

한국뇌연구원, 항암제에서 알츠하이머병 치료 가능성 발견

- 허향숙 박사 연구팀, 노화 과학 분야 국제 학술지 「Aging cell」 게재
- 향후 퇴행성 뇌질환 치료와 예방을 위한 '신약 재창출 활용' 효과 기대

□ 한국뇌연구원(원장 서판길)은 허향숙 박사 연구팀은 경북대 의대 석경호 교수 연구팀과 공동으로 항암제 '이브루티닙(Ibrutinib)'에서 알츠하이머병 치료 및 예방 효과를 발견했다고 18일(목) 밝혔다.

* (이브루티닙) 암세포만 골라 사멸하는 특수 표적 항암제로 진행성 만성 림프구성 백혈병 등 림프종 환자에게 사용되고 있음.

○ 이번 연구성과는 노화 과학 분야 세계적 수준 국제 학술지 '노화 세포(Aging cell)'에 3월 16일(화)자로 온라인 게재되었으며, 논문명과 저자는 다음과 같다.

* (논문명) Ibrutinib modulates A β /tau pathology, neuroinflammation, and cognitive function in mouse models of Alzheimer's disease

* (저자) (공동 제1저자) 이현주, 전성각, 김지은, 강리진 / (교신저자) 허향숙

□ 대표적 퇴행성 뇌질환인 알츠하이머병(Alzheimer's disease)은 아밀로이드 베타(amyloid beta, A β)의 축적물인 노인성 반(A β plaques)과 과인산화된 타우(Tau)의 응집체인 신경섬유 엉킴(neurofibrillary tangles)을 특징으로, 높은 유병률에 비해 명확한 병리기전과 근본적인 치료방법이 아직까지 없는 것으로 알려져 있다.

* (인산화) 단백질을 구성하는 아미노산 사슬에 인산(磷酸)이 붙는 것을 말함.

○ 그리고 이브루티닙(Ibrutinib)은 백혈구의 일종인 B-세포 림프종 치료를 위해 미국 FDA 승인을 받은 대표적인 항암제로써, 과거

많은 연구를 통해 다양한 염증모델에서 염증억제 효과가 보고된 바가 있다. 그러나 알츠하이머병 같은 퇴행성 뇌질환에 있어서 이브루티닙의 효능을 평가한 이전 연구는 없었다.

□ 허향숙 박사 연구팀은 이브루티닙이 알츠하이머병 동물 모델에서 알츠하이머병의 핵심 병리 인자인 아밀로이드 베타 축적과 타우 인산화를 모두 감소시켰을 뿐만 아니라, 이로 인해 유도되는 신경 염증을 완화시킴을 확인하였다. 더불어 이브루티닙 투여는 신경돌기 생성 촉진과 함께 장기기억 향상을 유도함도 확인하였다.

○ 연구팀은 이브루티닙이 비아밀로이드 생성 경로를 촉진하여 아밀로이드 플라크를 감소하고, 이와 더불어 **CDK** 인산화 활성을 조절하여 타우 병변을 조절하게 되며, 또한 이브루티닙에 의해 기억력, 학습력과 연관된 신경돌기 생성 증강이 **PI3K** 인산화에 의존적임을 밝혀낸 것이다.

* (CDK, Cyclin dependent kinase5) 단백질 키나제 계열로 세포주기를 조절하는 역할

* (PI3K, Phosphoinositide 3-kinases) 세포 성장, 증식, 분화, 운동성, 생존 등 세포 기능에 관여하는 효소 군

□ 이번 연구성과는 기존 약물의 새로운 타겟을 설정하는 ‘신약 재창출 기법’으로써 향후 알츠하이머병의 치료제로써 활용 가능성을 제시하였다는 점에서 큰 의의를 가진다.

□ 허향숙 박사는 “이번 연구 결과로 알츠하이머의 여러 병리 기전을 동시에 제어할 수 있는 멀티 타겟 약물로 이브루티닙(Ibrutinib)의 가능성을 밝혀내었으며, 후속 연구로 퇴행성 뇌질환의 병리기전 조절에 효과가 있는 약물을 지속적으로 연구, 발굴해 나갈 예정”이라고 밝혔다.

□ 본 연구는 과학기술정보통신부가 지원하는 ‘한국뇌연구원 기관고유사업’, ‘한국연구재단 이공분야기초연구사업과제’의 도움으로 수행되었다.

❖ 붙임자료

1. 사진자료
2. 연구의 주요 내용
3. 연구내용 그림 설명
4. 연구자 이력사항(교신저자, 제1저자)



<사진> (좌측부터) 이현주 연구원, 허향숙 책임연구원, 강리진, 김지은, 전성각 연구원이 실험실에서 기념촬영을 하고 있다.

□ 논문명, 저자정보

논문명	Ibrutinib modulates A β /tau pathology, neuroinflammation, and cognitive function in mouse models of Alzheimer's disease (알츠하이머병 생쥐 모델에서 이브루티닙의 아밀로이드베타/타우 병리학, 신경염증, 그리고 인지기능 조절)
저널명	노화 세포 (Aging cell)
저자정보	허향숙(교신저자), 이현주(공동 제1저자), 전성각(공동 제1저자), 김지은(공동 제1저자), 강리진(공동 제1저자)

□ 논문의 주요 내용

1. 연구 배경

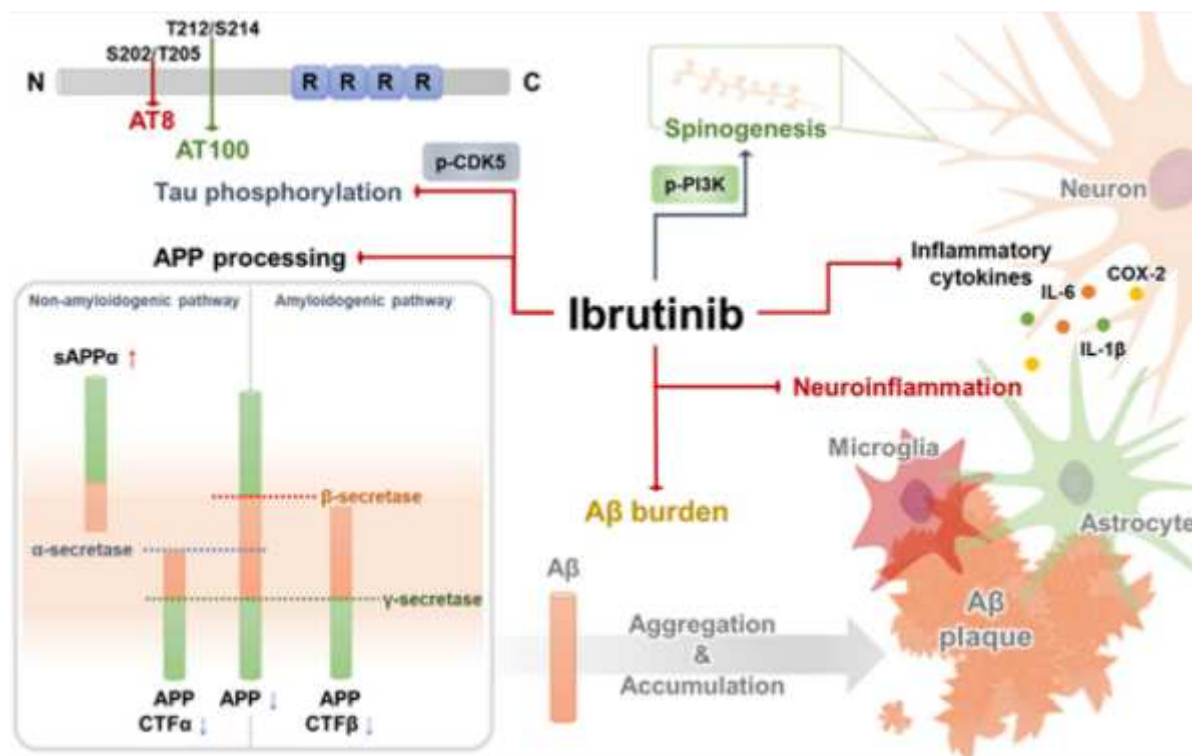
- 가장 흔한 신경퇴행성질환인 알츠하이머병(Alzheimer's disease, AD)은, 지금까지 광범위한 연구에도 불구하고 아직까지 명확한 병리학적 기전과 치료 전략이 존재하지 않음
- 알츠하이머병은 아밀로이드 베타(amyloid beta, A β)의 축적물인 노인성 반(A β plaques)과 과인산화된 타우(Tau)의 응집체인 신경섬유 엉킴(neurofibrillary tangles)을 신경병리학적 특징으로 가짐
- 이브루티닙(Ibrutinib)은 B-세포 림프종의 치료를 위해 FDA 기승인된 약물로써, 본 연구진의 이전연구 결과를 포함하여 다양한 염증모델에서 염증억제 효과가 보고된바 있음. 그러나 알츠하이머병 같은 신경퇴행성뇌질환에 있어서 이브루티닙의 효능을 평가한 연구는 없음
- 우리는 항암제 이브루티닙이 기억력/학습력과 관련이 있는 신경염증이 이브루티닙 약물에 의해 감소되는 결과를 바탕으로 이브루티닙이 알츠하이머병의 병리기전을 조절할 수 있다는 가설을 세웠으며, 알츠하이머병 동물모델인 5xFAD 마우스(A β 과발현) 및 PS19 마우스를(Tau 과인산화) 사용하여 AD 병리 및 인지기능에 대한 이브루티닙의 효능을 평가하였음

2. 연구 내용

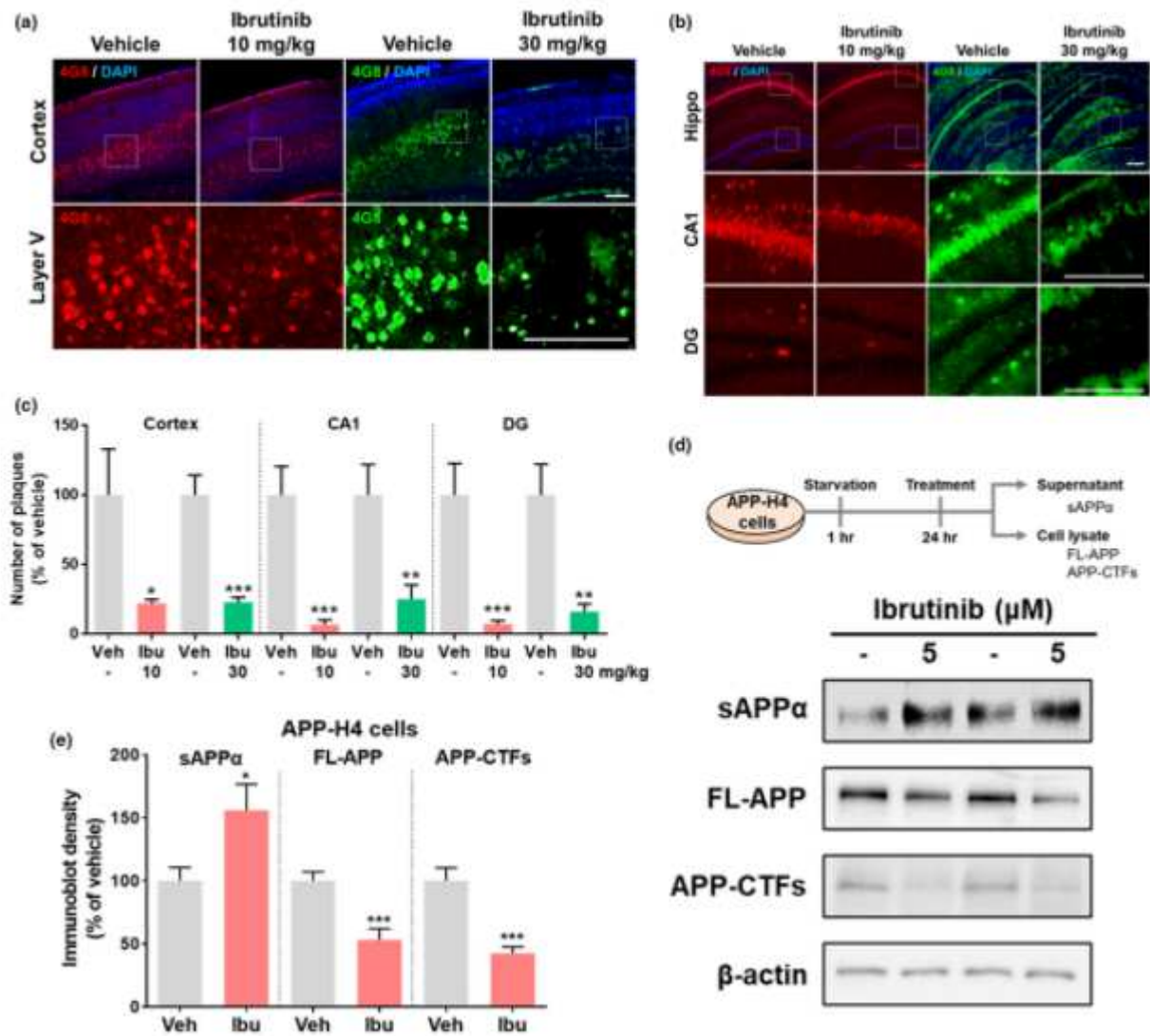
- 이브루티닙은 A β -과발현 알츠하이머병 동물모델인 5xFAD 마우스의 해마와 대뇌피질에서 A β 의 축적을 감소시킴. 또한 이브루티닙은 비-아밀로이드성 경로를 촉진하는 것을 확인함
- 이브루티닙은 5xFAD 마우스와 PS19 마우스에서 신경염증과 전염증성 사이토카인의 발현을 감소시킴.
- 게다가, 이브루티닙은 5xFAD 마우스와 PS19 마우스에서 나타나는 타우의 인산화를 하향 조절함
- 뿐만 아니라, 이브루티닙의 투여는 5xFAD 마우스와 PS19 마우스의 해마에서 신경돌기생성을 촉진하였으며, 특히 5xFAD 마우스에서 이브루티닙의 투여는 장기기억을 향상시킴
- 해마신경세포에서 이브루티닙의 처리에 의한 신경돌기 증강은 PI3K의 인산화에 의존적임을 밝힘

3. 연구 성과 및 기대효과

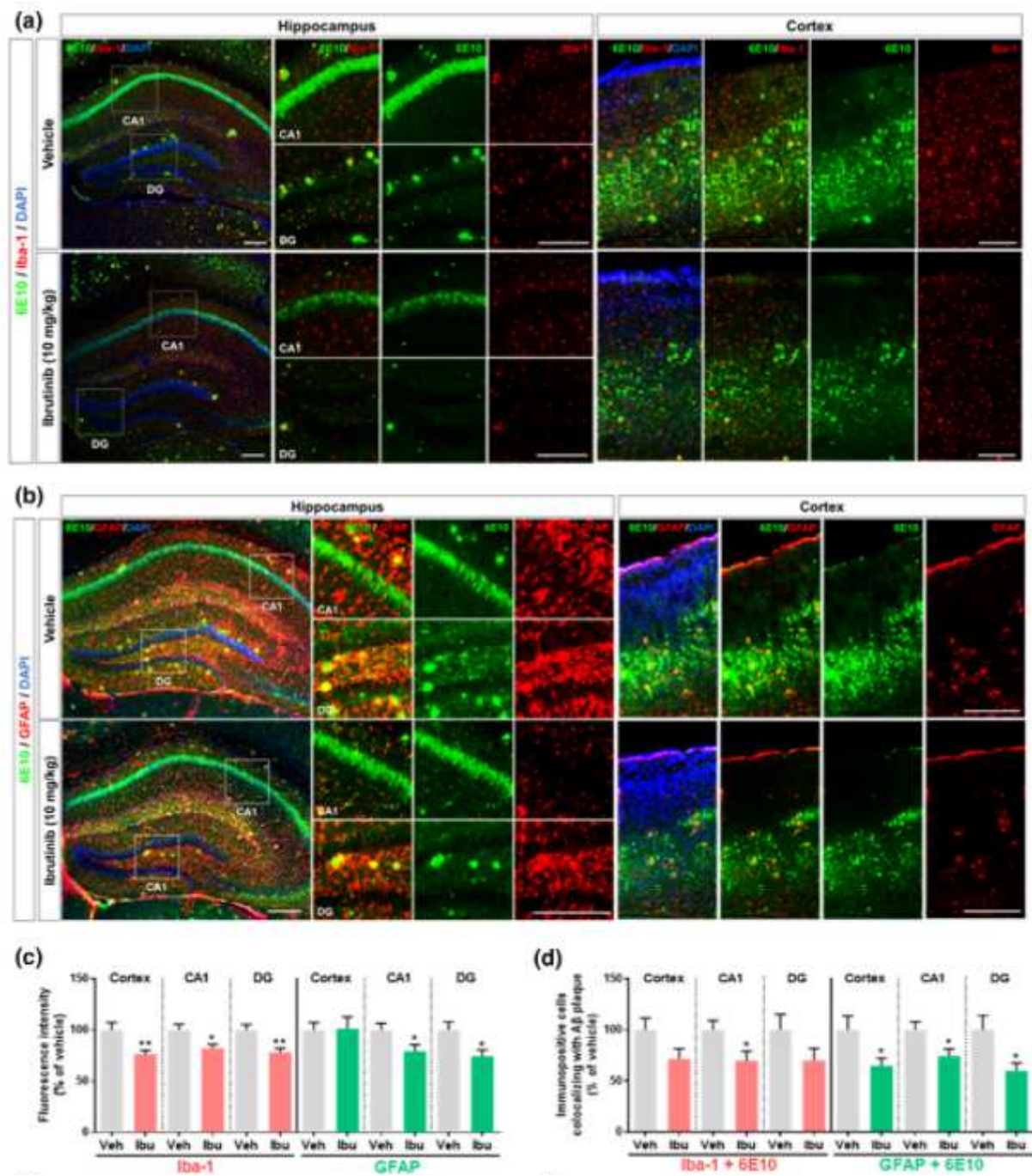
- 본 연구진은 알츠하이머병의 두 핵심 병리기전을 대표하는 동물모델에서 이브루티닙의 치매 치료적 효과를 최초 제시
- 이브루티닙은 알츠하이머병의 조직병리학적 표지자인 A β 의 응집과 타우의 인산화를 감소시키고 신경염증을 완화시킬 뿐만 아니라, 신경돌기생성과 인지기능의 향상을 촉진함.
- 본 연구는 알츠하이머 질환이외의 다양한 뇌질환에서도 응용되어 뇌질환 극복에 한걸음 더 나아갈 수 있을 것이 기대됨.
- 아직까지 근본적인 치료제가 없는 알츠하이머병에 대한 치료 가능성을 제시하고, 신약 재창출 기법을 통해 다양한 퇴행성뇌질환에 대한 신약 개발에 시간을 크게 줄일 수 있을 것으로 기대된다.



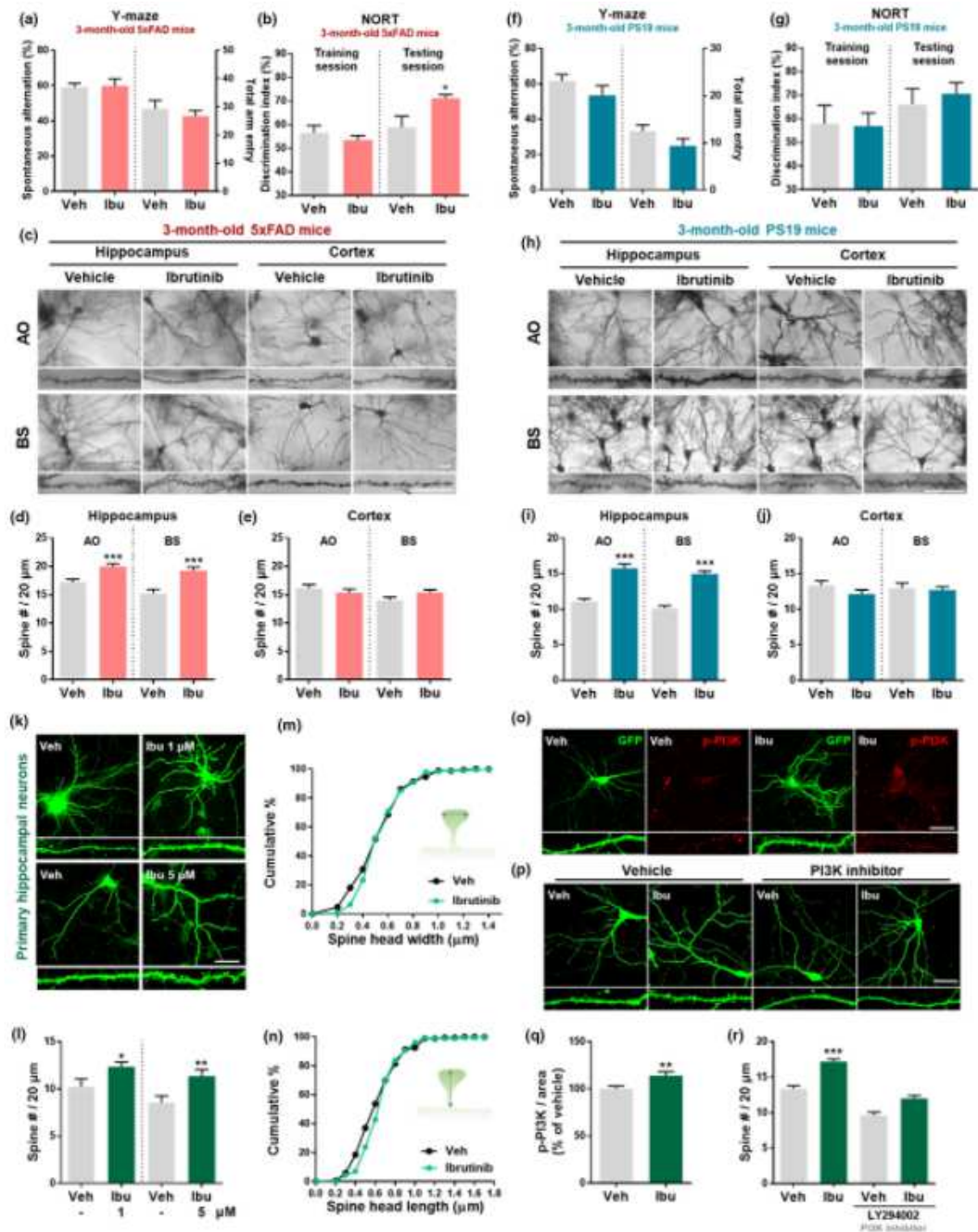
[그림1] 이브루티닙의 알츠하이머병 병인조절 기전



[그림2] 이브루티닙은 아밀로이드 베타의 축적을 감소시킴



[그림3] 이브루티닙은 아밀로이드 베타에 의한 신경염증을 완화시킴



[그림4] 이브루티닙은 해마의 신경돌기생성을 촉진하고 인지기능을 향상시킴



1. 인적사항

- 이름 : 허향숙
- 소속 : 한국뇌연구원 연구본부 퇴행성뇌질환 연구그룹
- 전화 : 053-980-8310 / E-mail : sookhoe72@kbri.re.kr

2. 학력 및 경력사항

- 2013 ~ 현재 한국뇌연구원 퇴행성뇌질환연구실 책임연구원
- 2019 ~ 2020 한국뇌연구원 연구본부장
- 2006 ~ 2013 조지타운대 Assistant Professor
- 2005 ~ 2006 조지타운대 Instructor
- 2002 ~ 2005 오사카 대학 post-doc, 조지타운대 post-doc
- 2002 성균관대학교 (박사)

3. 전문 연구분야

- 신약 재창출 기술 및 small molecule 기반 치매 치료제 개발
- 치매 관련 유전자가 시냅스에 미치는 영향 분석 및 분자기전 연구
- 임상 환자 유전체 데이터 기반 치매 관련 신규 분자타겟 발굴 및 분자기전 규명

	<p><인적사항></p> <ul style="list-style-type: none"> 이름 : 이 현 주 소속 : 한국뇌연구원 퇴행성 뇌질환연구그룹 전화 : 053-980-8313 전자우편 : hjlee@kbri.re.kr <p><경력사항></p> <ul style="list-style-type: none"> 2019.03 ~ 현재 한국뇌연구원 연구원 2019 경희대학교 (박사)
	<p><인적사항></p> <ul style="list-style-type: none"> 이름 : 김 지 은 소속 : 한국뇌연구원 퇴행성뇌질환연구그룹 전화 : 053-980-8315 전자우편 : jieunkim@kbri.re.kr <p><경력사항></p> <ul style="list-style-type: none"> 2020.09 ~ 현재 한국뇌연구원 박사후연수연구원 2019 ~ 2020 한국과학기술연구원 박사후연구원 2019 부산대학교 (박사)
	<p><인적사항></p> <ul style="list-style-type: none"> 이름 : 전 성 각 소속 : 한국뇌연구원 퇴행성뇌질환연구그룹 전화 : 053-980-8315 전자우편 : jsg7394@kbri.re.kr <p><경력사항></p> <ul style="list-style-type: none"> 2020 ~ 현재 한국뇌연구원 박사후연수연구원 2020 ~ 2020 국민대학교 응용화학부 조교수 2016 ~ 2017 McLean Hospital, Research Scholar
	<p><인적사항></p> <ul style="list-style-type: none"> 이름 : 강 리 진 소속 : 한국뇌연구원 퇴행성뇌질환연구그룹 전화 : 010-2737-8941 전자우편 : pang5298@nate.com <p><경력사항></p> <ul style="list-style-type: none"> 2018 ~ 현재 경북대학교 박사과정