

## 알츠하이머 병과 글루타메이트성 시냅스 단백질의 분자적 질환 기전

양 진 희<sup>†</sup> · 오 대 영

### Pathogenic Molecular Mechanisms of Glutamatergic Synaptic Proteins in Alzheimer's Disease

Jinhee Yang, Ph.D.,<sup>†</sup> Daeyoung Oh, M.D.

#### ABSTRACT

Alzheimer's disease (AD) is the most common neurodegenerative disorder and constitutes about two thirds of dementia. Despite a lot of effort to find drugs for AD worldwide, an efficient medicine that can cure AD has not come yet, which is due to the complicated pathogenic pathways and progressively degenerative properties of AD. In its early clinical phase, it is important to find the subtle alterations in synapses responsible for memory because symptoms of AD patients characteristically start with pure impairment of memory. Attempts to find the target synaptic proteins and their pathogenic pathways will be the most powerful alternative strategy for developing AD medicine. Here we review recent progress in deciphering the role of target synaptic proteins related to AD in hippocampal glutamatergic synapses.

**KEY WORDS** : Alzheimer's disease · Synapse · Synaptotoxicity · Glutamate receptor.

#### 서 론

치매(dementia)란 정상적인 지적 능력을 유지하던 사람이 다양한 원인으로 인해 뇌의 인지 및 사고, 판단력, 언어 능력, 지각, 기억력 등의 기능이 저하되는 질환을 통칭하여 일컫는 말로서, 노인 인구뿐만 아니라 전 연령

대에 걸쳐 일어날 수 있다. 이 중 알츠하이머 병(Alzheimer's disease, 이하 AD)은 치매의 가장 흔한 형태로 56% 정도를 차지하며, 대뇌의 혈관 질환과 함께 일어나는 알츠하이머 병까지 합하면 약 70%에 해당한다.<sup>1)</sup> 세계보건기구(World Health Organization, 이하 WHO)의 보고에 의하면, 2010년 현재 전 세계적으로 알츠하이머 병을 앓고 있는 환자는 3천5백만 명이 넘으며, 2050년

Received : October 15, 2010 / Revised : October 20, 2010 / Accepted : October 25, 2010

한국과학기술원 생명과학과 시냅스생성 창의연구단, 분자신경생물학연구소

National Creative Research Initiative Center for Synaptogenesis and Department of Biological Sciences, Korea Advanced Institute of Science and Technology (KAIST), Daejeon, Korea

<sup>†</sup>교신저자 : 양진희, 305-701 대전광역시 유성구 대학로 291

전화) (042) 350-2673, 전송) (042) 350-8127, E-mail) JinheeYang@kaist.ac.kr

에는 1억 2천만 명에 이를 것으로 추산된다. 한국보건사회연구소의 보고서에 의하면, 2010년 한국의 65세 이상 노인 인구 520만여 명 중에서는 약 9%인 47만 명이 치매를 앓고 있다. 알츠하이머 병으로 진단받은 후 대략 3~9년 내에 사망하게 되며, 기억력 감퇴로 시작하여 망상, 성격 변화, 배회, 주위 인지 기능 상실, 언어 기능 마비, 운동 기능 마비까지 일어나며 사망하게 된다. 장기간에 걸친 퇴행성 질환이기 때문에 환자는 물론 가족까지 심한 정신적, 물질적 고통을 느끼게 된다. 그러나 아직 알츠하이머 병을 치료할 수 있는 치료제는 없는 실정이고 증상을 완화하거나 악화되는 속도를 늦추어 주는 정도의 약이 사용되고 있다. 여러 복합적인 원인에 의해 점진적으로 일어나는 병이므로 정확한 원인 인자를 표적으로 삼아 치료하는 것이 쉽지 않기 때문이다. 따라서 보다 근본적인 원인을 찾기 위해서는 알츠하이머 병과 관련된 유전자와 단백질의 질환 기전(mechanism)을 분자적 수준에서 심도있게 연구하는 것이 필요하다. 또한 다른 질환의 치료와 마찬가지로 초기에 알츠하이머 병을 진단하고 치료하는 것이 중요하다.

60세 이전에 발병하기 때문에 early-onset AD라고 분류하기도 하는 가족성 알츠하이머 병(familial AD, 이하 FAD)은 상염색체의 우성 돌연변이(autosomal dominant mutation)에 기인하는데, 원인 유전자에는 아밀로이드 전구 단백질(*amyloid precursor protein*, 이하 APP), *PSEN1*과 *PSEN2*(*presenilin 1*과 2)가 있다.<sup>2)3)</sup> 한편 가족성이 아닌 산발성 알츠하이머(sporadic AD, 이하 SAD)는 60세 이후에 발병하며(late-onset AD) 전체 알츠하이머 병의 99% 정도를 차지한다. 산발성 알츠하이머 및 우성 돌연변이에 의하지 않은 late-onset 가족성 알츠하이머 병의 원인 유전자로는 명확히 밝혀진 것이 없지만, lipid의 carrier인 apolipoprotein E의  $\epsilon 4$  대립유전자(*APOE*  $\epsilon 4$ )가 유발 비율을 높인다고 보고되었다.<sup>4)5)</sup> 통상적으로, 알츠하이머 병이 생기는 것은, 신경 세포가 사멸하면서 불용성의 아밀로이드 베타(amyloid beta, 이하  $A\beta$ )를 축적시켜 생긴 아밀로이드 판( $A\beta$  plaque)의 독성 때문이라고 여겨져 왔다. 그러나 최근의 연구에 의하면  $A\beta$ -derived diffusible ligand(이하 ADDL)라고도 불리는 수용성의  $A\beta$  oligomer의 독성이  $A\beta$  plaque 보다 더 크며, 신경 세포(neuron) 사이의 신호 전달이 일어나는 부분인 시냅스가 손상되어 생기는 시냅스 질환(synaptopathy)이라는 제안이 설득력을 얻고 있다.<sup>6-10)</sup> 이

$A\beta$  oligomer에 의해 시냅스(synapse)의 기능이 비정상적으로 되거나 심하면 시냅스 자체가 손실되어, 학습과 기억 능력과 같은 인지 기능이 떨어지게 되는 것이라고 밝혀지고 있다. 이에 더하여, 알츠하이머 병의 초기 증상은 새로운 정보를 잘 기억하지 못하는 것과 같은 인지 기능의 저하이므로 단기 및 장기 기억의 처리와 저장에 중요한 대뇌 변연계의 시냅스의 구조 및 특성에 대해 연구하는 것은 그 가치가 크다.<sup>6)11)</sup> 이번 종설에서는 대뇌 변연계 중 직접적인 단기, 장기 기억의 정보 처리와 저장에 관련된 해마(hippocampus)에 존재하는 뉴런에 초점을 맞추었다. 또한 hippocampal neuron 중에서도 가장 많은 부분을 차지하는 글루타메이트성 뉴런(glutamatergic neuron)의 시냅스에 대해 살펴볼 것이다. Hippocampal glutamatergic neuron의 시냅스를 구성하는 다양한 단백질 중에서, 알츠하이머 병 치료 표적으로서의 잠재성을 가진 단백질의 생리학적 기능과 분자적 질환 기전을 논의해보고자 한다.

## Synapse, Synaptic Transmission and Plasticity

신경 세포 사이의 신호 전달이 일어나는 기본 단위인 시냅스는 신호, 즉 신경 전달 물질(neurotransmitter)을 방출하는 부위인 전시냅스(presynapse)와 neurotransmitter를 받는 부위인 후시냅스(postsynapse)로 구성되어 있다. 전시냅스에서는 다양한 종류의 neurotransmitter가 분비되는데 사람의 뇌에서는 glutamate(흥분성)와  $\gamma$ -aminobutyric acid(GABA, 억제성)를 neurotransmitter로 이용하는 뉴런이 90% 정도를 차지한다. 또한 알츠하이머 병이 진행될수록 여러 neurotransmitter의 분비에 이상이 생기게 되지만(예를 들어, corticotrophin-releasing factor, serotonin, GABA, somatostatin), 초기에는 주로 glutamate와 choline을 분비하는 시냅스에 이상이 생기는 것으로 여겨진다.<sup>7)</sup> 전시냅스는 흥분성인지 억제성인지에 따라 그 모양과 구성 물질이 다른데 흥분성 시냅스는 주로 수상돌기(dendrite)에서 dendritic spine(혹은 간단히 spine)이라 불리는 돌출된 구조물을 형성하고, 억제성 시냅스는 돌출되지 않은 형태로 dendrite나 soma, 축삭돌기(axon)가 시작되는 부위 등에 형성된다. Spine은 비록 약  $3\mu\text{m}$  길이 이내의 매우 작은 구조이지만, 이 안에는 후시냅스에서

의 신호 전달(postsynaptic signaling)을 조절하는 분자들이나, 활성도(activity)에 따라 그 구조와 성질이 변하는 시냅스 가소성(synaptic plasticity)에 꼭 필요한 분자들이 모두 포함되어 있다.<sup>12-14)</sup> 수용체(receptor), 시냅스 접착 단백질(synaptic adhesion protein), 신호 전달 물질(signaling molecule), 구조 유지 단백질(scaffold protein), 세포 골격 유지 분자(cytoskeleton) 등이 포함된다.<sup>15)</sup> 특히 glutamate를 받는 수용체(glutamate receptor) 중에는  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor(이하 AMPAR), N-methyl-D-aspartate receptor(이하 NMDAR), metabotropic glutamate receptor(이하 mGluR) 등이 있는데,<sup>16)17)</sup> 이 수용체들은 알츠하이머 병과 연관되어 연구되고 있다. 흥분성 시냅스에서 평상시의 전기 신호를 전달할 때는(basal synaptic transmission) 주로 AMPAR를 통해 일어난다. 강하게 시냅스를 자극하면 NMDAR가 열리게 되고 칼슘 이온이 유입되면서 calcium/calmodulin-dependent protein kinase II(이하 CaMK II) 등의 하위 신호 전달 단백질(downstream signaling protein)들이 활성화되고 AMPAR가 더 많이 시냅스 막에 위치하도록 변한다. 이 변화가 계속 일어나면 spine이 커지거나 수가 많아지면서 시냅스 전기 신호 전달(synaptic transmission)의 효율이 높아진 상태로 장시간(보통 1시간 이상) 유지되게 되는데 이를 long-term potentiation(이하 LTP)라고 한다.<sup>18-21)</sup> 한편, 시냅스 자극이 LTP 유도 시보다 적은 정도로 가해지면, long-term depression(이하 LTD)라고 불리는 현상이 일어나는데, 이 LTD는 NMDAR나 mGluR의 활성화(activation)를 통해서도 다른 기전으로 일어난다. 이 두 LTD 형태하에서는 phosphatase 및 AMPAR를 endocytosis시키는 단백질이 활성화되어 후시냅스 AMPAR의 제거가 유도되고 spine의 축소 및 손실이 일어나며 그 결과 synaptic transmission이 약화된다.<sup>22)</sup> 이 LTP와 LTD는 학습과 기억이 일어나기 위한 중요한 기전으로 받아들여지고 있다.

## Amyloid Oligomers : Formation and Synaptotoxicity

알츠하이머 병 환자의 뇌에는 신경 세포 주위에 형성되어 있는  $A\beta$  plaque 및 세포 안에서 과인산화된 타우 단백질(hyperphosphorylated tau)이 뭉쳐 있는 신경망

(neurofibrillary tangle)이 특징적으로 관찰된다. 유전학이나 형질 전환된 생쥐로 연구한 결과들은  $A\beta$ 가 알츠하이머 병을 유발하는 원인 단백질임을 뒷받침해주고 있다.<sup>23)</sup> 그러나 알츠하이머 병 환자의 기억 손상은  $A\beta$  plaque의 생성 정도나  $A\beta$  plaque에 있는 불용성의  $A\beta$  응집체(Insoluble fibrillary  $A\beta$  deposits)와는 상관관계가 크지 않고, 수용성의  $A\beta$  oligomer 양과 상관관계가 크다는 것이 알려졌다.<sup>24)</sup> 또한 이  $A\beta$  oligomer의 양은 시냅스의 약화나 손실을 일으키는 synaptotoxicity와 밀접한 관계가 있다는 것이 보고되었다.<sup>25-28)</sup>

$A\beta$ 는 아밀로이드 전구 물질인 APP가 두 가지 단백질 분해효소인 BACE-1(beta-site amyloid precursor protein-cleaving enzyme 1, 이하 b-secretase)과  $\gamma$ -secretase의 연속적인 작용에 의해 생긴다.<sup>29)</sup> 36개에서 43개 아미노산으로 구성되며 Ab40의 monomer가 가장 많고 Ab42가 10% 정도 생성되는데, Ab42 형태가 소수성을 띄기 때문에 aggregation을 형성하는 성질과 독성이 강하다.<sup>30)31)</sup>  $A\beta$ 는 자연적으로 스스로 뭉치는 성질이 있는데, 2개에서 6개가 모여 생기는 soluble oligomer 형태와 이들이 더 모여 생기는 14개 정도의 peptide로 구성된 intermediate assembly가 가장 독성이 크다.<sup>32)</sup> 정상 뉴런에서는 이  $A\beta$ 의 양이 일정하게 유지되는데,  $A\beta$ 를 분해하는 효소인 neprilysin과 insulin-degrading enzyme이 그 역할을 한다.<sup>33-36)</sup>

$A\beta$ 가 정상 뉴런에서 하는 기능은, 뉴런이 과도하게 전기적으로 흥분되었을 때(hyperexcitation) 이 흥분 정도를 낮추는 역할을 하는 것이다.<sup>37)</sup> 즉 negative feedback에 참여하여 시냅스의 기능이 항상성을 유지하도록 하는 homeostatic regulator로서 작용한다. 그런데 알츠하이머 병이 진행되는 과정에서는 이 항상성이 유지되지 못하기 때문에 파생되는 질환 기전이 있다.

인지 기능이 서서히 약화되기 시작하는 알츠하이머 병 초기에는  $A\beta$  plaque가 생성되기 전에 hippocampal synapse가 손상을 받아 presynaptic vesicle protein인 synaptophysin이 약 25% 감소한다.<sup>38)39)</sup> 그리고  $A\beta$  oligomer는 *in vitro*와 *in vivo*에서 모두 LTP가 생성되지 못하도록 막는다.<sup>40)41)</sup> LTP가 생성되려면 강한 자극이 들어오기 전보다 더 많은 수의 AMPAR가 시냅스 막의 중앙 부위에 위치하는 과정(synaptic targeting)이 필수적인데,  $A\beta$  oligomer는 AMPAR를 시냅스로 위치시키는 경로(pathway)를 막아서 LTP가 원활히 일어나

지 못하게 되는 증상이 생긴다는 연구 결과가 발표되고 있다. 즉, A $\beta$  oligomer의 양이 많아지면, AMPAR를 시냅스로 위치하도록 하는 중요한 단백질인 postsynaptic density-95(이하 PSD-95)를 proteasome을 통해 분해되도록 촉진시키는 기전이 활성화된다.<sup>42)</sup> 또한 A $\beta$  oligomer는 LTP가 일어나는데 중요한 kinase인 CaMKII와 phosphatidylinositol-3-kinase(이하 PI3K)가 NMDAR를 통해 활성화되는 기전도 막는다.<sup>10)43)44)</sup> 한편 LTD와 관련해서는, A $\beta$  oligomer가 NMDAR-LTD를 촉진시킨다는 연구가 많이 있는데,<sup>45-48)</sup> A $\beta$  oligomer가 AMPAR의 endocytosis를 촉진시키기 때문이며, 이 결과 dendritic spine의 손실 및 synaptic NMDA 반응도 사라지게 된다는 것이 알려졌다.<sup>8)</sup> 시냅스의 AMPAR 수가 줄어드는 것뿐만 아니라 NMDAR의 수도 A $\beta$  oligomer에 의해 감소하고, NMDAR의 channel conductance를 떨어뜨리는 것과 같은 수용체 자체의 기능에도 악영향을 미친다는 것이 밝혀지고 있다.<sup>49)50)</sup> NMDAR의 기능이 저하되면 NMDAR를 통해 들어오는 칼슘 이온의 양이 줄어들게 된다. LTP가 일어나기 위해서는 LTD보다 높은 농도의 칼슘 이온의 양이 필요한데 A $\beta$  oligomer는 칼슘 이온의 유입을 막음으로써 LTP를 저해하고 LTD를 촉진할 수도 있다.<sup>10)</sup>

## Tau : Downstream of A $\beta$ and Synaptotoxicity

과인산화된 tau 단백질이 뭉쳐서 생긴 신경반도 A $\beta$  plaque와 함께 알츠하이머 병 환자의 뇌에서 특징적으로 발견된다. 정상 뉴런에서의 tau는 axon에 많이 존재하는 수용성의 단백질로서, microtubule의 긴 실과 같은 구조를 안정적으로 유지할 수 있도록 도와주고, microtubule을 타고 이동하는 vesicle의 운반이 원활히 이루어질 수 있도록 돕는 기능을 한다. Tau는 정상시에도 phosphorylation이 된 형태로 존재하지만, 알츠하이머 병 및 대부분의 퇴행성 타우 관련 질환(tauopathy)이 발생하는 환경에서는 CaMK II, glycogen synthase kinase-3b(이하 GSK-3b), cyclin-dependent kinase 5(이하 cdk5), mitogen-activated protein kinase(이하 MAPK), Akt, microtubule affinity-regulating kinase(이하 MARK), Fyn, protein kinase A(이하 PKA) 등과 같은 다양한 kinase에 의해 serine, tyrosine, threonine 등

의 아미노산 잔기에 hyperphosphorylation이 된다.<sup>1)</sup> 이 결과 tau는 microtubule과의 상호작용이 약해지면서 스스로 뭉치는 현상이 일어나며 axon에만 존재하지 않고 cell body나 dendrite로 이동한다.<sup>51)</sup> A $\beta$  oligomer의 경우와 비슷하게, 소수의 tau peptide가 뭉쳐서 생긴 형태는 독성이 강하고, 인지 기능이 약해진 정도와 상관관계가 크다.<sup>52)53)</sup>

A $\beta$  생성을 억제하거나 이미 생성된 A $\beta$ 를 없애거나, A $\beta$  plaque가 생기지 못하도록 하는 약물 개발은 활발하게 진행되고 있으나 그에 비하여 tau를 표적으로 하는 약물 개발은 아직 주목 받고 있지 못한 실정이다.<sup>54)</sup> 그 이유는, A $\beta$  oligomer의 독성에 의해 일어나는 증상이 tau가 없으면 일어나지 않는다는 연구 결과를 보았을 때 tau가 A $\beta$ 의 downstream에 있기 때문이다.<sup>55-57)</sup> 즉, A $\beta$ 의 독성을 제거하지 못하면 tau의 독성을 제거하더라도 tau와의 다른 경로를 통해 A $\beta$ 의 독성이 작용할 여지가 남아있으므로 그 실효성에 의문이 생길 수 있을 것이다. 또한 알츠하이머 병이 진행되었을 때 tau 단백질의 여러 부위에서 post-translational modification이 일어나기 때문에(예를 들어, hyperphosphorylation, glycosylation, ubiquitination, glycation, polyamination, nitration, proteolysis)<sup>58)59)</sup> 어떤 modification을 일어나지 않게 하는 것이 효율적인지를 알아내는 것은 tau 관련 약물 개발의 어려운 점 중의 하나이다. 따라서 아예 전체적인 tau의 양을 줄였을 때 A $\beta$  oligomer의 toxicity가 감소하는지를 알아보는 연구와 같이 A $\beta$ 와 tau의 병인학적 연관성을 밝혀 보려는 연구가 최근 진행되고 있다. 더불어, axon에 존재하는 tau가 어떻게 후시냅스에서 독성을 나타내는 A $\beta$  oligomer의 downstream에서 작용할 수 있는지에 대해서도 연구되고 있다.<sup>54)60-62)</sup>

몇 종류의 APP 형질전환 쥐에서는 A $\beta$  oligomer 양의 증가를 비롯한 알츠하이머 증상과 함께 발작이 일어나는 것으로 보고되었는데<sup>63-65)</sup> tau의 양을 감소시키면 발작 증세가 줄어들고 인지 기능도 회복되며 생존 기간도 증가하였다.<sup>54)</sup> A $\beta$  oligomer로 인해 일어나는 발작과 같은 excitotoxicity는 시냅스에서 NMDAR가 과도하게 활성화되면 일어나게 되는데, NMDAR가 PSD-95와 결합하지 못하도록 하면 excitotoxicity를 방지할 수 있다는 것이 신경 세포 배양 및 뇌졸중 쥐 모델에서 알려졌다.<sup>66)</sup> 또한 kinase의 일종인 Fyn은 NMDAR의 NR2 소단위체(subunit)를 phosphorylation시키는데, 이 결과

NMDAR가 PSD-95와 결합하는 것을 촉진시켰다.<sup>67-69</sup> Fyn의 양을 감소시키면 APP 형질전환 쥐에서 A $\beta$  독성이 줄어들었고 반대로 Fyn의 양을 증가시키면 독성이 증가되었다.<sup>70,71</sup> 이렇게 시냅스에서 excitotoxicity를 일으키는 데 중요한 작용을 하는 Fyn은 tau가 없으면 시냅스로 이동하지 못한다는 것이 A $\beta$ 를 형성하는 APP23 형질전환 쥐와 tau 돌연변이 및 tau knockout 쥐에서 관찰되었다.<sup>60</sup> 이 결과는 axon에 위치하는 단백질인 tau가, 어떻게 시냅스 독성을 일으키는 시냅스에서의 기전인 A $\beta$ -NMDAR-Fyn-PSD-95와 연결되는지를 알려주며, 알츠하이머 및 관련된 질병을 치료할 수 있는 기전을 또 하나 제시하였다.

### Metabotropic Glutamate Receptor : Linkage between A $\beta$ and Synaptotoxicity

시냅스에서 glutamate를 받아들이는 수용체 가운데, 위에서 언급한 AMPAR, NMDAR 외에도 mGluR도 알츠하이머 병의 기전에 관여하고 있다. AMPAR와 NMDAR은 glutamate가 붙으면 수용체 안의 통로를 통하여 이온을 이동시키는 채널(channel, ionotropic glutamate receptor)인데 반하여, mGluR은 이온을 통과시키는 채널이 아니라 G protein이 연결되어 있어서 G protein의 성질에 따라 하위 신호 전달 경로(downstream signaling pathway)를 활성화시키기도 하고 억제하기도 하는 수용체이다.<sup>72-74</sup> mGluR은 sequence 유사성, G protein의 종류, 저해제(inhibitor)에 따라 세 가지 그룹으로 나뉘는데 이번 중설에서 초점을 맞출 group I에는 mGluR1과 mGluR5가 속하며, Gq type의 G protein이 연결되어 있다.<sup>75</sup> 이 Gq protein은 phospholipase C(이하 PLC)를 활성화시켜 diacylglycerol(이하 DAG)과 inositol 1,4,5-trisphosphate(이하 IP<sub>3</sub>)를 생성시키는데 IP<sub>3</sub>에 의해 세포내에 저장되어 있던 칼슘이 외부로 빠져 나와 세포 내 칼슘 이온 농도가 높아지게 된다. Group I mGluR은 synaptic plasticity와 excitotoxicity에 관여하는 중요한 수용체로서, hippocampus에서 일어나는 NMDAR-dependent LTP와 LTD를 조절하고 NMDAR가 매개하는 학습 형태에도 그 기능을 가지고 있다.<sup>76,77</sup>

A $\beta$ 의 독성 기전에 mGluR이 포함되어 있다는 연구 결과가 꾸준히 증가하고 있다. mGluR을 저해제로 불활성

화시키면 A $\beta$  oligomer에 의해 LTP가 일어나지 않는 현상을 막을 수 있고,<sup>78</sup> A $\beta$  oligomer에 의해 AMPAR가 endocytosis되면서 mGluR-LTD와 유사한 시냅스 가소성이 일어나며,<sup>8</sup> mGluR5-LTD는 A $\beta$  oligomer가 많아질 때 급격히 증가하는 immediate early gene인 Arc/Arg3.1에 의존하여 일어난다.<sup>79,80</sup> 또한 mGluR5는 NMDAR에 의해 일어나는 excitotoxicity를 증가시킬 수 있는데 NMDAR에 의해 칼슘이 들어오면 활성화되는 calcineurin과 PKC에 의해 일어나며, 특히 calcineurin은 phosphatase로서 A $\beta$ 의 synaptotoxicity가 일어나는데 필요하다.<sup>47,81</sup>

A $\beta$  oligomer는 시간이 지남에 따라 시냅스 막에서 응집체를 형성하는데 이 과정은 mGluR5에 의존적으로 일어난다. 또한 동시에 mGluR5가 시냅스 밖으로 나가는 것을 막아서 mGluR5가 시냅스에 계속 존재하게 만든다.<sup>82</sup> 그렇게 되면 세포 내 칼슘 이온의 농도가 높아지면서 NMDAR의 손실이 생기게 된다. mGluR5를 억제하거나 mGluR5가 제거된 knockout 쥐에서는 A $\beta$  oligomer에 의한 NMDAR 손실이 일어나지 않았다. 따라서 알츠하이머 병 치료제로 쓰이는 memantine이 NMDAR의 저해제로서 증상을 완화시키는 효과가 있다는 점을 미루어 볼 때, mGluR이 NMDAR의 상위에 있고, NMDAR-dependent excitotoxicity를 주도하는 점을 생각하면 NMDAR보다 더 나은 표적 단백질이 될 수 있다고 제안할 수 있을 것이다.<sup>82</sup>

### Conclusions

알츠하이머 병은 지금까지 논의한 기전 외에도 여러 가지 단백질, 지질, 이온 항상성과 신호 전달 경로, 염증 반응 등에 이상이 생겨 발생한다. 알츠하이머 치료제로서 활발히 진행되고 있는 아세틸콜린 에스테르 가수분해 효소 저해제(acetylcholinesterase inhibitor)와 관련된 경로,<sup>83</sup>  $\beta$ ,  $\gamma$ -secretase와 관련된 경로<sup>84-86</sup>를 비롯하여 미토콘드리아(mitochondria)의 대사 이상과 관련된 oxidative stress,<sup>87</sup> 인슐린(insulin)-PI3K-Akt 경로, MAPK-extracellular signal-regulated kinase(이하 ERK) 경로,<sup>88</sup> 염증 반응 경로,<sup>89,90</sup> 콜레스테롤 대사, 칼슘 이온 항상성<sup>1</sup> 등 많은 곳에 이상이 생겨 발생한다. 알츠하이머 병이라고 의심되는 시점에서는 이미 뇌에서는 상당한 양의 A $\beta$  oligomer가 축적되어 시냅스 질

환을 일으킨 후이기 때문에 초기에 방지할 수 있는 방법을 알아내는 것이 필요하다. 따라서 A $\beta$  oligomer가 작용하는 첫 지점인 시냅스의 구조와 구성 물질의 특성을 분자적 수준 단계에서 이해하고, A $\beta$  oligomer가 작용하는 시냅스 단백질과 관련된 질환 기전을 상위 단계에서 막는 것이 효과적인 치료제 개발에 도움을 줄 것이다.

**중심 단어** : 알츠하이머 병 · 시냅스 · 시냅스독성 · 글루타메이트성 수용체.

■ The authors have no financial conflicts of interest.

## 참고문헌

1. Querfurth HW, LaFerla FM. Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2010;362:329-344.
2. Levy-Lahad E, Wasco W, Poorkaj P, Romano DM, Oshima J, Pettingell WH, et al. Candidate gene for the chromosome 1 familial Alzheimer's disease locus. *Science* 1995;269:973-977.
3. Goate A, Chartier-Harlin MC, Mullan M, Brown J, Crawford F, Fidani L, et al. Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease. *Nature* 1991;349:704-706.
4. Nussbaum RL, Ellis CE. Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2003;348:1356-1364.
5. Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel DE, Gaskell PC, Small GW, et al. Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science* 1993;261:921-923.
6. Brose N, O'Connor V, Skehel P. Synaptopathy: dysfunction of synaptic function? *Biochem Soc Trans* 2010; 38:443-444.
7. Selkoe DJ. Alzheimer's disease is a synaptic failure. *Science* 2002;298:789-791.
8. Hsieh H, Boehm J, Sato C, Iwatsubo T, Tomita T, Sisodia S, et al. AMPAR removal underlies Abeta-induced synaptic depression and dendritic spine loss. *Neuron* 2006;52:831-843.
9. Lacor PN, Buniel MC, Furlow PW, Clemente AS, Velasco PT, Wood M, et al. Abeta oligomer-induced aberrations in synapse composition, shape, and density provide a molecular basis for loss of connectivity in Alzheimer's disease. *J Neurosci* 2007;27:796-807.
10. Opazo P, Choquet D. A three-step model for the synaptic recruitment of AMPA receptors. *Mol Cell Neurosci* 2010.
11. Lin YC, Koleske AJ. Mechanisms of synapse and dendrite maintenance and their disruption in psychiatric and neurodegenerative disorders. *Annu Rev Neurosci* 2010; 33:349-378.
12. Sheng M, Kim MJ. Postsynaptic signaling and plasticity mechanisms. *Science* 2002;298:776-780.
13. Nimchinsky EA, Sabatini BL, Svoboda K. Structure and function of dendritic spines. *Annu Rev Physiol* 2002; 64:313-353.
14. Tada T, Sheng M. Molecular mechanisms of dendritic spine morphogenesis. *Curr Opin Neurobiol* 2006;16:95-101.
15. Sheng M, Hoogenraad CC. The postsynaptic architecture of excitatory synapses: a more quantitative view. *Annu Rev Biochem* 2007;76:823-847.
16. Baude A, Nusser Z, Roberts JD, Mulvihill E, Mellhinney RA, Somogyi P. The metabotropic glutamate receptor (mGluR1 alpha) is concentrated at perisynaptic membrane of neuronal subpopulations as detected by immunogold reaction. *Neuron* 1993;11:771-787.
17. Takumi Y, Ramirez-León V, Laake P, Rinvik E, Ottersen OP. Different modes of expression of AMPA and NMDA receptors in hippocampal synapses. *Nat Neurosci* 1999;2:618-624.
18. Matsuzaki M, Honkura N, Ellis-Davies GC, Kasai H. Structural basis of long-term potentiation in single dendritic spines. *Nature* 2004;429:761-766.
19. Bliss TV, Lomo T. Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J Physiol* 1973;232:331-356.
20. Malenka RC, Bear MF. LTP and LTD: an embarrassment of riches. *Neuron* 2004;44:5-21.
21. Whitlock JR, Heynen AJ, Shuler MG, Bear MF. Learning induces long-term potentiation in the hippocampus. *Science* 2006;313:1093-1097.
22. Massey PV, Bashir ZI. Long-term depression: multiple forms and implications for brain function. *Trends Neurosci* 2007;30:176-184.
23. Selkoe DJ, Schenk D. Alzheimer's disease: molecular understanding predicts amyloid-based therapeutics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2003;43:545-584.
24. Näslund J, Haroutunian V, Mohs R, Davis KL, Davies P, Greengard P, et al. Correlation between elevated levels of amyloid beta-peptide in the brain and cognitive decline. *JAMA* 2000;283:1571-1577.
25. DeKosky ST, Scheff SW. Synapse loss in frontal cortex biopsies in Alzheimer's disease: correlation with cognitive severity. *Ann Neurol* 1990;27:457-464.
26. McLean CA, Cherny RA, Fraser FW, Fuller SJ, Smith MJ, Beyreuther K, et al. Soluble pool of Abeta amyloid as a determinant of severity of neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1999;46:860-866.
27. Terry RD, Masliah E, Salmon DP, Butters N, DeTeresa R, Hill R, et al. Physical basis of cognitive alterations in Alzheimer's disease: synapse loss is the major correlate of cognitive impairment. *Ann Neurol* 1991;30: 572-580.
28. Mucke L, Masliah E, Yu GQ, Mallory M, Rockenstein

- EM, Tatsuno G, et al. High-level neuronal expression of abeta 1-42 in wild-type human amyloid protein precursor transgenic mice: synaptotoxicity without plaque formation. *J Neurosci* 2000;20:4050-4058.
29. Haass C, Selkoe DJ. Soluble protein oligomers in neurodegeneration: lessons from the Alzheimer's amyloid beta-peptide. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2007;8:101-112.
  30. Selkoe DJ. Alzheimer's disease: genes, proteins, and therapy. *Physiol Rev* 2001;81:741-766.
  31. Tanzi RE, Bertram L. Twenty years of the Alzheimer's disease amyloid hypothesis: a genetic perspective. *Cell* 2005;120:545-555.
  32. Walsh DM, Selkoe DJ. A beta oligomers - a decade of discovery. *J Neurochem* 2007;101:1172-1184.
  33. Kanemitsu H, Tomiyama T, Mori H. Human neprilysin is capable of degrading amyloid beta peptide not only in the monomeric form but also the pathological oligomeric form. *Neurosci Lett* 2003;350:113-116.
  34. Iwata N, Tsubuki S, Takaki Y, Shirohata K, Lu B, Gerard NP, et al. Metabolic regulation of brain Abeta by neprilysin. *Science* 2001;292:1550-1552.
  35. Qiu WQ, Walsh DM, Ye Z, Vekrellis K, Zhang J, Podlasky MB, et al. Insulin-degrading enzyme regulates extracellular levels of amyloid beta-protein by degradation. *J Biol Chem* 1998;273:32730-32738.
  36. Farris W, Mansourian S, Chang Y, Lindsley L, Eckman EA, Frosch MP, et al. Insulin-degrading enzyme regulates the levels of insulin, amyloid beta-protein, and the beta-amyloid precursor protein intracellular domain in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:4162-4167.
  37. Kamenetz F, Tomita T, Hsieh H, Seabrook G, Borchelt D, Iwatsubo T, et al. APP processing and synaptic function. *Neuron* 2003;37:925-937.
  38. Scheff SW, Price DA, Schmitt FA, DeKosky ST, Mufson EJ. Synaptic alterations in CA1 in mild Alzheimer disease and mild cognitive impairment. *Neurology* 2007;68:1501-1508.
  39. Masliah E, Mallory M, Alford M, DeTeresa R, Hansen LA, McKeel DW Jr, et al. Altered expression of synaptic proteins occurs early during progression of Alzheimer's disease. *Neurology* 2001;56:127-129.
  40. Cullen WK, Suh YH, Anwyl R, Rowan MJ. Block of LTP in rat hippocampus in vivo by beta-amyloid precursor protein fragments. *Neuroreport* 1997;8:3213-3217.
  41. Walsh DM, Klyubin I, Fadeeva JV, Cullen WK, Anwyl R, Wolfe MS, et al. Naturally secreted oligomers of amyloid beta protein potently inhibit hippocampal long-term potentiation in vivo. *Nature* 2002;416:535-539.
  42. Roselli F, Tirard M, Lu J, Hutzler P, Lamberti P, Livrea P, et al. Soluble beta-amyloid1-40 induces NMDA-dependent degradation of postsynaptic density-95 at glutamatergic synapses. *J Neurosci* 2005;25:11061-11070.
  43. Zhao D, Watson JB, Xie CW. Amyloid beta prevents activation of calcium/calmodulin-dependent protein kinase II and AMPA receptor phosphorylation during hippocampal long-term potentiation. *J Neurophysiol* 2004;92:2853-2858.
  44. Townsend M, Mehta T, Selkoe DJ. Soluble Abeta inhibits specific signal transduction cascades common to the insulin receptor pathway. *J Biol Chem* 2007;282:33305-33312.
  45. Wei W, Nguyen LN, Kessels HW, Hagiwara H, Sissodia S, Malinow R. Amyloid beta from axons and dendrites reduces local spine number and plasticity. *Nat Neurosci* 2010;13:190-196.
  46. Li S, Hong S, Shepardson NE, Walsh DM, Shankar GM, Selkoe D. Soluble oligomers of amyloid beta protein facilitate hippocampal long-term depression by disrupting neuronal glutamate uptake. *Neuron* 2009;62:788-801.
  47. Shankar GM, Bloodgood BL, Townsend M, Walsh DM, Selkoe DJ, Sabatini BL. Natural oligomers of the Alzheimer amyloid-beta protein induce reversible synapse loss by modulating an NMDA-type glutamate receptor-dependent signaling pathway. *J Neurosci* 2007;27:2866-2875.
  48. Shankar GM, Li S, Mehta TH, Garcia-Munoz A, Shepardson NE, Smith I, et al. Amyloid-beta protein dimers isolated directly from Alzheimer's brains impair synaptic plasticity and memory. *Nat Med* 2008;14:837-842.
  49. Snyder EM, Nong Y, Almeida CG, Paul S, Moran T, Choi EY, et al. Regulation of NMDA receptor trafficking by amyloid-beta. *Nat Neurosci* 2005;8:1051-1058.
  50. Chen QS, Wei WZ, Shimahara T, Xie CW. Alzheimer amyloid beta-peptide inhibits the late phase of long-term potentiation through calcineurin-dependent mechanisms in the hippocampal dentate gyrus. *Neurobiol Learn Mem* 2007;77:354-371.
  51. Shahani N, Brandt R. Functions and malfunctions of the tau proteins. *Cell Mol Life Sci* 2002;59:1668-1680.
  52. Santacruz K, Lewis J, Spires T, Paulson J, Kotilinek L, Ingelsson M, et al. Tau suppression in a neurodegenerative mouse model improves memory function. *Science* 2005;309:476-481.
  53. Oddo S, Vasilevko V, Caccamo A, Kitazawa M, Cribbs DH, LaFerla FM. Reduction of soluble Abeta and tau, but not soluble Abeta alone, ameliorates cognitive decline in transgenic mice with plaques and tangles. *J Biol Chem* 2006;281:39413-39423.
  54. Roberson ED, Secarce-Levic K, Palop JJ, Yan F, Cheng IH, Wu T, et al. Reducing endogenous tau ameliorates amyloid beta-induced deficits in an Alzheimer's disease mouse model. *Science* 2007;316:750-754.
  55. Rapoport M, Dawson HN, Binder LI, Vittek MP, Ferreira A. Tau is essential to beta-amyloid-induced neurotoxicity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99:6364-6369.
  56. Oddo S, Billings L, Kesslak JP, Cribbs DH, LaFerla FM. Abeta immunotherapy leads to clearance of early,

- but not late, hyperphosphorylated tau aggregates via the proteasome. *Neuron* 2004;43:321-332.
57. Lewis J, Dickson DW, Lin WL, Chisholm L, Corral A, Jones G, et al. Enhanced neurofibrillary degeneration in transgenic mice expressing mutant tau and APP. *Science* 2001;293:1487-1491.
  58. Iqbal K, Alonso Adel C, Chen S, Chohan MO, El-Akkad E, Gong CX, et al. Tau pathology in Alzheimer disease and other tauopathies. *Biochim Biophys Acta* 2005; 1739:198-210.
  59. Gong CX, Liu F, Grundke-Iqbal I, Iqbal K. Post-translational modifications of tau protein in Alzheimer's disease. *J Neural Transm* 2005;112:813-838.
  60. Ittner LM, Ke YD, Delerue F, Bi M, Gladbach A, van Eersel J, et al. Dendritic function of tau mediates amyloid-beta toxicity in Alzheimer's disease mouse models. *Cell* 2010;142:387-397.
  61. Dickey CA, Dunmore J, Lu B, Wang JW, Lee WC, Kamal A, et al. HSP induction mediates selective clearance of tau phosphorylated at proline-directed Ser/Thr sites but not KXGS (MARK) sites. *FASEB J* 2006;20:753-755.
  62. Myers AJ, Kaleem M, Marlowe L, Pittman AM, Lees AJ, Fung HC, et al. The H1c haplotype at the MAPT locus is associated with Alzheimer's disease. *Hum Mol Genet* 2005;14:2399-2404.
  63. Palop JJ, Chin J, Roberson ED, Wang J, Thwin MT, Bien-Ly N, et al. Aberrant excitatory neuronal activity and compensatory remodeling of inhibitory hippocampal circuits in mouse models of Alzheimer's disease. *Neuron* 2007;55:697-711.
  64. Palop JJ, Mucke L. Epilepsy and cognitive impairments in Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2009;66:435-440.
  65. Minkevičienė R, Rheims S, Dobszay MB, Zilberter M, Hartikainen J, Fülöp L, et al. Amyloid beta-induced neuronal hyperexcitability triggers progressive epilepsy. *J Neurosci* 2009;29:3453-3462.
  66. Aarts M, Liu Y, Liu L, Besshoh S, Arundine M, Gurd JW, et al. Treatment of ischemic brain damage by perturbing NMDA receptor- PSD-95 protein interactions. *Science* 2002;298:846-850.
  67. Nakazawa T, Tezuka T, Yamamoto T. [Regulation of NMDA receptor function by Fyn-mediated tyrosine phosphorylation]. *Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi* 2002;22:165-167.
  68. Rong Y, Lu X, Bernard A, Khrestchatisky M, Baudry M. Tyrosine phosphorylation of ionotropic glutamate receptors by Fyn or Src differentially modulates their susceptibility to calpain and enhances their binding to spectrin and PSD-95. *J Neurochem* 2001;79:382-390.
  69. Tezuka T, Umemori H, Akiyama T, Nakanishi S, Yamamoto T. PSD-95 promotes Fyn-mediated tyrosine phosphorylation of the N-methyl-D-aspartate receptor subunit NR2A. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96:435-440.
  70. Chin J, Palop JJ, Puoliväli J, Massaro C, Bien-Ly N, Gerstein H, et al. Fyn kinase induces synaptic and cognitive impairments in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *J Neurosci* 2005;25:9694-9703.
  71. Chin J, Palop JJ, Yu GQ, Kojima N, Masliah E, Mucke L. Fyn kinase modulates synaptotoxicity, but not aberrant sprouting, in human amyloid precursor protein transgenic mice. *J Neurosci* 2004;24:4692-4697.
  72. Baskys A. Metabotropic receptors and 'slow' excitatory actions of glutamate agonists in the hippocampus. *Trends Neurosci* 1992;15:92-96.
  73. Nakanishi S. Molecular diversity of glutamate receptors and implications for brain function. *Science* 1992;258:597-603.
  74. Pin JP, Duvoisin R. The metabotropic glutamate receptors: structure and functions. *Neuropharmacology* 1995; 34:1-26.
  75. Bellone C, Lüscher C, Mameletti M. Mechanisms of synaptic depression triggered by metabotropic glutamate receptors. *Cell Mol Life Sci* 2008;65:2913-2923.
  76. Collingridge GL, Peineau S, Howland JG, Wang YT. Long-term depression in the CNS. *Nat Rev Neurosci* 2010;11:459-473.
  77. Benarroch EE. Metabotropic glutamate receptors: synaptic modulators and therapeutic targets for neurologic disease. *Neurology* 2008;70:964-968.
  78. Wang Q, Walsh DM, Rowan MJ, Selkoe DJ, Anwyl R. Block of long-term potentiation by naturally secreted and synthetic amyloid beta-peptide in hippocampal slices is mediated via activation of the kinases c-Jun N-terminal kinase, cyclin-dependent kinase 5, and p38 mitogen-activated protein kinase as well as metabotropic glutamate receptor type 5. *J Neurosci* 2004;24:3370-3378.
  79. Lacor PN, Buniel MC, Chang L, Fernandez SJ, Gong Y, Viola KL, et al. Synaptic targeting by Alzheimer's-related amyloid beta oligomers. *J Neurosci* 2004;24:10191-10200.
  80. Waung MW, Pfeiffer BE, Nosyreva ED, Ronesi JA, Huber KM. Rapid translation of Arc/Arg3.1 selectively mediates mGluR-dependent LTD through persistent increases in AMPAR endocytosis rate. *Neuron* 2008;59: 84-97.
  81. Bruno V, Copani A, Knöpfel T, Kuhn R, Casabona G, Dell'Albani P, et al. Activation of metabotropic glutamate receptors coupled to inositol phospholipid hydrolysis amplifies NMDA-induced neuronal degeneration in cultured cortical cells. *Neuropharmacology* 1995;34: 1089-1098.
  82. Renner M, Lacor PN, Velasco PT, Xu J, Contractor A, Klein WL, et al. Deleterious effects of amyloid beta oligomers acting as an extracellular scaffold for mGluR5. *Neuron* 2010;66:739-754.
  83. Thathiah A, De Strooper B. G protein-coupled receptors, cholinergic dysfunction, and Aβ toxicity in Alzheimer's disease. *Sci Signal* 2009;2:re8.

84. Xu X. Gamma-secretase catalyzes sequential cleavages of the AbetaPP transmembrane domain. *J Alzheimers Dis* 2009;16:211-224.
85. He G, Luo W, Li P, Remmers C, Netzer WJ, Hendrick J, et al. Gamma-secretase activating protein is a therapeutic target for Alzheimer's disease. *Nature* 2010; 467:95-98.
86. Ghosh AK, Gemma S, Tang J. beta-Secretase as a therapeutic target for Alzheimer's disease. *Neurotherapeutics* 2008;5:399-408.
87. Reddy PH, Beal MF. Amyloid beta, mitochondrial dysfunction and synaptic damage: implications for cognitive decline in aging and Alzheimer's disease. *Trends Mol Med* 2008;14:45-53.
88. de la Monte SM, Tong M, Lester-Coll N, Plater M Jr, Wands JR. Therapeutic rescue of neurodegeneration in experimental type 3 diabetes: relevance to Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2006;10:89-109.
89. Akiyama H, Barger S, Barnum S, Bradt B, Bauer J, Cole GM, et al. Inflammation and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2000;21:383-421.
90. Lleó A, Berezovska O, Herl L, Raju S, Deng A, Bacskai BJ, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs lower Abeta42 and change presenilin 1 conformation. *Nat Med* 2004;10:1065-1066.