



'22. 01. 21(금) 석간 <온라인 22. 01. 21(금) 즉시가능> 부터 보도하여 주시기 바랍니다.

(자료문의) 치매 연구그룹 김형준 책임연구원 (053-980-8380, kijang1@kbri.re.kr)

## 한국뇌연구원, 비타민 B12의 신경퇴행 억제 효과 확인

- 김형준 박사 연구팀, 생화학 및 분자생물학 분야 국제 학술지 게재
- 약물재창출을 통해 난치성 신경퇴행질환의 신규 치료 전략 발굴 기대

□ 한국뇌연구원(KBRI, 원장 서판길)은 김형준 박사 연구팀과 순천향대학교 김기영 교수 등이 참여한 국내 연구팀이 '비타민 B12가 치매와 루게릭병 발병의 주요 원인 단백질인 **TDP-43** 신경 독성을 억제한다'고 21일 밝혔다.

\* (TDP-43) 알츠하이머성 치매(AD), 전두엽 치매(FTD), 루게릭병(ALS) 등의 주요 병인 단백질

○ 연구결과는 생화학 및 분자생물학 분야의 저명한 국제 학술지 '**Antioxidants(항산화)**'에 1월 20일자로 게재되었으며, 논문명과 저자는 다음과 같다.

\* (논문명) Vitamin B12 reduces TDP-43 toxicity by alleviating oxidative stress and mitochondrial dysfunction

\* (저자) 전유미, 권영휘, 이신려, 김세연, 조명진, 이성수, 김상룡, 김기영, 김형준

□ 신경세포 내 TDP-43의 비정상적 응집은 신경퇴행성 질환을 유발한다는 것이 이미 밝혀져 있다. TDP-43의 비정상적 응집이 관찰되는 대표적 질병은 근위축성 측삭 경화증(ALS, 루게릭 병)으로 FDA의 승인받은 약물은 릴루졸(Riluzole)과 에다라본(Edaravone) 2가지이다.

○ 두 약물은 기대 수명을 단 몇 개월 연장하는데 도움을 주거나, 초기 단계에서 질병 진행을 지연시키는데 그쳐 근본적인 치료 방법이 아직까지 없는 것으로 알려져 있다.

□ 최근 임상연구를 통해 비타민 B12 유사체가 초기 ALS환자의 질병 진행을 어느 정도 완화할 수 있음이 보고되었으나, 그 작동 기전은 밝혀지지 않았다.

○ 연구팀은 비타민 B12를 처리하면 신경세포에서 **TDP-43**의 비정상적 응집 현상에 의한 신경독성과 미토콘드리아 기능 장애가 감소하는 것을 증명하였다.

○ 또, 초파리 모델에서도 TDP-43에 의한 운동능력 및 수명 감소 효과를 비타민 B12 공급을 통해 회복시킬 수 있음을 보였다.

\* (미토콘드리아, mitochondria) 세포내 호흡을 담당하고 필요한 에너지를 생산하는 세포내 소기관.

□ 교신저자인 김형준 박사는 이러한 연구를 통해 “이미 안정성이 증명된 약물들이 난치성 신경 질환의 치료제로 활용될 수 있음을 보여 주었다.” 라고 밝히며, 이러한 약물 재창출 전략 기반으로 치매와 루게릭병 등 퇴행성 뇌질환의 새로운 치료법 개발에 박차를 가할 것이라고 말했다.

\* (약물 재창출, Drug repositioning) 이미 시판되어 있는 약물이나 임상시험에서 이미 안정성이 증명된 약물에 대하여 새로운 적응증을 규명하는 신약개발 방법 중의 하나

□ 이번 연구는 한국뇌연구원 기관고유사업, 한국연구재단 중견연구자지원사업의 지원을 통해 수행되었다.



[사진] (좌측부터) 권영희 연구원, 김형준 책임연구원, 전유미 연구원

## □ 논문명, 저자정보

논문명	Vitamin B12 reduces TDP-43 toxicity by alleviating oxidative stress and mitochondrial dysfunction
저널명	Antioxidants (IF=6.313)
저자정보	Yu-Mi Jeon (제1저자), Younghwi Kwon (제1저자), Shinrye Lee, Seyeon Kim, Myungjin Jo, Seongsoo Lee, Sang Ryong Kim, Kiyoun Kim (교신저자) and Hyung-Jun Kim (교신저자)

## □ 논문의 주요 내용

### 1. 연구 배경

- TDP-43은 세포핵 안에서 RNA 전사 및 mRNA의 안정성 등을 조절하는 단백질로 알려져 있다. 그러나, 비정상적인 상황에서는 특이하게 핵 밖으로 빠져나와 단백질이 응집되는 병리 현상이 나타남. 95% 이상의 ALS, 50% 이상의 전두측두엽치매(FTD)와 노인성치매(AD)와 같은 신경퇴행성질환의 주요 병리기전으로 알려져 있다.
- 병리적인 TDP-43 응집의 경우 최근 연구를 통해 인지능력 상실과 상관관계가 높음이 밝혀졌고, 이러한 TDP-43의 비정상적인 응집체는 다른 세포로의 확산 및 신경세포의 변성을 유발할 수 있다.
- 미토콘드리아는 에너지 생산이라는 중요한 역할을 하는 세포내 소기관으로써, 최근엔 알츠하이머, 파킨슨병 등 다양한 신경퇴행성질환에서 미토콘드리아 손상과 기능 이상이 주요 병인 기전임이 밝혀지고 있다. 최신 연구들을 통해 비정상적인 TDP-43 응집은 TDP-43의 미토콘드리아 내 축적을 야기하고, 이를 통해 미토콘드리아의 기능 손상과 세포 사멸이 일어난다는 것이 밝혀졌다.
- 비타민 B12는 DNA 합성과 미토콘드리아 기능에 중요한 역할을 하며, 산화 스트레스 관련 독성 및 면역 반응을 조절하는 것으로 알려져 있다. 히드록소코발라민은 경구 투여 목적으로 주로 사용되는 비타민 B12 유사체 중 하나이며, 저용량으로 지속적 섭취가 가능한 약물제제이다.
- 최근 국외의 임상 연구에 의해 메틸코발라민(비타민 B12 유사체)이 초기 ALS 환자에 한하여 질병 진행을 어느정도 완화시킬 수 있음이 보고되었으나, 그 작용 기전은 전혀 밝혀져 있지 않다.

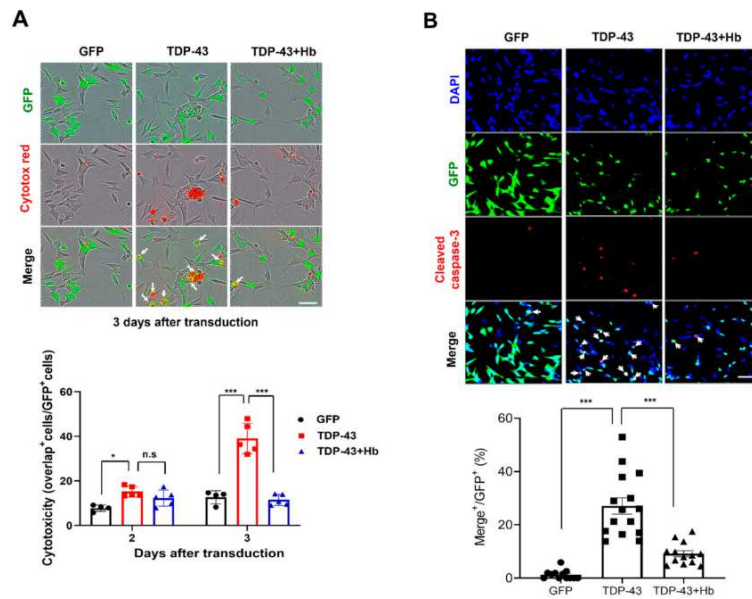
### 2. 연구 내용

- 신경세포에서 TDP-43가 과발현 되었을 때 유도되는 신경 세포 사멸과 미토콘드리아의 기능 장애가 히드록소코발라민 처리에 의해 개선됨을 확인하였다.

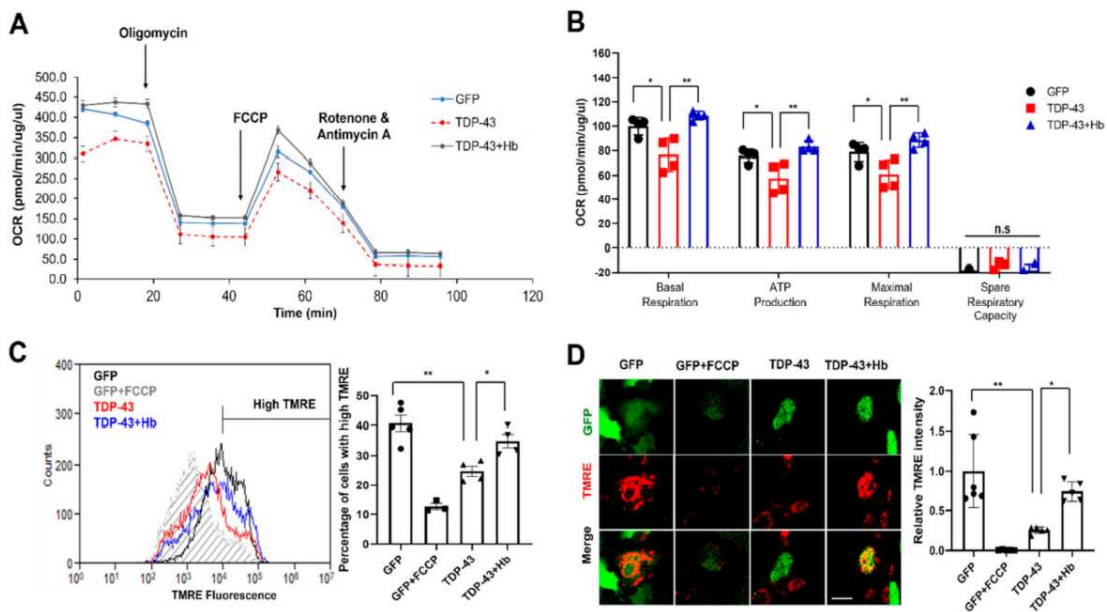
- 히드록소코발라민은 TDP-43에 의해 유도되는 미토콘드리아 DNA (mtDNA)의 세포질로의 방출과 cGAS-STING 신호전달 활성화도 억제하는 것으로 확인되었다.
- 게다가, 미토콘드리아 품질 관리시스템과 관련된 mitochondrial unfolded protein response 및 소포체 스트레스 관련 유전자들의 발현 증가가 히드록소코발라민에 의해 감소되는 것이 발견되었다.
- 또한, 초파리 동물 모델에서 신경계 TDP-43 발현에 의해 유발된 수명 단축과 운동 결함이 히드록소코발라민에 의해 다시 회복되는 것을 증명하였다.
- 그러나, 히드록소코발라민은 TDP-43의 비정상적인 응집이나, TDP-43가 유도하는 유비퀴틴화 단백질의 축적을 회복시키지는 못해, 히드록소코발라민에 의한 TDP-43 신경 독성 억제는 주로 미토콘드리아 기능 회복과 연관되어 있음이 확인되었다.

### 3. 연구 성과 및 기대효과

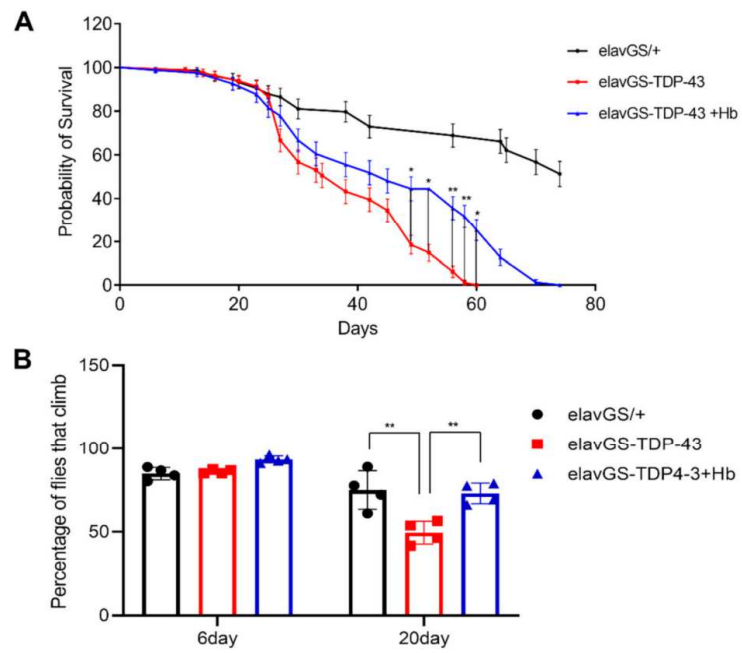
- 본 연구는 약물재창출 전략을 통해 치매와 근위축성 측삭 경화증과 같은 신경퇴행성 질환에서 새로운 치료 물질 확보가 가능함을 보여주었고, 이러한 전략을 통해 치료제 개발에 소요되는 비용과 시간을 절감할 수 있을 것으로 기대된다.



[그림 1] 신경세포에서 과발현된 TDP-43는 세포자멸사를 유도하지만 히드록소코발라민에 의하여 신경독성이 완화됨



[그림 2] 히드록소코발라민은 TDP-43에 의해 유도된 미토콘드리아 기능 장애를 회복시킴



[그림 3] 히드록소코발라민의 신경퇴행 보호 효능을 초파리 모델을 통해 입증함

## 교신저자 (김형준 책임연구원) 이력사항



### 1. 인적사항

- 이 름 : 김형준
- 소 속 : 한국뇌연구원 치매연구그룹
- 전 화 : 053-980-8380
- E - mail : kijang1@kbri.re.kr

### 2. 학력 및 경력사항

- 2013 ~ 현재 한국뇌연구원 선임/책임연구원
- 2008 ~ 2013 미국 펜실베이니아 대학교 생명공학과, Post-Doc
- 2007 ~ 2008 서울대학교 미생물학과, Post-Doc

### 3. 전문 연구분야

- 신경퇴행성 질환 병인 기전 정밀 분석을 통한 진단-치료 타겟 발굴
- 신규 퇴행성 뇌질환 동물 모델 개발 및 분석



## 제1저자 (전유미 연구원) 이력사항



### 1. 인적사항

- 이 름 : 전유미
- 소 속 : 한국뇌연구원 치매 연구그룹
- 전 화 : 053-980-8383
- E - mail : ekpd0345@kbri.re.kr

### 2. 학력 및 경력사항

- 2015 ~ 현재 한국뇌연구원 연구원
- 2014 ~ 2015 순천향대학교 의료과학과 분자생화학실 연구원
- 2014 순천향대학교 이학박사

### 3. 전문 연구분야

- 신경퇴행성 질환 병인 기전 정밀 분석을 통한 진단-치료 타겟 발굴

## 제1저자 (권영휘 연구원) 이력사항



### 1. 인적사항

- 이 름 : 권영휘
- 소 속 : 한국뇌연구원 치매 연구그룹
- 전 화 : 053-980-8384
- E - mail : yhkwon@kbri.re.kr

### 2. 학력 및 경력사항

- 2017 ~ 현재 DGIST 뇌인지과학과 박사과정 재학
- 2015 ~ 2017 한국뇌연구원 연구원
- 2015 한림대학교 의학석사

### 3. 전문 연구분야

- 신경퇴행성 질환 병인 기전 정밀 분석을 통한 진단-치료 타겟 발굴