

엠폍스 중증화의 ‘방아쇠’ 역할 단백질 센서 찾았다!

- 질병관리청, 원숭이두창바이러스 감염시 AIM2 단백질에 의해 촉발되는
염증성 세포 사멸 기전을 울산과학기술원, 성균대학교와 공동규명

질병관리청(청장 임승관) 국립보건연구원(원장 직무대리 김원호)은 엠폍스 중증화의 ‘방아쇠’ 역할을 하는 단백질 센서를 발견하고, 연구 결과를 세계적 면역학 학술지인 ‘세포와 분자 면역학(Cellular & Molecular Immunology (IF*=19.8))’지에 11월 12일 게재했다고 밝혔다.

* IF (Impact factor) : 학술 저널의 영향력을 측정하는 지표로서 인용횟수가 높을수록 지표가 높음

이번 연구는 국립보건연구원 공공백신개발지원센터 감염병백신연구과(과장 김유진)와 울산과학기술원 이상준 교수팀, 성균관대학교 김대식 교수팀이 공동으로 수행한 연구로 원숭이두창바이러스 감염 과정에서 AIM2 단백질*이 과도한 염증 반응을 일으키는 주요 원인임을 실험적으로 규명했다고 밝혔다.

* AIM2 단백질 : 세포질로 들어온 외부 DNA를 직접 인식하는 DNA 센서 단백질이다.

여러 DNA 감지 단백질이 존재하지만, 이번 연구에서는 그중 AIM2만이 원숭이두창 바이러스의 DNA를 실제로 감지하고 강한 염증 반응을 유도하는 핵심 센서임

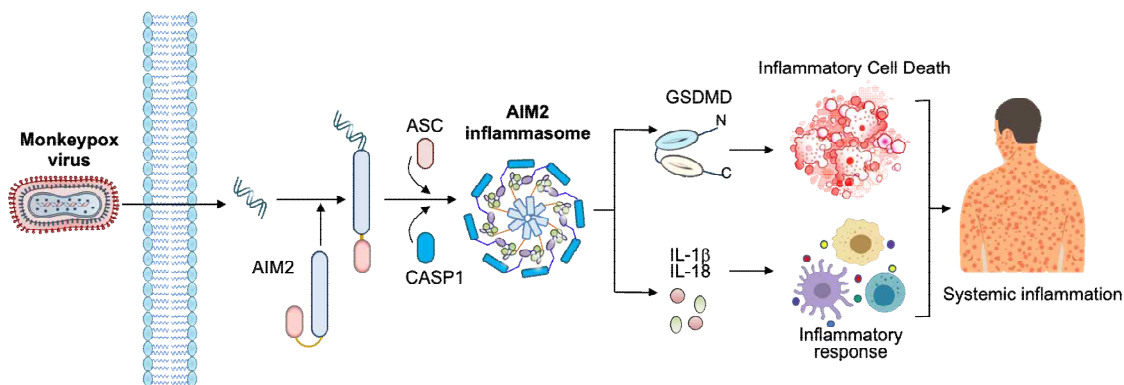
현재까지 보고된 엠폍스의 치명률은 3% 내외로 높진 않다. 하지만 몸 안에서 과도한 염증 반응이 일어나면 정상 조직까지 파괴해 오히려 병을 악화시킬 수 있다. 건강한 청년이 독감이나 코로나바이러스 감염증으로 목숨을 잃는 것도 이같은 ‘사이토카인 폭풍(cytokine storm)’이라 불리는 염증 ‘폭주’가 원인인 경우가 많다.

본 연구를 통해 AIM2가 외부에서 침입한 원숭이두창바이러스의 DNA를 인식하는 ‘센서’ 역할을 하는 것을 확인하였다. 바이러스 DNA를 인식해 활성화된 AIM2는 염증 소체*(inflammasome)를 형성하고, 이 염증 소체가 다시 카스파제-1(caspase-1) 효소**를 활성화하면서 세포가 파괴되고, 염증 신호

물질(IL-1 β , IL-18)이 과다하게 분비된다.

- * 염증 소체 : 감염 신호가 들어올 때 세포 안에서 빠르게 조립되는 단백질 복합체임.
AIM2 같은 센서 단백질, 센서와 효소를 이어주는 어댑터 단백질인 ASC, 염증을 실제로 활성화하는 효소 단백질(카스파제-1) 이 서로 모여 만들어짐
- ** 카스파제-1 효소 : IL-1 β ·IL-18 같은 염증성 사이토카인을 잘라 활성형으로 바꾸고, 동시에 GSDMD 단백질을 절단해 활성화하는 효소

또한 연구진은 이번 연구로 AIM2를 억제하였을 때 쥐 폐조직의 염증반응과 세포사멸이 완화되는 것을 확인하였다.



<원숭이두창바이러스 감염시 AIM2 단백질 센서가 염증반응을 유도하는 과정>

임승관 질병관리청장은 “이번 연구는 원숭이두창바이러스 감염에서 과도한 염증 반응을 일으키는 시작물질이 AIM2라는 것을 실험적으로 규명한 첫 사례라는 점에서 의미가 크다” 며, “원숭이두창바이러스에 의해 유발되는 중증도 및 염증반응의 분자적 매커니즘을 규명함으로써 엠폭스 대유행 대비를 위한 백신 및 치료제 개발에 대한 과학적 근거를 마련했다. 앞으로도 지속가능한 민·관 교류의 장을 마련하여, 백신 및 치료제를 포함한 성과를 도출하는데 최선을 다할 것”이라고 밝혔다.

<붙임> 엠폭스 중증화의 ‘방아쇠’ 역할 단백질 센서 찾았다!

담당 부서 <총괄>	국립감염병연구소 감염병백신연구과	책임자	과 장	김유진 (043-913-4200)
		담당자	연구사	황윤호 (043-913-4207)
담당 부서 <협조>	울산과학기술원 생명과학과	책임자	교 수	이상준 (052-217-2696)
		담당자	연구원	오주은 (010-7125-1736)

□ 논문 정보

논문명	AIM2 drives inflammatory cell death and monkeypox pathogenesis
저널명	<i>Cellular & Molecular Immunology (IF 19.8)</i>
저자	오주은, 황윤호, 이지혜, 석청, 오수현, 김혜윤, 나부켄냐 마리암, 안재영, 유경주, 박재우, 김하연, 김수현, 신세윤, 정민철, 길진우, 이주상, 최영기, 김도근, 김대식, 김유진, 이상준

* (공동 제1저자) 오주은(울산과학기술원), **황윤호(국립보건연구원)**, 이지혜(울산과학기술원), 석청(성균관대학교)

* (공동 교신저자) 김대식(성균관대학교), **김유진(국립보건연구원)**, 이상준(울산과학기술원)

□ 연구의 배경 및 필요성

- 원숭이두창바이러스의 확산과 함께 감염 환자에서 나타나는 강한 염증 반응과 조직 손상 기전에 대한 이해가 중요한 과제로 떠오르고 있음
- 특히 중증 감염 환자에서 선천면역의 과도한 활성화가 폐 손상, 피부 괴사, 전신 염증 등 병리적 증상을 유발한다는 보고가 이어지고 있음
- 본 연구는 원숭이두창바이러스 감염 과정에서 AIM2 단백질이 염증 반응과 세포사멸을 어떻게 매개하는지를 분자 수준에서 규명하고자 하였음

□ 연구 방법

- 대식세포 내에 존재하는 수십 종의 선천면역 센서 유전자를 하나씩 제거 (Knockout)한 세포들을 제작한 뒤 엠폭스 바이러스에 감염시켜, 어떤 유전자가 없을 때 염증 반응이 사라지는지를 역추적하는 방식으로 진행
- AIM2 유전자가 제거된 실험동물에 원숭이두창바이러스를 감염시켜 폐조직에서 세포사멸인자 분석 진행

□ 연구결과

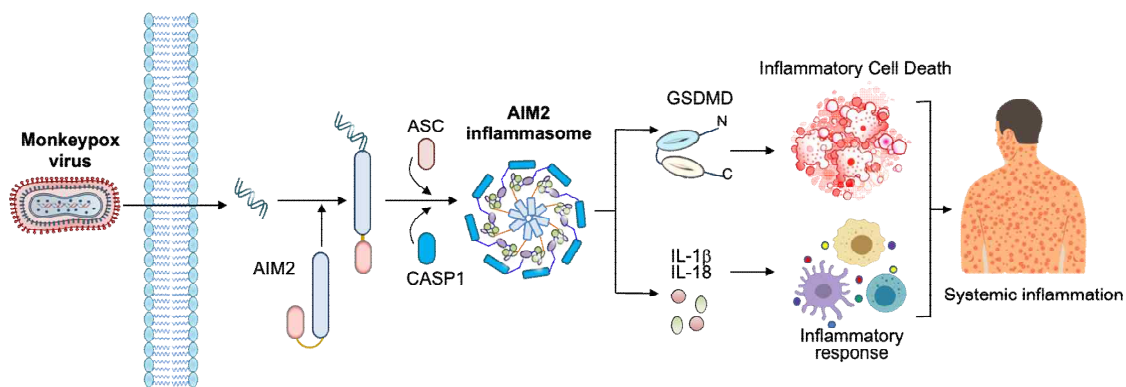
- 수많은 선천면역센서 중 오직 ‘AIM2(Absent in Melanoma 2)’ 단백질이 결핍된 세포에서만 염증 반응이 차단됨이 확인함
 - * AIM2: 세포질로 들어온 외부 DNA를 직접 인식하는 DNA 센서 단백질이다. 여러 DNA 감지 단백질이 존재하지만, 이번 연구에서는 그중 AIM2만이 원숭이두창 바이러스의 DNA를 실제로 감지하고 강한 염증 반응을 유도하는 핵심 센서임
- 활성화된 AIM2는 ‘염증소체(Inflammasome)’라는 복합체를 형성하여 카스파제-1(Caspase-1)을 활성화시키고, 이것이 다시 염증성 사이토카인 (IL-1 β , IL-18)의 폭발적인 분비와 염증성 세포 사멸을 유도한다는 것을 확인
 - * 염증소체(Inflammasome): 감염 신호가 들어올 때 세포 안에서 빠르게 조립되는 단백질 복합체임. AIM2 같은 센서 단백질, 센서와 효소를 이어주는 어댑터 단백질인 ASC, 염증 반응을 실제로 활성화하는 효소 단백질(카스파제-1) 이 서로 모여 만들어짐
 - * 카스파제-1(Caspase-1): IL-1 β ·IL-18 같은 염증성 사이토카인을 잘라 활성형으로 바꾸고, 동시에 GSDMD 단백질을 절단해 활성화하는 효소
 - * IL-1 β ·IL-18 (Interleukin-1 β , Interleukin-18): 염증소체 작동 시 분비되는 대표적 염증성 사이토카인임. 면역세포를 불러오고 염증 반응을 증폭시키는 역할을 하며, 사이토카인은 면역세포가 서로 신호를 주고받을 때 분비하는 단백질임
- 원숭이두창바이러스에 직접감염된 세포는 활성화된 카스파제-1이 가스더민D(GSDMD)를 절단해 세포를 터뜨리는 강력한 파이로토시스(Pyroptosis)를 유발함을 확인
 - * GSDMD : 세포막에 구멍을 내 세포를 죽이는 단백질. 평소에는 비활성화 상태나 카스파제-1 효소가 GSDMD의 특정부위를 절단해 이를 활성화 할 수 있음
 - * 파이로토시스 (Pyroptosis) : 염증을 동반하는 폭발적 세포사멸이다. 세포막이 찢리면서 세포 내부 내용물과 염증 물질이 대량 방출됨. 강한 염증 반응을 유발하는 특징 때문에, 세균·바이러스 감염 상황에서 흔히 나타나는 세포사멸 방식임

○ AIM2에 의한 염증 신호가 감염된 세포뿐만 아니라 주변의 정상 세포까지 ‘아폽토시스(Apoptosis)’와 ‘네크로토시스(Necroptosis)’를 통해 연쇄적으로 사멸시키며 조직 손상을 가속화한다는 것을 밝힘

* 아폽토시스 (Apoptosis) : 염증을 거의 일으키지 않는 조용한 세포사멸임. 세포가 스스로 DNA와 단백질을 정리하며 소멸함. 조직 손상을 최소화하면서 오래된 세포를 제거하는 생리적 과정

* 네크로토시스 (Necroptosis) : 염증을 동반하는 또 다른 형태의 세포사멸임. 파이로토시스처럼 강한 염증을 일으키지만, MLKL 단백질이 작용함

○ 원숭이두창바이러스에 감수성이 있는 생쥐 모델(CAST/EiJ)에 AIM2 억제제 (ODN TTAGGG sodium)가 투여된 생쥐는 폐 조직의 염증반응과 세포 사멸이 완화된다는 것을 확인



<원숭이두창바이러스 감염시 AIM2 단백질 센서가 염증반응을 유도하는 과정>

□ 결론 및 기대 효과

- 본 연구는 원숭이두창바이러스 감염 시 AIM2 단백질이 염증 반응과 세포사멸을 매개하는 핵심 분자 메커니즘임을 처음으로 규명한 성과임
- 원숭이두창에 의해 유발되는 세포사멸 및 사이토카인 폭풍의 분자적 매커니즘 발견을 통해 엡폭스 대유행 대비를 위한 백신 및 치료제 개발에 대한 과학적 근거 마련