



2020. 12. 29.(화)

문의 : 이웅휘 연구원(연구실 02-3668-7659)
연구책임자 장성호 교수 (02-740-8918) / 교신저자
대학원생 이웅휘 (연구실 : 02-3668-7659) / 제1저자

자폐성 장애 원인 유전자의 새로운 신경기능 저해 기전 규명 - 뇌 발달 관련 유전자, 신경전달물질분비 조절 기전 밝혀내 -

- 뇌신경세포에서 자폐성 뇌발달장애 원인 유전자의 기능 규명
 - 대뇌 신경세포에서 자폐성 뇌발달장애 원인 유전자로 알려진 SCAMP5와 NHE6가 직접적 상호작용을 통해 신경전달물질 분비를 조절하는 기전을 규명
 - SCAMP5와 NHE6는 자폐성 장애 이외에도 다양한 신경발달장애, 신경정신질환 및 신경퇴행성질환에도 크게 연관이 있는 단백질들이므로, 본 연구 결과가 다른 뇌신경 질병의 발병 기전을 이해하는데도 기여할 것임
- 유전체 연구로 밝혀진 자폐성 장애 원인 단백질들의 기능적 연계성 확인
 - 서로 다른 유전체 연구에서 밝혀진 자폐성 장애 원인 단백질들이 직접적 상호작용을 통해 신경전달물질 분비 기전을 통합적으로 조절한다는 것을 확인
 - 자폐성 장애 및 다양한 뇌신경 질병에서 유전체 연구로 밝혀진 돌연변이 유전자들이 기능적으로 연결되어 뇌신경활동을 통합적으로 조절할 가능성을 제시함

[붙임] 1. 연구결과 2. 용어설명 3. 그림설명

연구 결과

SCAMP5 plays a critical role in axonal trafficking and synaptic localization of NHE6 to adjust quantal size at glutamatergic synapses

Unghwi Lee, Chunghon Choi, Seung Hyun Ryu, Daehun Park, Sang-Eun Lee, Kitae Kim, Yujin Kim and Sunghoe Chang

(Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (PNAS), 20년 12월 28일 게재)

웹사이트 : <https://doi.org/10.1073/pnas.2011371118>

연평균 8%씩 환자수가 증가하고 있는 자폐증 등 뇌발달장애는 완벽한 기전 및 치료법이 알려지지 않아 연구가 지속적으로 진행되고 있다.

최근까지 자폐성 뇌발달장애는 대부분 다양한 유전자들의 돌연변이에 의한 신경세포의 시냅스 구조변이가 발병 원인으로 보고돼 왔다.

하지만 최근 연구 결과에서 시냅스 구조형성 및 조절 유전자가 아닌 신경전달물질 분비에 관여하는 단백질의 돌연변이가 자폐성 뇌발달장애의 원인으로 보고되었으나, 이러한 단백질들의 돌연변이가 어떤 기전을 통해 신경전달물질 분비를 저해하여 자폐증에서 발견되는 신경기능저하를 유도하는가는 전혀 알려져 있지 않았다.

서울대학교 의과대학 장성호 교수 연구팀은 자폐증 원인 단백질로 알려진 SCAMP5와 NHE6가 직접적 상호작용을 통해 뇌신경세포의 신경전달물질 분비를 조절한다는 기전을 규명했다. 뇌신경세포에서 두 단백질 간 상호작용의 억제 시 흥분성 신경세포의 신경전달물질인 글루타메이트의 분비량이 현저히 감소해 시냅스의 신경신호전달 및 생리학적 기능에 심각한 문제를

초래했다. 이는 SCAMP5와 NHE6 단백질의 돌연변이를 가진 자폐성 뇌발달 장애 환자들에게서 나타나는 신경기능이상인 두 단백질의 직접적 상호작용이 방해돼 발생하는 문제임을 시사하였다.

더불어 기존에는 서로 관련이 없는 것으로 알려졌던 두 가지 자폐증 원인 단백질들이 실제로는 대뇌 신경세포에서 직접적 상호작용을 통해 신경전달 물질 분비조절에 관여한다는 것이 밝혀졌으며, 이는 차후 자폐성 발달장애에 관여하는 다양한 단백질들의 기능을 개별적이 아닌 통합적인 측면으로서 연계연구를 통해 공통 기전을 규명해야 한다는 점을 제시하는 중요한 연구이다.

유전체 연구에서 밝혀진 다양한 자폐성 신경발달장애 관련 유전자들의 기능이 직·간접적으로 연결되어 뇌신경세포의 신경신호 전달 기능을 통합적으로 조절한다는 점을 제시하여 자폐증을 비롯한 여러 뇌발달장애 발병 기전을 새로운 시각에서 이해하는데 크게 기여하는 연구이다.

더욱, 본 연구에서 규명된 SCAMP5와 NHE6는 자폐증 뿐만 아니라 다양한 신경발달장애, 신경정신질환 및 신경퇴행성질환과도 연관이 있는 단백질로 알려져 있다. 특히, NHE6는 알츠하이머병과 관련된 아밀로이드 베타와 타우 단백질의 생성 과정, 발현 위치 및 제거 기전에도 중요하게 관여해 있는 것으로 알려져 있어 자폐증과 알츠하이머병의 연관성을 규명하는 연구에도 중요한 단서를 제공할 것이다.

이번 연구(교신저자 : 장성호 교수, 제1저자 : 이용휘 대학원생)는 한국연구재단 과학기술분야기초연구사업-중견연구, 뇌과학원천기술개발사업, 그리고 서울대학교 병원 의-치학 융합연구사업의 지원을 받아 수행되었고, 권위있는 국제학술지인 미국 국립과학원회보(Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, PNAS)에 2020년 12월 28일 자로 공개됐다.

용 어 설 명

1. 시냅스 (synapse)

- 시냅스는 신경세포들 사이에 형성되는 부분의 간극을 나타내는 용어이며 한 신경세포에서 다른 신경세포로 신경전달물질을 전달하는 부분이다.

2. 신경전달물질 (neurotransmitter)

- 신경전달물질은 한 신경세포가 다른 신경세포로 신경신호전달을 할 때 시냅스에 분비하는 화학물질이다.

3. 글루타메이트 (glutamate)

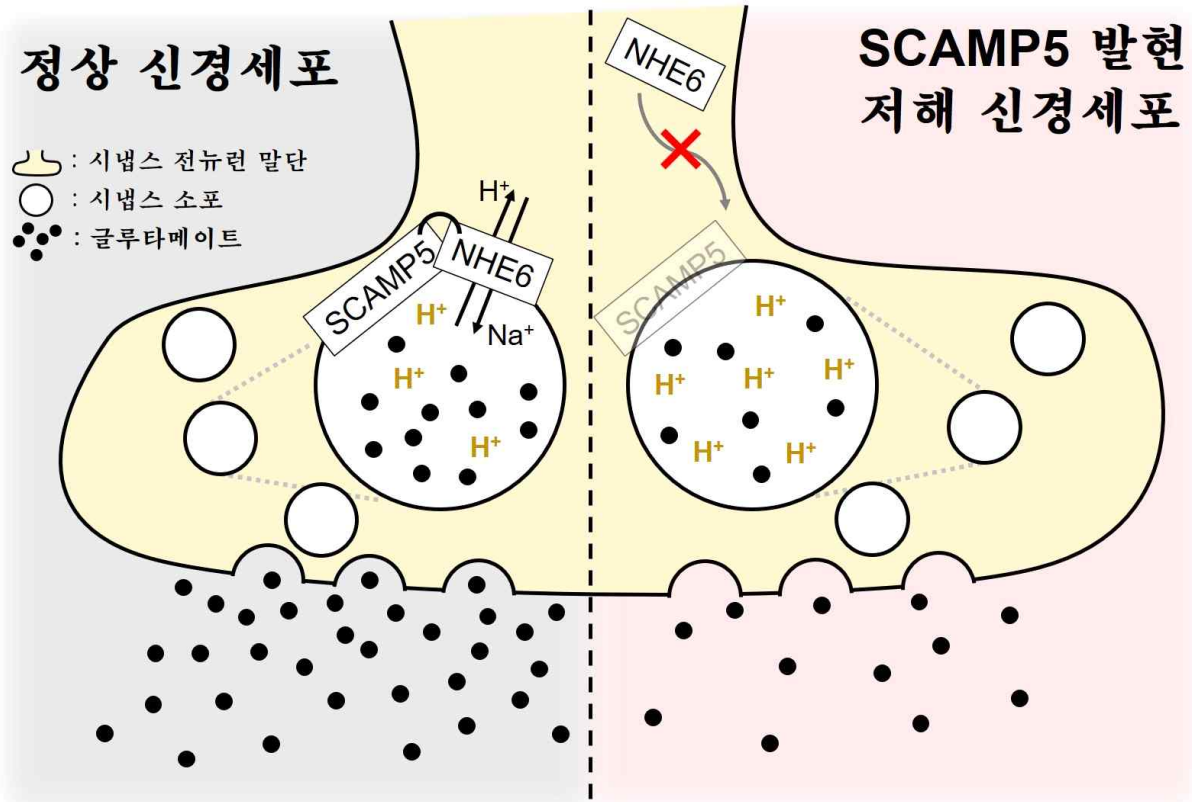
- 글루타메이트는 흥분성 신경세포에서 분비하는 대표적인 신경전달물질이다.

4. 흥분성 신경세포 (excitatory neuron)

- 뇌신경의 흥분성 특징을 유지하게하는 신경세포의 종류를 말하며 신경전달물질 중 글루타메이트를 분비하는 신경세포이다.

그림 설명

SCAMP5와 NHE6에 의한 새로운 신경전달물질 분비 조절 기전



정상 신경세포에서는 SCAMP5와 NHE6의 직접적 상호작용으로 두 단백질이 시냅스 소포에 발현하여 신경전달물질 분비를 정상적으로 조절하지만, SCAMP5 발현이 저해된 신경세포에서는 NHE6가 시냅스 소포에 발현하지 못하고 그로인해 시냅스 소포가 과산화되며 결국 흥분성 신경세포의 신경전달물질인 글루타메이트의 충전량이 감소하여 최종적으로 시냅스 전뉴런 말단의 글루타메이트 분비량이 감소하게 된다.