

2019.03.28.(목) 조간부터 보도하여 주시기 바랍니다.  
(온라인 2019.03.27.(수) 오후 12시 이후 보도 가능)

홍보 담당	홍보협력팀 이샘물 (053-980-8232)	자료 문의	뇌질환연구부 정윤하 선임연구원 (053-980-8393, yunha.jeong@kbri.re.kr)
-------	-----------------------------	-------	--

## ‘우울증 개인차’ 관련 유전자 발견

- 한국뇌연구원 구자욱·정윤하 박사, 해외 학술지 발표  
- 스트레스가 우울증 낚는 분자 기전 밝혀...치료제 개발 기대

- 한국뇌연구원(KBRI, 원장 서관길)은 구자욱·정윤하 박사와 미국 마운트사이나이 대학 등이 참여한 공동 연구팀이 사회적 스트레스 상황에서 우울증을 일으키는 새 유전자를 발견했다고 26일 밝혔다.
- 연구결과는 국제 학술지 ‘Scientific Reports’ 최신호에 게재되었으며, 논문명과 저자는 다음과 같다.
  - \* 논문명 : Gadd45b mediates depressive-like role through DNA demethylation
  - \* 저자 정보 : Benoit Labonté, Yun Ha Jeong(\*공동 제1저자, 한국뇌연구원), Eric Parise, Orna Issler, Mena Fatma, Olivia Engmann, Kyung-Ah Cho, Rachael Neve, Eric J. Nestler, Ja Wook Koo(교신저자, 한국뇌연구원)
- 우울증은 유전적 기질보다 후천적 요인이 많이 작용하며, 특히 개인 간의 지속적인 갈등, 폭력 등 사회적 스트레스 현상은 우울증의 주요 원인이다. 그러나 같은 사회적 스트레스를 받아도 개인에 따라 우울 정도가 달라지는 이유는 아직 밝혀지지 않았다.
  - 또 뇌 보상회로인 측좌핵에서 뇌성장유래인자\*가 우울행동을 유발한다고 알려져 있으나 자세한 기전은 아직 규명되지 않았다.

\* 뇌성장유래인자(Brain-derived neurotrophic factor, BDNF) : 뉴런의 발생, 분화, 성장 및 시냅스 기능 조절 등에 관여하는 물질

- 연구팀은 이번 연구를 통해 뇌성장유래인자(BDNF)가 포함된 신호 전달 체계에서 “Gadd45b” 라는 유전자가 개인에 따라 달라지는 우울행동을 조절한다는 사실을 발견했다.
  - 연구팀이 실험동물(마우스)에 장기 사회패배 스트레스를 준 뒤 우울행동을 많이 보인 그룹(스트레스 취약군)을 조사하자 Gadd45b 유전자의 발현이 증가한 것을 확인하였다.
    - \* 장기 사회패배 스트레스(Chronic Social Defeat Stress, CSDS) : 군대, 학교폭력 등 폐쇄적이고 수직적인 관계에 장기간 노출되었을 때 나타나는 스트레스로 우울증의 원인이다
    - Gadd45b 유전자는 평소에는 억제되어 있던 몇몇 타깃 유전자의 발현을 증가시켜 스트레스로 인한 우울행동을 증가시켰다. 특히 유전자에서 활성을 억제하는 메틸(CH<sub>3</sub>)기를 떼어내는 ‘DNA 탈메틸화’ 기전을 이용해 우울행동을 일으키는 것으로 나타났다.
    - Gadd45b는 본래 신경가소성을 조절하는 유전자로 알려져 있으며, 기억 및 학습 과정에도 작용한다. 본 연구에서는 **Gadd45b가 우울증 발병에도 관여한다는 사실을 처음으로 밝혀냈다.**
  - 구자욱 책임연구원은 “후속 연구를 통해 특정 개체가 사회적 스트레스와 우울증에 취약한 이유와 이런 성향이 자식에게 유전되는지 여부를 규명하기 위해 노력할 것”이라며 “우울증 진단 및 치료제 연구에 보탬이 되길 바란다”고 말했다.
- [붙임] 1. 연구의 주요 내용  
2. 연구내용 그림 설명  
3. 연구자(교신저자, 제1저자) 이력사항. 끝.

# 1. 연구의 주요 내용

## □ 논문명, 저자정보

논문명	Gadd45b mediates depressive-like role through DNA demethylation
저널명	Scientific Reports
저자정보	Benoit Labonté*, Yun Ha Jeong*, Eric Parise, Orna Issler, Mena Fatma, Olivia Engmann, Kyung-Ah Cho, Rachael Neve, Eric J. Nestler, Ja Wook Koo

## □ 논문의 주요 내용

### 1. 연구 배경

- 장기사회패배 스트레스 모델을 이용한 우울증 연구에서 뇌보상회로 안의 뇌성장유래인자 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF)가 사회적 회피행동을 유발하는 데 중요한 역할을 한다고 알려져 있다. 그러나 그 하위 분자기전에 대해서는 아직 알려진 바가 없다.

### 2. 연구 내용

- 장기사회패배 스트레스로 인한 우울행동은 뇌보상회로내 측좌핵(nucleus accumbens, NAC)의 뇌성장유래인자(BDNF) 하위 신호전달체계에서 Gadd45b 유전자에 의해 매개되어 나타남을 발견했다.
- Gadd45b 유전자 발현은 장기사회패배 스트레스로 취약그룹(susceptible)에서만 증가하여 나타남을 발견하였다.
- 스트레스 취약그룹(susceptible)에 바이러스를 통한 유전자 조절 기법을 이용하여 Gadd45b 유전자 발현을 억제하였더니, 우울행동의 하나인 사회 회피 행동이 줄어드는 것을 발견하였다.
- Gadd45b 단백질은 스트레스 취약 그룹에서만 특정 유전자의 특정 locus 특이적으로 DNA 메틸화를 낮추는 것으로 나타났다.

### 3. 연구 성과 및 기대효과

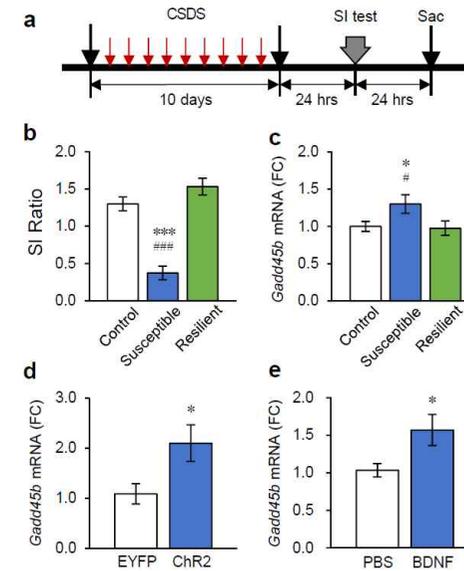
- 연구팀은 장기사회패배 스트레스를 이용한 우울증 유발 모델에서 우울행동을 나타내는 사회 회피 행동이 중변연계 도파민 시스템 내 뇌성장유래인자(BDNF) 하위 신호전달 체계의 Gadd45b 유전자에 의해 매개됨을 최초로 발견하였다.
- Gadd45b 단백질은 몇몇 타겟 유전자의 특정 locus의 DNA 메틸화를 변화시킴으로서, 유전자 발현을 조절하여 스트레스로 인해 유발되는 행동을 매개하는데, 앞으로 타겟 유전자들에 대한 후속 연구를 진행해 간다면, 스트레스에 대해 취약성을 보이는 개체에서만 발견되는 분자기전에 집중하여 우울증 진단 및 치료 타겟 발굴에 한 발짝 다가갈 수 있을 것으로 기대했다.

# 2. 연구내용 그림 설명

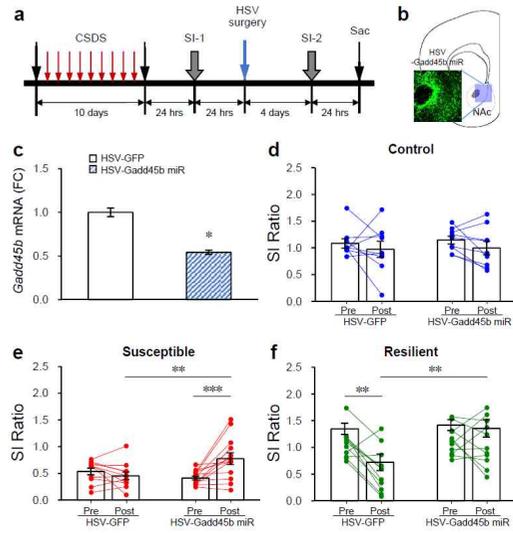


[그림1] 장기사회패배스트레스 동물모델(좌)과 사회적 행동 테스트(우)

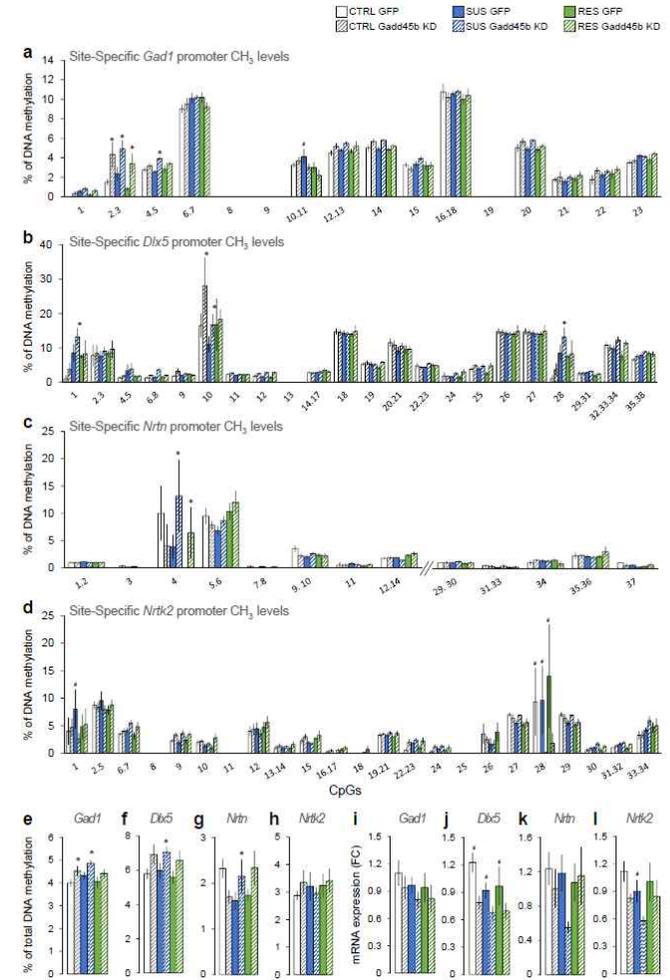
장기사회패배스트레스 동물모델은 우울증 유발 행동모델 중 하나이며, 사회적 행동 테스트를 통해 사회 회피 행동을 보이는 스트레스 취약군을 가려낼 수 있다.



[그림2] 장기사회패배 스트레스로 인해 스트레스 취약군(susceptible)에서 Gadd45b 유전자의 발현량이 증가하였다 (c).



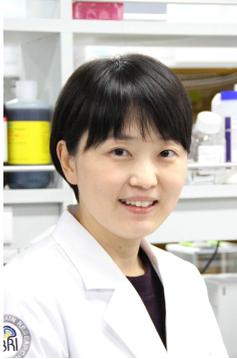
[그림3] 스트레스 취약 그룹(susceptible)에 바이러스를 통한 유전자 조절 기법을 이용하여 Gadd45b 유전자 발현을 억제하였더니, 우울 행동의 하나인 사회 회피 행동이 줄어들었다 (e).



[그림4] Gadd45b 단백질은 스트레스 취약군에서 몇몇 타겟 유전자의 특정 locus의 DNA 메틸화를 변화시킴으로서 유전자 발현을 조절한다.

### 3. 연구자(정윤하 선임연구원, 제1저자) 이력사항

#### 1. 인적사항



- 이 름 : 정윤하
- 소 속 : 한국뇌연구원 뇌질환연구부
- 전 화 : 053-980-8393
- E - mail : yunha.jeong@gmail.com

#### 2. 학력 및 경력사항

- 2013 ~ 현재 한국뇌연구원 뇌질환연구부 선임연구원
- 2008 ~ 2013 미국 존스홉킨스 의과대학, Post-Doc
- 2007 ~ 2008 서울대학교 의과대학, Post-Doc
- 2007 서울대학교 의과대학 박사 학위 취득

#### 3. 전문 연구분야

- 식이장애, 비만, 우울증

### 3. 연구자(구자욱 책임연구원, 교신저자) 이력사항

#### 1. 인적사항



- 이 름 : 구자욱
- 소 속 : 한국뇌연구원 뇌질환연구부
- 전 화 : 053-980-8430
- E - mail : jawook.koo@gmail.com

#### 2. 학력 및 경력사항

- 2015 ~ 현재 한국뇌연구원 뇌질환연구부 책임연구원
- 2008 ~ 2015 미국 마운트 사이나이 의과대학, Post-Doc
- 2008 미국 예일대학교 박사 학위 취득

#### 3. 전문 연구분야

- 우울증, 중독, 사회성 행동