

 <b>한국뇌연구원</b> Korea Brain Research Institute	<h1>보도자료</h1>	
<b>‘20.05.19(화) 석간(온라인 ‘20.05.19(화) 오전 9시 이후)부터 보도하여 주시기 바랍니다.</b>		
(자료문의) 퇴행성 뇌질환 연구그룹 주재열 선임연구원(053-980-8412, joojy@kbri.re.kr)		

## 알츠하이머 질환의 새로운 마커 유전자 발견

- 한국뇌연구원 주재열 박사 연구팀, 국제 학술지 발표  
- 알츠하이머 특이적 단백질 발견, 치매 진단키트로 활용 기대

- 한국뇌연구원(KBRI, 원장 서판길)은 주재열·임기환 박사가 알츠하이머병 환자의 혈액에서 특이적으로 증가하는 유전자(Ube2h)를 최초로 발견했다고 19일 밝혔다.
  - 연구결과는 국제분자과학저널(IJMS) 5월 특별호(Special Issue)에 게재되었으며, 논문명과 저자는 다음과 같다.
    - \* (논문명) 혈액내 순환 유비퀴틴 접합 유전자 Ube2h를 통한 알츠하이머 질환의 진단 예측 가능성에 대한 연구
    - \* (저자) 임기환(제1저자), 주재열(교신저자)
- 우리 몸은 항상성을 유지하기 위해 지속적으로 단백질을 생성하고 분해한다. 세포 내 단백질은 수명이 다하거나 문제가 생기면 유비퀴틴화\*를 통해 표지되고 프로테아좀\*이라는 세포 소기관에 의해 분해된다. 이 과정이 제대로 이뤄지지 않으면 불필요한 단백질이 세포 내에 계속 쌓여서 암 같은 질환을 유발한다.
  - ※ 유비퀴틴화(ubiquitination) : 유비퀴틴(76개 아미노산으로 이뤄진 작은 단백질)이 다른 단백질에 붙는 과정
  - ※ 프로테아좀(proteasome) : 세포 내 단백질을 분해하는 커다란 단백질 복합체
- 단백질의 유비퀴틴화에는 E1, E2, E3 세 가지 효소가 연쇄적으로 작용하는데, 이 중에서도 E2는 체내에 약 40여개 존재한다. 게놈 프로젝트로 밝혀진 인간의 유전자 개수가 총 3만여 개임을 감안하

면 E2는 매우 적은 양으로 존재하면서 체내 단백질 분해 조절에 관여하는 핵심 유전자이다. 최근에 E2 효소들의 과발현이 퇴행성 뇌질환에 관여할 것이라 보고되어 왔지만, 구체적으로 어떤 효소가 관련 있는지는 아직 밝혀진 바가 없었다.

- 연구팀은 전사체 분석기법을 통해 알츠하이머 질환 환자의 유전자 발현량을 분석한 결과, E2 효소군에 속하는 Ube2h\*라는 유전자가 혈액에서 특이적으로 증가함을 발견하였다. 알츠하이머 질환이 유발된 마우스의 혈액에서도 같은 변화를 확인하였다.
  - ※ Ube2h(Ubiquitin-conjugating enzyme E2 H) : 단백질의 유비퀴틴화에 관여하는 단백질로, 유비퀴틴 접합효소인 E2의 효소 중 하나이다.
- 한편, 정상세포에서 Ube2h 유전자의 발현을 인위적으로 억제시켰을 때 기존에 알츠하이머 질환의 원인 단백질로 알려진 타우, 파킨 등의 발현에는 큰 변화가 없었다. 이는 Ube2h 유전자가 아직 밝혀지지 않은 알츠하이머 유발 단백질 발현을 조절할 수 있으며, 새로운 알츠하이머 질환 특이적 마커가 될 수 있음을 시사한다.
- 본 연구는 유비퀴틴화 효소와 퇴행성 뇌질환의 상관관계를 밝히고, 나아가 알츠하이머 치매 진단을 위한 바이오마커를 제시하였다는 데 의의가 있다. 현재 혈액에서 Ube2h 유전자를 검출하여 알츠하이머 진단·치료용으로 활용하기 위한 특허를 출원했으며, 향후 기술이전을 통해 혈액 내 Ube2h를 표적마커로 하는 치매 진단키트를 개발할 예정이다.
- 한국뇌연구원 주재열 박사는 “차세대 염기서열 분석법을 활용해 알츠하이머 질환 특이적으로 변화하는 유전자를 발견하고, 이를 빅데이터화하여 활용하고자 한다”며 “연구계에는 후속연구를 위한 플랫폼을 제공하고, 산업계에서는 정확하고 신속한 치매 진단 및 치료 타겟으로 활용하기를 바란다”고 밝혔다.

□ 본 연구는 과학기술정보통신부가 지원하는 한국뇌연구원 기관고유사업(20-BR-02-13), 한국연구재단 기본연구사업(2019R1F1A1059595), 교육부 개인기초연구(2017R1D1A1B03030741) 과제의 도움으로 수행되었다.

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

(붙임) 사진자료



【사진1】 (우측부터) 주재열 선임연구원, 임기환 연구원이 알츠하이머병 환자의 유전자 염기서열 분석결과를 관찰하고 있다.



【사진2】 (우측부터) 주재열 선임연구원, 임기환 연구원이 알츠하이머병 환자의 혈액에 존재하는 유전자 증폭실험을 수행하고 있다.

# 1. 연구의 주요 내용

## □ 논문명, 저자정보

논문명	Predictive Potential of Circulating Ube2h mRNA as an E2 Ubiquitin-Conjugating Enzyme for Diagnosis or Treatment of Alzheimer's Disease
저널명	International Journal of Molecular Sciences (국제 분자과학 저널)
저자정보	임기환(제1저자), 주재열(교신저자)

## □ 논문의 주요 내용

### 1. 연구 배경

- 1977년 암환자에게서 순환 핵산(circulating nucleic acid)의 존재를 밝혀낸 이후 1990년대 후반부터 2000년대 초반 실시간 중합효소 연쇄반응 (Real-time PCR)의 기술발전으로 혈액에 존재하는 다양한 순환 메신저RNA(circulating mRNA)의 존재가 보고됨. 같은해 생어(sanger) 염기서열 분석을 시작으로 1990년대 파이로 시퀀싱 (pyrosequencing), 현재는 차세대 염기서열 분석법인 NGS기법을 통해 조직, 세포, 혈액 등에서 다이나믹하게 변화하는 유전자들의 동정이 가능함.
- 그 중 전사체(transcriptome) 분석법은 생물정보학에 기초하여 조직이나 세포안의 전체 유전자 발현량 정보 및 유전자간의 발현 차이를 정확하게 비교할 수 있는 기법임.
- 세포 내에 존재하는 대부분의 단백질은 일련의 유비퀴틴화 효소반응(E1-E2-E3)에 의하여 유비퀴틴(ubiquitin) 단백질의 표지과정을 거쳐 최종적으로 프로테아좀(proteasome)이라는 세포소기관에 의해 분해가 이루어짐. 최근 진행된 연구들에 따르면, 이러한 유비퀴틴화 효소들의 과발현이 특정 질환과 밀접하게 연관되어 있다고 보고됨.
- Ube2h 유전자는 E2 효소속에 속하며, 인간은 약 40여종의 E2 효소 유전자를 가지고 있다고 보고되어있음. 인간게놈프로젝트를 통하여 현재 인간이 가지고 있는 총 유전자의 수가 30,000여개라고 추정되는 가운데, 40개의 효소가 30,000여개의 유전자가 발현하는 단백질의 분해를 조절한다고 예상할 수 있으며, 이를 통해 Ube2h 유전자가 단백질 분해 매커니즘의 핵심 유전자라고 생각할 수 있음.
- 그러나 Ube2h와 퇴행성 뇌질환인 알츠하이머 질환과의 연구에 대한 보고는 현재까지 없으며, 더욱이 뇌질환 특이적으로 변화되는 순환 메신저RNA에 대한 연구 또한 보고되어지고 있지 않음.
- 본 연구는 전사체 분석기법을 통하여 순환 Ube2h mRNA가 알츠하이머 환자의 혈액에서 특이적으로 증가하는 것을 처음으로 동정해 내었고 알츠하이머 모델의 마우스의 뇌 조직에서도 UBE2H의 단백질의 변화를 확인함.

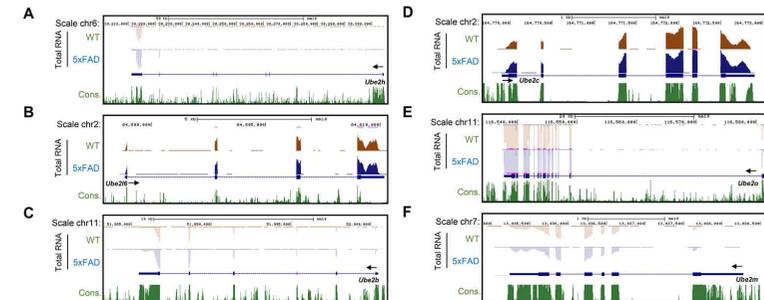
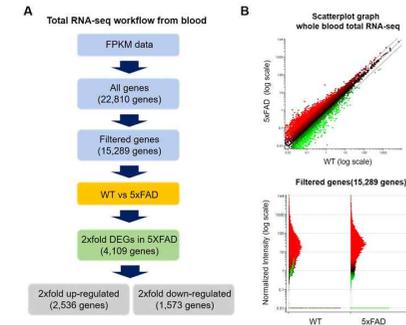
### 2. 연구 내용

- 신경세포에서 다양한 Ube2 subfamily들이 발현됨을 RNA-seq을 통하여 확인함.
- 실시간 역전사 중합효소 연쇄반응(RT-qPCR) 실험을 통하여 정상군의 마우스와 알츠하이머 모델 마우스의 대뇌피질에서는 Ube2 subfamily들의 유전자 발현이 많이 발현됨이 확인 되었지만 발현의 변화는 없었음.
- 그러나 혈액에서 얻은 RNA를 기반으로 역전사 중합효소 연쇄반응(RT-qPCR)실험을 수행한 결과 오직 Ube2h의 유전자만이 알츠하이머 모델 특이적으로 증가됨을 확인함.
- 혈액에서 얻은 RNA를 이용하여 RNA-seq을 수행하여 다양한 Ube2 subfamily들이 발현됨을 확인하는 동시에 완벽하게 가공된 circulating Ube2h mRNA를 동정하였으며 알츠하이머 질환에서 특이적으로 그 발현이 증가됨을 다시 확인함.
- UBE2H 단백질이 AD 모델 마우스의 뇌조직에 과발현되어 있음을 확인하였고, 인위적으로 UBE2H 단백질을 정상세포에서 과발현 시켰을 경우, AD를 유발하는 단백질들의 발현에는 전혀 영향을 미치지 않았음. 이는 UBE2H가 TAU나 PARKIN 같은 뇌질환을 일으키는 단백질과는 다른 새로운 AD 특이적 단백질이 될 수 있을 것이라고 보여주는 결과임.
- 알츠하이머 환자의 말초혈액단핵세포(PBMC)에서 분석된 마이크로 어레이 데이터를 기반으로 재분석 한 결과 알츠하이머 환자에서도 Ube2h의 유전자의 발현이 특이적으로 높음을 확인함.

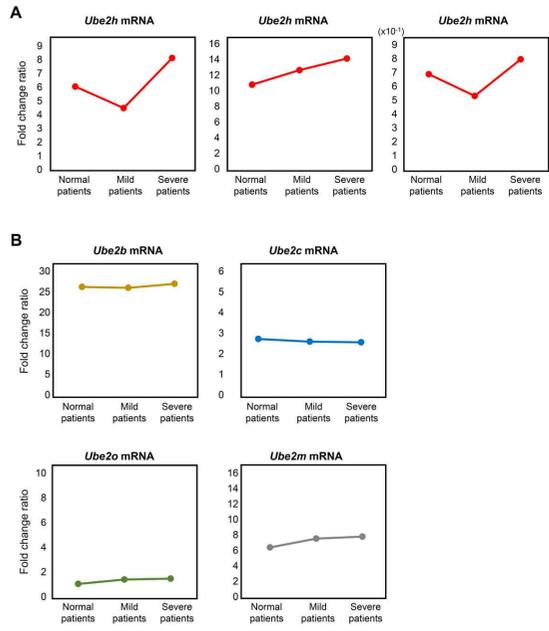
### 3. 연구 성과 및 기대효과

- 알츠하이머 질환 특이적으로 증가되는 순환 메신저 RNA를 최초로 발견함.
- 전사체 분석을 기반으로 알츠하이머 질환 모델 마우스 혈액과 알츠하이머 환자의 혈액에서 변화하는 유전자를 직접비교하여 Ube2h의 유전자가 알츠하이머 질환에서 유의성 있게 증가 되는 것을 최초로 제시함.
- 현재 Ube2h와 알츠하이머 질환 진단활용에 대한 특허는 출원 완료, 현재 특허 등록절차 중에 있으며 이후 기술이전 등을 통하여 알츠하이머 진단키트 시장에서의 활용이 기대됨.
- Worldwide Targeted Protein Degradation Market(2020~2030) 조사에 따르면, 유비퀴틴화 효소 관련 연구가 향후 질환 특이적 치료제로서 가장 각광을 받을 것이라고 예상되며, 향후 퇴행성신경 치료제로서의 개발이 활발해 질것으로 기대됨에 따라 이를 이용한 퇴행성뇌질환 치료 전략에 중요한 정보를 제공함.

# 2. 연구내용 그림 설명



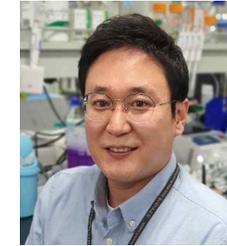
[그림1] RNA-seq분석을 통한 알츠하이머 모델 마우스에서 혈액 특이적으로 증가하는 Ube2h 유전자 발현 규명



[그림 2] 알츠하이머 환자의 말초혈액단핵세포에서 특이적으로 증가하는 Ube2h 유전자 발현 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 단백질분해 조절기전 연구