

# 알츠하이머와 관련된 새로운 42개 유전자 발견

## - 새로운 치료제 개발과 발병 위험 예측에 기여 가능 -

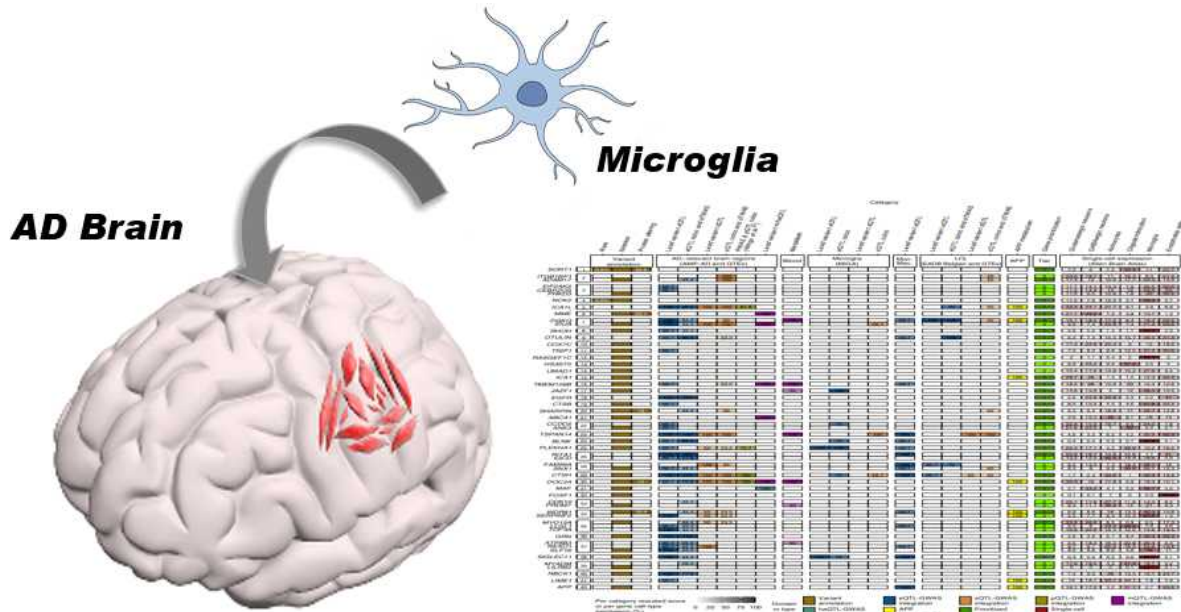
김지운 연구원

한국바이오협회 바이오경제연구센터

- ◇ 알츠하이머는 치매의 주요 원인으로, 전세계 인구 중 1억 1,400만명 발병 예상
  - 알츠하이머는 뇌에서 발병하는 퇴행성 질환(Neurodegenerative Disease)으로, 주로 인지장애를 일으켜 치매의 주요 원인(전체 치매의 55~70%)이 됨.<sup>1</sup>
  - 전세계 알츠하이머 환자는 약 5,000만명으로 추산<sup>2</sup>되며, WHO는 향후 2050년 전세계 1억 1,400만명이 될 것으로 전망하고 있음.
  - 질병의 막대한 위험에도 불구하고, 현재 미국에서 효능 논란이 있는 아두헬름(Aduhelm)을 제외하고는 현재까지 승인된 치료제가 없음.
- ◇ 알츠하이머와 유전자 변이(Genetic mutations)의 관계<sup>3</sup>
  - 유전자(Gene)는 신체의 세포를 건강하게 유지하는 역할을 하며, 유전자의 작은 변화와 같은 문제가 발생할 경우 알츠하이머와 같은 질병을 유발할 수 있음.
  - 따라서, 유전자 변이를 확인하는 것은 알츠하이머와 같은 질병을 치료하거나 예방함에 있어서 효과적인 방법을 찾는 데 도움이 됨.
- ◇ 알츠하이머 위험의 60~80%는 유전적 요인 기여, 발병 관련 42개 추가 유전자 발견<sup>4</sup>
  - 대부분의 알츠하이머 환자는 60대 중반 이후에 증상이 뚜렷해지는 후기 발병 알츠하이머병 형태를 가지며, 대표적으로 APOE 유전적 변이가 있으면 위험이 증가함. 그 중에서도, APOE  $\epsilon$ 4 대립 유전자가 있으면 알츠하이머 발병이 더욱 높아짐.
  - 영국치매연구소(UK Dementia Research Institute)에서는 유전체 상에서 DNA 염기 서열의 다양성을 분석해내는 GWAS(Genome-Wide Association Study) 메타 분석\*을 통하여 알츠하이머 발병 원인으로 보이는 잠재적 후보 유전자들을 확인하였음.  
\*알츠하이머 환자군 111,326 케이스, 대조군 677,663 케이스 비교
  - 해당 연구를 통해 알츠하이머 발병과 관련하여 총 75개의 위험 유전자를 확인하였으며, 그 중 42개의 알려지지 않은 새로운 유전자를 추가로 발견하였음.
- ◇ 새로 발견된 리스크 유전자: 면역 체계에 의한 뇌 손상 기전에 초점<sup>4</sup>
  - 알츠하이머의 예방과 치료를 위해서는 뇌 면역세포 기능에 주목해야 함. 뇌 면역세포인 미세아교세포(microglia)는 알츠하이머병의 주요 원인물질 중 하나인 베타 아밀로이드( $A\beta$ ) 단백질을 감지하면 활성화되어  $A\beta$  단백질을 포식·분해하는 청소부 역할을 함.
  - 해당 연구에서는, 유전자 경로 분석(Pathway enrichment analysis)을 통하여, LUBAC 이라는 면역조절 알츠하이머병 및 치매와 뇌의 면역세포인 미세아교세포(microglia)의 관련성을 확인하였음.

◇ 새로 발견된 리스크 유전자: 염증 유발 중앙 괴사인자(TNF) 유전자 클러스터 발견

- 또한, 면역-염증 반응에 중심 역할을 하는 염증성 사이토카인(TNF- $\alpha$ )과 관련된 유전자 클러스터를 발견하였으며, 이는 뉴런 시냅스 손실 등 퇴행성 질환의 분자생물학적 표적으로 대두되고 있음. 뇌에서, 항-TNF- $\alpha$ 는 아밀로이드 플라그와 타우의 인산화를 감소시킴.
- 이와 관련하여, 최근 알츠하이머의 치료 방향은 베타아밀로이드(A $\beta$ )의 형성 과정, 분해 과정, 일련의 면역-염증 반응을 억제하는 방법을 모색중에 있음.



알츠하이머 질환의 새롭게 발견된 유전자 우선순위(Prioritization)

◇ 알츠하이머 병리 발생에 관여하는 유전자 후보 지속적 발굴 필요

- 이번 연구결과는 알츠하이머병 발병 예측 및 기전 규명을 위해 대규모 코호트를 기반으로 리스크 유전자를 새롭게 발견한데 의의가 있으며, 향후 이는 유전적 지표로서의 활용 가능성이 충분함.
- 알츠하이머의 근본적인 질병 치료제에 대한 미충족 수요는 높은 반면, 현재까지 승인된 신약이 없다는 점을 고려하였을 때, 질병 유전자의 후보군을 계속해서 발굴하는 것은 질환 발생 위험도의 예측도를 높이고 알츠하이머 치료를 위한 신약 개발 측면에서 큰 의미가 있을 것으로 사료됨.

<참고자료>

1. 국립중앙의료원 중앙치매센터, 치매대백과
2. 바이오타임즈, 알츠하이머병 사망자 수 10년 새 '3배' 꺾충...원인은 '인구 고령화', 20.09.24
3. 미국 국립보건원(NIH), Alzheimer's Disease Genetics Fact Sheet, 2019.12
4. Bellenguez, Céline, et al. "New insights into the genetic etiology of Alzheimer's disease and related dementias." Nature Genetics (2022): 1-25.