

도약연구사업(舊 국가지정연구실) 최종보고서

① 부처사업명(대)	기초연구사업		보안등급(보안, 일반)	일반
② 사 업 명(중)	중견연구자지원사업		공개가능여부(공개, 비공개)	공개
③ 세부사업명(소)	도약연구사업			
④ 과제성격(기초, 응용, 개발)	기초	④-1 실용화 대상여부(실용화, 비실용화)		
⑤ 과 제 명	국 문	아연의 신경독성기전을 바탕으로 둔 신경세포 보호기술		
	영 문	Neuroprotective measures based on the mechanism of zinc-induced neuronal death		
⑥ 주관연구기관	울산대학교 의과대학			
⑦ 협동연구기관				
⑧ 주관연구책임자	성 명	고재영	직급(직위)	교수
	소속부서	신경과학교실	전 공	신경과학

□ 연구의 개요 및 필요성

- 생활수준 향상, 건강에 대한 투자 증가, 의료서비스 질 개선 등으로 평균수명이 증가하고 있다. 자연적으로, 인구 고령화에 따른 퇴행성 신경질환도 따라서 급증하고 있다. 이러한 신경계 질환에 사회가 부담하는 경제적 비용과 잠재적 신경세포 보호제 시장의 경제적 규모는 막대하다. 현재 뇌졸중, 알츠하이머병, 파킨슨병 등 퇴행성 뇌질환의 시장 규모는 미국이 약 200조원 (국내 약 10조원)이나, 지속적인 고성장이 전망되고 있다. 하지만, 거대 제약회사들의 집중적인 투자에도 불구하고, 이 질환들을 근본적으로 치료하는 기술은 아직 가시화되지 않은 실정이다. 현재 국내 대부분의 제약회사들이 흥분성 신경독성과 산화성 손상 등 이미 널리 알려진 세포사 기전에 기반을 둔 신경세포 보호제 개발을 진행 중이나, 수백, 수천 배의 연구비를 투자하고 있는 거대 제약회사와 동일한 전략을 취하는 것이 국제적 경쟁력이 있을지는 의문시 되고 있다.

- 아연에 의한 신경독성 분야는 본 연구진이 세계 처음으로 개척한 분야이고, 기초적인 수준에서는 이미 국제적인 경쟁력을 확보하고 있으므로 국내에서 이 방향으로의 개발이 기존 개발 방향과 비교하여 경제 산업적 효과로 이어질 가능성이 더 크다고 생각된다.

- 비정상적 단백질의 응축이 관찰되는 신경계 질환은 주로 세포 노화에 따른 신경세포사에 의해 발병하는 알츠하이머병, 파킨슨병, 헌팅턴병 등의 퇴행성뇌신경질환이다. 최근 연구 결과들은 자식작용과 라이소좀의 불활성화가 세포의 정상적인 재순환을 저해하여, 세포내 노화된 소기관과 단백질 덩어리의 축적을 야기, 궁극적으로 신경퇴행성 질환을 유발할 가능성을 시사하고 있다.

- 이러한 배경하에, 본 연구진은 최근 활성산소종에 의해 일어나는 신경세포사에서 라이소좀의 기능이 중요하며, 이는 아연-의존적임을 발견, 보고하였다 (Lee SJ et al., 2009, Glia). 또 이러한 과정에 metallothioneins (MTs)이라는 7개의 아연을 가지고 있는 시스테인이 풍부한 저분자량 단백질이 중요하게 관여한다는 사실을 알아내었다. MT는 지금 까지 금속 이온 특히 아연이나 구리와 결합하여, 세포내 금속 이온의 농도를 조절함으로써 금속의 독성으로부터 신체를 보호하고 항산화 작용 등, 특히 redox 의존적, 아연 의존적인 기전을 통하여 다양한 효과를 나타낸다고 알려져 왔다 (Masters BA et al., 1994, Aschner M et al., 1997, Beyersmann D et al., 2001, Lichtlen P et al., 2001). 그 중 Mt3은 뇌에서 시냅스 아연이 존재하는 dentate granule cell, mossy fiber, hippocampal pyramidal neuron에서 특히 많이 발현되며, 필요에 따라 아연의 세포내 distribution, recycling, buffering을 조절한다고 알려져 있다 (Masters, BA et al., 1994). 최근 본 연구진은 Mt3이 결합하고 있는 아연이 산화적 스트레스 시 세포내로 방출되어 라이소좀 막투과성의 변화를 유도하여 정상교세포의 세포사를 야기한다는 결과를 얻었다. 이를 통해 Mt3이 정상과 스트레스에 의한 상해시 라이소좀의 기능을 조절하는 데 중요한 역할을 한다는 것을 알 수 있었다 (Erickson JC et al., 1997, Lee SJ et al., 2010).

- Mt3 이외에 아연의 항상성을 조절하는 중요한 단백질군이 아연 transporter 들이다. 지금까지 아연을 운반하는데 관여하는 transporter 들이 뇌질환에 미치는 영향에 관한 연구는 주로 뇌질환 동물모델에서의 상해 크기와 상해 정도의 변화에만 제한되어 연구가 진행되었다. 이런 이유로, 다양한 뇌질환 동물모델에서 질환의 심각성 조절효과에 대한 아연 transporter 들에 관한 많은 보고가 제시되었음에도 불구하고, 사실상 이 단백질들이 질환병변에 미치는 직접적인 작용기전에 대해서는 그 연구가 미미한 실정이다.

- 본 연구단은 아연 transporter 들의 밝혀지지 않은 기전에 대해 마우스 대뇌피질성상교세포와 유전자적중생 쥐모델을 이용해 연구를 진행하였다. 결과, 시냅스 아연 축적에 필수적인 ZnT3 null mouse에서 conditioned taste aversion이라는 회피 기억의 형성이 현저하게 저하되어 있는 것을 발견, ZnT3 에 의존적인 시냅스 아연이 기억에 관여한다는 것을 밝혔다.

□ 연구성과의 활용 방안

- 이번 연구를 통해 신경세포사에서 아연의 세포내 항상성 조절 기전과 아연의 자식작용, 세포사에서의 역할을 규명하였다. 또한, 다양한 신경계질환 동물모델을 이용해, 아연의 기전에 바탕을 둔 신경세포 보호제를 발굴하기 위한 연구를 진행하였다. 구체적으로, 세포내에서 아연의 항상성을 조절을 통해 자식작용을 활성화시키는 약물을 이용해 질환모델과 세포배양체에서 신경독성에 대한 보호 효과를 검증하였다. 또한, 아연결합단백질인 MT3 의 역할을 규명하여 새로운 세포사 기전의 지도를 일부 작성하였고, 이를 바탕으로 차후에 실제 뇌신경질환 모델에서의 신경세포사 억제물질의 개발에 한층 쉽고 빠르게 다가갈 수 있게 되었다. 또한, 아연의 항상성 조절이 신경질환의 경과를 조절할 뿐만 아니라, 현대 생활에서 식생활의 변화에 따른 결과와 밀접하게 연관되어 있는 비만 현상에 대한 조절 기전으로서도 중요하다는 것을 발견한 획기적이고 독창적인 연구 결과를 도출해 냈다. 이 연구결과들을 바탕으로 차후에 다양한 급성, 만성신경질환 동물모델을 아연조절유전자조작동물과 이종교배 후, 질환의 경과를 완화시키는 지에 대한 확인을 하는 연구를 진행할 것이다. 이처럼 뇌질환동물모델에서 검증된 효능과 그 정확한 기전을 바탕으로 실제 치료제 개발에 이용할 수 있도록 특허출원을 진행 할 계획이다.

□ 관련 해외과학기술정보

- 뇌졸중, 치매를 포함한 여러 가지 신경계 질환에 있어서 중심이 되는 병리 현상은 신경세포의 소실이다. 각각의 질환에서 신경 세포사를 일으키는 시발점은 다를 것으로 생각되지만, 대부분의 경우 결국 몇 가지 중심 기전을 경유해 세포사가 일어날 것으로 생각되고 있다. 가장 많이 연구된 기전이 시냅스에서 방출되는 신경전달물질인 글루타메이트에 의한 흥분성 신경독성이다. 본 연구자는 이 분야의 초기 (1985)부터 스탠포드 대학 Dennis Choi 연구실에서 기초적인 기전연구에 참여하여 글루타메이트 수용체, 양이온의 역할 등 많은 중요 연구 결과를 보고하였다. 이 후 세포고사, 산화성 손상, 염증성 기전 등이 점차 알려지기 시작하였고, 각 기전에 바탕을 둔 신경세포 보호제 개발이 거대 다국적 제약회사를 중심으로 활발히 진행되었다. 흥분성 신경독성을 타겟으로 한 신약개발은 초기의 낙관론에서 90년대 말 이후 점차 비판론으로 바뀌게 되었다. 이는 여러 종류의 NMDA antagonists, AMPA-kainate 수용체 억제제들이 임상 시험에서 부작용이 심하거나 효과를 증명하지 못해 실패로 결론지어지게 되었기 때문이다. 항산화제들도 초기의 기대와는 달리 임상시험에서는 효과가 미미하거나 없어, 그에 따른 원인에 대한 해석이 분분한 실정이다. 대부분의 항산화제가 BBB를 잘 통과하지 못해 뇌 안에서의 유효 농도 달성이 어렵기 때문이라는 것이 한 학설이다. 그 외에도 산화성 손상을 막는 경우 오히려 세포간의 신호전달이 잘 이뤄지지 않아 역효과를 초래하리라는 견해도 존재한다.

- 본 연구단은 자식작용에 의한 신경세포사에 아연이 직접 관여한다는 것을 새롭게 밝혔다. 이는 허혈성 뇌손상이나 퇴행성 뇌질환에서 자식작용이 중요한 역할을 한다는 최근의 보고들에 비추어 볼 때 아주 의미가 깊다고 하겠다. 물론, 허혈성 뇌손상에 의한 세포사의 경우 자식작용의 활성화가 그 원인으로 작용하는 반면, 알츠하이머병이나 파킨슨병, 루게릭병 등 퇴행성뇌신경질환에서는 자식작용의 활성화가 질환의 완화에 영향을 준다는 상반된 결과들이 도출되고 있다. 따라서, 본 연구단이 밝힌 아연 항상성 조절에 따른 자식작용 활성화와 억제에 관한 메카니즘이나, 아연농도조절과 아연결합 단백질의 발현 조절에 따른 뇌질환 치료기전에 대한 연구는 이 분야에 아직 도입되지 않은 획기적이고 독창적인 연구 결과라는 점에서 중요성이 크다고 하겠다.