

2018.10.25.(목) 조간부터 보도하여 주시기 바랍니다.

(온라인 2018.10.24.(수) 오전 9시 이후 보도 가능)

발송 한국뇌연구원 홍보협력팀 (053-980-8232)
문의 한국뇌연구원 허향숙 책임연구원 / 김정연 선임연구원
(053-980-8310, sookhoe72@kbri.re.kr / 053-980-8311)

치매 원인 뇌염증 억제 물질 찾았다

- 한국뇌연구원 허향숙 박사팀, 해외 학술지 발표
- 도파민 연관된 대뇌 면역반응 밝혀...치료제 개발 기대

□ 한국뇌연구원(원장대행 임현호)은 허향숙 책임연구원이 주도한 한미 공동연구팀이 알츠하이머 치매의 주요 원인인 뇌염증을 억제하는 신물질을 확인했다고 24일 밝혔다.

□ 연구결과는 국제학술지 '신경염증저널(Journal of Neuroinflammation)' 11월호에 게재되며, 논문명과 저자는 다음과 같다.

* 논문명 : The small molecule CA140 inhibits the neuroinflammatory response in wild-type and a mouse model of AD

* 저자 정보 : 이주영(제1저자, 한국뇌연구원), 남진한, 남영표, 남혜연, 윤광호(공동저자, 한국뇌연구원), 고은화, 김상범(공동저자, DGMIF), Mahealani R. Bautista, Christina C. Capule, Takaoki Koyanagi, Geoffray Leriche(공동저자, USCD), 최환근(공동저자, DGMIF), Jerry Yang(공동저자, UCSD), 김정연(공동교신저자, 한국뇌연구원), 허향숙(교신저자, 한국뇌연구원)

□ 최근 뇌의 면역반응으로 생기는 염증, 즉 뇌염증이 치매와 같은 퇴행성뇌질환과 관련이 깊다는 사실이 밝혀지고 있다. 특히 뇌염증을 일으키는 미세아교세포가 지나치게 활성화되면 신경 손상과 기억력 퇴화를 일으키기 때문에, 뇌염증과 미세아교세포를 조절하는

방법은 퇴행성뇌질환의 치료 전략 개발에 매우 중요하다.

* 미세아교세포(Microglial Cell) : 중추신경계 조직을 지지하며 신경세포(뉴런)의 항상성을 유지함.

○ 세계적으로 치매환자가 급증하고 있지만, 치매치료제를 개발하려는 글로벌제약회사들의 노력은 아직 뚜렷한 성과를 내지 못하고 있다.

연도	이름	회사
2012	바피네주맙(Bapineuzumab)	화이자
2016	솔라네주맙(Solanezumab)	릴리
2018	베루베세스타트(Verubecestat)	MSD

<최근 주요 다국적 제약회사의 치매치료제 임상 실패 사례>

□ 연구팀은 알츠하이머병 마우스 등 실험동물에게 'CA140'이라는 신물질을 투여한 결과 뇌에서 미세아교세포의 활성도가 낮아지고, 뇌염증 반응도 억제된다는 사실을 발견하였다.

* CA140 : 홍분성 신경조절물질인 도파민의 구조를 기본으로 합성한 저분자 화합물로, 미국 UC샌디에이고(샌디에고 캘리포니아주립대)의 제리 양 교수가 7년 전 처음 만들.

□ 연구팀은 먼저 뇌염증 마우스에 CA140을 처리한 결과 미세아교세포 내에서 면역반응의 신호물질인 사이토카인* 수치가 감소한 것을 확인하였다. 또한, 알츠하이머병 마우스에도 2주 동안 매일 CA140을 주입한 결과 치매 단백질로 잘 알려진 아밀로이드 베타가 일으키는 뇌염증 또한 억제된 것을 밝혀냈다.

* 사이토카인(Cytokine) : 신체의 방어체계를 제어하고 자극하는 신호물질로 뇌염증 유발에 관여한다.

○ 뇌 속에 아밀로이드 베타 단백질이 과도하게 쌓이면 면역기능을 담당하는 미세아교세포가 비정상적으로 활성화되면서 뇌염증이 일어나고, 결국 기억력이 퇴화되고 치매 같은 퇴행성뇌질환이 발병하게 된다. 도파민 수용체가 세포 수준에서 뇌염증을 조절하는 자세한 분자기전을 밝혀내고 억제 약물까지 찾아낸 것은 이번이 처음이다.

- 허향숙 책임연구원은 “본 연구는 미세아교세포에서 CA140라는 물질이 도파민 수용체의 기능을 조절하여 뇌염증을 억제한다는 사실을 밝혔다는 데 의의가 있다”며 “향후 알츠하이머병 등 신경염증 질환의 새로운 치료제를 개발하는데 사용할 수 있을 것으로 기대된다”고 밝혔다.

- [붙임] 1. 논문의 주요내용
2. 연구결과의 개요
3. 연구자(허향숙 박사) 이력사항
4. 연구자(김정연 박사) 이력사항. 끝.

1. 논문의 주요 내용

□ 논문명, 저자정보

논문명	The small molecule CA140 inhibits the neuroinflammatory response in wild-type and a mouse model of AD
저널명	Journal of Neuroinflammation
저자정보	이주영(제1저자, 한국뇌연구원), 남진한, 남영표, 남혜연, 윤광호 (공동저자, 한국뇌연구원), 고은화, 김상범, (공동저자, DGMIF), Mahealani R. Bautista, Christina C. Capule, Takaoki Koyanagi, Geoffray Leriche (공동저자, USC), 최환근 (공동저자, DGMIF), Jerry Yang (공동저자, USC), 김정연 (공동교신저자, 한국뇌연구원), 허향숙 (교신저자, 한국뇌연구원)

□ 논문의 주요 내용

1. 연구의 필요성

- 최근 들어 뇌염증이 Neurodegenerative disease에 밀접한 관련이 있다고 많이 알려지고 있으나, 그에 따른 정확한 분자기전은 밝혀지지 않았다.
- Dopamine receptor들이 중추신경계의 면역에 중요하게 관여하는 교세포에 많이 발현되고 뇌염증에 영향을 미친다는 보고는 있으나 자세한 기전은 알려지지 않았다.

2. 연구 내용

- 본 연구팀은 미국의 USC 대학의 Jerry Yang교수팀이 dopamine구조를 포함하여 새로이 합성한 small molecule인 CA140가 LPS에 의해 유도되는 뇌염증을 억제하는 것을 확인하였다.
- 더 나아가, CA140가 치매의 주요한 원인으로 알려져 있는 아밀로이드 베타의 독성으로 인해 유도되는 뇌염증 또한 억제함을 확인하였다.

3. 연구 성과 및 기대효과

- CA140를 새로운 뇌염증 저해제로 사용될 수 있으리라 사료됨.
- 본 연구를 통해 CA140가 dopamine receptor에 직. 간접적으로 어떻게 뇌염증 억제에 영향을 미치는지를 확인함.

2. 연구 결과 개요

1. 연구배경

- Immune system이 치매와 같은 퇴행성뇌질환에 중요한 역할을 한다는 보고들이 증가하고 있음. 따라서, 뇌염증에 관여하는 Glial activation 또는 Glial inactivation을 조절하는 약물이나 그에 따른 분자기전을 밝힌다면 퇴행성뇌질환의 새로운 치료전략을 제공하리라 사료됨.
- 최근 들어 Dopamine 또는 Dopamine receptor들이 뇌염증에 영향을 미친다고 알려져 있으나, 그에 따른 정확한 분자기전은 아직 밝혀지지 않음.

2. 연구내용

- Dopamine 구조를 포함하여 새로이 합성된 CA140를 처리한 BV2 microglial cell에서 뇌염증에 관여하는 cytokine level들이 줄어듦을 확인함. 더 나아가 CA140가 뇌염증을 억제할 때 dopamine D1 receptor가 관여하여 뇌염증을 저해함을 확인함.
- CA140를 처리한 BV2 microglial cell에서 ERK/STAT3 signaling을 통해 뇌염증을 억제함을 확인함.
- LPS 유도 뇌염증 동물모델에서 CA140를 처리한 결과 Microglial activation 및 뇌염증 반응이 줄어듦을 확인함. 이에 더불어 알츠하이머 병인으로 잘 알려져 있는 아밀로이드 베타에 의해 유도되는 뇌염증 또한 알츠하이머병 동물모델에 CA140를 처리한 경우 Microglial activation이 줄어듦을 확인함.

3. 연구성과 및 기대효과

- Dopamine 수송체가 뇌염증에 중요한 역할을 함을 새롭게 제시함.
- Dopamine구조를 지닌 CA140가 뇌염증 치료제로 사용될 새로운 가능성 제시.
- CA140의 뇌염증 억제 약물로써의 사용가능성에 대해 미국 특허 출원 준비 중임.

3. 연구자 허향숙 책임연구원(교신저자) 이력사항

1. 인적사항



- 이름 : 허향숙
- 소속 : 한국뇌연구원 뇌질환연구부
- 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

2. 학력 및 경력사항

- 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

4. 연구자 김정연 선임연구원 [교신저자] 이력사항

1. 인적사항



- 이름 : 김정연
- 소속 : 한국뇌연구원 뇌질환연구부
- 전화 : 053-980-8311
- e-mail : jykim@kbri.re.kr

2. 학력 및 경력사항

- 2017 ~ 현재 한국뇌연구원 퇴행성뇌질환연구실 선임연구원
- 2017 ~ 2017 기초연구원 (IBS), post-doc
- 2012 ~ 2016 한국과학기술연구원 (KIST), post-doc
- 2011 ~ 2011 이화여자대학교, 연구교수
- 2008 ~ 2011 서울대학교, post-doc
- 2008 서울대학교 (박사)

3. 전문 연구분야

- 퇴행성 뇌질환 치료제 개발
- 퇴행성 뇌질환에서 인지기능 및 신경회로 연구