

## II-1

### LPS/D-GalN에 의한 간 손상에서 유도되는 활성기 산소 발생과 mitochondria 막전위차 감소에 대한 STAT1/IRF-1의 역할에 관한 연구

중앙대학교 의과대학: 이현정, 김성수\*, 농촌진흥청: 이광길, 여주흥  
서울대학교 의과대학: 이준영, 정희연, 국립보건연구원: 김원호

### The Role of STAT1/IRF-1 on Synergistic ROS Production and Loss of Mitochondrial Transmembrane Potential during Hepatic Cell Death Induced by LPS/D-GalN

College of Medicine, Chung-Ang University: Hyun Jung Lee, Sung Su Kim  
Applied Entomology Division, Department of Sericulture and Entomology, National Institute of Agriculture Science Technology: Kwang Gill Lee, Joo-Hong Yeo  
College of Medicine, Seoul National University, Seoul Municipal Boramae Hospital: Joon Young Lee, Hee Youn Jung  
Division of Intractable Disease, Center for Biomedical Science, National Institute of Health: Won Ho Kim

#### 실험 목적

endotoxin인 lipopolysaccharide (LPS)와 D-galactosamine (D-GalN)에 의해 유도되는 간 손상에서 전사인자인 STAT1의 역할이 중요하다고 알려져 있으나 자세한 분자적 기전에 대해서는 알려져 있지 않다. 본 연구진은 LPS/D-GalN에 의한 간 손상에서 STAT1의 역할에 대해 조사하고자 한다.

#### 재료 및 방법

대표적인 endotoxin인 LPS, D-GalN을 사용하였고, ICR 생쥐를 이용하여 급성 간 손상 모델을 유도하여 STAT1의 발현을 확인하기 위해 western blot analysis를 수행하였고, 세포 사멸과 관련된 신호를 보기 위해 mitochondria 막전위를 측정하고 세포 내 활성기 산소 발생을 확인하였다.

#### 실험 결과

본 연구진은 LPS/D-GalN을 복강 주사하였을 경우 생쥐의 혈장 내 TNF- $\alpha$  와 IFN- $\gamma$ 와 같은 대표적인 사이토카인의 분비가 증가하였고, 이를 통해 세포 사멸이 급격하게 유도되는 것을 확인할 수 있었다. 또한 이들 사이토카인 분비에 의해 iNOS의 발현이 증가하고 더불어 NO의 생성과 ROS 발생이 증가하는 것을 확인하였다. 이때 STAT1과 STAT1의 downstream target인 IRF-1의 발현도 증가하였다.

---

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

또한 STAT1 과 IRF-1이 존재하는 정상 생쥐의 경우 TNF- $\alpha$  와 IFN- $\gamma$  같은 사이토카인에 의해 급격한 간 세포 사멸이 지속적으로 유도되었지만, STAT1과 IRF-1 knockout 생쥐의 경우 mitochondria 막전위차가 정상적으로 유지되고 활성기산소의 발생이 감소하는 등 세포 사멸이 억제되고 있음을 알 수 있었다. STAT1 knockout 생쥐의 경우 TNF- $\alpha$  와 IFN- $\gamma$  등의 사이토카인에 의해 염증성 전사인자인 NF- $\kappa$ B의 활성화가 증가되었지만, 항산화제인 NAC나 NO scavenger인 L-NMMA와 같은 저해제에 의하여 억제됨을 관찰할 수 있었다.

흥미있게도 TNF- $\alpha$  와 IFN- $\gamma$  등의 사이토카인은 NO 와 peroxynitrite의 증가를 유도하여 STAT1의 nitration을 증가시키고 반대로 STAT1의 인산화를 저해하는 것을 알 수 있었다. 따라서 endotoxin과 같은 TNF- $\alpha$  와 IFN- $\gamma$ 는 STAT1의 nitration을 높임으로 인해 synergistic하게 iNOS/NO 생성과 ROS 생성, mitochondria 막전위차 감소를 더욱 촉진시키면서 간세포 사멸과 간 손상에 있어 주요한 역할을 이끌어 가고 있음을 알 수 있었다.

### 시험 성적

