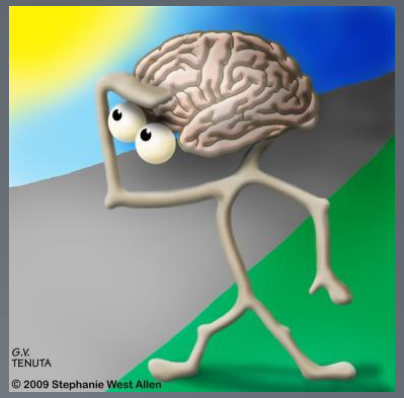
주간 뇌연구 동향

2015-4-24



한국뇌연구원
연구기획팀

01 국내외 뇌 과학 연구 학술 동향

1. 생체내 수초 형성을 촉진하는 약물 기반 내인성 줄기 세포 제어

Drug-based modulation of endogenous stem cells promotes functional remyelination *in vivo*

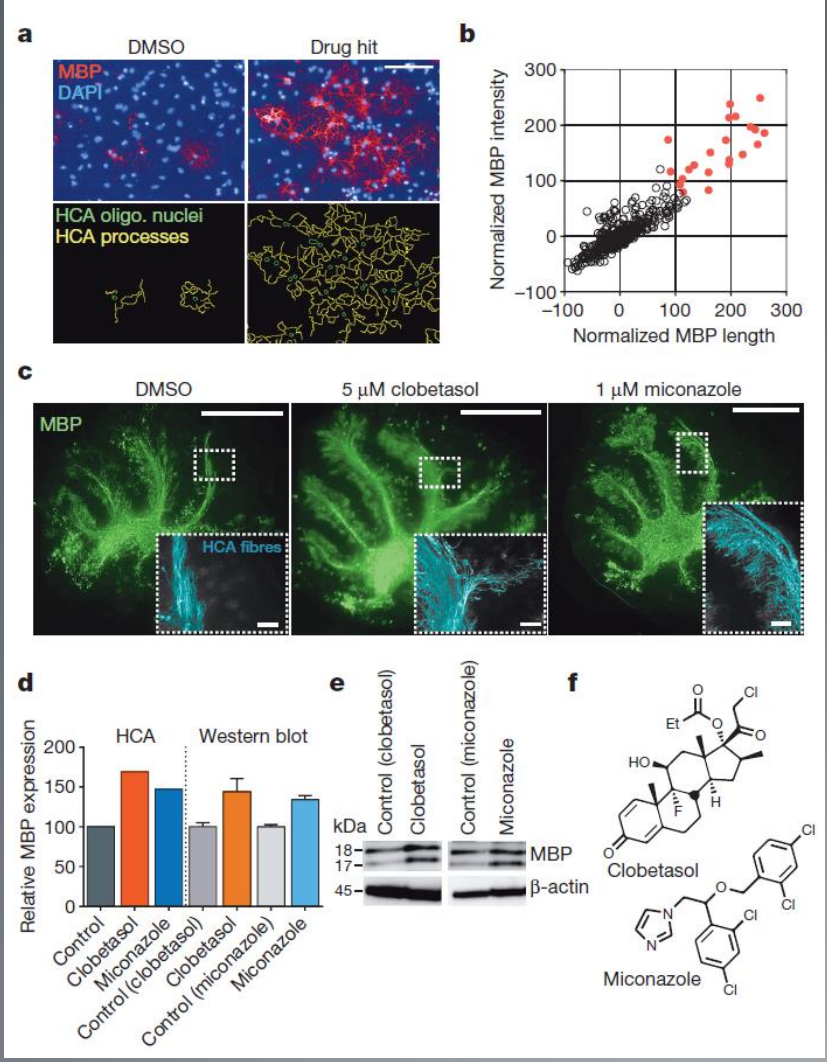
Fadi J. Najm[1], Mayur Madhavan[1], Anita Zaremba[2], Elizabeth Shick[1], Robert T. Karl[1], Daniel C. Factor[1], Tyler E. Miller[1,3,4], Zachary S. Nevin[1], Christopher Kantor[2], Alex Sargent[2], Kevin L. Quick[5], Daniela M. Schlatzer[6], Hong Tang[7], Ruben Papoian[7]†, Kyle R. Brimacombe[8], Min Shen[8], Matthew B. Boxer[8], Ajit Jadhav[8], Andrew P. Robinson[9], Joseph R. Podojil[9], Stephen D. Miller[9], Robert H. Miller[2]† & Paul J. Tesar[1,2]

NATURE
doi:10.1038/nature14335

- 다발성 경화증은 중추 신경계에서 비정상적인 자가 면역 반응과 재수초화 장애가 동반됨. 신경 변성 및 그에 따른 장애를 예방하기 위해 새로운 희소돌기아교세포의 생성을 통한 재수초화가 요구되지만, 현재의 치료들은 독점적으로 면역 체계를 대상으로 함
- 희소돌기아교세포의 전구 세포들은 중추 신경계에 존재하는 줄기 세포들이며, 수초를 형성하는 희소돌기아교세포의 주요 공급원임. 이러한 세포들은 다발성 경화증 환자의 탈수초화된 영역에서 풍부하지만 분화가 되지 않아 약물적 개입을 위한 세포 타깃이됨. 내인성 희소돌기아교세포의 전구세포로부터 수초화를 향상시키기 위한 치료 약물들을 발견하기 위해, 미국 조지 워싱턴 대학 Robert H. Miller 박사 연구팀은 쥐 만능 낭배의 외피(epiblast) 줄기 세포-유래 희소돌기아교세포의 전구세포를 이용 생물학적 활성을 가지는 작은 분자 라이브러리를 스크리닝함
- 연구팀은 in vitro에서 나노 몰 농도에서 선택적으로 전구세포로부터 성숙한 희소돌기아교세포로의 생성을 향상시키는 7가지 약물들의 작용을 보여줌. 미코나졸(miconazole) 및 클로베타솔(clobetasol) 두 약물은 소뇌 절편의 배양이나 신생아 쥐 생체 내에서 수초형성을 증진시키는데 효과가 있음을 보여줌. 두 약물 각각의 전신으로의 전달은 새로운 희소돌기 아교세포의 수를 현저히 증가시키고, 리소레시틴-유도 국소적 탈수초화 쥐 모델에서도 재수초화를 향상시킴을 확인함. 만성의 급진적 다발성 경화증의 실험적 자가면역 뇌척수질환 쥐 모델에서 질병 심각성이 절정일 때, 두 약물의 투여는 질병 심각도를 현저하게 반전시킴을 보여줌
- 면역 반응 분석은 미코나졸이 면역 계에 아무런 영향을 미치지 않는 재수초화 약물로 직접 작용함을 보여주었고, 클로베타솔은 잠재적 면역 억제제 및 재수초화 약물로서 작용함을 보여줌. 기전 연구는 미코나졸과 클로베타솔이 각각 미토겐 활성화 단백질 키나아제 및 글루코 코르티코이드 수용체를 통해 희소돌기아교세포의 전구세포에서 작용함을 보여줌. 또한, 두 약물은 in vitro에서 인간 희소돌기아교세포의 전구세포로부터 인간 희소돌기아교세포 생성을 향상시킴
- 종합적으로, 이러한 연구결과는 환자에서 재수초화를 향상시키기 위해 미코나졸, 클로베타 솔 및 구조적으로 변형된 파생 약물들을 시험해보기 위한 이론적 근거를 제시함

01 국내외 뇌 과학 연구 학술 동향

1. 생체내 수초 형성을 촉진하는 약물 기반 내인성 줄기 세포 제어



A pluripotent stem-cell-based phenotypic screening platform to identify modulators of OPC differentiation and maturation

c, Montaged images of whole postnatal day 7 mouse cerebellar slices treated with drug or vehicle for 5 days and stained for MBP (green). Insets show a representative example of the HCA script used to identify and quantify MBP1-aligned fibres (light blue). Scale bars, 1mmfor whole slices and 100 mm for insets.

01 국내외 뇌 과학 연구 학술 동향

2. 알츠하이머 질환 쥐 모델에서 보여진 아르기닌 고갈과 면역 억제

Arginine Deprivation and Immune Suppression in a Mouse Model of Alzheimer's Disease

Matthew J. Kan,[1] Jennifer E. Lee,[2] Joan G. Wilson,[2] Angela L. Everhart,[2] Candice M. Brown,[3] Andrew N. Hoofnagle,[4] Marilyn Jansen,[2] Michael P. Vitek,[2] Michael D. Gunn,[1,5] and Carol A. Colton[2]

The Journal of Neuroscience
April 15, 2015 • 35(15):5969 –5982

- 알츠하이머 병(AD)의 발병 기전은 중요한 미해결 문제임; 최근의 연구들은 변화된 뇌의 면역 반응들과 질병의 진행 사이에 강한 연관성을 입증하고 있지만, 신경세포 기능 장애와 죽음의 원인은 아직 잘 알려져 있지 않음

- 미국 듀크대학 Carol A. Colton 박사 연구팀은 이전 연구에서 면역-매개 산화 질소 수준이 AD 인간의 수준으로 저하되어 아밀로이드 침착, 과인산화되고 응집된 타우 단백질, 행동 변화, 나이에 따른 해마 신경세포 손실 등 AD의 주요한 특징들을 보여주는 고유 CVN-AD 쥐 모델을 제시함

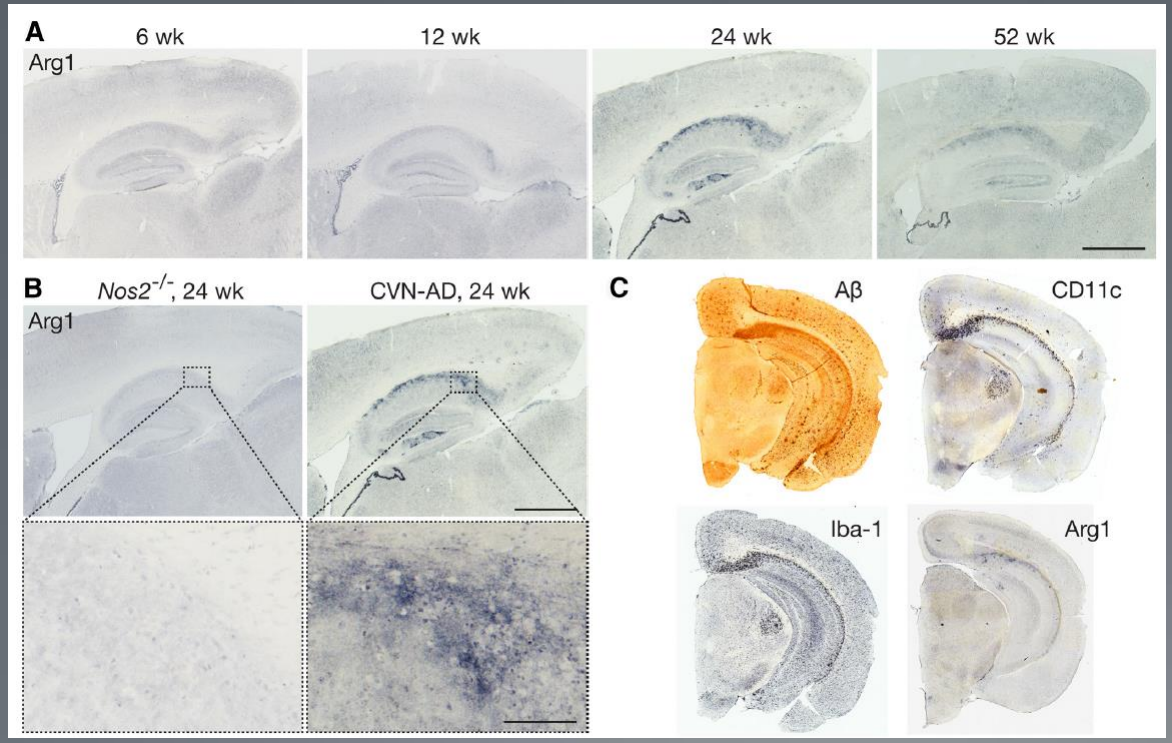
- 연구팀은 이 쥐 모델을 사용하여 신경세포 손실과 관련된 뇌 면역에서의 종단적 변화를 연구하여, AD 병리가 염증성 요인에 의해 유도된다는 우세한 관점에 반하는, AD 병리가 국소 면역 억제에 의해 유도된다는 것을 밝혀냄

- 또한, 해마 신경세포 죽음의 영역들이 면역 억제의 $CD11c^+$ 미세 아교세포와 세포 외 아르기닌 분해효소의 존재와 연관되어 있어 아르기닌 이화 작용 및 뇌 전체 아르기닌 수준 감소를 초래함을 보여줌. 아르기닌 분해효소와 오르니틴 탈탄산효소 억제제를 이용한 아르기닌 이용 경로의 약리학적 중단을 통해 AD와 유사한 병리로부터 쥐를 보호하고, $CD11c^+$ 발현을 현저히 감소시킴을 보여줌

- 이러한 연구 결과는 AD 인간에서 연령에 따른 신경세포의 국소 손실과 연관된 새롭고 잠재적으로 중요한 메케니즘으로써 국소 면역-매개 아미노산 이화작용을 강하게 제시함

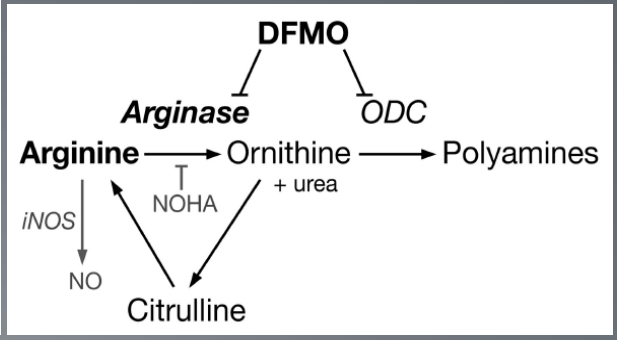
01 국내외 뇌 과학 연구 학술 동향

2. 알츠하이머 질환 쥐 모델에서 보여진 아르기닌 고갈과 면역 억제



CVN-AD pathology is associated with arginase-1

A, Representative sagittal sections from CVN-AD mice at 6, 12, 24, and 52 weeks of age stained for arginase-1 in sister sections from the same mice as in Figure 1.
B, Magnified view of arginase immunoreactivity in the subiculum. Representative sagittal sections from 24-week-old *mNos2*$^{-/-}$ (control) and CVN-AD stained for arginase-1.
C, Sister coronal sections from the same 52-week-old CVN-AD brain stained for A, CD11c, Iba-1, and arginase-1 to show regional associations



Simplified schematic of arginine catabolism and the actions of DFMO to block arginine utilization

NOHA,N-hydroxyl arginine.
Gray text indicates a reduction of this protein/product in CVN-AD mice

01 국내외 뇌 과학 연구 학술 동향

3. "요구르트, 우울증 예방·치료에 도움"

네덜란드 연구팀, "공격적 사고 감소"

출처: 연합뉴스

- **생균제(요구르트)가 우울증 예방과 치료에 도움이 된다는 연구결과가 나왔다**
- 네덜란드 라이덴 대학 뇌·인지연구소의 라우라 스텐베르헌 박사는 생균제가 부정적인 생각을 감소시켜 우울증을 억제하는 효과가 있다는 연구결과를 발표했다고 영국의 데일리 메일 인터넷판이 21일 보도했다
- 건강한 남녀 40명을 대상으로 진행한 실험 결과 이 같은 사실이 밝혀졌다는 것이다. 그의 연구팀은 무작위로 이들을 20명씩 두 그룹으로 나누어 한 그룹에는 락토바실러스, 락토코커스, 비피도박테리움 등 유익균이 함유된 분말생균제 2g을 4주 동안 매일 따듯한 물에 타 마시도록 했다.나머지 20명은 색, 맛, 냄새는 똑같지만 생균이 함유되지 않은 가짜 분말을 먹도록 했다. 연구팀은 실험 전후에 심리학자들이 우울증 소지(susceptivility)를 평가하는 데 사용하는 정밀설문조사를 시행했다
- 그 결과 생균제를 먹은 그룹은 부정적인 생각, 특히 반추(反芻:rumination)와 공격적 사고가 크게 감소한 것으로 나타났다
- 반추사고는 우울증의 발단을 예고하는 가장 중요한 요인으로 알려져 있다. 이는 장내 유익균 증가가 정신건강에도 긍정적인 영향을 미친다는 사실을 보여주는 것이라고 스텐베르헌 박사는 설명했다
- 장(腸) 박테리아는 체내에서 신경전달물질 세로토닌 생산에 사용되는 아미노산인 트립토판 수치에 영향을 미친다는 연구결과가 전에 발표된 일이 있다. 세로토닌의 불균형은 우울증을 촉진할 수 있는 것으로 알려져 있다
- 이 연구결과는 '뇌·행동·면역'(Brain, Behavior, Immunity) 최신호에 실렸다

02 과학 기술 정책 및 산업 동향

1. 산자부, 스마트 헬스산업 활성화 추진

빅데이터 이용 개인 건강기록 관리시스템 개발 **출처: 의학신문**

- **산업통상자원부(장관 윤상직)가 스마트 헬스케어 산업의 활성화를 위해 빅데이터를 이용한 개인 건강 기록(PHR) 관리시스템을 개발하는 등 R&D 비즈니스 모델 개발 지원 등에 올해 적극 나선다**
- 지난 14일 오후 삼성 코엑스 그랜드볼룸에서 열린 '스마트헬스케어 코리아 2015'에서 산업통상자원부 조우정 바이오나노과 사무관이 산자부의 스마트 헬스케어의 산업 활성화 계획과 실현 방안 등에 대해 밝혔다
- 조 사무관은 기존의 일상 건강기록인 활동량, 혈당, 식이 중심의 건강관리 모델에서 건강 빅 데이터를 활용한 '개인별 맞춤 모델 개발을 위한 PHR 기반의 개인 맞춤형 건강관리 시스템 구축사업' 등을 진행한다고 밝혔다
- 산자부는 이를 위해 국민건강보험공단이 보유하고 있는 빅데이터 및 개인의 건강기록 등의 분석을 통해 개인별 건강 예측 및 관리 시스템을 개발한다는 계획이다
- 조우정 사무관은 "사업화의 실증을 위해 의료기관, 서비스 업체 등 다양한 주체의 참여를 통한 차별화된 비즈니스 모델을 개발하고 시범사업을 통해 사업화 가능성을 증명할 방침"이라고 설명했다
- 산자부는 15년 상반기 중 사업자 선정 및 사업 실시을 하고 다음해부터 실증을 추진해 다양한 비즈니스 모델의 사업화 가능성을 검증하고 중장기적 발전 전략 하에서 단기간 내 추진 가능한 부분을 중심으로 기업의 해외 시장 진출에 필요한 정책 지원을 통해 자생적 산업 생태계 조성 및 기업의 역할 강화를 도모한다는 입장이다
- 이외에도 스마트 헬스케어 기기· 시스템의 시장 진출을 위해 필요한 지원, 표준 정보 제공, 시험 인증 컨설팅 및 지원 체계마련을 위한 스마트 헬스케어 종합지원센터 구축(15~19년 계획)과 투자 연계를 통한 사업화 자금 환경 마련 등의 계획을 함께 덧붙여 밝혔다
- 조 사무관은 "헬스케어 산업의 활성화를 위해 타 부처와도 연관되는 관련 법에 협의 중이다"며, "산자부에서 추진 중인 지원책들이 헬스케어의 신 산업을 육성하는 첫 움직임이 돼 산업의 부흥이 많이 이뤄졌으면 한다"고 말했다

02 과학 기술 정책 및 산업 동향

2. 바이오·신소재·핀테크가 대표주자... ICT융합에 '선도형 경제' 달려

(주) 대한민국 차세대 먹거리를 찾아라 <1> 새로운 성공방정식 쓰자
바이오, 고령화시대 가장 유망... 기초연구 강화를
신소재, 주력 수출산업보다 고용유발 효과 커
핀테크, 플랫폼 등 고부가 분야 진출 힘써야

출처: 서울경제, 내용 중 일부

- ㈜대한민국이 매년 각고의 노력 끝에 업그레이된 제품을 내놓고 승부수를 띄우는 벼랑 끝 상황을 이어가고 있다. 세상은 대규모 생산시설이 투입되는 자본집약적 산업 중심에서 벗어나 기발한 아이디어와 기존 산업의 융합을 통해 새로운 제품으로 시장을 만들어가는 쪽으로 패러다임이 바뀌었다. 과거 황금알을 낳았던 조선·철강·자동차 등은 이미 오래 전에 레드오션 시장으로 변했다. 대신 낯선 곳에서 새로운 제품과 서비스가 등장해 새로운 먹거리로 급부상하고 있다. 결국 '대한민국의 새로운 성공 방정식'을 써야 한다는 것이다

- 전문가들은 한국 경제가 추격형에서 벗어나 미래 산업을 이끄는 '선도형' 경제로 나아가야 한다고 목소리를 높인다. **바이오와 신소재·핀테크 등을 미래산업의 대표주자로 꼽고 대한민국의 차세대 주자로 주목**한다

- **신약으로 대표되는 바이오는 지적재산의 총아**이며 신소재는 중국 등 신흥국의 추격을 따돌릴 수 있는 제조산업이고 핀테크는 정보통신기술(ICT) 시대에 가장 큰 수혜를 받고 있는 플랫폼(장터)의 대표주자다

- **바이오헬스 산업은 고령화 시대의 가장 유망한 산업으로 꼽힌다.** 진시황이 '불로불사'의 꿈을 이루기 위해 물불을 가리지 않았듯 외국 부유층의 지갑을 열기에도 안성맞춤인 고부가가치 산업이다. 우리나라 바이오제약 분야는 양적으로는 선진국 못지않은 수준이지만 줄기세포와 유전자를 기반으로 한 바이오의약품 분야에서 질적으로 뒤처져 있다. 삼성·SK·LG·셀트리온 등 대기업들이 적극 투자에 나서고 있으나 기초기술 개발을 위한 연구개발(R&D) 투자가 부족하다. 이동률 차병원 통합줄기세포연구소 교수는 "당장 성과를 내기는 쉽지만 수익성이 낮은 성체줄기세포 분야의 연구가 활발한 반면 첨단기술이 요구되는 배아줄기세포 연구는 크게 뒤처져 있다"며 "2~3년 뒤의 성과보다는 10년 뒤를 내다보고 기초연구 분야를 강화해야 한다"고 지적했다

02 과학 기술 정책 및 산업 동향

3. 줄기세포 치매 치료 분야 국제특허 잇따라

출처:메디포스트

- **메디포스트(대표: 양윤선)는 줄기세포를 이용한 알츠하이머형 치매 치료에 관한 국제 특허 2건을 잇따라 취득했다.** 메디포스트는 8월 23일, 줄기세포가 병변 부위를 탐색, 추적하는 유주활성 기능(Tropism)을 가지고 있다는 점을 응용한 '표적 치료용 약학적 조성물'에 관해 멕시코 특허청으로부터 특허권을 취득했다고 공시했다
- 이번 특허는 '제대혈 유래 간엽줄기세포를 포함하는 인터루킨-8 또는 지알오-알파 발현 세포가 관련된 질병의 진단, 예방 또는 치료용 조성물'로, 메디포스트는 현재 개발 중인 알츠하이머형 치매 치료제 뉴로스템 (NEUROSTEM)에 활용할 예정이다
- 이 외에도 이번 특허 기술은 뇌종양, 간혈종, 대장암, B임파구 악성 신생물 질환 등의 종양 추적과 진단 및 치료에 사용될 수 있다. 이 특허 기술은 지난 3월에 유럽 특허청을 통해 영국, 프랑스, 독일, 이탈리아, 스페인, 스위스 등 6개 국가에 등록된 바 있으며, 우리나라와 미국, 싱가포르에서도 이미 특허권을 취득한 것이다
- 한편 **메디포스트는 지난 20일에는 싱가포르에서 '신경질환의 예방과 치료용 조성물'에 관한 특허를 취득했다고 공시했다. 이 특허는 우리나라와 중국, 호주, 멕시코에도 이미 등록된 것으로, 알츠하이머형 치매와 파킨슨병, 우울증, 간질, 다발성 경화증, 조증 등의 신경질환 치료에 광범위하게 활용될 수 있다**
- 특허의 명칭은 '간엽줄기세포 또는 이의 배양액을 포함하는 신경질환의 예방 또는 치료용 조성물'이다. 이로써 메디포스트는 알츠하이머형 치매, 뇌종양 등 뇌질환 분야에서만 7개국에서 13개의 특허를 보유하게 됐다. 이와 관련 메디포스트 관계자는 "전 세계적으로 줄기세포가 난치성 뇌, 신경질환 치료의 대안으로 떠오르고 있다"며, "이번에 취득한 특허 기술을 활용해 알츠하이머형 치매 치료제 뉴로스템 개발 및 이 분야 해외 시장 개척에 전력을 다할 것"이라고 설명했다
- 메디포스트는 지난 6월 뉴로스템 의 제 1, 2a상 임상시험 승인을 식약처에 신청했으며, 현재 심사 결과를 기다리고 있다. 이번 임상시험은 전 세계적으로 치매 치료제 개발이 난관을 겪고 있는 가운데, 세계에서 처음으로 줄기세포를 이용해 치매 정복에 도전하는 것이어서 각국 의료계와 제약계, 학계 및 보건당국 등의 큰 관심을 모으고 있다

*특허의 정식 영문 명칭

1) 제대혈 유래 간엽줄기세포를 포함하는 인터루킨-8 또는 지알오-알파 발현 세포가 관련된 질병의 진단, 예방 또는 치료용 조성물: Composition for the diagnosis, prevention or treatment of disease related to cells expressing IL-8 or GRO-alpha, comprising UCB-MSCs

2) 간엽줄기세포 또는 이의 배양액을 포함하는 신경질환의 예방 또는 치료용 조성물: Composition comprising mesenchymal stem cells or culture solution of mesenchymal stem cells for the prevention or treatment of neural diseases

02 과학 기술 정책 및 산업 동향

4. 바이로메드, 당뇨병성 신경병증 신약물질 美 임상3상 진입

출처: 뉴스1

- **국내 바이오업체 바이로메드는 미국 식품의약국(FDA)로부터 당뇨병성 신경병증 치료 신약물질 'VM202-DPN'에 대한 임상 3상 진입을 승인 받았다고 21일 밝혔다**

- 국산 바이오신약 물질이 미국 의료시장 임상3상에 진입하는 것은 이번이 최초이다. 아울러 보건복지부 등 지원으로 이뤄진 연구결과를 바탕으로 이뤄진 것이기 때문에 정부의 바이오산업 육성 전략에 부응하는 사례로도 기록될 전망이다

바이로메드 홈페이지

- **VM202-DPN은 손상된 미세혈관망과 신경세포의 재생을 유도하는 바이오신약 물질이다.** 이 물질을 주입하게 되면 투여부위에 혈관생성과 신경성장을 유도하는 HGF(Hepatocyte Growth Factor) 단백질이 생산된다. HGF 단백질은 당뇨병성 신경병증 환자들의 극심한 통증치료에 활용된다. 치료 효과는 한국과 미국에서 동시 실시한 임상1·2상을 통해 확인됐었다

- 임상3상은 당뇨병성 신경병증 환자 477명을 대상으로 위약대조군과 VM202-DPN 치료군 비교 연구로 진행될 예정이다

- 바이로메드 김용수 대표이사는 "VM202-DPN의 임상3상이 성공한다면 글로벌 시장 진출에 도전하는 최초의 한국산 바이오신약이 될 것"이라며 "현재 다국적 제약사와의 파트너십을 고려 중"이라고 밝혔다

감사합니다