

## II-2

### 알코올의 HBx에 의한 간 손상 촉진에 대한 연구: 간 세포 사멸에 대한 STAT1과 ATF3의 역할

중앙대학교: 김도희, 김옥현, 김성수\*

중앙대학교 용산병원: 조수현

농촌진흥청: 여주홍

국립보건연구원: 김원호

### HBx potentiates Ethanol consumption-induced hepatic liver injury: Role of ATF3 on Hepatic Apoptosis

College of Medicine, Chung-Ang University: Do Hee, Kim, Ok Hyeon Kim, Sung Su Kim

Yongsan Hospital, Chung-Ang University: Soo Hyun Jo

Applied Entomology Division, Department of Sericulture and Entomology, National Institute of Agriculture Science Technology: Joo-Hong Yeo

Division of Intractable disease, Center for Biomedical Science, National Institute of Health: Won Ho Kim

#### 실험목적

B형 간염 바이러스의 주요한 단백질인 X단백질 (HBx)는 간암과 간 손상의 유도 및 밀접한 관련이 있다고 여겨지고 있다. 또한 알코올 섭취도 간에서 염증반응과 산화적 스트레스를 유도하여 간경화나 간암을 유발한다고 알려지고 있다. 그러나 이 둘 간의 연관성에 대해서는 현재까지 잘 알려지지 않았으나 특히 B형 간염 보균자가 많은 우리나라 사람들이 습관적으로 음주를 지속할 경우 유발될 수 있는 간 손상의 발병 기전에 대해 확인하고자 하였다.

#### 재료 및 방법

HBx 유전자를 이용하여 사람의 간세포주인 SK-Hep-1과 HepG2 세포에 과발현 시켜 알코올 처리에 따른 세포 내 신호 전달 기전을 확인하였고, STAT1의 안정성 증가를 확인하기 위해 co-immunoprecipitation 방법과 western blot analysis 방법을 수행하였다.

#### 실험 결과

본 연구진은 사람의 간세포주인 SK-Hep-1과 HepG2에 HBx 유전자를 과발현 시켰을 경우 ATF3와 STAT1의 발현이 증가하는 것을 확인하였고, 이때 알코올을 함께 처리하는 경우 ATF3와 STAT1의 발현이 synergistic하게 증가하는 것을 관찰하였다.

---

주저자 연락처: 김성수, E-mail: [sungsu@cau.ac.kr](mailto:sungsu@cau.ac.kr), Tel: 02-820-5690

이때 HBx 과발현된 세포는 알코올에 의해 급격한 세포 사멸이 유도되는데, ATF3의 dominant negative나 STAT1 dominant negative를 같이 발현 시킨 경우에는 세포 사멸이 저해되는 것을 확인하였다.

더욱이 HBx는 ATF3의 프로모터 활성도를 높이며, ATF3 단백질과도 직접 결합하였다. 또한 세포 내에 존재하는 ATF3는 STAT1의 상위 조절자로서 STAT1의 프로모터 활성도와 STAT1의 발현을 조절하는 것을 알 수 있었다.

한편 만성적인 알코올은 NO의 발생량을 높이고 세포 내 peroxinitrite의 생성을 증가시키는데 이들은 STAT1을 nitration 시키는 변형을 통해 정상의 경우에 비해 STAT1의 안정성이 크게 높아진다. 따라서 B형 간염 바이러스에 감염된 경우 알코올에 노출이 되면 ATF3와 STAT1의 복합적인 역할로 인해 간 손상이 더욱 심각하게 유도되는 것을 확인하였다.

### 시험성적

