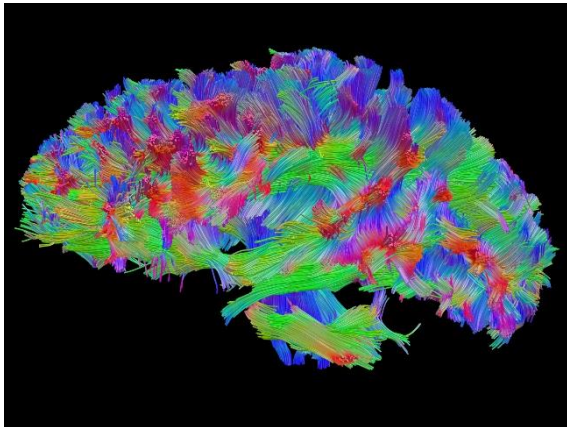


주간 뇌 연구 동향

2016-03-18



한국뇌연구원
뇌연구정책센터

01. 국내외 뇌 연구 학술 동향

1. 초기 알츠하이머 병 쥐 모델에서 엔그램 세포 활성화를 통한 기억 복원

Memory retrieval by activating engram cells in mouse models of early Alzheimer's disease

Dheeraj S. Roy¹, Autumn Arons^{1,2}, Teryn I. Mitchell¹, Michele Pignatelli¹, Tomás J. Ryan^{1,2} & Susumu Tonegawa^{1,2}

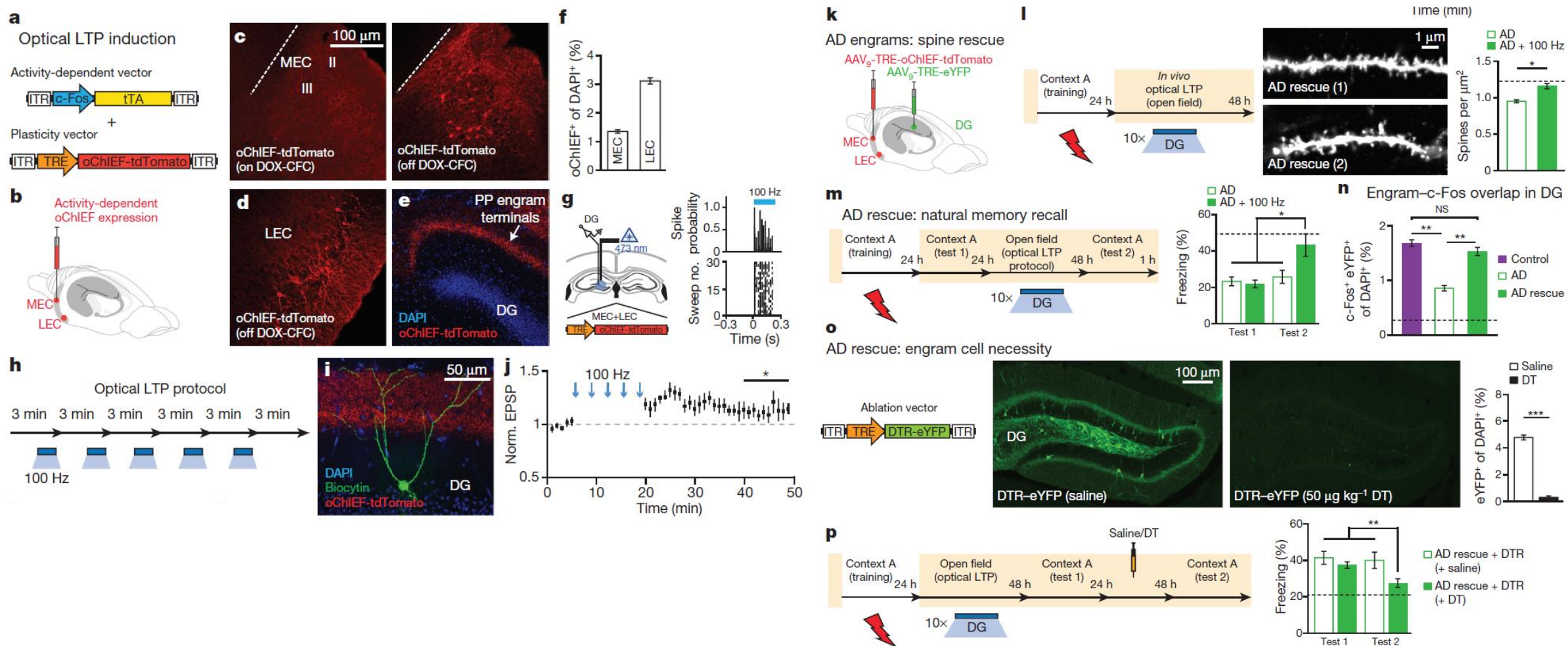
NATURE
16 MARCH 2016

- 알츠하이머 병(AD)은 진행성의 기억 상실과 인지 기능 장애를 특징으로 하는 퇴행성 신경 질환임. AD 초기 단계에서 기억 상실은 주로 일화 기억(episodic memory)에 제한적이며, 따라서 해마가 이 병의 표적이 되는 중요한 영역임. 그러나 AD의 초기 단계에서 관찰되는 기억 상실증이 인코딩이나 에피소드 정보 통합의 중단 때문인지 혹은 저장된 기억 정보의 복원과정 손상에 의한 것인지는 불확실함
- 미국 MIT Susumu Tonegawa 박사 연구팀은 초기 AD 쥐 모델에서 쥐들이 자연스러운 기억 회상 단서가 주어지는 장기 기억 테스트에서 기억 장애를 보이지만, 해마의 기억 엔그램 세포의 직접적인 광유전적 활성화를 통해 기억을 복원시킬 수 있음을 확인하고, 이는 기억상실이 기억 저장 장애라기 보다 오히려 기억 복원 과정 장애임을 보여줌. 아밀로이드 플라크가 침착하기 전, AD 쥐 모델에서의 기억 상실은 연령 의존적이었으며, 이는 해마 치아 이랑 엔그램 세포의 점진적인 가시돌기 밀도 감소와 상관 관계가 있음이 확인됨. 치아 이랑의 엔그램 세포의 관통 경로 시냅스(perforant path synapse)에서 광유전적 유도를 통한 장기 강화(long-term potentiation)는 가시돌기 밀도와 장기 기억 모두를 회복시켰으며, 또한 회복된 가시돌기 밀도를 포함하는 치아 이랑의 엔그램 세포의 제거는 장기 기억의 회복을 막음. 따라서, AD 초기 단계에서 엔그램 세포 가시돌기 밀도의 선택적 복원이 기억 상실을 치료하기 위한 효과적인 전략이 될 수 있음을 보여줌

01. 국내외 뇌 연구 학술 동향

1. 초기 알츠하이머 병 쥐 모델에서 엔그램 세포 활성화를 통한 기억 복원 (계속)

- Reversal of engram-specific spine deficits rescues memory in early AD mice



01. 국내외 뇌 연구 학술 동향

2. 시상하부 뇌실주위핵(PVN) 신경세포에서 OGT 제어를 통한 섭식행동 조절

The nutrient sensor OGT in PVN neurons regulates feeding

Olof Lagerlöf,^{1,2} Julia E. Slocomb,³ Ingie Hong,¹ Yeka Aponte,^{1,4} Seth Blackshaw,¹ Gerald W. Hart,² Richard L. Hagan^{1*}

SCIENCE
18 MARCH 2016

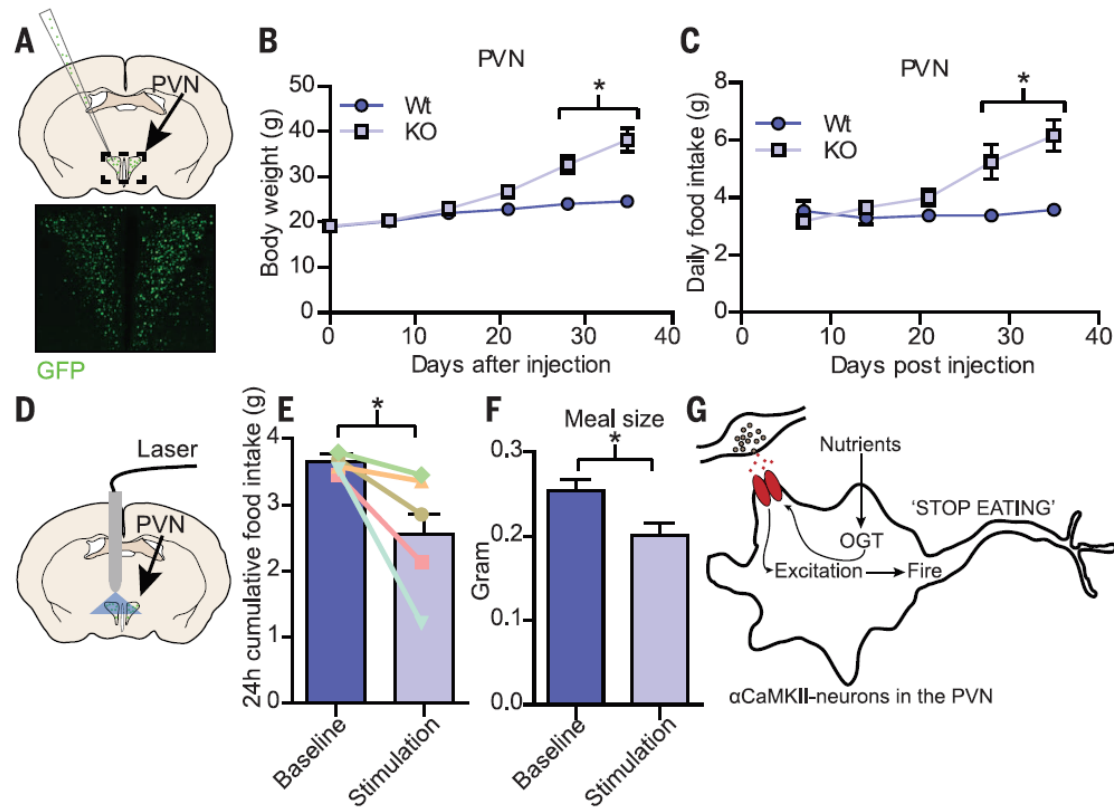
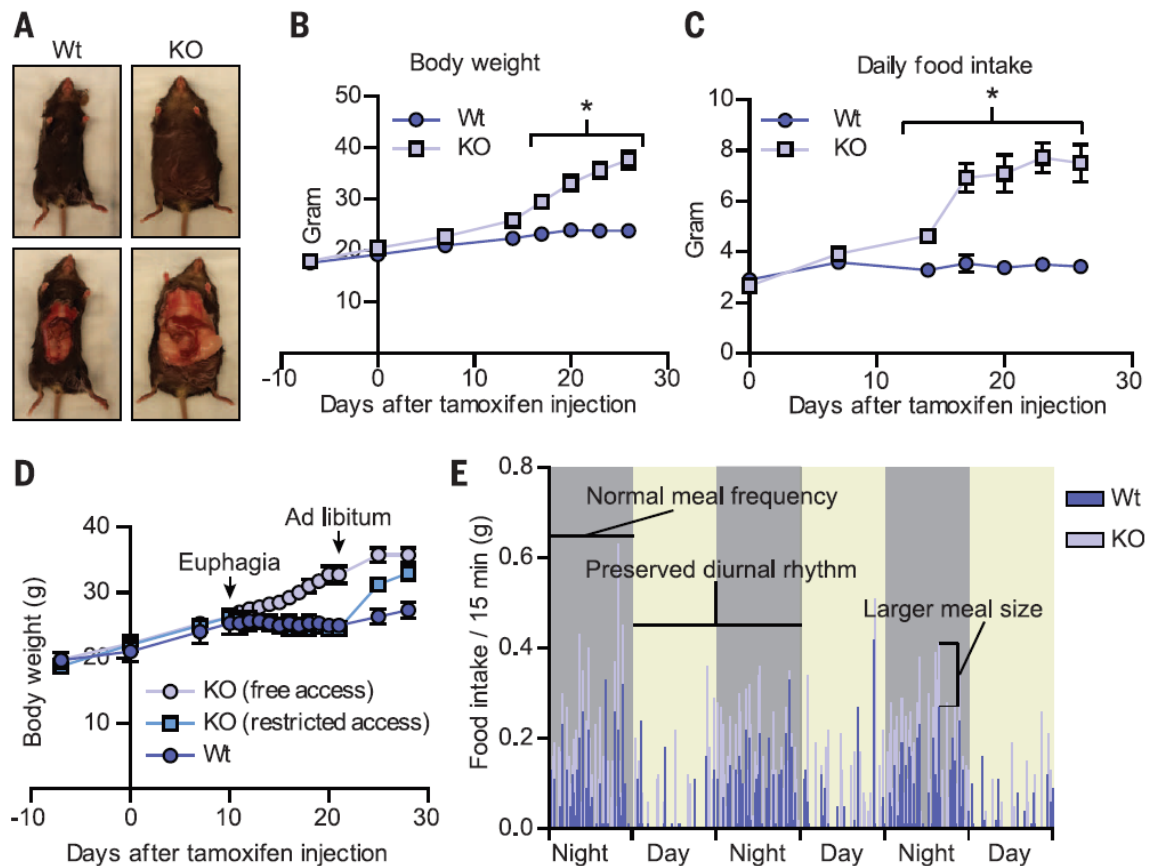
- 에너지 항상성 유지는 생물의 생존과 건강을 위해 매우 중요함. 뇌는 식이 인자(dietary factor)와 말초 장기(peripheral organ)로 부터 얻는 대사 신호에 반응하여 섭식을 조절하지만 뇌가 어떻게 이 신호를 해석하는지에 대해서는 아직 명확하지 않음. OGT(O-GlcNAc transferase)는 O-GlcNAc에 의한 단백질들의 번역 후 변형과정(posttranslational modification)을 촉매하고, 영양 수준(nutrient access)에 의해 조절됨
- 미국 존스홉킨스 대학 Richard L. Hagan 박사 연구팀은 성인 쥐에서 aCaMKII 양성 신경 세포(aCaMKII-positive neuron)에서 OGT (급성) 제거 시 과식(overeating)을 시작으로 하여 비만(obesity)의 원인이 됨을 보여줌
- 연구팀은 식욕 항진(hyperphagia)이 시상 하부의 뇌실주위핵(paraventricular nucleus, PVN)으로부터 유도되며, OGT의 손실은 포만감 장애와 연관이 있는 것을 확인함. 이러한 연구결과는 섭식행동(feeding behavior)을 제어하는 중요한 분자 메커니즘으로써 PVN의 aCaMKII 신경세포에서의 O-GlcNAcylation을 규명함

01. 국내외 뇌 연구 학술 동향

2. 시상하부 뇌실주위핵(PVN) 신경세포에서 OGT 제어를 통한 섭식행동 조절 (계속)

- Acute deletion of OGT in aCaMKII-positive neurons causes hyperphagia-dependent obesity

- OGT regulates feeding behavior in aCaMKII neurons of the PVN



01. 국내외 뇌 연구 학술 동향

3. 뇌백질 관련 뇌인지 발달장애 기전 첫 규명 출처 : 메디칼트리뷴

- 다운증후군 등 뇌인지 발달장애 환자의 뇌발달 및 기능 저하에 뇌백질이 관련한다는 메커니즘을 국내 연구진이 처음으로 규명했다
- 중앙대 생명과학과 강효정 교수팀은 다운증후군 환자의 뇌발달 과정을 태아에서 성인(40세)에 이르는 뇌발달 과정의 비교 분석 결과를 **Neuron**에 발표했다.
- 다운증후군은 21번 염색체 하나가 추가로 복제되어 발생하는 유전질환으로, 정상인에 비해 발달상에 지연이 나타난다.
- 특히 뇌발달과 관련하여 지적 능력에 문제가 있는 것으로 알려져 있다
- 연구에 따르면 환자 뇌조직에서 추출한 전사체의 유전자발현 네트워크 분석 결과, 다운증후군 환자의 뇌 발달 과정에서 신경교세포의 일종인 올리고엔드로사이트(oligodendrocyte)의 세포 분화가 정상인 보다 지연되는 것으로 나타났다
- 이로 인해 뇌신경세포들 간 정보 전달에 중요한 역할을 하는 미엘린(myelin) 형성이 감소되는 것으로 확인됐다
- 지금까지는 다운증후군을 포함한 지적장애를 나타내는 발달 질환에서 뇌의 백질의 기능적 관련성만 제시돼 왔다
- 강 교수는 "이번 결과로 다운증후군의 염색체 변이를 이용한 동물모델에서 연구진의 가설을 증명하는 결과과 확인된 만큼 다운증후군과 같은 뇌인지 발달 장애 연구 및 치료에 중요한 단서를 제공했다는 점에서 의의가 있다"고 밝혔다

01. 국내외 뇌 연구 학술 동향

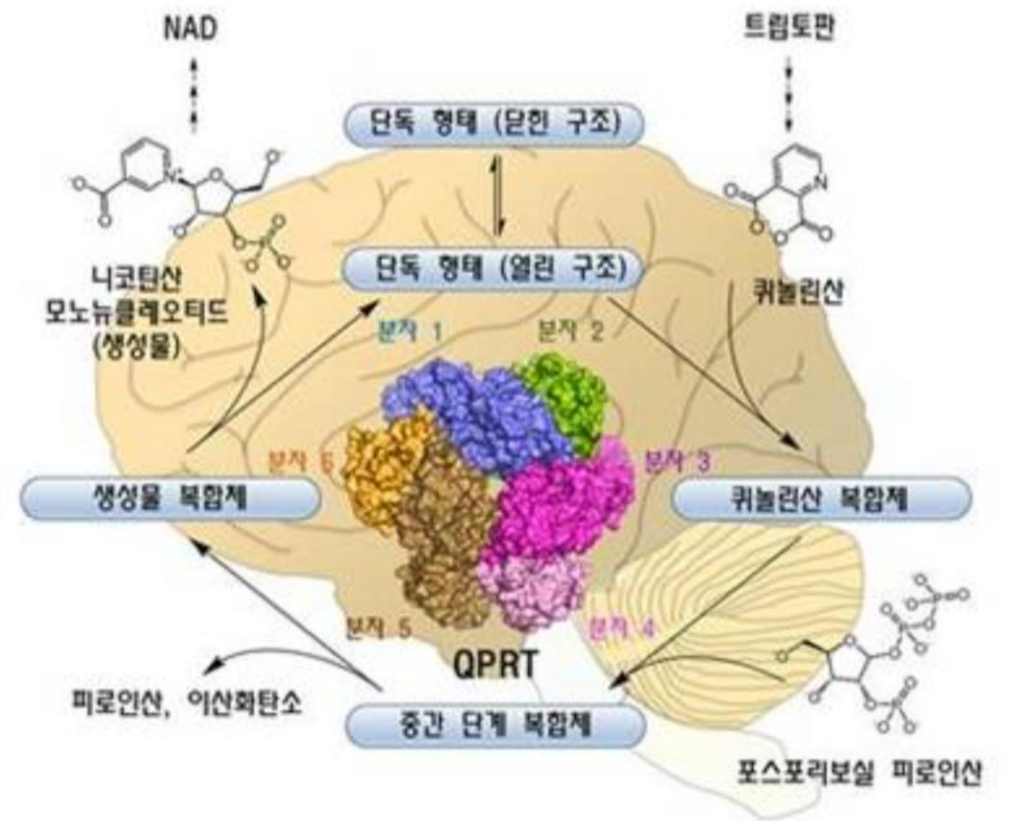
4. 조현병과 밀접한 유전자 SETD1A 규명 출처 : 메디칼트리뷴

- 정신분열증 및 발달장애를 유발하는 유전자가 규명됐다
- 영국 웰컴트러스트생어연구소 제프 바레트(Jeff Barrett) 박사는 SETD1A라는 유전자 손상이 정신분열증과 밀접하게 관련한다고 Nature Neuroscience에 발표했다
- 박사는 정신분열증환자 4,264명과 대조군 9,343명의 전체 유전자 서열을 분석했다
- 그 결과, SETD1A라는 유전자가 손상되면 정신분열증 위험이 증가한다는 사실을 발견했다
- SETD1A 유전자 손상은 매우 드물지만 일단 손상되면 정신분열증 위험이 최대 35배 높아지는 것으로 나타났다
- 심각한 정신발달 장애가 있는 4,281명의 어린이를 대상으로 한 연구에서도 SETD1A 유전자가 손상된 환아가 발견되기도 했다
- 바레트 박사는 "조현병의 명확한 원인은 여전히 밝혀지지 않았지만 SETD1A 유전자가 조현병 및 관련 발달에도 밀접한 관련이 있음을 밝혀냈다"고 전했다

01. 국내외 뇌 연구 학술 동향

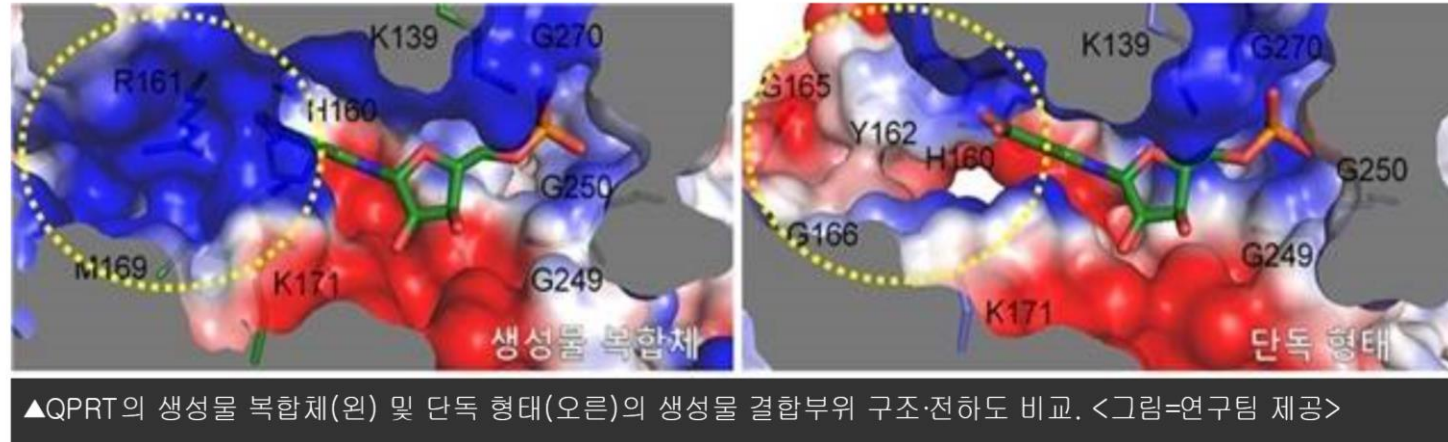
5. 원인 '퀴놀린산' 전이효소 작동원리 첫 규명 엄수현 GIST 교수 "신경퇴행성 질환·뇌종양 치료제 개발에 기대", 출처 : 대덕넷

- 국내 연구팀이 항암제와 신경퇴행성 질환 치료제 개발에 필요한 전이효소의 구조와 퀴놀린산 처리의 작용 메커니즘을 세계 최초로 규명했다
- GIST(광주과학기술원·총장 문승현) 엄수현 생명과학부·화학과 교수 연구팀이 에너지 생산 효율을 극대화하는 체내 조효소인 '니코틴아미드 아데닌 디뉴클레오티드'(NAD)를 합성하는 '퀴놀린산 포스포리보스 전이효소'(QPRT)의 고해상도 3차원 구조와 기능을 처음으로 규명했다고 16일 밝혔다
- NAD는 세포 호흡 과정 중 산화적 인산화를 매개해 에너지 생산 효율을 극대화하는 조효소다. QPRT는 퀴놀린산에 포스포리보스를 결합해 NAD의 생합성 전구체인 니코틴산 모노뉴클레오티드를 생성하는 효소를 뜻한다
- 퀴놀린산은 신경 독소로 작용하며, 신경계에 과다하게 축적되면 다양한 신경퇴행성 질환과 신경교종을 유발한다
- 이런 이유로 학계에서는 전이 반응을 통해 신경계 내 퀴놀린산을 다른 물질로 바꾸는 QPRT의 기능을 연구해 퀴놀린산의 신경계 내 축적을 방지하는 원리를 밝히고 있다. 하지만 아직 QPRT의 효소반응 각 단계별 3차원 구조가 밝혀지지 않아 QPRT의 작용 원리를 파악하지 못하고 있다



01. 국내외 뇌 연구 학술 동향

5. 원인 '퀴놀린산' 전이효소 작동원리 첫 규명 (계속)



- 연구팀은 X-선 결정학 기법을 이용해 인간 QPRT의 효소반응 단계별 고해상도 3차원 구조를 규명하고, QPRT가 6량체로 존재함으로써 효소의 반응이 진행되는 동안 활성부위가 열린 형태로부터 닫힌 형태로 광범위한 구조적 변화가 일어난다는 사실을 확인했다
- 현재까지는 모든 종의 QPRT에서 닫힌 구조만이 보고됐지만, 연구팀이 인간 QPRT의 열린 구조를 최초로 규명한 것이다. 또 효소반응 단계별 구조를 규명함으로써 QPRT의 효소 작용 원리를 밝혔다
- 아울러 원핵생물의 QPRT는 2량체로 활성을 갖지만, 인간을 포함한 진핵생물의 QPRT는 6량체로 존재하는데 그 이유는 알려지지 않았다. 연구팀은 생화학·생물리화학 연구를 통해 2량체보다 6량체를 형성함으로써 안정성·효소활성 등이 비약적으로 향상되는 방향으로 진화됐다는 사실을 찾아냈다
- 엄수현 교수는 "QPRT에 의해 신경독소 퀴놀린산이 뇌 안에서 일정량을 유지하는 원리를 처음으로 밝혔다"이라며 "알츠하이머병, 간질 등 다양한 신경퇴행성 질환, 뇌종양 치료제 개발에 기여할 것"이라고 말했다
- 한편, 연구성과는 세계적 학술지 네이처 자매지인 '사이언티픽 리포트'(Scientific Reports)에 1월 25일 게재됐다

02. 과학 기술 정책 및 산업 동향

1. 알츠하이머 신약 다수 '출격대기' 솔라네주맵, 아두카누맵 등 3상 후보 '준비', 출처 : 의학신문

- 그동안 실패가 많았던 알츠하이머 신약 가운데 다수가 개발 말기에 다달아 주목되고 있다고 퍼스트워드 파마가 전했다
- 그 중에서도 현재 가장 주목받는 일라이 릴리의 항체 치료제 솔라네주맵(solanezumab)은 올 4분기에 3상 임상시험 결과가 발표될 예정이다
- 솔라네주맵은 이전 임상시험에서는 실패했으나 특히 효과를 보인 알츠하이머 초기 환자에 대해 개발이 추진되고 있다
- 릴리는 이번에 임상시험의 1차 평가변수를 변경시켜 주목을 끌기도 했다. 즉, 원래 시험 디자인에서 인지와 기능 변화가 1차 평가변수였지만 이제 기능을 2차 평가변수로 변경시킨 것
- 이에 대해 릴리는 특히 알츠하이머 초기에 인지 저하가 기능적 저하보다 앞선다는 새로운 과학적 근거에 따른 변화라며 임상시험의 진행과는 무관하다고 밝혔다
- 아울러 바이오젠 아이덱도 알츠하이머 치료제를 3개나 개발 중으로 주목된다. 그 중에서도 가장 개발이 진행된 것은 베타-아밀로이드를 타겟으로 삼는 단클론 항체 아두카누맵(aducanumab)이 3상 임상 중이다
- 이와 자체적으로 경쟁하는 또 다른 단클론항체 후보로 에자이와 함께 개발 중인 수용성 프로토섬유질 베타-아밀로이드 타겟 BAN2401도 곧 2상 임상시험 결과 발표가 임박해 기대를 모으고 있다
- 뿐만 아니라 바이오젠과 에자이는 저분자 BACE(beta-secretase) 억제제 E2609도 2상 개발 중으로 추후가 주목된다
- 그러나 이 계열에서는 머크(MSD)의 베루베세스태트(verubecestat), 아스트라제네키와 릴리의 AZD3293이 다음 분기에 II/III상 임상시험 결과가 나오는 등 더욱 개발에 앞서 있다. 이밖에도 근래 로슈의 신약후보 갠테너루맵(gantenerumab)과 세레네주맵(crenezumab)도 3상 임상 시험에 진입했다

02. 과학 기술 정책 및 산업 동향

1. 알츠하이머 신약 다수 '출격대기' (계속)

- 이들은 모두 아밀로이드 가설에 기반한 신약 후보이며 이밖에도 타우 통로를 노린 타우알렉스의 타우 응집 억제제 LMTX도 다음 분기에 3상 임상시험 결과가 나올 예정이고, 룬드벡과 오츠카의 5-HT6 수용체 조절제 아이달로피르딘(idalopirdine) 역시 올해 말 3상 결과가 나온다

※ 알츠하이머 개발말기 신약후보 (NCE: 합성신약/ mAb: 단클론항체)

스폰서	신약후보	종류	타겟	개발단계	결과발표
타우알렉스	LMTX	NCE	타우 응집	3상	2016 2Q
룬드벡/오츠카	idalopirdine	NCE	5-HT6 수용체	3상	2016.10
릴리	solanezumab	mAb	수용성 베타-아밀로이드	3상	2016.10
MSD	verubecestat	NCE	BACE	2/3상	2017.7
"	"	"	"	3상	2019.7
로슈	gantenerumab	mAb	섬유원성 N-말단 베타-아밀로이드	3상	2017.7
아스트라/릴리	AZD3293	NCE	BACE	3상	2019.8
"	"	"	"	2/3상	2016 2Q (안전성)
바이오젠	aducanumab	mAb	비수용성 섬유원성 베타-아밀로이드	3상	2020.2
로슈	crenezumab	mAb	올리고머 및 섬유원성 베타-아밀로이드	3상	2020.8
바이오젠/에자이	BAN2401	mAb	수용성 프로섬유 베타-아밀로이드	2상	2016 1Q
"	E2609	NCE	BACE	2상	2016 1Q (안전성)

02. 과학 기술 정책 및 산업 동향

2. "첨단 기술 의한 질병 예측 시대 도래한다" 국내 연구진, 치매·관절 질환 진단 기술 개발, 출처 : 헬스통신

- 첨단 기술 개발에 의해 고령 질환을 손쉽게 진단할 수 있는 시대가 열렸다.
- 17일 의료계에 따르면 국내 연구진에 의해 치매 등 뇌질환과 더불어 관절 질환 등을 진단할 수 있는 기술이 개발됐다
- 포스텍(포항공과대) 화학공학과 오준학 교수팀은 최근 기초과학연구원(IBS) 복잡계자기조립연구단과 공동으로 신경전달 물질인 아세틸콜린을 포집해 뇌질환을 진단할 수 있는 바이오센서를 개발했다
- 아세틸콜린(acetylcholine)은 학습 능력이나 기억력을 활성화 시키는 신경전달 물질로 너무 많으면 파킨슨 병에, 너무 적으면 알츠하이머 병에 걸릴 수 있는 것으로 알려져 있다
- 연구팀은 이 연구에 물에 강한 유기반도체 DDFTTF와 '나노호박'인 쿠커비투릴을 이용했다
- 쿠커비투릴은 가운데에 구멍이 뚫려 있어 다양한 분자나 이온이 들어가고 이런 초분자 물질은 자신에게 꼭 맞는 짝을 찾아 결합하는 특성이 있어 센서 분야에 유용하게 쓰인다
- 반도체 위에 물에 잘 녹지 않도록 한 쿠커비투릴 유도체를 씌운 층을 만들어 아세틸콜린을 선택적으로 감지할 수 있도록 했다
- 이는 기존 효소를 이용한 센서보다 제작 비용은 크게 낮추고 100만배 이상 민감하게 아세틸콜린을 검출해 낼 수 있는 장점이 있다고 연구팀은 설명했다
- 특히 유기반도체는 유연하게 구부러지기 때문에 시계나 팔찌, 목걸이와 같이 착용할 수 있는 웨어러블 형태의 기기로 응용이 가능하다
- 오 교수는 "뇌질환에 관련된 신경전달 물질을 아주 적은 농도에서도 검출해낼 수 있는 바이오센서를 저비용으로 간단하게 제조할 수 있는 기술이다"고 말했다

02. 과학 기술 정책 및 산업 동향

2. "첨단 기술 의한 질병 예측 시대 도래한다" (계속)

- 치매를 치매전단계(경도인지장애)부터 정확하게 알아내는 진단법도 개발돼 적절한 치료는 물론 환자에게도 미래를 대비하는데 큰 도움을 줄 것으로 보인다
- 서울대병원은 최근 원내 신경과 주건·김만호 교수팀이 코 상피세포 내 마이크로RNA-206 (mir-206)의 발현양으로 치매를 진단할 수 있다는 연구결과를 발표했다
- 치매 진단은 의사의 병력청취, 검진, 뇌영상검사 등을 통해 어렵지 않게 할 수 있지만 기억력이 떨어져가는 치매전단계를 확실히 감별하는 것은 현재까지 거의 불가능했다
- 더욱이 치매전단계 환자들은 최초 증상 후 약 10년이 지나야 비로소 치매로 진행하기 때문에 적절한 치료를 받거나 미래에 대비할 계획이 부족하게 된다
- 아울러 치매와는 다르지만 우울증과 같은 기분장애나 만성스트레스에 의한 주의집중력 저하도 치매전단계 환자처럼 기억력이 떨어진다
- 알츠하이머 병 초기에 제일 먼저 나타나는 증상은 냄새를 구별 못하는 것이다
- 이는 냄새를 뇌로 전달하는 후각신경계에 병리변화가 시작되기 때문이다
- 연구팀은 이 사실에 착안해 치매와 치매전단계 환자를 조기 진단할 수 있는 기술을 개발해냈다
- 연구팀은 후각신경말단이 있는 상피조직을 떼어내 정량 PCR(중합효소연쇄반응)을 통해 마이크로RNA-206의 발현양을 검사했다
- 대상은 건강자원자, 우울증환자, 치매전단계, 치매환자 등 4개 그룹이었다
- 치매전단계는 정상인에 비해 7.8배, 치매 환자들은 41.5배의 mir-206 발현양을 보였다
- 반면 우울증 환자들은 기억력이 저하돼 있음에도 mir-206 발현양은 정상인과 같게 나와 치매와는 뚜렷하게 구별됐다

02. 과학 기술 정책 및 산업 동향

2. "첨단 기술 의한 질병 예측 시대 도래한다" (계속)

- 주건 교수는 "이 기술이 상용화되면 치매검진에 드는 엄청난 비용과 시간을 절약할 수 있다"며 "기억력이 떨어지는 환자들도 본인이 치매로 진행될 것인지 여부를 알 수 있게 도와준다"고 말했다
- 무릎 퇴행성관절염 위험도를 평가할 수 있는 프로그램도 개발됐다
- 연세대학교 의과대학 의학공학교실 김덕원 교수팀은 최근 컴퓨터 설문을 통해 한국인의 무릎 골관절염(osteoarthritis, OA) 발병 가능성을 확인할 수 있는 프로그램을 개발했다
- 골관절염은 가장 흔한 관절질환의 하나로 관절의 연골이 약해지거나 닳으면 관절을 이루는 뼈와 인대 등이 손상돼 염증과 통증이 생기는 질환이다
- 지난 2013년 발표된 국민건강영양조사에 따르면 우리나라 50~64세 성인의 5.8%(남자 2.2%, 여자 9.3%), 65세 이상의 24%(남자 9.2%, 여자 34.3%)가 골관절염을 갖고 있는 것으로 조사됐다
- 김덕원 교수는 제5차 국민건강영양조사(2010년)에 참여한 50세 이상 2665명의 데이터를 활용해 무릎 골관절염을 유발하는 7개의 위험인자를 선별한 후 인공 신경망(ANN)을 이용한 자가진단 프로그램 모델을 구축했다
- 그리고 방사선학적 골관절염 중증도를 켈그렌-로렌스 체계(KL: Keelgren-Lawrence grading system)에 따라 0~4단계까지 구분했다
- 김 교수는 이번 모델을 미국 관절염 조사(Osteoarthritis Initiative, 2004)의 45~79세 4796명 데이터에 적용해 정확도를 검증했다
- 프로그램은 7개의 위험인자인 성별과 연령, 키와 몸무게(체질량 지수, BMI), 대학 졸업 유무, 고혈압, 무릎 통증 유무, 청소, 걸레질, 빠른 걸음 등의 하루 활동량을 입력하면 인공 신경망을 이용해 무릎 골관절염 위험도를 바로 확인할 수 있다

02. 과학 기술 정책 및 산업 동향

2. "첨단 기술 의한 질병 예측 시대 도래한다" (계속)

- 예를 들어 대학을 졸업하지 않은 키 155cm, 몸무게 48kg, 무릎 통증이 없는 70세, 고혈압이 있으며 하루 1시간 정도의 활동량을 갖는 여성의 경우 무릎 골관절염 위험도는 6(Risk Score)으로 고위험군(High Risk Group)으로 분류된다
- 0~3은 저위험군이며 4는 경계선상, 5~9는 고위험군이다
- 무릎 골관절염에 걸릴 확률(ANN Knee OA risk)은 58%로 고위험군에 속한다
- 임상이가 진단을 내리는데 도움이 될 수 있도록 무릎 통증이 있는 환자에서 X-ray 영상으로 진단한 위험도(ANN-Symptomatic Risk)도 분류했다
- 사례자의 경우 KL 값이 2로 무릎 골관절염으로 진단됐다
- KL 값이 2 이상이면 골관절염이며, 4는 제일 심한 경우다
- 김 교수는 "통증이 없는 경우에도 고위험군에 속하는 경우가 있어 프로그램을 통해 고위험군으로 분류되면 전문의를 통해 예방과 조기 치료를 받는 것이 좋다"며 "무릎 골관절염 예방을 위해서는 체중을 줄이고 혈압을 낮추며, 무릎의 과도한 사용을 자제하는 것이 좋다"고 말했다
- 한편 이번 프로그램 개발과 관련된 논문은 최근 'PLOS ONE'에 게재됐으며 프로그램은 인터넷(<https://sites.google.com/site/taekeunyoo/oa-risk-calculator>)에서 다운 받아 사용할 수 있다



감사합니다