

2019.11.6(수) 조간부터 보도하여 주시기 바랍니다.  
(온라인 2019.11.5(화) 오전 9시 이후 보도 가능)

홍보 담당	홍보협력팀 이샘물 (053-980-8232)	자료 문의	퇴행성뇌질환연구그룹 이현주 연구원 (053-980-8313, <a href="mailto:hjlee@kbri.re.kr">hjlee@kbri.re.kr</a> )
-------	-----------------------------	-------	---

## 백혈병 치료제의 뇌염증 치료 효능 발견 - 신경아교세포 활성 조절 원리 밝혀... 치매 치료제 활용 기대

□ 한국뇌연구원(KBRI, 원장 서관길)은 알츠하이머성 치매 관련 뇌염증을 억제하는 물질을 발견했다고 5일 밝혔다.

○ 연구결과는 국제학술지 'Journal of Neuroinflammation' 11월호에 게재되었으며, 논문명과 저자는 다음과 같다.

\* 논문명 : Dasatinib regulates LPS-induced microglial and astrocytic neuroinflammatory responses by inhibiting AKT/STAT3 signaling( '다사티닙' 이 AKT와 STAT3의 신호전달을 억제함으로써 LPS-유도된 미세아교세포와 별아교세포에서의 뇌염증 반응을 조절한다)

\* 저자 : 유가영, 이현주(공동 제1저자, 한국뇌연구원), 우한웅, 강리진, 한경민, 박현희, 이상민, 이주영, 정유주, 남현욱(공동저자, 한국뇌연구원), 남영표(공동교신저자, 한국뇌연구원), 허향숙(교신저자, 한국뇌연구원)

□ 뇌염증이 치매 등 퇴행성뇌질환과 관련이 깊다는 사실은 그동안 신경과학계에서 꾸준히 보고되어 왔다. 신경아교세포\*가 지나치게 활성화되면 신경 손상과 기억력 퇴화를 일으키기 때문에, 이를 조절하는 것이 퇴행성뇌질환 치료의 주요 관심사이다.

\* 신경아교세포(Glial Cell) : 중추 신경계의 조직을 지지하는 세포. 형태에 따라 별아교세포(astrocyte), 미세아교세포(microglia) 등으로 나뉜다.

□ 연구팀은 뇌염증이 유도된 동물모델에 만성 골수성 백혈병 치료제(Dasatinib)를 2주간 투여했더니, 신경아교세포 활성이 감소하고 전염증성 사이토카인\*의 발현이 줄어드는 것을 확인하였다.

\* 전염증성 사이토카인(pro-inflammatory cytokine) : 뇌염증 유발물질. 주로 활성화된 대식세포(macrophage)에 의해 생산되어 염증 반응의 상향조절에 관여한다.

□ 또한, 알츠하이머 환자들의 혈액과 뇌에서 증가하는 것으로 보고된 STAT3\* 단백질의 신호전달이 신경아교세포 내에서 억제되면서 뇌염증 반응이 저해됨을 발견했다.

\* STAT3 : 자가면역질환의 원인 단백질로서, 각종 염증의 치료 타겟으로 주목받고 있다.

□ 본 연구는 신약 재창출\* 기법을 통해 백혈병 치료제가 뇌염증 치료제로도 작용할 수 있다는 효능과 그 분자기전을 한국뇌연구원이 밝혔다는 데 의의가 있으며,

\* 신약 재창출(Drug Repositioning) : 임상에서 효과가 부족하여 실패한 약물 또는 시판중인 약물을 다시 평가하여 새로운 약효를 찾는 방법

○ FDA 승인을 받은 기존 약물의 새로운 타겟을 설정함으로써, 향후 염증성 퇴행성 뇌질환의 치료제로 활용되면 신약 개발에 드는 비용과 임상 시간을 크게 줄일 수 있을 것으로 기대된다.

□ 논문의 교신저자인 허향숙 박사(현 한국뇌연구원 연구본부장)는 "후속연구를 통해 알츠하이머의 여러 병리기전을 동시에 제어할 수 있는 멀티타겟 약물로서 '다사티닙(Dasatinib)'의 가능성을 연구할 예정"이라고 밝혔다.

- [붙임] 1. 논문의 주요내용  
 2. 연구결과의 개요  
 3. 연구내용 그림 설명  
 4. 연구자(교신저자, 제1저자) 이력사항. 끝.



**[사진설명]** 한국뇌연구원 퇴행성뇌질환 연구그룹 연구원  
 (좌측부터 강리진, 허향숙(책임), 유가영, 이현주, 김성민, 남영표, 이상민, 박현희, 우한웅)

## 1. 논문의 주요 내용

### □ 논문명, 저자정보

논문명	Dasatinib regulates LPS-induced microglial and astrocytic neuroinflammatory responses by inhibiting AKT/STAT3 signaling
저널명	Journal of Neuroinflammation
저자정보	유가영, 이현주(공동 제1저자, 한국뇌연구원), 우한웅, 강리진, 한경민, 박현희, 이상민, 이주영, 정유주, 남현욱 (공동저자, 한국뇌연구원), 남영표 (공동교신저자, 한국뇌연구원), 허향숙 (교신저자, 한국뇌연구원)

### □ 논문의 주요 내용

#### 1. 연구의 필요성

- Drug repositioning은 안정성이 확보된 기존 약물의 새로운 타겟을 설정하는 기술로 차별성, 파급성이 부족한 국내 신약개발 기술 역량을 증가 시킬 수 있음.
- 만성골수성 백혈병 (CML) 치료제로 FDA 승인을 받은 Dasatinib의 뇌염증 완화 효능 및 분자기전을 보고한 논문은 잘 알려져 있지 않음.

#### 2. 연구 내용

- 본 연구팀은 Drug repositioning 기술을 활용하여 Dasatinib이 glial cell 및 정상동물 모델에서 LPS에 의해 유도된 뇌염증을 억제함을 확인함.
- 더 나아가, Dasatinib이 알츠하이머 환자들의 혈액 및 뇌에서 증가한다고 보고된 STAT3 signaling을 억제하므로 뇌염증을 조절함을 확인함.

#### 3. 연구 성과 및 기대효과

- 본 연구를 통해 Dasatinib의 알츠하이머를 포함하는 염증성 퇴행성 뇌질환의 새로운 치료제로서의 가능성을 확인함.
- 후속연구를 통해 Dasatinib이 알츠하이머의 여러 병리 기전을 동시에 제어할 수 있는 multi-target drug로서의 가능성이 있는지 제시할 예정.

## 2. 연구 결과 개요

### 1. 연구배경

- 국내 신약개발은 화학합성의약품 복제약인 바이오제네릭과 단백질 및 항체의약품 복제약인 바이오시밀러가 주를 이룸. 이는 고가의 바이오의약품을 대체하여 합리적인 비용으로 환자에게 의료비용 절감 효과 및 치료기회 확대 기회를 제공하는 장점이 있으나, 차별성이나 파급성은 부족한 것이 사실임.
- Dasatinib은 Ph-positive CML(만성골수성백혈병), ALL(급성림프구성백혈병)을 일으키는 BCR/Abl tyrosine kinase를 표적으로하는 백혈병 치료제로 알려져 있으며, 2017년 11월 9일 CML에 대해 미국 FDA 승인을 받았음. 그러나 아직까지 Dasatinib이 뇌염증을 치료할 수 있는 치료제로서의 가능성을 보고한 논문은 잘 알려져 있지 않음. 이에 본 연구진은 drug repositioning 기술을 활용하여 현재 백혈병 치료제로 사용되고 있는 Dasatinib의 뇌염증 완화 효능 및 분자 기전을 규명하여 알츠하이머병을 포함하는 염증성 퇴행성 뇌질환을 치료할 수 있는 신약개발 가치 창출을 도모하고자 하였음.

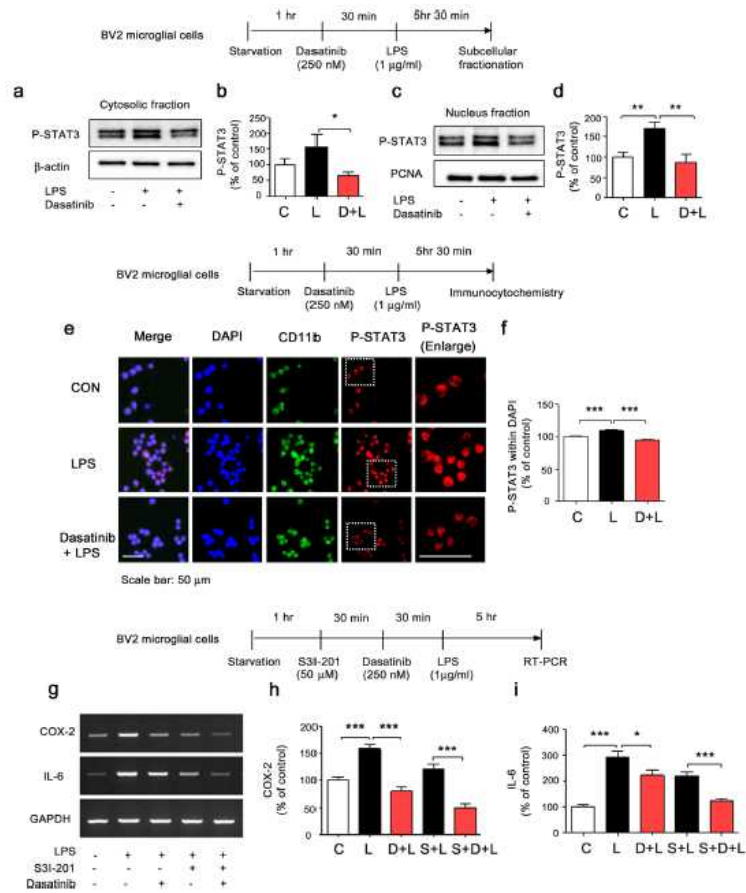
### 2. 연구내용

- 만성골수성백혈병 및 염증반응에 관여한다고 알려진 BCR/Abl tyrosine kinase의 저해제인 Dasatinib을 처리한 BV2 microglial cell, primary microglial cell, primary astrocyte에서 LPS에 의해 유도된 전염증성 사이토카인 발현이 감소함을 확인 함.
- Dasatinib을 처리한 glial cell에서 AKT signaling 및 알츠하이머 환자들의 혈액 및 뇌에서 증가한다고 보고된 STAT3의 signaling을 억제함으로 뇌염증을 제어함을 확인함.
- LPS에 의해 유도된 뇌염증 동물모델에 Dasatinib을 투여한 결과 glial activation, 전염증성 사이토카인 발현 및 neutrophil rolling 이 감소함을 확인함.

### 3. 연구성과 및 기대효과

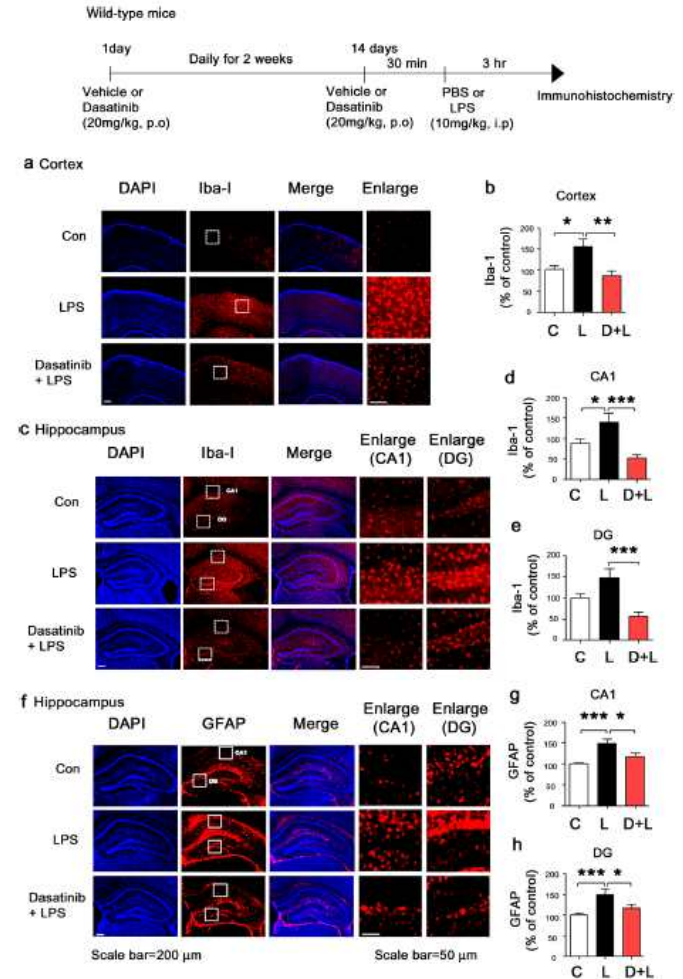
- 본 연구팀은 Dasatinib이 primary glial cell, 정상동물 모델에서 LPS에 의해 유도된 뇌염증을 AKT/STAT3 신호전달을 억제함을 통해 제어함을 최초로 증명함.
- Drug repositioning 기술을 활용하여 만성골수성 백혈병 치료제로 사용 중인 Dasatinib이 뇌염증 질환 치료제로도 사용될 수 있는 가능성을 확인함. 이를 통해 기존 약물의 새로운 타겟을 설정하여, 절감된 비용과 단축된 시간으로 안전성이 검증된 신약을 개발하는 새로운 가치 창출을 가능케 함.
- 후속연구를 통해 Dasatinib이 알츠하이머의 여러 병리기전 (아밀로이드 플라크, 타우 인산화, 뇌염증)을 동시에 제어 할 수 있는 multi-target drug로서의 가능성을 제시하므로 퇴행성 뇌질환을 근본적으로 치료할 수 있는 약물을 확립할 것으로 기대함.

### 3. 연구내용 그림 설명



[그림1] BV2 microglial cell에서 Dasatinib 처치에 의한 pSTAT3 및 cytokine 변화

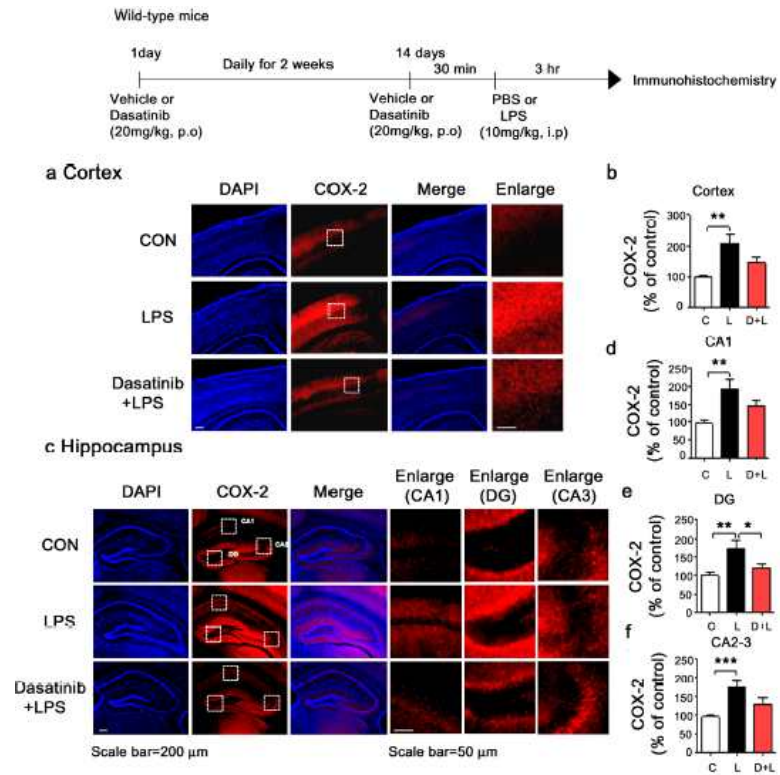
BV2cell에서 LPS에 의해 증가된 pSTAT3발현은 Dasatinib에 의해 감소하였고 (a-e), Dasatinib은 STAT3를 억제하므로 LPS에 의해 증가된 전염증성 사이토카인 발현을 조절 하였음 (g-i).



[그림2] 정상동물모델에서 Dasatinib에 의한 glial activation 변화

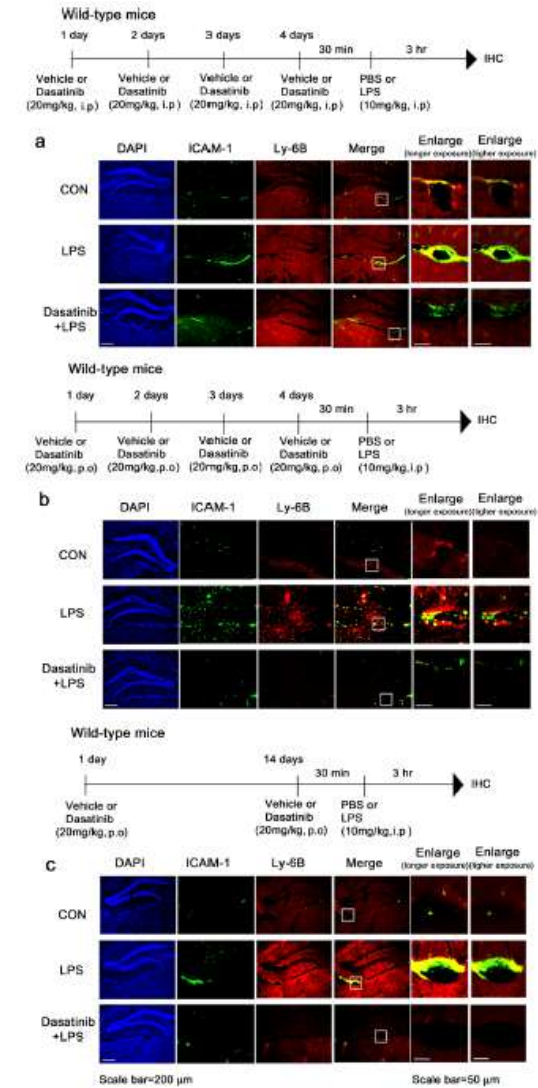
정상 동물 모델에서 LPS에 의해 증가된 microglial activation (Iba-1) 및 astrocytic activation (GFAP)은 Dasatinib (20mg/kg)의 농도로 매일 2주간 구강투여에 의해 감소하였음.





[그림3] 정상동물모델에서 Dasatinib에 의한 전염증성 사이토카인 변화

정상 동물 모델에서 LPS에 의해 증가된 전염증성 사이토카인 COX-2 발현은 Dasatinib (20mg/kg의 농도로 매일 2주간 구강투여)에 의해 감소하였음.



[그림4] 정상동물모델에서 Dasatinib에 의한 neutrophil rolling 변화

정상 동물 모델에서 LPS에 의해 증가된 Neutrophil rolling은 Dasatinib (20mg/kg의 농도로 매일 복강투여 혹은 구강투여)에 의해 감소하였음.

## 4. 연구자 허향숙 책임연구원(교신저자) 이력사항

### 1. 인적사항



- 이름 : 허향숙
- 소속 : 한국뇌연구원 연구본부, 퇴행성뇌질환 연구그룹
- 전화 : 053-980-8310
- E-mail : sookhoe72@kbri.re.kr
- 연구실 홈페이지 :  
[http://www.kbri.re.kr/new/pages\\_lab/sub/page.html?mc=2044](http://www.kbri.re.kr/new/pages_lab/sub/page.html?mc=2044)

### 2. 학력 및 경력사항

- 2019 ~ 현재 한국뇌연구원 연구본부장
- 2019 ~ 현재 한국뇌연구원 퇴행성뇌질환 연구그룹장
- 2013 ~ 현재 한국뇌연구원 퇴행성뇌질환연구실 책임연구원
- 2010 ~ 2013 조지타운대학교, Assistant Professor (Tenure track)
- 2006 ~ 2009 조지타운대학교, Assistant Professor (Research Track)
- 2005 ~ 2006 조지타운대학교, Instructor
- 2003 ~ 2005 조지타운대학교, post-doc
- 2002 ~ 2003 오사카 대학, post-doc
- 2002 성균관대학교 (박사)

### 3. 전문 연구분야

- 치매 치료제 개발
- 치매 관련 유전자가 시냅스에 미치는 영향 분석 및 분자기전 연구

## 연구자 남영표 연구원(공동교신저자) 이력사항

### 1. 인적사항



- 이름 : 남영표
- 소속 : 한국뇌연구원 퇴행성뇌질환 연구그룹
- 전화 : 053-980-8312
- E-mail : ypnam@kbri.re.kr

### 2. 학력 및 경력사항

- 2018 ~ 현재 한국뇌연구원 퇴행성뇌질환 연구그룹 연구원
- 2016 경북대학교 (박사)

## 연구자 유가영 연수연구원(제1저자) 이력사항

### 1. 인적사항



- 이름 : 유가영
- 소속 : 한국뇌연구원 퇴행성뇌질환 연구그룹
- 전화 : 053-980-8314
- E-mail : rkfud1208@kbri.re.kr

### 2. 학력 및 경력사항

- 2018 ~ 현재 한국뇌연구원 퇴행성뇌질환 연구그룹 연구원
- 2017 계명대학교 (석사)

## 연구자 이현주 연구원(제1저자) 이력사항

### 1. 인적사항



- 이름 : 이현주
- 소속 : 한국뇌연구원 퇴행성뇌질환 연구그룹
- 전화 : 053-980-8313
- E-mail : hjlee@kbri.re.kr

### 2. 학력 및 경력사항

- 2019 ~ 현재 한국뇌연구원 퇴행성뇌질환 연구그룹 연구원
- 2019 경희대학교 (박사)