

보도일시	배포 즉시
	2025. 2. 24.(월)
문의	연구책임자 의과대학 이용석 교수(02-740-8225) / 교신저자
	연구단/연구진 강민경 박사후연구원(02-740-8237) / 제1저자

■ 제목

제목	희귀난치성 발달질환에 의한 학습 장애 원인 규명 - 심장-얼굴-피부 증후군 연관 인지 장애의 정상교세포 기반 메커니즘 규명 -
----	--

■ 요약

연구 필요성	희귀 발달장애 중 하나인 심장-얼굴-피부 증후군에서 나타나는 심장병 및 발달 지연 등에 대해서는 전세계적으로 많은 연구가 이뤄져 있지만 인지 기능 장애의 병리 기전은 거의 알려져 있지 않음. 따라서 심장-얼굴-피부 증후군 아동 환자 다수가 겪는 학습 장애 등 여러 형태의 인지 장애에 대한 치료법이 전무한 실정임.
연구성과/ 기대효과	0 마우스 모델과 환자 유래 줄기세포를 이용하여 뇌 세포 중 한 종류인 정상교세포의 비정상적인 과활성화가 심장-얼굴-피부 증후군에서 나타나는 인지 장애의 원인임을 새롭게 발견하였고, 향후 정상교세포를 표적으로 하는 신경발달질환 치료전략 개발 가능성을 제시함. 0 기초과학적 측면에서 정상교세포 칼슘 신호 조절에 BRAF 단백질이 중요한 역할을 수행함을 발견하였음.
Journal Link	https://doi.org/10.1172/JCI176631

■ 본문

<p>□ 문단 1</p> <p>0 서울대학교 의과대학 이용석 교수와 연세대학교 의과대학 김철훈 교수로 구성된 공동연구팀이 희귀난치성 발달질환인 ‘심장-피부-얼굴 증후군’에서 발생하는 학습 및 인지 장애 원인을 규명하였다.</p> <p>0 심장-얼굴-피부 증후군 (Cardio-facio-cutaneous syndrome)은 약 810,000명 중 한 명 꼴로 나타나는 희귀난치성 발달질환으로, 명명된 바와 같이 선천성 심장 결함, 안면 기형, 그리고 피부 이상 등</p>

을 주요한 증상으로 가진다. 특히 대부분 환자들에게 학습 장애를 포함하는 인지 기능의 장애가 나타나는 것으로 알려져 있다.

□ 문단 2

- 하지만 이처럼 높은 비율에 비해 그간 심장-얼굴-피부 증후군과 연관된 인지 기능 장애의 신경생물학적 기전에 대한 연구는 거의 이뤄지지 않았고, 따라서 이에 대한 치료법은 전무한 실정이다.
- 이에 연구팀은 심장-얼굴-피부 증후군 환자에서 50-75%의 유병률을 보이는 유전자인 BRAF 돌연변이 생쥐 모델과 환자유래 줄기세포를 이용, 뇌에 존재하는 여러 세포 타입 중 성상교세포의 기능적 이상이 학습 및 기억 장애의 생물학적 원인이라는 점을 밝혔다.

□ 연구결과

- 심장-얼굴-피부 증후군 유발 돌연변이인 BRAF K499E를 뇌세포 전반에 발현시킨 생쥐는 심각한 학습 및 기억 장애를 보였다. 이때, 돌연변이 생쥐의 피질 및 해마 부위에서 반응성 성상교세포 마커의 발현 증가를 확인, 이로 인해 성상교세포의 형태가 비정상적으로 비대해지는 것을 확인했다. 형태적 이상과 더불어 기능적 이상을 확인하기 위해 뇌 조직에서 2광자 칼슘 이미징 기술로 세포 내 칼슘 신호를 측정했을 때, 돌연변이 생쥐의 성상교세포 칼슘 신호 역시 비정상적으로 증가되어 있음을 관찰했다.
- 따라서 성상교세포의 형태적, 기능적 이상이 BRAF 경로 관련 인지 장애 기전에 기여할 것으로 판단, 아데노 바이러스를 이용해 성상교세포에만 특이적으로 BRAF 돌연변이를 발현시켰을 때도 마찬가지로 반응성 성상교세포의 증가 및 칼슘 신호 과활성, 그리고 학습 장애가 나타났다.
- 마지막으로, BRAF 돌연변이 생쥐 모델에서 과도하게 증가되었던 성상교세포 내 칼슘을 인위적으로 낮추어 정상화시켰을 때 학습 및 기억 장애가 회복되는 것을 확인함으로써, 성상교세포의 이상이 심장-얼굴-피부 증후군 연관 인지 장애의 병리 기전임을 밝혔다.
- 또한, 유전자가위 기술과 환자 유래 줄기세포를 이용해 제작한 인간 전뇌 오가노이드에서도 분자, 세포 표현형이 재현되는지 교차 검증하였다. 그 결과, 생쥐 모델과 마찬가지로 반응성 성상교세포의 유의미한 증가가 나타났으며, 이는 마우스 뿐 아니라 사람도 같은 병리기전을 가지고 있음을 제시한다.

본 연구는 한국연구재단 개인기초 중견연구자 지원사업, 선도연구센터, 바이오-의료기술개발사업의 지원을 받아 수행되었으며, 2월 18일 국제학술지 The Journal of Clinical Investigation에 발표되었다.

JCI The Journal of Clinical Investigation

Aberrant ERK signaling in astrocytes impairs learning and memory in RASopathy-associated *BRAF* mutant mouse models

Minkyung Kang, ... , Chul Hoon Kim, Yong-Seok Lee

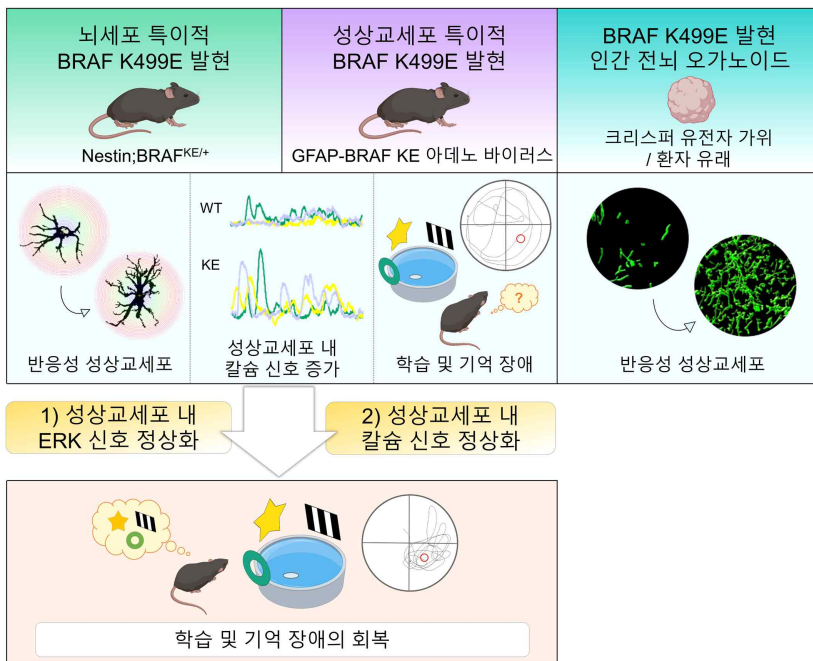
J Clin Invest. 2025. <https://doi.org/10.1172/JCI176631>.

Research In-Press Preview Development Neuroscience

□ 용어설명

- 정상교세포: 신경세포와 함께 뇌를 구성하고 있는 주요 세포 타입 중 하나로, 신경세포에 영양분이나 신경전달물질 등을 운반하는 아교세포의 일종.
- 반응성 정상교세포: 질병, 외상 등으로 중추신경이 손상을 입었을 때, 병적인 상황에 대응하여 형태 및 기능적으로 그 형질이 변화한 상태의 정상교세포.

□ 그림설명



<희귀 발달질환인 심장-얼굴-피부 증후군에서 나타나는 인지장애의 성상교세포 기반 메커니즘 규명>

□ 연구자

- 성 명 : 이용석(공동 교신저자)
- 소 속 : 서울대학교 의과대학 교수(생리학교실)
- 연락처 : 02-740-8225, yongseok@snu.ac.kr

- 성 명 : 강민경 (공동 제1저자)
- 소 속 : 서울대학교 의학연구원 박사후연구원
- 연락처 : 02-740-8237, 910kang@snu.ac.kr

- 성 명 : 김철훈 (공동 교신저자)
- 소 속 : 연세대학교 의과대학 교수
- 연락처 : kimhoon@yuhs.ac

- 성 명 : 최지혜 (공동 제1저자)
- 소 속 : 연세대학교 의과대학 박사과정생
- 연락처 : wlgp0546@yuhs.ac