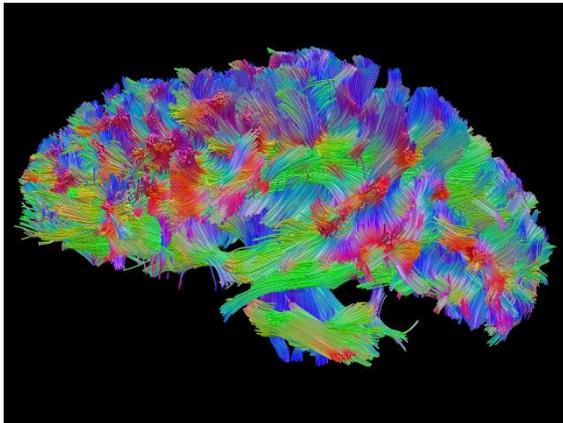


주간 뇌 연구 동향

2015-07-31



한국뇌연구원
뇌연구정책센터

01. 국내외 뇌 연구 학술 동향

1. 미토콘드리아의 형태와 기능을 조절하는 TFR1

Regulation of mitochondrial morphology and function by stearylation of TFR1

Deniz Senyilmaz¹, Sam Virtue², Xiaojun Xu^{1†}, Chong Yew Tan², Julian L. Griffin³, Aubry K. Miller¹, Antonio Vidal-Puig^{2,4} & Aurelio A. Teleman¹

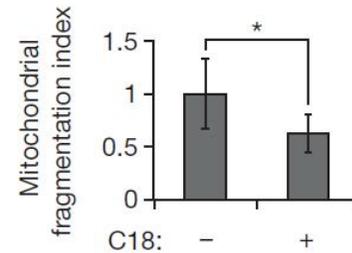
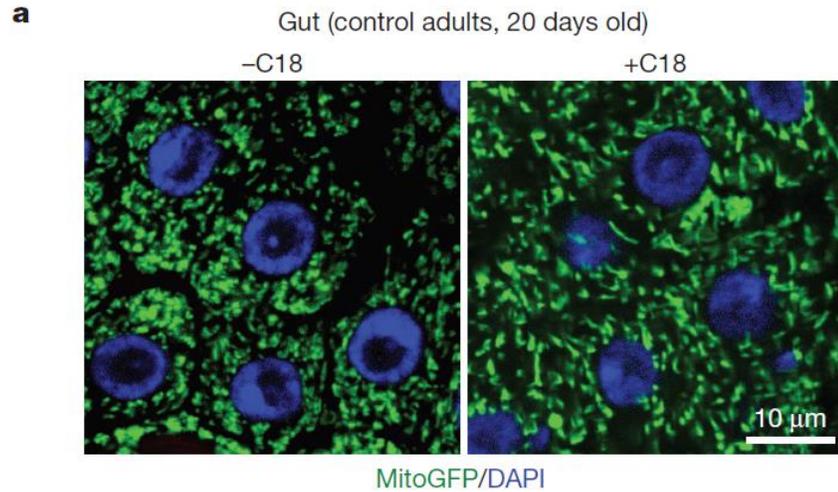
Nature

Published online 27 July 2015

- 미토콘드리아는 ATP 생산, 아미노산과 지질의 생합성 및 분해, 신호전달과 세포사멸 등 다양한 세포 기능에 관여하며, 미토콘드리아의 장애는 신경 퇴행성 질환, 암 및 노화와 연결되어 있음. 미토콘드리아의 양을 조절하는 전사 메커니즘은 잘 알려져 있지만, 어떻게 미토콘드리아 기능을 조절하는지에 대해서는 아직 잘 알려져 있지 않음
- 독일 암연구센터 Aurelio A. Teleman 박사 연구팀은 미토콘드리아 조절자로 대사 스테아르산(C18:0)과 인간 트랜스페린 수용체 1(TFR1; 또는 TFRC로 알려짐)을 규명함. 연구팀은 C18:0이 TFR1을 stearylate하고 JNK 신호전달의 활성화를 억제시키는 신호전달 경로를 확인하고, 이 경로가 HUWE1을 통해 mitofusins의 유비퀴틴화를 감소시켜 미토콘드리아 융합과 기능을 촉진시킴을 보여줌. 또한, C18:0의 식이섭취 증가로 인해 생체 내 미토콘드리아의 융합이 증폭되는 등 동물세포가 C18:0 수준의 증가 및 감소에 반응함을 밝혀냄. 흥미롭게도, 초파리에서 C18:0 식이 보충제가 파킨슨 병 유전자 *Pink* 혹은 *Parkin*의 유전적 손실로 인한 미토콘드리아 기능 장애에 대항할 수 있음이 확인됨
- 이러한 연구결과는 식이에 대한 반응으로 미토콘드리아 기능을 조절하는 신호전달 분자로서 대사체 C18:0을 보여줌

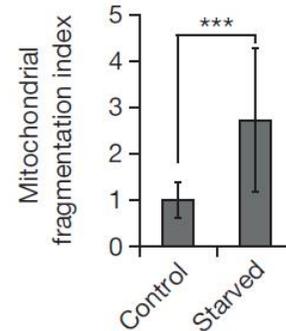
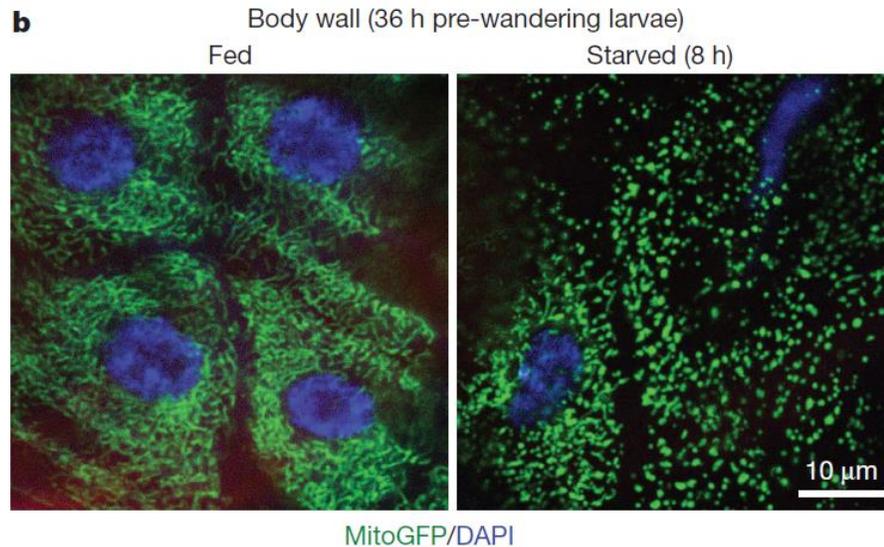
01. 국내외 뇌 연구 학술 동향

1. 미토콘드리아의 형태와 기능을 조절하는 TFR1

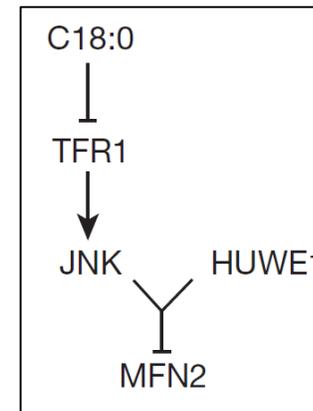


- Mitochondrial morphology is sensitive to dietary C18:0 levels in Drosophila.

a, Dietary supplementation with 10% C18:0 leads to increased mitochondrial fusion in control flies(left), quantified as a drop in mitochondrial fragmentation (right) (4 animals per condition, 6 optical areas per animal).



b, Starvation of larvae (8 h on PBS agar) causes mitochondrial fragmentation (left). Right, quantification(3 animals per condition, 16 optical areas per animal). For details, see Supplementary Methods.



- Schematic diagram of the signalling route by which C18:0 regulates mitochondrial fusion.

01. 국내외 뇌 연구 학술 동향

2. GABA와 히스타민 공동전달에 의해 조절되는 각성

Wakefulness Is Governed by GABA and Histamine Cotransmission

Xiao Yu,^{1,5} Zhiwen Ye,^{1,5} Catriona M. Houston,¹ Anna Y. Zecharia,¹ Ying Ma,¹ Zhe Zhang,¹ David S. Uygun,¹ Susan Parker,² Alexei L. Vyssotski,⁴ Raquel Yustos,¹ Nicholas P. Franks,^{1,3,6,*} Stephen G. Brickley,^{1,3,6,*} and William Wisden^{1,3,6,*}

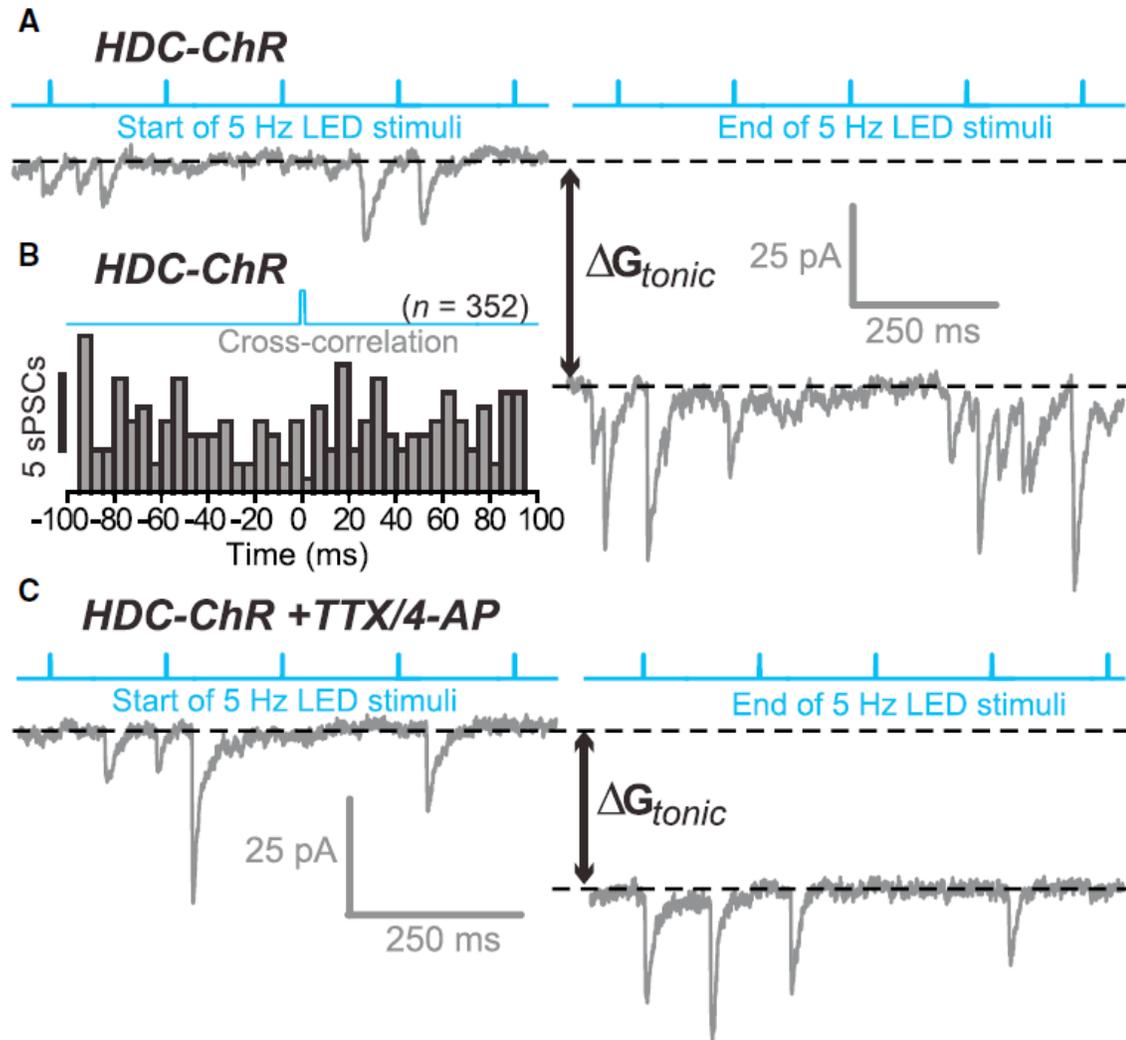
Neuron

87, 164–178, July 1, 2015

- 시상하부 조면유두체 핵 (tuberomammillary nucleus, TMN)의 히스타민성 뉴런은 흥분을 지속시키는 넓은 범위의(widely projecting) 활동각성(wake-active) 네트워크를 형성함. 그러나 대부분의 히스타민성 뉴런은 GABA를 포함함
- 영국 임페리얼 대학 Nicholas P. Franks 박사 연구팀은 히스타민성 뉴런에서 siRNA를 이용하여 선택적으로 소포 GABA 수송체(*vgat*, *SLC32A1*)를 감소(knockdown)시켜 지속적인 각성을 띠는 과다활동적인 쥐를 만들고, 히스타민성 뉴런의 *vgat* 유전자 절재(ablation)를 통해 이러한 표현형이 더욱 강조되어 나타남을 확인함. 또한, 미상-피각(caudate-putamen)과 TMN의 "히스타민성" 축삭 돌기 신경절에서 광유전적(Optogenetic) 자극은 지속성(tonic)(extrasynaptic) GABA_A 수용체 Cl⁻ 전류를 중간 가지 뉴런과 피라미드 뉴런에서 일으키고, 이 전류는 TMN 영역에서 *vgat* 유전자를 제거하면 폐지됨을 보여줌. 따라서 활동-각성 히스타민성 뉴런은 히스타민에 의한 과다활성에 대한 브레이크를 제공하는 역할을 하지만, 신경절 처리(processing)의 정밀도를 증가시킬 수 있는 분비성(paracrine) GABA 신호를 생성함
- 히스타민-GABA 축삭 돌기의 긴 범위는 시냅스 외성(extrasynaptic) 저해가 큰 신경절과 선조체 영역에 걸쳐 조정됨을 제시함

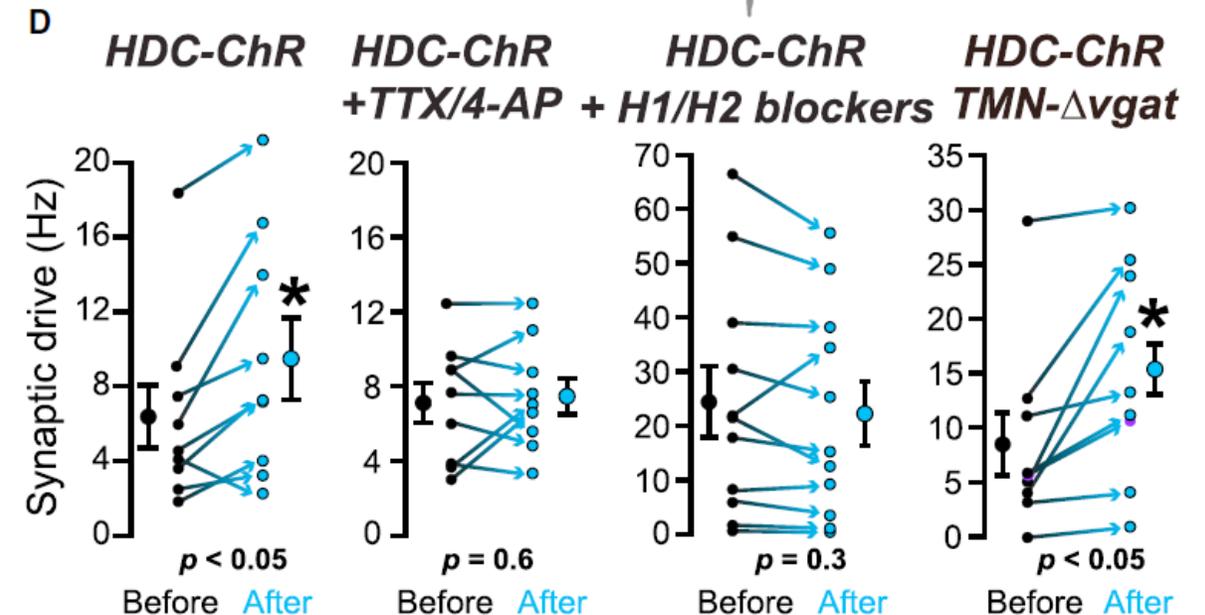
01. 국내외 뇌 연구 학술 동향

2. GABA와 히스타민 공동전달에 의해 조절되는 각성



Activated Neocortical "GABA-Histamine" Axons Increase Synaptic Drive and G_{tonic} by Independent Mechanisms

(A) Whole-cell voltage-clamp recording from a pyramidal cell in layer IV of visual cortex during 5 Hz LED stimulation of axon fibers from an HDC-ChR mouse. The left-hand trace is from the start, and the right-hand trace is at the end of, the 5 Hz LED stimuli. The increased holding current between the first and last trace was used to calculate the increase in tonic conductance (ΔG_{tonic}).



01. 국내외 뇌 연구 학술 동향

3. '타액·콧물 검사로 치매 자가진단' 출처: 사이언스타임즈

- DGIST(대구경북과학기술원)는 타액이나 콧물 검사로 치매 등 성인 만성질환을 집에서 간편하게 진단하는 시스템을 개발한다고 27일 밝혔다
- DGIST 뇌·인지과학 전공 문제일 교수 연구팀은 타액, 콧물 등 비침습 샘플 분석으로 치매, 고지혈증, 당뇨병 등을 조기에 진단하는 시스템 개발에 착수했다
- 연구팀은 선행 연구를 통해 치매 모델 동물은 증상이 나타나기 훨씬 전부터 후각 상피에서 치매 특이 바이오마커 발현이 정상 동물에 비해 현저히 증가한다는 사실을 확인했다. 이를 기반으로 사람 타액이나 콧물에서 발병을 진단할 수 있는 다양한 바이오마커를 발굴·탐색하는 원천기술을 개발하고, 진단 센서와 기기 형태로 시제품을 만들어 임상시험을 할 계획이다
- 자가진단시스템을 상용화하면 사용자가 비침습적 방법으로 성인 만성질환을 조기에 진단할 수 있다
- 문 교수는 또 뇌신경 질환 진단용 바이오마커 검출 방법, 진단용 키트 개발 등에 대한 특허 등록을 앞두고 있어 자가진단시스템 상용화를 앞당길 전망이다. 이 연구 사업은 한국연구재단 원천기술개발사업에 선정돼 5년간 42억5천만원을 지원받는다
- 문 교수 주관으로 이영배 가천의대 교수, 강지윤 KIST 바이오프로시시스템연구단 교수, 김상호 가천대 바이오토크놀로지학과 교수, 김민곤 GIST 물리광학과 교수 등이 참여한다
- 문 교수는 "치매 등 성인 만성질환은 완치가 어려워 조기에 감지하는 기술개발 연구가 필수적이다"며 "성인 만성질환 고위험군의 일반인이 집에서 주기적으로 모니터링하면 적시에 발병을 감지해 의료진 도움을 받을 수 있다"고 말했다

01. 국내외 뇌 연구 학술 동향

4. 중년기 고혈압은 고령기 치매 위험인자 출처: 메디칼트리뷴

- 50~60세 사이 혈압이 고령기 치매위험과 연관이 있는 것으로 나타났다
- 미국 보스턴의대 로다 오(Rhoda Au) 교수는 프레이밍햄 심장연구(FHS)에 참가했던 378명을 대상으로 한 연구결과를 *Journal of Alzheimer's Disease*에 발표했다
- 참가자들의 평균연령은 50~60세로 당시 혈압정보와 함께 30년 후 시행한 인지성능 테스트 결과와의 관련성을 분석했다
- 그 결과, 중년기 고혈압이었던 사람은 고령기 인지기능과 실행기능 결과가 더 낮은 것으로 나타났다
- 오 교수는 "인지기능 저하는 종종 노화의 당연한 결과로 간주되어 왔지만 치매의 가장 큰 위험요인이다. 혈압 등 관련인자를 조절한다면 뇌의 건강을 향상시켜 치매위험을 줄이는데 도움이 될 것"이라고 설명했다

01. 국내외 뇌 연구 학술 동향

5. 유전자 물질 이용한 암·치매 치료 원리 찾았다

광주과학기술원(GIST), 단백질 형성 과정 조절하는 핵단백질 원리 첫 규명, 출처: 동아사이언스

- 국내 연구진이 유전병이나 암과 같이 유전자의 이상으로 생기는 질병을 치료할 신개념 치료법 개발의 단초를 마련했다
- 심해홍 광주과학기술원(GIST) 교수(사진)팀은 인체가 단백질을 만드는 과정에서 핵단백질(U2AF65)의 발현 정도가 핵심적인 역할을 한다는 사실을 알아냈다고 29일 밝혔다
- 연구팀은 핵단백질의 생성과정에 필수적인 '스플라이싱'이란 과정을 처음부터 분석했다. 스플라이싱이란 세포가 분열하며 유전자가 복사될 때 전령핵산(mRNA)에서 불필요한 부분을 제거하는 과정이다. 자연스럽게 일어나는 과정이지만 인류 유전병 및 암 발병 원인의 30%이상을 차지하는 원인이 되기도 한다
- 스플라이싱 과정에서 한 개의 유전자에서는 여러 개의 단백질이 형성되는 '선택적 스플라이싱'이 일어나기도 한다. 가령 2개의 단백질이 만들어진다면 50대 50의 비율로 형성되는 것이 정상적이다. 하지만 암환자의 경우 이 형성비율이 달라지며 비정상적인 과정이 진행되지만 아직 그 원인은 밝혀지지 않았다
- 연구팀은 'U2AF65'이란 핵단백질의 발현 정도가 선택적 스플라이싱을 조절한다는 사실을 처음으로 밝혀냈다. 핵단백질의 발현이 너무 적거나 과하면 스플라이싱이 억제된다는 것을 알아낸 것이다
- 심 교수는 "스플라이싱의 자세한 기전을 밝힌 것으로 학문적 의미가 크다"며 "핵단백질의 양을 조절해 선택적 스플라이싱을 조절하면 암과 같은 유전적 질병 치료에 활용할 수 있을 것"이라고 말했다
- 연구결과는 '미국 국립과학원회보(PNAS)' 28일자에 게재됐다

01. 국내외 뇌 연구 학술 동향

6. 심장병 위험요인들, 알츠하이머 치매와도 연관” 美 연구팀, "기억·학습 관련 뇌부위 위축", 출처: E-헬스 통신

- 음주, 흡연, 비만, 고혈당 같은 심장병 위험요인들이 알츠하이머 치매와도 연관이 있을 수 있다는 연구결과가 나왔다
- 미국 서던 캘리포니아 대학 의과대학 영상의학 전문의 케빈 킹 박사는 이러한 심혈관 위험인자들이 기억, 학습과 관련된 뇌의 3개 부위 위축과 연관이 있다는 연구결과를 발표했다고 헬스데이 뉴스가 28일 보도했다
- 댈러스 심장 연구(Dallas Heart Study)에 참가하고 있는 50세 미만 805명, 50세 이상 824명 등 총 1629명의 7년간 각종 조사자료와 MRI(자기공명영상) 뇌 영상 검사자료를 분석한 결과 이 같은 사실이 밝혀졌다고 킹 박사는 말했다
- 음주와 흡연은 뇌의 기억 중추인 해마, 비만과 고혈당은 설전부의 용적 축소와 연관이 있는 것으로 나타났다
- 흡연과 비만은 또 저장된 기억을 끄집어내고 감정, 사회적 행동에 관여하는 뇌 부위인 후대상회의 용적 감소와 연관이 있는 것으로 밝혀졌다
- 이 3개 뇌 부위의 축소는 인지기능 테스트 성적 저하와도 연관이 있음이 확인됐다
- 인지기능 저하는 50세 이상 그룹의 경우 해마와 설전부 축소, 50세 미만의 경우는 후대상회 축소와 연관이 있는 것으로 나타났다
- 현재 치매를 효과적으로 치료할 수 있는 방법은 없고 예방에 초점이 맞추어지고 있는 만큼 일상생활과 관련이 있는 이러한 위험요인들이 뇌에 어떤 영향을 미치는지에 관한 정보들이 예방에 도움이 될 것이라고 킹 박사는 강조했다
- 이 연구결과는 '영상의학'(Radiology) 최신호(7월28일 자)에 실렸다

01. 국내외 뇌 연구 학술 동향

7. 알츠하이머병 환자, 수면 충분해야 인지행동 장애 개선

길병원 박기형 교수, 117명 환자 야간 수면 특성 평가...알츠하이머병과 수면 관계 설명, 출처: 메디칼업저버

- 알츠하이머병 환자가 야간에 충분히 수면을 취할 때 인지 및 행동 장애가 개선될 수 있다는 연구결과가 나왔다
- 가천의대 박기형 교수(길병원 신경과)가 환자 117명(알츠하이머병 환자 63명, 연령과 성별 대응 비치매 노인 54명)을 대상으로 야간 수면 특성을 평가했다
- 박 교수는 피츠버그 수면의 질 평가 설문(Pittsburgh Sleep Quality Index)을 이용했고, 인지기능 평가를 위해 자세한 신경인지기능검사(SNSB)와 한국판 치매행동평가척도(NPI-K)를 통해 이상행동을 평가했다
- 그 결과 알츠하이머병 환자의 수면의 양과 질이 낮으면 공간 기억력이 저하돼 길찾기 등의 문제를 야기 할 수 있다는 것을 알아냈다. 또 전두엽기능이 떨어져 인지저하와 이상행동이 악화되는 것으로 조사됐다
- 실제 알츠하이머병 환자군에게 수면잠복기는 공간지각력과 공간기억을 평가하는 Rey-Osterrieth complex figure test (RCFT) 평가 중 '즉각회상', '장기회상', '재인식' 항목과 실행능력을 보는 항목에서 음의 상관관계에 있었다. 반면 치매가 없는 정상 노인군에서는 '즉각회상', '장기회상' '재인식' 항목에서 수면과 통계적 의미가 없었다
- 박 교수는 "수면잠복기가 길어져 잠이 드는 시간이 길어지는 경우, 알츠하이머 환자의 전두엽 기능이나 시·공간기능이 현저히 떨어져 이상행동이 악화될 수 있고, 길찾기 기능 등의 인지기능이 더 나빠질 수 있다"고 설명했다
- 또 "알츠하이머 환자는 수면효율이 좋은 환자들은 공간기억평가(RCFT) 중 '즉각회상' 및 '장기회상'은 양의 상관관계가 있었지만, 정상노인에서는 의미가 없었다"며 "알츠하이머병 환자에게 야간 수면 시, 자주 깨지 않고 수면을 잘 취하는 경우도 공간기억을 향상시킨다"고 말했다
- 박 교수는 알츠하이머병 환자의 수면장애를 적극적으로 치료하는 것은 인지기능을 호전시키는 효과 뿐 아니라 우울증을 효과적으로 조절하기 때문에 적극적으로 치료해야 한다고 강조했다
- 이 연구논문은 최근 Journal of Clinical Neurology지에 발표됐다

01. 국내외 뇌 연구 학술 동향

8. 수면 호르몬 멜라토닌 알츠하이머·자폐증에 효과 출처: 메디칼트리뷴

- 수면 유도 호르몬인 멜라토닌이 알츠하이머병과 자폐증 치료에 효과적이라는 연구 결과가 나왔다
- 건국대병원 신경과 한설희 교수는 멜라토닌이 수면 부족으로 저하된 면역기능과 인지기능을 개선시킨다고 **Neuroscience**에 발표했다
- 멜라토닌이 강력한 항산화, 항염증 효과를 나타내 기능을 호전시키는 것으로 확인된 것이다. 한 교수는 쥐를 이용해 수면부족군, 수면부족상태에서 멜라토닌 투여군, 멜라토닌 단독투여군, 스트레스 조절군, 정상대조군 등 5개군으로 나누어 비교했다
- 우선 5개군을 낮과 밤이 바뀐 환경에서 4주간 지내게 하고, 수면부족군과 수면부족한 멜라토닌투여군, 스트레스 조절군에게는 96시간 잠을 못자게 했다. 그런 다음 인지능력을 알아보기 위해 헤엄쳐서 섬을 찾게 하는 '모리스의 수중 미로' 실험을 진행했다
- 하루에 한번 총 5회 진행한 결과, 수면부족군은 정상대조군 비해 섬 발견에 걸린 시간, 탐색 중 오류, 경로 길이, 수영 속도 등 모든 분야에서 수행 능력이 크게 떨어지는 것으로 나타났다. 해마의 염증세포 반응을 비롯해 산화 스트레스 수치도 높았지만 정신지체와 자폐증을 막는 FMRP 단백질은 줄어들었다
- 반면 수면부족한 멜라토닌투여군의 경우 정상 대조군보다 실수없이 빠르게 섬을 찾는 등 인지능력이 회복된 모습을 나타냈다. 산화스트레스 수치 뿐만 아니라 FMRP 단백질도 모두 정상치와 유사하게 회복된 것으로 나타났다
- 한 교수는 "수면 부족은 뇌세포에 산화 스트레스성 염증 반응을 유도하며 신경세포에 FMRP 표현을 감소시킨다"며 "이는 수면 결핍이 인지기능을 떨어뜨리고 나아가서는 치매나 자폐와 같은 신경질환 발생과 밀접한 관련성이 있음을 보여주는 것"이라고 말했다
- 미국 페인스타인의학연구소 하르딕 파텔(Hardik Patel) 교수는 관련논평에서 "이번 논문으로 수면 부족이 인지 기능에 어떤 영향을 미치는지를 분자적 단위에서 이해할 수 있게 한 연구"라고 평가했다

01. 국내외 뇌 연구 학술 동향

9. "인지기능 저하 속도, 여성이 남성보다 빨라" 출처: 연합뉴스

- 국내 연구진이 유전병이나 암과 같이 유전자의 이상으로 생기는 질병을 치료할 신개념 치료법 개발의 단초를 마련했다
- 심해홍 광주과학기술원(GIST) 교수(사진)팀은 인체가 단백질을 만드는 과정에서 핵단백질(U2AF65)의 발현 정도가 핵심적인 역할을 한다는 사실을 알아냈다고 29일 밝혔다
- 연구팀은 핵단백질의 생성과정에 필수적인 '스플라이싱'이란 과정을 처음부터 분석했다. 스플라이싱이란 세포가 분열하며 유전자가 복사될 때 전령핵산(mRNA)에서 불필요한 부분을 제거하는 과정이다. 자연스럽게 일어나는 과정이지만 인류 유전병 및 암 발병 원인의 30%이상을 차지하는 원인이 되기도 한다
- 스플라이싱 과정에서 한 개의 유전자에서는 여러 개의 단백질이 형성되는 '선택적 스플라이싱'이 일어나기도 한다. 가령 2개의 단백질이 만들어진다면 5대 50의 비율로 형성되는 것이 정상적이다. 하지만 암환자의 경우 이 형성비율이 달라지며 비정상적인 과정이 진행되지만 아직 그 원인은 밝혀지지 않았다
- 연구팀은 'U2AF65'이란 핵단백질의 발현 정도가 선택적 스플라이싱을 조절한다는 사실을 처음으로 밝혀냈다. 핵단백질의 발현이 너무 적거나 과하면 스플라이싱이 억제된다는 것을 알아낸 것이다
- 심 교수는 "스플라이싱의 자세한 기전을 밝힌 것으로 학문적 의미가 크다"며 "핵단백질의 양을 조절해 선택적 스플라이싱을 조절하면 암과 같은 유전적 질병 치료에 활용할 수 있을 것"이라고 말했다
- 연구결과는 '미국 국립과학원회보(PNAS)' 28일자에 게재됐다

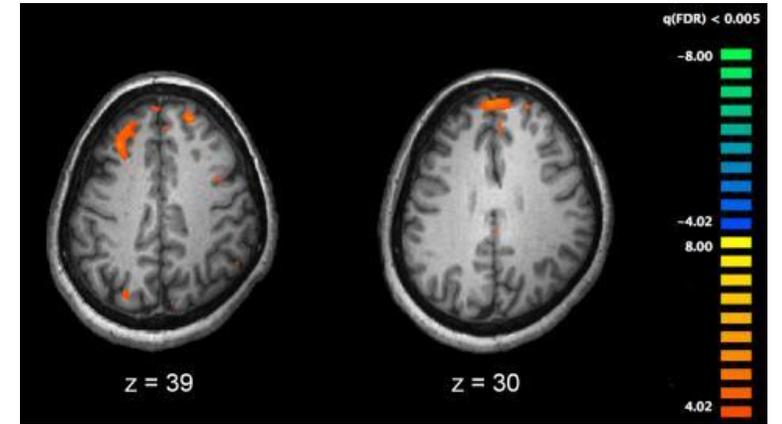
01. 국내외 뇌 연구 학술 동향

10. 정신분열 '로제타 스톤' 열쇠 발견 뇌 발달 시기의 핵심 유전자 영향력 확인, 출처: 사이언스타임즈

- 조현병(調鉉病, 정신분열증)과 관련된 모든 유전자 기능을 해독하는 열쇠를 쥐 '로제타 스톤' 유전자의 핵심 기능이 영국 과학자들에 의해 밝혀졌다. 이번 발견으로 뇌 발달의 초기 단계 취약한 기간에 조현병의 징후가 생긴다는 것을 알게 됨으로써 앞으로 이를 치료할 수 있는 길이 열릴 것으로 기대된다
- 영국 카디프대 신경과학자들은 한 유전자가 건강한 뇌 발달에서 지금까지 알려지지 않았던 중요한 영향력을 미친다는 사실을 새롭게 확인해 과학저널 '사이언스'(Science)지 7월 23일자에 발표했다
- 이 유전자는 'DISC-1(disrupted in schizophrenia-1)'이라 불리며, 이전의 연구들에서는 이 유전자에 돌연변이가 생기면 우울증과 조울증을 나타내는 조현병을 포함한 정신질환의 고위험인자가 되는 것으로 보고됐다

분자 결합 막자 시냅스 형성 안돼

- 이번 연구의 목적은 뇌 발달 초기에 DISC-1과 다른 단백질과의 상호작용이 향후 뇌가 성인에 맞는 구조와 기능으로 적응해 가는 능력 즉 가소성(plasticity)과 연관이 있는지를 밝혀내기 위한 것이었다. 신경세포 간의 연결지점인 시냅스 단백질의 생성을 맡고 있는 많은 유전자들이 조현병을 비롯한 여러 정신질환과 강한 연관이 있는 것으로 알려졌으나 지금까지 그 원인은 파악되지 못 했다
- 카디프대 생명과학대 케빈 폭스(Kevin Fox) 교수팀은 뇌의 시냅스가 건강하게 발달하도록 하기 위해 DISC-1 유전자가 처음에 "Lis"와 'Nudel'이라는 두 분자를 결합시킨다는 것을 발견했다. 연구팀은 쥐 실험에서 뇌 발달의 초기단계에 단백질을 방출하는 약인 타목시펜을 사용해 DISC-1이 이들 단백질을 결합시키는 것을 방해하자 뇌가 성인단계로 들어갔을 때 가소성을 상실하고, 이로 인해 뇌의 가장 큰 영역에 있는 세포(대뇌 피질 신경세포)들이 시냅스를 형성하지 못 한다는 것을 밝혀냈다



- fMRI 촬영 연구 결과 기억을 하는 과업에서 조현병 환자의 뇌 영상(우)은 정상인의 뇌 영상(좌)에 비해 덜 활성화된 모습을 보여준다. 사진은 기사와 직접 관련이 없음 © Kim J, Matthews NL, Park S(Wikipedia)

01. 국내외 뇌 연구 학술 동향

10. 정신분열 '로제타 스톤' 열쇠 발견

“뇌의 가소성 회복시키면 조현병 치료될 것”

- 폭스 교수는 “우리는 DISC-1이 조현병의 실체를 알아낼 수 있는 ‘로제타 스톤’ 유전자이며, 조현병과 관련된 모든 유전자의 역할을 이해할 수 있는 핵심 열쇠를 쥐고 있다고 믿는다”고 말했다
- 그는 “우리가 현재 알고 있는 이 유전자에 대한 지식의 잠재력은 매우 크다”며, “우리는 뇌 발달의 가장 중요한 기간을 파악함으로써 뇌의 여러 영역들에 영향을 미치는 다른 조현병 유전자들이 그 영역들의 핵심 발달기간에 잘못 작동하는지의 여부를 검사할 수 있다”고 덧붙였다
- “앞으로의 도전 과제는 이 뇌 발달의 핵심 기간에 환자들을 치료할 수 있는 방법과, 발달기간을 넘긴 성인 환자들에게도 뇌의 가소성을 회복시켜 병을 해결하는 방법들을 찾아내는 것입니다. 이를 통해 앞으로 조현병의 징후가 나타나거나 재발하는 것을 모두 예방할 수 있을 것으로 기대합니다”
- 카디프대 신경과학 및 정신건강연구소 이사인 제레미 홀(Jeremy Hall) 교수는 “이번 논문은 삶의 초기에 나타나는 미묘한 변화가 성인이 된 후 훨씬 큰 결과를 초래할 수 있으며, 이는 어린 시절의 문제가 성인이 되어서 조현병과 같은 정신질환 발병 위험도를 높이는 이유를 설명해 준다”고 말했다
- 조현병은 전 세계 인구의 약 1%가 앓는 것으로 추정되며, 영국에서는 63만5000명이 여러 연령층에서 조건에 따라 이 병의 영향을 받는 것으로 알려진다. 영국에서 조현병에 드는 사회비용은 연간 118억 파운드(약 21조원)로 파악된다. 우리나라에서 정신분열성 장애와 단기반응성정신증을 합한 정신병적 장애의 유병률은 0.4%로 약 20만명의 환자가 있는 것으로 집계되고 있다(2011년, 보건복지부)

01. 국내외 뇌 연구 학술 동향

11. 뇌활동으로 정신분열증 판별기술 개발 환자서 뇌 후두엽-전두엽 연결 약해...객관적 지표로 활용 기대, 출처: 의학신문

▶ 연구팀 보고

- ▶ 뇌활동으로 정신분열증을 판별하는 기술이 개발됐다
- ▶ 일본 오사카대와 정보통신연구기구 뇌정보통신융합연구센터 연구팀은 뇌내 각 부위의 활동량과 상호 연결부위의 강도를 조사하는 방법으로 정신분열증 여부를 판별하는 새로운 방법을 개발했다고 발표했다.
- ▶ 뇌정보통신융합연구센터 응용수학과 시모카와 테츠야 주임연구원에 따르면 정신분열증을 판별하는 객관적인 방법이 아직 확립되지 않아 의사마다 판단이 다른 경우가 있다. 이번 방법은 의사의 진단을 보완하는 객관적인 지표로서 활용할 수 있을 것으로 기대된다.
- ▶ 정신분열증은 환각이나 망상, 집중력 저하 등 다양한 증상을 수반하는 정신질환으로, 자세한 원인은 밝혀지지 않았지만 조기발견과 치료가 유효한 것으로 알려져 있다.
- ▶ 연구팀은 뇌 각 부위의 연결을 혈류량으로부터 측정할 수 있는 기능적인 자기공명영상장치(fMRI)를 이용해 정신분열증 환자 약 70명과 그렇지 않은 사람 약 70명의 뇌활동을 비교했다. 그 결과 정신분열증이 아닌 사람에서는 뇌의 후두엽과 전두엽 연결이 강한 한편, 환자에서는 연결이 약한 것으로 나타났다.
- ▶ 이에 시모카와 주임연구원은 "환자에서 많이 나타나는 특징이 있는지 조사함에 따라 정신분열증 여부를 판별할 수 있을 것"이라고 말했다.

01. 국내외 뇌 연구 학술 동향

12. 배고프지 않아도 자꾸 먹으면 '중독' 출처: 메디칼트리뷴

- 배가 고프지 않은데도 케이크 등 음식을 계속해서 먹게 되는 과식이 중독 현상이라는 연구결과가 나왔다
- 미국 럿거스대학 지핑 팡(Zhiping P. Pang) 교수는 "과식은 배고픔때문이 아니라 뇌 속 호르몬 글루카곤 펩티드-1(GLP-1)이 결핍돼 고지방 음식을 더 많이 먹게 된다"고 cell reports에 발표했다
- 교수는 쥐 실험결과 GLP-1 결핍을 유발시킨 쥐는 필요열량 이상을 섭취할 뿐만 아니라 고지방 식품의 선호도도 증가했다고 밝혔다
- 반대로 뇌 속 GLP-1 신호를 강화하자 고지방 식품의 선호도를 차단할 수 있었다고 덧붙였다
- GLP-1 결핍으로 인해 고지방식을 섭취한 쥐는 마약이나 알코올 등에 중독되어 나타나는 경우와 비슷한 뇌 활동을 보였다
- GLP-1 펩티드는 소장 및 뇌 세포에서 분비되는 호르몬으로 음식섭취를 조절해주는 기능 뿐만 아니라 지방분해에도 중요한 역할을 담당한다
- 팡 교수는 "GLP-1의 기능이나 역할을 연구한다면 더 적은 부작용으로 비만치료가 가능할 수 있다"고 설명했다

02. 과학 기술 정책 및 산업 동향

1. 알츠하이머치매 조기진단 바이오마커 개발 동향 질병관리본부 국립보건연구원 생명과학센터 뇌질환과, 출처: 질병관리본부

- 내용 중 일부

유전적 위험인자

- 알츠하이머 치매는 발병 시기에 따라 65세 이전에 증상을 나타내는 조발성 치매(early-onset AD, EOAD)와 65세 이후에 발병하는 후발성 치매(late-onset AD, LOAD)로 나누어진 다. 조발성 치매(EOAD)는 알츠하이머 치매환자의 1-5%를 차지하며 주로 베타 아밀로이드(A β) 생성에 관여하는 3가지 유전자(APP, PSEN1, PSEN2) 중 하나 이상 돌연변이가 관찰되고, 대부분 병의 진행이 빠르고 가족력이 있어 familial AD라고 불리기도 한다. 치매환자의 대부분(> 95%)을 차지하는 후발성 치매(LOAD)는 멘델법칙(Mendelian law)에 따라 유전되지는 않지만 형제자매에서 치매가 있으면 치매로 이완될 확률이 2배 정도 높은 것으로 파악되고 있다
- **현재까지 알려진 유일한 유전적 위험인자(genetic risk factor)는 ApoE 유전자 타입이다.** ApoE 는 ApoE ϵ 2 , ApoE ϵ 3, ApoE ϵ 4 세가지 동형질체(isoforms)를 가지는 지질결합단백질(lipid-binding protein)로 ApoE ϵ 4 type을 가진 사람은 그 외 경우에 비하여 heterozygote는 2-3배, homozygote는 5배 이상 치매 발병률이 높은 것으로 알려져 있다
- 최근 유전자 염기서열 분석기술 발달로 대용량(high throughput) GWAS (genome-wide association studies)가 가능해짐에 따라 ApoE 유전자 외에 치매병리와 관련된 유전자를 찾는 대단위 연구가 진행되어 왔다. 이를 통하여 **SOL1, CLU, PICALM, CR1, BIN1 등 수종의 유전자 다양성(Single Nucleotide Polymorphism, SNP)이 치매발병과 관련 있음이 보고**되고, 이러한 유전자의 기능과 치매와의 연관성을 규명하는 연구가 현재 진행되고 있다. 향후 이러한 연구는 치매 병인(etiology)과 병리(pathology)를 이해하거나 진단 및 치료제 개발에 응용될 수 있으리라 기대된다

02. 과학 기술 정책 및 산업 동향

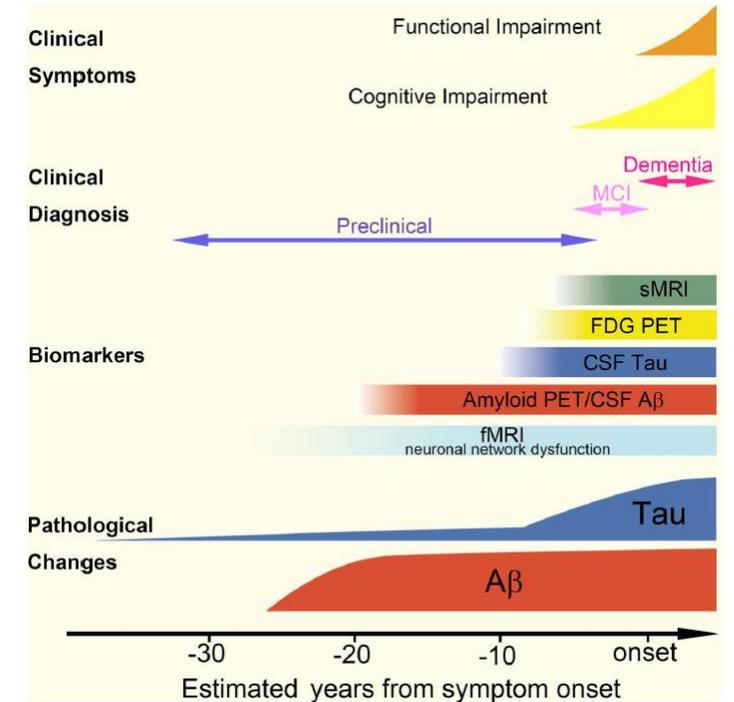
1. 알츠하이머치매 조기진단 바이오마커 개발 동향

영상 바이오마커

- 알츠하이머치매로 병이 진행됨에 따라 환자 뇌에서 베타 아밀로이드(A β) 양이 증가하는 것으로 보고되어 있다(오른쪽 그림). 이러한 치매 병리를 반영한 **바이오마커인 베타 아밀로이드(A β)를 타겟으로 하는 뇌영상법으로 amyloid-PET(positron emission tomography)**이 있다. 2004년에 트레이서(tracer)로 C-11 피츠버그 화합물(Pittsburgh compound B, PiB)이 개발되었으나 반감기가 약 20분으로 짧아, 보다 긴 반감기인 fluorine 트레이서가 개발되어 사용되고 있다. Amyloid-PET는 인지능이 정상인 노인에서도 아밀로이드 플라그(amyloid plaque)가 보일 수 있는 한계점이 있는데, 이는 아밀로이드 플라그 주위에 존재하는 뇌신경들이 사멸하는 과정과 인지능의 저하까지는 10-15년의 간극기간 때문으로 설명하고 있다. 더불어 **포도당유사체(F-18 FDG)를 이용해 뇌의 당대사 변화를 영상화하여 치매 진단에 이용하는 FDG-PET** 검사를 이용하는 방법이 있다. 손상된 신경세포는 포도당대사 기능이 저하되기 때문에 정상인에 비해 치매환자의 뇌에서 포도당대사 정도가 떨어지는 것을 이용한 방법이다. 최근에는 치매 병리의 또 다른 바이오마커인 **타우(tau) 단백질을 타겟으로 이미징하여 진단에 활용하고자 tau-PET**도 개발 중에 있으나 임상에 적용되기에는 보다 많은 연구가 진행되어야 할 것이다

뇌척수액 바이오마커

- 치매환자 뇌에서 신경퇴화가 진행됨에 따라 베타 아밀로이드(A β) 축적으로 아밀로이드 플라그(amyloid plaque)가 형성되지만 한편 뇌척수액(Cerebrospinal fluid, CSF)에서는 베타아밀로이드 농도 감소가 관찰된다. 그리고 또 다른 병변인 신경섬유다발(Neurofibrillary tangle, NFT)과 관련 있는 타우(tau) 단백질은 치매환자의 뇌척수액에서 전체 타우단백질과 과인산화된 타우단백질 모두 농도가 증가되는 것으로 보고되고 있다. 치매환자에서 뇌신경세포 사멸에 따라 세포 밖으로 흘러나온 타우단백질이 뇌척수액에서 증가하기 때문인 것으로 보고 있다. 이를 활용한 검사법이 각각 **CSF-A β 및 CSF-tau/p-tau 양을 측정하는 방법**이다. 현재 정상인과 치매환자 뇌척수액에서 베타아밀로이드 및 타우단백질 평균 농도까지 알려져 있어 이를 이용한 치매 진단마커로 개발이 가장 활발하다.



02. 과학 기술 정책 및 산업 동향

1. 알츠하이머치매 조기진단 바이오마커 개발 동향

혈액 바이오마커

- 뇌척수액(CSF)을 이용한 치매진단은 환자척추를 천공하는 요추천자(lumbar puncture)를 통해 뇌척수액을 얻어야 하는 침습적인(invasive) 방법이라 환자나 보호자에게 거부감을 주는 문제점이 있어 다른 체액(혈액, 침, 눈물, 소변 등)을 이용한 진단법 개발이 요구되고 있다. 그 중 가족력이 있는 치매환자(familial AD)혈액에서 베타아밀로이드(A β) 농도가 증가되어 있다는 보고가 있어 혈액(plasma, serum)에서 베타아밀로이드 농도를 측정하는 진단법이 제안되었으나 여러 연구결과 치매조기진단에 사용하기에는 재현성(reproducibility)이나 특이성(specificity)에 문제가 있는 것으로 판단되고 있다
- 치매환자 뇌에서는 미세교세포(microglia)가 활성화되고 염증성 사이토카인(cytokine) 분비 증가로 신경세포 사멸이 유도된다고 한다. 이러한 치매 병리에 기반하여 치매환자 혈장에 존재하는 18가지의 생물학적 지표(chemokines, cytokines, growth factors, binding proteins)가 정상에 비하여 치매 및 MCI환자에서 차이를 보인다고 하였지만 재현실험에서는 실패하였다
- 최근, MCI나 치매로 발병되기 전단계에 있는 노인(> 70세)의 혈청에서 10종의 인지질(phospholipids) 양이 90% 정확도를 보이며 감소한다는 것을 대사체(metabolomics) 분석을 통하여 발견하였다. 본 연구자들은 인지질 10종 중에서 재검증 연구를 통하여 보다 현저한 차이를 보이는 인지질을 선정하고 ApoE 유전자 타입 등과 조합하여 임상진단에 이용한다면 실제 진단에서 이용 가능성을 제시하기도 하였다

02. 과학 기술 정책 및 산업 동향

2. 치매환자 2030년 100만명 도달한다 급속한 고령화 기인...치매 환자도 가속화, 출처: 의학신문

- 우리 사회의 고령화는 대표적인 노인성 질환인 치매의 급증과 이로 인한 엄청난 사회적 부담을 예고하고 있는 가운데 오는 2030년에는 치매 환자수가 100만 명을 넘을 것으로 예상된다는 주장이 나왔다
- 장숙량 중앙대 간호학과 교수는 한국보건사회연구원이 펴낸 '보건복지포럼' 7월호에 실은 '한국 노인의 만성질환과 활동제한' 보고서에서 치매 유병률은 과거 연구에서 산정된 수치보다 증가하고 있고, 이러한 증가 추세는 급속한 고령화와 함께 더욱 더 가속화할 전망이라며 30일 이 같이 밝혔다
- 치매는 환자 본인의 삶의 질 저하를 가져오는 물론, 보호자에게도 엄청난 정신적·육체적 부담과 동시에 환자 치료 및 간병에 대한 경제적 부담을 발생시킨다는 것이다. 특히, 개인 및 가구 단위를 넘어 국가 차원에서도 치매환자에게 지출되는 의료비용이 상당하며, 이는 앞으로 계속해서 증가할 전망이라는 지적이다
- **보고서에 따르면 지난 2008년에 조사된 전체 표준화 치매 유병률(연령, 성, 학력, 지역 변수 보정)은 65세 이상 노인의 8.4%이었다. 급속한 고령화 추세에 따라 유병률은 지속적으로 상승해 2030년에는 환자수가 100만 명을 넘어설 것이며, 2050년에는 210만 여명으로 증가할 것으로 추산됐다**
- 치매는 그 유형별로 알츠하이머 치매, 혈관성 치매, 루이체 치매, 파킨슨병 치매 등으로 구분되며, 알츠하이머 치매가 전체 치매의 50~70%를 차지하고, 혈관성치매가 그 다음으로 높은 비중(20~30%)을 차지하고 있다. 우리나라의 경우, 2008년 기준으로 알츠하이머 치매의 표준화 유병률이 5.69%로 전체 치매의 약 71%를 차지했고, 혈관성치매는 1.97%의 표준화 유병률을 보이고 있어 전체의 약 24%를 점유했다. 루이체 치매, 파킨슨병 치매 등과 같은 치매의 표준화 유병률은 0.41%로 전체의 약 5%를 차지했다
- 특히, 이 같은 치매 발병 위험은 여성이 남성에 비해 높았다. 2008년 치매유병률 조사에 따르면, 남성의 표준화 유병률은 7.6%, 여성의 표준화 유병률은 8.34%로 나타났다
- 보고서는 또 2013년 국민건강영양조사(2013) 결과를 분석한 결과, 70세 이상 남성의 고혈압 유병률은 2008년 인구 100명당 49명에서 2013년 59명으로 10명 증가했다. 70세 이상 여성의 고혈압 유병률도 61.5명에서 64.3명으로 늘었다. 당뇨병의 경우 남성은 15.1명에서 22.5명으로, 여성은 21.9명에서 31.3명으로 유병률이 높아졌다

02. 과학 기술 정책 및 산업 동향

2. 치매환자 2030년 100만명 도달한다

- 콜레스테롤이 높은 이상지혈증의 경우 70세 이상뿐 아니라 60~69세에서도 증가 추세다. 특히 60~69세 남성은 이상지혈증 유병률이 2008년 10.5%에서 2013년 18.8%로 꺾충 뛰었다.
- 일상생활을 하는 데 3개월 이상 다른 사람의 도움이 필요하다고 응답한 65세 이상 노인도 2010년 5.4%에서 2011년 6.2%, 2012년 6.9%로 해마다 늘고 있다. 수명이 늘어난 만큼 건강과 삶의 질이 높아진 것은 아니라는 얘기다.
- 세계보건기구(WHO)에 따르면 우리나라 기대수명(출생 기준)은 2000년 76세에서 2012년 81세, 2013년 82세로 점점 높아지고 있다. 단, 몸이 아픈 기간을 제외한 건강수명은 2012년 72세, 2013년 73세로 기대수명과 차이가 좁혀지지 않고 있다.
- 장 교수는 "만성질환과 관련한 여러 근거를 종합하면 우리나라 노인이 지난 10년간 더 건강해졌는가에 대해 쉽게 답하기 어렵다"며 "통합적·포괄적 노인보건 의료서비스가 없고 노인 건강을 위한 지역사회의 자원이 부족한 탓"이라고 분석했다.
- 그는 따라서 "국민건강증진종합계획 2020을 실천했을 때 달성할 수 있는 노인 의료비 및 장기요양부담 절감 효과를 장기적으로 모니터링 할 필요가 있다"며 "노인의 활동제한 장애 수준을 낮추기 위한 국민건강증진종합계획을 설정하고 관련 정책과 서비스에 대한 근거를 종합적으로 생산하는 작업이 필요하다"고 강조했다.

02. 과학 기술 정책 및 산업 동향

3. iPS세포 이용 파킨슨병 치료 공동연구 내년 3월까지 환자 이식 신경세포 대량 제작기술 등 개발, 출처:연합뉴스

다이닛폰스미토모-히타치-교토대

- 일본 다이닛폰스미토모제약은 히타치제작소, 교토대 iPS세포연구소와 공동으로 iPS세포를 이용해 신경성 난치병인 파킨슨병 치료법을 실용화하기 위한 연구에 착수한다고 발표했다
- 이를 통해 환자에 이식하는 신경세포의 대량 제작기술 등을 개발하기로 했다. 경제산업성과 일본의료연구개발기구(AMED)로부터 연구비를 지원받아 내년 3월 말까지 연구하기로 했다. 자세한 지원금액은 공개하지 않고 있다
- 파킨슨병은 손발이 떨리거나 동작이 느려지는 질환으로, 신경전달물질인 도파민을 만드는 세포가 감소하면서 발병하는 것으로 알려져 있다. iPS세포로부터 이 세포를 만들고 뇌에 이식하면 신경을 재구축할 수 있다는 것이 연구팀의 설명이다.
- 다이닛폰스미토모제약이 이식에 적합한 세포를 선택하는 기술을 개발하고, 교토대와 공동으로 동결보존하는 세포의 품질을 유지하는 기술개발에 나서기로 했다. 다이닛폰스미토모와 히타치는 세포의 자동배양장치에서 육성시키는 방법을 개발하기로 했다.
- 다이닛폰스미토모제약과 교토대는 지금까지도 공동연구를 추진해 왔다. 앞으로는 히타치와 협력해 정부로부터 지원을 받아 연구를 가속화하기로 했다. 교토대는 iPS세포를 이용한 파킨슨병 치료의 임상연구를 2016년에, 임상시험을 2018년에 실시한다는 계획이다.



감사합니다