

보도자료



보도일시	2023. 7. 7.(금) / 즉시
문의	연구책임자 수의과대학 한호재 교수(02-880-1261) / 교신저자
	연구진 채창우 연구원(02-887-2732) / 제1저자

당뇨병성 알츠하이머병의 새로운 치료 표적 물질 발굴 -엔도리소좀 네트워크 조절 단백질; PICALM, VPS26A, TRIM16-

■ 요약

□ 연구 필요성

- 치매의 60% 이상이 알츠하이머병에서 기인하며, 인구가 노령화됨에 따라 알츠하이머병의 치료에 대한 수요가 증가하고 있다. 하지만, 현재 처방되고 있는 약물은 보조적인 기능만을 하고 있으며, 원인 물질인 아밀로이드 베타 및 인산화 타우 단백질을 표적으로 하는 치료제 개발은 난항을 겪고 있다.
- 당뇨병과 알츠하이머병 초기 상태에서 엔도리소좀 네트워크 기능장애가 보고 되었으므로, 엔도리소좀 네트워크 및 관련 인자들을 조절하는 것은 당뇨병성 알츠하이머병의 발병 기전 규명 및 치료전략 수립을 위한 주요 방법이 될 수 있다. 하지만, 고혈당 환경에서 신경세포의 엔도리소좀 네트워크의 장애 및 조절과 이에 수반되는 아밀로이드 베타 및 타우 제거 장애에 관한 연구는 이루어지지 않았다.

□ 연구성과/기대효과

- 연구팀은 고혈당 환경에서 엔도리소좀 네트워크-관련 단백질인 PICALM의 증가, VPS26A와 TRIM16의 감소가 신경세포 내 아밀로이드 베타-전단계 단백질의 수송 장애를 유발함을 밝혔다. 더불어, 연구팀은 엔도리소좀 네트워크의

기능장애가 당뇨병 환경에서 아밀로이드 베타의 축적을 유도해 알츠하이머병의 원인이 될 수 있음을 규명하였다.

- 서울대 한호재 교수는 “본 연구진이 증명한 PICALM, VPS26A, TRIM16은 엔도리소좀 네트워크를 표적으로 하는 것이어서 새로운 당뇨병성 알츠하이머병의 치료제 개발에 활용될 수 있는 가능성이 매우 높음을 논문 발표 및 특허로 입증하였다. 향후 이들 표적 단백질들을 바이오의약품 개발에 응용한다면 효과적인 당뇨병성 알츠하이머병 예방 및 치료제의 생산이 가능할 것으로 기대된다”고 하였다.
- 해당 연구성과는 과학기술정보통신부·한국연구재단 과학기술분야 기초연구사업 (중견연구, 이공학개인지초연구지원사업)의 지원으로 약리학 분야 저명 국제학술지인 ‘British Journal of Pharmacology’에 출판(2020, 2022; 분야 상위 10% 이내)과 특허 등록에 이어 세포생물학 분야 저명 국제학술지인 ‘Autophagy (2023년 영향력 지수: 13.3; 분야 상위 10% 이내)’에 온라인 발행(2023년 7월 4일)되었다 (doi.org/10.1080/15548627.2023.2229659).

■ 본문

□ 서론

- 생물화학적인 연구자료들에 의하면 당뇨병은 알츠하이머병을 유발하는 주요 원인이 될 수 있지만, 최근 코호트 연구와의 불일치로 인해 두 질병의 인과관계는 논란의 여지가 있다. 하지만 당뇨병에 이환 되는 나이가 어려질수록 치매 발병률이 증가하며, 알츠하이머병 치료를 위해 조기 진단이 요구되는 상황을 고려했을 때, 알츠하이머병의 발병 초기 기전에 초점을 맞추는 것은 당뇨병 매개 알츠하이머병의 유발 기전 및 치료전략 수립에 통찰력을 제공할 수 있다.
- 엔도리소좀 네트워크는 세포 내 물질의 수송 및 제거를 하는 막 구조물들의 묶음으로, 두 질환에서 엔도리소좀 네트워크의 기능장애가 공통으로 발견되고 있다. 특히, 알츠하이머병 초기 상태에 기능 이상 엔도리소좀에서 아밀로이드 베타와 인산화 타우가 발견되었다.
- 당뇨병 상태에서 엔도리소좀 네트워크의 기능 이상이 발생한다는 것은 익히 알려졌지만, 신경세포에서 엔도리소좀 네트워크의 변화 및 조절과 이에 수반되는 아밀로이드 베타 및 타우 제거 장애에 관한 연구는 이루어지지 않았다.
- 따라서, 본 연구에서는 고농도 포도당 환경에서 신경세포의 엔도리소좀 네트워크의 기능 이상 및 관련 신호전달 기전을 규명하고, 이에 따른 아밀로이드 베타와 인산화 타우 제거 장애에 대해 알아보았다. 또한, 당뇨 모델 마우스에서 엔도리소좀 네트워크 기능 회복의 인지장애 완화 효과를 검증하기 위한 연구를 진행하였다.

□ 연구결과 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37357416/>)

Chang Woo Chae, Jee Hyeon Yoon, Jae Ryong Lim, Ji Yong Park, Ji Hyeon Cho, Young Hyun Jung, Gee Euhn Choi, Hyun Jik Lee, and Ho Jae Han (2023) TRIM16-mediated lysophagy suppresses high-glucose-accumulated neuronal A β TRIM16-mediated lysophagy suppresses high-glucose-accumulated neuronal A β . *Autophagy (in press, PMID: 37357416 DOI: 10.1080/15548627.2023.2229659)*

- 연구진은 고농도 포도당 환경에서 증가한 신경세포의 PICALM 단백질 수준이 아밀로이드 전구체 단백질의 세포 내 함입을 촉진시키는 것을 확인하였으며, PICALM 억제제는 엔도솜 기능장애와 아밀로이드 베타의 과생성을 억제함을 규명하였다.
- 또한, 후성유전학적 조절을 통한 VPS26a 단백질 수준의 감소는 엔도솜 기능장애 및 리소솜 성숙을 막았으며, 이는 아밀로이드 베타의 과생성 및 인산화된 타우의 제거를 억제함을 확인하였다.
- 인간 역분화줄기세포-유도 신경세포와 마우스 해마 신경세포에서 TRIM16 과발현은 LC3, SQSTM1, Ubiquitin을 손상된 리소솜으로 모집하여 리소솜 품질관리를 회복했으며, 이는 고농도 포도당에 의해 축적된 아밀로이드 베타와 인산화된 타우를 억제하는 것을 확인하였다.
- 당뇨병 마우스 모델을 이용한 실험에서, 약물 처리를 통한 PICALM, VPS26a, TRIM16의 조절이 해마의 엔도리소솜 기능을 회복시켰으며, 이는 인지장애를 개선하는 효과가 있음을 검증하였다.

□ 용어설명

- 엔도리소솜 네트워크: 세포 내 물질을 수송 및 제거하기 위한 막 구조 소기관들의 묶음으로, 엔도솜과 리소솜으로 구성된다.
- 리소솜 품질관리: 손상된 리소솜을 제거해 노폐물을 제거하는 리소솜의 정상 기능을 유지하게 하는 세포의 항상성 조절 작용이다.
- PICALM: Phosphatidylinositol binding clathrin assembly protein; 엔도솜 조절 단백질
- VPS26A: Vacuolar sorting-associated protein 26a; 엔도솜 수송 조절 단백질
- TRIM16: Tripartite motif-containing protein 16; 리소솜 품질관리 조절 단백질