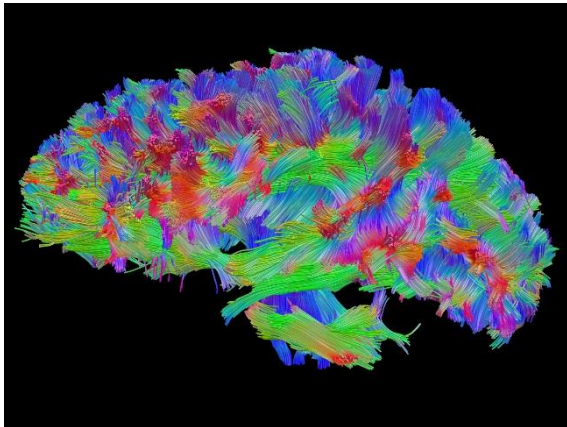


# 주간 뇌 연구 동향

2015-04-28



한국뇌연구원  
뇌연구정책센터

# 01. 국내외 뇌 연구 학술 동향

## 1. 다중 스펙트럼 표지기술을 이용한 다수의 이웃하는 개별 축삭돌기 표지

### Multispectral labeling technique to map many neighboring axonal projections in the same tissue

Shlomo Tsurriel<sup>1-4</sup>, Sagi Gudes<sup>3,4</sup>, Ryan W Draft<sup>1,2</sup>, Alexander M Binshtok<sup>3,4</sup> & Jeff W Lichtman<sup>1,2</sup>

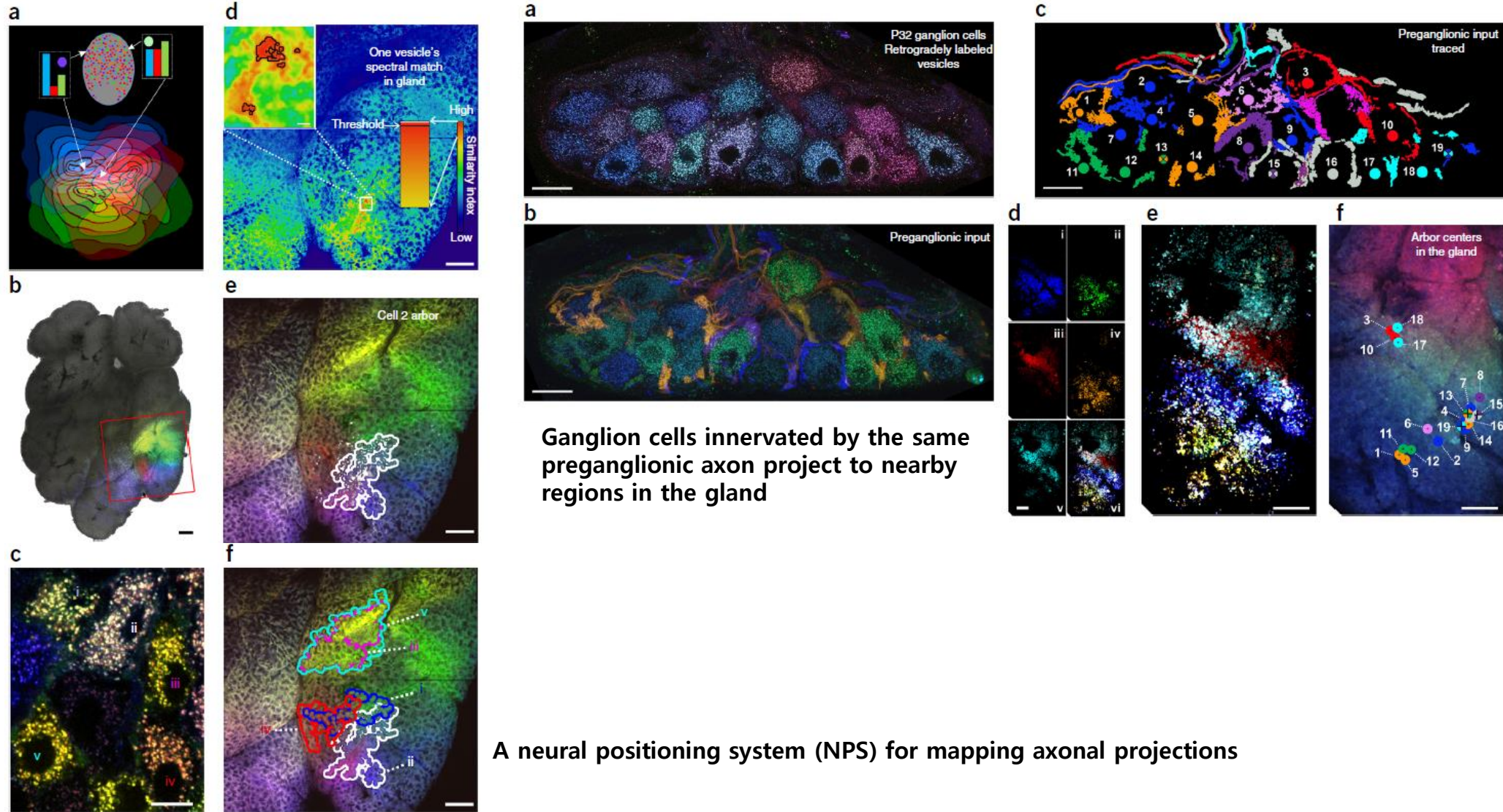
NATURE METHODS

published online 27 april 2015;  
doi:10.1038/nmeth.3367

- 미국 하버드대 Jeff W Lichtman 박사 연구팀은 역방향으로 수송되는 염료-표지 소포(dye-labeled vesicles)의 스펙트럼 특성을 이용하여 다수의 개별 신경세포 축삭돌기 수목(axonal arbor)의 위치를 동시에 표지하기 위한 방법을 연구함
- 연구팀은 축삭돌기의 타깃 영역에 세 개 이상의 다른 색상으로 된 역방향 추적자들(retrograde tracers)을 주입하고, 신경세포체(neuronal somata)로 수송되는 개별 소포들의 색상 조합 및 색상 강도에 기초하여 각각의 신경 세포 축삭 돌기의 위치가 투영되는 지점을 계산함
- 이러한 신경 위치 확인 시스템 (Neuronal Positioning System, NPS)은 간단한 자동화 방법으로써 많은 축삭들의 표지를 가능하게 할 수 있음. 실험에서, 자율 신경절 세포로의 입력을 스펙트럼 (Brainbow) 표지화함으로써 NPS는 신경절 세포의 위치가 신경절이전 축삭돌기 신경분포의 정체와 관련된 쥐 침샘선에 투영됨을 보여줌
- NPS는 또한 쥐 중추 신경계에 있는 많은 축삭 돌기의 투영을 동시에 정확히 보여줌

# 01. 국내외 뇌 연구 학술 동향

## 1. 다중 스펙트럼 표지기법을 이용한 다수의 이웃하는 개별 축삭돌기 표지





# 01. 국내외 뇌 연구 학술 동향

## 2. 굶주림과 갈증에 대한 신경세포들의 불쾌감 신호 전송

### Neurons for hunger and thirst transmit a negative-valence teaching signal

J. Nicholas Betley<sup>1\*</sup>, Shengjin Xu<sup>1\*</sup>, Zhen Fang Huang Cao<sup>1\*</sup>, Rong Gong<sup>1</sup>, Christopher J. Magnus<sup>1</sup>, Yang Yu<sup>1</sup> & Scott M. Sternson<sup>1</sup>

NATURE

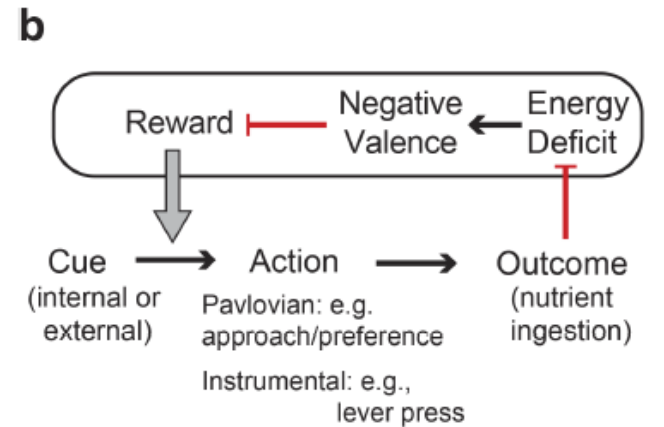
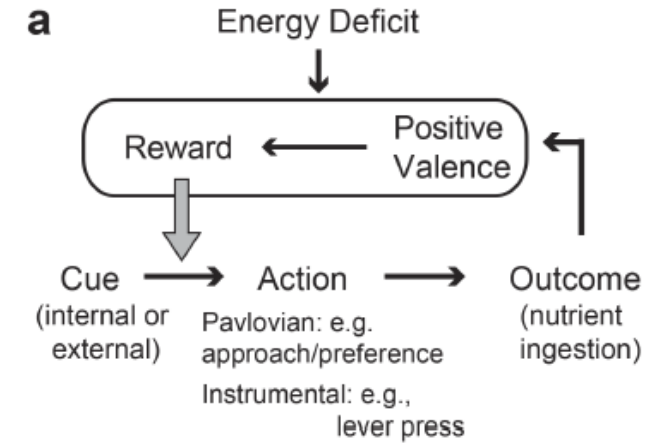
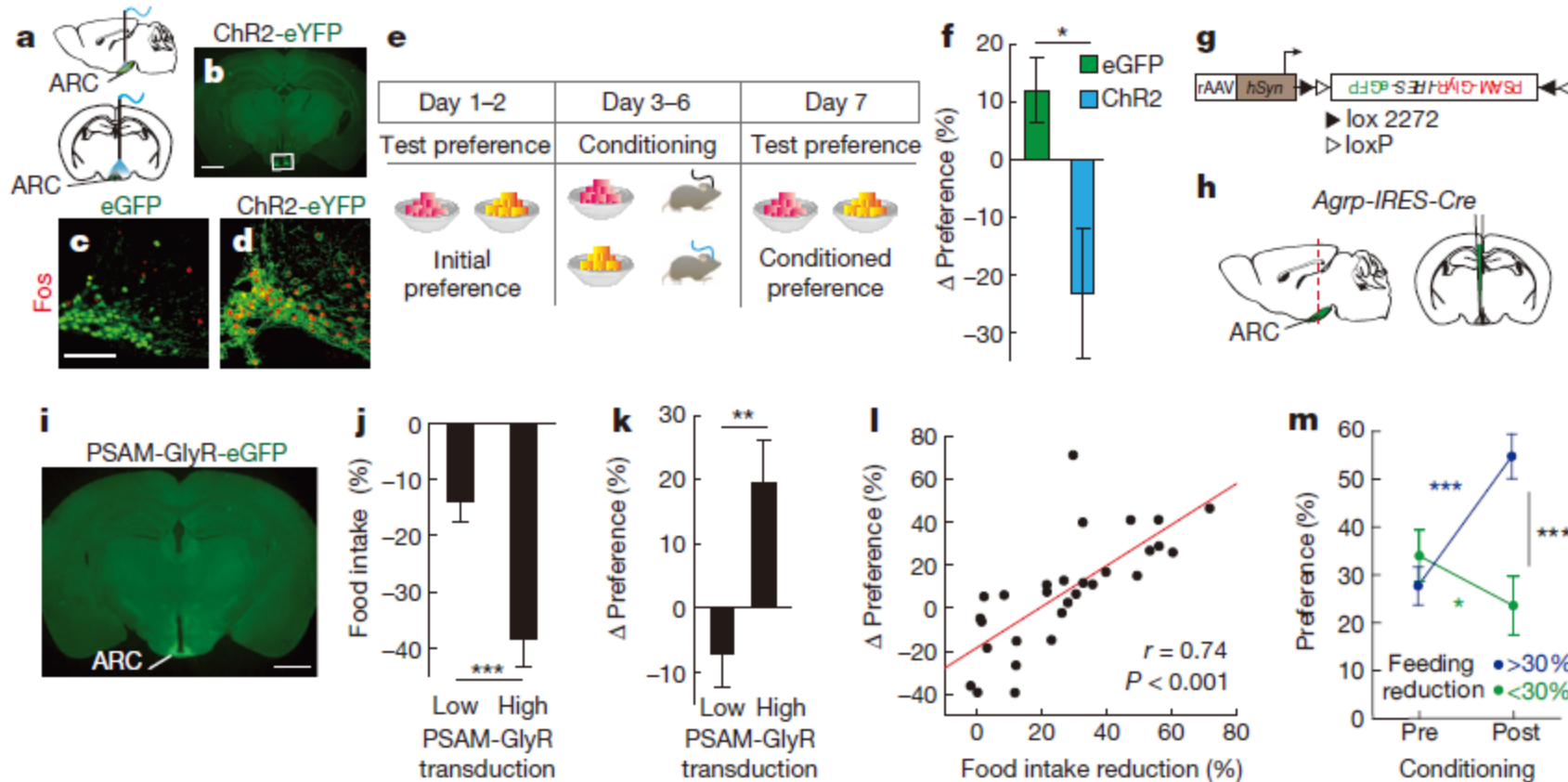
[www.nature.com/doi/10.1038/nature14416](http://www.nature.com/doi/10.1038/nature14416)

- 항상성은 설정된 범위 내에서 필수적인 생리적 파라미터들의 조절을 위한 생물학적 원칙임. 항상성 이탈에 대한 행동 반응들은 생존을 위해 중요하지만, 생리적 필요 상태에 따른 동기부여 과정들은 아직 완전히 이해되지 못함
- 미국 자넬리아 연구 캠퍼스 Scott M. Sternson 박사 연구팀은 쥐에서 세포 유형-특이적 활성화 조작을 통해 에너지 및 체액 항상성을 조절하는 두 가지 서로 다른 신경세포 집단에서의 동기부여 특성들을 연구함
- 연구팀은 배고픔에 민감한 AGRP 신경세포들이 불쾌감 교사(teaching) 신호와 일치하는 특성들을 나타냄을 발견함. 쥐들은 AGRP 신경세포 활성화를 회피하였고 이는 AGRP 신경세포 활성이 불쾌감을 가지도록 함을 나타냄. AGRP 신경세포의 억제는 맛과 장소에 대해 선호하도록 함. 이와 함께, 깊은 뇌 칼슘 이미징은 AGRP 신경세포 활성이 음식 관련 단서에 반응하여 빨리 감소하는 것을 보여줌. 갈증 촉진 신경세포 활성화 또한 회피하도록 조절함
- 따라서, 이러한 필요-감지 신경세포들은 항상성을 회복하는 과정에서 불쾌 신호 감소를 통해 영양이나 물 섭취와 연관된 환경적 단서에 대해 선호하도록 설정함

# 01. 국내외 뇌 연구 학술 동향

## 2. 굶주림과 갈증에 대한 신경세포들의 불쾌감 신호 전송

AGRP neurons condition flavour preference



Models for homeostatic regulation of learning food preferences and food-seeking behaviours

# 01. 국내외 뇌 연구 학술 동향

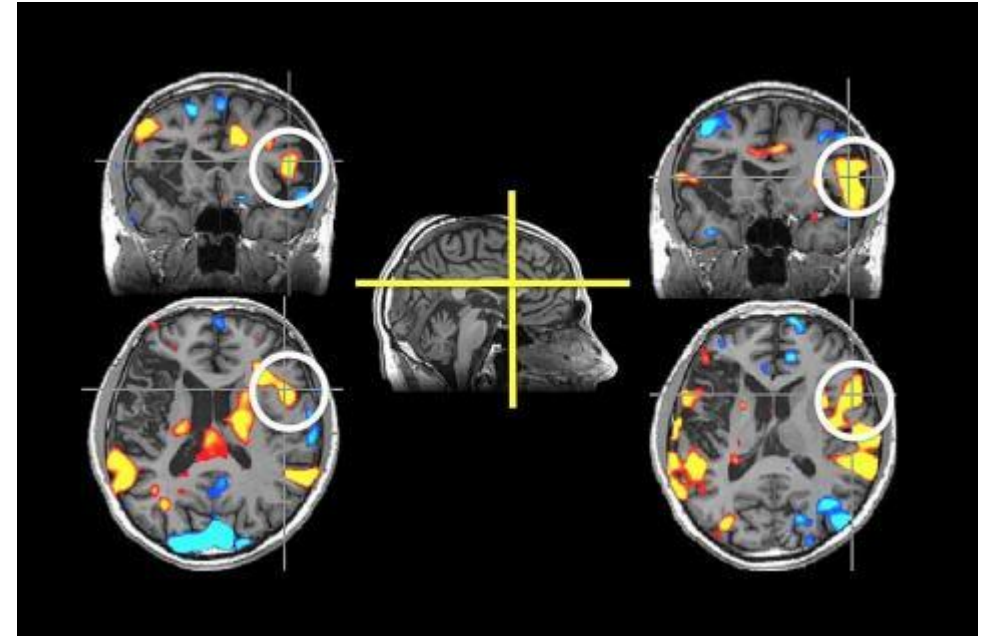
## 3. 美연구팀, 치매 치료 신물질 개발 출처: 연합뉴스

- 알츠하이머 치매의 원인으로 알려진 독성 단백질 베타 아밀로이드 플라크(노인반)의 형성을 차단할 수 있는 신물질이 개발됐다
- 미국 샌디에이고 캘리포니아 대학 의과대학의 나즈넨 듀지 박사는 치매 위험이 높은 사람의 뇌신경세포 표면에 베타 아밀로이드 플라크가 형성되기 전에 미리 차단할 수 있는 신물질을 개발, 이를 'P8'이라고 명명했다고 의학뉴스 포털 메디컬익스프레스(MedicalXpress)가 29일 보도했다
- 이 신물질은 베타 아밀로이드 펩티드를 표적으로 하는 기존의 방법과는 전혀 다른 방식으로 이 독성 단백질의 형성을 차단한다고 듀지 박사는 밝혔다. 베타 아밀로이드 플라크는 뇌신경세포를 파괴해 광범위한 인지기능과 운동기능에 돌이킬 수 없는 손상을 일으킨다
- 지금까지 개발된 실험 약들은 아밀로이드 전구단백질(APP: amyloid precursor protein)로부터 크기가 작은 아밀로이드 펩티드로 분할시키는 효소를 표적으로 하고 있다. 그러나 이 실험 약들은 지금까지 임상시험에서 거의 모두 실패로 돌아갔다. 이에 비해 P8은 이 효소에 작용하는 것이 아니라 APP와 결합해 분자가 큰 APP가 작은 크기의 아밀로이드 펩티드로 잘리는 것을 차단한다고 듀지 박사는 설명했다. P8은 APP와의 상호작용을 통해 베타 아밀로이드를 만드는 것으로 알려진 세포막 단백질 프레세닐린1(presenilin1)에서 추출한 것이라고 그는 밝혔다. 그의 연구팀은 인간의 베타 아밀로이드가 대량으로 만들어지도록 유전조작된 치매 모델 쥐에 P8을 투여했다. 그 결과 치료 2주 만에 베타 아밀로이드 플라크가 50% 이상 줄어드는 효과가 나타났다. 듀지 박사는 캘리포니아의 라호야 소재 세나(Cenna) 제약회사의 CEO이기도 하다. 이 연구결과는 온라인 과학전문지 '공중과학도서관'(PLoS One) 4월29일 자에 발표됐다

# 01. 국내외 뇌 연구 학술 동향

## 4. 뇌졸중 치료의 새 전기 마련 혈전 제거술 병행하면 치료효과 높아, 출처: 사이언스타임즈

- 뇌졸중은 치매와 함께 노인들이 가장 두려워하는 질병이다. 중풍으로도 불리는 뇌졸중이 발병하면 언어장애나 신체장애로 인해 일상생활이 어려워져 본인은 물론 가족들에게 엄청난 부담을 안겨주게 된다
- 우리나라에서 뇌졸중은 암에 이어 두번째 사망원인으로 지목되며, 최근에는 30~40대에서도 뇌졸중 환자가 발견되고 있다. 미국 질병통제예방센터(CDC)에 따르면 미국에서는 해마다 79만5천명이 뇌졸중에 걸리고 이 중 87%가 혈전(피떡)으로 뇌혈류가 막혀서 발생하는 허혈성 뇌졸중 환자로 분류된다
- 미국의 경우 가장 심각한 뇌졸중을 겪은 환자 가운데 신속한 표준 약물치료를 받으면 40% 정도는 혼자서 거동을 할 수 있을 만큼 회복되는 것으로 알려져 있다. 여기서 한 걸음 나아가 최근 여러 나라 의사와 연구자들이 참여한 새로운 임상연구에 따르면 표준 약물치료와 함께 발병 요인인 혈전(clot)을 제거하면 뇌혈류를 빠르게 회복시켜 장기적으로 더욱 좋은 결과를 나타내는 것으로 밝혀졌다
- 뇌혈관내 혈전제거술을 활용하는 ‘스위프트 프라임 임상연구’(the Swift Prime trial)라 불리는 이 연구 결과는 뉴잉글랜드 의학저널(NEJM) 4월 17일자 온라인판에 소개된 데 이어 6월 11일자 인쇄본에 게재될 예정이다. 논문의 공저자이자 미국 러쉬대 병원 뇌졸중센터 수술책임자인 디미트리우스 로페즈(Demetrius Lopes)박사는 “이번 연구는 뇌졸중의 양상에 따라 치료방법을 바꾸어야 한다는 것을 보여준다”며, “같은 유형의 뇌졸중이라도 치료방법에 따라 환자가 스스로 거동을 할 수 있느냐와 없느냐로 갈리게 된다”고 설명했다



뇌졸중 환자의 뇌 스캔 사진. 뇌졸중으로 인해 뇌 왼쪽 부위에 빈 공간이 생겼고, 환자가 언어를 다시 익히면서 오른쪽 부위가 밝게 활성화 돼 보인다.  
© Intel Free Press

# 01. 국내외 뇌 연구 학술 동향

## 4. 뇌졸중 치료의 새 전기 마련 혈전 제거술 병행하면 치료효과 높아, 출처: 사이언스타임즈

### ▶“혈전이 뇌를 망친다!”

뇌졸중 증상으로 병원에 이송되면 최초 3시간에서 길어도 4시간30분 안에 환자의 뇌 혈전을 녹이는 혈전용해제(IV tPA)를 혈관에 투입하게 된다. 그러나 이런 환자 중 20%는 주요 뇌동맥이 막혀 상태가 심해지기 때문에 혈전용해제 투입만으로는 불충분한 것으로 여겨진다. 이렇게 심각한 뇌졸중 증상을 보일 때 환자를 지체 없이 의료의 질이 높은 병원으로 이송하면 막힌 뇌혈관의 혈전을 제거하는 미세 침습 수술을 받을 수 있다

뇌 혈전 제거를 위한 미세 침습 수술은 신경외과 의사가 환자의 사타구니 부위에 있는 혈관에 혈전 제거도구가 달린 도관을 삽입해 뇌혈관까지 도달하게 한 후 혈전을 떼어내 낫시하듯 몸 밖으로 끄집어내는 수술이다. 뇌를 여는 수술을 하지 않고 뇌 혈관의 혈전을 제거하기 때문에 미세 침습이란 말이 붙었다

### ▶ 혈전제거술 받은 환자 90일 후 네 명에 한 명꼴로 혼자서 거동

스위프트 프라임 임상연구진은 심각한 증상의 허혈성 뇌졸중 환자를 무작위로 두 그룹으로 나누어 한 그룹은 혈전용해제만 투여하고, 다른 한 그룹은 증상이 시작된 지 6시간 안에 혈전용해제 투여와 함께 혈전제거 미세 수술을 받게 했다. 현재 미국 식품의약국(FDA)은 허혈성 뇌졸중 치료법으로 유일하게 혈전용해제 투여를 승인했고, 뇌혈전제거술은 임상시험 허가만 받은 상태다

2012년 12월에서 2014년 11월까지 진행된 이 임상연구는 미국과 캐나다의 39개 의료기관이 참여해 196명의 환자를 두 그룹으로 나눠 실시됐다. 연구진이 표준측정법을 사용해 치료 90일 후 각 환자들의 장애 정도를 측정해 보니 혈전용해제 투여와 뇌혈전제거술을 복합해서 받은 환자들이 혈전용해제만 투여 받은 환자보다 전 평가항목에서 장애 정도가 줄어든 것으로 나타났고, 기능적 독립성도 60%를 기록해 후자의 35.5%에 비해 월등히 높았다

NEJM 논문에는 “90일 간의 추적조사 결과 치료받은 환자 2.6명에 한 명꼴로 장애 정도가 호전되는 결과를 보였고, 네 명에 한 명꼴로 혼자서 거동할 수 있게 됐다”고 발표했다

이번 연구는 또한 뇌혈전제거술을 받은 환자들의 뇌혈류 흐름이 훨씬 좋다는 결과도 내놨다. 치료 27시간 후 82.8%의 환자들이 정상인의 90% 내지 그 이상의 뇌혈류 흐름을 나타낸 데 비해 혈전용해제만 투여받은 환자들은 그 반 정도인 40.4%만이 동일한 결과를 나타냈다

이전의 3회에 걸친 유사한 연구에서는 혈전제거술의 효과가 그리 높게 나오지 않았었다. 그러나 진보된 기술과 해상도가 향상된 영상 그리고 더욱 빨라진 중재술을 적용해 전과 다른 결과를 얻을 수 있었다고 로페즈 교수는 밝혔다

현재 러쉬대 의료원을 비롯해 몇몇 의료기관에서는 심각한 뇌졸중 환자에 대해 최초 수시간 안에 시행하는 첫 치료법으로 뇌혈전제거술을 채용하고 있다



# 01. 국내외 뇌 연구 학술 동향

## 4. 뇌졸중 치료의 새 전기 마련 혈전 제거술 병행하면 치료효과 높아, 출처: 사이언스타임즈

### ➤ “처치 시간 빠를수록 뇌를 살릴 수 있는 확률 높아진다”

그러나 아무리 좋은 치료법이 나온다 해도 뇌졸중 치료에서는 무엇보다 시간이 관건이다. 뇌졸중을 즉시 치료하지 않으면 매 1분마다 1900만개의 뇌세포가 파괴되고 뇌세포 사이의 140억개의 연결고리가 사라져 버린다. 뇌졸중센터에서 회자되는 “시간이 곧 뇌”라는 속담이 바로 여기서 나왔다. 러쉬대 병원 뇌졸중센터 진료책임자인 제임스 코너즈(James Connors)박사는 “임상시험에서 좋은 결과가 나온 환자들은 대다수가 발병 후 3시간, 늦어도 6시간 안에 치료를 받은 이들”이라고 말했다

러쉬대 의료원은 스윙프트 프라임 임상연구 참여기관 가운데, 이송된 환자의 혈관에 도관을 삽입해 혈전을 제거하고 뇌혈류 흐름을 회복시키는 일련의 과정을 가장 빠르게 진행시킨 곳으로 조사됐다. 환자에게 얼마나 빨리 도관 삽입을 하는가, 뇌혈류 흐름을 얼마나 빨리 회복시키는가의 여부가 바로 치료 결과를 좌우하는 가장 중요한 요소다

러쉬대 의료원 뇌졸중팀은 또 스윙프트 프라임 임상연구와 다른 두개의 제휴 임상연구에 참여한 미국과 유럽, 캐나다와 호주의 총 203개 의료기관 가운데 가장 좋은 진료수행체제를 갖추고 있는 것으로 나타났다. 여기서의 진료수행체제란 신속한 치료를 시행할 수 있는 △응급의료 인력 △신경과 의사 △신경외과 수술팀과 전문 보조인력을 포함해 전체 뇌졸중팀 안에서의 상호협조를 말한다

### ➤ 이제 치료법을 바꿀 때가 됐는가

로페즈와 코너즈 교수는 이같은 임상연구 결과들이 뇌졸중 치료의 새 전기를 마련할 것으로 믿고 있다. 그러나 현재 미국 내에서 뇌졸중으로 진단받아 혈전용해제를 투입하는 경우가 5%에 지나지 않으며, “이는 발병률을 고려할 때 의료진의 기대치와 너무 거리가 멀다”고 로페즈 교수는 말했다

그는 사람들에게 뇌졸중의 증상을 확실히 인지토록 해 발병시 응급전화를 걸고, 뇌졸중을 치료할 수 있는 의료기관으로 정확하게 이송되었는지 확인하도록 교육하면 혈전용해제 사용률을 50%까지 끌어올릴 수 있을 것으로 보고 있다. 또한 미세 침습 뇌혈전제거술을 받으면 큰 효과를 얻을 수 있는 환자들이 제 시간 안에 병원에 이송되지 못 하는 수가 많아 치료 표준을 만들고 이를 널리 알릴 필요가 있다고 말했다. 이와 함께 뇌혈전제거술이 확산됨에 따라 응급의료원들이 현장에서 뇌혈전제거술이 필요한 환자인지 여부를 신속히 파악하기 위해 추가적인 교육과 장비 공급이 필요하다고 강조했다

# 01. 국내외 뇌 연구 학술 동향

## 5. 알츠하이머병(Alzheimer's disease) 치료제 개발에 관한 동향보고서 양수정, 출처: BRIC View 동향리포트

### ➤ 요약문

알츠하이머병(AD)은 노인성 치매를 일으키는 주된 신경퇴행성 질병으로 진행성 기억력 및 인지력 상실이 주요 증상이다. 본 질병의 정확한 발병원인 및 기전이 밝혀지지 않았으나 AD 환자의 뇌에서 발견되는 병리학적 소견을 바탕으로 크게 두 가지 발병이론이 성립한다. 세포 외 아밀로이드플라크(노인반)을 이루고 있는 베타아밀로이드(A beta) 단백질과 세포 내 신경섬유다발(neurofibrillary tangles)을 구성하는 과인산화 Tau 단백질이다. 현재 AD 신경 증상을 완화시키는 치료가 시행되고 있으며, 본 질병을 예방하거나 완치할 수 있는 효과적인 치료법 및 치료제가 부재하다. 그러나 지난 30년간 AD의 발병기전에 관한 활발한 연구가 진행되었고 다양한 치료 기전이 연구되었으며 상당수의 임상 시험도 진행되었다. 그러나 현재까지 대부분의 베타아밀로이드 관련 기작을 표적으로 한 치료제의 임상 시험은 성공하지 못하였다

### - 본문 내용 중

#### 현재까지 연구된 치료 기작, 치료제, 전임상 및 임상 시험(pre-clinical/clinical test)이 진행 중인 치료법 및 치료제

### ➤ Cholinesterase inhibitors

AD 환자의 뇌에서 아세틸콜린 분비 및 콜린성 신경세포의 수가 감소한다는 사실이 증명된 이후 "Cholinergic deficient hypothesis" 즉, AD의 증상이 신경세포 presynapse의 아세틸콜린 감소에 기인한다는 가설을 바탕으로 하면 아세틸콜린을 분해하는 효소를 억제하여 아세틸콜린을 증가시킴으로써 AD의 치매증상을 치료할 수 있다. 1993년 이래로 FDA는 tacrine, donepezil, rivastigmine, galantamine 등 4개의 cholinesterase inhibitors를 경도 및 중도 AD 치료제로 승인하였다. Tacrine을 제외하고는 복용 시 부작용이 적은 편이다. Rivastigmine의 경우 AChE뿐 아니라 또 다른 아세틸콜린분해효소인 Butylcholinesterase도 억제하는 효과가 있음이 밝혀졌고 AD 환자를 대상으로 한 임상 시험에서 기억력 향상 등 신경증상 경감에 더욱 효과적임이 보여졌다

FDA에서 승인된 위의 네 약물 이외에도 현재 많은 치료물질들이 임상 시험 중에 있다. Phenserine은 AD 환자의 치매 증상을 완화하고 뇌 글루코스의 대사율을 증가시키는 효과가 있다. Dimebon은 AChE이면서 동시에 NMDA-antagonist인데 치매증상 완화에 효과가 있다. 한약재중의 하나인 Huperzin A는 AChE에 가역적이면서도 선택적인 억제효과가 있어 임상 시험 결과 치매 증상 완화에도 효능이 증명되었다. Ladostigil은 multimodal drug으로써 AChE 억제 및 neuroprotective 효과가 있는 monoamine oxidase(MAO)-A와 -B가 섞인 혼합물이다. Rivastigmine 등의 AChE 억제제의 가장 큰 단점은 구토 및 현기증을 유발할 수 있고 치료에 효과적인 고농도를 유지하기가 어렵다는 점이다. 따라서 현재 연구는 피부나 정맥주입 등이 가능하도록 하는 차세대 AChE 억제제 개발에 집중되고 있다. 예를 들어, 독일에서 Rivastigmin을 transdermal delivery하여 4주간의 임상 시험결과 11%의 환자만이 피부 및 위장계에 부작용을 보였으며 대부분의 환자는 치료를 지속하였고 정신과 치료 목적의 다른 약물복용이 줄어들었다.

# 01. 국내외 뇌 연구 학술 동향

## 5. 알츠하이머병(Alzheimer's disease) 치료제 개발에 관한 동향보고서 양수정, 출처: BRIC View 동향리포트

### ➤ 아밀로이드 베타(A $\beta$ ) pathology에 관한 치료

AD의 가장 큰 병변 중에 하나는 A $\beta$ (40-43) 펩타이드의 침착으로 세포밖에 형성된 노인반 (senile plaques)이다. A $\beta$  펩타이드는 신경독성이 있음이 알려져 있다. 따라서 아밀로이드 전구 단백질 (Amyloid precursor protein, APP)으로부터 A $\beta$ (40-43) 펩타이드를 만들어 내는 주된 단백질분해효소인  $\beta$ -와  $\gamma$ -secretase를 표적으로 삼아 A $\beta$  펩타이드 농도를 줄이는 연구가 진행 중이다

#### $\beta$ -secretase 억제제

$\beta$ -secretase 혹은  $\beta$ -site APP cleaving enzyme (BACE1) 억제제의 치료효과는 많은 동물 모델과 세포연구를 통하여 가능성이 증명되었다. BACE1-knock out 마우스 모델에서는 APP로부터 생성되는 A $\beta$  펩타이드 농도가 감소되었다. BACE1 억제제를 lateral ventricle 혹은 hippocampus 부위에 주입하였을 때 뇌에서 A $\beta$ 40 및 A $\beta$ 42 펩타이드 생성이 감소되었고 수용성 APP $\beta$  또한 감소하였고 수용성 APP $\alpha$  증가를 보였다[6]. 그러나 대부분의 물질이 blood-brain barrier (BBB)를 통과하기 힘든 큰 분자량의 펩타이드기 때문에 환자에 직접 적용할 수 없다. 따라서 BBB 를 통과하면서 같은 효과를 가지는 약의 개발이 요구된다. APP transgenic 마우스에 비단백질성 BACE1 억제제인 GSK188909을 투약하였을 때 A $\beta$ 40 및 A $\beta$ 42 펩타이드 생성이 현저히 감소되었고, 새로운 AChE 억제제인 PMS777 역시 SH-SY5YAPP695와 PC12 cell을 이용한 실험에서 A $\beta$ 42 펩타이드의 감소를 보였다[7].

#### $\gamma$ -secretase 억제/조절제

$\gamma$ -secretase 억제제인 DAPT을 실험 쥐에 주입한 결과 A $\beta$  펩타이드의 농도가 혈장 및 뇌수막액에서 감소하였다. 그러나 경도의 AD증상을 보이는 환자에 임상 시험한 결과 치매 및 인지도 향상에는 효과가 없음이 드러났다. 따라서 현재 연구개발은  $\gamma$ -secretase가 APP 단백질에 작용하는 부위를 조절하여 신경독성이 없는 더 작은 분자량의 A $\beta$  펩타이드를 생성하도록 유도하는 조절제 개발에 집중되었다. NSAIDs계 약물 중 하나인 tarenflurbil의 경우 경도 및 중도 AD 환자에 phase II 임상 치료한 결과 인지기력 향상 및 일상 생활에 필요한 기능의 향상을 보였다. 그러나 phase III 임상 시험에서는 인지기력 및 일상 생활 영위에 필요한 기본적 기능이 더욱 악화되어 실험이 중단되었다[8].

#### $\alpha$ -secretase 활성/조절제

$\alpha$ -secretase와  $\beta$ -secretase는 APP를 기질로 삼기 때문에  $\alpha$ -secretase활성이 증가할 경우  $\beta$ -secretase가 분해할 수 있는 APP의 농도가 감소하여 A $\beta$  생성량이 감소하고 그에 따른 치료효과를 기대해 볼 수 있다. ADAM10, ADAM17 및 ADAM9가 그 예이다. ADAM10 overexpressed transgenic mice에서는 hippocampus 부위에 아밀로이드 형성이 감소되었고 뇌에서 A $\beta$  펩타이드 농도가 감소하였을 뿐 아니라 long-term potentiation (LTP)와 Morris water-maze 실험에서도 그 효과가 증명되었다[9]. ADAM10 활성을 증가시키는 Deprenyl은 AD 증상을 악화시키는 효과가 있는데 protein kinase C의 효과를 증가시킨다[10]. 지금까지의 연구결과로는  $\alpha$ -secretase를 활성화하는 것이 AD 치료에 효과적일 수 있으나 임상 시험의 결과는 아직 부재하다.

#### A $\beta$ aggregation 억제제

A $\beta$  aggregation을 억제하였을 때 신경독성이 현저히 줄어들어 AD 치료제로서의 가능성을 보여준다. 최초의  $\beta$ -sheet breaker인 iA $\beta$ 5p를 hippocampus에 직접 주입한 결과 아밀로이드플라크 형성이 감소하고 기억력이 향상되었다[11]. 또 다른 약물은 tramiprosate (3APS, Alzhemed)는 수용성 A $\beta$ 에 작용하여 아밀로이드화 되기 위해 필요한 A $\beta$  aggregation을 방해한다. 그러나 경도 AD 환자에 3개월간 Phase II trial을 실시한 결과 CSF의 A $\beta$ 42 농도만 감소되었을 뿐 A $\beta$ 40 농도, Tau 단백질 및 치매 증상에는 아무런 효과가 없었다. 따라서 현재 US phase III 및 European phase III trials이 중단되었으며 다른 anti-fibrillation 약물의 임상테스트가 준비 중이다

# 01. 국내외 뇌 연구 학술 동향

## 5. 알츠하이머병(Alzheimer's disease) 치료제 개발에 관한 동향보고서 양수정, 출처: BRIC View 동향리포트

### Apolipoprotein 매개 A $\beta$ 제거

최근 연구에서는 산발성 AD의 경우, A $\beta$  생성이 증가되는 것 보다는 분해 및 제거가 감소하는 것이 주요한 기전으로 제시되었다[13,14]. Apolipoprotein E (ApoE) 4 유전자가 치매 발생의 위험인자로 밝혀지기도 했으나 그 기전은 알려지지 않았다. 지질결합 된 ApoE 단백질은 소교세포 및 성상세포를 활성화시켜 A $\beta$ 를 분해한다. 또한 ApoE의 A $\beta$  제거 효과는 ApoE의 유전자 형에 따라 다르며, ApoE2가 가장 강한 효과를 보이고 반대로 ApoE4는 A $\beta$  제거에 큰 효과를 보이지 않는다. 따라서 세포핵 수용체 매개 ApoE 치료는 뇌 A $\beta$  양을 줄이며 치매 예방과 치료제(Disease modifying therapies)로서의 가능성이 제시되기도 하였다[15]. 세포핵수용체 조절제이며 ApoE 활성제인 Bexarotene은 치매 예방 효과가 기대되었으나 동물실험 결과 A $\beta$  제거 및 기억력 회복에 효과를 보이지 않았다

### Immunotherapy

능동 및 수동 면역치료법이 동물실험에서 치료 효과가 밝혀진 후 AD환자를 대상으로 연구가 진행되고 있다. Transgenic mice에 항원인 A $\beta$ 42를 이용하여 능동 면역(active immunization)을 유도했을 때 아밀로이드플라크가 감소되고 Morris water maze 실험에서 기억력 향상을 보였다. 그러나 합성 A $\beta$  펩타이드인 AN1792/QS-21를 이용하여 AD 환자를 대상으로 한 phase II 임상 시험에서는 6%의 환자가 뇌수막염을 보여 임상 시험이 중단되었다. 최근에 시행된 임상시험에서도 아밀로이드플라크가 감소하였으나 진행성 신경세포퇴화를 개선하지는 못했다[18]. 그 후 연구를 통하여 뇌수막염을 일으켰던 주된 원인이 T-cell response에 의한 것임이 밝혀져 인체에 해로운 T-cell response를 일으키지 않는 A $\beta$  아미노기 fragment를 운반하는 펩타이드 운반단백질(peptide-carrier protein)이 개발되었다. 현재 그에 따른 임상 시험이 진행 중이다

A $\beta$ 42 펩타이드에 대한 단일클론항체(monoclonal antibody)를 이용한 passive immunotherapy에서는 지속적으로 항체를 정맥주사 하였을 때 치매증상 등이 개선되었고 LY2062430을 이용한 phase I/II 실험이 진행 중이다. Bap1-neuzumab을 이용한 phase III 결과 CSF에서 Tau농도가 감소하는 등의 긍정적인 부분이 보였으나 치료환자에서 cerebral vasogenic edema 등의 부작용을 보였다[19,20]. 따라서 부작용을 해소하는 것이 관건이다. 현재 차세대 active Abeta 백신(ACC-001, CAD106, Affitope AD02)과 passive Abeta 항체 (gantenerumab, crenezumab)가 AD 유발 유전자 변이 등을 가지고 있어 잠재적으로 AD 발병 위험이 있으나 현재는 무증상 및 발병 전단계(presymptomatic phase)에 있는 환자들을 대상으로 하여 임상 phase II/III 테스트가 진행 중에 있다



# 01. 국내외 뇌 연구 학술 동향

## 5. 알츠하이머병(Alzheimer's disease) 치료제 개발에 관한 동향보고서 양수정, 출처: BRIC View 동향리포트

### ➤ Tau pathology에 관한 치료

#### Tau 과인산화 억제제

AD의 또 다른 병리학적 특징이 과인산화된 Tau 단백질로 구성된 paired helical filaments (PHF) 이다. 따라서 hyperphosphorylation (과인산화)을 만드는 kinase 혹은 phosphatase를 치료 타겟으로 하는 연구가 많이 진행 중이다. Cyclin-dependent kinase 5 (CDK5)는 AD 질병에서 Tau 단백질에 과인산화를 시키는 효소들 중 하나이다. CDK5 과활성을 보이는 유전자 조작 마우스에서 Tau 병변 및 심각한 뇌세포 손상이 확인되었다. CDK5 억제제가 치료효과를 가져올 수 있다고 기대된다

Glycogen synthase kinase (GSK)-3 $\beta$  역시 Tau tangle 생성을 억제하기 위한 치료 타겟이다. 이 기작은 이미 항우울제로도 쓰이고 있는 리튬(lithium)에 의해 억제될 수 있으며 동물 실험에서는 Tau 병변이 감소하였다. 그 외에도 Tau의 과인산화를 억제하는 물질에는 propentofylline (PPE)와 SRN-003-556가 있으나 이미 생성된 Tau 병변에는 영향이 없었다. 그러나 이러한 kinases, 예를 들어, CDK5, GSK3를 조작하였을 경우 세포대사 전반에 미치는 영향에 대한 안전성이 철저히 검증되지 않은 상태이므로 가까운 시일 내에 임상 시험이 실시되기는 어려울 것으로 보인다

#### Tau aggregation 억제제

알츠하이머병의 신경퇴행성 과정에 대해 완전히 밝혀지지는 않았으나 단백질 aggregates 및 다량체 단백질(oligomers)이 세포독성을 일으키는 주된 원인으로 인식되고 있다. 기본적으로 가용성인 Tau 단백질은 병리적 환경에서 비가용성인 섬유성 aggregates으로 변형되어 결국에는 신경섬유성 tangles이 형성되게 된다. A $\beta$  aggregation 과 신경독성 Tau 단백질의 상호작용이 발병기전에서 중요하므로 AD의 기억력 및 인지 능력 저하를 치료하기 위해서는 Tau aggregation을 고려한 치료법이 주요할 수 있다. 따라서, 가용성 단량체 단백질(monomers)이 비가용성 섬유성 aggregates으로 전환되는 기전은 약제개발에 있어서 효과적인 표적이며 집중적으로 연구되는 분야이다. 이러한 가설을 바탕으로 단백질 aggregation을 방해하는 소분자 억제제가 개발되고 있다. Tau aggregation을 방해하는 소분자를 스크리닝하는 실험 방법은 Thioflavin S (ThS) 형광 측정 에세이다. ThS는 beta-sheet를 포함한 모든 단백질 aggregates에 강하게 결합하는 특성이 있어 특정 파장에 노출되었을 때 발광하기 때문에 단백질 aggregates의 양을 측정하는데 사용되고 있다. 최근에는 염화메틸렌블루(Methylene blue chloride, MTC)가 경도 및 중도의 AD 환자를 대상으로 한 임상 시험 phase II에서 긍정적인 효과를 보였으며 현재 임상 시험 phase III를 위하여 준비 중이며 결과는 2016년에 발표될 예정이다[24]. 단백질 aggregation 억제효과가 있는 물질들은 공통적으로 aromatic/hydrophobic 패치 구조 및 긴 수소결합기를 가지고 있다. 효과적인 Tau 단백질 aggregation 억제제 개발을 위해서는 이들 분자결합구조에 대한 이해를 바탕으로 생체 독성, 뇌 침투율(permeability) 및 혈장 안정성 등이 수반되어야 한다. 최근의 실험결과에 따르면 세포주를 이용한 많은 실험에서 효과를 보인 물질로는 phenothiazines, N-phenylamines, benzothiazoles, rhodanines, quinoxalines, polyphenols, anthraquinones 등이 있다

# 01. 국내외 뇌 연구 학술 동향

## 5. 알츠하이머병(Alzheimer's disease) 치료제 개발에 관한 동향보고서 양수정, 출처: BRIC View 동향리포트

### Tau immunotherapy

Phosphor-tau 펩타이드 (아미노산 379-408, phosphorylated on S396/S404)를 P301L-tau transgenic mice에 주입하였을 때 BBB를 통과하는 항체가 형성되었으며 Tau의 농도가 감소하고 그에 따른 증상의 진행속도가 현저히 감소하였다. 또한 tau tangles이 40%까지 감소하고 microglia가 20% 증가하였으며 신경증상 등이 완화된 결과도 발표된 바 있다[28]. 현재까지 active immunization의 효과가 동물실험 단계에서 증명되어 잠재적으로 환자에 임상 시험 시 성공 가능성이 큰 치료 방법으로 간주되고 있다. 아직까지 임상 시험 결과는 부재하다

### ➤ Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)

AD의 뇌병변에서 보이는 큰 특징 중에는 microgliosis가 있다. 다수의 역학조사에 따르면 NSAIDs계의 항소염제를 장기 복용하였을 시 AD 유병률이 낮아지는 경향을 보였다. 캐나다에서 실행된 10년간의 장기 프로젝트에서 역시 경도인지장애 환자군에 NSAIDs 치료를 하였을 때 AD 유병률이 낮아지는 것을 보여주었다. 그러나 임상 시험 결과에 따르면 NSAID (indometacin) 장기간 복용 시 위장계 독성으로 인한 심한 금단현상을 보였다. 그 외에도 cox-2 특이 혹은 비특이성 NSAID (celecoxib, rofecoxib or naproxen) 혹은 다른 항소염약제 (예, dapsone, hydroxychlorquine, prednisone)에 대한 임상 시험 결과에 따르면 특이할 만한 치료 효과가 없었다[5]. 따라서, 경도 및 중도 인지장애의 경우에는 치료 효과가 있을 수 있으나 AD 말기에는 치료 효과가 없어 질병의 진행 단계에 따라 치료 효과가 다른 것으로 보인다

## 02. 과학 기술 정책 및 산업 동향

### 1. 창조경제 이끌 연구개발(R&D), '범부처'·'전주기적' 전략 강화 민·군 협력기술 등 다부처 협업 필요 분야에 적극 반영

출처: 미래창조과학부

- 앞으로 국가 연구개발(이하, 'R&D')의 기획과 실행 등에 있어 범부처적·전주기적 관리가 크게 강화될 전망이다
- 미래창조과학부(장관 최양희)는 국가R&D가 신시장·신산업 창출로 이어짐으로써 창조경제 실현에 이바지 할 수 있도록, 기획부터 사업화에 이르는 국가 R&D 전주기에 걸쳐 관계 부처간 협업을 강화해 나갈 방침이라고 밝혔다. 이를 위해, 각 부처의 고유영역에 대해 수요를 독자적으로 발굴하여 처리하는 방식과 함께, 부처 간 협업이 필요한 사업에 대해서는 부처간 공동기획을 통해 정부 차원의 하향식(Top-down) 방식으로 과제를 발굴하여 부처 간 협력을 강화해 나갈 계획이다. 이러한 방침은 민군 협력 기술 개발 및 사회문제 해결형 기술개발에 적극 적용해 나갈 계획으로, 4월 28일 정부과천청사에서 개최된 제3회 민군기술협력특별위원회에서 부처간 공동기획을 통해 '특수임무 수행을 위한 생존보호 및 현장정보 처리 기술 개발', '복합임무용 착용형(상/하지) 로봇 기술 개발', '초고강도·고탄성 극한 섬유개발' 등 민·군에서 공동 활용이 가능한 3건의 사업을 추진하기로 했다. 동 과제들의 경우 부처 간 공동기획 결과를 반영하여 예산을 확보하고, 부처간 협업을 통해 공동개발하고 활용할 계획이다.
- 최근 국가R&D 패러다임의 또 다른 기조는 기획 단계에서부터 기업의 수요를 반영하고, 기술 개발과 실증, 사업화 및 해외 진출 등 R&D 전주기적인 요소를 종합적으로 고려함으로써, 산업과의 연계를 강화하는 것이다. 이는 박근혜 대통령이 제시한 24개 핵심 개혁과제에 포함된 '창조경제 핵심성과 창출'과 '국가연구개발 효율화'에도 적극 부응할 수 있는 방안이라는 판단에 따른 것이다. 이러한 정부의 의지는 앞서 발표한 '바이오헬스 미래 신(新)산업 육성 전략('15.3.17)', '에너지 신산업 활성화 및 핵심 기술개발전략 이행계획('15.4.22)' 등의 사례와 4월 30일에 발표예정인 '나노기술 산업화 전략(안)'에서도 잘 나타나고 있다
- 미래부는 향후 국가과학기술심의회\* 및 산하위원회 등을 통해 국가R&D 기획 시 이러한 범부처적·전주기적 성격을 더욱 강화하고, R&D 예산 투자계획 수립 및 조정 시에도 이를 중점 고려한다는 계획으로,
  - \* 국가과학기술심의회 : 과학기술 분야 최상위 의사결정기구로서 국무총리와 13개 부처 장관, 과학기술·인문사회 각계 인사 10명 등 총 25명으로 구성이와 같은 내용은 오는 5월 국가재정전략회의에 상정·발표될 '정부 R&D 혁신방안(안)'에 주요과제로 포함되어 추진될 예정이다
- 미래부는 "국가R&D는 박근혜정부가 지향하는 '부처 간 협업'이 필요한 대표적 분야"라며, "앞으로 국가R&D 기획에서부터 실행에 이르기까지 관계부처가 공동의 목표와 전략을 세우고 관리해나감으로써, R&D와 시장의 연결고리를 더욱 강화하고 창조경제를 조기에 실현할 수 있도록 적극 지원하겠다"고 말했다

## 02. 과학 기술 정책 및 산업 동향

### 2. 日 치매-생활습관병 관련 실증연구 6월부터 65세 이상 1000명 수면시간 등 데이터 수집, 출처: 의학신문

#### ➤ 오이타대·도시바, 2020년 서비스 실용화

치매와 생활습관병과의 인과관계를 밝히기 위한 실증연구가 일본에서 실시된다. 일본 오이타현과 오이타대, 도시바 등 공동연구팀은 28일 실증연구를 공동으로 실시하는 제휴협정을 체결했다고 발표했다

구체적으로는 65세 이상 고령자 약 1000명에 리스트밴드형 센서를 장착하고 수면시간 등 데이터를 수집해 생활습관과 치매 발병과의 관련성을 조사하기로 했다. 도시바 등에 따르면 이러한 연구가 일본에서 실시되기는 이번이 처음으로 알려진다. 빠르면 6월부터 실시할 계획이며 비용은 연간 약 7300만엔이 소요될 전망이다

연구팀에 따르면 약 200명씩 5개 그룹으로 나누고 도시바의 리스트밴드형 센서를 약 1주씩 연간 4회 착용하도록 하고, 발화량(이야기를 한 시간)과 활동량, 체온과 혈압 등 생활 및 신체데이터를 조사한다. 의심이 가는 사람은 오이타대에서 전문적인 검진을 받고 수집한 데이터와의 관련성을 조사하기로 했다

오이타대측은 "치매 발병은 유전, 생활습관 등 다양한 요인이 관여하는 것으로 알려져 있지만 좀처럼 증거가 없다. 유효한 예방법을 확립하고 국민의 건강증진에 기여하고 싶다"고 말했다. 도시바는 해석데이터를 토대로 오는 2020년 치매위험을 억제하는 서비스를 실용화한다는 계획이다





감사합니다