



2020. 8. 27.(목)

문의 : 담당자 연락처(02-880-2491)

연구단장/연구책임자 오동찬 교수(02-880-2491) / 교신저자
연구단/연구진 권 윤 연구원(02-880-2491) / 공동 제1저자

아밀로이드베타와 타우 응집체를 동시에 분해하는 천연물 기반 알츠하이머병 신약선도물질 발굴 - 아밀로이드베타와 타우 응집체를 분해하는 최초의 신규 물질 -

□ 개요

- 서울대학교(총장 오세정) 약학대학 오동찬 교수팀과 연세대학교(총장 서승환) 약학대학 김영수 교수팀은 공동연구를 통하여 인삼밭 뿌리 토양층에 서식하는 박테리아로부터 이전에 보고된 바가 전혀 없는 7각, 10각, 6각의 3개의 환형 구조로 이루어진 천연물의 구조를 규명하고, 이 물질이 알츠하이머 질환을 일으키는 아밀로이드베타와 타우 단백질의 응집체를 동시에 분해하고 알츠하이머병 치료효과가 있다고 보고하였다.
- 이 연구결과는 세계적으로 권위있는 학술지인 ‘앙케반테 케미 (Angewandte Chemie International Edition)’ 에 “Rhizolutin, a novel 7/10/6-tricyclic dilactone, dissociates misfolded protein aggregates and reduces apoptosis/inflammation associated with Alzheimer’s disease” 라는 제목으로 게재되었다 (제1저자: 서울대 권 윤, 연세대 신지수).

□ 연구배경 및 결과

- 알츠하이머병은 대중적 약물 치료제만 현재 판매되고 있으며 근원적 치료제 개발이 시급함에도 불구하고 임상 승인을 받은 물질이 전무하다. 과거 아밀로이드베타와 타우 단백질의 생성, 응집, 과인산화를 조절하는 합성의약품의 개발에 많은 자원과 노력이 집중되었으나 이와 같은 현상이 이미

인지기능 저하 이전에 나타나기 때문에 최근에는 Biogen의 Aducanumab (항체신약)과 같이 면역치료법을 사용한 단백질 제거(clearance)가 각광을 받고 있다. 아밀로이드베타와 타우 단백질 응집체를 이루어 뇌세포를 파괴하는 것으로 알려져 있는데, 단백질의 구조가 규명되어있지 않아 합성의약품 설계가 거의 불가능하다. 항체신약에 비하여 경구 투약, 낮은 단가 등의 장점이 있음에도 알츠하이머병의 합성의약품이 개발되기 어려운 이유이다.

- 연구진은 인삼밭에 서식하던 이 박테리아로부터 극미량 생산되는 이 신물질 (Rhizolutin 이라 명명)의 구조를 규명하고 생쥐 모델에서 유효성을 평가할 수 있는 물질량 확보를 위하여, 기존에 시도된 바가 없었던 6년근 인삼 가루를 박테리아 배지에 첨가하는 방법으로 생산량을 10배 증가시키는데 성공하였으며, 700 L에 달하는 대량 배양을 실시하였다. 또한, 핵자기 공명 분광법, 화학 반응, 분자 모델링 기법 등을 통하여 신규성 높은 Rhizolutin의 구조를 규명하였다.

□ 연구결과의 의미

- Rhizolutin은 아밀로이드 베타와 타우 단백질 응집체를 동시에 분해하는 최초의 신규 화합물로 **향후 알츠하이머 질병 극복을 위한 신약 개발에서 선도물질로서의 가치가 매우 높은 것으로 평가되고 있다.**
- 오동찬 교수는 “자연의 생명체가 생산하는 천연물은 인류 역사적으로 신약 개발의 근간이 되어 왔으나, 현재까지도 화학적으로 연구된 생명체는 극히 일부분이다. 따라서 미래에도 천연물로부터 지속적인 신약 개발을 기대할 수 있다. 본 연구에서 기존에 연구된 바가 거의 없는 인삼밭 뿌리 토양층 박테리아가 생산하는 물질을 연구하여 새로운 구조 골격을 가지는 물질 rhizolutin을 발견하였고, 세계 최초로 인삼 가루를 박테리아 배양에 활용하여 극미량으로 생산되는 물질의 생산량을 획기적으로 향상시키는데 성공하였기에 알츠하이머 질환과 관련된 활성 및 기전 연구를 수행할 수 있었다.” 고 말했다. 김영수 교수는 “글로벌 제약사의 알츠하이머병 신약 개발 키워드는 항체를 사용한 아밀로이드베타 또는 타우 단백질의 제거이다. 이번 연구는 두 가지 의미를 가지는데, 우선 항체로만 가능하다 생각

되는 단백질 제거를 화합물로도 할 수 있다는 가능성을 제시했다는 점과 아밀로이드베타와 타우를 동시에도 제거할 수 있다는 치료 전략을 입증했다는 점” 이라고 연구의 의의를 언급하였다.

□ 기타

- 본 연구는 한국연구재단 기초연구실지원사업/중견연구자지원사업/중점연구소지원사업 및 포스코청암재단 포스코사이언스펠로십의 일환으로 추진되었다.
- (교신저자) 오동찬, 김영수 교수, (제1저자) 권 윤, 신지수 박사



- [붙임] 1. 연구결과 2. 용어설명 3. 그림설명
4. 연구진 이력사항

연 구 결 과

Rhizolutin, a novel 7/10/6-tricyclic dilactone, dissociates misfolded protein aggregates and reduces apoptosis/inflammation associated with Alzheimer's disease

Yun Kwon, Jisu Shin, Kwangho Nam, Joon Soo An, Seung-Hoon Yang, Seong-Heon Hong, Munhyung Bae, Kyuho Moon, Yakdol Cho, Jiwan Woo, Keunwan Park, Kyeonghwan Kim, Jongheon Shin, Byung-Yong Kim, YoungSoo Kim,* and Dong-Chan Oh*

(Angewandte Chemie International Edition,
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/anie.202009294>)

인삼밭 뿌리 토양층에 서식하는 박테리아로부터 발견한 신규 천연물 Rhizolutin의 구조는 이전에 보고된 바가 없는 7각, 10각, 6각의 3개의 환형 골격으로 규명되었으며, Rhizolutin은 알츠하이머 질환을 일으키는 아밀로이드 베타와 타우 단백질의 응집체를 동시에 분해하여 뇌세포사멸과 뇌염증을 억제하여 알츠하이머병을 치료할 수 있다. 이러한 기전은 지금까지 항체신약으로만 접근 가능한 영역으로 인식되어왔고 두 가지 원인 단백질을 동시에 용해하는 경우는 없었기 때문에, 천연화합물인 Rhizolutin은 알츠하이머 질병 극복을 위한 신약개발에서 선도물질로서 가치가 매우 높은 것으로 평가된다.

용 어 설 명

1. 천연물

- 자연계의 생명체가 생산하는 저분자 화합물 (분자량 2,000 dalton 이하)로서 다양한 생리활성을 가지고 있어 직접 신약으로 개발되거나 신약개발을 위한 화합물의 구조적 모티브를 제공한다.

2. 알츠하이머병

- 알츠하이머병은 치매의 가장 흔한 원인 질환으로 발병 후 20년 이내에 환자가 사망하기때문에 초고령화 사회의 핵심 현안이다. 알츠하이머병의 주요 원인은 아밀로이드베타와 타우 단백질의 응집현상과 이에 따른 뇌세포 사멸로 인식되고 있으며 현재 글로벌제약사에서는 두 단백질 각각을 환자의 뇌에서 제거할 수 있는 항체 신약의 개발에 집중하고 있다. 한동안 아밀로이드베타와 타우 중 하나만 표적하여 약물개발을 해왔으나, 모든 약물이 임상 승인을 실패하면서 두 단백질을 모두 제어해야한다는 의견이 대두되고 있다.

3. 아밀로이드베타

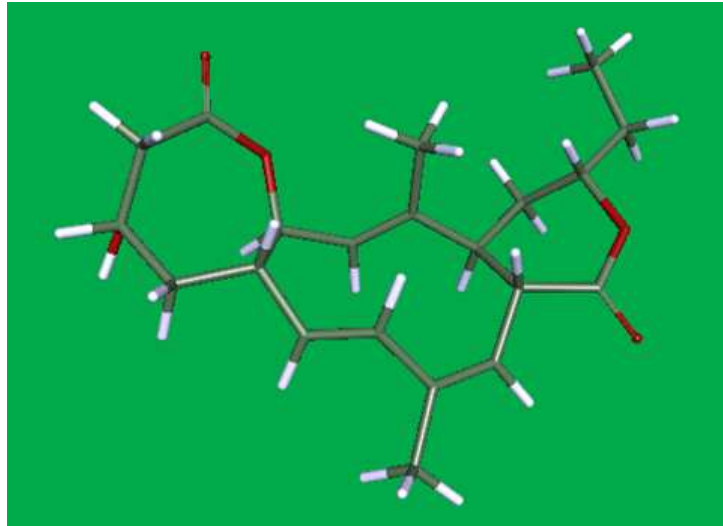
- 신경세포 막단백질에서 비정상적으로 생성되는 펩타이드로 아미노산 40 또는 42개로 이루어져 있다. 단량체는 독성이 없으나 응집현상에 의한 다량체(oligomer, plaque)가 뇌세포 사멸의 주요원인으로 연구되어있으며 알츠하이머병의 바이오마커이자 신약타겟이다. 오랜 기간 아밀로이드베타 생성과 응집 억제 약물이 임상에서 모두 실패하면서 병인으로서의 아밀로이드베타에 대한 회의적 의견이 많이 제기되었으나 최근 아밀로이드를 뇌에서 제거하는 항체신약인 아두카누맵(Biogen)이 임상3상을 성공적으로 마치고 내년 최초 허가를 기대하고 있어 다시 알츠하이머병의 원인 물질로 평가되고 있다.

4. 타우 단백질

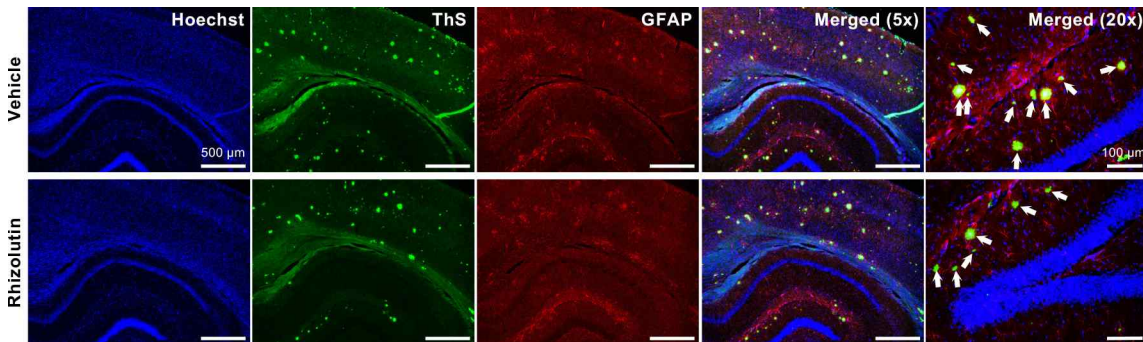
- 신경세포 내에서 미세소관을 안정화시켜주는 용도의 단백질이지만 미세소관에서 분리되고 과인산화를 거치면서 응집현상에 의한 다량체가 생성되며 뇌세포 사멸의 주요원인으로 연구되어있으며 알츠하이머병의 바이오마커이자 신약타겟이다. 아밀로이드베타 다음으로 가장 오래 연구된 신약 타겟이자 바이오마커이며, 아밀로이드베타와 마찬가지로 과인산화 및응집 억제 약물이 임상에서 모두 실패하면서 병인으로서의 아밀로이드베타에 대한 회의적 의견이 많이 제기되었으나 최근 항체신약이 임상1,2상에서 선전을 하고 있다.

그림 설명

Rhizolutin의 구조



인삼밭 뿌리 토양에 서식하는 박테리아가 생산한 물질로서 이전에 전혀 보고된 바가 없는 7각, 10각, 6각의 3개의 환형 구조로 이루어진 천연물이다.



알츠하이머병 형질전환 생쥐에 rhizolutin을 투약한 결과 생쥐의 뇌에서 아밀로이드베타(ThS 염색)과 활성화된 성상교세포(GFAP 염색)의 양이 감소하였다.

연구자 이력사항 [오동찬]

1. 인적사항

- 소 속 : 특이 환경 미생물 유래 생리활성물질
기초연구실 연구책임자
서울대학교 천연물과학연구소 소장
서울대학교 약학대학 제약학과 교수
- 전 화 : 02-880-2491
- E-mail : dongchanoh@snu.ac.kr



2. 학력

- 1992 - 1996 서울대학교 학사
- 1996 - 1998 서울대학교 석사
- 2001 - 2006 University of California-San Diego 박사

3. 경력사항

- 2006 - 2009 Harvard Medical School Research Fellow/Instructor
- 2009 - 현재 서울대학교 약학대학 제약학과 조교수/부교수/교수
- 2012 - 2017 Howard Hughes Medical Institute (HHMI) International
Early Career Scientist
- 2017 - 현재 차세대과학기술한림원 회원

4. 기타 정보

- HHMI International Early Career Scientist Award(2012)
- Americal Society of Pharmacognosy Jack L. Beal Award(2014)
- 대한약학회 젊은약학자상(2017)