

2019.11.13(수) 조간부터 보도하여 주시기 바랍니다.

(온라인 2019.11.12(화) 오전 9시 이후 보도 가능)

홍보 담당	홍보협력팀 이샘물 (053-980-8232)	자료 문의	치매 연구그룹 김형준 책임연구원 (053-980-8380, kijang1@kbri.re.kr)
-------	-----------------------------	-------	---------------------------------------------------------

## 치매의 새로운 신경퇴행 기전 규명

- 한국뇌연구원 김형준·이신려 박사, 국제학술지 ‘오토파지’ 발표  
- 비정상 단백질 제거를 표적으로 하는 치매 치료제 기대

□ 한국뇌연구원(KBRI, 원장 서관길)은 김형준·이신려 박사와 순천향대 김기영 교수 등이 참여한 국내 연구팀이 치매와 루게릭병 발병 과정에서 일어나는 신경세포 사멸을 억제하는 새로운 분자기전을 밝혔다고 12일 발표했다.

○ 연구결과는 국제 학술지 ‘오토파지(Autophagy, IF=11.059)’ 11월 호에 게재되었으며, 논문명과 저자는 다음과 같다.

\* 논문명 : TDP-43 단백질병증에서 PTK2에 의한 UPS 저해 기전 조절(PTK2/FAK regulates UPS impairment via SQSTM1/p62 phosphorylation in TARDBP/TDP-43 proteinopathies)

\* 저자 정보 : Shinrye Lee(제 1저자), Yu-Mi Jeon, Sun Joo Cha, Seyeon Kim, Younghwi Kwon, Myungjin Jo, You-Na Jang, Seongsoo Lee, Jaekwang Kim, Sang Ryong Kim, Kea Joo Lee, Sung Bae Lee, Kiyoun Kim\*, Hyung-Jun Kim\*(교신저자\*)

□ 치매나 루게릭병 환자의 신경세포에는 TDP-43\* 단백질을 포함하는 비정상적인 응집물이 자주 발견되는데, 이 응집물이 축적되면 손상된 단백질이나 불필요한 단백질을 제거하는 세포내 단백질 품질 조절시스템(UPS)의 손상을 일으켜 신경 퇴행을 일으킨다.

\* UPS(Ubiquitin proteasome system) : 단백질 품질 조절(단백질이 원래 기능을 유지할 수 있도록 비정상 단백질을 제거하거나 회복시키는 기전) 시스템의 일부로, 손상된 신경세

포 내 비정상 단백질을 분해함으로써 세포 사멸을 억제한다고 알려져 있다.

\* TDP-43 : RNA의 안정성과 기능 유지에 기여하는 단백질로서, 루게릭병(ALS), 전두엽 치매(FTD), 알츠하이머성 치매(AD) 등의 주요 병인 단백질로 알려져 있다.

□ 연구팀은 TDP-43에 의한 신경세포 퇴행을 억제할 수 있는 세가지 단백질(PTK2, TBK1, SQSTM1)의 역할을 새롭게 발견하고, 이들의 상호작용이 UPS 손상시 세포내 또 다른 단백질 품질조절시스템인 “자가포식 리소좀 경로(ALP)”를 강화시켜 신경세포의 퇴행 현상을 억제할 수 있음을 세계 최초로 증명하였다.

\* 자가포식 리소좀 경로(Autophagy Lysosome Pathway, ALP) : 세포내에서 필요 없는 소기관이나 일부를 리소좀을 통해 분해해 재활용하는 세포 내 청소부 역할 경로.

□ 본 연구는 다양한 치매와 루게릭병의 요인이 되었던 TDP-43 단백질에 의한 신경퇴행 증상을 회복시킬 수 있는 새로운 경로의 분자기전을 밝혀냄으로써, 향후 치매환자의 신경세포 내 축적된 비정상 단백질을 제거할 수 있는 새로운 치료 전략을 제시한 것으로 평가된다.

□ 한국뇌연구원 김형준 책임연구원은 “금번 연구결과는 기초연구 수준에서의 기전을 증명해낸 것으로, 치료법 개발을 위해서는 임상 수준에서 검증 과정이 필수적이다”며, “국내외 뇌은행, 병원과의 협력을 통해 실제 환자 조직에서의 검증을 위한 연구팀을 구성하고 후속 연구를 진행할 것”이라고 밝혔다.

□ 한국뇌연구원은 환자의 혈액 및 뇌조직을 활용한 병인 분석을 위해 지난 8월 영국 킹스칼리지런던 대학 치매연구센터(UK DRI)와 업무협약을 체결한 바 있으며, 내년부터 본격적인 인체뇌자원 기반의 검증 연구에 착수할 예정이다.

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



**[사진]** (우측부터) 한국뇌연구원 김형준 책임, 이신려 연구원, 순천향대학교 김기영 교수가 초파리 배양기에서 치매모델 초파리를 꺼내 관찰하고 있다.

# 1. 연구의 주요 내용

## □ 논문명, 저자정보

논문명	PTK2/FAK regulates UPS impairment via SQSTM1/p62 phosphorylation in TARDBP/TDP-43 proteinopathies
저널명	Autophagy
저자정보	Shinrye Lee, Yu-Mi Jeon, Sun Joo Cha, Seyeon Kim, Younghwi Kwon, Myungjin Jo, You-Na Jang, Seongsoo Lee, Jaekwang Kim, Sang Ryong Kim, Kea Joo Lee, Sung Bae Lee, Kiyoung Kim*, Hyung-Jun Kim*

## □ 논문의 주요 내용

### 1. 연구 배경

- TDP-43는 정상적인 세포에서는 주로 핵에 존재하는 단백질로, RNA의 transport, degradation, splicing 등에 관여하며 이를 통해 전사체의 안정성 유지에 기여한다. 신경 세포에서 TDP-43의 비정상적인 응집은 근위축성측색경화증(ALS, 루게릭 병), 전두 측두엽 치매(FTD)에서 주로 발견된다고 알려졌다. 최근에는 변연계 특이 노인성 TDP-43 뇌병증(LATE) 치매나, 가장 흔한 치매의 형태인 알츠하이머성 치매 환자의 뇌에서도 자주 발견된다는 것이 알려졌고 이것이 치매의 대표적인 증상인 인지 능력 저하 등과 연관되어 있다는 것이 밝혀졌다. 이를 통해 TDP-43가 치매에 주요한 원인 단백질 중 하나라는 것이 알려지게 되었으며, TDP-43가 어떻게 신경독성을 유발하는 가는 이 분야의 주요 관심사중 하나가 되었다.
- TDP-43 단백질 응집이 발견되는 여러 퇴행성 뇌질환의 또 다른 특징은 단백질 품질 조절 시스템의 붕괴로 인해 여러 비정상적인 단백질 응집이 관찰되는 것이나, TDP-43이 어떻게 단백질 품질 조절 시스템에 영향을 주는 가는 확실하지 않았다.

### 2. 연구 내용

- 이전 연구를 통하여 TDP-43가 과발현되는 초파리와 신경 세포에서 신경 독성이 나타나는 것을 확인하였으나, 그 정확한 기전은 밝혀지지 않았다. 이번 연구에서는 TDP-43의 과발현이 신경 세포에서 단백질품질조절에 중요한 역할을 하는 유비퀴틴 의존성 단백질 분해 시스템을 억제함을 최초로 증명하였다. 또, 이러한 유비퀴틴 의존성 단백질 분해 능력 저하가 TDP-43가 신경 독성을 일으키는 핵심적인 기전임을 보여 주었다.
- 이러한 발견을 바탕으로 유비퀴틴 의존성 단백질 분해 시스템 저해 독성을 억제하는 화합물들을 스크리닝 하였고, 이를 통해 PTK2라는 타이로신 인산화 효소의 저해제가 이러한 효과를 지닌다는 것을 알게 되었다.
- 이후 연구를 통하여 PTK2 효소가 억제되면 TDP-43 과발현에 의해 일어나는 신경 독성과 비정상 단백질의 축적이 모두 회복되는 것을 포유류 신경 세포주와 초파리 모델을 이용한 실험을 통하여 증명하였다.
- PTK2가 어떻게 유비퀴틴 의존성 단백질 분해 시스템 저해 독성을 조절하는 가를 분석하기 위해, 유비퀴틴 의존성 단백질 분해 시스템과 함께 단백질품질조절에 중요하다고 알려진 오토파지(자가포식) 기전에 초점을 맞추고 후속 연구를 진행한 결과, 유비퀴틴화 된 단백질을 오토파지 기전을 통하여 제거하는 데 중요한 역할을 한다고 알려진 SQSTM1의 인산화를 PTK2가 조절한다는 것을 밝혀내었다.

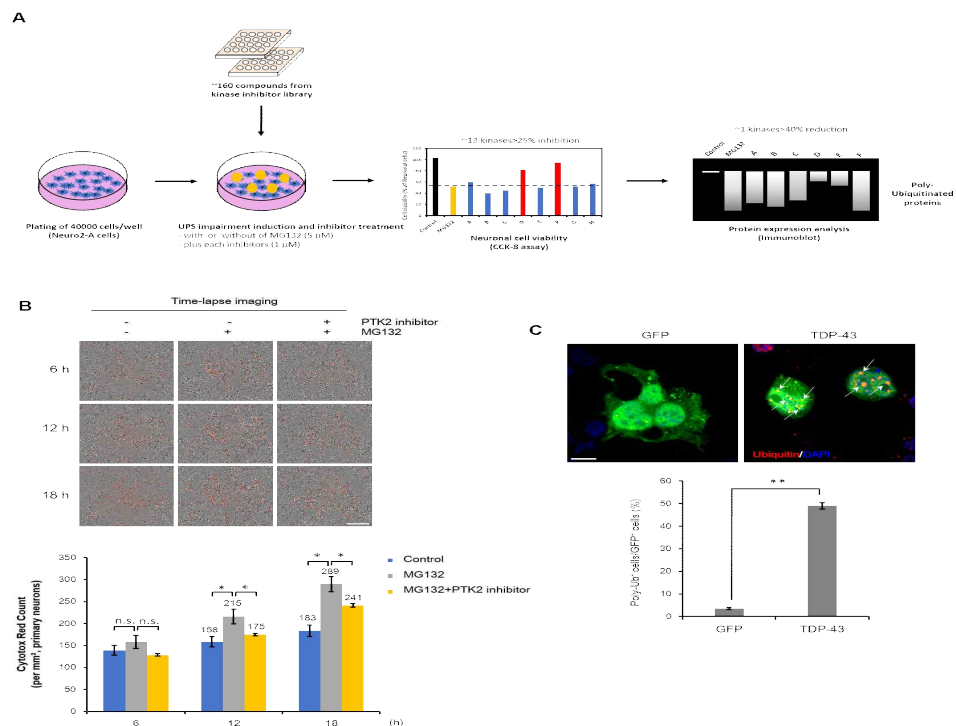
\* 오토파지 : 자가포식 작용으로 오래되거나 비정상적인 단백질 혹은 제 기능을 못하는 세포 내 소기관들을 분해하여 재활용하는 현상

- 이러한 SQSTM1의 인산화에는 TBK1이라는 또 다른 인산화 효소가 필수적 이었다. 이러한 실험 결과들을 통해 유비퀴틴 의존성 단백질 분해 시스템이 억제되었을 때, PTK2가 TBK1의 활성을 조절하여 SQSTM1의 인산화를 조절한다는 것을 알게 되었고, 이를 통해 유비퀴틴 의존성 단백질 분해 시스템과 오토파지 기전 사이의 상호 작용이 일어나게 된다는 것을 밝혔다.

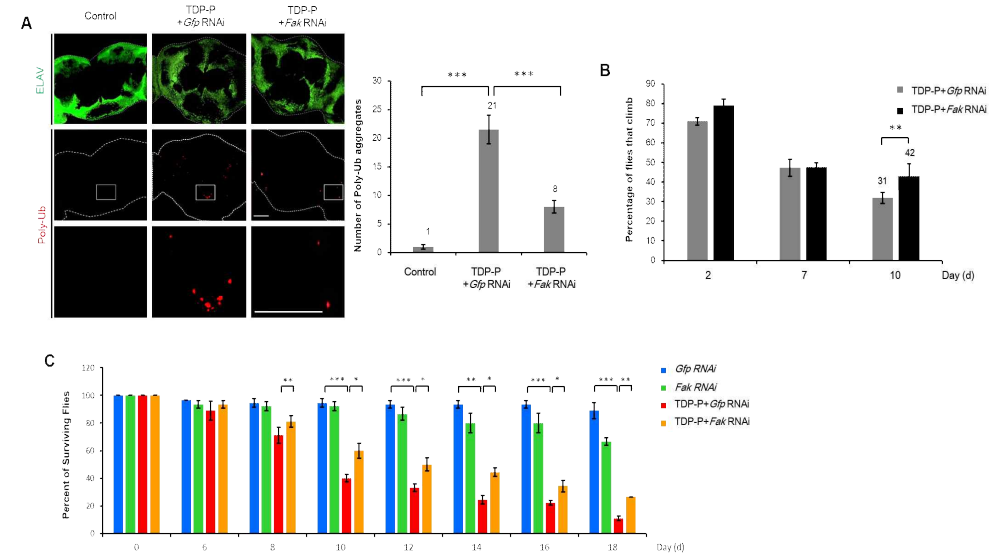
### 3. 연구 성과 및 기대효과

- 본 연구를 통해 치매 원인단백질 중 하나인 TDP-43에 의해 발생하는 단백질품질조절 이상이 PTK2-TBK1-SQSTM1 분자기전을 통해 조절될 수 있으며, 이를 통해 TDP-43 축적이 유도하는 신경 세포 사멸을 억제할 수 있음을 처음으로 밝혀 내었다. 따라서 신규 질환제어 표적기전으로 PTK2-TBK1-SQSTM1의 역할 규명과 동시에, 치매 및 관련 신경 퇴행성 질환의 새로운 치료제 개발을 위한 이론적 근거를 제시하였다.

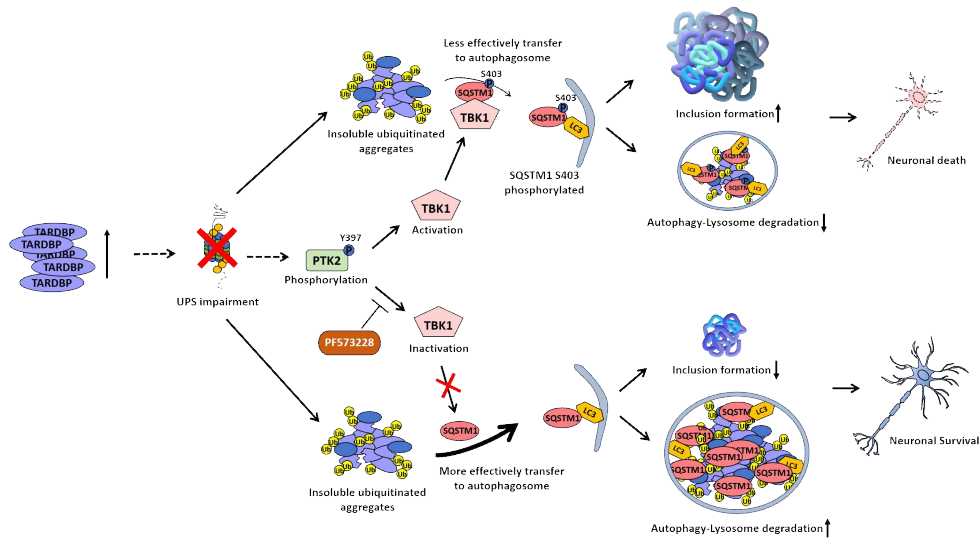
## 2. 연구내용 그림 설명



[그림1] 단백질 분해효소 저해제 스크리닝을 통한 신경독성 물질 발굴 및 TDP-43 단백질 병증 신경세포 모델 구축



[그림2] TDP-43 단백질 병증 초파리 모델에서 유비퀴틴 프로테아좀 시스템 손상에 의해 야기된 신경독성이 PTK2 저해제에 의해 완화되는 것을 확인



[그림3] TDP-43 단백질 병증 모델에서 유비퀴틴 프로테아좀 시스템 손상에 의해 야기된 신경독성은 PTK2-TBK1-SQSTM1 분자기작을 통해 조절하는 것을 확인

### 3. 연구자(김형준 책임연구원, 교신저자) 이력사항

#### 1. 인적사항



- 이 름 : 김형준
- 소 속 : 한국뇌연구원 치매 연구그룹
- 전 화 : 053-980-8380
- E - mail : kijang1@kbri.re.kr

#### 2. 학력 및 경력사항

- 2013 ~ 현재 한국뇌연구원 치매 연구그룹
- 2008 ~ 2013 미국 펜실베이니아 대학교 생명공학과, Post-Doc
- 2007 ~ 2008 서울대학교 미생물학과, Post-Doc
- 2007 서울대학교 미생물학과 박사 학위 취득

#### 3. 전문 연구분야

- 신경퇴행성 질환 병인 기전 정밀 분석을 통한 진단-치료 타겟 발굴
- 신규 퇴행성 뇌질환 동물 모델 개발 및 분석

### 3. 연구자(이신려 연구원, 제1저자) 이력사항

#### 1. 인적사항



- 이 름 : 이신려
- 소 속 : 한국뇌연구원 치매 연구그룹
- 전 화 : 053-980-8381
- E - mail : srlee@kbri.re.kr

#### 2. 학력 및 경력사항

- 2013 ~ 현재 한국뇌연구원 치매 연구그룹
- 2012 ~ 2013 경북대학교 치의과대학 미생물학교실 조교
- 2012 경북대학교 의과대학 의과학과 박사 학위 취득

#### 3. 전문 연구분야

- 퇴행성 뇌질환 발병기전 관련 연구