한국뇌연구원 Korea Brain Research Institute	**보도자료**	힘내라 대한민국

‘20. 10. 29(목) 조간 <온라인 20. 10. 28(수) 14:00> 부터 보도하여 주시기 바랍니다.

(자료문의) 치매 연구그룹 김형준 책임연구원 (053-980-8380, kijang1@kbri.re.kr)

한국뇌연구원, 신경퇴행 경로 발견, 치매 치료법 개발에 한 발짝 더

- 김형준 · 이신려 박사 연구팀, 신경계 면역 분야 국제 학술지 게재

- 신경교세포의 신경염증 조절로 퇴행성 신경질환 치료 전략 발굴 기대

□ 한국뇌연구원(KBRI, 원장 서판길)은 김형준 박사 연구팀, 한국기초과학지원연구원 이성수 박사 등이 참여한 국내 연구팀이 **‘치매와 루게릭병 발병의 주요 원인 단백질인 TDP-43의 응집시 신경교세포의 활성을 통해 신경세포 사멸이 유발된다’**고 29일 밝혔다.

* (TDP-43) 알츠하이머성 치매(AD), 전두엽 치매(FTD), 루게릭병(ALS) 등의 주요 병인 단백질

○ 연구결과는 신경 면역 분야의 저명한 국제 학술지 ‘Journal of Neuroinflammation(신경염증저널)’에 게재되었으며, 논문명과 저자는 다음과 같다.

* (논문명) The overexpression of TDP-43 in astrocytes causes neurodegeneration via PTP1B-mediated inflammatory response
* (저자) 이신려, 김세연, 강하영, 임혜령, 권영휘, 조명진, 전유미, 김상룡, 김기영, 하창만, 이성수, 김형준

□ 신경계를 구성하는 뇌세포 중 신경세포는 받아들인 정보를 전기, 화학적 자극을 통해 다른 신경세포에게 신호를 전달하는 역할을 수행하는 반면, **신경교세포는 신경계가 유지될 수 있는 환경을 조성하는 역할을 수행**한다.

○ 신경세포 내 TDP-43의 비정상적 응집은 신경퇴행성 질환을 유발한다는 것이 이미 밝혀져 있다. 하지만 **신경교세포에서 TDP-43의 비정상적인 응집시 발생하는 현상은 아직 밝혀져 있지 않았다.**

□ 연구팀은 신경세포가 아닌 **신경교세포에서 TDP-43의 비정상적 응집 현상이 나타나면 NF-κB를 통해 신경염증 인자들의 발현이 증가하고 주변 신경세포의 사멸이 유발**되는 것을 증명하였다.

○ 신경세포와 신경교세포의 공동배양 실험을 통해 **신경교세포에서 TDP-43이 증가하면 공동 배양된 신경세포의 퇴행이 일어남**을 확인하였다. 신경세포의 퇴행은 치매, 루게릭병 등 주요 뇌질환이 발병에 영향을 미친다.

* (NF-κB, Nuclear factor-κB) 염증, 면역, 세포증식, 세포사멸 등에 관여하는 전사인자
* (신경염증, neuroinflammation) 중추신경계 내에서 발생하는 염증 반응으로 알츠하이머성 치매, 루게릭병 등 퇴행성뇌질환의 병인 기전 중 하나임

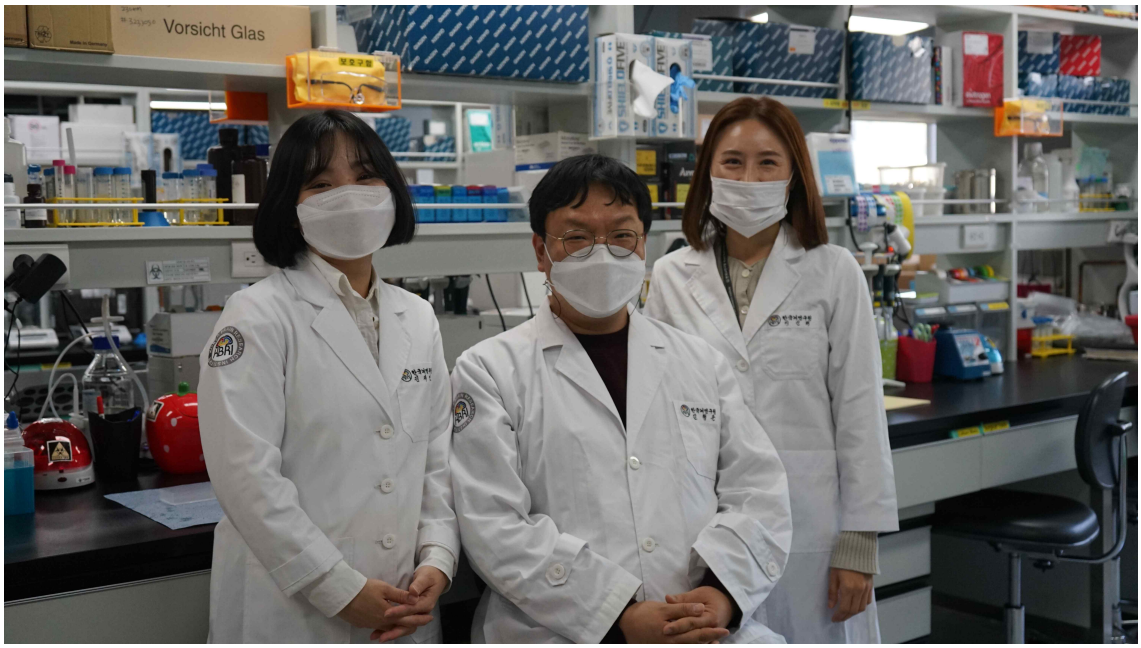
□ 또한 연구팀은 **신경교세포에 PTP1B를 억제함으로써** 이러한 **신경교세포에서 발생되는 신경 독성이 감소하고, 퇴행 현상이 억제됨**을 입증하였다.

○ 이는 초파리 모델에서도 PTP1B 억제에 의한 운동능력 및 수명 연장 효과가 나타는 것을 확인하였다.

* (PTP1B, Protein tyrosine phosphatase 1B) 탈 인산화 효소중 하나로 신경염증 반응을 조절하는 인자 중 하나임

□ 교신저자인 김형준 박사는 이러한 연구를 통해 "**신경염증에 의해 나타나는 신경세포 사멸의 새로운 기전을 발굴하는 계기**"가 되었으며, 이를 기반으로 치매와 루게릭병 등 **퇴행성 뇌질환의 새로운 치료법 개발에 박차를** 가할 것이라고 말했다.

□ 이번 연구는 한국뇌연구원 기관고유사업, 한국연구재단 중견연구자지원사업과 보건복지부 연구중심병원육성R&D사업 지원을 통해 수행되었다.



[사진1] (좌측부터) 김세연 제1저자(공동), 김형준 교신저자, 이신려 제1저자(공동)

[사진2] (좌측부터) 이신려 제1저자(공동), 김형준 교신저자, 김세연 제1저자(공동),

1. 연구의 주요 내용

□ 논문명, 저자정보

논문명	The overexpression of TDP-43 in astrocytes causes neurodegeneration via PTP1B-mediated inflammatory response
저널명	Journal of Neuroinflammation (IF=5.793)
저자정보	Shinrye Lee(주1저자), Seyeon Kim(주1저자)*, Ha-Young Kang, HyeRyeong Lim, Younghwi Kwon, Myungjin Jo, Yu-Mi Jeon, Sang Ryong Kim, Kiyoung Kim, Chang Man Ha, Seongsoo Lee(교신저자), Hyung-Jun Kim(교신저자)

□ 논문의 주요 내용

1. 연구 배경

○ 신경계를 구성하는 세포에는 신경세포와 신경교세포 두 가지 유형이 존재한다. 신경세포는 신경계의 정보전달세포로 화학적인 자극을 받아들이고, 신경전달물질을 통하여 다른 신경세포에게 신호를 전달한다. 신경교세포는 신경세포가 아닌 모든 세포를 말하며 이 세포들은 신경세포를 보호하는 구조적 지지물의 역할, 영양물질 공급, 주변 환경조절, 면역 및 염증 반응에 관여하는 등 다양한 역할 수행한다.

○ 신경세포 내에 TDP-43의 비정상적인 응집은 신경염증과 같은 병리현상을 일으킨다. 신경교세포에서 염증유발물질인 사이토카인 등이 분비되면 주변신경세포의 퇴행이 일어난다. 이와 같은 현상으로 알츠하이머성치매 (AD), 전두측두엽치매 (FTD), 및 근위축성 측삭 경화증 (ALS, 루게릭 병) 와 같은 신경퇴행성질환의 주요 병리기전으로 알려져 있다.

○ 인산화와 탈 인산화는 단백질의 기능을 조절하기 위한 매우 중요한 기작이다. 일반적으로 세포의 대사, 성장, 분화와 같이 세포의 항상성을 유지하는 역할을 한다. 이기작이 잘 조절되지 못하면 암, 당뇨병, 염증질환 등 다양한 질병을 유발한다. 탈 인산화 효소 중 하나인 Phosphotyrosine phosphatas (PTP)의 그룹의 PTP1B는 신경염증 반응을 촉진 시키는 원인 기전 중 하나이다.

2. 연구 내용

○ 이전의 연구는 TDP-43이 신경세포에 과발현 되어 있을 때 신경독성을 일으킨다는 것을 확인하였다. 하지만 신경교세포에 TDP-43가 과발현시 신경독성에 어떤 역할을 하는지 밝혀지지 않았다. 따라서 이번 연구는 신경교세포에만 TDP-43가 과발현시 나타나는 현상 및 신경염증 조절 관계를 알아보고자 했다.

○ 신경교세포에서 TDP-43가 과발현 되었을 때, 신경염증을 유발하는 유전자들의 발현이 증가하는 것을 발견하였다. 이러한 신경 염증 유발 유전자들의 증가는 NF-κB경로를 통하여 유발 되는 것을 확인했다. 또한 PTP1B가 억제되었을 때, 신경염증을 유발하는 유전자들의 발현이 감소하는 것 발견하였다.

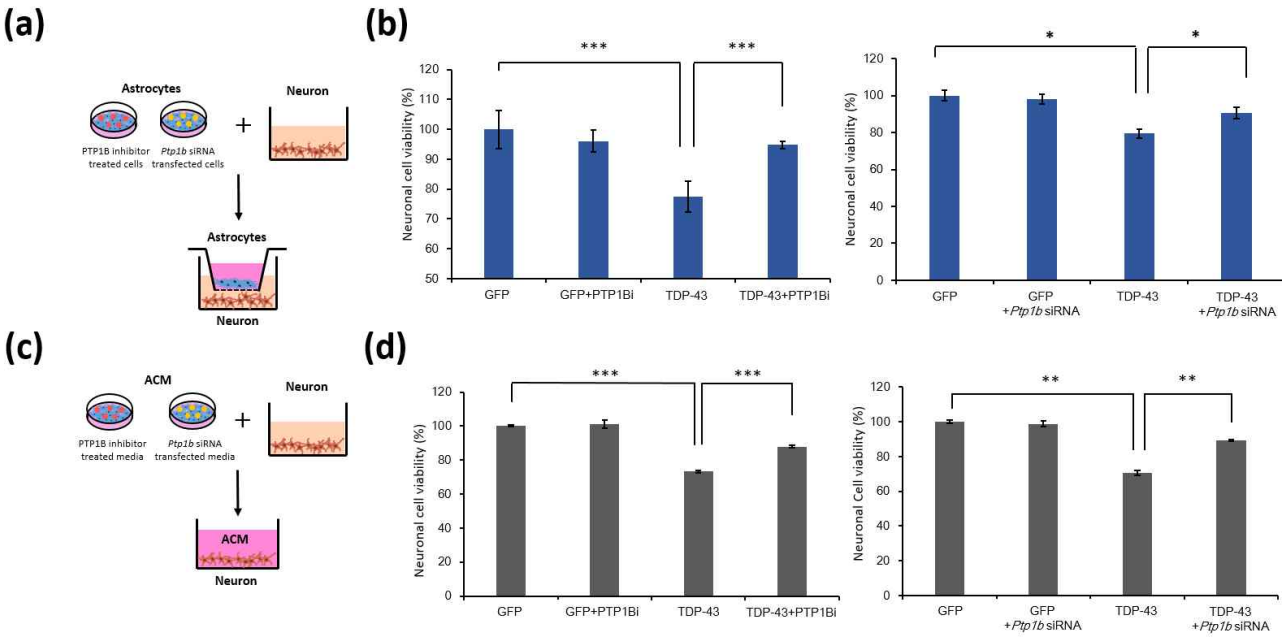
○ 신경교세포와 신경세포를 공동 배양하는 실험조건과 초파리 동물 모델을 활용한 실험에서 신경교세포의 TDP-43 과발현은 정상적인 신경세포의 생존율을 감소시키고, 신경세포말단의 길이가 줄어드는 현상을 발견하였다. 또한 초파리 신경세포에 존재하는 시냅스*의 형성에 이상이 생기는 것을 확인하였다. 하지만 이러한 현상들은 신경교세포의 PTP1B를 억제함으로서 신경세포가 다시 회복되는 것을 증명하였다.

* 시냅스: 하나의 신경세포와 다른 세포 (신경세포, 근육세포, 분비세포) 사이의 특별한 연접 부위로 전기적, 화학적 신호가 전달되는 지점을 의미

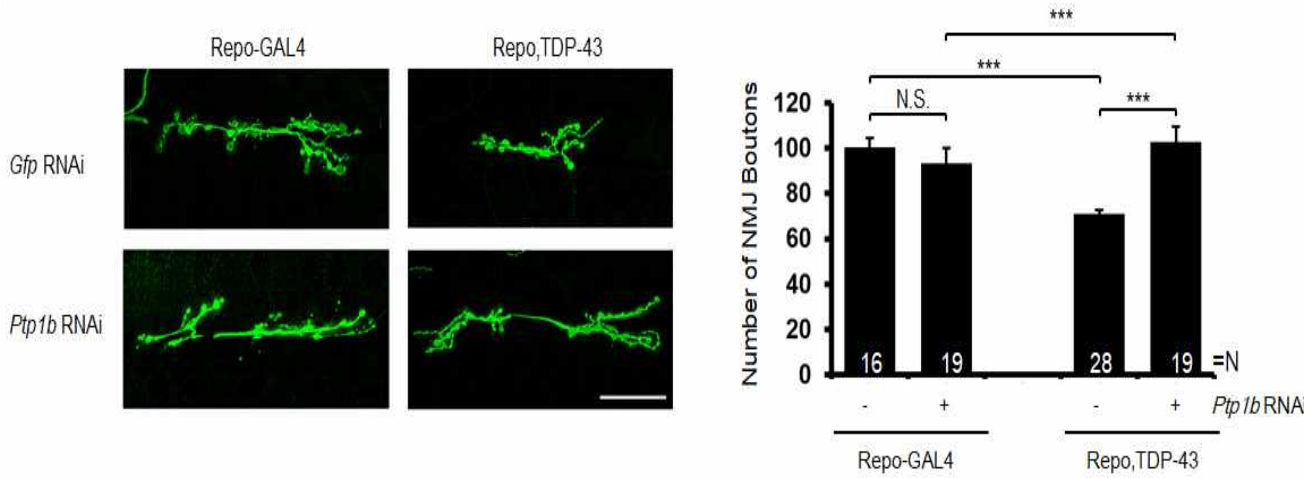
3. 연구 성과 및 기대효과

○ 본 연구를 통하여 신경교세포에서 과발현된 TDP-43는 PTP1B의 억제를 통해서 신경염증과 주변 신경세포의 독성을 완화 시키는 것을 증명하였으며, 신경염증반응을 조절함으로써 치매와 근위축성 측삭 경화증과 같은 신경퇴행성 질환의 핵심적인 병인기전을 이해하고 효과적인 치료법 개발에 새로운 방법으로 제시 될 수 있을 것이다.

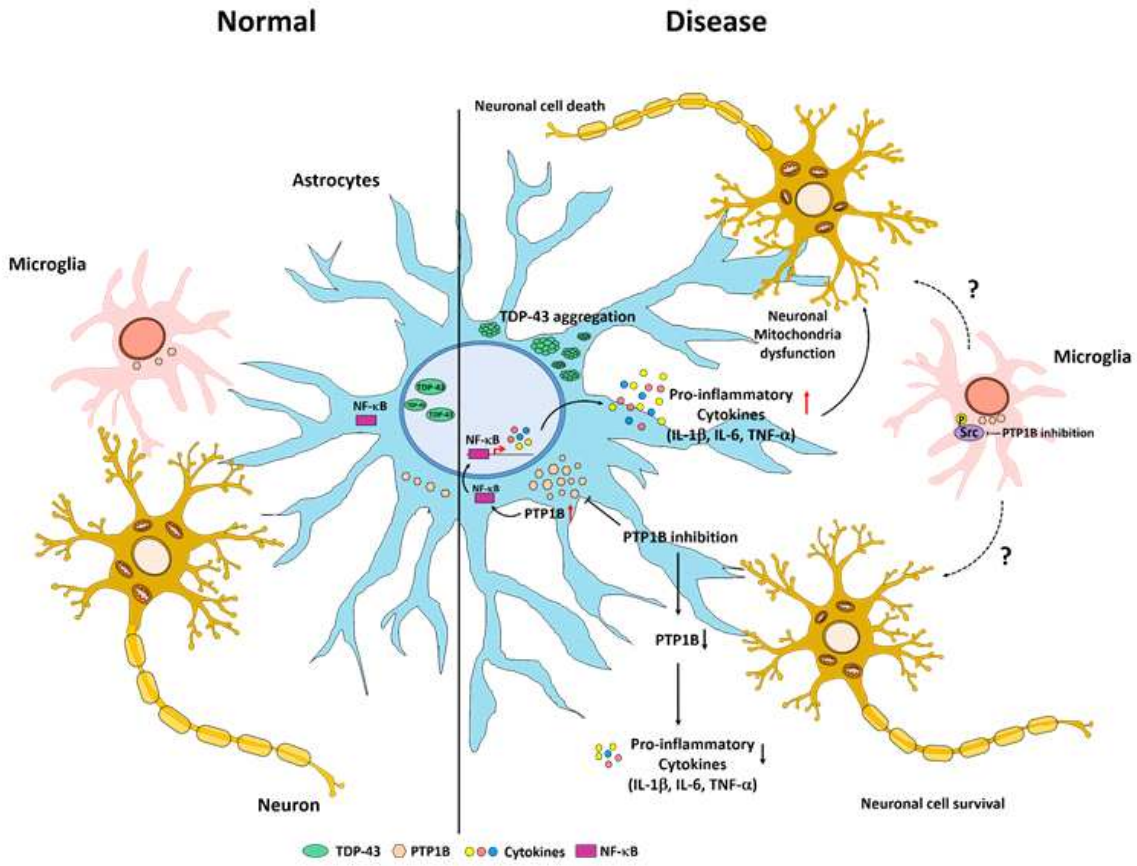
2. 연구내용 그림 설명



[그림1] 신경세포와 신경교세포의 공동배양 실험(a, c)을 통해 신경교세포에 과발현된 TDP-43는 신경세포의 독성을 유도하지만 PTP1B를 억제시키면 신경독성이 완화되어 생존능력이 증가(b. d)



[그림2] 신경교세포에서 TDP-43의 과발현에 의해 나타나는 신경근접합부의 결함이 PTP1B의 억제에 의해 완화됨을 초파리 모델을 통해 확인



[그림3] 신경교세포의 TDP-43 과발현은 염증반응 신호전달경로인 NF-κB 조절을 통해 신경퇴행 조절 확인

3. 교신저자(김형준 책임연구원) 이력사항

1. 인적사항

○ 이　　름 : 김형준

○ 소　　속 : 한국뇌연구원 치매연구그룹

○ 전　　화 : 053-980-8380

○ E - mail : kijang1@kbri.re.kr

2. 학력 및 경력사항

○ 2013 ~ 현재　한국뇌연구원 책임연구원

○ 2008 ~ 2013　미국 펜실베니아 대학교 생명공학과, Post-Doc

○ 2007 ~ 2008　서울대학교 미생물학과, Post-Doc

3. 전문 연구분야

○ 신경퇴행성 질환 병인 기전 정밀 분석을 통한 진단-치료 타겟 발굴

○ 신규 퇴행성 뇌질환 동물 모델 개발 및 분석

3. 제1저자(이신려, 김세연 연구원) 이력사항

1. 인적사항
   - ○ 이　　름 : 이신려
   - ○ 소　　속 : 한국뇌연구원 치매 연구그룹
   - ○ 전　　화 : 053-980-8381
   - ○ E - mail : srlee@kbri.re.kr

2. 학력 및 경력사항
   - ○ 2013 ~ 현재　한국뇌연구원 연구원
   - ○ 2012 ~ 2013　경북대학교 치의과대학 미생물학교실 조교
   - ○ 2012　경북대학교 의과대학 의과학과 박사

3. 전문 연구분야
   - ○ 신경퇴행성 질환 병인 기전 정밀 분석을 통한 진단-치료 타겟 발굴

1. 인적사항
   - ○ 이　　름 : 김세연
   - ○ 소　　속 : 한국뇌연구원 치매 연구그룹
   - ○ 전　　화 : 053-980-8382
   - ○ E - mail : seyeon@kbri.re.kr

2. 학력 및 경력사항
   - ○ 2018 ~ 현재　한국뇌연구원 학생연구원 (DGIST 박사과정)
   - ○ 2018　DGIST 뇌인지과학전공 석사

3. 전문 연구분야
   - ○ 신경퇴행성 질환 병인 기전 정밀 분석을 통한 진단-치료 타겟 발굴