

보도자료



보도일시	즉시
	국제엠바고를 준수하여 주시기 바랍니다
문의	담당자: 한호재 교수(02-880-1261)
	연구책임자 한호재 교수(02-880-1261) / 교신저자
	연구진 최지은, 윤지현, 박모란, 박지용(02-887-2731) / 공동저자

스트레스에 의한 기억력 저하 원인 규명 -당질코르티코이드에 의한 미토콘드리아 내 아밀로이드 베타 축적-

■ 요약

□ 연구 필요성

- 스트레스로 인한 당질코르티코이드 증가는 미토콘드리아 기능의 손상을 일으켜 알츠하이머병의 초기 병인으로 작용하는 데 중요한 역할을 함. 당질코르티코이드는 미토콘드리아의 산화적 인산화, 칼슘 조절 기능, 미토콘드리아 자가탐식 등의 기능을 손상시켜 미토콘드리아의 항상성을 깨뜨린다고 알려져 있음.
- 당질코르티코이드에 의해 아밀로이드 전구체 단백질을 자르는 β -secretase 1(BACE1)의 발현이 증가한다는 것은 다수의 연구 결과를 통해 이미 증명된 바 있음. 하지만, 당질코르티코이드는 아밀로이드 전구체 단백질의 C99 단편을 아밀로이드 베타로 분해하는 γ -secretase의 발현 변화는 유발하지 않음. 이에 따라 당질코르티코이드와 γ -secretase와의 상관관계에 대한 연구는 부족한 상황임.
- 따라서 서울대 수의대 한호재 교수 연구팀은 γ -secretase가 높은 수준으로

존재하는 영역인 MAM에 초점을 맞추어, 당질코르티코이드에 의한 γ -secretase 효소 활성 조절 기전을 규명하기 위한 연구를 진행하였음.

□ 연구성과/기대효과

- 연구팀은 높은 농도의 당질코르티코이드 환경에서 γ -secretase의 구성 단백질인 PSEN1에 의한 미토콘드리아 내 아밀로이드 베타 축적 기전을 규명하고, 핵심 조절 단백질인 Rer1이 치매의 예방 및 치료 표적으로 활용될 수 있음을 제안하였음.
- 스트레스가 미토콘드리아 내 아밀로이드 베타 축적을 통해 미토콘드리아 기능 장애와 알츠하이머병의 초기 발생에 어떻게 영향을 미치는지 밝힘으로써 알츠하이머병의 발생 기전을 이해하고 이에 대한 새로운 치료법과 예방법을 개발하는 데에 기여할 수 있을 것으로 기대함.
- 해당 연구성과는 과학기술정보통신부·한국연구재단 이공분야기초연구사업 (중견연구, 선도연구센터지원사업)의 지원으로 저명 국제학술지인 'Redox Biology (2023년 영향력 지수: 11.4)'에 "Glucocorticoid enhances presenilin1-dependent A β production at ER's mitochondrial-associated membrane by downregulating Rer1 in neuronal cells"의 논문명으로 온라인 발행(2023년 7월 20일) 되었음 (*PMID: 37494768 DOI: 10.1016/j.redox.2023.102821* <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37494768/>).

■ 본문

□ 서론

- 현대인들이 겪는 다양한 스트레스가 알츠하이머병 발생에 중요한 환경

요인이라고 할 수 있음. 스트레스로 인해 혈액 내 당질코르티코이드가 증가하고, 이는 알츠하이머병의 발생 위험을 직간접적으로 증가시킴. 당질코르티코이드는 미토콘드리아 기능을 손상시킴으로써 알츠하이머병의 초기 발생을 촉진시킴.

- 당질코르티코이드가 아밀로이드 전구체 단백질 분해효소인 β -secretase의 발현을 증가시킨다고 알려져있지만, γ -secretase의 발현에는 미미한 영향을 미친다는 연구 결과가 있어서 γ -secretase의 효소 활성화에 관해서는 간과하고 있었음.
- 따라서, 이 연구에서는 γ -secretase 효소에 초점을 맞추어 당질코르티코이드가 이 효소의 활동에 어떤 영향을 미치는지를 밝히고자 하였음. γ -secretase는 MAM에 많이 존재하기 때문에 MAM 형성이 증가할수록 γ -secretase의 활성화 또한 증가하게 됨. 또한 그 결과 미토콘드리아 내 아밀로이드 베타의 축적이 일어나게 되는데, 이는 세포 외 아밀로이드 베타 침착보다 먼저 생성되어 알츠하이머병의 초기 진단 마커가 됨.
- MAM에서의 γ -secretase 활성을 조절하는 것이 초기 알츠하이머병을 예방할 수 있어 당질코르티코이드가 γ -secretase를 MAM으로 이동 및 이에 따른 미토콘드리아 내 아밀로이드 베타 축적 기전을 규명하였음. 또한 스트레스 유도 모델에서 γ -secretase 활성화 감소를 통한 인지장애 완화 효과를 검증하기 위한 연구를 진행하였음.

□ 연구 결과

Gee Euhn Choi, Ji Yong Park, Mo Ran Park, Jee Hyeon Yoon, Ho Jae Han (2023) Glucocorticoid enhances presenilin1-dependent A β production at ER's mitochondrial-associated membrane by downregulating Rer1 in neuronal cells. Redox Biology (in press PMID: 37494768 DOI: 10.1016/j.redox.2023.102821)

- 연구진은 고농도 당질코르티코이드 환경에서 γ -secretase의 효소 활성이 미토콘드리아에서 증가하는 것을 확인하였으며, PSEN1의 MAM으로의 이동이 미토콘드리아 내 아밀로이드 베타 축적을 촉진 시킴을 규명하였음.
- 당질코르티코이드에 의한 Rer1 단백질 수준의 감소는 PSEN1의 MAM으로의 이동을 촉진시켰으며, Rer1 단백질의 발현 증가 시 미토콘드리아 내 아밀로이드 베타 축적을 억제하고 미토콘드리아의 기능과 세포 생존률을 회복시킴을 확인하였음.
- 당질코르티코이드에 의해 핵 내로 이동한 GR은 Rer1의 전사를 억제하였음. 또한 당질코르티코이드에 노출된 마우스에서 GR을 억제 시 Rer1 발현이 증가하며 인지 기능이 회복됨을 밝혔음. 이를 통해 Rer1이 당질코르티코이드 노출에 의한 미토콘드리아 내 아밀로이드 베타 생성과 관련하여 신뢰성 있는 표적 단백질이라고 할 수 있음.

□ 용어설명

- MAM: Mitochondrial-associated membrane of ER: 미토콘드리아와 소포체 사이의 막 구조
- PSEN1: Presenilin 1: 아밀로이드 전구체 단백질의 C99 단편을 자르는 γ -secretase를 구성하는 단백질 중 하나
- Rer1: ER retrieval protein: PSEN1을 ER로 회수시키는 단백질
- GR: Glucocorticoid receptor: 당질코르티코이드 수용체