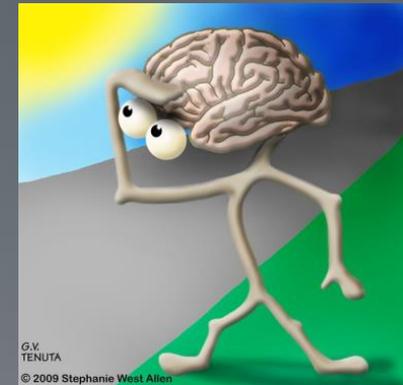

주간 뇌연구 동향

2015-2-20



한국뇌연구원
연구기획팀

01 국내외 뇌 과학 연구 학술 동향

1. 알츠하이머 병의 면역 연관을 보여주는 Epigenomic 신호

Conserved epigenomic signals in mice and humans reveal immune basis of Alzheimer's disease

Elizabetha Gjoneska^{1,2*}, Andreas R. Pfenning^{2,3*}, Hansruedi Mathys¹, Gerald Quon^{2,3}, Anshul Kundaje^{2,3,4}, Li-Huei Tsai^{1,2§} & Manolis Kellis^{2,3§}

NATURE DOI:10.1038/nature14252

- 알츠하이머 병(AD)은 아밀로이드 베타 플라크 축적, 신경 섬유 엉킴, 시냅스와 신경 세포의 손실 및 인지 기능 저하를 특징으로 하는 노화와 관련된 퇴행성 신경 질환임. 여러 유전자들이 AD와 연관되어 있지만, 신경퇴행이 진행되는 동안 염색질 상태 변화에 대해서는 잘 알려져 있지 않음
- 미국 Broad Institute of Harvard-MIT의 Manolis Kellis 박사팀은 유도가능한 AD 신경퇴행성 쥐 모델 해마에서 초기와 후기 병리에서 전사 및 염색질 상태 역동성을 프로파일링함
- 연구팀은 PU.1을 포함 ETS 가족에 속하는 전사인자들의 타깃이 되는 시냅스 가소성 유전자들과 조절 영역들이 하향조절되고, 면역 반응 유전자들과 조절 영역들이 상향조절됨을 발견함
- 쥐에서 증가수준의 증진유전자(enhancer)에 해당하는 인간 영역들은 면역 세포 특이적 증진유전자 그룹과 면역세포 발현 양적 형질 유전자 위치들(immune cell expression quantitative trait loci)이었고, 감소수준의 증진유전자들은 태아-뇌-특이적 유전자 활성을 보여줌을 밝힘. 특히, AD-관련 유전자 변이는 쥐에서 증가수준 증진유전자에 해당하는 상동유전자(orthologue)들에서 풍부하고, AD 경향(predisposition)에서 면역기능이 연관되어 있음을 확인함. 실제로, 증가수준의 증진유전자들은 단백질을 바꾸는 변이들이 부족한 알려진-AD 유전자 위치들과 겹쳐지고, 게놈 전체 중요도에 미치지 못하는 추가적인 유전자 위치들이 연루되어 있음을 보여줌
- 이러한 연구 결과는 신경 퇴행의 메커니즘에 대한 새로운 통찰력을 보여주고, AD 조절 영역의 기능 연구에 유용한 쥐 모델을 확립함

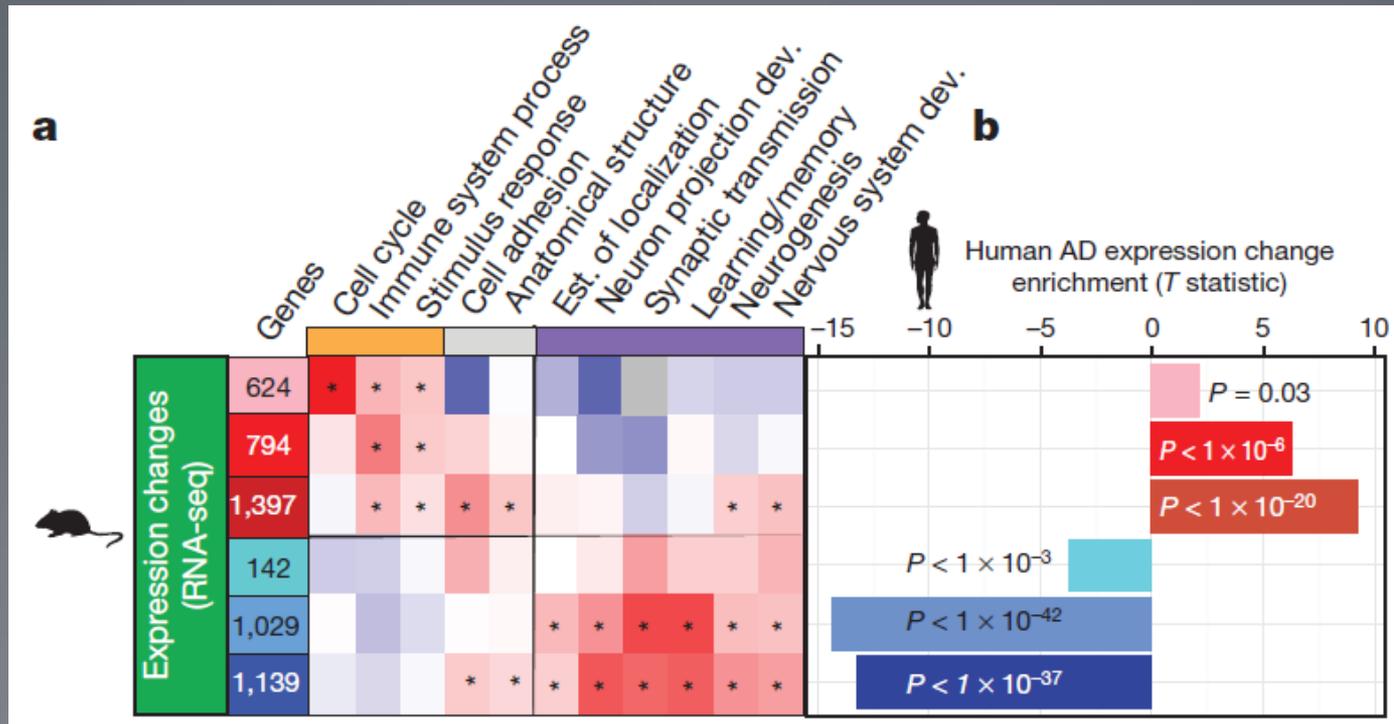
01 국내외 뇌 과학 연구 학술 동향

1. 알츠하이머 병의 면역 연관을 보여주는 Epigenomic 신호

➢ 쥐와 인간 AD 사이에 보존된 유전자 발현 변화들이 면역 및 신경 기능과 연관되어 있음

a, Six distinct temporal classes of differentially expressed genes are denoted; transient (early) increase (pink) or decrease (light blue), consistent increase (red) or decrease (blue), and late (6 week) increase (dark red) or decrease (navy blue). Expression is shown relative to the mean of three replicates at 2-week control (CK) mice. Grey boxes indicate no overlapping genes

b, T-statistic identifying the bias of each differentially regulated class of genes in AD cases relative to controls; negative t denotes lower expression in AD, positive t denotes higher expression in AD



01 국내외 뇌 과학 연구 학술 동향

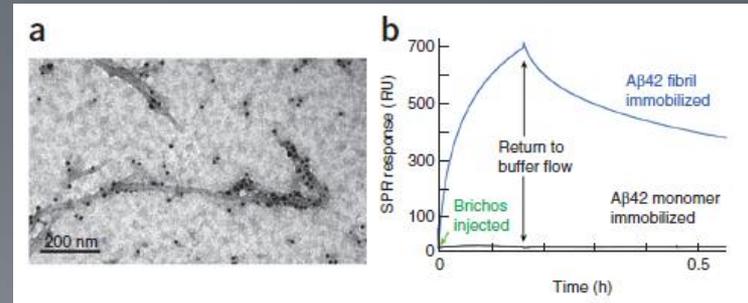
2. 독성 Aβ 올리고머 생성을 억제시키는 분자 샤페론

A molecular chaperone breaks the catalytic cycle that generates toxic Aβ oligomers

Samuel I A Cohen^{1,6}, Paolo Arosio^{1,6}, Jenny Presto^{2,6}, Firoz Roshan Kurudenkandy², Henrik Biverstål², Lisa Dolfe², Christopher Dunning³, Xiaoting Yang³, Birgitta Frohm³, Michele Vendruscolo¹, Jan Johansson^{2,4,5}, Christopher M Dobson¹, André Fisahn², Tuomas P J Knowles¹ & Sara Linse³

NATURE
STRUCTURAL &
MOLECULAR
BIOLOGY
DOI:
10.1038/nsmb.2971

- 알츠하이머 병은 아밀로이드-β 펩티드 (Aβ42) 응집과 관련된 신경 퇴행성 질환임. 최근 연구들은 Aβ42 섬유가 일단 생성되면, 그 표면들이 신경 독성 올리고머 형성을 효과적으로 촉진시킴을 보여줌
- 스웨덴 룬드 대학 Sara Linse 박사 연구팀은 분자 샤페론인 인간 브리코스(Brichos) 도메인이 이러한 촉진 사이클을 특이적으로 억제하여 인간 Aβ42 독성을 제한할 수 있음을 보여줌
- 연구팀은 *in vitro* 에서 브리코스가 섬유 표면에서 결합하여 독성 올리고머 중간체 형성을 최소화시키는 경로로 응집 반응을 재지정함으로써 억제시킬 수 있다고 보여줌. 또한 이 메커니즘이 세포 독성 및 전기 생리 실험을 통해 살아있는 쥐의 뇌 조직에서 일어남을 확인시켜줌
- 이러한 연구 결과는 잘못된 단백질 폴딩이나 응집의 독성 효과를 보이는 복잡한 반응 경로 내에서 분자 샤페론이 중요한 미세 단계를 선택적으로 억제하여 단백질 항상성을 유지시킬 수 있음을 보여줌



브리코스(Brichos)가 Aβ42 섬유와 상호결합하지만 단량체 Aβ42와는 결합하지 않음

a. TEM images with a nanogold-conjugated secondary antibody against Brichos, showing binding of the chaperone to Aβ42 fibrils

b. SPR analysis verifying specific binding to fibrils, allowing determination of the association ($k_{on} \approx 5.1 \times 10^3 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$) and dissociation ($k_{off} \approx 2.1 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$) rate constants and implying an apparent $K_d \approx 40 \text{ nM}$

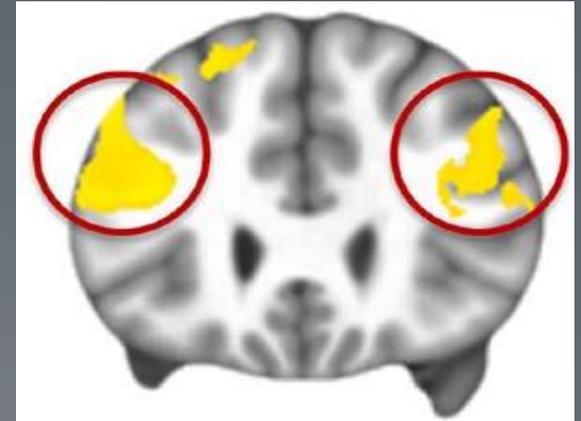
02 과학 기술 정책 및 산업 동향

1. 뇌질환 치료제 붐 다가오고 있다

치매, 파킨슨병, 정신병 등 유망한 후보 신약 연구 경쟁

출처: 메디팜스투데이

- 치매, 파킨슨병, 루게릭병 등 뇌질환에 대한 치료제의 붐이 다가오고 있다. 경제지 포브스 보도에 따르면 뇌질환은 전 세계 5000만명이 영향을 받고 연간 비용은 6500만 달러로 추산된다
- 발리움(Valium)은 1978년 20억 태블릿을 판매해 첫 블록버스터였고 프로작(Prozac)은 1990년대 호황을 누렸다. 컨설팅업체인 NeuroPerspective에 따르면 지난 5년간 뇌와 신경 시스템에 대한 빅 파마가 개발하는 약품 수는 129건으로 50% 감소했다. 그러나 유전자 배열, 새로운 DNA 조작기술 등 과학적 발전으로 산업은 극적 반전의 중심에 있다



- 작년 투자자들은 지난 10년의 어떤 때보다 많은 뇌질환이나 정신질환에 대한 약품을 개발하는 기업들에 33억 달러를 투자했다. J&J, 로슈, 노바티스 등 일부 빅 파마는 노력을 활성화하는 방법을 발견하고 있다. 중증 우울증, 정신병과 정신분열증에 대한 신약들이 향후 수년 내 시장에 론칭될 수 있고 알츠하이머, 파킨슨병과 자폐증 치료가 실제 가능성이 있다
- 첫 항정신병제인 토라진(Thorazine)은 진정 작용과 환각을 중단해 1950년대에 정신분열증에 시도됐다. 첫 항우울증제 이미프라민(imipramine)은 실패했지만 무드 개선을 보여 새로운 항정신병을 만들려고 했다. 프로작, 셀렉사(Celexa), 졸로푸트(Zoloft), 자이프렉사(Zyprexa), 리스페달(Risperdal), 아빌리파이(Abilify) 등 지난 수십년간 새로운 블록버스터 뇌질환 약품은 항우울증제에 대한 새로토닌처럼 신경전달물질을 높이고 항정신병제 도파민 수용체 D2 차단하는 등 예 약품처럼 같은 기본 메커니즘을 거의 대부분 파헤친다. 이들은 효과와 관련해 다소, 부작용과 관련해서는 많은 차이가 있지만 근본적으로 비슷한 방법으로 조작된다

02 과학 기술 정책 및 산업 동향

1. 뇌질환 치료제 붐 다가오고 있다

치매, 파킨슨병, 정신병 등 유망한 후보 신약 연구 경쟁

- 뇌질환 약물 개발 속효성 약품은 유망함을 보인 후 이미 최종 임상에 있다. 현재 기존 약품들은 효과를 얻기 위해 수주 동안 사용해야 하지만 향후 개발되는 신약들은 속효성에 초점을 두고 있다. 알케머스(Alkermes)는 수주가 아닌 며칠 효과가 있는 최종 단계 임상에서 한 약품을 테스트하고 있다. J&J의 케타민(ketamine) 흡입 제형과 나우렉스(Naurex)가 개발하고 있는 신약은 모두 다른 약품에 반응하지 않는 우울증에 수분 내에 효과를 보인다. 반면 릴리는 일부 유망함을 보인 장기 활성 항우울증제를 개발하고 있다. J&J와 룬드벡은 우울증이 뇌를 손상한 면역 시스템에 의해 어떻게 유발 결과가 되는지 확인 연구를 하고 있다. 미국 임상시험 등록 사이트인 ClinicalTrials.gov를 보면 우울증에 대한 연구는 총 7600건이 보고됐다
- 다발성 경화증(MS) 치료제는 질병을 회복시킬 것이다. 현재 MS는 의사들이 과잉 면역 시스템의 근본 원인을 발견할 수 있고 치료에 초점을 두기 때문에 환자에 대한 가장 발전된 신경 질환이다. 손상된 신경에서 면역 시스템을 유지하는 바이오젠 Idec의 텍피데라(Tecfidera), 노바티스의 길레니아(Gilenya)의 라인을 따라 포워드 파마(Forward Pharma)의 FP187 등 많은 약품들이 개발되고 있다. 장기적으로 어떤 약품 면역 시스템 손상을 회복할 수 있고 신경세포 성장에 도움이 되는 약품들이 개발될 수 있다. 바이오젠의 항-LINGO는 이런 후보 약물로 내년에 임상 결과를 볼 수 있을 전망이다. ClinicalTrials.gov에 따르면 MS 치료를 위해 1264건 임상시험이 진행됐거나 실시 중에 있다
- 파킨슨병의 치료에 대한 발전을 다가오고 있지만 큰 혁신을 수년이 걸릴 것으로 예상된다. 현재 떨림과 조화 상실의 원인인 파킨슨병은 뇌에 도파민 수준을 높이는 합성 약품인 레보도파(levodopa)로 치료한다. 앞으로 많은 치료제가 레보도파가 효과가 떨어졌을 때에 무엇을 해야 하는 것에 초점을 맞추고 있다. 아코다 테라퓨틱스(Acorda Therapeutics)는 흡입 버전을 개발하고 있다. 보이저 테라퓨틱스(Voyager Therapeutics)는 환자들이 내성으로 발전했을 때 다시 레보도파를 효과적으로 만드는 유전자 치료제를 테스트하고 있다. 장기적으로 파킨슨병을 유발할 수 있는 유전자 변이를 차단하기 위한 머크(MSD), 로슈, 화이자 등의 연구는 약품이 원숭이에서 폐손상 원인 됐을 때 문제를 만났다. 바이오젠 Idec는 질병의 결과인 뇌에 형성된 독성을 없애기를 기대했다. ClinicalTrials.gov에 따르면 파킨슨병 치료제 개발을 위해 1460건의 연구가 진행되고 있다

02 과학 기술 정책 및 산업 동향

1. 뇌질환 치료제 붐 다가오고 있다

치매, 파킨슨병, 정신병 등 유망한 후보 신약 연구 경쟁

- 정신분열증을 위한 치료는 흥미있는 약품이 개발되고 있지만 충분하지는 않다. 현재 약품들은 환각과 편집증은 효과적으로 치료될 수 있지만 질병으로 인한 인식문제와 사회적 어려움은 아직 치료하지 못한다. 2016년 포럼 파마(Forum Pharmaceuticals)는 정신분열증에 도움을 목적으로 엔세니클린(encenicline)에 대한 결과에 기대를 걸고 있다. 아카디아 파마(Acadia Pharmaceuticals)는 기존 항정신병제에 도움을 위해 뉴플라지드(Nuplazid)를 임상 중에 있다. 인트라 셀루라 테라피스(Intra-Cellular Therapies)는 외부 뉴런에 작용 대신 내부에 깊게 효과가 있는 경구제를 테스트하고 있다. 이는 수십 년 항정신병제에서 가장 유망한 발전이 될 수 있을 것으로 평가했다. ClinicalTrials.gov에 따르면 항정신병제에 대한 임상은 2382건으로 집계됐다
- 알츠하이머병에 대한 새로운 치료제는 단기적으로 볼 수 없을 것으로 예상된다. 현재 제약산업은 뇌에 플라크 형성을 공격함으로 알츠하이머를 예방하거나 치료하기 위한 주사제에 큰 투자를 했고 실패를 경험했다. 알츠하이머 증상을 표적으로 하는 접근이 있지만 질병 회복에 시도는 아니다. 포럼 파마는 내년에 이런 약품의 임상 결과를 예상했다. 룬드벡의 다른 약품은 최종 임상 중에 있다. 제약사들은 플라크 접근을 포기하지 않았다. 바이오젠 Idec는 4월에 플라크 억제에 대한 데이터를 내놓았다. 릴리는 내년에 실패한 약품의 대규모 재임상 결과를 발표할 수 있고 로슈는 40세 전에 알츠하이머의 원인인 유전자가 있는 환자에서 플라크 억제를 연구하고 있다. 머크와 J&J 등은 플라크를 제거하는 약품을 실험하고 있다. ClinicalTrials.gov에 따르면 알츠하이머병에 대한 임상은 1633건이다

03 세계 뇌 주간행사

1. 2015 세계 뇌 주간 대구경북공동 개최

- 세계 뇌 주간 행사는 21세기 '뇌의 시대(CENTURY OF BRAIN)'를 맞이하여, 일반인들에게 뇌과학 연구의 중요성을 이해시키기 위해 전세계적으로 매년 3월 셋째주에 동시 개최되고 있으며, 우리나라에서도 매년 뇌주간을 맞이하여 뇌연구 관련 학회 및 대학교 등에서 공동으로 행사를 개최
- “세계 뇌 주간(2015 WBAW)”을 맞이하여 뇌연구에 대한 대국민 홍보 전국 행사를 한국뇌연구협회와 한국뇌연구원 공동주관으로 개최함

- 일 시 : 2015. 3. 14(토), 13:00~18:00
- 장 소 : 한국뇌연구원 대강당/1층 전시실
- 대 상 : 학생, 교사, 학부모 및 일반인 누구나 참석 가능
- 주관기관 : 한국뇌연구협회, 한국뇌연구원
- 주최기관 : 한국뇌연구원, DGIST, 경북대학교 뇌과학연구소,
대구가톨릭대학교 뇌공학연구소, 계명대학교 의과대학, 대구한의대학교 경락핵심연구센터
- 행사제목 : 치매예방과 뇌장수법: “뇌건강 100세까지”

※ 프로그램 목차 및 신청접수는 빠른 시일 내에 KBRI 홈페이지를 통해 공지할 예정

감사합니다

