

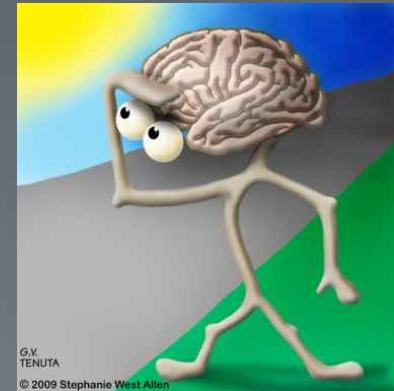
---

# 주간 뇌연구 동향

2015-1-23

---

한국뇌연구원  
연구기획팀



GV  
TENUTA  
© 2009 Stephanie West Allen

# 1. 국내외 뇌 과학 연구 학술 동향

## 1. 인간 뇌 피질하 구조에 영향을 주는 유전적 변이들

### Common genetic variants influence human subcortical brain structures

NATURE  
00 MONTH 2015 VOL 000  
doi:10.1038/nature14101

- 인간 두뇌의 복잡한 구조는 강한 유전적 영향을 받으며 형성됨. 뇌 피질하 영역들은 운동, 학습, 기억과 동기 부여를 조정하는 피질 영역과 함께 신경 회로를 형성하며, 변형된 신경회로들은 비정상적인 행동과 질병으로 이어질 수 있음
- 미국 서던 캘리포니아 대학 Paul M. Thompson 박사팀과 호주 QIMR Berghofer 의학연구소 Sarah E. Medland 박사 팀은 일반적인 유전자 변이가 이러한 뇌 영역의 구조에 미치는 영향을 조사하기 위해, 7군데 피질하 영역의 부피와 50개 코호트 30,717 명의 자기 공명 이미지에서 얻은 두개강내 부피에 대한 유전자 전체 범위-연관 연구를 실시하여, 다섯 개의 새로운 유전자 변이가 피각과 미상핵의 부피에 영향을 미친다는 것을 규명함. 또한 해마 부피 및 두개강내 부피에 영향을 주는 세 개의 유전자 변이도 찾아냄
- 이러한 유전적 변이들은 뇌 전체 구조에 대한 영향보다는 뇌 구조 특이적으로 부피에 대해 영향을 미칠 수 있음을 보여줌. 부피에 대한 가장 강한 영향은 뇌와 혈액 모두에서 *KTN1* 유전자 발현을 변화시키는 피각에서 보임을 확인하고, 피각 부피에 영향을 주는 이들 유전자 변이들은 세포 사멸, 축색 돌기 이동 및 소포체 이동을 조절하는 발달 유전자들 근처에 모여있음을 확인함
- 이러한 유전자 변이들에 대한 규명은 인간의 두뇌 발달에서 다양성의 원인에 대한 통찰력을 제공하고, 신경 기능 장애 메커니즘을 연구하는 데 도움이 될 수 있음

# 1. 인간 뇌 피질하 구조에 영향을 주는 유전적 변이들

- 피각, 해마, 미상핵 및 두개강내 부피와 연관되어 있는 8개 유전자 변이들

**Table 1 | Genetic variants at eight loci were significantly associated with putamen, hippocampus, caudate nucleus and ICV**

Trait	Marker	A1	A2	Frq	Discovery cohort			Replication cohort			Discovery + replication cohorts				
					Effect (se)	P value	Sample size	Effect (se)	P value	Sample size	Effect (se)	P value	Total sample size	Variance explained (%)	Diff./allele (%)
Putamen	rs945270	C	G	0.58	60.64 (6.00)	$5.43 \times 10^{-24}$	13,145	39.15 (5.46)	$7.81 \times 10^{-13}$	15,130	48.89 (4.04)	$1.08 \times 10^{-33}$	28,275	0.52	0.94
Putamen	rs62097986	A	C	0.44	39.53 (6.01)	$4.86 \times 10^{-11}$	13,145	22.46 (5.53)	$4.89 \times 10^{-5}$	14,891	30.28 (4.07)	$1.01 \times 10^{-13}$	28,036	0.20	0.58
Putamen	rs6087771	T	C	0.71	40.72 (6.82)	$2.42 \times 10^{-9}$	11,865	26.97 (6.57)	$4.02 \times 10^{-5}$	13,675	33.58 (4.73)	$1.28 \times 10^{-12}$	25,540	0.20	0.64
Putamen	rs683250	A	G	0.63	-33.97 (6.08)	$2.33 \times 10^{-8}$	13,145	-22.30 (5.89)	$1.50 \times 10^{-4}$	13,113	-27.95 (4.23)	$3.94 \times 10^{-11}$	26,258	0.17	0.51
Caudate	rs1318862	T	C	0.58	26.27 (4.89)	$7.54 \times 10^{-8}$	13,171	31.82 (14.23)	0.025	1,860	26.86 (4.62)	$6.17 \times 10^{-9}$	15,031	0.22	0.74
Hip.	rs77956314	T	C	0.91	-54.21 (8.37)	$9.33 \times 10^{-11}$	13,163	-57.43 (12.69)	$6.04 \times 10^{-6}$	4,027	-55.18 (6.99)	$2.82 \times 10^{-15}$	17,190	0.36	1.40
Hip.	rs61921502	T	G	0.84	43.40 (6.89)	$2.92 \times 10^{-10}$	13,163	26.81 (13.32)	0.044	3,046	39.90 (6.12)	$6.87 \times 10^{-11}$	16,209	0.26	1.01
ICV	rs17689882	A	G	0.22	-15,335.88 (2,582.20)	$2.87 \times 10^{-9}$	10,944	-5,202.15 (5,428.60)	0.337	1,878	-13,460.47 (2,331.05)	$7.72 \times 10^{-9}$	12,822	0.26	0.96

The allele frequency (frq) and effect size are given with reference to allele 1 (A1). Effect sizes are given in units of mm<sup>3</sup> per effect allele. Results are provided for the discovery samples and the combined meta-analysis of the discovery and replication cohorts (all European ancestry). Additional validation was attempted in non-European ancestry generalization samples (shown in Supplementary Table 6). The variance explained gives the percentage variance explained by a given SNP after correcting for covariates (see Methods for additional details). The percentage difference in volume per effect allele (Diff./allele) is based on the absolute value of the final combined effect divided by a weighted average of the brain volume of interest across all sites in the discovery sample and then multiplied by 100. Hip, hippocampus.

# 01 국내외 뇌 과학 연구 학술 동향

## 2. 노화에 따른 해마에서의 BBB 손상

### Blood-Brain Barrier Breakdown in the Aging Human Hippocampus

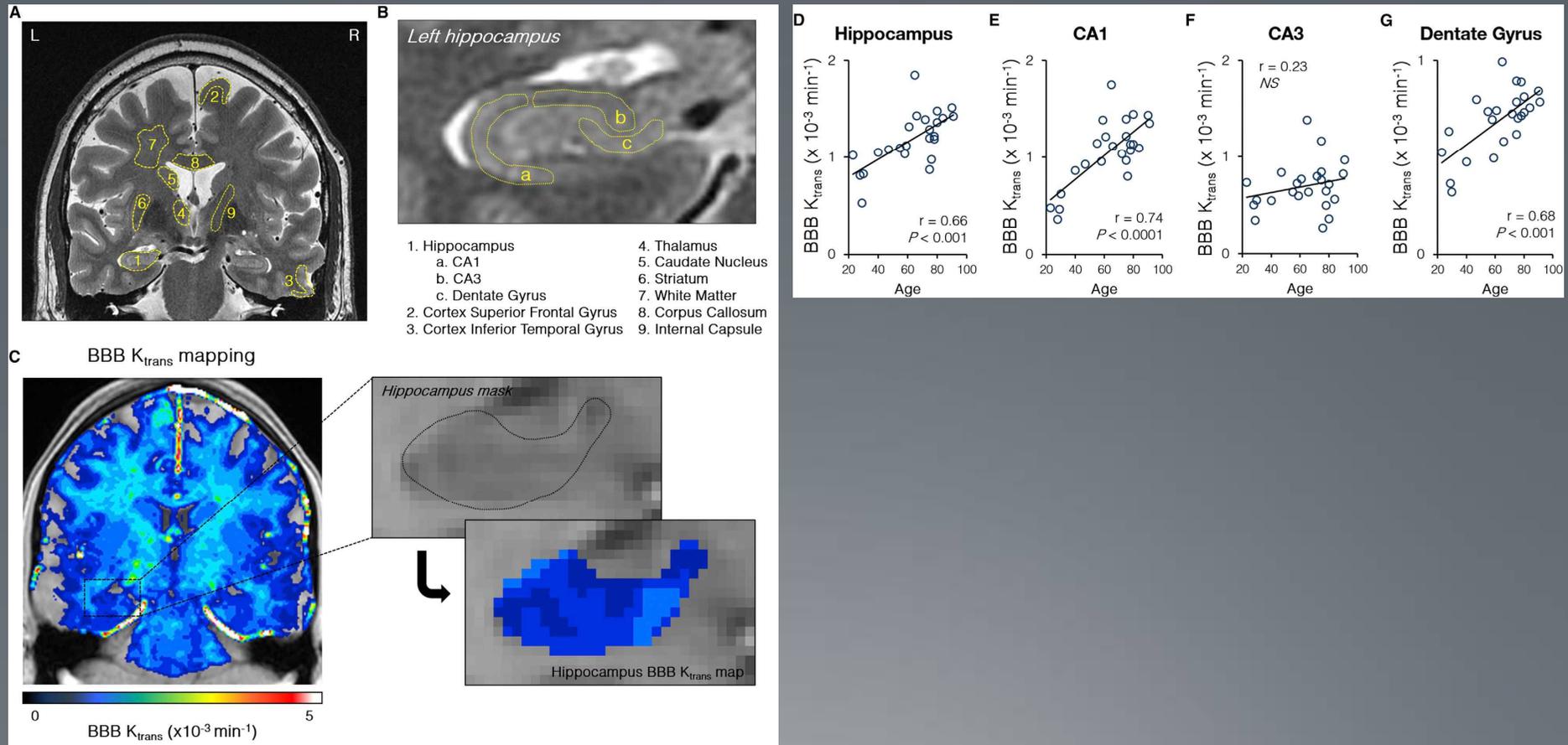
Axel Montagne,<sup>1</sup> Samuel R. Barnes,<sup>2</sup> Melanie D. Sweeney,<sup>1</sup> Matthew R. Halliday,<sup>1</sup> Abhay P. Sagare,<sup>1</sup> Zhen Zhao,<sup>1</sup> Arthur W. Toga,<sup>3</sup> Russell E. Jacobs,<sup>2</sup> Collin Y. Liu,<sup>4,5</sup> Lilyana Amezcuca,<sup>4</sup> Michael G. Harrington,<sup>6</sup> Helena C. Chui,<sup>4</sup> Meng Law,<sup>5</sup> and Berislav V. Zlokovic<sup>1,\*</sup>

Neuron 85, 296–302,  
January 21, 2015

- 혈액-뇌 장벽 (BBB)은 혈액 유래 산물이나 병원균 및 세포들이 뇌로 유입되지 않도록 함. 사후 조직 분석을 통해 알츠하이머 병에서 BBB 손상이 있음이 확인됨
- 미국 서던 캘리포니아 대학 Berislav V. Zlokovic 박사팀은 살아있는 인간의 뇌에서 지역적 BBB 투과성을 정량화하기 위해 MRI(advanced dynamic contrast-enhanced MRI)를 이용하여 학습과 기억을 담당하고, 알츠하이머 병 초기에 영향을 받는 주요 기관인 해마에서 연령-의존적 BBB 손상이 있음을 확인함. 척수액 분석을 통해 해마와 해마의 CA1과 치아 이랑 (dentate gyrus) 하부에서의 BBB 손상이 경미한 인지 손상과 함께 악화됨을 확인함
- 이러한 연구 결과는 노화에 따른 인간 두뇌에서의 BBB 손상이 해마에서 시작하고, 인지 장애를 일으킬 수 있는 초기 이벤트를 보여줌

## 2. 노화된 해마에서의 BBB 손상

- MRI(dynamic contrast enhanced MRI) 이용 노화가 진행되는 동안 인간의 뇌 해마에서 BBB(Blood-Brain Barrier)손상이 일어남을 보여주는 지도(BBB permeability maps)



# 01 국내외 뇌 과학 연구 학술 동향

## 3. 인간 혈액·노화된 체세포 이용 환자 신경 줄기세포를 생성하는 기술 개발

**Rapid and Efficient Direct Conversion of Human Adult Somatic Cells into Neural Stem Cells by HMGA2/let-7b**

**Authors**

Kyung-Rok Yu, Ji-Hee Shin, ..., Dong Wook Han, Kyung-Sun Kang

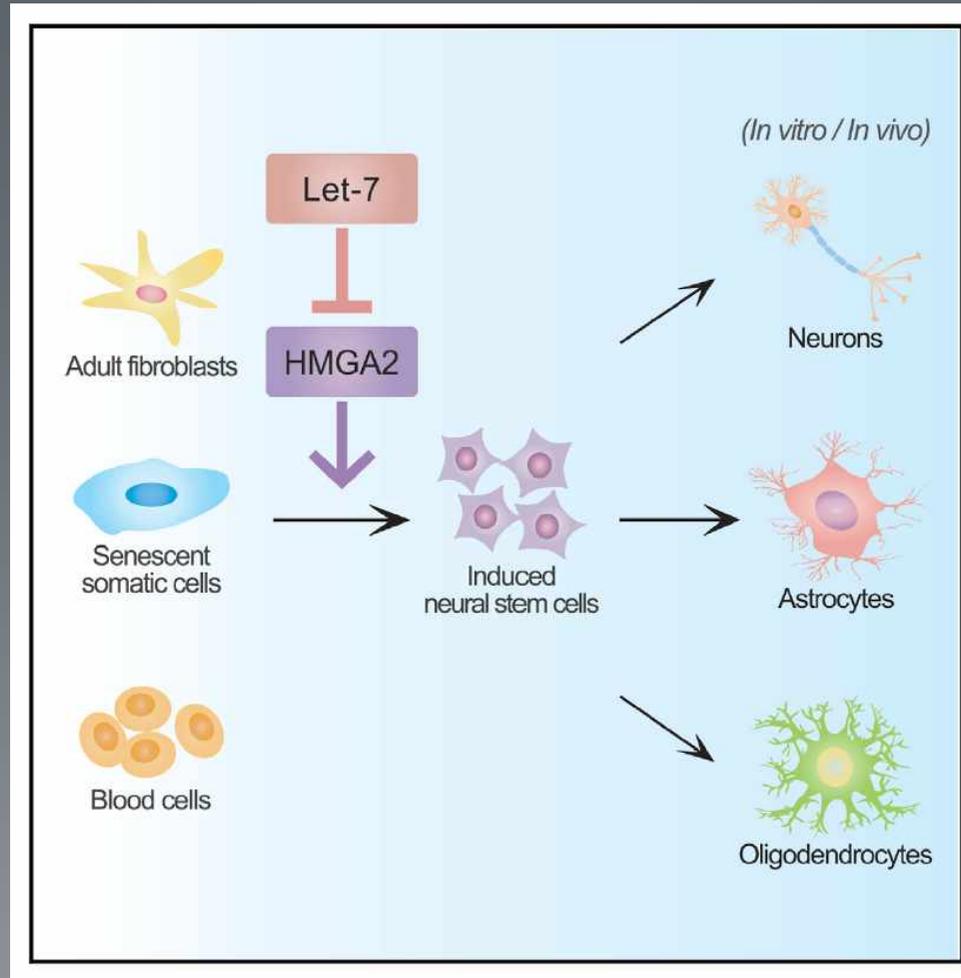
Cell Reports 10, 441–452, January 20, 2015

- 서울대학교 수의과대학 강경선 교수와 강스템바이오텍은 인간의 '신경 줄기세포'를 만드는데 결정적인 역할을 수행하는 'HMGA2' 유전자를 피부나 혈액 등 체세포에 도입해 신경 줄기세포를 만드는 실험에 성공했다고 20일 밝힘
- 이번 연구에서는 인간의 '신경 줄기세포'를 만드는데 결정적인 역할을 수행하는 HMGA2 유도인자를 처음으로 찾아내 실험에 활용. 이는 줄기세포의 노화를 억제 시킨다는 사실은 본 연구팀에 의해 밝혀짐. 해당 논문은 이날 학술지 '셀'의 자매지인 '셀리포트'에 게재
- 최근에 발표된 연구들은 동물 실험으로, 마우스 피부의 섬유아세포를 이용하여 마우스의 신경줄기세포를 만들어 내는데 성공한 수준. 전세계적으로 사람의 체세포를 이용해 실현해 보려는 노력들이 있었으나, 그렇다 할 성과가 없었음. 따라서 본 연구는 처음으로 인간의 여러 체세포를 이용해서, 단기간에 HMGA2 유전자로 인간신경줄기세포를 만들었기에 그 학술적 의의가 더욱 큼
- 강스템바이오텍 연구팀은 "인간 신경줄기세포유도 프로토콜(protocol)을 통해 치매, 파킨슨, 루게릭 등 신경퇴행성질환 및 신경계질환 환자를 대상으로 자신의 세포를 이용하여 환자 맞춤형 신경줄기세포를 만들 수 있다" 며, "이를 이용하여, 관련 질병의 발생과정을 연구뿐 아니라 환자 특이적인 치료법과 약물 스크리닝(drug screening) 및 독성 시험 등 다양하게 활용할 수 있을 것" 이라고 전함

출처:중앙일보

### 3. 인간 혈액·노화된 체세포 이용 환자 신경 줄기세포를 생성하는 기술 개발

- Let-7 억제 또는 Let-7의 타깃인 HMGA2의 발현이 인간 성인 섬유 아세포, 노화 체세포 및 혈액 세포의 유도된 신경 줄기 세포 (iNSCs)로의 재프로그래밍을 용이하게 함



# 이 국내외 뇌 과학 연구 학술 동향

## 4. 美연구진 "뇌에 공포기억 통제 신경회로 있다" 불안장애 이해 증진...치료제 새 표적 제공

### The paraventricular thalamus controls a central amygdala fear circuit

Mario A. Penzo<sup>1</sup>, Vincent Robert<sup>1,2</sup>, Jason Tucciarone<sup>1,3</sup>, Dimitri De Bundel<sup>4†</sup>, Minghui Wang<sup>1</sup>, Linda Van Aelst<sup>1</sup>, Martin Darvas<sup>5</sup>, Luis F. Parada<sup>6</sup>, Richard D. Palmiter<sup>7</sup>, Miao He<sup>8</sup>, Z. Josh Huang<sup>1</sup> & Bo Li<sup>1</sup>

Nature

doi:10.1038/nature13978

- 미국 콜드스프링하버연구소(CSHL) 리 보(Bo Li) 박사팀은 19일(현지시간) '네이처'에서 생쥐 실험 결과 간뇌 시상의 실방핵(PVT)이 공포 학습·기억을 제어하는 중요한 역할을 하는 것으로 나타났다고 밝힘
- 이 연구 결과는 생쥐 뇌에서 공포 기억·행동을 통제하는 새 경로를 발견한 것으로 많은 사람의 일상생활을 어렵게 하는 불안장애 발생 과정에 대한 새로운 이해를 제공하는 것으로 평가됨
- PVT는 스트레스에 매우 민감한 뇌 부위로 신체적, 심리적 긴장에 대한 센서 기능을 하는 것으로 알려져 있음
- 연구진은 실험에서 생쥐들이 공포기억을 떠올리거나 공포를 학습할 때 PVT가 활성화되고 PVT 신경세포들이 중앙 편도체로 깊숙이 확장되는 것을 확인함. 또 PVT 신경세포와 중앙 편도체 간 연결을 차단하면 공포학습도 방해받는 것으로 나타남
- 연구진은 또 신경세포 간 연결과 새 신경세포 분화에 중요한 역할을 하는 신경성장인자(BDNF)가 PVT가 중앙 편도체를 제어하는 화학전달체라는 사실을 밝혀냄. 실제로 중앙 편도체에 BDNF를 투여하자 신경세포가 급격히 활성화되면서 공포자극에 노출된 적이 없는데도 공포반응을 보이고 장기 공포기억이 형성되는 것으로 나타남
- 리 박사는 "이 연구에서 PVT가 BDNF를 통해 중앙 편도체를 통제해 공포를 제어한다는 사실을 밝혀냈다"며 "PVT와 중앙편도체 간 연결이 공포학습에 중요한 요소이기 때문에 이 부분이 불안장애 치료제 개발에 이상적인 표적이 될 수 있을 것"이라고 말함

출처:연합뉴스

# 01 국내외 뇌 과학 연구 학술 동향

## 5. 정신분열증 바이오마커 발견

### Spontaneous Gamma Activity in Schizophrenia

Yoji Hirano, MD, PhD; Naoya Oribe, MD, PhD; Shigenobu Kanba, MD, PhD; Toshiaki Onitsuka, MD, PhD;  
Paul G. Nestor, PhD; Kevin M. Spencer, PhD

JAMA Psychiatry  
doi:10.1001/jamapsychiatry.2014.2642

- 일본 규슈대 히라노 요우지 특임조교수를 비롯한 연구팀은 정신분열증으로 지각이나 인지기능을 담당하는 감마대역의 피질활동이 음자극에 의해 변화하는 것으로 확인했다고 밝힘
- 연구성과는 미국 의사협회 정신의학 저널(The Journal JAMA Psychiatry) 인터넷판에 14일 게재. 정신분열증의 원인은 아직 밝혀지지 않았지만 최근 지각이나 인지기능을 담당하는 감마대역의 전기적 대뇌피질활동의 이상이 관여하는 것으로 밝혀져 옴
- 이번 연구에서는 몇몇 주파수의 연속 클릭음을 듣고 있을 때와 안정적일 때의 뇌활동을 조사. 그 결과, 정신분열증 환자는 건강한 사람에 비해 자발감마(자발적 활동으로서 감마대역의 피질활동)가 증가하고, 동기감마(자극에 동기하는 감마대역의 피질활동)는 감소하는 것으로 밝혀짐. 또 정신분열증 환자의 좌청각영역에서 자극 중인 자발감마가 높을수록 환청이 심해지는 것으로 밝혀짐
- 이러한 결과를 통해 정신분열증 청각영역에서는 외부의 소리자극에 따라 배경활동으로서의 자발감마가 이상적으로 상승하고, 무작위로 활동함에 따라 결과적으로 자극에 대한 동기성이 저하하는 것으로 확인됨. 또 이러한 무작위의 이상 배경활동이 환청 발생에 관여할 가능성이 시사
- 앞으로는 이 연구에서 발견된 감마대역의 피질활동이 정신분열증 발병의 어느 단계에 출현하는지 조사함에 따라 조기진단과 조기치료에 활용할 수 있을 것으로 기대를 모으고 있음

출처:의학신문

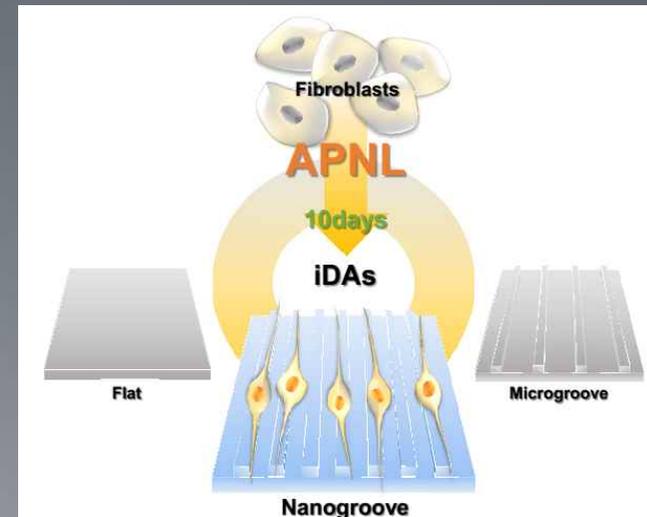
# 이 국내외 뇌 과학 연구 학술 동향

## 6. 피부세포로 파킨슨병 고치는 도파민 뉴런 똑딱

김종필 동국대 교수팀, 직접교차분화에 나노 패턴 더해 결실

- ▶ 김종필 동국대 의생명공학과 교수팀은 줄기세포 단계를 거치지 않고 피부세포를 곧장 신경세포로 만드는 직접교차분화 기술에 나노패턴 기술을 세계 최초로 접목해 신경세포를 효율적으로 얻어내는 데 성공했다고 20일 밝혔
- ▶ 직접교차분화 기술은 유도만능줄기세포(iPSC) 기술에서 파생한 새로운 연구분야로 세포를 곧장 다른 세포로 바꿀 수 있는 것이 특징. iPSC와 달리 줄기세포로 변했다 돌아올 필요가 없어 더 빠르게 원하는 세포를 얻을 수 있고, 체내 세포도 곧장 필요한 세포로 바꿀 수 있다는 장점이 있음
- ▶ 연구팀은 유도만능줄기세포를 효율적으로 얻기 위해 활용하던 나노 패턴을 직접교차분화 기술에 처음으로 접목함. 줄기세포가 특정 세포로 변할 때는 세포로 분화하는 데 필요한 유전인자 외에도 주변 환경의 영향을 많이 받음
- ▶ 연구팀은 평평한 표면과 패턴 간격이 각각 1.2마이크로미터( $\mu\text{m}$ ), 400나노미터(nm)인 3가지 환경에서 쥐의 피부세포를 도파민 신경세포로 분화시키는 실험을 함. 그 결과, 평평한 표면에서 분화시켰을 때에 비해 400나노미터 패턴의 환경에서 분화시켰을 때 도파민 신경세포가 3~5배 더 많이 생성됨
- ▶ 김 교수는 "효율적으로 도파민 뉴런을 생산하는 기술을 개발한 만큼 도파민 부족 등의 원인으로 발생하는 파킨슨병을 치료하는 데 도움이 될 것"이라고 말함
- ▶ 연구결과는 생물학 및 재료분야 학술지 '바이오머티리얼스' 15일자에 게재

출처:동아사이언스



- 400nm의 패턴에서 피부세포를 분화시켰을 때 가장 많은 양의 도파민 줄기세포를 얻을 수 있었다.
- 동국대 제공

## 02 과학 기술 정책 및 산업 동향

### 1. 바이오칩 연구 동향 및 전망

출처: 생명공학정책연구센터

- 한국연구재단은 최근 바이오칩을 BT(Bio Technology) 분야의 미래유망기술로 선정

#### 선정사유

기초연구, 신약개발, 의료기기 등 다양한 분야의 기반기술로서 활용 가능한 바이오칩 분야가 주목을 받고 있다. 바이오칩 기술은 미래부가 2013년 제3차 과학기술기본계획을 통해 발표한 5대 분야 120개 전략 기술 중 30대 중점 기술로 선정되어 건강 장수시대 구현 분야 중 하나로 집중 육성되고 있다.

#### 개요

**개념** 작은 기판 위에 DNA, 단백질 등 생물의 몸 안에 있는 다양한 성분들을 결합시켜 유전자 결합, 단백질 분포, 반응 양상 등을 분석해낼 수 있는 생물학적 마이크로칩을 바이오칩이라 한다. 과학기술연구 및 신약 개발 프로세스, 임상 진단 등의 분야에 혁신적 변화를 일으킬 것으로 주목받고 있으며, 정밀성을 유지하면서 소형화와 휴대성을 갖춘 것이 특징이다.

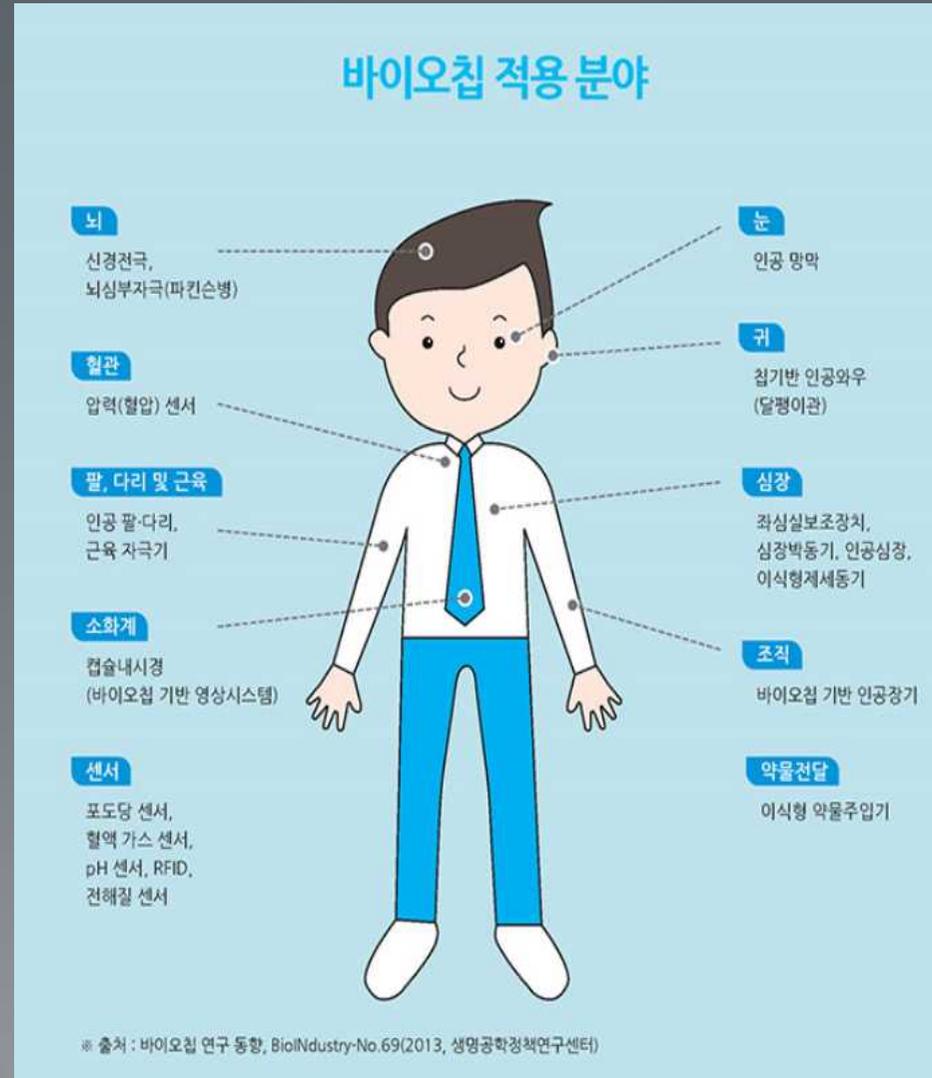
#### 주요 내용

**활용 분야** 바이오칩은 유전체 및 프로테오믹스 등의 기초연구뿐만 아니라 신약개발, 진단 및 의료기기 개발에 활용되고 있다. 특히 의료기기의 소형화(휴대형 → 착용형 → 이식형)를 가능하게 하여 홈케어 기기 개발을 선도할 것으로 전망하고 있다. 또한 질병의 진단과 치료를 동시에 가능하게 하는 테라그노시스(theragnosis) 분야에도 활용될 것으로도 기대된다.

## 02 과학 기술 정책 및 산업 동향

### 1. 바이오 칩 연구 동향 및 전망

출처: 생명공학정책연구센터



## 02 과학 기술 정책 및 산업 동향

### 1. 바이오칩 연구 동향 및 전망

출처: 생명공학정책연구센터

#### 국내·외 시장 동향

**국외 동향** 세계 바이오칩 시장은 2009년 22억 달러에서 연평균 10%의 성장률을 보이며 2017년 46억 달러 규모를 형성할 것으로 예측하고 있다. 국가별로는 2013년 미국이 약 14억 달러, 유럽이 약 12억 달러로 미국과 유럽이 전 세계시장의 대부분을 차지하고 있다. 이들을 제외한 기타 국가들의 시장 규모는 낮은 수준이지만 상대적으로 빠르게 성장하고 있다.

〈국가별/지역별 바이오칩 시장 전망〉

(단위 : 백만달러)

국가/지역	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	CAGR
미국	1,053	1,116	1,195	1,293	1,412	1,559	1,740	1,944	2,176	9.5%
캐나다	70	74	80	86	95	105	117	130	145	9.42%
일본	150	160	172	187	205	227	255	284	315	9.7%
유럽	854	913	983	1,067	1,171	1,297	1,450	1,619	1,806	9.81%
기타	59	64	70	78	87	98	112	127	143	11.68%
합계	2,187	2,327	2,500	2,711	2,970	3,286	3,673	4,104	4,584	9.69%

※ 출처 : 바이오칩 연구 동향, BioIndustry-No.69(2013, 생명공학정책연구센터)

**국내 동향** 국내 바이오칩 시장은 2005년 이후 2015년까지 연평균 36.5% 성장률로 성장하여 2015년에는 5,220 억원의 규모가 될 것으로 전망하고 있다. 바이오칩 관련 연구개발은 대학교 연구실과 대기업 및 정부출연연구소를 중심으로 이루어져 왔으나, 최근에는 중소 및 바이오벤처기업들도 많은 수가 시장에 뛰어들어 유비쿼터스 헬스시장에 대응하고 있다.

감사합니다

