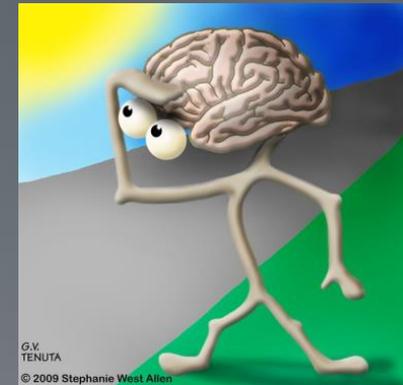

주간 뇌연구 동향

2015-2-13



한국뇌연구원
연구기획팀

01 국내외 뇌 과학 연구 학술 동향

1. *APP* 쥐에서 부정적 영향을 주는 항염증 IL-10

IL-10 Alters Immunoproteostasis in *APP* Mice, Increasing Plaque Burden and Worsening Cognitive Behavior

Paramita Chakrabarty,^{1,*} Andrew Li,^{1,4} Carolina Ceballos-Diaz,¹ James A. Eddy,² Cory C. Funk,² Brenda Moore,¹ Nadia DiNunno,¹ Awilda M. Rosario,¹ Pedro E. Cruz,¹ Christophe Verbeeck,³ Amanda Sacino,¹ Sarah Nix,³ Christopher Janus,¹ Nathan D. Price,² Pritam Das,³ and Todd E. Golde^{1,*}

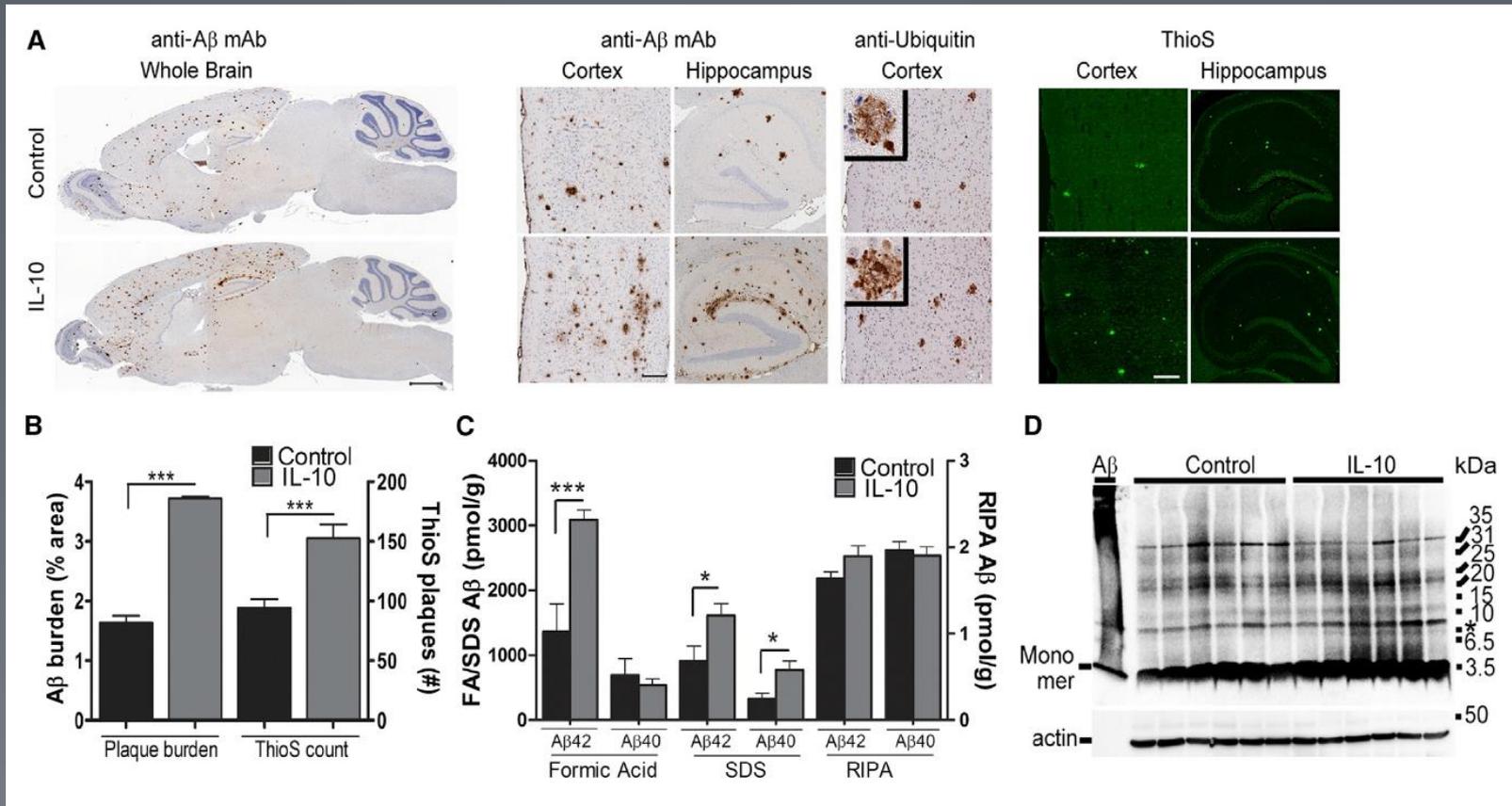
Neuron 85, 519–533, February 4, 2015
<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2014.11.020>

- 항염증 치료전략은 알츠하이머 병에 유익한 효과를 가지는 것으로 제시됨
- 항염증 사이토카인 신호전달이 A β 병리에 미치는 영향을 연구하기 위해, 미국 플로리다 대학 Todd E. Golde 연구팀은 *APP*(아밀로이드 전구 단백질) 형질 전환 쥐 모델 뇌에서 아데노바이러스 (AAV2/1)-매개 IL-10의 발현 효과를 연구함
- 연구팀은 IL-10 발현이 *APP* 쥐에서 A β 의 축적을 증가시키고, 기억 장애를 일으킴을 확인하였고, 전사체 분석 결과를 통해 강화된 IL-10 신호 전달과 일치하는 세포내 변화와 함께 ApoE 발현이 증가함을 확인함. 또한 IL-10-발현 *APP* 생쥐에서 IL-10-발현이 엉켜진 A β 와의 직접 상호 작용 가능성 때문에 플라크-연관 불용성 세포 분획에서 선택적으로 증가되어 있음을 확인하고, 생체 내(Ex vivo) 연구에서는 IL-10 및 ApoE가 아교세포 A β 식균 작용을 저해 할 수 있음을 확인시켜줌
- 이러한 연구결과는 IL-10이 *APP* 쥐 모델에서 A β 단백질 항상성(proteostasis)과 인지에서 예상치 못한 부정적인 영향이 있음을 보여줌으로써, 신경 퇴행성 질환에서 선천성 면역 (innate immunity)과 단백질 항상성 사이의 복잡한 상호 작용이 있음을 보여줌

01 국내외 뇌 과학 연구 학술 동향

1. 일차 시각 피질 흥분성 시냅스 강도의 기능적 조직화

- APP 쥐(Tg CRND8)에서 IL-10 발현(AAV2/1-IL-10, AAV2/1-GFP (control) 이용)이 아밀로이드 플라크 형성을 증가시킴



01 국내외 뇌 과학 연구 학술 동향

2. 머리방향세포 신호가 격자세포 활성화에 필요

Disruption of the head direction cell network impairs the parahippocampal grid cell signal

Shawn S. Winter,* Benjamin J. Clark,* Jeffrey S. Taube[†]

Science

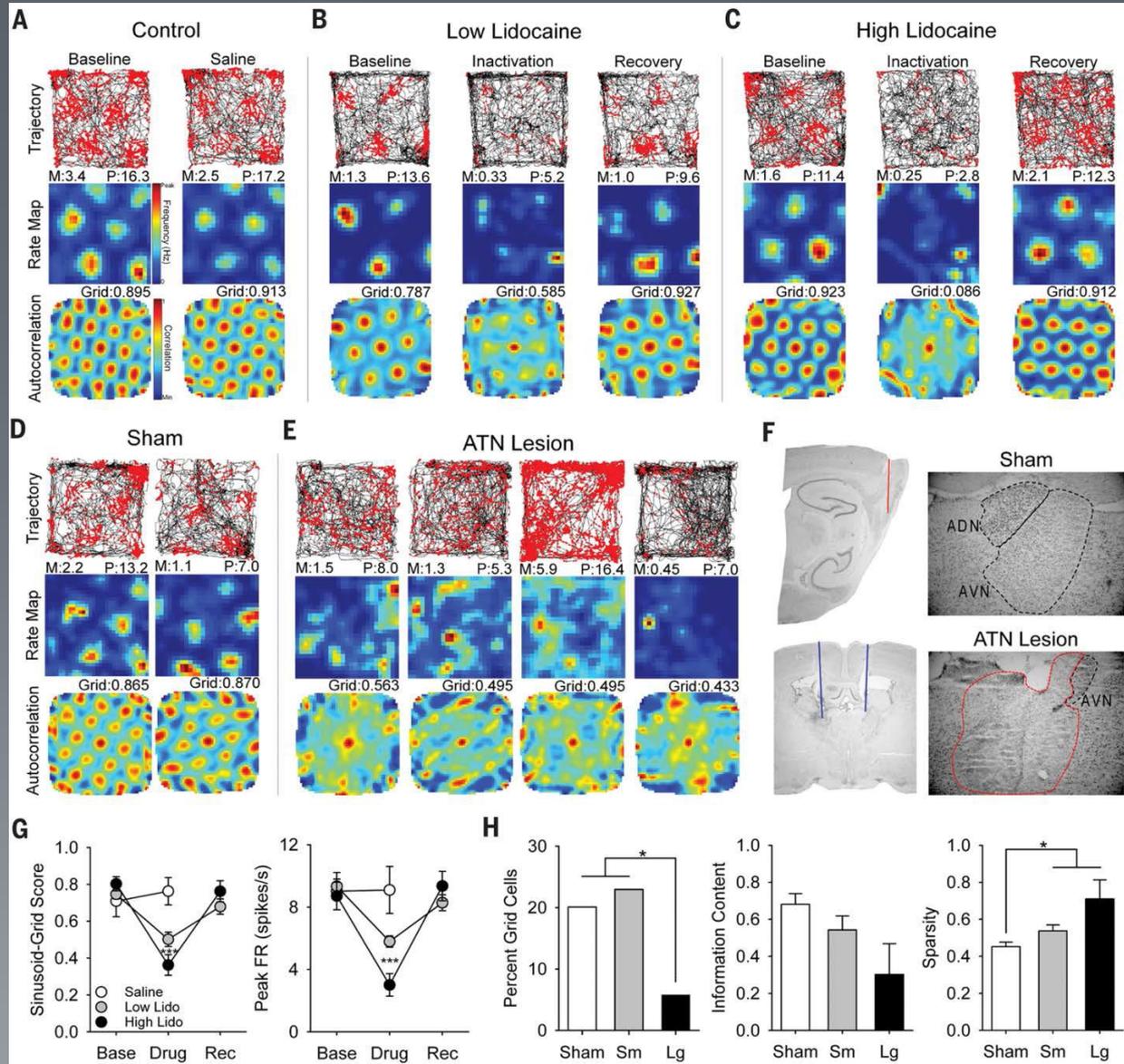
DOI: 10.1126/science.1259591

- 동물의 뇌속 네비게이션은 공간에서의 방향과 위치에 따라 매 순간순간의 변화를 암호화하는 여러 신경계에 의존함. 이러한 시스템들은 머리 방향을 나타내는 머리방향(HD) 세포와 복수의 위치에서 발화하면서 반복되는 육각형 격자 패턴을 형성하는 격자 세포를 포함함
- 미국 다트머스 대학 Jeffrey S. Taube 박사 연구팀은 계산 모델을 통해 격자 세포 신호의 발생은 전방 시상 핵 (ATN)을 통해 해마 네트워크로 올라가는 머리방향 세포 정보에 의존한다는 가설을 세움
- 연구팀은 ATN을 불활성화시키거나 병변을 만든 후 내후각(entorhinal) 피질과 부 해마 이행부(parasubiculum)에서 하나의 단위를 기록함. ATN 조작이 이 지역에서 격자 및 머리방향 세포의 특성을 현저히 방해하면서도, 세타 리듬(theta rhythmicity)은 유지시킴을 확인함
- 이러한 연구 결과는 ATN 통한 머리방향 세포 신호가 격자 세포 활성화의 생성과 기능에 필요하다는 것을 보여줌

01 국내외 뇌 과학 연구 학술 동향

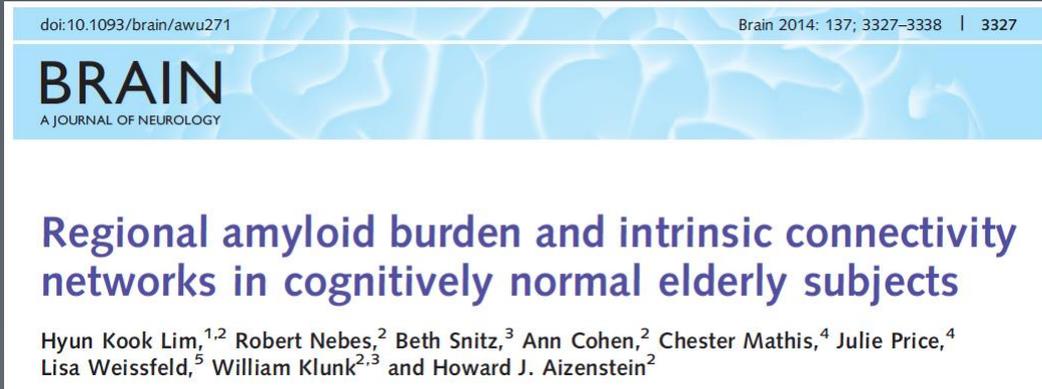
2. 머리방향세포 신호가 격자세포 활성화에 필요

- 머리방향 세포 불활성화 (lidocaine 주입) 및 ATN 조작이 격자세포 활성화에 미치는 영향 (Grid cell response to (A) saline, (B) low lidocaine, and (C) high lidocaine infusions)



01 국내외 뇌 과학 연구 학술 동향

3. 한·미 연구팀, 알츠하이머병 새 예측모델 개발



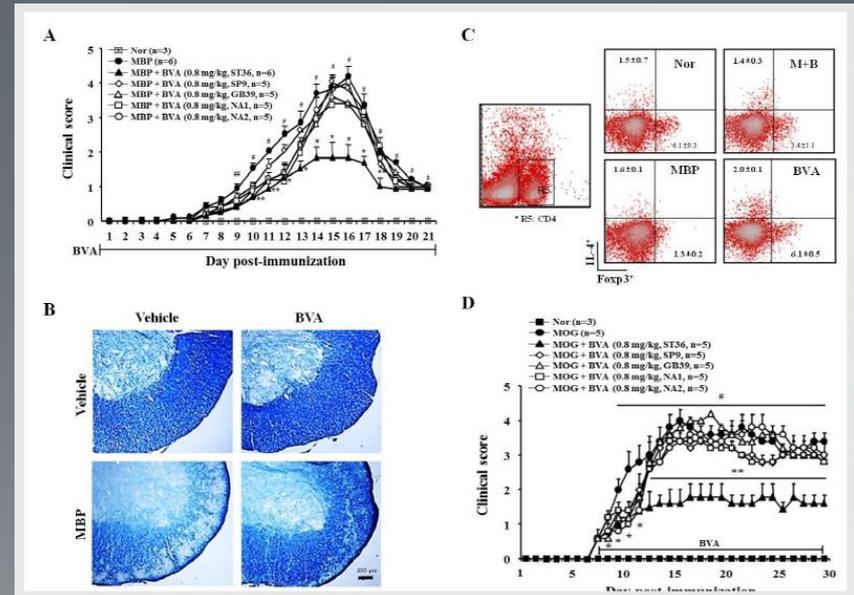
- 인지 기능이 정상인 노인이 향후 알츠하이머성 치매에 걸릴 가능성을 가늠할 수 있는 새로운 예측 모델이 한국과 미국의 공동 연구팀에 의해 개발
- 가톨릭대학교 성빈센트병원 정신건강의학과 임현국 교수팀은 미국 피츠버그의대 연구팀과 함께 인지기능이 정상인 노인 56명을 대상으로 연구한 결과, 알츠하이머성 치매 증상이 없더라도 뇌속 베타아밀로이드 단백질의 침착 정도와 뇌 신경망 연결 상태를 관찰하는 방식으로 치매 발병 가능성 및 발생 시기를 예측할 수 있는 것으로 나타났다고 10일 밝힘
- 이번 연구결과는 신경과학 분야 국제학술지 '브레인(BRAIN)'에 최근호에 발표
- 연구팀은 자기공명영상(MRI)과 양전자단층촬영(PET) 영상을 이용해 뇌속 베타 아밀로이드가 쌓일수록 정상적인 인지기능을 수행하는데 필수적인 '디폴트모드 네트워크(DMN)'와 '중앙집중기능 네트워크' 사이의 연결 관계가 깨진다는 사실을 처음으로 확인함. 즉, 베타 아밀로이드가 많이 쌓인 사람일수록 DMN와 CEN의 기능 연결성이 서로 음의 상관 관계를 보였다는 게 연구팀의 설명
- 이에 따라 인지기능이 정상인 노인의 아밀로이드 단백질 침착 정도와 뇌 신경망 연결 상태를 살펴보면 향후 치매 발병 가능성과 발생 시기를 예측하고, 사전에 원인 요소를 제거하는 것도 가능할 것으로 연구팀은 내다봄

01 국내외 뇌 과학 연구 학술 동향

4. “봉독약침, 다발성경화증 예방·치료”

경희한의대 연구팀 “한의학 치료 새 가능성 확인”

- ▶ 다발성경화증은 자신의 면역계가 중추신경계를 공격해 행동장애, 감각 이상, 시력장애, 인지장애, 우울증, 피로감 등을 일으키는 자가면역질환으로 한 번 발병하면 치료가 어려워 재발과 완화를 반복하는 만성적인 장애. 현재 치료제가 있지만 가격이 비싸고 부작용이 큰 것으로 알려져 있음
- ▶ 조익현 경희대학교 한의과대학 교수 연구팀은 “신경계의 대표적 자가면역질환인 다발성경화증 환자에게 봉독약침을 시술한 결과, 질환 예방 및 치료효과가 있는 것으로 나타났다”고 12일 밝힘
- ▶ 연구팀은 봉독약침이 다발성경화증에 미치는 효과를 확인하기 위해 다발성경화증을 가진 실험용 쥐의 족삼리 혈자리(무릎뼈의 가장자리 아래)에 약침을 3일마다 처방. 그 결과, 봉독약침을 놓은 쥐는 꼬리와 다리 마비 증상이 완화됐으며 척수의 탈수초화의 정도, 신경염증반응의 정도, 말초에서의 도움 T 세포의 분화·성숙과 척수로의 유추 및 침윤 정도가 늘어남. 또 다발성경화증이 경증일 때는 처방 이후 마비 증상이 감소했으나 증상이 중증인 시점부터는 큰 효과가 나타나지 않았다고 연구팀은 설명
- ▶ 이번 연구 결과는 분자신경생물학회지(Molecular Neurobiology) 온라인판(1월13일자)에 게재
출처: 헬스코리아뉴스



▲ 다발성경화증 동물모델에서 봉독약침의 효과. 급성모델을 유도하기 20분 전부터 족삼리 혈자리(무릎뼈 가쪽 아래 부분에 위치)를 봉독약침으로 자극하면 신경학적인 행동이 감소하고(A), 척수의 탈수초화가 감소하며(B), 림프절에서 조절T세포의 수가 증가함(C). 만성모델을 유도한 신경학적인 증상이 나타나기 시작하는 시점부터 족삼리 혈자리를 봉독약침으로 자극하면 신경학적인 마비증상이 감소함(D). 가짜 봉독약침과 혈자리가 아닌 곳에 봉독약침을 놓은 경우에는 유의한 효과를 나타내지 않음(A와 D).

01 국내외 뇌 과학 연구 학술 동향

5. 두개골 손상없이 미세 뇌파 측정 신소재 개발

KIST 스피융합연구단

- 국내 연구진이 두개골을 절단하지 않고도 뇌에서 나오는 신호를 측정할 수 있는 신소재를 개발. 연구진이 개발한 소자는 기존 소자보다 생체 접촉 저항이 7배 이상 낮았고, 성능은 4배 이상 높았음. 휘어지는 기판에도 적용할 수 있어 웨어러블 전자 기기를 활용한 의료 시장에도 활용될 수 있을 것으로 기대
- 한국과학기술연구원(KIST) 스피융합연구단의 이현정 박사팀은 단결탄소나노튜브와 바이오물질을 결합해 두개골에 붙이기만 해도 약한 생체 신호를 감지할 수 있는 그물망 구조의 신소재를 개발했다고 11일 밝힘
- 뇌, 심장, 근육 등 이온 생체 내에서의 신호 전달은 대개 이온 등의 형태로 정보가 전달됨. 이온신호를 전기적인 신호로 변환하고 전자소자를 이용해 분석하면 다양한 정보를 얻을 수 있음. 연구팀은 단결탄소나노튜브에 특이적으로 결합하는 바이오물질 'P8GB#1'을 찾아내고 전도성이 뛰어난 나노그물을 만들. 미세한 그물구조로 된 이 소재는 접촉면적이 넓어 이온 형태의 전기 신호를 잘 감지할 수 있음
- 연구팀이 나노그물로 '고집적 유연 뇌전극'을 만들어 생쥐 두개골 표면에 붙여 고주파뇌파(HFBs)를 측정해 결과, 기존 전극보다 4배 이상 잘 감지하는 것으로 확인됐다. 기존에는 고주파뇌파의 신호가 약해 두개골을 절개해 전극을 삽입하는 형태로 측정해 옴. 또한 이 나노그물은 기존 전극보다 생체 접촉 저항을 7배 이상으로 낮춰 생체에 직접 활용하기 좋고, 다양한 형태의 기판과 접촉성도 우수해 스마트 웨어러블 소자에 적용이 가능
- 이현정 박사는 "이 기술을 통해 간단한 공정으로 대면적의 전도성 나노그물을 구현할 수 있다"며 "낮은 접촉저항과 높은 기계적 유연성을 가지고 있어 의료용 웨어러블 전자소자나 유연바이오센서에 핵심 소재로 적용이 가능하다"고 말함
- 연구결과는 재료 연구 분야의 학술지인 '어드밴스드 머티리얼즈'(Advanced Materials) 4일자에 게재

02 과학 기술 정책 및 산업 동향

1. 치매 예측 및 조기진단 기술

출처: 생명공학정책연구센터, [2014년 전문가 리포트 6호]

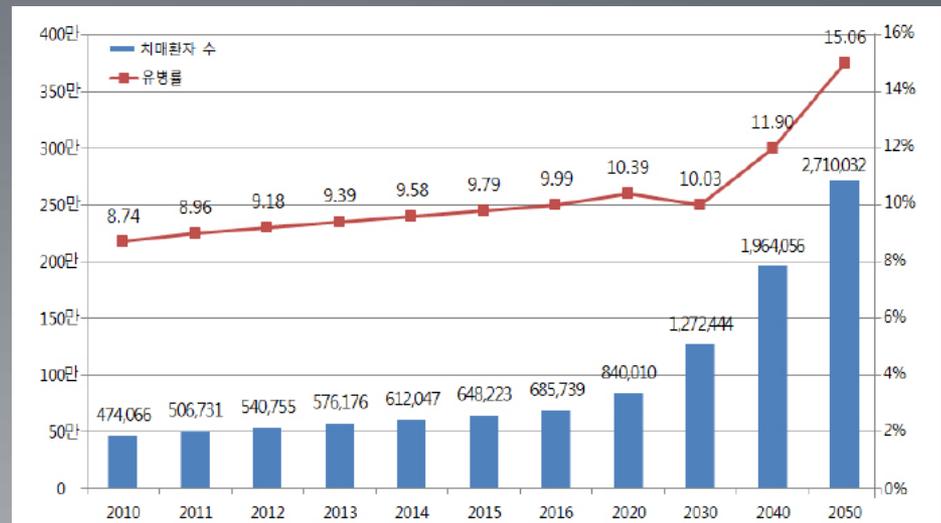
➤ 치매의 정의 및 현황

가. 치매의 정의 및 원인

- **치매(Dementia)**는 이전에 비해 기억력을 포함한 인지기능의 감퇴가 진행되어 일상생활에 지장을 주는 상태를 말함. 치매 중 알츠하이머병 (Alzheimer's disease)이 가장 유병률이 높아 전체 치매 유병률의 60 ~ 70% 정도를 차지함. 이외에도 혈관성 치매(Vascular dementia), 루이체치매 (Dementia with Lewy body), 전측두엽치매(Frontotemporal dementia) 등이 있음
- 치매의 원인은 매우 다양하며 가역성 치매(reversible dementia)와 비가역성 치매(irreversible dementia)로 분류할 수 있음. 가역성 치매에는 우울증, 경막하출혈, 뇌종양, 정상압 수두증, 대사장애, 영양장애 등이 있으며 그 원인질환을 치료하면 치매 증상이 경감될 수 있는 치매를 말하며 그 비율은 최대 15%에 달함. 비가역성 치매는 퇴행성 뇌질환에 의한 치매로 알츠하이머병, 루이체치매, 파킨슨병치매, 전측두엽치매 등이 해당됨. 비가역성 치매의 경우 질병의 발생 이전 단계로 회복(remission)을 위한 치료는 불가능하다고 현재까지 알려져 있음

나. 치매 현황 및 심각성

- 현재 세계적으로 약 3천6백만 명의 치매 환자가 있는 것으로 추정되고 있는데, 이중 약 2천8백만 명은 진단을 받지 않고 있음. 또한, 치매 환자의 증가율이 매우 높아 매 20년마다 2배에 달한다고 보고되고 있는데 2050년에는 전세계적으로 약 1억 천 5백만 명이 치매로 고통 받을 것으로 예상됨
- 우리나라는 급격한 고령화가 진행되고 있는 국가로 분류되며, 20년마다 치매환자 수가 2배 가량 증가할 것으로 예측되고 있음. 국내 치매 유병률 조사에 의하면 2012년에 우리나라 고령 인구 중 치매 유병률은 9.18%이며 그 환자 수는 540,000명으로 추정됨. 2025년에는 처음으로 100만 명을 넘고, 2030년에는 127만명, 2050년에는 271만명의 치매환자가 국내에 거주할 것으로 전망됨



2012년 치매 유병률 조사, 2012, 보건복지부

02 과학 기술 정책 및 산업 동향

1. 치매 예측 및 조기진단 기술

▶ 치매예측 조기진단 기술의 정의

- 치매의 대부분을 차지하고 있는 알츠하이머병의 경우 퇴행성 및 비가역적 특성을 가지고 있으므로 질병이 진행된 상태에서 치료를 하더라도 큰 효과를 기대하기 어려움
- 최근 10여 년 동안 알츠하이머병 치료제로 개발된 수많은 신약들이 3상 임상시험에서 성공을 거두지 못하고 있는데 전문가들이 지적하는 주된 원인 중 하나는 질병의 초기 단계에서 임상시험이 이루어지지 않았다는 것임. 그러므로, 성공 가능한 치매예방 신약을 개발하기 위해서는 무엇보다 치매 조기에 진단하는 기술을 확보할 수 있는가가 핵심적인 역할을 할 것으로 판단됨
- 치매예측 조기진단 기술은 적게는 수천 명, 많게는 만 명 단위의 고위험자들을 대상으로 하는 장기 추적연구를 통해 각종 치매 연관 생체 지표물질(Biomarker)들을 발굴·분석한 결과를 기반으로 함. 영상화된 뇌구조, 유전적 변이, 혈액 단백질, 지질, 대사물질 등과 같은 우리 몸을 이루는 구성 성분들이 생체지표물질 후보군으로서 분석 대상이 되며, 여기에는 최첨단의 생명공학적인 기법과 빅데이터 분석기술의 융합적 접목이 필수적임. 이러한 비교·분석적 연구를 통해 구현된 치매 예측진단 모델은 치매의 발병이 예상되는 고위험군에 대한 진단을 보다 효과적이고 정확하게 판정할 수 있는 기술의 원천이 됨. 치매 고위험군의 조기 발견과 선제적 치료를 통해 치매의 발병을 2년 정도 지연시킬 경우, 20년 후에는 치매 유병률을 약 80% 수준으로 낮출 수 있고 치매 중증도도 감소시킬 수 있음. 이로 인한 국가적 차원에서의 치매 관련 비용의 절감액은 2020년 3.8조 원, 2030년에는 약 7.8조원 정도로 됨

02 과학 기술 정책 및 산업 동향

1. 치매 예측 및 조기진단 기술

▶ 국내외 주요 동향

가. 국외 현황

- 현재 세계적으로 치매의 조기 발견과 치료를 목적으로 하는 연구는 치매의 대부분을 차지하는 알츠하이머병에 거의 집중되어 있음. 알츠하이머병의 신경병리학적 특징은 베타아밀로이드 단백질을 주성분으로 하는 신경반(neuritic plaque 혹은 amyloid plaque)과 타우(Tau) 단백질의 과인산화와 관련된 신경섬유매듭(neurofibrillary tangle)임
- 2004년 아밀로이드 플라크에 특이적으로 결합하는 방사성추적자(radioactive probe)인, Pittsburgh Compound B (PIB)를 이용하여 인체에서 처음으로 아밀로이드를 영상화한 이후, 아밀로이드 플라크를 추적 목표로 하는 인체 PET(Positron Emission Tomography) 분자영상기술의 개발이 가속화됨
- 미국 국립노화연구소-알츠하이머병 협회 연구모임에서는 2011년 알츠하이머병 임상전단계(Preclinical Stage) 정의에 관한 지침으로 세 가지 단계를 제시하였는데, 첫 번째 단계는 임상증상이 없으나 PET 영상 또는 뇌척수액에서의 아밀로이드 이상 소견, 두 번째 단계는 첫 번째 단계에 더해 MRI(Magnetic Resonance Imaging)상에서 해마의 위축/뇌피질의 감소와 뇌척수액에서 타우단백의 증가, 세 번째 단계는 위의 두 단계 소견에 더해 인지기능감퇴의 증거가 있으나 경도인지장애의 기준에는 이르지 못한 경우 등으로 제시함
- 이후 2013년에는 타우 단백질에 특이적으로 결합하는 방사성추적자를 이용한 PET 분자영상기술이 발표되어 알츠하이머병의 핵심병리인 신경반과 신경섬유매듭에 대한 확인이 뇌영상으로 모두 가능하게 됨. 하지만, 최근에 관심을 받고 있는 병리 영상(Pathology Imaging: amyloid 또는 Tau를 방사성추적자로 영상화하여 그 축적 양과 범위를 측정할 수 있는 영상기법)은 알츠하이머병 진단의 민감도와 특이도에 대한 추가적인 연구가 필요한 상황임
- 이러한, 뇌 영상을 통한 병리의 조기발견 이외에 뇌척수액(Cerebrospinal Fluid) 또는 혈액에서 알츠하이머병 또는 치매의 병리를 확인하고 측정하는 기술과 치매의 위험 유전자를 발견하려는 연구들이 현재 활발히 진행되고 있음
- 최근 알츠하이머병의 조기 발견에 관한 연구 동향은 뇌영상, 뇌척수액이나 혈액에서 존재하는 단백질, 백혈구로부터 추출한 유전체의 변이 등, 치매와 연관된 생체지표물질들을 통합하여 진단의 민감도와 특이도를 높이는 방향으로 진행되고 있음

02 과학 기술 정책 및 산업 동향

1. 치매 예측 및 조기진단 기술

나. 국내 현황

- 치매에 대한 국내 연구는 주로 치매 발병 원인 규명과 신약 개발에 포커스를 맞추거나, 치매 진단기술 개발을 위한 연구의 큰 두 흐름이 있음. 치매 발병원인 규명을 위해 주로 다루지는 영역은 알츠하이머병 환자의 뇌조직에 발견되는 베타아밀로이드 펩타이드(A β 42)와 타우(Tau) 단백질의 비정상적인 대사과정에 대한 연구이며, 뇌신경세포의 세포사멸에 관여하는 인자들의 치매의 병리학적 역할을 규명하는 연구가 진행 중임. 또한 알츠하이머병의 발병에 미치는 유전적 영향을 설명하기 위해 광범위한 유전자 분석을 통해 다양한 위험유전자를 발굴하는 방향으로 접근이 시도되고 있음
- 치매 치료를 위한 신약 개발 연구는 주요 발병 원인으로 알려진 베타아밀로이드를 제거하려는 치료 방법을 모색하는 방식인데, 항체를 이용한 면역학적 제거 방법, 아밀로이드 분해 효소의 활성을 강화하거나 조절하는 방법, 그리고 아밀로이드의 대사과정을 촉진하는 방법 등이 그 예. 그러나 많은 치료제들이 치료효과를 입증하지 못하고 있는 실정인데, 전술하였듯이, 이 치료제들이 치매가 이미 진행 중인 단계의 뇌의 병리현상을 기반으로 개발되어 치료시기를 놓친 것으로 판단되어지고 있음. 이에 치매는 조기 진단과 조기 치료를 통해서만 가능하다는 인식이 학계에 일반화되고 있고, 치매의 조기진단 시스템 개발에 대한 요구가 강하게 대두되고 있음
- 치매 조기진단기술 개발에는 치매단계별 표준집단(정상집단, 경도인지장애집단, 치매집단)을 대상으로 대규모의 집단연구와 추적조사를 동반한 타당도 검증이 필수적임. 2005년부터 보건복지가족부에서 노인성치매임상연구센터(Clinical Research Center for Dementia, CRCDC)를 지정하여 다양한 임상연구를 수행하고 국내 실정에 맞는 진단 및 치료 지침 개발을 시도하고 있음

02 과학 기술 정책 및 산업 동향

1. 치매 예측 및 조기진단 기술

나. 국내 현황(계속)

- 2010년부터 한국인의 인지노화와 치매에 대한 전향적 연구(Korean Longitudinal Study on Cognitive Aging and Dementia, KLOSCAD)가 시작되어 2018년까지 약 9년간 한국인의 노화와 관련된 인지기능 변화를 추적 조사하여 치매 발병의 단서를 찾고자 노력하고 있음. 2005년에 미국과 캐나다에서 발족한 ADNI(Alzheimer ' s Disease Neuroimaging Initiative) 연구사업은 국가적 사업으로서 치매에 대한 표준집단을 구성하고 뇌영상 자료, 혈액샘플, 유전자 변이 정보 등을 체계적으로 수집하여 치매의 조기진단과 치료기술 개발 관련 연구를 돕고 있음. 이 프로젝트는 이후 유럽과 일본, 호주 지역으로 확대되었고, 2010년 이래 한국에서도 Korean ADNI(K-ADNI)로서 연구사업을 이어가고 있음
- 미래창조과학부는 제2차 뇌연구촉진 2단계 기본계획 수립(' 13.6)을 출발점으로 뇌과학원천기술개발사업의 일환으로 시작된 치매조기진단과 예측을 위한 뇌지도 및 융합기술 개발 사업(' 13.11)을 실시하고 있음. 2017년 부터는 대국민'알츠하이머성 치매 조기진단 서비스'를 실시할 계획
 - ※ 치매조기진단 사업 : 뇌영상장비(MRI 및 PET)를 활용하여 '한국인 표준 치매 예측 뇌지도'를 구축(60대-80대)하고, 체액(혈액 및 유전체) 기반 치매 조기 진단 바이오마커를 발굴하는 사업
- 복지부는 치매관리법 제정 및 치매종합관리계획 수립·시행('12.2) 이후 국가치매관리종합계획('13~'15)을 발표('12.7). 동 계획은 치매의 예방-발견-치료-보호를 위한 체계적 기반 구축, 치매환자와 가족의 삶의 질 향상 및 노년의 불안감 해소 및 치매에 대한 올바른 이해 및 사회적 관심 제고를 위해 마련됨
 - ※ 치매관리종합계획 : ① 치매 조기발견 및 예방강화, ② 맞춤형 치료보호 강화, ③ 치매관리 및 전문인력 인프라 확충, ④ 가족지원 및 사회적 소통 확대 등

감사합니다

