

고령의 치매 한자일수록 코로나 감염 가능성 더 높아

- 한국뇌연구원 주재열 박사 연구팀, 국제 학술지 발표

- 치매 환자의 코로나19 취약성 첫 보고, 진단·예방에 활용 기대

- 한국뇌연구원(KBRI, 원장 서판길)은 주재열·임기환 박사가 고령의 알츠하이머 환자에게서 코로나19 바이러스의 수용체인 안지오텐신 전환효소(Ace2)가 증가한다는 사실을 발견했다고 13일 밝혔다.
- 연구결과는 국제 학술지 ‘감염저널(Journal of Infection)’ 6월 30일자 온라인판에 게재되었으며, 논문명과 저자는 다음과 같다.
 - * (논문명) 고령의 알츠하이머 질환 환자의 뇌에서 코로나 감염증 [COVID19] 유발 바이러스 SARS-CoV-2 수용체 Ace2 유전자의 발현 분석
 - * (저자) 임기환(제1저자), 양수민(공동저자), 김성현(공동저자), 주재열*(교신저자*)
- 역대급 전파력으로 전세계 대혼란을 가져온 신종 코로나 바이러스(이하 코로나19)는 70대 이상의 고령자에서 가장 높은 사망률을 보이며, 폐렴, 당뇨병 등 기저질환을 가진 경우 상대적으로 사망률이 높은 것으로 보고되고 있다.
- 이에, 한국뇌연구원 연구팀은 노년층에 높은 비율로 나타나는 기저질환인 치매와 코로나19 바이러스 감염에 대한 위험성을 뇌질환적 관점에서 접근했다.
- 연구팀은 알츠하이머 질환을 앓는 고령 환자의 뇌조직 및 혈액의 유전체 정보가 담긴 빅데이터와 전사체 분석기법(RNA 시퀀싱)을 통해 Ace2 유전자 발현량을 분석했다. 그 결과, **일반 노년층보다**

알츠하이머성 치매를 앓는 노년층에서 코로나19 바이러스를 세포 안으로 끌어들이는 Ace2* 유전자의 발현이 증가한 것을 발견하였으며, 알츠하이머 모델 마우스의 뇌조직에서도 같은 변화를 확인하였다.

※ Ace2(Angiotensin-converting enzyme 2) : 안지오텐신 전환효소라고도 하며, 코로나19 바이러스가 인간 세포에 침입할 때 이용하는 수용체

- 또한, 치매 초기, 경증, 중증 환자그룹의 유전체를 분석한 결과 치매가 진행될수록 Ace2 유전자의 발현이 점진적으로 증가하는 것을 확인하였다. Ace2는 코로나19 바이러스(SARS-CoV-2)와 결합하여 세포 내 침입을 도우므로, Ace2가 많이 발현하면 그렇지 않은 경우보다 더 큰 감염 위험에 노출될 수 있다.
- 본 연구는 알츠하이머 질환과 신종 코로나 바이러스 간 상관관계를 새로이 보고함으로써, 고령의 치매 환자가 일반 노인보다 코로나19에 더 취약하다는 사실을 밝혔다는 데 의의가 있으며, 퇴행성 뇌질환을 기저질환으로 가지고 있는 노년층에 대한 새로운 진단 접근법으로 활용될 수 있을 것으로 기대된다.
- 이번 연구를 이끈 주재열 박사는 “국내 유일의 뇌연구 국책연구기관인 한국뇌연구원에서 코로나19 예방을 위한 새로운 정보를 제공할 수 있어 기쁘다”며, “치매 증상이 있는 노인이라면 코로나19 예방에 더욱 신경써야 하며, 우리 사회 각계에서도 치매 노인 환자에게 따뜻한 관심을 기울여야 한다”고 밝혔다.
- 연구팀은 올해 초 알츠하이머 치매 환자에게서 특이적으로 증가하는 유전자(Ube2h)를 발견한 바 있으며, 현재 진행중인 후속연구들을 통해 치매 진단 및 코로나19 예방을 위한 다각적 접근방법을 꾸준히 제시하고 있다.

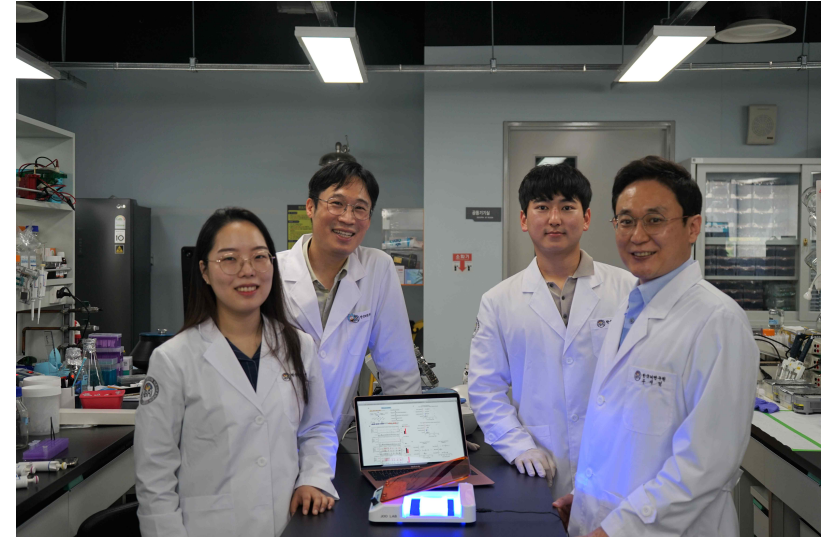
□ 본 연구는 과학기술정보통신부가 지원하는 한국뇌연구원 기관고유사업(20-BR-02-13), 한국연구재단 기본연구사업(2019R1F1A1059595), 과제의 도움으로 수행되었다.

- [붙임] 1. 연구의 주요 내용
2. 연구내용 그림 설명
3. 연구자 이력사항(교신저자, 제1저자). 끝.

(붙임) 사진자료



[사진1] (좌측부터) 주재열 선임연구원, 김성현, 양수민, 임기환 연구원이 알츠하이머성 치매관련 유전체를 분석하고 있다.



[사진2] (우측부터) 주재열 선임연구원, 김성현, 임기환, 양수민 연구원.

1. 연구의 주요 내용

□ 논문명, 저자정보

논문명	Elevation of <i>Ace2</i> as a SARS-CoV-2 entry receptor gene expression in Alzheimer's disease (고령의 알츠하이머 질환 환자의 뇌에서 코로나 감염증 [COVID19] 유발 바이러스 SARS-CoV-2 수용체 <i>Ace2</i> 유전자의 발현 분석)
저널명	Journal of Infection (감염저널)
저자정보	임기환(제1저자), 양수민(공동저자), 김성현(공동저자), 주재열(교신저자)

□ 논문의 주요 내용

1. 연구 배경

- SARS-CoV-2 바이러스에 의해 발생하는 코로나바이러스감염증(COVID-19)은 바이러스성 호흡기 질환임
- 2019년 12월 중국 우한에서 의문의 폐렴 증상의 환자들이 기침, 고열, 설사와 같은 증상이 함께 나타났으며 이를 신종코로나바이러스 감염 폐렴 증상으로 언급되면서 현재 WHO에서 Coronavirus disease-2019의 약어인 COVID-19로 확정되어 사용되어 지고 있다.
- WHO는 2020년 3월 11일에 공식적으로 COVID-19에 대한 전세계적 유행 (pandemic)을 선언 하였다.
- 현재까지 전세계에 1천만명 이상의 COVID-19 확진환자가 보고 되었으며 사망자는 약 50만명, 회복자수는 약 51만명으로 집계되고 있다 (2020년 6월 29일 집계기준).
- 현재까지 보고에 따르면 COVID-19는 청년 및 중년층 보다 노년층에서 그 치사율이 높음이 보고 되어지고 있다.
- 2017년 기준 우리나라 전체인구 (약 5천 1백만여명)에서 65세 이상 노인 인구는 약 7백만명이며 이중 치매로 추정되는 환자는 약 10%인 70만명으로 보고 있다 (2019년 KISTEP 보고서 인용)
- 전세계적으로 노년층의 알츠하이머 질환 환자는 증가되고 있는 추세임
- COVID-19와 결합하여 세포안으로 끌어들이는 수용체인 *Ace2*의 유전자의 발현이 노년층의 알츠하이머 질환의 환자들에게서 증가되는 연구에 대한 보고는 현재까지 없다.
- 본 연구는 노년층의 환자들로부터 분석된 micro array data를 바탕으로 전사체 분석기법을 통하여 COVID-19와 결합하여 세포안으로 끌어들이는 수용체인 *Ace2*의 유전자의 발현이 알츠하이머 질환의 초기 및 경증, 중증에서 점진적으로 증가되는 경향을 처음으로 동정하고 변화를 확인 함.

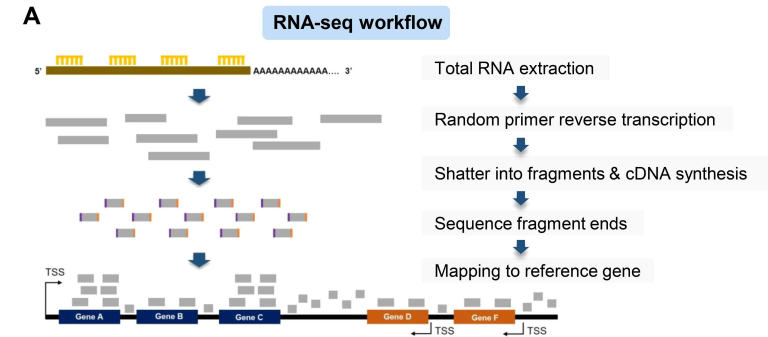
2. 연구 내용

- RNA-seq data를 통하여 알츠하이머 질환 모델 마우스의 뇌에서 COVID-19와 결합하여 세포안으로 끌어들이는 수용체인 *Ace2* 유전자의 발현이 증가됨을 확인 함.
- 70세 이상의 고령 그룹에서 정상 및 알츠하이머 초기, 경증, 중증 그룹의 환자들 뇌의 해마 조직으로부터 분석된 마이크로 어레이 데이터로부터 *Ace2* 유전자의 발현이 점진적으로 증가됨을 확인 함 (각각 135%, 148%, 164%).
- 또한 알츠하이머 환자의 말초혈액단핵세포(PBMC)에서 분석된 마이크로 어레이 데이터를 기반으로 재분석한 결과 *Ace2* 유전자의 발현은 경증환자에서는 변화가 없었지만 중증 환자의 혈액에서는 유전자의 발현이 약 31%정도 감소 됨을 확인 함. 이는 *Ace2* 유전자의 발현이 뇌에 집중되어 있다는 것을 반증하기도 함.

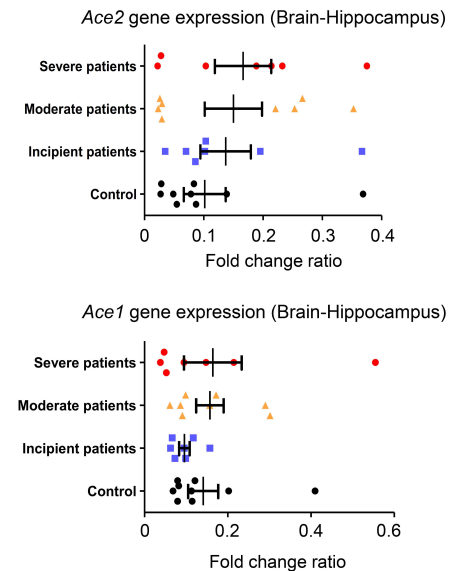
3. 연구 성과 및 기대효과

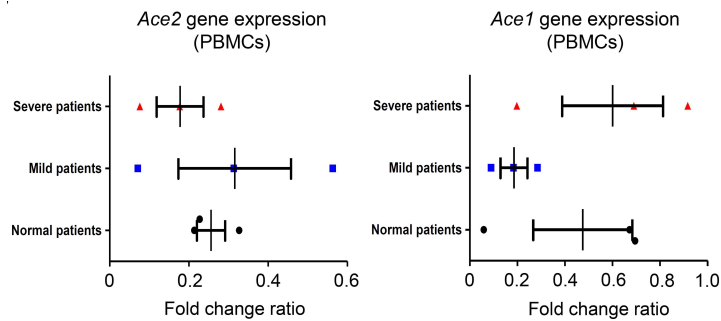
- COVID-19의 침입통로인 *Ace2* 유전자가 알츠하이머 질환 특이적으로 증가되는 것을 최초로 보고 함.
- 전사체 분석을 기반으로 알츠하이머 질환 모델 마우스 혈액과 알츠하이머 환자의 뇌조직과 혈액에서 변화하는 COVID-19 수용체인 *Ace2* 유전자를 직접비교하여 *Ace2* 유전자가 알츠하이머 질환에서 증가 되는 것을 최초로 제시
- COVID-19 수용체인 *Ace2*의 유전자의 발현이 노년층의 알츠하이머 질환 환자들에게서 증가되는 연구에 대한 보고는 현재까지 없다.
- 본 연구 결과는 노년층에서 높은 치사율을 보이고 있는 COVID-19 진단에 대한 다각적인 접근방법에 대한 기초 자료를 제공 한다. 예를 들면 퇴행성 뇌질환을 기저 질환으로 가지고 있는 노년층에 대한 다각적인 진단 접근 방법을 제시하는 자료로서 활용 될 수 있음이 기대 됨.
- 이는 현재 COVID-19 pandemic상황에서 뇌질환을 가지고 있는 노년층에 대한 새로운 COVID-19 진단 및 감염자 (뇌질환을 기저질환으로 가지고 있는 노년층)에 대한 진단 및 치료 전략에 중요한 정보를 제공.

2. 연구내용 그림 설명



[그림1] RNA-seq분석을 통한 COVID-19 수용체 유전자 발현 동정

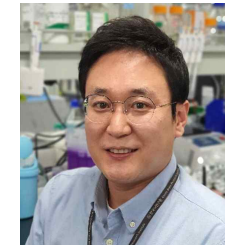




[그림2] 알츠하이머 환자의 뇌조직과 말초혈액단핵세포에서 특이적으로 증가하는 *Ace2* and *Ace1* 유전자 발현 변화 규명

3. 연구자(주재열 선임연구원, 교신저자) 이력사항

1. 인적사항



- 이 름 : 주 재 열
- 소 속 : 한국뇌연구원 퇴행성 뇌질환연구그룹
- 전 화 : 053-980-8412
- E - mail : joojy@kbri.re.kr

2. 학력 및 경력사항

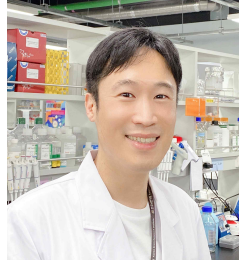
- 2016. 12 ~ 현재 한국뇌연구원 퇴행성 뇌질환연구그룹 선임연구원
- 2016. 10 미국 University of Texas Southwestern Medical center 박사후 연구원
- 2012 일본 동경대학교 의학계연구과 박사

3. 전문 연구분야

- 뇌질환에서 Enhancer RNA 및 non-coding RNA 기능연구
- 유전체 분석을 통한 뇌질환 유발 유전자의 Genetic variation 과 기능 연구
- 전사체 분석을 통한 신경세포내의 enhancer RNA의 유전자 조절 메커니즘 및 생체내에서의 기능 연구

3. 연구자(임기환 연구원, 제1저자) 이력사항

1. 인적사항



- 이 름 : 임 기 환
- 소 속 : 한국뇌연구원 퇴행성뇌질환연구그룹
- 전 화 : 053-980-8415
- E - mail : khlim@kbri.re.kr

2. 학력 및 경력사항

- 2018 ~ 현재 한국뇌연구원 연구원
- 2016 ~ 2018 아주대학교 약학대학 연구조교수
- 2015 ~ 2016 아주대학교 약학대학 박사후연구원
- 2015 차의과학대학교 의생명과학과 박사

3. 전문 연구분야

- GWAS를 통한 뇌질환에서 Genetic variation 연구
- 뇌질환에서 Enhancer RNA 및 non-coding RNA 기능연구
- 뇌질환 특이적 단백질분해조절기전 연구