

보도 희망 일시	☒ 엠바고 없음(즉시)		☐ 엠바고 별도 기재		
연구참여 (문의)	소속	성명	저자구분	연락처	이메일
	약학대학 약학과	이윤희	교신저자	880-2139	yun-hee.lee@snu.ac.kr
	약학대학 약학과	손연호	공동 제1저자	880-2140	yhson@snu.ac.kr
	약학대학 약학과	황석영	공동 제1저자	880-2482	syhwang@snu.ac.kr
	약학대학 약학과	조홍현	공동 제1저자	880-2140	jhhyun18@snu.ac.kr

□ 연구 제목/부제

제목	약학대학 이윤희 교수 연구팀, 비만으로 망가진 지방조직 염증 줄이고 에너지 소비 늘릴 새 단서 찾았다 Gα12/13 deficiency attenuates obesity-associated adipose tissue inflammation and promotes energy expenditure
부제	비만 지방조직에서 염증과 에너지 대사를 함께 조절하는 Gα12/13 신호전달계 규명 Gα12/13 signaling as a regulator of both inflammation and energy metabolism in obese adipose tissue

□ 연구 요약

연구 필요성	- 현재 널리 사용되는 비만치료제는 주로 식욕 억제와 포만감 증가를 통한 섭취량 감소에 기반하여 유의한 체중 감량을 유도한다. 치료 중단 후 체중 재증가가 흔히 나타나 체중감량 효과의 유지를 위해 장기 치료가 필요한 경우가 많으며, 이러한 치료가 지방조직의 기능적 이상을 정상화하는지에 대해서는 추가적인 임상 근거가 필요하다. 지질 저장, 내분비 및 면역 조절 기능을 수행하는 지방조직 자체의 대사 형질 개선과 염증성 리모델링을 정상화하는 것은 기존 비만치료제를 보완할 수 있는 치료 전략이다. - GPCR-Gα12/13 신호전달계는 Rho/ROCK 축을 포함한 경로를 통해 세포골격 재구성 및 유전자 발현을 조절하여 인슐린 반응성과 에너지 대사 과정에도 관여
-----------	--

	하는 것으로 알려져 있으나, 지방세포 특이적 기능과 비만 관련 대사 이상에서의 역할은 충분히 규명되지 않았다. 따라서 지방조직에서 Gα12/13 신호전달의 기능을 밝히는 것은 차별화된 작용기전을 갖는 비만 치료 표적을 발굴하는 데 중요한 기반이 될 수 있다.
연구성과/ 기대효과	- 본 연구에서는 G alpha subunit Gα12/13을 지방조직 염증과 에너지 대사를 동시에 조절하는 핵심 인자로 제시하고, 비만 및 관련 대사질환의 잠재적 치료 표적으로 가능성을 평가하였다. - 비만 또는 고지방식이 조건에서 지방조직의 Gα12 및 Gα13 발현 증가를 관찰하였으며, 인간 샘플에서는 두 유전자의 발현과 체질량지수(BMI) 사이의 양의 상관관계를 확인하였다. - 지방세포 특이적 Gα13 결손, 전신 Gα12 결손, 그리고 지방세포 특이적 Gα13 결손과 전신 Gα12 결손을 교배한 이중 결손 마우스 모델을 이용하여, Gα12/13 신호가 고지방식으로 유도된 비만 및 대사 이상에 미치는 영향을 분석하였다. - Gα12 또는 Gα13의 결손은 RhoA/ROCK-JNK 신호경로 및 염증성 세포 사멸(pyroptosis)을 감소시켜 지방조직 염증을 완화하였다. 이러한 변화는 지방조직과 간의 중성지방 축적을 감소시키고 포도당 내성 및 인슐린 감수성을 향상시키는 전신 대사 개선으로 이어졌다. - Gα12 및 Gα13의 이중 결손은 지방세포 내에서 β-아드레날린성 Gαs-cAMP-PKA 신호를 강화하여 UCP1 발현, 미토콘드리아 생합성, 지방산 산화 및 갈색지방화 관련 유전자 발현을 촉진하였다. - AAV 벡터 기반 지방세포 특이적 유전자 조절 시스템을 통해 마우스에서 Gα12/13 결손을 유도하고 이로 인해 나타나는 주요 표현형들을 추가로 검증하였다.
Abstract (영문)	G protein-coupled receptor signaling via Gα12/13 regulates diverse physiological processes, but its role in adipose tissue metabolism remains largely unknown. Here, we identify Gα12/13 as inhibitory modulators of β-adrenergic Gαs signaling in adipocytes. Obesity is associated with increased Gα12/13 expression in adipose tissue of mice and humans. Using adipocyte-specific Gα13 knockout, global Gα12 knockout, and double knockout mice lacking both adipocyte-specific Gα13 and global Gα12, we demonstrate that loss of Gα12/13 protects against HFD-induced metabolic dysfunction. Deletion of either Gα12 or Gα13 attenuates Rho/ROCK-JNK-mediated inflammatory signaling, suppresses pyroptosis, promotes anti-inflammatory polarization of macrophages and improves insulin sensitivity. Combined deletion of both Gα12 and Gα13 retains these anti-inflammatory effects while further reducing T lymphocyte infiltration and enhancing β-adrenergic Gαs-cAMP-PKA signaling, mitochondrial biogenesis, thermogenic gene expression, and whole-body energy expenditure in HFD-fed mice. Collectively, our findings establish Gα12/13 as brakes on β-adrenergic Gαs signaling and key mediators of HFD-induced adipose tissue inflammation. Targeting the Gα12/13 pathway may therefore potentiate beneficial adipose remodeling and represent a promising therapeutic avenue for obesity-associated metabolic disease.
Journal Link	https://doi.org/10.1038/s41467-026-77961-8

□ 본문

연구 내용	□ 연구 내용 - 서울대학교 약학대학 이윤희 교수 연구팀은 동국대학교 약학대학 김상건 교수, 서울대학교 약학대학 노민수 교수, 구자현 교수, 수의과대학 성제경 교수, 고려대 구로병원 남궁식 교수, 그리고 덴마크 코펜하겐 대학 Zachary Gerhart-Hines 교수와 공동연구를 통해 지방세포 내의 Gα12/13의 기능을 규명하고 비만 대사 질환 치료의 신규 타겟으로의 가능성을 제시하였다. - G protein coupled receptor (GPCR) 신호전달계는 세포 분화, 염증, 에너지 항상성 등 다양한 대사 과정을 조절한다. 선행 연구에서 G alpha subunit Gα12/13은 Rho/ROCK 경로를 통해 세포골격 재구성과 염증 반응을 조절하며, 일부 조직에서는 인슐린 감수성과 에너지 대사에 영향을 미치는 것으로 보고되었다. 그러나 지방세포 특이적 역할과 비만 관련 대사 이상에서의 기능은 상대적으로 불분명하다. - 본 연구에서 지방세포 Gα12/13 신호의 기능을 규명하기 위해 마우스 모델과 세포 기반 분석을 병행하였다. 지방세포 특이적 Gα13 결손 마우스를 확립하고, 이를 전신 Gα12 결손 마우스와 교배하여 Gα12/13 이중 결손 마우스 모델을 구축하였다. 또한 지방세포 특이적 CRISPR/Cas9 발현 마우스 모델과 sgRNA를 발현하는 AAV 벡터를 이용해 마우스에서 Gα12, Gα13와 단백질을 선택적으로 결손시켜 해당 결과를 검증하였다. - 이러한 접근을 통해 본 연구는 Gα12/13이 고지방식이 조건에서 지방조직 염증과 대사 이상을 동시에 조절하는 신호 인자임을 제시하였다. Gα12 또는 Gα13의 결손은 RhoA/ROCK-JNK 경로, 염증성 유전자 발현, 염증성 세포 사멸 (pyroptosis) 및 대식세포 축적을 감소시키고, 포도당 대사와 인슐린 반응을 개선하였다. 특히 두 단백질을 동시에 결손시키면 β-아드레날린 수용체와 Gαs 사이의 결합이 강화되어 갈색지방 관련 유전자 및 미토콘드리아 단백질 발현, 산소 소비량 및 전신 에너지 소비가 증가하였다.
연구 결과	□ 연구결과 Gα12/13 deficiency attenuates obesity-associated adipose tissueinflammation and promotes energy expenditure Yeonho Son^{1#}, Seokyoung Hwang^{1#}, Honghyun Jo^{1#}, Junhyuck Lee¹, Chaehui Yoon¹, Seunghyeon Shin¹, Yejin Moon¹, Cheoljun Choi¹, Ja Hyun Koo¹, Je Kyung Seong²⁻⁵, Sik Namgoong⁶, Zachary Gerhart-Hines⁷, MinsooNoh¹, Sang Geon Kim^{8-10*}, and Yun-Hee Lee^{1*} ¹College of Pharmacy and Research Institute of Pharmaceutical Sciences, Seoul National University, Seoul, Republic of Korea ²Korea Model animal Priority Center (KMPC), Seoul National University, Seoul, Republic of Korea ³Laboratory of Developmental Biology and Genomics, Research Institute for Veterinary Science, and BK 21 PLUS Program for Creative Veterinary Science Research, College of Veterinary Medicine, Seoul National University, Seoul, Republic of Korea ⁴Interdisciplinary Program for Bioinformatics, Seoul National University, Seoul, Republic of Korea ⁵BIO MAX Institute, Seoul National University, Seoul, Republic of Korea ⁶Department of Plastic Surgery, Korea University College of Medicine, Seoul, Republic of Korea

⁷Novo Nordisk Foundation Center for Basic Metabolic Research, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark

⁸College of Pharmacy, Dongguk University, Goyang-si, Kyeonggi-do, Republic of Korea

⁹Department of Medicine, Graduate School, Dongguk University, Goyang-si, Kyeonggi-do, Republic of Korea

¹⁰Dongguk University Medical Center, Goyang-si, Kyeonggi-do, Republic of Korea

#These authors contributed equally to this work.

*Correspondence

- 본 연구 결과는 다학제 저명 국제학술지인 '*Nature Communications*' (Impact factor: 18.1, 2025 JCR)에 2026년 9월 온라인 게재되었다.

그림
설명

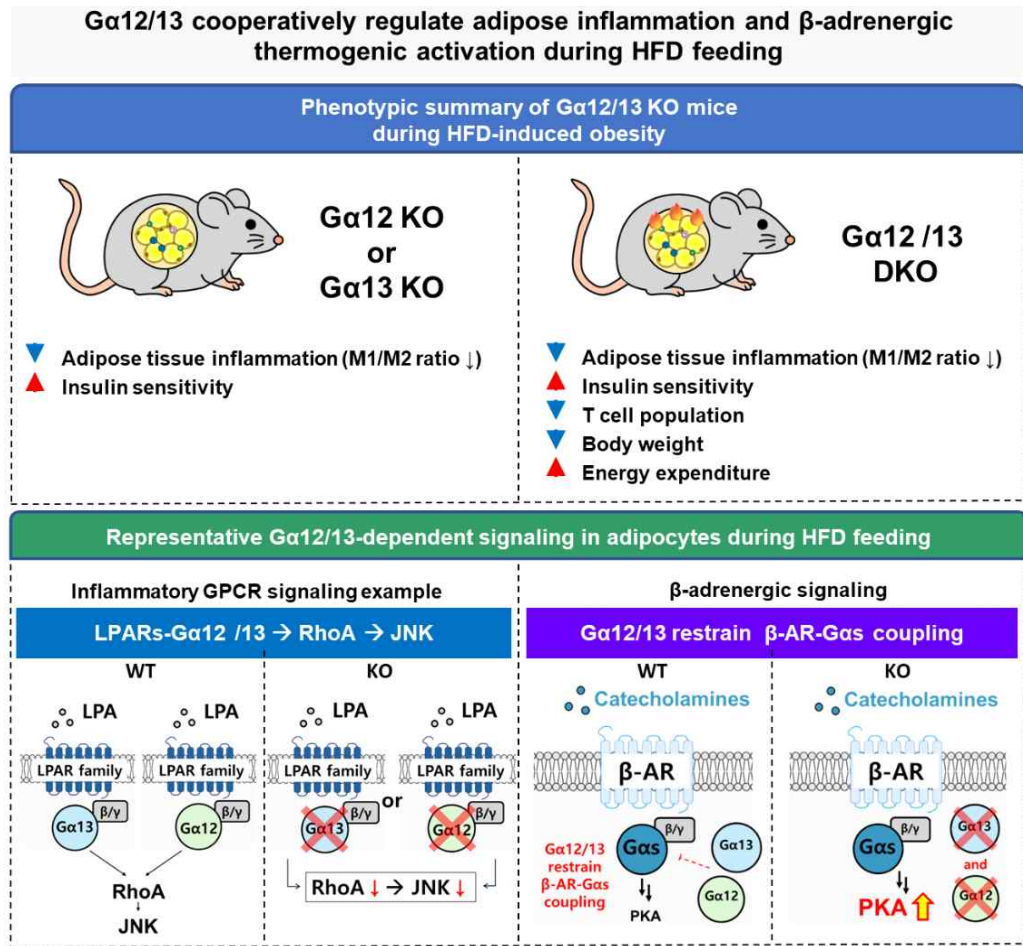


그림 | 고지방식으로 유도된 Gα12/13 의존적 지방조직 염증 및 β-아드레날린성 열발생 조절

고지방식이 유도 비만은 지방조직에서 Gα12/13 의존적 신호전달을 증가시켜 염증성 리모델링을 촉진하고 β-아드레날린성 열발생 신호전달을 억제한다. Gα12 또는 Gα13의 결손은 대식세포의 염증성 극성화를 포함한 염증 반응을 부분적으로 억제하고 인슐린 감수성을 개선한다. Gα12와 Gα13의 이중 결손은 T 림프구 침윤 감소, β-아드레날린성 Gas-cAMP-PKA 신호전달 증가, 미토콘드리아 생합성 및 열발생 관련 유전자 발현 증가, 그리고 전신 에너지 소비 증가를 포함하는 보다 광범위한 대사적 이점을 나타낸다. LPAR-Gα12/13-RhoA-JNK 신호전달을 대표적인 염증성 경로로 제시하였다. 한편, Gα12/13에 의한 β-아드레날린 수용체 (β-AR)-Gas 결합의 억제는 Gα12/13이 지방세포의 열발생 신호전달을 제한하는 기전을 보여준다.