

보도 희망 일시	☒ 엠바고 없음(즉시)		☐ 엠바고 별도 기재		
연구참여 (문의)	소속	성명	저자구분	연락처	이메일
	의과대학 의과학과	전양숙	교신저자	746-8909	chunys@snu.ac.kr
	의과대학 의과학과	이주승	공동 제1저자	3668-7632	dorijusu@snu.ac.kr
	의과대학 의과학과	이민영	공동 제1저자	3668-7632	minyounglee34@snu.ac.kr

□ 연구 제목/부제

제목	골흡수·형성 동시에 조절하는 ‘분자스위치’ 발견: 네덜화, 골다공증 치료의 새로운 표적 제시 Neddylation of NFATc1 and Runx2 regulates osteoclast-osteoblast balance and represents a dual-action therapeutic target for postmenopausal osteoporosis
----	---

□ 연구 요약

연구 필요성	▶ 폐경 후 골다공증은 파골세포의 골흡수가 증가하는 동시에 조골세포의 골형성이 감소하면서 골 재형성의 균형이 무너져 발생한다. 현재 사용되는 골다공증 치료제는 주로 골흡수를 억제하거나 골형성을 촉진하는 방식으로 작용하며, 일부 이중효과 치료제 역시 투여 기간과 안전성, 비용 및 순차치료 등의 한계가 있어 골흡수와 골형성을 동시에 조절할 수 있는 새로운 분자 표적의 발굴이 필요하다. ▶ 특히 단백질의 기능과 안정성을 조절하는 번역 후 변형이 골세포의 분화와 기능에 관여한다는 사실은 알려져 있었지만, 파골세포와 조골세포의 핵심 조절인자를 하나의 기전으로 동시에, 서로 반대 방향으로 조절하는 분자기전은 충분히 규명되지 않았다. 연구팀은 이에 주목하여 단백질 번역 후 변형인 네덜화(neddylation)가 파골세포와 조골세포를 동시에 조절하여 골 재형성의 균형을 결정하는 핵심 분자 스위치로 작용할 가능성을 규명하고자 하였다.
-----------	---

연구성과/ 기대효과	▶ 본 연구는 골다공증에서 증가한 네덜화가 파골세포와 조골세포를 서로 반대 방향으로 조절함으로써 골 재형성의 불균형을 유발한다는 새로운 분자기전을 규명하였다. 네덜화는 파골세포에서 NFATc1의 안정성을 높여 골흡수를 촉진하는 반면, 조골세포에서는 Runx2의 분해를 유도하여 골형성을 억제하였다. 이를 통해 네덜화가 골흡수와 골형성을 동시에 조절하는 핵심 조절축임을 제시하였다. ▶ 본 연구는 네덜화를 조절함으로써 골흡수 억제와 골형성 촉진을 동시에 유도할 수 있는 새로운 골다공증 치료전략의 가능성을 제시하였다. 실제 골다공증 동물모델에서 네덜화 억제제 MLN4924를 통해 골밀도와 골량 및 골 미세구조가 개선되고 골흡수와 골형성 지표가 함께 회복됨을 확인하였다. 향후 골조직에서 선택적으로 네덜화를 조절할 수 있는 치료전략으로 발전시킨다면, 골 재형성의 균형을 회복하는 차세대 이중작용 골다공증 치료제 개발에 활용될 수 있을 것으로 기대된다.
Abstract (영문)	Postmenopausal osteoporosis (PMOP) arises from a bone remodeling imbalance in which osteoclast-mediated resorption exceeds osteoblast-driven formation. However, current therapies primarily target osteoclasts without restoring osteoblast function, underscoring the need for mechanism-driven dual-action approaches. Here, we identify neddylation as a post-translational modification that reciprocally regulates osteoclast and osteoblast differentiation. In bone tissue from patients with PMOP, NEDD8 and its activating enzyme NAE1 were significantly upregulated, indicating heightened pathway activity. Mechanistically, c-Cbl neddylation promotes NFATc1 to promote osteoclastogenesis, whereas Rbx1 neddylation suppresses Runx2 to suppress osteoblast maturation. Pharmacological blockade with the NAE1 inhibitor MLN4924 counteracted both effects and, in ovariectomized mice, reduced osteoclast activity while preserving osteoblast function, preventing deterioration of bone mass and microarchitecture. In human PMOP bone tissues, elevated NEDD8 and NAE1 expression was associated with increased NFATc1 in osteoclast-lineage cells and reduced Runx2 in osteoblast-lineage cells, suggesting translational relevance. These findings reveal neddylation as a unifying mechanism that coordinates opposing effects on osteoclast and osteoblast master transcription factors and highlight its potential as a mechanism-driven dual-action therapeutic target.
Journal Link	https://www.nature.com/articles/s12276-026-01784-2

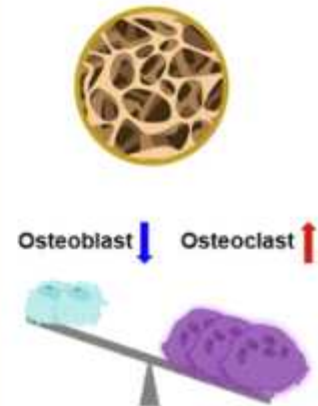
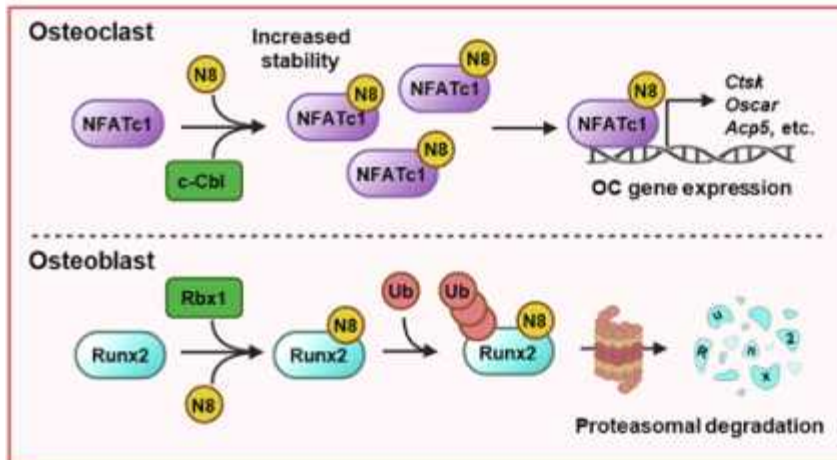
□ 본문

연구 내용	□ 폐경 후 골다공증에서 네덜화 활성 증가 확인 ○ 연구팀은 공개 유전자 발현 데이터를 분석하고, 폐경 후 골다공증 환자와 비골다공증 대조군의 대퇴골두 조직을 비교하였다.
----------	---

	○ 그 결과 골다공증 환자의 골조직에서 네덜화 관련 인자인 NAE1과 NEDD8의 발현이 증가하였으며, NAE1과 NEDD8의 발현이 높을수록 골밀도 지표인 T-score가 낮게 나타났다. 또한 난소절제 골다공증 생쥐에서도 동일한 경향을 확인하였다. □ 네덜화 억제를 통한 파골세포·조골세포 동시 조절 확인 ○ 연구팀은 생쥐 유래 파골세포와 조골세포에 네덜화 억제제 MLN4924를 처리하거나 NEDD8 발현을 억제하여 네덜화가 골세포의 분화와 기능에 미치는 영향을 분석하였다. ○ 네덜화를 억제한 결과 파골세포의 분화와 성숙 및 골흡수 관련 유전자 발현은 감소한 반면, 조골세포에서는 ALP 활성과 석회화 및 골형성 관련 유전자 발현이 증가하였다. □ 파골세포에서 NFATc1 안정화 기전 규명 ○ 파골세포에서는 c-Cbl이 NFATc1의 네덜화를 매개하는 E3 효소로 작용하는 것을 확인하였다. 네덜화된 NFATc1은 유비퀴틴화와 단백질 분해가 억제되어 안정성이 증가하고, 이에 따라 NFATc1의 양과 전사활성이 증가하여 파골세포 분화를 촉진하였다. ○ 반대로 MLN4924로 네덜화를 억제하면 NFATc1의 유비퀴틴화와 분해가 증가하고, 파골세포 분화 및 골흡수 관련 유전자 발현이 감소하였다. □ 조골세포에서 Runx2 분해 촉진 기전 규명 ○ 조골세포에서는 Rbx1이 Runx2의 네덜화를 매개하는 E3 효소로 작용하는 것을 확인하였다. 네덜화된 Runx2는 유비퀴틴화와 단백질 분해가 촉진되어 조골세포의 성숙과 골형성이 억제되었다. ○ MLN4924로 네덜화를 억제하면 Runx2의 유비퀴틴화와 분해가 감소하고 단백질 안정성이 증가했으며, 이에 따라 Runx2의 전사활성, 조골세포 분화 및 기질 석회화가 증가하였다. 또한 Runx2를 억제한 세포에서는 이러한 골형성 촉진 효과가 나타나지 않아 Runx2의 기능이 필요함을 확인하였다. □ 골다공증 동물모델에서 이중 치료효과 검증 ○ 연구팀은 난소절제로 골다공증을 유도한 생쥐에 네덜화 억제제 MLN4924를 투여하고 골조직의 변화를 분석하였다. 미세전산화단층촬영 결과 MLN4924 투여군에서 골밀도와 골용적을 및 해면골 수가 증가하고 해면골 사이의 간격은 감소하였다. ○ 조직 분석에서도 파골세포의 수와 표면적은 감소한 반면 조골세포의 수와 표면적 및 새로운 뼈의 형성이 증가하였으며, 혈액에서 골흡수 지표인 CTX-1은 감소하고 골형성 지표인 P1NP는 증가하였다. □ 환자 골조직에서 임상적 연관성 확인 ○ 폐경 후 골다공증 환자의 골조직에서 NAE1과 NEDD8의 발현이 증가할수록 파골세포의 NFATc1 발현은 높고 조골세포의 Runx2 발현은 낮게 나타났다. 면역형광 분석에서도 NEDD8과 NFATc1은 파골세포에서 함께 증가한 반면, NEDD8이 증가한 조골세포에서는 Runx2와 골형성 단백질인 osteocalcin의 발현이 감소하였다. ○ 이러한 결과는 세포와 동물모델에서 확인한 네덜화에 의한 NFATc1 및 Runx2 조절기전이 실제 골다공증 환자의 골조직에서도 나타남을 뒷받침한다.
연구	Neddylation of NFATc1 and Runx2 regulates osteoclast-osteoblast balance and

결과	represents a dual-action therapeutic target for postmenopausal osteoporosis Jooseung Lee, Min Young Lee, Hong Seok Kim, Jong-Wan Park, Geon Ho Moon, Jun Bum Park, Hye-Jin Kim, Sung Joon Kim, and Yang-Sook Chun (Experimental & Molecular Medicine) 연구팀은 폐경 후 골다공증에서 네덜화가 NFATc1을 안정화해 파골세포 활성을 높이는 동시에, Runx2를 불안정화해 조골세포 기능을 억제한다는 기전을 규명했다. 네덜화 억제제 MLN4924를 골다공증 생쥐에 투여한 결과, 골흡수는 감소하고 골형성은 증가해 골밀도와 해면골 구조가 보존됐다. 이번 연구는 네덜화가 골흡수와 골형성을 동시에 조절할 수 있는 새로운 이중작용 치료 표적임을 제시했다.
용어 설명 (선택)	▶ 폐경 후 골다공증(PMOP) 폐경 이후 에스트로겐 감소 등의 영향으로 골흡수가 골형성보다 많아져 골밀도가 낮아지고 골절 위험이 증가하는 질환. ▶ 골재형성(Bone remodeling) 오래되거나 손상된 뼈를 파골세포가 제거하고, 조골세포가 새로운 뼈를 만드는 지속적인 교체 과정. ▶ 파골세포(Osteoclast) 오래된 뼈 조직을 분해하고 흡수하는 세포. 활성이 지나치게 증가하면 골소실이 발생한다. ▶ 조골세포(Osteoblast) 뼈의 기질을 만들고 무기질을 침착시켜 새로운 뼈를 형성하는 세포. ▶ 번역 후 변형(Post-translational modification) 단백질이 만들어진 뒤 특정 화학물질이나 작은 단백질이 결합해 단백질의 안정성, 위치 또는 활성이 변화하는 과정. ▶ 네덜화(Neddylation) NEDD8이라는 작은 단백질이 표적 단백질에 결합하는 번역 후 변형. 표적에 따라 단백질의 안정성이나 활성을 증가 또는 감소시킬 수 있다. ▶ NFATc1 파골세포의 분화와 골흡수 관련 유전자 발현을 조절하는 핵심 전사인자. ▶ Runx2 조골세포의 분화와 골형성 관련 유전자 발현을 조절하는 핵심 전사인자. ▶ MLN4924·페보네디스타트(Pevonedistat) NAE1을 억제해 네덜화 반응을 차단하는 저분자 화합물. 이번 연구에서는 폐경 후 골다공증 동물 모델에서 치료 가능성을 평가했다.
그림 설명 (선택)	네덜화에 의한 골 재형성 불균형과 네덜화 억제를 통한 골 항상성 회복

Postmenopausal Osteoporosis



Neddylation Blockade

Bone Mass Improvement

