



한국뇌연구원
Korea Brain Research Institute

보도자료



2021.12.02.(목) 조간 <온라인 2021.12.01.(수) 즉시가능> 부터 보도해 주시기 바랍니다.

(자료문의) 치매연구그룹 김도근 선임연구원 (053-980-8364, kimvet0911@kbri.re.kr)

한국뇌연구원-경북대학교 연구팀 혈액 유래의 알츠하이머병 신규 병인 기전 규명

- 퇴행성 뇌질환의 치료전략 수립 정보제공, 알츠하이머병 예방과 병증개선
가능성 제시 -

- 알츠하이머병에서 나타나는 주요 증상들인 과도한 신경염증 발생 및 비정상적인 인지 장애가 뇌혈관장벽 보호를 통한 특정 혈액 유래 단백질의 대뇌 발현 제어로 크게 개선될 수 있음이 제시되었다.

※ 뇌혈관장벽 : 뇌와 혈관 사이에 존재하는 장벽으로, 외부 물질이 혈액에서 뇌로 들어오는 것을 막는다.

- 한국뇌연구원(KBRI, 원장 서판길) 치매연구그룹 김형준 책임연구원, 김재광 선임연구원, 김도근 선임연구원은 경북대학교(총장, 홍원화) 생명과학부 김상룡 교수, 김세환 박사와의 협력연구를 통해 ‘알츠하이머병의 신규 병인으로 혈액 유래 단백질인 프로트롬빈 크링글-2의 역할과 기전’을 규명했다고 보고했다.

※ 프로트롬빈 크링글-2(Prothrombin kringle-2) : 혈액 응고에 관여하는 프로트롬빈(Prothrombin) 단백질의 구성영역 중 하나

- 알츠하이머병의 원인은 다양하게 제시되어지고 있지만 명확한 기전은 아직 불분명한 상태이다. 그러나, 뇌에서 면역반응과 염증반응에 관여하는 대표적 뇌세포인 미세아교세포의 과도한 활성화에 의한 신경퇴화 발생은 퇴행성 뇌질환에서 보편적으로 나타나는 핵심 현상 중 하나로 인식된다.

※ 미세아교세포 : 뇌 내의 면역과 염증 반응을 주관하는 비신경세포.

- 미세아교세포의 과도한 활성화와 함께 뇌혈관장벽의 손상은 알츠하이머병 초기부터 환자 뇌에서 잘 보여지는 현상이다.

- 연구팀은 실제 알츠하이머병 환자의 사후 대뇌 해마 뇌조직과 유전자 변이를 통해 유도된 알츠하이머병 동물모델의 대뇌 해마에서 프로트롬빈 크링글-2 단백질의 발현이 크게 증가됨을 처음으로 확인했으며, 알츠하이머병 동물모델에서 뇌혈관장벽 보호는 프로트롬빈 크링글-2의 뇌 내 유입을 억제하여 알츠하이머병 동물모델에서 보여 지는 과도한 신경염증과 해마 신경세포 손상과 연관된 인지장애를 크게 감소시킬 수 있음을 확인하였다.

- 이번 연구결과에 대해 연구팀은 “알츠하이머병의 중요한 병인으로 연관될 수 있는 뇌혈관장벽 손상의 의미와 함께 뇌혈관장벽 손상 시 대뇌 신경시스템 장애를 일으키는 핵심적인 혈액 유래 단백질로 프로트롬빈 크링글-2의 가능성을 처음으로 보여주었다. 그리고, 해당 단백질의 직/간접적 대뇌 발현 억제가 실제 알츠하이머병 예방과 병증 개선에 크게 도움이 될 수 있는 가능성을 보여 준다” 라고 설명했다.

- 이번 연구의 성과는 약리학 및 약학 분야 우수 국제학술지인 ‘브리티쉬 저널 오브 파마콜로지(British Journal of Pharmacology; IF 8.739; JCR 상위 5% 이내)’에 10월 24일 게재(온라인)되었으며, 한국보건산업진흥원과 한국연구재단의 지원으로 연구가 진행되었다.



[사진] (좌측부터) 김상룡 교수, 김세환 연구원, 김재광, 김도근 선임 연구원, 김형준 책임연구원

주요내용 설명

논문명	Control of hippocampal prothrombin kringle-2 (pKr-2) expression reduces neurotoxic symptoms in five familial Alzheimer's disease mice
저널명	British Journal of Pharmacology
키워드	Alzheimer's disease (알츠하이머병), Blood-brain barrier (뇌혈관장벽), Hippocampus (해마), Microglia (미세아교세포), Prothrombin kringle-2 (프로트롬빈 크링글-2)
DOI	https://doi.org/10.1111/bph.15681
저자	김세환 박사(1저자/경북대학교), 문경준 박사(공동 제1저자/서울아산병원), 김형준 박사(공동 제1저자/한국뇌연구원), 김도근 박사 (공동 제1저자/한국뇌연구원), 김재광 박사 (공동 제1저자/한국뇌연구원), 남영표 박사 (공동 제1저자/경북대학교), Sharma Chanchal 박사 (공동저자/경북대학교), 임은주 박사 (공동저자/경북대학교), 이신려 박사 (공동저자/한국뇌연구원), 김규성 박사과정생 (공동저자/한국뇌연구원), 하창만 박사 (공동저자/한국뇌연구원), McLean Catriona 교수 (공동저자/호주멜버른대학교), 진병관 교수 (공동저자/경희대학교), 신원호 박사 (공동저자/안전성평가연구소), 김동운 교수 (공동저자/충남대학교 의과대학), 오용석 교수 (공동저자/대구경북과학기술원), 홍장원 교수 (공동저자/경북대학교 의과대학), 김상룡 교수 (교신저자/경북대학교)

1. 연구의 필요성

- 알츠하이머병은 대표적인 퇴행성 뇌질환 중 하나로 나이가 들어감에 따라 성체 신경시스템의 기능 퇴화로 인해 인지·기억 능력의 감퇴 및 운동 수행 능력 저하가 발생하여 일상생활을 독립적으로 유지하는 것이 어려워지는 질환이다.
- 전 세계적 관심과 연구 투자 규모의 증가에도 불구하고 알츠하이머병의 정확한 발병 원인 및 기전이 명확히 밝혀져 있지 않은 상태임. 또한, 현재 사용되고 있는 알츠하이머병 치료제는 부작용 및 일시적인 증상 완화 수준에 머무른다는 한계를 가짐에 따라 새로운 치료 연구전략이 필요한 상태이다.
- 최근까지 여러 보고에 따르면 대뇌에서 신경교세포 활성이 알츠하이머병 발병과정에서 중요한 역할을 하며, 신경교세포 활성을 유도할 수 있는 내인성 인자 연구의 필요성이 강조되고 있는

실정이다. 특히, 알츠하이머병 환자 뇌에서 나타나는 특징 중 하나인 뇌혈관장벽 붕괴를 통해 혈액 단백질이 뇌 내에 유입되어 미세아교세포를 활성화 시킬 수 있는 가능성이 존재한다.

- 최근 혈액 유래 인자인 피브리노겐의 대뇌 유입이 알츠하이머성 치매에 크게 연관될 수 있다는 보고가 있었으나, 여전히 혈액 유래 내인성 신경교세포 활성화 유도인자에 대한 연구는 미진한 상태이다.
- 본 연구자는 내인성 미세아교세포 활성화 유도 가능성 인자로 보고된 바 있는 프로트롬빈 크링글-2의 발현 변화 수준을 알츠하이머병 환자와 알츠하이머병 동물모델(5XFAD)에서 분석하고, 동물모델에서 뇌혈관장벽 강화에 의한 프로트롬빈 크링글-2의 대뇌 발현억제와 해당 단백질의 발현 억제에 의한 알츠하이머병 예방 및 병증 개선 효능을 함께 검증하여 새로운 알츠하이머병 병인 기전과 예방 전략을 제시 하고자 한다.

※ 5XFAD (five familial AD) 마우스 : 대표적인 유전자 변이 알츠하이머병 동물모델로써 뇌 내에 지속적으로 아밀로이드 베타 축적이 발생하는 특징이 있으며 더불어 신경세포 손상, 뇌혈관장벽 붕괴, 신경염증 발생, 시냅스 손상이 일어나는 대표적인 동물모델 중 하나이다.

2. 연구내용

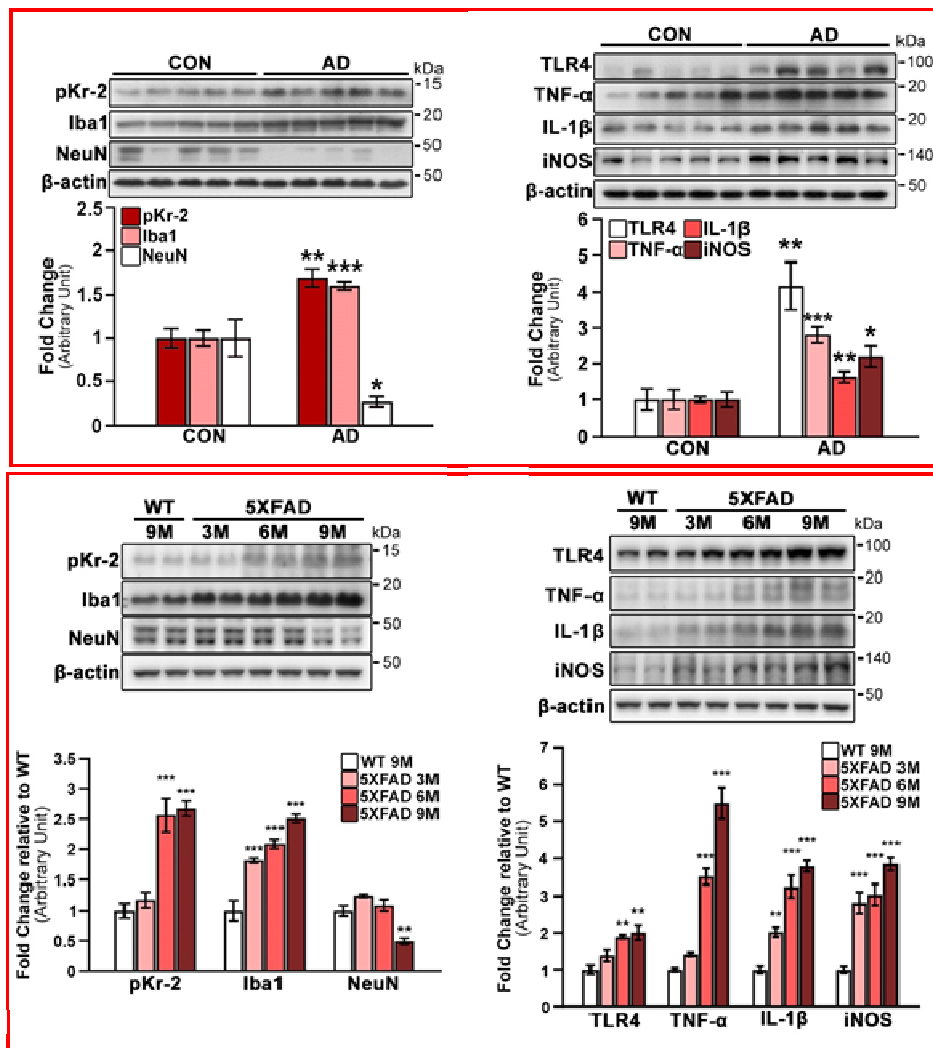
- 알츠하이머병 환자와 5XFAD 알츠하이머병 동물모델 해마 내에서 프로트롬빈 크링글-2 증가 및 신경염증 관련 단백질 증가를 확인하였다.
- 뇌혈관장벽 붕괴는 알츠하이머 환자 및 알츠하이머병 동물모델 뇌 내에 나타나는 특징 중 하나이다. 본 연구에서는 혈액 유래 인자인 프로트롬빈 크링글-2의 뇌 내 유입을 막기 위해 뇌혈관장벽을 강화시킬 수 있는 물질인 카페인을 공급하여 연구를 진행하였다.
- 그 결과 카페인 투여를 통한 뇌혈관장벽 붕괴 저해를 확인하였으며, 프로트롬빈 크링글-2의 발현도 저해되었다. 이와 더불어 프로트롬빈 크링글-2의 뇌 내 유입 억제를 통해 알츠하이머병 동물모델에서 나타나는 신경염증 감소 및 물체 인지 행동 장애 개선 효과도 확인했다.

- 프로트롬빈 도메인의 일부인 프로트롬빈 크링글-2의 생성을 직접적으로 억제하고자 리바록사반(Factor Xa inhibitor)을 활용하여 연구를 진행하였다. 그 결과 프로트롬빈 크링글-2 생성 억제를 알츠하이머병 동물모델에서 확인할 수 있었고 알츠하이머병 동물모델에서 나타나는 신경염증 및 물체 인지 행동 장애도 크게 개선됨을 확인했다.
- 알츠하이머병 동물모델에서 나타나는 특징 중 하나인 아밀로이드 베타 축적에 프로트롬빈 크링글-2 과발현이 영향을 미치는지 추가적으로 확인하기 위해 대뇌 해마에 프로트롬빈 크링글-2 단백질을 인위적으로 주입을 하였다. 그러나, 프로트롬빈 크링글-2 주입에 의한 과발현은 아밀로이드 베타 축적에 영향을 미치지 않는다는 것을 확인했다.
- 결론적으로 본 연구결과들은 대뇌에서 프로트롬빈 크링글-2 발현이 주요 신경염증을 일으키는 기전중 하나임을 나타내며, 프로트롬빈 크링글-2의 대뇌 발현을 제어하는 것이 알츠하이머병 예방하고 병증을 개선하는데 도움이 될 것으로 판단된다.

3. 기대효과

- 본 연구결과는 알츠하이머병과 연관될 수 있는 신규 유력 내인성 미세아교세포 활성화 유도인자 규명 및 관련 인자의 활성을 조절하는 기전연구의 결과물로 알츠하이머병을 포함하는 퇴행성 뇌질환의 치료전략 수립에 많은 정보를 제공할 수 있을 것으로 기대된다.
- 이러한 결과물들은 아직 실질적인 치료제가 없는 퇴행성 뇌질환과 연계된 바이오의약 산업에도 많은 정보를 제공하여 임상활용을 위한 추가적인 연구방향 구축에 도움이 될 것으로 기대된다.

그림 설명

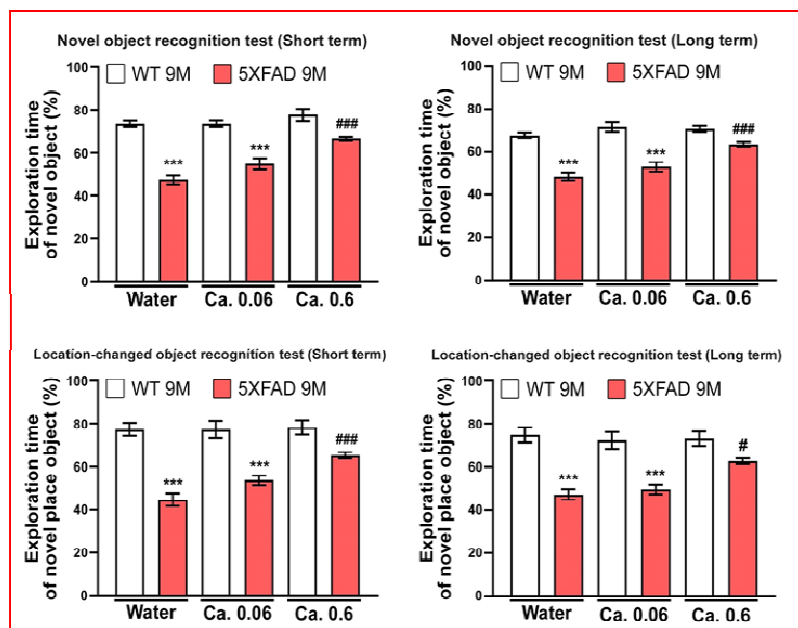
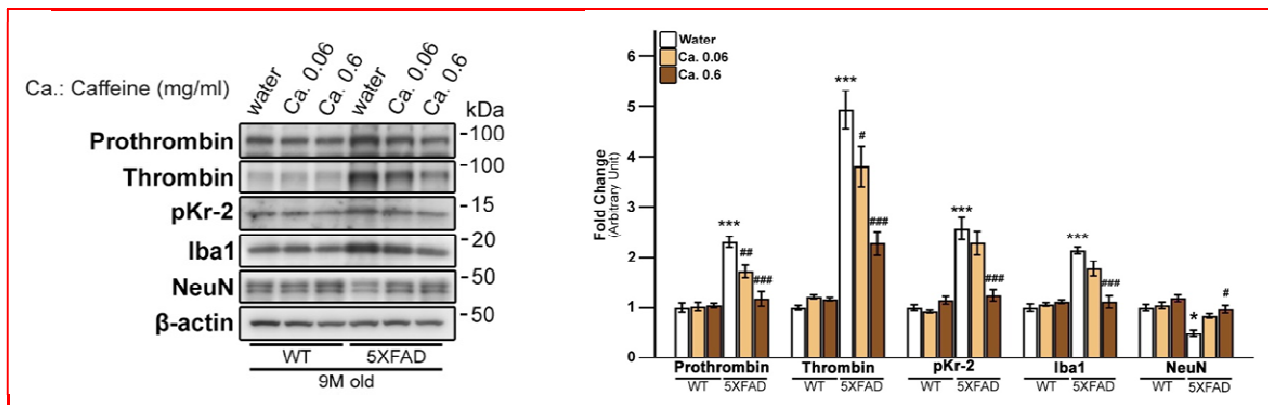


(그림 1) 알츠하이머병 및 알츠하이머병 동물모델(5XFAD) 해마에서 프로트롬빈 크리글-2 발현 증가

(상) 알츠하이머병 환자 뇌 내 해마 부위에서 같은 나이대 정상인 뇌 내 해마와 비교하여 프로트롬빈 크리글-2 단백질 발현의 증가를 확인함. 또한, 알츠하이머병 환자 뇌 내 해마 부위에서 신경염증 관련 단백질 발현 증가도 함께 확인함.

(하) 알츠하이머병 동물모델에서도 프로트롬빈 크리글-2 이외에 신경염증 관련 단백질 발현 증가를 확인 할 수 있었음.

그림설명 및 그림제공 : 경북대학교 김상룡 교수

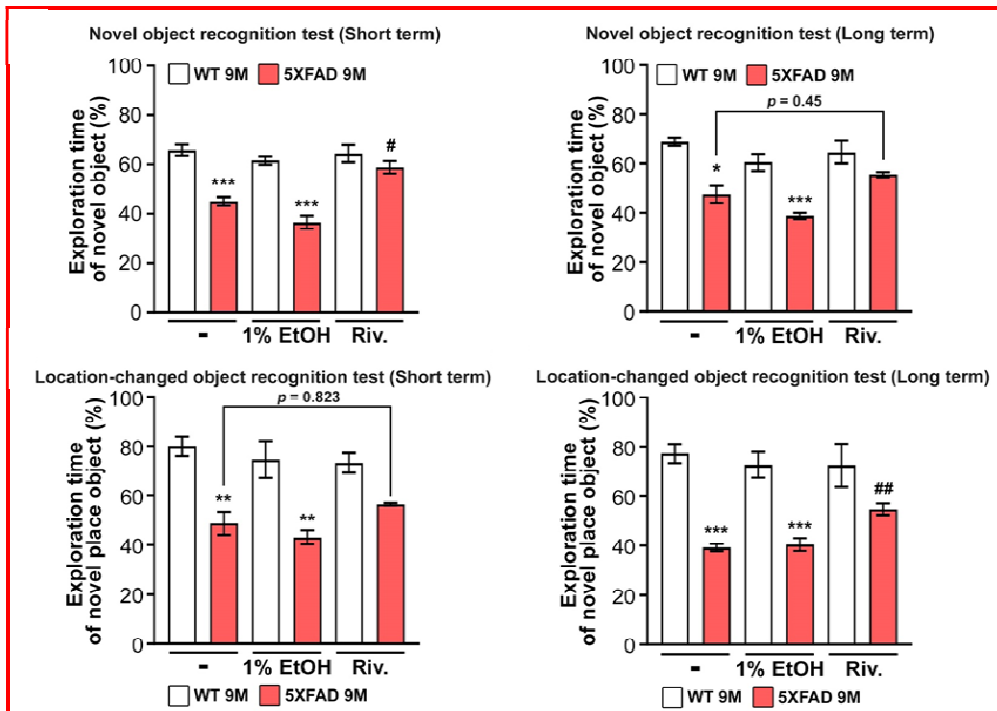
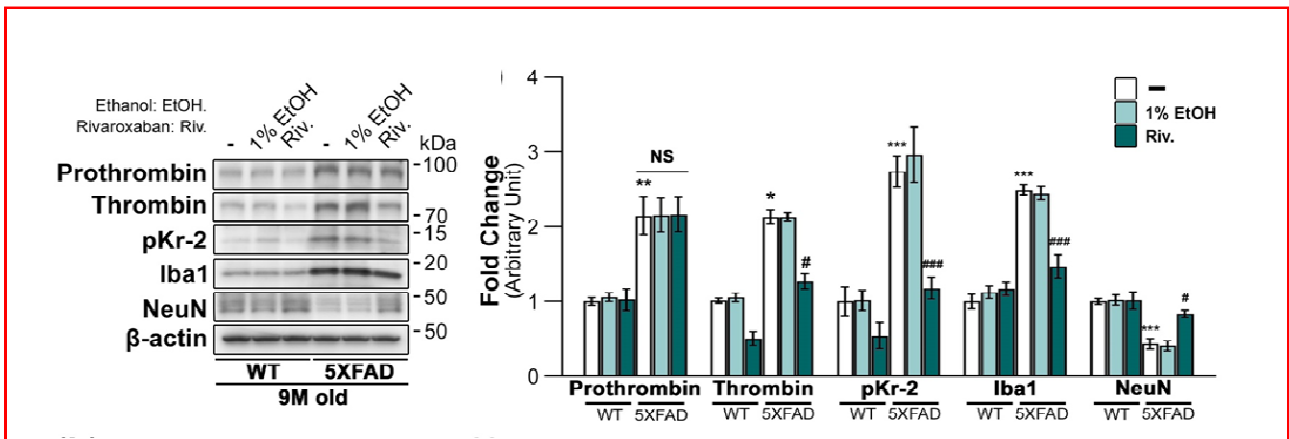


(그림 2) 알츠하이머병 동물모델에서 프로트롬빈 크링글-2 뇌 내 유입 억제를 통한 해마 신경시스템 보호 효과

(상) 알츠하이머병 동물모델에 카페인을 공급하여 뇌혈관장벽을 강화, 프로트롬빈 크링글-2 뇌 내 유입을 저해함.

(하) 알츠하이머병 동물모델에서 프로트롬빈 크링글-2 뇌 내 유입 억제를 통한 물체 인지 장애 개선 확인함.

그림설명 및 그림제공 : 경북대학교 김상룡 교수

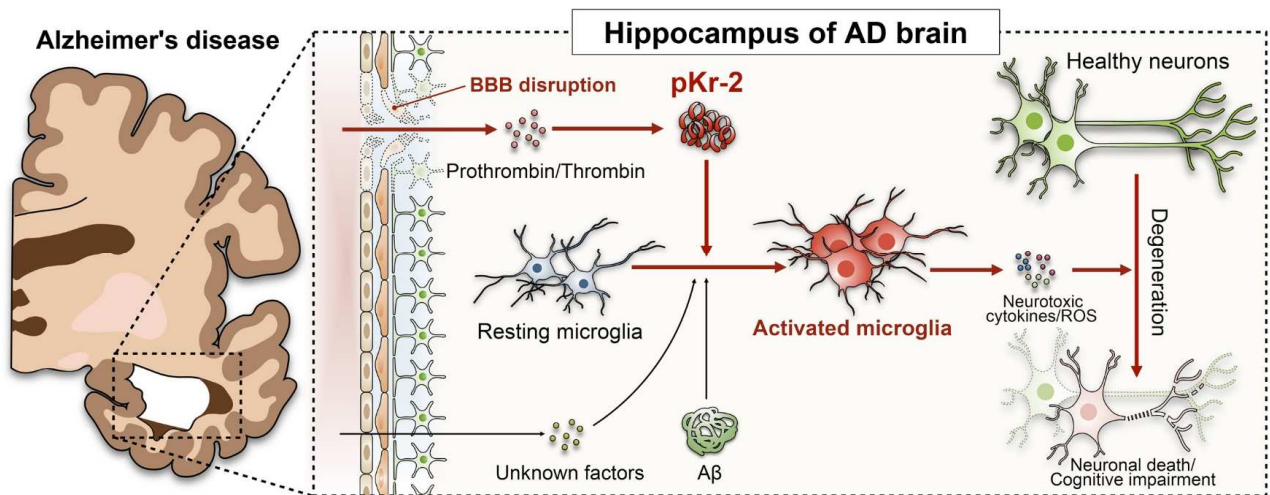


(그림 3) 알츠하이머병 동물모델에서 프로트롬빈 크리글-2 생성 저해를 통한 해마 신경시스템 보호 효과

(상) 알츠하이머병 동물모델에 리바록사반 투여를 통한 프로트롬빈 크리글-2 생성을 저해함.

(하) 알츠하이머병 동물모델에서 프로트롬빈 크리글-2 생성 억제를 통한 물체 인자 장애 개선 확인함.

그림설명 및 그림제공 : 경북대학교 김상룡 교수



(그림 4) 연구결과 모식도

연구를 통해 알츠하이머병 환자에서 보여지는 뇌혈관장벽의 붕괴는 프로트롬빈 크링글-2와 같은 혈액 유래 단백질의 대뇌 유입으로 이어지고 유입된 대뇌 프로트롬빈 크링글-2는 신경시스템 손상을 일으킬 수 있는 과도한 미세아교세포 활성화와 뇌염증을 유도하는 대표적인 내인성 인자임을 확인하였다. 이러한 결과는 뇌혈관장벽의 강화를 통한 뇌염증 제어 혹은 뇌혈관장벽 손상이 있더라도 미세아교세포 활성을 유도할 수 있는 특정한 혈액 유래 단백질의 생성억제가 알츠하이머병 예방 및 병증 개선에 크게 도움될 수 있음을 말한다.

제 1저자(김형준 책임연구원) 이력사항**1. 인적사항**

- 이 름 : 김형준
- 소 속 : 한국뇌연구원 치매연구그룹
- 전 화 : 053-980-8380
- E - mail : kijang1@kbri.re.kr
- (홈페이지) http://www.kbri.re.kr/new/pages_lab/sub/page.html?mc=2062

2. 학력 및 경력사항

- 2013 ~ 현재 한국뇌연구원 선임, 책임연구원
- 2008 ~ 2013 미국 펜실베이니아 대학교 생명공학과, Post-Doc
- 2007 ~ 2008 서울대학교 미생물학과, Post-Doc
- 2000 ~ 2007 서울대학교 생명과학부 박사 (Ph.D)

3. 전문 연구분야

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

제 1저자(김도근 선임연구원) 이력사항

1. 인적사항



- (이름) 김도근
- (소속) 한국뇌연구원 치매연구그룹
- (전화) 053-980-8340
- (E-mail) kimvet0911@kbri.re.kr
- (홈페이지) <https://sites.google.com/view/neuroimmunologylab/neuroimmunology-lab?authuser=0>

2. 학력 및 경력사항

- 2016 ~ 현재 한국뇌연구원 치매연구그룹 선임연구원
- 2015 ~ 2016 미국 코넬대학교 수의과대학 박사 후 연구원
- 2010 ~ 2015 미국 코넬대학교 수의과대학 박사

3. 전문 연구분야

- 뇌혈관 장벽 구조 및 기능 연구
- 뇌내 약물 전달 증진 기술 개발
- 혈관 기능 장애성 치매 연구

제 1저자(김재광 선임연구원) 이력사항

1. 인적사항



- (이름) 김재광
- (소속) 한국뇌연구원 치매 연구 그룹
- (전화) 053-980-8390
- (E-mail) kim_jaekwang@kbri.re.kr
- (홈페이지) http://www.kbri.re.kr/new/pages_lab/sub/page.html?mc=4003

2. 학력 및 경력사항

- 2017 ~ 현재 한국뇌연구원 선임연구원
- 2017 미국 메이요 클리닉 의과대학, Assistant Professor
- 2013 ~ 2017 미국 메이요 클리닉 의과대학, Post-Doc
- 2010 ~ 2013 미국 와싱턴대학교 의과대학, Post-Doc
- 2009 ~ 2010 미국 미네소타대학 의과대학, Post-Doc
- 2008 ~ 2009 미국 존스홉킨스대학 의과대학, Post-Doc
- 2001 ~ 2007 서울대학교 생명과학 이학박사 (Ph.D.)

3. 전문 연구분야

- 퇴행성 뇌질환, 알츠하이머 치매
- 분자신경병리 연구
- 치매 치료 타겟 발굴 연구

교신 저자(김상룡 교수) 이력사항

1. 인적사항

- 소 속 : 경북대학교
- 전 화 : 053-950-7362
- e-mail : srk75@knu.ac.kr



2. 학력

- 2006년 ~ 2008년 Columbia University, Postdoctoral Research Scientist
- 2002년 ~ 2006년 아주대학교 신경과학협동과정 이학박사
- 1994년 ~ 2002년 아주대학교 생명과학과 이학사

3. 경력사항

- 2021년 ~ 현재 (경북대학교 생명과학부 교수)
- 2020년 ~ 현재 (경북대학교 자연과학대학 부학장)
- 2019년 ~ 2021년 (경북대학교 뇌과학연구소 소장)
- 2016년 ~ 2021년 (경북대학교 생명과학부 부교수)
- 2012년 ~ 2016년 (경북대학교 생명과학부 조교수)
- 2008년 ~ 2011년 Columbia University, Associate Research Scientist

4. 전문분야 정보

- 퇴행성뇌질환
- 유전자치료
- 신경퇴화/보호

5. 연구지원 정보

- 2020년 ~ 현재 과학기술정보통신부 · 한국연구재단 중견연구자지원사업