

코로나19 감염 후 나타나는 인지장애 유발 원인 확인

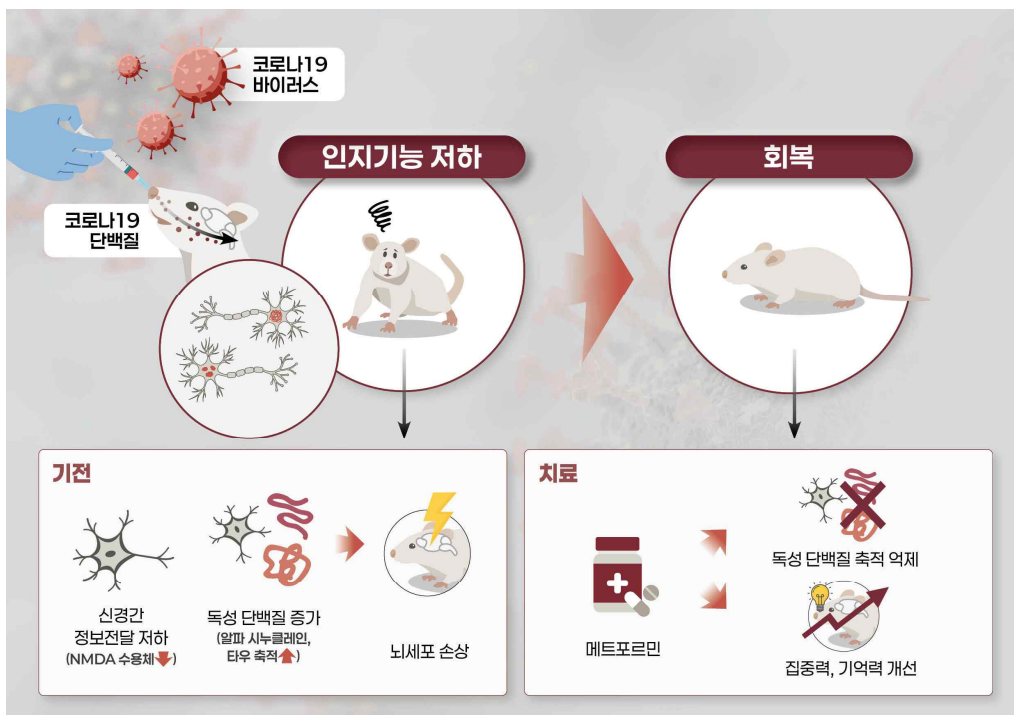
- 국립보건연구원, 코로나19 바이러스 단백질이 기억력 및 인지기능 저하를 유발하는 기전 규명
- 당뇨병 치료제 ‘메트포르민’이 신경보호 효과를 보여 새로운 치료 가능성 제시

질병관리청(청장 임승관) 국립보건연구원(원장직무대리 김원호)은 코로나19 감염 후 보고되는 집중력·기억력 저하 등 ‘인지장애’의 원인을 동물실험을 통해 과학적으로 규명했다고 밝혔다.

[코로나19 스파이크 단백질(S1), 뇌 기능 직접 저해]

연구 결과, 코로나19 바이러스의 스파이크 단백질(S1)이 뇌에 도달해 신경세포 간 연결(시냅스) 기능을 방해하고 기억형성에 중요한 NMDA 수용체* 유전자 발현을 감소시키며, 치매와 파킨슨병 관련 독성 단백질(타우 및 알파 시누클레인) 축적을 증가시키는 것으로 확인되었다.

* 뇌에서 신경세포 간 신호 전달과 기억 형성에 중요한 역할을 하는 수용체



실험에서 쥐에게 S1 단백질을 비강으로 투여한 결과, 숨겨진 플랫폼을 찾는 시간이 길어지는 등 학습·기억 능력이 감소하고 낮선 공간에서 불안 행동이 증가하여 코로나19 감염 후 나타나는 인지저하와 유사한 양상이 관찰되었다. 또한, 투여 6주 후 뇌(해마)에서는 신경세포 수 감소와 함께 퇴행성 뇌질환에서 나타나는 병리 단백질 축적이 확인되어, 장기적인 뇌손상 가능성이 제기되었다.

[메트포르민, 뇌 보호 효과 확인]

연구진은 같은 조건에서 당뇨병 치료제인 ‘메트포르민’을 함께 처리한 실험에서 신경세포 기능이 회복되고 독성단백질 축적이 줄어드는 효과를 관찰했다.

‘메트포르민’은 이미 널리 사용되는 당뇨병 치료제로, 이번 연구는 코로나19 감염후 나타나는 인지장애의 치료 가능성을 제시한 첫 과학적 근거라는 점에서 의미가 있다.

연구를 주도한 국립보건연구원 고영호박사 연구팀(이혜경박사: 1저자)은 “코로나19 감염후 나타나는 인지장애의 병리 기전을 밝히고, 실제 임상에서도 널리 사용되는 메트포르민이 이를 억제할 수 있는 가능성을 제시한 것에 큰 의미가 있다”고 밝혔다.

따라서, “향후 임상연구를 통해 집중력 저하, 기억력 저하 등과 같은 만성 코로나19증후군 (코로나19후유증) 치료제로서 가능성을 검토해 볼 필요가 있다”고 전했다.

국립감염병연구소(소장직무대리 정영기) 치료임상연구과 김정연과장은 “2022년 8월부터 ‘만성 코로나19증후군 조사연구 사업’을 통해 국내 만성 코로나19증후군 양상 및 원인기전 규명 연구와 함께 치료제 발굴을 위한 임상시험도 진행하고 있다고 밝히며, 만성 코로나19증후군 환자관리를 위한 과학적 근거를 마련하고 신속히 공유하겠다”고 말했다.

임승관 질병관리청장은 “코로나19 이후에도 장기간 증상을 겪는 환자에 대한 연구가 필요하다”라고 강조하며, “과학적 근거 기반 감염병 정책을 수립하기 위한 연구 및 뇌질환연구를 지속적으로 지원하겠다.”고 전했다.

<붙임> 연구결과[논문] 요약

담당 부서 <총괄>	국립보건연구원 뇌질환연구과	책임자	과 장	고영호 (043-719-8630)
		담당자	선임연구원	이혜경 (043-719-8641)
담당 부서 <협조>	국립감염병연구소 치료임상연구과	책임자	과 장	김정연 (043-913-4810)
		담당자	연구관	이소영 (043-913-4820)

□ 게재학술지 : PLOS ONE (2025. 11. 7)

□ 논문제목

(국문) SARS-CoV-2 스파이크 단백질이 시냅스 기능장애 및 병리단백질 축적을 유발하여 인지장애를 일으키는 기전과 메트포르민의 보호 효과

(영문) SARS-CoV-2 spike protein causes synaptic dysfunction and p-tau and α -synuclein aggregation leading cognitive impairment: The protective role of metformin

□ 연구목적 : 코로나19 감염후 회복된 환자에서 보고되는 인지장애의 분자적 기전을 규명하고, 당뇨병 치료제 메트포르민의 신경보호 효과와 치료적 가능성을 평가하고자 함.

□ 연구 배경

전 세계 코로나-19 누적 확진자 7억 7천만 명 이상 중 약 20 - 30%가 피로, 기억력 저하, 집중력 저하 등의 지속적 신경학적 후유증을 경험하고 있음. SARS-CoV-2 바이러스 스파이크 단백질 (S1 subunit)은 혈액 및 뇌 조직에서 감염 후 수개월 이상 존재할 수 있으며, 이는 신경세포 기능 저하 및 퇴행성 변화를 유발할 가능성이 제기되어 왔음. 그러나 S1 단백질이 직접적으로 시냅스 기능 및 신경퇴행성 병리 변화에 미치는 영향과 그 기전은 명확히 규명되지 않았음.

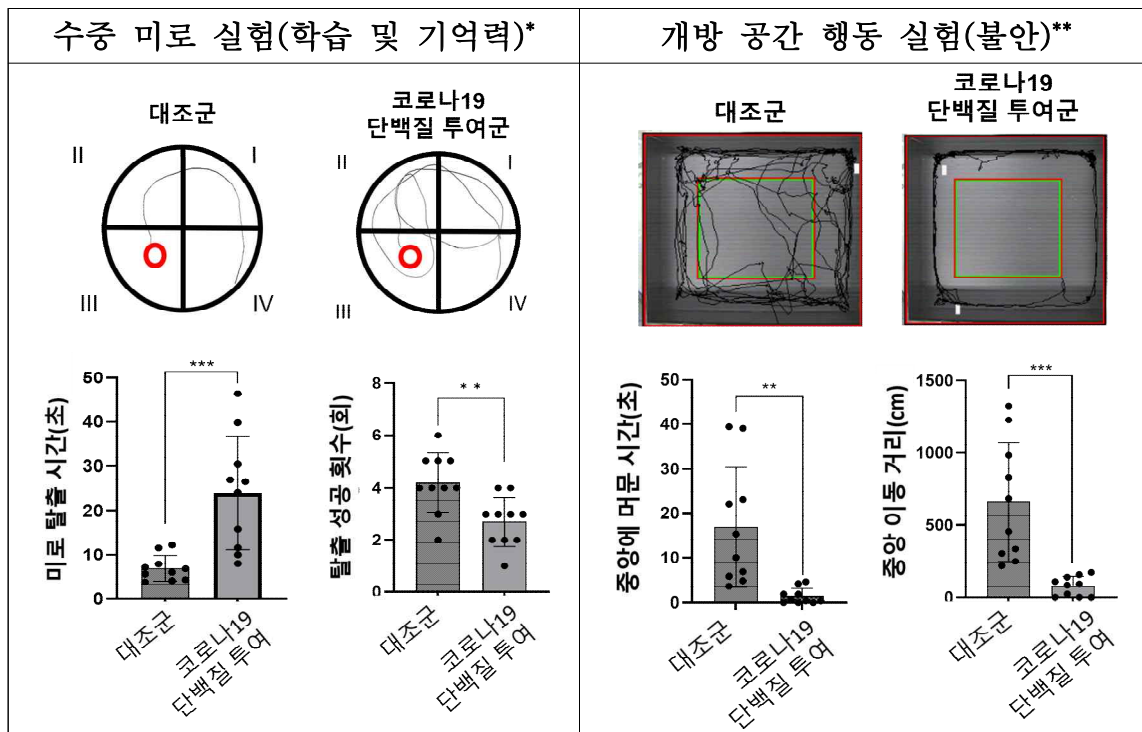
□ 연구 방법

- 동물모델 실험: Sprague-Dawley rat에 코로나19 바이러스 단백질(0.5 μ g)을 비강으로 투여하고 6주 후 행동실험 (episodic-like memory, Morris water maze) 수행
- 전사체 분석: 해마 조직 mRNA 시퀀싱으로 시냅스 기능 관련 유전자 변화를 분석
- 면역조직화학 및 단백질 분석: HIF-1 α , NMDAR2A, JPH3, p-tau, α -synuclein 발현을 면역염색과 western blot으로 평가
- 세포실험: 신경세포주 (N2A, H4) 에 코로나19 바이러스 단백질 및

메트포르민 병용 처리 후 유전자 및 단백질 발현 변화 확인

□ 연구 결과

- 코로나19 바이러스 단백질(S1)의 뇌 침투 및 인지장애 유발: 동물 모델에서 비강 투여된 코로나19 바이러스 단백질이 3시간 이내 해마에 도달하였고, 6주 후 학습·기억 능력 등 인지능력이 유의미하게 감소함

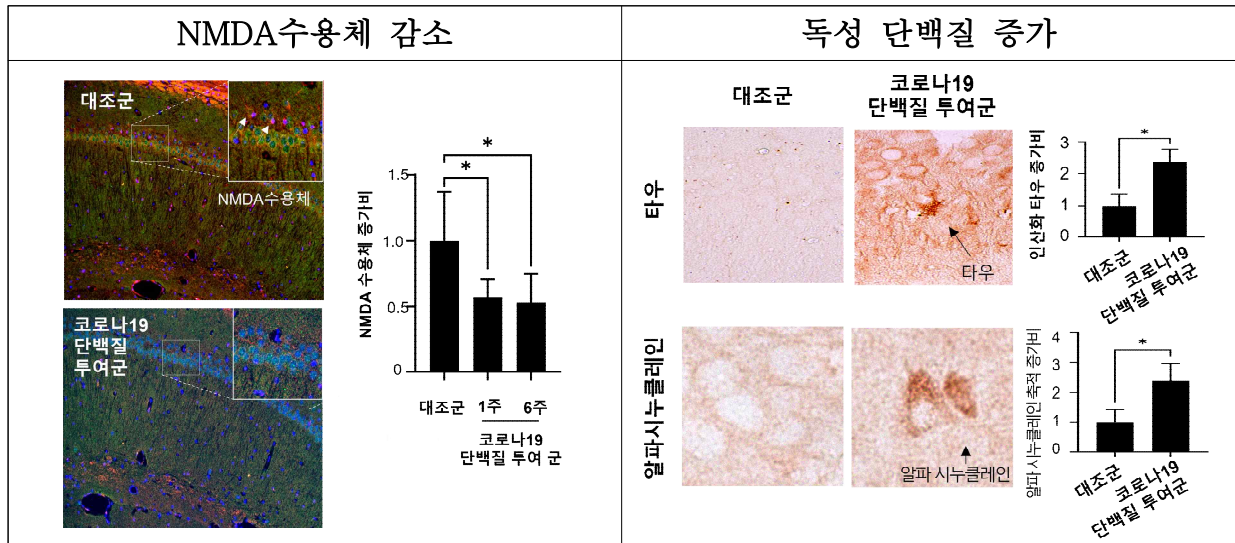


* 수중 미로 실험(Water maze test): 쥐가 물속에서 숨겨진 플랫폼을 찾아가는 시간을 측정해 학습능력과 기억력을 평가하는 검사임. 미로 탈출 시간이 길수록 학습 및 기억력이 떨어진다고 평가할 수 있음

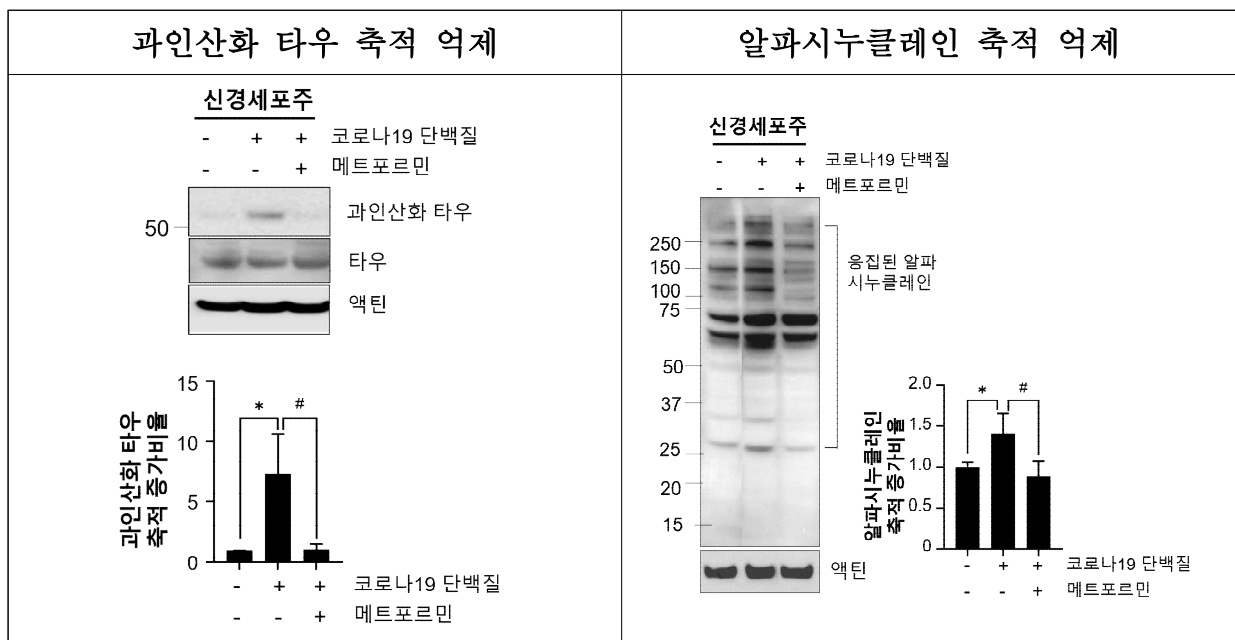
** 개방 공간 행동 실험(Open field test): 낯선 공간에서의 움직임과 머무는 위치를 관찰해 불안 수준과 탐색 행동을 평가하는 검사임. 개방 공간의 중앙부에 대한 탐색 행동이 적을수록 불안 수준이 높다고 평가할 수 있음.

- 시냅스 기능 저하 및 유전자 발현 변화: 투여 1주 후 시냅스 가소성과 관련된 유전자 (GRIN2A, JPH3 등)가 현저히 감소하여 기억형성과 관련된 NMDA수용체가 감소함.

- 장기적 신경변화: 6주 후 해마 신경세포의 감소와 함께 치매·파킨슨병 관련 병리단백질 (과인산화 타우및 응집된 알파시누클레인)의 축적이 관찰됨.

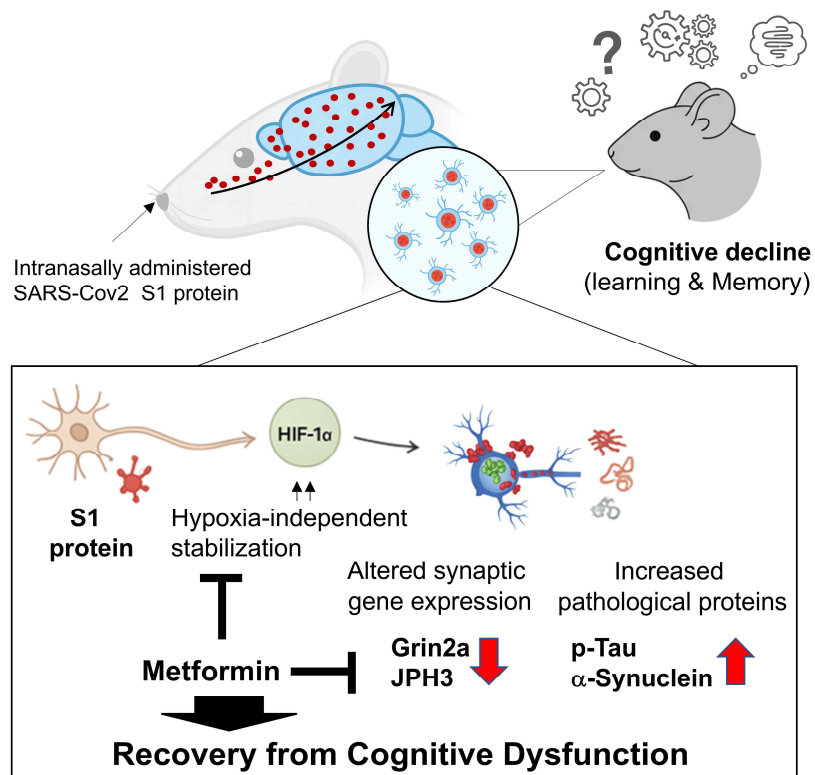


- **메트포르민의 보호 효과:** 세포실험에서 메트포르민이 코로나19 바이러스 단백질에 의한 독성단백질 축적을 유의하게 억제함.



□ 결론

코로나19 바이러스 단백질은 시냅스 가소성 저하와 신경퇴행성 단백질 축적을 유발하여 인지기능 장애를 일으킴. 반면 메트포르민은 이러한 병리적 변화를 억제함으로써 코로나19감염후 나타나는 인지장애의 치료 대안으로서 잠재력을 가짐.



연구 내용 요약도