기초과학연구원 Institute for Basic Science

보 도 자 료

내일을 위한 정부혁신 보다 나은 정부

본 자료는 배포 즉시 보도에 활용 가능합니다.

문 의 : IBS 혈관 연구단 배정현 박사후연구원 (042-350-4273) / 제1 저자
IBS 혈관 연구단 고규영 연구단장 (042-350-5638) / 교신저자

혈관신생을 조절하는 수문장(Gatekeeper) 단백질 발견

- 혈관 첨단세포 분화를 억제하는 조절인자 기작 규명... 암 · 혈관질환 치료에 활용 기대 -

혈관신생은 기존에 성숙한 혈관으로부터 새로운 혈관이 발아(Sprouting)하여 생성되는 과정으로, 태아의 성장과 상처의 치유 등에 빼놓을 수 없는 필수적인 현상이다. 그러나 이 현상이 **지나치거나 부족하면 망가진 혈관들이 발달하면서 암, 황반변성, 허혈성 심장병, 혈관성 치매 등의 질병을 일으키는 원인**이 된다. 이에 따라, 혈관신생을 촉진하거나 억제하는 조절인자들에 대한 연구와 이를 통한 질병 치료제 개발이 활발하게 진행 중이다.

기초과학연구원(IBS, 원장 노도영) **혈관 연구단 고규영 단장**(KAIST 의과학대학원 특훈교수)과 **배정현 박사후연구원** 연구팀은 혈관세포에 존재하는 **멀린(Merlin)이라는 단백질이 혈관신생을 억제적으로 조절하는 핵심물질이라는 새로운 사실을 동물실험을 통해 밝혔다.** 현재까지 혈관신생을 촉진하는 조절인자에 대한 연구가 많이 이루어졌지만, 이를 반대로 조절하는 과정에 대하여 규명한 것은 이번 연구가 최초다.

혈관신생 시 혈관 주변에서 분비되는 혈관내피세포 성장인자(Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF)와 이 물질이 결합하는 VEGF 수용체(VEGF Receptor, VEGFR)가 혈관 첨단세포(Tip cell)를 활성화하여 혈관신생을 촉진시킨다.

VEGF 자극을 통해 혈관내피세포 중 특정세포가 사상위족(Filopodia)[1]을 형성하면서 첨단세포(Tip cell)로 분화하고, 첨단세포 주변세포는 대세포(Stalk cell)로 분화, 세포증식을 통해 혈관의 내강(Lumen)을 만든다. 이후 세포와 세포 접합 연결단백질인 VE-Cadherin에 의해 혈관내피세포가 안정화되면서 혈관생성분화 과정을 마치게 된다.

1) 사상위족(Filopodia): 손바닥 모양의 형태를 하는 말초의 신경돌기

연구팀은 생쥐의 혈관에서 **특이적으로 Merlin의 발현을 억제한 실험군**을 만들었으며, 실험군의 망막 혈관의 변화를 관찰한 결과 **사상위족을 가진 첨단세포가 대조군에 비해 증가하나 혈관 몸통을 이루는 대세포는 줄어드는 것을 확인**하였다.

이를 통해, **Merlin이 세포막에 있는 VEGF 수용체와 결합하여 VEGF 수용체의 세포 내 이동에 따른 첨단세포 활성화를 억제**하는 것을 밝혔으며, 더 나아가 **Merlin이** 혈관신생 과정에서 **VE-Cadherin 밀도의 높고 낮음에 따라 VEGF 수용체의 세포 내 이동을 조절하는 수문장(Gatekeeper) 역할**을 함으로써 특정 **혈관내피세포가 첨단세포로 분화 유도되는 기작을 규명**하였다.

VE-Cadherin 밀도가 높은 혈관내피세포에서는 Merlin, VEGF 수용체와 VE-Cadherin이 서로 결합함으로써 VEGF 수용체의 세포 내 이동을 억제하지만, 반대로 VE-Cadherin 밀도가 낮을 경우 상호결합력이 약해져 VEGF 수용체의 세포 내 이동이 증가하여 VEGF 신호전달이 활성화되고, 첨단세포의 성장 유도가 촉진되는 것을 확인하였다.

이 현상은 망막 혈관뿐만 아니라 **VEGF가 과발현되는 갑상선과 소장융모에서도 동일하게 확인**되었으며, **생쥐 종양모델에서도 확인**할 수 있었다. **Merlin이 종양혈관에서 선택적으로 제거되었을 때** 첨단세포 수는 증가하고 대세포 수는 줄어들었다. **이로 인해 비기능적 혈관이 과다하게 생성된 종양 혈관은 혈액이 잘 흐르지 않는 비정상적인 혈관으로 변형**되었으며, 혈중 산소 감소로 **종양의 성장이 현저히 줄었다.**

이것은 **Merlin이 오히려 종양의 성장을 촉진**하는 결과로, 지금까지 다른 조직에서 **종양억제자로 알려진 Merlin의 역할과 달리 혈관발달 측면에서는 차별화된 역할이 있음을 확인**한 것이다. 이로써 **Merlin을 표적으로 하는 치료제 개발의 가능성을 열었다.**

배정현 박사는 “Merlin이 VEGF 수용체와 결합하여 혈관신생을 촉진하기보다는 억제한다는 사실을 실험동물과 배양된 신생혈관에서 확인하였다”며 “Merlin이 혈관신생을 촉진하는 생리물질들과 어떻게 상호작용을 하는지 후속 연구가 필요하다”고 전했다.

고규영 단장은 “그동안 혈관신생을 촉진하는 생리활성 물질을 찾는 연구에 초점이 맞추어졌는데, 이번 발견을 통해 혈관신생을 억제하는 물질을 새롭게 발견했다”며 **“혈관신생의 항상성**은 **혈관신생 활성물질들**과 **Merlin과 같은**

제어물질들의 상호작용을 통해 균형이 유지되지만, 이 **균형이 깨질 경우 여러 혈관질환들의 원인이 될 것**”이라고 전했다. 또한, “이번 연구결과가 **암, 황반변성 등의 질환뿐만 아니라 아직 병인이 밝혀지지 않은 여러 혈관 질환에 대하여 Merlin을 표적하는 신약개발의 가능성을 열 것으로 기대**한다”고 밝혔다.

혈관신생을 조절하는 핵심인자를 규명하고 이해를 넓힌 이번 연구결과는 국제 학술지 사이언스 어드벤스(Science Advances, IF 14.136) 온라인판에 6월 11일 오전 4시(한국시간) 게재됐다.

[붙임] 1. 연구 추가설명 2. 그림설명 3. 연구진 이력사항

연 구 추 가 설 명

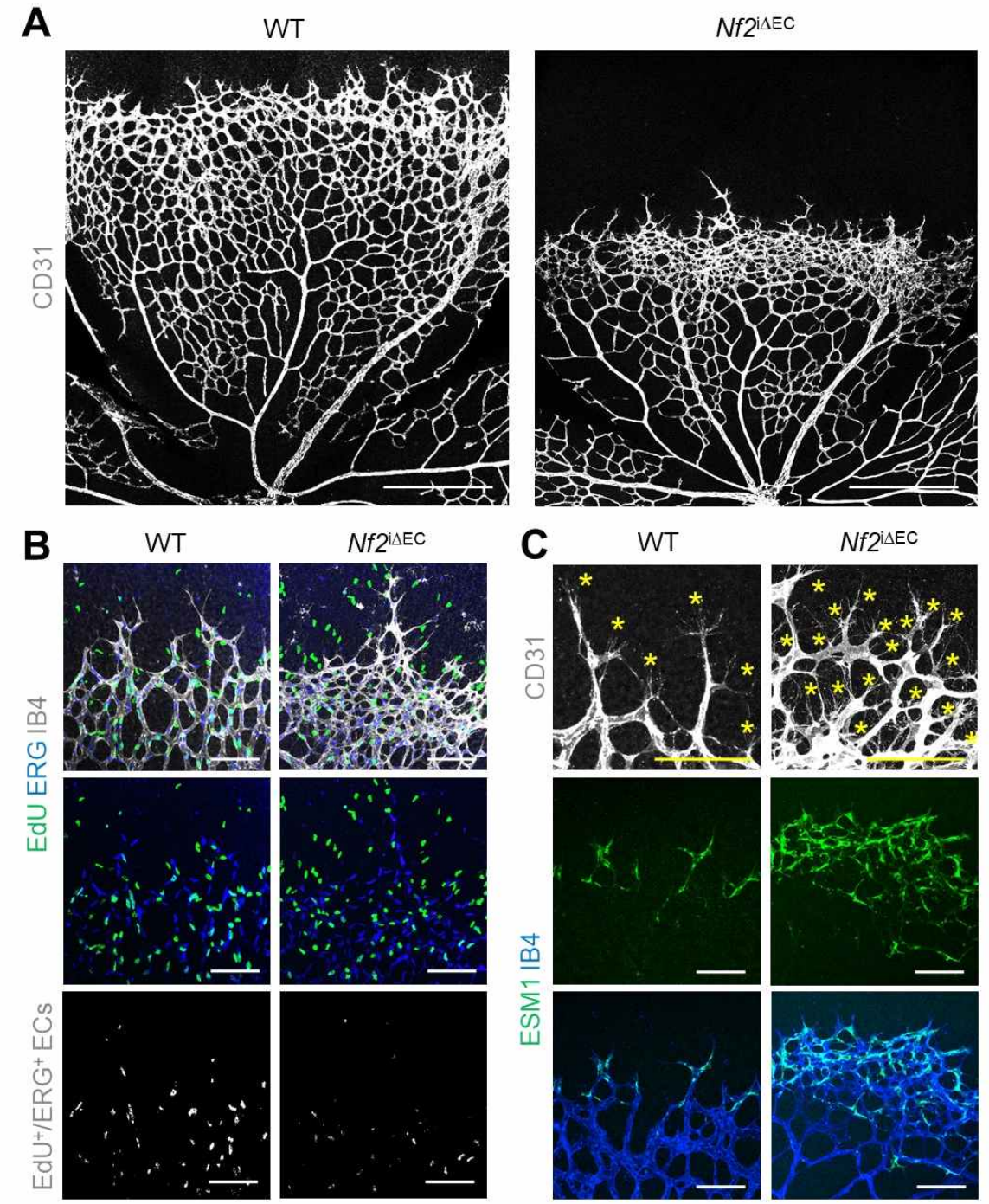
논문	Gatekeeping Role of *Nf2*/Merlin in Vascular Tip EC Induction through Suppression of VEGFR2 Internalization
저널	Science Advances (2022)
저자	배정현, 양명진, 정승환, 김정모, 홍선표, 김진우, 김유형, 고규영
연구 이야기	**[연구 배경]** 혈관신생은 성숙한 혈관으로부터 혈관내피세포 성장인자의 자극에 의해 발아, 증식, 이동, 분화의 정교한 단계적 과정을 거치면서 이루어진다. 혈관신생이 과다하여 불완전한 혈관들이 만들어지면 암, 황반변성, 염증성 질환 같은 심각한 질병을 일으킬 뿐만 아니라 배아발생과 기관형성에도 치명적인 손상을 입힌다. 혈관신생이 부족하여 혈관을 통한 영양분과 산소공급이 부족하면 허혈성 심장, 뇌, 사지 질환들이 발생한다. 혈관신생의 조절과정을 연구하는 것은 많은 질병들의 효과적인 예방과 치료에 필수적이다. 혈관 연구단은 최근 수년간 히포 신호전달체계(Hippo pathway)의 주요 인자들이 혈관발달에 중요하게 작용한다는 것을 밝혀 왔다. 이에 나아가 Merlin이라는 히포 신호전달을 억제하는 상위 조절인자를 주목하였고 혈관발달에 결정적 역할을 하는지 알아보고자 하였다. Merlin은 모든 세포에 존재하며 세포밀도에 따라 세포막에 붙어서 신호전달을 조절한다고 알려져 있지만 혈관발달에서의 Merlin의 역할은 아직 밝혀진 바가 없다.
	[연구 과정] 기존 연구에 따르면, 혈관 발아가 일어날 때 각 혈관내피세포는 서로 다른 VE-Cadherin 밀도를 보인다. 흥미롭게도 Merlin 단백질이 상피세포에서 세포 밀도에 따라 세포 내 유입작용과 신호전달을 조절한다는 점에 착안하여, "Merlin이 혈관내피세포에서 세포 밀집도에 따라 첨단세포의 분화작용을 유도하지 않을까"라는 질문이 연구의 출발점이 되었다. 이 연구를 통해 혈관 연구단은 세포 결합정도에 따라 Merlin이 어떻게 혈관발달을 조절하는지를 밝힘으로써 그 동안 풀리지 않는 수수께끼였던 혈관내피세포의 활성화 과정에 대한 풀이를 완성했다. 혈관내피세포 사이의 결합이 강할 때는 Merlin이 세포막에 있는 VEGF 수용체와 결합하여 수용체의 세포 내 이동을 막아 첨단세포 활성화를 억제하지만, 반대로 세포 결합이 약할 때는 Merlin이 VEGF 수용체와 결합을 하지 않아 VEGF가 세포 내로 자유롭게 이동하여 첨단세포를 활성화한다는 사실을 밝혔다(그림 1). 또한, 생쥐를 이용한 종양 모델에서 혈관내피세포의 Merlin을 없애면 비정상적인 혈관들이 과다 생성되어 종양이 억제됨을 확인하였다. 이것은 혈관발달 측면에서 Merlin의 역할이 오히려 종양의 성장을 촉진한다는 것이다. 이는 현재까지 다른 조직에서 종양억제자로 알려진 Merlin의 역할과 달리 혈관 특이적으로 Merlin의 차별화된 역할이 있다는 것을 의미한다.

	이 연구를 통해 혈관신생이 VEGF 신호전달을 따라 무작위로 촉진되는 것이 아닌 Merlin에 의해 정교한 균형을 이뤄 촉진과 억제가 동시에 조절됨을 밝힐 수 있었다. 새롭게 밝혀진 연구성과가 암, 황반변성, 허혈성심장병, 혈관성치매 등 여러 가지 질병을 이해하는 단초가 될 것으로 기대한다. **[어려웠던 점]** 배양된 혈관내피세포를 이용해 세포 밀집도에 따른 VEGF 수용체의 세포 내 이동 결과를 관찰할 수 있었지만, 생쥐를 이용한 동물모델에서 VEGF의 세포 내 이동을 확인하는 데 어려움이 있었다. 동물모델 실험을 위해 VEGF를 형광단백질로 표지하여 눈에 투여하는 방법으로 VEGF의 세포 내 이동을 관찰할 수 있었다. 이를 통해 동물모델에서도 Merlin이 VEGF의 세포 내 이동을 조절함을 확인할 수 있었다. **[향후 연구계획]** 이번 연구에서는 혈관신생 과정에서 Merlin에 의한 VEGF 수용체의 활성화 억제 기작을 새롭게 밝혔다. 후속연구에서는 Merlin이 혈관신생에 관여하는 다른 핵심물질인 Tie2, VEGFR3 수용체와 어떻게 상호작용하는지 규명하여 VEGFR2 수용체 조절작용과의 차이점을 확인해보려 한다. 또한, 종양뿐만 아니라 혈관신생이 원인이 되는 황반변성, 염증성 질환 같은 질병에서도 Merlin을 표적하는 신약개발의 가능성을 확인할 계획이다.

그 림 설 명

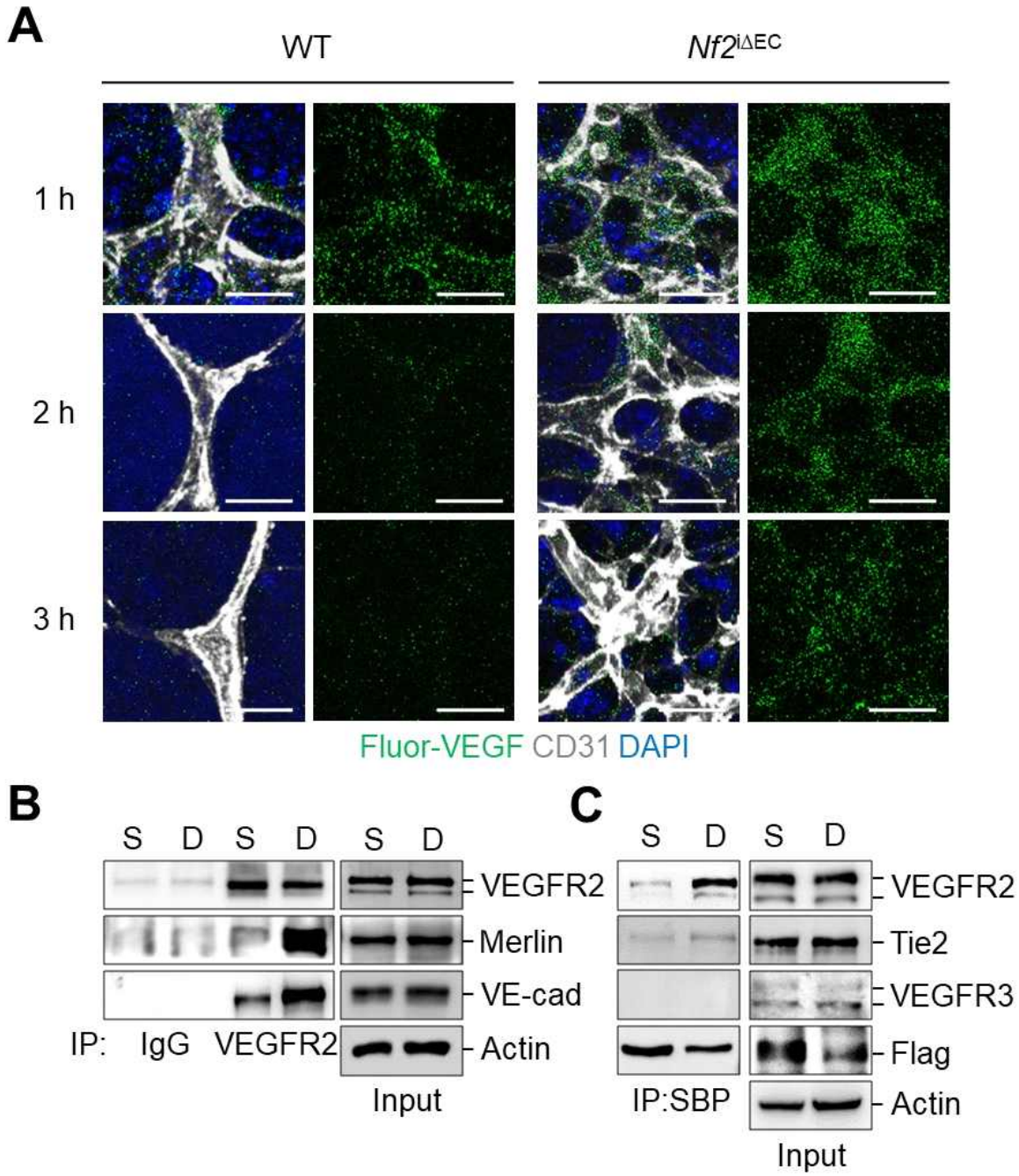
[그림1] 혈관신생 과정에서 첨단세포 활성화를 조절하는 Merlin의 수문장(Gatekeeper) 역할

혈관신생 과정 중 혈관내피세포 간의 VE-cadherin 밀도가 높으면 Merlin과 VEGFR2의 상호결합력이 높아져 VEGF 수용체의 세포 내 이동을 억제하지만, 혈관내피세포 간의 VE-cadherin밀도가 낮을 경우 Merlin과 VEGFR2가 붙지 않음으로써 VEGF 수용체의 세포내 이동이 증가하고 첨단세포가 활성화된다는 사실을 처음으로 밝힘.



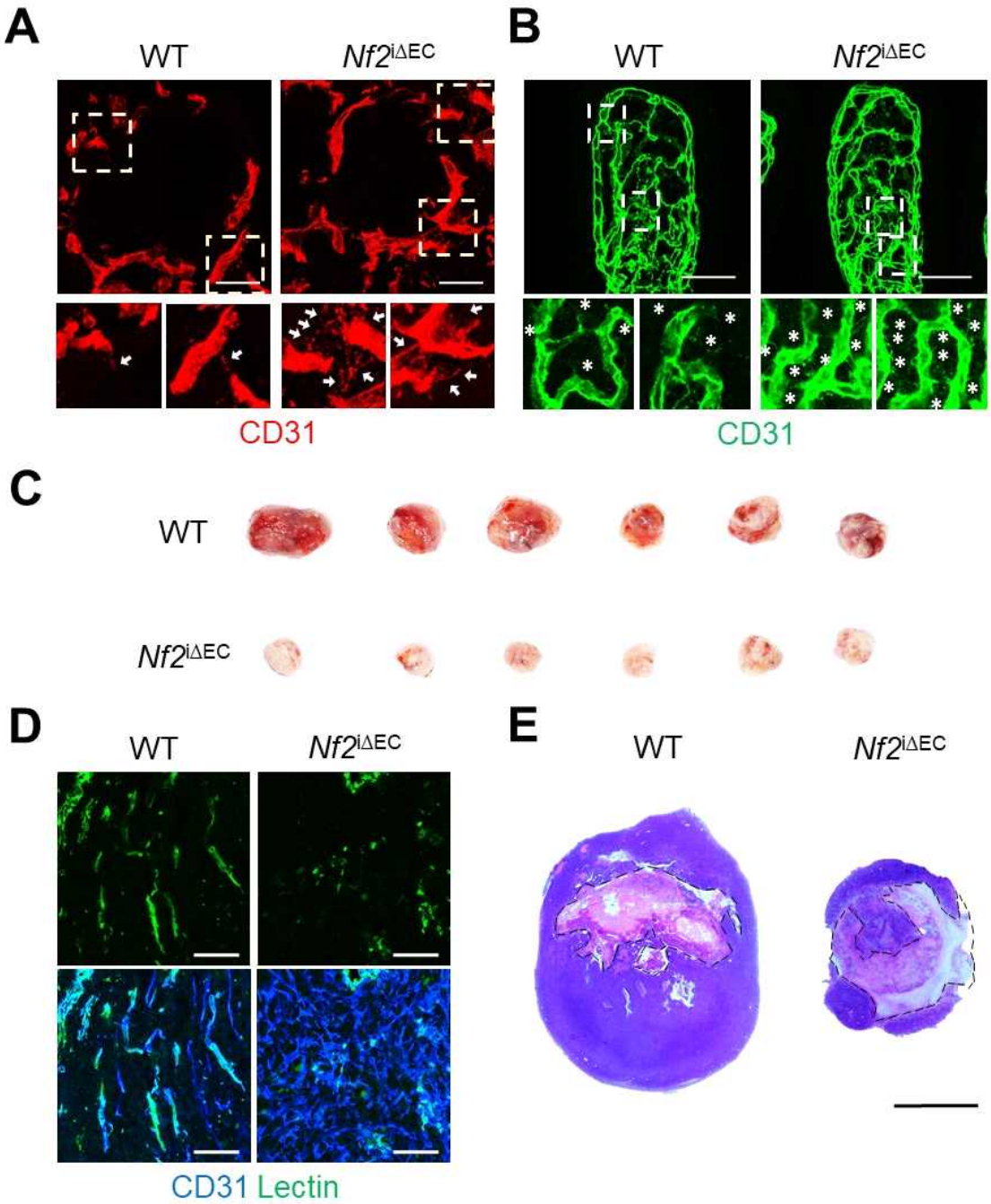
[그림 2] 혈관 특이적으로 Merlin의 발현을 억제했을 때 생후 6일째 생쥐 망막혈관의 변화

혈관내피세포 특이적으로 Merlin의 발현을 억제했을 때 망막혈관의 앞부분 첨단세포들과 사상위족이 대조군에 비해 증가하였지만 세포증식은 줄어드는 것을 확인했다(그림 A-B). 첨단세포 마커인 endothelial cell specific molecule-1(ESM-1)이 대조군에 비해 증가한 것을 관찰하였음(그림 C).



[그림 3] 혈관 특이적으로 Merlin의 발현을 억제했을 때 VEGF의 세포내 이동과 세포 결합 정도에 따른 Merlin/VEGFR2/VE-cadherin 상호작용의 변화

혈관내피세포 특이적으로 Merlin의 발현을 억제했을 때, 망막혈관의 앞부분에서 VEGF의 세포 내 이동이 대조군에 비해 증가하는 것을 확인했다(그림 A). 혈관내피세포들의 결합 정도가 높을 때(D), Merlin/VEGFR2/VE-cadherin간의 상호작용이 증가하지만, 결합 정도가 낮을 때(S)는 서로 결합하지 않는 것을 관찰했다(그림 B). 또한 Merlin이 혈관신생 주요조절인자 중 Tie2, VEGFR3 수용체와는 결합하지 않고 VEGFR2에만 특이적으로 결합하는 것을 확인하였음(그림 C).



[그림 4] 갑상선, 소장과 종양에서 혈관 특이적으로 Merlin의 발현을 억제했을 때 혈관의 변화

혈관내피세포 특이적으로 Merlin의 발현을 억제했을 때 VEGF가 과발현되는 갑상선과 소장에서 혈관의 사상위족이 대조군에 비해 증가하는 것을 확인하였다(그림 A-B). 종양에서 Merlin의 발현을 억제했을 때 혈액유동이 줄어들어 종양 괴사가 발생하고 종양 크기가 현저히 줄어드는 것을 확인하였음(그림 C-E).

연구진 이력사항

<배정현 IBS 혈관 연구단 박사후연구원, 제1 저자>



1. 인적사항

○ 소　속 : 기초과학연구원(IBS) 혈관 연구단

○ 전　화 : 042-350-4273

○ e-mail : lucia2069@ibs.re.kr

2. 학　　력

○ 2016 학사, 한동대학교 생명과학, B.S.

○ 2022 박사, 한국과학기술원 의과학대학원, Ph.D.

3. 경력사항

○ 2013 - 2017　한동대학교 학사과정

○ 2017 - 2022　한국과학기술원 의과학대학원 박사과정

○ 2022 - 현재　IBS 혈관 연구단, 박사후연구원

4. 전문 분야 정보

○ 2018 - 2022 글로벌박사펠로우십 (한국연구재단)

○ 2020. 09 .10 E-poster award (International Vascular Biology Meeting(IVBM))

<고규영 IBS 혈관연구단 단장, 공동교신저자>



1. 인적사항

○ 소 속 : 기초과학연구원(IBS) 혈관 연구단
카이스트(KAIST) 의과학대학원 특훈교수

○ 전 화 : 042-350-5638

○ E-mail : gykoh@kaist.ac.kr

2. 학 력

○ 1983 전북대학교 의과대학, M.D.

○ 1991 전북대학교 의과대학, Ph.D.

3. 경력사항

○ 1990 - 1991 미국 코넬의대, Research Fellow

○ 1992 - 1994 미국 인디아나대학교 의대, Research Fellow

○ 1995 - 2001 전북대학교 의과대학교, 생리학과, 조교수

○ 1997 - 2003 창의연구단, 단장

○ 2001 - 2003 POSTECH, 생명과학과, 부교수

○ 2003 - 2010 카이스트, 생명과학과, 교수

○ 2011 - 현재 카이스트, 의과학대학원, 특훈교수

○ 2015 - 현재 IBS 혈관연구단, 단장

4. 전문 분야 정보

○ 2007 제 17회 분쉬의학상, 한국의학회, 한국베링거인겔하임

○ 2010 올해의 카이스트인, 카이스트

○ 2011 이달의 과학자상, 교육과학기술부, 한국연구재단

○ 2011 경암상, 경암교육문화재단

○ 2012 아산의학상, 아산재단

○ 2018 호암상 (의학상), 호암재단

<김유형 IBS 혈관 연구단 연구원, 공동교신저자>



1. 인적사항

○ 소 속 : 기초과학연구원(IBS) 혈관 연구단 연구원
현) 서울대학교병원 내분비대사내과 연구강사

○ 전 화 : 02-2072-2227

○ E-mail : yhkimmd@snu.ac.kr

2. 학 력

○ 2011 충남대학교 의과대학 학사, M.D.

○ 2015 충남대학교 의과대학 석사, M.S.

○ 2019 한국과학기술원 박사, Ph.D.

3. 경력사항

○ 2011 - 2012 충남대학교 병원, 인턴 수료

○ 2012 - 2016 충남대학교 병원, 내과 전문의 수료

○ 2016 - 2019 한국과학기술원 의과학대학원 박사과정 (지도교수 : 고규영)

○ 2019 - 2020 기초과학연구원 혈관연구단 전임연구원

○ 2020 - 2022 서울대학교병원 내분비대사내과 전임의

○ 2022 - 현재 서울대학교병원 내분비대사내과 연구강사