



2020. 12. 22.(화)

문의 : 화학부 박승범 교수 (02-880-9090)
연구단장/교신저자 박승범 교수(02-880-9090)
연구단 제1저자 신영희 연구교수(02-880-4373)

단백질 항상성 조절을 통한 신경세포사멸 저해

- 타우 단백질 관련 퇴행성 뇌질환 치료제 개발의 실마리 (표지논문)-

□ 치매, 파킨슨병과 같은 퇴행성 뇌신경 질환의 병변중의 하나인 타우 단백질의 응집을 저해하는 신규 약물 후보물질을 표현형 기반 스크리닝으로 발굴, 세포내 작용기작을 밝히고, 동물 모델에서 효능을 확인하여 퇴행성 뇌질환 치료제 개발에 실마리를 얻었다.

※ 타우 (Tau) 단백질: 신경세포 내부의 미세소관에 붙어 있는 단백질로써 타우가 비정상적인 이유로 미세소관에서 떨어져 나가게 되면 미세소관의 구조가 불안정해지게 되고 신경세포는 사멸에 이르게 된다.

□ 서울대학교(총장 오세정)는 자연과학대학 화학부 박승범 교수 연구팀이 퇴행성 뇌신경 질환 치료의 새로운 작용기전을 밝히고, 이를 조절하는 신규 신약 후보물질을 발굴함으로써 퇴행성 뇌질환 치료제 개발을 가능하게 했다고 밝혔다.

□ 살아있는 세포내에서 타우단백질의 응집을 줄이는 현상을 관찰함으로써 세포내의 효능을 보이는 화합물을 찾는 표현형 기반 스크리닝을 확립하고, 이를 통해 발굴한 유효 화합물이 생체내에서 작용기작하는 기전을 밝히는 표현형 연구 방법론을 도입하였다.

○ 타우 단백질의 응집현상과 관련된 세포내의 작용 기작이 명확히 알려져 있지 않아서 기존의 작용기전 기반으로 치료제를 개발하는 연구 방법론 적용이 용이하지 않다.

- 이에 연구팀은 살아있는 세포 내에서 타우단백질의 응집 현상을 실시간으로 모니터링하는 **표현형 기반 스크리닝**을 수행하였고, 연구팀에서 구축한 독창적 **의약유사 저분자 화합물 라이브러리 (pDOS library)**를 활용하여 신규 활성물질 발굴의 용이성을 높여, **SB1617** 이라는 신규 후보물질을 발굴하였다.
- SB1617이 어떠한 작용기전을 통해서 세포내 타우 단백질의 응집을 저해하는지 밝히기 위해, 연구팀에서 개발한 비표지 표적탐색법 기법을 활용하여 **표적단백질 규명 (Target Identification)** 연구를 수행하고 이에 따른 **표적단백질 검증 (Target Validation)** 과정을 거쳐 **작용기전**을 밝혔다.
- 이를 통해 SB1617은 타우단백질 응집에 따른 소포체 스트레스가 있을 때, 그 하위 신호전달 과정들을 일시적으로 증가시키고, 단백질 생성과 제거작용을 조절함으로써 **단백질의 항상성을 유지함**으로서 **타우단백질의 응집을 저해**한다는 것을 밝히어 내었다.
 - 소포체 스트레스가 치매, 파킨슨병과 같은 퇴행성 뇌신경 질환과 관련이 깊다는 것은 보고된 바 있으나 소포체 스트레스의 하위 신호전달 과정을 일시적으로 증가시킴으로써 단백질의 항상성을 유지하는 것은 새롭게 밝혀진 신약개발의 작용기전이다.
- 이번 연구 결과는 퇴행성 뇌신경 질환뿐만 아니라 **단백질 항상성 조절**과 관련된 다양한 난치병의 치료제 개발에 적용될 수 있을 것으로 연구팀은 기대하고 있다.
- 이번 연구는 과학기술정보통신부와 한국연구재단이 추진하는 **리더연구지원 사업**과 **바이오의료기술개발사업(유전자동의보감)**의 지원으로 수행되었으며 국제학술지 *Angewandte Chemie International Edition* 의 표지논문으로 12월 18일(현지시각)에 게재되었다.

연구 결과

< 작성 : 서울대학교 박승범 교수 >

| | |
|-----|--|
| 논문명 | Phenotypic Discovery of Neuroprotective Agents by Regulation of Tau Proteostasis via Stress-Responsive Activation of PERK Signaling |
| 저널명 | <i>Angewandte Chemie International Edition</i> |
| 키워드 | tauopathies (타우 질병), proteostasis (단백질 항상성), PERK signaling (PERK 신호전달체계), target identification (표적 단백질 동정), ER stress response (소포체 스트레스 반응) |
| DOI | https://doi.org/10.1002/anie.202013915 |
| 저자 | 박승범 교수(교신저자/서울대학교), 신영희 박사(제1저자/서울대학교), 조하나 연구생(제2저자/서울대학교), 최보영 박사(공동저자/한림대학교), 김종훈 박사(공동저자/서울대학교), 하재영 연구생(공동저자/서울대학교), 서상원 교수(공동저자/한림대학교) |

1. 연구의 필요성

- 21세기 고령화 시대가 됨에 따라 노인성 질병이라 불리는 **알츠하이머병, 파킨슨병과 같은 퇴행성 뇌신경질환 치료제 개발에 관심이 집중되고 있다.**
- 퇴행성 뇌신경질환은 특정 단백질의 응집 현상을 병변으로 하며, 베타 아밀로이드나 타우 단백질의 응집과 깊은 관련이 있다. 현재 베타 아밀로이드의 응집현상에 초점을 맞춘 연구로 개발된 치료제 후보 물질들이 대부분 임상에서 탈락되었으며, 타우의 응집현상을 중심 기전으로 퇴행성 뇌신경질환 치료제를 개발하려는 시도가 국내외로 활발하지만 아직까지 승인된 치료제는 없는 실정이다.
 - ※ 타우 (Tau) 단백질: 신경세포 내부의 미세소관에 붙어 있는 단백질로써 타우가 비정상적인 이유로 미세소관에서 떨어져 나가게 되면 미세소관의 구조가 불안정해지게 되고 신경세포는 사멸에 이르게 된다.
- 퇴행성 뇌신경질환의 경우 타우 단백질의 응집현상과 관련된 세포내의 작용 기작이 명확히 알려져 있지 않아, 특정 단백질을 표적으로 치료제를 개발하는 표적형 연구 방법론이 용이하지 않다. 따라서 세포내에서 타우단백질의 응집을 줄이는 현상을 표현형으로 하여 세포내의 효능을 보이는 물질을 먼저 발굴하고, 효능이 있는 유효 화합물에 대하여 세포내의 작용기작에 대해 연구하는 표현형 연구 방법론을 도입한 연구가 적절하다.

2. 연구내용

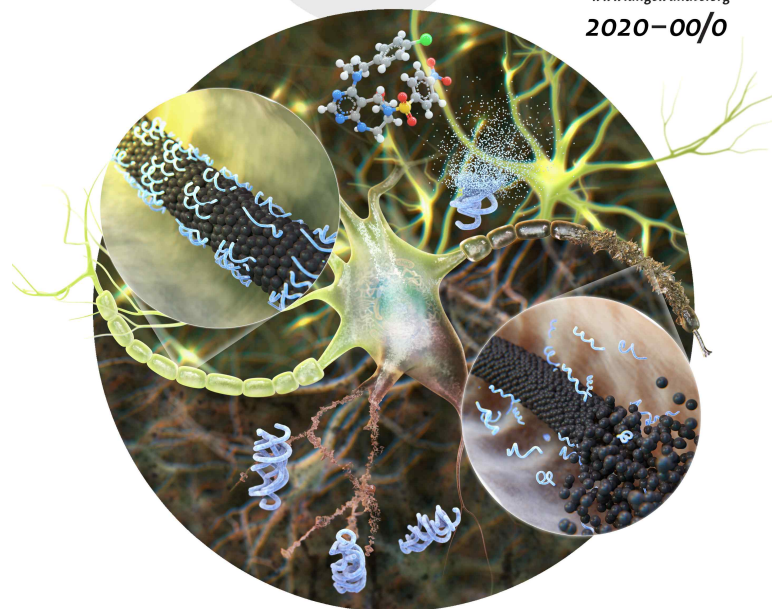
- 본 창의연구단은 살아있는 세포내에서 타우 단백질의 응집 현상을 실시간으로 모니터링하는 표현형 기반 스크리닝을 구축하였고, 본 연구단에서 구축한 독창적 의약 유사 저분자 화합물 라이브러리 (pDOS library)를 사용하여 신규 활성물질을 발굴하였으며, 이렇게 도출된 활성물질의 구조-반응성 상관관계 (Structure-Activity Relationship, SAR) 연구를 통해 최적화된 SB1617 후보물질을 도출하였다.
- 표현형 기반 스크리닝을 통해 발굴한 활성 물질의 작용기전을 밝히기 위해, 본 연구단에서 개발한 비표지 표적탐색법 (TS-FITGE) 기법을 활용하여 표적단백질 규명 (Target Identification) 연구를 수행하고 이에 따른 표적단백질 증명 (Target Validation) 과정을 거쳐, SB1617이 소포체 스트레스와 관련이 깊은 PDIA3와 DNAJC3라는 두 단백질에 작용하여 세포내 효능을 보인다는 것을 검증하였다.
- SB1617은 타우단백질의 응집에 따른 소포체 스트레스가 있을 때, 그 하위 신호전달 과정들을 일시적으로 더 증가시키고, 단백질 생성과 제거작용을 조절함으로써 단백질의 항상성을 유지시키는 효능을 보였다. 이러한 효능 때문에 타우단백질의 응집 또한 저해된다는 것을 밝혀내었다.
- 타우 질병 모델인 외상성 뇌손상 (Traumatic Brain Injury) 모델 쥐에 SB1617을 투여하였을 때, 대조군에 비해 투여군 쥐의 운동신경 행동이 향상되어 있음을 확인하였고, 투여군 쥐의 뇌신경세포 사멸이 대조군에 비해 현저히 적다는 것을 확인하였다.

3. 연구성과/기대효과

- 타우 단백질 관련 퇴행성 뇌신경 질환이 소포체 스트레스와 이에 의한 단백질 항상성 조절 작용에 의해 영향을 받는다는 기초 연구 결과를 바탕으로 아직까지 허가된 치료제가 없는 타우질병 치료제 개발을 위해 소포체 스트레스와 관련된 새로운 신약개발 접근법이 가능해질 것으로 기대된다.

- 본 연구에서 발굴한 신약 후보물질 SB1617은 타우질환 뿐만 아니라 비이상적인 단백질 응집과 관련된 다른 퇴행성 뇌신경치료제 개발에도 적용될 것으로 기대된다.
- 이번 연구결과는 퇴행성 뇌신경 질환뿐만 아니라 단백질 항상성 조절과 관련된 다양한 난치병의 치료제 개발을 위한 기초 연구에 적용될 수 있을 것으로 기대된다.

A Journal of the Gesellschaft Deutscher Chemiker
Angewandte
International Edition **Chemie**
www.angewandte.org
2020-00/0

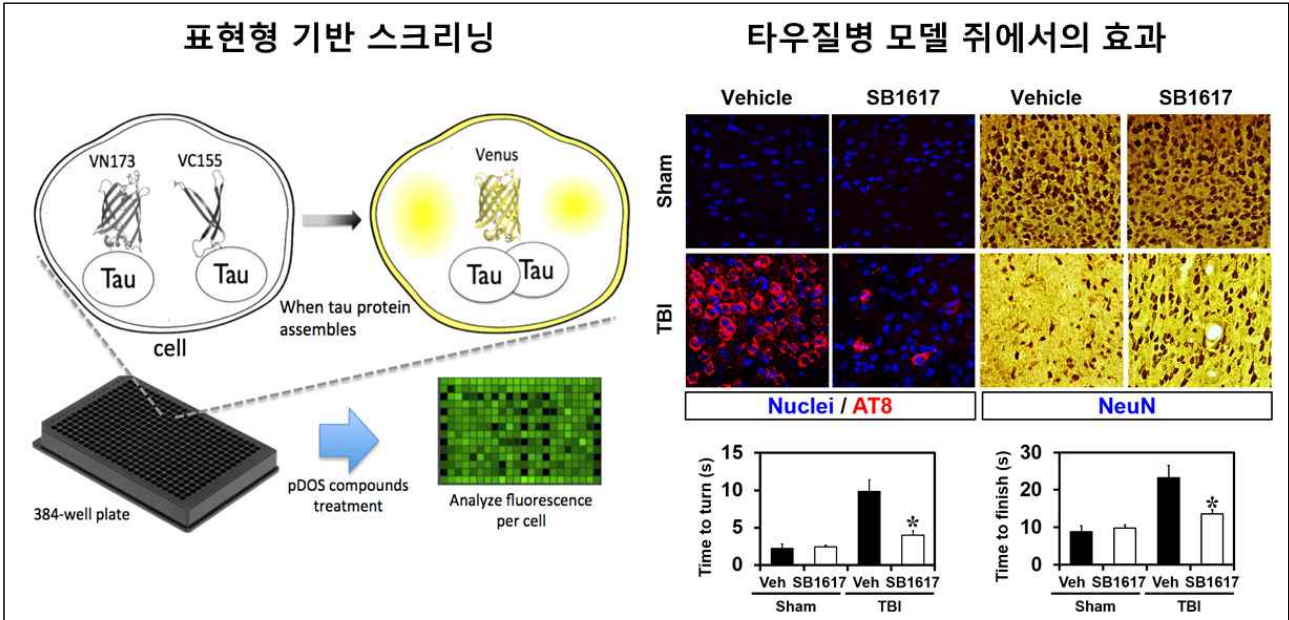


The text related to the main keyword...

Cover Artwork : CUBE3D Graphic [www.cube3d.kr]

WILEY-VCH

그림 설명



(그림) 비이상적 타우단백질 응집을 저해시키는 퇴행성 뇌신경 질환 치료를 위한 신규 신약 후보물질 개발

소포체 스트레스가 유발된 세포에서 타우 단백질의 응집현상을 효과적으로 저해하면서 타우 단백질의 항상성을 조절하는 새로운 저분자 물질을 발굴하였다. 타우 질병 모델인 외상성 뇌손상 (Traumatic Brain Injury) 모델 쥐에 유효물질 SB1617을 투여하였을 때, 대조군에 비해 투여군 쥐의 운동신경 행동이 향상되어 있음을 확인하였고, 투여군 쥐의 뇌신경세포 사멸이 대조군에 비해 현저히 줄어들어 있다는 것을 확인하여 새로운 퇴행성 뇌신경질환의 치료 전략을 제시하였다.

그림 및 그림설명 제공 : 서울대학교 화학부 박승범 교수