

염증반응 없이 아밀로이드베타를 제거하는 새로운 치매 치료제 개발

A novel therapeutic approach for Alzheimer's disease without inflammatory side effects

연구책임자 | 김찬혁, 정원석 소속학과 | 생명과학과

연구실 홈페이지 | <https://immunotherapylab.wpcostaging.com/> , <https://www.kaistglia.org/>

알츠하이머병은 노인성 치매의 대표적 원인이나 아직 효과적인 치료제가 존재하지 않는다. 최근 베타 아밀로이드를 표적으로 하는 항체 기반 치료제가 미국 식약처의 승인을 받았으나 치료 효과 및 부작용에 관한 논란이 여전히 지속되고 있다. 이는 항체 기반 치료제들이 면역세포에서 발현되는 Fc 수용체를 통해서 베타아밀로이드를 제거할 때 필연적으로 염증 반응을 동반하기 때문이다. 따라서 심각한 염증 부작용을 근본적으로 예방하면서 베타 아밀로이드 응집체를 효과적으로 제거하는 치료제를 개발하는 것은 알츠하이머병 치료의 오랜 딜레마였다. 연구팀은 이러한 문제를 기존 항체의 틀에서 벗어나 새로운 기전의 단백질 치료제를 디자인함으로써 해결했다. 우리 몸에는 끊임없이 죽어 나가는 세포들을 제거하기 위한 특수한 포식작용 경로가 존재하는데, 연구팀은 이에 관여하는 Gas6라는 단백질을 인위적으로 조작해 베타 아밀로이드를 표적으로 하는 융합단백질을 제작했다. 연구팀은 실험을 통해 이 융합단백질(anti-Abeta-Gas6)이 뇌 안에서 선택적으로 베타 아밀로이드를 제거함과 동시에 염증반응을 오히려 억제한다는 것을 증명했다. 본 연구팀이 개발한 융합단백질은 새로운 형태의 작용기전을 적용한 최초의 알츠하이머병 치료제이며, 이러한 형태의 치료제는 다양한 퇴행성 뇌 질환 및 자가 면역질환에 적용될 수 있을 것으로 기대된다.

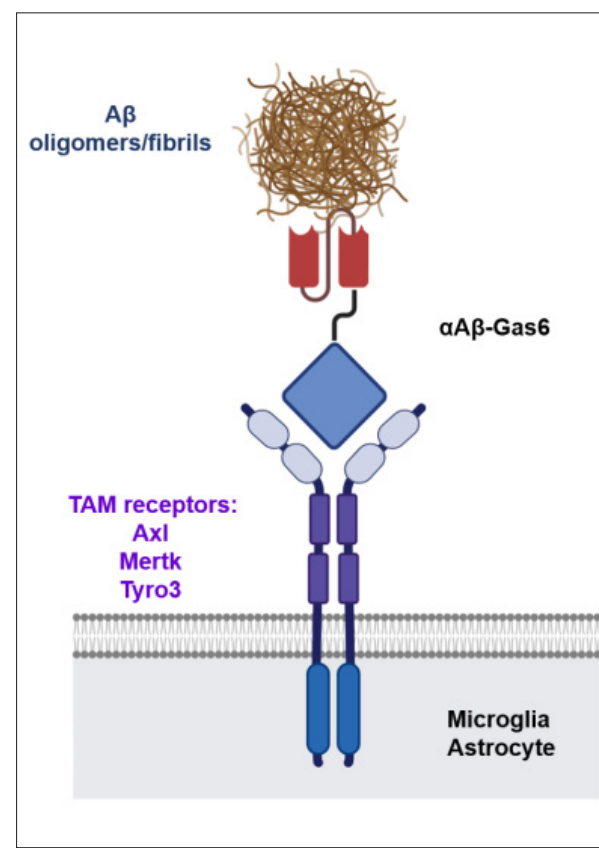
연구배경

알츠하이머 질병은 퇴행성 신경질환으로 전 세계적으로 가장 흔한 형태의 치매 중 하나이다. 이 질병의 원인은 아직 완전히 밝혀지지 않았지만, 뇌 안의 베타 아밀로이드 단백질로 구성된 플라크 덩어리와 타우 단백질의 엉킴으로 인한 신경 세포변형이 주된 원인으로 여겨진다. 2021년 6월, 최초의 질병 근원 치료제인 아두카누맙(아두헬름)이 승인되었으나, 인지능력의 향상 또는 질병의 진행 속도 완화에 대한 임상 및 과학적 증거가 불명확하여, 허가된 치료제에 대한 논란이 지속적으로 야기되고 있다. 더불어 아두헬름과 같은 항체 치료제를 처방받은 환자들에게서 뇌 부종(ARIA-E) 및 뇌 미세혈관출혈(ARIA-H)과 같은 뇌 염증성 부작용들이 빈번하게 나타나고 있어, 알츠하이머 병의 항체 기반 치료제에 대한 의구심이 더욱 증폭되었다.

연구내용

베타 아밀로이드를 표적으로 하는 항체 치료제는, 면역 세포에 존재하는 항체 Fc 수용체의 활성 증가에 따른 베타 아밀로이드의 제거를 주요 기전으로 한다. 하지만 이 과정에서 Fc 수용체의 활성화에 의한 염증성 면역 반응이 필수 불가결하게 증가하기 때문에, 염증이 취약한 뇌에 부종이나 출혈이 생길 수 있음이 보고되어 왔으며, 뿐만 아니라 시냅스 손상과 인지 기능 회복 저하가 예상되고 있다. 이 같은 현 알츠하이머 병 치료 전략의 문제점들을 극복하고자 본 연구에서는 Gas6 라는 세포 제거에 관련된 단백질을 인위적으로 조작하여, 베타 아밀로이드를 표적으로 하는 새

로운 융합단백질을 제작하였다. Gas6는 우리 몸에서 자연적으로 죽은 세포들을 제거하는 과정을 매개하고 있고 있는데, 이러한 현상은 항염증 효과를 통해 조직의 항성성 유지에 필수적임이 잘 알려져 있다. 따라서 Gas6 단백질의 죽은 세포를 인지하는 부위를, 항체의 베타 아밀로이드를 표적하는 부위로 교체함으로써, 선택적으로 베타 아밀로이드를 제거하면서 항염증 효과를 가진 융합단백질(anti-Abeta-Gas6)을 제작 및 생산한 것이다. 이 융합단백질은 아두카누맙과 같은 기존의 항체 치료제가 가지는 면역반응에 의한 염증작용을 유발하지 않으면서도, 알츠하이머 질병 쥐 모델에서 뇌 안에 쌓여있는 베타 아밀로이드를 효과적으로 감소시켰다. 뿐만 아니라, 항체 치료제의 부작용을 유발하는 혈관에 쌓인 베타 아밀로이드를 뇌 미세혈관출혈 없이 유의미하게 줄였으며, 또한 알츠하이머 병에서 무분별하게 일어나는 미세아교세포에 의한 시냅스 제거 현상도 현격하게 억제하는 효과를 나타내었다. 이 같은 다양한 장점들로 인해 Gas6 융합단백질은 항체 치료제보다도 더 효과적으로 알츠하이머 질병 쥐 모델의 인지 기능을 개선하는 것으로 나타났다.



기대효과

Gas6 융합단백질은 다양한 뇌질환에서 뇌 안의 침착을 보이는 독성 물질을 염증 반응 없이 선택적으로 제거 가능한 다목적 플랫폼이다. 이러한 형태의 치료제 플랫폼은 알츠하이머 질병뿐만 아니라 다양한 퇴행성 신경질환 및 자가 면역질환에도 적용될 수 있을 것으로 예상된다.

연구성과

- [논문] Jung H, Lee SY, Lim S, Choi HR, Choi Y, Kim M, Kim S, Lee Y, Han KH, Chung WS, Kim CH. "Anti-inflammatory clearance of amyloid- by a chimeric Gas6 fusion protein", *Nature Medicine* 2022 Sep;28(9):1802-1812
- [홍보] Nature Medicine Research Briefing, C&EN, Science Daily 등 주요 과학 외신 및 국내 언론에 다수 소개
- [창업·기술이전] 관련 특허 기반으로 바이오벤처 (주)일리미스 테라퓨틱스 창업 및 기술이전

연구비 지원

- KAIST 글로벌 특이점사업(프렙과제)
- 치매극복연구개발사업단