 분명해 보인다. 생체에서 TonEBP 의 역할을 규명하기 위하여 마우스 관절염 모델을 사용하였는데, 관절염이 TonEBP haploinsufficiency (TonEBP heterozygote) 에서는 거의 완벽하게 방지되었다 (ibid). 따라서, TonEBP 는 적어도 두 가지 이상의 경로를 통해서 관절염 생성에 기여 하는 것으로 보인다.

TonEBP 는 평활근 세포 분화에 관여하는 전사 조절인자 중 하나이다 (ATVB, in press). 흥미롭게도, 혈관 질환에서

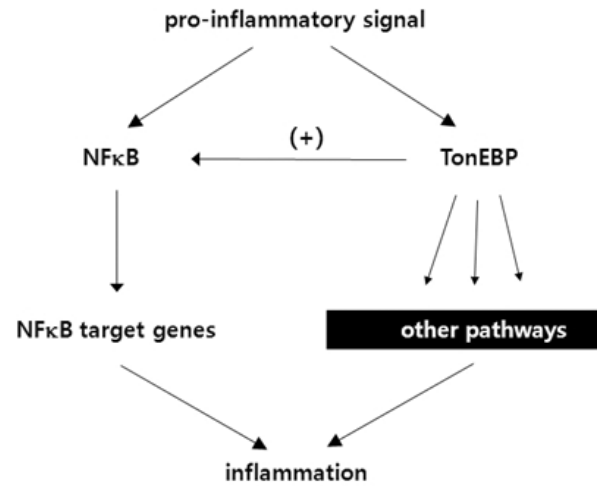


그림 2. 염증 질환에서 TonEBP의 역할

평활근 세포 손상에도 TonEBP 가 관여 한다. Stent-induced neointima formation 과 죽상경화증에서 (atherosclerosis) 보면 손상된 평활근 세포에 TonEBP 발현과 활성이 증가되어 있다. 평활근 세포에서 TonEBP 가 angiotensin II 와 platelet-derived growth factor-BB 에 반응하는 것으로 보아 분화신호뿐 아니라 손상신호도 직접 TonEBP 에 영향을 미치는 것으로 생각된다. 올해 Experimental Biology 에서 발표된 초록에서는 마우스 죽상경화증 모델에서 병변이 TonEBP haploinsufficiency 에서 70% 이상 줄어들었다는 보고가 있었다. 지금 진행중인 연구에서는 평활근 세포 손상뿐 아니라 endothelial cell 과 foam cell 을 통한 손상과정에서도 TonEBP 의 역할을 밝히는데 초점이 맞추어 지고 있다.

신장내의 만성 염증이 당뇨병신장병증 병변에 근본적으로 기여한다는 것은 잘 알려져 있다. 즉, 당뇨병신장병증은 근본적으로 염증 질환이다. 당뇨병 환자중에 약 1/3 만이 당뇨병신장병증에 걸리며 병 발생에 친계 가족의 병력이 크게 영향을 끼치는 것으로 보아 개인간의 유전적/생리학적 차이가 발병에 큰 역할을 하는 것으로 보인다. 5년 전에 영국의

Plymouth 라는 시골마을의 제 1 형 당뇨병 환자를 대상으로 흥미있는 연구결과가 발표 되었다 (Diabetes 55:1450, 2006). 30년간 제 1 형 당뇨병을 앓은 환자들중에 당뇨병신장병증의 증상이 있는 환자들은 그렇지 않은 환자들보다 TonEBP 활성이 두배로 유의하게 높았다. TonEBP 유전자 내의 SNP (single nucleotide polymorphism) 여러 개가 당뇨병신장병증의 위험 요소인 사구체여과속도와 관련이 있는 것으로 보아 (unpublished results), 개인간의 유전적 차이가 TonEBP 활성의 개인차에 기여 할 것이라 생각된다. 흥미롭게도, 제 1 형 당뇨병신장병증 마우스 모델에서 병변이 TonEBP haploinsufficiency 에 유의성 있게 줄어 드는 것으로 보아 (unpublished results) TonEBP 의 역할은 사람 뿐 아니라 마우스에서도 존재하는 것으로 보인다. 이 마우스 모델이 당뇨병신장병증 기초연구에 중요한 재료가 될 것으로 기대된다.

종합하면, TonEBP 가 세가지 염증 질환에서 중요한 인자인 것이 점차 분명하게 드러나고 있다. 유전자 프로파일링 결과에 따르면, TonEBP 에 의해서 활성화되는 유전자들은 세

포 유형에 따라 크게 차이가 나는 것 같다. 예를 들면, synoviocyte 에서는 세포 증식에 관여하지만 endothelial 세포에서는 angiogenesis 에 참여 한다. 죽상경화증과 당뇨병신장병증에는 어떤 분자적, 세포내 과정에 TonEBP 가 관여하는지를 밝히는 것이 우선 풀어야 할 과제이다.

저 | 자 | 약 | 력

권혁무 연구책임자

1980	서울대학교 동물학과, 학사
1982	서울대학교 대학원, 생식생리학 석사
1987	State University of New York, 생리학 박사
1987	National Institutes of Health, 박사후 연구원
1990	Johns Hopkins University, 내과 조교수, 부교수
2002	University of Maryland, 내과 생리학과 겸임 교수
2011	UNIST, 교수