

한국뇌연구원, 알츠하이머병의 시냅스 손상 분자기전 규명

- 알츠하이머병의 시냅스 손상 분자기전 밝혀... 치료법 개발에 활용 기대
- 임상신경과학 분야 및 병리학 분야 세계적 권위 국제 학술지에 게재

□ 한국뇌연구원(KBRI, 원장 서판길)은 신경회로연구그룹 이계주 책임연구원과 장유나 연구원이 시냅스 단백질의 하나인 RAPGEF2의 발현 이상이 알츠하이머병의 시냅스 손상을 유발하는 기전임을 규명했다고 18일 밝혔다.

- 이번 연구결과는 임상신경과학분야 상위 10%, 병리학분야 상위 5%내 저널 *Neuropathology and Applied Neurobiology*(영국 신경병리학회지) 온라인판에 2021년 1월호에 게재되었으며, 논문명과 저자는 다음과 같다

* (논문명) **RAPGEF2 mediates oligomeric Aβ-induced synaptic loss and cognitive dysfunction in the 3xTg-AD mouse model of Alzheimer's disease** (알츠하이머병의 시냅스 손상 유발 단백질 RAPGEF2 기능 규명)

* (저자) 장유나(제1저자), 장호충, 김규현, 노정은, 장근아, 이계주(교신저자)*

□ 알츠하이머병은 치매의 약 75%를 차지하는 가장 흔한 퇴행성 뇌 질환으로 시간이 경과할수록 기억력 상실, 조울증, 언어장애, 망상, 운동장애 등의 증상이 악화되는 무서운 질환이다.

- 현재 알츠하이머병 증상은 치료를 통해 일시적 개선은 가능하나, 증상을 완전히 멈추거나 진행을 역전시키는 효과적인 치료법은 없는 상태로 운동 및 학습 프로그램 등을 통한 예방의 중요성이 강조되고 있다.
- 이러한 알츠하이머병의 원인은 명확하지 않으며 아밀로이드 베타

타(Aβ)와 타우 단백질의 비정상적인 응집이 원인이라는 것이 대표적 가설이다. 특히, 아밀로이드 베타는 뇌의 기억 저장장소인 시냅스(신경세포 간 소통이 일어나는 연결 부위)를 손상시켜 기억력 상실 등 인지장애를 유발한다고 알려져 있다.

□ 이계주 박사 연구팀은 아밀로이드 베타가 어떻게 시냅스를 손상시키는지 이해하기 위한 프로젝트를 진행해왔으며, 알츠하이머병 환자의 사후 뇌 조직과 유전자 변형 마우스 모델의 뇌에서 공통적으로 "RAPGEF2 단백질이 과도하게 발현"되어 있음을 확인하였다.

* (RAPGEF2 / Rap guanine nucleotide exchange factor 2) 신경세포에서 시냅스 리모델링 및 가소성 뿐만 아니라 배아 발생시 신경발달에 중요한 역할을 수행하는 단백질

- 배양된 신경세포와 알츠하이머 생쥐모델의 뇌 조직에서 다양한 신경생물학적 연구방법을 통해 "아밀로이드 베타가 RAPGEF2의 과발현을 촉진"시키고, "RAPGEF2는 다시 하위 인자인 RAP2, JNK 신호경로를 활성화 시켜 결국 시냅스가 소실"된다는 사실을 규명하였다.
- 또한, 연구팀은 알츠하이머 마우스 모델에서 RAPGEF2의 과도한 발현을 억제하면 아밀로이드 베타가 증가해도 시냅스의 감소와 인지기능의 손상을 막을 수 있음을 전자현미경과 행동분석을 통해 증명하였다.

□ 이러한 연구결과는 알츠하이머병의 초기에 나타나는 시냅스 손상의 분자 기전을 구체적으로 규명하였다는 데 큰 의의가 있으며, 인류의 오랜 숙원인 치매와 같은 퇴행성 뇌질환의 획기적인 치료법 개발에도 응용될 수 있을 것으로 높게 평가된다.

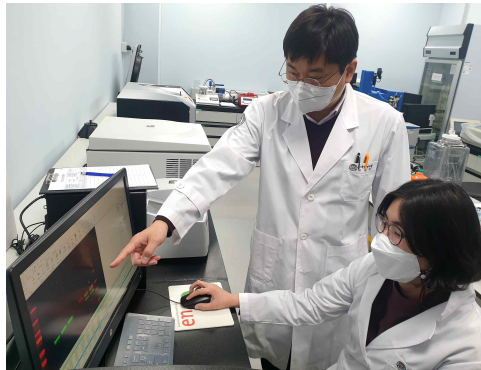
□ 본 연구를 이끈 한국뇌연구원 이계주 책임연구원은 "이번 연구가 알츠하이머병 등 시냅스 손상성 뇌질환의 구체적인 병인기전을

이해하고, 나아가 새로운 치료전략을 개발하는데 중요한 원천자료로 활용되길 바란다"고 말했다.

- 한편, 이번 연구는 한국연구재단 뇌과학원천기술개발사업·일반연구자지원사업과 한국뇌연구원 기관고유사업 지원으로 수행되었다.



이계주 책임연구원(교신저자)과 장유나 연구원(제1저자, 앞).



이계주 책임연구원과 장유나 연구원(앞)이 단백질 발현을 확인하는 모습.

1. 연구의 주요 내용

□ 논문명, 저자정보

논문명	RAPGEF2 mediates oligomeric Aβ-induced synaptic loss and cognitive dysfunction in the 3xTg-AD mouse model of Alzheimer's disease (알츠하이머병의 시냅스 손상 유발 단백질 RAPGEF2 기능 규명)
저널명	Neuropathology and Applied Neurobiology (영국신경병리학회지)
저자정보	장유나(제1저자), 장호충, 김규현, 노정은, 장근아, 이계주(교신저자)

□ 논문의 주요 내용

1. 연구 배경

- 우리 뇌에 존재하는 신경세포들은 시냅스를 통해 서로 소통하며, 시냅스는 평생에 걸쳐 다양한 자극 및 환경에 반응하여 구조 및 활성 변화를 보임(이를 "신경가소성"이라 함). 따라서 시냅스의 형성, 변화, 유지에 관련된 분자 기전 연구는 기억이 어떻게 형성되는가를 이해하는 것은 물론, 알츠하이머병, 파킨슨병, 운동실조와 같은 시냅스 손상성 뇌질환의 원인 규명과 치료법 개발에 매우 중요함.
- 알츠하이머병은 치매의 75%를 차지하는 가장 흔한 퇴행성 뇌질환으로 시간이 경과할수록 기억력 상실, 조울증, 언어장애, 망상, 운동장애 등의 증상이 악화되며 결국 죽음에 이르게 됨. 알츠하이머병의 증상은 치료를 통해 일시적인 개선이 가능하나, 아직까지 증상을 멈추거나 진행을 역전시키는 효과적인 치료법은 없어 운동 및 학습 프로그램 등을 통한 예방의 중요성이 강조되고 있는 실정임.
- 알츠하이머병의 원인은 명확하지 않으며, 아밀로이드 베타(Aβ)와 타우 단백질의 비정상적 응집이 대표적인 가설임. 특히 아밀로이드 베타는 기억의 저장장소인 시냅스를 손상시켜 인지행동장애가 나타나는 것으로 알려져 있음.
- 본 연구에서는 아밀로이드 베타(Aβ)가 어떻게 시냅스를 손상시키는지를 분자 수준에서 밝혀, 알츠하이머병의 병인기전을 이해하고 새로운 치료전략 수립에 공헌하고자 하였음.

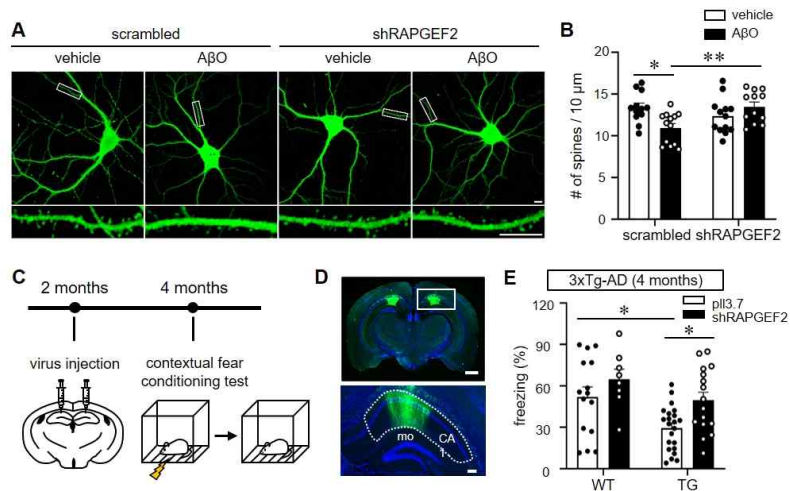
2. 연구 내용

- 이계주 박사 연구팀은 알츠하이머병 환자의 사후뇌조직과 유전자변형마우스모델의 뇌에서 공통적으로 RAPGEF2 단백질이 과도하게 발현되어 있음을 확인함.
- 이 후, 배양된 신경세포와 알츠하이머 마우스모델의 뇌조직에서 다양한 신경생물학적 연구방법을 통해 아밀로이드 베타가 RAPGEF2의 과발현을 촉진시키고, RAPGEF2는 다시 하위 인자인 RAP2, JNK 신호경로를 활성화시켜 결국 시냅스가 소실된다는 사실을 규명함.
- 또한, 연구팀은 알츠하이머 마우스 모델에서 RAPGEF2의 과도한 발현을 억제시키면 아밀로이드 베타가 증가해도 시냅스의 감소와 인지기능의 손상을 막을 수 있음을 전자현미경과 인지행동분석을 통해 증명함.

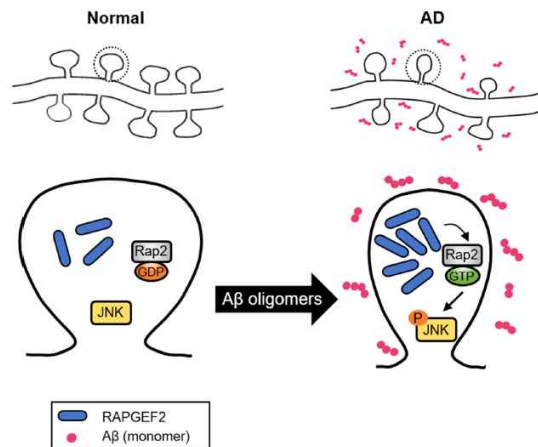
3. 연구 성과 및 기대효과

- 알츠하이머병의 초기에 나타나는 시냅스 손상의 분자 기전을 구체적으로 규명
- 알츠하이머병의 시냅스 및 인지기능의 손상을 제어하는 치료법 개발에 응용 가능

2. 연구내용 그림 설명



[그림1] RAPGEF2 과발현 억제로 알츠하이머병 마우스 모델에서 시냅스 및 기억력 감소 회복



[그림2] 알츠하이머병 초기에 RAPGEF2가 시냅스를 감소시키는 분자신호경로 모델

3. 연구자(이계주 책임연구원, 교신저자) 이력사항

1. 인적사항



- 이름 : 이 계 주 책임연구원
- 소속 : 한국뇌연구원 신경회로연구그룹
- 전화 : 053-980-8320
- E - mail : relaylee@kbri.re.kr

2. 학력 및 경력사항

- 2019 ~ 현재 한국뇌연구원 신경회로연구그룹장
- 2015 ~ 2018 한국뇌연구원 뇌신경망연구부장
- 2013 ~ 2015 한국뇌연구원 신경가소성연구실 랩헤드
- 2006 ~ 2013 미국 조지타운의대 약리학교실 박사후연구원
- 2006 고려의대 해부학교실 박사후연구원
- 2006 고려의대 의과학과 박사

3. 전문 연구분야

- 뇌질환 관련 시냅스 미세구조 변화 및 분자 기전 연구
- 3차원 전자현미경 기반 뇌지도 작성 연구

3. 연구자(장유나 연구원, 제1저자) 이력사항



1. 인적사항

- 이 름 : 장유나
- 소 속 : 한국뇌연구원 신경회로연구그룹
- 전 화 : 053-980-8321
- 전자우편 : ynjang@kbri.re.kr

2. 학력 및 경력사항

- 2013 ~ 현재 한국뇌연구원 연구원
- 2013 아주대학교 의과대학 생리학교실 연구조교수
- 2010 ~ 2013 아주대학교 의과대학 만성염증질환연구센터 연구강사
- 2010 아주대학교 의과대학 신경과학 박사

3. 전문 연구분야

- 뇌질환 관련 시냅스 단백질의 분자 기전 및 기능 분석연구