

# 보도자료



미래를 개척하는 지식 공동체

보도일	2022. 4. 18.(월) 즉시
문의	담당자: 이승은(02-880-1298)
	연구책임자 강경선 교수 (02-880-1246), 권호정 / 교신저자
	연구진 이승은, 정유주 연구원 / 공동 제1저자

## C1형 니만-피크 질환의 치료제 발굴 및 기전 규명 - 히스톤 탈아세틸화 억제제에 의한 SNAP25 증가 -

### ■ 요약

연구 필요성	최근 희귀질환 치료제에 대한 요구가 전 세계적으로 증가하고 있다. 희귀 퇴행성 뇌 질환 중 하나인 <b>C1형 니만-피크 (Niemann-pick type C1)질환</b> 은 콜레스테롤 대사에 관여하는 유전자(NPC1)에 돌연변이가 발생하면서 콜레스테롤과 다양한 지질이 리소좀 내에 비정상적으로 축적되는 질환이다. 질환의 증상은 신생아기부터 성인기까지 나타날 수 있으며 대부분 신생아기에 황달 증상을 겪으며 성장과정에서 운동 실조증, 구음 장애 등을 동반한 신경 퇴행적 증상이 진행되다가 20세 이전에 사망에 이르게 된다. 현재 히스톤 탈아세틸화효소 억제제들이 니만피크병 질환을 치료할 수 있는 치료제로 제시되었지만 <b>자세한 작용 기전은 규명되지 않았다.</b>
연구성과/ 기대효과	히스톤 탈아세틸화효소 억제제에 의한 SNAP25 증가와 이에 따른 콜레스테롤 감소와 신경세포로의 분화 증가를 확인하여 C1형 니만-피크 질환에서 SNAP25의 기능을 최초로 규명했다. 해당 연구 결과는 <b>니만-피크병 뿐만이 아니라 퇴행성 뇌 질환 치료 및 SNAP25 관련 기전을 조절할 수 있는 약물 개발에 활용될 수 있을 것으로 기대된다.</b>

### ■ 본문

□ 서울대학교 수의과대학 강경선 교수팀과 연세대학교 권호정 교수 연구팀이 참여한 공동연구에서 연구팀은 희귀 퇴행성 뇌 질환중 하나인, **C1형 니만-피크 (Niemann-pick type C1) 질환**을 표적으로 하는 **히스톤 탈아세틸화효소 억제제 (Histone deacetylase inhibitor, HDACi)**인 SAHA 및 HNHA의 새로운 표적 단백질 동정 및 기전을 제시했다.

□ C형 니만-피크 질환의 원인 중 하나로 SNARE 복합체 이상으로 인해 발생하는 오토파지 기능 저하가 알려져 있다. 연구팀은 먼저 세포 내 콜레스테롤을 특이적으로 염색하는 형광 면역염색방법을 이용한 세포기반 스크리닝을 활용하여 히스톤 탈아세틸화효소 저해제인 SAHA와 HNHA를 선별하였다. 이후, 차세대 염기서열 분석(NGS, Next Generation Sequencing) 방법으로 **SNAP25 (Synaptosomal-associated protein 25)**가 SAHA 및 HNHA에 의해 공통으로 증가되는 것을 발견했다.

□ 연구진은 두 저해제에 의해 증가된 SNAP25가 C형 니만-피크 질환에서 결핍된 STX17-SNAP29-VAMP8 복합체를 STX17-SNAP25-VAMP8 복합체로 보완하여 오토파지 순환을 회복시켜 C형 니만-피크 질환을 완화시킨다는 결과를 도출했다. 뿐만 아니라 히스톤 탈아세틸화 효소 억제제에 의해 증가된 SNAP25 증가와 이에 따른 신경 세포 분화를 촉진시킴을 확인하여 니만-피크 질환에서 SNAP25의 기능을 최초로 규명했다.

□ 공동연구팀의 이 같은 연구성과는 SCI 국제 학술지 '**Clinical and Translational Medicine' (IF 11.492)**' 온라인판에 **4월 12일 (한국시간)** 게재되었다. 본 학술지는 Wiley지가 발행하는 국제학술지로 분야 Q1의 최우수학술지이다.

□ 연구결과

**Upregulation of SNAP25 by HDAC inhibition ameliorates Niemann-Pick Type C disease phenotypes via autophagy induction**

Yooju Jung<sup>‡</sup>, Seung-Eun Lee<sup>‡</sup>, Insung Kang, Sung Min Cho,  
Kyung-Sun Kang<sup>\*</sup>, Ho Jeong Kwon<sup>\*</sup>  
(Clinical and Translational Medicine, *Published*)

본 연구에서 히스톤 탈아세틸화 억제제인 SAHA 및 HNHA는 C형 니만-피크 질환 환자 유도신경 줄기세포 및 NPC1 녹아웃 마우스 모델에 처리되었고 각 모델에서 치료효과가 검증됨. 특히 두 히스톤 탈아세틸화 억제제는 리소솜에 축적된 콜레스테롤 저하와 신경세포로의 분화를 촉진시킴. 또한, 차세대 염기서열 분석을 통해 SAHA 및 HNHA가 공통적으로 SNAP25가 증가됨을 확인함. 증가된 SNAP25가 결핍되어 있는 STX17-SNAP29-VAMP8 복합체를 STX17-SNAP25-VAMP8 복합체로 보완하여 오토파지 순환을 회복시킴.

□ 그림설명

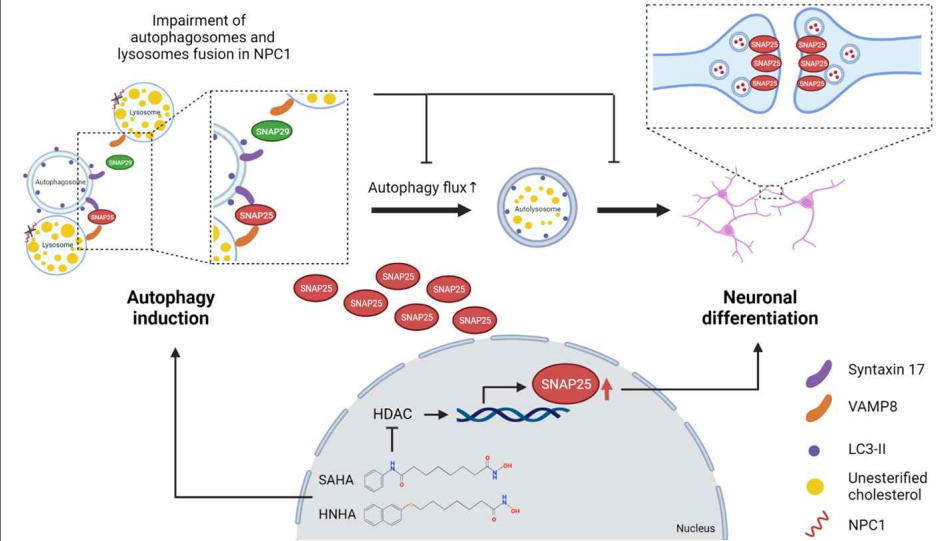


그림. C형 니만-피크 질환 모델에서 히스톤 탈아세틸화효소 억제제인 SAHA와 HNHA가 SNAP25를 통한 오토파지 순환 정상화 및 뉴런 분화 촉진효능 기전 모식도

## □ 연구자 이력사항

### 1. 인적사항

- 소속 : 서울대학교 수의학부 교수
- 전화 : 02-880-1246
- E-mail : kangpub@snu.ac.kr

### 2. 학력

- 1982 - 1989 서울대학교 학사
- 1989 - 1991 서울대학교 석사
- 1991 - 1993 서울대학교 박사



### 3. 경력사항

- 1994 - 1996 Research Associate, Dept of Pediatrics and Human Development, Michigan State University, USA
- 1996 - 1997 Assistant professor, Dept of Pediatrics and Human Development, Michigan State University, USA
- 1997 - 1998 Visiting Scientist, National Institute of Health Sciences, Japan
- 2005 - 2011 제대혈줄기세포응용사업단 단장
- 2009 - 2010 범부처 줄기세포활성화 실무위원회 위원장
- 2017 - 2018 한국식품위생안전성협회 회장
- 2017 - 2019 서울대학교 생명공학공동연구원 부원장
- 2018 - 현재 한국오가노이드학회 이사장

### 4. 기타 정보

- 2012.04.18. 특허기술이전 우수 연구자상(특허청장표창)
- 2016.06.27. 바이오의약품 산업 경쟁력 강화 공로상(식품의약품안전처장표창)
- 2016.11.17. 대한민국 기술대상(대통령표창)

## □ 연구진



[사진. (왼쪽부터) 권호정 교수, 강경선 교수, 정유주 연구원, 이승은 연구원]