

보도시점

배포 즉시

배포

2024.06.20.(목), 08:30

BPAN 환자의 철 축적을 완화하는 방법 찾았다

- 한국뇌연구원 문지영 박사·양산부산대병원 이재혁 교수 공동 연구팀, 국제학술지 Free Radical Biology and Medicine 발표
- L-Serine이 BPAN 환자의 세포기능 회복에 효과적이라는 사실 밝혀

한국뇌연구원(원장 서판길)은 신경회로 연구그룹 문지영 박사 연구팀이 양산부산대학교병원 이재혁 교수와 공동연구로 난치성 뇌질환 중 하나인 베타-프로펠러 단백질 연관 신경변성(BPAN)* 환자의 뇌세포에서 신경 영양인자를 이용해 질환의 원인인 철 축적을 완화하는 방법을 발견했다고 20일 밝혔다.

*베타-프로펠러 단백질 연관 신경변성(Beta-propeller protein-associated neurodegeneration, BPAN): WDR45 유전자 결핍으로 인한 성 염색체 우성 유전 신경퇴행성질환으로, 환자의 뇌에 철이 쌓여 유아기 또는 아동기는 발달 저하, 운동 기능 장애, 발작 등을 보이며 장년이 되면 조기 파킨슨 증상을 보이는 뇌질환임

세포에서 철(F^{2+})의 균형은 세포의 기능을 유지할 위해 매우 중요하다. 하지만, 철(F^{2+})이 과다하게 쌓이면 뇌세포를 죽여 뇌질환과 같은 다양한 질환을 유발할 수 있다. BPAN과 같은 뇌 철 축적성 신경퇴행 질환을 통칭하는 NBIA(Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation)를 치료하기 위해 철환제(iron chelator)가 잠재적인 치료법으로 주목을 받았으나, 최근 대규모 임상실험에서 실패하였다.

공동연구팀은 선행 연구에서 BPAN 환자 유래 섬유아세포에서 생체 내 독성을 가지는 철의 대부분이 리소좀*에 축적되고, 신경영양인자인 L-세린(L-serine)이 리소좀의 효소 활성화에 긍정적인 영향을 준다는 것을 확인하였다. 연구진은 이 같은 기존 연구를 바탕으로 L-세린(L-serine)을 이용한 리소좀 기능 개선을 통해 세포내 철 축적을 완화하는 방법을 구상하였다.

*리소좀(lysosome): 단백질 분해 효소가 들어있는 세포 내의 작은 주머니로, 체내에서 생성되는 물질 중 필요한 성분은 분배하고 필요 없는 성분은 배출시키는 역할함

연구팀은 철환제가 리소좀 내 철 축적을 완화시키는지 알아보기 위해, BPAN 환자유래 피부섬유아세포에 기존 철환제인 비피리딜(bipyridyl, BIP)을 처리하였다. 그 결과, 리소좀 내 철 축적이 완화되지 않았고, 유전자 회복이나 세포 생존율에도 큰 변화가 없음을 확인하였다.

반면, 환자 유래 세포에 L-세린을 처리한 결과, 리소좀의 기능과 관련된 메신저 RNA(CTSD, MCOLN1, TFEB)의 발현이 증가하였고, 리소좀의 효소 활성을 증가하여 리소좀 내의 철 축적이 감소함을 확인하였다. 또한, L-세린이 리소좀 내 산화된 리피드와 콜레스테롤의 축적을 감소시키는 것도 확인되었다.

연구팀은 이번 연구를 통해 L-세린이 리소좀 내 비정상적으로 쌓인 철 축적을 완화시킬 뿐 아니라, 철환제로는 확인할 수 없었던 활성산소의 감소, 오토파지 현상의 회복 및 리포푸신 감소를 통해 BPAN 환자의 세포 내 독성을 감소시켜 세포 기능 회복에 긍정적인 효과를 줄 수 있다는 것을 알 수 있었다.

문지영 박사와 이재혁 교수는 “이번 연구 결과를 바탕으로 L-세린이 BPAN 환자의 철 축적 완화 및 독성 감소에 효과적이라는 것을 알 수 있었다”며, “국내에서 NBIA 연구를 주도하는 양산부산대병원과 한국뇌연구원 앞으로 다기관 협력을 통해 환자들을 발굴하여 임상 연구를 진행할 계획”이라고 밝혔다.

이번 연구는 한국뇌연구원 이혜은, 정민교 연구원이 공동 1저자로 참여했으며, 국제학술지인 ‘Free Radical Biology and Medicine (IF:7.4)’ 최신호에 게재되었다.

* (논문명) L-serine restored lysosomal failure in cells derived from patients with BPAN reducing iron accumulation with eliminating lipofuscin

* (저자) 이혜은(제1저자), 정민교 (공동1저자), 최기주, 장재혁, 황수경, 채세현, 이재혁 (공동교신저자), 문지영 (교신저자)

붙임1

연구팀 사진



한국뇌연구원
이혜은 박사과정
연구원



한국뇌연구원
정민교 연구원



부산대학교 양산병원
이재혁 교수



한국뇌연구원
문지영 책임연구원