

하버드 Joslin Diabetes Center 방문연구

김 명 선
식품기능연구본부

본문은 미국 하버드 의대 부속 Joslin Diabetes Center의 분자생리학 실험실을 방문하여 발효대사체 및 기능성 바이오식품소재의 기능성연구에 필요한 연구기관에 관한 정보와 당뇨연구에 관한 연구내용을 조사한 것입니다.

I. Joslin Diabetes Center 소개

1. 하버드 Joslin Diabetes Center 개요

하버드의대 부속 Joslin Diabetes Center는 당뇨 환자들의 진단, 치료, 교육을 전문적으로 담당하는 임상과 기초 연구를 수행하는 research division으로 이루어져 있는 비교적 소규모(소규모라고 해도 연구인력만 300여명임)이나 전문적인 병원으로서, 당뇨병의 예방과 치료를 목적으로 하는 교육, 치료 및 연구를 수행하고 있는 기관이며 당뇨분야의 세계적인 그룹이다.

Harvard medical community는 하버드대학의 교육과 연구에 관한 학문적 미션에 충실하게 연계되어 미래 physician과 환자 돌보는데 필요한 인력, 기초 및 임상과학자 양성을 위한 하버드의대 교수진으로 이루어진 학교, 병원 그리고 연구기관 등으로 구성되어 있다. 하버드 의과대학 및 부속병원은 Joslin Diabetes Center를 비롯하여 의과학/기초 연

구자들에게는 익숙한 기관인 Beth Israel Deaconess Medical Center, Brigham and Women's Hospital, Children's Hospital, Dana Farber Cancer Institute 등 총 17개의 소속 병원과 연구기관 등이 각각의 특성에 맞는 자율성을 가진 병원과 연구시설을 갖추어 운영되고 있다.

2. 주요구성

Joslin Diabetes Center는 크게 환자진료 및 임상 시험을 담당하는 임상의학팀과 기초연구팀으로 구성되어 있으며 미션을 더 크게 구분하면 임상치료, 교육, 기초연구로 세분화할 수 있다. 이중 본 출장자가 방문연구를 진행한 research division은 Cellular and Molecular Physiology, Developmental and Stem Cell Biology, Genetics and Epidemiology, Immunology and Immunogenetics, Islet Transplantation and Cell Biology, Metabolism, Obesity Research, Vascular Cell Biology 등의 section으로 나뉘어 있

다. 그 주요 연구내용으로는 제 1형 당뇨, 제 2형 당뇨, retinopathy 같은 장기 합병증(long-term complications), 그리고 비만에 관한 연구 등 4개의 주요 분야로 정리할 수 있다.

3. 규모 및 예산

연구팀은 40여명의 faculty-level investigator를 포함한 300명 이상의 연구스텝으로 이루어져 있으며 Principal Investigator (PI)급이 미국당뇨병학회(American Diabetes Association, ADA), Juvenile Diabetes Research Foundation (JDRF), NIH 그리고 기업체 등에서 수주한 4천6백만불의 연구예산으로 운영되고 있다. Joslin은 “Conquering diabetes in all of its forms”이라는 주제하에 캠페인을 하고 있는데 이는 당뇨에 관한 치료, 교육, 연구에 관한 목적으로 예산 마련뿐만 아니라 당뇨연구에 관한 중요성을 부각시키고 있다.

II. 주요 연구내용

1. 제 1형 당뇨연구

제 1형 당뇨의 경우 인슐린을 생산하는 기관인 islet 세포에 주로 관심을 두고 있는데 유전적으로나 당뇨합병증 등으로 인한 islet세포의 손상은 인슐린 생성과 체내 이용에 관한 항상성을 깨어 병의 진행을 더 심각하게 초래하게 된다. 많은 연구자의 경우 Islet Transplantation과 세포생물학 섹션에서 하버드의대 (HMS) Clinical Islet Transplantation Program을 통하여 임상 Islet 이식을 시행하고 있다. 2003년까지 13명의 당뇨환자에게 성공적으로 Islet을 이식하는 등 미국내에서도 islet 이식에 관한 기술을 보유한 주요 기관으로 통하고 있다. 새로운 분야인 발달/줄기세포연구섹션은 동물모델을 이용하여 당뇨와 합병증 치료를 위한 재생의학분야이며 줄기세포를 이용하여 기관의 재생산(islet regeneration)

을 가능하게 하는 새로운 시도를 모색 중이다. 면역/면역유전학 섹션의 경우 세계적으로 유명한 면역학자인 Susan과 Christopher박사가 자가면역 당뇨의 원인규명 연구를 진행 중이며 췌장의 islet 세포를 이미지화하기 위한 연구가 진행 중이다. 이 기술은 islet을 보호하고 보존하기 위한 다양한 치료의 효능을 판정할 수 있는 기술이 된다.

2. 제 2형 당뇨연구

제 2형 당뇨는 Joslin 당뇨센터 연구분야 중 가장 큰 그룹이고 많은 연구가 이루어지고 있는 분야이다. 미국의 경우 고지방 식이에 의한 비만과 이에 따른 인슐린 저항성 등으로 인한 제 2형 당뇨환자의 수가 급격히 증가하고 있기 때문이기도 하다.

세계 인슐린 저항성 연구의 주류인 세포분자 생리학 섹션 교수진은 인슐린 활동과 저항성의 기전 연구를 주로 수행 중이다. 인슐린은 glucose대사 뿐만 아니라 뇌, 췌장, 그리고 혈관까지 많은 기관에 영향을 미치게 되므로 당뇨연구에서 중요한 연구분야이다. 이를 위하여 이 그룹은 40여개의 형질전환(transgenic mouse 및 knock-out) 마우스 모델을 가지고 생체내에서 당뇨에 미치는 단백질의 네트워크 및 기능연구를 수행하고 있다.

최근 이들 그룹에서는 청소년들의 비만증가에 따른 다양한 제 2형 당뇨인 maturity-onset diabetes of the young (MODY)를 일으키는 돌연변이 유전자, 단백질을 찾고 그 3차원 구조를 밝힌바 있다. Metabolism 섹션의 경우 운동과 영양이 생체의 인슐린 사용을 조절하는데 있어서 AMP kinase의 기능을 보고하고 제 2형 당뇨 예방과 개선의 새로운 타겟으로서의 역할을 밝힌 바 있다.

3. 당뇨합병증 연구

우리가 흔히 성인당뇨병으로 불리는 제 2형 당뇨

병의 환자는 일반적으로 당대사에 중요한 췌장호르몬인 인슐린에 문제가 생겨, 즉 인슐린이 적게 분비가 되거나 신체가 인슐린에 민감하게 반응하지 않는 인슐린 저항성 (insulin resistance)인 경우, 혈당 (blood glucose)이 신체에서 에너지원으로 잘 사용되지 않음으로써 높은 혈당양을 유지하게 된다. 그리고, 이러한 고혈당 (hyperglycemia)반응이 장기적으로 지속되는 경우에 신체의 각 기관에 악영향을 끼치게 되어 심장 혈관증 (cardiovascular disease), 시력감퇴 (blindness), 신장성 기능장애 (kidney failure), 사지절단 (amputations) 등의 심각한 당뇨병 합병증을 유발하게 된다. 이들 합병증예방과 치료에 관한 연구를 수행중인 혈관 연구, 눈연구 섹션은 최근 공동연구를 통하여 retinopathy의 병리 경로에 관여하는 VEGF 같은 성장인자를 밝힌 바 있다. 또한 높은 수치의 포도당이 PKC (protein kinase C), 특히 beta isoform을 활성화시킴으로써 망막, 신장, 심혈관계에 병리적인 영향을 미친다는 사실을 밝혀 organic chemistry로 유명한 Eli Lilly사와 공동으로 연구 개발한 PKC-beta inhibitor, Ruboxistaurin을 streptozotocin (STZ)-, Alloxan-당뇨병 쥐모델을 이용해 연구한 결과 당뇨병에 의한 합병증 증세들을 초기에 예방할 수 있는 효과를 볼 수 있었고 이는 임상 3상 연구단계에 있으며 FDA 승인이 이루어진다면 당뇨혈관 합병증의 첫 의약이 될 가능성이 높다.

4. 비만 연구

비만인구가 많은 미국의 경우 그 예방과 치료에 큰 힘을 기울이고 있다. 고지방식이에 의한 비만의 경우 혈중 지방이나 인슐린 대사 이상에 의한 혈당량 증가와 인슐린 저항성을 동반함으로써 제 2형 당뇨를 야기시키게 된다. 따라서 비만은 제 2형 당뇨의 가장 두드러지는 위험요소로서 많은 연구자들이 이 복잡한 문제를 풀기위한 연구에 몰두하고 있다.

비만 연구섹션의 연구자들은 식욕 (appetite), 에너지 균형 (energy balance) 그리고 체중을 조절하는 요소를 찾고 있다. 일부 연구자들은 갈색지방과 백색 지방세포가 비만에서의 역할에 관한 연구를 세포레벨에서 연구를 진행하고 있으며 지방조직, 간에서 활성화되어 있는 전사인자에 관한 연구도 수행되고 있다. 각 전사인자의 발현이 억제되어 있거나 조직별로 다르게 발현된 단백질을 가진 형질전환 마우스 모델을 이용하여 이들 전사인자의 기능을 평가하고 있다. 대사와 운동, 그리고 비만의 주요 고리에서 각 기관 (organ)에서의 AMPK의 역할에 관한 연구 또한 진행되고 있다. Behavioral and Mental Health 섹션에서는 전통적인 방법과 state-of-art neuroimaging 기술을 이용하여 비만과 당뇨에 미치는 영향을 설명하기 위한 연구 또한 수행 중이다.

5. 수행연구내용

본인이 연구를 수행한 Cellular and Molecular Physiology section에 지도교수였던 Steven E. Shoelson 교수의 실험실은 조교수 한명과 13명의 post-doc. 등이 비만에서 가장 심각한 증상이자 다른 합병증들의 원인으로 지목되고 있는 인슐린 저항성 기전에 대해 연구하고 있는데 특히, 인슐린 저항성과 당뇨와 대사성질환의 분자적 연결에서 염증 반응의 역할에 관하여 관심을 가지고 연구를 진행하고 있다.

당뇨환자 뿐만 아니라 고지방 식이에 의한 비만 쥐의 경우 염증반응 관련 NFkB 경로에 관여하는 유전자가 다량 발현되고 있음을 보고한 바 있으며 IKK, Ikbalpha 등의 조직(근육, 간, 지방)별 형질전환 및 knockout 실험쥐 모델을 이용하여 인슐린 저항성과 각 조직별 염증관련 단백질의 기전에 관한 연구를 진행하고 있다. 이러한 염증관련 단백질이 당뇨에 관여하는 이론은 2000년 이후에 새롭게 발표되어 온 내용으로서 Steve 실험실에서 2001년

science에 발표하면서부터 그 이론을 이끌어가는 교수이며 2005년 Nature에 발표한 논문의 경우 Nature지에서 보고한 논문인용도가 높은 논문 중의 하나로 선정되기도 하였다.

염증반응은 대사성 질환과 제 2형 당뇨의 치료를 위한 주요한 타겟이 될 수 있음을 시사하는 바가 크다. 실제로 금번에 참여한 당뇨, 비만에 관한 주요 학회인 Keystone meeting(2006. 1월)에서 발표된 내용을 보면 염증반응과 비만, 당뇨를 연결하는 연구가 hot topic으로 진행되고 있음을 알 수 있었다.

이러한 연구와 더불어 당뇨관련 타겟 분자를 개발하고 있는 실험실에서는 tissue-specific transgenic mouse 모델을 이용하거나 siRNA, viral gene expression system 등을 이용하여 인슐린 저항성 관련 단백질의 활성화와 전사인자 활성화에 관하여 연구를 수행중이며 본인은 이러한 유전자 knock-down에 의한 세포내 단백질 신호전달연구와 형질 전환 실험동물을 이용한 실험에 참여하였다. 이렇게 얻은 연구결과는 주요 영양대사체, 단백질, peptidome 등 소재의 기능성연구를 위하여 모델시스템으로 활용될 것이며 새로운 바이오마커 발굴에도 기여할 것으로 판단된다.

III. 최근 연구동향 분석

1. 방문연구 중 다수의 비만/당뇨에 관한 심포지움을 참석한 바 있다. 그 주요 주제어로는 비만, 당뇨와 미토콘드리아의 기능변화, 그리고 염증반응에 관한 연구가 주를 이루었다. 나이가 들어가면서 미토콘드리아의 숫적 변화와 그 기능의 상실은 대사성 질환 (비만, 인슐린 저항성, 고지혈증, 심혈관계질환) 등을 유발하는 원인이 되고 있음을 증명하는 연구는 특히 눈길을 끌었다. 또한 염증관련 단백질들이 비만과 당뇨 유발을 매개하고 있음을 보고하는 학자들이 많았는데 이는 비만, 당뇨연구의 최신 경향으로 자리잡고 있다.

2. 아시아지역의 당뇨병 현황

선진국에서는 수년 전부터 당뇨에 관한 심각성을 알고 예방과 치료에 관한 홍보를 정부가 적극 나서고 있다. 미국은 1997년 국가 당뇨예방프로그램 (NDEP)을 시행했다. 국가 건강증진계획 ‘헬스피플 2010’을 통해 당뇨병 환자의 교육 이수율, 20세 이상 성인의 진단율, 당뇨 관련 심혈관질환 사망자수, 당뇨 사망률 등 주요 지표를 매년 조사하고, 관리한다. 일본은 ‘건강일본21’을 통해 당뇨병 예방을 위해 적정체중 유지율, 일일 평균 보행량, 합병증 발생자수 줄이기 등 총 10개 정책을 펴고 있다. 유럽의 주요 국가들은 1989년에 이뤄진 ‘세인트 빈센트 선언’을 통해 당뇨 관리를 위한 국가 간 연대와 지원을 다짐했다. 미주 지역도 ‘아메리카 당뇨 선언’(DOTA)을 통해 정부와 의사, 환자 단체 등이 연합해 당뇨병 교육과 홍보, 예방 활동 등을 펼치고 있다.

Joslin Diabetes Center의 research director인 George L. King 박사는 최근 아시아인의 당뇨에 관한 관심을 가지고 그 연구를 진행 중이다. King 박사 또한 대만계 미국인으로서 당뇨병이 백인종보다 아시아 황인종에게 유발 가능성이 높다는 사실에 근거를 두고 연구를 시작하였다. 현재 Joslin Diabetes Center에서 주관 및 추진하고 있는 Asian American Diabetes Initiative을 통해 임상적인 데이터를 근거로 한 당뇨병의 근본적 원인을 규명하고 그 치료법을 찾는 장기적인 연구를 계획하고 있다. 당뇨병환자가 5%인 Caucasians에 비해 한국인은 8%, 일본인 8%, 중국인 8% 홍콩인은 약 12%에 달하고 있으며 전원에 사는 사람들 (2%)에 비해 도시에 사는 사람들은 훨씬 높은 8%의 비율을 나타내고 있으며 당뇨병환자의 약 80%는 비만이 아니라는 사실과 더불어 아시아의 당뇨병인구는 급증추세에 있다(Fig 1). 이러한 data를 토대로 볼 때, 당뇨병의 유발원인으로는

유전적 및 환경적 요인이 크게 작용한다고 볼 수 있으며 아시아인의 신체는 같은 식단 (diet)에도 아마도 백인들과는 다른 반응을 보일 가능성이 있다고 견해를 밝힌 바 있다.

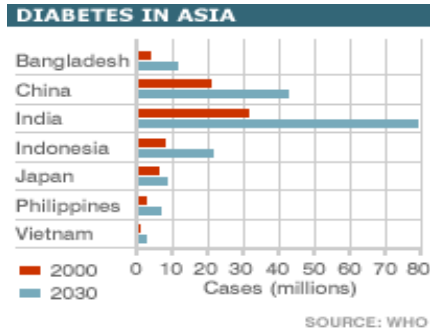


Fig 1. The Asian Diabetes Epidemic (BBC News, 2006. 2. 22)

국내 당뇨병 환자 401만명에 이르고 있으며 매년 새로운 당뇨 환자 50만명 이상 발생한다고 보고되고 있다. 초고령화사회뿐만 아니라 서구화된 식사에 의한 당뇨발생에 대한 우려는 이미 예고된 바 있다. 특히 앞선 언급한 바와 같이 아시아계에서 발생하는 비만과 동반되지 않는 당뇨는 한국인에게 필수적으로 연구되어야 할 것이며 이른바 ‘당뇨(糖尿) 대란’ 시대를 맞아, 국가 질병 관리 차원의 체계적인 당뇨병 관리뿐만 아니라 당뇨에 관한 기초연구가 시급하다. 또한 제 2형 당뇨병 환자의 수가 급격히 증가하고 있어 세계적으로 2025년까지 3억명 이상이 될 것이라고 예측되고 있으며 성인병으로 알려진 당뇨병이 요즘엔 청소년들에서도 발병하고 있어 치료제를 개발하기 위한 경쟁이 심화되고 있다. 당뇨의 경우, 식품으로서 예방과 조절이 가능한 만성질환으로서 식품분야에서도 식단개발, 역학연구, 기능성식품개발 등 다양하게 접근할 수 있는 좋은 연구 분야라고 판단된다.

IV. 뉴잉글랜드 지역 한인과학자 네트워크

미국내 활동 중인 과학기술 분야의 한인 생명과학자들 모임 중 크게 활동이 두드러진 모임은 미국 동부 뉴잉글랜드 한인생명과학자 협회(NEBS, New England Bioscience Society)(<http://www.nebskorea.org>)와 미국 캘리포니아주 샌프란시스코 bay area 인근 지역의 생명과학 관련기관인 KOLIS (Korean Life Scientists in the bay area)(<http://www.kolis.or.kr/>)이다. 이들 모임은 그 지역내 유명 대학과 연구기관에 속해있는 한인 생명과학자들이 결성한 비영리 학술 단체로서 학술정보교환과 한국내 연구자들과의 교류를 통하여 정보 및 인력교류의 중요한 발판이 되고 있다. 본 연구원에서도 이러한 단체를 잘 활용하여 최신 연구정보 교환과 우수 인력을 확보할 수 있을 것으로 판단된다.

미국 동부 뉴잉글랜드 (New England, 6개주 (매사추세츠, 뉴햄프셔, 커네티컷, 로드아일랜드, 버몬트, 메인)은 미국내 과학기술분야에서는 최고의 선두를 달리는 지역 중의 하나로서 특히, BIO분야 (생명과학 및 BT산업분야)에서 우수한 많은 연구소, 대학, BIO관련 회사들이 집중되어 있으며 NEBS 멤버들을 비롯하여 500 여명에 이르는 우리 한인과학자들이 생명과학 및 BT 산업분야에서 활동 중에 있다.

모임은 년 1회 총회, 매월 1회 학술회의를 열어 한인과학자들의 모임을 가지고 있었으며 연구기관이 밀집되어 있는 기관간 저널클럽을 매주 한번씩 가지면서 서로의 전문적인 지식을 나누기도 한다.

이러한 학술활동은 한국정부의 전도유망한 미래산업과 발 맞추어 보스턴 총영사관(<http://www.kcgboston.org/>)에서도 2004년도에 개설한 “BIO관련정보” 홈페이지를 통해 한·미 양국간의 BIO분야 및 BIO과학자들 사이에서 다리역할을 할 수 있도록 지원하고 있다.

V. 기타사항

방문연구 중 가장 인상 깊었던 점은, 매주 3번의 연구소 내 정규세미나를 통하여 병원내의 연구결과 뿐 아니라 미국전역과 유럽, 일본 등에서 초청된 유명학자들의 발표를 직접 들을 수 있는 귀중한 기회를 가질 수 있다는 점이었다. 환자를 매일 치료하는 임상 의사들과 기초생물학자들이 같은 건물 안에서 근무하며 토론함으로써 아이디어를 창출하거나 전문가로부터 comment를 받는 중요한 기회가 되곤 하였다. 이러한 전문가들의 토론을 통하여 얻는 지식과 아이디어가 세계적 연구성과를 만들어가는 하버드 시스템의 기본이라고 여겨진다.

Seminar title: Clinical Diabetes & Metabolism Monday Conference Series, Joslin's Tuesday Internal Seminar Series, Longwood Area Diabetes/Metabolism Research Seminar Series

Joslin Diabetes Center내 한국인의 활동은 두드러진다. 그동안 거처간 당뇨분야의 국내 유명학자들이 있었으며 현재는 하버드 소속 조교수 1명과 post-doc. 7 여명의 젊은 한국과학도들이 줄기세포, 인슐린 저항성, 구조생물학에 관한 연구를 진행 중이었으며 앞서 설명한 research seminar에서도 두각을 보였다.

VI. 참고문헌

Joslin Diabetes Center Research Report
<http://news.bbc.co.uk/2/hi/asia-pacific/4738936.stm>
http://bric.postech.ac.kr/webzine/plan/foreign_iv/2006/kcib-28.html

조선일보

