

## 식품보존제 속 프로피온산(PPA) 과도하면 뇌 발달 저해한다

- 한국뇌연구원 문지영 박사 연구팀, 국제 학술지 발표

- 장내 미생물 불균형에 의한 자폐증 유도기전 규명, 관련 치료에 활용 기대

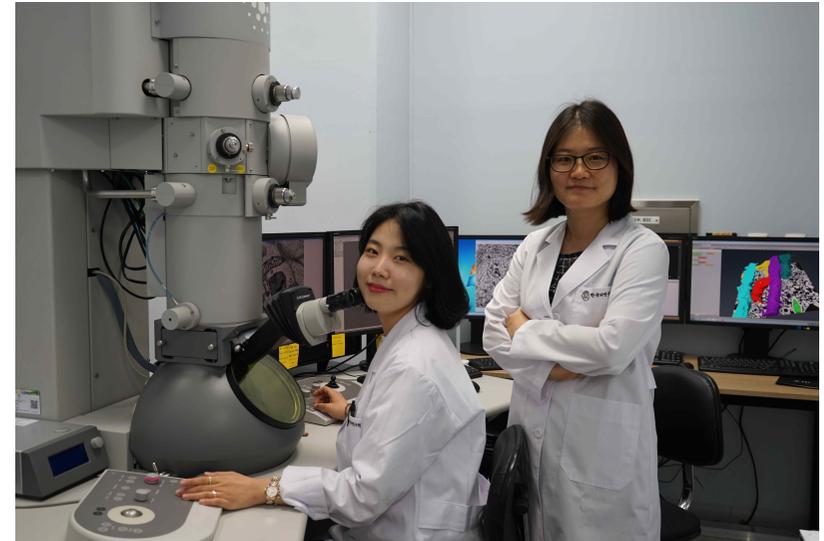
- 한국뇌연구원(KBRI, 원장 서관길)은 문지영 박사 연구팀이 장내 미생물 불균형에 의한 자폐증 유도기전을 밝혔다고 11일 밝혔다.
- 연구결과는 국제 학술지 ‘Molecular Brain’ 6월호에 게재되었으며, 논문명과 저자는 다음과 같다.
  - \* 논문명 : Propionic acid induces dendritic spine loss by MAPK/ERK signaling and dysregulation of autophagic flux
  - \* 저자 : 최효선(제1저자), 김인식, 문지영\*(교신저자\*)
- 장은 ‘제 2의 뇌’라고도 불리며, 장에서 흡수되는 물질이 혈관을 타고 몸의 반대편에 있는 뇌에도 영향을 준다는 ‘장-뇌 연결축(gut-brain axis)’ 개념이 각광받으면서 최근 몇 년간 관련 연구가 활발하게 진행되고 있다.
- 자폐아들이 종종 과민성대장증후군과 같은 위장문제를 겪는다는 점에 주목하여 자폐 또한 장내 미생물과 관계가 있을 것이라고 추측되어 왔지만, 정확한 상관관계는 아직 밝혀지지 않았다.
- 한편, 최근 프로피온산(PPA)을 투여한 쥐가 자폐와 유사한 행동을 보인다는 연구결과가 보고되었다. 프로피온산(PPA)은 가공식품의 유통기한을 늘리는 데 사용되는 식품첨가물로, 유제품(발효유, 치즈 등)이나 통조림 등에도 함유되어 있다.

- 연구팀은 쥐의 배양 뉴런세포에 PPA를 투여하고 해마 신경세포의 형태와 단백질 발현량을 관찰한 결과, 자가포식 작용이 제대로 되지 않아 수상세포 돌기의 개수가 줄어든 것을 발견했다.
- 자가포식은 세포 내 불필요한 단백질과 세포소기관 등을 스스로 분해하는 자정작용인데, PPA를 투여하면 자가포식체가 리소좀\*과 결합하는 과정이 제대로 이루어지지 않아 노폐물이 축적되고, 시냅스 형성에 중요한 수상돌기 가시\*가 줄어들면서 아동기에 필수적인 뇌 발달이 더뎠다는 것이다.
  - ※ 리소좀(lysosome) : 세포내로 들어온 물질들을 분해하는 세포소기관
  - ※ 수상돌기 가시(dendritic spine) : 신경세포 수상돌기 표면에 작게 돌출된 구조
- 또한, PPA를 투여한 세포에서 세포의 신호조절 키나아제\*(ERK) 경로가 과도하게 활성화된 것을 발견했다. 이에, ERK를 저해하는 효소를 넣었더니 줄어든 수상돌기 가시의 개수가 다시 회복되는 것을 확인하였다.
  - ※ 키나아제(kinase) : ATP의 말단 인산기를 다른 물질로 전달하는 인산화 효소
- 본 연구는 식품첨가물로 흔히 쓰이는 프로피온산(PPA)이 과도한 경우 자폐증을 유도할 수 있는 가능성을 밝힘으로써, 장내 세균의 대사물이 신경세포에 미치는 영향을 밝혔다는 데 의의가 있다.
- 이번 연구를 이끈 문지영 책임연구원과 최효선 학생연구원은 “장내 미생물이 뇌에 미치는 여러가지 영향 중 하나를 밝혀낸 것”이라며, “프로피온산(PPA)이 뇌질환을 유도하는 매커니즘을 지속적으로 연구하여, 향후 관련 질환의 치료에 응용할 수 있을 것으로 기대한다”고 밝혔다.

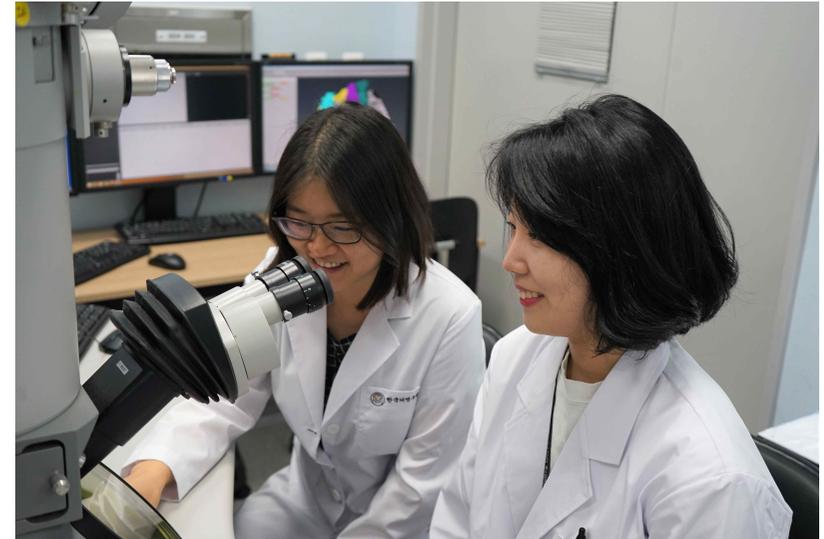
□ 본 연구는 과학기술정보통신부가 지원하는 한국뇌연구원 기관고유 사업(20-BR-04-01), 한국연구재단(2019R1A2C1010634) 과제의 도움으로 수행되었다.

- [붙임] 1. 연구의 주요 내용  
2. 연구내용 그림 설명  
3. 연구자 이력사항(교신저자). 끝.

(붙임) 사진자료



[사진1] (우측부터) 문지영 책임연구원, 최효선 학생연구원이 투과전자현미경으로 쥐의 배양 뉴런세포를 관찰하고 있다.



[사진2] (좌측부터) 문지영 책임연구원, 최효선 학생연구원이 투과전자현미경으로 쥐의 배양 뉴런세포를 관찰하고 있다.

# 1. 연구의 주요 내용

## □ 논문명, 저자정보

논문명	Propionic acid induces dendritic spine loss by MAPK/ERK signaling and dysregulation of autophagic flux
저널명	Molecular Brain
저자정보	최효선 (제1저자), 김인식, 문지영 (교신저자)

## □ 논문의 주요 내용

### 1. 연구 배경

- Propionic acid (PPA)는 짧은 사슬 지방산(short chain fatty acid, SCFA; 탄소수 6이하의 수용성 지방산)으로 유제품에도 포함되어 있는 small molecule임. 특히 장내 세균의 대사물질로서 장에서 흡수되면 혈관을 타고 뇌에 영향을 줄 수 있어 장-뇌 축을 통한 쌍방향의 소통에 미생물이 주는 영향을 연구하는데 중요한 연결고리가 될 수 있음
- 최근 PPA를 투여한 쥐는 자폐증과 비슷한 행동을 보인다는 결과가 보고되었으나 이 물질이 해마 뉴런의 변화를 어떻게 유도하는지 연구가 부족하였음

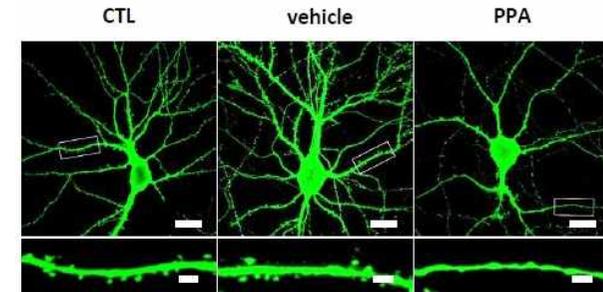
### 2. 연구 내용

- 해마 신경세포 (학습, 기억 및 새로운 것의 인식 등의 역할)에 장내 미생물의 대사물질인 PPA (short chain fatty acid, small molecule)를 처리하였을 때 해마신경세포의 변화를 영상분석, 단백질 분석 기법 등을 통해 연구함
- 그 결과, PPA 처리 이후 해마 뉴런에서는 수직상 돌기 가지 (dendritic spine; 신경세포 수상돌기 표면에 작게 돌출된 구조로서, 시냅스 형성에 중요)의 감소가 관찰되었음
- \* 시냅스 형성은 신경세포에서 신호가 전달되는 가장 중요한 요소임.
- 그 원인에 대한 조사 결과 뉴런의 자가포식 작용이 제대로 작동하지 않으면서 나타나는 현상임을 알 수 있었음. 자가포식 과정은 여러단계에 걸쳐 진행되는데 자가포식체가 형성되는 초기단계를 거쳐 세포 내 잘못 된 물질을 없애는 리소좀과의 융합을 이루어 분해과정을 수행. PPA를 처리한 뉴런에서는 자가포식체 형성은 정상적으로 되지만 리소좀과의 융합이 이루어지지 못하여 자가포식 작용이 제대로 이루어지지 못하는 것을 광학현미경, 전자현미경 이미징, 관련 단백질 발현량 분석 등의 연구기법으로 확인하였음
- \* 자가포식(autophagy; 오토파지) 작용은 세포의 노폐물, 퇴행성 단백질, 기능저하 세포 소기관 등을 분해해 제거하는 세포의 자정작용, 뉴런은 부적절한 노폐물 축적에 더 민감한 특징을 가짐
- 특히 분자수준에서는 세포 외 신호 조절 키나제 (ERK) 경로가 활성화되었고, 이를 제어한 결과, 줄어든 수상돌기 가지가 다시 회복되는 현상을 발견하였음

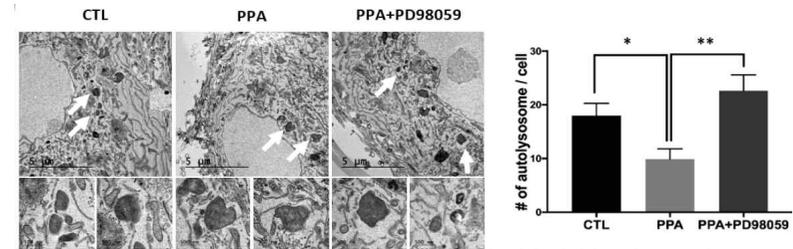
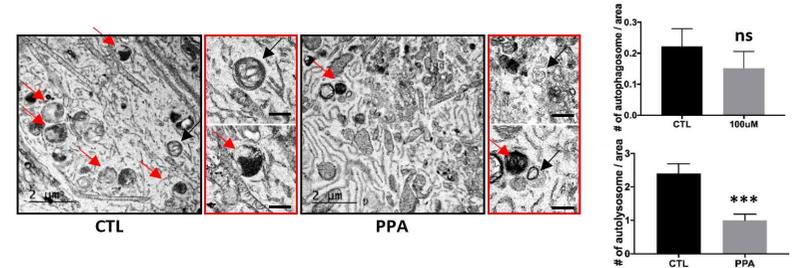
### 3. 연구 성과 및 기대효과

- 장내 세균의 대사물질이 뉴런에 미치는 영향을 조사한 본 논문은 장과 뇌의 연결성에 관한 연구결과로 장내 미생물이 뇌에 미치는 하나의 영향으로 해석 가능
- PPA에 의해 유도되는 자폐증의 기본 메커니즘 및 관련 질환의 치료를 위한 잠재적인 전략을 제공할 수 있을 것으로 기대
- PPA 처리 모델 동물 개발을 통한 후속연구를 통해 관련 뇌질환의 제어전략 수립에 중요 정보를 제공할 것으로 기대

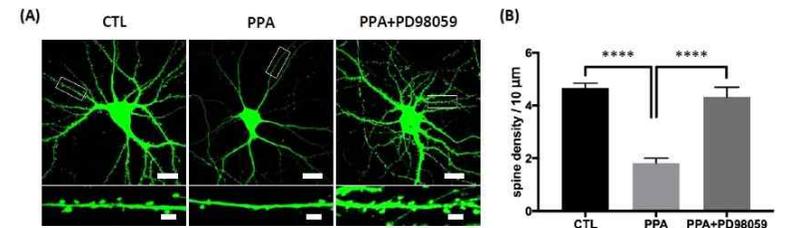
# 2. 연구내용 그림 설명



[그림1] PPA 에 영향을 받은 해마 뉴런의 수상돌기 가지가 감소



[그림2] PPA 처리한 후 뉴런에서 자가포식 작용의 불균형을 보임



[그림3] ERK inhibitor를 처리한 후 뉴런의 수상돌기 가지의 감소현상이 회복이 보임

### 3. 연구자(문지영 책임연구원, 교신저자) 이력사항

#### 1. 인적사항



- 이 름 : 문 지 영
- 소 속 : 한국뇌연구원 신경회로연구그룹
- 전 화 : 053-980-8470
- E - mail : jymun@kbri.re.kr

#### 2. 학력 및 경력사항

- 2020 ~ 현재 한국뇌연구원 신경회로연구그룹, 책임연구원
- 2018 ~ 2019 한국뇌연구원 초미세신경구조 연구실 랩헤드
- 2014 ~ 2017 을지대학교 임상병리학과 조교수
- 2009 ~ 2014 미국 메사추세츠주립대학교 의과대학 박사후연구원
- 2009 고려의대 생명과학대학 박사

#### 3. 전문 연구분야

- 탈수초 면역 뇌질환, 미토콘드리아 뇌질환에서 미토콘드리아 품질조절과 이동에 관한 기전연구
- Cryo-TEM, 3차원 전자현미경, 광학-전자 연계형 현미경 기반 세포소기관 네트워크 연구