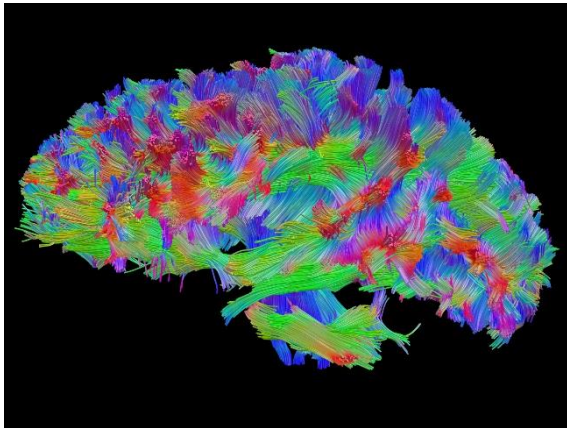


# 주간 뇌 연구 동향

2017-05-26



**한국뇌연구원**  
**뇌연구정책센터**

# 01. 국내외 뇌 연구 학술 동향

## 1. 불확정 구역 GABA성 뉴런 활성화를 통한 폭식 유도

Science. 2017 May 26;356(6340):853-859. doi: 10.1126/science.aam7100.

**Rapid binge-like eating and body weight gain driven by zona incerta GABA neuron activation.**

Zhang X<sup>1</sup>, van den Pol AN<sup>2</sup>.

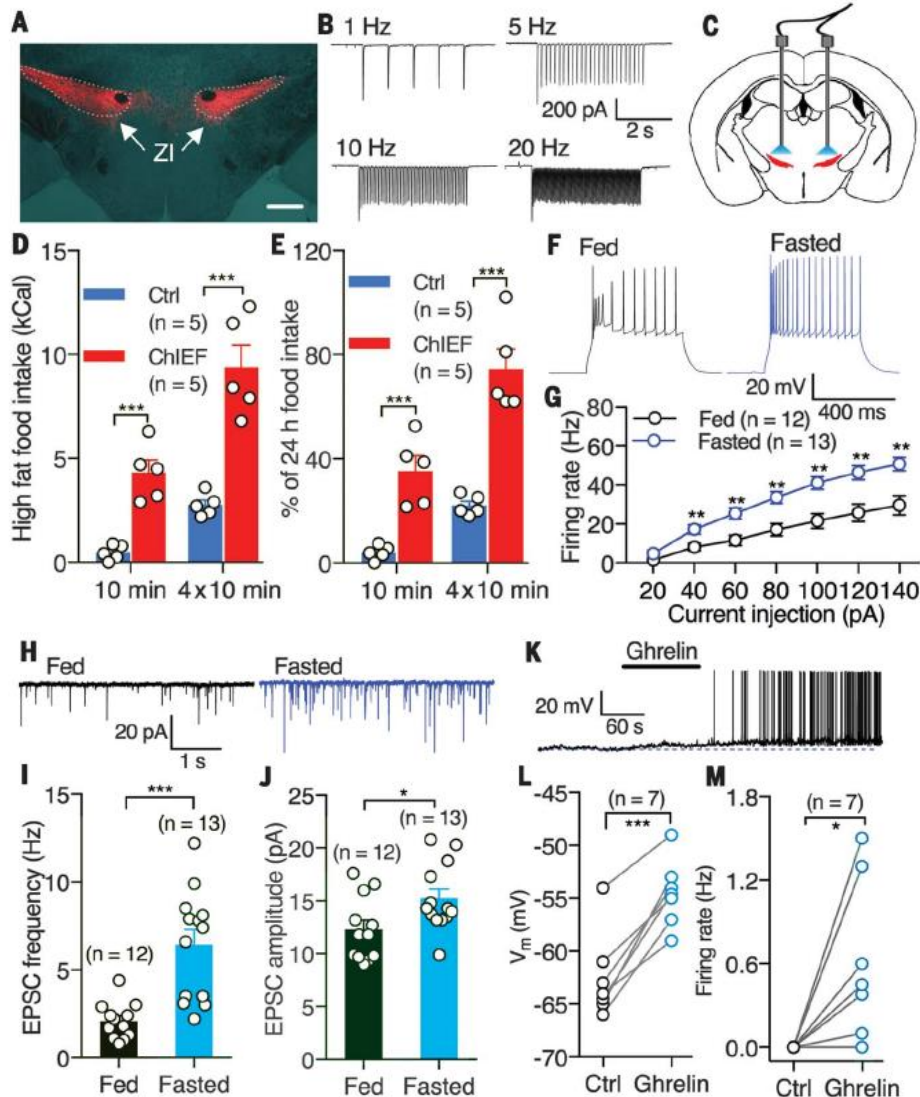
\* Article : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Rapid+binge-likeeating+and+bodyweight+gain+drivenbyzona+incerta+GABANEuron+activation>

➤비만으로 이어질 수 있는 폭식(binge eating)에 대한 신경 기질은 명확하지 않다. 미국 예일대 Anthony N. van den Pol 박사 연구팀은 마우스의 불확정 구역(zona incerta, ZI) GABA성 뉴런이나 이들 뉴런의 뇌실주위 시상하부 (paraventricular thalamus, PVT) 흥분성 뉴런 방향 축삭 돌기(axonal projection)에 광유전학적 자극을 2-3초간 주게 되면 폭식과 같은 유사 식습관이 유발된다는 것을 발견하였다

➤연구팀은 최소한의 간헐적 자극은 체중 증가로 이어지고, ZI GABA성 뉴런의 절재에 의해서 체중이 감소됨을 확인하였다. 또한, ZI 자극이 주어진다면 정상적인 24시간 동안 음식 섭취량의 35%가 10분만에 기록되었고, 음식 결핍과 그렐린(ghrelin)에 의한 배고픔 신호가 ZI 세포를 흥분시켰다. 대조적으로, 시상하핵 (parasubthalamic neuclous)에서 PVT까지 흥분성 축삭이나 PVT 글루탐산성 뉴런의 자극은 음식 섭취를 감소시켰다. 따라서, 이러한 연구결과는 ZI GABA성 뉴런에 대한 새로운 강력한 식욕유발성의 잠재력을 보여준다

# 01. 국내외 뇌 연구 학술 동향

## 1. 불확정 구역 GABA성 뉴런 활성화를 통한 폭식 유도 (계속)



### Optogenetic activation of ZI GABA neurons rapidly evokes binge-like eating.

- (A) Red fluorescent image shows restricted expression of ChIEF-tdTomato in the ZI after AAV-ChIEF-tdTomato was bilaterally injected into the ZI of VGAT-Cre mice.
- (B) Optogenetic activation with varying frequency of a ZI GABA neuron in a brain slice.
- (C) Schematic illustration showing the location of optical fiber tips implanted above the ZI on both sides of the brain.
- (D) High-fat food intake during 10 min and four times 10 min from control mice with tdTomato and mice with ChIEF-tdTomato, both with ZI expression. For the 10-min trial, continuous light stimulation (10 ms, 20 Hz) was supplied to the ZI. For the 4 ×10-min trial, 10-min light stimulation (10 ms, 20 Hz) was followed by 30 min without stimulation, repeated four times.
- (E) High-fat food intake over 10 min and four times 10-min trial as a percentage of unstimulated 24-hour intake (100%).
- (F) Action potentials evoked by 100-pA current injection in ZI GABA neurons in brain slices of mice fed or fasted for 24 hours.
- (G) Firing rate at different levels of current injection from ZI GABA neurons in brain slices of mice fed or fasted for 24 hours.
- (H) Excitatory postsynaptic currents (EPSCs) in ZI GABA neurons of mice fed or fasted for 24 hours.
- (I) EPSC frequency from ZI GABA neurons of mice fed or mice fasted for 24 hours.
- (J) EPSC amplitude from ZI GABA neurons in mice fed or mice fasted for 24 hours.
- (K) Ghrelin (100 nM) excites a ZI GABA neuron.
- (L) Ghrelin depolarizes ZI GABA neurons.
- (M) Ghrelin increases the firing rate of ZI GABA neurons.

# 01. 국내외 뇌 연구 학술 동향

## 2. "치료저항성 조현병 환자, 미리 예측 가능" 출처 : 메디팜스투데이

Neuropsychopharmacology. 2017 Mar;42(4):941-950. doi: 10.1038/npp.2016.258. Epub 2016 Nov 18.

### **Presynaptic Dopamine Capacity in Patients with Treatment-Resistant Schizophrenia Taking Clozapine: An [18F]DOPA PET Study.**

Kim E<sup>1</sup>, Howes OD<sup>2,3</sup>, Veronese M<sup>3</sup>, Beck K<sup>3</sup>, Seo S<sup>4,5</sup>, Park JW<sup>6</sup>, Lee JS<sup>4,5</sup>, Lee YS<sup>5</sup>, Kwon JS<sup>4,6</sup>.

\* Article: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Presynaptic+Dopamine+Capacity+in+Patients+with+Treatment-Resistant+Schizophrenia+Takin>

#### 분당서울대병원-서울대병원, 도파민 생성 차이 규명

- 같은 조현병 환자이지만 항정신병약물로 증상이 호전되지 않는 치료저항성 조현병 환자를 미리 예측할 수 있는 길이 열렸다
- 분당서울대병원 정신건강의학과 김의태 교수(제1저자), 서울대병원 정신건강의학과 권준수 교수(교신저자) 연구팀은 치료저항성 조현병을 예측하는 생물학적 지표를 발굴하고자 연구를 진행했다
- 조현병으로 진단 받은 환자 중 약 15~30%가 항정신병약물 치료를 통해 증상이 호전되지 않아 '치료저항성 조현병 환자'로 분류된다. 치료저항성 조현병 환자를 위한 치료에는 클로자핀 치료제가 유일하게 효과를 보인다고 알려져 있다
- 그러나 아직까지는 치료저항성 조현병 환자를 예측하고 바로 구분해 클로자핀 치료를 진행하지 못하는 실정으로, 일차 항정신병약물로 치료한 후 이에 반응이 없다는 사실을 확인한 다음에야 클로자핀 치료를 시도하도록 돼있다
- 결과적으로 치료저항성 환자는 클로자핀 치료를 시작하기까지 수개월 내지 수년이 지체돼 질환이 악화될 뿐만 아니라 사회적 기능 측면에서도 좋지 않은 영향을 끼쳐왔다
- 연구팀은 조현병 환자 중 치료저항성 환자 12명, 일차 치료제에 잘 반응하는 환자 12명, 건강자원자 12명, 총 세 개 그룹을 대상으로 DOPA PET 스캔(뇌 속의 시냅스 사이에 도파민을 생성하고 합성하는 정도를 측정)을 실시해 뇌로 들어오는 정보를 종합하고 운동을 관장하는 뇌 선조체 영역에서의 도파민 생성 정도를 측정했다

# 01. 국내외 뇌 연구 학술 동향

## 2. "치료저항성 조현병 환자, 미리 예측 가능" (계속)

- 연구결과 일차 치료제에 반응을 잘 하는 환자군에 비해 치료저항성 조현병 환자군에서 도파민 생성이 10%이상 적었음을 확인했다. 두 군이 임상적으로는 같은 조현병 환자지만, 도파민이 방출되고 합성되는 양의 차이를 통해 조현병의 발병 기전에 차이점이 있다는 것을 확인한 것이다
- 김의태 교수는 "시냅스에서 도파민이 생성되는 능력을 측정하는 것이 치료저항성 여부를 예측할 수 있는 유용한 지표임을 입증했다"며 "이를 기반으로 치료저항성 조현병 환자를 신속히 파악해 클로자핀 투약을 처방하면 불필요한 일차 항정신병약물에 대한 노출을 줄일 수 있을 것"이라고 말했다
- 실제로 DOPA PET 스캔을 통해 항정신병약물에 치료 효과가 없는 치료저항성 조현병 환자를 미리 예측할 수 있게 되면 클로자핀 치료를 적용하는데 까지 걸렸던 시간을 단축시켜 환자의 예후를 보다 개선할 수 있을 것으로 보인다
- 김 교수는 "기존에는 환자의 증상에 대한 임상적 소견을 통해 조현병을 진단하고 치료 방법을 제시했지만, 앞으로는 환자 특성에 맞춘 개별화·최적화된 치료방법을 제시할 수 있는 근거를 마련한 것"이라며 "조현병이 특정 원인에 의한 '뇌의 병'이라는 것을 밝히고 병인에 기반한 새로운 치료법을 계속적으로 개발해 조현병 환자가 건강한 사회 일원으로 생활하는 데에 이바지 했으면 좋겠다"고 덧붙였다
- 한편, 이번 연구결과는 '신경정신약리학(Neuropsychopharmacology)' 최신호에 게재되었으며, 제1저자인 김의태 교수는 학술적인 성과를 인정받아 2017년 대한신경정신의학회에서 수여하는 폴안센 조현병 연구 학술상을 수상했다

# 01. 국내외 뇌 연구 학술 동향

## 3. 지능 유전자 52개 발견... IQ 높일 수 있을까? 출처 : 서울신문

Nat Genet. 2017 May 22. doi: 10.1038/ng.3869. [Epub ahead of print]

### Genome-wide association meta-analysis of 78,308 individuals identifies new loci and genes influencing human intelligence.

Snieder S<sup>1</sup>, Stringer S<sup>1</sup>, Watanabe K<sup>1</sup>, Jansen PR<sup>1,2</sup>, Coleman JRI<sup>3,4</sup>, Krapohl E<sup>3</sup>, Taskesen E<sup>1,5</sup>, Hammerschlag AR<sup>1</sup>, Okbay A<sup>1,6</sup>, Zabaneh D<sup>3</sup>, Amin N<sup>7</sup>, Breen G<sup>3,4</sup>, Cesarini D<sup>8</sup>, Chabris CF<sup>9</sup>, Iacono WG<sup>10</sup>, Ikram MA<sup>11</sup>, Johannesson M<sup>12</sup>, Koellinger P<sup>1,6</sup>, Lee JJ<sup>10,13</sup>, Magnusson PKE<sup>14</sup>, McGue M<sup>10</sup>, Miller MB<sup>10</sup>, Ollier WER<sup>15</sup>, Payton A<sup>15</sup>, Pendleton N<sup>16</sup>, Plomin R<sup>3</sup>, Rietveld CA<sup>6,17</sup>, Tiemeier H<sup>2,11,18</sup>, van Duijn CM<sup>7,19</sup>, Posthuma D<sup>1,20</sup>.

\* Article : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Genome-wide+association+meta-analysis+of+78%2C308+individuals+identifies+new+loci+and+genes+influencing+human+intelligence>

#### 유럽인 7만여명 유전자 분석 결과 발표

➤사람의 지능과 관련한 유전자 52개를 발견했다고 과학자들이 지난 22일(현지시간) 밝혔다. 특히 이 중 40개는 지금까지 지능과의 관련성이 밝혀진 적이 없는 유전자다.

➤세계적 학술지 네이처 자매지 네이처 제네틱스 최신호에 실린 이번 논문에 따르면 새로 발견된 이들 '지능 유전자'는 수만 명의 지능지수(IQ) 검사 결과의 약 20%를 설명할 수 있다. 연구를 이끈 네덜란드 신경유전체학인지연구센터(CNCR)의 다니엘러 포스트루마 연구원은 "처음으로 IQ에서 상당한 유전적 영향을 감지할 수 있었다"면서 "이 결과는 지능의 생물학적 근거에 관한 지식을 제공한다"고 말했다.

#### IQ 높은 것은 자폐증과 가장 큰 연관성 보여

➤새롭게 발견된 높은 IQ와 관련한 유전자 변이 대부분은 특히 신경세포의 분화와 시냅스(신경정보 전달경로)의 형성 등 뇌세포 생성을 제어하는 데 관여하는 것이었다. 30명의 과학자가 참여한 이번 연구팀은 선행 연구 13건에서 수집한 유럽인 참가자 약 7만 8000명의 유전자 프로파일과 IQ 검사 기준의 지능 평가를 상세하게 분석했다

# 01. 국내외 뇌 연구 학술 동향

## 3. 지능 유전자 52개 발견... IQ 높일 수 있을까? (계속)

➤또한 이번 연구에서는 높은 IQ와 관련한 유전자 변이 대부분은 학교에 더 오래 다니고 유아기에 머리둘레가 더 크며 키가 더 크고 심지어 금연에 성공한 사례와 같은 다른 특성과도 연관성이 있었다

➤그중에서도 특히 가장 강한 연관성 중 하나는 자폐증으로, 자폐증을 앓는 사람들은 IQ가 높을 가능성이 컸다고 포스투마 연구원은 지적했다

➤그는 “높은 IQ와 관련한 유전자 변이는 자폐증 스펙트럼 장애가 생길 위험이 증가하는 것과도 관련이 있었다”면서 “특히 ‘생크3’(SHANK3)이라는 이름의 유전자는 이런 관련성을 설명하는 매우 유력한 후보”라고 설명했다. 생크3 유전자는 조울증을 유발하는 것으로 알려졌다. 물론 지능 유전자를 모두 찾아내려면 수백만 명분의 게놈(전체 유전 정보)을 해석해야 한다. 그렇지만 이를 위해 필요한 원시 자료와 계산 능력은 아직 손에 넣지 못하고 있다고 포스투마 연구원은 말했다.

➤또한 그는 “지능과 관련한 유전자는 수천 개가 있다”면서 “우리는 가장 중요한 유전자 52개를 발견했지만, 실제로는 더 많을 것”이라고 지적했다

### “인생 성공은 대뇌피질 크기 아닌 단련에 달려”

➤그렇지만 이 모든 유전자를 발견하더라도 지능 측정 결과를 유전자로 설명할 수 있는 비율은 50% 정도에 불과하다고 전문가들은 입을 모은다. 머리가 좋아지는 것에 기여하는 유전적 특성을 모두 찾아낸다고 해도 IQ 수치를 높이거나 인생의 성공 여부를 예측하기에는 턱없이 부족할 수 있다는 것이다. 그는 또한 “성공에 결부되는 주된 요인은 자신의 대뇌피질(회백질)을 원래 크기의 크고 작음에 불문하고 단련하는 것”이라면서 “만일 유전적으로 소질이 큰 사람이 학습에 전혀 힘쓰지 않는다면 이를 통해 성공할 기회는 확실히 줄어들 것”이라고 말했다

# 01. 국내외 뇌 연구 학술 동향

## 4. 부모 80세 전에 발생한 치매는 대물림 출처 : 메디칼트리뷴

Neurology. 2017 Apr 25;88(17):1642-1649. doi: 10.1212/WNL.0000000000003871. Epub 2017 Mar 29.

### **Parental family history of dementia in relation to subclinical brain disease and dementia risk.**

Wolters FJ<sup>1</sup>, van der Lee SJ<sup>1</sup>, Koudstaal PJ<sup>1</sup>, van Duijn CM<sup>1</sup>, Hofman A<sup>1</sup>, Ikram MK<sup>1</sup>, Vernooij MW<sup>1</sup>, Ikram MA<sup>2</sup>.

\* Article: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Parental+family+history+of+dementia+in+relation+to+subclinical+brain+disease+and+dementia+risk>

- 부모가 치매에 걸렸다면 그 자식도 치매에 걸릴 위험이 높다는 대규모 연구결과가 나왔다.
- 네덜란드 연구팀은 로테르담스터디(Rotterdam Study)에서 2000~2002년에 등록된 치매없는 참가자 2,087명(평균 64세, 여성 55%)의 부모 치매 기왕력과 어떤 관련성이 있는지를 검토해 Neurology에 발표했다.
- 인구통계학적 변수, 심혈관위험인자, 기존 유전인자를 보정해 부모의 치매 기왕력과 참가자의 2015년까지의 치매 발병 위험의 관련성을 검토했다.
- 2,087명 가운데 407명(약 20%)가 부모 중 한쪽에서 치매 기왕력이 있다고(진단시 평균 79세) 보고했다. 12.2년간 추적에서 142명이 치매에 걸렸다.
- 분석 결과, 부모의 치매 기왕력은 기존 유전적 위험인자와는 독립적으로 자녀의 치매 발생 위험과 관련하는 것으로 나타났다(위험비 1.67, 95%CI 1.12 ~ 2.48).
- 이러한 관련성은 부모의 치매 진단 당시 나이가 80세 미만인 경우에만 유의했고(위험비 2.58, 1.61~4.15), 80세 이상에서는 유의하지 않았다(1.01, 0.58 ~ 1.77).
- 아버지나 어머니 어느쪽이 치매에 걸렸든 위험에는 차이가 없었다. 뇌MRI에서 치매가 확인되지 않은 1,161명에서는 부모의 치매 기왕력은 뇌저관류, 백질병변, 미세뇌출혈과 관련했다.

# 01. 국내외 뇌 연구 학술 동향

## 5. 대사증후군환자 수면부족시 사망위험 ↑ 출처 : 메디칼트리뷴

J Am Heart Assoc. 2017 May 17;6(5). pii: e005479. doi: 10.1161/JAHA.117.005479.

### Impact of the Metabolic Syndrome on Mortality is Modified by Objective Short Sleep Duration.

Fernandez-Mendoza J<sup>1</sup>, He F<sup>2</sup>, LaGrotte C<sup>3</sup>, Vgontzas AN<sup>3</sup>, Liao D<sup>2</sup>, Bixler EO<sup>3</sup>.

\* Article: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Impact+of+the+Metabolic+Syndrome+on+Mortality+is+Modified+by+Objective+Short+Sleep+Duration>

➤ 대사증후군환자가 수면시간이 부족하면 사망위험이 유의하게 높아진다는 연구결과가 나왔다

➤미국 펜실베이니아주립의대 훌리오 페르난데스 멘도사(Julio Fernandez-Mendoza) 교수는 수면폴리그래프로 측정한 수면시간과 뇌졸중 및 심혈관질환의 관련성을 분석해 Journal of the American Heart Association에 발표했다

#### 수면 6시간 미만이면 사망위험 2배

➤이번 분석대상은 수면장애 연구인 Penn State Adult 코호트연구 일반 참가자 가운데 선별한 성인 1,344명(평균 48.8세, 남성 42.2%). 수면폴리그래프로 하룻밤 측정하고 평균 16.6년간 추적했다. 이들의 평균 수면시간은 5.9시간이었다

➤대사증후군 정의는 미국립심폐혈액연구소(NHLBI)와 미국심장협회(AHA)의 기준에 따라 ①비만(BMI 30 이상) ②고콜레스테롤혈증(총 콜레스테롤 200mg/dL 이상) ③고중성지방혈증(150mg/dL 이상) ④혈당조절장애(공복혈당 100mg/dL 이상 또는 당뇨병 치료 중) ⑤혈압(수축기혈압 130mmHg 이상 또는 확장기혈압 85mmHg 이상 또는 강압제 복용 중) 가운데 3개 이상에 해당하는 경우로 했다

➤전체 대상자의 대사증후군 유병률은 39.2%, 추적기간 사망률은 22.0%였다. 수면호흡장애 등 여러 요인을 조정한 콕스비례 위험모형으로 분석한 결과, 대사증후군과 수면시간은 유의한 관련성을 보였다( $P < 0.05$ )

# 01. 국내외 뇌 연구 학술 동향

## 5. 대사증후군환자 수면부족시 사망위험 ↑ (계속)

➤대사증후군이 아닌 피험자에 비해 대사증후군환자의 전체사망 위험비(조정 후)는 6시간 이상 수면군에서 1.29(95% CI 0.89~1.87), 6시간 미만인 군에서 1.99(1.53~2.59)였다. 뇌·심혈관질환 사망위험비는 각각 1.49(0.75 ~ 2.97), 2.10(1.39~3.16)이었다

### 고혈압·혈당조절장애 대사증후군환자에서 뚜렷

➤각 대사증후군 요소를 개별적 위험도 검토했다. 대사증후군이 아닌 피험자에 비해 위험이 유의하게 높아진 경우는 고혈압+혈당조절장애 외에 2~3개 요인을 가진 대사증후군환자(위험비 1.75, 95% CI 1.16 ~ 2.64)와 혈당조절장애+고혈압을 가진 대사증후군환자(1.76, 1.40~2.22)였다

➤또한 단시간 수면에 혈당조절장애까지 있으면 위험이 2.2배 높아졌다. 단시간 수면에 고혈압이 있으면 2.5배였다. 비만, 고콜레스테롤혈증, 고중성지방혈증만 가진 대사증후군환자에서는 위험상승이 유의하지 않았다(위험비 0.40, 95% CI 0.02~6.19)

➤페르난데스 멘도사 교수는 이상과 같은 결과에 근거해 "수면시간이 짧으면 대사증후군 관련 뇌·심혈관질환 사망위험이 높아진다"고 결론 내렸다

➤또한 대사증후군 구성 요소 가운데 주로 고혈압과 혈당조절장애가 위험 증가와 밀접하다는 사실에 대해 "대사증후군환자가 수면이 부족하면 중추성 자율신경장애 및 대사기능장애를 일으킬 수 있다"는 견해를 피력했다

➤그러면서 "향후 연구에서는 수면부족 대사증후군환자를 병태생리적으로 평가하고 수면보충이 대사증후군환자의 예후를 개선시키는지도 검토해야 한다"고 덧붙였다

## 02. 과학 기술 정책 및 산업 동향

### 1. 지엔티파마, 뇌세포 보호제 'Neu2000' 국내 임상 2상 승인 Neu2000, 심정지환자 대상 6개 대학병원서 진행, 출처 : 메디팜스투데이

- 지엔티파마는 개발중인 뇌세포 보호제 'Neu2000'의 약효를 심정지 환자에서 검증하기 위한 임상 2상 연구가 식약처(MFDS)의 승인을 받았다고 24일 밝혔다
- Neu2000은 뇌세포의 손상을 효과적으로 방지하기 위해 개발한 세계최초의 다중표적약물로 글루타메이트 신경독성과 활성산소 독성을 동시에 억제하는 특징이 있다.
- 심정지 환자가 심폐소생술에 의해 자가순환(ROSC)이 회복되면 뇌에서 글루타메이트가 과도하게 방출되고 과량의 활성산소가 생성돼 뇌손상이 일어나는데, Neu2000을 투여하면 뇌손상을 줄여 뇌사 및 뇌기능의 장애를 막을 수 있을 것으로 회사 측은 기대했다
- 지엔티파마가 식약처에 제출한 임상시험계획서는 병원 밖에서 자가순환회복 후에 저체온 치료를 받는 150명의 심정지 환자를 대상으로 Neu2000의 약효와 안전성을 검증하는 연구다
- 심정지 환자가 자가순환회복 후 4시간 이내에 Neu2000를 정맥투여 했을 때 뇌손상 바이오마커, 뇌 MRI 및 행동 지수 등을 분석해 약효를 검증한다. 연구책임자는 삼성서울병원 응급의학과·순환기내과 최진호 교수이며 총 6개 대학병원에서 Neu2000의 심정지 임상 2상 연구를 진행한다
- 지엔티파마 곽병주 대표이사는 "Neu2000은 막혔던 혈관이 재순환되면서 발생하는 뇌손상을 방지할 수 있는 최초의 다중표적약물"이라며 "그렇기 때문에 심정지 후에 자가순환이 재개되는 환자의 뇌손상을 방지하는 세계 최초의 신약이 될 것"이라고 말했다
- 현재 Neu2000은 국내에서 8시간 이내에 혈전제거 수술을 받는 뇌졸중 환자를 대상으로 임상 2상 연구가 아주대병원을 비롯해 6개 대학병원에서 진행되고 있다
- 최근에는 중국에서 6시간 이내의 급성 뇌졸중 환자를 대상으로 30여개 대학병원에서 임상연구를 개시했다



감사합니다