



22. 03. 25(금) 석간 <온라인 22. 03. 25(금) 즉시가능> 부터 보도하여 주시기 바랍니다.

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

한국뇌연구원, 루게릭병의 새로운 발병기전 규명

- 난치성 신경퇴행질환의 신규 치료 전략 발굴 기대

- 한국뇌연구원(KBRI, 원장 서판길)은 김형준 박사 연구팀과 순천향대학교 김기영 교수팀, 한국기초과학지원연구원 이성수 박사 등이 참여한 국내 연구팀이 루게릭병 발병에 기여하는 새로운 기전으로 ‘해당 질환의 원인 단백질인 FUS의 글루타치오닐화(Glutathionylation)를 발견하였고, 이를 조절하는 효소로 글루타치온 전이효소(GSTO)를 발굴하여 새로운 신경병리 기전을 규명했다’고 25일 밝혔다.

* (FUS) 전두엽 치매(FTD), 루게릭병(ALS) 등의 주요 병인 단백질

- 이번 연구 결과는 세계적 권위의 학술지 ‘Developmental Cell’ (IF=12.270, JCR 상위 3.66%) 온라인판에 3월 23일 게재 및 공개되었으며, 논문명은 아래와 같다

* (논문명) Therapeutic modulation of GSTO activity rescues FUS-associated neurotoxicity via deglutathionylation in ALS disease models

* (저자) 차선주, 이성수, 최현준, 한여정, 전유미, 조명진, 이신려, 남민엽, 임수민, 김승현, 김형준, 김기영

- 신경세포 내 FUS의 비정상적 응집은 신경퇴행성 질환을 유발한다는 것이 이미 밝혀져 있다. FUS의 비정상적 응집이 관찰되는 대표적인 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.

- 루게릭병 환자의 신경세포에는 FUS 단백질을 포함하는 비정상적인 세포질 내 응집체가 많이 발견되는데, 이와 같은 원인 단백질 응집체가 축적되면 신경세포가 손상되어 퇴행을 일으킨다. 많은 연구에도 아직 원인 단백질이 어떻게 응집을 형성하는지 밝혀지지 않았다.
 - 연구팀은 액체 상전이를 통한 FUS 단백질의 응집체 형성에 ‘글루타치오닐화’ 과정이 중요함을 새롭게 발견하고, 신규 조절인자인, 글루타치온 전이효소가 FUS 단백질의 글루타치오닐화를 조절하여 응집체 형성을 억제하여 신경세포 손상을 막을 수 있다는 사실을 초파리 모델과 생쥐 신경세포를 통해 세계 최초로 증명하였다
 - 본 연구는 루게릭병의 발병 원인으로 알려진 FUS 단백질 응집체 형성에 의한 신경세포 손상을 회복시킬 수 있는 새로운 발병기전과 신규 조절인자를 규명하여, 향후 루게릭병 환자의 신경세포 내 축적된 비정상 단백질 형성을 조절할 수 있는 치료제 개발과 이를 검출하는 진단기기 개발에 새로운 전략이 될 것으로 평가된다.
- 연구팀은 “이번 연구를 통해 최초로 글루타치오닐화라는 새로운 단백질의 변형과정이 어떻게 루게릭병 발병과정에 관여하는지 정확한 기전을 규명하여 루게릭병 치료의 새로운 가능성을 확인했다는 데 의의가 있다.”면서 “잠재적인 조절인자 및 약물 탐색을 위한 후속 연구와 효과적 치료제 개발 연구를 최선을 다해 진행하려 한다.”고 말했다.
- 이번 연구는 순천향대학교 BK21FOUR사업, 한국연구재단 신진연구자지원사업, 중견연구자지원사업, 그리고 한국뇌연구원 기관고유사업 지원을 통해 수행되었다.

□ 논문명, 저자정보

논문명	Therapeutic modulation of GSTO activity rescues FUS-associated neurotoxicity via deglutathionylation in ALS disease models
저널명	Developmental Cell (IF=12.270)
저자정보	Sun Joo Cha(제 1저자), Seongsoo Lee(제 1저자), Hyun-Jun Choi, Yeo Jeong Han, Yu-Mi Jeon, Myungjin Jo, Shinrye Lee, Minyeop Nahm, Su Min Lim, Seung Hyun Kim, Hyung-Jun Kim (교신 저자), and Kiyoun Kim (교신 저자)

□ 논문의 주요 내용

1. 연구 배경

- FUS는 세포핵 안에서 전사, RNA 대사, DNA 손상 복구 등을 조절하는 단백질로 알려져 있다. 그러나, 비정상적인 상황에서는 특이하게 핵 밖으로 빠져나와 단백질이 응집되는 병리 현상이 나타난다. 이러한 FUS의 비정상적인 응집은 전두측두엽치매(FTD)와 루게릭병(ALS)과 같은 신경퇴행성질환의 주요 병리기전으로 알려져 있다.
- FUS 유전자에 발생한 30여종 이상의 돌연변이가 루게릭병 발병과 연관되어 있다는 것이 밝혀져 있고, 이들 돌연변이 대부분이 FUS 단백질의 비정상적인 응집을 촉진한다고 알려져 있다.
- 글루타치온은 글루탐산, 시스테인, 글리신의 세가지 아미노산으로 구성된 펩타이드이며 환원된 형태의 글루타치온은 산화적 스트레스로부터 세포를 보호한다. 글루타치온이 타겟 단백질에 결합되는 현상인 크루타치오닐화는 해당 단백질의 활성이나 안정성에 영향을 미친다고 알려져 있으나 그 정확한 기능은 대부분의 단백질에서 알려져 있지 않다.

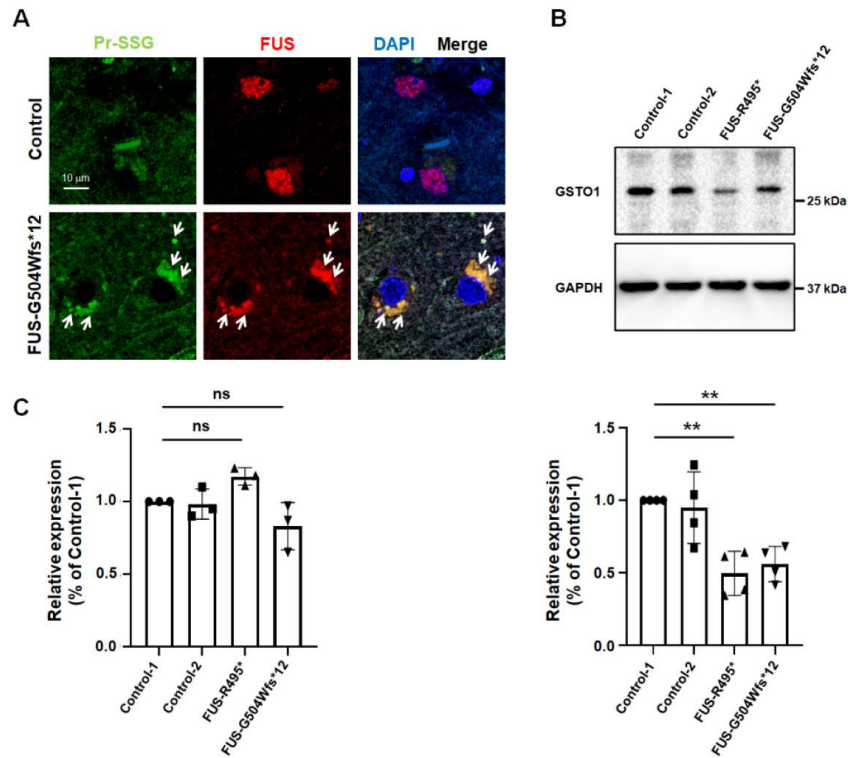
2. 연구 내용

- 인간의 FUS단백질을 초파리에서 과발현 시키면 인간 루게릭병과 유사한 신경 퇴행 현상이 보이는 데, 이러한 신경 퇴행 현상은 글루타치온 전이효소가 과발현 되면 억제된다.
- 글루타치온 전이효소는 FUS단백질의 응집을 막고, 세포질에서 FUS의 용해도를 증가시킨다.
- FUS의 글루타치온화는 FUS 응집을 상분리를 통해 FUS의 응집을 촉진하고, 글루타치온 전이효소는 FUS에서 글루타치온을 제거하는 역할을 수행한다.
- 포유류 신경 세포주에서도 글루타치온 전이효소는 FUS의 세포질 응집을 저해하고, FUS가 유도하는 신경독성을 감소시킨다.
- 글루타치온 전이효소의 발현을 증가시키는 약물인 carboplatin은 초파리 모델에서 FUS의 신경 퇴행 현상을 효과적으로 억제한다.

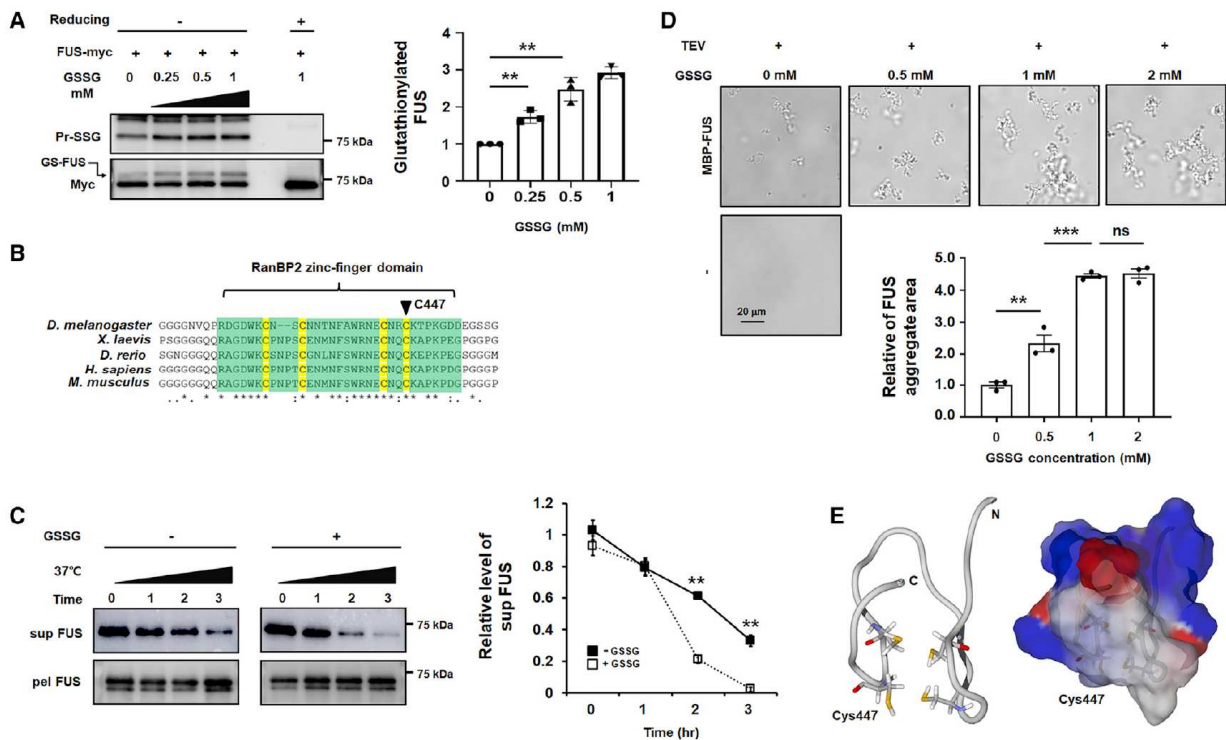
- FUS에 돌연변이가 존재하는 루게릭병 환자에서 글루타치온 전이효소의 감소와 FUS 글루타치온화의 증가가 관찰된다.

3. 연구 성과 및 기대효과

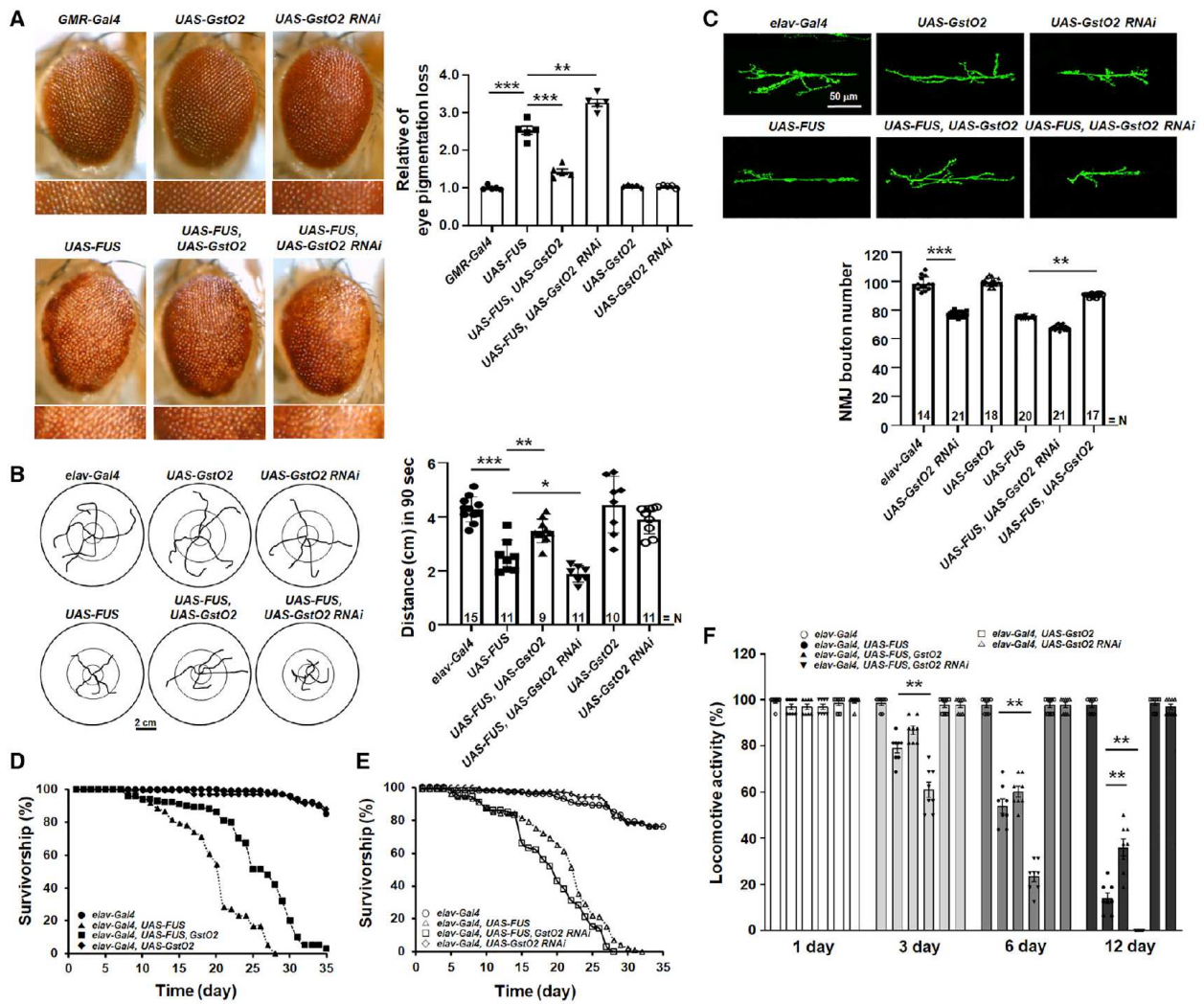
- 본 연구는 FUS가 유도하는 신경 독성을 조절하는 새로운 기전을 제시하였으며, 이러한 기전들을 실제 환자 뇌조직을 통해 검증하였다. 또, 해당 기전을 조절하는 약물이 루게릭병 동물 모델에서 효과가 있다는 것을 증명하며, 신규 병인 기전에 기반한 루게릭병 치료제 개발에 원천 기술을 확보하였다.



[그림 1] ALS 환자의 뇌조직과 섬유아세포에서 글루타치온 전이효소 양 감소와 FUS의 글루타치오닐화 증가 확인



[그림 2] FUS 글루타치오닐화 변화에 따른 응집체 형성 정도 변화



[그림 3] 초파리 ALS모델에서 글루타치온 전이효소의 신경 퇴행 조절 효과 확인

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

- 2020 ~ 현재 한국뇌연구원 연구본부장
- 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



[사진] 김형준 책임연구원