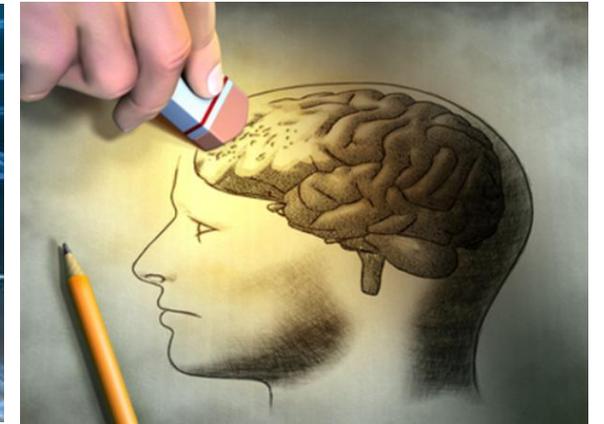


주간 뇌 연구 동향

2015-12-25



한국뇌연구원
뇌연구정책센터

01. 국내외 뇌 연구 학술 동향

1. APP와 BACE-1 근접의 시각화를 통한 아밀로이드 생성경로 통찰력 제공

Visualizing APP and BACE-1 approximation in neurons yields insight into the amyloidogenic pathway

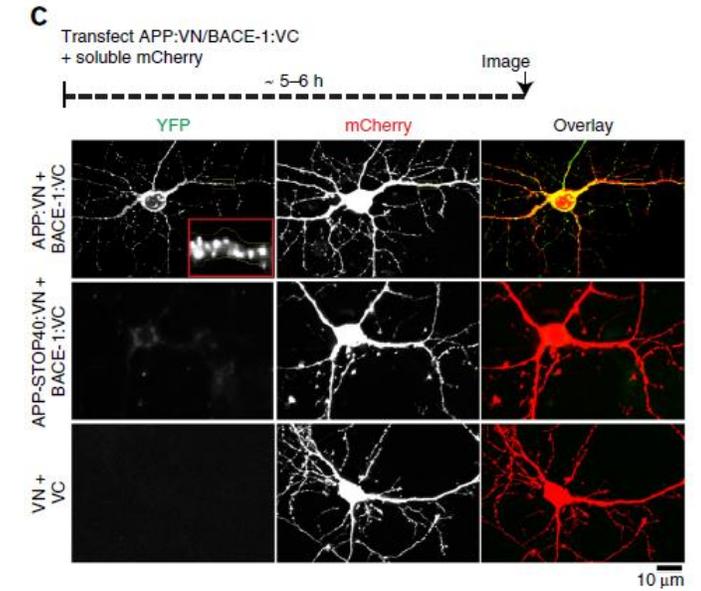
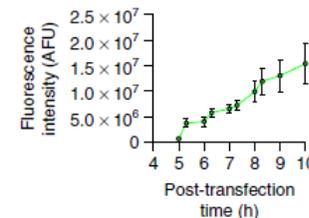
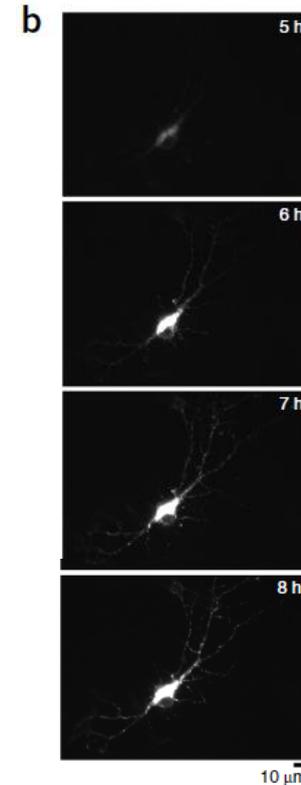
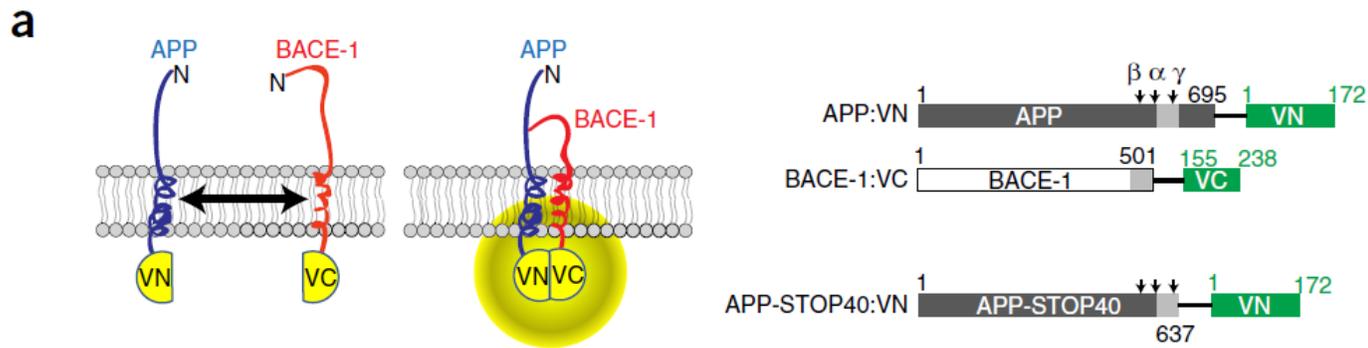
Utpal Das^{1,2}, Lina Wang^{1,2}, Archan Ganguly^{1,2}, Junmi M Saikia², Steven L Wagner², Edward H Koo^{2,3} & Subhojit Roy^{1,2}

Nat Neurosci. 2015 Dec 7

- BACE-1에 의한 아밀로이드 전구체 단백질 (APP)의 절단과정은 아밀로이드- β ($A\beta$) 생성과 알츠하이머 병의 신경 병리학적 특징에서 속도 제한 단계임. ; 따라서, 이 기질-효소 쌍의 물리적 접근은 광범위한 생물학적 및 치료적 의미가 있는 중요한 과정임. 많은 연구에도 불구하고, APP와 BACE-1 상호작용과 APP 절단의 결합 (neuronal locale)은 불분명함
- 미국 캘리포니아 주립대(UCSD) Subhojit Roy 박사 연구팀은 간단한 on / off 신호로 세포 내에서 APP와 BACE-1의 상호작용을 시각화하기 위해 형광 보완 기법을 기반으로 하는 광학 분석 연구를 함
- 연구팀은 해마 신경 세포에서 내재화된 APP의 운명을 추적한 다른 분석 결과와 통합하여, 새로 합성된 구획과 내재화된 구획 모두(특히 돌기 쪽과 시냅스전 단추와 같은 마이크로 도메인이 재활용된)에서 APP와 BACE-1은 상호작용함을 보여줌. 축삭에서 APP와 BACE-1은 같이 수송되었고, 또한 수송과정 중에도 상호작용함을 확인함. 마지막으로, 연구팀은 알츠하이머 병 예방 돌연변이(A673T, or the Icelandic mutation, henceforth called APP(Ice)²⁵)가 APP와 BACE-1의 상호 작용을 현저히 약화시키는 것을 보여주어, 예방을 위한 메케니즘적 근거를 제시함
- 종합적으로, 이러한 데이터는 이 분야에서 표준 모델에 도전하고, 오랜 논쟁에 대한 구체적인 통찰력을 제공함

01. 국내외 뇌 연구 학술 동향

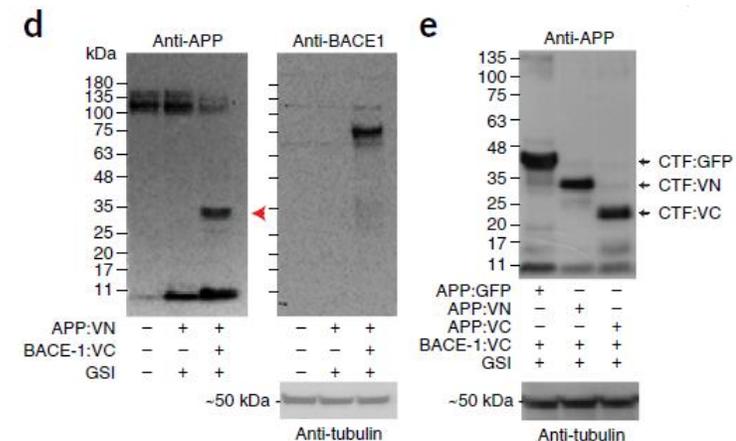
1. APP와 BACE-1 근접의 시각화를 통한 아밀로이드 생성경로 통찰력 제공



OptiCAB: an assay to detect APP-BACE-1 interactions in situ

(a) The principle: APP and BACE-1 are tagged to complementary (VN- or VC-) fragments of VFP. Interaction of APP with BACE-1 leads to reconstitution of VFP fluorescence. Cloning strategies on right; numbers denote amino acid residues and light gray box represents the transmembrane domain

(b) Hippocampal neurons were cotransfected with APP:VN and BACE-1:VC, and time course of complementation was evaluated. Time after transfection (in hours) shown on upper right; intensities quantified below (N = 7 neurons). Note the gradual increase in somatic and neuritic fluorescence over time



01. 국내외 뇌 연구 학술 동향

2. “수면제 졸피뎀, 뇌졸중 회복 촉진” 미국 스탠퍼드의대 연구팀, 출처 : 데일리메디

- 수면유도제 졸피뎀(zolpidem)이 뇌졸중 회복을 촉진시킨다는 연구결과가 나왔다
- 미국 스탠퍼드대학 의과대학 신경외과 전문의 개리 스타인버그 박사는 졸피뎀이 뇌졸중으로 손상된 뇌 회로의 재생을 촉진시키는 의외의 효과가 있다는 연구결과를 발표했다고 영국의 텔레그래프와 선데이 익스프레스 인터넷판이 19일 보도했다
- 그러나 이는 쥐 실험을 통해 밝혀진 것이며 앞으로 다른 동물을 대상으로 실험을 포함, 추가적인 연구가 필요하다고 스타인버그 박사는 밝혔다
- 그는 뇌졸중을 유발시킨 쥐들을 두 그룹으로 나누어 한 그룹에만 뇌졸중 발생 3일 후 졸피뎀을 투여했다.
- 그 결과 졸피뎀이 투여되지 않은 쥐들에 비해 훨씬 빠른 회복을 보였다
- 이 쥐들은 졸피뎀이 투여된 지 불과 며칠만에 발에 붙여놓은 끈적끈적한 패치를 제거하는 데 성공했다
- 그러나 졸피뎀이 투여되지 않은 쥐들은 약 한 달이 지나서야 끈적거리는 패치를 다리에서 풀어낼 수 있었다
- 졸피뎀은 신경전달물질 가바(GABA)가 뇌세포체의 연결부인 시냅스를 통해 신호를 전달하는 활동을 촉진시킴으로써 이러한 효과를 가져오는 것으로 생각된다고 스타인버그 박사는 설명했다

01. 국내외 뇌 연구 학술 동향

2. "수면제 졸피뎀, 뇌졸중 회복 촉진" (계속)

- 수면을 유도하는 데 필요한 용량보다 훨씬 적은 용량의 투여로도 이러한 효과가 나타났다고 그는 강조했다
- 졸피뎀은 미국식품의약국(FDA)의 승인을 받은 수면유도제로 불면증 치료에 널리 처방되고 있다
- 쥐는 사람과는 달리 뇌졸중으로 손상된 뇌기능이 언젠가는 거의 다 회복되기 때문에 앞으로 다른 동물 모델을 대상으로 실험을 진행할 계획이라고 스타인버그 박사는 밝혔다
- 졸피뎀을 언제, 얼마만큼 투여할 것인지도 사람을 대상으로 한 임상시험에 앞서 해결되어야 할 문제라고 그는 지적했다
- 뇌졸중은 뇌혈관이 막혀 혈액공급이 끊기면서 발생하며 이로 인한 뇌조직 손상은 대부분 첫 몇 시간 안에 나타난다
- 며칠이 지나면 뇌는 손상된 기능 회복을 위해 서서히 신경회로를 재구성하기 시작한다. 이 작업은 3~6개월이면 마무리된다
- 그러나 이러한 회복과정을 개선할 수 있는 약물 치료법은 아직 없다. 물리치료가 도움이 되지만 그 효과는 제한적이다
- 이 연구결과는 뇌과학 전문지 '뇌'(Brain) 온라인판에 실렸다

01. 국내외 뇌 연구 학술 동향

3. 치매 원인 단백질 섬유 형성·분자 구조 제어 성공 성균관대 엄길호 교수, "새로운 질병 치료 기여할 것", 출처 : E-헬스통신

- 국내 연구진이 마이크로파를 이용, 치매 등 퇴행성 신경계 질환의 원인이 되는 단백질 섬유의 형성과 분자 구조를 제어하는 데 성공했다
- 미래창조과학부는 최근 성균관대 엄길호 교수, 권태윤 연구교수, 울산과학기술원 이창영 교수 공동연구팀이 알츠하이머, 파킨슨병 등 퇴행성 뇌신경계 질환의 원인으로 알려진 아밀로이드 섬유의 형성과 분자구조를 제어하는 데 성공했다고 22일 밝혔다
- 아밀로이드는 단백질이나 펩타이드 사슬이 비정상적으로 뭉쳐 생긴 섬유로 알츠하이머병, 파킨슨병 등 퇴행성 뇌신경계 질환의 원인으로 알려졌다
- 특히 아밀로이드 섬유 분자구조의 다양성은 세포 독성 등의 생물학적 기능에 중요한 역할을 하고 있지만 아직 그 구조와 형성 메커니즘은 완전하게 규명되지 않았다
- 최근 활발히 진행되는 생체친화 생체소재(생체 내에서 면역 반응을 일으키지 않으면서 생체 분자의 특성을 모사한 소재) 개발에도 단백질 섬유의 분자구조 제어 기술이 필수적이거나 이런 이유로 개발에 어려움을 겪고 있다
- 연구팀은 주파수가 높은 전자파인 마이크로파를 펄스형태로 만들어 아밀로이드 섬유에 쬐이면 펄스의 조건에 따라 아밀로이드 단백질 섬유의 길이와 나선형 구조가 달라지는 것을 확인했다. 그 원인이 아밀로이드 섬유의 정전기적 특성에 있다는 것 또한 밝혀냈다
- 마이크로 펄스가 전달한 열에너지가 아밀로이드 섬유 표면 전하(물질이 가진 전기의 양)의 특성을 변화시켜 다양한 모양으로 자라게 한다는 것이다. 특히 열에너지는 아밀로이드 섬유의 두께 변화와 크게 연관이 있었다

01. 국내외 뇌 연구 학술 동향

3. 치매 원인 단백질 섬유 형성·분자 구조 제어 성공 (계속)

- 이 연구 결과는 아밀로이드 섬유의 분자구조의 다양성이 열에너지 상태에 의해 결정된다는 것을 보여준다. 이는 퇴행성 뇌신경계 질환 및 당뇨병 등의 발병 원인이 되는 아밀로이드 섬유의 형성 메커니즘을 간접적으로 제시한 것으로 볼 수 있다
- 또 생체소재 섬유의 분자구조 제어에 대한 새로운 패러다임을 제시해 단백질 기반 생체친화 생체소재 개발에 매우 중요한 설계 기법으로도 활용될 수 있다
- 엄길호 교수는 "이번 연구는 질병 발병의 원인이 되는 아밀로이드 섬유의 분자구조 다양성 형성 메커니즘을 이해하는데 매우 중요하다"고 의의를 설명하고 "앞으로 연구를 통해 아밀로이드 섬유의 형성을 지연시키는 메커니즘을 제시하면 질병 치료에 기여할 것으로 기대된다"고 말했다
- 한편 이 연구는 미래창조과학부와 한국연구재단이 지원하는 기초연구사업으로 수행됐으며 연구 결과는 최근 공학 분야의 권위 있는 학술지인 '사이언티픽 리포트(Scientific Reports)'에 게재됐다

01. 국내외 뇌 연구 학술 동향

4. 국내연구진, 알츠하이머 원인단백질 작동원리 첫 규명 미래부, KAIST 바이오 및 뇌공학과 최명철 교수 등, 출처 : 의학신문

- 국내 연구진이 알츠하이머병의 원인단백질의 작동원리를 최초로 규명, 뇌 질환 연구의 새로운 전기가 마련됐다
- 19일 미래창조과학부와 한국연구재단에 따르면 한국과학기술원(KAIST) 바이오 및 뇌공학과 최명철 교수 등은 타우(tau) 단백질이 미세소관 사이의 힘을 조절하는 작동원리를 세계 최초로 규명했다
- 알츠하이머병의 원인단백질로 알려진 타우(tau)는 미세소관을 결합시키고 붕괴를 막아 신경세포의 안정성을 유지하는 단백질이다. 알츠하이머병은 타우가 분리된 미세소관의 구조적 안정성이 저하, 신경세포에서의 신호전달이 제대로 이루어지지 않아 생기는 대표적 뇌신경 질환이다
- 연구진은 소의 신경세포에서 정제한 튜불린으로 성장시킨 미세소관을 폴리에틸렌글리콜에 담아 폴리에틸렌글리콜의 농도를 조절하면서 다양한 세포 물질로 차 있는 세포의 복잡도(crowding) 환경과 비슷하게 만들었다
- 튜불린(tubulin)은 미세소관을 만드는 기초 단위의 단백질. 튜불린이 모여 프로토티라멘트(protofilament)를 형성하고 이것이 모여 튜브구조의 미세소관을 만든다
- 폴리에틸렌글리콜의 농도를 높일수록 미세소관에 가해지는 힘의 크기가 커진다. 이 힘이 임계값을 넘어서면 미세소관 구조가 변형되기 시작한다. 하지만 타우 단백질이 결합할 경우 미세소관의 변형이 감소하는데 특히 프로젝션 영역의 길이가 긴 타우 단백질의 경우 미세소관의 변형이 완전히 사라짐을 가속기 X-선 산란장치를 통해 확인했다
- 지금까지 그 기능이 베일에 싸여 있던 타우 단백질의 프로젝션 영역이 미세소관 사이에 작용하는 힘을 완충하는 범퍼 역할을 함으로써 안정성을 유지하는 조절 장치의 역할을 한다는 사실을 세계 최초로 밝혔다

01. 국내외 뇌 연구 학술 동향

4. 국내연구진, 알츠하이머 원인단백질 작동원리 첫 규명 (계속)

- 향후 타우 단백질과 미세소관 사이의 구조적 상호작용에 대한 지속적인 연구를 통해 알 및 알츠하이머, 파킨슨병 등 뇌질환을 극복하는 결정적인 열쇠를 찾는 데 기여할 것으로 전망된다
- 최명철 교수는 "지금까지 그 기능이 베일에 싸여있던 타우의 '프로젝션(projection) 영역'이 사실은 미세소관의 안정성을 유지하는 조절 장치의 역할을 한다는 새로운 발견으로, 뇌질환 연구의 새로운 전기를 마련했다"고 밝혔다
- 한편 이번 연구는 미래부와 한국연구재단이 지원하는 소규모탐색연구지원사업(SGER: Small Grant for Exploratory Research)을 통해 수행됐으며, 연구결과는 권위 있는 학술지 미국국립과학원회보(PNAS) 11월5일자 온라인 판에 실렸다
- ◇ 마이크로튜블(Microtubule) = 마이크로튜블(microtubule)은 지름이 25 나노미터 (1나노미터는 머리카락 굵기의 10만분의 1)인 단백질 나노튜브로써, 세포분열(Cell division), 세포속 물질수송(Intra-cellular trafficking), 세포뼈대(Cytoskeleton)의 역할을 담당한다
- ◇ 타우(Tau)= 타우 단백질은 마이크로튜블결합단백질(Microtubule-associated-protein)의 일종으로 주로 신경세포 뉴런(Neuron)에서 액손(axon)에 분포한다. 마이크로튜블의 동역학(dynamics)과 안정성(stabilization) 제어에 관여한다고 알려져 있다. 알츠하이머와 파킨슨병이 타우의 기능 결함에 기인하다고 보고됐다
- ◇ 가속기 X-선 산란(Synchrotron X-ray scattering)장치= 전자를 빛의 속도에 가깝게 가속시켜 발생하는 강력한 X-선을 이용해 서브나노미터의 정확도로 물질의 구조를 측정하는 장치이다
- ◇ 폴리에틸렌글리콜(polyethyleneglycol) = 물에 잘 녹는 친수성, 생적합성, 생분해성 고분자

01. 국내외 뇌 연구 학술 동향

5. 부정맥약, 알츠하이머 치매에 효과 쥐실험서 뇌 신경세포 사멸 억제...이상행동도 개선, 출처 : 의학신문

日 연구팀, 치매 진행억제 세계 첫 치료제 기대

- 부정맥 등 치료에 사용되는 약물이 알츠하이머형 치매의 원인인 뇌 신경세포의 사멸을 억제하는 것으로 밝혀졌다
- 일본 국립장수의료연구센터를 비롯한 연구팀은 쥐 실험을 통해 뇌의 신경세포 사멸을 억제하는 효과를 확인하고, 치매 치료제 개발에 활용할 가능성이 있는 연구성과로서 주목하고 있다고 발표했다. 연구성과는 영국 과학잡지 '네이처 커뮤니케이션즈'에 게재됐다
- 알츠하이머형 치매는 뇌의 신경세포에 존재하는 단백질인 '타우'가 모여 '신경원섬유변화'를 일으키고 신경세포가 사멸하면서 발병하는 것으로 알려져 있다
- 연구팀은 타우의 응집을 저해하는 화합물을 조사하던 중 맥박이 느려지는 서맥 및 기관지 천식 치료에 사용되는 '이소프로테레놀'에 주목했다
- 이 약물을 3개월간 쥐에 투여한 결과 타우의 응집이 저해되고 신경세포 사멸을 억제하는 효과가 있었다. 신경활동 저하 및 이상행동에 대해서도 개선효과를 나타냈다
- 연구팀은 "앞으로 심장에 부담을 주지 않는 등 부작용을 극복하고 사람을 대상으로 이 약물에 대한 효과를 확인할 수 있다면 치매의 진행을 늦추는 것이 아닌, 억제하는 세계 첫 치료제가 될 수 있을 것으로 기대하고 있다"고 설명했다

02. 과학 기술 정책 및 산업 동향

1. 주요 신경계질환에서의 줄기세포를 이용한 치료제개발에 대한 동향보고서 출처 : BRIC

목차

1. 서론
2. 본론
 - 2.1 퇴행성신경질환 치료를 위한 줄기세포치료제 개발
 - 2.1.1 hPSC (human pluripotent stem cell)을 이용한 치료제 개발
 - 2.1.2 ADSC (adipose-derived stem cell)을 이용한 치료제 개발
 - 2.1.3 줄기세포의 이식률 개선
 - 2.2 AD (Alzheimer's Disease) 줄기세포 치료제 개발
 - 2.2.1 AD치료를 위한 이식용 줄기세포근원 (stem cell source)과 고려할 점
 - 2.3 PD (Parkinson's Disease) 줄기세포 치료제 개발
 - 2.3.1 PD치료를 위한 이식용 줄기세포근원 (stem cell source)
 - 2.4 HD (Huntington's Disease) 줄기세포 치료제 개발
3. 결론
4. 참고문헌

출처 : <http://www.ibric.org/myboard/read.php?Board=report&id=2445&Page=1>

BRIC

BRIC View 2015-T19

BRIC View 동향리포트

주요 신경계질환에서의 줄기세포를 이용한 치료제개발에 대한 동향 보고서

신 주 현

JW 중외제약 C&C신약연구소

E-mail: kchai@kaist.ac.kr

요약문

알츠하이머병, 파킨슨병, 헌팅턴병을 포함한 퇴행성 신경질환은 뇌의 뉴런과 신경교세포의 손실로 인해 발생한다. 뉴런과 신경교세포는 ESC (embryonic stem cell), MSC (mesenchymal stem cell), NSC (neural stem cell) 등의 줄기세포에 의해서 생성될 수 있으며, 최근 새로운 다능성 줄기세포인 iPSC (induced pluripotent stem cell)의 등장으로 개인맞춤형 치료제의 새로운 분야가 시작되었다. 혁신적인 기술들이 개발되어서, 다양한 근원으로부터 다양한 종류의 줄기세포를 얻을 수 있게 되었고, 이렇게 얻은 줄기세포를 특정 타입의 세포로 분화시킬 수 있게 되었다. 임상에 적용하기 위해서는 세포의 생존율을 높이고, 면역거부반응을 줄이고, 줄기세포를 환자에게 효과적으로 주입할 방법의 개발 등의 해결해야 될 문제점들이 있지만, 환자 자신에게서 유래된 iPSC나 MSC를 이용하면, 이러한 문제점의 해결에 도움이 될 것이다. 비록 임상에 적용하기 위해서는 추후 더 많은 연구가 필요하지만, 줄기세포기반 치료법의 발달로 인해, 퇴행성 신경질환도 가까운 미래에는 정복 가능한 질병이 될 것이다.

Key Words: stem cell therapy (줄기세포치료), neurodegeneration (신경퇴화), Alzheimer's disease (알츠하이머병), Parkinson's disease (파킨슨병), Huntington's disease (헌팅턴병)

02. 과학 기술 정책 및 산업 동향

2. 뇌경색 후유증 치료 세포의약품 美 임상 출처 : 의학신문

다이닛폰·산바이오 'SB623' 내년 1월 중 환자 투여 예정

- 다이닛폰스미토모제약과 산바이오(SanBio)는 뇌경색 후 마비 등 후유증을 치료하는 세포의약품 후보물질 'SB623'의 임상시험을 미국에서 공동으로 착수한다고 발표했다
- 양사는 안전성과 유효성을 검토하는 제Ⅱb상 임상시험(ACTIsSIMA Trial : Allogeneic Cell Therapy for Ischemic Stroke to Improve Motor Abilities)의 대상자 모집에 착수했으며, 내년 1월 중에 환자에 투여할 예정이라고 발표했다
- SB623은 뇌경색 세포치료제로는 처음으로 FDA로부터 임상시험 실시를 승인받은 세포의약품으로, 건강한 사람으로부터 채취한 골수액을 가공·배양해 제작된 타가 유래 간엽계 줄기세포이다
- 신경조직에 투여하면 뇌의 신경재생능력을 유발함에 따라 손상된 신경세포 재생을 촉진시키는 효과를 기대할 수 있다. 산바이오가 단독으로 실시한 I/Ⅱa상 임상시험에서는 허혈성 뇌경색 후 운동기능도 개선된 것으로 확인됐다
- 다이닛폰스미토모는 지난해 9월 산바이오로부터 북미지역 공동개발 및 독점판매에 관한 라이선스계약을 체결하고, Ⅱb상 임상을 준비해 왔다
- 이번 임상시험에서는 미국의 약 60개 시설에서 만성기 뇌경색 환자 156명을 대상으로 안전성 및 유효성을 검토하기로 했다
- 뇌경색은 해마다 미국에서만 약 80만명이 발병하고 이 가운데 87%는 뇌에 산소를 공급하는 혈관이 막힘에 따라 발병하는 허혈성뇌경색. 특히 미국에서는 뇌경색이 신체 후유증을 남기는 주요요인이다. 일반적으로 급성기 뇌경색 치료법에서는 뇌경색 후 6개월을 지나면 개선효과가 뚜렷하지 않은 것으로 알려져 있다



감사합니다