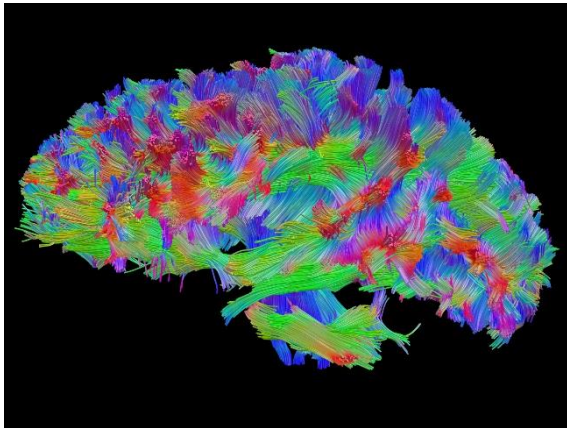


주간 뇌 연구 동향

2017-02-17



한국뇌연구원
뇌연구정책센터

01. 국내외 뇌 연구 학술 동향

1. 신경혈관 문제를 야기하는 혈관주위세포의 퇴행

Nat Neurosci. 2017 Jan 30. doi: 10.1038/nn.4489. [Epub ahead of print]

Pericyte degeneration leads to neurovascular uncoupling and limits oxygen supply to brain.

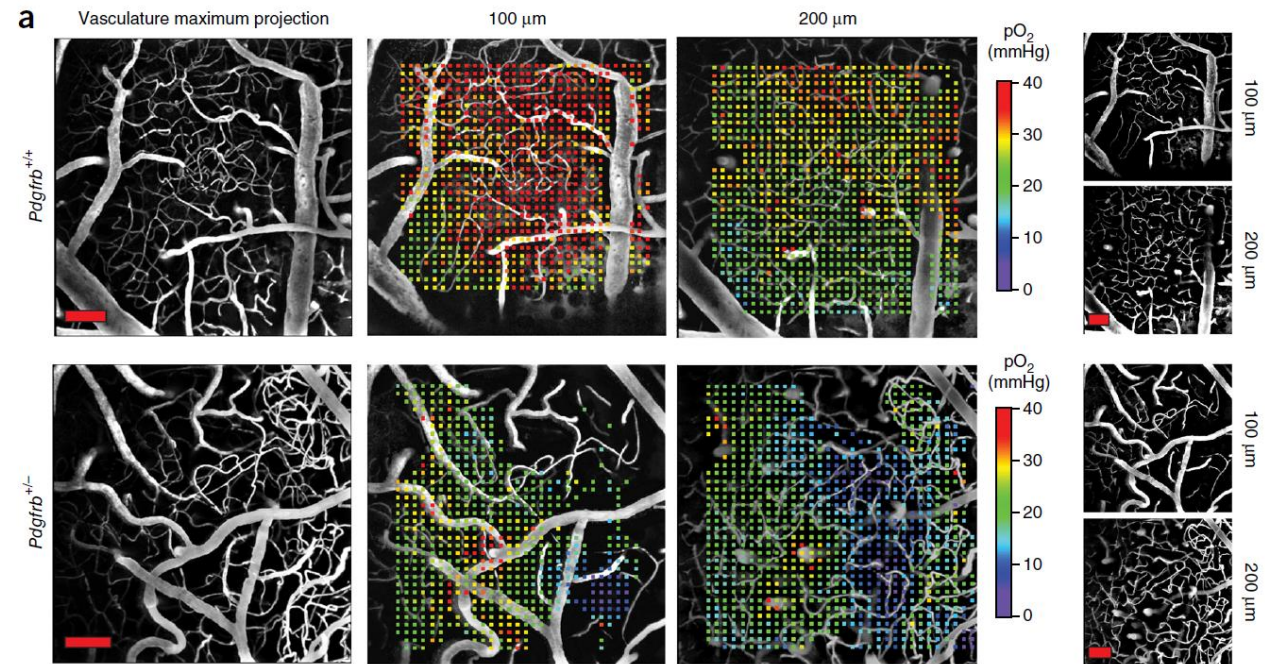
Kisler K¹, Nelson AR¹, Rege SV¹, Ramanathan A¹, Wang Y¹, Ahuja A¹, Lazic D^{1,2}, Tsai PS³, Zhao Z¹, Zhou Y⁴, Boas DA⁵, Sakadžić S⁵, Zlokovic BV¹.

* Article: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Pericyte+degeneration+leads+to+neurovascular+uncoupling+and+limits+oxygen+supply+to+brain>

➤혈관주위세포(pericyte)는 뇌 모세혈관의 혈관주위 벽 세포(perivascular mural cell)이다. 이 세포들은 내피 세포, 성상 세포 및 뉴런으로 구성된 신경혈관 단위의 중심에 위치하고, 뇌의 주요 신경 혈관 기능을 조절한다. 그러나 뇌 혈류 조절 (cerebral blood flow, CBF)과 신경혈관 커플링(neurovascular coupling)의 제어에서 이들 혈관주위세포의 역할은 아직 분명하지 않다

➤미국 서던캘리포니아 대학교 Berislav V Zlokovic 박사 연구팀은 혈관주위 세포 결핍(기능상실) 마우스를 사용하여, 혈관주위세포의 퇴행이 신경자극에 따른 전체 모세혈관 및 개별 모세혈관 CBF 반응을 감소시켜 신경혈관 문제 (neurovascular uncoupling)와 뇌로 공급되는 산소의 감소 및 대사성 스트레스를 일으키는 것을 보여주었다. 또한, 신경혈관의 결핍은 시간이 지남에 따라 신경 흥분성 손상과 신경 퇴행을 일으키는 것으로 확인되었다

➤따라서, 이러한 연구결과는 알츠하이머 병과 같은 신경 질환에서 볼 수 있는 혈관주위세포 퇴행이 신경혈관 장애와 신경 퇴행을 일으킬 수 있음을 보여준다



Diminished brain tissue oxygen levels and oxygen delivery in young pericyte-deficient *Pdgrb*^{+/-} mice.

01. 국내외 뇌 연구 학술 동향

2. miRNA 성숙을 조절하기 위한 유도가능 형광 탐침 개발

Science. 2017 Feb 10;355(6325):634-637. doi: 10.1126/science.aaf8995.

Activity-dependent spatially localized miRNA maturation in neuronal dendrites.

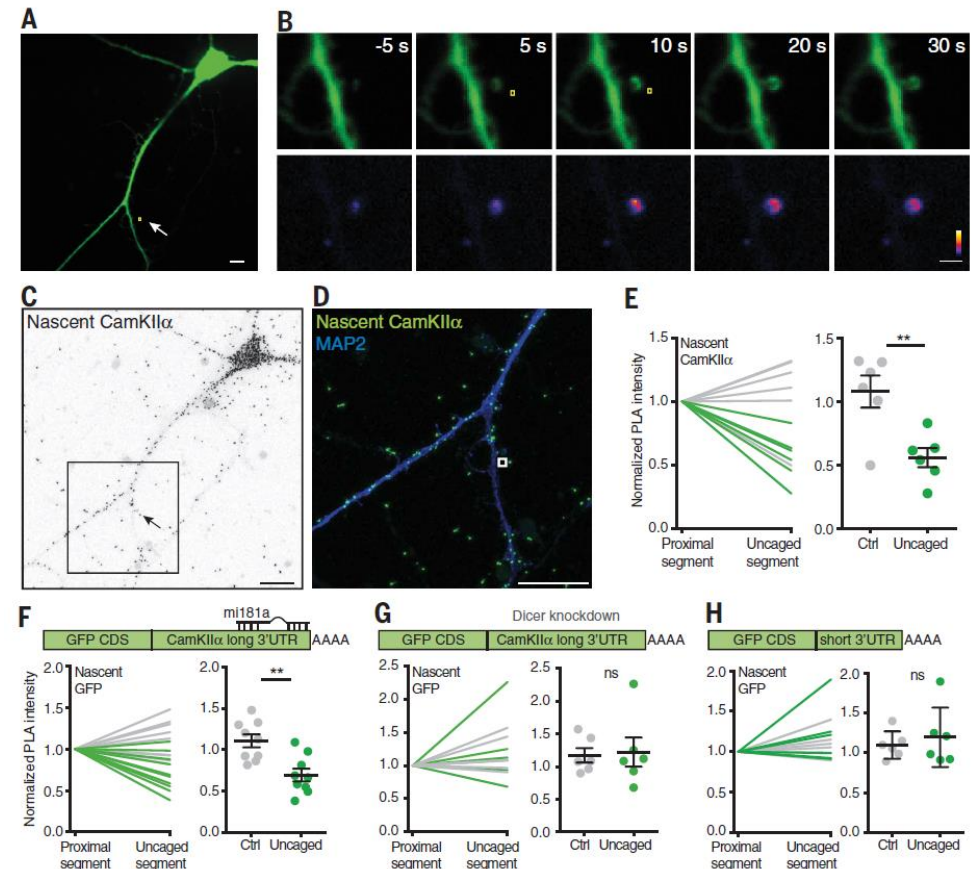
Sambandan S¹, Akbalik G¹, Kochen L¹, Rinne J², Kahlstatt J², Glock C¹, Tushev G¹, Alvarez-Castelao B¹, Heckel A^{3,4}, Schuman EM^{5,4}.

* Article: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28183980>

➤마이크로 RNA(miRNA)는 타깃인 mRNA (mRNA)에 결합하여 번역을 방지함으로써 유전자 발현을 조절하게 된다. 일반적으로 세포 내에는 miRNA 수보다 mRNA 수(copy number)가 훨씬 많기 때문에 정확성(high-fidelity)이 높은 miRNA 타깃 상호 작용이 일어나는 것은 어렵다

➤독일 프랑크푸르트 대학 Alexander Heckel 박사와 막스 플랑크 뇌과학 연구소 Erin M. Schuman 박사 연구팀은 뉴런에서 시공간적으로 miRNA의 성숙을 조절하기 위한 유도가능 형광 탐침을 개발하였다. 연구팀은 전구체 miRNA (pre-miRNA) 프로브의 형광이 활성 의존적으로 증가함을 보여주었고, 이는 miRNA의 성숙이 자극된다는 것을 제시하였다. 제한된 공간에서도 단일 시냅스 자극이 타깃 mRNA의 단백질 합성을 감소시키는 miRNA의 국소 성숙을 유도할 수 있음을 보여주었다. 따라서 이러한 연구결과는 시공간적 pre-miRNA의 성숙 조절이 miRNA 매개 번역 억제 과정에서 정확성과 견고성을 높일 수 있음을 보여준다

The local activity-dependent maturation of miR-181a is associated with a decrease in the translation of a target mRNA, CamKII α .



01. 국내외 뇌 연구 학술 동향

3. 복잡한 뇌 신경 회로망..."이제 실험실에서 만든다" 출처: 대덕넷

Nat Commun. 2017 Feb 1;8:14346. doi: 10.1038/ncomms14346.

Anisotropically organized three-dimensional culture platform for reconstruction of a hippocampal neural network.

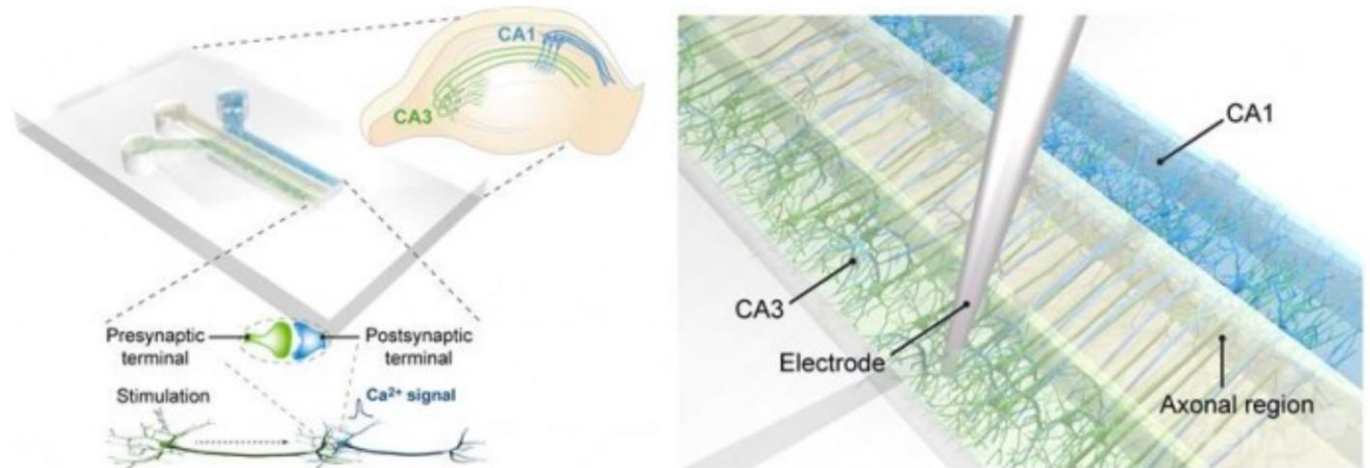
Kim SH¹, Im SK^{2,3}, Oh SJ^{2,3}, Jeong S^{1,4}, Yoon ES^{1,4}, Lee CJ^{2,5,6}, Choi N^{1,4}, Hur EM^{2,3,5}.

* Article: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Anisotropically+organized+three-dimensional+culture+platform+for+reconstruction+of+a+hippocampal+neural+network>

최낙원·허은미 KIST 뇌과학연구소 박사...뇌 신경회로 3차원 구현

기술 개발

- 국내 연구팀이 복잡한 뇌 신경 회로망을 실험실에서도 구현할 수 있는 기술을 개발했다
- KIST(한국과학기술연구원·원장 이병권)는 최낙원·허은미 뇌과학연구소 박사 공동 연구팀이 단백질인 '콜라겐'을 특정 방향으로 정렬하는 기술을 개발하고, 뇌를 구성하는 신경세포를 심어 3차원으로 배양하는데 성공했다고 13일 밝혔다
- 우리 몸속의 장기와 조직을 이루는 세포는 특정 방향으로 정렬돼 있어 구조적인 속성을 부여한다. 신체가 생물학적인 기능을 할 수 있는 이유다. 따라서 장기나 조직을 인공적으로 만들 때도 세포의 방향성 모사가 필수적이다



3차원 세포배양 틀에서 배양한 뇌의 해마부위 'CA3-CA1 신경회로망'. <사진=연구팀 제공>

01. 국내외 뇌 연구 학술 동향

3. 복잡한 뇌 신경 회로망..."이제 실험실에서 만든다 " (계속)

- 연구팀은 뇌 안에 있는 '해마'에서 학습과 기억을 담당하는 부분인 'CA3-CA1'을 이루는 신경세포의 회로를 제작했다. 신경회로의 구조에 맞게 콜라겐을 배열한 뒤 여기에 CA3, CA1에서 추출한 신경세포를 심었다
- 신경세포는 콜라겐의 모양을 따라 성장했고 실제 모양과 동일한 신경회로가 탄생했다. 신경 회로망이 구조적 연결성뿐만 아니라 기능적 연결성도 갖추었음을 실험적으로 증명했다
- 최낙원·허은미 박사는 "정상적인 신경 회로망뿐만 아니라 알츠하이머병, 파킨슨병 등 비정상적인 질병 상태의 신경 회로망까지 재구축하는데 적용될 수 있다"라며 "줄기세포 기술과 융합한다면 다양한 뇌질환·장애와 신경 회로망의 기능 장애와의 연관성을 이해할 수 있을 것"이라고 말했다
- 한편, 이번 연구 결과는 온라인 국제학술지 '네이처 커뮤니케이션즈'(Nature Communications)에 1일 자로 게재됐다. 오는 21일에는 '네이처 리뷰스 머터리얼스'(Nature Reviews Materials)에 연구 하이라이트로 다시 소개될 예정이다

01. 국내외 뇌 연구 학술 동향

4. 미 연구팀, "반복 학습하면 '기억고정' 효과 있어" 출처 : e-헬스통신

Nat Neurosci. 2017 Jan 30. doi: 10.1038/nn.4490. [Epub ahead of print]

Overlearning hyperstabilizes a skill by rapidly making neurochemical processing inhibitory-dominant.

Shibata K^{1,2}, Sasaki Y¹, Bang JW¹, Walsh EG³, Machizawa MG¹, Tamaki M¹, Chang LH¹, Watanabe T¹.

* Article: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Overlearning+hyperstabilizes+a+skill+by+rapidly+making+neurochemical+processing+inhibitory-dominant>

- 뭔가를 배우고 난 직후 다른 걸 또 배우면 앞서 배운 것조차 까먹은 경험은 누구에게나 있다. 그런데 앞서 배운 걸 잊지 않도록 반복해서 학습하면 다른 학습에 방해받지 않고 학습효과가 유지되는 사실이 과학적으로 확인됐다
- 16일 아사히(朝日)신문에 따르면 미국 브라운대학 연구팀은 최근 반복 학습의 기억고정 효과에 관한 연구결과를 과학 전문지 네이처 뉴로사이언스 온라인판에 발표했다
- 연구팀은 실험 참가자들에게 화상을 보여준 후 모양을 구별해 내도록 했다. 여러 차례 반복하자 정답률이 올라갔다. 학습효과가 얻어진 후 새로운 다른 화상을 식별하는 학습을 하게 하자 새로운 과제의 학습효과는 올라갔지만 먼저 한 화상구분의 학습효과는 유지되지 않는 것으로 나타났다
- 반면 획득한 지식이나 기술을 반복해서 계속 배우는 "과잉학습"을 하면 학습효과는 유지되지만 새로운 과제의 학습효과는 높아지지 않았다
- 이 과정의 뇌 활동을 자기공명단층촬영장치(MRI)로 분석한 결과 학습할 때 사용되는 영역이 흥분해 새로운 걸 기억하기 쉬운 상태가 되는 것으로 밝혀졌으나 과잉학습을 한 직후에는 거꾸로 이 영역의 활동이 억제돼 새로운 걸 기억하기 어려운 상태가 되는 것으로 확인됐다
- 반복 학습을 가리키는 "과잉학습"에 어느 정도의 의미가 있는지는 그동안 밝혀지지 않았었다
- 연구를 주도한 와타나베 사타케로 브라운대학 인지 언어심리학과 교수는 "악기연주나 무술 등에 능숙해졌다고 해도 연습을 계속하는 게 좋다고 말하는 이유를 과학적으로 알 수 있게 됐다"고 말했다. 또 "학습 직후의 기억은 불안정해 깨지기 쉽지만 반복 학습을 하면 기억이 빨리 고정된다"고 덧붙였다

01. 국내외 뇌 연구 학술 동향

5. 생후 24개월 안에도 자폐증 예측 출처 : 메디칼트리뷴

Brain scans spot early signs of autism in high-risk babies

Experts say replication is needed and other hurdles must be surmounted to apply findings to the clinic.

* Article: <http://www.nature.com/news/brain-scans-spot-early-signs-of-autism-in-high-risk-babies-1.21484>

- 생후 24개월 이하 영아에서도 자페스펙트럼장애를 예측할 수 있는 방법이 개발됐다
- 자페증은 아이의 눈 마주침 등의 행동이나 의사소통을 기반으로 진단하기 때문에 기존에는 24개월 이하에서는 예측이 불가능했다
- 미국 워싱턴대학 어웬 칼라웨이(Ewen Callaway) 교수팀은 24개월 이하 영아들의 뇌를 관찰한 결과 자페증 영아에서만 발견되는 현상을 확인했다고 Nature에 발표했다
- 교수팀은 자페증 고위험군 영아 106명을 대상으로 6개월, 12개월, 24개월에 이들의 뇌MRI를 분석하고 저위험군 42명과 대조했다
- 고위험군 중 15명이 24개월 무렵 자페증 진단을 받았다. MRI 결과 자페증 비진단 아이에 비해 이들의 뇌피질 표면적이 급격하게 증가한 것으로 나타났다
- 이런 증상은 자페증 진단 전인 6개월~12개월 사이 나타났다
- 교수팀은 MRI 영상을 바탕으로 24개월 이하 영아에서의 자페증 진단예측법을 알고리즘으로 작성한 결과 정확도가 81%로 나타났다고 밝혔다
- 한편 캘리포니아대학 신시아 슈만(Cynthia Schumann) 교수는 "이번 연구는 일반인이 아닌 고위험 영아만을 대상으로 진행됐다는 한계점이 있다. 일반영아에서도 예측이 가능한지를 테스트하기 위한 대규모 후속연구가 필요하다"고 지적했다

01. 국내외 뇌 연구 학술 동향

6. "주의력결핍과잉행동장애, '뇌 질환' 확실" 출처 : e-헬스통신

Subcortical brain volume differences in participants with attention deficit hyperactivity disorder in children and adults: a cross-sectional mega-analysis

* Article: [http://www.thelancet.com/journals/lanpsy/article/PIIS2215-0366\(17\)30049-4/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lanpsy/article/PIIS2215-0366(17)30049-4/fulltext)

- 주의력결핍과잉행동장애(ADHD: attention-deficit hyperactivity disorder)가 분명히 '뇌 질환'임을 증명하는 연구결과가 나왔다
- 네덜란드 라드바우드(Radboud)대학 메디컬센터의 마르티네 호흐만 박사는 ADHD 환자는 뇌의 전체적인 용적(brain volume)이 정상인보다 적고 5개 특정 부위의 크기가 작다는 연구결과를 발표했다고 사이언스 데일리가 16일 보도했다
- ADHD 환자 1713명과 정상인 1529명 등 총 3242명(4~65세)의 뇌 영상으로 뇌 전체 용적과 ADHD와 연관이 있는 것으로 알려진 7개 특정 뇌 부위의 크기를 비교 분석한 결과 이 같은 사실이 확인됐다고 호흐만 박사는 밝혔다
- ADHD 환자는 정상인에 비해 뇌 용적이 적고 미상핵(caudate nucleus), 중격의지핵(nucleus accumbens), 편도체(amygdala), 해마(hippocampus), 피각(putamen) 등 5개 부위의 크기가 작았다
- 차이는 2~3% 정도로 아주 미세했지만, 확실히 구분할 수 있었다
- 이 5개 뇌 부위는 대뇌반구의 중심부에서 감정 조절, 수의 운동(voluntary movement), 인지기능을 담당하는 조직인 기저핵(basal ganglia)에 속해있다
- 이는 ADHD가 단순히 아이에 대한 부모의 소홀로 나타난 증상이 아니라 뇌의 특정 5개 부위 발달이 지연된 뇌 질환임을 확실히 보여주는 것이라고 호흐만 박사는 지적했다

01. 국내외 뇌 연구 학술 동향

6. "주의력결핍과잉행동장애, '뇌 질환' 확실히" (계속)

- 같은 ADHD 환자라도 리탈린 같은 ADHD 치료제를 복용하고 있는 사람과 약물을 전혀 사용하지 않는 사람 사이에 차이가 있는지를 살펴봤지만, 차이를 발견할 수 없었다고 그는 밝혔다
- 이는 뇌 특정 부위의 발달 지연이 ADHD 치료제 복용과는 관계가 없음을 확인하는 것이라고 그는 설명했다
- ADHD는 18세 이하 아이들에게서 20명 중 한 명(5.3%)꼴로 나타나고 이 중 3분의 2는 성인이 되어서도 증상이 계속된다
- 가만히 있지 못하고 계속 몸을 움직이고, 조바심을 내고, 다른 아이들 또는 사람들과 어울리지 못하고, 말이 너무 많고, 이상한 공상을 하고, 잊고 잃어버리는 일이 잦고, 위험한 행동을 하고, 조심성이 없고, 유혹을 참지 못하는 것이 ADHD의 특징적 증상들이다
- 이 연구결과는 영국의 의학전문지 '랜싯 정신의학'(Lancet Psychiatry) 최신호에 실렸다

01. 국내외 뇌 연구 학술 동향

7. 치매 유발 단백질 '싹둑' 잘라낸다 출처 : e-헬스통신

Brain. 2016 Sep;139(Pt 9):2516-27. doi: 10.1093/brain/aww148. Epub 2016 Jun 21.

Relative impact of amyloid- β , lacunes, and downstream imaging markers on cognitive trajectories.

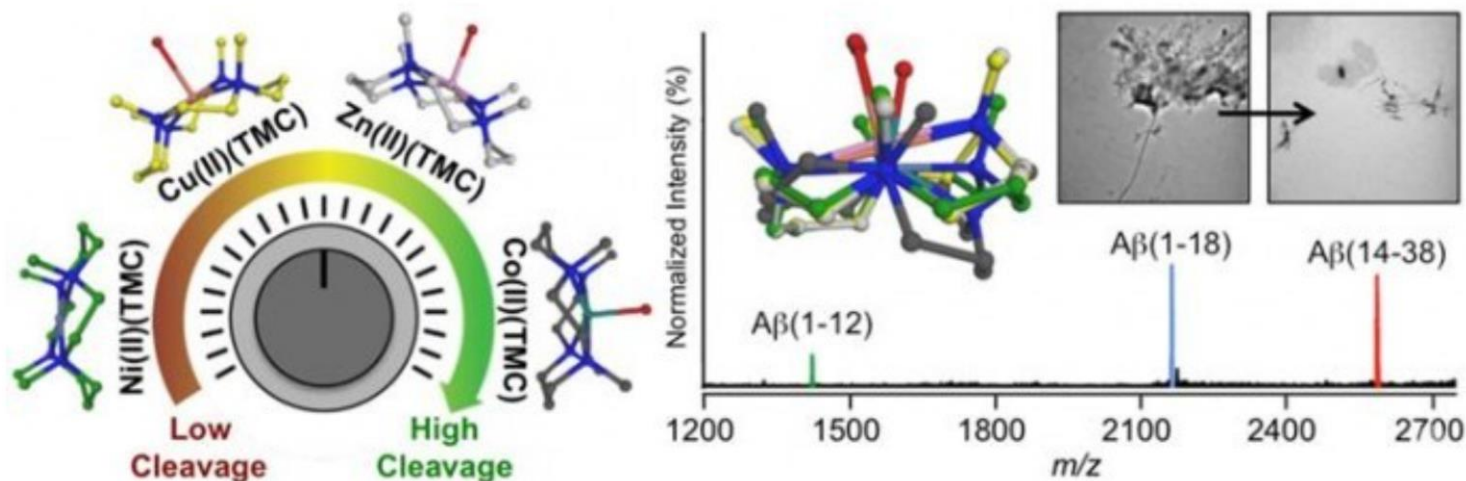
Kim HJ¹, Yang JJ², Kwon H², Kim C³, Lee JM², Chun P⁴, Kim YJ⁵, Jung NY⁶, Chin J¹, Kim S⁷, Woo SY⁷, Choe YS⁸, Lee KH⁸, Kim ST⁹, Kim JS¹⁰, Lee JH¹¹, Weiner MW¹², Na DL¹³, Seo SW¹⁴.

* Article: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Relative+impact+of+amyloid-%CE%B2%2C+lacunes%2C+and+downstream+imaging+markers+on+cognitive+trajectories>

임미희 UNIST 교수 '아밀로이드-베타 단백질' 가위처럼
자르는 금속 착물 개발
➢치매 유발 단백질을 가위처럼 싹둑 자를 수 있는 물질이
개발됐다

➢UNIST(울산과학기술원·총장 정무영)는 임미희 자연과학부
교수 연구팀이 알츠하이머병 원인으로 지목되는 아밀로이드-
베타 단백질을 절단할 수 있는 전이 금속 기반 착물을 개발
했다고 16일 밝혔다

➢알츠하이머병은 치매의 가장 흔한 형태로 성인 사망원인
6위에 해당하는 질병이다. 지금까지 명확한 발병 원인은
밝혀지지 않았지만 '아밀로이드-베타 단백질' 등이 원인
물질로 추정되고 있다



중심원자 종류에 따라 아밀로이드-베타 단백질의 가수분해 정도를 조절하는 금속 착물 구조(왼쪽). 가장 효과적인 코발트 착물에 의한 아밀로이드 베타 분해 결과(오른쪽). <사진=연구팀 제공>

01. 국내외 뇌 연구 학술 동향

7. 치매 유발 단백질 '싹둑' 잘라낸다 (계속)

- 아밀로이드-베타 단백질은 알츠하이머병 환자의 뇌에서 관찰되는 노인성 반점을 구성한다. 이 단백질이 신경퇴행성 질환인 알츠하이머병 주요인자라는 보고가 대다수다
- 연구팀은 아밀로이드-베타 단백질 독성을 낮추는 방법으로 금속 착물을 이용해 절단하는 전략을 제안했다. 기존에도 금속 착물에 대한 아이디어는 있었지만 생체 내에서 효과적으로 작용하는 물질은 보고되지 않았다
- 연구팀은 '테트라-엔 메틸레이티드 클램'(TMC)이라는 결정 구조를 이용해 아밀로이드-베타 단백질을 가수분해할 수 있다는 사실을 밝혀냈다
- 가수분해는 물 분자가 작용해 분자 결합구조를 끊는 방식이다. 금속 이온을 중심에 배치한 TMC 구조는 외부 물을 끌어와 아밀로이드-베타 단백질 결합을 효과적으로 잘랐다
- 이번 연구에서는 TMC 구조 중심에 코발트, 니켈, 구리, 아연 등 4가지 금속이 배치됐다. 이중 코발트가 중심에 들어갈 경우 가수분해 활성이 가장 높았다
- 특히 코발트 기반 금속 착물은 뇌-혈관 장벽을 투과할 잠재력이 있었다. 또 비아밀로이드성 단백질에서는 가수분해 활성이 낮았다. 이 물질이 아밀로이드-베타 단백질이 유발하는 독성을 완화해주는 효과도 살아있는 세포 실험을 통해 관찰됐다
- 임미희 교수는 "코발트 착물은 가수분해로 아밀로이드-베타 단백질의 결합을 끊어 독성을 낮출 뿐 아니라 이 단백질에서 나온 독성 자체를 낮출 수도 있다"라며 "뇌-혈관 장벽을 투과해 뇌 속의 아밀로이드-베타 단백질과 만날 수 있으므로 알츠하이머성 치매 치료제로서 잠재력이 높다"고 말했다
- 한편, 이번 연구는 미국화학회지 편집장이 직접 표지 논문으로 제안할 정도로 눈길을 끌었다. 단순히 새로운 물질을 개발하는 데 그치지 않고 작용 원리까지 상세하게 제안하고 이를 뒷받침하는 실험까지 탄탄하다고 평가받았다
- 연구 결과는 '미국화학회지'(Journal of the American Chemical Society)에 15일자 표지로 출판됐으며 '주목할 만한 논문'(JACS Spotlights)에도 선정됐다

01. 국내외 뇌 연구 학술 동향

8. 경도치매에는 베타아밀로이드·뇌혈관병변 개별치료 출처 : 메디칼트리뷴

Brain. 2016 Sep;139(Pt 9):2516-27. doi: 10.1093/brain/aww148. Epub 2016 Jun 21.

Relative impact of amyloid- β , lacunes, and downstream imaging markers on cognitive trajectories.

Kim HJ¹, Yang JJ², Kwon H², Kim C³, Lee JM², Chun P⁴, Kim YJ⁵, Jung NY⁶, Chin J¹, Kim S⁷, Woo SY⁷, Choe YS⁸, Lee KH⁸, Kim ST⁹, Kim JS¹⁰, Lee JH¹¹, Weiner MW¹², Na DL¹³, Seo SW¹⁴.

* Article: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Relative+impact+of+amyloid-%CE%B2%2C+lacunes%2C+and+downstream+imaging+markers+on+cognitive+trajectories>

- 경도인지장애의 진행 속도를 늦추려면 대표적인 치매 유발 요인인 베타아밀로이드와 뇌혈관병변을 개별 치료해야 한다는 연구결과가 나왔다
- 삼성서울병원 신경과 서상원, 김희진 교수는 경도인지장애환자 117명을 대상으로 베타아밀로이드 및 뇌혈관병변과 인지기능의 관련성을 3년간 추적관찰해 Brain에 발표했다
- 대상자는 평균 72.9세(여자 64명), 평균 교육기간은 10.2년이였다. 연구팀은 이들에게 신경심리검사와 뇌MRI, 아밀로이드-PET검사로 베타아밀로이드 및 뇌혈관병변과 인지기능 저하의 관련성을 알아보았다
- 추적기간 동안 대상자의 아밀로이드 축적량과 뇌혈관병변량은 유의하게 증가했으며, 신경심리검사와 뇌MRI를 받은 83명 중 23명은 치매로 진단됐다
- 분석 결과, 뇌혈관 병변이 뇌의 구조적 연결성에 나쁜 영향을 주어 전두엽의 피질 두께가 얇아지고 결과적으로 인지기능이 떨어지는 것으로 나타났다
- 베타아밀로이드 역시 내측성 측두엽 두께를 감소시켜 기억력을 떨어뜨리는 것으로 나타났다
- 연구팀은 "이번 연구 결과는 인지기능 저하 속도를 막고 치매를 예방하려면 각각의 원인에 대한 맞춤형 치료전략이 필요하다는 사실을 보여준다"고 설명했다

01. 국내외 뇌 연구 학술 동향

9. "치매, 腸박테리아와 관계 있다" 출처 : e-헬스통신

Sci Rep. 2017 Feb 8;7:41802. doi: 10.1038/srep41802.

Reduction of Abeta amyloid pathology in APPS1 transgenic mice in the absence of gut microbiota.

Harach T¹, Marungruang N², Duthilleul N¹, Cheatham V¹, Mc Coy KD³, Frisoni G⁴, Neher JJ^{5,6}, Fåk F², Jucker M^{5,6}, Lasser T¹, Bolmont T^{1,7}.

* Article: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Reduction+of+Abeta+amyloid+pathology+in+APPS1+transgenic+mice+in+the+absence+of+gut+microbiota>

- 알츠하이머 치매가 장(腸) 박테리아와 연관이 있다는 연구결과가 나왔다
- 스웨덴 룬드대학의 프리다 할레니우스 박사는 치매 모델 쥐와 건강한 쥐는 장 박테리아의 구성이 다르다는 연구결과를 발표했다고 메디컬 익스프레스가 11일 보도했다
- 치매 모델 쥐와 건강한 쥐의 장 박테리아를 장 박테리아가 없는 쥐에 주입한 결과 치매 모델 쥐의 장 박테리아가 주입된 쥐가 건강한 쥐의 장 박테리아가 주입된 쥐보다 치매의 원인으로 알려진 뇌세포 단백질 베타 아밀로이드가 훨씬 더 많이 발생한다는 사실이 밝혀졌다고 할레니우스 박사는 말했다
- 이는 장 박테리아와 치매 사이에 직접적인 인과관계가 있음을 시사하는 것이라고 그는 지적했다
- 장 박테리아가 정확하게 어떻게 구성되는지는 알 수 없지만 태어날 때 받은 장 박테리아와 유전자 그리고 식습관에 의해 결정되는 것으로 믿어지고 있다
- 베타 아밀로이드는 뇌세포 표면에 있는 단백질로 이 단백질이 응집돼 플라크를 형성하면 뇌세포들 사이의 신호가 전달되는 통로를 차단, 뇌세포가 죽으면서 치매를 유발하는 것으로 알려져 있다
- 이 연구결과는 '사이언티픽 리포트'(Scientific Reports) 최신호에 실렸다

01. 국내외 뇌 연구 학술 동향

10. 충치가 뇌출혈 원인, 치매도 유발 출처 : 메디칼트리뷴

Sci Rep. 2016 Dec 9;6:38561. doi: 10.1038/srep38561.

Oral Cnm-positive Streptococcus Mutans Expressing Collagen Binding Activity is a Risk Factor for Cerebral Microbleeds and Cognitive Impairment.

Watanabe I^{1,2}, Kuriyama N^{1,3}, Miyatani F^{1,2}, Nomura R⁴, Naka S⁴, Nakano K⁴, Ihara M⁵, Iwai K^{1,2}, Matsui D^{1,2}, Ozaki E¹, Koyama T¹, Nishigaki M², Yamamoto T², Tamura A³, Mizuno T³, Akazawa K⁶, Takada A⁷, Takeda K⁷, Yamada K⁶, Nakagawa M^{3,8}, Tanaka T⁹, Kanamura N², Friedland RP¹⁰, Watanabe Y¹.

* Article: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Oral+Cnm-positive+Streptococcus+Mutans+Expressing+Collagen+Binding+Activity+is+a+Risk+Factor+for+Cerebral+Microbleeds+and+Cognitive+Impairment>

- 인지기능 저하에 충치균의 일종인 류튼스균이라는 관련할 가능성이 있다고 일본 교토부립 와타나베 이사오 교수팀이 Scientific Reports에 발표했다
- 인지기능 저하의 원인 중 하나는 대뇌미세출혈로 알려져 있다. 이 출혈은 류튼스균을 갖고 있는 사람에 많이 나타난다고 알려져 왔다
- 류튼스균 가운데 혈관벽의 콜라겐과 결합해 혈관 손상부위에 축적돼 혈소판의 지혈작용을 떨어트리는 유전자가 뇌혈관벽에 염증을 일으킨다는 사실도 확인됐다
- 하지만 급성뇌졸중환자가 아닌 일반인에서 콜라겐 결합능을 가진 류튼스균과 미니뇌출혈의 발생 부위와 인지기능의 저하가 어떻게 관련하는지는 밝혀져 있지 않았다
- 교수팀은 뇌질환이 없는 54~89세 남녀 279명이 타액을 조사한 결과 71명(25%)에서 충치균의 일종인 류튼스균(Streptococcus Mutans)이 검출됐다. 충치균이 없는 사람은 14%였다
- 검출된 사람 가운데 61%에서 대뇌미세출혈이 발생한 것으로 확인됐다. 또한 대상자에게 1분간 특정 단어로 시작되는 단어를 말하도록 하는 인지기능 테스트 결과, 충치균이 없는 사람은 평균 10.1개인데 비해 있는 사람은 8.9개로 적었다
- 와타나베 교수는 이번 연구결과에 대해 "콜라겐 결합능을 가진 류튼스균이 인지능력 저하와 밀접하게 관련한다는 사실을 보여주는 것"이라고 설명했다

01. 국내외 뇌 연구 학술 동향

11. "엄마 사랑의 '주성분'은 신경전달물질 도파민" 출처 : e-헬스통신

Proc Natl Acad Sci U S A. 2017 Feb 13. pii: 201612233. doi: 10.1073/pnas.1612233114. [Epub ahead of print]

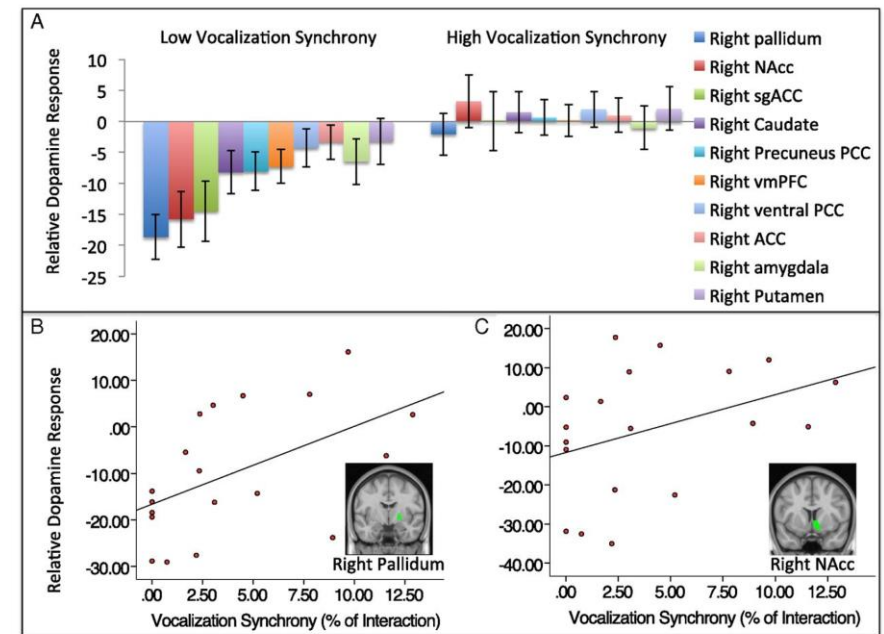
Dopamine in the medial amygdala network mediates human bonding.

Atzil S¹, Touroutoglou A¹, Rudy T^{1,2}, Salcedo S¹, Feldman R^{3,4}, Hooker JM¹, Dickerson BC^{1,5}, Catana C¹, Barrett LF^{6,2}.

* Article: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Dopamine+in+the+medial+amygdala+network+mediates+human+bonding>

- 엄마와 아기 사이의 애착 관계를 만들어 주는 것은 뇌에서 분비되는 신경전달물질 중 하나인 도파민(dopamine)이라는 연구결과가 나왔다
- 일반적으로는 인간과 척추동물에서 자연 분비되는 옥시토신이라는 호르몬이 모성 본능, 사회적 교감을 촉진하는 것으로 알려져 있다
- 도파민은 행복감, 만족감, 쾌감을 전달하는 신경전달물질로 부족할 경우 우울증, 파킨슨병이 나타나기도 한다
- 미국 매사추세츠 종합병원의 시르 아트질 발달심리학 교수 연구팀이 엄마 19명(21~42세)과 아기(생후 4개월~2살)를 대상으로 진행한 연구결과 이 같은 사실이 밝혀졌다고 헬스데이 뉴스가 13일 보도했다
- 연구팀은 우선 이들 엄마와 아기가 평소 지내는 모습을 비디오에 담았다. 이어서 엄마들에게 자기의 아기와 다른 엄마의 아기 모습을 담은 비디오를 보여주면서 촬영한 뇌 영상을 비교 분석했다

Evidence that behavioral synchrony between mothers and infants is associated with maternal striatal dopamine responses to the infant.



01. 국내외 뇌 연구 학술 동향

11. "엄마 사랑의 '주성분'은 신경전달물질 도파민" (계속)

- 그 결과 자기 아기를 볼 때는 다른 엄마의 아기를 볼 때보다 더 많은 도파민이 분비된다는 사실이 밝혀졌다
- 또 평소 아기를 잘 보살피고 아기가 원하는 것에 더 신경을 쓰고 그에 맞추려고 노력하는 엄마들은 도파민 분비량이 유난히 많았다
- 이에 비해 평소 아기가 원하는 것에 대한 반응이 소극적인 엄마들은 상대적으로 도파민 분비량이 적었다
- 이는 도파민이 엄마와 아기 사이의 교감에 매우 중요한 역할을 한다는 사실을 보여주는 것이라고 시르 교수는 설명했다
- 아기는 뇌가 완전히 발달하지 않은 상태로 태어나 여러 해에 걸쳐 뇌 신경망이 형성되면서 정상적인 뇌로 발달해 가는데 이때 아기의 필요를 잘 보살펴 주는 엄마가 필요하다고 그는 강조했다
- 보살핌을 제대로 받지 못한 아이는 따라서 학교 성적이 좋지 않을 수 있고 성인이 된 후에도 신체와 정신 질환이 발생할 위험이 커진다고 그는 지적했다
- 이 연구결과는 국립과학원 회보(Proceedings of National Academy of Science) 온라인판(2월 13일 자)에 실렸다

02. 과학 기술 정책 및 산업 동향

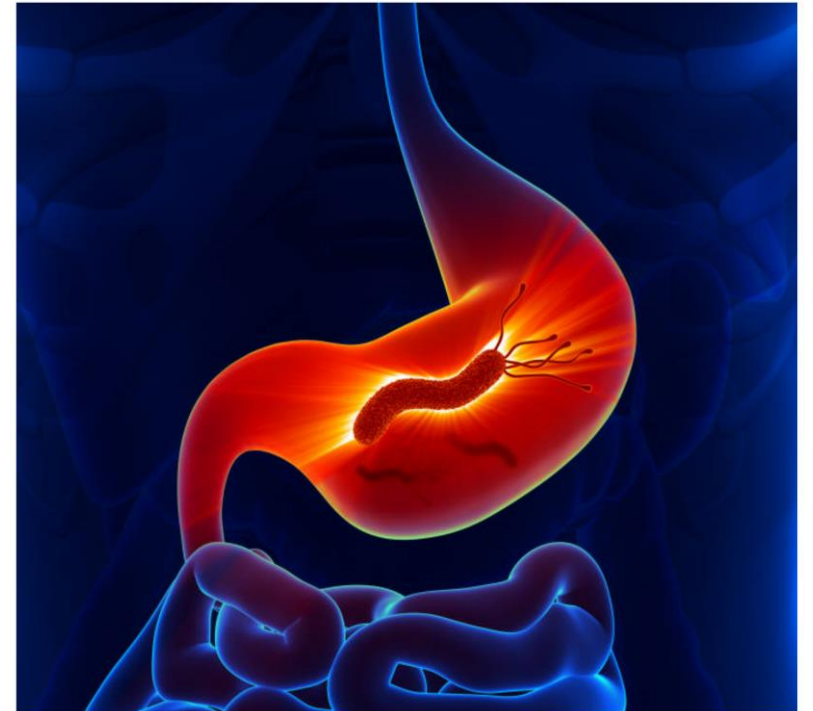
1. 휴먼 마이크로바이옴 연구 개화, 국산 신약 개발 허브로 육성 절실 출처 : 전자신문

- 국내에서도 차세대 바이오 영역으로 주목받는 휴먼 마이크로바이옴(인체공생미생물) 연구가 본격화된다
- 15일 정부와 관련 업계에 따르면 올해 휴먼 마이크로바이옴 분야 정부 투자가 시작된다. 하반기 장내 미생물을 활용한 신약 개발 전 임상 단계를 마무리하는 기업이 등장한다
- 휴먼 마이크로바이옴은 사람 몸속에 살고 있는 미생물 정보다. 장내, 표피, 구강, 기관지, 생식기 등에 미생물이 있다. 미생물은 생체대사조절과 소화능력에 영향을 준다. 미생물을 통해 각종 질병을 호전시킨다. '제2 게놈'으로 불린다
- 미래창조과학부는 이 분야를 차세대 바이오 영역으로 선정, 올해 40억원을 포함해 5년간 200억원을 투입한다. 미생물 분석부터 신약개발을 위한 전임상 도달이 목표다.
- 미래부 관계자는 "비만, 당뇨, 뇌질환 치료·예방에 마이크로바이옴이 도움이 된다는 연구결과에 따라 관련 분야에 투자할 계획"이라며 "미생물 선별 기술부터 질환별 신약 개발을 위한 동물실험 수준에 초점을 맞췄다"고 말했다
- 인프라도 구축한다. 올해 착수하는 '한국인 장내 미생물 بانک 구축과 활용 촉진 사업'은 건강한 한국인 장내 미생물을 수집, 분석한다. 공기에 노출되면 죽는 절대 혐기성 세균만 골라 분리 배양하는 기술, ICT 분석 장비, 전문 인력 등이 갖춰진다. 생명공학연구원이 주관하며 분당서울대병원과 천랩이 참여한다. 2023년까지 80억원을 투입한다
- 기업 연구개발(R&D)도 활발하다. 지놈앤컴퍼니는 국내 최초로 장내 미생물을 활용해 면역 항암제 신약을 개발 중이다. 하반기 전임상을 마무리하고 1~2년 내 개발을 완료할 예정이다
- 배지수 지놈앤컴퍼니 대표는 "마이크로바이옴도 줄기세포처럼 하나의 산업군으로 자리매김할 가능성이 크다"면서 "올해 동물실험을 마무리하고 내년에는 임상 실험에 착수할 예정"이라고 말했다

02. 과학 기술 정책 및 산업 동향

1. 휴먼 마이크로바이옴 연구 개화, 국산 신약 개발 허브로 육성 절실 (계속)

- 바이오힐링뱅크는 엠디헬스케어와 공동으로 장내 미생물 분석 서비스는 물론 대장암 치료를 위한 신약을 개발한다. 미생물 간 커뮤니케이션 과정에서 배출되는 나노소포까지 분석해 건강한 미생물을 유도하는 기술이다. 개인 미생물 분석 서비스는 올해 출시하며, 신약 개발은 3년 내 가능할 것으로 기대한다
- 천랩은 작년 웹 기반 개인 장내 미생물 분석 서비스 베타 버전을 출시했다. 올해 본 서비스를 출시한다. 국내 대형병원과 손잡고 건강검진에 미생물 검사를 제공하는 방안을 논의 중이다
- 국내 휴먼 마이크로바이옴 연구는 선진국과 비교해 걸음마 수준이다. 미국은 작년 5월 오바마 2기 정부 마지막 과학연구 프로젝트로 꼬아 2년간 1억2100만달러(약 1400억원)를 투입기로 했다. 지난해 세계 마이크로바이옴 관련 논문 수는 7438편에 달한다. 우리나라에서 발표된 논문은 극히 드물다
- 예산을 늘리고 연구 분야를 다각화해야 한다는 지적이다. 프로바이오틱스 중심에서 알려지지 않은 미생물로 연구 분야를 넓히고, 일반인 미생물 분석을 포함 특정 질환 환자 몸속 미생물 분석 DB 구축도 필요하다
- 이동호 분당서울대병원 소화기내과 교수는 “글로벌 제약사가 장악한 신약개발 시장에서 우리 기업이 생존할 방법은 마이크로바이옴에 있다”며 “뛰어난 의학수준과 ICT 역량을 토대로 마이크로바이옴을 4차 산업혁명 대표 주자로 육성할 때”라고 말했다



02. 과학 기술 정책 및 산업 동향

2. 머크, 알츠하이머신약 임상 중단..아밀로이드 가설 종말? 출처 : 바이오스펙테이터

아밀로이드 가설이 막바지에 와있음을 시사하는 걸까

➤머크(Merck)가 2000명의 경증, 중증 알츠하이머 환자를 대상으로 진행했던 베루베세스타트(verubecestat) 임상2/3상 시험(EPOCH trial) 중단을 15일(현지시간) 공식 선언했다. 자료모니터링 위원회(data monitoring committee)의 중간분석 결과 "성공할 가능성이 없다"는 판단이다

➤지난해 아밀로이드 베타(beta amyloid, A β)를 겨냥한 항체, 릴리의 솔라네주맙이 경도치매 환자에서 임상3상에 실패하면서 아밀로이드 가설(amyloid hypothesis)에 대한 의구심이 증폭되고 있었다. 이번 머크의 임상중단도 이를 뒷받침하는 것으로 해석된다. 머크의 임상중단 소식에 블룸버그는 "이제 아밀로이드 가설에 대한 답을 얻은거 같다"고 전했다

➤알츠하이머가 발병되기 25년 전부터 아밀로이드 베타는 환자 뇌속에서 축적되기 시작하는데,아밀로이드 베타로 인해 알츠하이머가 발병되는 것인지 혹은 아밀로이드 베타가 알츠하이머 발병에 따라 생기는 결과물인지가 명확하지 않았던 것. 이에 쉽게 답을 내릴 수 없었던 이유는 아밀로이드 베타를 원인물질로써 겨냥하던 시도들이 계속 실패를 거듭했기 때문이다

Eli Lilly		P1	P2	P3	공동연구
AZD 3293	BACE Inhibitor				AstraZeneca
LY2062430	A β Antibody				
LY3202626	BACE Inhibitor				
new*	A β 42 Antibody				
	N3pG-A β Antibody				
	Selective BACE 1 inhibitor				
	Tau Antibody				
Biogen		P1	P2	P3	공동연구
Aducanumab	A β Antibody				Eisai
E2609	BACE1 inhibitor				
BAN2401	A β Antibody				

▲일라이 릴리, 바이오젠 알츠하이머 치료제 파이프라인 현황(2017.02 기준)

02. 과학 기술 정책 및 산업 동향

2. 머크, 알츠하이머신약 임상 중단..아밀로이드 가설 종말? (계속)

➤이번 임상에 실패한 베루베세스타트는 BACE1을 억제하는 저분자화합물로, 작용기전은 다음과 같다. 아밀로이드 베타는 세포막에 있는 단백질인 APP(Amyloid precursor protein)로부터 만들어진다. 원래는 신경세포 성장·자가수선 기능을 한후 soluble 형태로 잘려지면서 문제가 안 되지만, BACE와 γ -secretase 의해 잘리게 되면 insoluble 특징을 가지게 돼 서로 응집하게 된다. 응집된 아밀로이드 베타가 뇌로 퍼지는 것은 알츠하이머 환자가 인지장애를 포함한 병리증상을 나타내는 주요 원인이다. 이에 BACE를 막아 아밀로이드 베타 생성을 막는것이 BACE 억제제의 원리다

➤2002~2012년에 알츠하이머 신약 413개의 임상시험 중 FDA 허가를 받은 것은 '나멘다' 단 1건. 2003년 이후 나멘다를 제외하고는 현재까지도 알츠하이머를 치료하는 신약이 허가 받은 바가 없으며, 임상 실패율은 99.6%다

➤그럼에도 불구하고 아밀로이드 베타를 겨냥한 치료제 개발은 계속되고 있다. 가장 대표적인 글로벌 제약사가 일라이 릴리와 바이오젠이다. 일라이 릴리는 알츠하이머만으로 7개 파이프라인을 진행중이다. 지난해 솔라네주맙이 실패했지만, 계속해서 아밀로이드를 겨냥하는 항체와 BACE 억제제를 겨냥하는 다양한 프로그램을 진행 중이다. 바이오젠은 지난해 아밀로이드 베타를 겨냥하는 항체인 아두카누맙의 매우 우수한 임상1상 결과를 발표하면서 큰 주목을 받았으며, 현재 3개의 파이프라인을 진행중이다

➤한편, 알츠하이머 환자의 뇌에서 보이는 가장 큰 특징인 아밀로이드 베타는 신경세포 사이의 응집된 단백질 덩어리로 발병되기 25년 전부터 축적된다고 알려져 있다. 이는 신경 전달을 방해하고 독성을 나타내 과다한 염증반응을 일으켜 세포사멸을 일으키며, 뇌의 1차 면역체계인 혈뇌장벽(BBB, blood brain barrier)을 손상시킨다



감사합니다