

주간 뇌 연구 동향

2015-11-20



한국뇌연구원
뇌연구정책센터

Korea Brain Research Institute

01. 국내외 뇌 연구 학술 동향

1. 만성 통증 발생과정에서 K⁺ 채널의 전사를 억제시키는 G9a

G9a is essential for epigenetic silencing of K⁺ channel genes in acute-to-chronic pain transition

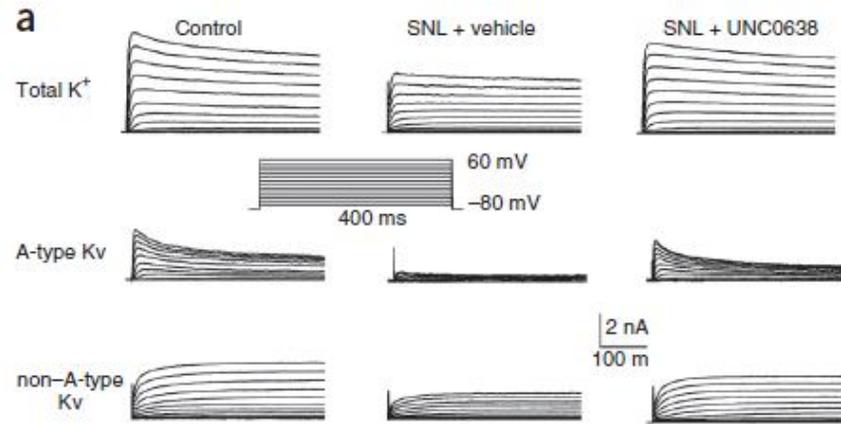
Geoffroy Laumet¹, Judit Garriga², Shao-Rui Chen¹, Yuhao Zhang¹, De-Pei Li¹, Trevor M Smith¹, Yingchun Dong^{1,3}, Jaroslav Jelinek², Matteo Cesaroni², Jean-Pierre Issa² & Hui-Lin Pan¹

Nature Neuroscience,
Published online 09
November 2015

- 말초 신경손상에 의한 신경병증성 통증은 사람의 몸을 쇠약하게 만드는 임상 문제이며, 치료가 매우 어려움. 신경손상은 척수 신경절 (dorsal root ganglion, DRG)에서 막 전위와 흥분성을 조절하는 K⁺ 채널의 발현을 장기적으로 감소시키지만 아직 관련된 후생 유전학적 메커니즘에 대해서는 잘 알려져 있지 않음
- 미국 Hui-Lin Pan 박사 연구팀은 신경손상이 K⁺ 채널을 암호화하는 *Kcna4*, *Kcnd2*, *Kcnq2* 및 *Kcnma1* 유전자 프로모터에서 histone H3 (H3K9me2)의 9번 리신(Lys9)의 디메틸화를 증가시키지만, DRG에서는 이러한 유전자들의 DNA 메틸화 수준에는 영향을 미치지 않음을 확인함. 신경손상은 G9a (histone-lysine N-methyltransferase-2)과 histone deacetylase, EZH2(enhancer of homolog-2)의 활성을 증가시키지만, 오직 G9a 억제를 통해 일관되게 K⁺ 채널 발현을 회복시킬 수 있으며, DRG 신경세포에서 G9a 유전자의 선택적 knockout은 신경손상에 의한 K⁺ 채널의 침묵과 만성 통증의 발생을 완전히 차단시킬 수 있음이 확인됨. 흥미롭게도, RNA 시퀀싱 분석 결과는 G9a 억제가 K⁺ 채널과 관련된 42개의 침묵된 유전자들을 재 활성화시킬 뿐만 아니라 신경손상에 의해 상향- 또는 하향 조절된 638개의 유전자들을 정상화시킬 수 있음을 보여줌
- 이러한 연구결과는 G9a는 신경손상에 따른 K⁺ 채널의 전사 억제와 급성 통증에서 만성 통증으로의 전환에서 주도적 역할을 함을 보여줌

01. 국내외 뇌 연구 학술 동향

1. 만성 통증 발생과정에서 K⁺ 채널의 전사를 억제시키는 G9a

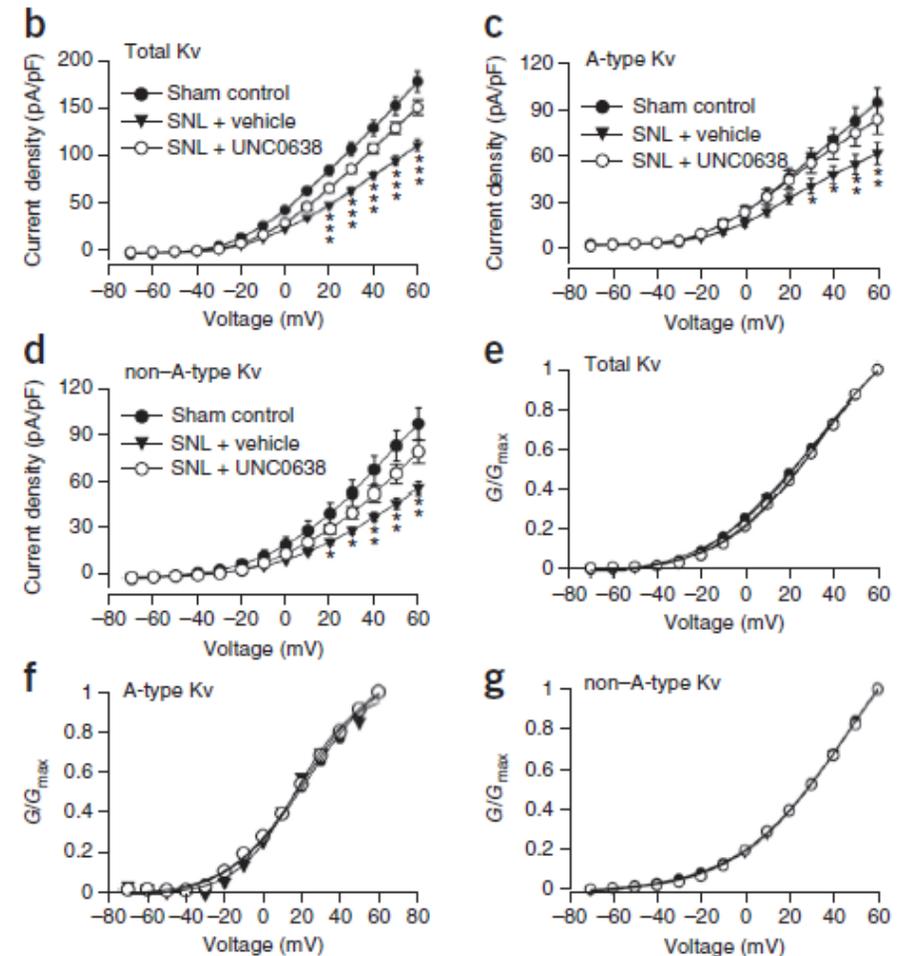


Inhibition of G9a activity restores Kv channel currents in DRG neurons reduced by nerve injury

(a) Original traces of total whole-cell Kv currents, A-type Kv currents and non-A-type Kv currents in DRG neurons from sham rats, SNL rats treated with vehicle and SNL rats treated with UNC0638. Neurons were held at -80 mV and depolarized from -70 to 60 mV in 10-mV increments (inset)

(b-d) Current densities of total whole-cell Kv currents (b), A-type Kv currents (c), and non-A-type Kv currents (d) in DRG neurons dissociated from control rats, SNL rats treated with vehicle and SNL rats treated with UNC0638

(e-g) The conductance-voltage (G-V) curves of total and A-type Kv currents in DRG neurons from control and SNL rats treated with UNC0638 or vehicle



01. 국내외 뇌 연구 학술 동향

2. 파킨슨병 새원인 '신경교세포 이상' 기존 신경세포 사멸 외 다른 이유 발견, 출처 : 메디칼트리뷴

- 파킨슨병의 원인이 뇌 흑질의 신경세포 사멸 외에 신경교세포 이상 때문으로도 발생할 수 있는 것으로 나타났다
- 아주의대 대학원 의생명과학과 조은혜 교수는 파킨슨병 유전자 LRRK2에 돌연변이(G2019S)가 생긴 쥐에서 뇌의 이상 유무를 정찰하는 신경교세포의 하나인 마이크로글리아의 움직임이 둔화된다는 사실을 발견했다고 Nature Communications에 발표했다
- 또한 이 돌연변이의 과도한 인산화 작용으로 세포 이동에 중요한 역할을 하는 단백질 FAK의 활성을 억제한다는 사실도 발견했다
- 아울러 조 교수는 LRRK2 인산화 작용 저해제가 돌연변이에 의해 둔해진 마이크로글리아 기능을 다시 정상으로 회복시킨다는 사실도 확인했다
- 사람의 뇌는 10%의 신경세포와 90%의 신경교세포로 이루어져 있다. 신경교세포는 신경세포의 생존과 뇌기능 유지에 필수적인 만큼 신경세포의 죽음은 신경교세포의 이상 때문으로도 일어날 수 있다
- 조 교수는 "이번 연구는 뇌연구의 미발굴 영역인 신경교세포에 주목했다는 점에서 의미가 크다"면서 "지금까지와는 다른 새로운 치료타겟을 발굴하고, 이를 다른 퇴행성 뇌질환의 원인을 밝히는 데에 접목시킬 수 있을 것으로 기대한다"고 말했다

01. 국내외 뇌 연구 학술 동향

3. LDL-C치 낮아도 치매·파킨슨병과 무관 출처 : 메디칼트리뷴

- 낮은 LDL-C(콜레스테롤)치와 치매 및 파킨슨병 등의 신경인지기능장애는 무관하다는 연구결과가 나왔다. 덴마크 코펜하겐대학병원 마리안느 벤(Marianne Benn) 교수는 11만 명이 참여한 북유럽 연구 2건을 대상으로 검토한 결과, 양측의 관련성은 없었다고 미국심장학회(AHA 2015)에서 발표했다
- LDL-C치가 낮으면 관상동맥 위험도 낮다는 사실은 이미 여러 연구에서 입증됐다. 스타틴으로 LDL-C치를 낮춰도 일과성 기억장애와 경도인지장애 등 신경인지 기능장애 위험이 낮아질 수 있다는 연구도 나왔다. 하지만 이는 관찰연구인 만큼 인과관계는 증명되지 않고 있다. LDL-C치 관련 유전자로는 HMGCR다형(rs17238484) 및 전구단백질전환효소 서브틸리신/켁신9형(PCK9) 다형(rs11591147, rs148195424, rs562556, rs505151)이 LDL-C의 생합성과 대사에 관여한다고 알려져 있다.
- 벤 교수는 이들 유전자다형에 따른 LDL-C 저하가 알츠하이머병(AD), 혈관성치매, 치매, 파킨슨병, 간질 위험과 관련하는지를 멘델랜덤화 분석법으로 검토했다. 멘델랜덤화 분석법이란 '유전자형은 무작위로 유전된다'는 가정에 근거한 분자역학적 분석법으로, 관찰연구로도 원인을 검증할 수 있다. 분석대상은 Copenhagen General Population Study 및 Copenhagen City Heart Study 참가자 11만여명. LDL-C치와 관찰연구에서 나타난 질환 위험, 유전자다형과 LDL-C치와 질환 위험이 어떻게 관련하는지를 검토했다
- 그 결과, LDL-C이 1.5mmol/L 이하이면 3.0mmol/L 이상인 경우 보다 간질 위험이 98% 높게 나타났다. 그러나 낮은 LDL-C치와 AD, 혈관성치매, 치매, PD는 관련이 없었다. 인과 유전자 분석에서 PCSK9 및 HMGCR 다형의 LDL-C 치는 각각 7.8%, 2.9% 낮았다. 유전자형과 AD, 혈관성치매, 치매, PD, 간질 위험은 무관했다
- 벤 교수는 "낮은 LDL-C치가 이러한 신경인지기능 장애의 원인이 된다는 가설은 입증되지 않았다"고 결론내렸다

01. 국내외 뇌 연구 학술 동향

4. 발프로산 신생아 뇌에 학습·기억력 저하 출처 : 메디칼트리뷴

- 임신 중에 뇌전증(간질)치료제 발프로산을 복용하면 신생의 뇌신경세포(뉴런) 생성이 줄어 학습과 기억상태에 나쁜영향을 줄 수 있다는 연구결과가 나왔다
- 일본 규슈대학 기니치 나카시마(Kinichi Nakashima) 교수는 Stem Cell Reports에 이같은 동물실험 결과를 발표하고 "태어난 쥐가 자발적인 운동을 하면 기능이 개선되는 것으로 나타났다"고 밝혔다
- 교수팀은 간질치료제 발프로산을 투여한 임신 쥐에서 태어난 새끼쥐와 발프로산에 노출되지 않은 쥐 10마리에 각각 미로찾기와 기억력 테스트를 실시했다
- 5분간 실시한 결과, 일반 쥐의 미로찾기 성공률은 66%인데 반해 노출 쥐는 50%였다
- 노출 쥐는 일반 쥐에 비해 뉴런을 생성하는 신경줄기세포 수가 적고 뉴런도 작는데다 형태도 이상했다
- 하지만 노출 쥐에 바퀴돌리기 운동을 시키자 미로찾기 성공률은 66%로 회복됐으며 뉴런 이상도 사라졌다
- 전세계 뇌전증 임신부의 약 20%는 발프로산으로 치료한다고 알려져 있으며, 태어난 자녀에는 인지기능이 떨어지는 것으로 보고되고 있다

01. 국내외 뇌 연구 학술 동향

5. 뇌졸중환자 외국어하면 회복속도 빨라져 출처: 메디칼트리뷴

- 하나 이상의 언어를 구사하면 뇌졸중으로 인한 뇌기능 손실 위험이 감소하는 것으로 나타났다
- 영국 에딘버러대학 토마스 바크(Thomas Bak) 교수는 뇌졸중 환자를 대상으로 한 연구결과 한 가지 언어보다 두 가지 이상 언어를 구사하는 환자가 뇌졸중 후 정상적인 뇌기능을 유지할 가능성이 2배 높았다고 Stroke에 발표했다
- 교수는 608명의 뇌졸중 환자를 2년간 추적조사했다. 이들 환자 가운데 353명은 외국어를 구사할 줄 알았다
- 조사 결과, 뇌졸중 후 정상적인 인지기능은 외국어 구사 환자가 40.5%로 그렇지 않은 환자(19.6%)에 비해 약 2배 높았다. 정보처리 능력도 더 뛰어났으며 혈관성 치매나 경도인지 장애 위험도 낮았다
- 실어증 빈도에는 2개군 간에 유의차가 없었다. 바크 교수는 "1개 이상의 외국어를 구사할 줄 알면 한 언어에서 다른 언어로 전화되는 과정에서 뇌가 끊임없이 운동을 하게 된다"면서 "이러한 효과가 뇌졸중환자의 회복률에 도움을 주는 것으로 보인다"고 설명했다

01. 국내외 뇌 연구 학술 동향

6. 뇌전증 원인은 인터넷·스마트폰 게임 '광자극' 출처 : 메디칼트리뷴

- 최근 인터넷이나 스마트폰의 보급으로 어릴때부터 접할 기회가 많아지고 있는 가운데 게임 뇌전증(간질)이라는 단어가 나왔다. 일본 구바카와 어린이클리닉 구바카와 데츠지 원장은 지난달 일본뇌전증학회에서 "18세 이하 내원 환자 가운데 게임·인터넷 중독증 환자의 약 절반에 뇌파이상이 나타났으며, 이는 광(빛)자극에 의해 유발되는 이른바 게임뇌전증일 가능성이 있다"고 발표했다

안하거나 중단하면 절반은 개선

- 구바카와 원장은 2014~2015년에 내원한 18세 이하 환자 652명 중 게임·인터넷중독이 의심되는 388명(평균 11.6세)의 뇌파를 측정하고 게임, 인터넷의 영향을 검토했다. 게임·인터넷 중독으로 진단된 경우는 229명(68%)이었으며 이 가운데 뇌파이상을 보인 경우는 128명(56%)로 많은 수가 게임 뇌전증을 보였다. 일반인에서의 간질 유병률은 약 0.8%이지만 이번 대상환자 652명에서는 약 20%를 나타냈다. 뇌파 이상의 종류로는 전반성극서파가 39명으로 가장 많았고, 극파가 28명, 광과민이 24명이었으며, 의식감소, 흥분시 기억상실 등의 뇌전증 발작도 나타났다. 뇌파이상을 보인 환자에는 게임·인터넷 사용을 중지시키거나 사용시간을 줄인 후 다시 뇌파를 측정했다. 그러자 뇌파가 개선된 증례수는 전파성극서파가 19명, 극파가 14명, 광자극이 12명으로 줄어들었다. 원장이 실제 사례로 게임중독된 어린이를 소했다. 이 어린이는 주의력결핍증으로 진단된 12세 남아로서 초등학교 저학년 때부터 게임에 중독됐으며 게임 금단 증상시에는 기억상실과 발작을 일으켰다. 하지만 게임 사용시간을 줄이자 약 4개월 후에 뇌파이상이 거의 나타나지 않았다고 한다

뇌전증 진단례 일부는 게임뇌전증 가능성도

- 뇌전증과 게임뇌전증의 관련성에 대해 가바카와 원장은 뇌파계에서 뇌전증파가 나타나도 항뇌전증약물없이 개선되는 경우가 있는 만큼 기존 뇌전증 진단에 문제가 있을 수 있다고 말했다. 원장은 "초기진료시 게임뇌전증을 발견하지 못했는지, 뇌전증발작이 게임 때문인지를 검토해야 한다"고 강조했다. 아울러 "게임 시작 시기가 유아기부터 초등학교 저학년때 많은 만큼 가정과 학교에서 교육이 필요하며, 뇌파이상이 일어난다는 사실을 염두에 둔 조기 대응이 필요하다"고 강조했다

01. 국내외 뇌 연구 학술 동향

7. 폐친많은 청소년 스트레스·우울증 많아 출처 : 메디칼트리뷴

- 소셜미디어 사용 청소년이 크게 늘어나고 있는 가운데 페이스북 친구가 많을수록 스트레스와 우울증이 증가할 수 있다는 연구결과가 나왔다
- 2012년 한 연구센터에 따르면 12~17세 청소년 가운데 소셜미디어 사용자는 약 81%로 그 중 71%가 페이스북을 사용하고 있다
- 캐나다 몬트리올대학 연구팀은 12~17세 청소년 88명(남자 41명, 여자 47명)을 대상으로 페이스북이 개인의 스트레스에 미치는 영향을 분석했다
- 이를 동안 페이스북 이용 패턴을 조사한 후 하루 4회씩 스트레스에 대한 설문조사와 함께 스트레스호르몬인 코티솔 수치를 측정했다
- 그 결과, 페이스북 친구가 300명 이상일 경우 코티솔 수치가 증가해 스트레스를 많이 받는 것으로 나타났다. 스트레스는 친구가 많을수록 더욱 증가했다. 하지만 하루 페이스북 접속 횟수는 스트레스 지수와 무관했다
- 관련 인자를 조정해도 페이스북 친구가 많은 청소년에서 여전히 스트레스 지수가 높았다
- 연구팀은 "참가자 중 우울증 증상이 관찰되지는 않았지만 스트레스 호르몬 수치가 높으면 우울증 발병의 원인이 될 수 있다. 페이스북이 청소년 스트레스의 전체 원인일수는 없지만 일정 부분 영향을 미치는 건 사실이다"고 강조했다. 이 결과는 Psychoneuroendocrinology에 발표됐다

01. 국내외 뇌 연구 학술 동향

8. 우울증, 약물치료에 광선요법 추가하면 효과 출처 : 메디칼트리뷴

- 우울증 치료시 항우울제와 함께 광선요법(light therapy)을 병용하면 더 효과적이라는 연구결과가 발표됐다
- 캐나다 브리티시컬롬비아대학 레이몬드 램(Raymond W. Lam) 교수는 19~60세 중등도 우울장애 환자 122명을 대상으로 한 이중맹검 위약대조 시험결과를 Psychiatry에 발표했다
- 환자들은 광선치료군, 광선치료+플루옥세틴(항우울제) 20mg군, 플루옥세틴 단독군, 위약군으로 분류된 뒤 8주간 치료를 시작했다
- 광선치료는 이른 아침 일어난 후 약 30분간 1만 룩스의 빛에 노출되는 방식으로 진행됐다
- 치료종료 후 우울증 테스트 결과 광선치료+항우울제 병용군의 점수가 16.9점 감소해 가장 큰 효과를 보였다. 광선치료군은 13.4점, 항우울제 단독군은 8.8점, 위약군은 6.5점이 감소했다
- 광선치료 단독군과 병용군의 우울증 평가척도는 위약군보다 우수했지만 항우울제 단독군은 위약군과 큰 차이를 보이지 않았다
- 램 교수는 "광선요법이 포함된 치료가 모두 효과적이었다. 정확한 매커니즘은 알 수 없지만 빛으로 인해 생체리듬이 변화를 일으키기 때문인 듯 하다"고 설명했다

02. 과학 기술 정책 및 산업 동향

1. 질병관리본부 대규모 역학정보 공개

정부 3.0 가치의 실현: 한국인 질병 맞춤형 예방을 위한 연구 기초자료 제공, 출처 : 질병관리본부

- 내용 중 일부

- 질병관리본부(본부장 양병국)는 국가 코호트 사업으로 구축된 21만 건의 한국인 역학정보를 공개한다고 밝혔다
- 한국인유전체역학조사사업은 한국인에게 흔히 발생하는 당뇨, 고혈압, 비만, 고지혈증 등 만성질환에 대한 대책 마련을 위하여 일정지역 거주자 (코호트)를 장기간 추적관찰, 분석을 통해 질병의 원인을 밝히고, 원인에 따른 예방법을 보급하고자 보건복지부에서 2001년부터 시작한 코호트 사업이다
- 이번 공개되는 정보는 2001년 시작되어 반복조사를 지속하고 있는 지역사회 코호트의 2010년까지 추적조사 자료와 2004년부터 2012년까지 조사한 도시 코호트와 농촌 코호트 기반조사 자료 등 일반인 코호트 참여자 약 21만 명에 대한 설문조사, 임상검사, 검진 결과이다
- 공개자료를 이용하고자 하는 모든 연구자는 질병관리본부 홈페이지에 안내되어 있는 서식과 절차에 따라 연구에 필요한 자료를 신청하면, 질병관리본부 내 분양심의위원회의 심의를 거쳐 제공받게 된다 (<http://www.cdc.go.kr>, '한국인유전체역학조사사업 → 수집자료활용 → 분양안내, 분양자료 코드북', 연락처: 질병관리본부 국립보건연구원 유전체센터 유전체역학과, 043-719-6720)
- 질병관리본부 국립보건연구원은 "미국, 영국 등 주요 선진국은 이미 미래 맞춤형 예방의학 실현을 위하여 최대 100만 명 규모의 국가 코호트 사업을 추진하고 있는 현시점에, 한국인유전체역학조사사업으로 축적된 코호트 자료와 자원이 보다 다양한 질병연구에 활용되어, 보건의료연구 성과창출에 기여할 수 있도록 공개.분양을 확대해 나갈 계획"이라고 밝혔다



감사합니다