보도자료

미래를 개척하는 지식 공동체
서울대학교 SEOUL NATIONAL UNIVERSITY

보도 희망일	제한 없음 (즉시)		
배포일	2024. 1. 25.(목)	홍보담당	기획처 홍보팀(880-9072, 5054)
담당기관	국제농업기술대학원	문의	033-339-5750

서울대 국제농업기술대학원과 삼성서울병원 공동 연구진, 희귀신경질환 유전자 치료법 세계 최초 개발

□ 염수청 교수(서울대학교 국제농업기술대학원)와 최병옥 교수(삼성서울병원 신경과) 연구팀은 **희귀난치성 신경질환인 샤르코마리투스병 2Z(CMT2Z)의 발병원인을 최초로 밝혀내고, 환자 맞춤형 유전자 치료법을 세계 최초로 개발**하여, 이를 저명한 국제학술지인 <Brain>(IF: 14.5)에 1월 16일자로 온라인 게재했다.

샤르코마리투스병은 치료제가 없는 희귀질환으로 잘 알려져 있으며, 보행 장애, 발모양 변형 및 감각소실 증상을 보인다. 특히 샤르코마리투스병 2Z(CMT2Z)는 MORC2 유전자 변이로 발생하며 증상이 매우 심하여 뇌 장애도 발생하고, 어려서 사망하거나 혹은 휠체어에 의존하여 생활하게 된다. 따라서 샤르코마리투스병 중에서도 치료제의 개발이 가장 절실하게 요구되는 유형에 속한다.

CMT2Z의 치료제를 개발하기 위해서는 질병이 발생하는 원인을 밝히는 것이 중요하지만 아직까지 CMT2Z의 발병기전에 대해서는 알려진 바가 거의 없었다. 본 연구팀은 CMT2Z의 발병기전을 연구하기 위해서 MORC2 변이를 가진 동물 모델을 제작하고, 변이를 가진 환자의 유도만능줄기세포를 제작하였다. 이를 대상으로 CMT2Z 변이는 단백질 합성의 감소를 유도하고, 활성산소 중 가장 파괴적인 것으로 알려진 하이드록실 라디칼(hydroxyl radical)을 증가시켜 신경손상이 유발됨을 밝혀 CMT2Z의 발병 원인을 세계 최초로 규명하였다.

또한 MORC2 유전자 기능을 회복시키기 위해서 신경 특이적 바이러스를 적용한 유전자

치료제를 개발하여, 동물모델에서 한 번의 주사치료로 신경과 근육의 기능이 정상 수준으로 회복되는 결과를 보여주었다. 뿐만 아니라 CMT2Z 환자에서 유래된 유도만능 줄기세포를 사용한 실험에서도 동일한 치료 결과를 보여주었다. 따라서 CMT2Z 환자를 치료할 수 있는 맞춤형 유전자 치료제를 세계 최초로 제시하였다.

유전자 치료제는 현재까지 9종이 개발되어 시판중이며 1회 투여비용이 수억에서 수십억원에 이른다. 희귀유전질환은 '돌파구치료제'(Breaking through)라는 제도를 통해서 미국 FDA 승인을 위한 실험내용과 시간을 대폭 단축시켜주고 있기 때문에 희귀유전질환 대상 치료제의 시장은 점점 더 커질 것으로 예상된다.

염수청 교수는 "이번 연구를 통해 샤르코마리투스병 2Z의 발병기전을 최초로 밝히고 환자를 치료할 유전자 치료제를 세계 최초로 제시하였다."고 했고 최병옥 교수는 "CMT2Z 유전자 치료제의 최적화를 통해 CMT2Z 환자에게 환자 맞춤형 치료와 경제적 부담이 적은 유전자 치료의 기회를 제공할 것으로 기대된다."고 연구의 의의를 전했다.

[붙임]
1. 연구결과

[연구결과]

- 본 연구는 MORC2 유전자 돌연변이에 의해서 발생하는 신경손상의 원인을 밝혀냈으며 유전자치료를 통해서 정상수준으로 회복 가능함을 제시하였다.
- 2016년에 최초로 보고된 이후에 우리나라에서도 샤르코마리투스병 2Z 환자가 확인되었다. 샤르코마리투스병 2Z (CMT2Z)는 MORC2의 돌연변이에 의하여 발생한다. MORC2 유전자는 염색체 무결성을 유지에 관여하기 때문에 샤르코마리투스병 2Z에서의 신경손상이 염색체 손상에 의한 것으로 생각되어져 왔다. 하지만 이 연구는 염색체 손상보다는 활성산소종 중에서 가장 큰 독성을 가지는 hydroxyl radical 증가가 신경손상 유발의 주요 원인임을 제시하였다.
- 연구팀은 MORC2가 SOD2 유전자를 억제하여 hydroxyl radical 생산을 억제하는 기능을 가짐을 밝혀냈다. 또한 MORC2 유전자의 돌연변이는 MORC2 단백질 합성을 감소시켜서 궁극적으로 신경세포 내부의 hydroxyl radical을 증가시킨다. Hydroxyl radical에 의한 신경병증은 hydroxyl radical 억제제 투여를 통해 개선될 수 있었지만, 충분한 치료효과는 도출되지 못했다.
- MORC2 돌연변이는 단백질 결핍성 유전질환을 초래하며, 이는 유전자치료를 통해서 치료가 가능함을 의미한다. MORC2 유전자 치료는 신경세포의 핵내로 전달되어 MORC2 유전자의 기능을

회복시키며, 이는 염색체 무결성 유지와 hydroxyl radical 과생산 억제의 2가지 치료전략을 동시에 만족시킨다. 이에 MORC2 유전자의 조합을 통해 치료용 유전자를 선별하여 중추 신경특이적 아데노부속바이러스 (AAV PHP.eB)로 제작하여 모델동물에 적용한 뒤, 치료효과를 분석하였다.

- 유전자 치료는 샤르코마리투스병 2Z 모델동물의 소뇌, 대뇌, 척수, 좌골신경 및 근육 모두에서 신경손상을 감소시켜 정상수준으로 회복시켰습니다.